

稠环类化合物、其药物组合物及其应用

本申请要求以下中国申请的优先权：

申请日为 2023 年 12 月 1 日的中国专利申请 2023116376216；

申请日为 2024 年 3 月 6 日的中国专利申请 2024102542376；

申请日为 2024 年 8 月 13 日的中国专利申请 2024111068336。

本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及稠环类化合物、其药物组合物及其应用。

背景技术

Aurora-A（又称 AURKA，Aurora kinase A）是一种在细胞有丝分裂中发挥着重要作用的丝/苏氨酸激酶，属 Aurora Kinases 家族的成员，参与中心体成熟过程，促进细胞从 G2 向有丝分裂转变，是维持染色体稳定性所需的关键有丝分裂调节剂。

Aurora-A 通过磷酸化多种底物参与调节多种分子和信号通路，包括 p53/p73、p27、PP1、BRCA、Ras、MEK/ERK 通路、PLK1、TPX2、NF- κ B 通路、Hippo 通路、PI3K/Akt/mTOR 通路、RIPK1/3、MLKL、Wnt/ β -catenin、p38 MAPK 通路等，从而参与肿瘤进展，包括肿瘤发生、增殖、迁移、侵袭与转移，被认为是一种癌基因。Aurora-A 在多种肿瘤，如神经母细胞瘤、淋巴瘤、乳腺癌、结直肠癌、卵巢癌和前列腺癌中过表达。高水平的 Aurora-A 已被证实与肿瘤增殖、上皮-间充质转化、耐药性和转移相关。因此，抑制 Aurora-A 的催化活性对抑制肿瘤进展有益。

MYC 癌基因家族由三个成员组成：MYCC、MYCN 和 MYCL，分别编码 c-Myc、N-Myc 和 L-Myc 蛋白，主要发挥转录调节剂的功能，在正常组织中的表达受到严格控制。MYC 异常是肿瘤发生的驱动因素。MYC 基因突变在约 70% 的人类恶性肿瘤中被发现，其中最常见的是基因扩增。抑制 Myc 的表达或功能可以逆转致癌过程，包括恢复阻滞的细胞周期、触发细胞凋亡、诱导细胞衰老、促进细胞分化、抑制血管生成、上调抗肿瘤免疫反应等，从而逆转肿瘤的发生。Aurora-A 具有稳定 C-Myc 的功能。研究发现，在依赖 PKA（protein kinase A）或发生 p53 基因突变的肝癌细胞中，Aurora-A 依赖其结构，直接与 C-Myc 结合，介导 C-Myc 蛋白的稳定性。有些抑制剂能够诱导 Aurora-A 构象发生变化，从而干扰 Aurora-A 与 C-Myc 的蛋白-蛋白相互作用、影响复合物的形成，导致 C-Myc 的蛋白酶体降解，引起细胞死亡，而细胞对单抑制 Aurora-A 激酶活性的抑制剂则不敏感。Aurora-A 还通过非激酶依赖方式，作为反式激活因子，促进 c-Myc 表达。人类 MYCC 基因主要由 2 个串联启动子 P1 和 P2 起始转录。Aurora-A 的 283-333 结构域能与 hnRNP K（MYCC 启动子调节蛋白）的 KI 结构域相互作用形成复合物，从而激活 P1 启动子、促进 c-Myc 表达。此外，Aurora-A 还能稳定 N-Myc。N-Myc 的蛋白酶体降解途径依赖 E3 泛素连接酶复合物 SCF^{FBXW7} 触发，而 Aurora-A 催化结构域与

SCF^{FBXW7} 竞争结合 N-Myc 的 MBI 区域, 能够干扰 N-Myc 与 SCF^{FBXW7} 的相互作用, 从而影响 N-Myc 的降解。因此, 消除 Aurora-A 结构依赖的致癌作用有利于抑制肿瘤进展。

目前靶向癌症治疗的 Aurora-A 小分子抑制剂都正在临床试验中, 已知的有 VE465、tozasertib (VX-680)、MK-0457、MK-5108、alisertib (MLN-8237)、LY3295668 等, 但治疗效果不尽人意, 尚未有相关药物获批上市。同时抑制 Aurora-A 的激酶活性和骨架蛋白功能可能会提高对相关癌症的治疗效果。

PROTAC (蛋白水解靶向嵌合体) 是一种双功能化合物, 分子结构包含靶蛋白结合配体以及 E3 泛素连接酶配体, 两个配体由连接子 (linker) 连接。PROTAC 分子能够同时结合靶蛋白以及 E3 泛素连接酶形成三元复合物, 利用 E3 泛素连接酶体系对靶蛋白进行泛素化标记, 从而诱导靶蛋白在蛋白水解酶作用下的降解, 达到清除致病蛋白的目的。不同于小分子激酶抑制剂仅能抑制靶蛋白激酶活性, PROTAC 分子通过诱导目标蛋白的降解, 不仅能够抑制其激酶活性, 同时能够消除靶蛋白的骨架蛋白功能。

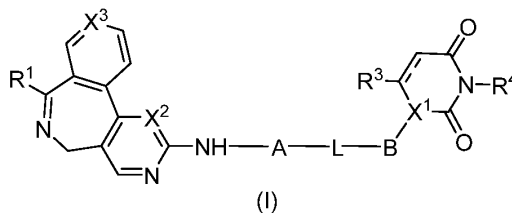
开发诱导 Aurora-A 降解的 PROTAC 分子, 同时消除 Aurora-A 的酶活与骨架蛋白功能对肿瘤的促进作用, 很可能具有优于小分子抑制剂的抑瘤表现, 有潜力在 Aurora-A 活性相关的肿瘤适应症 (头颈癌、肺癌、乳腺癌、胃食管腺癌、子宫平滑肌瘤、尿路上皮癌、卵巢癌、前列腺癌、晚期或转移性肉瘤、淋巴瘤、急性髓系白血病) 和 Myc 扩增相关的肿瘤适应症 (结直肠癌、非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌) 中成为更有效的新型治疗方案。

发明内容

本发明要解决的技术问题是针对现有技术中 AURKA 抑制剂或降解剂种类不足的缺陷, 提供一种稠环类化合物、其药物组合物及其应用。本发明稠环类化合物对 AURKA 具有良好的抑制活性或蛋白降解活性。

本发明是通过以下技术方案来解决上述技术问题的。

本发明提供一种如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物:



其中,

“”表示单键或双键;

X¹ 为 CH、CD 或 N;

R³ 为 H、D、C₁-C₆ 烷基或任选取代的 C₁-C₆ 烷基;

R^4 为 H 或 C_1-C_6 烷基；

X^2 为 N、CH 或 CD；

X^3 为 CR^2 或 N；

R^2 为 H、D、氰基、卤素、 $-OR^{2-7}$ 、 $-P(=O)(R^{2-1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{2-2}$ 、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_1-C_6 烷氧基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

R^{2-1} 和 R^{2-2} 各自独立地为任选取代的 C_1-C_6 烷基；

R^{2-7} 为任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

R^1 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

R^{1-1} 和 R^{1-2} 各自独立地为卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基或任选取代的 C_1-C_6 烷氧基；

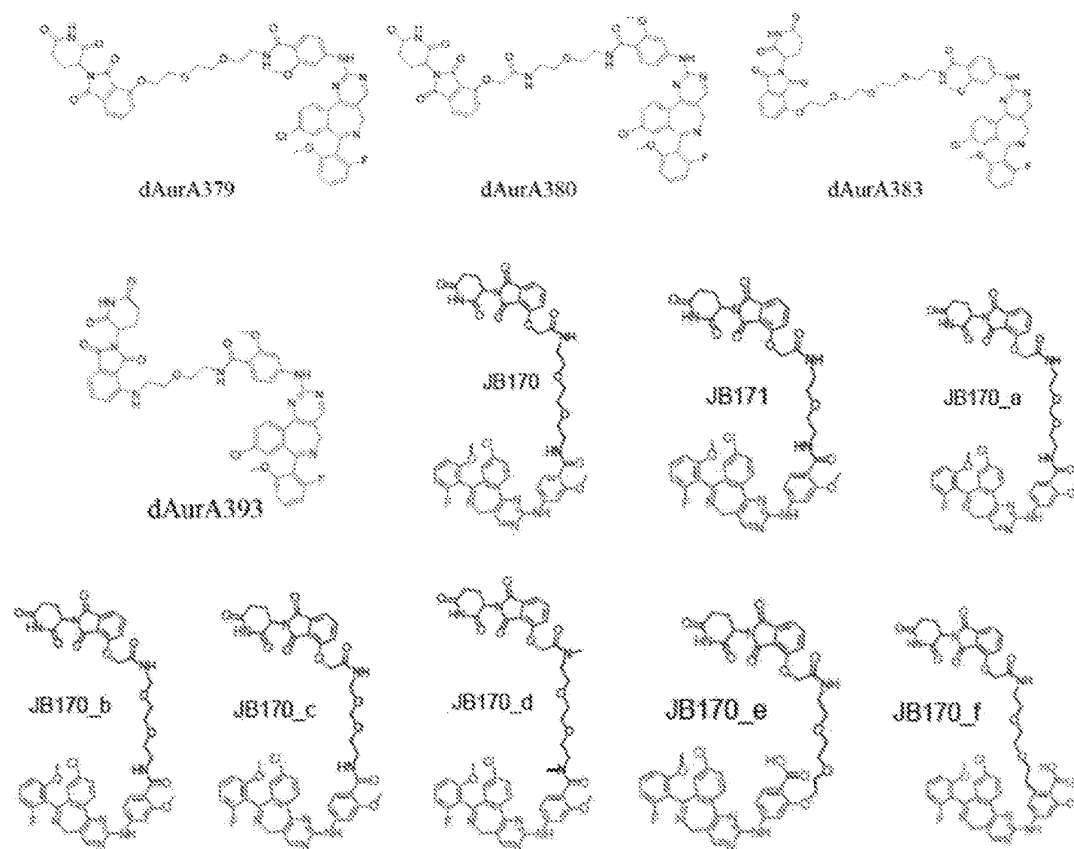
A 为 $-R^{A1}C(=O)-$ 、 $-R^{A2}CH_2-$ 、 $-R^{A2}CD_2-$ 、 $-R^{A2}CHD-$ 、任选取代的亚芳基、任选取代的亚杂芳基、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚杂环烷基；

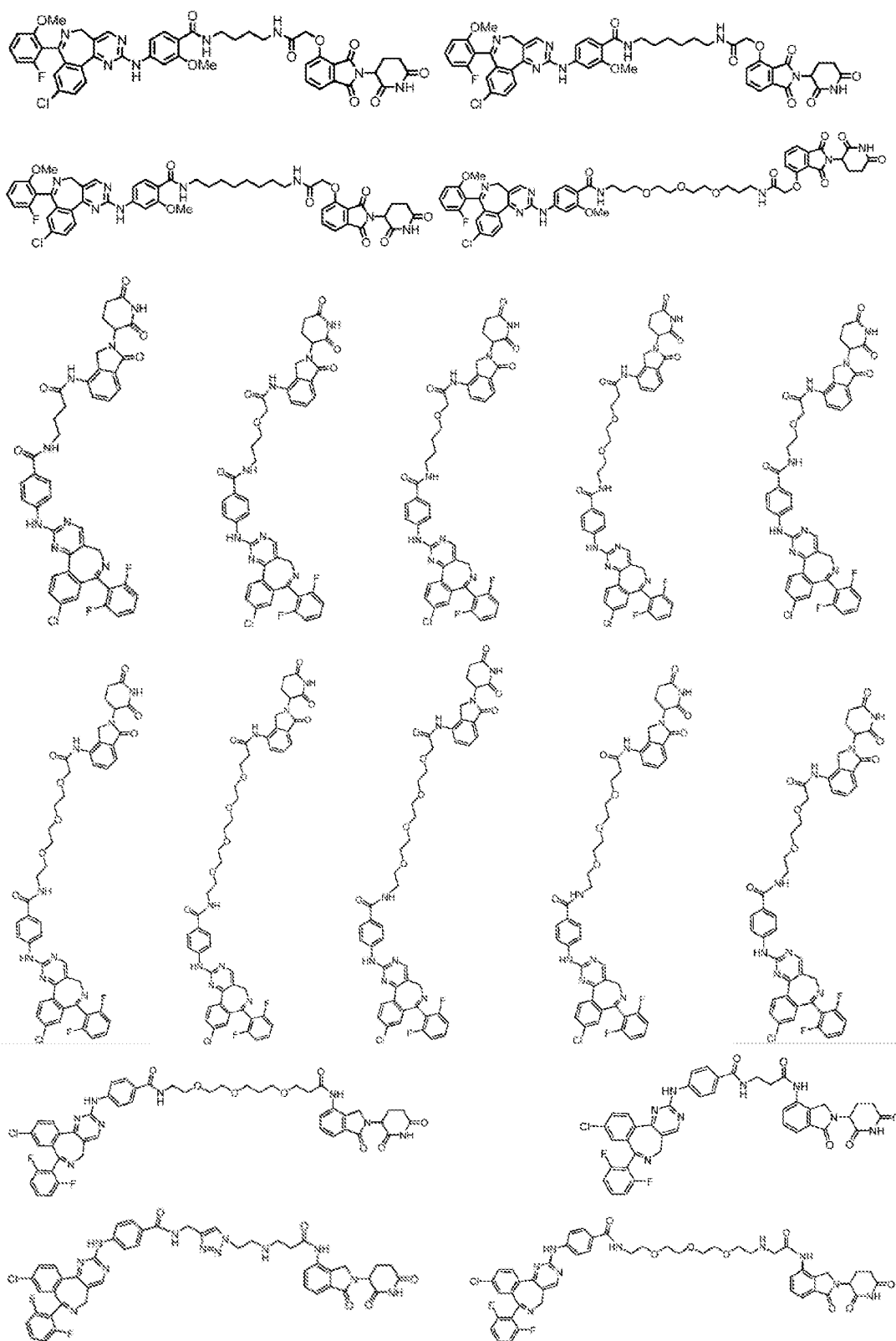
R^{A1} 和 R^{A2} 各自独立地为任选取代的芳基、任选取代的亚杂芳基、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚杂环烷基；

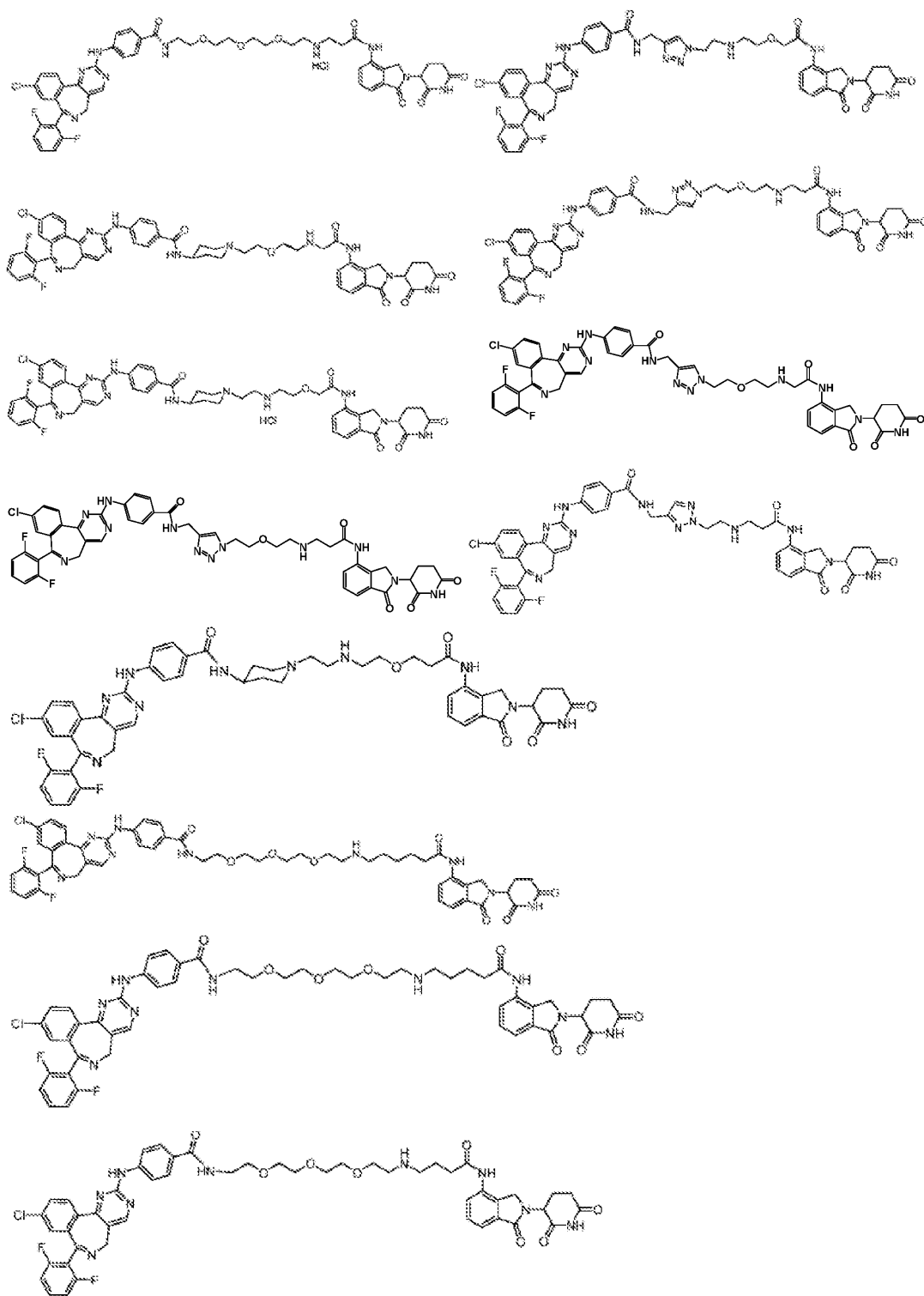
L 为连接链；

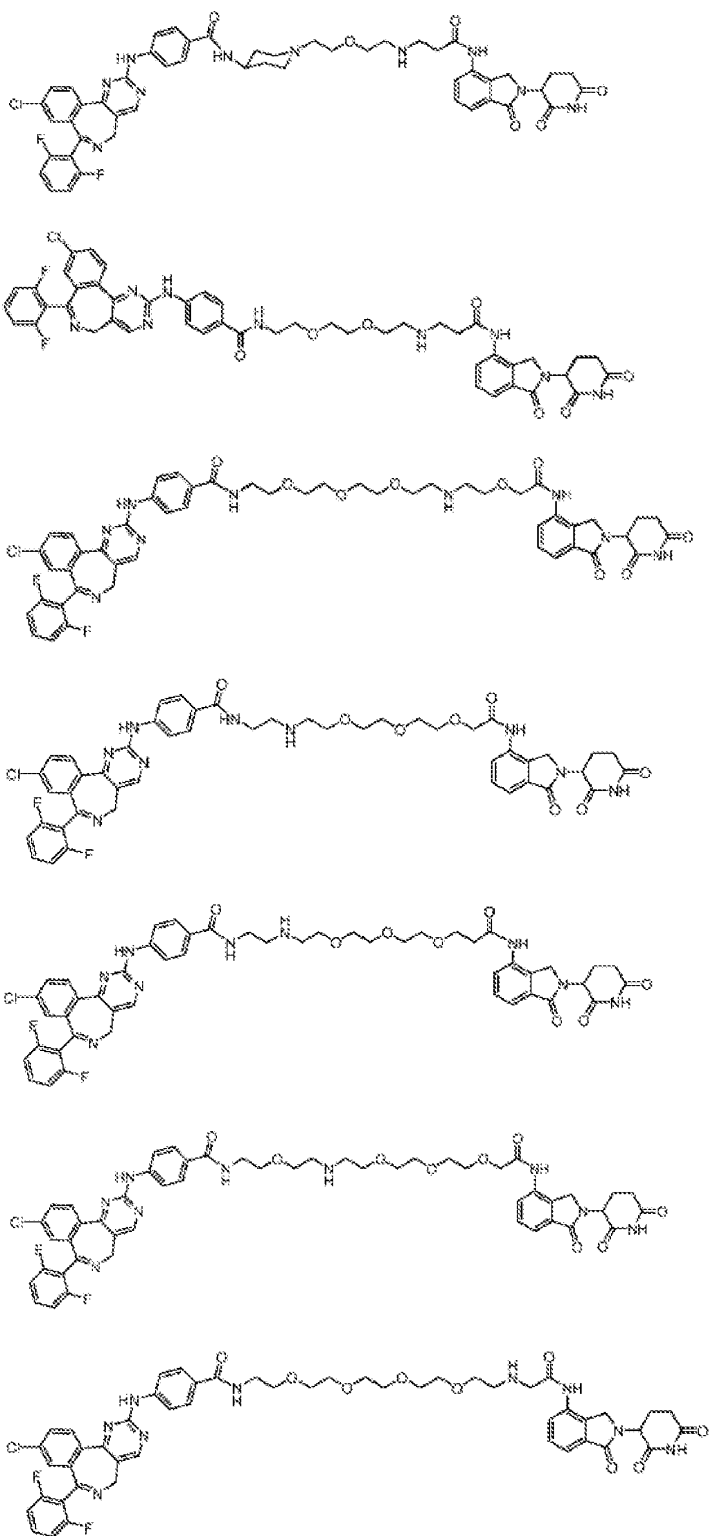
B 为任选取代的亚芳基、任选取代的亚杂芳基、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚杂环烷基；

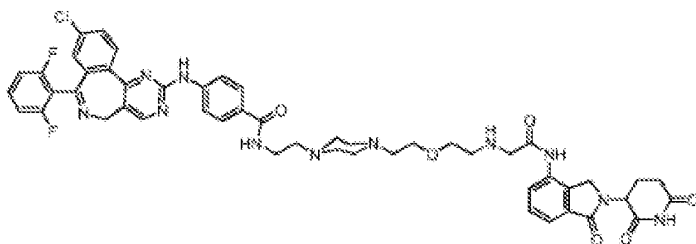
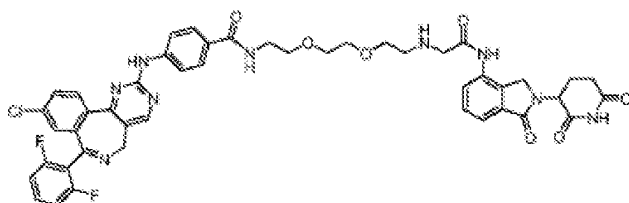
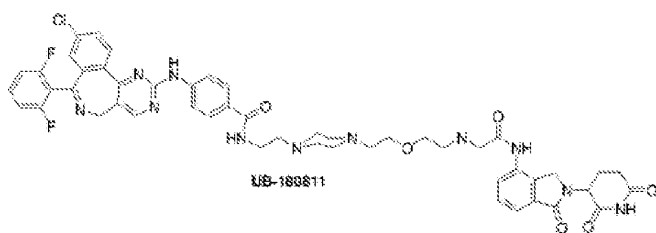
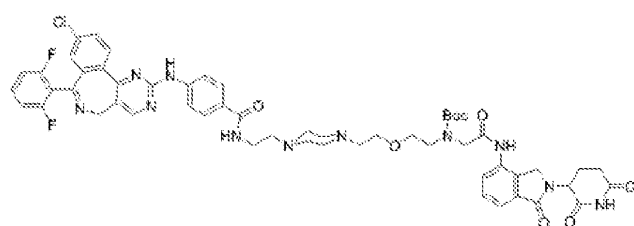
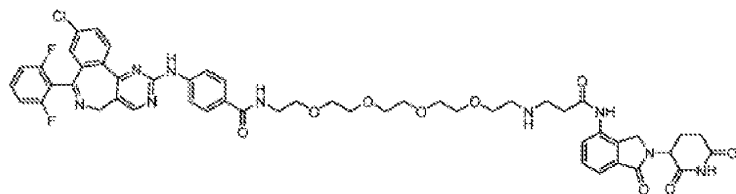
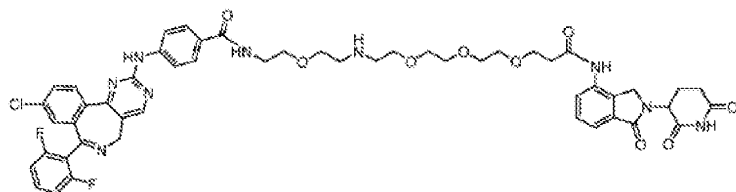
且所述的如式 (I) 所示的化合物不为以下化合物中的任一种：

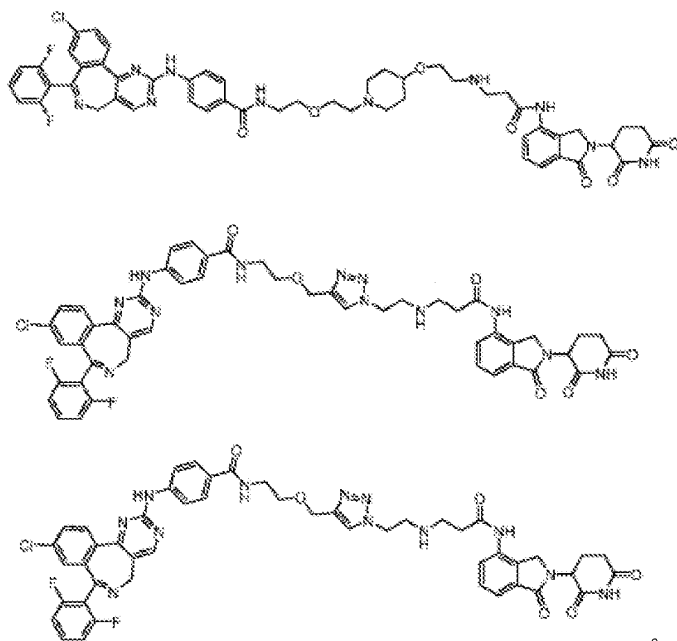












在上述任一发明某些优选实施方案中，所述的如式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物和其药学上可接受的盐的溶剂合物的某些基团如下定义，未提及的基团同本发明任一方案所述（简称“在本发明某一方案中”）。

在本发明某一方案中，

“”表示单键或双键；

X^1 为 CH、CD 或 N；

R^3 为 H、D、 C_1 - C_6 烷基或任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

R^4 为 H；

X^2 为 N、CH 或 CD；

X^3 为 CR^2 或 N；

R^2 为 H、D、氰基、卤素、 $-OR^{2-7}$ 、 $-P(=O)(R^{2-1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{2-2}$ 、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

R^{2-1} 和 R^{2-2} 各自独立地为任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

R^{2-7} 为任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

R^1 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

R^{1-1} 和 R^{1-2} 各自独立地为卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基或任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基；

A 为 $-R^{A1}C(=O)-$ 、 $-R^{A2}CH_2-$ 、 $-R^{A2}CD_2-$ 、 $-R^{A2}CHD-$ 、任选取代的亚芳基、任选取代的亚杂芳基、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚杂环烷基；

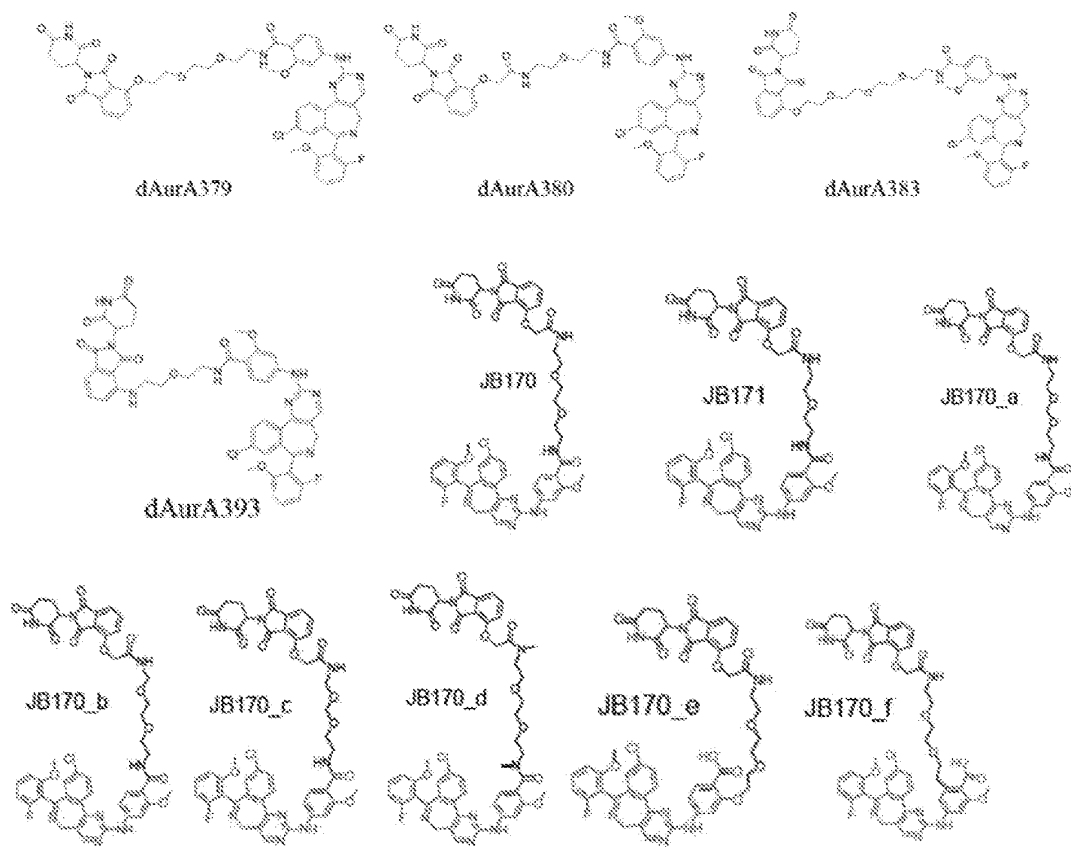
R^{A1} 和 R^{A2} 各自独立地为任选取代的芳基、任选取代的亚杂芳基、任选取代的亚环烷基或任选取

代的亚杂环烷基；

L 为连接链；

B 为任选取代的亚芳基、任选取代的亚杂芳基、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚杂环烷基；

且所述的如式 (I) 所示的化合物不为以下化合物中的任一种：



在本发明某一方案中，

“”表示单键或双键；

X^1 为 CH、CD 或 N；

R^3 为 H、D、 C_1 - C_6 烷基或任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

R^4 为 H；

X^2 为 N、CH 或 CD；

X^3 为 CR^2 或 N；

R^2 为 H、D、卤素、 $-OR^{2-1}$ 、 $-P(=O)(R^{2-1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{2-2}$ 、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

R^{2-1} 和 R^{2-2} 各自独立地为任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

R²⁻⁷ 为任选取代的环境基或任选取代的杂环境基；

R¹ 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环境基或任选取代的杂环境基；

R¹⁻¹ 和 R¹⁻² 各自独立地为卤素、任选取代的 C₁-C₆ 烷基或任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基；

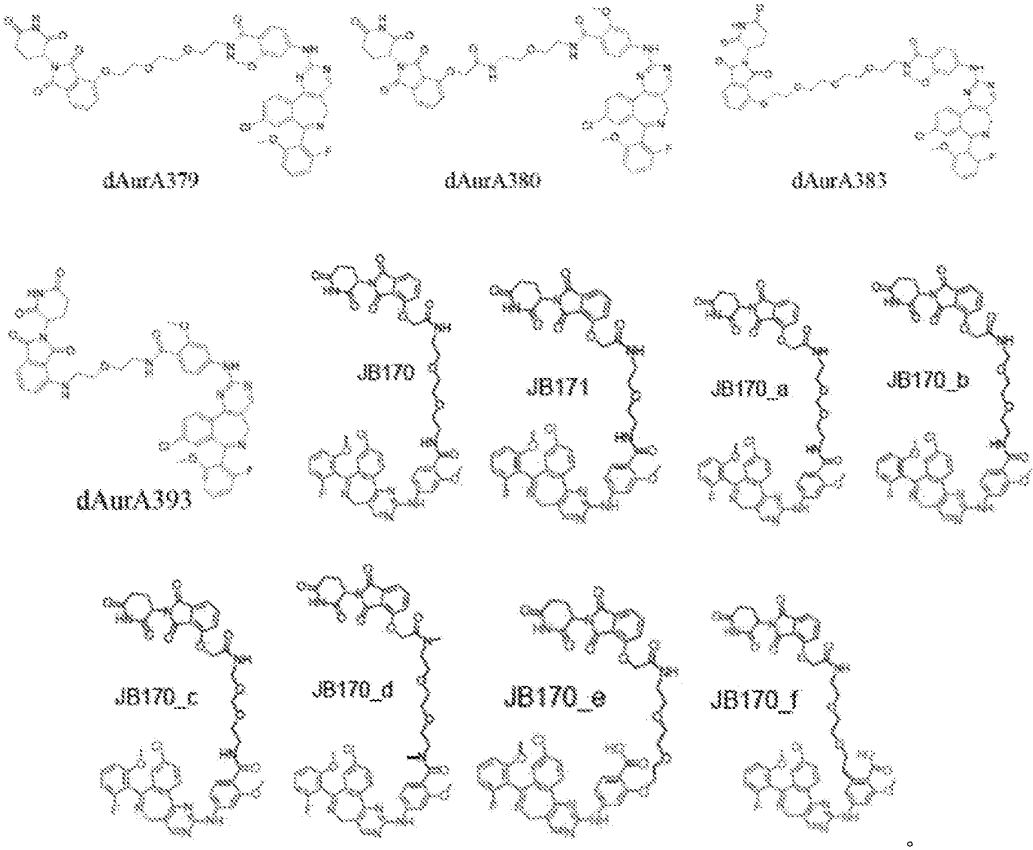
A 为 -R^{A1}C(=O)-、-R^{A2}CH₂-、-R^{A2}CD₂-、-R^{A2}CHD-、任选取代的亚芳基、任选取代的亚杂芳基、任选取代的亚环境基或任选取代的亚杂环境基；

R^{A1} 和 R^{A2} 各自独立地为任选取代的芳基、任选取代的亚杂芳基、任选取代的亚环境基或任选取代的亚杂环境基；

L 为连接链；

B 为任选取代的亚芳基、任选取代的亚杂芳基、任选取代的亚环境基或任选取代的亚杂环境基；

且所述的如式 (I) 所示的化合物不为以下化合物中的任一种：



在本发明某一方案中，

“” 表示单键或双键；

X¹ 为 CH 或 N；

R³ 为 H 或 C₁-C₆ 烷基；

R^4 为 H 或 C_1-C_6 烷基;

X^2 为 N 或 CH;

X^3 为 CR^2 或 N;

R^2 为 H、氰基、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、饱和的 C_3-C_{11} 环烷基、饱和的 3-11 元杂环烷基、 $-P(=O)(R^{2-1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{2-2}$ 、 $-OR^{2-7}$ 、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 C_1-C_6 烷基、被一个或多个 R^{2-4} 取代的 C_1-C_6 烷氧基、被一个或多个 R^{2-5} 取代的饱和的 C_3-C_{11} 环烷基或被一个或多个 R^{2-6} 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基, 所述的饱和的 3-11 元杂环烷基和被一个或多个 R^{2-6} 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基里的 3-11 元杂环烷基中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个;

R^{2-1} 和 R^{2-2} 各自独立地为 C_1-C_6 烷基;

R^{2-7} 为饱和的 C_3-C_{11} 环烷基;

R^{2-3} 和 R^{2-4} 各自独立地为 $-N(R^{2-3-1})_2$ 、饱和的 C_3-C_{11} 环烷基、饱和的 3-11 元杂环烷基、被一个或多个 R^{2-3-2} 取代的饱和的 C_3-C_{11} 环烷基或被一个或多个 R^{2-3-3} 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基, 所述的饱和的 3-11 元杂环烷基和被一个或多个 R^{2-3-3} 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基里的 3-11 元杂环烷基中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个;

R^{2-3-1} 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基;

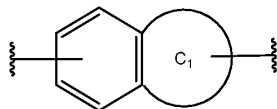
R^{2-3-2} 和 R^{2-3-3} 各自独立地为 C_1-C_6 烷基;

R^{2-5} 和 R^{2-6} 各自独立地为 C_1-C_6 烷基;

R^1 为 C_6-C_{10} 芳基、5-10 元杂芳基、饱和的 C_3-C_{11} 环烷基、饱和的 3-11 元杂环烷基、被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_6-C_{10} 芳基、被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-10 元杂芳基、被一个或多个 R^{1-3} 取代的饱和的 C_3-C_{11} 环烷基或被一个或多个 R^{1-4} 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基, 所述的饱和的 3-11 元杂环烷基中, 杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个, 所述的 5-10 元杂芳基和被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-10 元杂芳基里的 5-10 元杂芳基中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个;

R^{1-1} 、 R^{1-2} 、 R^{1-3} 和 R^{1-4} 各自独立地为卤素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基;

A 为 $-R^{A1}C(=O)-$ 、 $-R^{A2}CH_2-$ 、 C_6-C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、饱和的 C_3-C_{11} 亚环烷基、饱和的



3-11 元杂环烷基、被一个或多个 R^{A3} 取代的 C_6-C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{A4} 取代的 5-10 元亚杂芳基, 所述的饱和的 3-11 元杂环烷基中, 杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个, 所述的 5-10 元亚杂芳基和被一个或多个 R^{A4} 取代的 5-10 元亚杂芳基里的 5-10 元亚杂芳基中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个;

R^{A1} 和 R^{A2} 各自独立地为 C_6-C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、饱和的 C_3-C_{11} 亚环烷基、饱和的 3-11 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{A1-1} 取代的 C_6-C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{A1-2} 取代的 5-10 元亚杂芳基, 所述的 5-10 元亚杂芳基和被一个或多个 R^{A1-2} 取代的 5-10 元亚杂芳基里的 5-10 元亚杂芳基中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个, 所述的 3-11 元亚杂环烷基中, 杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

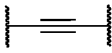
R^{A1-1} 和 R^{A1-2} 各自独立地为 CN、 $-P(=O)(R^{A3-1})_2$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基;

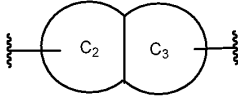
环 $C1$ 为部分不饱和的 3-8 元杂环或被一个或多个 R^{C1} 取代的部分不饱和的 3-8 元杂环, 所述的部分不饱和的 3-8 元杂环和被一个或多个 R^{C1} 取代的部分不饱和的 3-8 元杂环里的 3-8 元杂环中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个;

R^{C1} 独立地为 C_1-C_6 烷基;

R^{A3} 和 R^{A4} 各自独立地为 CN、 $-P(=O)(R^{A3-1})_2$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基;

R^{A3-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基;

L 为 $-(CH_2)_n-$, n 为 1-18 中的任一整数, $-(CH_2)_n-$ 中的 1 个或多个 $-(CH_2)-$ 被选自以下基团中的一种或多种替换: $-NR^{L1}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR^{L6}R^{L7}-$ 、 $-C(=O)-$ 、、饱和的 C_3-C_{12} 亚环烷基、饱和的

3-12 元亚杂环烷基、 C_6-C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、、被一个或多个 R^{L2} 取代的饱和的 C_3-C_{12} 亚环烷基、被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{L4} 取代的 C_6-C_{10} 亚芳基或被一个和多个 R^{L5} 取代的 5-10 元亚杂芳基, 所述的饱和的 3-12 元亚杂环烷基和被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元亚杂环烷基里的 3-12 元亚杂环烷基中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个, 所述的 5-10 元亚杂芳基和被一个或多个 R^{L5} 取代的 5-10 元亚杂芳基里 5-10 元亚杂芳基中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个;

R^{L1} 为 H 或 C_1-C_6 烷基;

环 C_2 为苯环或 5-6 元杂芳环, 所述的 5-6 元杂芳环中, 杂原子的种类选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

环 C_3 为部分不饱和的 C_3-C_7 碳环或部分不饱和 3-7 元杂环, 所述的部分不饱和的 3-7 元杂环中, 杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

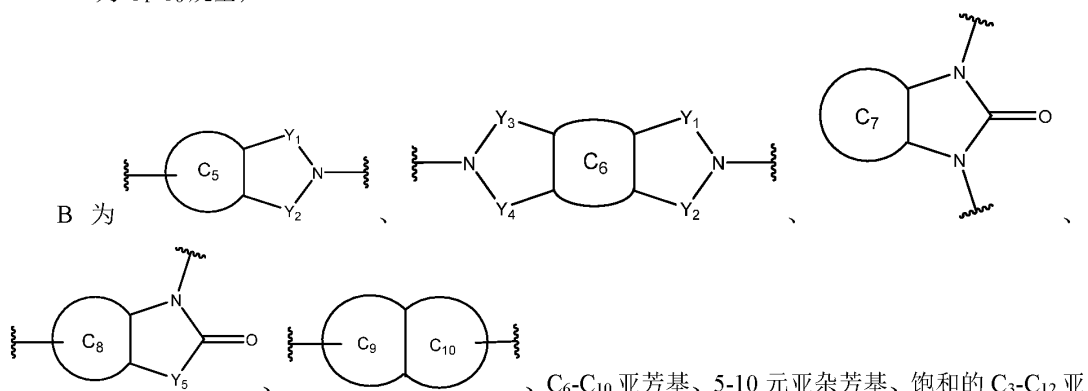
环 C_4 为饱和的 C_3-C_7 碳环或饱和的 3-7 元杂环, 所述的饱和的 3-7 元杂环中, 杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

R^{L2} 和 R^{L3} 各自独立地为 CN、OH、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 环烷基或 3-7 元杂环烷基;

R^{L4} 和 R^{L5} 各自独立地为 C_1-C_6 烷基;

R^{L6} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基;

R^{L7} 为 C_1 - C_6 烷基;



环烷基、饱和的 3-12 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{B1} 取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{B2} 取代的 5-10 元亚杂芳基,所述的 5-10 元亚杂芳基和被一个或多个 R^{B2} 取代的 5-10 元亚杂芳基里的 5-10 元亚杂芳基中,杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种,杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个,所述的饱和的 3-12 元亚杂环烷基中,杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种,杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个;

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 各自独立地为 CH_2 或 $C(=O)$;

Y_5 为 NY^{5-1} 、O 或 S, Y^{5-1} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基;

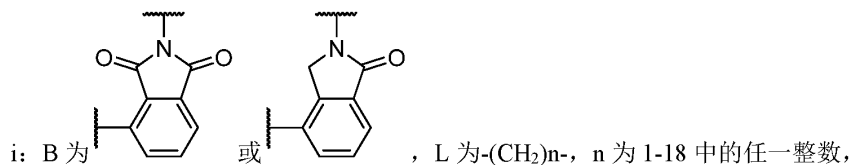
环 C_5 、环 C_6 、环 C_7 、环 C_8 和环 C_9 各自独立地为苯环或 5-6 元杂芳环,所述的 5-6 元杂芳环中,杂原子的种类选自 N、O 和 S 中的一种或多种,杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

环 C_{10} 为部分不饱和的 C_3 - C_7 碳环或部分不饱和的 3-7 元杂环,所述的部分不饱和的 3-7 元杂环中,杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种,杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

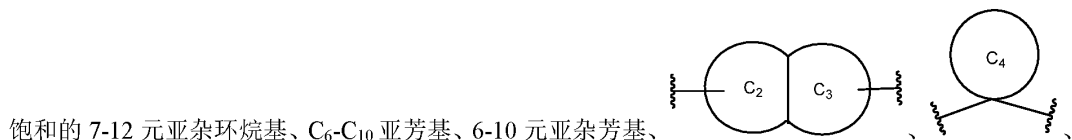
R^{B1} 和 R^{B2} 各自独立地为卤素、氰基、 $-P(=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、被一个或多个 R^{B1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基或被一个或多个 R^{B1-2} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基;

R^{B1-1} 和 R^{B1-2} 各自独立地为卤素;

且,所述的如式 (I) 所示的化合物满足以下条件的一种或两种:

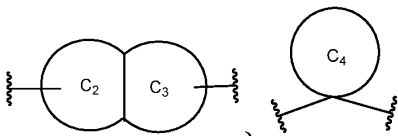


$-(CH_2)_n-$ 中至少 1 个 $-(CH_2)-$ 被以下基团替换: 饱和的 C_3 - C_{12} 亚环烷基、饱和的 3-5 元亚杂环烷基、

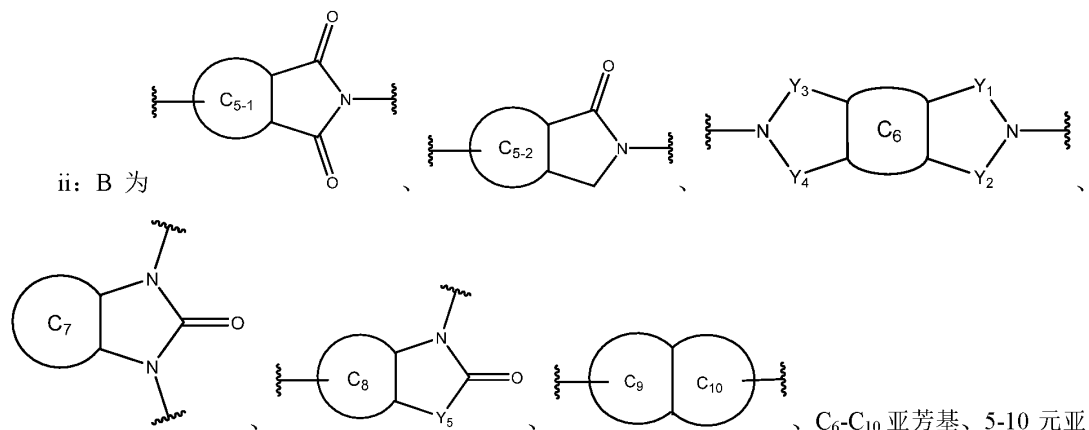


被一个或多个 R^{L2} 取代的饱和的 C_3 - C_{12} 亚环烷基、被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{L4} 取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{L5} 取代的 5-10 元亚杂芳基；

或者， $-(CH_2)_n$ -中至少 2 个 $-(CH_2)-$ 被以下基团替换：饱和的 C_3 - C_{12} 亚环烷基、饱和的 3-12 元亚杂

环烷基、 C_6 - C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、、被一个或多个 R^{L2}

取代的饱和的 C_3 - C_{12} 亚环烷基、被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{L4} 取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{L5} 取代的 5-10 元亚杂芳基；



杂芳基、饱和的 C_3 - C_{12} 亚环烷基、饱和的 3-12 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{B1} 取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{B2} 取代的 5-10 元亚杂芳基，环 C_{5-1} 同环 C_5 中的 5-6 元杂芳环，环 C_{5-2} 同环 C_5 中的 5-6 元杂芳环。

在本发明某一方案中，

“”表示单键或双键；

X^1 为 CH 或 N；

R^3 为 H 或 C_1 - C_6 烷基；

R^4 为 H；

X^2 为 N 或 CH；

X^3 为 CR^2 或 N；

R^2 为 H、氰基、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、饱和的 C_3 - C_{11} 环烷基、饱和的 3-11 元杂环烷基、 $-P(=O)(R^{2-1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{2-2}$ 、 $-OR^{2-7}$ 、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 C_1 - C_6 烷基、被一个或多个 R^{2-4} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、被一个或多个 R^{2-5} 取代的饱和的 C_3 - C_{11} 环烷基或被一个或多个 R^{2-6} 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基，所述的饱和的 3-11 元杂环烷基和被一个或多个 R^{2-6} 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基里的 3-11 元杂环烷基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种，杂原子

的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个；

R^{2-1} 和 R^{2-2} 各自独立地为 C_1 - C_6 烷基；

R^{2-7} 为饱和的 C_3 - C_{11} 环烷基；

R^{2-3} 和 R^{2-4} 各自独立地为 $-N(R^{2-3-1})_2$ 、饱和的 C_3 - C_{11} 环烷基、饱和的 3-11 元杂环烷基、被一个或多个 R^{2-3-2} 取代的饱和的 C_3 - C_{11} 环烷基或被一个或多个 R^{2-3-3} 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基，所述的饱和的 3-11 元杂环烷基和被一个或多个 R^{2-3-3} 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基里的 3-11 元杂环烷基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个；

R^{2-3-1} 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基；

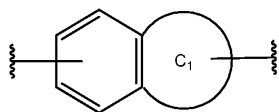
R^{2-3-2} 和 R^{2-3-3} 各自独立地为 C_1 - C_6 烷基；

R^{2-5} 和 R^{2-6} 各自独立地为 C_1 - C_6 烷基；

R^1 为 C_6 - C_{10} 芳基、5-10 元杂芳基、饱和的 C_3 - C_{11} 环烷基、饱和的 3-11 元杂环烷基、被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-10 元杂芳基，所述的饱和的 3-11 元杂环烷基中，杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个，所述的 5-10 元杂芳基和被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-10 元杂芳基里的 5-10 元杂芳基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个；

R^{1-1} 和 R^{1-2} 各自独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基；

A 为 $-R^{A1}C(=O)-$ 、 $-R^{A2}CH_2-$ 、 C_6 - C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、饱和的 C_3 - C_{11} 亚环烷基、饱和的



3-11 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{A3} 取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{A4} 取代的 5-10 元亚杂芳基，所述的饱和的 3-11 元亚杂环烷基中，杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个，所述的 5-10 元亚杂芳基和被一个或多个 R^{A4} 取代的 5-10 元亚杂芳基里的 5-10 元亚杂芳基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个；

R^{A1} 和 R^{A2} 各自独立地为 C_6 - C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、饱和的 C_3 - C_{11} 亚环烷基、饱和的 3-11 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{A1-1} 取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{A1-2} 取代的 5-10 元亚杂芳基，所述的 5-10 元亚杂芳基和被一个或多个 R^{A1-2} 取代的 5-10 元亚杂芳基里的 5-10 元亚杂芳基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个，所述的 3-11 元亚杂环烷基中，杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

R^{A1-1} 和 R^{A1-2} 各自独立地为 CN、 $-P(=O)(R^{A3-1})_2$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基；

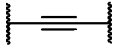
环 $C1$ 为部分不饱和的 3-8 元杂环或被一个或多个 R^{C1} 取代的部分不饱和的 3-8 元杂环，所述的部分不饱和的 3-8 元杂环和被一个或多个 R^{C1} 取代的部分不饱和的 3-8 元杂环里的 3-8 元杂环中，杂

原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 C(=O)中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个；

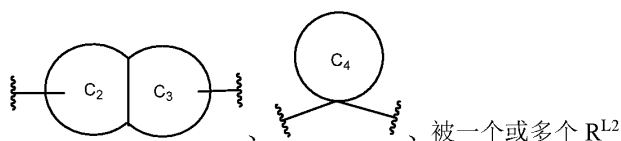
R^{C1} 独立地为 C₁-C₆ 烷基；

R^{A3} 和 R^{A4} 各自独立地为 CN、-P(=O)(R^{A3-1})₂、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基；

R^{A3-1} 独立地为 C₁-C₆ 烷基；

L 为 -(CH₂)_n-, n 为 1-18 中的任一整数，-(CH₂)_n-中的 1 个或多个 -(CH₂)-被选自以下基团中的一种或多种替换：-NR^{L1}-, -O-, -S-, -C(=O)-、、饱和的 C₃-C₁₂ 亚环烷基、饱和的 3-12 元亚杂

环烷基、C₆-C₁₀ 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、



取代的饱和的 C₃-C₁₂ 亚环烷基、被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{L4} 取代的 C₆-C₁₀ 亚芳基或被一个和多个 R^{L5} 取代的 5-10 元亚杂芳基，所述的饱和的 3-12 元亚杂环烷基和被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元亚杂环烷基里的 3-12 元杂环烷基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 C(=O)中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个，所述的 5-10 元亚杂芳基和被一个或多个 R^{L5} 取代的 5-10 元亚杂芳基里 5-10 元亚杂芳基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个；

R^{L1} 为 H 或 C₁-C₆ 烷基；

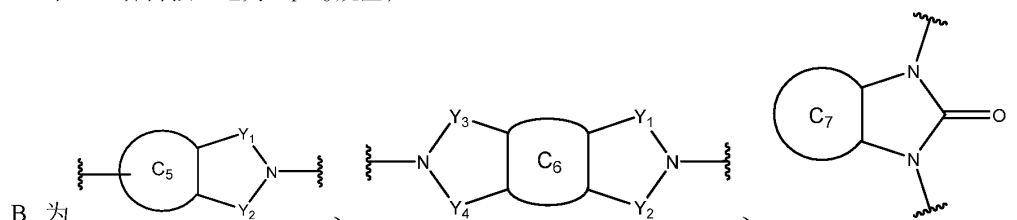
环 C₂ 为苯环或 5-6 元杂芳环，所述的 5-6 元杂芳环中，杂原子的种类选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

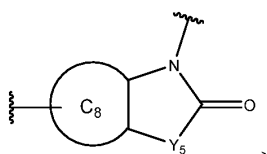
环 C₃ 为部分不饱和的 C₃-C₇ 碳环或部分不饱和 3-7 元杂环，所述的部分不饱和的 3-7 元杂环中，杂原子的种类选自 N、O、S 和 C(=O)中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

环 C₄ 为饱和的 C₃-C₇ 碳环或饱和的 3-7 元杂环，所述的饱和的 3-7 元杂环中，杂原子的种类选自 N、O、S 和 C(=O)中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

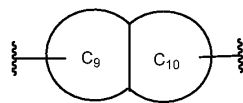
R^{L2} 和 R^{L3} 各自独立地为 CN、OH、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₇ 环烷基或 3-7 元杂环烷基；

R^{L4} 和 R^{L5} 各自独立地为 C₁-C₆ 烷基；





、

、C₆-C₁₀亚芳基、5-10元亚杂芳基、饱和的C₃-C₁₂亚

环烷基、饱和的3-12元亚杂环烷基、被一个或多个R^{B1}取代的C₆-C₁₀亚芳基或被一个或多个R^{B2}取代的5-10元亚杂芳基,所述的5-10元亚杂芳基和被一个或多个R^{B2}取代的5-10元亚杂芳基里的5-10元亚杂芳基中,杂原子的种类各自独立地选自N、O和S中的一种或多种,杂原子的个数各自独立地为1个、2个或3个,所述的饱和的3-12元亚杂环烷基中,杂原子的种类各自独立地选自N、O、S和C(=O)中的一种或多种,杂原子的个数各自独立地为1个、2个或3个;

Y₁、Y₂、Y₃和Y₄各自独立地为CH₂或C(=O);

Y₅为NY⁵⁻¹、O或S, Y⁵⁻¹为H或C₁-C₆烷基;

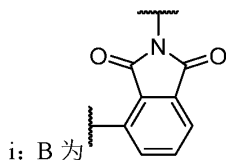
环C₅、环C₆、环C₇、环C₈和环C₉各自独立地为苯环或5-6元杂芳环,所述的5-6元杂芳环中,杂原子的种类选自N、O和S中的一种或多种,杂原子的个数为1个、2个或3个;

环C₁₀为部分不饱和的C₃-C₇碳环或部分不饱和的3-7元杂环,所述的部分不饱和的3-7元杂环中,杂原子的种类选自N、O、S和C(=O)中的一种或多种,杂原子的个数为1个、2个或3个;

R^{B1}和R^{B2}各自独立地为卤素、氰基、-P=O(CH₃)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、被一个或多个R^{B1-1}取代的C₁-C₆烷基或被一个或多个R^{B1-2}取代的C₁-C₆烷氧基;

R^{B1-1}和R^{B1-2}各自独立地为卤素;

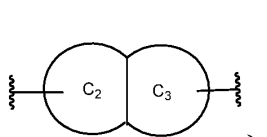
且,所述的如式(I)所示的化合物满足以下条件的一种或两种:



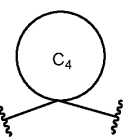
i: B 为

, L 为-(CH₂)_n-, n 为1-18中的任一整数, -(CH₂)_n-中至少1个-(CH₂)-被以下

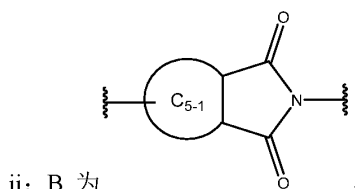
基团替换: 饱和的C₃-C₁₂亚环烷基、饱和的3-12元亚杂环烷基、C₆-C₁₀亚芳基、5-10元亚杂芳基、



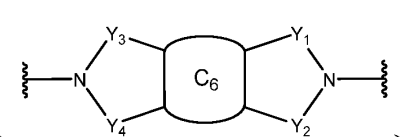
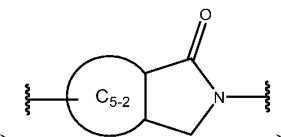
、

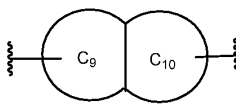
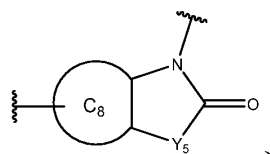
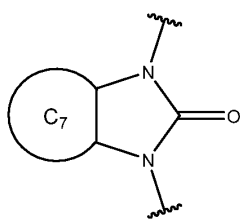
、被一个或多个R^{L2}取代的饱和的C₃-C₁₂亚环烷基、被一个或多

个R^{L3}取代的饱和的3-12元亚杂环烷基、被一个或多个R^{L4}取代的C₆-C₁₀亚芳基或被一个或多个R^{L5}取代的5-10元亚杂芳基;



ii: B 为





、C₆-C₁₀ 亚芳基、5-10 元亚

杂芳基、饱和的 C₃-C₁₂ 亚环烷基、饱和的 3-12 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{B1} 取代的 C₆-C₁₀ 亚芳基或被一个或多个 R^{B2} 取代的 5-10 元亚杂芳基，环 C₅₋₁ 同环 C₅ 中的 5-6 元杂芳环，环 C₅₋₂ 同环 C₅。

在本发明某一方案中，

“”表示单键或双键；

X¹ 为 CH 或 N；

R³ 为 H 或 C₁-C₆ 烷基；

R⁴ 为 H；

X² 为 N 或 CH；

X³ 为 CR² 或 N；

R² 为 H、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、饱和的 C₃-C₁₁ 环烷基、饱和的 3-11 元杂环烷基、-P(=O)(R²⁻¹)₂、-S(=O)₂R²⁻²、-OR²⁻⁷、被一个或多个 R²⁻³ 取代的 C₁-C₆ 烷基、被一个或多个 R²⁻⁴ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基、被一个或多个 R²⁻⁵ 取代的饱和的 C₃-C₁₁ 环烷基或被一个或多个 R²⁻⁶ 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基，所述的饱和的 3-11 元杂环烷基和被一个或多个 R²⁻⁶ 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基里的 3-11 元杂环烷基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 C(=O) 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个；

R²⁻¹ 和 R²⁻² 各自独立地为 C₁-C₆ 烷基；

R²⁻⁷ 为饱和的 C₃-C₁₁ 环烷基；

R²⁻³ 和 R²⁻⁴ 各自独立地为-N(R²⁻³⁻¹)₂、饱和的 C₃-C₁₁ 环烷基、饱和的 3-11 元杂环烷基、被一个或多个 R²⁻³⁻² 取代的饱和的 C₃-C₁₁ 环烷基或被一个或多个 R²⁻³⁻³ 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基，所述的饱和的 3-11 元杂环烷基和被一个或多个 R²⁻³⁻³ 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基里的 3-11 元杂环烷基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 C(=O) 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个；

R²⁻³⁻¹ 独立地为 H 或 C₁-C₆ 烷基；

R²⁻³⁻² 和 R²⁻³⁻³ 各自独立地为 C₁-C₆ 烷基；

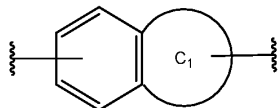
R²⁻⁵ 和 R²⁻⁶ 各自独立地为 C₁-C₆ 烷基；

R¹ 为 C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、饱和的 C₃-C₁₁ 环烷基、饱和的 3-11 元杂环烷基、被一个或多个 R¹⁻¹ 取代的 C₆-C₁₀ 芳基或被一个或多个 R¹⁻² 取代的 5-10 元杂芳基，所述的饱和的 3-11 元杂环烷基中，杂原子的种类选自 N、O、S 和 C(=O) 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个，所述的 5-10 元杂芳基和被一个或多个 R¹⁻² 取代的 5-10 元杂芳基里的 5-10 元杂芳基中，杂原子的种类各自

独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个；

R^{1-1} 和 R^{1-2} 各自独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基；

A 为 $-R^{A1}C(=O)-$ 、 $-R^{A2}CH_2-$ 、 C_6 - C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、饱和的 C_3 - C_{11} 亚环烷基、饱和的



3-11 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{A3} 取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{A4} 取代的 5-10 元亚杂芳基，所述的饱和的 3-11 元亚杂环烷基中，杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个，所述的 5-10 元亚杂芳基和被一个或多个 R^{A4} 取代的 5-10 元亚杂芳基里的 5-10 元亚杂芳基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个；

R^{A1} 和 R^{A2} 各自独立地为 C_6 - C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、饱和的 C_3 - C_{11} 亚环烷基、饱和的 3-11 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{A1-1} 取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{A1-2} 取代的 5-10 元亚杂芳基，所述的 5-10 元亚杂芳基和被一个或多个 R^{A1-2} 取代的 5-10 元亚杂芳基里的 5-10 元亚杂芳基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个，所述的 3-11 元亚杂环烷基中，杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

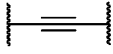
R^{A1-1} 和 R^{A1-2} 各自独立地为 CN、 $-P(=O)(R^{A3-1})_2$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基；

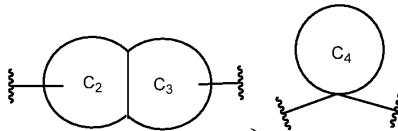
环 $C1$ 为部分不饱和的 3-8 元杂环或被一个或多个 R^{C1} 取代的部分不饱和的 3-8 元杂环，所述的部分不饱和的 3-8 元杂环和被一个或多个 R^{C1} 取代的部分不饱和的 3-8 元杂环里的 3-8 元杂环中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个；

R^{C1} 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

R^{A3} 和 R^{A4} 各自独立地为 CN、 $-P(=O)(R^{A3-1})_2$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基；

R^{A3-1} 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

L 为 $-(CH_2)_n-$ ，n 为 1-18 中的任一整数， $-(CH_2)_n-$ 中的 1 个或多个 $-(CH_2)-$ 被选自以下基团中的一种或多种替换： $-NR^{L1}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、、饱和的 C_3 - C_{12} 亚环烷基、饱和的 3-12 元亚杂



环烷基、 C_6 - C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{L4} 取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基或被一个和多个 R^{L5} 取代的 5-10 元亚杂芳基，所述的饱和的 3-12 元亚杂环烷基和被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元亚杂环烷基里的 3-12 元杂环烷基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个，所

述的 5-10 元亚杂芳基和被一个或多个 R^{L5} 取代的 5-10 元亚杂芳基里 5-10 元亚杂芳基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个；

R^{L1} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基；

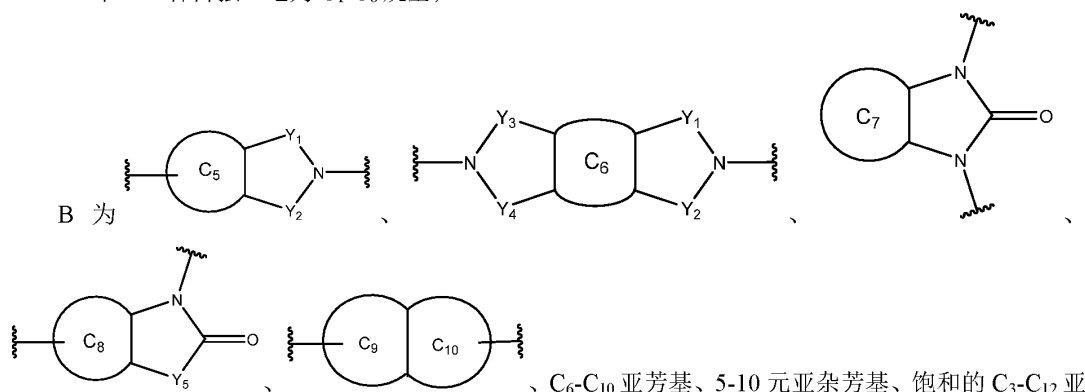
环 C_2 为苯环或 5-6 元杂芳环，所述的 5-6 元杂芳环中，杂原子的种类选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

环 C_3 为部分不饱和的 C_3 - C_7 碳环或部分不饱和 3-7 元杂环，所述的部分不饱和的 3-7 元杂环中，杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

环 C_4 为饱和的 C_3 - C_7 碳环或饱和的 3-7 元杂环，所述的饱和的 3-7 元杂环中，杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

R^{L2} 和 R^{L3} 各自独立地为 CN、OH、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基或 3-7 元杂环烷基；

R^{L4} 和 R^{L5} 各自独立地为 C_1 - C_6 烷基；



Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 各自独立地为 CH_2 或 $C(=O)$ ；
 Y_5 为 NY^{5-1} 、O 或 S， Y^{5-1} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基；

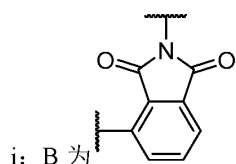
环 C_5 、环 C_6 、环 C_7 、环 C_8 和环 C_9 各自独立地为苯环或 5-6 元杂芳环，所述的 5-6 元杂芳环中，杂原子的种类选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

环 C_{10} 为部分不饱和的 C_3 - C_7 碳环或部分不饱和的 3-7 元杂环，所述的部分不饱和的 3-7 元杂环中，杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

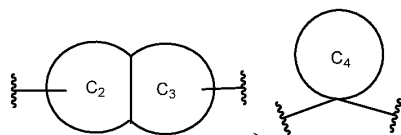
R^{B1} 和 R^{B2} 各自独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、被一个或多个 R^{B1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基或被一个或多个 R^{B1-2} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；

R^{B1-1} 和 R^{B1-2} 各自独立地为卤素；

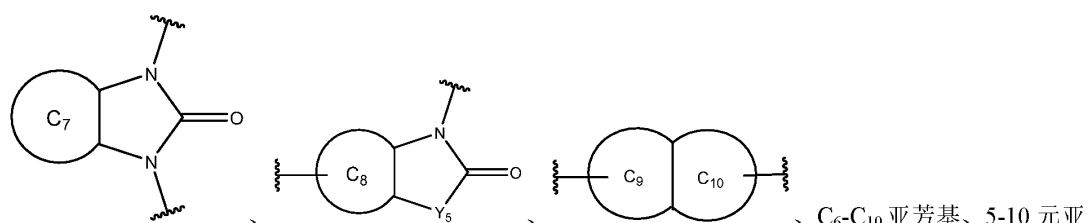
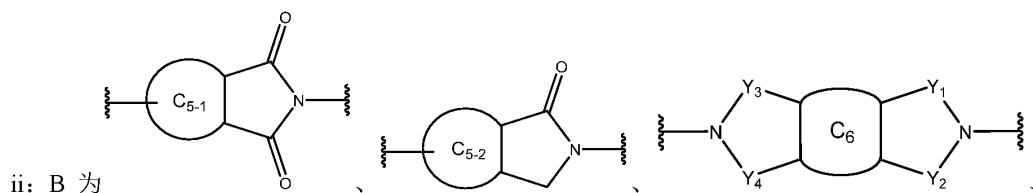
且，所述的如式 (I) 所示的化合物满足以下条件的一种或两种：



, L 为 $-(CH_2)_n-$, n 为 1-18 中的任一整数, $-(CH_2)_n-$ 中至少 1 个 $-(CH_2)-$ 被以下基团替换: 饱和的 C_3-C_{12} 亚环烷基、饱和的 3-12 元亚杂环烷基、 C_6-C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、

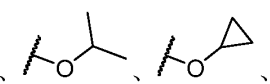


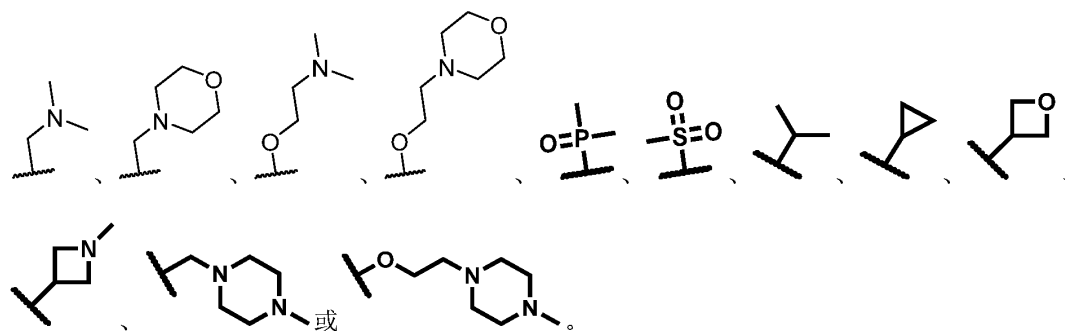
、被一个或多个 R^{L2} 取代的饱和的 C_3-C_{12} 亚环烷基、被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{L4} 取代的 C_6-C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{L5} 取代的 5-10 元亚杂芳基;

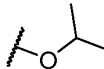
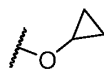


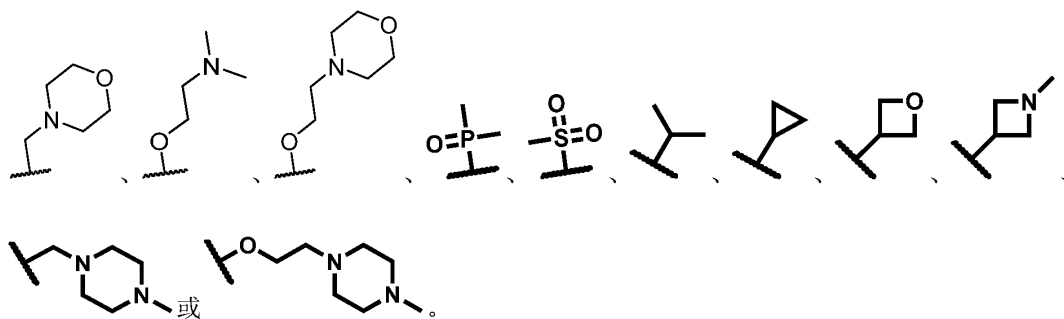
、 C_6-C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、饱和的 C_3-C_{12} 亚环烷基、饱和的 3-12 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{B1} 取代的 C_6-C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{B2} 取代的 5-10 元亚杂芳基, 环 C_{5-1} 同环 C_5 中的 5-6 元杂芳环, 环 C_{5-2} 同环 C_5 。

在本发明某一方案中, R^3 为 H 或甲基。

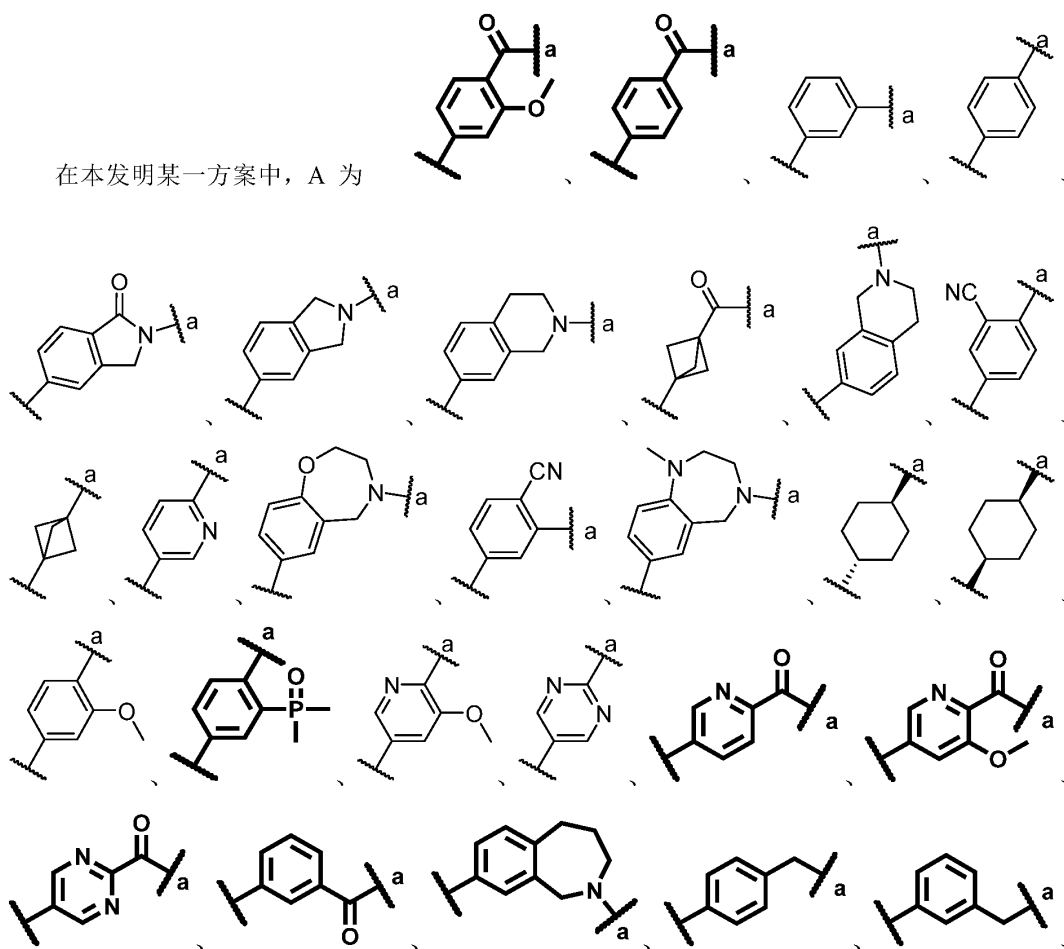
在本发明某一方案中, R^2 为 -H、-CN、-F、-Cl、-CH₃、环丙基、-OCH₃、

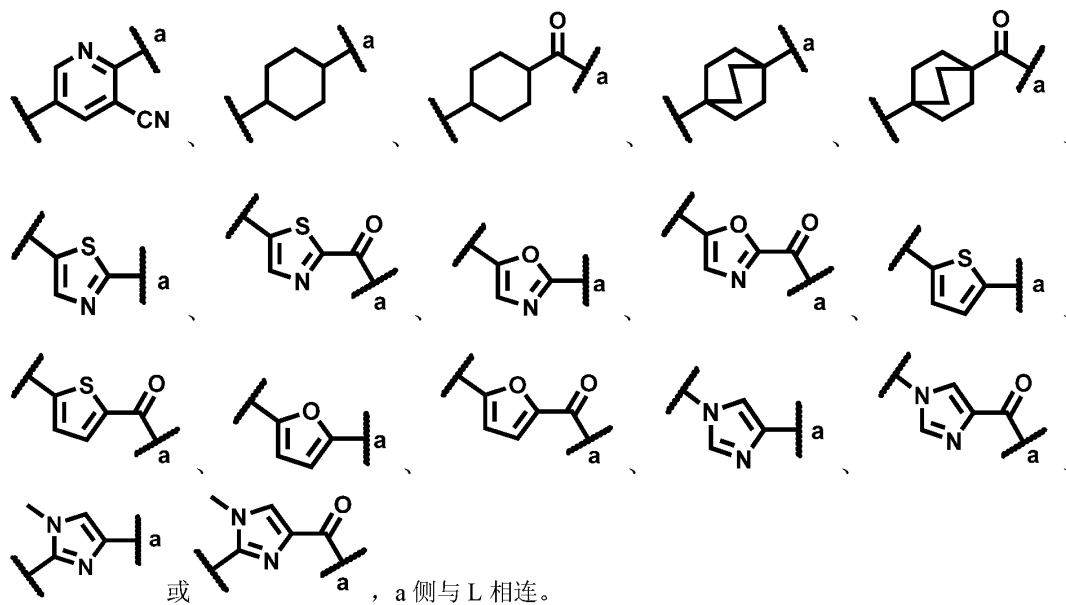


在本发明某一方案中， R^2 为 -H、-F、-Cl、-CH₃、环丙基、-OCH₃、、、、

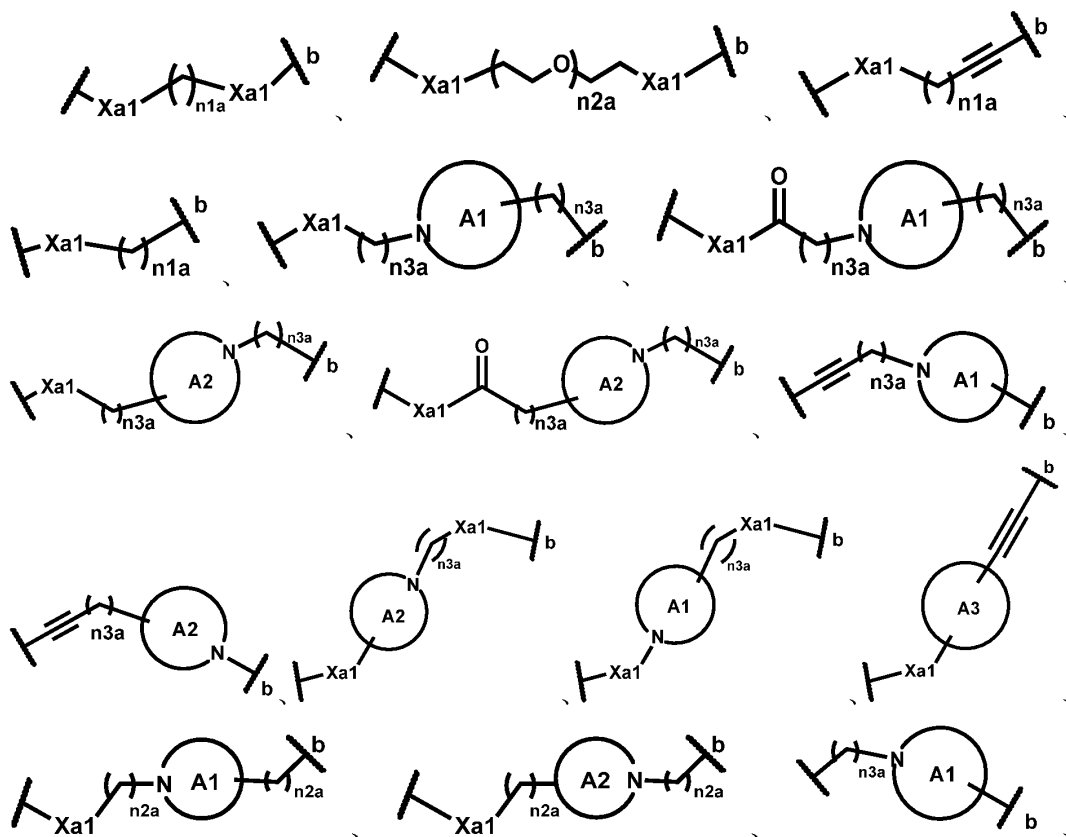


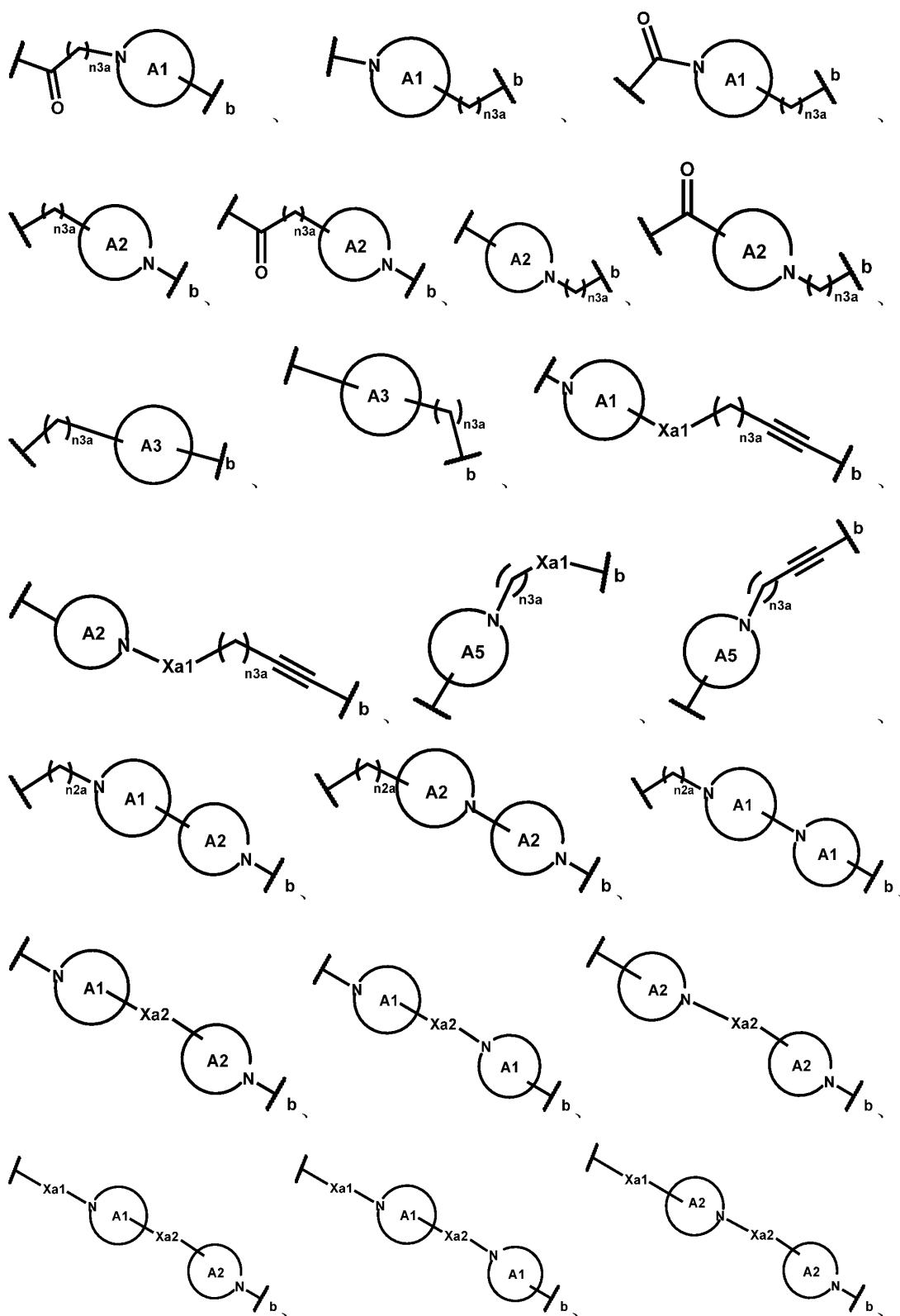
在本发明某一方案中，A 为

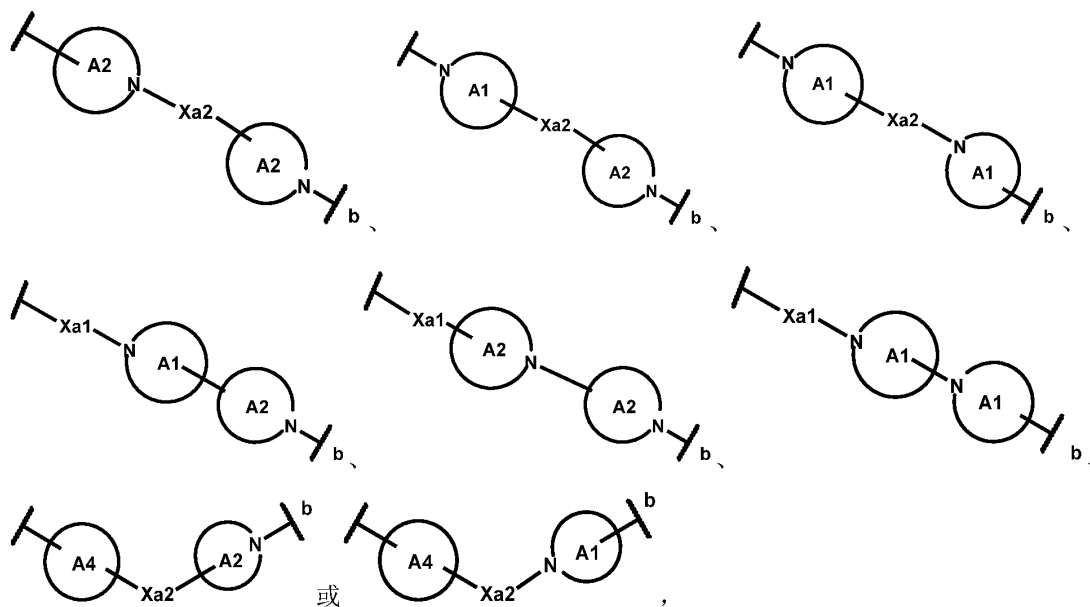




在本发明某一方案中, 所述的条件 ii 中, L 为:

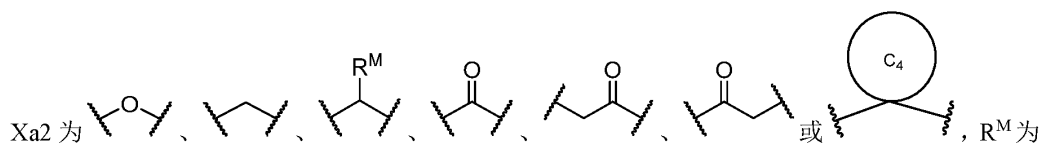






其中, b 侧与 B 相连;

Xa1 为 O 或 NR^{L1} , R^{L1} 为 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

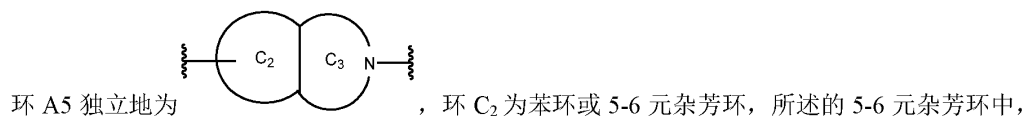


$\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 环 C_4 为饱和的 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 碳环或饱和的 3-6 元杂环, 所述的饱和的 3-6 元杂环中, 杂原子的种类选自 N、O、S 和 $\text{C}(=\text{O})$ 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

环 A1 和环 A2 为饱和的 3-12 元含氮杂环或被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元含氮杂环, R^{L3} 独立地为 CN、OH、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基或 3-7 元杂环烷基, 所述的饱和的 3-12 元含氮杂环或取代的饱和的 3-12 元含氮杂环中的 3-12 元含氮杂环独立地为 3-6 元单环含氮杂环、7-12 元螺环或 7-12 元桥环含氮杂环, 其中, 杂原子除含 N 外, 还可选自 O、S 和 $\text{C}(=\text{O})$ 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

环 A3 独立地为饱和的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 碳环或被一个或多个 R^{L2} 取代的饱和的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 碳环, R^{L2} 独立地为 CN、OH、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基或 3-7 元杂环烷基, 所述的饱和的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 碳环或取代的饱和的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 碳环中的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 碳环独立地为 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 单环碳环或 $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 螺环碳环;

环 A4 独立地为 5-10 元杂芳环或被一个和多个 R^{L5} 取代的 5-10 元杂芳环, R^{L5} 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基; 所述的 5-10 元杂芳环和被一个或多个 R^{L5} 取代的 5-10 元杂芳环里的 5-10 元杂芳环中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个;



环 A5 独立地为, 环 C_2 为苯环或 5-6 元杂芳环, 所述的 5-6 元杂芳环中,

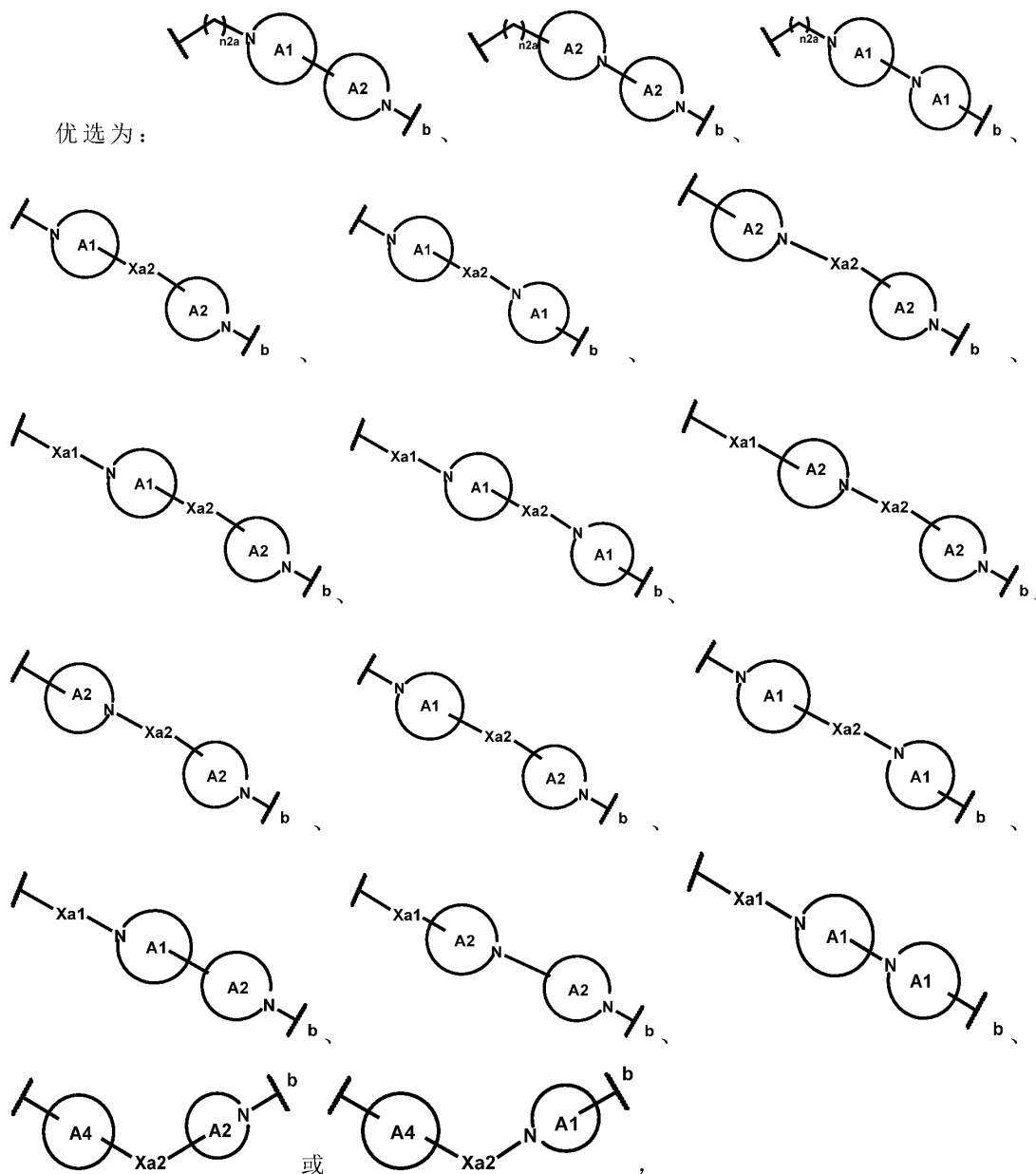
杂原子的种类选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；环 C₃ 为部分不饱和的 3-7 元含氮杂环，所述的部分不饱和的 3-7 元含氮杂环中，杂原子除含 N 外，还可选自 O、S 和 C(=O) 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

n1a 独立地为 0~8 中任一整数；

n2a 独立地为 0~3 中任一整数；

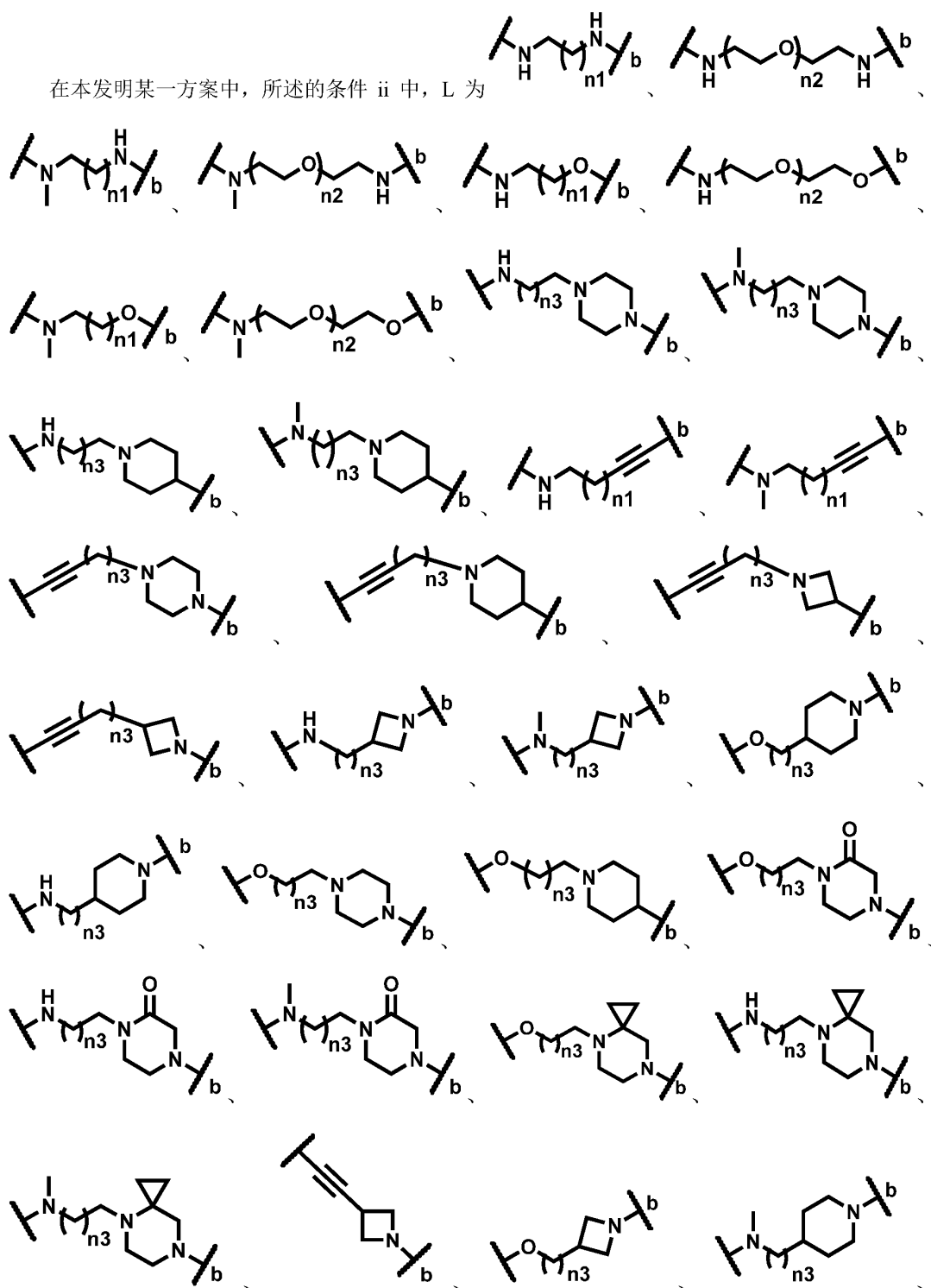
n3a 独立地为 0~5 中任一整数；

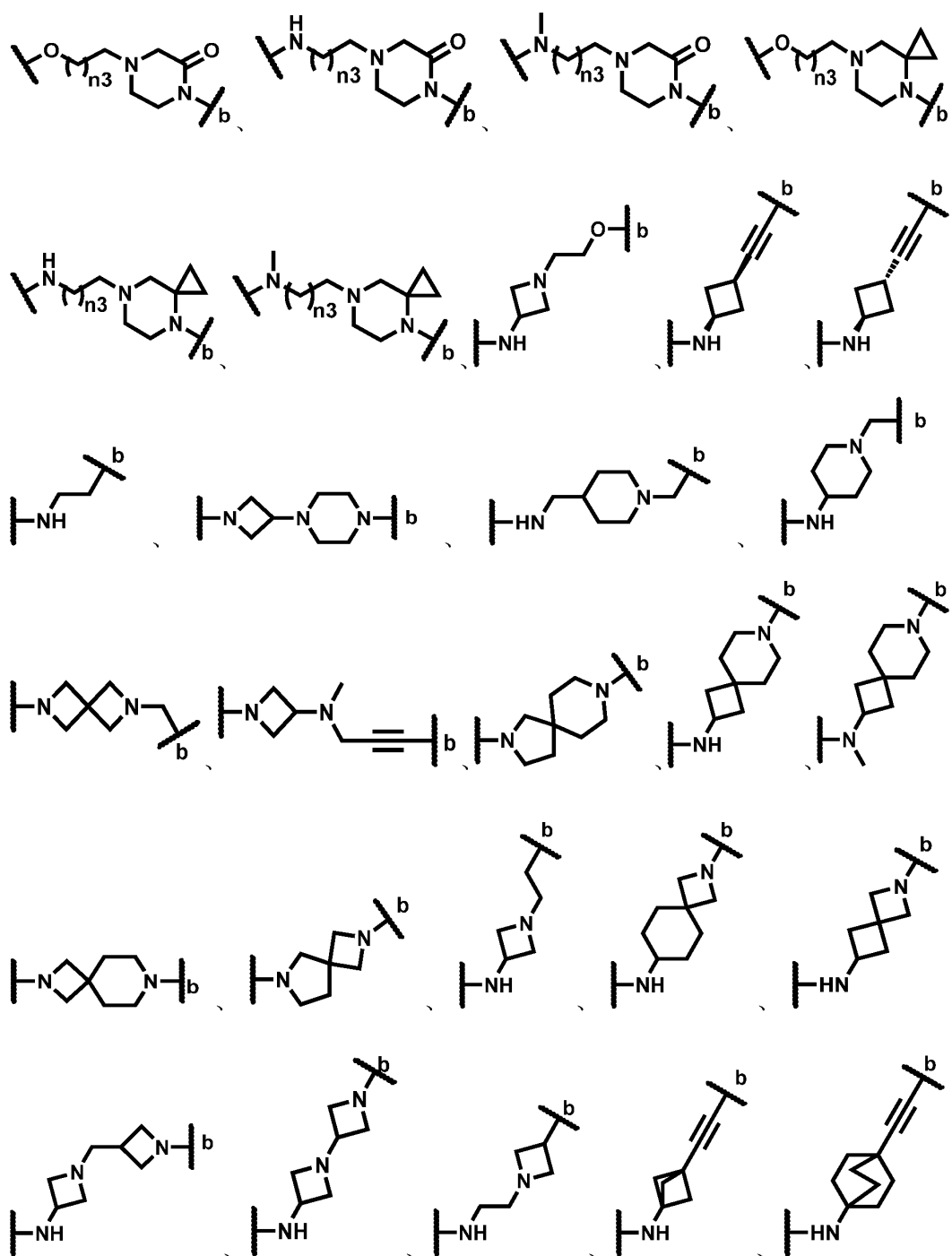
优选为：

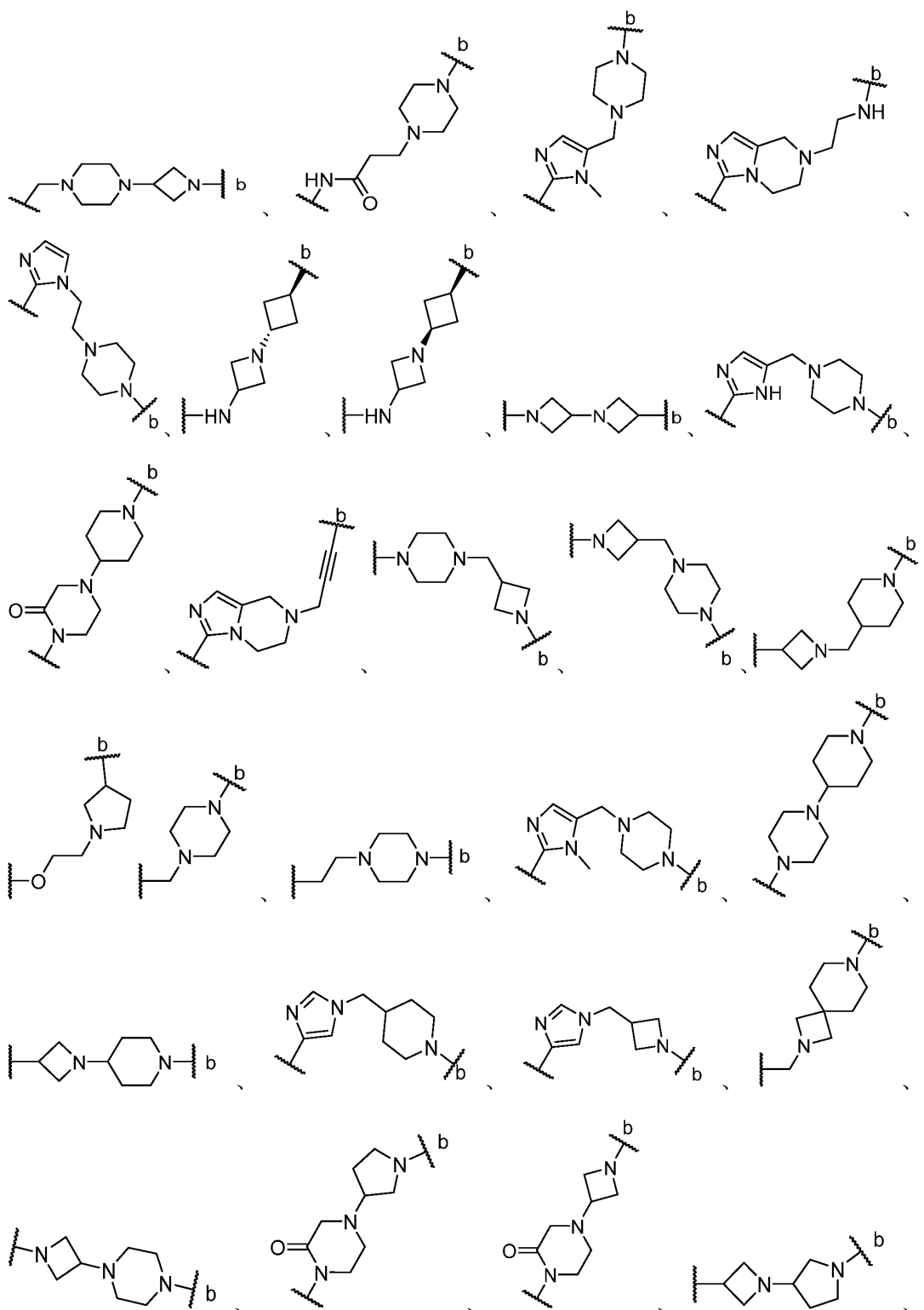


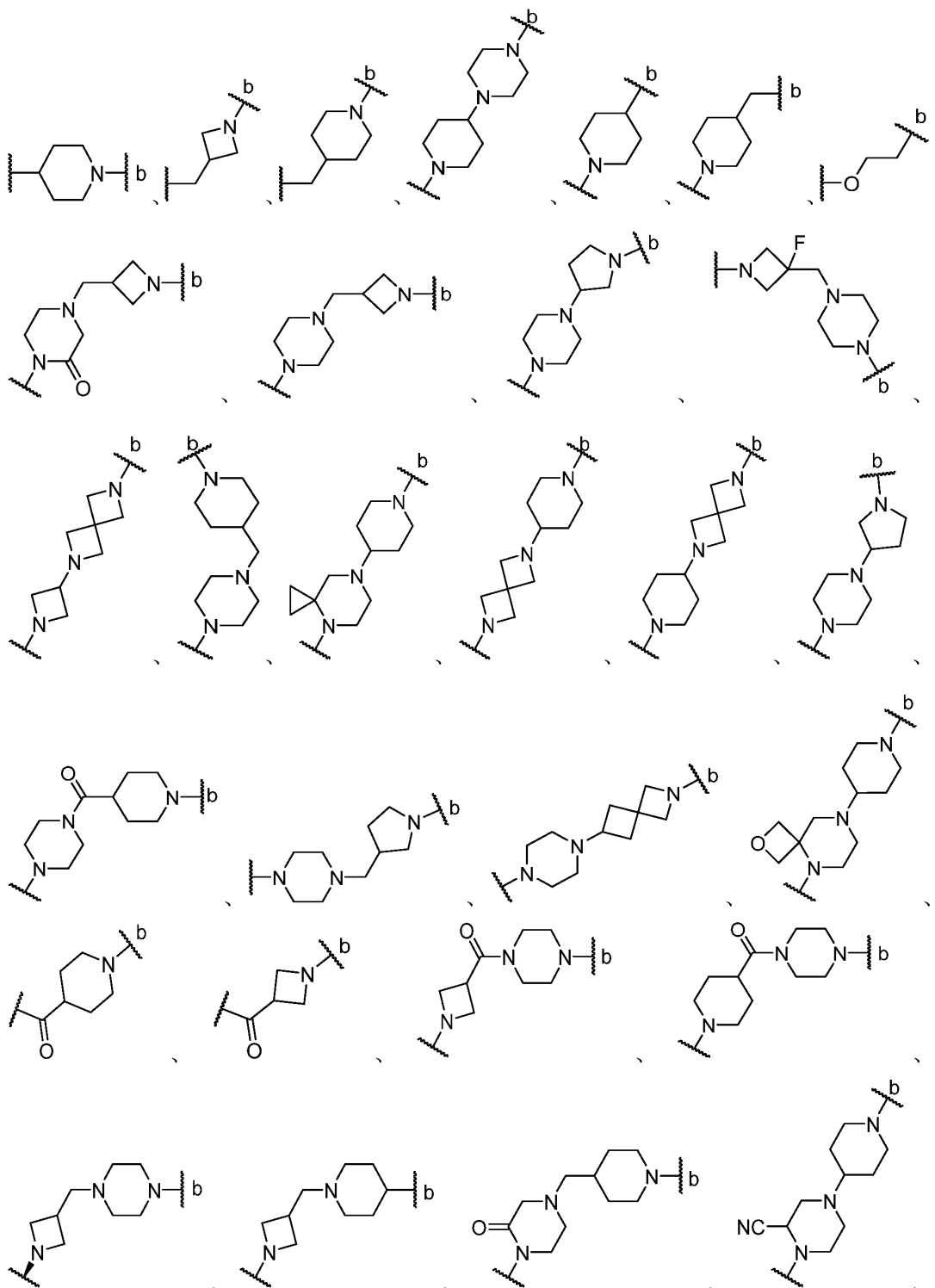
其中，b 侧与 B 相连。

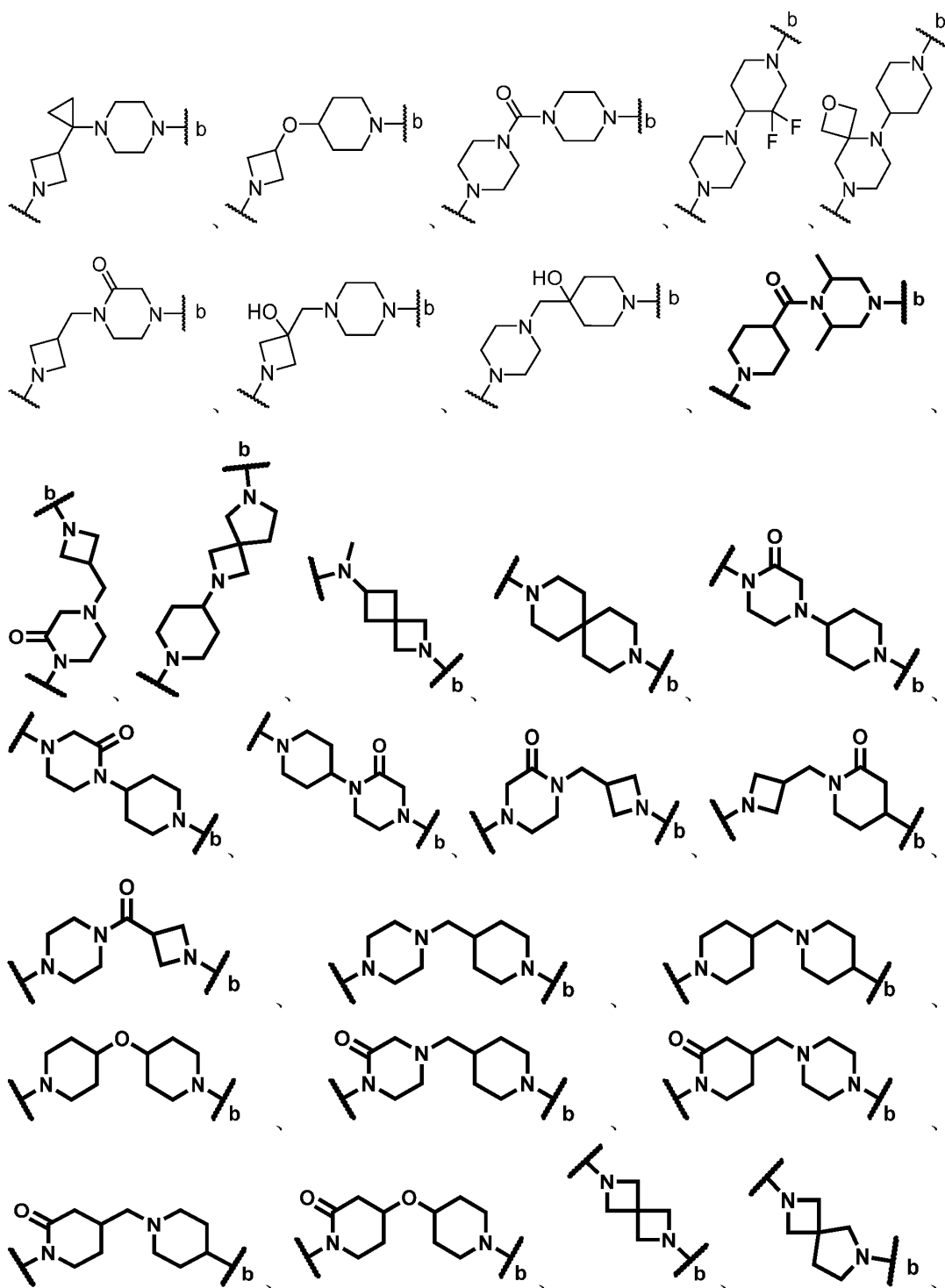
在本发明某一方案中，所述的条件 ii 中，L 为

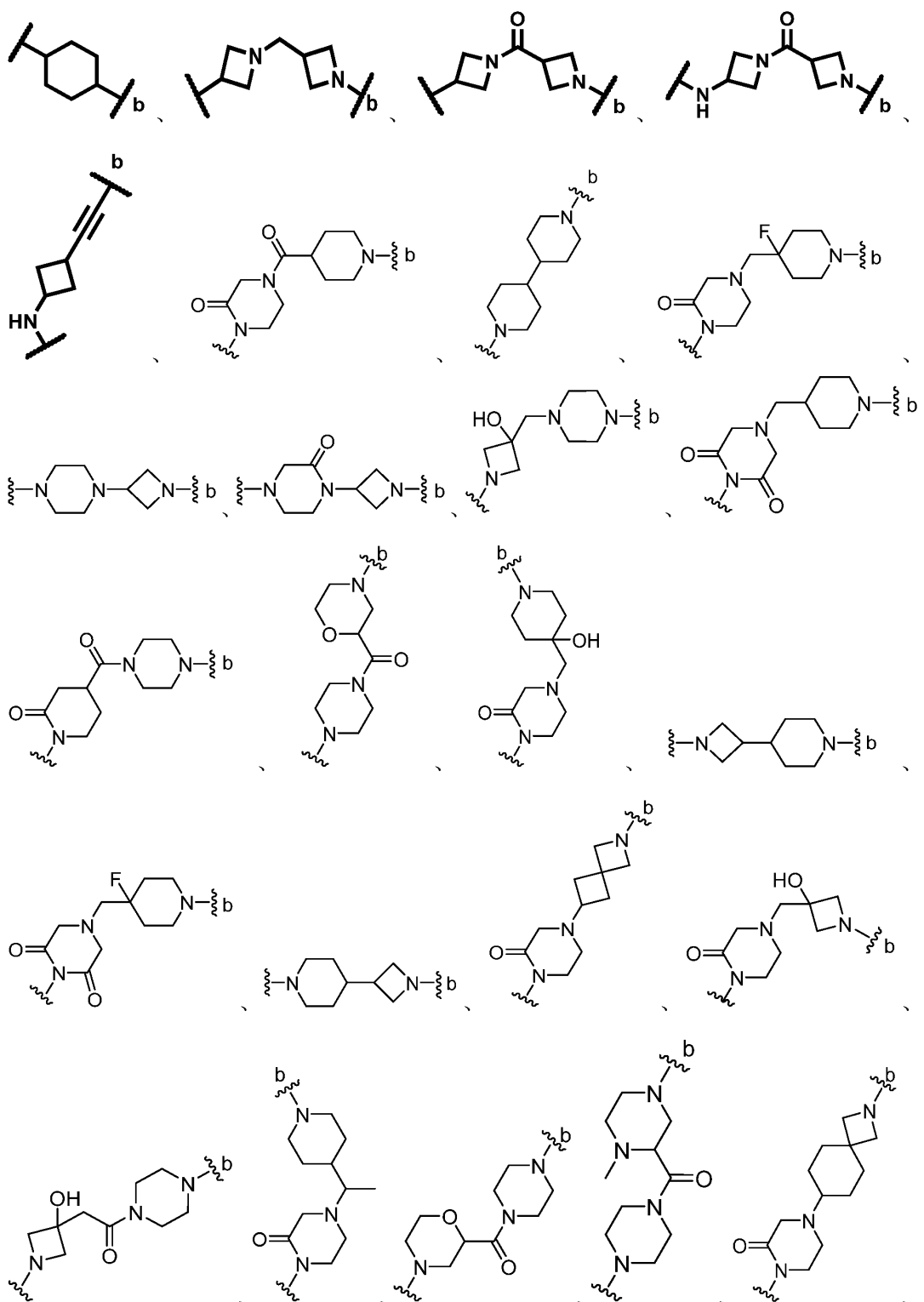


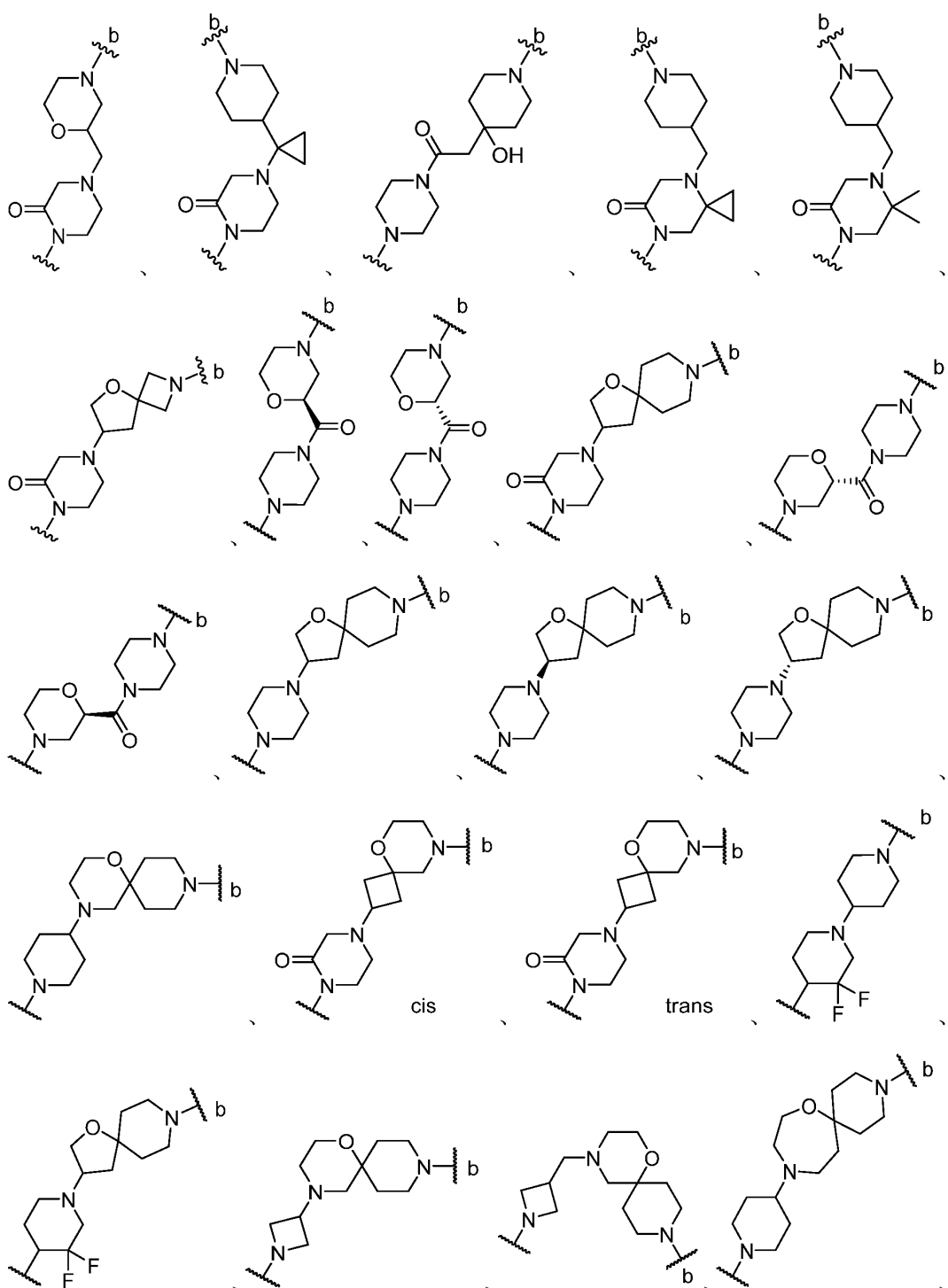


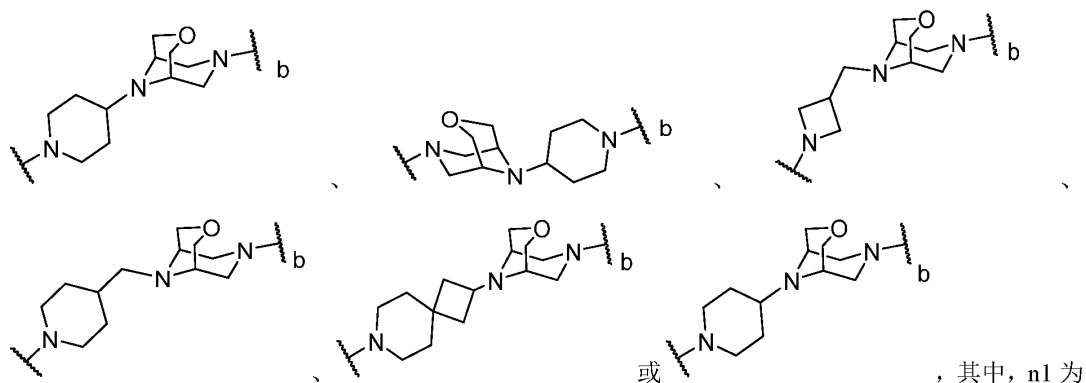




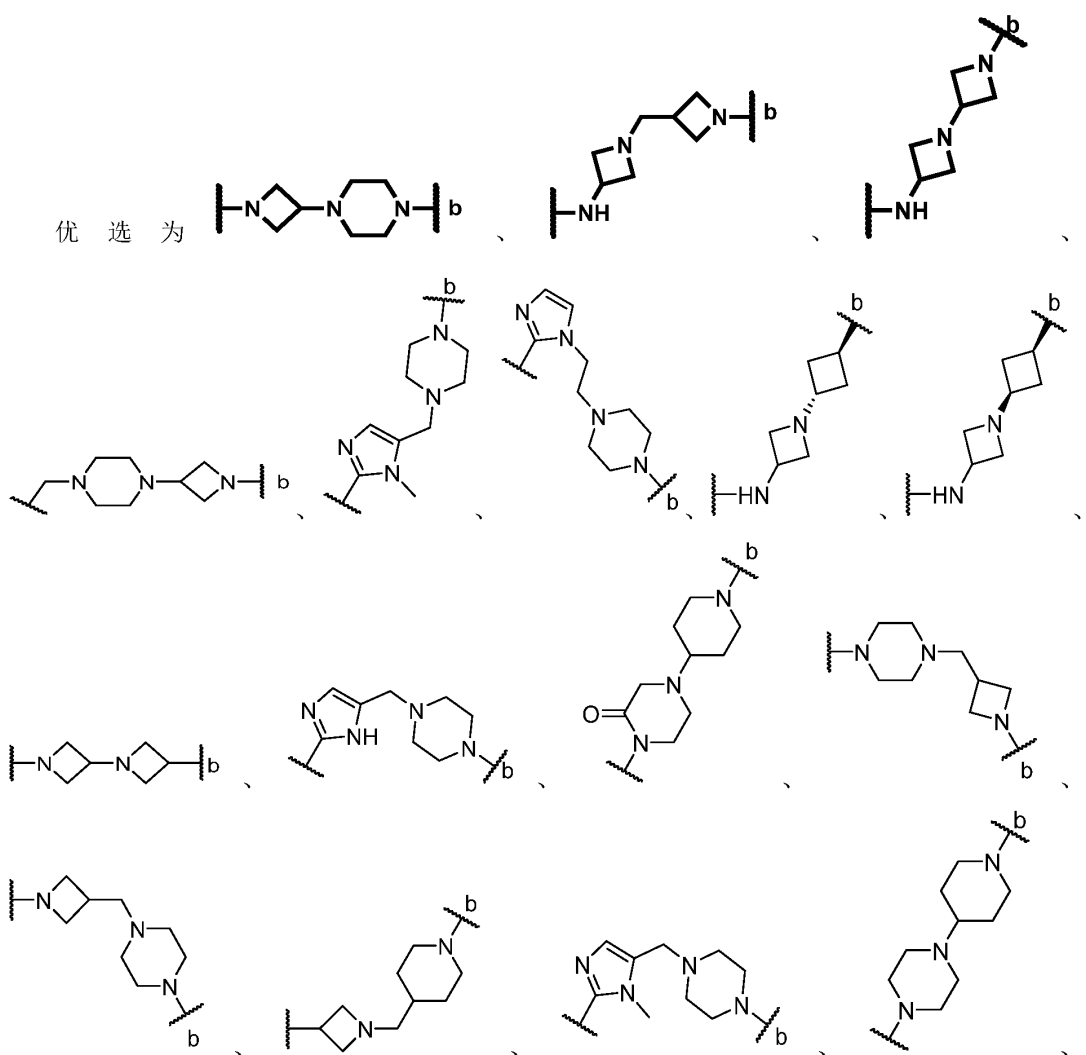


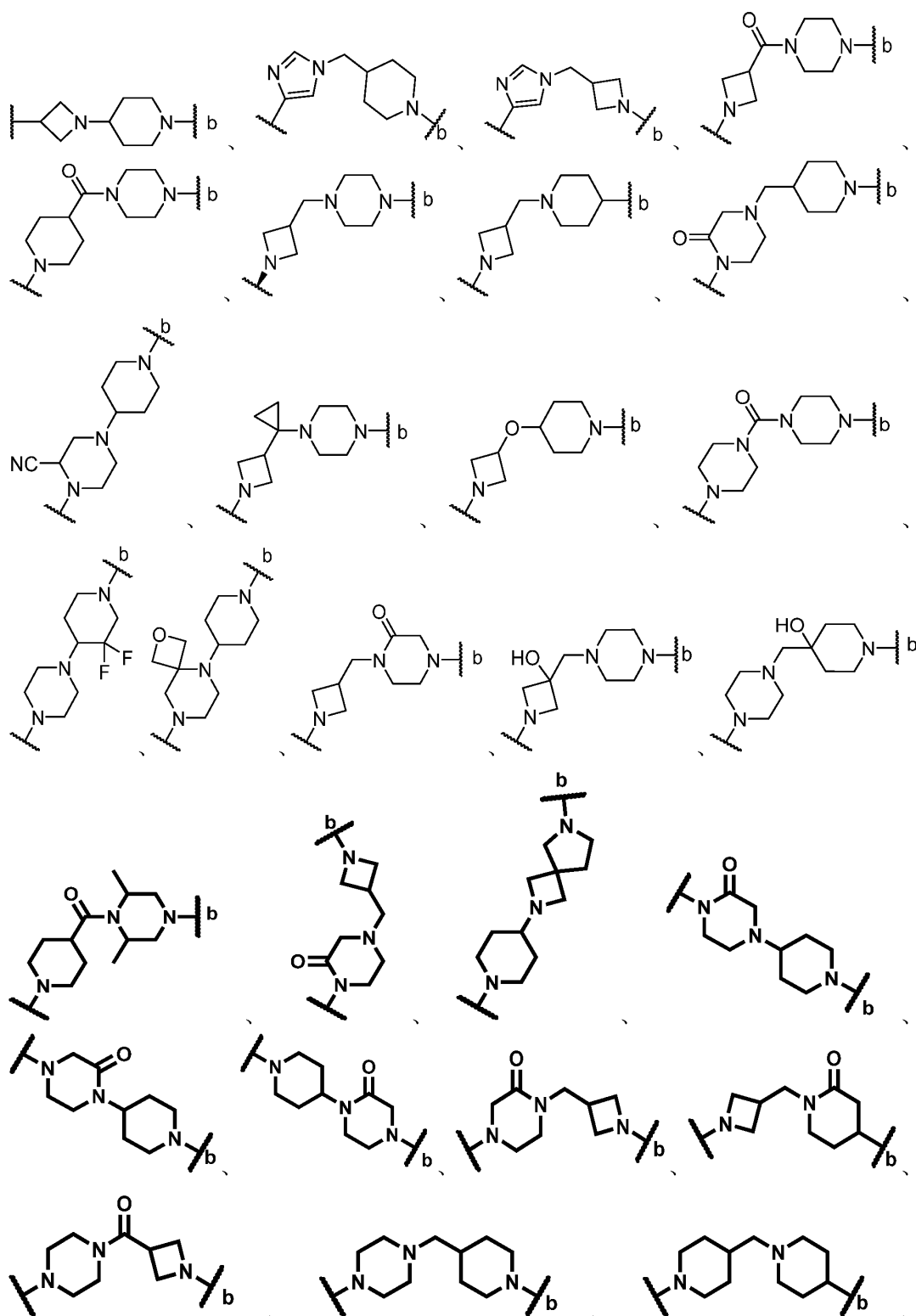


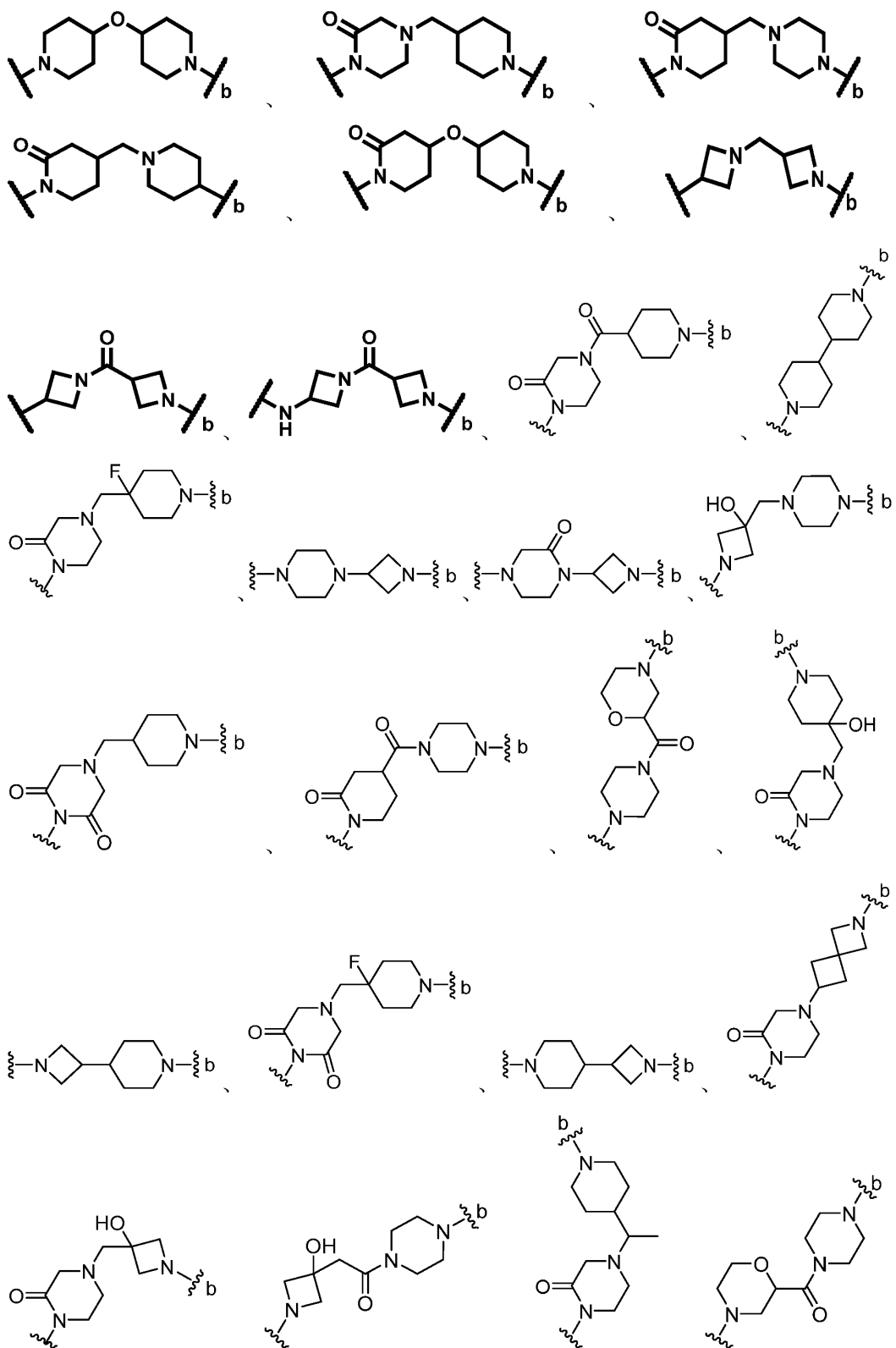


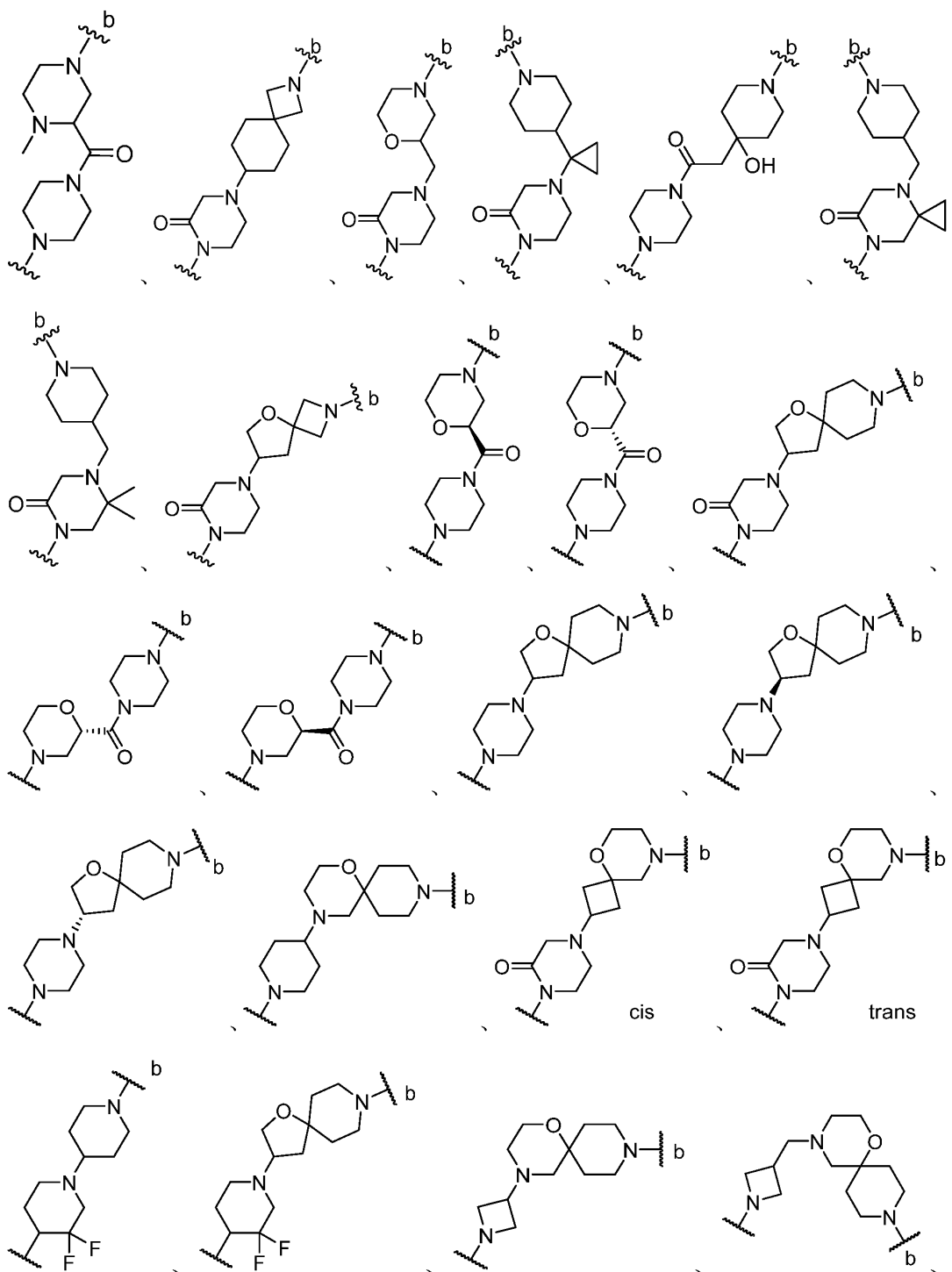


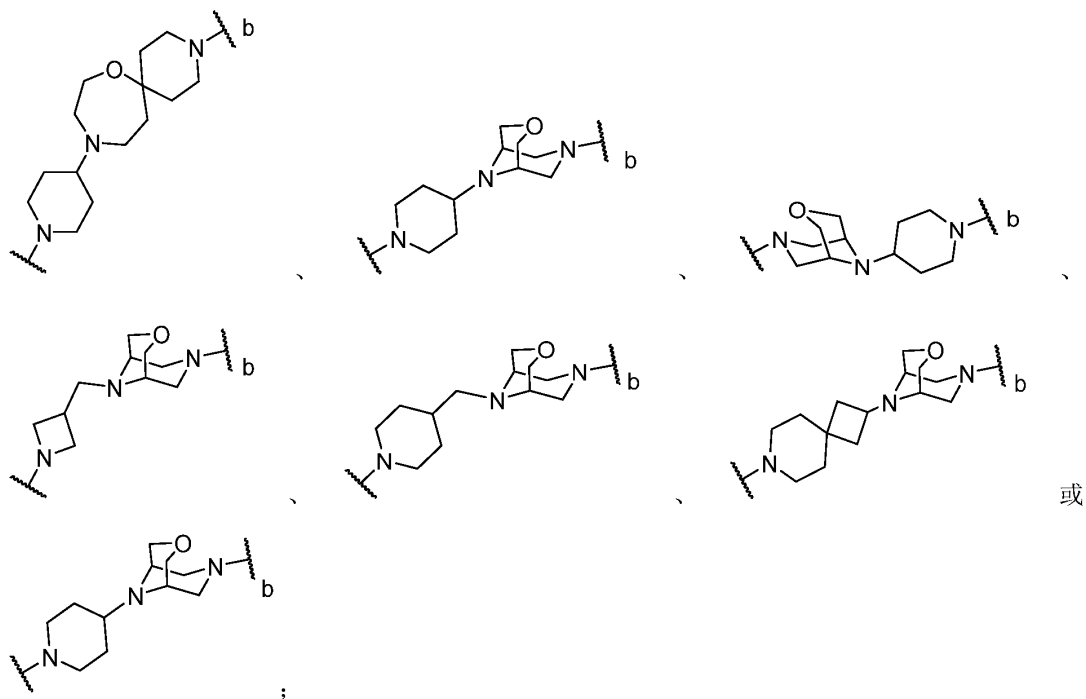
，其中，n1 为 1-8 中的任一整数，n2 为 1-3 中的任一整数，n3 为 1-5 中的任一整数，b 侧与 B 相连；







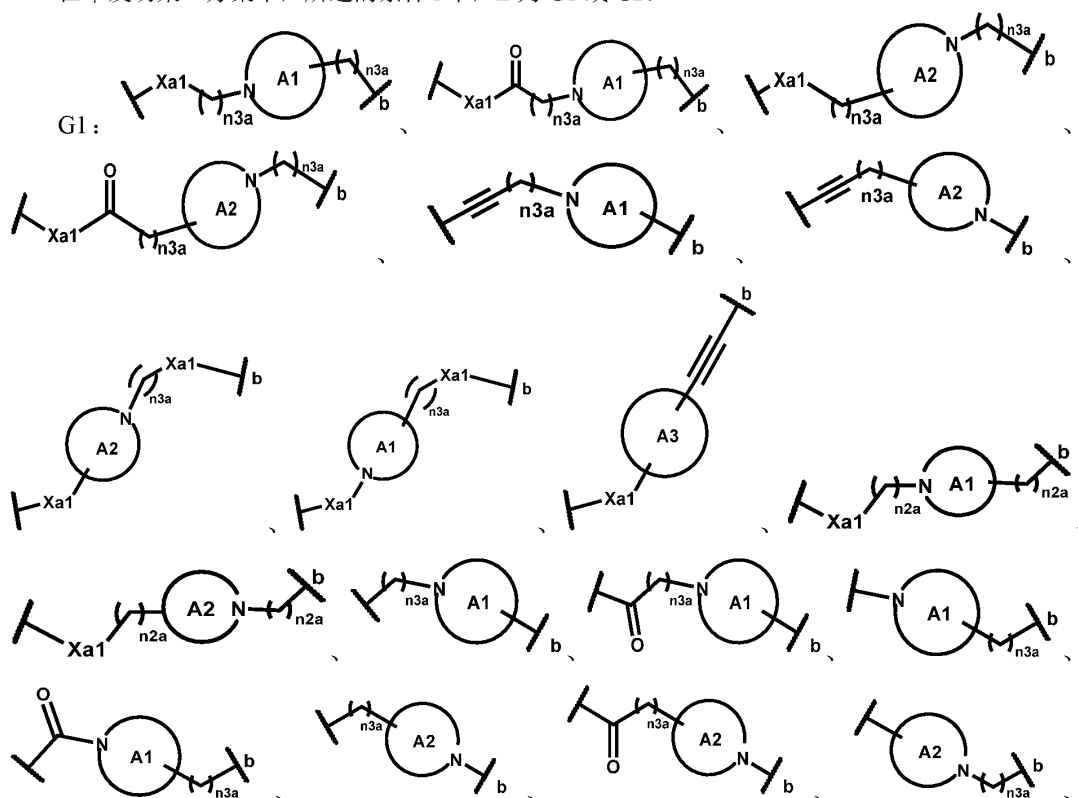


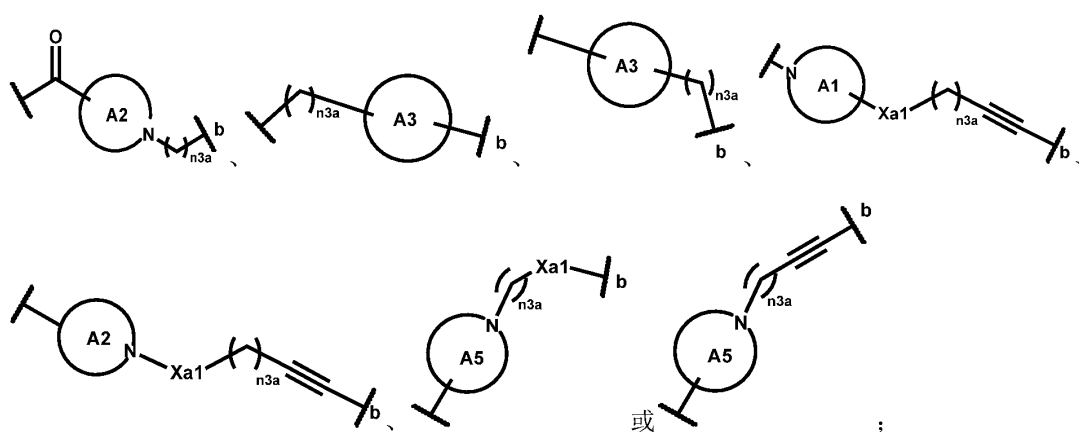


或

b 侧与 B 相连。

在本发明某一方案中，所述的条件 i 中，L 为 G1 或 G2：



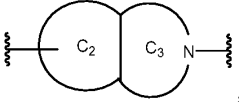


其中, b 侧与 B 相连;

Xa1 为 O 或 -NR^{L1}-, R^{L1} 为 H 或 C₁-C₆ 烷基;

环 A1 和环 A2 为饱和的 3-12 元含氮杂环或被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元含氮杂环, R^{L3} 独立地为 CN、OH、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₇ 环烷基或 3-7 元杂环烷基, 所述的饱和的 3-12 元含氮杂环或取代的饱和的 3-12 元含氮杂环中的 3-12 元含氮杂环独立地为 4 元单环含氮杂环、7-12 元螺环含氮杂环或 7-12 元桥环含氮杂环, 其中, 杂原子除含 N 外, 还可选自 O、S 和 C(=O) 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

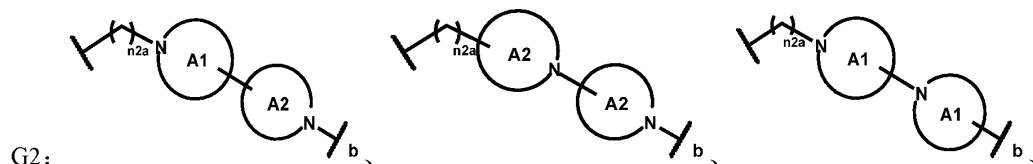
环 A3 独立地为饱和的 C₃-C₁₂ 碳环或被一个或多个 R^{L2} 取代的饱和的 C₃-C₁₂ 碳环, R^{L2} 独立地为 CN、OH、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₇ 环烷基或 3-7 元杂环烷基, 所述的饱和的 C₃-C₁₂ 碳环或取代的饱和的 C₃-C₁₂ 碳环中的 C₃-C₁₂ 碳环独立地为 C₃-C₆ 单环碳环、C₇-C₁₂ 螺环碳环或 C₇-C₁₂ 桥环碳环;

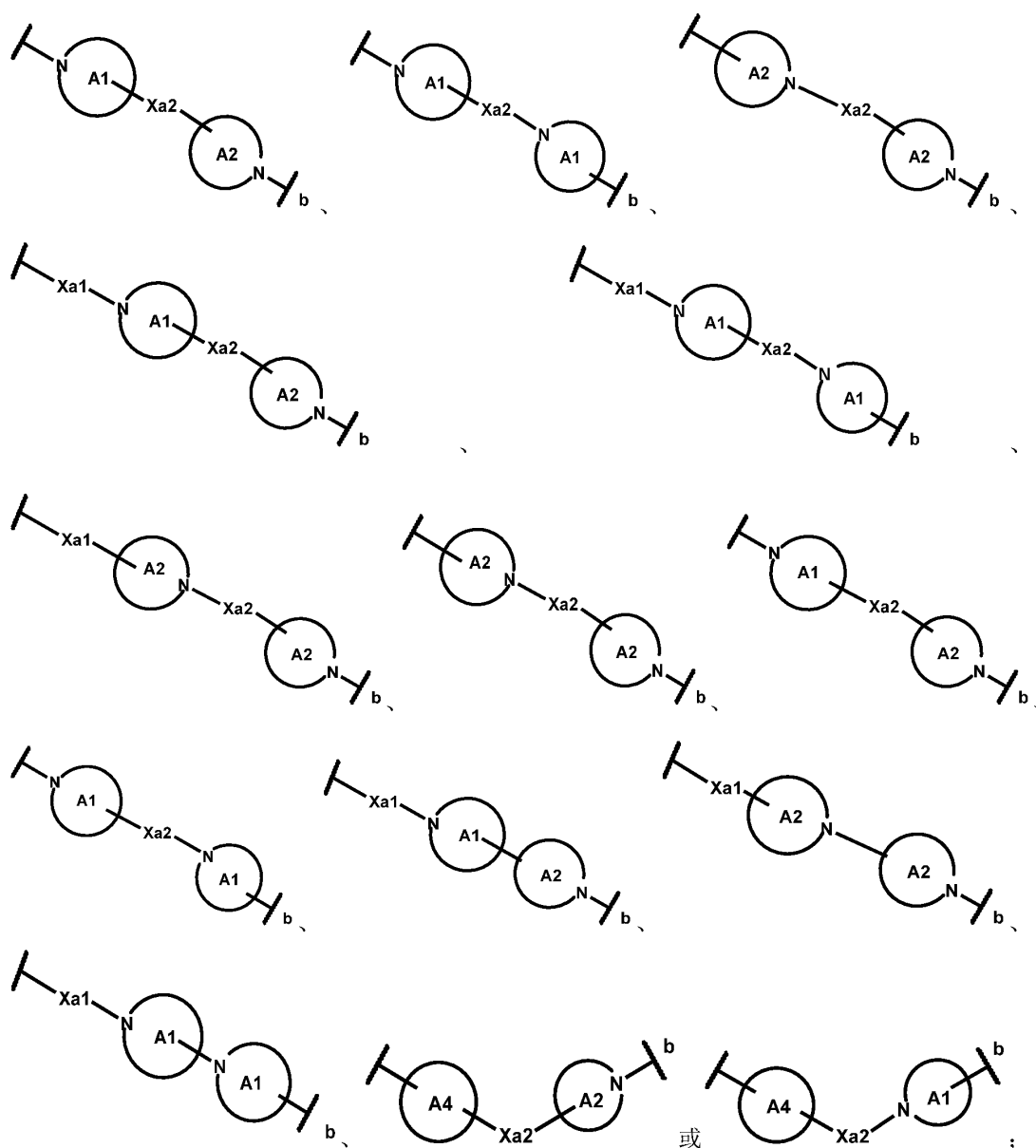
环 A5 独立地为 , 环 C₂ 为苯环或 5-6 元杂芳环, 所述的 5-6 元杂芳环中,

杂原子的种类选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个; 环 C₃ 为部分不饱和的 3-7 元含氮杂环, 所述的部分不饱和的 3-7 元含氮杂环中, 杂原子除含 N 外, 还可选自 O、S 和 C(=O) 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

n_{2a} 独立地为 0~3 中任一整数;

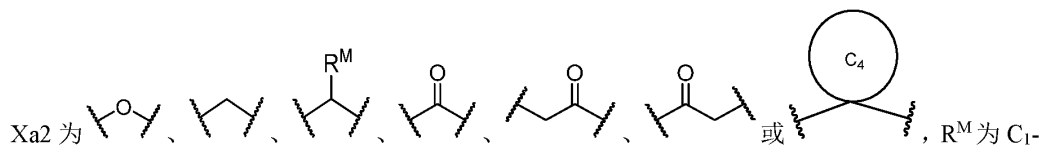
n_{3a} 独立地为 0~5 中任一整数;





其中, b 侧与 B 相连;

Xa1 为 O 或 -NR^{L1} , R^{L1} 为 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;



C_6 烷基, 环 C_4 为饱和的 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 碳环或饱和的 3-6 元杂环, 所述的饱和的 3-6 元杂环中, 杂原子的种类选自 N、O、S 和 C(=O) 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

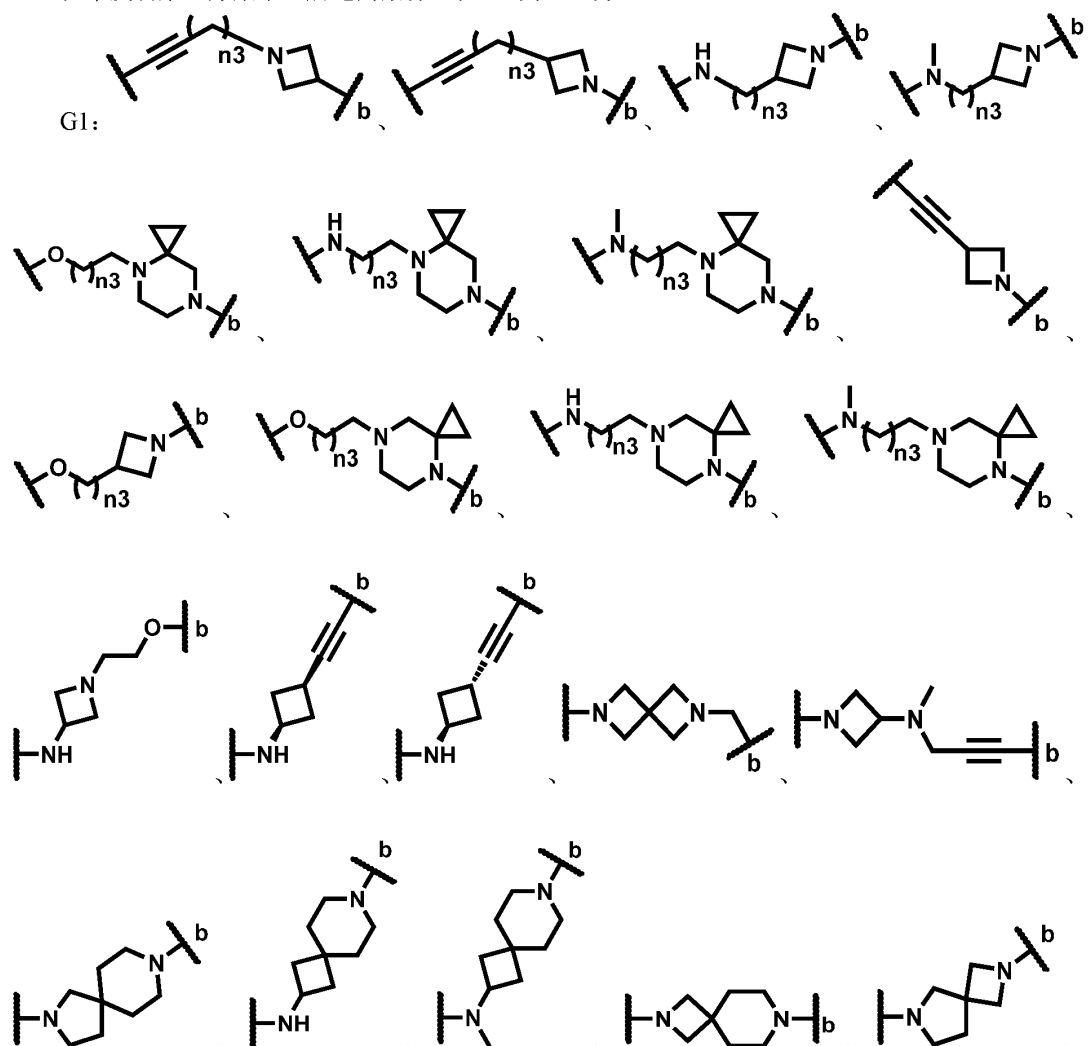
环 A1 和环 A2 为饱和的 3-12 元含氮杂环或被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元含氮杂环,

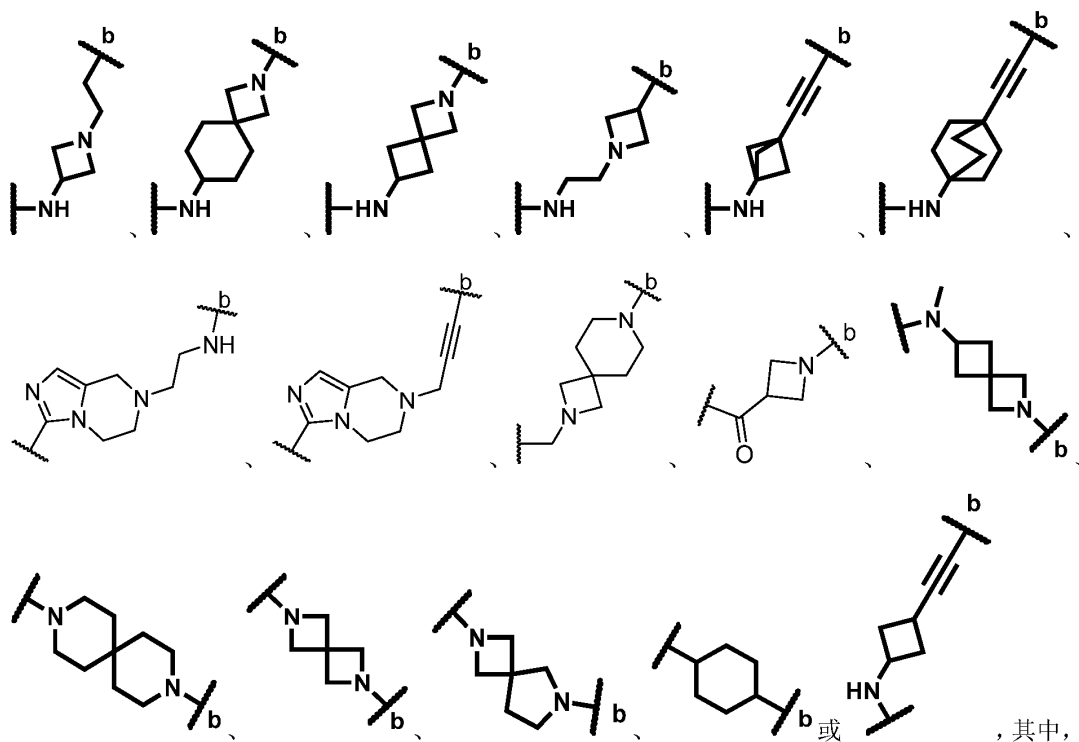
R^{L3} 独立地为 CN、OH、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基或 3-7 元杂环烷基，所述的饱和的 3-12 元含氮杂环或取代的饱和的 3-12 元含氮杂环中的 3-12 元含氮杂环独立地为 3-6 元单环含氮杂环或 5-12 元螺环含氮杂环，其中，杂原子除含 N 外，还可选自 O、S 和 C(=O) 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

环 A4 独立地为 5-10 元杂芳环或被一个和多个 R^{L5} 取代的 5-10 元杂芳环， R^{L5} 独立地为 C_1 - C_6 烷基；所述的 5-10 元杂芳环和被一个或多个 R^{L5} 取代的 5-10 元杂芳环里的 5-10 元杂芳环中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个；

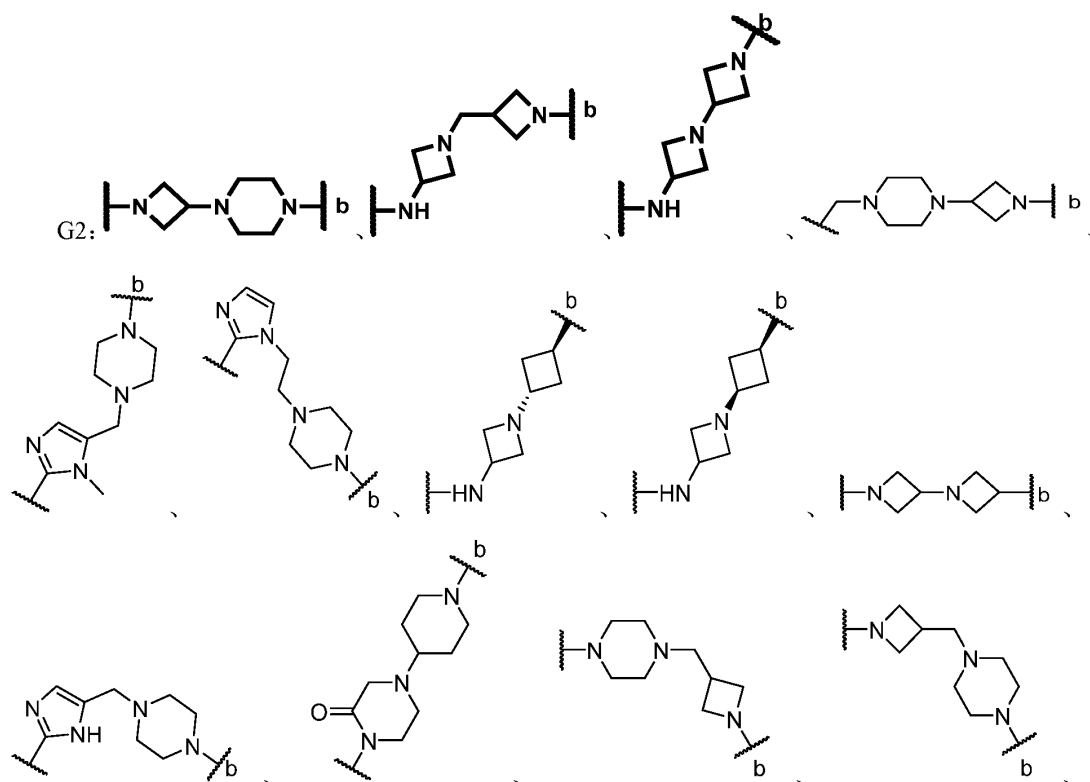
n_{2a} 独立地为 0~3 中任一整数。

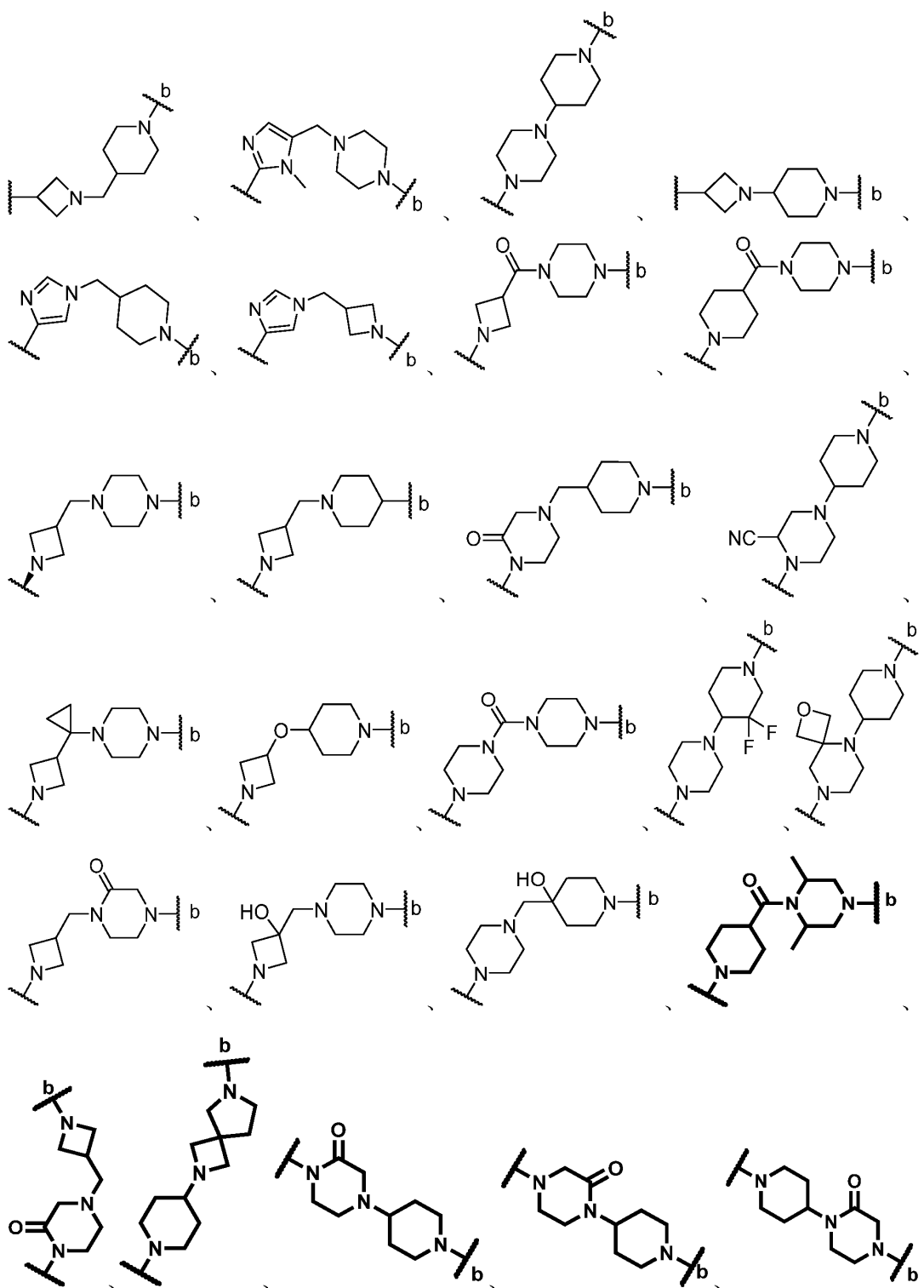
在本发明某一方案中，所述的条件 i 中，L 为 G1 或 G2：

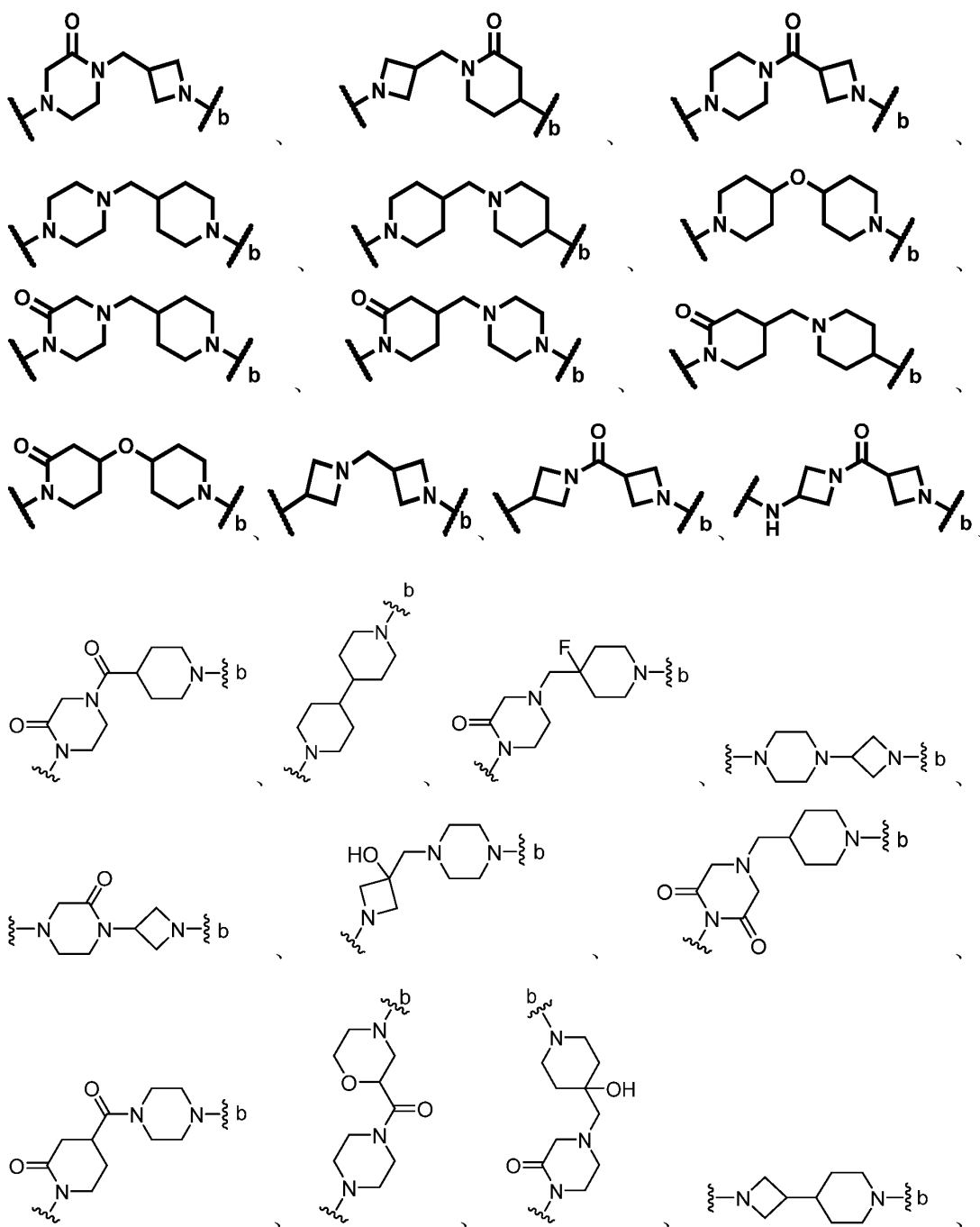


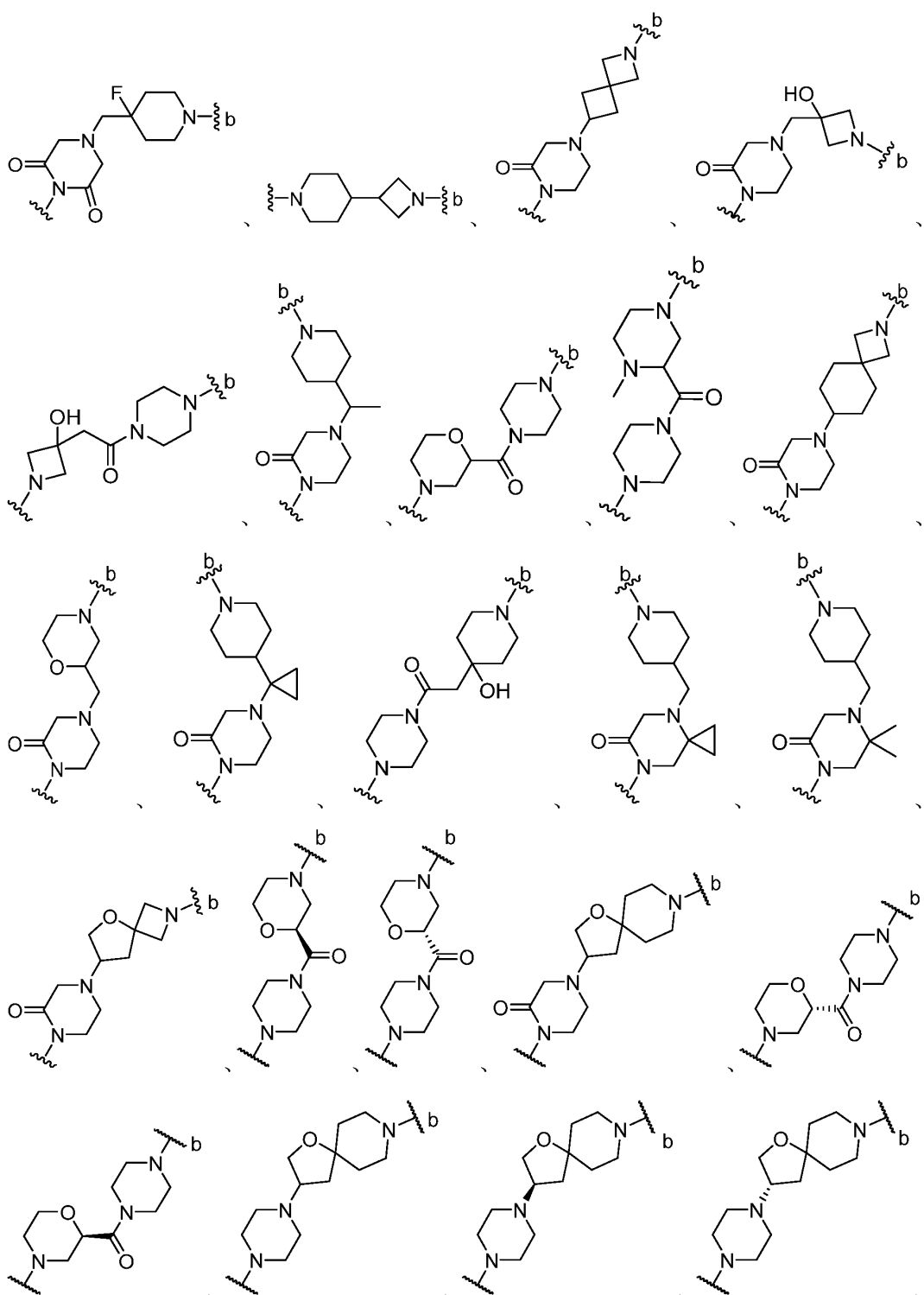


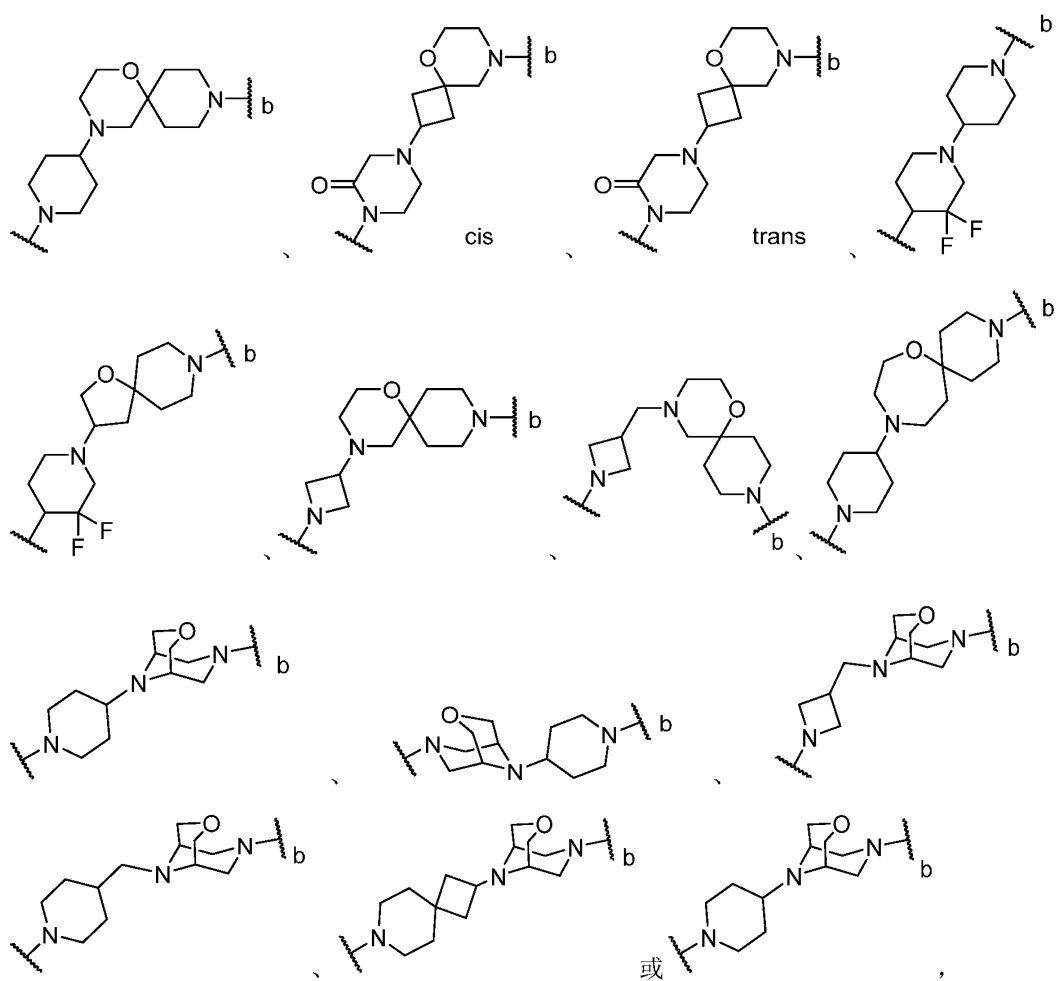
n_1 为 1-8 中的任一整数， n_2 为 1-3 中的任一整数， n_3 为 1-5 中的任一整数， b 侧与 B 相连；



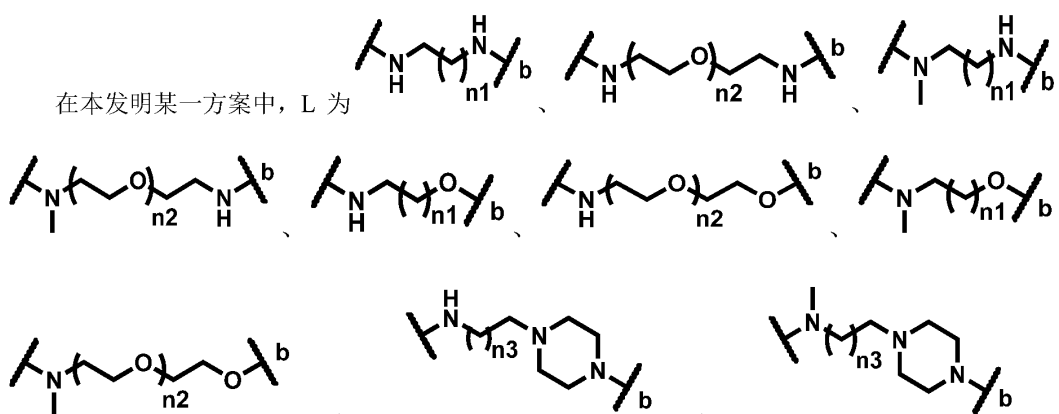


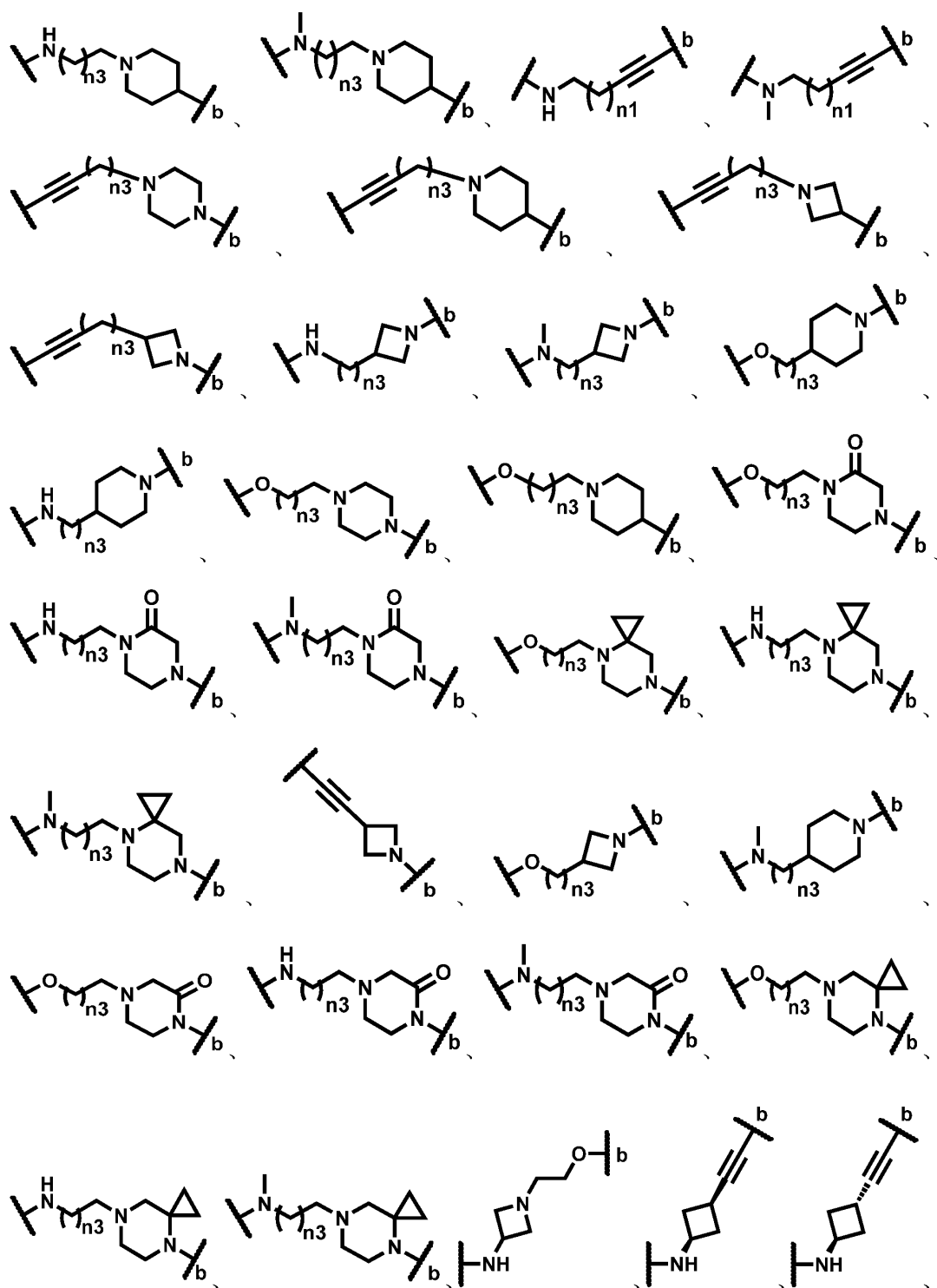


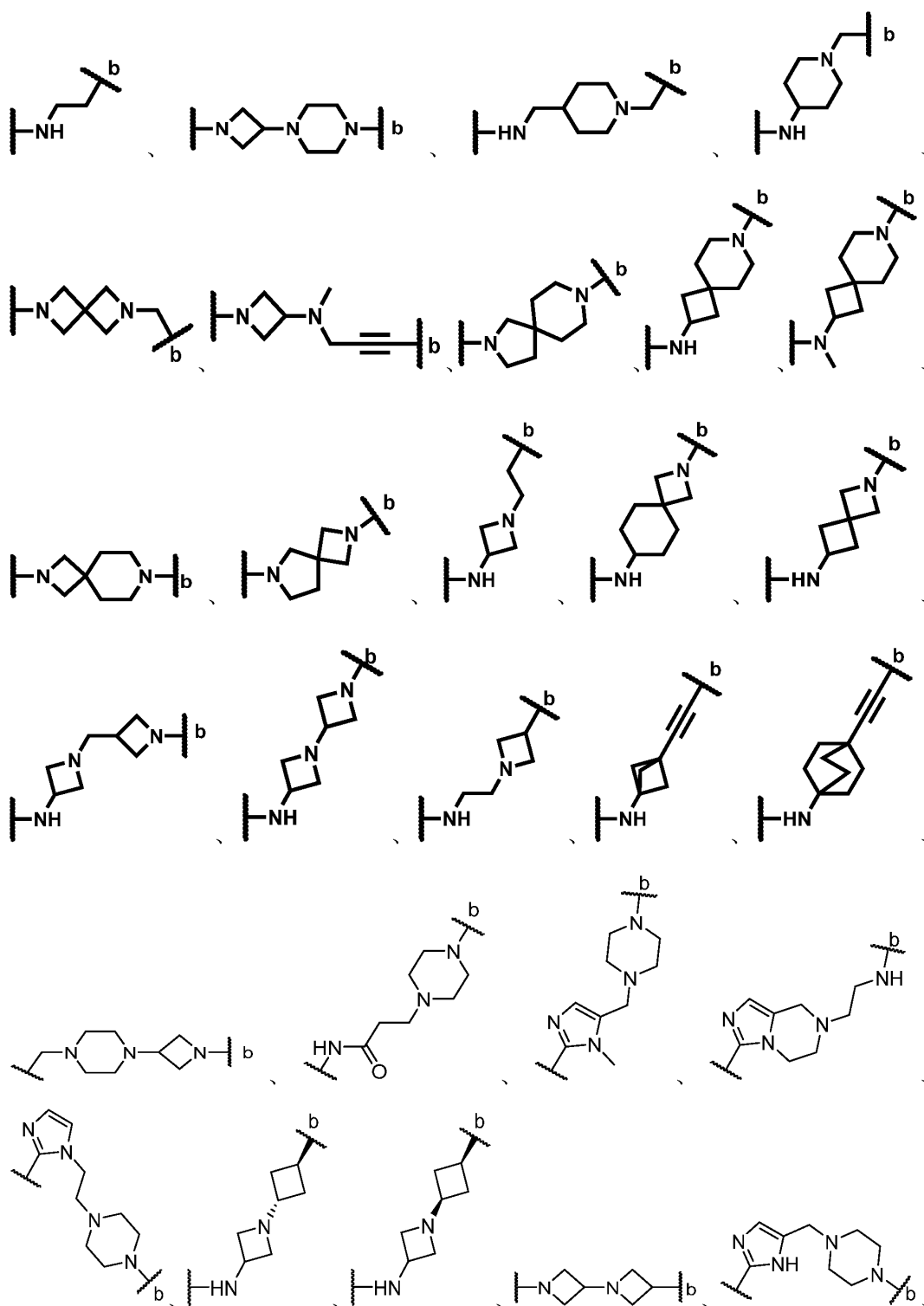


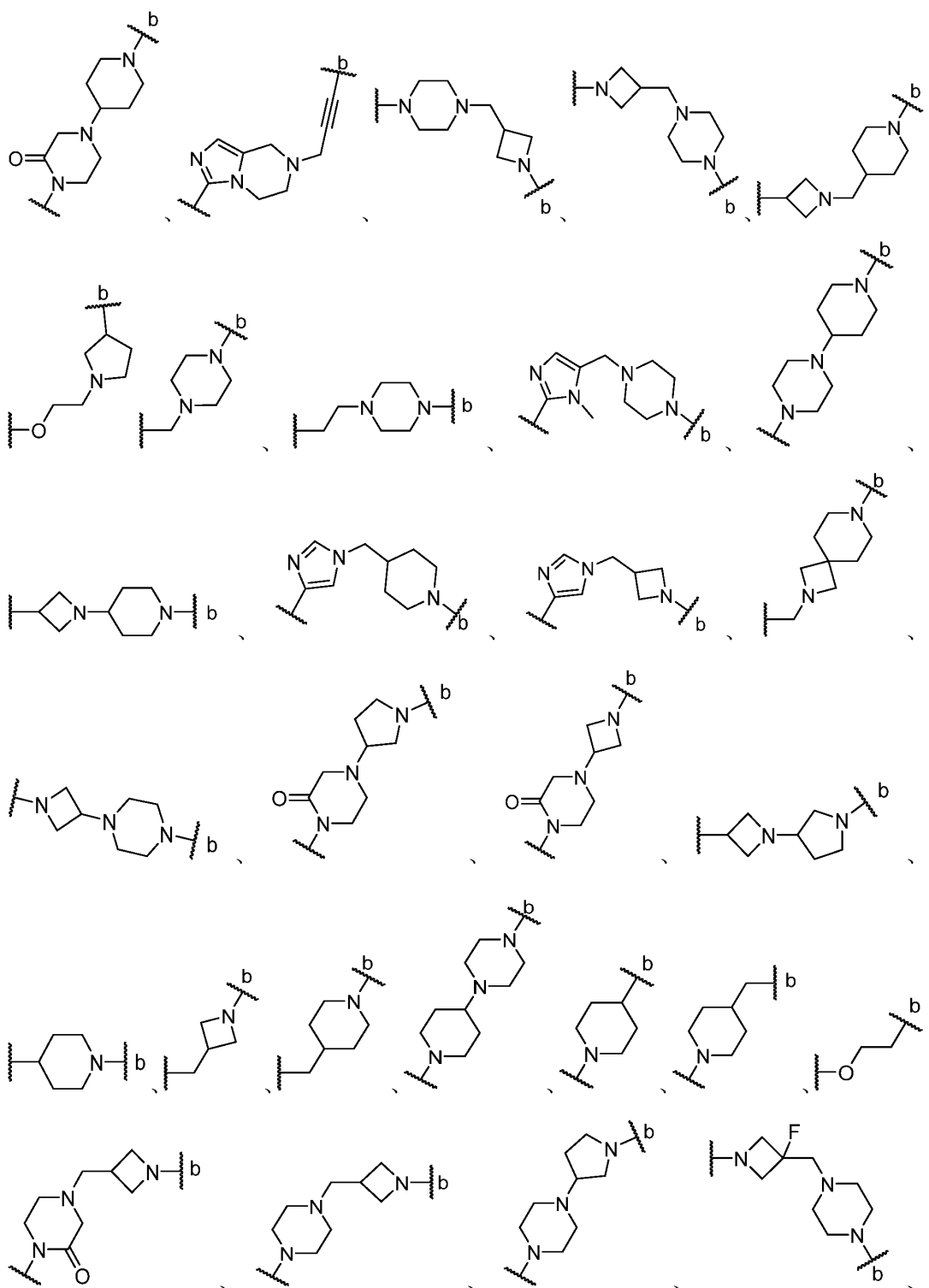


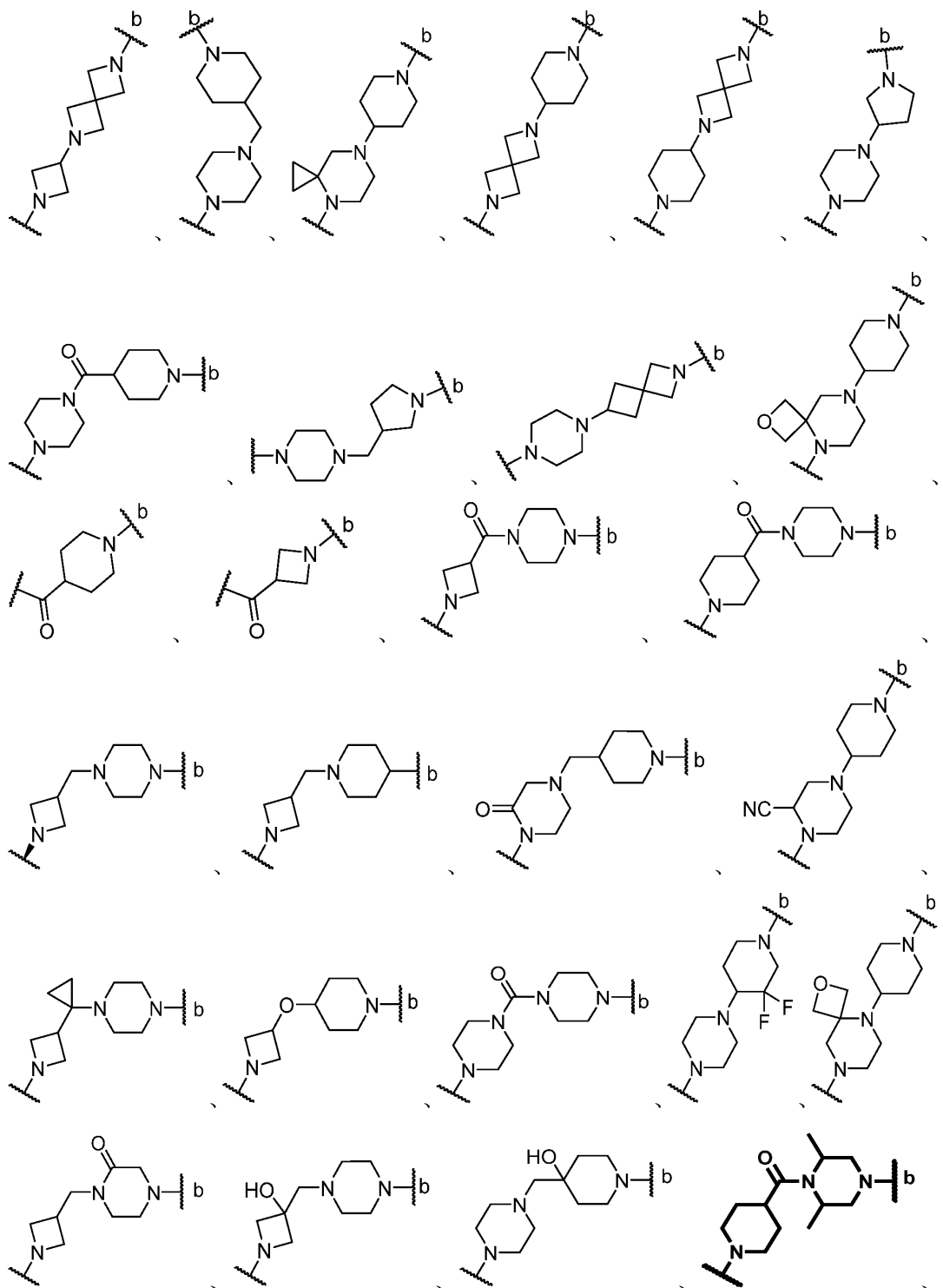
b 侧与 B 相连。

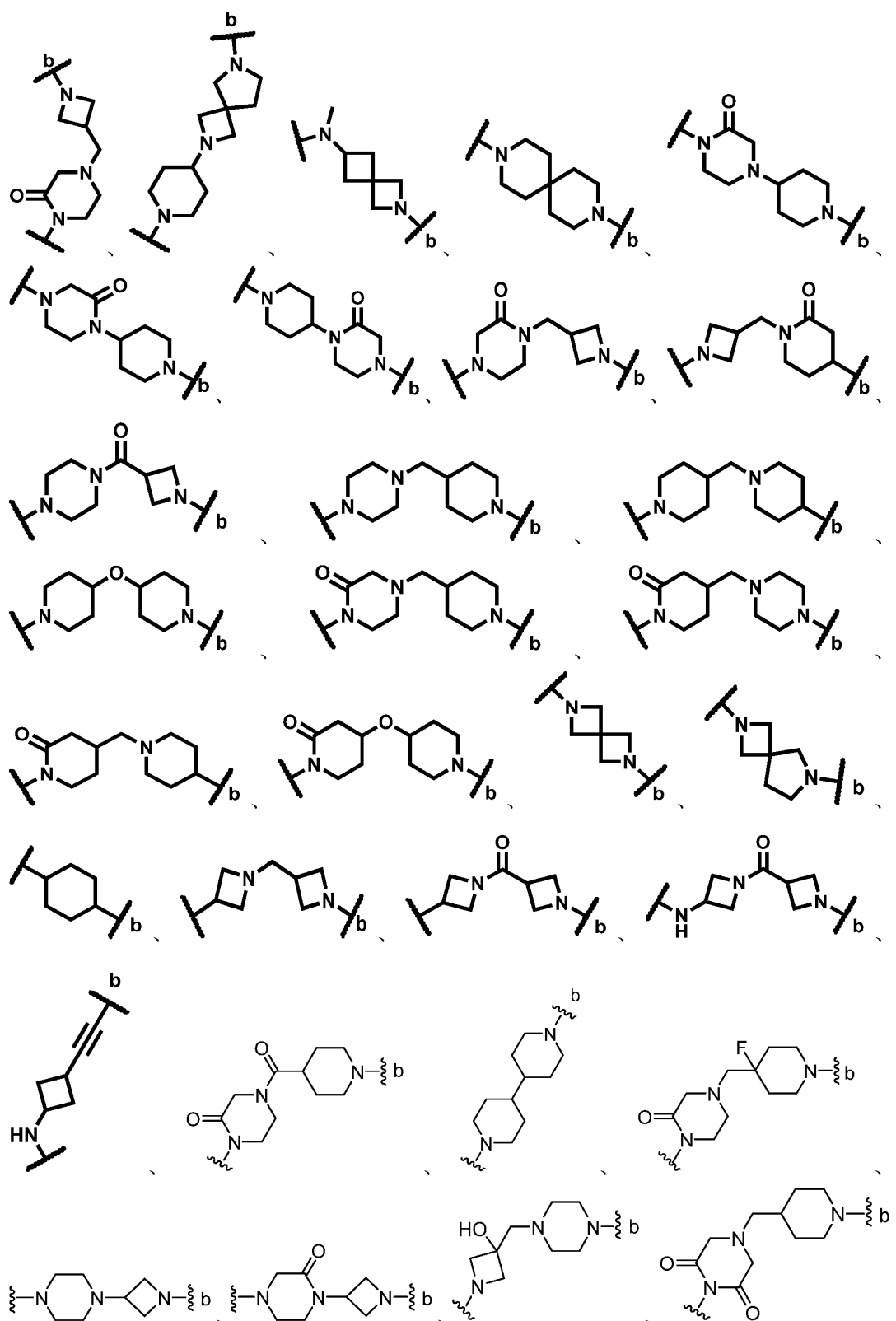


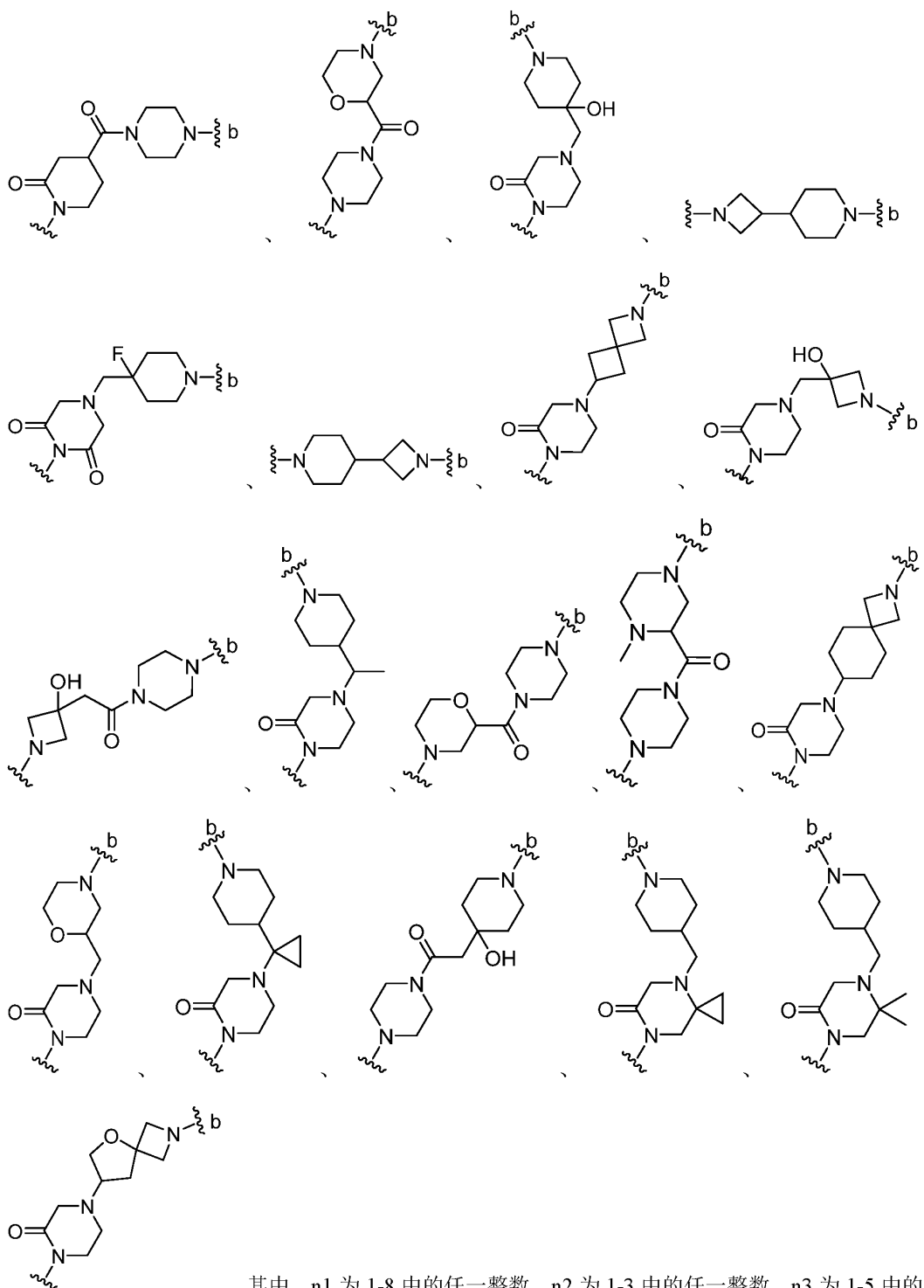




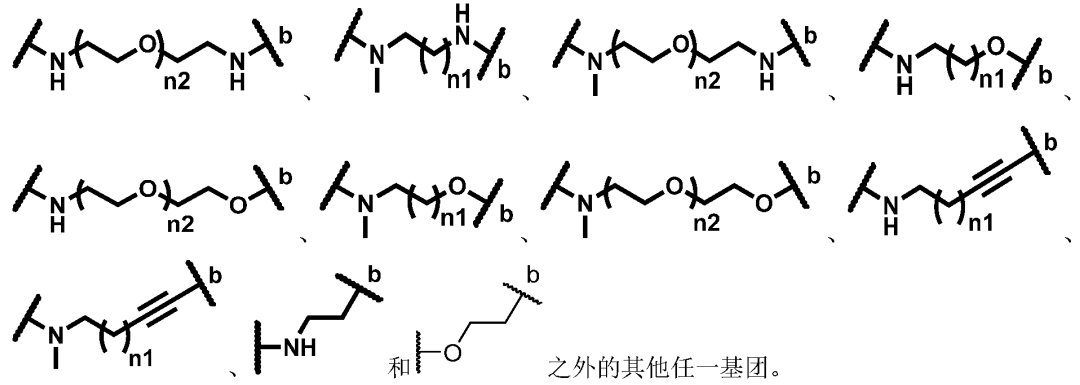




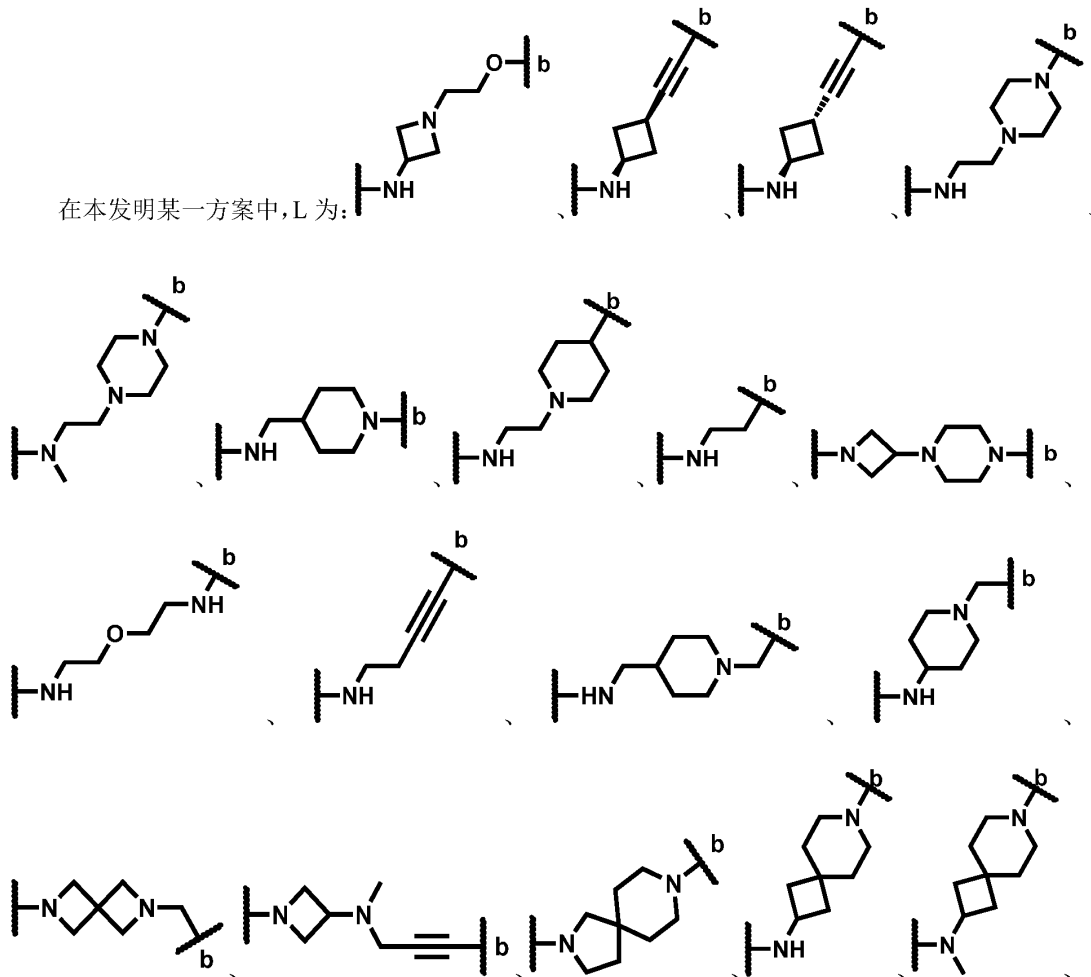


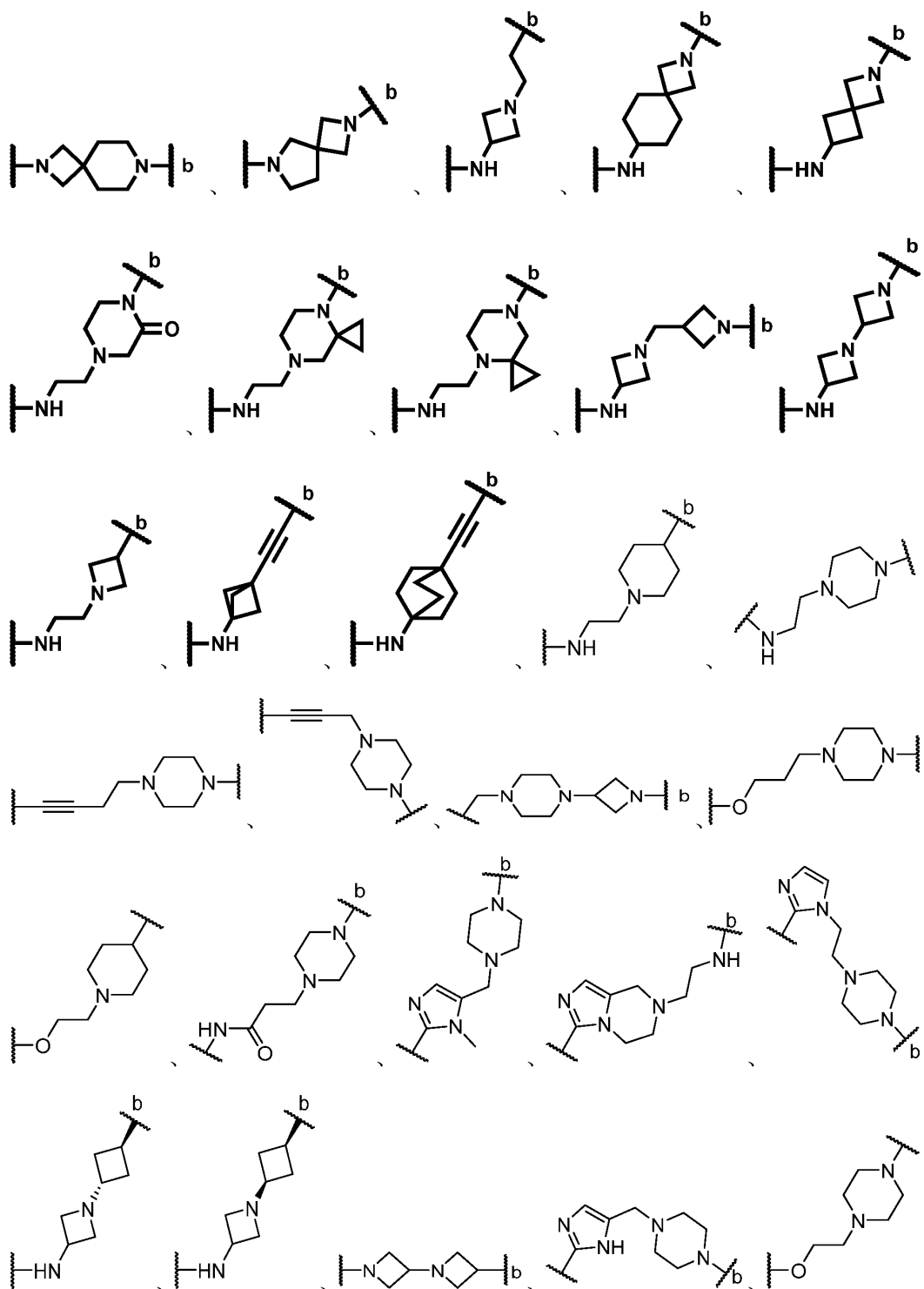


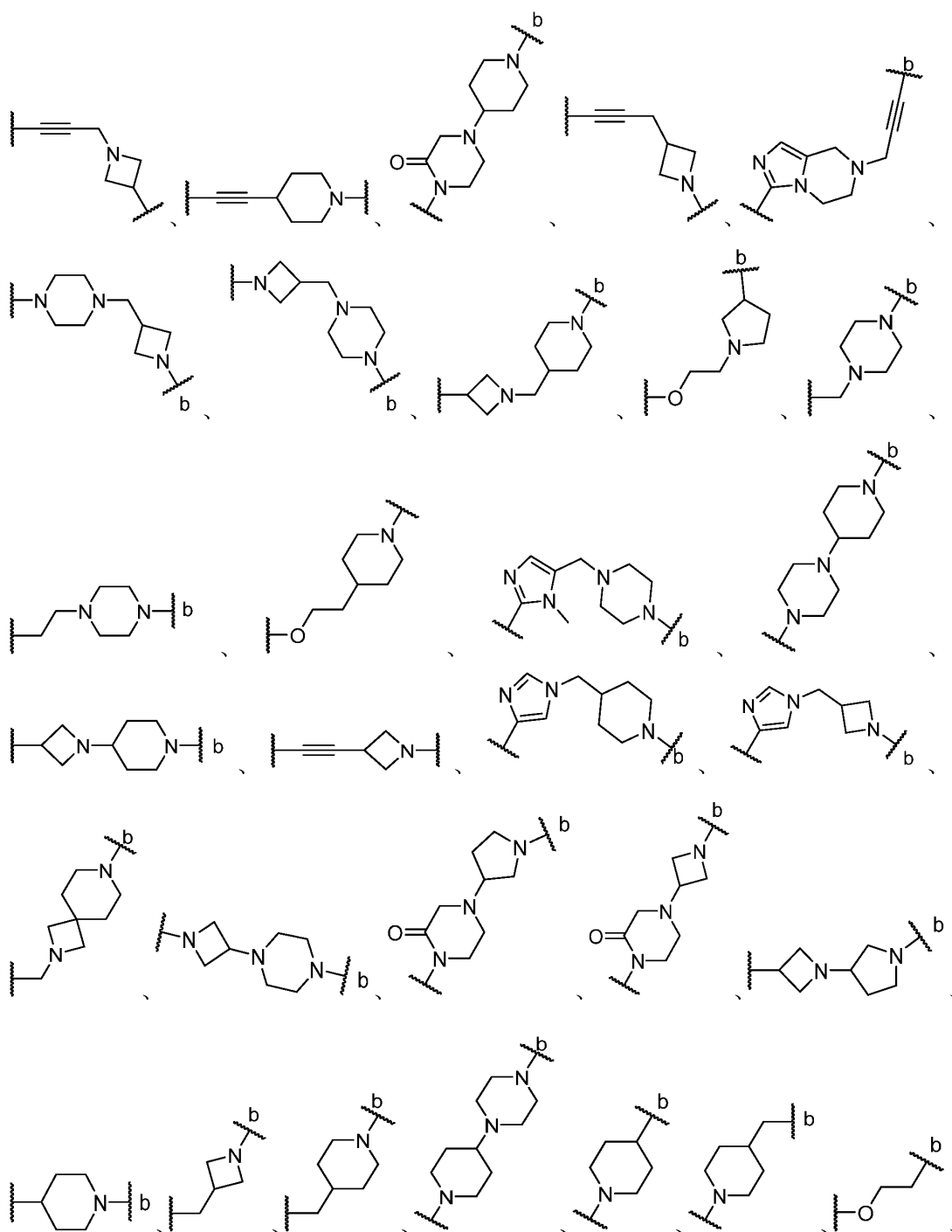
一整数，b 侧与 B 相连；较佳地，方案 i 中，L 为前述基团中除

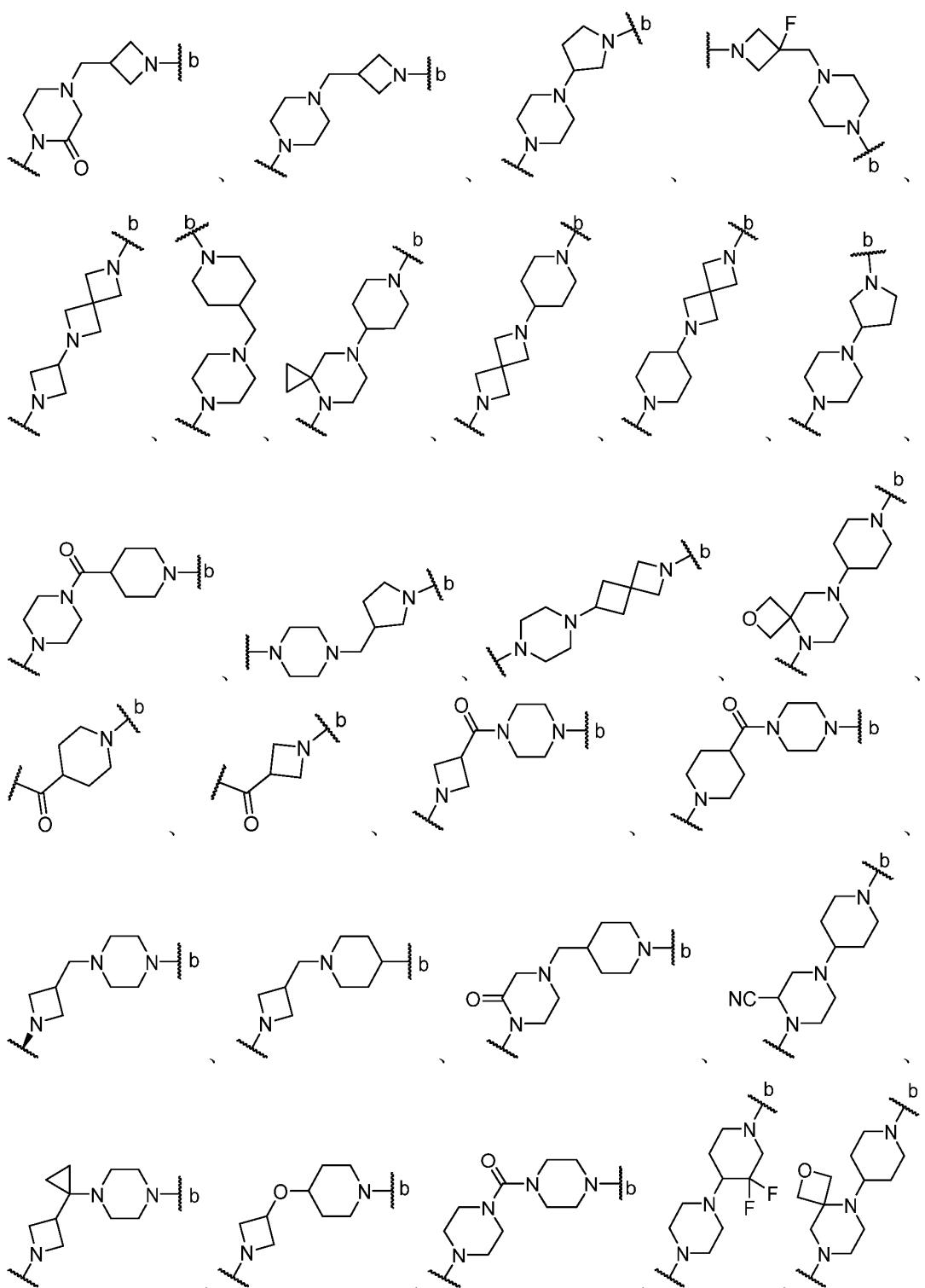


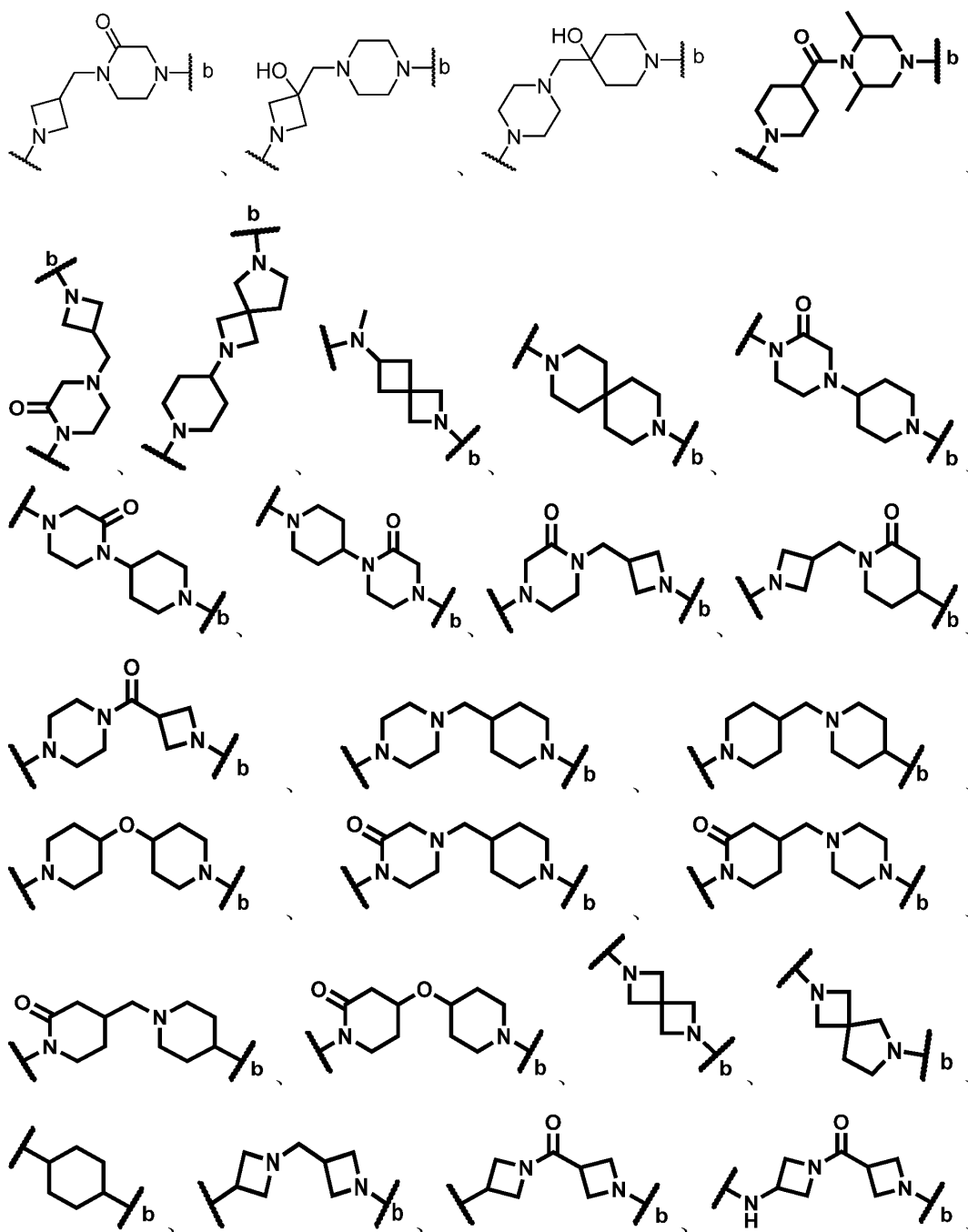
在本发明某一方案中,L 为:

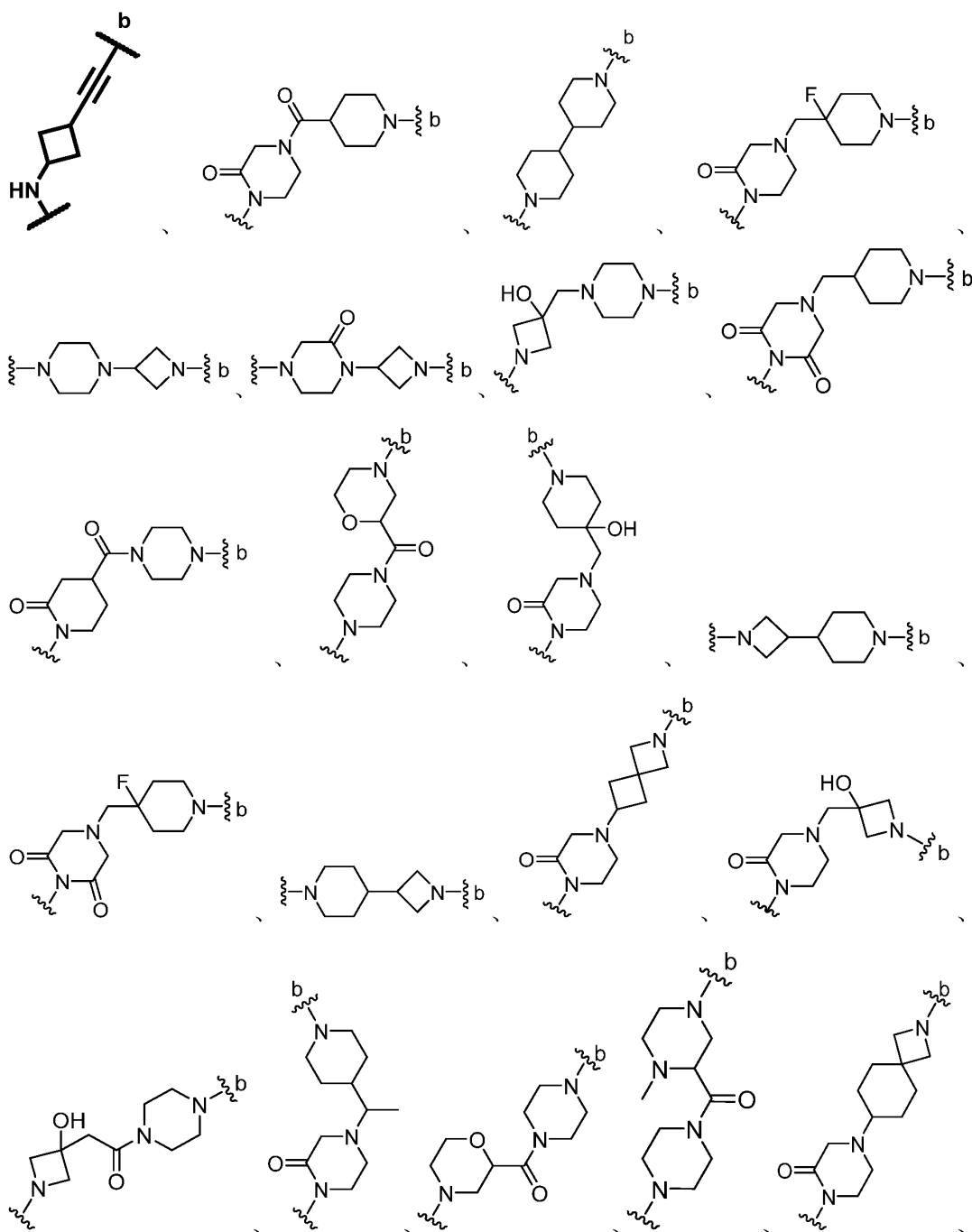


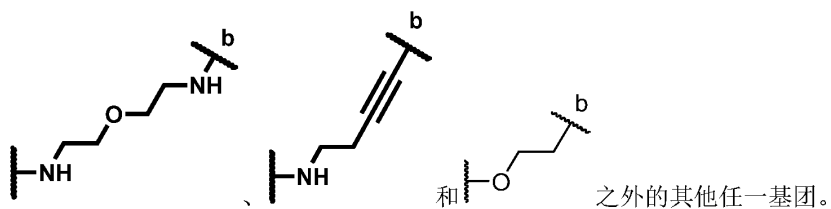
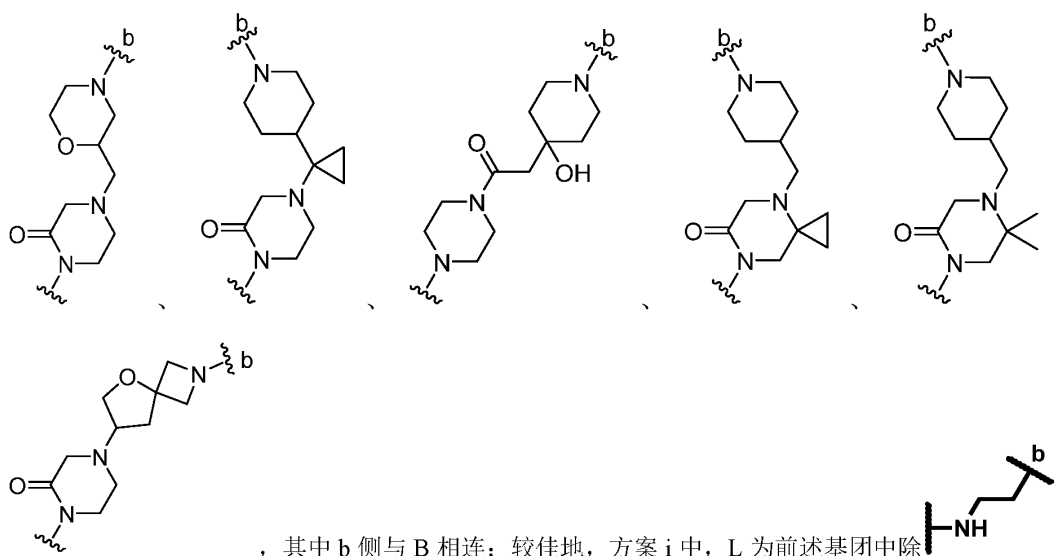




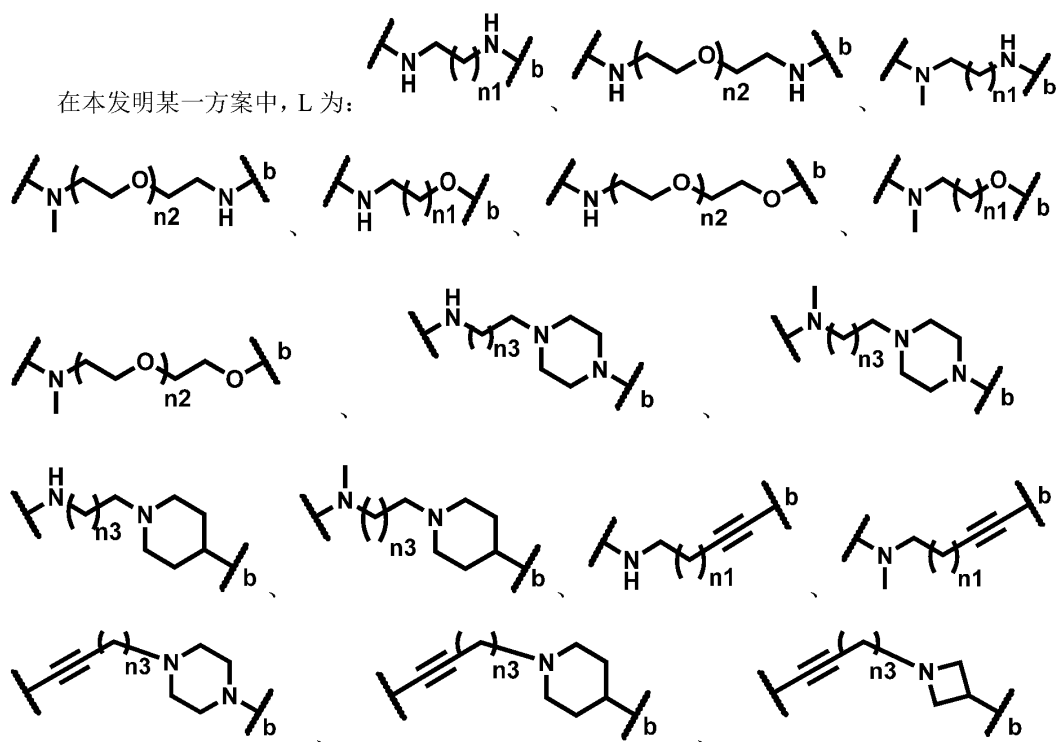


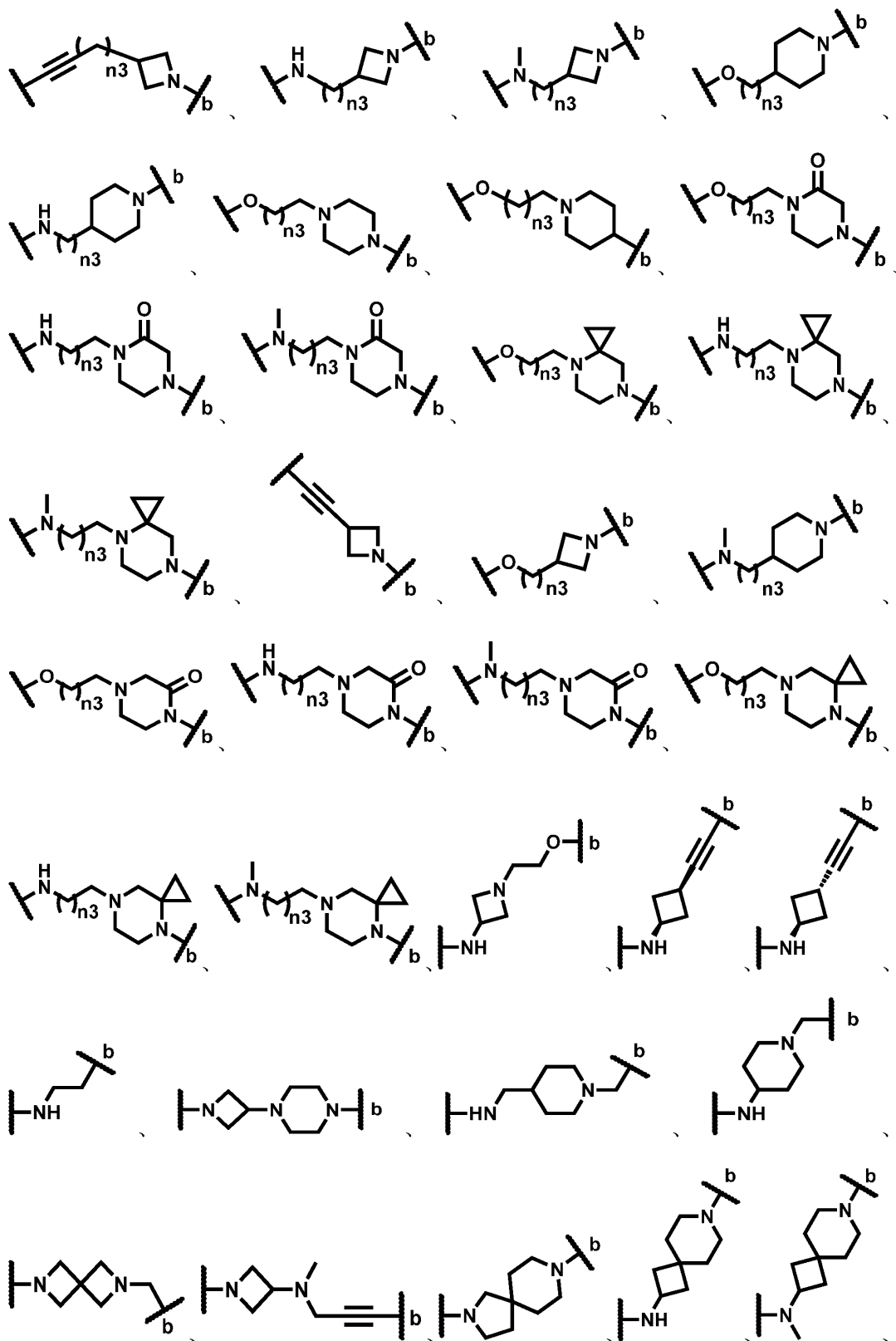


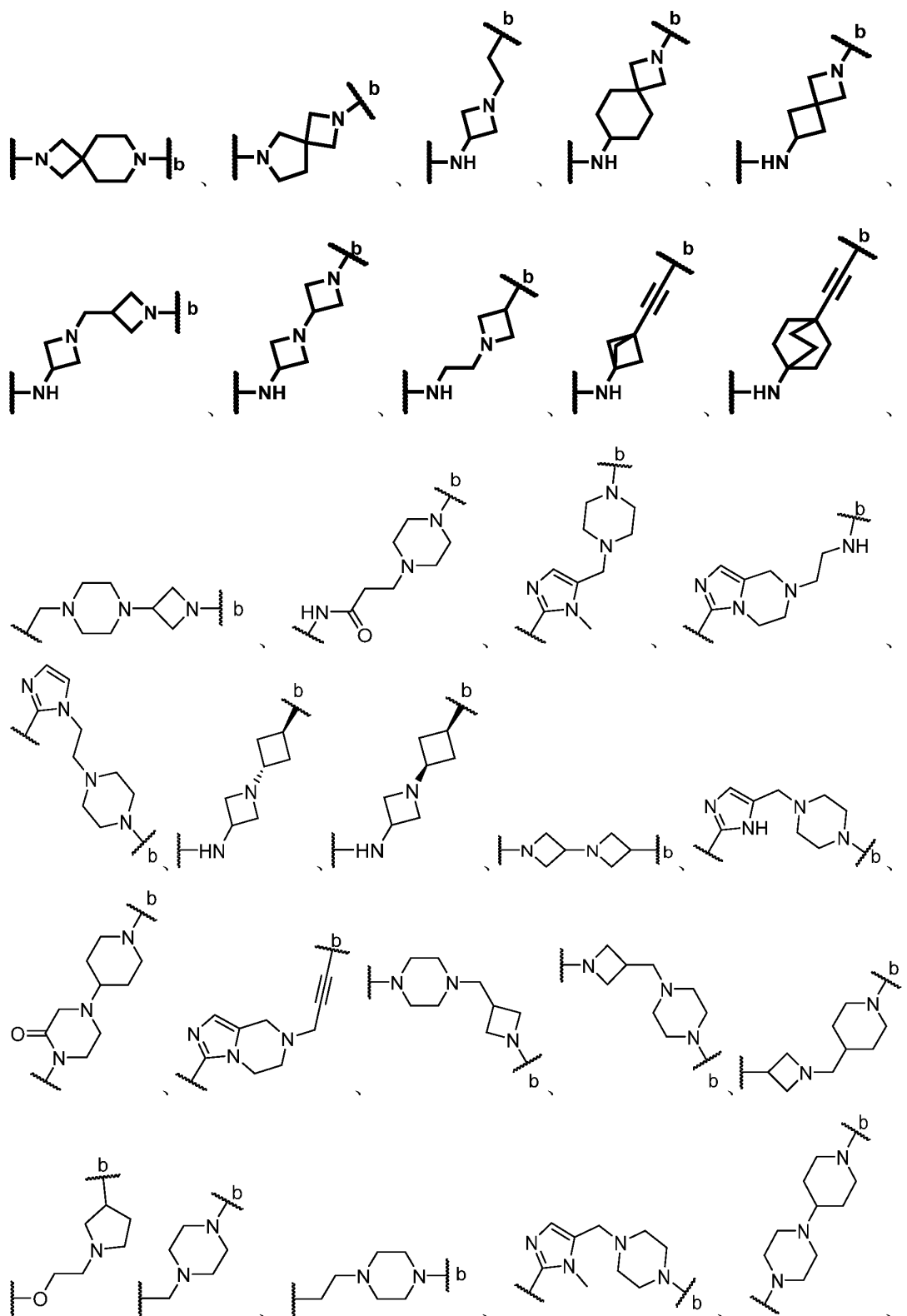


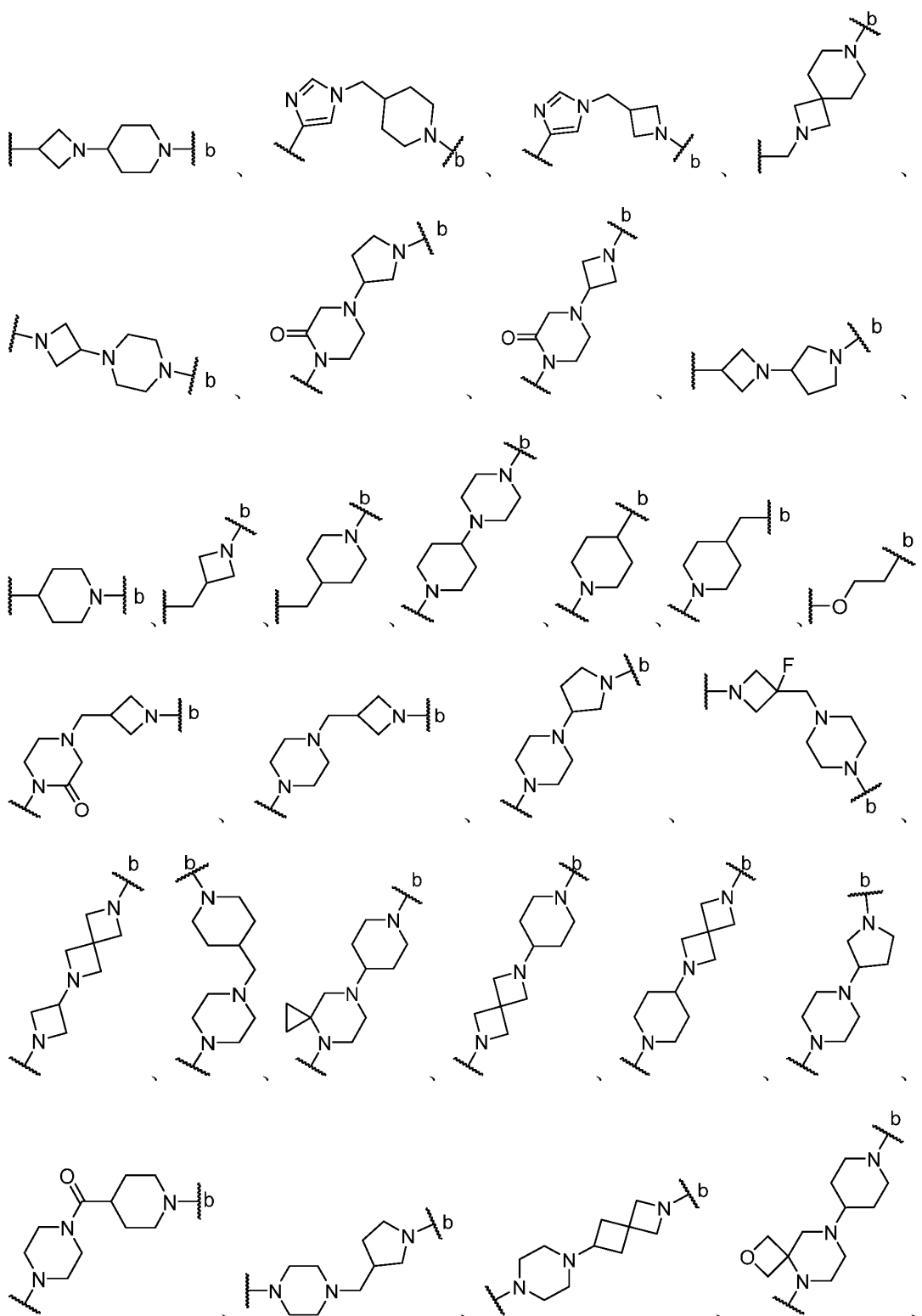


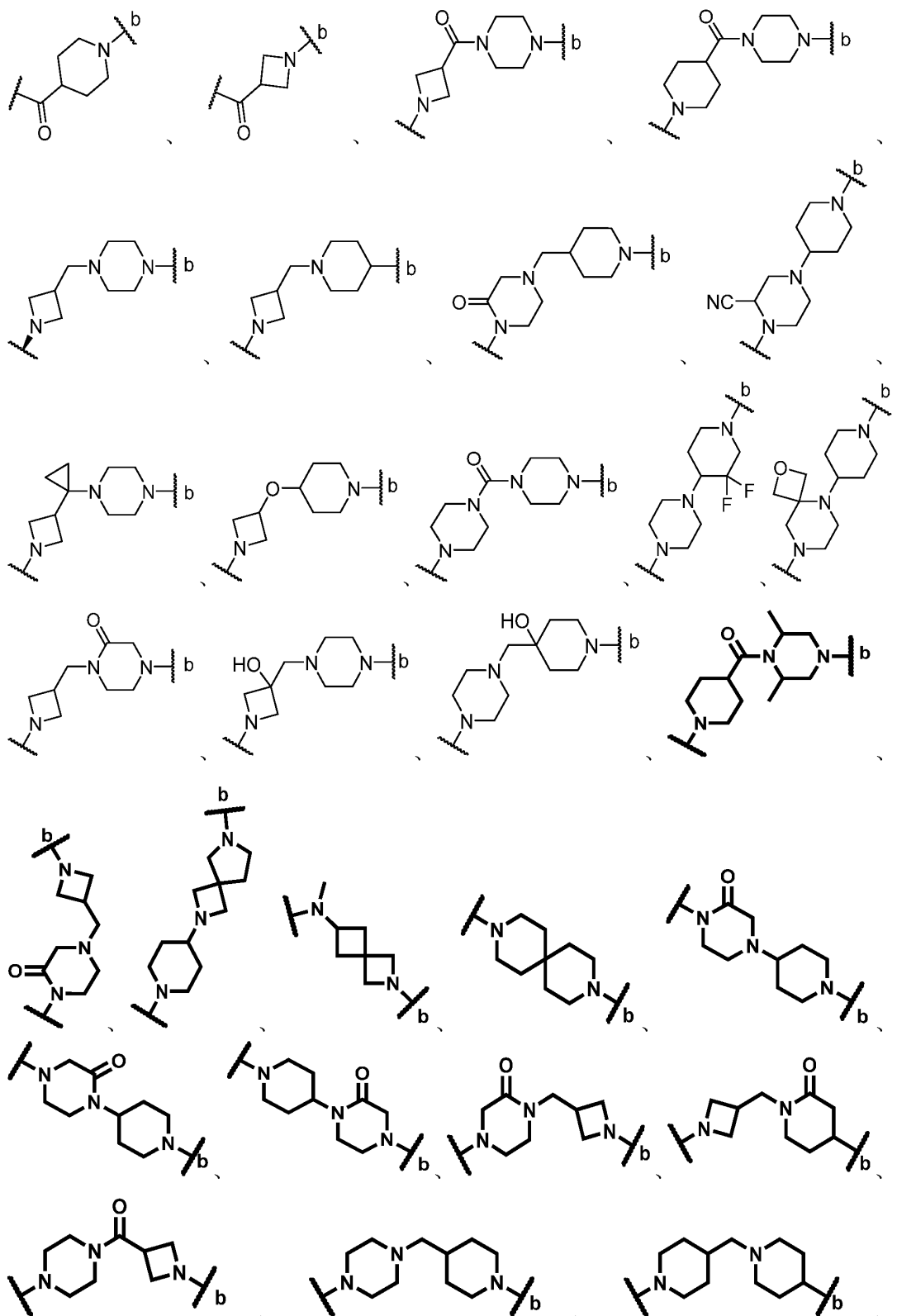
在本发明某一方案中，L 为：

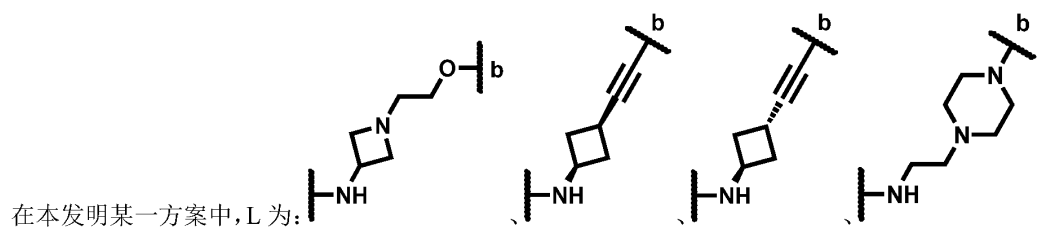
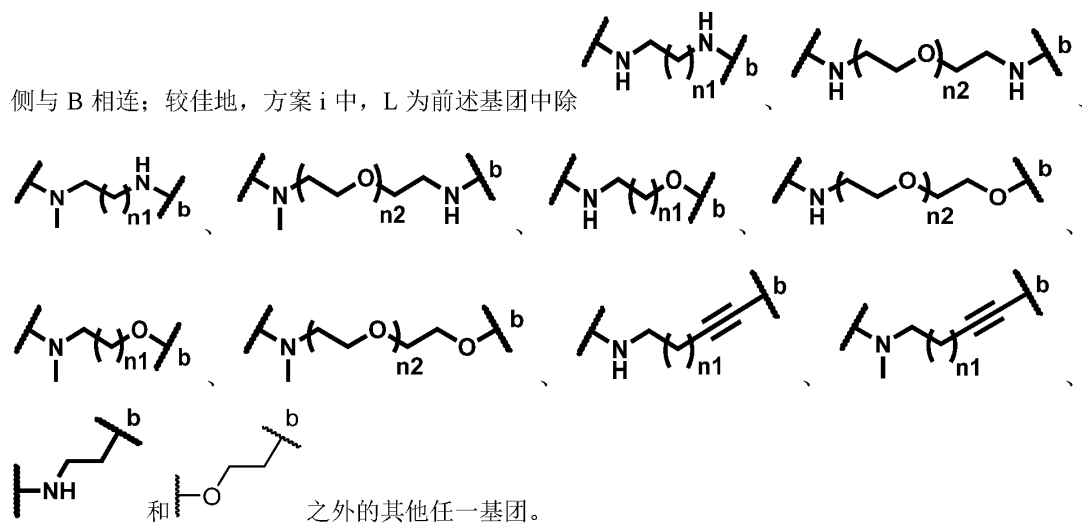
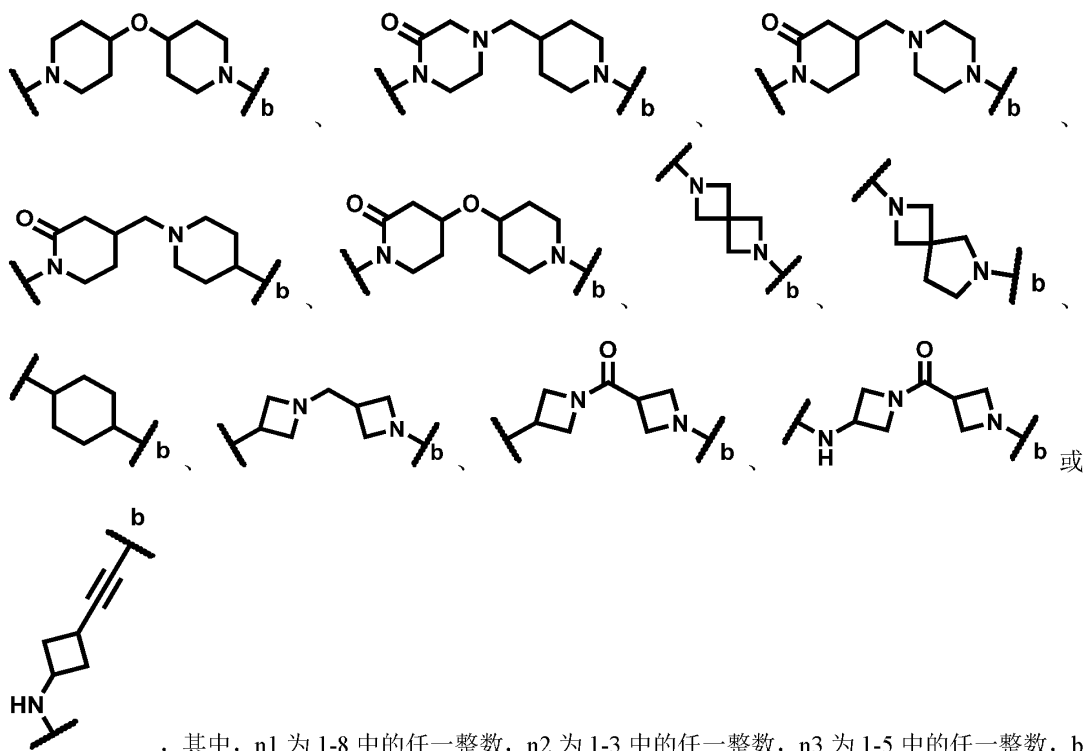


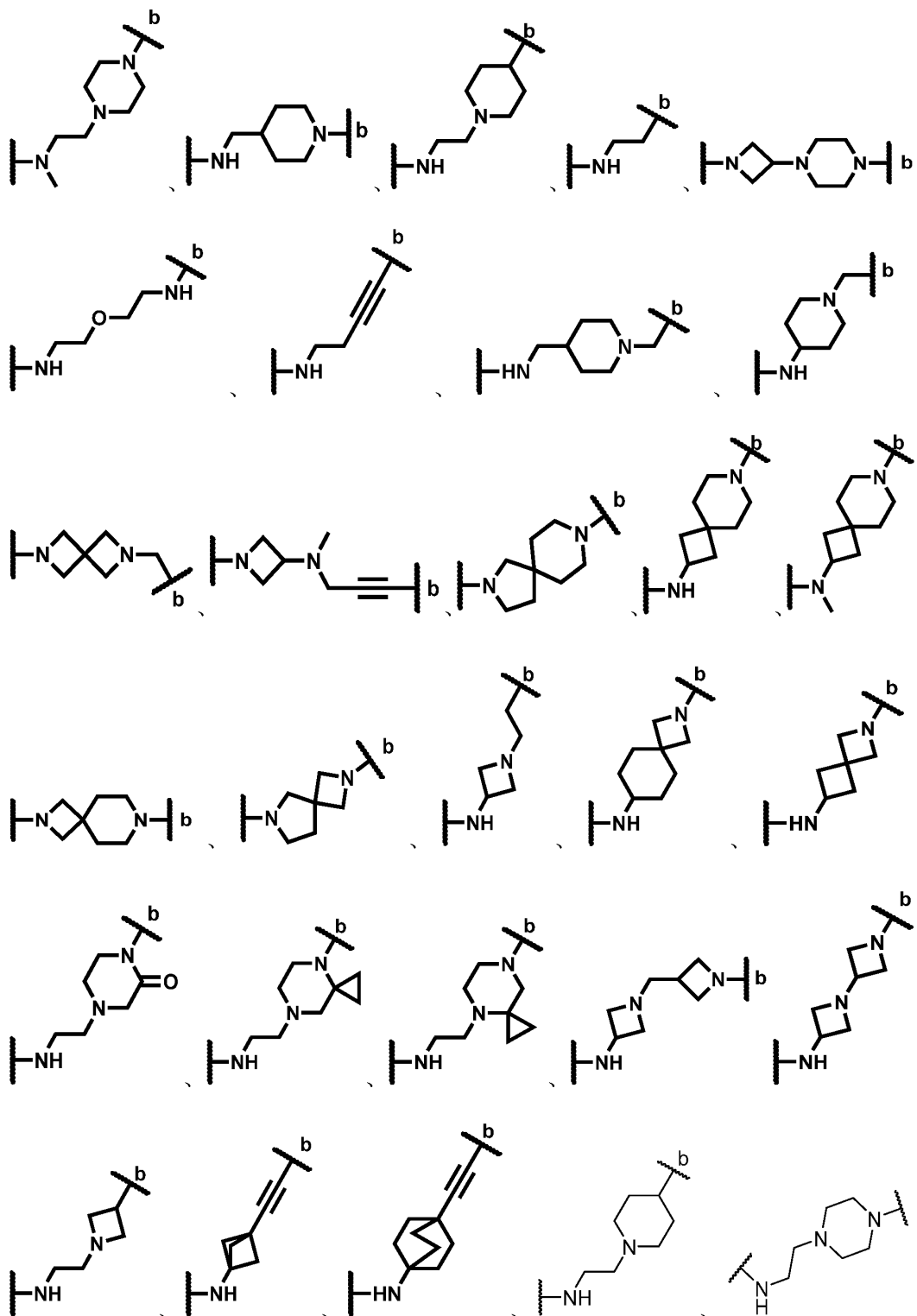


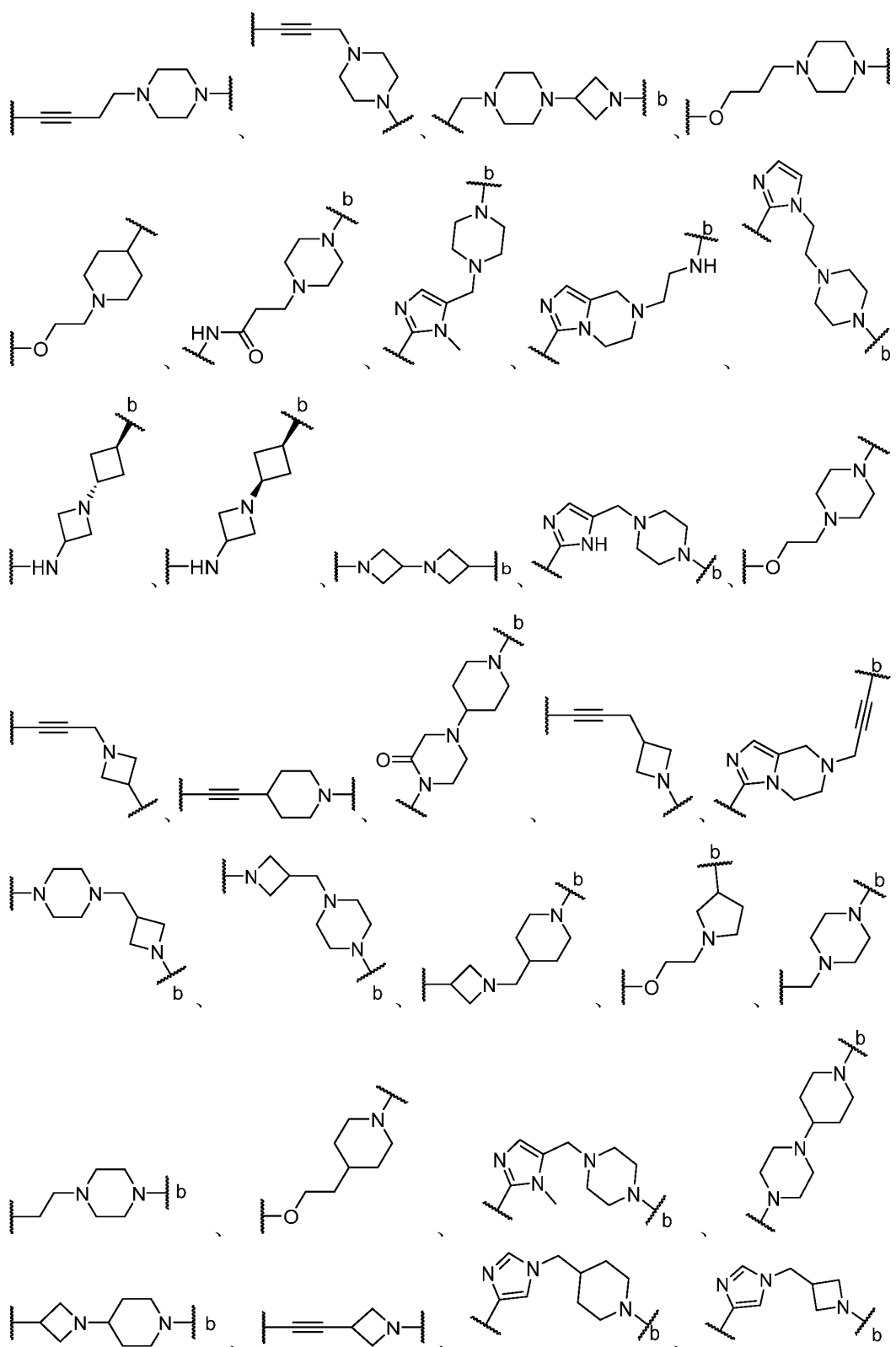


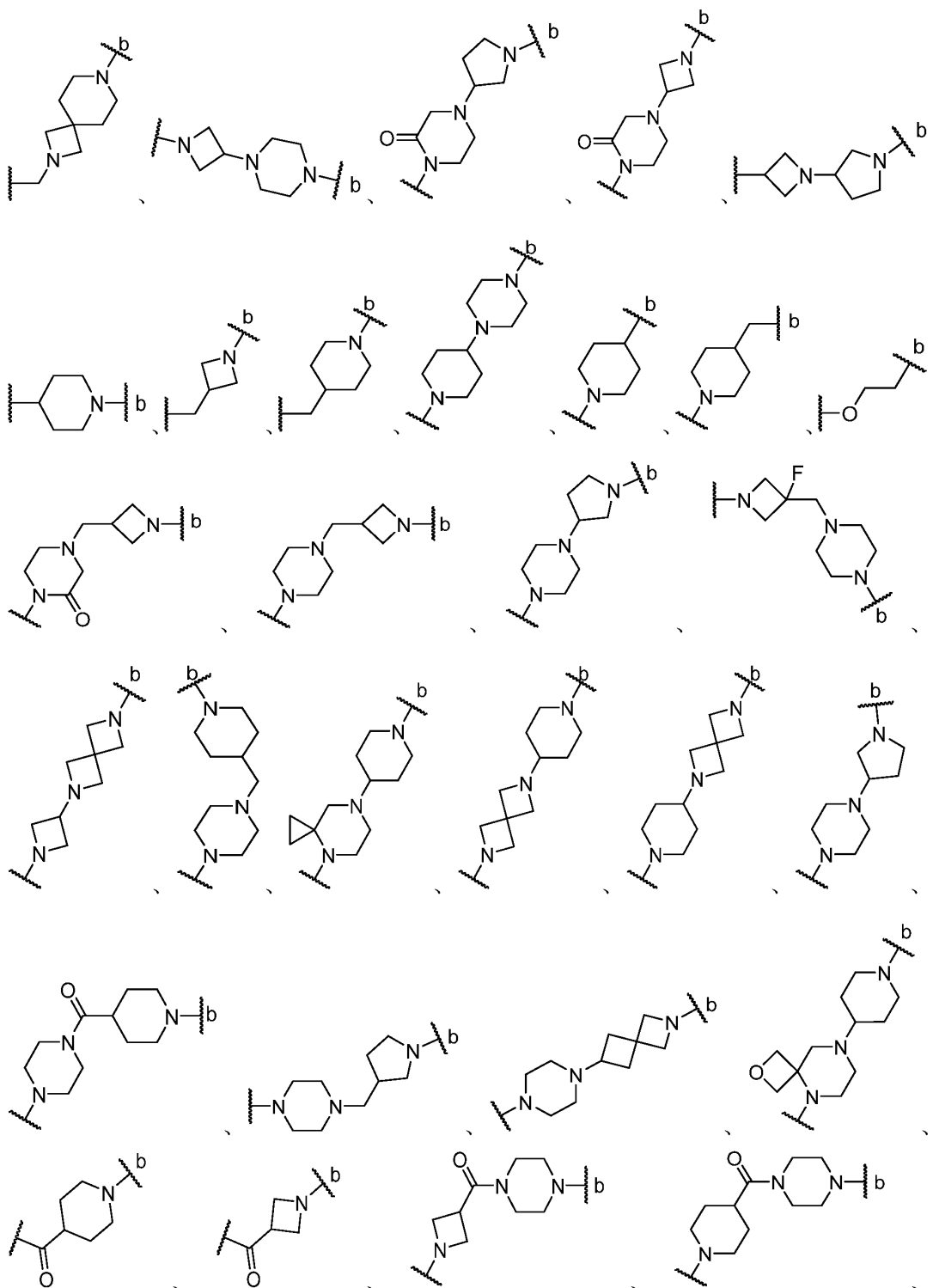


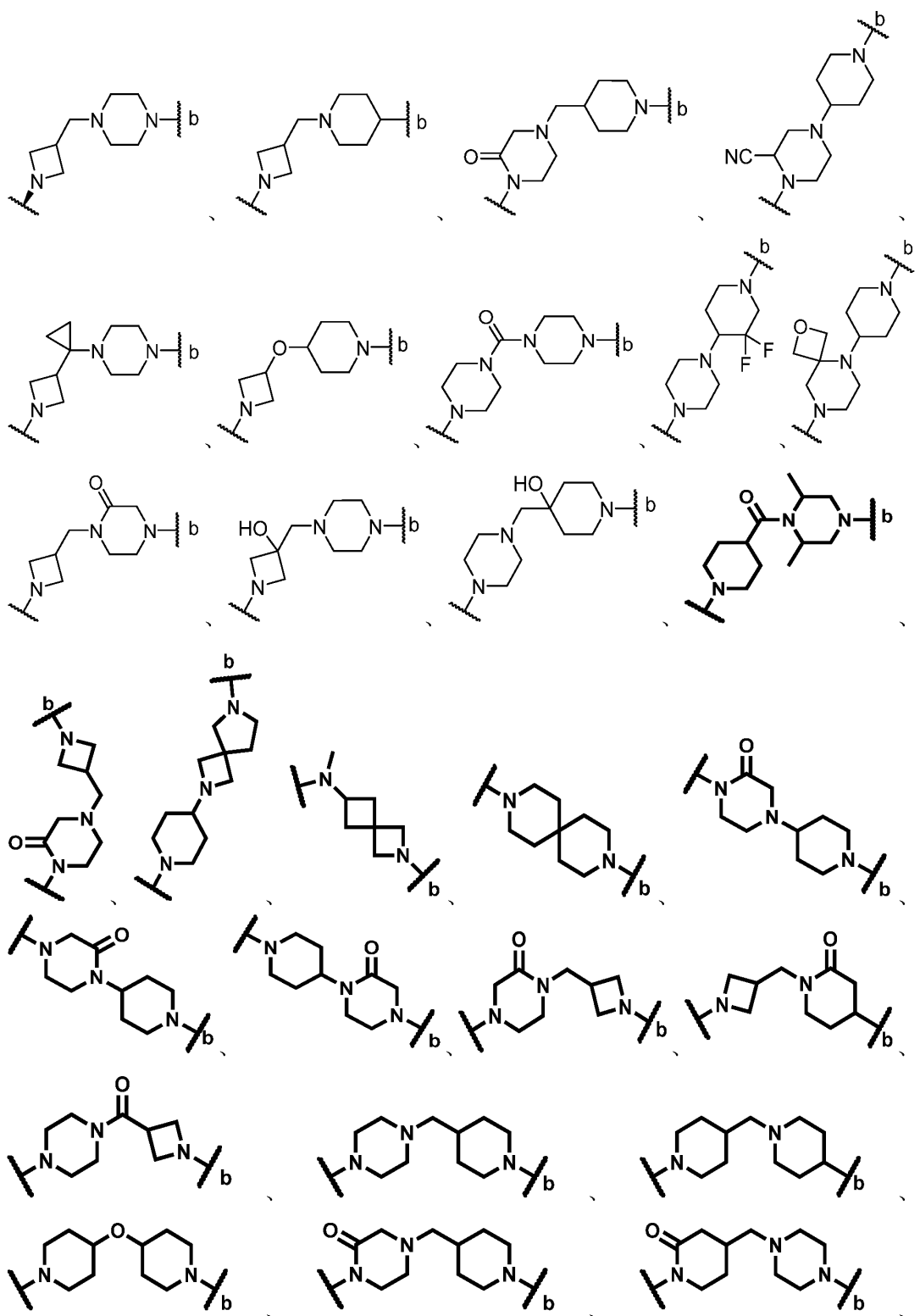


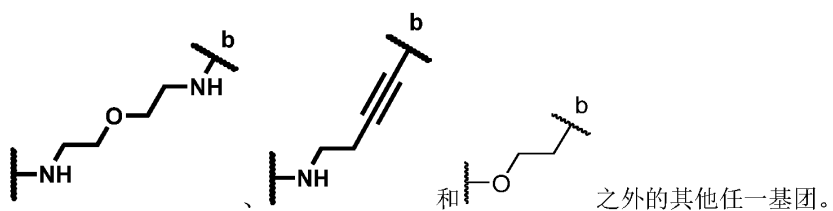
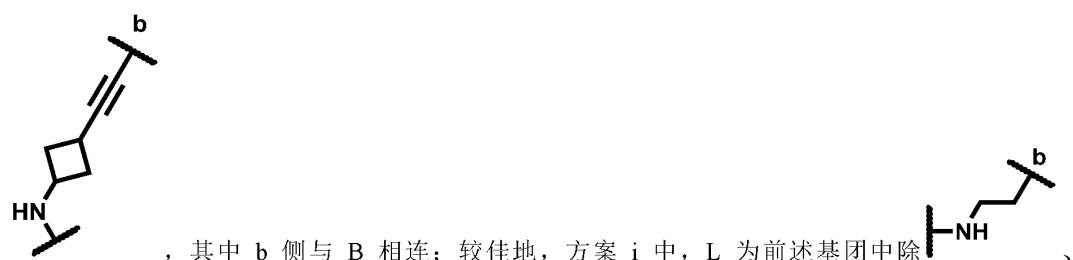
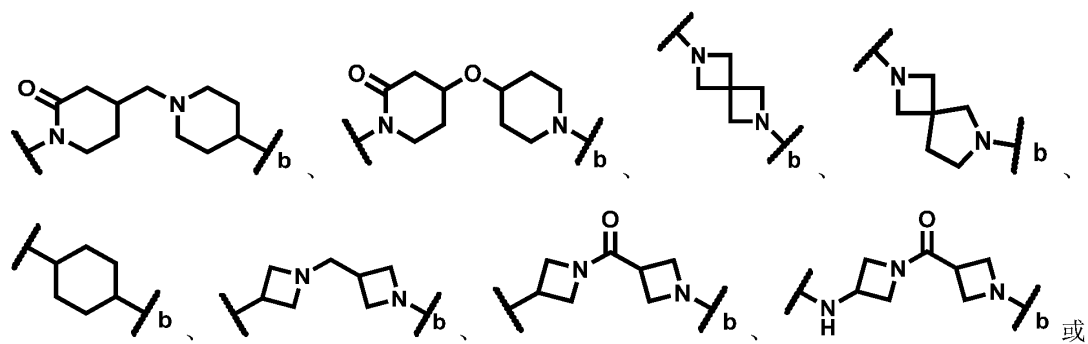




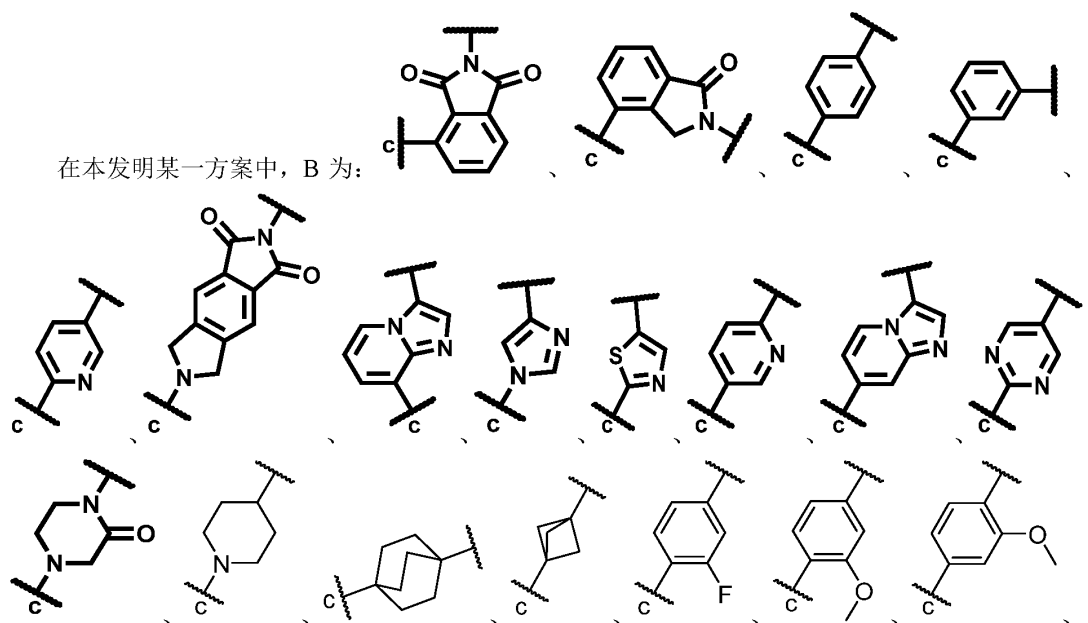


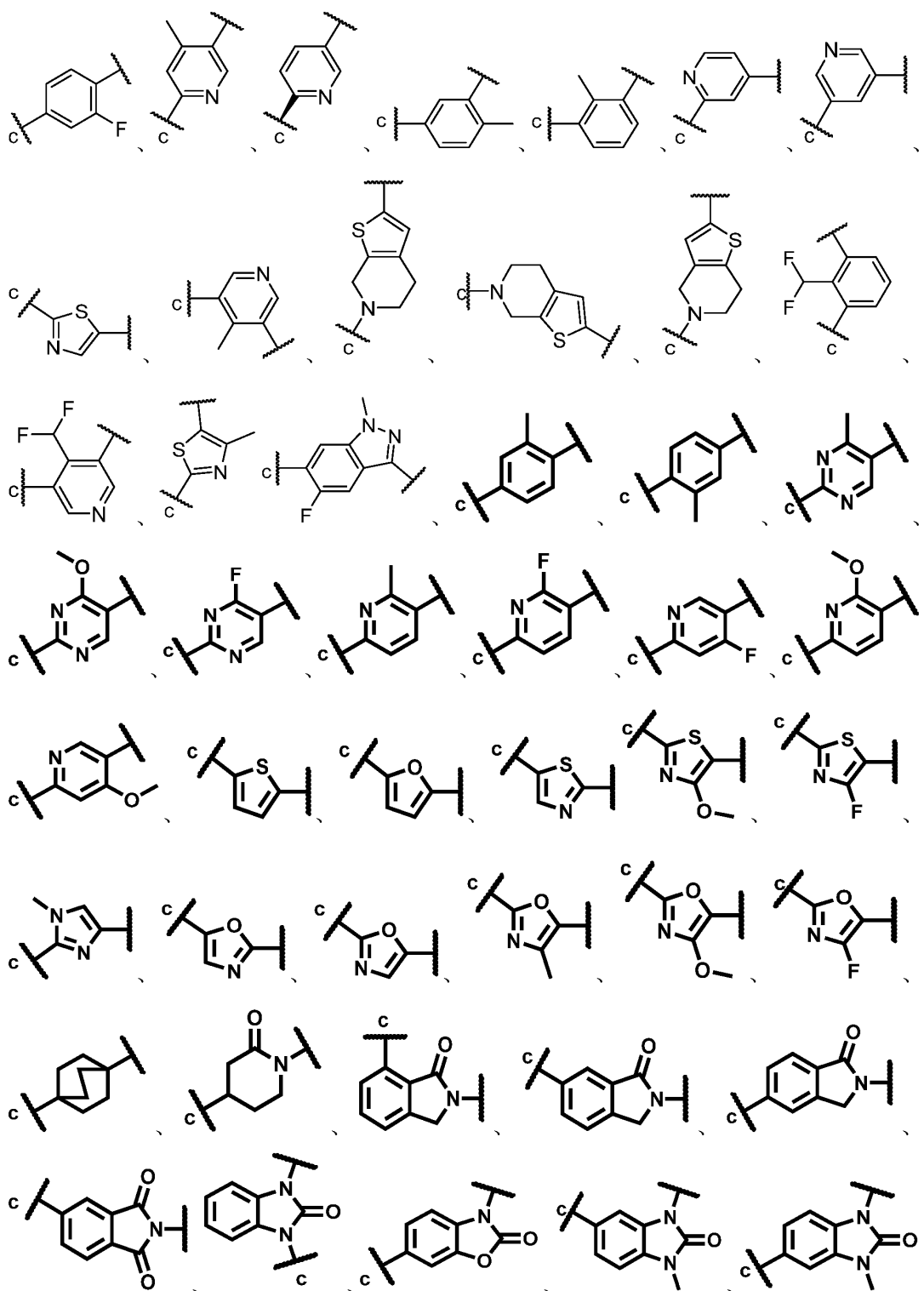


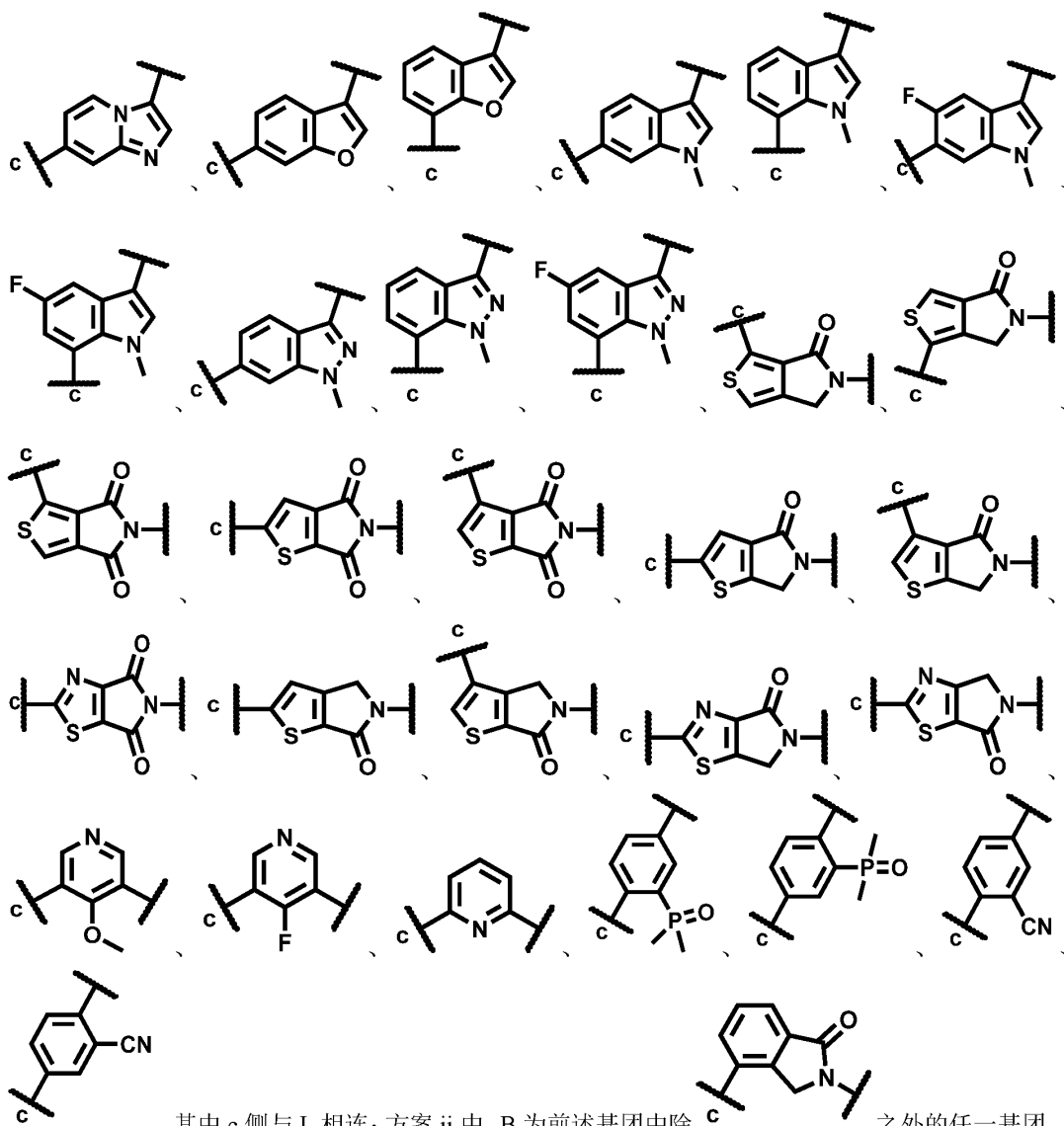




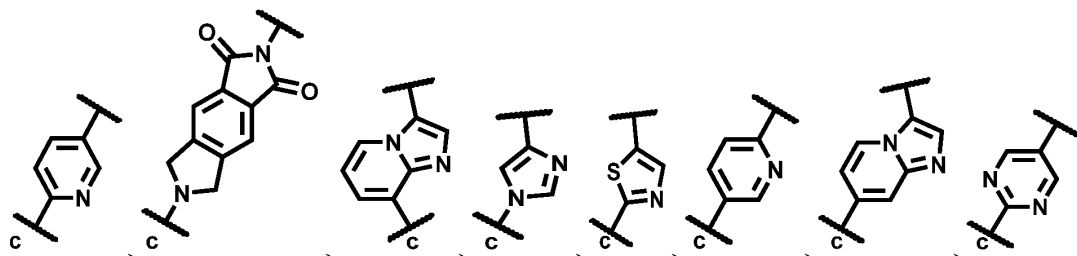
在本发明某一方案中，B 为：

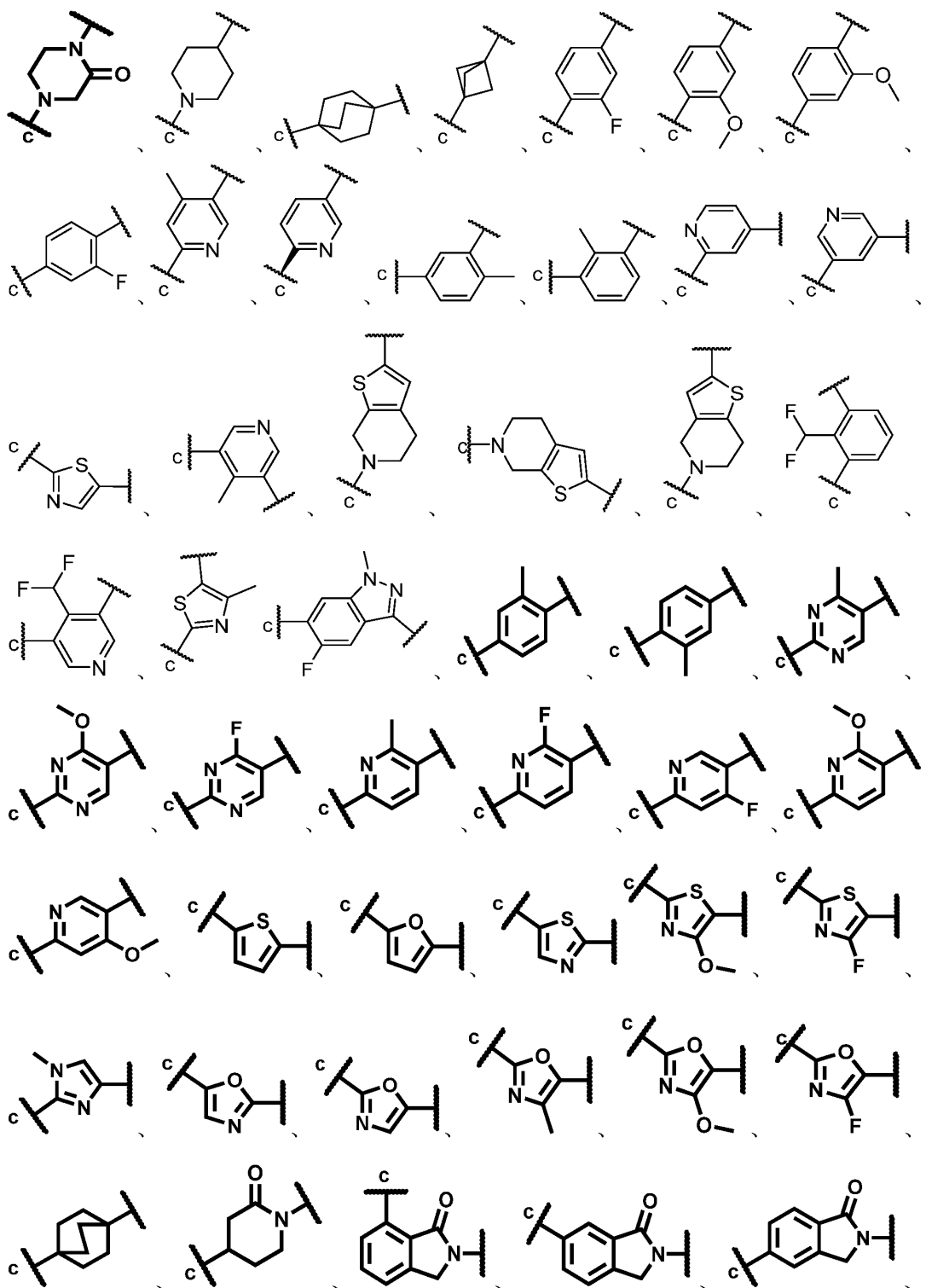


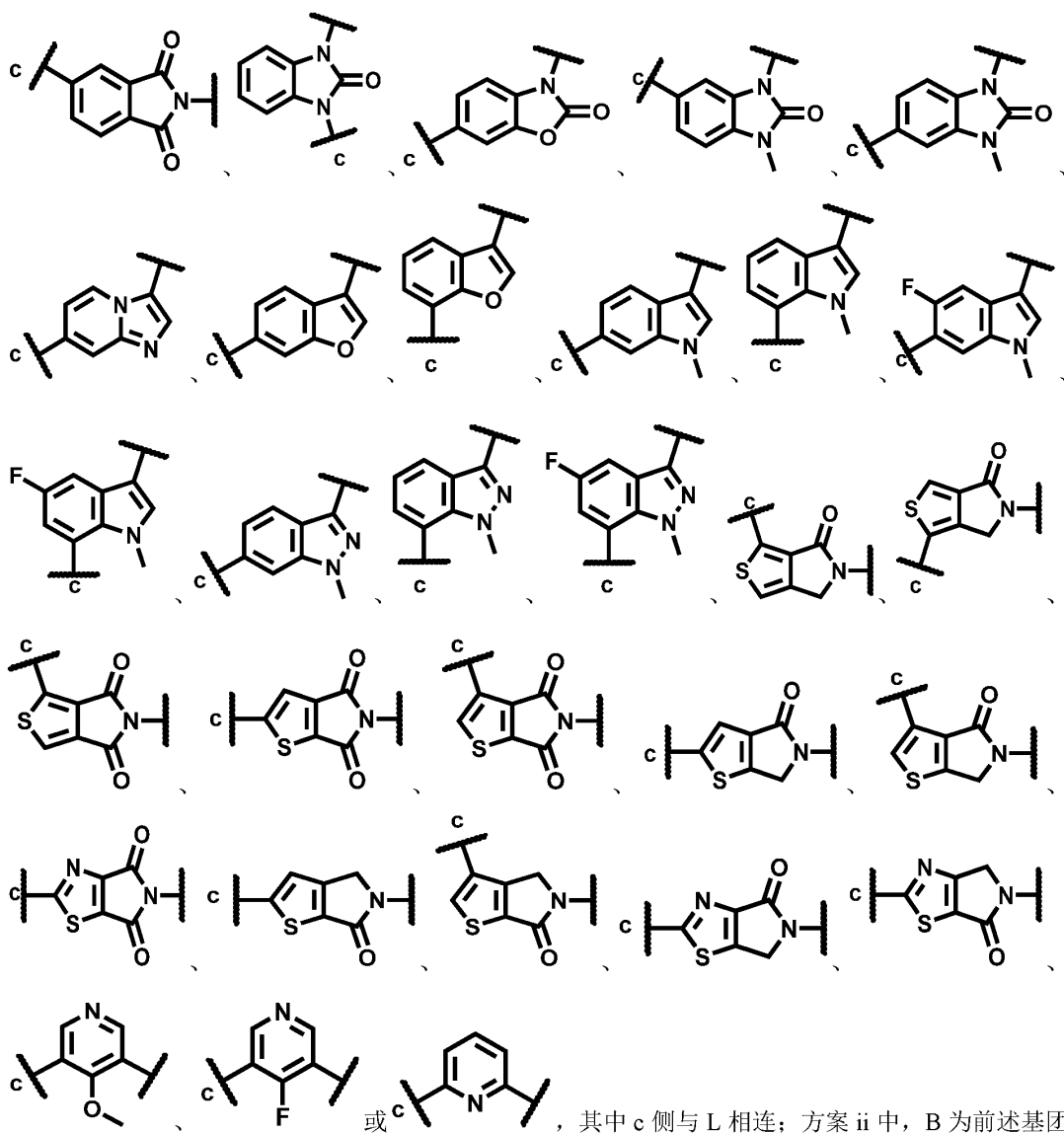


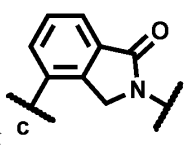


在本发明某一方案中，B 为：

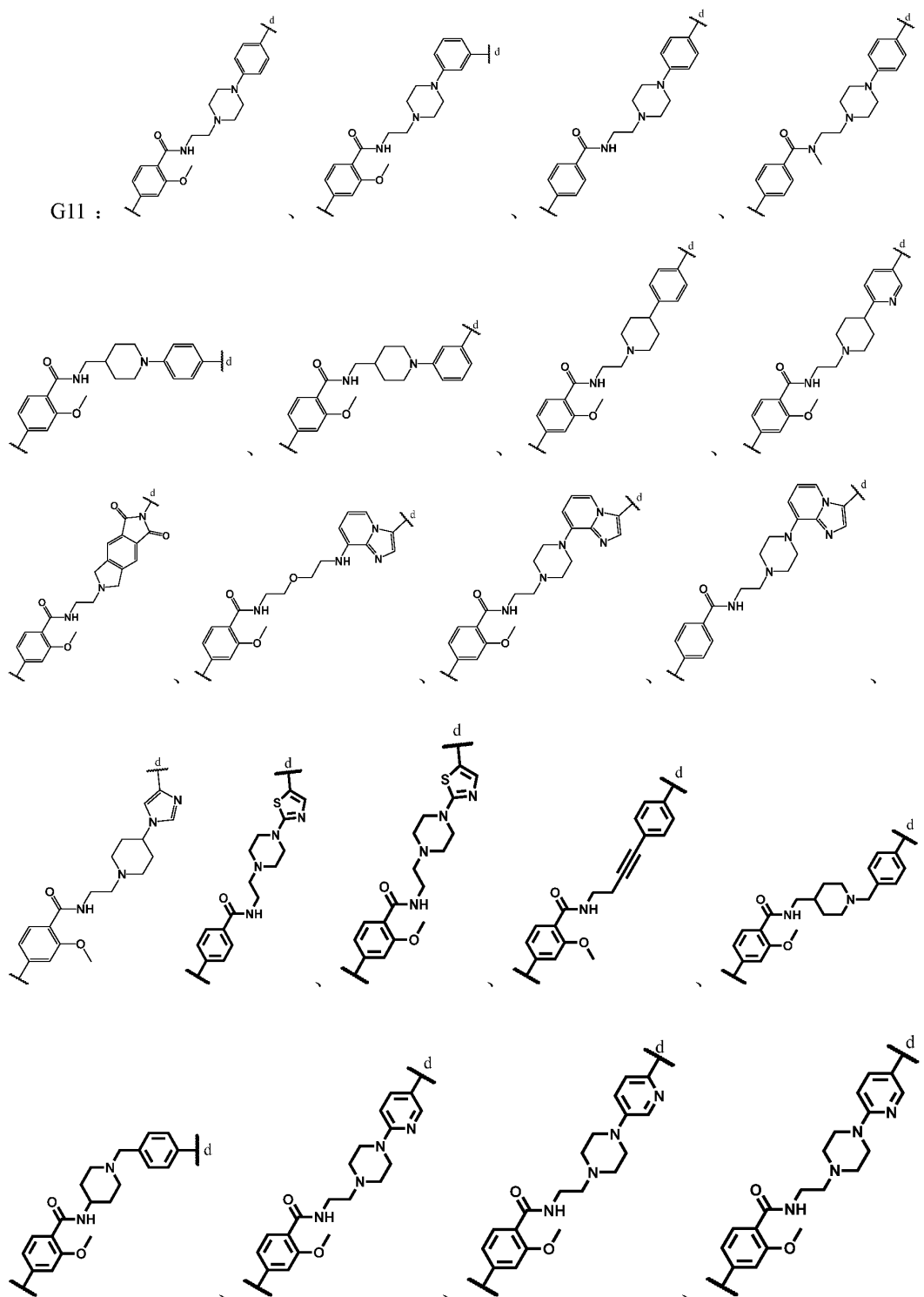


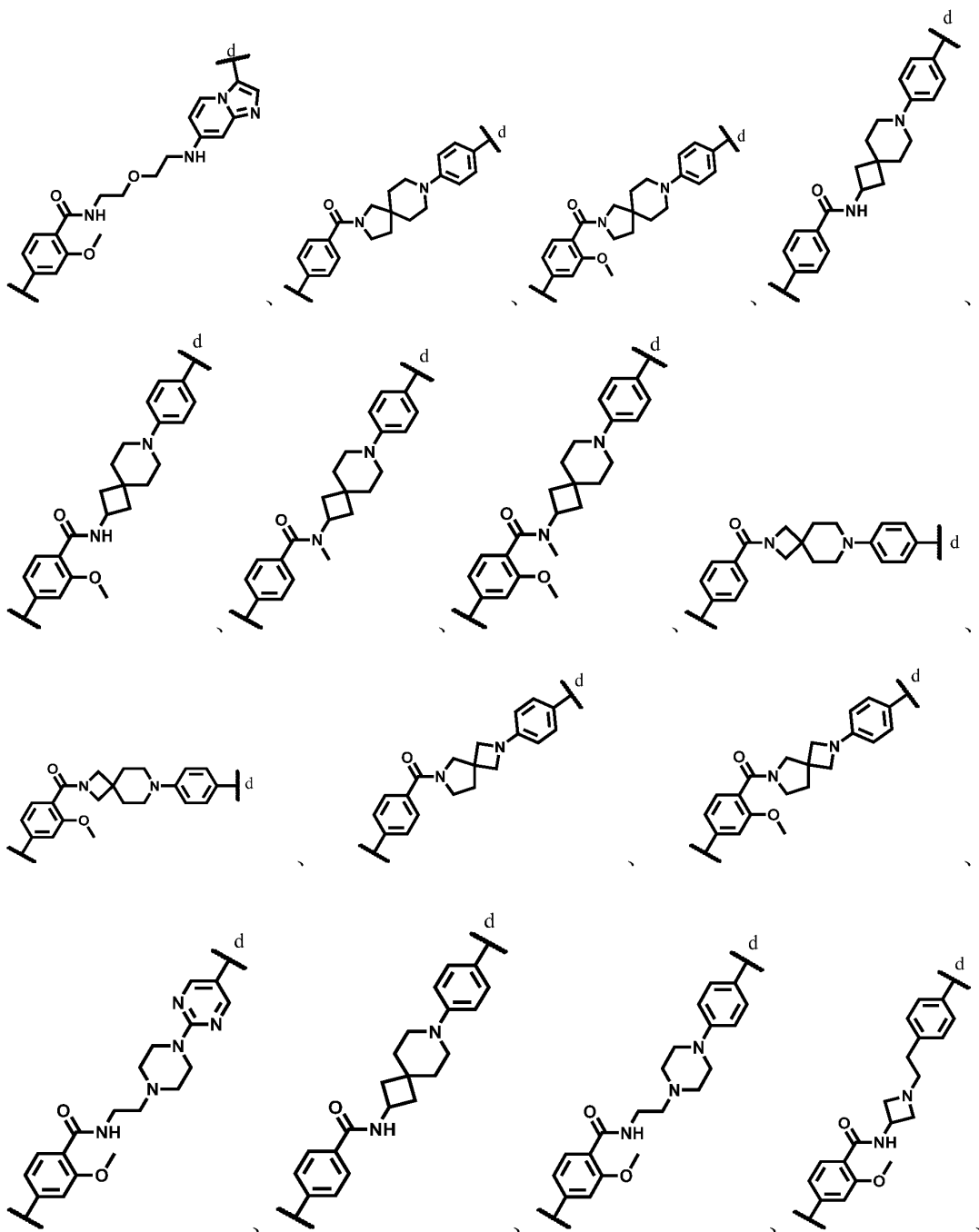


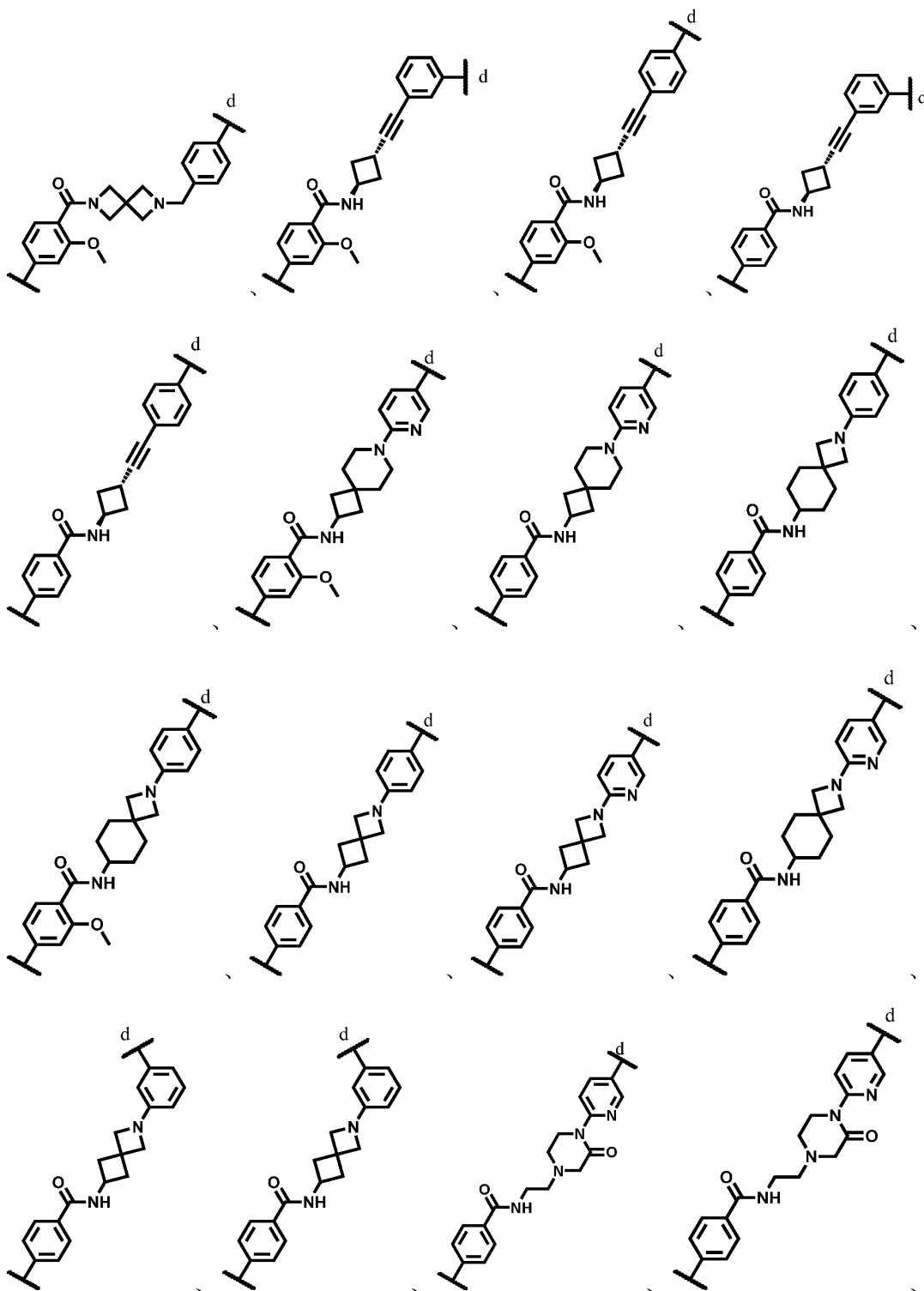


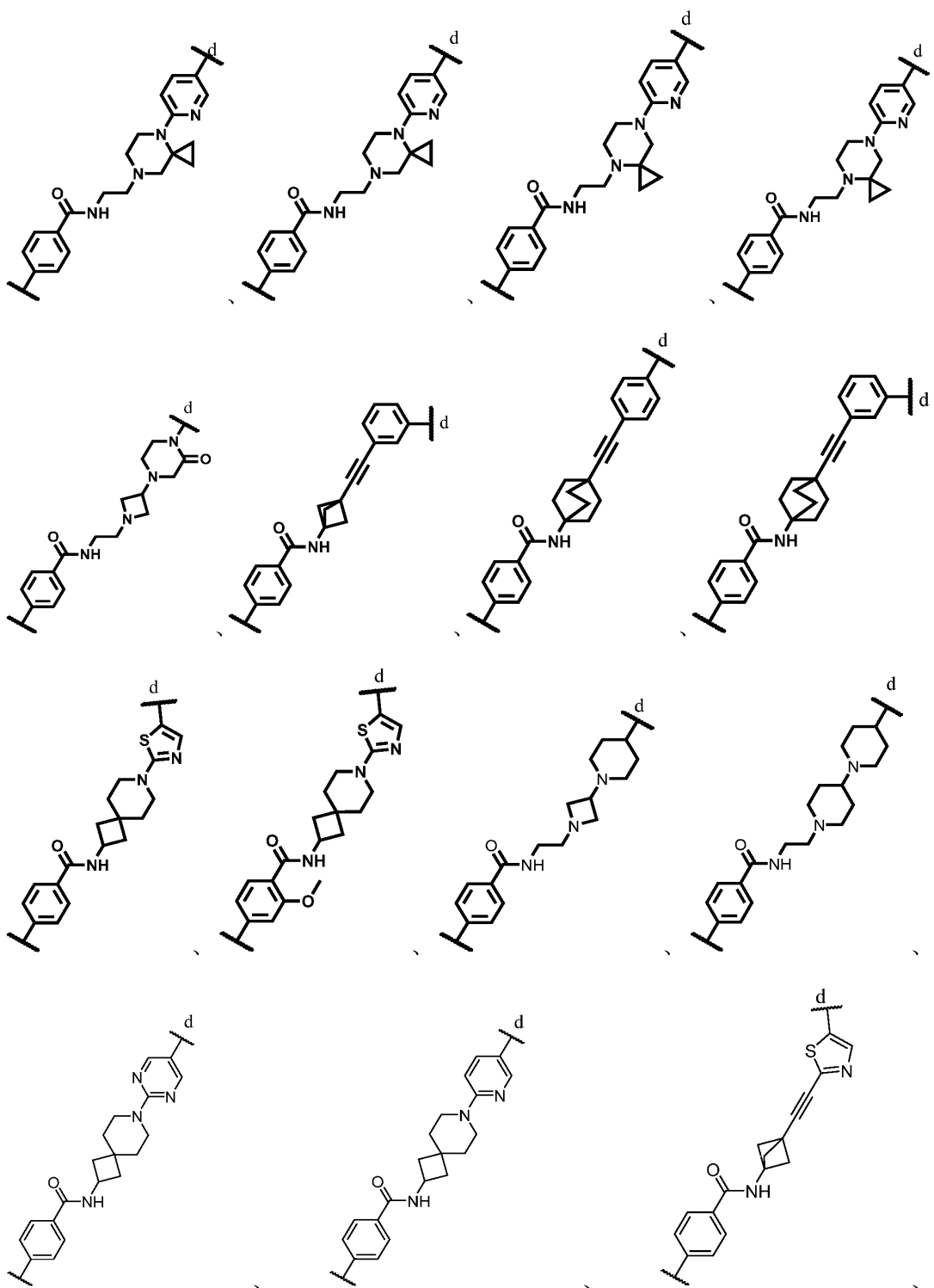
中除  之外的任一基团。

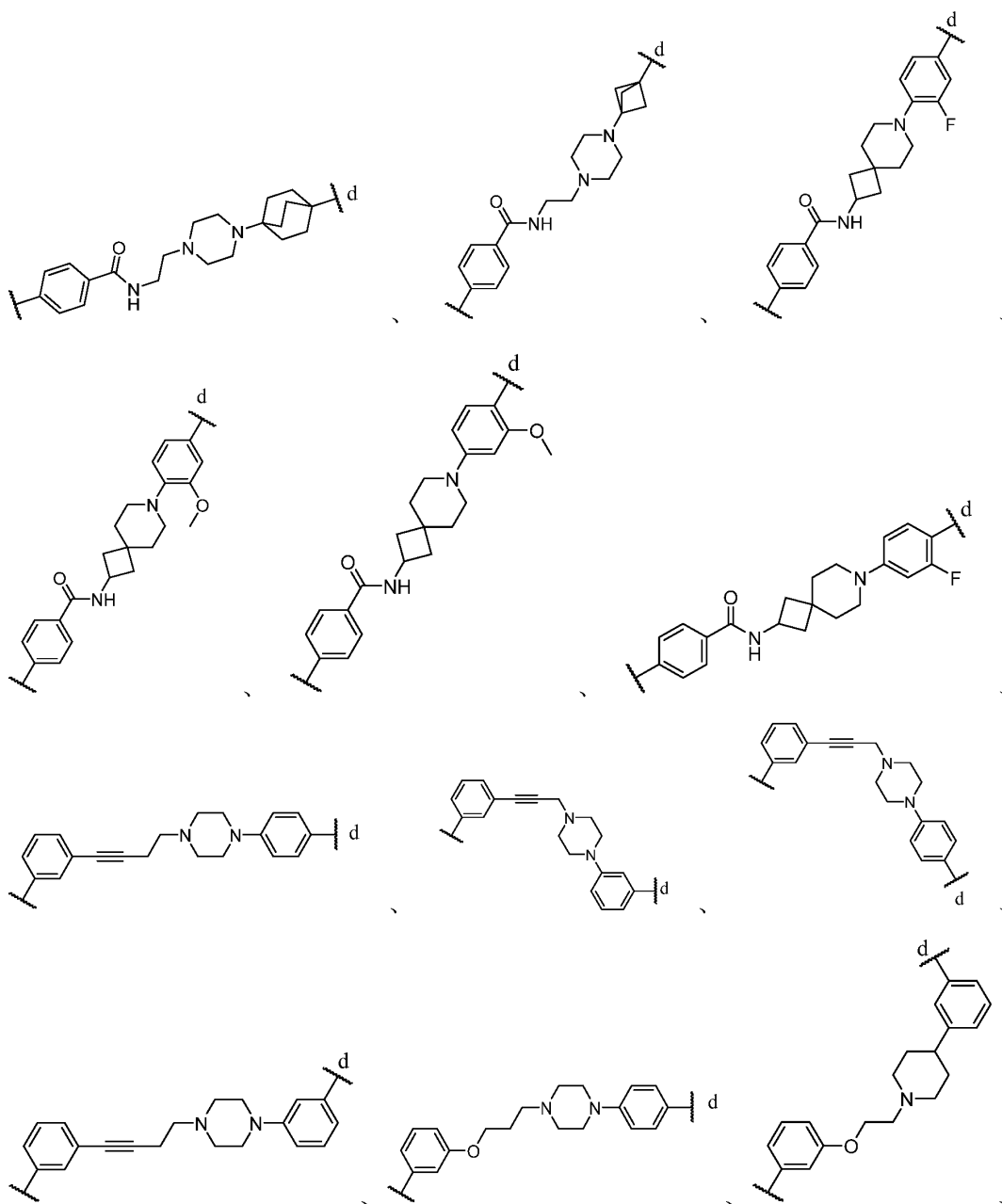
在本发明某一方案中，所述的条件 ii 中，-A-L-B-为 G11 或 G12：

