

作为 SMO 抑制剂的喹啉衍生物

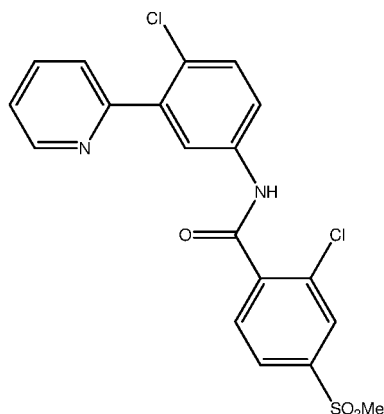
技术领域

本发明涉及一类喹啉衍生物，作为 hedgehog 通路的抑制剂、特别是作为 SMO 抑制剂，本发明的化合物可用于治疗包括癌症在内的 hedgehog 通路有关病症。

背景技术

Hedgehog 蛋白最初是在果蝇中发现的分泌的信号蛋白，它们是高度疏水的蛋白质，其在胚胎发育中起着至关重要的作用。已在人类中鉴别了三种同源 hedgehog 蛋白，分别为 Sonic hedgehog(Shh)、Indian hedgehog(Ihh)和 Desert hedgehog(Dhh)。其中 Shh 不仅在胚胎发育中至关重要，许多证据显示它在包括基底细胞癌等一些癌症的致癌机制上也有重要的作用(Caro, I. and J. A. Low, Clin Cancer Res, 2010. 16 (13) : 3335-9)。Shh 在体内合成一个分子量为 45kDa 的前体蛋白，通过自切除作用产生一个分子量为 20kDa 的 N 一端片断，这个 N 一端片断具备了体内所知的所有生物活性，包括激活细胞内的 hedgehog 信息通路，其通路主要成员包括 patched (PTCH)，类 G 蛋白偶和受体致癌基因 smoothened(SMO)以及转录因子 Gli 等(Bale, A. E. and K. P. Yu, Hum Mol Genet, 2001. 10 (7) :757-62)。基底细胞癌 hedgehog 信息通路的变异分析结果显示大多数变异发生在 PTCH-1 和 SMO 上(Von Hoff, D. D. , et al. , N Engl J Med, 2009. 361 (12):1164-72)。PTCH-1 是个有着 12 次跨膜结构的膜蛋白，它是 Shh 的直接作用受体。在没有 Shh 的情况下 PTCH-1 与 SMO 相作用，SMO 为 7 次跨膜结构蛋白，抑制 SMO 的生物活力。Shh 与 PTCH-1 的结合导致 PTCH-1 脱离 SMO，使 SMO 摆脱受抑制状态。Gli 转录因子受控于 SMO，它起着基因转录的开关作用，其中主要的成员包括 Gli1, Gli2 和 Gli3。整个 hedgehog 通路对胚胎正常发育起着重要的作用。扰乱了这一信息通路将会导致严重的畸形，比如天然致畸化合物 cyclopamine 就是一个 hedgehog 抑制剂。在通常条件下，成人体内 hedgehog 蛋白的浓度非常低。在 hedgehog 蛋白浓度很低的情况下，PTCH-1 与 SMO 相结合并抑制其生物活力，因而整个通路处于没有活力，或活力很低的状态。当细胞分泌 hedgehog 蛋白后，hedgehog 蛋白与 PTCH-1 受体的结合使其脱离 SMO，从而失去对 SMO 的抑制作用。SMO 进一步激活转录因子 Gli-1 从而调控基因转录和细胞生长。越来越多的证据表明，大部分基底细胞癌的病因是由于突变或其他原因导致过高的 hedgehog 信息传导通路活力。因此抑制过高的 hedgehog 信息传导通路的活力，刚一能抑制癌细胞的生长从而达到治疗基底细胞癌或由相同机制引起的其他癌症。SMO 的组成性活化导致癌症(例如 BCC)以及解除 Ptch 对其的抑制可以使 SMO 致癌的证据说明了 SMO 拮抗剂作为治疗剂在治疗所述病症中的用途(Stone 等人, (1996) Nature 384: 129)。一系列科学和临床试验结果显示 hedgehog 抑制剂能有效地治疗多种癌症。最新临床试验数据显示 hedgehog 抑制剂 GDC-0449 能有效地治疗基底细胞癌和髓母细胞癌(LorussoPM. et al. Clin Cancer Res. 2011; 17 (8) :2502-11)，并于 2012 年 1 月得到 FDA 认证，或由相同机制引起的其他癌症，例如基底细胞癌综合征(BCNS) (Goldberg LH. et al. Arch Dermatol. 2011 Mar 21.)。生物化学研究表明 GDC-0449 的抑制点是在 SMO 上，抑制了 SMO 的活力就抑制了整个 hedgehog 通路的活力，从而达到抗癌的目的。除了基底细胞癌和髓母细胞癌两种癌症，还有许多其他癌症也和 hedgehog 信息传导通路的超高活力有关系，包括胰腺癌、肠胃癌、直肠癌、卵巢癌及前列腺癌，还

有部分血癌等(De Smaele E. et al. Curr Opin Investig Drugs. 2010 ;11(6):707-18)。因此研发 hedgehog 抑制剂作为新型抗癌药物的前景非常广泛。

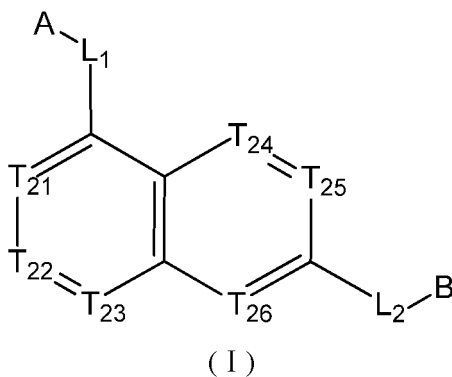


GDC-0449

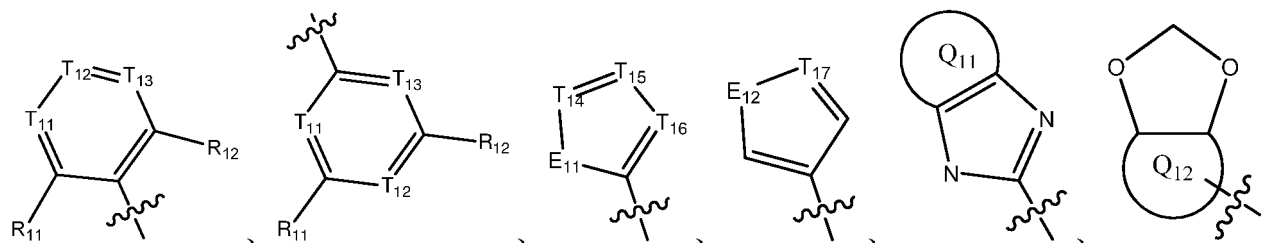
尽管现有技术中已经存在一些 SMO 抑制剂，但是它们在活性、溶解性、药代动力学、成药性的等方面有待改进。

发明内容

本发明的目的在于提供式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，A 选自



$(R_{20})_3C-E_{13}-$;

T_{11-17} 分别独立地选自 N、C(R_{13});

E_{11-13} 、 L_1 、 L_2 分别独立地选自 N(R_{14})、C(=O)N(R_{15})、S(=O)₂N(R_{16})、C=N(R_{17})、C(R_{18})(R_{19})、S、C(=O)O、C(=O)、C=S、S(=O)或 S(=O)₂;

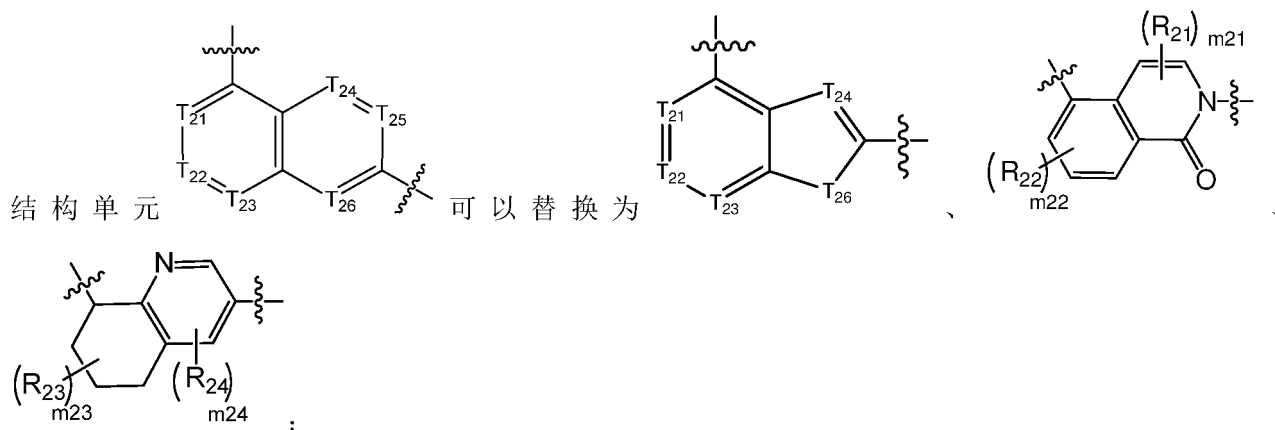
L_1 、 L_2 还可分别独立地选自单键;

R_{11-13} 、 R_{18-19} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、 NH_2 、任选被 R_{01} 取代的 C_{1-6} 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、任选被 R_{02} 取代的 C_{3-8} 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基；优选甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、F、Cl、Br、I、CN、甲氨基羰基、甲磺基、三氟甲基磺基、三氟甲氧基、环丙基、吗啉基磺基、2-咪唑基、二甲基氨基、正、异或新丙基；

R_{14-17} 分别独立地选自 H、任选被 R_{01} 取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

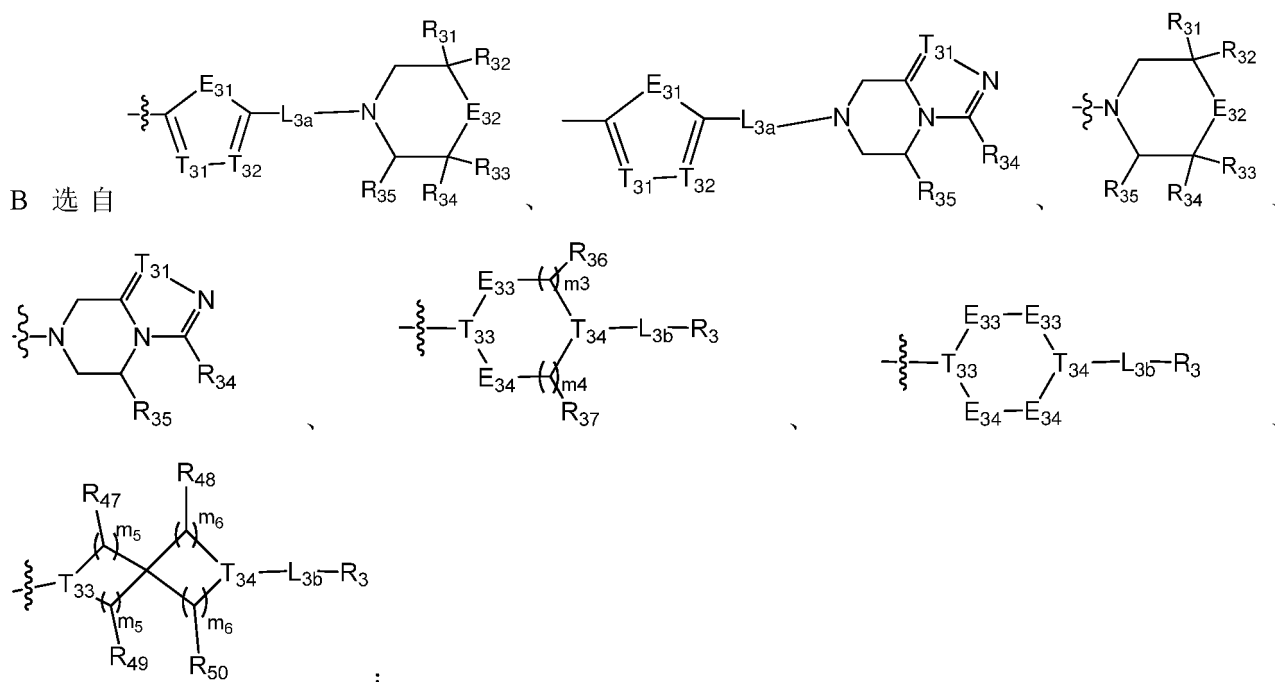
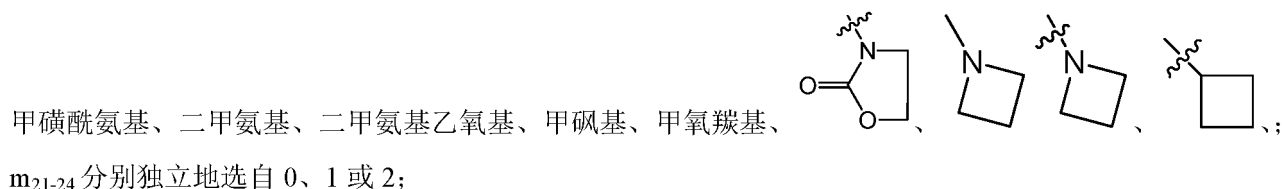
R_{20} 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、 NH_2 、甲氧基、甲基氨基、二甲基氨基；

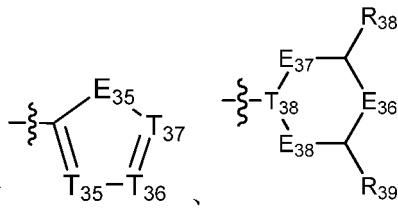
Q_{11-12} 分别独立地选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基；



T_{21-26} 分别独立地选自 N、 $C(R_{25})$ ； T_{25} 还可以选自 $N^R(R_{25})$ ；

R_{21-25} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、 NH_2 、任选被 R_{01} 取代的 C_{1-6} 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、任选被 R_{02} 取代的 C_{3-8} 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基；优选 F、Cl、Br、I、CN、OH、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、三氟甲基、二氟代甲氧基、正或异或新丙氧基、环丙基、甲酰氨基、





R_3 选自 $T_{35}-T_{36}$ 、 $T_{37}-T_{36}$ 、 $T_{35}-T_{37}$ 、 $E_{35}-T_{37}$ 、 $E_{35}-T_{36}$ 、 $E_{31}-T_{36}$ 、 $E_{31}-T_{37}$ 、 $E_{31}-E_{35}$ 、 $E_{35}-E_{37}$ 、 $E_{37}-E_{38}$ 、 $E_{38}-E_{36}$ 、 $E_{36}-E_{37}$ 、 $E_{36}-E_{38}$ 、 $E_{37}-E_{38}$ 、 $E_{38}-R_{38}$ 、 $E_{38}-R_{39}$ 、H、任选被 R_{01} 取代的 C_{1-6} 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、任选被 R_{02} 取代的 C_{3-8} 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基；