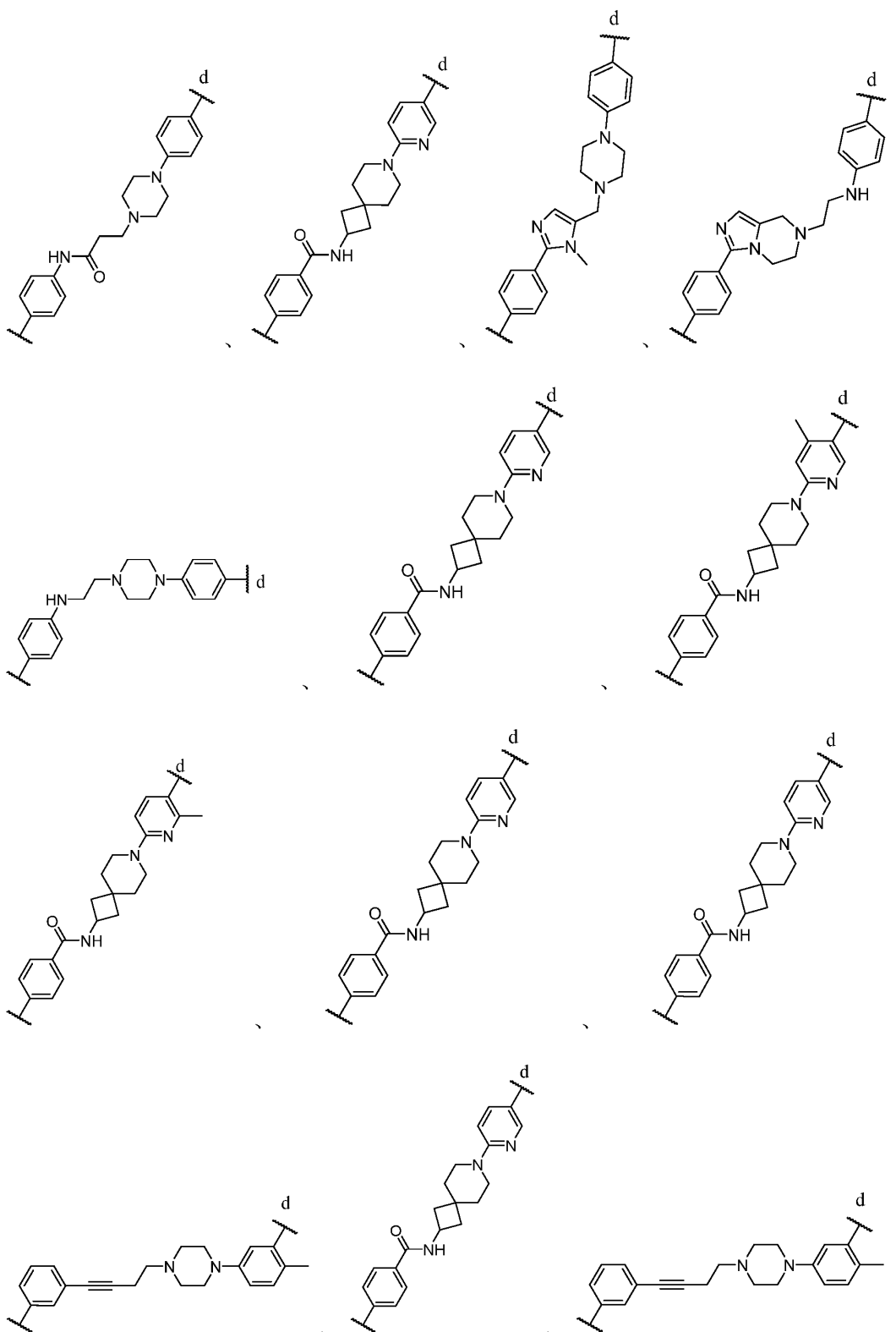


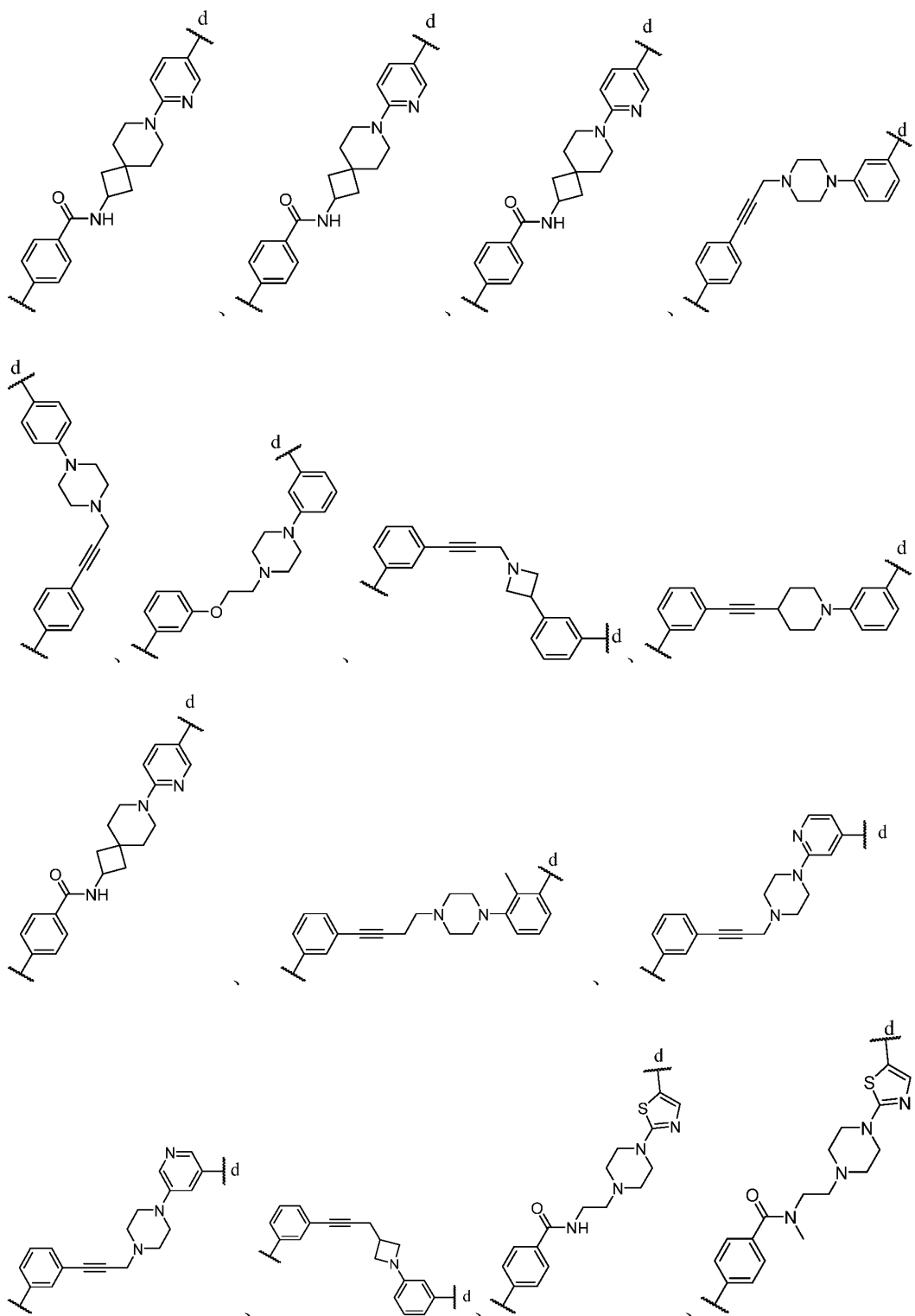


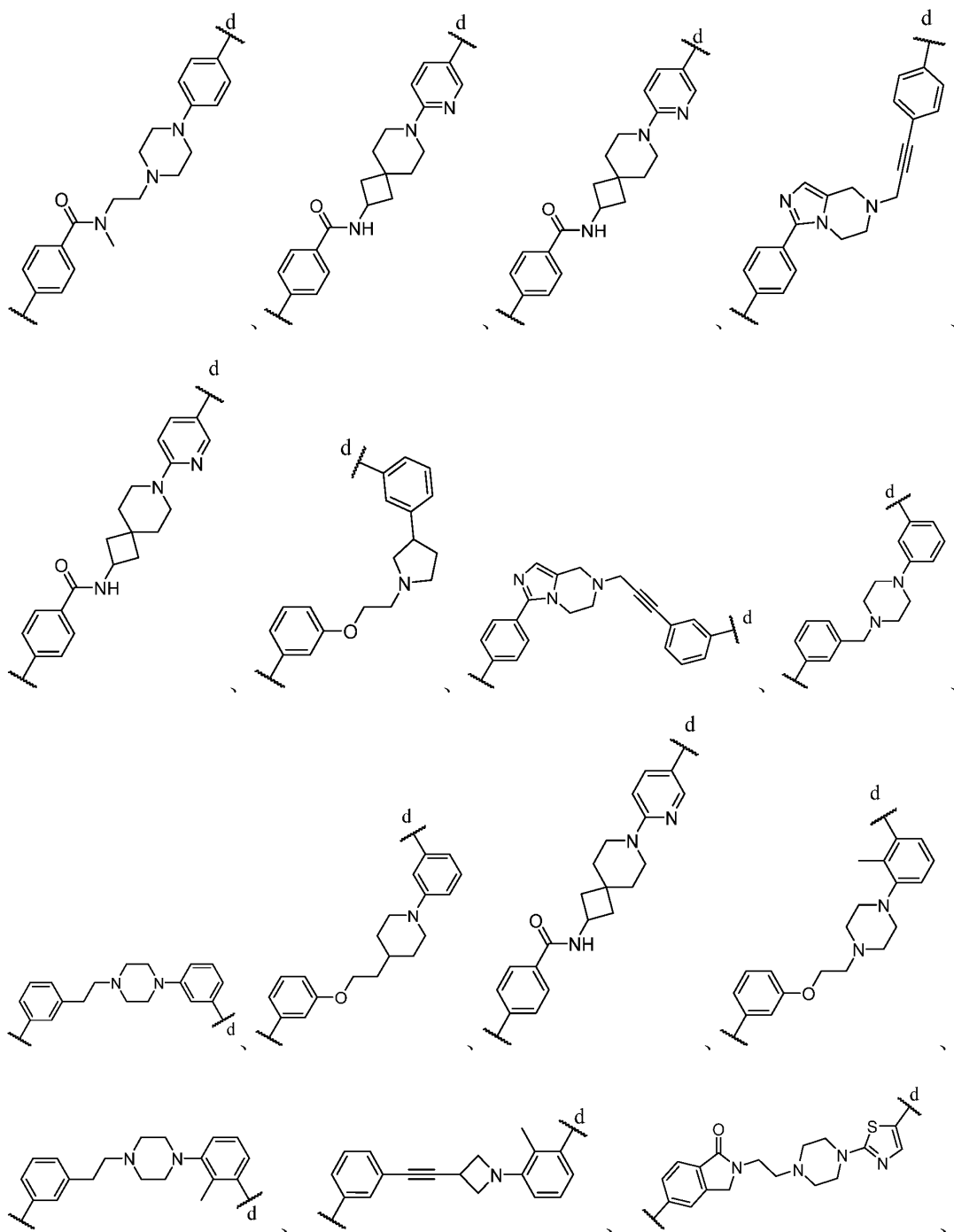


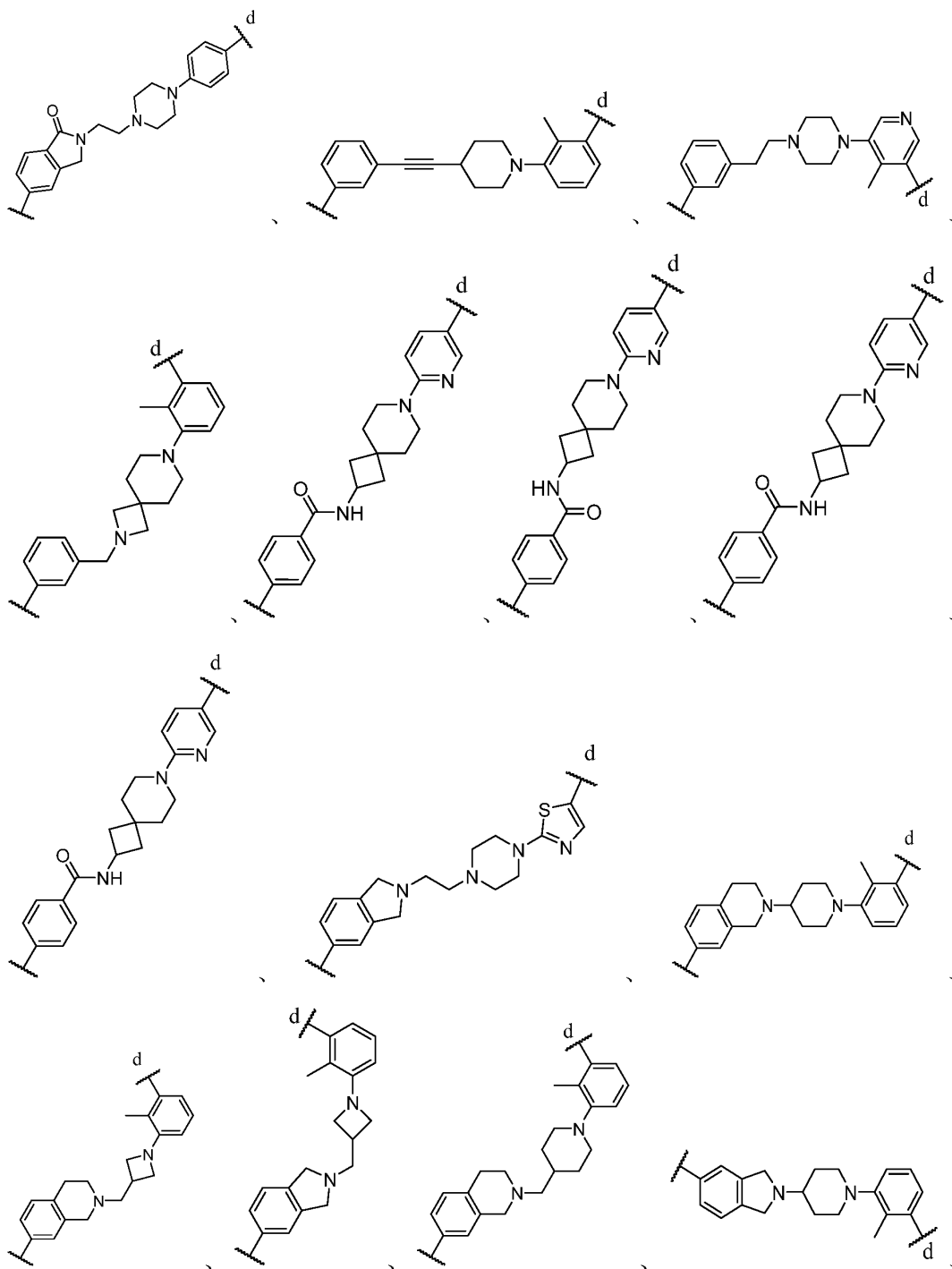


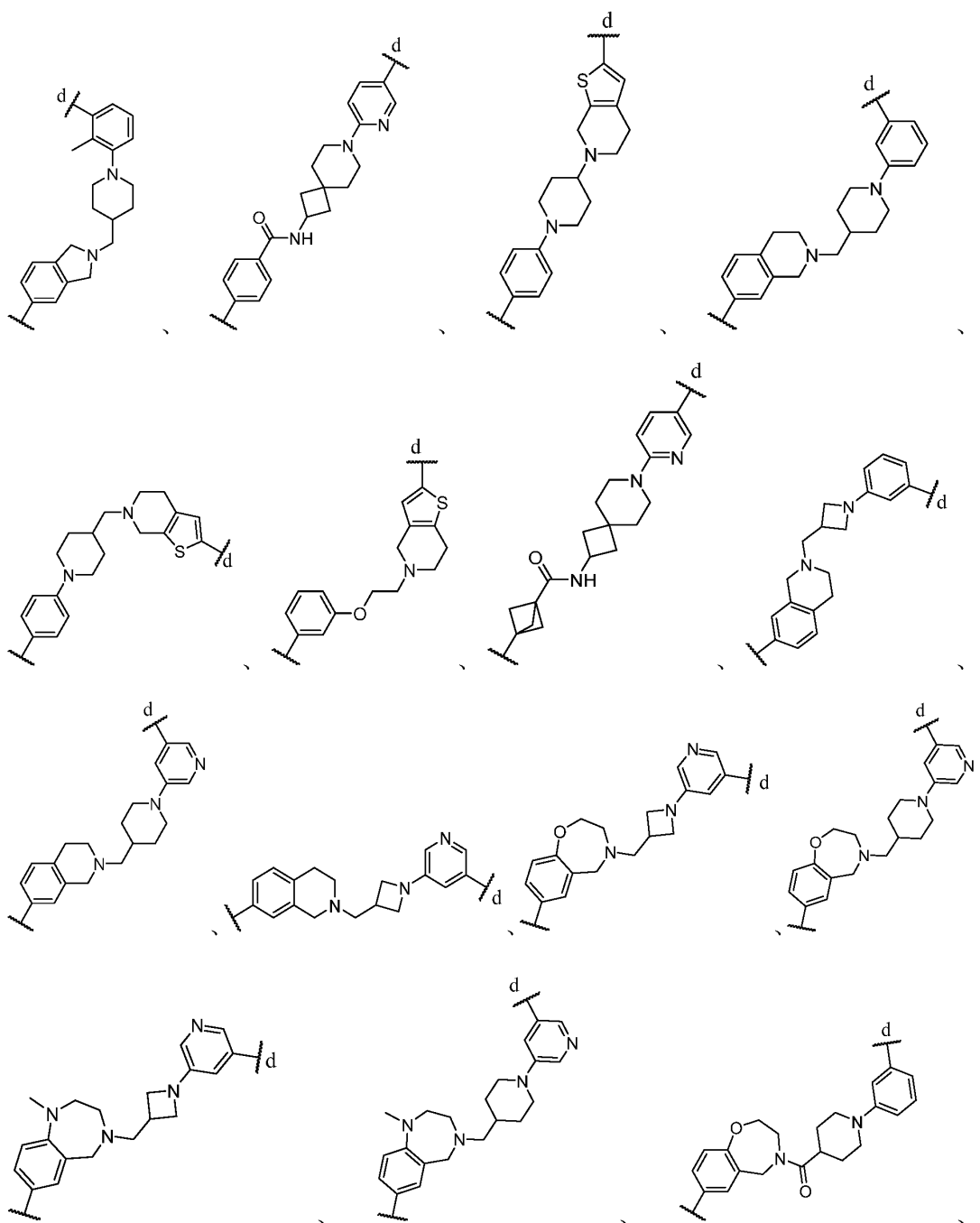


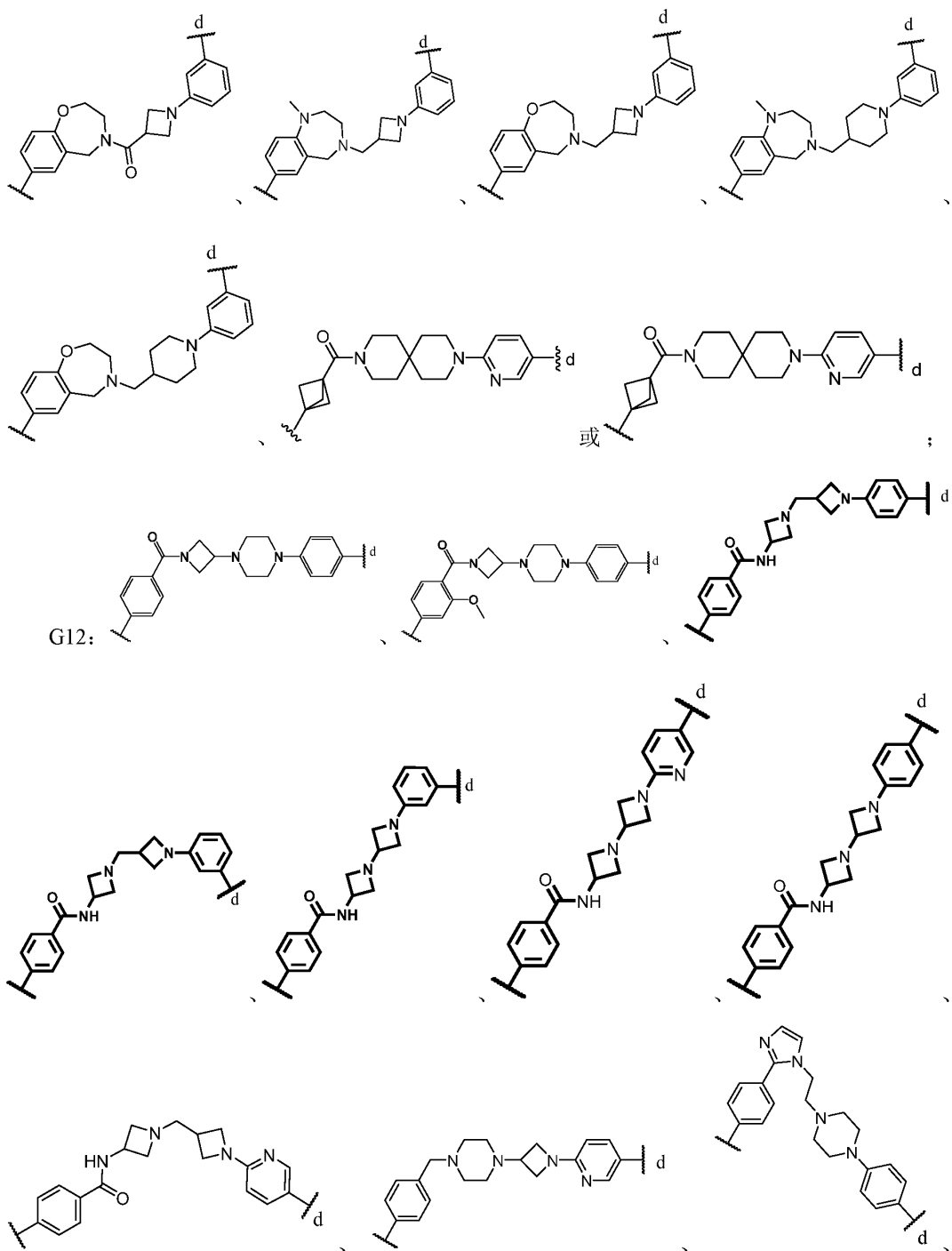


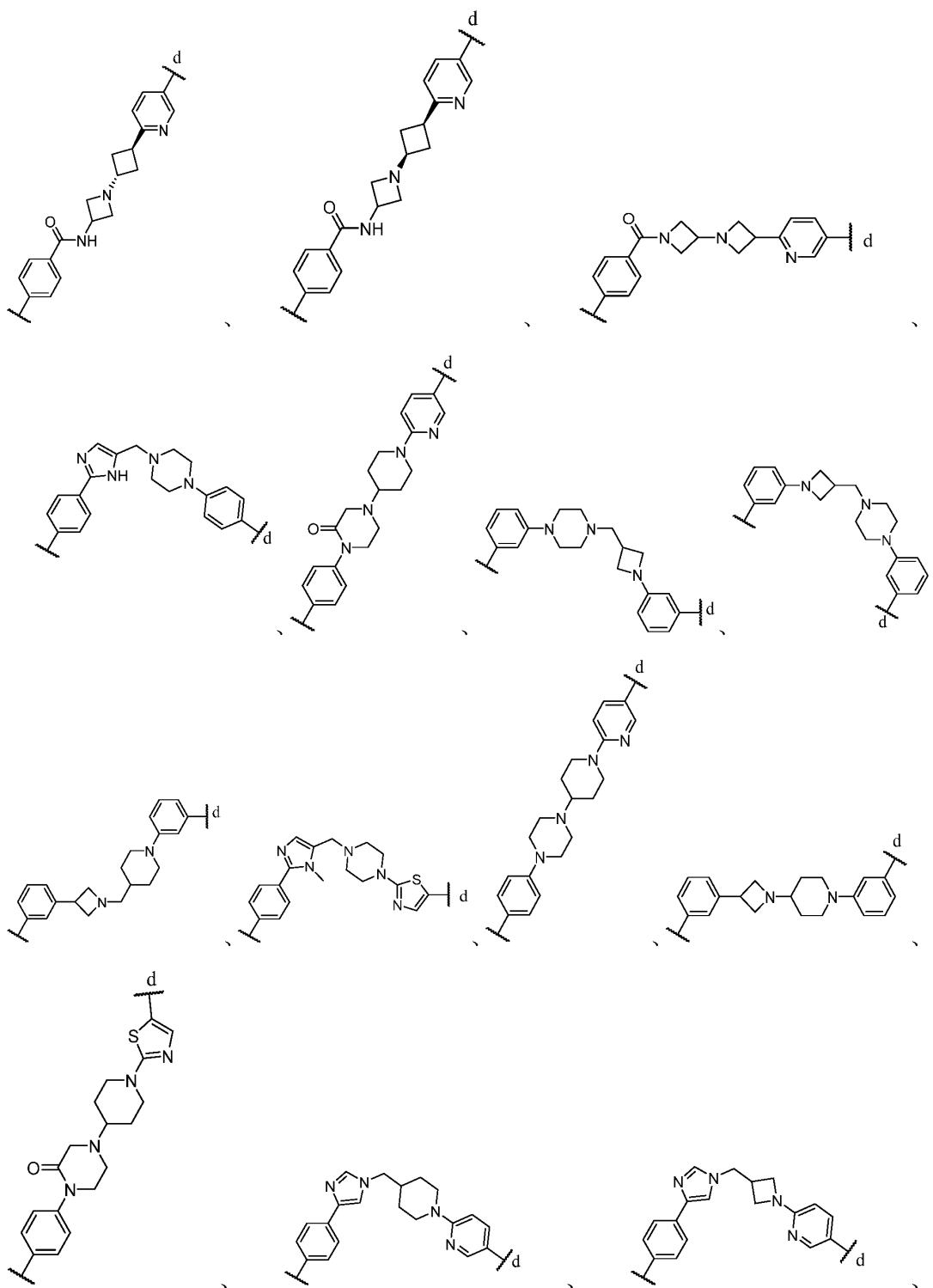


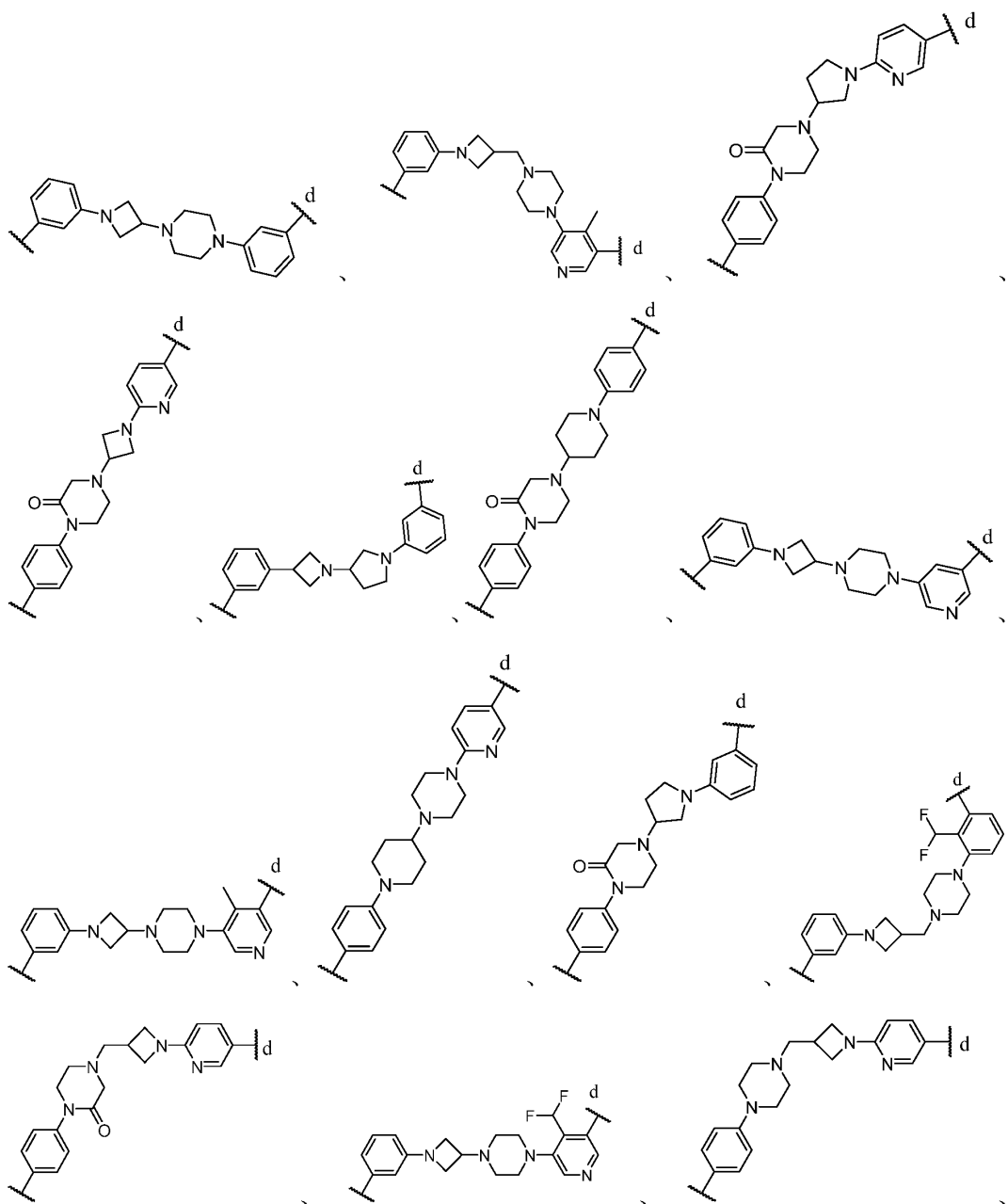


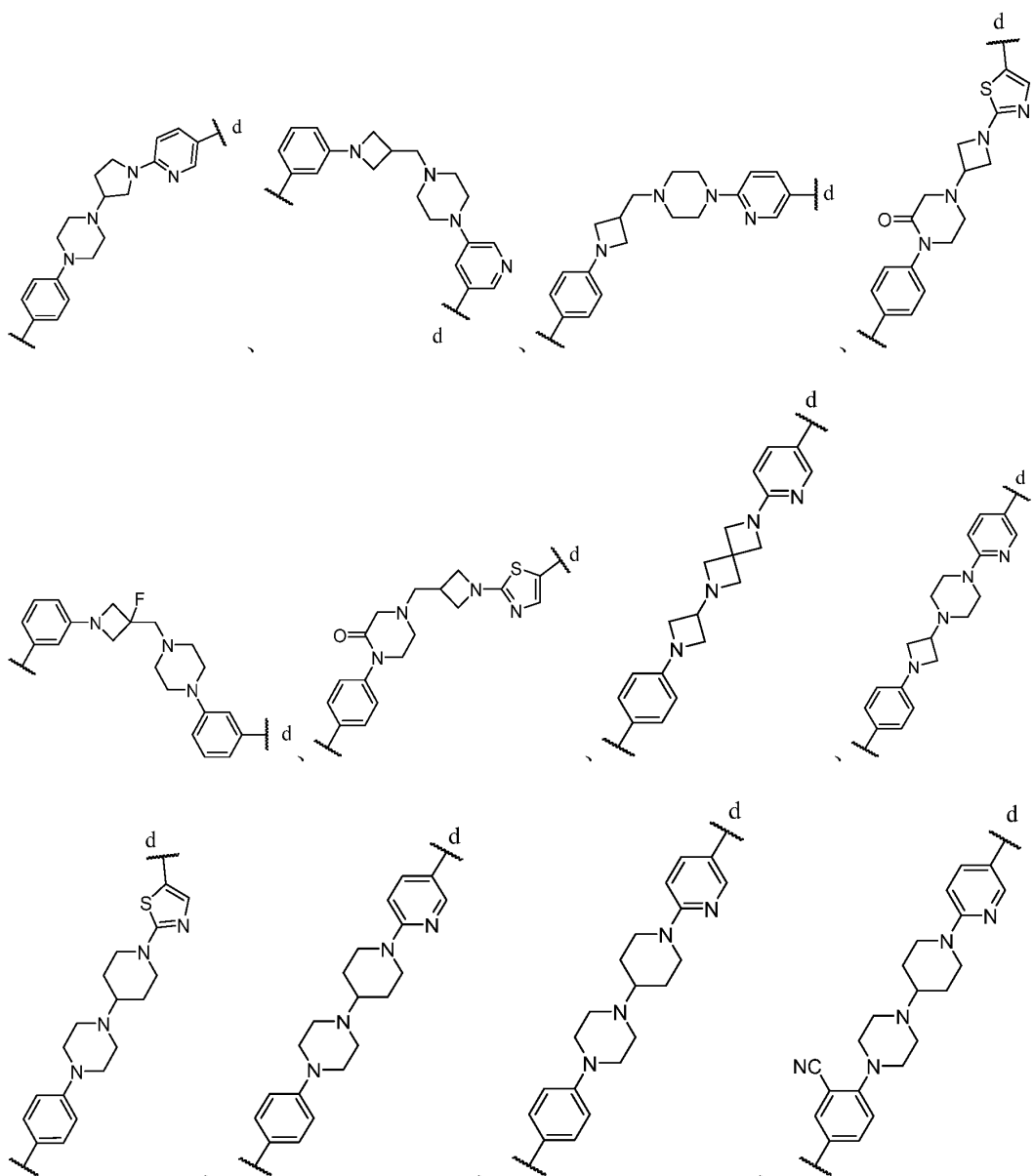


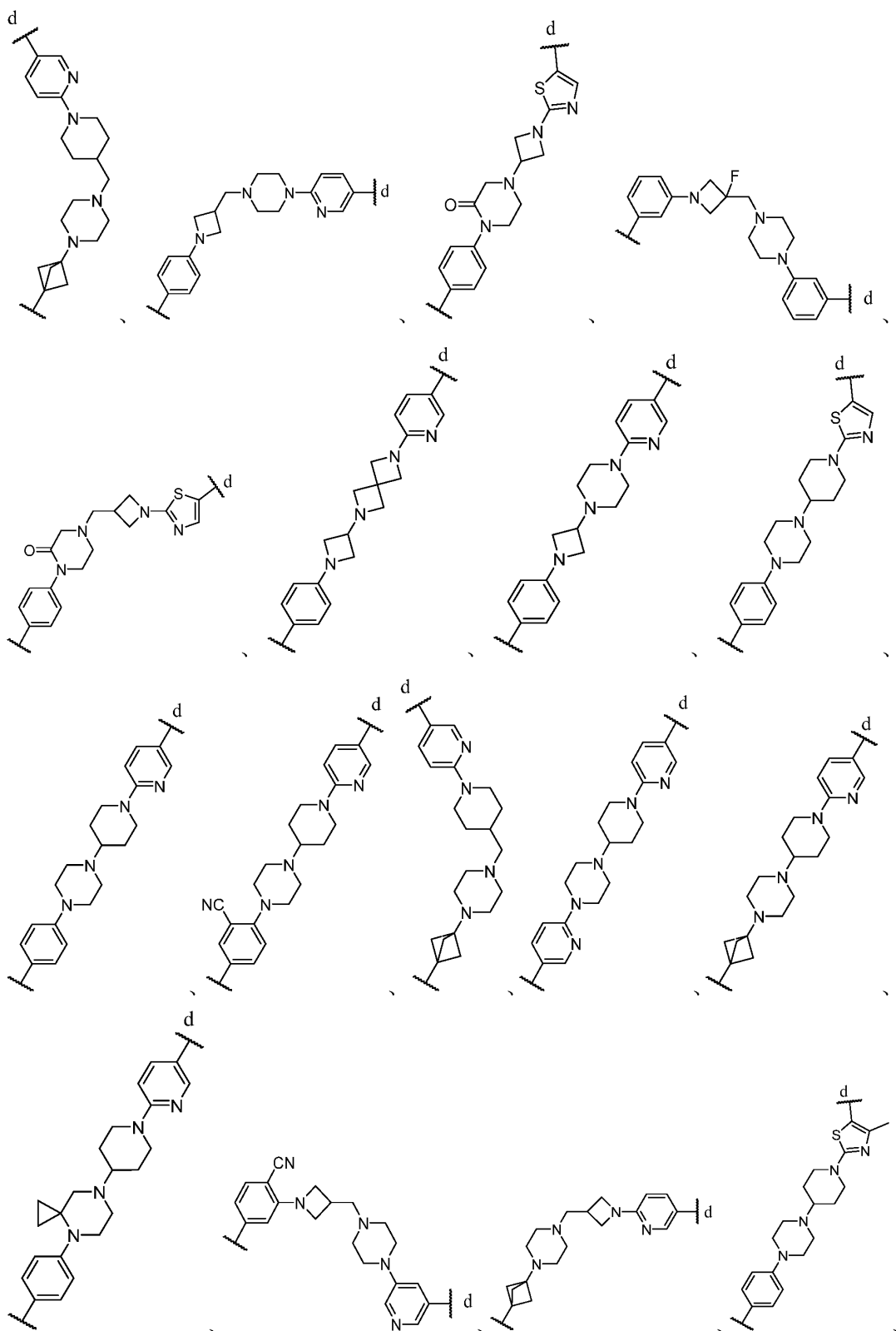


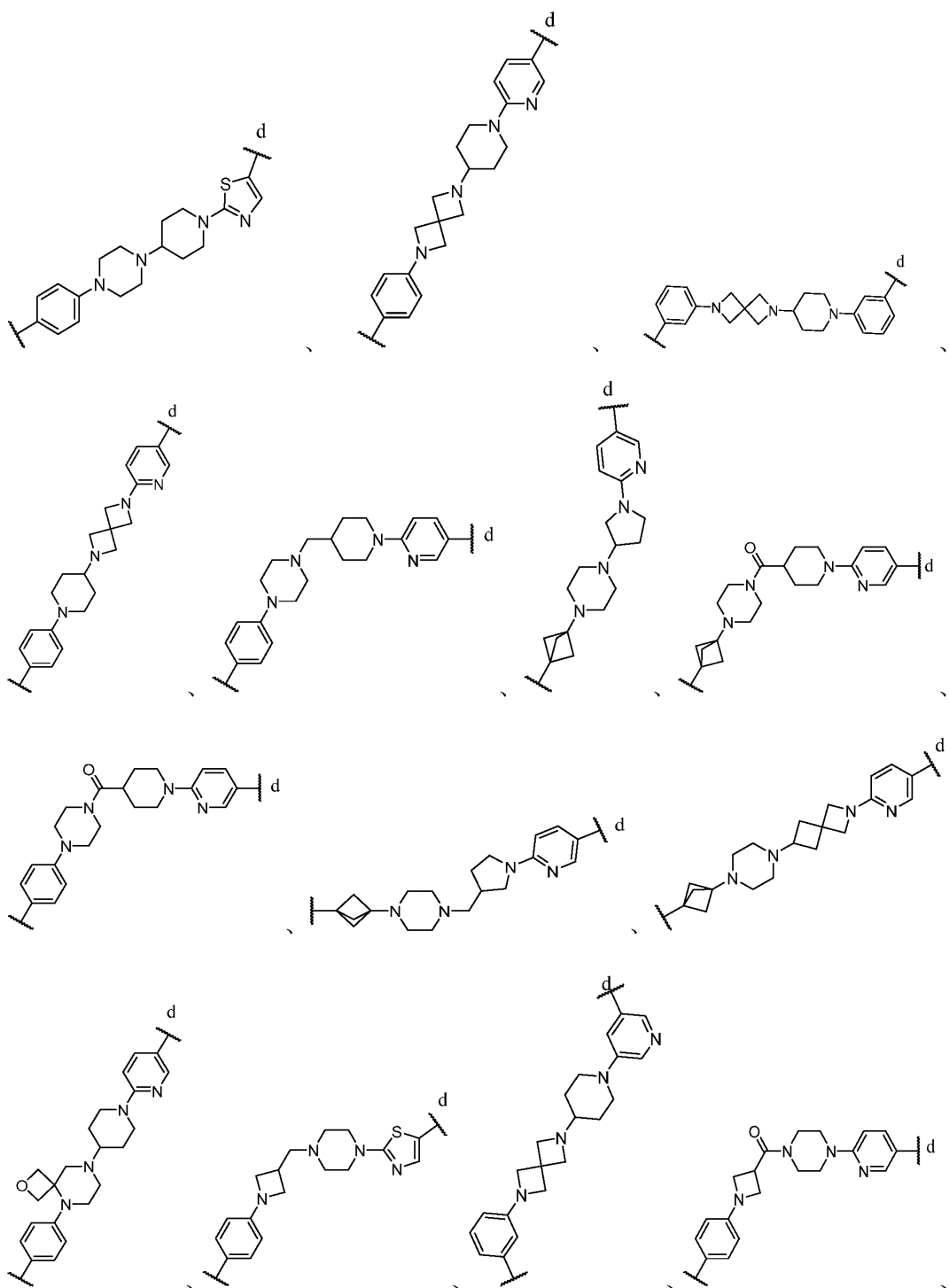


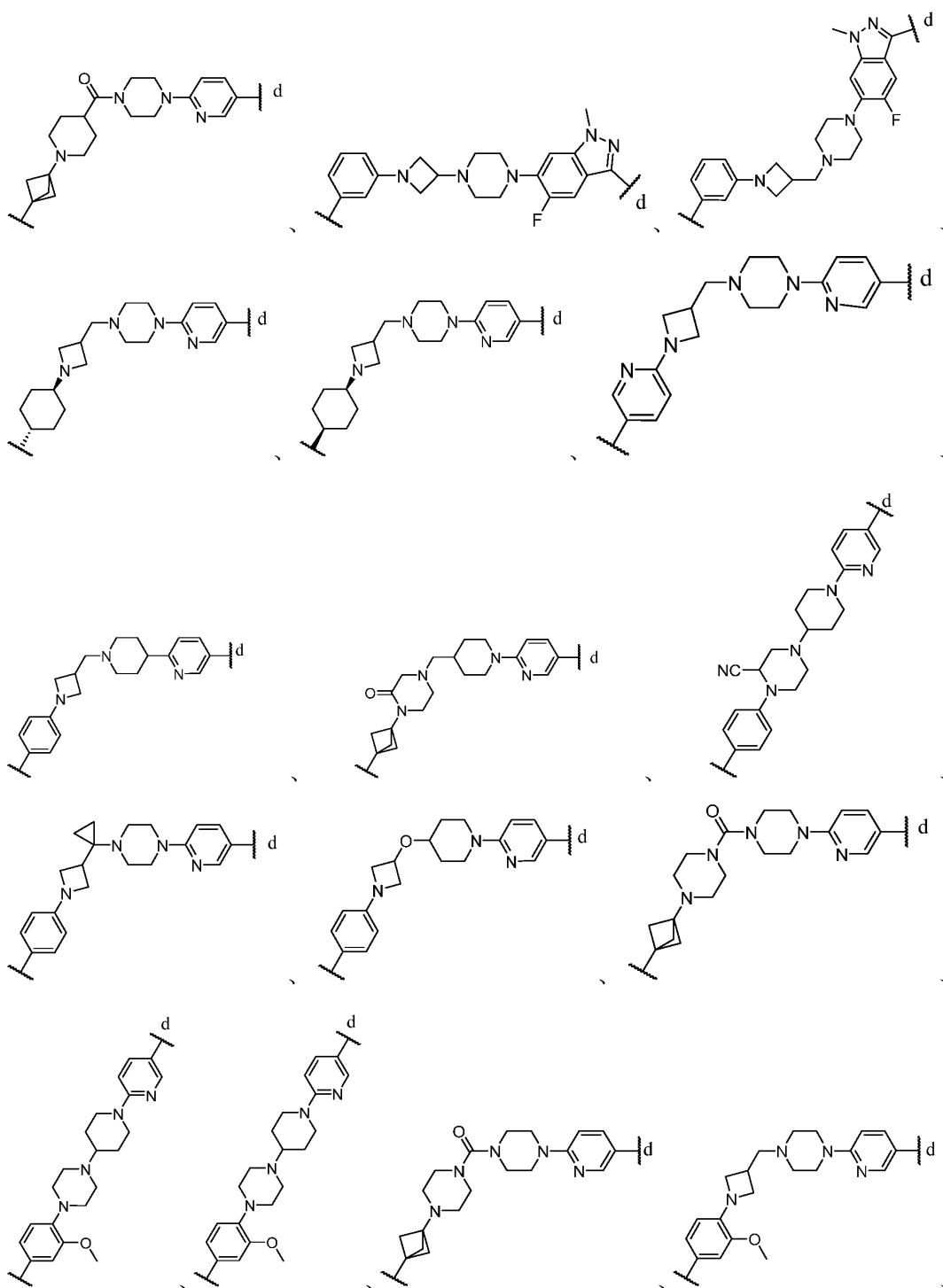


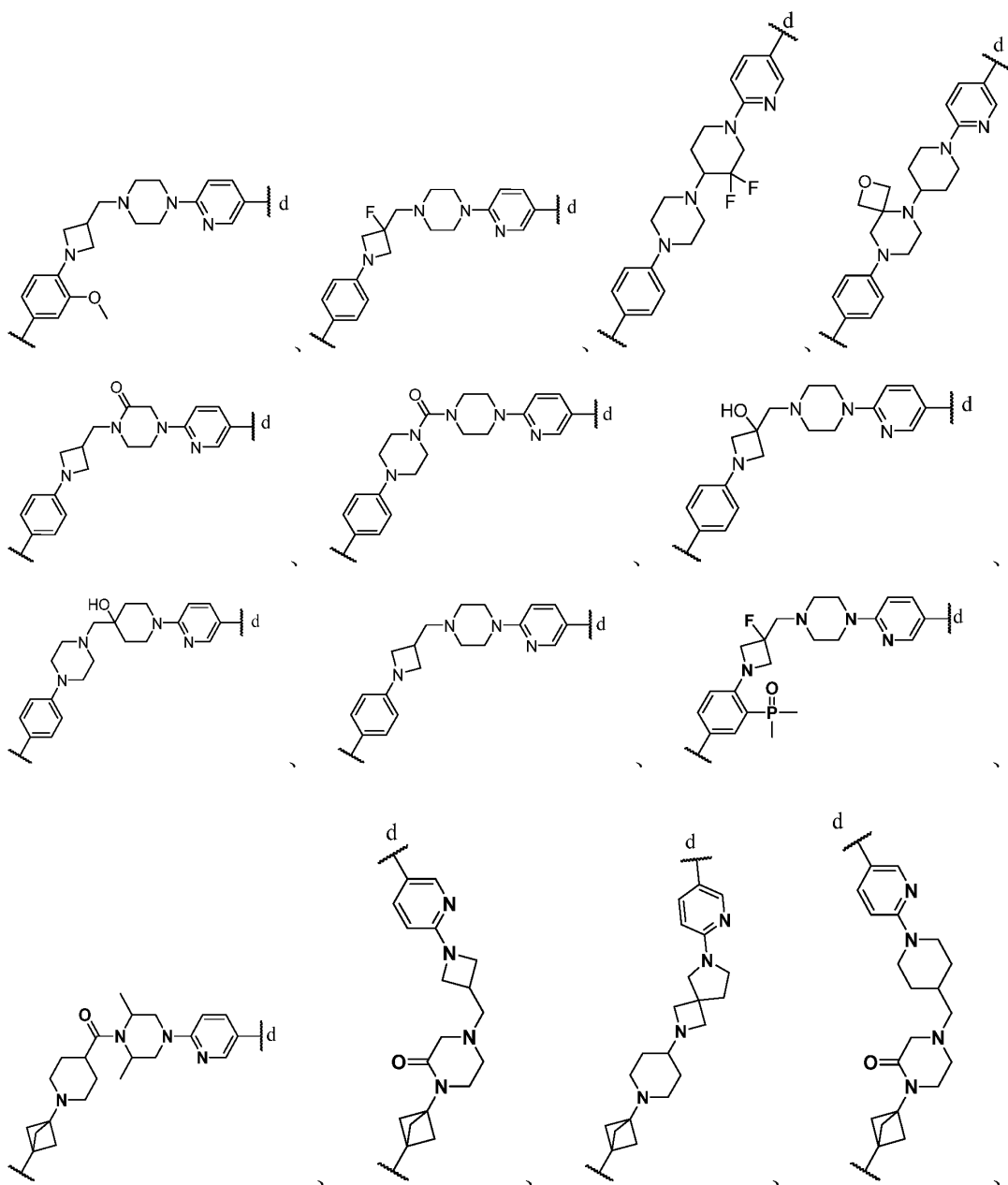


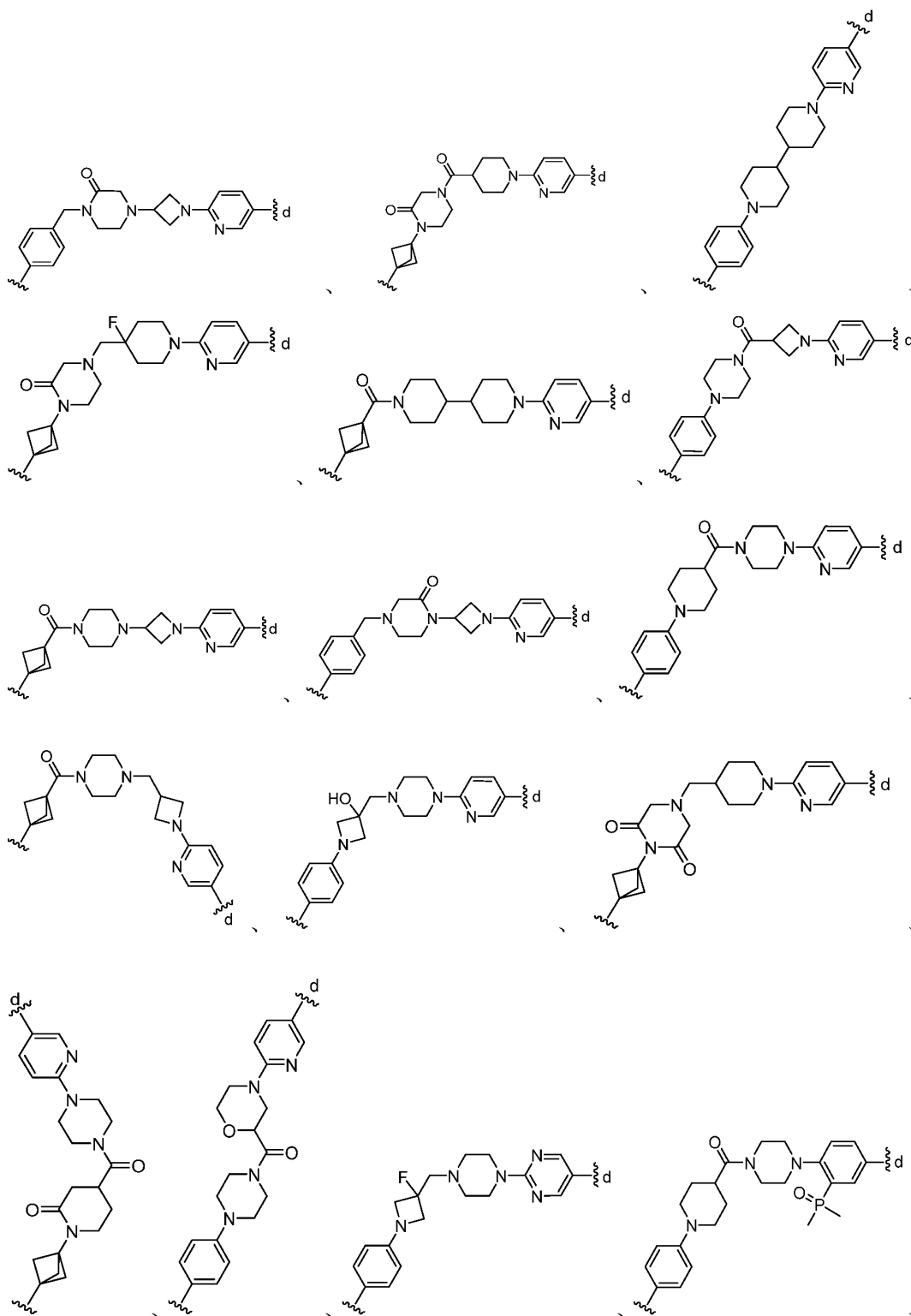


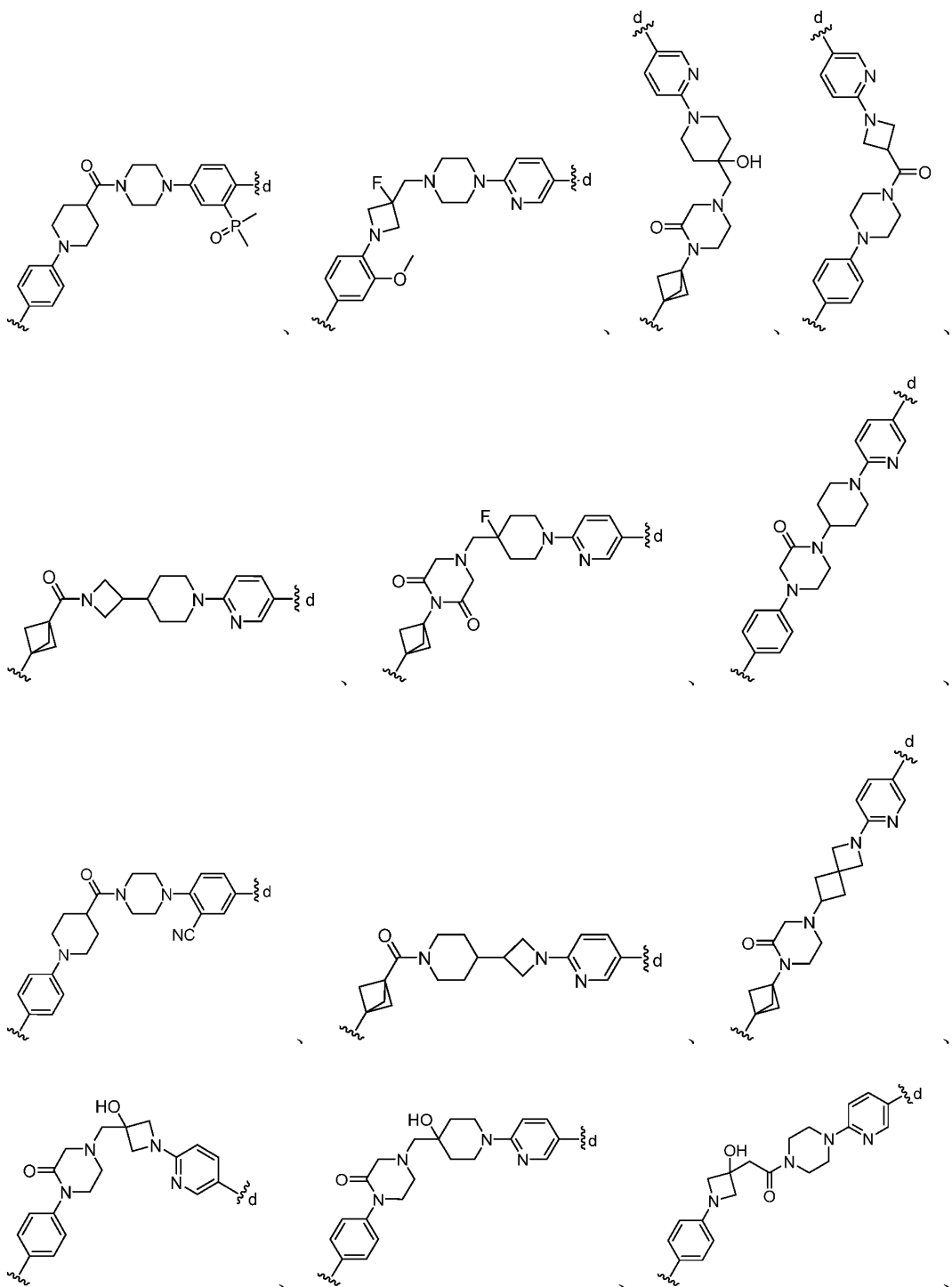


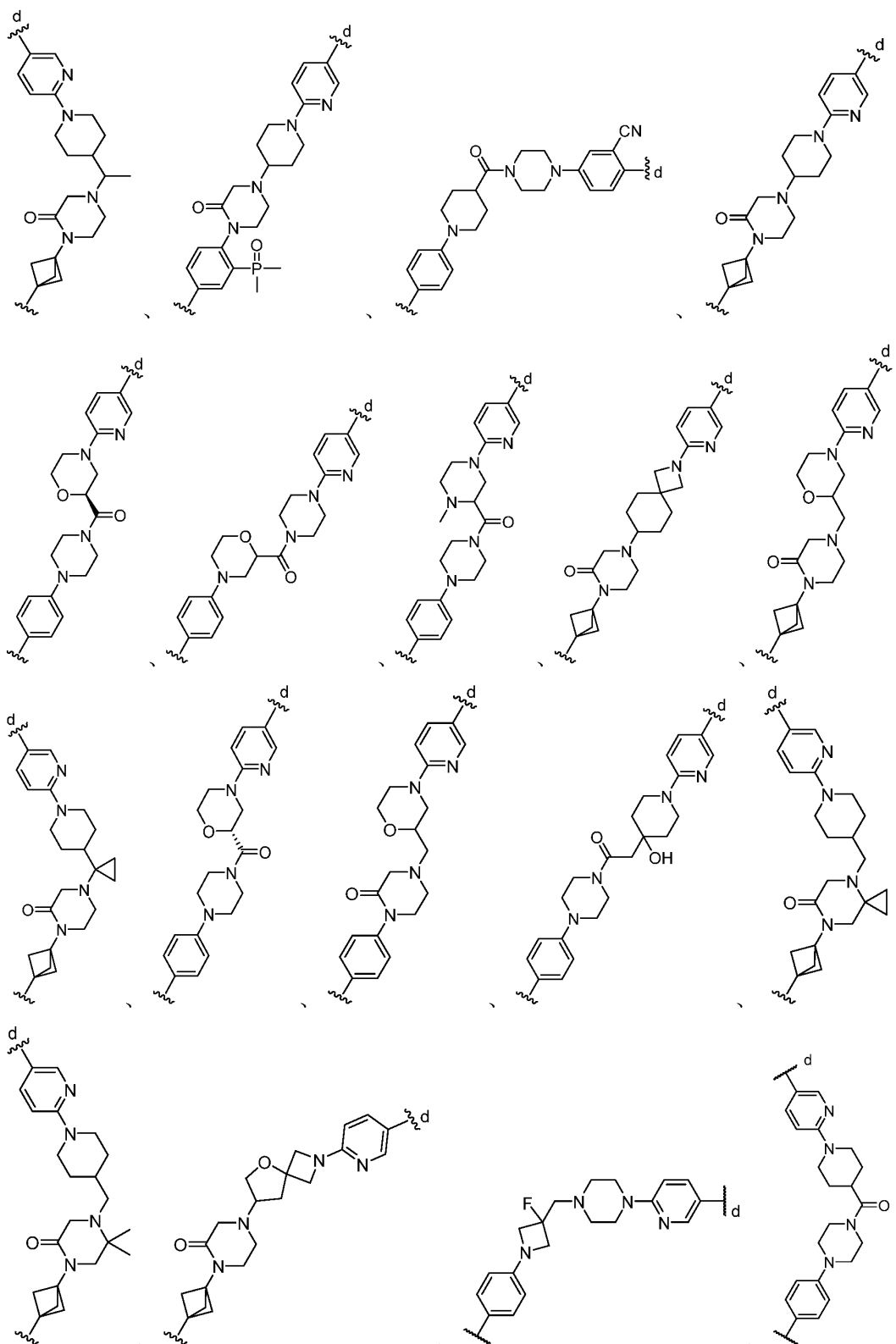


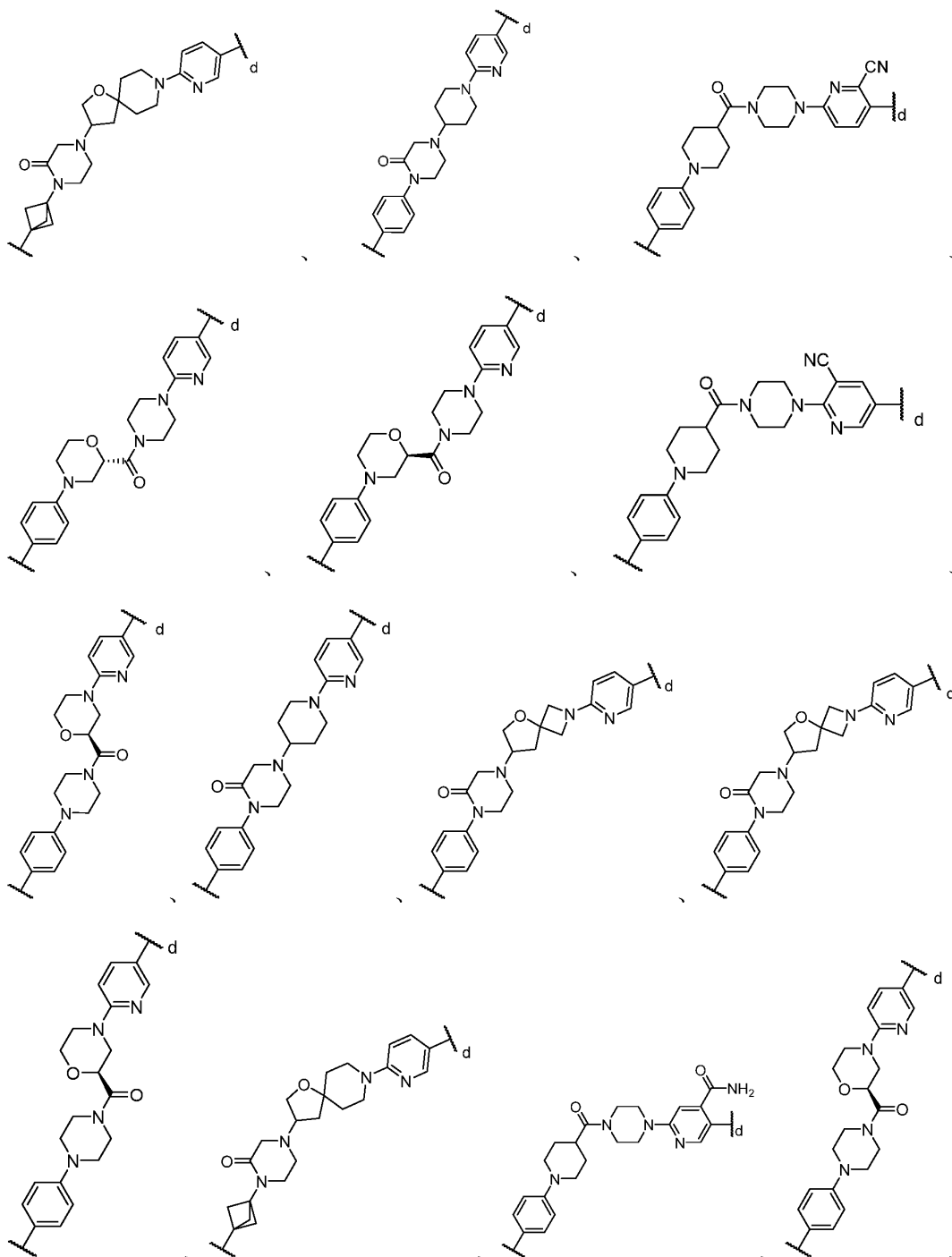


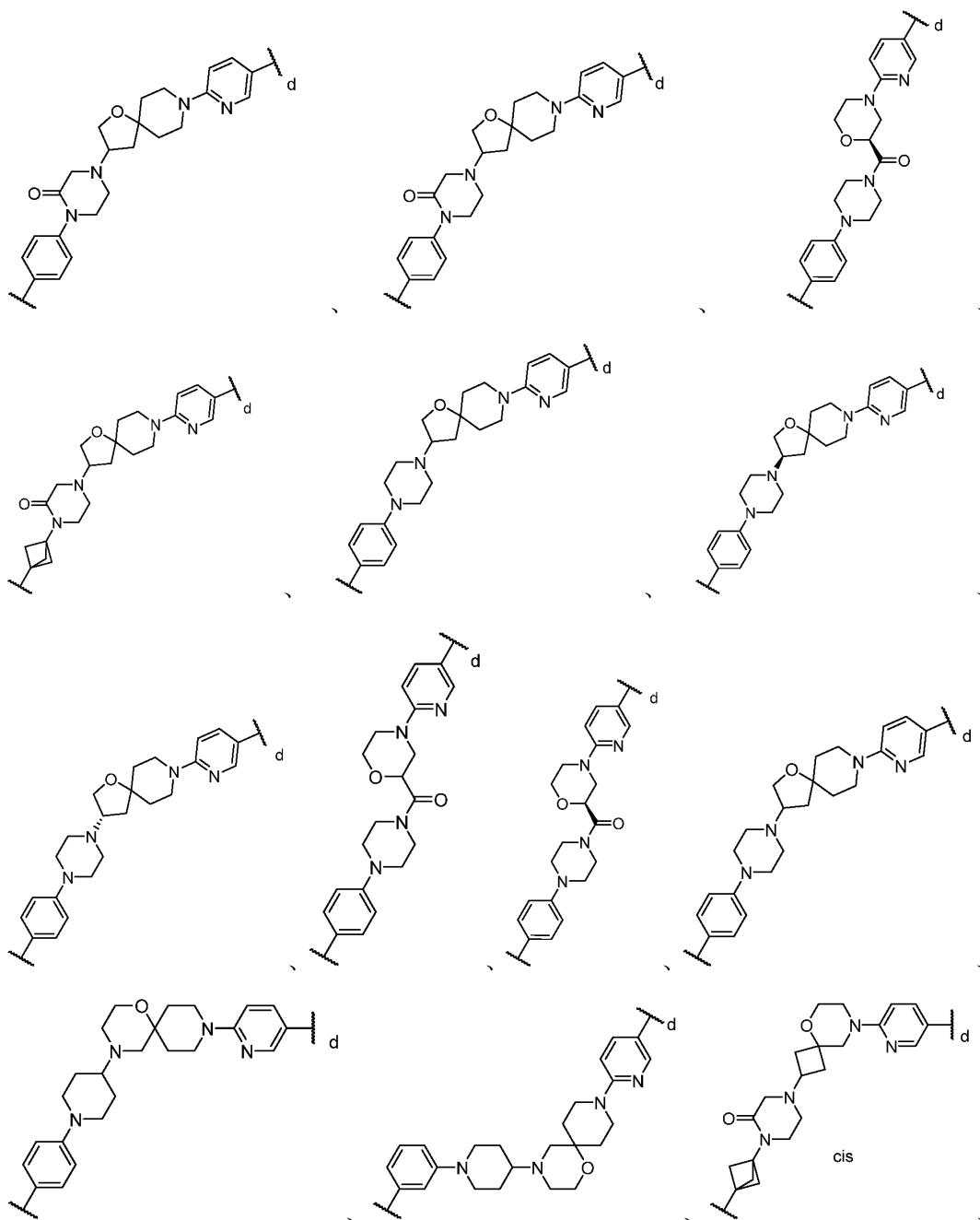


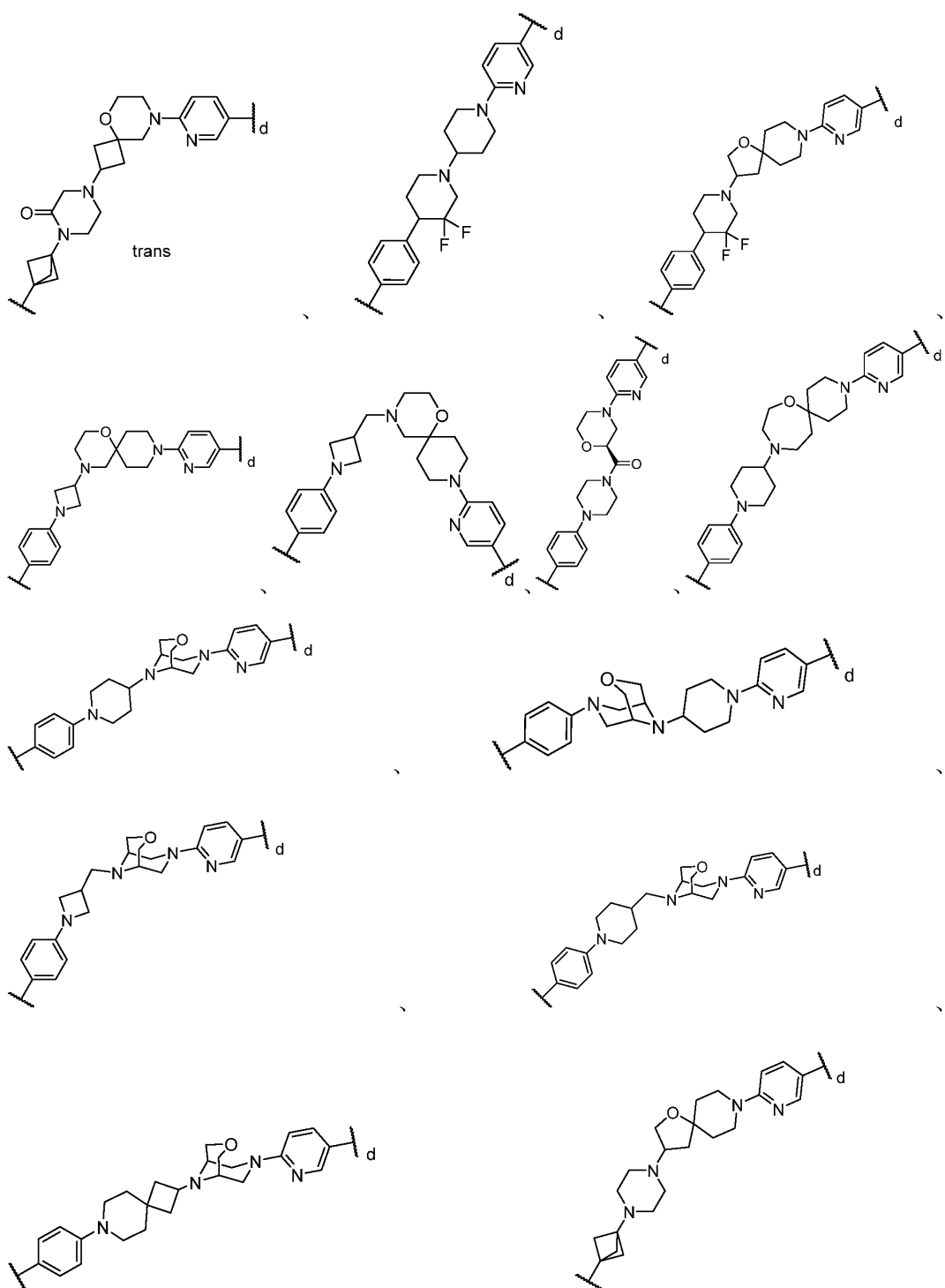


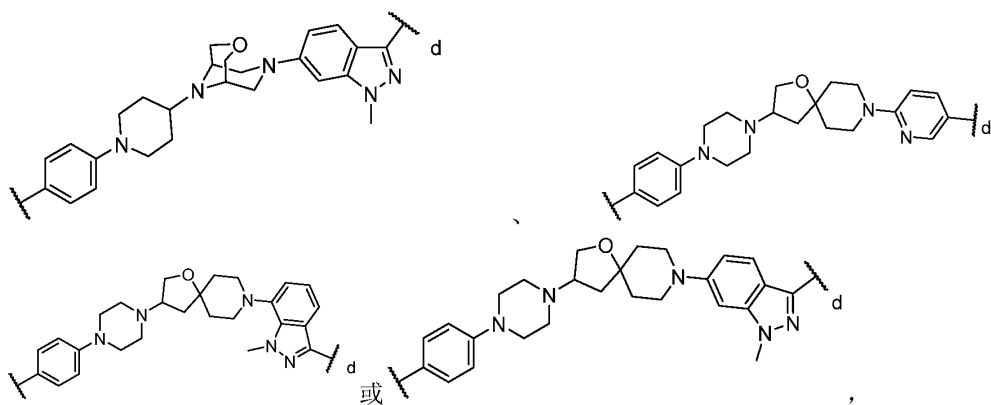


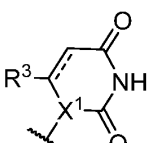




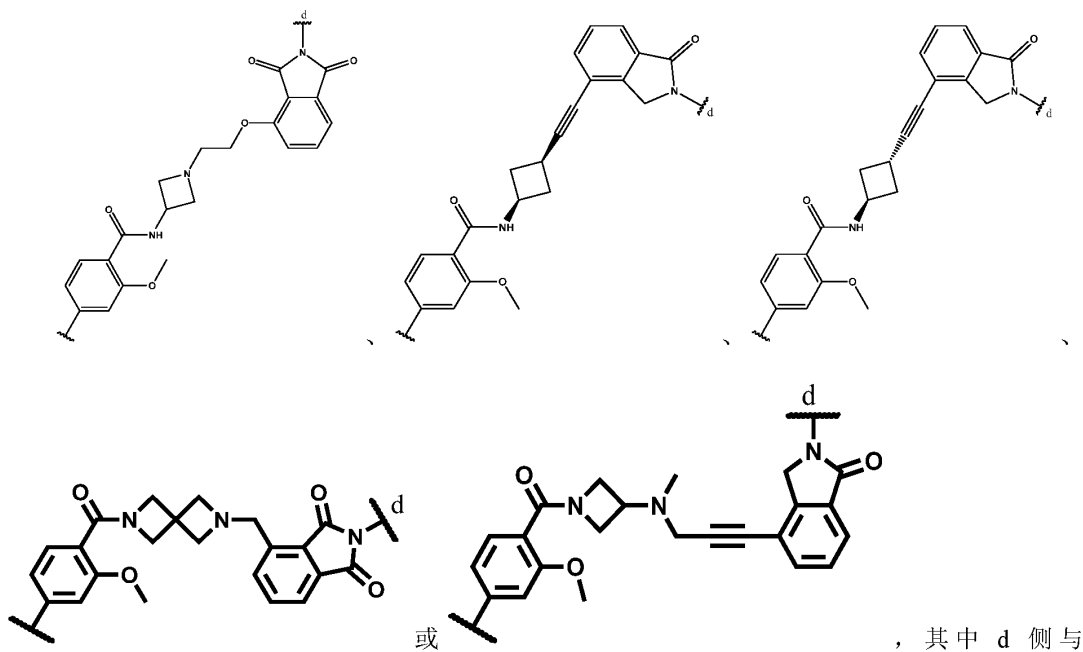


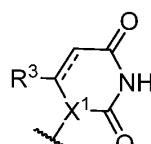




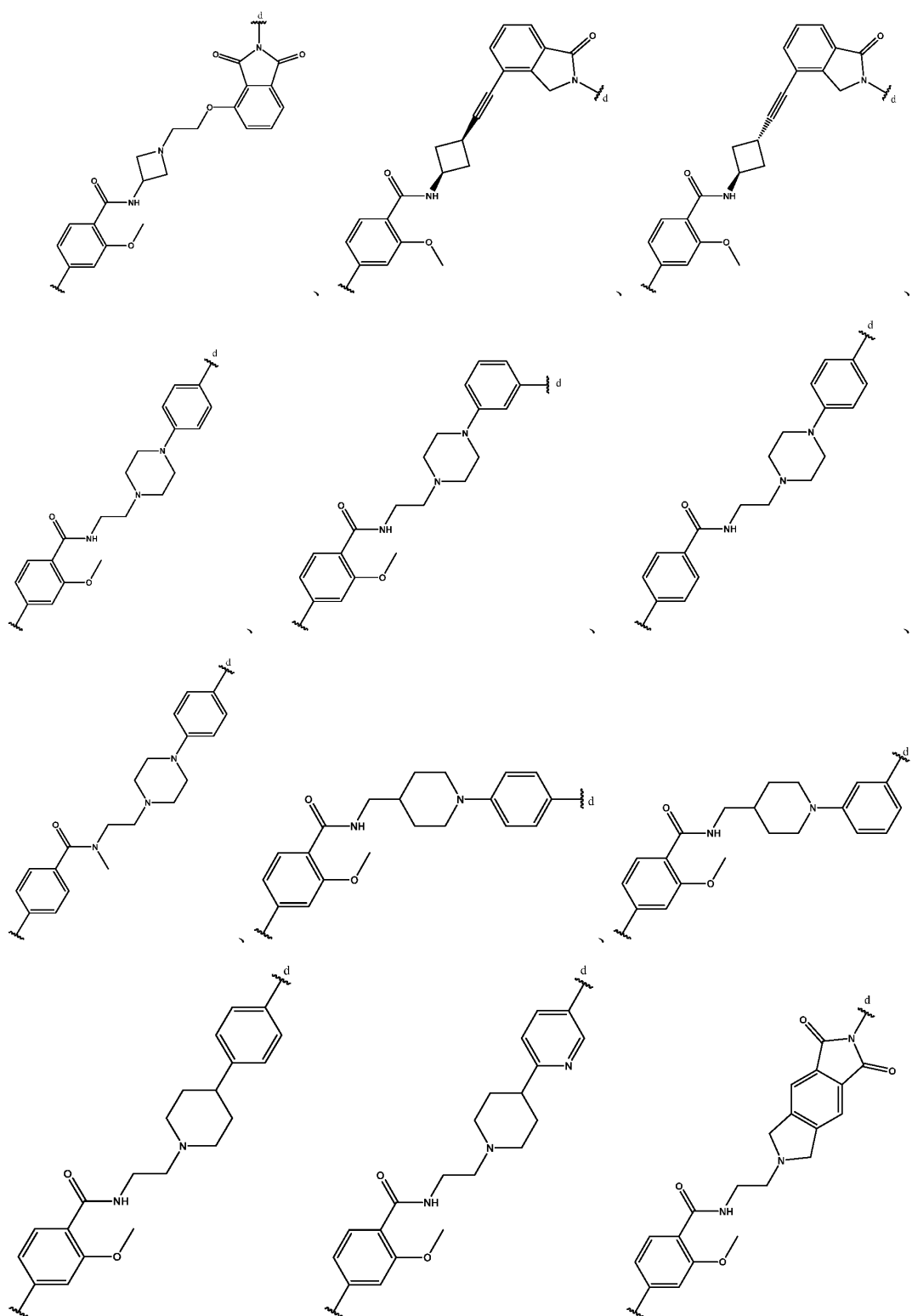
其中 d 侧与  相连。

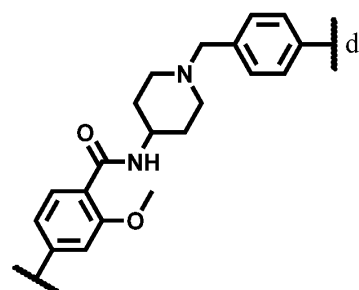
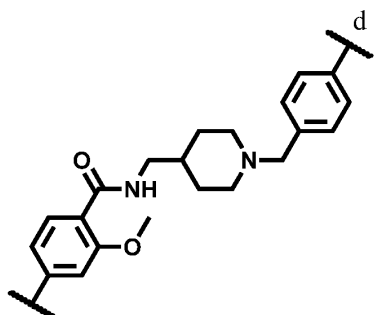
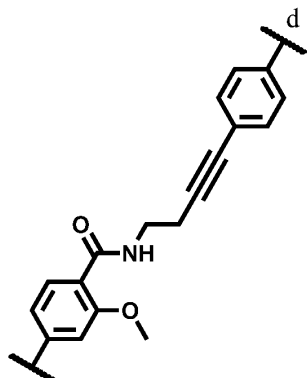
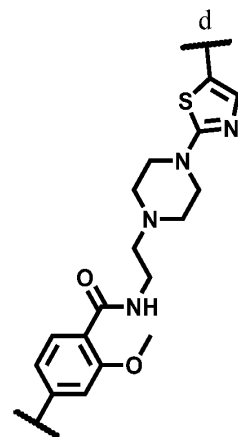
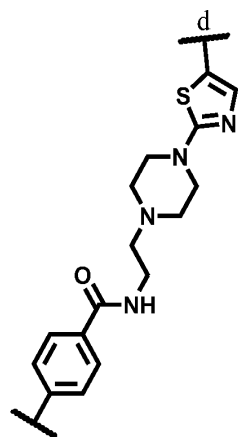
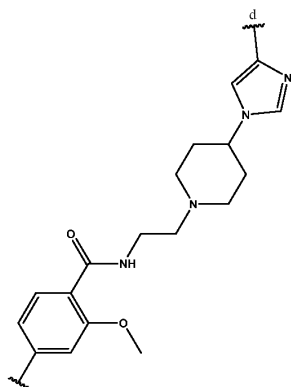
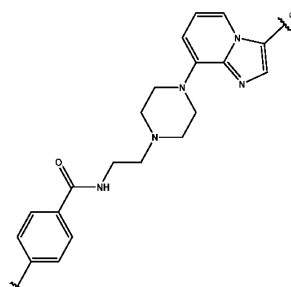
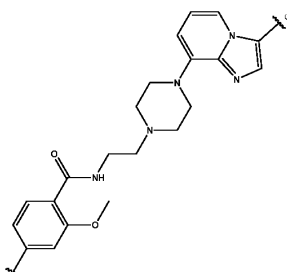
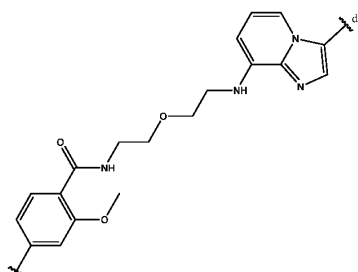
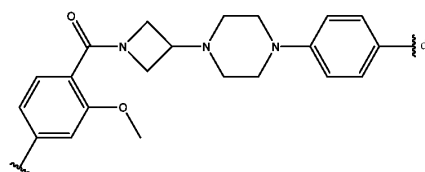
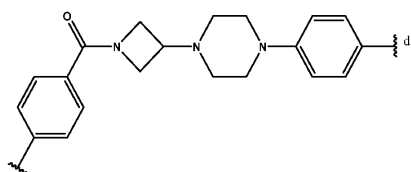
在本发明某一方案中，方案 i 中，-A-L-B-为：

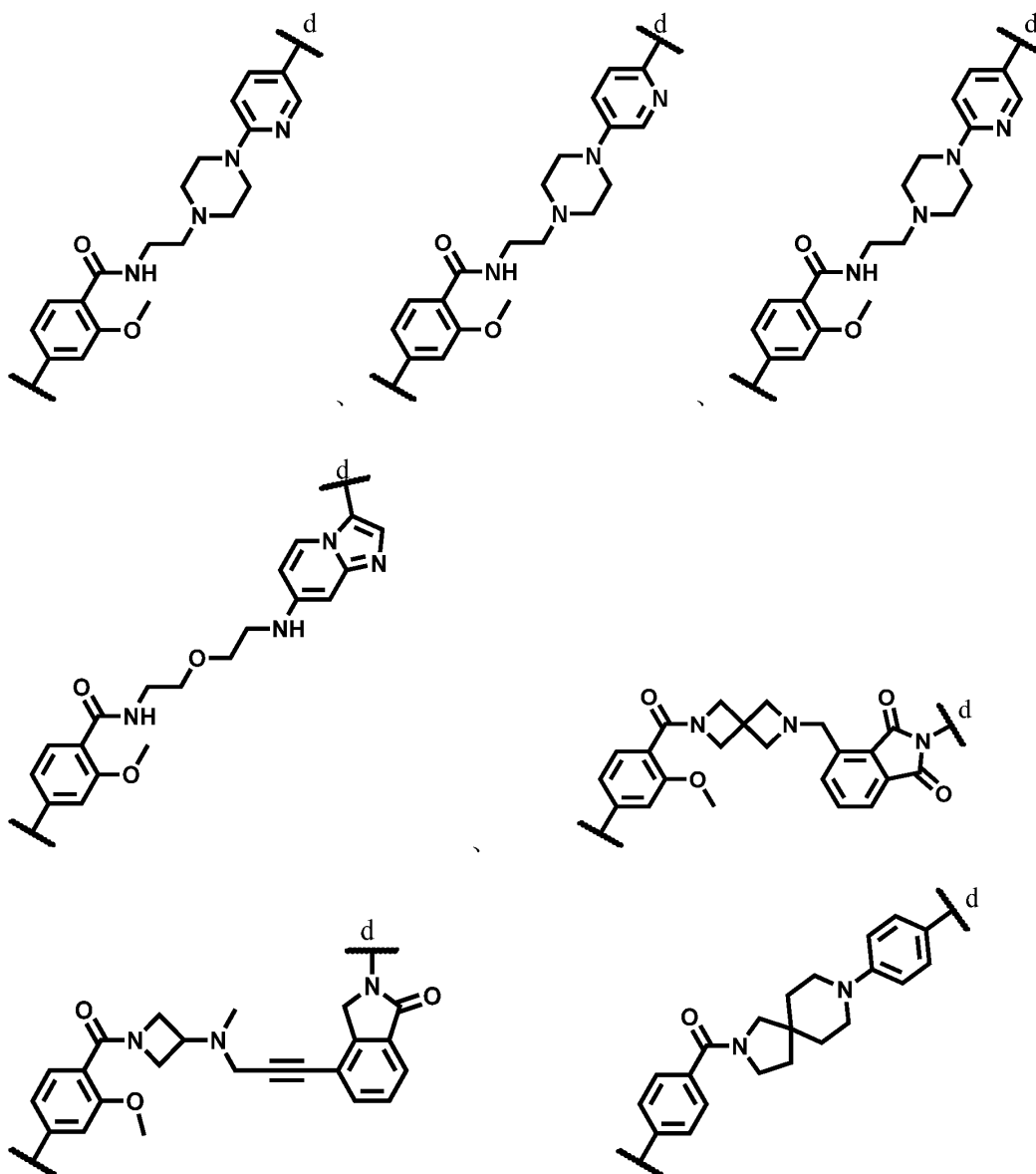


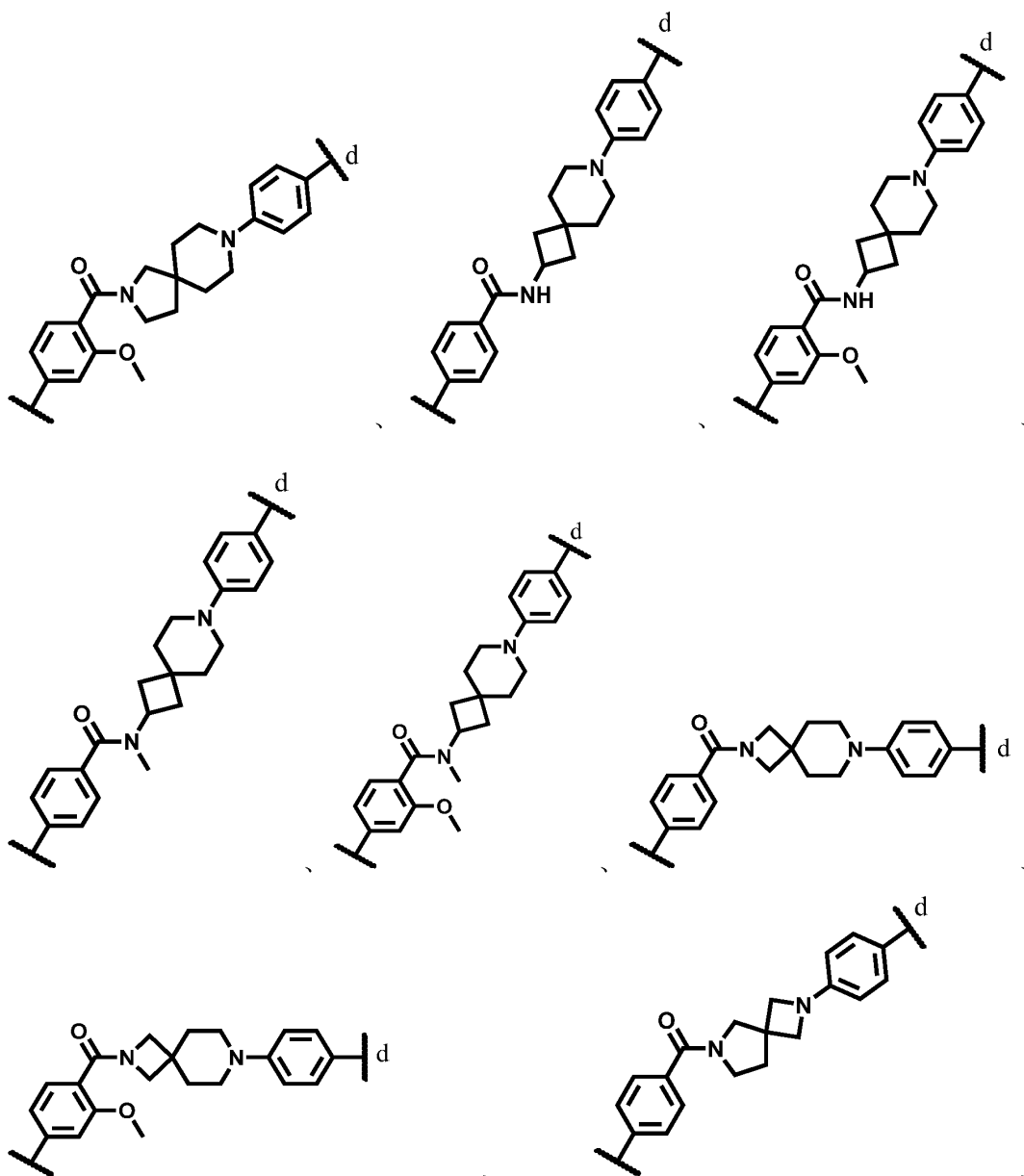
其中 d 侧与  相连。

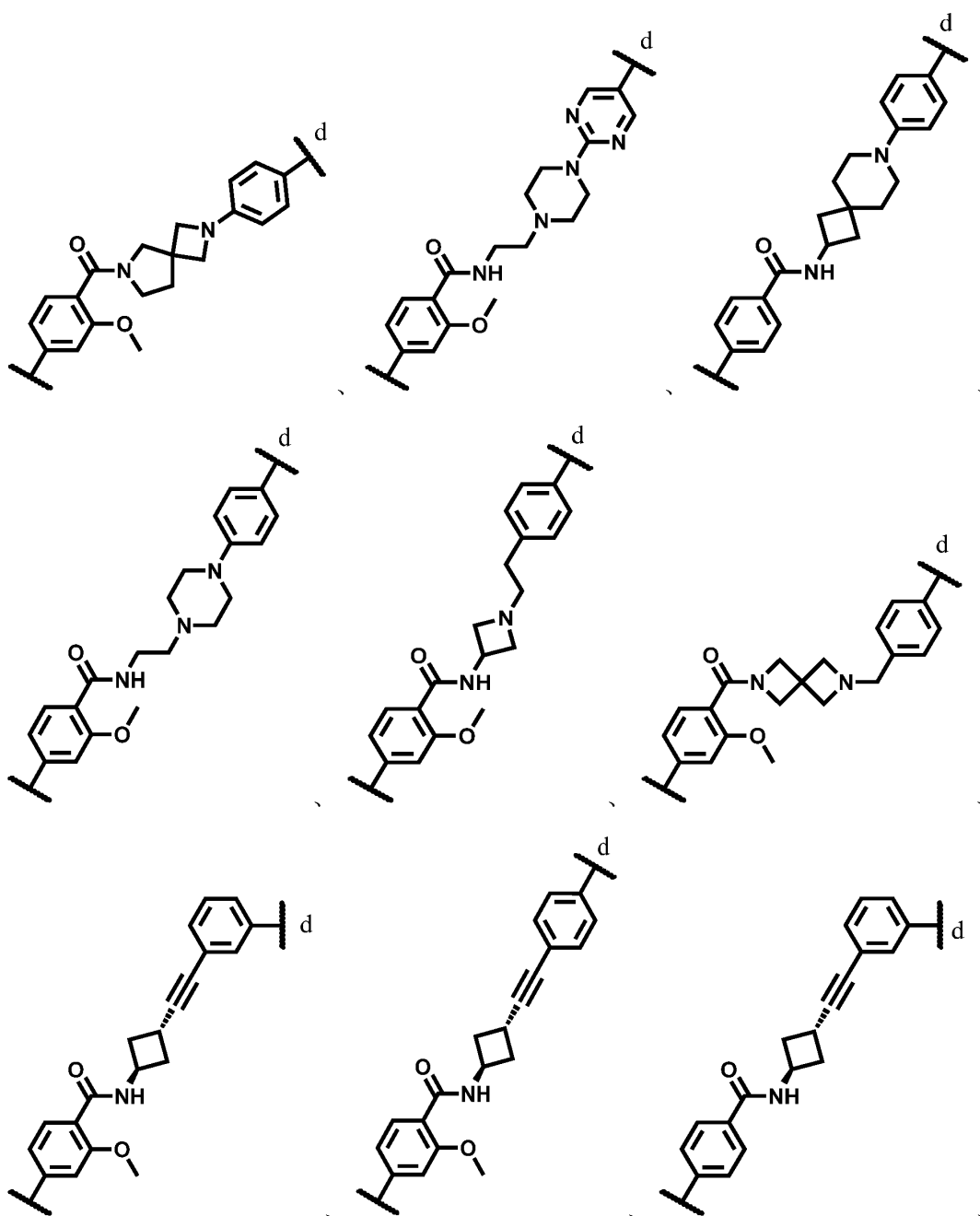
在本发明某一方案中，-A-L-B-为：

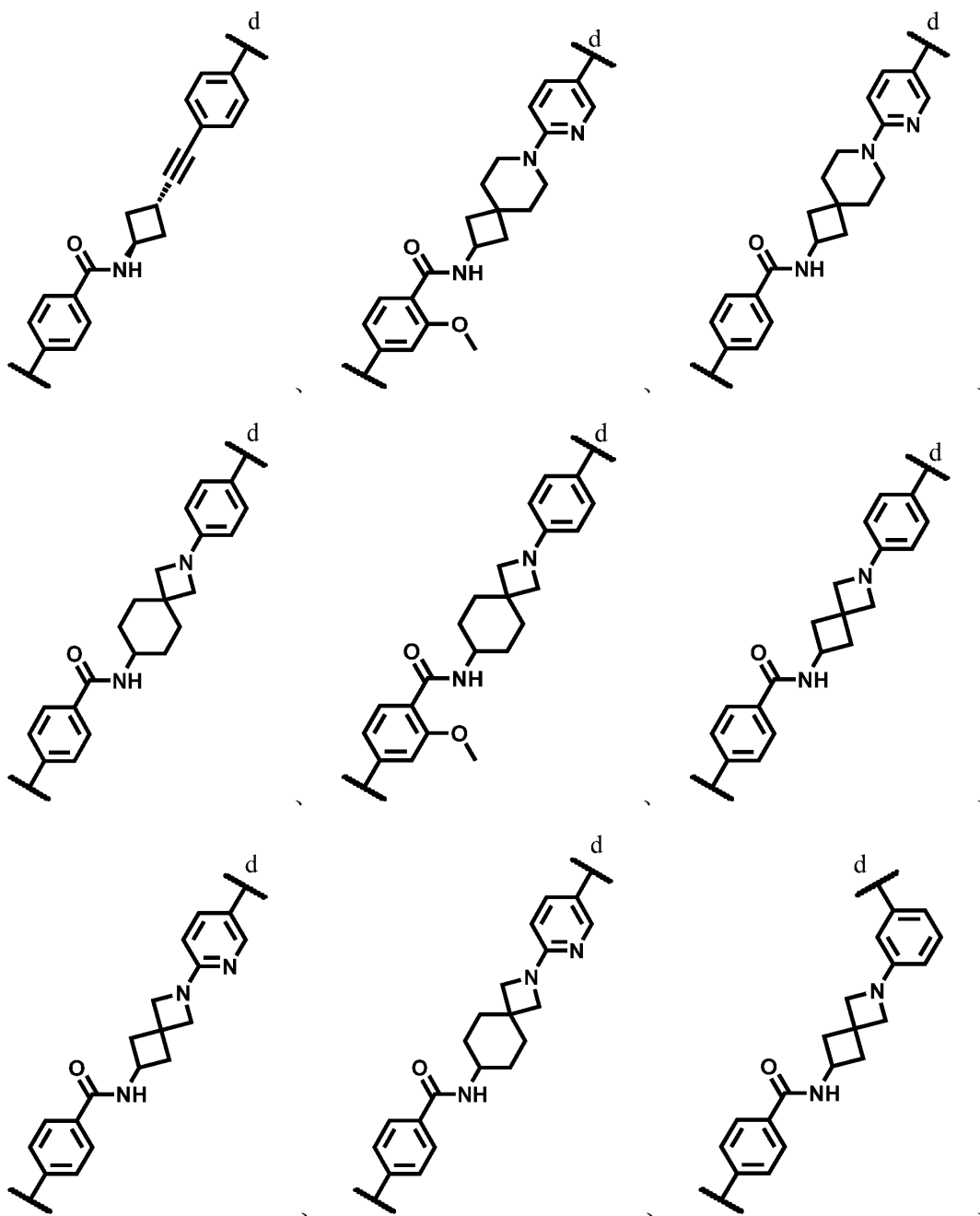


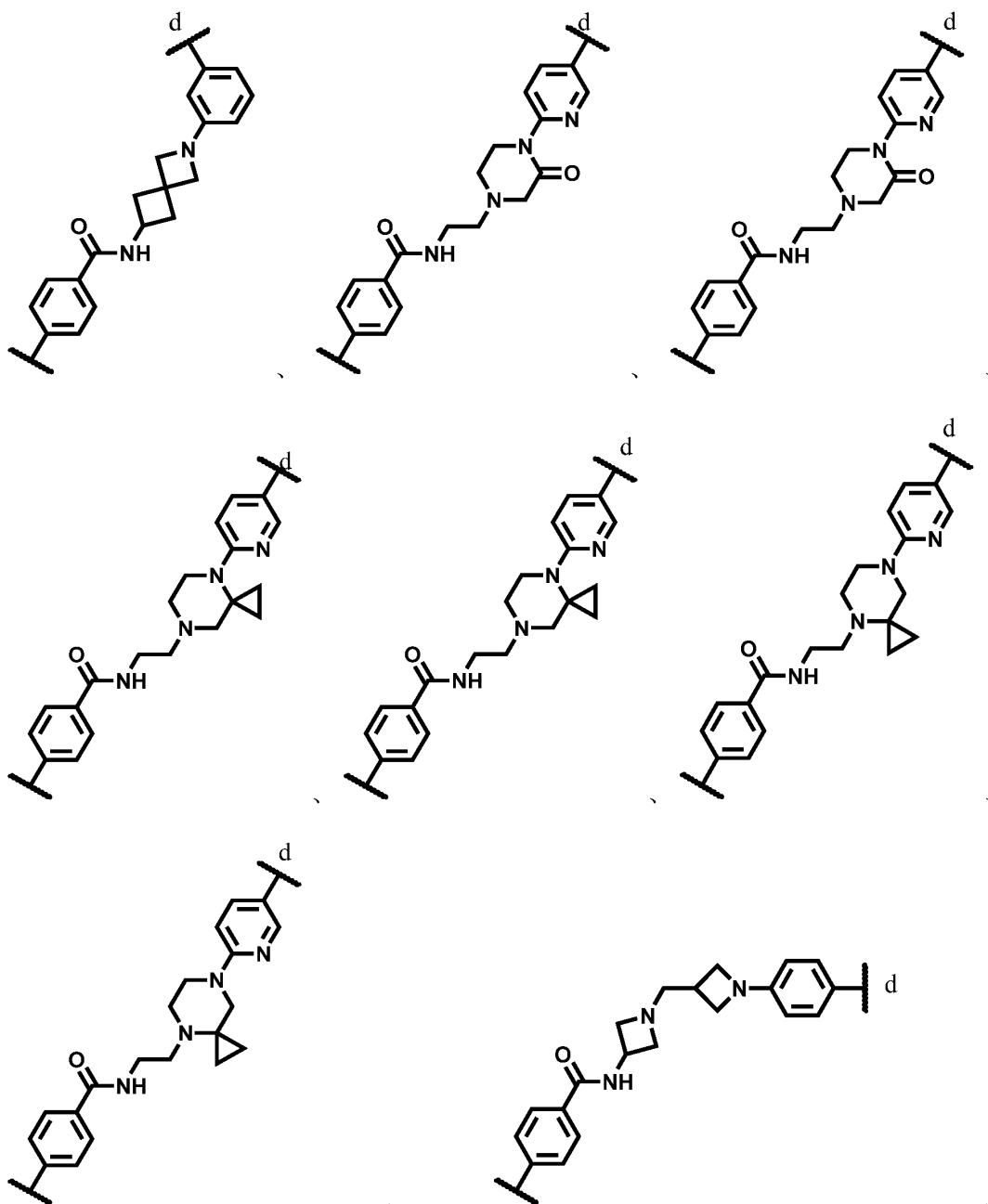


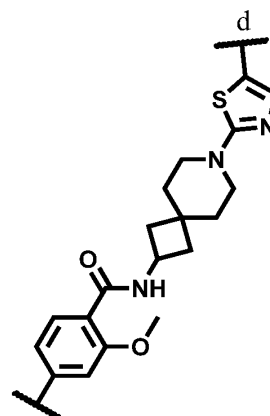
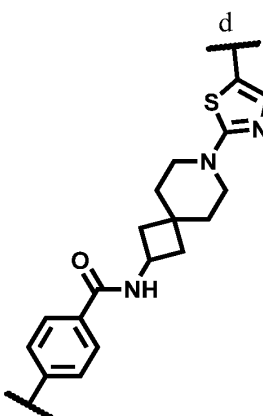
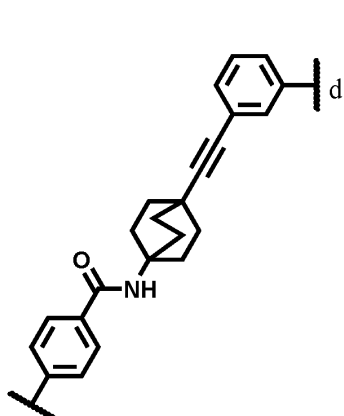
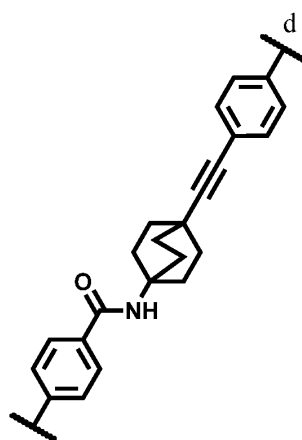
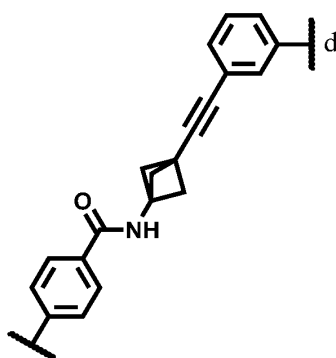
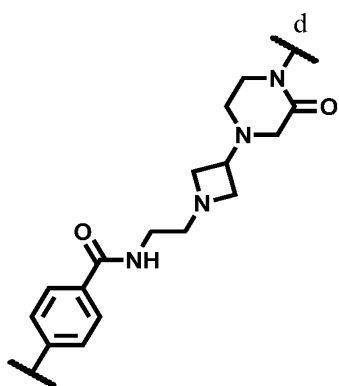
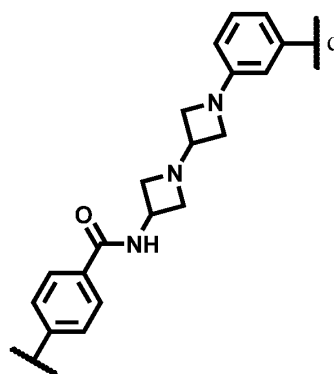
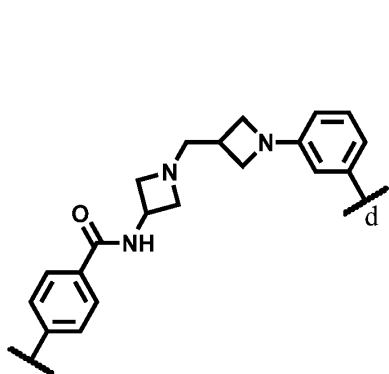


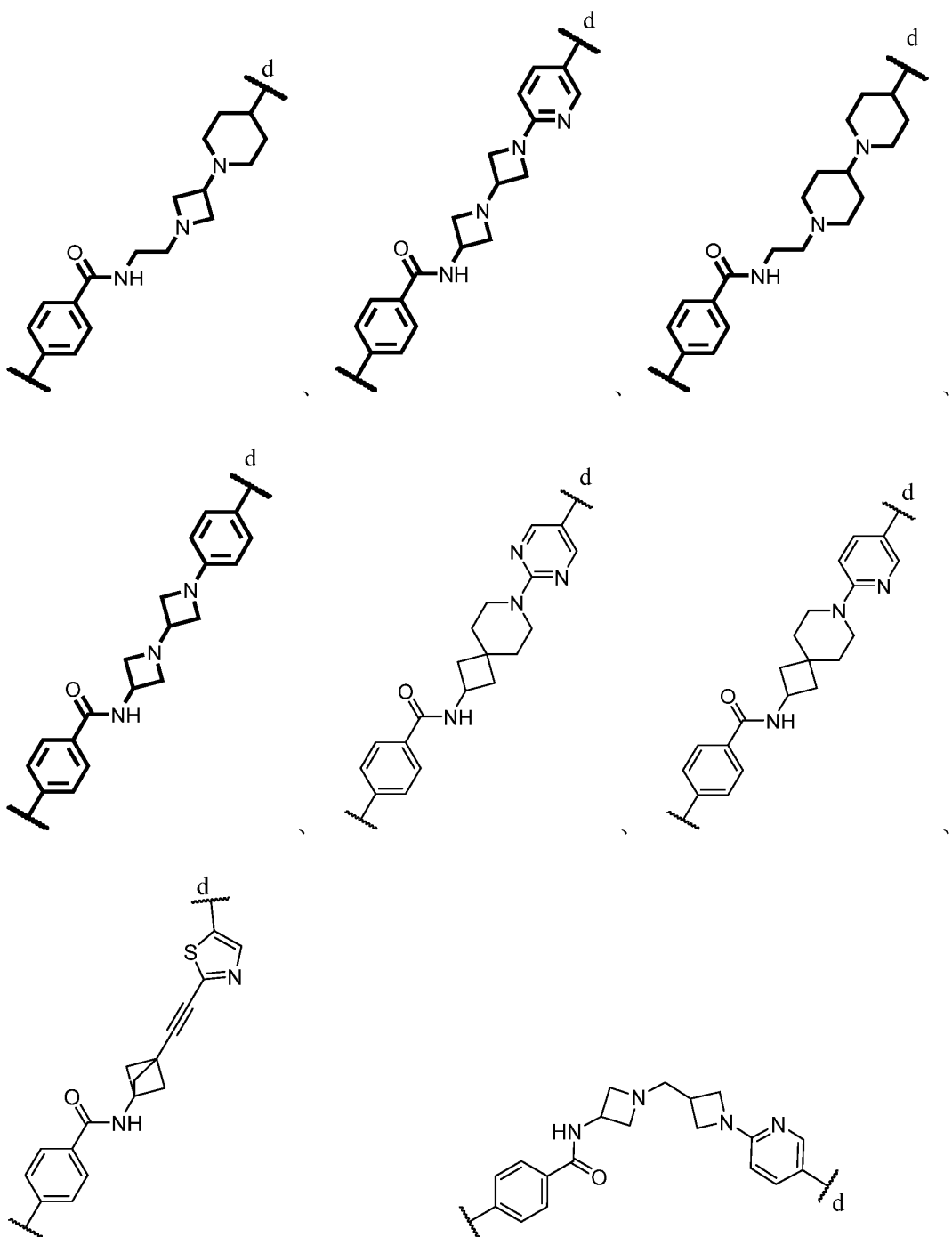


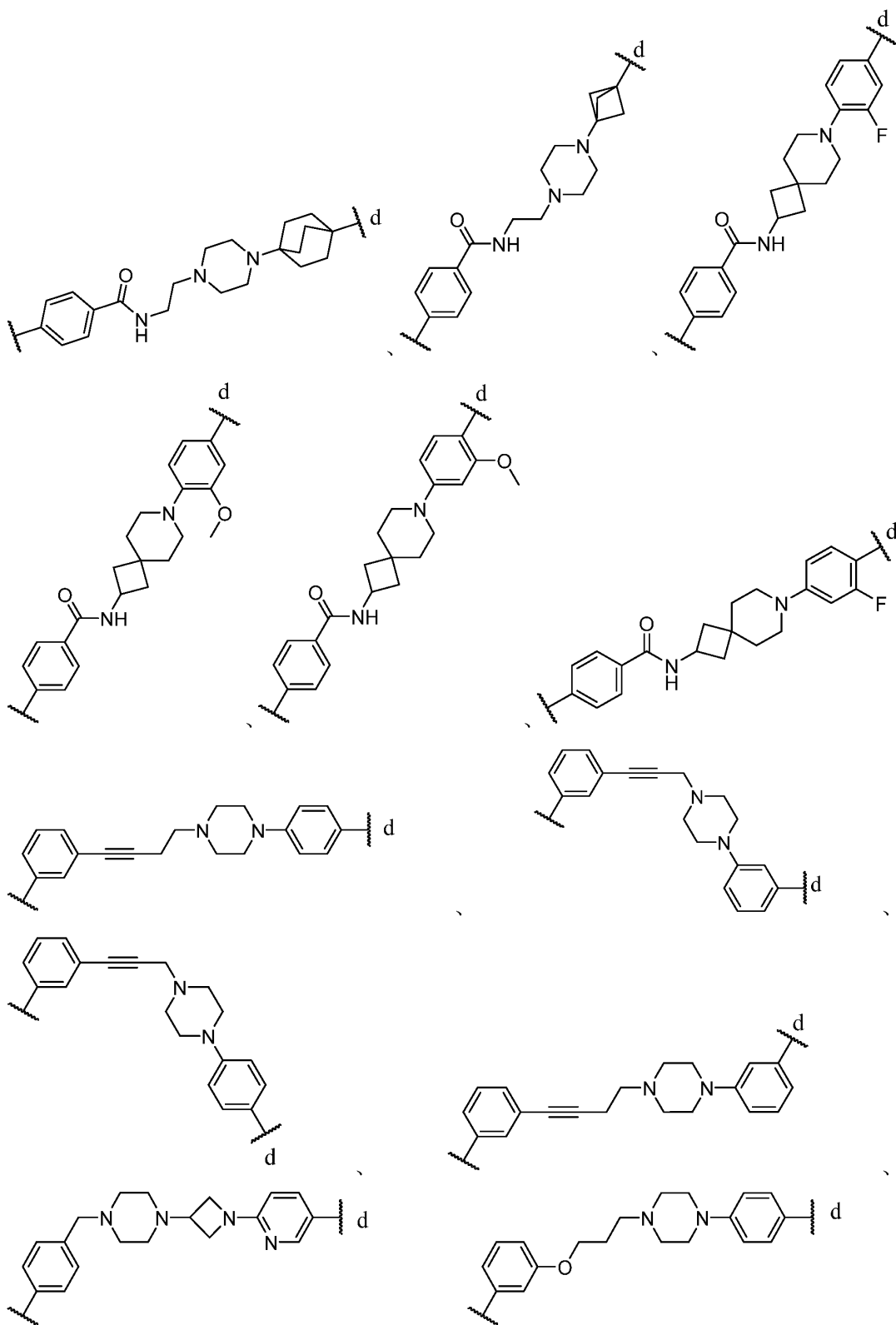


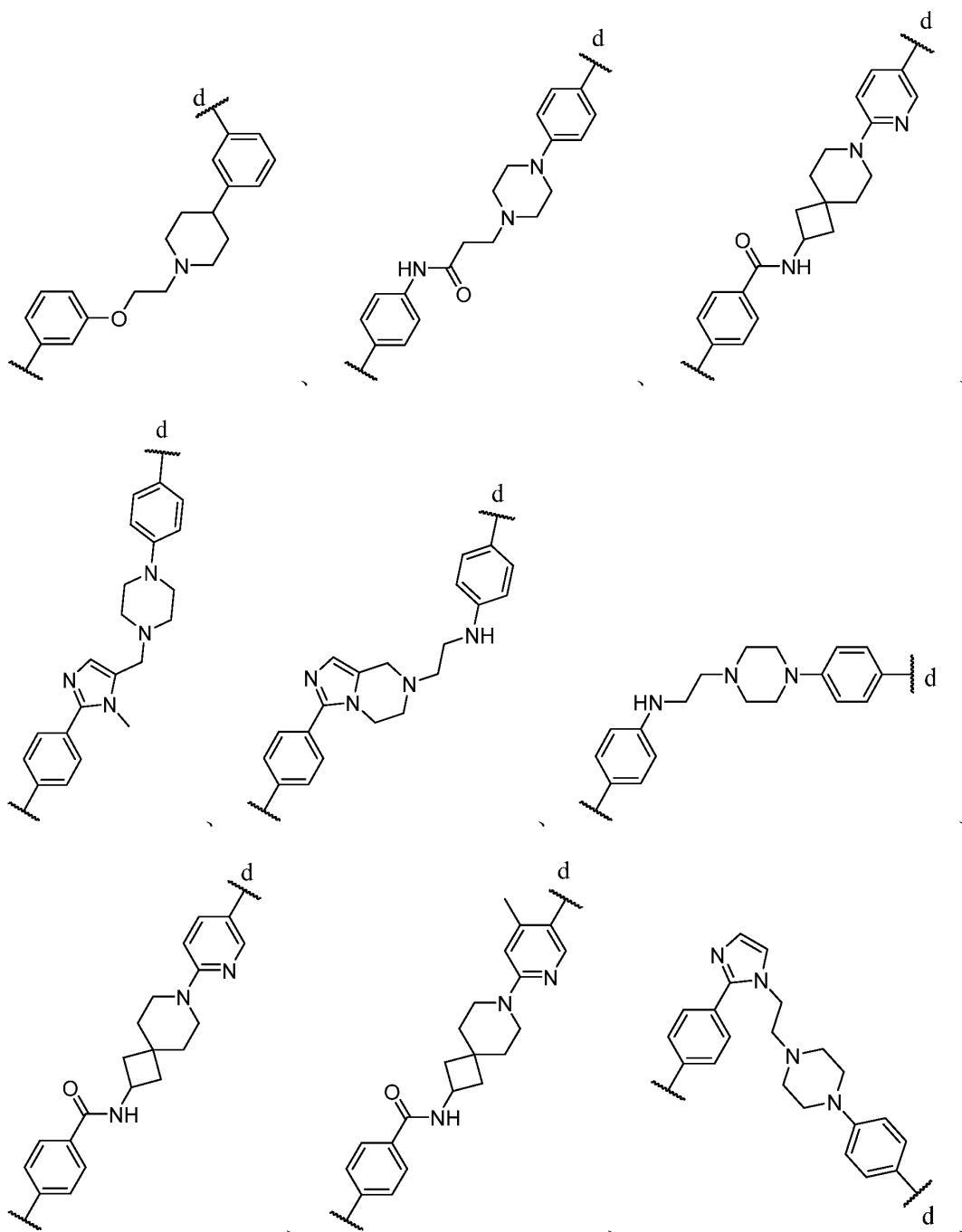


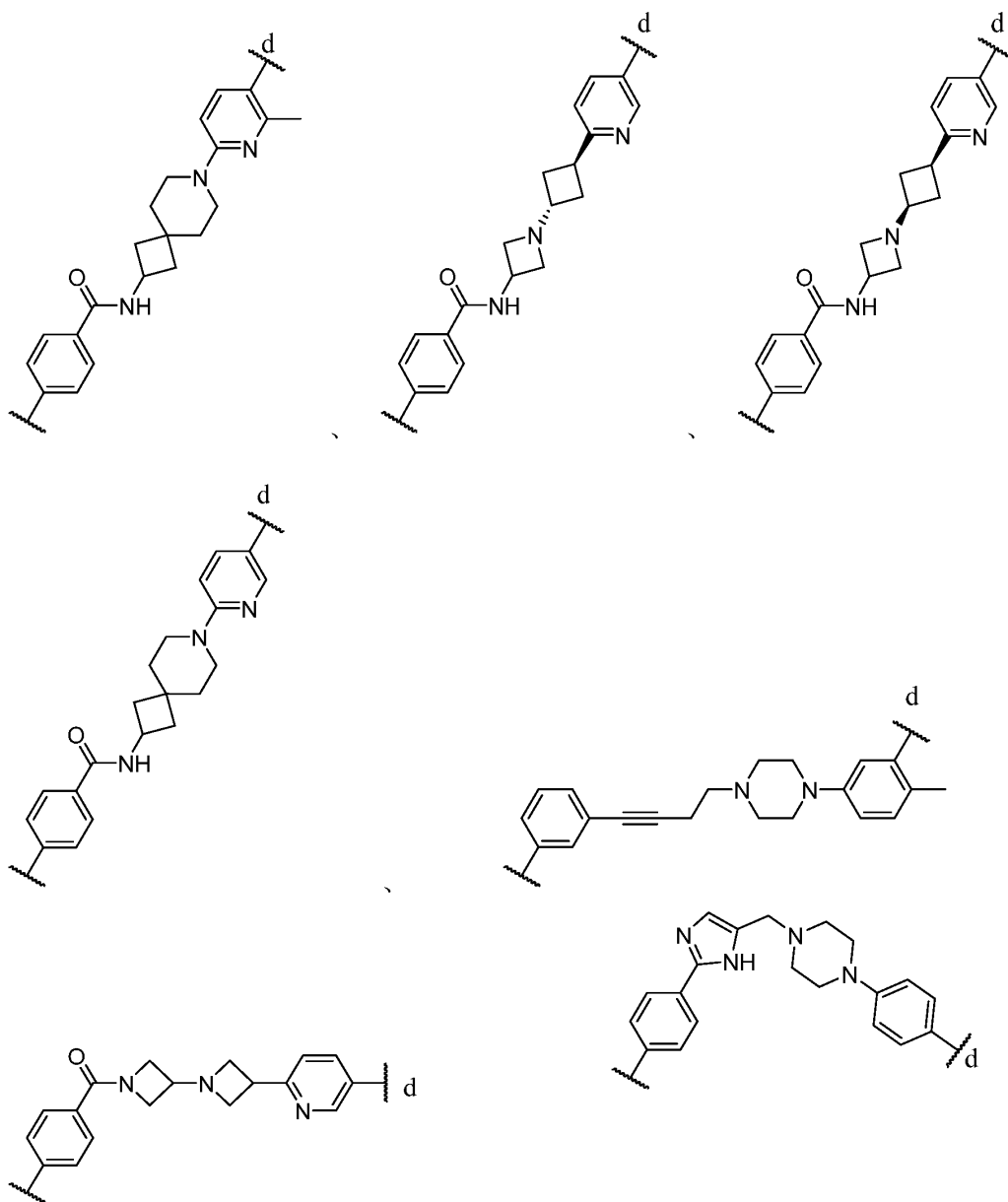


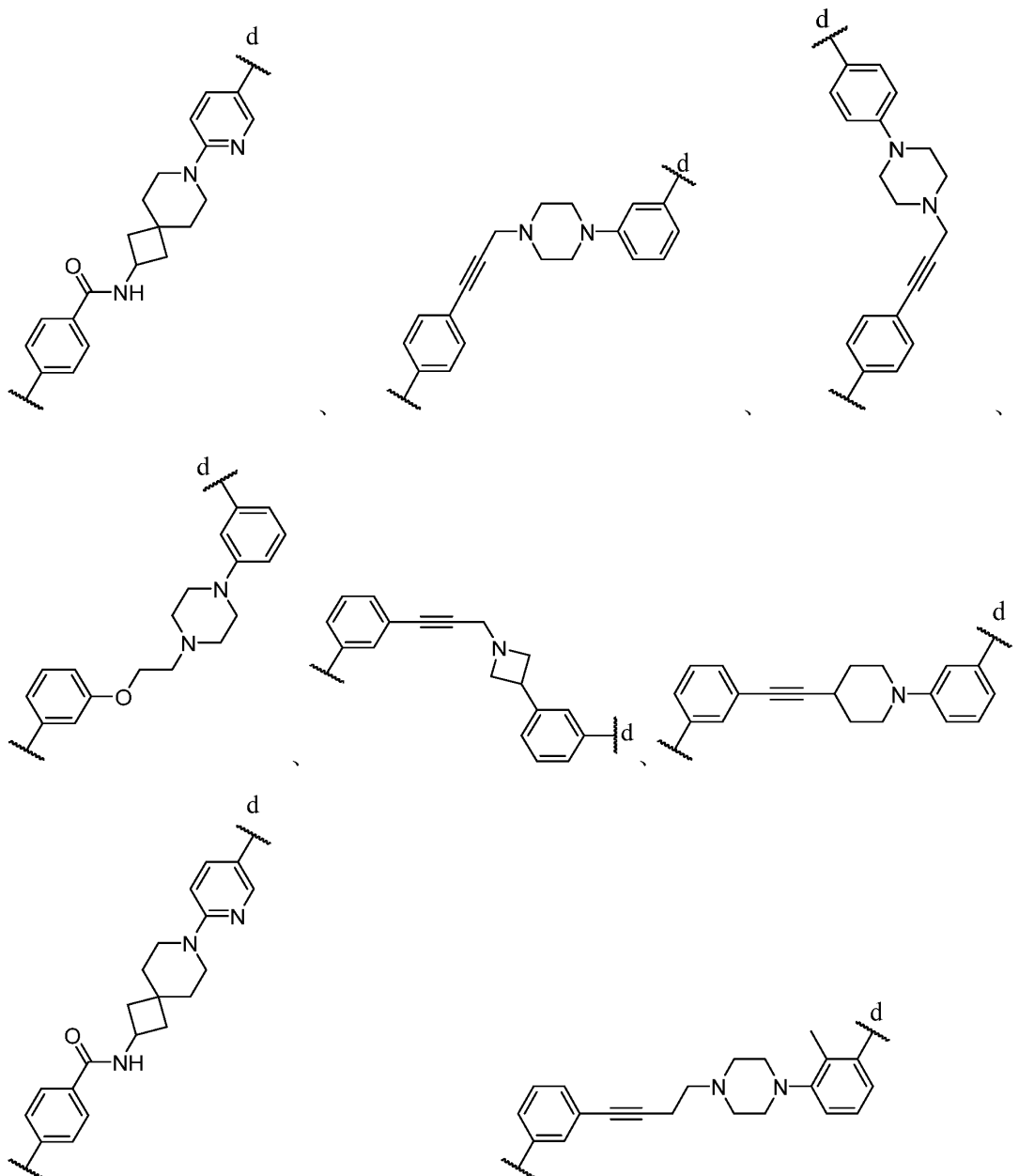


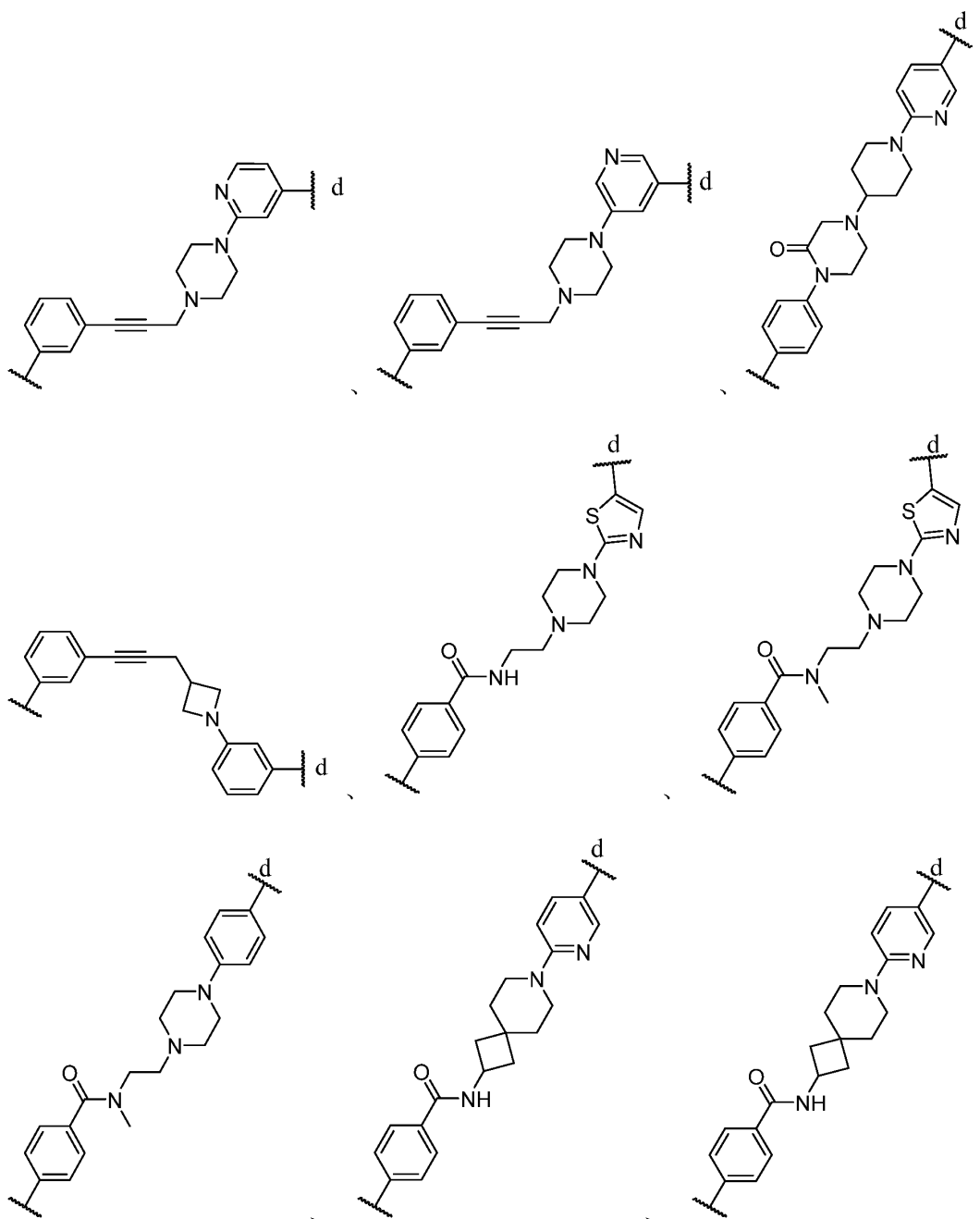


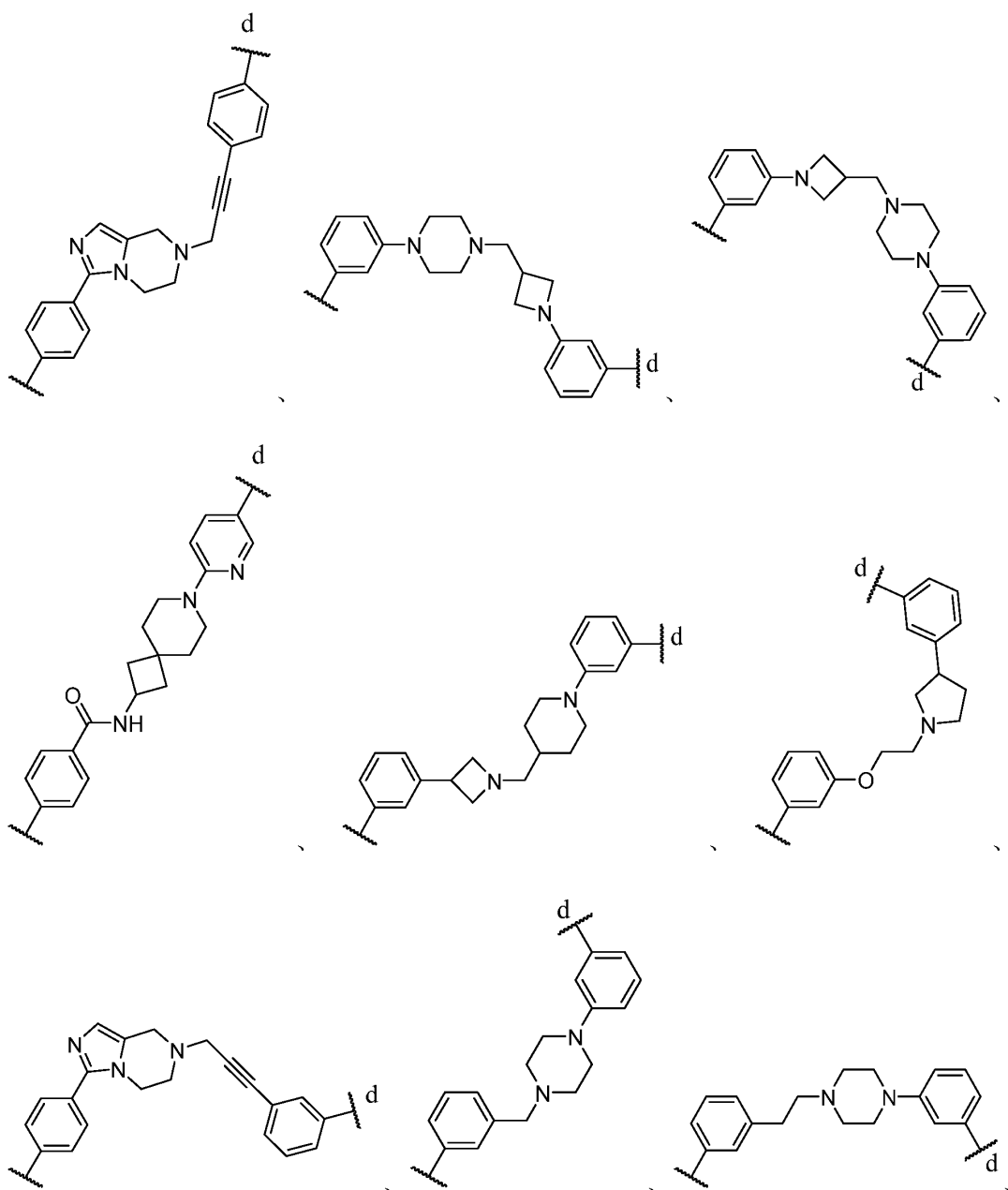


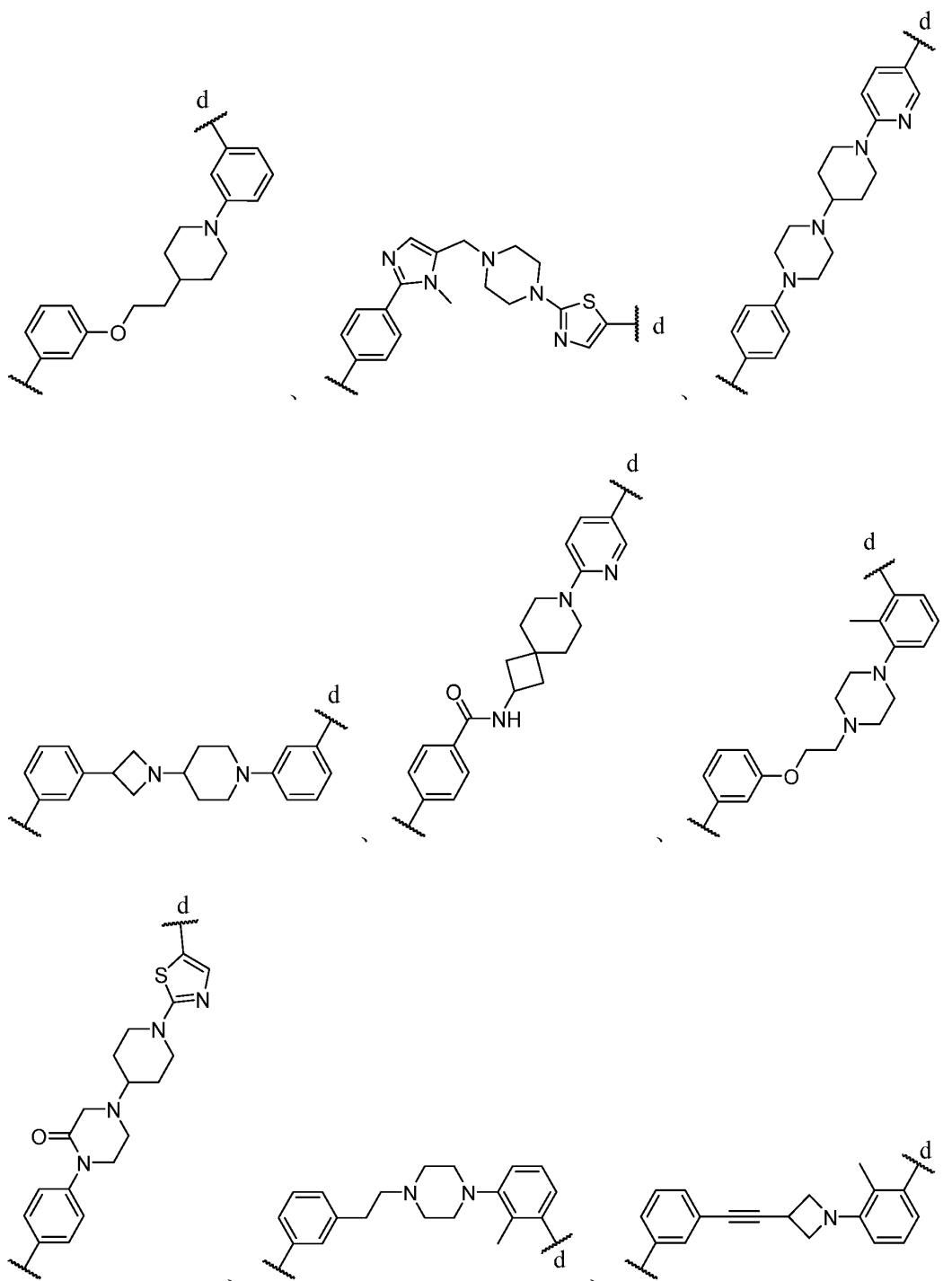


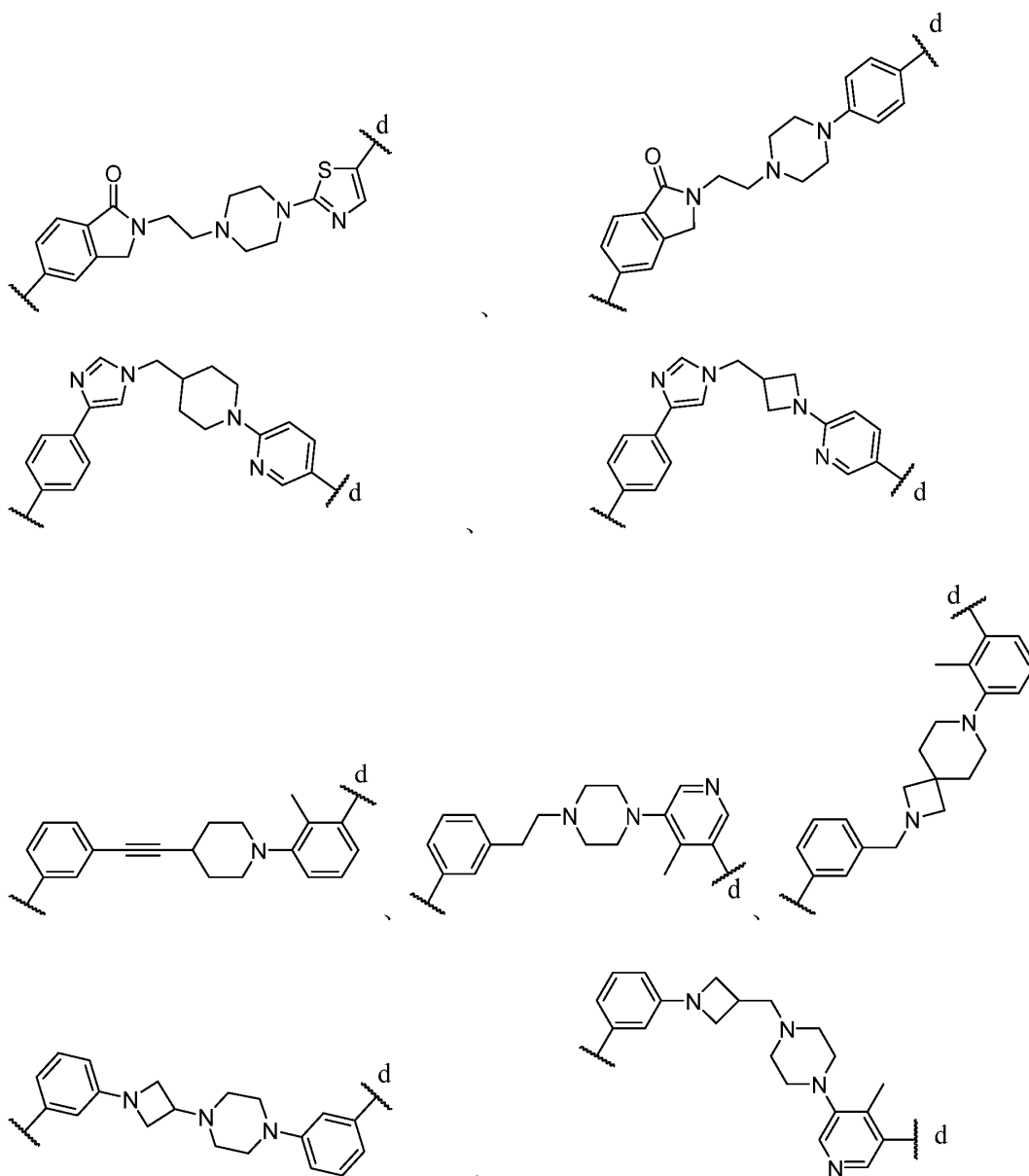


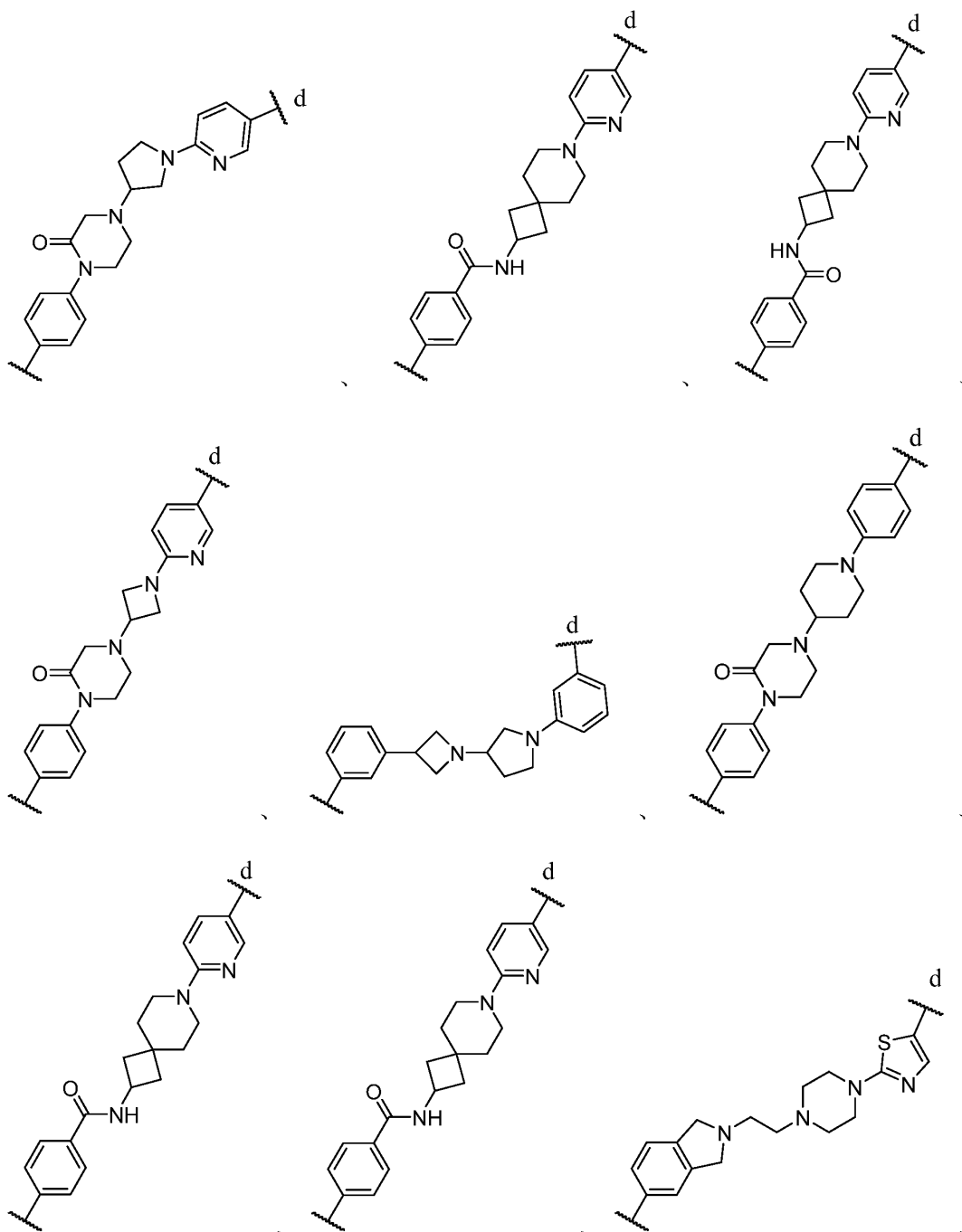


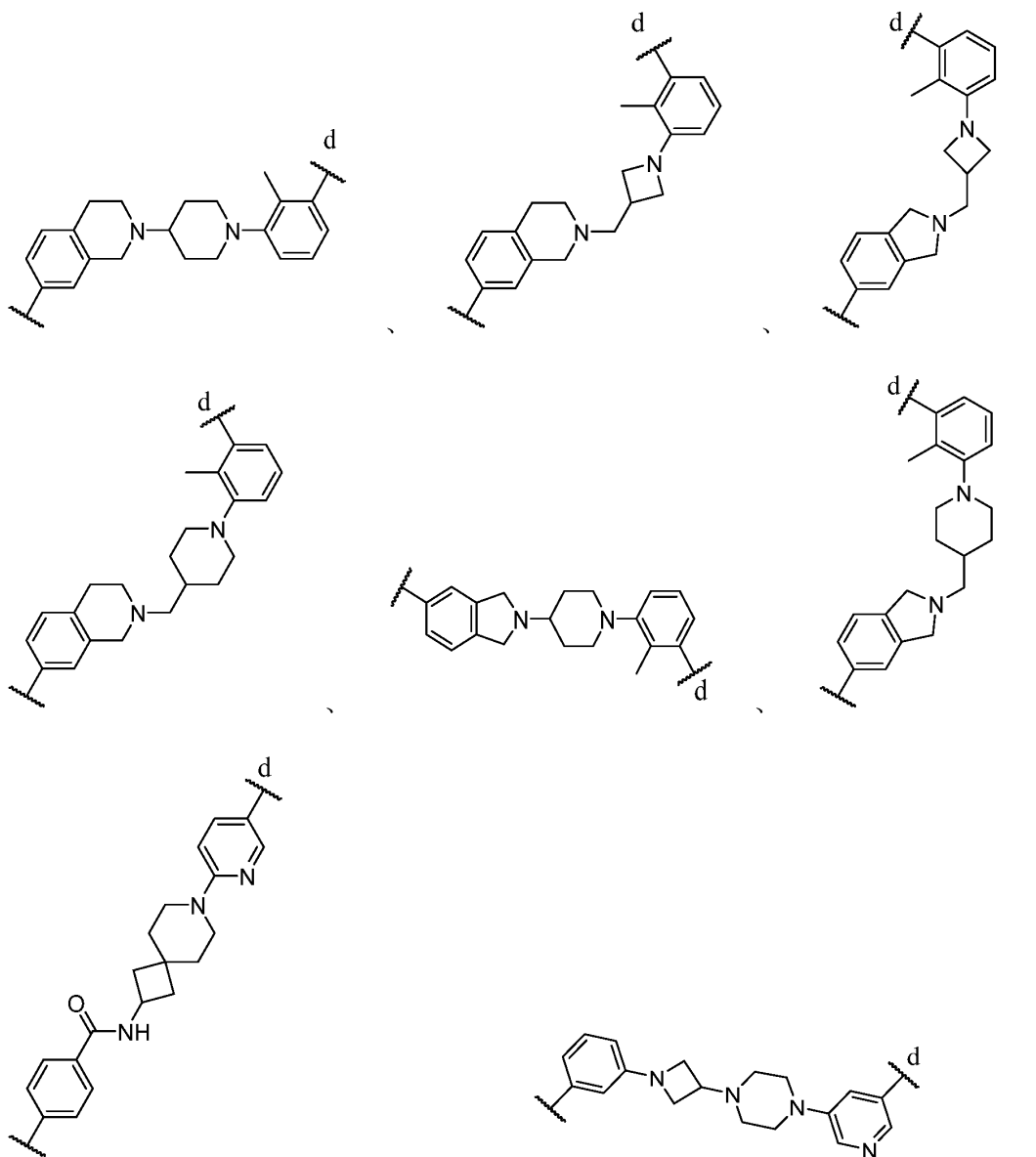


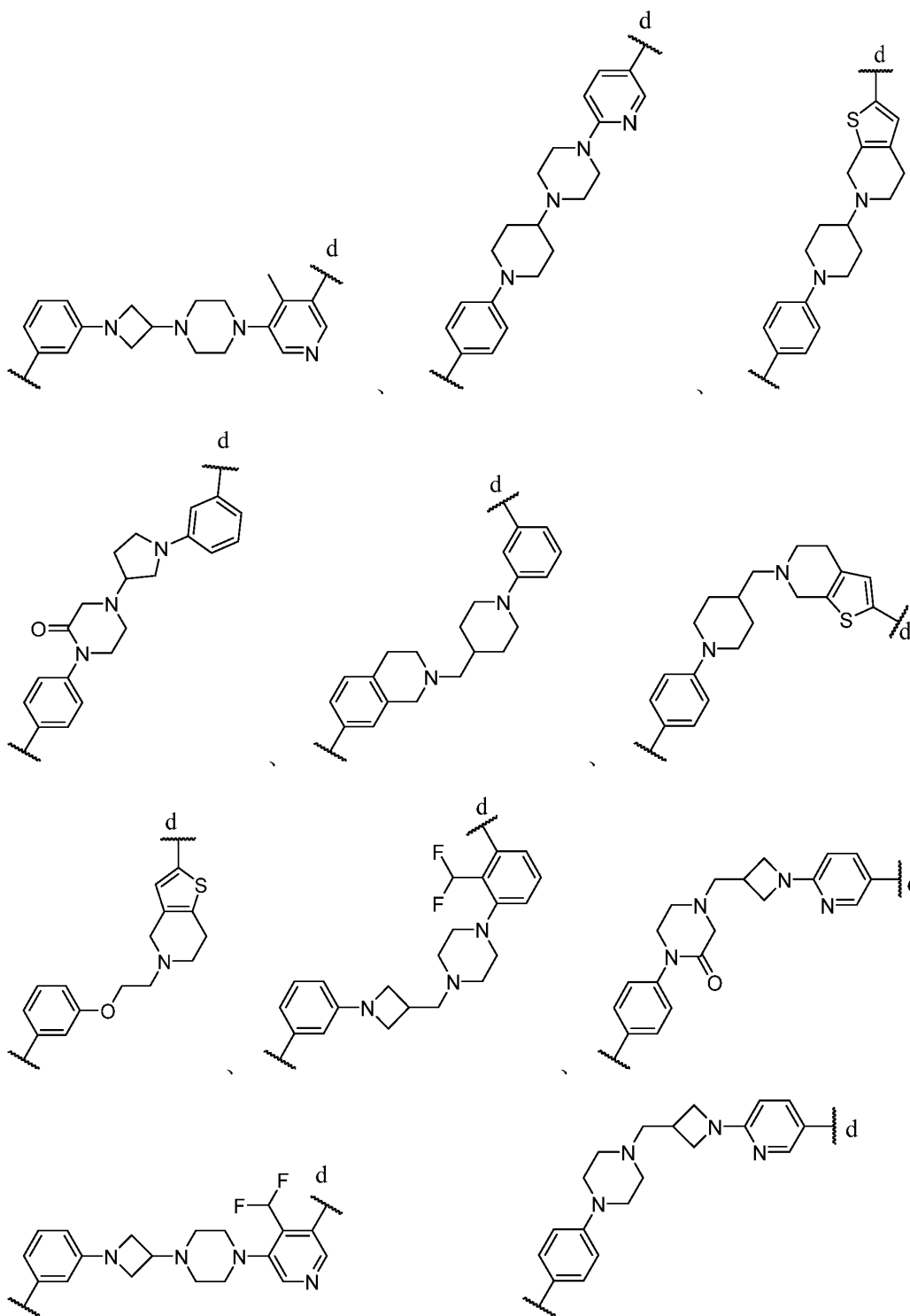


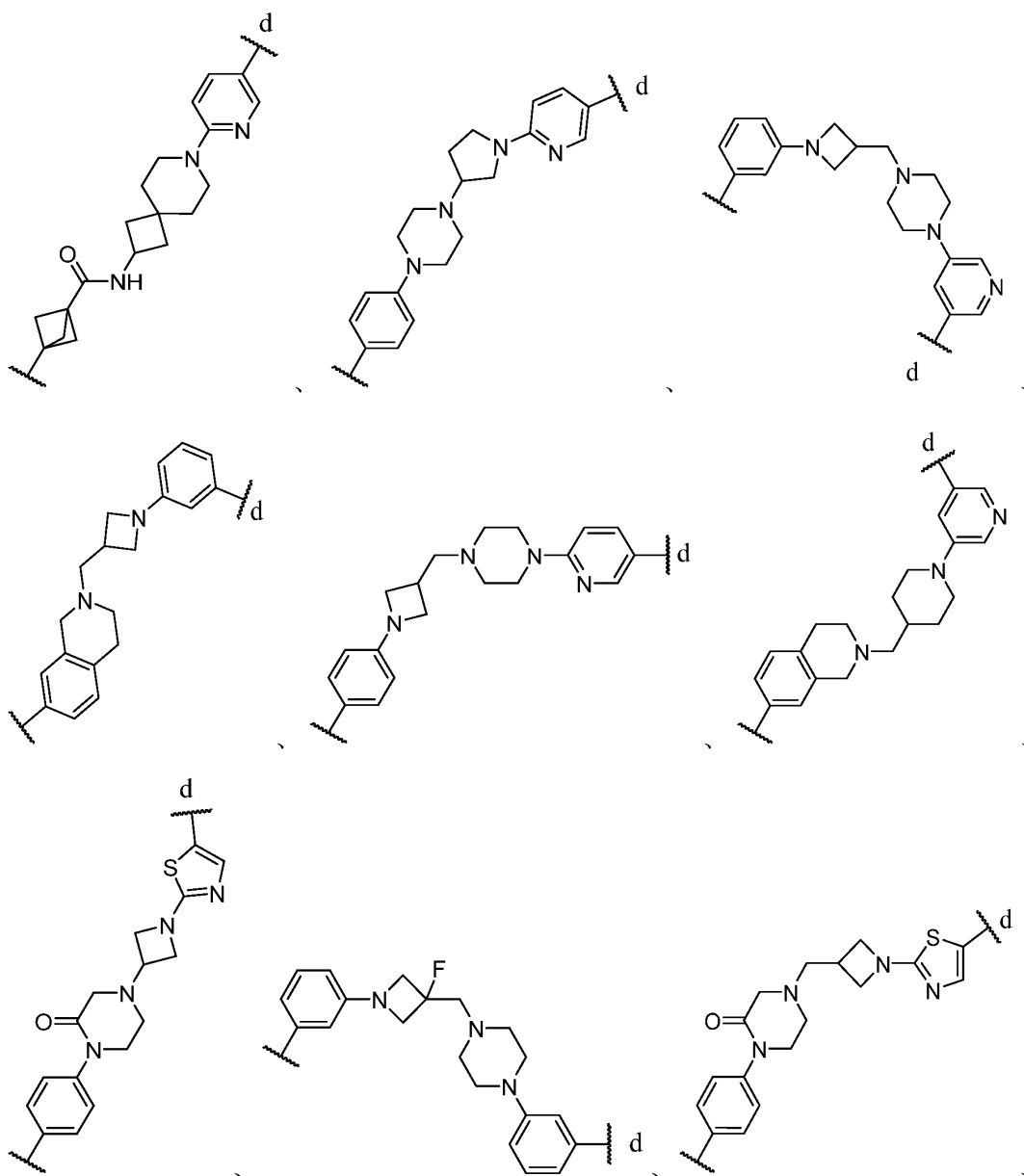


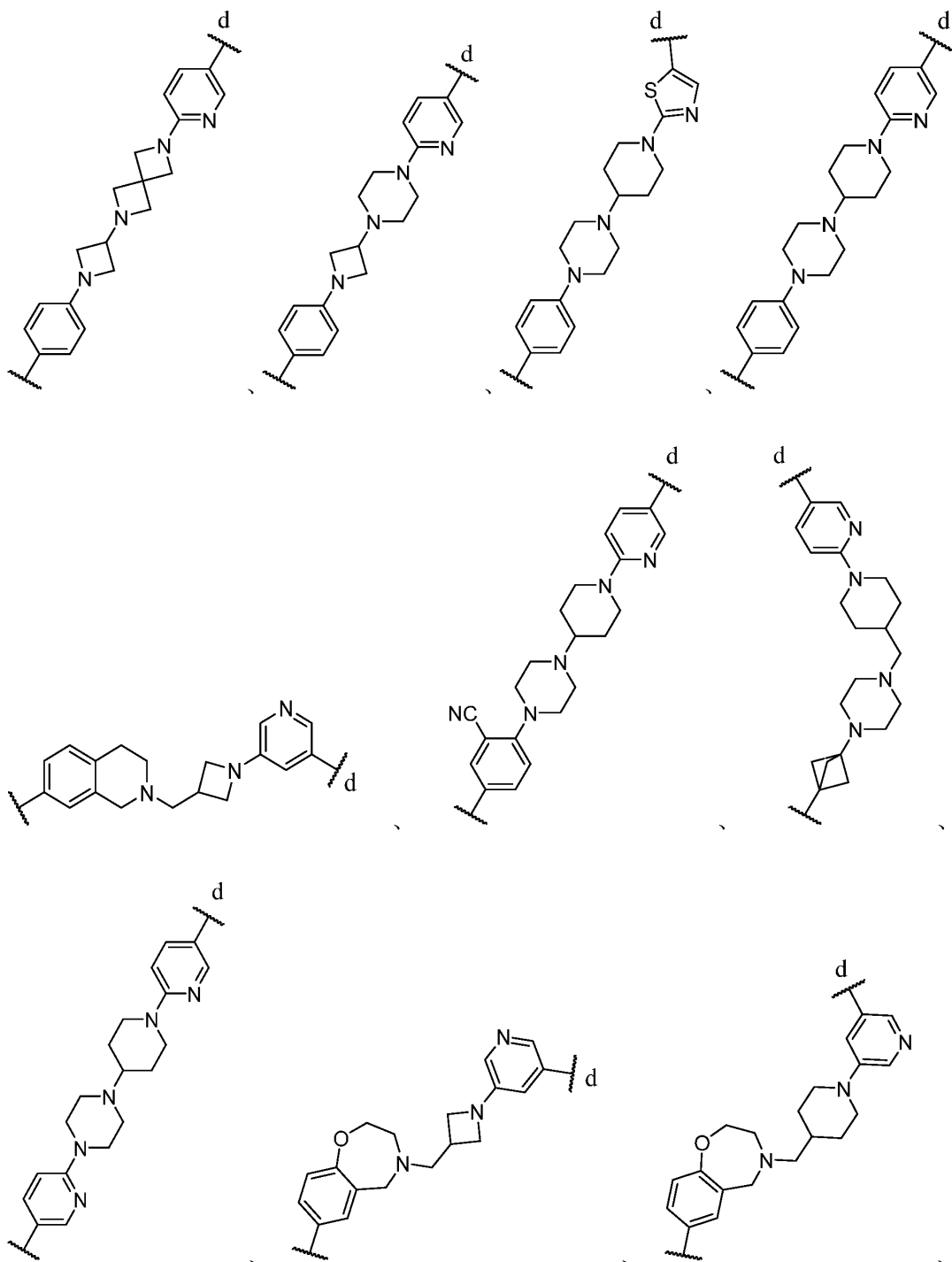


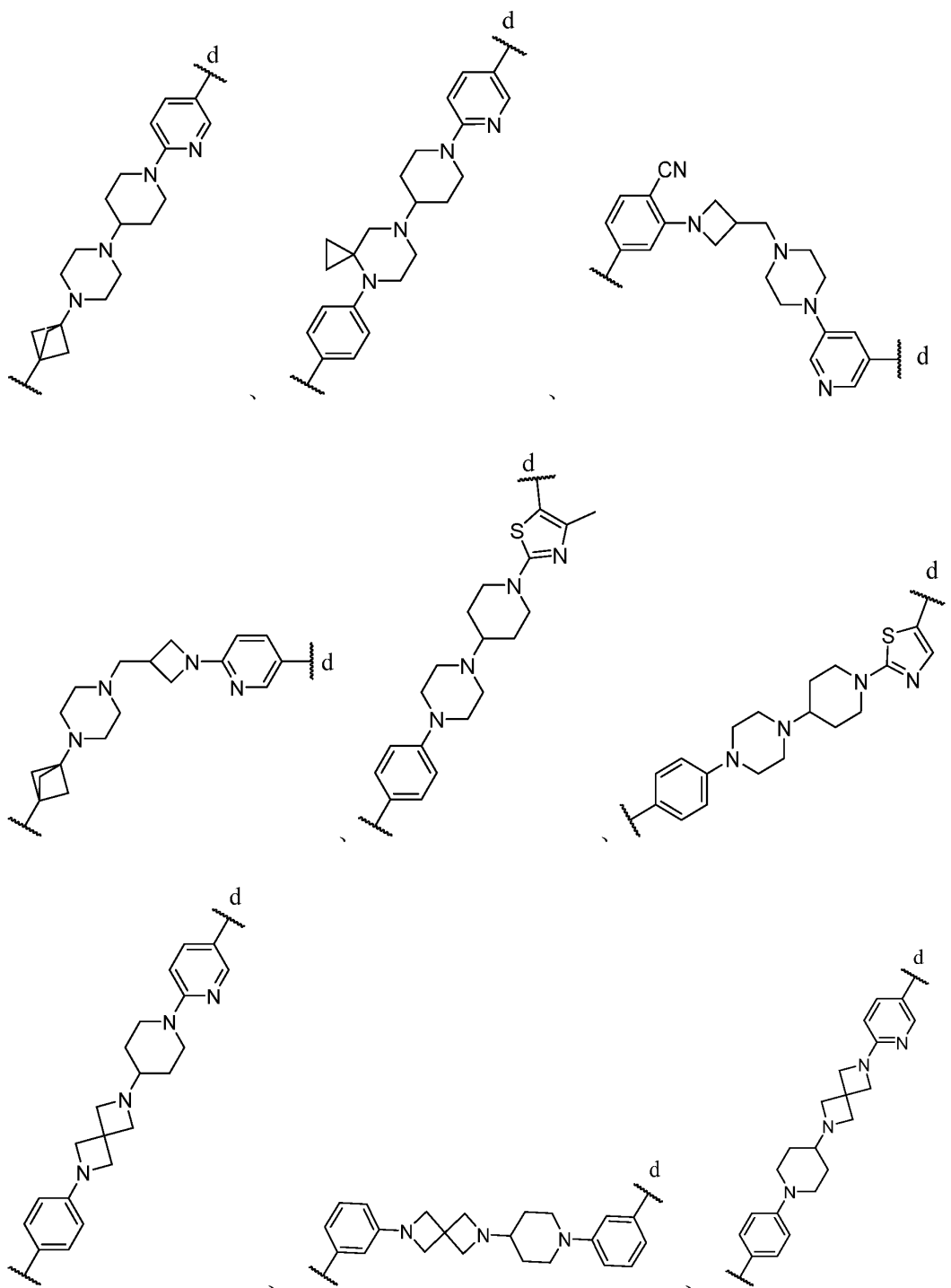


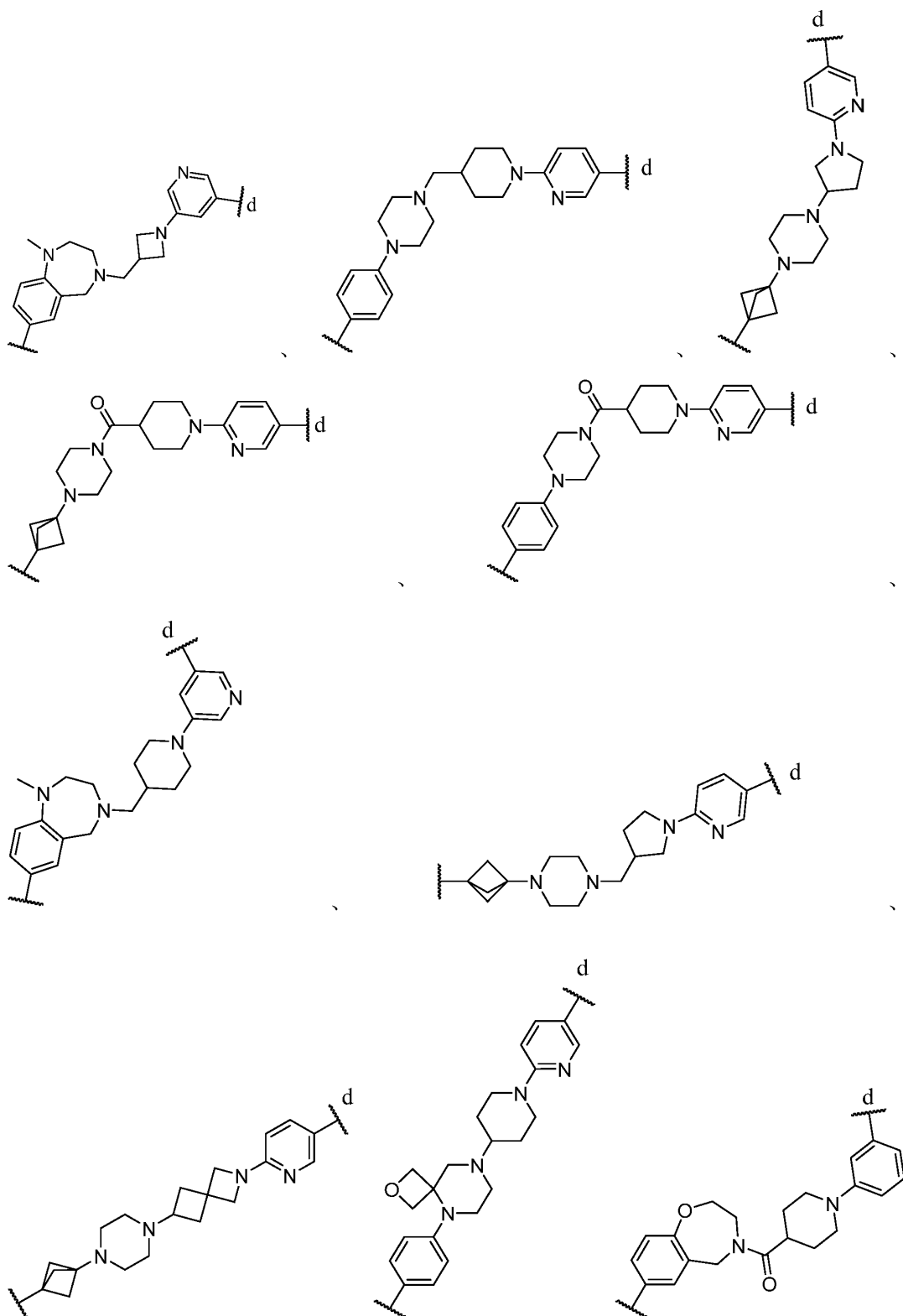


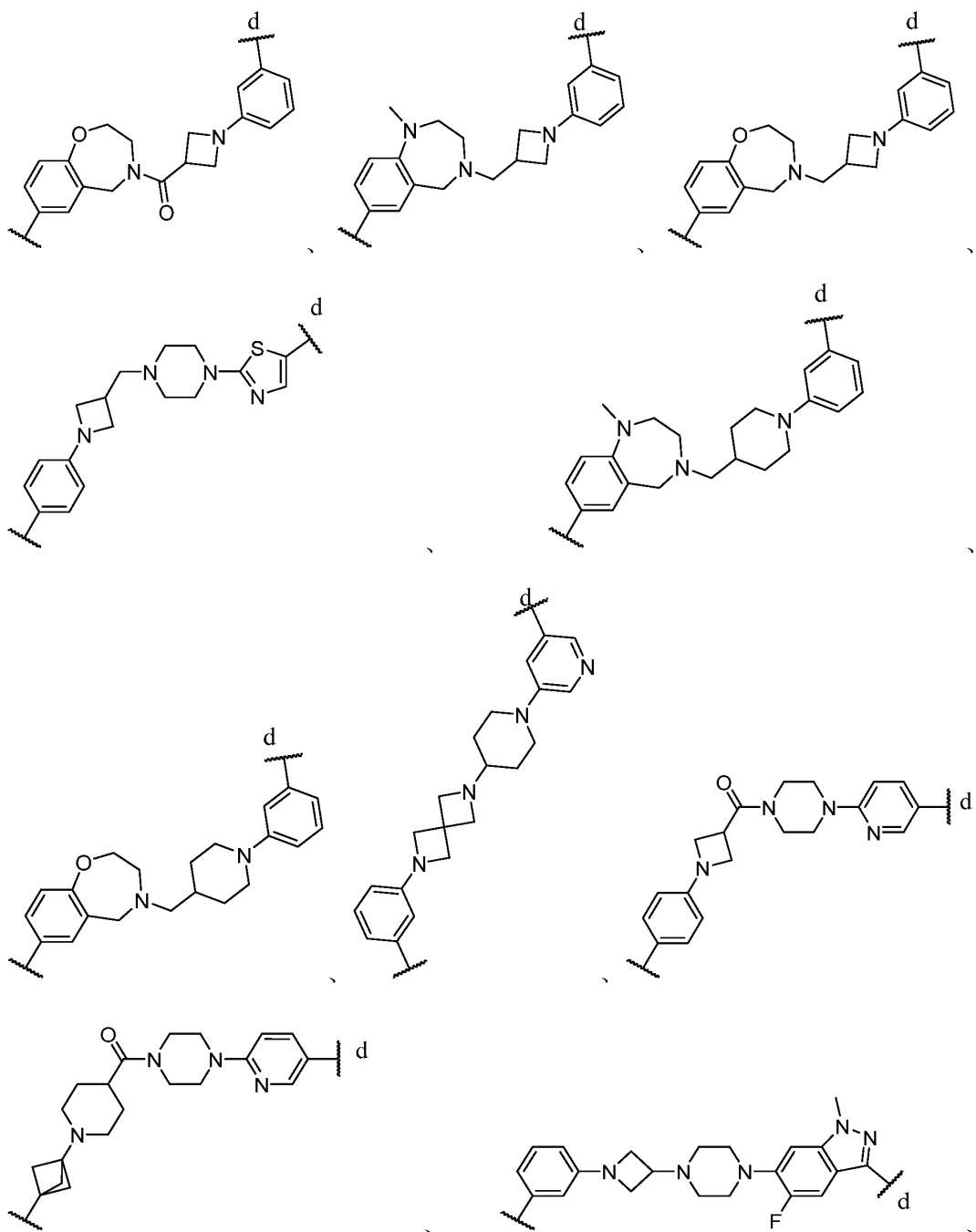


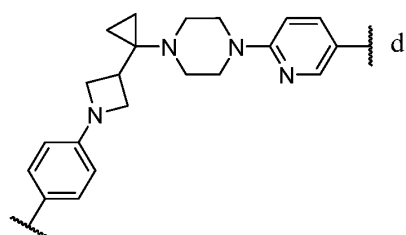
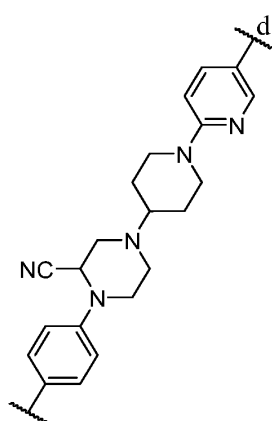
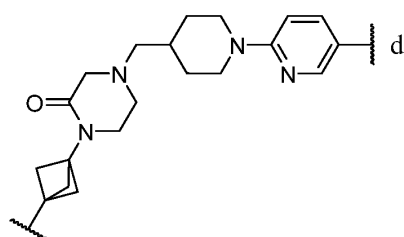
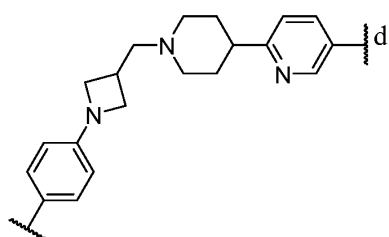
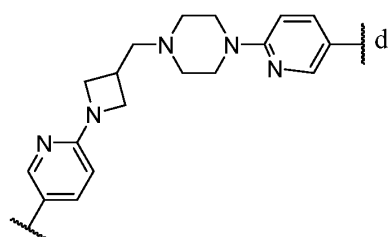
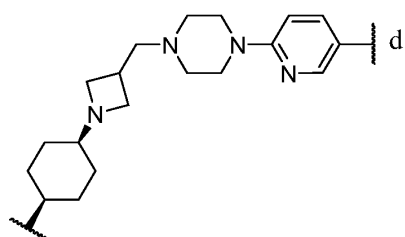
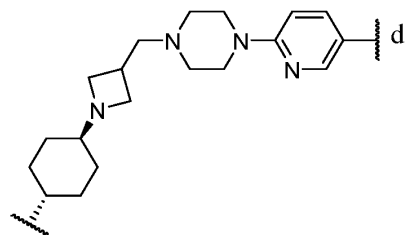
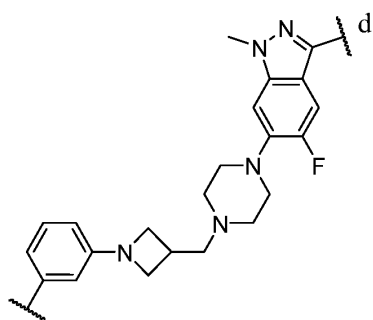


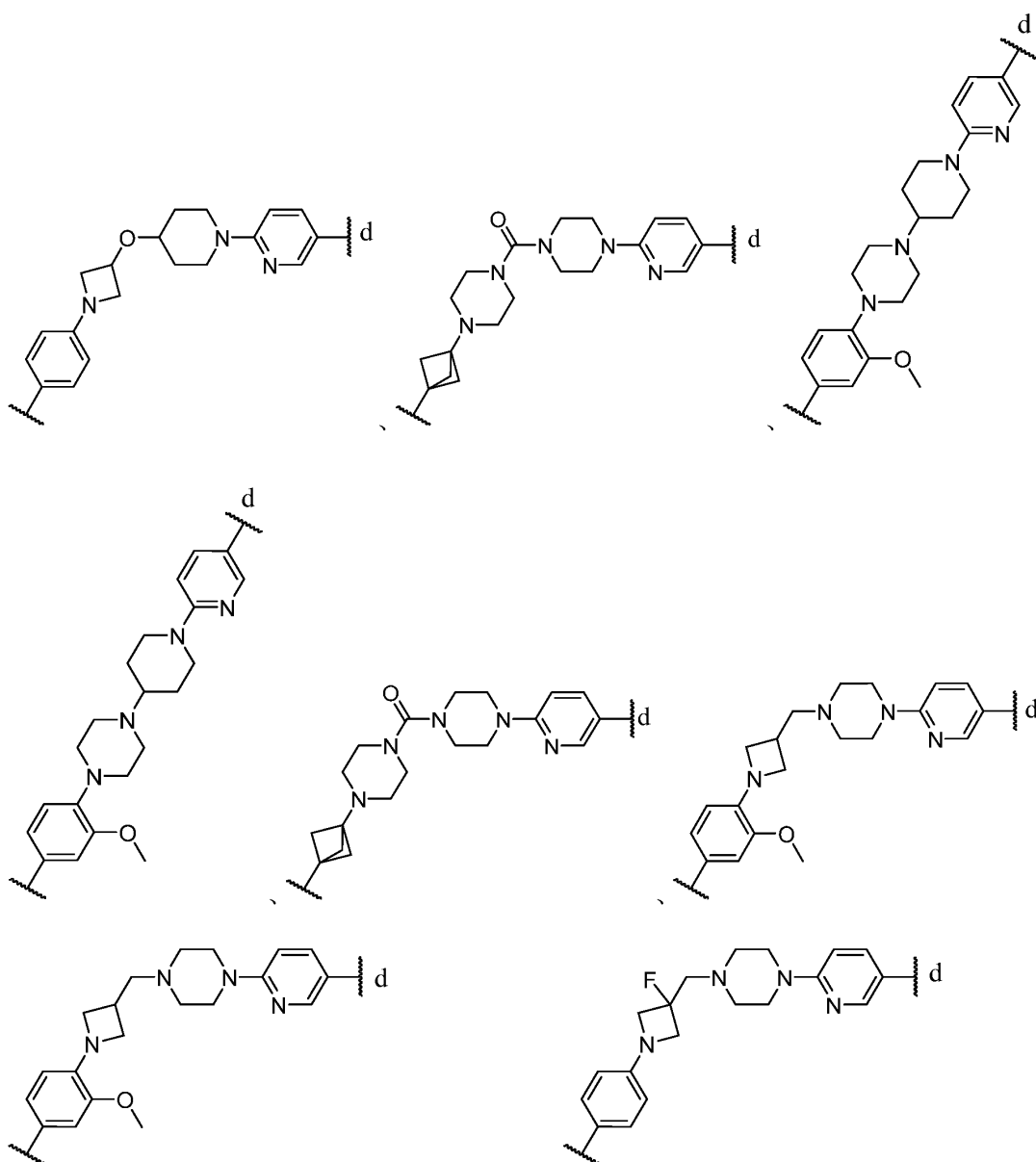


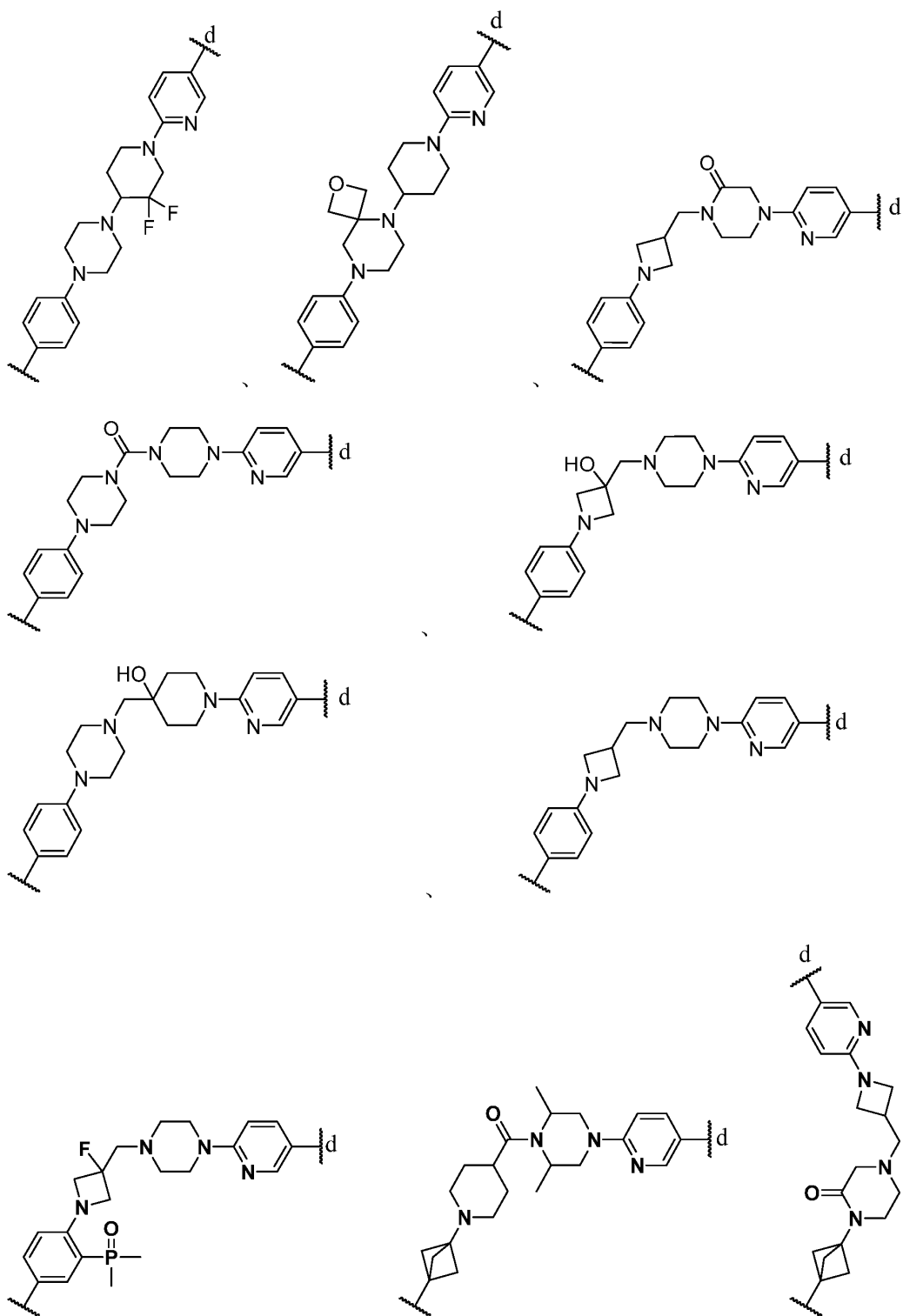


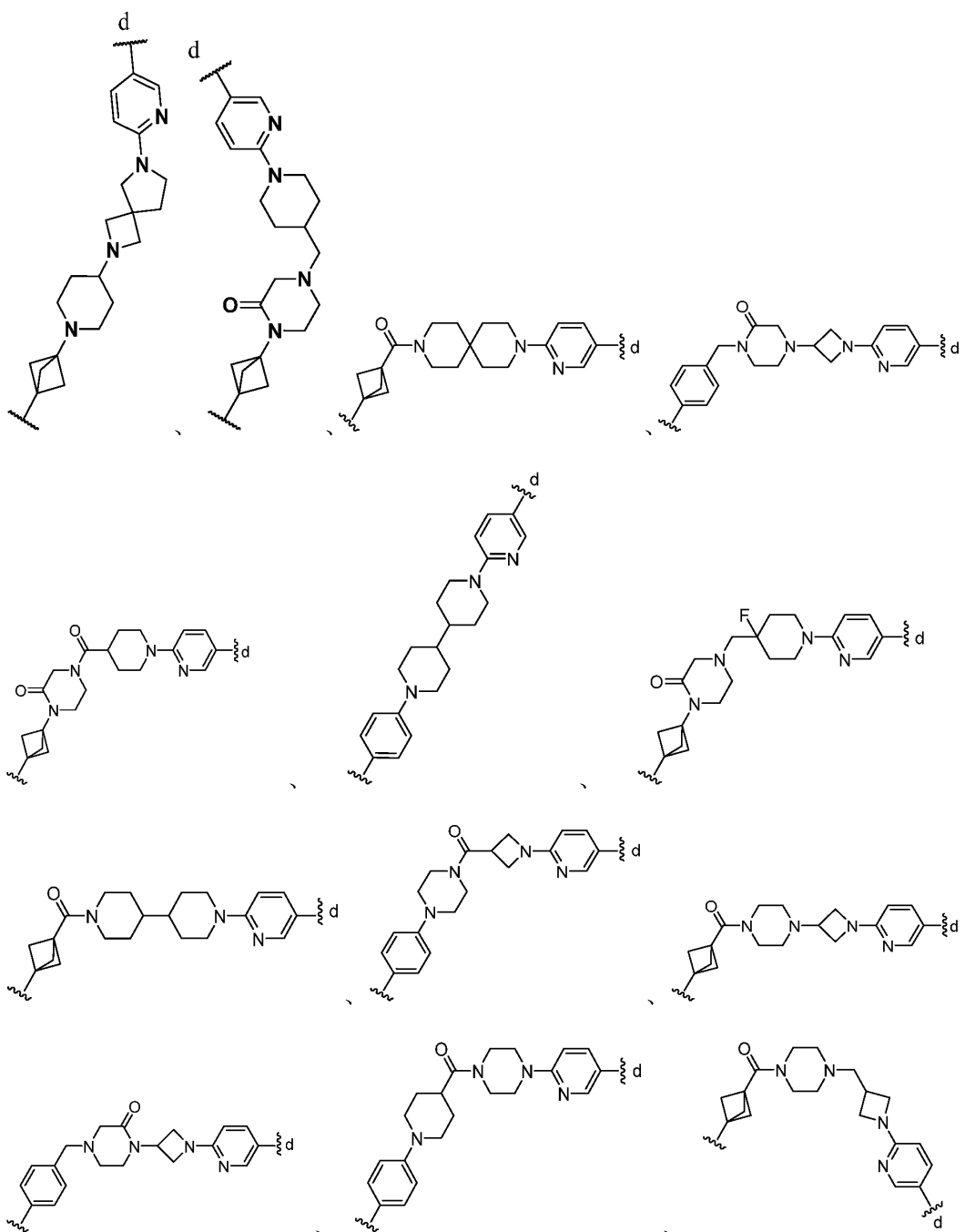


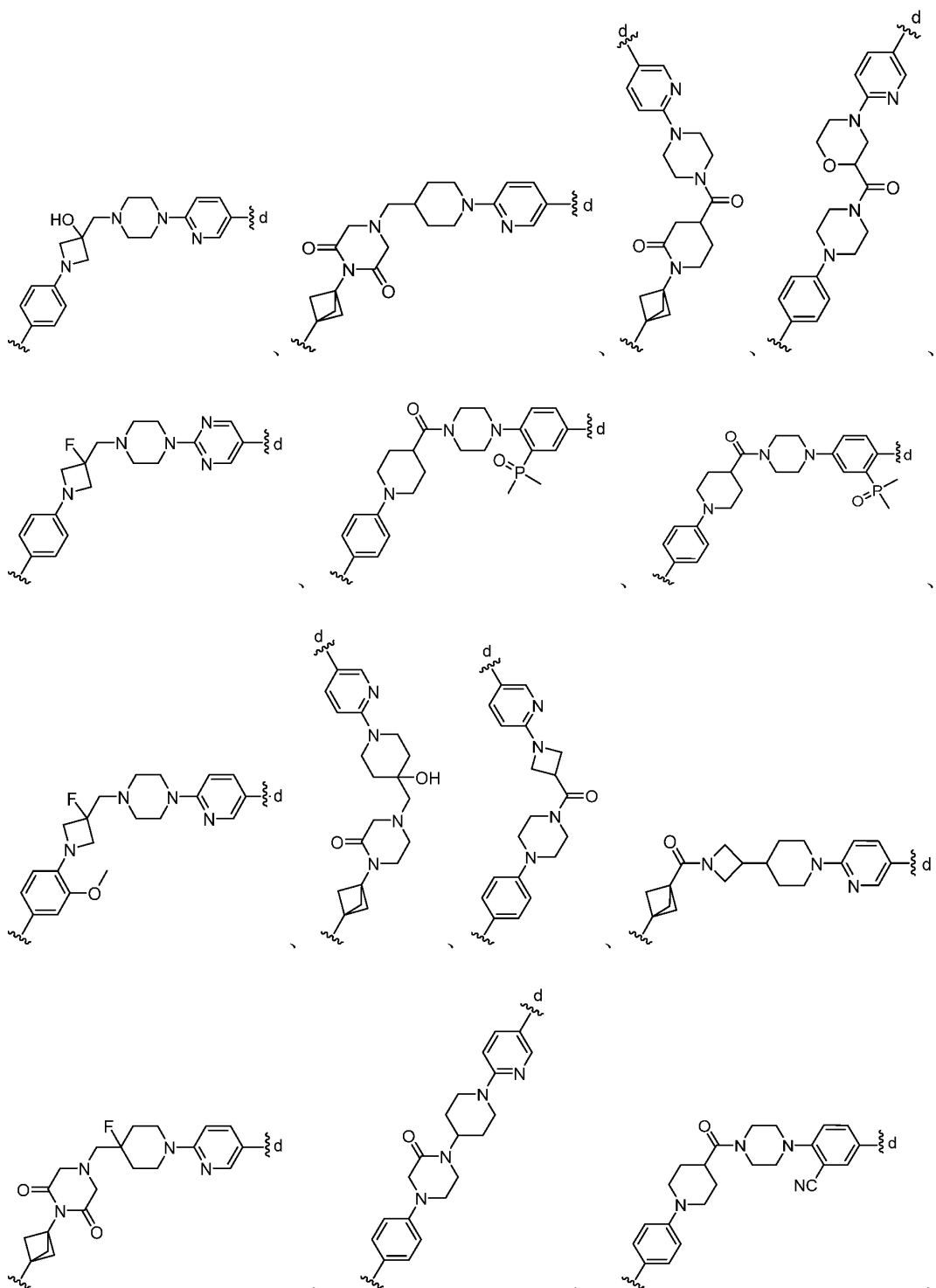


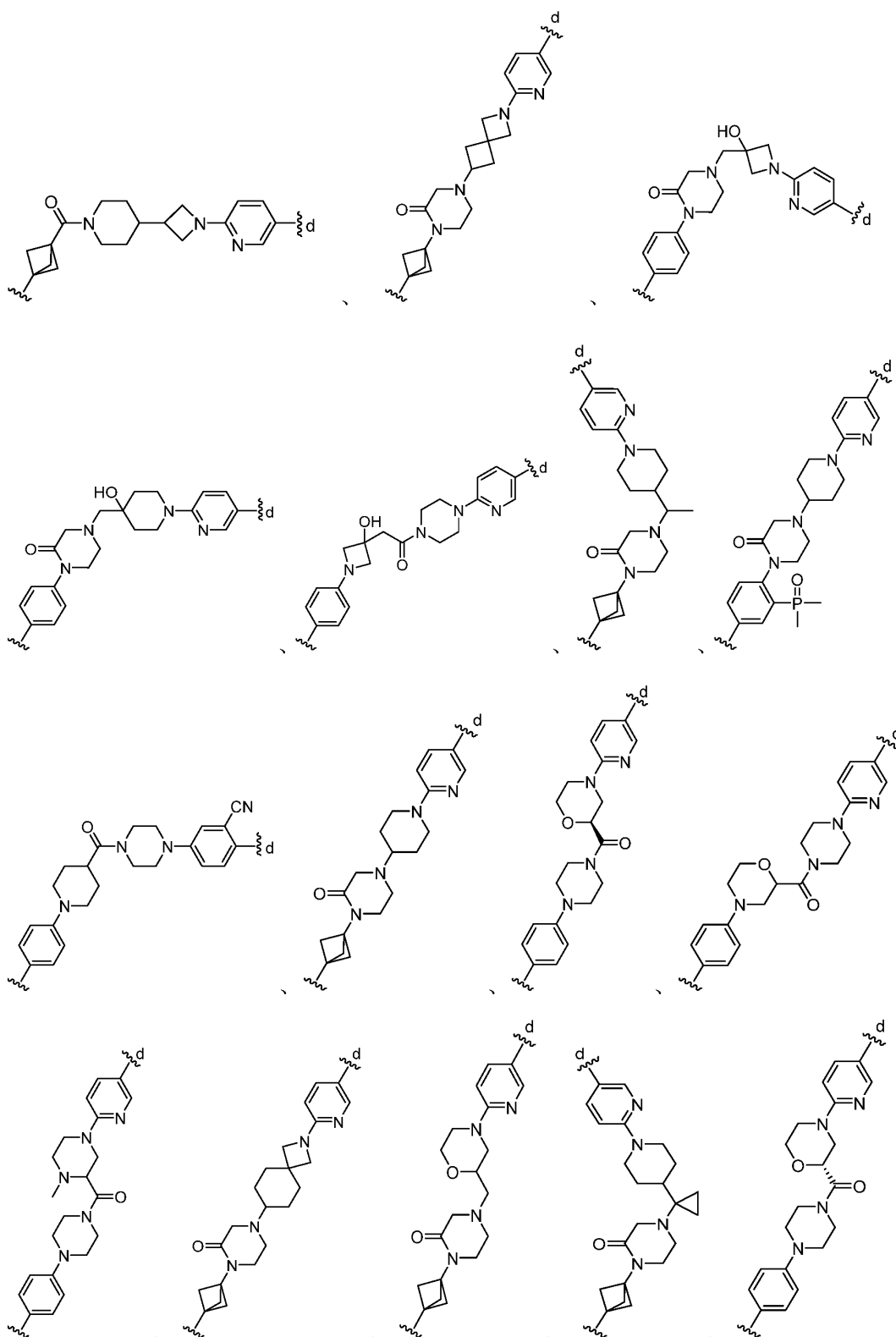


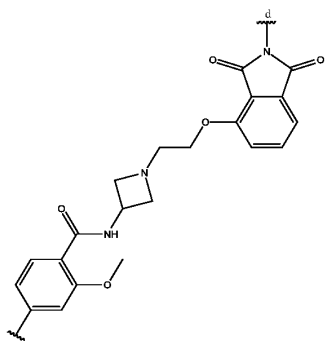
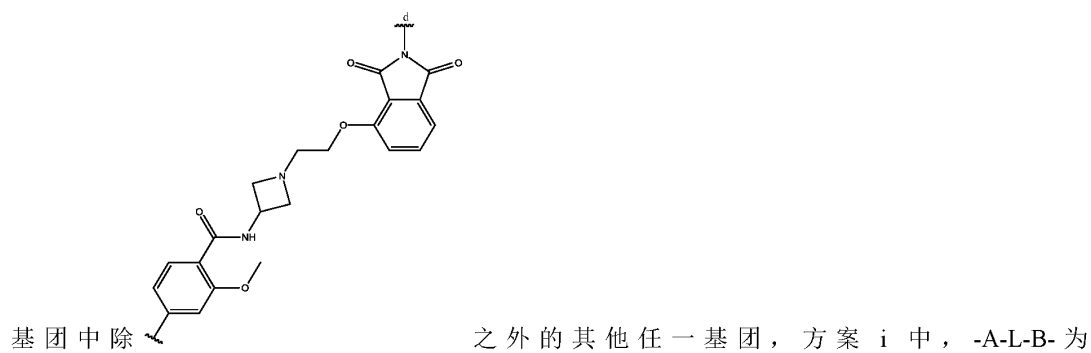
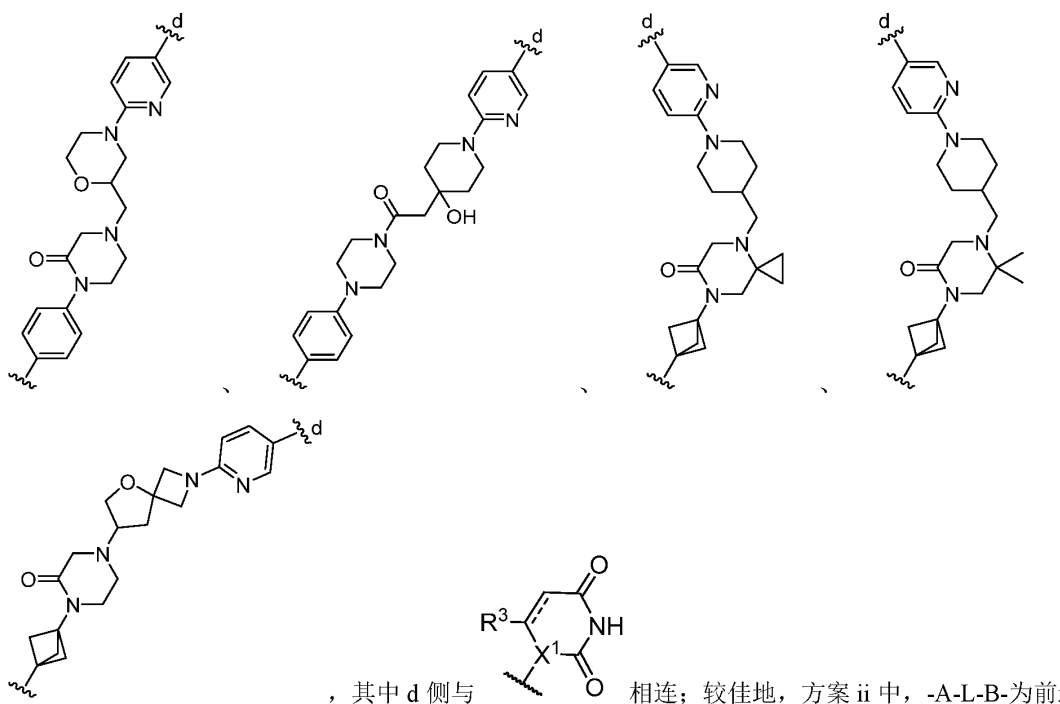




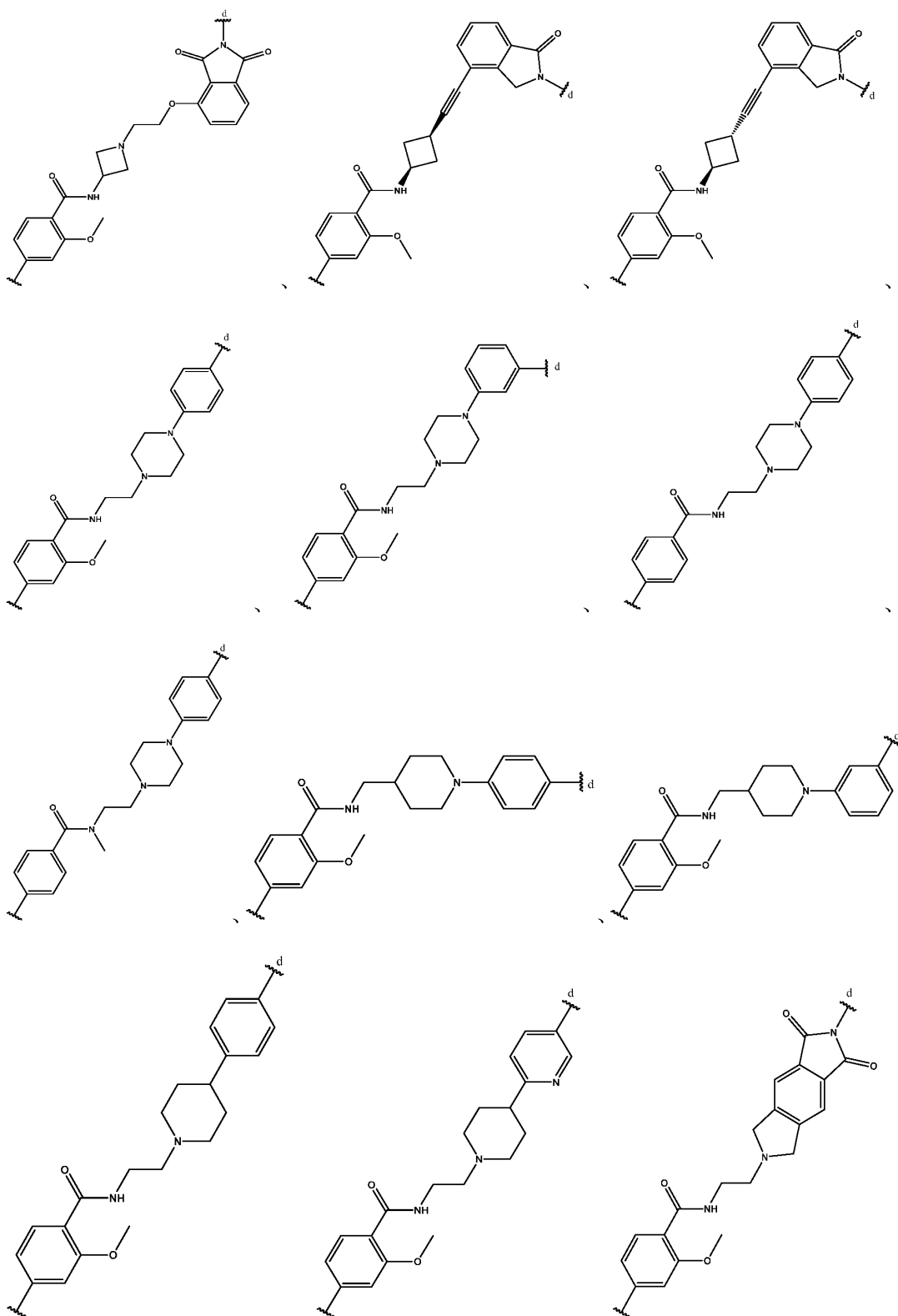


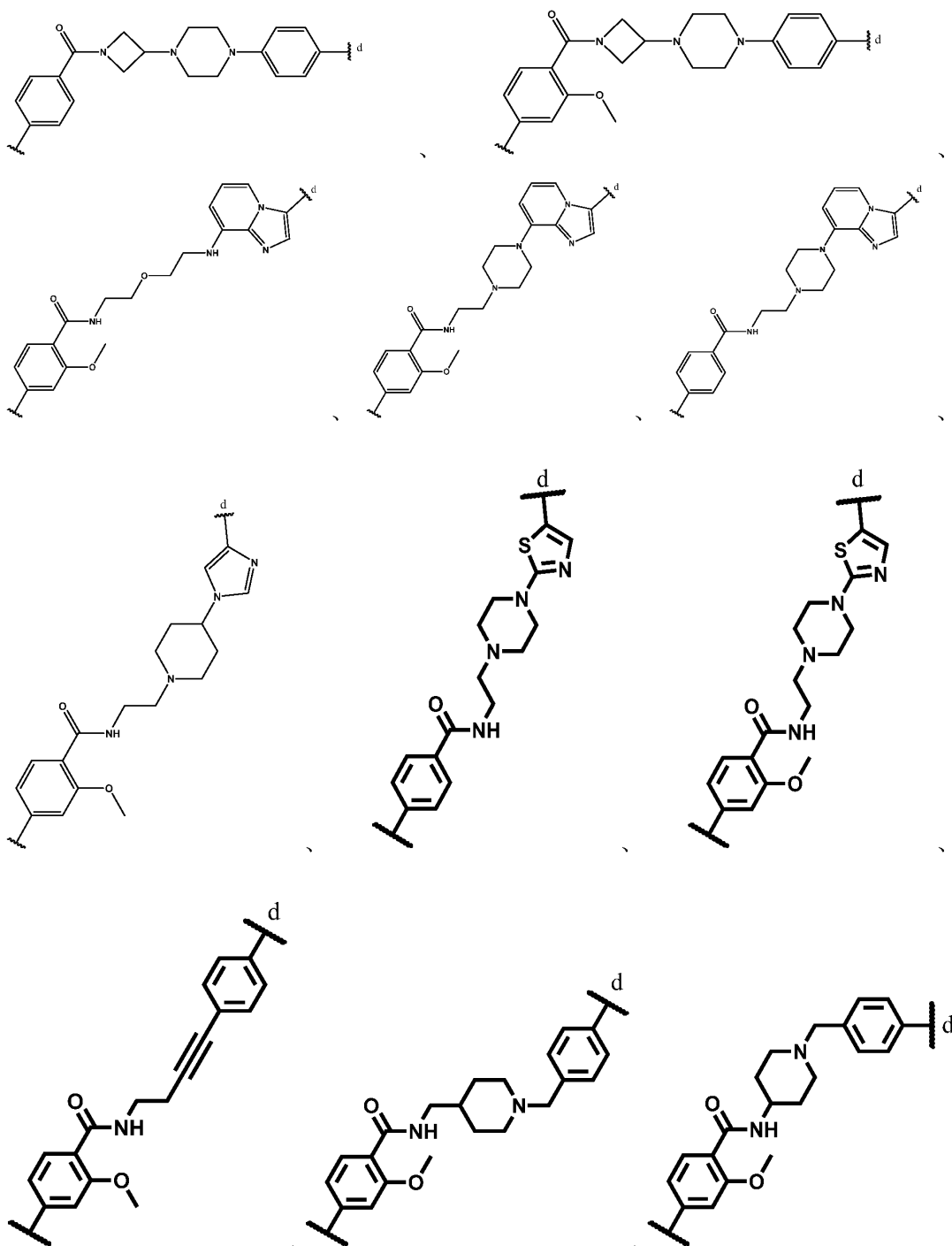


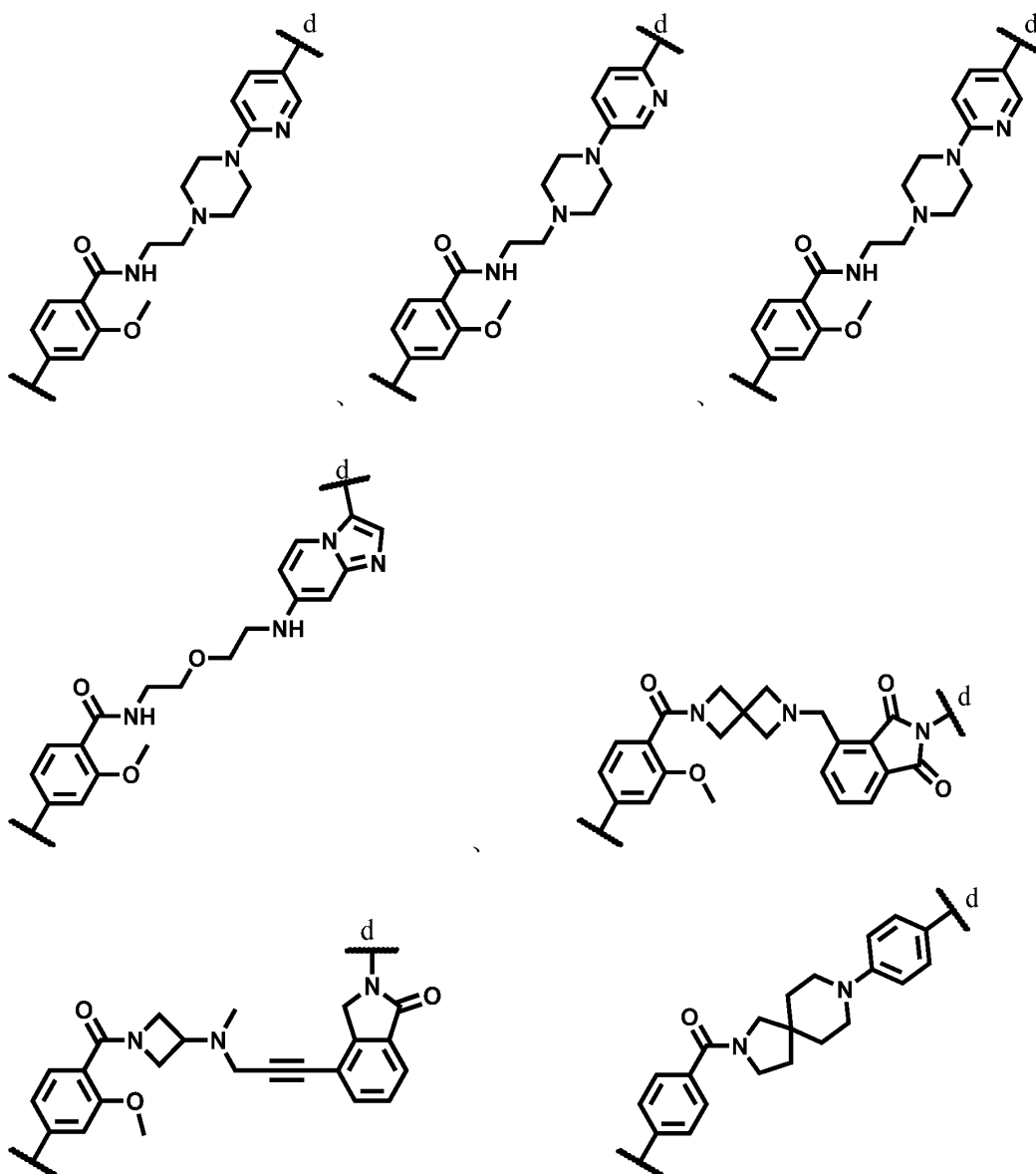


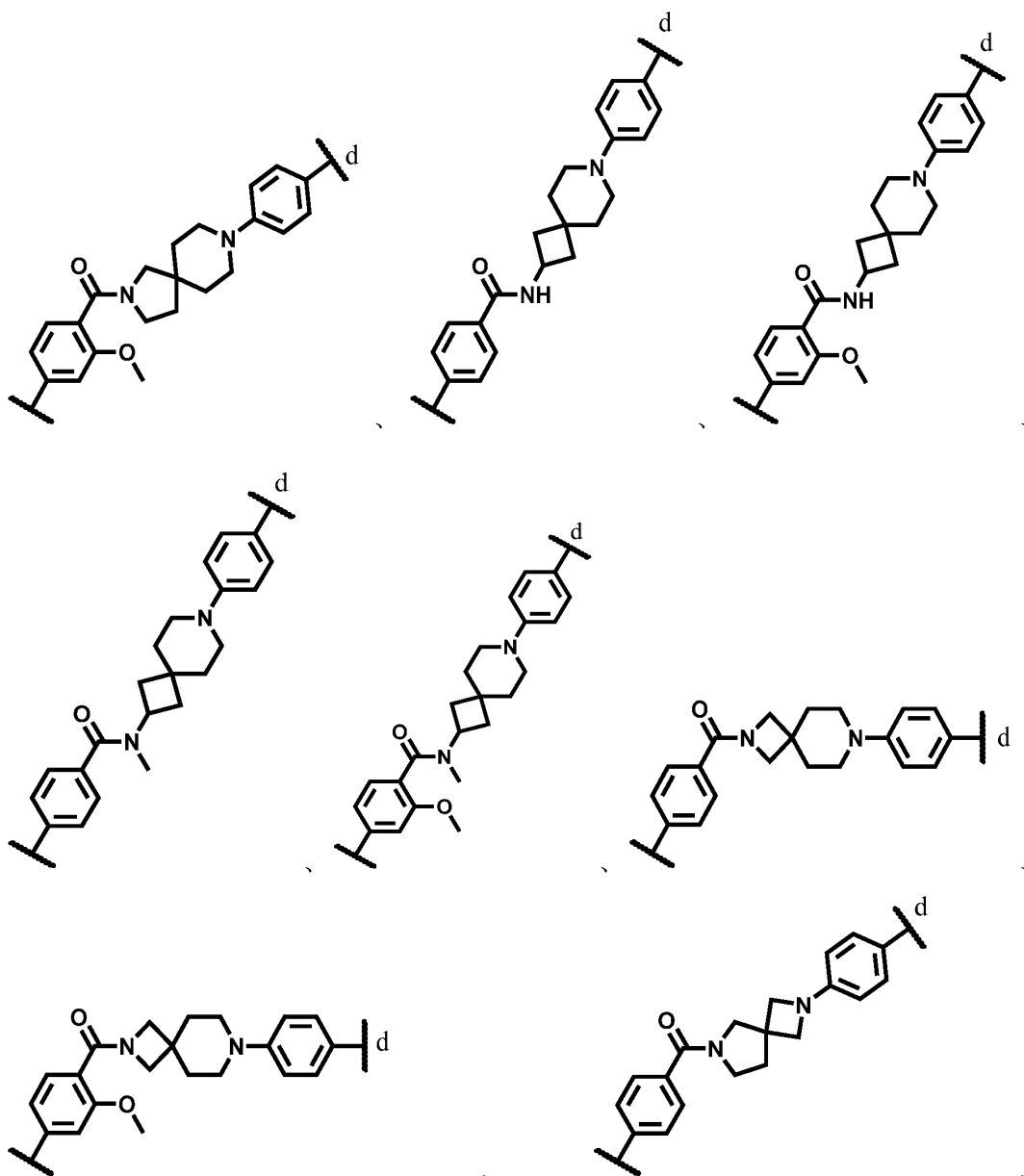


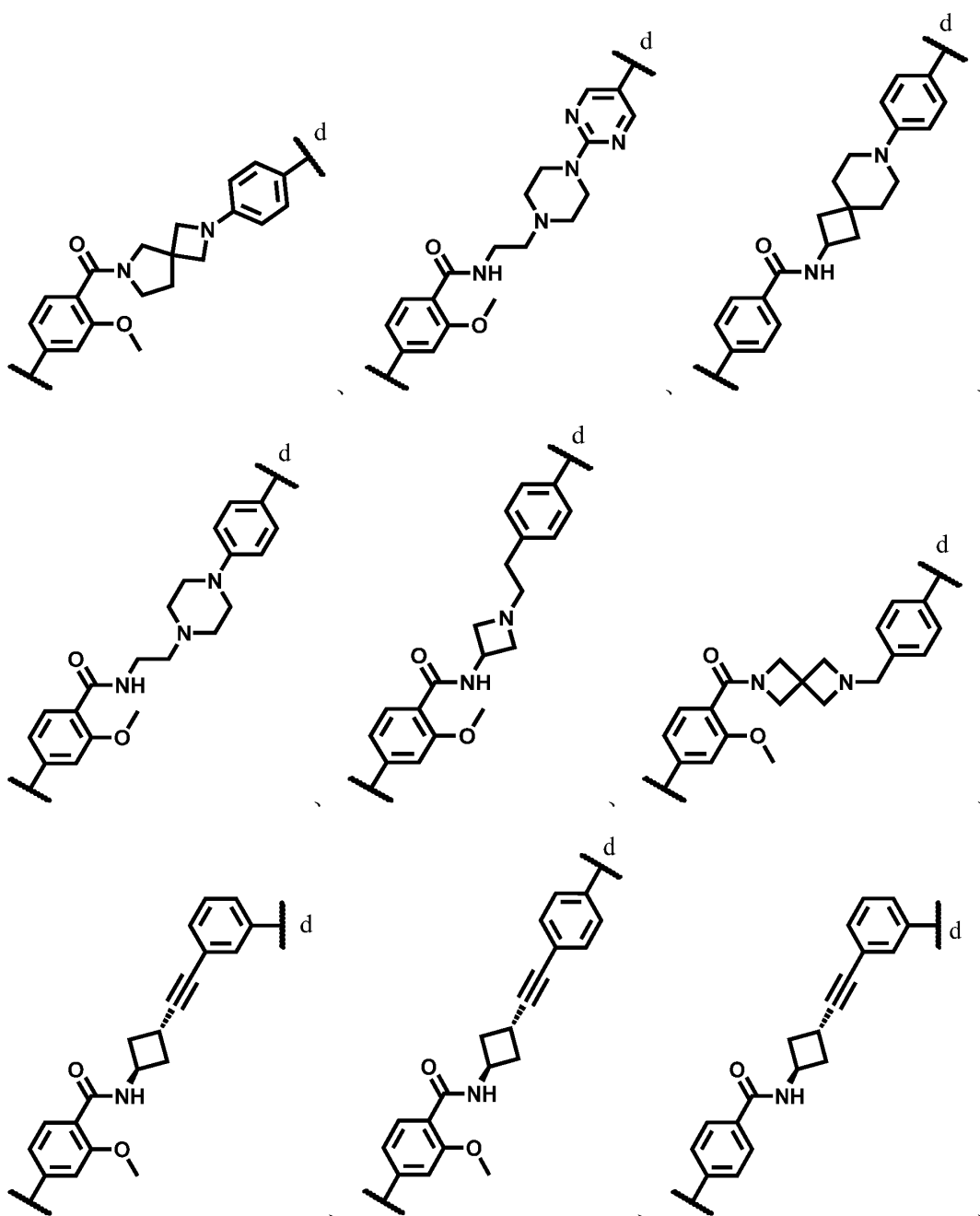
在本发明某一方案中，-A-L-B-为：

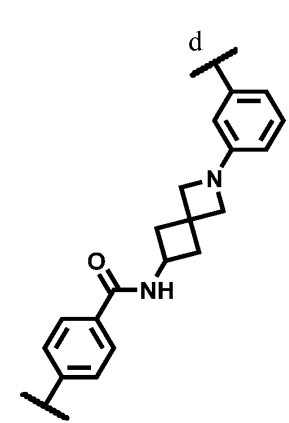
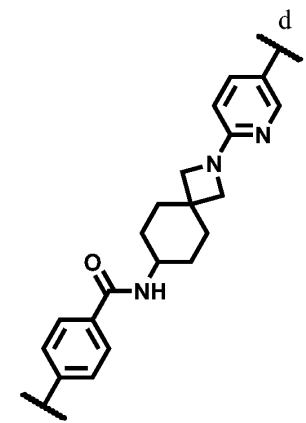
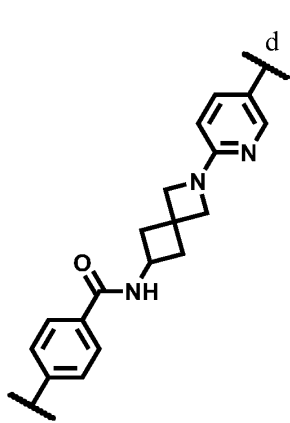
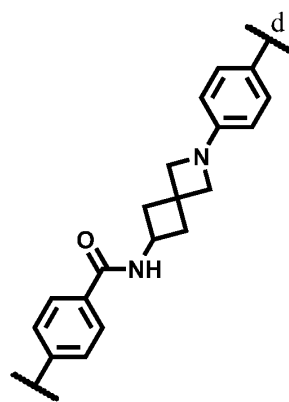
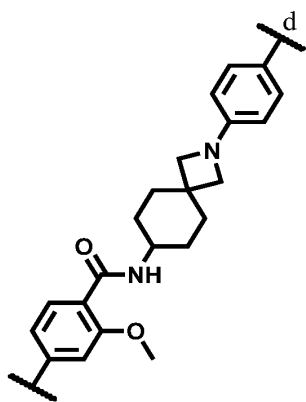
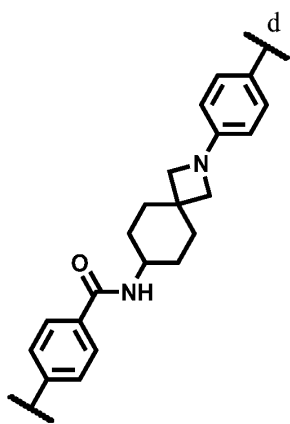
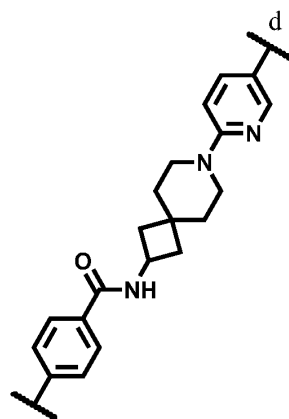
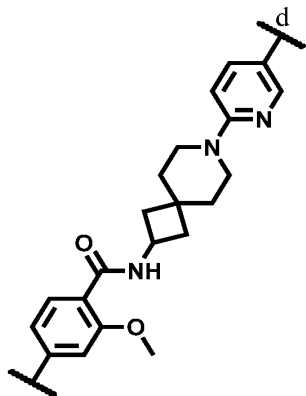
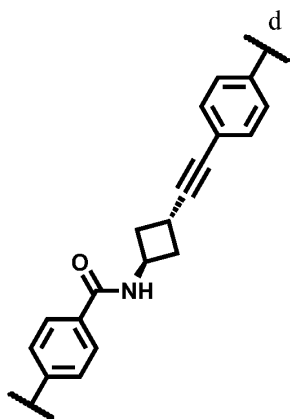


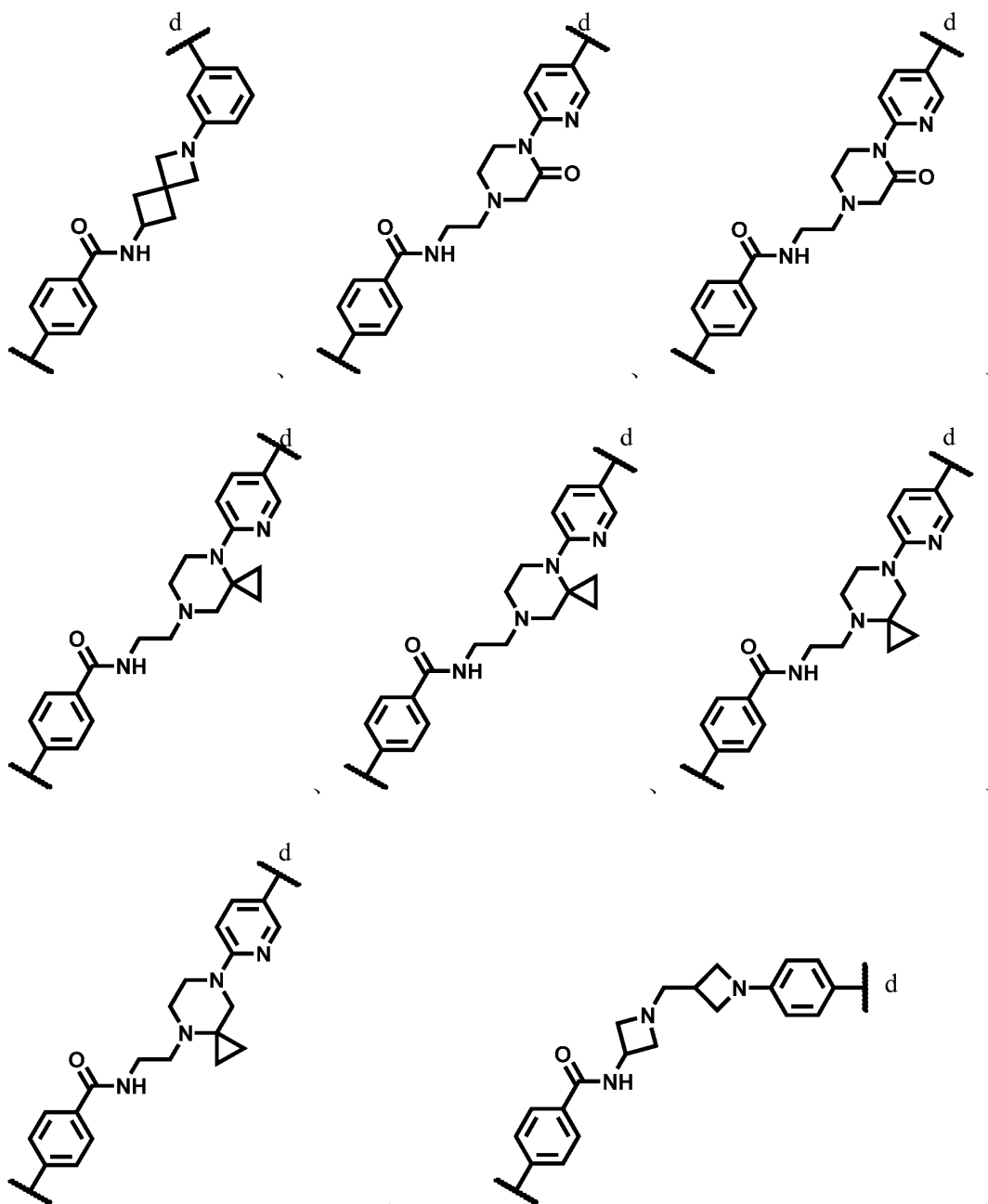


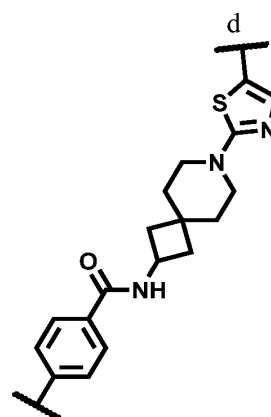
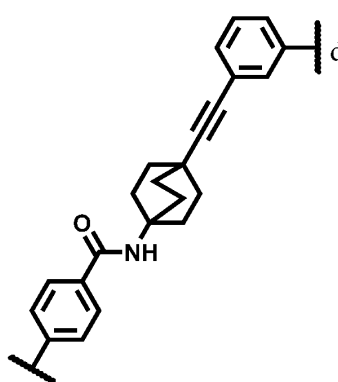
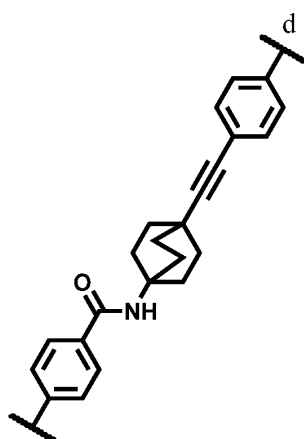
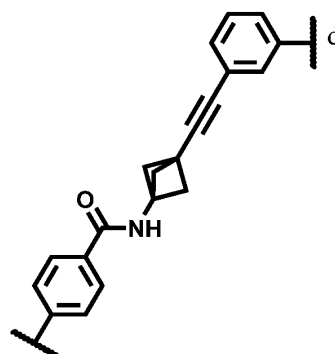
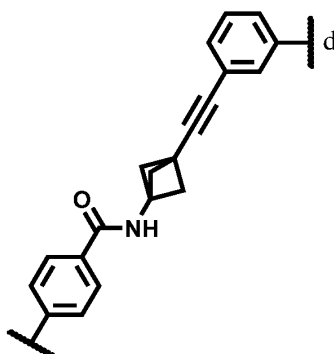
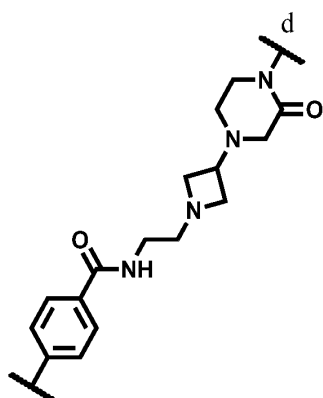
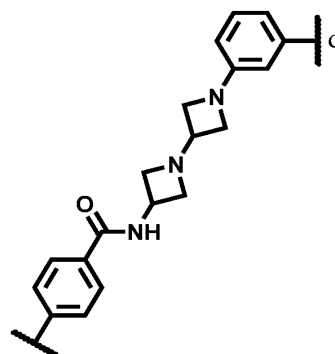
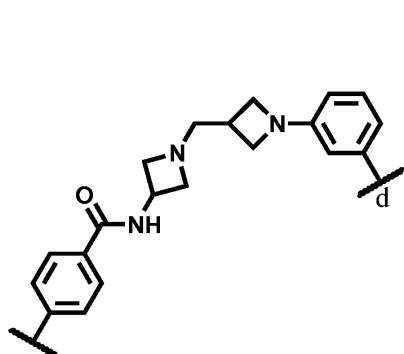
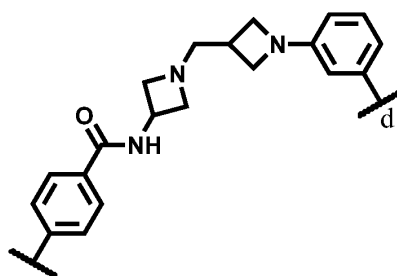
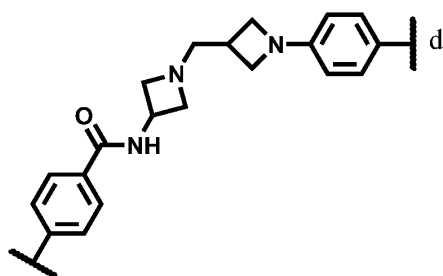


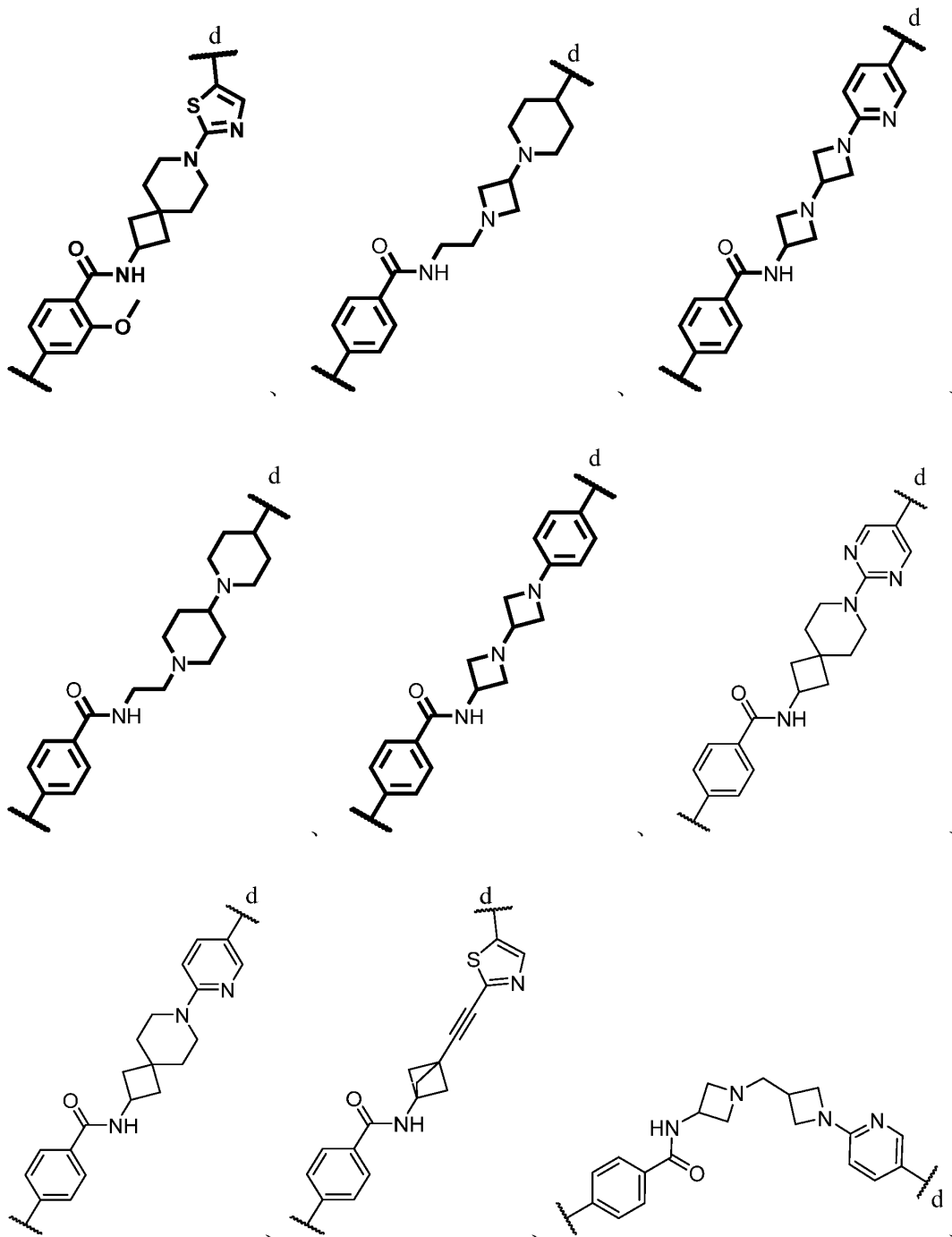


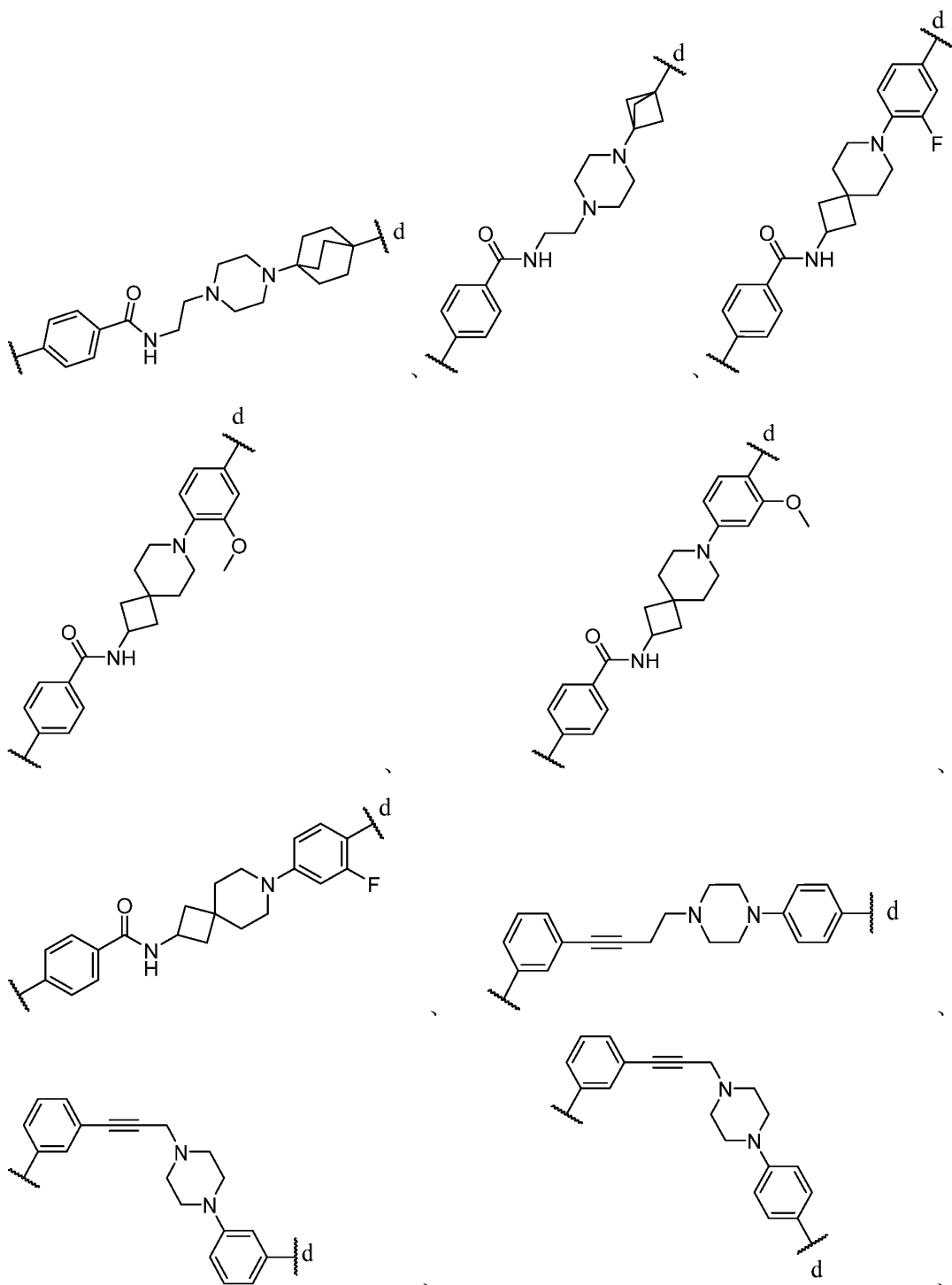


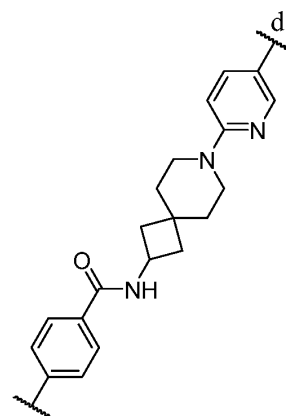
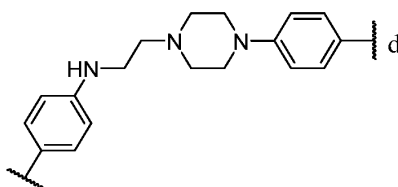
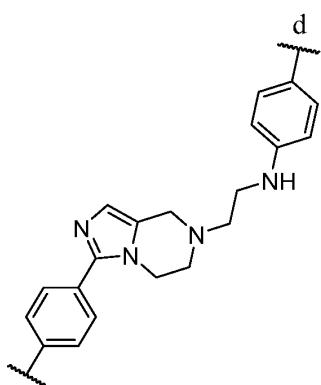
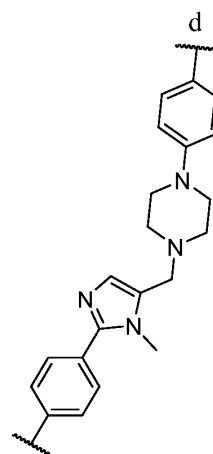
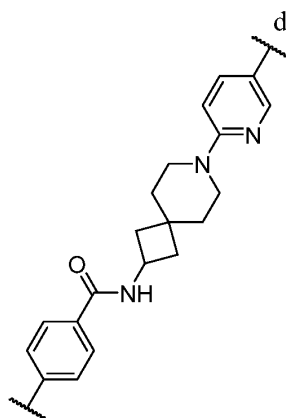
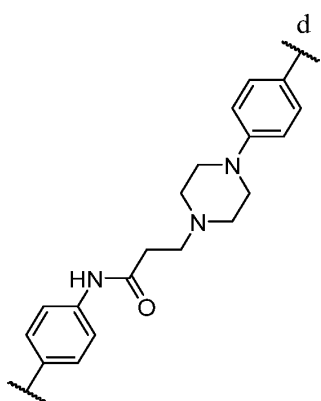
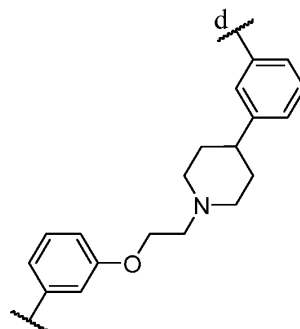
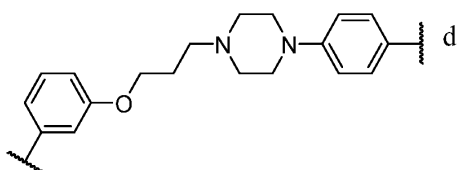
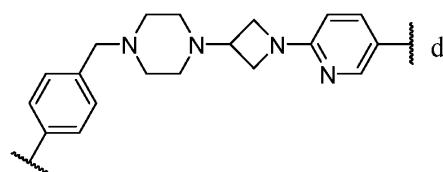
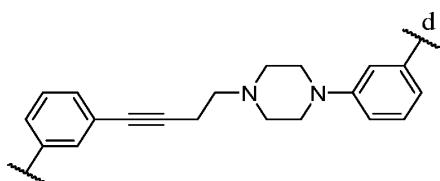


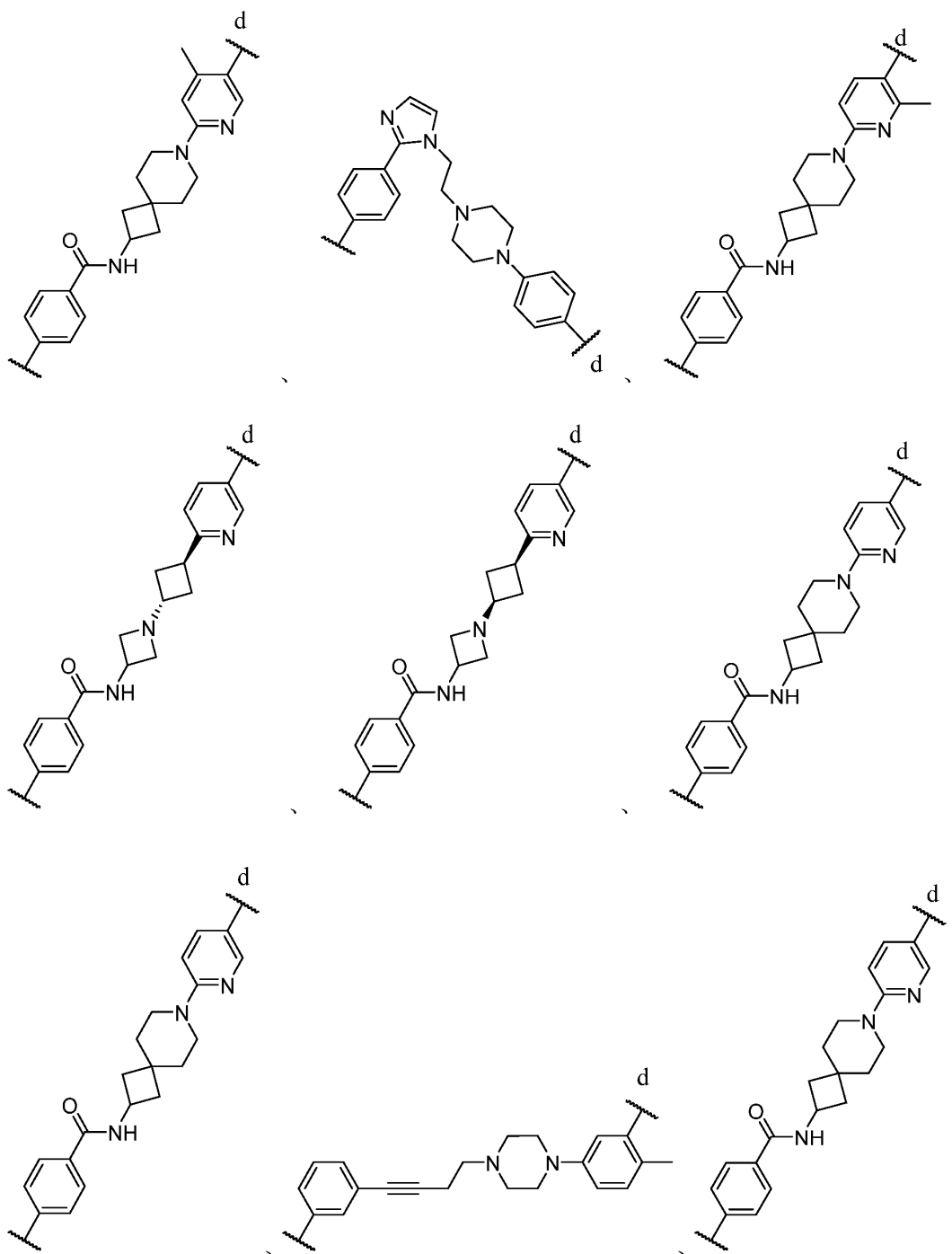


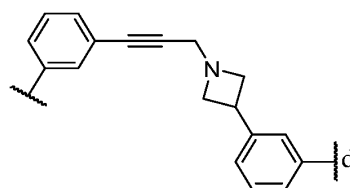
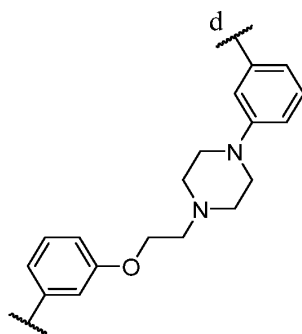
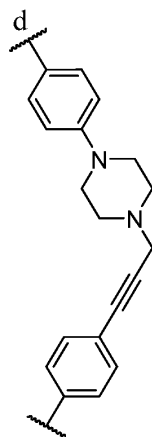
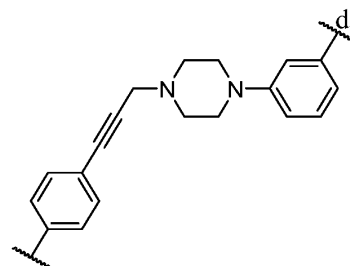
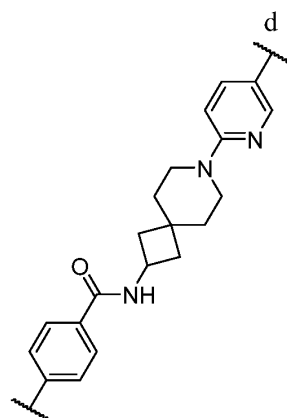
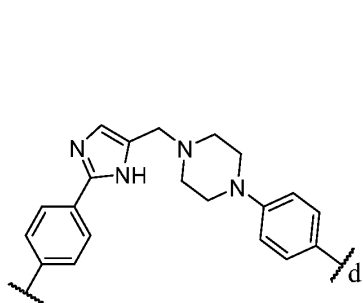
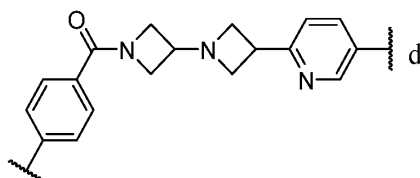
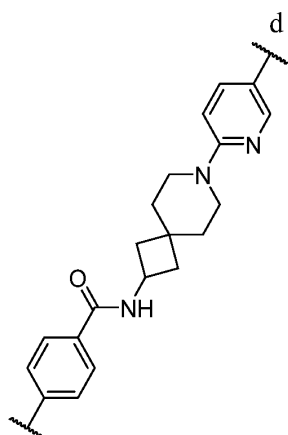


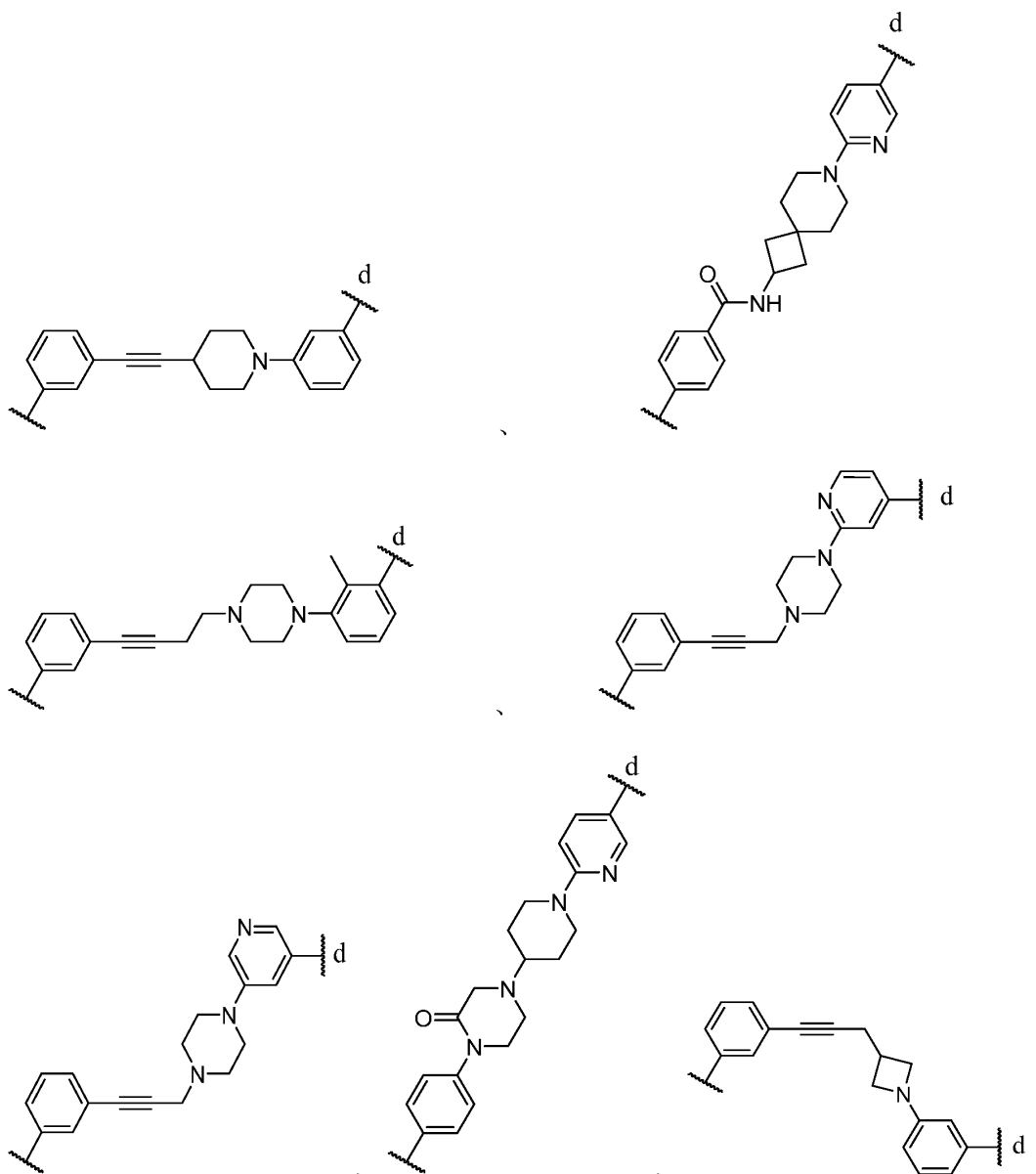


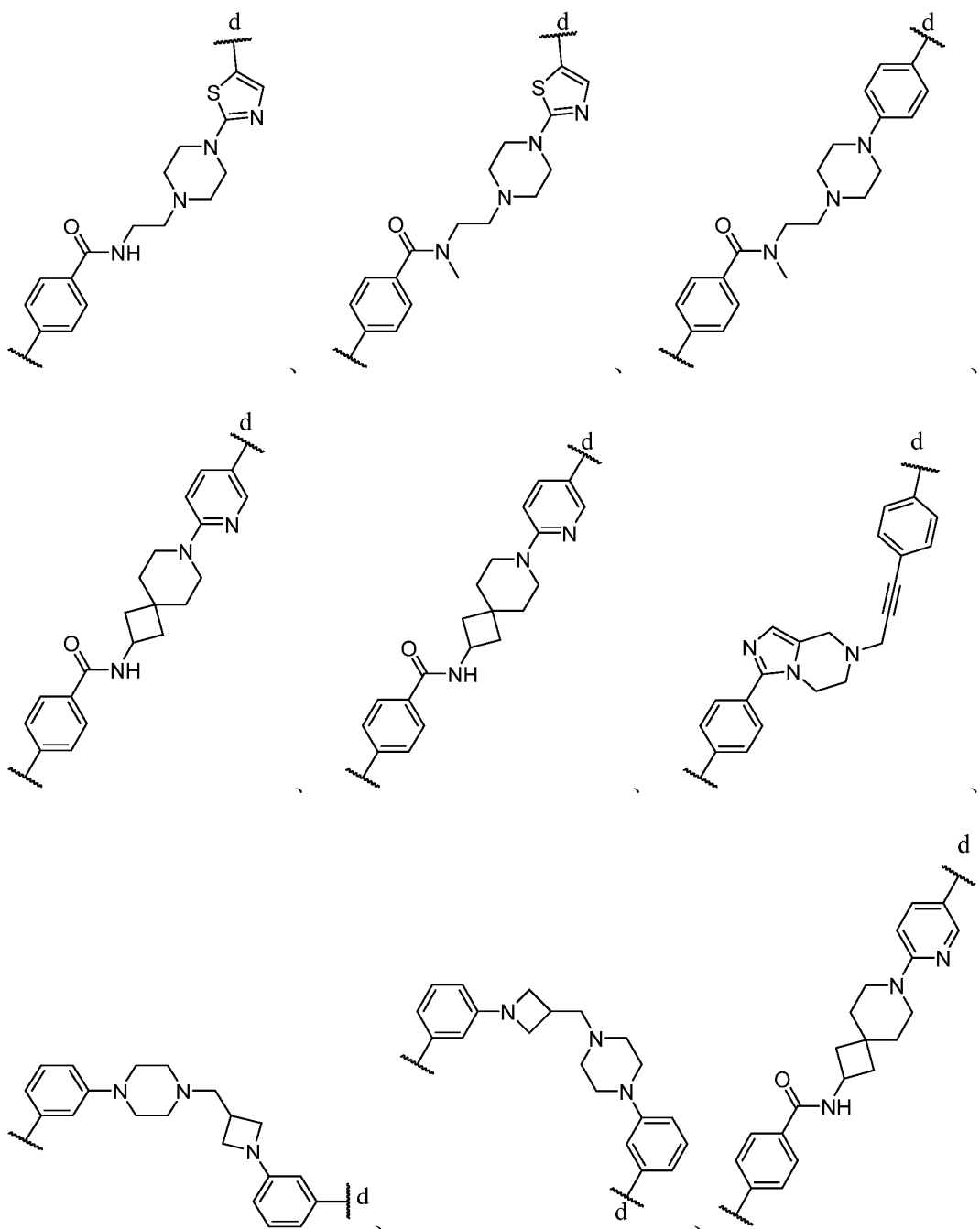


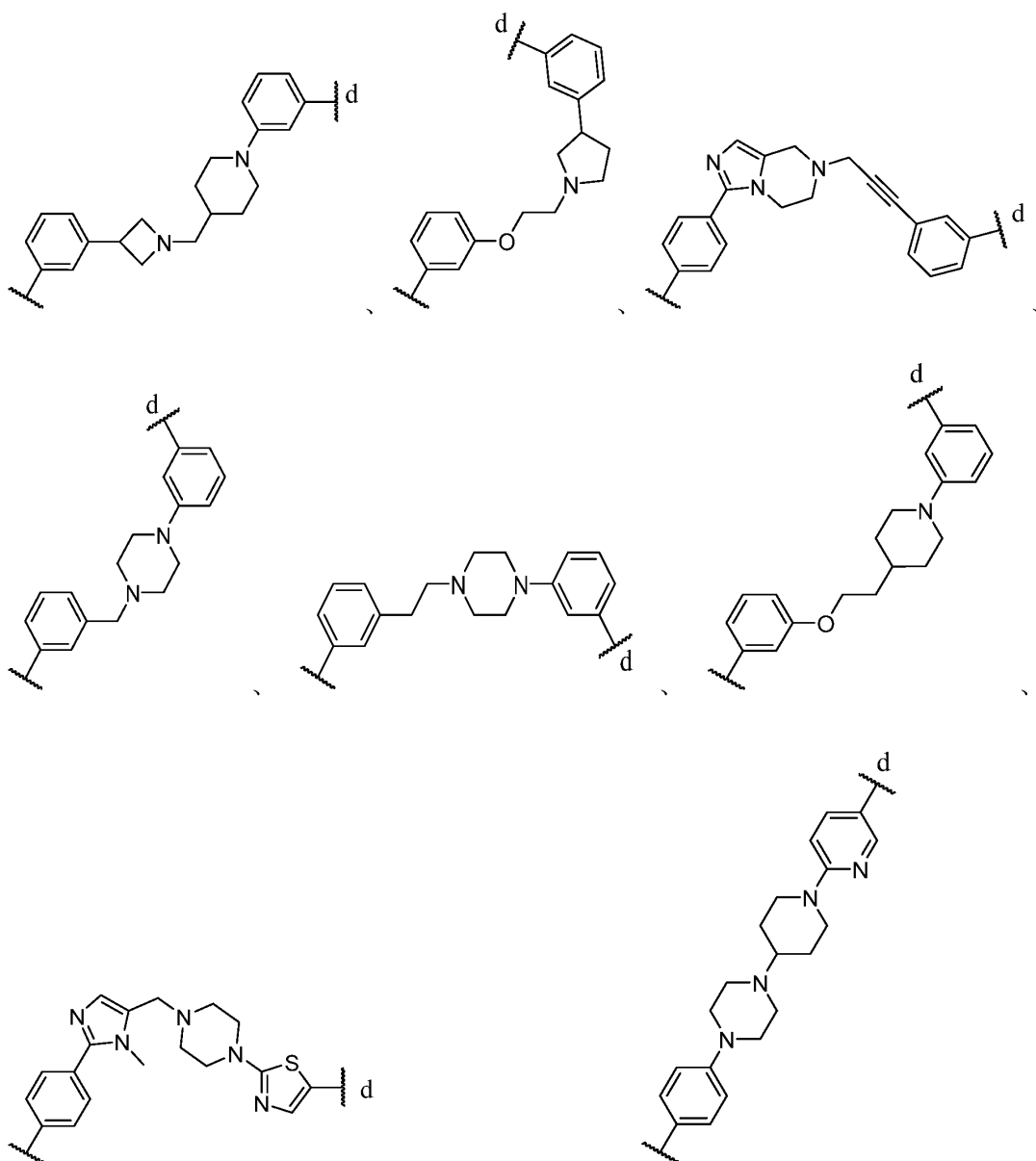


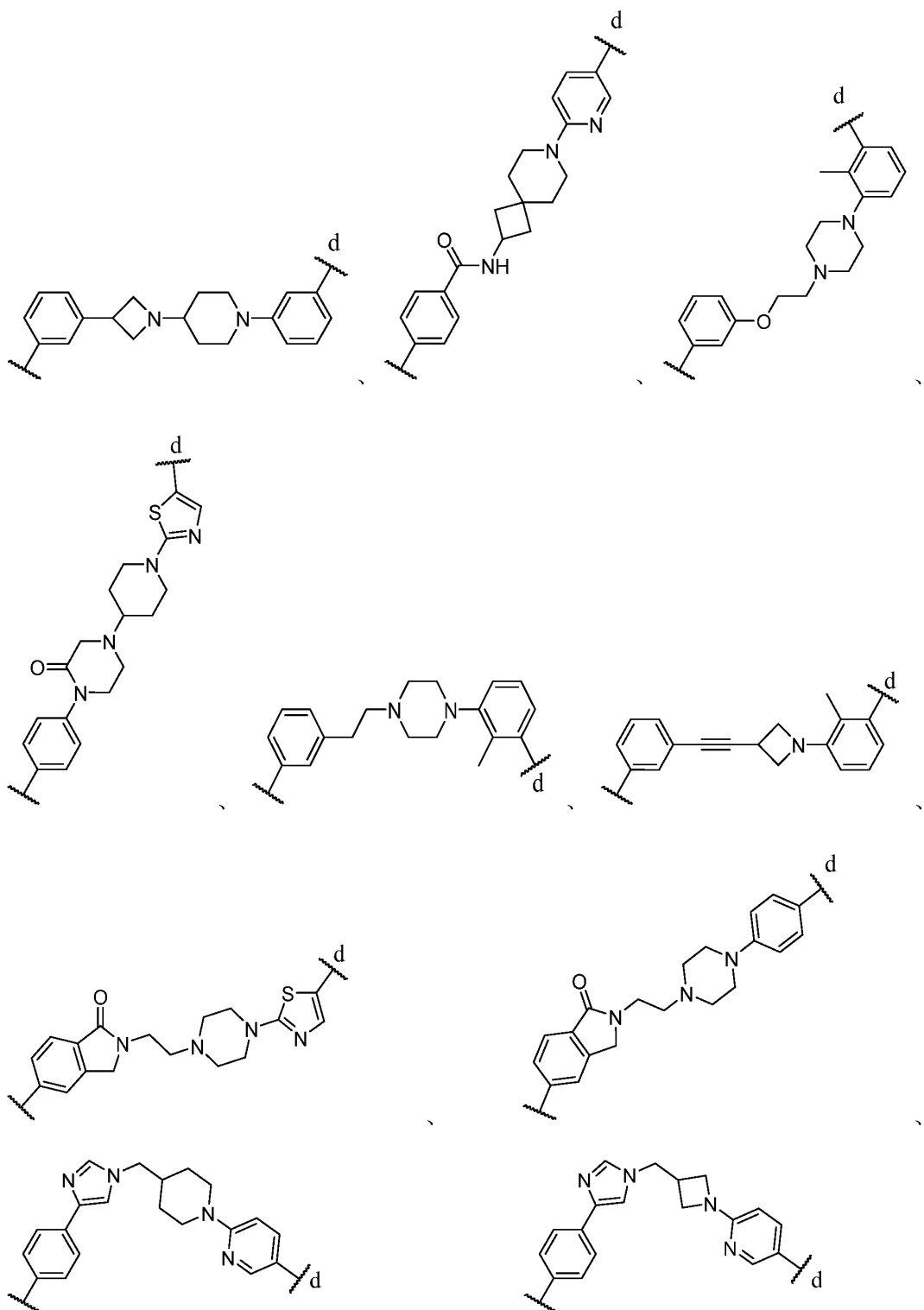


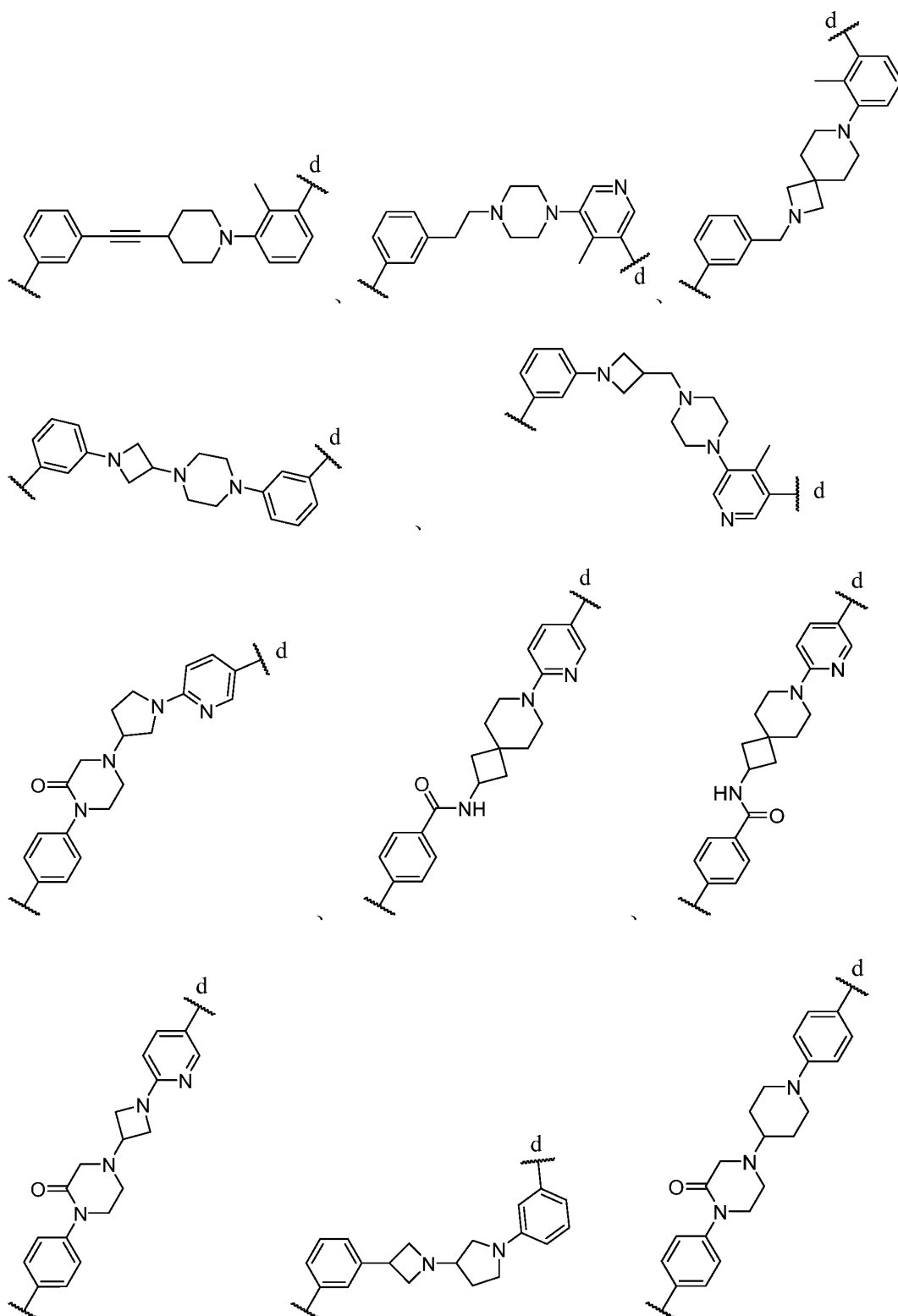


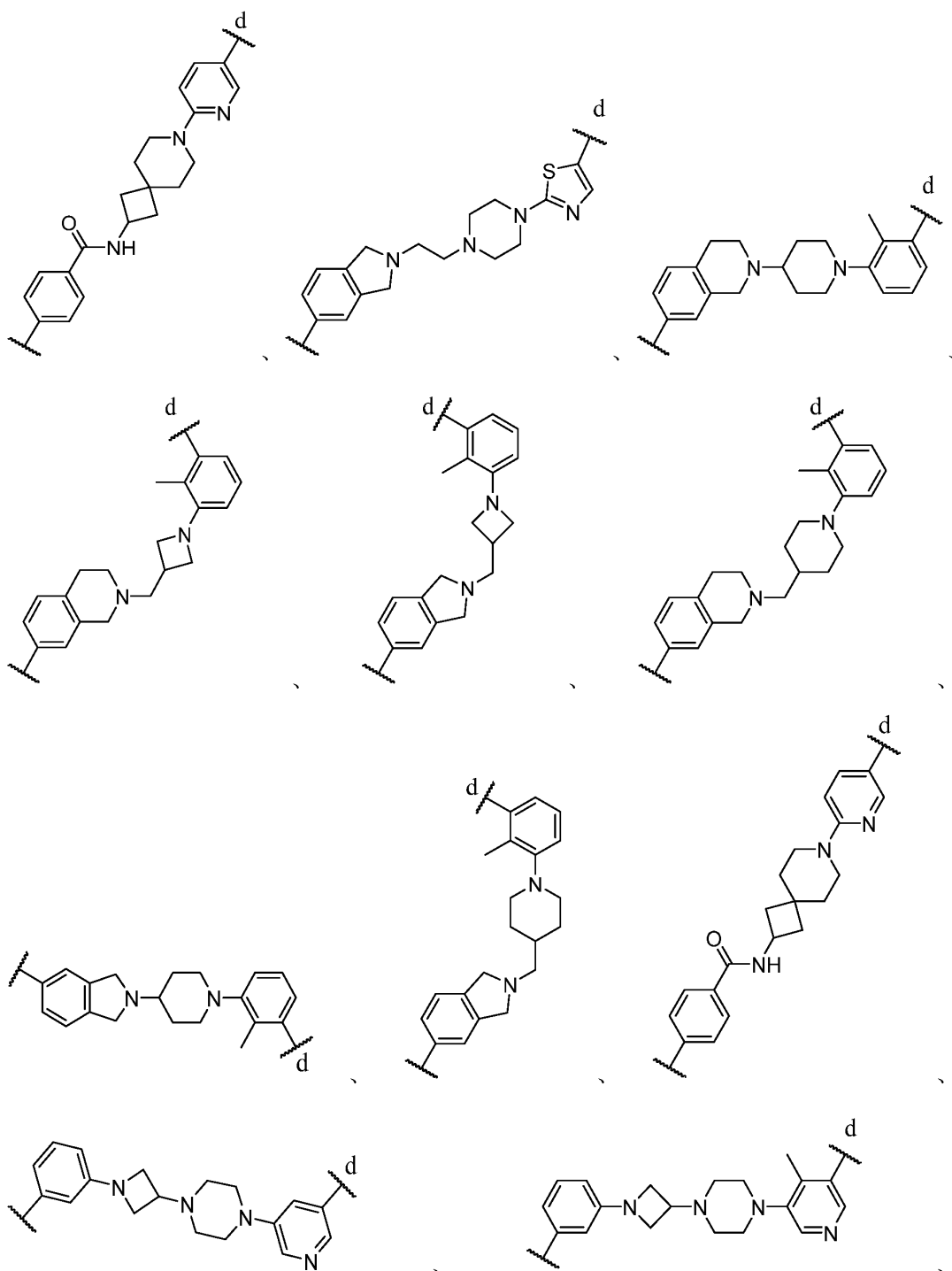


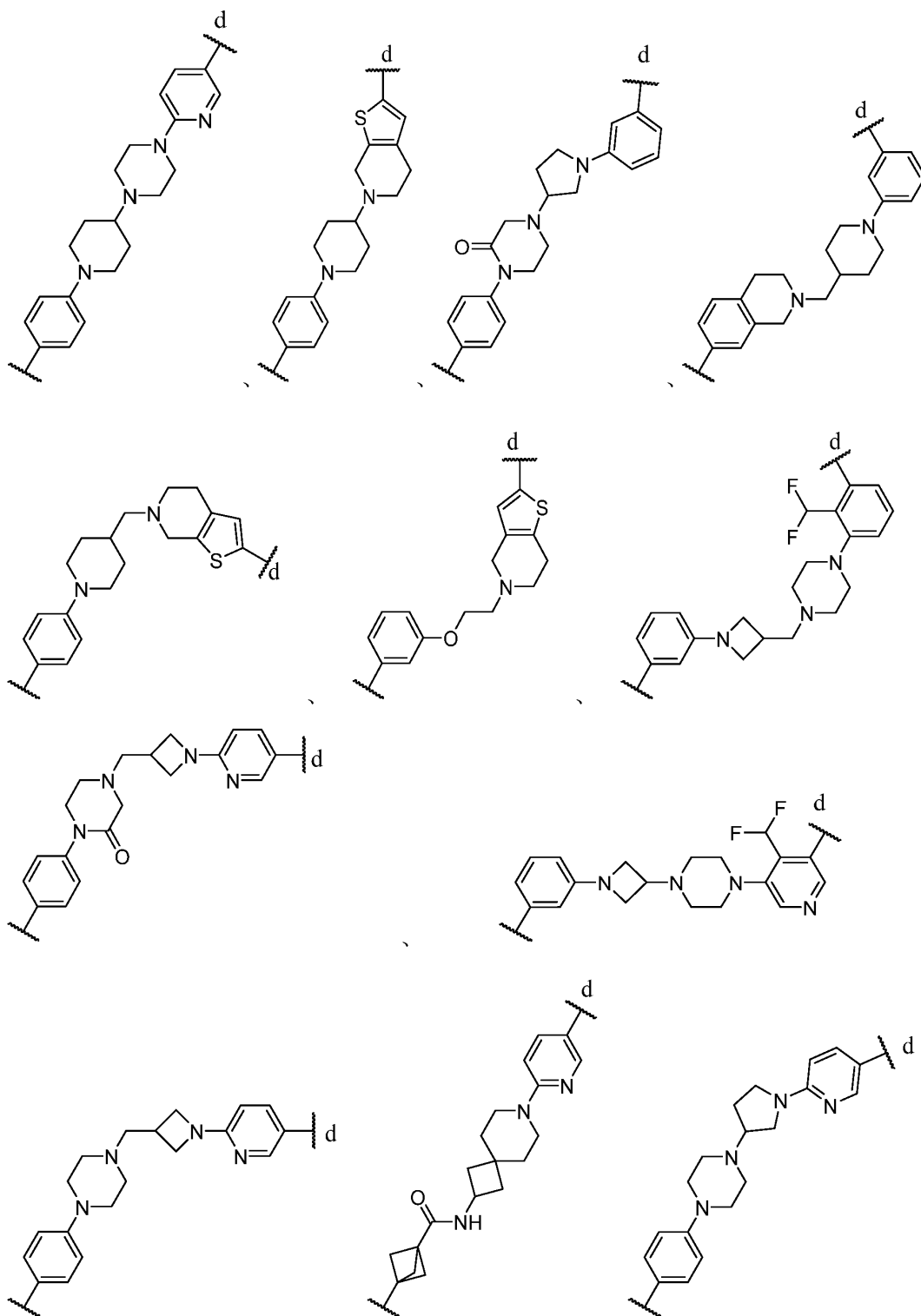


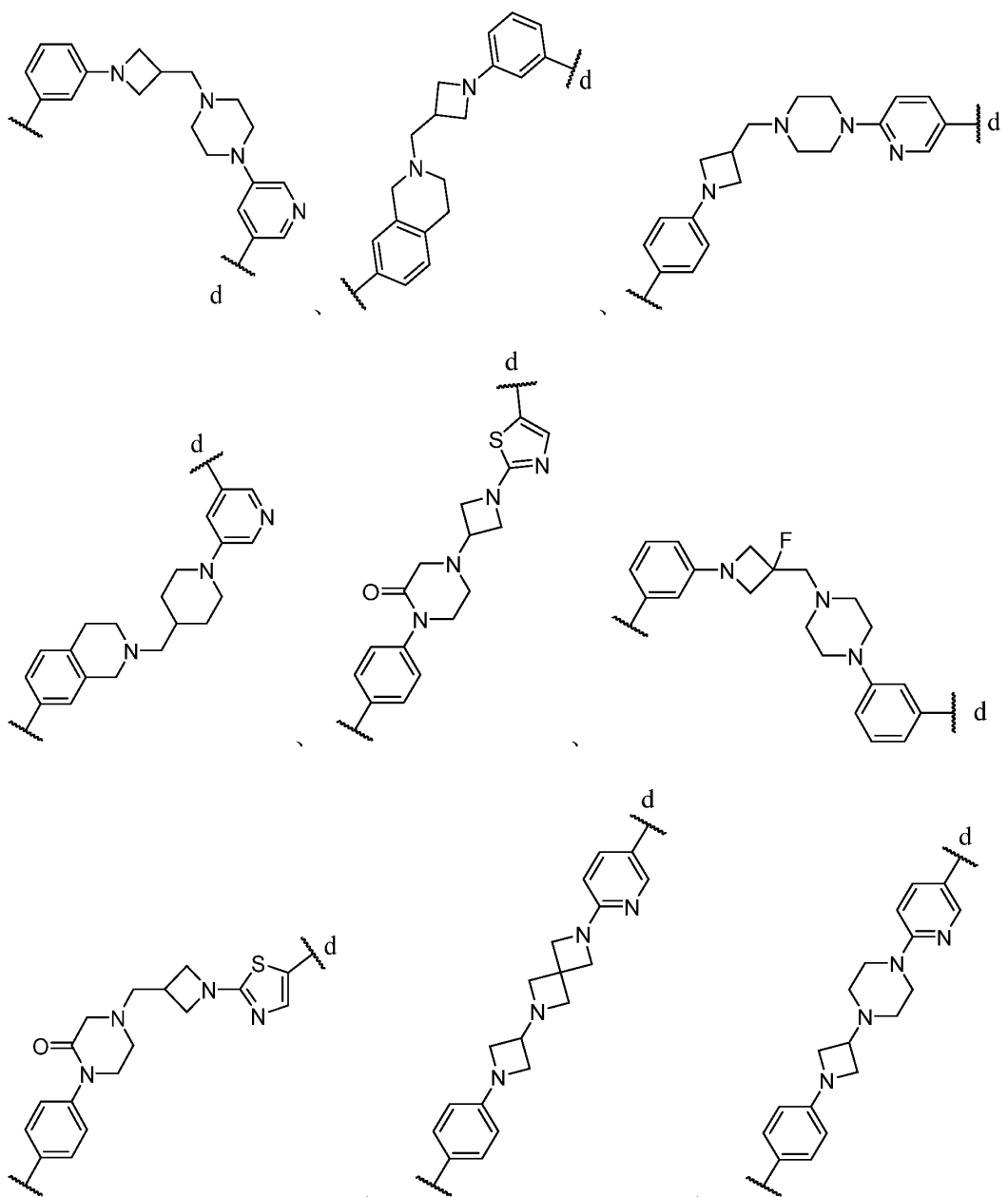


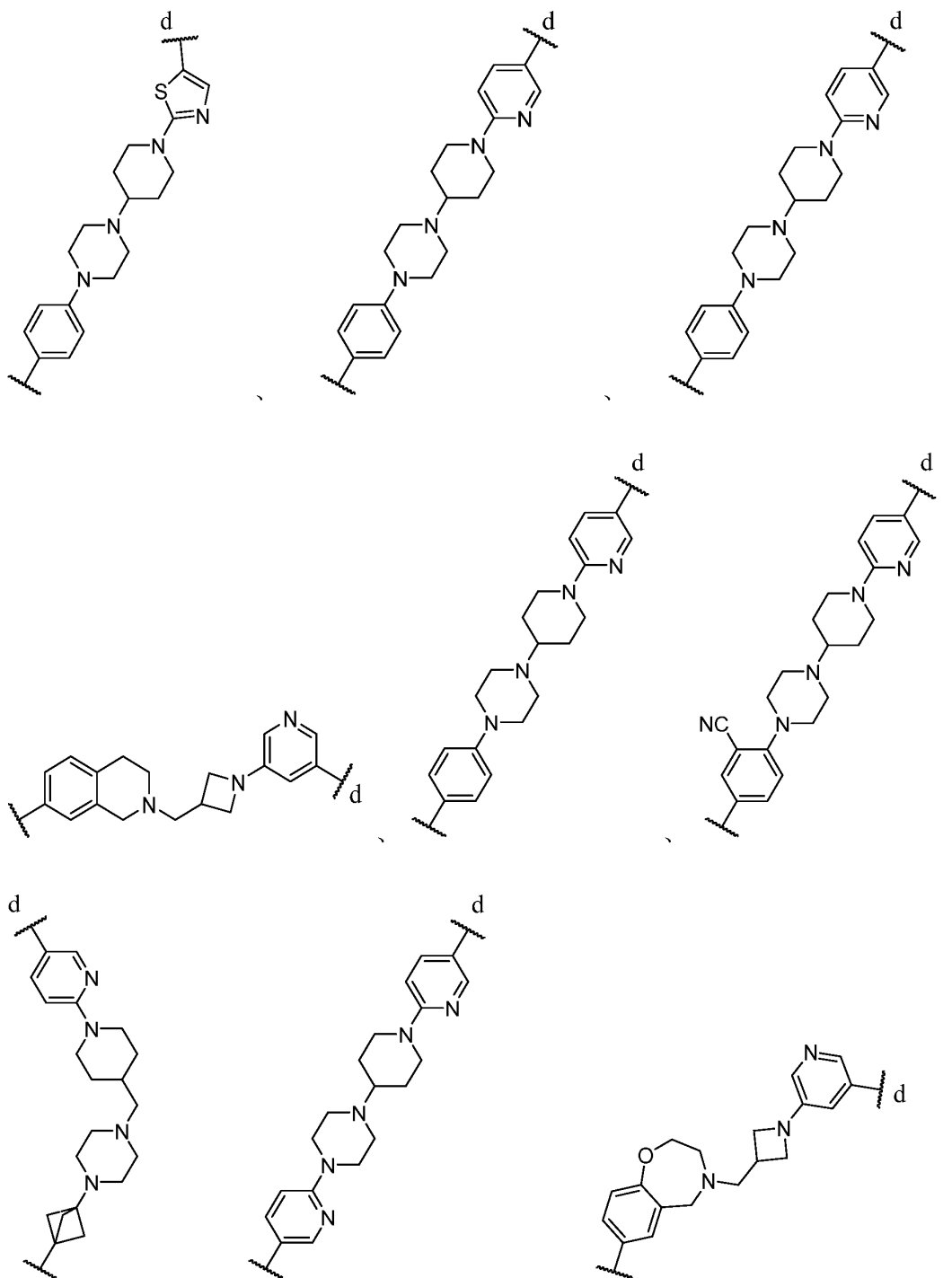


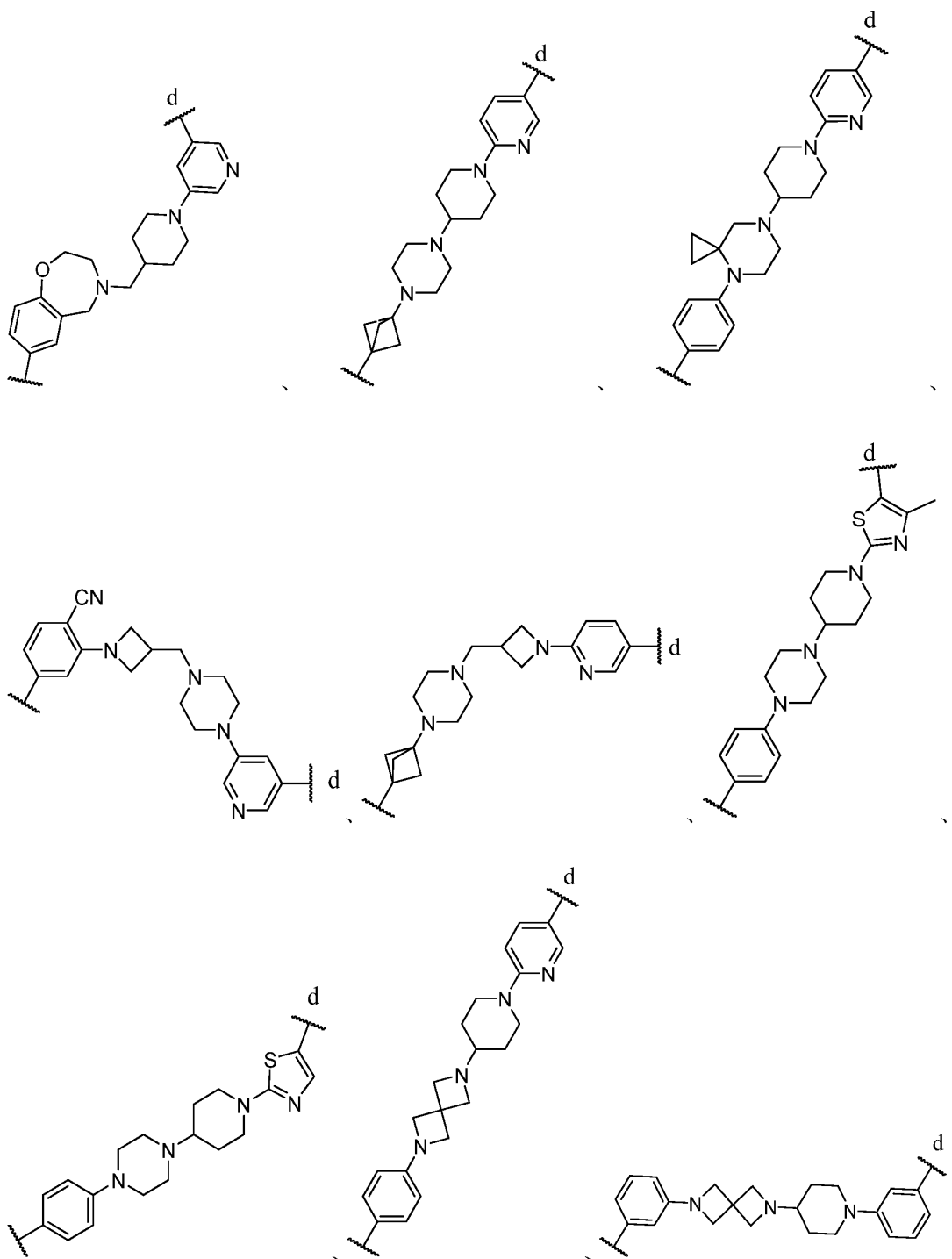


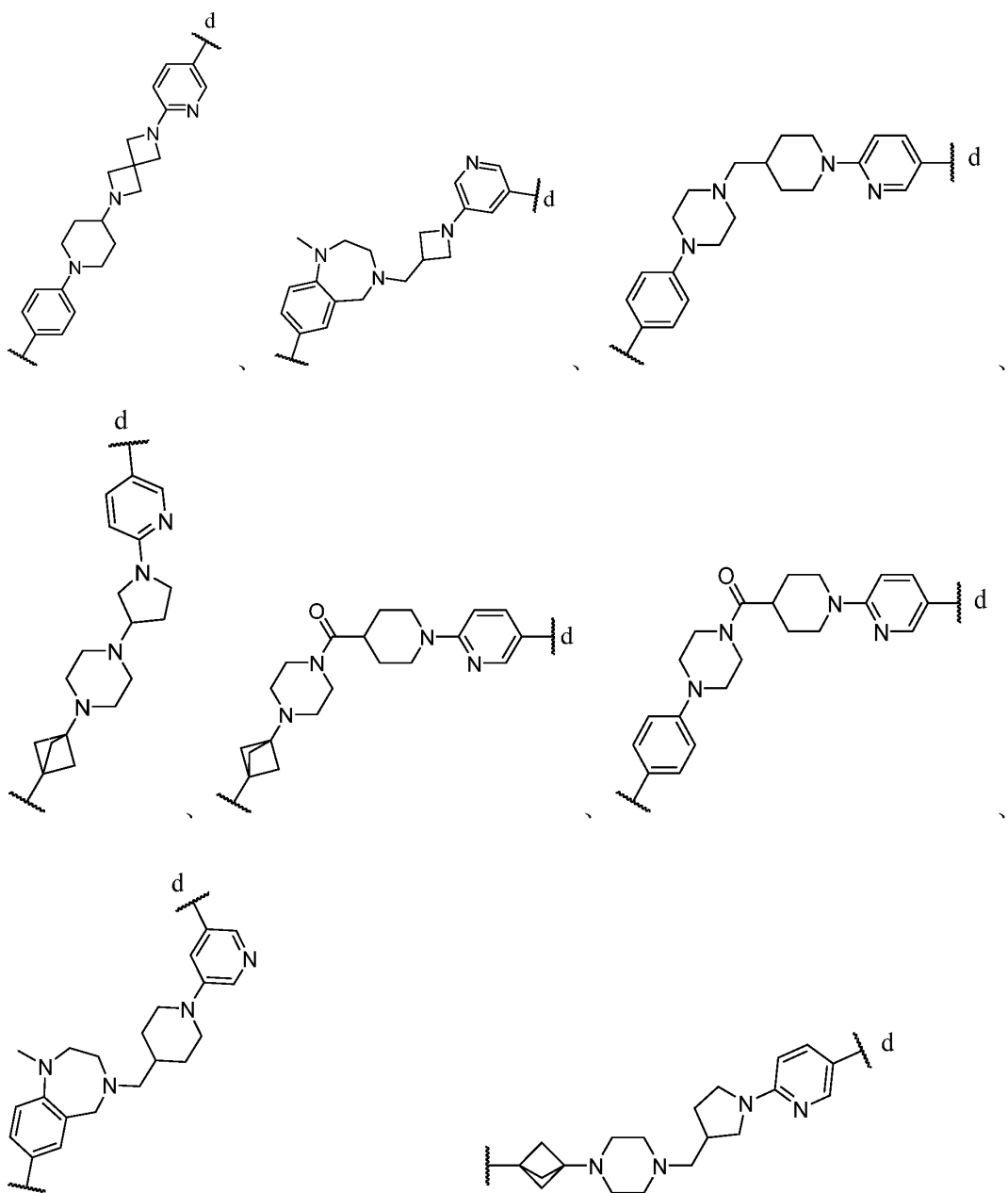


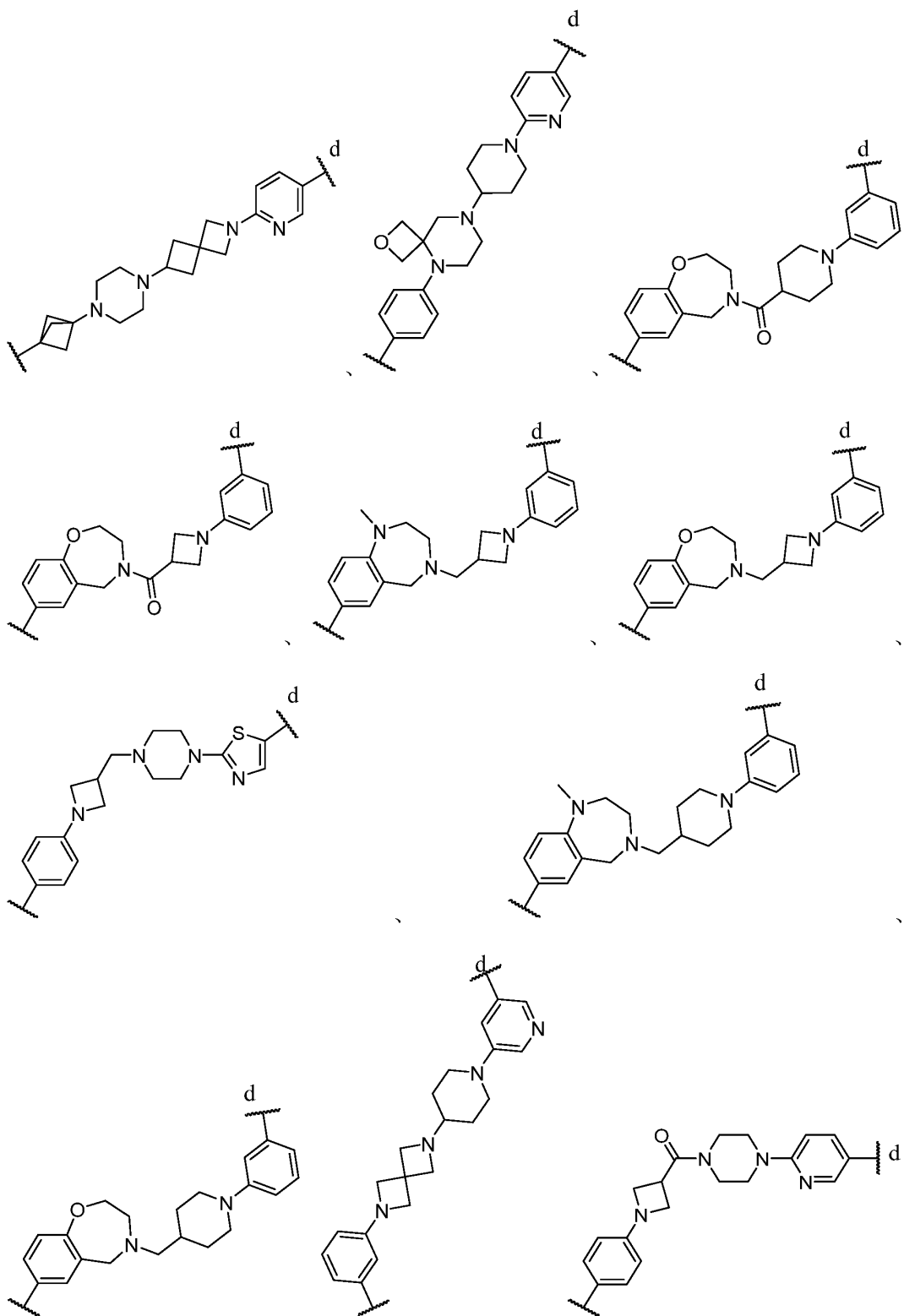


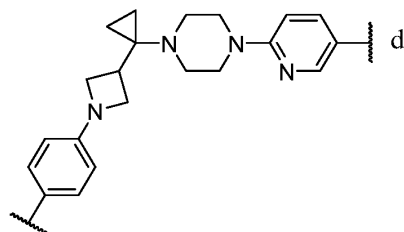
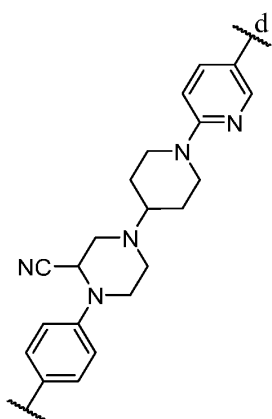
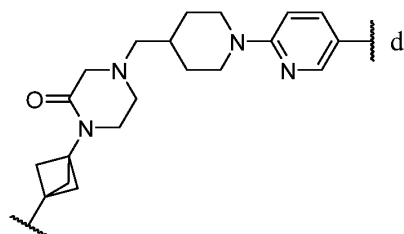
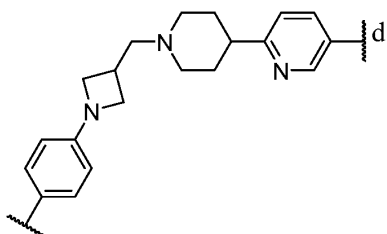
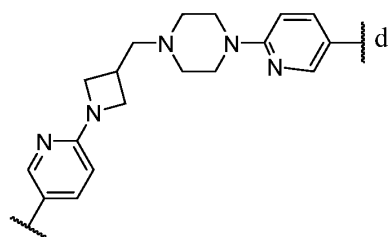
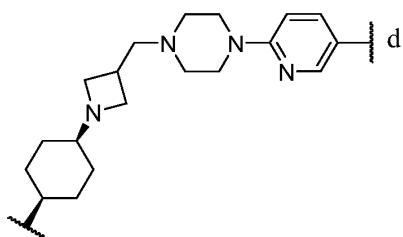
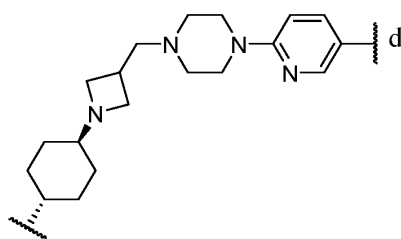
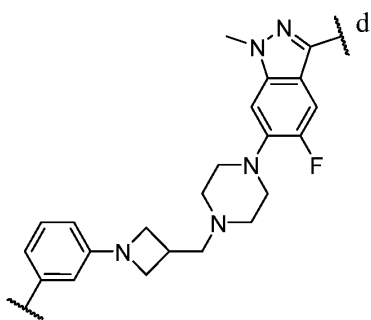
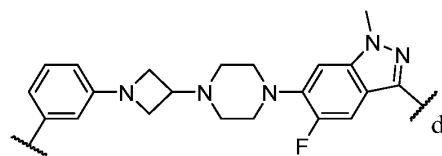
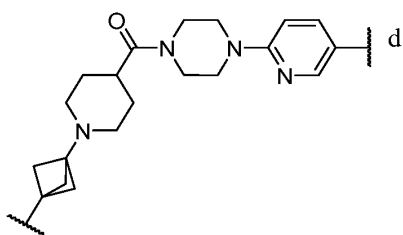


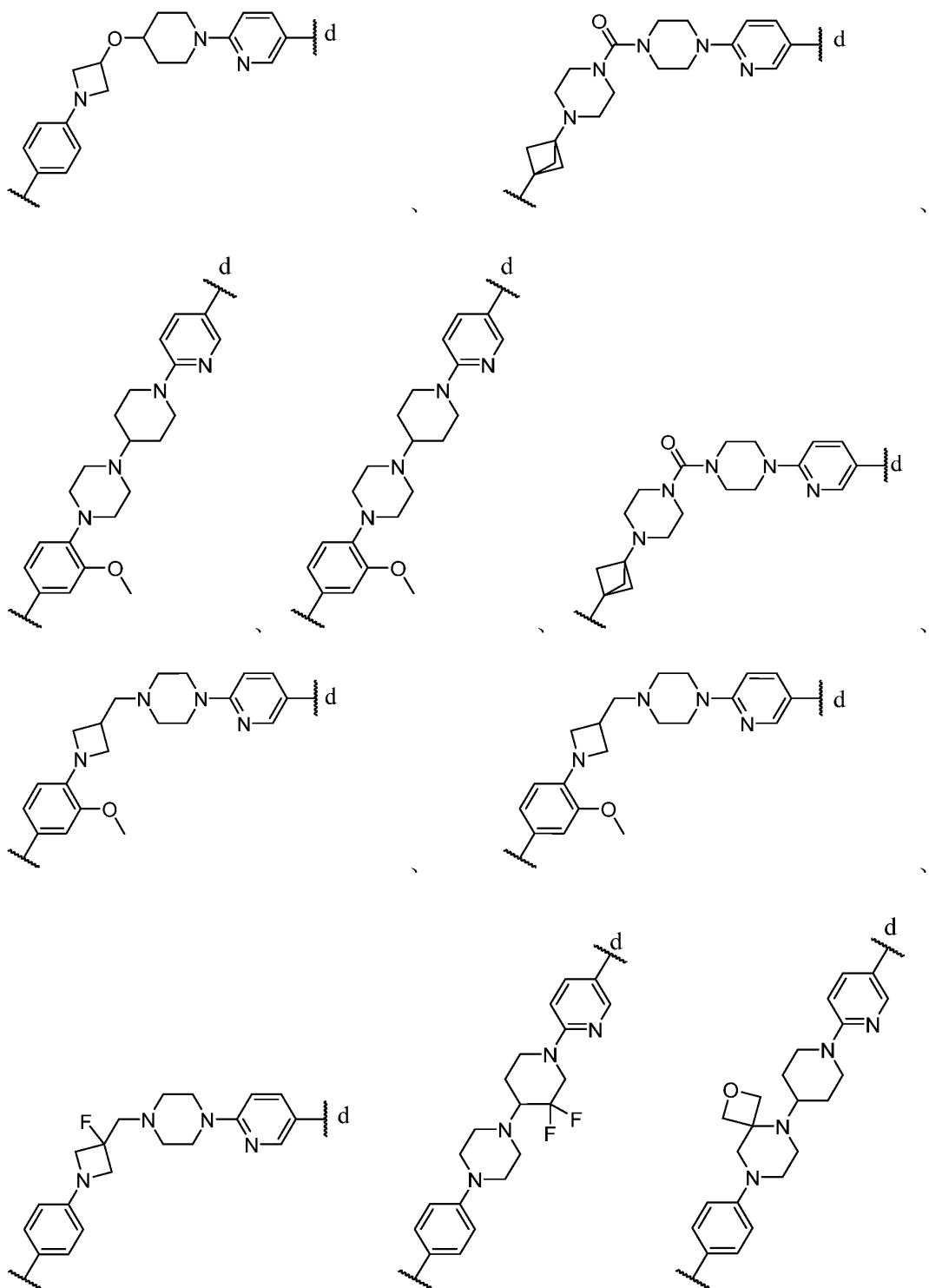


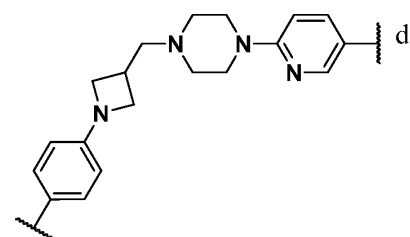
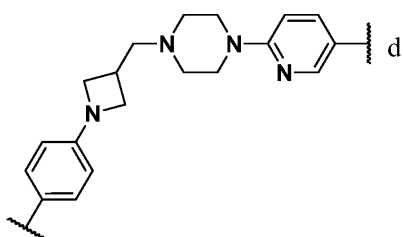
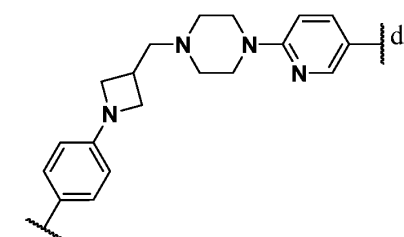
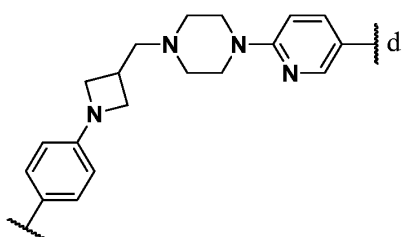
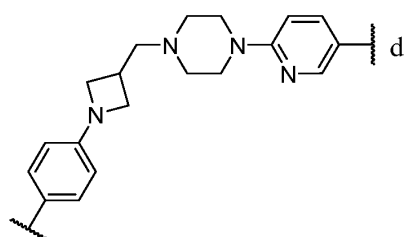
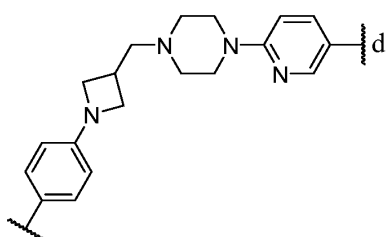
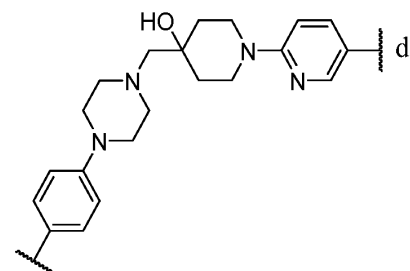
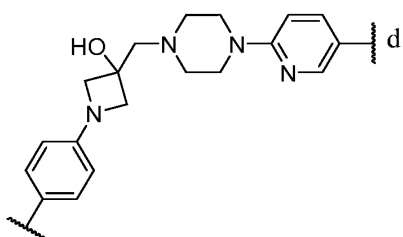
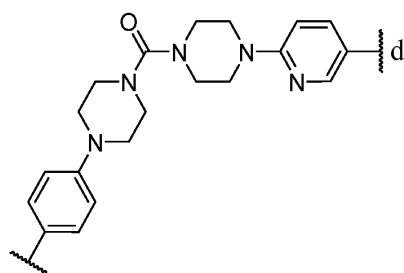
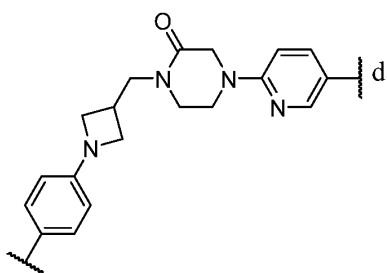


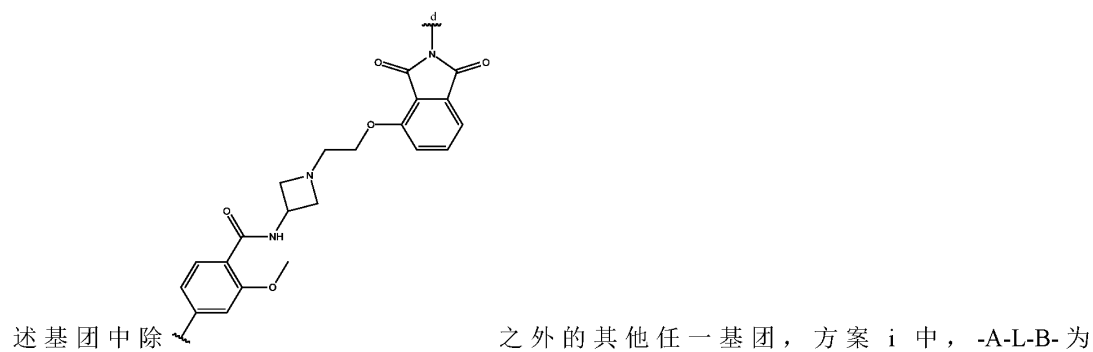
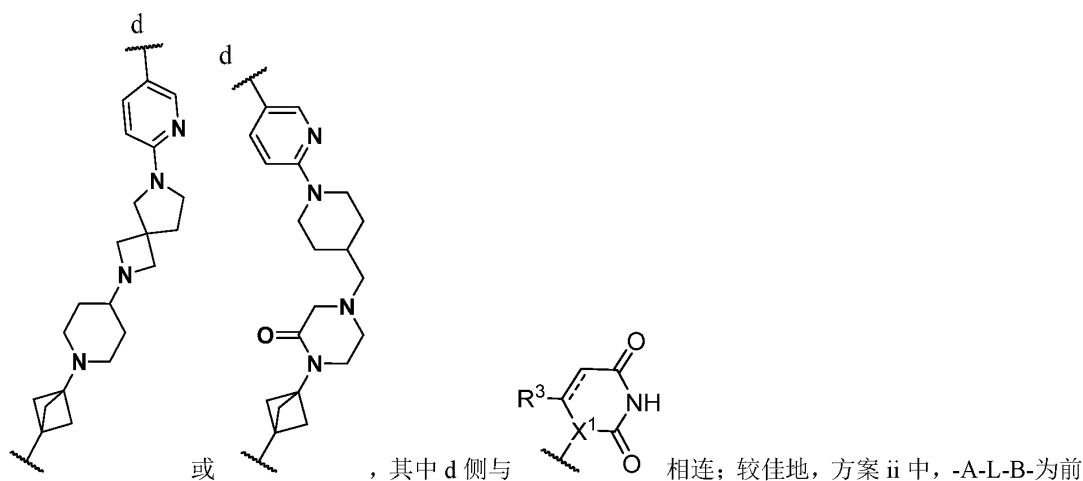
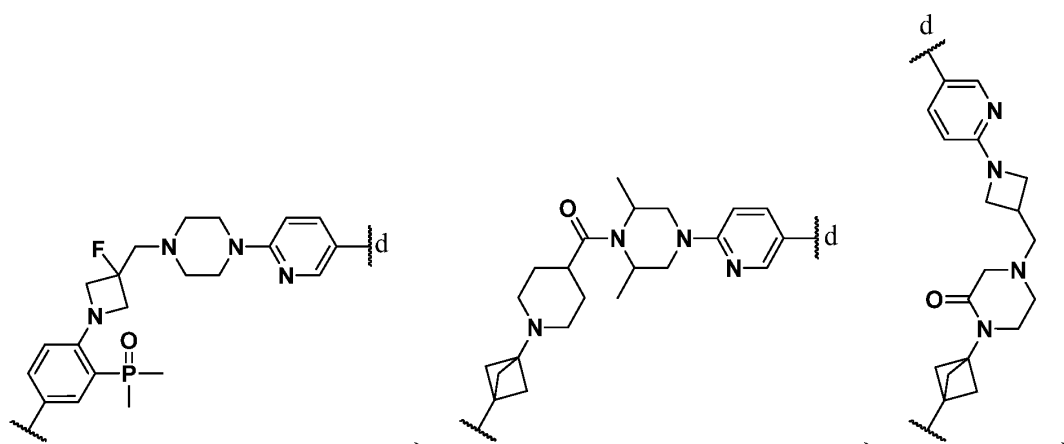


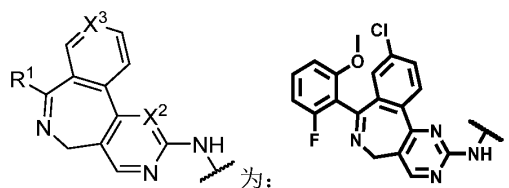
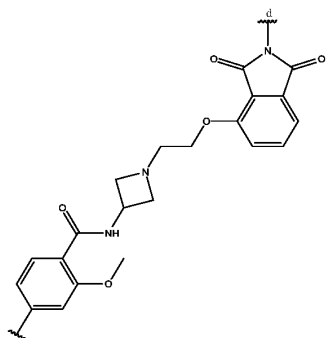






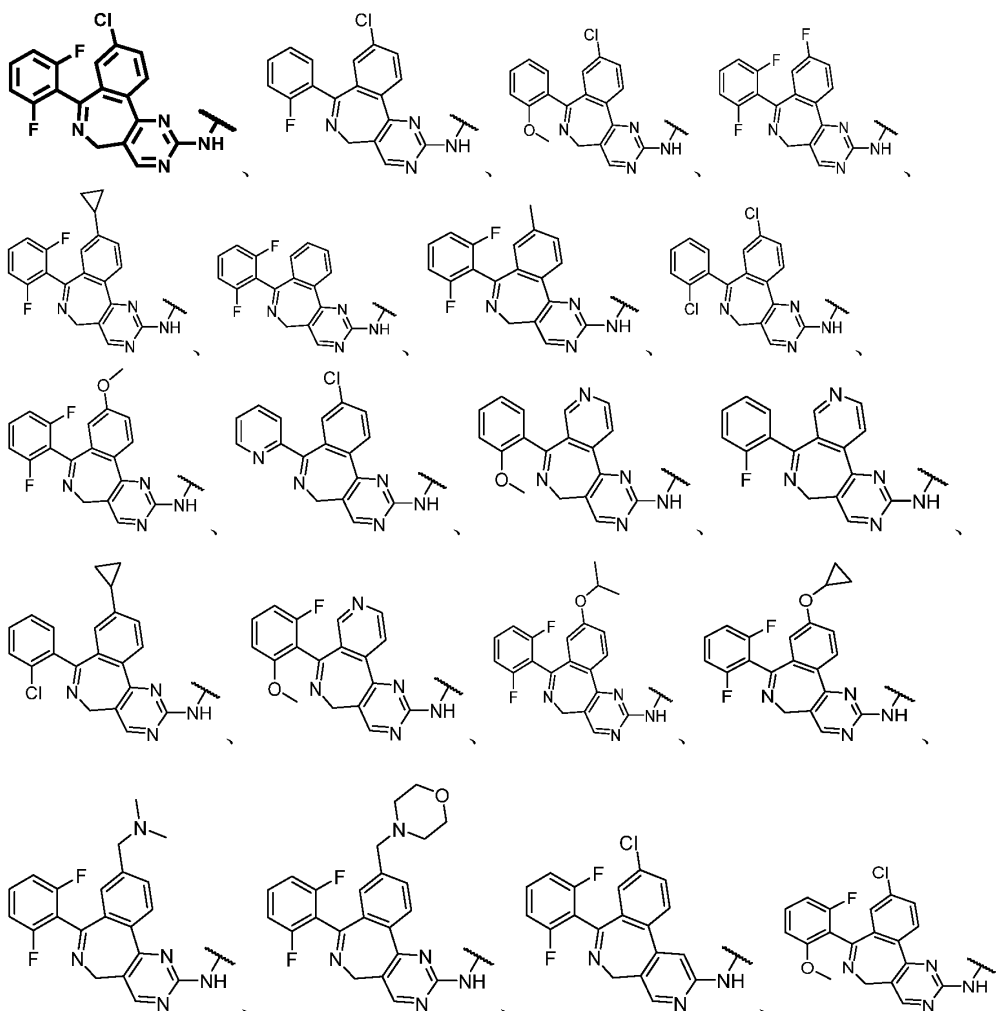


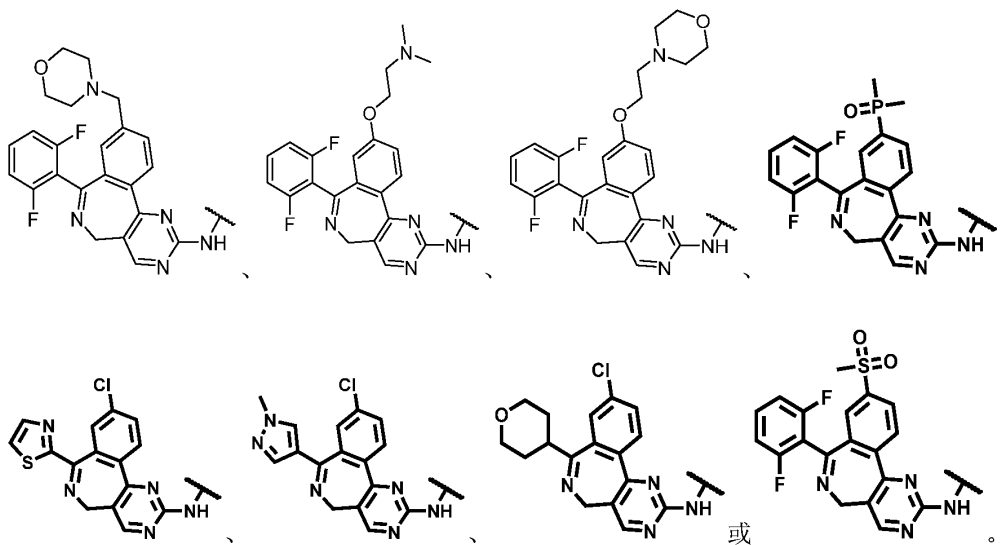


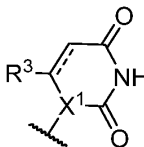
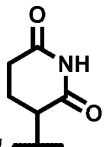
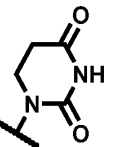
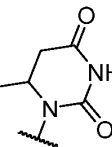
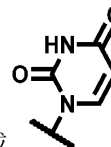


在本发明某一方案中，

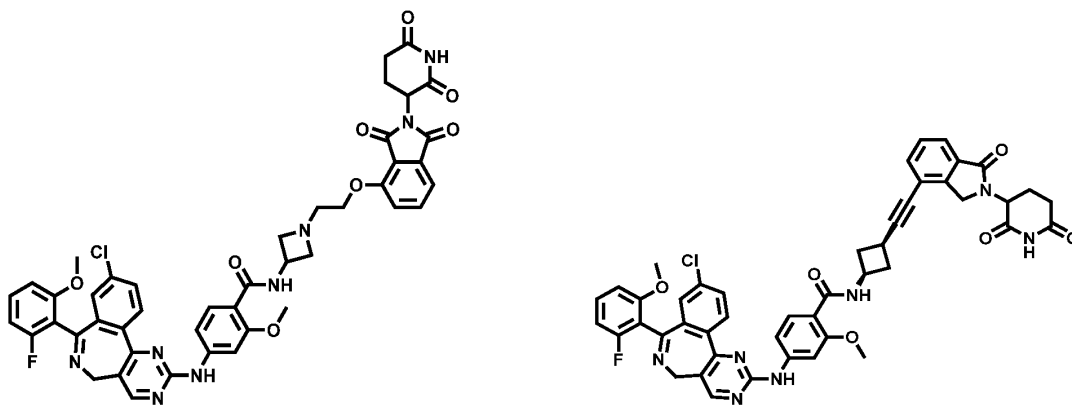
为：

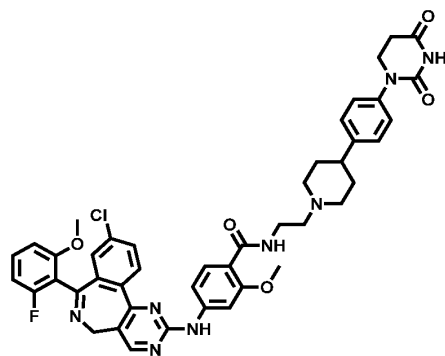
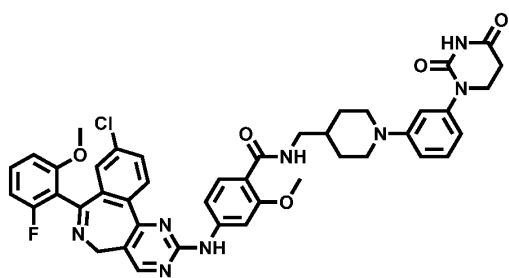
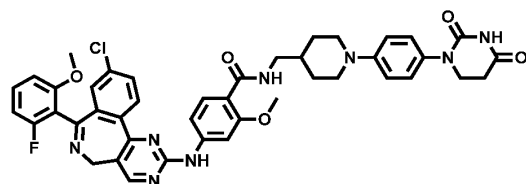
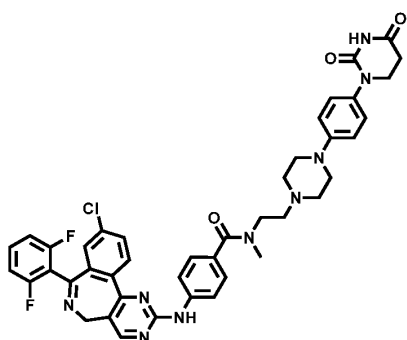
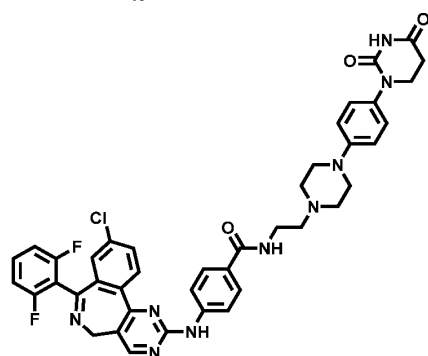
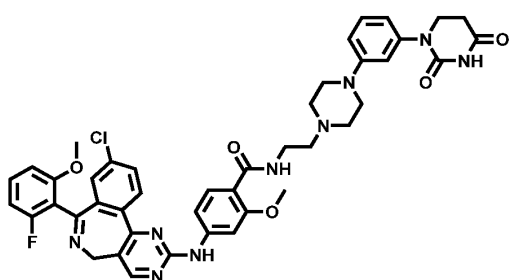
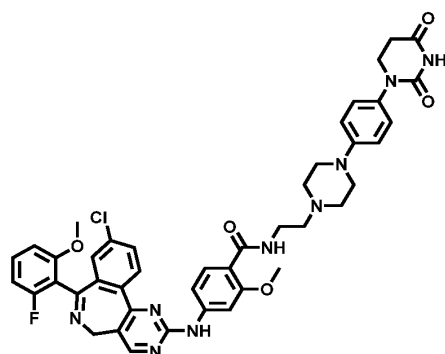
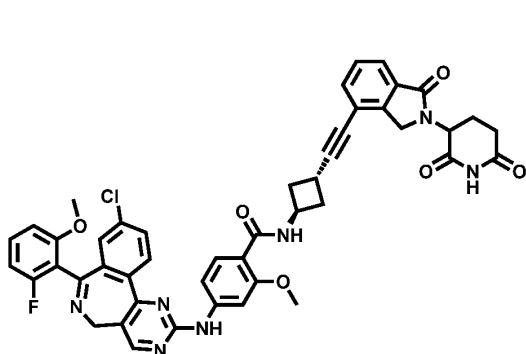


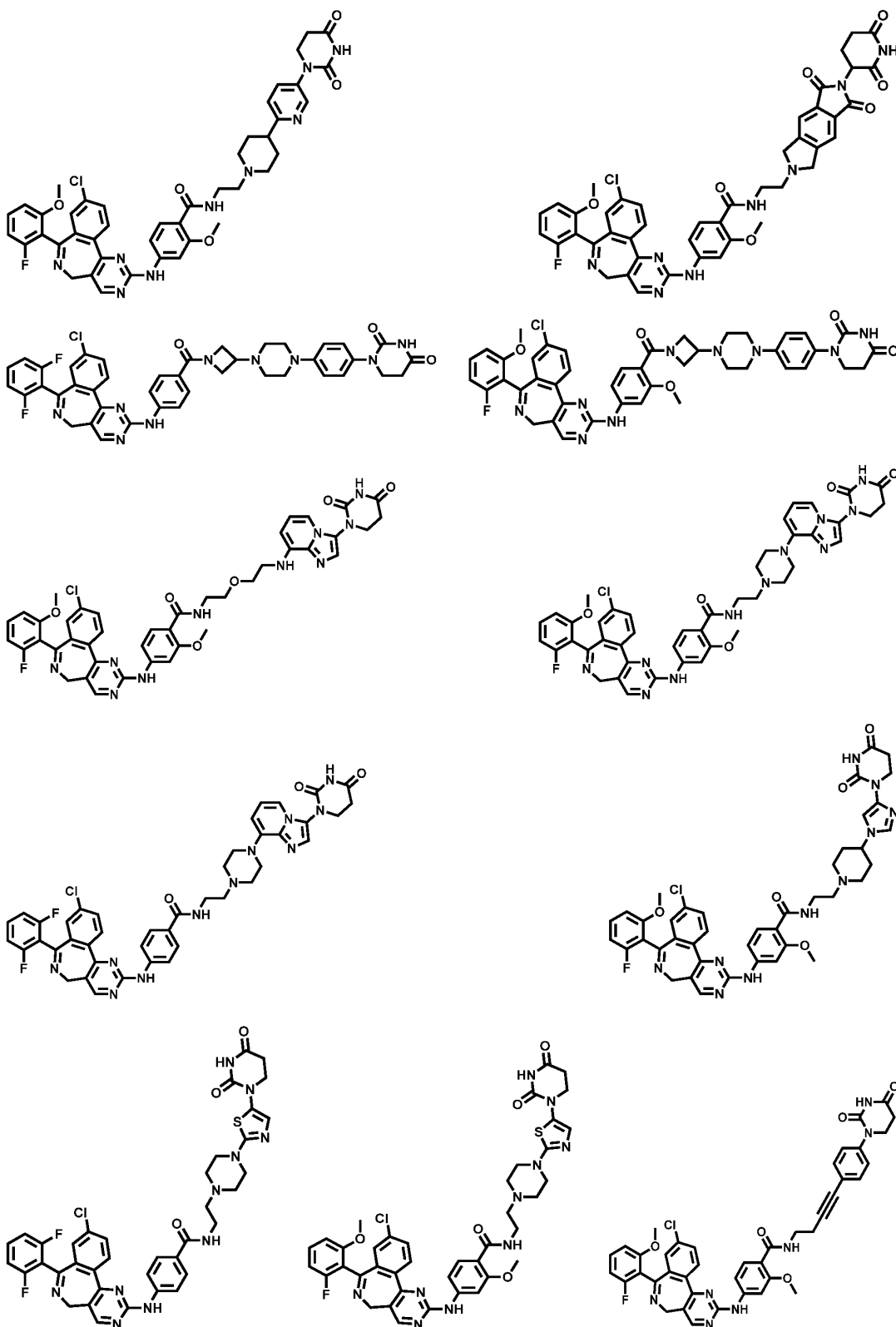


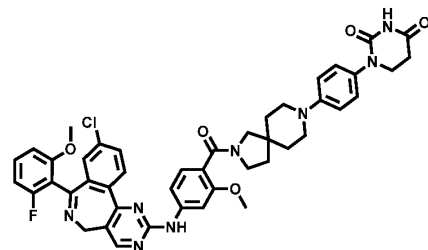
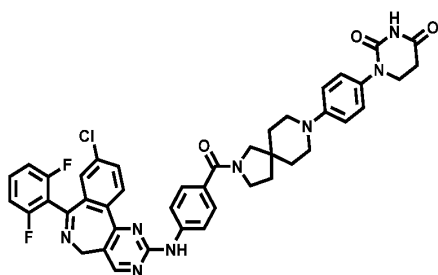
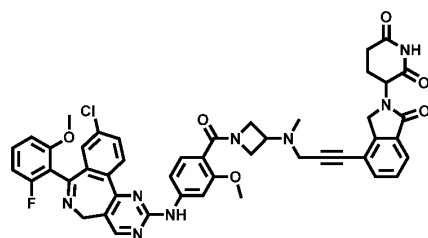
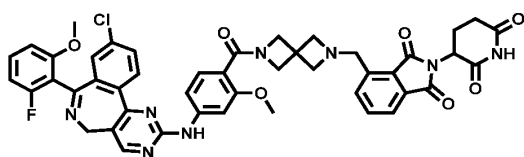
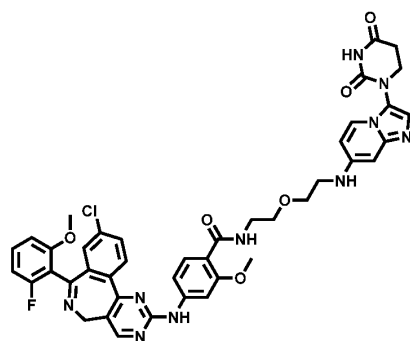
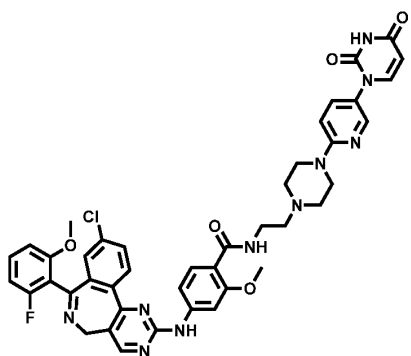
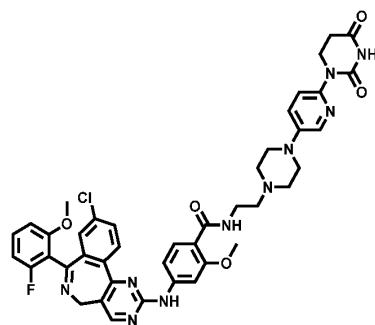
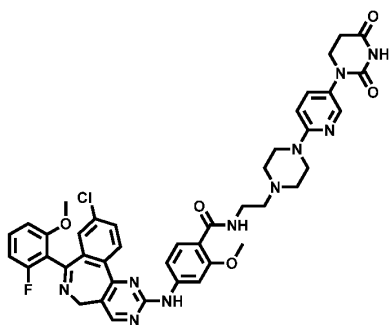
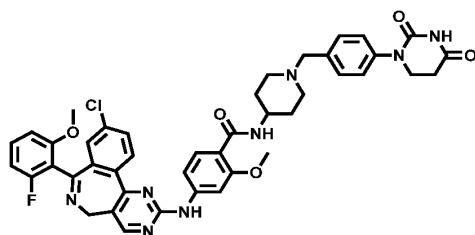
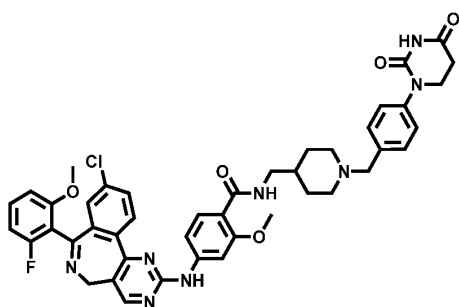
在本发明某一方案中， 为 、、 或 。

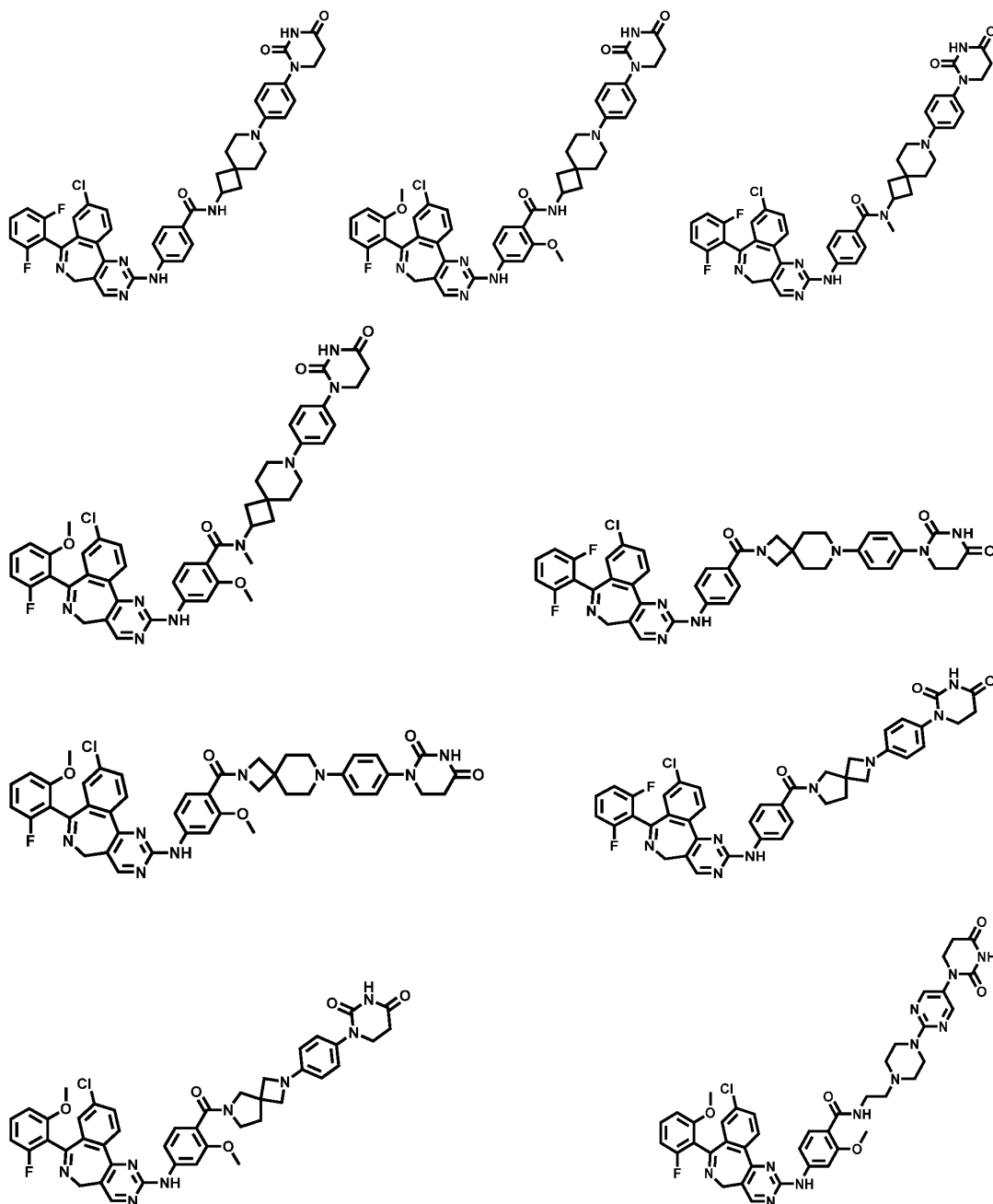
在本发明某一方案中，所述的如式 (I) 所示的化合物为以下化合物中的任一种：

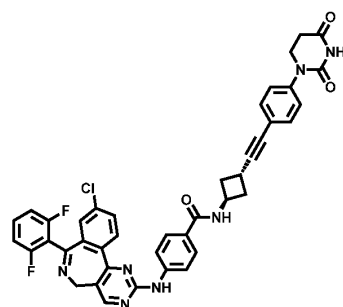
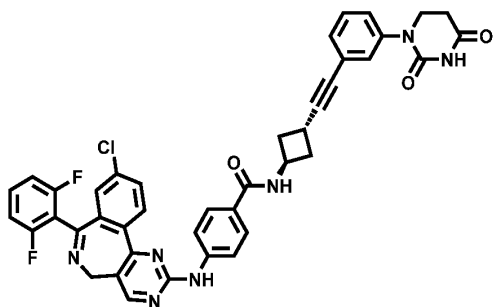
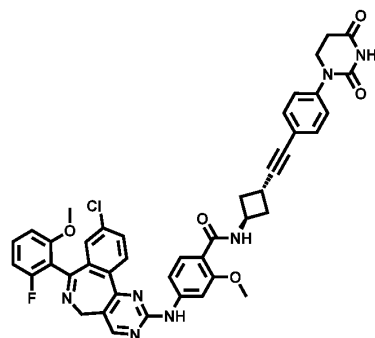
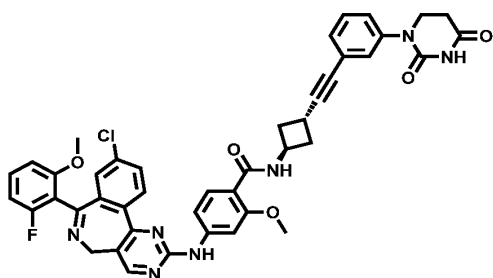
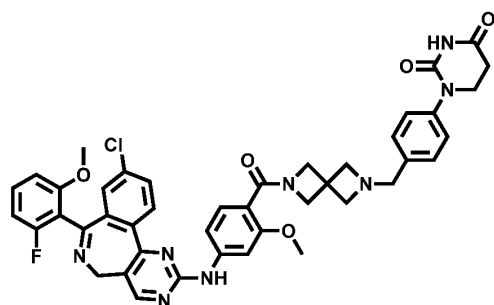
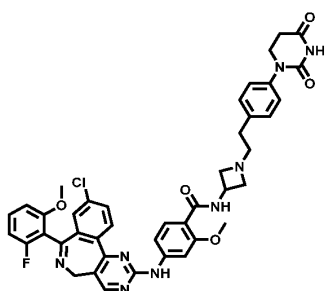
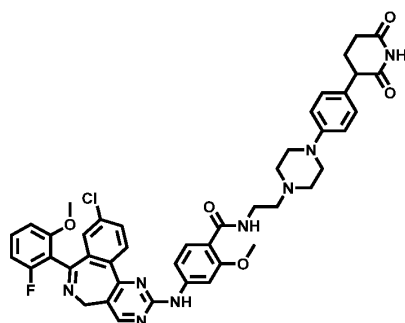
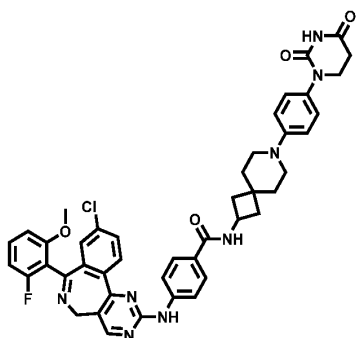


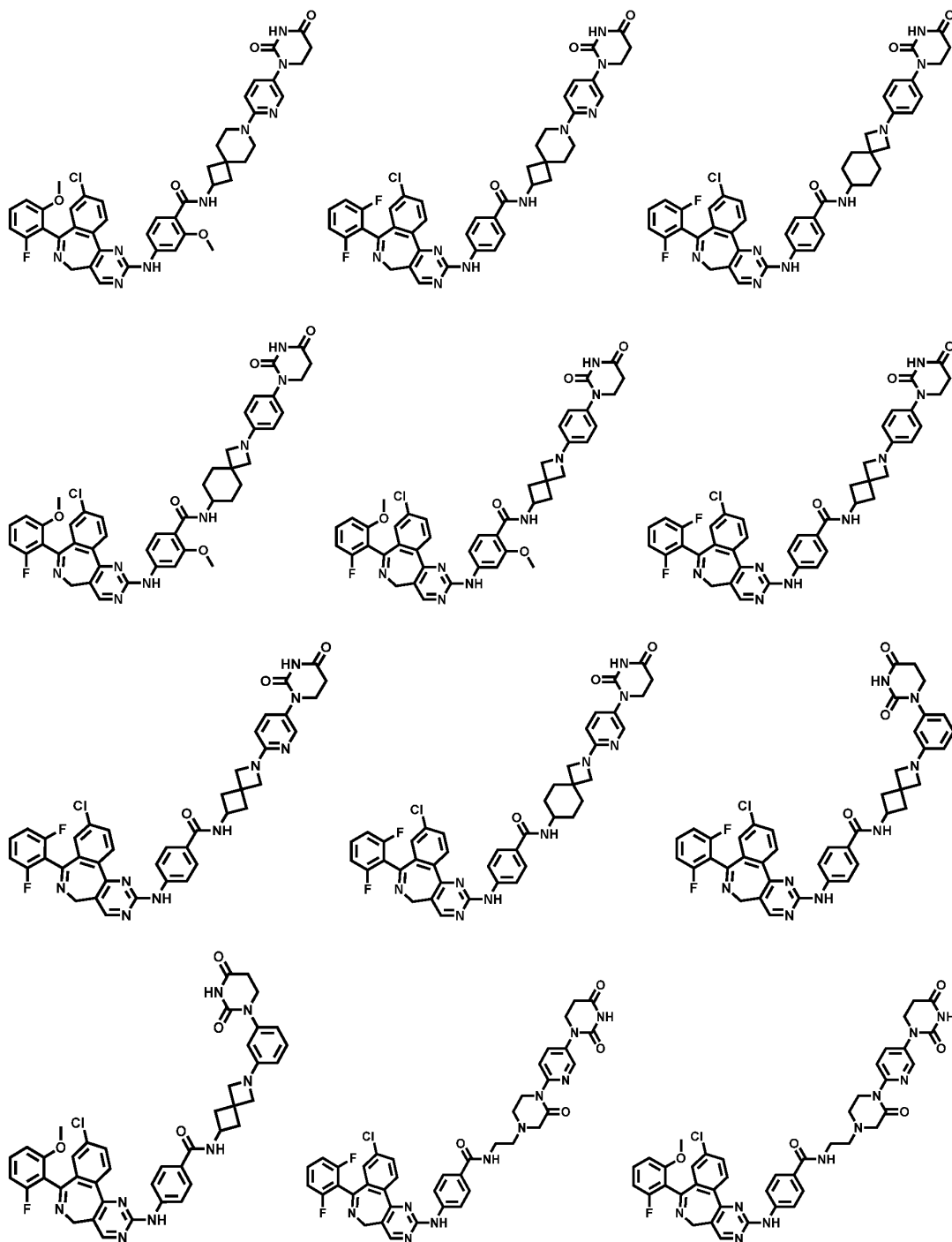


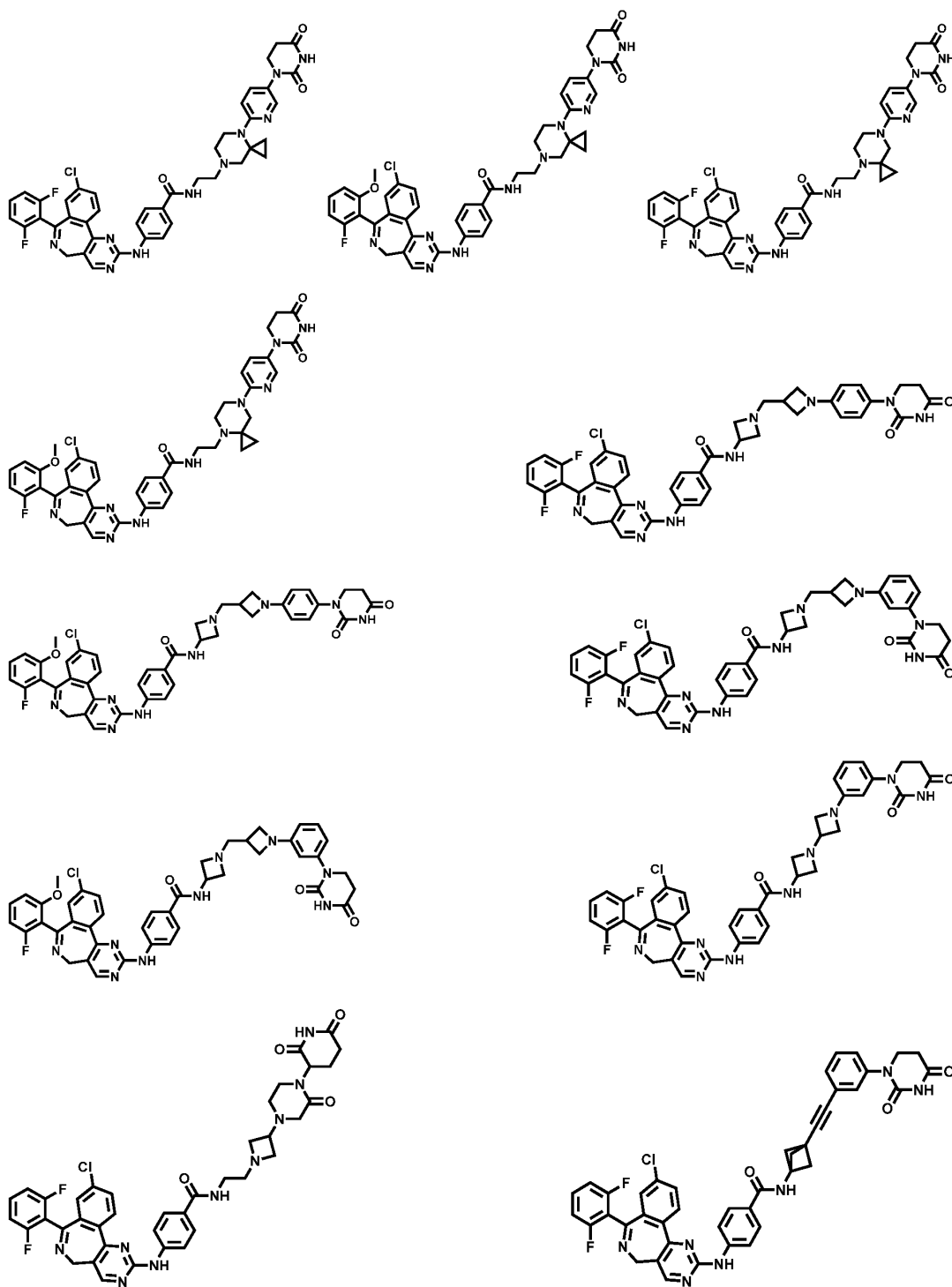


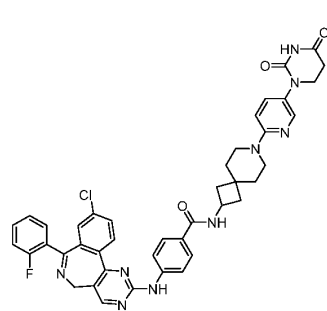
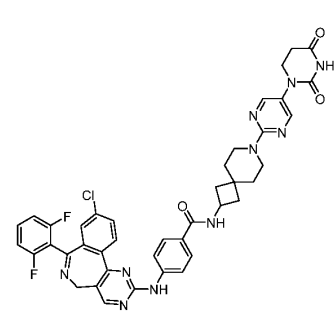
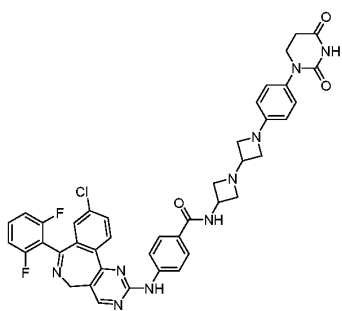
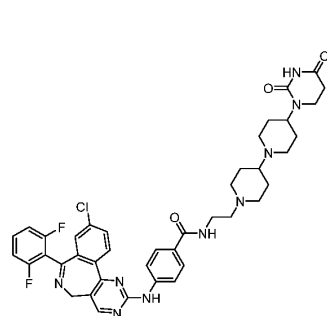
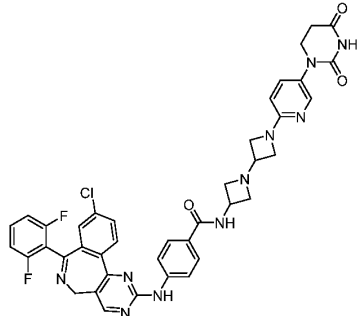
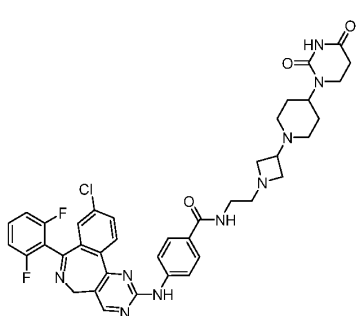
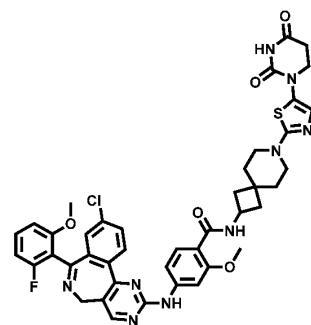
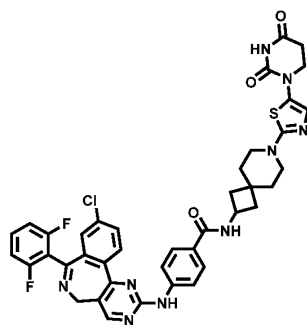
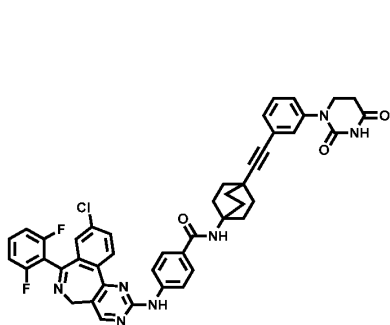
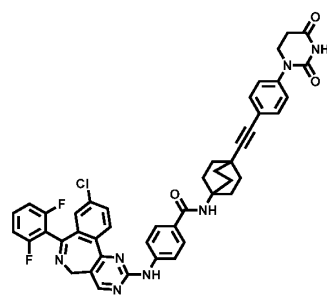
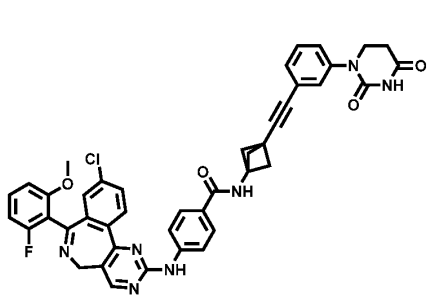


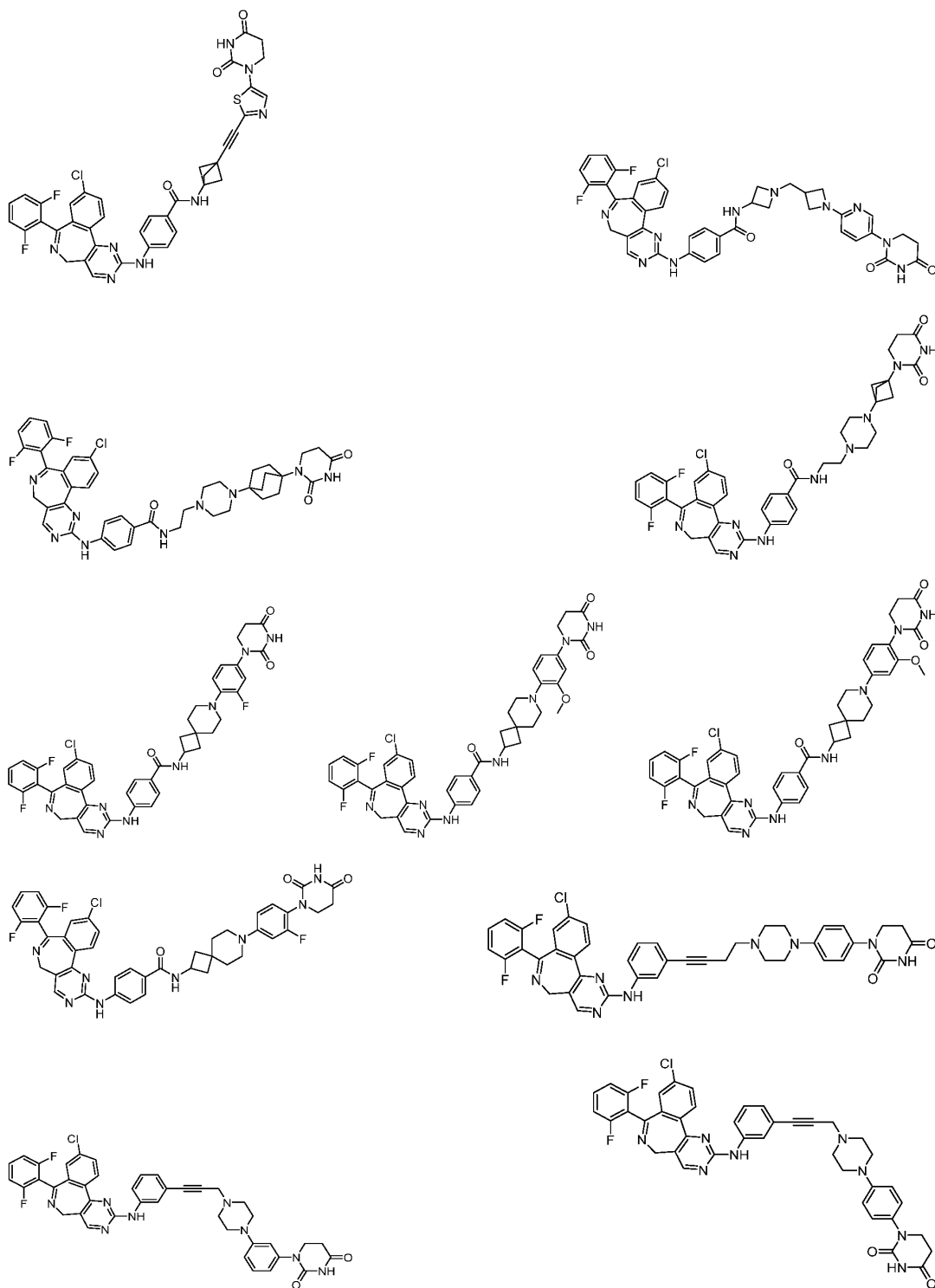


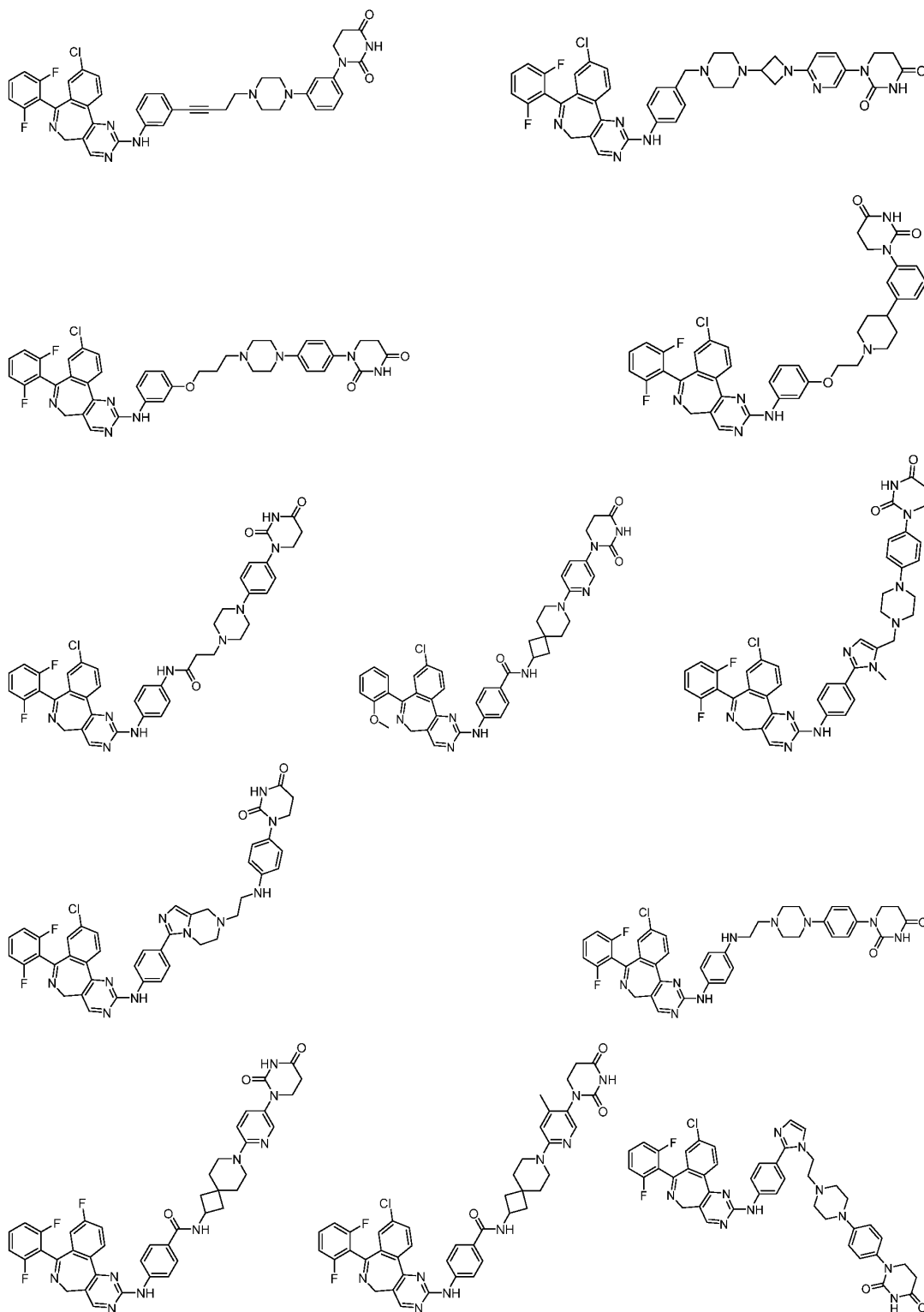


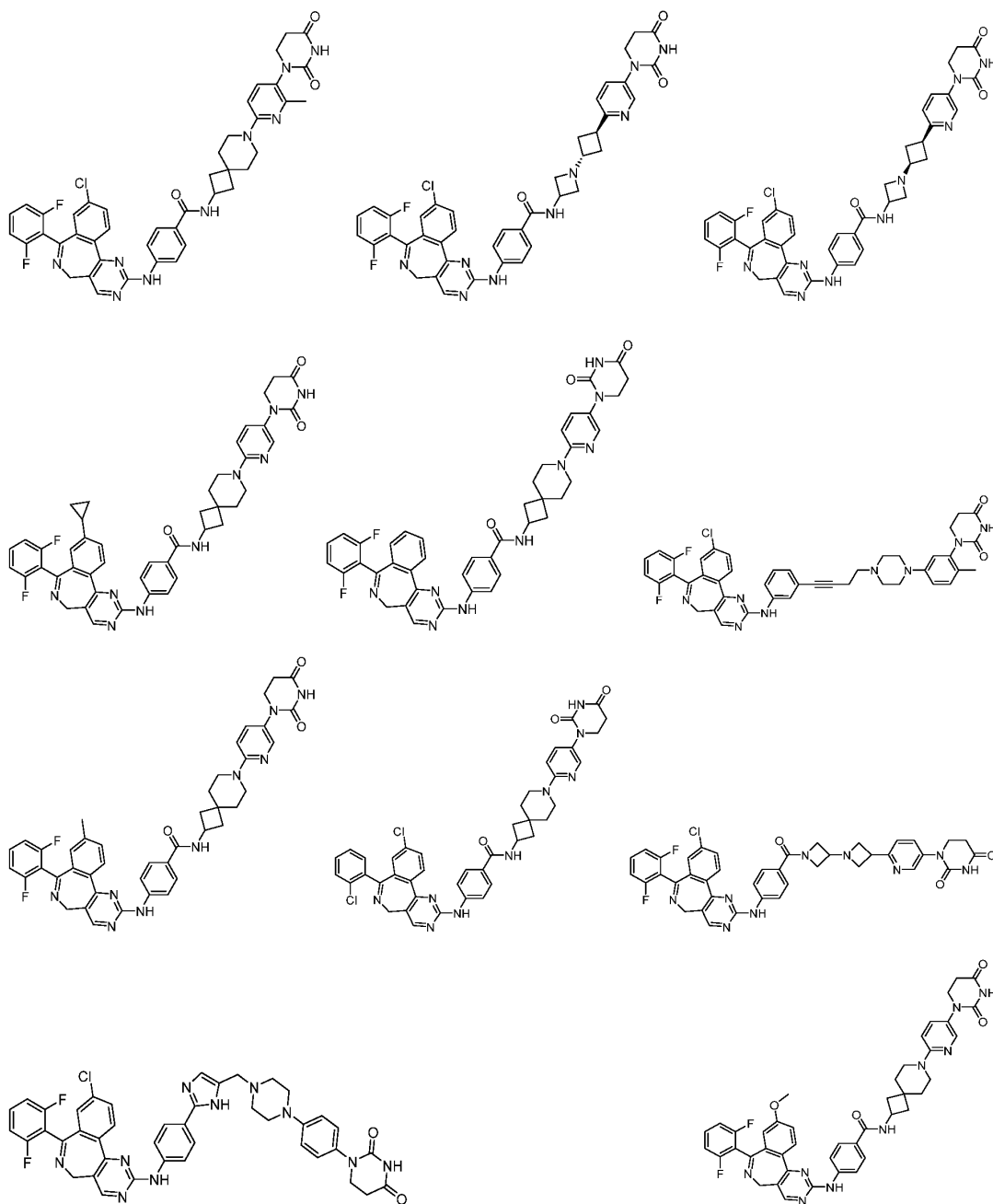


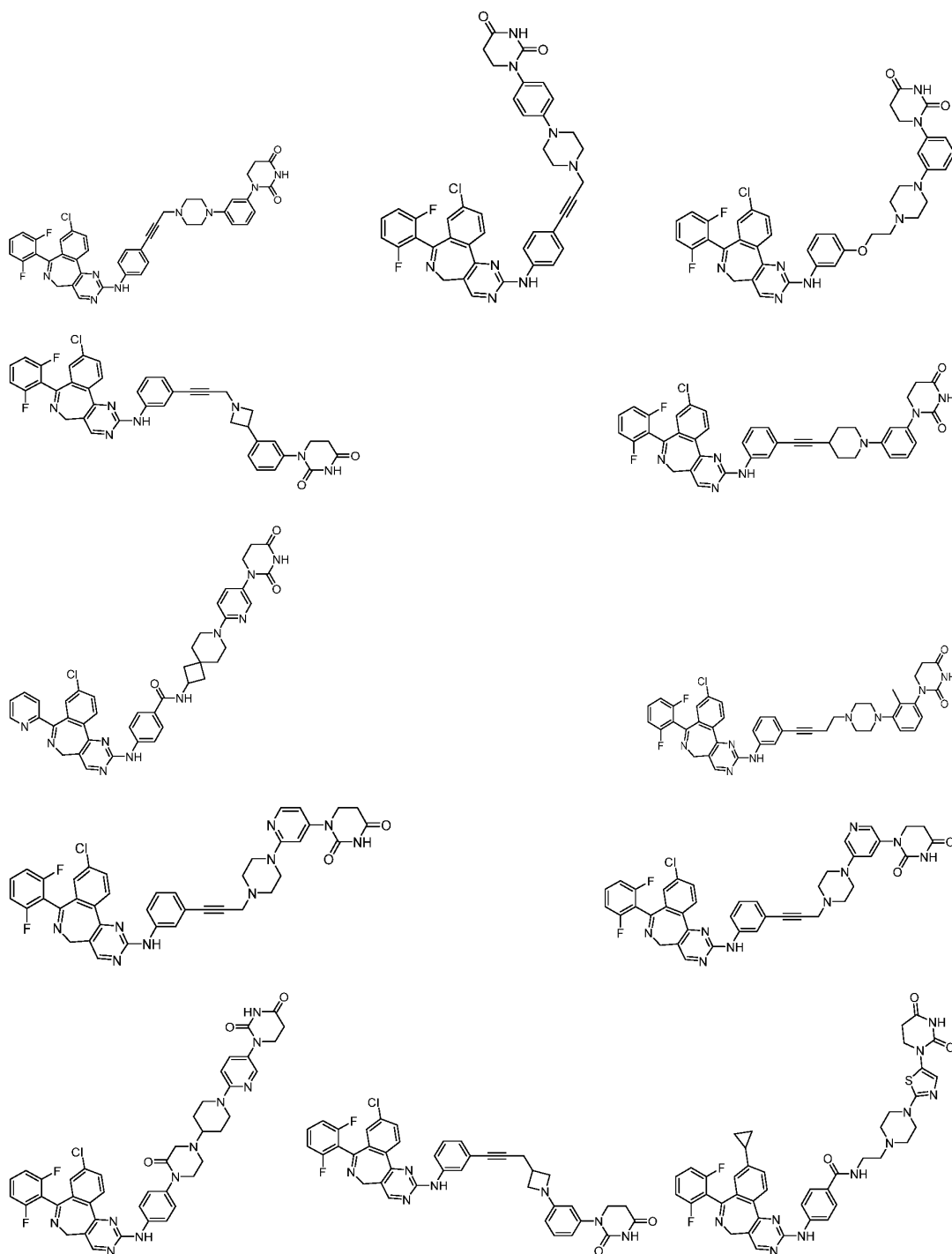


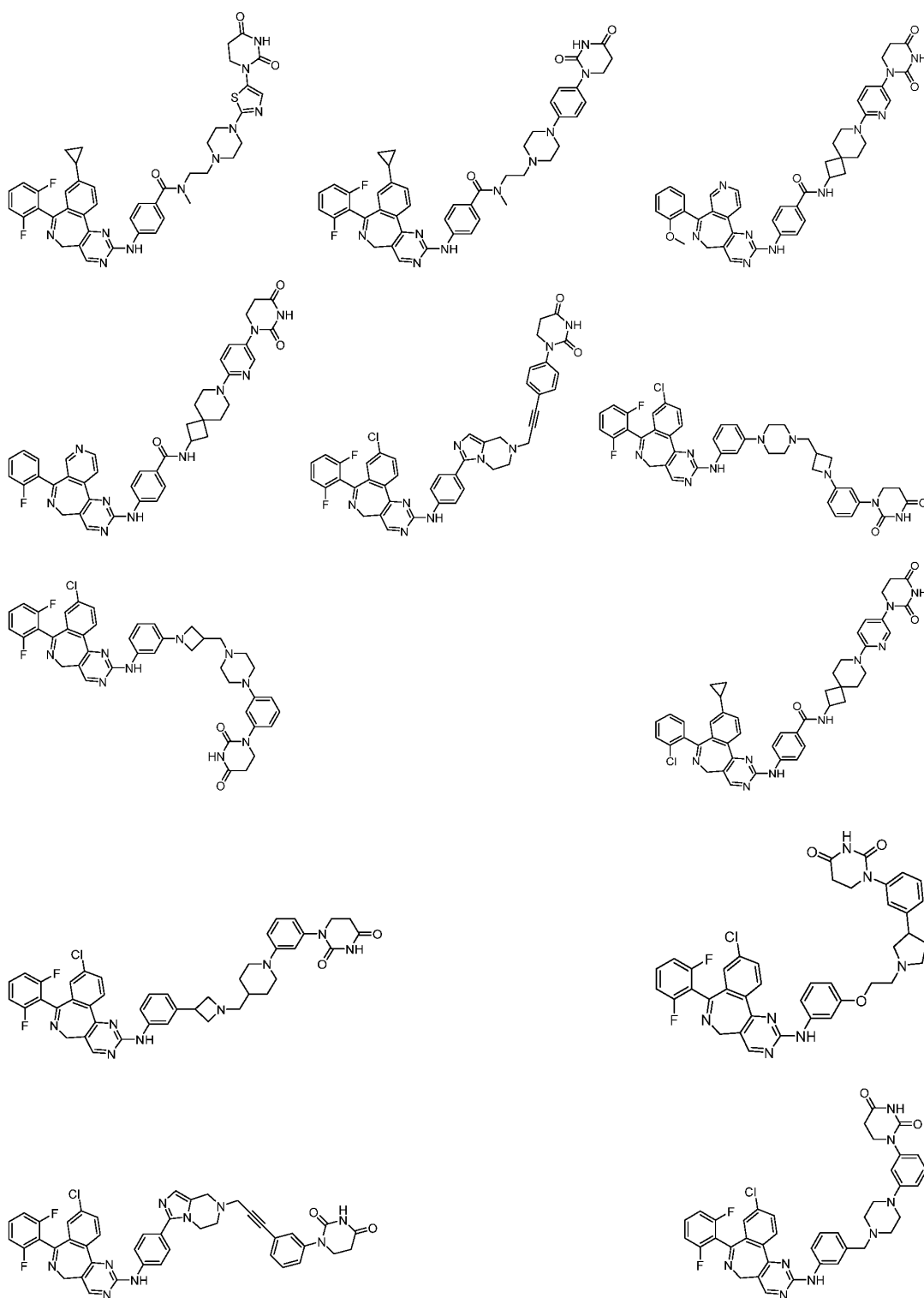


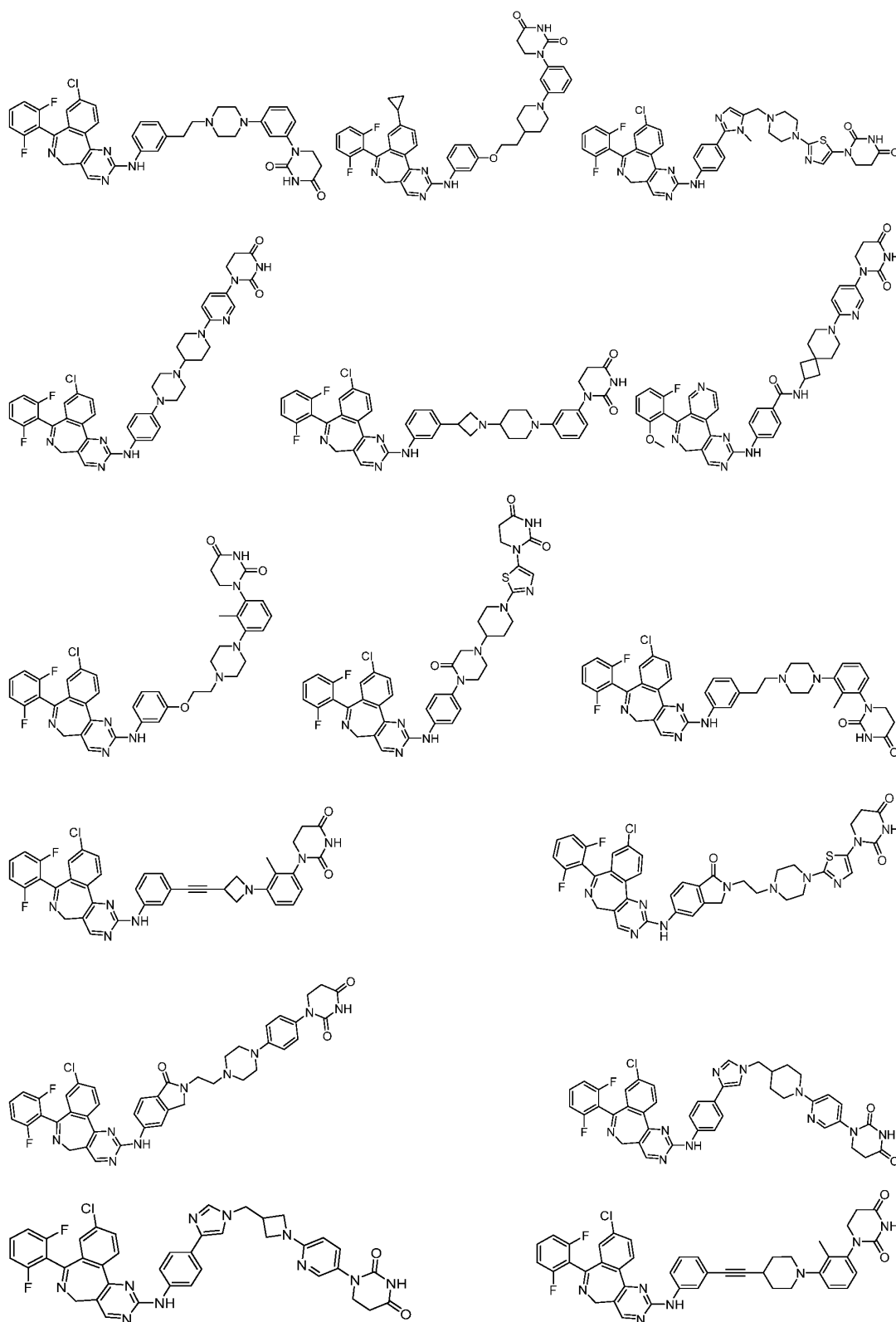


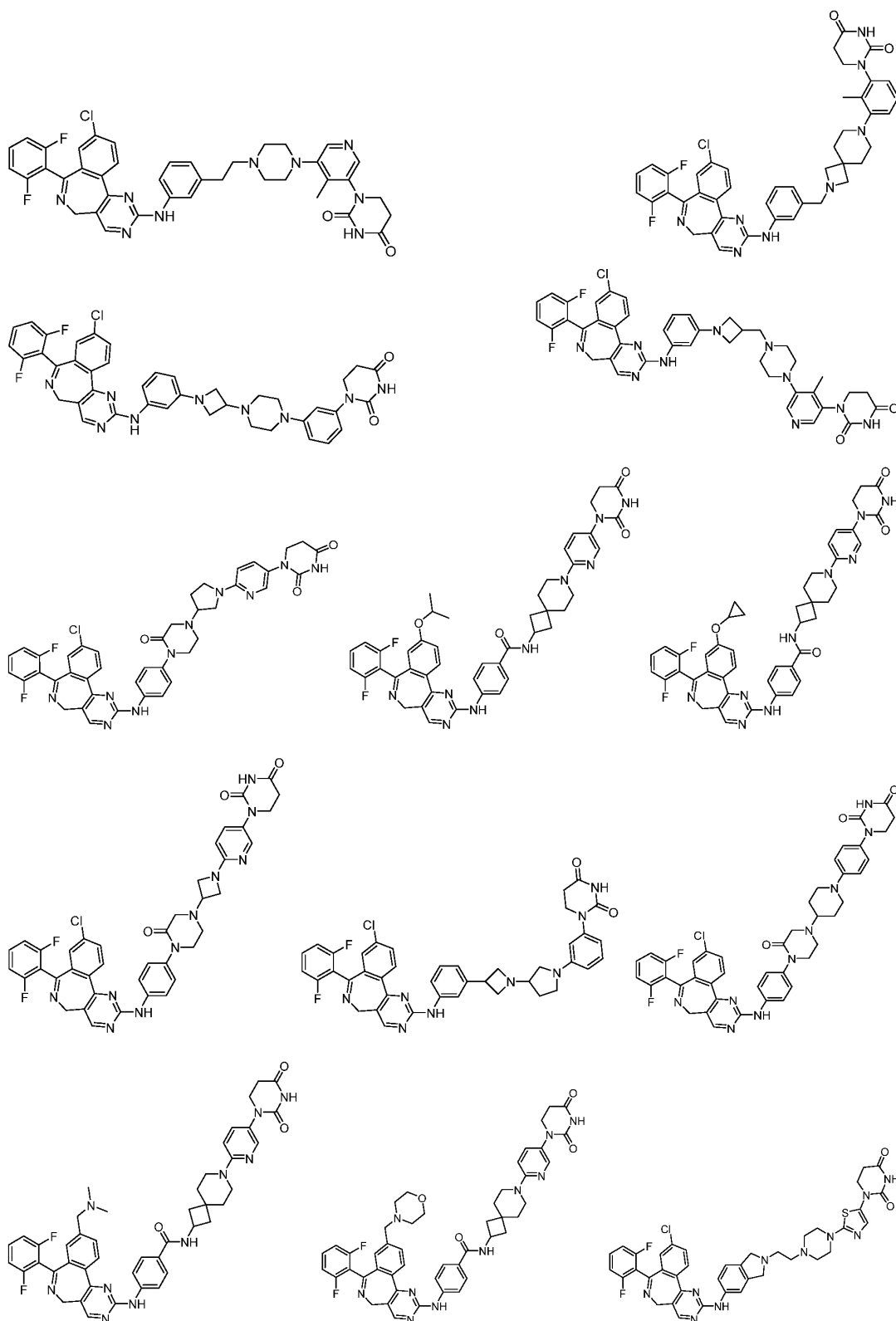


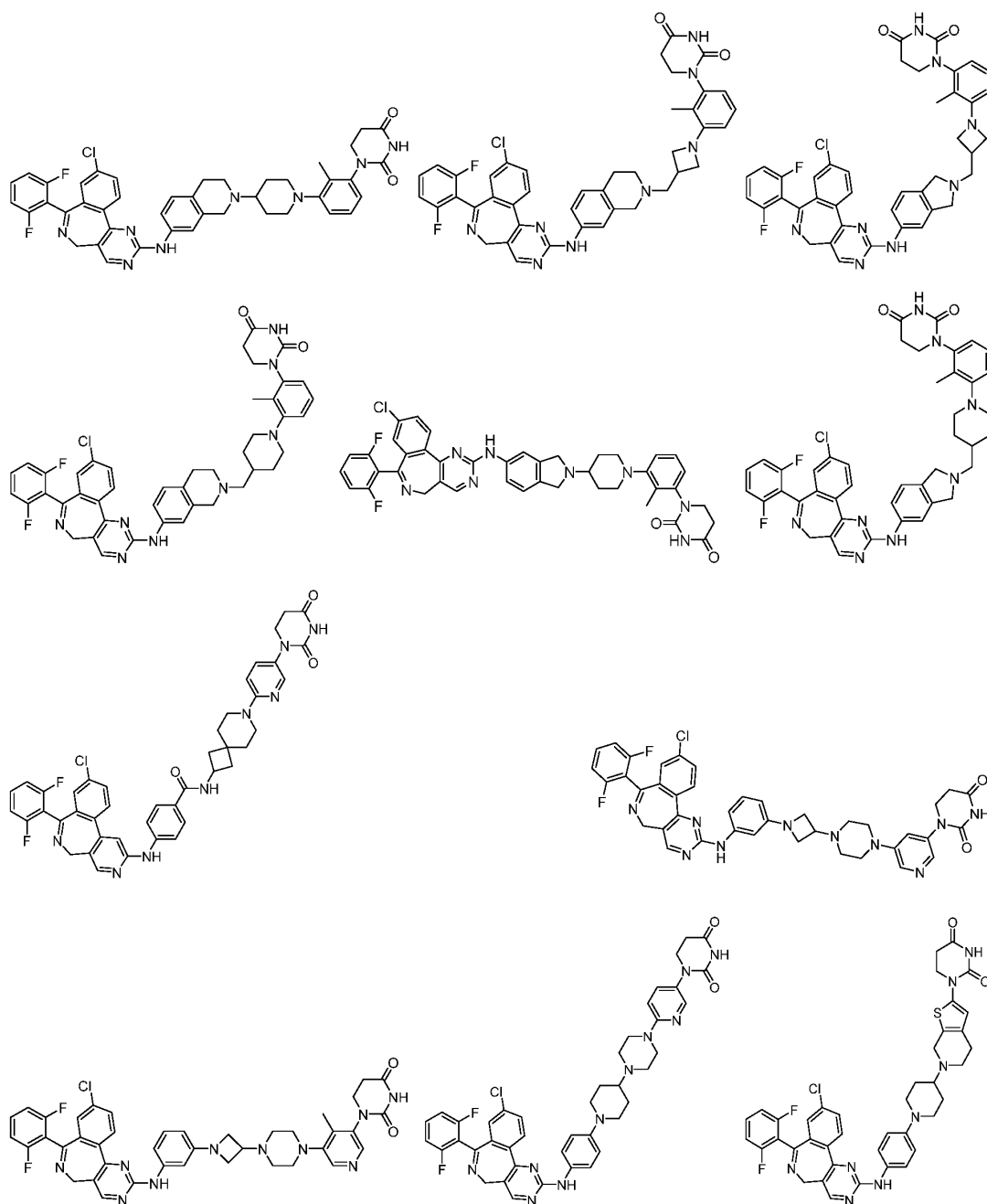


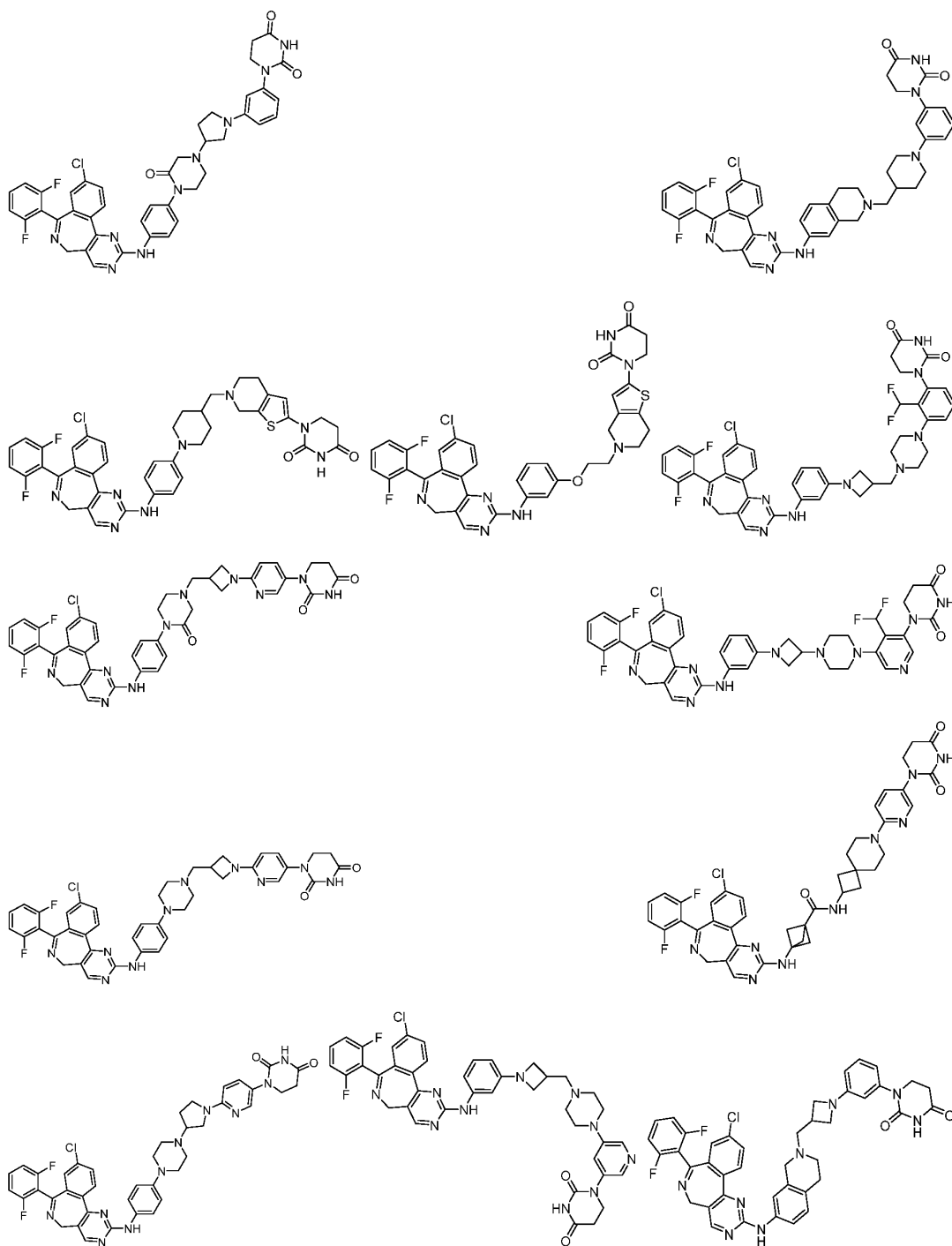


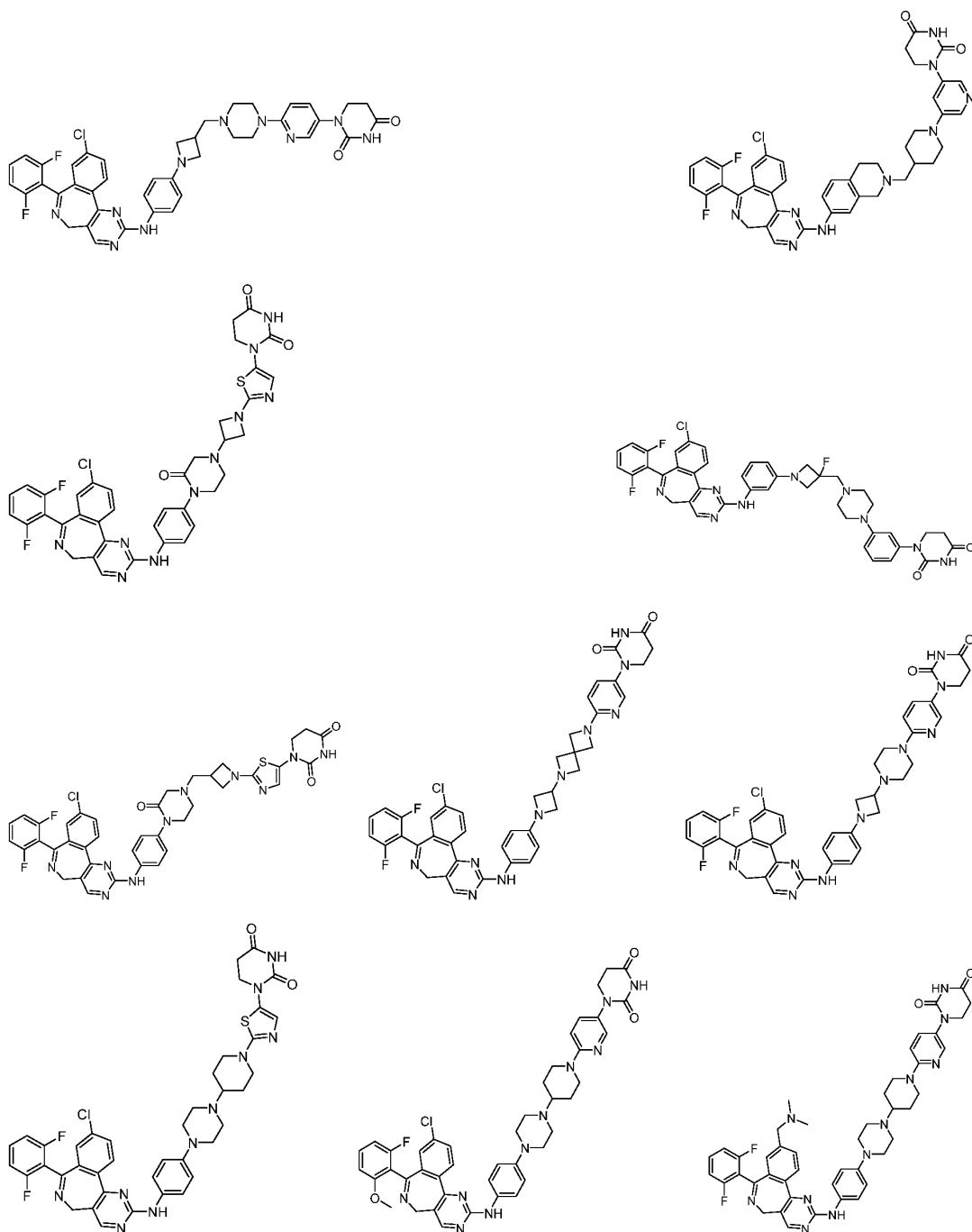


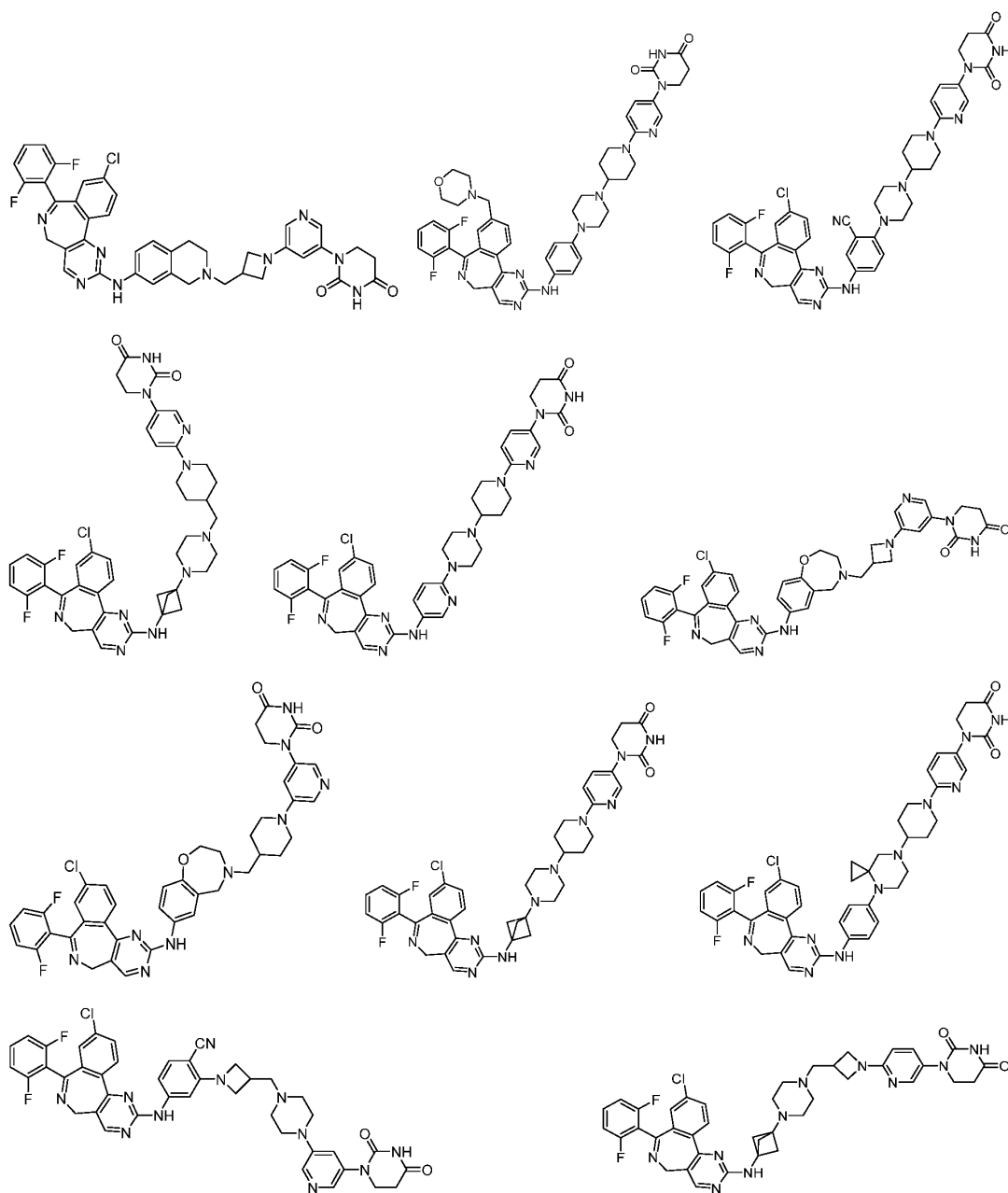


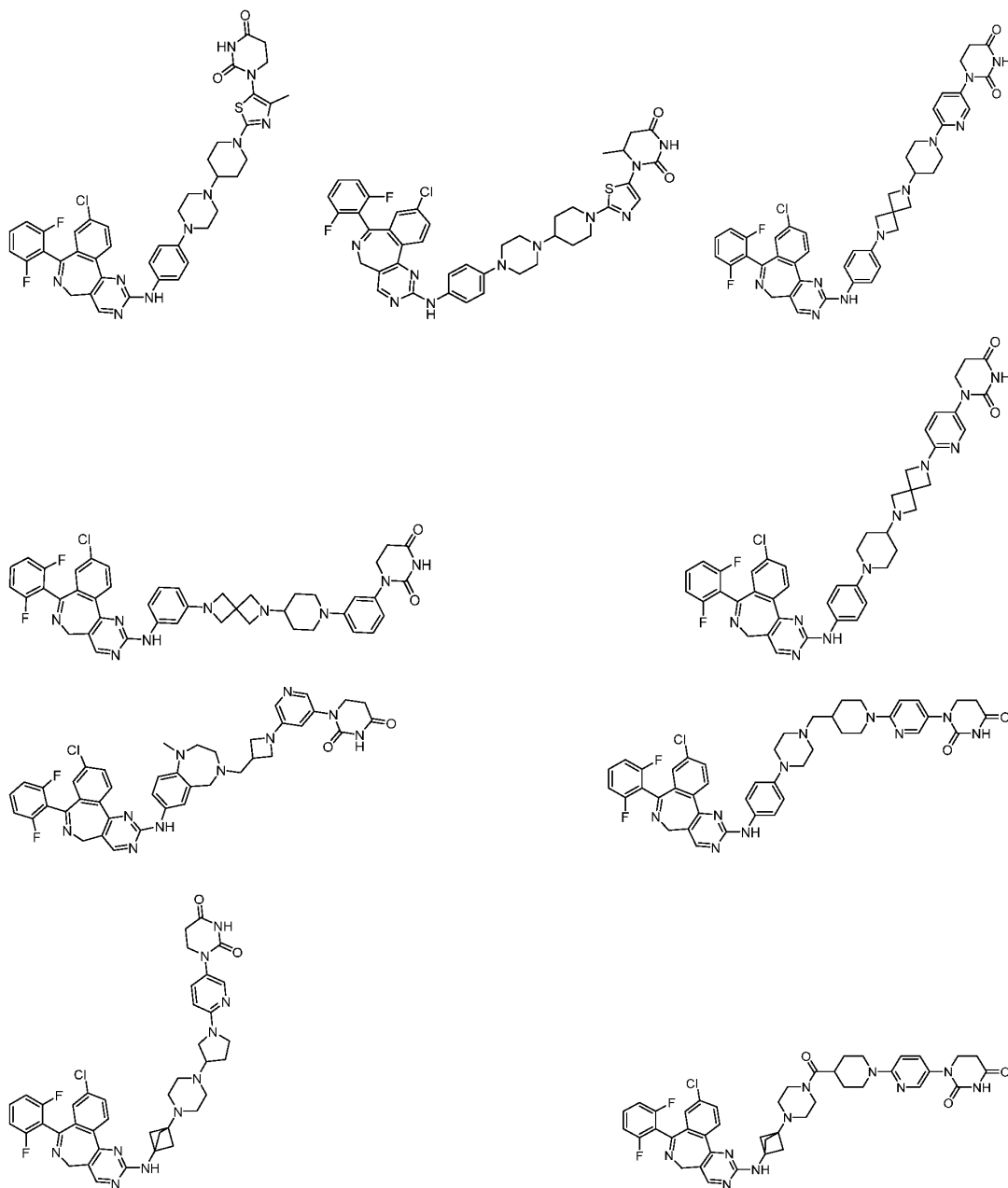


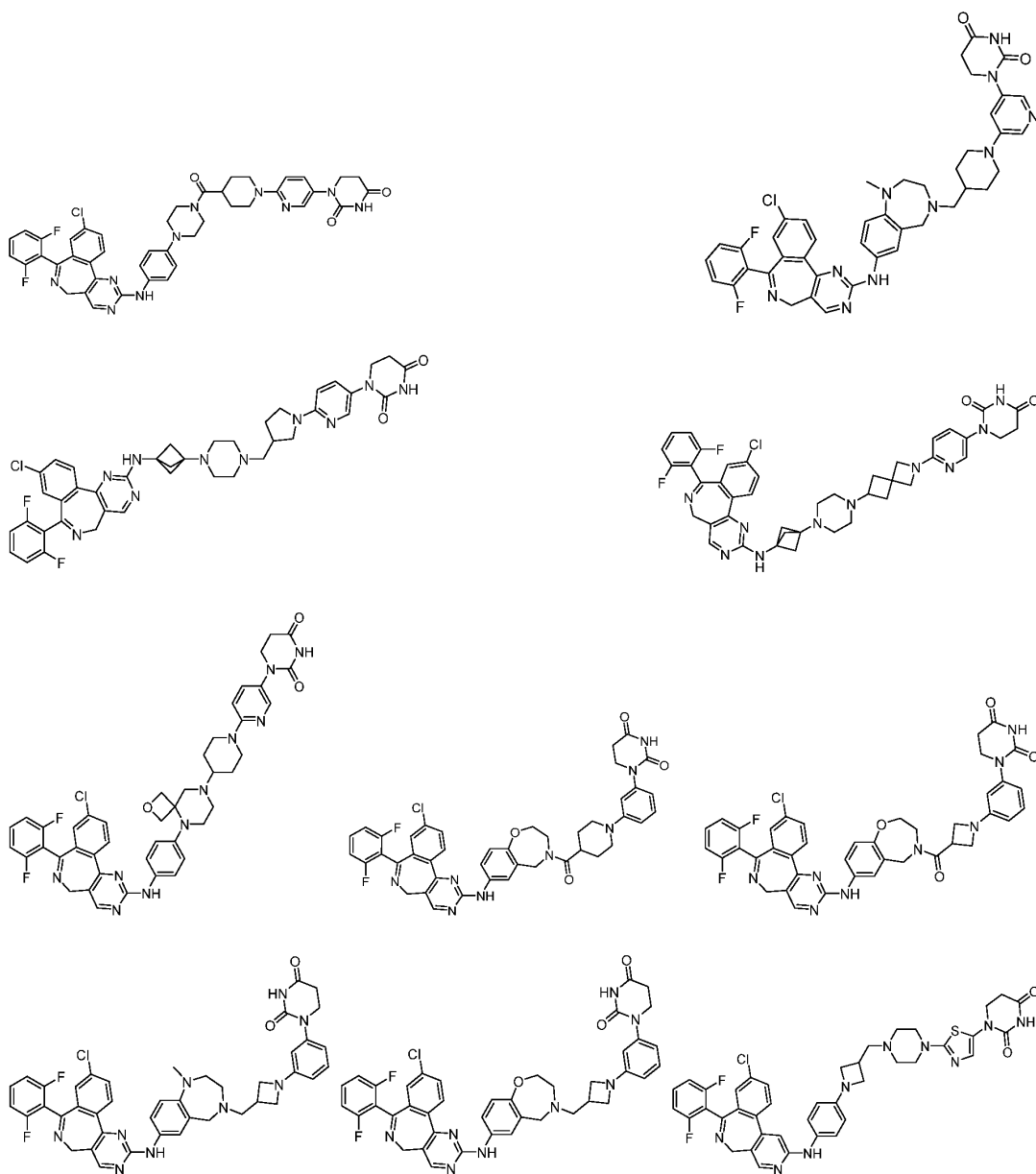


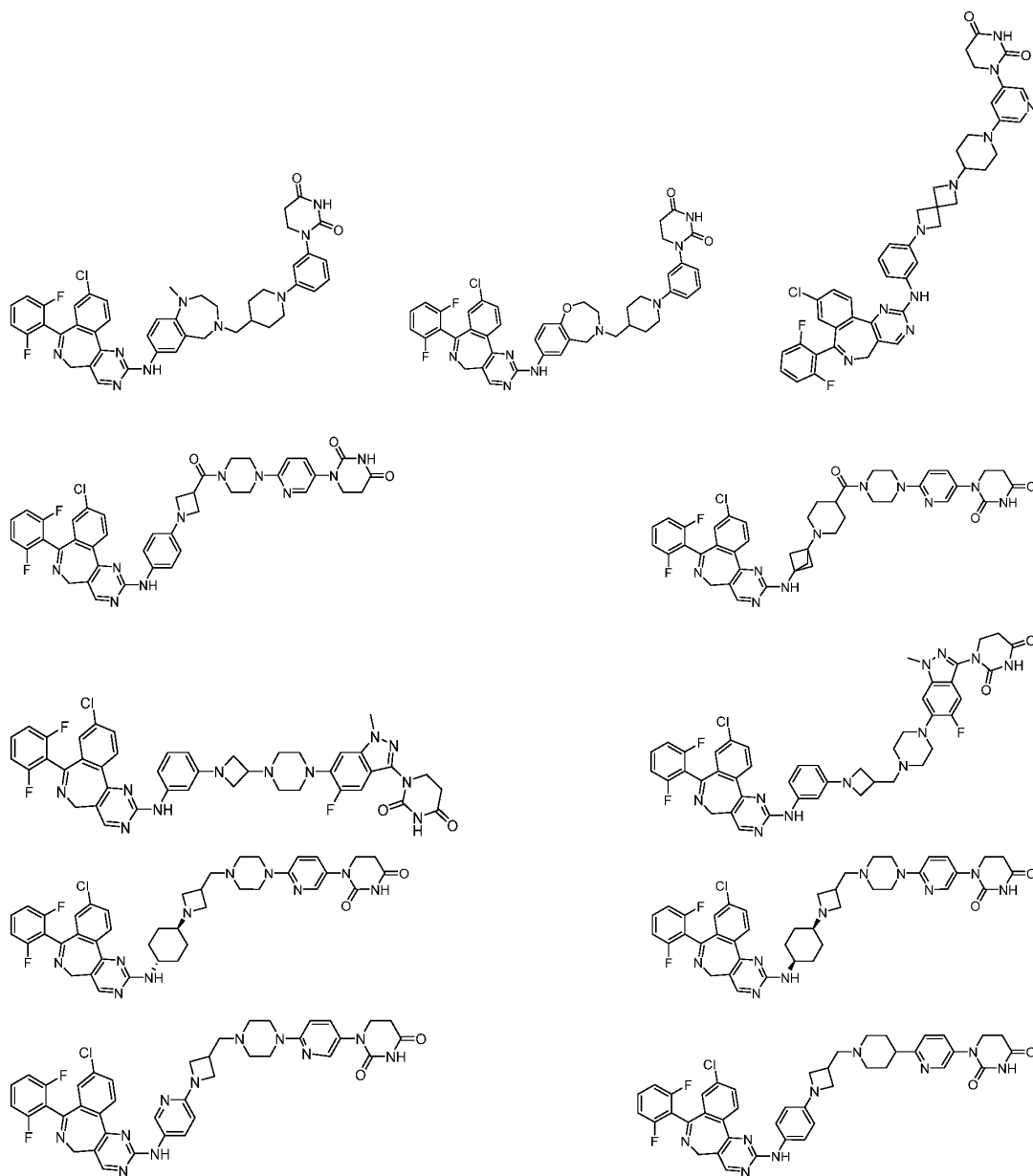


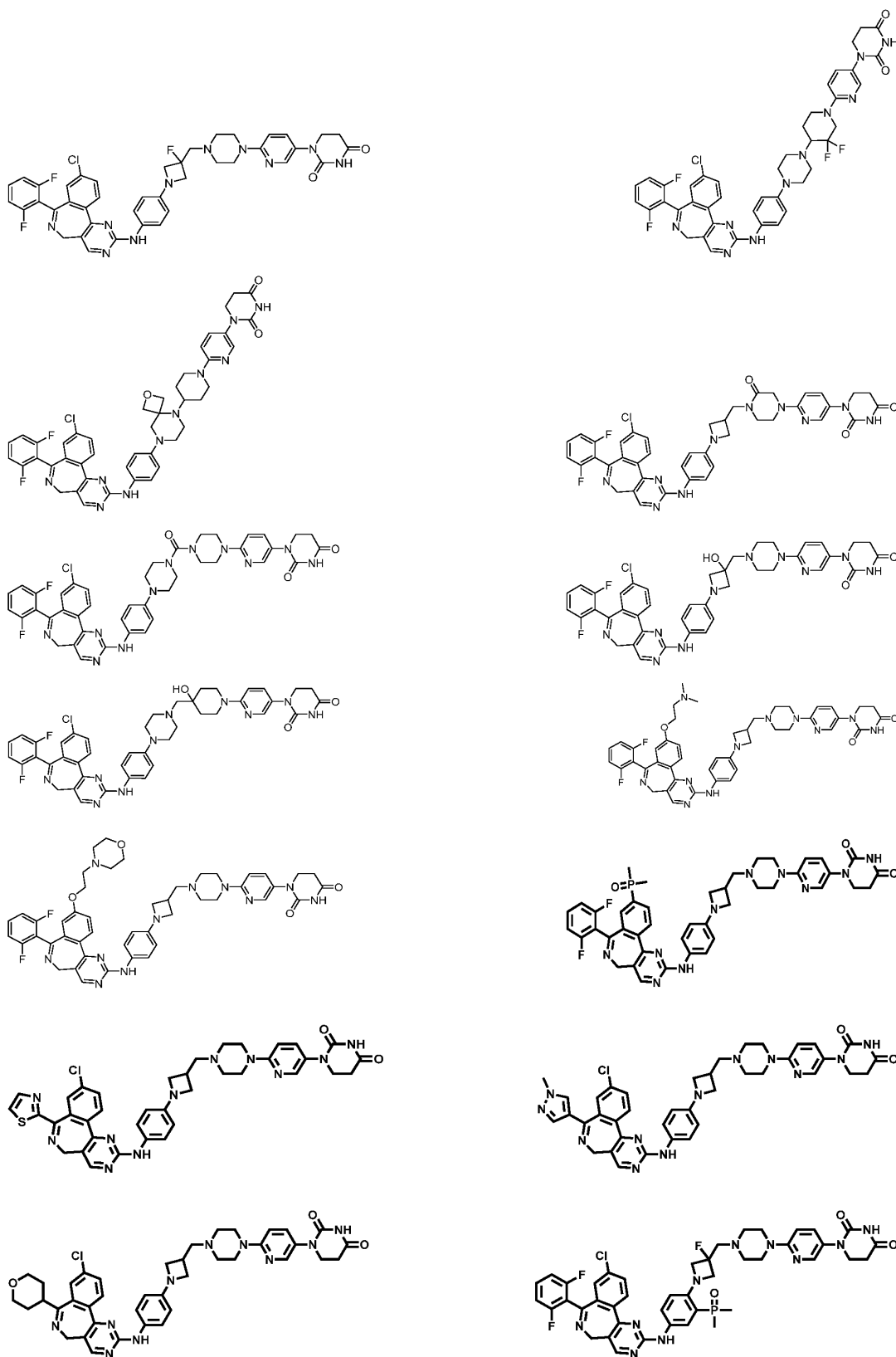


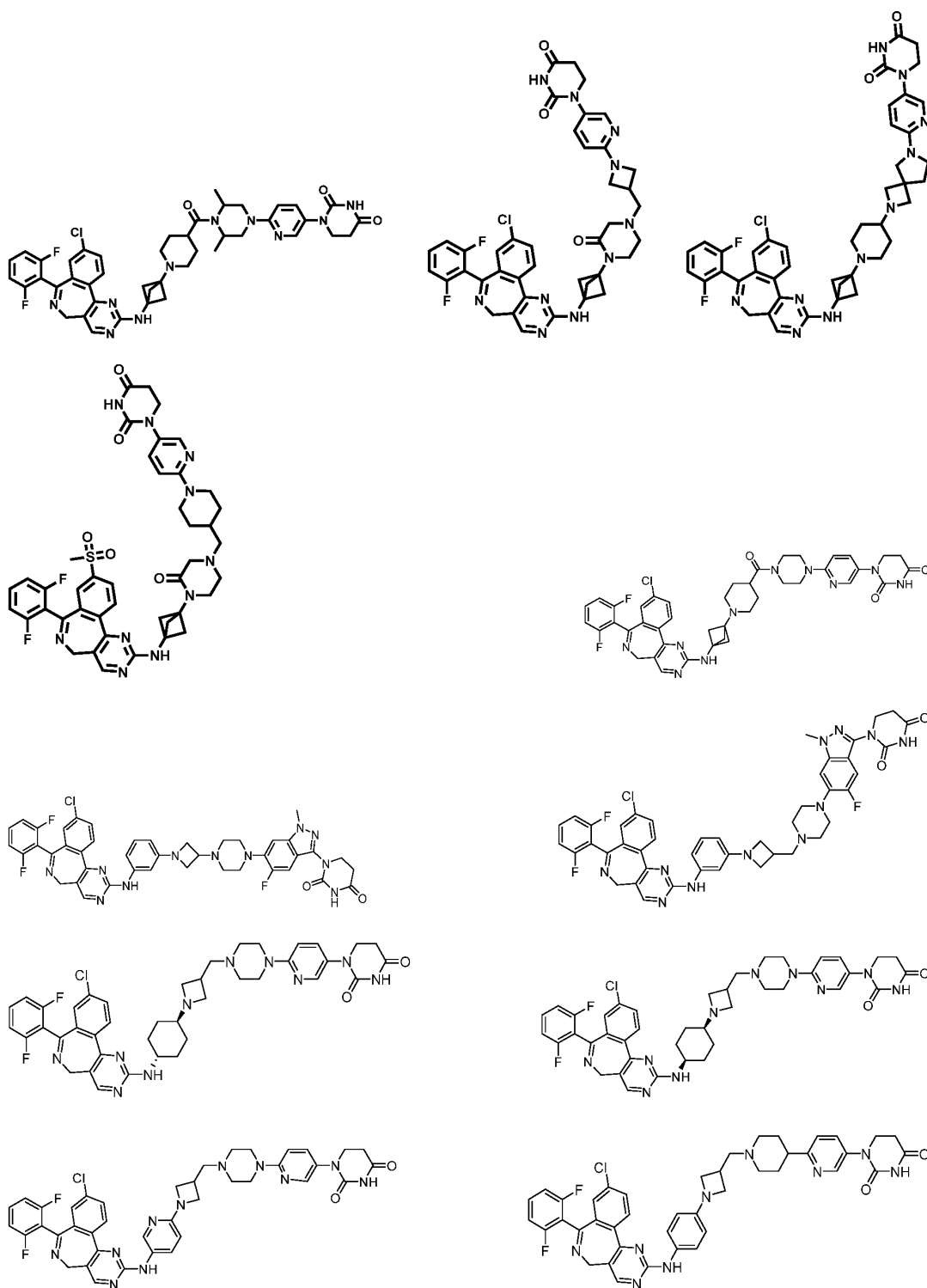


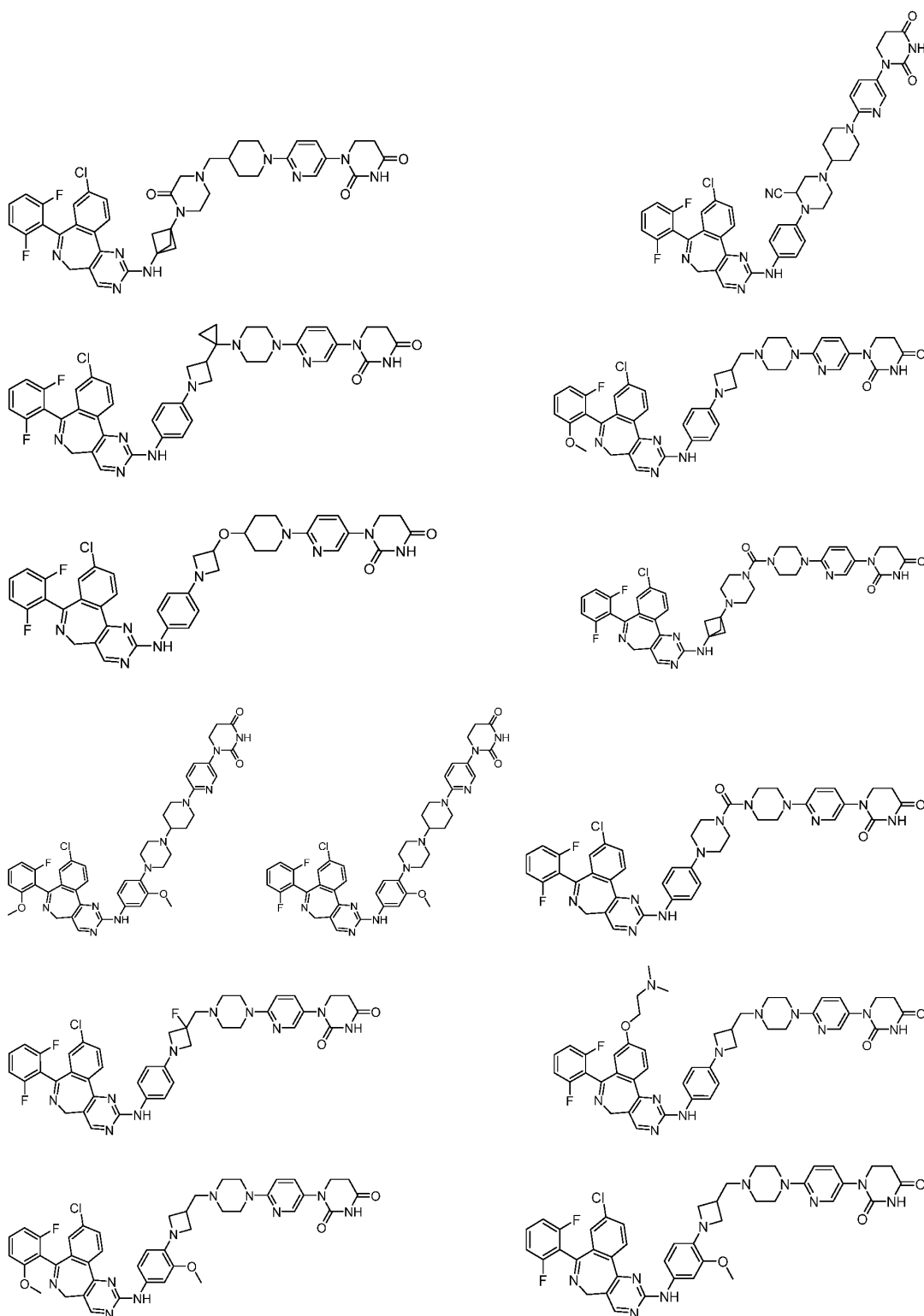


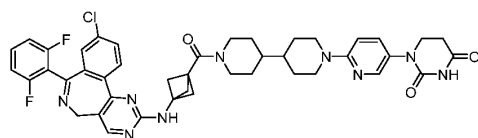
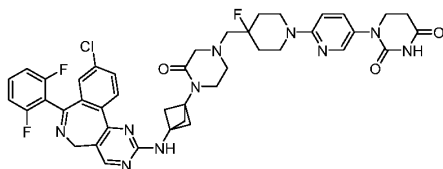
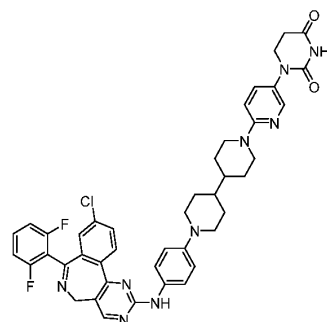
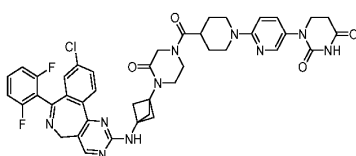
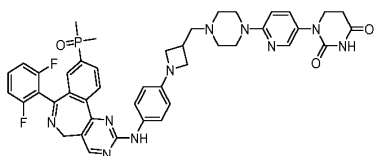
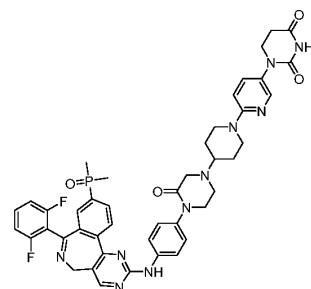
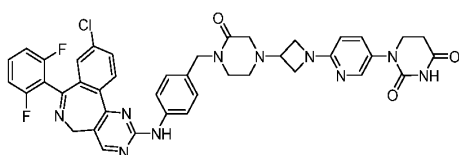
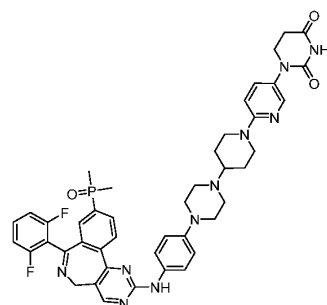
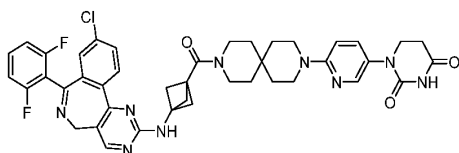
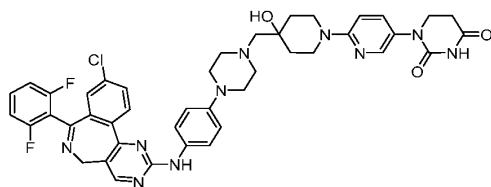
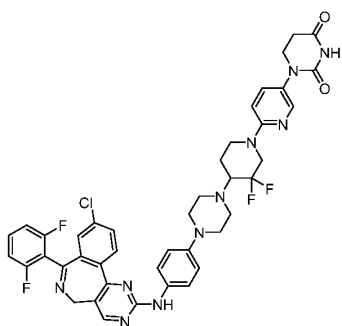


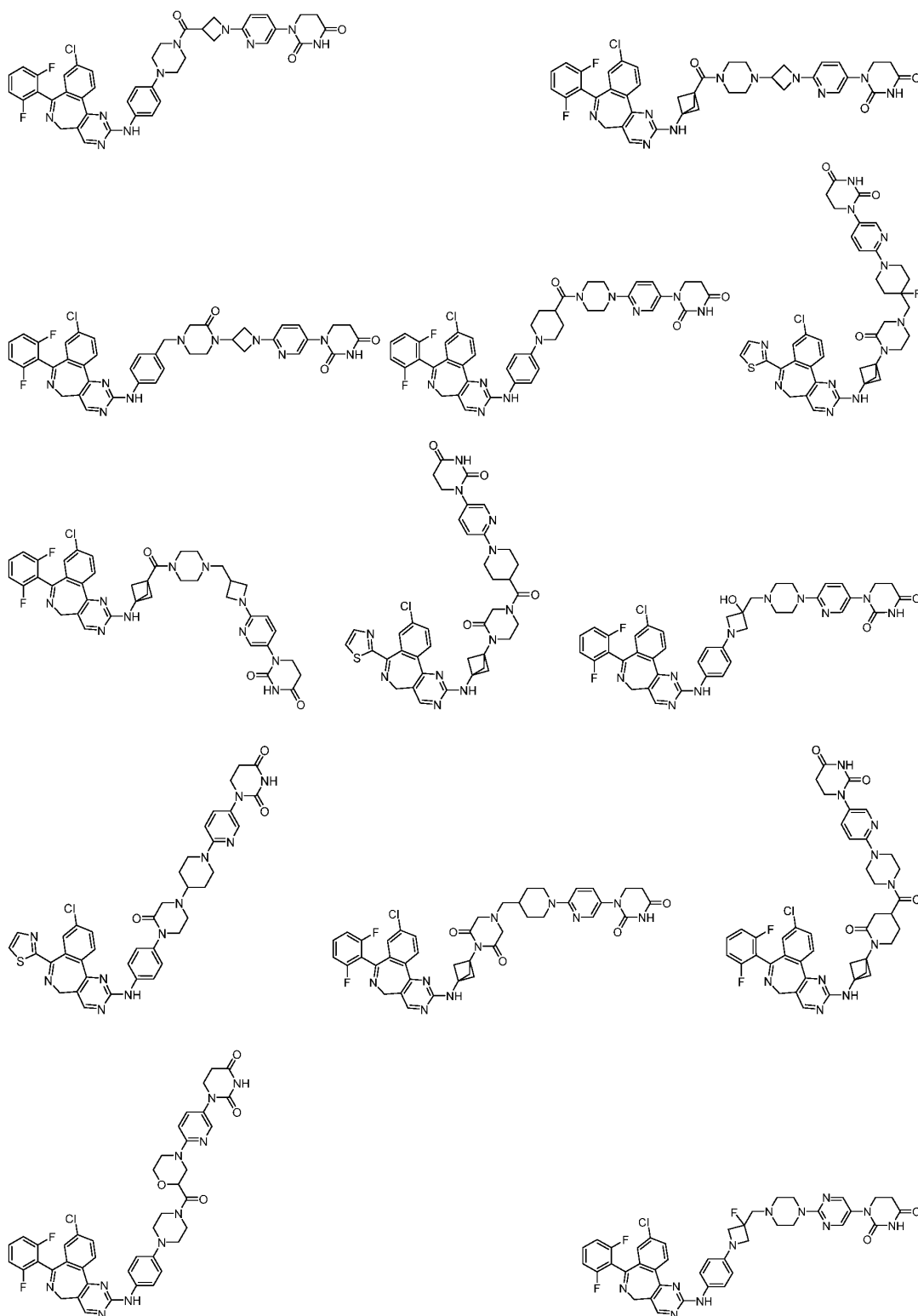


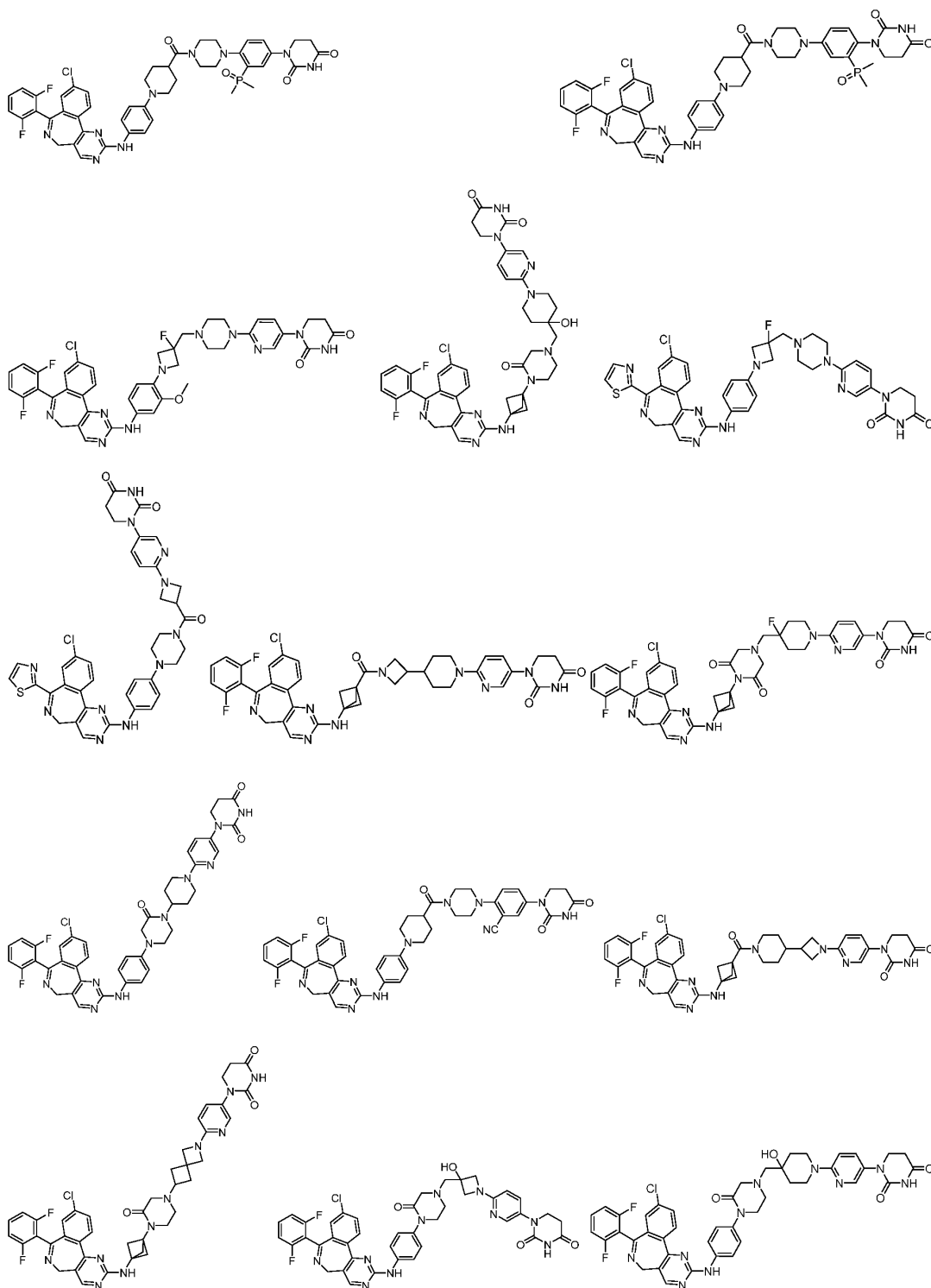


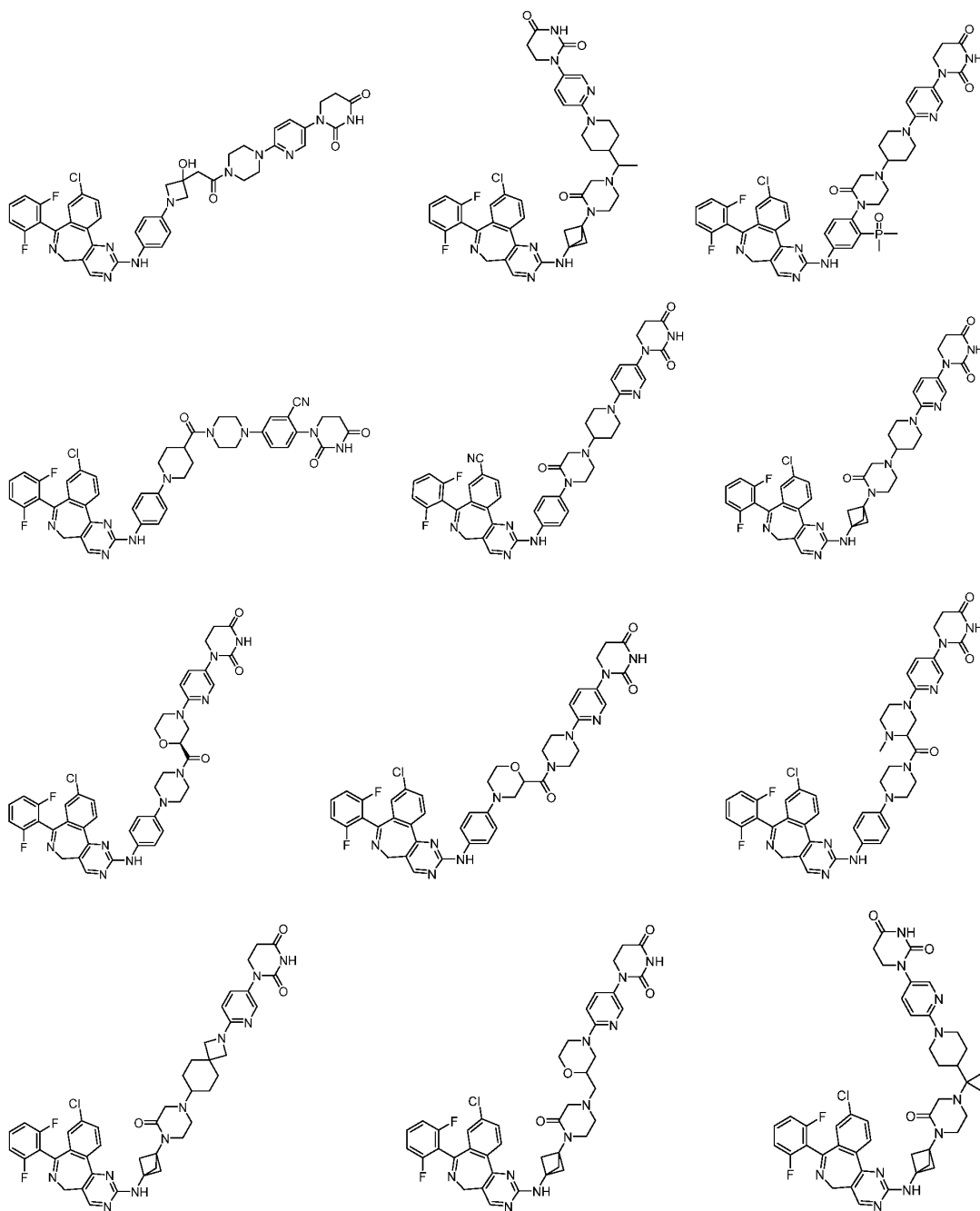


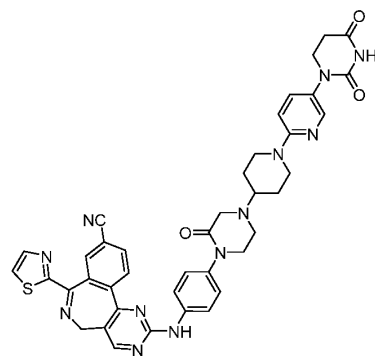
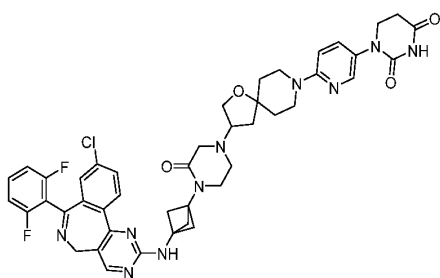
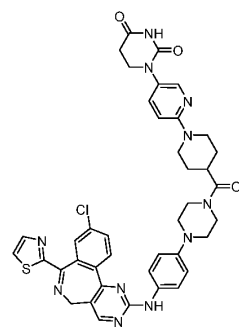
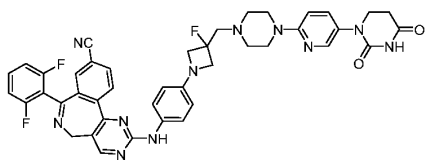
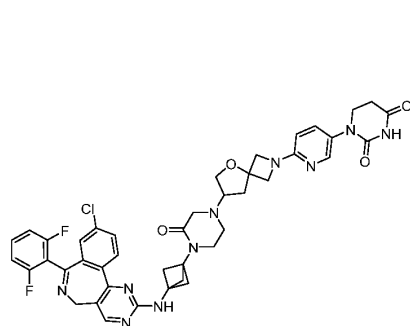
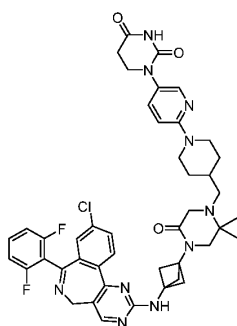
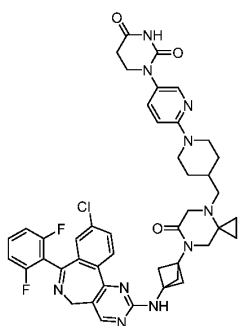
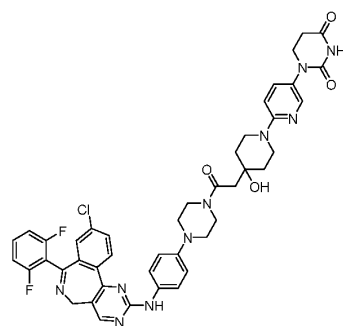
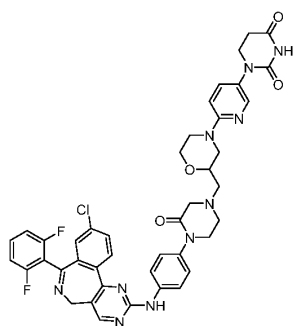
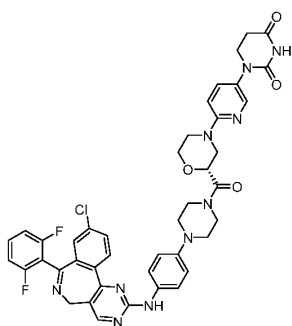


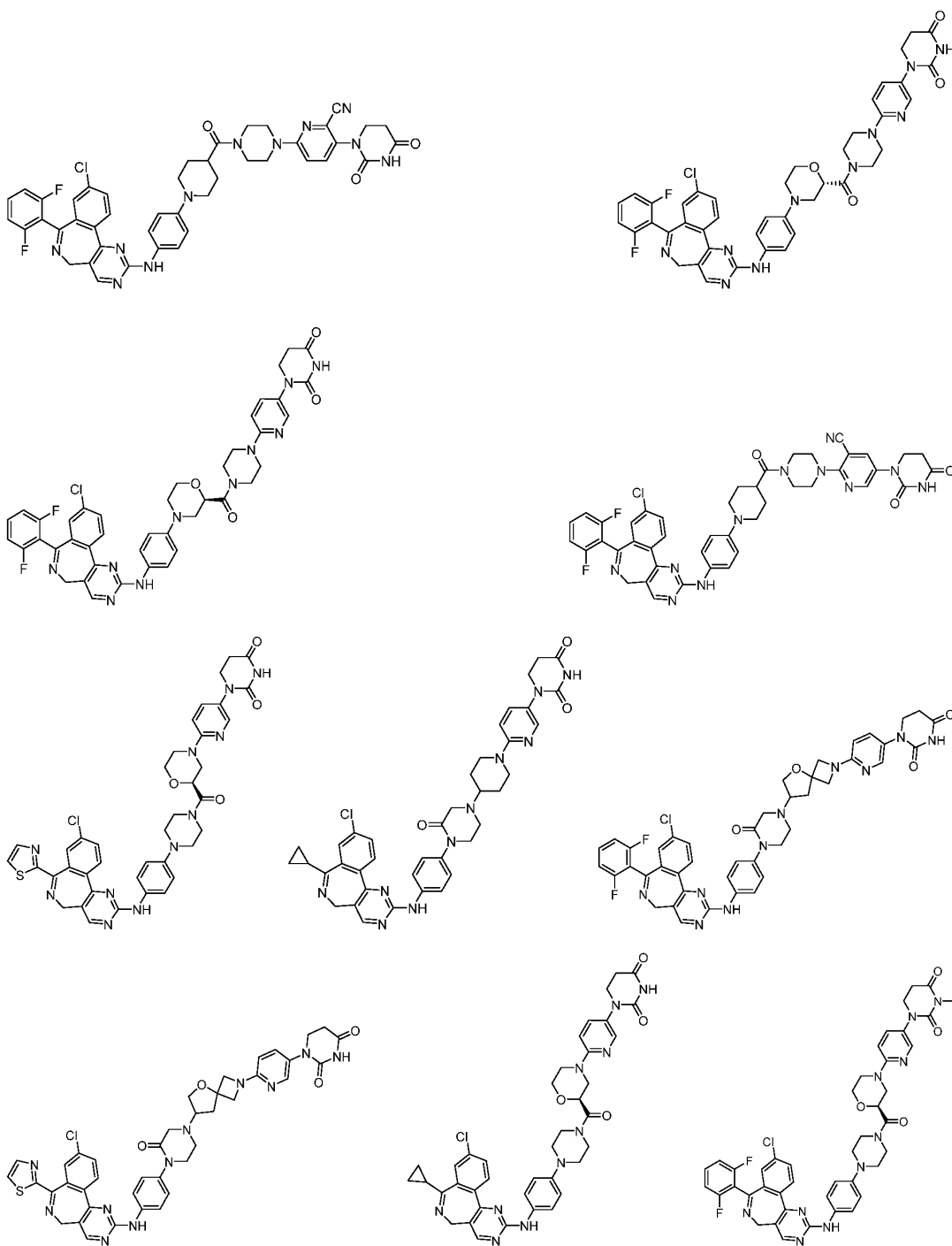


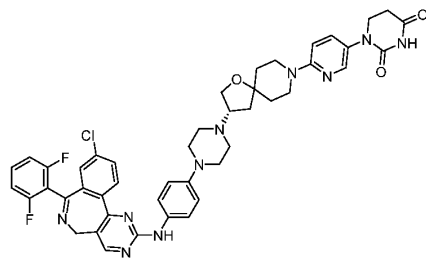
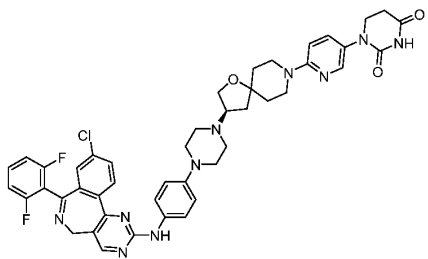
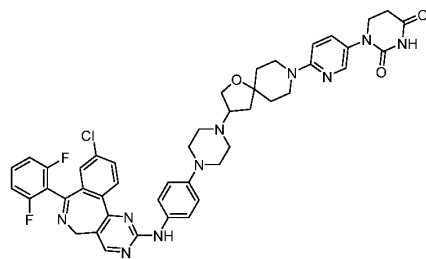
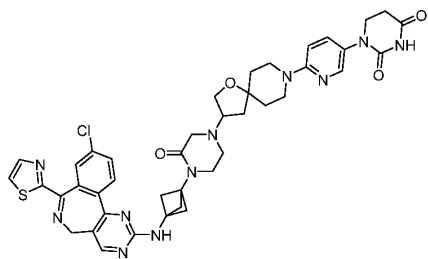
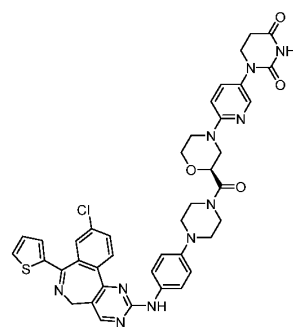
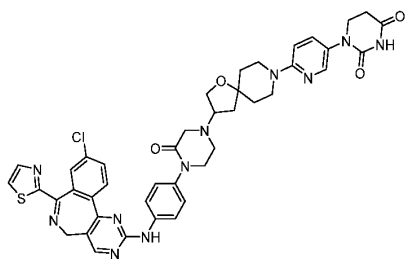
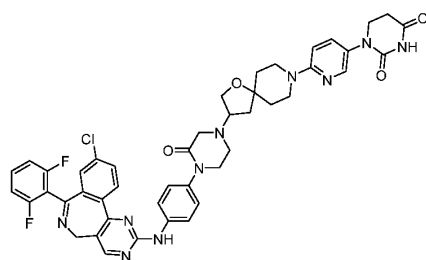
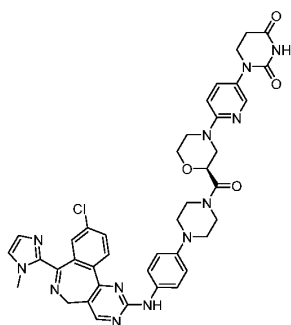
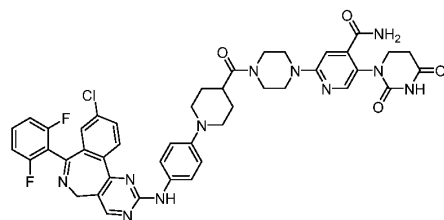
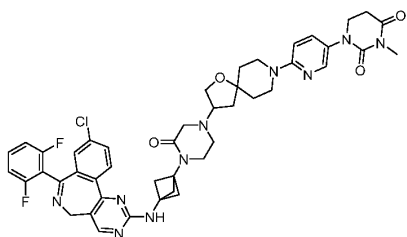


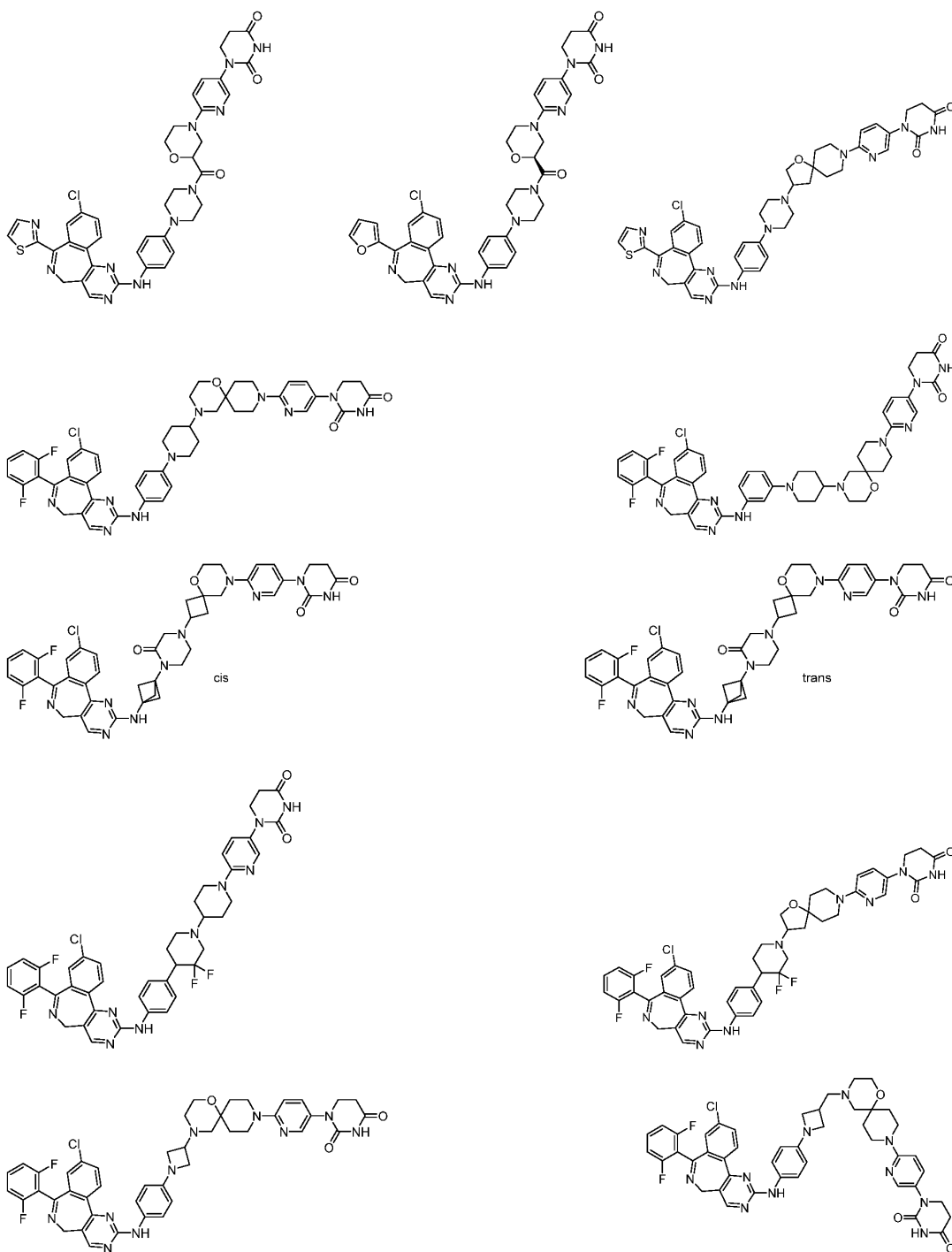


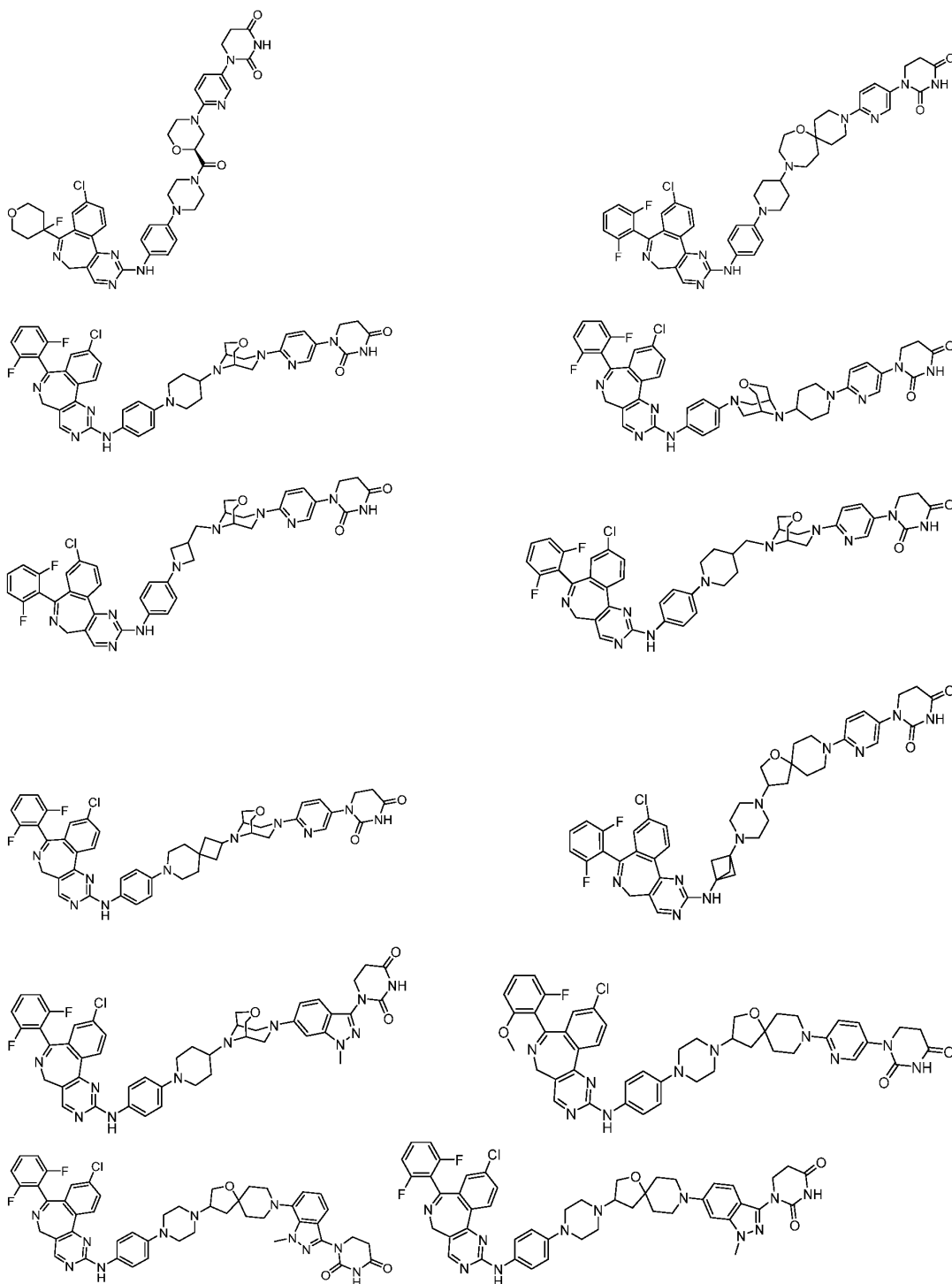




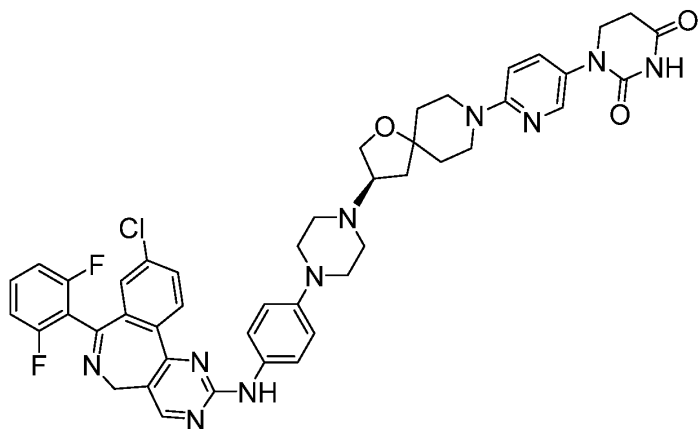




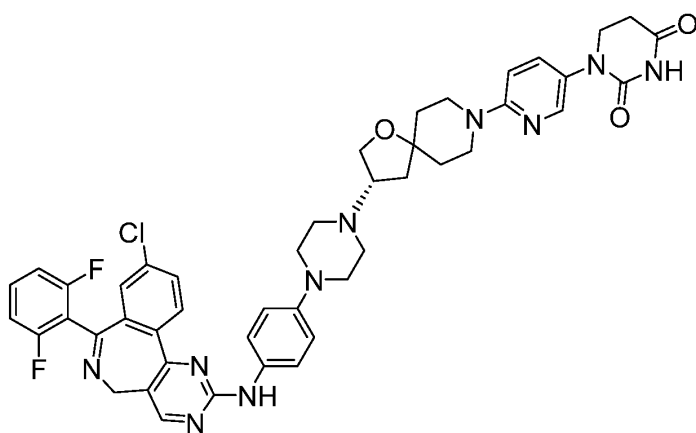




本发明还提供一种如下所示的化合物：



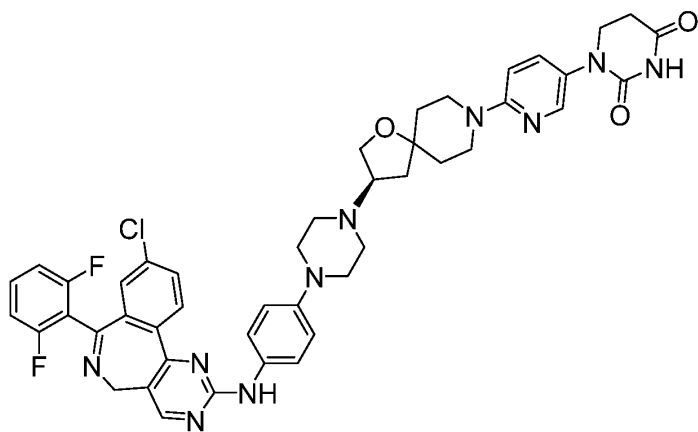
和



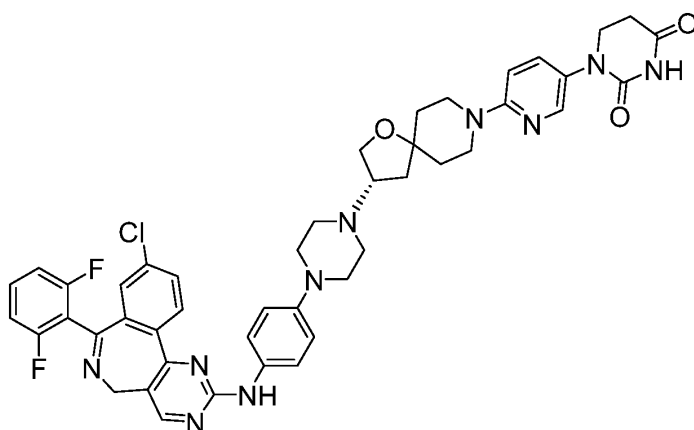
在以下条件下先出峰的化合物：色

谱柱：CHIRALPAK IE-3, 流动相：0.1%二乙胺的乙腈溶液：0.1%二乙胺的异丙醇溶液（40:60），流速：

1.0ml/min；较佳地，在所述的条件下，所述的先出峰的化合物的保留时间为 9.78min；



和



在以下条件下后出峰的化合物：色

谱柱：CHIRALPAK IE-3，流动相：0.1%二乙胺的乙腈溶液：0.1%二乙胺的异丙醇溶液（40:60），流速：1.0ml/min；较佳地，在所述的条件下，所述的后出峰的化合物的保留时间为 11.36min。

以上保留时间的测试条件并非对化合物的限定，只要采用上述测试条件进行测定，得到的保留时间与上述记载的相同或在误差范围内，且该化合物为上述用保留时间限定的化合物中的一个立体异构体，则落入本发明的保护范围内。

本发明还提供一种药物组合物，其包含上述任一方案所述的如式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，和药学上可接受的辅料。

本发明还提供一种上述任一方案所述的如式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述药物组合物在制备 AURKA 抑制剂或降解剂中的应用。

本发明还提供一种上述任一方案所述的如式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述药物组合物在制备治疗和/或预防与 AURKA 相关的疾病的药物中的应用，较佳地，所述的与 AURKA 相关的疾病为神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、结直肠癌、乳腺癌、肺癌、肾癌或血癌。

本发明还提供一种上述任一方案所述的如式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述药物组合物在制备治疗和/或预防 AURKA 抑制剂或降解剂介导的疾病的药物中的应用，较佳地，所述的 AURKA 抑制剂或降解剂介导的疾病为神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、结直肠癌、乳腺癌、肺癌、肾癌或血癌。

本发明还提供一种上述任一方案所述的如式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述药物组合物在制备治疗和/或预防神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、结直肠癌、乳腺癌、肺癌、肾癌或血癌的药物中的应用。

本发明还提供一种用作药物的物质 X，所述的物质 X 为上述任一方案所述的如式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述药物组合物。

本发明还提供一种用于治疗的物质 X，所述的物质 X 为上述任一方案所述的如式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述药物组合物。

本发明还提供一种用于预防和/或治疗与 AURKA 相关的疾病的物质 X，所述的物质 X 为上述任一方案所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述药物组合物，较佳地，所述的与 AURKA 相关的疾病为神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、结直肠癌、乳腺癌、肺癌、肾癌或血癌。

本发明还提供一种用于预防和/或治疗 AURKA 抑制剂或降解剂介导的疾病的物质 X，所述的物质 X 为上述任一方案所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述药物组合物，较佳地，所述的 AURKA 抑制剂或降解剂介导的疾病为神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、结直肠癌、乳腺癌、肺癌、肾癌或血癌。

本发明还提供一种用于预防和/或治疗神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、结直肠癌、乳腺癌、肺癌、肾癌或血癌的物质 X，所述的物质 X 为上述任一方案所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述药物组合物。

本发明还提供一种在有需要的受试者中治疗与 AURKA 相关的疾病的方法，其包括向受试者施用治疗有效量的物质 X，所述的物质 X 为上述任一方案所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述药物组合物，较佳地，所述的与 AURKA 相关的疾病为神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、结直肠癌、乳腺癌、肺癌、肾癌或血癌。

本发明还提供一种在有需要的受试者中治疗 AURKA 抑制剂或降解剂介导的疾病的方法，其包括向受试者施用治疗有效量的物质 X，所述的物质 X 为上述任一方案所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述药物组合物，较佳地，所述的 AURKA 抑制剂或降解剂介导的疾病为神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、结直肠癌、乳腺癌、肺癌、肾癌或血癌。

本发明还提供一种在有需要的受试者中治疗神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、结直肠癌、乳腺癌、肺癌、肾癌或血癌的方法，其包括向受试者施用治疗有效量的物质 X，所述的物质 X 为上述任一方案所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述药物组合物。

本发明还提供一种在排除人类的受试者中治疗与 AURKA 相关的疾病的方法，其包括向受试者施用治疗有效量的物质 X，所述的物质 X 为上述任一方案所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述药物组合物，较佳地，所述的与 AURKA 相关的疾病为神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、结直肠癌、乳腺癌、肺癌、肾癌或血癌。

本发明还提供一种在排除人类的受试者中治疗 AURKA 抑制剂或降解剂介导的疾病的方法，其包括向受试者施用治疗有效量的物质 X，所述的物质 X 为上述任一方案所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述药物组合物，较佳地，所述的 AURKA 抑制剂或降解剂介导的疾病为神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、结直肠癌、乳腺癌、肺癌、肾癌或血癌。

本发明还提供一种在排除人类的受试者中治疗神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、结直肠癌、乳腺

癌、肺癌、肾癌或血癌的方法，其包括向受试者施用治疗有效量的物质 X，所述的物质 X 为上述任一方案所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或上述药物组合物。

在上述的应用中，所述的 AURKA 抑制剂或降解剂可用于哺乳动物生物体内；也可用于生物体外，主要作为实验用途，例如：作为标准样或对照样提供比对，或按照本领域常规方法制成试剂盒，为 AURKA 抑制或降解效果提供检测。

本领域技术人员可以理解，根据本领域中使用的惯例，本发明描述基团的结构式中所使用的

“”是指，相应的基团通过该位点与化合物中的其它片段、基团进行连接。

本文中，所用的取代基前面可以加单破折号“-”，表明被命名取代基与母体部分之间通过单键相连。本发明所列举的连接基团没有指明其连接方向时，其连接方向是按与从左往右的读取顺序相同的方向进行连接的。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物与相对无毒的、药学上可接受的酸或碱制备得到的盐。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。

术语“溶剂合物”是指本发明化合物与化学计量或非化学计量的溶剂结合形成的物质。溶剂合物中的溶剂分子可以有序或非有序排列的形式存在。所述的溶剂包括但不限于：水、甲醇、乙醇等。

术语“药学上可接受的盐的溶剂合物”中的“药学上可接受的盐”和“溶剂合物”如上所述，是指本发明化合物与 (1) 相对无毒的、药学上可接受的酸或碱制备得到的，并且与 (2) 化学计量或非化学计量的溶剂结合形成的物质。

当任意变量（例如 R^{2-3} ）在化合物的定义中多次出现时，该变量每一位置出现的定义与其余位置出现的定义无关，它们的含义互相独立、互不影响。因此，若某基团被 1 个、2 个或 3 个 R^{2-3} 基团取代，也就是说，该基团可能会被最多 3 个 R^{2-3} 取代，该位置 R^{2-3} 的定义与其余位置 R^{2-3} 的定义是互相独立的。另外，取代基及/或变量的组合只有在该组合产生稳定的化合物时才被允许。

术语“A-B 元”，其中 A 和 B 是整数，描述其中成环原子的数目是 A 至 B 的范围。

术语“烷基”是指具有指定的碳原子数的直链或支链的饱和烃基。在一些实施方案中，所述烷基为 C_{1-6} 烷基，例如 C_{1-5} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷基等。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基及其类似烷基。

术语“烷氧基”是指基团 $-O-R^X$ ，其中， R^X 为如上文所定义的烷基。

术语“环烷基”是指环原子仅由碳原子组成的、非芳香性的、饱和的、部分不饱和的单环、并环、桥环或螺环环状基团。

术语“亚环烷基”是指环原子仅由碳原子组成的、非芳香性的、饱和的、部分不饱和的单环、并环、

桥环或螺环环状烷烃消除两个氢后形成的基团，消除的两个氢可以在同一个原子上，也可以在不同的原子上。

术语“碳环”满足下述任一条件，其余定义同术语“环烷基”：1、通过两个以上的单键与分子其余部分相连；2、与分子其余部分共用两个原子和一根键。

术语“杂环烷基”是指环原子包含至少 1 个独立地选自 N、O、S 和 C(=O)的杂原子的非芳香性的、饱和的、部分不饱和的、单环、并环、桥环或螺环环状基团。

术语“亚杂环烷基”是指环原子包含至少 1 个独立地选自 N、O、S 和 C(=O)的杂原子的非芳香性的、饱和的、部分不饱和的、单环、并环、桥环或螺环环状烷烃消除两个氢后形成的基团，消除的两个氢可以在同一个原子上，也可以在不同的原子上。

术语“杂环”满足下述任一条件，其余定义同术语“杂环烷基”：1、通过两个以上的单键与分子其余部分相连；2、与分子其余部分共用两个原子和一根键。

术语“卤素”是指 F、Cl、Br、I。

在本发明中，术语“任选”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。例如，术语“任选取代”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

术语“芳基”是指具有指定碳原子数的环状芳香基团，其为单环或稠环，当为稠环时，每一个环均具有芳香性。

术语“亚芳基”是指二价的芳基，“芳基”的定义如上所述。

术语“杂芳基”是指具有指定环原子数的、指定杂原子数（例如 1 个、2 个或 3 个）的、指定杂原子种类（N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种）的环状芳香基团，其为单环或稠环，当为稠环时，每一个环均具有芳香性。

术语“亚杂芳基”是指二价的杂芳基，“杂芳基”的定义如上所述。

术语“杂芳环”满足下述任一条件，其余定义同术语“杂芳基”：1、通过两个以上的单键与分子其余部分相连；2、与分子其余部分共用两个原子和一根键。

术语“药学上可接受的辅料”是指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂，是除活性成分以外，包含在药物制剂中的所有物质。可参见中华人民共和国药典（2020 年版）四部、或、Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C Rowe, 2009 Sixth Edition)。

术语“治疗”指治疗性疗法。涉及具体病症时，治疗指：(1)缓解疾病或者病症的一种或多种生物学表现，(2)干扰(a)导致或引起病症的生物级联中的一个或多个点或(b)病症的一种或多种生物学表现，(3)改善与病症相关的一种或多种症状、影响或副作用，或者与病症或其治疗相关的一种或多种症状、影响或副作用，或(4)减缓病症或者病症的一种或多种生物学表现发展。

术语“预防”是指获得或发生疾病或障碍的风险降低。

术语“治疗有效量”是指在给予受试者时足以有效治疗本文所述的疾病或病症的化合物的量。“治

疗有效量”将根据化合物、病症及其严重度、以及欲治疗受试者的年龄而变化，但可由本领域技术人员根据需要进行调整。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

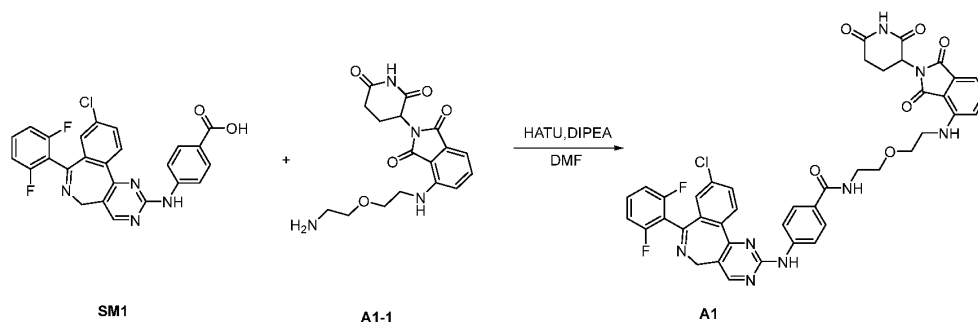
本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明化合物对 AURKA 具有良好的抑制活性（实施例化合物在 HCC1806 细胞或 H82 细胞中的 IC₅₀ 较佳地在 1000nM 以下）和/或降解性（实施例化合物在 Jurkat 细胞中，在 1 μ M 或 100 nM 的浓度下，对 AURKA 降解的百分比较佳地可达 70%以上）。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

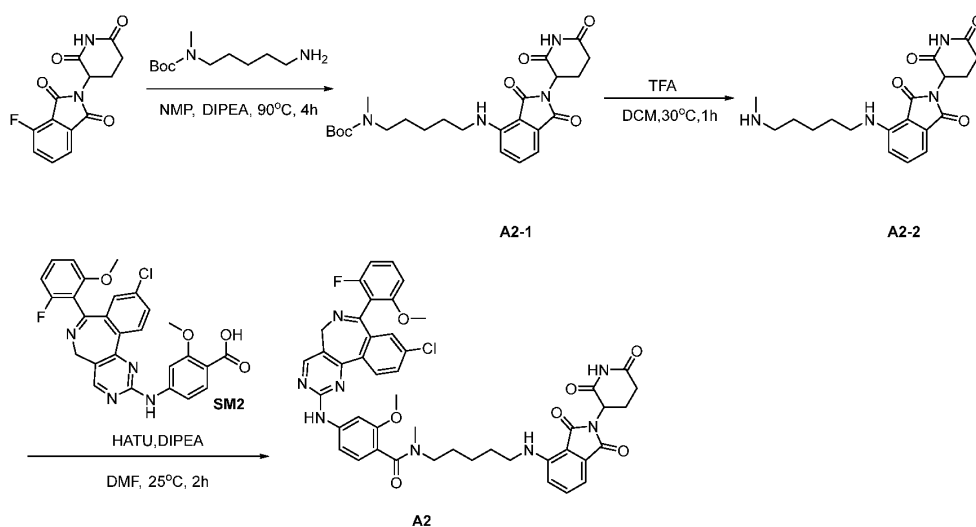
实施例 1 化合物 A1 的合成：



第 1 步：

室温下，向化合物 **A1-1** (20 mg, 0.055 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (2 mL) 中加入 **SM1** (15 mg, 0.03 mmol)，合成方法参考 ACS Medicinal Chemistry Letters (2015), 6(6), 630-634, HATU (14 mg, 0.04 mmol) 和 DIPEA (12.2 mg, 0.09 mmol)，反应液在室温下搅拌 2h。反应液通过反相 (乙腈/0.1% 甲酸水溶液) 分离纯化得到淡黄色固体 **A1** (10.6 mg, 收率 43%)。LCMS (ESI) $m/z = 819.4$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.34 – 8.28 (m, 2H), 7.90 – 7.86 (m, 3H), 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 3H), 7.03 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.63 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.07 – 5.01 (m, 1H), 3.65 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.52 – 3.40 (m, 4H), 2.92 – 2.80 (m, 1H), 2.69 – 2.54 (m, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 1H)。

实施例 2 化合物 A2 的合成：



第1步:

室温下, 向化合物 2-(2,6-二氧代-哌啶-3-基)-4-氟基-异吲哚-1,3-二酮 (100 mg, 0.36 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮溶液 (5 mL) 中加入 (5-氨基戊基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (86 mg, 0.4 mmol) 和 DIPEA (93 mg, 0.72 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 90°C 搅拌 4h。反应液加水, 加入乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (甲醇/二氯甲烷=1: 30) 分离纯化得到黄色固体 **A2-1** (120 mg, 收率 70%)。LCMS (ESI) $m/z = 473.1$ $[M+H]^+$ 。

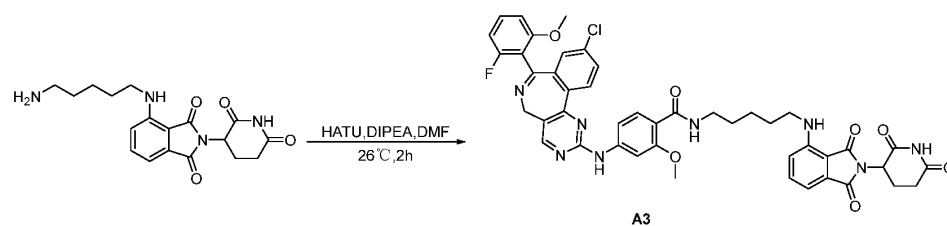
第2步:

室温下, 向化合物 **A2-1** (30 mg, 0.06 mmol) 的二氯甲烷溶液 (2 mL) 中加入三氟乙酸 (0.5 mL)。30°C 搅拌反应 1h。将反应液减压浓缩, 得淡黄色固体 **A2-2** (23 mg, 收率 99%)。LCMS (ESI) $m/z = 373.1$ $[M+H]^+$ 。

第3步:

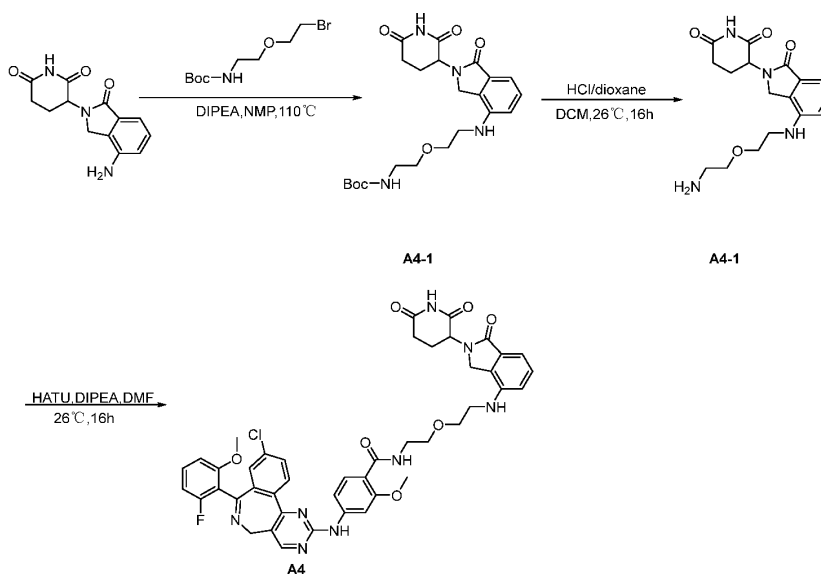
室温下, 向化合物 **A2-2** (23 mg, 0.06 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (2 mL) 中加入 **SM2** (15 mg, 0.03 mmol, 合成方法参考 WO2008063525A1), HATU (15.5 mg, 0.04 mmol) 和 DIPEA (12.2 mg, 0.09 mmol), 反应液在室温下搅拌 2h。反应液通过反相 (乙腈/0.1%甲酸水溶液) 分离纯化得到淡黄色固体 **A2** (11.4 mg, 收率 43.5%)。LCMS (ESI) $m/z = 873.1$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 10.02 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.31 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.67 – 7.34 (m, 3H), 7.25 – 6.96 (m, 3H), 6.64 – 6.44 (m, 1H), 5.14 – 5.01 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 3.52 – 3.39 (m, 1H), 3.26 – 3.04 (m, 2H), 2.98 – 2.76 (m, 4H), 2.65 – 2.54 (m, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 2H), 1.55 – 1.39 (m, 3H), 1.21 – 1.13 (m, 1H)。

实施例3 化合物 A3 的合成:



按照与**实施例 1** 中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物 **A3** (6.0 mg, 收率 27 %)。LCMS (ESI) $m/z = 859.1$ $[M+H]^+$ 。

实施例 4 化合物 **A4** 的合成:



室温下, 向化合物来那[®]胺 (100.0 mg, 0.43 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮和 DIPEA 溶液(3 mL/0.2 mL)中加入 *N*-Boc-2-(2-溴乙氧基)乙胺 (113.8 mg, 0.40 mmol), 反应液加热到 110°C 搅拌 5h。反应液中加水洗涤乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩除去溶剂, 剩余物通过硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2: 1) 分离纯化得到白色固体 **A4-1** (100.0 mg, 收率 90%)。LCMS (ESI) $m/z = 447.21$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

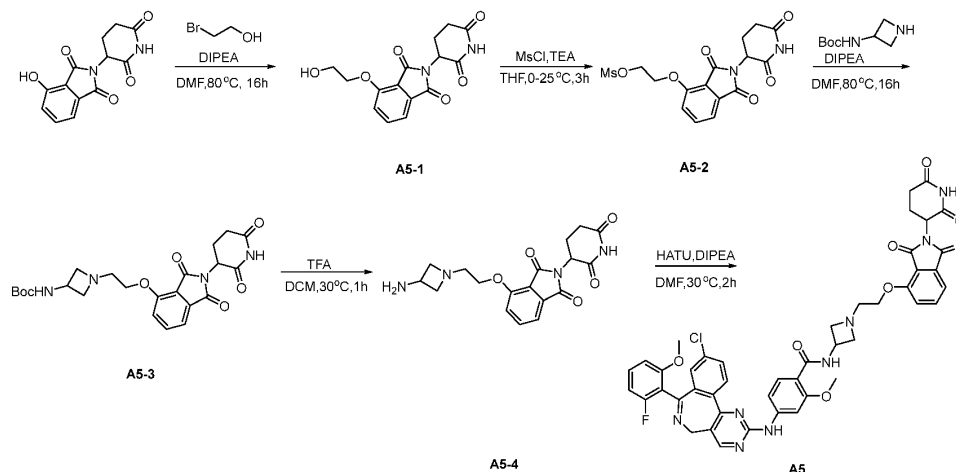
向化合物 **A4-1** (100.0 mg, 0.20 mmol) 的二氯甲烷溶液 (3 mL) 中加入 HCl (4.0 M in 1,4-dioxane), 反应液在室温下搅拌 16h。反应液直接旋干得到黄色固体 **A4-2** (60.0 mg, 收率 77%)。LCMS (ESI) $m/z = 347.13$ $[M+H]^+$ 。

第 3 步:

向化合物 **A4-2** (20.0 mg, 0.052 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (2 mL) 中加入 SM2 (15.0 mg, 0.026 mmol), HATU (15.0 mg, 0.039 mmol) 和 DIPEA (10.1 mg, 0.078 mmol), 反应液在室温下搅拌 2h。反应液通过反相 (乙腈/0.1% 甲酸水溶液=2/1) 分离纯化得到黄色固体 **A4** (5.0 mg, 收率 20%)。LCMS (ESI) $m/z = 847.2$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.22 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 =$

2.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.64 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J_1 = 13.2$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.69 - 3.66 (m, 2H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.53 - 3.48 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.06 - 2.03 (m, 1H).

实施例 5 化合物 A5 的合成:



第 1 步:

室温下, 向 2-(2,6-二氧代 - 哌啶-3-基)-4-羟基 - 异吲哚-1,3-二酮 (2 g, 7.3 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (10 mL) 中加入 2-溴乙醇 (912 mg, 7.3 mmol) 和 DIPEA (2.8 g, 21.9 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 80°C 搅拌 16h。反应液加水, 加入乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (甲醇/二氯甲烷=1: 30) 分离纯化得到黄色油状物 **A5-1** (620 mg, 收率 27%)。LCMS (ESI) $m/z = 319.1$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

冰浴下, 向化合物 **A5-1** (620 mg, 1.95 mmol) 的四氢呋喃溶液 (10 mL) 中加入甲基磺酰氯 (290 mg, 2.54 mmol) 和 DIPEA (756 mg, 5.85 mmol)。反应液在 25°C 搅拌 3h。反应液加水, 加入乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (甲醇/二氯甲烷=1: 30) 分离纯化得到黄色油状物 **A5-2** (465 mg, 收率 60%)。LCMS (ESI) $m/z = 397.1$ $[M+H]^+$ 。

第 3 步:

室温下, 向化合物 **A5-2** (310 mg, 0.78 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (5 mL) 中加入 3-*N*-叔丁氧羰基氨基环丁胺 (135 mg, 0.78 mmol) 和 DIPEA (302 mg, 2.34 mmol)。反应液在 80°C 搅拌 16h。反应液加水, 加入乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (甲醇/二氯甲烷=1: 20) 分离纯化得到黄色油状物 **A5-3** (96 mg, 收率 26%)。LCMS (ESI) $m/z = 473.2$ $[M+H]^+$ 。

第 4 步:

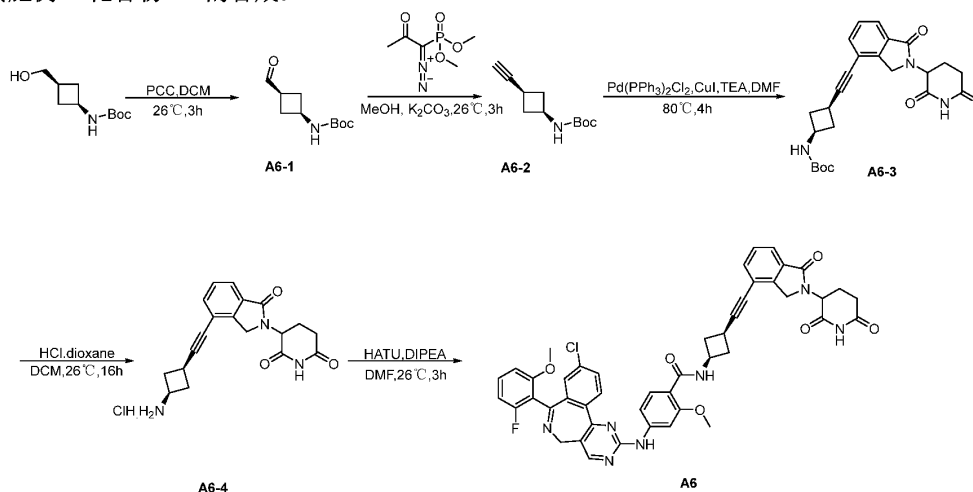
室温下, 向化合物 **A5-3** (35 mg, 0.07 mmol) 的二氯甲烷溶液 (2 mL) 中加入三氟乙酸 (0.5 mL)。30°C 搅拌反应 1h。将反应液减压浓缩, 得淡黄色固体 **A5-4** (28 mg, 收率 99%)。LCMS (ESI) $m/z = 373.1$ 。

[M+H]⁺.

第5步:

室温下, 向化合物 **A5-4** (28 mg, 0.07 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (2 mL) 中加入 **SM2** (15 mg, 0.03 mmol), HATU (14 mg, 0.04 mmol) 和 DIPEA (12.2 mg, 0.09 mmol), 反应液在室温下搅拌 2h。反应液通过反相 (乙腈/0.1%甲酸水溶液) 分离纯化得到淡黄色固体 **A5** (11.3 mg, 收率 43%)。LCMS (ESI) $m/z = 872.9$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 3H), 7.22 (bs, 1H), 5.12 – 5.06 (m, 1H), 4.49 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.93 – 2.78 (m, 3H), 2.68 – 2.53 (m, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 1H).

实施例 6 化合物 **A6** 的合成:



第1步:

室温下, 向化合物顺式-3-羟甲基环丁基氨基甲酸叔丁酯 (2.22 g, 9.94 mmol) 的二氯甲烷溶液 (20 mL) 中加入氯铬酸吡啶盐 (2.60 g, 11.60 mmol), 反应液室温搅拌 3h。反应液中加水洗涤乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩除去溶剂, 剩余物通过硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=2: 1) 分离纯化得到白色固体 **A6-1** (1.20 g, 收率 54%)。LCMS (ESI) $m/z = 200.1$ [M+H]⁺.

第2步:

向化合物 **A6-1** (842 mg, 3.80 mmol) 的甲醇溶液 (10 mL) 中加入(1-重氮基-2-氧代丙基)磷酸二甲酯 (1.22 g, 5.71 mmol), 碳酸钾 (1.06 g, 7.61 mmol) 室温搅拌 3h。反应液中加水洗涤乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩除去溶剂, 剩余物通过硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10: 1) 分离纯化得到白色固体 **A6-2** (500.0 mg, 收率 57%)。LCMS (ESI) $m/z = 196.2$ [M+H]⁺.

第3步:

室温下, 将化合物 **A6-2** (55.5 mg, 0.26 mmol), TEA (55.0 mg, 0.52 mmol), CuI (10.0 mg, 0.052 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (19.6 mg, 0.026 mmol) 溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中反应液在 80°C 下搅拌

4h。反应液中加水洗涤乙酸乙酯萃取，有机相浓缩除去溶剂，剩余物通过硅胶柱色谱（石油醚/乙酸乙酯=10:1）分离纯化得到白色固体 **A6-3** (50.0 mg, 收率 57%)。LCMS (ESI) $m/z = 438.1$ $[M+H]^+$ 。

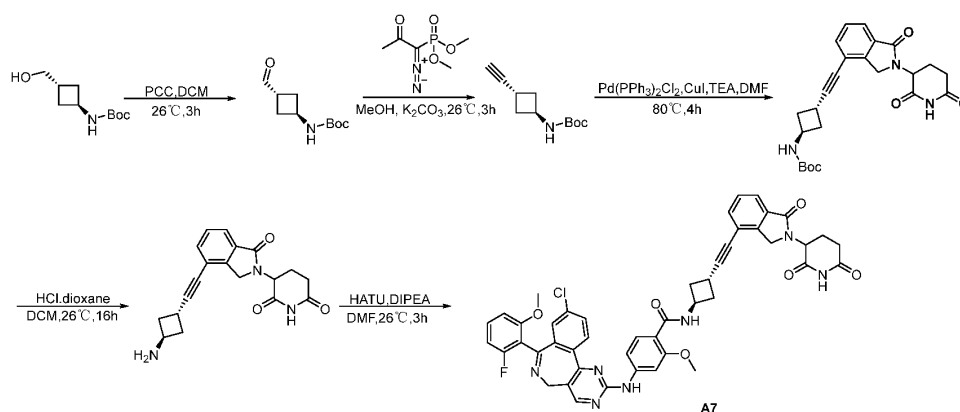
第 4 步:

向化合物 **A6-3** (50.0 mg, 0.10 mmol) 的二氯甲烷溶液 (2 mL) 中加入 HCl (4.0 M in 1,4-dioxane, 2mL), 反应液在室温下搅拌 16h。反应液直接旋干得到白色固体 **A6-4** (30.5 mg, 收率 86%)。LCMS (ESI) $m/z = 338.2$ $[M+H]^+$ 。

第 5 步:

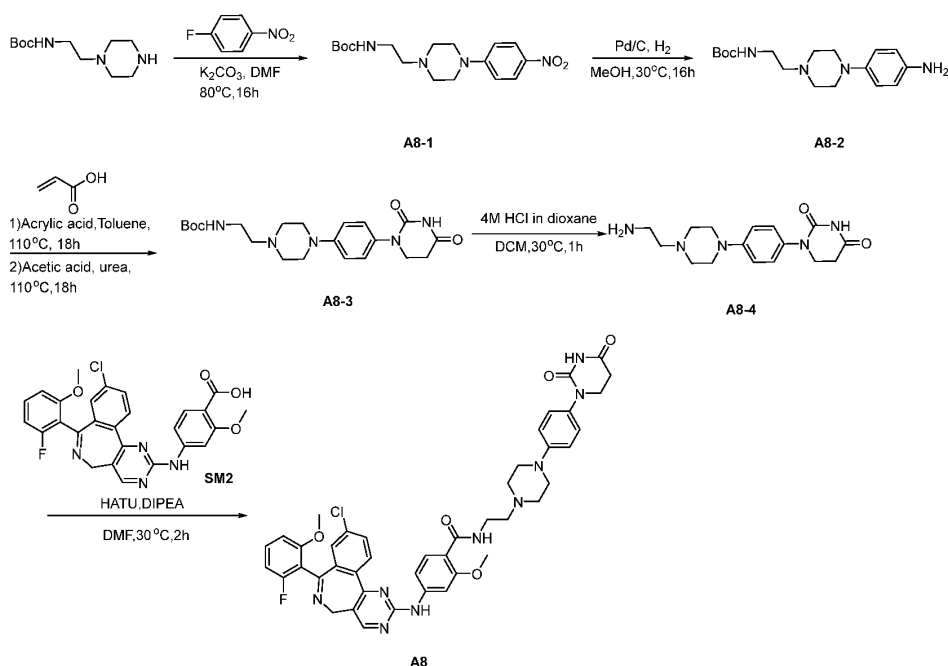
向化合物 **A6-4** (29.0 mg, 0.077 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (1 mL) 中加入 **SM2** (22.0mg, 0.039 mmol), HATU (22.6 mg, 0.11 mmol) 和 DIPEA (15.3 mg, 0.11 mmol), 反应液在室温下搅拌 3h。反应液通过反相 (乙腈/0.1% 甲酸水溶液=2.3/1) 分离纯化得到黄色固体 **A6** (8.0 mg, 收率 23%)。LCMS (ESI) $m/z = 838.2$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.33 – 8.24 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.80 – 7.60 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 5.20 – 5.15 (m, 1H), 4.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.56 – 4.36 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.10 – 2.95 (m, 2H), 2.70 – 2.63 (m, 4H), 2.35 – 2.29 (m, 3H)。

实施例 7 化合物 **A7** 的合成:



按照与实施例 6 中描述的化合物 **A6** 的合成方法合成化合物 **A7** (6.0 mg, 收率 13%)。LCMS (ESI) $m/z = 838.2$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.80 – 7.60 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 5.20 – 5.15 (m, 2H), 4.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.56 – 4.36 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.04 – 2.92 (m, 2H), 2.72 – 2.60 (m, 4H), 2.35 – 2.29 (m, 3H)。

实施例 8 化合物 **A8** 的合成:



第1步:

室温下, 向化合物 1-(*N*-Boc-氨基乙基)哌嗪 (10 g, 43.6 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(50 mL)中加入 4-硝基氟苯 (5 g, 35.4 mmol)和碳酸钾 (9.8 g, 70.8 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 80°C 搅拌 16h。反应液加水, 加入乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/石油醚=1: 2)分离纯化得到黄色固体 **A8-1** (10.2 g, 收率 82%)。LCMS (ESI) $m/z = 350.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第2步:

室温下, 向化合物 **A8-1** (3 g, 8.56 mmol) 的甲醇溶液 (30 mL)中加入 10%的钯碳 (910 mg, 1.71 mmol), 氢气置换 3 遍, 反应在 30°C 搅拌 16h。将反应液过滤, 减压浓缩得到褐色固体 **A8-2** (2.7 g, 收率 98%)。LCMS (ESI) $m/z = 321.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第3步:

室温下, 向化合物 **A8-2** (2.7 g, 8.43 mmol) 的甲苯溶液 (30 mL)中加入丙烯酸 (910 mg, 12.6 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 110°C 搅拌 18h。将反应冷却到室温, 再加入尿素 (2.53 g, 42.2 mmol), 乙酸 (30 mL)。反应升温至 110°C 搅拌 18h。反应结束后, 减压浓缩除去溶剂, 加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱(甲醇/二氯甲烷=1: 20)分离纯化得到白色固体 **A8-3** (617 mg, 收率 18%)。LCMS (ESI) $m/z = 418.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

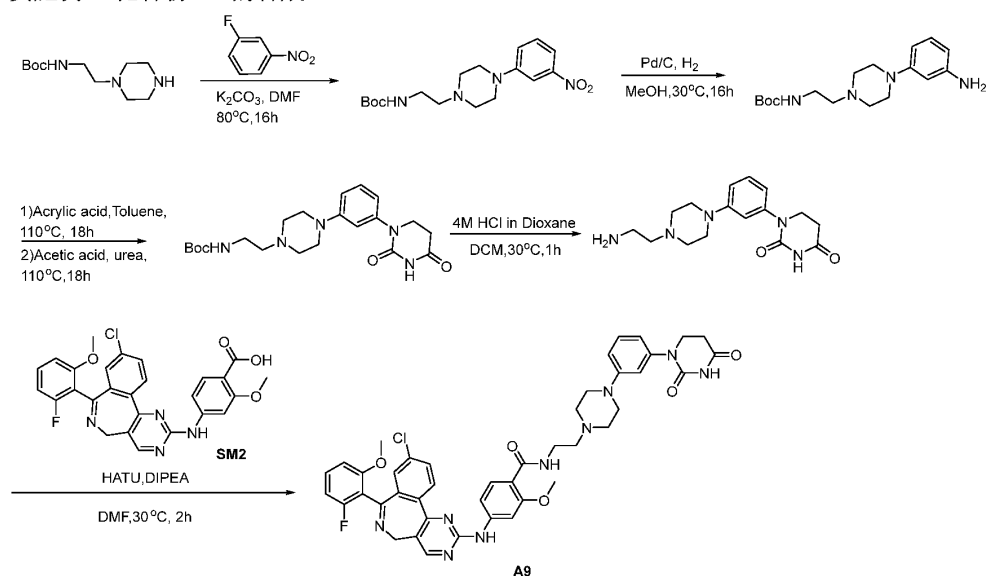
第4步:

室温下, 向化合物 **A8-3** (30 mg, 0.07 mmol) 的二氯甲烷溶液 (2 mL)中加入 HCl (4 M in dioxane, 0.5 mL)。30°C 搅拌反应 1h。将反应液减压浓缩, 得淡黄色固体 **A8-4** (23 mg, 收率 99%)。LCMS (ESI) $m/z = 318.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第5步:

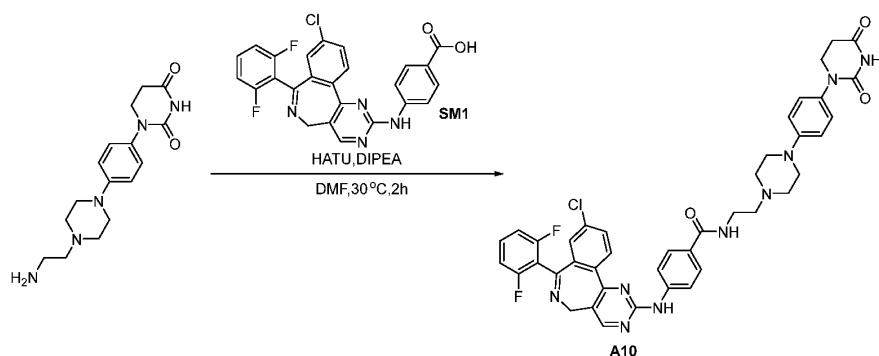
室温下, 向化合物 **A8-4** (23 mg, 0.08 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (2 mL) 中加入 **SM2** (15 mg, 0.03 mmol), HATU (14 mg, 0.04 mmol) 和 DIPEA (12.2 mg, 0.09 mmol), 反应液在室温下搅拌 2h。反应液通过反相 (乙腈/0.1%甲酸水溶液) 分离纯化得到淡黄色固体 **A8** (12.1 mg, 收率 46%)。LCMS (ESI) $m/z = 818.5$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.33 – 8.27 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.21-3.19 (m, 4H), 2.68 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 2.64 – 2.58 (m, 4H), 2.56 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H)。

实施例 9 化合物 **A9** 的合成:



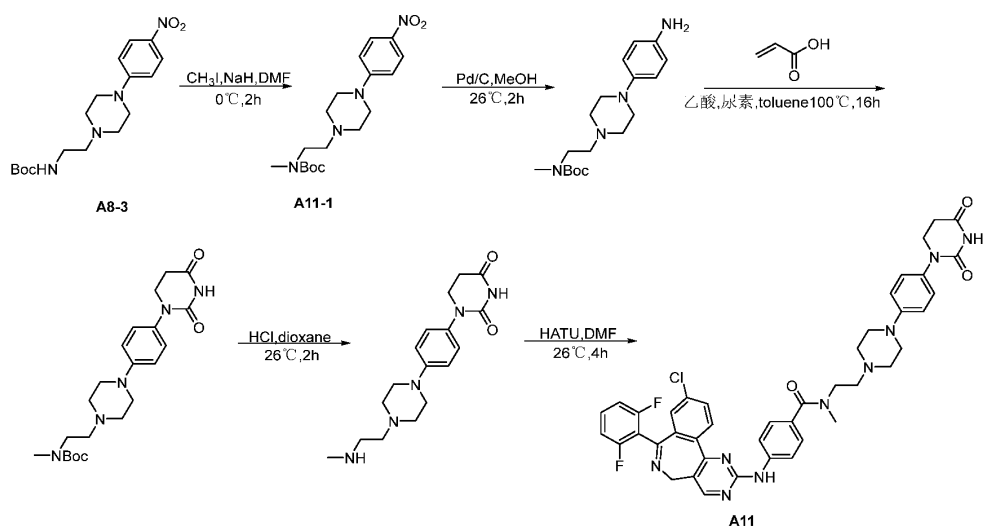
按照与**实施例 8**中描述的化合物 **A8** 的合成方法合成化合物 **A9** (9.8 mg, 收率 39.9%)。LCMS (ESI) $m/z = 818.5$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.32 – 8.27 (m, 2H), 7.99 – 7.95 (m, 1H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.86 – 6.82 (m, 1H), 6.75 – 6.70 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.50 – 3.43 (m, 2H), 3.23 – 3.16 (m, 4H), 2.68 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.63 – 2.58 (m, 4H), 2.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H)。

实施例 10 化合物 **A10** 的合成:



按照与**实施例 1** 中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物 **A10** (16.7 mg, 收率 72%)。LCMS (ESI) $m/z = 776.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.25 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 – 8.25 (m, 2H), 7.92 – 7.81 (m, 5H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 4H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.42 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 4.0$ Hz, 4H), 2.68 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.62 – 2.56 (m, 4H), 2.55 – 2.52 (m, 2H).

实施例 11 化合物 A11 的合成:



第 1 步:

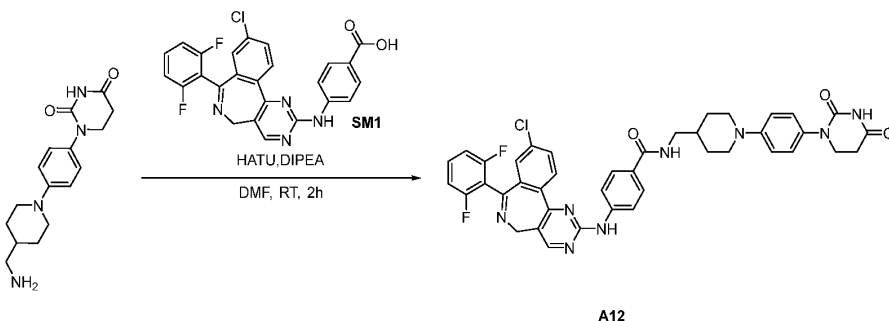
室温下, 向化合物 **A8-3** (1.11 g, 2.85 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (10 mL) 中在 0°C 下加入氢氧化钠 (137.0 mg, 3.42 mmol), 持续搅拌 0.5h 然后加入碘甲烷 (388.7 mg, 2.71 mmol) 反应液室温搅拌 2h。反应液中加水洗涤乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩除去溶剂, 剩余物通过硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5:1) 分离纯化得到白色固体 **A11-1** (600.0 mg, 收率 51%)。LCMS (ESI) $m/z = 365.2$ $[M+H]^+$.

第 2 步:

按照与**实施例 8** 中描述的化合物 **A8** 的合成方法合成化合物 **A11** (5.6 mg, 收率 26%)。LCMS (ESI) $m/z = 790.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.27 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H),

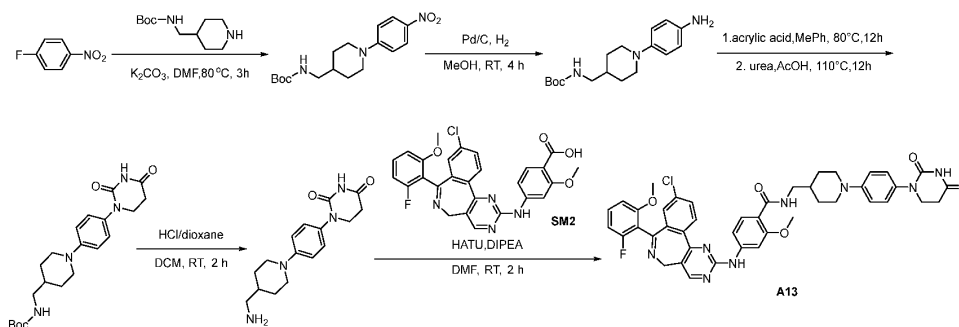
7.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 4H), 6.94 (bs, 2H), 3.71 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.62 – 3.51 (m, 2H), 3.12 – 3.01 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.70 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 6H).

实施例 12 化合物 A12 的合成:



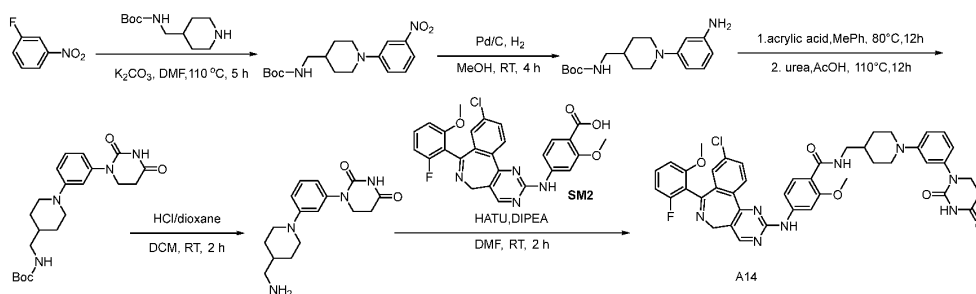
按照与**实施例 1**中描述的化合物**A1**的合成方法合成化合物**A12**(16.38 mg, 收率 67.31%)。LCMS (ESI) $m/z = 761.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.41 – 8.26 (m, 2H), 7.93 – 7.80 (m, 5H), 7.61 – 7.49 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.24 – 7.07 (m, 4H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.77 – 3.62 (m, 4H), 3.19 (m, 2H), 2.75 – 2.51 (m, 4H), 1.87 – 1.74 (d, $J = 13.2$ Hz, 3H), 1.38 – 1.25 (m, 2H).

实施例 13 化合物 A13 的合成:



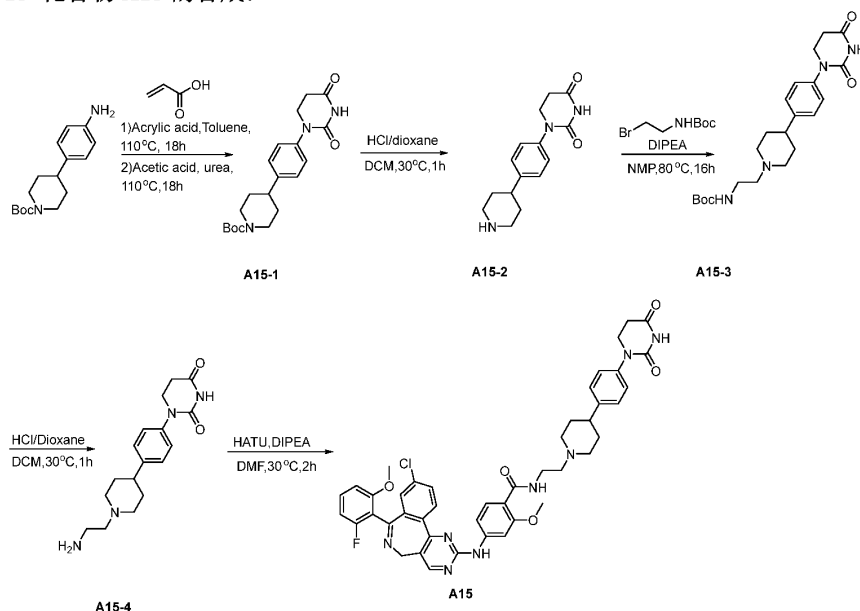
按照与**实施例 8**中描述的化合物**A8**的合成方法合成化合物**A13**(15.33 mg, 收率 63.45%)。LCMS (ESI) $m/z = 803.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.08 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.48 – 7.35 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 2H), 7.00 – 6.87 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77 – 3.63 (m, 4H), 3.31 – 3.29 (m, 3H), 3.25 (m, 2H), 2.67 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 4H), 2.52 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 12.8$ Hz, 3H), 1.39 – 1.21 (m, 2H).

实施例 14 化合物 A14 的合成:



按照与**实施例 8** 中描述的化合物 **A8** 的合成方法合成化合物 **A14** (8.27 mg, 收率 33.09 %). LCMS (ESI) $m/z = 803.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31(s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.33(d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.12 – 8.09 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.24 – 7.91 (m, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 6.71 – 6.69 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.78 – 3.73 (m, 4H), 3.29 – 3.25 (s, 2H), 2.72-2.61 (m, 4H), 1.79 – 1.71 (m, 3H), 1.34 – 1.31 (m, 2H).

实施例 15 化合物 A15 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物 1-BOC-4-(4-氨基苯基)哌啶 (2 g, 7.23 mmol) 的甲苯溶液(20 mL)中加入丙烯酸 (573 mg, 8.0 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 110°C 搅拌 18h。将反应冷却到室温, 再加入尿素 (2.16 g, 36 mmol), 乙酸 (20 mL)。反应升温至 110°C 搅拌 18h。反应结束后, 减压浓缩除去溶剂, 加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (甲醇/二氯甲烷=1: 20) 分离纯化得到白色固体 **A15-1** (300 mg, 收率 12%)。LCMS (ESI) $m/z = 374.2$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 向化合物 **A15-1** (300 mg, 0.8 mmol) 的二氯甲烷溶液 (5 mL) 中加入 HCl (4 M in dioxane, 1 mL)。30°C 搅拌反应 1h。将反应液减压浓缩, 得淡黄色固体 **A15-2** (220 mg, 收率 99%)。LCMS (ESI)

$m/z = 274.1 [M+H]^+$.

第3步:

室温下, 向化合物 **A15-2** (220 mg, 0.8 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮溶液 (5 mL) 中加入 *N*-Boc-溴乙胺 (270 mg, 1.2 mmol) 和 DIPEA (312 mg, 2.4 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 80°C 搅拌 16h。反应液加水, 加入乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (甲醇/二氯甲烷=1:20) 分离纯化得到黄色固体 **A15-3** (80 mg, 收率 24%)。LCMS (ESI) $m/z = 417.1 [M+H]^+$ 。

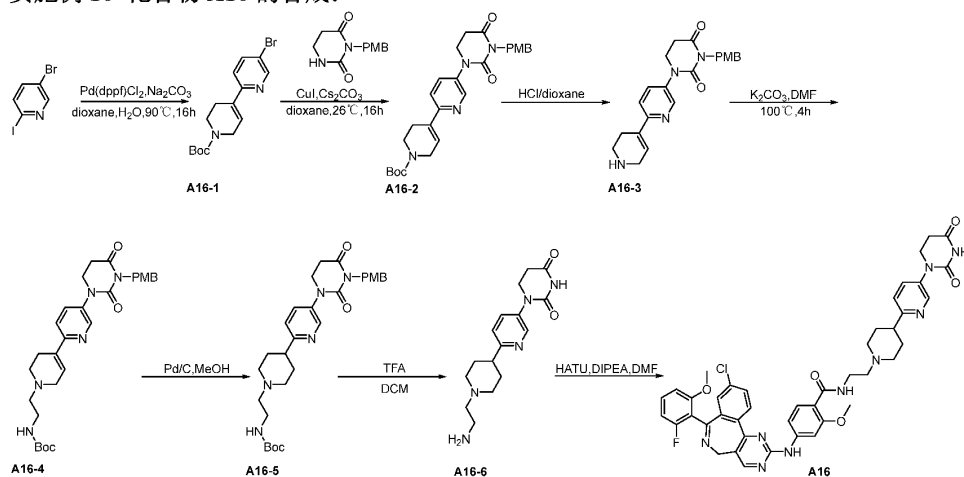
第4步:

室温下, 向化合物 **A15-3** (80 mg, 0.19 mmol) 的二氯甲烷溶液 (2 mL) 中加入 HCl (4 M in dioxane, 1 mL)。30°C 搅拌反应 1h。将反应液减压浓缩, 得淡黄色固体 **A15-4** (60 mg, 收率 99%)。LCMS (ESI) $m/z = 317.0 [M+H]^+$ 。

第5步:

室温下, 向化合物 **A15-4** (20 mg, 0.06 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (2 mL) 中加入 **SM2** (15 mg, 0.03 mmol), HATU (15.5 mg, 0.04 mmol) 和 DIPEA (12.2 mg, 0.09 mmol), 反应液在室温下搅拌 2h。反应液通过反相 (乙腈/10M 碳酸氢铵水溶液) 分离纯化得到淡黄色固体 **A15** (11.6 mg, 收率 47.3%)。LCMS (ESI) $m/z = 817.5 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.33 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.34 – 8.28 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 5H), 3.98 (s, 3H), 3.76 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.46 – 3.40 (m, 2H), 3.04 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.61 – 2.56 (m, 3H), 2.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 2H)。

实施例 16 化合物 A16 的合成:



第1步:

室温下, 将化合物 5-溴-2-碘吡啶 (11.11 g, 35.22 mmol), *N*-Boc-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯 (14.52 g, 42.27 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (2.71 g, 3.52 mmol), 碳酸钠 (7.86 g, 70.45 mmol) 溶解在 1,4-dioxane/ H_2O (100mL / 20mL) 中反应液在 80°C 下搅拌 16h。反应液中加水洗涤乙酸乙酯萃取, 有机相

浓缩除去溶剂，剩余物通过硅胶柱色谱（石油醚/乙酸乙酯=5：1）分离纯化得到白色固体 **A16-1** (10.00 g, 收率 75 %)。LCMS (ESI) $m/z = 339.2$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步：

室温下，将化合物 **A16-1** (923.8 mg, 2.72 mmol)，碳酸铯 (1.77 g, 5.45 mmol)，*trans*-(1*S*, 2*S*)-*N,N*-二甲基环己二胺 (77.5 mg, 0.55 mmol)，碘化亚铜 (103.7 mg, 3.45 mmol)，3-(4-甲氧基苄基)-二氢嘧啶-2,4 (1*H*,3*H*)-二酮 (4.49 g, 0.55 mmol,合成参考专利 WO2022125790)溶解在 dioxane (5 mL)中反应液在 80°C下搅拌 16h。反应液浓缩除去溶剂，剩余物通过硅胶柱色谱（二氯甲烷/甲醇=10：1）分离纯化得到白色固体 **A16-2** (1.00 g, 74 %)。LCMS (ESI) $m/z = 493.2$ $[M+H]^+$ 。

第 3 步：

向化合物 **A16-2** (900.0 mg, 1.83 mmol) 的二氯甲烷溶液 (2 mL)中加入 HCl (4.0 M in 1,4-dioxane, 2mL)，反应液在室温下搅拌 2h。反应液直接旋干得到白色固体 **A16-3** (600.0 mg, 收率 83 %)。LCMS (ESI) $m/z = 393.1$ $[M+H]^+$ 。

第 4 步：

室温下，向化合物 **A16-3** (100.0 mg, 0.25 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(3 mL)中加入 DIPEA(65.8 mg, 0.50 mmol)，*N*-BOC-溴乙胺(57.1 mg, 0.25 mmol)反应液加热到 100°C搅拌 4h。反应液中加水洗涤乙酸乙酯萃取，有机相浓缩除去溶剂，剩余物通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2：1)分离纯化得到白色固体 **A16-4** (100.0 mg, 收率 73%)。LCMS(ESI) $m/z=536.2$ $[M+H]^+$ 。

第 5 步：

室温下向化合物 **A16-4** (80.0 mg, 0.15 mmol) 的甲醇溶液(3 mL)中加入 Pd/C (20.0 mg,10%)，反应液室温搅拌 16h。反应液直接抽滤旋干得到白色固体 **A16-5** (75.0 mg, 收率 93%)。LCMS (ESI) $m/z = 538.2$ $[M+H]^+$ 。

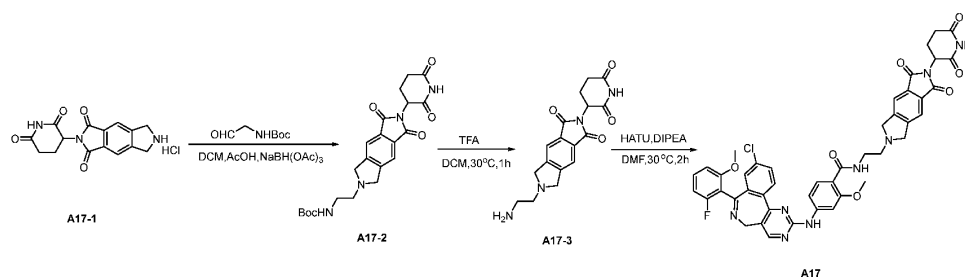
第 6 步：

向化合物 **A16-5** (75.0 mg, 0.14 mmol) 的二氯甲烷溶液 (2 mL)中加入三氟乙酸 (0.5 mL)，反应液在室温下搅拌 16h。反应液直接旋干得到白色固体 **A16-6** (65.0 mg, 收率 90 %)。LCMS (ESI) $m/z = 318.2$ $[M+H]^+$ 。

第 7 步：

向化合物 **A16-6** (15.3 mg, 0.048 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (2 mL)中加入 **SM2** (15.0 mg, 0.029 mmol)，HATU (16.5 mg, 0.043 mmol)和 DIPEA(11.2 mg, 0.086 mmol)，反应液在室温下搅拌 2h。反应液通过反相（乙腈/0.1 %甲酸水溶液=2.3/1）分离纯化得到黄色固体 **A16** (7.0 mg, 收率 30%)。LCMS (ESI) $m/z = 818.2$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.39 – 8.32 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.85 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.50 – 3.44 (m, 2H), 3.06 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.65 – 2.54 (m, 3H), 2.15 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.93 – 1.81 (m, 4H)。

实施例 17 化合物 A17 的合成:



第 1 步:

室温下向化合物 **A17-1** (200 mg, 0.67 mmol, 合成方法参考专利 WO2021041664) 的二氯甲烷溶液 (10 mL) 中加入 *N*-叔丁氧羰基-2-氨基乙醛 (117 mg, 0.74 mmol), 乙酸 (120 mg, 2 mmol)。30°C 搅拌反应 1h。再加入三乙酰氧基硼氢化钠 (425 mg, 2 mmol), 反应在 30°C 搅拌反应 16h。反应液减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱(甲醇/二氯甲烷=1: 20)分离纯化得到白色固体 **A17-2** (90 mg, 收率 30%)。LCMS(ESI) $m/z = 443.2 [M+H]^+$ 。

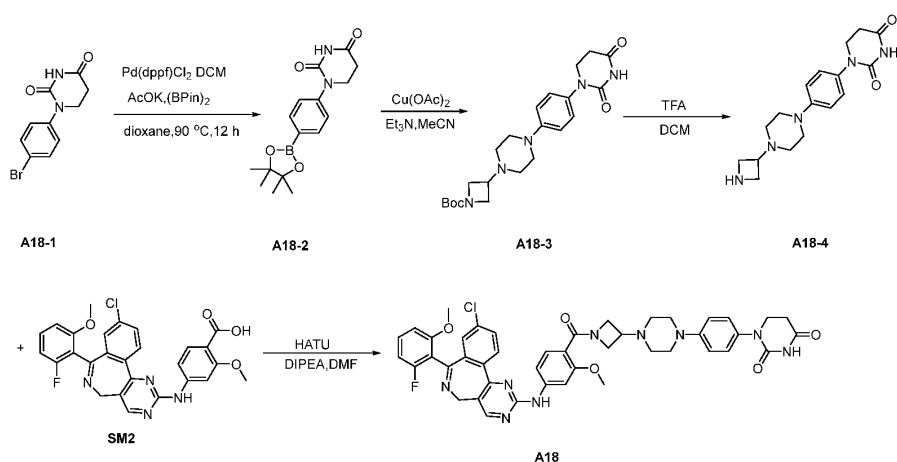
第 2 步:

室温下向化合物 **A17-2** (30 mg, 0.07 mmol) 的二氯甲烷溶液 (2 mL) 中加入三氟乙酸 (0.5 mL)。30°C 搅拌反应 1h。将反应液减压浓缩, 得淡黄色固体 **A17-3** (23 mg, 收率 99%)。LCMS (ESI) $m/z = 343.2 [M+H]^+$ 。

第 3 步:

室温下向化合物 **A17-3** (23 mg, 0.07 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (2 mL) 中加入 **SM2** (15 mg, 0.03 mmol), HATU (15.5 mg, 0.04 mmol) 和 DIPEA (12.2 mg, 0.09 mmol), 反应液在室温下搅拌 2h。反应液通过反相 (乙腈/10M 碳酸氢铵水溶液) 分离纯化得到淡黄色固体 **A17** (11.4 mg, 收率 45%)。LCMS (ESI) $m/z = 843.0 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.15 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.32 – 8.30 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 6H), 7.47 – 7.41 (m, 3H), 7.24 (bs, 1H), 5.19 – 5.14 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.87 – 3.81 (m, 4H), 3.53 – 3.52 (m, 2H), 2.95 – 2.89 (m, 3H), 2.64 – 2.58 (m, 2H), 2.10 – 2.04 (m, 1H)。

实施例 18 化合物 A18 的合成:



第 1 步:

室温下向化合物 **A18-1** (1.50 g, 5.57 mmol, 合成参考**实施例 8**) 的 1,4-二氧六环溶液 (15.0 mL) 中加入联硼酸频那醇酯 (2.82 g, 11.15 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (455.21 mg, 557.43 μmol), 乙酸钾 (1.37 g, 13.94 mmol)。反应氩气保护, 在 90 °C 下搅拌 12 h。抽滤除去固体杂质, 滤液浓缩, 通过硅胶色谱柱(石油醚/乙酸乙酯=20: 1)分离纯化得到黄色固体 **A18-2** (746 mg, 收率 42.33%)。LCMS (ESI) $m/z = 317.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 2 步:

1-叔丁氧羰基-3-(1-哌嗪基)氮杂环丁烷(343.49 mg, 1.42 mmol)溶解在乙腈中, 依次加入 **A18-2**, 乙酸铜 (377.66 mg, 1.90 mmol), 三乙胺 (191.68 mg, 1.90 mmol) 和 4Å 分子筛 (191.68 mg, 1.90 mmol) 并在 60 °C 下搅拌 3 h。反应完毕后直接旋干用快速硅胶柱色谱法 (EA: MeOH=10% 至 10%) 冲洗得到 **A18-3** (320 mg)。LCMS (ESI) $m/z = 430.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

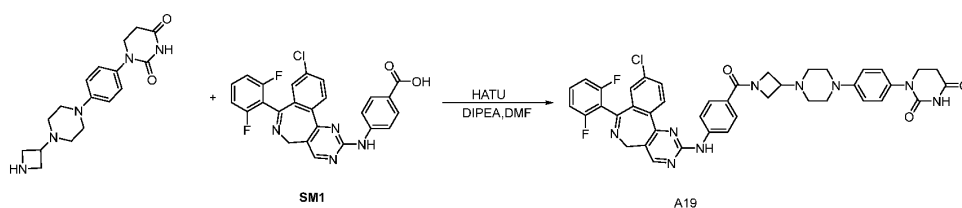
第 2 步:

上一步所得 **A18-3** (40 mg) 溶解在二氯甲烷(2 mL) 中加入三氟乙酸 (1 mL), 在室温下搅拌 2 h, 反应液浓缩除去溶剂得到油状物 **A18-4**, 直接下一步使用。LCMS (ESI) $m/z = 330.18$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 3 步:

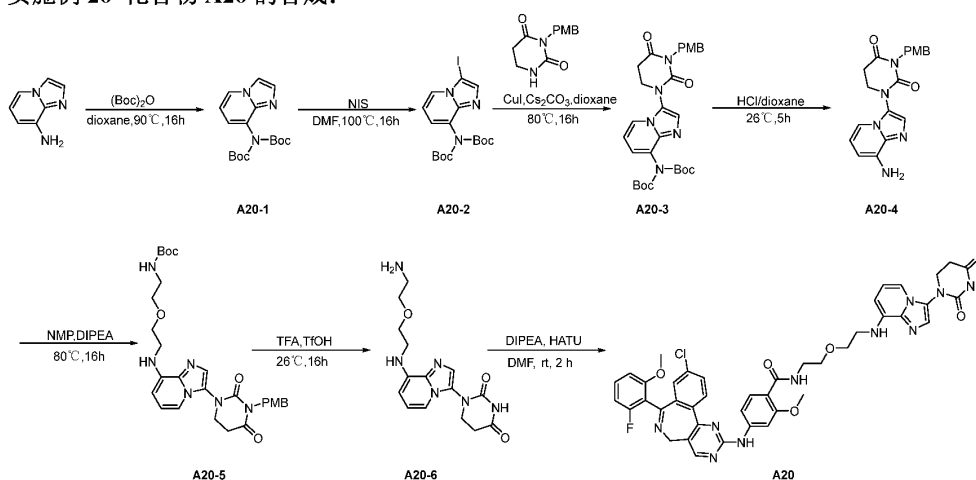
上一步所得 **A18-4** (30 mg, 96.46 μmol) 溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL), 依次加入 **SM2** (23 mg, 48.23 μmol), HATU (36.68 mg, 96.46 μmol) 和 DIPEA (18.70 mg, 144.70 μmol , 25.20 μL), 反应液在室温下搅拌过夜。反应完毕后反应液通过反相(乙腈/0.1%甲酸水溶液=2.3/1)分离纯化得到黄色固体 **A18** (10.2 mg, 收率 26%)。LCMS (ESI) $m/z = 820.25$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.28 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 3H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.19 – 7.17 (m, 4H), 6.98 – 6.96 (m, 2H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.19 – 3.17 (m, 4H), 3.27 – 2.98 (m, 2H)。

实施例 19 化合物 A19 的合成:



按照与**实施例 1** 中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物 **A19** (5.6 mg, 收率 34%)。LCMS (ESI) $m/z = 788.21$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 – 8.29 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 – 7.76 (m, 2H), 7.66 – 7.63 (m, 2H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 7.04 – 7.01 (1H), 4.51 – 4.32 (m, 2H), 4.01 – 3.86 (m, 5H), 3.91 – 3.86 (m, 4H), 2.90 – 2.87 (m, 4H).

实施例 20 化合物 A20 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物咪唑并[1,2-*a*]吡啶-8-胺 (5.56 g, 37.55 mmol) 的二氧六环溶液(100 mL)中加入二碳酸二叔丁酯 (33.11 g, 150.21 mmol), 反应液在 90°C 下搅拌 16h。反应液加水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 粗品通过硅胶柱色谱 (石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 分离纯化得到黄色固体 **A20-1** (10.00 g, 收率 90%)。LCMS (ESI) $m/z = 334.2$ $[M+H]^+$.

第 2 步:

室温下, 向化合物 **A20-1** (9.00 g, 25.92 mmol) 的 DMF 溶液(100 mL)中加入 *N*-碘代丁二酰亚胺 (7.07 g, 31.10 mmol), 反应液在 100°C 下搅拌 16h。反应液加水洗涤乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩除去溶剂得到黄色固体 **A20-2** (8.00 g, 收率 90%)。LCMS (ESI) $m/z = 460.1$ $[M+H]^+$.

第 3 步:

室温下, 将化合物 **A20-2** (8.00 g, 17.24 mmol), 碳酸铯 (11.35 g, 34.49 mmol), *trans*-(1*S*, 2*S*)-*N,N*-二甲基环己二胺(495.0 mg, 3.45 mmol), 碘化亚铜 (663.0 mg, 3.45 mmol), 3-(4-甲氧基苄基)-二氢嘧啶-2,4 (1*H*,3*H*)-二酮 (4.49 g, 18.97 mmol) 溶解在二氧六环(100 mL)中反应液在 80°C 下搅拌 16h。反应液浓缩除去溶剂, 剩余物通过硅胶柱色谱 (二氯甲烷/甲醇=10: 1) 分离纯化得到白色固体 **A20-3** (3.00 g,

27 %)。LCMS (ESI) $m/z = 566.1$ $[M+H]^+$ 。

第 4 步:

向化合物 **A20-3** (1.11 g, 1.77 mmol) 的 1,4- 二氧六环(5 mL)溶液中加入 HCl (4.0 M in 1,4-dioxane, 5 mL), 反应液在室温下搅拌 5h。反应液直接旋干得到黄色固体 **A20-4** (600.0 mg, 收率 84 %)。LCMS (ESI) $m/z = 366.2$ $[M+H]^+$ 。

第 5 步:

室温下, 向化合物 **A20-4** (212.0 mg, 0.57 mmol)的 *N*-甲基吡咯烷酮溶液 (2 mL)中加入 *N*-Boc-2-(2-溴乙氧基)乙胺 (250.5 mg, 0.92 mmol), DIPEA (150.0 mg, 1.15 mmol)反应液在 80°C下搅拌 16h。反应液加水洗涤乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩除去溶剂得到黄色固体 **A20-5** (111.0 mg, 收率 34%)。LCMS (ESI) $m/z = 553.1$ $[M+H]^+$ 。

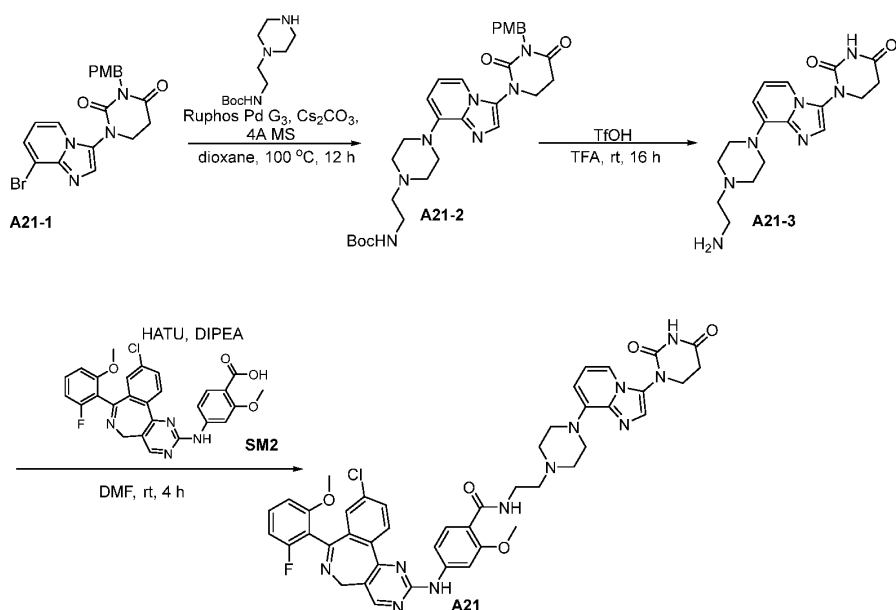
第 6 步:

0°C下, 向化合物 **A20-5** (111.0 mg, 0.18 mmol) 加入三氟乙酸 (3 mL)和三氟甲磺酸 (1.5 mL), 反应液在 25°C下搅拌 16h。反应液用饱和碳酸氢钾调节至 pH~8, 通过反相(乙腈/10M 碳酸氢铵水溶液)分离纯化得到白色固体 **A20-6** (30.0 mg, 50 %)。LCMS (ESI) $m/z = 333.3$ $[M+H]^+$ 。

第 7 步:

向化合物 **A20-6** (13.0 mg, 0.035 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (1 mL)中加入 **SM2** (12.2 mg, 0.021 mmol), HATU (12.1 mg, 0.032 mmol)和 DIPEA (8.3 mg, 0.064 mmol), 反应液在室温下搅拌 2h。反应液通过反相 (乙腈/0.1 %甲酸水溶液=2.3/1)分离纯化得到黄色固体 **A20** (5.0 mg, 收率 27 %)。LCMS (ESI) $m/z = 833.2$ $[M+H]^+$ 。1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 6.79 – 6.75 (m, 1H), 6.27 – 6.25 (m, 1H), 5.94 – 5.92 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.80 – 3.72 (m, 4H), 3.65 – 3.53 (m, 2H), 3.52 – 3.49 (m, 4H), 2.84 – 2.81 (m, 2H)。

实施例 21 化合物 **A21** 的合成:



第1步:

化合物 **A21-1** (3.31 g, 0.41 mmol, 合成参考专利 WO2022125790), 化合物 1-(*N*-Boc-氨乙基)哌嗪 (180.9 mg, 0.81 mmol) 溶于 dioxane 溶液 (4 mL), 加入 4Å 分子筛 (200.0 mg), 碳酸铯 (396.2 mg, 1.22 mmol) 和 RuPhos Pd G3 (33.9 mg, 0.041 mmol)。反应液在氩气保护下 100 °C 搅拌 12 h。反应液加入水 (20 mL), 乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品柱层析纯化得到化合物 **A21-2** (171.0 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI) $m/z = 578.2 [M+H]^+$ 。

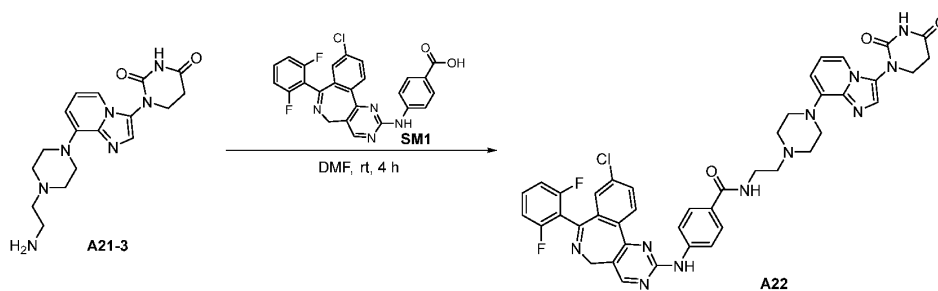
第4步:

化合物 **A21-2** (171.0 mg, 0.30 mmol) 溶于三氟乙酸 (2 mL), 加入三氟甲磺酸 (1 mL), 反应液在 25 °C 下搅拌 16 h。反应液用饱和碳酸氢钠溶液调 pH = 5-6, 反应液通过反相 (乙腈/10 M 碳酸氢铵水溶液) 分离纯化得到化合物 **A21-3** (100.0 mg, 棕色固体)。LCMS (ESI) $m/z = 358.3 [M+H]^+$ 。

第5步:

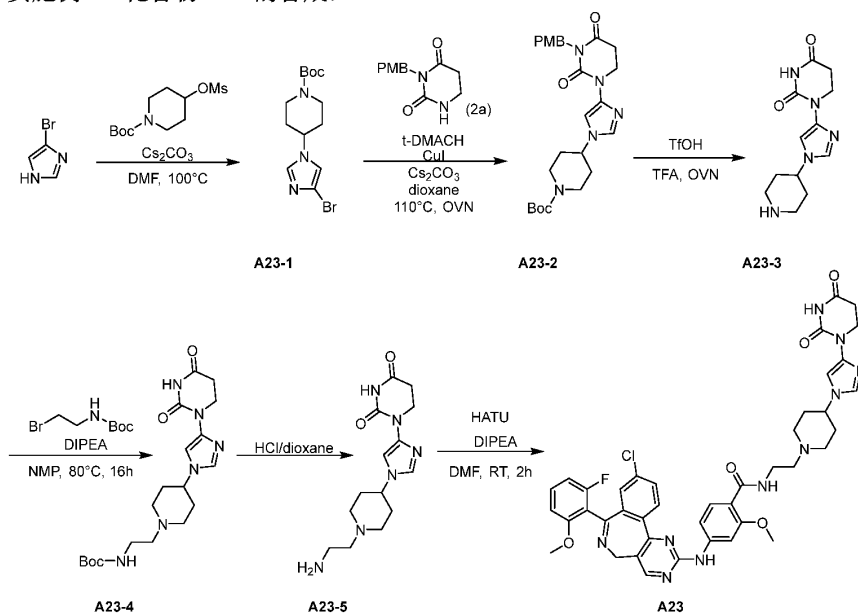
向化合物 **A21-3** (20.7 mg, 0.058 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (2 mL) 中加入 **SM2** (15.0 mg, 0.029 mmol), HATU (16.5 mg, 0.043 mmol) 和 DIPEA (11.2 mg, 0.087 mmol), 反应液在室温下搅拌 4 h。反应液通过反相 (甲醇/10 M 碳酸氢铵水溶液) 分离纯化得到黄色固体 **A21** (7.0 mg, 收率 28%)。LCMS (ESI) $m/z = 857.9 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.68 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.46 – 8.23 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.98 – 7.78 (m, 3H), 7.55 – 7.39 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.81 – 3.79 (m, 2H), 3.61 – 3.53 (m, 4H), 3.54 – 3.48 (m, 6H), 2.90 – 2.84 (m, 1H), 2.73 – 2.70 (m, 2H), 2.66 – 2.58 (m, 1H)。

实施例 22 化合物 A22 的合成:



向化合物 **A21-3** (22.5 mg, 0.063 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (2 mL) 中加入 **SM1** (15.0 mg, 0.031 mmol), HATU (17.9 mg, 0.047 mmol) 和 DIPEA (12.2 mg, 0.094 mmol), 反应液在室温下搅拌 4h。反应液通过反相 (甲醇/10 M 碳酸氢铵水溶液) 分离纯化得到 **A22** (19.0 mg, 收率 74%)。LCMS (ESI) $m/z = 815.9$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.67 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.39 – 8.29 (m, 2H), 7.98 – 7.82 (m, 6H), 7.63 – 7.53 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 2H), 3.59 – 3.35 (m, 10H), 2.89 – 2.82 (m, 1H), 2.69 – 2.64 (m, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 1H)。

实施例 23 化合物 A23 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物 4-溴-1H-咪唑 (5.0 g, 34.02 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (70 mL) 中加入碳酸铯 (22.17 g, 68.04 mmol) 和 4-甲磺酰氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (9.5 g, 34.02 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 100 °C 搅拌 16h。反应液通过反相 (乙腈/0.1% 甲酸水溶液) 分离纯化得到黄色固体 **A23-1** (1.5 g, 收率 13%)。LCMS (ESI) $m/z = 331.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 1H), 4.14 – 4.02 (m, 2H), 2.84 (bs, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

第2步:

室温下, 向化合物 **A23-1** (1.7 g, 5.15 mmol) 的 1,4-dioxane 溶液 (20 mL) 加入 3-(4-甲氧基苄基)-二氢嘧啶-2,4 (1*H*,3*H*)-二酮 (1.33 g, 5.66 mmol), *trans*-(1*R*, 2*R*)-*N,N'*-二甲基 1,2-环己烷二胺 (732.2 mg, 5.15 mmol), 碳酸铯 (3.35 g, 10.30 mmol) 和碘化亚铜 (196.09 mg, 1.03 mmol)。反应液在 110°C 下搅拌 16h。反应液浓缩除去溶剂, 剩余物通过硅胶柱色谱 (二氯甲烷/甲醇=10: 1) 分离纯化得到黄色固体 **A23-2** (2.2 g, 91%)。LCMS (ESI) $m/z = 484.1$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.21 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.10 – 3.99 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 2.83 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.95 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.81 – 1.63 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

第3步:

0°C 下, 向化合物 **A23-2** (1.0 g, 2.07 mmol) 加入三氟乙酸 (5 mL) 和三氟甲磺酸 (1 mL), 反应液在 25°C 下搅拌 24h。反应液用饱和碳酸氢钾调节至 pH~8, 通过反相 (乙腈/10M 碳酸氢铵水溶液) 分离纯化得到白色固体 **A23-3** (150 mg, 27%)。LCMS (ESI) $m/z = 264.0$ $[M+H]^+$ 。

第4步:

室温下, 向化合物 **A23-3** (150.0 mg, 0.56 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮溶液 (6 mL) 中加入 *N*-叔丁氧羰基-溴乙胺 (255.3 mg, 1.14 mmol), DIPEA (736.3 mg, 5.7 mmol), 反应液在 80°C 下搅拌 16h。反应液加水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 粗品通过硅胶柱色谱 (二氯甲烷/甲醇=10: 1) 分离纯化得到黄色固体 **A23-4** (77 mg, 收率 33%)。LCMS (ESI) $m/z = 407.2$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 0.5H), 7.31 – 7.20 (m, 1H), 6.69 – 6.64 (m, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 2H), 3.04 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.95 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.36 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.08 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.97 – 1.79 (m, 4H), 1.37 (s, 9H)。

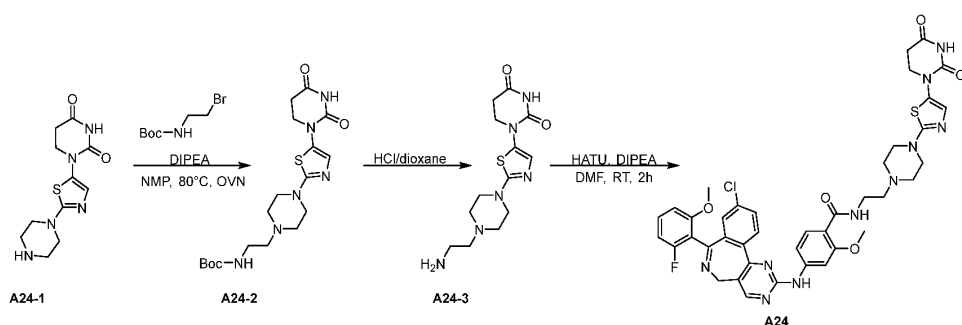
第5步:

室温下, 向化合物 **A23-4** (77.0 mg, 0.19 mmol) 加入盐酸 (4.0M, 1,4-二氧六环溶液) (2 mL), 反应液在 25°C 下搅拌 2h。反应液浓缩除去溶剂得到黄色固体 **A23-5** (78 mg)。LCMS (ESI) $m/z = 307.1$ $[M+H]^+$ 。

第6步:

向化合物 **A23-5** (13.3 mg, 0.043 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (1 mL) 中加入 **SM2** (15.0 mg, 0.029 mmol), HATU (13.2 mg, 0.034 mmol) 和 DIPEA (18.7 mg, 0.14 mmol), 反应液在室温下搅拌 2h。反应液通过反相 (乙腈/0.1% 甲酸水溶液=2.3/1) 分离纯化得到黄色固体 **A23** (20.0 mg, 收率 87%)。LCMS (ESI) $m/z = 807.1$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.25 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.02 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.46–3.40 (m, 2H), 3.01 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.62 – 2.55 (m, 3H), 2.20 – 2.15 (m, 2H), 2.02 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.91 – 1.81 (m, 2H)。

实施例 24 化合物 **A24** 的合成:



第1步:

室温下, 向化合物 **A24-1** (60.0 mg, 0.21 mmol) 的 *N*-甲基吡咯烷酮溶液(1 mL)中加入 *N*-叔丁氧羰基-溴乙胺(95.6 mg, 0.42 mmol), DIPEA (137.8 mg, 1.07 mmol), 反应液在 80°C 下搅拌 16h。反应液加水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 粗品通过硅胶柱色谱 (二氯甲烷/甲醇=10: 1) 分离纯化得到黄色固体 **A24-2** (50 mg, 收率 55%)。LCMS (ESI) $m/z = 425.2$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.59 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.69 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.31 – 3.29 (m, 4H), 3.06 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.48 – 2.46 (m, 4H), 2.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.37 (s, 9H)。

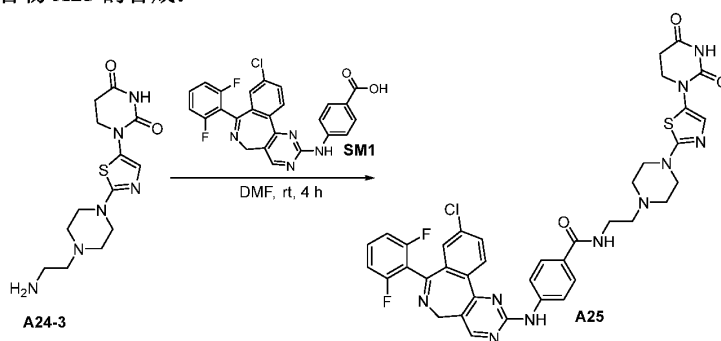
第2步:

室温下, 向化合物 **A24-2** (77.0 mg, 0.19 mmol) 加入 HCl (4M in dioxane, 2 mL), 反应液在 25°C 下搅拌 2h。反应液浓缩除去溶剂得到黄色固体 **A24-3** (50 mg)。 LCMS (ESI) $m/z = 325.2$ $[M+H]^+$ 。

第3步:

向化合物 **A24-3** (14.0 mg, 0.043 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(1 mL)中加入 **SM2** (15.0 mg, 0.029 mmol), HATU (13.2 mg, 0.034 mmol) 和 DIPEA (18.7 mg, 0.14 mmol), 反应液在室温下搅拌 2h。反应液通过反相 (乙腈/0.1%甲酸水溶液=2.3/1) 分离纯化得到黄色固体 **A24** (14.0 mg, 收率 58%)。LCMS (ESI) $m/z = 825.6$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.60 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.35–8.25 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.19 – 6.81 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.78 – 3.69 (m, 1H), 3.47 – 3.42 (m, 2H), 3.39 (t, $J = 5.0$ Hz, 5H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 5.4$ Hz, 4H)。

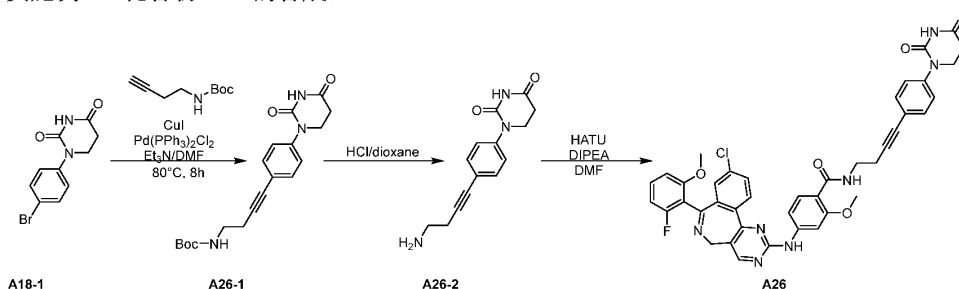
实施例 25 化合物 A25 的合成:



按照与**实施例 24**中描述的化合物 **A24** 的合成方法合成化合物 **A25** (10.0 mg, 收率 41%)。LCMS

(ESI) $m/z = 783.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.58 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.33 – 8.20 (m, 2H), 7.94 – 7.84 (m, 3H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.59 – 7.44 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.77 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.45 – 3.33 (m, 6H), 2.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.59 – 2.51 (m, 6H).

实施例 26 化合物 A26 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物 **A18-1** (250.0 mg, 0.92 mmol, 合成参考实施例 8) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺和三乙胺溶液 (2 mL/2 mL) 中加入 3-苄氧羰基-L-丙氨酸 (157.2 mg, 0.92 mmol), 碘化亚铜 (35.4 mg, 0.18 mmol) 和双三苯基膦二氯化钯 (65.2 mg, 0.092 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 80°C 搅拌 8h。反应液通过反相 (乙腈/0.1%甲酸水溶液) 分离纯化得到黄色固体 **A26-1** (129 mg, 收率 38%)。LCMS (ESI) $m/z = 358.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.01 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.14 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.53 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

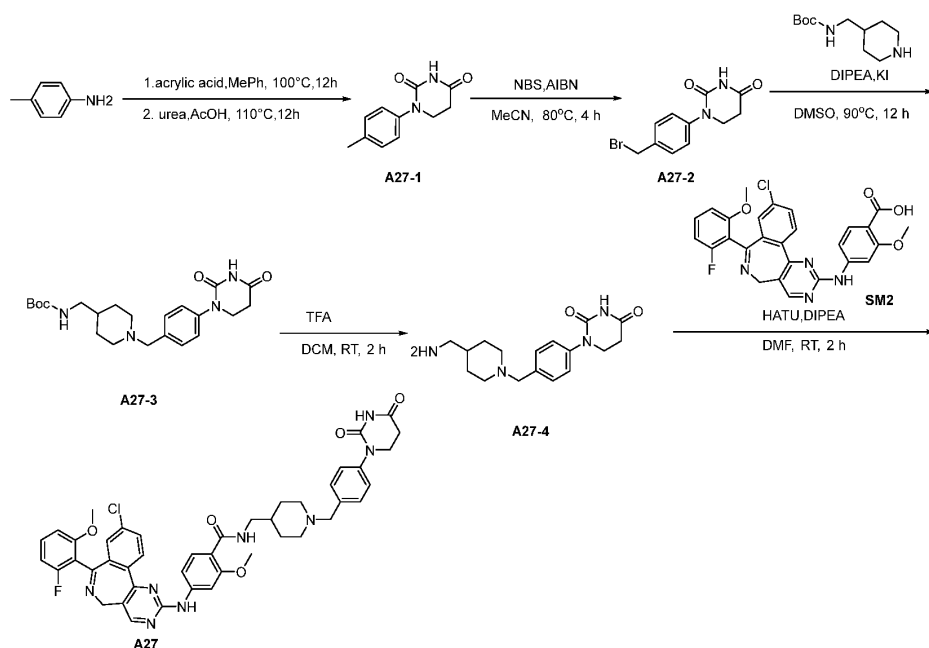
第 2 步:

室温下, 向化合物 **A26-1** (125.0 mg, 0.34 mmol) 加入 HCl (4.0 M in 1,4-dioxane, 2 mL), 反应液在 25°C 下搅拌 2h。反应液浓缩除去溶剂得到黄色固体 **A26-2** (100 mg, 98%)。LCMS (ESI) $m/z = 258.0$ $[M+H]^+$.

第 3 步:

向化合物 **A26-2** (14.8 mg, 0.057 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (1 mL) 中加入 **SM2** (15.0 mg, 0.029 mmol), HATU (12.1 mg, 0.031 mmol) 和 DIPEA (18.7 mg, 0.14 mmol), 反应液在室温下搅拌 2h。反应液通过反相 (乙腈/10M 碳酸氢铵水溶液=2.3/1) 分离纯化得到黄色固体 **A26** (16.0 mg, 收率 73%)。LCMS (ESI) $m/z = 758.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.36 – 8.27 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 4H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.22 (bs, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.53 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.71 – 2.67 (m, 4H).

实施例 27 化合物 A27 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物对甲苯胺 (3.00 g, 28.00 mmol) 的甲苯溶液 (25.0 mL) 中, 加入丙烯酸 (2.42 g, 33.60 mmol)。反应在 100 °C 下搅拌 12 h。反应液冷却至室温, 加入尿素 (8.41 g, 139.99 mmol), 乙酸 (25.0 mL)。反应升到 110 °C 下搅拌 12 h。减压浓缩除去甲苯, 用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH~8。用乙酸乙酯萃取, 分液。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩除去溶剂, 通过硅胶色谱柱 (二氯甲烷/甲醇=20: 1) 分离纯化得到黄色固体 **A27-1** (1.78 g, 收率 31.13 %), LCMS (ESI) $m/z = 204.9$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 向化合物 **A27-1** (500.00 mg, 2.45 mmol) 的乙腈溶液 (5.0 mL) 中, 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (522.89 mg, 2.94 mmol), 偶氮二异丁腈 (80.41 mg, 489.66 μ mol)。反应在 80 °C 下搅拌 4 h。减压浓缩除去溶剂, 通过硅胶色谱柱 (二氯甲烷/甲醇=20: 1) 分离纯化得到黄色固体 **A27-2** (345 mg, 收率 24.85 %), LCMS (ESI) $m/z = 283.01/284.1$ $[M+H]^+$ 。

第 3 步:

室温下, 向化合物 **A27-2** (150.00 mg, 529.81 μ mol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺的溶液 (5.0 mL) 中, 加入 (哌啶-4-基甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (113.54 mg, 529.81 μ mol), DIPEA (205.42 mg, 1.59 mmol), 碘化钾 (17.59 mg, 105.96 μ mol, 5.64 μ L)。反应 90 °C 下 12h。反应液加水, 用乙酸乙酯萃取, 分液。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩除去溶剂, 通过硅胶色谱柱 (二氯甲烷/甲醇=10: 1) 分离纯化得到淡黄色固体 **A27-3** (118 mg, 收率 53.47 %)。LCMS (ESI) $m/z = 417.2$ $[M+H]^+$ 。

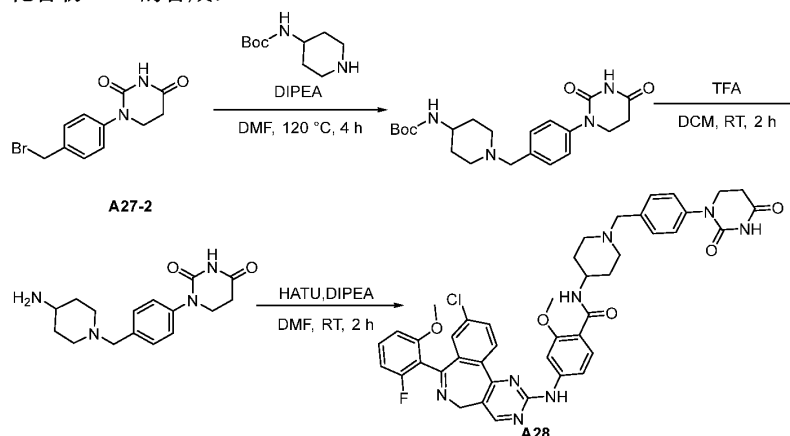
第 4 步:

室温下, 向化合物 **A27-3** (20.00 mg, 48.02 μmol) 的二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液中, 加入三氟乙酸 (1.5 mL)。反应在 25 °C 下搅拌 2 h。减压浓缩除去溶剂得到黄色固体 **A27-4** (16 mg, 收率 100%)。LCMS (ESI) $m/z = 317.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 5 步:

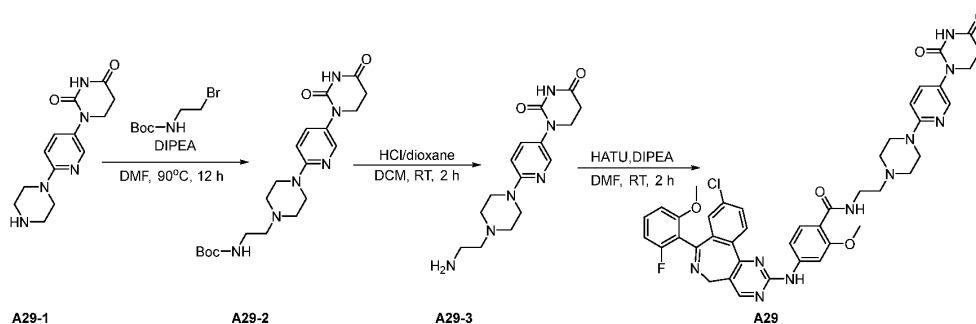
室温下, 向化合物 **A27-4** (16.00 mg, 48.02 μmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺的溶液 (2.0 mL) 中, 加入 **SM2** (15.00 mg, 28.91 μmol), HATU (21.98 mg, 57.81 μmol), DIPEA (22.41 mg, 173.44 μmol)。反应液在室温下搅拌 2 h。反相制备 (乙腈/10M 碳酸氢铵水溶液=1.5/1) 分离纯化得到白色固体 **A27** (5.45 mg, 收率 23.07%)。LCMS (ESI) $m/z = 817.56$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.35 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.88 – 7.73 (m, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 7.34 – 7.24 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 – 3.81 (m, 2H), 3.77 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.19 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.71 – 2.53 (m, 2H), 2.51 – 2.49 (m, 1H), 2.20 – 2.11 (m, 2H), 1.87 – 1.84 (m, 2H), 1.59 – 1.57 (m, 2H)。

实施例 28 化合物 **A28** 的合成:



按照与实施例 27 中描述的化合物 **A27** 的合成方法合成化合物 **A28** (10.55 mg, 收率 45.44 %)。LCMS (ESI) $m/z = 803.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.36 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.30 (q, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.22 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (bs, 2H), 3.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H), 2.14 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.83 – 1.79 (m, 2H), 1.55 (q, $J = 10.8$ Hz, 2H)。

实施例 29 化合物 **A29** 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物 **A29-1** (100.00 mg, 363.23 μmol , 合成参考专利 WO2020132561) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺的溶液 (5.0 mL) 中, 加入 (2-溴乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (81.40 mg, 363.23 μmol), DIPEA (140.83 mg, 1.09 mmol)。反应 90°C 下 12 h。反应液加水, 用乙酸乙酯萃取, 分液。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩除去溶剂, 通过硅胶色谱柱 (二氯甲烷/甲醇=10: 1) 分离纯化得到淡黄色固体 **A29-2** (30 mg, 收率 19.74 %)。LCMS (ESI) $m/z = 419.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

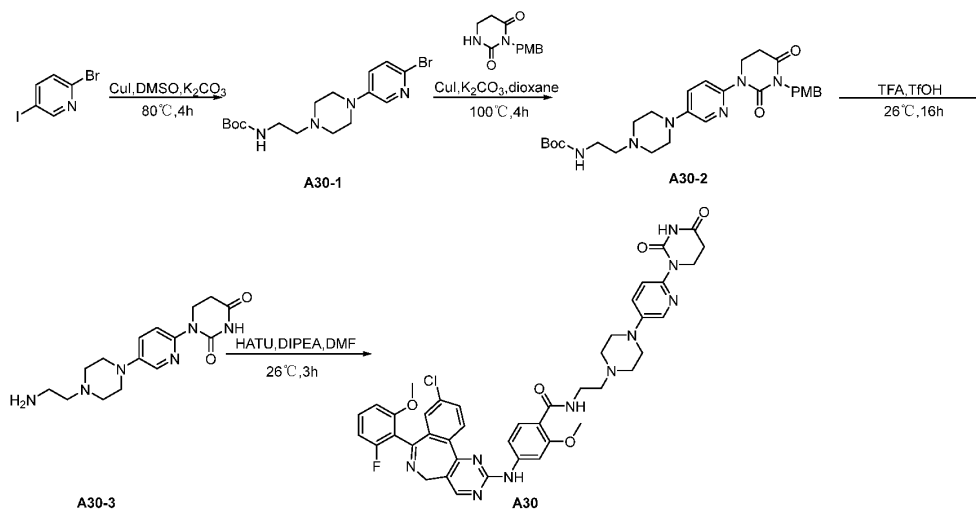
第 2 步:

室温下, 向化合物 **A29-2** (29.00 mg, 69.30 μmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中, 加入 HCl (4M in dioxane, 1.0 mL)。反应在 25 °C 下搅拌 2 h。减压浓缩除去溶剂得到黄色固体 **A29-3** (30 mg, 收率 100 %)。LCMS (ESI) $m/z = 319.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 3 步:

室温下, 向化合物 **A29-3** (30.00 mg, 69.30 μmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺的溶液 (2.0 mL) 中, 加入 **SM2** (15.00 mg, 28.91 μmol), HATU (21.98 mg, 57.81 μmol), DIPEA (22.41 mg, 173.44 μmol)。反应液在室温下搅拌 2 h。反相制备 (乙腈/10M 碳酸氢铵水溶液=1.5/1) 分离纯化得到淡黄色固体 **A29** (14.25 mg, 收率 58.97 %)。LCMS (ESI) $m/z = 819.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.34 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.37 – 8.23 (m, 2H), 8.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.42 (td, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.53 (bs, 4H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

实施例 30 化合物 A30 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物 2-溴-5-碘吡啶 (5.00 g, 17.44 mmol) 的二甲基亚砜溶液 (50 mL) 中加入碳酸钾 (4.87 g, 34.87 mmol), 碘化亚铜 (670.9 mg, 3.49 mmol), L-脯氨酸 (405.5 mg, 3.49 mmol) 和 1-(*N*-Boc-氨乙基)哌嗪 (4.40 g, 19.18 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 80°C 搅拌 4h。反应液加水洗涤乙酸乙酯萃取, 有机相旋干去掉溶剂。剩余物通过硅胶柱色谱 (二氯甲烷/甲醇=20:1) 分离纯化得到白色固体 **A30-1** (6.00 g, 90%)。LCMS (ESI) $m/z = 385.1$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 将化合物 **A30-1** (500.0 mg, 1.30 mmol), 碳酸铯 (845.5 mg, 2.60 mmol), *Trans*-(1*S*, 2*S*)-*N,N*-二甲基环己二胺 (37.0 mg, 0.26 mmol), 碘化亚铜 (49.0 mg, 0.26 mmol), 3-(4-甲氧基苄基)-二氢嘧啶-2,4 (1*H*,3*H*)-二酮 (395.0 mg, 1.69 mmol) 溶解在 dioxane (5 mL) 中反应液在 80°C 下搅拌 4h。反应液浓缩除去溶剂, 剩余物通过硅胶柱色谱 (二氯甲烷/甲醇=10:1) 分离纯化得到白色固体 **A30-2** (400.0 mg, 57%)。LCMS (ESI) $m/z = 539.2$ $[M+H]^+$ 。

第 3 步:

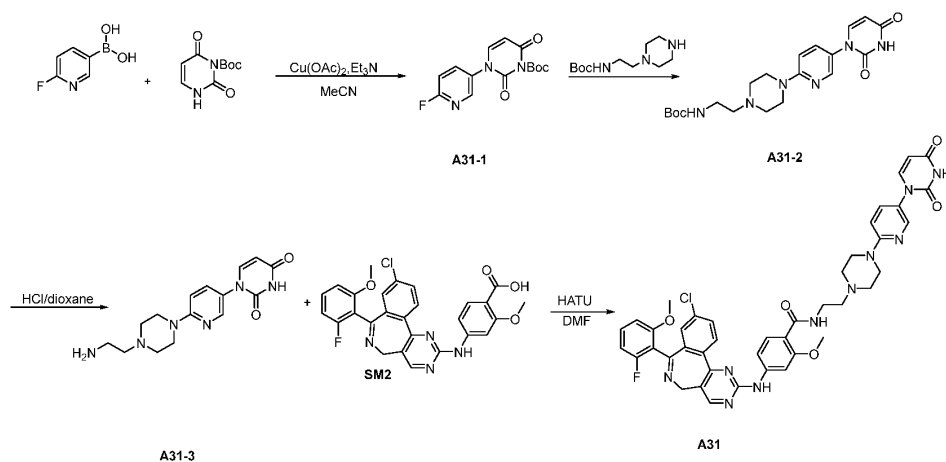
0°C 下, 向化合物 **A30-2** (400.0 mg, 0.74 mmol) 加入三氟乙酸 (5 mL) 和三氟甲磺酸 (1 mL), 反应液在 25°C 下搅拌 16h。反应液用饱和碳酸氢钾水溶液调节至 pH≈8, 通过反相 (乙腈/10M 碳酸氢铵水溶液) 分离纯化得到白色固体 **A30-3** (100.0 mg, 42%)。LCMS (ESI) $m/z = 319.1$ $[M+H]^+$ 。

第 4 步:

向化合物 **A30-3** (15.4 mg, 0.048 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (1 mL) 中加入 **SM2** (15.0 mg, 0.029 mmol), HATU (13.2 mg, 0.034 mmol) 和 DIPEA (18.7 mg, 0.14 mmol), 反应液在室温下搅拌 3h。反应液通过反相 (乙腈/0.1% 甲酸水溶液=2.3/1) 分离纯化得到黄色固体 **A30** (3.9 mg, 收率 16%)。LCMS (ESI) $m/z = 819.2$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 – 3.94

(m, 2H), 3.47 – 3.42 (m, 2H), 3.30 – 3.22 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.55 – 2.50 (m, 4H), 2.06 – 2.01 (m, 2H).

实施例 31 化合物 A31 的合成:



第 1 步:

2-氟-5-吡啶硼酸 (600 mg, 4.26 mmol)溶解在乙腈中, 依次加入 2,4-二羰基-1H-嘧啶-3-羧酸叔丁酯 (903.58 mg, 4.26 mmol, 合成参考 WO2021255212), 乙酸铜一水合物 (170.03 mg, 851.62 μmol)和三乙胺 (860.14 mg, 8.52 mmol), 反应体系在 60°C下搅拌 2h。反应完毕后减压浓缩得到粗品并用快速硅胶柱色谱法 (PE: EA=50%至 100%)冲洗得到 **A31-1** (320 mg)。LCMS (ESI) $m/z = 308.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 2 步:

A31-1 (300 mg, 976.32 μmol)溶解在 DMSO (1 mL)中, 依次加入 1-(*N*-Boc-氨乙基)哌嗪 (447.78 mg, 1.95 mmol)和三乙胺 (197.22 mg, 1.95 mmol)并在 100°C下搅拌 2h。反应完毕后将水 (10 mL)和乙酸乙酯 (20 mL)加入体系, 分离有机相并经过硫酸钠干燥后减压浓缩得到粗品 **A31-2** 并直接下一步。LCMS (ESI) $m/z = 317.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

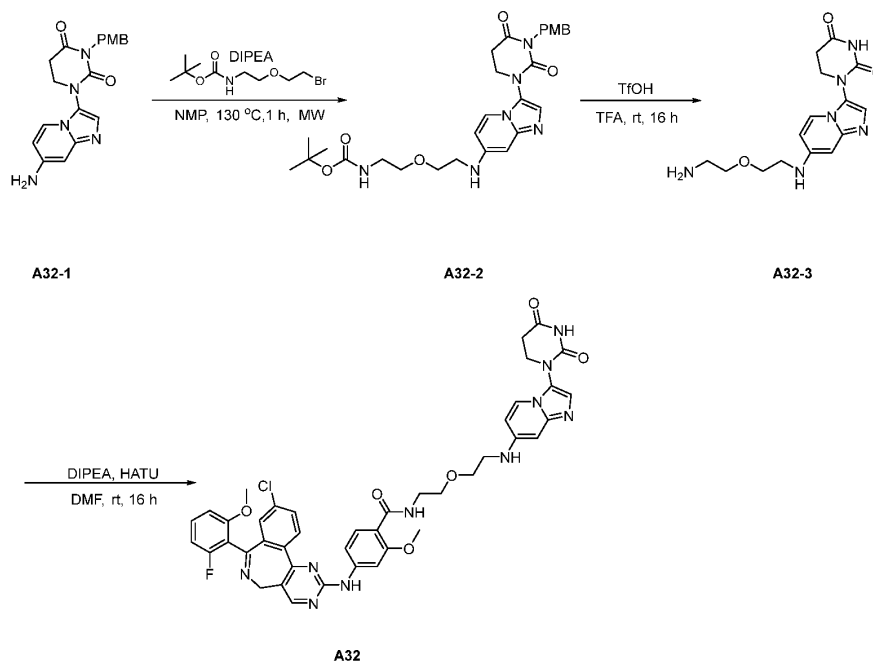
第 3 步:

上一步所得 **A31-2** 溶解在 HCl (4.0 M in dioxane, 2 mL)中后在室温下搅拌 1h, 反应液浓缩除去溶剂得到白色固体 **A31-3**, 直接下一步使用。LCMS (ESI) $m/z = 317.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 4 步:

上一步所得 **A31-3** (20 mg, 63.22 μmol) 溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL), 依次加入 **SM2** (16.40 mg, 31.61 μmol), HATU (18.03 mg, 47.41 μmol) 和 DIPEA (12.26 mg, 94.83 μmol , 16.52 μL), 反应液在室温下搅拌过夜。反应液通过反相 (乙腈/0.1%甲酸水溶液=2.3/1)分离纯化得到黄色固体 **A31** (2 mg, 收率 9%)。LCMS (ESI) $m/z = 817.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.44 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.36 – 8.29 (m, 2H), 8.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.61 – 3.59 (m, 4H), 3.51 – 3.46 (m, 2H), 2.59 – 2.53 (m, 6H)。

实施例 32 化合物 A32 的合成:



第 1 步:

化合物 **A32-1** (440.0 mg, 1.07 mmol, 合成参考专利 WO2021188948) 溶于 *N*-甲基吡咯烷酮溶液 (3 mL), 加入 (2-(2-溴乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (353.4 mg, 1.32 mmol) 和 DIPEA (227.1 mg, 1.76 mmol), 反应液在 130 °C 下微波反应 1 h。反应液加入水 (20 mL), 二氯甲烷 (50 mL*3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品柱层析纯化得化合物 **A32-2** (306.0 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI) m/z = 553.2 [M+H]。

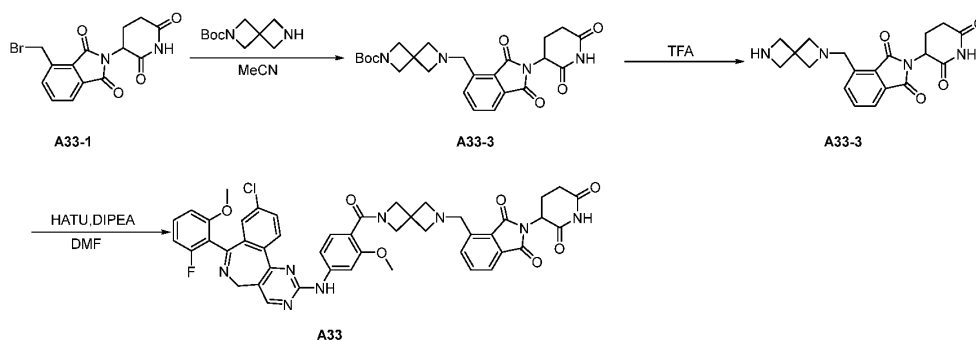
第 2 步:

室温下，化合物 **A32-2** (306.0 mg, 0.55 mmol)溶于三氟乙酸 (6 mL)，加入三氟甲磺酸 (2 mL)，反应液在 25°C下搅拌 16 h。反应液用饱和碳酸氢钠调至 pH≈5，反应液通过反相 (乙腈/10 M 碳酸氢铵水溶液)分离纯化得到化合物 **A32-3** (76.0 mg，白色固体)。LCMS (ESI) m/z = 333.40 [M+H]⁺.

第3步:

向化合物 **A32-3** (19.2 mg, 0.058 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (2 mL) 中加入 **SM2** (15.0 mg, 0.029 mmol), HATU (16.5 mg, 0.043 mmol) 和 DIPEA (11.2 mg, 0.087 mmol), 反应液在室温下搅拌 16h。反应液通过反相 (甲醇/10 M 碳酸氢铵水溶液) 分离纯化得到白色固体 **A32** (7.0 mg, 收率 29%)。LCMS (ESI) m/z = 833.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 – 8.28 (m, 2H), 8.13 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 – 7.78 (m, 3H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.26 (s, 3H), 6.86 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.50 – 3.44 (m, 2H), 2.81 (bs, 2H).

实施例 33 化合物 A33 的合成:



第 1 步:

A33-1 (200 mg, 569.55 μmol , 合成参考 WO2020173440) 溶解在 DMSO (2 mL) 中, 依次加入 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (112.92 mg, 569.55 μmol) 和 DIPEA (368.05 mg, 2.85 mmol, 496.03 μL) 并在室温下搅拌过夜。反应完毕后加入水(10 mL)和乙酸乙酯 (20 mL) 加入体系, 分离有机相并经过硫酸钠干燥后减压浓缩得到粗品并用快速硅胶柱色谱法 (PE: EA=40%至 100%) 冲洗得到 **A33-2** (30 mg)。LCMS (ESI) $m/z = 469.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

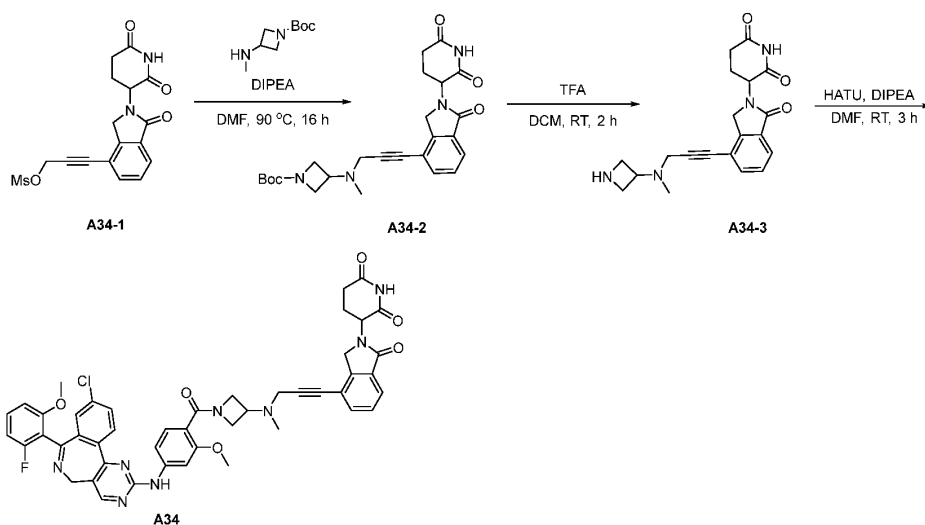
第 2 步:

上一步所得 **A33-2** 溶解在二氯甲烷 (2 mL) 中加入三氟乙酸 (1 mL), 在室温下搅拌 1h, 反应液浓缩除去溶剂得到油状物 **A33-3**, 直接下一步使用。LCMS (ESI) $m/z = 369.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 3 步:

上一步所得 **A33-3** (23.58 mg, 64 μmol) 溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (1 mL), 依次加入 **SM2** (20.86 mg, 42.24 μmol), HATU (36.50 mg, 96.00 μmol) 和 DIPEA (24.81 mg, 192.00 μmol , 33.44 μL), 反应液在室温下搅拌 2h。反应液通过反相 (乙腈/0.1%甲酸水溶液=2.3/1) 分离纯化得到黄色固体 **A33** (12.2 mg, 收率 21%)。LCMS (ESI) $m/z = 869.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 3H), 7.75 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 5.19 – 5.14 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.24 – 4.16 (m, 6H), 3.94 (s, 3H), 3.60 – 3.52 (m, 4H), 2.91 – 2.75 (m, 3H), 2.17 – 2.16 (m, 1H)。

实施例 34 化合物 **A34** 的合成:



第 1 步:

室温下, 向 **A34-1** (63.00 mg, 167.38 μmol , 合成参考专利 CN112079866) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺的溶液 (2.0 mL) 中, 加入 3-(甲氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (46.76 mg, 251.07 μmol), DIPEA (64.90 mg, 502.15 μmol)。反应 90 °C 下 16 h。反应液加水, 用乙酸乙酯萃取, 分液。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩除去溶剂, 通过硅胶色谱柱(二氯甲烷/甲醇=10: 1)分离纯化得到黄色固体 **A34-2** (37 mg, 收率 47.38 %)。LCMS (ESI) m/z = 467.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

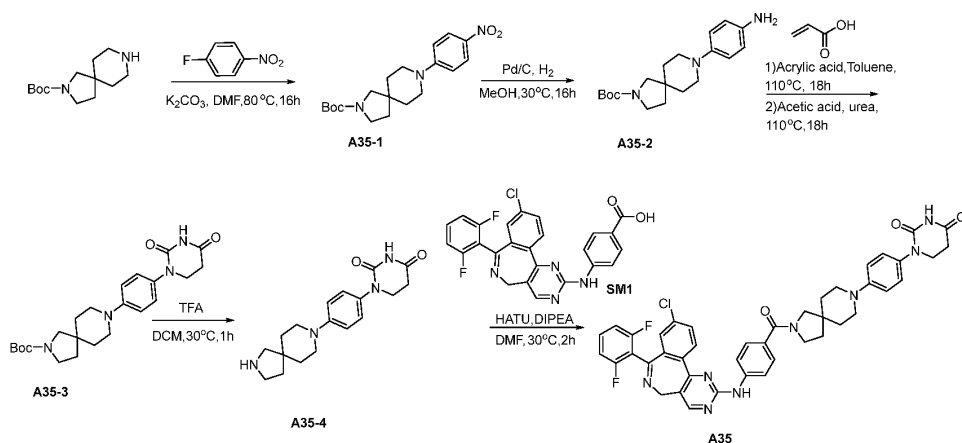
第 2 步:

室温下, 向化合物 **A34-2** (37.00 mg, 79.31 μmol) 的二氯甲烷 (4.0 mL) 溶液中, 加入三氟乙酸 (1.0 mL)。反应在 25 °C 下搅拌 2 h。减压浓缩除去溶剂得到棕色固体 **A34-3** (30 mg, 收率 100 %)。LCMS (ESI) m/z = 367.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 3 步:

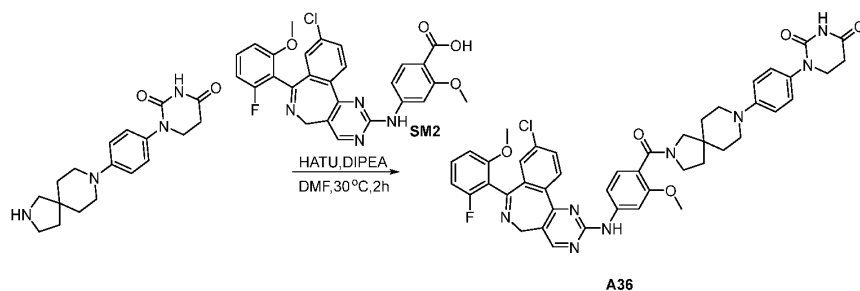
室温下, 向化合物 **A34-3** (30.00 mg, 61.79 μmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺的溶液 (2.0 mL) 中, 加入 **SM2** (15.00 mg, 28.91 μmol), HATU (21.98 mg, 57.81 μmol), DIPEA (22.41 mg, 173.44 μmol)。反应液在室温下搅拌 2 h。反相制备 (乙腈/10M 碳酸氢铵水溶液=1.5/1) 分离纯化得到淡黄色固体 **A34** (21.91 mg, 收率 86.67 %)。LCMS (ESI) m/z = 867.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.98 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J_1 = 19.2 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.16 (m, 2H), 5.12 (dd, J_1 = 13.2 Hz, J_2 = 5.2 Hz, 1H), 4.54 – 4.29 (m, 2H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.51-3.49 (m, 1H), 3.03 – 2.82 (m, 1H), 2.70 – 2.55 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.07-2.03 (m, 1H)。

实施例 35 化合物 A35 的合成:



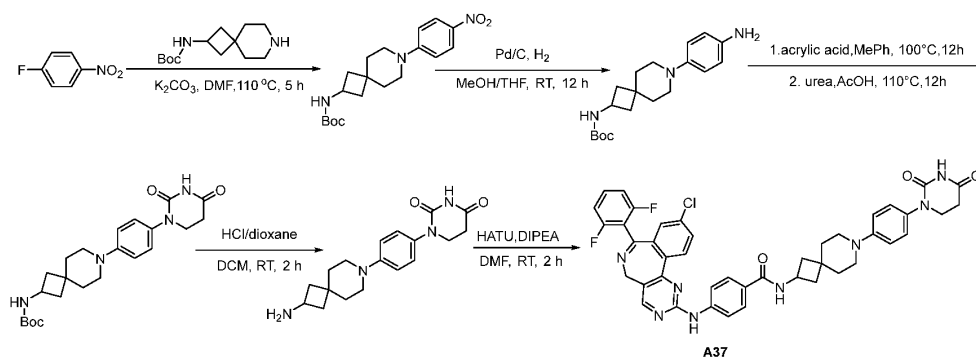
按照与**实施例 8** 中描述的化合物 **A8** 的合成方法合成化合物 **A35** (11.6 mg, 收率 46.8%)。LCMS (ESI) $m/z = 787.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92 – 7.84 (m, 3H), 7.55 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.22 – 7.08 (m, 4H), 7.00 – 6.87 (m, 2H), 3.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.28 – 3.07 (m, 4H), 2.70 – 2.64 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.58 (s, 2H).