E_{31-38} 、 L_{3a} 、 L_{3b} 分别独立地选自 $N(R_{40})$ 、 $N(R_{40})(CH_2)_{1-3}$ 、 $C(=O)N(R_{40})(CH_2)_{1-3}$ 、 $C(=O)N(R_{41})$ 、 $S(=O)_2 N(R_{42})$ 、 $C=N(R_{43})$ 、 $C(R_{44})(R_{45})$ 、S、 $C(=O)O$ 、 $C(=O)$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、O 或 $C(=O)C(R_{44})(R_{45})$ ；

L_{3a} 、 L_{3b} 还可分别独立地选自单键或 C_{1-5} 烷基；

E_{31} 、 E_{35} 还可以分别独立地选自 $-T_{39}=T_{40}-$ ；

T_{31-40} 分别独立地选自 N、 $C(R_{46})$ ；

R_{40-43} 分别独立地选自 H、任选被 R_{01} 取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基、任选被 R_{01} 取代的 C_{1-6} 烷酰基或 C_{3-6} 环烷酰基、任选被 R_{01} 取代的 C_{1-6} 烷磺基或 C_{3-6} 环烷磺基、任选被 R_{01} 取代的 5~6 元芳基酰基、任选被 R_{01} 取代的 5~6 元杂芳基酰基、任选被 R_{01} 取代的 5~6 元芳基磺基、任选被 R_{01} 取代的 C_{1-6} 烷氧羰基、任选被 R_{01} 取代的 C_{1-6} 烷氨基；

R_{31-39} 、 R_{44-50} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、 NH_2 、 $C(=O)OH$ 、任选被 R_{01} 取代的 C_{1-6} 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、任选被 R_{02} 取代的 C_{0-3} 烷基- C_{3-8} 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基；

R_{01} 、 R_{02} 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、 NH_2 、 R_{03} ；

R_{03} 选自 C_{1-6} 烷基、二 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 杂环烷基、 C_{3-8} 环烷氧基；

杂原子或杂原子团分别独立地选自 $C(=O)NR_{04}$ 、 $N(R_{05})$ 、 $C=N(R_{06})$ 、O、S、 $C(=O)O$ 、 $C(=O)$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 和/或 $S(=O)_2 N(R_{07})$ ；

R_{04-07} 分别独立地选自 H、 R_{08} ；

R_{08} 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基；

R_{03} 、 R_{08} 任选地被 R_{001} 取代， R_{001} 选自 OH、 $N(CH_3)_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基；

R_{01} 、 R_{02} 、 R_{001} 、杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 0、1、2 或 3；

m_3 、 m_4 分别独立地选自 0 或 1，当选自 0 时表示相应结构单元代表仅起连接作用的单键；

m_5 、 m_6 分别独立地选自 1 或 2；

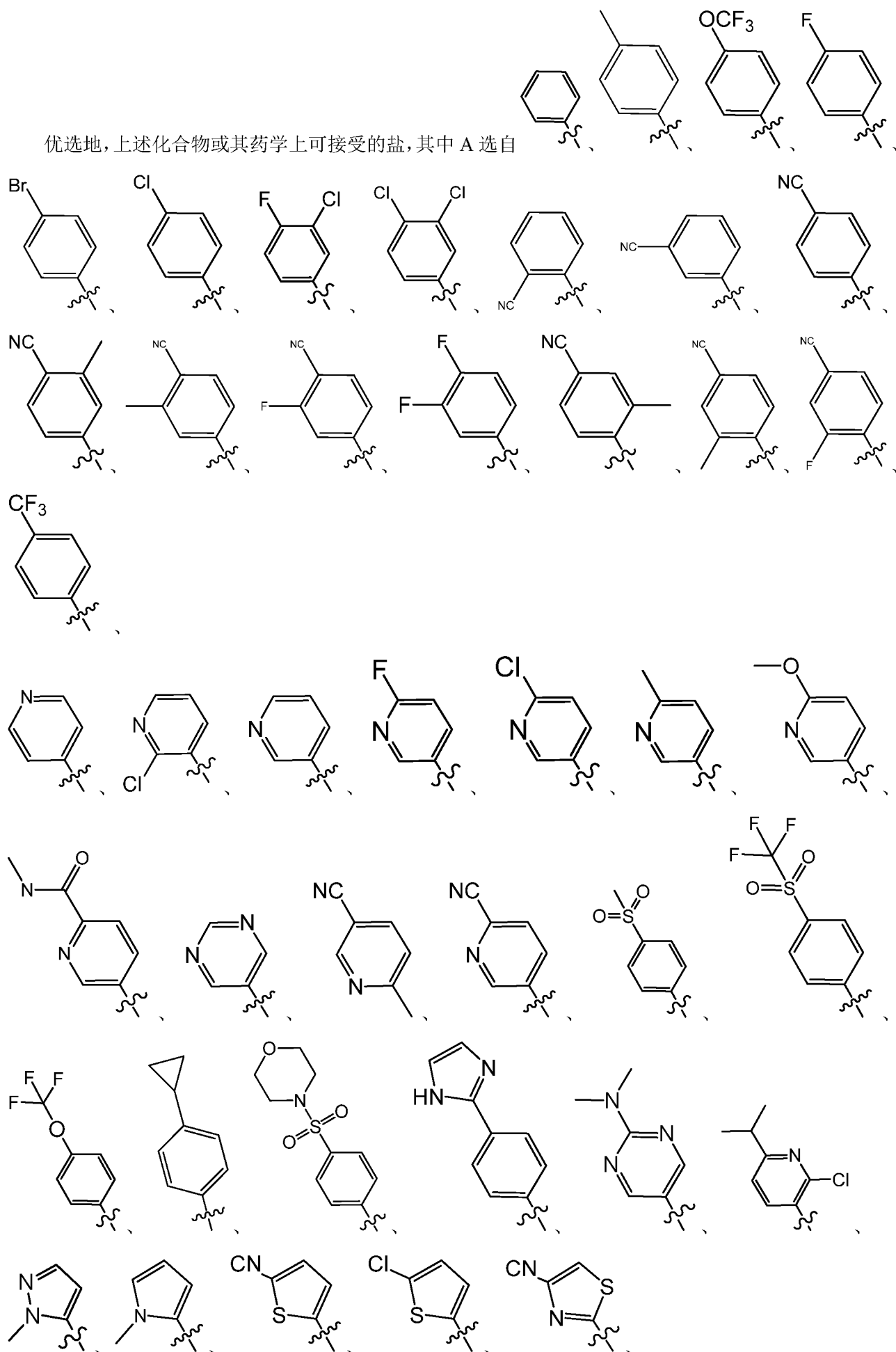
任选地， R_{31} 与 R_{32} 、 R_{31} 与 R_{33} 、 R_{31} 与 R_{35} 、 E_{33} 与 E_{34} 共同形成连接键 $(CH_2)_{1-6}$ ，优选 $(CH_2)_2$ 、 $(CH_2)_3$ 、 $(CH_2)_4$ 、 $(CH_2)_5$ ；

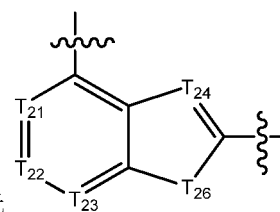
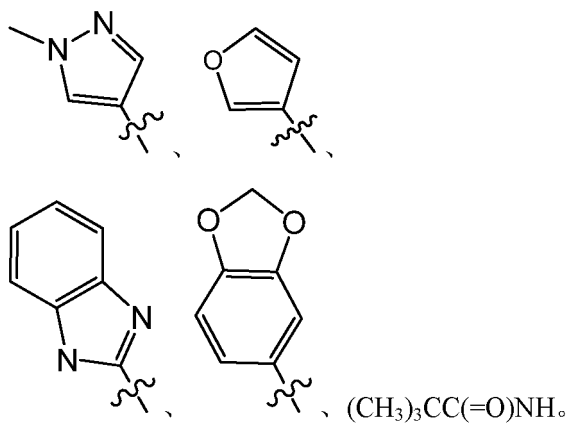
任选地， E_{32} 与 R_{32} 相互连接共同构成一个五元碳环或杂环；

任选地，当 E_{32} 选自 $N(R_{40})$ 或 O 时， R_{31} 与 R_{34} 成顺位关系；当 E_{32} 选自 $C(R_{43})(R_{44})$ 时， R_{31} 与 R_{34} 成反位关系；当 T_{34} 选自 N 时， R_{36} 与 R_{37} 成顺位关系；当 T_{34} 选自 $C(R_{45})$ ， R_{36} 与 R_{37} 成反位关系；

优选地，上述 C_{3-8} 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、异噻唑基。

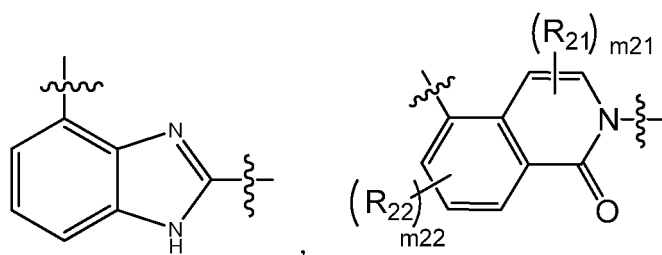
优选地,上述化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 选自



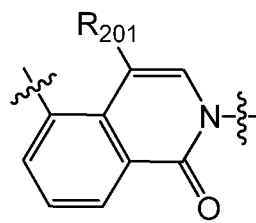


优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中结构单元

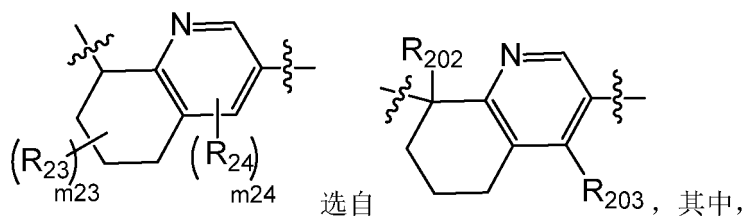
选自



选自



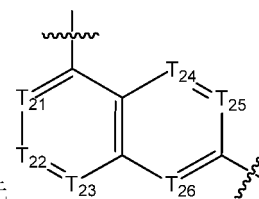
、结构单元



R_{203} ，其中，

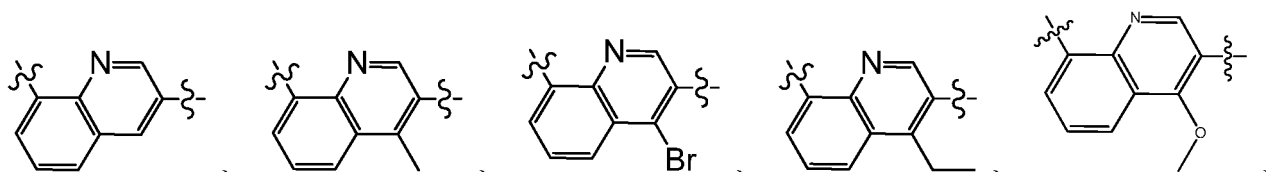
R_{201} 、 R_{202} 、 R_{203} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、 NH_2 、任选被 R_{01} 取代的 C_{1-6} 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、任选被 R_{02} 取代的 C_{3-8} 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基；

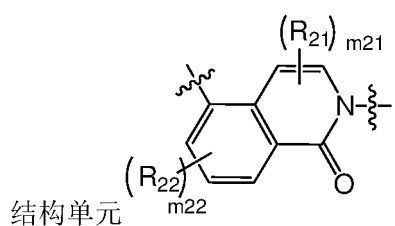
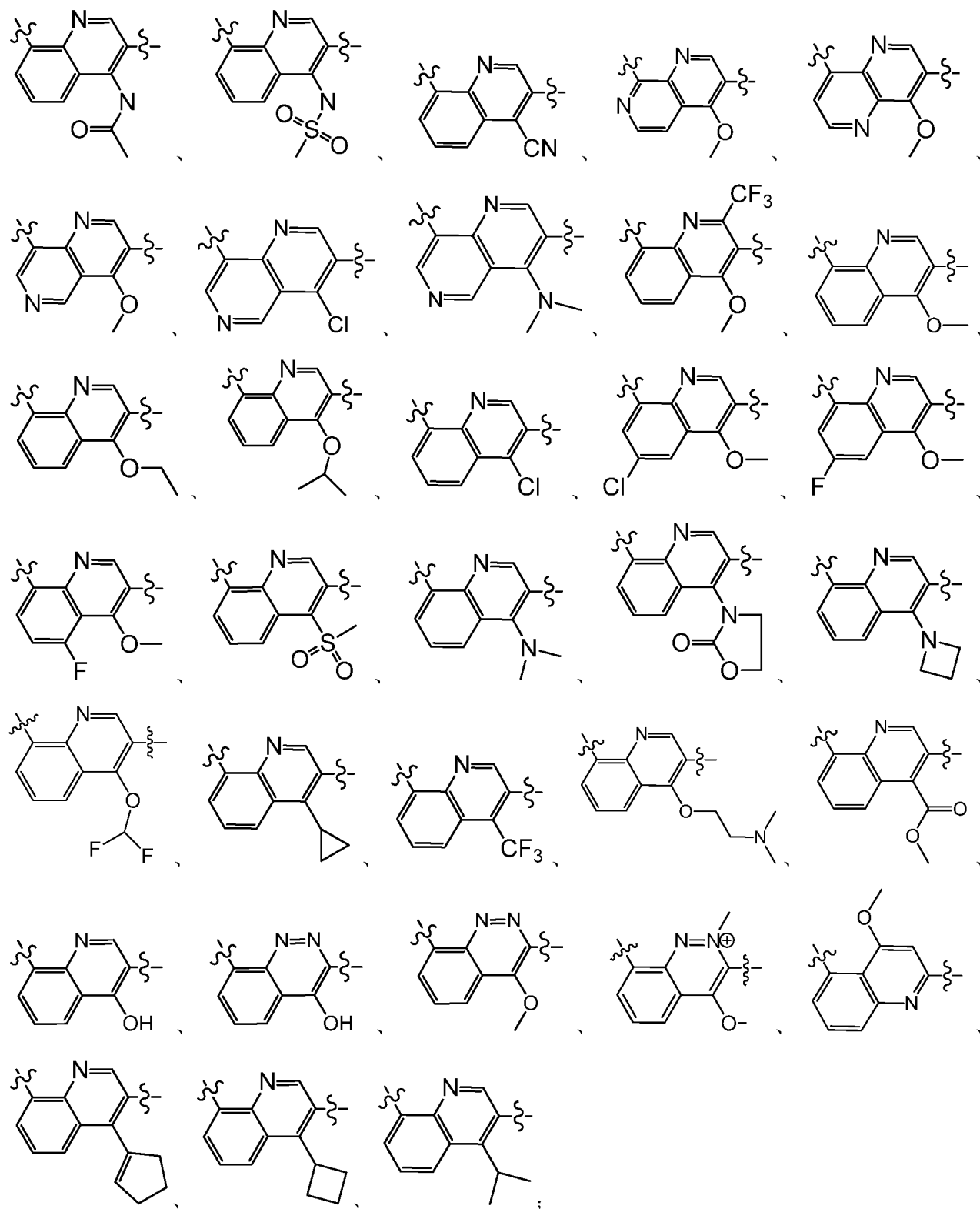
优选地，上述 R_{201} 选自甲基、F、Cl、Br、I； R_{202} 、 R_{203} 选自分别独立地 C_{1-6} 烷氧基，更优选甲氧基。