实施例 36 化合物 A36 的合成:



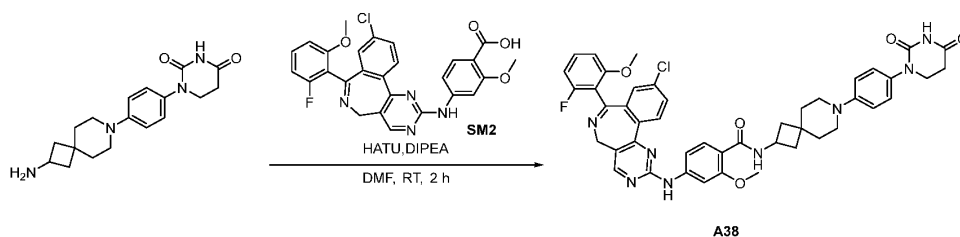
按照与**实施例 1** 中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物 **A36** (14.5 mg, 收率 58%)。LCMS (ESI) $m/z = 829.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 10.03 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.33 – 8.26 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 – 3.63 (m, 2H), 3.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.38 – 3.35 (m, 1H), 3.31 – 3.06 (m, 5H), 3.05 – 2.96 (m, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 2H), 1.70 – 1.50 (m, 4H).

实施例 37 化合物 A37 的合成:



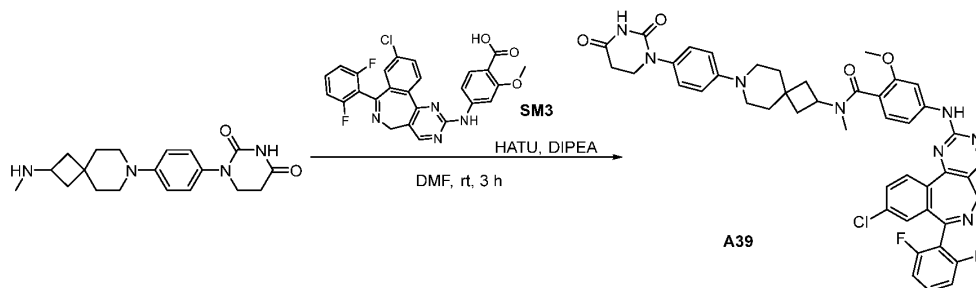
按照与**实施例 8** 中描述的化合物 **A8** 的合成方法合成化合物 **A37** (18.19 mg, 收率 72.43 %)。LCMS (ESI) $m/z = 787.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.23 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.97–7.78 (m, 5H), 7.61–7.53 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.22–7.09 (m, 4H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.52–4.43 (m, 1H), 3.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.18–3.14 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.28–2.23 (m, 2H), 1.93–1.88 (m, 2H), 1.75–1.73 (m, 2H), 1.70–1.68 (m, 2H).

实施例 38 化合物 A38 的合成:



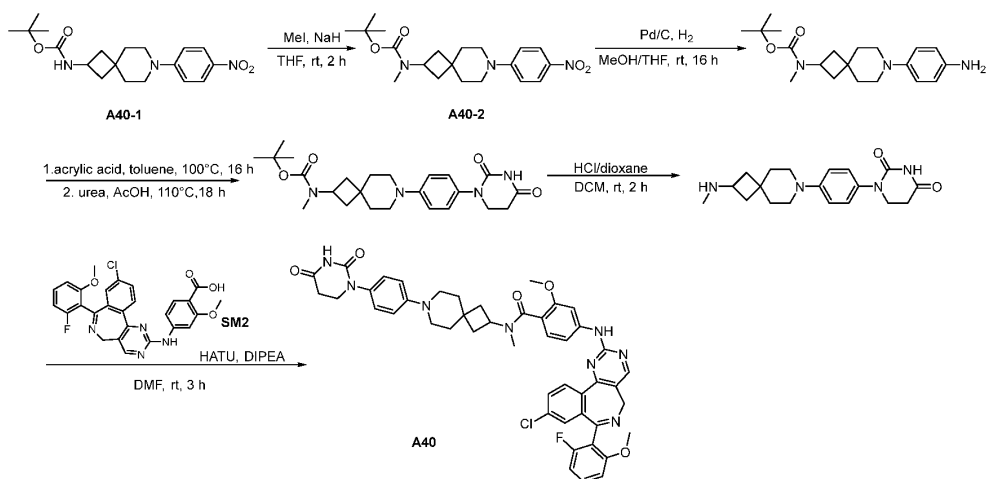
按照与**实施例 1** 中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物 **A38** (18.57 mg, 收率 77.46 %)。LCMS (ESI) $m/z = 829.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50–7.36 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.24–2.97 (m, 4H), 2.68 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.32–2.27 (m, 2H), 1.87–1.82 (m, 2H), 1.76–1.58 (m, 4H).

实施例 39 化合物 A39 的合成:



照与**实施例 1** 中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物 **A39** (9.0 mg, 收率 36%)。LCMS (ESI) $m/z = 801.1$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.97 – 7.82 (m, 3H), 7.66 – 7.48 (m, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 3H), 7.25 – 7.09 (m, 4H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.71 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.20 – 3.03 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.11 – 2.02 (d, $J = 9.8$ Hz, 4H), 1.74 – 1.53 (m, 4H)。

实施例 40 化合物 A40 的合成:



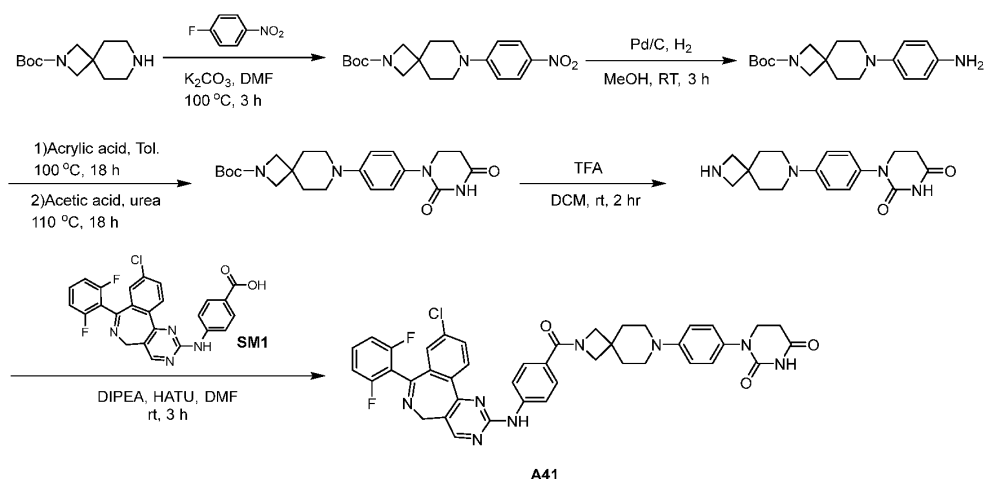
第一步:

化合物 **A40-1** (269.0 mg, 0.74 mmol, 合成参考专利 WO2020147702) 溶于四氢呋喃 (5 mL), 在 0 °C 氩气保护下加入氢化钠 (119.1 mg, 2.98 mmol)。反应液在氩气保护下 0 °C 搅拌 10 分钟。加入碘甲烷 (316.9 mg, 2.23 mmol), 反应液在氩气保护下室温搅拌 2h。反应液加入水 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL*3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 **A40-2** (380.0 mg, 黄色固体, 粗品)。LCMS (ESI) $m/z = 376.3$ $[M+H]^+$ 。

第二步:

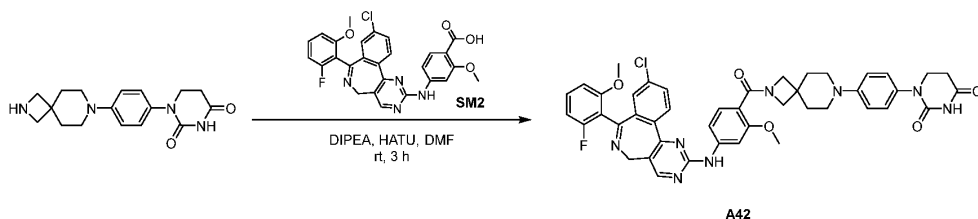
按照与**实施例 8** 中描述的化合物 **A8** 的合成方法合成化合物 **A40** (11.0 mg, 收率 45%)。LCMS (ESI) $m/z = 843.1$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.93 – 7.72 (m, 2H), 7.48 – 7.29 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.17 – 6.98 (m, 3H), 6.98 – 6.76 (m, 3H), 4.24 – 4.05 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 – 3.63 (m, 2H), 3.14 – 2.91 (m, 6H), 2.76 (s, 1H), 2.72 – 2.60 (m, 2H), 2.15 – 1.79 (m, 4H), 1.77 – 1.39 (m, 4H)。

实施例 41 化合物 A41 的合成:



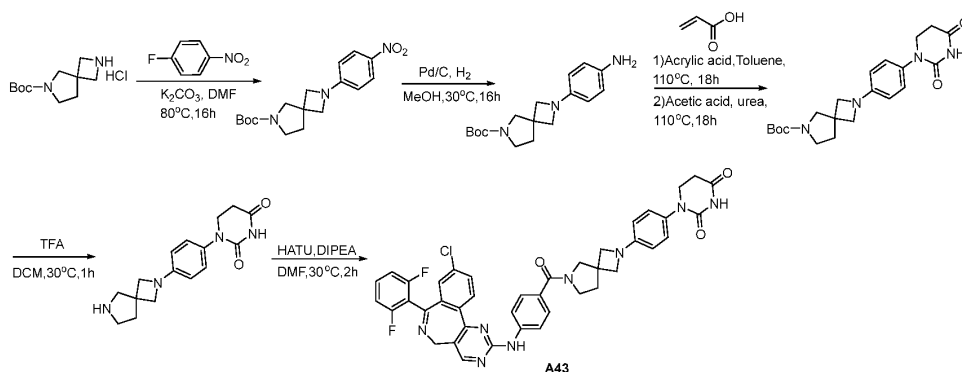
按照与**实施例 8** 中描述的化合物 **A8** 的合成方法合成化合物 **A41** (11 mg, 收率 45.2%)。 LCMS (ESI) $m/z = 773.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.97 – 7.85 (m, 3H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 4H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.20 – 3.13 (m, 4H), 2.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.83 (s, 4H).

实施例 42 化合物 A42 的合成:



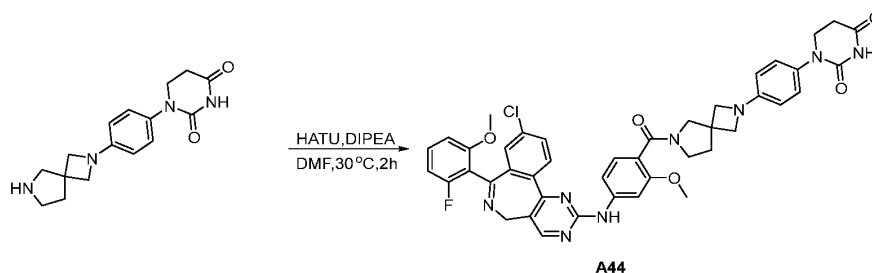
按照与**实施例 1** 中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物 **A42** (9.4 mg, 收率 39.8%)。 LCMS (ESI) $m/z = 815.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.23 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.01 – 6.89 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.76 – 3.62 (m, 6H), 3.22 – 3.03 (m, 4H), 2.67 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.78 (s, 4H).

实施例 43 化合物 A43 的合成:



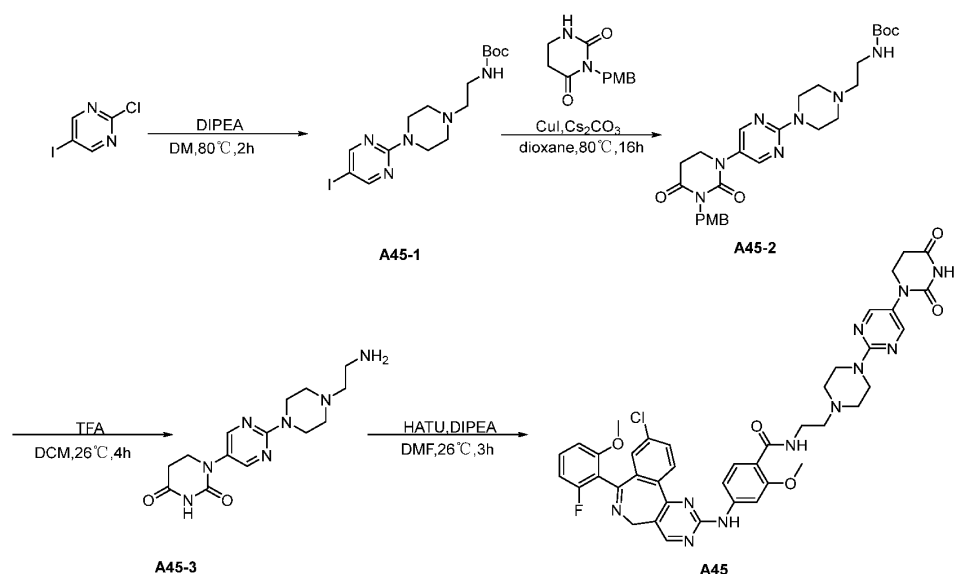
按照与**实施例 8**中描述的化合物 **A8** 的合成方法合成化合物 **A43** (16.2 mg, 收率 67.8%)。LCMS (ESI) $m/z = 759.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.20 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 3H), 7.58 – 7.52 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.20 – 7.06 (m, 4H), 6.50 – 6.38 (m, 2H), 3.89 – 3.54 (m, 10H), 2.70 – 2.64 (m, 2H), 2.14 (s, 2H).

实施例 44 化合物 **A44** 的合成:



按照与**实施例 1**中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物 **A44** (11.6 mg, 收率 48.2%)。LCMS (ESI) $m/z = 801.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.32 – 8.26 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.17 – 7.06 (m, 3H), 6.54 – 6.44 (m, 2H), 3.86 – 3.65 (m, 9H), 3.56 – 3.29 (m, 4H), 2.70 – 2.63 (m, 2H), 2.17 – 2.06 (m, 2H).

实施例 45 化合物 **A45** 的合成:



第 1 步:

室温下,向化合物 2-氯-5-碘嘧啶 (1.00 g, 4.16 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺和 DIEA 溶液 (10 mL/2 mL) 中加入 1-(*N*-Boc-氨基乙基)哌嗪 (77.5 mg, 0.26 mmol), 反应液加热到 80°C 搅拌 2h。反应液中加水洗涤乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩除去溶剂, 剩余物通过硅胶柱色谱 (二氯甲烷/甲醇=10: 1) 分离纯化得到白色固体 **A45-1** (1.18 g, 65%)。LCMS (ESI) $m/z = 434.1$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 将化合物 **A45-1** (1.18 g, 2.72 mmol), 碳酸铯 (1.77 g, 5.45 mmol), *Trans*-(1*S*, 2*S*)-*N,N*-二甲基环己二胺 (1.77 g, 0.54 mmol), 碘化亚铜 (103.0 mg, 0.54 mmol), 3-(4-(甲氧基苄基)-二氢嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 (637.5 mg, 2.72 mmol) 溶解在 dioxane (15 mL) 中反应液在 80°C 下搅拌 16h。反应液浓缩除去溶剂, 剩余物通过硅胶柱色谱 (二氯甲烷/甲醇=10: 1) 分离纯化得到白色固体 **A45-2** (1.20 g, 81%)。LCMS (ESI) $m/z = 540.1$ $[M+H]^+$ 。

第 3 步:

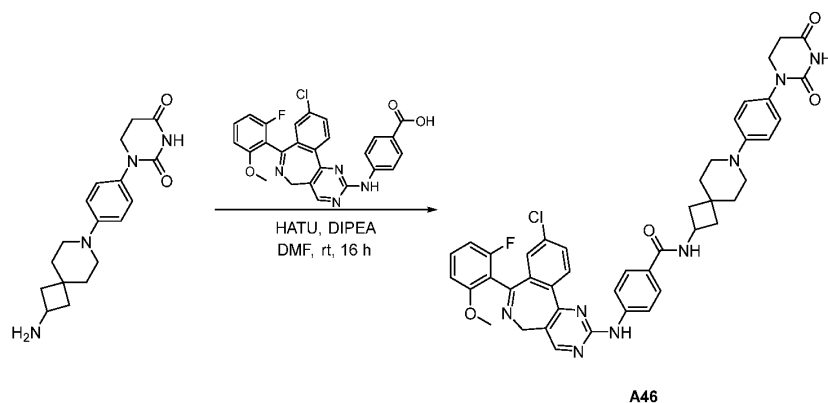
向化合物 **A45-2** (300.0 mg, 0.56 mmol) 的三氟乙酸溶液 (3 mL) 中加入三氟甲磺酸溶液 (3 mL), 反应液在室温下搅拌 4h。反应液通过反相 (乙腈/10M 碳酸氢铵水溶液=2.3/1) 分离纯化得到白色固体 **A45-3** (100.0 mg, 收率 56%)。LCMS (ESI) $m/z = 340.3$ $[M+H]^+$ 。

第 4 步:

向化合物 **A45-3** (15.4 mg, 0.048 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (1 mL) 中加入 **SM2** (15.0 mg, 0.029), HATU (13.2 mg, 0.034 mmol) 和 DIPEA (18.7 mg, 0.14 mmol), 反应液在室温下搅拌 3h。反应液通过反相 (乙腈/0.1% 甲酸水溶液=2.3/1) 分离纯化得到黄色固体 **A45** (5.8 mg, 收率 24%)。LCMS (ESI) $m/z = 820.1$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.47 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.38 - 8.32 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.83 - 3.80 (m, 4H), 3.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.49 - 3.47 (m, 2H), 2.76 (t,

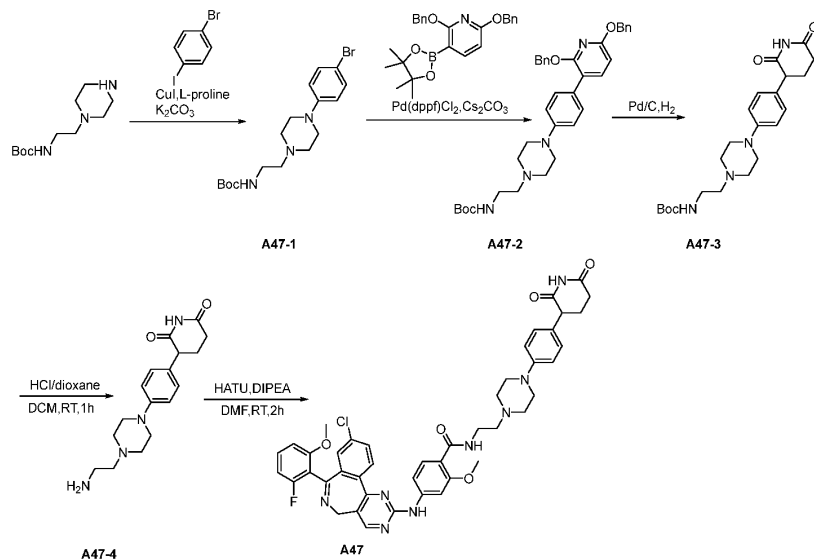
$J = 6.8$ Hz, 2H), 2.58 – 2.51 (m, 2H).

实施例 46 化合物 A46 的合成:



按照与**实施例 1**中描述的化合物**A1**的合成方法合成化合物**A46** (15.0 mg, 收率 61%)。LCMS (ESI) $m/z = 799.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.91 – 7.80 (m, 3H), 7.45 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.51 – 4.44 (m, 1H), 3.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.24 – 3.14 (m, 2H), 3.14 – 3.03 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.27 – 2.22 (m, 2H), 1.93 – 1.88 (m, 2H), 1.80 – 1.62 (m, 4H).

实施例 47 化合物 A47 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物 1-(N-Boc-氨乙基)哌嗪 (2.7 g, 11.7 mmol) 的二甲基亚砜溶液(15 mL)中加入 4-溴碘苯(3 g, 10.6 mmol), 碳酸钾(2.93 g, 21.2 mmol), 碘化亚铜(404 mg, 2.12 mmol), L-脯氨酸 (244 mg,

2.12 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 80°C 搅拌 16h。反应液加水，加入乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/石油醚=1: 3)分离纯化得到白色固体 **A47-1** (2.8 g, 收率 69%)。LCMS (ESI) $m/z = 384.9 [M+H]^+$ 。

第 2 步:

室温下，向化合物 **A47-1** (400 mg, 1.04 mmol) 的二氧六环 (10 mL) 和水 (1 mL) 溶液中加入 2,6-二(苯基甲氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-吡啶 (456 mg, 10.6 mmol)，碳酸铯 (678 mg, 2.08 mmol)，[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化铯二氯甲烷络合物 (85 mg, 0.1 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 100°C 搅拌 16h。反应液加水，加入乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/石油醚=1: 2) 分离纯化得到白色固体 **A47-2** (298 mg, 收率 48%)。LCMS (ESI) $m/z = 595.2 [M+H]^+$ 。

第 3 步:

室温下，向化合物 **A47-2** (298 mg, 0.5 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中加入 10% 钯炭 (50 mg, 0.05 mmol)。氢气置换 3 遍，加热到 35°C 搅拌 16h。过滤，滤液减压浓缩得到白色固体 **A47-3** (153 mg, 收率 73%)。LCMS (ESI) $m/z = 417.1 [M+H]^+$ 。

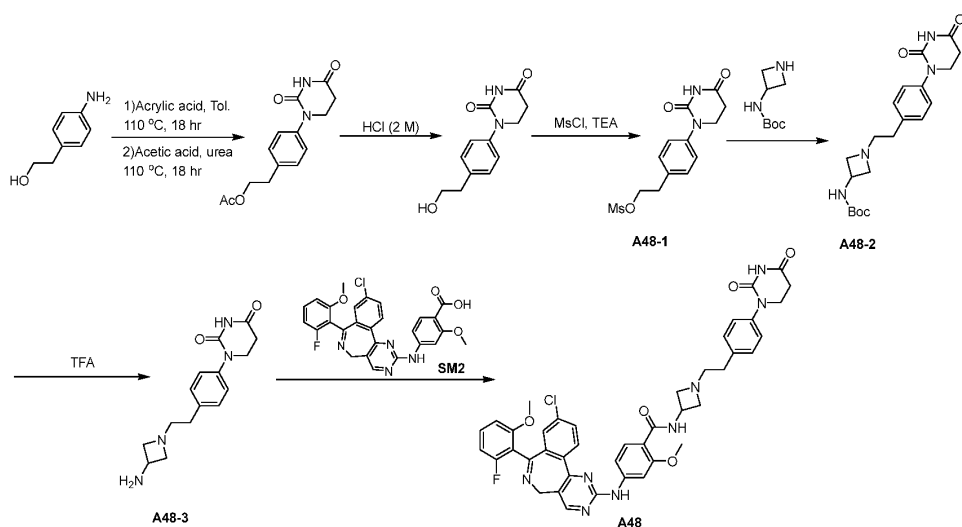
第 4 步:

室温下，向化合物 **A47-3** (30 mg, 0.07 mmol) 的二氯甲烷溶液 (2 mL) 中加入 HCl (4 M in dioxane, 0.5 mL)。30°C 搅拌反应 1h。将反应液减压浓缩，得淡黄色固体 **A47-4** (23 mg, 收率 99%)。LCMS (ESI) $m/z = 317.2 [M+H]^+$ 。

第 5 步:

室温下，向化合物 **A47-4** (23 mg, 0.07 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (2 mL) 中加入 **SM2** (15 mg, 0.03 mmol)，HATU (14 mg, 0.04 mmol) 和 DIPEA (12.2 mg, 0.09 mmol)，反应液在室温下搅拌 2h。反应液通过反相 (乙腈/10M 碳酸氢铵水溶液) 分离纯化得到淡黄色固体 **A47** (13.3 mg, 收率 54.2%)。LCMS (ESI) $m/z = 817.1 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.34 – 8.27 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.76 – 3.70 (m, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 3.20 – 3.12 (m, 4H), 2.69 – 2.63 (m, 2H), 2.62 – 2.57 (m, 4H), 2.57 – 2.53 (m, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 1H)。

实施例 48 化合物 **A48** 的合成:



第 1 步:

按照与**实施例 8** 中描述的化合物 **A8** 的合成方法合成化合物 **A48-1**。LCMS (ESI) $m/z = 313.1$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 向 **A48-1** (400 mg, 1.28 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (4 mL) 中加入 DIPEA (496.54 mg, 3.84 mmol, 669.20 μ L), 3-*N*-叔丁氧羰基胺基环丁胺 (441.12 mg, 2.56 mmol)。反应液在 80 摄氏°C 下搅拌 4h。反应液加入饱和食盐水, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品通过硅胶柱色谱 (二氯甲烷/甲烷 = 20: 1) 分离纯化得到白色固体 **A48-2** (150 mg, 收率 30.1%)。LCMS (ESI) $m/z = 389.0$ $[M+H]^+$ 。

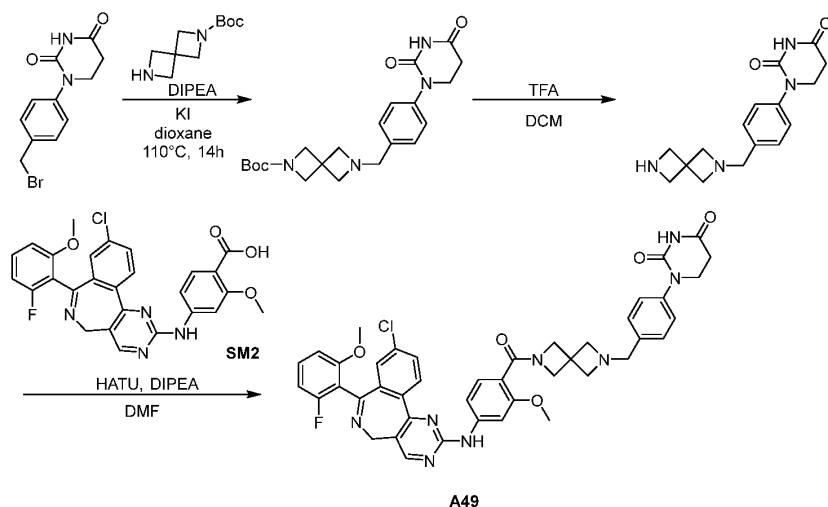
第 3 步:

室温下, 向 **A48-2** (60 mg, 154.46 μ mol) 的二氯甲烷溶液 (2 mL) 中加入三氟乙酸 (1.49 g, 13.07 mmol, 1 mL)。反应液在室温下搅拌 2h。反应液直接减压浓缩得到粗品无色油状物 **A48-3** (60 mg) 直接用于下一步。LCMS (ESI) $m/z = 289.1$ $[M+H]^+$ 。

第 4 步:

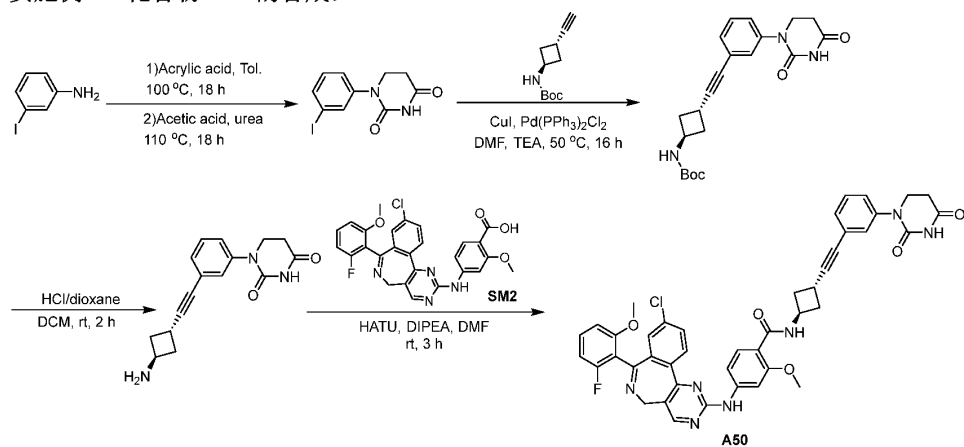
按照与**实施例 1** 中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物 **A48** (10 mg, 收率 43.8%)。LCMS (ESI) $m/z = 789.5$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), .825 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 – 7.71 (m, 2H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.23 (s, 6H), 4.44 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.74 – 2.54 (m, 6H)。

实施例 49 化合物 **A49** 的合成:



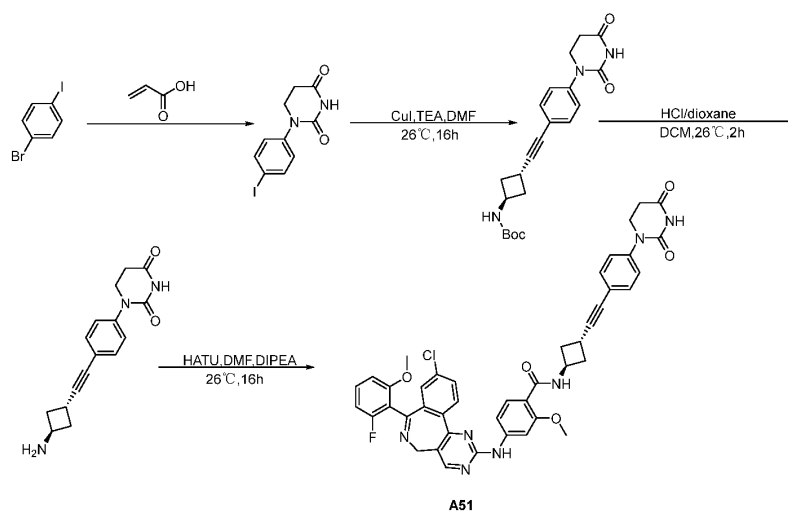
按照与**实施例 27** 中描述的化合物 **A27** 的合成方法合成化合物 **A49** (5.0 mg, 收率 21%)。LCMS (ESI) $m/z = 801.5 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.34 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 6H), 4.05 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.24 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H).

实施例 50 化合物 A50 的合成:



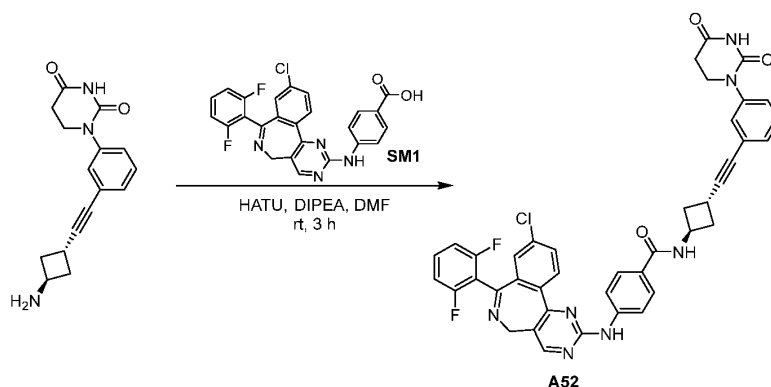
按照与**实施例 6** 中描述的化合物 **A6** 的合成方法合成化合物 **A50** (5.5 mg, 收率 24.2%)。LCMS (ESI) $m/z = 784.4 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.40 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 – 7.73 (m, 2H), 7.47 – 7.26 (m, 6H), 7.22 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.38 – 3.34 (m, 1H), 2.70 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 4H).

实施例 51 化合物 A51 的合成:



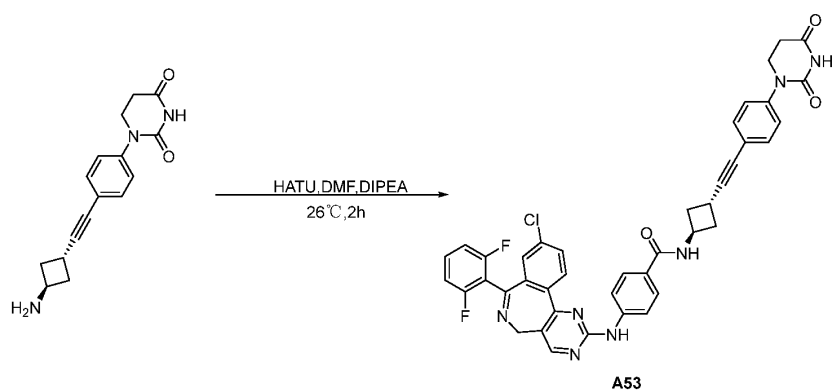
按照与**实施例 6** 中描述的化合物 **A6** 的合成方法合成化合物 **A51**(5.0 mg, 收率 22%)。LCMS (ESI) $m/z = 784.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.35 – 8.30 (m, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, $J = 7.6$ Hz, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.75 – 4.70 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.38 – 3.34 (m, 1H), 2.76 – 2.74 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.49 – 2.45 (m, 4H).

实施例 52 化合物 **A52** 的合成:



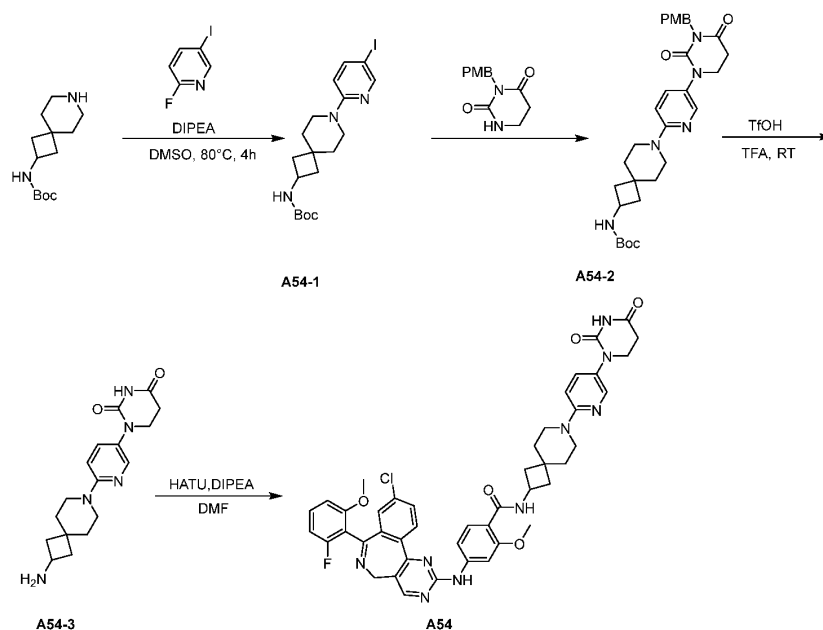
按照与**实施例 6** 中描述的化合物 **A6** 的合成方法合成化合物 **A52** (13 mg, 收率 55.6%)。LCMS (ESI) $m/z = 742.0$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.94 – 7.82 (m, 5H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.43 – 7.24 (m, 5H), 7.17 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.77 – 4.65 (m, 0.7H), 4.48 – 4.35 (m, 0.3 H), 3.84 – 3.75 (m, 2H), 3.38 – 3.34 (m, 0.7 H), 3.05 – 2.95 (m, 0.3 H), 2.74 – 2.62 (m, 3H), 2.55 – 2.51 (m, 1H), 2.48 – 2.37 (m, 1.4H), 2.34 – 2.22 (m, 0.6H).

实施例 53 化合物 **A53** 的合成:



按照与**实施例 6** 中描述的化合物 **A6** 的合成方法合成化合物 **A53** (6.0 mg, 收率 27%)。LCMS (ESI) $m/z = 742.23$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.46 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.37 – 8.33 (m, 1H), 7.95 – 7.83 (m, 6H), 7.60 – 7.56 (m, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 3H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 4.74 – 4.72 (m, 1H), 3.85 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.31 – 3.29 (m, 1H), 2.74 – 2.65 (m, 3H), 2.51 – 2.34 (m, 3H).

实施例 54 化合物 **A54** 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物 7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-氨基甲酸叔丁酯 (200.0 mg, 0.89 mmol) 的二甲亚砜溶液 (2 mL) 加入 2-氟-5-碘吡啶 (215.6 mg, 0.89 mmol) 和 DIPEA (1.3 g, 2.69 mmol)。反应液在 110°C 下搅拌 4h。反应液通过反相 (乙腈/0.1% 甲酸水溶液) 分离纯化得到黄色固体 **A54-1** (284 mg, 71%)。LCMS (ESI) $m/z = 444.0$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 =$

2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.98 – 3.88 (m, 1H), 3.47 – 3.41 (m, 2H), 3.39 – 3.34 (m, 2H), 2.13–2.08 (m, 2H), 1.68 – 1.63 (m, 2H), 1.52 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.49 – 1.43 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

第2步:

室温下, 向化合物 **A54-1** (280 mg, 0.63 mmol) 的 1,4-二氧六环溶液 (10 mL) 加入 3-(4-甲氧基苄基)-二氢嘧啶-2,4 (1*H*,3*H*)-二酮 (162.7 mg, 0.69 mmol), *trans*-(1*R*,2*R*)-*N,N'*-二甲基 1,2-环己烷二胺 (89.8 mg, 0.63 mmol), 碳酸铯 (411.5 mg, 1.26 mmol) 和碘化亚铜 (24.0 mg, 0.12 mmol)。反应液在 110°C 下搅拌 14h。反应液加水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩除去溶剂, 剩余物通过硅胶柱色谱 (二氯甲烷/甲醇=10: 1) 分离纯化得到黄色固体 **A54-2** (270 mg, 77%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.86 – 6.81 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 3.94 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 – 3.68 (m, 2H), 3.46 (t, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.38 t, $J = 3.76$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.12 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 1.67 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.48 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

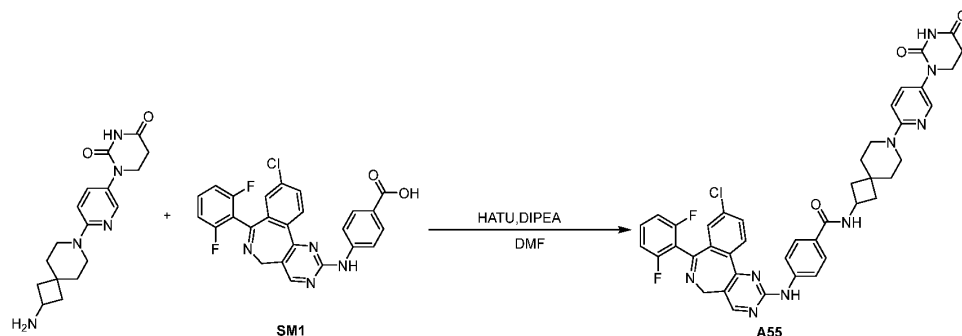
第3步:

0°C 下, 向化合物 **A54-2** (220.0 mg, 0.40 mmol) 加入三氟乙酸 (1 mL) 和三氟甲磺酸 (0.2 mL), 反应液在 25°C 下搅拌 14h。反应液用饱和碳酸氢钾调节至 pH $\approx$ 8, 通过反相 (乙腈/10M 碳酸氢铵水溶液) 分离纯化得到白色固体 **A54-3** (100 mg, 75%)。LCMS (ESI) $m/z = 330.1$ [M+H]⁺.

第4步:

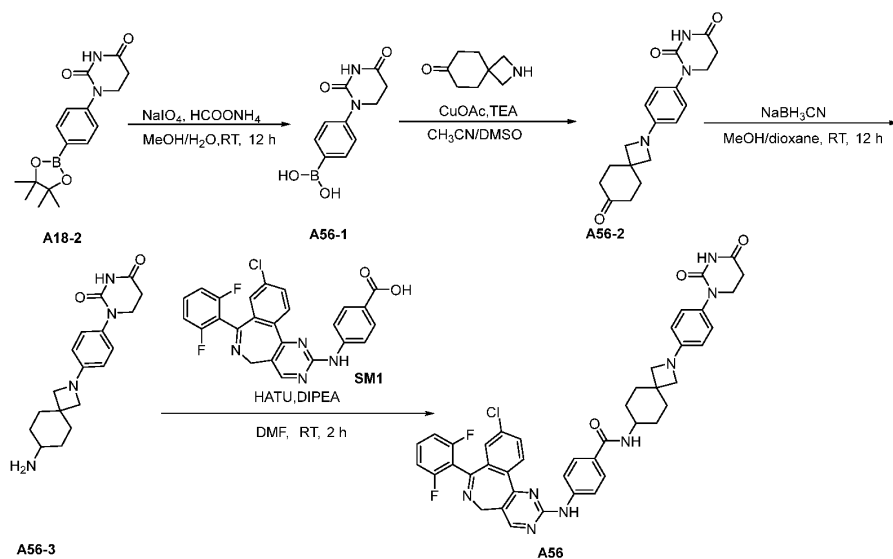
向化合物 **A54-3** (19.0 mg, 0.057 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (1 mL) 中加入 **SM2** (15.0 mg, 0.029 mmol), HATU (13.2 mg, 0.034 mmol) 和 DIPEA (18.7 mg, 0.14 mmol), 反应液在室温下搅拌 2h。反应液通过反相 (乙腈/0.1% 甲酸水溶液=2.3/1) 分离纯化得到黄色固体 **A54** (13.7 mg, 收率 57%)。LCMS (ESI) $m/z = 830.6$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.33 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.47 – 4.37 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.54 – 3.52 (m, 2H), 3.48 – 3.45 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.29 – 2.24 (m, 2H), 1.85 – 1.79 (m, 2H), 1.64 – 1.62 (m, 2H), 1.58 – 1.54 (m, 2H).

实施例 55 化合物 **A55** 的合成:



按照与**实施例 1** 中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物 **A55** (5.7 mg, 收率 22%)。LCMS (ESI) $m/z = 788.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.93-7.81 (m, 5H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.47 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.45 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.53 – 3.50 (m, 2H), 3.45 – 3.43 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.29 – 2.24 (m, 2H), 1.94 – 1.89 (m, 2H), 1.67 – 1.62 (m, 2H), 1.59 – 1.57 (m, 2H).

实施例 56 化合物 A56 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物 **A18-2** (443.00 mg, 1.40 mmol) 的甲醇 (20.0 mL) 和水 (10.0 mL) 的混合溶液中, 加入高碘酸钠 (449.55 mg, 2.10 mmol), 乙酸铵 (1.08 g, 14.01 mmol)。反应在 25°C 下搅拌 12 h。抽滤除去固体杂质, 滤液浓缩, 通过硅胶色谱柱 (二氯甲烷/甲醇=10: 1) 分离纯化得到白色固体 **A56-1** (285 mg, 收率 86.92 %), LCMS (ESI) $m/z = 235.1$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 向化合物 **A56-1** (250.00 mg, 1.07 mmol) 的二甲亚砷 (7.0 mL) 和乙腈 (30.0 mL) 的混合溶液中, 加入 2-氮杂螺[3.5]壬烷-7-酮 (446.11 mg, 3.20 mmol), 乙酸铜 (250 mg, 1.38 mmol), 三乙胺 (1.08 g, 10.68 mmol), 4 Å 分子筛 (1.5 g)。反应在 25 °C 下搅拌 12 h。反应液抽滤除去固体杂质, 滤液浓缩, 加水, 用二氯甲烷萃取, 分液, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩除去溶剂, 通过硅胶色谱柱 (二氯甲烷/甲醇=10: 1) 分离纯化得到绿色固体 **A56-3** (256 mg, 收率 73.20 %)。LCMS (ESI) $m/z = 328.1$ $[M+H]^+$ 。

第 3 步:

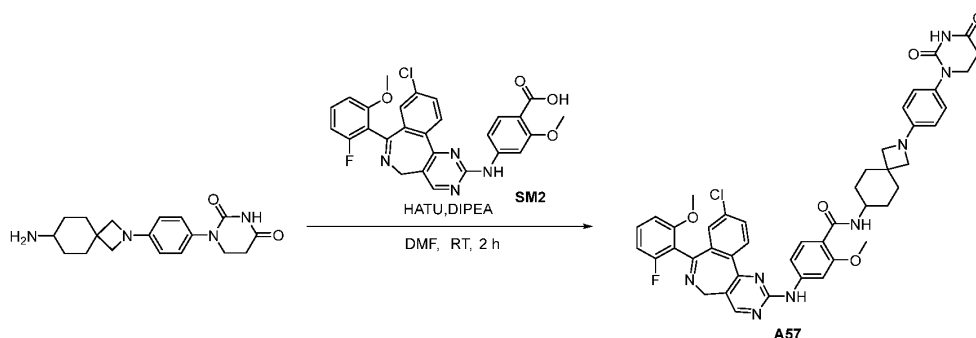
室温下, 向化合物 **A56-3** (58.00 mg, 177.17 μ mol) 的甲醇 (5.0 mL) 和乙腈 (2.0 mL) 的混合溶液中, 加入乙酸铵 (68.21 mg, 885.83 μ mol), 氰基硼氢化钠 (33.40 mg, 531.50 μ mol)。反应在 25 °C 下搅拌 12

h. 减压浓缩除去溶剂, 反相制备 (乙腈/甲酸水溶液 0.1 %=25 %)分离纯化得到淡绿色固体 **A56-4** (15 mg, 收率 25.78 %)。LCMS (ESI) $m/z = 328.2 [M+H]^+$ 。

第 4 步:

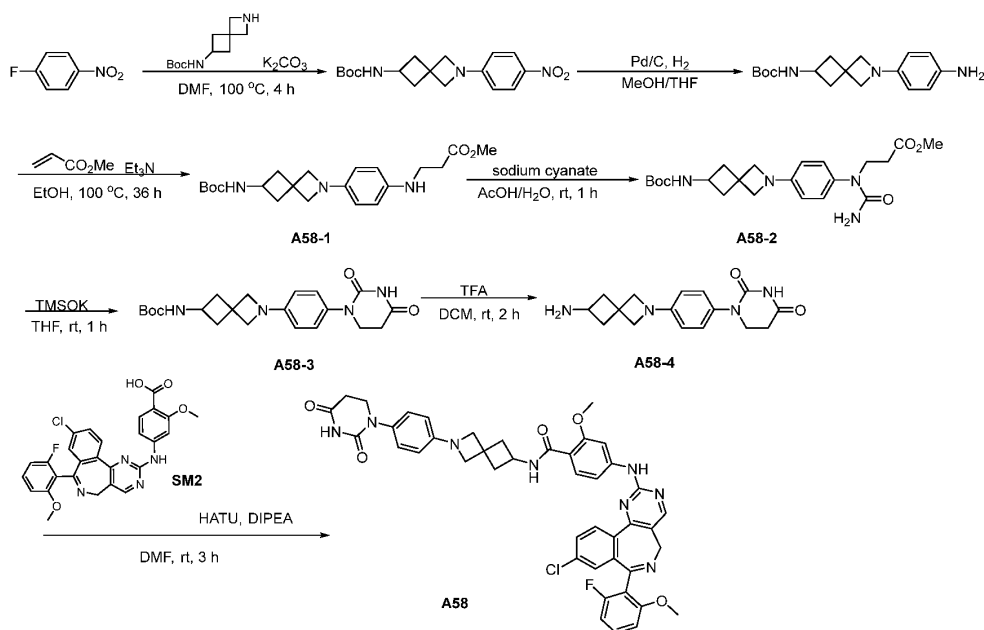
室温下, 向化合物 **A56-4** (15.00 mg, 45.67 μmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺的溶液 (2 mL) 中, 加入 **SM1** (5.00 mg, 10.49 μmol), HATU (7.97 mg, 20.97 μmol), DIPEA (8.13 mg, 62.91 μmol)。反应液在室温下搅拌 2h。反相制备 (乙腈/10M 碳酸氢铵水溶液=1.5/1) 分离纯化得到白色固体 **A56** (6.36 mg, 收率 77.05%)。LCMS (ESI) $m/z = 787.51 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.23 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.96 – 7.86 (m, 3H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.61 – 7.46 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.79 (bs, 1H), 3.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.99 – 1.95 (m, 2H), 1.82 – 1.80 (m, 2H), 1.66 – 1.60 (m, 2H), 1.50 – 1.43 (m, 2H)。

实施例 57 化合物 **A57** 的合成:



按照与实施例 1 中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物 **A57** (6.29 mg, 收率 78.72 %)。LCMS (ESI) $m/z = 829.01 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.24 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 – 7.76 (m, 3H), 7.50 – 7.38 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (bs, 1H), 3.67 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 4H), 1.70 – 1.64 (m, 2H), 1.46 – 1.43 (m, 2H)。

实施例 58 化合物 **A58** 的合成:



第 1 步:

化合物 **A58-1** (157.0 mg, 0.40 mmol, 合成参考实施例 8) 溶于乙酸 (2 mL) 和水 (0.4 mL) 的混合溶液, 加入氰酸钠 (52.4 mg, 0.81 mmol), 反应液室温搅拌 1h。反应液浓缩得化合物 **A58-2** (200.0 mg, 黄色固体, 粗品)。LCMS (ESI) $m/z = 433.1$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

化合物 **A58-2** (174.0 mg, 0.40 mmol) 溶于四氢呋喃 (4 mL) 溶液, 加入三甲基硅醇钾调至 pH≈9, 反应液室温搅拌 1h。反应液用乙酸调至弱酸性, 反应液浓缩得粗品, 粗品柱层析纯化得化合物 **A58-3** (167.0 mg, 黄色固体, 粗品)。LCMS (ESI) $m/z = 401.2$ $[M+H]^+$ 。

第 3 步:

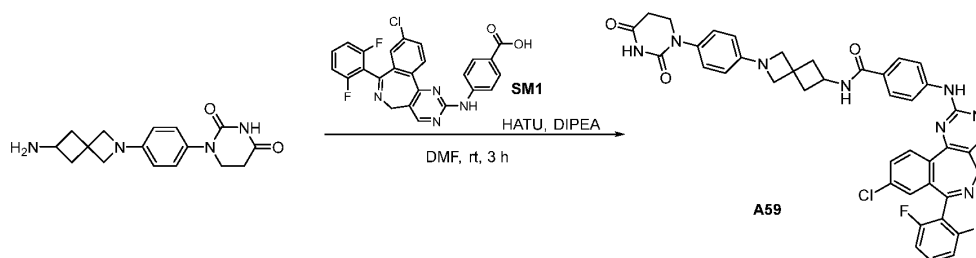
化合物 **A58-3** (80.0 mg, 0.20 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL), 加入三氟乙酸 (1.5 mL), 反应液在 25°C 下搅拌 2h。反应液浓缩除去溶剂得到 **A58-4** (100.0 mg, 黄色固体, 粗品, 三氟乙酸盐)。LCMS (ESI) $m/z = 301.3$ $[M+H]^+$ 。

第 7 步:

向化合物 **A58-4** (23.9 mg, 0.058 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (2 mL) 中加入 **SM2** (15.0 mg, 0.029 mmol), HATU (16.5 mg, 0.043 mmol) 和 DIPEA (11.2 mg, 0.087 mmol), 反应液在室温下搅拌 3h。反应液通过反相 (乙腈/10 M 碳酸氢铵水溶液) 分离纯化得到黄色固体 **A58** (10.0 mg, 收率 43%)。LCMS (ESI) $m/z = 800.9$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.51 – 7.36 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.18–7.06 (m, 2H), 6.51 – 6.36 (m, 2H), 4.48 – 4.28 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.69 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.60 –

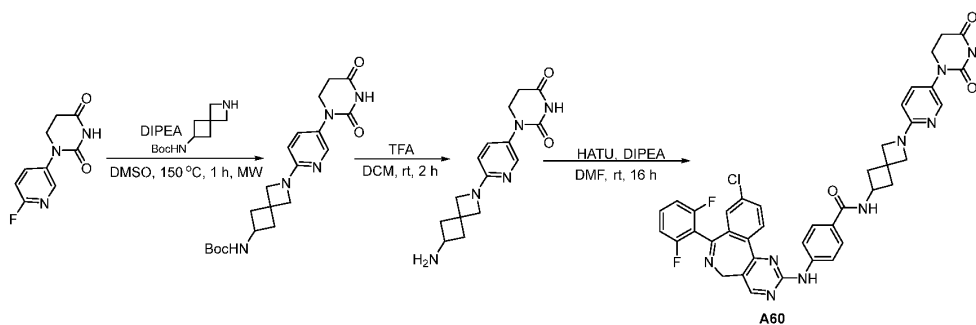
2.55 (m, 2H), 2.33 – 2.28 (m, 2H).

实施例 59 化合物 A59 的合成:



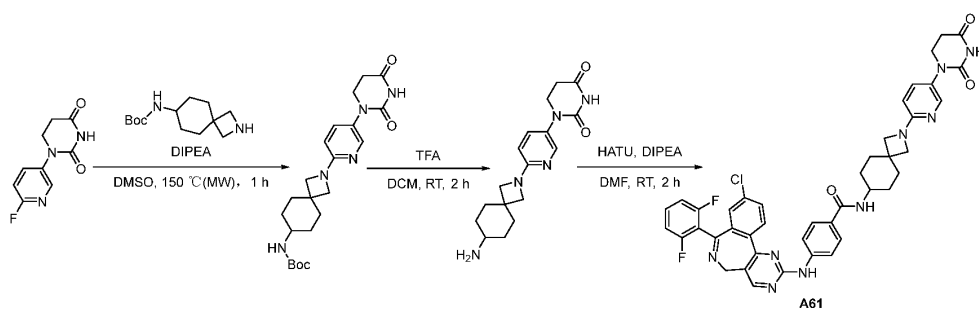
按照与**实施例 1**中描述的化合物**A1**的合成方法合成化合物**A59** (14.5 mg, 收率 61%)。LCMS (ESI) $m/z = 758.96$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.00–7.77 (m, 5H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.27 – 7.17 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.41 – 4.35 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.69 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.63 – 2.55 (m, 2H), 2.36 – 2.31 (m, 2H).

实施例 60 化合物 A60 的合成:



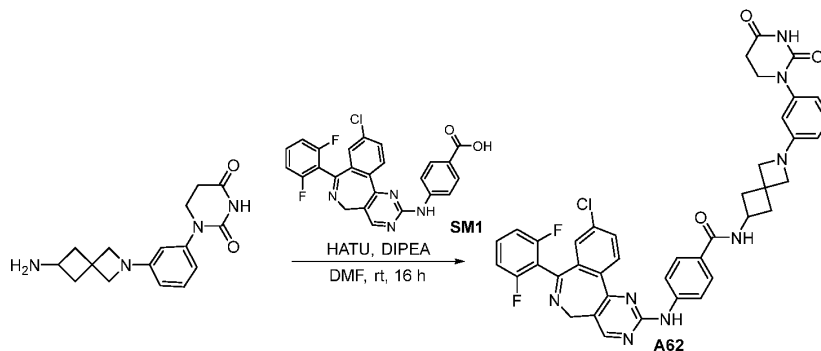
按照与**实施例 54**中描述的化合物**A54**的合成方法合成化合物**A60** (21.0 mg, 收率 88%)。LCMS (ESI) $m/z = 760.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.99 – 7.82 (m, 5H), 7.65 – 7.47 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.41 – 4.39 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.71 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.61 – 2.56 (m, 2H), 2.41 – 2.25 (m, 2H).

实施例 61 化合物 A61 的合成:



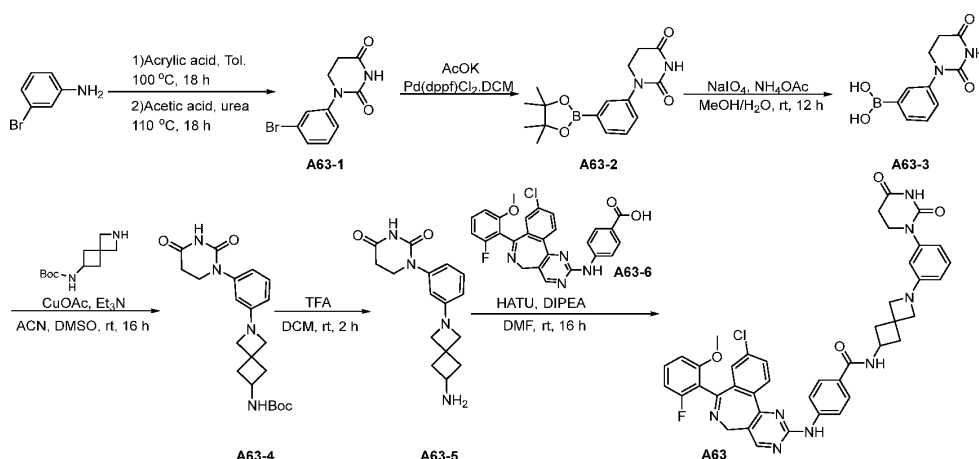
按照与**实施例 54** 中描述的化合物 **A54** 的合成方法合成化合物 **A61** (7.82 mg, 收率 47.31 %). LCMS (ESI) $m/z = 788.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.10 – 7.97 (m, 2H), 7.92 – 7.80 (m, 5H), 7.62 – 7.43 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.23 – 7.09 (m, 2H), 6.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.87 – 3.74 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.99 – 1.96 (m, 2H), 1.82 – 1.80 (m, 2H), 1.66 – 1.61 (m, 2H), 1.52 – 1.44 (m, 2H).

实施例 62 化合物 **A62** 的合成:



按照与**实施例 1** 中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物 **A62** (10.0 mg, 收率 42%). LCMS (ESI) $m/z = 758.9$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.00–7.78 (m, 5H), 7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.26 – 7.13 (m, 3H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.44 – 4.39 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.78 – 3.74 (m, 2H), 2.74 – 2.69 (m, 2H), 2.62 – 2.56 (m, 2H), 2.40 – 2.33 (m, 2H).

实施例 63 化合物 **A63** 的合成:



第 1 步:

化合物 **A63-1** (4.00 g, 14.86 mmol, 合成参考实施例 8) 和化合物联硼酸频那醇酯 (7.52 g, 29.73 mmol) 溶于 dioxane 溶液 (40 mL), 加入乙酸钾 (3.65 g, 37.16 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁] 二氯化钯二氯甲烷络合物 (1.21 g, 1.49 mmol)。反应液 90°C 搅拌 16 h。反应液加入水 (100 mL), 乙酸乙酯 (150 mL*3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (150 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品柱层析纯化得到化合物 **A63-2** (3.45 g, 棕色固体)。LCMS (ESI) $m/z = 317.3$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

化合物 **A63-2** (3.45 g, 10.91 mmol) 溶于甲醇 (100 mL) 和水 (50 mL) 的混合溶液, 加入高碘酸钠 (3.50 g, 16.37 mmol), 乙酸铵 (8.40 g, 109.12 mmol)。反应液 25°C 搅拌 12 h。反应液浓缩得粗品。粗品通过反相 (乙腈/0.1% 甲酸水溶液) 分离纯化得到 **A63-3** (0.40 g, 白色固体)。LCMS (ESI) $m/z = 235.2$ $[M+H]^+$ 。

第 3 步:

化合物 **A63-3** (50.0 mg, 0.21 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 和二甲基亚砜 (0.2 mL), 加入 *N*-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基氨基甲酸叔丁酯 (45.4 mg, 0.21 mmol), 乙酸铜 (34.1 mg, 0.28 mmol) 和三乙胺 (216.2 mg, 2.14 mmol), 反应液在 25°C 下搅拌 16 h。反应液浓缩, 加入水 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL*3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品柱层析纯化得到化合物 **A63-4** (45 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI) $m/z = 401.3$ $[M+H]^+$ 。

第 4 步:

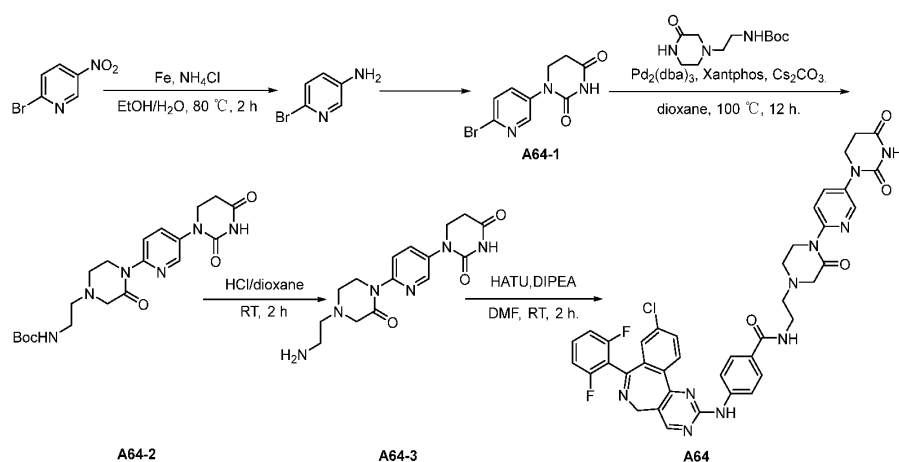
室温下, 化合物 **A63-4** (91.0 mg, 0.23 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL), 加入三氟乙酸 (1.5 mL), 反应液在 25°C 下搅拌 2 h。反应液浓缩除去溶剂得到 **A63-5** (100.0 mg, 黄色固体, 粗品, 三氟乙酸盐)。LCMS (ESI) $m/z = 301.3$ $[M+H]^+$ 。

第 5 步:

向化合物 **A63-5** (25.4 mg, 0.061 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (2 mL) 中加入 **A63-6** (15.0 mg, 0.031 mmol, 合成参考专利 WO2008063525), HATU (17.5 mg, 0.046 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (11.9

mg, 0.092 mmol), 反应液在室温下搅拌 16h。反应液通过反相 (乙腈/10 M 碳酸氢铵水溶液) 分离纯化得到黄色固体 **A63** (10.0 mg, 收率 42%)。LCMS (ESI) $m/z = 771.4$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.91 – 7.80 (m, 3H), 7.45 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.71 – 6.57 (m, 1H), 6.40 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.41 – 4.39 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.76 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.62 – 2.64 (m, 2H), 2.35 – 2.31 (m, 2H)。

实施例 64 化合物 A64 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物 **A64-1** (100.00 mg, 370.26 μ mol, 合成参考实施例 8) 的 1,4-二氧六环溶液 (2.0 mL) 中, 加入 (2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (180.17 mg, 740.51 μ mol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (67.81 mg, 74.05 μ mol), 碳酸铯 (361.91 mg, 1.11 mmol)。反应氩气保护, 在 100 °C 下搅拌 12h。抽滤除去固体杂质, 滤液浓缩, 通过硅胶色谱柱 (二氯甲烷/甲醇=10: 1) 分离纯化得到灰黄色固体 **A64-2** (81 mg, 收率 50.59 %)。LCMS (ESI) $m/z = 433.2$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

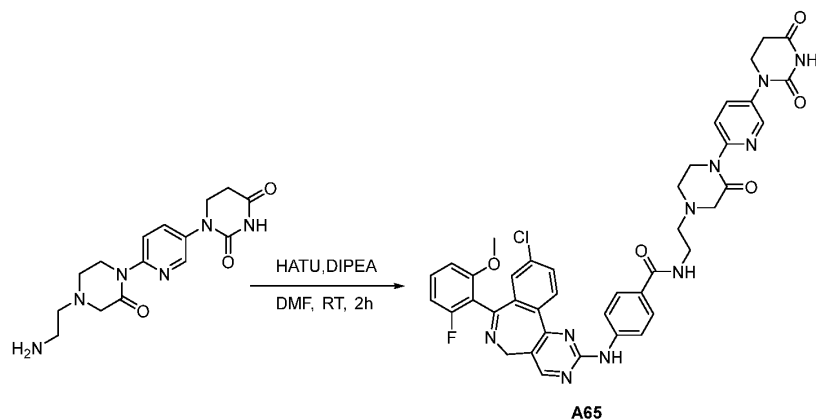
室温下, 向化合物 **A64-2** (20.00 mg, 46.25 μ mol) 的二氯甲烷 (3.0 mL) 溶液中, 加入盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (4M, 1.0 mL)。反应在 25 °C 下搅拌 2h。减压浓缩除去溶剂得到黄色固体 **A64-3** (15 mg, 收率 97.59 %)。LCMS (ESI) $m/z = 333.3$ $[M+H]^+$ 。

第 3 步:

室温下, 向化合物 **A64-3** (15.00 mg, 46.25 μ mol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺的溶液 (2.0 mL) 中, 加入 **SM1** (8.00 mg, 16.78 μ mol), HATU (12.76 mg, 33.55 μ mol), DIPEA (13.01 mg, 100.7 μ mol)。反应液在室温下搅拌 2h。反相制备 (乙腈/10M 碳酸氢铵水溶液=1.5/1) 分离纯化得到白色固体 **A64** (10.78 mg, 收率 81.21 %)。LCMS (ESI) $m/z = 791.4$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.38 – 8.27 (m, 2H), 7.97 – 7.74 (m, 7H), 7.63 – 7.47 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.49 – 3.40

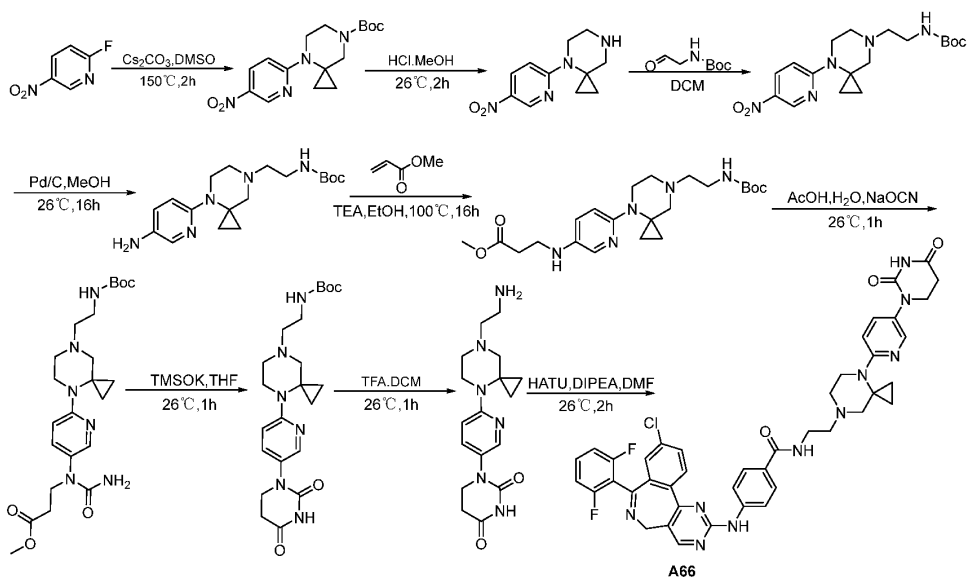
(m, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.88 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).

实施例 65 化合物 A65 的合成:



按照与**实施例 1**中描述的化合物**A1**的合成方法合成化合物**A65** (10.28 mg, 收率 76.29%)。LCMS (ESI) $m/z = 803.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.34 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 – 7.77 (m, 7H), 7.42 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 4H), 3.45 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.88 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).

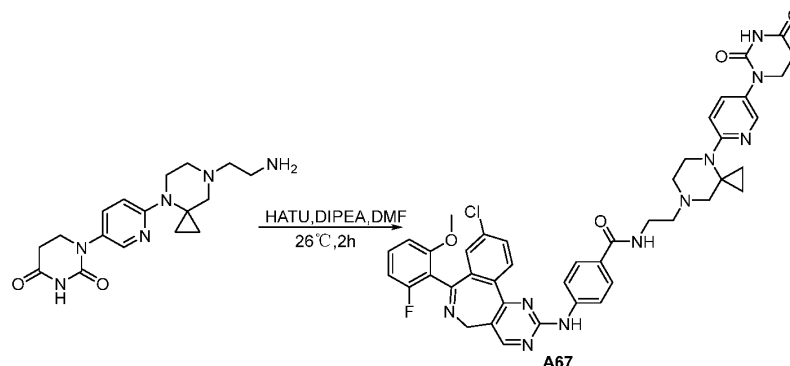
实施例 66 化合物 A66 的合成:



按照与**实施例 58**中描述的化合物**A58**的合成方法合成化合物**A66** (6.0 mg, 收率 39%)。LCMS (ESI) $m/z = 803.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 3H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.68 -

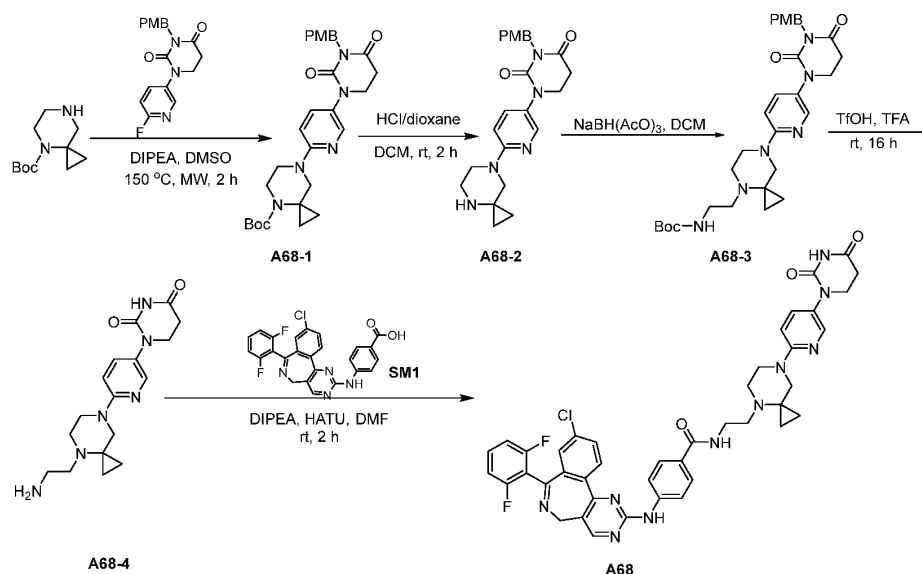
3.56 (m, 2H), 3.46 – 3.42 (m, 2H), 2.72 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.48 – 2.35 (m, 3H), 1.23 (s, 4H).

实施例 67 化合物 A67 的合成:



按照与**实施例 1**中描述的化合物**A1**的合成方法合成化合物**A67** (7.0 mg, 收率 49%)。LCMS (ESI) $m/z = 815.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 3H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.46 – 3.42 (m, 2H), 2.72 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.45 – 2.43 (m, 3H), 0.98 – 0.82 (m, 4H).

实施例 68 化合物 A68 的合成:



第 1 步:

室温下, 向 4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯 (1 g, 4.71 mmol) 和 1-(6-氟吡啶-3-基)-3-(4-甲氧苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (1.41 g, 4.28 mmol) 的二甲基亚砜溶液 (7 mL) 中加入 DIPEA (608.81 mg, 4.71 mmol, 820.49 μ L)。反应液在微波条件下 150 摄氏°C 搅拌 2h。反应液中加入饱和食盐水溶液进行淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品通过硅胶柱色谱 (二氯甲烷

/甲烷 = 50: 1) 分离纯化得到黄色固体 **A68-1** (1.5 g, 收率 53.7%)。LCMS (ESI) $m/z = 522.1$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 向 **A68-1** (1 g, 1.92 mmol) 的二氯甲烷溶液 (7 mL) 中加入 HCl (4 M in dioxane, 3.5 mL)。反应液在室温下搅拌 2h。反应液直接减压浓缩得到粗品黄色固体 **A68-2** (1 g) 直接用于下一步。LCMS (ESI) $m/z = 422.1$ $[M+H]^+$ 。

第 3 步:

室温下, 向 **A68-2** (1 g, 2.37 mmol) 的二氯甲烷溶液 (10 mL) 中加入 DIPEA (306.63 mg, 2.37 mmol, 413.24 μ L), 乙酸 (284.95 mg, 4.75 mmol), *N*-叔丁氧羰基-2-氨基乙醛 (566.50 mg, 3.56 mmol) 和三乙氧基硼氢化钠 (1.51 g, 7.12 mmol)。反应液在室温下搅拌 16h。反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中进行淬灭, 二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品通过硅胶柱色谱 (二氯甲烷/甲烷 = 50: 1) 分离纯化得到黄色油状物 **A68-3** (1.1 g, 收率 82.1%)。LCMS (ESI) $m/z = 565.2$ $[M+H]^+$ 。

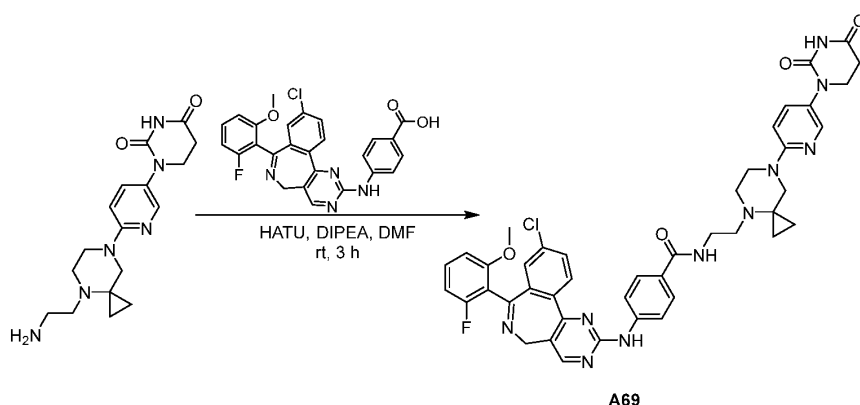
第 4 步:

室温下, 将 **A68-3** (300 mg, 531.28 μ mol) 溶解在三氟甲磺酸溶液 (2 mL) 和三氟乙酸溶液 (2 mL) 中。反应液在室温下搅拌 16h。反应液在冰浴下用饱和碳酸钠溶液调节 pH 至 6, 所得的溶液直接通过反相柱纯化得到白色固体 **A68-4** (130 mg, 收率 71.0%)。LCMS (ESI) $m/z = 345.0$ $[M+H]^+$ 。

第 5 步:

室温下, 向 **A68-4** (21.67 mg, 62.91 μ mol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (3 mL) 中加入 DIPEA (12.20 mg, 94.37 μ mol, 16.44 μ L), **SM1** (15 mg, 31.46 μ mol), HATU (23.92 mg, 62.91 μ mol), 反应液在室温下搅拌 3h。反应液通过高效液相色谱制备分离纯化得到白色固体 **A68** (15 mg, 收率 59.3%)。LCMS (ESI) $m/z = 802.9$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.32 – 8.29 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 3H), 7.87 – 7.79 (m, 2H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (bs, 1H), 3.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.29 – 3.22 (m, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 0.56 (d, $J = 21.2$ Hz, 4H)。

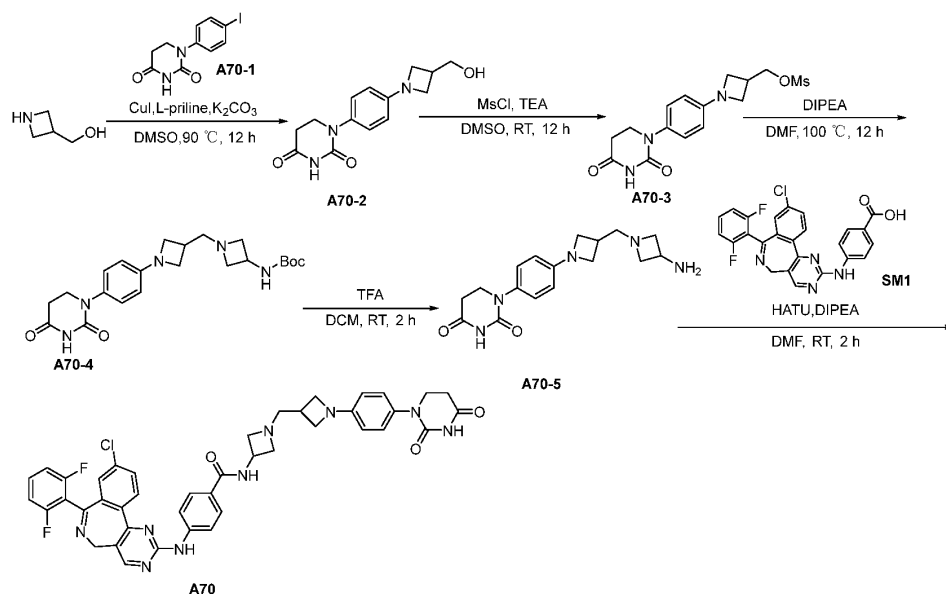
实施例 69 化合物 **A69** 的合成:



按照与实施例 1 中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物 **A69** (15 mg, 收率 59.9%)。LCMS

(ESI) $m/z = 814.9 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.30 – 8.19 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.85 – 7.75 (m, 3H), 7.52 – 7.36 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.30 – 3.29 (m, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 0.61 – 0.50 (m, 4H).

实施例 70 化合物 A70 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物 **A70-1** (400.00 mg, 1.27 mmol, 合成参考实施例 8) 的二甲亚砜 (3.0 mL) 溶液中, 加入 3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐 (234.58 mg, 1.90 mmol), 碘化亚铜 (48.20 mg, 0.25 mmol), L-脯氨酸 (58.26 mg, 0.51 mmol), 碳酸钾 (524.69 mg, 3.80 mmol)。反应在 90°C 下搅拌 12h。反应液加水, 用乙酸乙酯萃取, 分液, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩除去溶剂, 通过硅胶色谱柱 (二氯甲烷/甲醇=10:1) 分离纯化得到黄色固体 **A70-2** (203 mg, 收率 58.27%)。LCMS (ESI) $m/z = 276.2 [M+H]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 向化合物 **A70-2** (150.00 mg, 544.86 μ mol) 的二甲亚砜溶液 (3.0 mL) 中, 加入甲基磺酰氯 (74.90 mg, 653.83 μ mol), 三乙胺 (165.40 mg, 1.63 mmol)。反应在 25°C 下搅拌 12h。反应液加水, 用二氯甲烷萃取, 分液, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩除去溶剂得到粗产品。粗产品加入二氯甲烷打浆, 抽滤得到黄色固体 **A70-3** (113 mg, 收率 56.69%)。LCMS (ESI) $m/z = 354.2 [M+H]^+$ 。

第 3 步:

室温下, 向化合物 **A70-3** (93.00 mg, 263.16 μ mol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺的溶液 (3.0 mL) 中, 加入 3-*N*-叔丁氧羰基胺基环丁胺 (67.98 mg, 394.74 μ mol), DIPEA (102.03 mg, 789.49 μ mol)。反应在 100°C

下搅拌 12h。反应液加水，用二氯甲烷萃取，分液。有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩除去溶剂，通过硅胶色谱柱(二氯甲烷/甲醇=10: 1)分离纯化得到黄色固体 **A70-4** (42 mg, 收率 37.16%)。LCMS (ESI) $m/z = 430.3$ $[M+H]^+$ 。

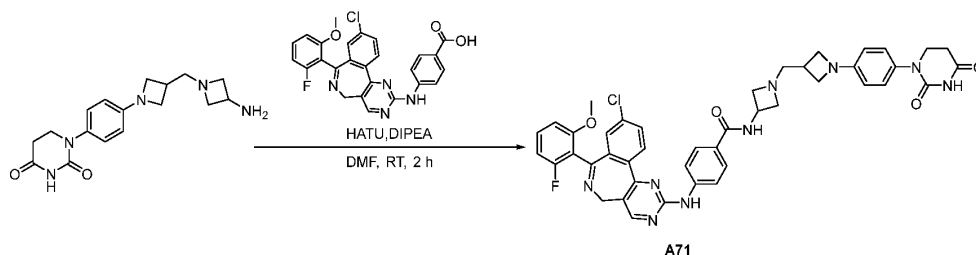
第 4 步:

室温下，向化合物 **A70-4** (21.00 mg, 49.01 μmol) 的二氯甲烷 (4.0 mL) 溶液中，加入三氟乙酸 (1.0 mL)。反应在 25 °C 下搅拌 2 h。减压浓缩除去溶剂得到棕色固体 **A70-5** (17 mg, 收率 100%)。LCMS (ESI) $m/z = 330.3$ $[M+H]^+$ 。

第 5 步:

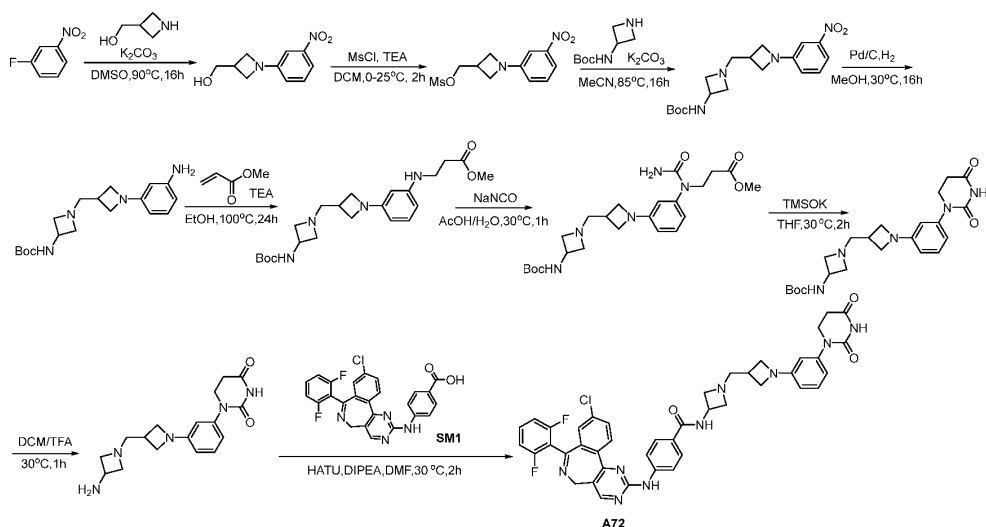
室温下，向化合物 **A70-5** (17.00 mg, 49.01 μmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺的溶液 (2.0 mL) 中，加入 **SM1** (10.00 mg, 20.97 μmol)，HATU (15.95 mg, 41.94 μmol)，DIPEA (8.13 mg, 61.91 μmol)。反应液在室温下搅拌 2h。反相制备 (乙腈/10M 碳酸氢铵水溶液=1.5/1) 分离纯化得到淡黄色固体 **A70** (8.93 mg, 收率 54.09%)。LCMS (ESI) $m/z = 787.9$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.24 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.95 – 7.80 (m, 5H), 7.60 – 7.48 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.47-4.45 (m, 1H), 3.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.48 – 3.46 (m, 2H), 3.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.76 – 2.62 (m, 5H)。

实施例 71 化合物 **A71** 的合成:



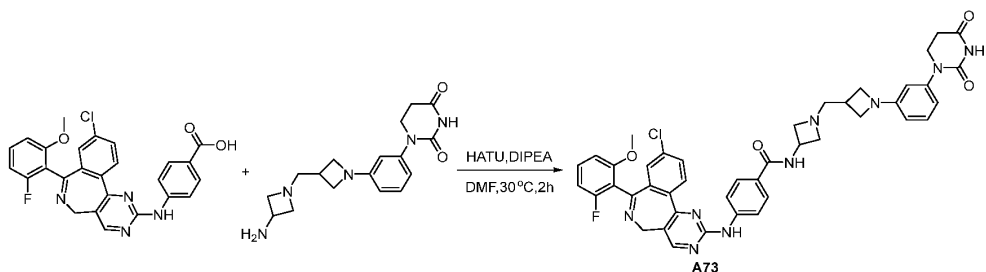
按照与实施例 1 中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物 **A71** (9.27 mg, 收率 56.70%)。LCMS (ESI) $m/z = 800.0$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.24 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.88 – 7.78 (m, 3H), 7.42 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.46 – 6.34 (m, 2H), 4.47 – 4.42 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.48 – 3.46 (m, 2H), 3.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.74 – 2.62 (m, 5H)。

实施例 72 化合物 **A72** 的合成:



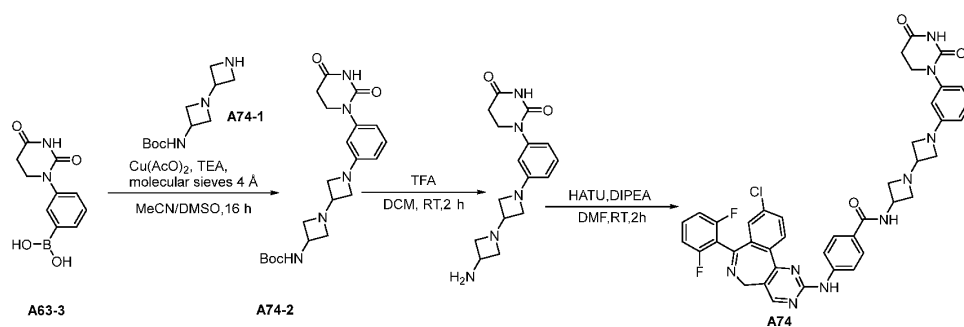
按照与**实施例 58**中描述的化合物**A58**的合成方法合成化合物**A72** (10.8 mg, 收率 45.6%)。LCMS (ESI) $m/z = 787.98$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.94 – 7.81 (m, 5H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 – 7.10 (m, 3H), 6.61 – 6.58 (m, 1H), 6.35 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.52 – 4.42 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.48 – 3.43 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 2.71 – 2.64 (m, 5H).

实施例 73 化合物 A73 的合成:



按照与**实施例 1**中描述的化合物**A1**的合成方法合成化合物**A73** (12.8 mg, 收率 53%)。LCMS (ESI) $m/z = 800.0$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.87 – 7.79 (m, 3H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 6.35 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H), 4.53 – 4.42 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.46 – 3.42 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.71 – 2.65 (m, 5H).

实施例 74 化合物 A74 的合成:



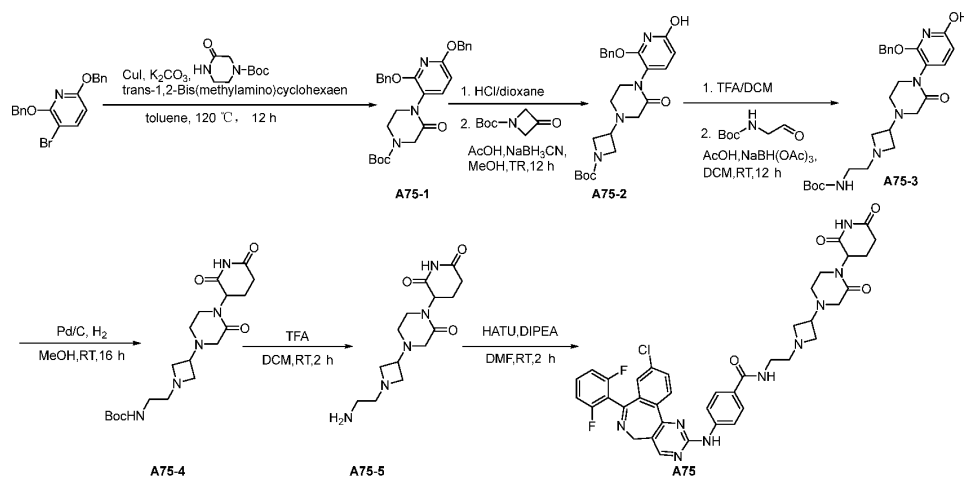
第 1 步:

室温下, 向化合物 **A74-1** (100.00 mg, 427.32 μmol , 合成参考专利 WO2020150385) 的二甲亚砜 (3.0 mL) 和乙腈 (15.0 mL) 的混合溶液中, 加入 **A63-3** (145.70 mg, 640.98 μmol), 乙酸铜 (100.00 mg, 500.88 μmol), 三乙胺 (432.41 mg, 4.27 mmol), 4 Å 分子筛 (350.0 mg)。反应在 25°C 下搅拌 12 h。反应液抽滤除去固体杂质, 滤液浓缩, 加水, 用二氯甲烷萃取, 分液, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩除去溶剂, 通过硅胶色谱柱 (二氯甲烷/甲醇=10: 1) 分离纯化得到绿色固体 **A74-2** (56 mg, 收率 31.54 %)。LCMS (ESI) $m/z = 416.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 2 步:

按照与**实施例 8** 中描述的化合物 **A8** 的合成方法合成化合物 **A77** (9.55 mg, 收率 65.36 %)。LCMS (ESI) $m/z = 774.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.29 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.99 – 7.79 (m, 5H), 7.67 – 7.48 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 6.61 (d, $J = 8.0$ Hz 1.2 Hz, 1H), 6.38 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.36 – 6.26 (m, 1H), 4.47 – 4.62 (m, 1H), 3.84 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.70 – 3.59 (m, 3H), 3.55 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H)。

实施例 75 化合物 A75 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物 2,6-双(苄氧基)-3-溴吡啶 (500.00 mg, 1.35 mmol)的甲苯(15.0 ml)溶液中, 加入 3-氧代-1-哌嗪羧酸叔丁酯 (405.62 mg, 2.03 mmol), (1R,2R)-(-)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺 (96.05 mg, 675.24 μmol), 碘化亚铜 (128.60 mg, 675.24 μmol), 碳酸钾 (559.95 mg, 4.05 mmol)。反应在 120 °C 下搅拌 12 h。反应液抽滤除去固体杂质, 减压浓缩除去溶剂, 通过硅胶色谱柱(石油醚/乙酸乙酯=3: 2)分离纯化得到黄色固体 **A75-1** (368 mg, 收率 63.01 %)。LCMS (ESI) m/z = 490.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 向化合物 **A75-1** (300.00 mg, 612.79 μmol)的二氯甲烷 (12.0 mL)溶液中, 加入 HCl (4 M in dioxane, 3.0 mL)。反应在 25 °C 下搅拌 2 h。减压浓缩除去溶剂。加入甲醇 (5.0 mL), 1-叔丁氧羰基-3-氮杂环丁酮 (419.77 mg, 2.45 mmol), 氰基硼氢化钠 (231.13 mg, 3.68 mmol)。反应在 25 °C 下搅拌 12h。减压浓缩除去溶剂, 通过硅胶色谱柱 (二氯甲烷/甲醇=20: 1)分离纯化得到白色固体 **A75-2** (266 mg, 收率 95.47 %)。LCMS (ESI) m/z = 455.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 3 步:

室温下, 向化合物 **A75-2** (266.01 mg, 488.40 μmol)的二氯甲烷 (15.0 mL)溶液中, 加入三氟乙酸 (3.0 mL)。反应在 25 °C 下搅拌 2h。减压浓缩除去溶剂。加入二氯甲烷 (25.0 mL), *N*-叔丁氧羰基-2-氨基乙醛 (126.23 mg, 792.98 μmol), 三乙酰氧基硼氢化钠 (224.09 mg, 1.06 mmol)。反应在 25 °C 下搅拌 12h。减压浓缩除去溶剂, 通过硅胶色谱柱(二氯甲烷/甲醇=20: 1)分离纯化得到黄色固体 **A75-3** (226 mg, 收率 72.74 %)。LCMS (ESI) m/z = 498.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 4 步:

室温下, 向化合物 **A75-3** (300.00 mg, 510.46 μmol)的甲醇 (30.0 mL)溶液中, 加入还原性钨碳 (10 %, 150 mg, 10 % w/w)。反应在氢气 (1.0 atm)保护下, 25 °C 下搅拌 12h。抽滤除去固体杂质, 反向纯化 (甲醇/水 0.01%甲酸=1: 1)得紫色固体 **A75-4** (58 mg, 收率 27.75 %)。LCMS (ESI) m/z = 410.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

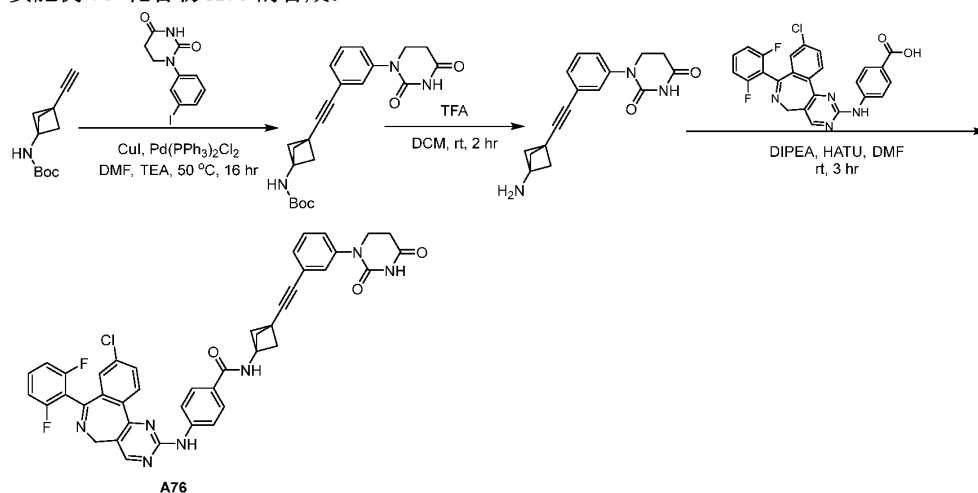
第 5 步:

室温下, 向化合物 **A75-4** (30.00 mg, 73.26 μmol)的二氯甲烷 (4.0 mL)溶液中, 加入三氟乙酸 (1.0 mL)。反应在 25 °C 下搅拌 2h。减压浓缩除去溶剂得到棕色固体 **A75-5** (25 mg, 收率 100 %)。LCMS (ESI) m/z = 310.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 6 步:

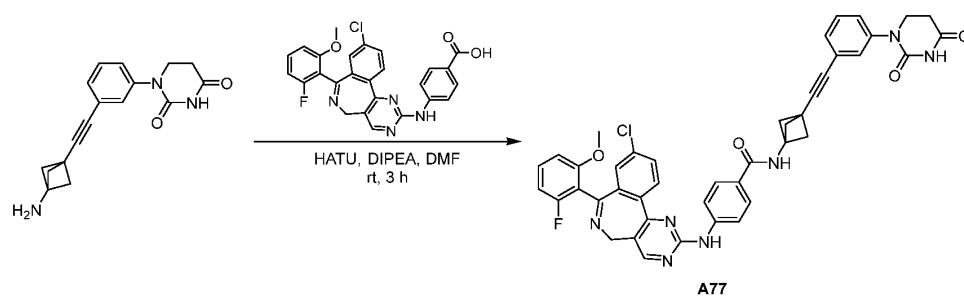
室温下, 向化合物 **A75-5** (20.00 mg, 58.21 μmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺的溶液(2.0 mL)中, 加入 **SM1** (9 mg, 18.87 μmol), HATU (14.35 mg, 37.75 μmol), DIPEA (14.64 mg, 113.24 μmol)。反应液在室温下搅拌 2h。反相制备(乙腈/10M 碳酸氢铵水溶液=1.5/1)分离纯化得到白色固体 **A75** (9.56 mg, 收率 65.94 %)。LCMS (ESI) m/z = 768.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.85 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 – 7.85 (m, 3H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 – 7.48 (m, 1H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.92 (bs, 1H), 3.45 – 3.42 (m, 2H), 3.34 – 3.20 (m, 4H), 3.06 – 2.93 (m, 3H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.82 – 2.65 (m, 1H), 2.64 – 2.52 (m, 3H), 2.39 – 2.20 (m, 1H), 1.91 – 1.74 (m, 1H)。

实施例 76 化合物 A76 的合成:



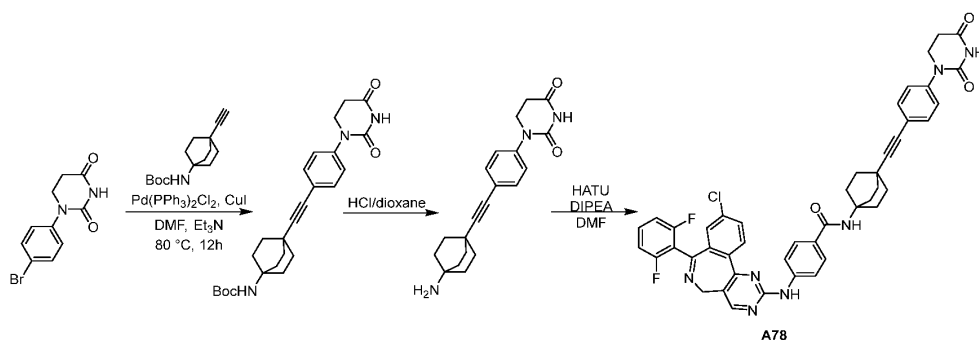
按照与**实施例 6**中描述的化合物**A6**的合成方法合成化合物**A76** (13 mg, 收率 54.8%)。LCMS (ESI) $m/z = 753.9 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.93 – 7.78 (m, 5H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.80 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.44 (s, 6H).

实施例 77 化合物 A77 的合成:



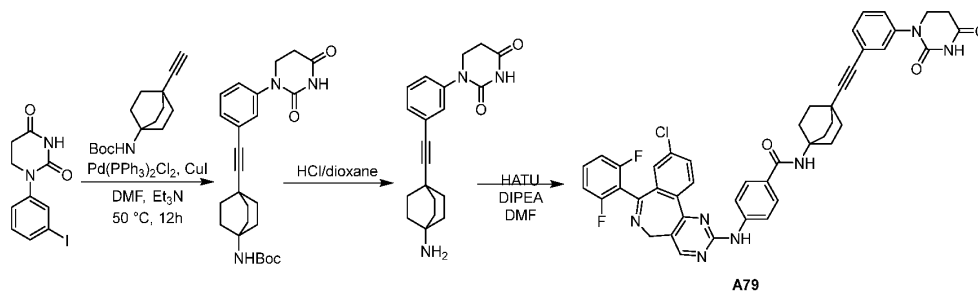
按照与**实施例 6**中描述的化合物**A6**的合成方法合成化合物**A77** (13 mg, 收率 55.3%)。LCMS (ESI) $m/z = 765.9 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.84 – 7.78 (m, 3H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.80 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.44 (s, 6H).

实施例 78 化合物 A78 的合成:



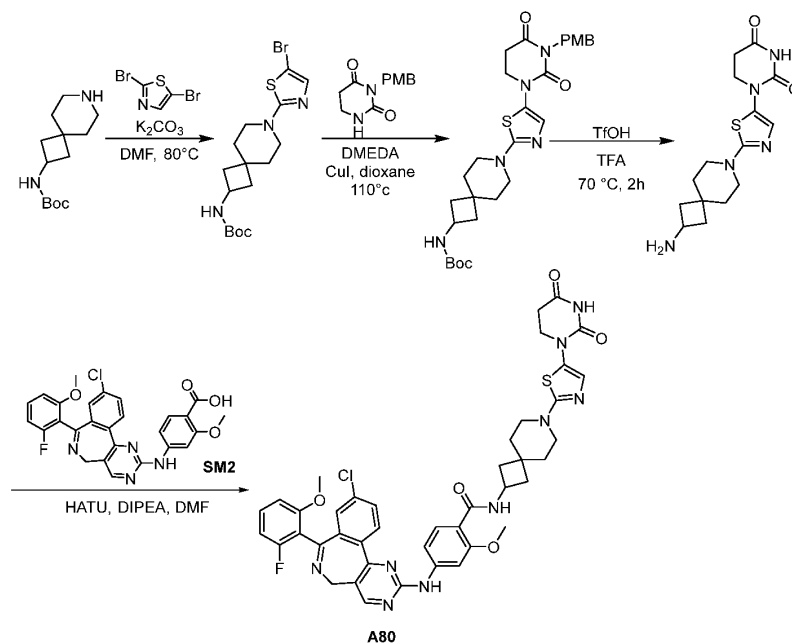
按照与**实施例 26** 中描述的化合物 **A26** 的合成方法合成化合物 **A78** (18.0 mg, 收率 53%)。LCMS (ESI) $m/z = 758.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 3H), 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.63 – 7.45 (m, 2H), 7.43 – 7.25 (m, 5H), 7.17 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.03 – 1.88 (m, 12H).

实施例 79 化合物 A79 的合成:



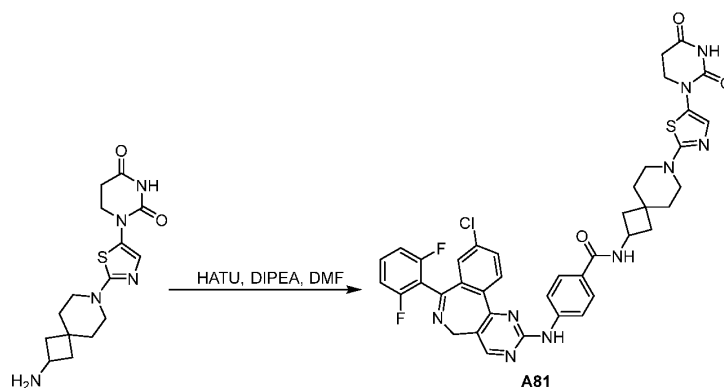
按照与**实施例 26** 中描述的化合物 **A26** 的合成方法合成化合物 **A79** (18.0 mg, 收率 53%)。LCMS (ESI) $m/z = 758.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 3H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.62 – 7.47 (m, 2H), 7.39 – 7.25 (m, 4H), 7.24–7.09 (m, 3H), 3.78 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.03 – 1.89 (m, 12H).

实施例 80 化合物 A80 的合成:



按照与**实施例 30** 中描述的化合物 **A30** 的合成方法合成化合物 **A80** (17.0 mg, 收率 70%)。LCMS (ESI) $m/z = 836.2 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.58 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (dd, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.42 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.3-3.25 (m, 4H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.27 (t, $J = 9.4$ Hz, 2H), 1.83 (t, $J = 9.8$ Hz, 2H), 1.71 – 1.66 (m, 4H)。

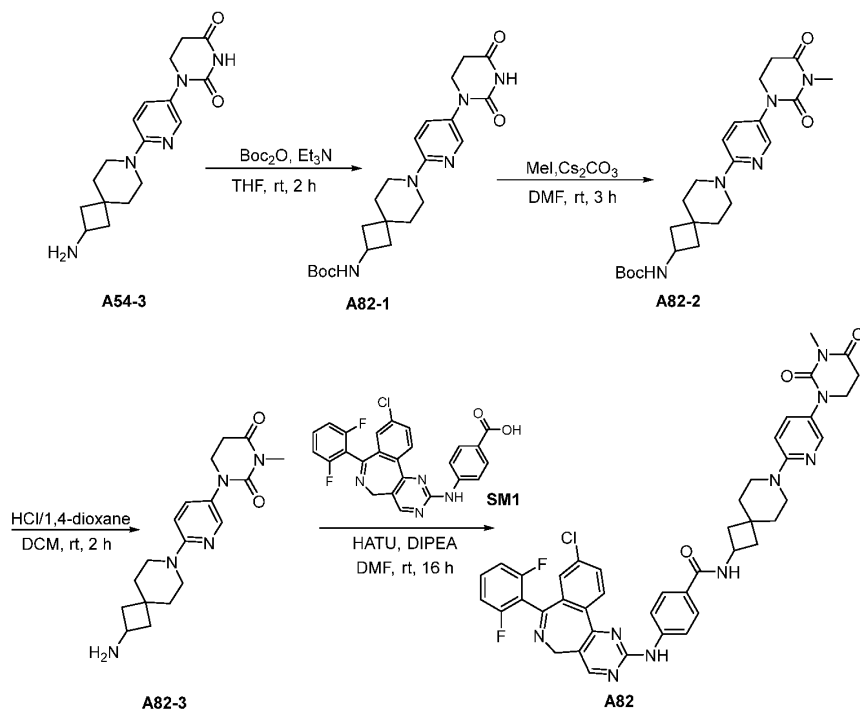
实施例 81 化合物 A81 的合成:



按照与**实施例 1** 中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物 **A81** (16.0 mg, 收率 64%)。LCMS (ESI) $m/z = 794.1 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.17 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.92 – 7.82 (m, 5H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 3.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.30 – 3.27 (m, 4H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H)。

Hz, 2H), 2.24 (t, $J = 9.8$ Hz, 2H), 1.89 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 4H).

实施例 82 化合物 A82 的合成:



第 1 步:

化合物 **A54-3** (60.0 mg, 0.18 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 加入三乙胺 (36.9 mg, 0.36 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (59.6 mg, 0.27 mmol)。反应液 25°C 搅拌 2h。反应液加入水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经过柱层析纯化得化合物 **A82-1** (45.0 mg, 白色固体)。LCMS (ESI) $m/z = 430.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 化合物 **A82-1** (40.0 mg, 0.093 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL), 加入碳酸铯 (60.7 mg, 0.19 mmol) 和碘甲烷 (19.8 mg, 0.14 mmol), 反应液在 25°C 下搅拌 3h。反应液加入水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 **A82-2** (70.0 mg, 黄色固体, 粗品)。LCMS (ESI) $m/z = 444.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 3 步:

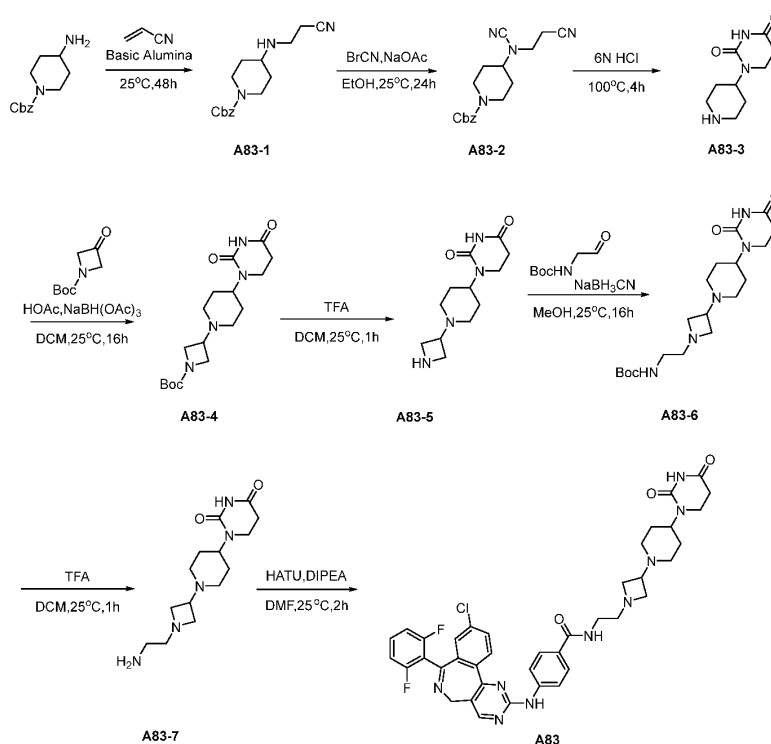
室温下, 化合物 **A82-2** (70.0 mg, 粗品) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 加入氯化氢 (4.0 M in dioxane, 1 mL), 反应液在 25°C 下搅拌 2h。反应液浓缩除去溶剂得到 **A82-3** (50.0 mg, 黄色固体, 粗品, 盐酸盐)。LCMS (ESI) $m/z = 344.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 4 步:

向化合物 **A82-3** (23.9 mg, 0.063 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (2 mL) 中加入 **SM1** (15.0 mg, 0.031 mmol), HATU (17.9 mg, 0.047 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (12.2 mg, 0.094 mmol), 反应液在室温

下搅拌 16h。反应液通过反相(乙腈/10 M 碳酸氢铵水溶液)分离纯化得到黄色固体 **A82** (14.0 mg, 收率 55%)。LCMS (ESI) $m/z = 802.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.98 – 7.81 (m, 5H), 7.66 – 7.53 (m, 1H), 7.50 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.50 (p, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.62 – 3.52 (m, 2H), 3.52 – 3.42 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.27 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.92 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.64 – 1.55 (m, 2H).

实施例 83 化合物 A83 的合成:



第 1 步:

室温下, 向 4-氨基哌啶-1-甲酸苄酯 (5 g, 21.34 mmol) 的乙醇溶液 (50 mL) 中加入丙烯酸 (2.26 g, 42.68 mmol), 碱性氧化铝 (21.8 g, 213.4 mmol)。室温搅拌反应 48h。反应液过滤, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10: 1)分离纯化得到无色油状 **A83-1** (6 g, 收率 97.8%)。LCMS (ESI) $m/z = 288.3$ $[M+H]^+$.

第 2 步:

冰浴下, 向 **A83-1** (6 g, 20.9 mmol) 的乙醇溶液 (50 mL) 中加入溴化氰 (2.65 g, 25.0 mmol), 乙酸钠 (3.43 g, 41.76 mmol)。室温搅拌反应 24h。反应液加入乙酸乙酯 (200 mL), 饱和食盐水洗涤 (2 * 60 mL)。有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10:1)分离纯化得到无色油状 **A83-2** (6.3 g, 收率 96.5%)。LCMS (ESI) m/z = 312.8 $[M+H]^+$ 。

第3步:

将 **A83-2** (6.3 g, 20.1 mmol) 溶于 6N HCl (33.6 mL), 加热至 100°C 反应 4h。浓缩除去大部分溶剂, 用饱和碳酸氢钠调至 pH=8。反应液通过反相(乙腈/10 mM 碳酸氢铵水溶液)分离纯化得白色固体 **A83-3** (2.8 g, 收率 70.3%)。

第4步:

室温下, 向 **A83-3** (1.5 g, 7.6 mmol) 的二氯甲烷溶液(60 mL)中加入 1-Boc-3-氮杂环丁酮 (1.43 g, 8.36 mmol), 冰乙酸 (1.36 g, 22.8 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (4.83 g, 22.8 mmol) 后室温搅拌反应 16h。反应液经饱和碳酸氢钠溶液(50 mL), 饱和食盐水(50 mL)洗涤后, 无水硫酸钠干燥。粗品通过硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇=30: 1)分离纯化得到淡黄色固体 **A83-4** (0.4 g, 收率 15%)。LCMS (ESI) $m/z = 353.1$ $[M+H]^+$ 。

第5步:

室温下, 向 **A83-4** (130 mg, 0.37 mmol) 的二氯甲烷溶液(2 mL)中加入三氟乙酸(1 mL)。室温搅拌反应 1h。反应液直接减压浓缩得 **A83-5** (93 mg, 收率 99%)。LCMS (ESI) $m/z = 253.1$ $[M+H]^+$ 。

第6步:

室温下, 向 **A83-5** (93 mg, 0.37 mmol) 的甲醇(5 mL)中加入 *N*-叔丁氧羰基-2-氨基乙醛 (70 mg, 0.44 mmol), 冰乙酸 (66 mg, 1.1 mmol) 和氰基硼氢化钠 (70 mg, 1.1 mmol)。室温搅拌反应 16h。反应液加入乙酸乙酯(50 mL), 经饱和碳酸氢钠溶液(20 mL), 饱和食盐水(20 mL)洗涤后, 无水硫酸钠干燥。粗品通过硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇=20: 1)分离纯化得到淡黄色固体 **A83-6** (120 mg, 收率 82.3%)。LCMS (ESI) $m/z = 396.2$ $[M+H]^+$ 。

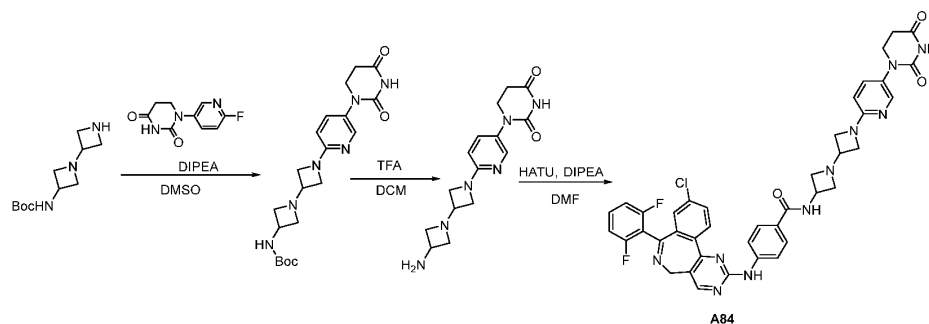
第7步:

室温下, 向 **A83-6** (30 mg, 0.076 mmol) 的二氯甲烷溶液 (2 mL) 中加入三氟乙酸 (1 mL)。室温搅拌反应 1h。反应液直接减压浓缩得 **A83-7** (22 mg, 收率 99%)。LCMS (ESI) $m/z = 296.1$ $[M+H]^+$ 。

第8步:

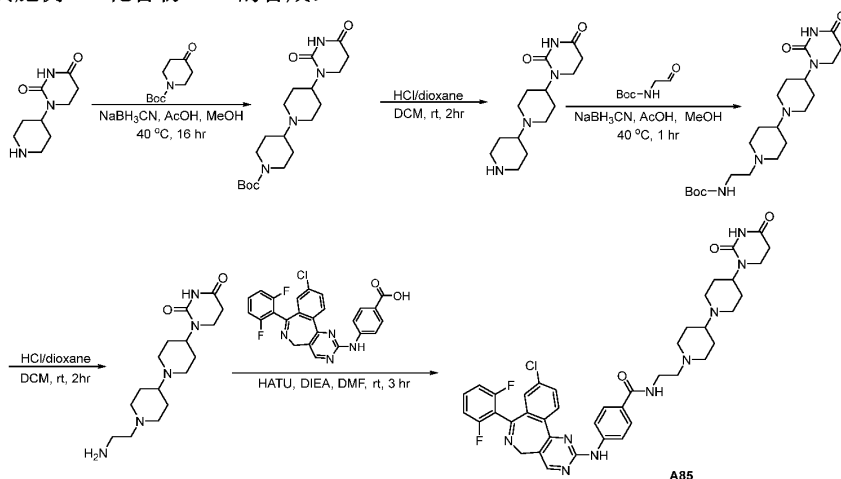
室温下, 向化合物 **A83-7** (22 mg, 0.07 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (2 mL) 中加入 **SM1** (15 mg, 0.03 mmol), HATU (16 mg, 0.04 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺(12 mg, 0.09 mmol), 反应液在室温下搅拌 2h。反应液通过反相(乙腈/10 mM 碳酸氢铵水溶液)分离纯化得到淡黄色固体 **A83** (14.7 mg, 收率 61.9%)。LCMS (ESI) $m/z = 754.5$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.17 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.26 – 8.20 (m, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 3H), 7.83 – 7.78 (m, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.22 – 7.10 (m, 2H), 4.07 – 3.97 (m, 1H), 3.46 – 3.40 (m, 2H), 3.30 – 3.25 (m, 2H), 3.24 – 3.16 (m, 2H), 2.86 – 2.80 (m, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 4H), 2.55 – 2.51 (m, 2H), 2.46 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 1.83 – 1.74 (m, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.53 – 1.46 (m, 2H)。

实施例 84 化合物 **A84** 的合成:



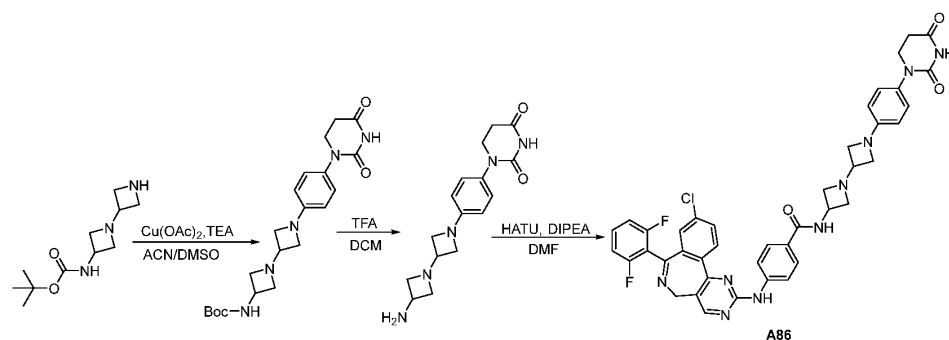
按照与**实施例 54** 中描述的化合物 **A54** 的合成方法合成化合物 **A84** (2.6 mg, 收率 15%)。LCMS (ESI) $m/z = 775.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.94 – 7.81 (m, 6H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.59 – 4.51 (m, 1H), 3.96 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.82 – 3.79 (m, 2H), 3.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.64 – 3.61 (m, 1H), 3.56 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).

实施例 85 化合物 A85 的合成:



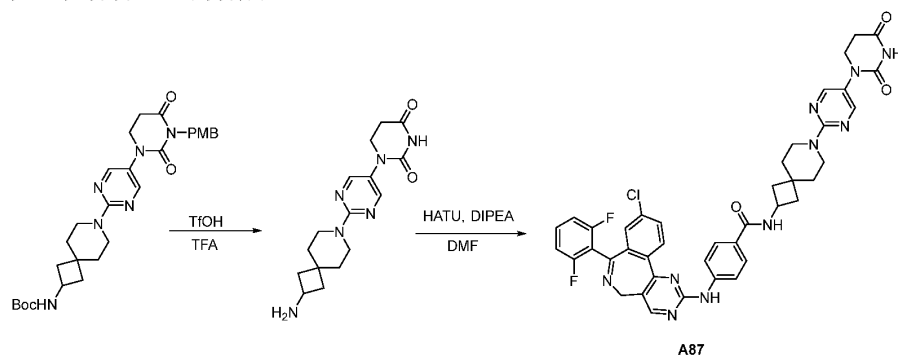
按照与**实施例 83** 中描述的化合物 **A83** 的合成方法合成化合物 **A85** (5.8 mg, 收率 35.3%)。LCMS (ESI) $m/z = 782.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.26 – 8.24 (m, 1H), 7.94 – 7.90 (m, 3H), 7.85 – 7.83 (m, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 4.11 – 3.80 (m, 2H), 3.43 – 3.38 (m, 3H), 3.30 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.0 – 2.90 (m, 4H), 2.50 – 2.40 (m, 3H), 2.31 – 2.15 (m, 2H), 2.03 – 1.91 (m, 2H), 1.77 – 1.60 (m, 4H), 1.58 – 1.37 (m, 4H).

实施例 86 化合物 A86 的合成:



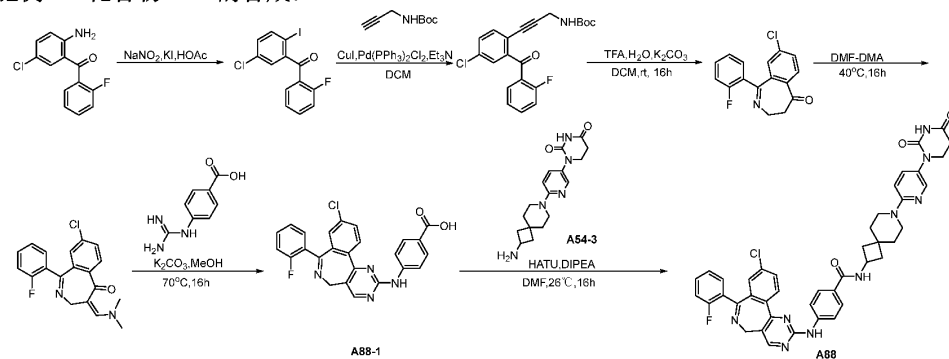
按照与**实施例 56** 中描述的化合物 **A56** 的合成方法合成化合物 **A86** (2.8 mg, 收率 17.2%)。LCMS (ESI) $m/z = 774.4 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 5H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 7.12 – 7.10 (m, 2H), 6.44 – 6.42 (m, 2H), 4.56 – 4.51 (m, 1H), 3.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.68 – 3.60 (m, 5H), 3.56 – 3.53 (m, 2H), 3.17 – 3.13 (m, 2H), 2.69 – 2.65 (m, 2H).

实施例 87 化合物 A87 的合成:



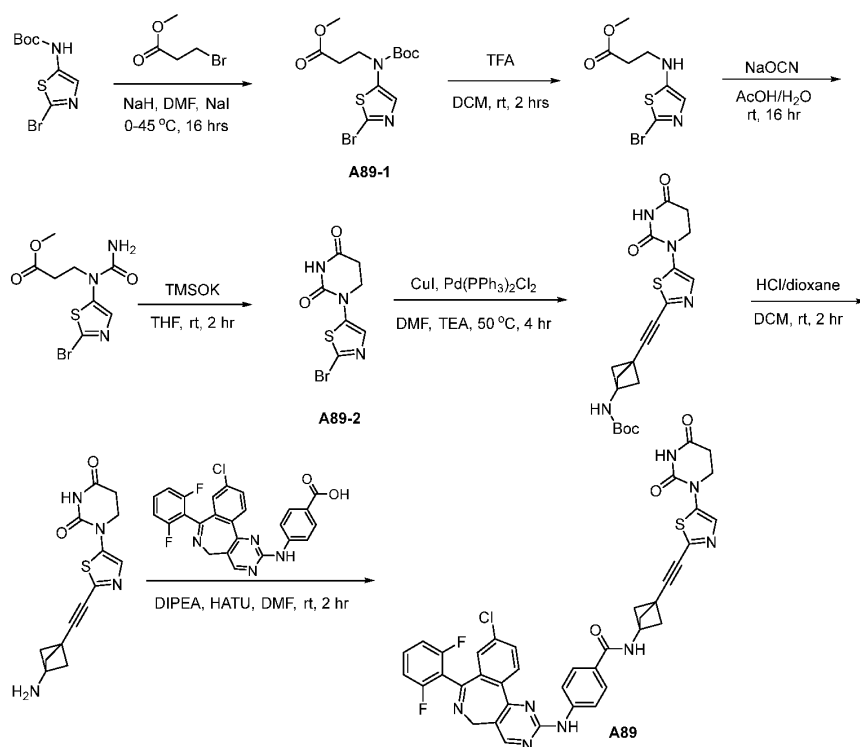
按照与**实施例 54** 中描述的化合物 **A54** 的合成方法合成化合物 **A87** (2.5 mg, 收率 15.1%)。LCMS (ESI) $m/z = 789.4 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.96 – 7.86 (m, 5H), 7.62 – 7.54 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 4.52 – 4.46 (m, 1H), 3.79 – 3.69 (m, 6H), 2.75 – 2.69 (m, 2H), 2.36 – 2.26 (m, 2H), 1.95 – 1.90 (m, 2H), 1.66 – 1.58 (m, 4H).

实施例 88 化合物 A88 的合成:



室温下,向化合物 **A88-1** (9.0 mg, 19.61 μmol , 合成方法参考 ACS Medicinal Chemistry Letters (2015), 6(6), 630-634) 中加入 **A54-3** (9.69 mg, 29.42 μmol), HATU (15 mg, 39.23 μmol) 和 DIPEA (8 mg, 58.84 μmol)。反应液在 26°C 搅拌 16 h。反应液加水, 加入乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (甲醇/二氯甲烷=1: 20) 分离纯化得到黄色油状物 **A88** (6 mg, 收率 39%)。LCMS (ESI) $m/z = 770.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.37 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 3H), 7.89 – 7.86 (m, 3H), 7.67 – 7.63 (m, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.84 – 3.71 (m, 2H), 3.57 – 3.54 (m, 2H), 3.50 – 3.47 (m, 2H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.27 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 1.91 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.68 – 1.65 (m, 2H), 1.64 – 1.61 (m, 2H)。

实施例 89 化合物 **A89** 的合成:



第 1 步:

0°C 下, 向 2-溴噻唑-5-氨基甲酸叔丁基酯 (5.0 g, 17.91 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (30 mL) 中加入氢化钠 (1.07 g, 26.87 mmol, 60% purity)。反应液在 0°C 下搅拌 2 小时。3-溴丙酸甲酯 (3.29 g, 19.70 mmol) 和 碘化钠 (1.34 g, 8.96 mmol) 依次加入到上述溶液, 反应液加热至 45°C 搅拌 16 h。LCMS 检测反应已经完全, 反应液冷却至室温, 用饱和氯化铵水溶液进行淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品通过反相柱分离纯化得到黄色固体 **A89-1** (3.5 g, 收率 53.5%)。LCMS (ESI) $m/z = 364.9/366.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

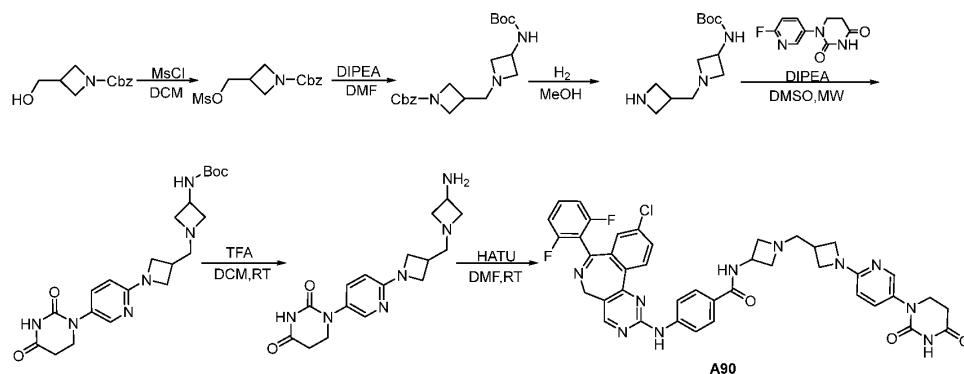
第 2 步:

按照与**实施例 58** 中描述的化合物 **A58** 的合成方法合成化合物 **A89-2** (160 mg, 收率 74.4%)。LCMS (ESI) $m/z = 275.9/277.9$ $[M+H]^+$ 。

第 3 步:

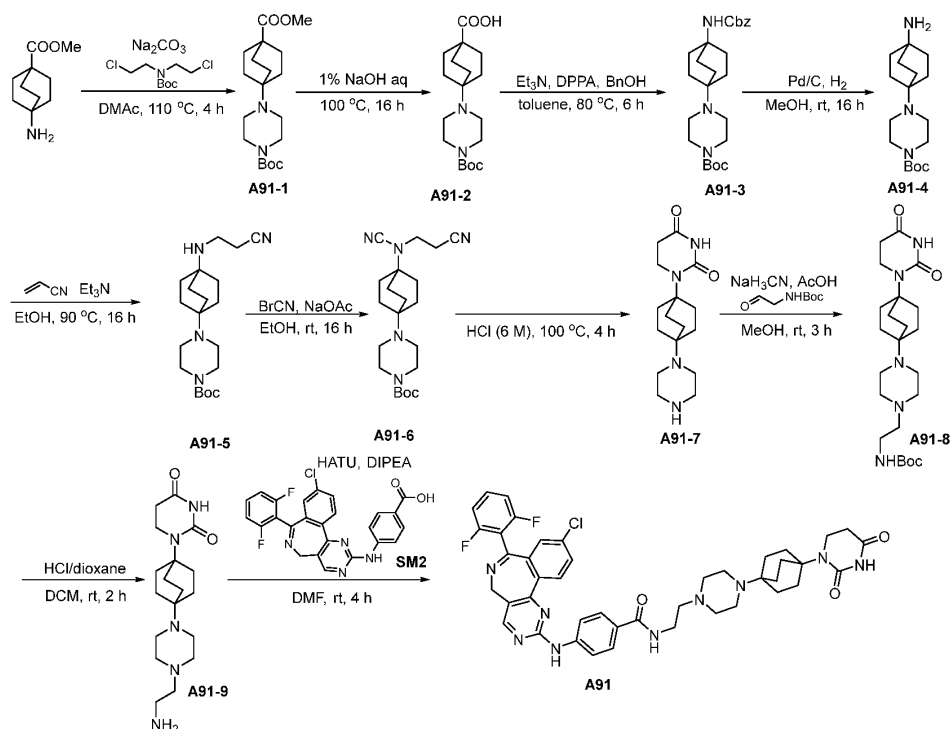
按照与**实施例 6** 中描述的化合物 **A6** 的合成方法合成化合物 **A89** (5.1 mg, 收率 31.9%)。LCMS (ESI) $m/z = 761.4$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.86 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 3H), 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 4.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.48 (s, 6H)。

实施例 90 化合物 A90 的合成:



按照与**实施例 54** 中描述的化合物 **A54** 的合成方法合成化合物 **A90** (10.09 mg, 收率 67.74 %)。LCMS (ESI) $m/z = 789.3$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.34 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.95 – 7.81 (m, 5H), 7.60 – 7.50 (m, 1H), 7.47 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.52 – 4.42 (m, 1H), 4.01 – 3.97 (m, 2H), 3.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.63 – 3.53 (m, 4H), 3.03 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.75 – 2.65 (m, 5H)。

实施例 91 化合物 A91 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物 4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯 (3.76 g, 17.72 mmol, 合成参考 WO2023067388A1) 的 *N,N*-二甲基乙酰胺溶液 (14 mL) 加入 *N,N*-双(2-氯乙基)氨基甲酸叔丁酯 (5.39 g, 22.27 mmol) 和 DIPEA (5.19 g, 7 mL)。反应液在氩气保护下加热到 110°C 搅拌 4 h。反应液加水, 加入乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到黄色液体 A91-1 (0.83 g, 收率 32%)。LCMS (ESI) $m/z = 353.4$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

向化合物 A91-1 (0.83 g, 2.35 mmol) 加入 1% 氢氧化钠溶液 (2.5 mL), 反应液 100°C 搅拌 16 h。反应液用 3M 的盐酸溶液调至 pH 为 4-5, 所得溶液直接通过反相 (乙腈/0.1% 甲酸水溶液) 分离纯化得到黄色油状物 A91-2 (268 mg, 收率 34%)。LCMS (ESI) $m/z = 339.3$ $[M+H]^+$ 。

第 5 步:

室温下, 向 A91-2 (268 mg, 0.79 mmol) 的甲苯溶液 (5 mL) 加入叠氮磷酸二苯酯 (240 mg, 0.87 mmol, 0.19 mL) 和三乙胺 (96 mg, 0.95 mmol, 0.13 mL)。反应液在氩气保护下加热到 70°C 搅拌 1 h。加入苄醇 (94 mg, 0.87 mmol, 0.09 mL) 和三乙胺 (96 mg, 0.95 mmol, 0.13 mL)。反应液在氩气保护下 80°C 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到白色固体 A91-3 (228 mg, 收率 65%)。LCMS (ESI) $m/z = 444.3$ $[M+H]^+$ 。

第 6 步:

室温下, 向化合物 A91-3 (228 mg, 0.51 mmol) 的甲醇溶液 (5 mL) 中加入 10% 的钯碳 (167 mg),

氢气置换 3 遍，反应在室温下搅拌 16h。将反应液过滤，减压浓缩得到白色固体 **A91-4** (133 mg, 收率 84%)。LCMS (ESI) $m/z = 309.3 [M+H]^+$ 。

第 7 步:

室温下，向化合物 **A91-4** (133 mg, 0.43 mmol) 的乙醇溶液(2 mL)加入丙烯氰 (34 mg, 0.64 mmol, 0.04 mL) 和三乙胺 (130 mg, 1.29 mmol, 0.18 mL)。反应液在氩气保护下加热到 90°C 搅拌 16h。反应液减压浓缩，剩余物加水，加入二氯甲烷萃取，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品化合物 **A91-5** (155 mg, 收率 100%)。LCMS (ESI) $m/z = 362.4 [M+H]^+$ 。

第 8 步:

室温下，向化合物 **A91-5** (155 mg, 0.43 mmol) 的乙醇溶液(3 mL)加入乙酸钠 (56 mg, 0.68 mmol) 和 溴化氰 (75 mg, 0.68 mmol)。反应液在氩气保护下室温搅拌 16h。反应液减压浓缩，剩余物加水，加入二氯甲烷萃取，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到黄色固体得到粗品 **A91-6** (121 mg, 收率 73%)。LCMS (ESI) $m/z = 388.4 [M+H]^+$ 。

第 9 步:

向化合物 **A91-6** (121 mg, 0.31 mmol) 加入 6 M 盐酸(2 mL)，反应液 100°C 搅拌 4h。反应液减压浓缩得粗品化合物 **A91-7** (105 mg, 收率 100%)。LCMS (ESI) $m/z = 307.3 [M+H]^+$ 。

第 10 步:

室温下，向化合物 **A91-7** (95 mg, 0.31 mmol) 的甲醇(2 mL)和乙酸(0.3 mL)的溶液中加入 *N*-叔丁氧羰基-2-氨基乙醛 (99 mg, 0.62 mmol) 和 氰基硼氢化钠 (39 mg, 0.62 mmol)。反应液在氩气保护下室温搅拌 3h。反应液减压浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到白色固体得到粗品 **A91-8** (60 mg, 收率 43%)。LCMS (ESI) $m/z = 450.2 [M+H]^+$ 。

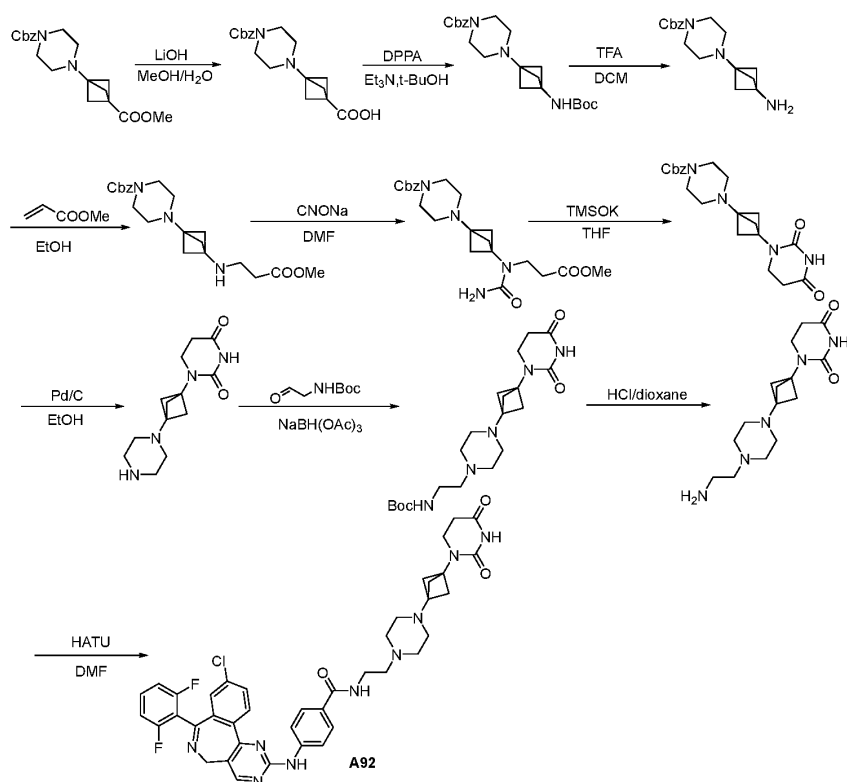
第 11 步:

向化合物 **A91-8** (40 mg, 0.09 mmol) 的二氯甲烷溶液 (2 mL) 中加入 HCl (1 mL, 4.0 M in 1,4-dioxane)，反应液在室温下搅拌 2h。反应液直接旋干得到粗品 **A91-9** (35 mg, 收率 100%)。LCMS (ESI) $m/z = 350.3 [M+H]^+$ 。

第 12 步:

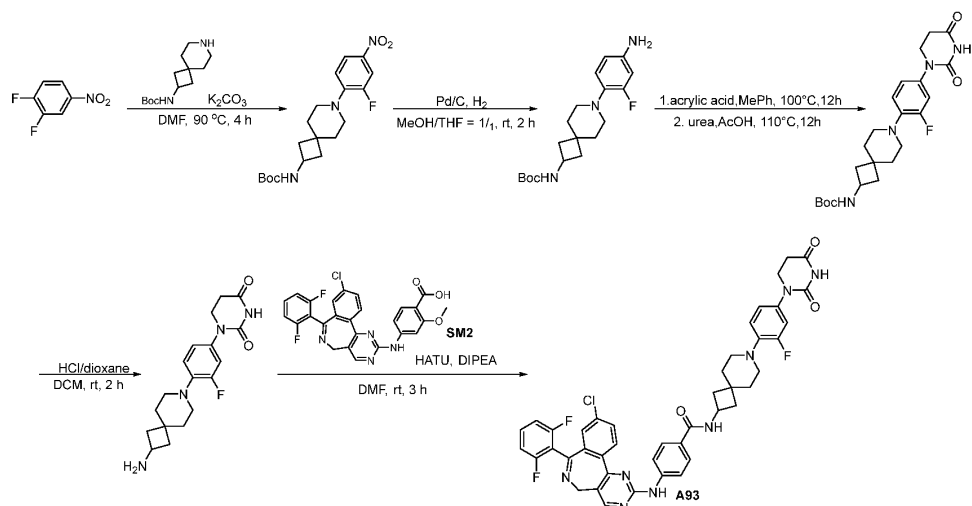
室温下，向化合物 **A91-9** (24 mg, 0.06 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (2 mL) 中加入 **SM2** (15 mg, 0.03 mmol), HATU (18 mg, 0.05 mmol) 和 DIPEA (12 mg, 0.09 mmol)，反应液在室温下搅拌 4h。反应液通过反相 (乙腈/0.1%甲酸水溶液) 分离纯化得到黄色固体 **A91** (7 mg, 收率 28%)。LCMS (ESI) $m/z = 807.4 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.36 – 8.29 (m, 1H), 8.29 – 8.18 (m, 1H), 7.98 – 7.87 (m, 3H), 7.87 – 7.79 (m, 2H), 7.65 – 7.51 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.26 – 7.12 (m, 2H), 3.36 – 3.27 (m, 6H), 2.51 – 2.29 (m, 10H), 2.11 – 1.92 (m, 6H), 1.70 – 1.51 (m, 2H)。

实施例 92 化合物 **A92** 的合成:



按照与**实施例 91** 中描述的化合物 **A91** 的合成方法合成化合物 **A92** (21 mg, 收率 67%)。LCMS (ESI) $m/z = 766.2 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.93–7.88 (m, 3H), 7.84–7.80 (m, 2H), 7.61–7.53 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.26–7.12 (m, 2H), 3.36–3.27 (m, 6H), 2.51–2.29 (m, 10H).

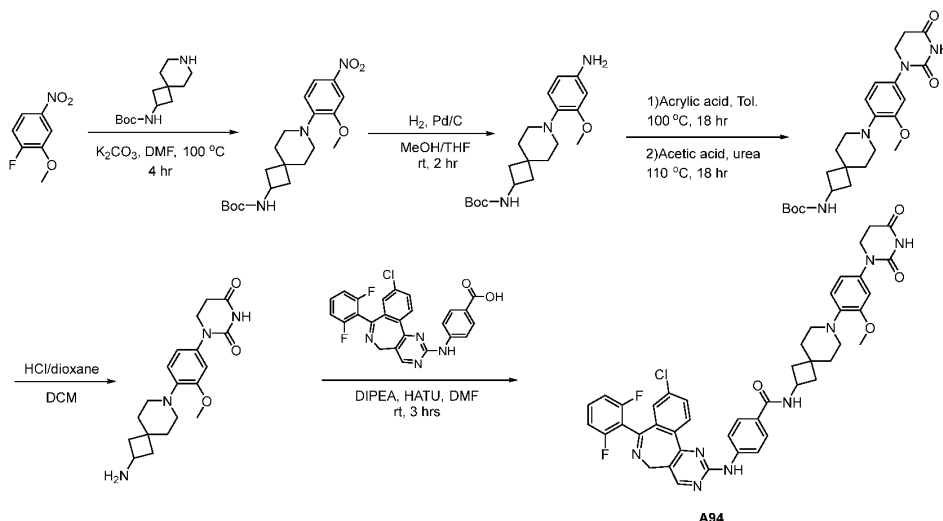
实施例 93 化合物 **A93** 的合成:



按照与**实施例 8** 中描述的化合物 **A8** 的合成方法合成化合物 **A93** (10 mg, 收率 38%)。LCMS (ESI)

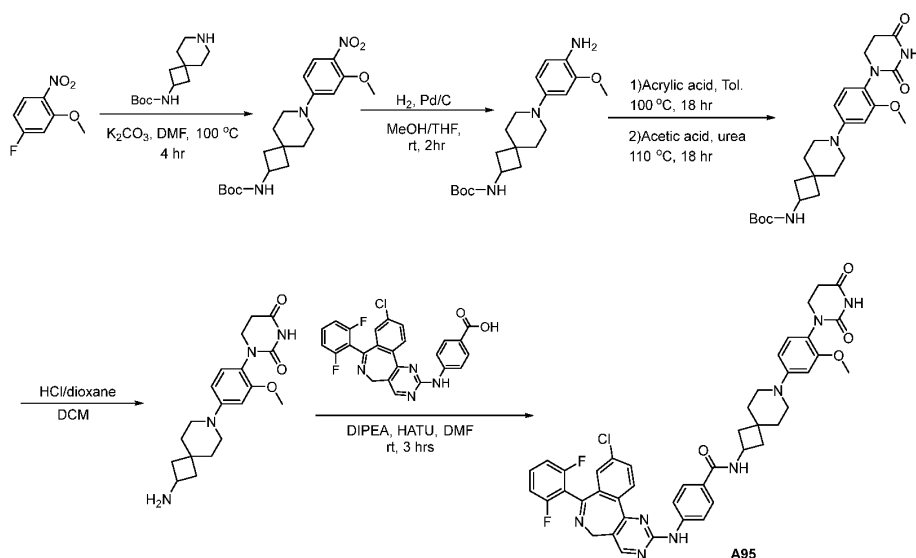
$m/z = 805.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.39 – 8.29 (m, 1H), 7.99 – 7.84 (m, 5H), 7.67 – 7.52 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.28 – 7.15 (m, 3H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 4.59 – 4.39 (m, 1H), 3.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.08 – 2.97 (m, 2H), 2.97 – 2.86 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.34 – 2.21 (m, 2H), 1.99 – 1.86 (m, 2H), 1.85 – 1.67 (m, 4H).

实施例 94 化合物 A94 的合成:



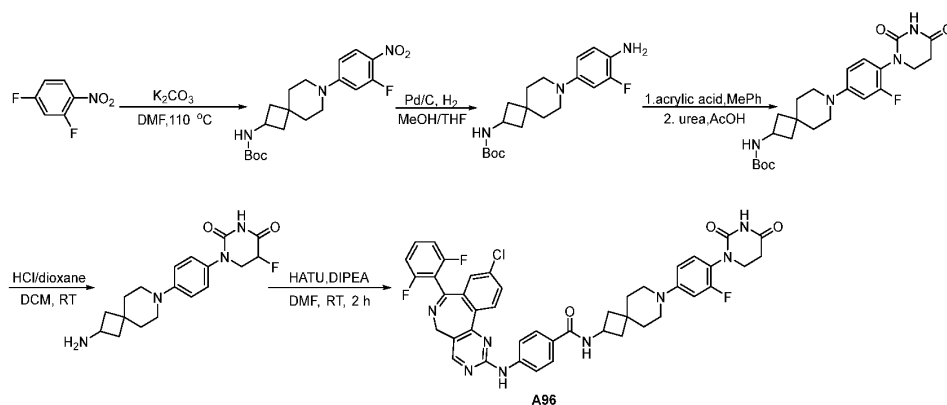
按照与实施例 8 中描述的化合物 A8 的合成方法合成化合物 A94 (7.0 mg, 收率 34.0%)。LCMS (ESI) $m/z = 817.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 – 7.82 (m, 5H), 7.60 – 7.50 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 6.82 – 6.78 (m, 1H), 4.49 – 4.40 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.94 – 2.79 (m, 4H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.27 – 2.17 (m, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.75 – 1.64 (m, 4H).

实施例 95 化合物 A95 的合成:



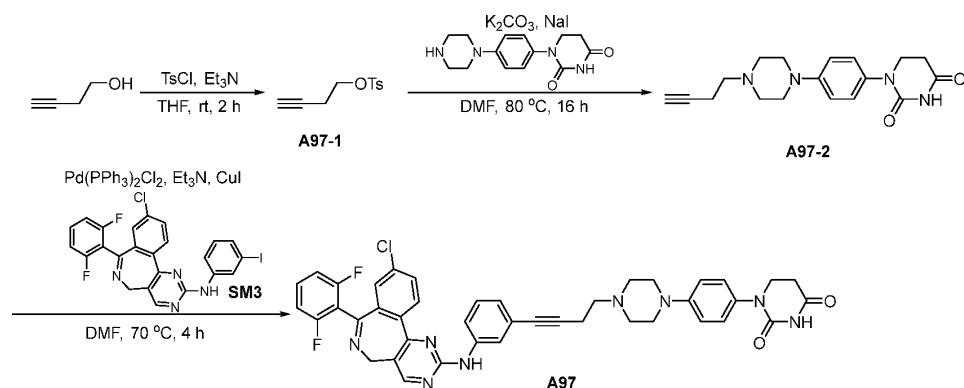
按照与**实施例 8** 中描述的化合物 **A8** 的合成方法合成化合物 **A95** (9.0 mg, 收率 43.7%)。LCMS (ESI) $m/z = 817.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 – 7.82 (m, 5H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.61 – 6.58 (m, 1H), 6.51 – 6.46 (m, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.49 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.23 – 3.16 (m, 2H), 3.13 – 3.06 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.23 (t, $J = 9.8$ Hz, 2H), 1.88 (t, $J = 9.8$ Hz, 2H), 1.75 – 1.62 (m, 4H).

实施例 96 化合物 A96 的合成:



按照与**实施例 8** 的合成方法合成化合物 **A96** (10.09 mg, 收率 67.74 %)。LCMS (ESI) $m/z = 805.6$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.98 – 7.76 (m, 5H), 7.62 – 7.48 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.25 – 7.11 (m, 3H), 6.89 – 6.73 (m, 2H), 4.51 – 4.39 (m, 1H), 3.62 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.25 – 3.16 (m, 2H), 3.15 – 3.08 (s, 2H), 2.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.26 – 2.15 (m, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 2H), 1.75 – 1.58 (m, 4H).

实施例 97 化合物 A97 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物炔丁醇 (300 mg, 4.28 mmol) 的四氢呋喃(5 mL)中加入三乙胺 (866 mg, 8.56 mmol)和对甲苯磺酰氯 (979 mg, 5.14 mmol)。反应液在氩气保护下室温搅拌 2h。反应液加水, 加入乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到无色液体 **A97-1** (700 mg, 收率 73%)。LCMS (ESI) $m/z = 225.3$ $[M+H]^+$ 。

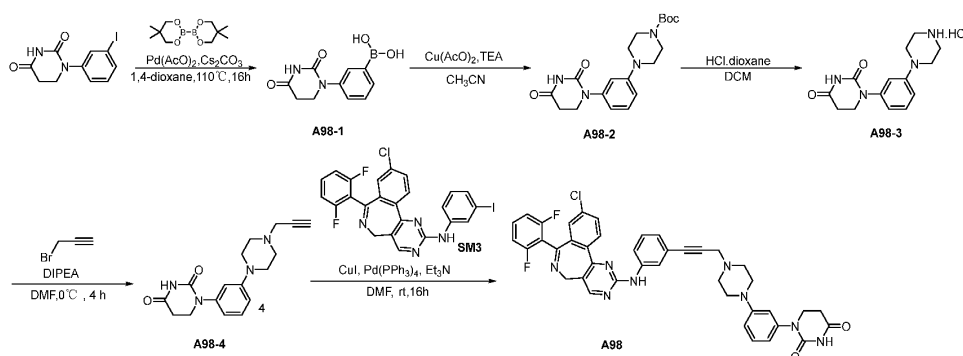
第 2 步:

室温下, 向化合物 **A97-1** (130 mg, 0.58 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (3 mL) 中加入 2-氧亚基-1-[4-(哌嗪-1-基)苯基]六氢嘧啶-4-酮 (120 mg, 0.39 mmol, 合成参考 WO2023017446A1), 碘化钠 (116 mg, 0.77 mmol) 和碳酸钾 (160 mg, 1.16 mmol)。反应液在氩气保护下 80 °C 搅拌 16h。反应液加水, 加入二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到白色固体 **A97-2** (90 mg, 收率 71%)。LCMS (ESI) $m/z = 327.2$ $[M+H]^+$ 。

第 3 步:

室温下, 向化合物 **A97-2** (23 mg, 0.07 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (2 mL) 中加入 **SM3** (40 mg, 0.07 mmol, 合成方法参考 **SM5**), 碘化亚铜 (3 mg, 0.01 mmol), 三乙胺 (22 mg, 0.21 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (17 mg, 0.01 mmol)。反应液在氩气保护下室温搅拌 3h。反应液过滤, 滤液通过反相 (乙腈/10 mM 碳酸氢铵溶液) 分离纯化得到黄色固体 **A112** (17 mg, 收率 31%)。LCMS (ESI) $m/z = 757.3$ $[M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.33 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.03 – 7.96 (m, 1H), 7.95 – 7.83 (m, 2H), 7.71 – 7.52 (m, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.28 – 7.16 (m, 4H), 7.10 – 7.03 (m, 3H), 3.99 – 3.88 (m, 4H), 3.75 – 3.69 (m, 4H), 3.59 – 3.46 (m, 2H), 3.42 – 3.20 (m, 1H), 3.14 – 2.96 (m, 4H), 2.77 – 2.66 (m, 2H)。

实施例 98 化合物 A98 的合成:



第 1 步:

室温下向化合物二氢-1-(3-碘苯基)-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮 (1.00 g, 3.16 mmol, 合成参考 WO2023080732A1) 的 1,4-二氧六环溶液 (15.0 mL) 中加入联硼酸新戊二醇酯 (3.57 g, 15.82 mmol), 醋酸钯 (142.2 mg, 632.72 μ mol), 乙酸钾 (931.3 mg, 9.49 mmol)。反应氩气保护, 在 110 °C 下搅拌 16 h。抽滤除去固体杂质, 滤液浓缩, 通过硅胶色谱柱(石油醚/乙酸乙酯=20: 1)分离纯化得到黄色固体 **A98-1** (500 mg, 收率 67%)。LCMS (ESI) m/z = 235.2 [M+H]⁺。

第 2 步:

1-Boc-哌嗪 (374 mg, 2.01 mmol) 溶解在乙腈中, 依次加入 **A98-1** (470.0 mg, 2.01 mmol), 乙酸铜 (729.29 mg, 4.02 mmol), 三乙胺 (406.46 mg, 4.02 mmol) 和 4 Å 分子筛 (191.68 mg, 1.90 mmol) 并在 26 °C 下搅拌 16 h。反应完毕后直接旋干用快速硅胶柱色谱法 (EA: MeOH=10% 至 10%) 冲洗得到 **A98-2** (300 mg, 收率 54%)。LCMS (ESI) m/z = 375.3 [M+H]⁺。

第 3 步:

室温下, **A98-2** (250.0 mg, 667.28 μ mol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入 HCl 的 dioxane 溶液 (4M, 5 mL)。反应在 26 °C 下搅拌 2 h。减压浓缩除去溶剂得到黄色固体 **A98-3** (200 mg, 收率 96%)。LCMS (ESI) m/z = 275.1 [M+H]⁺。

第 4 步:

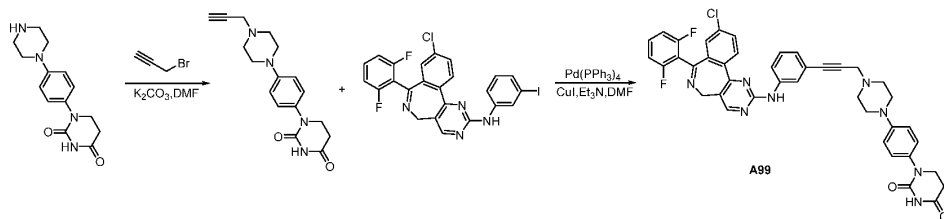
0 °C 下, 向化合物 **A98-3** (150.0 mg, 546.81 μ mol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (5 mL) 中加入溴丙炔 (59 mg, 492.13 μ mol) 和 DIPEA (141.5 mg, 1.09 mmol)。反应液加热到 0 °C 搅拌 4 h。反应液加水, 加入乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/石油醚=1: 2) 分离纯化得到黄色固体 **A98-4** (100.0 mg, 收率 58%)。LCMS (ESI) m/z = 313.2 [M+H]⁺。

第 5 步:

室温下, 将化合物 **A98-4** (32 mg, 102.44 μ mol), **SM3** (57.24 mg, 102.44 μ mol), 三乙胺 (20.7 mg, 204.89 μ mol), 碘化亚铜 (3.9 mg, 20.49 μ mol), Pd(PPh₃)₄ (23.7 mg, 20.49 μ mol) 溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中反应液在 80 °C 下搅拌 4 h。反应液中加水洗涤乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩除去溶剂, 剩余物通过硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10: 1) 分离纯化得到白色固体 **A98** (10.0 mg, 收率 13%)。LCMS (ESI) m/z = 743.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.33 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 – 7.52

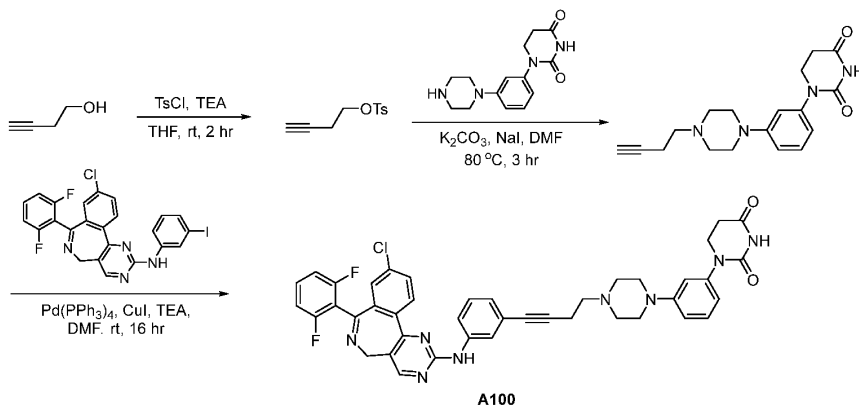
(m, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 3H), 7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.78 – 3.75 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.64 – 3.60 (m, 2H), 3.23 – 3.20 (m, 4H), 2.75 – 2.71 (m, 4H).

实施例 99 化合物 A99 的合成:



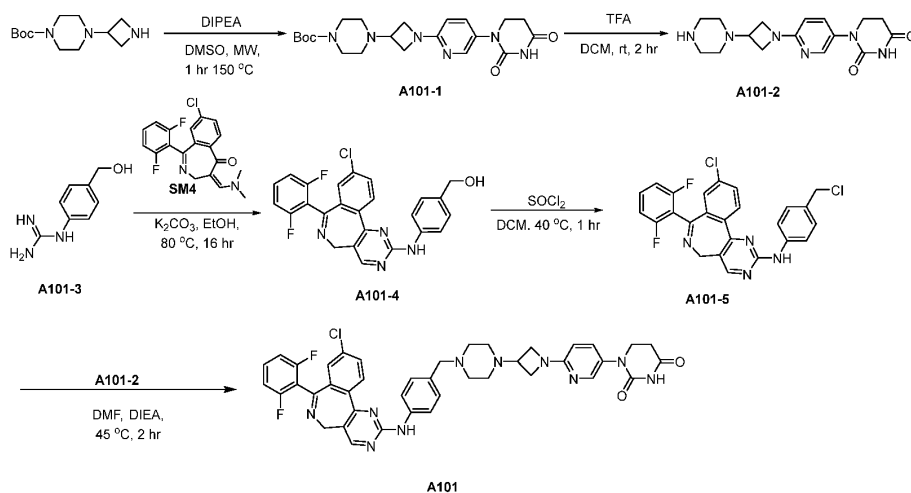
按照与实施例 97 中描述的化合物 A97 的合成方法合成化合物 A99 (9.56 mg, 收率 7.5 %). LCMS (ESI) $m/z = 743.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57 – 7.54 (m, 1H), 7.34 – 7.32 (m, 2H), 7.17 – 7.06 (m, 5H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.19 (bs, 4H), 2.72 – 2.68 (m, 6H).

实施例 100 化合物 A100 的合成:



按照与实施例 97 中描述的化合物 A97 的合成方法合成化合物 A100 (10.09 mg, 收率 67.74 %). (15 mg, 收率 11.0%). LCMS (ESI) $m/z = 757.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 – 7.10 (m, 3H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 – 6.79 (m, 1H), 6.74 – 6.68 (m, 1H), 3.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.18 – 3.12 (m, 4H), 2.70 – 2.60 (m, 10H).

实施例 101 化合物 A101 的合成:



第 1 步:

按照与**实施例 68** 中描述的化合物 **A68-2** 的合成方法合成化合物 **A101-1** (60 mg, crude)。LCMS (ESI) $m/z = 331.5$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 向 **A101-3** (100 mg, 605.36 μmol , 合成方法参考 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2017), 27(18), 4440-4445) 和 **SM4** (218.40 mg, 605.36 μmol , 合成参考 *ACS Medicinal Chemistry Letters* (2015), 6(6), 630-634) 的乙醇溶液 (4 mL) 中加入碳酸钾 (250.99 mg, 1.82 mmol)。反应液加热至 80 °C 搅拌 16h。LCMS 检测反应已经完全, 反应液用饱和氯化铵水溶液进行淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品通过硅胶色谱柱分离纯化得到黄色固体 **A101-4** (140 mg, 收率 49.9%)。LCMS (ESI) $m/z = 463.2$ $[M+H]^+$ 。

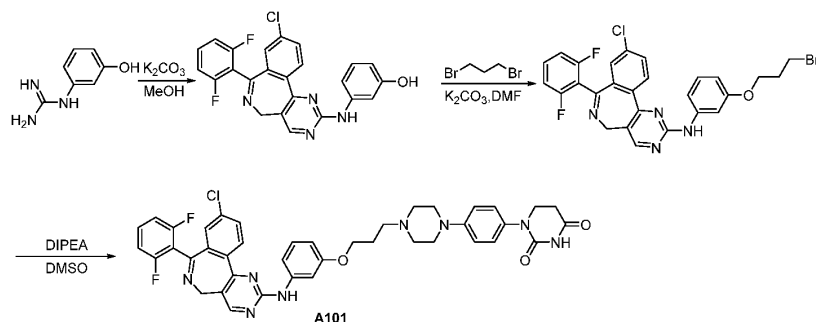
第 3 步:

室温下, 向 **A101-4** (26 mg, 56.17 μmol) 的二氯甲烷溶液 (2 mL) 中加入氯化亚砷 (13.37 mg, 112.34 μmol , 8.19 μL)。反应液加热至 40 °C 搅拌 2h。LCMS 检测反应已经完全, 反应液浓缩得到黄色固体 **A101-5** (28 mg, crude)。LCMS (ESI) $m/z = 481.3$ $[M+H]^+$ 。

第 4 步:

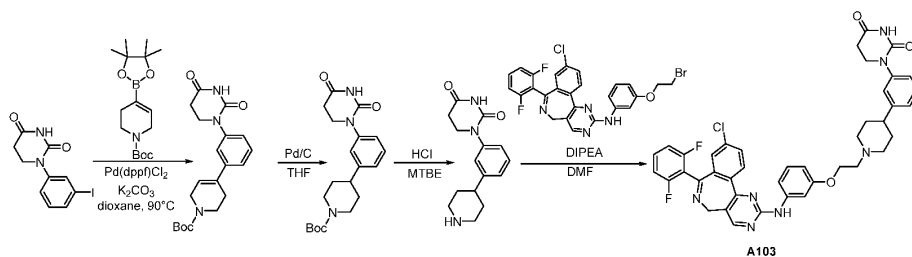
室温下, 向 **A101-5** (26 mg, 54.02 μmol), 和 **A101-2** (23.95 mg, 54.02 μmol , TFA) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (3 mL) 中加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (34.91 mg, 270.09 μmol , 47.04 μL)。反应液加热至 45 °C 搅拌 16h。LCMS 检测反应已经完全, 反应液过滤后滤液通过高效液相色谱分离纯化得到白色固体 **A101** (8 mg, 收率 19.1%)。LCMS (ESI) $m/z = 775.4$ $[M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.02 – 7.98 (m, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.58 – 7.44 (m, 2H), 7.33 – 7.31 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 6.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.75 – 3.64 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.46 – 2.18 (m, 8H)。

实施例 102 化合物 **A102** 的合成:



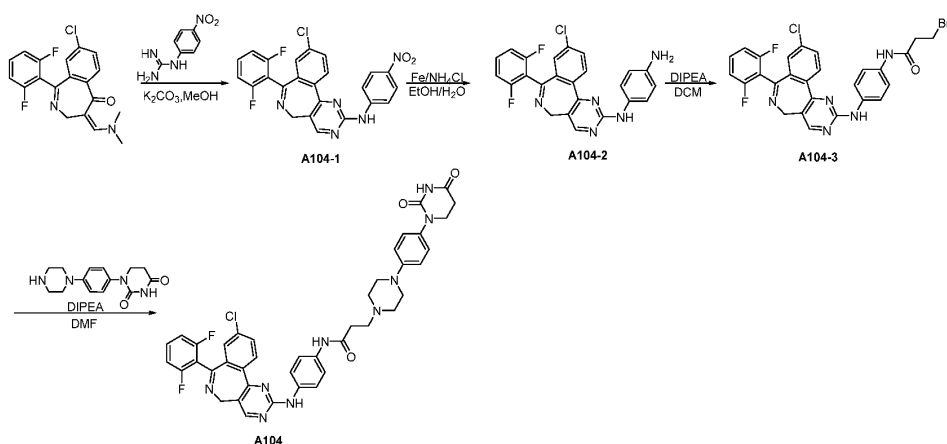
按照与**实施例 101** 中描述的化合物 **A101** 的合成方法合成化合物 **A102** (7 mg, 收率 9.1%)。LCMS (ESI) $m/z = 763.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 – 7.54 (m, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 – 7.15 (m, 4H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.59 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.12 (bs, 4H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.50 – 2.35 (m, 6H), 1.98 – 1.94 (m, 2H).

实施例 103 化合物 A103 的合成:



按照与**实施例 101** 中描述的化合物 **A101** 的合成方法合成化合物 **A103** (10.0 mg, 收率 50.9%)。LCMS (ESI) $m/z = 789.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 3H), 7.21 – 7.08 (m, 6H), 6.59 – 6.55 (m, 1H), 4.13 – 4.08 (m, 2H), 3.77 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.07 – 3.00 (m, 2H), 2.77 – 2.73 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.74 – 1.65 (m, 4H).

实施例 104 化合物 A104 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物 **SM4** (1.0 g, 2.077 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液中, 加入 1-(4-硝基苯基)硝酸胍 (660.5 mg, 3.05 mmol), 碳酸钾 (957.7 mg, 6.93 mmol)。反应在 70°C 搅拌 12h。抽滤除去固体杂质, 滤液浓缩, 硅胶柱纯化得到黄色的固体 **A104-1** (183 mg, 收率 13.82%)。LCMS (ESI) $m/z = 478.1$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

按照与**实施例 64** 中描述的化合物 **A64-1** 的合成方法合成化合物 **A104-2** (135 mg, 收率 78.71%)。LCMS (ESI) $m/z = 477.8$ $[M+H]^+$ 。

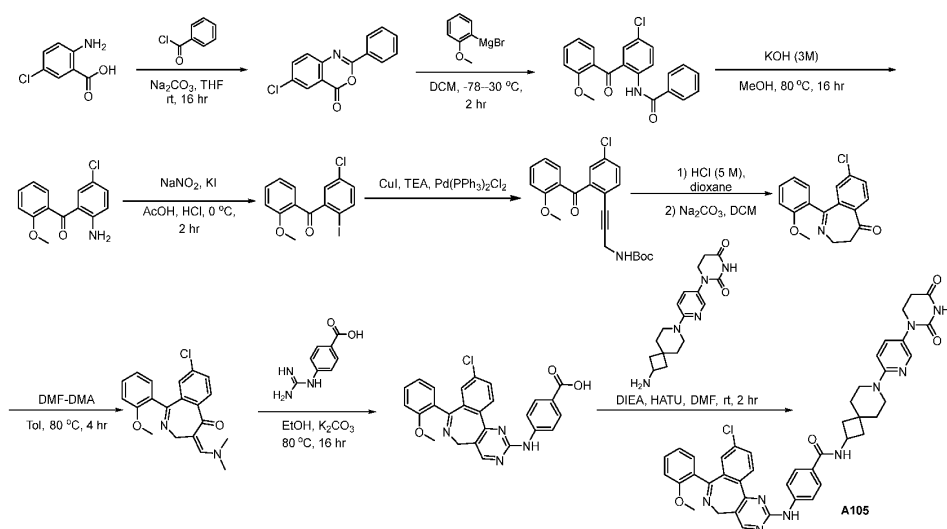
第 3 步:

室温下, 向化合物 **A104-2** (108 mg, 0.24 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中, 加入 3-溴丙酰氯 (41.3 mg, 0.24 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (93.5 mg, 0.72 mmol)。反应液 25°C 搅拌 12h。反应液浓缩, 正向柱纯化得到 **A104-3** (53.6 mg, 收率 38.14%)。LCMS (ESI) $m/z = 581.6/583.7$ $[M+H]^+$ 。

第 4 步:

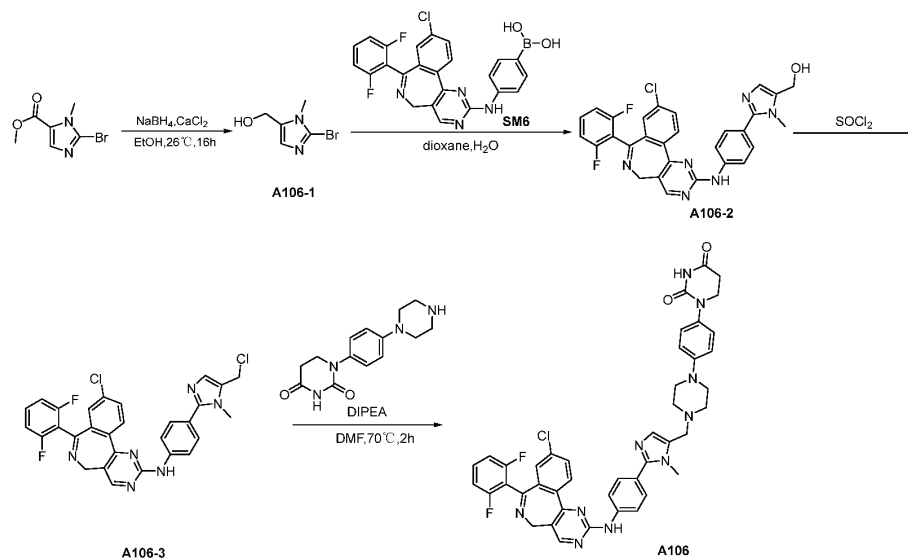
室温下, 向化合物 **A104-3** (53.6 mg, 0.096 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 溶液中, 加入 2-氧亚基-1-[4-(咪唑-1-基)苯基]六氢嘧啶-4-酮 (52.71 mg, 0.192 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (37.2 mg, 0.288 mmol)。反应液 25°C 搅拌 12h。反应液通过反相 (乙腈/0.1% 甲酸水溶液=2.3/1) 分离纯化得到黄色固体 **A104** (7.72 mg, 收率 10.0%)。LCMS (ESI) $m/z = 775.8$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.60–7.48 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.21–7.11 (m, 4H), 6.98–6.91 (m, 2H), 3.69 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.17–3.12 (m, 4H), 2.74–2.64 (m, 4H), 2.61–2.56 (m, 4H), 2.54–2.51 (m, 2H)。

实施例 105 化合物 A105 的合成:



按照与**实施例 6** 中描述的化合物 **A6** 的合成方法合成化合物 **A105** (8.0 mg, 收率 40.1%)。LCMS (ESI) $m/z = 782.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.94 – 7.89 (m, 2H), 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.81 – 7.77 (m, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.85 (bs, 1H), 4.50 – 4.42 (m, 1H), 3.79 (bs, 1H), 3.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.55 – 3.41 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.28 – 2.19 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.67 – 1.55 (m, 4H).

实施例 106 化合物 **A106** 的合成:



第 1 步:

室温下, 向 2-溴-3-甲基-3H-咪唑-4-甲酸甲酯 (1.0 g, 4.57 mmol) 的乙醇溶液 (20 mL) 中加入硼氢化钠 (504 mg, 13.7 mmol), 氯化钙 (1.52 g, 13.7 mmol)。反应液在 26°C 下搅拌 16h。反应液过滤, 浓

缩。粗品通过硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯 = 5: 1) 分离纯化得到白色固体 **A106-1** (750 mg, 收率 86%)。LCMS (ESI) $m/z = 191.2$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 将化合物 **A106-1** (600 mg, 3.14 mmol), 碳酸铯 (2.05g, 6.28 mmol), 四(三苯基磷)钯 (362 mg, 314 μ mol), **SM6** (1.8 g, 3.77 mmol) 溶解在 dioxane/ H_2O = 10/1 (20 mL) 中, 在氩气保护的情况下反应液在 90°C 下搅拌 16h。反应液浓缩除去溶剂, 剩余物通过硅胶柱色谱 (二氯甲烷/甲醇=10: 1) 分离纯化得到白色固体 **A106-2** (1.0 g, 58 %)。LCMS (ESI) $m/z = 543.2$ $[M+H]^+$ 。

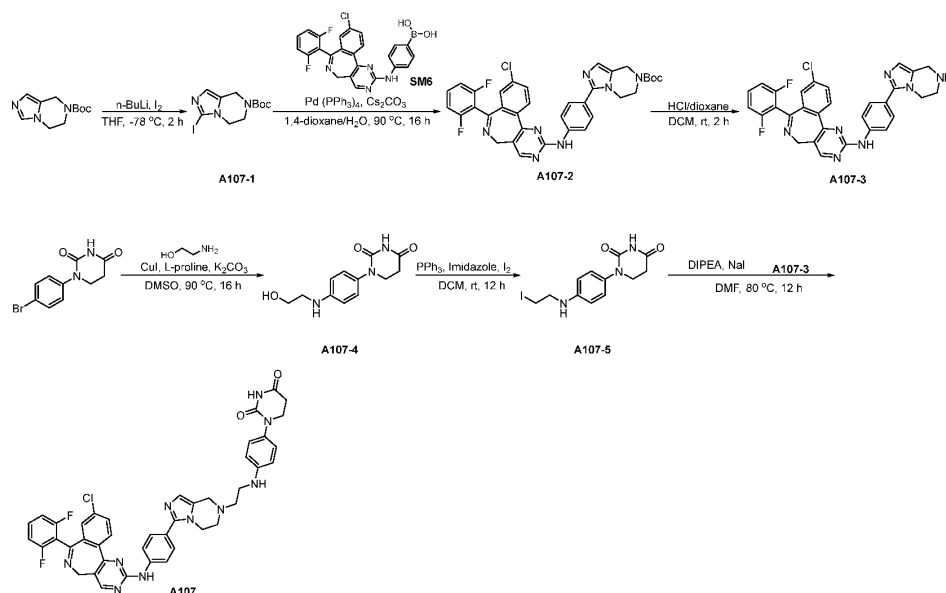
第 3 步:

室温下, 将化合物 **A106-2** (600 mg, 1.11 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中, 缓慢滴加氯化亚砷 (2 mL) 在 26°C 下搅拌 2h。反应液浓缩除去溶剂, 得到黄色固体 **A106-3** (400 mg, 64 %)。LCMS (ESI) $m/z = 561.1$ $[M+H]^+$ 。

第 4 步:

室温下, 向 **A106-3** (30 mg, 53.44 μ mol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (10 mL) 中加入 DIPEA (13.8 mg, 106.87 μ mol), 2-氧亚基-1-[4-(哌嗪-1-基)苯基]六氢嘧啶-4-酮 (16.6 mg, 53.44 μ mol)。反应液在 70°C 下搅拌 2h。反应液加入饱和食盐水, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品通过硅胶柱色谱 (二氯甲烷/甲醇=10: 1) 分离纯化得到白色固体 **A106** (9 mg, 收率 21%)。LCMS (ESI) $m/z = 799.2$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.28 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.90 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 4H), 6.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.59 – 3.56 (m, 2H), 3.19 – 3.16 (m, 4H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.68 – 2.64 (m, 2H)。

实施例 107 化合物 **A107** 的合成:



第1步:

在-78°C 氩气保护下,向化合物 5,6-二氢咪唑并[1,5-A]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯 (200 mg, 0.90 mmol) 的四氢呋喃溶液 (2 mL)中加入正丁基锂 (1.6 M in hexanes, 0.67 mL, 1.07 mmol)。反应液在氩气保护下-78°C 搅拌 1h。慢慢滴加碘(273 mg, 1.07 mmol)的四氢呋喃 (1 mL), 加完后继续搅拌 1h。反应液用饱和氯化铵淬灭, 加入乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到黄色固体 **A107-1** (150 mg, 收率 48%)。LCMS (ESI) $m/z = 450.1$ $[M+H]^+$ 。

第2步:

室温下, 向化合物 **A107-1** (44 mg, 0.13 mmol) 的 1,4-二氧六环 (2 mL)和水(0.4 mL)的混合溶液中加入 **SM6** (60 mg, 0.13 mmol), 碳酸铯 (82 mg, 0.25 mmol)和四(三苯基膦)钯 (7 mg, 0.006 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 90°C 搅拌 16h。反应液加水, 加入乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到黄色固体 **A107-2** (44 mg, 收率 53%)。LCMS (ESI) $m/z = 654.1$ $[M+H]^+$ 。

第3步:

室温下, 向化合物 **A107-2** (44 mg, 0.07 mmol) 的二氯甲烷溶液 (2 mL)中加入 HCl (4 M in dioxane, 1 mL)。室温下搅拌反应 2h。将反应液减压浓缩, 得淡黄色固体 **A107-3** (40 mg, 收率 100%, 粗品)。LCMS (ESI) $m/z = 554.2$ $[M+H]^+$ 。

第4步:

室温下, 向化合物 1-(4-溴苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (1 g, 3.72 mmol) 的二甲基亚砜溶液(6 mL)中加入乙醇胺 (454 mg, 7.43 mmol), *L*-脯氨酸 (428 mg, 3.72 mmol), 碳酸钾 (1.54 g, 11.15 mmol) 和碘化亚铜 (142 mg, 0.74 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 90°C 搅拌 16h。反应液通过反相分离纯化得到黄色固体 **A107-4** (95 mg, 收率 10%)。LCMS (ESI) $m/z = 250.2$ $[M+H]^+$ 。

第5步:

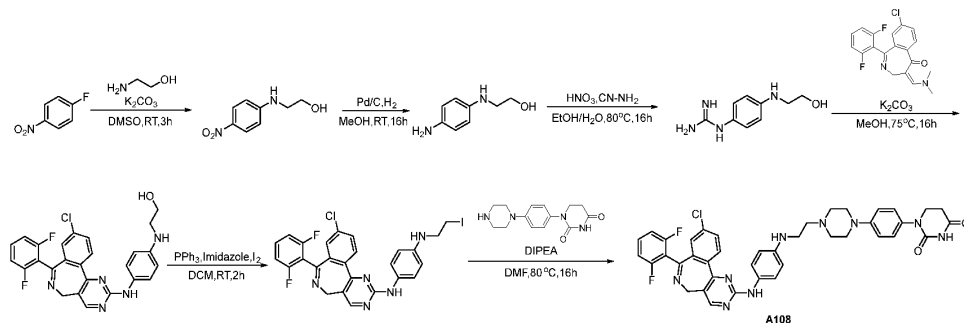
室温下, 向化合物 **A107-4** (85 mg, 0.34 mmol) 的二氯甲烷溶液 (1 mL)中加入咪唑 (46 mg, 0.68 mmol), 三苯基膦 (179 mg, 0.68 mmol)和碘 (173 mg, 0.68 mmol)。反应液室温搅拌 12h。反应液减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到黄色固体 **A107-5** (72 mg, 收率 59%)。LCMS (ESI) $m/z = 360.1$ $[M+H]^+$ 。

第6步:

室温下, 向化合物 **A107-5** (40 mg, 0.11 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (1 mL)中加入碘化钠 (17 mg, 0.11 mmol), DIPEA (22 mg, 0.17 mmol)和 **A107-3** (33 mg, 0.06 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 80°C 搅拌 12h。反应液通过反相 (乙腈/0.1%甲酸水溶液)分离纯化得到淡黄色固体 **A107** (6 mg, 收率 8%)。LCMS (ESI) $m/z = 785.3$ $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.23 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.39 – 8.26 (m, 1H), 8.00 – 7.83 (m, 3H), 7.75 – 7.65 (m, 2H), 7.65 – 7.51 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.28 – 7.12 (m, 2H), 7.10 – 6.98 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.70 – 6.58 (m, 2H), 5.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.68 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.31 – 3.20 (m, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 2H), 2.82

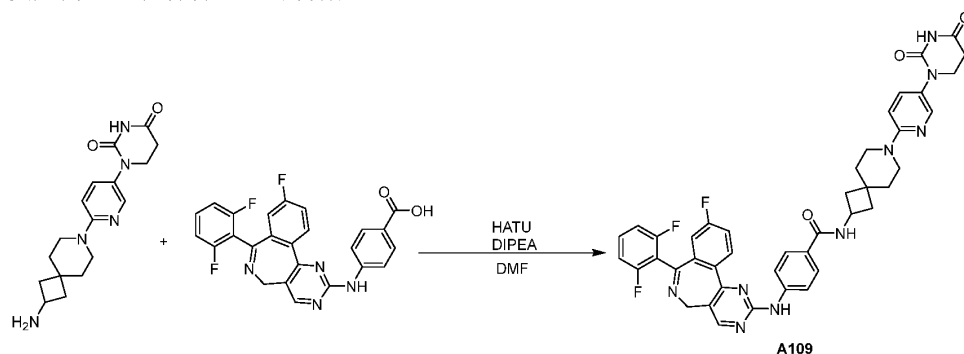
– 2.72 (m, 2H), 2.72 – 2.63 (m, 2H).

实施例 108 化合物 A108 的合成:



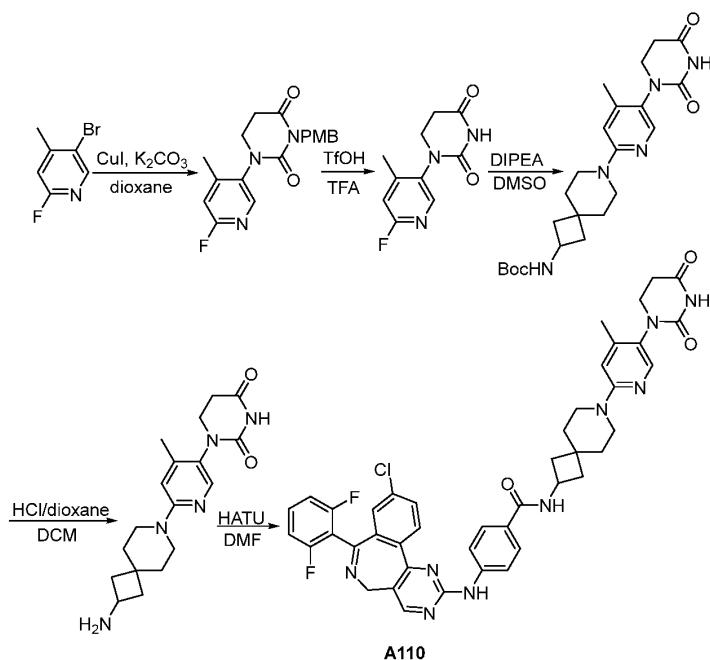
按照与实施例 101 中描述的化合物 A101 的合成方法合成化合物 A108 (15.8 mg, 收率 17.6%)。LCMS (ESI) $m/z = 748.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 4H), 6.98 – 6.91 (m, 2H), 6.61 – 6.56 (m, 2H), 5.18 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.20 – 3.13 (m, 6H), 2.71 – 2.65 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.61 – 2.55 (m, 6H).

实施例 109 化合物 A109 的合成:



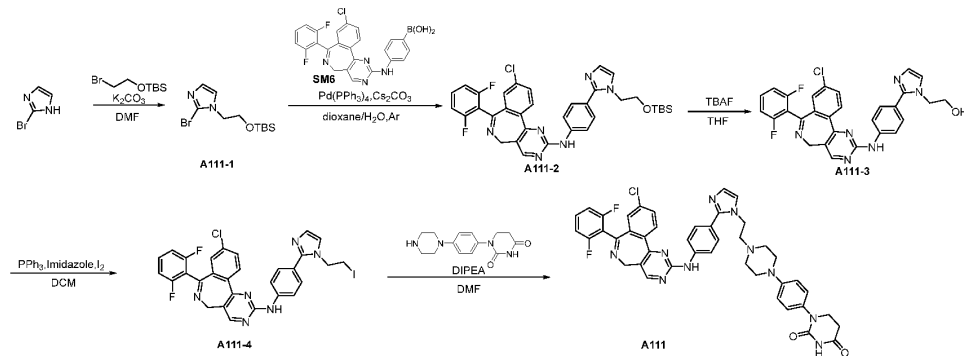
按照与实施例 1 中描述的化合物 A1 的合成方法合成化合物 A109 (15.0 mg, 收率 59.6%)。LCMS (ESI) $m/z = 772.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.15 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.38 – 8.34 (m, 1H), 8.04 – 8.02 (m, 1H), 7.92 – 7.90 (m, 2H), 7.86 – 7.83 (m, 2H), 7.71 – 7.66 (m, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.18 – 7.15 (m, 2H), 6.87 – 6.82 (m, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 3.71 – 3.67 (m, 2H), 3.53 – 3.39 (m, 4H), 2.71 – 2.67 (m, 3H), 2.26 – 2.18 (m, 2H), 1.91 – 1.86 (m, 1H), 1.66 – 1.52 (m, 4H).

实施例 110 化合物 A110 的合成:



按照与**实施例 A54** 中描述的化合物 **A54** 的合成方法合成化合物 **A110** (13.46 mg, 收率 43.09 %). LCMS (ESI) $m/z = 802.16$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.95 – 7.81 (m, 6H), 7.61 – 7.49 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 3.72 – 3.61 (m, 1H), 3.57 – 3.48 (m, 3H), 3.47 – 3.42 (m, 2H), 2.75 – 2.66 (m, 2H), 2.24 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.88 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.69 – 1.53 (m, 4H).

实施例 111 化合物 A111 的合成:



第 1 步:

室温下, 向 2-溴-1H-咪唑 (500 mg, 3.4 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (5 mL) 中加入碳酸钾 (1.4 g, 10.2 mmol), (2-溴乙氧基)-特丁基二甲基硅烷 (980 mg, 4.1 mmol)。室温搅拌反应 16h, 点板显示原料反应完全。加水, 加乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/石油醚=1: 20) 分离纯化得到无色油状物 **A111-1** (1 g, 收率 96.3%)。LCMS (ESI) $m/z = 305.4$ $[M+H]^+$ 。

第2步:

室温下, 向 **SM6** (200 mg, 0.42 mmol) 的 1,4-二氧六环(10 mL)和水(1 mL)的溶液中, 加入 **A111-1** (128 mg, 0.42 mmol), 四(三苯基磷)钼 (48.5 mg, 0.04 mmol) 和碳酸铯 (273 mg, 0.84 mmol)。氩气置换三遍, 升温至 100°C 搅拌反应 16h。加水, 加乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/石油醚=1:5) 分离纯化得到黄色固体 **A111-2** (120 mg, 收率 43.5%)。LCMS (ESI) $m/z = 657.6 [M+H]^+$ 。

第3步:

室温下, 向 **A111-2** (120 mg, 0.18 mmol) 的四氢呋喃溶液(3 mL)中加入 1.0 M 的四丁基氟化铵(0.4 mL, 0.4 mmol), 搅拌反应 3h。LCMS 检测原料反应完全。加水, 加乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/石油醚=1:3) 分离纯化得到黄色固体 **A111-3** (85 mg, 收率 85.7%)。LCMS (ESI) $m/z = 543.1 [M+H]^+$ 。

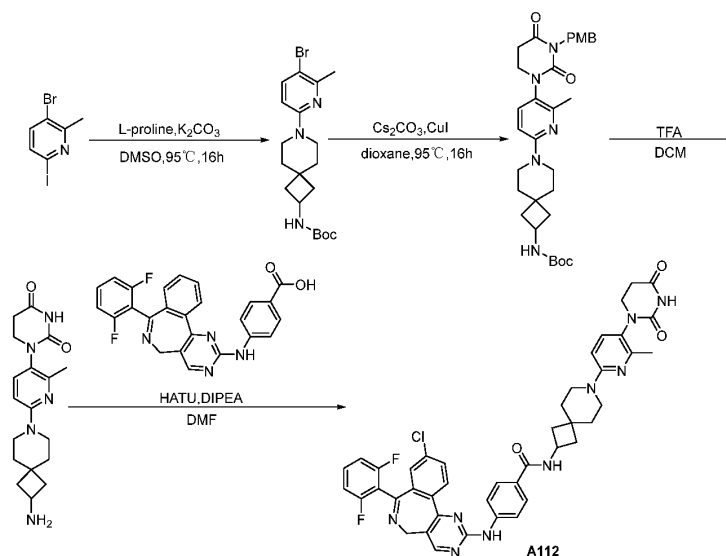
第4步:

室温下, 向 **A111-3** (85 mg, 0.15 mmol) 的二氯甲烷溶液(3 mL)中加入三苯基磷 (82 mg, 0.3 mmol), 咪唑 (21 mg, 0.3 mmol) 和单质碘 (80 mg, 0.3 mmol)。室温搅拌反应 2h, 加水, 加二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/石油醚=1:3) 分离纯化得到黄色固体 **A111-4** (60 mg, 收率 58.7%)。LCMS (ESI) $m/z = 653.2 [M+H]^+$ 。

第5步:

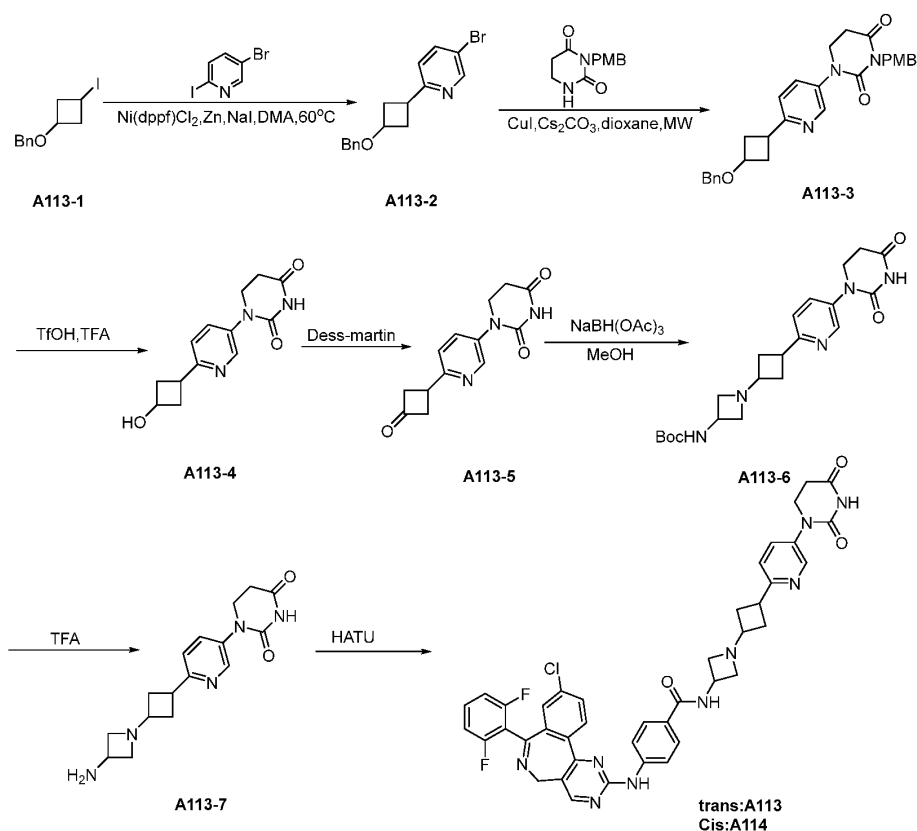
室温下, 向 **A111-4** (60 mg, 0.09 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(3 mL)中, 加入 2-氧亚基-1-[4-(哌嗪-1-基)苯基]六氢嘧啶-4-酮 (25 mg, 0.09 mmol) 和 DIPEA (36 mg, 0.27 mmol)。升温至 80°C 搅拌反应 16h。LCMS 检测产物~30%。反应液过滤, 粗品通过反相 (乙腈/10 mM 碳酸氢铵水溶液) 分离纯化得到黄色固体 **A111** (7.6 mg, 收率 10.3%)。LCMS (ESI) $m/z = 799.2 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.27 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 2H), 7.88 – 7.82 (m, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 3H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.21 – 7.07 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 4.21 – 4.14 (m, 2H), 3.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.10 – 2.99 (m, 4H), 2.70 – 2.63 (m, 4H)。

实施例 112 化合物 A112 的合成:



按照与**实施例 A16** 中描述的化合物 **A16** 的合成方法合成化合物 **A112** (6 mg, 收率 23%)。LCMS (ESI) $m/z = 802.3 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.34 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.96 – 7.85 (m, 4H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.22 – 7.21 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.51 – 4.45 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.54 – 3.39 (m, 5H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.29 – 2.26 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.93 – 1.88 (m, 2H), 1.67 – 1.61 (m, 4H).

实施例 113 化合物 **A113** 和 **A114** 的合成:



第 1 步:

A113-1 (3 g, 10.4 mmol, 合成参考 WO2019032743A1)和 5-溴-2-碘吡啶 (2.96 g, 10.41 mmol)溶解在 DMA (80 mL)中, 氩气保护下依次加入锌粉 (676 mg, 10.41 mmol), 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)二氯化镍 (711 mg, 1.1 mmol), 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶 (558.09 mg, 2.08 mmol), 和碘化钠 (780 mg, 5.21mmol), 并在 60°C下搅拌 2h, 反应完毕后直接旋干用快速硅胶柱色谱法 (EA: PE =10%至 50%)冲洗得到 **A113-2** (320 mg)。LCMS (ESI) $m/z = 318.2$ $[M+H]^+$.

第 2 步:

微波反应瓶中依次加入 **A113-2** (700 mg, 2.2 mmol), 3-(4-甲氧基苄基)-二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (772 mg, 3.3 mmol), 碳酸铯 (1.08 g, 3.3 mmol), (1R,2R)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺 (156mg, 1.1 mmol), 碘化亚铜 (209 mg, 1.1 mmol)和二氧六环 (10 mL), 然后在氩气保护下 120℃微波反应 2h。反应完毕后直接旋干用快速硅胶柱色谱法 (EA: PE =50%至 100%)冲洗得到 **A113-3** (600 mg)。LCMS (ESI) m/z = 471.5 $[M+H]^+$.

第 3 步:

A113-3 (400 mg) 溶解在三氟乙酸 (4 mL) 中, 缓慢滴入三氟甲磺酸 (2 mL) 并在室温下搅拌 3h, 反应完毕后用冰水淬灭, 加入饱和碳酸氢钠调节体系 pH 在 7~8, 乙酸乙酯提取二次, 水相直接经过反相中压制备得到 **A113-4** (150 mg)。LCMS (ESI) m/z = 261.2 $[M+H]^+$.

第4步:

A113-4 (50 mg, 0.19 mmol)溶解在四氢呋喃 (5 mL)中, 戴斯-马丁氧化剂 (162 mg, 0.38 mmol)加入并在室温下搅拌过夜。反应完毕后直接旋干用快速硅胶柱色谱法 (EA: PE =50%至 100%)冲洗得到**A113-5** (49 mg)。LCMS (ESI) $m/z = 259.2$ $[M+H]^+$ 。

第5步:

A113-6 (49 mg, 0.18 mmol)溶解在甲醇 (2 mL)中, 依次加入 3-*N*-叔丁氧羰基胺基环丁胺 (39 mg, 0.22 mmol), 三乙酰氧基硼氢化钠 (120 mg, 0.56 mmol)和 1 滴乙酸并在 50°C下搅拌过夜。反应完毕后加水淬灭, 乙酸乙酯提取, 有机相旋干并用快速硅胶柱色谱法 (EA: PE =50%至 100%)冲洗得到顺式产物(10 mg)和反式产物 (5 mg)。LCMS (ESI) $m/z = 415.5$ $[M+H]^+$ 。

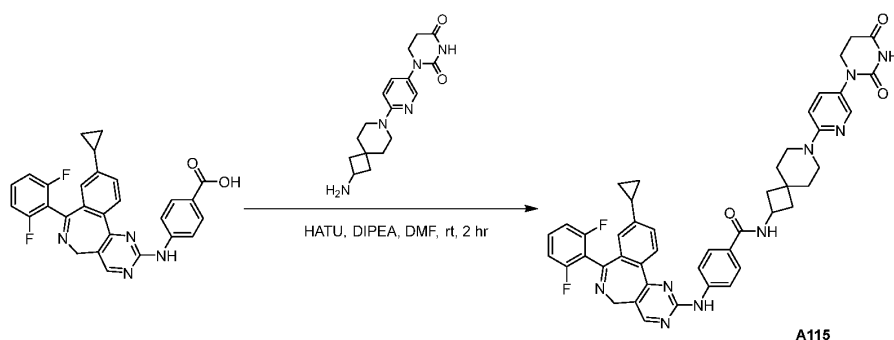
第6步:

上一步所得产物溶解在二氯甲烷 (1 mL)中加入三氟乙酸 (0.5 mL),然后在室温下搅拌 1 小时。反应完毕后直接旋干下一步。LCMS (ESI) $m/z = 315.2$ $[M+H]^+$ 。

第7步:

按照与**实施例 1** 中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物,分离纯化得到反式产物 **A113** (4 mg, 收率 24.6 %)。LCMS (ESI) $m/z = 774.2$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.96 – 7.87 (m, 5H), 7.70 – 7.68 (m, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.22 – 7.19 (m, 2H), 3.84 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.28 – 1.25 (m, 4H)。

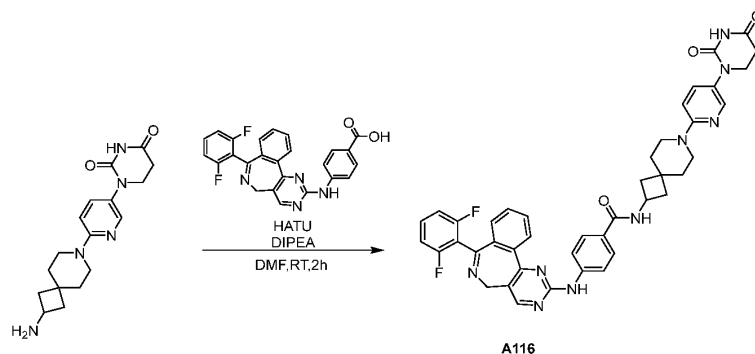
顺式产物 **A114** (2 mg, 收率 12.3%)。LCMS (ESI) $m/z = 774.2$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 5H), 7.73 – 7.70 (m, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 3.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.52 – 3.49 (m, 2H), 3.29 – 3.26 (m, 1H), 3.19 (bs, 1H), 2.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.38 – 2.32 (m, 3H), 2.23 – 2.20 (m, 2H)。

实施例 114 化合物 A115 的合成:

按照与**实施例 6** 中描述的化合物 **A6** 的合成方法合成化合物 **A115** (10.0 mg, 收率 50.6%)。LCMS (ESI) $m/z = 793.9$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.85 – 7.80 (m,

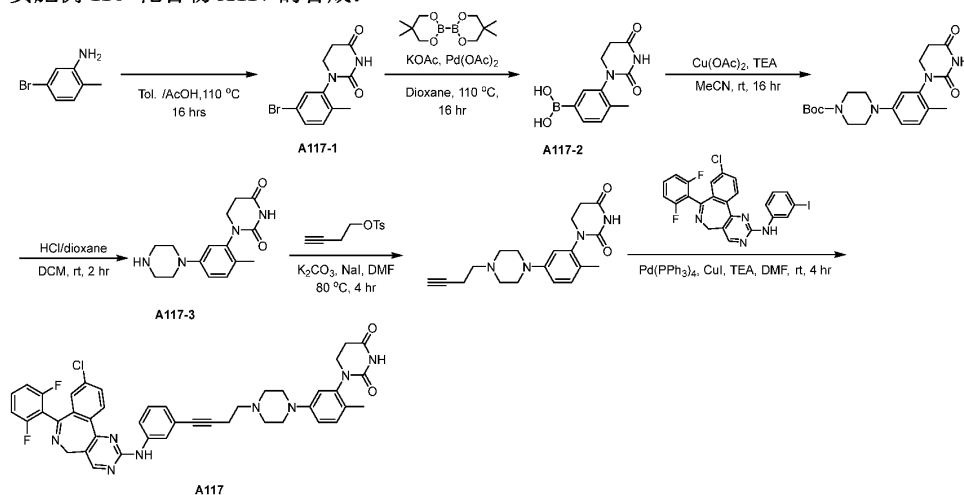
2H), 7.56 – 7.44 (m, 2H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 7.07 – 7.03 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.50 – 4.39 (m, 1H), 3.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.56 – 3.48 (m, 2H), 3.47 – 3.42 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.28 – 2.19 (m, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.92 – 1.85 (m, 2H), 1.66 – 1.62 (m, 2H), 1.60 – 1.56 (m, 2H), 1.03 – 0.97 (m, 2H), 0.78 – 0.60 (m, 2H).

实施例 115 化合物 A116 的合成:



按照与**实施例 6**中描述的化合物**A6**的合成方法合成化合物**A116** (9.3 mg, 收率 45.6%)。LCMS (ESI) $m/z = 754.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.32 – 8.27 (m, 1H), 8.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.82 – 7.76 (m, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.88 – 6.82 (m, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 3.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.55 – 3.48 (m, 2H), 3.47 – 3.30 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.28 – 2.19 (m, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 2H), 1.69 – 1.53 (m, 4H).

实施例 116 化合物 A117 的合成:



第 1 步:

化合物**A117-1** (1.5 g, 5.30 mmol, 合成参考**实施例 8**)和联硼酸新戊二醇酯 (7.18 g, 31.79 mmol)溶于二氧六环溶液(15 mL), 加入乙酸钾 (1.56 g, 15.89 mmol)和醋酸钯 (594.74 mg, 2.65 mmol, 271.57 μ L)。反应液 110 $^{\circ}$ C 搅拌 16 h。反应液加入水 (100 mL), 乙酸乙酯 (150 mL*3)萃取, 合并有机相, 用饱和食

盐水 (150 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品柱层析纯化得到化合物 **A117-2** (0.3 g, 22.8% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 249.1$ $[M+H]^+$ 。

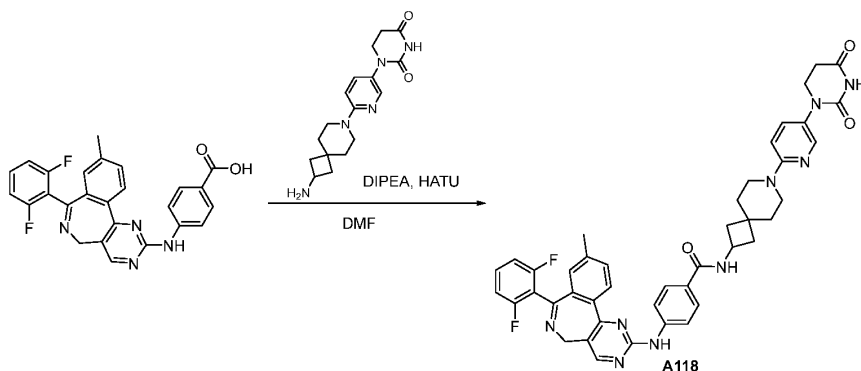
第 2 步:

按照与**实施例 63** 中描述的化合物 **A63-5** 的合成方法合成化合物 **A117-3** (100 mg, 盐酸盐)。LCMS (ESI) $m/z = 289.4$ $[M+H]^+$ 。

第 3 步:

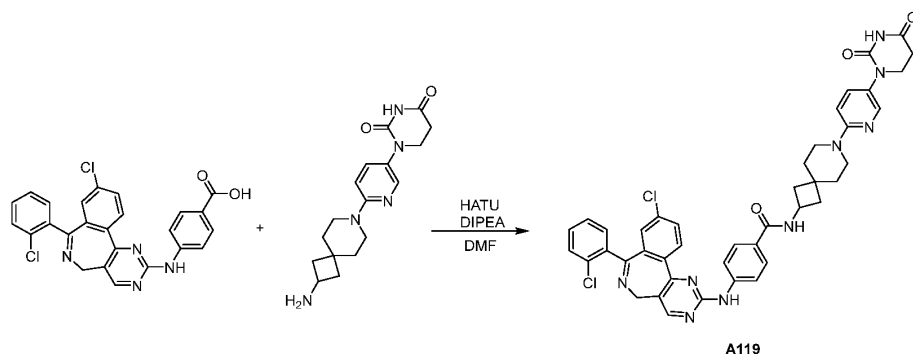
按照与**实施例 98** 中描述的化合物 **A98** 的合成方法合成化合物 **A117** (5 mg, 5.5% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 771.4$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.28 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 – 7.90 (m, 1H), 7.88 – 7.84 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.34 – 7.32 (m, 1H), 7.28 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.86 – 6.84 (m, 1H), 6.83 – 6.79 (m, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 3.52 – 3.43 (m, 1H), 3.16 – 3.06 (m, 4H), 2.73 – 2.57 (m, 10H), 2.06 (s, 3H)。

实施例 117 化合物 A118 的合成:



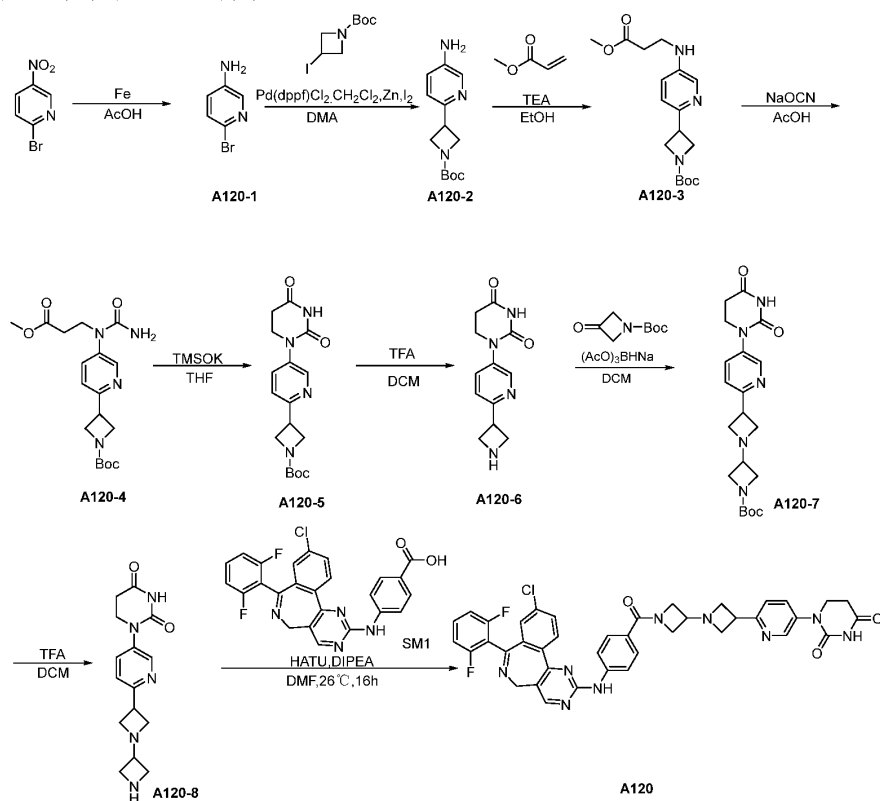
按照与**实施例 6** 中描述的化合物 **A6** 的合成方法合成化合物 **A118** (16 mg, 收率 48%)。LCMS (ESI) $m/z = 768.1$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.37 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.27 – 8.16 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.01 – 7.91 (m, 2H), 7.91 – 7.81 (m, 2H), 7.69 – 7.61 (m, 1H), 7.61 – 7.42 (m, 2H), 7.27 – 7.05 (m, 2H), 6.97 – 6.79 (m, 1H), 4.58 – 4.36 (m, 1H), 3.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.63 – 3.51 (m, 2H), 3.51 – 3.42 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.34 – 2.19 (m, 2H), 2.00 – 1.86 (m, 2H), 1.75 – 1.54 (m, 4H)。

实施例 118 化合物 A119 的合成:



按照与**实施例 4** 中描述的化合物 **4** 的合成方法合成化合物 **A119** (2.0 mg, 收率 8.0%)。LCMS (ESI) $m/z = 786.1 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.91 – 7.82 (m, 5H), 7.66 – 7.63 (m, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 3H), 7.42 – 7.40 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.48 – 4.42 (m, 1H), 3.69 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3.53 – 3.50 (m, 2H), 3.46 – 3.42 (m, 2H), 2.71 – 2.68 (m, 3H), 2.26 – 2.22 (m, 2H), 1.91 – 1.86 (m, 2H), 1.66 – 1.58 (m, 4H).

实施例 119 化合物 A120 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物 2-溴-5-硝基吡啶 (8.1 g, 40 mmol) 的醋酸溶液 (30 mL) 中加入铁粉 (11.17 g, 200 mmol), 反应在 90°C 搅拌 2h。将反应液过滤, 减压浓缩加入水, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫

酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品通过硅胶柱色谱 (二氯甲烷/甲醇=20: 1) 分离纯化得到褐色固体 **A120-1** (6 g, 收率 86%)。LCMS (ESI) $m/z = 173.1$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 将化合物 **A120-1** (4.85 g, 22.04 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (1.8 g, 2.2 mmol) 溶解在 *N,N*-二甲基乙酰胺溶液 (50 mL) 中氩气保护下 65°C 持续搅拌。在另一个锥形瓶中 1-Boc-3-碘氮杂环丁烷 (18.72 g, 66.13 mmol), 单质碘 (560 mg, 2.2 μ mol) 以及锌粉 (4.3 g, 66.13 μ mol) 溶解在 *N,N*-二甲基乙酰胺溶液 (50 mL) 中反应液在室温下搅拌 2h, 随后将反应液加入另一个反应体系中, 升温至 85°C 持续搅拌过夜。反应液加水, 加入乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (甲醇/二氯甲烷=1: 20) 分离纯化得到黄色油状物 **A120-2** (3 g, 收率 54%)。LCMS (ESI) $m/z = 250.3$ $[M+H]^+$ 。

第 3 步:

室温下, 向化合物 **A120-2** (900 mg, 3.61 mmol) 的乙醇溶液 (20 mL) 中加入烯丙酸甲酯 (932 mg, 10.83 mmol), 三乙胺 (731 mg, 7.22 mmol) 反应在 100°C 搅拌 16h。减压浓缩。粗品通过硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=5: 1) 分离纯化得到褐色固体 **A120-3** (1 g, 收率 82%)。LCMS (ESI) $m/z = 336.2$ $[M+H]^+$ 。

第 4 步:

化合物 **A120-3** (1.0 g, 2.86 mmol) 溶于乙酸 (20 mL) 和水 (0.4 mL) 的混合溶液, 加入氰酸钠 (930 mg, 14.31 mmol), 反应液室温搅拌 1h。反应液浓缩得化合物 **A120-4** (1.0 g, 黄色固体, 粗品)。LCMS (ESI) $m/z = 379.3$ $[M+H]^+$ 。

第 5 步:

化合物 **A120-4** (400 mg, 1.02 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 溶液, 加入三甲基硅醇钾调至 $pH \approx 9$, 反应液室温搅拌 1h。反应液用乙酸调至弱酸性, 反应液浓缩得粗品, 粗品柱层析纯化得化合物 **A120-5** (250.0 mg, 黄色固体, 粗品)。LCMS (ESI) $m/z = 347.2$ $[M+H]^+$ 。

第 6 步:

化合物 **A120-5** (300.0 mg, 866.10 μ mol) 溶于二氯甲烷 (3 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 反应液在 25°C 下搅拌 2h。反应液浓缩除去溶剂得到 **A120-6** (250.0 mg, 黄色固体, 粗品, 三氟乙酸盐)。LCMS (ESI) $m/z = 247.2$ $[M+H]^+$ 。

第 7 步:

化合物 **A120-6** (213 mg, 864.92 μ mol) 溶解在二氯甲烷中, 依次加入 1-叔丁氧羰基-3-氮杂环丁酮 (296 mg, 1.73 mmol), 乙酸 (2.52 mg, 42.20 μ mol) 并在 26°C 下搅拌 1h, 然后加入醋酸硼氢化钠 (367 mg, 1.73 μ mol) 反应完毕后直接旋干用快速硅胶柱色谱法 (EA: MeOH=10%至 10%) 冲洗得到 **A120-7** (200 mg, 收率 57%)。LCMS (ESI) $m/z = 402.4$ $[M+H]^+$ 。

第 8 步:

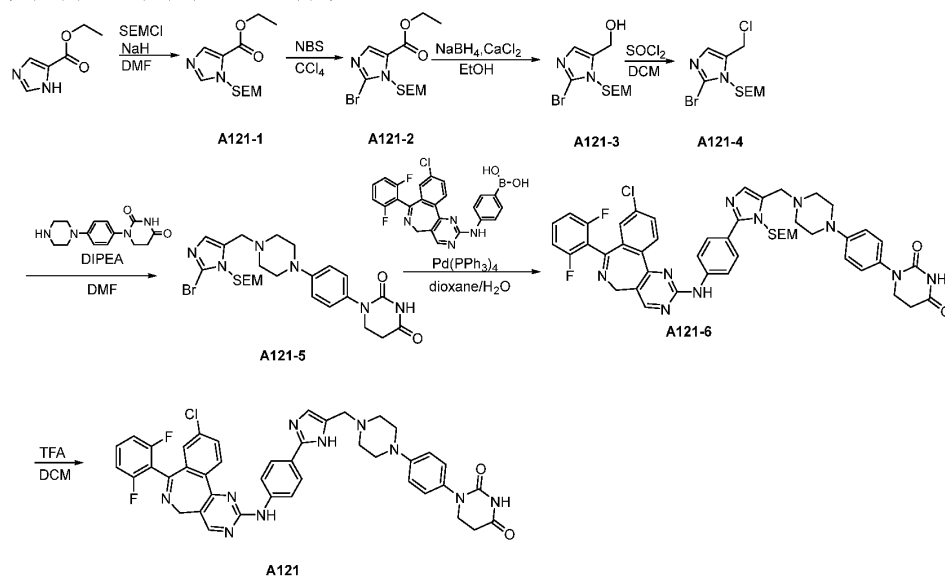
化合物 **A120-7** (40 mg, 99.64 μ mol) 溶于二氯甲烷 (3 mL), 加入三氟乙酸 (0.5 mL), 反应液在 25°C 下搅拌 2h。反应液浓缩除去溶剂得到 **A120-8** (30.0 mg, 黄色固体, 粗品, 三氟乙酸盐)。LCMS (ESI)

$m/z = 302.3 [M+H]^+$.

第 9 步:

室温下, 向化合物 **A120-8** (15 mg, 31.46 μmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(5 mL)中加入 **SM1** (14.22 mg, 47.18 μmol), HATU (23.9 mg, 62.91 μmol) 和 DIPEA (4.0 mg, 31.46 μmol)。反应液在 26°C 搅拌 16h。反应液加水, 加入乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (甲醇/二氯甲烷=1: 20) 分离纯化得到黄色油状物 **A120** (4 mg, 收率 16%)。LCMS (ESI) $m/z = 760.3 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.51 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 3H), 7.73 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 4.42 – 4.40 (m, 1H), 4.12 – 4.08 (m, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 4H), 3.72 – 3.67 (m, 2H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.40 – 3.35 (m, 4H), 2.77 – 2.74 (m, 2H).

实施例 120 化合物 A121 的合成:



第 1 步:

在零度下, 向化合物咪唑-4-甲酸乙酯 (1.0 g, 7.14 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中加入氢氧化钠 (314 mg, 7.85 mmol)。反应搅拌 0.5h, 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯 (1.42 g, 8.52 mmol)。反应在室温下搅拌 3h。饱和氯化铵淬灭, 乙酸乙酯萃取, 浓缩, 通过硅胶色谱柱 (石油醚/乙酸乙酯=10: 1) 分离纯化得到白色固体 **A121-1** (1.1 g, 收率 57.01 %), LCMS (ESI) $m/z = 271.21 [M+H]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 向化合物 **A121-1** (1.0 g, 3.70 mmol) 的四氯化碳(5 mL)溶液中, 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (658 mg, 3.70 mmol), 偶氮二异丁腈 (30.36 mg, 0.18 mmol)。反应在 60 °C 下搅拌 3h。反应抽滤, 滤液浓缩, 通过硅胶色谱柱 (石油醚/乙酸乙酯=10: 1) 分离纯化得到白色固体 **A121-2** (1.02 mg, 收率 78.95 %), LCMS (ESI) $m/z = 348.9 [M+H]^+$ 。

第3步:

室温下,向化合物 **A121-2** (1.0 g, 2.86 mmol)的乙醇(20 mL)的溶液中,加入硼氢化钠 (650 mg, 17.18 mmol), 氯化钙 (1.91 g, 17.8 mmol)。反应在 25 °C下搅拌 12h。反应抽滤, 滤液浓缩, 通过硅胶色谱柱 (石油醚/乙酸乙酯=1: 1)分离纯化得到白色固体 **A121-3** (721 mg, 收率 81.96 %), LCMS (ESI) $m/z = 307.0 [M+H]^+$ 。

第4步:

室温下,向化合物 **A121-3** (300 mg, 0.98 mmol)的二氯甲烷(5 mL)的溶液中,加入二氯亚砷 (2 mL)。反应在 25°C下搅拌 3h。反应液浓缩, 通过硅胶色谱柱 (石油醚/乙酸乙酯=5: 1)分离纯化得到白色固体 **A121-4** (120 mg, 收率 37.73 %), LCMS (ESI) $m/z = 325.2 [M+H]^+$ 。

第5步:

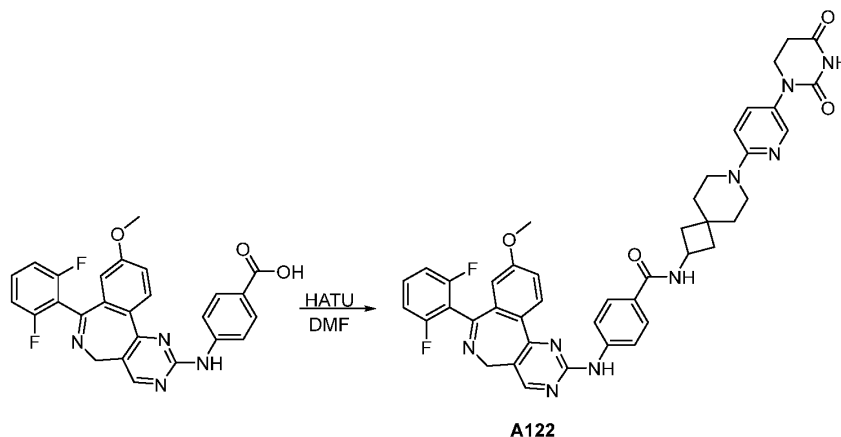
按照与**实施例 A5** 中描述的化合物 **A5-2** 的合成方法合成化合物 **A121-5** (42 mg, 收率 97.69%)。LCMS (ESI) $m/z = 563.1 [M+H]^+$ 。

第6步:

室温下, 将化合物 **A121-5** (142.38 mg, 251.75 μ mol), **SM6** (100 mg, 0.21 mmol)碳酸铯 (205.06 mg, 0.63 mmol), 四三苯基磷钾 (48.46 mg, 0.04 mmol)溶解在 dioxane (5 mL)和 (0.2 mL)中, 反应液在 90°C下搅拌 8h。反应抽滤, 滤液浓缩除去溶剂, 剩余物通过硅胶柱色谱 (二氯甲烷/甲醇=30: 1)分离纯化得到黄色固体 **A121-6** (53 mg, 27.53 %)。LCMS (ESI) $m/z = 915.2 [M+H]^+$ 。

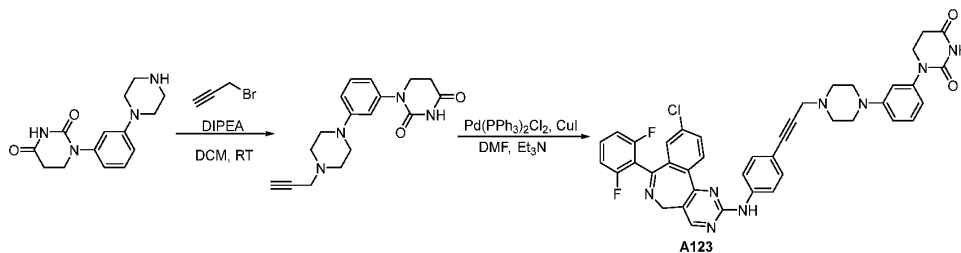
第7步:

上一步所得 **A121-6** (30 mg, 0.03 mmol)溶解在二氯甲烷 (4 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2 mL)。在室温下搅拌 12h, 反应液通过反相 (乙腈/0.1%甲酸水溶液=2.3/1)分离纯化得到黄色固体 **A121** (12.2 mg, 收率 21%)。LCMS (ESI) $m/z = 785.0 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.2 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98 – 7.85 (m, 5H), 7.64 – 7.52 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.26 – 7.05 (m, 5H), 6.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 3H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.62 – 3.44 (m, 2H), 3.23 – 3.08 (m, 4H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.67 – 2.56 (m, 4H)。

实施例 121 化合物 **A122** 的合成:

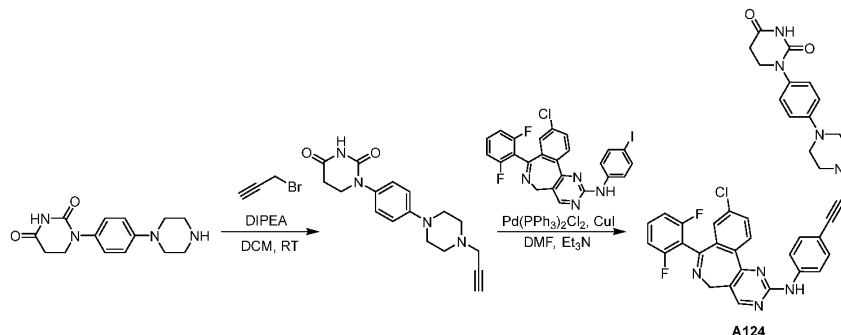
按照与**实施例 54** 中描述的化合物 **A54** 的合成方法合成化合物 **A122** (8.25 mg, 收率 49.73 %). LCMS (ESI) $m/z = 784.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.09 – 8.04 (m, 1H), 7.99 – 7.80 (m, 4H), 7.62 – 7.39 (m, 3H), 7.18 (s, 2H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.57 – 4.43 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.60 – 3.45 (m, 4H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.32 – 2.19 (m, 2H), 1.99 – 1.82 (m, 2H), 1.71 – 1.52 (m, 4H).

实施例 122 化合物 A123 的合成:



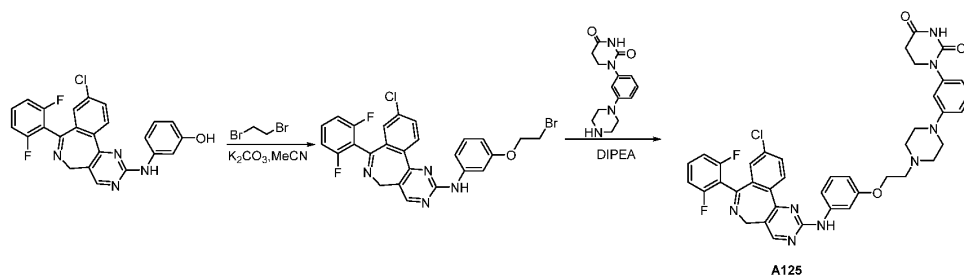
按照与**实施例 98** 中描述的化合物 **A98** 的合成方法合成化合物 **A123** (2.0 mg, 收率 4.2 %). LCMS (ESI) $m/z = 743.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 3H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.28 – 7.15 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.78 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.22 (s, 4H), 2.72 – 2.70 (m, 6H).

实施例 124 化合物 A124 的合成:



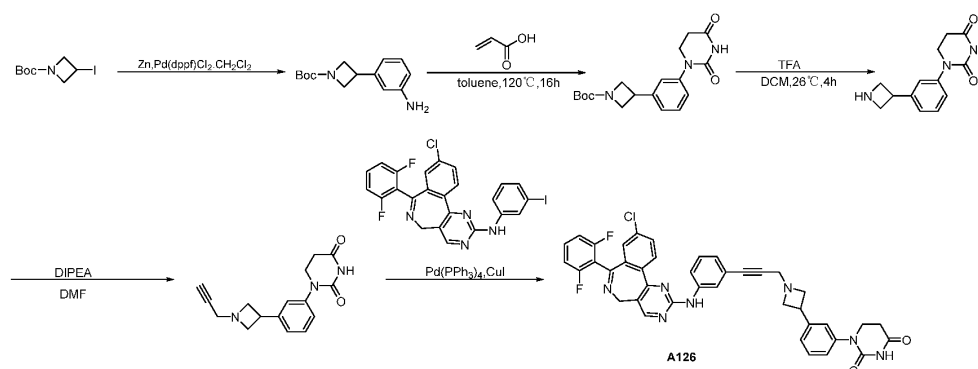
按照与**实施例 98** 中描述的化合物 **A98** 的合成方法合成化合物 **A124** (4.0 mg, 收率 8.4 %). LCMS (ESI) $m/z = 743.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 – 7.86 (m, 3H), 7.68 – 7.61 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 4H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.18 (bs, 4H), 3.19 – 3.16 (m, 6H).

实施例 124 化合物 A125 的合成:



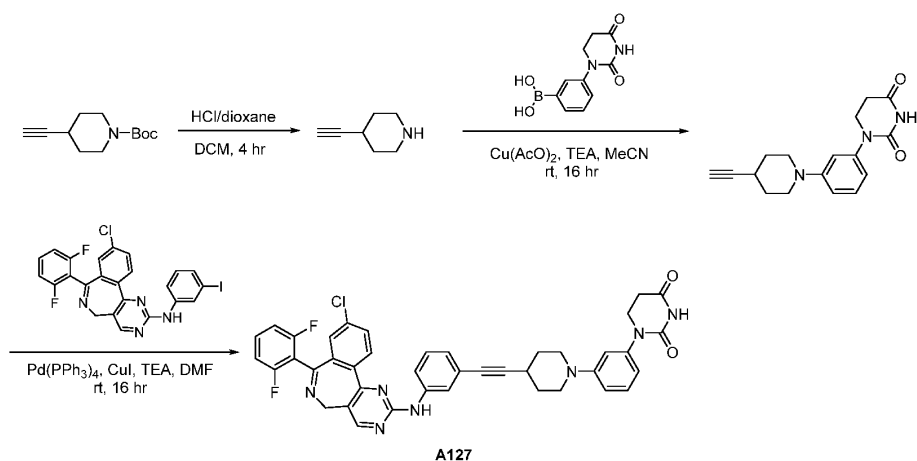
按照与**实施例 101** 中描述的化合物 **A101** 的合成方法合成化合物 **A125** (7 mg, 收率 14.2 %)。LCMS (ESI) $m/z = 749.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 4H), 6.89 (bs, 1H), 6.83 – 6.80 (m, 1H), 6.75 – 6.73 (m, 1H), 6.60 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 4.17 (bs, 2H), 3.75 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.17 – 3.15 (m, 4H), 2.79 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.66 – 2.64 (m, 4H).

实施例 125 化合物 A126 合成:



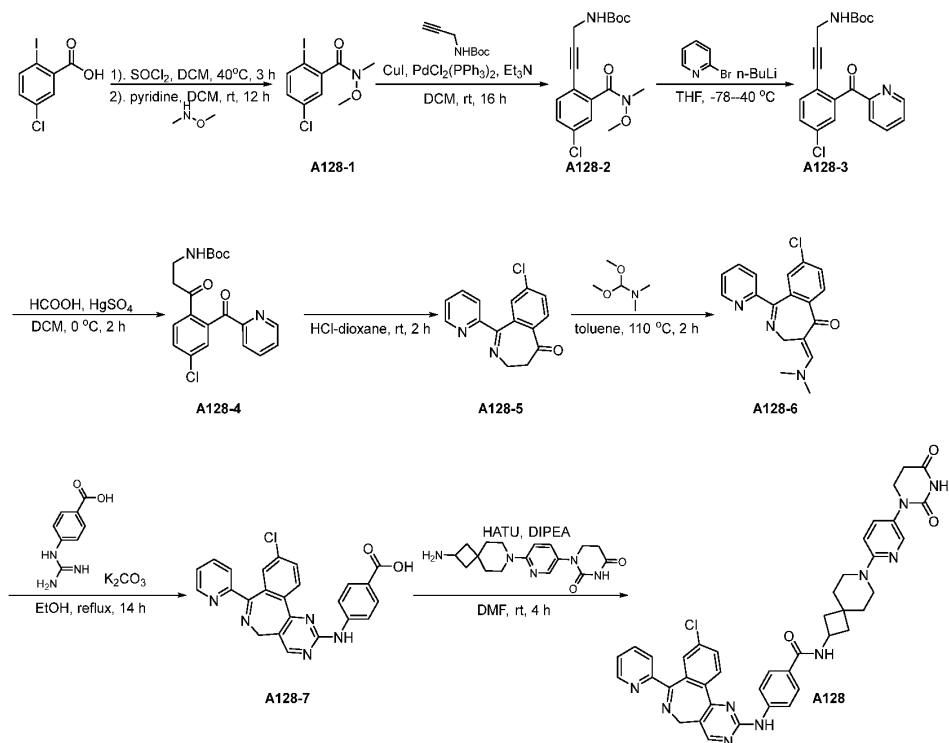
按照与**实施例 98** 中描述的化合物 **A98** 的合成方法合成化合物 **A126** (20.0 mg, 收率 18 %)。LCMS (ESI) $m/z = 714.3$ $[M+H]^+$. LCMS (ESI) $m/z = 819.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.03 – 8.01 (m, 1H), 7.88 – 7.82 (m, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 5H), 7.19 – 7.16 (m, 3H), 7.11 – 7.07 (m, 1H), 3.74 – 3.70 (m, 4H), 3.68 – 3.63 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.42 – 3.38 (m, 2H), 2.65 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).

实施例 126 化合物 A127 的合成:



按照与**实施例 98**中描述的化合物**A98**的合成方法合成化合物**A127** (20 mg, 6.8% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 728.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 – 7.88 (m, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.34 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 3H), 7.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.92 – 6.89 (m, 1H), 6.86 – 6.81 (m, 1H), 6.73 – 6.69 (m, 1H), 3.75 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.54 – 3.46 (m, 2H), 3.06 – 2.99 (m, 2H), 2.91–2.84 (m, 1H), 2.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 2H).

实施例 127 化合物 A128 的合成:



第 1 步:

室温下，向化合物 5-氯-2-碘苯甲酸 (5 g, 17.70 mmol) 的二氯甲烷溶液(50 mL)中加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)和氯化亚砷 (4.21 g, 35.40 mmol)。反应液在氩气保护下 40 °C 搅拌 3h。反应液浓缩，用甲苯带两次，剩余物溶于二氯甲烷溶液(20 mL)，加入甲氧基甲基胺 (1.9 g, 19.47 mmol)和吡啶 (5.6 g, 70.81 mmol, 5.70 mL)，反应液在氩气室温搅拌 12h。加入水，二氯甲烷萃取，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到白色固体 **A128-1** (5.23 g, 收率 91%)。LCMS (ESI) $m/z = 326.1 [M+H]^+$ 。

第 2 步：

室温下，向化合物 **A128-1** (5.23 g, 16.07 mmol) 的二氯甲烷溶液(100 mL)中加入 *N*-Boc-氨基丙炔 (2.74 g, 17.67 mmol)，碘化亚铜 (306 mg, 1.61 mmol)和双三苯基磷二氯化钯 (1.13 g, 1.61 mmol)。反应液在氩气保护下 0°C 慢慢滴加三乙胺 (7.72 g, 76.31 mmol)。加完后升至室温搅拌 16h。反应液过滤，滤液浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到橙色固体 **A128-2** (2.88 g, 收率 51%)。LCMS (ESI) $m/z = 353.2 [M+H]^+$ 。

第 3 步：

在氩气保护-78 °C 下，向化合物 2-溴吡啶 (4.51 g, 28.57 mmol) 的四氢呋喃溶液(65 mL)中慢慢滴加正丁基锂 (1.57 g, 24.49 mmol, 9.8 mL, 2.5 M 正己烷)，反应液保持-78°C 搅拌 0.5 h，加入 **A128-2** (2.88 g, 8.16 mmol)，反应液升至-40°C，继续搅拌 1h。反应液用饱和氯化铵溶液淬灭，二氯甲烷萃取，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到黄色固体 **A128-3** (1.26 g, 收率 42%)。LCMS (ESI) $m/z = 371.3 [M+H]^+$ 。

第 4 步：

在氩气保护 0°C 下，向化合物 **A128-3** (1.2 g, 3.24 mmol) 的二氯甲烷溶液(12 mL)中加入甲酸 (0.4 mL)和硫酸汞 (288 mg, 0.97 mmol)。反应液在氩气保护下 0°C 搅拌 2h。反应液加入饱和碳酸氢钠，乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到棕色油状液体 **A128-4** (168 mg, 收率 13%)。LCMS (ESI) $m/z = 389.4 [M+H]^+$ 。

第 5 步：

室温下，化合物 **A128-4** (168 mg, 0.43 mmol) 溶于 HCl (4 M in dioxane, 3 mL)。室温下搅拌反应 2h。将反应液减压浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到棕色油状液体 **A128-5** (100 mg, 收率 86%)。LCMS (ESI) $m/z = 271.2 [M+H]^+$ 。

第 6 步：

室温下，向化合物 **A128-5** (100 mg, 0.37 mmol) 的甲苯溶液(2 mL)中加入 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (1 mL)。反应液 110 °C 搅拌 2h。反应液减压浓缩得棕色固体 **A128-6** (80 mg, 收率 66%)。LCMS (ESI) $m/z = 326.3 [M+H]^+$ 。

第 7 步：

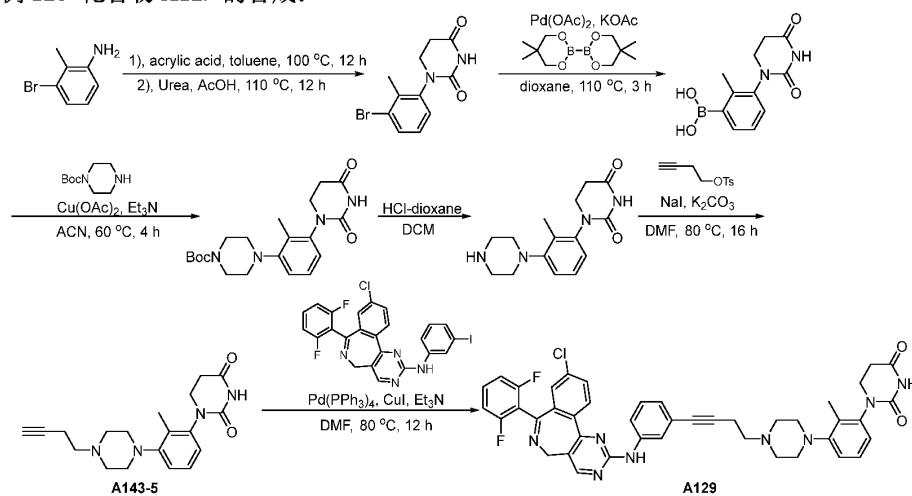
室温下，向化合物 **A128-6** (47 mg, 0.14 mmol) 的乙醇溶液(2 mL)中加入对胍基苯甲酸 (62 mg, 0.29 mmol)和碳酸钾 (50 mg, 0.36 mmol)。反应液 80 °C 回流搅拌 14h。反应液减压浓缩，剩余物通过硅胶

柱色谱分离纯化得到白色固体 **A128-7** (37 mg, 收率 58%)。LCMS (ESI) $m/z = 442.3$ $[M+H]^+$.

第 8 步:

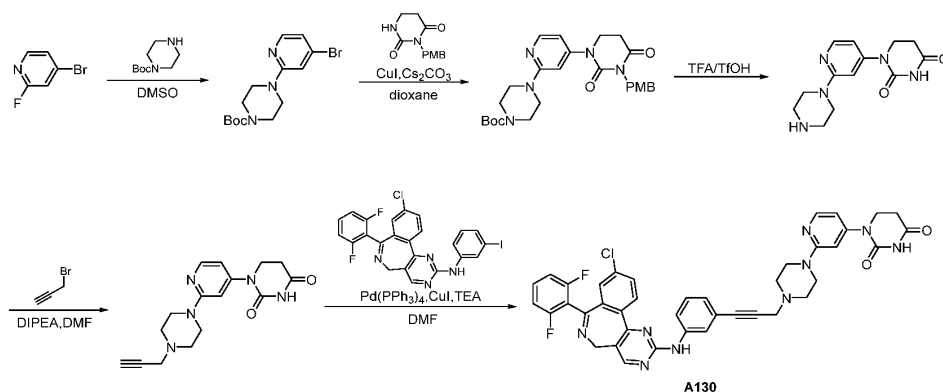
室温下, 向化合物 **A128-7** (26 mg, 0.06 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (2 mL) 中加入 **A54-3** (39 mg, 0.12 mmol), HATU (34 mg, 0.09 mmol) 和 DIPEA (23 mg, 0.18 mmol), 反应液在室温下搅拌 4h。反应液通过反相 (乙腈/10 mM 碳酸氢铵溶液) 分离纯化得到白色固体 **A128** (2 mg, 收率 5%)。LCMS (ESI) $m/z = 753.4 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63 – 8.39 (m, 2H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.20 – 8.02 (m, 2H), 8.02 – 7.80 (m, 6H), 7.58 – 7.39 (m, 3H), 6.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.03 – 4.82 (m, 1H), 4.63 – 4.35 (m, 1H), 3.99 – 3.82 (m, 1H), 3.78 – 3.68 (m, 2H), 3.58 – 3.52 (m, 2H), 2.78 – 2.66 (m, 2H), 2.33 – 2.17 (m, 2H), 2.01 – 1.81 (m, 2H), 1.73 – 1.54 (m, 4H).

实施例 128 化合物 A129 的合成:



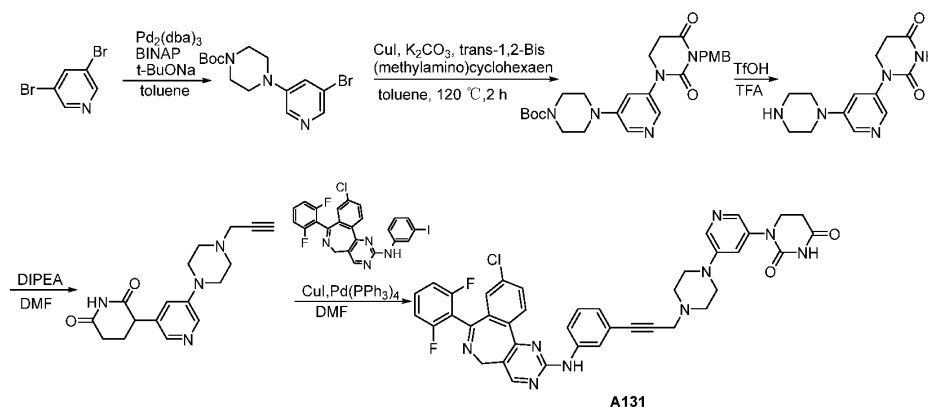
按照与**实施例 98**中描述的化合物**A98**的合成方法合成化合物**A129** (2 mg, 收率 4%)。LCMS (ESI) $m/z = 771.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 1H), 7.65 – 7.50 (m, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.12 (m, 3H), 7.08 – 6.93 (m, 3H), 3.85 – 3.66 (m, 1H), 3.62 – 3.45 (m, 1H), 2.97 – 2.83 (m, 4H), 2.81 – 2.59 (m, 10H), 2.13 (s, 3H).

实施例 129 化合物 A130 的合成:



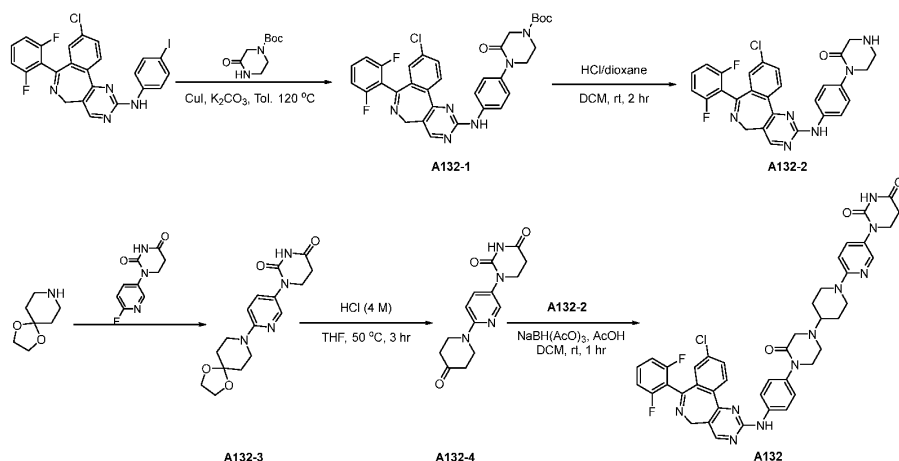
按照与**实施例 98**中描述的化合物**A98**的合成方法合成化合物**A130** (39.2 mg, 收率 32.7%)。LCMS (ESI) $m/z = 744.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.96 – 7.93 (m, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 7.05 – 7.01 (m, 1H), 6.76 – 6.73 (m, 1H), 6.70 – 6.66 (m, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.56 – 3.47 (m, 4H), 2.69 – 2.61 (m, 6H).

实施例 130 化合物 A131 的合成:



按照与**实施例 98**中描述的化合物**A98**的合成方法合成化合物**A131** (24.6 mg, 收率 36.94 %)。LCMS (ESI) $m/z = 744.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 – 7.93 (m, 2H), 7.90 – 7.79 (m, 2H), 7.59 – 7.47 (m, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 7.19 – 7.10 (m, 2H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 3.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.28 – 3.24 (m, 4H), 2.74 – 2.66 (m, 6H).

实施例 131 化合物 A132 的合成:



第 1 步:

室温下, 向 **SM5** (230 mg, 411.63 μmol) 和 3-氧代-1-哌嗪羧酸叔丁酯 (164.85 mg, 823.27 μmol) 的甲苯溶液 (3 mL) 中加入碳酸钾 (142.23 mg, 1.03 mmol), 碘化亚铜 (31.36 mg, 164.65 μmol , 5.58 μL) 和 *trans*-(1R,2R)-*N,N'*-二甲基 1,2-环己烷二胺 (58.55 mg, 411.63 μmol)。反应液加热至 110°C 氩气氛围下搅拌 16h。LCMS 检测反应已经完全, 反应液用饱和氯化铵水溶液进行淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品通过硅胶色谱柱分离纯化得到黄色固体 **A132-1** (200 mg, 收率 76.9%)。LCMS (ESI) $m/z = 631.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 向 **A132-1** (200 mg, 316.92 μmol) 的二氯甲烷溶液 (3 mL) 中加入氯化氢 (4.0 M in dioxane, 1 mL)。反应液在室温下搅拌 2h。LCMS 检测反应已经完全, 反应液浓缩得到黄色固体 **A132-2** (200 mg, crude)。LCMS (ESI) $m/z = 531.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 3 步:

按照与**实施例 68**中描述的化合物 **A68-1** 的合成方法合成化合物 **A132-3** (300 mg, 94.4% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 333.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 4 步:

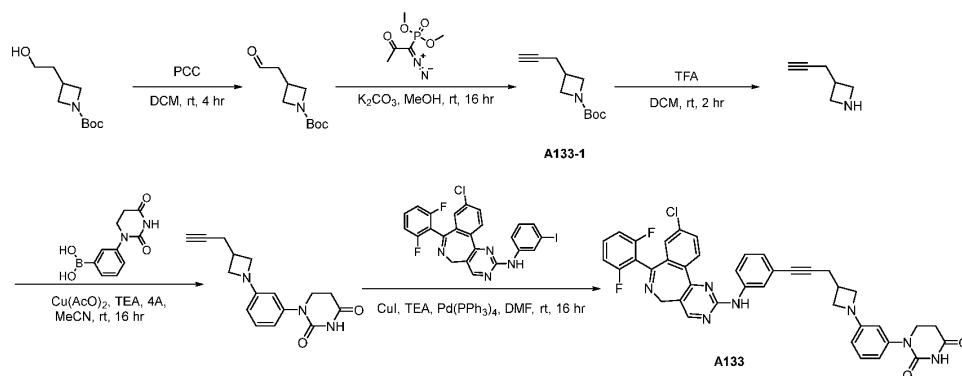
室温下, 向 **A132-3** (200 mg, 601.77 μmol) 的四氢呋喃溶液 (2 mL) 中加入盐酸水溶液 (4 M, 752.21 μL)。反应液加热至 50°C 搅拌 3h。LCMS 检测反应已经完全, 反应液用饱和碳酸氢钠水溶液进行淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品通过硅胶色谱柱分离纯化得到类白色固体 **A132-4** (90 mg, 收率 51.9%)。LCMS (ESI) $m/z = 289.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 5 步:

室温下, 向 **A132-2** (210 mg, 395.51 μmol) 和二氯甲烷溶液 (4 mL) 中加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (51.12 mg, 395.51 μmol , 68.89 μL), **A132-4** (171.04 mg, 593.27 μmol), 乙酸 (47.46 mg, 791.03 μmol) 和醋酸硼氢化钠 (167.65 mg, 791.03 μmol)。反应液在室温下搅拌 1h。LCMS 检测反应已经完全, 反应液用饱和碳酸氢钠水溶液进行淬灭, 二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品通过

高效液相色谱分离纯化得到黄色固体 **A132** (32 mg, 收率 10.0%)。LCMS (ESI) $m/z = 803.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.87 – 7.83 (m, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.35 – 4.27 (m, 2H), 3.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.63 – 3.57 (m, 2H), 3.31 – 3.29 (m, 2H), 2.90 – 2.81 (m, 4H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.48 – 1.35 (m, 2H).

实施例 132 化合物 A133 的合成:



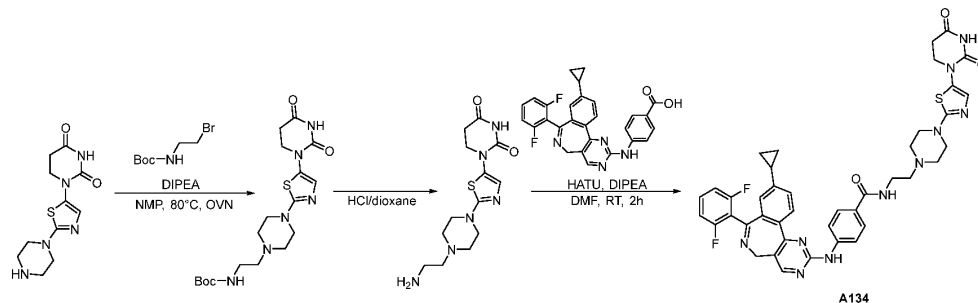
第 1 步:

按照与**实施例 6**中描述的化合物 **A6-2** 的合成方法合成化合物 **A133-1** (2.3 g, 55.8% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 196.3$ $[M+H]^+$.

第 2 步:

按照与**实施例 98**中描述的化合物 **A98** 的合成方法合成化合物 **A133** (8 mg, 6.3% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 714.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.89 – 7.77 (m, 3H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 3H), 6.93 – 6.89 (m, 1H), 6.61 – 6.57 (m, 1H), 6.41 – 6.38 (m, 1H), 6.32 – 6.28 (m, 1H), 3.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.63 – 3.57 (m, 2H), 3.0 – 2.92 (m, 1H), 2.81 – 2.76 (m, 2H), 2.66 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).

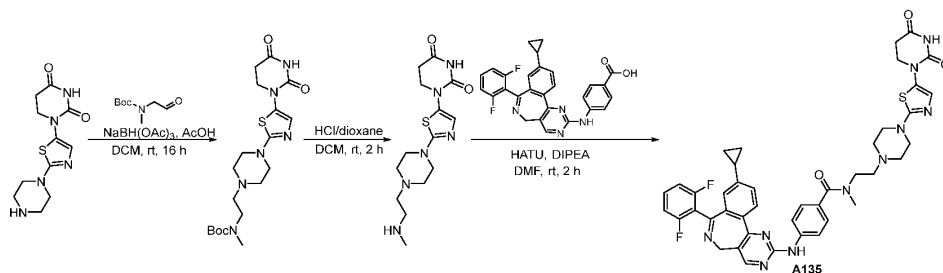
实施例 133 化合物 A134 的合成:



按照与**实施例 16**中描述的化合物 **A16** 的合成方法合成化合物 **A134** (10.0 mg, 收率 50.9 %).

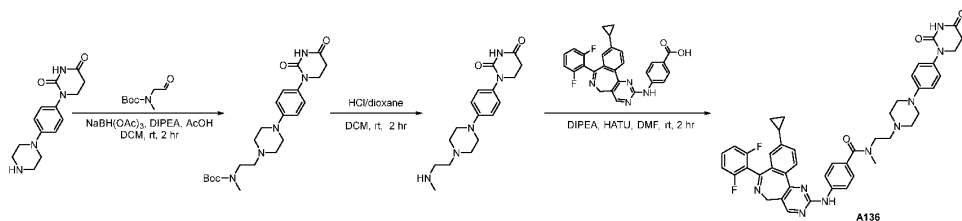
LCMS (ESI) $m/z = 789.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.60 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.30 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.41 – 7.38 (m, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.81 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.46 – 3.40 (m, 6H), 2.75 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.59 – 2.56 (m, 6H), 2.05 – 1.99 (m, 1H), 1.04 – 1.02 (m, 2H), 0.72 (s, 2H).

实施例 134 化合物 A135 的合成:



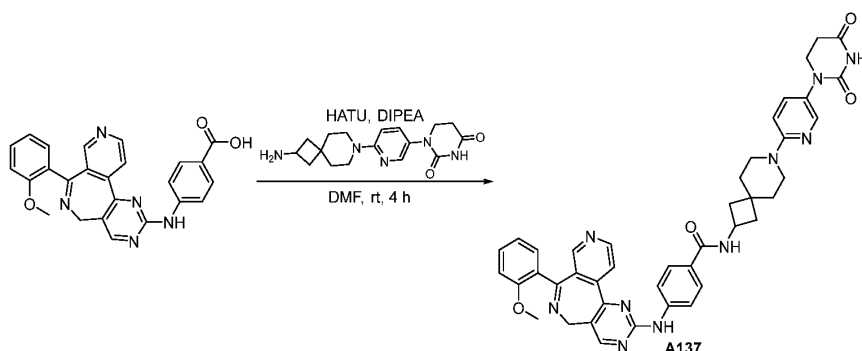
按照与实施例 75 中描述的化合物 A75 的合成方法合成化合物 A135 (9 mg, 收率 36%)。LCMS (ESI) $m/z = 803.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.60 (s, 0.5H), 10.03 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 – 8.12 (m, 1H), 8.01 – 7.79 (m, 2H), 7.63 – 7.48 (m, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.27 – 7.12 (m, 2H), 7.12 – 6.95 (m, 2H), 3.81 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.75 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.66 – 2.55 (m, 2H).

实施例 135 化合物 A136 的合成:



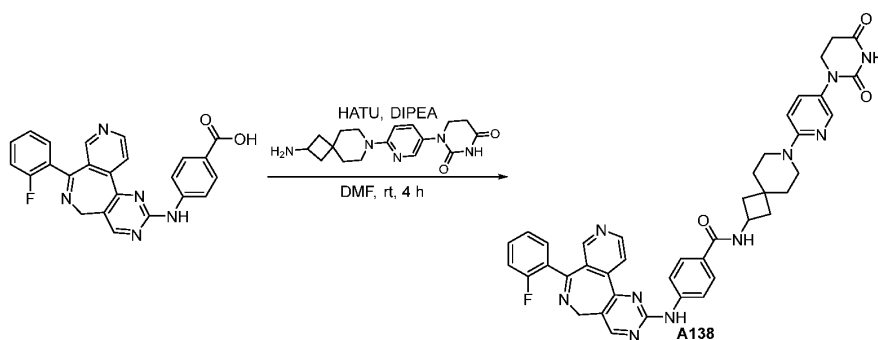
按照与实施例 75 中描述的化合物 A75 的合成方法合成化合物 A136 (9 mg, 54.5% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 796.6$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.91 – 7.86 (m, 2H), 7.56 – 7.46 (m, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 3H), 7.18 – 7.07 (m, 4H), 7.05 – 7.05 (m, 1H), 6.94 – 6.85 (m, 2H), 3.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.61 – 3.42 (m, 2H), 3.30 – 3.23 (m, 2H), 3.18 – 3.01 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 4H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.01 – 0.95 (m, 2H), 0.74 – 0.60 (m, 2H).

实施例 136 化合物 A137 的合成:



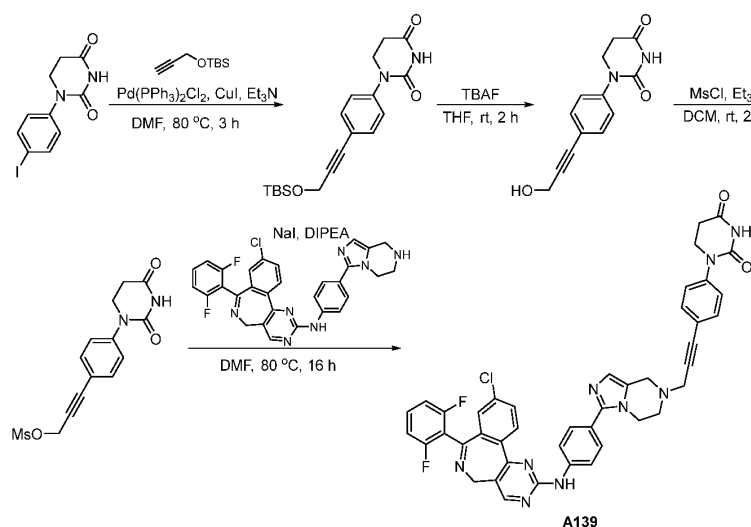
按照与**实施例 75**中描述的化合物**A75**的合成方法合成化合物**A137** (8 mg, 收率 31%)。LCMS (ESI) $m/z = 749.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.53 – 8.38 (m, 2H), 8.17 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.01 – 7.92 (m, 2H), 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.63 – 7.54 (m, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 2H), 7.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.60 – 4.34 (m, 1H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.61 – 3.51 (m, 2H), 3.51 – 3.45 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.33 – 2.21 (m, 2H), 1.98 – 1.83 (m, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 2H), 1.64 – 1.56 (m, 2H).

实施例 137 化合物 A138 的合成:



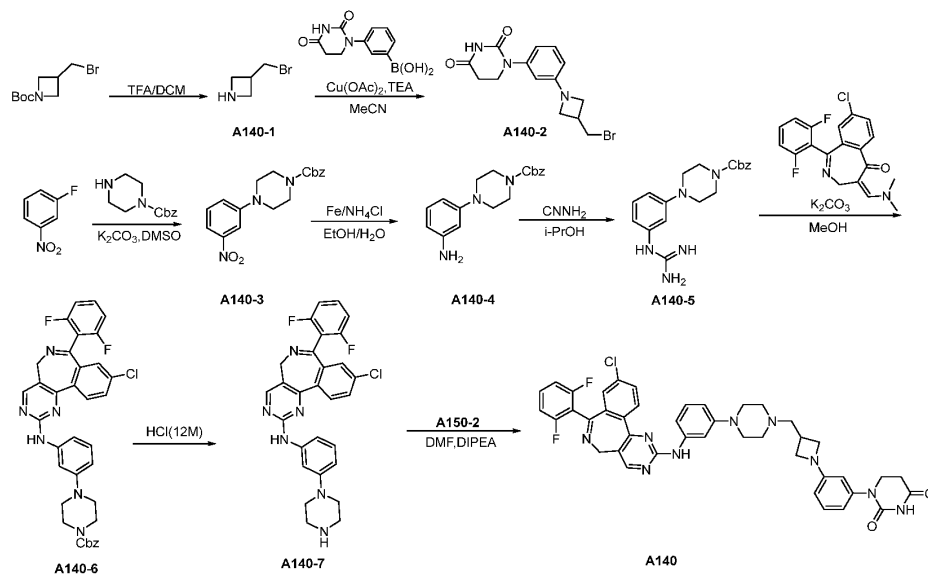
按照与**实施例 75**中描述的化合物**A75**的合成方法合成化合物**A138** (4 mg, 收率 15%)。LCMS (ESI) $m/z = 737.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.92 – 7.85 (m, 2H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 6.93 – 6.83 (m, 1H), 4.59 – 4.38 (m, 1H), 3.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.62 – 3.51 (m, 2H), 3.51 – 3.44 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.33 – 2.19 (m, 2H), 1.98 – 1.85 (m, 2H), 1.74 – 1.65 (m, 2H), 1.64 – 1.55 (m, 2H).

实施例 138 化合物 A139 的合成:



按照与**实施例 26** 中描述的化合物 **A26** 的合成方法合成化合物 **A139** (1 mg, 收率 2%)。LCMS (ESI) $m/z = 780.4$ $[M+H]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.44 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.99 – 7.85 (m, 3H), 7.76 – 7.67 (m, 2H), 7.64 – 7.54 (m, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 3H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.31 – 4.16 (m, 2H), 3.93 – 3.77 (m, 6H), 3.03 – 2.89 (m, 2H), 2.77 – 2.71 (m, 2H).

实施例 139 化合物 **A140** 的合成:



第 1 步:

室温下, 向 3-(溴甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (600 mg, 2.4 mmol) 的二氯甲烷溶液 (5 mL) 中加入三氟乙酸 (2 mL), 室温搅拌反应 2 h。反应液减压浓缩得淡黄色油状物 **A140-1** (360 mg, 收率 100%)。粗品直接用于下一步反应。

第 2 步:

室温下, 向 **A140-1** (360 mg, 2.4 mmol) 的乙腈溶液(10 mL)中加入 **A98-1** (450 mg, 1.92 mmol), 乙酸铜 (436 mg, 2.4 mmol), 三乙胺 (728 mg, 7.2 mmol) 和 4Å 分子筛 (300 mg), 室温搅拌反应 3h。LCMS 检测原料反应完全。反应液经硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (甲醇/二氯甲烷=1: 20) 分离纯化得到黄色固体 **A140-2** (120 mg, 收率 15.4%)。LCMS (ESI) $m/z = 338.4$ $[M+H]^+$ 。

第 3 步:

室温下, 向间硝基氟苯 (10 g, 70.9 mmol) 的二甲基亚砜溶液 (60 mL) 中加入碳酸钾 (19.6 g, 142 mmol), 哌嗪-1-羧酸苄酯 (15.6 g, 70.9 mmol), 升温至 100°C 搅拌反应 16h。加水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/石油醚=1: 10) 分离纯化得到黄色固体 **A140-3** (4.8 g, 收率 19.8%)。

第 4 步:

室温下, 向 **A140-3** (4.8 g, 14.0 mmol) 的乙醇(50 mL) 和水(10 mL) 的溶液中加入还原铁粉 (3.93 g, 70.0 mmol) 和氯化铵 (3.76 g, 70.0 mmol), 升温至 80°C 搅拌反应 3h。反应液经硅藻土过滤, 减压浓缩, 剩余物中加水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/石油醚=1: 5) 分离纯化得到黄色固体 **A140-4** (4 g, 收率 91.3%)。LCMS (ESI) $m/z = 311.5$ $[M+H]^+$ 。

第 5 步:

室温下, 向 **A140-4** (1 g, 3.2 mmol) 的异丙醇溶液(10 mL) 中加入氰胺 (270 mg, 6.4 mmol), 对甲基苯磺酸一水合物 (916 mg, 4.8 mmol), 升温至 80°C 搅拌反应 16 小时。LCMS 检测产物~60%。反应液浓缩, 剩余物加水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (甲醇/二氯甲烷=1: 10) 分离纯化得到灰白色固体 **A140-5** (580 mg, 收率 51.1%)。LCMS (ESI) $m/z = 353.5$ $[M+H]^+$ 。

第 6 步:

室温下, 向 **A140-5** (580 mg, 1.64 mmol) 的甲醇溶液(20 mL) 中加入碳酸钾 (567 mg, 4.1 mmol), **SM4** (592 mg, 1.64 mmol), 升温至 70°C 搅拌反应 16h。LCMS 检测原料反应完全。反应液过滤, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (甲醇/二氯甲烷=1: 60) 分离纯化得到黄色固体 **A140-6** (560 mg, 收率 52.4%)。LCMS (ESI) $m/z = 652.2$ $[M+H]^+$ 。

第 7 步:

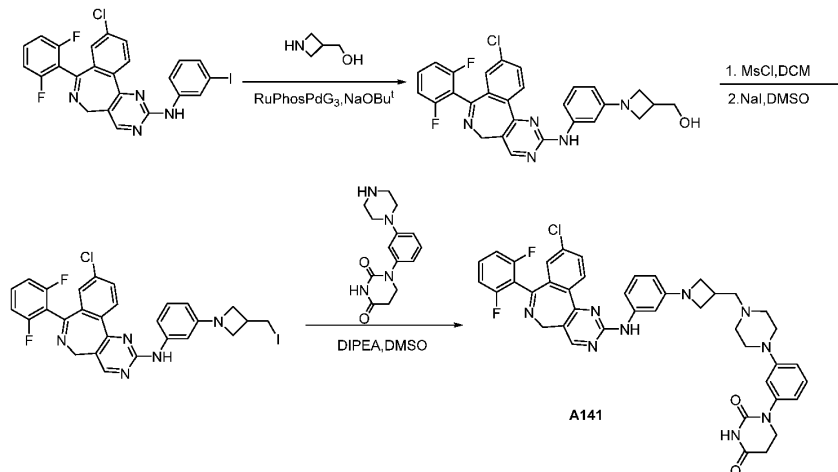
室温下, 向 **A140-6** (200 mg, 0.30 mmol) 中加入浓盐酸 (0.25 mL, 3 mmol), 升温至 100°C 搅拌反应 4 小时。LCMS 检测原料反应完全。反应液中加入饱和碳酸氢钠, 调节 pH 值到 8, 加乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (甲醇/二氯甲烷=1: 20) 分离纯化得到黄色固体 **A140-7** (100 mg, 收率 62.9%)。LCMS (ESI) $m/z = 517.2$ $[M+H]^+$ 。

第 8 步:

室温下, 向 **A140-7** (50 mg, 0.09 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(5 mL) 中加入 **A140-2** (49 mg, 0.14 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺(37.5 mg, 0.27 mmol), 升温至 80°C 搅拌反应 6 小时。LC-MS 检测产物~50%。反应液过滤, 粗品通过反相 (乙腈/10 mM 碳酸氢铵水溶液) 分离纯化得到黄色固体 **A140** (23 mg, 收率 30.7%)。LCMS (ESI) $m/z = 774.5$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.30 (s, 1H), 9.72 (s, 1H),

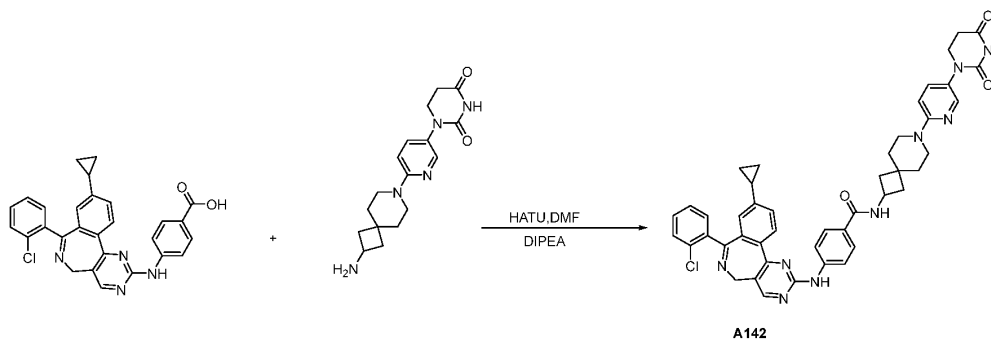
8.66 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.88 – 7.82 (m, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 4H), 6.63 – 6.57 (m, 2H), 6.39 – 6.36 (m, 1H), 6.32 – 6.28 (m, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 2H), 3.50 – 3.45 (m, 2H), 3.51 – 3.44 (m, 2H), 3.18 – 3.09 (m, 4H), 3.02 – 2.93 (m, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 4H), 2.58 – 2.52 (m, 4H).

实施例 140 化合物 A141 的合成:



按照与实施例 125 中描述的化合物 A126 的合成方法合成化合物 A141 (1.21 mg, 收率 4%)。LCMS (ESI) $m/z = 775.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 3H), 7.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.98 – 6.96 (m, 1H), 6.90 (bs, 1H), 6.84 – 6.82 (m, 1H), 6.75 – 6.73 (m, 1H), 6.10 – 6.08 (m, 1H), 4.00 – 3.96 (m, 2H), 3.76 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.54 – 3.51 (m, 2H), 3.21 – 3.18 (m, 4H), 3.05 – 2.95 (m, 1H), 2.72 – 2.67 (m, 4H), 2.56 – 2.52 (m, 4H).

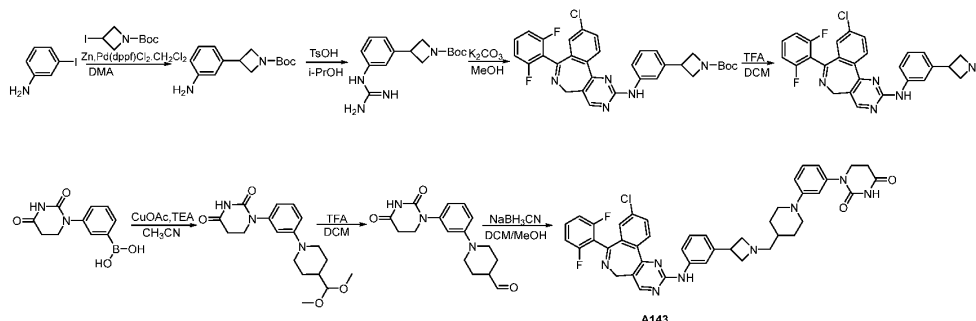
实施例 141 化合物 A142 的合成:



按照与实施例 1 中描述的化合物 A1 的合成方法合成化合物 A142 (6.7 mg, 收率 15%)。LCMS (ESI) $m/z = 793.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.96 – 7.93 (m, 2H), 7.87 – 7.84 (m, 2H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 3H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 6.91 – 6.87 (m, 2H), 4.51 – 4.45 (m, 1H),

3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.54–3.46 (m, 4H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.29–2.24 (m, 2H), 1.98–1.88 (m, 3H), 1.86–1.60 (m, 4H), 1.03–0.97 (m, 2H).

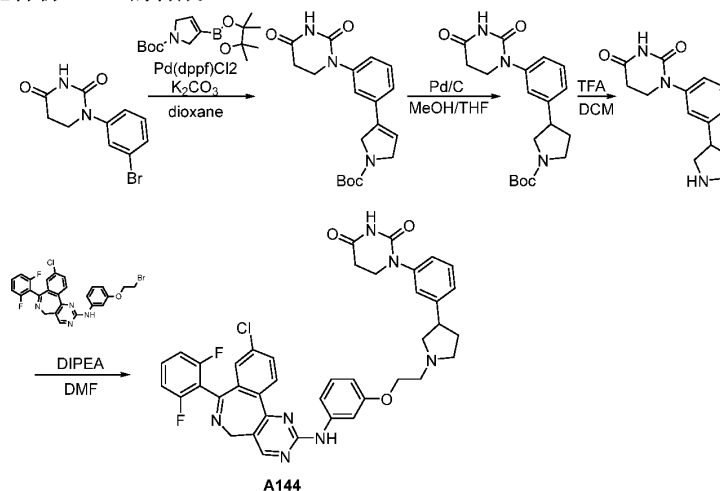
实施例 142 化合物 A143 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A143** (9.56 mg, 收率 16.76 %).

LCMS (ESI) m/z = 773.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 – 7.13 (m, 4H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.70 – 3.55 (m, 4H), 3.14 – 2.96 (m, 1H), 2.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 2H), 2.34 – 2.18 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 1.46 – 1.32 (m, 2H), 1.33 – 1.11 (m, 2H).

实施例 143 化合物 A144 的合成:

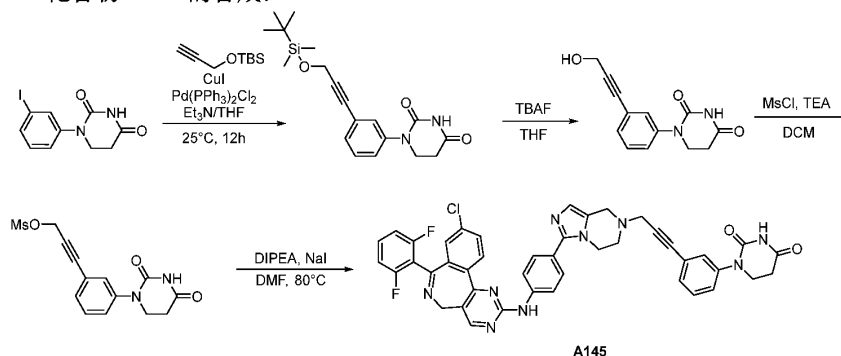


按照与**实施例 56** 中描述的化合物 **A56** 的合成方法合成化合物 **A144** (4.26 mg, 收率 16.12 %).

LCMS (ESI) m/z = 733.8 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 1H), 7.37 – 7.07 (m, 10H), 6.57 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.97 – 2.71 (m, 4H), 2.67 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.58 – 2.53 (m, 1H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 1.81 –

1.72 (m, 1H).

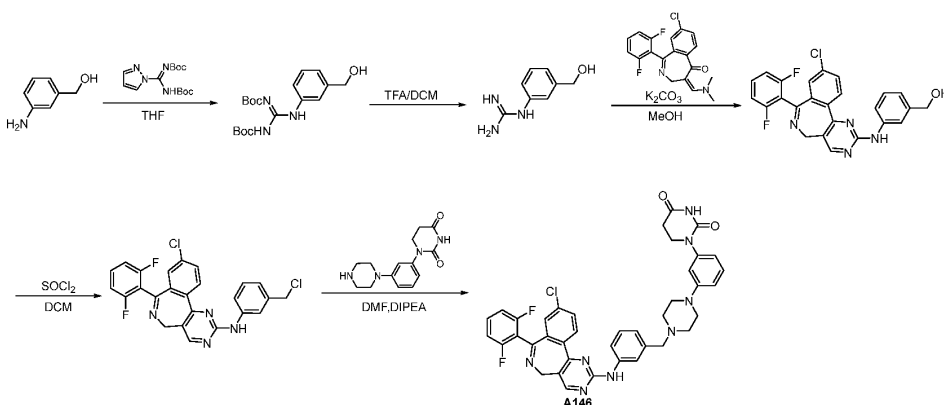
实施例 144 化合物 A145 的合成:



按照与**实施例 138** 中描述的化合物 **A139** 的合成方法合成化合物 **A145** (15.0 mg, 收率 42.6 %).

LCMS (ESI) $m/z = 780.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.97 – 7.84 (m, 3H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 5H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.22 – 4.19 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.80 – 3.77 (m, 4H), 2.96 – 2.93 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H).

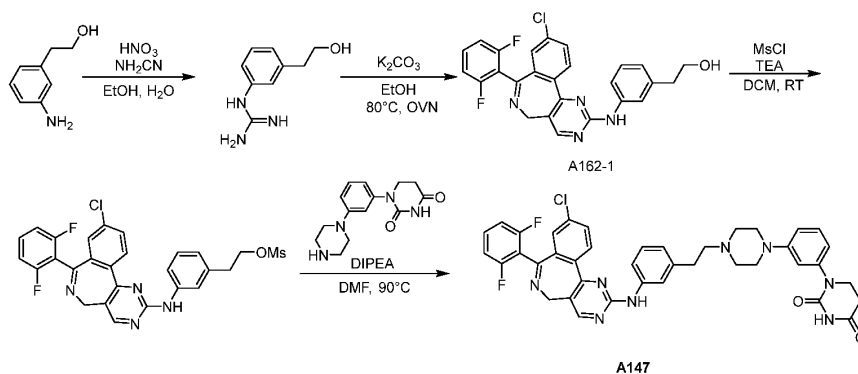
实施例 145 化合物 A146 的合成:



按照与**实施例 101** 中描述的化合物 **A101** 的合成方法合成化合物 **A146** (14.3 mg, 收率 18.4%).

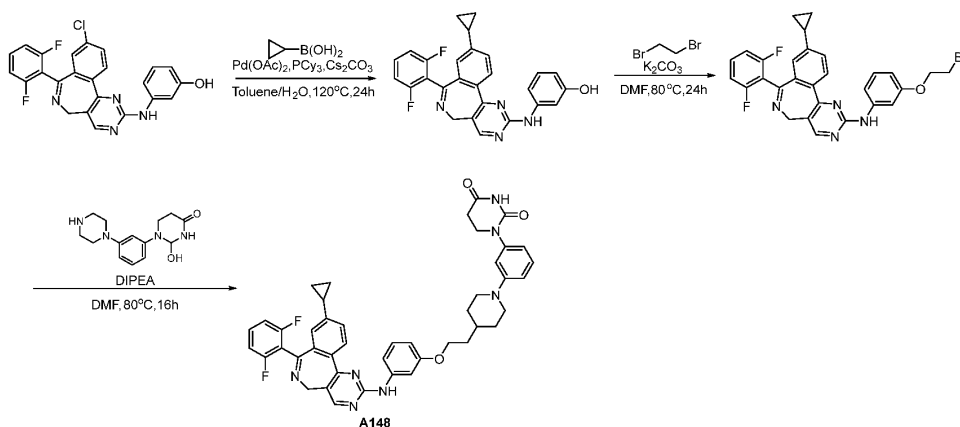
LCMS (ESI) $m/z = 719.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 2H), 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.20 – 7.06 (m, 3H), 6.97 – 6.92 (m, 1H), 6.87 – 6.84 (m, 1H), 6.78 – 6.73 (m, 1H), 6.73 – 6.68 (m, 1H), 3.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.15 – 3.05 (m, 4H), 2.69 – 2.64 (m, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 4H).

实施例 146 化合物 A147 的合成:



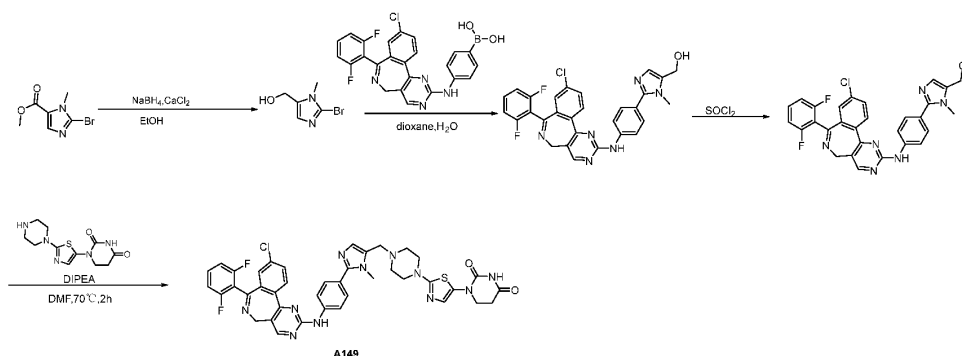
按照与**实施例 101** 中描述的化合物 **A101** 的合成方法合成化合物 **A147** (22.0 mg, 收率 42.7%, 黄色固体)。LCMS (ESI) $m/z = 733.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.32 – 7.51 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.29 – 7.14 (m, 4H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 6.83 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 6.77 – 6.71 (m, 1H), 3.77 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H) 3.18 – 3.16 (m, 2H), 2.82 – 2.78 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.64 – 2.60 (m, 6H).

实施例 147 化合物 A148 的合成:



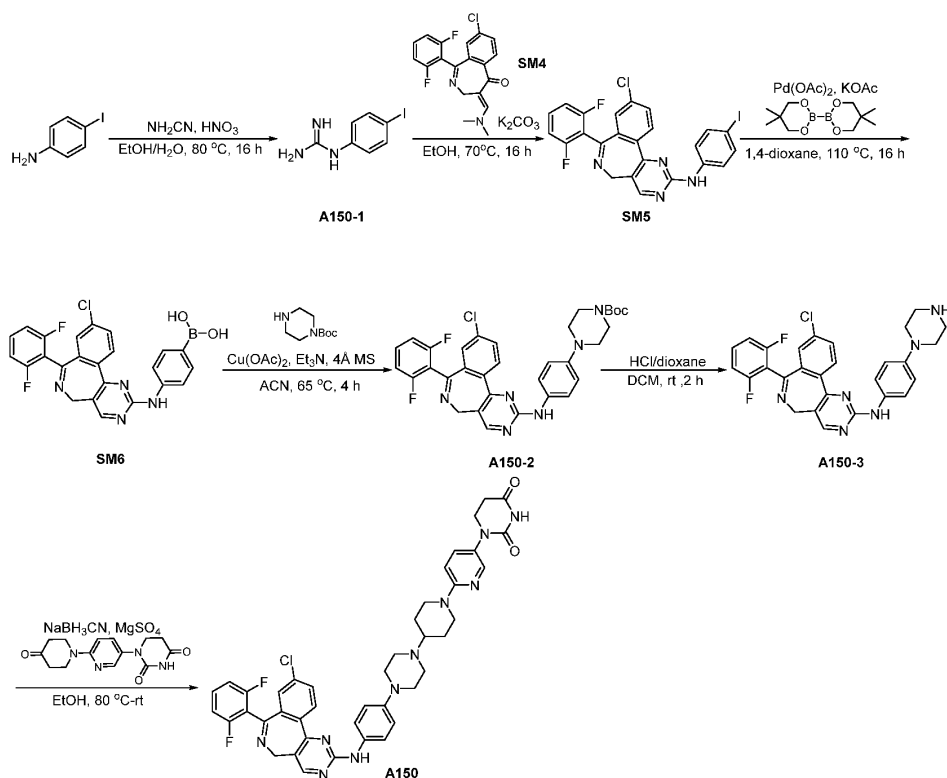
按照与**实施例 101** 中描述的化合物 **A101** 的合成方法合成化合物 **A148** (5.8 mg, 收率 7.7%)。LCMS (ESI) $m/z = 755.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.21 – 7.10 (m, 4H), 7.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.88 – 6.85 (m, 1H), 6.81 – 6.76 (m, 1H), 6.73 – 6.69 (m, 1H), 6.59 – 6.53 (m, 1H), 4.12 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.16 – 3.09 (m, 4H), 2.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.64 – 2.60 (m, 4H), 2.02 – 1.94 (m, 1H), 1.00 – 0.93 (m, 2H), 0.73 – 0.56 (m, 2H).

实施例 148 化合物 A149 的合成:



按照与**实施例 106** 中描述的化合物 **A106** 的合成方法合成化合物 **A149** (6.0 mg, 收率 27%)。LCMS (ESI) $m/z = 806.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98 – 7.96 (m, 2H), 7.92 – 7.89 (m, 1H), 7.66 – 7.63 (m, 2H), 7.63 – 7.54 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.42 – 3.38 (m, 4H), 2.75 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.57 – 2.54 (m, 4H).

实施例 149 化合物 **A150** 的合成:



第 1 步:

在 0°C 下, 向化合物对碘苯胺 (5 g, 22.83 mmol) 的乙醇溶液 (35 mL) 中慢慢加入 66% 的硝酸 (2.29 g, 23.97 mmol, 1.62 mL) 和氰胺 (1.92 g, 45.66 mmol) 的水 (2 mL) 溶液。反应液加热到 80°C 搅拌 16h。反应液减压浓缩除去乙醇 (20 mL), 剩余物在 0°C 下搅拌 1h, 过滤, 固体用少量冷乙醇洗, 固体用油

泵拉干得到淡黄色固体 **A150-1** (3.4 g, 收率 57%)。LCMS (ESI) $m/z = 262.1 [M+H]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 向化合物 **A150-1** (1.82 g, 6.98 mmol) 的乙醇溶液 (34 mL) 中加入 **SM4** (1.68 g, 4.66 mmol) 和碳酸钾 (1.61 g, 11.64 mmol)。反应液加热到 70°C 搅拌 16h。反应液加水, 加入乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到棕色固体 **SM5** (2 g, 收率 77%)。LCMS (ESI) $m/z = 559.2 [M+H]^+$ 。

第 3 步:

室温下, 向化合物 **SM5** (2 g, 3.58 mmol) 的 1,4-二氧六环溶液 (40 mL) 加入联硼酸新戊二醇酯 (4.85 g, 21.48 mmol), 醋酸钯 (402 mg, 1.79 mmol) 和醋酸钾 (1.05 g, 10.74 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 110°C 搅拌 16h。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到黄色固体 **SM6** (2.3 g, 收率 94%, 纯度 70%)。LCMS (ESI) $m/z = 477.3 [M+H]^+$ 。

第 4 步:

室温下, 向化合物 **SM6** (800 mg, 1.17 mmol) 的乙腈 (16 mL) 加入 1-Boc-哌嗪 (1.53 g, 8.22 mmol), 醋酸铜 (308 mg, 1.17 mmol), 三乙胺 (356 mg, 3.52 mmol) 和 4Å 分子筛 (1.6 g)。反应液加热到 65°C 搅拌 4h。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到黄色固体 **A150-2** (320 mg, 收率 44%)。LCMS (ESI) $m/z = 617.4 [M+H]^+$ 。

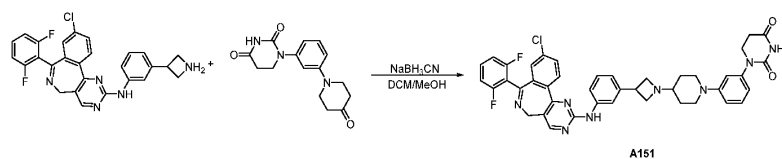
第 5 步:

室温下, 向化合物 **A150-2** (320 mg, 0.52 mmol) 的二氯甲烷溶液 (6 mL) 中加入氯化氢 (4 M in dioxane, 3 mL)。室温下搅拌反应 2h。将反应液减压浓缩, 剩余物加饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL), 加入二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到黄色固体 **A150-3** (205 mg, 收率 76%)。LCMS (ESI) $m/z = 516.3 [M+H]^+$ 。

第 6 步:

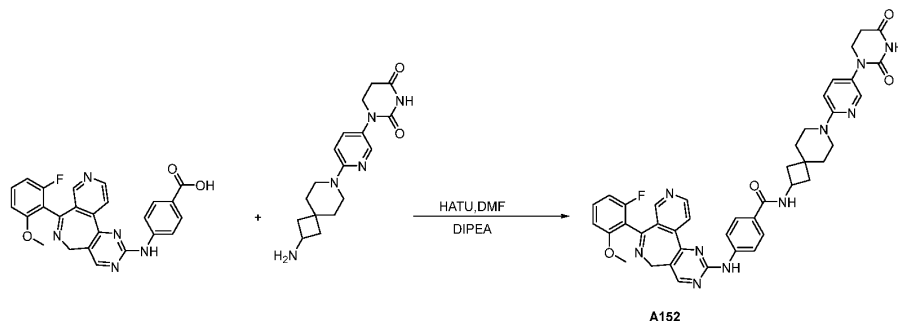
室温下, 向化合物 **A150-5** (50 mg, 0.10 mmol) 的乙醇溶液 (2 mL) 加入 **A132-4** (56 mg, 0.19 mmol) 和硫酸镁 (233 mg, 1.93 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 80°C 搅拌 16h。冷却至室温, 加入氰基硼氢化钠 (18 mg, 0.29 mmol), 反应液在氩气保护下室温搅拌 16h。反应液加水, 加入二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过反相 (乙腈/10 mM 碳酸氢铵溶液) 分离纯化得到黄色固体 **A150** (7 mg, 收率 9%)。LCMS (ESI) $m/z = 780.4 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.92 – 7.82 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.25 – 7.11 (m, 2H), 6.98 – 6.85 (m, 3H), 4.42 – 4.26 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.15 – 3.03 (m, 4H), 2.91 – 2.78 (m, 2H), 2.77 – 2.62 (m, 6H), 1.97 – 1.83 (m, 2H), 1.53 – 1.35 (m, 2H)。

实施例 150 化合物 **A151** 的合成:



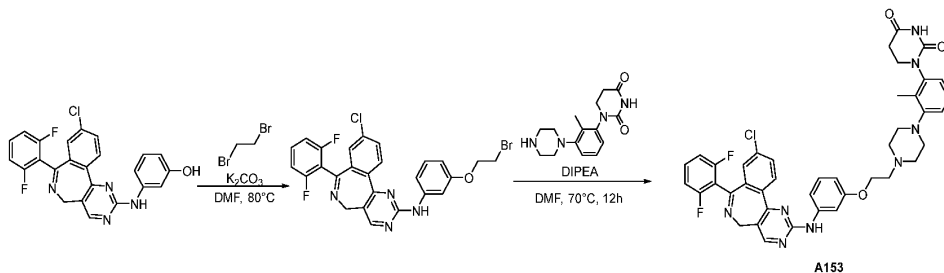
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 合成方法合成化合物 **A151** (9.01 mg, 收率 32.17 %). LCMS (ESI) $m/z = 759.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.60 – 7.45 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.28 – 7.06 (m, 4H), 6.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.90 – 6.86 (m, 1H), 6.80 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 6.75 – 6.64 (m, 1H), 3.80 – 3.51 (m, 6H), 3.19 – 3.04 (m, 1H), 2.75 – 2.67 (m, 4H), 1.75 – 1.69 (m, 2H), 1.35 – 1.21 (m, 2H).

实施例 151 化合物 A152 的合成:



按照与**实施例 1** 中描述的化合物 **A1** 合成方法合成化合物 **A152** (5.3 mg, 收率 23%). LCMS (ESI) $m/z = 766.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 6.92 (bs, 1H), 6.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.72 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.55 – 3.53 (m, 2H), 3.48 – 3.45 (m, 2H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.29 – 2.24 (m, 2H), 1.94 – 1.89 (m, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 4H).

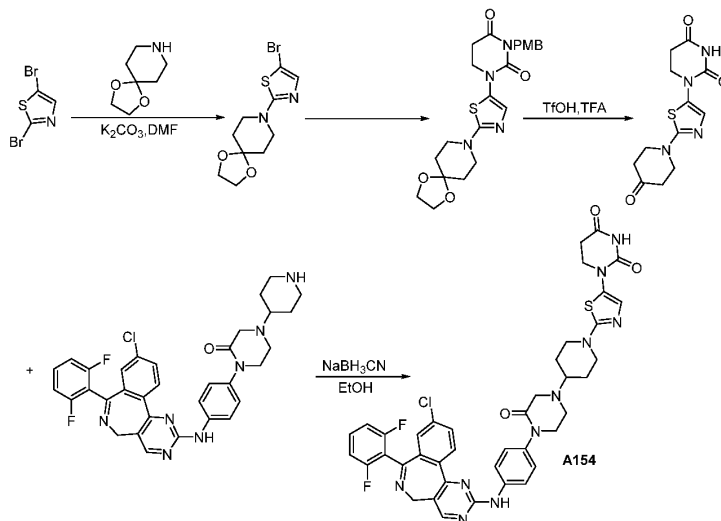
实施例 152 化合物 A153 的合成:



按照与**实施例 101** 中描述的化合物 **A101** 的合成方法合成化合物 **A153** (30.0 mg, 收率 72.8 %, 黄色固体). LCMS (ESI) $m/z = 733.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 9.87 (s, 1H),

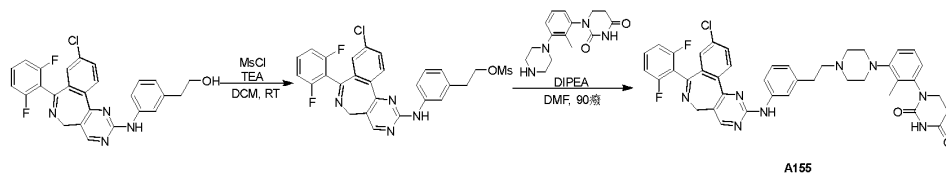
8.68 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.23 – 7.10 (m, 4H), 7.01 – 6.93 (m, 2H), 6.61 – 6.55 (m, 1H), 4.13 – 4.10 (m, 2H), 3.76 – 3.69 (m, 1H), 3.52 – 3.46 (m, 1H), 2.9 – 2.57 (m, 12H), 2.10 (s, 3H).

实施例 153 化合物 A154 的合成:



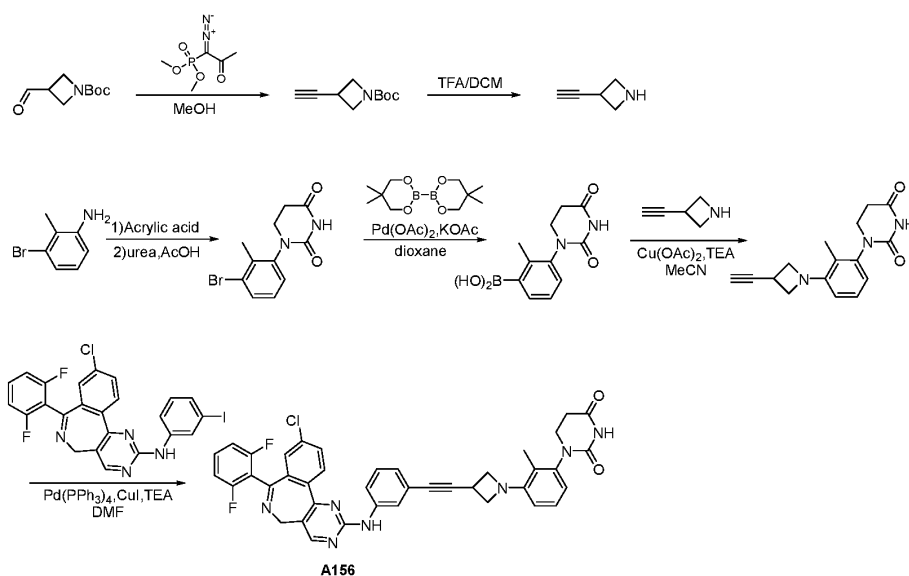
按照与实施例 149 中描述的化合物 A150 的合成方法合成化合物 A154 (9mg, 收率 23%)。LCMS (ESI) $m/z = 809.3$ $[M+H]$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 3.91 – 3.88 (m, 2H), 3.81 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.65 – 3.62 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.04 – 2.98 (m, 2H), 2.91 – 2.89 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 1.96 – 1.93 (m, 2H), 1.59 – 1.51 (m, 2H).

实施例 154 化合物 A155 的合成:



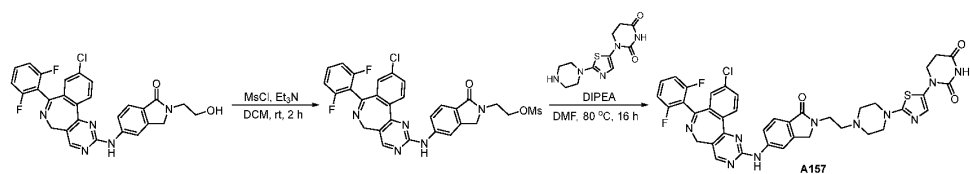
按照与实施例 101 中描述的化合物 A101 的合成方法合成化合物 A155 (22.0mg, 收率 58.3%, 黄色固体)。LCMS (ESI) $m/z = 747.5$ $[M+H]$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 – 7.60 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 4H), 7.01 – 6.96 (m, 2H), 6.89 – 6.87 (m, 1H), 3.76 – 3.69 (m, 1H), 3.52 – 3.46 (m, 1H), 2.85 – 2.62 (m, 14H), 2.11 (s, 3H).

实施例 155 化合物 A156 的合成:



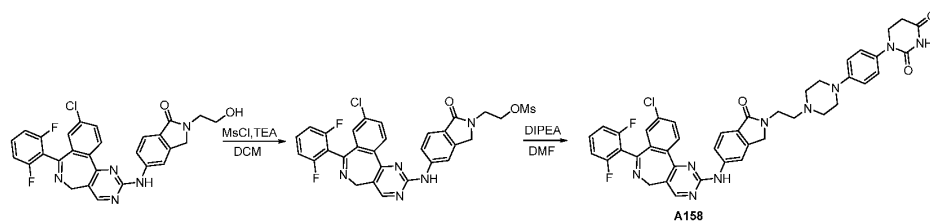
按照与**实施例 18** 中描述的化合物 **A18** 的合成方法合成化合物 **A156** (8.6 mg, 收率 16.8%)。LCMS (ESI) $m/z = 714.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.29 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 – 7.78 (m, 2H), 7.60 – 7.49 (m, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 7.20 – 7.08 (m, 3H), 7.07 – 7.01 (m, 1H), 6.82 – 6.73 (m, 1H), 6.58 – 6.50 (m, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 2H), 3.90 – 3.70 (m, 4H), 3.51 – 3.42 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.71 – 2.62 (m, 1H), 1.99 (s, 3H).

实施例 156 化合物 A157 的合成:



按照与**实施例 101** 中描述的化合物 **A101** 的合成方法合成化合物 **A157** (9 mg, 收率 22%)。LCMS (ESI) $m/z = 795.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.61 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.26 – 8.09 (m, 1H), 8.03 – 7.77 (m, 2H), 7.77 – 7.48 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.27 – 7.10 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.93 – 3.75 (m, 2H), 3.75 – 3.58 (m, 2H), 2.84 – 2.70 (m, 2H), 2.70 – 2.56 (m, 6H).

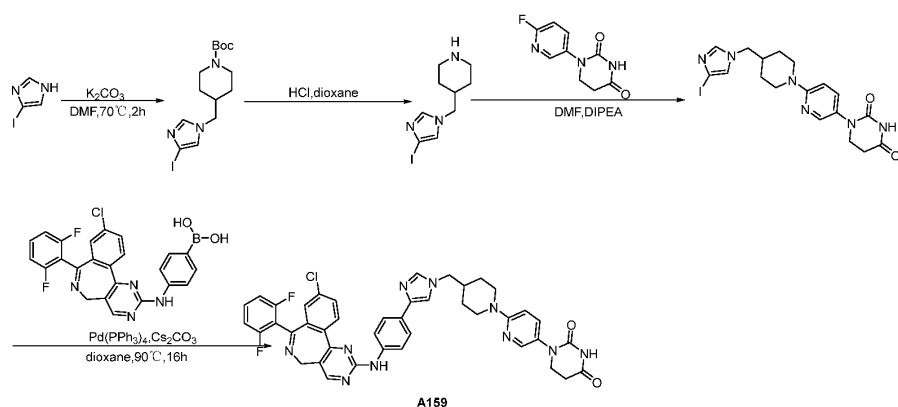
实施例 157 化合物 A158 的合成:



按照与**实施例 48** 中描述的化合物 **A48** 的合成方法合成化合物 **A158** (5.04 mg, 收率 17.73 %).

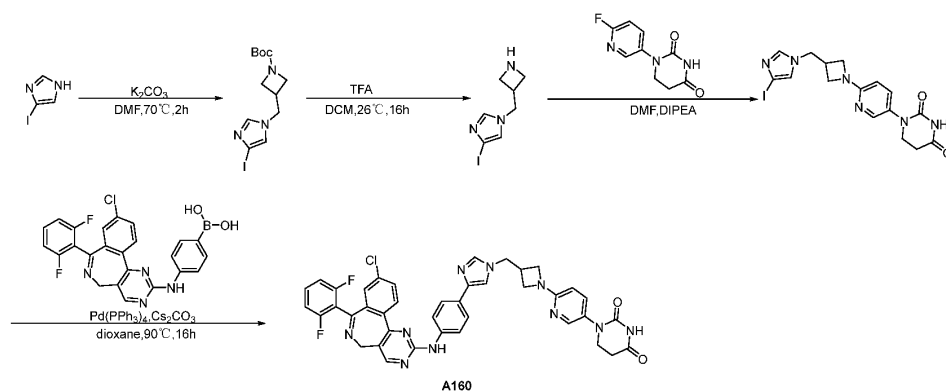
LCMS (ESI) $m/z = 788.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 4H), 6.96 – 6.94 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.73 – 3.67 (m, 4H), 3.15 – 3.14 (m, 4H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.66 – 2.63 (m, 6H).

实施例 158 化合物 A159 的合成:



按照与实施例 107 中描述的化合物 A107 的合成方法合成化合物 A159 (5.0 mg, 31%)。LCMS (ESI) $m/z = 785.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.89 – 7.86 (m, 1H), 7.81 – 7.79 (m, 2H), 7.70 – 7.68 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.32 – 4.28 (m, 2H), 3.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.70 – 7.67 (m, 2H), 2.83 – 2.77 (m, 2H), 2.71 – 2.67 (m, 2H), 2.10 – 1.97 (m, 1H), 1.59 – 1.56 (m, 2H), 1.23 – 1.19 (m, 2H).

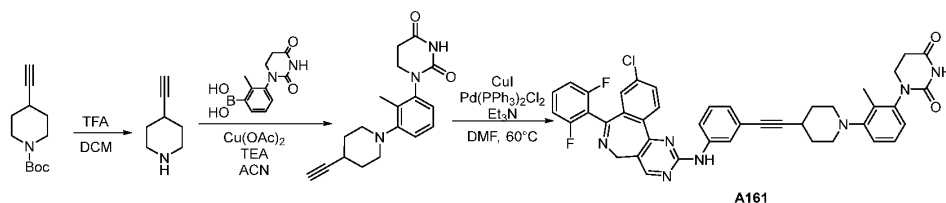
实施例 159 化合物 A160 的合成:



按照与实施例 107 中描述的化合物 A107 的合成方法合成化合物 A160 (10.0 mg, 收率 24.5%)。LCMS (ESI) $m/z = 757.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.93 – 7.91 (m, 1H), 7.84 – 7.82 (m, 2H), 7.77 – 7.71 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.20 – 7.17 (m, 2H), 6.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J =$

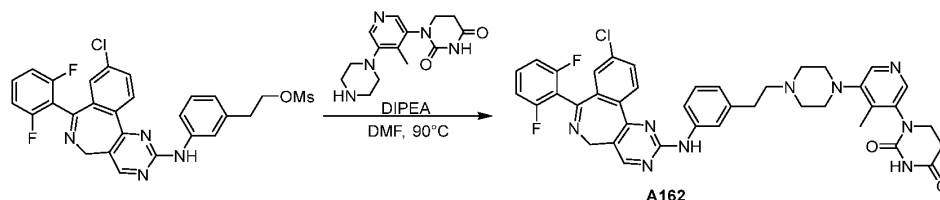
7.6 Hz, 2H), 4.08 – 4.04 (m, 2H), 3.81 – 3.78 (m, 2H), 3.73 – 3.69 (m, 2H), 2.74 – 2.73 (m, 2H).

实施例 160 化合物 A161 的合成:



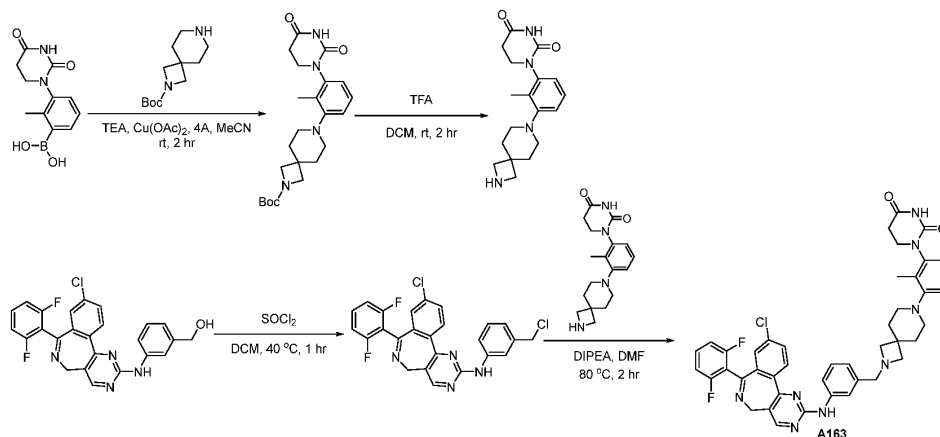
按照与**实施例 6**中描述的化合物**A6**的合成方法合成化合物**A161** (2.0 mg, 收率 7.5 %). LCMS (ESI) $m/z = 742.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.95 – 7.94 (m, 1H), 7.87 – 7.78 (m, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 3H), 7.03 – 6.95 (m, 3H), 3.53 – 3.47 (m, 1H), 3.06 – 3.03 (m, 2H), 2.83 – 2.64 (m, 4H), 2.33 – 2.31 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.07 – 1.98 (m, 3H), 1.85 – 1.79 (m, 2H).

实施例 161 化合物 A162 的合成:



按照与**实施例 101**中描述的化合物**A101**的合成方法合成化合物**A162** (20.0 mg, 收率 29.6 %, 黄色固体). LCMS (ESI) $m/z = 748.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.34 (s, 3H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.86 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.17 – 7.13 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.96 – 2.93 (m, 4H), 2.82 – 2.60 (m, 10H), 2.13 (s, 3H).

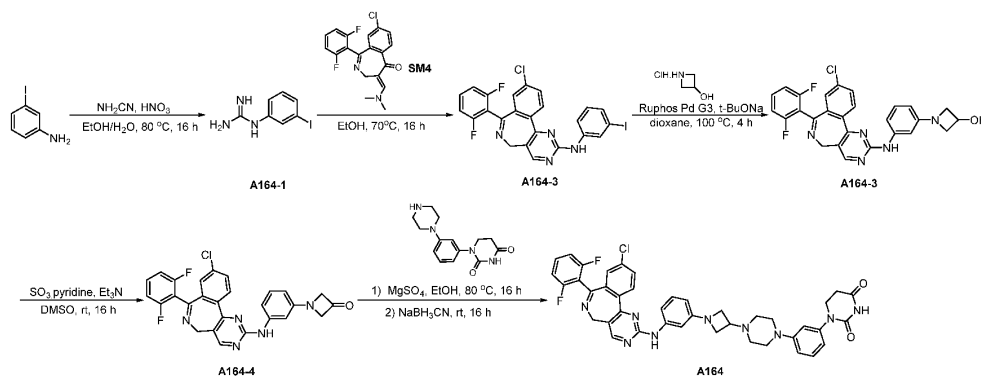
实施例 162 化合物 A163 的合成:



按照与**实施例 101**中描述的化合物**A101**的合成方法合成化合物**A163** (3 mg, 9.3% 收率). LCMS

(ESI) $m/z = 773.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 – 7.86 (m, 2H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 3H), 6.99 – 6.88 (m, 3H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.56 – 3.47 (m, 1H), 3.04 (s, 4H), 2.83 – 2.64 (m, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.84 – 1.73 (m, 4H).

实施例 163 化合物 A164 的合成:



第 1 步:

在 0 °C 下, 向化合物对碘苯胺 (10 g, 45.66 mmol) 的乙醇溶液 (70 mL) 中慢慢加入 66% 的硝酸 (4.58 g, 47.94 mmol, 3.25 mL) 和氰胺 (3.84 g, 91.31 mmol) 的水 (4 mL) 溶液。反应液加热到 80 °C 搅拌 16 h。反应液减压浓缩除去乙醇 (50 mL), 剩余物在 0 °C 下搅拌 1 h, 过滤, 固体用少量冷乙醇洗, 固体油泵晾干得到淡黄色固体 A164-1 (7.93 g, 收率 67%)。LCMS (ESI) $m/z = 262.2$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 向化合物 A164-1 (868 mg, 3.33 mmol) 的乙醇溶液 (14 mL) 中加入 SM4 (1 g, 2.77 mmol) 和碳酸钾 (958 mg, 6.93 mmol)。反应液加热到 70 °C 搅拌 16 h。反应液加水, 加入乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到棕色固体 A164-2 (1.29 g, 收率 83%)。LCMS (ESI) $m/z = 559.3$ $[M+H]^+$ 。

第 3 步:

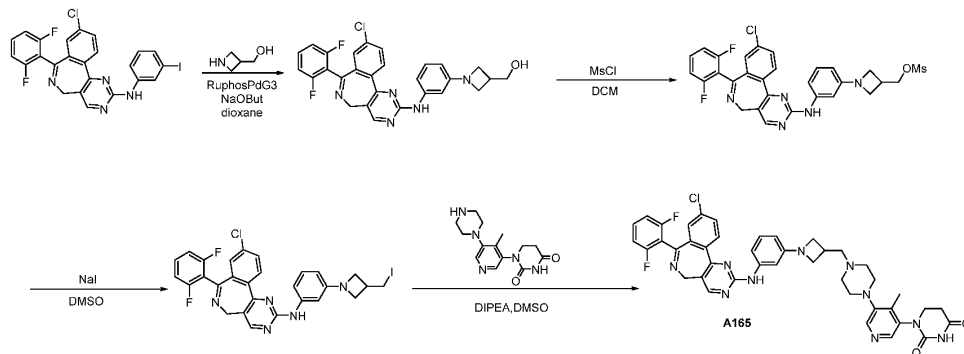
室温下, 向化合物 A164-2 (500 mg, 0.89 mmol) 的 1,4-二氧六环溶液 (10 mL) 加入 3-羟基氮杂环丁烷盐酸盐 (294 mg, 2.68 mmol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (75 mg, 0.09 mmol) 和叔丁醇钠 (258 mg, 2.68 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 100 °C 搅拌 4 h。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到黄色固体 A164-3 (210 mg, 收率 47%)。LCMS (ESI) $m/z = 504.2$ $[M+H]^+$ 。

第 4 步:

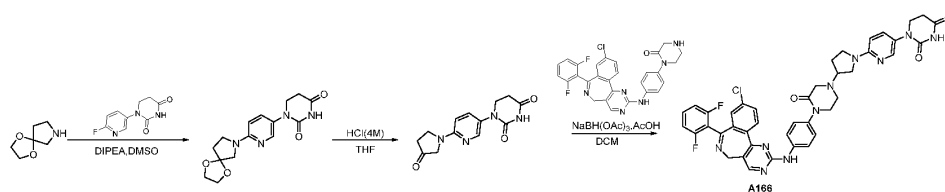
室温下, 向化合物 A164-3 (200 mg, 0.40 mmol) 和三乙胺 (1.2 g, 11.91 mmol) 的二甲基亚砜 (4 mL) 中加入三氧化硫吡啶 (632 mg, 3.97 mmol) 的二甲基亚砜 (0.5 mL) 溶液, 反应液在氩气保护下室温搅拌 16 h。反应液加水, 加入二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到黄色固体 A164-4 (100 mg, 收率 50%)。LCMS (ESI) $m/z = 502.4$ $[M+H]^+$ 。

第 5 步:

室温下, 向化合物 **A164-4** (56 mg, 0.11 mmol) 的乙醇溶液(2 mL)加入 2-氧亚基-1-[3-(哌嗪-1-基)苯基]六氢嘧啶-4-酮 (26 mg, 0.09 mmol)和硫酸镁 (224 mg, 1.86 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 80°C 搅拌 16h。冷却至室温, 加入氰基硼氢化钠(18 mg, 0.28 mmol), 反应液在氩气保护下室温搅拌 16h。反应液加水, 加入二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过反相 (乙腈/10 mM 碳酸氢铵溶液)分离纯化得到黄色固体 **A164** (5 mg, 收率 7%)。LCMS (ESI) $m/z = 760.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.97 – 7.82 (m, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 3H), 7.22 – 7.16 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.96 – 6.90 (m, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 1H), 6.27 – 6.08 (m, 1H), 4.61 – 4.55 (m, 1H), 4.35 – 4.20 (m, 1H), 3.79 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).

实施例 164 化合物 **A165** 的合成:

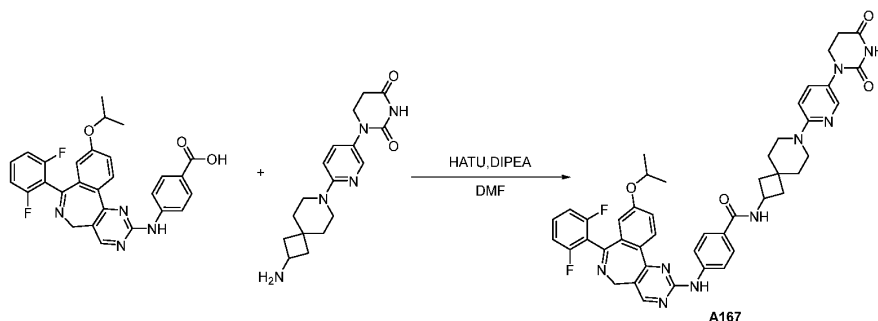
按照与实施例 140 中描述的化合物 **A141** 的合成方法合成化合物 **A165** (5 mg, 收率 7%)。LCMS (ESI) $m/z = 789.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.89 – 7.87 (m, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.37 – 7.35 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 2H), 7.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 – 6.96 (m, 1H), 6.11 – 6.08 (m, 1H), 3.40 – 3.98 (m, 2H), 3.84 – 3.78 (m, 1H), 3.62 – 3.51 (m, 1H), 3.54 – 3.51 (m, 2H), 3.05 – 2.95 (m, 5H), 2.84 – 2.70 (m, 4H), 2.61 – 2.59 (m, 4H), 2.15 (s, 3H).

实施例 165 化合物 **A166** 的合成:

按照与实施例 131 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A166** (15.4 mg, 收率 10.3%)。LCMS (ESI) $m/z = 789.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 3H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.80 –

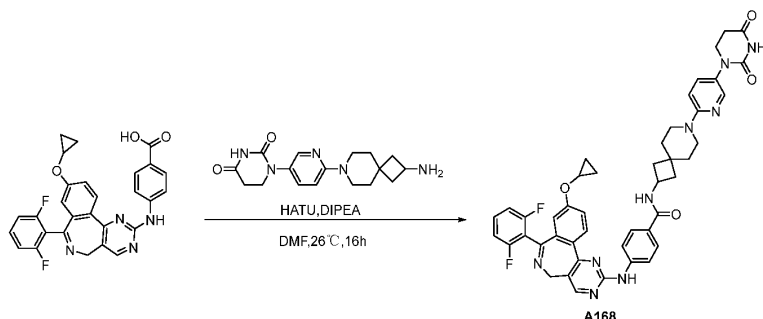
3.57 (m, 6H), 3.41 – 3.35 (m, 2H), 3.28 – 3.21 (m, 2H), 3.14 – 3.05 (m, 1H), 2.92 – 2.85 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 1H).

实施例 166 化合物 A167 的合成:



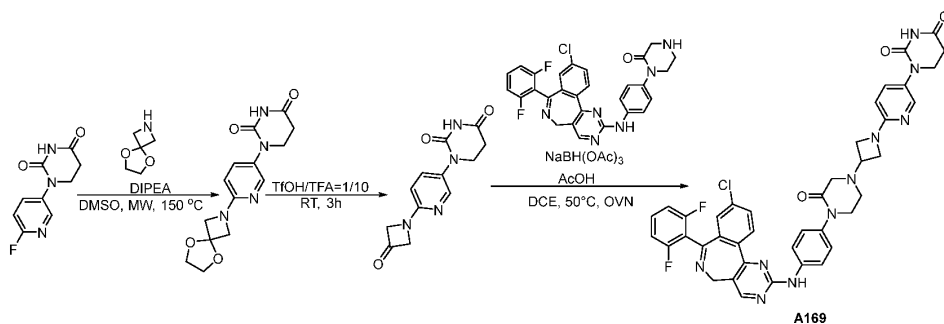
按照与实施例 1 中描述的化合物 A1 的合成方法合成化合物 A167 (12.4 mg, 收率 50.9%)。LCMS (ESI) $m/z = 812.6$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.05 – 8.03 (m, 1H), 7.94 – 7.90 (m, 2H), 7.86 – 7.81 (m, 2H), 7.56 – 7.45 (m, 2H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.70 – 4.63 (m, 1H), 4.51 – 4.43 (m, 1H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.55 – 3.48 (m, 2H), 3.48 – 3.40 (m, 2H), 2.73 – 2.66 (m, 2H), 2.27 – 2.21 (m, 2H), 1.93 – 1.85 (m, 2H), 1.67 – 1.62 (m, 2H), 1.61 – 1.55 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H).

实施例 167 化合物 A168 的合成:



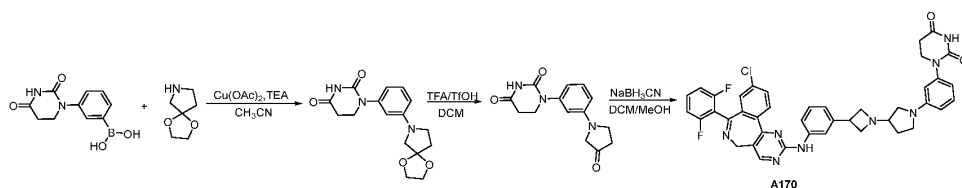
按照与实施例 1 中描述的化合物 A1 的合成方法合成化合物 A168 (96 mg, 收率 26%)。LCMS (ESI) $m/z = 810.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.97 – 7.95 (m, 2H), 7.88 – 7.86 (m, 2H), 7.57 – 7.54 (m, 2H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.52 – 4.46 (m, 1H), 3.95 – 3.92 (m, 1H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.57 – 3.54 (m, 2H), 3.52 – 3.48 (m, 2H), 2.88 – 2.86 (m, 2H), 2.27 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.93 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 1.68 – 1.65 (m, 2H), 1.64 – 1.62 (m, 2H), 0.76 – 0.68 (m, 4H).

实施例 168 化合物 A169 的合成:



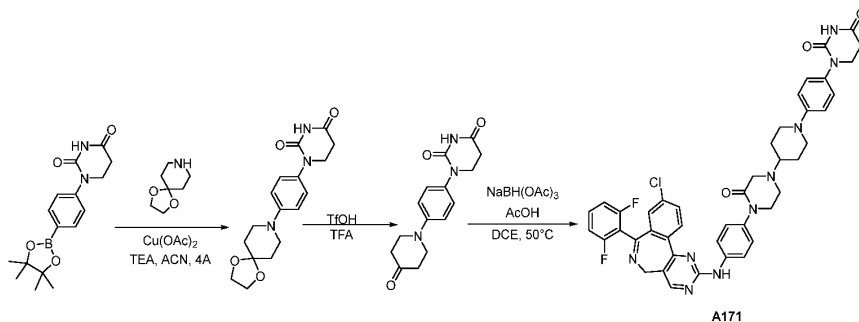
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A169** (9.0 mg, 收率 20.5 %, 黄色固体)。LCMS (ESI) $m/z = 775.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.33 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 3H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 6.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.87 – 3.84 (m, 2H), 3.72 – 3.63 (m, 3H), 3.49 – 3.43 (m, 1H), 3.22 – 3.17 (m, 2H), 2.84 – 2.77 (m, 2H), 2.71 – 2.06 (m, 3H).

实施例 169 化合物 A170 的合成:



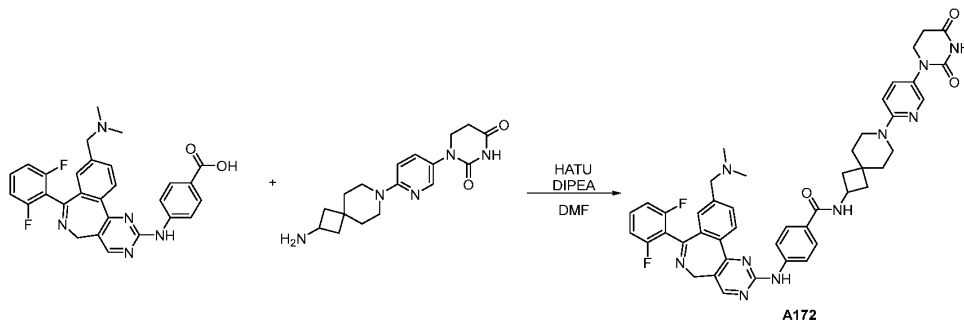
按照与**实施例 101** 中描述的化合物 **A101** 的合成方法合成化合物 **A170** (4.65 mg, 收率 15.22 %). LCMS (ESI) $m/z = 745.18$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.26 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.67 – 7.42 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.55 – 6.48 (m, 1H), 6.46 – 6.42 (m, 1H), 6.40 – 6.35 (m, 1H), 3.79 – 3.64 (m, 4H), 3.64 – 3.52 (m, 1H), 3.27 – 3.15 (m, 3H), 3.14 – 3.04 (m, 2H), 3.02 – 2.90 (m, 2H), 2.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.94 – 1.71 (m, 2H).

实施例 170 化合物 A171 的合成:



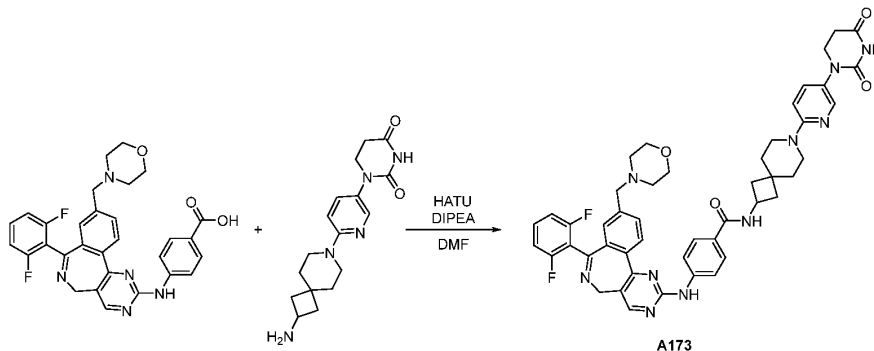
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A171** (6.0 mg, 收率 13.2 %). LCMS (ESI) $m/z = 802.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.25 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 – 7.78 (m, 3H), 7.87 – 7.78 (m, 2H), 7.62 – 7.48 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.18 – 7.13 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.78 – 3.67 (m, 4H), 3.62 – 3.60 (m, 2H), 2.90 – 2.87 (m, 2H), 2.7 – 2.66 (m, 4H), 1.94 – 1.91 (m, 2H), 1.59 – 1.50 (m, 2H).

实施例 171 化合物 **A172** 的合成:



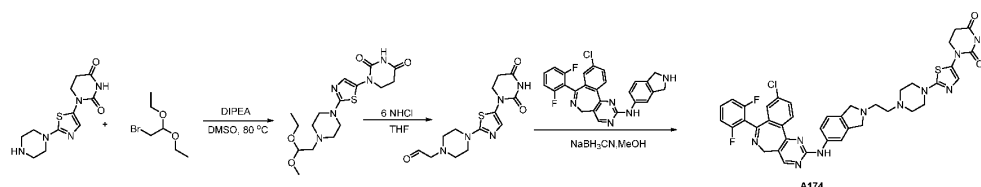
按照与**实施例 1** 中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物 **A172** (15.0 mg, 收率 46.2 %). LCMS (ESI) $m/z = 811.6$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.69 – 7.67 (m, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.50 – 4.42 (m, 1H), 3.69 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.52 – 3.50 (m, 2H), 3.45 – 3.43 (m, 4H), 2.72 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.26 – 2.21 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.91 – 1.86 (m, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 4H).

实施例 172 化合物 **A173** 的合成:



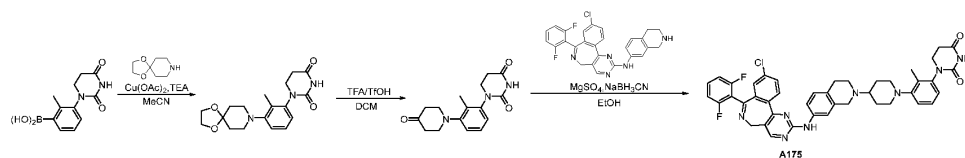
按照与**实施例 1** 中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物 **A173** (20.3 mg, 收率 64.4 %). LCMS (ESI) $m/z = 853.7$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.71 – 7.68 (m, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.50 – 4.40 (m, 1H), 3.69 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.55 – 3.43 (m, 10H), 2.69 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 6H), 1.91 – 1.86 (m, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 4H).

实施例 173 化合物 A174 的合成:



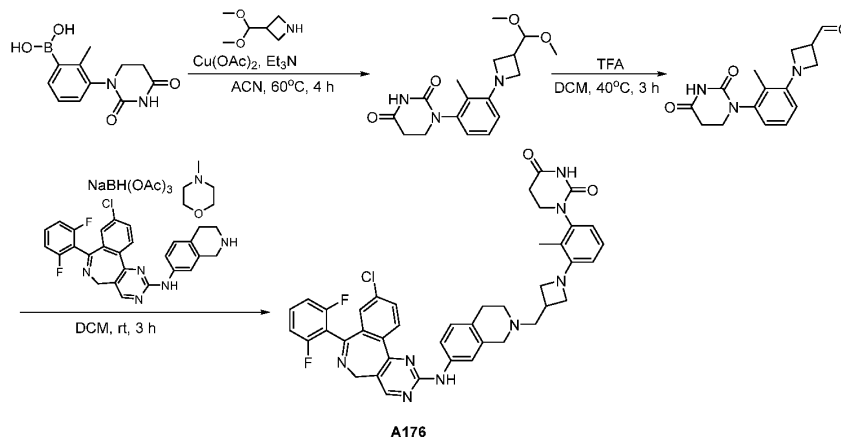
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A174** (6.0 mg, 收率 13.2 %). LCMS (ESI) $m/z = 781.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 – 7.88 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 3.91 (bs, 2H), 3.86 (bs, 2H), 3.81 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.88 – 2.85 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.59 – 2.57 (m, 6H).

实施例 174 化合物 A175 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A175** (13.7 mg, 收率 21.6%). LCMS (ESI) $m/z = 773.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.88 – 7.84 (m, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 7.06 – 7.00 (m, 2H), 6.98 – 6.94 (m, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 3H), 3.56 – 3.48 (m, 1H), 3.16 – 3.08 (m, 2H), 2.86 – 2.55 (m, 9H), 2.13 (s, 3H), 1.99 – 1.91 (m, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 2H).

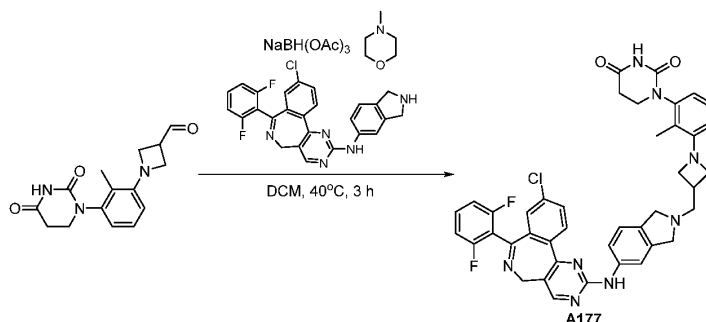
实施例 175 化合物 A176 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A176** (8 mg, 收率 13%). LCMS (ESI) $m/z = 759.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.97 – 7.81 (m, 1H), 7.65 – 7.48 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.26 – 7.14 (m, 2H),

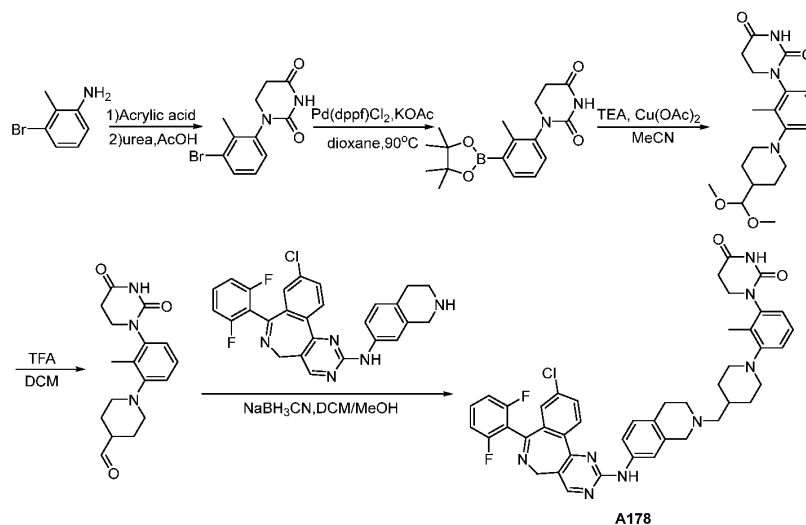
7.14 – 7.02 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.17 – 3.98 (m, 2H), 3.82 – 3.68 (m, 1H), 3.67 – 3.54 (m, 4H), 3.54 – 3.43 (m, 1H), 3.07 – 2.92 (m, 1H), 2.87 – 2.62 (m, 8H), 2.01 (s, 3H).

实施例 176 化合物 A177 的合成:



按照与实施例 131 中描述的化合物 A132 的合成方法合成化合物 A177 (12 mg, 收率 19%)。LCMS (ESI) $m/z = 745.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 1H), 7.80 – 7.70 (m, 1H), 7.68 – 7.51 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 7.15 – 7.07 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.16 – 4.02 (m, 2H), 3.98 – 3.81 (m, 4H), 3.81 – 3.68 (m, 1H), 3.69 – 3.55 (m, 2H), 3.55 – 3.44 (m, 1H), 3.02 – 2.86 (m, 3H), 2.86 – 2.73 (m, 1H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 2.01 (s, 3H).

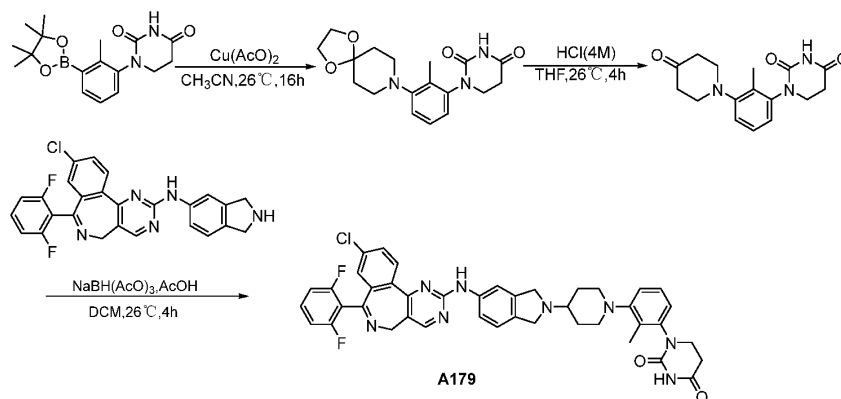
实施例 177 化合物 A178 的合成:



按照与实施例 131 中描述的化合物 A132 的合成方法合成化合物 A178 (8.62 mg, 收率 26.71 %)。LCMS (ESI) $m/z = 787.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.17 (q, $J = 7.4, 6.9$ Hz, 3H), 7.02 (dd, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.79 – 3.67 (m, 1H), 3.58 – 3.45 (m, 3H), 3.08 – 3.01 (m, 2H), 2.79 – 2.57 (m, 8H), 2.43 – 2.37 (m, 2H), 1.90 – 1.82 (m,

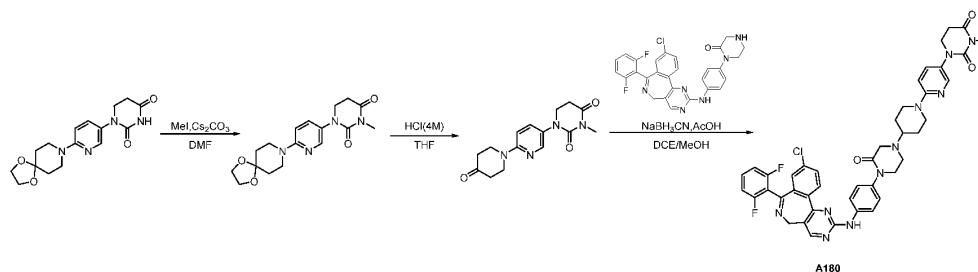
2H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.41 – 1.26 (m, 2H).

实施例 178 化合物 A179 的合成:



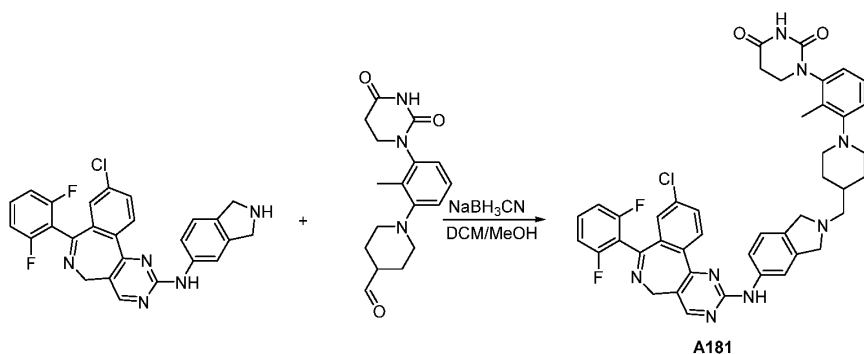
按照与实施例 131 中描述的化合物 A132 的合成方法合成化合物 A179 (5.0 mg, 收率 15.6%)。LCMS (ESI) $m/z = 759.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.92 – 7.89 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 4H), 7.06 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.79 – 3.74 (m, 1H), 3.57 – 3.51 (m, 2H), 3.15 – 3.10 (m, 2H), 2.80 – 2.70 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.10 – 2.05 (m, 2H).

实施例 179 化合物 A180 的合成:



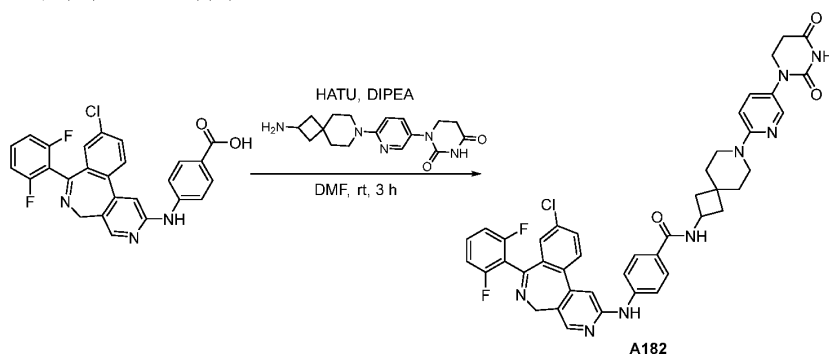
按照与实施例 131 中描述的化合物 A132 的合成方法合成化合物 A180 (16.2 mg, 收率 10.5%)。LCMS (ESI) $m/z = 817.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.08 – 8.05 (m, 1H), 7.88 – 7.84 (m, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.33 – 7.31 (m, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 6.91 – 6.85 (m, 1H), 4.36 – 4.28 (m, 2H), 3.68 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.62 – 3.57 (m, 2H), 3.31 – 3.29 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.90 – 2.80 (m, 6H), 2.62 – 2.53 (m, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.48 – 1.36 (m, 2H).

实施例 180 化合物 A181 的合成:



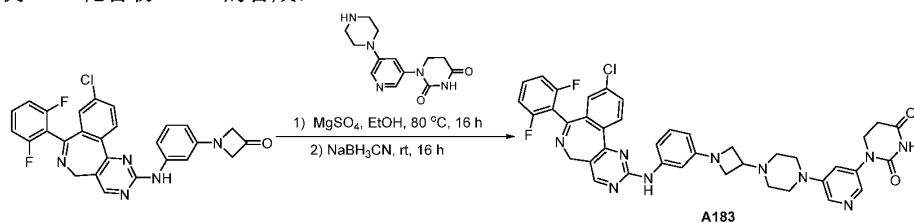
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A181** (10.65 mg, 收率 32.63%)。LCMS (ESI) $m/z = 773.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.25 – 7.13 (m, 4H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 4H), 3.79 – 3.68 (m, 1H), 3.56 – 3.45 (m, 1H), 3.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.81 – 2.55 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.93 – 1.86 (m, 2H), 1.72 – 1.61 (m, 1H), 1.41 – 1.27 (m, 2H).

实施例 181 化合物 **A182** 的合成:



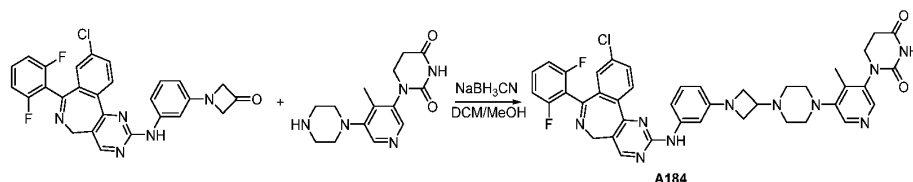
按照与**实施例 1** 中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物 **A182** (12 mg, 收率 48%)。LCMS (ESI) $m/z = 787.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.46 – 8.32 (m, 2H), 8.12 – 8.03 (m, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 – 7.73 (m, 5H), 7.64 – 7.43 (m, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 1H), 7.28 – 7.12 (m, 3H), 6.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.57 – 4.30 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.62 – 3.46 (m, 4H), 2.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.34 – 2.13 (m, 2H), 2.03 – 1.82 (m, 2H), 1.75 – 1.50 (m, 4H).

实施例 182 化合物 **A183** 的合成:



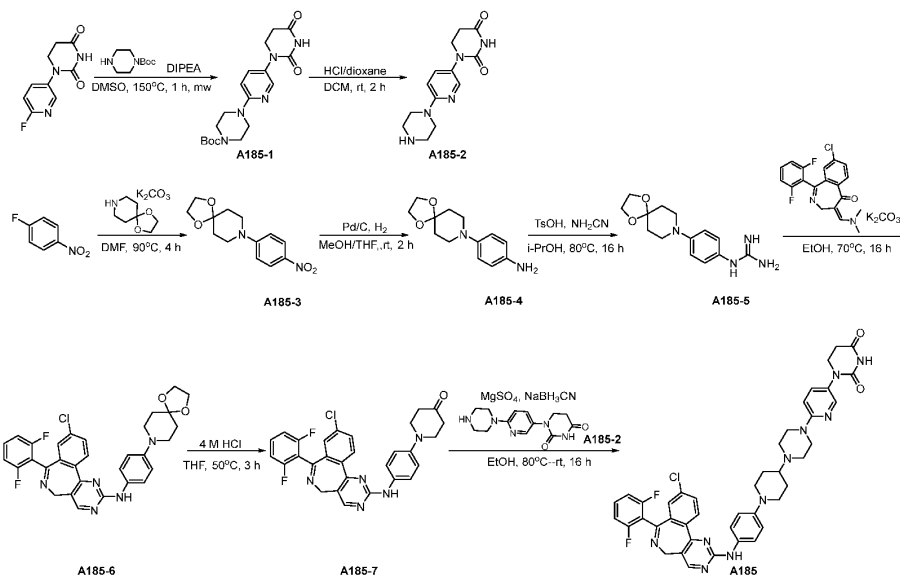
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A183** (2 mg, 收率 6%)。LCMS (ESI) $m/z = 761.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.24 – 8.13 (m, 1H), 8.07 – 7.96 (m, 1H), 7.94 – 7.83 (m, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.16 (m, 3H), 7.16 – 7.02 (m, 2H), 6.18 – 6.07 (m, 1H), 3.99 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.70 – 3.64 (m, 2H), 3.32 – 3.22 (m, 6H), 2.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.57 – 2.55 (m, 1H).

实施例 183 化合物 **A184** 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A184** (10.65 mg, 收率 32.63 %). LCMS (ESI) $m/z = 775.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.86 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.23 – 7.60 (m, 5H), 6.15 – 6.13 (m, 1H), 4.00 – 3.97 (m, 2H), 3.84 – 3.78 (m, 1H), 3.68 – 3.57 (m, 3H), 3.44 – 3.25 (m, 1H), 3.01 (bs, 4H), 2.81 – 2.70 (m, 2H), 2.57 – 2.55 (bs, 4H), 2.10 (s, 3H).

实施例 184 化合物 **A185** 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物 1-(6-氟吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg, 0.96 mmol) 的二甲基亚砜(2 mL)中加入 1-Boc-哌嗪 (196 mg, 1.05 mmol)和 DIPEA (618 mg, 4.78 mmol)。反应液微波 150°C 搅拌 1h。反应液加水, 加入二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到棕色固体 **A185-1** (86 mg, 收率 24%)。LCMS (ESI) $m/z = 376.3$ $[M+H]^+$.

第2步:

室温下, 向化合物 **A185-1** (86 mg, 0.23 mmol) 的二氯甲烷溶液 (1 mL) 中加入 HCl (4 M in dioxane, 0.5 mL)。室温下搅拌反应 2h。将反应液减压浓缩, 剩余物加饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL), 加入二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到棕色固体得黄色固体 **A185-2** (60 mg, 收率 95%)。LCMS (ESI) $m/z = 276.2$ $[M+H]^+$ 。

第3步:

室温下, 向化合物对氟硝基苯 (2 g, 14.17 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (20 mL) 中加入 4-吡啶酮缩乙二醇 (3.04 g, 21.26 mmol) 和碳酸钾 (3.92 g, 28.35 mmol)。反应液加热到 90°C 搅拌 4h。反应液加水, 加入乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到棕色固体 **A185-3** (3.65 g, 收率 97%)。LCMS (ESI) $m/z = 265.3$ $[M+H]^+$ 。

第4步:

室温下, 向 **A185-3** (3.65 g, 13.81 mmol) 的甲醇 (40 mL) 和四氢呋喃 (40 mL) 的混合溶液中加入钨碳 (10%) (加约 55% 水湿润) (1 g)。反应液在氢气保护下室温搅拌反应 2h。反应液过滤, 滤液减压浓缩得到无色液体 **A185-4** (3.22 g, 收率 100%, 粗品)。LCMS (ESI) $m/z = 235.3$ $[M+H]^+$ 。

第5步:

室温下, 向化合物 **A185-4** (1 g, 4.27 mmol) 的异丙醇溶液 (30 mL) 中加入对甲苯磺酸水合物 (1.22 g, 6.40 mmol) 和氰胺 (449 mg, 10.67 mmol)。反应液加热到 80°C 搅拌 16h。反应液减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到棕色固体 **A185-5** (1.1 g, 收率 93%)。LCMS (ESI) $m/z = 277.2$ $[M+H]^+$ 。

第6步:

室温下, 向化合物 **A185-5** (306 mg, 1.11 mmol) 的乙醇溶液 (2 mL) 中加入 **SM4** (200 mg, 0.55 mmol) 和碳酸钾 (192 mg, 1.39 mmol)。反应液加热到 70°C 搅拌 16h。反应液加水, 加入乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到棕色固体 **A185-6** (305 mg, 收率 96%)。LCMS (ESI) $m/z = 574.1$ $[M+H]^+$ 。

第7步:

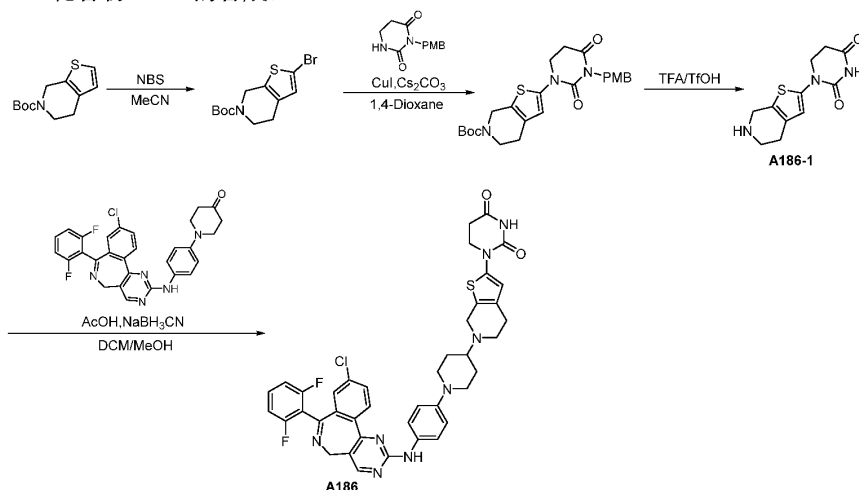
室温下, 向化合物 **A185-6** (285 mg, 0.50 mmol) 的四氢呋喃溶液 (3 mL) 中加入 HCl (4 M, 0.6 mL), 反应液加热到 50°C 搅拌 3h。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液调至弱碱性, 加入二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到棕色固体 **A185-7** (232 mg, 收率 88%)。LCMS (ESI) $m/z = 530.2$ $[M+H]^+$ 。

第8步:

室温下, 向化合物 **A185-7** (81 mg, 0.15 mmol) 的乙醇溶液 (2 mL) 加入 **A185-2** (35 mg, 0.13 mmol) 和硫酸镁 (306 mg, 2.54 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 80°C 搅拌 16h。冷却至室温, 加入氰基硼氢化钠 (24 mg, 0.38 mmol), 反应液在氩气保护下室温搅拌 16h。反应液加水, 加入二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过反相 (乙腈/10 mM 碳酸氢铵溶液) 分离纯化得到黄色固体 **A185** (5 mg, 收率 5%)。LCMS (ESI) $m/z = 789.4$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ

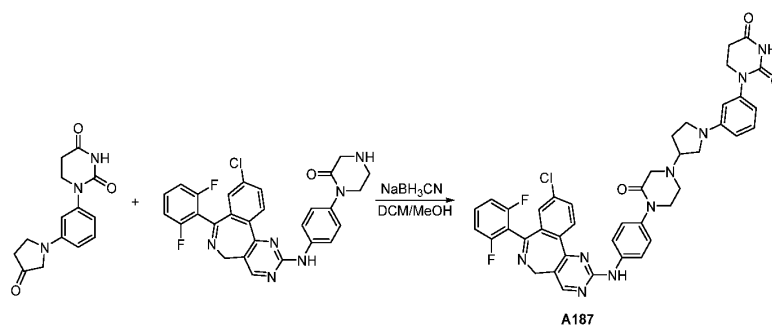
10.37 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.91 – 7.82 (m, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.61 – 7.48 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.00 – 6.90 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.78 – 3.63 (m, 4H), 3.55 – 3.44 (m, 4H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 6H), 2.44 – 2.29 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 1.67 – 1.52 (m, 2H).

实施例 185 化合物 A186 的合成:



按照与实施例 131 中描述的化合物 A132 的合成方法合成化合物 A186 (10.3 mg, 收率 23.8%)。LCMS (ESI) $m/z = 765.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.57 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 6.96 – 6.89 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.92 – 3.84 (m, 2H), 3.69 – 3.62 (m, 4H), 2.84 – 2.78 (m, 2H), 2.75 – 2.70 (m, 2H), 2.68 – 2.60 (m, 2H), 2.54 (bs, 3H), 1.93 – 1.85 (m, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 2H).

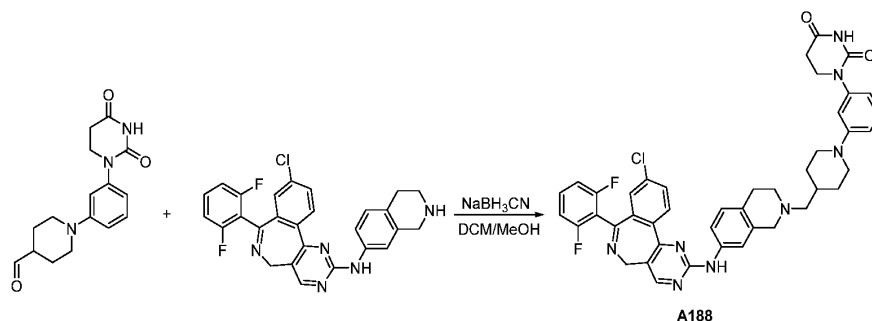
实施例 186 化合物 A187 的合成:



按照与实施例 131 中描述的化合物 A132 合成方法合成化合物 A187 (10.65 mg, 收率 32.63 %)。LCMS (ESI) $m/z = 788.11$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 – 7.79 (m, 3H), 7.60 – 7.48 (m, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 3H), 7.21 – 7.12 (m, 3H), 6.59 – 6.50 (m, 2H), 6.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.75 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.70 – 3.63 (m, 2H), 3.57 – 3.49 (m, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 3.31 – 3.21 (m, 3H), 3.19 – 3.05 (m, 2H), 2.95 – 2.83 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz,

2H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 1H).

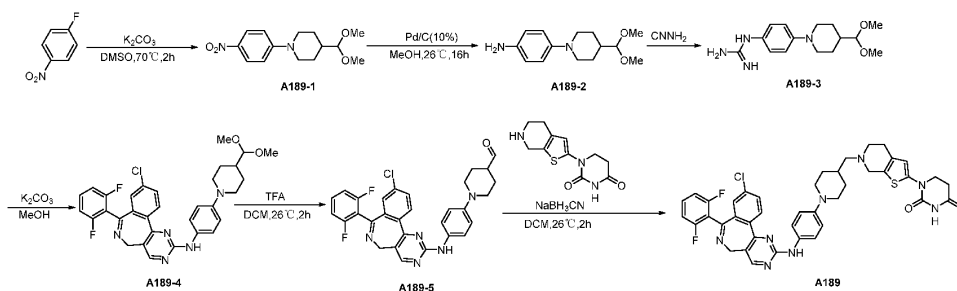
实施例 187 化合物 A188 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 合成方法合成化合物 **A187** (10.65 mg, 收率 32.63 %).

LCMS (ESI) $m/z = 773.12$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.59 – 7.45 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.89 – 6.85 (m, 1H), 6.84 – 6.78 (m, 1H), 6.71 – 6.65 (m, 1H), 3.78 – 3.66 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.79 – 2.63 (m, 8H), 2.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.87 – 1.80 (m, 3H), 1.27 – 1.21 (m, 2H).

实施例 188 化合物 A189 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物 4-(二甲氧基甲基)哌啶 (1.69 g, 10.63 mmol) 的二甲基亚砜溶液(15 mL)中加入 4-硝基氟苯 (1 g, 7.09 mmol)和碳酸钾 (1.96 g, 14.2 mmol)。反应液在 70°C 搅拌 2h。反应液加水, 加入乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/石油醚=1: 2) 分离纯化得到黄色固体 **A189-1** (1.3 g, 收率 65%)。LCMS (ESI) $m/z = 281.2$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 向化合物 **A189-1** (1.3 g, 4.62 mmol) 的甲醇溶液 (20 mL) 中加入 10% 的钯碳 (99 mg, 0.93 mmol), 氢气置换 3 遍, 反应在 26°C 搅拌 16h。将反应液过滤, 减压浓缩得到褐色固体 **A189-2** (1.0 g, 收率 86%)。LCMS (ESI) $m/z = 251.3$ $[M+H]^+$ 。

第 3 步:

室温下, 向化合物 **A189-2** (500 mg, 2.0 mmol) 的异丙醇溶液 (10 mL) 中缓慢滴入氰胺的水溶液

(420 mg, 10.0 mmol), 反应在 90°C 搅拌 16h。减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (甲醇/二氯甲烷=1:20) 分离纯化得到黄色固体 **A189-3** (350mg, 收率 59%)。LCMS (ESI) $m/z = 293.4$ $[M+H]^+$ 。

第 4 步:

上一步所得 **A189-3** (195 mg, 0.66 mmol) 溶解在甲醇 (5 mL) 中加入碳酸钾 (192 mg, 1.39 mmol), 在 70°C 搅拌 16h, 反应完毕后直接旋干用快速硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯/石油醚=1:2) 冲洗得到 **A189-4** (250 mg, 收率 76%)。LCMS (ESI) $m/z = 590.2$ $[M+H]^+$ 。

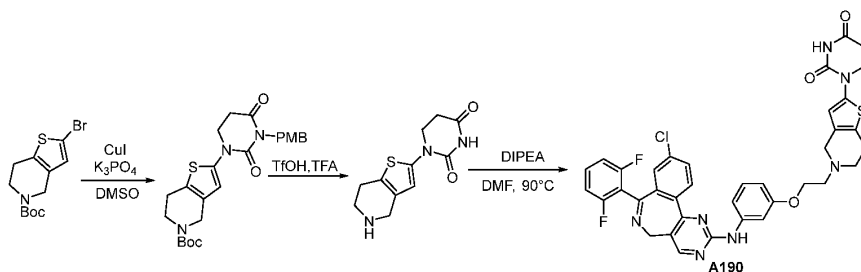
第 5 步:

室温下, 向化合物 **A189-4** (250 mg, 0.42 mmol) 的二氯甲烷溶液 (10 mL) 中加入三氟乙酸 (0.5 mL)。26°C 搅拌反应 2h。将反应液减压浓缩, 得褐色油状物 **A189-5** (200 mg, 收率 86%)。LCMS (ESI) $m/z = 544.3$ $[M+H]^+$ 。

第 6 步:

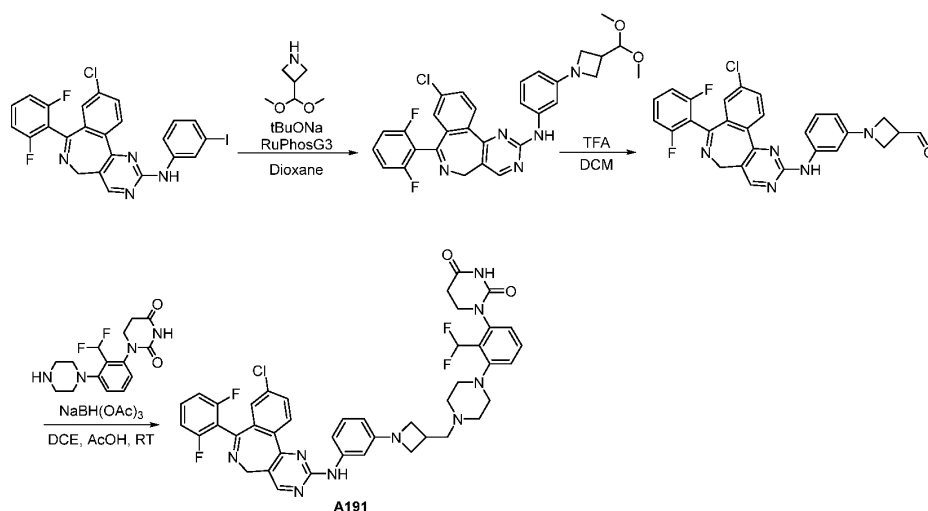
A189-5 (17 mg, 31.25 μ mol) 溶解在二氯甲烷中, 依次加入 **A186-1** (11.78 mg, 46.88 μ mol), 乙酸 (2.52 mg, 42.20 μ mol) 并在 26°C 下搅拌 2h, 然后加入氰基硼氢化钠 (3.93 mg, 62.50 μ mol) 反应完毕后直接旋干用快速硅胶柱色谱法 (EA: MeOH=10% 至 10%) 冲洗得到 **A189** (10.0 mg, 收率 41%)。LCMS (ESI) $m/z = 779.3$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 – 7.87 (m, 1H), 7.65 – 7.62 (m, 2H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.64 – 3.61 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.33 – 3.31 (m, 2H), 2.78 – 2.74 (m, 2H), 2.71 – 2.59 (m, 4H), 2.41 – 2.39 (m, 2H), 2.37 – 2.32 (m, 1H), 1.86 – 1.83 (m, 2H), 1.32 – 1.25 (m, 2H)。

实施例 189 化合物 **A190** 的合成:



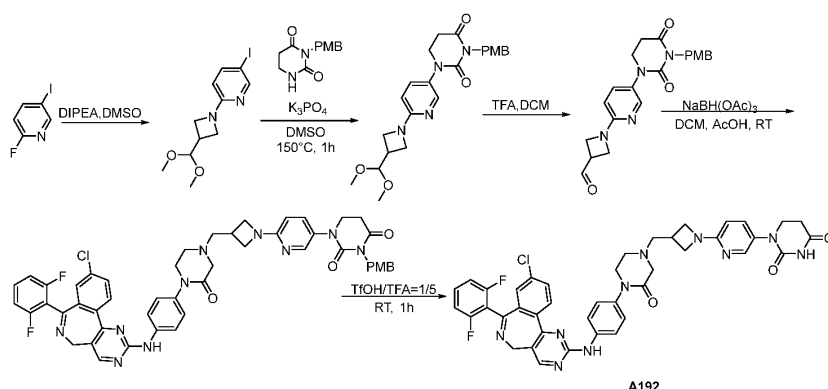
按照与实施例 101 中描述的化合物 **A101** 的合成方法合成化合物 **A190** (15.2 mg, 收率 28.6%)。LCMS (ESI) $m/z = 726.4$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.68 – 7.67 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.33 – 7.31 (m, 2H), 7.22 – 7.13 (m, 3H), 6.61 – 6.56 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.16 – 4.13 (m, 2H), 3.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.93 – 2.89 (m, 2H), 2.84 – 2.80 (m, 2H), 2.73 – 2.66 (m, 4H)。

实施例 190 化合物 **A191** 的合成:



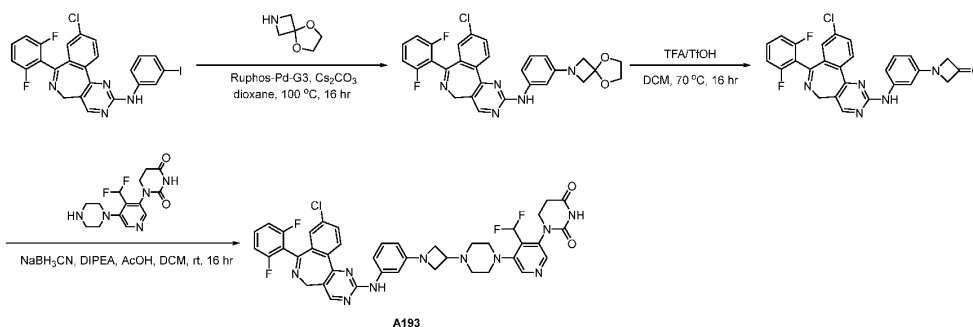
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A191** (15.2 mg, 收率 28.6 %)。
 LCMS (ESI) $m/z = 726.4$ [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.56 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.68 – 7.67 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.33 – 7.31 (m, 2H), 7.22 – 7.13 (m, 3H), 6.61 – 6.56 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.16 – 4.13 (m, 2H), 3.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.93 – 2.89 (m, 2H), 2.84 – 2.80 (m, 2H), 2.73 – 2.66 (m, 4H).

实施例 191 化合物 **A192** 的合成:



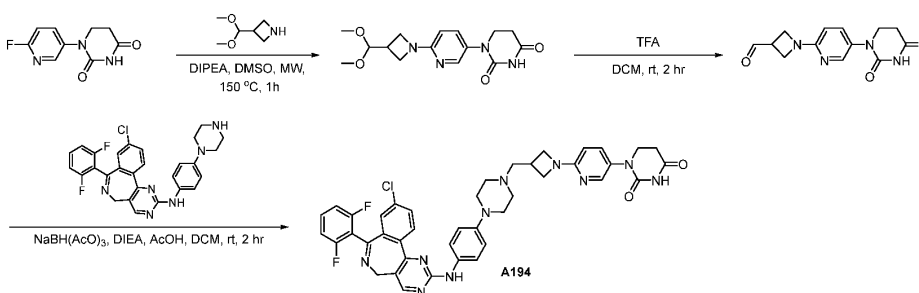
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A192** (15.0 mg, 收率 57.6 %)。
 LCMS (ESI) $m/z = 789.5$ [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.35 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.51 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 6.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.68 – 3.64 (m, 4H), 3.22 (s, 2H), 3.05 – 2.98 (m, 1H), 2.85 – 2.82 (m, 2H), 2.76 – 2.69 (m, 4H).

实施例 192 化合物 **A193** 的合成:



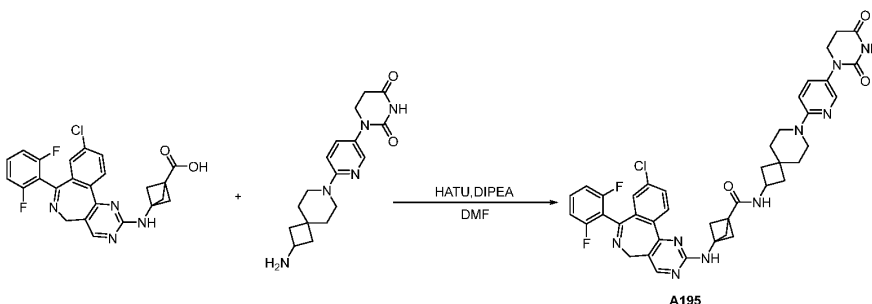
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A193** (3 mg, 6.1% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 811.4$ $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 1H), 7.24 – 7.07 (m, 4H), 6.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 2H), 3.89 – 3.80 (m, 1H), 3.70 – 3.62 (m, 2H), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 3.14 – 3.05 (m, 4H), 2.76 – 2.68 (m, 3H), 2.65 – 2.58 (m, 4H).

实施例 193 化合物 **A194** 的合成:



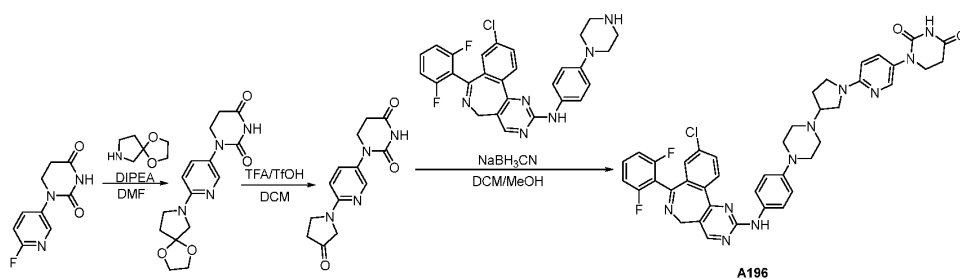
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A194** (10 mg, 17.6% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 775.4$ $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.05 – 8.02 (m, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 6.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.79 – 3.75 (m, 1H), 3.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.67 – 3.61 (m, 2H), 3.13 – 3.07 (m, 4H), 3.03 – 2.96 (m, 1H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.68 – 2.64 (m, 2H), 2.59 – 2.56 (m, 3H).

实施例 194 化合物 **A195** 的合成:



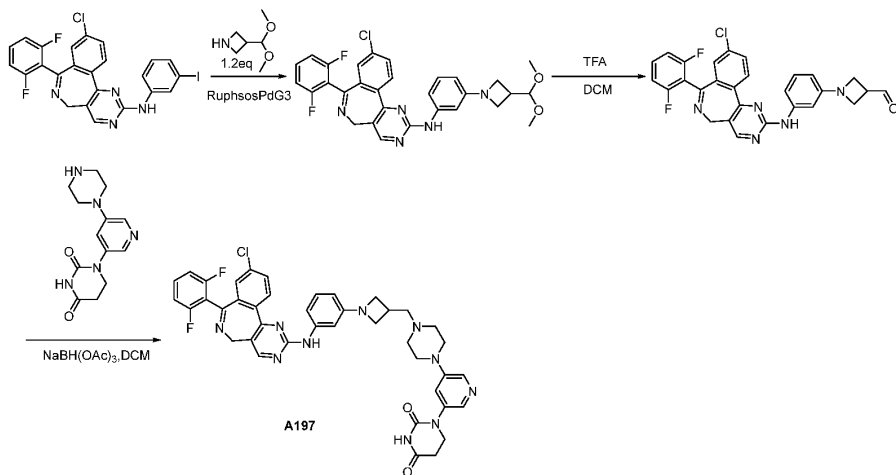
按照与**实施例 1** 中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物 **A195** (11.6 mg, 17.6% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 778.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.21 – 8.19 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.28 – 4.22 (m, 1H), 3.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.49 – 3.48 (m, 2H), 3.42 – 3.41 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.17 – 2.12 (m, 2H), 1.81 – 1.76 (m, 2H), 1.61 – 1.53 (m, 4H).

实施例 195 化合物 **A196** 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A196** (8.59 mg, 收率 28.64 %). LCMS (ESI) $m/z = 775.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.60 – 7.49 (m, 1H), 7.46 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.81 – 3.50 (m, 4H), 3.30 – 3.04 (m, 6H), 3.00 – 2.92 (m, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 6H), 2.30 – 2.17 (m, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 1H).

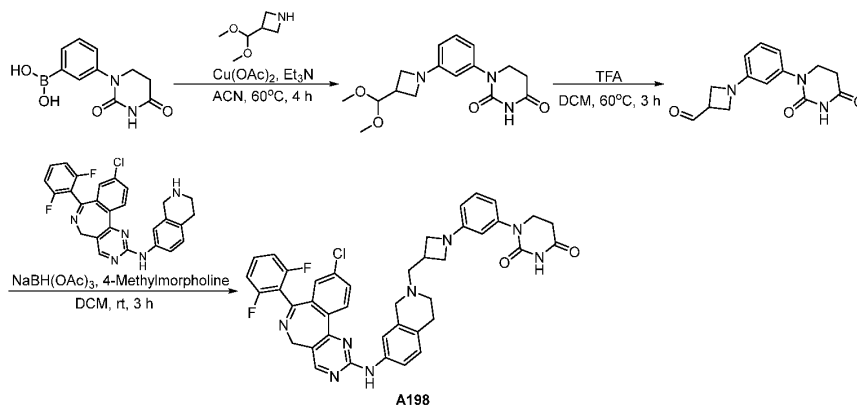
实施例 196 化合物 **A197** 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A197** (3.3 mg, 收率 28.64 %). LCMS (ESI) $m/z = 775.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.57 – 7.54 (m,

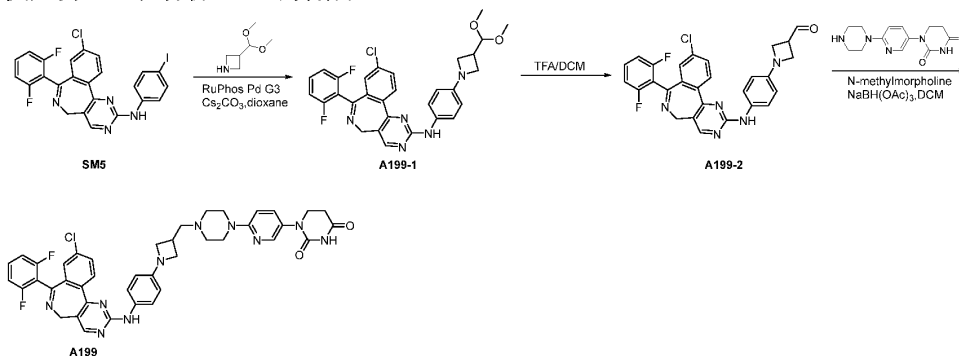
2H), 7.37 – 7.31 (m, 3H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.99 – 3.96 (m, 2H), 3.81 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.54 – 3.49 (m, 2H), 3.26 (bs, 4H), 3.02 – 2.98 (m, 1H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.69 – 2.67 (m, 2H), 2.58 – 2.57 (m, 4H).

实施例 197 化合物 A198 的合成:



按照与实施例 131 中描述的化合物 A132 的合成方法合成化合物 A198 (15 mg, 收率 28%)。LCMS (ESI) $m/z = 745.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.96 – 7.82 (m, 1H), 7.66 – 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.29 – 7.12 (m, 3H), 7.12 – 7.01 (m, 1H), 6.69 – 6.56 (m, 1H), 6.44 – 6.37 (m, 1H), 6.37 – 6.25 (m, 1H), 3.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 2H), 3.15 – 2.97 (m, 1H), 2.86 – 2.75 (m, 4H), 2.75 – 2.63 (m, 4H).

实施例 198 化合物 A199 的合成:



第 1 步:

室温下, 向 SM5 (500 mg, 0.89 mmol) 的二氧六环溶液 (10 mL) 中加入 3-(二甲氧基甲基)氮杂环丁烷 (235 mg, 1.07 mmol, 60% purity), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (75 mg, 0.09 mmol) 和碳酸铯 (875 mg, 2.68 mmol), 氩气置换三遍, 在 110°C 下搅拌反应 16h。LC-MS 检测原料反应完全。反应液过滤, 滤液减压浓缩后, 剩余物通过硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/石油醚=1:5) 分离纯化得到黄色固体 A199-1 (420 mg, 收率 83.5%)。LCMS (ESI) $m/z = 562.0$

$[M+H]^+$.

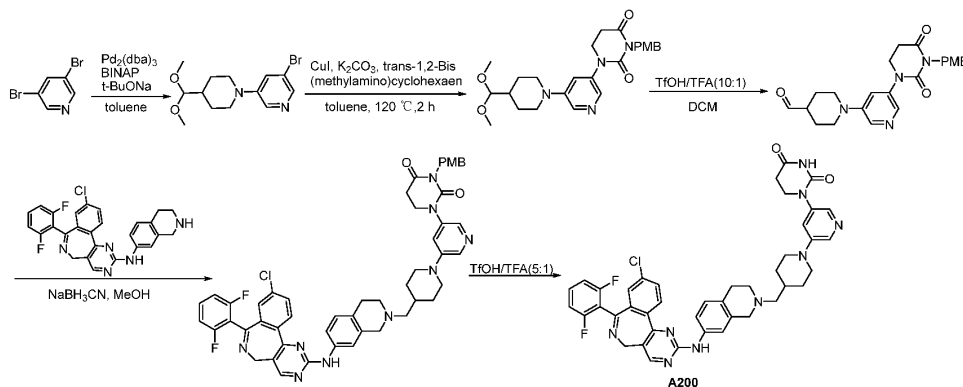
第4步:

室温下, 向化合物 **A199-1** (30 mg, 0.05 mmol) 的二氯甲烷溶液(1 mL)中加入三氟乙酸(0.5 mL), 室温搅拌反应 1h。反应液中加入 *N*-甲基吗啡啶, 将溶液 pH 值调至 8, 后减压浓缩得黄色油状 **A199-2** (27.5 mg, 收率 100%)。LCMS (ESI) $m/z = 516.1 [M+H]^+$ 。粗品直接用于下一步反应。

第5步:

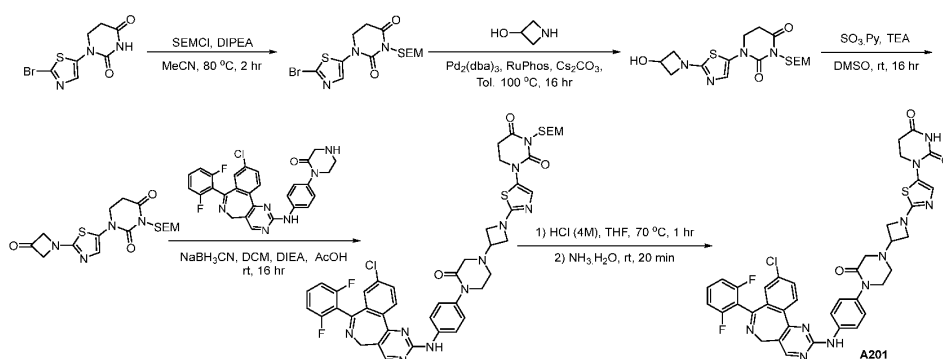
室温下, 向化合物 **A199-2** (27.5 mg, 0.05 mmol) 的二氯甲烷溶液(2 mL)中加入 1-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮 (14.6 mg, 0.05 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (22.6 mg, 0.1 mmol), 室温搅拌反应 1h, LC-MS 检测反应完全。反应液加水, 加入二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品通过反相 (乙腈/10 mM 碳酸氢铵水溶液) 分离纯化得到黄色固体 **A199** (9.8 mg, 收率 23.7%)。LCMS (ESI) $m/z = 775.5 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.08 – 8.06 (m, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 4H), 7.30 – 7.28 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.95 – 3.87 (m, 2H), 3.73 – 3.67 (m, 2H), 3.49 – 3.42 (m, 6H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 2.72 – 2.66 (m, 2H), 2.64 – 2.60 (m, 2H), 2.48 – 2.44 (m, 4H).

实施例 199 化合物 **A200** 的合成:



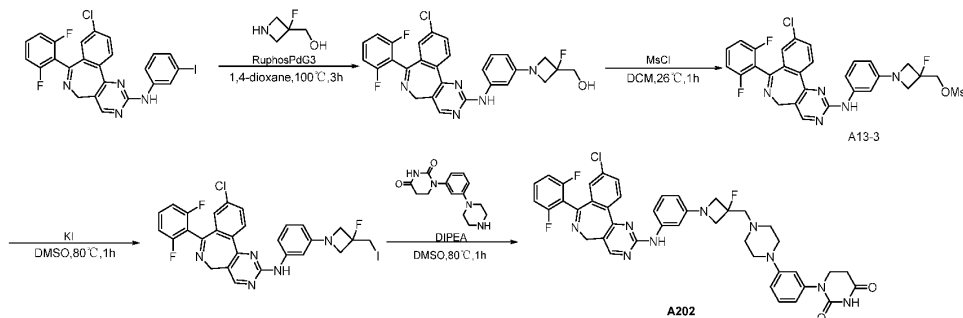
按照与实施例 131 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A200** (4.23 mg, 收率 8.24 %)。LCMS (ESI) $m/z = 774.2 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 3H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.83 – 3.74 (m, 4H), 3.57 – 3.52 (m, 2H), 2.85 – 2.61 (m, 8H), 2.39 – 2.32 (m, 2H), 1.88 – 1.81 (m, 3H), 1.28 – 1.21 (m, 2H).

实施例 200 化合物 **A201** 的合成:



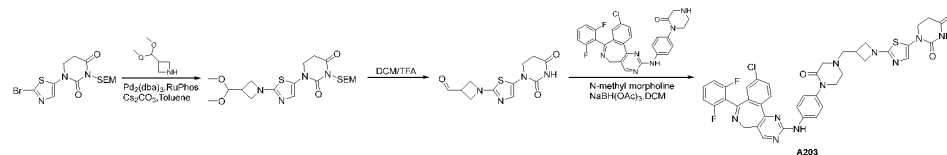
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A201** (3 mg, 收率 20.6%)。LCMS (ESI) $m/z = 781.4 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.63 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 – 7.87 (m, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 2H), 3.95 – 3.90 (m, 2H), 3.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.71 – 3.65 (m, 2H), 3.61 – 3.54 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 2.85 – 2.80 (m, 2H), 2.76 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).

实施例 201 化合物 A202 的合成:



按照与**实施例 125** 中描述的化合物 **A126** 的合成方法合成化合物 **A202** (4.0 mg, 收率 62%)。LCMS (ESI) $m/z = 792.2 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.56 – 7.54 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 – 7.12 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.95 – 6.91 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.10 – 4.03 (m, 2H), 3.76 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.20 – 3.18 (m, 4H), 3.01 (s, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.72 – 2.68 (m, 6H).

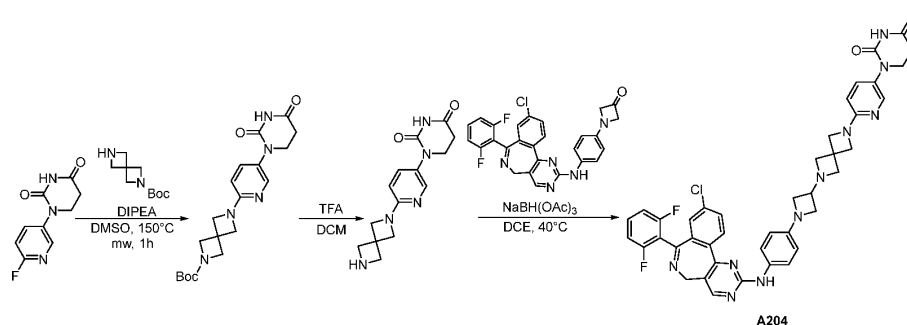
实施例 202 化合物 A203 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A203** (6.38 mg, 收率 18.5%)。

LCMS (ESI) $m/z = 795.5$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.57 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 3H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.33 – 7.30 (m, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.11 – 4.04 (m, 2H), 3.82 – 3.76 (m, 2H), 3.69 – 3.59 (m, 4H), 3.20 – 3.15 (m, 2H), 3.12 – 3.00 (m, 1H), 2.83 – 2.78 (m, 2H), 2.75 – 2.68 (m, 4H).

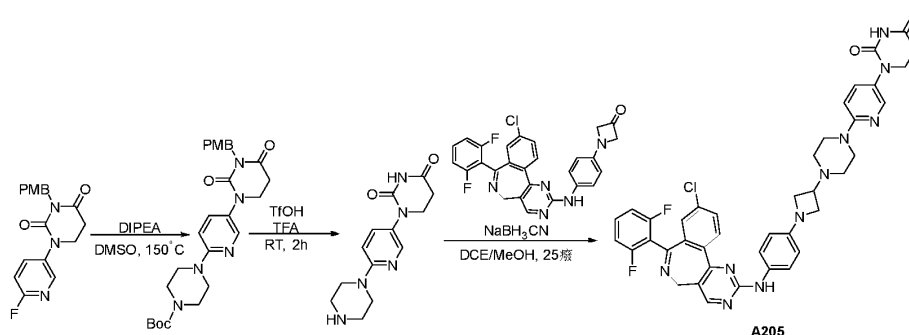
实施例 203 化合物 A204 的合成:



按照与实施例 131 中描述的化合物 A132 的合成方法合成化合物 A204 (2.0 mg, 收率 8.6 %).

LCMS (ESI) $m/z = 773.5$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.32 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.57–7.45 (m, 4H), 7.29 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 6.42 – 6.39 (m, 3H), 4.01 (s, 4H), 3.81 – 3.74 (m, 2H), 3.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.55 – 3.50 (m, 3H), 3.35 (s, 4H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).

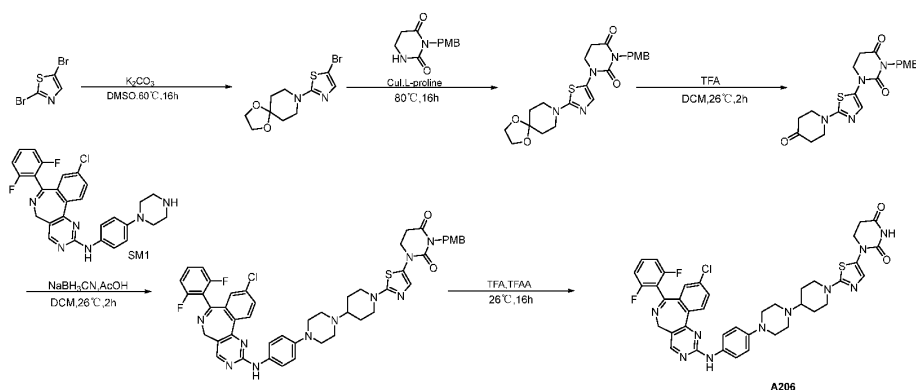
实施例 204 化合物 A205 的合成:



按照与实施例 131 中描述的化合物 A132 的合成方法合成化合物 A205 (4.0 mg, 收率 17.2 %).

LCMS (ESI) $m/z = 789.5$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.33 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.61 – 3.58 (m, 2H), 3.51 – 3.48 (m, 4H), 2.71 – 2.67 (m, 3H), 2.48 – 2.43 (m, 4H).

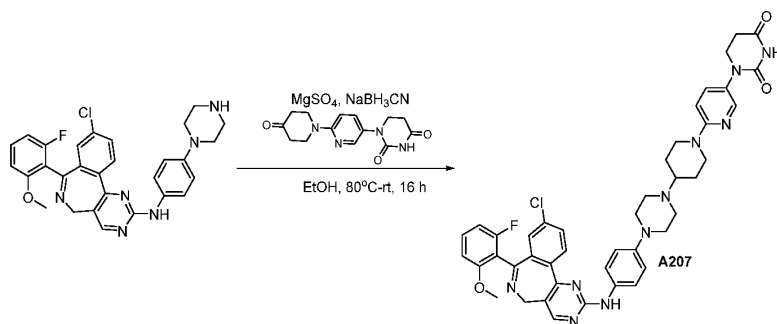
实施例 205 化合物 A206 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A206** (15.0 mg, 收率 17%)。

LCMS (ESI) $m/z = 795.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.92 – 3.90 (m, 2H), 3.82 – 3.80 (m, 2H), 3.13 – 3.10 (m, 4H), 2.99 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.69 – 2.67 (m, 4H), 2.36 – 2.32 (m, 1H), 1.91 – 1.89 (m, 2H), 1.54 – 1.52 (m, 2H).

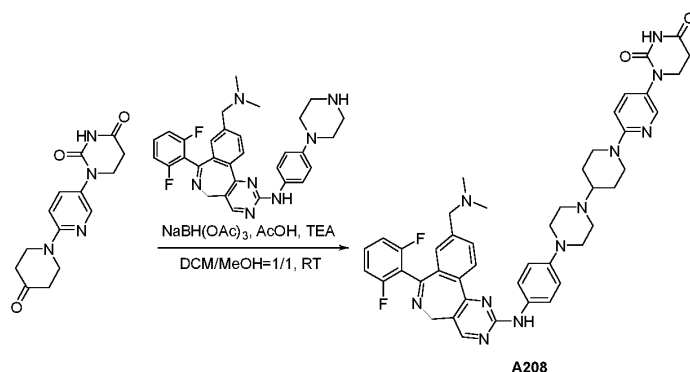
实施例 206 化合物 **A207** 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A207** (21.1 mg, 收率 45%)。

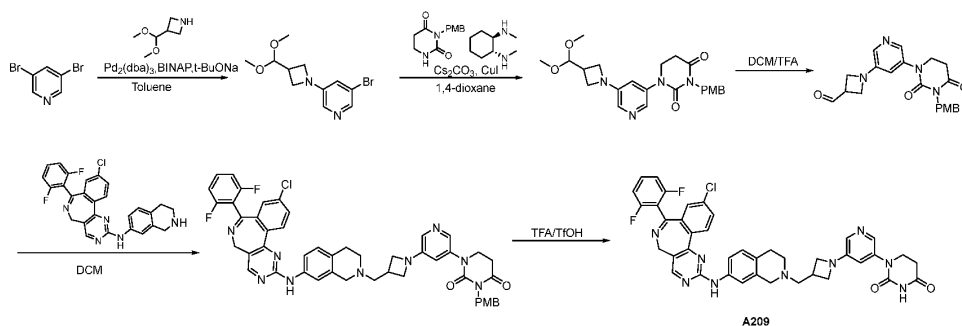
LCMS (ESI) $m/z = 801.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 – 6.85 (m, 4H), 4.45 – 4.24 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.17 – 3.03 (m, 4H), 2.93 – 2.80 (m, 2H), 2.78 – 2.61 (m, 7H), 1.99 – 1.81 (m, 2H), 1.55 – 1.40 (m, 2H).

实施例 207 化合物 **A208** 的合成:



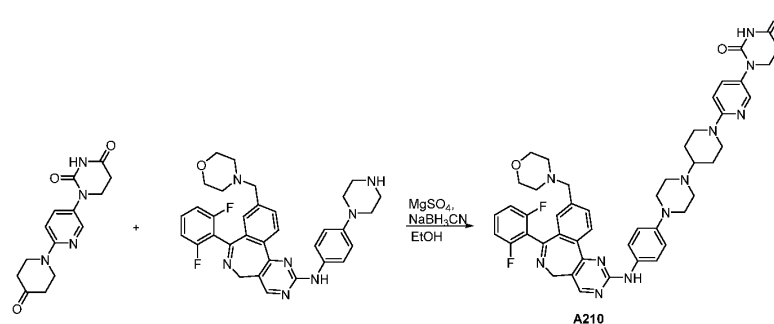
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A208** (23.0 mg, 收率 40.8 %)。LCMS (ESI) $m/z = 812.6$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.33 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.65 – 7.62 (m, 3H), 7.56 – 7.43 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 3H), 4.31 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.82 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.66 – 2.63 (m, 4H), 2.07 (s, 6H), 1.88 – 1.85 (m, 2H), 1.45 – 1.37 (m, 2H).

实施例 208 化合物 A209 的合成:



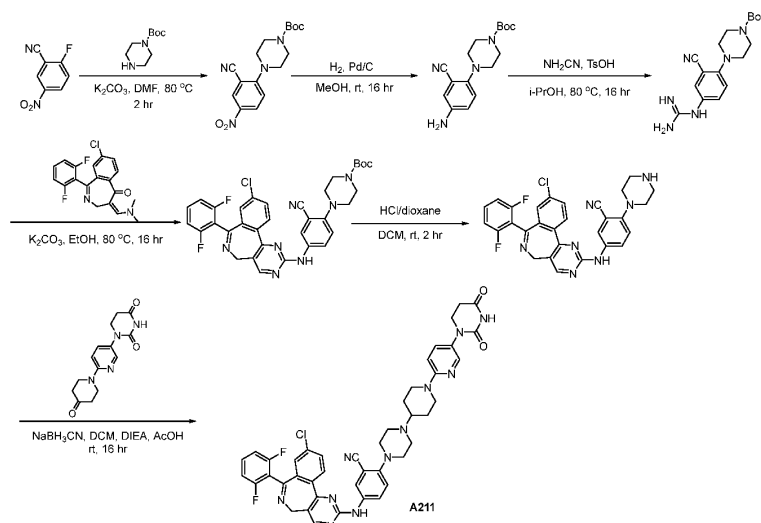
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A209** (8.2 mg, 收率 29.7%)。LCMS (ESI) $m/z = 746.4$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.70 – 7.66 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 6.81 – 6.79 (m, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 2H), 3.80 – 3.75 (m, 2H), 3.63 – 3.53 (m, 4H), 3.15 – 3.06 (m, 1H), 2.80 – 2.73 (m, 4H), 2.73 – 2.65 (m, 4H).

实施例 209 化合物 A210 的合成:



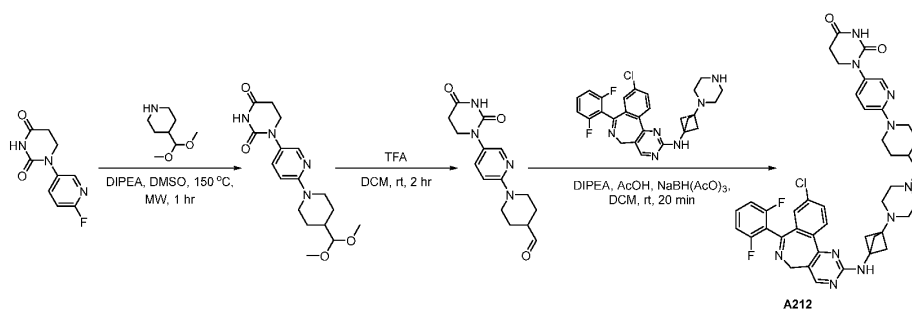
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A209** (15.64 mg, 收率 35.51 %). LCMS (ESI) $m/z = 854.7$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 3H), 7.59 – 7.43 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.22 – 7.06 (m, 2H), 6.94 – 6.83 (m, 3H), 4.31 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.60 – 3.40 (m, 6H), 3.13 – 3.00 (m, 4H), 2.88 – 2.77 (m, 2H), 2.74 – 2.58 (m, 7H), 2.30 – 2.25 (m, 4H), 1.93 – 1.82 (m, 2H), 1.48 – 1.35 (m, 2H).

实施例 210 化合物 A211 的合成:



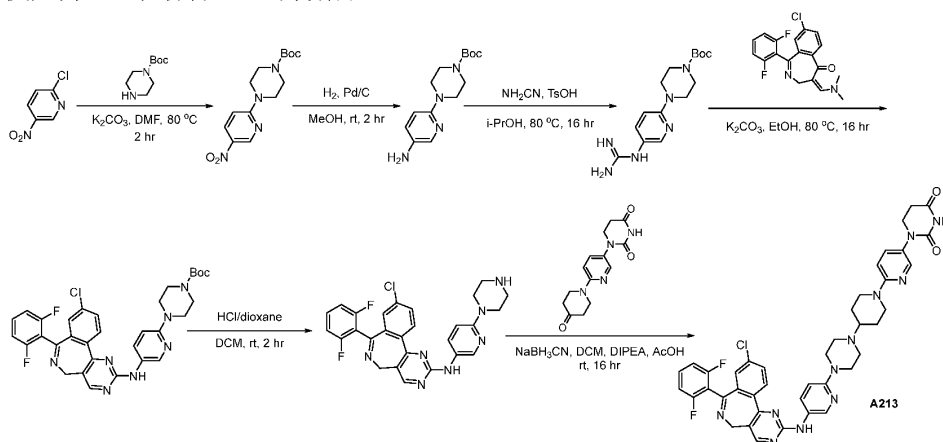
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A211** (4 mg, 5.6% 收率). LCMS (ESI) $m/z = 814.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.04 – 8.0 (m, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.14 – 3.06 (m, 4H), 2.91 – 2.80 (m, 2H), 2.75 – 2.71 (m, 6H), 2.60 – 2.55 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.52 – 1.39 (m, 2H).

实施例 211 化合物 A212 的合成:



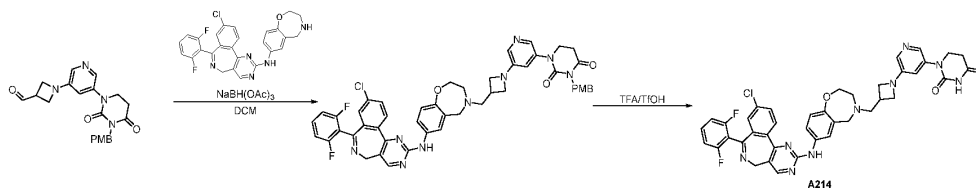
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A212** (8 mg, 12.7% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 793.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 – 8.18 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.50 – 2.30 (m, 8H), 2.19 – 2.13 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.82 – 1.72 (m, 3H), 1.15 – 1.02 (m, 2H).

实施例 212 化合物 A213 的合成:



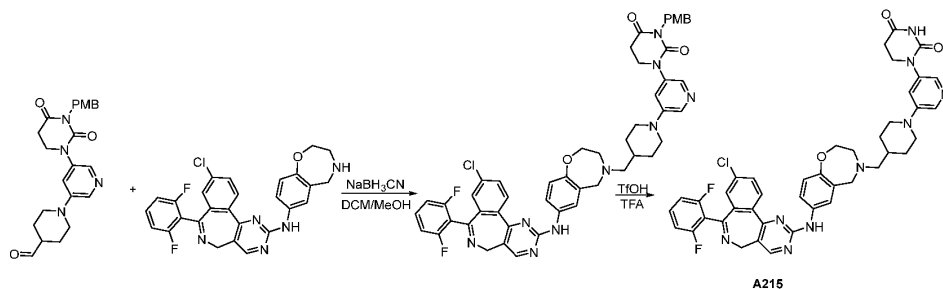
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A213** (20 mg, 28.0% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 790.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 – 8.49 (m, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.94 – 7.90 (m, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 4.39 – 4.29 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.45 – 3.39 (m, 4H), 2.90 – 2.78 (m, 2H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.67 – 2.60 (m, 4H), 2.56 – 2.53 (m, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.50 – 1.38 (m, 2H).

实施例 213 化合物 A214 的合成:



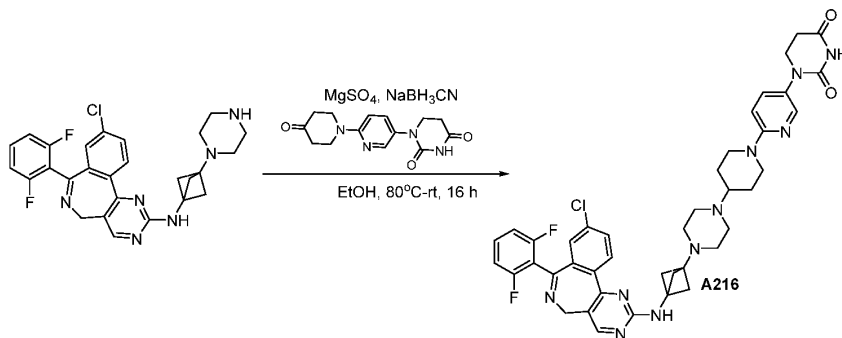
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A214** (13.2 mg, 收率 30.5%)。LCMS (ESI) $m/z = 762.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 2H), 7.70 – 7.66 (m, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.19 – 7.05 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 – 6.72 (m, 1H), 4.01 – 3.84 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.76 – 3.70 (m, 2H), 3.56 – 3.48 (m, 2H), 3.08 – 2.93 (m, 3H), 2.74 – 2.65 (m, 4H).

实施例 214 化合物 **A215** 的合成:



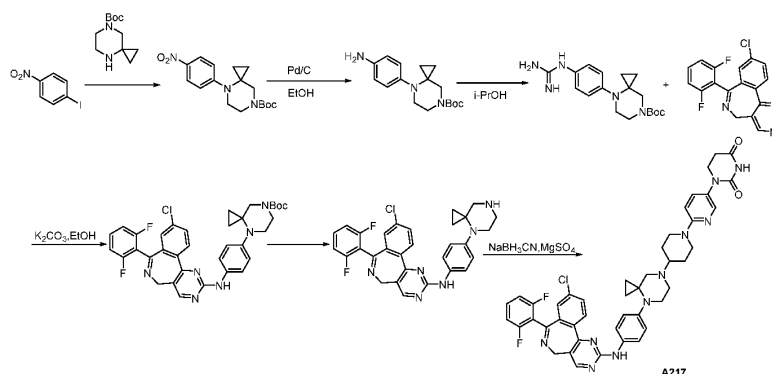
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A215** (8.99 mg, 收率 21.14 %). LCMS (ESI) $m/z = 790.55$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.17 – 7.06 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.01 – 3.88 (m, 2H), 3.79 – 3.66 (m, 6H), 3.06 – 2.96 (m, 2H), 2.74 – 2.55 (m, 4H), 2.33 – 2.27 (m, 2H), 1.83 – 1.59 (m, 3H), 1.26 – 1.13 (m, 2H).

实施例 215 化合物 **A216** 的合成:



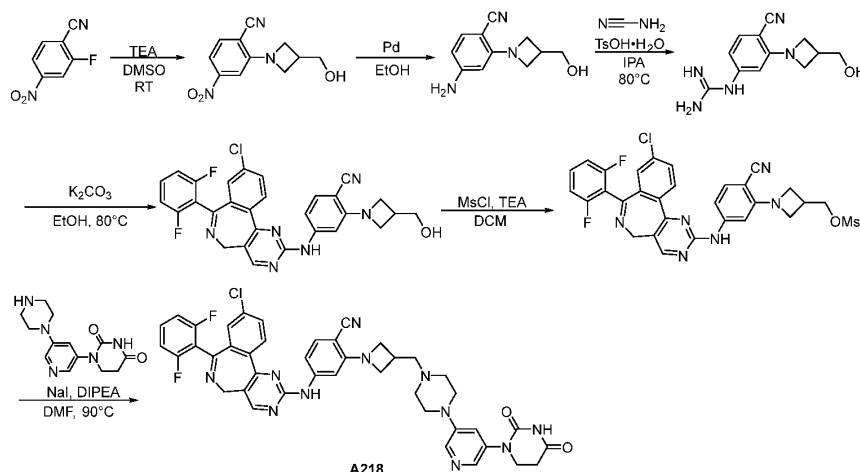
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A216** (8.5 mg, 收率 24%)。LCMS (ESI) $m/z = 779.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 – 8.14 (m, 1H), 8.14 – 8.02 (m, 2H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.40 – 4.23 (m, 2H), 3.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.90 – 2.76 (m, 2H), 2.76 – 2.66 (m, 2H), 2.59 – 2.54 (m, 4H), 2.49 – 2.37 (m, 5H), 2.06 (s, 6H), 1.92 – 1.75 (m, 2H), 1.48 – 1.32 (m, 2H).

实施例 216 化合物 **A217** 的合成:



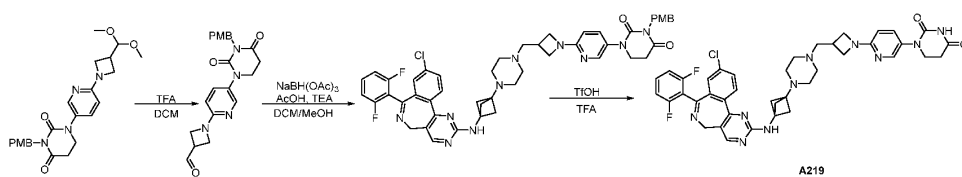
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A217** (3.7 mg, 收率 12%)。LCMS (ESI) $m/z = 815.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.89 – 7.86 (m, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 3H), 7.50 – 7.47 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.26 – 4.23 (m, 2H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.84 – 2.78 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.37 – 2.35 (m, 1H), 1.18 – 1.78 (m, 2H), 1.37 – 1.35 (m, 2H).

实施例 217 化合物 **A218** 的合成:



按照与**实施例 210** 中描述的化合物 **A211** 的合成方法合成化合物 **A218** (6.0 mg, 收率 4.6 %). LCMS (ESI) $m/z = 800.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 – 7.84 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.38 – 7.11 (m, 5H), 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.25 – 4.21 (m, 1H), 3.79 – 3.76 (m, 3H), 3.24 – 3.21 (m, 4H), 3.05 – 2.96 (m, 1H), 2.72 – 2.66 (m, 4H), 2.56 – 2.53 (m, 4H).

实施例 218 化合物 **A219** 的合成:

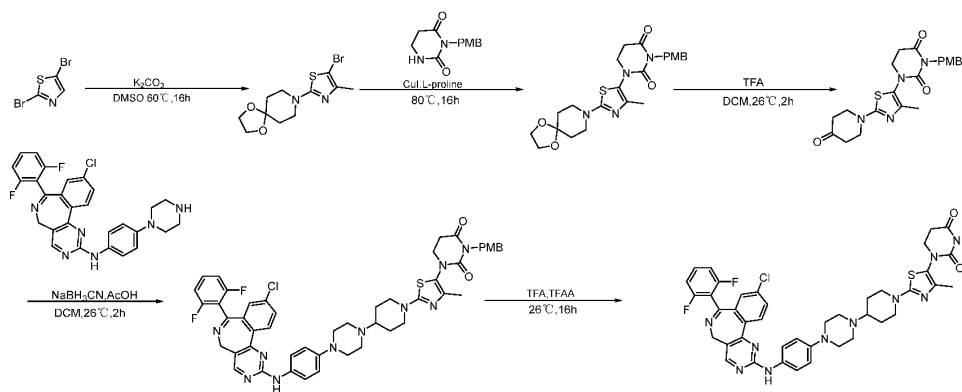


A219

按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A219** (30.0 mg, 收率 69.4 %)。

LCMS (ESI) $m/z = 765.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.20 – 8.17 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.47 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.59 – 3.55 (m, 2H), 2.94 – 2.87 (m, 1H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.41 (bs, 6H), 2.04 (s, 6H).

实施例 219 化合物 A220 的合成:

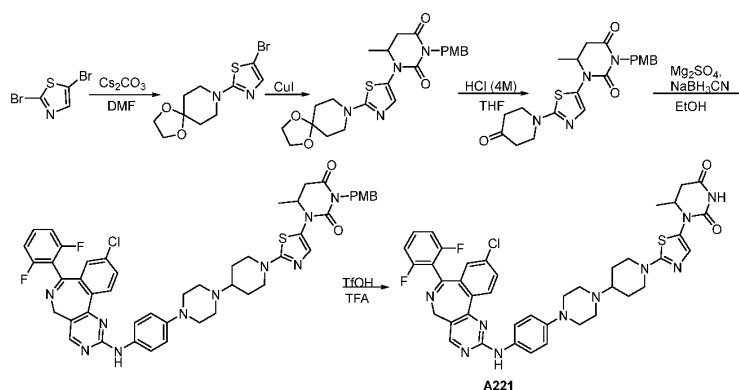


A220

按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A220** (10.0 mg, 收率 24.5%)。

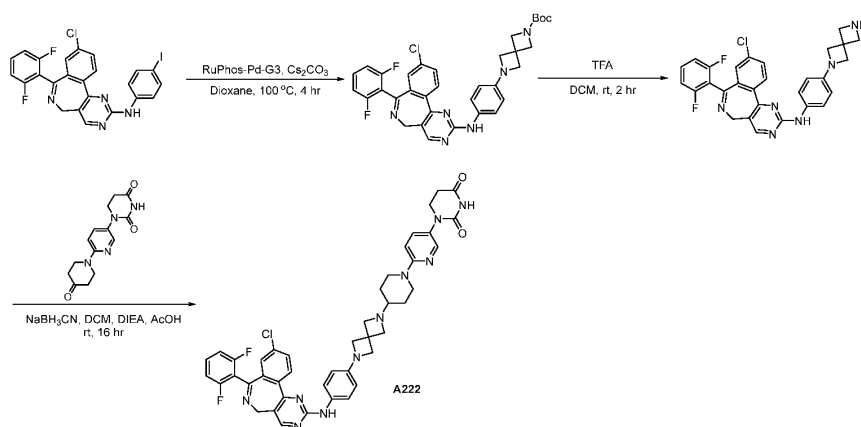
LCMS (ESI) $m/z = 809.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 – 7.86 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57 – 7.55 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.90 – 3.88 (m, 2H), 3.62 – 3.60 (m, 2H), 3.12 – 3.10 (m, 4H), 3.00 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.69 – 2.66 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.92 – 1.90 (m, 2H), 1.54 – 1.50 (m, 2H).

实施例 220 化合物 A221 的合成:



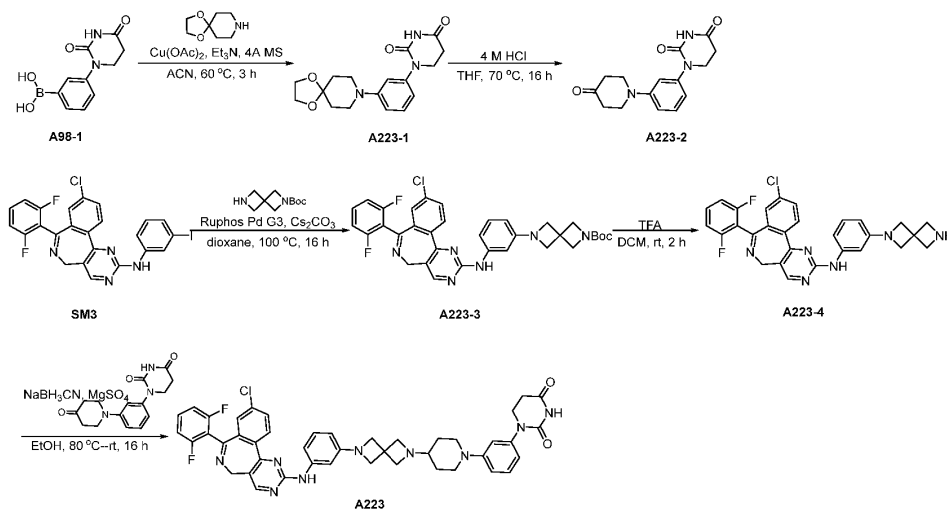
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A221** (7.61 mg, 收率 21.87 %). LCMS (ESI) $m/z = 890.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.59 – 7.48 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.14 – 4.03 (m, 1H), 3.88 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.12 – 2.91 (m, 7H), 2.68 – 2.64 (m, 4H), 2.47 – 2.28 (m, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 2H), 1.54 – 1.48 (m, 2H), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

实施例 221 化合物 **A222** 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A222** (8 mg, 16.0% 收率). LCMS (ESI) $m/z = 801.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.15 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.09 – 4.00 (m, 2H), 3.87 (s, 4H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.32 (s, 4H), 3.08 – 3.00 (m, 2H), 2.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.31 – 2.17 (m, 1H), 1.75 – 1.67 (m, 2H), 1.24 – 1.16 (m, 2H).

实施例 222 化合物 **A223** 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物 **A98-1** (800 mg, 2.39 mmol, 70%) 的乙腈 (16 mL) 加入 4-哌啶酮缩乙二醇 (685 mg, 4.79 mmol), 醋酸铜 (627 mg, 2.39 mmol), 三乙胺 (725 mg, 7.18 mmol) 和 4Å 分子筛 (1.6 g)。反应液加热到 60°C 搅拌 4h。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到黄色固体 **A223-1** (330 mg, 收率 42%)。LCMS (ESI) $m/z = 332.4 [M+H]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 向化合物 **A223-1** (330 mg, 1.00 mmol) 的四氢呋喃溶液 (4 mL) 中加入 HCl (4 M, 2 mL), 反应液加热到 70°C 搅拌 16h。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液调至弱碱性, 加入二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到黄色固体 **A223-2** (150 mg, 收率 52%)。LCMS (ESI) $m/z = 288.2 [M+H]^+$ 。

第 3 步:

室温下, 向化合物 **SM3** (250 mg, 0.45 mmol) 的 1,4-二氧六环溶液 (5 mL) 加入 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (159 mg, 0.67 mmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (37 mg, 0.04 mmol) 和碳酸铯 (437 mg, 1.34 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 100°C 搅拌 16h。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到黄色固体 **A223-3** (130 mg, 收率 46%)。LCMS (ESI) $m/z = 429.2 [M+H]^+$ 。

第 4 步:

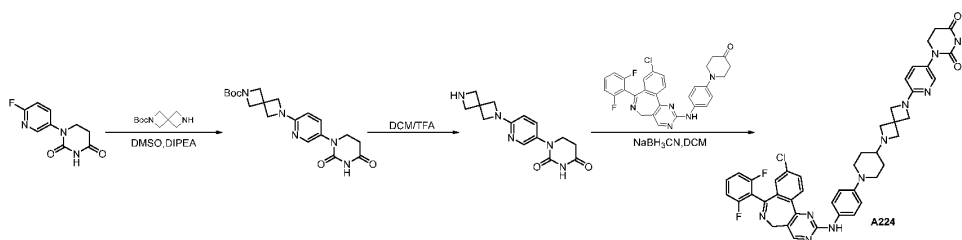
室温下, 向化合物 **A223-3** (130 mg, 0.21 mmol) 的二氯甲烷溶液 (2 mL) 中加入三氟乙酸 (1 mL)。室温下搅拌反应 2h。将反应液减压浓缩, 剩余物加饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL), 加入二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到黄色固体 **A223-4** (110 mg, 收率 100%, 粗品)。LCMS (ESI) $m/z = 529.3 [M+H]^+$ 。

第 5 步:

室温下, 向化合物 **A223-4** (30 mg, 0.06 mmol) 的乙醇溶液 (2 mL) 加入 **A223-2** (33 mg, 0.11 mmol)

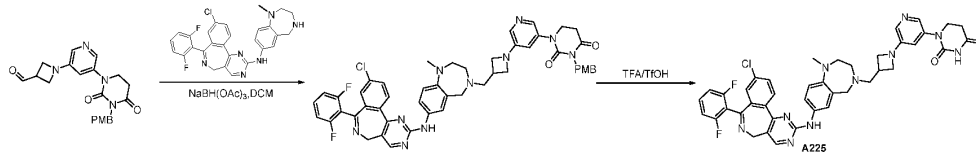
和硫酸镁(137 mg, 1.13 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 80°C 搅拌 16h。冷却至室温, 加入氰基硼氢化钠(11 mg, 0.17 mmol), 反应液在氩气保护下室温搅拌 16h。反应液加水, 加入二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过反相 (乙腈/10 mM 碳酸氢铵溶液) 分离纯化得到黄色固体 **A223** (5 mg, 收率 11%)。LCMS (ESI) $m/z = 800.4$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.99 – 7.82 (m, 1H), 7.68 – 7.49 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.29 – 7.04 (m, 6H), 6.94 – 6.87 (m, 1H), 6.87 – 6.80 (m, 1H), 6.78 – 6.66 (m, 1H), 6.15 – 6.04 (m, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.77 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.67 – 3.52 (m, 2H), 3.32 (s, 4H), 2.88 – 2.74 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.24 – 2.11 (m, 1H), 1.82 – 1.66 (m, 2H), 1.36 – 1.21 (m, 2H)。

实施例 223 化合物 A224 的合成:



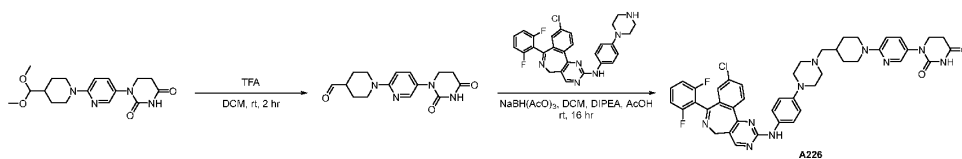
按照与实施例 131 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A224** (29.8 mg, 收率 32.4%)。LCMS (ESI) $m/z = 801.4$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.02 – 8.00 (m, 1H), 7.87 – 7.82 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.42 – 6.38 (m, 1H), 3.99 (s, 4H), 3.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 2H), 3.29 (s, 4H), 2.72 – 2.63 (m, 4H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 2H), 1.28 – 1.20 (m, 2H)。

实施例 224 化合物 A225 的合成:



按照与实施例 131 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A225** (11.2 mg, 收率 23.1%)。LCMS (ESI) $m/z = 775.6$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.14 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.89 – 6.83 (m, 1H), 6.74 – 6.70 (m, 1H), 5.75 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.76 – 3.71 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.03 – 2.94 (m, 1H), 2.90 – 2.84 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.70 – 2.65 (m, 2H), 2.64 – 2.59 (m, 2H)。

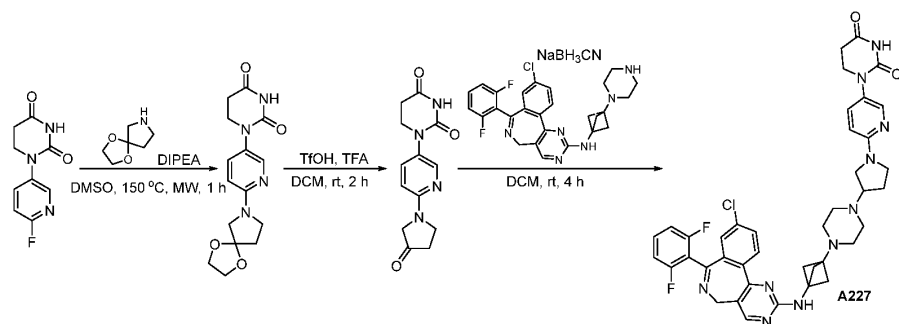
实施例 225 化合物 A226 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A226** (17 mg, 31.2% 收率)。

LCMS (ESI) $m/z = 803.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.34 – 7.32 (m, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.39 – 3.35 (m, 1H), 3.33 – 3.29 (m, 1H), 3.14 – 3.07 (m, 4H), 2.88 – 2.78 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.56 – 2.54 (m, 2H), 2.26 – 2.19 (m, 2H), 1.89 – 1.76 (m, 3H), 1.19 – 1.06 (m, 2H).

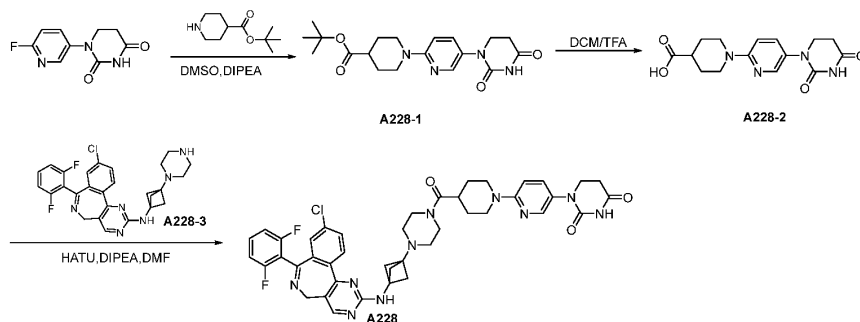
实施例 226 化合物 **A227** 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A227** (7 mg, 收率 15%)。LCMS

(ESI) $m/z = 765.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 – 8.15 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.98 – 7.81 (m, 1H), 7.64 – 7.51 (m, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.80 – 3.64 (m, 3H), 3.64 – 3.54 (m, 1H), 3.14 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.63 – 2.54 (m, 3H), 2.52 – 2.35 (m, 6H), 2.28 – 2.16 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.92 – 1.71 (m, 1H).

实施例 227 化合物 **A228** 的合成:



第1步:

室温下,向5 mL的微波管中加入1-(6-氟吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (300 mg, 1.43 mmol), 4-哌啶甲酸叔丁酯 (320 mg, 1.72 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (370 mg, 2.87 mmol)和二甲基亚砜(2 mL)。在微波150°C下搅拌反应1h。LCMS检测原料反应完全。反应液过滤,滤液通过反相(乙腈/10 mM 碳酸氢铵水溶液)分离纯化得到黄色固体 **A228-1** (420 mg,收率 78.2%)。LCMS (ESI) $m/z = 375.0$ $[M+H]^+$ 。

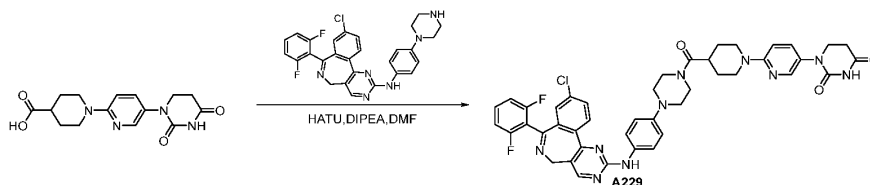
第2步:

室温下, **A228-1** (30 mg, 0.08 mmol)的二氯甲烷溶液(2 mL)中加入三氟乙酸(1 mL)。搅拌反应2h。反应液减压浓缩得黄色固体 **228-2** (25 mg,收率 99%)。该粗品直接用于下一步反应。

第3步:

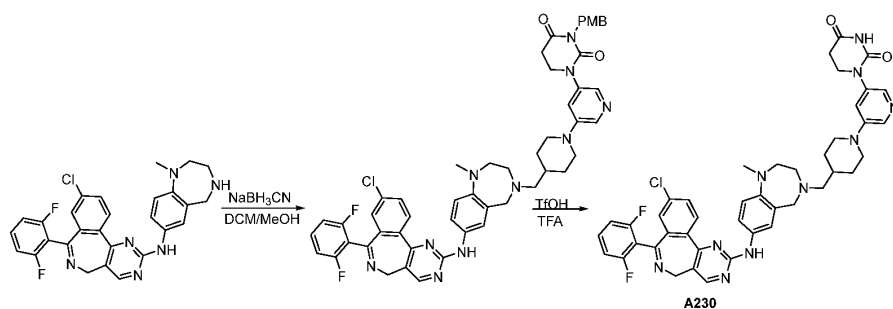
室温下,向化合物 **A228-3** (10 mg, 0.02 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(2 mL)中加入 **A228-2** (9.5 mg, 0.03 mmol), HATU (12 mg, 0.03 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(8 mg, 0.06 mmol), 反应液在室温下搅拌2h。反应液通过反相(乙腈/10 mM 碳酸氢铵水溶液)分离纯化得到淡黄色固体 **A228** (5.3 mg, 收率 33.2%)。LCMS (ESI) $m/z = 807.6$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 – 8.03 (m, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.88 – 6.83 (m, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 2H), 3.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.93 – 2.86 (m, 3H), 2.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.35 (s, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.69 – 1.61 (m, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 2H)。

实施例 228 化合物 A229 的合成:



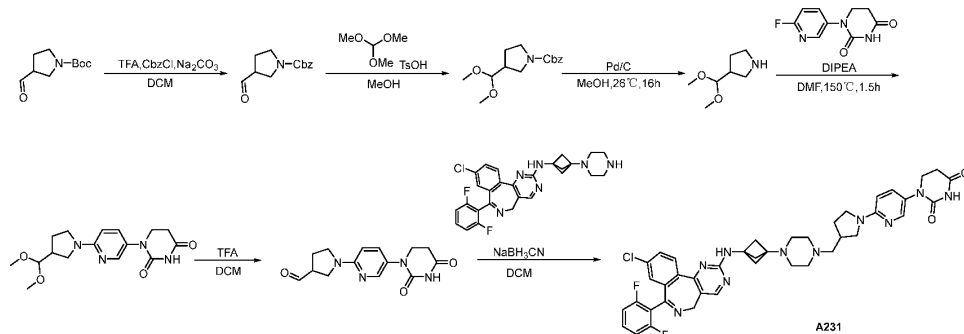
按照与实施例 227 中描述的化合物 **A228** 的合成方法合成化合物 **A229** (10.2 mg, 收率 43.0%)。LCMS (ESI) $m/z = 817.6$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.33 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.07 – 8.04 (m, 1H), 7.87 – 7.82 (m, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.59 – 7.46 (m, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 6.89 – 6.83 (m, 1H), 4.34 – 4.23 (m, 2H), 3.74 – 3.68 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 3.00 – 2.84 (m, 3H), 2.72 – 2.67 (m, 2H), 1.73 – 1.66 (m, 2H), 1.62 – 1.50 (m, 2H)。

实施例 229 化合物 A230 的合成:



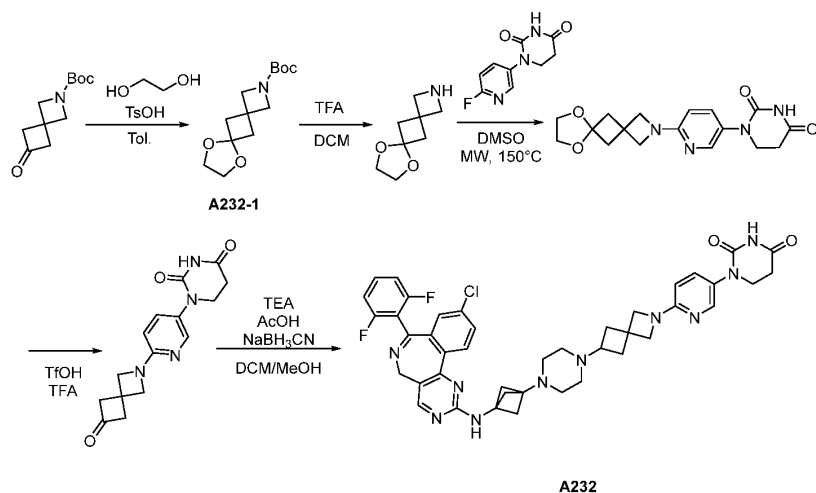
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A227** (7.81 mg, 收率 22.99 %).
 LCMS (ESI) $m/z = 803.63$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.14 – 7.09 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.76 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.73 – 3.62 (m, 4H), 2.92 – 2.83 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.69 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 2.25 – 2.19 (m, 2H), 1.82 – 1.59 (m, 3H), 1.21 – 1.07 (m, 2H).

实施例 230 化合物 A231 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A231** (15.0 mg, 收率 48%).
 LCMS (ESI) $m/z = 779.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.45 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.32 – 7.30 (m, 1H), 7.20 – 7.18 (m, 2H), 6.45 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.70 – 3.67 (m, 4H), 3.57 – 3.52 (m, 2H), 3.50 – 3.48 (m, 2H), 3.13 – 3.09 (m, 2H), 2.73 – 2.69 (m, 4H), 2.45 – 2.42 (m, 4H), 2.36 – 2.34 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.73 – 1.68 (m, 1H).

实施例 231 化合物 A232 的合成:

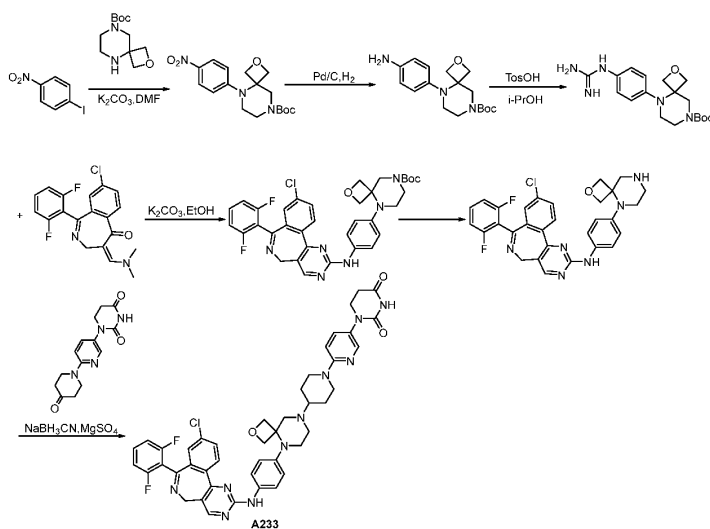


第 1 步:

室温下, 向化合物 6-氧代-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (1.0 g, 4.73 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液中加入乙二醇 (2.35 g, 37.87 mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (450.21 mg, 2.37 mmol)。反应液在氩气保护下通过分水器的加热到 145°C 搅拌 4h。反应液加水, 加入乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到白色固体 **A232-1** (530 mg, 收率 43.8%)。LCMS (ESI) $m/z = 200.1$ [M+H]。

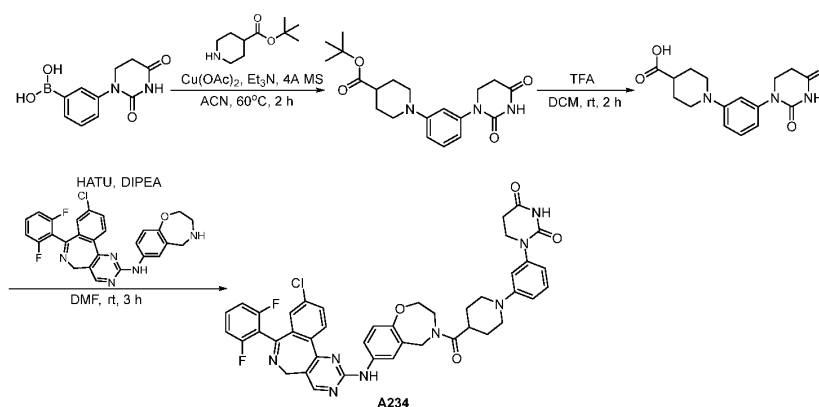
第 2 步:

按照与 **实施例 131** 述的化合物 **A132** 的方法合成化合物 **A232** (10.5 mg, 收率 22.4%)。LCMS (ESI) $m/z = 791.6$ [M+H]。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.32 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.21 – 8.18 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.46 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 6.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.67 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.64 – 2.57 (m, 1H), 2.40 (bs, 4H), 2.31 – 2.26 (m, 5H), 2.07 – 1.94 (m, 8H)。

实施例 232 化合物 A233 的合成:

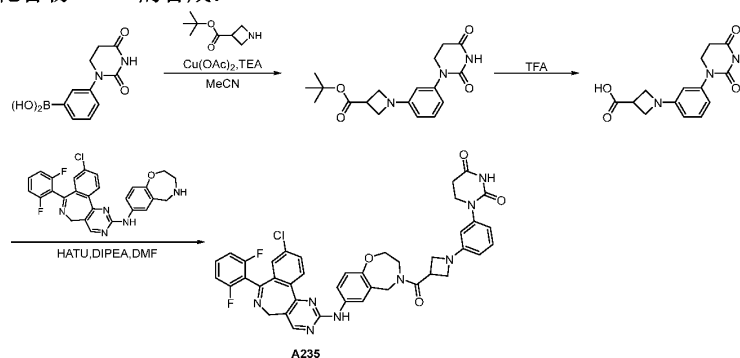
按照与**实施例 149** 述的化合物 **A150** 的方法合成化合物 **A233** (6.7 mg, 收率 21%)。LCMS (ESI) $m/z = 831.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.37 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.33 – 4.30 (m, 2H), 3.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.15 (bs, 2H), 2.97 (bs, 2H), 2.85 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.44 (d, 2H), 1.86 – 1.84 (m, 2H), 1.49 – 1.44 (m, 2H).

实施例 233 化合物 **A234** 的合成:



按照与**实施例 227** 述的化合物 **A228** 的方法合成化合物 **A234** (13 mg, 收率 41%)。LCMS (ESI) $m/z = 803.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.96 – 9.72 (m, 1H), 8.71 – 8.60 (m, 1H), 8.43 – 8.27 (m, 1H), 7.97 – 7.85 (m, 1.5H), 7.78 (s, 0.5H), 7.73 – 7.64 (m, 0.5H), 7.62 – 7.45 (m, 1.5H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 7.26 – 7.05 (m, 3H), 7.04 – 6.93 (m, 1H), 6.92 – 6.78 (m, 1.5H), 6.78 – 6.65 (m, 1.5H), 4.82 – 4.52 (m, 2H), 4.25 – 3.84 (m, 4H), 3.80 – 3.60 (m, 4H), 3.03 – 2.59 (m, 5H), 1.76 – 1.53 (m, 4H).

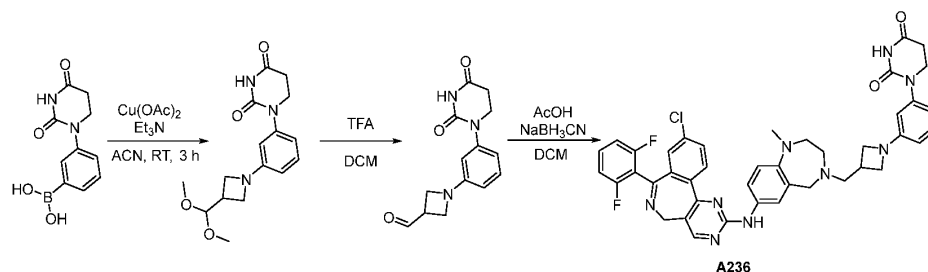
实施例 234 化合物 **A235** 的合成:



按照与**实施例 227** 述的化合物 **A228** 的方法合成化合物 **A235** (5.6 mg, 收率 28.0%)。LCMS (ESI) $m/z = 775.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 9.83 – 9.74 (m, 1H), 8.65 – 8.61 (m,

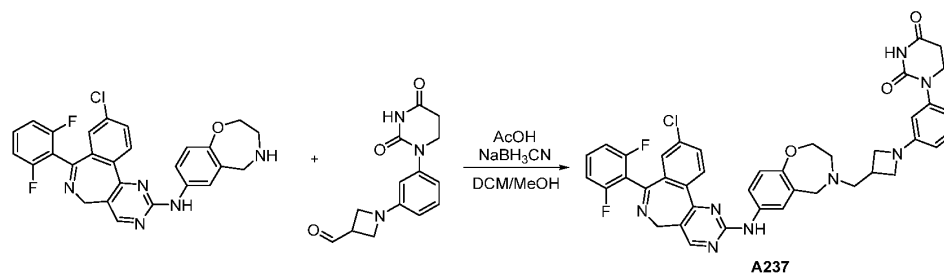
1H), 8.39 – 8.27 (m, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.64 – 7.47 (m, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 3H), 7.00 – 6.93 (m, 1H), 6.64 – 6.58 (m, 1H), 6.40 – 6.22 (m, 2H), 4.63 – 4.50 (m, 2H), 4.10 – 3.94 (m, 4H), 3.91 – 3.82 (m, 3H), 3.77 – 3.67 (m, 4H), 2.68 – 2.62 (m, 2H).

实施例 235 化合物 A236 的合成:



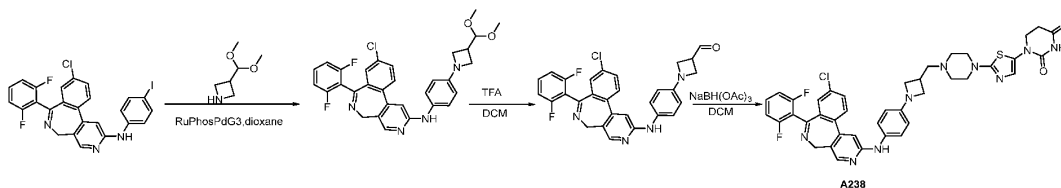
按照与实施例 193 述的化合物 A194 的方法合成化合物 A236 (20.0 mg, 收率 33.3 %). LCMS (ESI) $m/z = 774.2$ [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.64 – 7.47 (m, 3H), 7.27 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 3H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.32 – 6.31 (m, 1H), 6.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.73 – 3.63 (m, 4H), 3.42 – 3.38 (m, 2H), 2.95 – 2.83 (m, 5H), 2.80 (s, 3H), 2.69 – 2.56 (m, 4H).

实施例 236 化合物 A237 的合成:



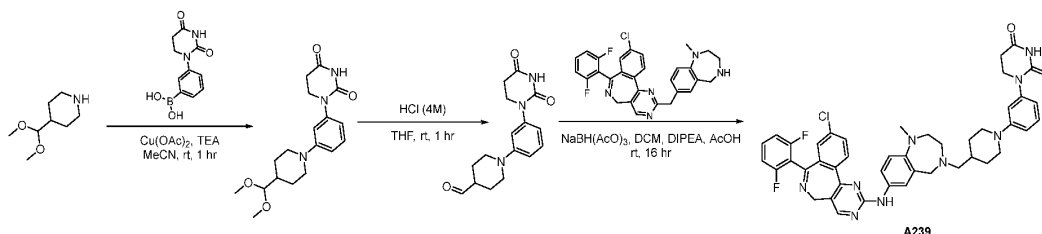
按照与实施例 193 述的化合物 A194 的方法合成化合物 A237 (6.0 mg, 收率 9.7 %). LCMS (ESI) $m/z = 761.4$ [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 3H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.33 – 6.31 (m, 1H), 6.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.69 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.44 – 3.41 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.71 – 2.62 (m, 4H).

实施例 237 化合物 A238 的合成:



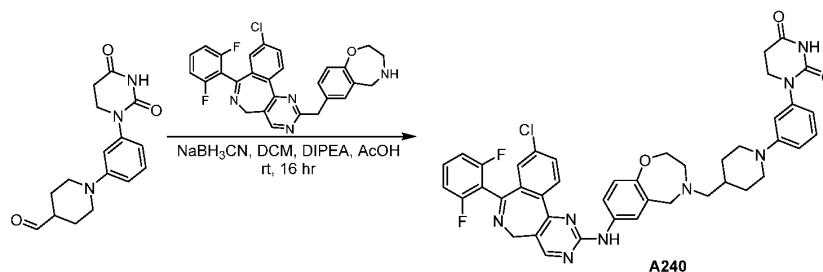
按照与**实施例 193** 述的化合物 **A194** 的方法合成化合物 **A238** (2.2 mg, 收率 5 %)。LCMS (ESI) $m/z = 761.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 – 7.56 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.81 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.47 – 3.44 (m, 2H), 2.96 – 2.93 (m, 1H), 2.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.66 – 2.65 (m, 2H).

实施例 238 化合物 A239 的合成:



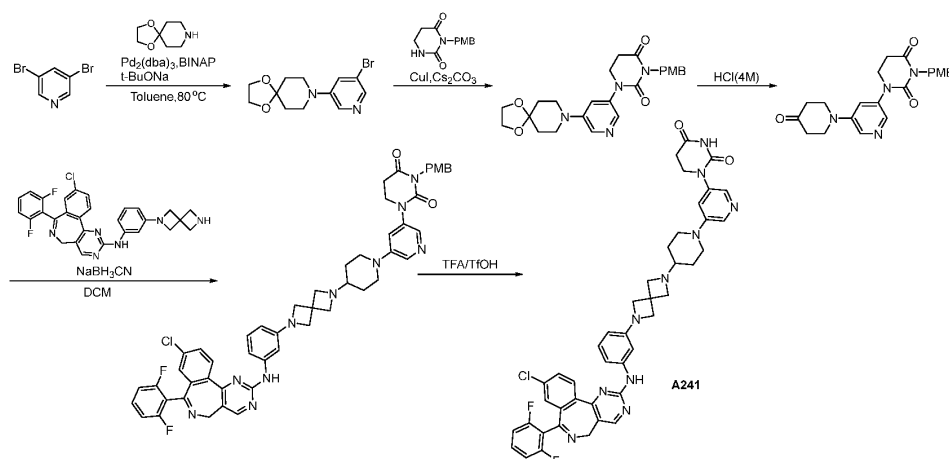
按照与**实施例 193** 中描述的化合物 **A194** 的合成方法合成化合物 **A239** (15 mg, 38.6% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 802.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.31 – 7.29 (m, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 3H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 6.76 – 6.71 (m, 1H), 6.70 – 6.66 (m, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 4H), 3.67 – 3.59 (m, 2H), 2.92 – 2.86 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.62 – 2.54 (m, 4H), 2.29 – 2.20 (m, 2H), 1.82 – 1.61 (m, 2H), 1.23 – 1.10 (m, 1H).

实施例 239 化合物 A240 的合成:



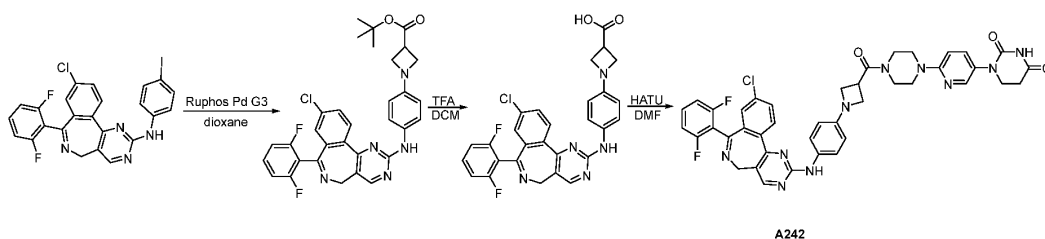
按照与**实施例 193** 中描述的化合物 **A194** 的合成方法合成化合物 **A240** (6 mg, 15.3% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 789.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.32 – 7.30 (m, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.87 – 6.83 (m, 1H), 6.75 – 6.71 (m, 1H), 6.70 – 6.66 (m, 1H), 4.01 – 3.94 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 3.07 – 2.98 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.64 – 2.54 (m, 4H), 2.37 – 2.28 (m, 2H), 1.83 – 1.59 (m, 2H), 1.23 – 1.12 (m, 1H).

实施例 240 化合物 A241 的合成:



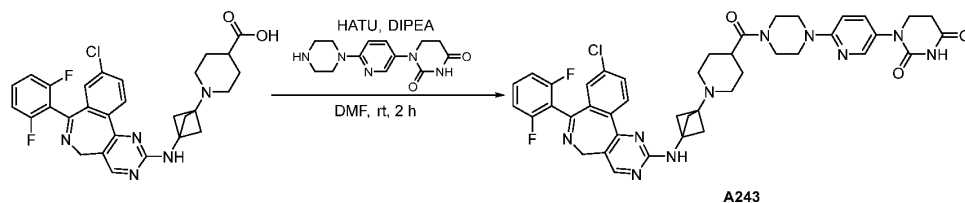
按照与**实施例 193** 中描述的化合物 **A194** 的合成方法合成化合物 **A241** (9.3 mg, 收率 26.7%)。LCMS (ESI) $m/z = 801.6$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.16 – 8.10 (m, 1H), 7.98 – 7.93 (m, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.33 – 7.31 (m, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.22 – 7.10 (m, 3H), 7.09 – 7.03 (m, 2H), 6.09 – 6.04 (m, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.81 – 3.75 (m, 2H), 3.65 – 3.58 (m, 2H), 3.31 (s, 4H), 2.90 – 2.80 (m, 2H), 2.73 – 2.68 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.34 – 1.20 (m, 2H).

实施例 241 化合物 A242 的合成:



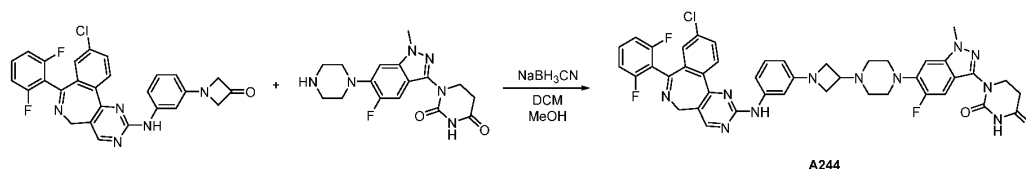
按照与**实施例 1** 中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物 **A242** (55 mg, 收率 46.34%)。LCMS (ESI) $m/z = 789.51$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 4H), 7.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.49 – 6.43 (m, 2H), 4.05 – 4.00 (m, 2H), 3.90 – 3.85 (m, 3H), 3.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.63 – 3.39 (m, 8H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).

实施例 242 化合物 A243 的合成:



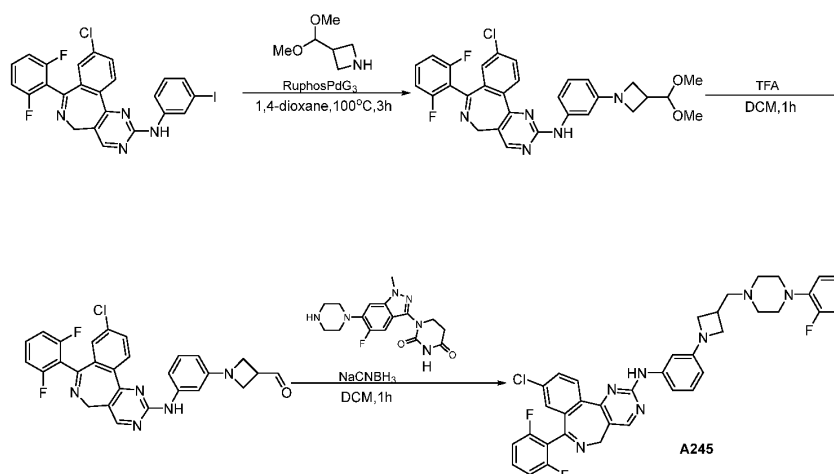
按照与**实施例 109** 中描述的化合物 **A109** 的合成方法合成化合物 **A243** (2.6 mg, 收率 15%)。LCMS (ESI) $m/z = 807.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.69 – 3.46 (m, 8H), 2.98 – 2.82 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.68 – 2.57 (m, 1H), 2.12 – 2.05 (m, 8H), 1.76 – 1.49 (m, 4H).

实施例 243 化合物 A244 的合成:



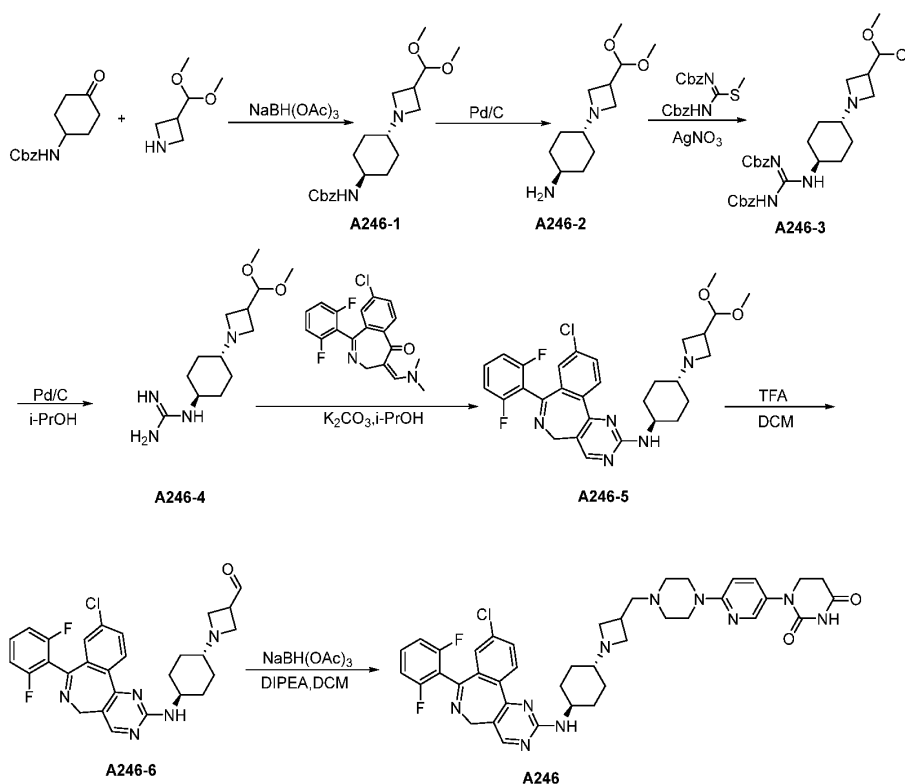
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的方法合成化合物 **A244** (7.0 mg, 收率 12.0%)。LCMS (ESI) $m/z = 832.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.24 – 7.02 (m, 6H), 6.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.98 – 3.95 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.65 – 3.62 (m, 2H), 3.13 – 3.10 (m, 4H), 2.73 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.59 – 2.55 (m, 4H).

实施例 244 化合物 A245 的合成:



照与**实施例 222** 中描述的化合物 **A223** 的方法合成化合物 **A245** (10.0 mg, 收率 15%)。LCMS (ESI) $m/z = 846.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.17 – 3.11 (m, 4H), 3.08 – 2.97 (m, 1H), 2.80 – 2.75 (m, 2H), 2.75 – 2.70 (m, 2H), 2.69 – 2.60 (m, 4H).

实施例 245 化合物 A246 的合成:



第1步:

4-N-苄氧羰基氨基环己酮 (1g, 4.04 mmol)和 3-(二甲氧基甲基)氮杂环丁烷 (795 mg, 6.07 mmol)溶解在二氯甲烷(20 mL)中,缓慢加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.3 g, 6.07 mmol),然后在室温下搅拌 4h。反应完毕后用水淬灭并用二氯甲烷提取,有机相旋干通过硅胶柱色谱分离纯化得到顺式产物 300mg,反式产物 250mg。LCMS (ESI) $m/z = 363.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第2步:

A246-1 (200 mg, 551 mmol)溶解在异丙醇(5 mL)中,加入钯碳催化剂(50 mg),然后在室温氢气球氛围下搅拌过夜。反应完毕后过滤掉不溶物,所得滤液旋干后直接下一步。

第3步:

A246-2 (200 mg, 0.875 mmol)、1,3-二(苄氧羰基)-2-甲基异硫脲 (470 mg, 1.31 mmol)、硝酸银 (297 mg, 1.75 mmol)和三乙胺 (265 mg, 2.65 mmol)溶解在二氯甲烷 (5 mL)中,然后在室温搅拌 2h。反应完毕后用水淬灭,二氯甲烷提取,有机相旋干通过硅胶柱色谱分离纯化得到 A246-3 (150 mg)。LCMS (ESI) $m/z = 539.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第4步:

A246-3 (150 mg)溶解在异丙醇 (5 mL)中,加入钯碳催化剂(20 mg)并在室温氢气球氛围下搅拌过夜。反应完毕后过滤掉不溶物,滤液旋干直接下一步。

第5步:

A246-4 (75 mg, 0.27 mmol)、**SM4** (100 mg, 0.27 mmol)和碳酸钾 (76 mg, 0.54 mmol)混悬在异丙醇 (5 mL)中并在 80°C 搅拌过夜。反应完毕后直接旋去溶解并经过硅胶柱色谱分离纯化得到 **A246-5** (75 mg)。LCMS (ESI) $m/z = 568.2$ $[M+H]^+$ 。

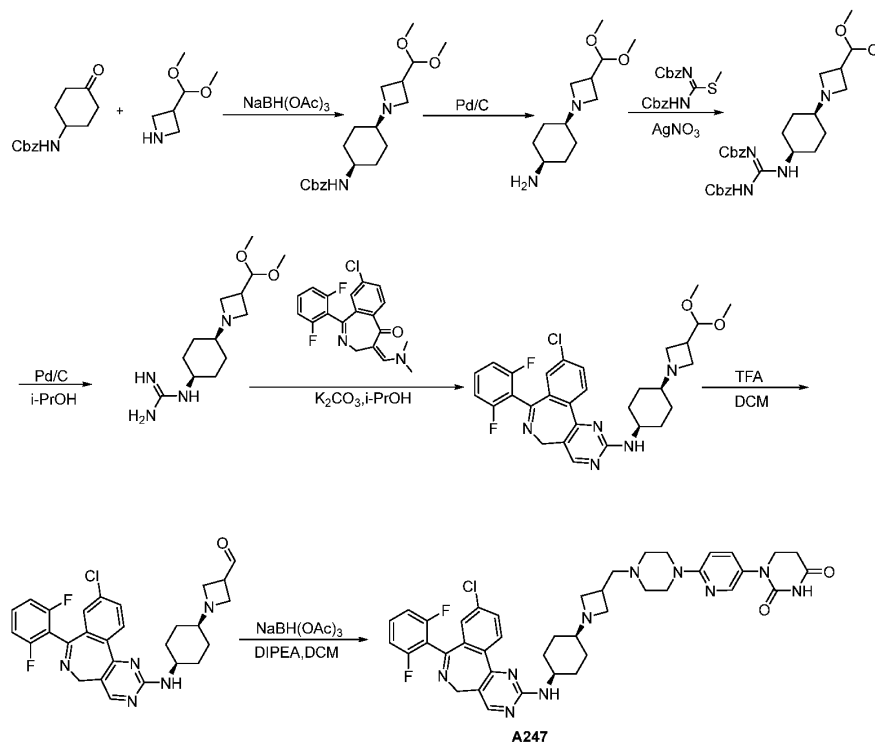
第 6 步:

A246-5 (75 mg)溶解在二氯甲烷 (2 mL)中加入 0.5 mL 的三氟乙酸, 然后在室温下搅拌 2h.反应完毕后旋去溶剂直接下一步。

第 7 步:

A246-6 (50 mg, 0.095 mmol)和 2-氧亚基-1-[4-(哌嗪-1-基)苯基]六氢嘧啶-4-酮 (52 mg, 0.192 mmol)溶解在二氯甲烷 (2 mL)中, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(40 mg, 0.19 mmol)后室温搅拌过夜。反应完毕后用水淬灭, 二氯甲烷提取, 有机相旋干后经过反相高压制备得 **A246** (12 mg, 收率 16.0%)。LCMS (ESI) $m/z = 781.3$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.35 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (bs, 1H), 8.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.47 (bs, 4H), 2.75 – 2.70 (m, 4H), 2.57 – 2.50 (m, 2H), 2.43 (bs, 4H), 1.94 – 1.92 (m, 3H), 1.77 – 1.75 (m, 2H), 1.31 – 1.26 (m, 3H), 1.01 – 0.98 (m, 2H)。

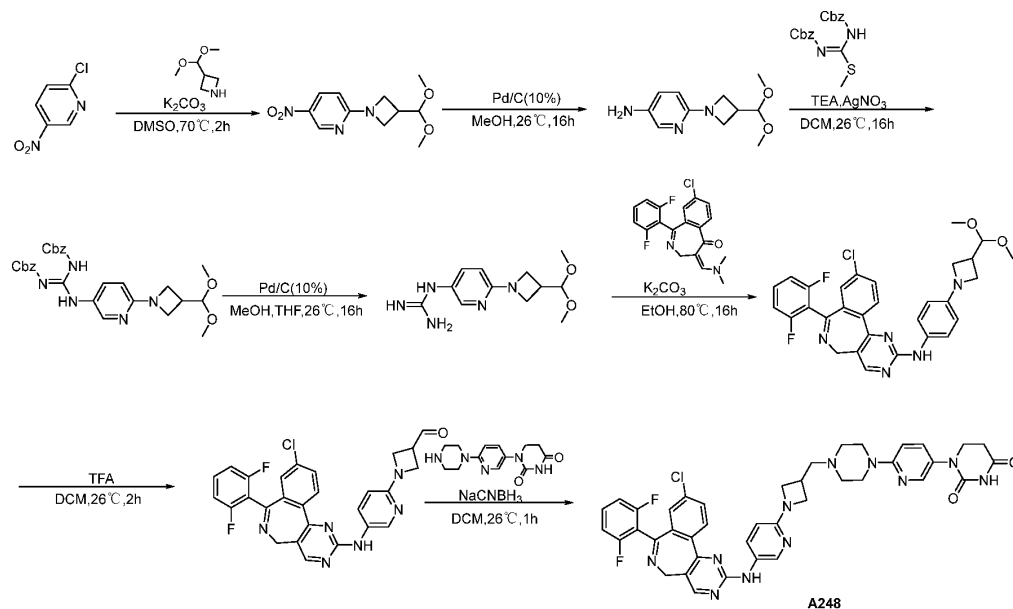
实施例 246 化合物 **A247** 的合成:



按照与实施例 245 中描述的化合物 **A246** 的合成方法合成化合物 **A247** (17 mg, 收率 37%)。LCMS (ESI) $m/z = 781.2$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.37 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.29 – 7.26 (m,

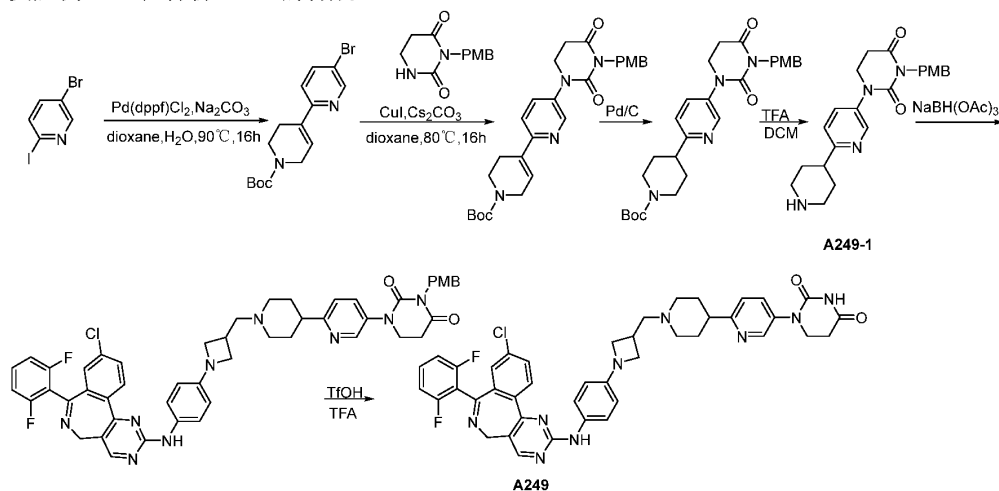
2H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.85 (bs, 1H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.47 (bs, 4H), 3.40 (bs, 1H), 2.75 – 2.70 (m, 4H), 2.57 – 2.50 (m, 2H), 2.43 (bs, 4H), 2.19 (bs, 1H), 1.94 – 1.92 (m, 3H), 1.77 – 1.75 (m, 2H), 1.31 – 1.26 (m, 3H), 1.01 – 0.98 (m, 2H), 1.69 – 1.26 (m, 8H).

实施例 247 化合物 A248 的合成:



按照与实施例 184 中描述的化合物 A185 的合成方法合成化合物 A248 (15.0mg, 收率 35%)。LCMS (ESI) $m/z = 776.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 2H), 3.55 – 3.50 (m, 4H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 2.75 – 2.70 (m, 2H), 2.69 – 2.65 (m, 2H), 2.55 – 2.50 (m, 4H).

实施例 248 化合物 A249 的合成:



第1步:

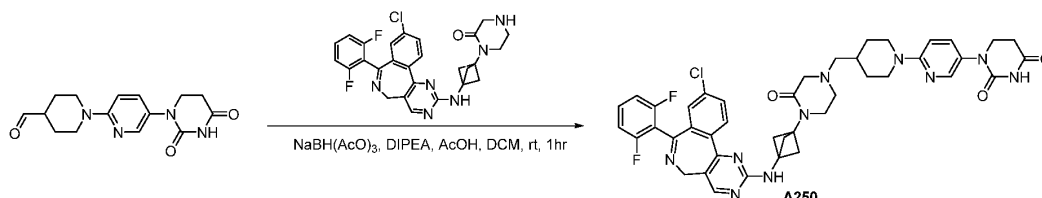
按照与**实施例 16** 中描述的化合物 **A16-6** 的合成方法合成化合物 **A249-1** (158 mg, 收率 99.05 %)。

LCMS (ESI) $m/z = 395.17$ $[M+H]^+$.

第2步:

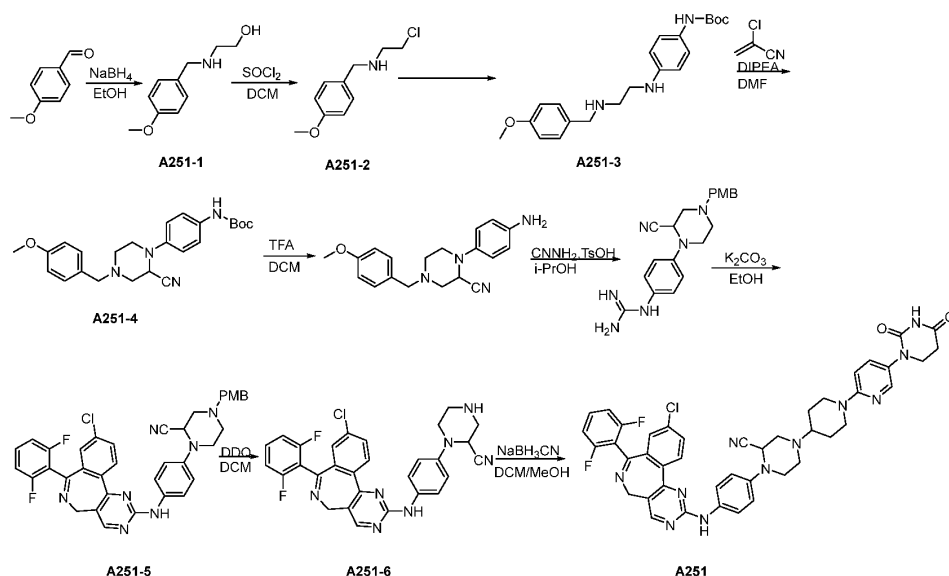
按照与**实施例 198** 述的化合物 **A199** 的方法合成化合物 **A249** (8.97 mg, 收率 34.5 %)。LCMS (ESI) $m/z = 774.5$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.46 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 3H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.45 – 6.39 (m, 2H), 3.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.81 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.47 – 3.39 (m, 2H), 2.98 – 2.86 (m, 3H), 2.76 – 2.56 (m, 5H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.86 – 1.66 (m, 4H).

实施例 249 化合物 **A250** 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A250** (25 mg, 20.1% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 807.5$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.35 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.26 – 8.19 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.33 – 3.30 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.83 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.66 – 2.61 (m, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.25 – 2.20 (m, 2H), 1.86 – 1.74 (m, 3H), 1.16 – 1.04 (m, 2H).

实施例 250 化合物 **A251** 的合成:



第 1 步:

室温下, 向 4-甲氧基苯甲醛 (5.0 g, 36.7 mmol) 的乙醇溶液(20 mL)中加入 2-氨基乙醇 (2.69 g, 44.1 mmol), 反应液降到 0℃, 加入硼氢化钠 (1.53 g, 40.4 mmol) 后室温搅拌反应 6h。反应液经饱和碳酸氢钠溶液(50 mL), 饱和食盐水(50 mL)洗涤后, 无水硫酸钠干燥。粗品通过硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇=30: 1)分离纯化得到淡黄色固体 **A251-1** (5.94 g, 收率 89 %)。LCMS (ESI) $m/z = 182.1$ [M+H]⁺。

第 2 步:

0℃下, 向 **A251-1** (5.84 g, 32.2 mmol) 的 1,2-二氯乙烷溶液(20 mL)中加入氯化亚砷 (7.67 g, 64.45 mmol), 反应升到 80℃搅拌 6h。反应液浓缩, 加入二氯甲烷搅拌, 抽滤得到白色固体 **A251-2** (5.21 g, 收率 81 %)。LCMS (ESI) $m/z = 200.1$ [M+H]⁺。

第 3 步:

室温下, 向 **A251-2** (2.50 g, 12.5 mmol) 的甲苯溶液(20 mL)中 *N*-(叔丁氧羰基)-1,4-苯二胺(3.91 g, 18.8 mmol), 反应升到 130℃搅拌 24h。反应液浓缩, 粗品通过硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇=20: 1)分离纯化得到淡黄色固体 **A251-3** (2.01 g, 收率 43 %)。LCMS (ESI) $m/z = 372.1$ [M+H]⁺。

第 4 步:

室温下, 向 **A251-3** (1.03 g, 2.77 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(5 mL)中加入 2-氯丙烯腈 (0.49 g, 5.55 mmol), 反应室温搅拌 12h。反应液浓缩, 粗品通过硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇=30: 1)分离纯化得到淡黄色固体 **A251-4** (0.75 g, 收率 62%)。LCMS (ESI) $m/z = 422.9$ [M+H]⁺。

第 5 步:

按照与**实施例 101** 中描述的化合物 **A101-4** 的合成方法合成化合物 **A251-5** (123 mg, 收率 22 %)。LCMS (ESI) $m/z = 662.1$ [M+H]⁺。

第 6 步:

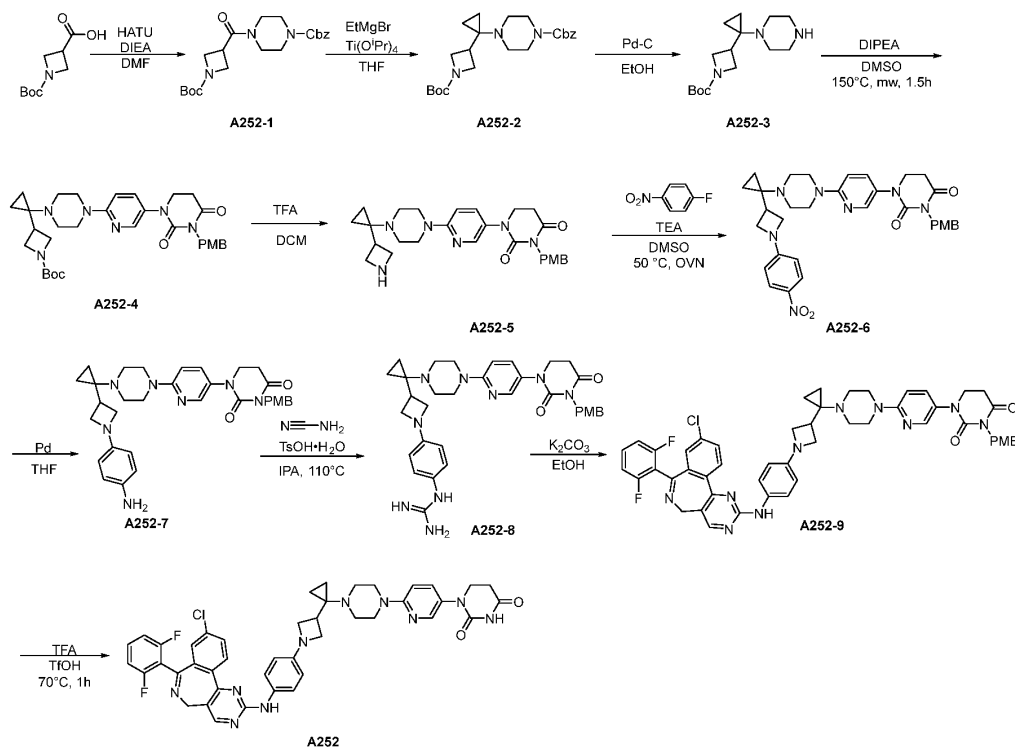
室温下, 向 **A251-5** (1.03 g, 2.77 mmol) 的二氯甲烷溶液(5 mL)中, 加入 2,3-二氯-5,6-二氧基苯醌

(0.15 g, 0.66 mmol), 反应室温搅拌 12h。反应液浓缩, 粗品通过硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇=30:1)分离纯化得到淡黄色固体 **A251-6** (28 mg, 收率 31%)。LCMS (ESI) $m/z = 542.1 [M+H]^+$ 。

第 6 步:

按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A251** (4.5 mg, 收率 13.0%)。LCMS (ESI) $m/z = 814.2 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.33 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.60–7.45 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.32 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.42 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.91–2.81 (m, 3H), 2.74–2.58 (m, 4H), 2.47–2.38 (m, 1H), 1.89–1.78 (m, 2H), 1.50–1.37 (m, 2H)。

实施例 251 化合物 A252 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物吡丁啉-3-羧酸 (2.0 g, 9.94 mmol) 的 N,N -二甲基甲酰胺溶液 (10 mL) 溶液中加入苄基-1-哌嗪碳酸酯 (2.19 g, 9.94 mmol), HATU (3.78 g, 9.94 mmol) 和 DIPEA (3.85 g, 29.82 mmol), 反应液在氩气保护下室温搅拌 4h。反应液加水, 加入乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品, 粗品通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化得到白色固体 **A252-1** (3.9 g, 收率 97.2%)。LCMS (ESI) $m/z = 404.2 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.40–7.31 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.04–3.88 (m, 4H), 3.69–3.59 (m, 1H), 3.48–3.46 (m, 2H), 3.40–3.37 (m, 4H), 3.29–3.23 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

第2步:

-25°C下, 向化合物 **A252-1** (3.2 g, 7.93 mmol) 的四氢呋喃溶液 (40 mL) 溶液中滴加乙基溴化镁 (6.34 g, 47.59 mmol) 和钛酸四异丙酯 (6.76 g, 23.79 mmol), 反应液在氩气保护下室温搅拌 14h。反应液加氯化铵水溶液淬灭, 加入乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品, 粗品通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2/1)纯化得到无色油状物 **A252-2** (2.1 g, 收率 63.7%)。LCMS (ESI) $m/z = 416.1 [M+H]^+$ 。

第3步:

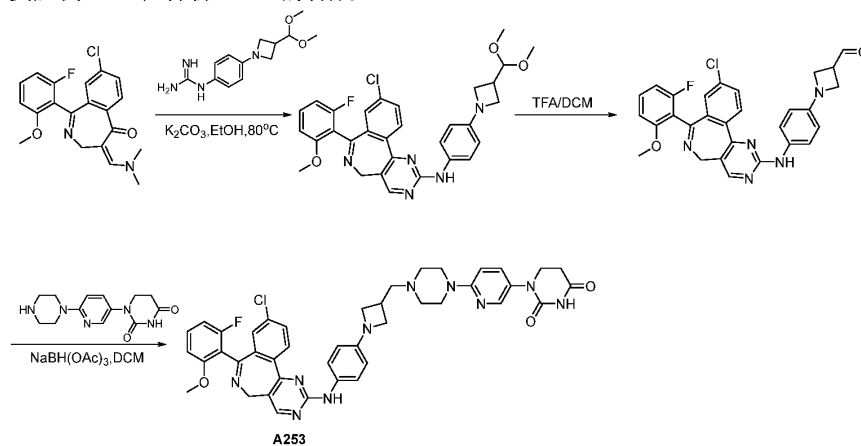
室温下, 向化合物 **A252-2** (1.0 g, 2.41 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中加入钨碳 (100 mg, 10%), 反应液在氢气保护下室温搅拌 12h。反应液通过硅藻土过滤得到黄色油状物 **A252-3** (600 mg, 收率 88.6%)。LCMS (ESI) $m/z = 282.1 [M+H]^+$ 。

第9步:

按照与**实施例 184** 述的化合物 **A185** 的方法合成化合物 **A252-9** (80 mg, 收率 40%)。LCMS (ESI) $m/z = 921.2 [M+H]^+$ 。

第10步:

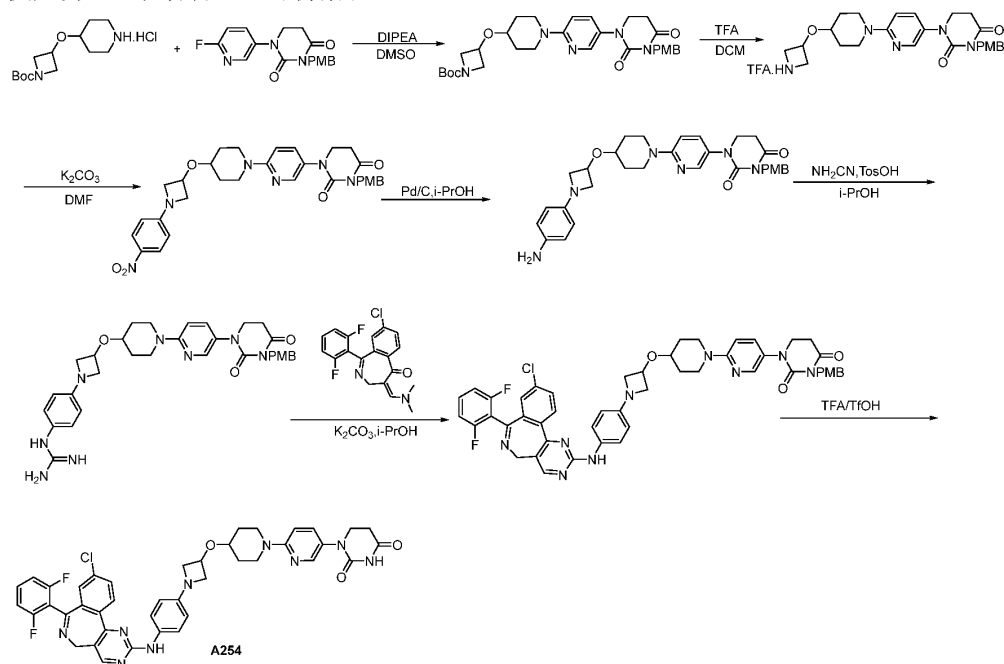
室温下, 向化合物 **A252-9** (30 mg, 0.032 mmol) 的三氟乙酸 (1 mL) 溶液中加入三氟甲磺酸 (0.2 mL)。反应液在 70°C 反应 1h。反应液通过碳酸氢钠水溶液调至 pH~8, 有机相用硫酸钠干燥后浓缩, 通过制备得到化合物 **A252** (6 mg, 收率 22.3%)。LCMS (ESI) $m/z = 801.2 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.33 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 4H), 7.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.52 – 3.45 (m, 1H), 3.43 – 3.39 (m, 4H), 3.19 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.71 – 2.67 (m, 6H), 0.62 – 0.55 (m, 4H)。

实施例 252 化合物 A253 的合成:

按照与**实施例 184** 中描述的化合物 **A185** 的合成方法合成化合物 **A253** (13.2 mg, 收率 24.6%)。LCMS (ESI) $m/z = 787.6 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.23 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.76 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 7.41 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 20.8$ Hz, 3H), 6.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.71 (t, $J =$

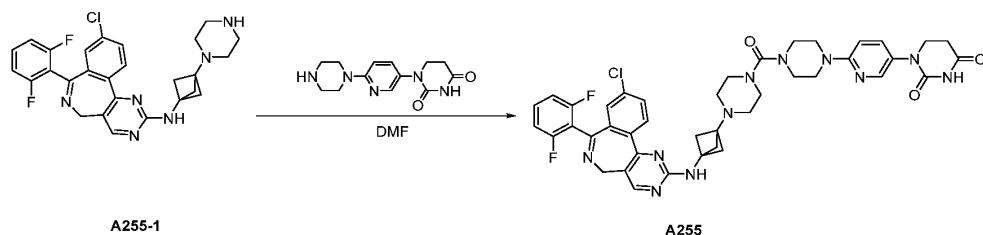
6.7 Hz, 2H), 3.48 (s, 8H), 2.96 (s, 1H), 2.74 – 2.60 (m, 4H).

实施例 253 化合物 A254 的合成:



按照与实施例 251 中描述的化合物 A252 的合成方法合成化合物 A254 (13.2 mg, 收率 12.1%)。LCMS (ESI) $m/z = 776.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 4H), 7.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 13H), 6.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.61 – 4.59 (m, 1H), 4.12 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.68 – 3.64 (m, 1H), 3.56 – 3.53 (m, 2H), 3.17 – 3.12 (m, 1H), 2.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.92 – 1.89 (m, 2H), 1.50 – 1.45 (m, 2H).

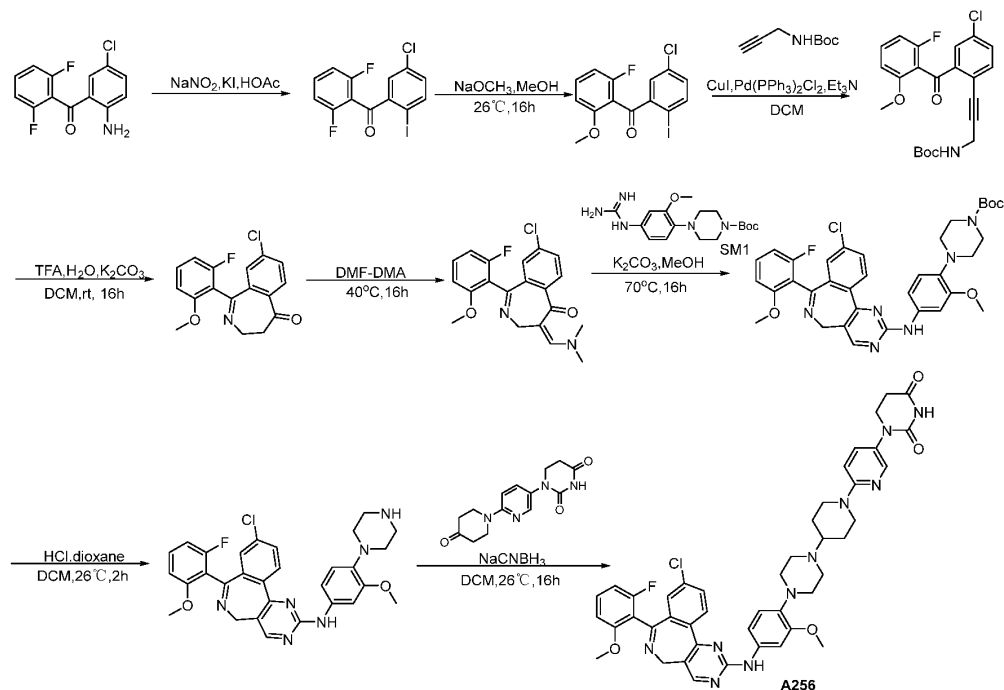
实施例 254 化合物 A255 的合成:



冰水浴下 A255-1 (40 mg, 0.79 mmol) 溶解在 DMF (1 mL) 中, 加入三光气 (7 mg, 0.023 mmol) 后继续搅拌 2h, 然后将 2-氧亚基-1-[4-(哌嗪-1-基)苯基]六氢嘧啶-4-酮 (22 mg, 0.079 mmol) 加入并在室温下搅拌 2h。反应完毕后加水淬灭, 二氯甲烷提取, 有机相旋干并经过反相高压制备得到 A255 (3.5 mg, 收率 5%)。LCMS (ESI) $m/z = 808.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.23 – 8.21 (m, 1H), 8.11 – 8.10 (m, 2H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 – 7.54 (m, 2H), 7.31 – 7.30 (m, 1H),

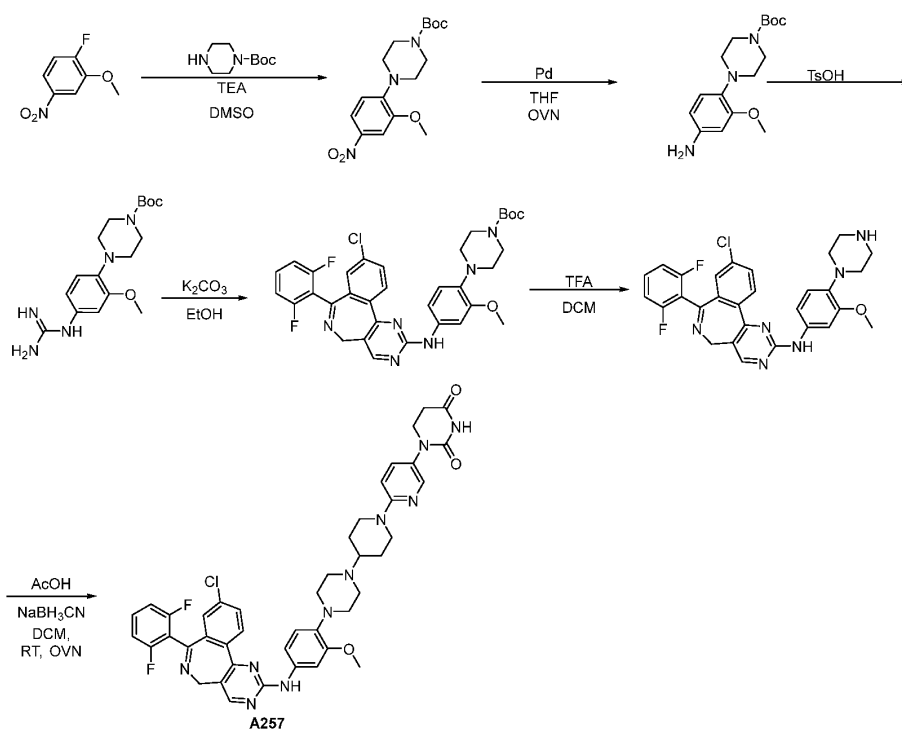
7.21 – 7.17 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.53 (bs, 4H), 3.31 – 3.24 (m, 8H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.45 (bs, 4H), 2.09 (s, 6H).

实施例 255 化合物 A256 的合成:



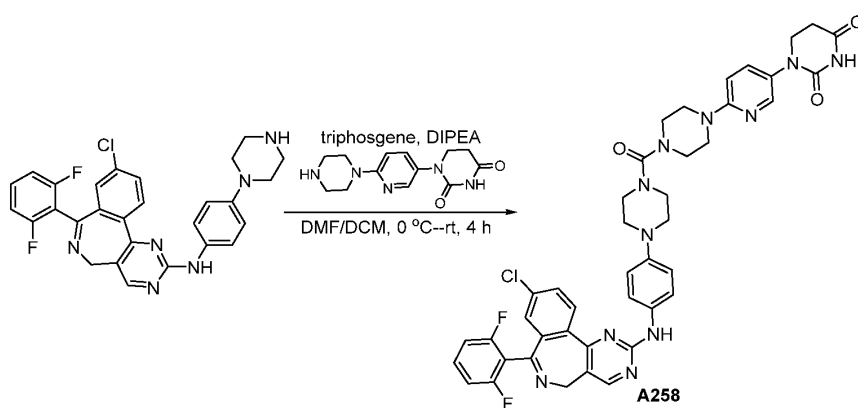
按照与实施例 127 中描述的化合物 A128 的合成方法合成化合物 A256 (9.0 mg, 收率 30%)。LCMS (ESI) $m/z = 831.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.51 (dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.31 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 6.95 – 6.85 (m, 4H), 4.40 – 4.30 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.00 – 2.90 (m, 4H), 2.85 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 4H), 2.37 – 2.34 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.50 – 1.40 (m, 2H).

实施例 256 化合物 A257 的合成:



按照与**实施例 184** 述的化合物 **A185** 的方法合成化合物 **A257** (6.0 mg, 收率 9.7%)。LCMS (ESI) $m/z = 761.4 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.48 (dd, $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 6.87 – 6.82 (m, 2H), 4.31 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.92 (s, 4H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.65 – 2.62 (m, 4H), 1.88 – 1.85 (m, 2H), 1.47 – 1.33 (m, 2H).

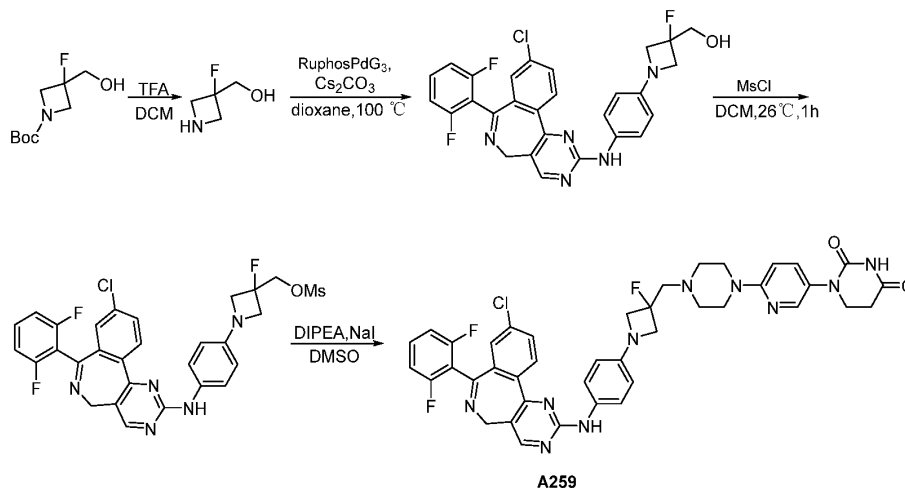
实施例 257 化合物 **A258** 的合成:



按照与**实施例 254** 述的化合物 **A255** 的方法合成化合物 **A258** (7 mg, 收率 11%)。LCMS (ESI) $m/z = 818.2 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$

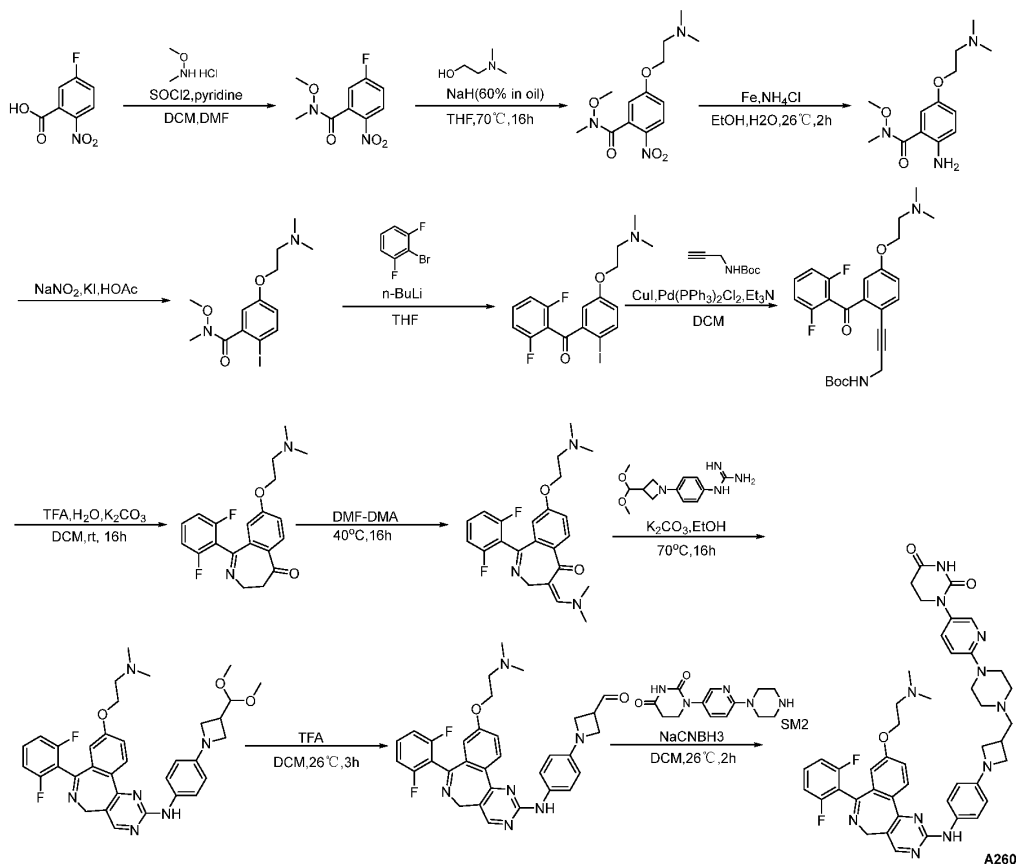
Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.95 – 7.75 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.63 – 7.50 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.63 – 3.50 (m, 4H), 3.22 – 3.04 (m, 4H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).

实施例 258 化合物 A259 的合成:



按照与实施例 201 中描述的化合物 A202 和实施例 48 中描述的化合物 A48-2 的合成方法合成化合物 A259 (16.5 mg, 收率 16.0%)。LCMS (ESI) $m/z = 793.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.88 – 7.80 (m, 1H), 7.63 – 7.47 (m, 4H), 7.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.55 – 6.49 (m, 2H), 4.00 (dd, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 2H), 3.84 (dd, $J_1 = 21.2$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 4H), 2.91 (d, $J = 26.0$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.65 – 2.60 (m, 4H).

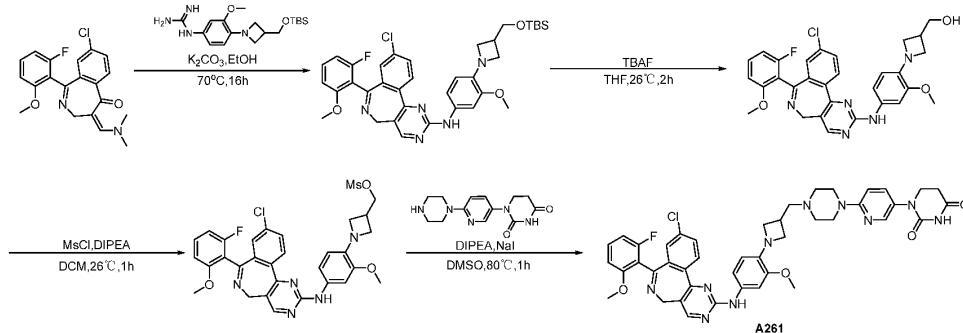
实施例 259 化合物 A260 的合成:



A260

按照与**实施例 127** 中描述的化合物 **A128** 的合成方法合成化合物 **A260** (10.0 mg, 收率 27%)。LCMS (ESI) $m/z = 828.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 3H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.46 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.55 – 6.45 (m, 2H), 4.50 – 4.37 (m, 3H), 4.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.70 – 3.56 (m, 6H), 3.29 – 3.06 (m, 5H), 2.86 (d, $J = 4.4$ Hz, 6H), 2.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.70 – 2.65 (m, 1H), 2.36 – 2.33 (m, 1H).

实施例 260 化合物 A261 的合成:

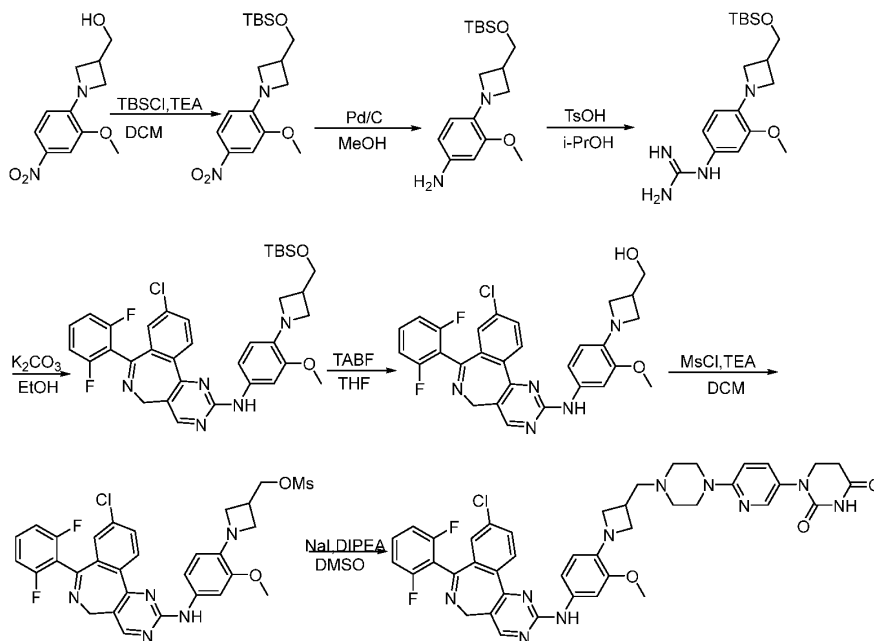


A261

按照与**实施例 184** 述的化合物 **A185** 的方法合成化合物 **A261** (10.0 mg, 收率 57%)。LCMS (ESI)

$m/z = 817.3 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 3H), 7.08 – 7.02 (m, 2H), 6.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.10 – 4.02 (m, 4H), 3.78 (s, 6H), 3.76 – 3.72 (m, 4H), 3.65 – 3.62 (m, 2H), 3.20 – 3.12 (m, 1H), 2.80 – 2.74 (m, 4H).

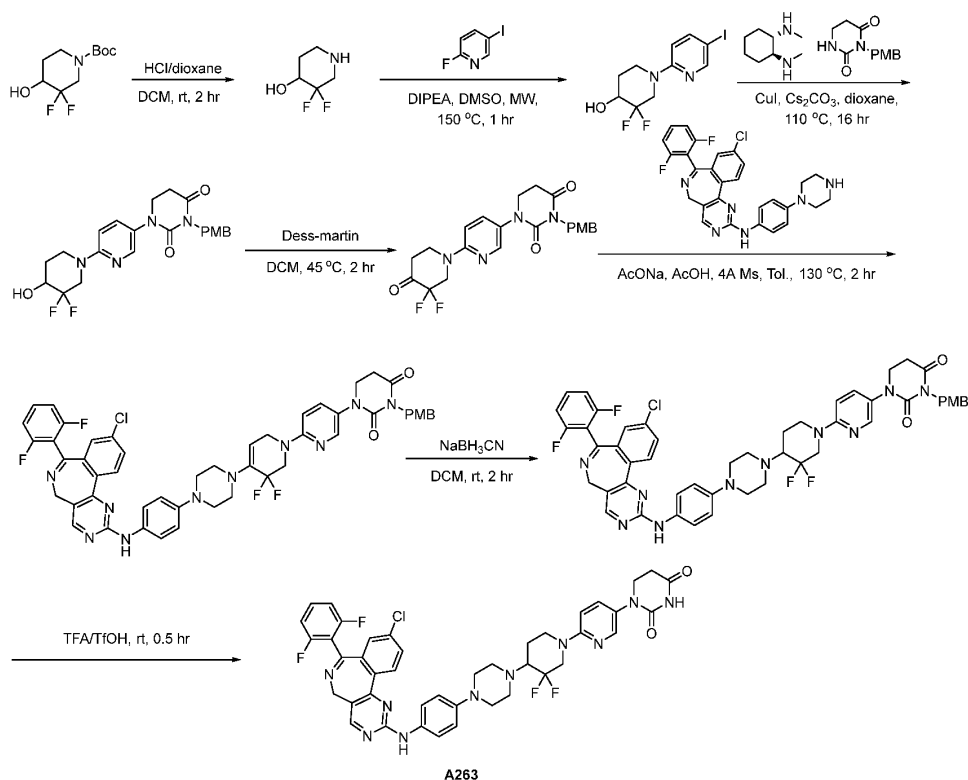
实施例 261 化合物 A262 的合成:



A262

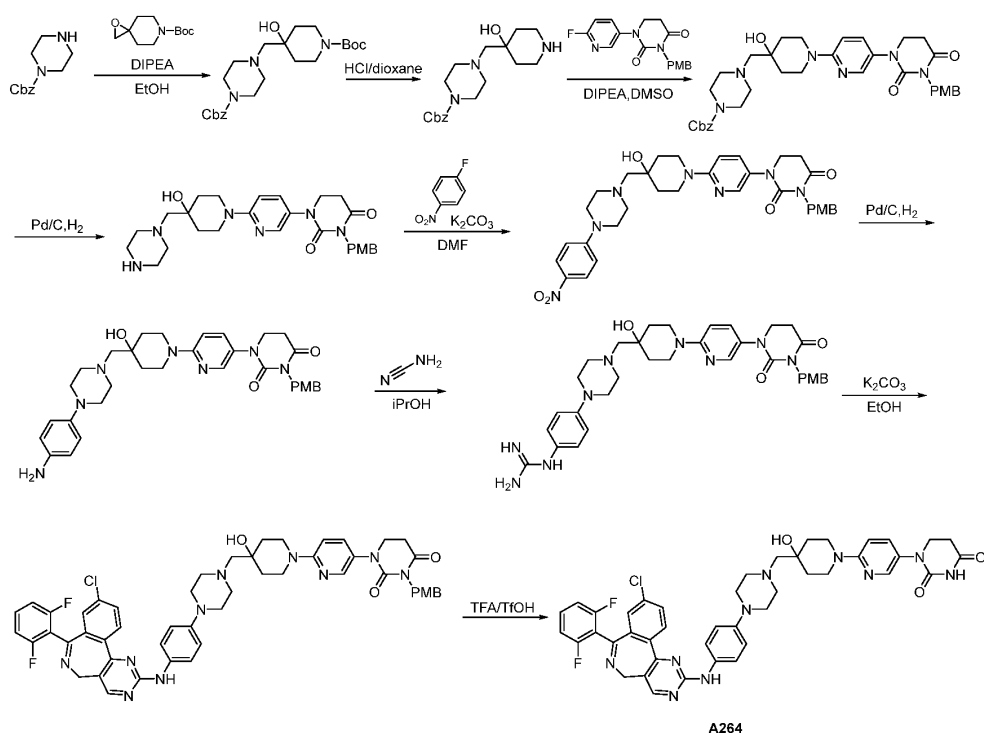
按照与实施例 210 中描述的化合物 A211 和实施例 48 中描述的化合物 A48-2 的合成方法合成化合物 A262 (1.5 mg, 收率 8.3 %). LCMS (ESI) $m/z = 805.3 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H), 6.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.53 – 3.43 (m, 6H), 2.77 – 2.67 (m, 5H), 2.64 – 2.60 (m, 2H).

实施例 262 化合物 A263 的合成:



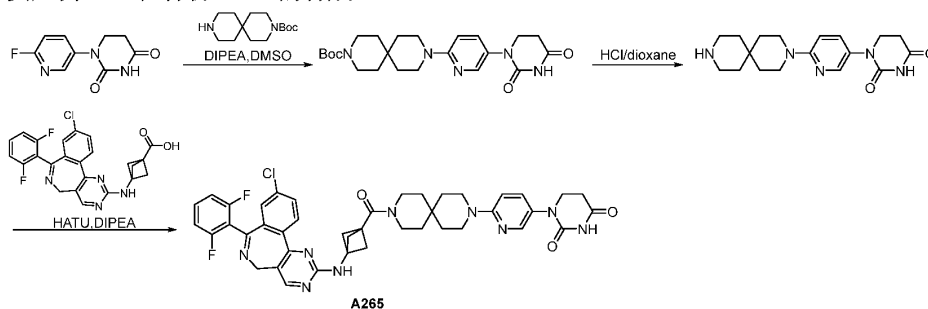
按照与**实施例 248** 述的化合物 **A249** 的方法合成化合物 **A261** (8 mg, 收率 50.9%)。LCMS (ESI) $m/z = 825.3$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.40 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.35–7.32 (m, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 7.10 – 6.99 (m, 3H), 4.84 – 4.39 (m, 1H), 4.02 – 3.78 (m, 1H), 3.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.28 – 2.98 (m, 10H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.06 – 1.84 (m, 1H), 1.30 – 1.24 (m, 2H).

实施例 263 化合物 **A264** 的合成:



按照与**实施例 251** 中描述的化合物 **A252** 的合成方法合成化合物 **A264** (19 mg, 收率 43.5%)。LCMS (ESI) $m/z = 819.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.12 (bs, 1H), 3.93 – 3.84 (m, 2H), 3.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.30 – 3.25 (m, 2H), 3.09 – 3.00 (m, 4H), 2.72 – 2.64 (m, 6H), 2.34 (s, 2H), 1.60 – 1.52 (m, 4H).

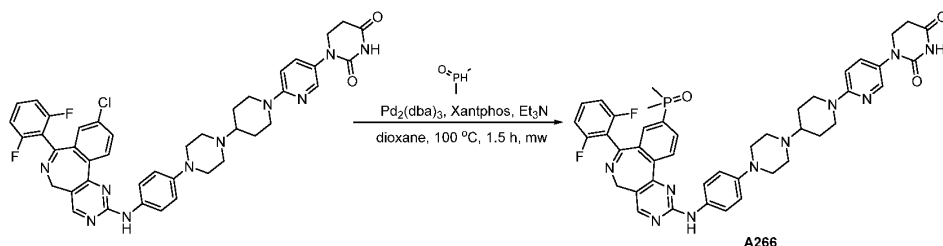
实施例 264 化合物 **A265** 的合成:



按照与**实施例 54** 中描述的化合物 **A54** 的合成方法合成化合物 **A265** (18 mg, 收率 70.7%)。LCMS (ESI) $m/z = 792.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 – 8.14 (m, 2H), 8.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.72 – 3.67 (m, 2H), 3.62 – 3.43 (m, 8H), 2.73

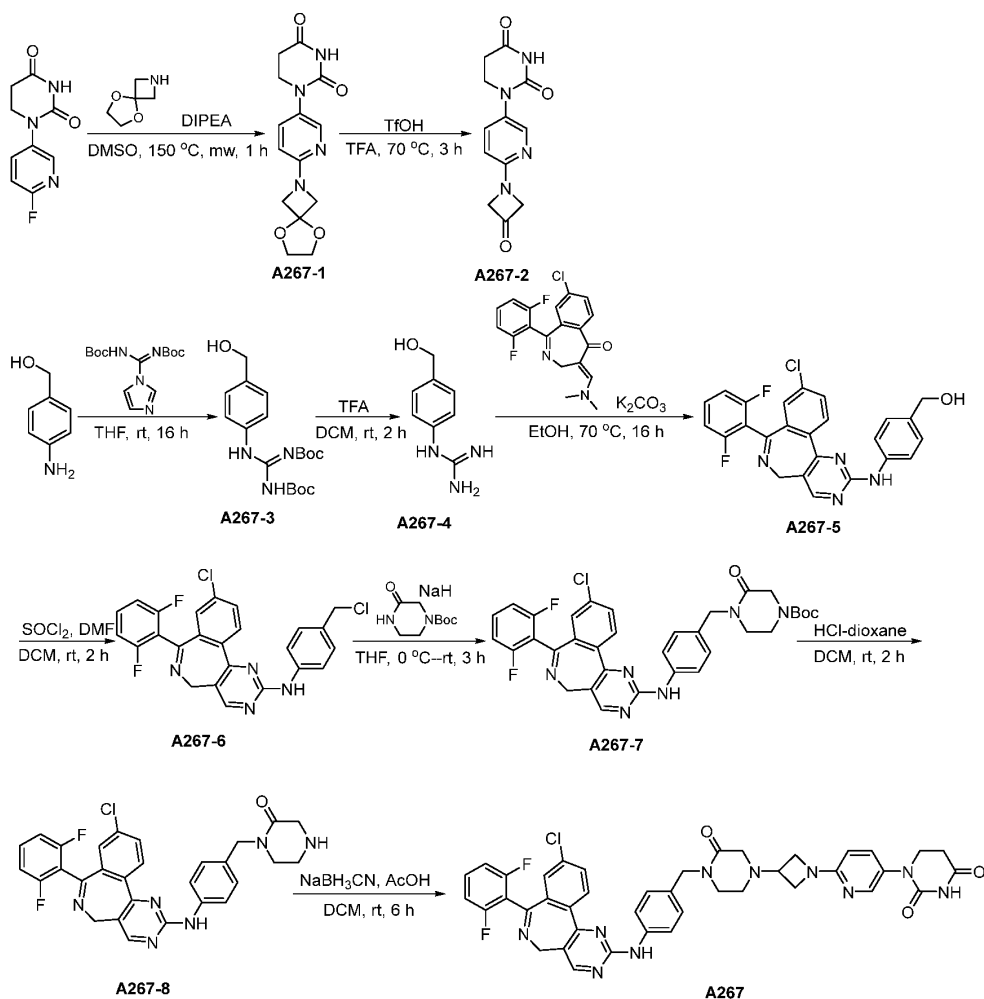
–2.66 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 1.56–1.46 (m, 6H), 1.44–1.38 (m, 2H).

实施例 265 化合物 A266 的合成:



室温下, 向化合物 **A150** (150mg, 0.19 mmol) 的 1,4-二氧六环 (2 mL) 溶液中加入二甲基氧化膦 (30 mg, 0.38 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (87 mg, 0.10 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (55 mg, 0.1 mmol) 和三乙胺 (48 mg, 0.48 mmol)。反应液在氩气保护下 100°C 微波反应 1.5 h。反应液加水, 加入二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物反相 (乙腈/10M 碳酸氢铵水溶液) 分离纯化得到黄色固体 **A266** (22 mg, 收率 14%)。LCMS (ESI) $m/z = 831.3$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 – 8.29 (m, 1H), 8.19 – 8.10 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.76 – 7.62 (m, 3H), 7.61 – 7.47 (m, 2H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.99 – 6.83 (m, 3H), 4.45 – 4.24 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.92 – 2.79 (m, 2H), 2.79 – 2.59 (m, 6H), 1.99 – 1.83 (m, 2H), 1.77 – 1.60 (m, 6H), 1.56 – 1.38 (m, 2H)。

实施例 266 化合物 A267 的合成:



第 1 步:

室温下, 向 1-(6-氟吡啶-3-基)-3-(4-甲氧苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (300 mg, 1.43 mmol) 的二甲基亚砜(6 mL)中加入 5,8-二氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷 (326 mg, 2.15 mmol, HCl salt)和 DIPEA (463 mg, 3.59 mmol)。反应液微波 150°C 搅拌 1h。反应液加水, 加入二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到黄色固体 **A267-1** (230 mg, 收率 53%)。LCMS (ESI) $m/z = 305.3 [M+H]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 向化合物 **A267-1** (230 mg, 0.76 mmol) 的三氟乙酸溶液 (2.5 mL) 中加入三氟甲磺酸 (0.5 mL)。反应液在 70°C 搅拌反应 3h。反应液用饱和碳酸氢钠淬灭将, 加入二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到灰色固体 **A26-2** (75 mg, 收率 38%)。LCMS (ESI) $m/z = 261.2 [M+H]^+$ 。

第 3 步:

室温下, 向化合物 4-氨基苄醇 (2 g, 16.24 mmol) 的四氢呋喃(20 mL)中加入 *N,N'*-二-Boc-1H-1-胍基吡唑 (5.04 g, 16.24 mmol)。反应液室温搅拌 16h。反应液减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到黄色油状液体 **A267-3** (3.75 g, 收率 63%)。LCMS (ESI) $m/z = 366.3$ $[M+H]^+$ 。

第 4 步:

室温下, 向化合物 **A267-3** (3.75 g, 10.26 mmol) 的二氯甲烷溶液 (38 mL) 中加入三氟乙酸(19 mL)。室温下搅拌反应 2h。将反应液减压浓缩, 得棕黄色液体 **A267-4** (5.7 g, 收率 100%, 粗品)。LCMS (ESI) $m/z = 166.2$ $[M+H]^+$ 。

第 5 步:

室温下, 向化合物 **A267-4** (1.16 g, 4.16 mmol, TFA salt) 的乙醇溶液(20 mL)中加入 **SM4** (1 g, 2.77 mmol) 和碳酸钾(1.15 g, 8.32 mmol)。反应液加热到 70°C 搅拌 16h。反应液加水, 加入乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到棕黄色固体 **A267-5** (794 mg, 收率 62%)。LCMS (ESI) $m/z = 463.3$ $[M+H]^+$ 。

第 6 步:

室温下, 向化合物 **A267-5** (108 mg, 0.23 mmol) 的二氯甲烷溶液 (2 mL) 中加入二氯亚砷(56 mg, 0.47 mmol) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺(0.1 mL)。室温下搅拌反应 2h。将反应液减压浓缩, 得棕黄色液体 **A267-6** (134 mg, 收率 100%, 粗品)。LCMS (ESI) $m/z = 481.2$ $[M+H]^+$ 。

第 7 步:

在 0°C 氩气保护下, 向化合物 3-氧代-1-哌嗪羧酸叔丁酯 (42 mg, 0.21 mmol) 的四氢呋喃(3 mL) 中加入氢化钠(17 mg, 0.42 mmol, 60%)。反应液在 0°C 搅拌 1h。加入化合物 **A267-6** (80 mg, 0.14 mmol), 反应液室温搅拌 3h, 反应液加水, 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到白色固体 **A267-7** (90 mg, 收率 100%, 粗品)。LCMS (ESI) $m/z = 645.3$ $[M+H]^+$ 。

第 8 步:

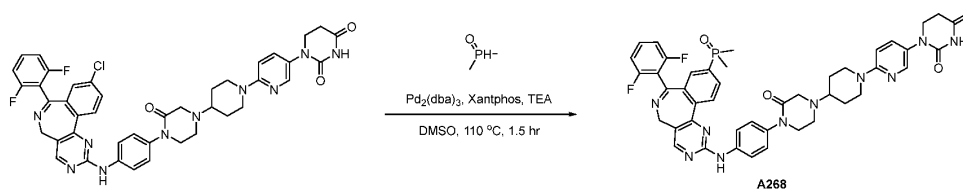
向化合物 **A267-7** (166 mg, 0.26 mmol) 的二氯甲烷溶液 (2 mL) 中加入 HCl (1 mL, 4.0 M in 1,4-dioxane), 反应液在室温下搅拌 2h。反应液直接旋干得到白色固体 **A267-8** (120 mg, 收率 86 %, 粗品)。LCMS (ESI) $m/z = 545.1$ $[M+H]^+$ 。

第 9 步:

向化合物 **A267-8** (42 mg, 0.08 mmol) 的二氯甲烷溶液 (2 mL) 中加入 **A267-2** (30 mg, 0.12 mmol) 和乙酸(0.1 mL), 反应液在室温下搅拌 1h 后加入氰基硼氢化钠(14 mg, 0.23 mmol)。反应液在室温下搅拌 6h, 反应液加水, 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 剩余物反相 (乙腈/10M 碳酸氢铵水溶液) 分离纯化得到黄色固体 **A267** (10 mg, 收率 16%)。LCMS (ESI) $m/z = 789.3$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.65 – 7.44 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.30 – 7.11 (m, 4H), 6.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.87 – 3.75 (m,

2H), 3.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.28 – 3.19 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.79 – 2.59 (m, 4H).

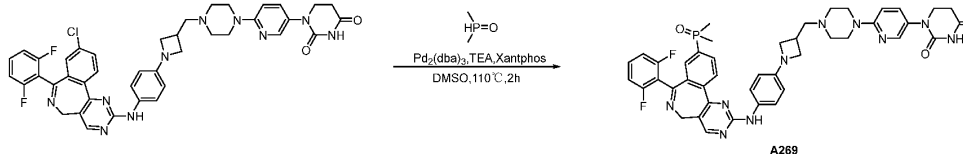
实施例 267 化合物 A268 的合成:



按照与实施例 265 中描述的化合物 A266 的合成方法合成化合物 A268 (18 mg, 收率 34.2%)。

LCMS (ESI) $m/z = 845.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.41 – 8.37 (m, 1H), 8.20 – 8.12 (m, 1H), 8.09 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.61 – 7.49 (m, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.39 – 4.30 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.66 – 3.59 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.94 – 2.82 (m, 4H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.76 – 1.62 (m, 6H), 1.52 – 1.37 (m, 2H).

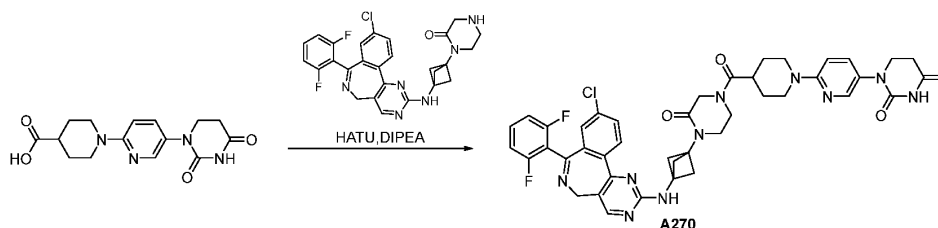
实施例 268 化合物 A269 的合成:



按照与实施例 265 中描述的化合物 A266 的合成方法合成化合物 A269 (23.0 mg, 收率 21%)。

LCMS (ESI) $m/z = 817.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.34 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 8.18 – 8.10 (m, 1H), 8.07 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 4H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.47 – 6.43 (m, 2H), 3.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.55 – 3.49 (m, 4H), 3.48 – 3.45 (m, 2H), 3.05 – 2.95 (m, 1H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.75 – 1.65 (m, 4H).

实施例 269 化合物 A270 的合成:

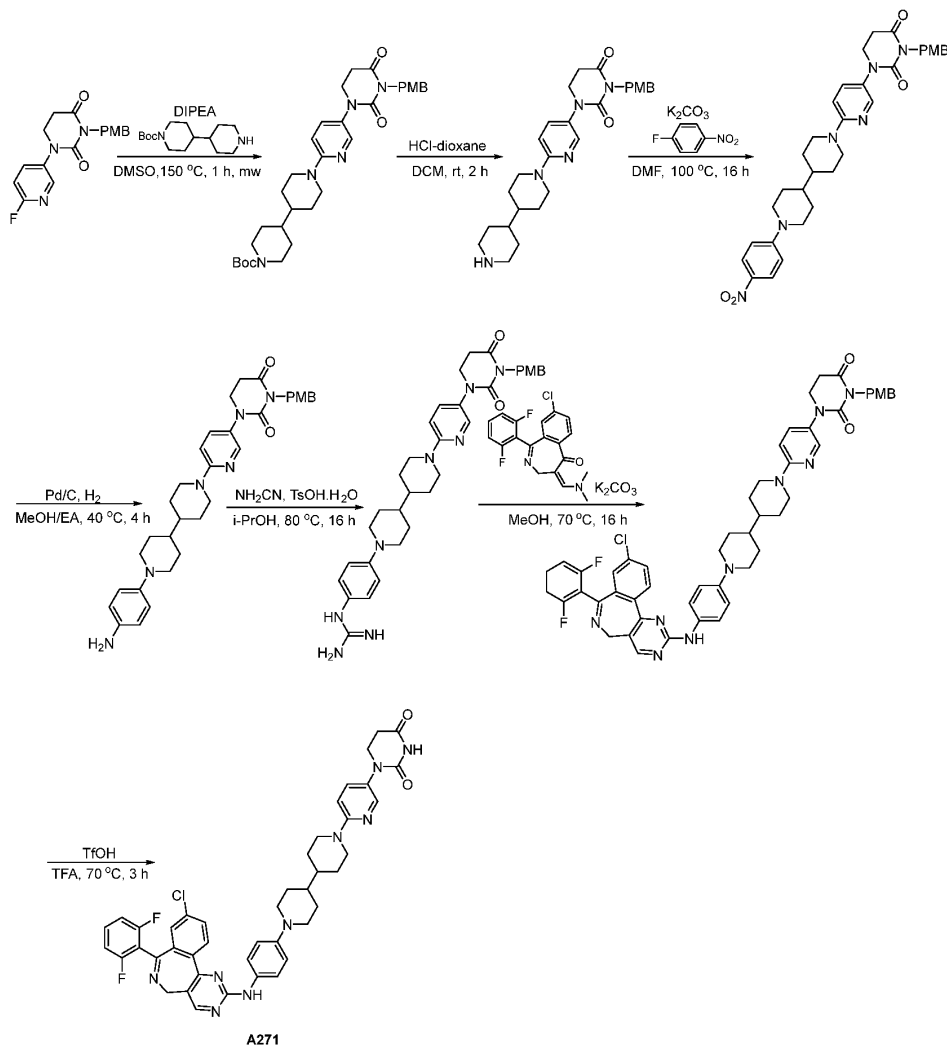


按照与实施例 1 中描述的化合物 A1 的合成方法合成化合物 A270 (15 mg, 收率 63.4%)。LCMS

(ESI) $m/z = 821.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.74 – 3.65 (m,

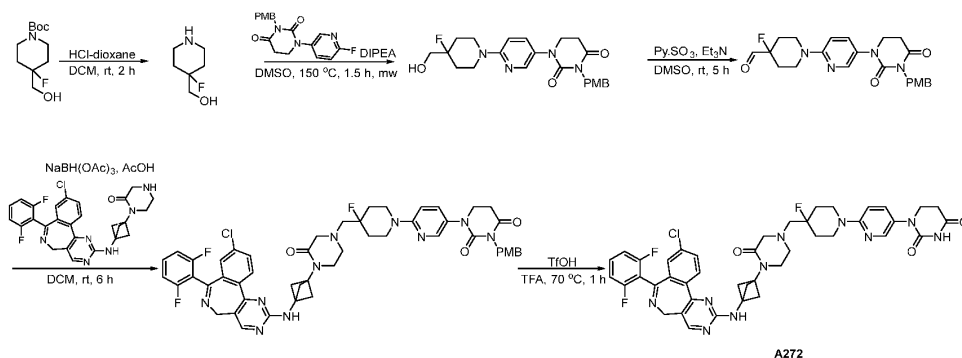
3H), 3.42 (s, 1H), 2.98 – 2.85 (m, 3H), 2.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.45 (s, 6H), 1.74 – 1.63 (m, 2H), 1.60 – 1.45 (m, 2H).

实施例 270 化合物 A271 的合成:



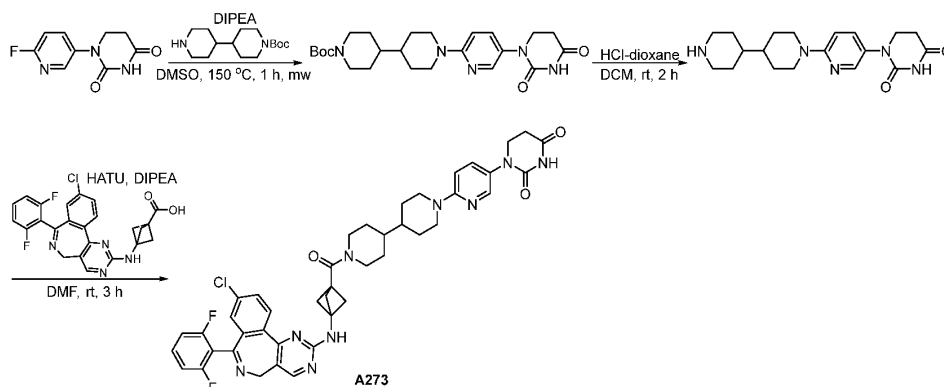
按照与实施例 251 中描述的化合物 A252 的合成方法合成化合物 A271 (2 mg, 收率 12%)。LCMS (ESI) $m/z = 788.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 1H), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.28 – 7.13 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.50 – 4.18 (m, 2H), 3.80 – 3.57 (m, 4H), 2.86 – 2.64 (m, 4H), 2.63 – 2.55 (m, 2H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.91 – 1.68 (m, 4H), 1.37 – 1.30 (m, 2H), 1.25 – 1.20 (m, 2H), 0.96 – 0.76 (m, 1H).

实施例 271 化合物 A272 的合成:



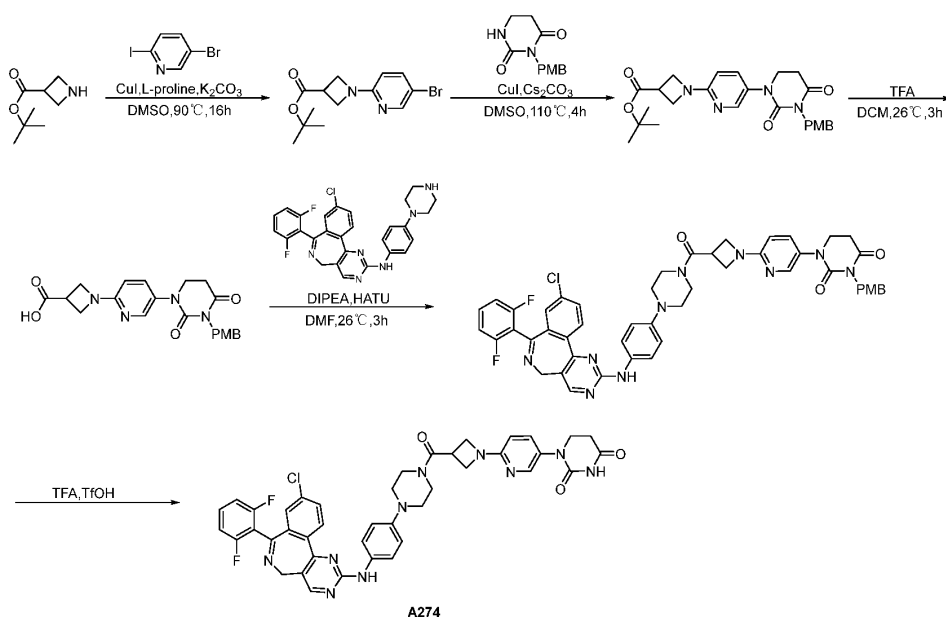
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A272** (9 mg, 收率 21%)。LCMS (ESI) $m/z = 825.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 – 8.13 (m, 2H), 8.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.91 – 7.77 (m, 1H), 7.65 – 7.49 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.14 – 3.94 (m, 2H), 3.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 2H), 3.29 – 3.18 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.83 – 2.60 (m, 6H), 2.46 (s, 6H), 2.00 – 1.84 (m, 2H), 1.82 – 1.54 (m, 2H).

实施例 272 化合物 **A273** 的合成:



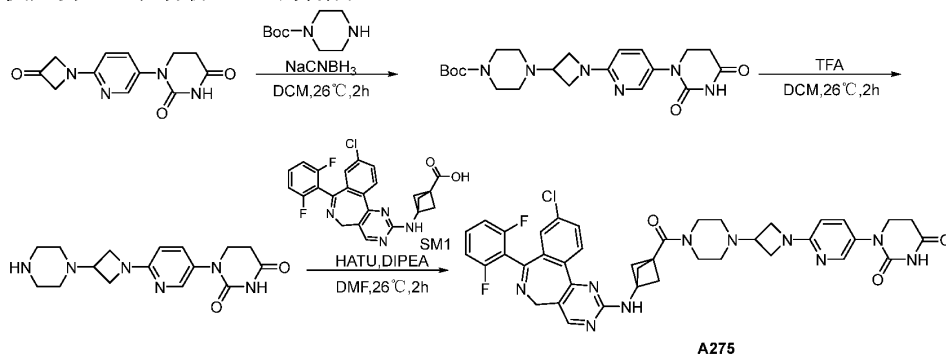
按照与**实施例 54** 中描述的化合物 **A54** 的合成方法合成化合物 **A273** (10 mg, 收率 29%)。LCMS (ESI) $m/z = 806.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 – 8.15 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.51 – 4.25 (m, 3H), 4.22 – 4.02 (m, 1H), 3.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.12 – 2.91 (m, 1H), 2.83 – 2.65 (m, 4H), 2.46 – 2.33 (m, 6H), 1.89 – 1.65 (m, 4H), 1.46 – 1.29 (m, 2H), 1.29 – 0.92 (m, 4H).

实施例 273 化合物 **A274** 的合成:



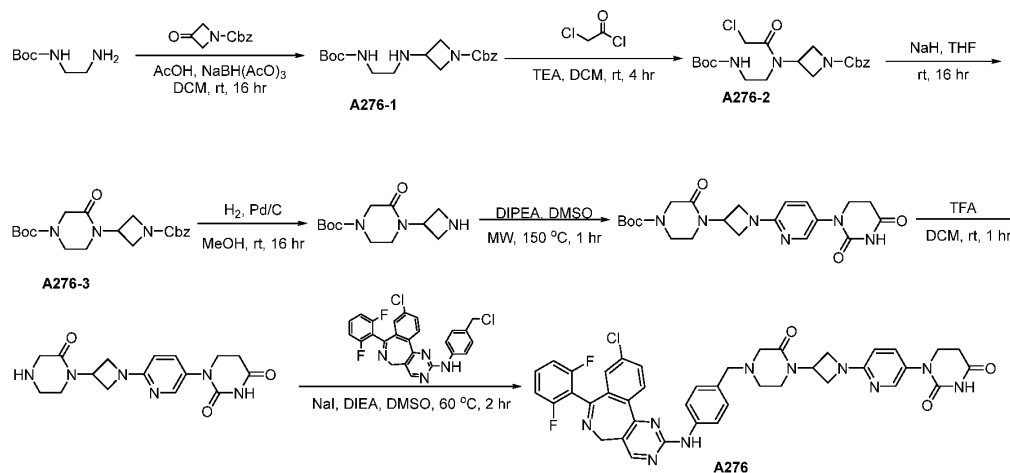
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A274** (12.0 mg, 收率 46%)。LCMS (ESI) $m/z = 789.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.69 – 3.65 (m, 2H), 3.55 – 3.50 (m, 2H), 3.15 – 3.07 (m, 4H), 2.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).

实施例 274 化合物 **A275** 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A275** (12 mg, 收率 44%)。LCMS (ESI) $m/z = 779.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 – 8.20 (m, 2H), 8.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 6.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.82 – 3.77 (m, 2H), 3.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.64 – 3.60 (m, 2H), 3.50 – 3.45 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.38 – 2.30 (m, 2H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.29 – 1.20 (m, 2H).

实施例 275 化合物 A276 的合成:



第 1 步:

在 1-苄氧羰基氮杂环丁烷-3-酮(2.56 g, 12.48 mmol), *N*-叔丁氧羰基-1,2-乙二胺 (2 g, 12.48 mmol) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中加入乙酸 (1.50 g, 24.97 mmol), 醋酸硼氢化钠 (7.94 g, 37.45 mmol), 反应液在室温下搅拌 16 小时, LCMS 检测反应完全, 反应液用饱和碳酸氢钠淬灭, 二氯甲烷萃取, 有机相旋干通过柱层析纯化得到 **A276-1** (2.7 g, 收率 61.90%)。LCMS (ESI) $m/z = 350.3$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

在 **A276-1** (2.3 g, 6.58 mmol), 三乙胺 (1.33 g, 13.16 mmol, 1.83 mL) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中加入氯乙酰氯 (892.10 mg, 7.90 mmol, 629.57 μ L), 反应液在室温下搅拌 4 小时, LCMS 检测反应完全, 反应液用饱和碳酸氢钠淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相旋干通过柱层析纯化得到 **A276-2** (1.6 g, 收率 57.07%)。LCMS (ESI) $m/z = 426.3$ $[M+H]^+$ 。

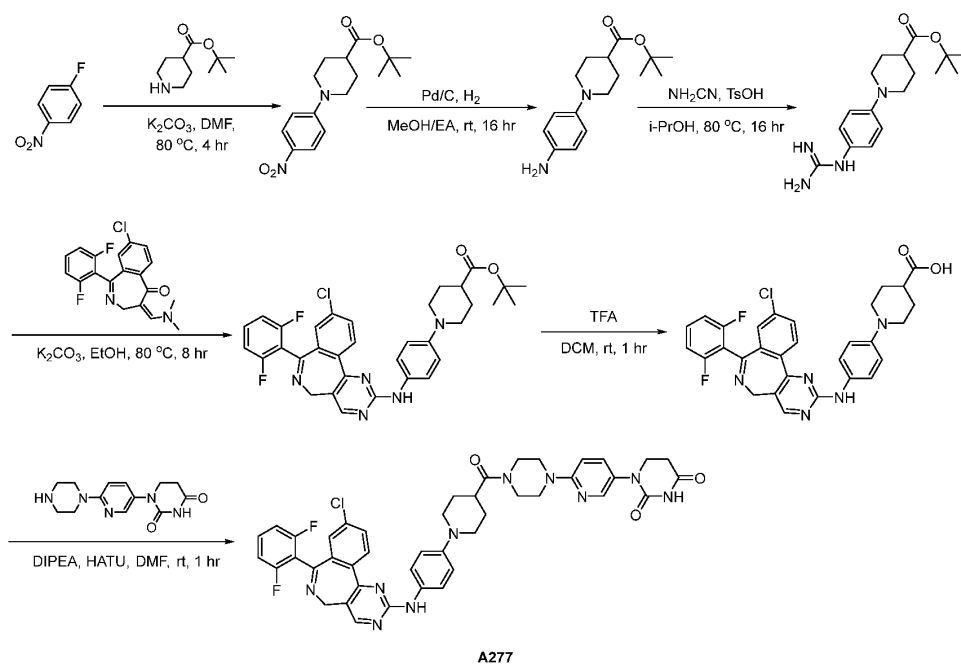
第 3 步:

在 **A276-2** (1.5 g, 3.52 mmol) 的四氢呋喃 (80 mL) 溶液中零度加入氢化钠 (169.04 mg, 4.23 mmol, 60% purity), 反应液在室温下搅拌 16 小时, LCMS 检测反应完全, 反应液用冰的饱和氯化铵淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相旋干通过柱层析纯化得到 **A276-3** (1.3 g, 收率 94.78%)。LCMS (ESI) $m/z = 390.4$ $[M+H]^+$ 。

第 4 步:

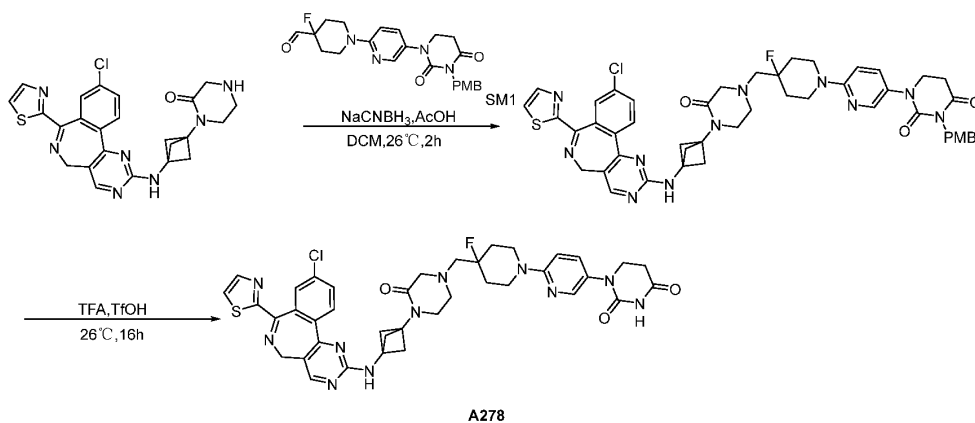
按照与实施例 101 中描述的化合物 **A101** 的合成方法合成化合物 **A276** (5 mg, 3% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 789.3$ $[M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 6.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.30–5.22 (m, 1H), 4.15 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.09 – 4.02 (m, 2H), 3.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.52 – 3.48 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.74 – 2.68 (m, 4H)。

实施例 276 化合物 A277 的合成:



按照与**实施例 184** 中描述的化合物 **A185** 的合成方法合成化合物 **A277** (17 mg, 58.2% 收率)。
 LCMS (ESI) $m/z = 817.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 6.98 – 6.89 (m, 3H), 3.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.72 – 3.68 (m, 2H), 3.67 – 3.64 (m, 2H), 3.62 – 3.56 (m, 4H), 3.54 – 3.48 (m, 2H), 2.89 – 2.79 (m, 1H), 2.75 – 2.69 (m, 4H), 1.80 – 1.73 (m, 4H).

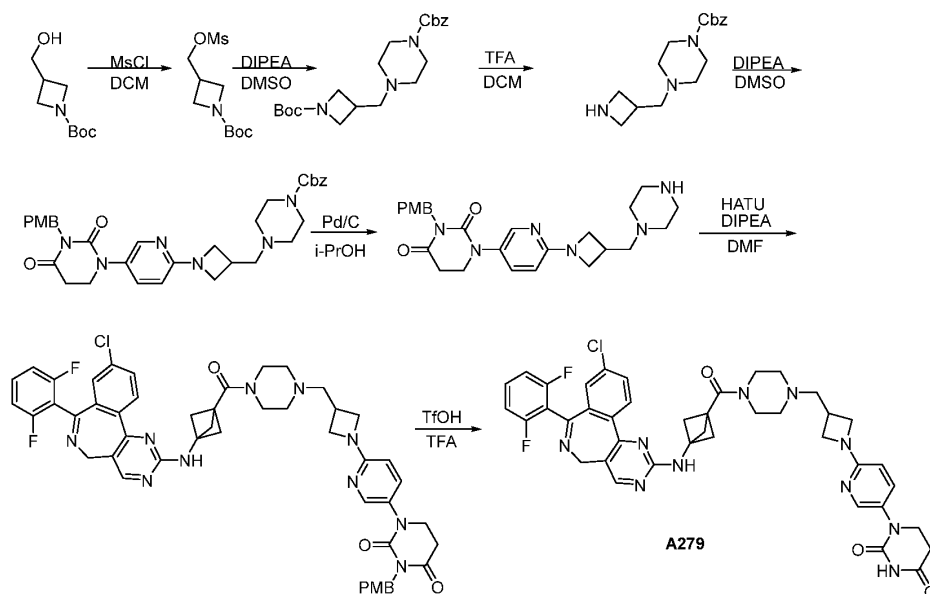
实施例 277 化合物 A278 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A278** (15.0 mg, 收率 25%)。
 LCMS (ESI) $m/z = 796.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 1H), 7.97 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.94 – 7.89 (m, 2H), 7.53 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.08 – 4.01 (m, 2H), 3.86 – 3.82 (m,

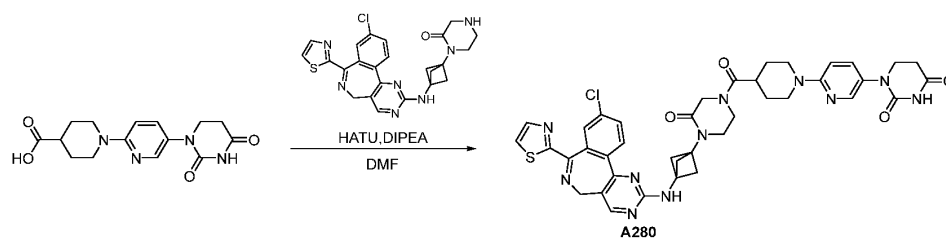
1H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.35 – 3.25 (m, 4H), 3.10 (s, 2H), 2.78 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.75 – 2.67 (m, 3H), 2.60 (bs, 1H), 2.43 (s, 6H), 1.95 – 1.85 (m, 2H).

实施例 278 化合物 A279 的合成:



按照与**实施例 68**中描述的化合物**A68**和**实施例 70**中描述的化合物**A70-4**的合成方法合成化合物**A279** (8.1 mg, 收率 42.3 %)。LCMS (ESI) $m/z = 793.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.63 – 3.55 (m, 4H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 2.97 – 2.89 (m, 1H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.42 – 2.32 (m, 10H).

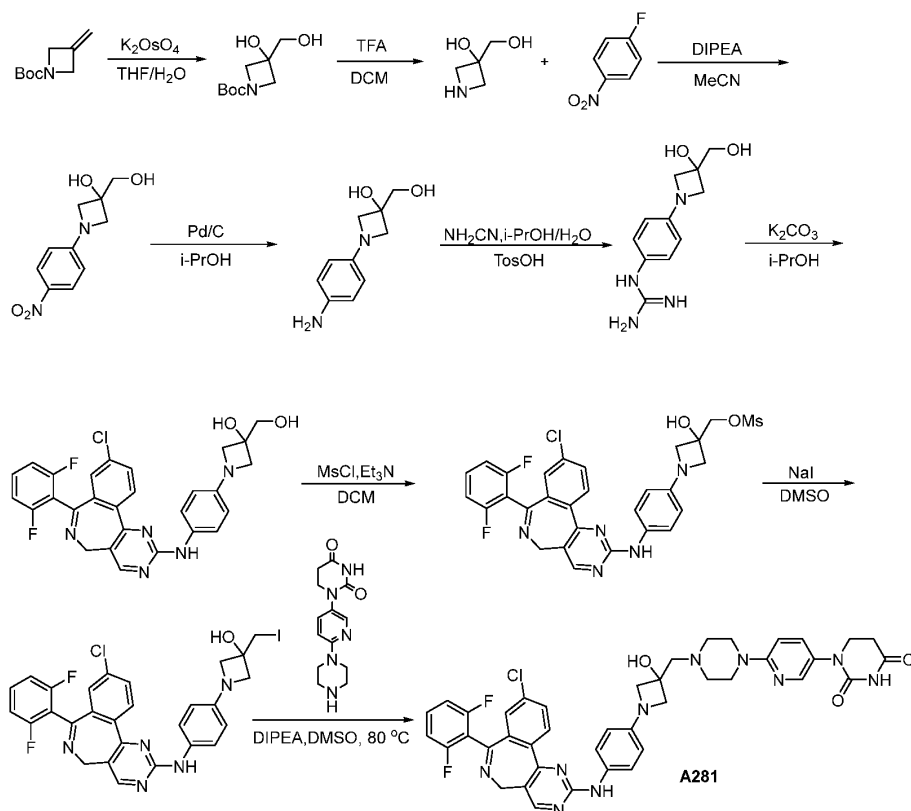
实施例 279 化合物 A280 的合成:



按照与**实施例 1**中描述的化合物**A1**的合成方法合成化合物**A280** (10.3 mg, 收率 39.9%)。LCMS (ESI) $m/z = 792.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20 – 8.08 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.34 – 4.25 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.84 – 3.78 (m, 2H), 3.73 – 3.63 (m, 3H), 3.42 – 3.37 (m, 1H), 2.98 – 2.84 (m, 3H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz,

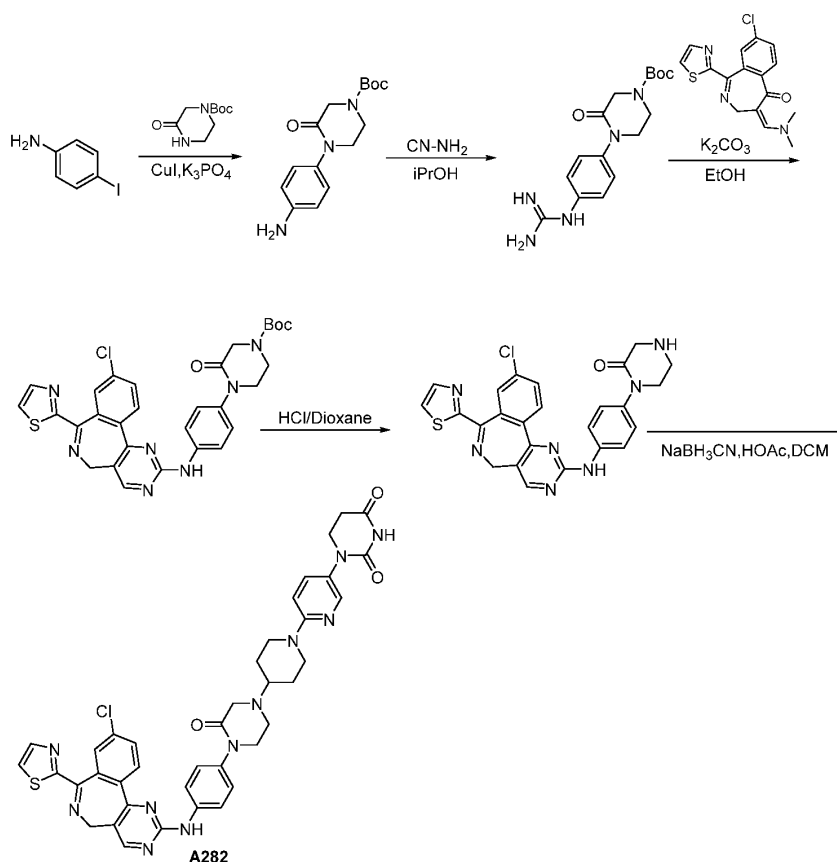
2H), 2.42 (s, 6H), 1.72 – 1.62 (m, 2H), 1.58 – 1.45 (m, 2H).

实施例 280 化合物 A281 的合成:



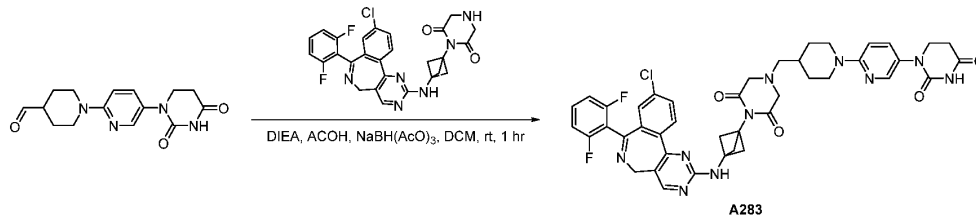
按照与实施例 210 中描述的化合物 A211 的合成方法合成化合物 A281 (11 mg, 收率 39.9%)。LCMS (ESI) $m/z = 791.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 4H), 7.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.89 – 3.88 (m, 2H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.58 – 3.56 (m, 2H), 3.52 – 3.49 (m, 4H), 2.74 – 2.65 (m, 8H).

实施例 281 化合物 A282 的合成:



按照与**实施例 210** 中描述的化合物 **A211** 的合成方法合成化合物 **A282** (12.4 mg, 收率 24.3%)。LCMS (ESI) $m/z = 774.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.91 – 7.87 (m, 2H), 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.36 – 4.25 (m, 2H), 3.88 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.63 – 3.53 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.90 – 2.79 (m, 4H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 1H), 1.95 – 1.84 (m, 2H), 1.48 – 1.34 (m, 2H).

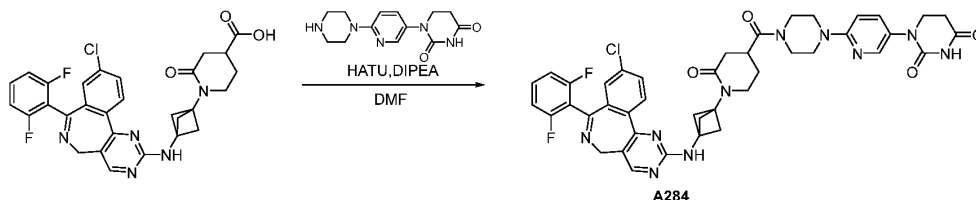
实施例 282 化合物 A283 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A283** (5 mg, 13% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 821.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 1H),

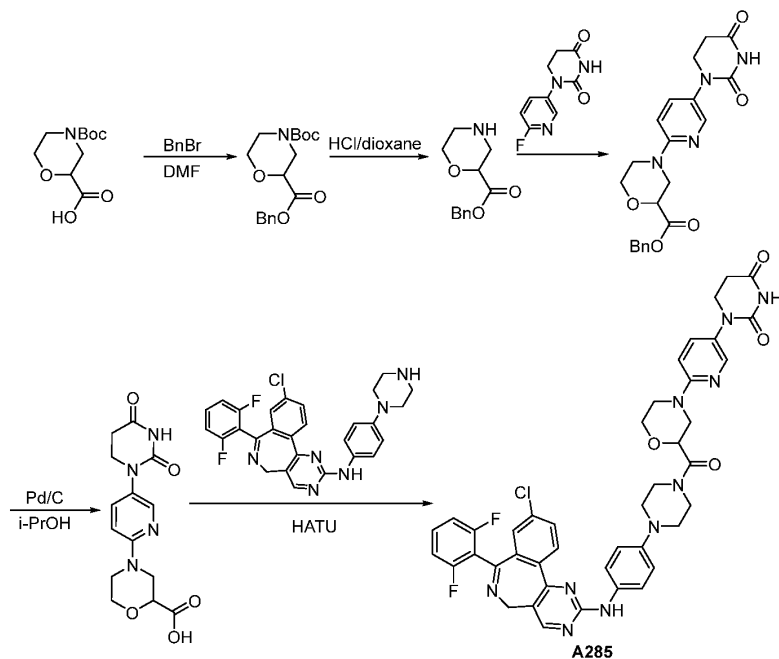
7.23 – 7.16 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.43 (s, 4H), 2.84 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.33 – 2.27 (m, 2H), 1.91 – 1.69 (m, 3H), 1.16 – 1.02 (m, 2H).

实施例 283 化合物 A284 的合成:



按照与**实施例 1**中描述的化合物**A1**的合成方法合成化合物**A284** (11.6 mg, 收率 53.1%)。LCMS (ESI) $m/z = 821.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.25 – 8.16 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.61 – 3.52 (m, 4H), 3.50 – 3.45 (m, 2H), 3.32 – 3.19 (m, 5H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.45 – 2.39 (m, 6H), 2.35 – 2.23 (m, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 1H).

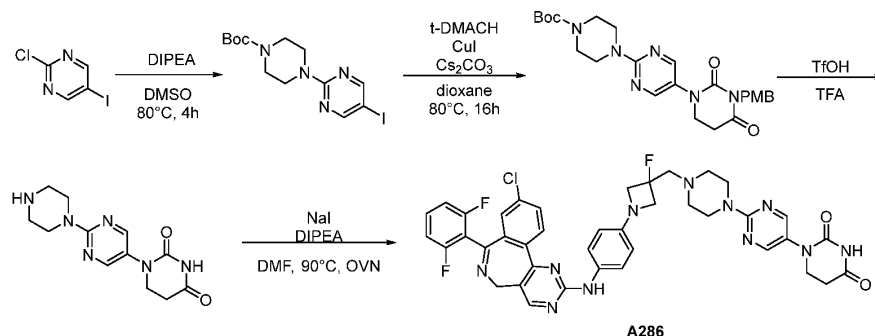
实施例 284 化合物 A285 的合成:



按照与**实施例 184**中描述的化合物**A185**的合成方法合成化合物**A285** (3 mg, 收率 11.1%)。LCMS (ESI) $m/z = 819.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.69 – 7.67 (m, 2H), 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 7.00 – 6.93 (m, 3H), 4.42 – 4.39 (m, 1H), 4.21

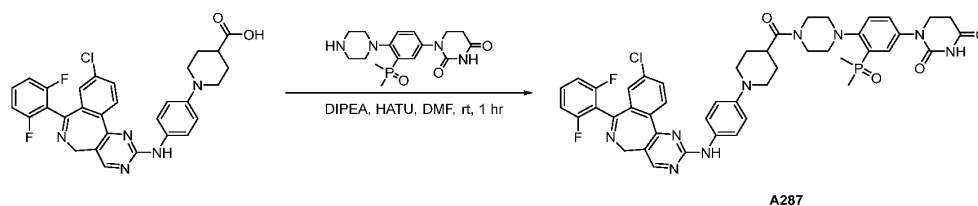
– 4.18 (m, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 2H), 3.75 – 3.65 (m, 7H), 3.20 – 2.95 (m, 6H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).

实施例 285 化合物 A286 的合成:



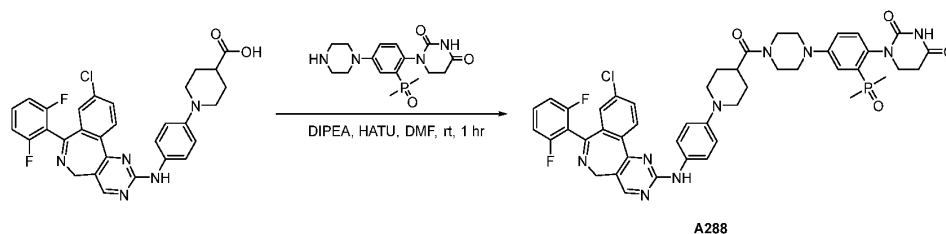
按照与实施例 101 所述的化合物 A101 的方法合成化合物 A286 (50.0mg, 收率 42 %). LCMS (ESI) $m/z = 794.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.66 – 7.50 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.04 – 3.97 (m, 2H), 3.87 – 3.80 (m, 2H), 3.75 – 3.70 (m, 6H), 2.94 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.71 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.60 – 2.58 (m, 4H).

实施例 286 化合物 A287 的合成:



按照与实施例 1 中描述的化合物 A1 的合成方法合成化合物 A287 (20 mg, 62.7% 收率). LCMS (ESI) $m/z = 892.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J_1 = 13.2$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.63 – 7.54 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.84 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.79 – 3.61 (m, 4H), 3.00 – 2.81 (m, 6H), 2.79 – 2.69 (m, 4H), 1.83 – 1.70 (m, 5H).

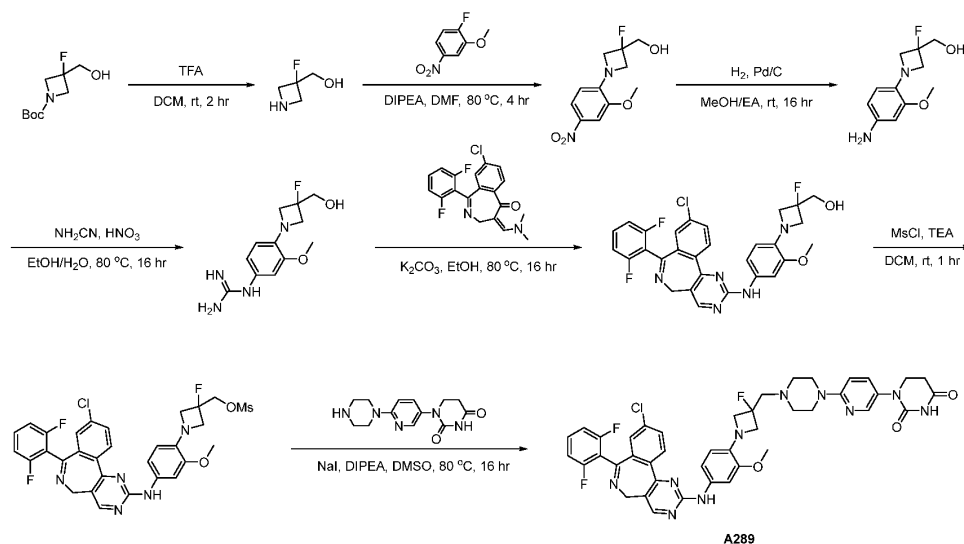
实施例 287 化合物 A288 的合成:



按照与实施例 1 中描述的化合物 A1 的合成方法合成化合物 A288 (20 mg, 62.7% 收率). LCMS

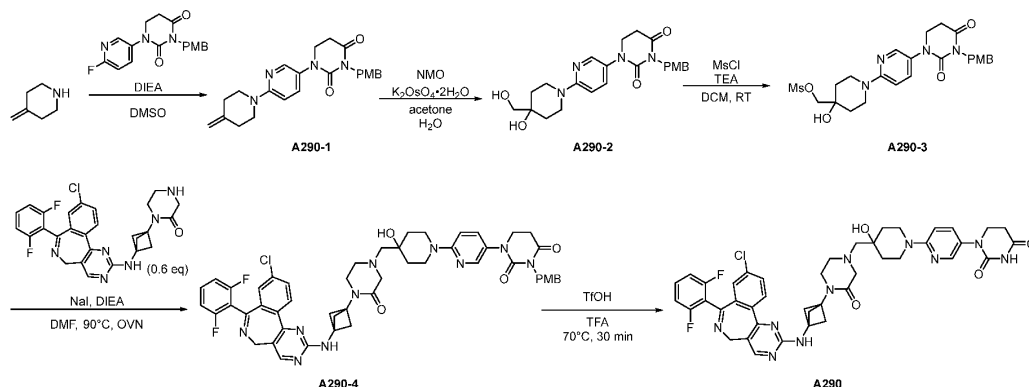
(ESI) $m/z = 892.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 4H), 6.98 – 6.92 (m, 2H), 3.78 – 3.62 (m, 4H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 3.30 – 3.20 (m, 4H), 2.96 – 2.80 (m, 2H), 2.78 – 2.66 (m, 3H), 2.62 – 2.54 (m, 2H), 1.79 – 1.73 (m, 3H), 1.61 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H).

实施例 288 化合物 A289 的合成:



按照与**实施例 101** 中描述的化合物 **A101** 的合成方法合成化合物 **A289** (16 mg, 12.5% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 823.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 2H), 3.90 – 3.81 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.56 – 3.52 (m, 4H), 2.93 (d, $J = 25.8$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.69 – 2.62 (m, 4H).

实施例 289 化合物 A290 的合成:

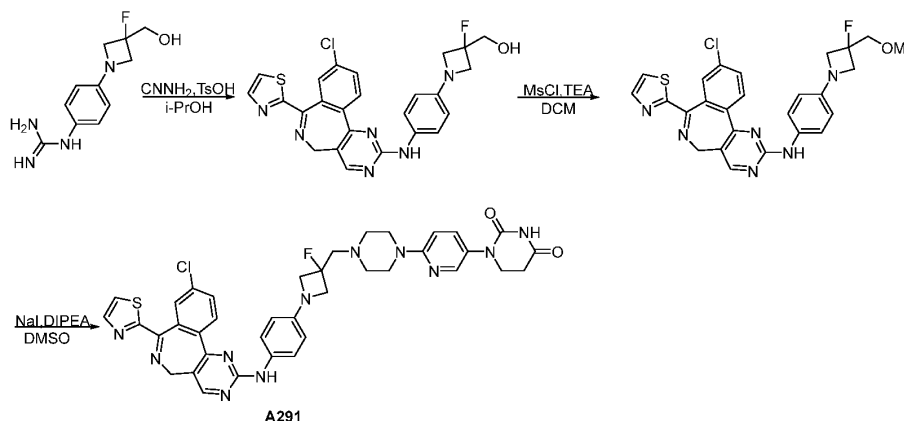


第 2 步:

室温下, 向化合物 **A290-1** (1.2 g, 2.95 mmol) 的丙酮 (40 mL) 和水 (5 mL) 溶液中加入 $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (98.0 mg, 0.29 mmol) 和 NMO (691.7 mg, 5.9 mmol), 反应液在室温下搅拌 14h。反应液加入乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品, 粗品通过柱层析(二氯甲烷/甲醇=13/1)纯化得到黄色固体 **A290-2** (906 mg, 收率 69%)。LCMS (ESI) $m/z = 441.2 [M+H]^+$ 。

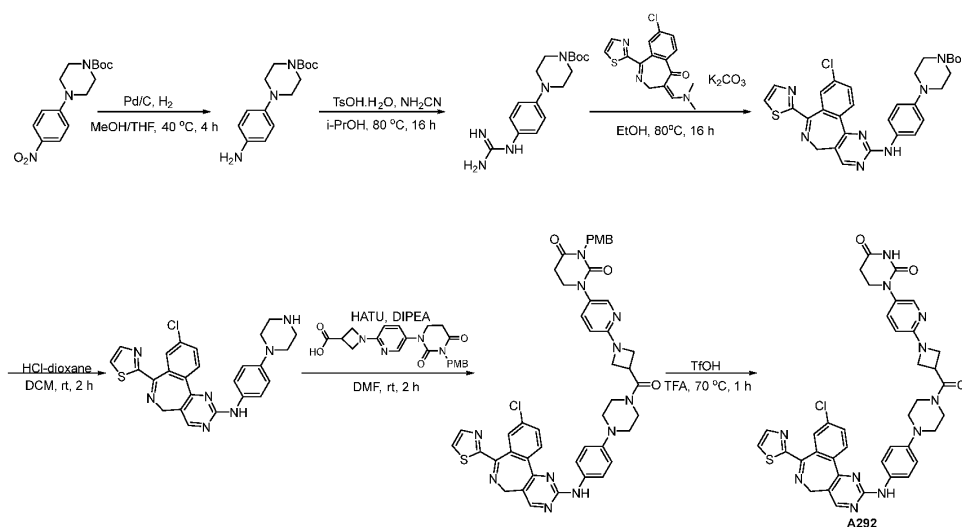
第 5 步:

按照与**实施例 210** 中描述的化合物 **A211** 的合成方法合成化合物 **A290** (40.0mg, 收率 57.3 %)。LCMS (ESI) $m/z = 823.2 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.33 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.20 – 8.18 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.88 – 7.80 (m, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.46 (dd, $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.85 – 3.82 (m, 2H), 3.69 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.29 – 3.26 (m, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.80 – 2.78 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.35 (s, 2H), 1.57 – 1.47 (m, 4H)。

实施例 290 化合物 A291 的合成:

按照与**实施例 210** 中描述的化合物 **A211** 和**实施例 48** 中描述的化合物 **A48-2** 的合成方法合成化合物 **A291** (7.2 mg, 收率 22 %)。LCMS (ESI) $m/z = 764.2 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.36 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.91 – 7.84 (m, 2H), 7.62 – 7.43 (m, 3H), 6.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.82 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.04 – 3.93 (m, 2H), 3.89 – 3.76 (m, 3H), 3.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.56 – 3.41 (m, 4H), 2.90 (d, $J = 26.0$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.65 – 2.57 (m, 4H)。

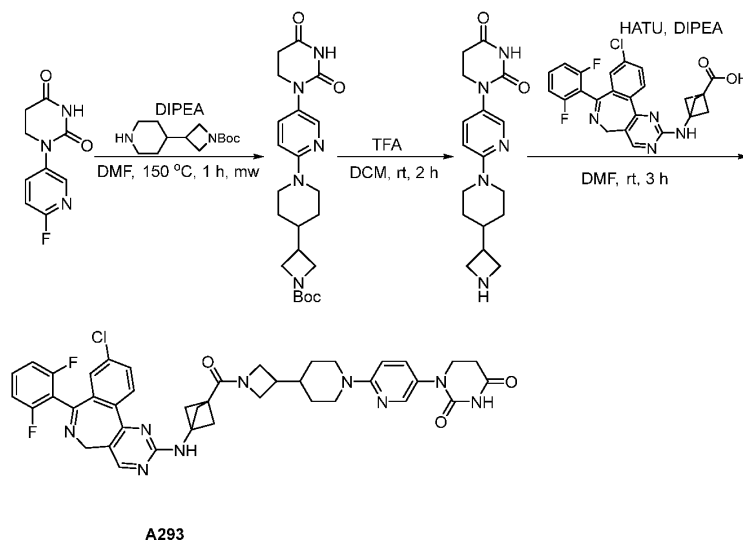
实施例 291 化合物 A292 的合成:



按照与**实施例 210** 中描述的化合物 **A211** 的合成方法合成化合物 **A292** (24 mg, 收率 28 %)。

LCMS (ESI) $m/z = 760.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.61 – 7.47 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.99 – 3.84 (m, 2H), 3.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.69 – 3.60 (m, 2H), 3.57 – 3.45 (m, 2H), 3.16 – 3.02 (m, 4H), 2.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).

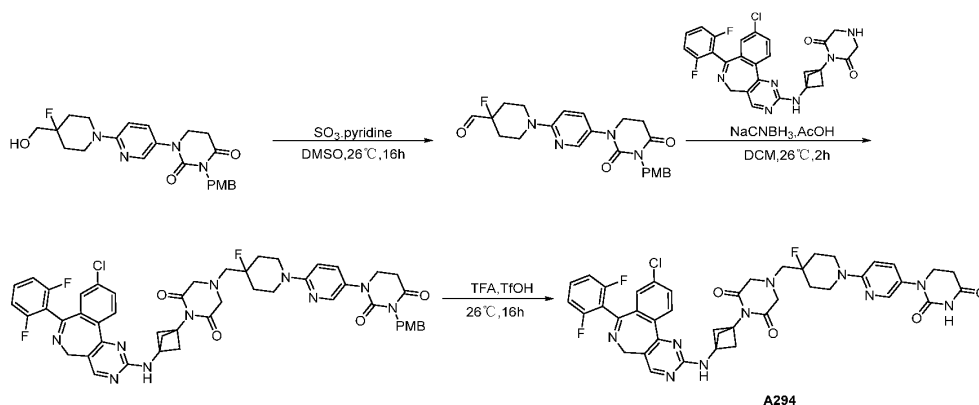
实施例 292 化合物 **A293** 的合成：



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A293** (20.0 mg, 收率 60 %, 白色固体)。LCMS (ESI) $m/z = 778.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 – 8.14 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.91 – 7.78 (m, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.26 – 7.12 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.45 – 4.21 (m, 3H), 4.12 – 3.97 (m,

1H), 3.97 – 3.85 (m, 1H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.70 – 3.58 (m, 1H), 2.81 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.35 (s, 7H), 1.73 (d, $J = 11.6$ Hz, 3H), 1.18 – 0.88 (m, 2H).

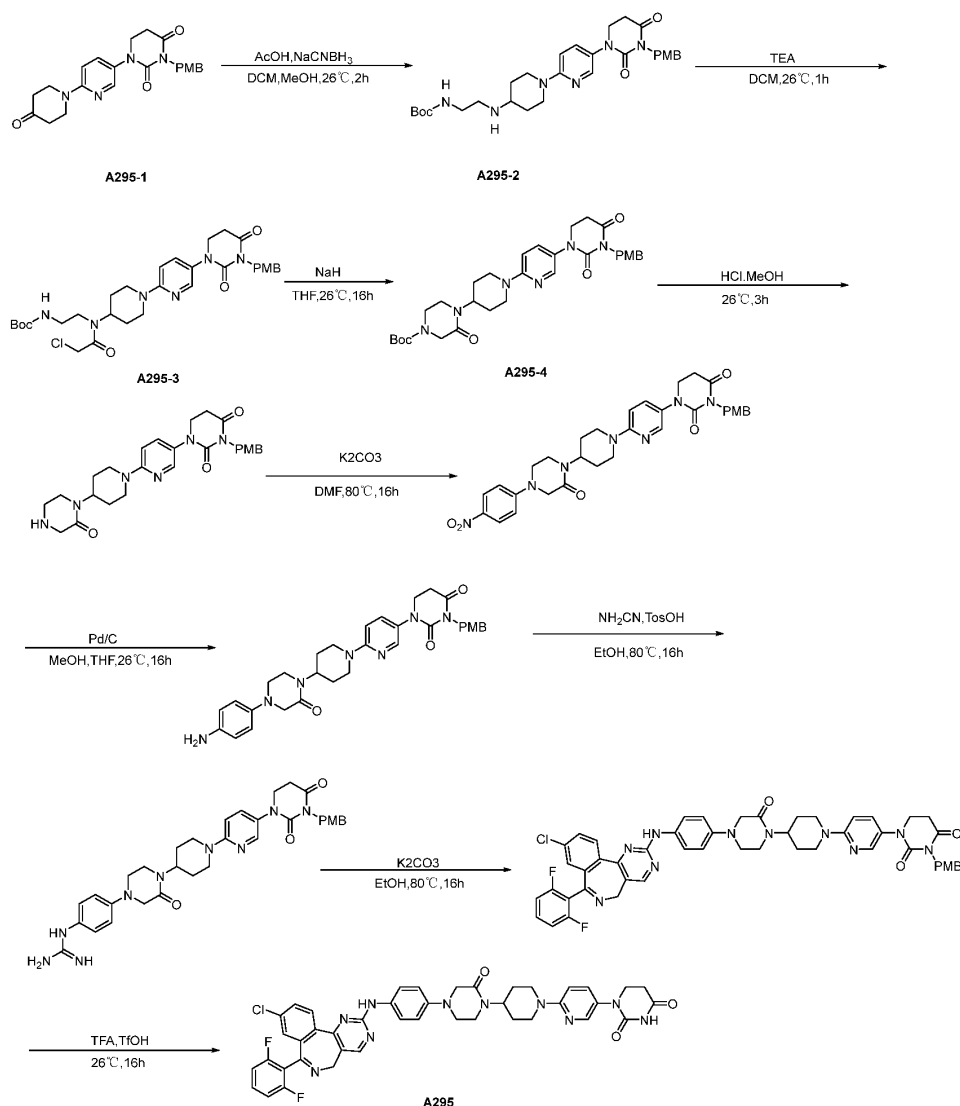
实施例 293 化合物 A294 的合成:



按照与实施例 131 中描述的化合物 A132 的合成方法合成化合物 A294 (15.0 mg, 收率 20%)。

LCMS (ESI) $m/z = 839.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.38 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 2H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.55 (s, 4H), 3.23 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.81 – 2.71 (m, 4H), 2.66 (s, 6H), 1.95 – 1.84 (m, 2H), 1.75 – 1.62 (m, 2H).

实施例 294 化合物 A295 的合成:



第1步:

室温下, 向化合物 **A295-1** (1.0 g, 2.45 mmol) 的二氯甲烷溶液(10 mL), 甲醇(2 mL)混合溶液中加入 *N*-Boc-乙二胺 (579.2 mg, 2.95 mmol), 乙酸(72.4 mg, 1.23 mmol)和氰基硼氢化钠 (462.6 mg, 7.36 mmol)。反应液在 26°C 搅拌 2h。反应液浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到白色固体 **A295-2** (1.00 g, 收率 73%)。LCMS (ESI) $m/z = 553.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第2步:

室温下, 向化合物 **A295-2** (924.8 mg, 1.68 mmol) 的二氯甲烷溶液(10 mL)溶液中加入氯乙酰氯 (208.2 mg, 1.84 mmol), TEA (339.2 mg, 3.35 mmol)。反应液在 26°C 搅拌 1h。反应液浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到白色固体 **A295-3** (800.0 mg, 收率 75%)。LCMS (ESI) $m/z = 629.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第3步:

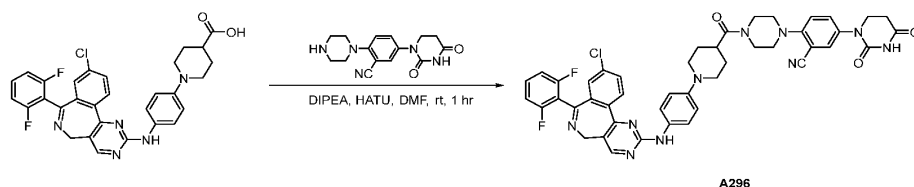
室温下, 向化合物 **A295-3** (750.0 mg, 1.19 mmol) 的四氢呋喃溶液(10 mL)溶液中加入 60% 的 NaH

(57.2 mg, 1.43 mmol)。反应液在 26°C 搅拌 16h。反应液浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到白色固体 **A295-4** (500.0 mg, 收率 70%)。LCMS (ESI) $m/z = 593.1$ $[M+H]^+$ 。

第 9 步：

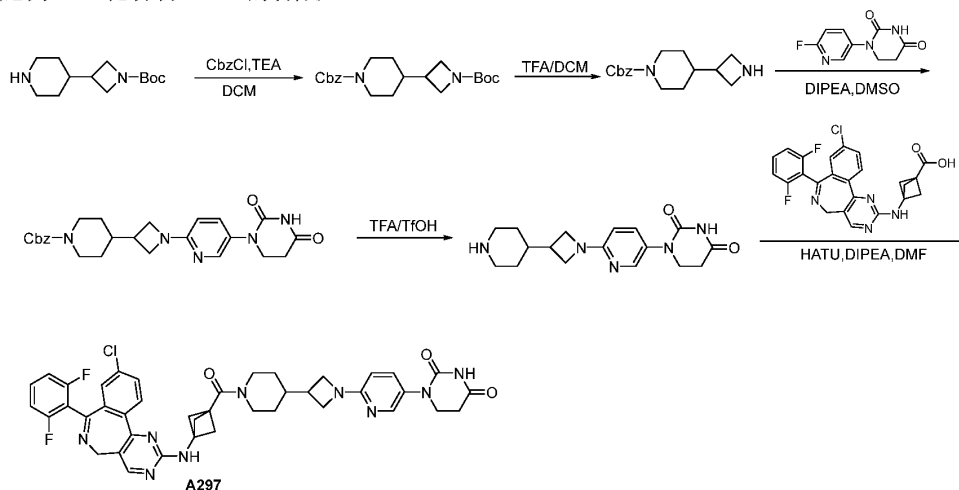
按照与**实施例 251**中描述的化合物 **A252** 的合成方法合成化合物 **A295** (2.3 mg, 收率 13%)。LCMS (ESI) $m/z = 803.2$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.91 – 7.86 (m, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 7.00 – 6.95 (m, 3H), 4.47 – 4.44 (m, 2H), 4.13 – 4.10 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.74 – 3.65 (m, 2H), 3.22 – 3.19 (m, 2H), 2.89 – 2.85 (m, 2H), 2.75 – 2.70 (m, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.77 – 1.62 (m, 2H), 1.26 (s, 2H)。

实施例 295 化合物 A296 的合成：



按照与**实施例 1**中描述的化合物 **A1** 的合成方法合成化合物 **A296** (18 mg, 59.9% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 841.4$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.68 – 7.52 (m, 4H), 7.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 3H), 6.98 – 6.92 (m, 2H), 3.84 – 3.75 (m, 4H), 3.72 – 3.61 (m, 4H), 3.24 – 3.10 (m, 4H), 2.89 – 2.80 (m, 1H), 2.77 – 2.67 (m, 4H), 1.82 – 1.69 (m, 4H)。

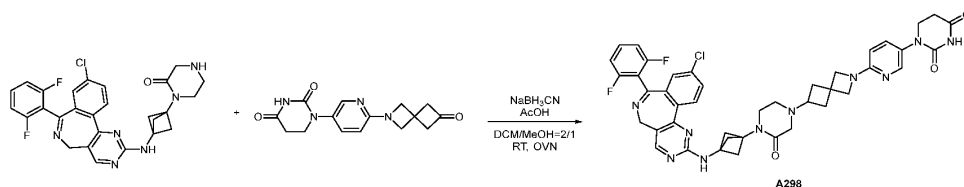
实施例 296 化合物 A297 的合成：



按照与**实施例 131**中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A297** (6.3 mg, 收率 46%)。LCMS (ESI) $m/z = 778.2$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.23 – 8.15 (m, 2H), 8.00 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.28 (d, $J =$

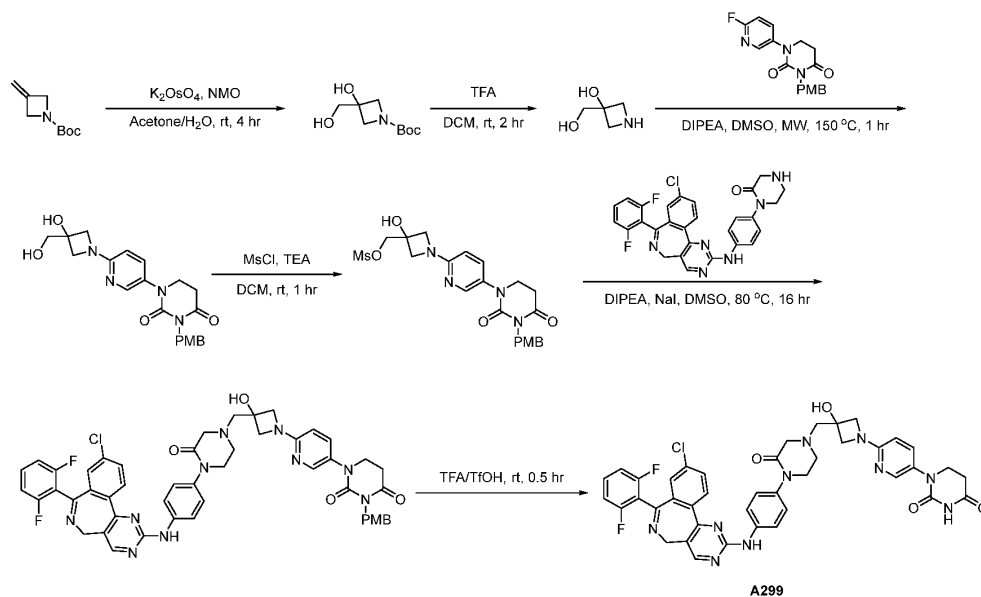
2.0 Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 6.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.40 – 4.32 (m, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 3.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.71 – 3.63 (m, 4H), 3.10 – 2.98 (m, 1H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 2.46 – 2.30 (m, 7H), 1.81 – 1.63 (m, 3H), 1.09 – 0.84 (m, 2H).

实施例 297 化合物 A298 的合成:



按照与实施例 131 述的化合物 A132 的方法合成化合物 A313 (18.0 mg, 收率 58.2%)。LCMS (ESI) $m/z = 805.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.47 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 6.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.67 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.29 – 3.26 (m, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.73 – 2.66 (m, 3H), 2.53 – 2.51 (m, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.34 – 2.29 (m, 2H), 2.05 – 2.00 (m, 2H).

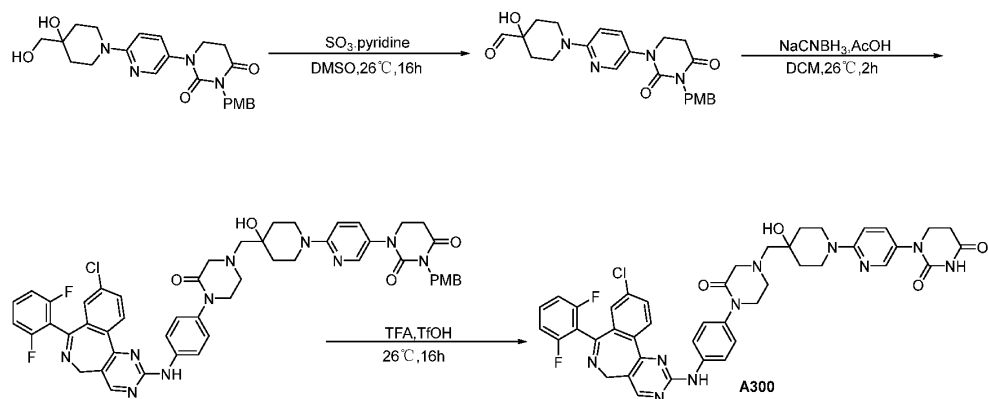
实施例 298 化合物 A299 的合成:



按照与实施例 289 中描述的化合物 A290 的合成方法合成化合物 A299 (7 mg, 26.8% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 805.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.92 – 7.82 (m, 3H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 6.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.68 – 3.63 (m, 2H), 3.39 – 3.38 (s, 2H), 3.04 – 2.97 (m,

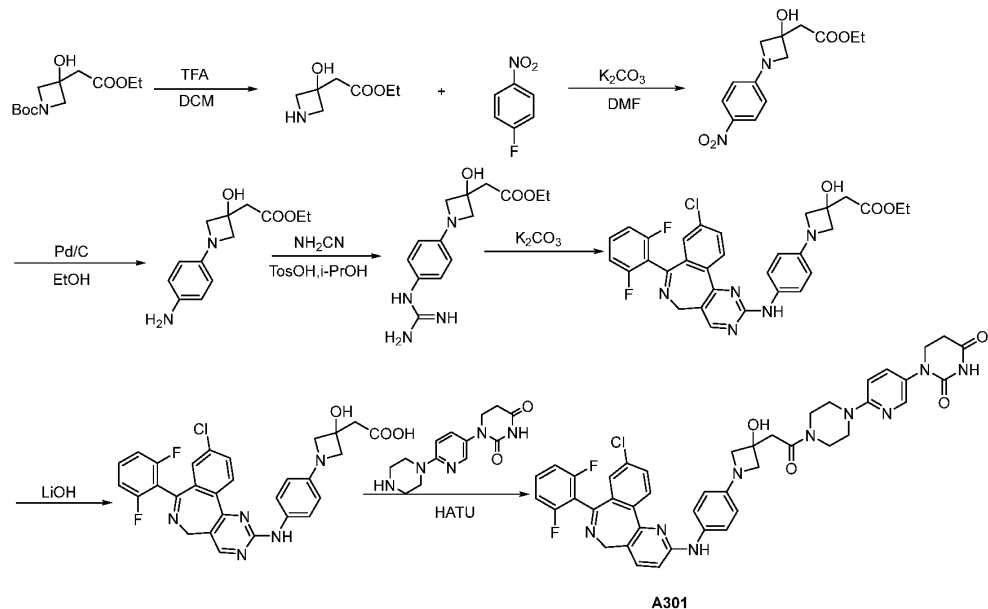
2H), 2.80 (s, 2H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).

实施例 299 化合物 A300 的合成:



按照与实施例 131 中描述的化合物 A132 的合成方法合成化合物 A300 (15.0 mg, 收率 20%)。LCMS (ESI) $m/z = 833.2$ $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.60 – 7.51 (m, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.95 – 3.85 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.68 – 3.62 (m, 2H), 3.05 – 2.95 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.50 – 2.45 (m, 2H), 1.70 – 1.60 (m, 4H).

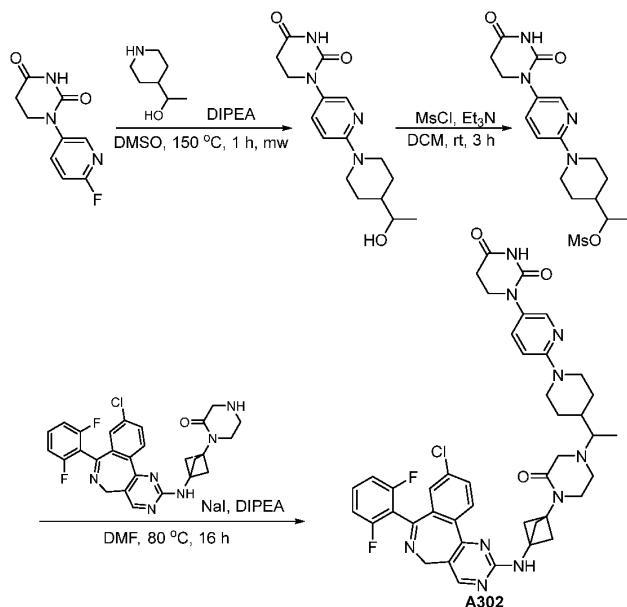
实施例 300 化合物 A301 的合成:



按照与实施例 210 中描述的化合物 A211 的合成方法合成化合物 A292 (15.0 mg, 收率 20%)。LCMS (ESI) $m/z = 818.2$ $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.58 (s, 1H),

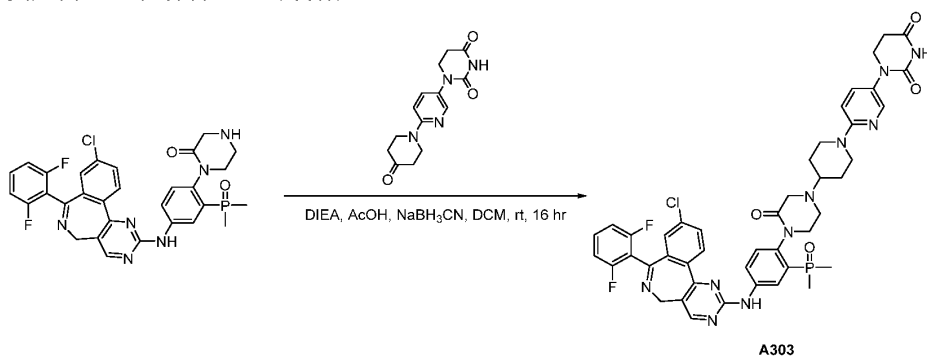
8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 4H), 7.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 6.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.98 – 3.96 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.64 – 3.51 (m, 10H), 2.93 (s, 2H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).

实施例 301 化合物 A302 的合成:



按照与实施例 131 中描述的化合物 A132 的合成方法合成化合物 A302 (2.5 mg, 收率 4 %, 白色固体)。LCMS (ESI) $m/z = 821.2$ $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 – 8.10 (m, 2H), 8.02 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.89 – 3.75 (m, 1H), 3.70 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.47 – 3.41 (m, 2H), 3.31 – 3.26 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.68 – 2.60 (m, 2H), 2.49 – 2.37 (m, 9H), 2.28 – 2.10 (m, 1H), 2.03 – 1.88 (m, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 1H), 1.63 – 1.50 (m, 1H), 1.49 – 1.34 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

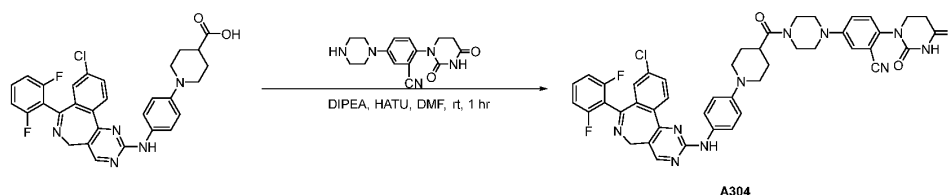
实施例 302 化合物 A303 的合成:



按照与实施例 131 中描述的化合物 A132 的合成方法合成化合物 A303 (8 mg, 13.8% 收率)。LCMS

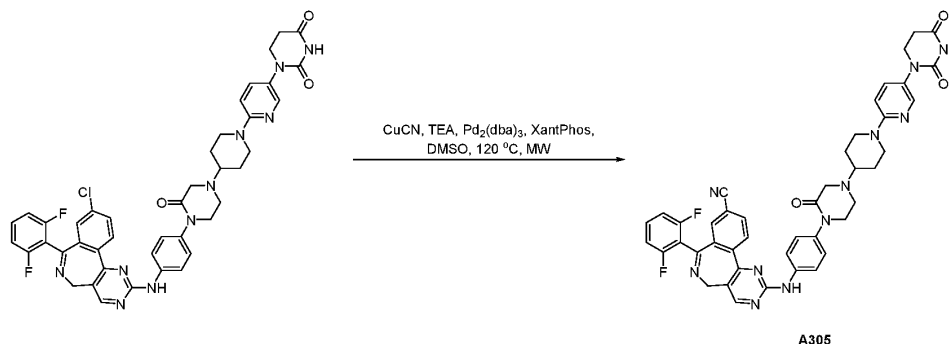
(ESI) $m/z = 879.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.43 – 8.35 (m, 2H), 8.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.00 – 7.93 (m, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 2H), 3.77 – 3.66 (m, 3H), 3.59 – 3.49 (m, 1H), 3.45 – 3.39 (m, 1H), 3.25 – 3.16 (m, 1H), 3.07 – 2.98 (m, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 2H), 2.82 – 2.76 (m, 1H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 2H), 1.74 – 1.59 (m, 6H), 1.54 – 1.37 (m, 2H).

实施例 303 化合物 A304 的合成:



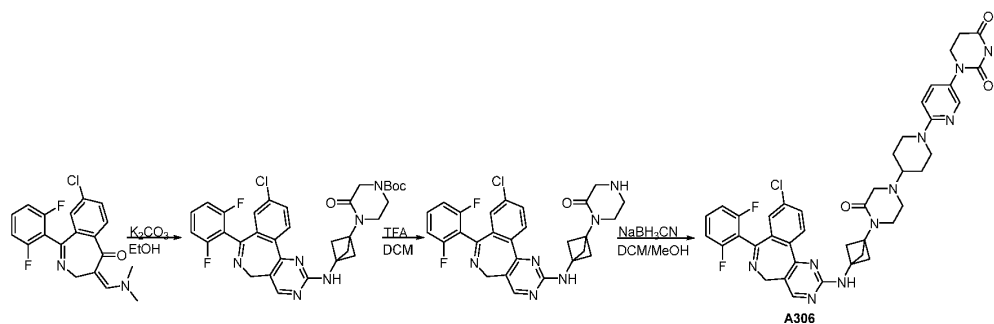
按照与实施例 1 中描述的化合物 A1 的合成方法合成化合物 A304 (6 mg, 13.3% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 841.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.57 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 3.80 – 3.64 (m, 8H), 3.33 – 3.16 (m, 4H), 2.89 – 2.80 (m, 1H), 2.79 – 2.67 (m, 4H), 1.81 – 1.71 (m, 4H).

实施例 304 化合物 A305 的合成:



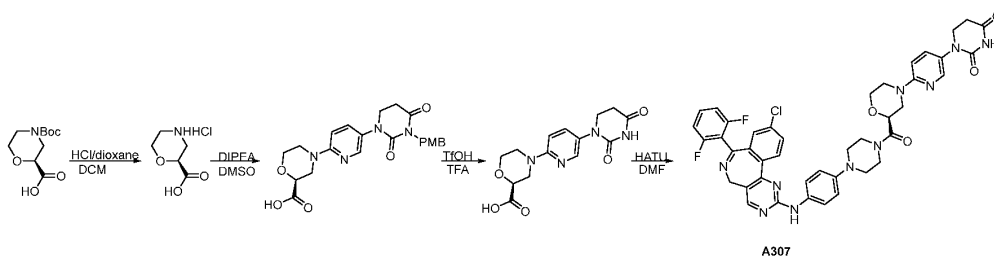
按照与实施例 265 中描述的化合物 A266 的合成方法合成化合物 A305 (18 mg, 49.4% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 794.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.66 – 3.59 (m, 2H), 3.34 – 3.32 (m, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 4H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.52 – 1.38 (m, 2H).