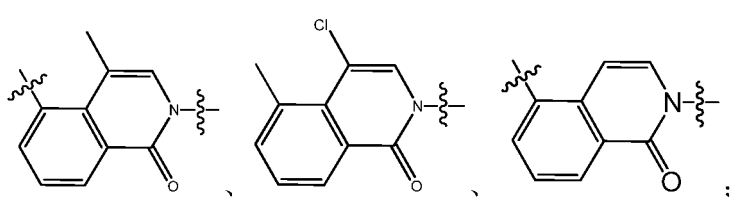
优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中所述结构单元

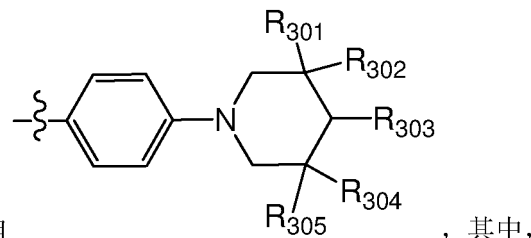
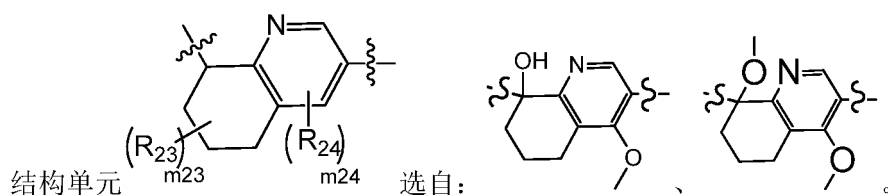
选自：





选自:

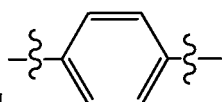


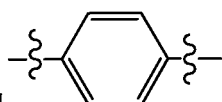


优选地, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 选自

R₃₀₁₋₃₀₅ 分别独立地选自 H、OH、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、任选被 R₃₀₀₁ 取代的 C₁₋₃ 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基;

R₃₀₀₁ 选自 OH、N(CH₃)₂、NH(CH₃)、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基, R₃₀₀₁ 的数目选自 1、2 或 3;

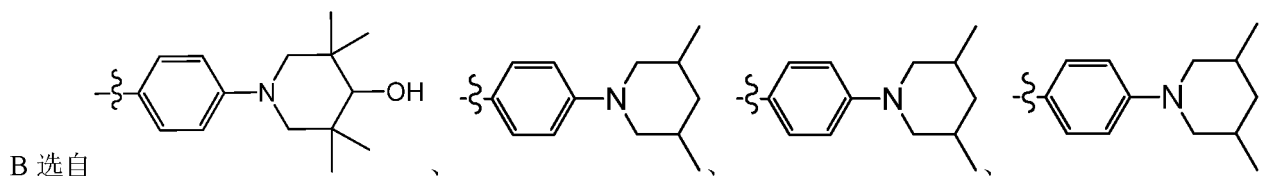


任选地, 可将上述结构通式中的  替换为吡啶基、噻吩基、呋喃基;

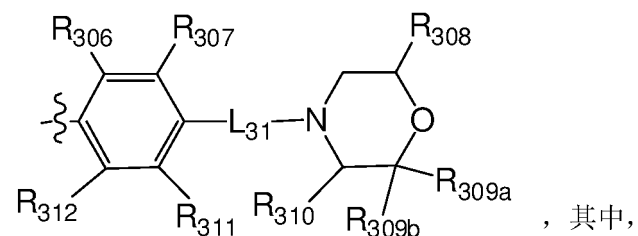
优选地,

R₃₀₁₋₃₀₅ 分别独立地选自甲基、H、OH、NH₂、F、Cl、Br、I、CN;

进一步优选地,



优选地, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 选自



R₃₀₆₋₃₀₈、R_{309a}、R_{309a}、R₃₁₀₋₃₁₂ 分别独立地 H、OH、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、任选被 R₃₀₀₁ 取代的 C₁₋₃ 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基;

R₃₀₀₁ 选自 OH、N(CH₃)₂、NH(CH₃)、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基, R₃₀₀₁ 的数目选自 1、2 或 3;

L₃₁ 选自单键、R₃₀₀₂N(R₃₀₀₃)R₃₀₀₄、O、S、C(=O)O、C(=O)、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂, R₃₀₀₂ 选自单键或 C(=O);

R₃₀₀₃ 选自 H 或 C₁₋₃ 烷基或环丙基;

R₃₀₀₄ 选自(CH₂)₀₋₃;

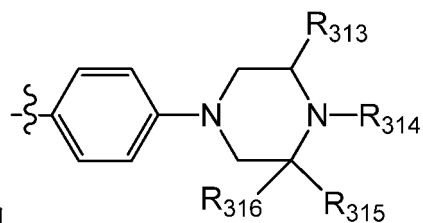
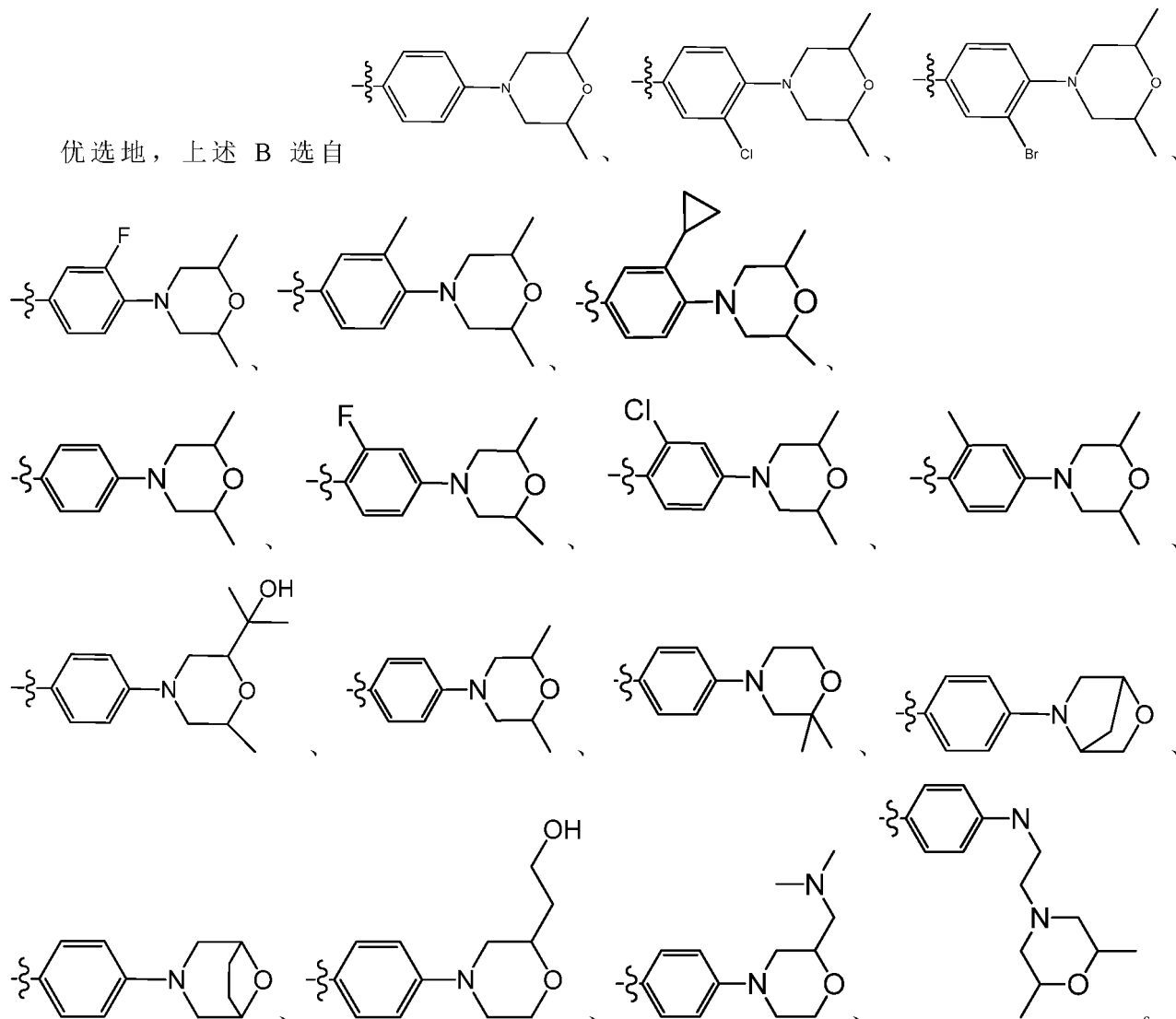
任选地, R_{308} 与 R_{309a} 、 R_{308} 与 R_{310} 共同形成连接键 $(CH_2)_{1-3}$;

优选地, 上述 R_{308} 与 R_{310} 共同形成连接键 CH_2 、 R_{308} 与 R_{309a} 共同形成连接键 CH_2CH_2 。

优选地, 上述 $R_{306-308}$ 、 R_{309a} 、 R_{309a} 、 $R_{310-312}$ 分别独立地选自甲基、环丙基、 $C(CH_3)_2(OH)$ 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、H、OH、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN。

优选地, 上述 L_{31} 选自单键、 $NHCH_2CH_2$;

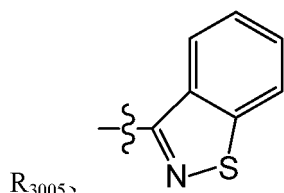
优选地, 上述 B 选自



优选地, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 选自

R_{313} 、 R_{315} 、 R_{316} 分别独立地选自 H、OH、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、任选被 R_{3001} 取代的 C_{1-3} 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基;

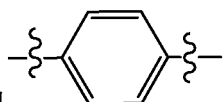
R_{314} 选自 H、OH、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、任选被 R_{3001} 取代的 C_{1-3} 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基、 $(CH_2)_{0-3}$



R_{3005} 、，其中 R_{3005} 任选地被 R_{3001} 所取代；

R_{3005} 选自 C_{3-6} 环烷基、苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、异噻唑基，上述基团任选并上一个苯环；

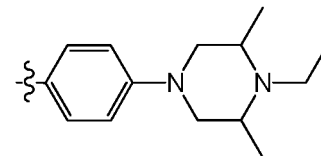
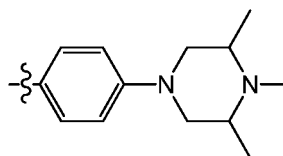
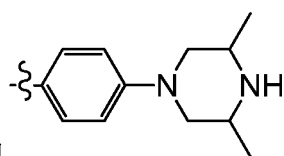
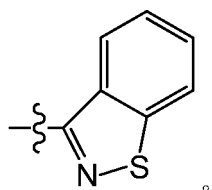
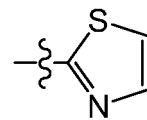
R_{3001} 选自 OH、 $N(CH_3)_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基， R_{3001} 的数目选自 1、2 或 3；



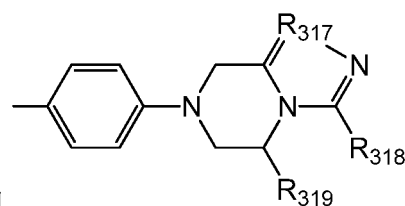
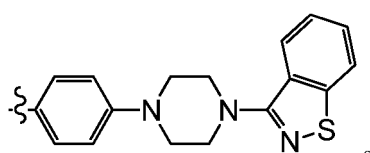
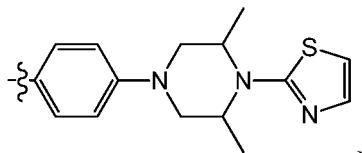
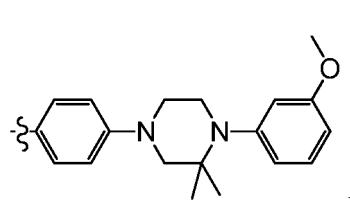
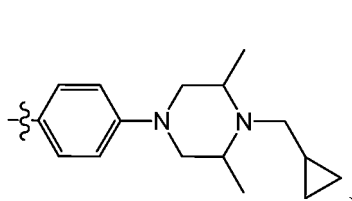
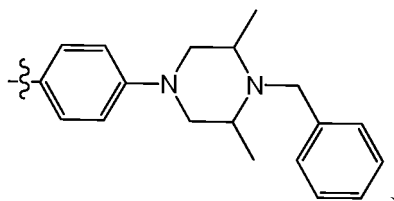
任选地，可将上述结构通式中的 替换为吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、异噻唑基。

优选地，上述 R_{313} 、 R_{315} 、 R_{316} 分别独立地选自 H、甲基；

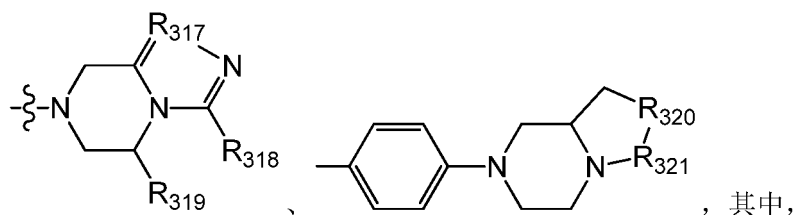
优选地，上述 R_{314} 选自 H、甲基、乙基、苯基亚甲基、环丙基亚甲基、甲氧苯基、



优选地，上述 B 选自



优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中 B 选自



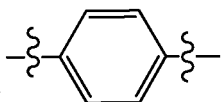
R_{317} 选自 CR_{3006} 或 N；

R_{318} 、 R_{319} 、 $R_{3006-3008}$ 分别独立地选自 H、OH、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、任选被 R_{3001} 取代的 C_{1-3} 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基；