实施例 305 化合物 A306 的合成:



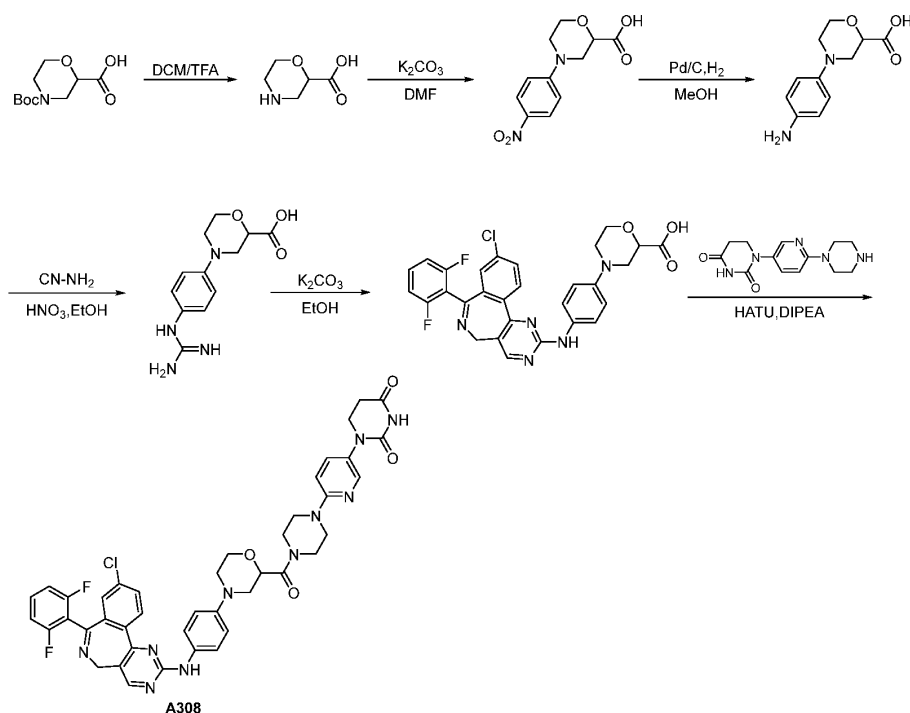
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A306** (15.9 mg, 收率 34.9 %).
 LCMS (ESI) $m/z = 793.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 – 8.10 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.60 – 7.44 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.29 – 3.20 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.90 – 2.60 (m, 7H), 2.42 (s, 6H), 1.87 – 1.80 (m, 2H), 1.42 – 1.30 (m, 2H).

实施例 306 化合物 **A307** 的合成:



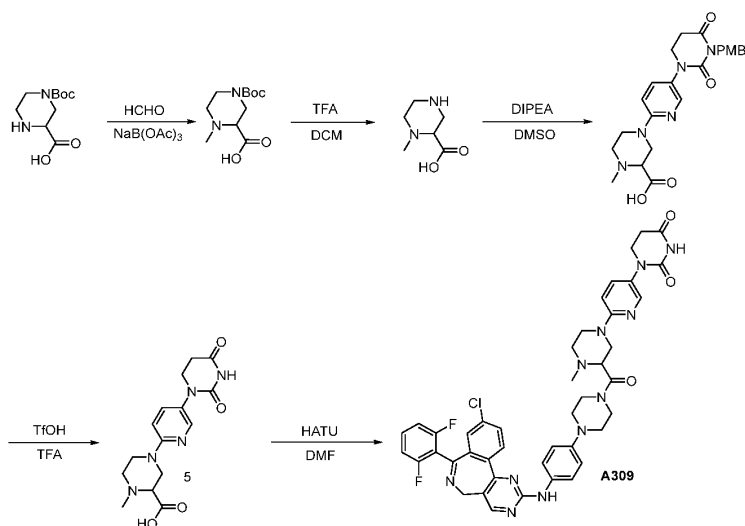
按照与**实施例 54** 中描述的化合物 **A54** 的合成方法合成化合物 **A307** (33.8 mg, 收率 26.5 %).
 LCMS (ESI) $m/z = 819.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.00 – 6.86 (m, 3H), 4.39 (dd, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.09 – 3.90 (m, 2H), 3.80 – 3.57 (m, 7H), 3.22 – 2.89 (m, 6H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).

实施例 307 化合物 **A308** 的合成:



按照与**实施例 101** 中描述的化合物 **A101** 的合成方法合成化合物 **A308** (10.3 mg, 收率 35.3%)。LCMS (ESI) $m/z = 819.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.87–7.83 (m, 1H), 7.69–7.63 (m, 2H), 7.58–7.50 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.20–7.12 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.50–4.45 (m, 1H), 4.03–3.96 (m, 1H), 3.85–3.76 (m, 1H), 3.74–3.42 (m, 12H), 2.88–2.80 (m, 1H), 2.74–2.66 (m, 3H).

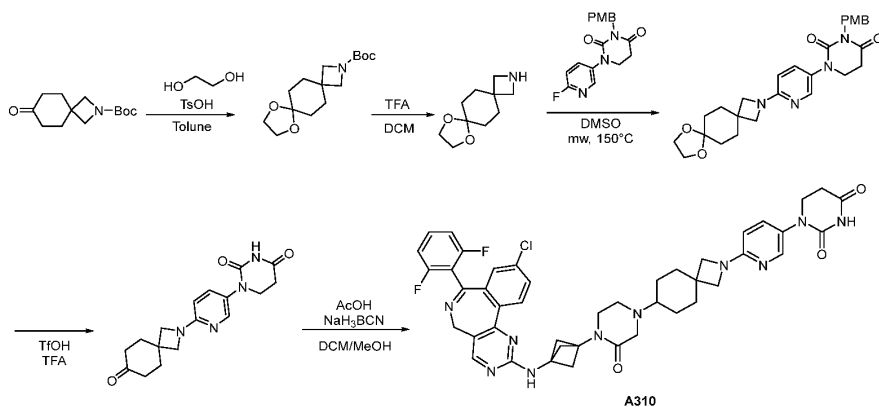
实施例 308 化合物 A309 的合成:



按照与**实施例 184** 中描述的化合物 **A185** 的合成方法合成化合物 **A309** (12 mg, 收率 35.3%)。

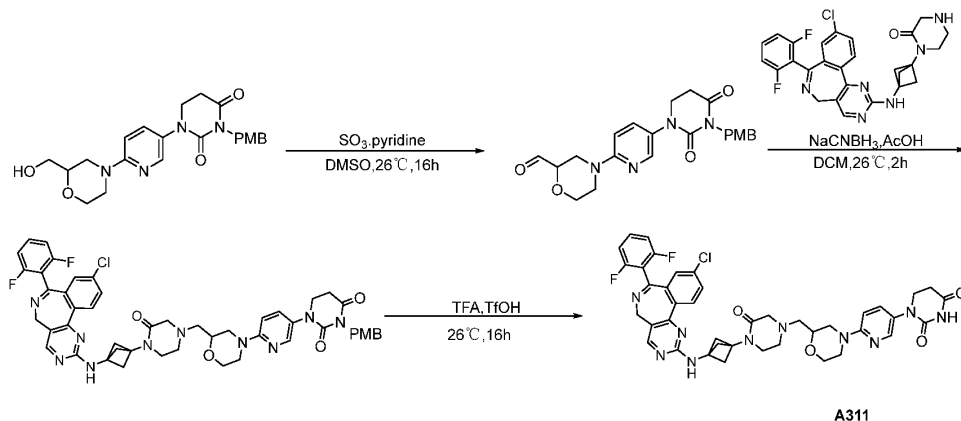
LCMS (ESI) $m/z = 832.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.89 – 7.86 (m, 1H), 7.70 – 7.68 (m, 2H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.20 – 7.17 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.24 – 4.21 (m, 1H), 4.10 – 3.96 (m, 3H), 3.75 – 3.69 (m, 3H), 3.24 – 3.22 (m, 1H), 3.16 – 3.05 (m, 4H), 2.97 – 2.94 (m, 1H), 2.72 (t, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.28 – 2.23 (m, 4H).

实施例 309 化合物 A310 的合成:



按照与实施例 231 述的化合物 A232 的方法合成化合物 A310 (18.0mg, 收率 58.2%)。LCMS (ESI) $m/z = 805.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.47 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 6.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.69 – 3.65 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.25 – 3.24 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.71 – 2.67 (m, 4H), 2.42 (s, 6H), 2.33 – 2.25 (m, 1H), 1.93 – 1.90 (m, 2H), 1.73 – 1.70 (m, 2H), 1.52 – 1.45 (m, 2H), 1.33 – 1.26 (m, 2H).

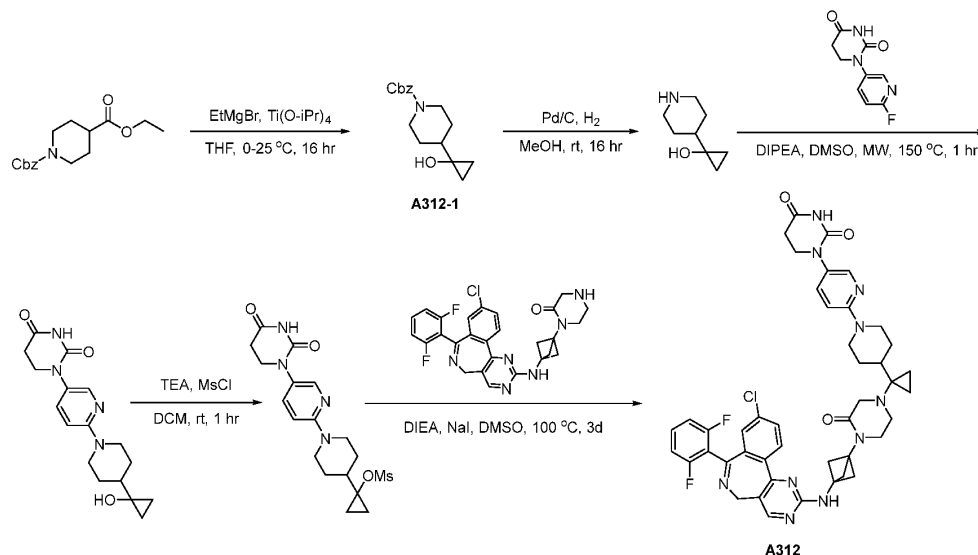
实施例 310 化合物 A311 的合成:



按照与实施例 131 述的化合物 A132 的方法合成化合物 A311 (15.0 mg, 收率 19%)。LCMS (ESI) $m/z = 807.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, $J =$

2.8 Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.23 – 4.18 (m, 2H), 4.04 – 3.94 (m, 2H), 3.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.71 – 3.65 (m, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.93 – 2.68 (m, 8H), 2.46 (s, 6H).

实施例 311 化合物 A312 的合成:



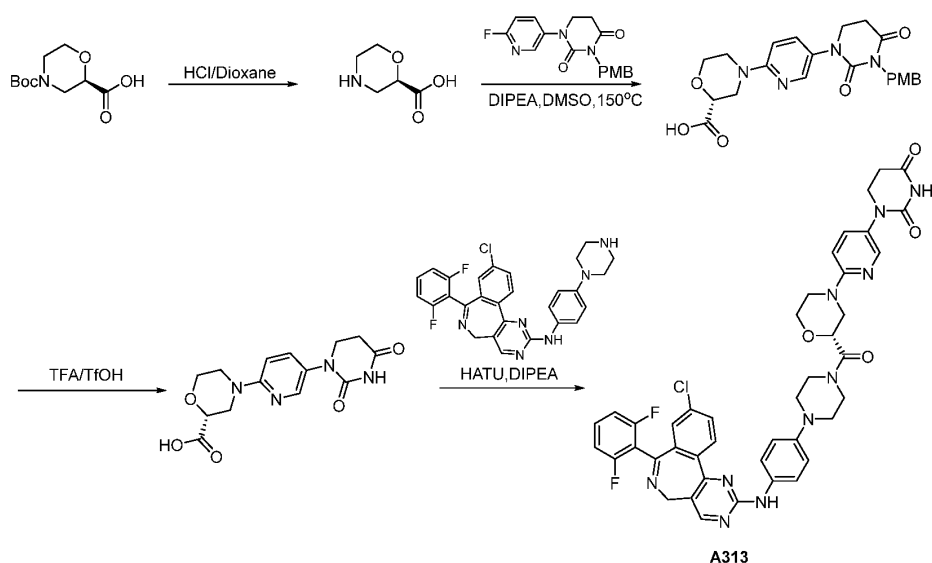
第 1 步:

在 *N*-Cbz-4-吡啶甲酸乙酯 (1 g, 3.43 mmol) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液中零度下滴加乙基溴化镁 (1 M, 8.58 mL), 滴加完后在滴加钛酸四异丙酯 (292.66 mg, 1.03 mmol, 306.45 μL), 反应液在室温下搅拌 16 hr, LCMS 监测反应完全, 反应液用饱和氯化铵淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相旋干通过柱层析纯化得到 A312-1 (300 mg, 收率 31.74%)。LCMS (ESI) $m/z = 276.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 2 步:

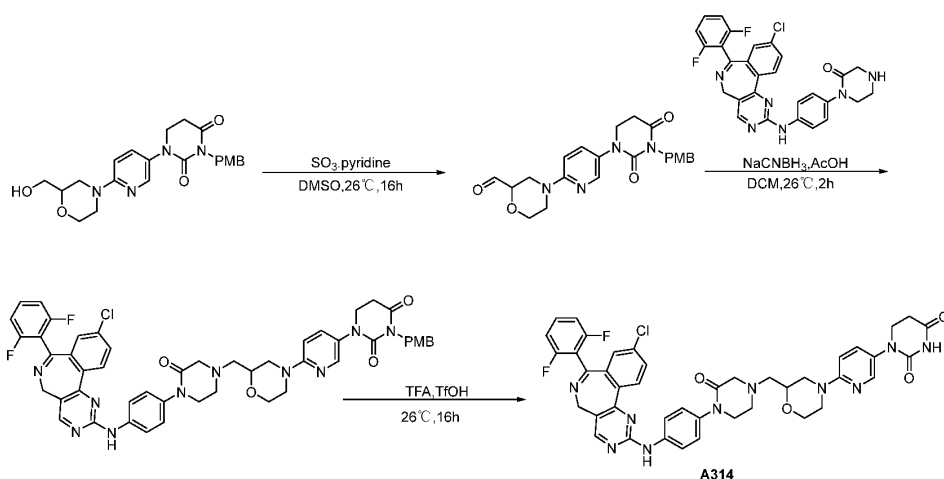
按照与实施例 131 中描述的化合物 A132 的合成方法合成化合物 A312 (21 mg, 7.3% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 833.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.37 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 – 8.14 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.88 – 7.82 (m, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.50 (dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.02 – 4.88 (m, 2H), 4.42 – 4.33 (m, 2H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.34 – 3.27 (m, 2H), 3.02 – 2.92 (m, 4H), 2.82 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.62 – 2.57 (m, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 1.86 – 1.78 (m, 2H), 1.44 – 1.31 (m, 2H)。

实施例 312 化合物 A313 的合成:



按照与**实施例 54** 中描述的化合物 **A54** 的合成方法合成化合物 **A313** (33.6 mg, 收率 42.4%)。LCMS (ESI) $m/z = 819.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 6.90 – 6.87 (m, 1H), 4.42 – 4.36 (m, 1H), 4.20 – 4.15 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 2H), 3.78 – 3.59 (m, 8H), 3.15 – 3.08 (m, 4H), 3.05 – 2.96 (m, 1H), 2.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).

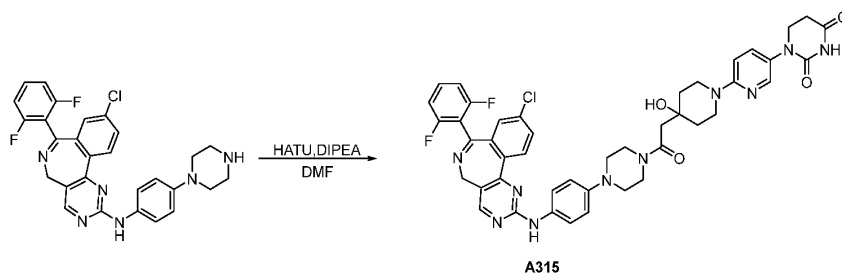
实施例 313 化合物 A314 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 A132 的合成方法合成化合物 **A314** (15.0 mg, 收率 25%)。LCMS (ESI) $m/z = 819.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.63 – 7.52 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 9.2$ Hz,

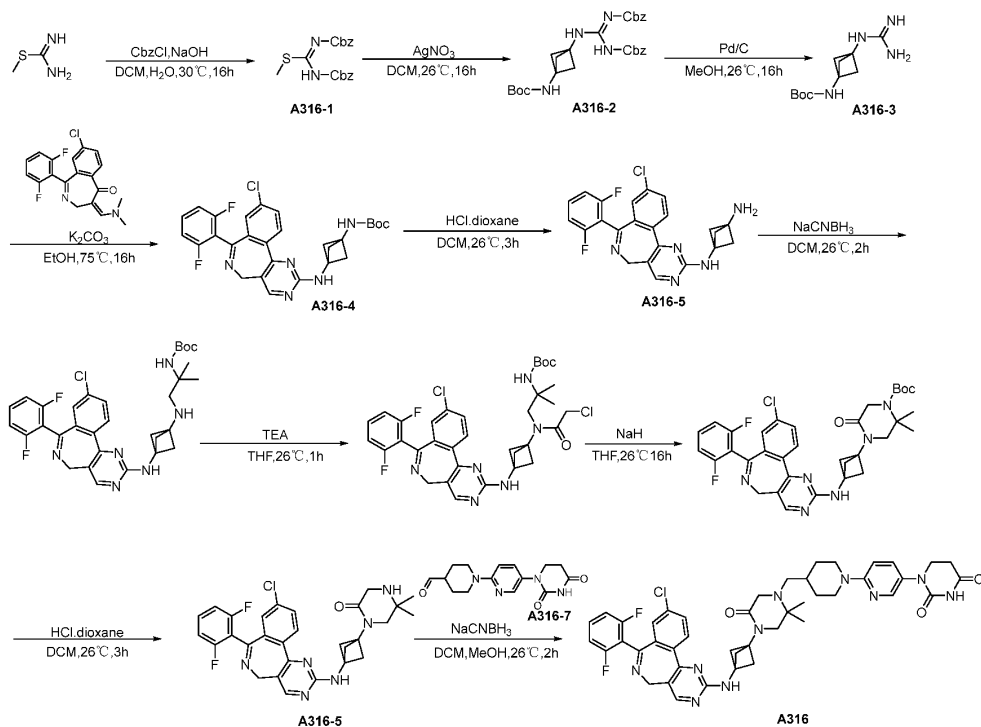
1H), 4.22 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.75 – 3.72 (m, 2H), 3.71 – 3.65 (m, 2H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 3.35 – 3.30 (m, 2H), 2.95 – 2.85 (m, 4H), 2.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.65 – 2.61 (m, 2H).

实施例 314 化合物 A315 的合成:



按照与**实施例 1**中描述的化合物**A1**的合成方法合成化合物**A315**(16.3 mg, 收率 19.1%)。LCMS (ESI) $m/z = 847.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.60 – 7.49 (m, 1H), 7.46 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.93 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.72 – 3.63 (m, 6H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 3.11 – 3.02 (m, 4H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.64 – 1.59 (m, 4H).

实施例 315 化合物 A316 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物 S-甲基异硫脲硫酸盐 (10.00 g, 36.05 mmol) 的二氯甲烷溶液(150 mL)中加入氯甲酸苄酯(24.60 g, 144.21 mmol), 氢氧化钠水溶液 (5M, 30 mL)。然后在 30°C 搅拌 16h。反应液用水洗涤, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥。剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到白色固体 **A316-1** (12.00 g, 收率 92%)。LCMS (ESI) $m/z = 359.1$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 向化合物 **A316-1** (3.25 g, 9.08 mmol) 的二氯甲烷溶液(20 mL)中加入 N- {3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-基}氨基甲酸叔丁酯(1.50 g, 7.57 mmol), 硝酸银(642.6 mg, 3.78 mmol), 三乙胺(1.53 g, 15.13 mmol), 然后在 26°C 搅拌 16h。反应液用水洗涤, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥。剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到白色固体 **A316-2** (3.00 g, 收率 77%)。LCMS (ESI) $m/z = 509.3$ $[M+H]^+$ 。

第 3 步:

室温下, 向化合物 **A316-2** (2.50 g, 4.92 mmol) 的甲醇溶液(25 mL)中加入 10%的 Pd/C(260 mg, 2.46 mmol)。反应液在 26°C 搅拌 16h。反应完毕后直接过滤浓缩得到白色固体 **A316-3** (1.00 g, 收率 84%)。LCMS (ESI) $m/z = 241.2$ $[M+H]^+$ 。

第 4 步:

室温下, 向化合物 **A316-3** (639.4 mg, 2.66 mmol)的乙醇溶液(5 mL)中加入 SM1 (800.0 mg, 2.22 mmol), 碳酸钾 (612.9 mg, 4.43 mmol), 在 75°C搅拌 16h, 反应完毕后直接旋干, 水洗涤然后用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱 (甲醇/二氯甲烷=1: 20)分离纯化得到黄色油状物 **A316-4** (1.00 g, 收率 83%)。LCMS (ESI) $m/z = 538.2$ $[M+H]^+$ 。

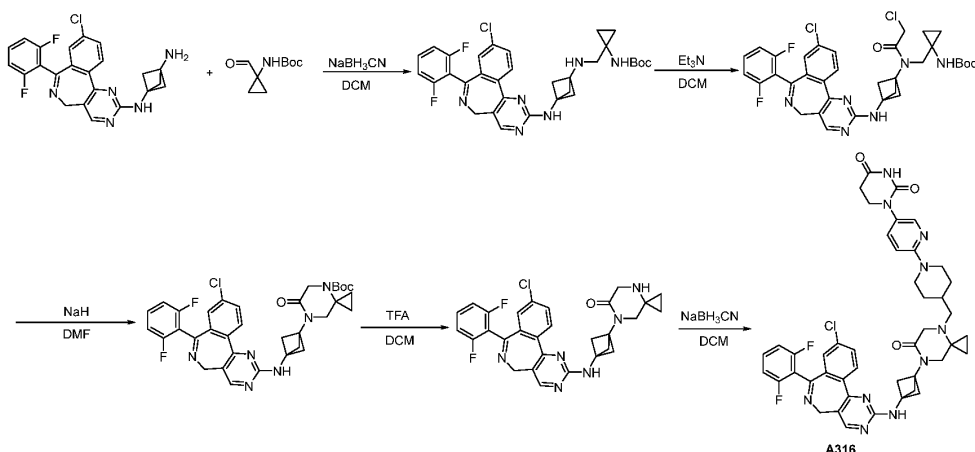
第 5 步:

室温下, **A316-4** (800.0 mg, 1.49 mmol)溶解在二氯甲烷(10 mL)中, 然后加入盐酸二氧六环溶液(5 mL, 4M), 在 26°C搅拌 3h, 反应完毕后用饱和碳酸氢钠水洗涤并用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 直接旋干得到 **A316-5** (600.0 mg, 收率 92%)。LCMS (ESI) $m/z = 438.1$ $[M+H]^+$ 。

第 6 步:

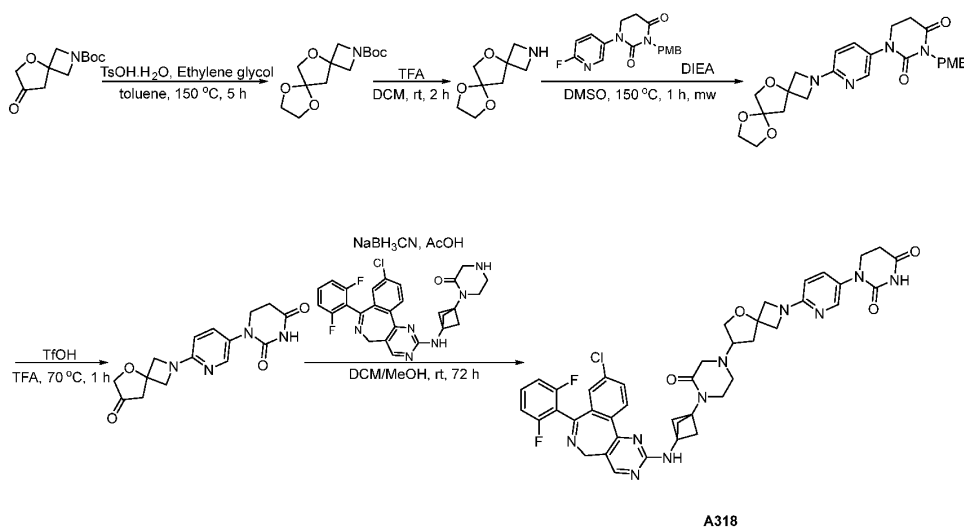
室温下, 向化合物 **A316-5** (40.0 mg, 72.86 μmol , 合成参考实施例 9)的二氯甲烷溶液(5 mL), 甲醇 (1 mL)混合溶液中加入 **A316-7** (44.0 mg, 145.72 μmol), 乙酸(2.15 mg, 36.43 μmol)和氰基硼氢化钠 (13.7 mg, 218.57 μmol)。反应液在 26°C 搅拌 2h。反应液浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到白色固体 **A316** (7.0 mg, 收率 11%)。LCMS (ESI) $m/z = 835.3$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.15 – 3.05 (m, 4H), 2.82 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.75 – 2.68 (m, 4H), 2.44 (s, 6H), 2.25 – 2.20 (m, 2H), 1.85 – 1.79 (m, 2H), 1.74 – 1.67 (m, 1H), 1.04 (s, 6H)。

实施例 316 化合物 **A317** 的合成:



按照与**实施例 315** 中描述的化合物 **A316** 的合成方法合成化合物 **A317** (14.0 mg, 收率 21%)。LCMS (ESI) $m/z = 833.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.20 – 8.16 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.28 – 3.25 (m, 3H), 2.80 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.44 (s, 6H), 1.74 – 1.64 (m, 3H), 1.08 – 1.01 (m, 2H), 0.65 – 0.63 (m, 4H).

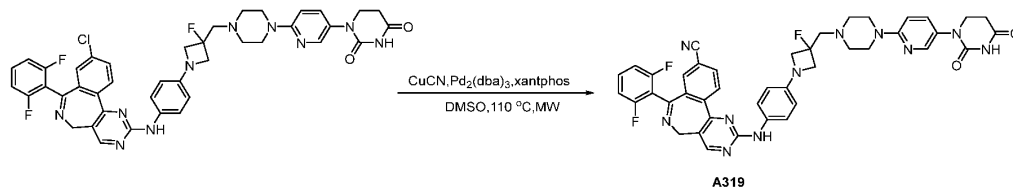
实施例 317 化合物 A318 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A318** (17 mg, 收率 13 %, 白色固体)。LCMS (ESI) $m/z = 821.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 – 8.11 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.65 – 7.46 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.03 – 3.91 (m, 3H), 3.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.76 – 3.63 (m, 3H), 3.33 – 3.29 (m, 2H), 3.14 – 2.99 (m, 3H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.67

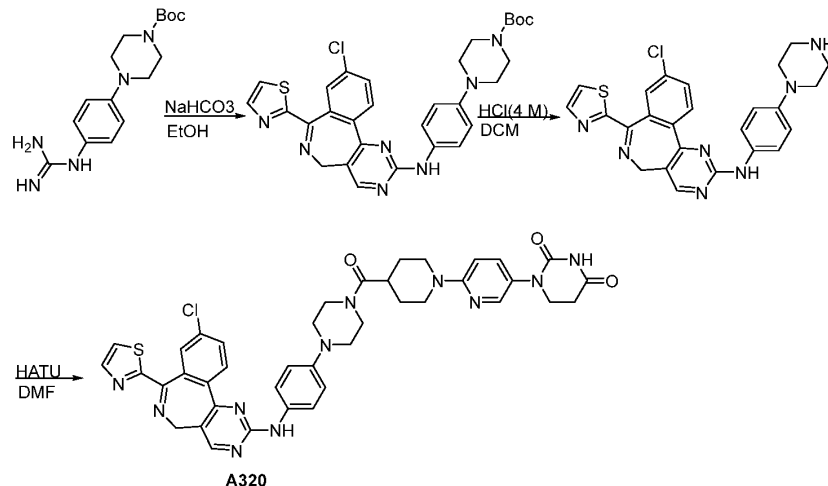
– 2.56 (m, 1H), 2.45 (s, 6H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 1H).

实施例 318 化合物 A319 的合成:



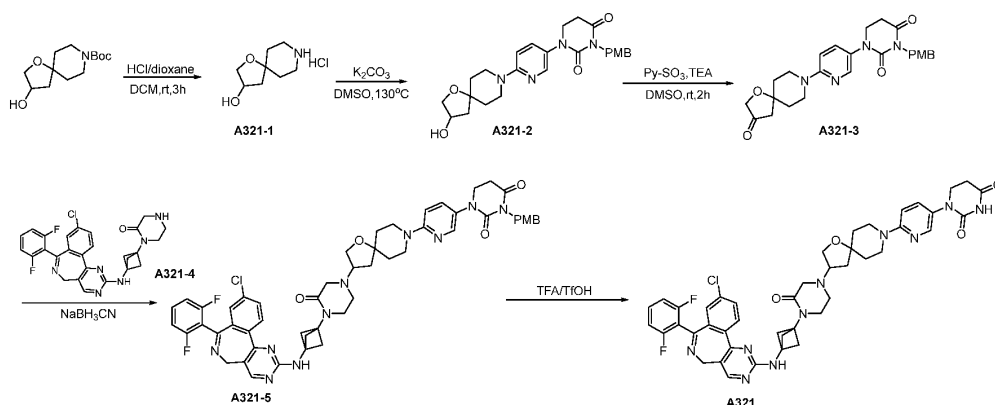
按照与**实施例 304**中描述的化合物**A305**的合成方法合成化合物**A319** (21 mg, 32% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 784.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 4H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.03 – 3.91 (m, 2H), 3.90 – 3.83 (m, 2H), 3.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.52 (bs, 4H), 2.96 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.64 (bs, 4H).

实施例 319 化合物 A320 的合成:



按照与**实施例 139**中描述的化合物**A140-7**的合成方法和**实施例 1**中描述的化合物**A1**的合成方法合成化合物**A320** (49.5 mg, 收率 40.8 %). LCMS (ESI) $m/z = 788.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 9.2$, 2.8 Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.87 – 4.80 (m, 1H), 4.33 – 4.26 (m, 2H), 3.95 – 3.50 (m, 6H), 3.15 – 2.83 (m, 6H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.77 – 1.46 (m, 4H).

实施例 320 化合物 A321 的合成:



第1步:

室温下, 向 N-叔丁氧羰基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-醇(4.5 g, 17.5 mmol)的二氯甲烷溶液(50 mL)中加入 4M 盐酸/二氧六环(21.9 mL, 87.5 mmol), 室温搅拌反应 3 小时。LCMS 检测原料反应完全。反应液减压浓缩得白色固体 **A321-1** (2.75 g, 收率 100%)。

第2步:

室温下, 向 100 mL 圆底烧瓶中加入 1-(6-氟吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮(2 g, 6.07 mmol), 化合物 **A321-1** (2.55 g, 12.1 mmol)和无水碳酸钾 (4.2 g, 3.04 mmol)和无水二甲基亚砜(50 mL), 油浴加热 130°C, 反应 2 小时。LCMS 检测有~80%产物。反应液倒入乙酸乙酯和水洗涤萃取, 有机相经硅胶色谱柱分离纯化得淡黄色固体 **A321-2** (2.22 g, 收率 78.4%)。LCMS (ESI) $m/z = 467.3$ $[M+H]^+$ 。

第3步:

室温下, 化合物 **A321-2** (2.2 g, 4.72 mmol)溶于无水二甲基亚砜 (40 mL), 加入吡啶-三氧化硫(7.5 g, 47.2 mmol) 和三乙胺(9.54 g, 94.3 mmol), 反应液在氩气保护下, 室温搅拌反应 3 小时。LCMS 检测原料反应完全。反应液倒入乙酸乙酯和水洗涤萃取, 有机相经硅胶色谱柱分离纯化得淡黄色固体 **A321-3** (2 g, 收率 91.3%)。LCMS (ESI) $m/z = 465.2$ $[M+H]^+$ 。

第4步:

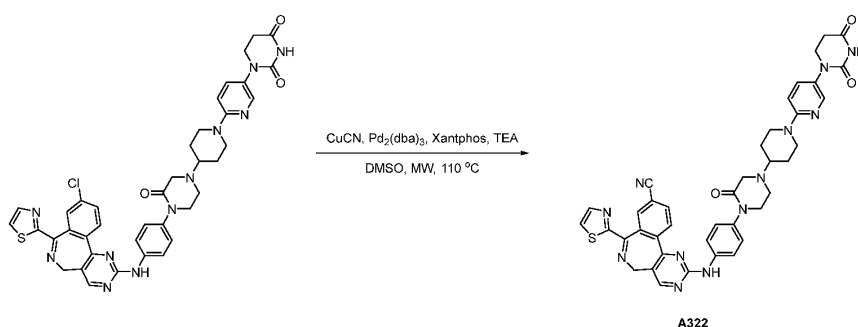
室温下, 化合物 **A321-3** (66.9 mg, 0.14 mmol)和 **A321-4** (50 mg, 0.09 mmol)溶于无水二氯甲烷 (10 mL)和甲醇(0.5 mL), 加入乙酸(6 mg, 0.09 mmol), 搅拌反应半小时后加入氰基硼氢化钠(18 mg, 0.27 mmol), 室温下继续搅拌反应 4 小时。LCMS 检测产物约 60%。加入水(10 mL)淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶色谱柱分离得淡黄色固体 **A321-5** (42 mg, 收率 45.1%)。LCMS (ESI) $m/z = 969.5$ $[M+H]^+$ 。

第5步:

室温下, 化合物 **A321-5** (42 mg, 0.04 mmol)溶于三氟乙酸(2 mL)和三氟甲烷磺酸(0.5 mL), 室温搅拌反应 2 小时。LCMS 检测反应完全。冰浴下, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 值至 7~8, 加入二氯甲烷萃取。有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品通过反相(乙腈/10 mM 碳酸氢铵水

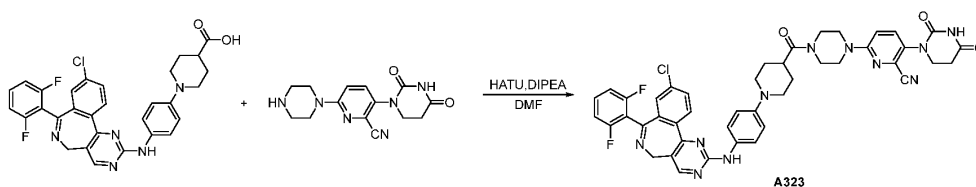
溶液)分离纯化得黄色固体 **A321** (24.6 mg, 收率 66.8%)。LCMS (ESI) $m/z = 849.3$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.23 – 8.12 (m, 2H), 8.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 3.72 – 3.64 (m, 4H), 3.62 – 3.57 (m, 1H), 3.50 – 3.43 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.30 – 3.23 (m, 2H), 3.05 – 2.91 (m, 3H), 2.72 – 2.65 (m, 3H), 2.59 – 2.55 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.66 – 1.50 (m, 5H)。

实施例 321 化合物 A322 的合成:



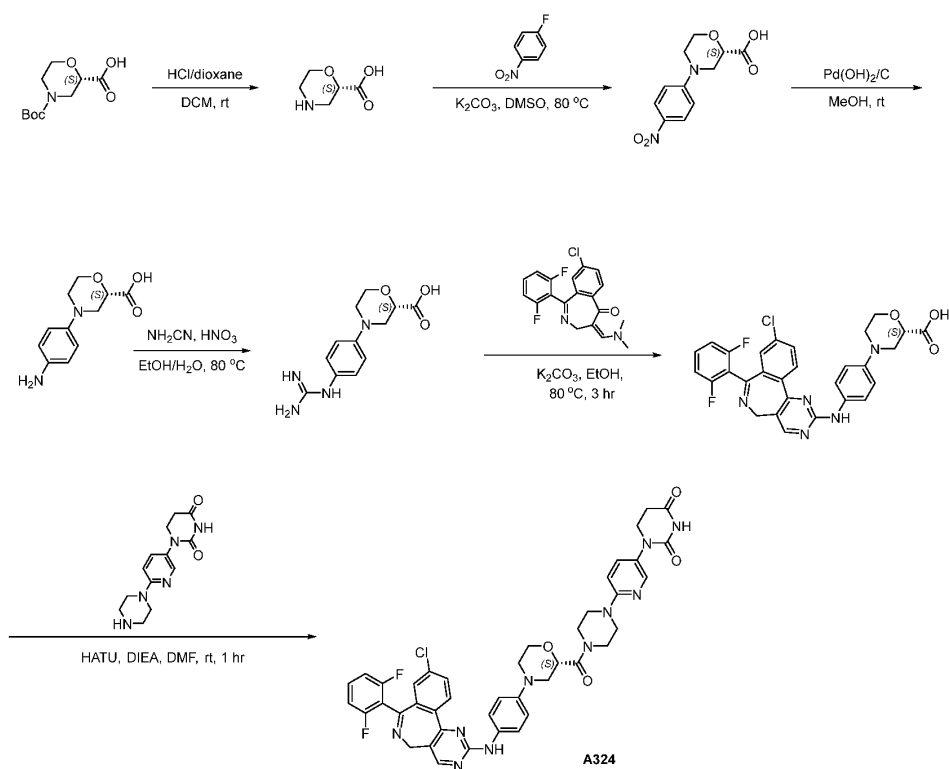
按照与**实施例 304**中描述的化合物 **A305** 的合成方法合成化合物 **A322** (6 mg, 8.7% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 765.5$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.38 – 8.34 (m, 1H), 8.29 – 8.25 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.96 – 4.88 (m, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 2H), 3.96 – 3.90 (m, 1H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.64 – 3.57 (m, 2H), 3.32 – 3.30 (m, 2H), 2.93 – 2.85 (m, 4H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.64 – 2.57 (m, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 2H), 1.50 – 1.37 (m, 2H)。

实施例 322 化合物 A323 的合成:



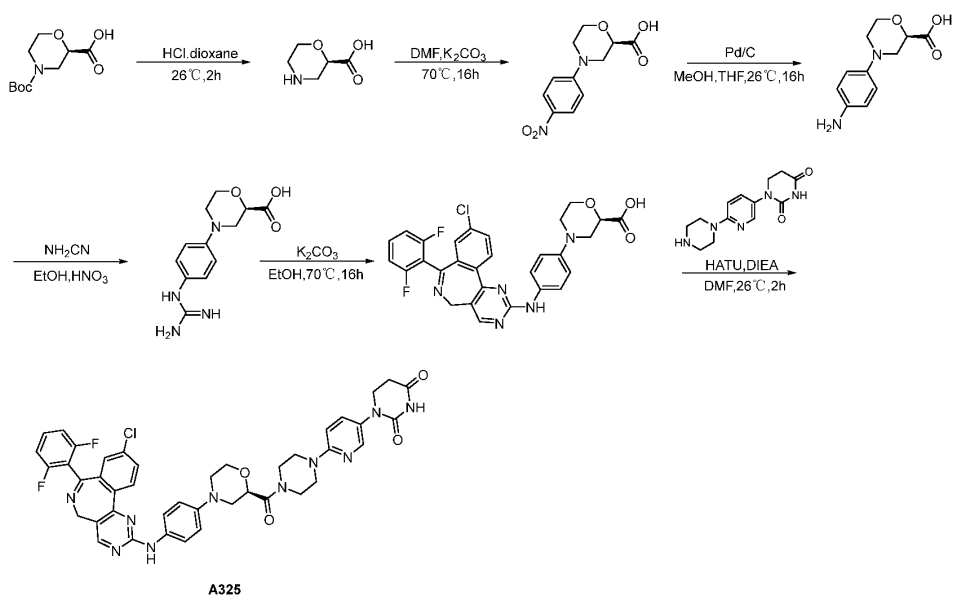
按照与**实施例 1**述的化合物 **A1** 的方法合成化合物 **A323** (20.0 mg, 收率 53.1 %)。LCMS (ESI) $m/z = 842.50$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.63 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.75 – 3.58 (m, 12H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.75 – 2.66 (m, 4H), 1.74 – 1.68 (m, 4H)。

实施例 323 化合物 A324 的合成:



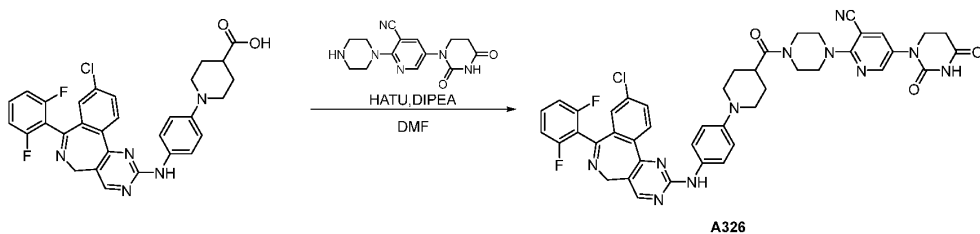
按照与**实施例 101** 中描述的化合物 **A101** 的合成方法合成化合物 **A324** (21 mg, 36% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 819.8 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.90 – 7.86 (m, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 7.02 – 6.96 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.54 – 4.48 (m, 1H), 4.05 – 3.99 (m, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 4H), 3.68 – 3.45 (m, 10H), 2.91 – 2.83 (m, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 3H).

实施例 324 化合物 **A325** 的合成:



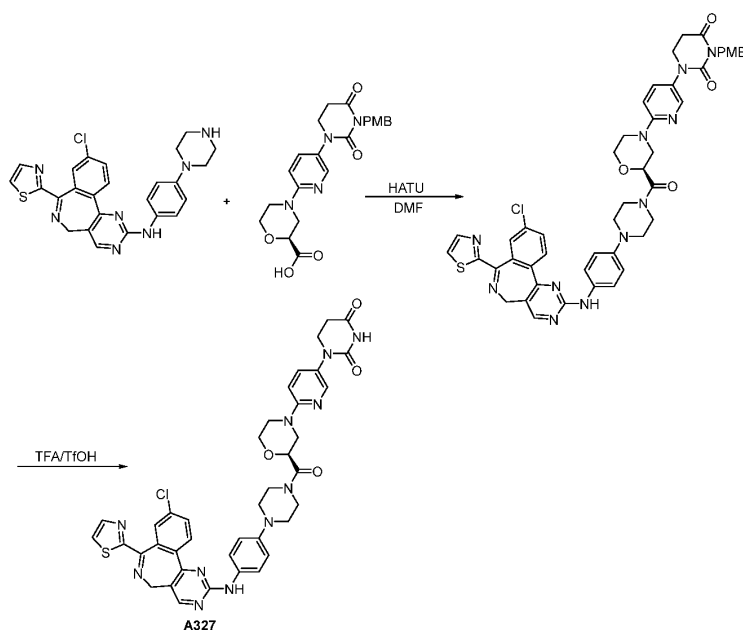
按照与**实施例 101** 中描述的化合物 **A101** 的合成方法合成化合物 **A325** (5.1 mg, 收率 31.9%)。LCMS (ESI) $m/z = 819.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.90 – 7.87 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.55 – 4.47 (m, 2H), 4.08 – 4.00 (m, 2H), 3.88 – 3.80 (m, 2H), 3.78 – 3.73 (m, 4H), 3.65 – 3.58 (m, 4H), 3.55 – 3.48 (m, 1H), 2.90 – 2.83 (m, 2H), 2.75 – 2.70 (m, 2H).

实施例 325 化合物 A326 的合成:



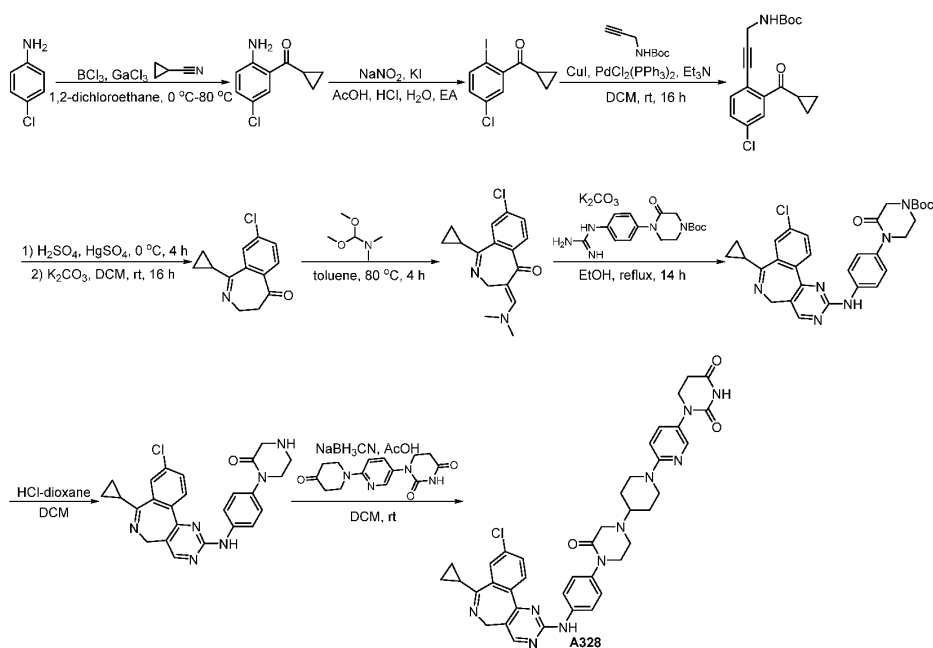
按照与**实施例 1** 述的化合物 **A1** 的方法合成化合物 **A326** (8.6 mg, 收率 57.1%)。LCMS (ESI) $m/z = 842.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.87 – 7.83 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.58 – 7.49 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.79 – 3.72 (m, 4H), 3.69 – 3.58 (m, 8H), 2.86 – 2.78 (m, 1H), 2.75 – 2.66 (m, 4H), 1.78 – 1.67 (m, 4H).

实施例 326 化合物 A327 的合成:



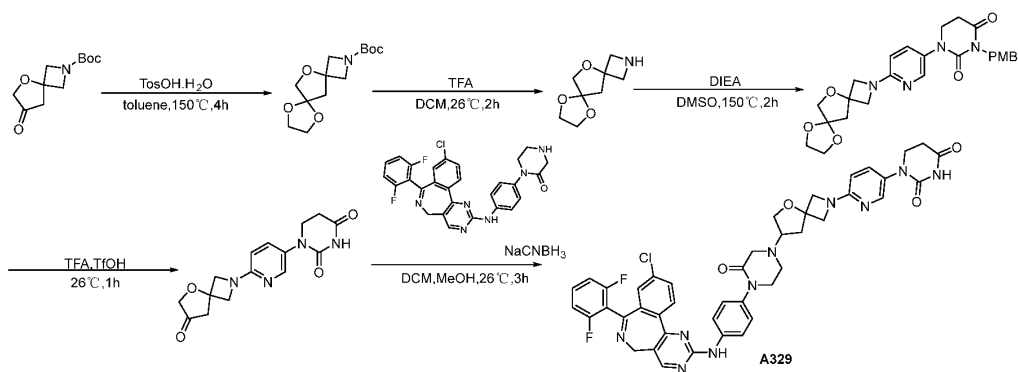
按照与**实施例 101** 中描述的化合物 **A101** 的合成方法合成化合物 **A327** (5.2 mg, 收率 15.2 %).
 LCMS (ESI) $m/z = 790.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.10 – 7.08 (m, 1H), 7.01 – 7.00 (m, 1H), 6.97 – 6.93 (m, 3H), 4.72 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.20 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.75 – 3.66 (m, 8H), 3.14 – 2.98 (m, 6H), 2.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).

实施例 327 化合物 **A328** 的合成:



按照与实施例 127 中描述的化合物 **A128** 的合成方法合成化合物 **A328** (10 mg, 收率 10%)。LCMS (ESI) $m/z = 731.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.88 – 7.76 (m, 3H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.67 – 3.58 (m, 2H), 3.53 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.33 – 3.28 (m, 2H), 2.96 – 2.82 (m, 4H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.02 – 1.88 (m, 3H), 1.54 – 1.37 (m, 2H), 1.14 – 1.03 (m, 1H), 1.02 – 0.84 (m, 2H), 0.80 – 0.64 (s, 1H).

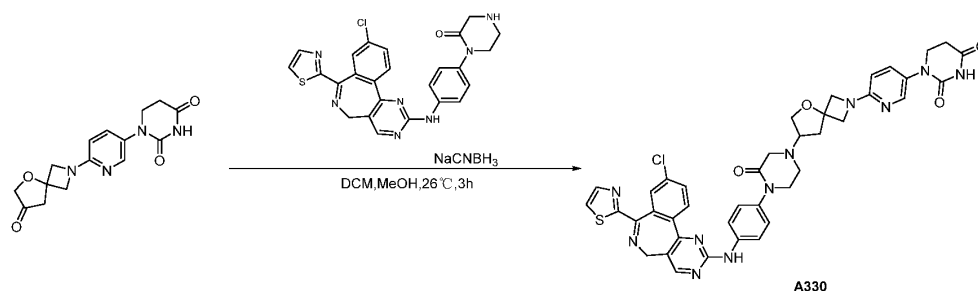
实施例 328 化合物 **A329** 的合成:



按照与实施例 131 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A329** (15.0 mg, 收率 48%)。LCMS (ESI) $m/z = 831.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz,

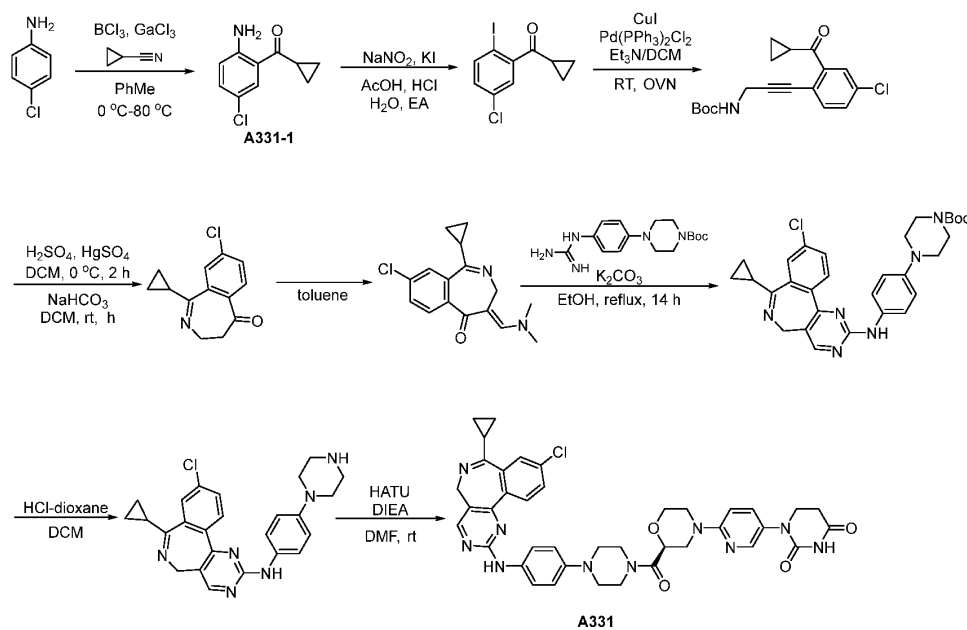
1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.49 – 6.45 (m, 1H), 4.15 – 4.10 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 4H), 3.94 – 3.90 (m, 1H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 3.75 – 3.70 (m, 2H), 3.66 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.21 – 3.16 (m, 1H), 2.93 – 2.86 (m, 1H), 2.83 – 2.76 (m, 1H), 2.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 2.25 – 2.18 (m, 1H).

实施例 329 化合物 A330 的合成:



按照与实施例 A2 中描述的化合物 A2 的合成方法合成化合物 A330 (15.0 mg, 收率 48%)。LCMS (ESI) $m/z = 802.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.95 – 4.90 (m, 1H), 4.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 2H), 3.94 – 3.88 (m, 2H), 3.79 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.70 (m, 2H), 3.64 – 3.62 (m, 2H), 3.24 – 3.18 (m, 2H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.70 – 2.76 (m, 1H), 2.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.55 – 2.41 (m, 1H), 2.24 – 2.16 (m, 1H).

实施例 330 化合物 A331 的合成:



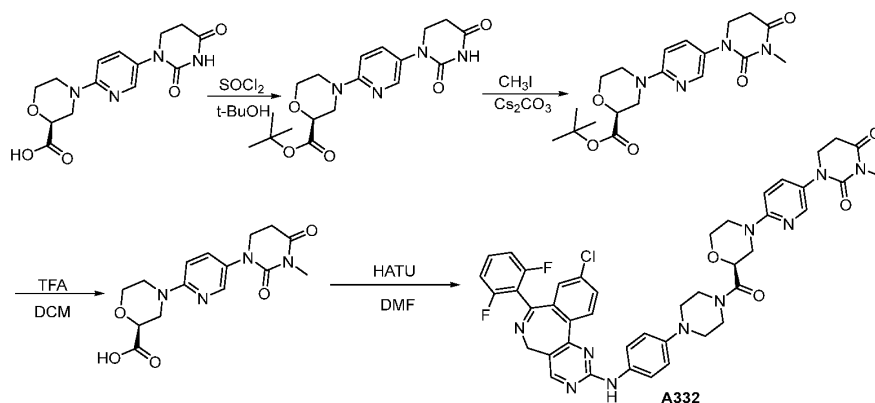
第1步:

参考 Tetrahedron Letters (1994), 35(37), 6811-14, 合成 **A331-1** (2.04 g, 收率 63.5 %)。LCMS (ESI) $m/z = 195.1$ $[M+H]^+$ 。

第7步:

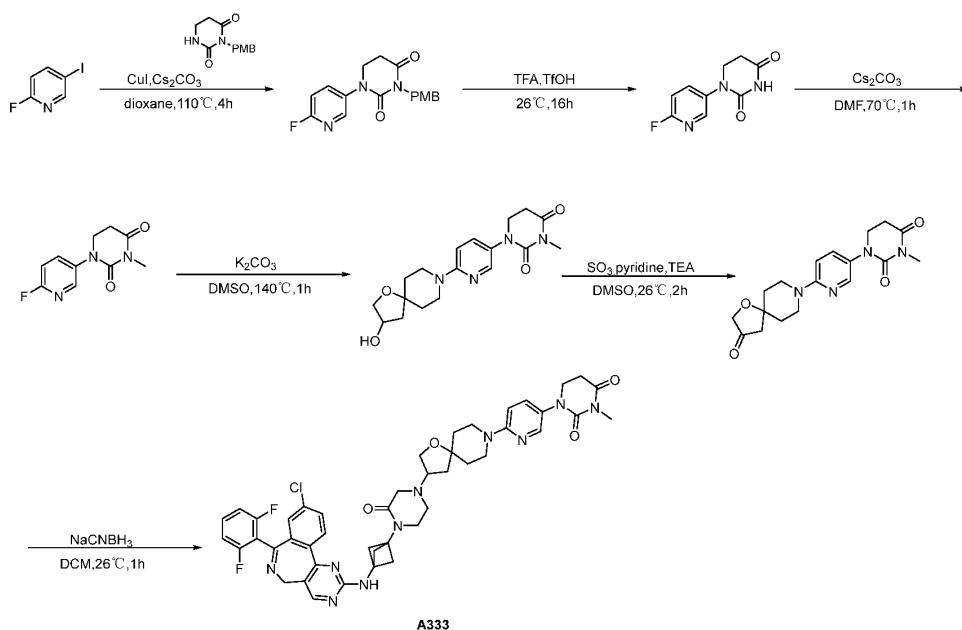
按照与**实施例 88**中描述的化合物 **A88** 的合成方法合成化合物 **A331** (20 mg, 62.7% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 747.49$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18 – 8.08 (m, 2H), 7.99 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 6.94 – 6.90 (m, 3H), 4.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J_1 = 9.9$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 4.18 – 4.15 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 2H), 3.73 – 3.62 (m, 7H), 3.50 – 3.47 (m, 1H), 3.08 – 3.03 (m, 3H), 3.00 – 2.91 (m, 1H), 2.70 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.03 – 1.90 (m, 3H), 1.49 – 1.42 (m, 1H), 1.07 – 1.01 (m, 1H), 0.94 – 0.90 (s, 1H), 0.71 – 0.65 (s, 1H)。

实施例 331 化合物 A332 的合成:



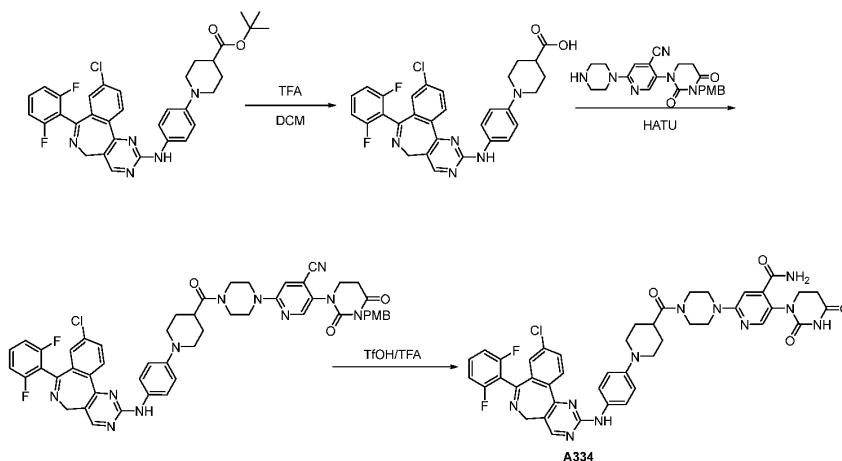
按照与**实施例 82**中描述的化合物 **A82-2** 的合成方法合成化合物 **A332** (54.1 mg, 收率 50.5 %)。LCMS (ESI) $m/z = 833.52$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 7.01 – 6.89 (m, 3H), 4.43 – 4.35 (m, 1H), 4.18 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.07 – 3.93 (m, 2H), 3.77 – 3.59 (m, 7H), 3.20 – 2.90 (m, 9H), 2.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H)。

实施例 332 化合物 A333 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A333** (3 mg, 收率 20.6%)。LCMS (ESI) $m/z = 863.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.51 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 3.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H), 3.63 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.55 – 3.43 (m, 2H), 3.35 – 3.25 (m, 2H), 3.05 – 3.00 (m, 2H), 2.98 – 2.90 (m, 1H), 2.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.73 – 2.67 (m, 1H), 2.65 – 2.68 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.10 – 2.05 (m, 1H), 1.71 – 1.65 (m, 2H), 1.63 – 1.58 (m, 2H).

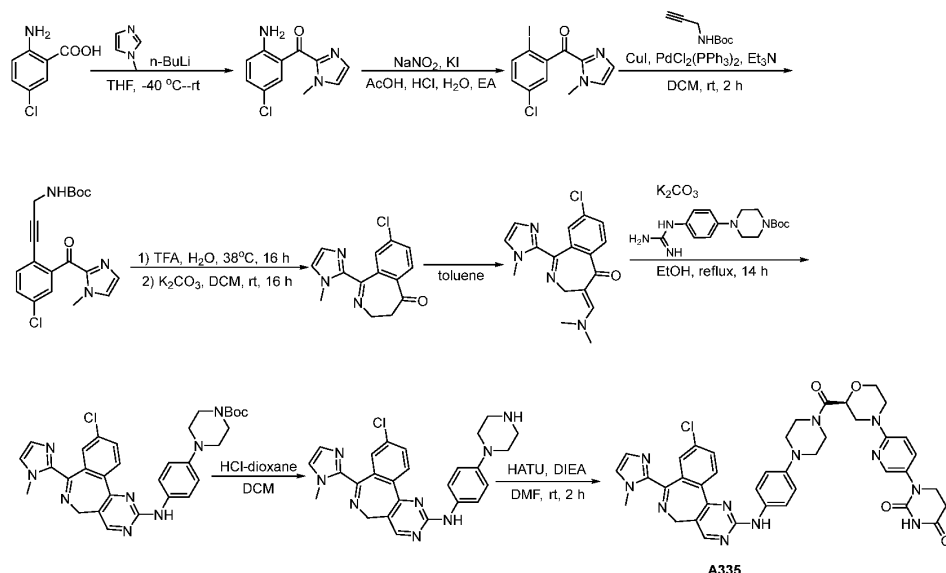
实施例 333 化合物 A334 的合成:



按照与**实施例 101** 中描述的化合物 **A101** 的合成方法合成化合物 **A334** (2.1 mg, 收率 31.9%)。LCMS (ESI) $m/z = 860.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.61 (d, 1H),

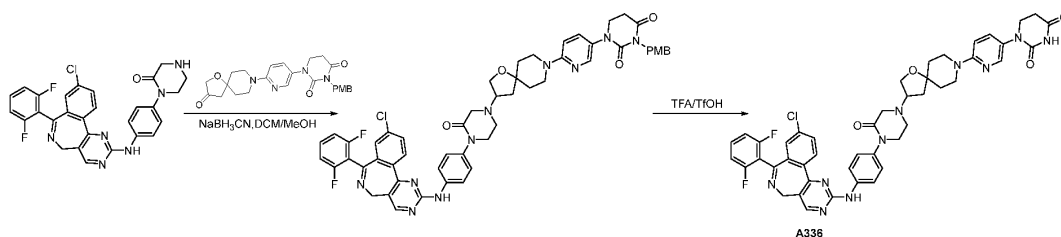
8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 – 6.94 (m, 3H), 3.70 – 3.58 (m, 11H), 2.85 – 2.83 (m, 1H), 2.77 – 2.68 (m, 4H), 1.78 – 1.72 (m, 4H).

实施例 334 化合物 A335 的合成:



按照与实施例 127 中描述的化合物 **A128** 的合成方法合成化合物 **A335** (24 mg, 收率 49%)。LCMS (ESI) $m/z = 787.1$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 3H), 7.57 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 – 6.89 (m, 4H), 4.85 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 10.0, 2.8$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.83 – 3.69 (m, 6H), 3.69 – 3.60 (m, 2H), 3.22 – 2.92 (m, 6H), 2.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).

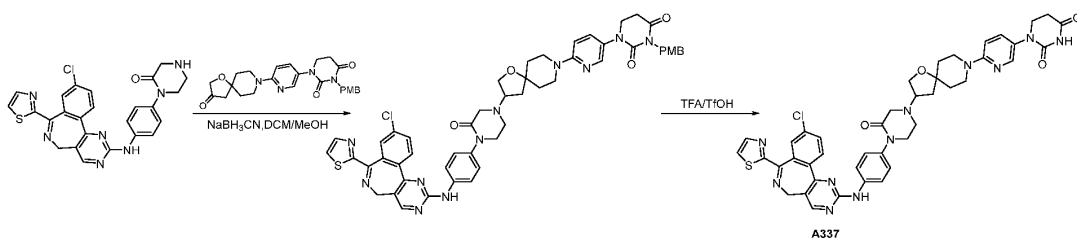
实施例 335 化合物 A336 的合成:



按照与**实施例 320** 中描述的化合物 **A321** 的合成方法合成化合物 **A336** (25.0 mg, 收率 40.7%)。LCMS (ESI) $m/z = 859.6$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.88–7.78 (m, 3H), 7.58–7.46 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.28–7.24 (m, 2H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.03–3.96 (m, 1H), 3.73–3.60 (m, 7H), 3.52–3.41 (m, 2H), 3.25–3.08 (m, 3H), 2.86–2.78 (m, 1H), 2.77–2.65 (m, 3H), 2.12–

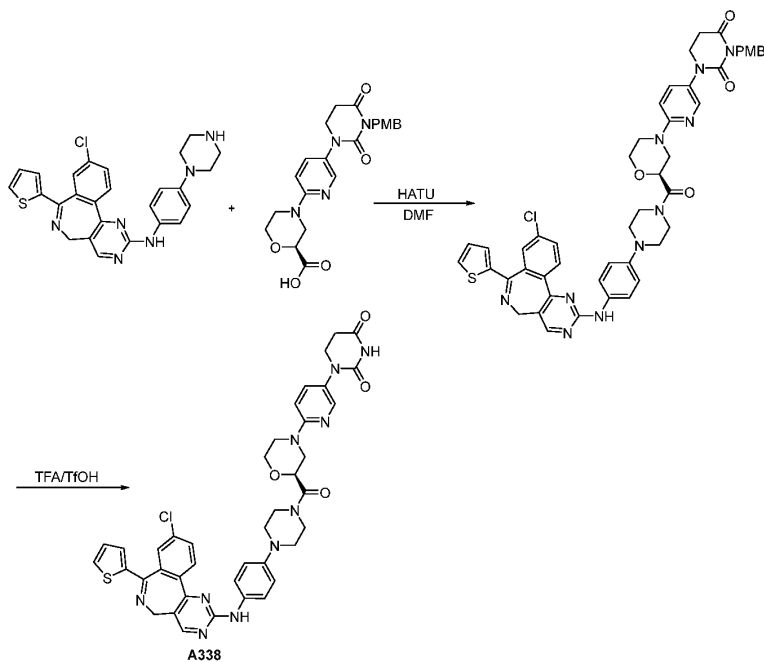
2.04 (m, 1H), 1.71 – 1.52 (m, 5H).

实施例 336 化合物 A337 的合成:



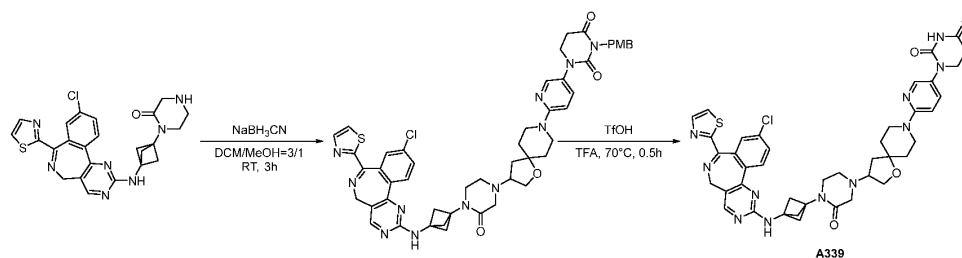
按照与实施例 320 中描述的化合物 A321 的合成方法合成化合物 A337 (12.1 mg, 收率 45.8%)。LCMS (ESI) $m/z = 830.4 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.96 – 7.93 (m, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 2H), 7.81 – 7.77 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.02 – 3.96 (m, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.72 – 3.58 (m, 7H), 3.53 – 3.41 (m, 2H), 3.23 – 3.07 (m, 3H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.75 – 2.66 (m, 3H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 1.72 – 1.52 (m, 5H).

实施例 337 化合物 A338 的合成:



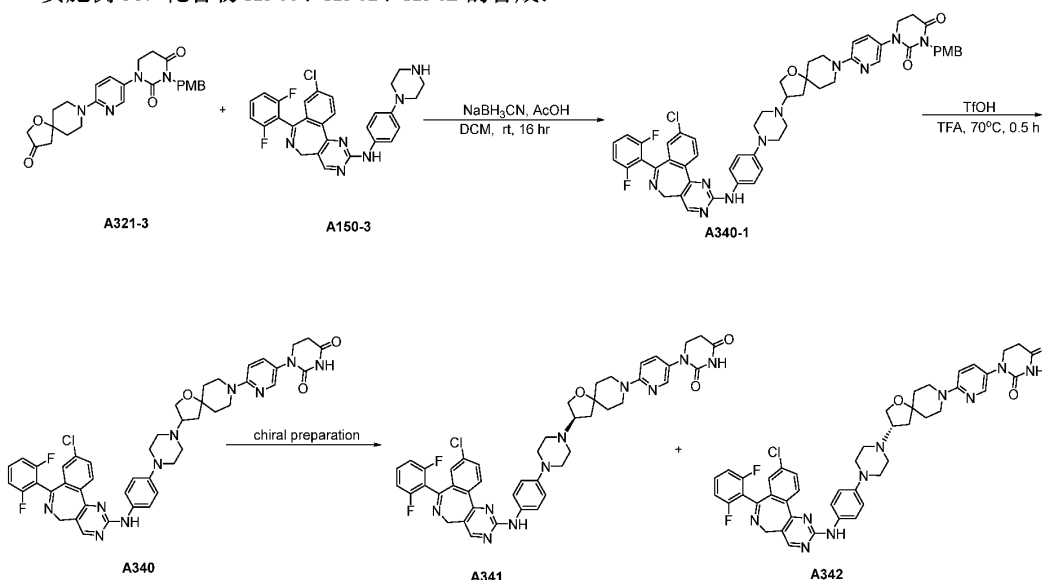
按照与实施例 101 中描述的化合物 A101 的合成方法合成化合物 A338 (5.2 mg, 收率 15.2 %)。LCMS (ESI) $m/z = 789.2 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 – 6.94 (m, 3H), 3.71 – 3.58 (m, 11H), 2.91 – 2.81 (m, 1H), 2.82 – 2.68 (m, 4H), 1.80 – 1.72 (m, 4H).

实施例 338 化合物 A339 的合成:



按照与实施例 131 述的化合物 A132 的方法合成化合物 A354 (10.0 mg, 收率 57.3 %)。LCMS (ESI) $m/z = 820.53$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.04 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J_1 = 10.8$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, 2H), 7.88 – 7.85 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.95 – 3.91 (m, 1H), 3.80 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.70 – 3.57 (m, 5H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 3.27 – 3.24 (m, 2H), 3.04 – 2.90 (m, 3H), 2.70 – 2.62 (m, 3H), 2.58 – 2.54 (m, 1H), 2.39 (s, 6H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.65 – 1.52 (m, 5H).

实施例 339 化合物 A340、A341、A342 的合成:



第 1 步:

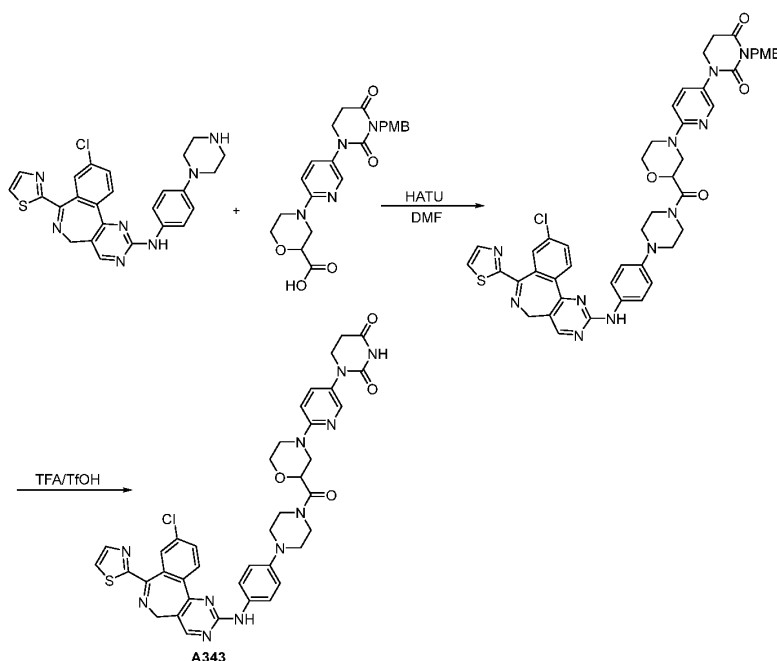
室温下, 向化合物 A150-3 (1 g, 纯度 80%, 1.0 eq) 的二氯甲烷溶液 (60 mL) 中, 加入化合物 A321-3 (1.06 g, 1.5 eq) 和乙酸 (0.5 mL), 反应液室温搅拌 0.5 h, 加入氰基硼氢化钠 (210 mg, 2.2 eq), 反应室温搅拌 16 h。反应液加水, DCM 萃取, 饱和食盐水洗, 无色硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 正向柱纯化得黄色固体产品 A340-1 (0.89 g, 收率 60.6 %)。LCMS (ESI) $m/z = 965.2$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

室温下, 向化合物 A340-1 (182 mg, 0.094 mmol) 的三氟乙酸溶液 (2 mL) 中, 加入三氟甲磺酸 (0.4 mL), 反应液 70 °C 搅拌 0.5 h。反应液在冰水浴下慢慢加入饱和碳酸氢钠溶液, 调至弱碱性, 混合物

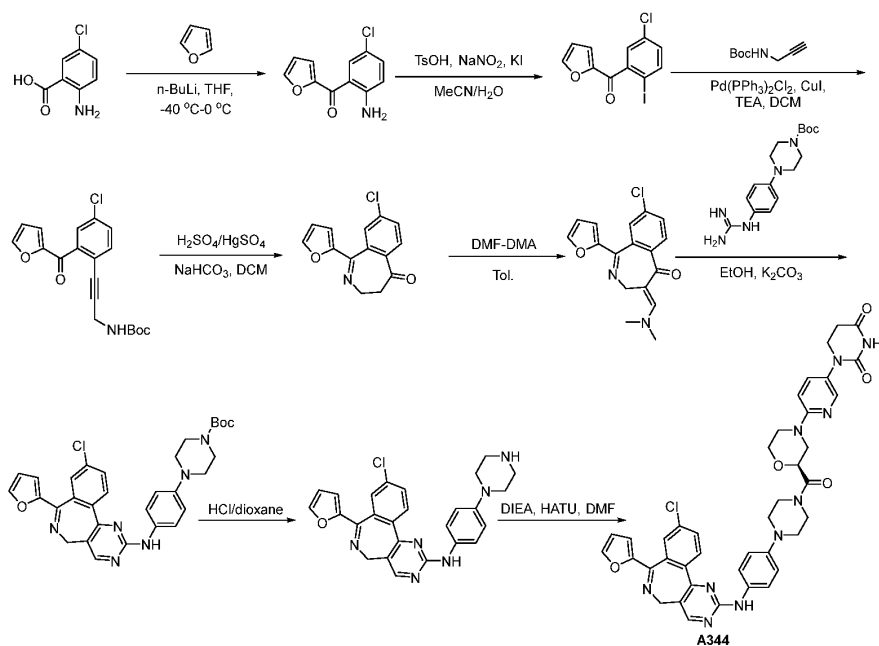
用 DCM 萃取, 饱和食盐水洗, 无色硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 反相柱纯化得黄色固体产品 **A340** (27 mg, 收率 31%)。所得消旋体经过手性柱拆分得到两个构型, 检测分析条件为: 分析仪器 Waters e2695, 色谱柱: CHIRALPAK IE-3, 流动相: 0.1%二乙胺的乙腈溶液: 0.1%二乙胺的异丙醇溶液 (40:60), 流速: 1.0ml/min; 其中 R 构型产物为 **A341**, 其对应的保留时间为 9.78min, S 构型产物为 **A342**, 其对应的保留时间为 11.36min。采用 R 构型或 S 构型的原料制备相应构型的终产物与前述 A341 和 A342 对照进一步确认了 A341 和 A342 的构型确为前述构型。LCMS (ESI) $m/z = 845.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.62 – 7.45 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.00 – 6.81 (m, 3H), 4.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.78 – 3.61 (m, 5H), 3.58 – 3.42 (m, 2H), 3.19 – 3.06 (m, 4H), 3.06 – 2.92 (m, 1H), 2.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 2H), 2.52 – 2.44 (m, 2H), 2.14 – 2.00 (m, 1H), 1.75 – 1.50 (m, 5H).

实施例 340 化合物 A343 的合成:



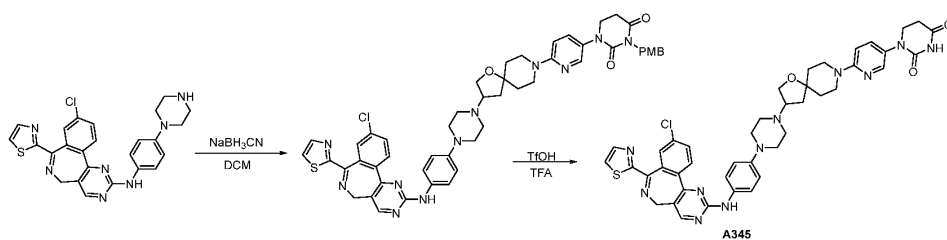
按照与**实施例 101** 中描述的化合物 **A101** 的合成方法合成化合物 **A343** (5.2 mg, 收率 15.2 %)。LCMS (ESI) $m/z = 790.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.10 – 7.08 (m, 1H), 7.01 – 7.00 (m, 1H), 6.97 – 6.93 (m, 3H), 4.72 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.20 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.75 – 3.66 (m, 8H), 3.14 – 2.98 (m, 6H), 2.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).

实施例 341 化合物 A344 的合成:



按照与实施例 127 中描述的化合物 **A128** 的合成方法合成化合物 **A344** (28 mg, 53% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 773.6$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.93 – 7.89 (m, 1H), 7.87 – 7.85 (m, 1H), 7.80 – 7.78 (m, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 2H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 3H), 6.74 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.64 – 6.61 (m, 1H), 4.81 – 4.75 (m, 1H), 4.44 – 4.38 (m, 1H), 4.23 – 4.16 (m, 1H), 4.11 – 3.95 (m, 2H), 3.78 – 3.70 (m, 6H), 3.68 – 3.63 (m, 2H), 3.20 – 3.04 (m, 5H), 3.03 – 2.93 (m, 1H), 2.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).

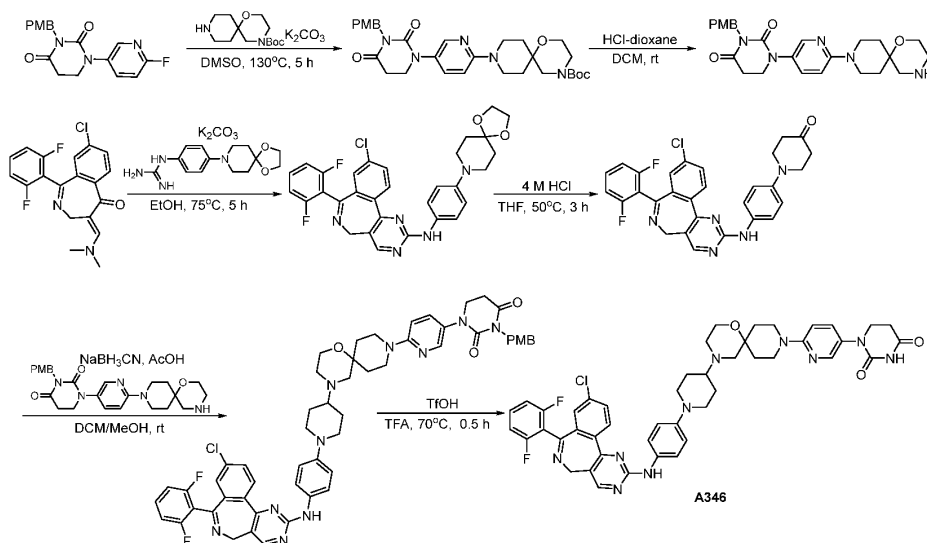
实施例 342 化合物 A345 的合成:



按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A345** (31.1 mg, 收率 36.3 %).

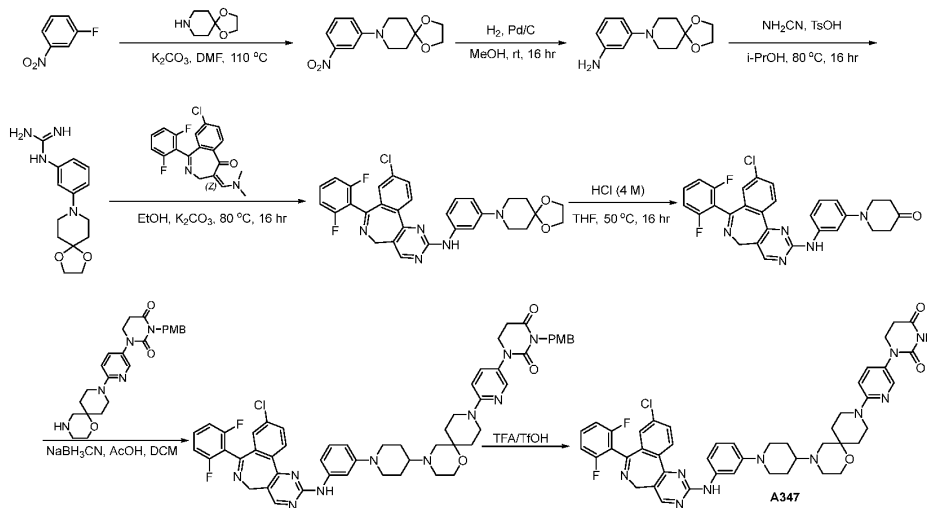
LCMS (ESI) $m/z = 816.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 6.91 – 6.83 (m, 3H), 4.83 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.01 – 3.93 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.76 – 3.57 (m, 5H), 3.52 – 3.39 (m, 2H), 3.14 – 2.90 (m, 5H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.61 – 2.40 (m, 4H), 2.22 – 1.96 (m, 1H), 1.73 – 1.42 (m, 5H).

实施例 343 化合物 A346 的合成:



按照与实施例 101 中描述的化合物 A101 的合成方法合成化合物 A346 (107 mg, 收率 55 %). LCMS (ESI) $m/z = 859.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.37 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.68 – 7.46 (m, 4H), 7.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.93 – 3.78 (m, 2H), 3.78 – 3.58 (m, 6H), 3.32 – 3.20 (m, 2H), 2.77 – 2.59 (m, 5H), 2.48 – 2.34 (m, 2H), 2.33 – 2.18 (m, 1H), 1.97 – 1.80 (m, 4H), 1.66 – 1.46 (m, 4H).

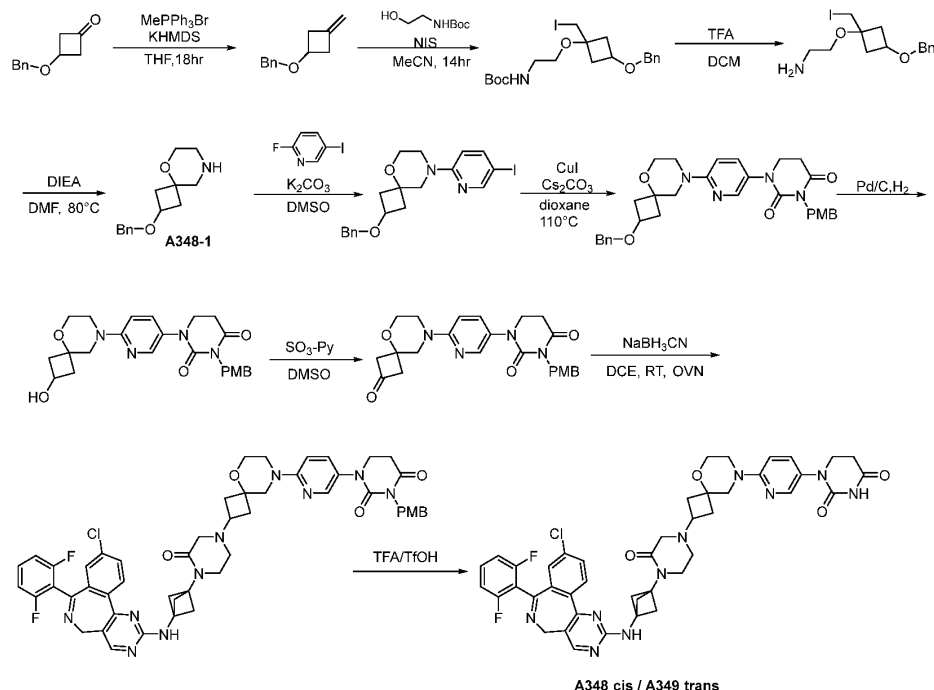
实施例 344 化合物 A347 的合成:



按照与实施例 184 中描述的化合物 A185 的合成方法合成化合物 A347 (59 mg, 28% 收率). LCMS (ESI) $m/z = 859.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.35 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.88 – 7.84 (m, 1H), 7.62 – 7.59 (m, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 1H), 7.23 – 7.10 (m, 4H), 6.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.61 – 6.55 (m, 1H),

3.87 – 3.77 (m, 2H), 3.75 – 3.63 (m, 6H), 3.31 – 3.21 (m, 2H), 2.81 – 2.68 (m, 4H), 2.50 – 2.46 (m, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 1.93 – 1.78 (m, 4H), 1.60 – 1.47 (m, 4H).

实施例 345 化合物 A348 的合成:



第 4 步:

参考 WO2019085996A1, 合成 A348-1 (440 mg, 收率 49.3 %). LCMS (ESI) $m/z = 234.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

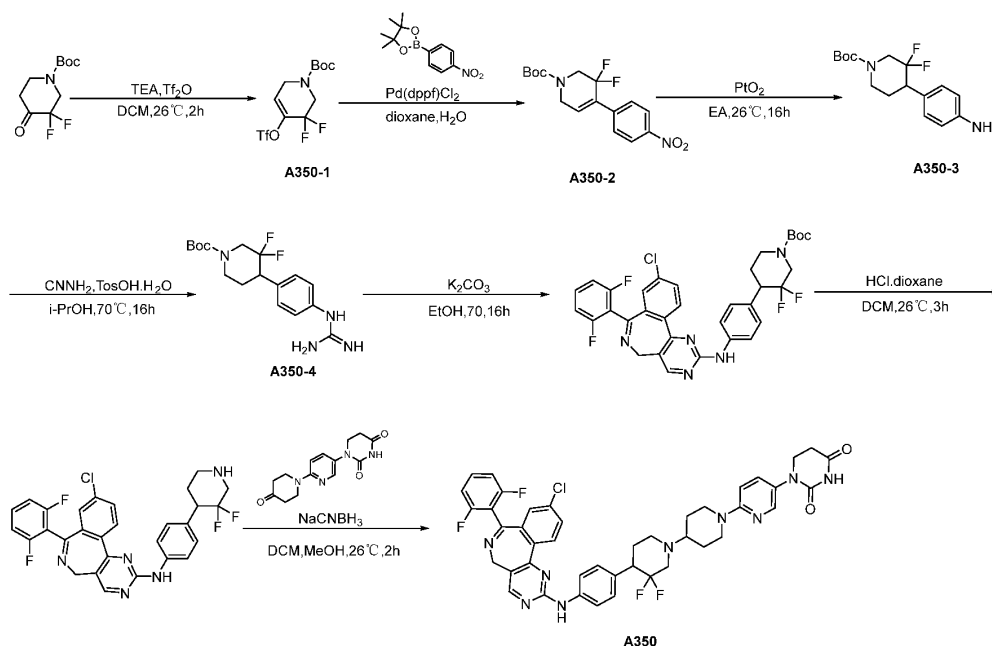
第 10 步:

按照与实施例 131 中描述的化合物 A132 的合成方法合成反式化合物 A348 (20 mg, 62.7% 收率)。

LCMS (ESI) $m/z = 835.52$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.36 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.20 – 8.17 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.70 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.64 – 3.61 (m, 2H), 3.43 – 3.36 (m, 4H), 3.30 – 3.27 (m, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.71 – 2.68 (m, 2H), 2.64 – 2.60 (m, 1H), 2.55 – 2.52 (m, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.23 – 2.18 (m, 2H), 1.79 – 1.74 (m, 2H).

顺式化合物 A349 (20 mg, 45.7% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 835.57$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.36 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.20 – 8.17 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.70 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.64 – 3.61 (m, 2H), 3.41 – 3.37 (m, 4H), 3.30 – 3.27 (m, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.71 – 2.68 (m, 2H), 2.64 – 2.60 (m, 1H), 2.55 – 2.52 (m, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.24 – 2.19 (m, 2H), 1.79 – 1.74 (m, 2H).

实施例 346 化合物 A350 的合成:



第1步:

室温下, 向 N-Boc-3,3-二氟哌啶-4-酮(15 g, 63.77mmol)的二氯甲烷溶液(150 mL)中三乙胺(19.36 g, 191.30 mmol)和三氟甲磺酸酐(26.99 g, 95.65 mmol)。室温搅拌反应 2 小时后, 加水洗有机层再用饱和食盐水洗涤两遍。有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/石油醚=1: 5)分离纯化得到无色油状物 **A350-1** (4.0 g, 收率 17.0%)。LCMS (ESI) $m/z = 368.0$ $[M+H]^+$ 。

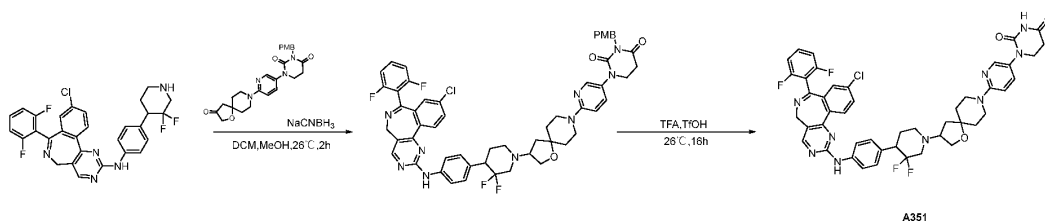
第2步:

室温下, 向化合物 **A350-1** (2.00 g, 5.45 mmol) 的 1,4-二氧六环溶液 (20 mL) 和 H_2O (4 mL) 的混合体系中加入 4-硝基苯硼酸频哪醇酯 (1.76 g, 7.08 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (398 mg, 0.54 mmol) 和碳酸钠 (1.15 g, 10.89 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 $100^\circ C$ 搅拌 16h。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到黄色固体 **A350-2** (1.00 g, 收率 53%)。LCMS (ESI) $m/z = 341.1$ $[M+H]^+$ 。

第3步:

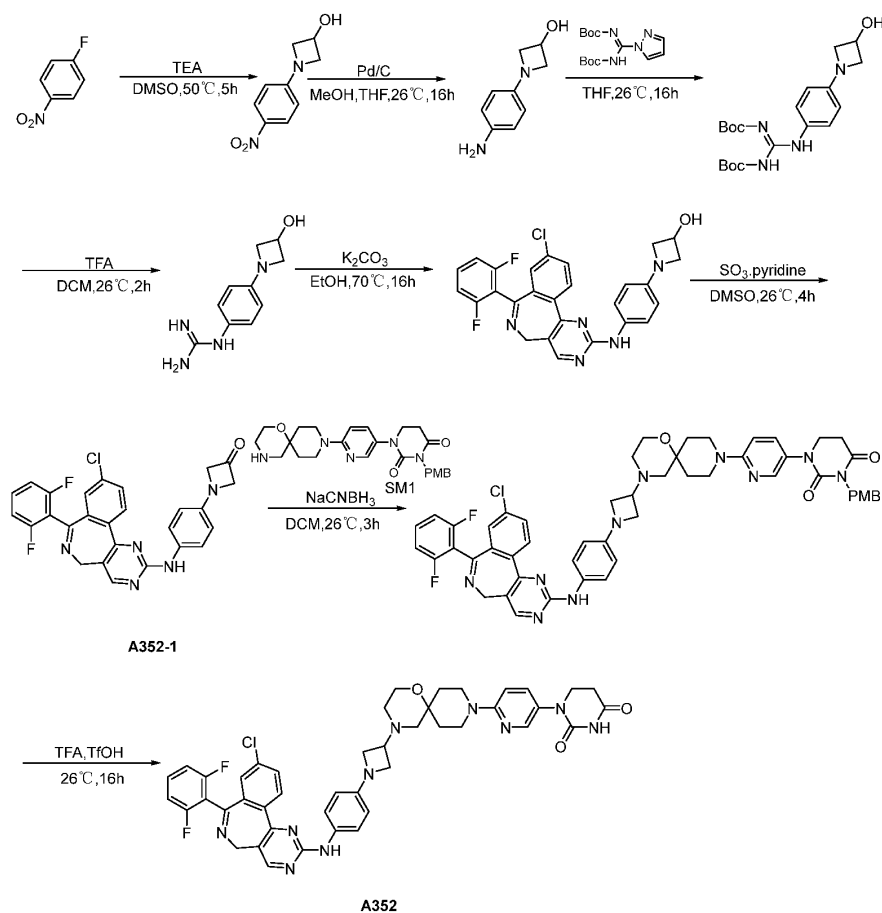
按照与实施例 149 述的化合物 **A150** 的方法合成化合物 **A350** (6.7 mg, 收率 21%)。LCMS (ESI) $m/z = 824.3$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.38 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.51 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.93 – 6.88 (m, 1H), 4.37 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.24 – 3.17 (m, 1H), 3.10 – 2.92 (m, 2H), 2.83 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.75 – 2.65 (m, 4H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 2.45 – 2.37 (m, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 2H), 1.55 – 1.40 (m, 2H)。

实施例 347 化合物 **A351** 的合成:



按照与**实施例 4** 述的化合物 **A4** 的方法合成化合物 **A351** (8.0 mg, 收率 30%)。LCMS (ESI) m/z = 880.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.37 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 – 7.54 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.75 – 3.72 (m, 4H), 3.70 – 3.63 (m, 2H), 3.57 – 3.46 (m, 2H), 3.26 – 3.14 (m, 2H), 3.10 – 3.01 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 2H), 1.74 – 1.65 (m, 6H).

实施例 348 化合物 A352 的合成:



第 1 步:

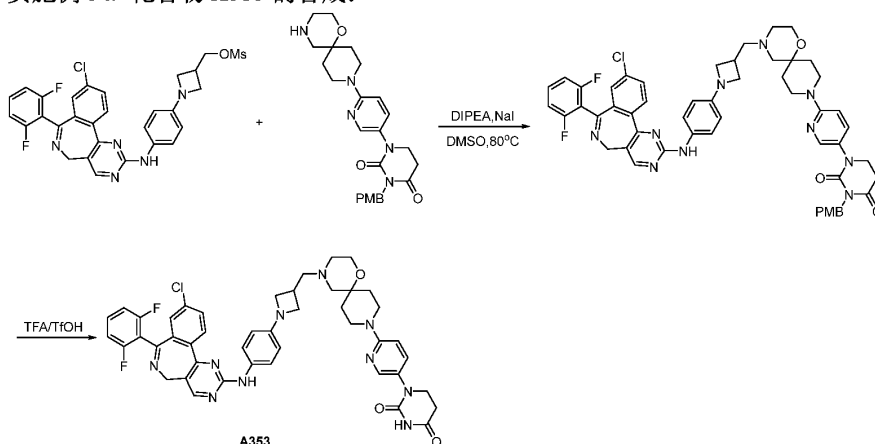
按照与**实施例 145** 中描述的化合物 **A146** 的合成方法合成化合物 **A352-1** (50 mg, 收率 30%)。LCMS

(ESI) $m/z = 504.1$ $[M+H]^+$.

第 2 步:

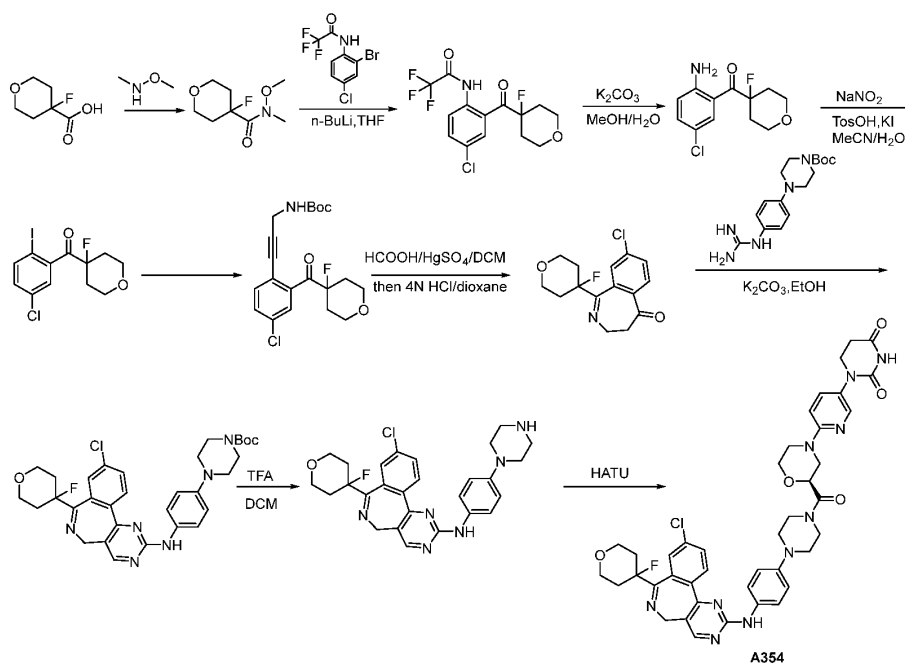
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A352** (3 mg, 收率 20.6%)。LCMS (ESI) $m/z = 831.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 3H), 7.50 (dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.85 – 3.80 (m, 2H), 3.75 – 3.70 (m, 4H), 3.60 – 3.54 (m, 2H), 3.29 – 3.22 (m, 3H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.40 – 2.32 (m, 2H), 2.28 – 2.22 (m, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.62 – 1.53 (m, 2H).

实施例 349 化合物 A353 的合成:



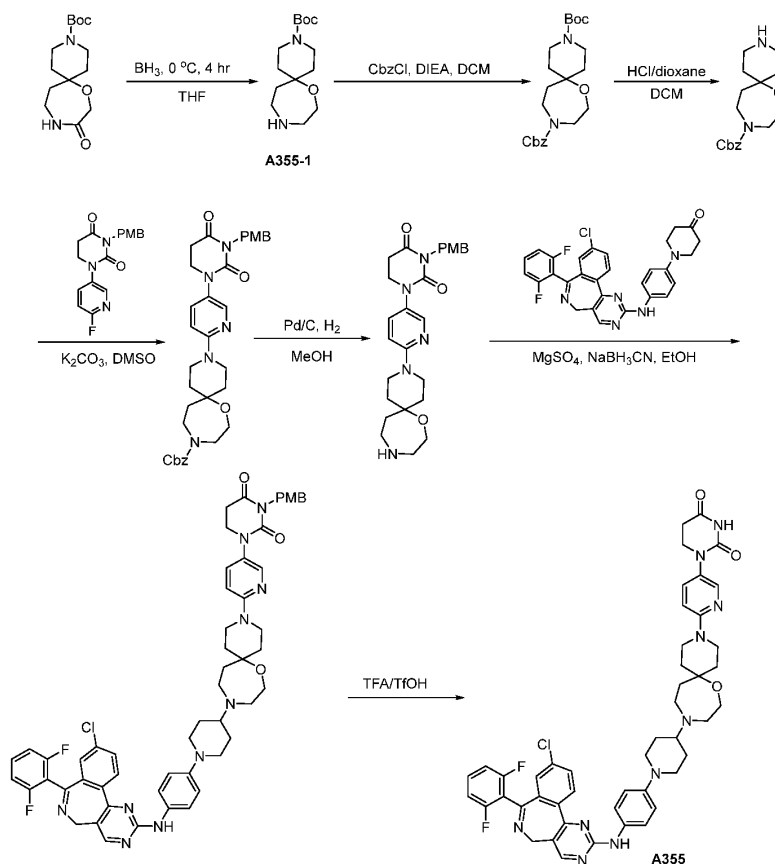
按照与**实施例 201** 中描述的化合物 **A202** 的合成方法合成化合物 **A353** (18.2 mg, 收率 44.2%)。LCMS (ESI) $m/z = 845.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 4H), 7.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.45 – 6.36 (m, 2H), 3.93 – 3.75 (m, 5H), 3.71 – 3.64 (m, 4H), 3.45 – 3.39 (m, 2H), 3.28 – 3.19 (m, 2H), 2.94 – 2.85 (m, 1H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.55 – 2.53 (m, 1H), 2.35 (s, 2H), 2.25 (s, 2H), 1.92 – 1.80 (m, 2H), 1.59 – 1.47 (m, 2H).

实施例 350 化合物 A354 的合成:



按照与实施例 127 中描述的化合物 **A128** 的合成方法合成化合物 **A354** (3.2 mg, 收率 8.2%)。LCMS (ESI) $m/z = 809.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 3H), 5.79 (s, 2H), 4.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.43 – 4.39 (m, 1H), 4.23 – 3.98 (m, 4H), 3.81 – 3.66 (m, 11H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 3.21 – 3.19 (m, 2H), 3.12 – 3.08 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.26 – 2.20 (m, 2H).

实施例 351 化合物 **A355** 的合成:



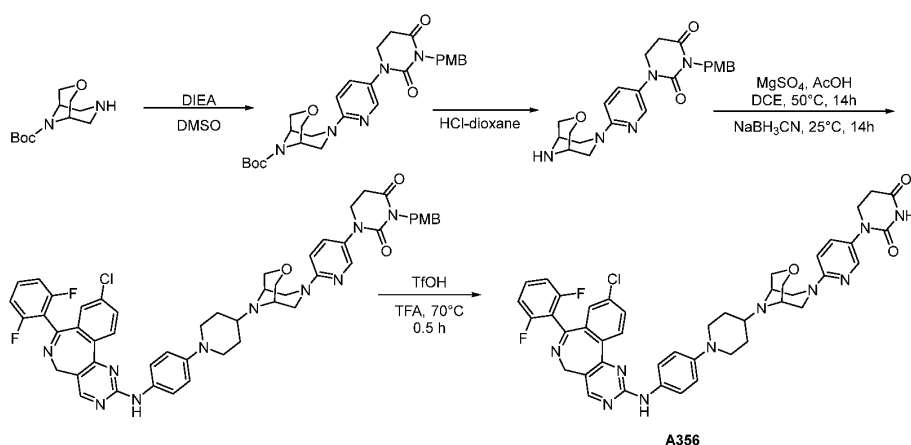
第 1 步:

零度下, 在叔丁基 9-氧代-7-氧代-3,10-重氮阿司匹林[5.6]十二烷-3-羧酸酯 (750 mg, 2.64 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中滴加硼烷二甲硫醚 (2 M, 2.64 mL), 反应液在零度下反应 4 hr, LCMS 显示反应完全, 反应液缓慢加入甲醇 (20 mL) 搅拌 4 hr, 反应液浓缩后加入饱和碳酸氢钠和乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩后得到 **A355-1** (730 mg, crude) 直接用于下一步。LCMS (ESI) $m/z = 271.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第 2 步:

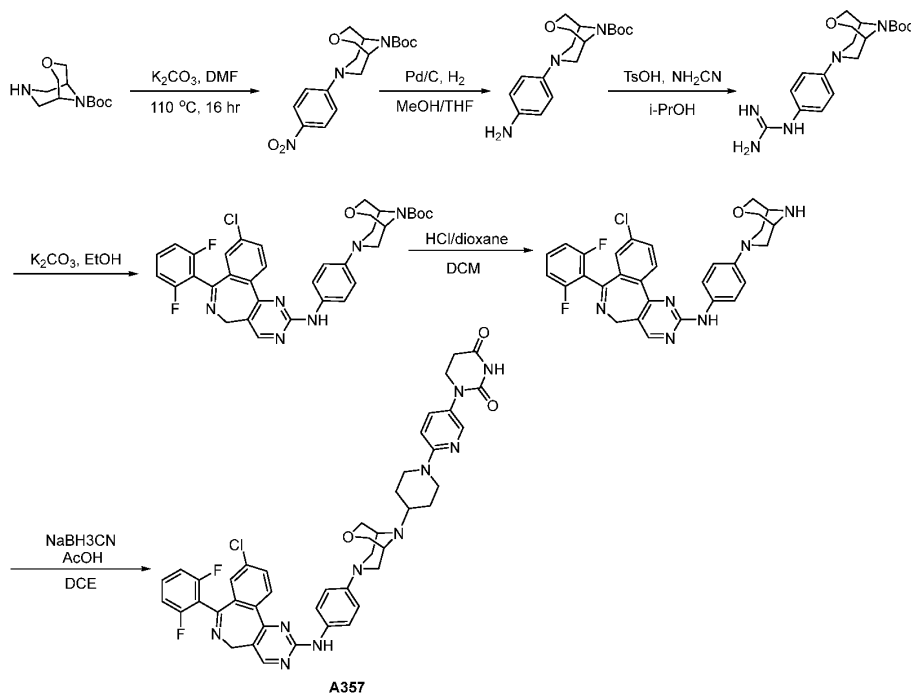
按照与**实施例 101** 中描述的化合物 **A101** 的合成方法合成化合物 **A355** (4 mg, 25% 收率)。LCMS (ESI) $m/z = 873.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.35 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.89 – 7.86 (m, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 2H), 3.74 – 3.66 (m, 6H), 3.28 – 3.17 (m, 2H), 2.75 – 2.69 (m, 4H), 2.69 – 2.59 (m, 5H), 1.85 – 1.75 (m, 6H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 2H)。

实施例 352 化合物 A356 的合成:



按照与**实施例 131** 述的化合物 **A132** 的方法合成化合物 **A356** (10.0 mg, 收率 28.6%)。LCMS (ESI) $m/z = 831.52$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.52 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.21–7.16 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 6H), 3.72 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.63 – 3.60 (m, 2H), 3.33 – 3.31 (m, 1H), 3.21 – 3.18 (m, 2H), 2.99 – 2.93 (s, 1H), 2.76 – 2.71 (m, 4H), 2.06 – 2.01 (m, 3H), 1.49 – 1.37 (m, 2H).

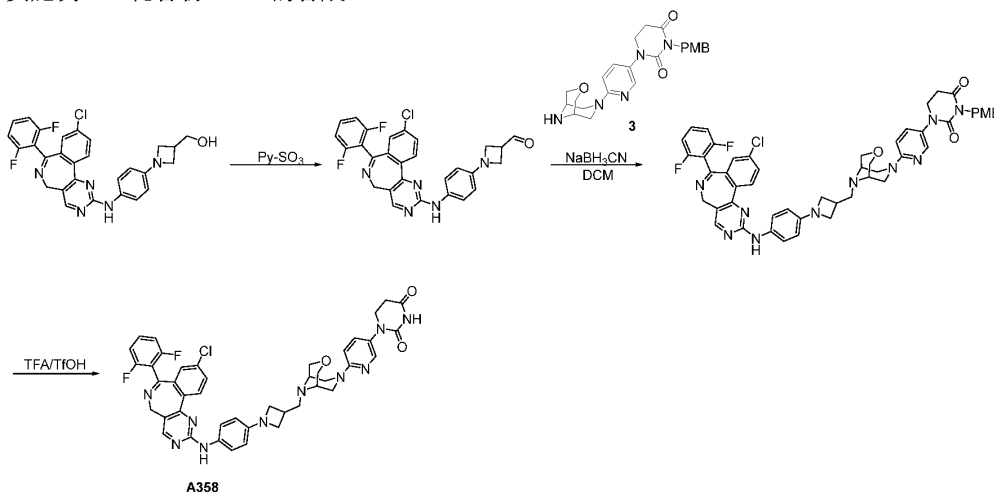
实施例 353 化合物 **A357** 的合成:



按照与**实施例 101** 述的化合物 **A101** 的方法合成化合物 **A371** (6.0 mg, 收率 10.9%)。LCMS (ESI) $m/z = 831.54$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (d, J

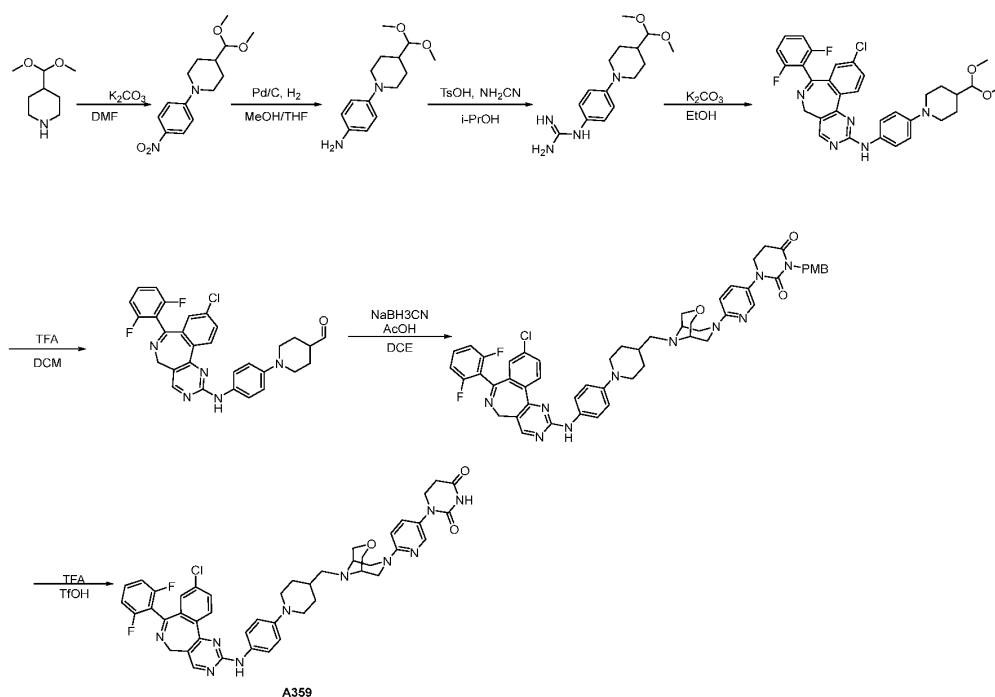
= 8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, J_1 = 8.5 Hz, J_2 = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.47 (dd, J_1 = 9.1 Hz, J_2 = 2.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 6.86 – 6.83 (m, 3H), 4.20 – 4.16 (m, 2H) 3.85 – 3.73 (m, 6H), 3.69 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.92 – 2.83 (m, 4H), 2.69 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.59 – 2.56 (m, 2H), 2.25 – 2.20 (m, 1H), 1.81 – 1.77 (m, 2H), 1.44 – 1.35 (m, 2H).

实施例 354 化合物 A358 的合成:



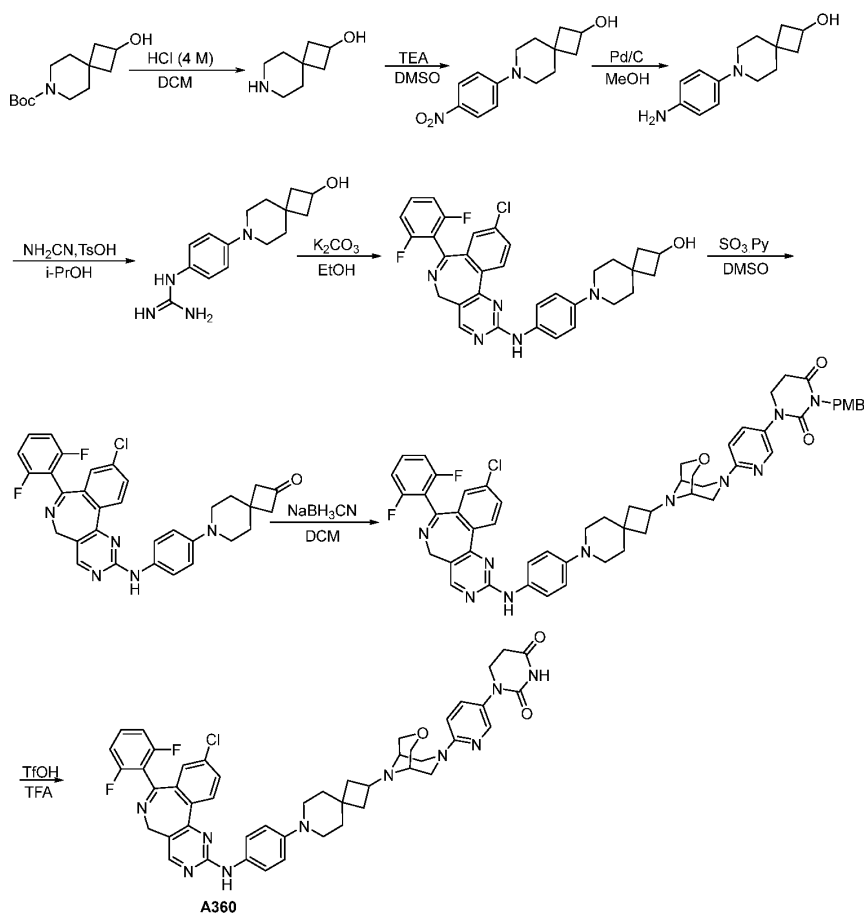
按照与**实施列 222** 中描述的化合物 **A223** 的方法合成化合物 **A358** (28.5 mg, 收率 46.7%)。LCMS (ESI) $m/z = 817.5$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 3H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.91 – 3.78 (m, 8H), 3.76 – 3.66 (m, 5H), 3.51 – 3.46 (m, 2H), 3.02 – 2.98 (m, 2H), 2.88 – 2.83 (m, 3H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).

实施例 355 化合物 A359 的合成:



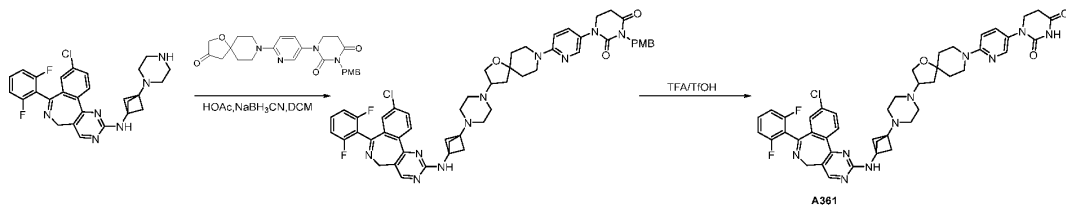
按照与**实施例 101** 述的化合物 **A101** 的方法合成化合物 **A359** (16.0 mg, 收率 60.9%)。LCMS (ESI) $m/z = 845.57 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.32 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 3H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 2H), 6.91 – 6.88 (m, 3H), 6.69 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.34 – 5.23 (m, 2H), 3.87 – 3.78 (m, 5H), 3.74 – 3.67 (m, 4H), 3.61 – 3.57 (m, 2H), 3.54 – 3.49 (m, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.70 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.63 – 2.56 (m, 3H), 2.00 – 1.95 (m, 2H), 1.86 – 1.82 (m, 2H).

实施例 356 化合物 **A360** 的合成:



按照与**实施例 188** 中描述的化合物 **A189** 的合成方法以及**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A360** (23.6 mg, 收率 47.9 %). LCMS (ESI) $m/z = 871.55$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.65 – 7.43 (m, 4H), 7.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.90 – 3.61 (m, 9H), 3.30 – 3.23 (m, 2H), 3.10 – 2.91 (m, 4H), 2.84 – 2.80 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.04 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.75 – 1.56 (m, 4H), 1.55 – 1.46 (m, 2H).

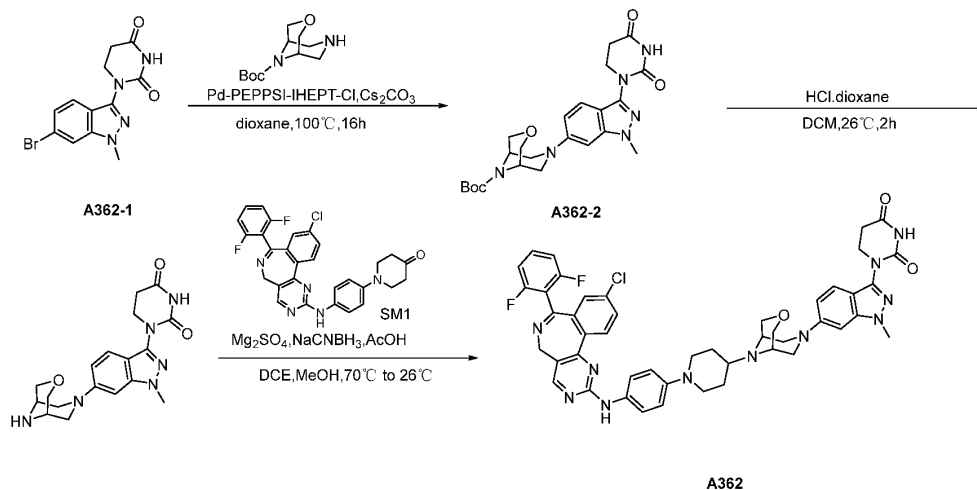
实施例 357 化合物 **A361** 的合成:



按照与**实施例 222** 中描述的化合物 **A223** 的方法合成化合物 **A361** (26.3 mg, 收率 39.1%). LCMS (ESI) $m/z = 835.6$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.16

(t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 3.72 – 3.62 (m, 4H), 3.59 – 3.53 (m, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 2.95 – 2.86 (m, 1H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.45 – 2.30 (m, 6H), 2.07 – 1.96 (m, 7H), 1.67 – 1.49 (m, 5H).

实施例 358 化合物 A362 的合成:



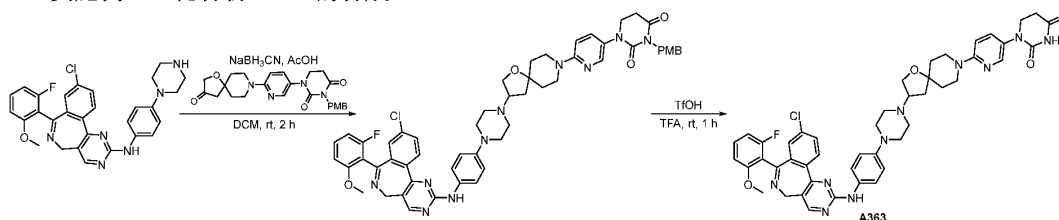
第 1 步:

室温下, 向化合物 **A362-1** (100.0 mg, 0.31 mmol) 的 1,4-二氧六环溶液 (5 mL) 体系中加入 3-氧杂-7,9-二氮杂双环[3.3.1]壬烷-7-羧酸叔丁酯 (99 mg, 0.43 mmol), Pd-PEPPSI-IHEPT-Cl (42.0 mg, 0.06 mmol) 和碳酸铯 (201.6 mg, 0.6 mmol)。反应液在氩气保护下加热到 100°C 搅拌 16h。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物通过硅胶柱色谱分离纯化得到黄色固体 **A362-2** (40mg, 收率 27%)。LCMS (ESI) $m/z = 471.2$ $[M+H]^+$ 。

第 2 步:

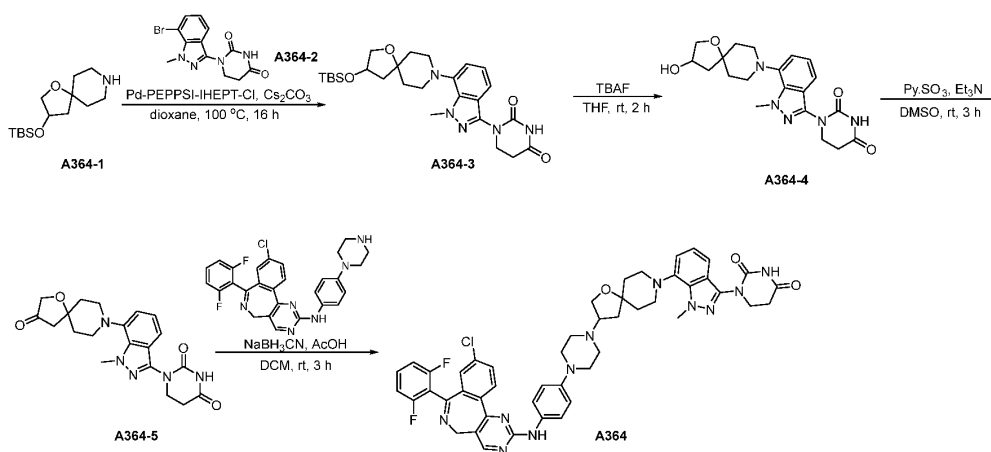
按照与**实施例 131** 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A362** (3.7 mg, 收率 12%)。LCMS (ESI) $m/z = 884.3$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.91 – 7.82 (m, 2H), 7.59 – 7.48 (m, 5H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.89 – 6.83 (m, 2H), 6.79 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.04 (dd, $J = 7.0, 4.4$ Hz, 1H), 4.01 – 3.95 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.89 – 3.79 (m, 2H), 3.78 – 3.66 (m, 3H), 3.64 – 3.60 (m, 1H), 3.55 – 3.48 (m, 2H), 3.46 – 3.37 (m, 2H), 3.25 – 3.20 (m, 2H), 2.90 – 2.86 (m, 1H), 2.78 – 2.72 (m, 2H), 2.65 – 2.60 (m, 2H), 1.86 – 1.80 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 2H)。

实施例 359 化合物 A363 的合成:



按照与实施例 131 中描述的化合物 **A132** 的合成方法合成化合物 **A363** (17 mg, 收率 19%)。LCMS (ESI) $m/z = 857.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.56 – 7.38 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.07 – 6.78 (m, 4H), 4.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.79 – 3.58 (m, 5H), 3.57 – 3.42 (m, 4H), 3.33 – 3.31 (m, 1H), 3.14 – 2.96 (m, 5H), 2.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.64 – 2.57 (m, 2H), 2.51 – 2.43 (m, 2H), 2.16 – 1.99 (m, 1H), 1.79 – 1.49 (m, 5H).

实施例 360 化合物 **A364** 的合成:



第 1 步:

室温下, 向化合物 **A364-1** (672 mg, 2.48 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液中加入 **A364-2** (400 mg, 1.24 mmol), Pd-PEPPSI-IHEPT-Cl (241 mg, 0.25 mmol) 和碳酸铯 (1.21 g, 3.71 mmol)。反应液在氩气保护下 100°C 封管反应 16h。反应液 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品通过硅胶柱色谱分离纯化得到黄色固体 **A364-3** (300 mg, 收率 47%)。LCMS (ESI) $m/z = 514.2$ $[M+H]^+$.

第 2 步:

向化合物 **A364-3** (300 mg, 0.58 mmol) 的四氢呋喃溶液 (6 mL) 中加入四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (1.75 mL, 1.75 mmol), 反应液在室温下搅拌 2h。反应液直接旋干得粗品, 粗品通过硅胶柱色谱分离纯化得到黄色固体 **A364-4** (110 mg, 收率 47%)。LCMS (ESI) $m/z = 400.2$ $[M+H]^+$.

第 3 步:

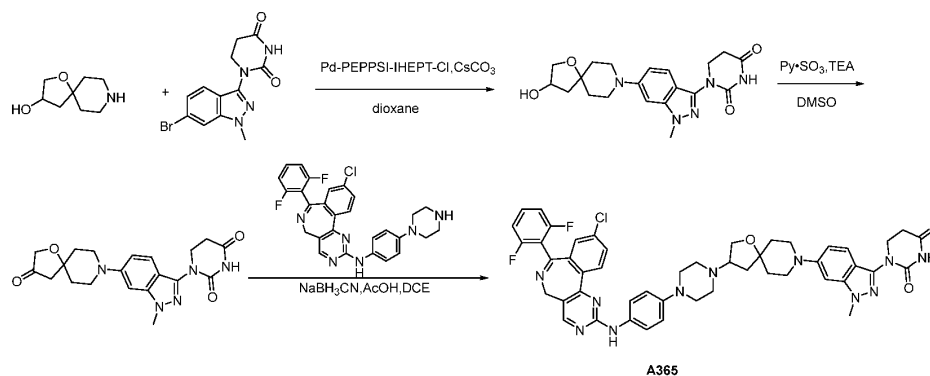
向化合物 **A364-4** (100 mg, 0.25 mmol) 的二甲基亚砜溶液 (2 mL) 中加入三乙胺 (1.04 mL, 7.51 mmol), 反应液降至 0°C, 加入三氧化硫吡啶络合物 (398 mg, 2.5 mmol), 反应液在室温下搅拌 3h。加水, 二氯甲烷萃取, 饱和柠檬酸洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品, 粗品通过硅胶柱色谱分离纯化得到黄色固体 **A364-5** (84 mg, 收率 84%)。LCMS (ESI) $m/z = 398.2$ $[M+H]^+$.

第 4 步:

向化合物 **A364-5** (45 mg, 0.12 mmol) 的二氯甲烷溶液 (1 mL) 中加入 **A150-3** (40 mg, 0.08 mmol) 和乙酸 (0.1 mL), 反应液在室温下搅拌 0.5h。加入氰基硼氢化钠 (10 mg, 0.15 mmol), 反应液在室温下搅

拌 3h。加水，二氯甲烷萃取，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得粗品，粗品通过制备板纯化得到黄色固体 **A364** (7 mg, 收率 10%)。LCMS (ESI) $m/z = 898.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.63 – 7.49 (m, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 7.20 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.11 – 7.00 (m, 2H), 7.00 – 6.89 (m, 2H), 4.28 (s, 3H), 4.10 – 3.97 (m, 1H), 3.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.77 – 3.63 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.79 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.73 – 2.68 (m, 1H), 2.68 – 2.55 (m, 3H), 1.36 – 1.27 (m, 4H).

实施例 361 化合物 **A365** 的合成:



按照与实施例 360 中描述的化合物 **A364** 的合成方法合成化合物 **A365** (4.0 mg, 收率 3.5 %). LCMS (ESI) $m/z = 898.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.57 (ddd, $J = 15.0, 8.4, 6.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H), 6.87 (s, 1H), 4.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 4.2$ Hz, 6H), 3.67 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.11 (dddd, $J = 6.3, 4.4, 3.7, 1.9, 1.1$ Hz, 4H), 3.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.76 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.10 (dd, $J = 12.3, 7.6$ Hz, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.66 (dd, $J = 12.3, 8.5$ Hz, 1H).

生物学效果实施例 1

生物学实施例 1 蛋白丰度 WB 检测实验

Western blot (WB) 是用于检测细胞或者生物组织样本中目标蛋白丰度的经典生化实验方法，其基本原理是通过抗原抗体特异性结合，对凝胶电泳处理过的样本进行蛋白信号检测：蛋白抗原表位结合特异性一抗后，再偶联二抗，信号级联放大，通过化学发光或者荧光基团读出信号。胞内蛋白含量最终通过光学信号值高低表征。PROTAC 类化合物分子引起靶蛋白降解，会呈现浓度剂量依赖性以及时间点依赖性，通过对蛋白 WB 曝光信号进行曲线拟合，可计算 DC_{50} 值。

其实验操作流程如下：

1. 接种 Jurkat 细胞到 12 孔板中， 1×10^6 细胞/500 μ L/孔。
2. 培养基与化合物混合为最终所需浓度的 2 倍，添加 0.5 mL 到 12 孔板中，混合均匀后置于细胞培养箱中处理 24 小时。

3. 将细胞悬液转移至离心管中，用 PBS 清洗 12 孔板后将板中 PBS 也转至离心管中。3000 rpm 常温离心 5 分钟，用真空泵吸去上清，按照说明书要求向离心管中加入 90 μ L 含有蛋白酶（Complete Protease Inhibitor Cocktail Tablets, Roche #4693116001）和磷酸酶抑制剂（Phosphatase Inhibitor Cocktail Tablets supplied in EASYpacks, Roche #4906837001）的预冷细胞裂解液，在冰上裂解 20 分钟。

4. 裂解后的样本 13000 rpm, 4°C 离心 20 分钟，取上清液与 5 $\times$ 蛋白上样缓冲液混合，100°C 煮 5 分钟后冷却，变性的蛋白样本置于 -20°C 冻存。

5. 蛋白样本 12 μ L 每孔上样于 4-12% Bis-Tris Midi Gel 26-well (Invitrogen #WG1403BOX)，80 伏电泳 20 分钟后，换成 120 伏恒压电泳 60 分钟。

6. 冰浴中 250 毫安恒流 90 分钟，转印蛋白到硝酸纤维素膜上。

7. 用蛋白封闭液（LI-COR #927-50000）室温封闭膜 1 小时。

8. TBST（CST #9997S）室温洗膜 3 次，5 分钟每次，加入一抗孵育，4°C 过夜。

9. TBST（CST #9997S）室温洗膜 3 次，5 分钟每次，加入二抗孵育，室温 1-2 小时。

10. TBST（CST #9997S）室温洗膜 3 次后，用 LICOR Odyssey DLx 机器对膜进行曝光拍照。

生物学实施例 2 化合物对细胞活力抑制的 CTG 检测实验（HCC1806 细胞）

CellTiter-Glo (CTG) 是基于 ATP 检测的快速细胞活力检测法，具有高灵敏度，快速便捷等优势，是细胞活力检测的金标准。ATP 腺嘌呤核苷三磷酸参与生物体内多种酶促反应，是活细胞新陈代谢的一个指标，其含量直接反应了活细胞的数量及细胞状态。实验过程中向培养的细胞中加入一半等体积 CTG 试剂，测量发光值，其化学光信号值与 ATP 量成正比，从而反映的活细胞数，因此可通过检测 ATP 含量得到细胞活力。对细胞活力响应的化合物会呈现浓度梯度性抑制细胞活力，从而拟合出曲线，得出 IC₅₀ 值。

其实验操作流程如下：

1. 细胞悬液置于 15 mL 离心管，室温 1000 rpm 离心 5 分钟，弃去上清，收集细胞沉淀。

2. 用预热的细胞完全培养基（RPMI1640+10%FBS+1%PS）重悬细胞沉淀，用 Countess® 细胞自动计数仪检测细胞活率及密度，细胞活率需 90% 以上

3. 以 300 细胞/100 μ L/孔的密度接种 HCC1806 细胞于 96 孔板（Corning #3925）中。

4. 化合物溶解在 DMSO 中配置成 10 mM 储液，转移储液至稀释板（Corning #3357）中，进行 3 倍梯度稀释，8 个浓度点。转移化合物溶液至铺有细胞的 96 孔板中（DMSO 终浓度 0.1%），置于细胞培养箱中，以 37°C，5% CO₂ 条件培养 6 天。

5. 取出 96 孔板室温平衡 15 分钟，每孔移除 100 μ L 培养基，加入 50 μ L CellTiter-Glo® Luminescent Cell Via. Assay（Promega # G7573）试剂，振荡混合 2 分钟后室温静置 25 至 30 分钟，全程避光操作。用 SpectraMax i3x 机器进行光学信号读数。

6. 数据分析：Remaining activity (%) = 100% * (1 - ((LumDMSO - Lummedium) - Lumsample) / (LumDMSO - LumPBS/medium))，应用 GraphPad Prism 9.0 软件，使用非线性回归模型绘制 S 型剂量-存活率曲线并计算 IC₅₀ 值。

生物学实施例 1 测得的部分降解剂化合物在 Jurkat 细胞中的 AURKA 降解数据(在 1 μM 以及 100 nM 浓度下诱导 AURKA 降解的百分比值) 和生物学实施例 2 中测得的在 HCC1806 细胞中的细胞活力抑制数据 (IC₅₀ 值) 列于表 1。

表 1.

化合物编号	在 Jurkat 细胞中 1 μM 化合物诱导 AURKA 降解的百分比	在 Jurkat 细胞中 100 nM 化合物诱导 AURKA 降解的百分比	在 HCC1806 细胞中的 IC ₅₀
alisertib	+	+	A
A1	++	++	A
A2	++	++	A
A4			C
A5	++	++	A
A6	+	++	
A7	++	++	B
A8	+++	+++	A
A9	+	++	A
A10	++	++	A
A11	++	+++	A
A12	+	+	A
A13	+	++	A
A14	+	+	A
A15	+++	+++	A
A16	++	+++	A
A17	+	+	A
A18	+	++	A
A19	+	++	A
A20	++	++	
A21	+++	+++	A
A22	+++	+++	A
A23	+	+	A
A24	++	+++	A
A25	++	+++	A
A26	+	+	A
A27	+	+	B

A28	+	+	A
A29	+++	+++	A
A30	++	++	A
A31	++	++	
A32	+	+	C
A33	++	++	A
A34	++	++	A
A35	+	++	A
A36	+	+	A
A37	+++	+++	A
A38	+++	+++	A
A39	+	++	A
A40	+	++	A
A41	+	+	A
A42	+	+	C
A43	+	+	C
A44	+	+	A
A45	++	++	A
A46	+++	+++	A
A47	+	++	A
A48	+	+	A
A49	+	+	A
A50	+++	+++	A
A51	+++	++	B
A52	++	++	A
A53	++	++	
A54	+++	+++	A
A55	+++	+++	A
A56	+++	+++	A
A57	+++	+++	A
A58	++	++	A
A59	+++	++	A
A60	+++	+++	

A61	+++	+++	A
A62	++	++	
A63	++	++	A
A64	++	+++	A
A65	++	+++	A
A66	+	+	A
A67	+	+	A
A68	+++	+++	A
A69	+++	+++	A
A70	+++	+++	A
A71	+++	+++	A
A72	+++	+++	A
A73	+++	+++	A
A74	++	++	A
A75	++	++	B
A76	++	++	B
A77	++	++	B
A78	+++	++	C
A79	+++	++	B
A80	+++	++	A
A81	+++	+++	A

+ : Degradation≤30%; ++: 30%<Degradation≤70%; +++: Degradation>70%; A: IC₅₀<1000 nM; B: 1000 nM≤IC₅₀<10000 nM; C: IC₅₀≥10000 nM; 未列出的表示未测试。

生物学实施例 3 化合物对细胞活力抑制的 CTG 检测实验（H82 细胞）

除细胞铺板数为 4000/孔外，其余操作与生物学实施例 2 方法描述一致，生物学实施例 1 测得的部分降解剂化合物在 Jurkat 细胞中的 AURKA 降解数据（在 1 μM 以及 100 nM 浓度下诱导 AURKA 降解的百分比值）和生物学实施例 3 中测得的在 H82 细胞中的细胞活力抑制数据（IC₅₀ 值）列于表 2。

表 2

化合物编号	在 Jurkat 细胞中 1 μM 化合物诱导 AURKA 降解的百分比	在 Jurkat 细胞中 100 nM 化合物诱导 AURKA 降解的百分比	在 H82 细胞中的 IC ₅₀
A82	+	+	
A84	+++	++	
A91	+	+	

A92	+	+	
A93	+++	++	
A94			A
A95			A
A96	+++	++	A
A97	+	+	A
A98	+++	++	A
A99	+	++	A
A100	++	++	A
A101	+++	+++	A
A102	+	+	A
A103	++	++	A
A104	+++	+++	A
A105	+++	+++	A
A106	+++	+++	A
A107	++	++	A
A108	+	+	
A109	++	++	A
A110	++	++	A
A111	+	+	
A112	+++	+++	A
A113	++	+++	
A114	+++	+++	
A115	+++	+++	A
A116	+++	+++	A
A117	++	++	
A118	+++	++	A
A119	+++	+++	
A120	+	+	A
A121	++	+++	A
A122	+++	+++	A
A123	+	+	
A124	+	+	A

A125	+++	++	A
A126	+	+	A
A127	+++	+++	A
A128	+++	+++	A
A129	+++	+++	A
A130	++	++	A
A131	+++	+++	A
A132	+++	+++	A
A133	+++	++	A
A134	++	+++	A
A135	++	+++	A
A136	+++	+++	A
A137	+++	+++	A
A138	+++	+++	B
A139	+++	+++	
A140	+++	+++	A
A141	+++	+++	A
A142	+++	+++	A
A143	+++	+++	A
A144	+	+	A
A145	++	++	A
A146	+	++	A
A147	+++	+++	A
A148	+++	+++	A
A149	+++	+++	A
A150	+++	+++	A
A151	+	++	A
A152	++	+++	A
A153	+++	+++	A
A154	++	+++	
A155	++	++	A
A156	+	+	B
A157	+	++	A

A158	+	++	A
A159	+++	+++	
A160	++	++	
A161	++	+	
A162	++	++	
A163	+	++	
A164	+++	++	A
A166	++	+++	A
A168	+++	+++	A
A170	+++	+++	A
A172	+++	++	A
A174	++	++	A
A176	+++	+++	A
A178	+++	+++	A
A179	++	++	A
A181	+++	+++	A
A183	+++	+++	A
A185	+++	+++	A
A187			A
A189			A
A193	+	+	
A195	+++	+++	A
A197	+++	+++	A
A199	+++	+++	A
A201	++	++	
A203	+++	++	A
A204	++	+++	
A209	+++	+++	A
A211	+++	++	A
A213	+++	+++	A
A214	+	+++	A
A216	++	++	A
A217	+	+	A

A219	+++	+++	A
A221	+	+	A
A223	+++	+++	A
A225	+	+++	A
A227	+	++	A
A229	+++	+++	A
A231	+++	+++	A
A232	+++	+++	A
A233	+++	++	A
A234	+	++	A
A235	+	++	A
A236	++	+++	A
A237	+++	+++	A
A238	+++	+++	A
A239	+++	+++	A
A240	+++	+++	A
A241	++	+++	
A242	++	++	
A243	+++	+++	A
A244	+++	++	A
A245	+++	+++	A
A246	++	+	
A247	+	+	
A248	+++	+++	A
A249	+++	+++	A
A250	+++	+++	A
A251	+++	+++	A
A252	+++	+++	A
A253	+++	+++	A
A254	++	+++	A
A255	++	++	A
A256	+++	+++	A
A257	+++	+++	A

A258	+++	+++	A
A259	+++	+++	A
A260	++	++	
A261	+++	+++	A
A262	+++	+++	
A263	+++	+++	A
A264	+++	+++	A
A265	+	+	A
A266	++	++	
A267	+++	++	A
A268	+++	+++	B
A269	+++	+++	B
A270	+++	+++	A
A271	+++	++	A
A272	+++	+++	A
A273	+++	+++	A
A274	+++	+++	A
A275	+++	+++	A
A276	++	++	A
A277	+++	+++	A
A278	+++	++	
A279	+++	+++	A
A280	+++	+++	A
A281	+++	+++	A
A282	+++	+++	A
A283	+++	+++	A
A284	++	+++	A
A285	+++	+++	A
A286	++	++	A
A287	+	+	A
A288	+	+	A
A289	+++	+++	
A290	+++	++	A

A291	+++	+++	A
A292	+++	+++	A
A293	+++	+++	A
A294	++	++	A
A295	++	+++	
A296	+++	+++	A
A297	+++	+++	A
A298	+++	+++	A
A299	+++	+++	A
A300	+++	+++	A
A301	+++	+++	A
A302	+++	+++	A
A303	+++	+++	A
A304	+++	+++	A
A305	+++	+++	A
A306	+++	++	A
A307	+++	+++	A
A308	+++	+++	A
A309	++	++	A
A310	+++	+++	A
A311	+++	+++	A
A312			A
A313			A
A314			A
A315			A
A316	++	++	A
A317			A
A318			A
A319	+++	+++	A
A320	+++	+++	A
A321	+++	+++	A
A322	+++	+++	A
A323	+++	+++	A

A324	+++	+++	A
A325	+++	+++	A
A326	+++	+++	A
A327	+++	+++	A
A328	++	++	
A329	+++	+++	A
A330	+++	+++	A
A331	+++	+++	A
A332	+	+	A
A333	+	+	A
A334	+	+	A
A335	+++	+++	A
A336	+++	+++	A
A337	+++	+++	A
A338	+++	+++	A
A339	+++	+++	A
A340	+++	+++	A
A341	+++	+++	A
A342	+++	+++	A
A343	+++	+++	A
A344	+++	+++	A
A345	+++	+++	A
A346	+++	+++	A
A347	+++	+++	A
A348	++	+++	A
A349	++	++	A
A350	+++	+++	A
A351	+++	+++	A
A352	+++	+++	A
A353	+++	+++	A
A354	++	++	A
A355	+++	+++	A
A356	+++	+++	A

A357	+	++	A
A358	+++	+++	A
A359	+++	+++	A
A360	+++	+++	A
A361	+++	+++	A
A362	++	+++	A
A363	+++	+++	A
A364	+++	+++	A
A365	+++	+++	A

+: Degradation≤30%; ++: 30%<Degradation≤70%; +++: Degradation>70%; A: IC₅₀<1000 nM; B: 1000 nM≤IC₅₀<10000 nM; C: IC₅₀≥10000 nM; 未列出的表示未测试。

生物学实施例 4 小鼠 PK 实验

雄性 CD1 小鼠 (5-8 周龄) 通过尾静脉推注以 1 mg/kg 的剂量静脉内 (IV) 给药或通过灌胃以 10 mg/kg 和 40 mg/kg 的剂量口服 (PO) 给药。化合物配制在 10% DMSO + 10% Solutol HS15 + 80%生理盐水的溶媒中。在实验过程中所有的动物都可以自由进食和饮水。在给药后 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 和 24 小时通过静脉收集血液 (n=3), 并置于含有 EDTA-K2 作为抗凝剂的管中。血液样品于 3500 g 离心 5 分钟, 所得血浆通过 LC-MS/MS 方法进行分析, PK 参数使用 WinNonlin 软件(Phoenix®, 8.3 版)通过非房室模型分析方法计算, 结果列于表 3。

表 3

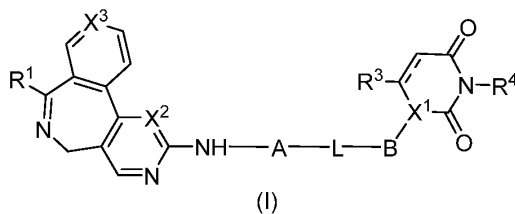
A307	IV	PO	
	1 mg/kg	10 mg/kg	40 mg/kg
C ₀ /C _{max} (ng/ml)	1527	2460	7283
t _{1/2} (h)	2.28	2.41	2.37
T _{max} (h)	—	2.00	3.33
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml)	2449	19525	78931
CL _p (mL/min/kg)	6.33	—	—
V _{ss} (L/kg)	1.04	—	—
F (%)	—	79.7	80.6
A321	IV	PO	
	1 mg/kg	10 mg/kg	40 mg/kg
C ₀ /C _{max} (ng/ml)	1307	4007	13233
t _{1/2} (h)	1.89	2.13	1.97
Tmax (h)	—	3.33	3.33
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml)	2629	41389	136773

CL _p (mL/min/kg)	6.16	—	—
V _{ss} (L/kg)	0.97	—	—
F (%)	—	157	130

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1、一种如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物：



其中，

“”表示单键或双键；

X^1 为 CH、CD 或 N；

R^3 为 H、D、 C_1 - C_6 烷基或任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

R^4 为 H 或 C_1 - C_6 烷基；

X^2 为 N、CH 或 CD；

X^3 为 CR^2 或 N；

R^2 为 H、D、氰基、卤素、 $-OR^{2-7}$ 、 $-P(=O)(R^{2-1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{2-2}$ 、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

R^{2-1} 和 R^{2-2} 各自独立地为任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

R^{2-7} 为任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

R^1 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

R^{1-1} 和 R^{1-2} 各自独立地为卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基或任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基；

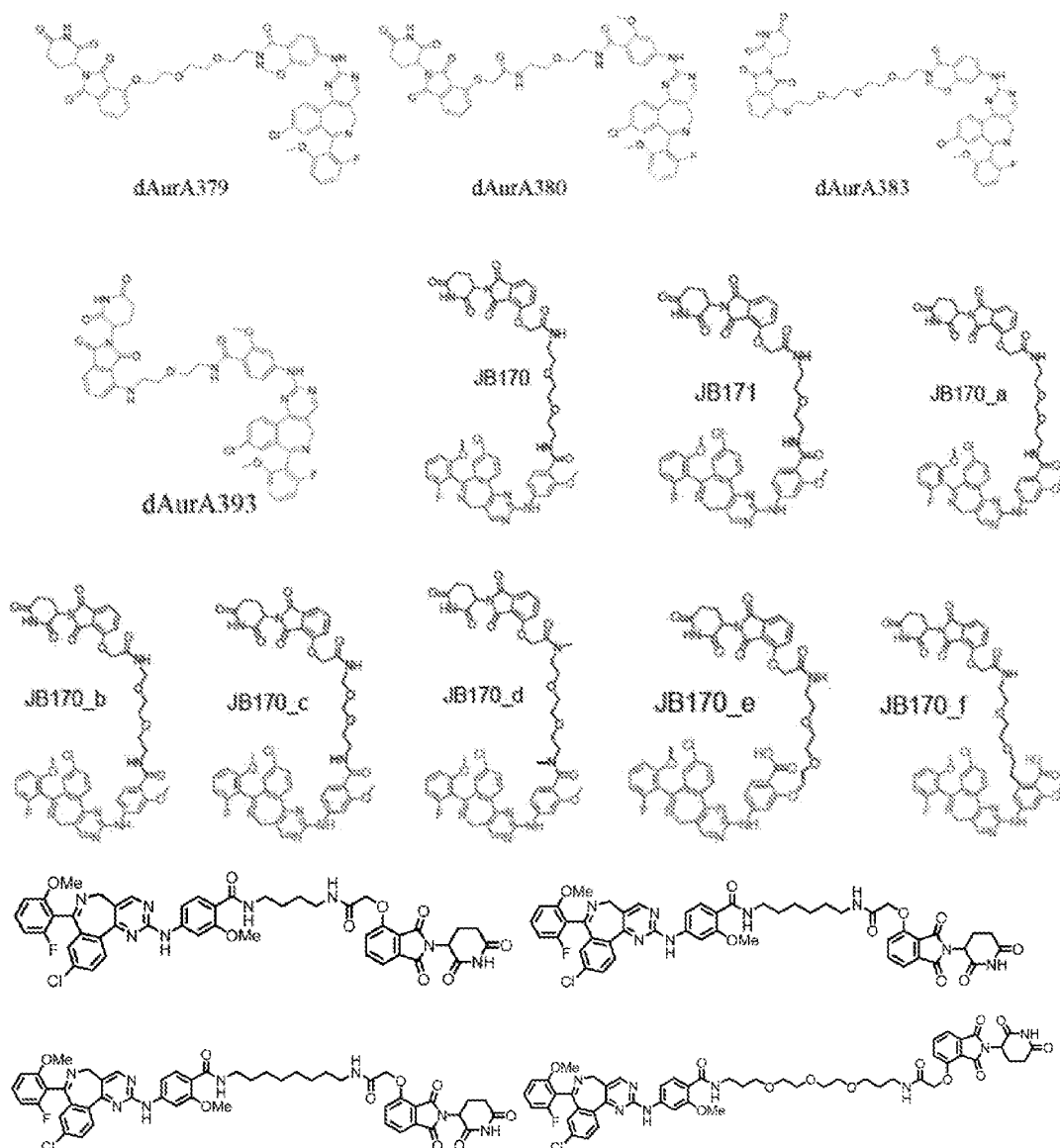
A 为 $-R^{A1}C(=O)-$ 、 $-R^{A2}CH_2-$ 、 $-R^{A2}CD_2-$ 、 $-R^{A2}CHD-$ 、任选取代的亚芳基、任选取代的亚杂芳基、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚杂环烷基；

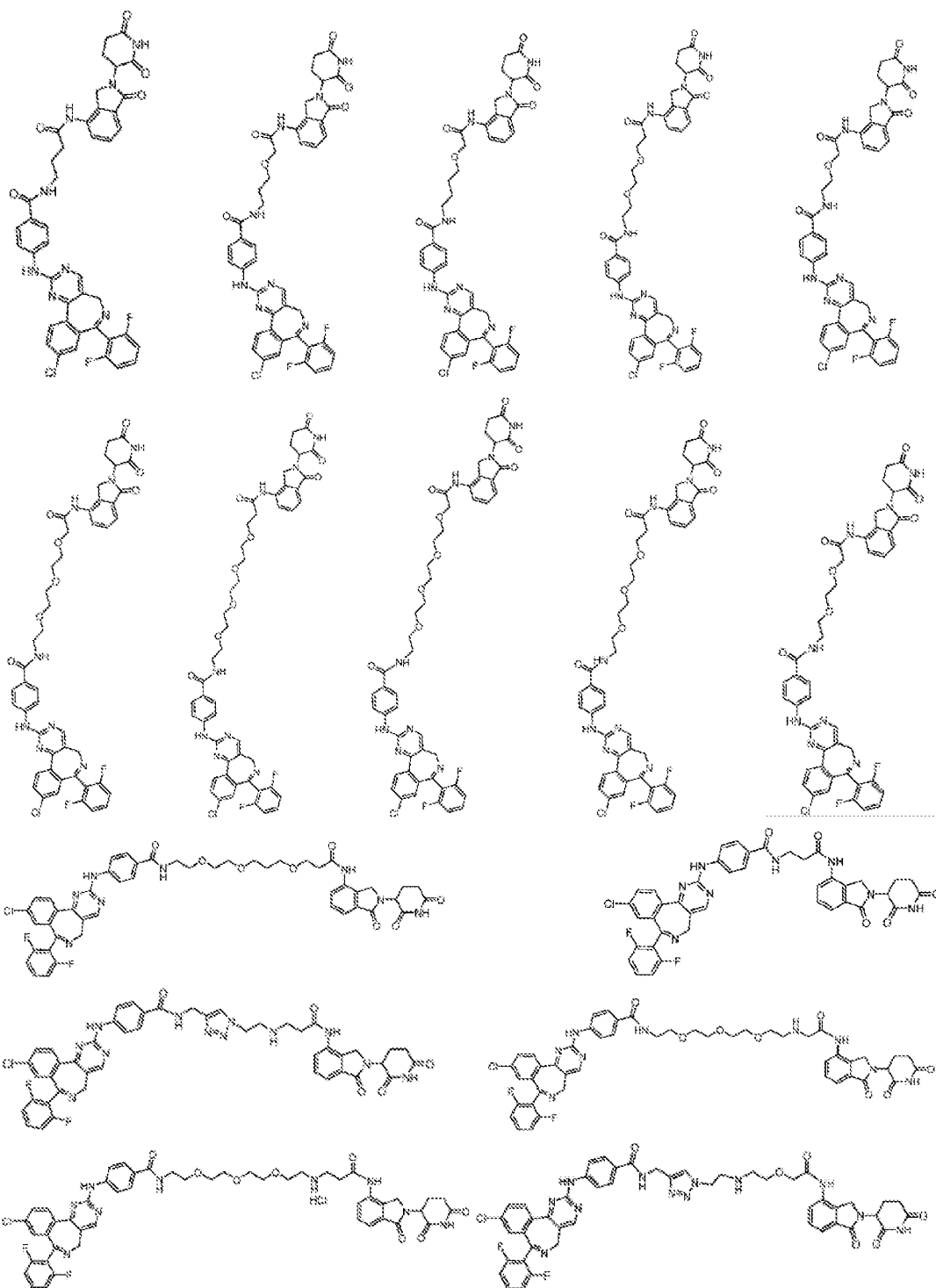
R^{A1} 和 R^{A2} 各自独立地为任选取代的芳基、任选取代的亚杂芳基、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚杂环烷基；

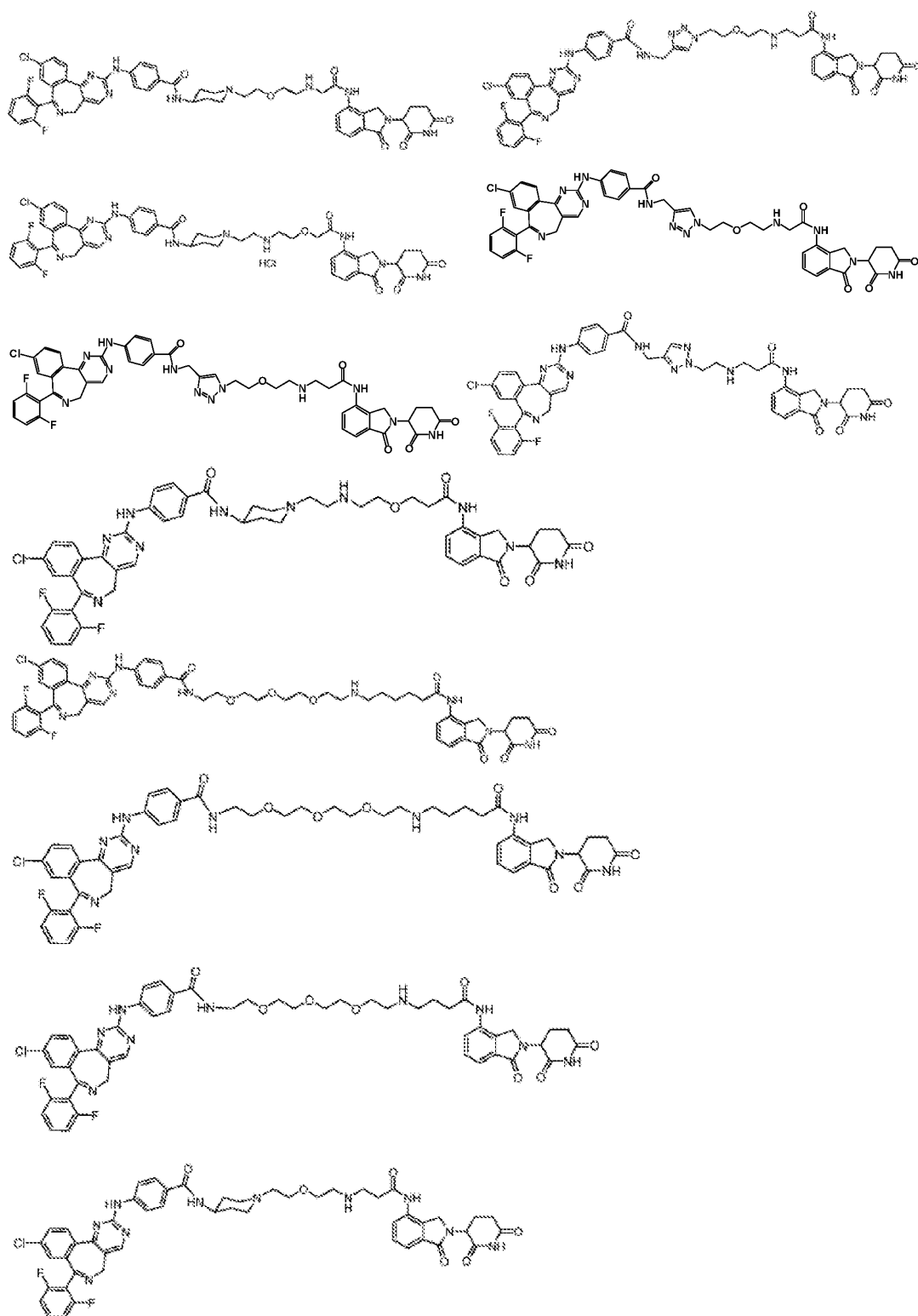
L 为连接链；

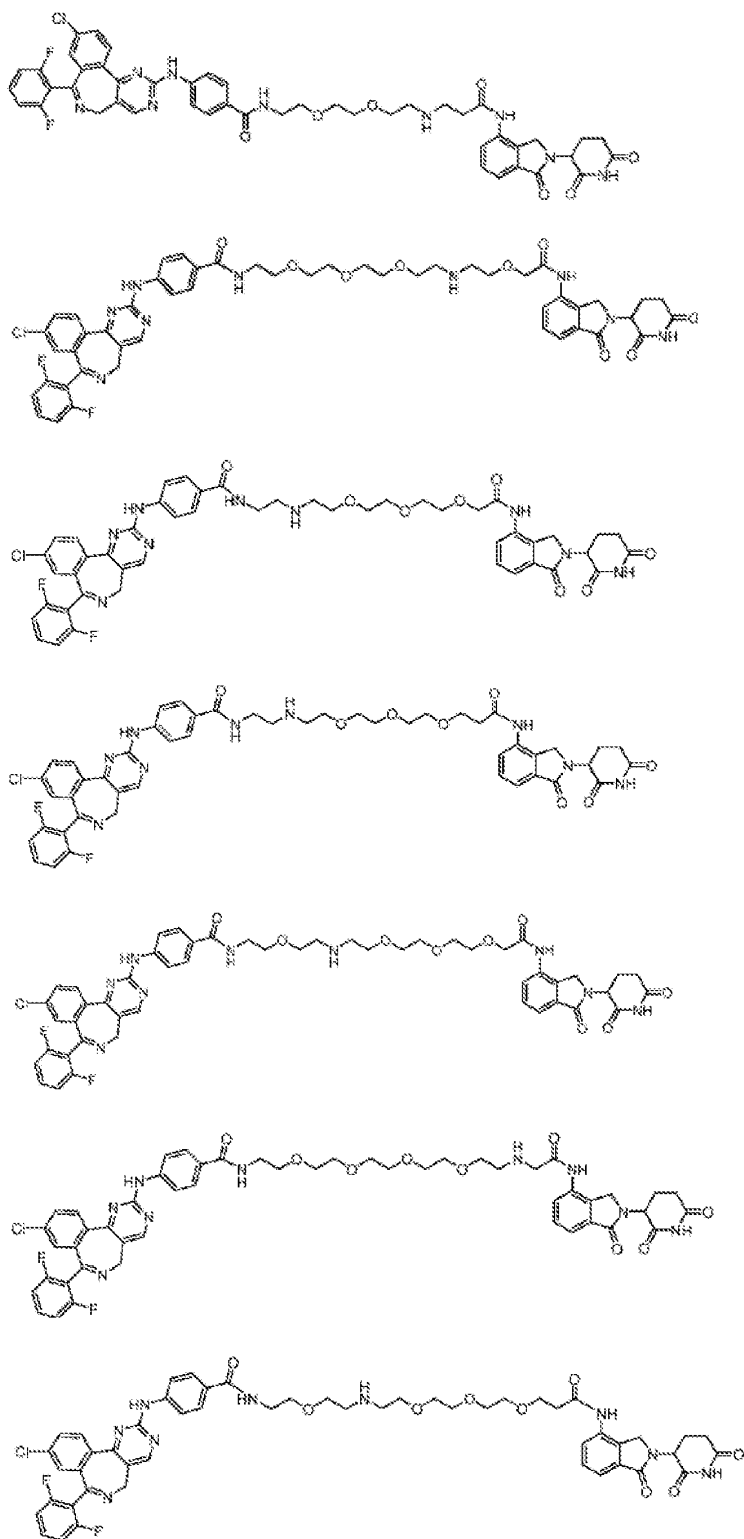
B 为任选取代的亚芳基、任选取代的亚杂芳基、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚杂环烷基；

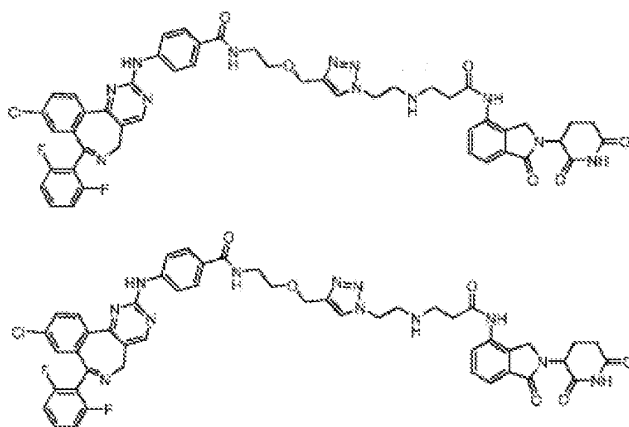
且所述的如式 (I) 所示的化合物不为以下化合物中的任一种：











2、如权利要求1所述的如式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，

“”表示单键或双键；

X^1 为 CH、CD 或 N；

R^3 为 H、D、 C_1 - C_6 烷基或任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

R^4 为 H；

X^2 为 N、CH 或 CD；

X^3 为 CR^2 或 N；

R^2 为 H、D、氰基、卤素、 $-OR^{2-7}$ 、 $-P(=O)(R^{2-1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{2-2}$ 、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

R^{2-1} 和 R^{2-2} 各自独立地为任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

R^{2-7} 为任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

R^1 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

R^{1-1} 和 R^{1-2} 各自独立地为卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基或任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基；

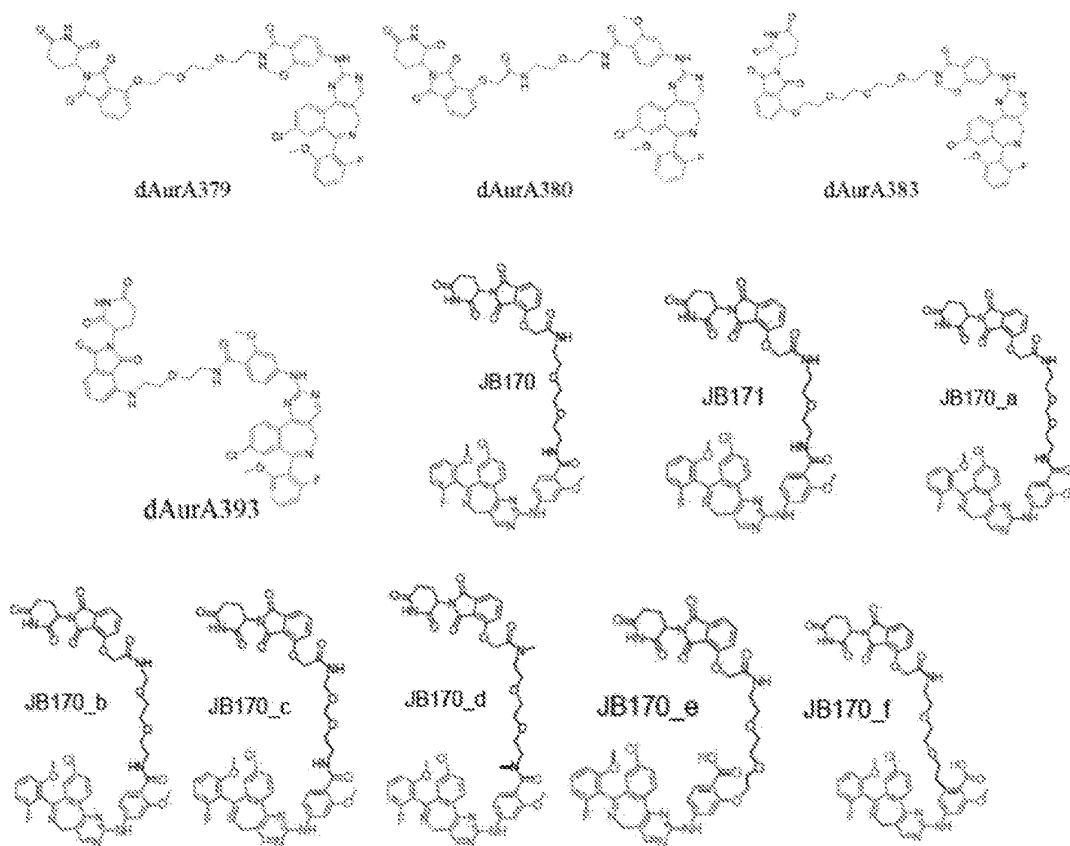
A 为 $-R^{A1}C(=O)-$ 、 $-R^{A2}CH_2-$ 、 $-R^{A2}CD_2-$ 、 $-R^{A2}CHD-$ 、任选取代的亚芳基、任选取代的亚杂芳基、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚杂环烷基；

R^{A1} 和 R^{A2} 各自独立地为任选取代的芳基、任选取代的亚杂芳基、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚杂环烷基；

L 为连接链；

B 为任选取代的亚芳基、任选取代的亚杂芳基、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚杂环烷基；

且所述的如式(I)所示的化合物不为以下化合物中的任一种：



3、如权利要求1所述的如式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，

“”表示单键或双键；

X¹为CH、CD或N；

R³为H、D、C₁-C₆烷基或任选取代的C₁-C₆烷基；

R⁴为H；

X²为N、CH或CD；

X³为CR²或N；

R²为H、D、卤素、-OR²⁻⁷、-P(=O)(R²⁻¹)₂、-S(=O)₂R²⁻²、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆烷氧基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

R²⁻¹和R²⁻²各自独立地为任选取代的C₁-C₆烷基；

R²⁻⁷为任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

R¹为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

R¹⁻¹和R¹⁻²各自独立地为卤素、任选取代的C₁-C₆烷基或任选取代的C₁-C₆烷氧基；

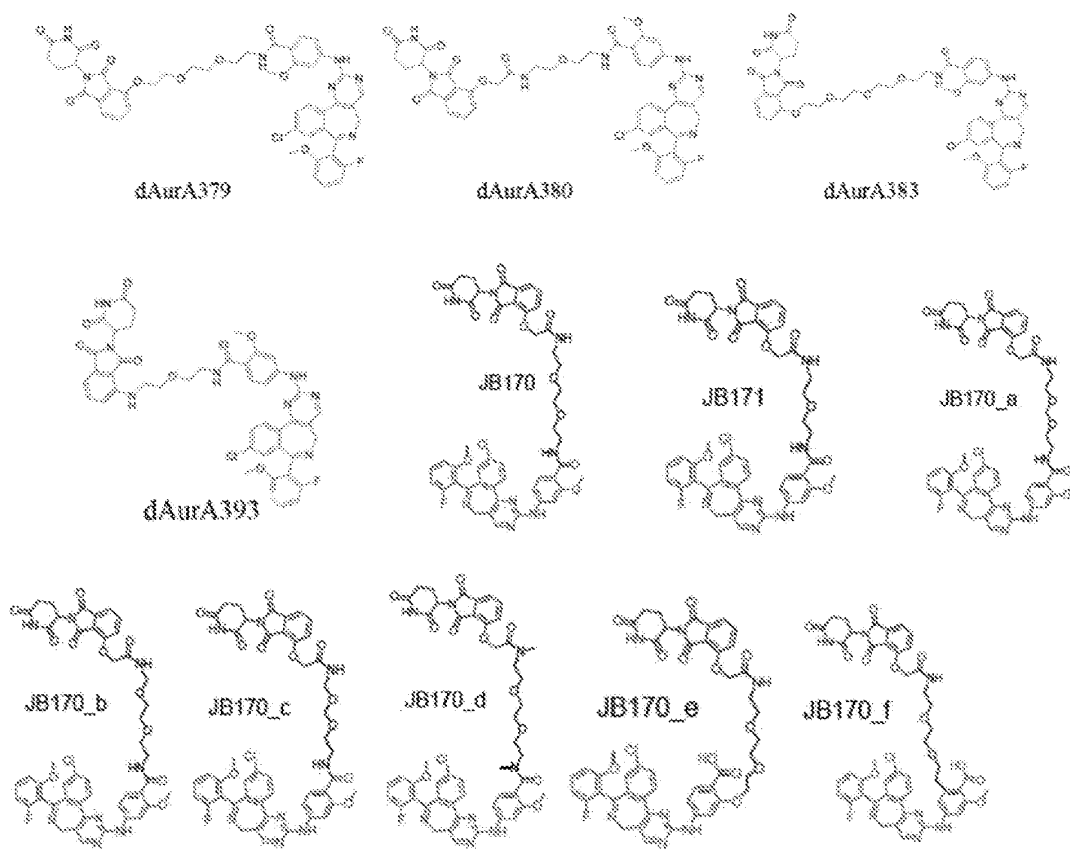
A 为 $-R^{A1}C(=O)-$ 、 $-R^{A2}CH_2-$ 、 $-R^{A2}CD_2-$ 、 $-R^{A2}CHD-$ 、任选取代的亚芳基、任选取代的亚杂芳基、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚杂环烷基；

R^{A1} 和 R^{A2} 各自独立地为任选取代的芳基、任选取代的亚杂芳基、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚杂环烷基；

L 为连接链；

B 为任选取代的亚芳基、任选取代的亚杂芳基、任选取代的亚环烷基或任选取代的亚杂环烷基；

且所述的如式 (I) 所示的化合物不为以下化合物中的任一种：



4、如权利要求 1 所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，

“”表示单键或双键；

X^1 为 CH 或 N；

R^3 为 H 或 C_1-C_6 烷基；

R^4 为 H 或 C_1-C_6 烷基；

X^2 为 N 或 CH；

X^3 为 CR^2 或 N;

R^2 为 H、氰基、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、饱和的 C_3 - C_{11} 环烷基、饱和的 3-11 元杂环烷基、 $-P(=O)(R^{2-1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{2-2}$ 、 $-OR^{2-7}$ 、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 C_1 - C_6 烷基、被一个或多个 R^{2-4} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、被一个或多个 R^{2-5} 取代的饱和的 C_3 - C_{11} 环烷基或被一个或多个 R^{2-6} 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基, 所述的饱和的 3-11 元杂环烷基和被一个或多个 R^{2-6} 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基里的 3-11 元杂环烷基中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个;

R^{2-1} 和 R^{2-2} 各自独立地为 C_1 - C_6 烷基;

R^{2-7} 为饱和的 C_3 - C_{11} 环烷基;

R^{2-3} 和 R^{2-4} 各自独立地为 $-N(R^{2-3-1})_2$ 、饱和的 C_3 - C_{11} 环烷基、饱和的 3-11 元杂环烷基、被一个或多个 R^{2-3-2} 取代的饱和的 C_3 - C_{11} 环烷基或被一个或多个 R^{2-3-3} 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基, 所述的饱和的 3-11 元杂环烷基和被一个或多个 R^{2-3-3} 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基里的 3-11 元杂环烷基中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个;

R^{2-3-1} 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基;

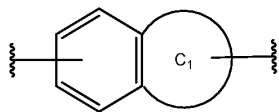
R^{2-3-2} 和 R^{2-3-3} 各自独立地为 C_1 - C_6 烷基;

R^{2-5} 和 R^{2-6} 各自独立地为 C_1 - C_6 烷基;

R^1 为 C_6 - C_{10} 芳基、5-10 元杂芳基、饱和的 C_3 - C_{11} 环烷基、饱和的 3-11 元杂环烷基、被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基、被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-10 元杂芳基、被一个或多个 R^{1-3} 取代的饱和的 C_3 - C_{11} 环烷基或被一个或多个 R^{1-4} 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基, 所述的饱和的 3-11 元杂环烷基中, 杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个, 所述的 5-10 元杂芳基和被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-10 元杂芳基里的 5-10 元杂芳基中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个;

R^{1-1} 、 R^{1-2} 、 R^{1-3} 和 R^{1-4} 各自独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基;

A 为 $-R^{A1}C(=O)-$ 、 $-R^{A2}CH_2-$ 、 C_6 - C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、饱和的 C_3 - C_{11} 亚环烷基、饱和的



3-11 元杂环烷基、被一个或多个 R^{A3} 取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{A4} 取代的 5-10 元亚杂芳基, 所述的饱和的 3-11 元杂环烷基中, 杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个, 所述的 5-10 元亚杂芳基和被一个或多个 R^{A4} 取代的 5-10 元亚杂芳基里的 5-10 元亚杂芳基中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个;

R^{A1} 和 R^{A2} 各自独立地为 C_6 - C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、饱和的 C_3 - C_{11} 亚环烷基、饱和的 3-11 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{A1-1} 取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{A1-2} 取代的 5-10 元亚杂芳

基, 所述的 5-10 元亚杂芳基和被一个或多个 R^{A1-2} 取代的 5-10 元亚杂芳基里的 5-10 元亚杂芳基中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个, 所述的 3-11 元亚杂环烷基中, 杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

R^{A1-1} 和 R^{A1-2} 各自独立地为 CN、 $-P(=O)(R^{A3-1})_2$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基;

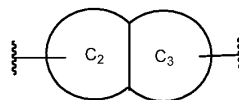
环 C_1 为部分不饱和的 3-8 元杂环或被一个或多个 R^{C1} 取代的部分不饱和的 3-8 元杂环, 所述的部分不饱和的 3-8 元杂环和被一个或多个 R^{C1} 取代的部分不饱和的 3-8 元杂环里的 3-8 元杂环中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个;

R^{C1} 独立地为 C_1 - C_6 烷基;

R^{A3} 和 R^{A4} 各自独立地为 CN、 $-P(=O)(R^{A3-1})_2$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基;

R^{A3-1} 独立地为 C_1 - C_6 烷基;

L 为 $-(CH_2)_n-$, n 为 1-18 中的任一整数, $-(CH_2)_n-$ 中的 1 个或多个 $-(CH_2)-$ 被选自以下基团中的一种或多种替换: $-NR^{L1}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR^{L6}R^{L7}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $\equiv$ 、饱和的 C_3 - C_{12} 亚环烷基、饱和的



3-12 元亚杂环烷基、 C_6 - C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、被一个或多个 R^{L2} 取代的饱和的 C_3 - C_{12} 亚环烷基、被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{L4} 取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基或被一个和多个 R^{L5} 取代的 5-10 元亚杂芳基, 所述的饱和的 3-12 元亚杂环烷基和被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元亚杂环烷基里的 3-12 元杂环烷基中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个, 所述的 5-10 元亚杂芳基和被一个或多个 R^{L5} 取代的 5-10 元亚杂芳基里 5-10 元亚杂芳基中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个;

R^{L1} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基;

环 C_2 为苯环或 5-6 元杂芳环, 所述的 5-6 元杂芳环中, 杂原子的种类选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

环 C_3 为部分不饱和的 C_3 - C_7 碳环或部分不饱和 3-7 元杂环, 所述的部分不饱和的 3-7 元杂环中, 杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

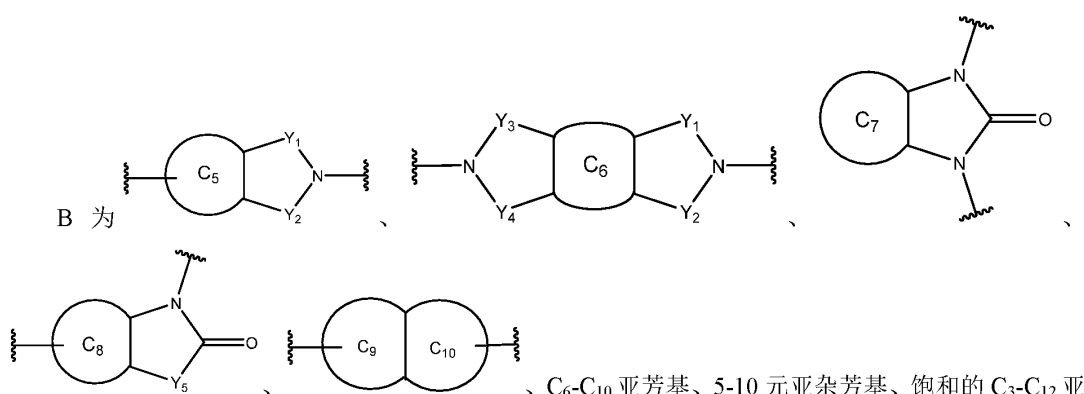
环 C_4 为饱和的 C_3 - C_7 碳环或饱和的 3-7 元杂环, 所述的饱和的 3-7 元杂环中, 杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

R^{L2} 和 R^{L3} 各自独立地为 CN、OH、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基或 3-7 元杂环烷基;

R^{L4} 和 R^{L5} 各自独立地为 C_1 - C_6 烷基;

R^{L6} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基;

R^{L7} 为 C_1 - C_6 烷基;



Y₁、Y₂、Y₃ 和 Y₄ 各自独立地为 CH₂ 或 C(=O);

Y₅ 为 NY⁵⁻¹、O 或 S, Y⁵⁻¹ 为 H 或 C₁-C₆ 烷基;

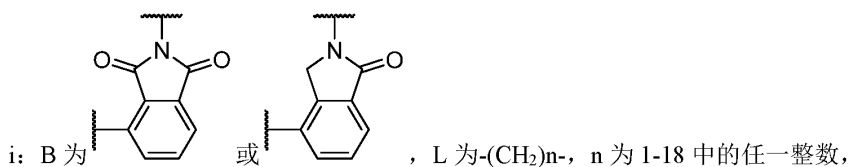
环 C₅、环 C₆、环 C₇、环 C₈ 和环 C₉ 各自独立地为苯环或 5-6 元杂芳环,所述的 5-6 元杂芳环中,杂原子的种类选自 N、O 和 S 中的一种或多种,杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

环 C₁₀ 为部分不饱和的 C₃-C₇ 碳环或部分不饱和的 3-7 元杂环,所述的部分不饱和的 3-7 元杂环中,杂原子的种类选自 N、O、S 和 C(=O)中的一种或多种,杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

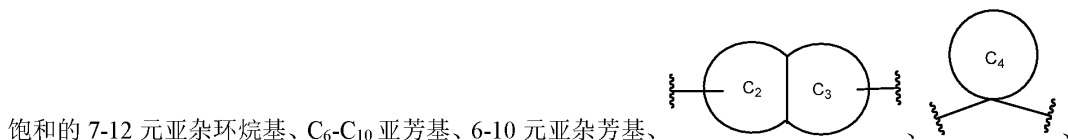
R^{B1} 和 R^{B2} 各自独立地为卤素、氰基、-P(=O)(C₁-C₆ 烷基)₂、-C(=O)NH₂、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、被一个或多个 R^{B1-1} 取代的 C₁-C₆ 烷基或被一个或多个 R^{B1-2} 取代的 C₁-C₆ 烷氧基;

R^{B1-1} 和 R^{B1-2} 各自独立地为卤素;

且,所述的如式 (I) 所示的化合物满足以下条件的一种或两种:

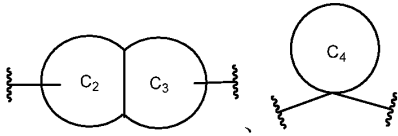


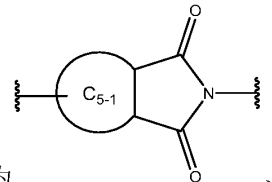
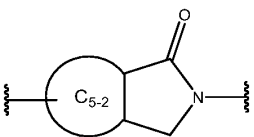
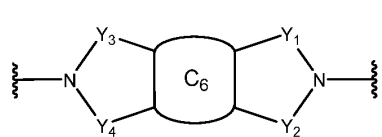
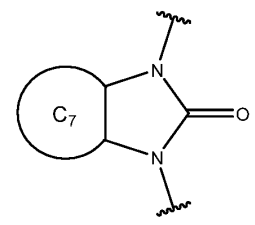
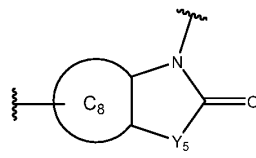
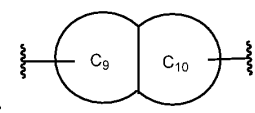
-(CH₂)_n-中至少 1 个 -(CH₂)-被以下基团替换:饱和的 C₃-C₁₂ 亚环烷基、饱和的 3-5 元亚杂环烷基、



被一个或多个 R^{L2} 取代的饱和的 C₃-C₁₂ 亚环烷基、被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{L4} 取代的 C₆-C₁₀ 亚芳基或被一个或多个 R^{L5} 取代的 5-10 元亚杂芳基;

或者, $-(CH_2)_n-$ 中至少 2 个 $-(CH_2)-$ 被以下基团替换: 饱和的 C_3-C_{12} 亚环烷基、饱和的 3-12 元亚杂

环烷基、 C_6-C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、、被一个或多个 R^{L2} 取代的饱和的 C_3-C_{12} 亚环烷基、被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{L4} 取代的 C_6-C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{L5} 取代的 5-10 元亚杂芳基;

ii: B 为 、、、、、、 C_6-C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、饱和的 C_3-C_{12} 亚环烷基、饱和的 3-12 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{B1} 取代的 C_6-C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{B2} 取代的 5-10 元亚杂芳基, 环 C_{5-1} 同环 C_5 中的 5-6 元杂芳环, 环 C_{5-2} 同环 C_5 中的 5-6 元杂芳环。

5、如权利要求 1 或 2 所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于,

“”表示单键或双键;

X^1 为 CH 或 N;

R^3 为 H 或 C_1-C_6 烷基;

R^4 为 H;

X^2 为 N 或 CH;

X^3 为 CR^2 或 N;

R^2 为 H、氰基、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、饱和的 C_3-C_{11} 环烷基、饱和的 3-11 元杂环烷基、 $-P(=O)(R^{2-1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{2-2}$ 、 $-OR^{2-7}$ 、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 C_1-C_6 烷基、被一个或多个 R^{2-4} 取代的 C_1-C_6 烷氧基、被一个或多个 R^{2-5} 取代的饱和的 C_3-C_{11} 环烷基或被一个或多个 R^{2-6} 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基, 所述的饱和的 3-11 元杂环烷基和被一个或多个 R^{2-6} 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基里的 3-11 元杂环烷基中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个;

R^{2-1} 和 R^{2-2} 各自独立地为 C_1 - C_6 烷基；

R^{2-7} 为饱和的 C_3 - C_{11} 环烷基；

R^{2-3} 和 R^{2-4} 各自独立地为 $-N(R^{2-3-1})_2$ 、饱和的 C_3 - C_{11} 环烷基、饱和的 3-11 元杂环烷基、被一个或多个 R^{2-3-2} 取代的饱和的 C_3 - C_{11} 环烷基或被一个或多个 R^{2-3-3} 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基，所述的饱和的 3-11 元杂环烷基和被一个或多个 R^{2-3-3} 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基里的 3-11 元杂环基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个；

R^{2-3-1} 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基；

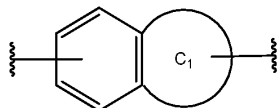
R^{2-3-2} 和 R^{2-3-3} 各自独立地为 C_1 - C_6 烷基；

R^{2-5} 和 R^{2-6} 各自独立地为 C_1 - C_6 烷基；

R^1 为 C_6 - C_{10} 芳基、5-10 元杂芳基、饱和的 C_3 - C_{11} 环烷基、饱和的 3-11 元杂环烷基、被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_6 - C_{10} 芳基或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-10 元杂芳基，所述的饱和的 3-11 元杂环基中，杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个，所述的 5-10 元杂芳基和被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-10 元杂芳基里的 5-10 元杂芳基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个；

R^{1-1} 和 R^{1-2} 各自独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基；

A 为 $-R^{A1}C(=O)-$ 、 $-R^{A2}CH_2-$ 、 C_6 - C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、饱和的 C_3 - C_{11} 亚环烷基、饱和的



3-11 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{A3} 取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{A4} 取代的 5-10 元亚杂芳基，所述的饱和的 3-11 元亚杂环基中，杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个，所述的 5-10 元亚杂芳基和被一个或多个 R^{A4} 取代的 5-10 元亚杂芳基里的 5-10 元亚杂芳基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个；

R^{A1} 和 R^{A2} 各自独立地为 C_6 - C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、饱和的 C_3 - C_{11} 亚环烷基、饱和的 3-11 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{A1-1} 取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{A1-2} 取代的 5-10 元亚杂芳基，所述的 5-10 元亚杂芳基和被一个或多个 R^{A1-2} 取代的 5-10 元亚杂芳基里的 5-10 元亚杂芳基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个，所述的 3-11 元亚杂环基中，杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

R^{A1-1} 和 R^{A1-2} 各自独立地为 CN、 $-P(=O)(R^{A3-1})_2$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基；

环 $C1$ 为部分不饱和的 3-8 元杂环或被一个或多个 R^{C1} 取代的部分不饱和的 3-8 元杂环，所述的部分不饱和的 3-8 元杂环和被一个或多个 R^{C1} 取代的部分不饱和的 3-8 元杂环里的 3-8 元杂环中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2

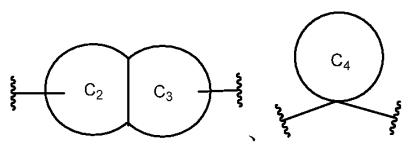
个或3个；

R^{C1} 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

R^{A3} 和 R^{A4} 各自独立地为 CN、 $-P(=O)(R^{A3-1})_2$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基；

R^{A3-1} 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

L 为 $-(CH_2)_n-$ ，n 为 1-18 中的任一整数， $-(CH_2)_n-$ 中的 1 个或多个 $-(CH_2)-$ 被选自以下基团中的一种或多种替换： $-NR^{L1}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $\text{---}\equiv\text{---}$ 、饱和的 C_3 - C_{12} 亚环烷基、饱和的 3-12 元亚杂

环烷基、 C_6 - C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、、被一个或多个 R^{L2}

取代的饱和的 C_3 - C_{12} 亚环烷基、被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{L4} 取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基或被一个和多个 R^{L5} 取代的 5-10 元亚杂芳基，所述的饱和的 3-12 元亚杂环烷基和被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元亚杂环烷基里的 3-12 元杂环烷基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个，所述的 5-10 元亚杂芳基和被一个或多个 R^{L5} 取代的 5-10 元亚杂芳基里 5-10 元亚杂芳基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个；

R^{L1} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基；

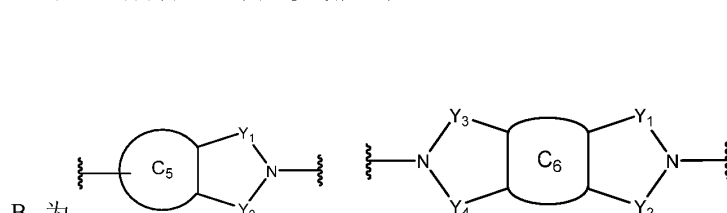
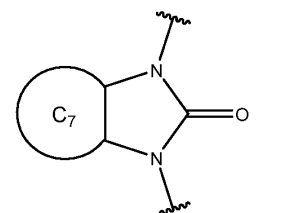
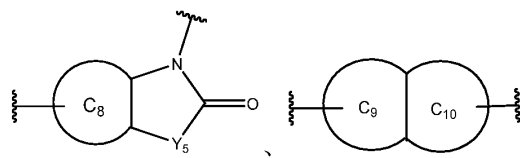
环 C_2 为苯环或 5-6 元杂芳环，所述的 5-6 元杂芳环中，杂原子的种类选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

环 C_3 为部分不饱和的 C_3 - C_7 碳环或部分不饱和 3-7 元杂环，所述的部分不饱和的 3-7 元杂环中，杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

环 C_4 为饱和的 C_3 - C_7 碳环或饱和的 3-7 元杂环，所述的饱和的 3-7 元杂环中，杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

R^{L2} 和 R^{L3} 各自独立地为 CN、OH、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基或 3-7 元杂环烷基；

R^{L4} 和 R^{L5} 各自独立地为 C_1 - C_6 烷基；

B 为 、、、 C_6 - C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、饱和的 C_3 - C_{12} 亚

环烷基、饱和的 3-12 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{B1} 取代的 C_6-C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{B2} 取代的 5-10 元亚杂芳基,所述的 5-10 元亚杂芳基和被一个或多个 R^{B2} 取代的 5-10 元亚杂芳基里的 5-10 元亚杂芳基中,杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种,杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个,所述的饱和的 3-12 元亚杂环烷基中,杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种,杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个;

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 各自独立地为 CH_2 或 $C(=O)$;

Y_5 为 NY^{5-1} 、O 或 S, Y^{5-1} 为 H 或 C_1-C_6 烷基;

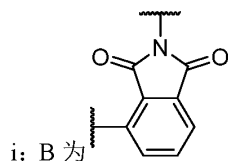
环 C_5 、环 C_6 、环 C_7 、环 C_8 和环 C_9 各自独立地为苯环或 5-6 元杂芳环,所述的 5-6 元杂芳环中,杂原子的种类选自 N、O 和 S 中的一种或多种,杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

环 C_{10} 为部分不饱和的 C_3-C_7 碳环或部分不饱和的 3-7 元杂环,所述的部分不饱和的 3-7 元杂环中,杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种,杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

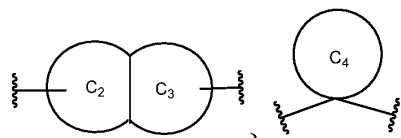
R^{B1} 和 R^{B2} 各自独立地为卤素、氰基、 $-P=O(CH_3)_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、被一个或多个 R^{B1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或被一个或多个 R^{B1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基;

R^{B1-1} 和 R^{B1-2} 各自独立地为卤素;

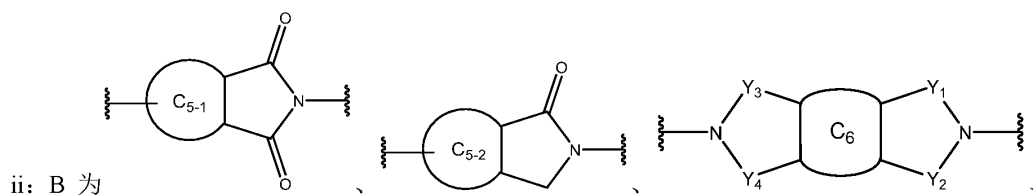
且,所述的如式 (I) 所示的化合物满足以下条件的一种或两种:

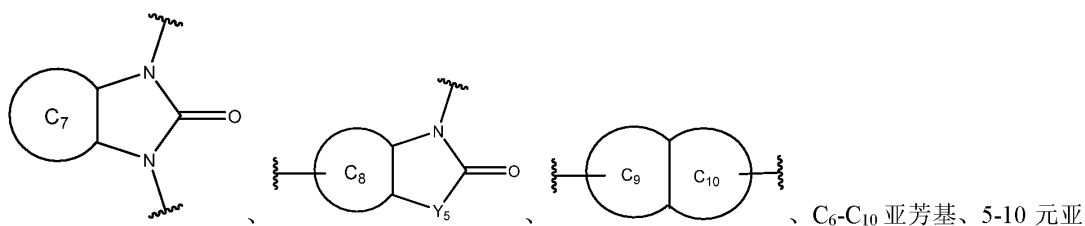


, L 为 $-(CH_2)_n-$, n 为 1-18 中的任一整数, $-(CH_2)_n-$ 中至少 1 个 $-(CH_2)-$ 被以下基团替换: 饱和的 C_3-C_{12} 亚环烷基、饱和的 3-12 元亚杂环烷基、 C_6-C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、



、被一个或多个 R^{L2} 取代的饱和的 C_3-C_{12} 亚环烷基、被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{L4} 取代的 C_6-C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{L5} 取代的 5-10 元亚杂芳基;





杂芳基、饱和的 C₃-C₁₂ 亚环烷基、饱和的 3-12 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{B1} 取代的 C₆-C₁₀ 亚芳基或被一个或多个 R^{B2} 取代的 5-10 元亚杂芳基，环 C₅₋₁ 同环 C₅ 中的 5-6 元杂芳环，环 C₅₋₂ 同环 C₅。

6、如权利要求 1-3 任一项所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，

“” 表示单键或双键；

X¹ 为 CH 或 N；

R³ 为 H 或 C₁-C₆ 烷基；

R⁴ 为 H；

X² 为 N 或 CH；

X³ 为 CR² 或 N；

R² 为 H、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、饱和的 C₃-C₁₁ 环烷基、饱和的 3-11 元杂环烷基、-P(=O)(R²⁻¹)₂、-S(=O)₂R²⁻²、-OR²⁻⁷、被一个或多个 R²⁻³ 取代的 C₁-C₆ 烷基、被一个或多个 R²⁻⁴ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基、被一个或多个 R²⁻⁵ 取代的饱和的 C₃-C₁₁ 环烷基或被一个或多个 R²⁻⁶ 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基，所述的饱和的 3-11 元杂环烷基和被一个或多个 R²⁻⁶ 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基里的 3-11 元杂环烷基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 C(=O) 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个；

R²⁻¹ 和 R²⁻² 各自独立地为 C₁-C₆ 烷基；

R²⁻⁷ 为饱和的 C₃-C₁₁ 环烷基；

R²⁻³ 和 R²⁻⁴ 各自独立地为 -N(R²⁻³⁻¹)₂、饱和的 C₃-C₁₁ 环烷基、饱和的 3-11 元杂环烷基、被一个或多个 R²⁻³⁻² 取代的饱和的 C₃-C₁₁ 环烷基或被一个或多个 R²⁻³⁻³ 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基，所述的饱和的 3-11 元杂环烷基和被一个或多个 R²⁻³⁻³ 取代的饱和的 3-11 元杂环烷基里的 3-11 元杂环烷基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 C(=O) 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个；

R²⁻³⁻¹ 独立地为 H 或 C₁-C₆ 烷基；

R²⁻³⁻² 和 R²⁻³⁻³ 各自独立地为 C₁-C₆ 烷基；

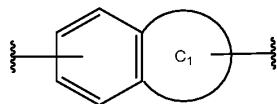
R²⁻⁵ 和 R²⁻⁶ 各自独立地 C₁-C₆ 烷基；

R¹ 为 C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、饱和的 C₃-C₁₁ 环烷基、饱和的 3-11 元杂环烷基、被一个或多个 R¹⁻¹ 取代的 C₆-C₁₀ 芳基或被一个或多个 R¹⁻² 取代的 5-10 元杂芳基，所述的饱和的 3-11 元杂环烷基中，杂原子的种类选自 N、O、S 和 C(=O) 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个，所述

的 5-10 元杂芳基和被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-10 元杂芳基里的 5-10 元杂芳基中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个;

R^{1-1} 和 R^{1-2} 各自独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基;

A 为 $-R^{A1}C(=O)-$ 、 $-R^{A2}CH_2-$ 、 C_6 - C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、饱和的 C_3 - C_{11} 亚环烷基、饱和的



3-11 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{A3} 取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{A4} 取代的 5-10 元亚杂芳基, 所述的饱和的 3-11 元亚杂环烷基中, 杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个, 所述的 5-10 元亚杂芳基和被一个或多个 R^{A4} 取代的 5-10 元亚杂芳基里的 5-10 元亚杂芳基中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个;

R^{A1} 和 R^{A2} 各自独立地为 C_6 - C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、饱和的 C_3 - C_{11} 亚环烷基、饱和的 3-11 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{A1-1} 取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{A1-2} 取代的 5-10 元亚杂芳基, 所述的 5-10 元亚杂芳基和被一个或多个 R^{A1-2} 取代的 5-10 元亚杂芳基里的 5-10 元亚杂芳基中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个, 所述的 3-11 元亚杂环烷基中, 杂原子的种类选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

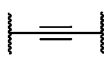
R^{A1-1} 和 R^{A1-2} 各自独立地为 CN、 $-P(=O)(R^{A3-1})_2$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基;

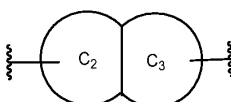
环 C1 为部分不饱和的 3-8 元杂环或被一个或多个 R^{C1} 取代的部分不饱和的 3-8 元杂环, 所述的部分不饱和的 3-8 元杂环和被一个或多个 R^{C1} 取代的部分不饱和的 3-8 元杂环里的 3-8 元杂环中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O、S 和 $C(=O)$ 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个;

R^{C1} 独立地为 C_1 - C_6 烷基;

R^{A3} 和 R^{A4} 各自独立地为 CN、 $-P(=O)(R^{A3-1})_2$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基;

R^{A3-1} 独立地为 C_1 - C_6 烷基;

L 为 $-(CH_2)_n-$, n 为 1-18 中的任一整数, $-(CH_2)_n-$ 中的 1 个或多个 $-(CH_2)-$ 被选自以下基团中的一种或多种替换: $-NR^{L1}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、、饱和的 C_3 - C_{12} 亚环烷基、饱和的 3-12 元亚杂环

烷基、 C_6 - C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、、被一个或多个 R^{L2} 取

代的饱和的 C_3 - C_{12} 亚环烷基、被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{L4} 取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基或被一个和多个 R^{L5} 取代的 5-10 元亚杂芳基, 所述的饱和的 3-12 元亚杂环烷基和被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元亚杂环烷基里的 3-12 元杂环烷基中, 杂原子的种类各自独

立地选自 N、O、S 和 C(=O) 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个，所述的 5-10 元亚杂芳基和被一个或多个 R^{L5} 取代的 5-10 元亚杂芳基里 5-10 元亚杂芳基中，杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个；

R^{L1} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基；

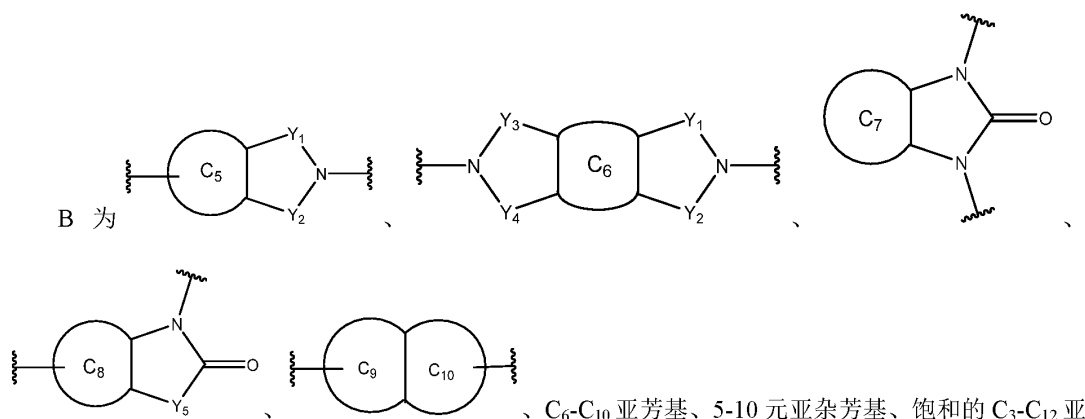
环 C_2 为苯环或 5-6 元杂芳环，所述的 5-6 元杂芳环中，杂原子的种类选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

环 C_3 为部分不饱和的 C_3 - C_7 碳环或部分不饱和 3-7 元杂环，所述的部分不饱和的 3-7 元杂环中，杂原子的种类选自 N、O、S 和 C(=O) 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

环 C_4 为饱和的 C_3 - C_7 碳环或饱和的 3-7 元杂环，所述的饱和的 3-7 元杂环中，杂原子的种类选自 N、O、S 和 C(=O) 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

R^{L2} 和 R^{L3} 各自独立地为 CN、OH、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基或 3-7 元杂环烷基；

R^{L4} 和 R^{L5} 各自独立地为 C_1 - C_6 烷基；



Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 各自独立地为 CH_2 或 C(=O)；

Y_5 为 NY^{5-1} 、O 或 S， Y^{5-1} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基；

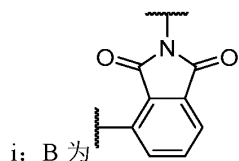
环 C_5 、环 C_6 、环 C_7 、环 C_8 和环 C_9 各自独立地为苯环或 5-6 元杂芳环，所述的 5-6 元杂芳环中，杂原子的种类选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

环 C_{10} 为部分不饱和的 C_3 - C_7 碳环或部分不饱和的 3-7 元杂环，所述的部分不饱和的 3-7 元杂环中，杂原子的种类选自 N、O、S 和 C(=O) 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

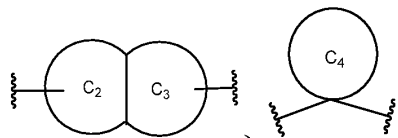
R^{B1} 和 R^{B2} 各自独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、被一个或多个 R^{B1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基或被一个或多个 R^{B1-2} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；

R^{B1-1} 和 R^{B1-2} 各自独立地为卤素；

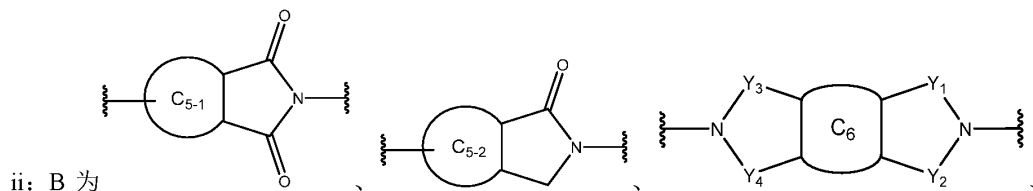
且，所述的如式 (I) 所示的化合物满足以下条件的一种或两种：

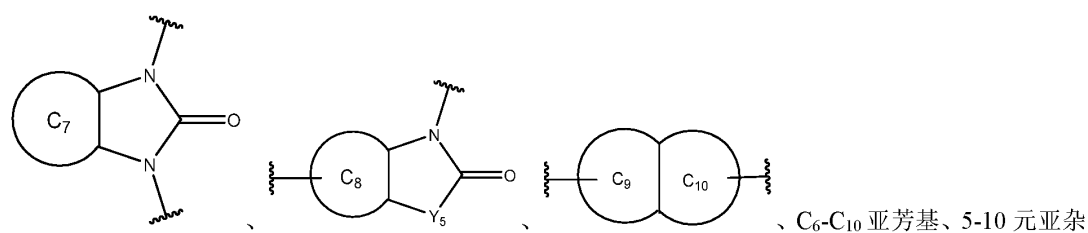


，L 为 $-(CH_2)_n-$ ，n 为 1-18 中的任一整数， $-(CH_2)_n-$ 中至少 1 个 $-(CH_2)-$ 被以下基团替换：饱和的 C_3-C_{12} 亚环烷基、饱和的 3-12 元亚杂环烷基、 C_6-C_{10} 亚芳基、5-10 元亚杂芳基、



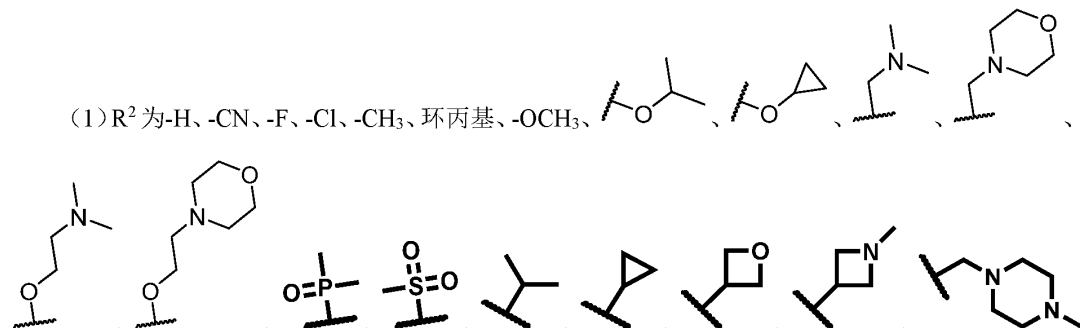
被一个或多个 R^{L2} 取代的饱和的 C_3-C_{12} 亚环烷基、被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{L4} 取代的 C_6-C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{L5} 取代的 5-10 元亚杂芳基；

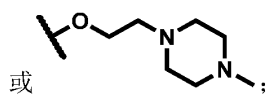




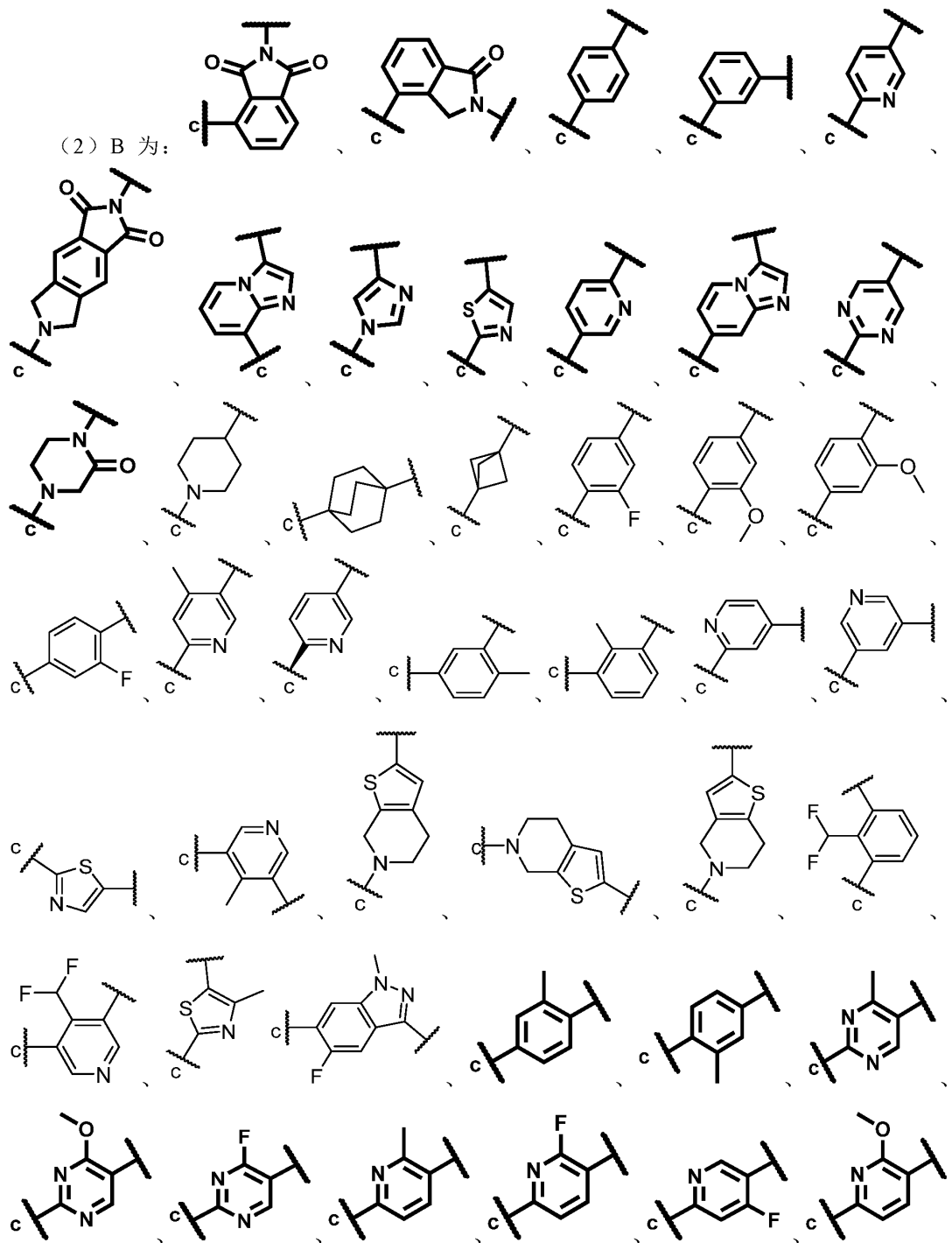
芳基、饱和的 C_3-C_{12} 亚环烷基、饱和的 3-12 元亚杂环烷基、被一个或多个 R^{B1} 取代的 C_6-C_{10} 亚芳基或被一个或多个 R^{B2} 取代的 5-10 元亚杂芳基，环 C_{5-1} 同环 C_5 中的 5-6 元杂芳环，环 C_{5-2} 同环 C_5 。

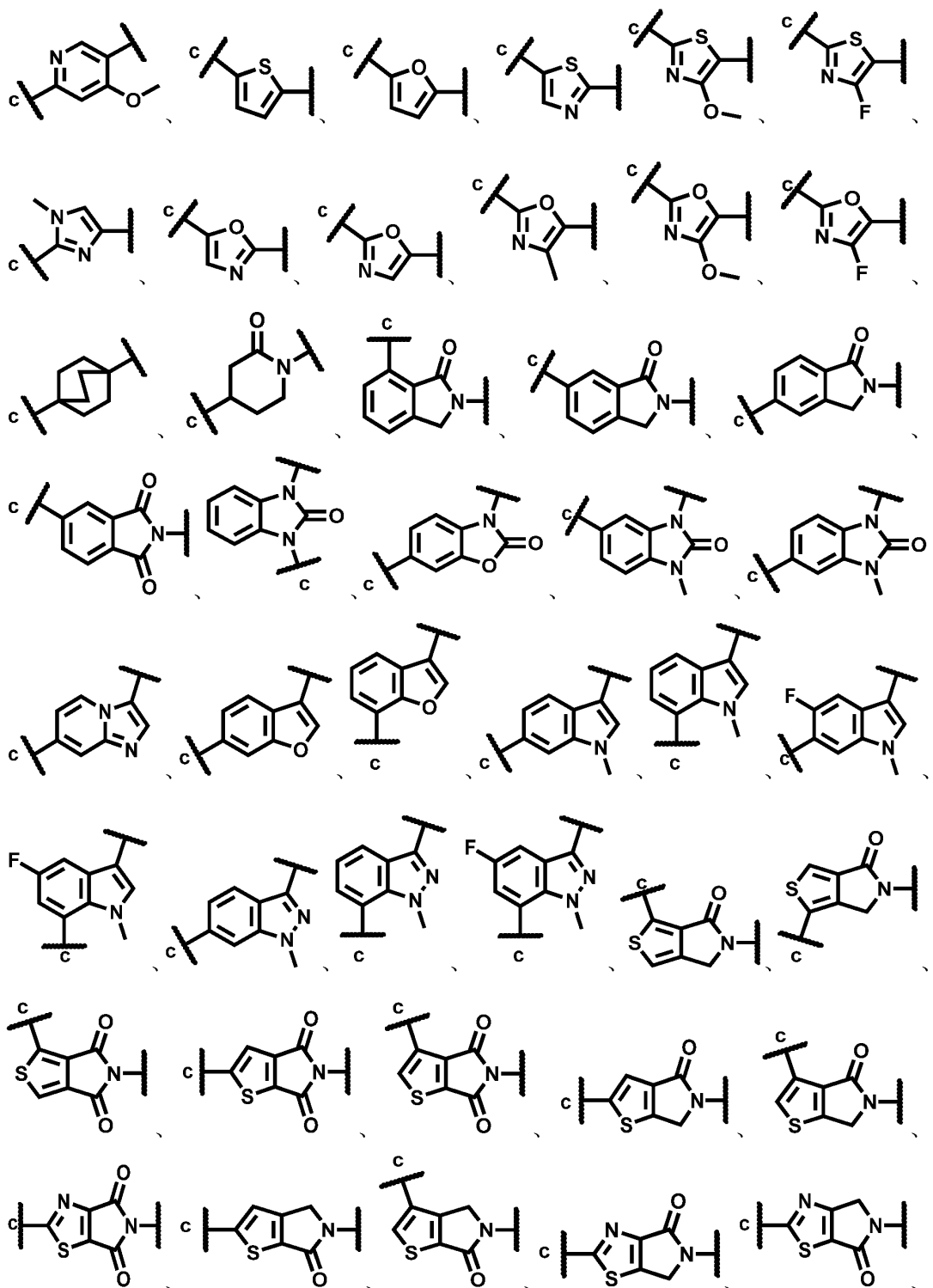
7、如权利要求 1、2、4 和 5 任一项所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件的一种或多种：

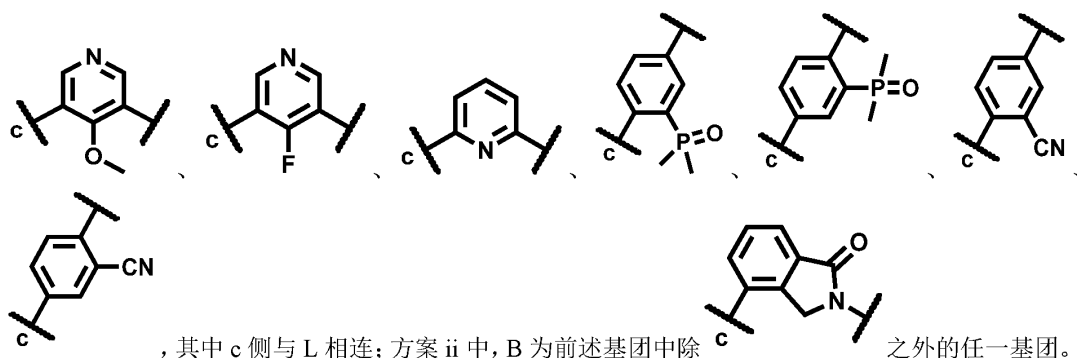




(2) B 为:

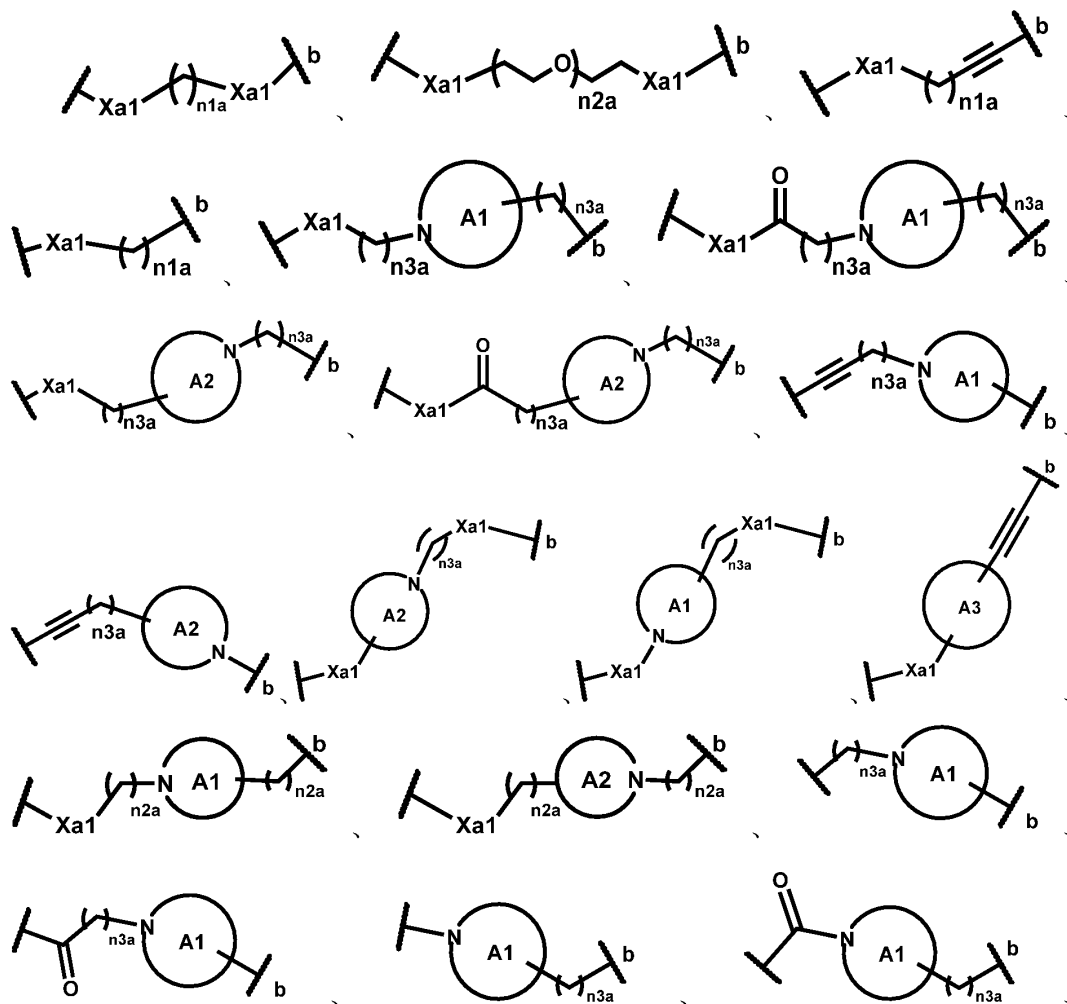


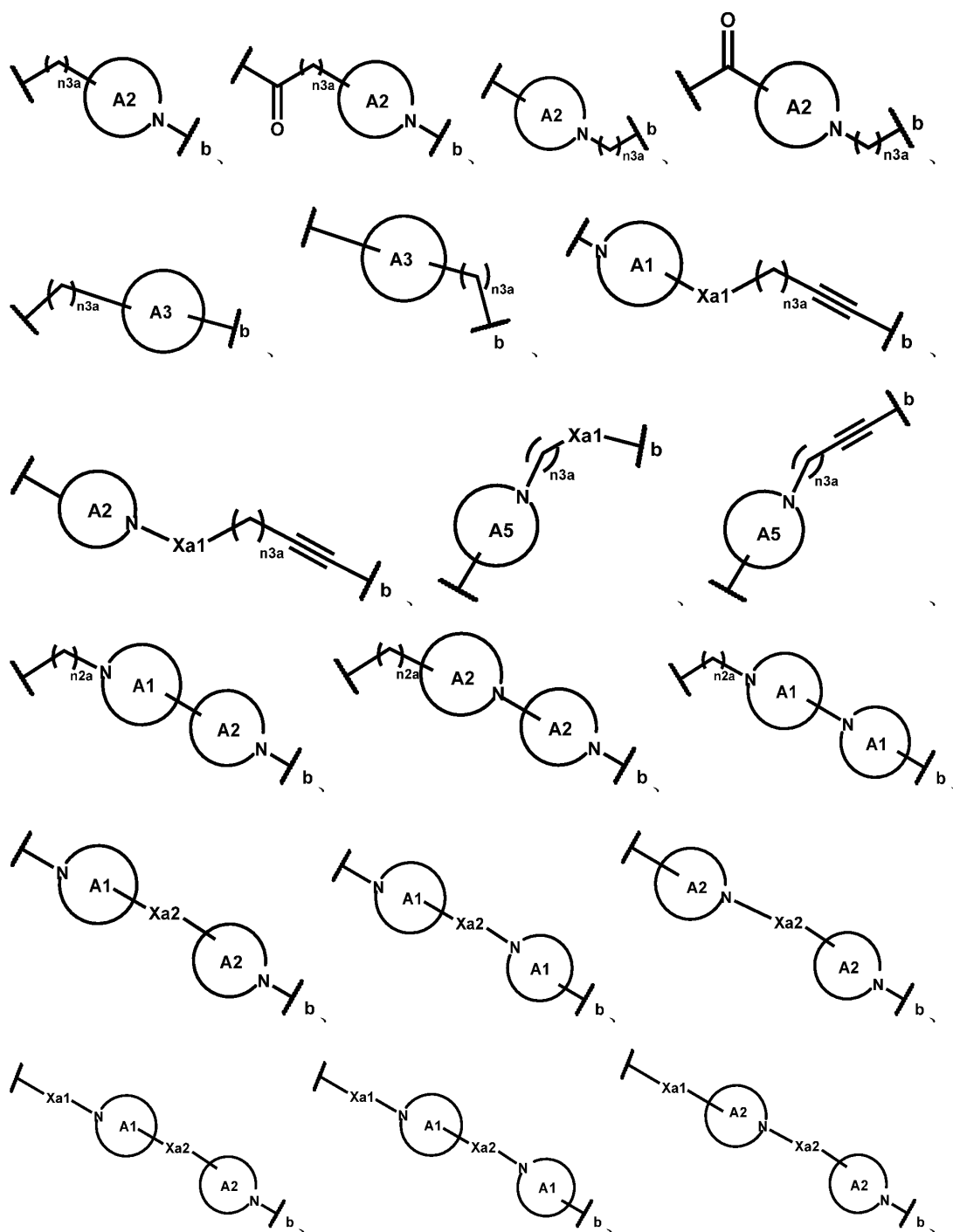


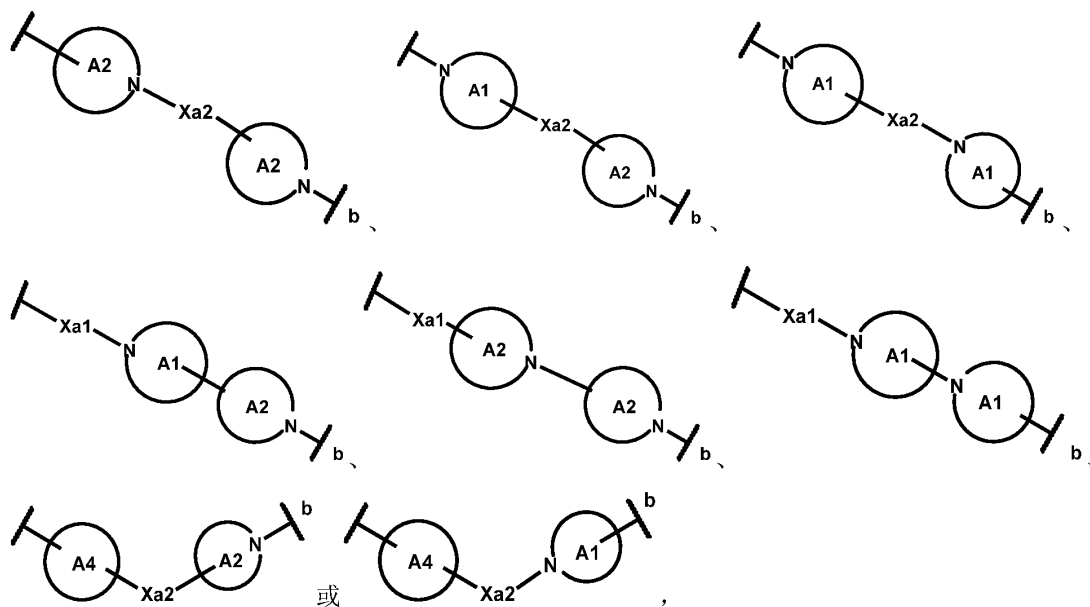


8、如权利要求 4 所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件的一种或多种：

(1) 所述的条件 ii 中，L 为：

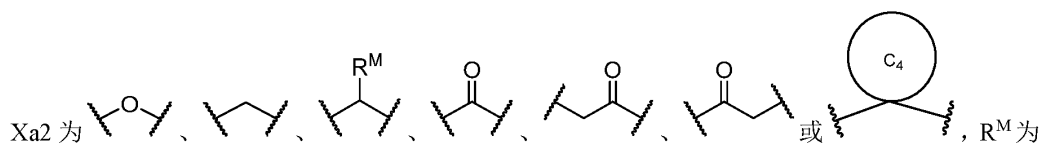






其中, b 侧与 B 相连;

Xa1 为 O 或 NR^{L1} , R^{L1} 为 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

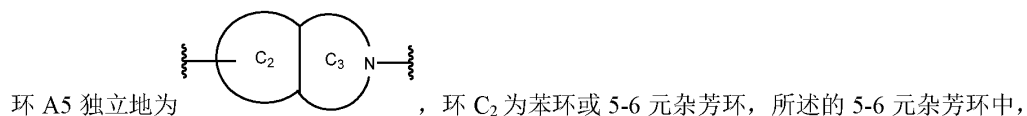


$\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 环 C_4 为饱和的 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 碳环或饱和的 3-6 元杂环, 所述的饱和的 3-6 元杂环中, 杂原子的种类选自 N、O、S 和 $\text{C}(=\text{O})$ 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

环 A1 和环 A2 为饱和的 3-12 元含氮杂环或被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元含氮杂环, R^{L3} 独立地为 CN、OH、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基或 3-7 元杂环烷基, 所述的饱和的 3-12 元含氮杂环或取代的饱和的 3-12 元含氮杂环中的 3-12 元含氮杂环独立地为 3-6 元单环含氮杂环、7-12 元螺环或 7-12 元桥环含氮杂环, 其中, 杂原子除含 N 外, 还可选自 O、S 和 $\text{C}(=\text{O})$ 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

环 A3 独立地为饱和的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 碳环或被一个或多个 R^{L2} 取代的饱和的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 碳环, R^{L2} 独立地为 CN、OH、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基或 3-7 元杂环烷基, 所述的饱和的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 碳环或取代的饱和的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 碳环中的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 碳环独立地为 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 单环碳环或 $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 螺环碳环;

环 A4 独立地为 5-10 元杂芳环或被一个和多个 R^{L5} 取代的 5-10 元杂芳环, R^{L5} 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基; 所述的 5-10 元杂芳环和被一个或多个 R^{L5} 取代的 5-10 元杂芳环里的 5-10 元杂芳环中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个;



环 A5 独立地为, 环 C_2 为苯环或 5-6 元杂芳环, 所述的 5-6 元杂芳环中,

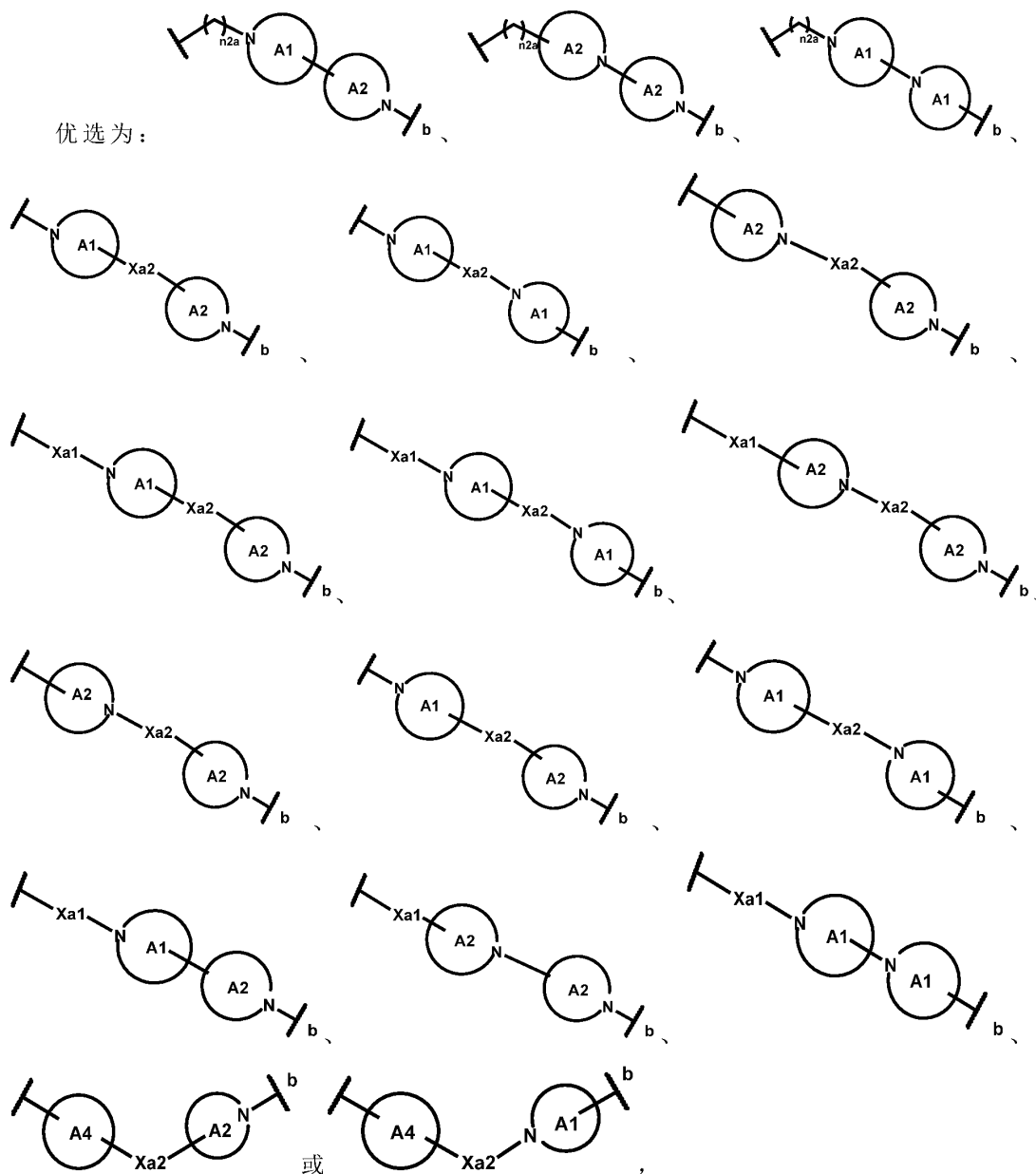
杂原子的种类选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；环 C₃ 为部分不饱和的 3-7 元含氮杂环，所述的部分不饱和的 3-7 元含氮杂环中，杂原子除含 N 外，还可选自 O、S 和 C(=O) 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

n1a 独立地为 0~8 中任一整数；

n2a 独立地为 0~3 中任一整数；

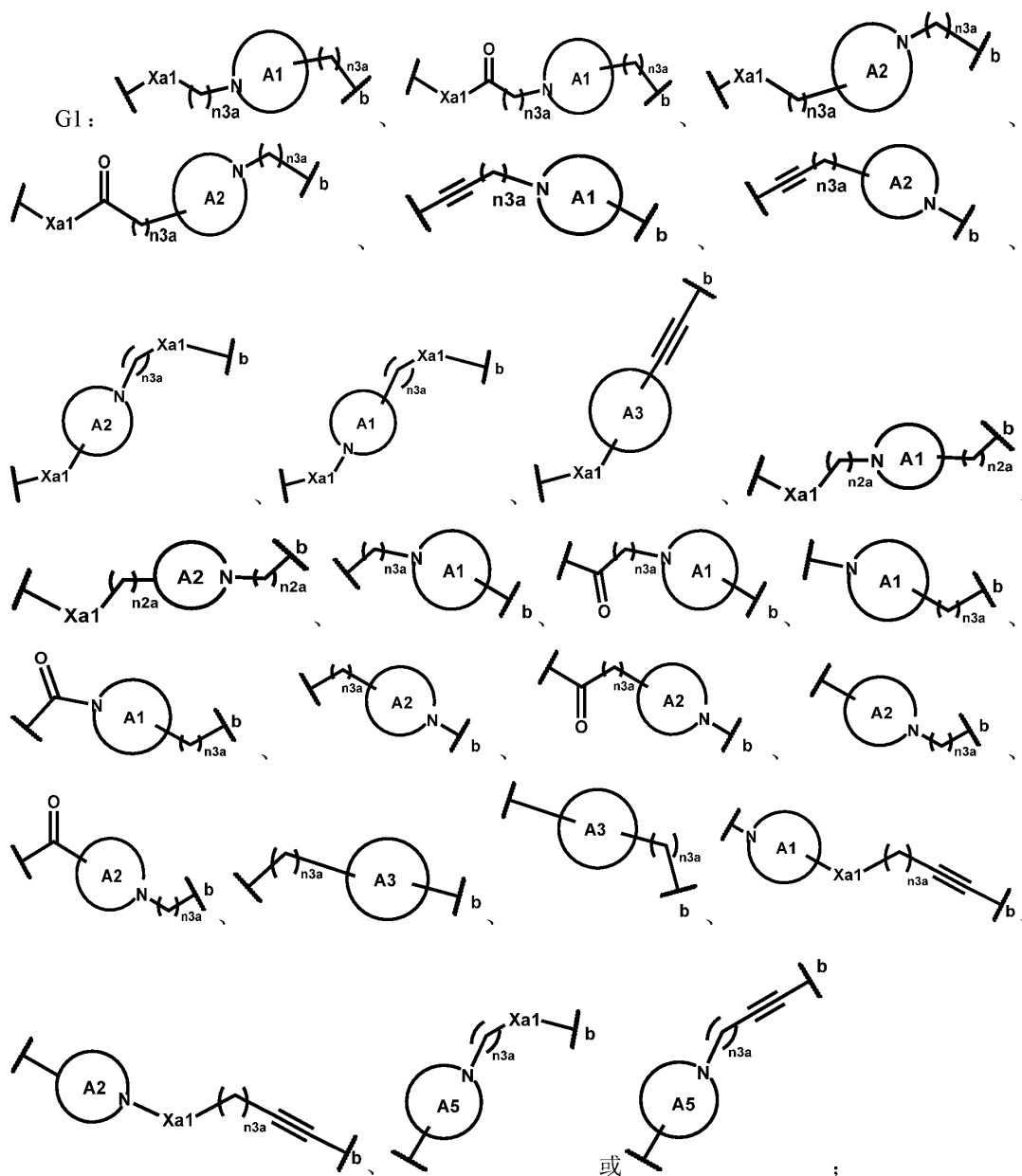
n3a 独立地为 0~5 中任一整数；

优选为：

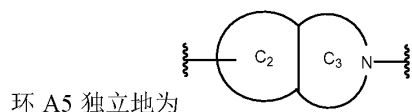


其中，b 侧与 B 相连；

(2) 所述的条件 i 中，L 为 G1 或 G2；



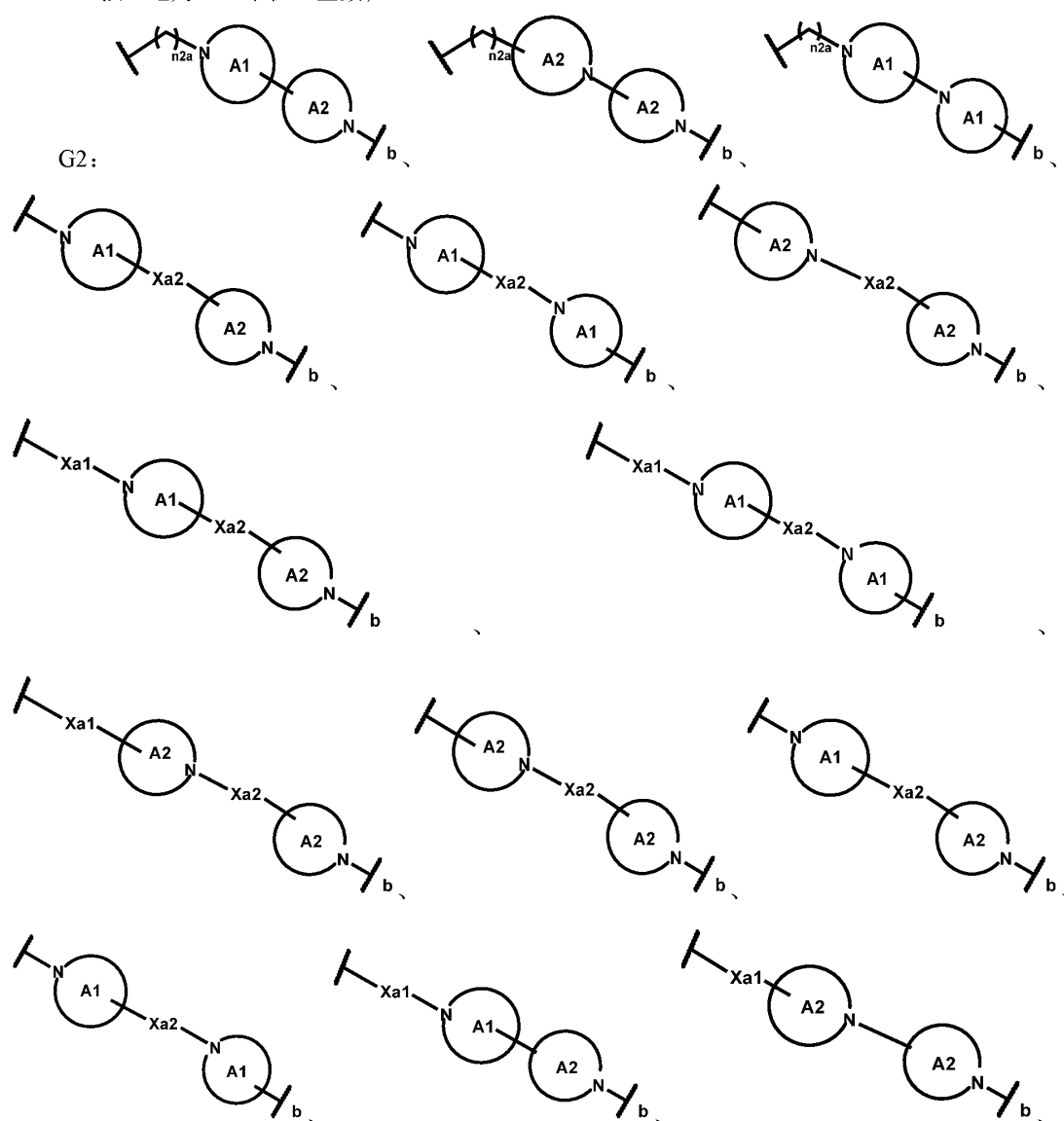
CN、OH、卤素、C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基或3-7元杂环烷基，所述的饱和的C₃-C₁₂碳环或取代的饱和的C₃-C₁₂碳环中的C₃-C₁₂碳环独立地为C₃-C₆单环碳环、C₇-C₁₂螺环碳环或C₇-C₁₂桥环碳环；

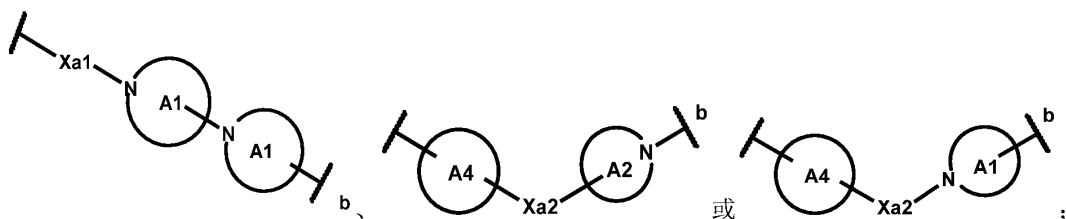


，环 C₂ 为苯环或 5-6 元杂芳环，所述的 5-6 元杂芳环中，杂原子的种类选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；环 C₃ 为部分不饱和的 3-7 元含氮杂环，所述的部分不饱和的 3-7 元含氮杂环中，杂原子除含 N 外，还可选自 O、S 和 C(=O)中的一种或多种，杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个；

n_{2a} 独立地为 0~3 中任一整数；

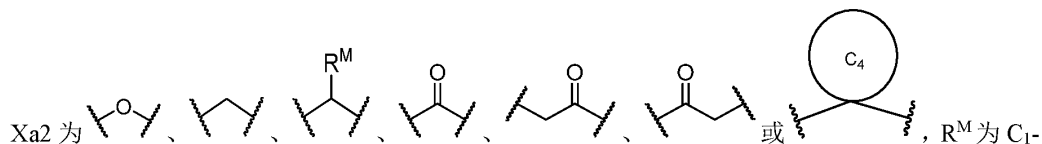
n_{3a} 独立地为 0~5 中任一整数；





其中, b 侧与 B 相连;

Xa1 为 O 或 -NR^{L1}-, R^{L1} 为 H 或 C₁-C₆ 烷基;



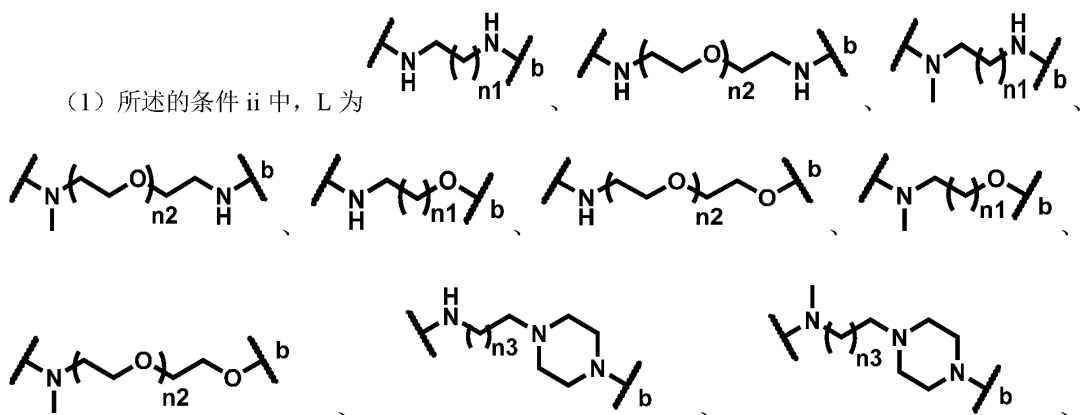
C₆烷基, 环 C₄为饱和的 C₃-C₆碳环或饱和的 3-6 元杂环, 所述的饱和的 3-6 元杂环中, 杂原子的种类选自 N、O、S 和 C(=O)中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

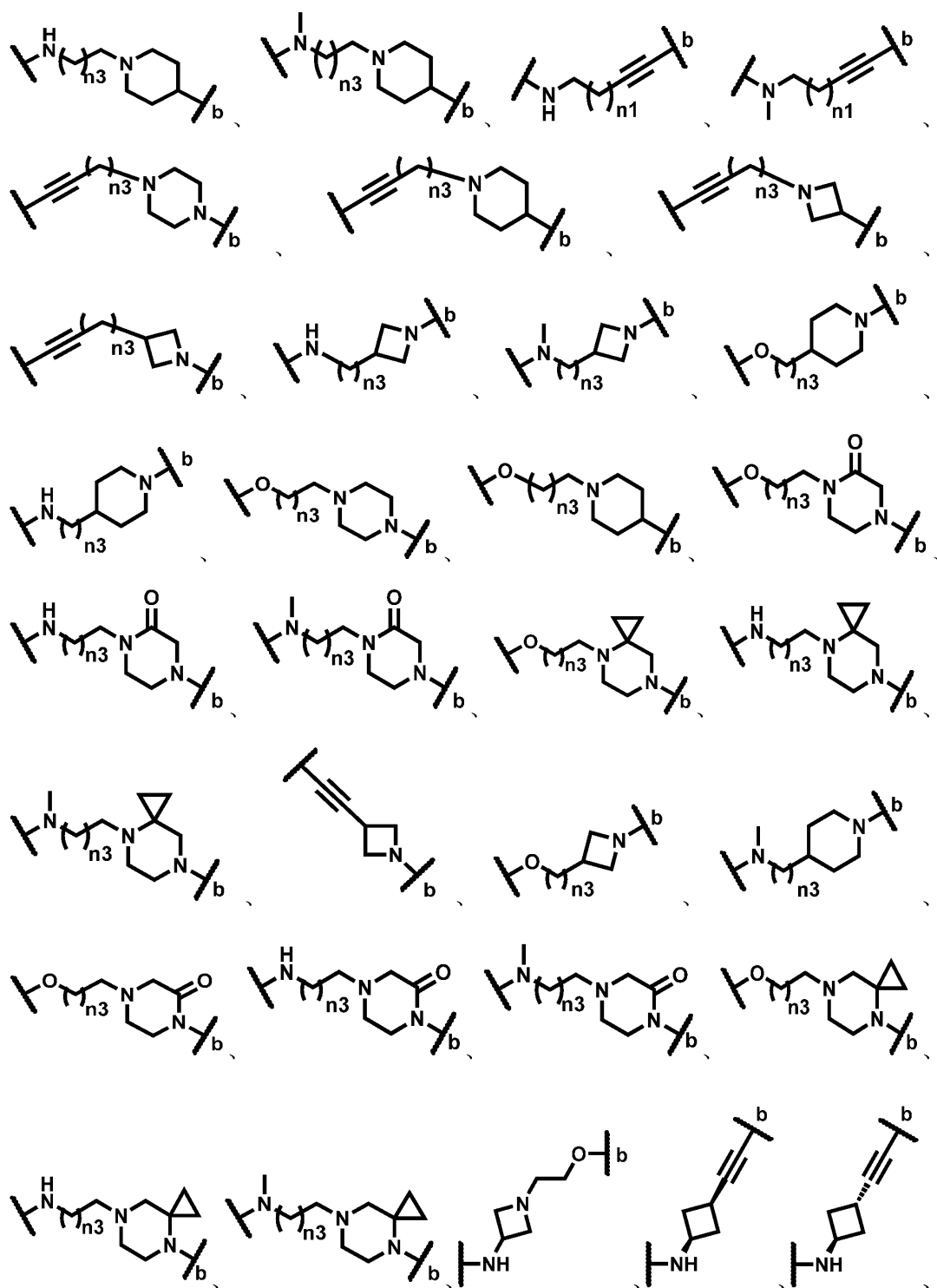
环 A1 和环 A2 为饱和的 3-12 元含氮杂环或被一个或多个 R^{L3} 取代的饱和的 3-12 元含氮杂环, R^{L3} 独立地为 CN、OH、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₇ 环烷基或 3-7 元杂环烷基, 所述的饱和的 3-12 元含氮杂环或取代的饱和的 3-12 元含氮杂环中的 3-12 元含氮杂环独立地为 3-6 元单环含氮杂环或 5-12 元螺环含氮杂环, 其中, 杂原子除含 N 外, 还可选自 O、S 和 C(=O)中的一种或多种, 杂原子的个数为 1 个、2 个或 3 个;

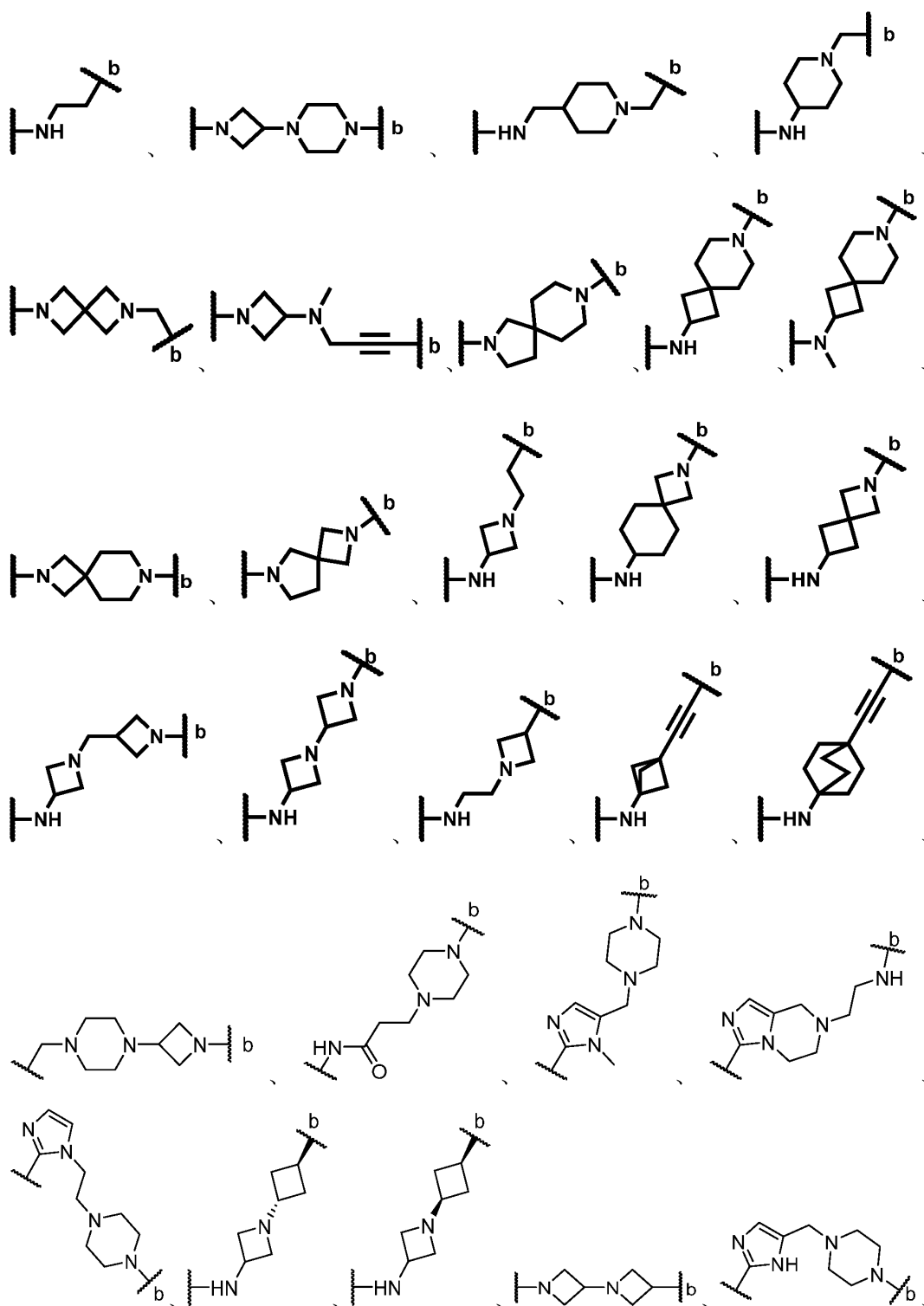
环 A4 独立地为 5-10 元杂芳环或被一个和多个 R^{L5} 取代的 5-10 元杂芳环, R^{L5} 独立地为 C₁-C₆ 烷基; 所述的 5-10 元杂芳环和被一个或多个 R^{L5} 取代的 5-10 元杂芳环里的 5-10 元杂芳环中, 杂原子的种类各自独立地选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子的个数各自独立地为 1 个、2 个或 3 个;

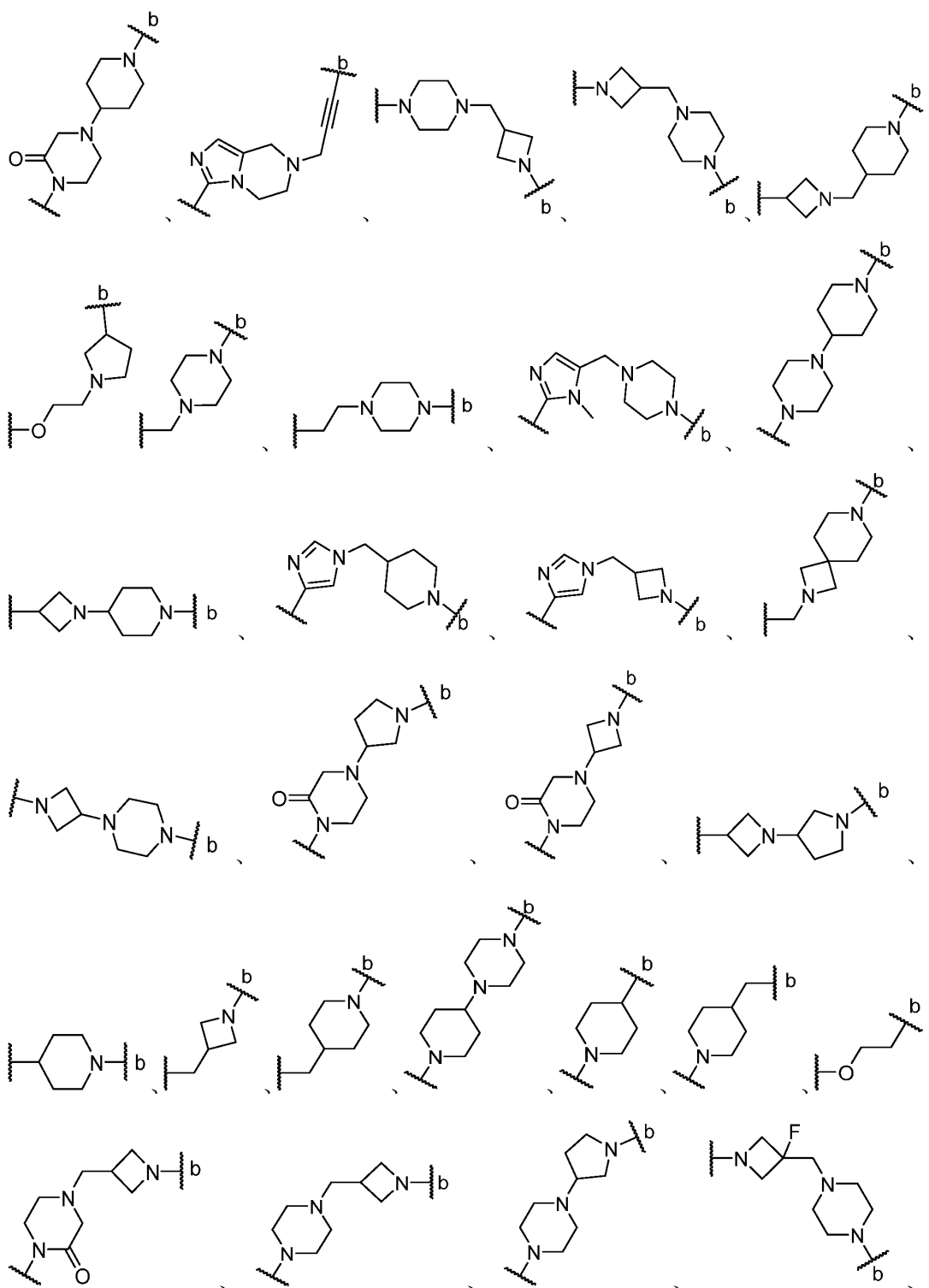
n2a 独立地为 0~3 中任一整数。

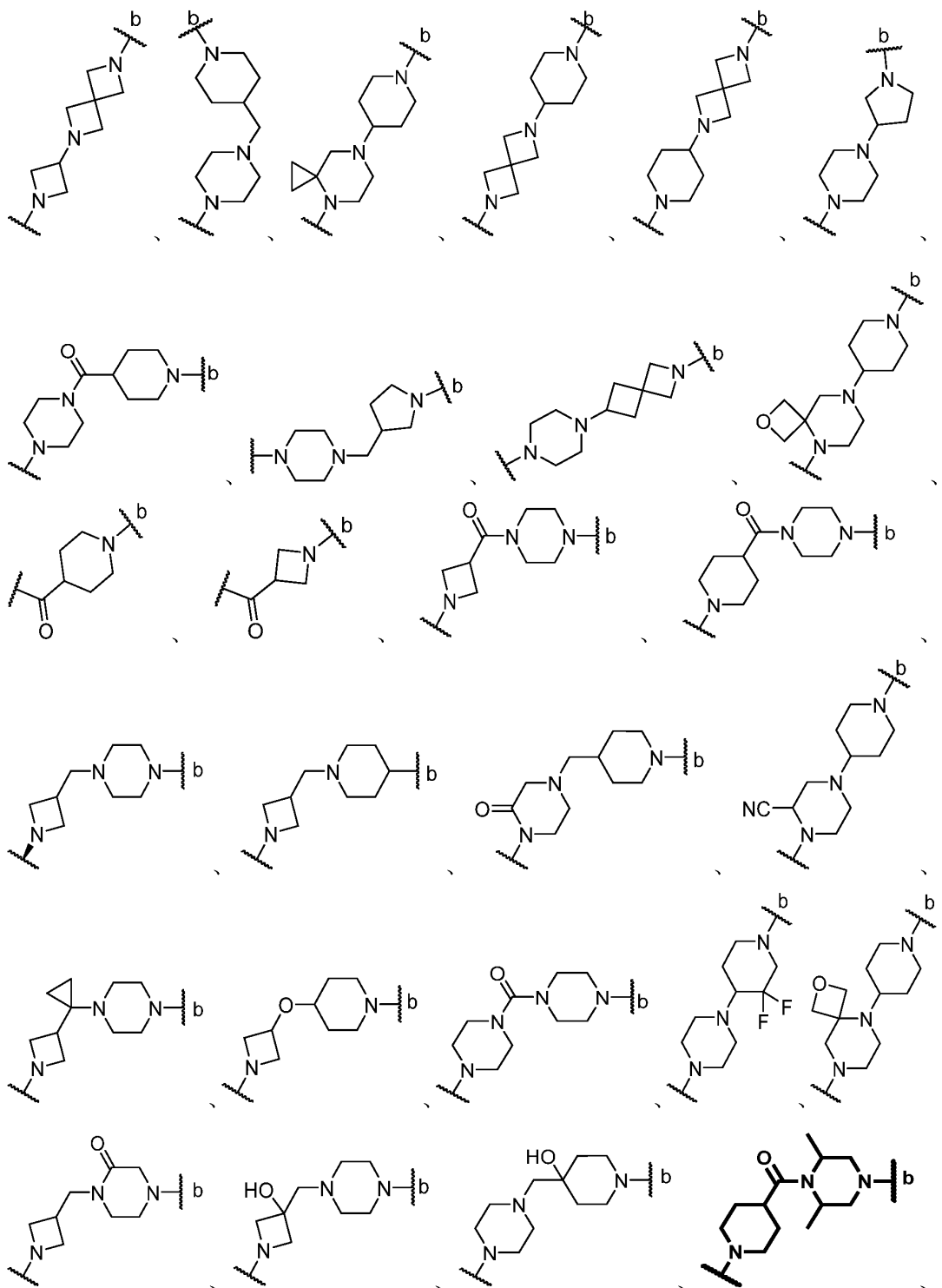
9、如权利要求4所述的如式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物,其特征在于,其满足以下条件的一种或多种:

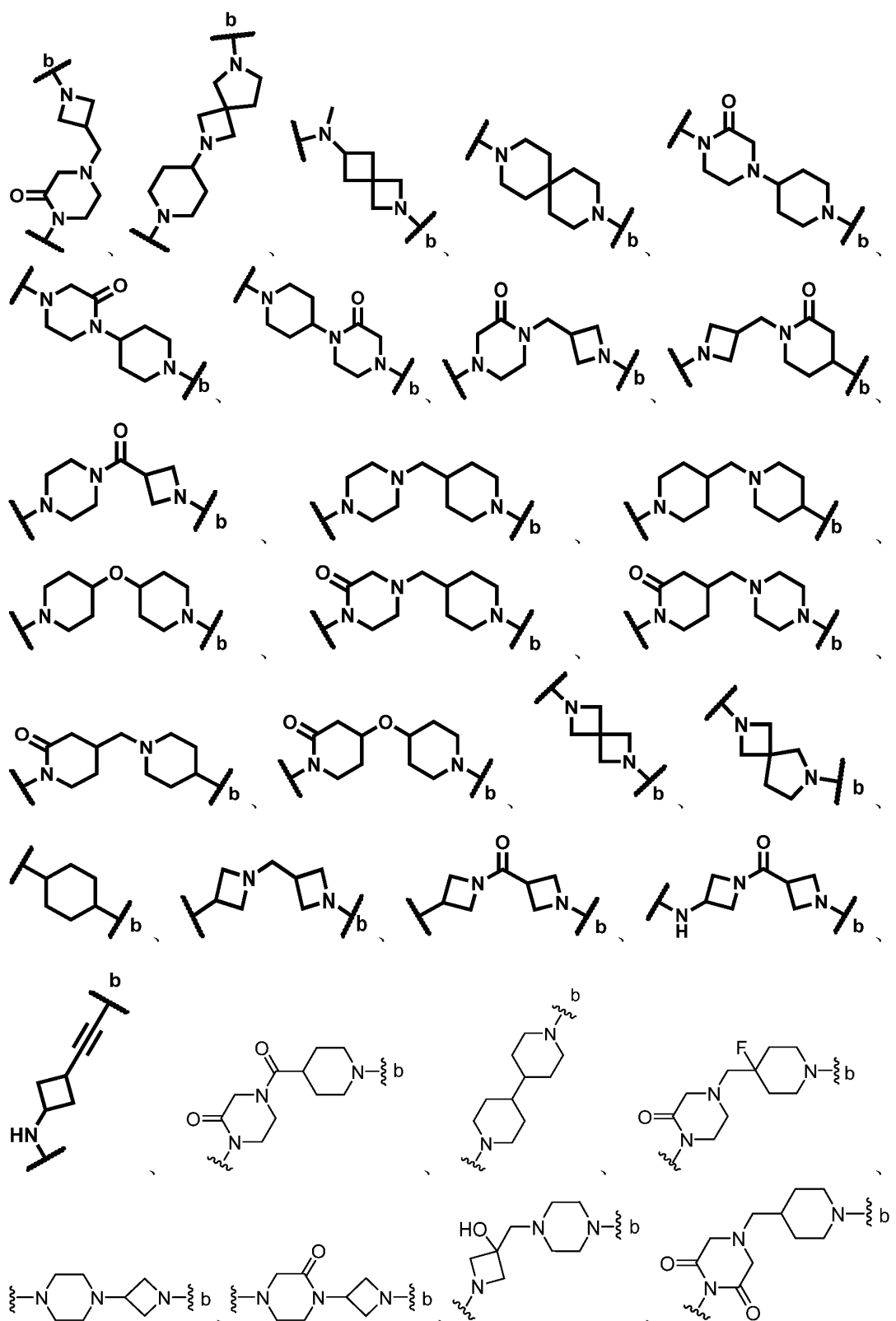


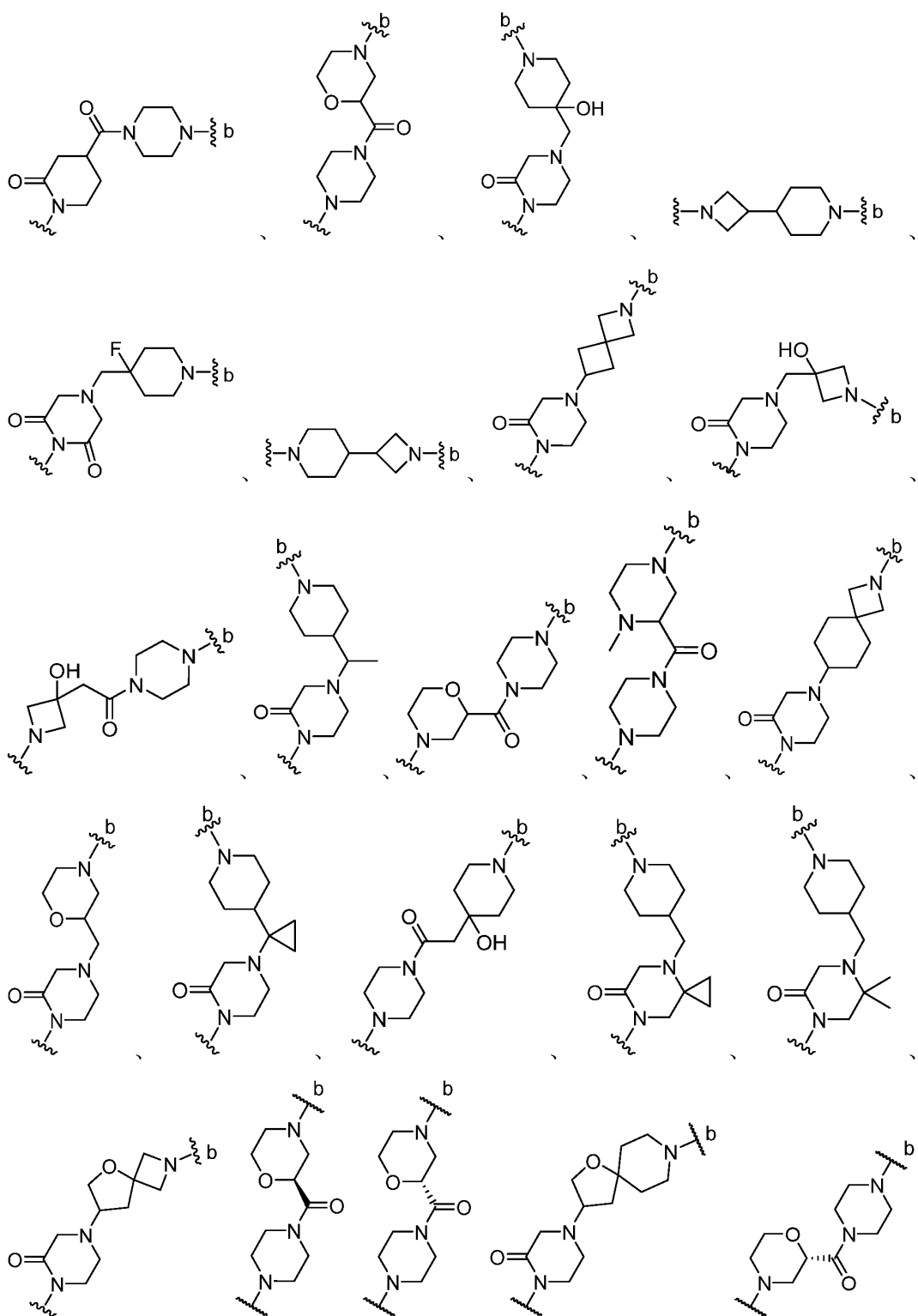


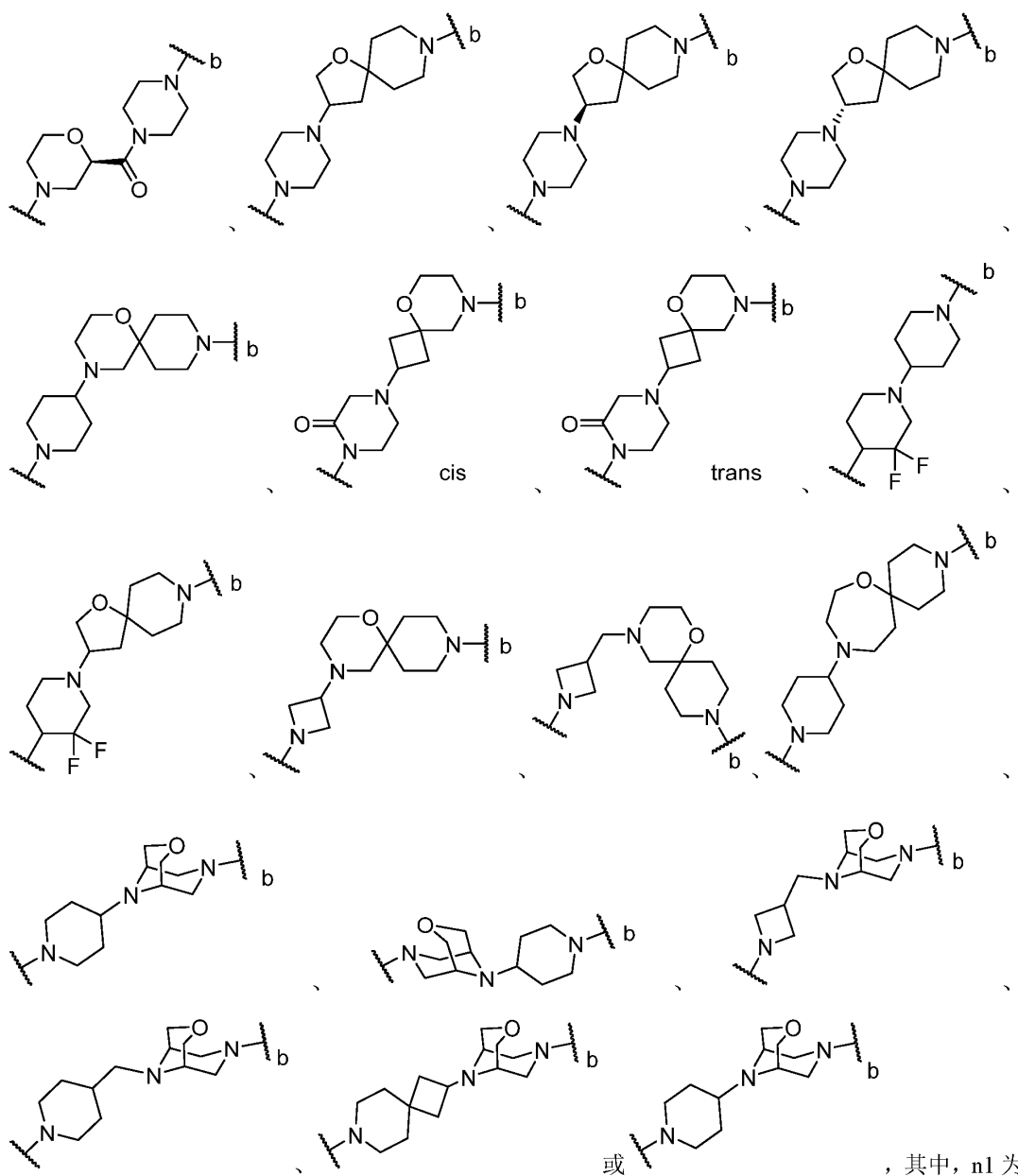




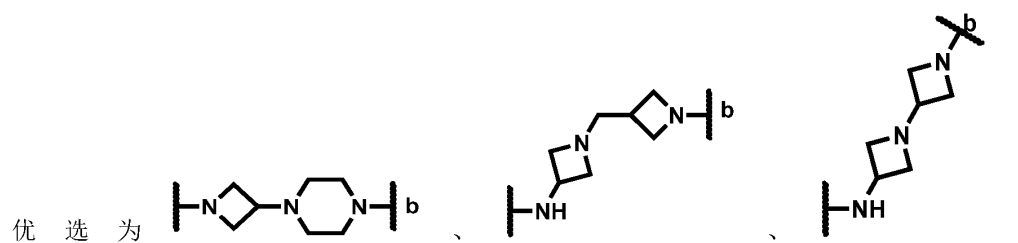


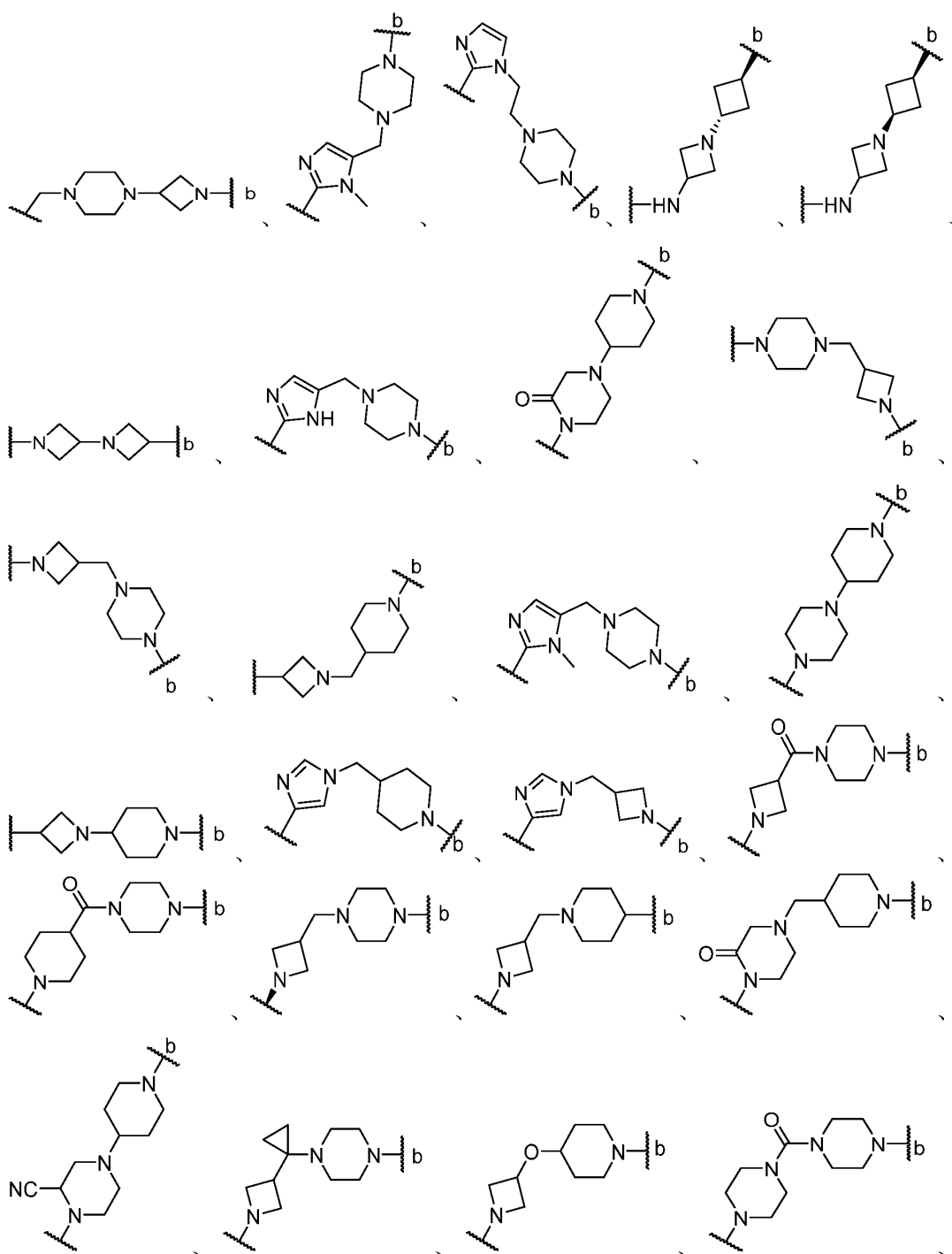


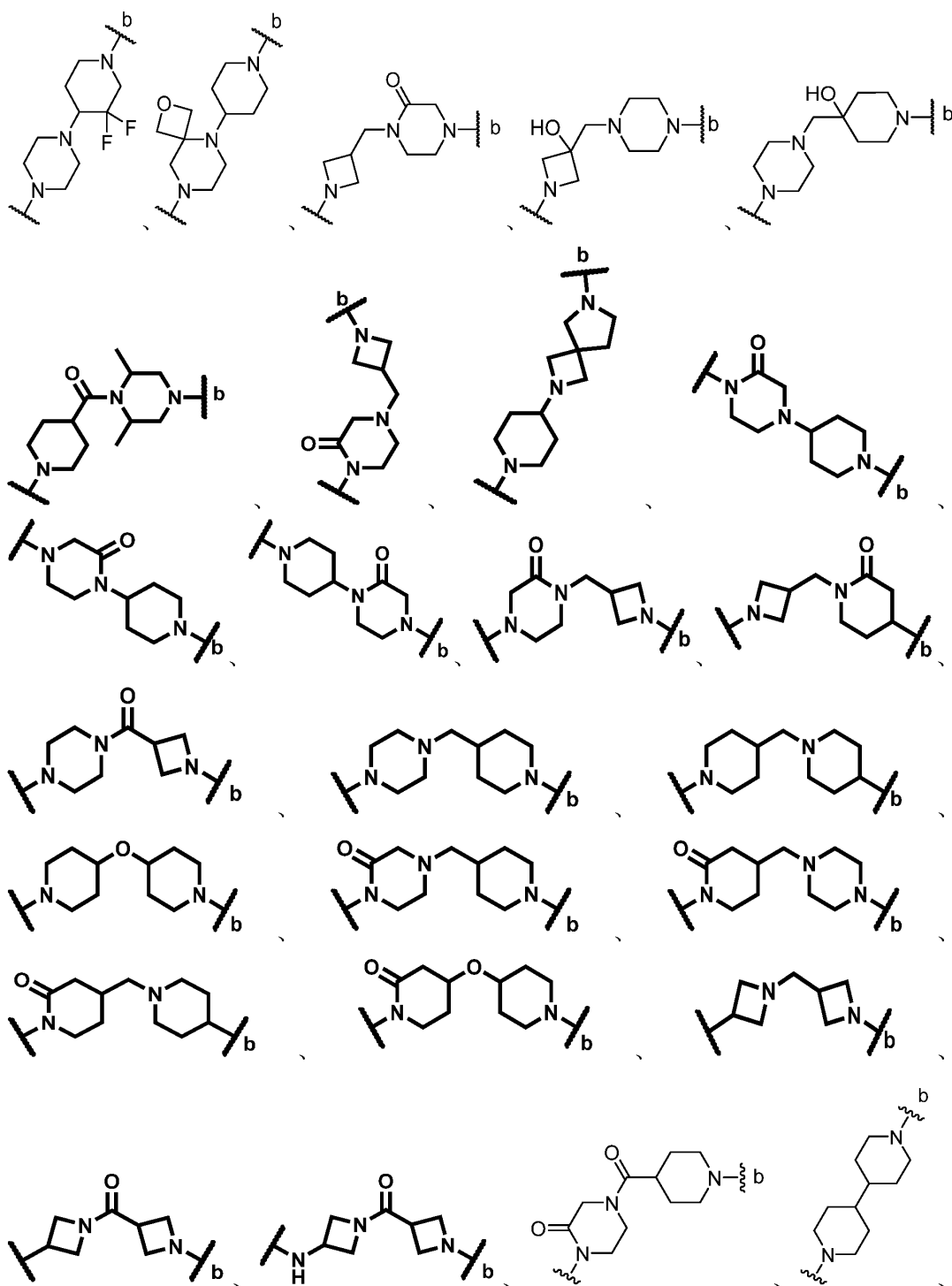


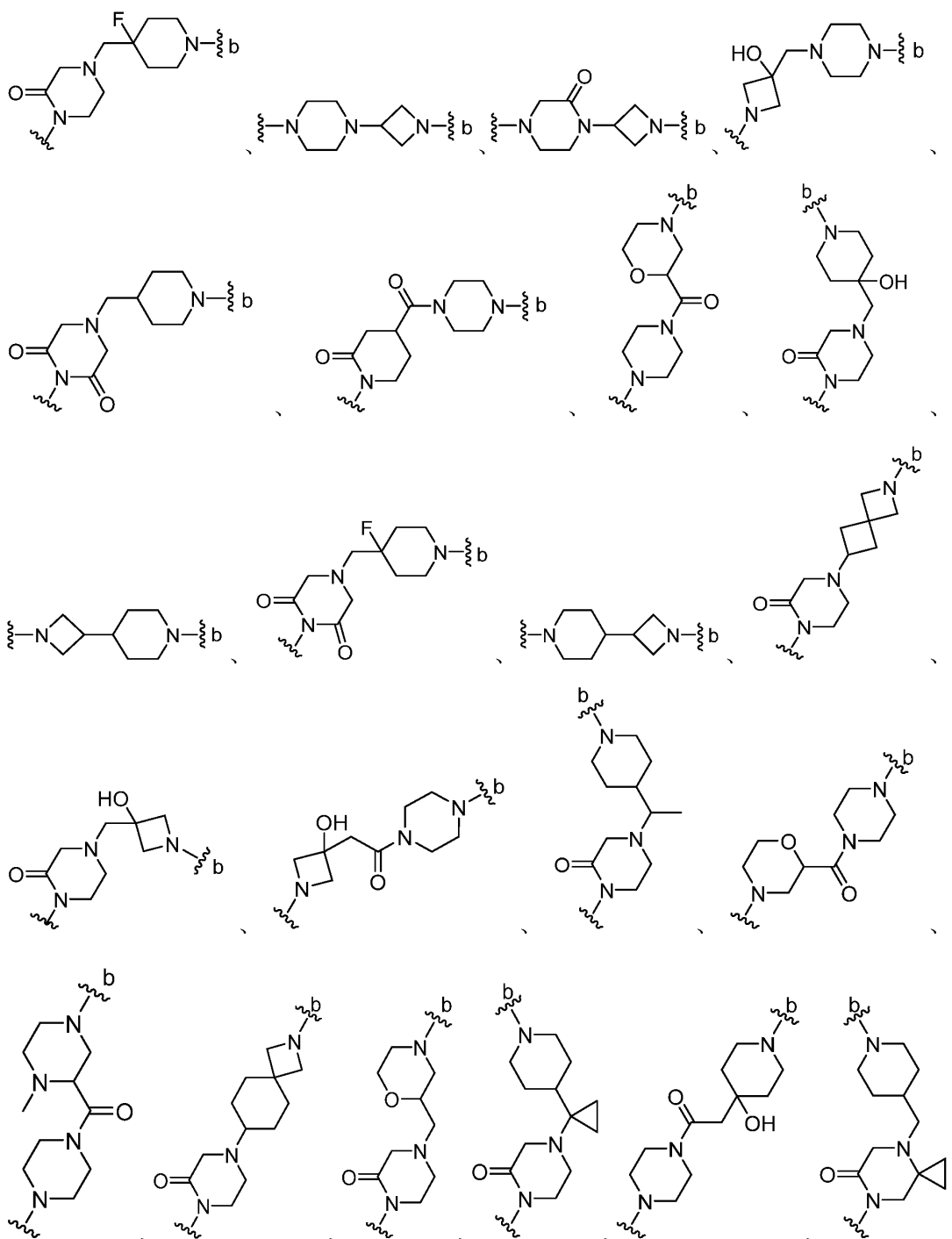


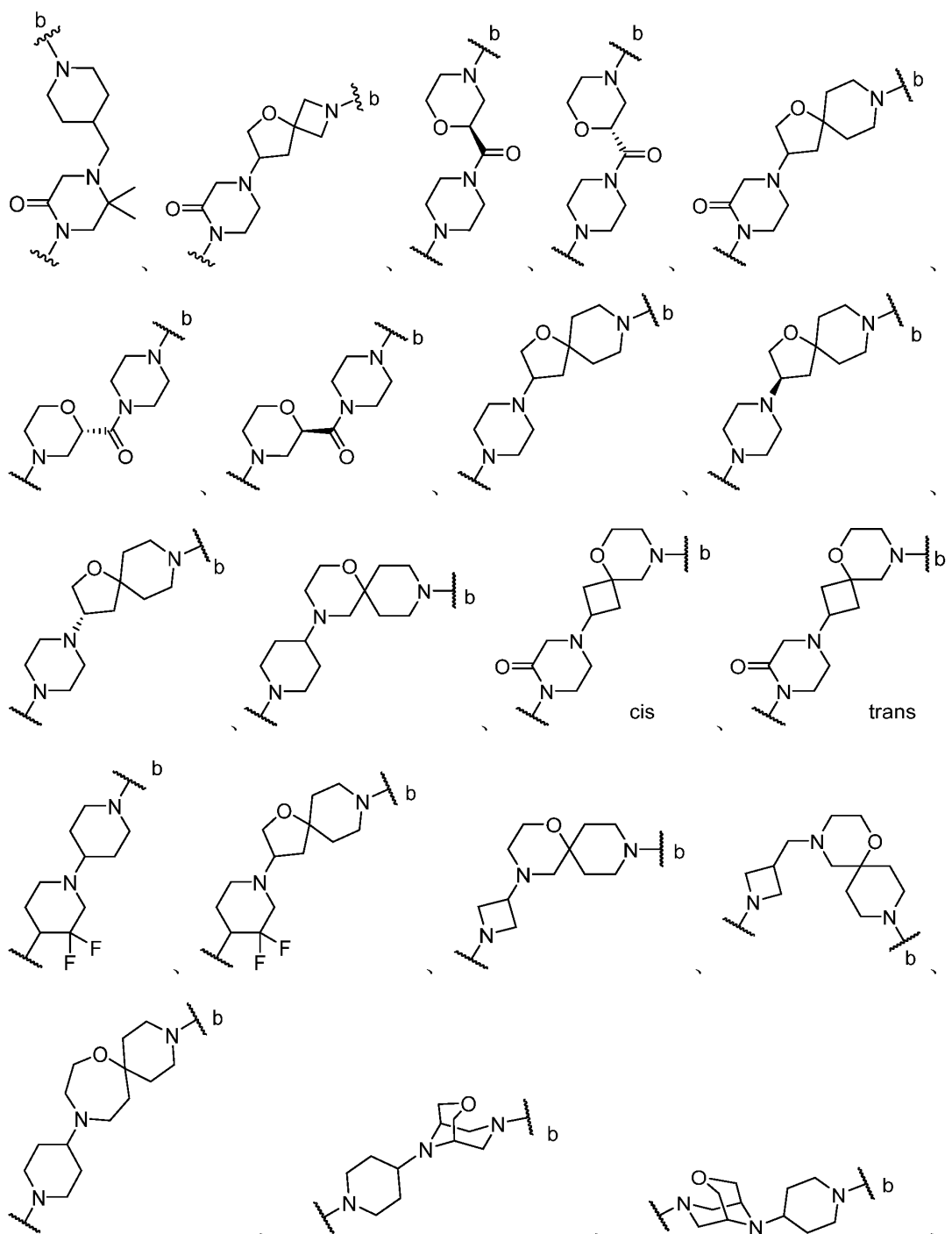
或 , 其中, n_1 为 1-8 中的任一整数, n_2 为 1-3 中的任一整数, n_3 为 1-5 中的任一整数, b 侧与 B 相连;