$R_{320-321}$ 分别独立地选自选自 $C(R_{3007})(R_{3008})$ 、O、 $CON(R_{3009})$ 、 $N(R_{3010})$ 、 $C=N(R_{3011})$ 、S、 $C(=O)O$ 、 $C(=O)$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 和/或 $S(=O)_2$ ；

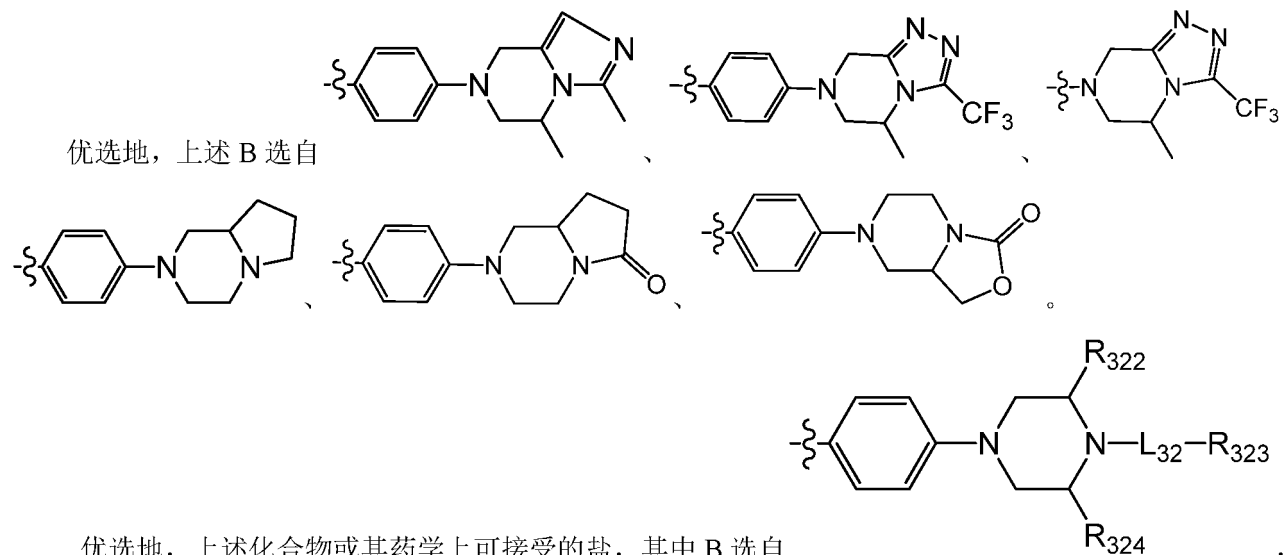
$R_{3009-3011}$ 分别独立地选自 H、任选被 R_{3001} 取代的 C_{1-3} 烷基或环丙基；

R_{3001} 选自 OH、 $N(CH_3)_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基， R_{3001} 的数目选自 1、2 或 3；

任选地，可将上述结构通式中的  替换为吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、异噻唑基。

优选地，上述 R_{317} 选自 CR_{3006} 或 N； R_{3006} 、 R_{318} 、 R_{319} 选自甲基、三氟甲基；

$R_{320-321}$ 分别独立地选自选自 CH_2 、O、 $C(=O)$ 。



其中，

L_{32} 选自 $C(R_{3007})(R_{3008})$ 、O、 $CON(R_{3009})$ 、 $N(R_{3010})$ 、 $C=N(R_{3011})$ 、S、 $C(=O)O$ 、 $C(=O)$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 和/或 $S(=O)_2$ ；

R_{323} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、吡啶基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、恶唑基、噻唑基、异噻唑基，上述基团任选被 R_{3012} 所取代；

R_{322} 、 R_{324} 、 R_{3007} 、 R_{3008} 、 R_{3012} 分别独立地选自 H、OH、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、任选被 R_{3001} 取代的 C_{1-3} 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基；

R₃₀₀₉₋₃₀₁₁ 分别独立地选自 H、任选被 R₃₀₀₁ 取代的 C₁₋₃ 烷基或环丙基；

R₃₀₀₁ 选自 OH、N(CH₃)₂、NH(CH₃)、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基；

R₃₀₀₁、R₃₀₁₂ 的数目选自 1、2 或 3。



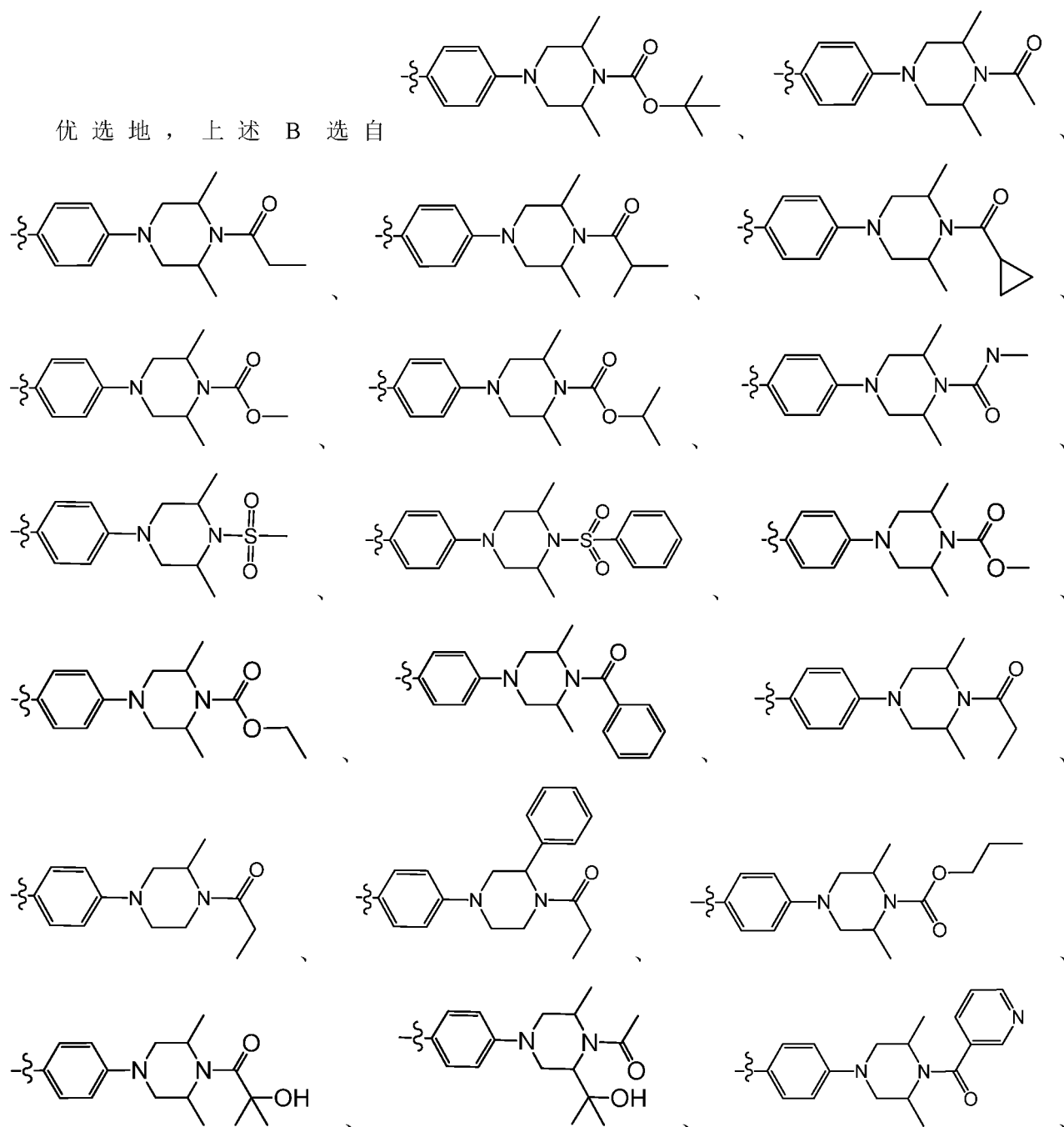
任选地，可将上述结构通式中的  替换为吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、异噻唑基。

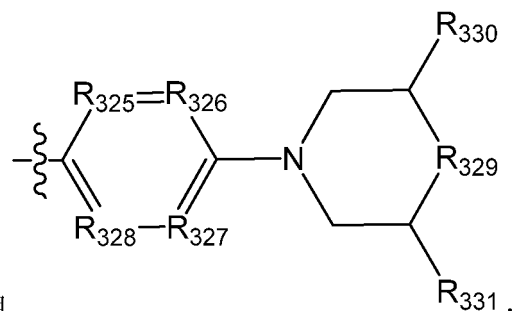
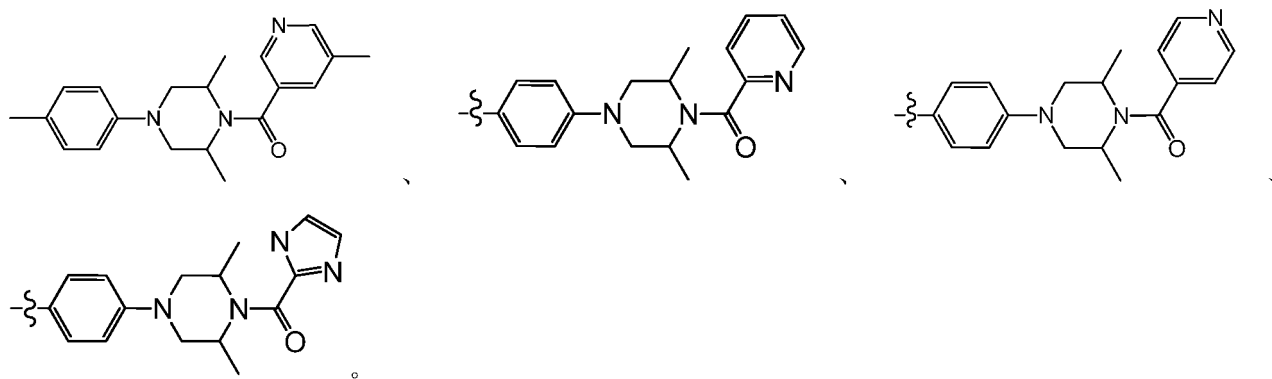
优选地，上述 R₃₂₂、R₃₂₄ 分别独立地选自 H、甲基、苯基、C(CH₃)₂OH。

优选地，上述 L₃₂ 选自 C(=O)、S(=O)₂；

优选地，上述 R₃₂₃ 选自叔丁氧基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙氧基、异丙基、正丙基、异丙氧基、环丙基、甲氨基、苯基、吡啶基、3-甲基吡啶基、咪唑基、C(CH₃)₂OH；

优选地，上述 B 选自





优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中 B 选自其中，

R₃₂₅₋₃₂₈ 中的 1 或 2 个选自 N，其余选自 C(R₃₀₁₃)；

R₃₂₉ 选自 N(R₃₀₁₄)、O、C(R₃₀₁₅)(R₃₀₁₆)、CON(R₃₀₁₇)、N(R₃₀₁₈)、C=N(R₃₀₁₉)、S、C(=O)O、C(=O)、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂；

R₃₀₁₄ 选自 C(=O)R₃₀₂₀、S(=O)₂R₃₀₂₀、噻唑基、异噻唑基、苯基、吡啶基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、恶唑基；

R₃₀₂₀ 选自任选被 R₃₀₀₁ 取代的 C₁₋₃ 烷基或烷氧基；

R₃₀₁₃、R₃₀₁₅、R₃₀₁₆、R₃₃₀₋₃₃₁ 分别独立地选自 H、OH、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、C(=O)OH、任选被 R₃₀₀₁ 取代的 C₁₋₃ 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基；

R₃₀₁₇₋₃₀₁₉ 分别独立地选自 H、任选被 R₃₀₀₁ 取代的 C₁₋₃ 烷基或环丙基；

R₃₀₀₁ 选自 OH、N(CH₃)₂、NH(CH₃)、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基，R₃₀₀₁ 的数目选自 1、2 或 3；

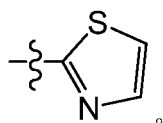
任选地，R₃₃₀ 与 R₃₃₁ 共同形成连接键(CH₂)₁₋₃；

任选地，当 R₃₂₉ 选自 N(R₃₀₁₄)或 O 时，R₃₃₀ 与 R₃₃₁ 成顺位关系；当 R₃₂₉ 选自 C(R₃₀₁₅)(R₃₀₁₆)时，R₃₃₀ 与 R₃₃₁ 成反位关系；