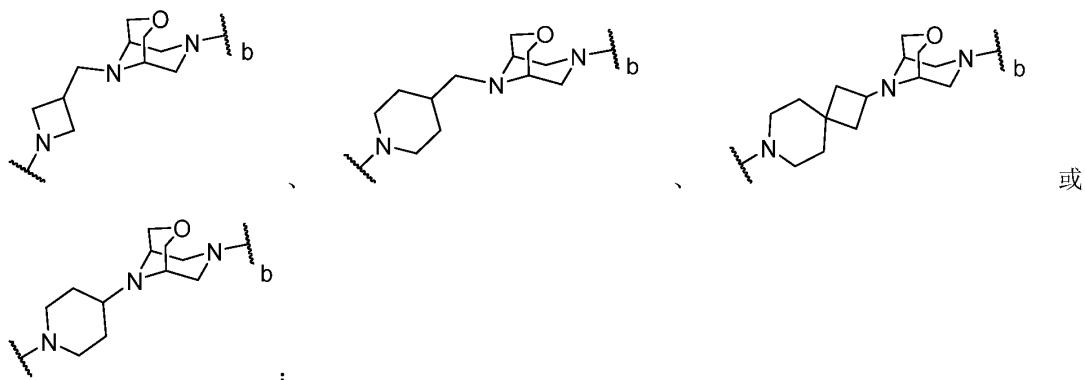






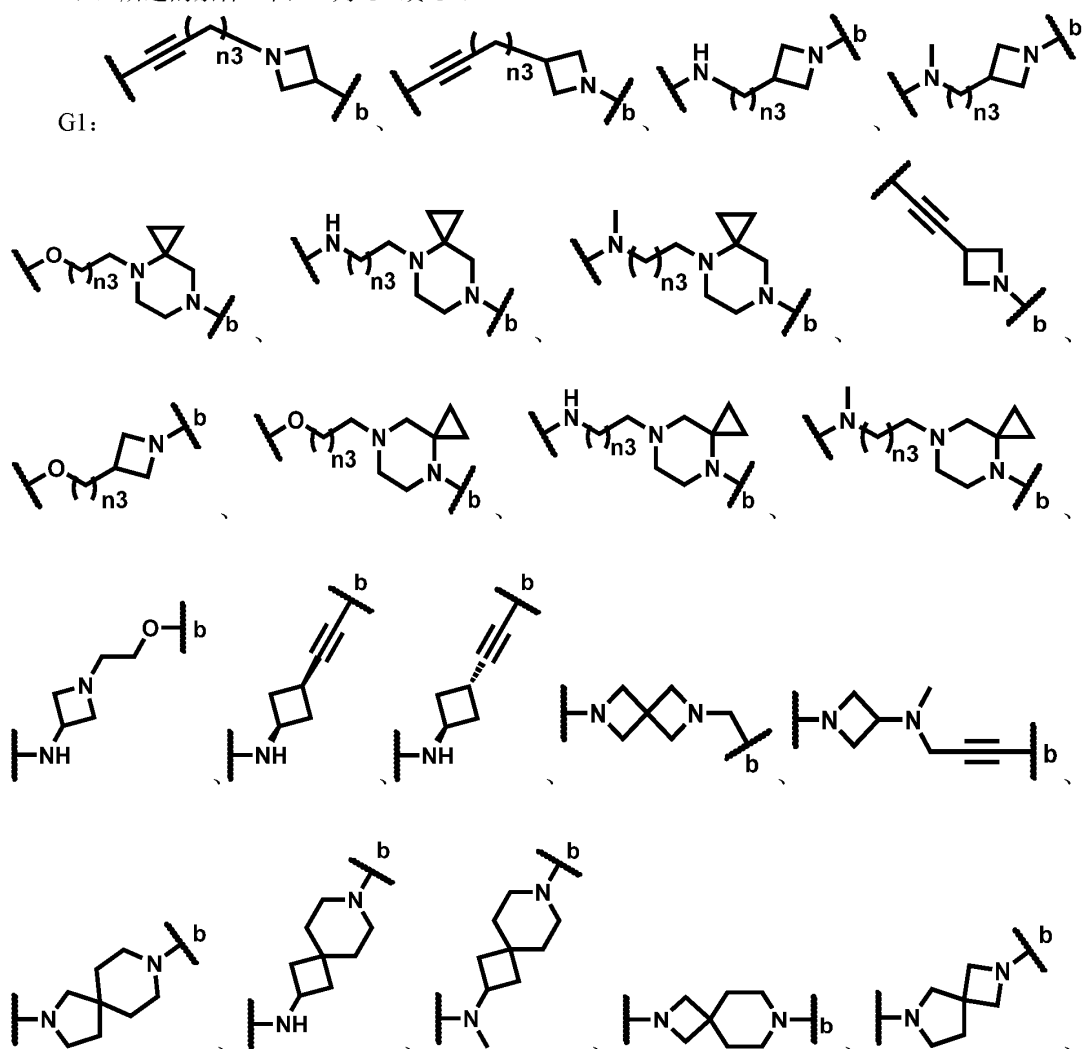


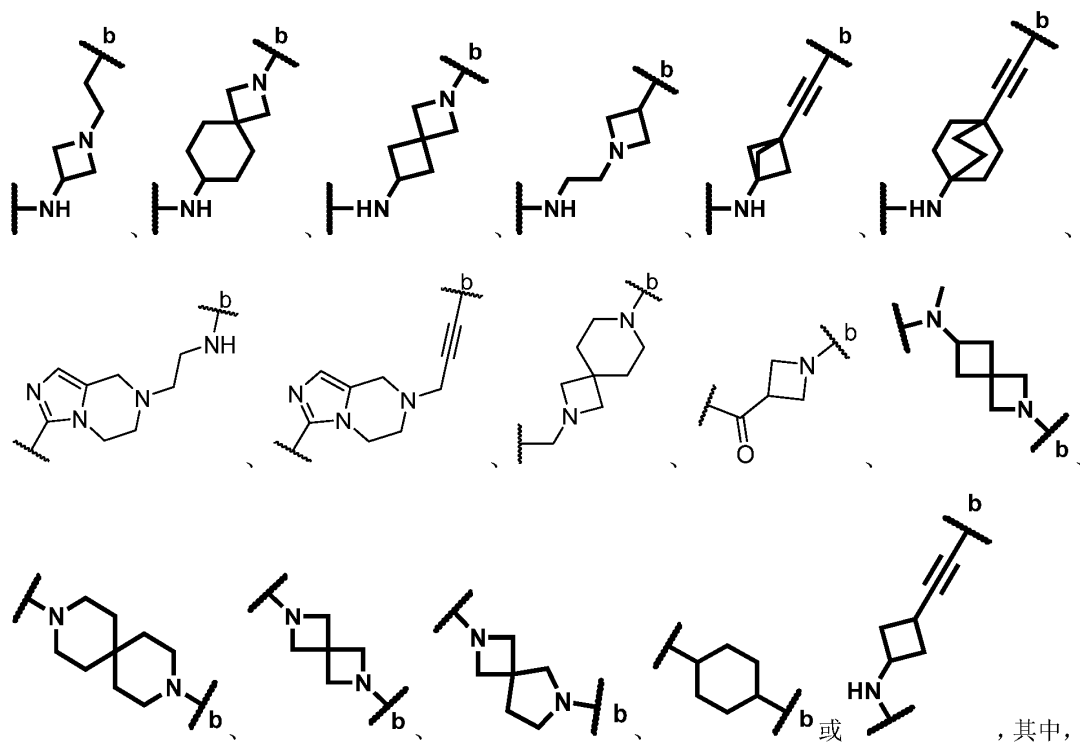




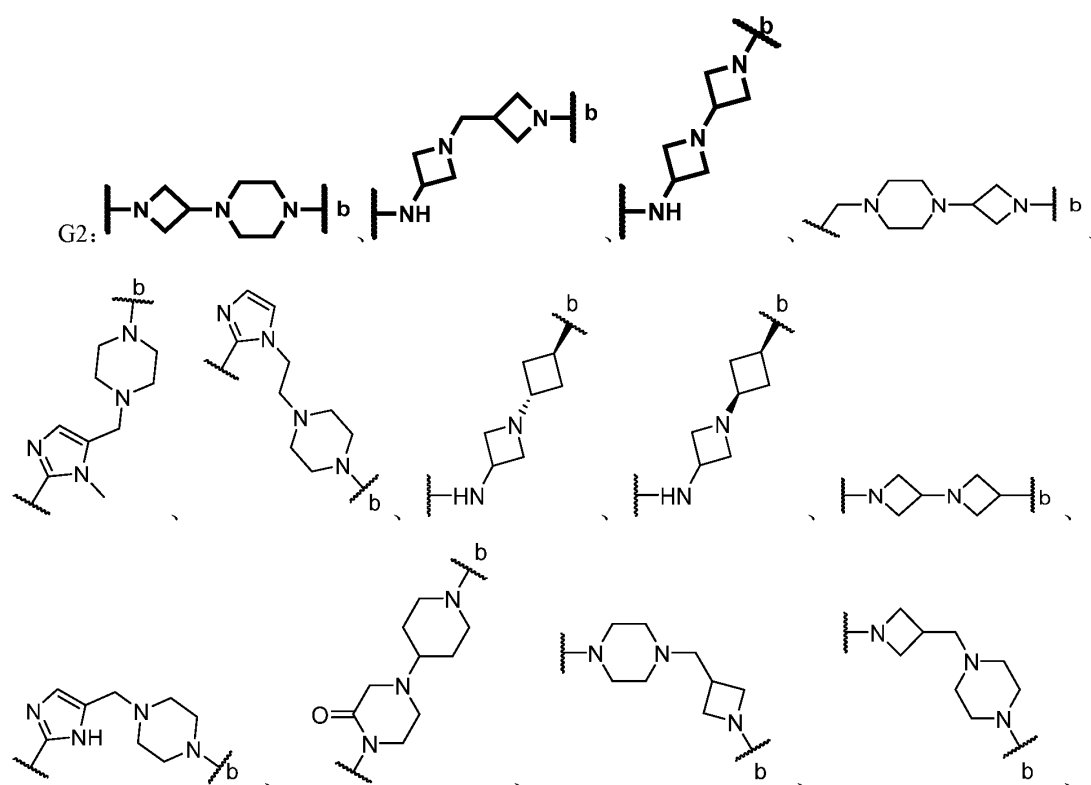
b 侧与 B 相连;

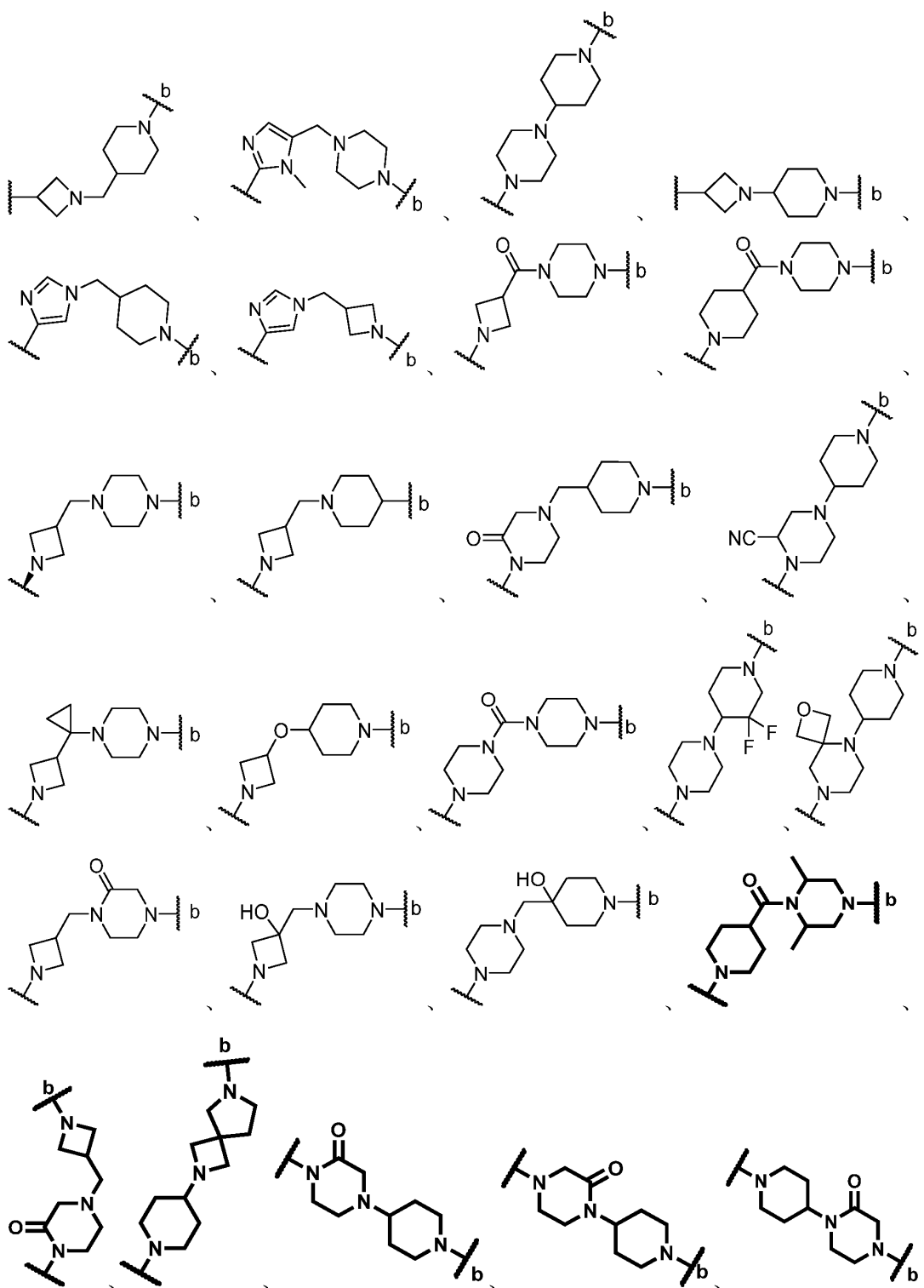
(2) 所述的条件 i 中, L 为 G1 或 G2:

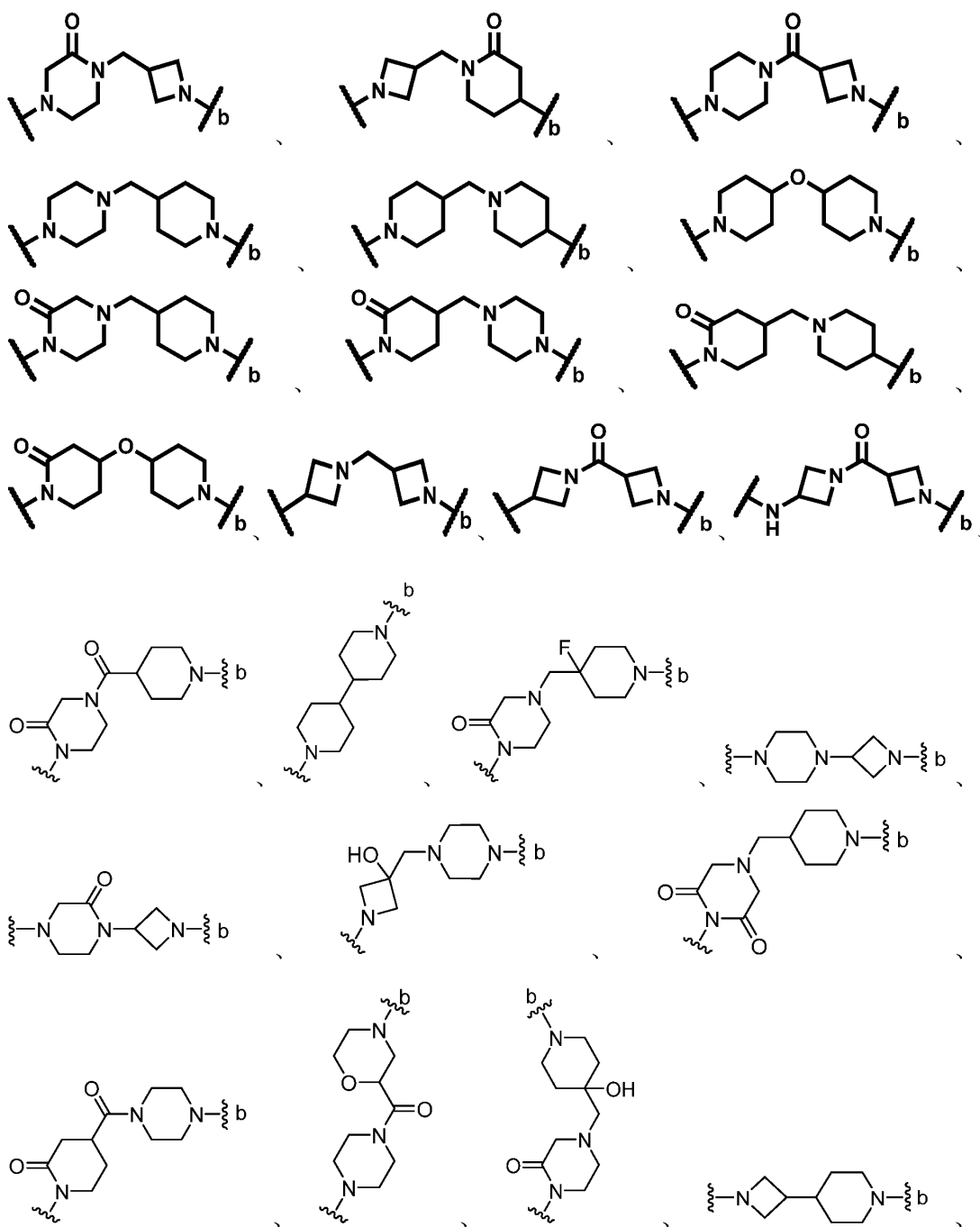


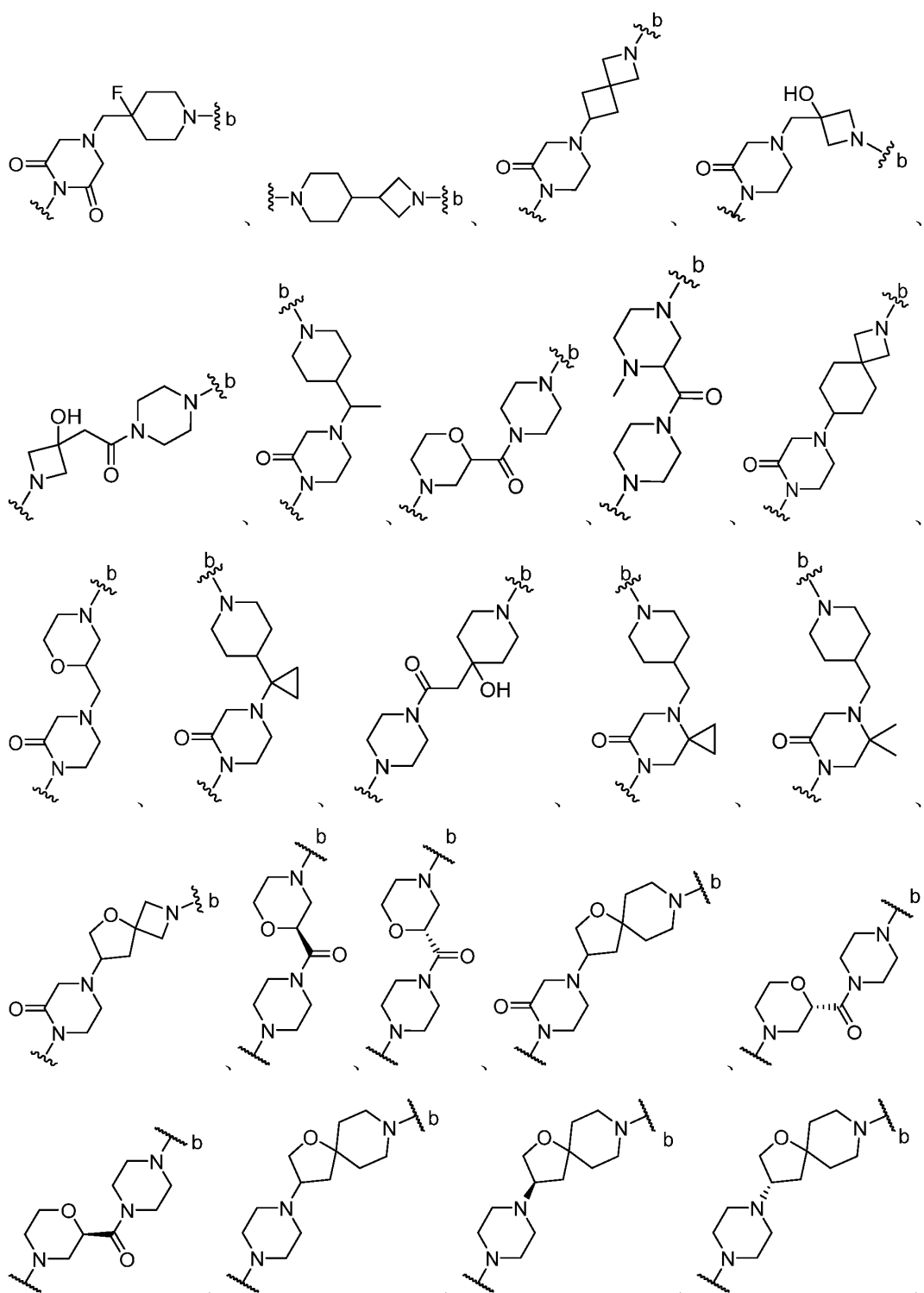


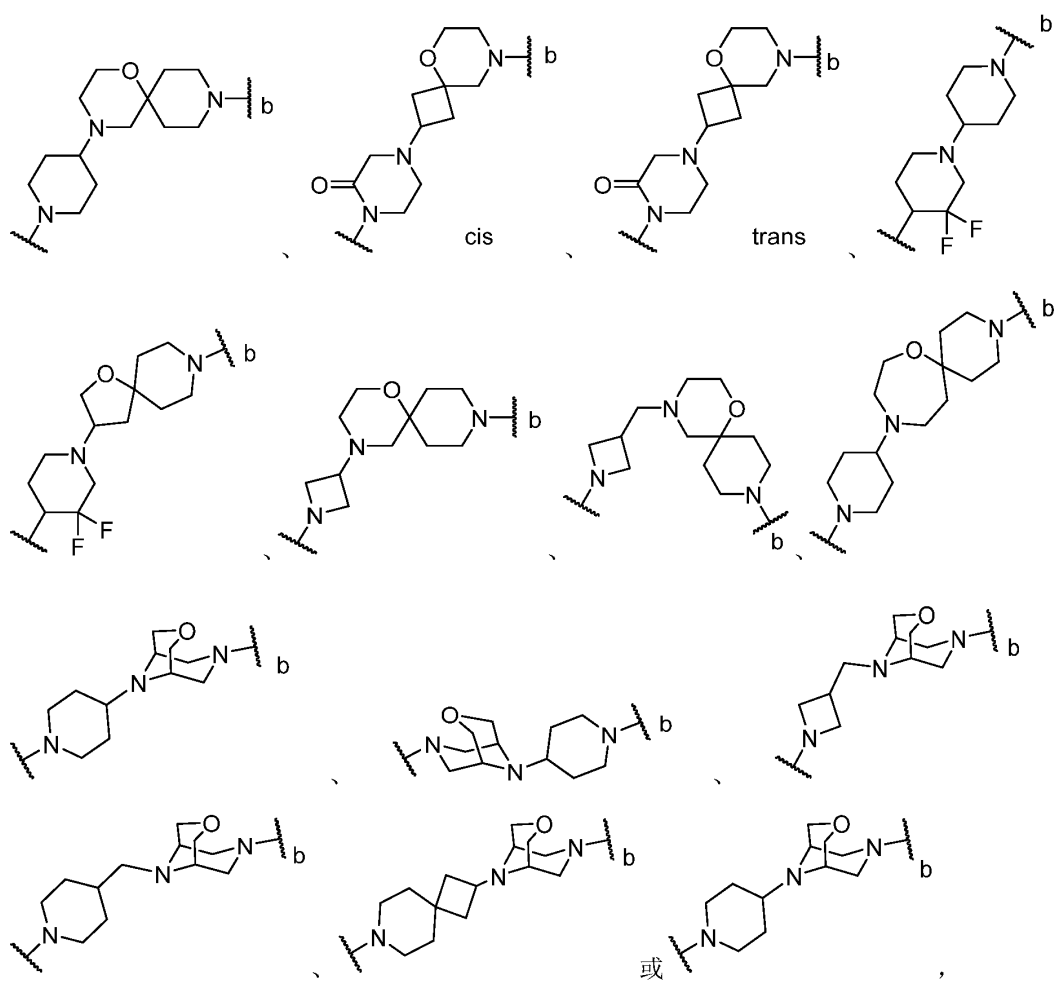
n_1 为 1-8 中的任一整数， n_2 为 1-3 中的任一整数， n_3 为 1-5 中的任一整数， b 侧与 B 相连；





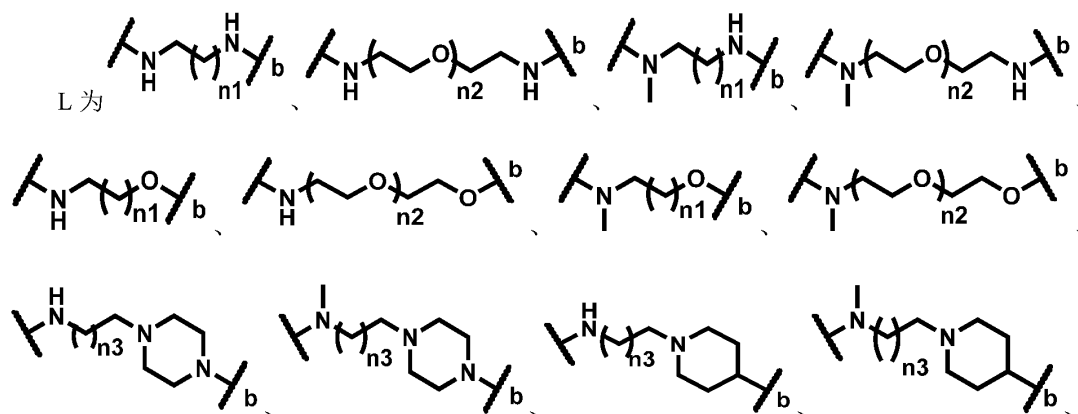


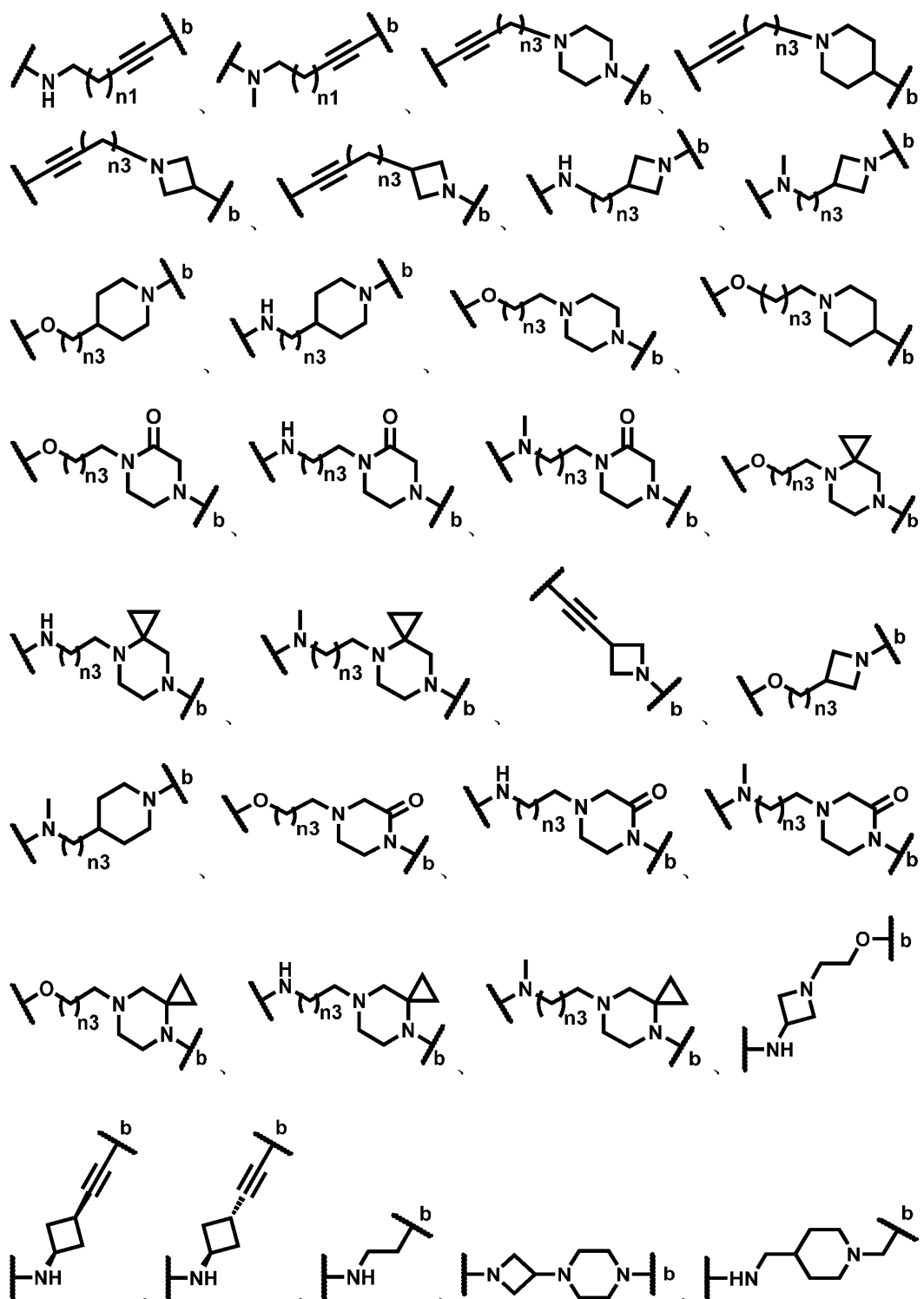


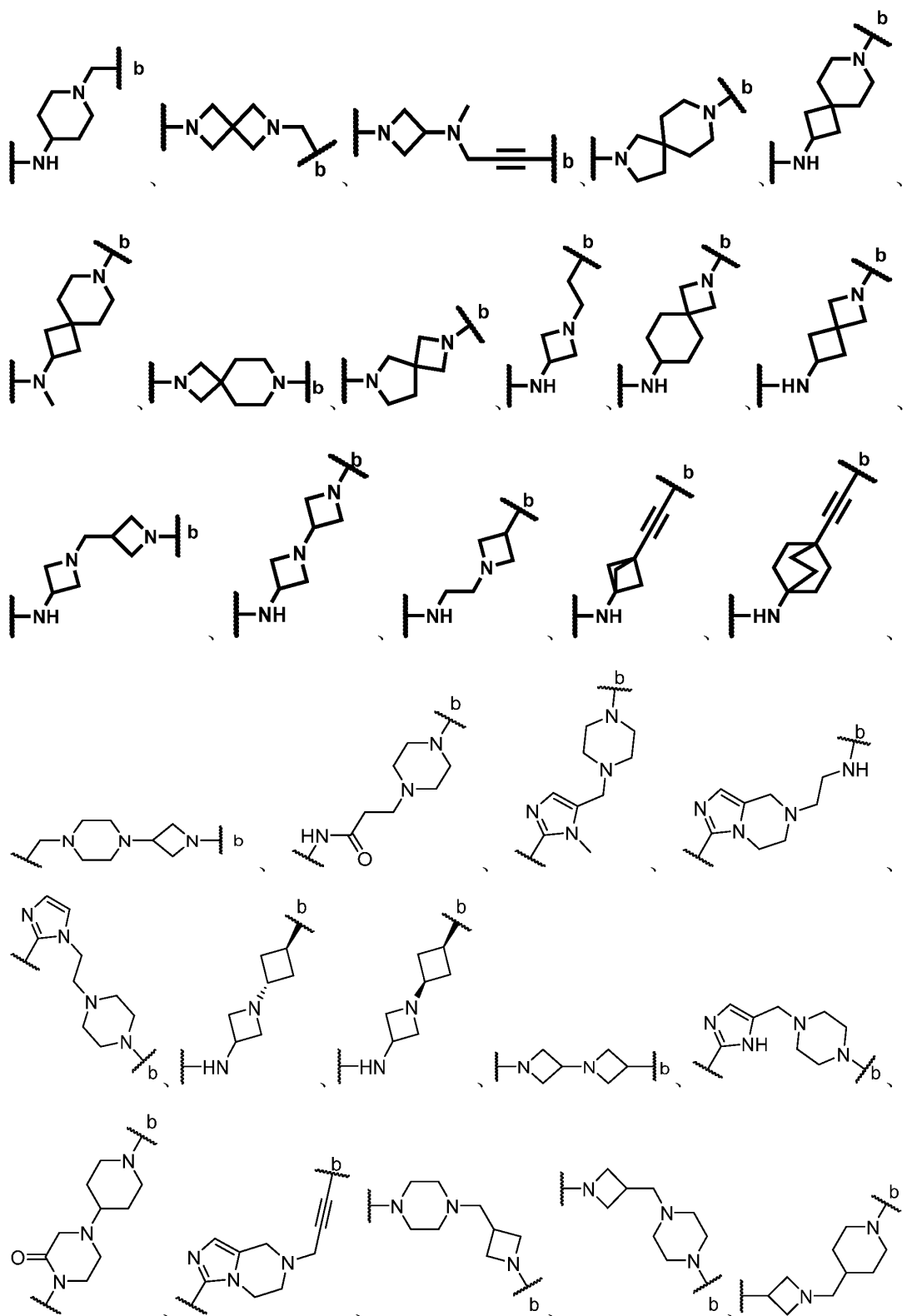


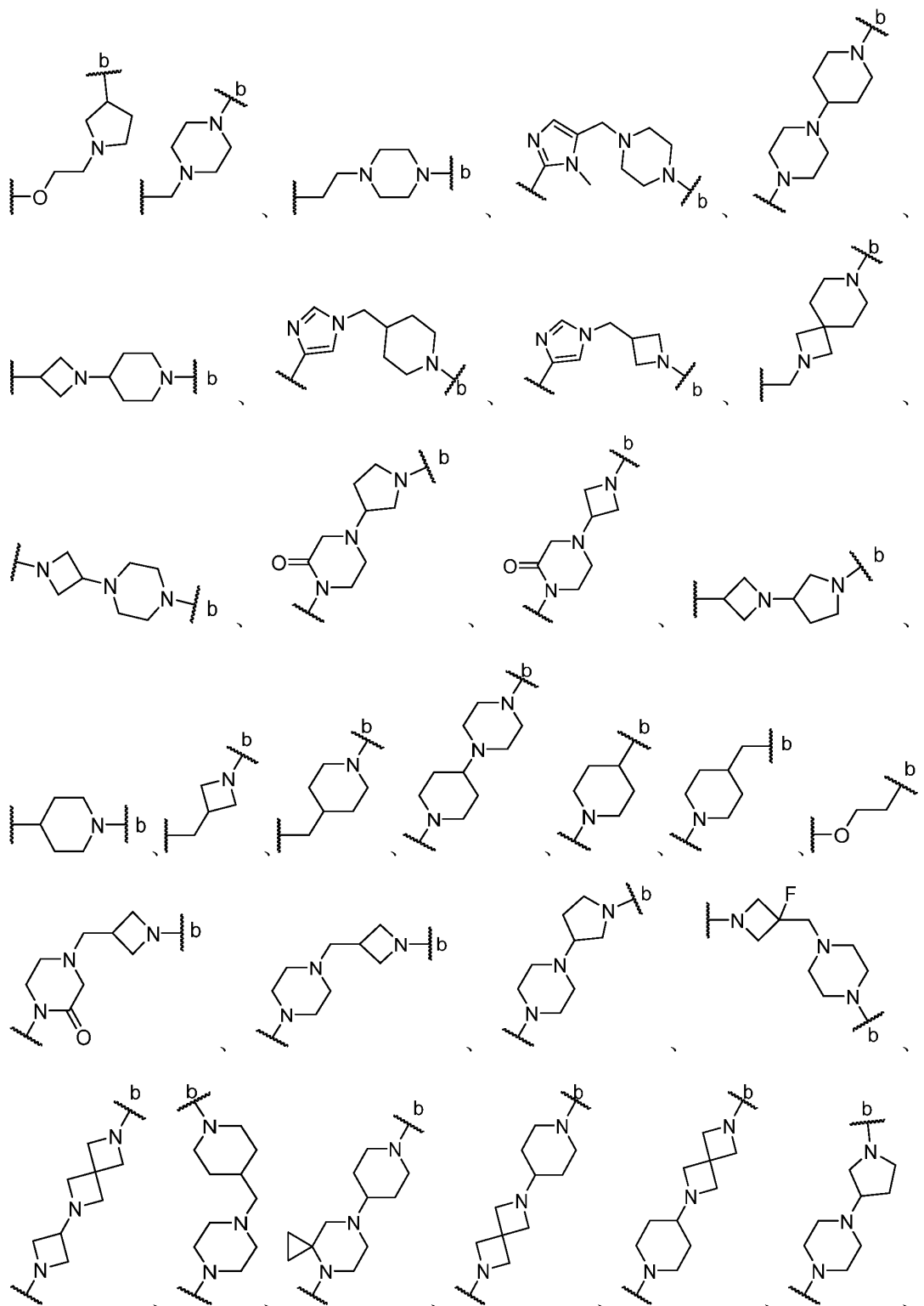
b 侧与 B 相连。

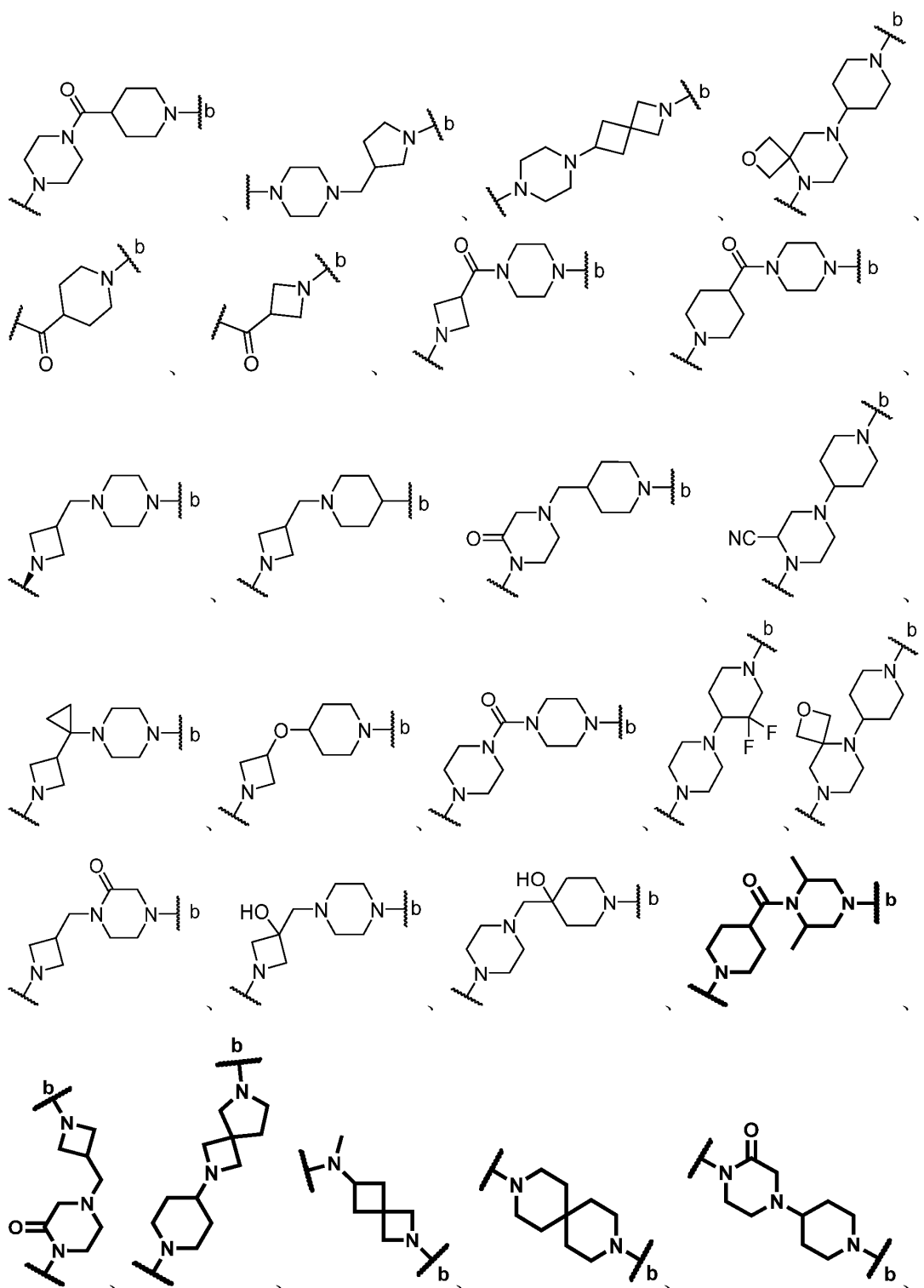
10、如权利要求 2 或 5 所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，

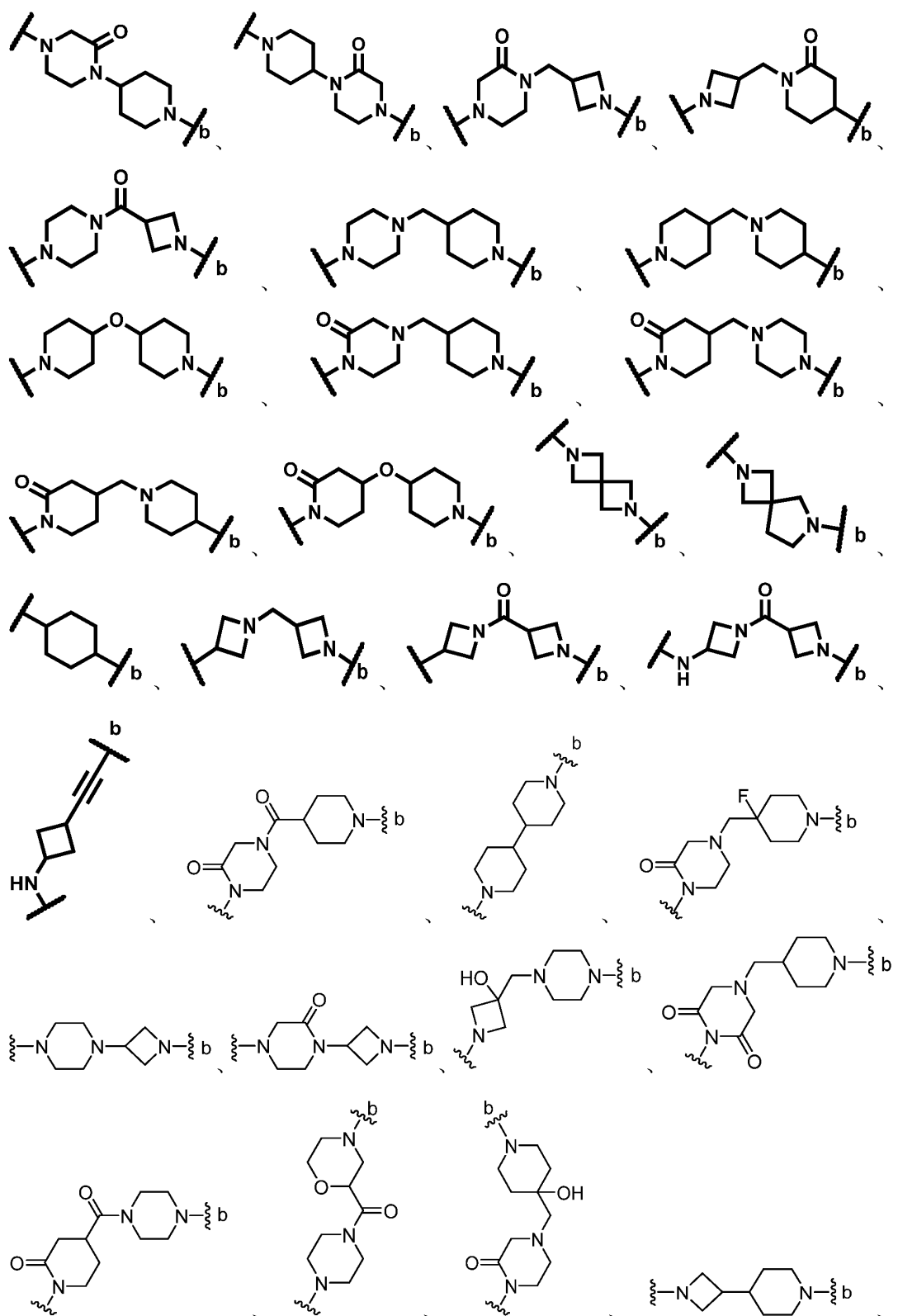


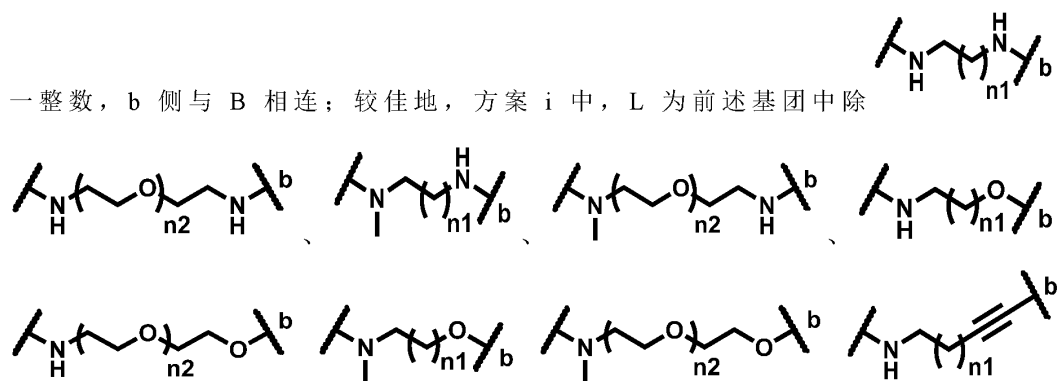
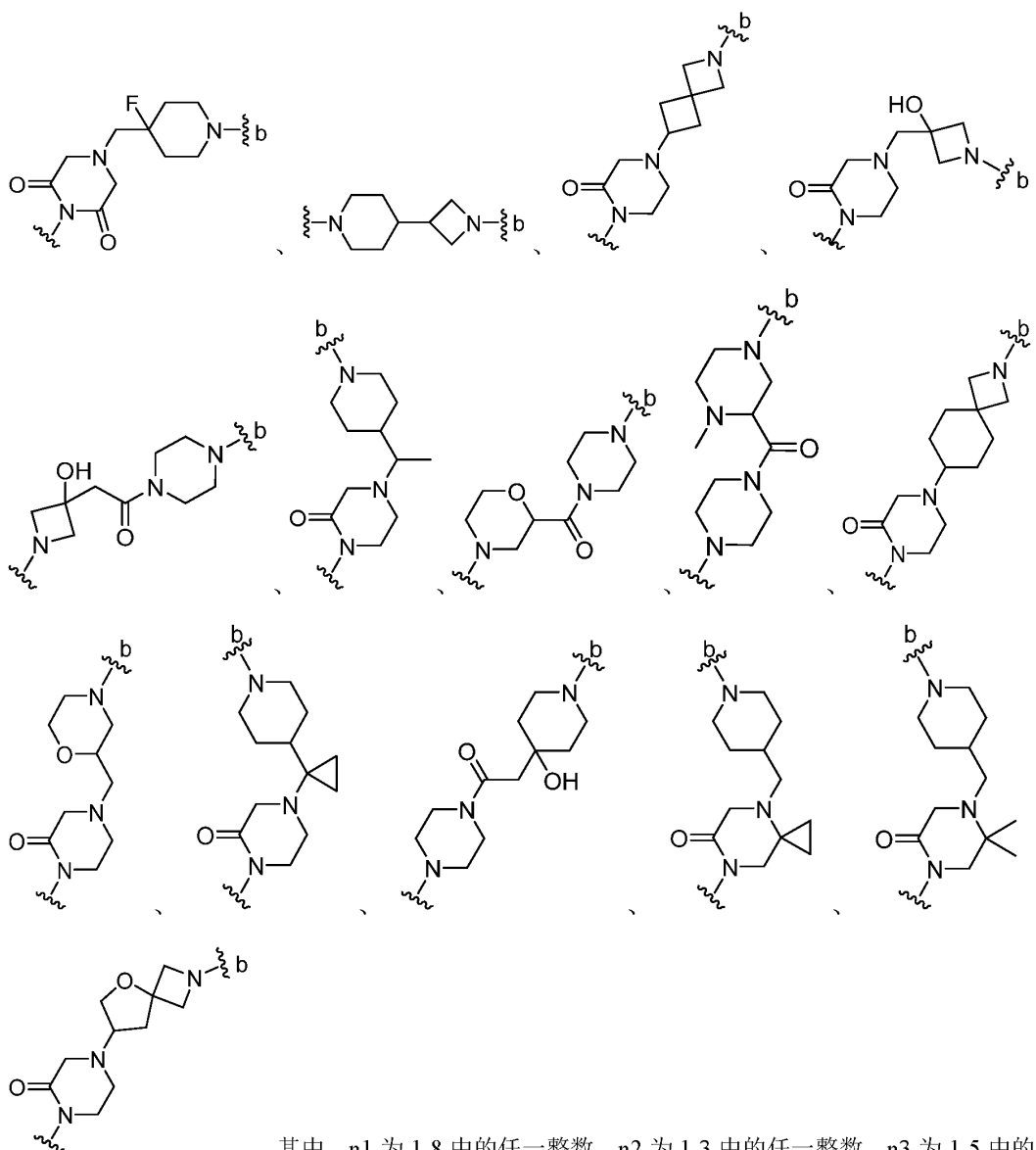


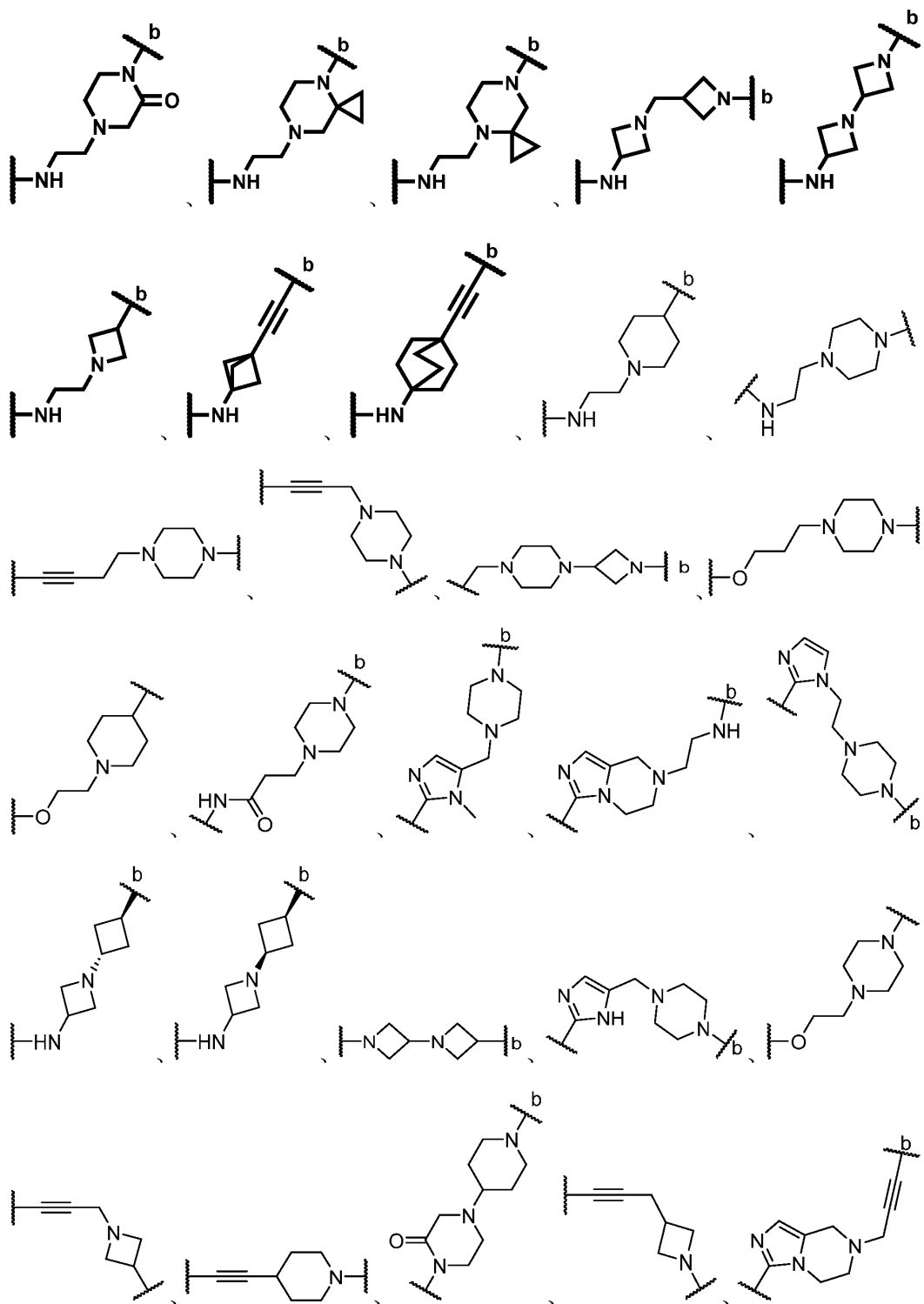


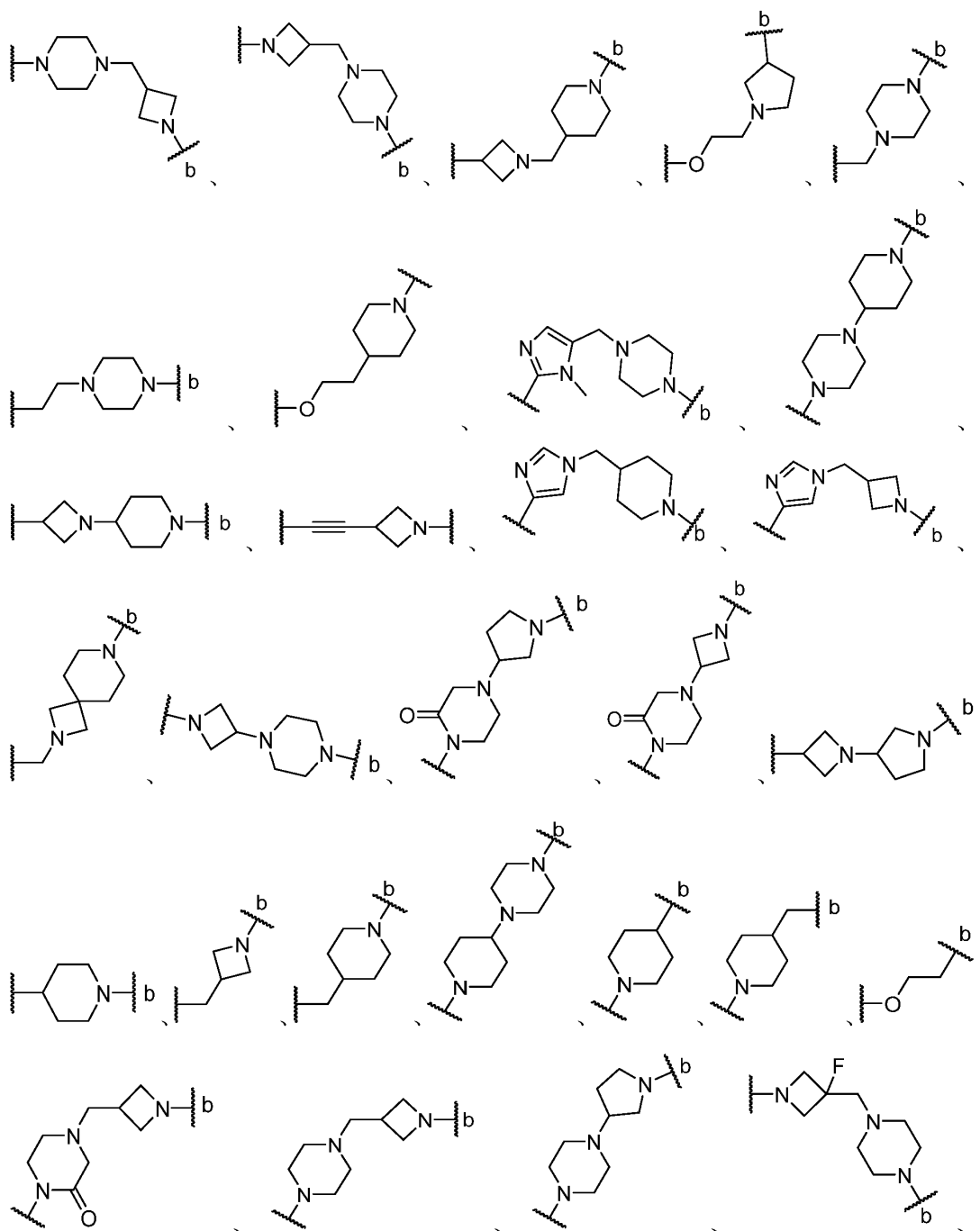


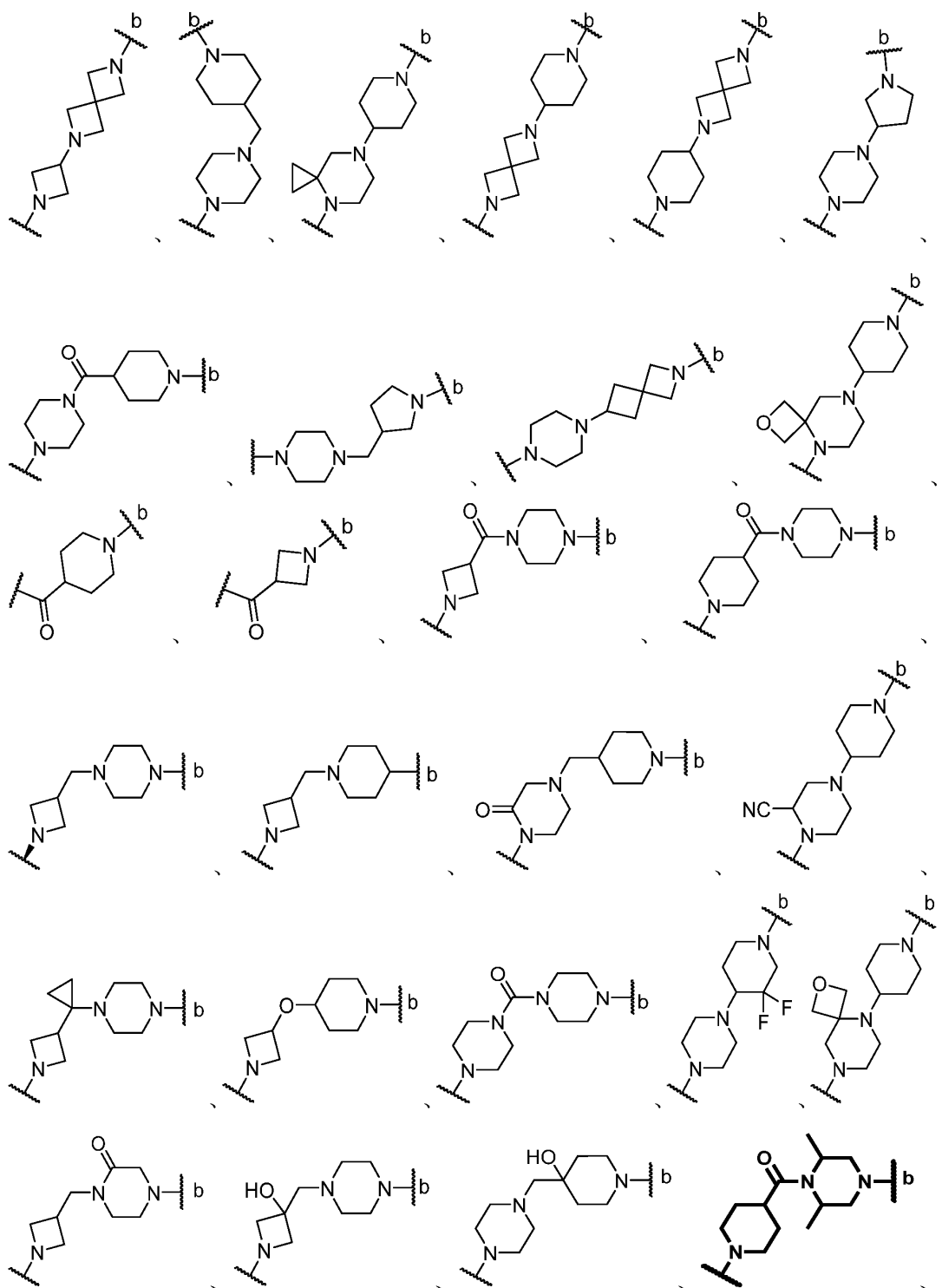


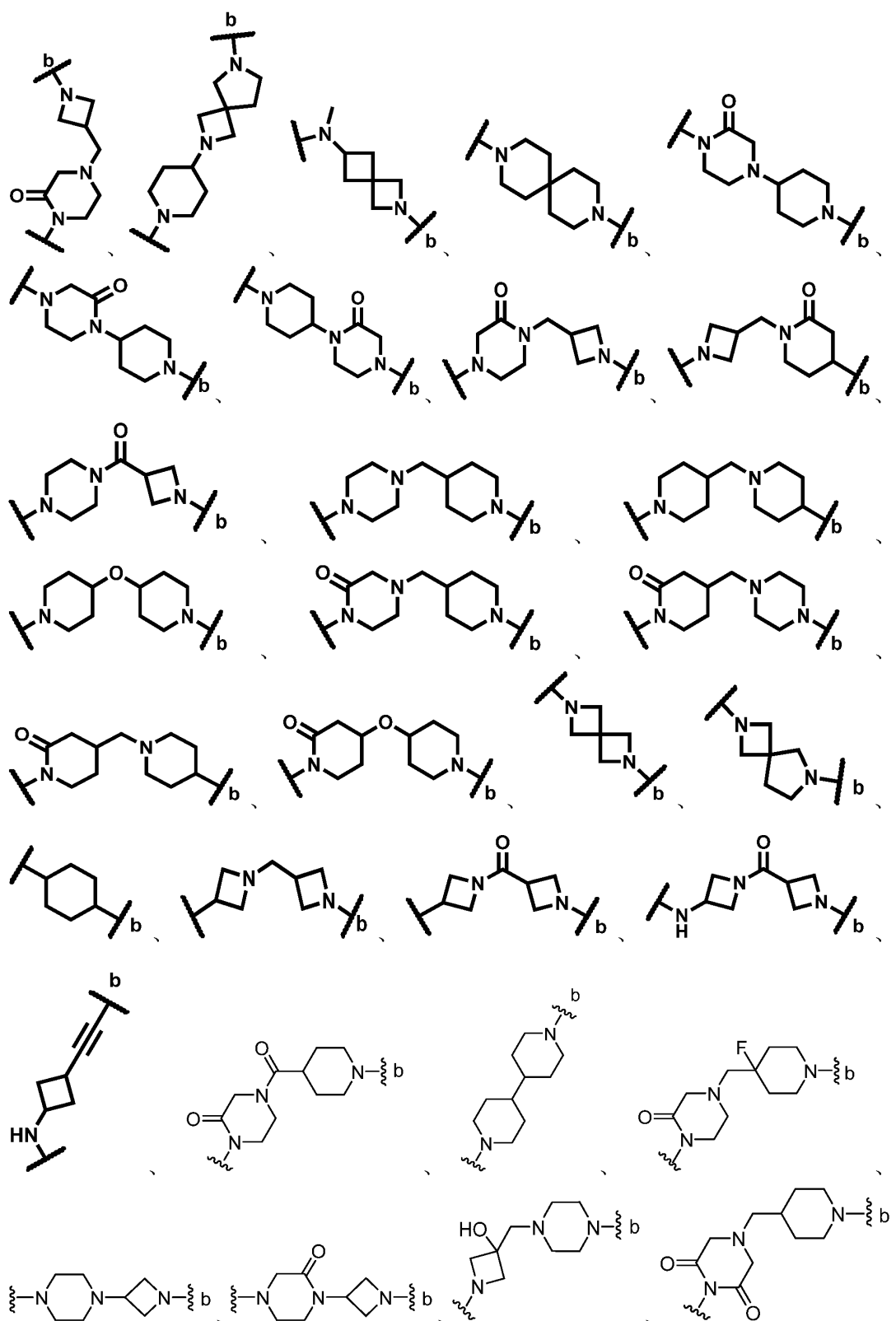


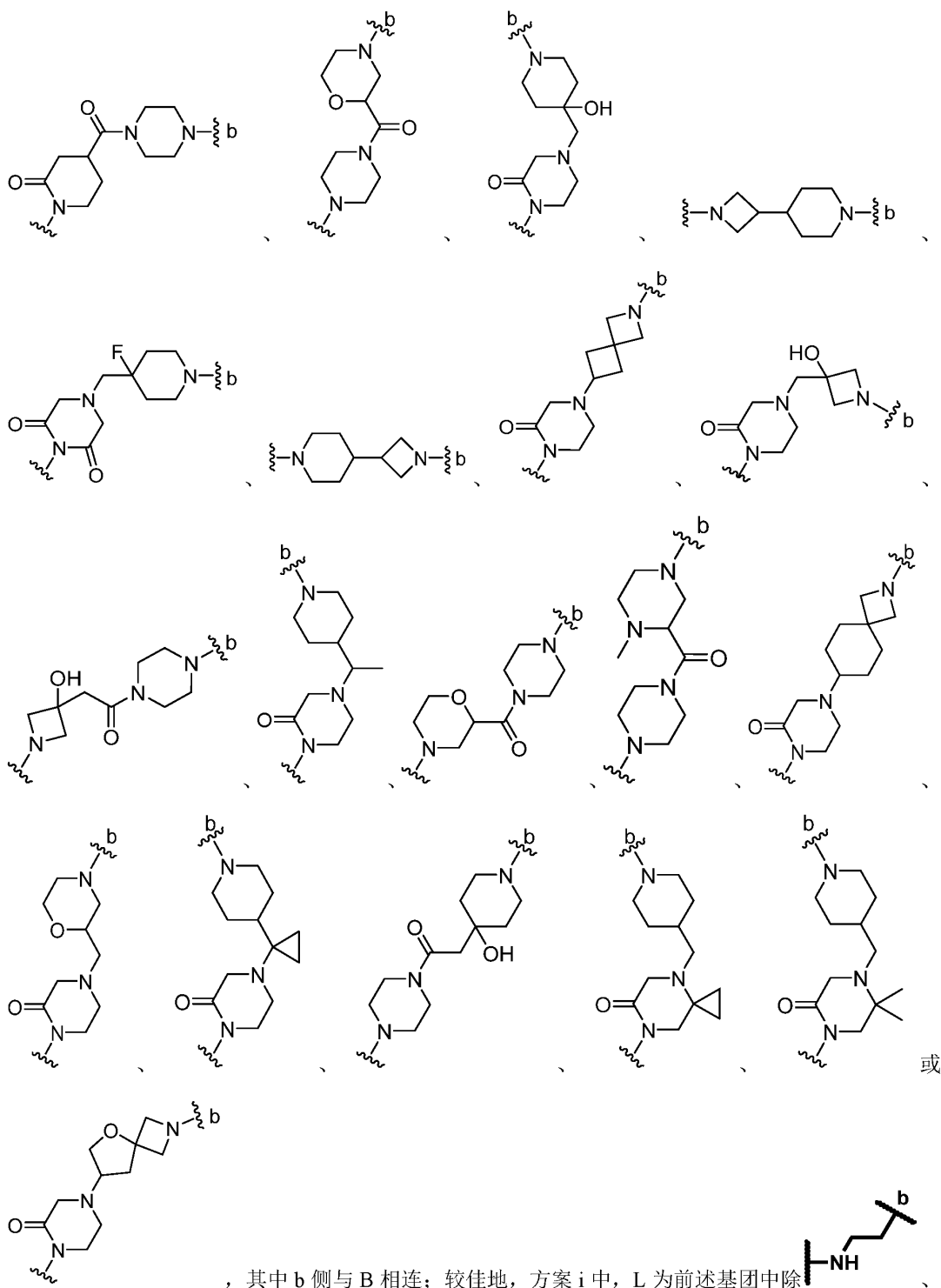


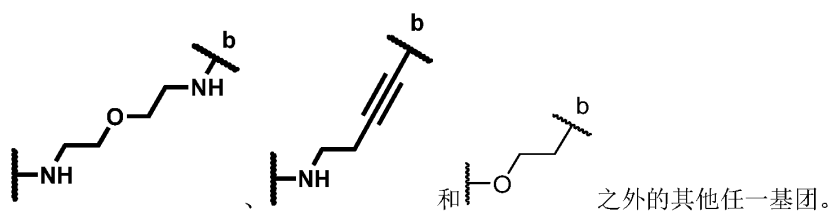








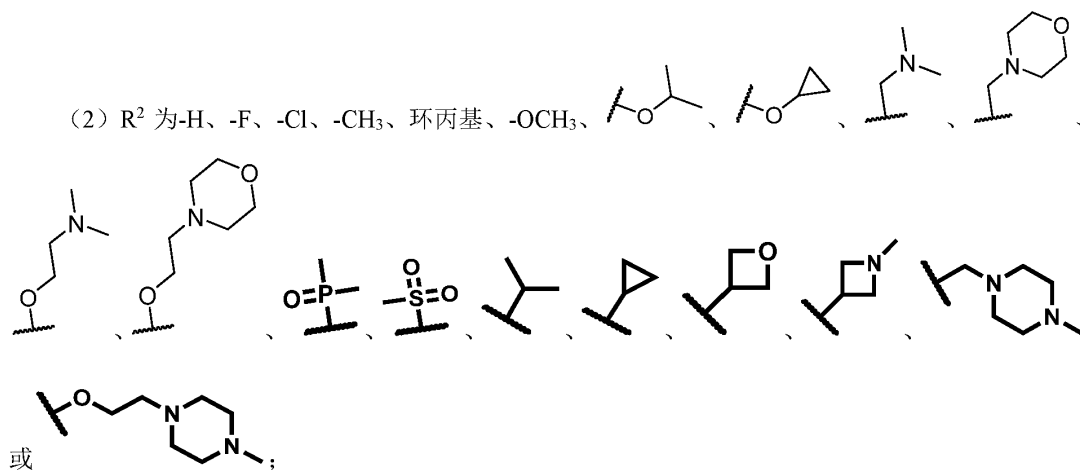




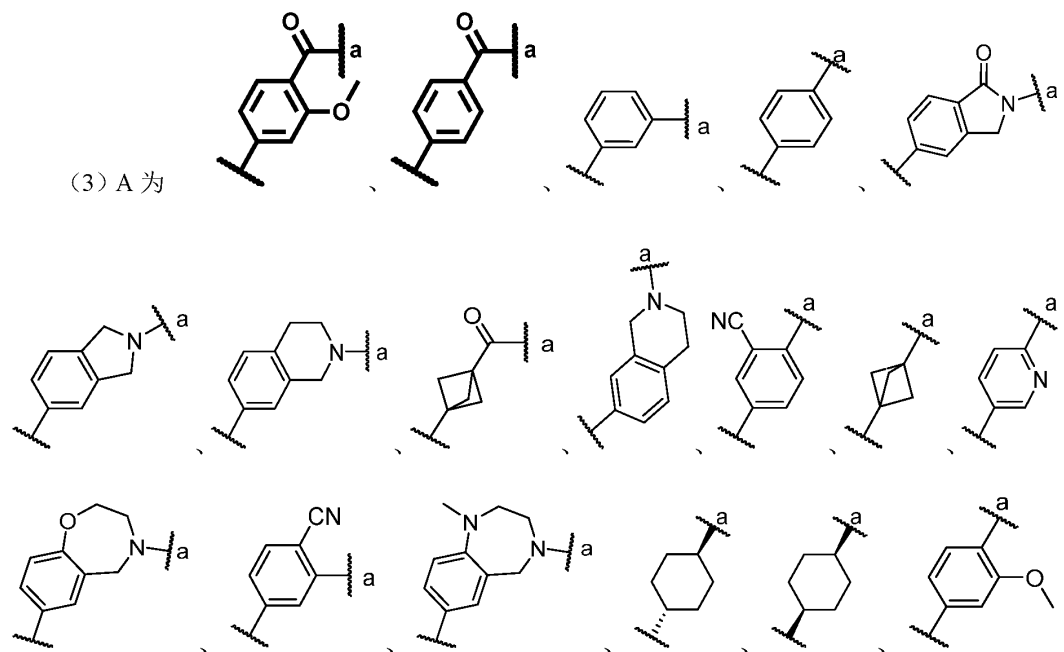
11、如权利要求 1-6 任一项所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件的一种或多种：

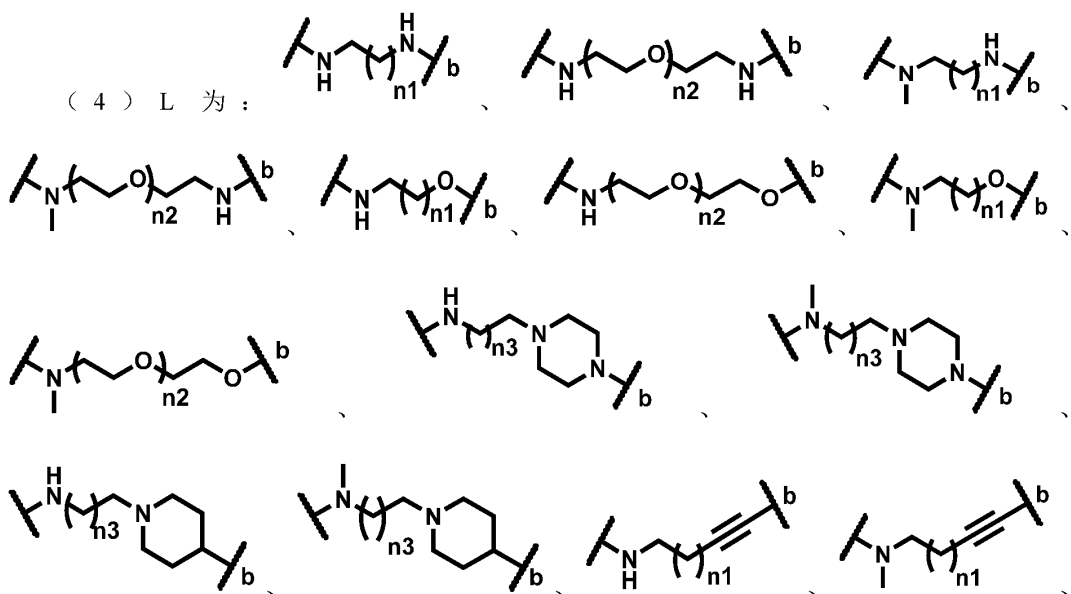
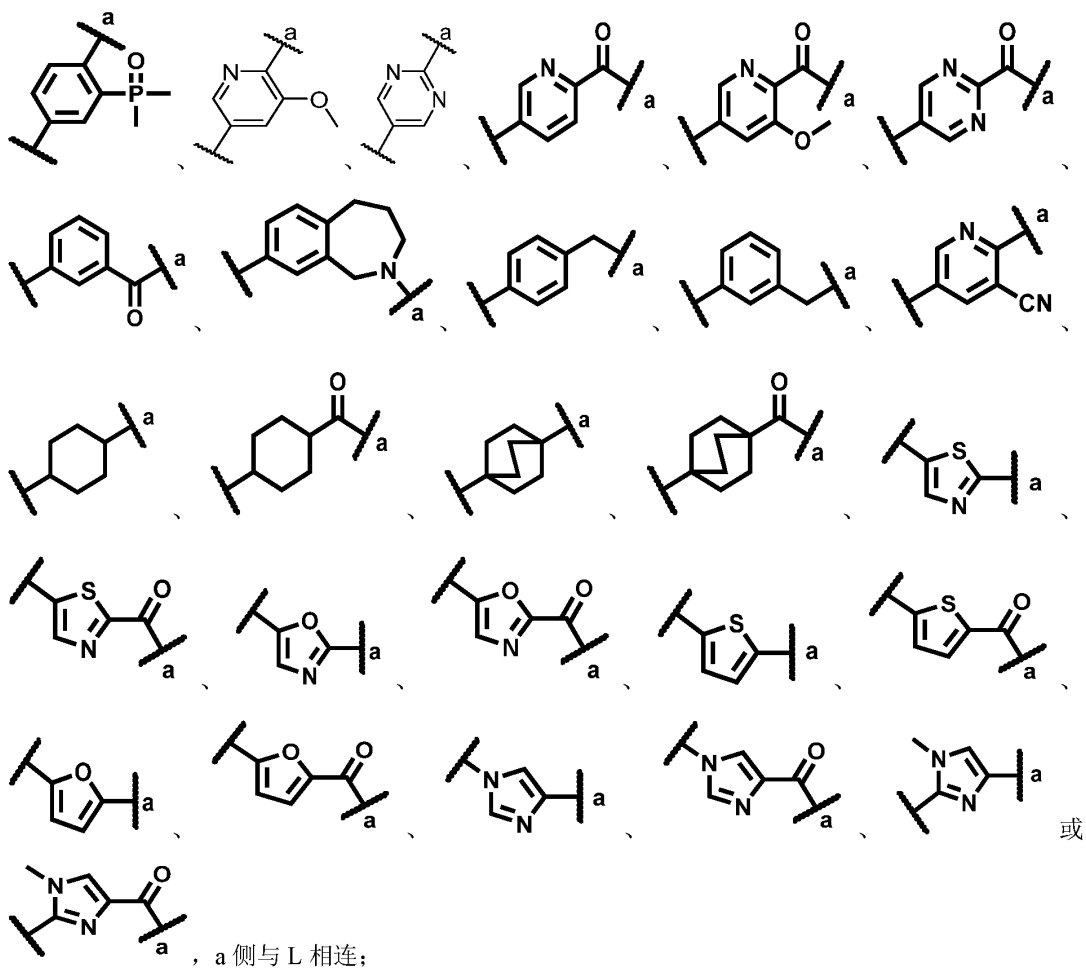
(1) R^3 为 H 或甲基；

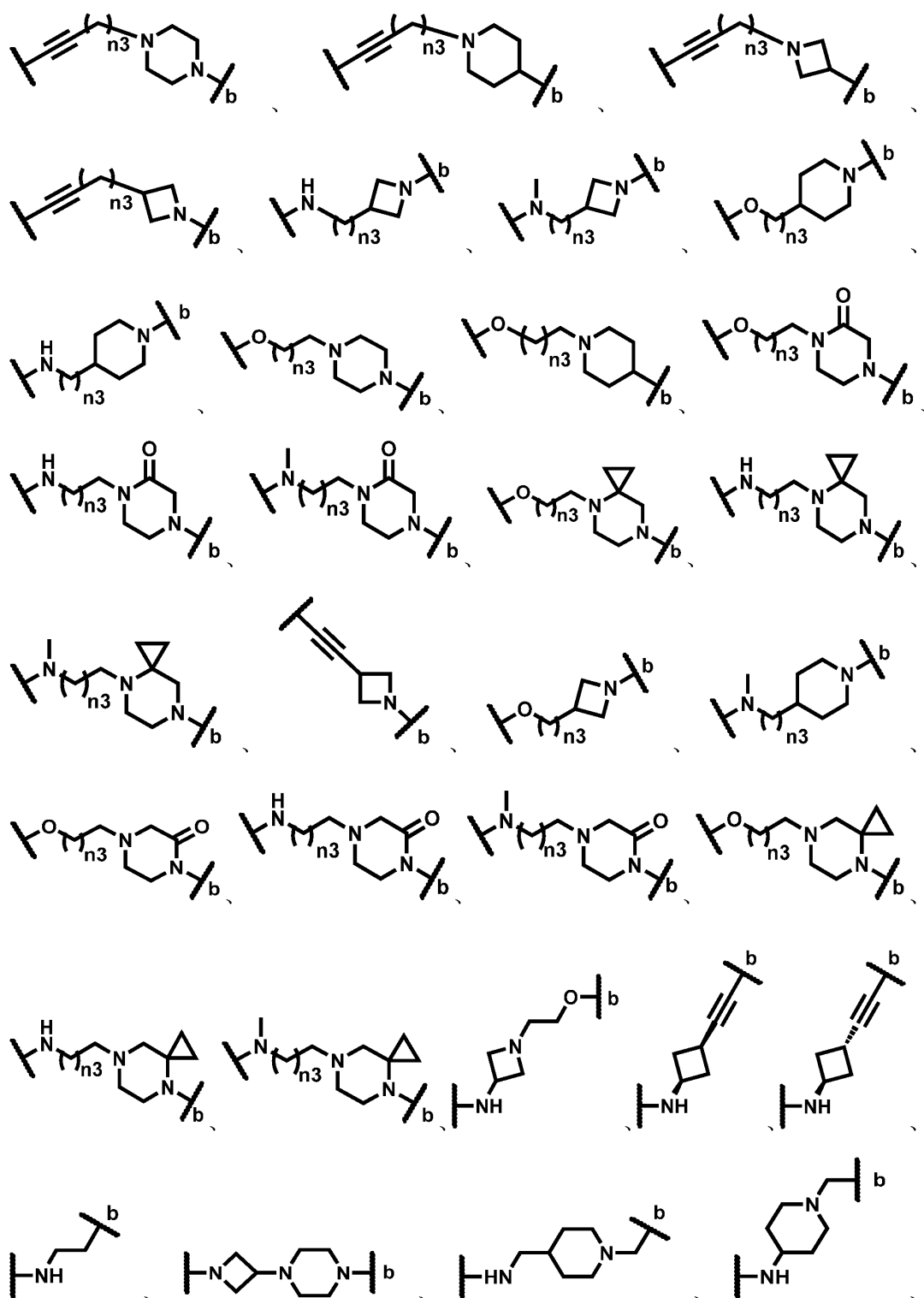
(2) R^2 为 -H、-F、-Cl、-CH₃、环丙基、-OCH₃、

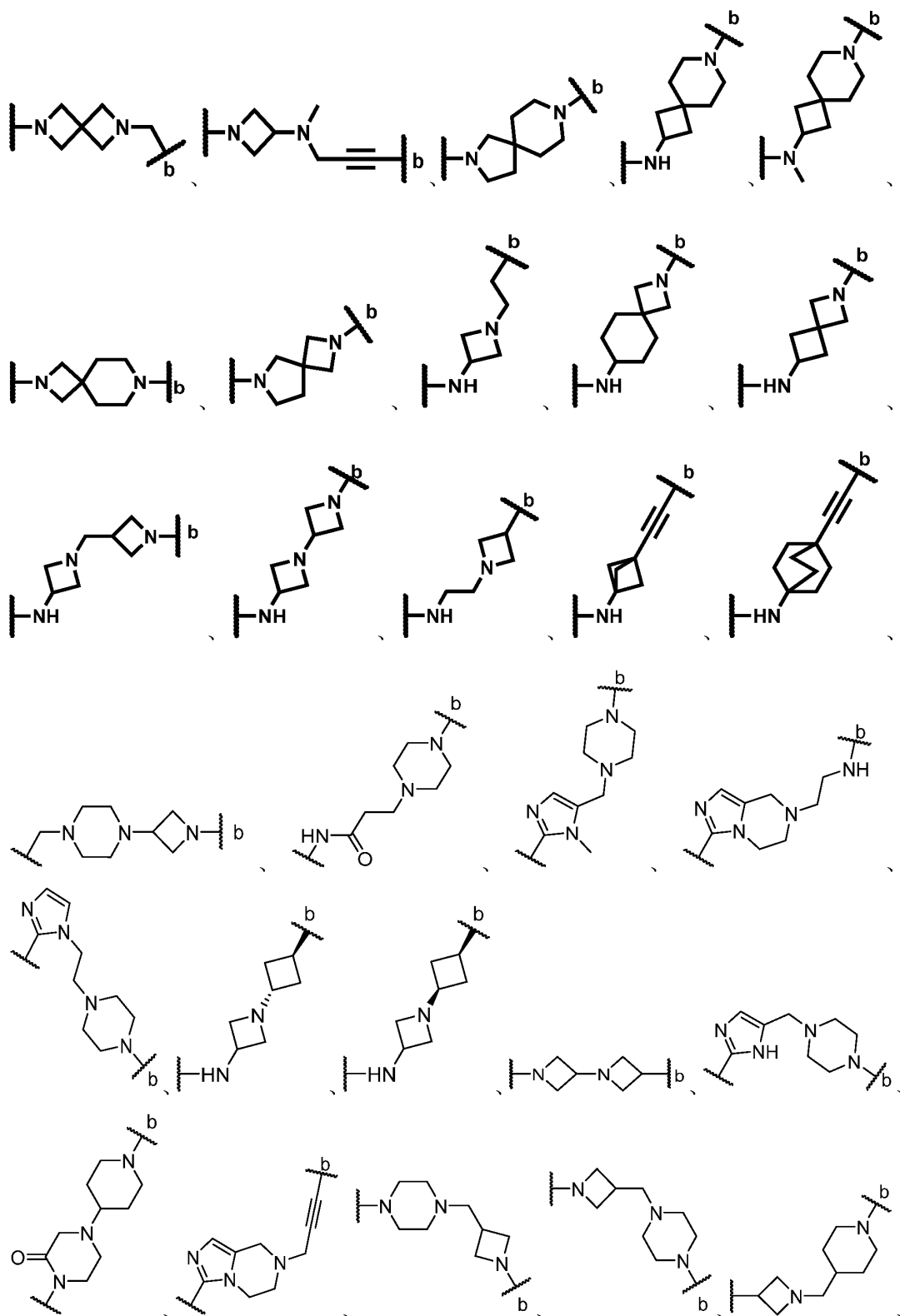


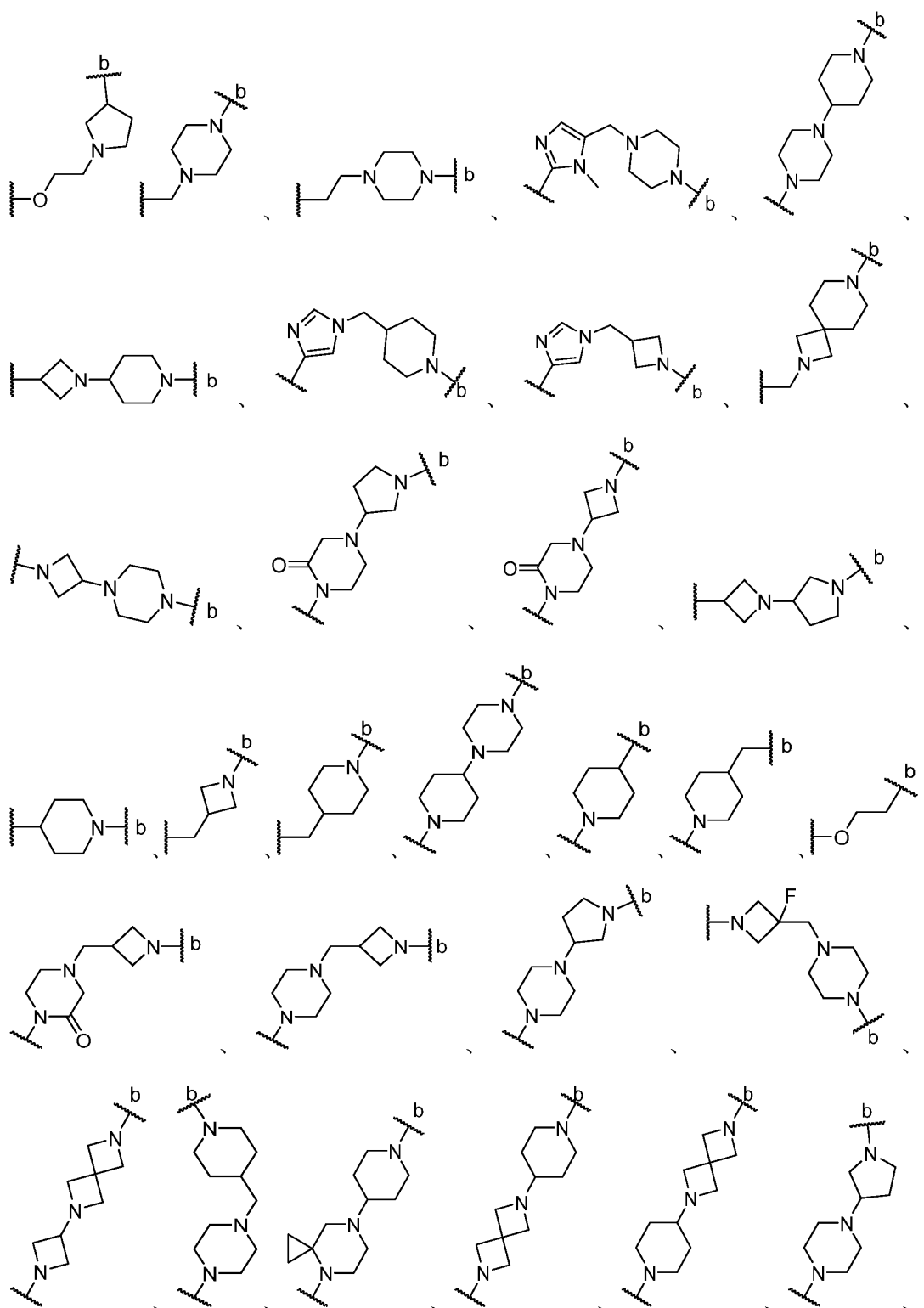
(3) A 为

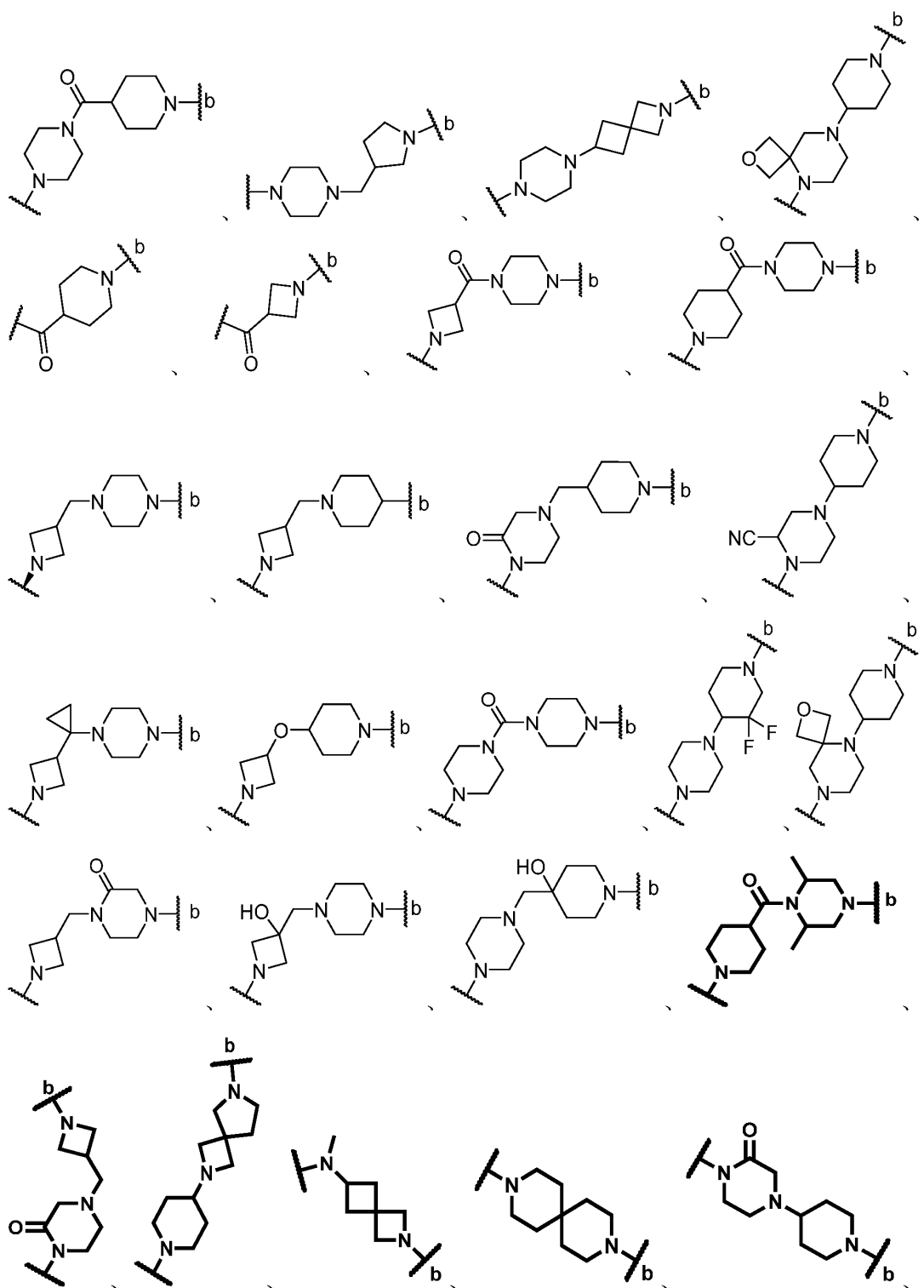


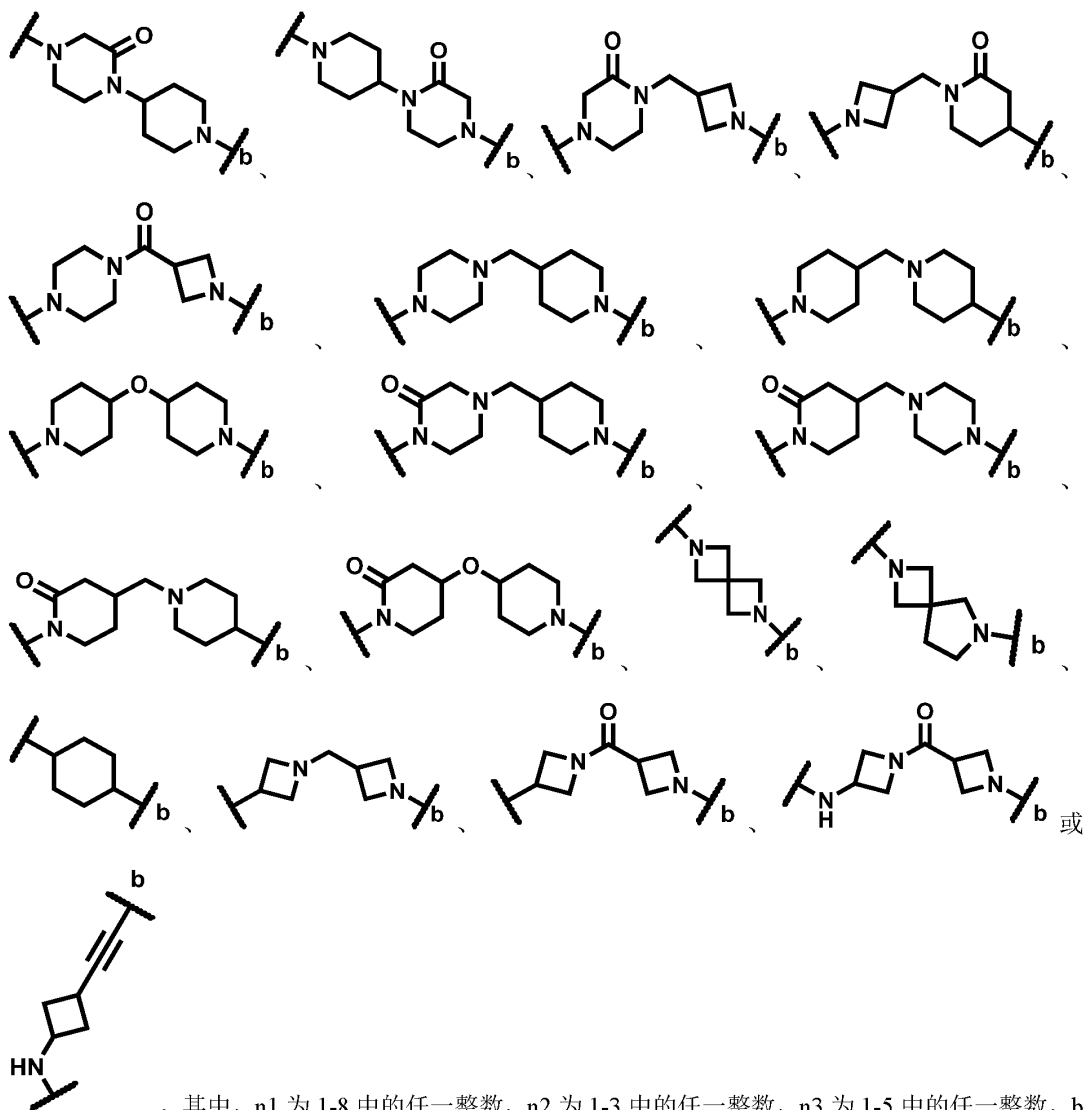




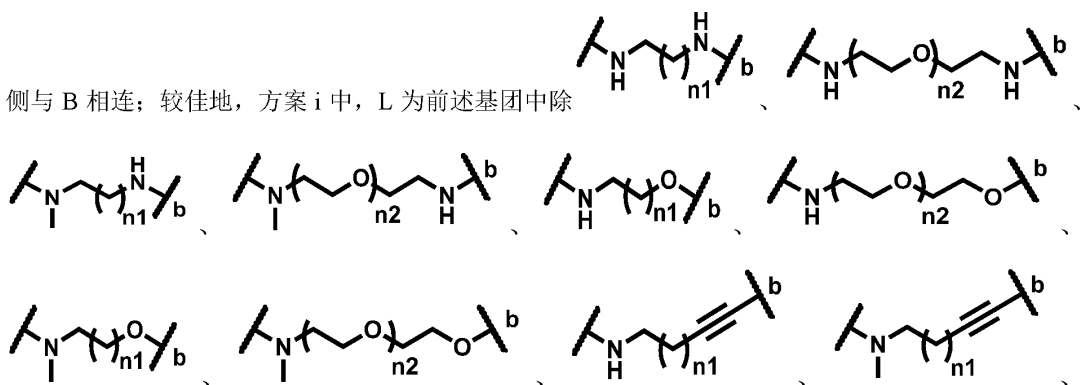


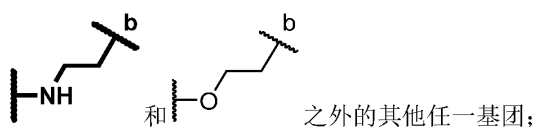




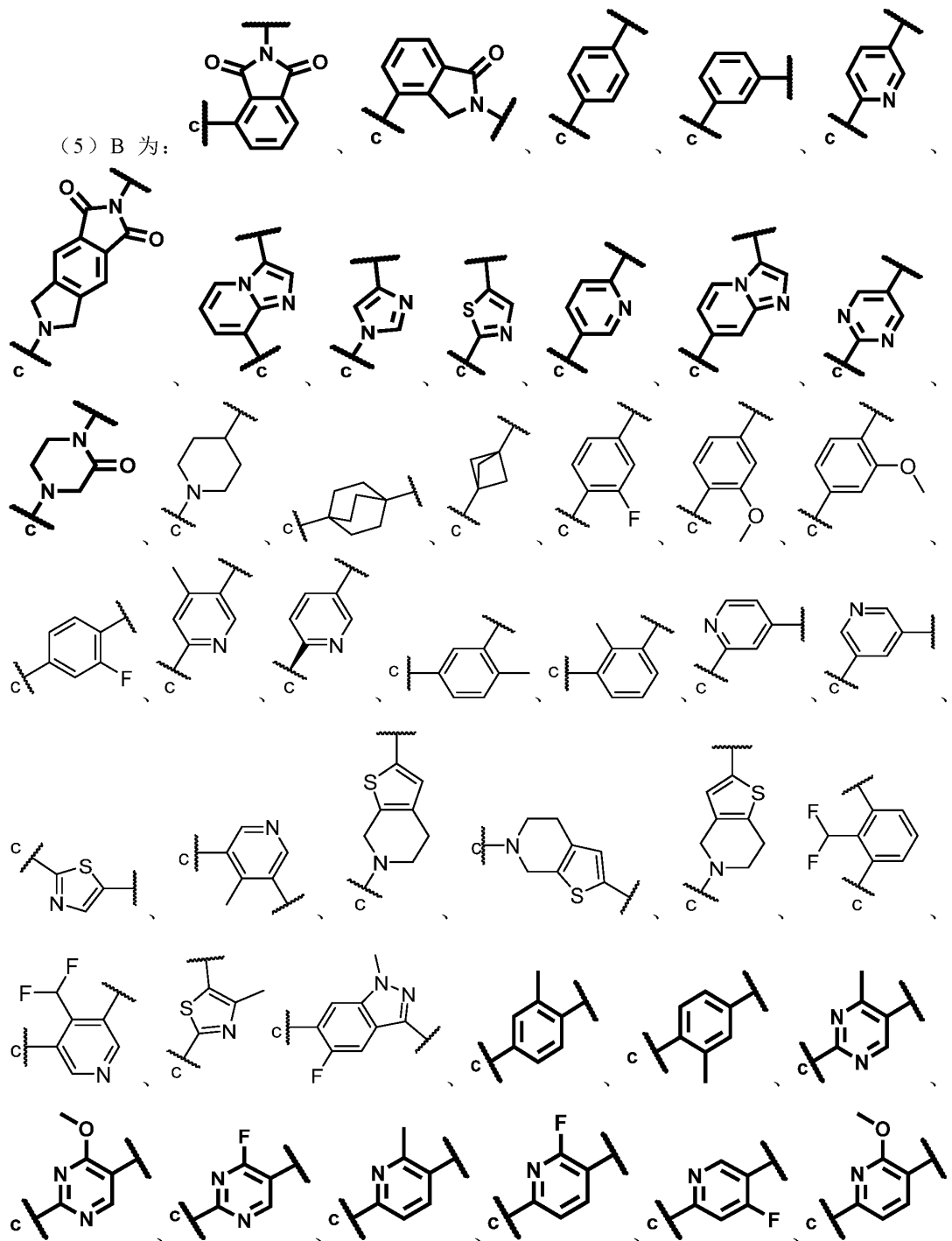


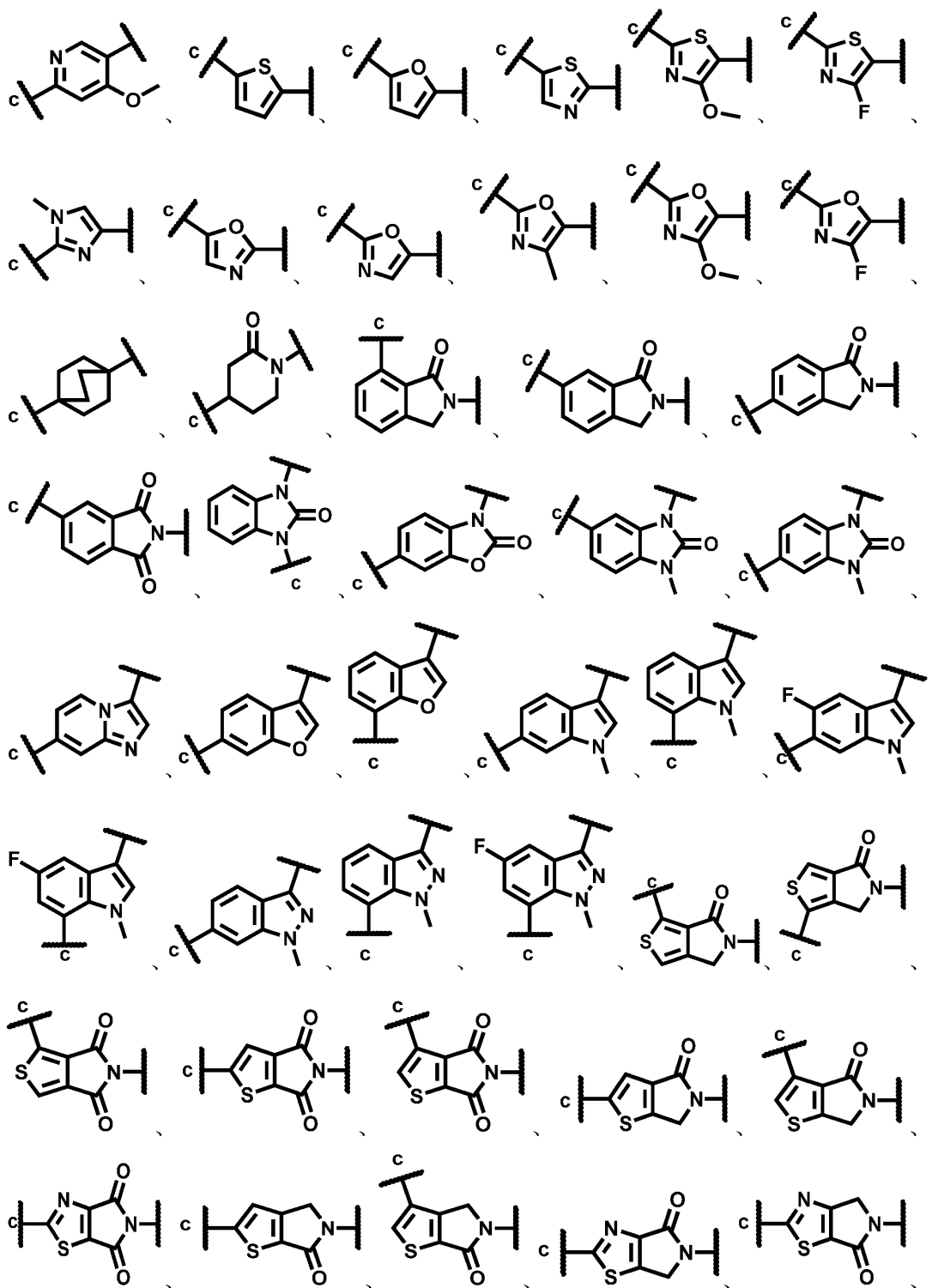
侧与 B 相连；较佳地，方案 i 中，L 为前述基团中除

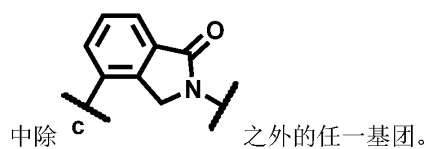
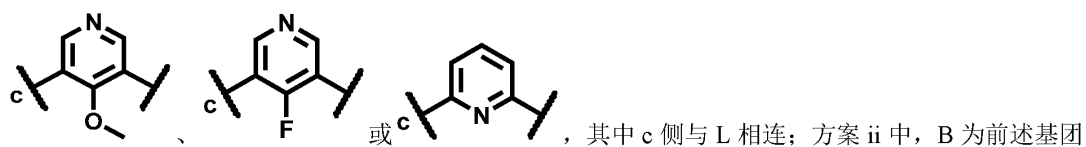




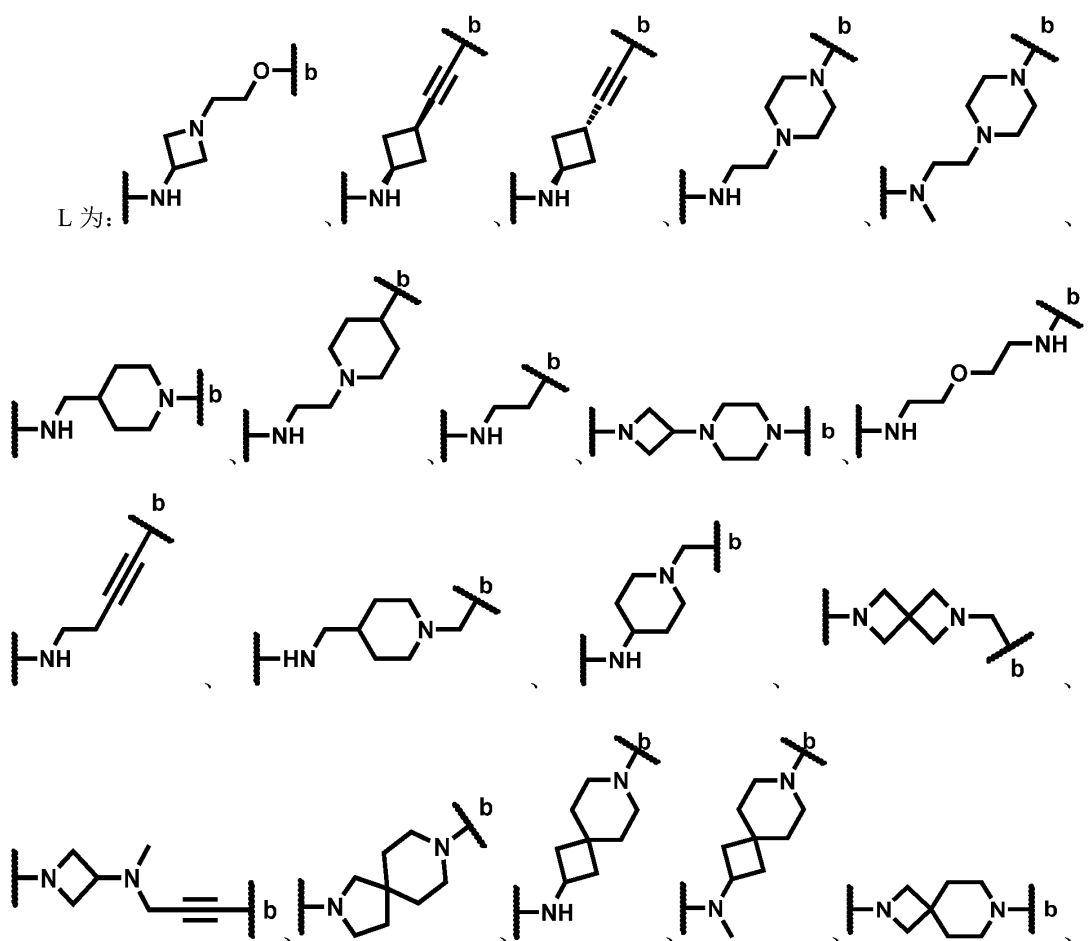
(5) B 为：

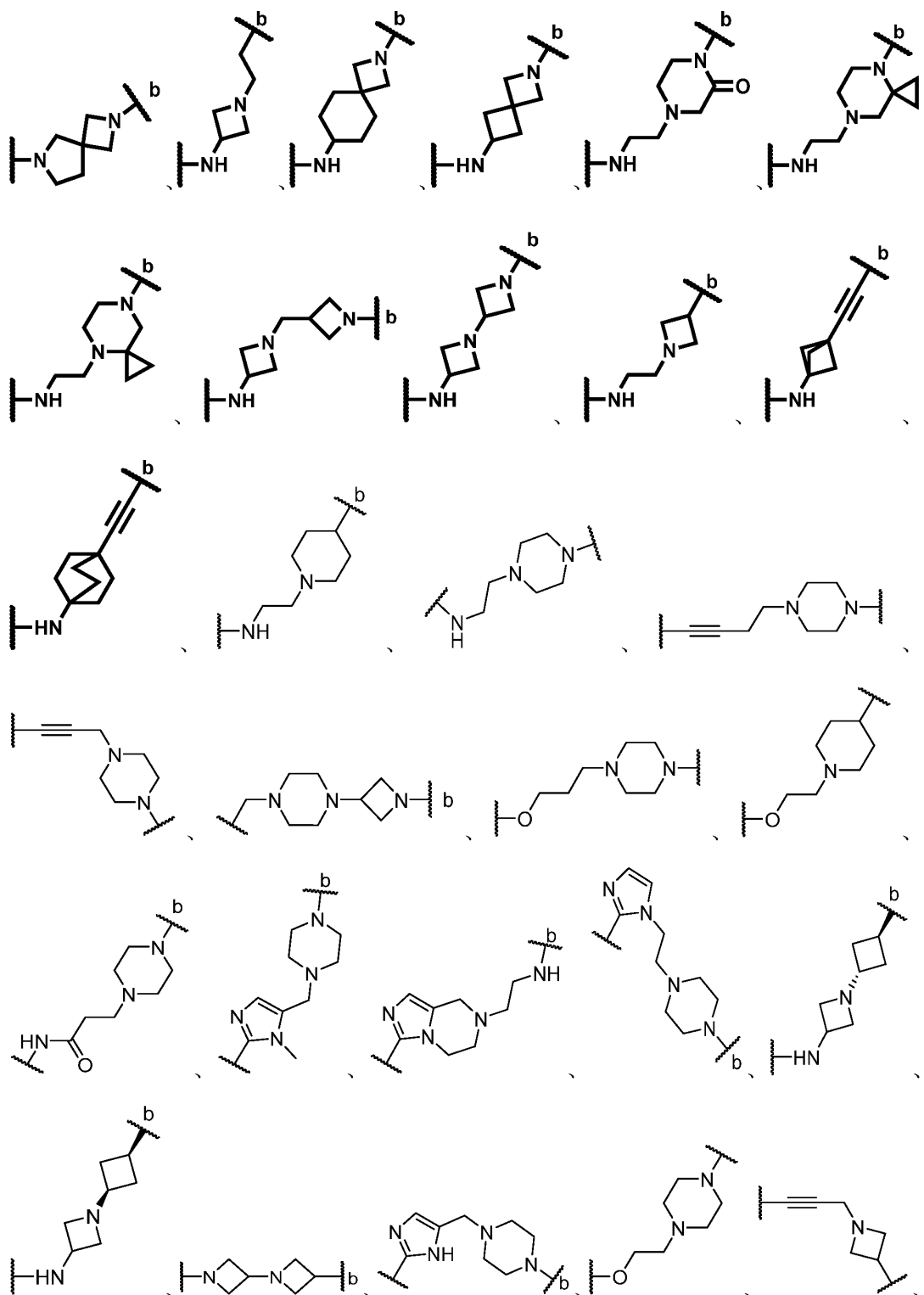


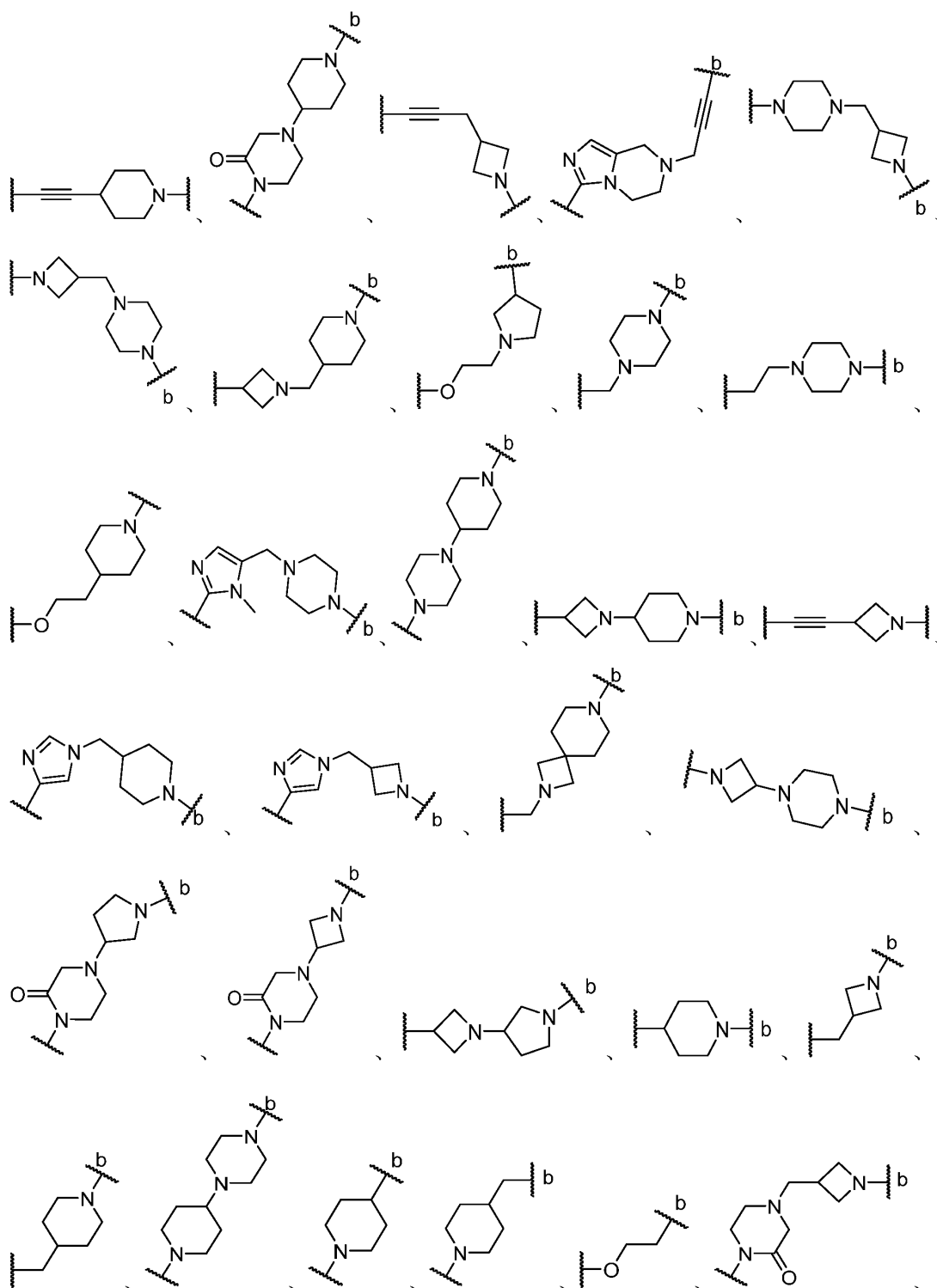


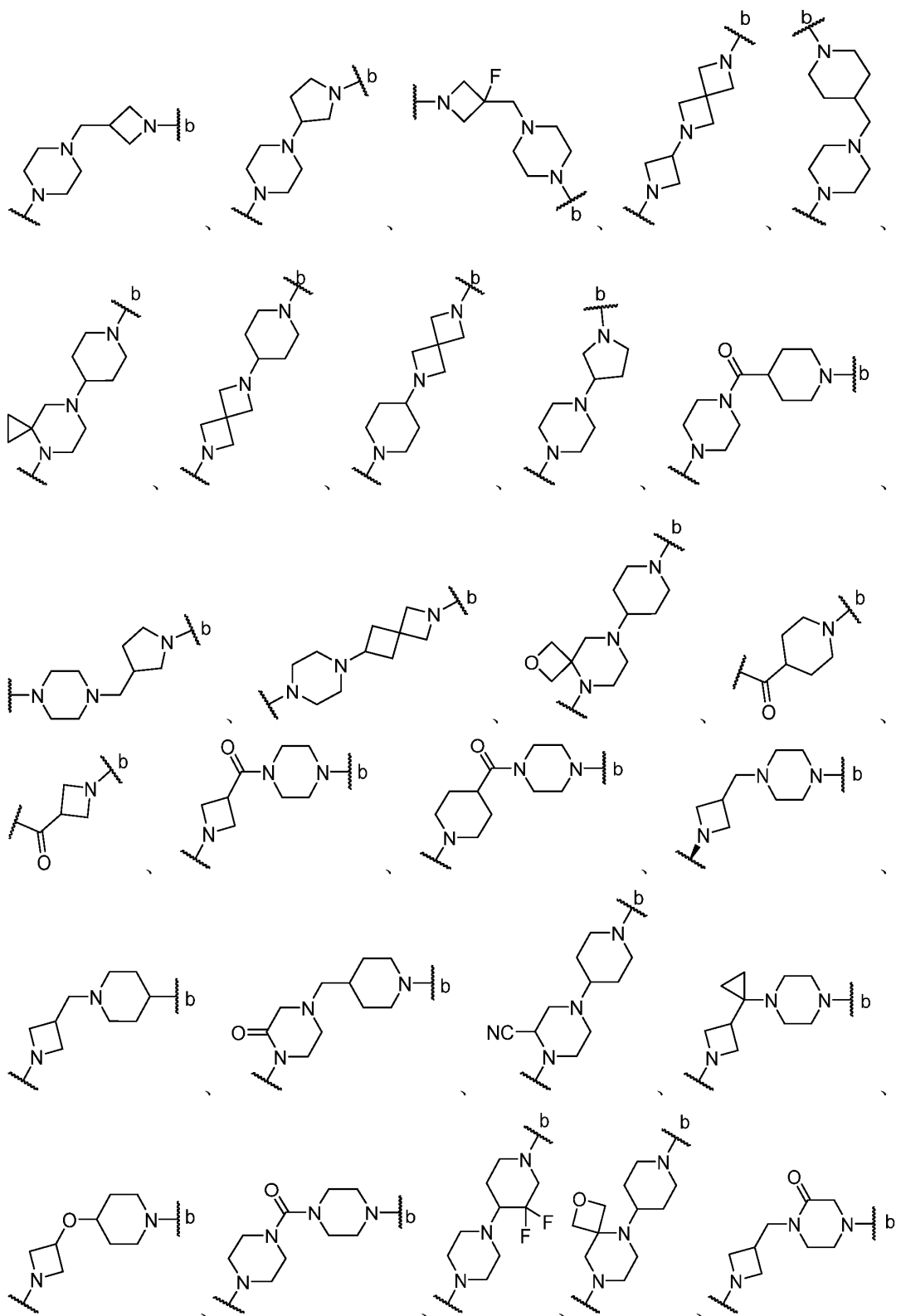


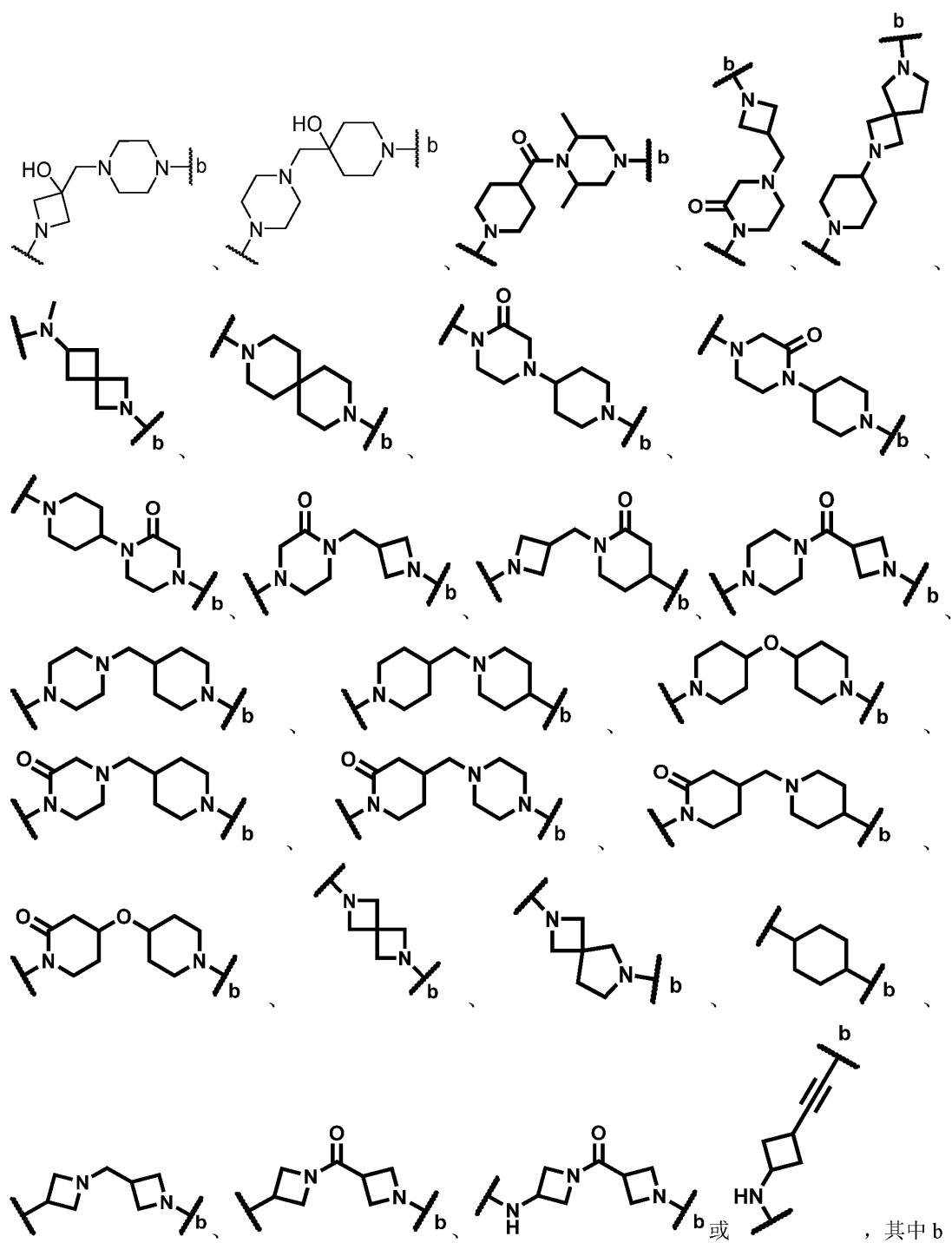
12、如权利要求 1-6 任一项所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于,

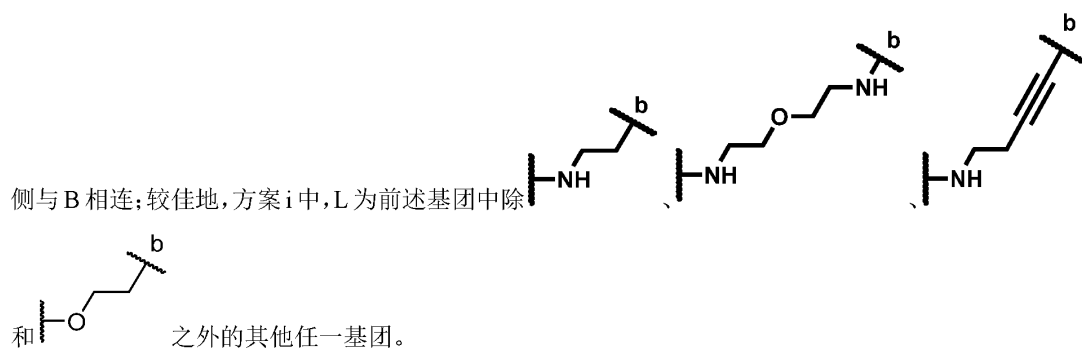






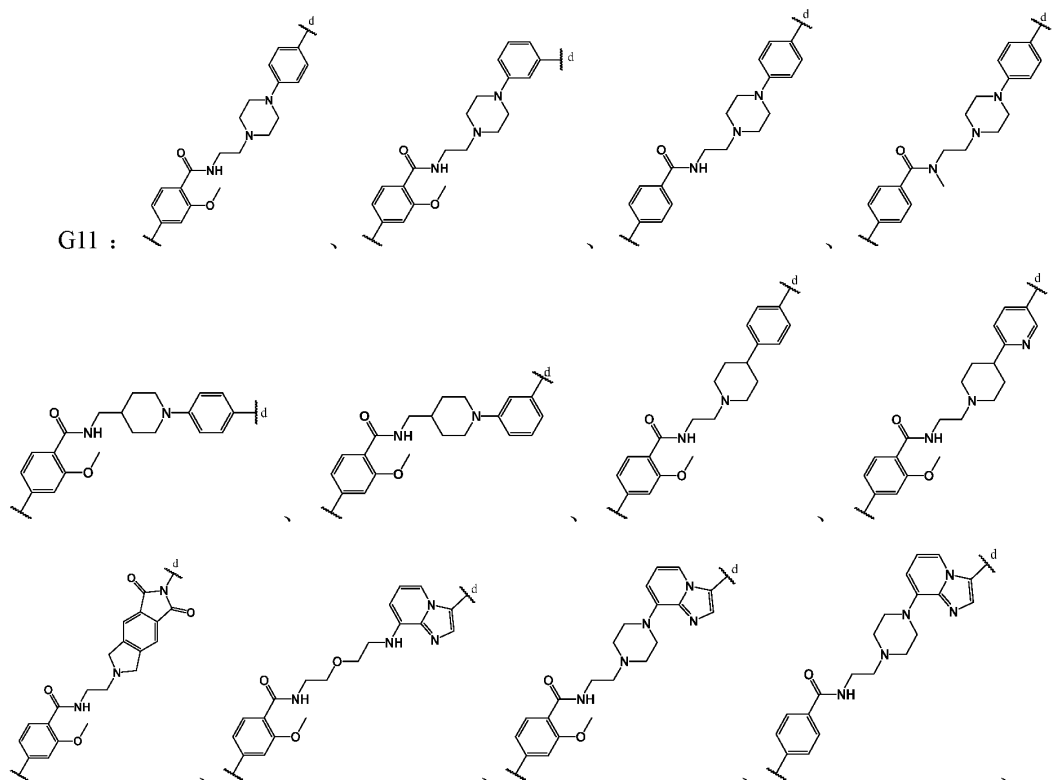


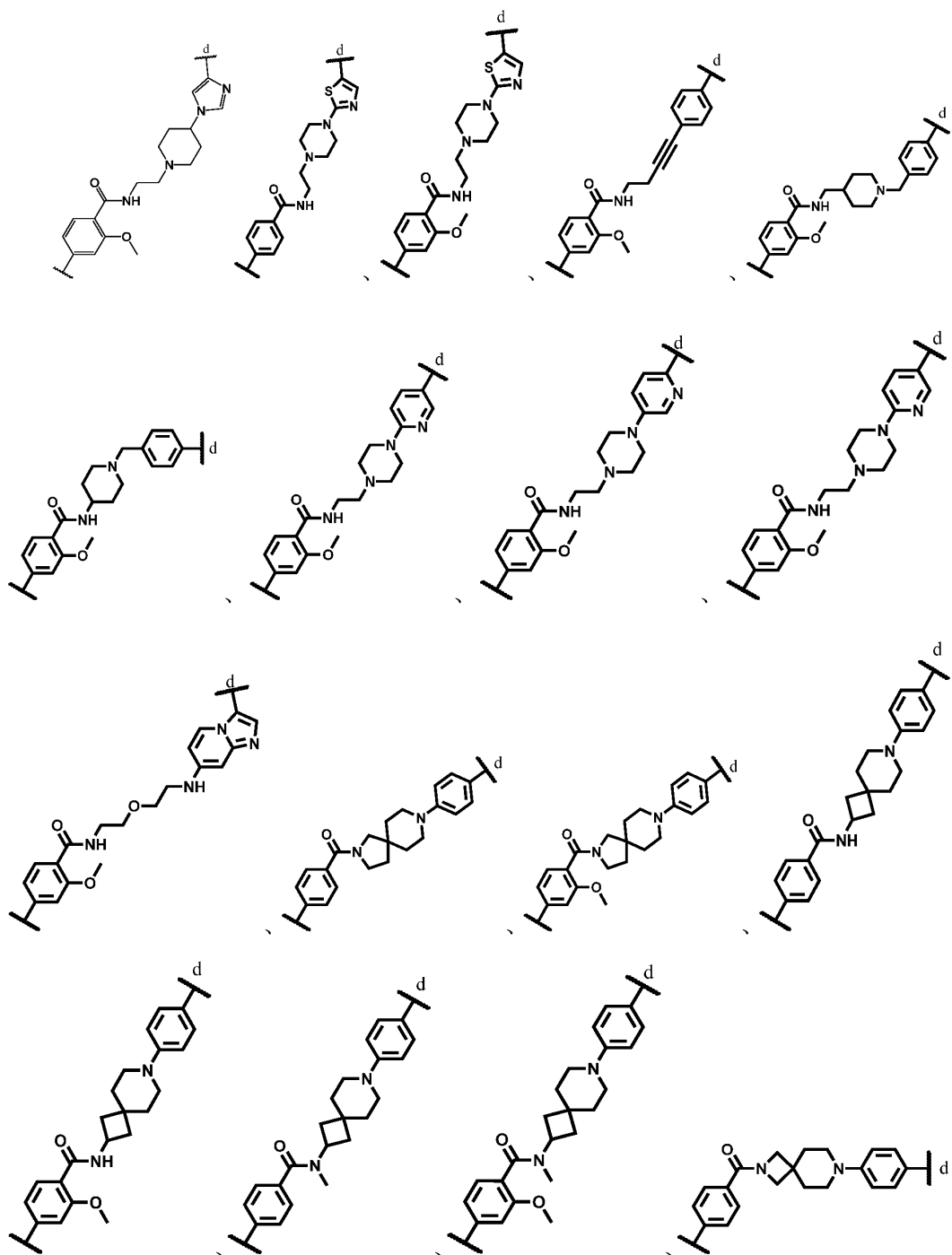


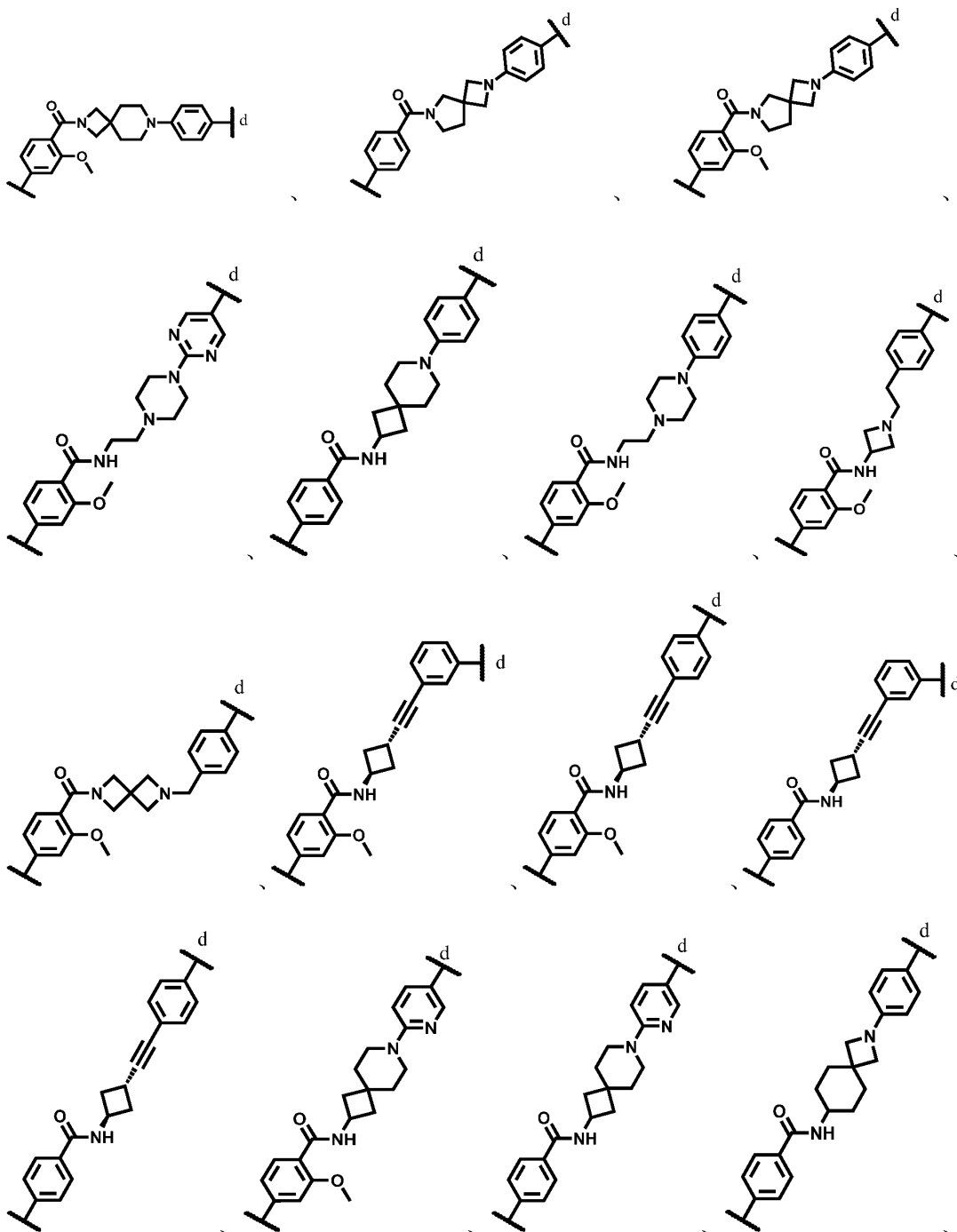


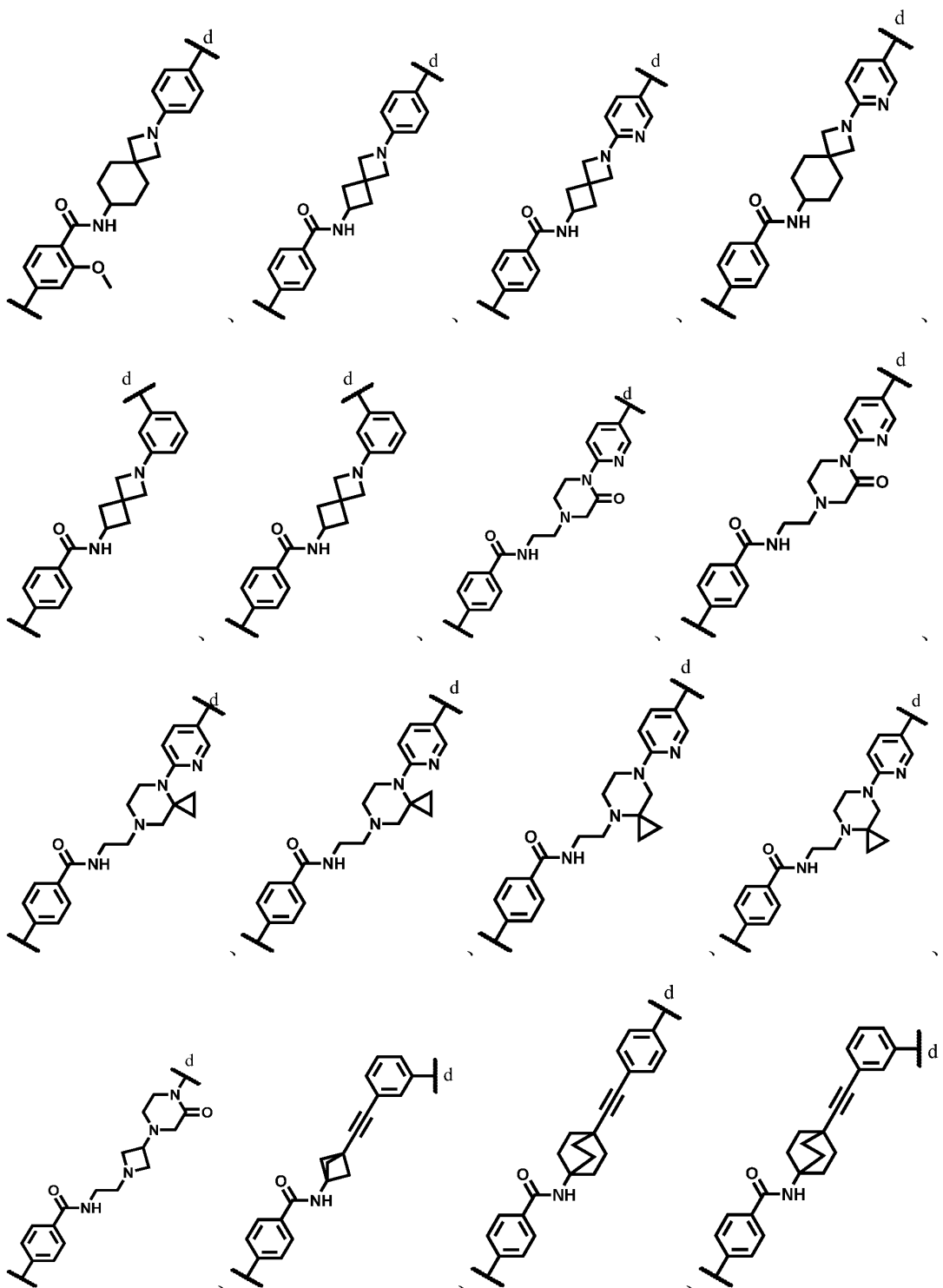
13、如权利要求4所述的如式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 其满足以下条件的一种或多种:

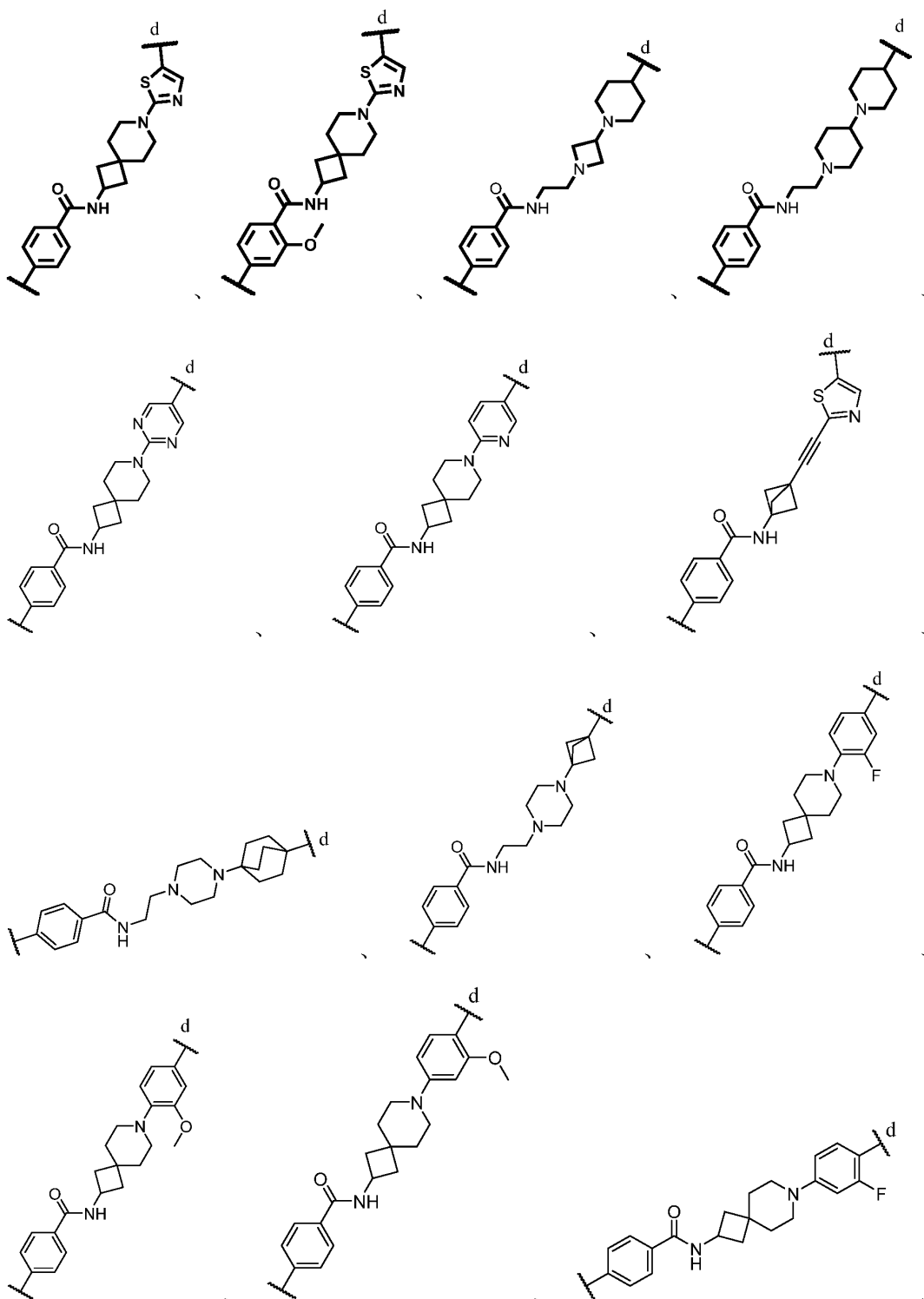
(1) 所述的条件ii中, -A-L-B-为G11或G12:

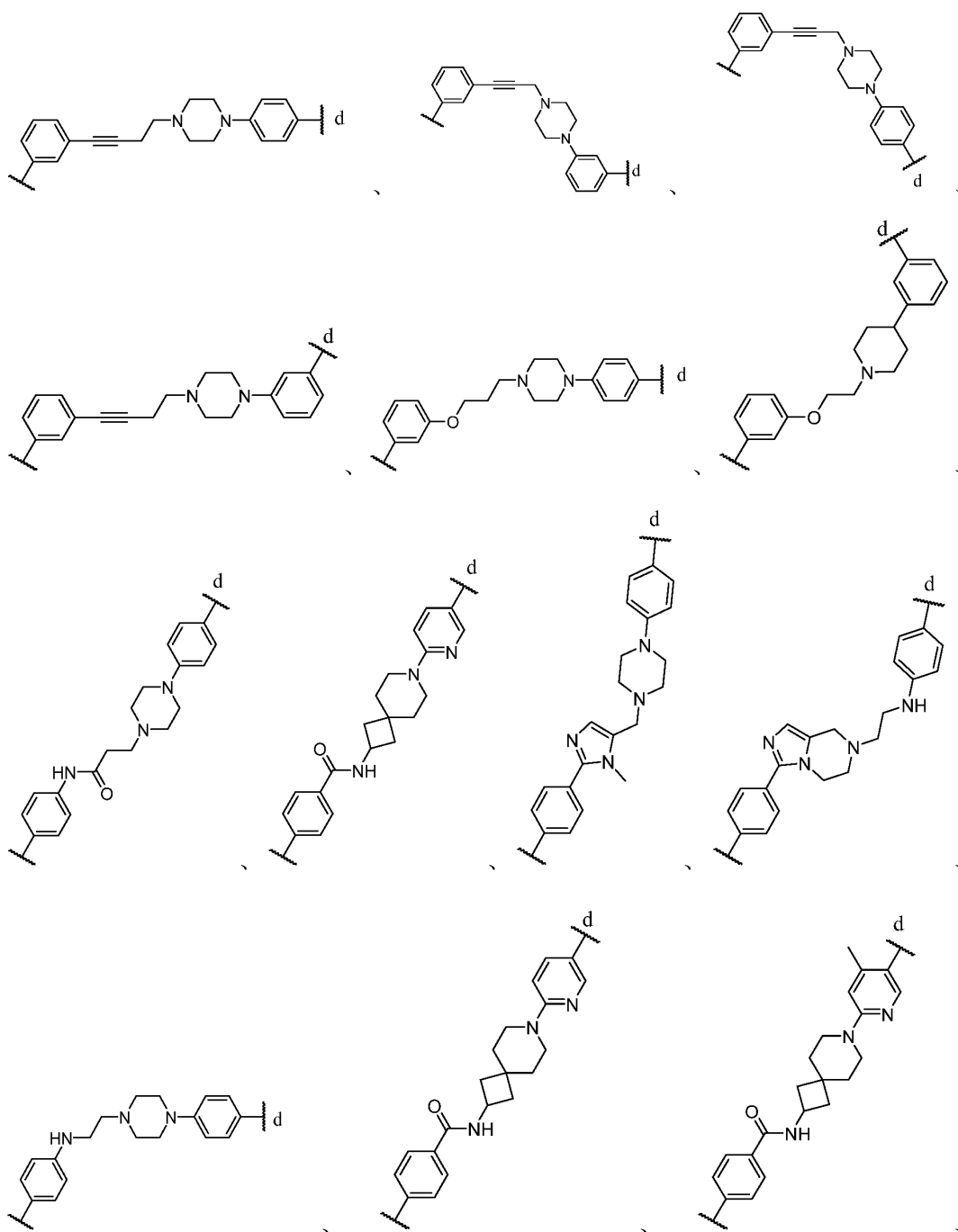


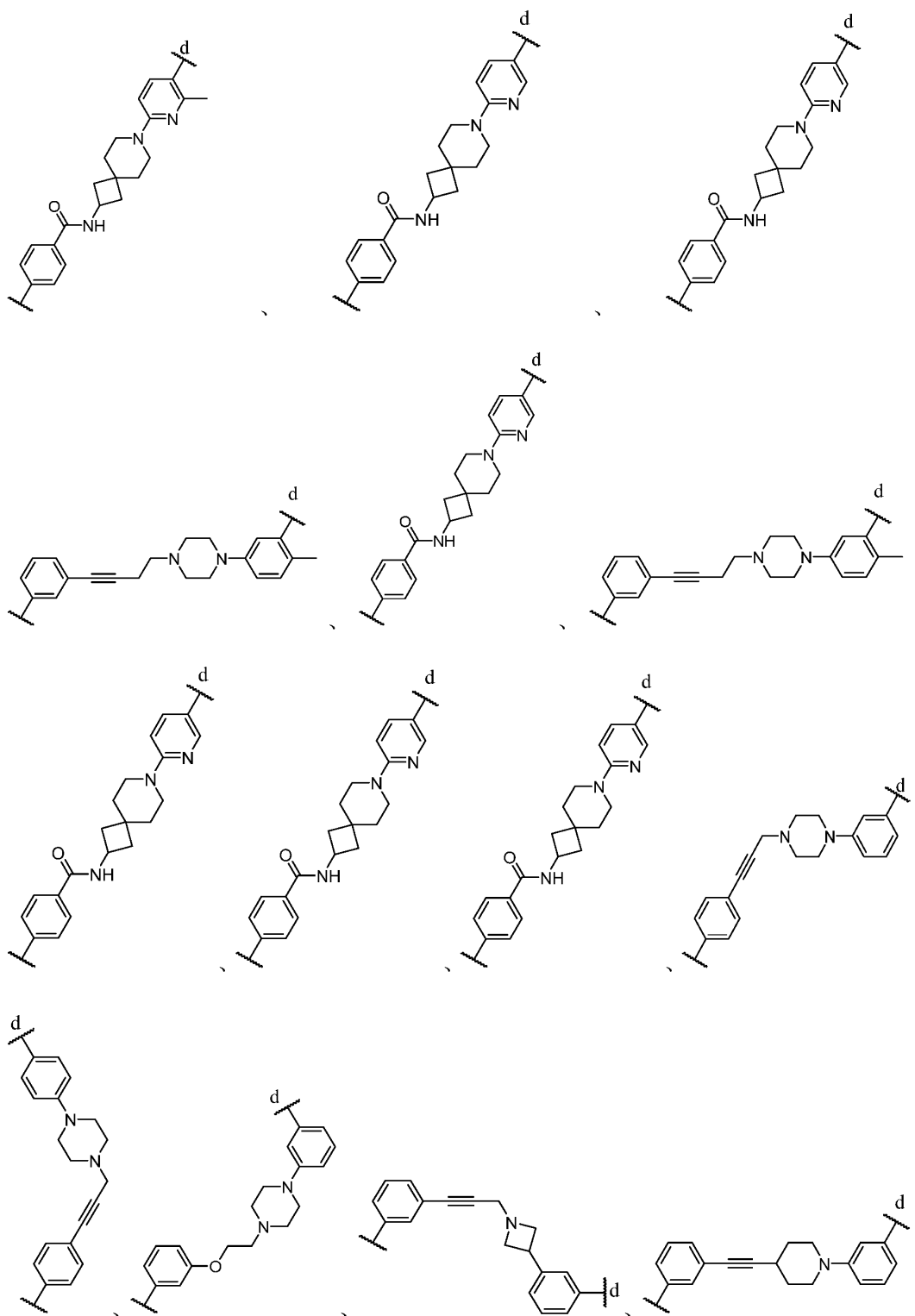


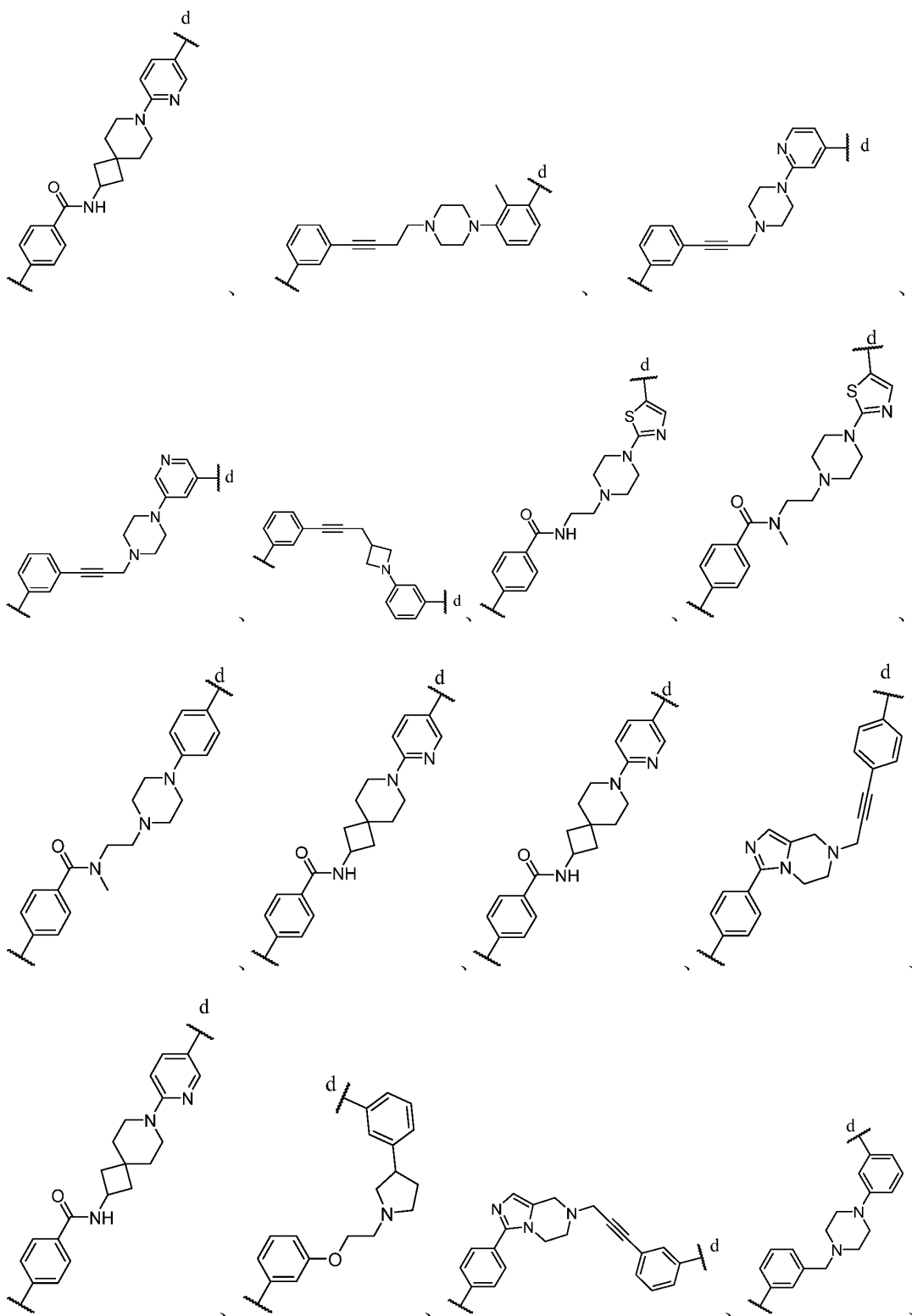


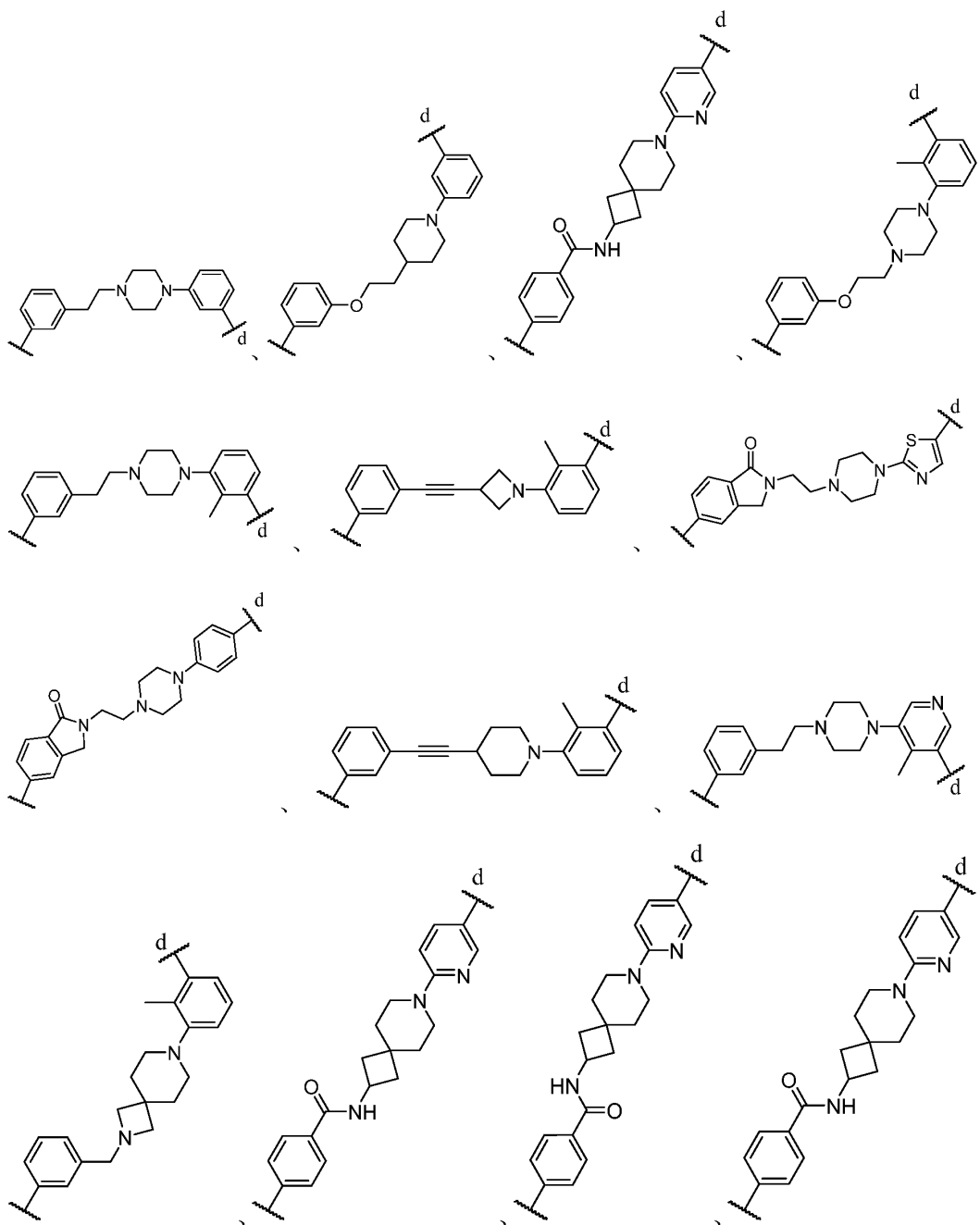


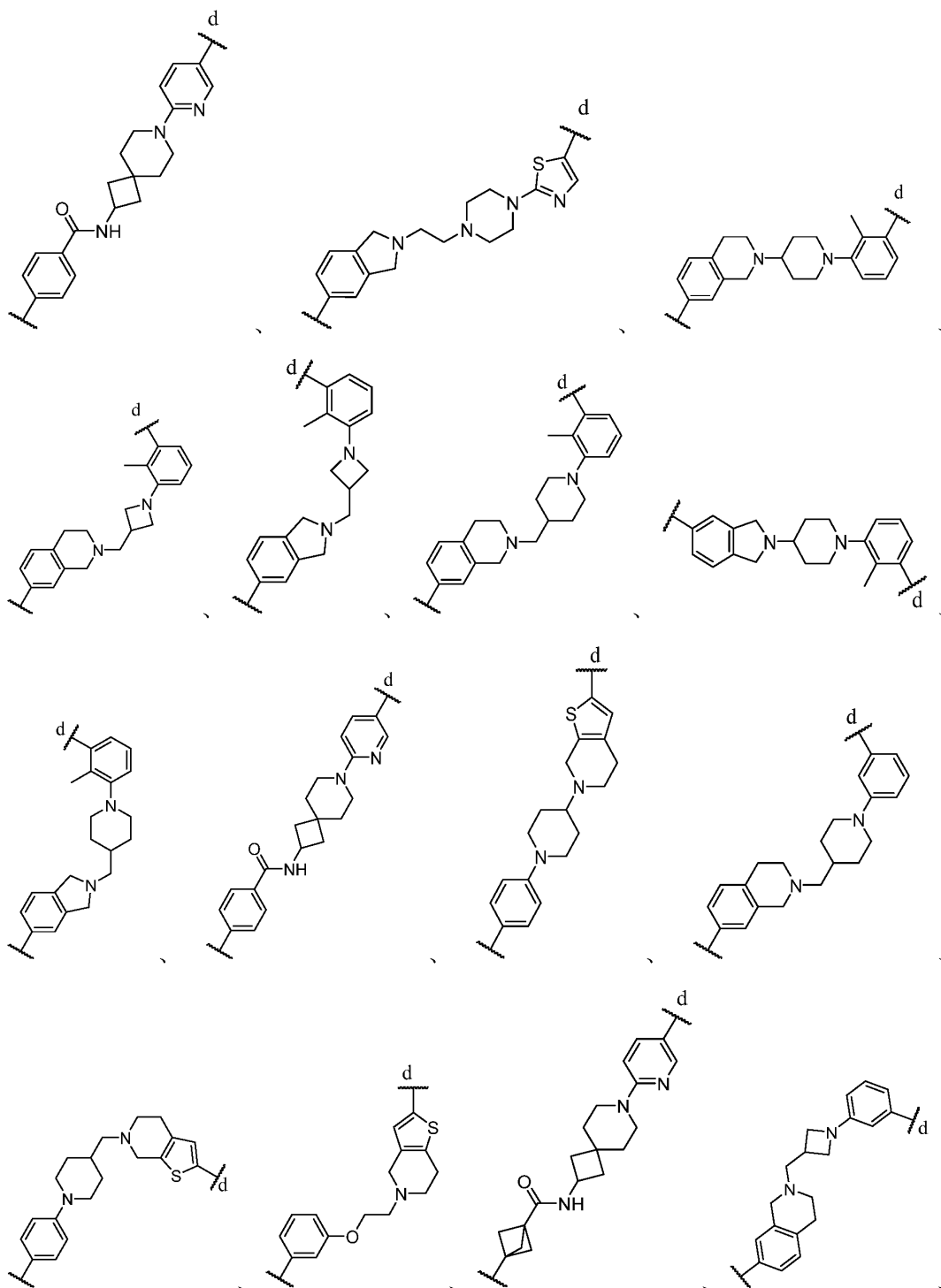


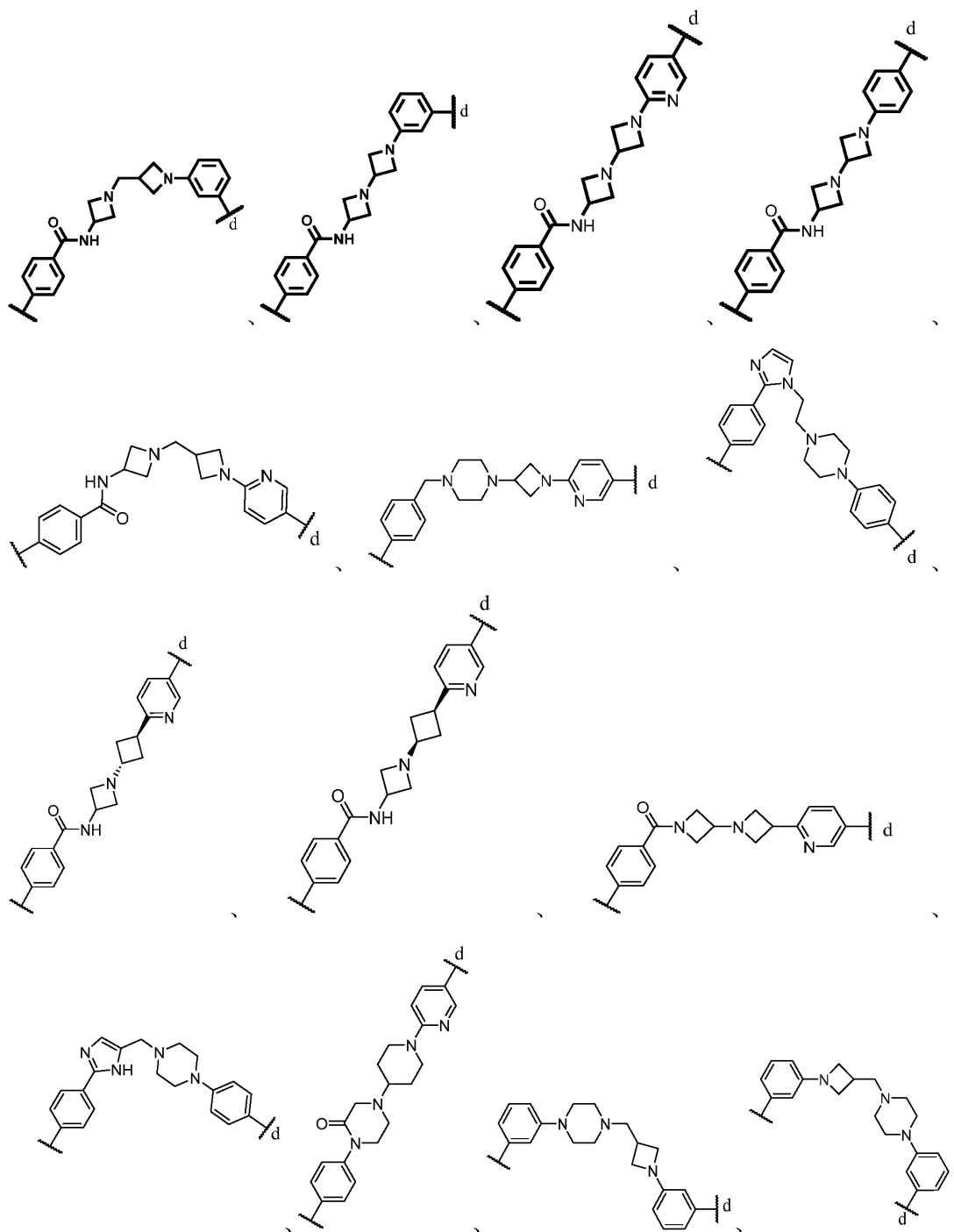


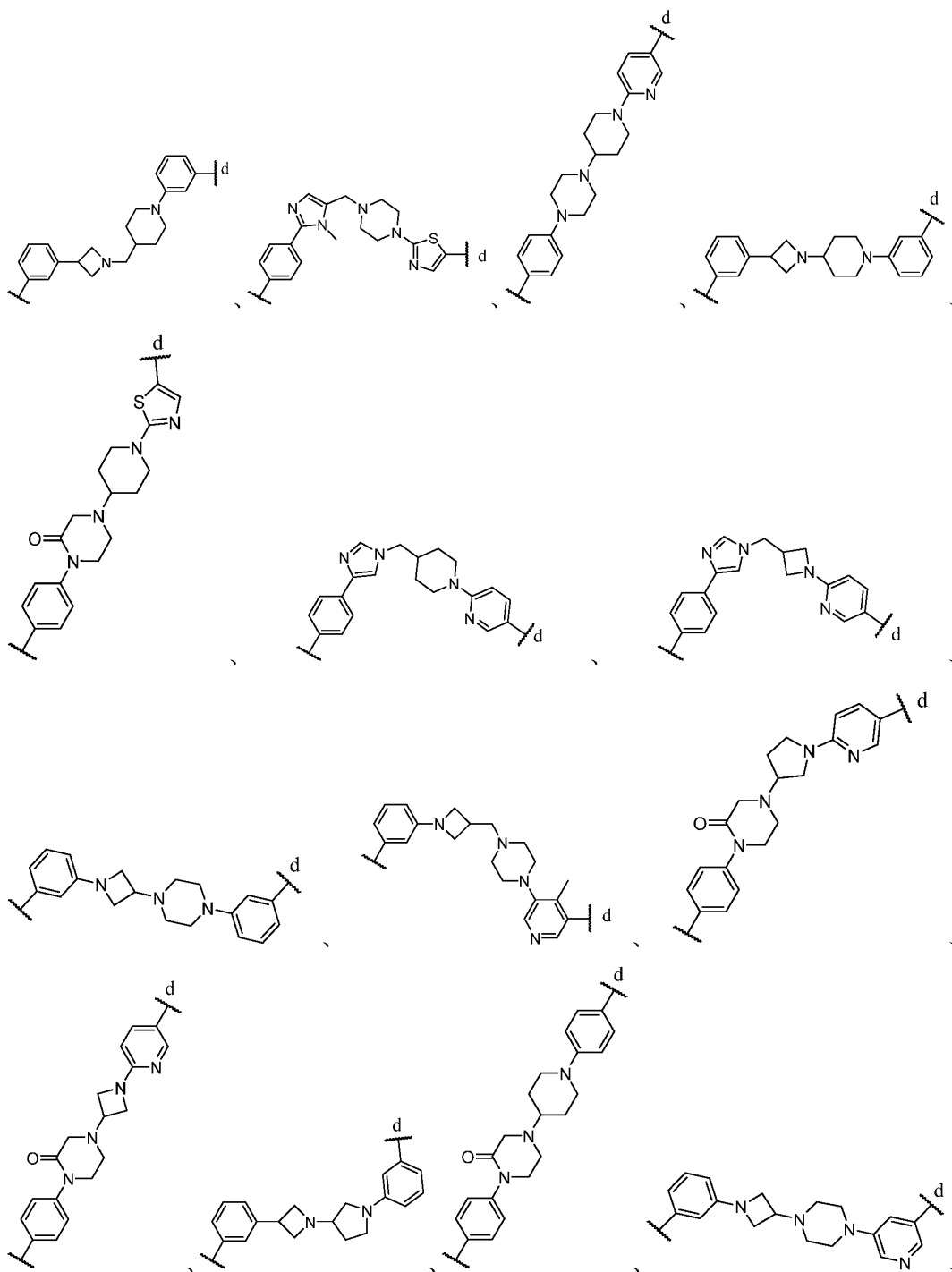


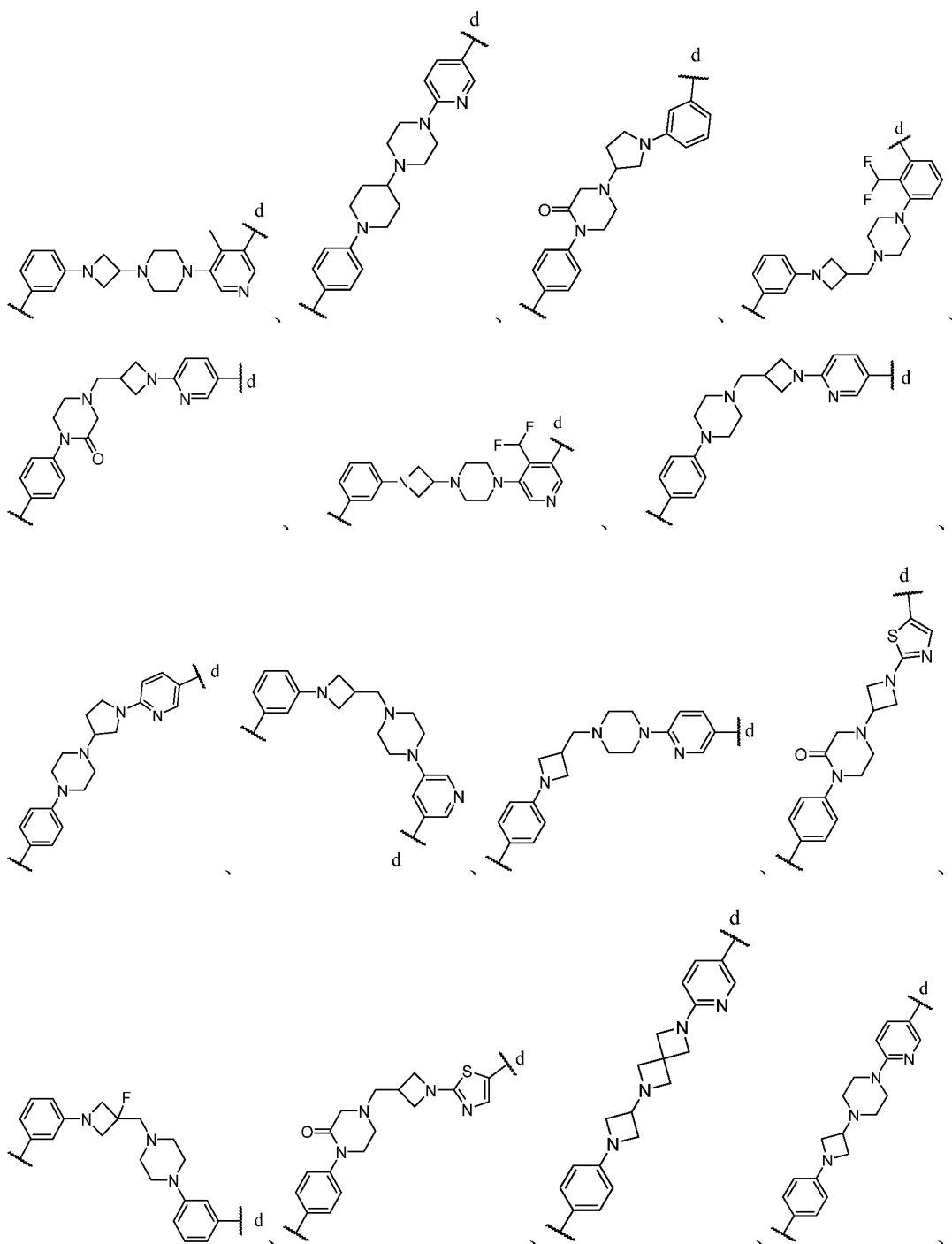


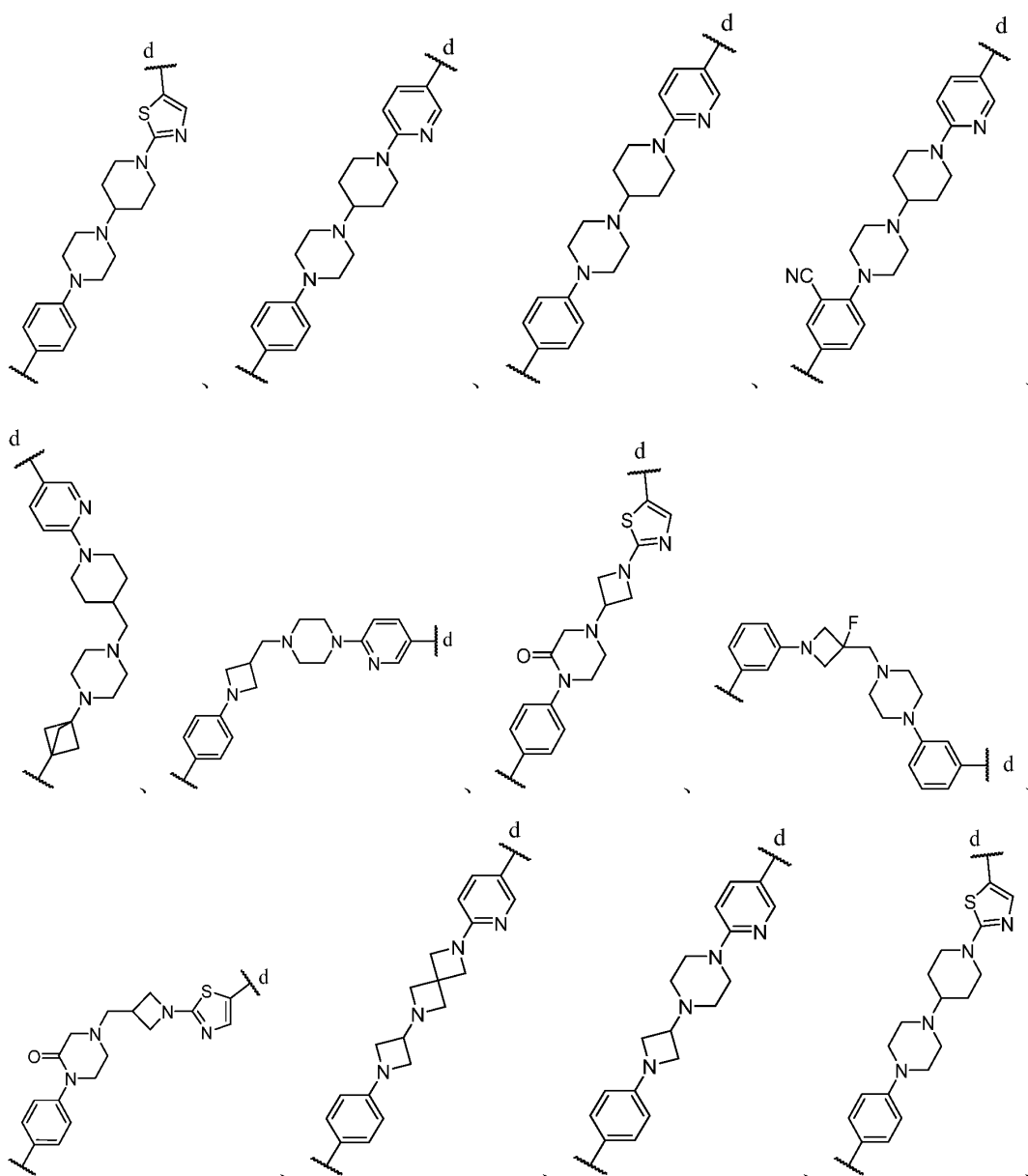


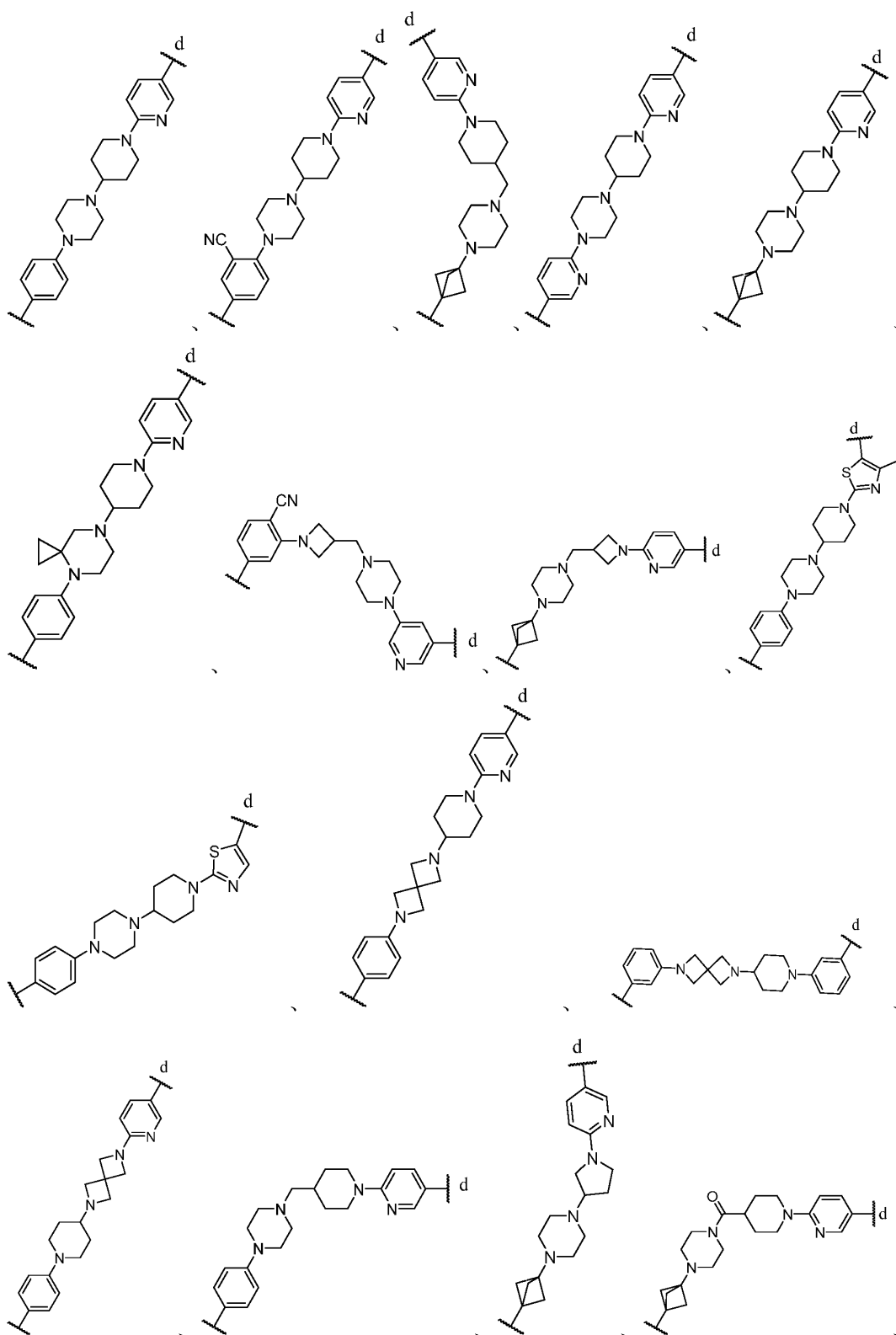


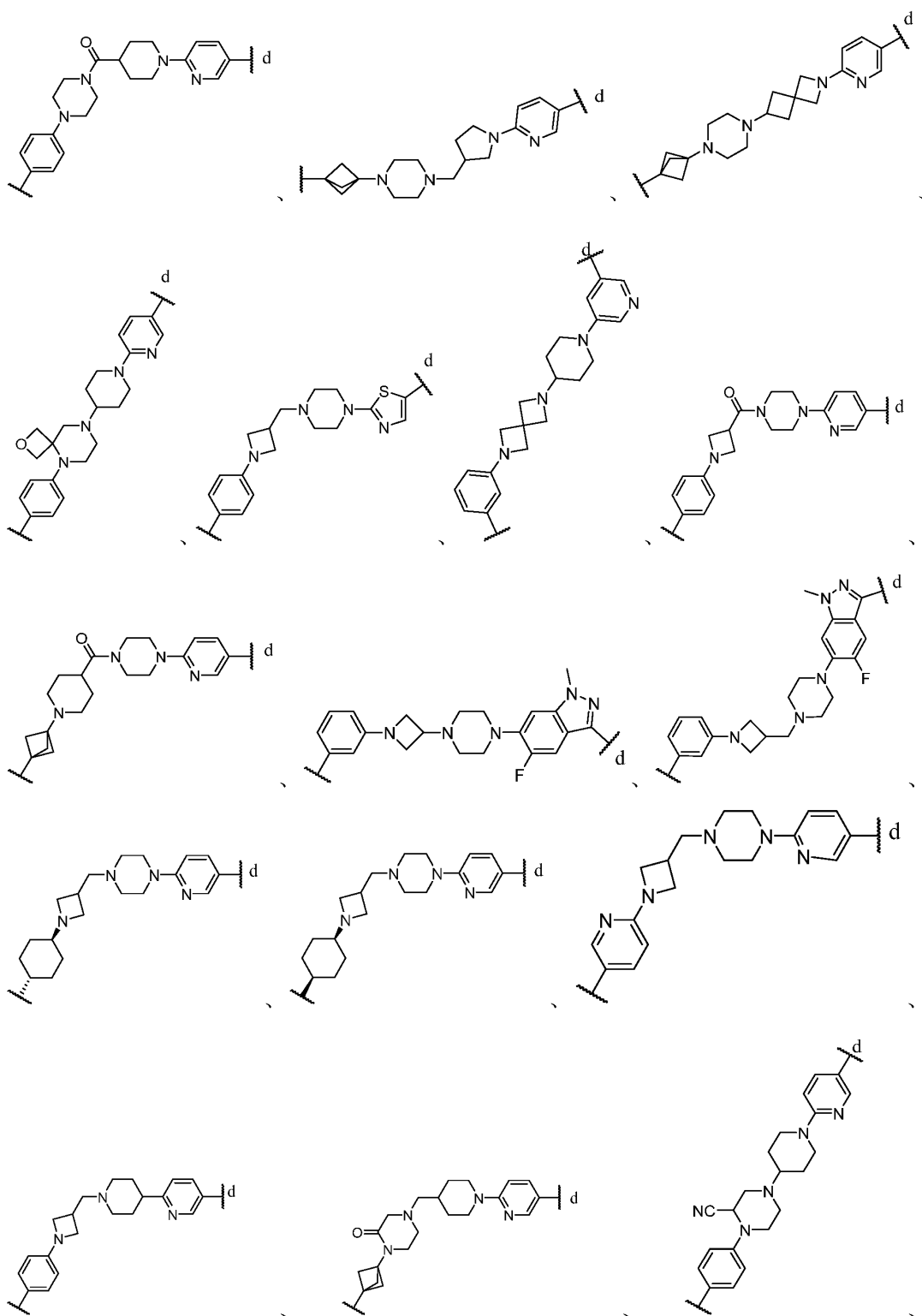


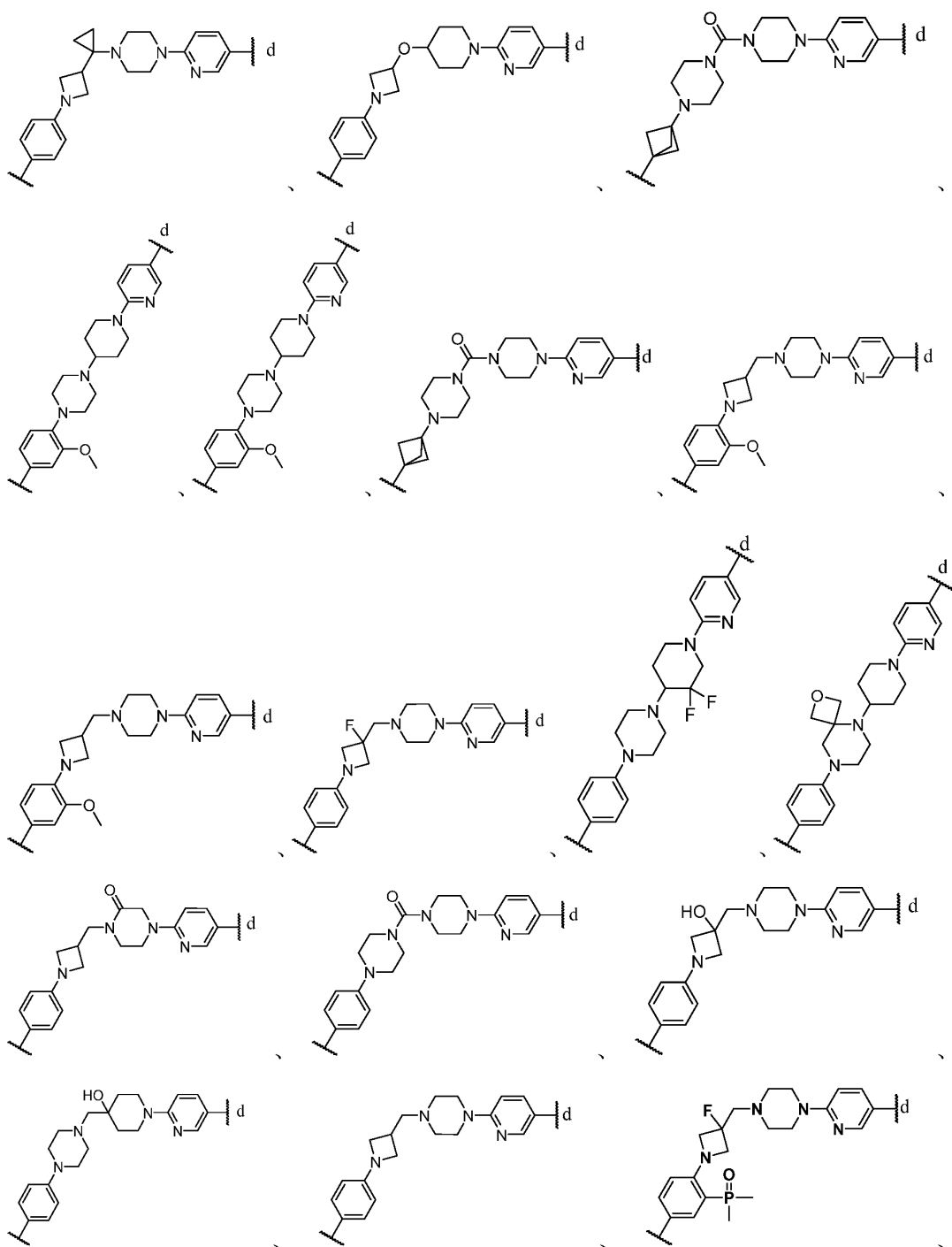


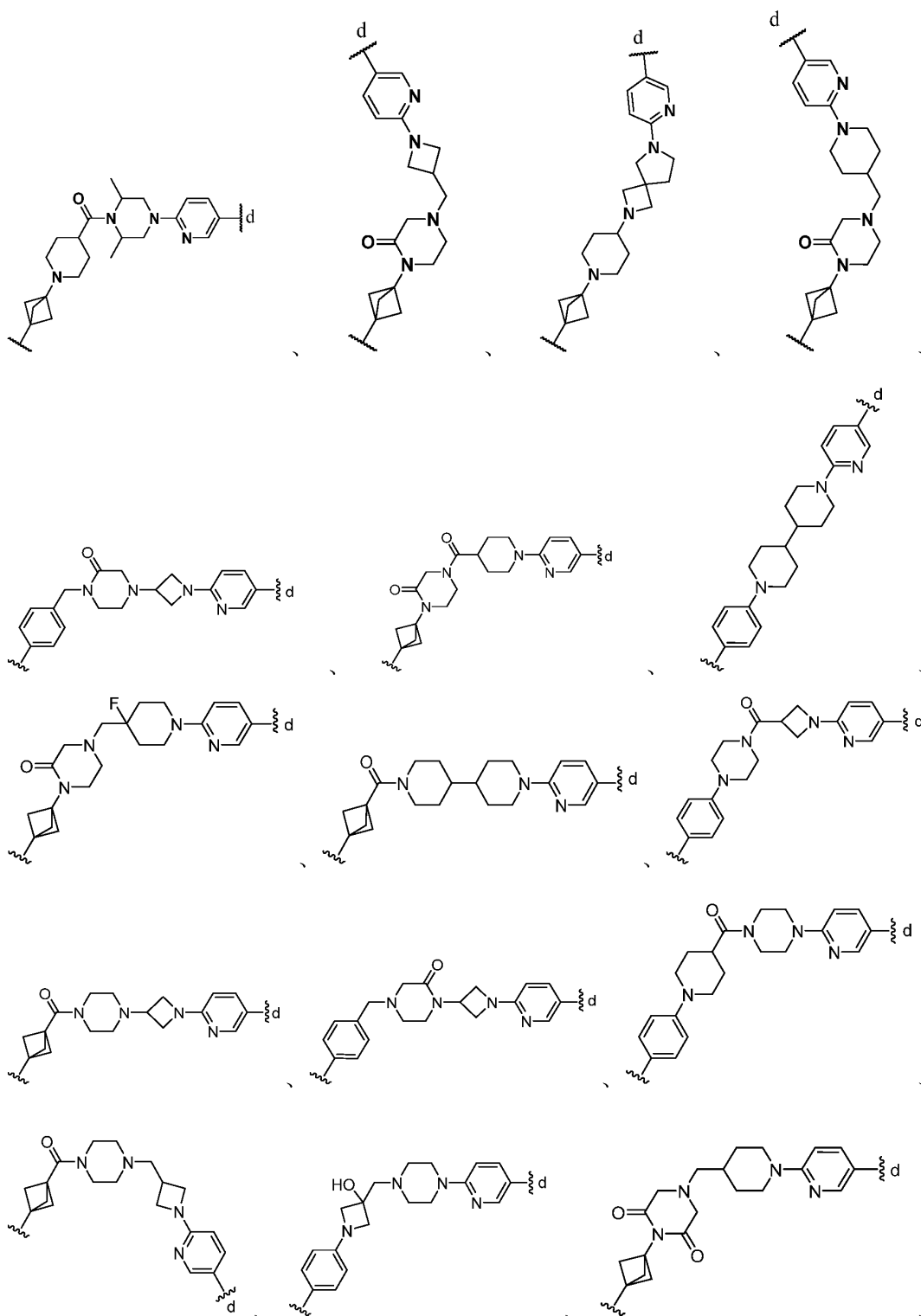


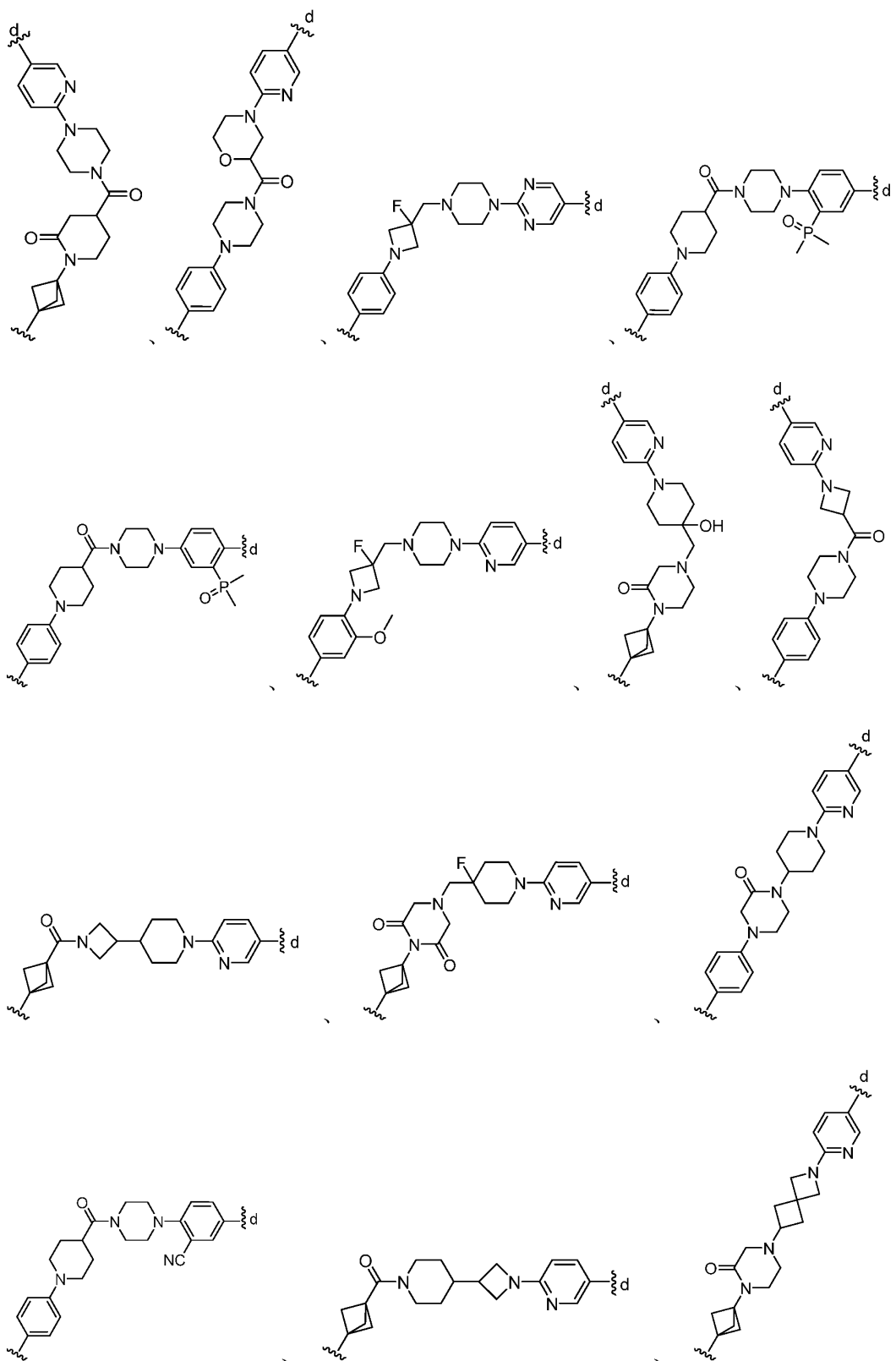


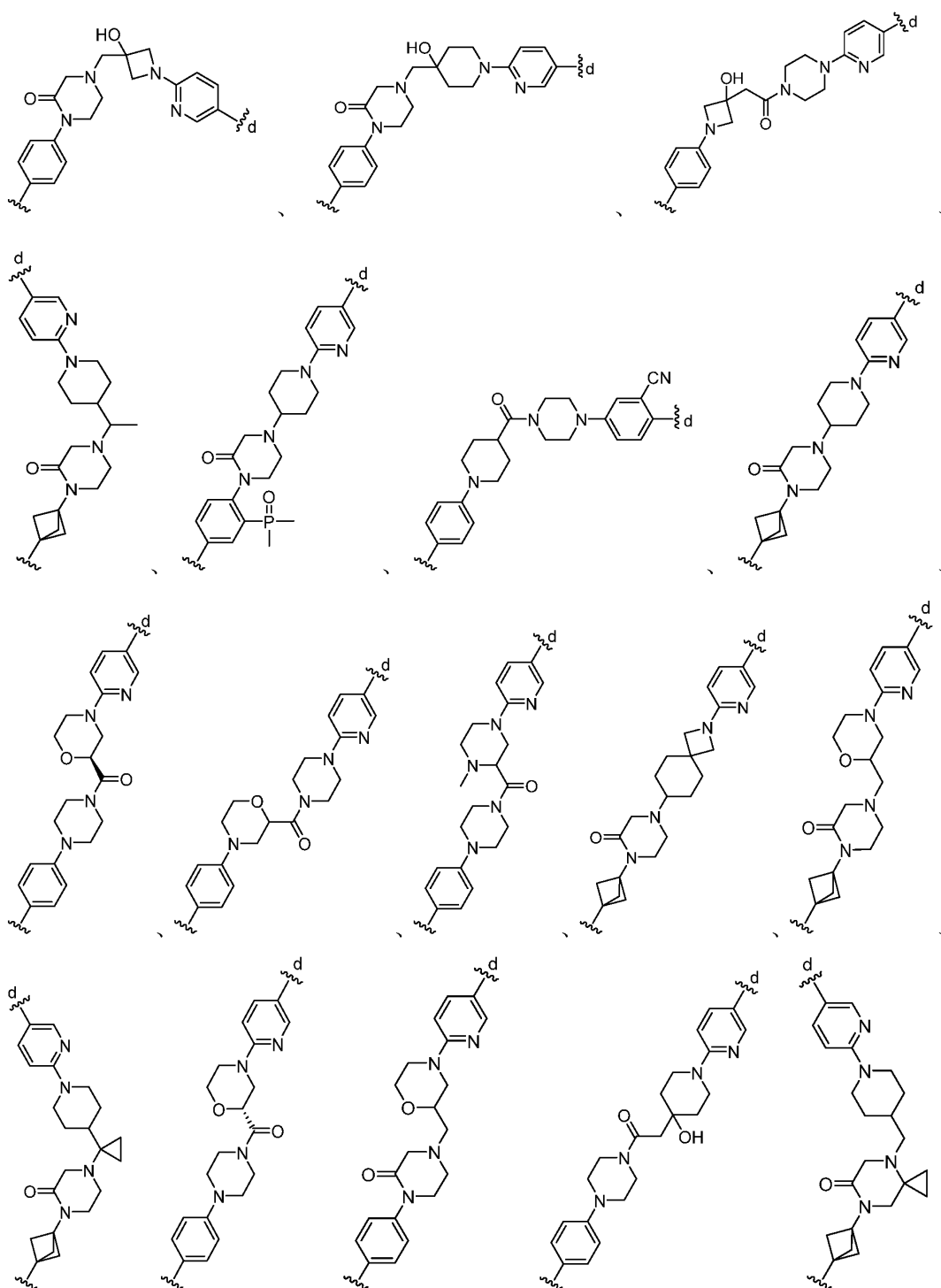


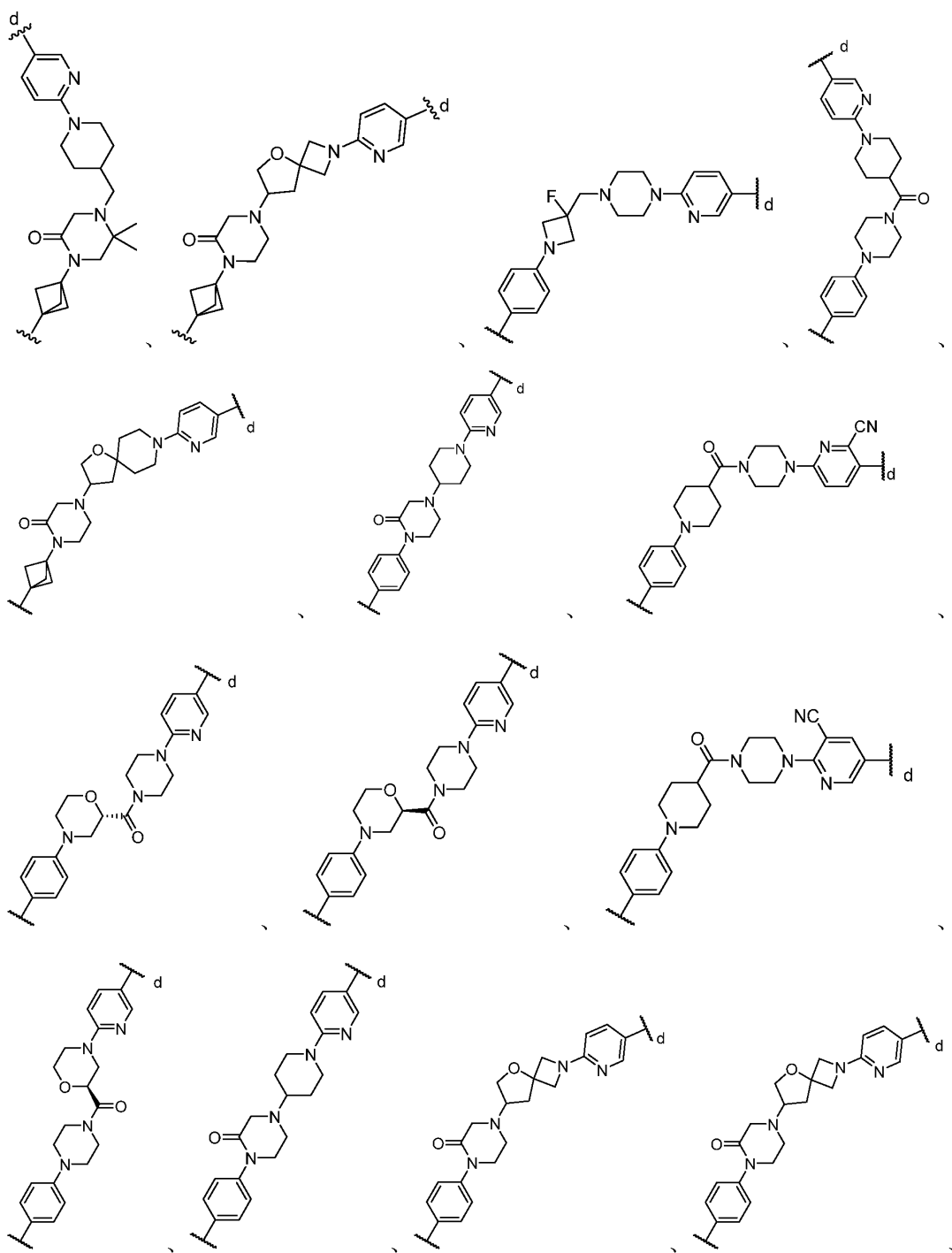


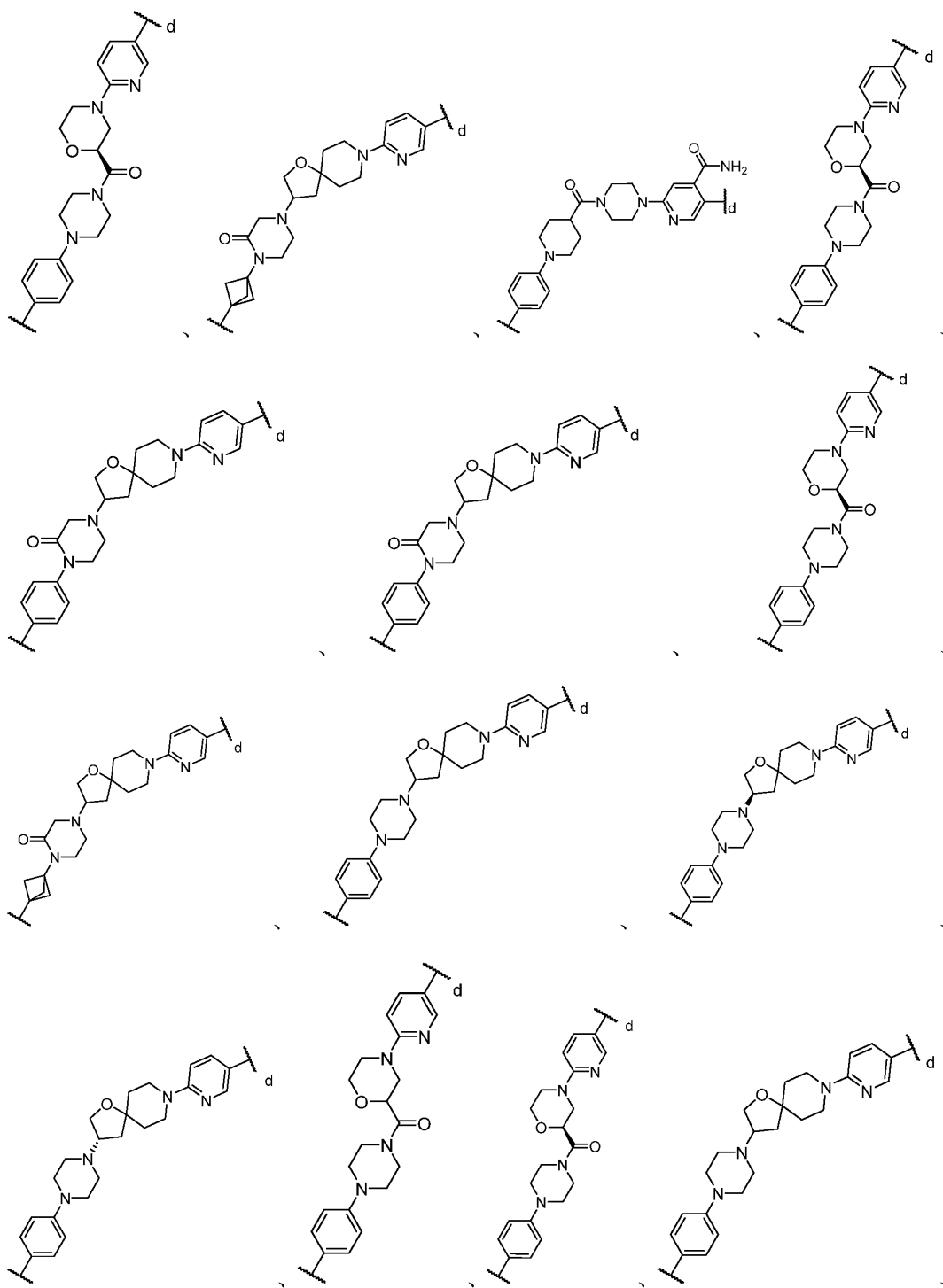


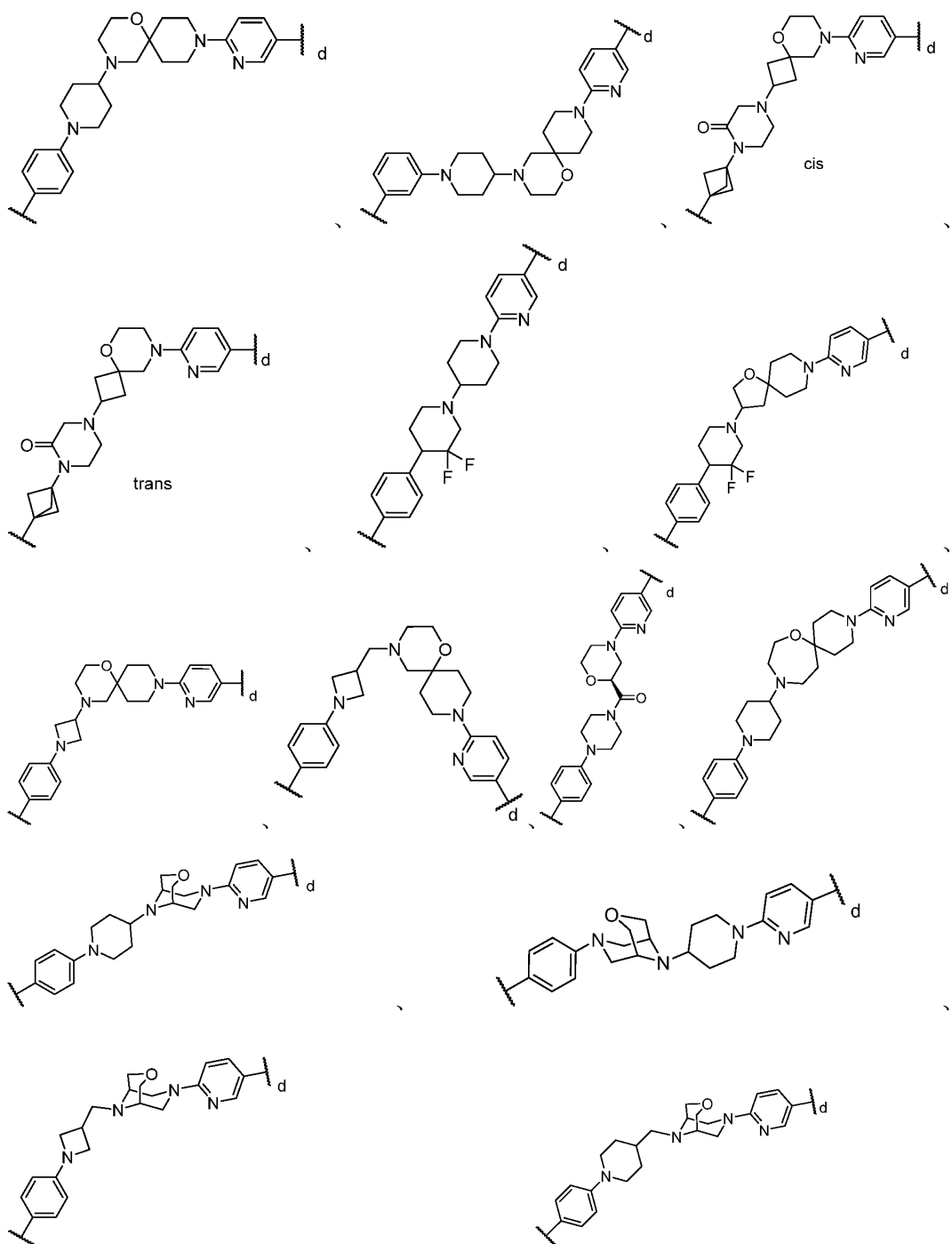


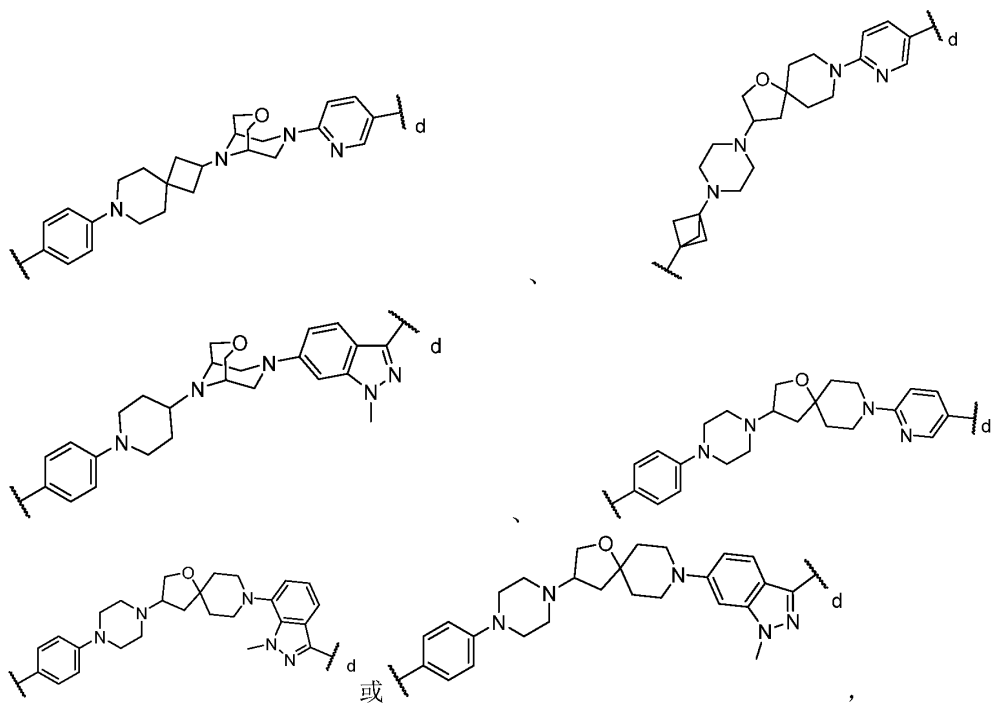


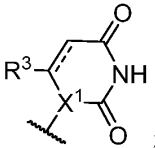




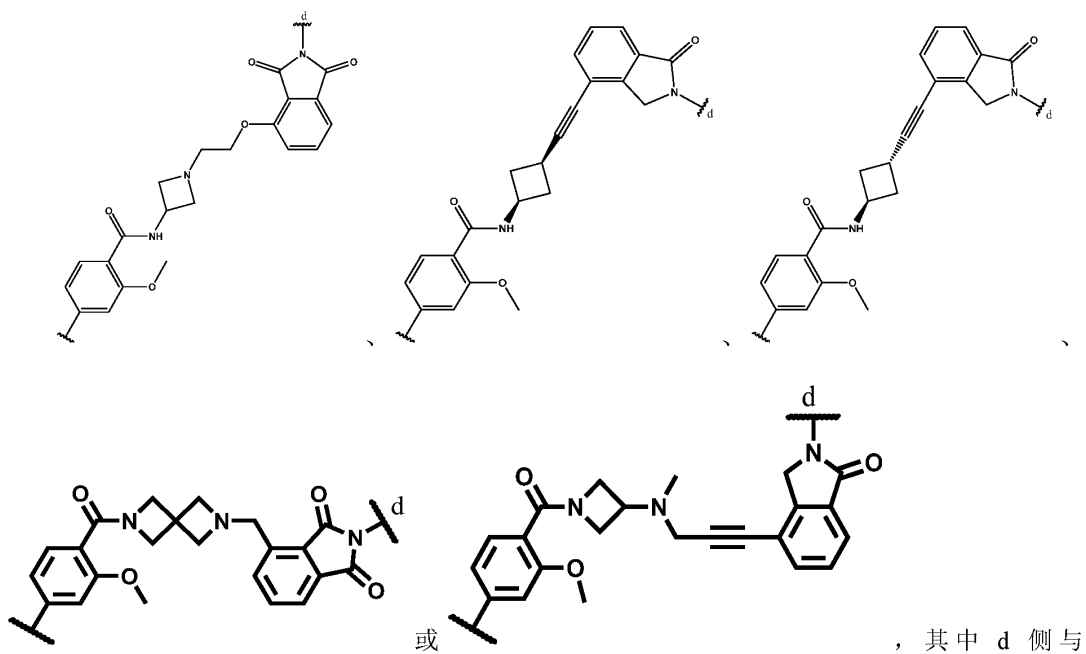


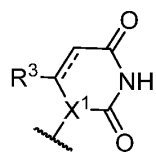




其中 d 侧与  相连；

(2) 方案 i 中, -A-L-B-为:

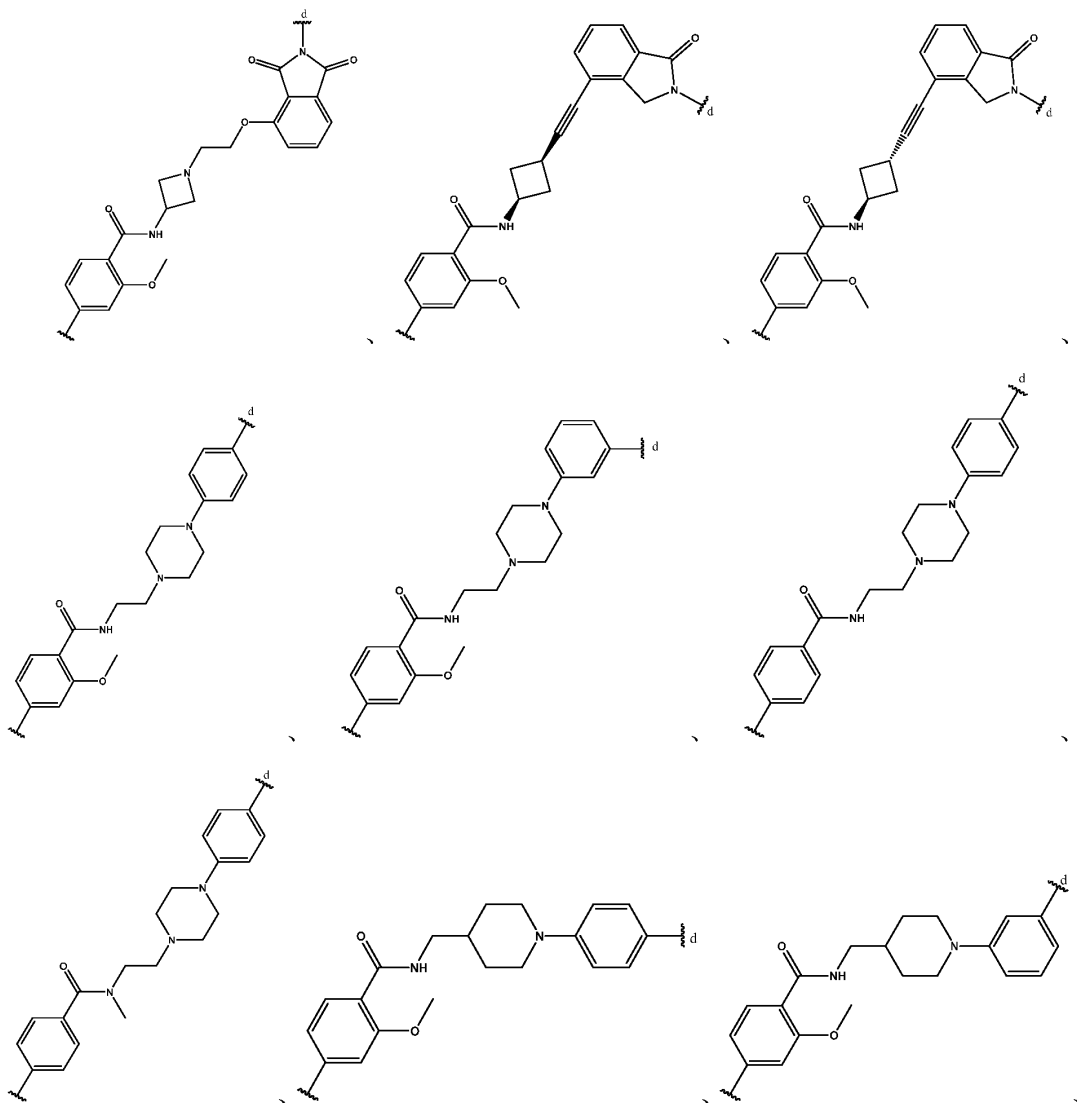


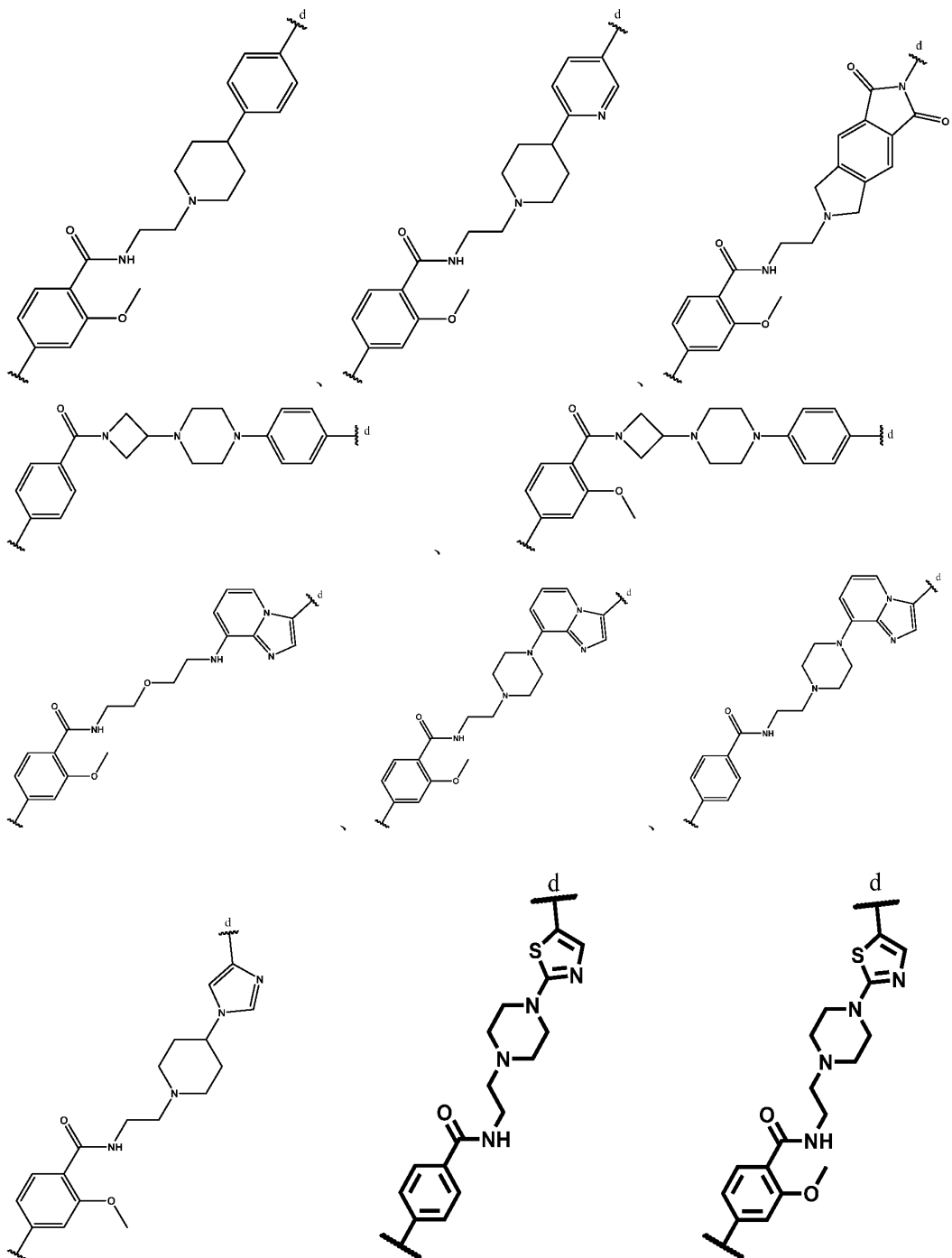


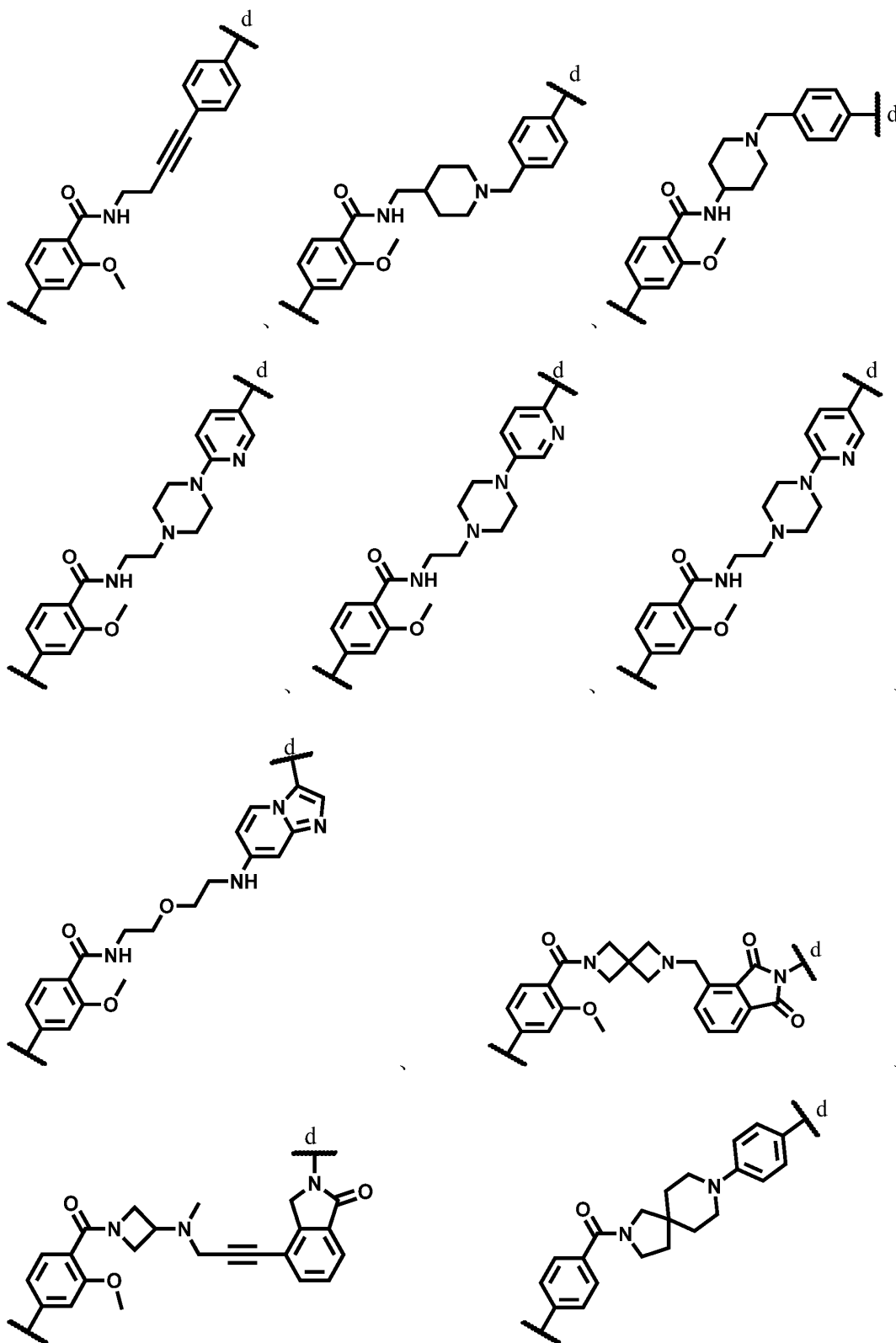
相连。

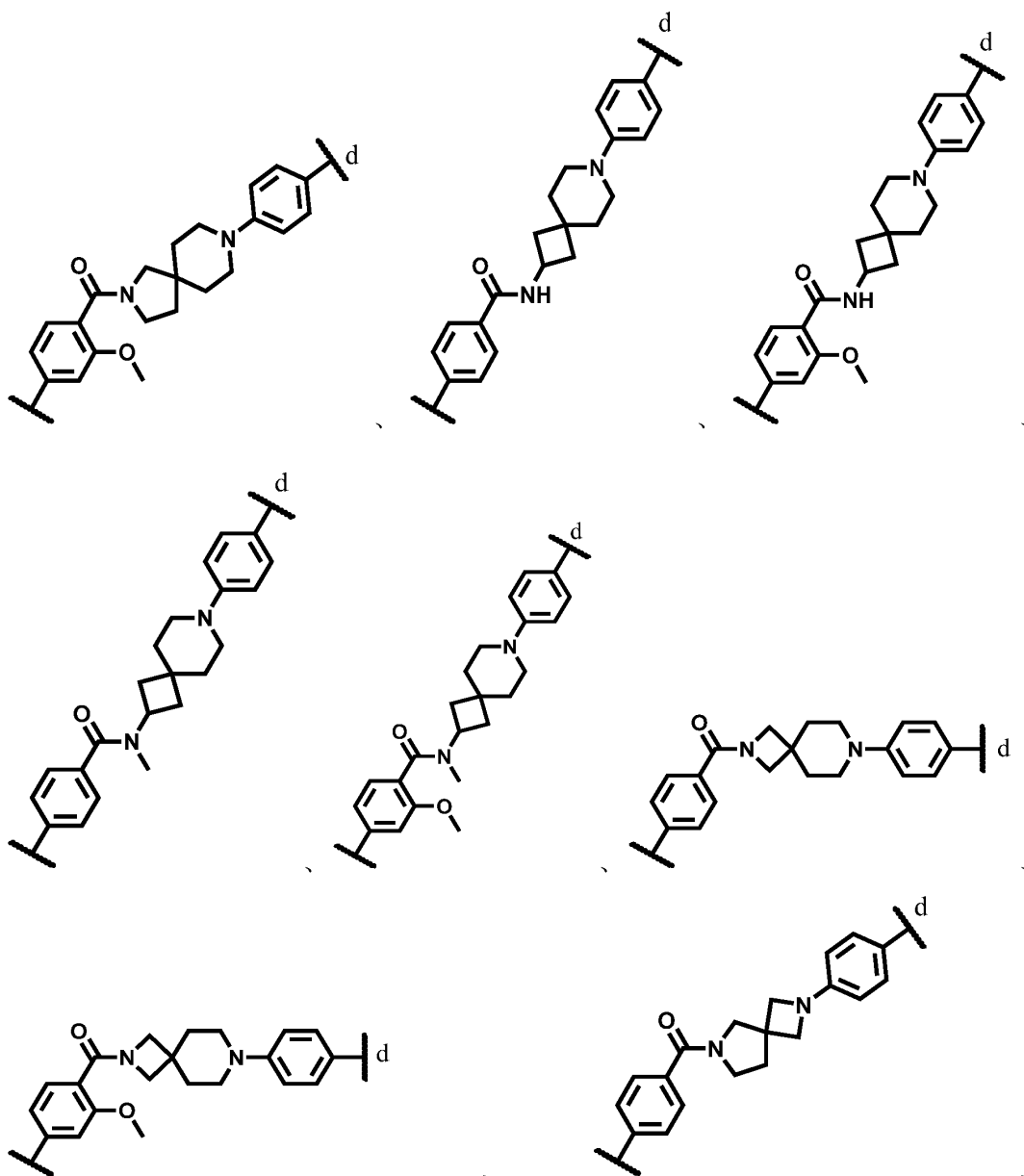
14、如权利要求 2 或 5 所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，

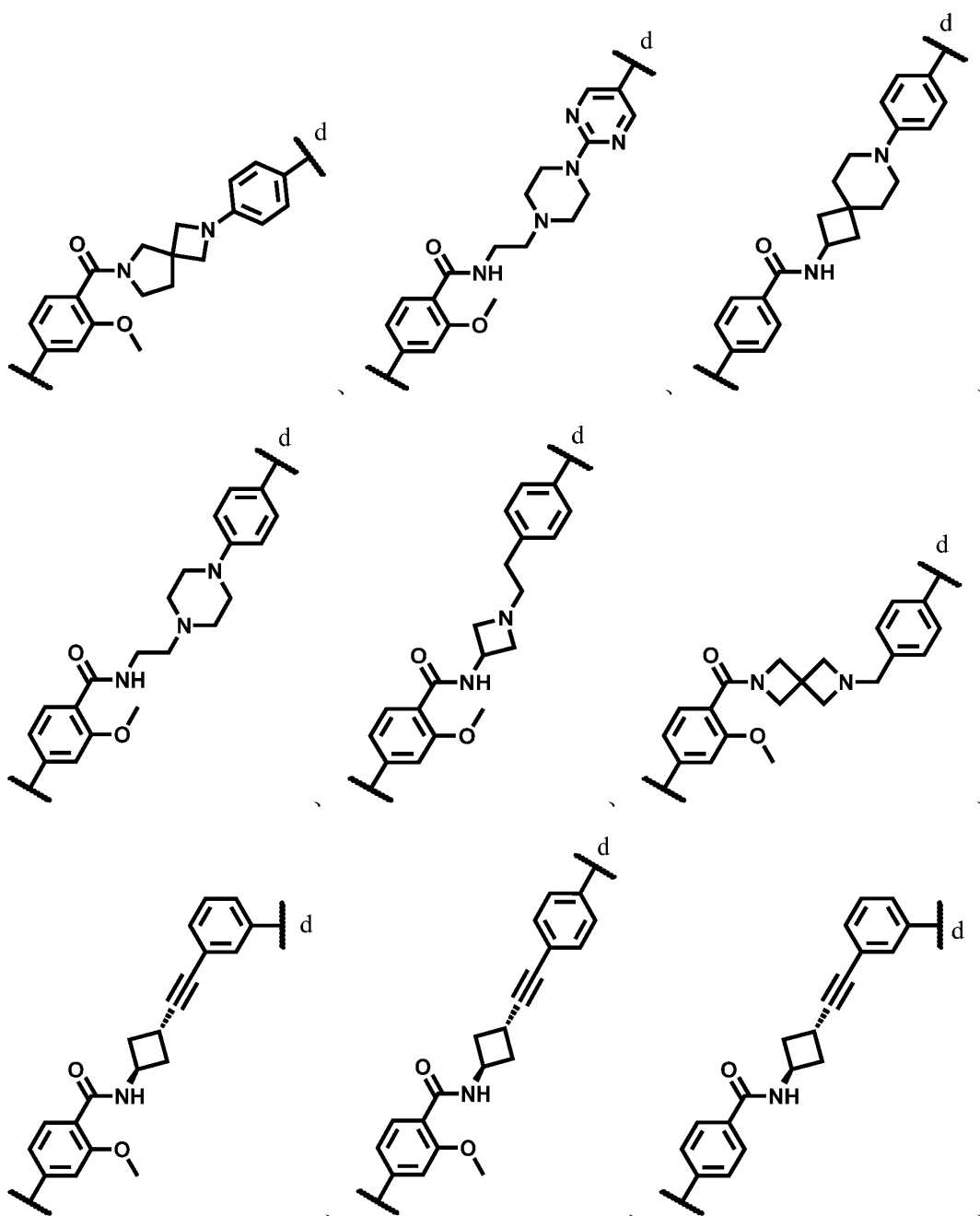
-A-L-B-为：

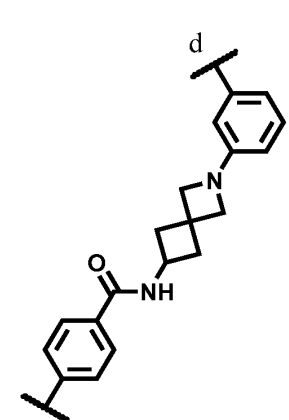
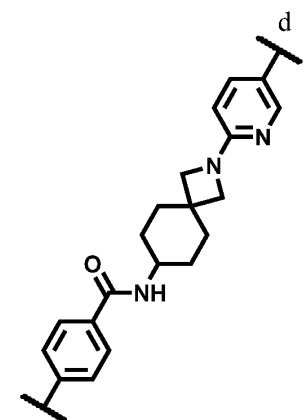
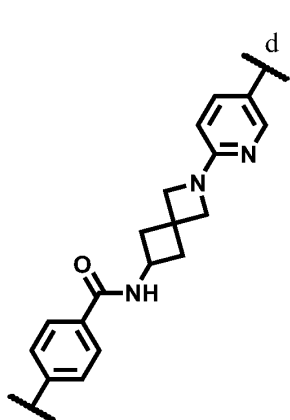
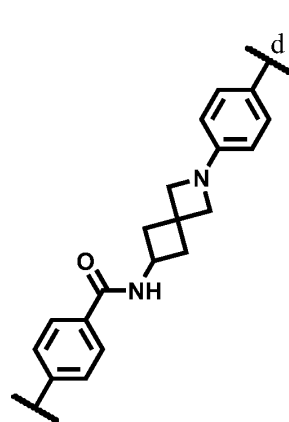
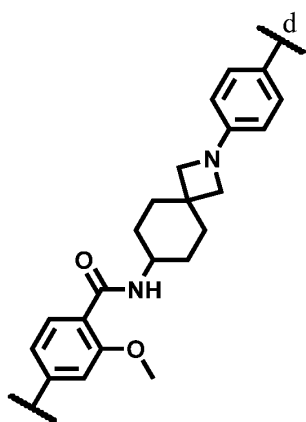
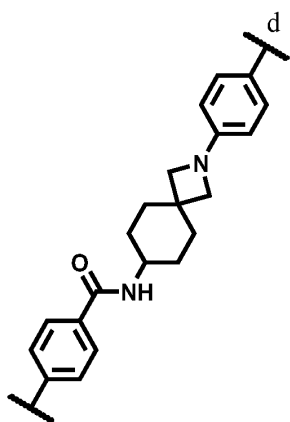
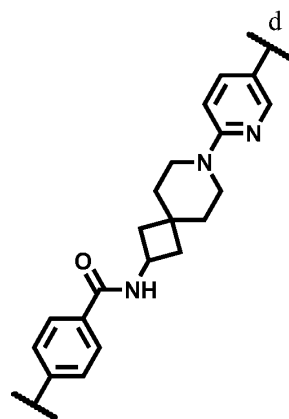
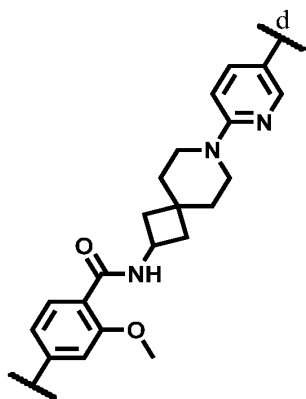
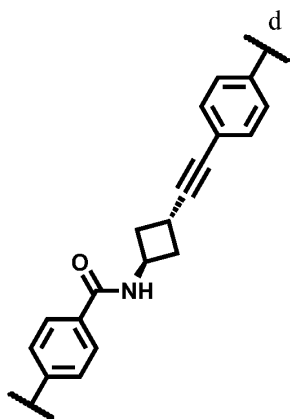


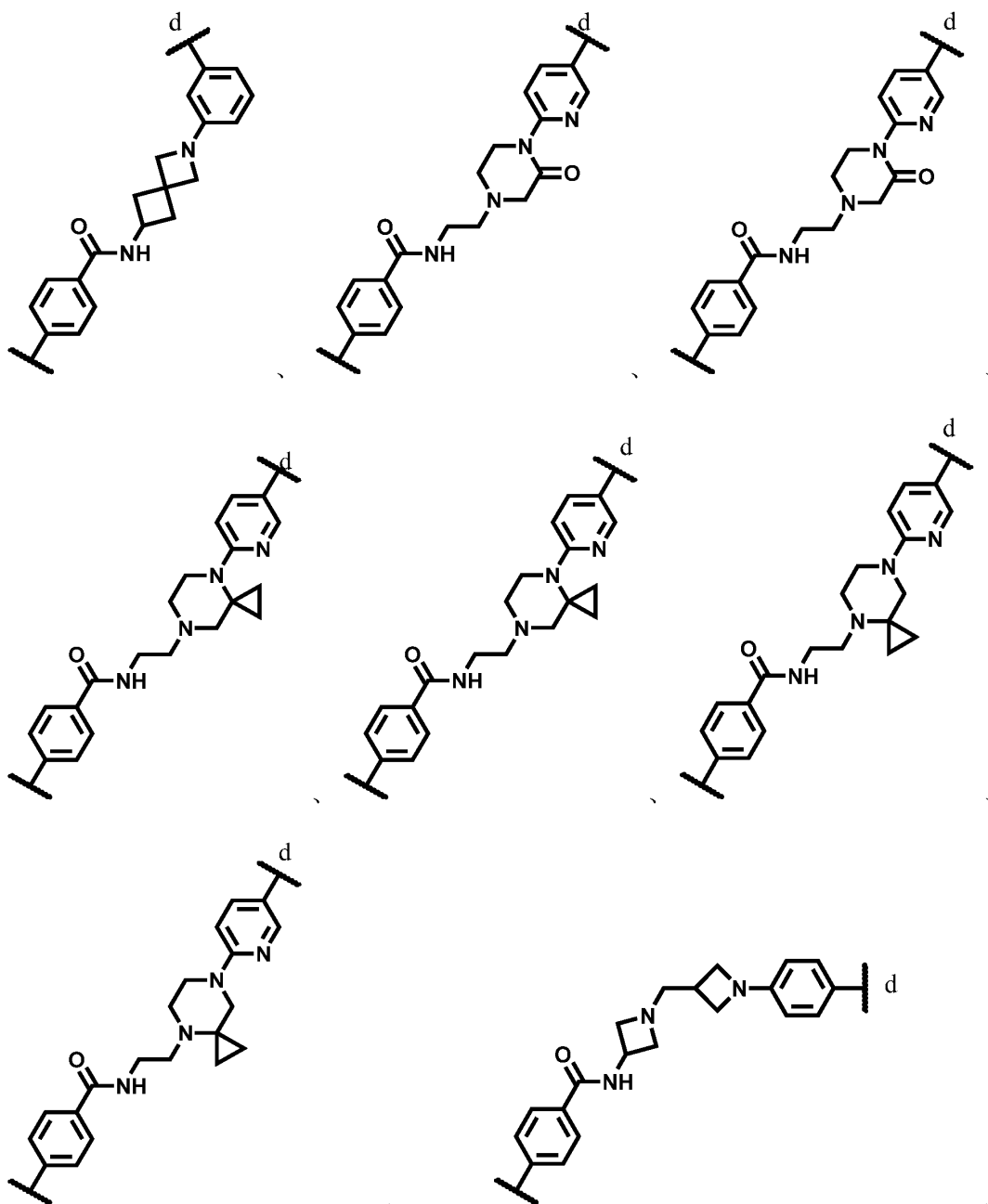


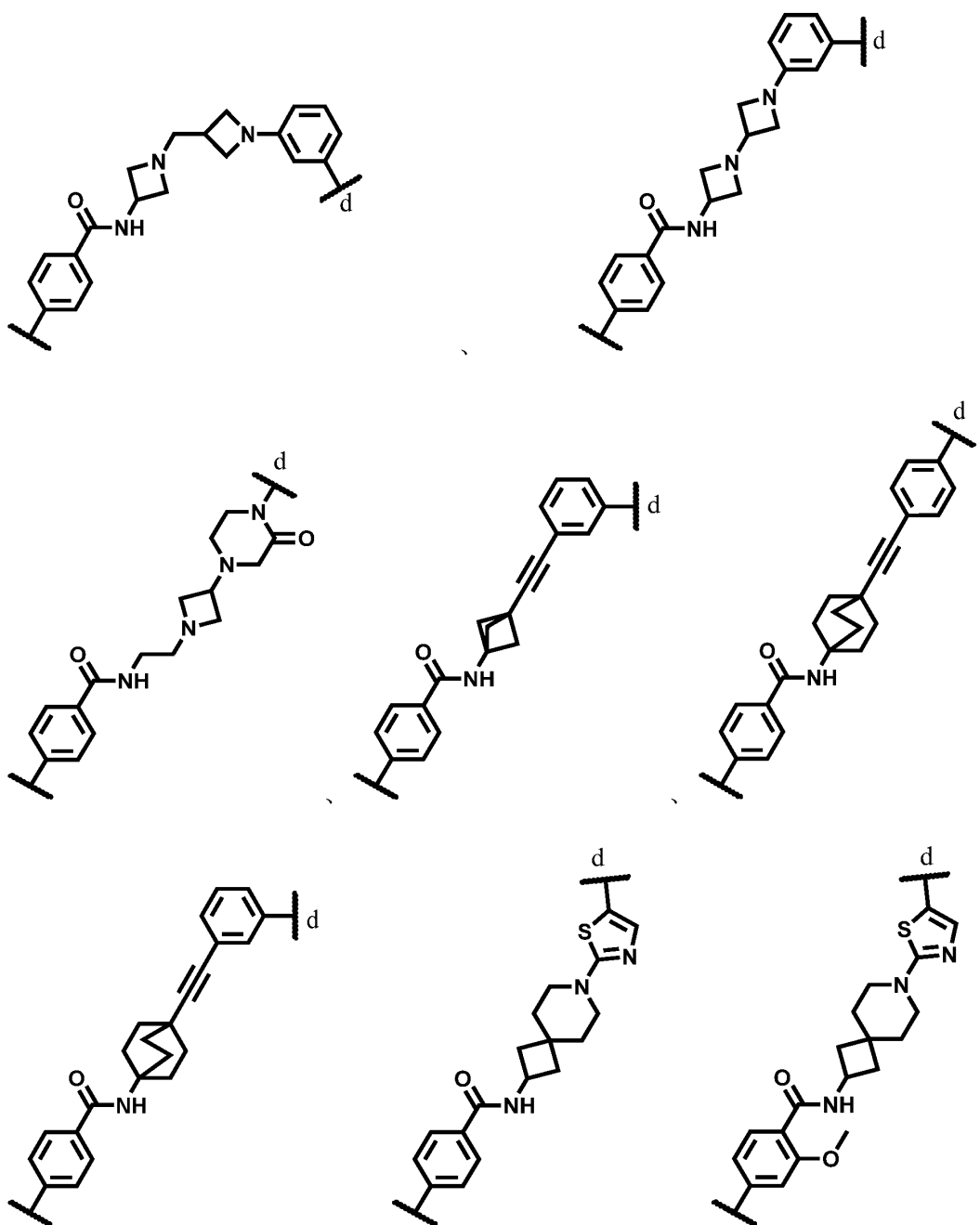


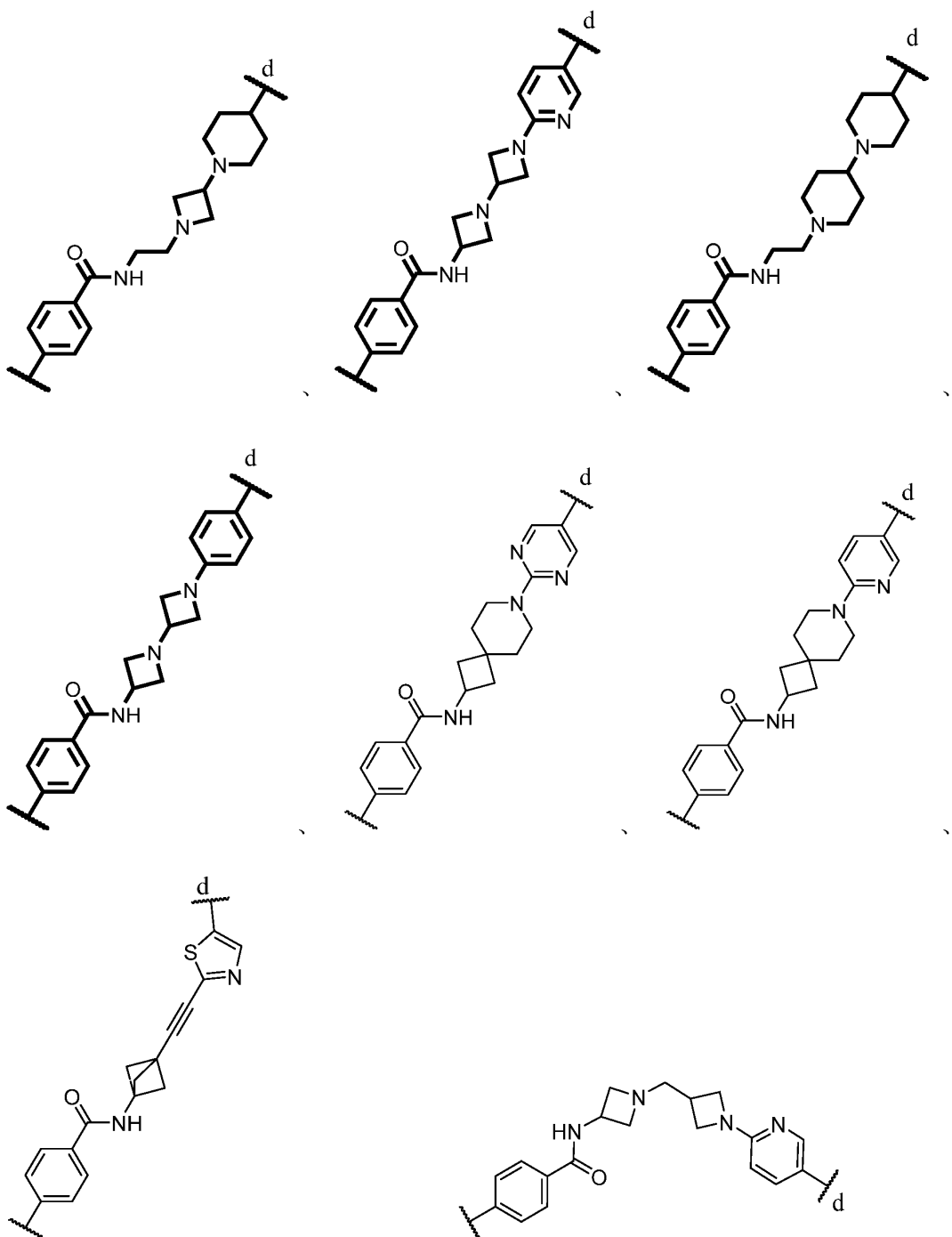


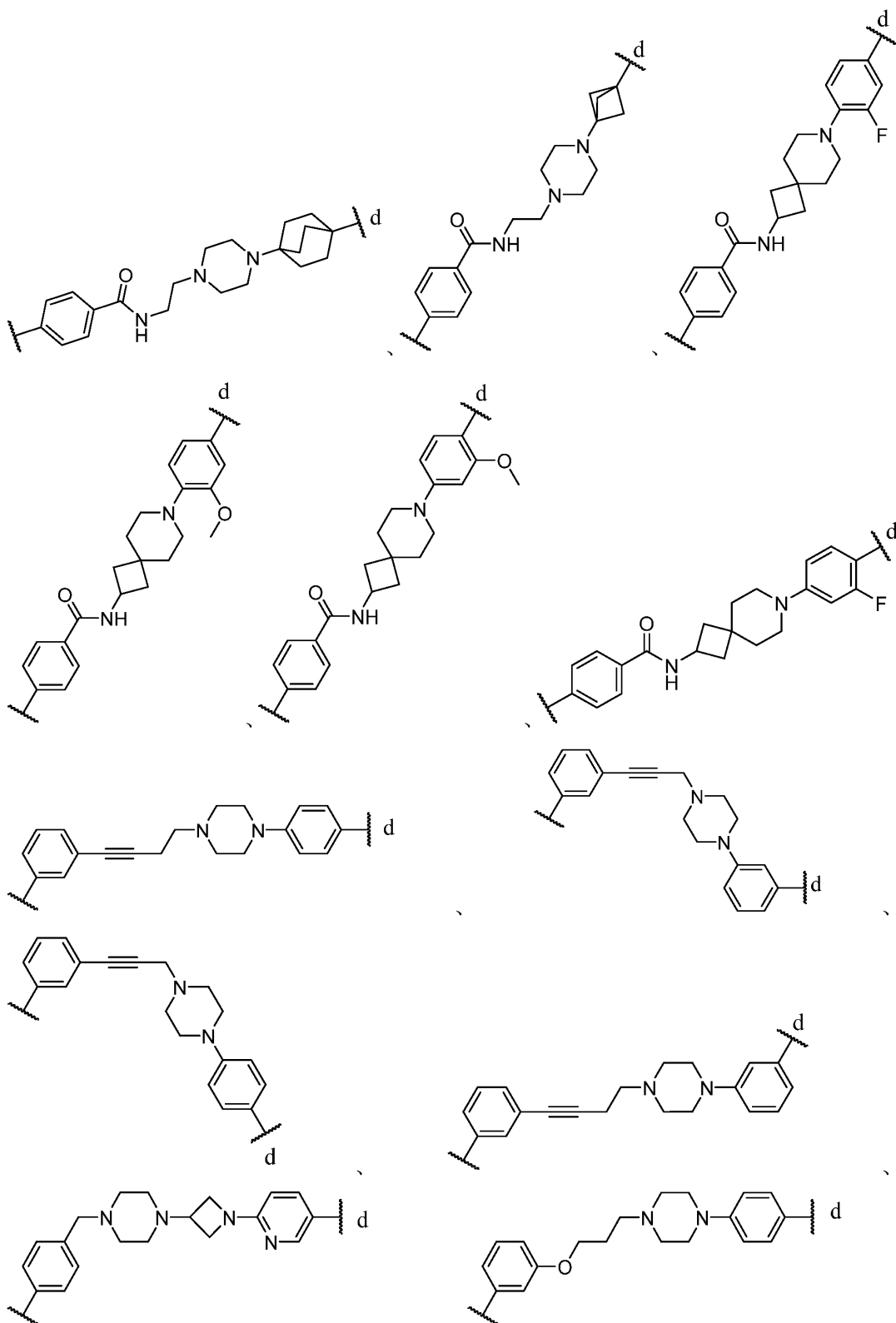


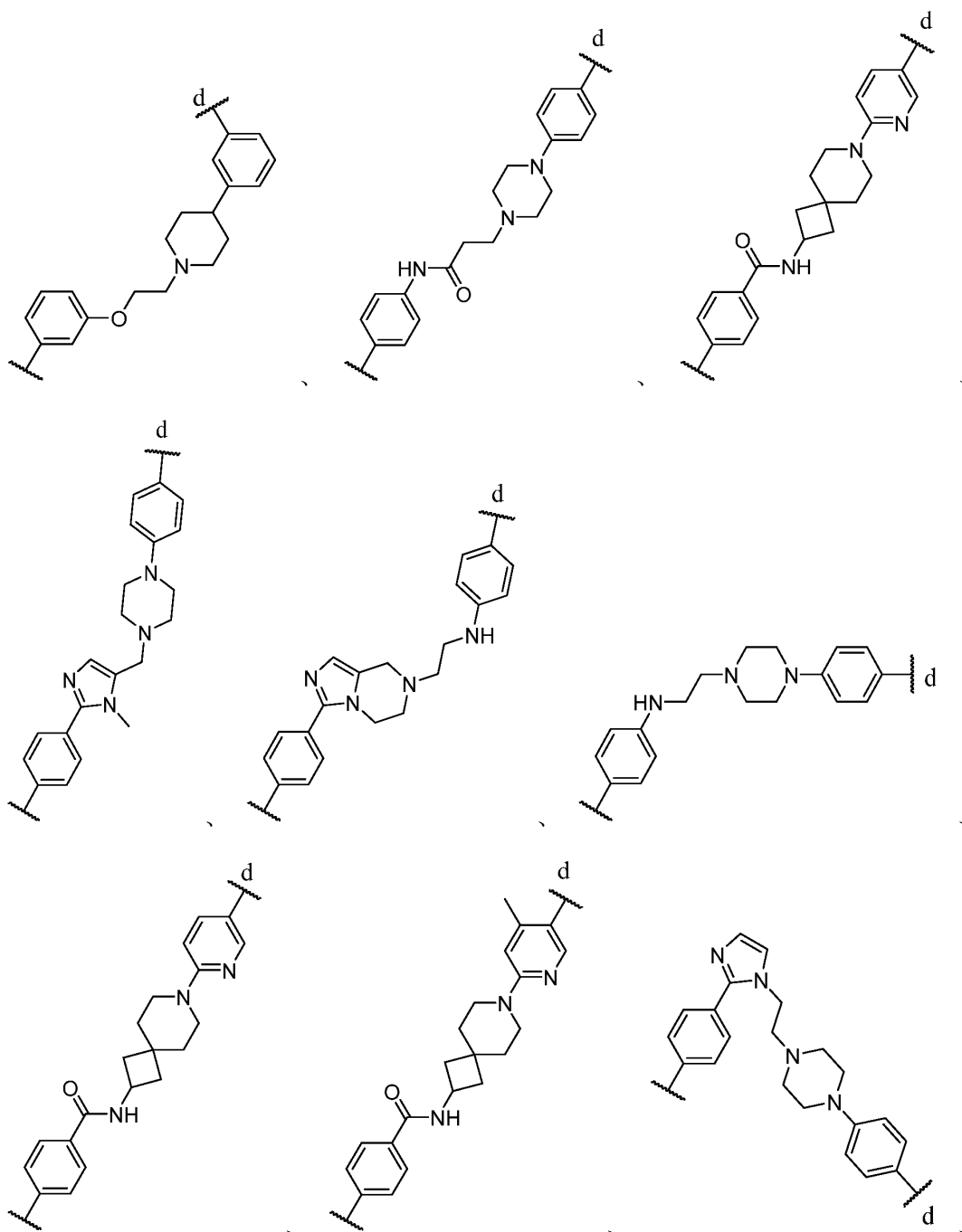


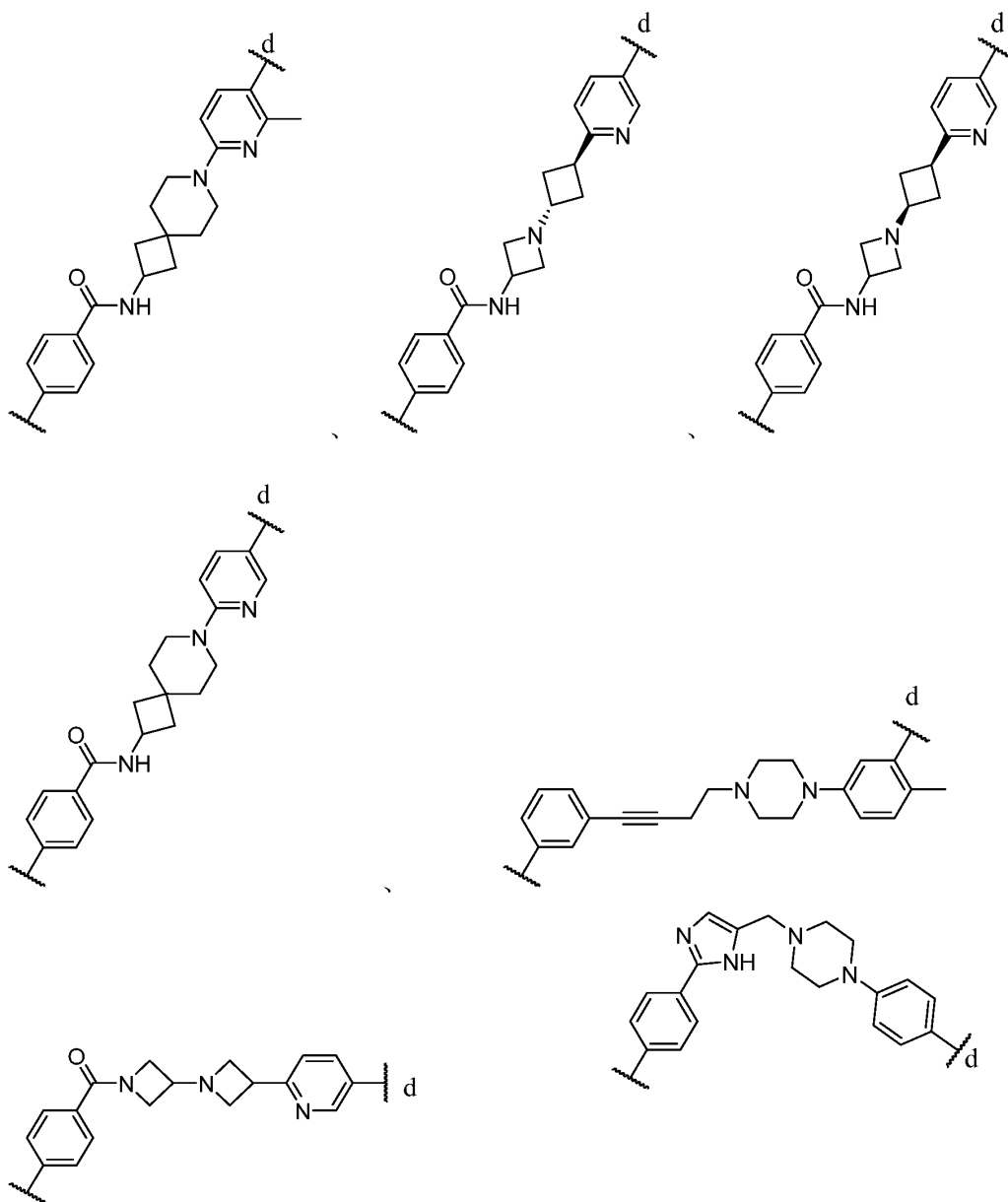


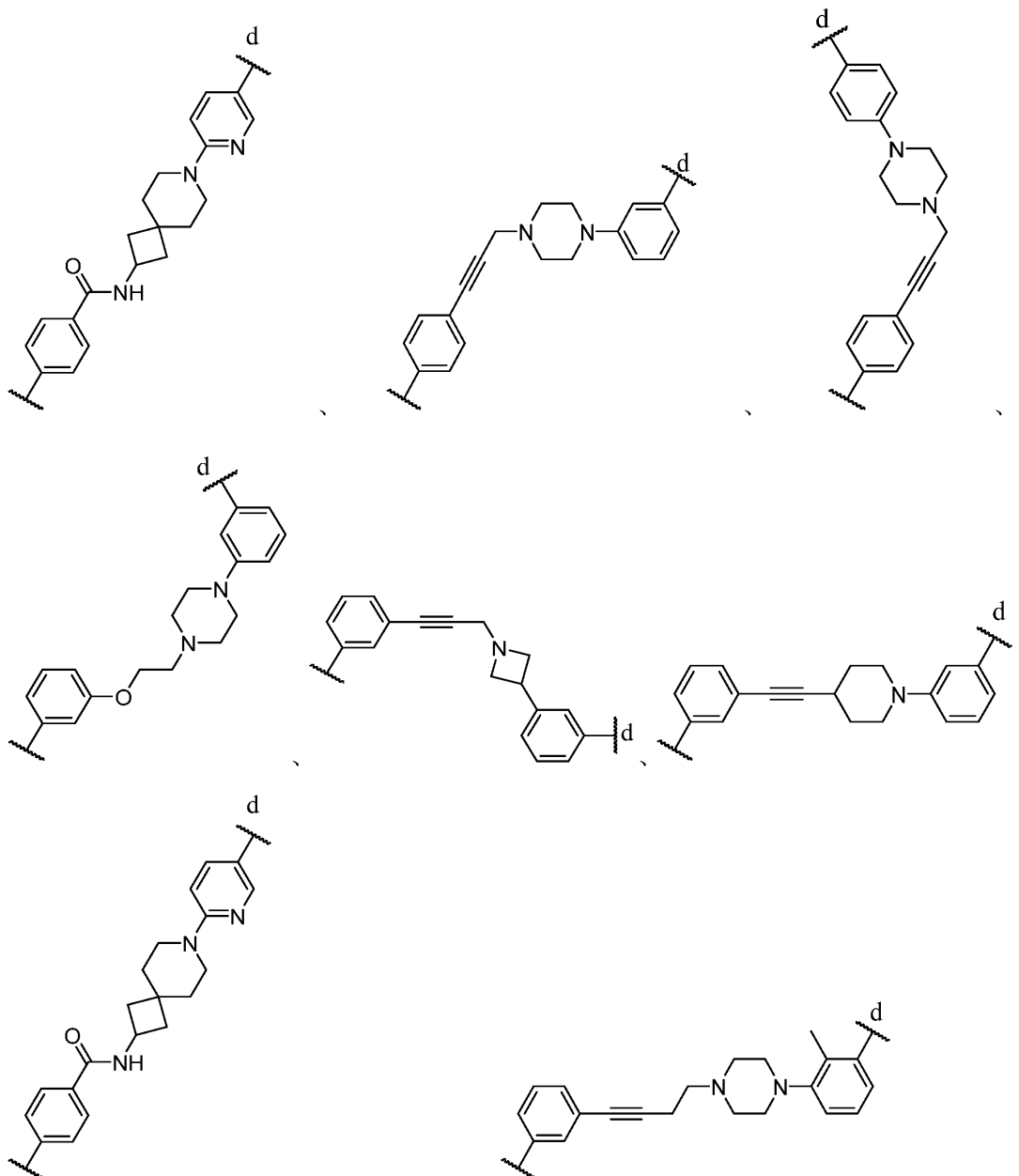


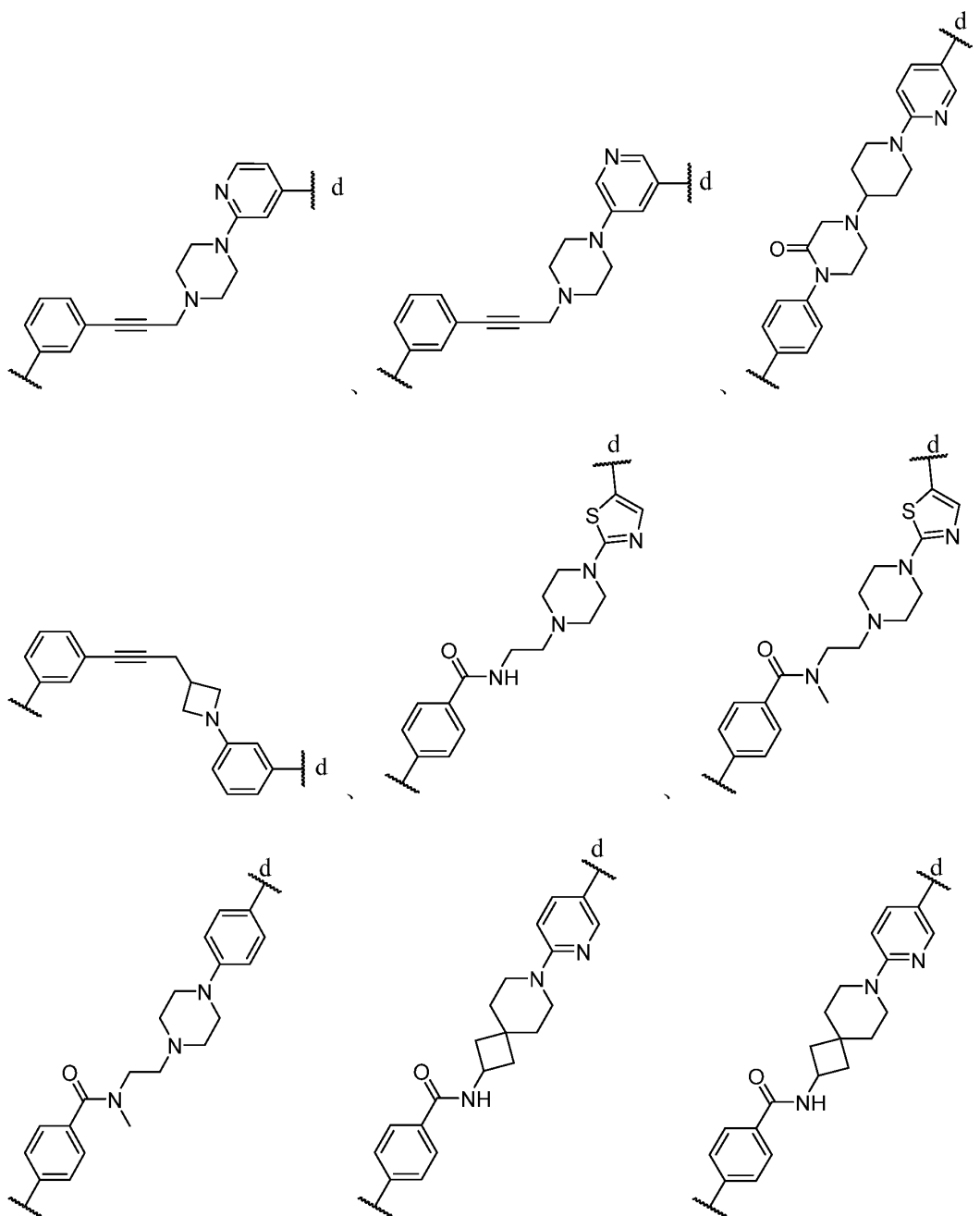


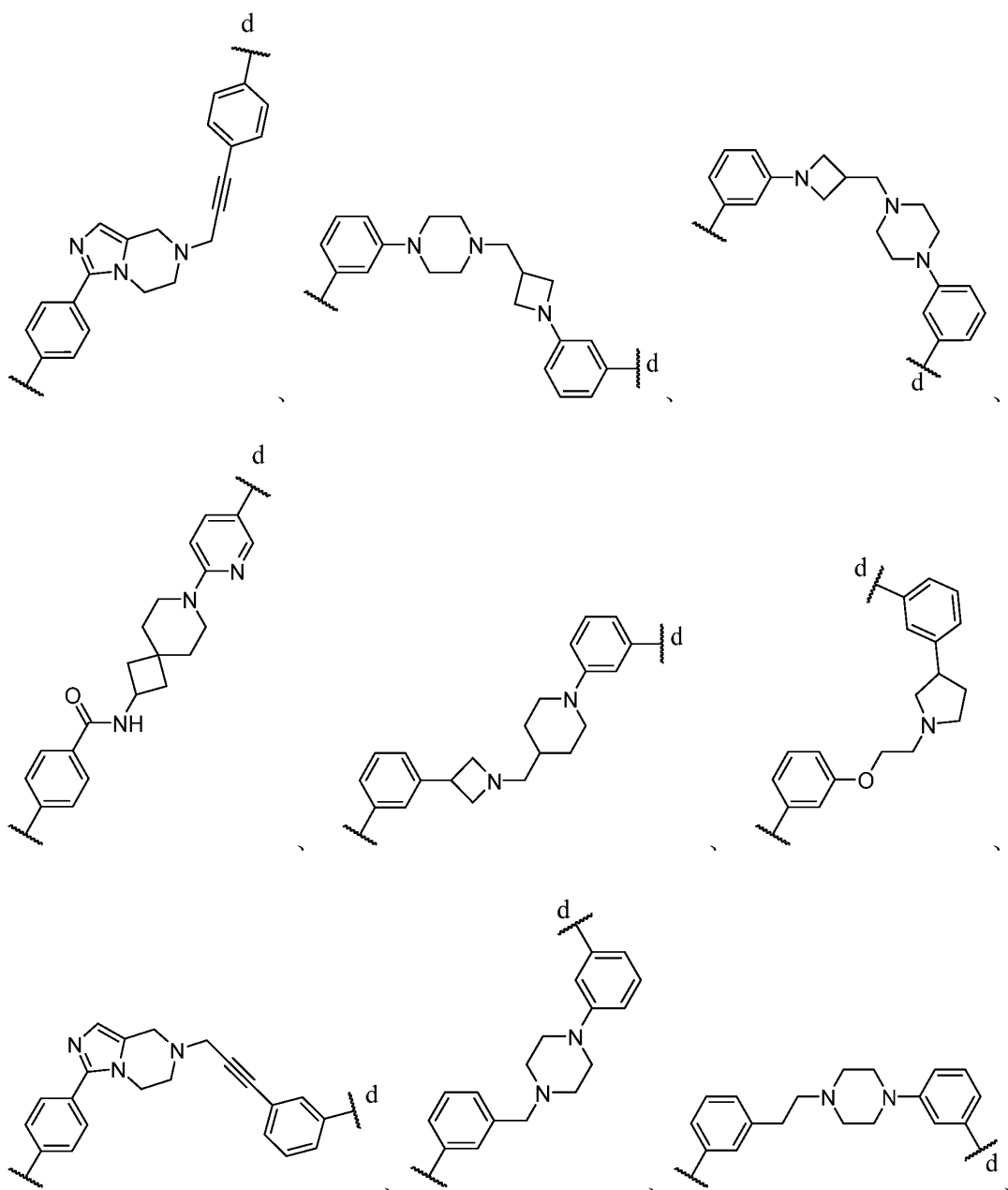


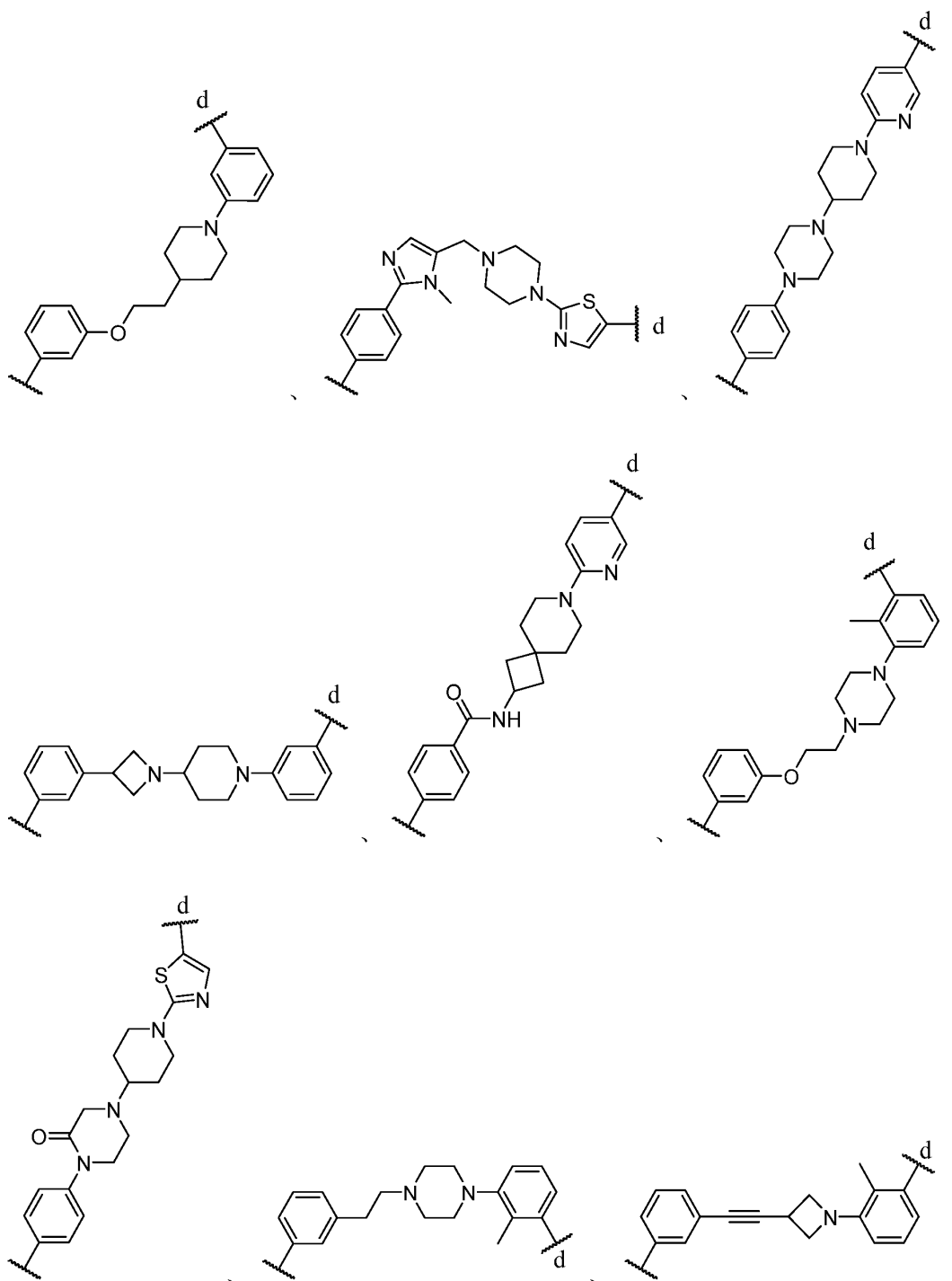


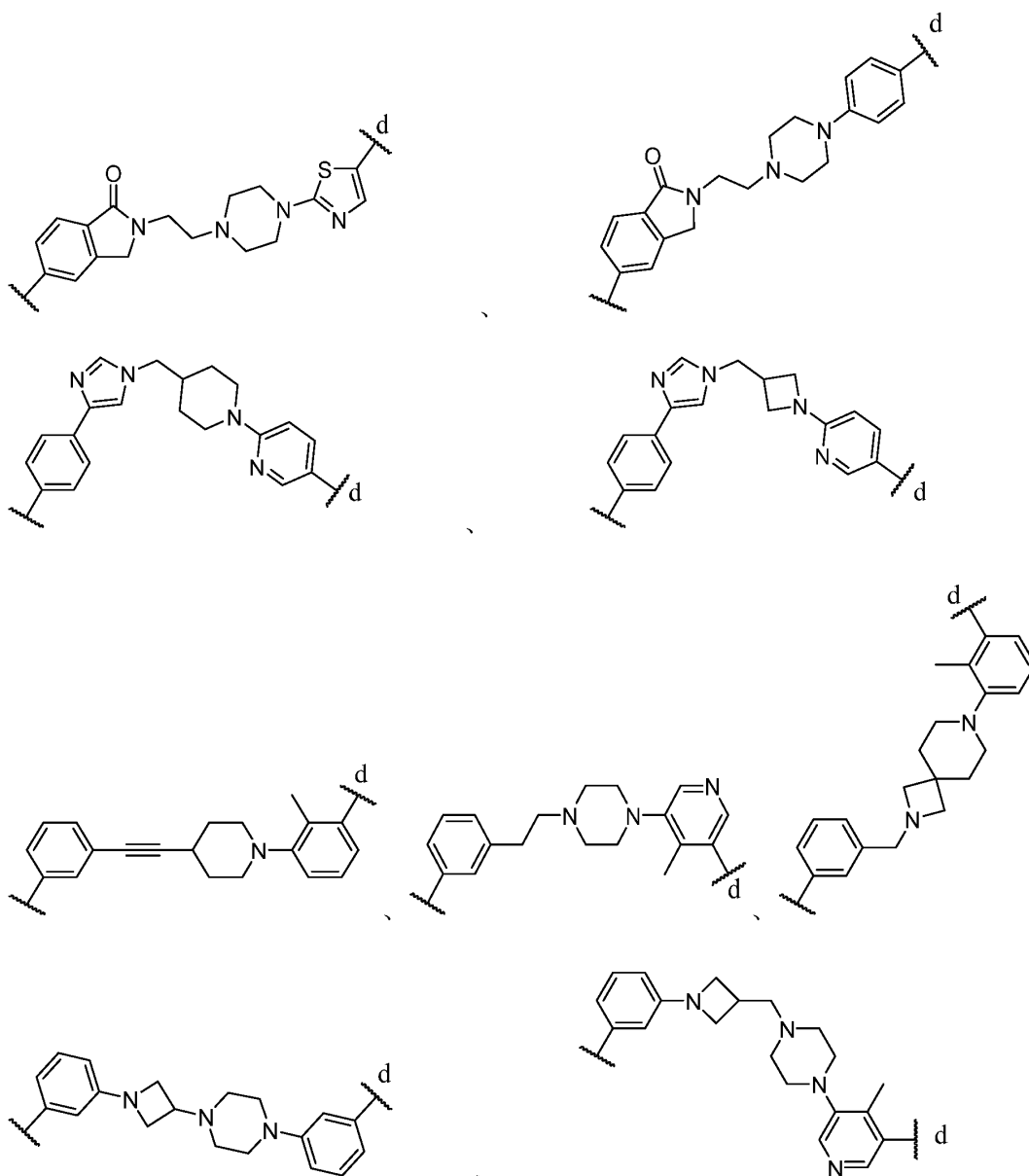


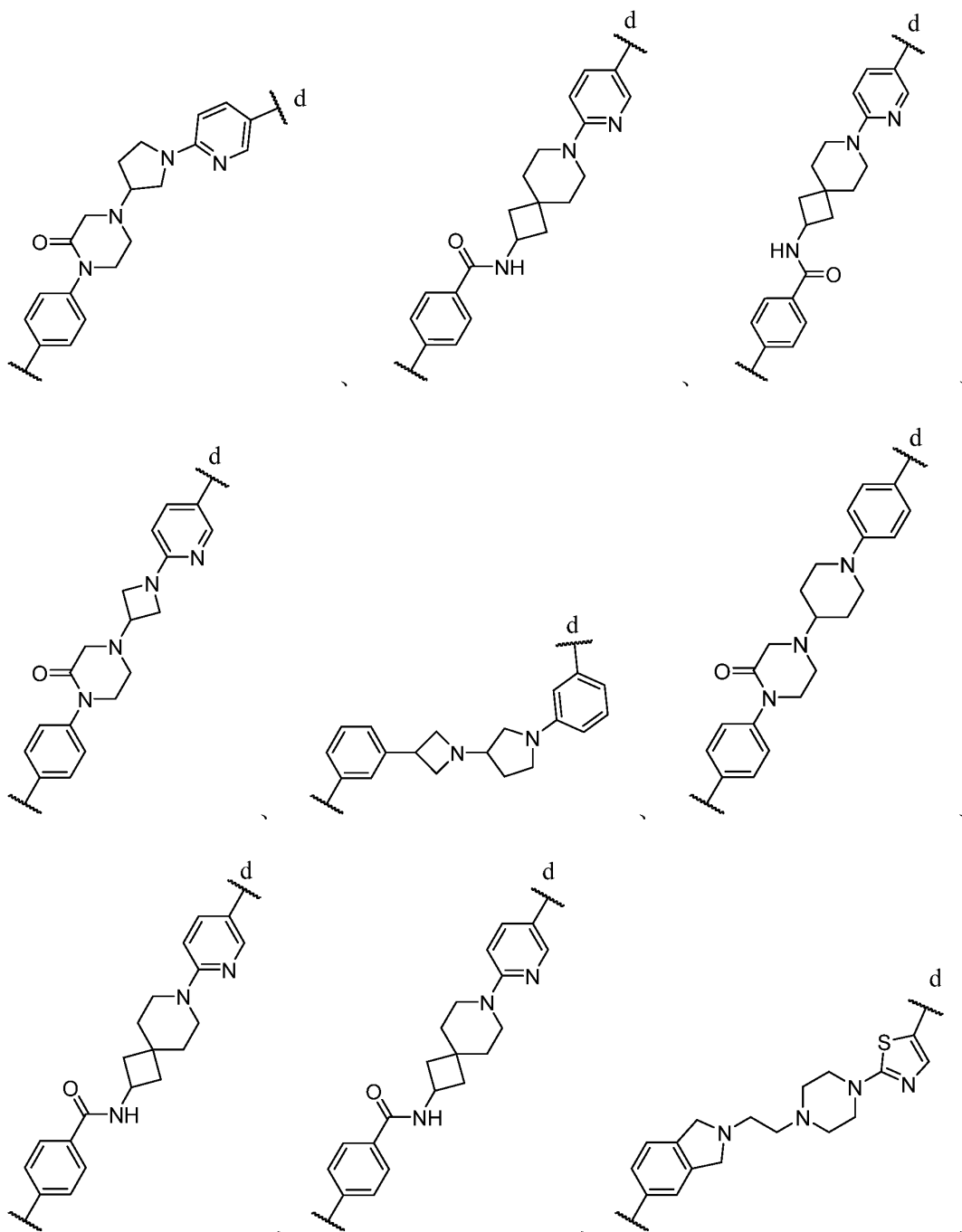


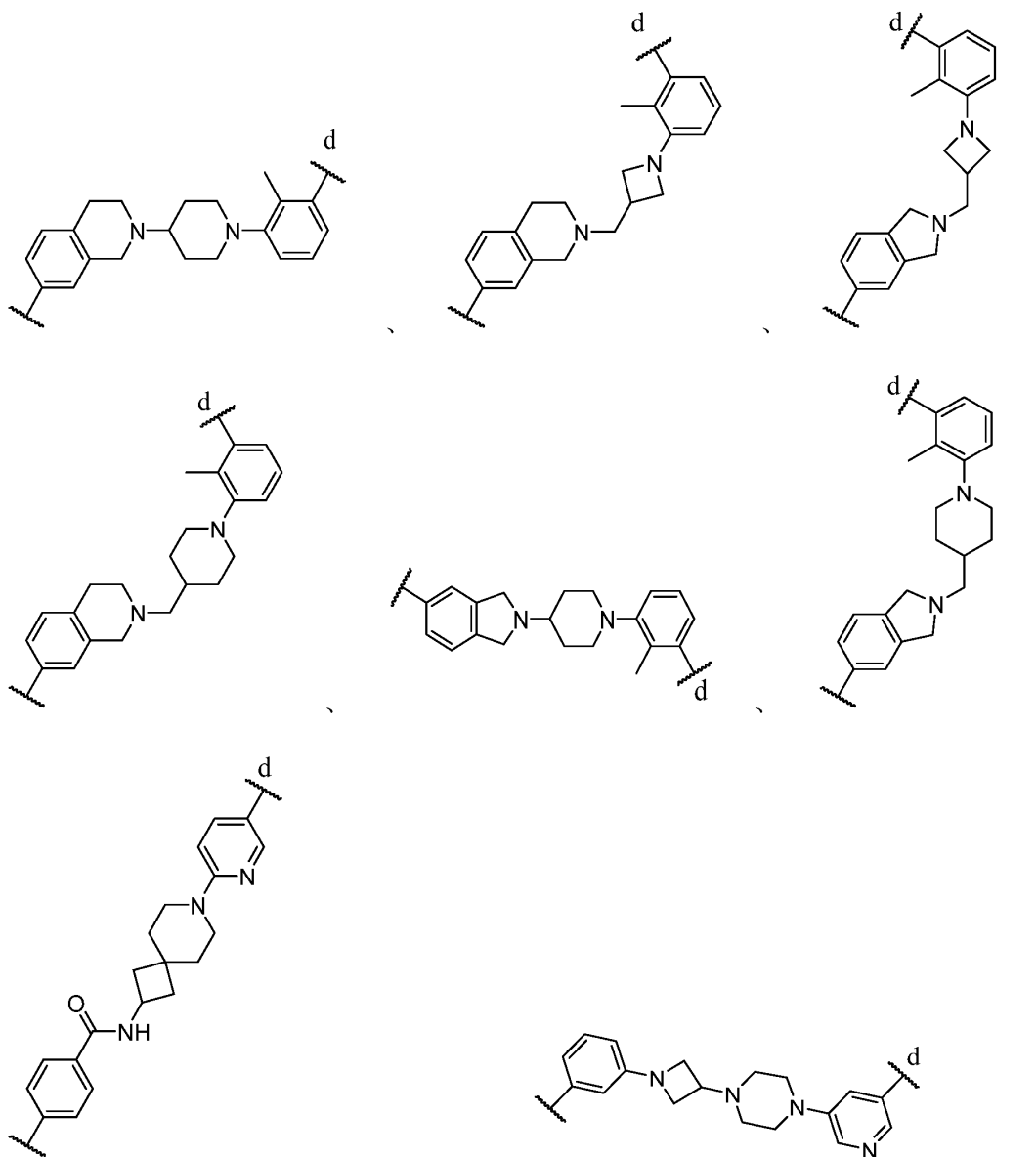


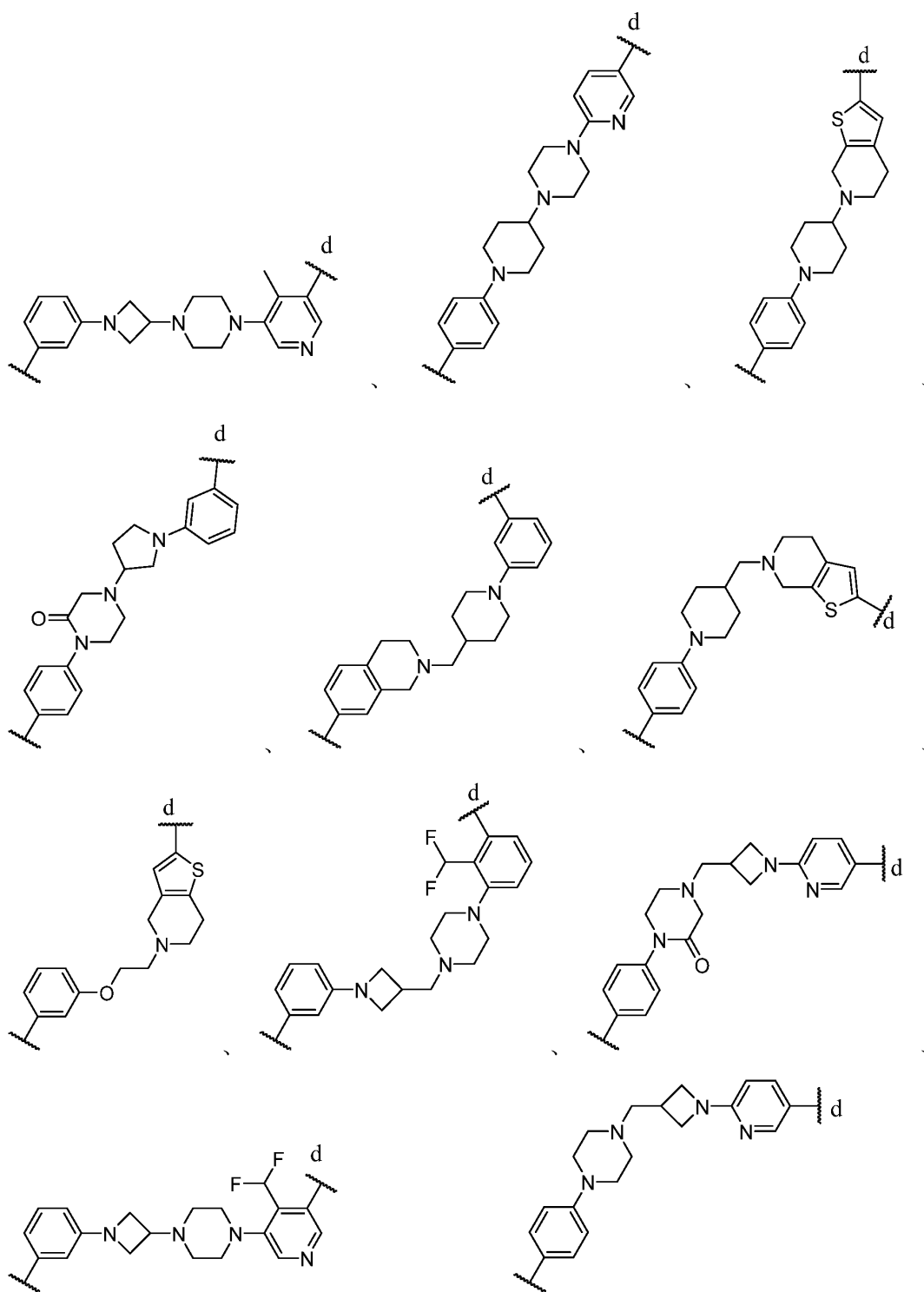


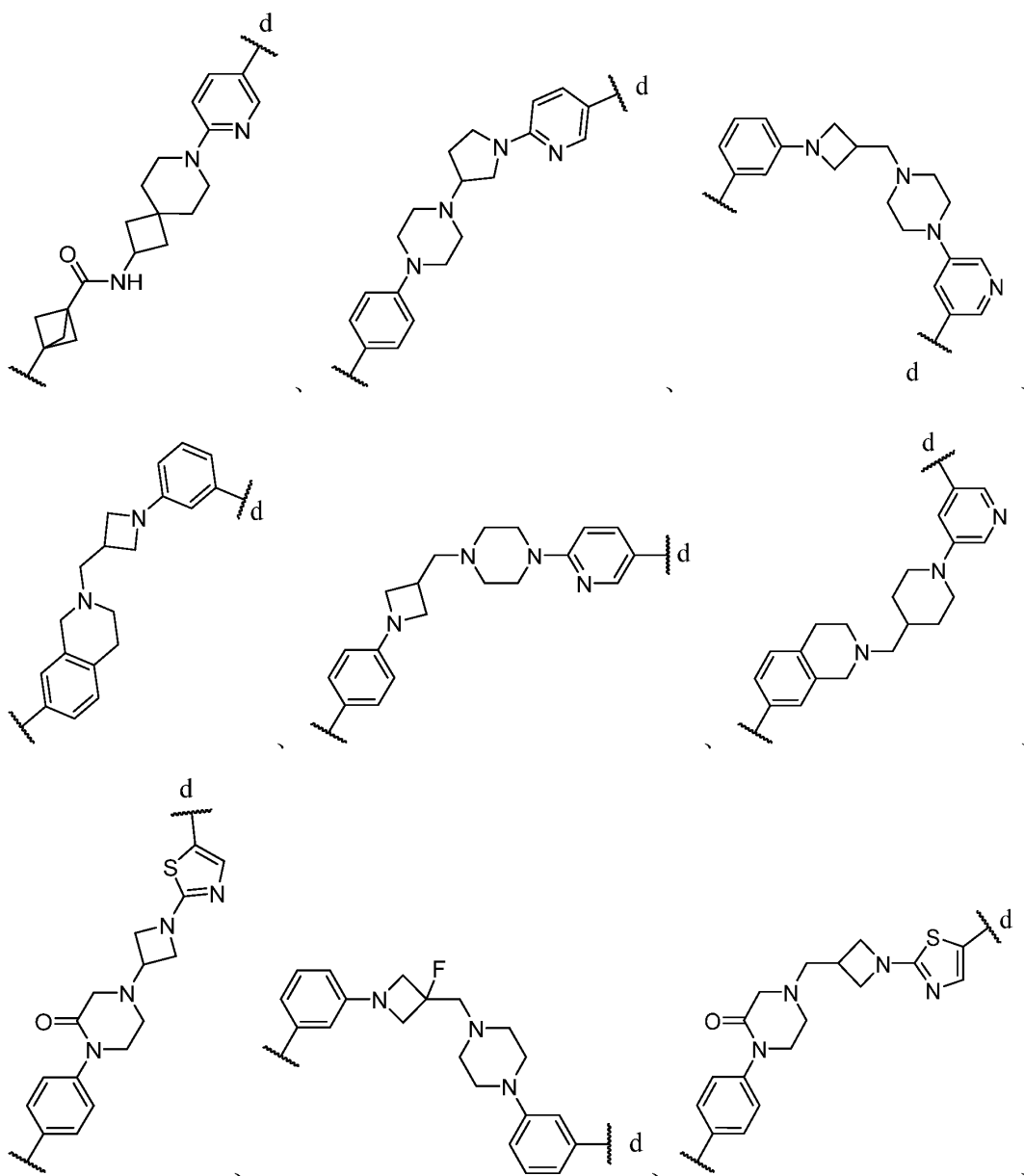


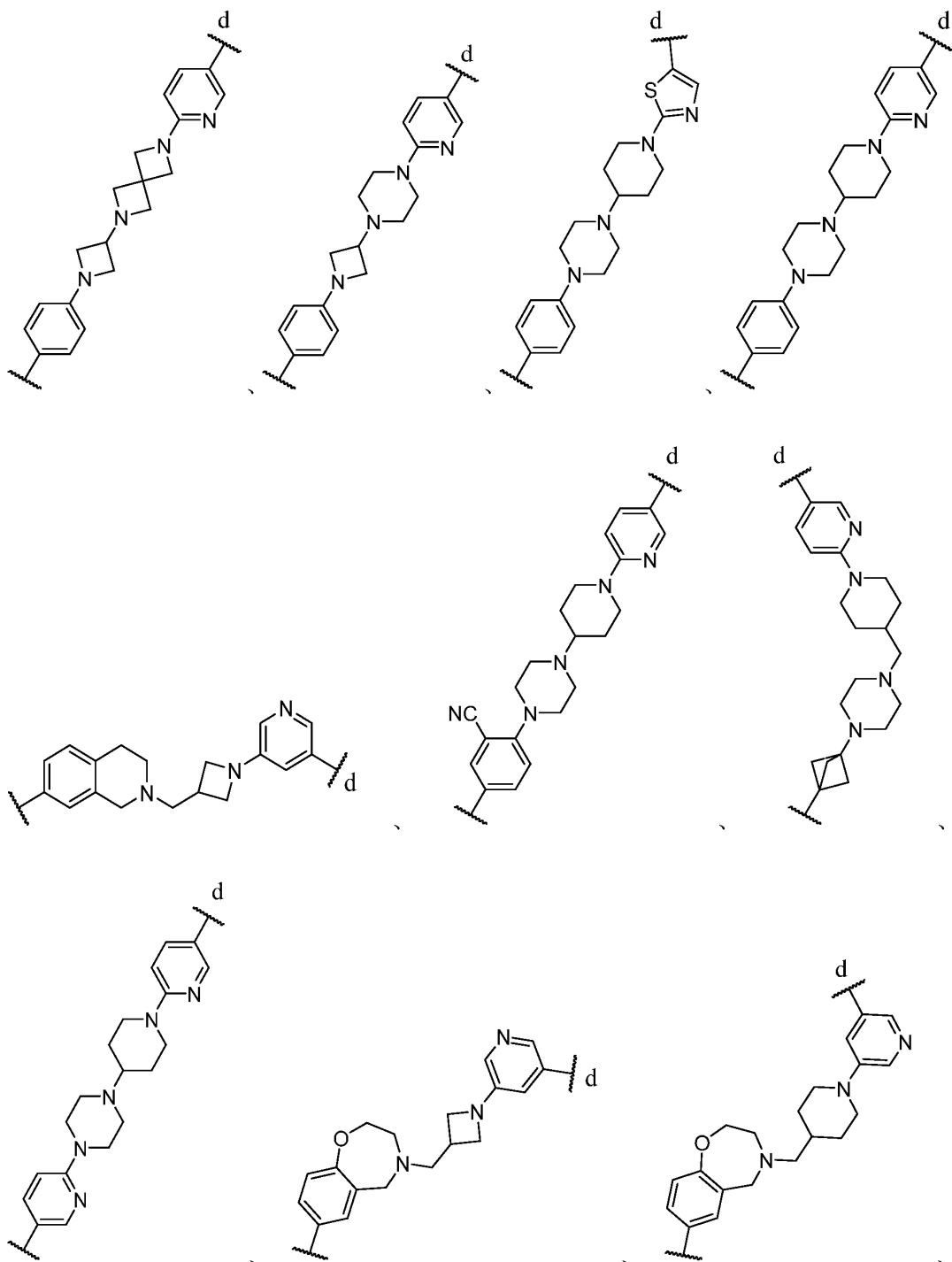


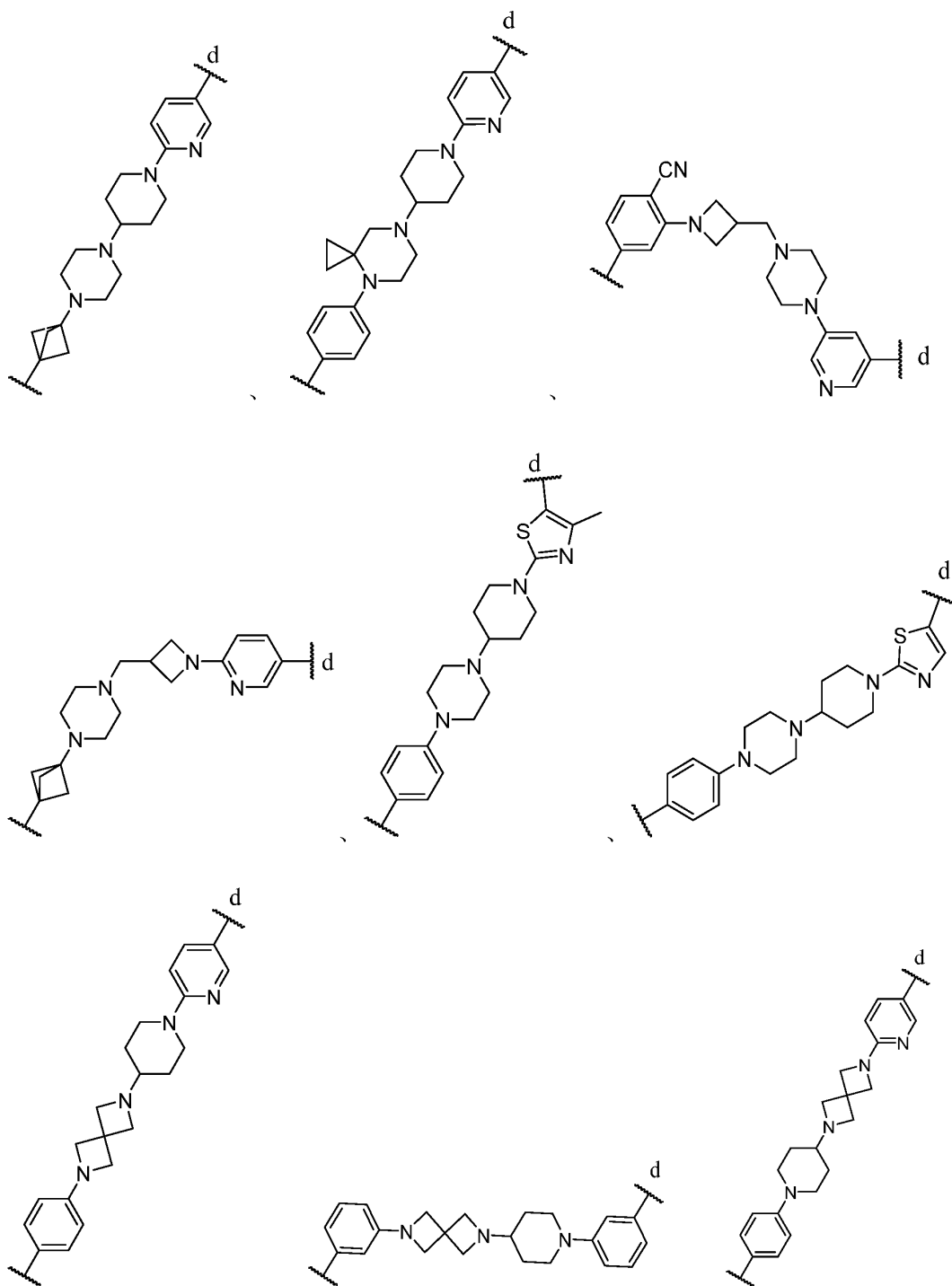


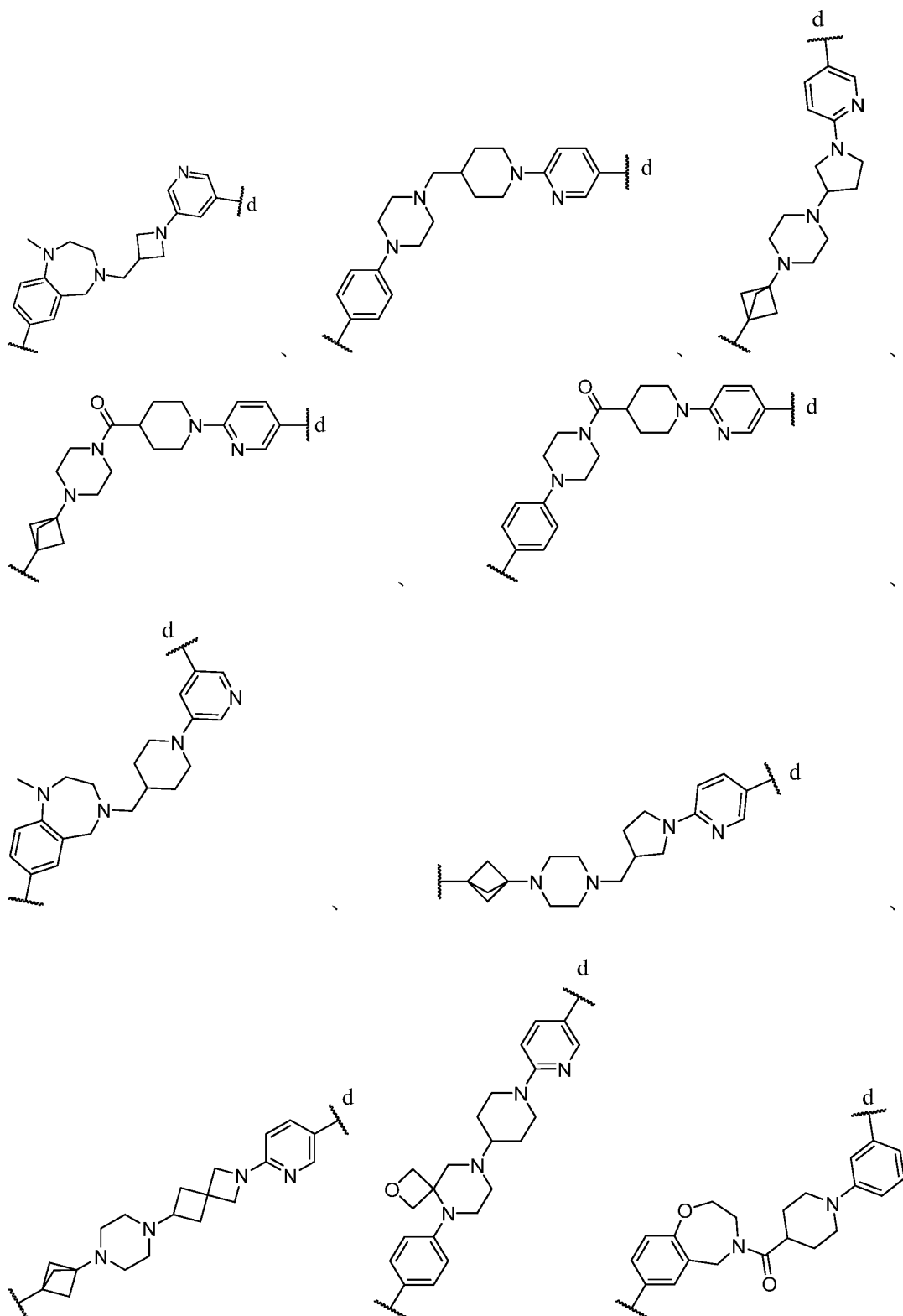


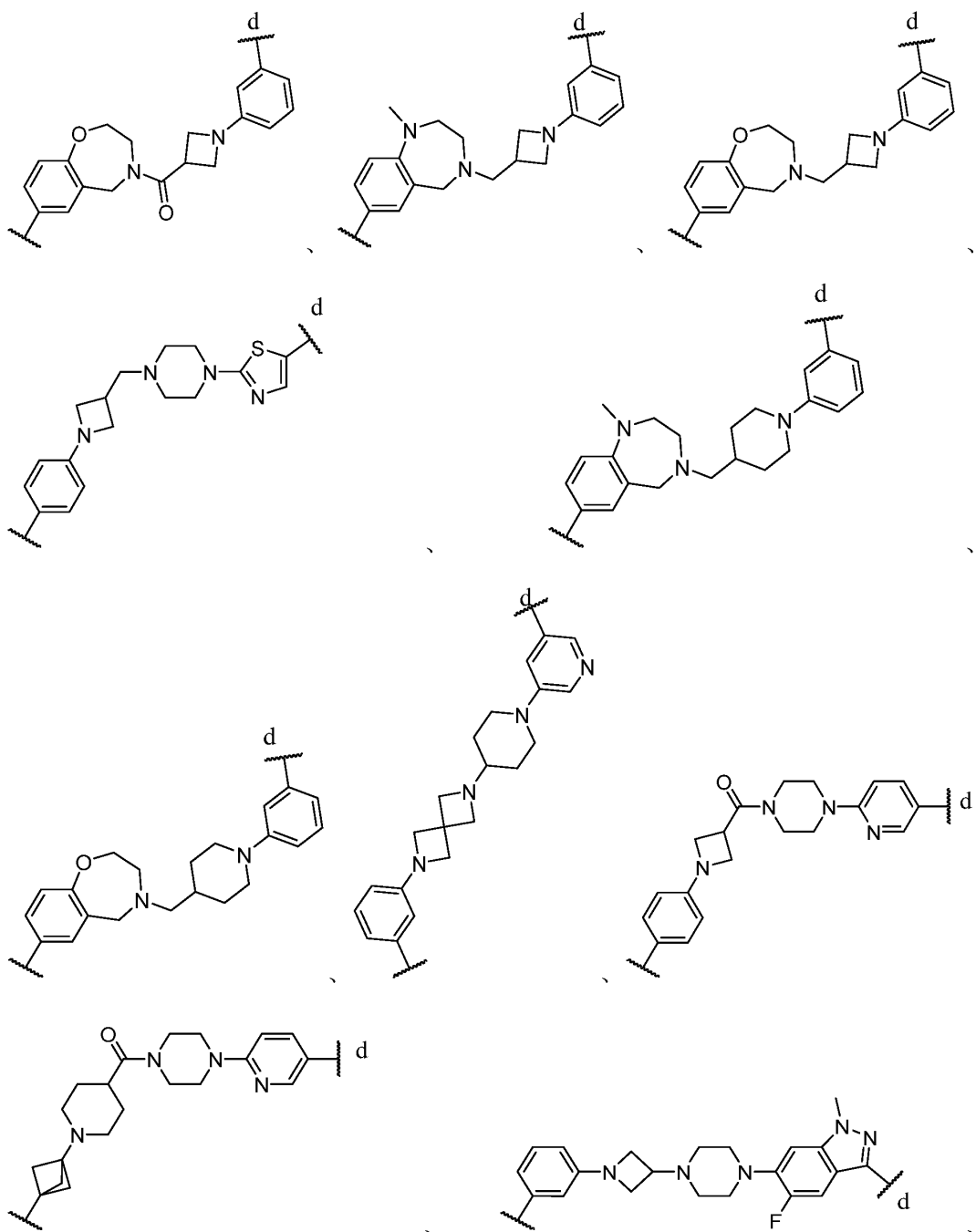


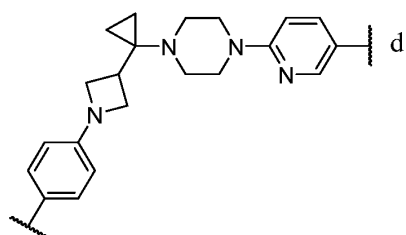
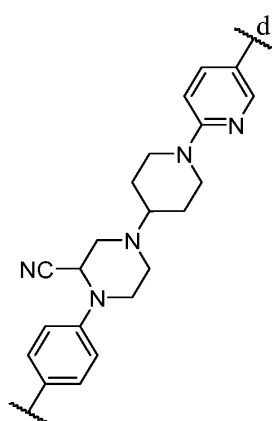
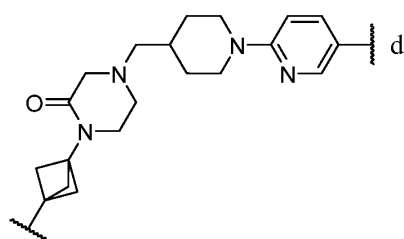
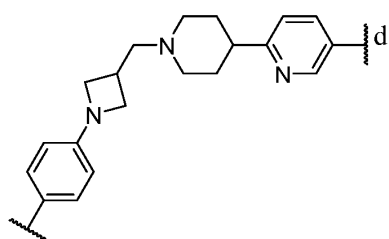
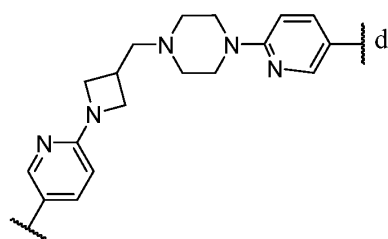
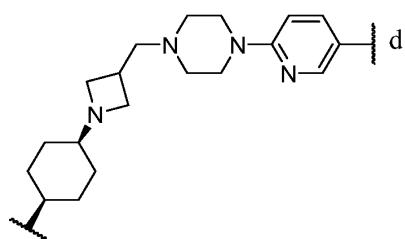
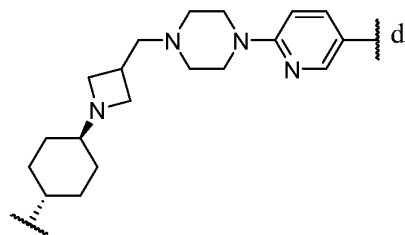
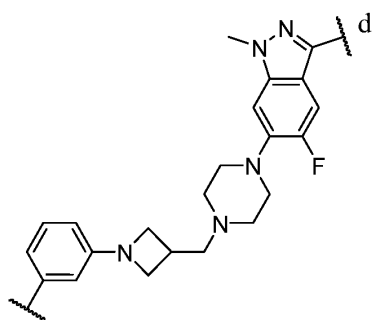