优选地，上述 R₃₂₅₋₃₂₈ 中的 1 或 2 个选自 N，其余选自 CH、CC(=O)OH 或 CCH₃。

优选地，上述 R₃₂₉ 选自 N(R₃₀₁₄)、O。

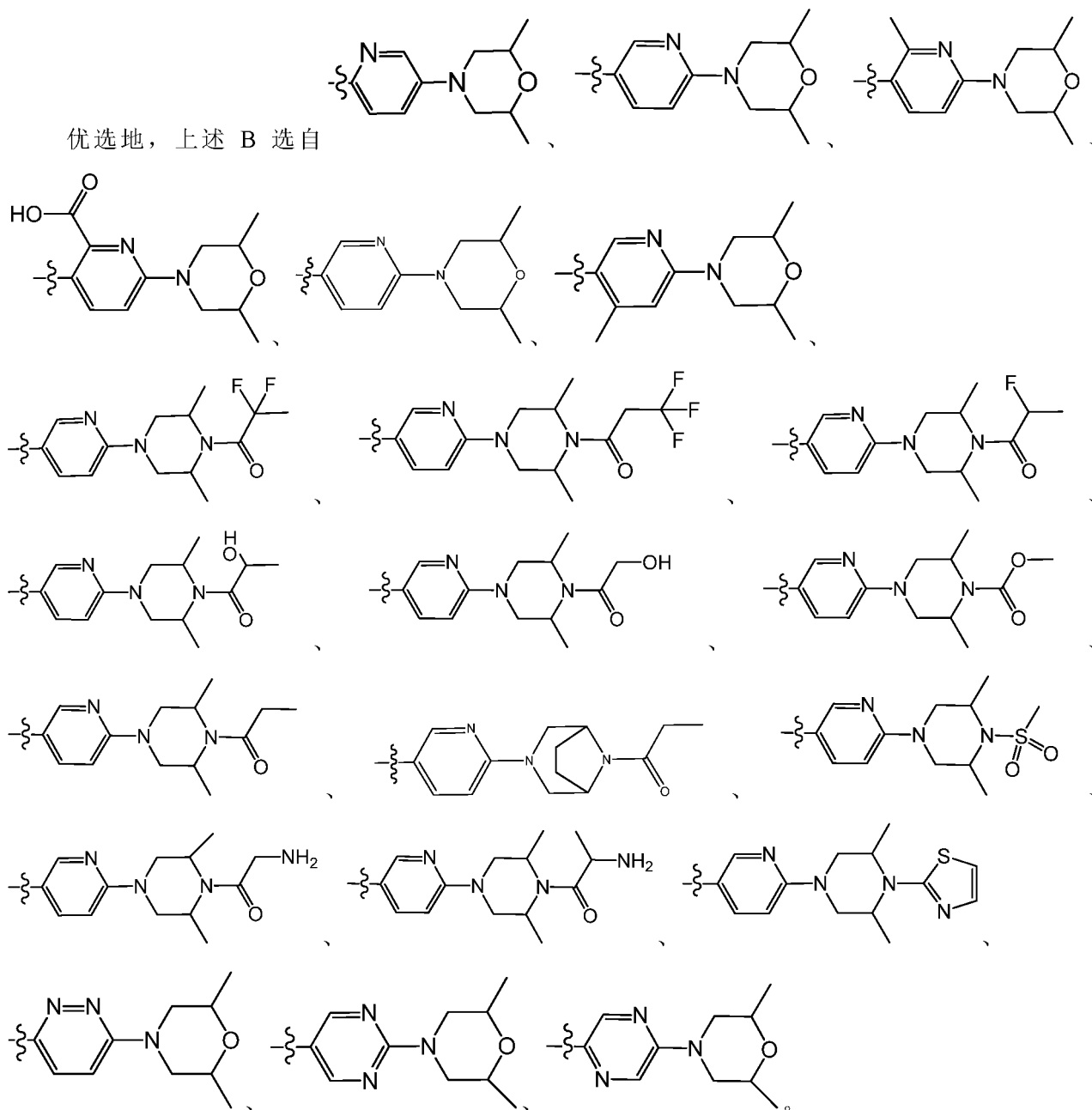
优选地，上述 R₃₀₁₄ 选自 C(=O)R₃₀₂₀、



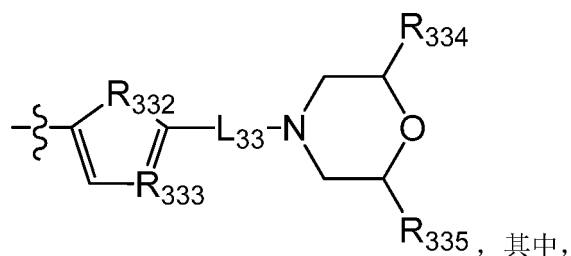
优选地，上述 R₃₀₂₀ 选自 C(CH₃)(F)₂、CH₃、CF₃、CH₂CH₃、CH₂CF₃、CH(F)(CH₃)、CH(OH)(CH₃)、CH₂(OH)、CH(NH₂)(CH₃)、甲氧基、乙氧基、胺甲基。

优选地, 上述 $R_{330-331}$ 选自甲基。

优选地, 上述 B 选自



优选地, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 选自



R_{332} 选自 S、N(R_{3021})、O、C(R_{3022})(R_{3023})、CON(R_{3024})、N(R_{3025})、C=N(R_{3026})、S、C(=O)O、C(=O)、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂;

L_{33} 选自单键、C(=O)、S、O、C(R_{3022})(R_{3023})、CON(R_{3024})、N(R_{3025})、C=N(R_{3026})、S、C(=O)O、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂;

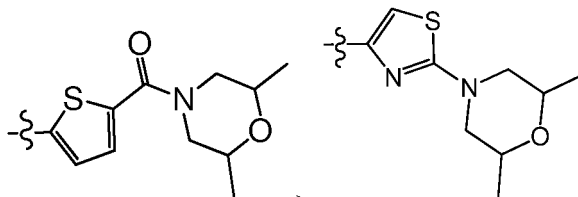
R₃₃₃ 选自 N、C(R₃₀₂₇);

R₃₀₂₇、R₃₃₄、R₃₃₅、R₃₀₂₂、R₃₀₂₃ 分别独立地选自 H、OH、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、任选被 R₃₀₀₁ 取代的 C₁₋₃ 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基;

R₃₀₂₁、R₃₀₂₄₋₃₀₂₆ 分别独立地选自 H、任选被 R₃₀₀₁ 取代的 C₁₋₃ 烷基或环丙基;

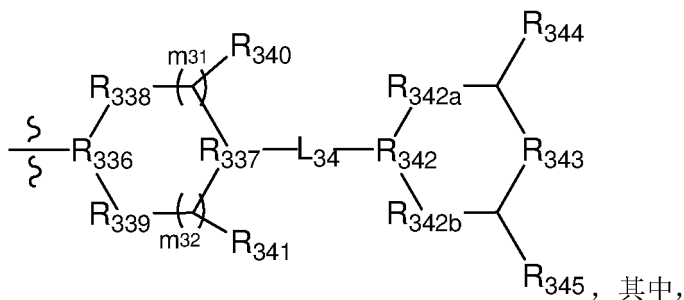
R₃₀₀₁ 选自 OH、N(CH₃)₂、NH(CH₃)、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基, R₃₀₀₁ 的数目选自 1、2 或 3;

优选地, 上述 R₃₃₂ 选自 S, R₃₃₃ 选自 N 或 CH, L₃₃ 选自单键、C(=O), R₃₃₄、R₃₃₅ 选自甲基。



优选地, 上述 B 选自

优选地, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 选自



R₃₃₆、R₃₃₇、R₃₄₂ 分别独立地选自 N 或 C(R₃₀₂₈);

R₃₃₈、R₃₃₉ 选自 C(R₃₀₂₉)(R₃₀₃₀), 任选地 R₃₃₈ 与 R₃₃₉ 共同共同连接到同一个(CH₂)₁₋₃ 成环;

m₃₁、m₃₂ 分别独立地选自 0 或 1;

R_{342a}、R_{342b}、R₃₄₃、L₃₄、分别独立地选自单键、C(=O)N(R₃₀₃₁)、C(=O)C(R₃₀₃₂)(R₃₀₃₃)、C(R₃₀₃₄)(R₃₀₃₅)、CON(R₃₀₃₆)、N(R₃₀₃₇)、C=N(R₃₀₃₈)、O、S、C(=O)O、C(=O)、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂;

L₃₄ 还可以选自单键;

R₃₄₀、R₃₄₁、R₃₄₄、R₃₄₅、R₃₀₂₈、R₃₀₂₉、R₃₀₃₀、R₃₀₃₂₋₃₀₃₅、分别独立地选自 H、OH、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、任选被 R₃₀₀₁ 取代的 C₁₋₃ 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基;

R₃₀₃₁、R₃₀₃₆₋₃₀₃₈ 分别独立地选自 H、任选被 R₃₀₀₁ 取代的 C₁₋₃ 烷基或环丙基;

R₃₀₀₁ 选自 OH、N(CH₃)₂、NH(CH₃)、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基, R₃₀₀₁ 的数目选自 1、2 或 3;

优选地, 上述 R₃₃₆、R₃₃₇、R₃₄₂ 分别独立地选自 N 或 CH。

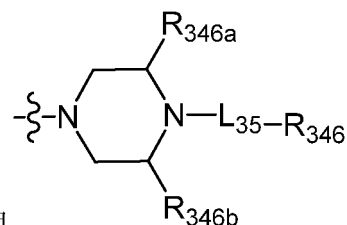
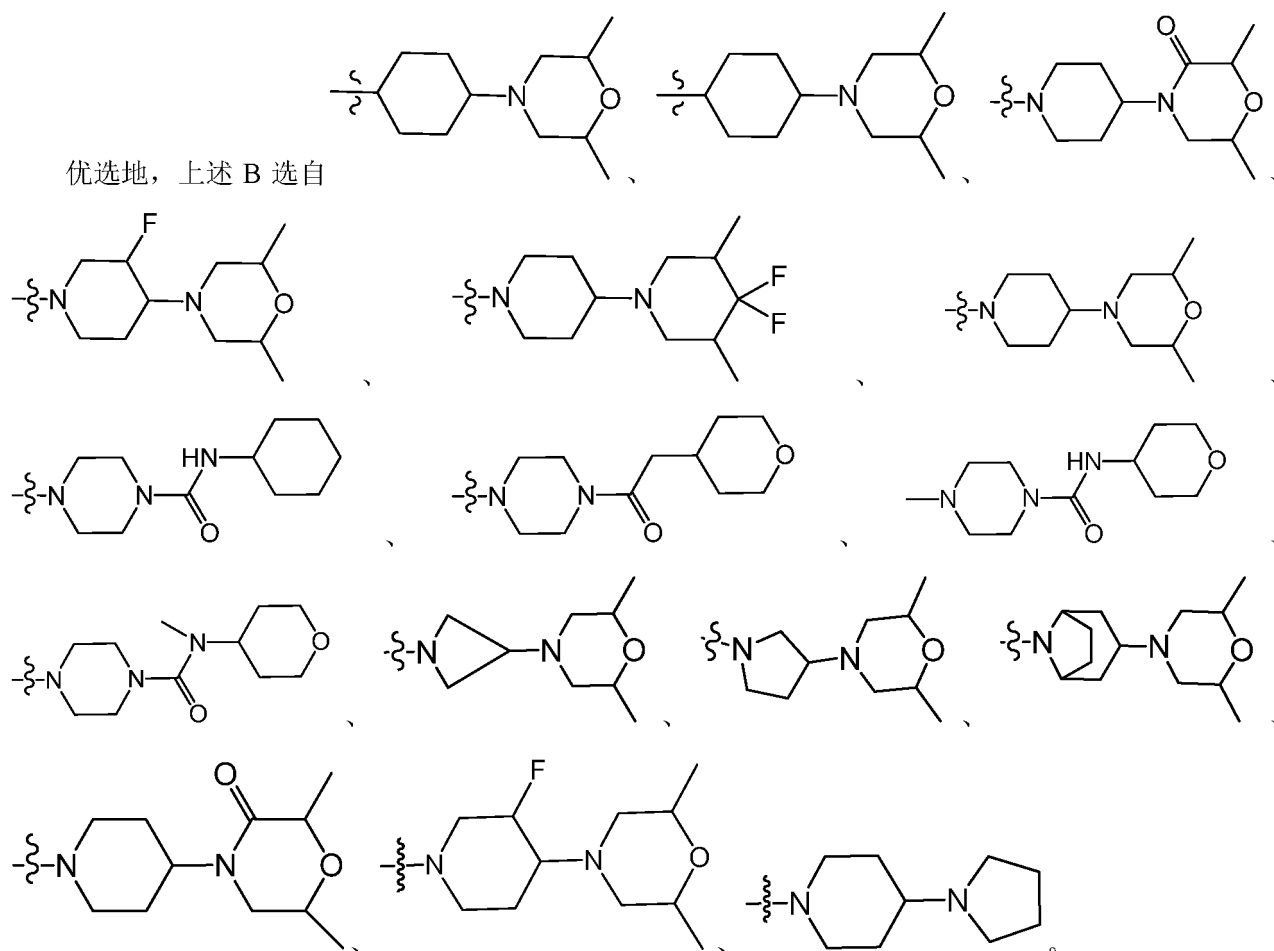
优选地, 上述 R₃₃₈、R₃₃₉ 选自 CH₂, 任选地 R₃₃₈ 与 R₃₃₉ 同时连接到同一个 CH₂CH₂ 上成环。

优选地, 上述 m₃₁、m₃₂ 分别独立地选自 0 或 1。

优选地, 上述 L₃₄ 分别独立地选自单键、C(=O)NH、C(=O)N(CH₃)、C(=O)CH₂。

优选地, 上述 R₃₄₀、R₃₄₁、R₃₄₄、R₃₄₅ 分别独立地选自 H 或甲基。

优选地, 上述 R_{342a}、R_{342b} 选自 C(=O)或 CH₂。



优选地, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 选自

L_{35} 分别独立地选自单键、 $C(=O)N(R_{3031})$ 、 $C(=O)C(R_{3032})(R_{3033})$ 、 $C(R_{3034})(R_{3035})$ 、 $N(R_{3037})$ 、 $C=N(R_{3038})$ 、 O 、 S 、 $C(=O)O$ 、 $C(=O)$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 和/或 $S(=O)_2$;

L_{35} 还可以选自单键;

$R_{3032-3035}$ 分别独立地选自 H 、 OH 、 NH_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、任选被 R_{3001} 取代的 C_{1-3} 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基;

R_{346} 、 R_{346a} 、 R_{346b} 分别独立地选自 H 、任选被 R_{3001} 取代的 C_{1-3} 烷基或烷氧基或烷酰基或烷磺基或烷氨基或环丙基、任选被 R_{3001} 取代的环丙基酰基或环丙基磺基;

R_{346} 还可以选自苯基、吡啶基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、恶唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯烷基、2-吡啶酮基;

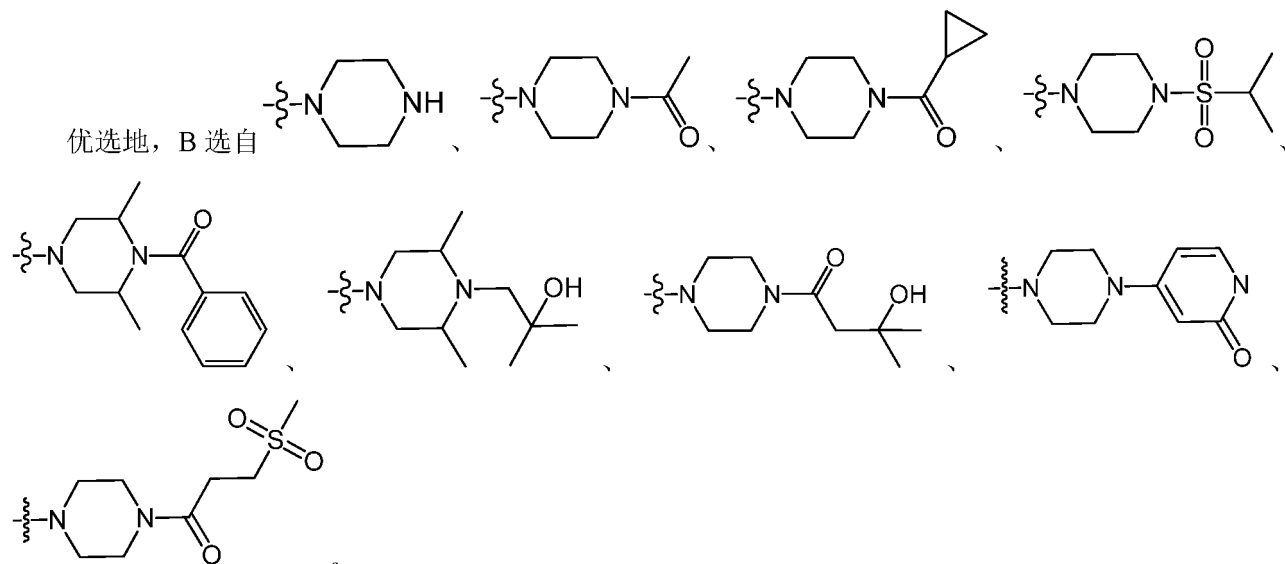
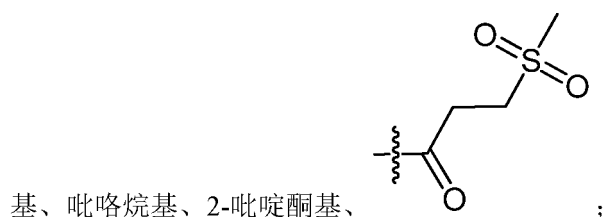
R_{3031} 、 R_{3037} 、 R_{3038} 分别独立地选自 H 、任选被 R_{3001} 取代的 C_{1-3} 烷基或环丙基;

R_{3001} 选自 OH 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 NH_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、甲基、甲氧基,

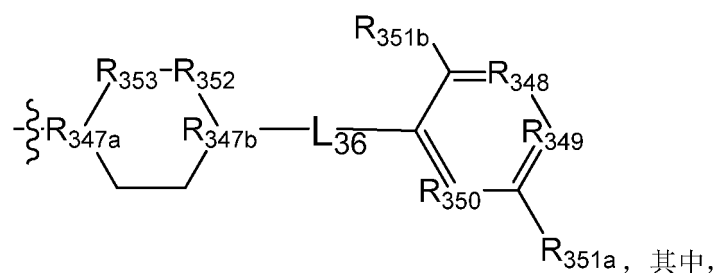
R_{3001} 的数目选自 1、2 或 3;

优选地, 上述 L_{35} 选自单键、 $C(=O)$ 、 CH_2 ;

优选地, 上述 R_{346} 选自 H、甲基、苯基、 $C(CH_3)_2(OH)$ 、 $CH_2C(CH_3)_2(OH)$ 、环丙酰基、异丙基磺



优选地, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 选自



R_{347a} 、 R_{347b} 分别独立地选自 N 或 $C(R_{3028})$;

$R_{348-350}$ 中的 0、1 或 2 个选自 N, 其余选自 $C(R_{3039})$;

R_{352} 、 R_{353} 、 L_{36} 分别独立地选自单键、 $-C(=O)N(R_{3031})-$ 、 $-C(=O)C(R_{3032})(R_{3033})-$ 、 $C(R_{3034})(R_{3035})$ 、 $CON(R_{3036})$ 、 $N(R_{3037})$ 、 $C=N(R_{3038})$ 、O、S、 $C(=O)O$ 、 $C(=O)$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 和/或 $S(=O)_2$;

L_{36} 还可以选自单键;

R_{3028} 、 $R_{3032-3035}$ 、 R_{3039} 、 R_{351a} 、 R_{351b} 分别独立地选自 H、OH、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、任选被 R_{3001} 取代的 C_{1-3} 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基;

R_{3031} 、 $R_{3036-3038}$ 分别独立地选自 H、任选被 R_{3001} 取代的 C_{1-3} 烷基或环丙基;

R_{3001} 选自 OH、 $N(CH_3)_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基, R_{3001} 的数目选自 1、2 或 3; 优选地, 上述 L_{36} 选自单键、 $C(=O)NH$ 、 $C(=O)CH_2$ 。

优选地, 上述 R_{347a} 、 R_{347b} 分别独立地选自 N、CH 或 $C(OH)$ 。

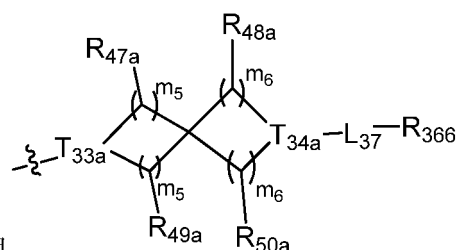
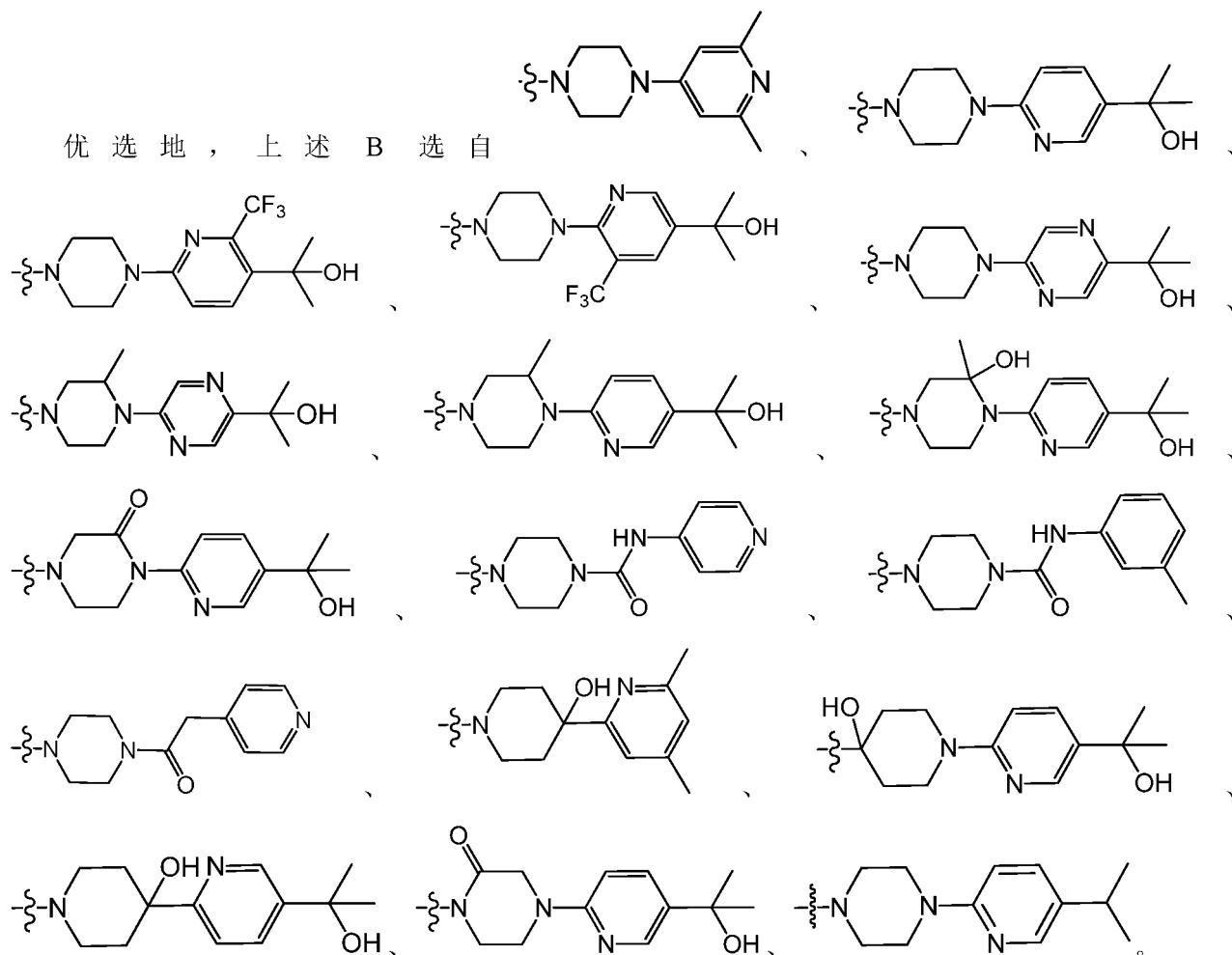
优选地, 上述 $R_{348-350}$ 中的 0、1 或 2 个选自 N, 其余选自 $C(R_{3039})$ 。

优选地, 上述 R_{3039} 选自 H、甲基、三氟甲基、 $C(CH_3)_2(OH)$ 。

优选地, 上述 R_{351a} 、 R_{351b} 分别独立地选自 H、甲基、三氟甲基、异丙基。

优选地, 上述 R_{352} 、 R_{353} 分别独立地选自 $C(=O)$ 、 $C(CH_3)(OH)$ 。

优选地, 上述 B 选自



优选地, 上述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 选自
中,

T_{33a} 、 T_{34a} 分别独立地选自 N、CH 或 $C(R_{4001})$;

L_{37} 分别独立地选自单键、 C_{1-3} 烷基、O、S、 $C(=O)$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 和/或 $S(=O)_2$;

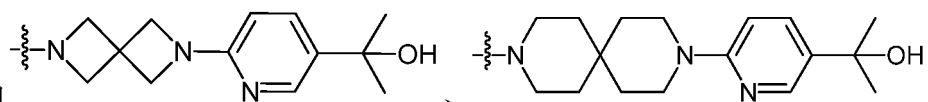
R_{366} 、 R_{47a} 、 R_{48a} 、 R_{49a} 、 R_{50a} 分别独立地选自 H、任选被 R_{4001} 取代的 C_{1-3} 烷基或烷氧基或烷酰基或烷磺基或烷氨基或环丙基、任选被 R_{4001} 取代的环丙基酰基或环丙基磺基;

R_{366} 还可以选自任选被 R_{4001} 取代的: 苯基、吡啶基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、恶唑基、噻唑基、异噻唑基;

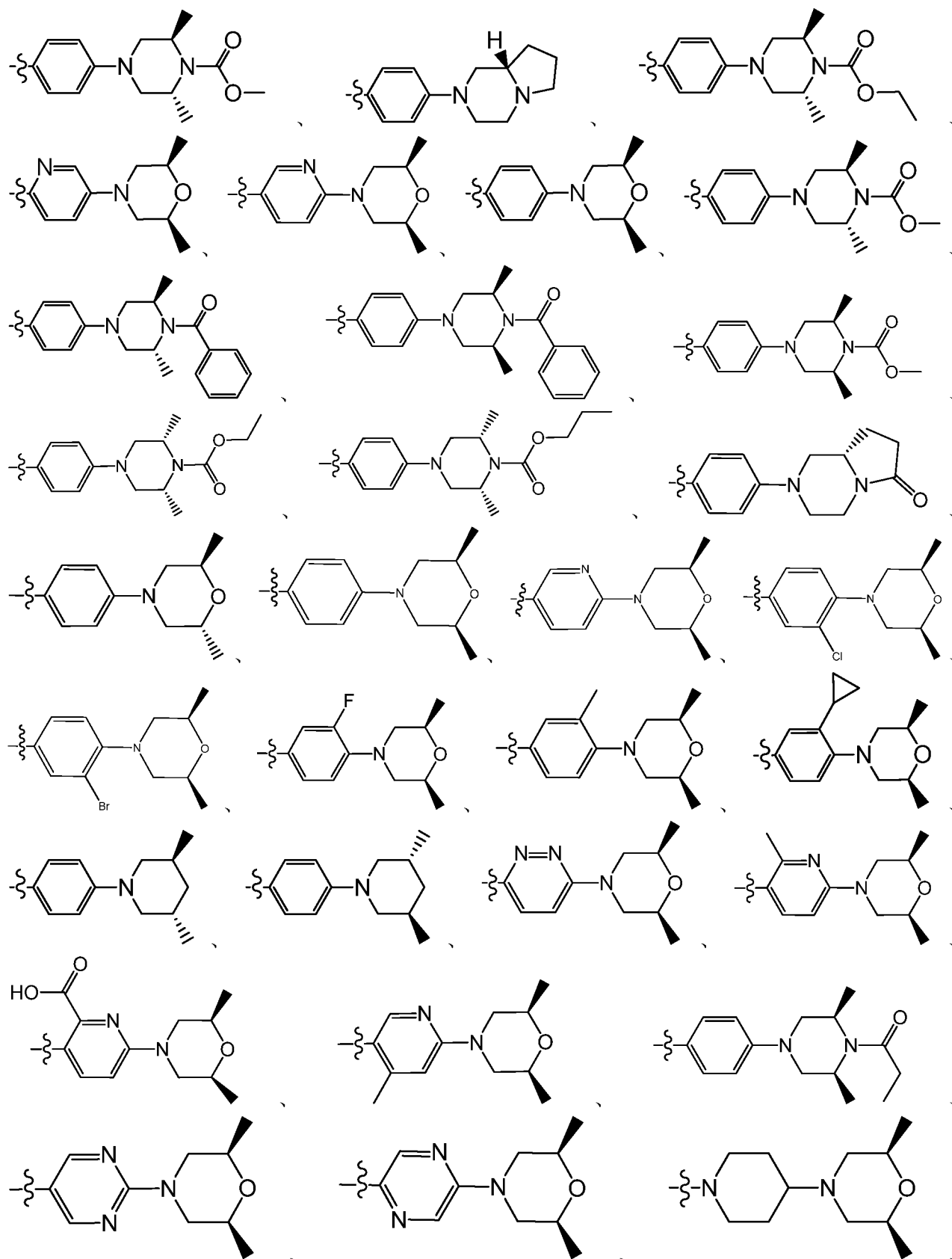
R_{4001} 选自 OH、 $N(CH_3)_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 NH_2 、 $C(CH_3)_2(OH)$ 、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基, R_{4001} 的数目选自 1、2 或 3;