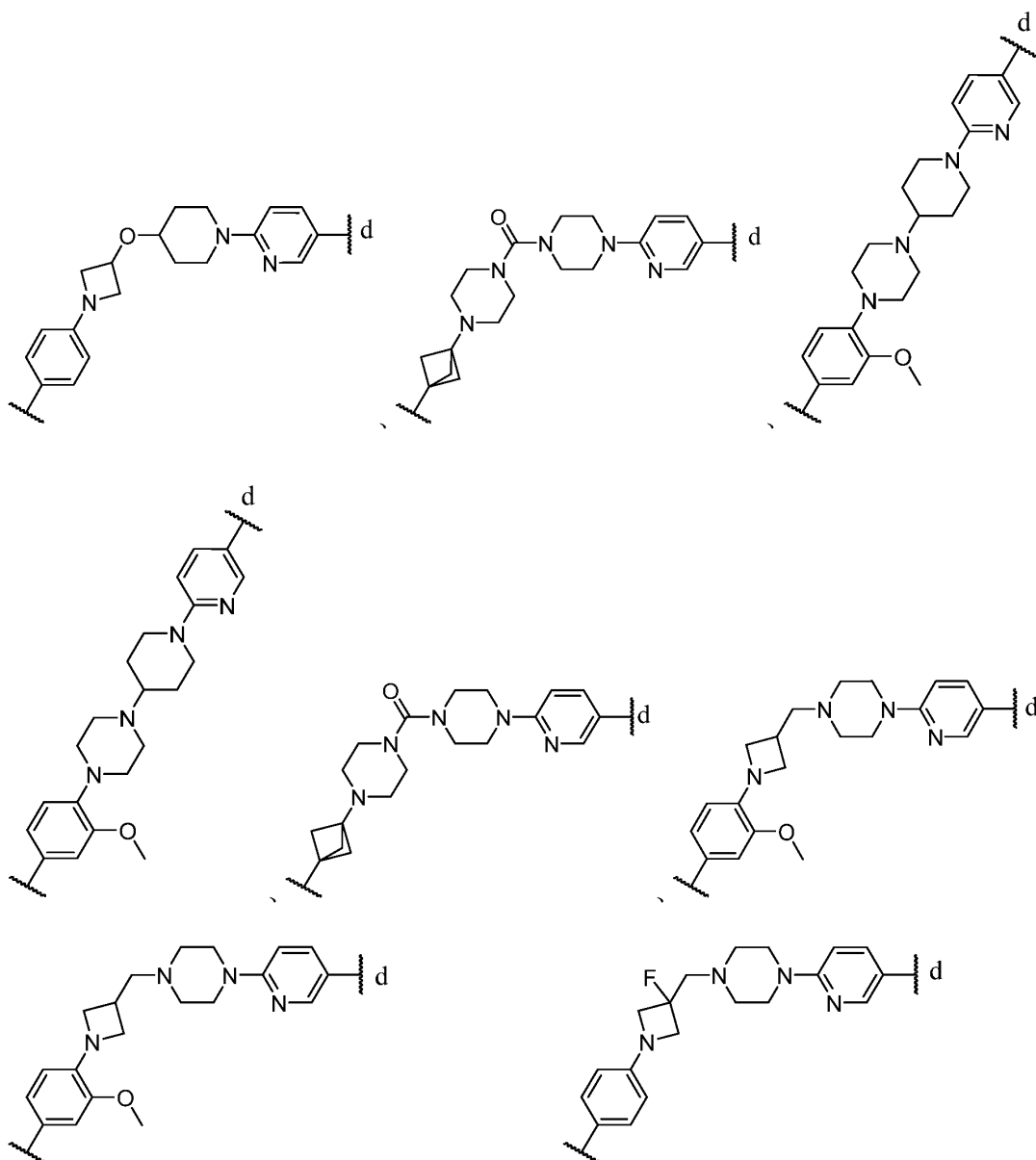


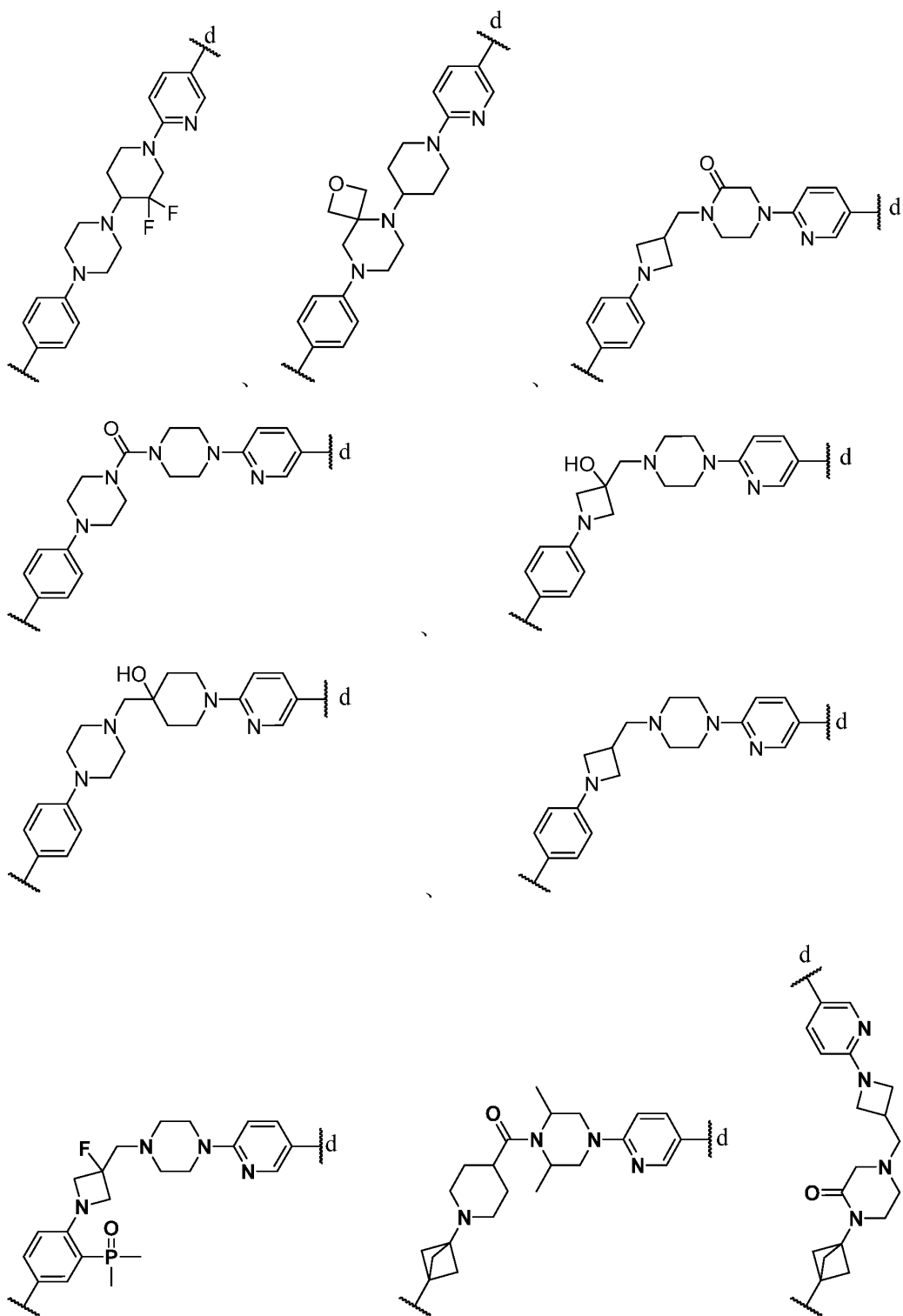


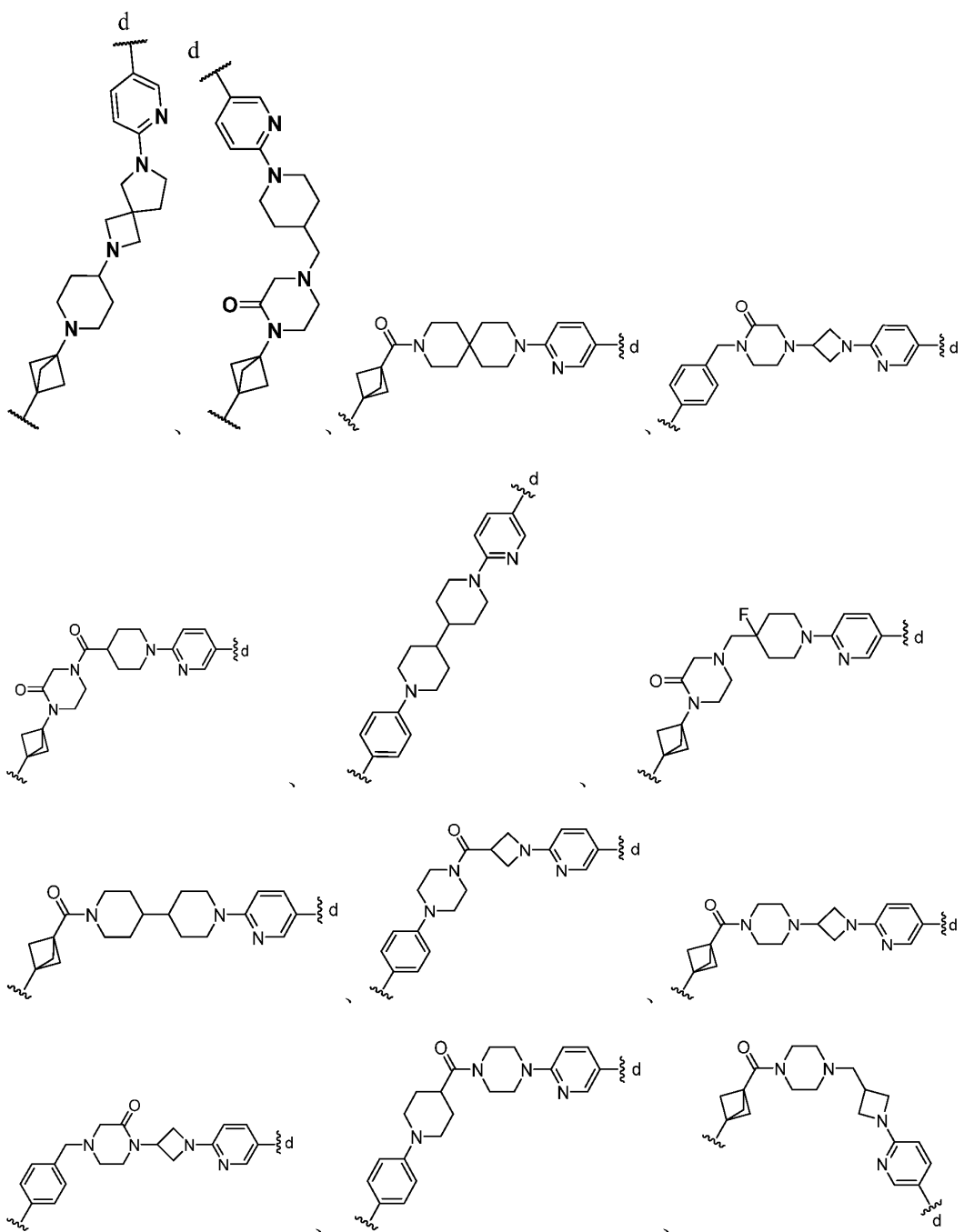


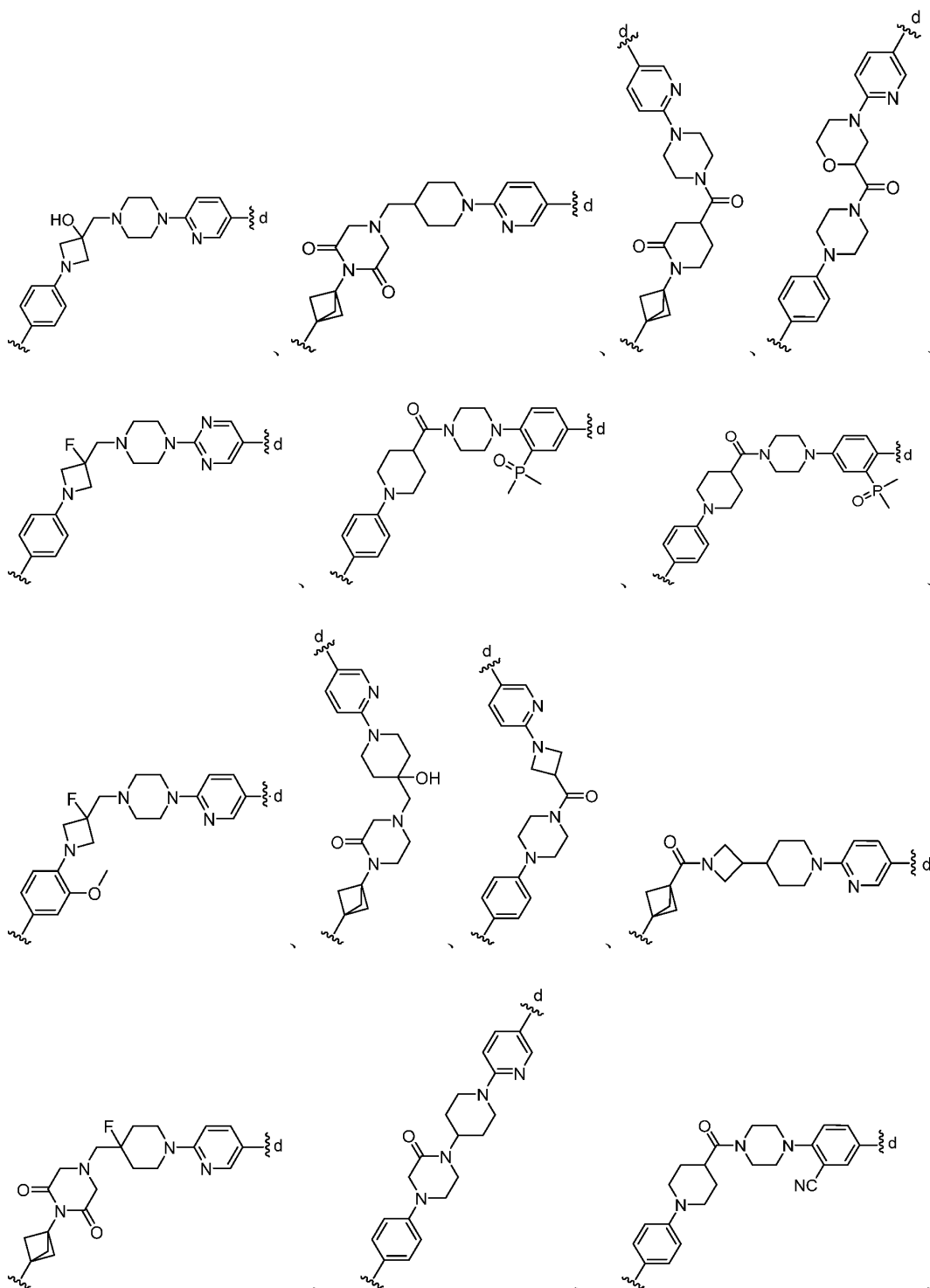


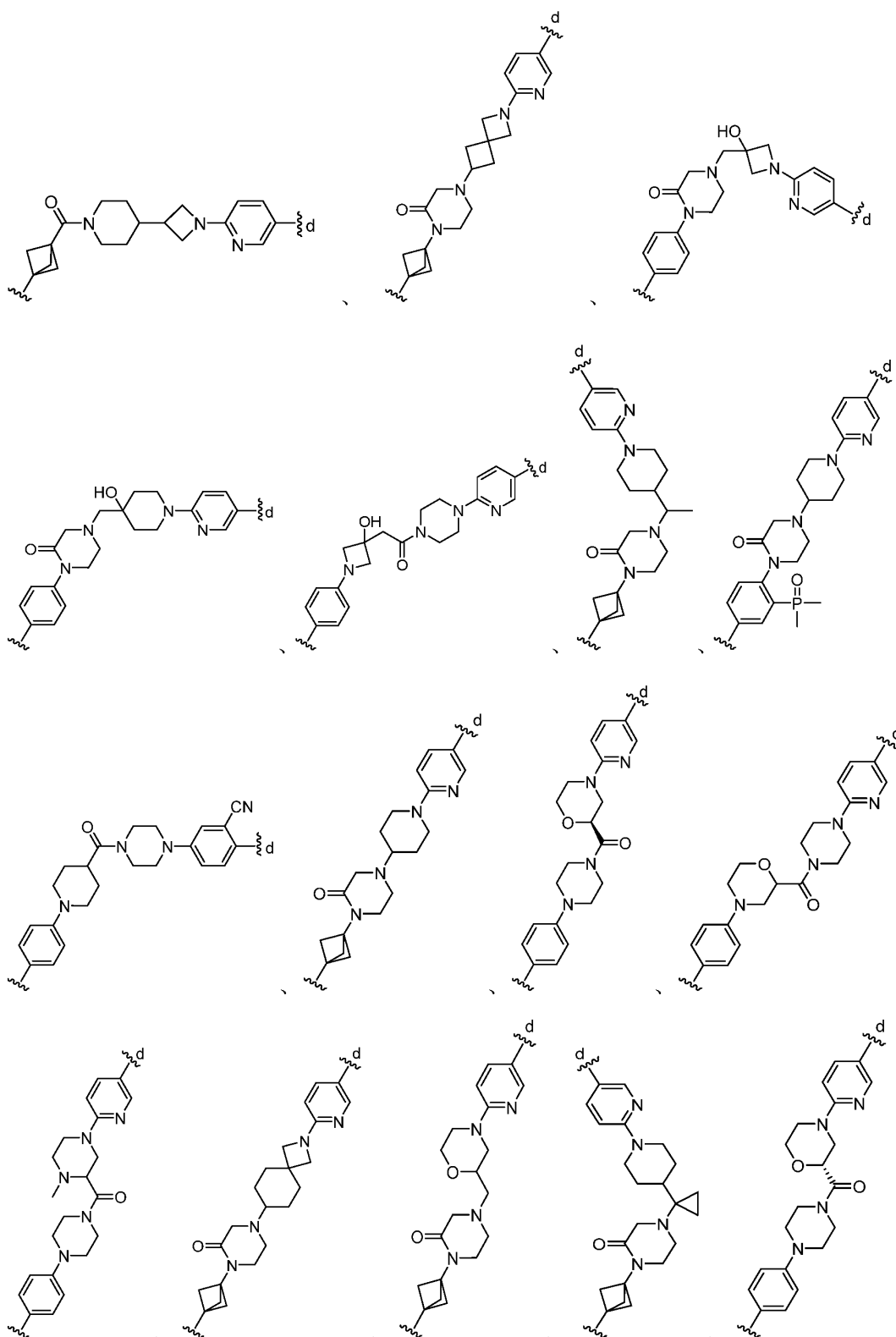


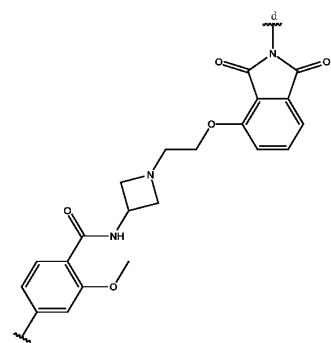
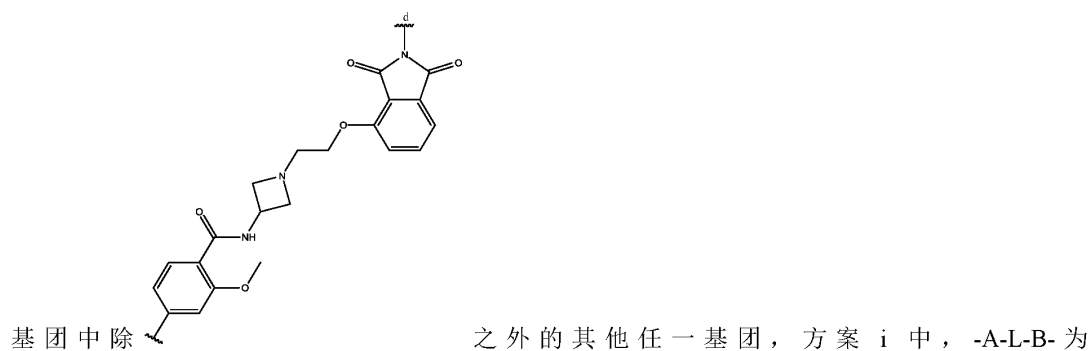
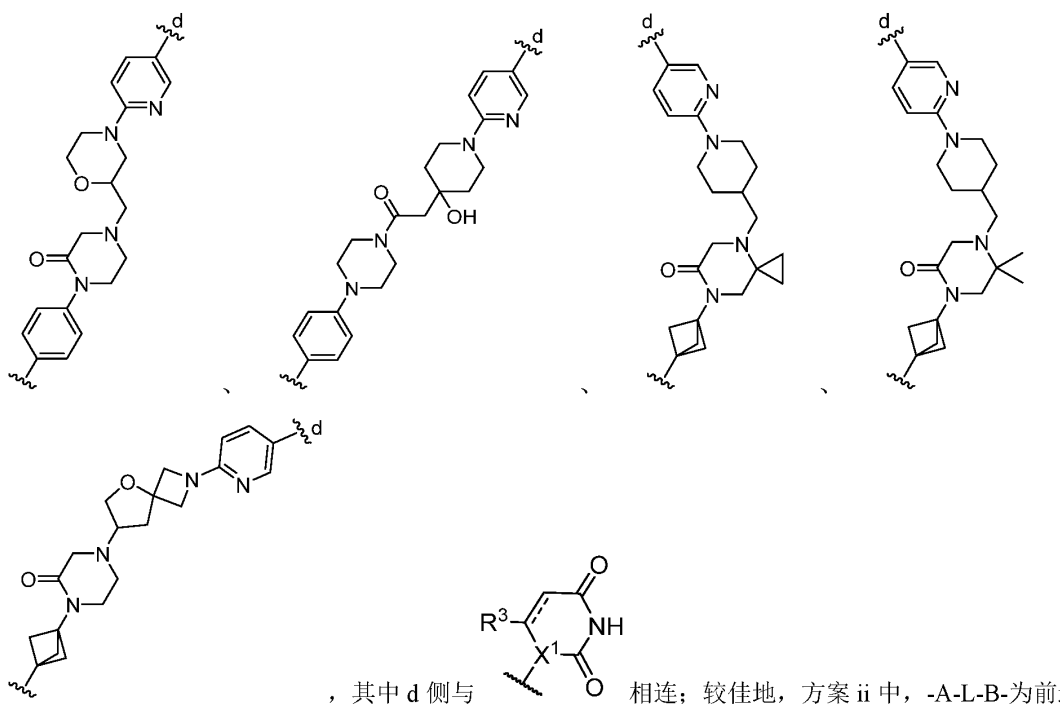






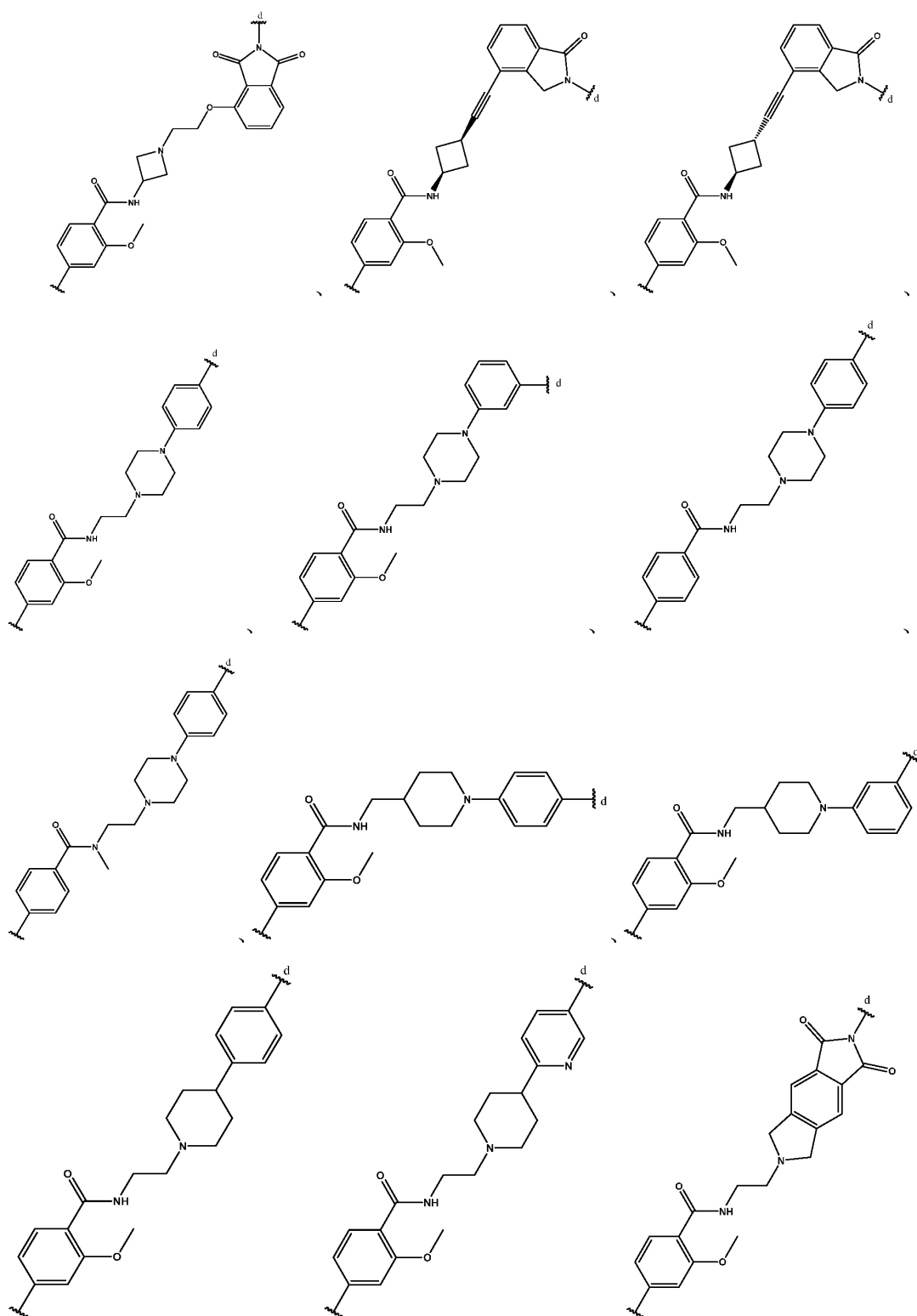


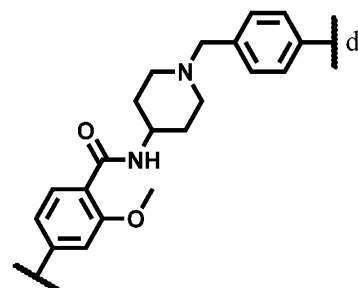
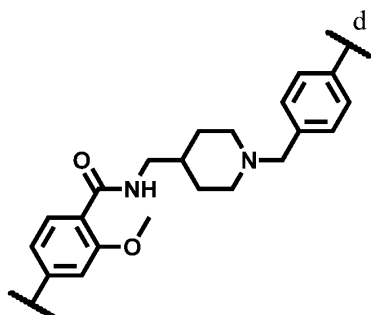
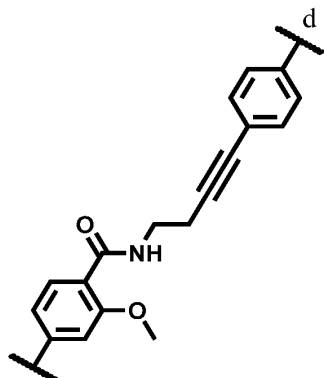
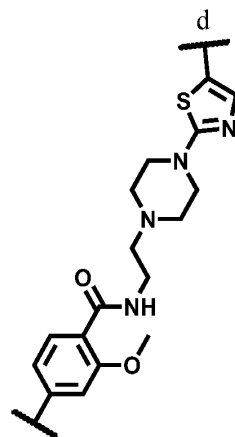
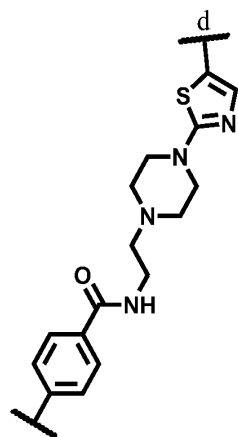
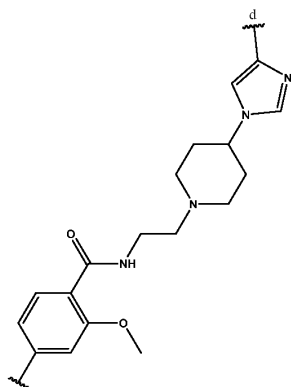
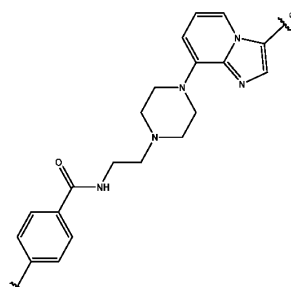
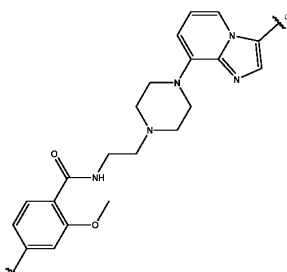
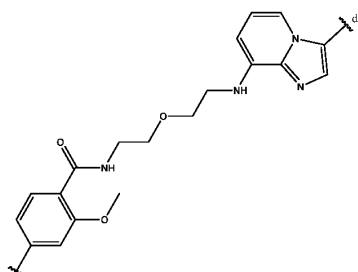
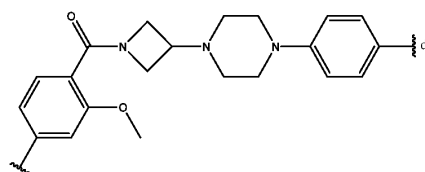
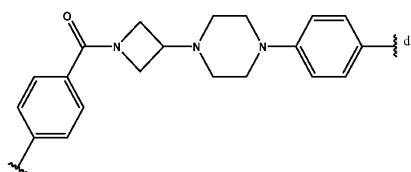


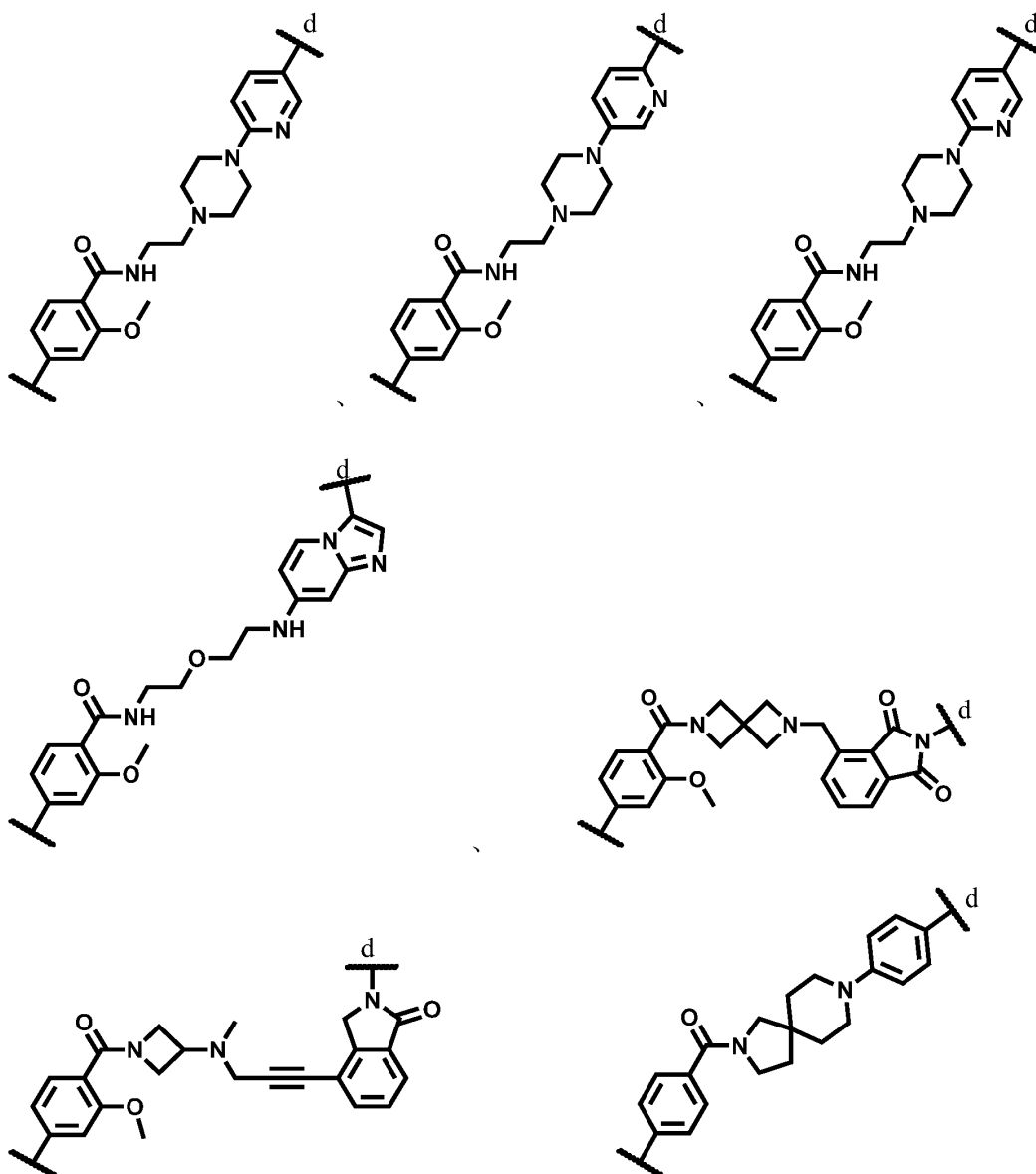


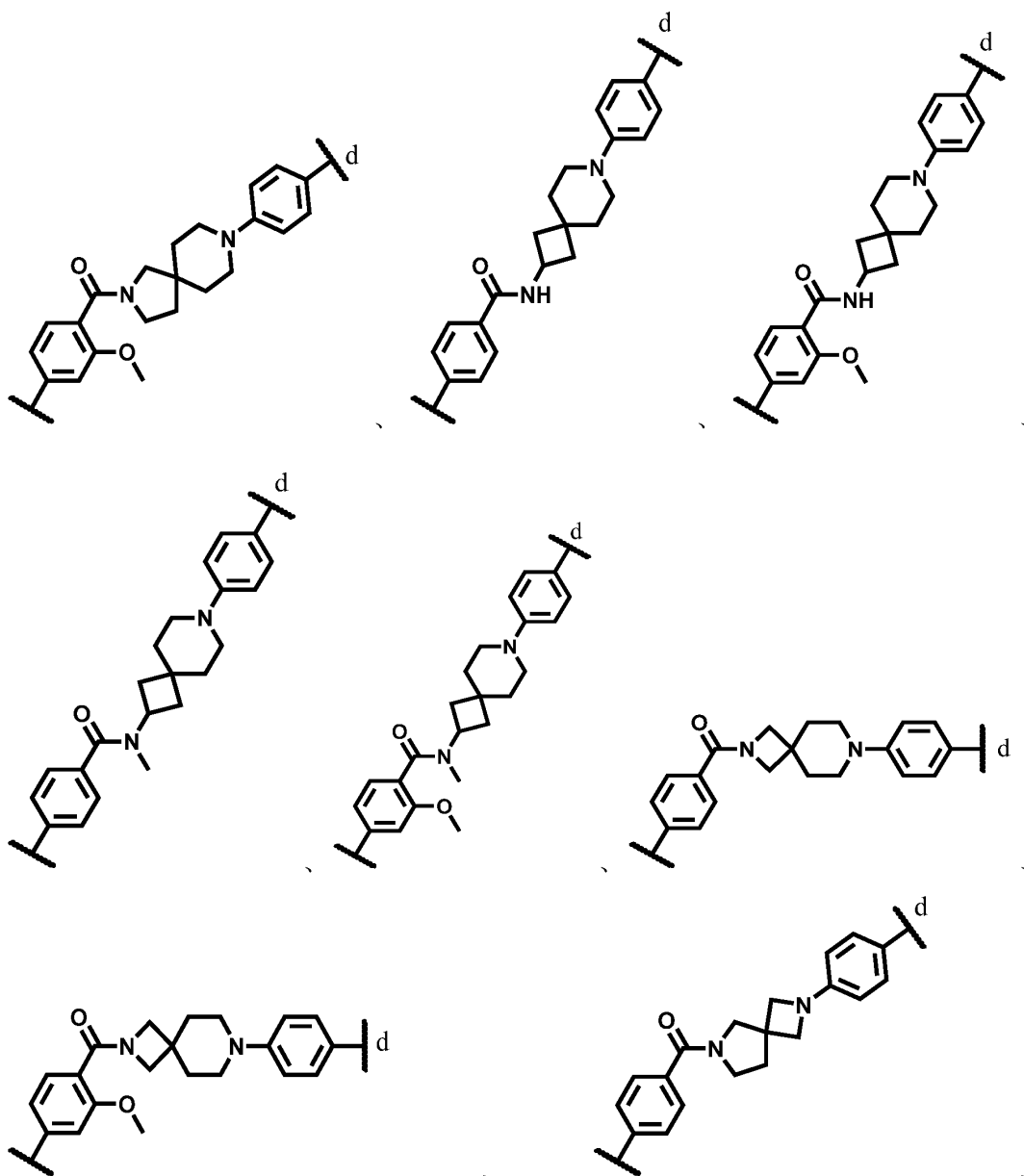
15、如权利要求 1-6 任一项所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，

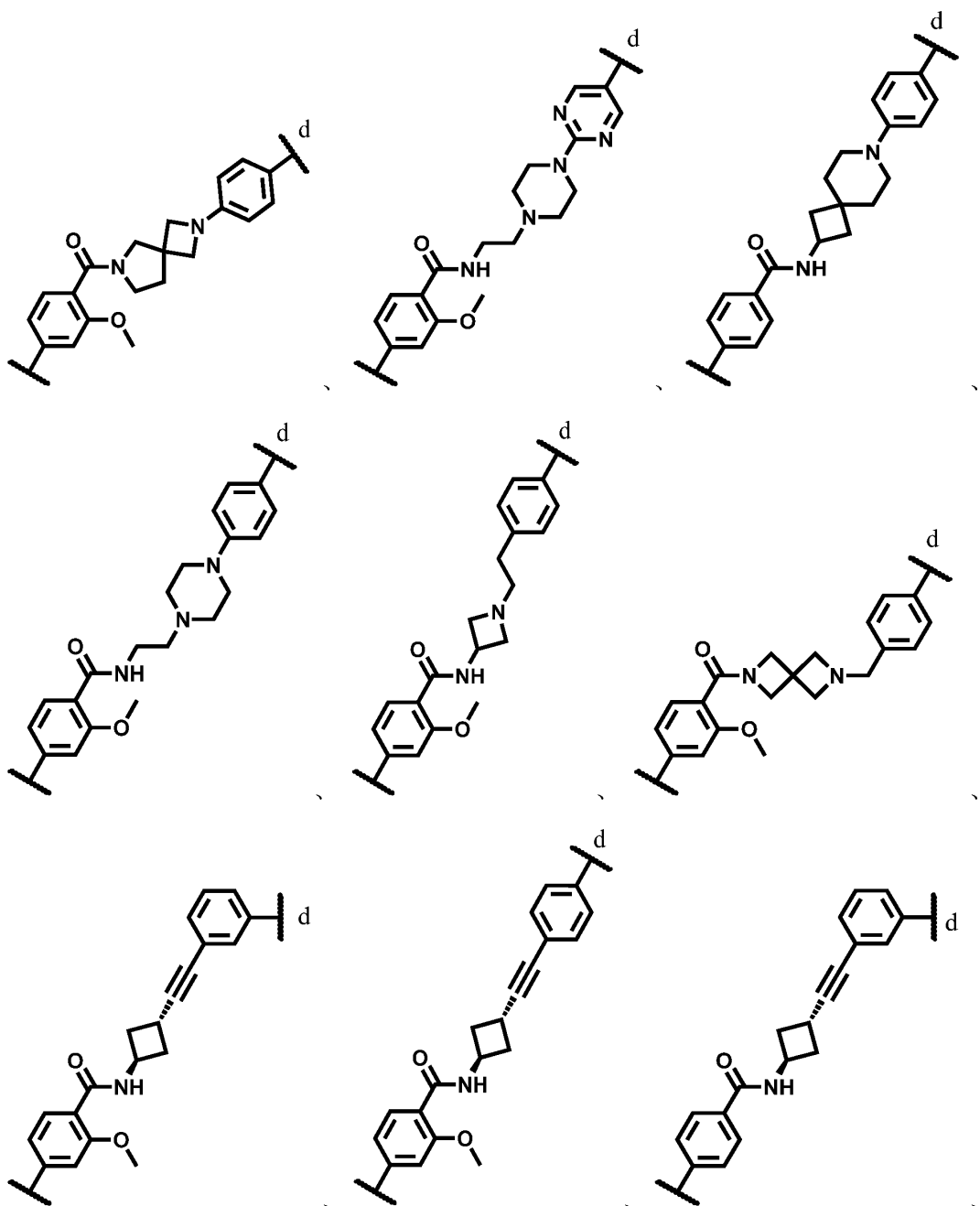
(1) -A-L-B-为：

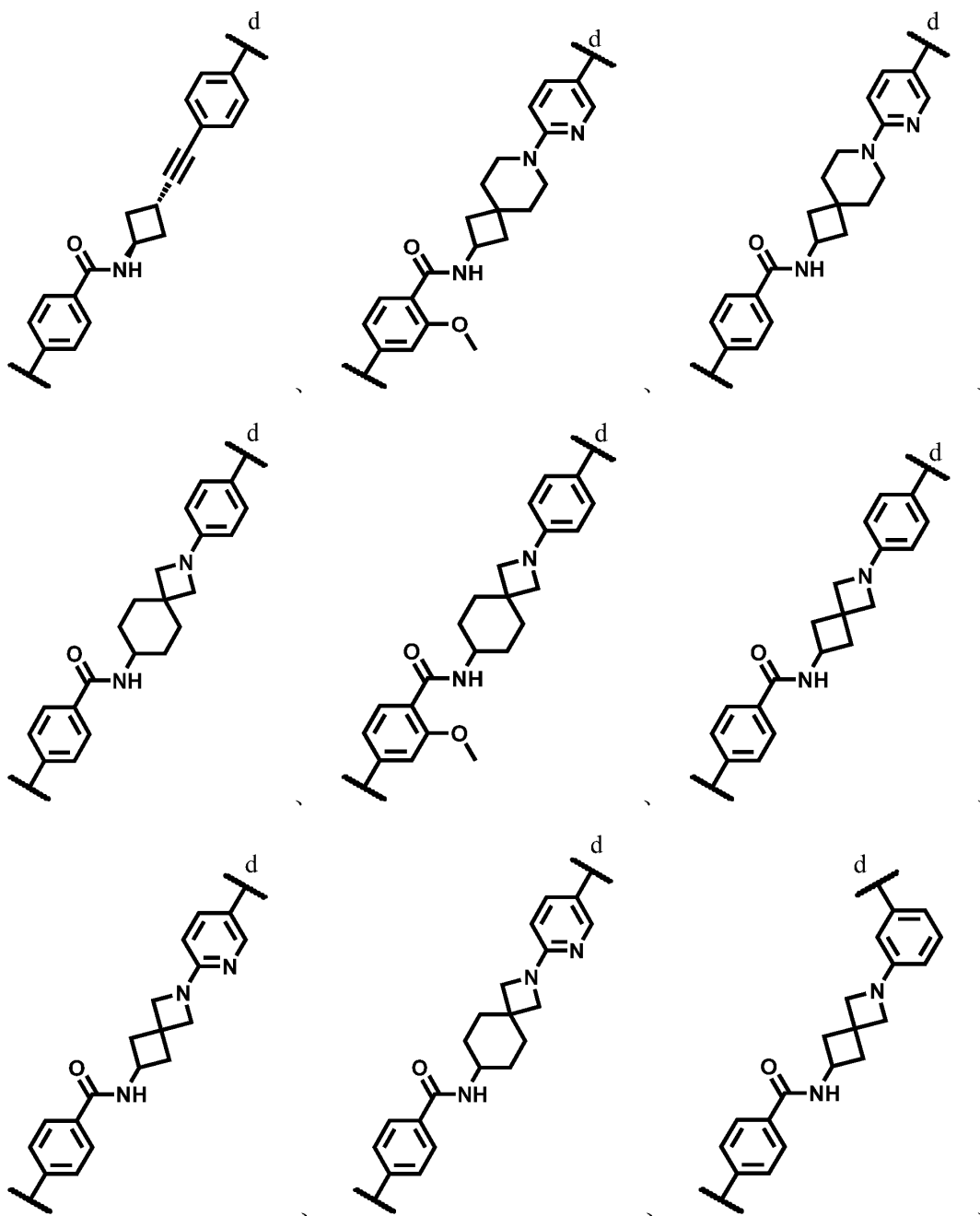


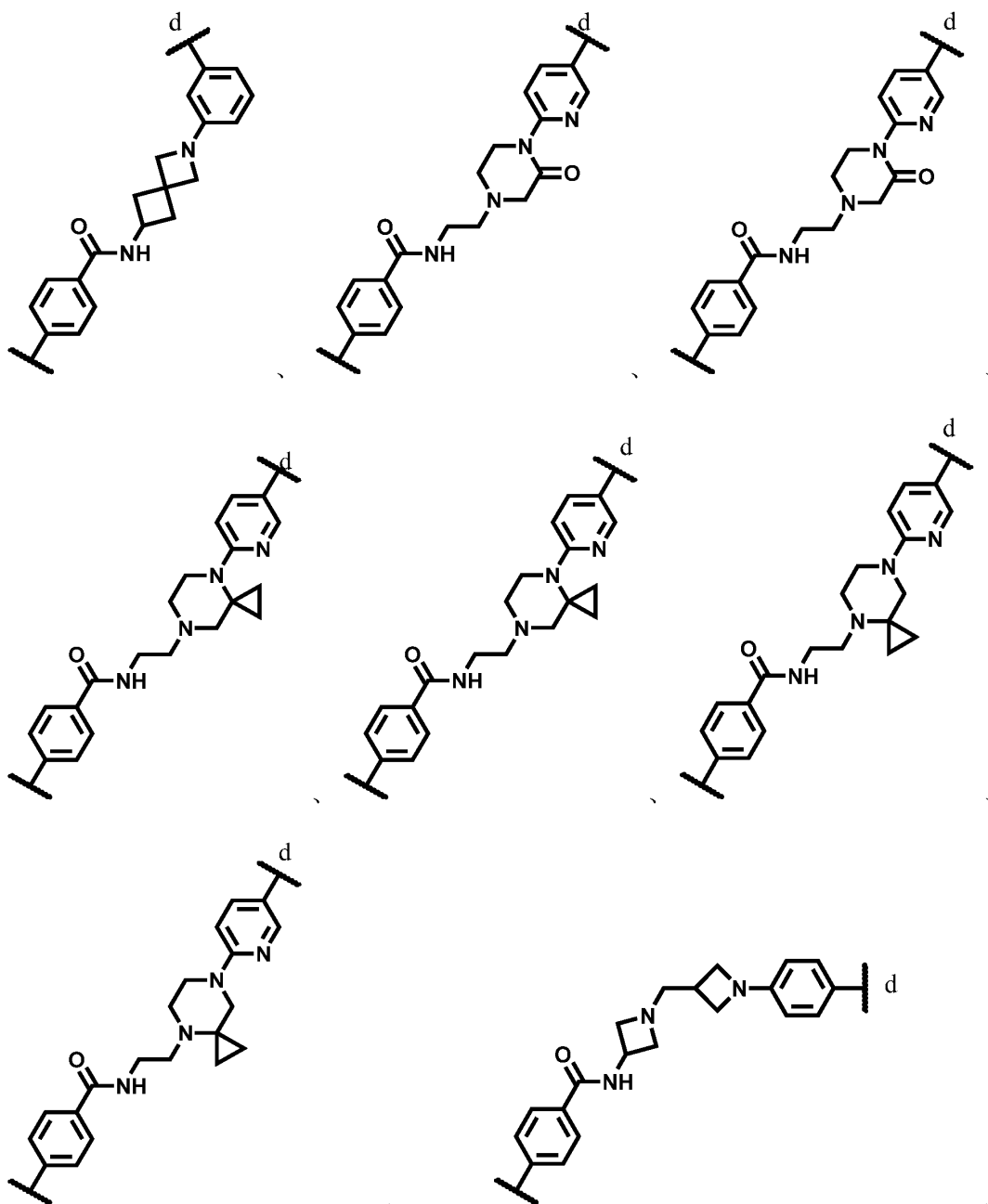


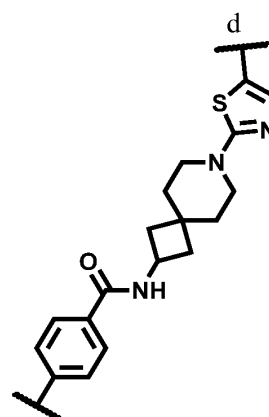
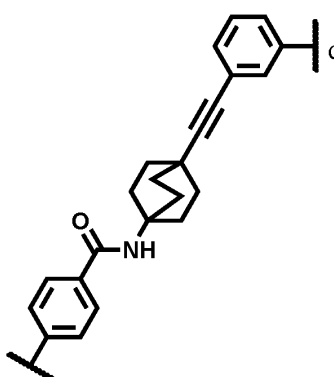
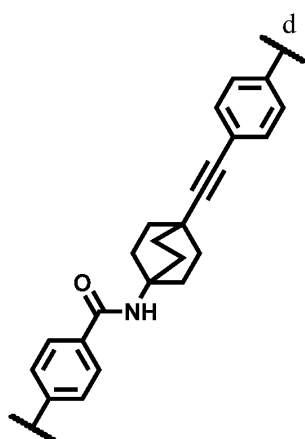
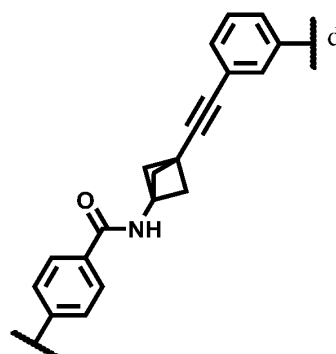
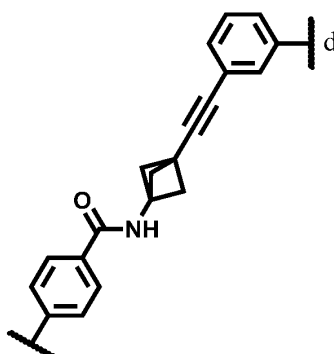
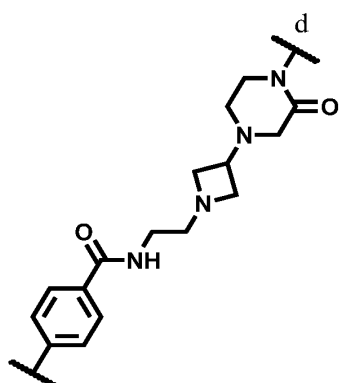
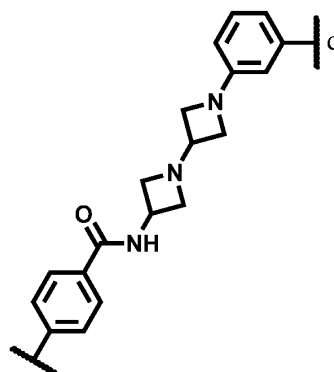
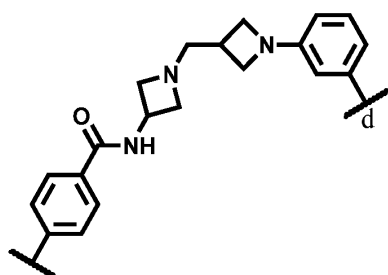
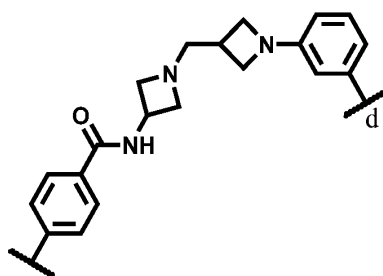
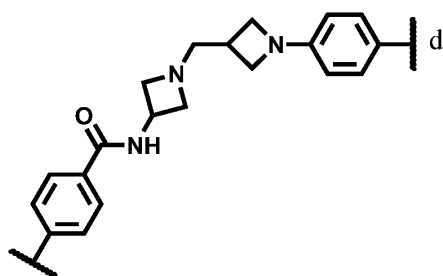


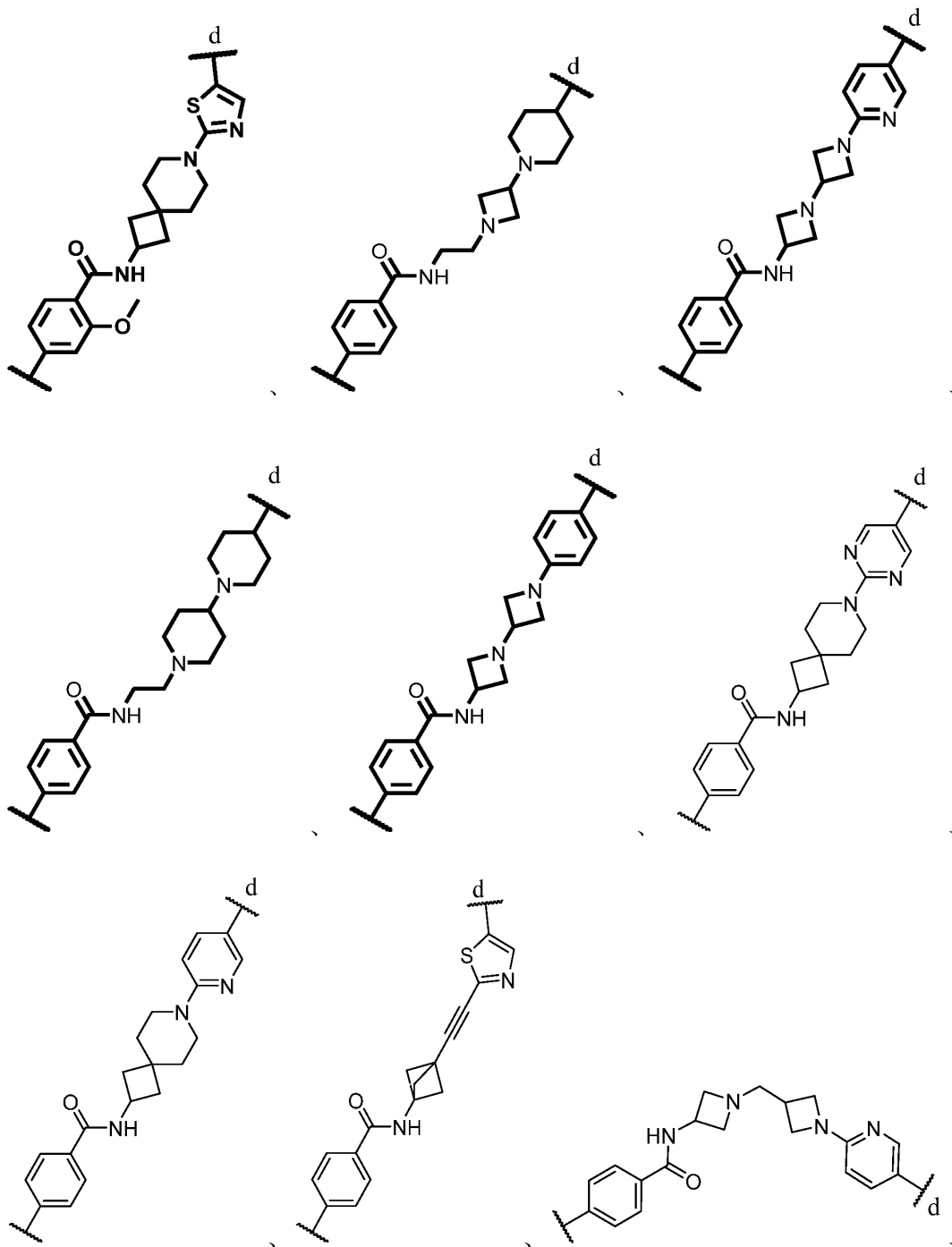


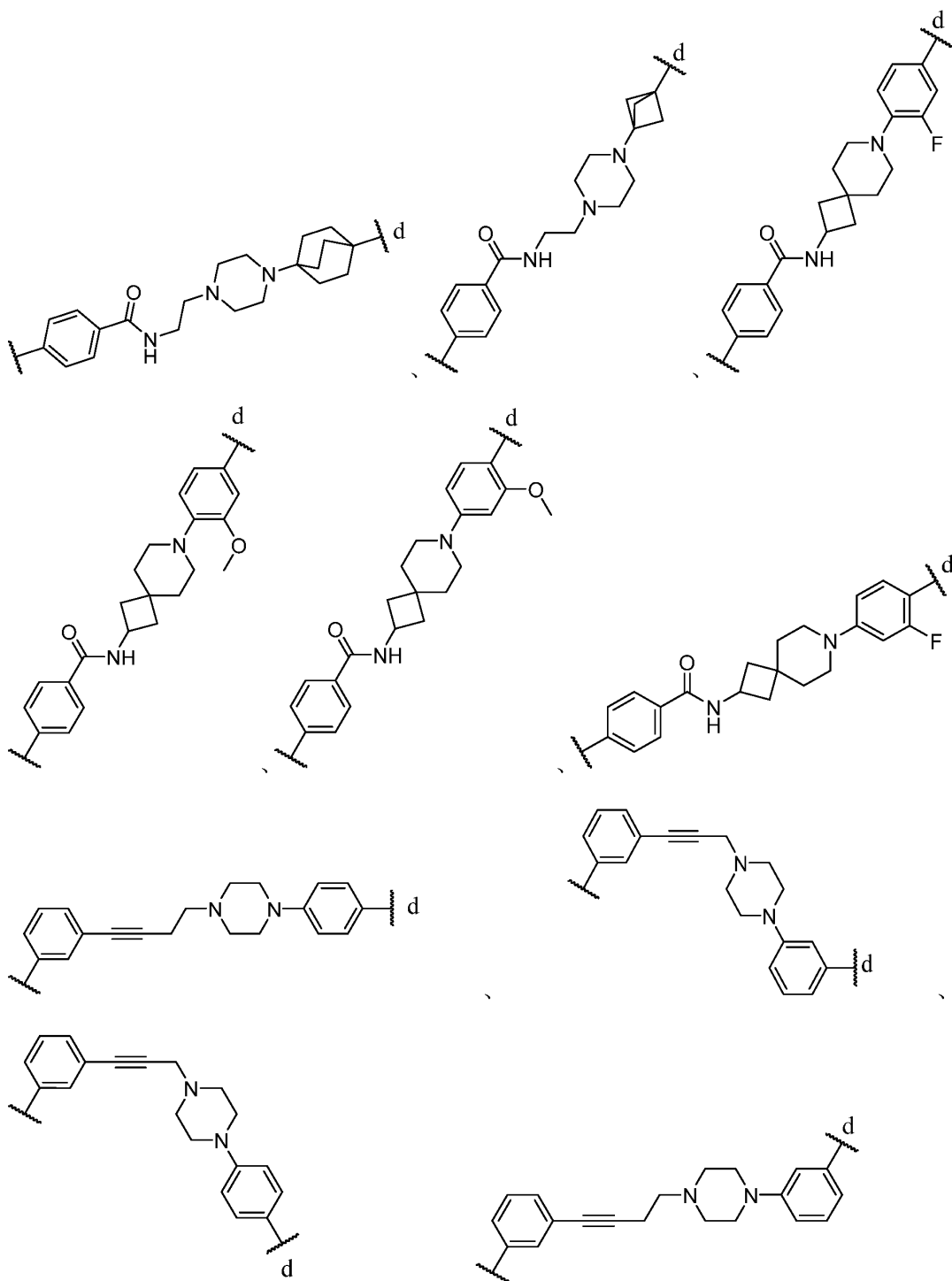


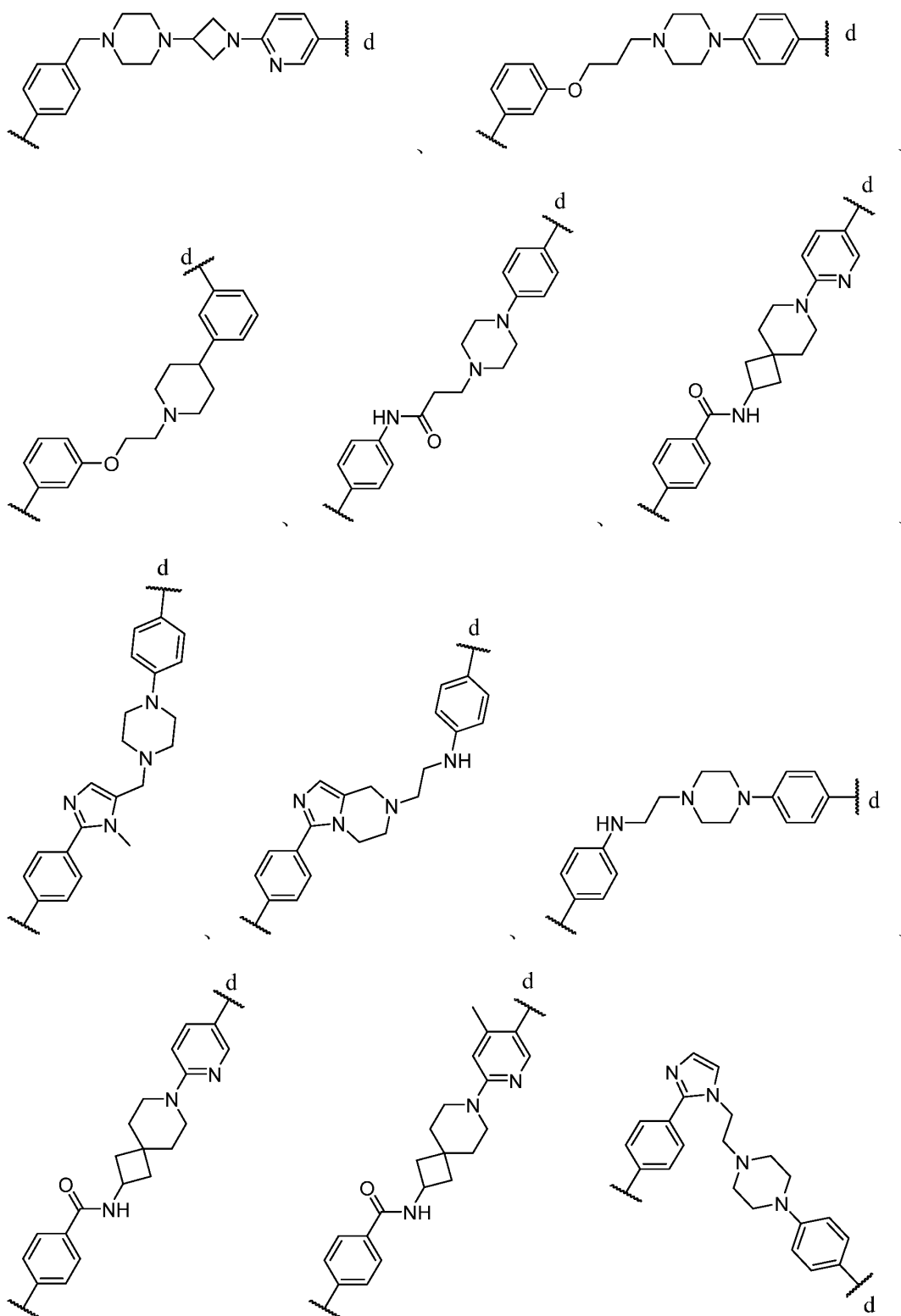


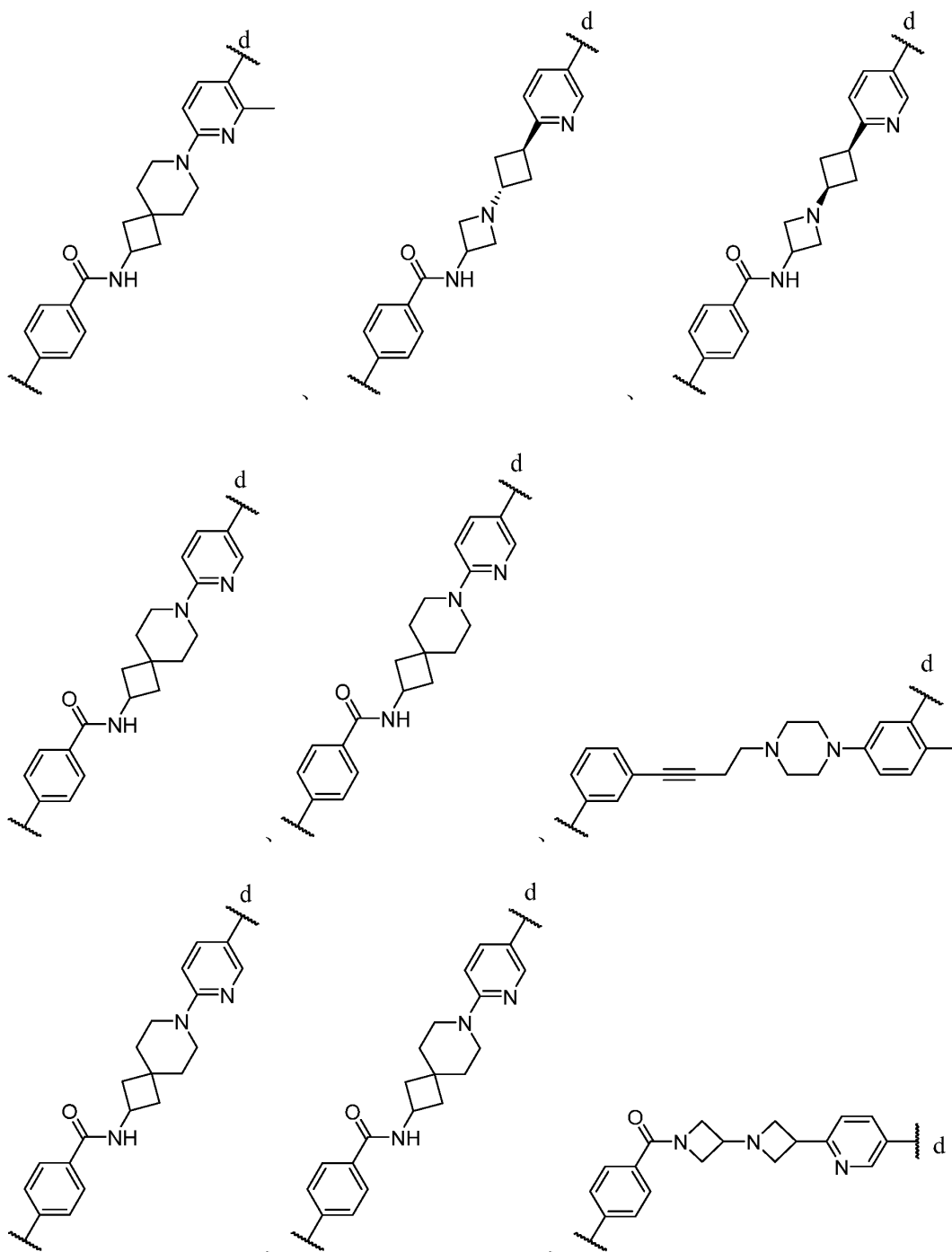


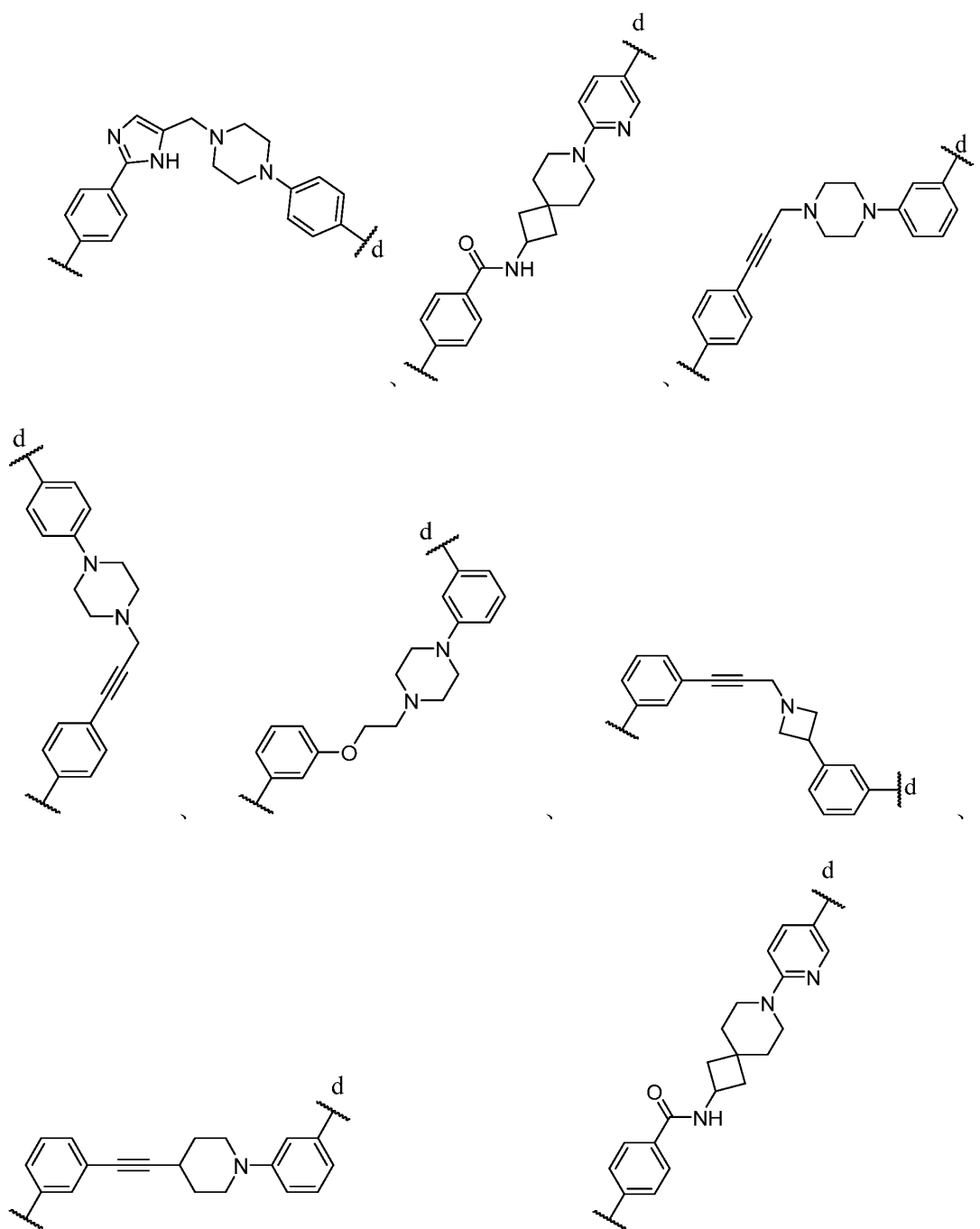


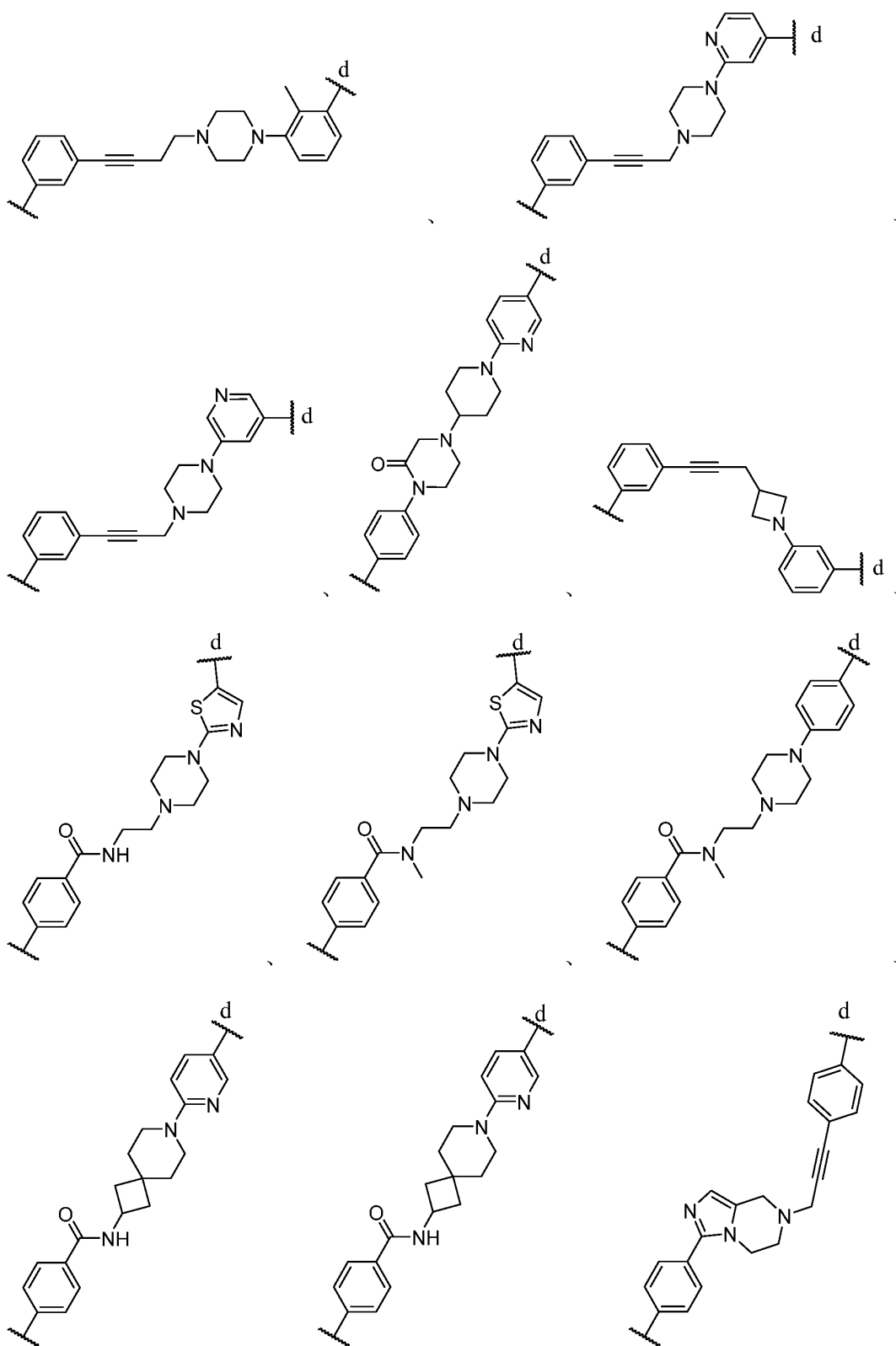


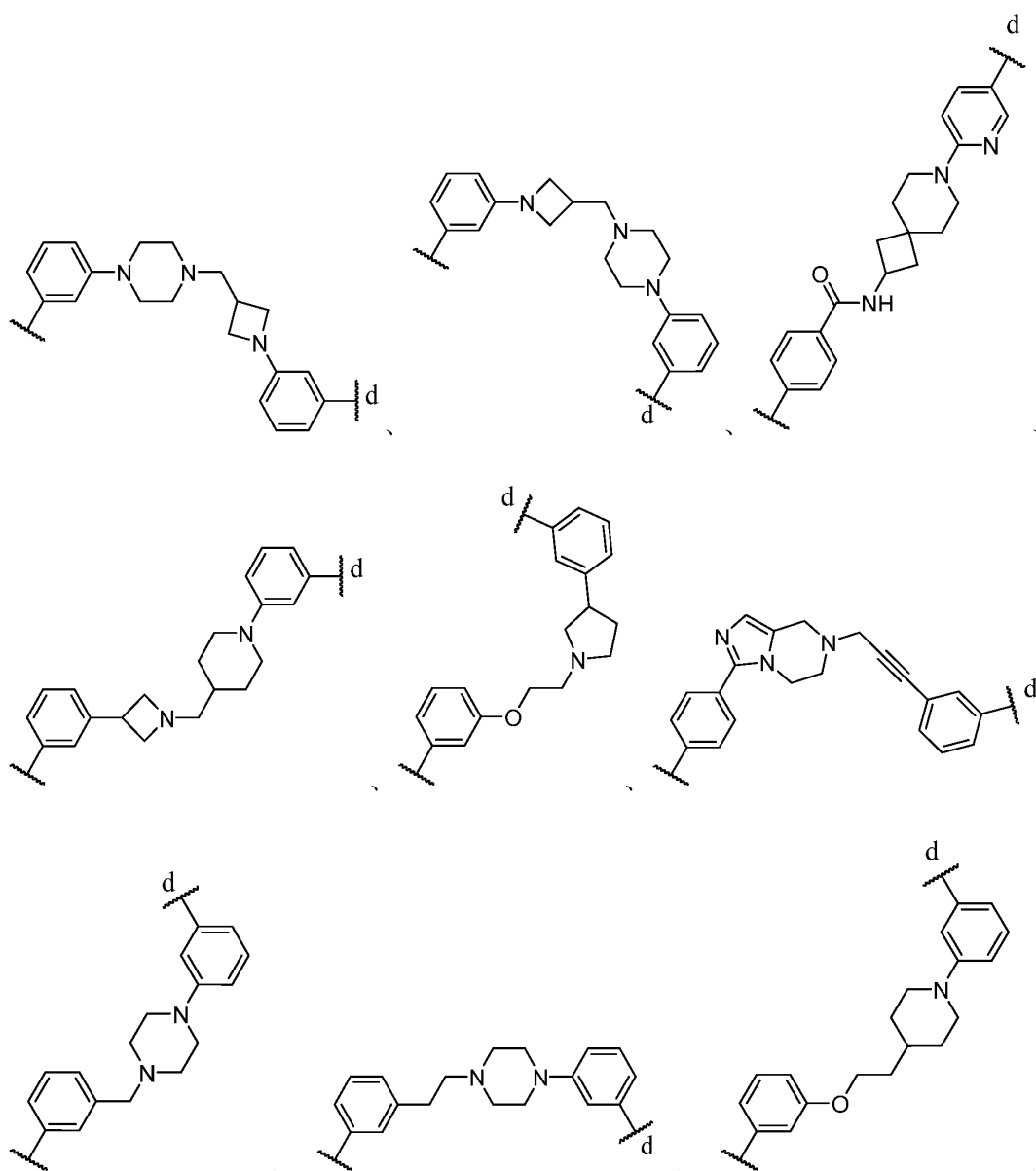


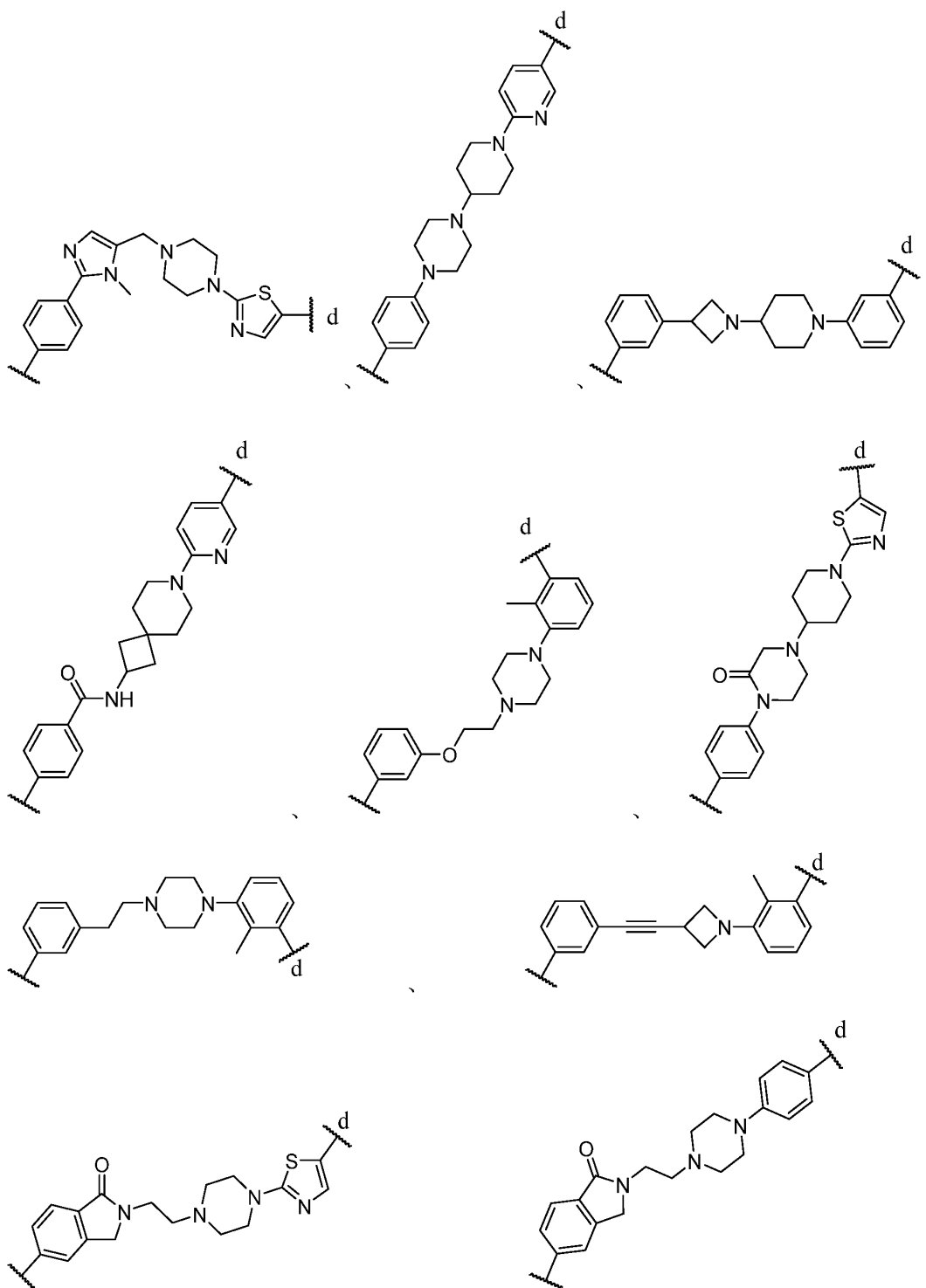


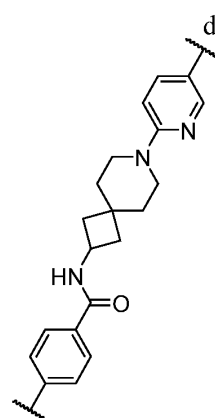
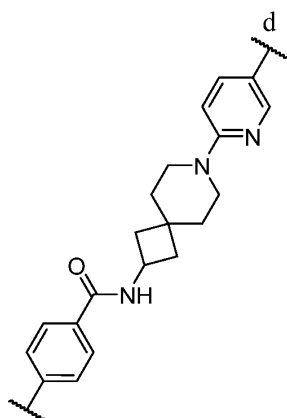
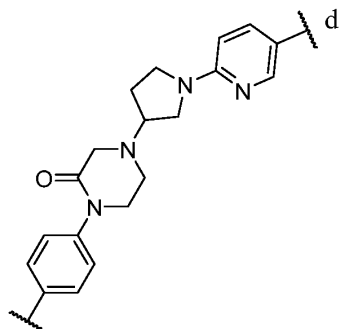
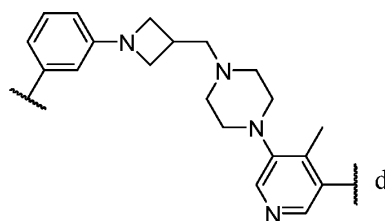
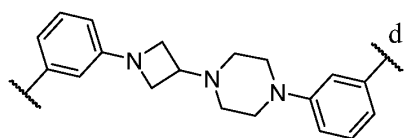
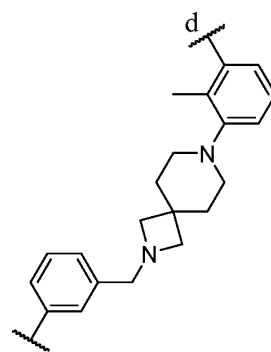
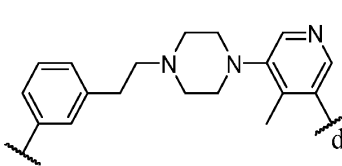
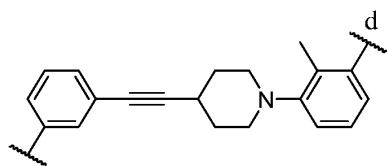
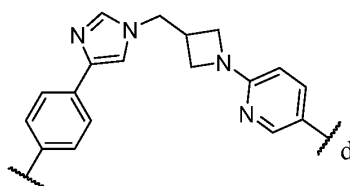
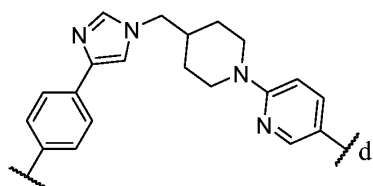


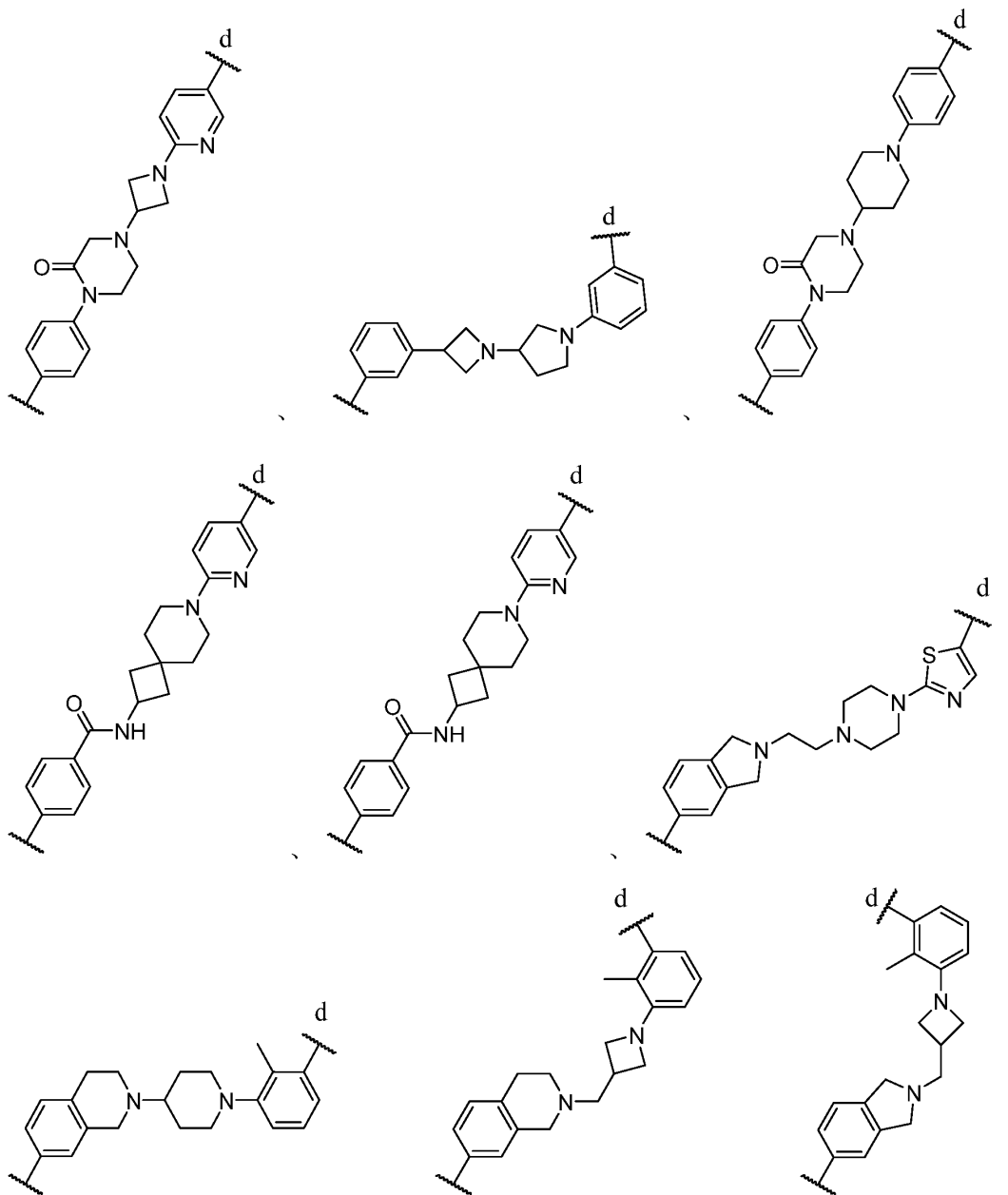


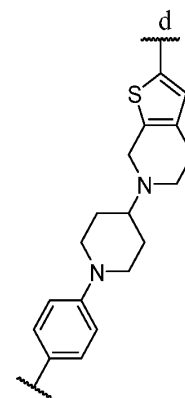
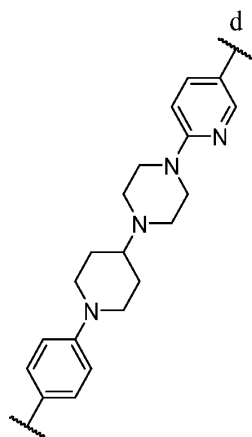
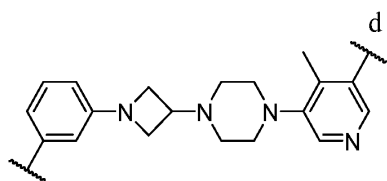
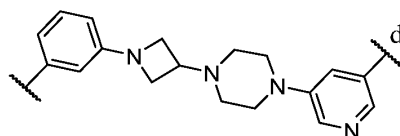
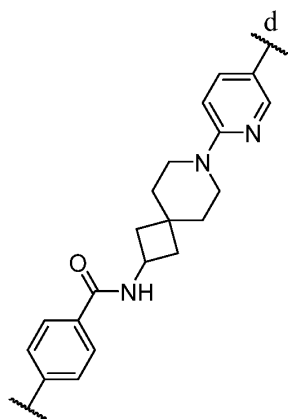
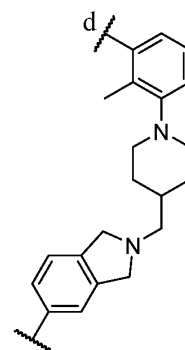
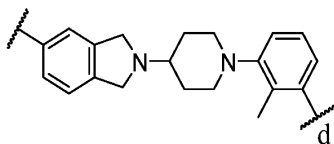
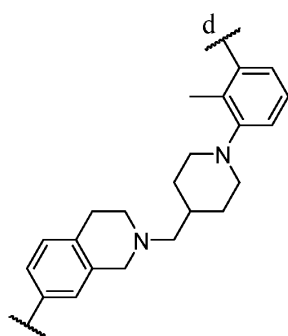


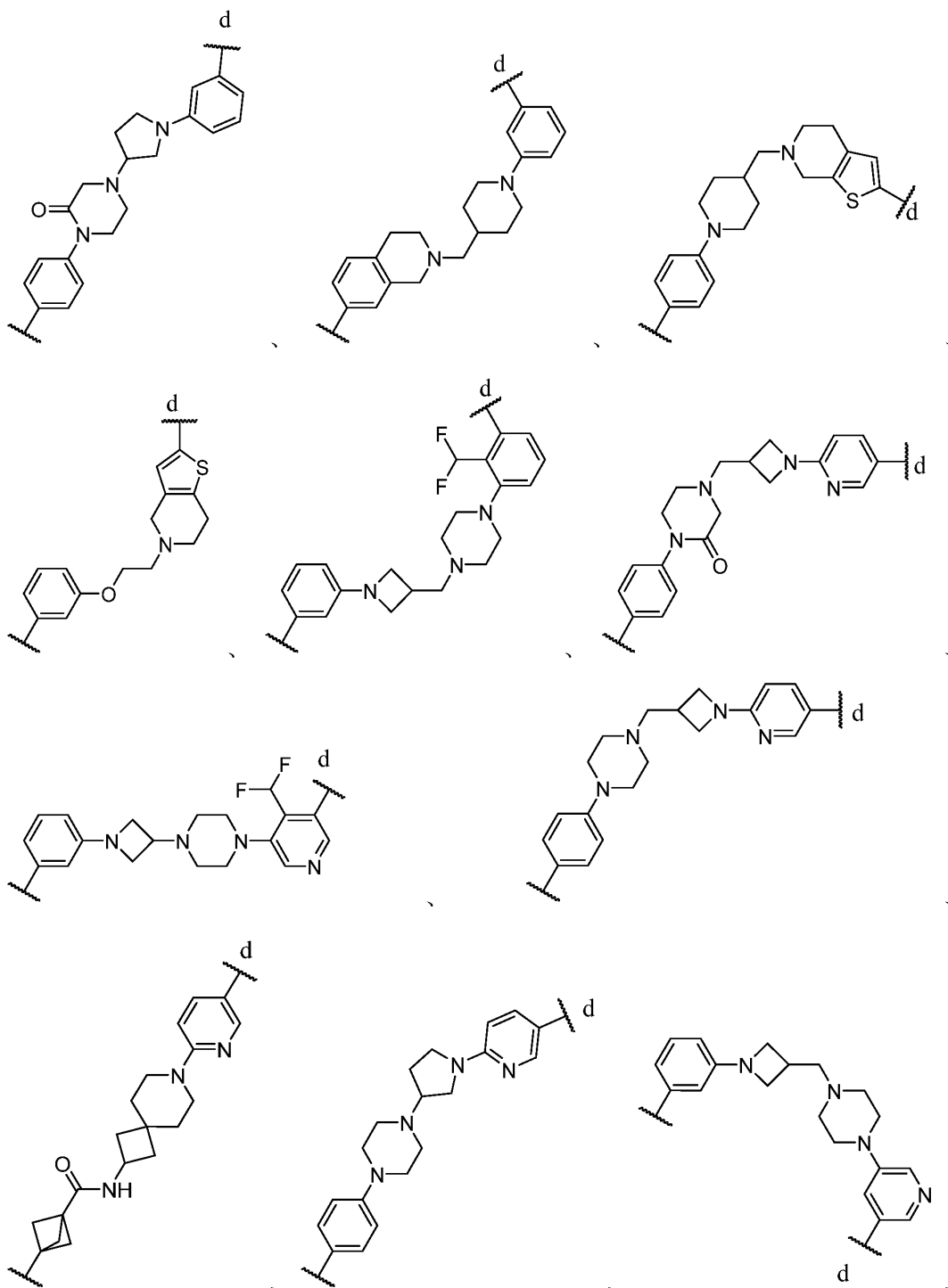


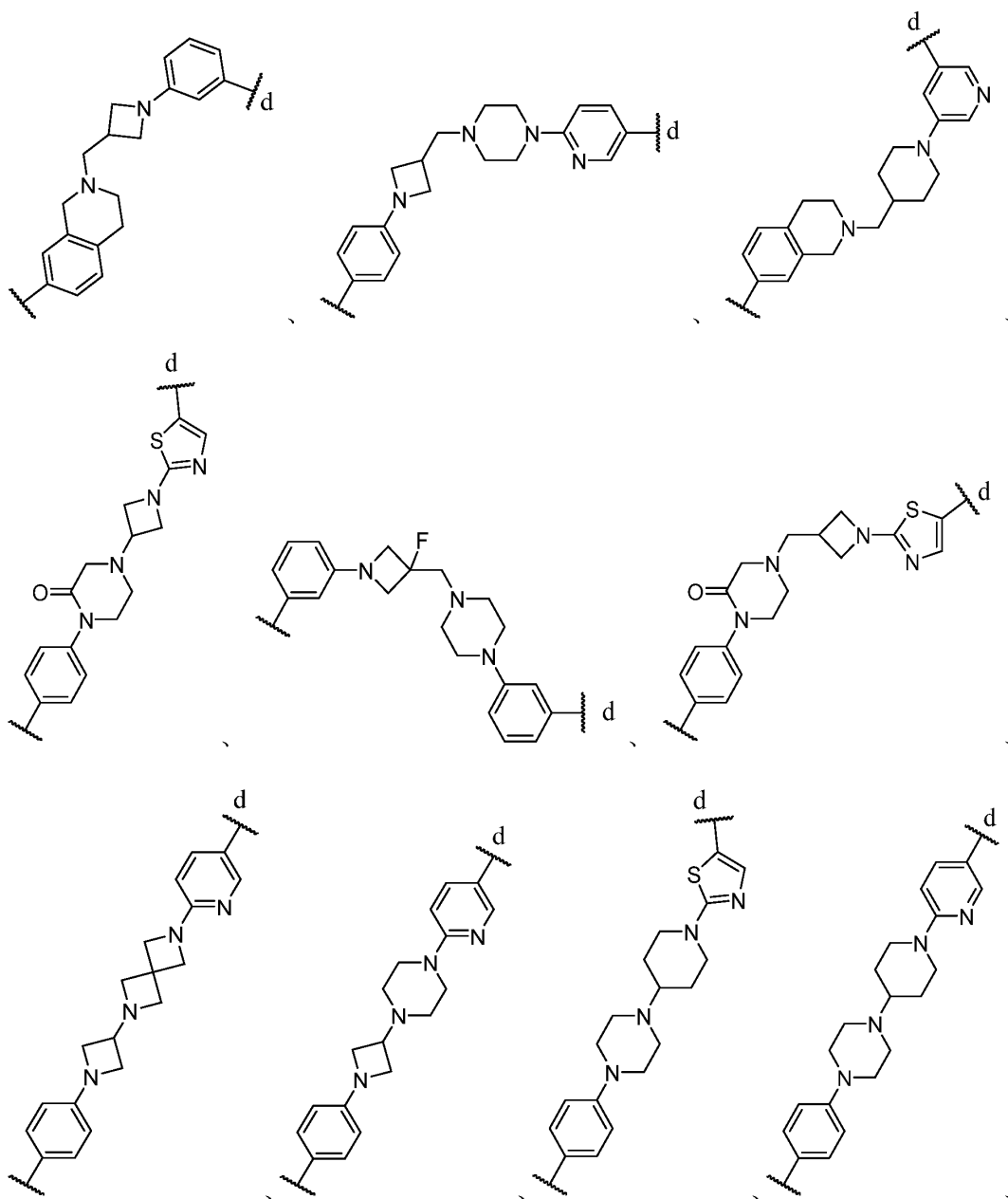


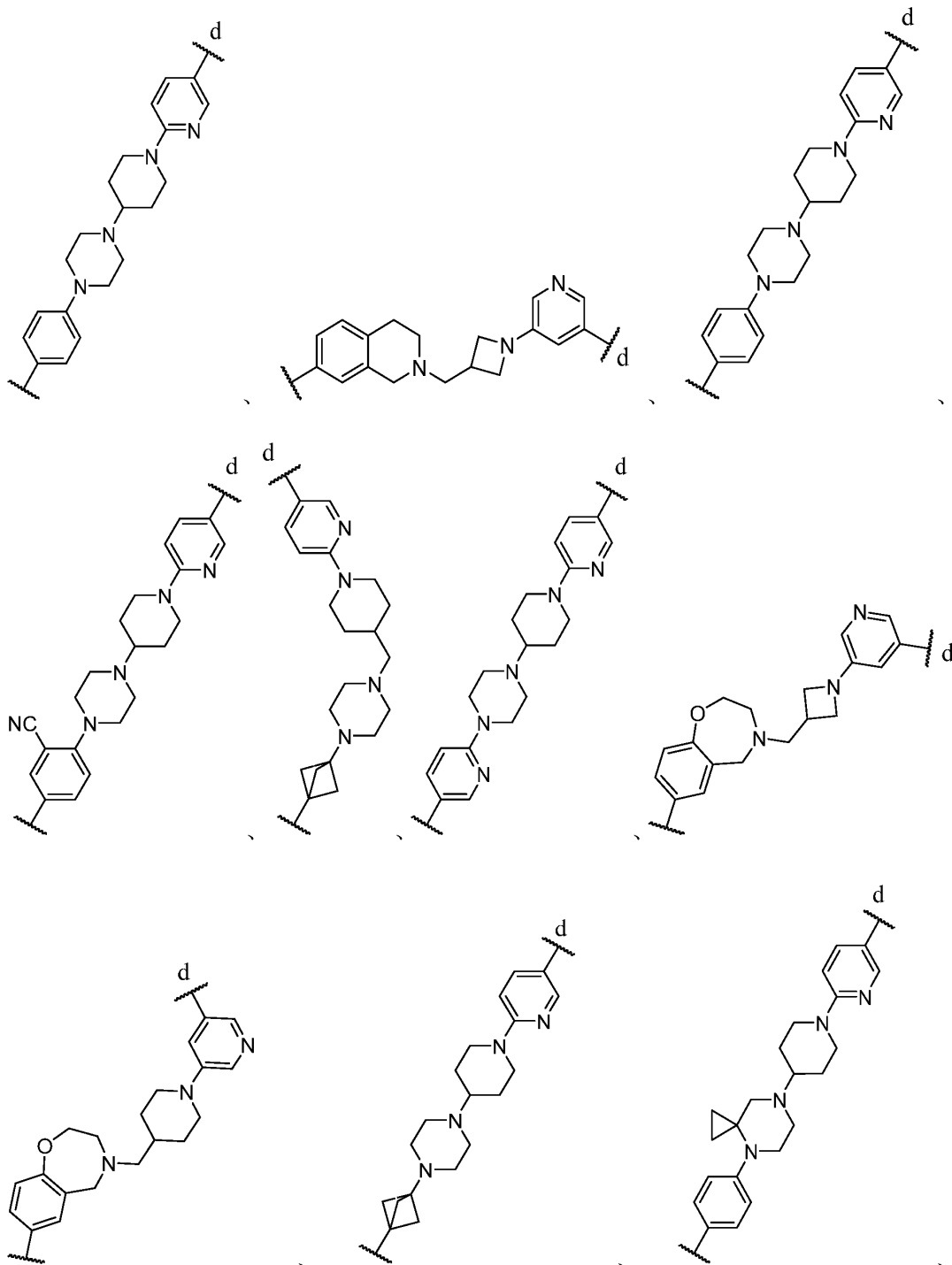


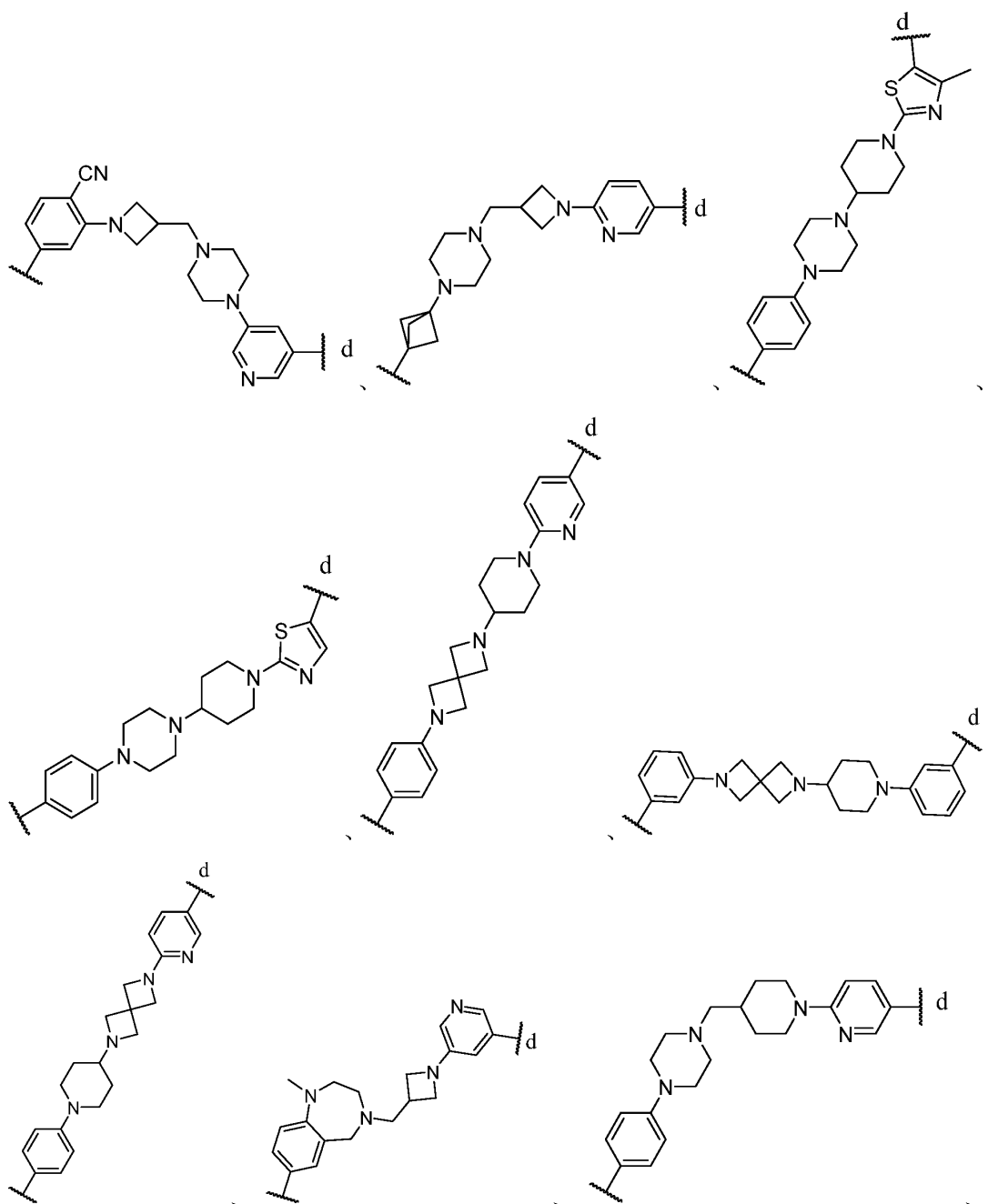


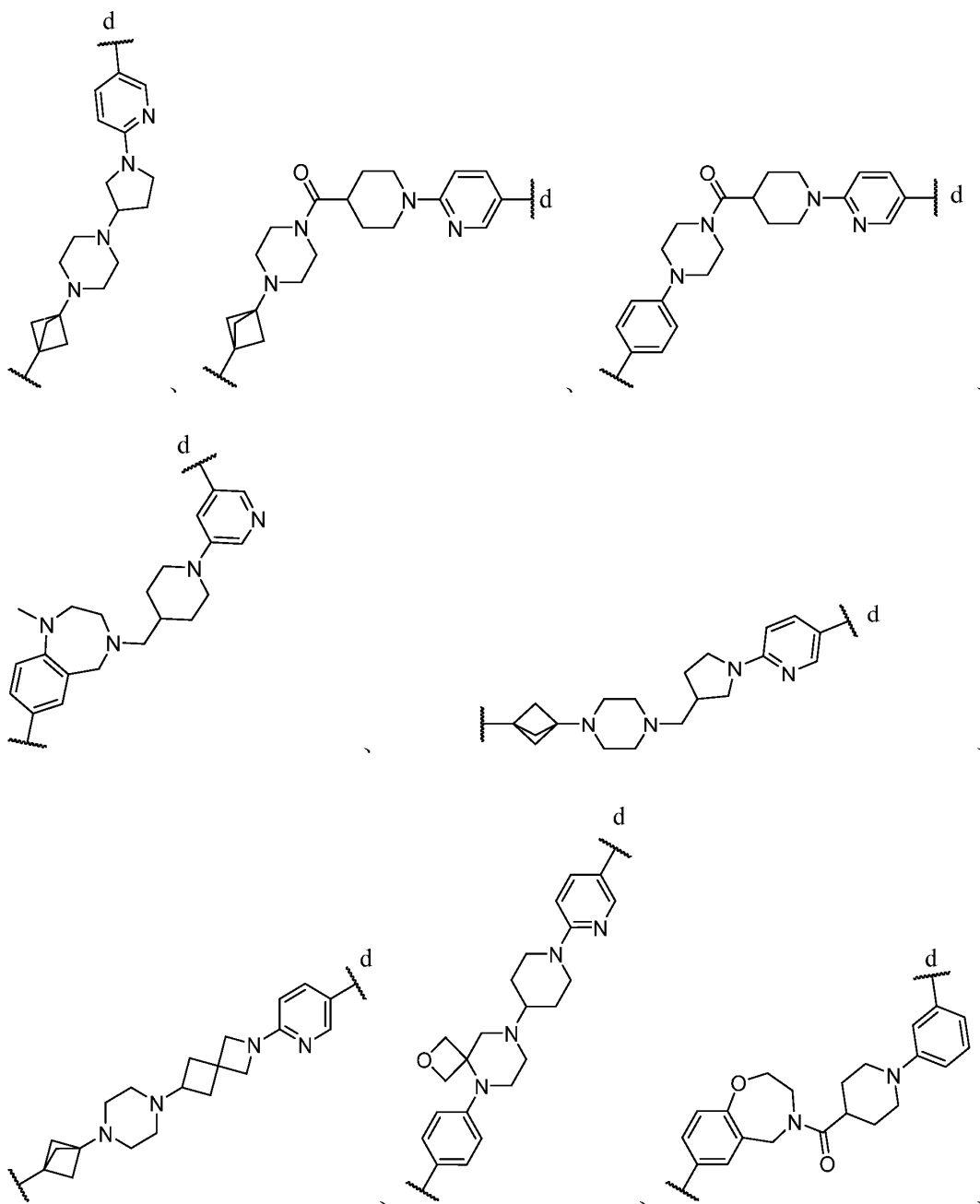


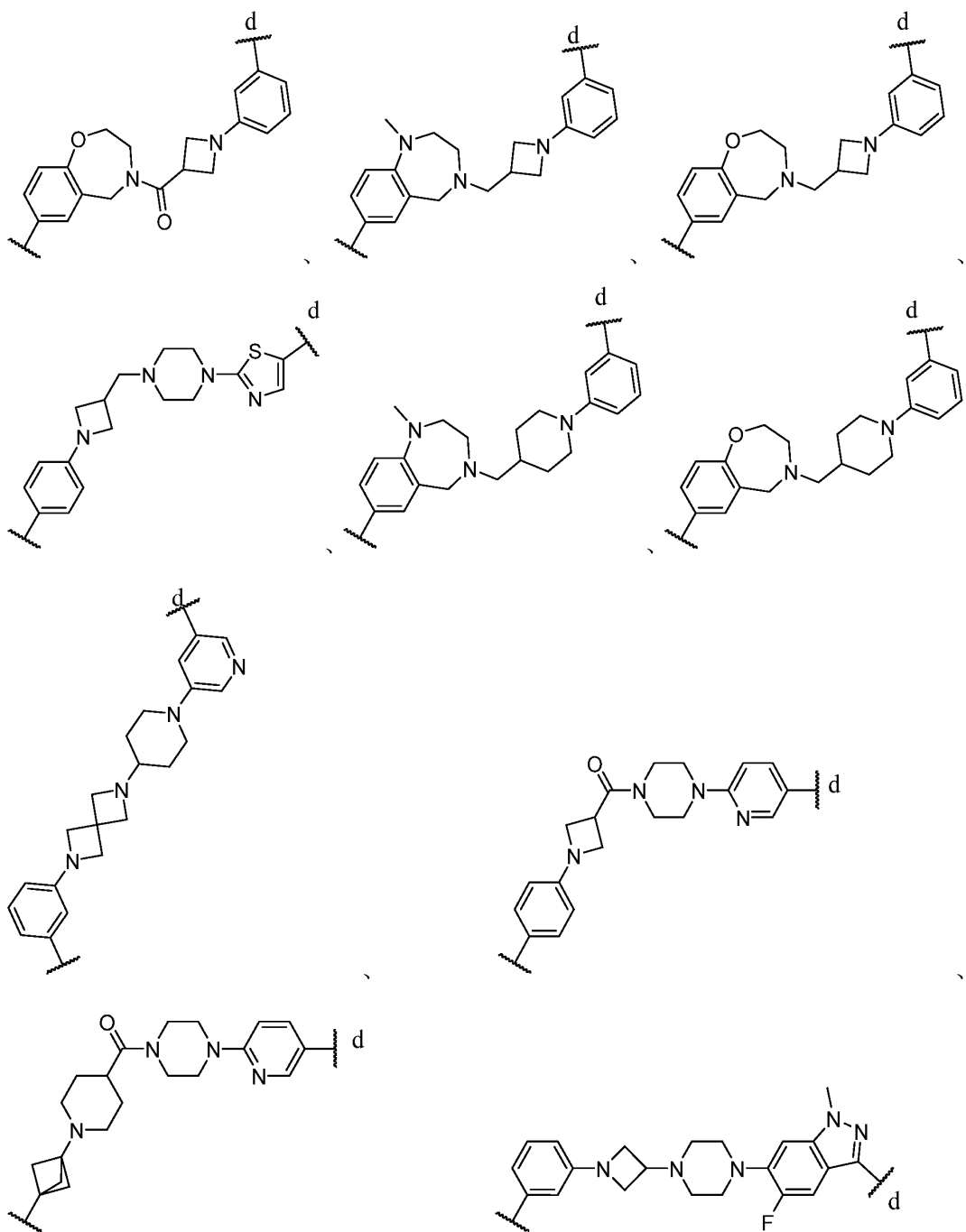


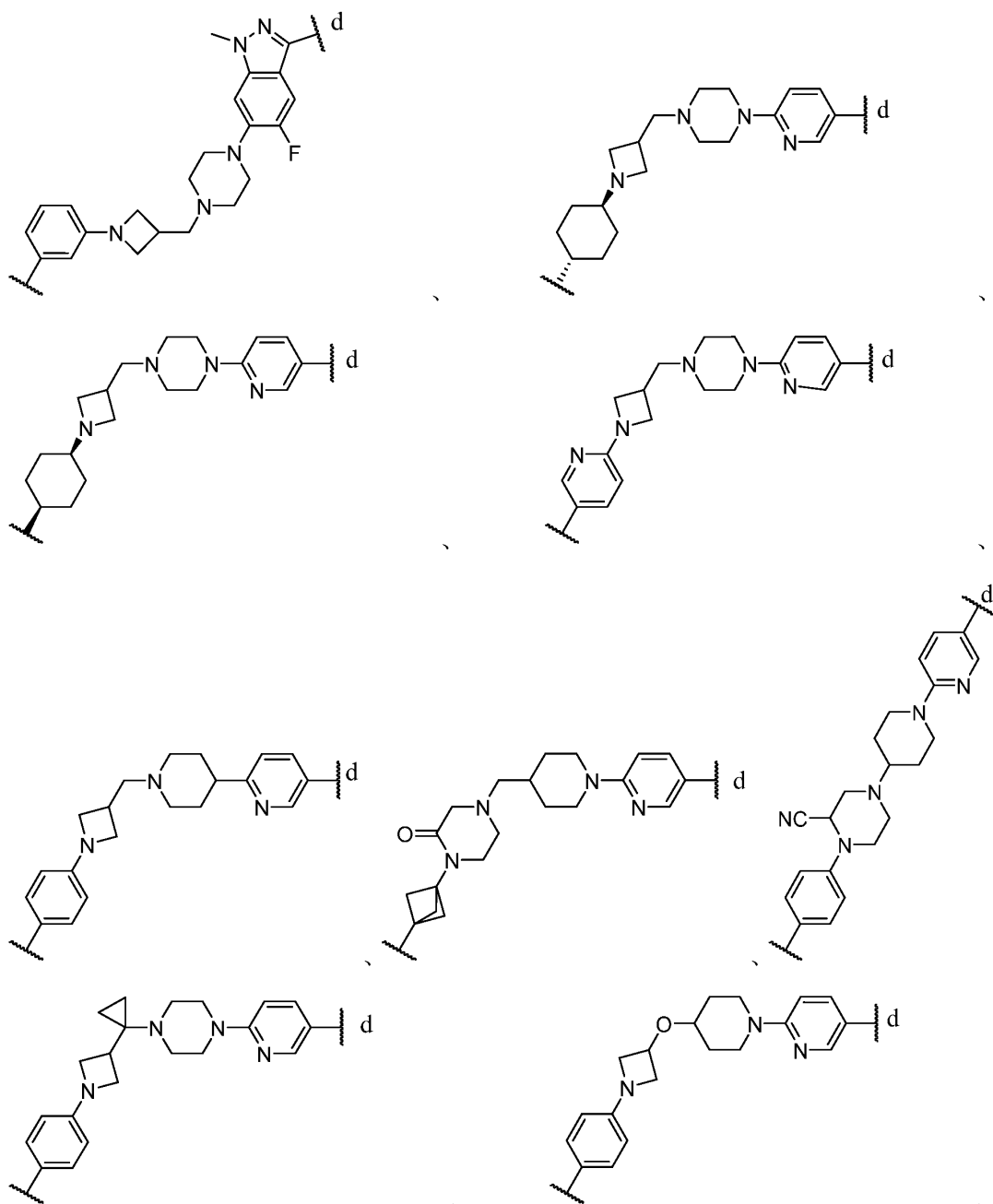


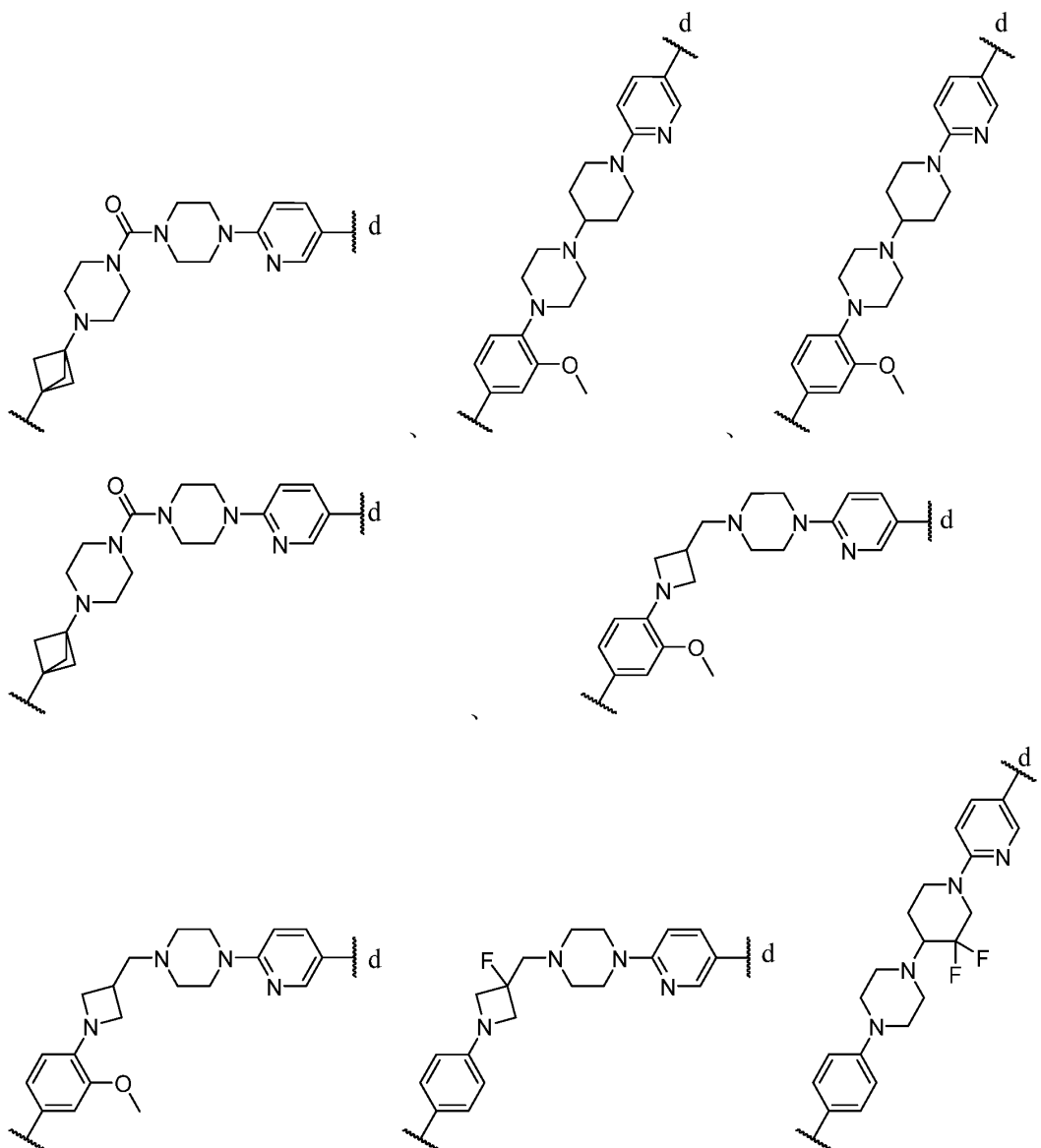


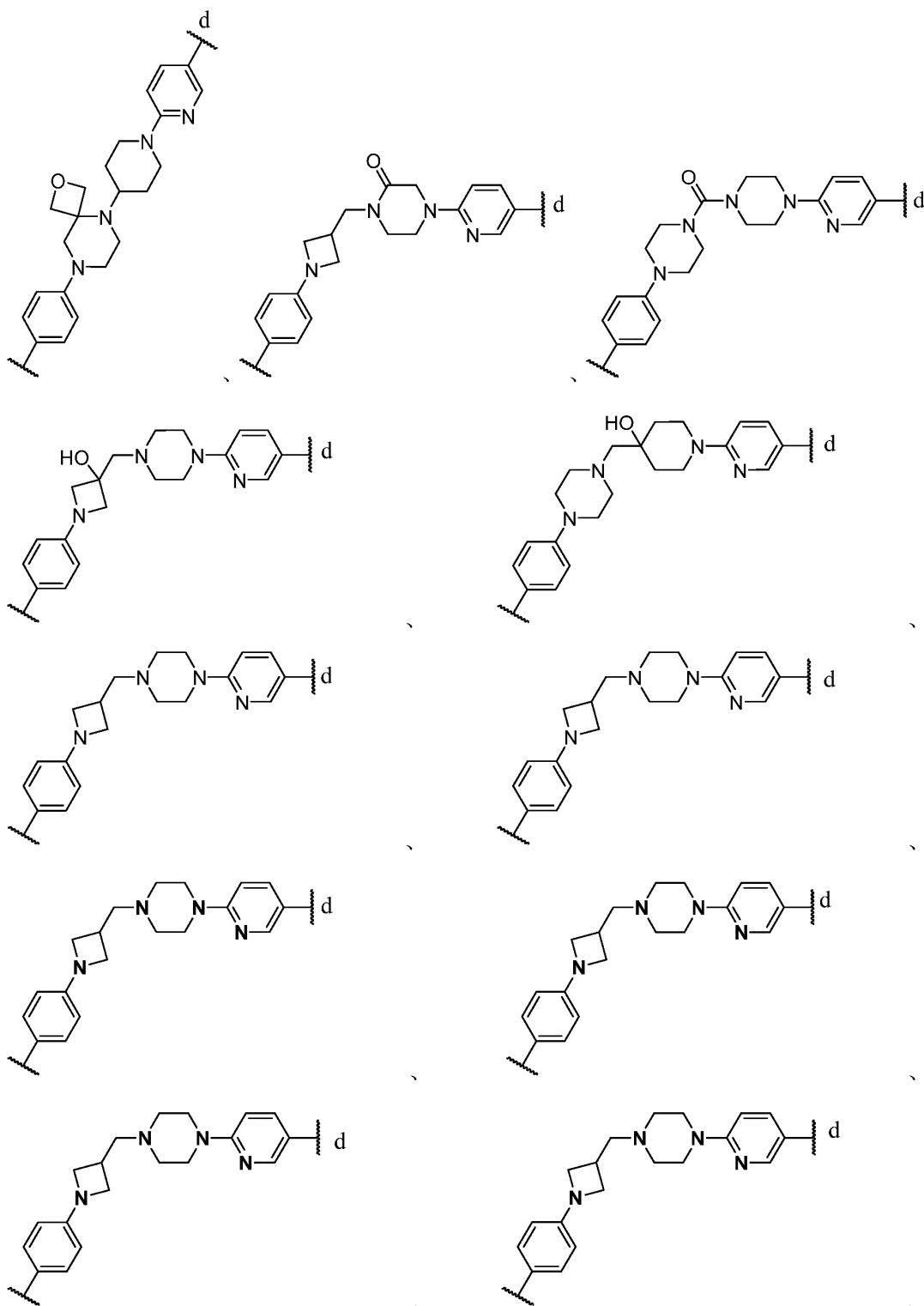


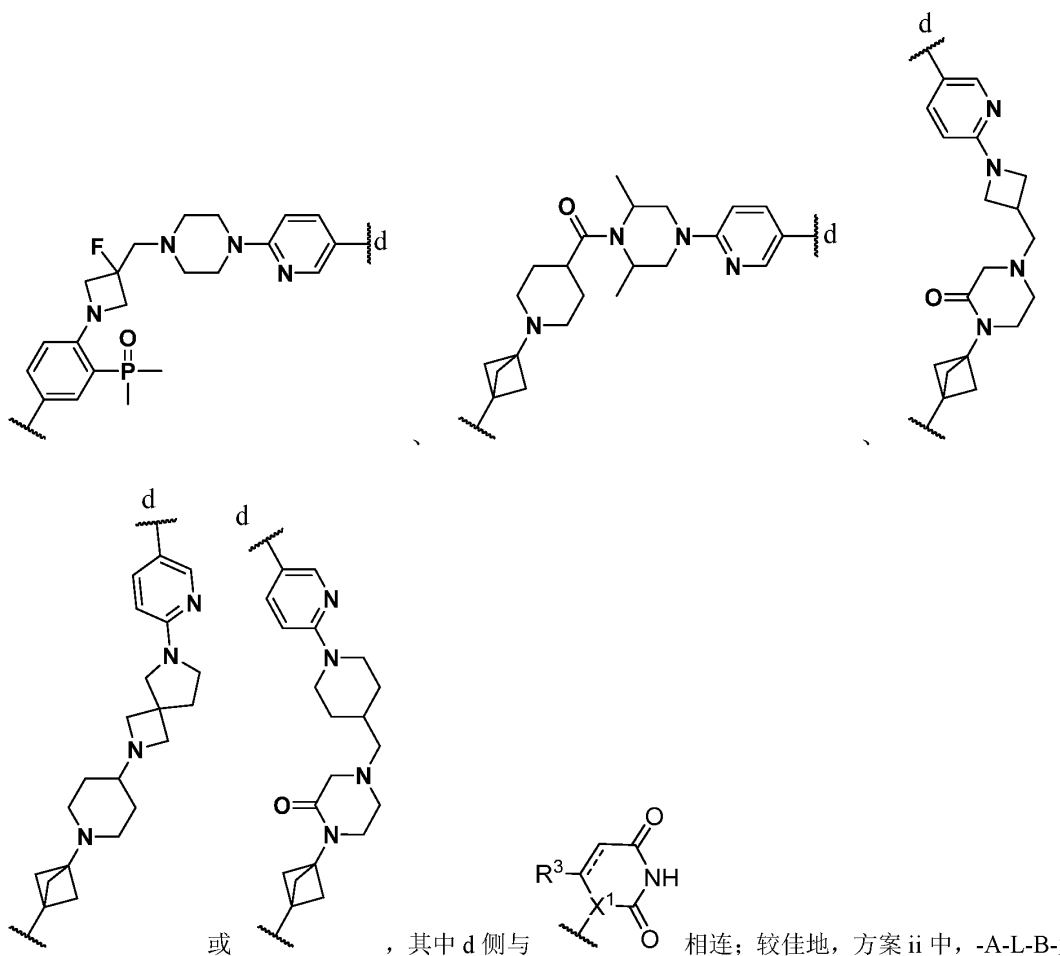






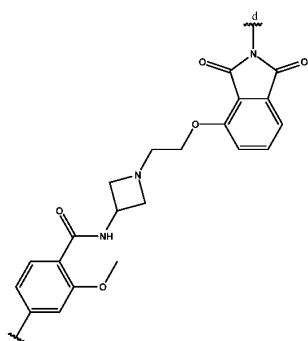




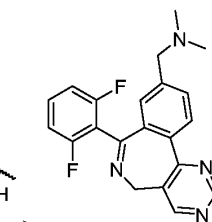
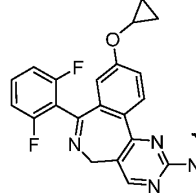
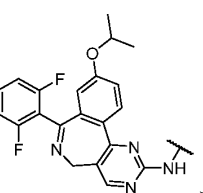
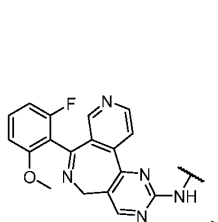
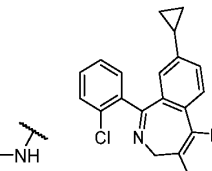
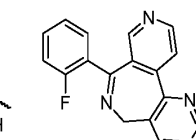
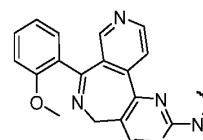
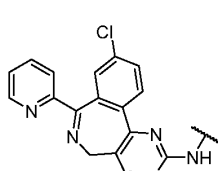
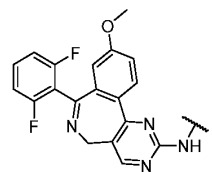
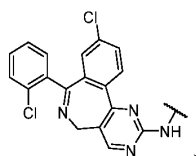
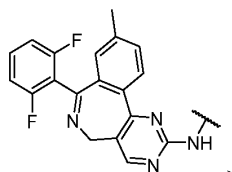
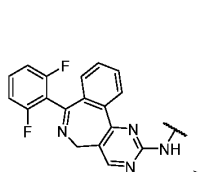
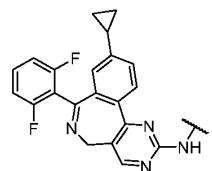
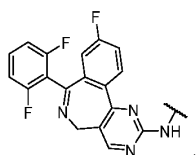
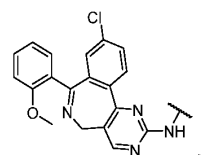
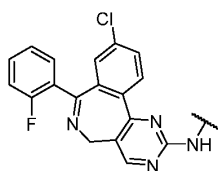
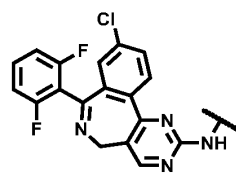
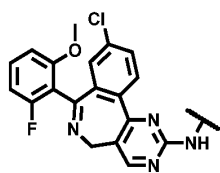
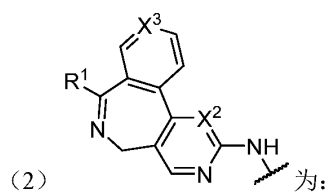


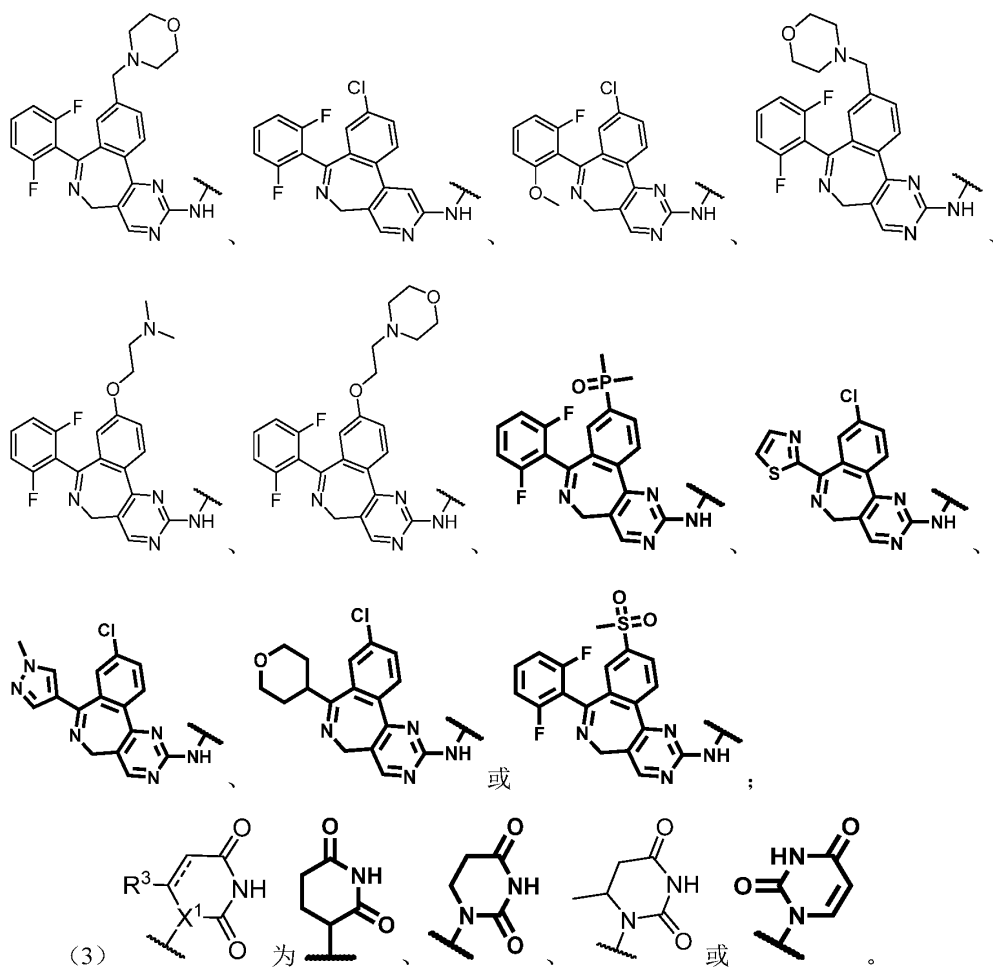
前述基团中除

之外的其他任一基团，方案 i 中，-A-L-B-为

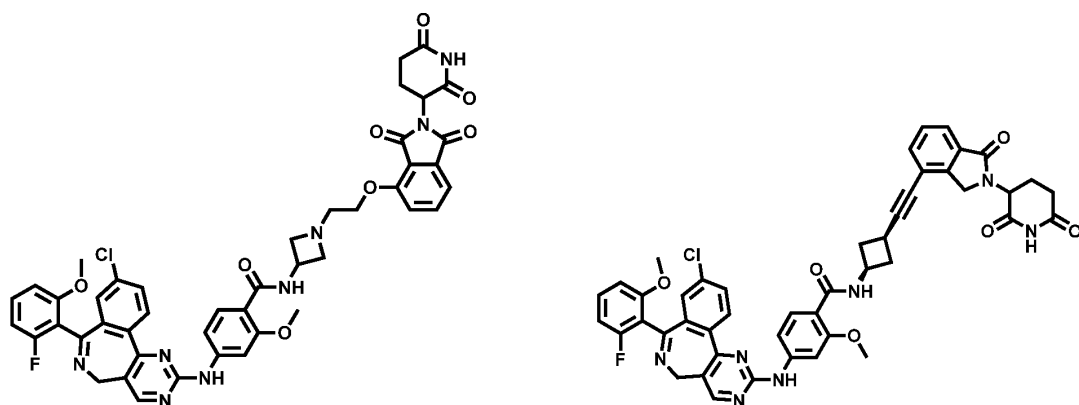


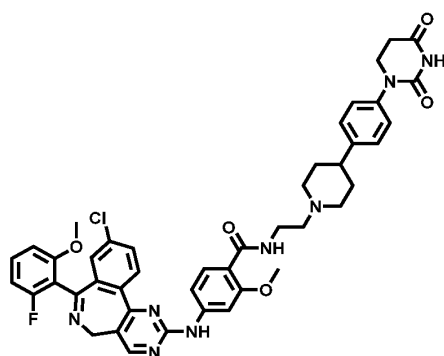
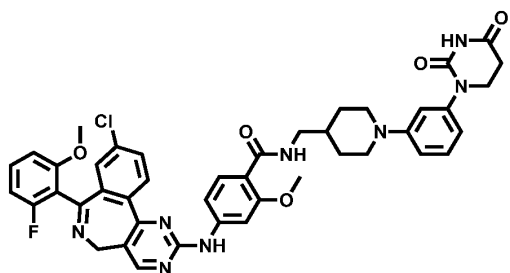
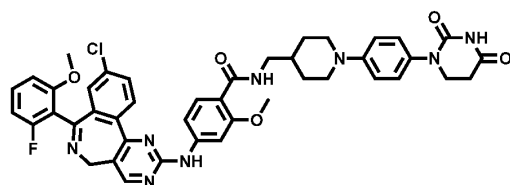
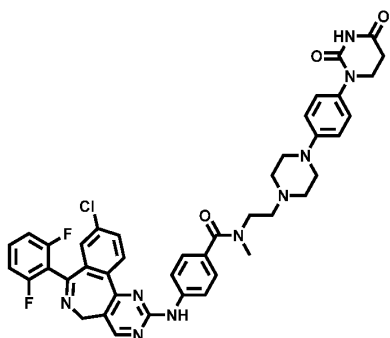
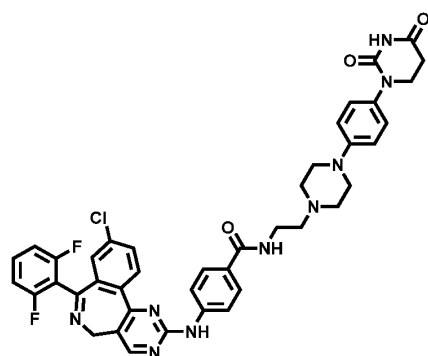
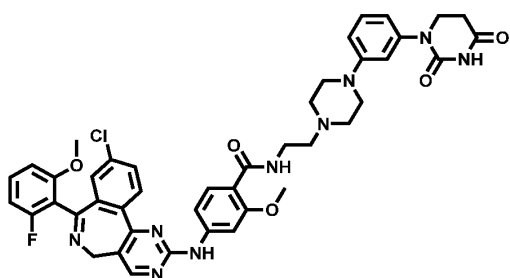
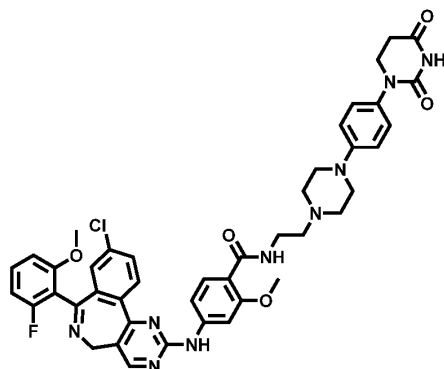
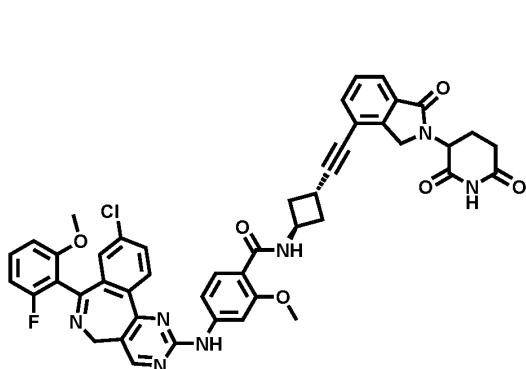
;

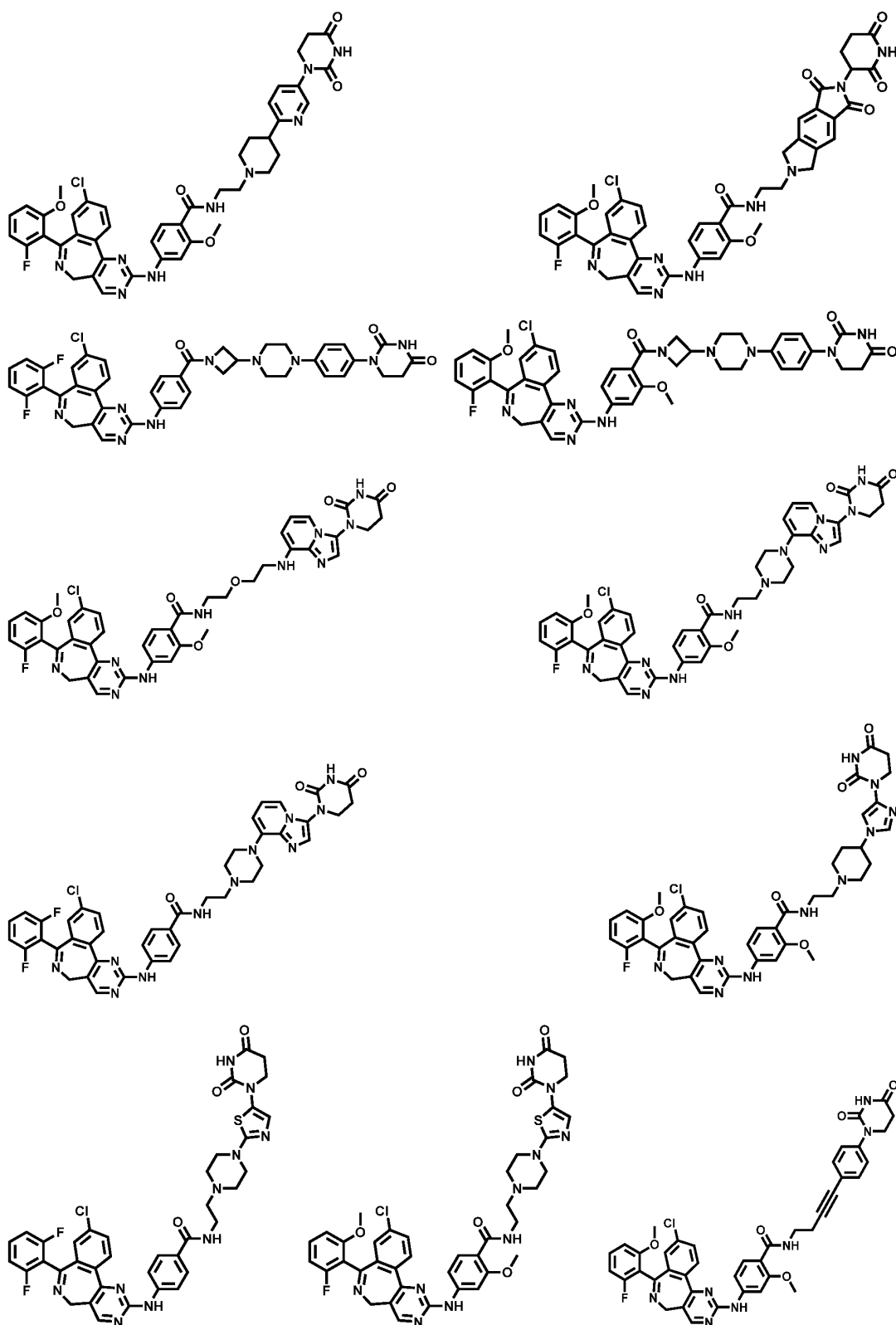


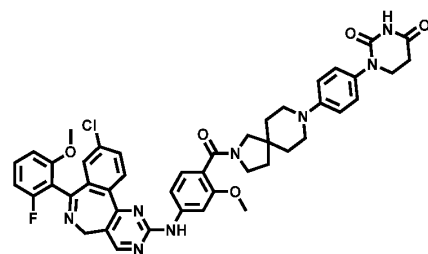
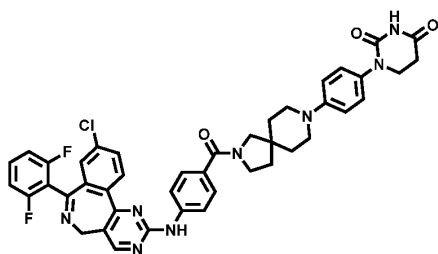
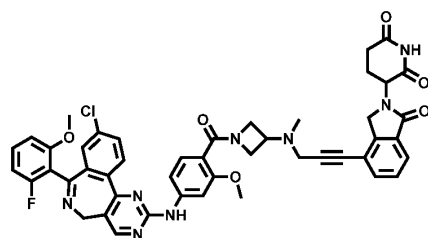
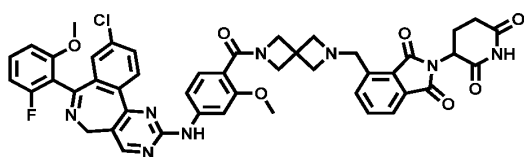
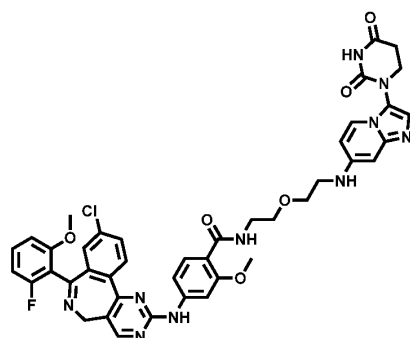
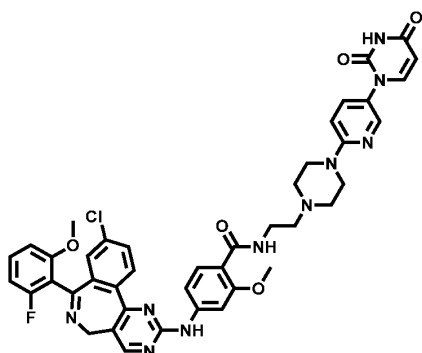
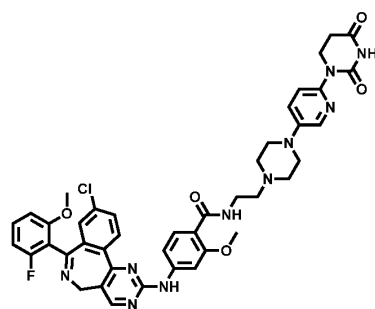
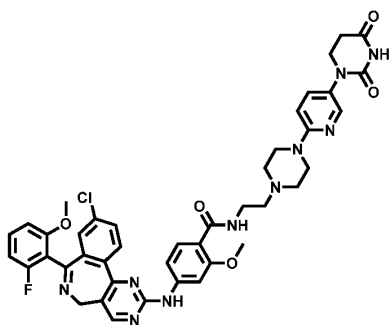
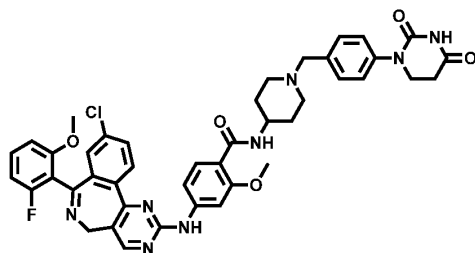
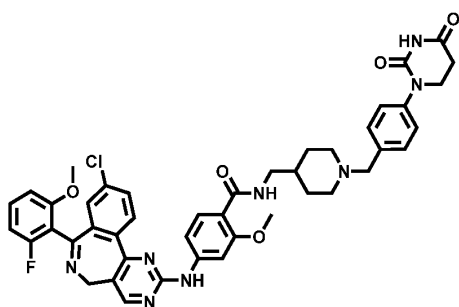


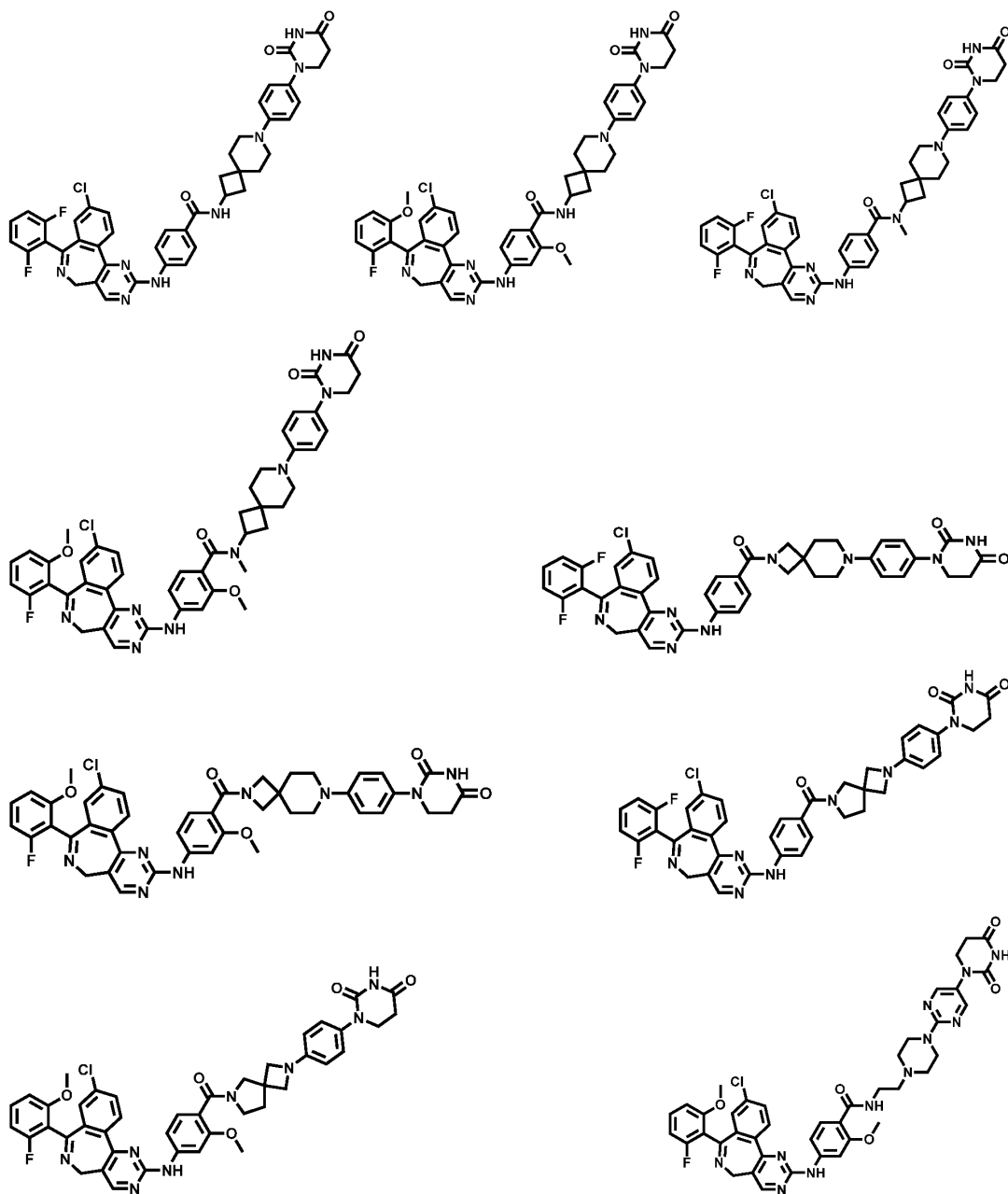
16、如权利要求 1 所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 (I) 所示的化合物为以下化合物中的任一种：

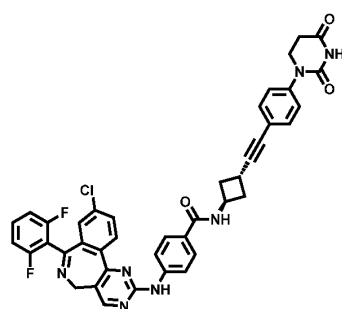
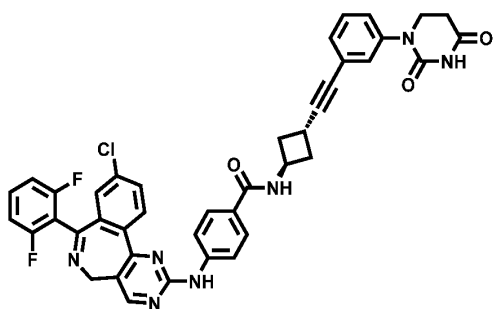
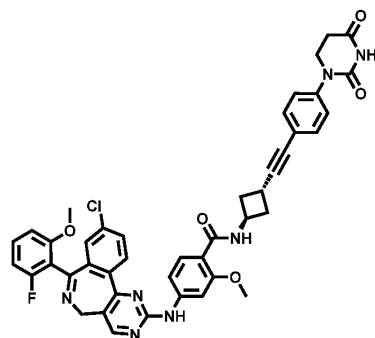
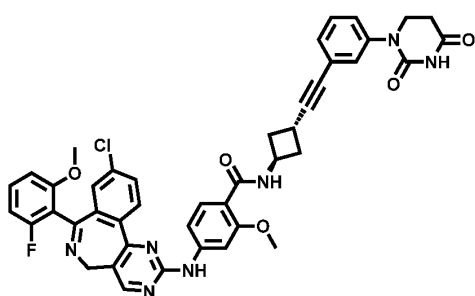
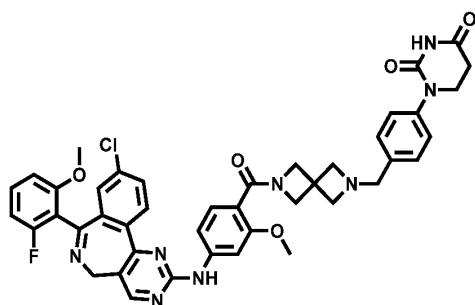
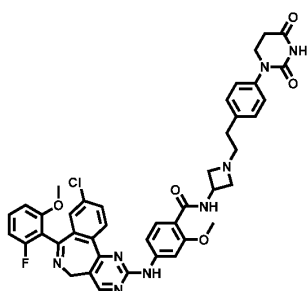
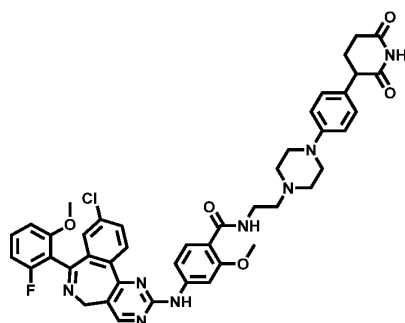
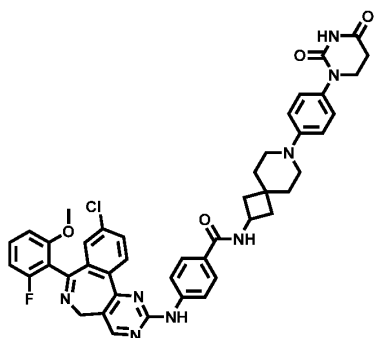


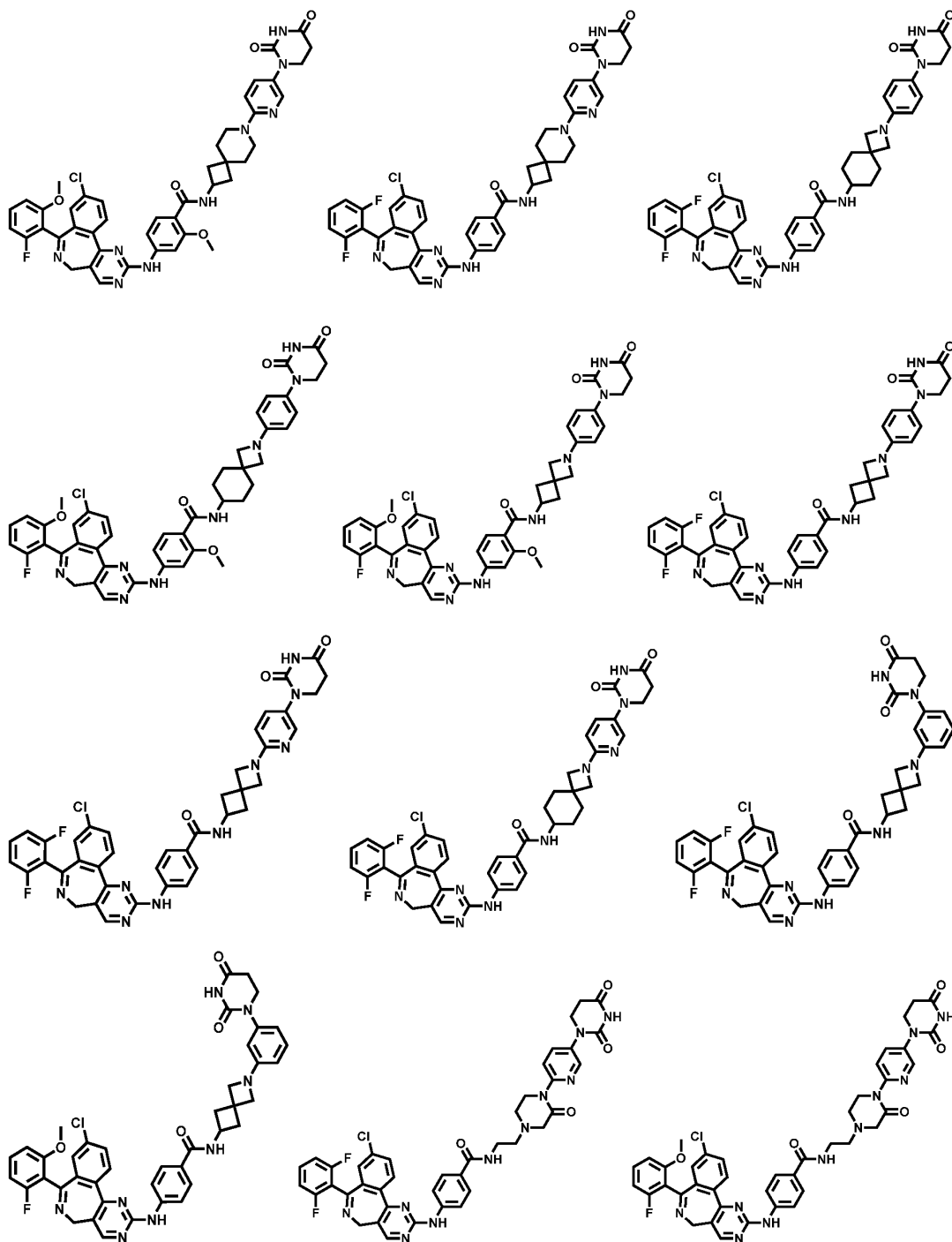


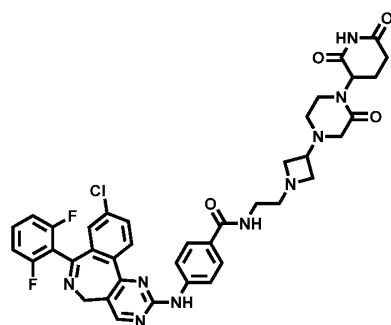
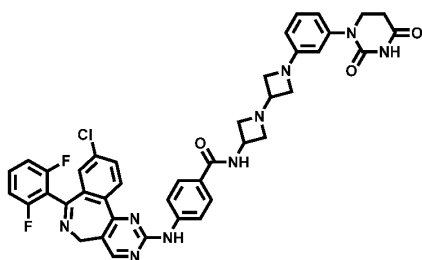
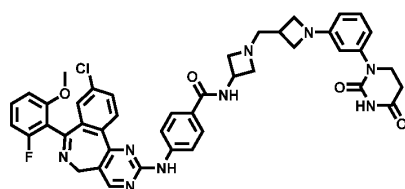
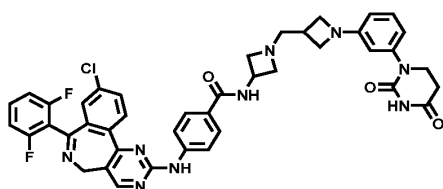
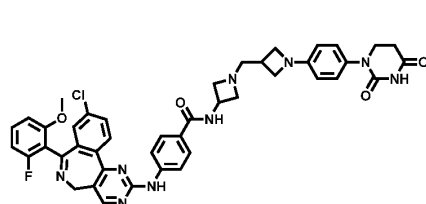
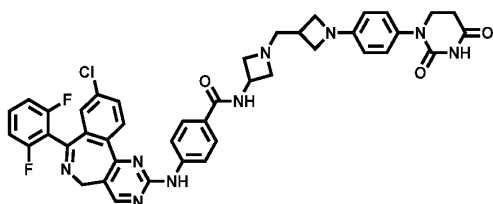
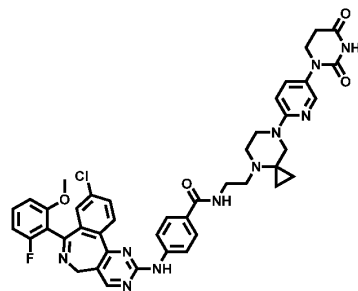
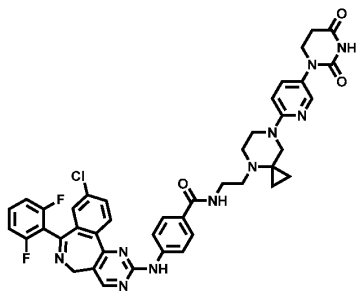
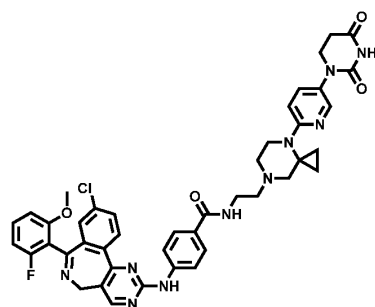
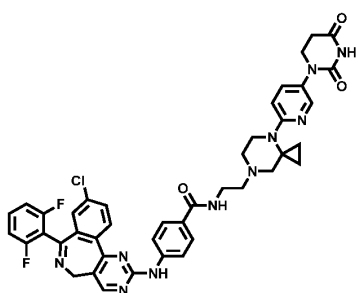


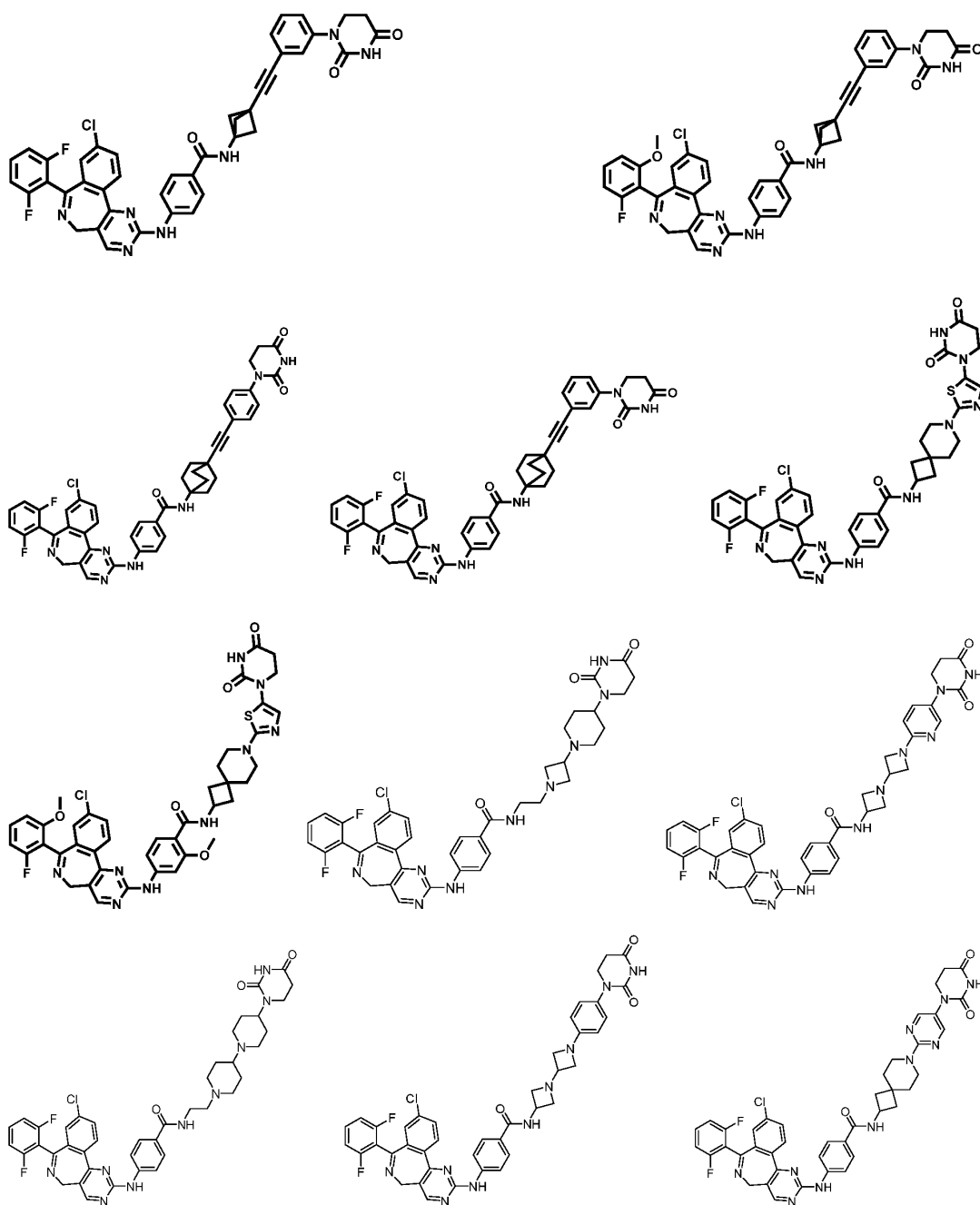


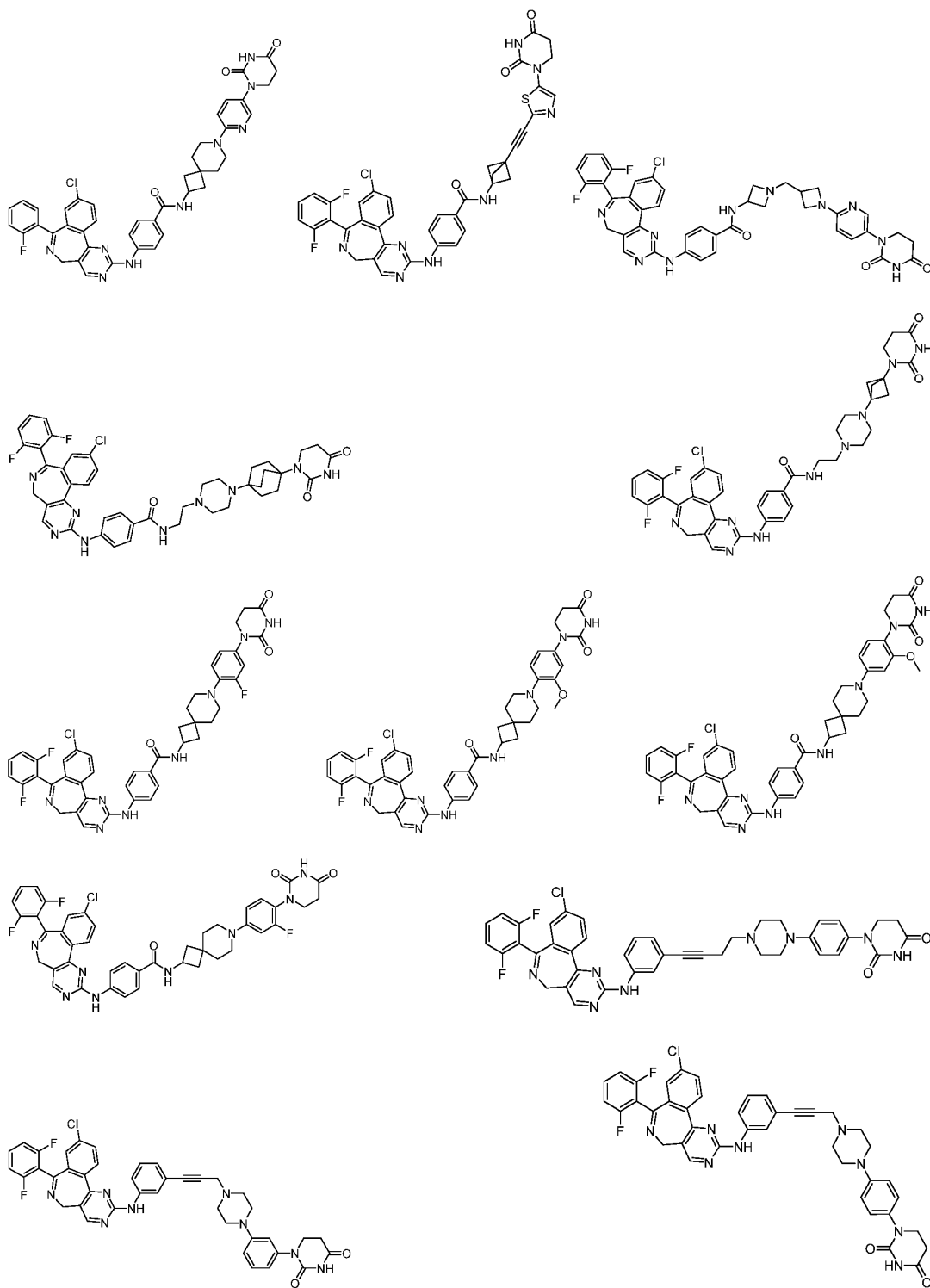


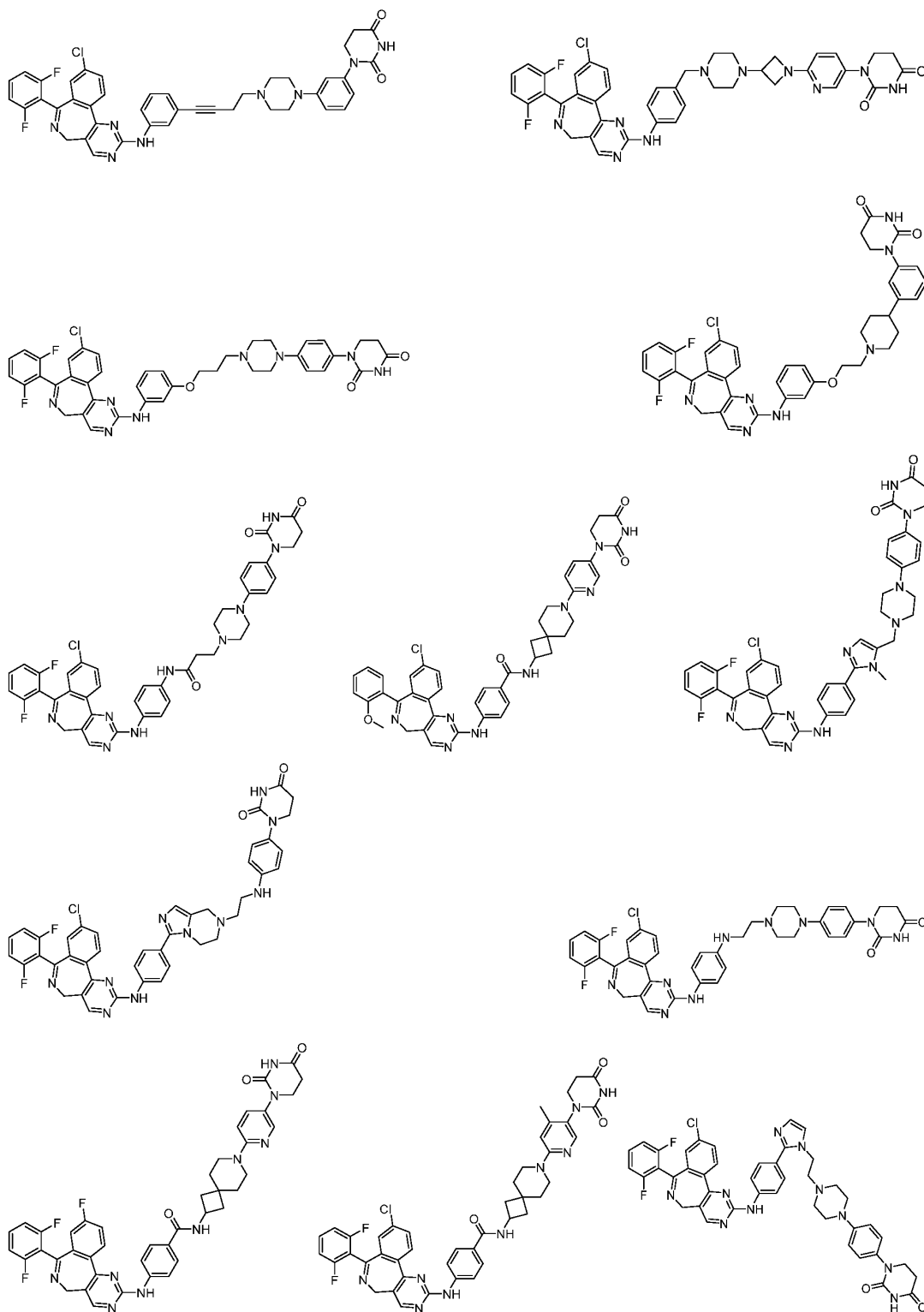


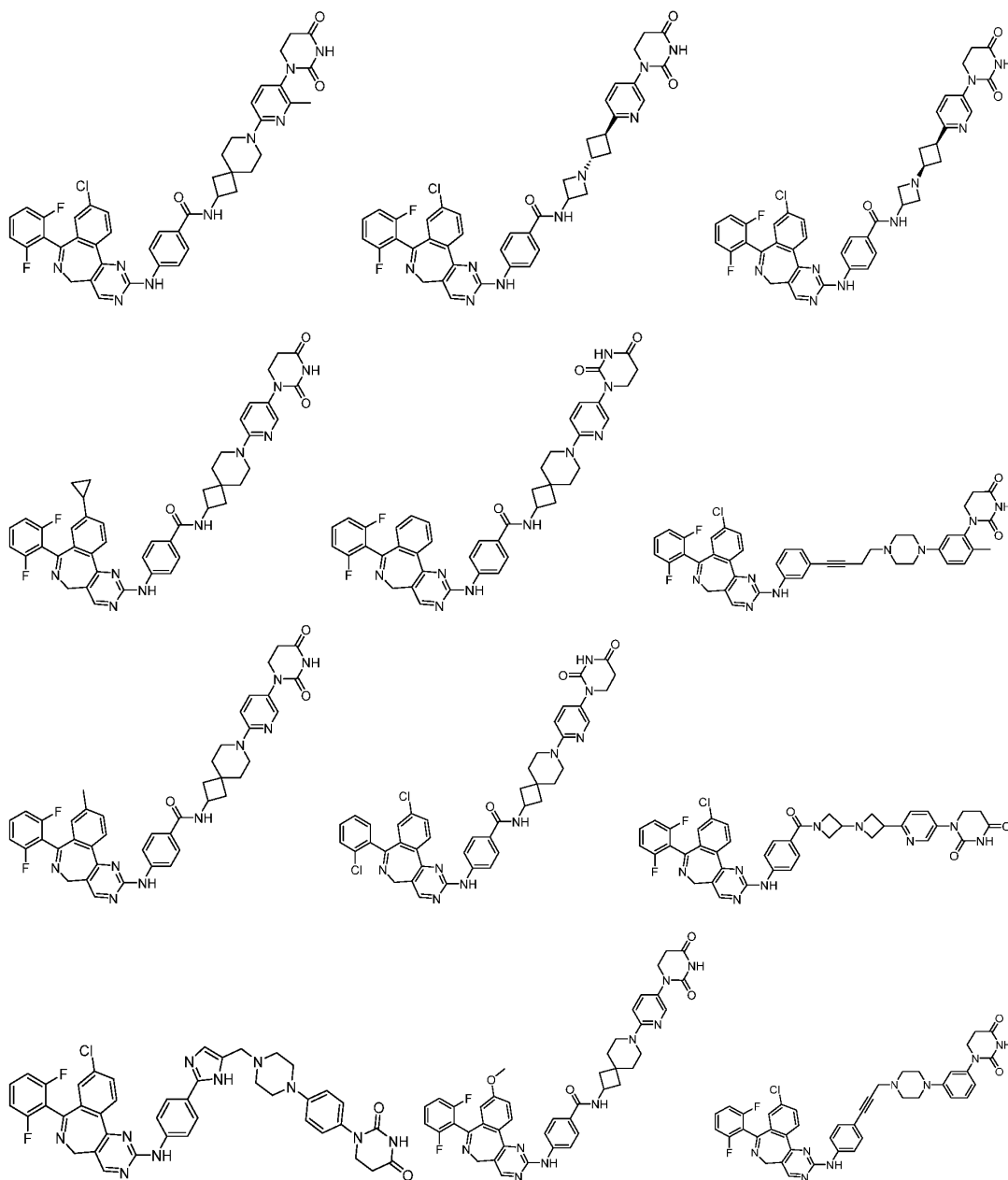


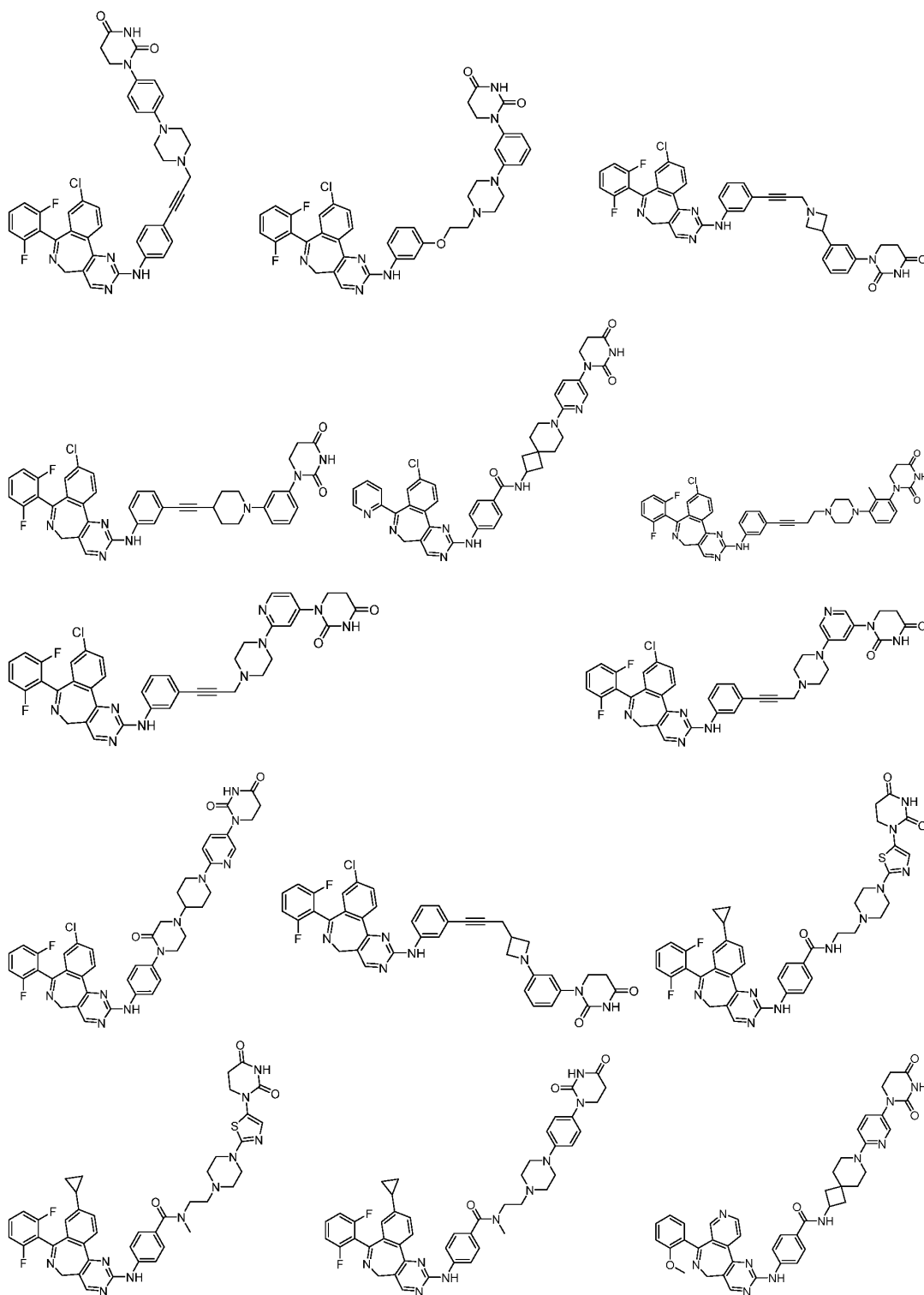


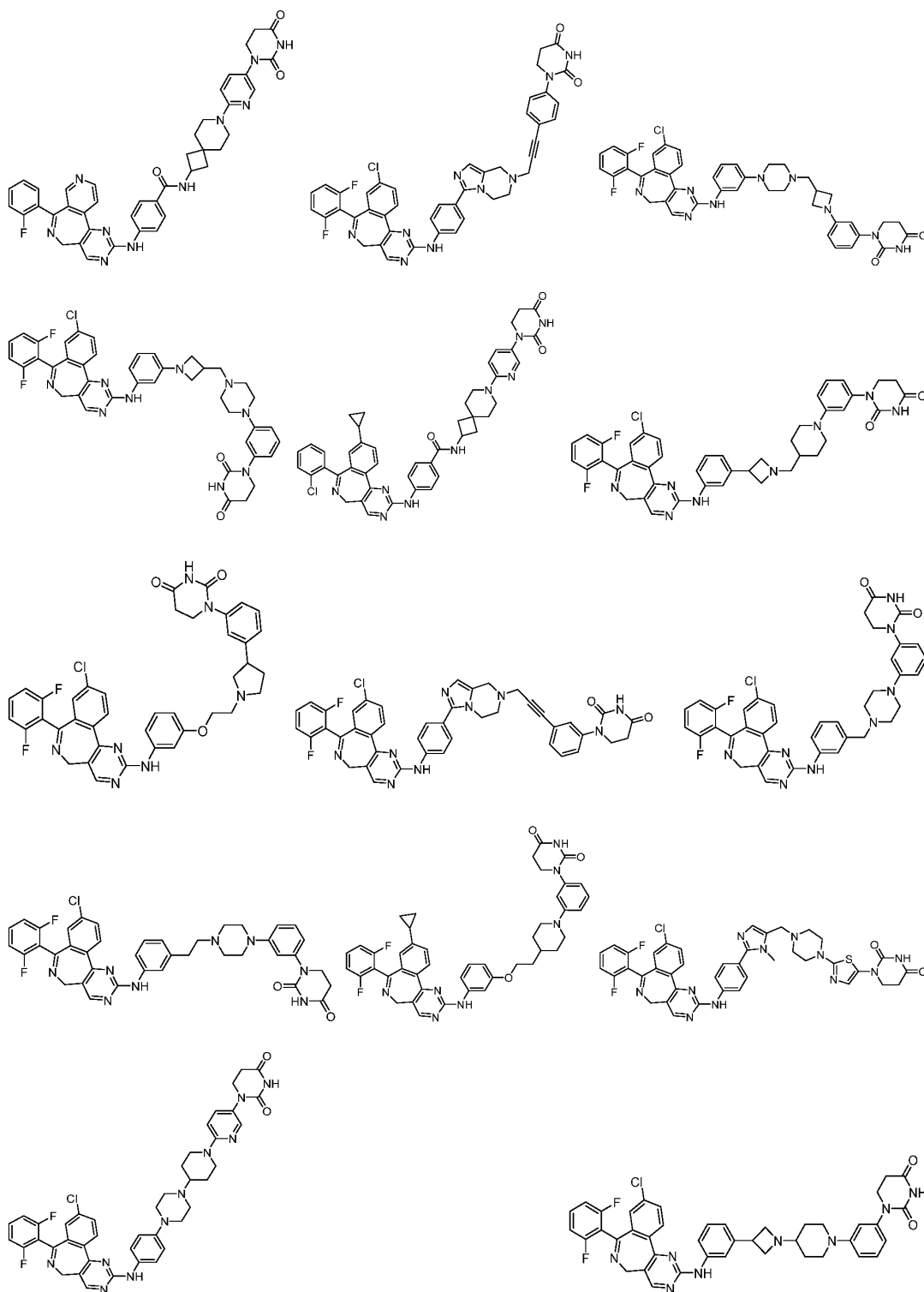


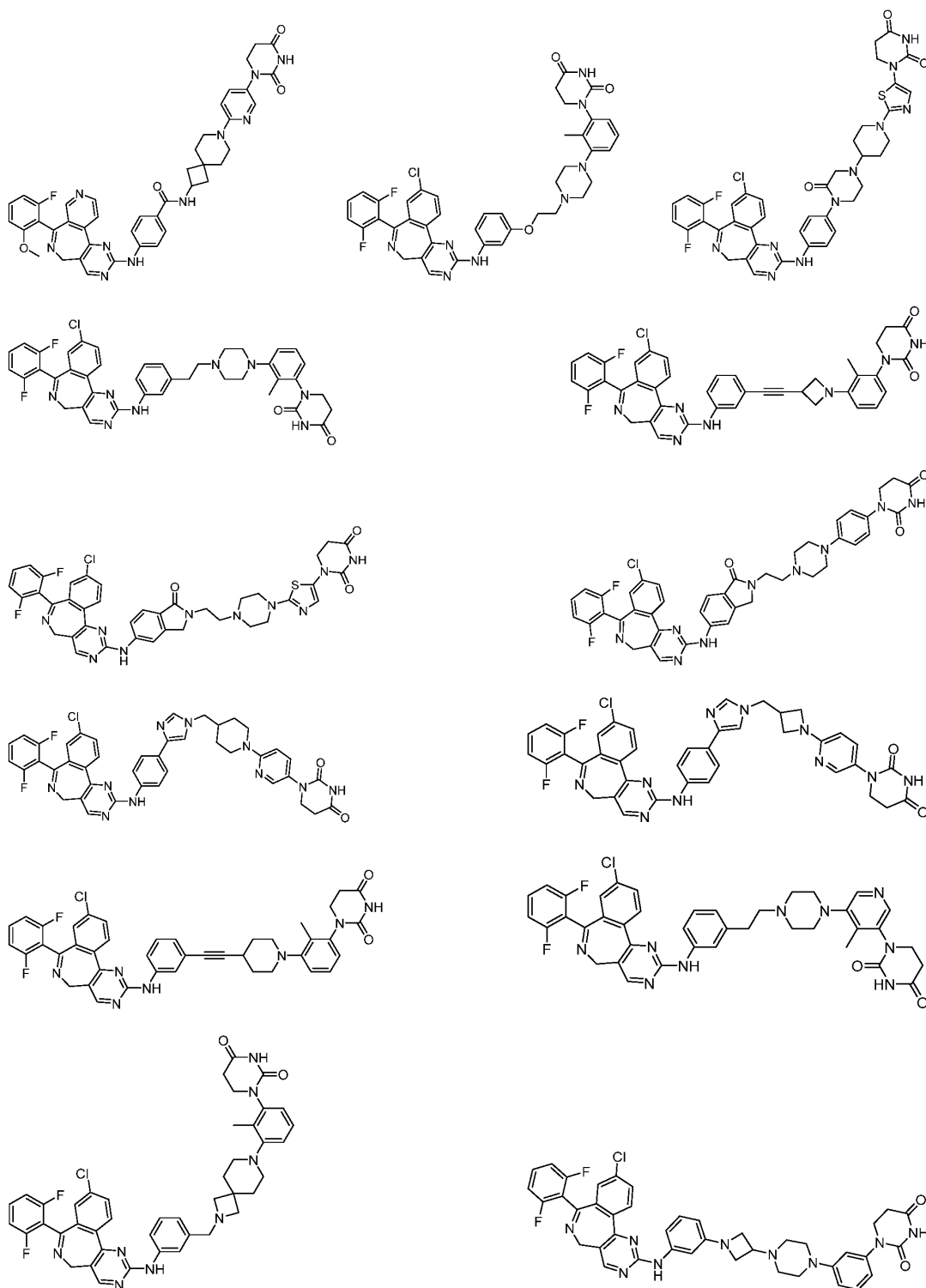


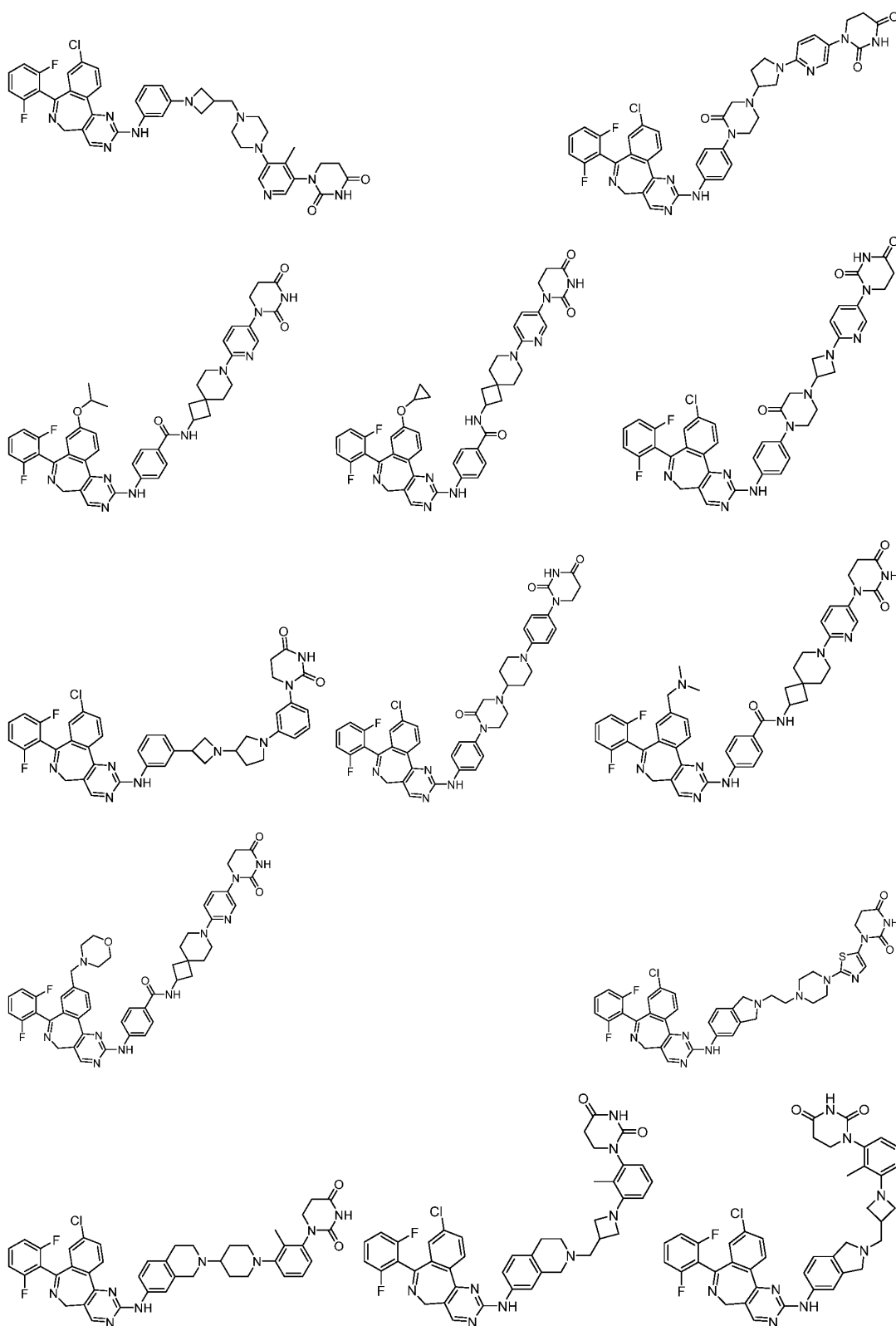


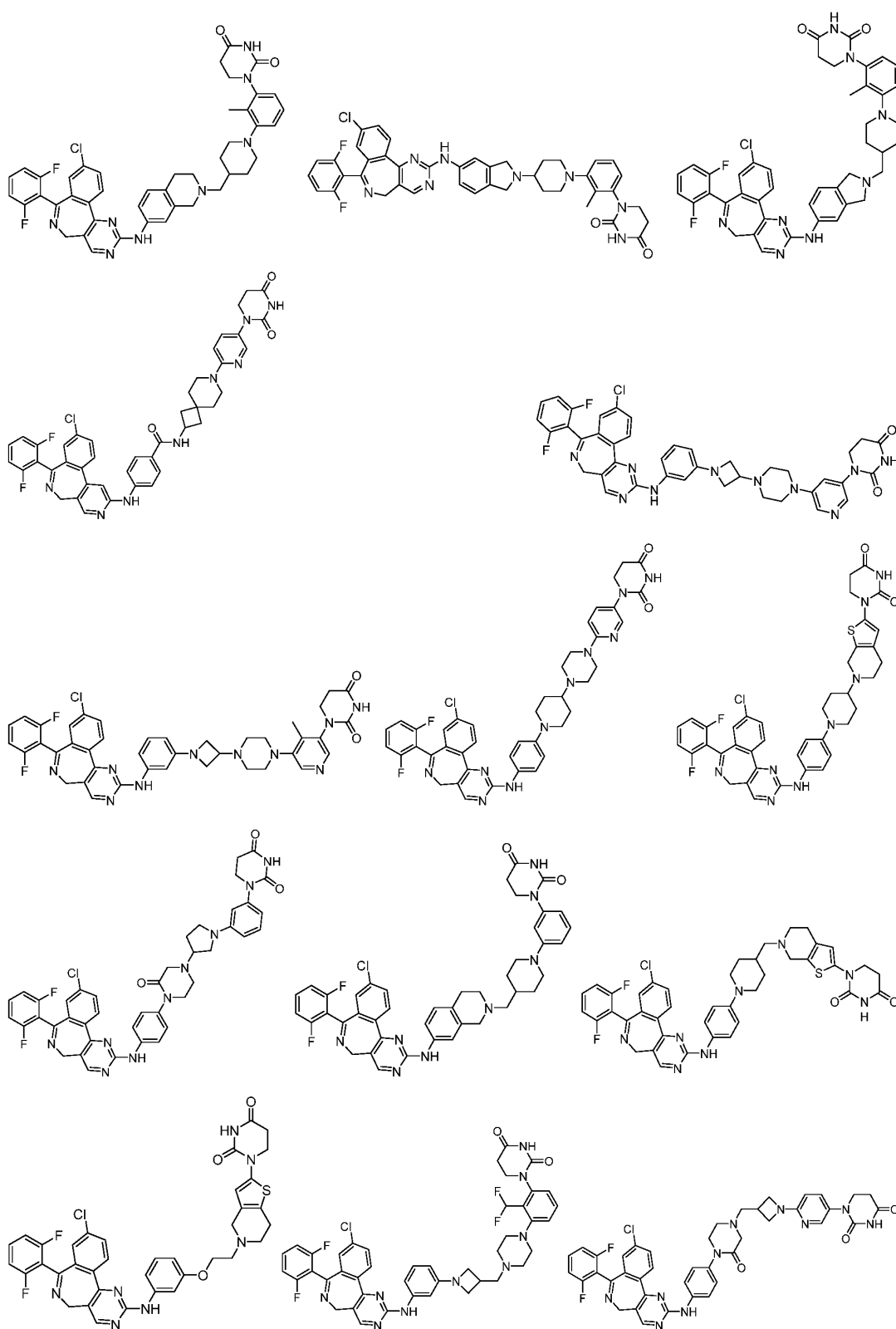


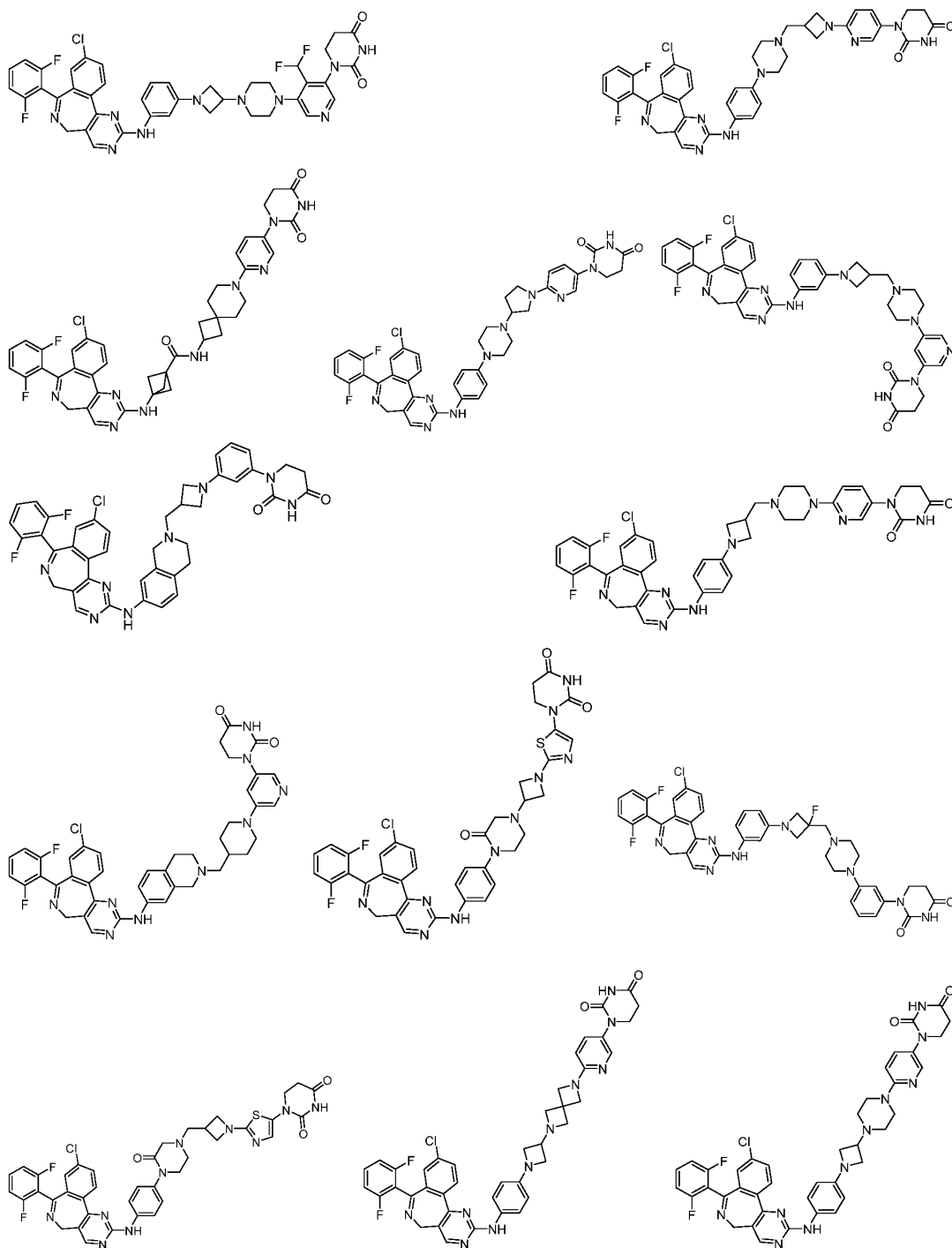


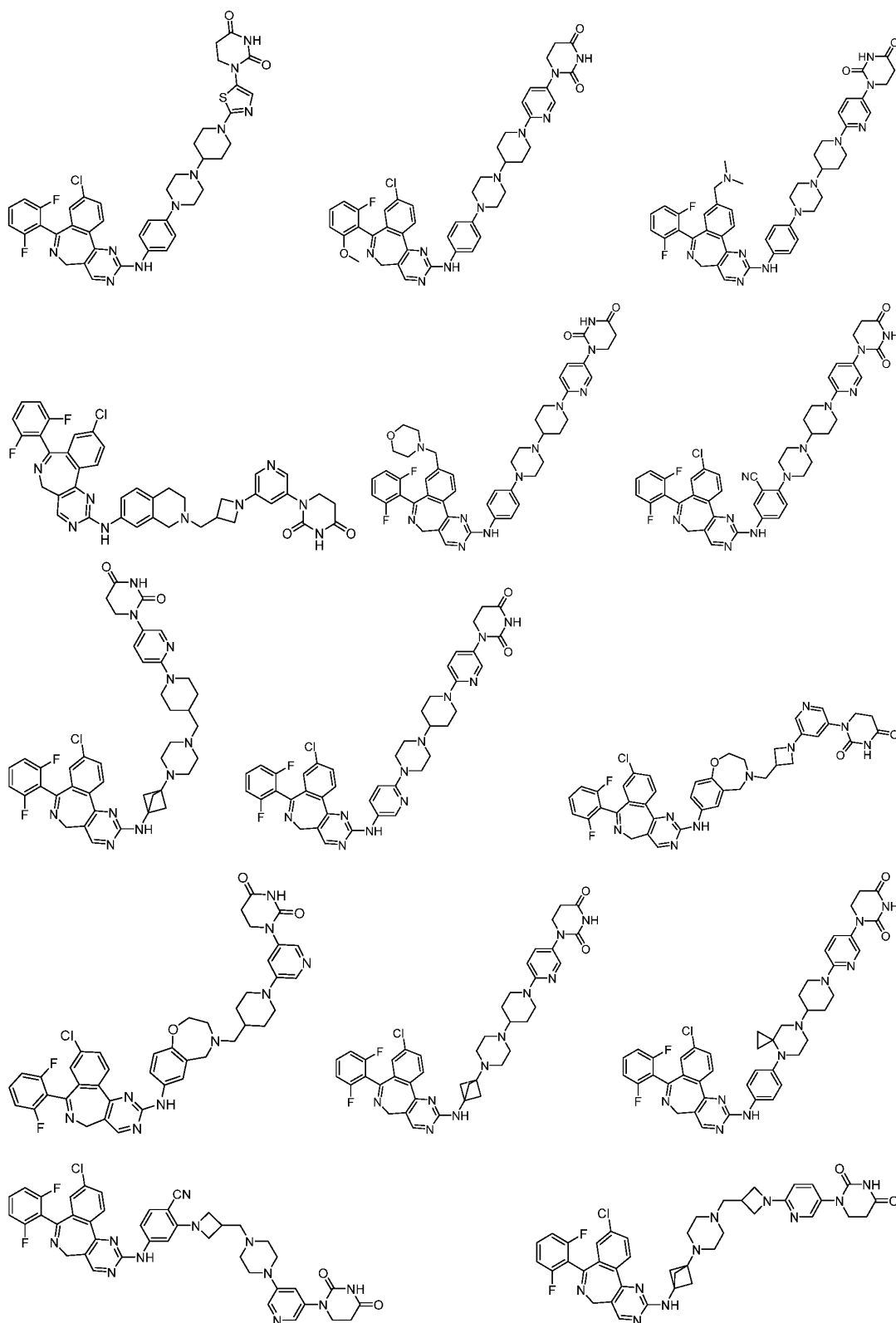


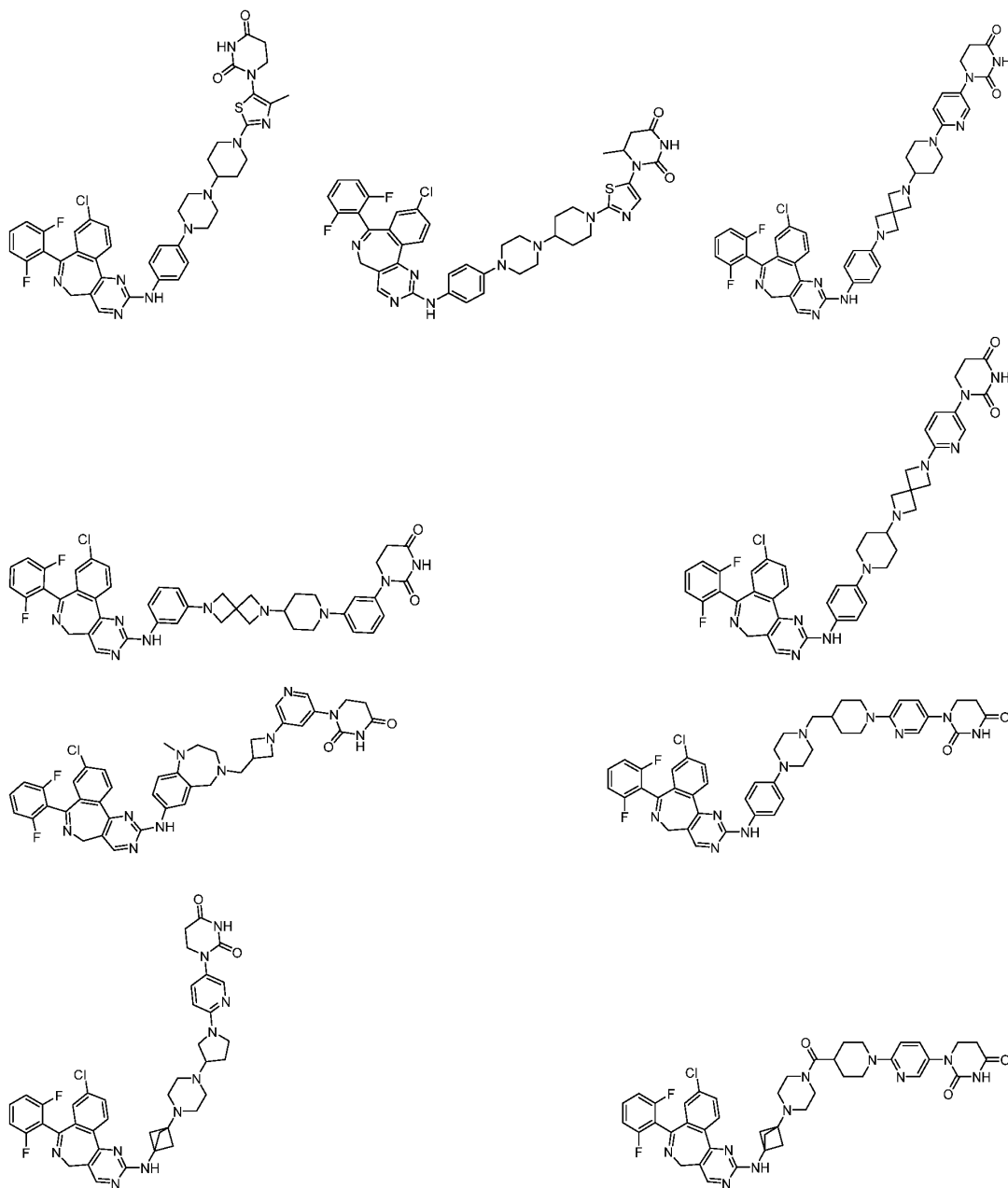


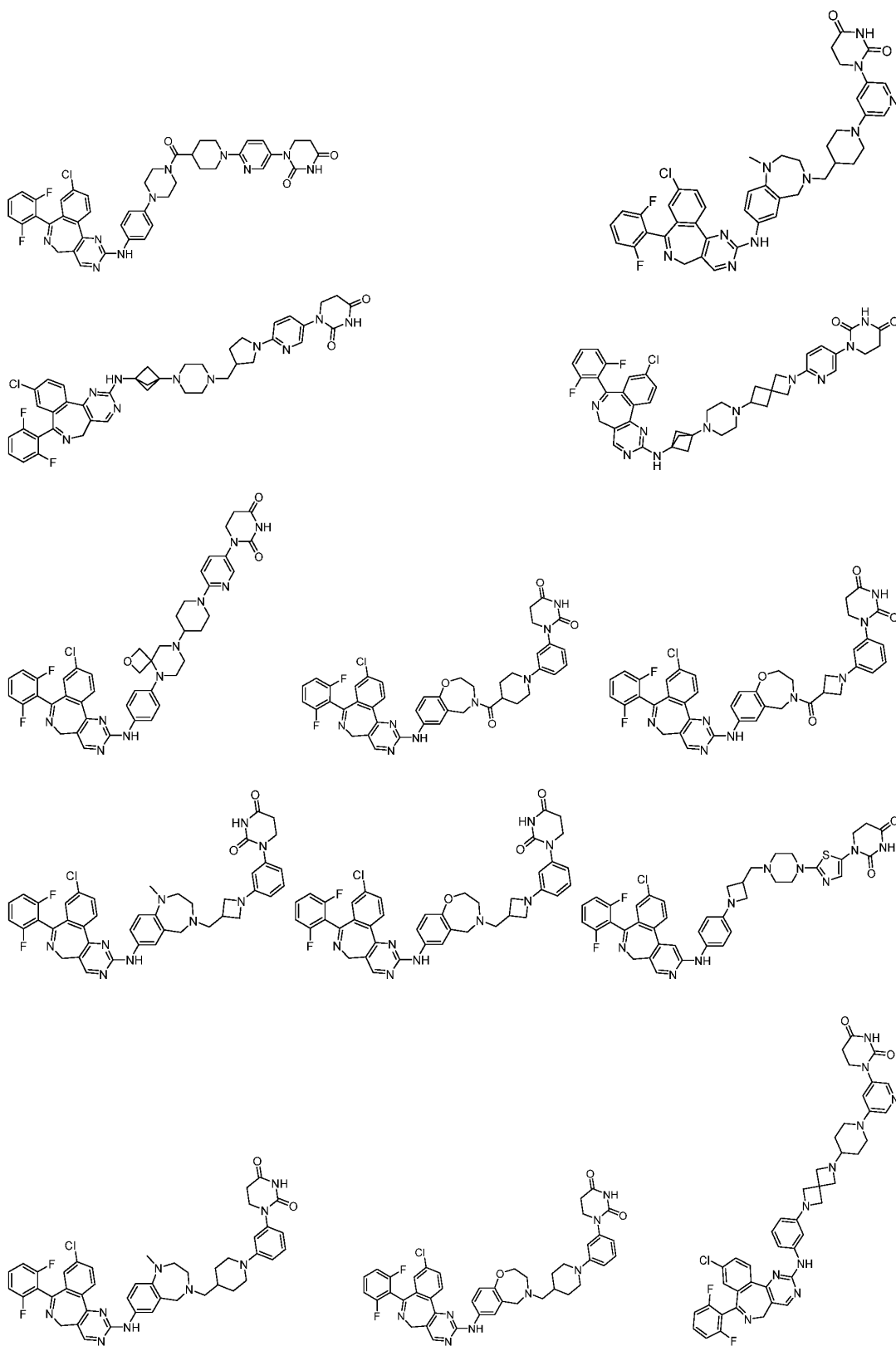


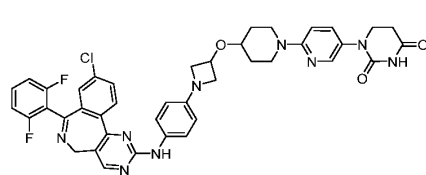
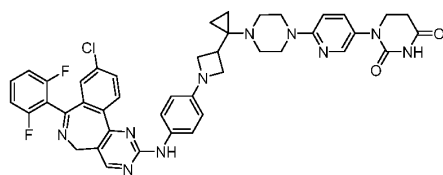
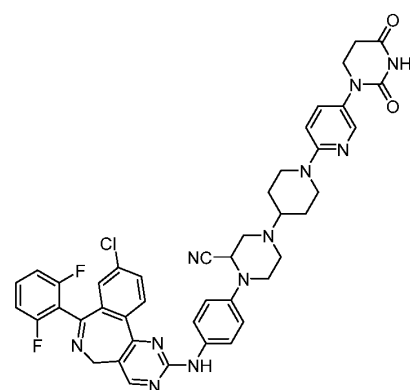
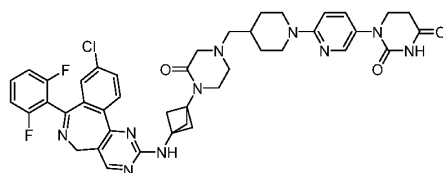
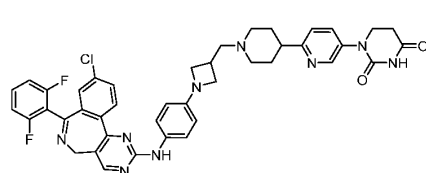
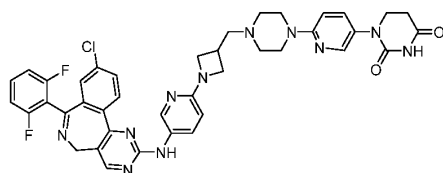
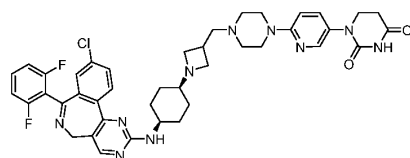
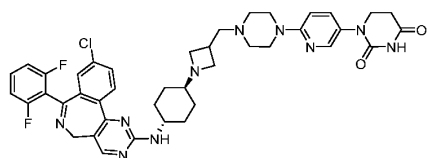
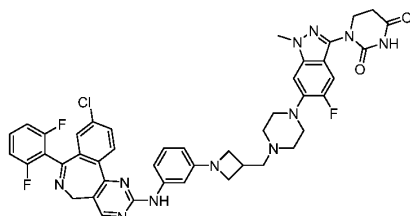
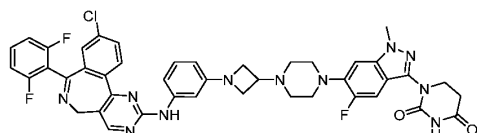
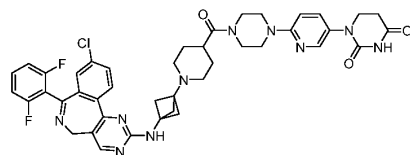
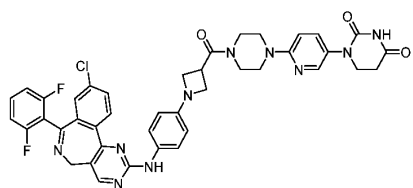


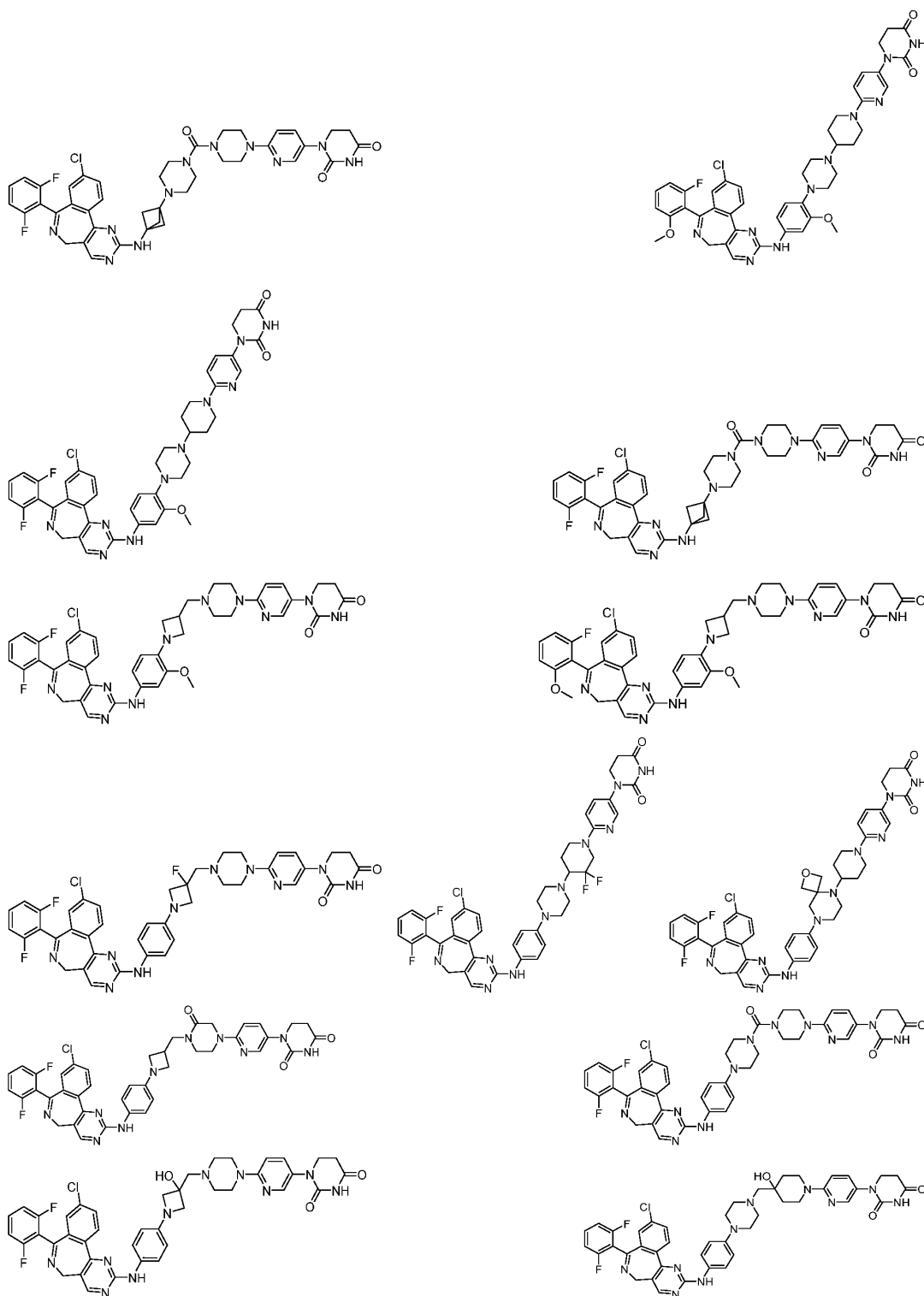


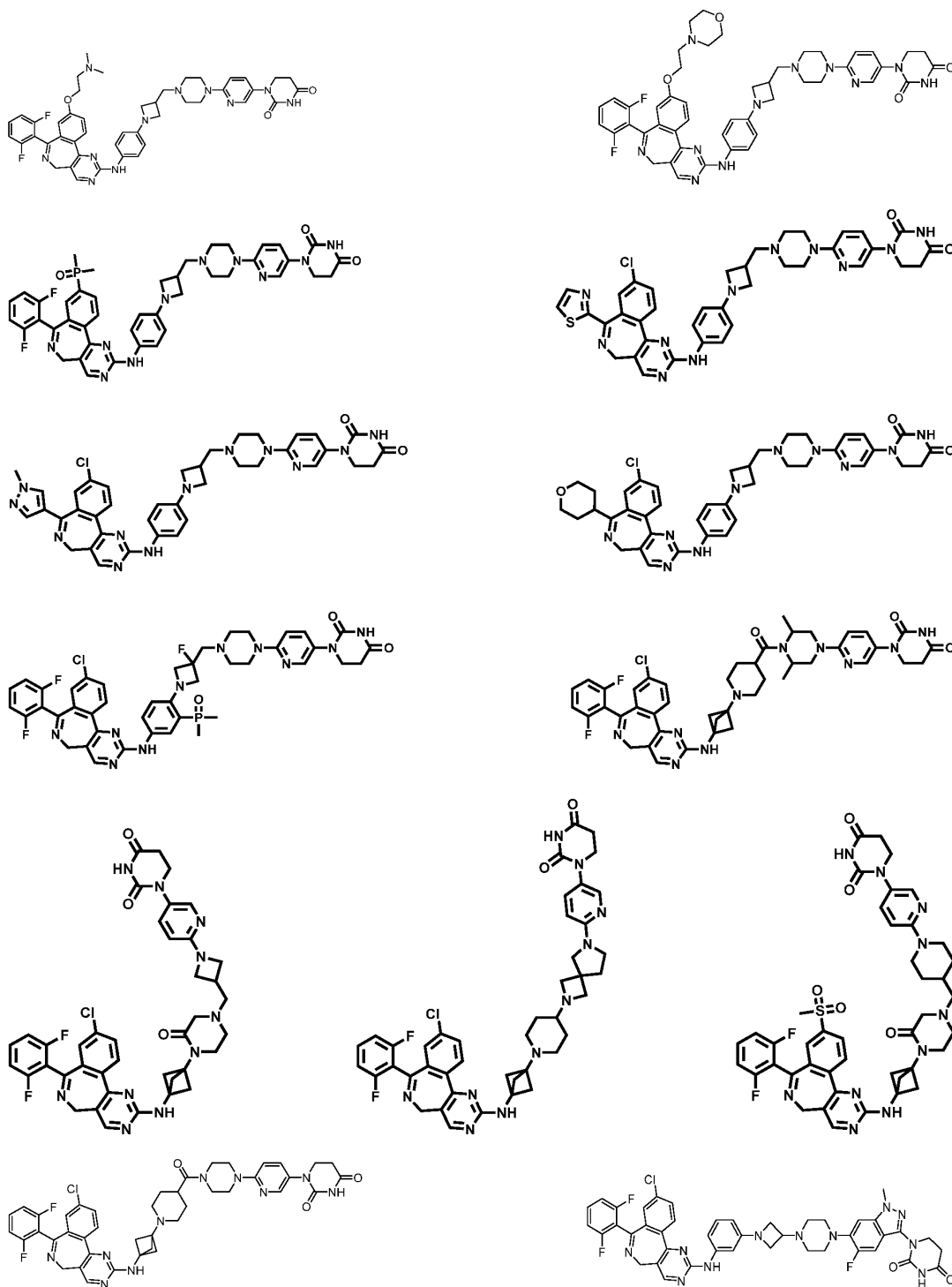


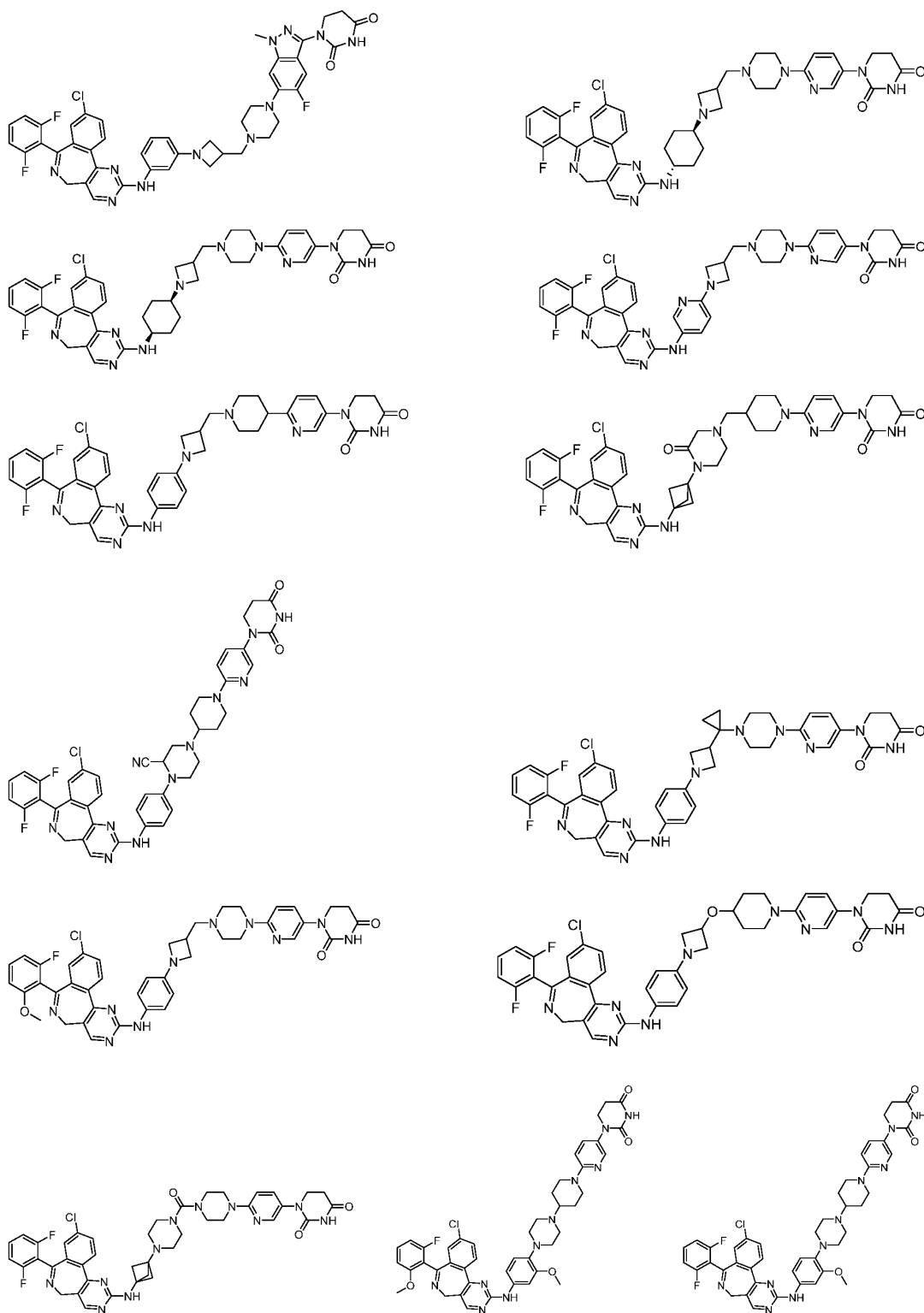


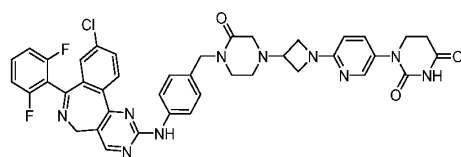
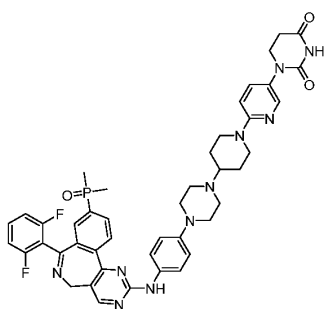
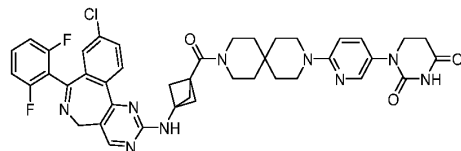
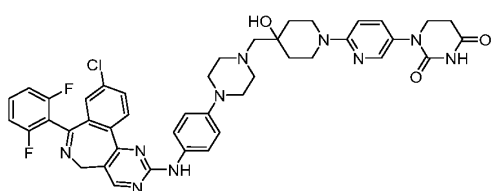
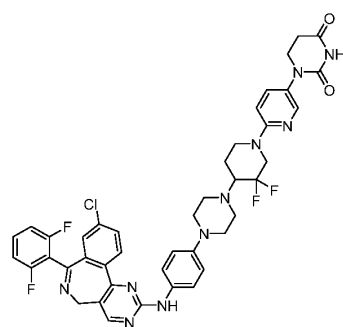
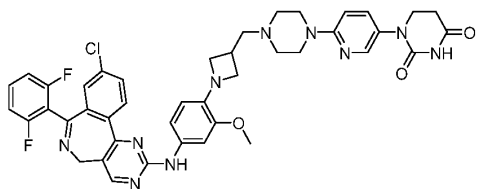
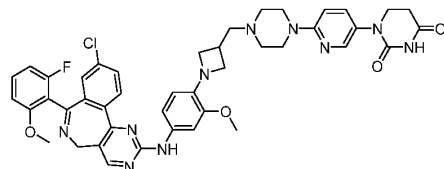
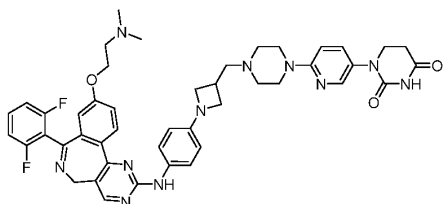
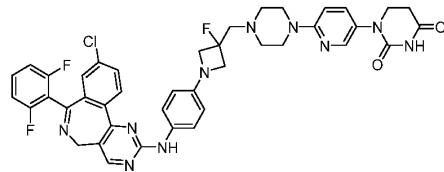
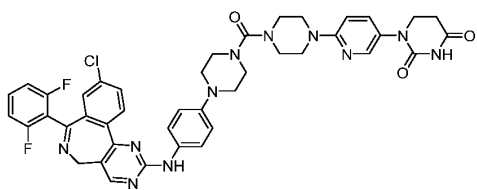


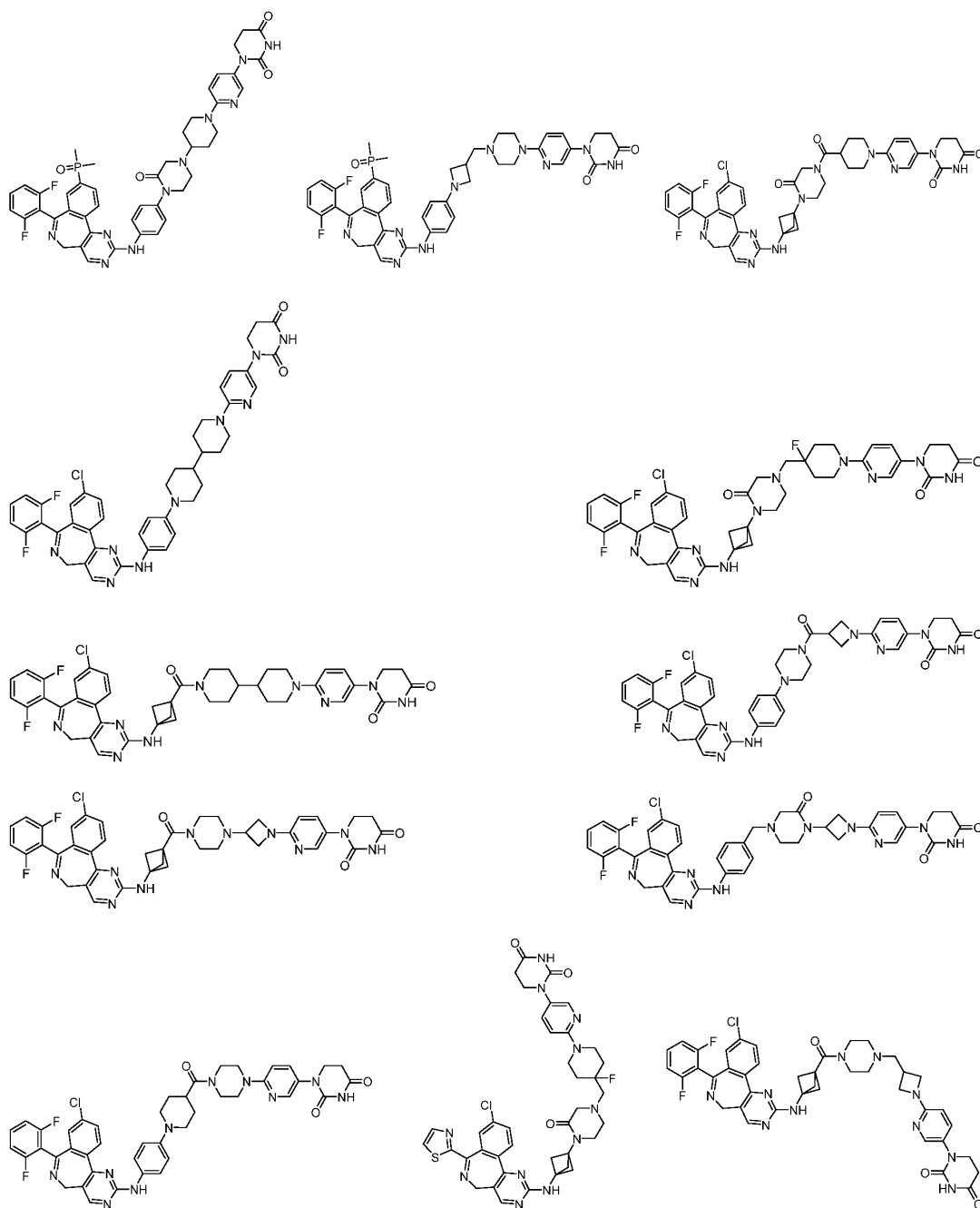


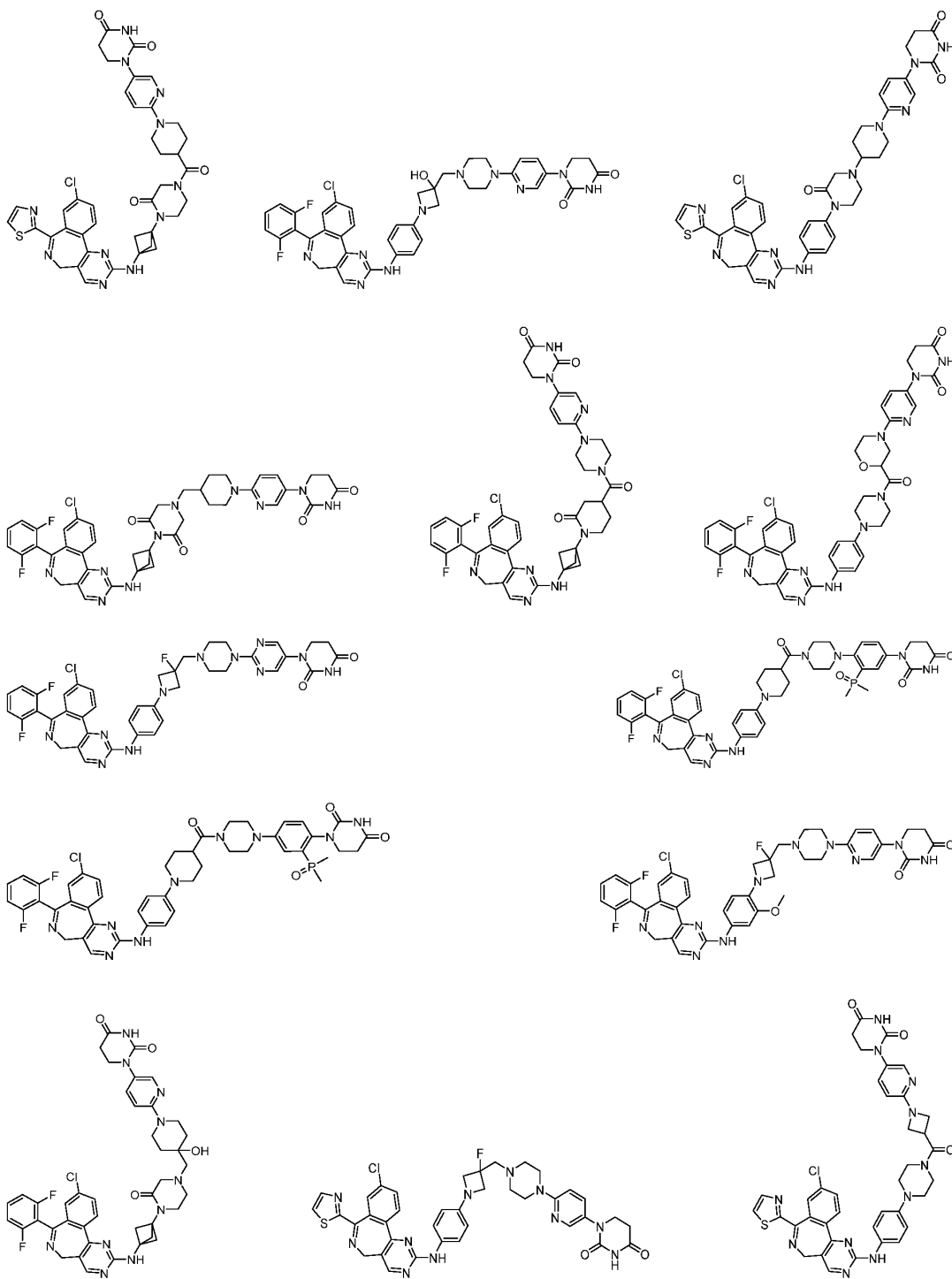


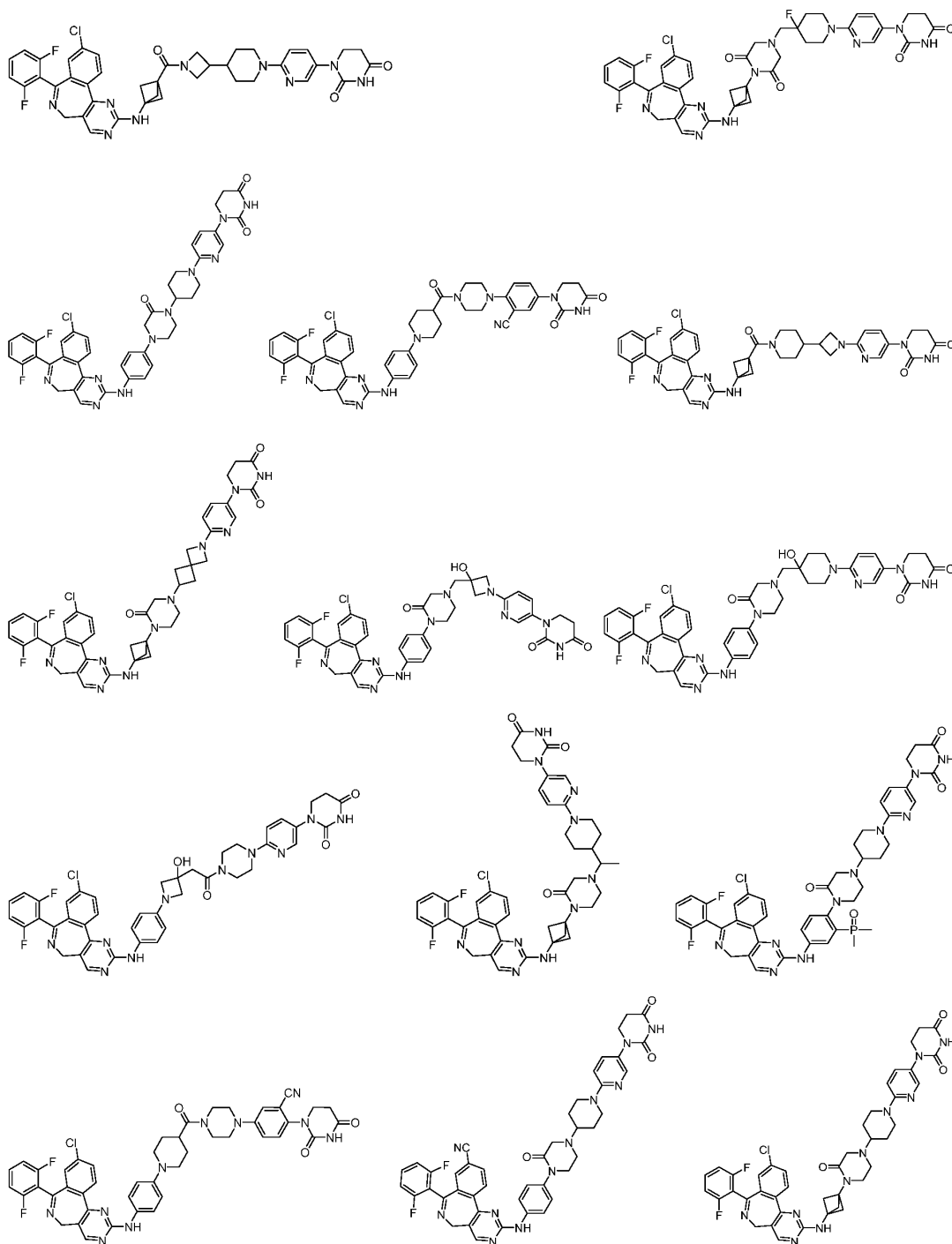


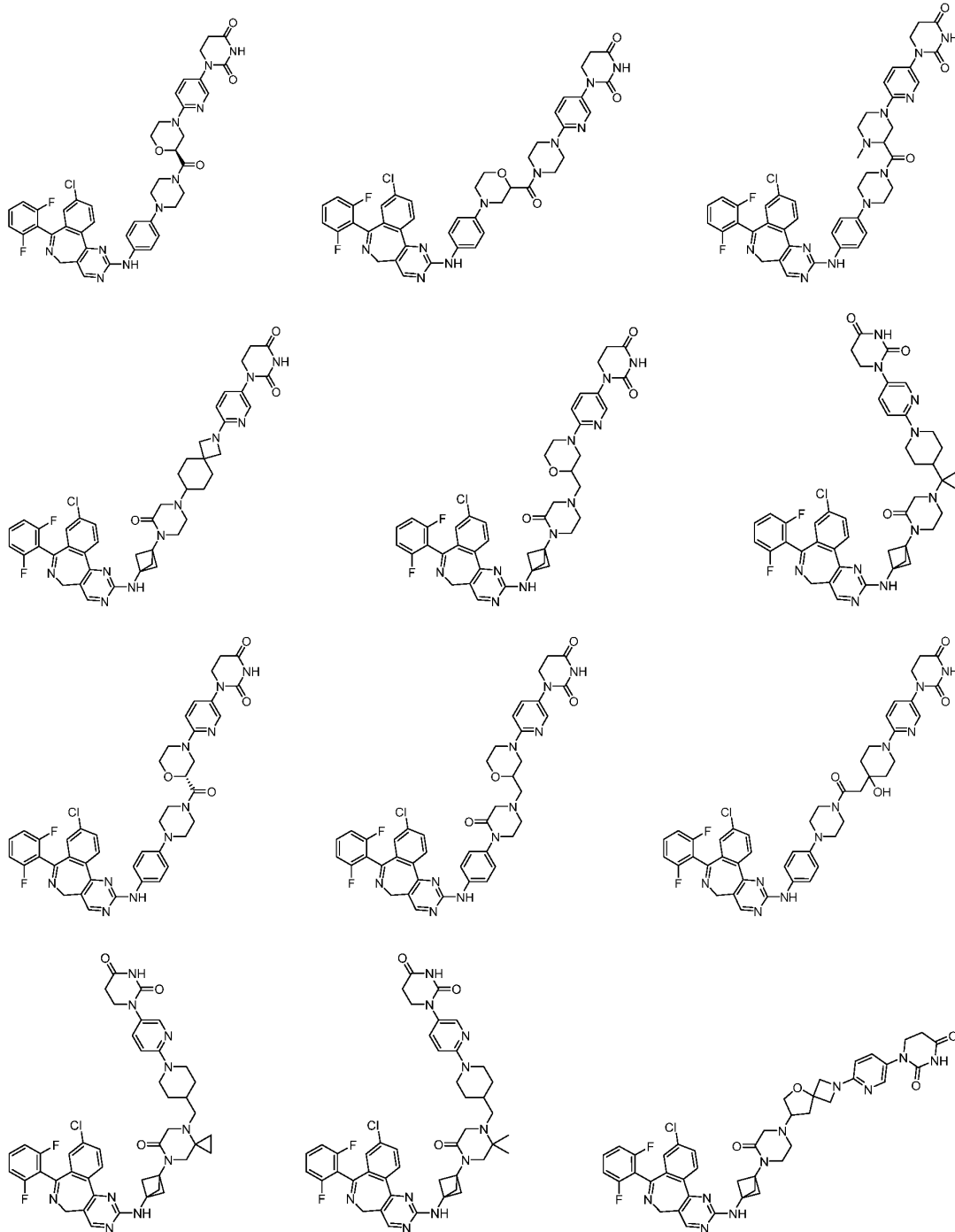


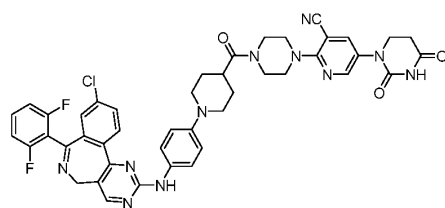
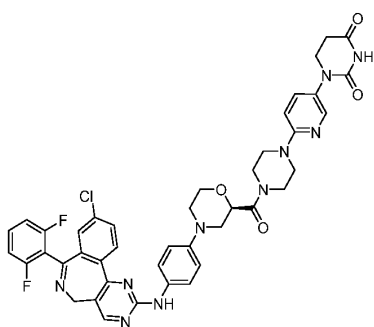
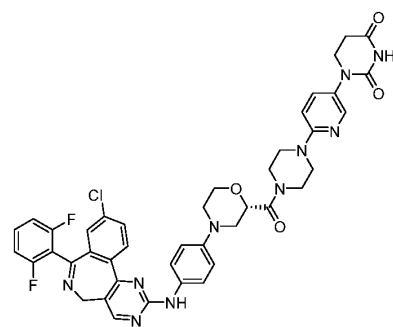
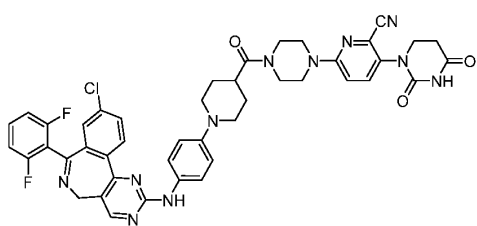
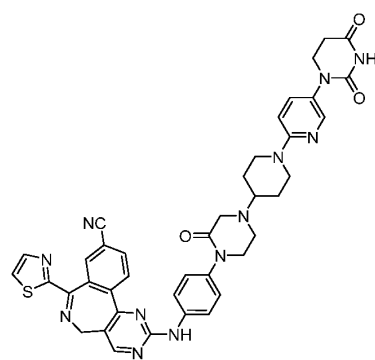
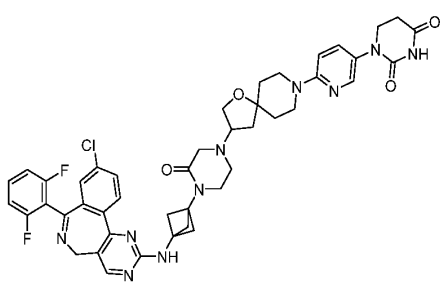
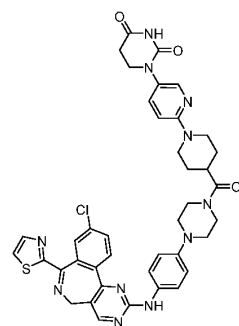
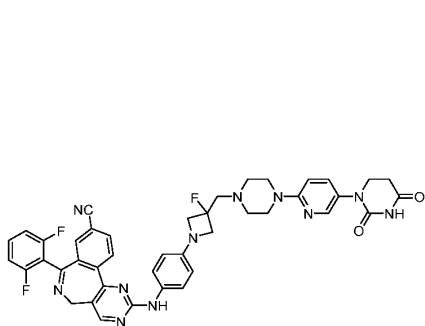


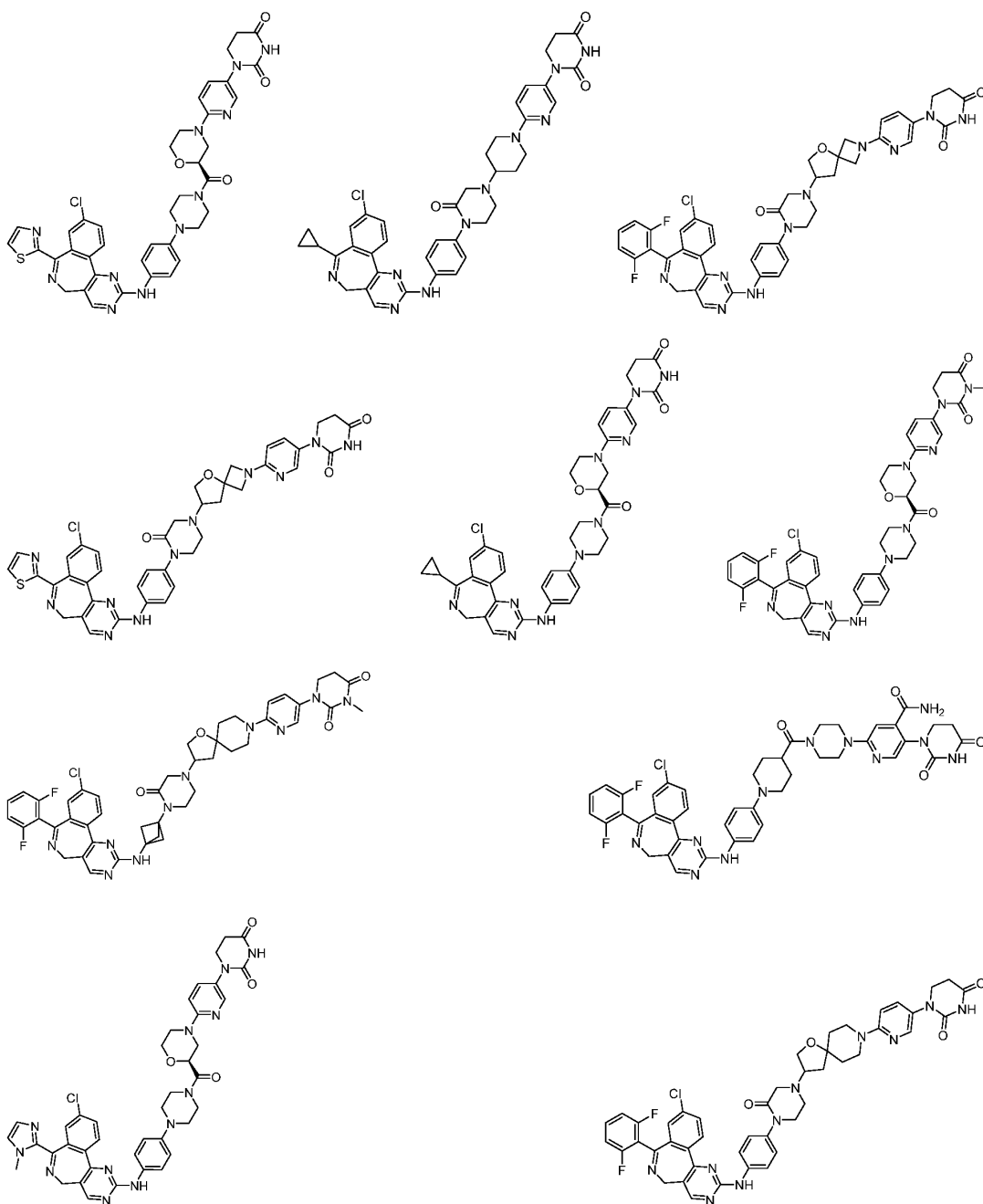


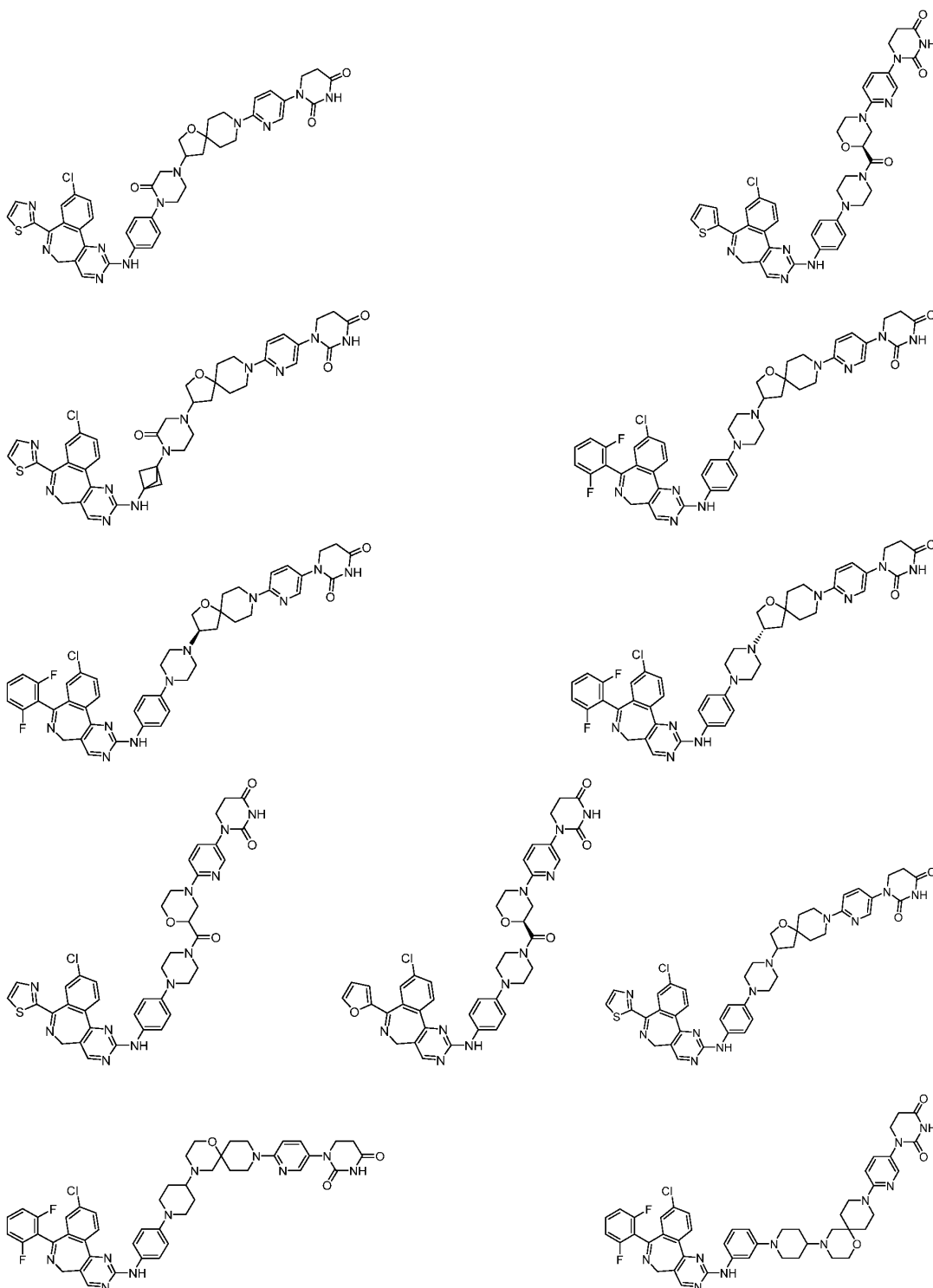


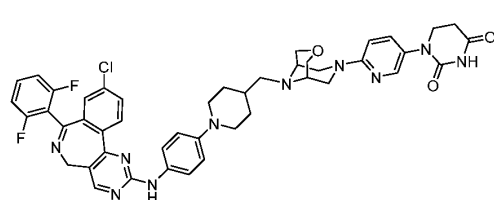
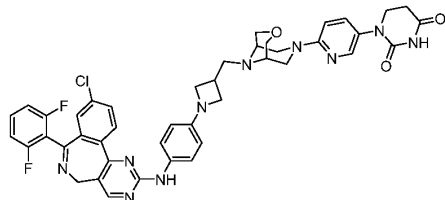
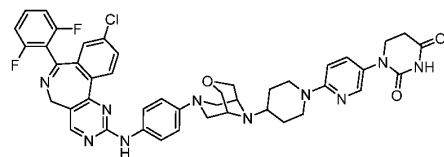
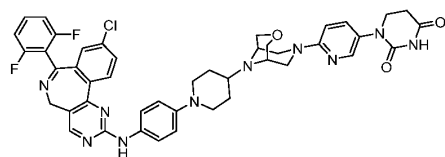
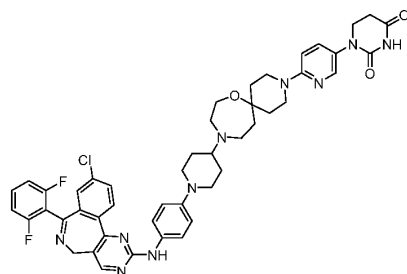
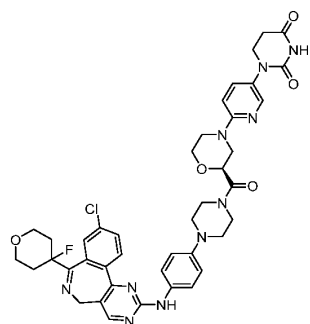
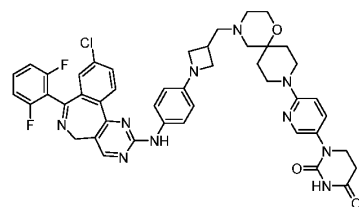
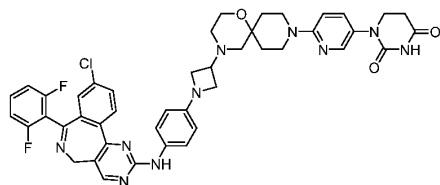
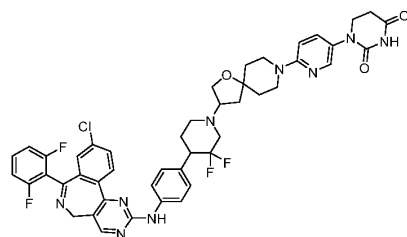
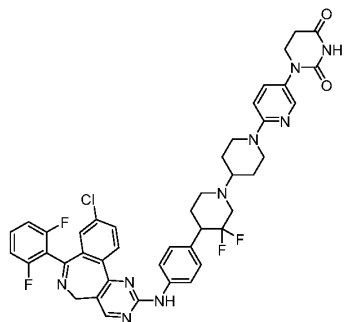
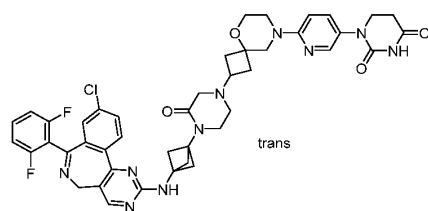
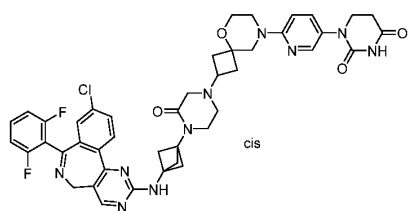


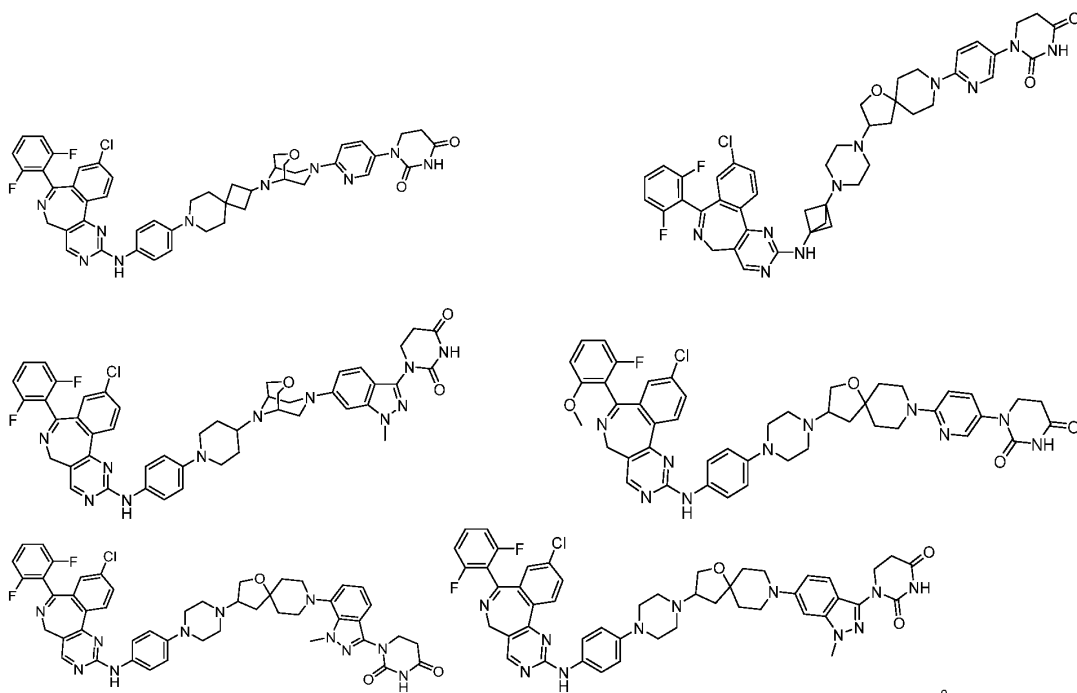












17、一种药物组合物，其包含如权利要求 1-16 任一项所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，和药学上可接受的辅料。

18、一种如权利要求 1-16 任一项所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或如权利要求 17 所述的药物组合物在制备 AURKA 抑制剂或降解剂中的应用。

19、一种如权利要求 1-16 任一项所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或如权利要求 17 所述的药物组合物在制备治疗和/或预防与 AURKA 相关的疾病的药物中的应用, 较佳地, 所述的与 AURKA 相关的疾病为神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、结直肠癌、乳腺癌、肺癌、肾癌或血癌。

20、一种如权利要求 1-16 任一项所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或如权利要求 17 所述的药物组合物在制备治疗和/或预防 AURKA 抑制剂或降解剂介导的疾病的药物中的应用, 较佳地, 所述的 AURKA 抑制剂或降解剂介导的疾病为神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、结直肠癌、乳腺癌、肺癌、肾癌或血癌。

21、一种如权利要求 1-16 任一项所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物或如权利要求 17 所述的药物组合物在制备治疗和/或预防神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、结直肠癌、乳腺癌、肺癌、肾癌或血癌的药物中的应用。