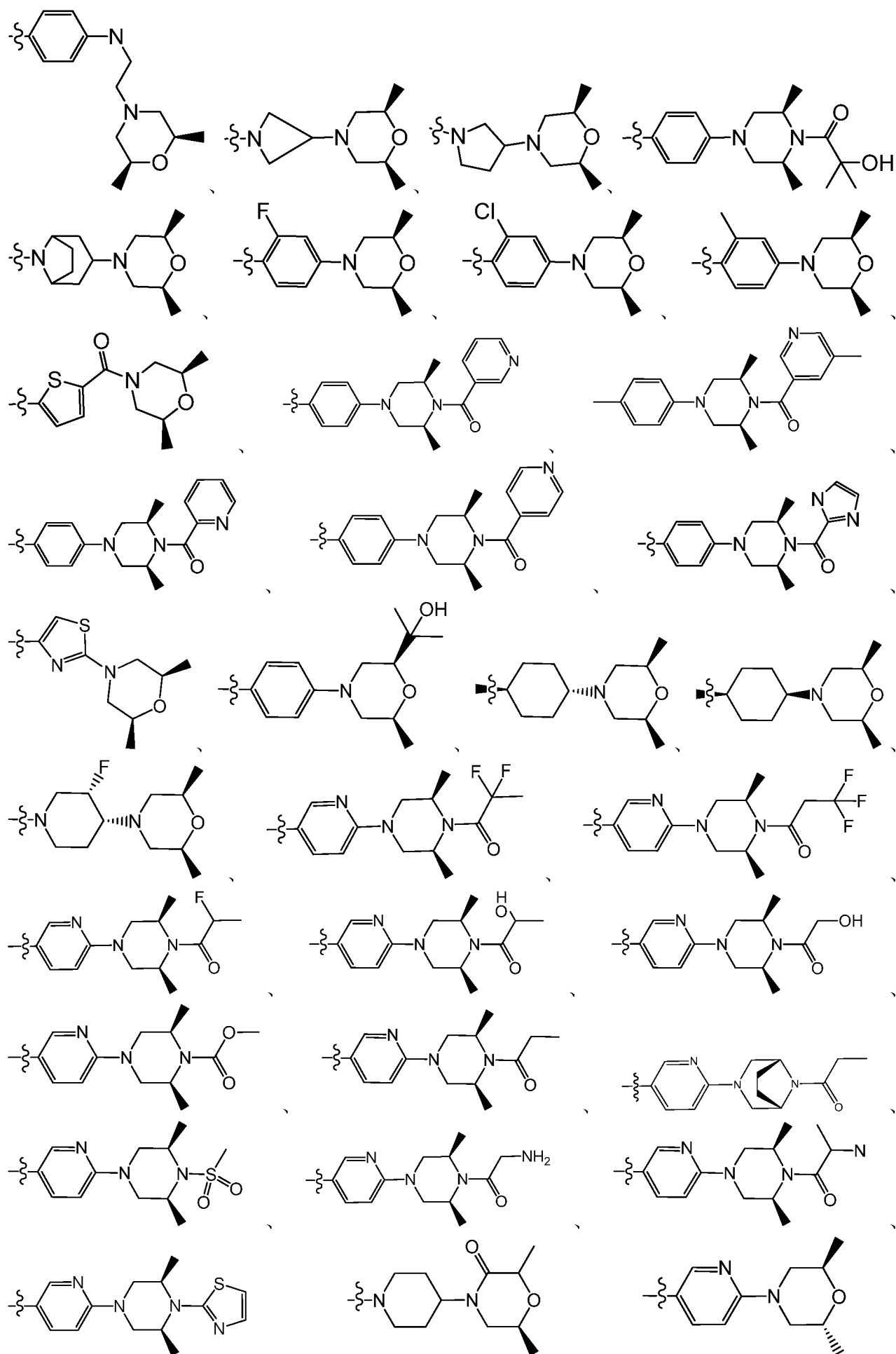
优选地, L_{37} 选自单键、 $C(=O)$ 、 CH_2 。

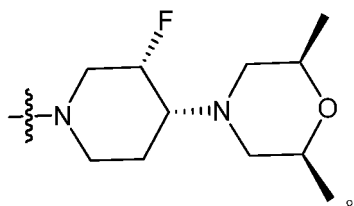
优选地, B 选自



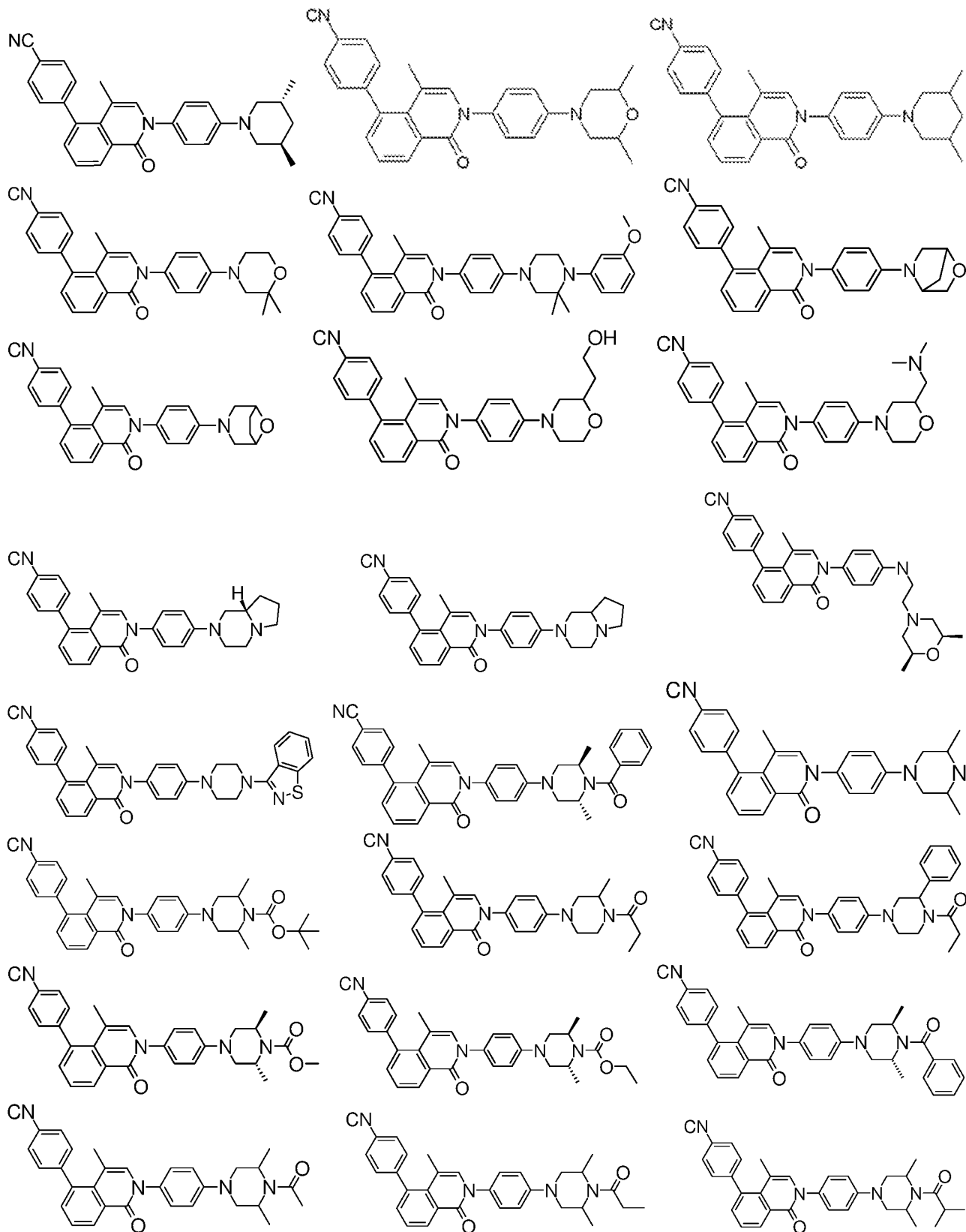
优选地, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 选自:

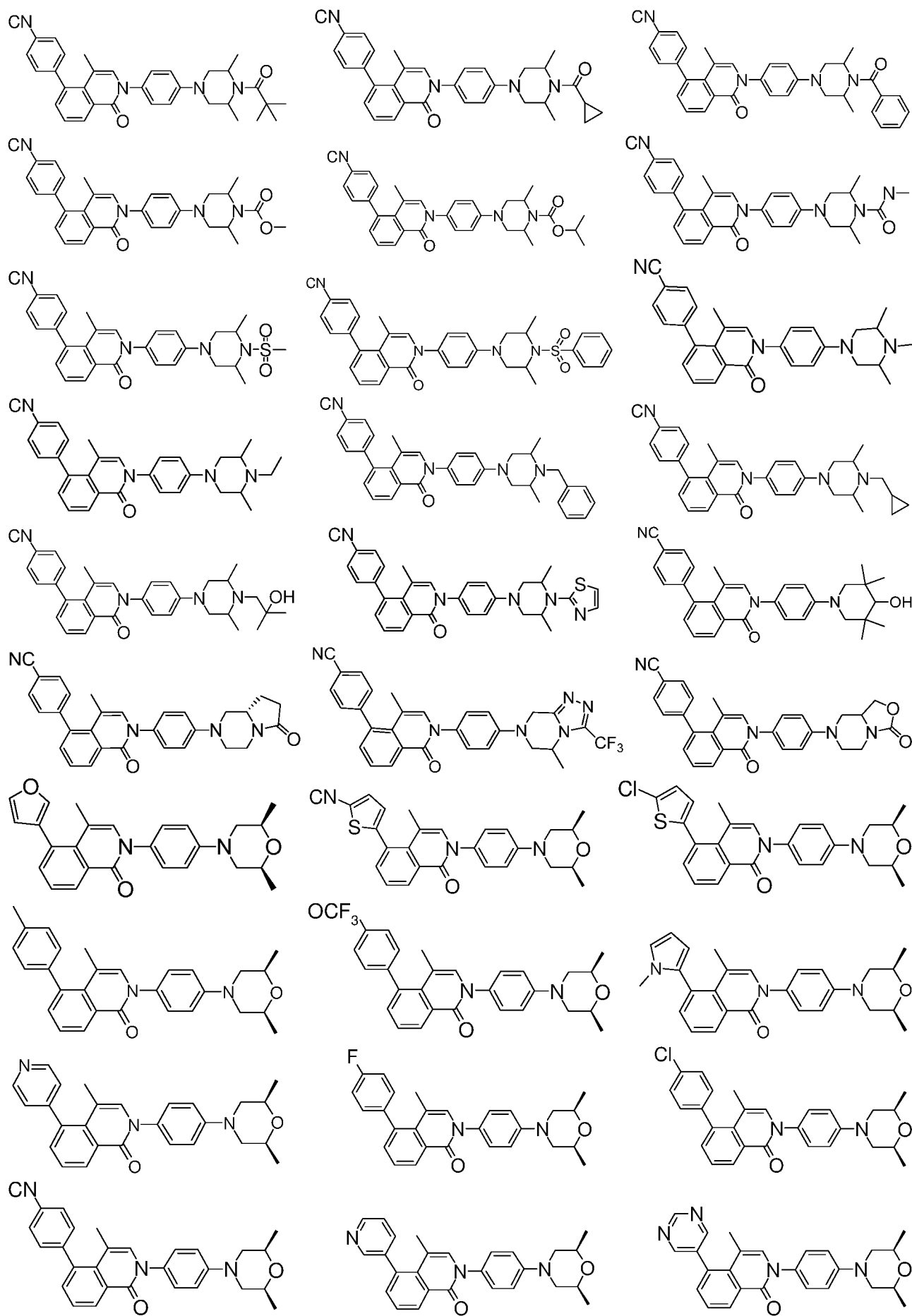


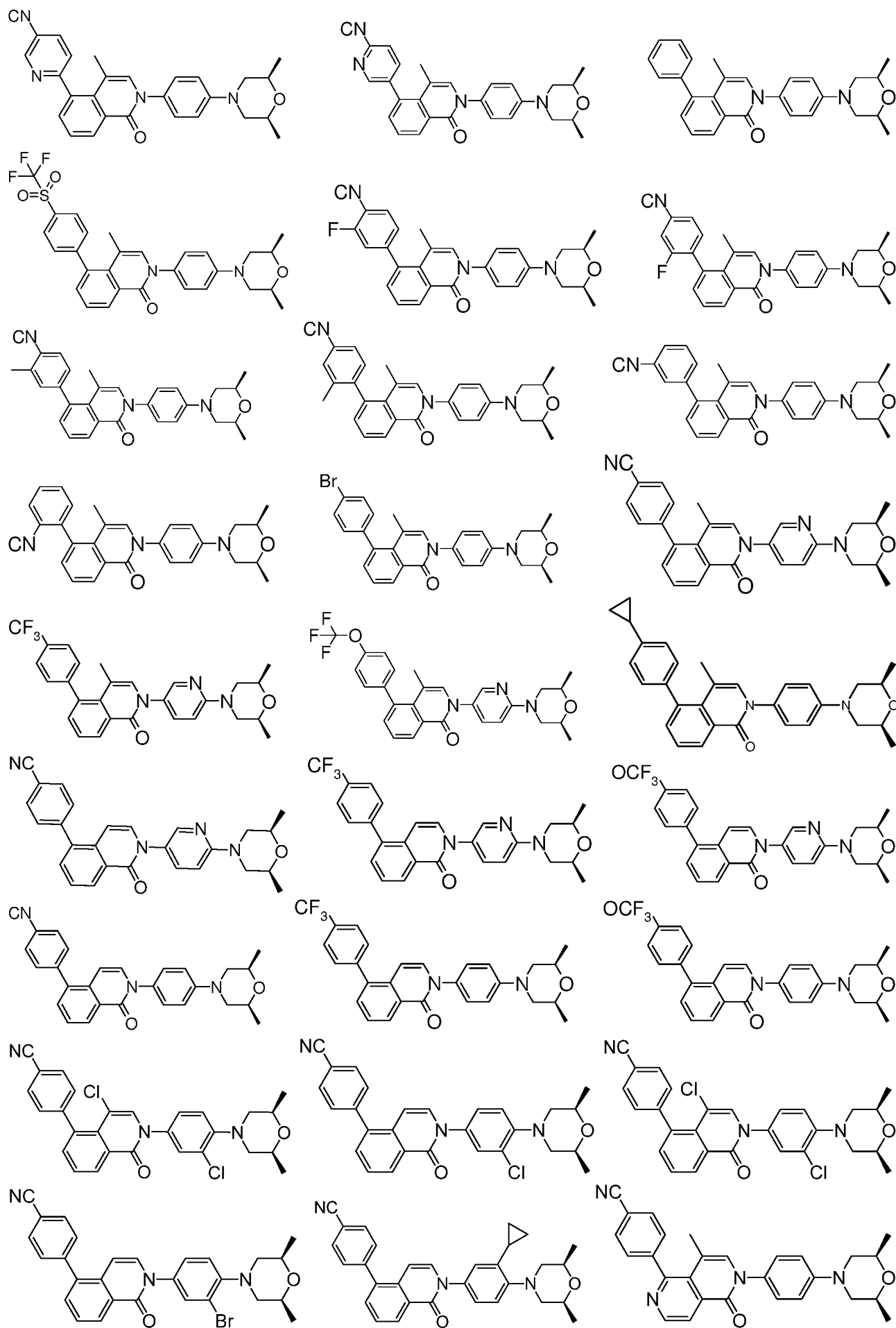


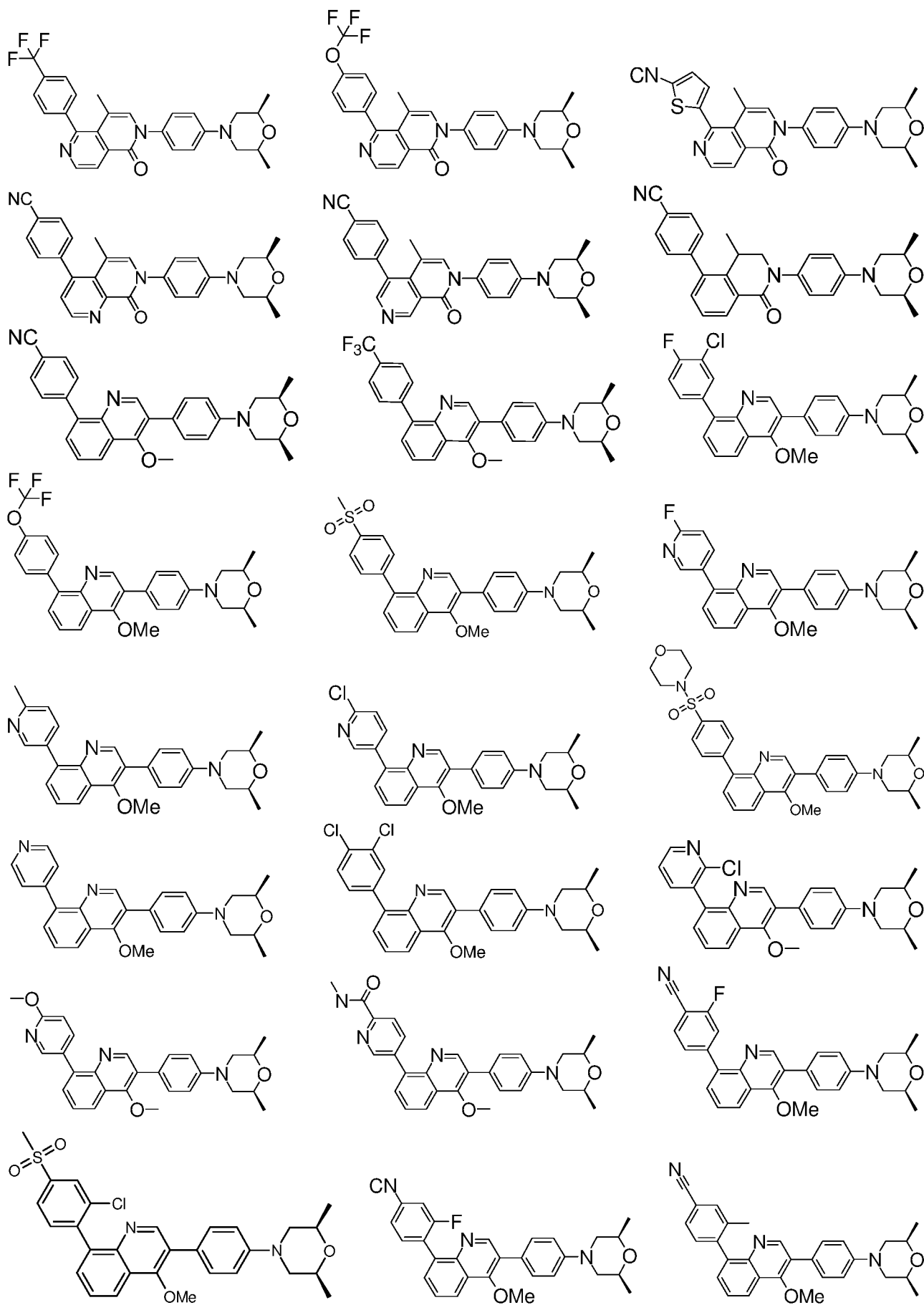


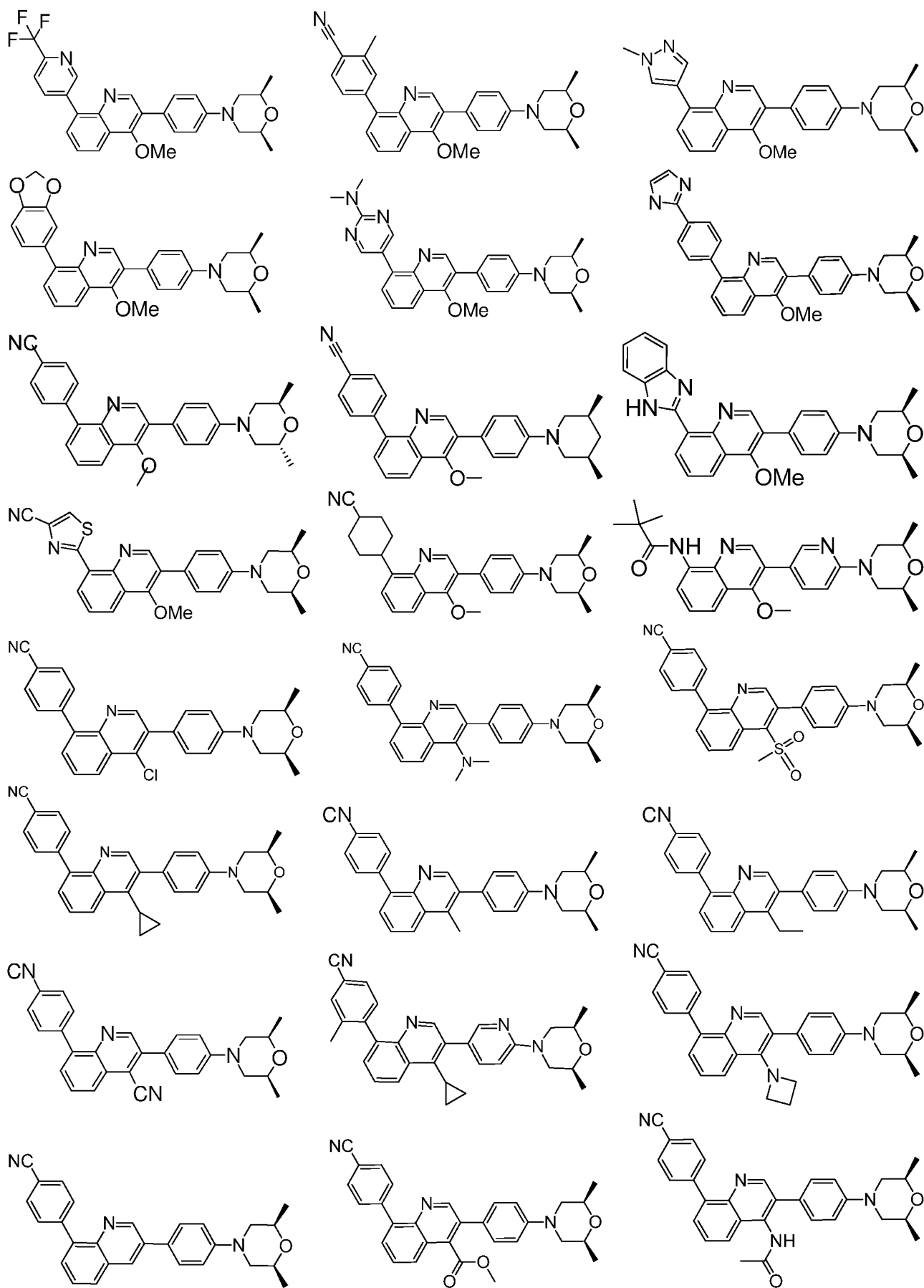
优选地，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：

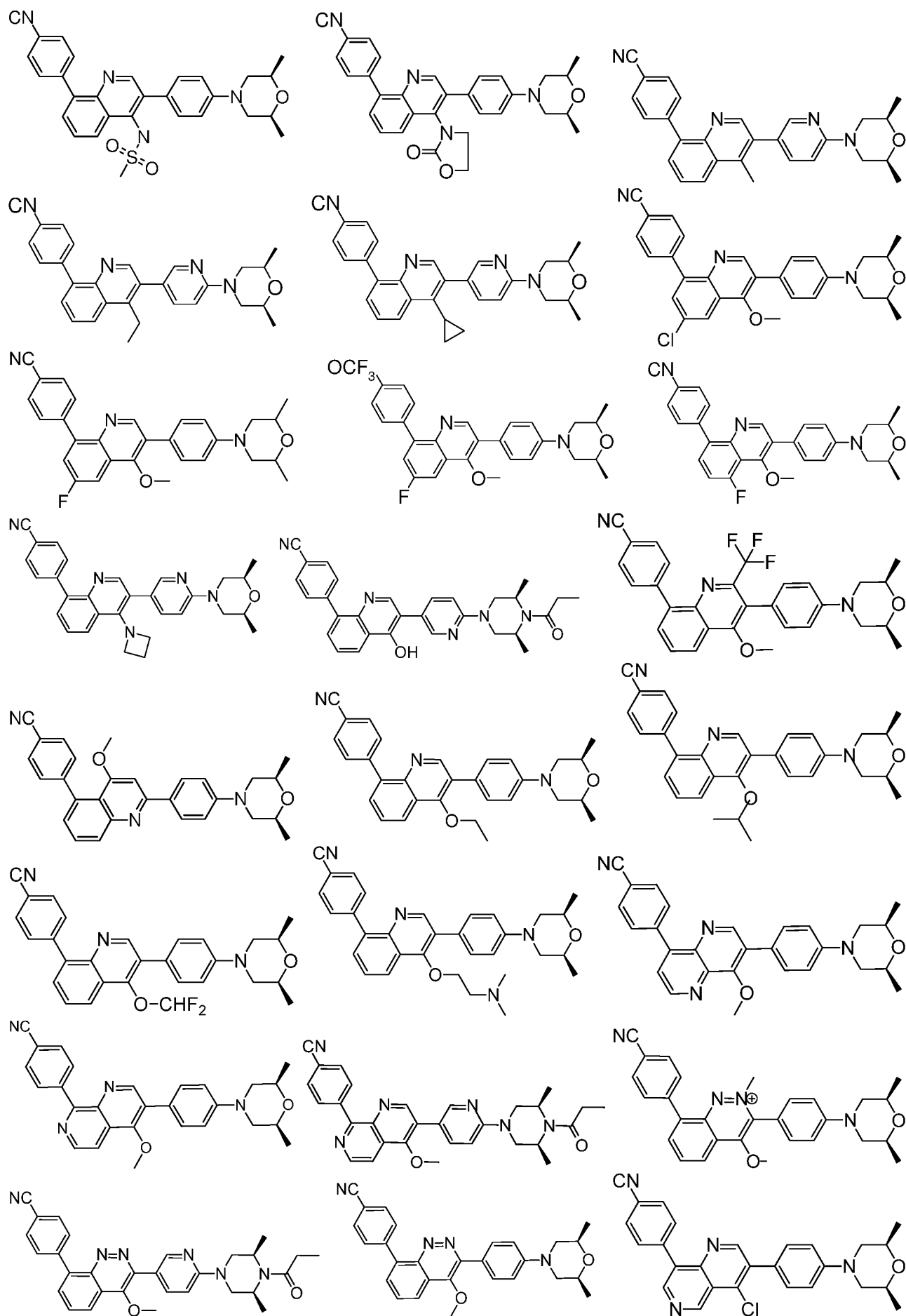


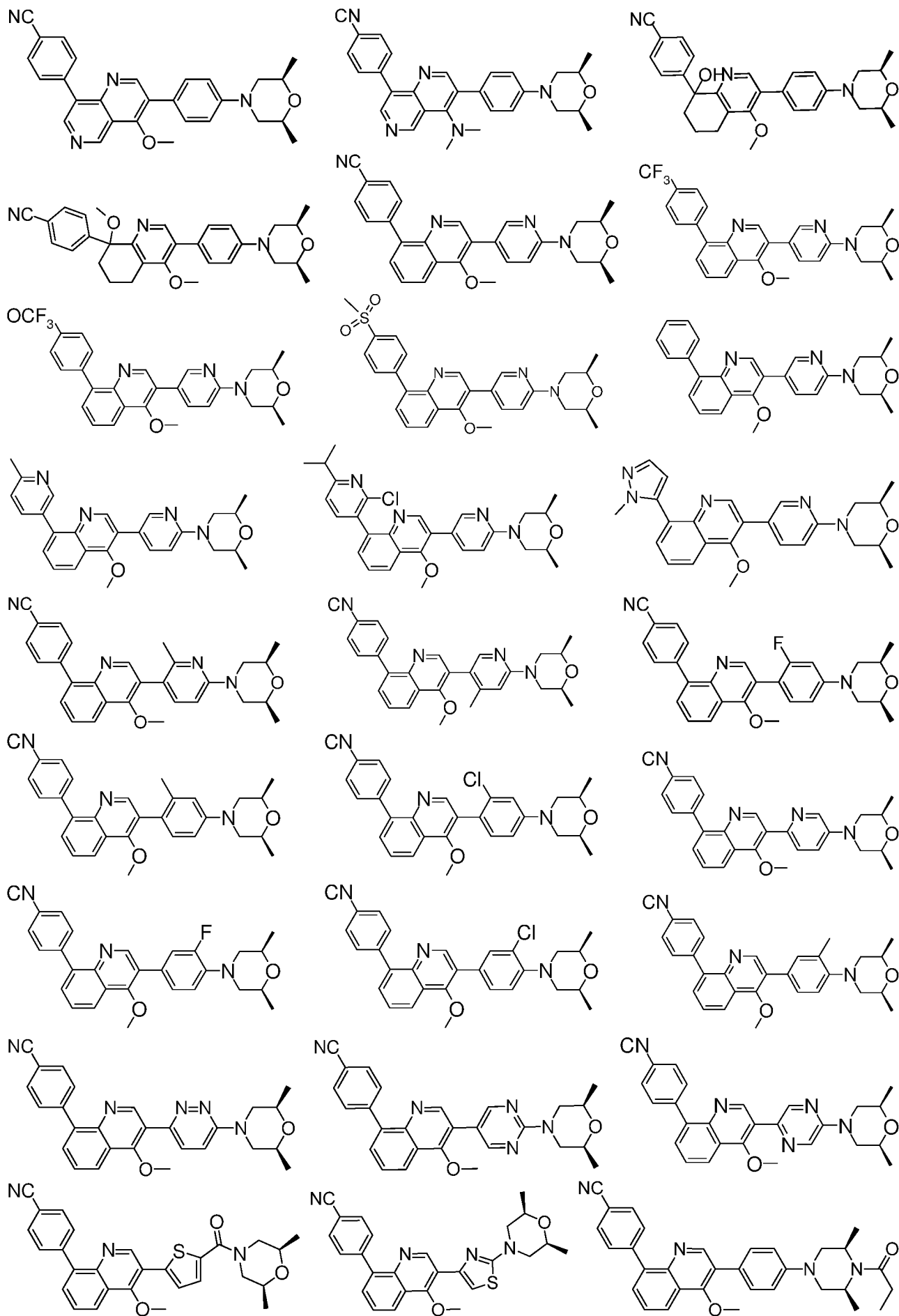


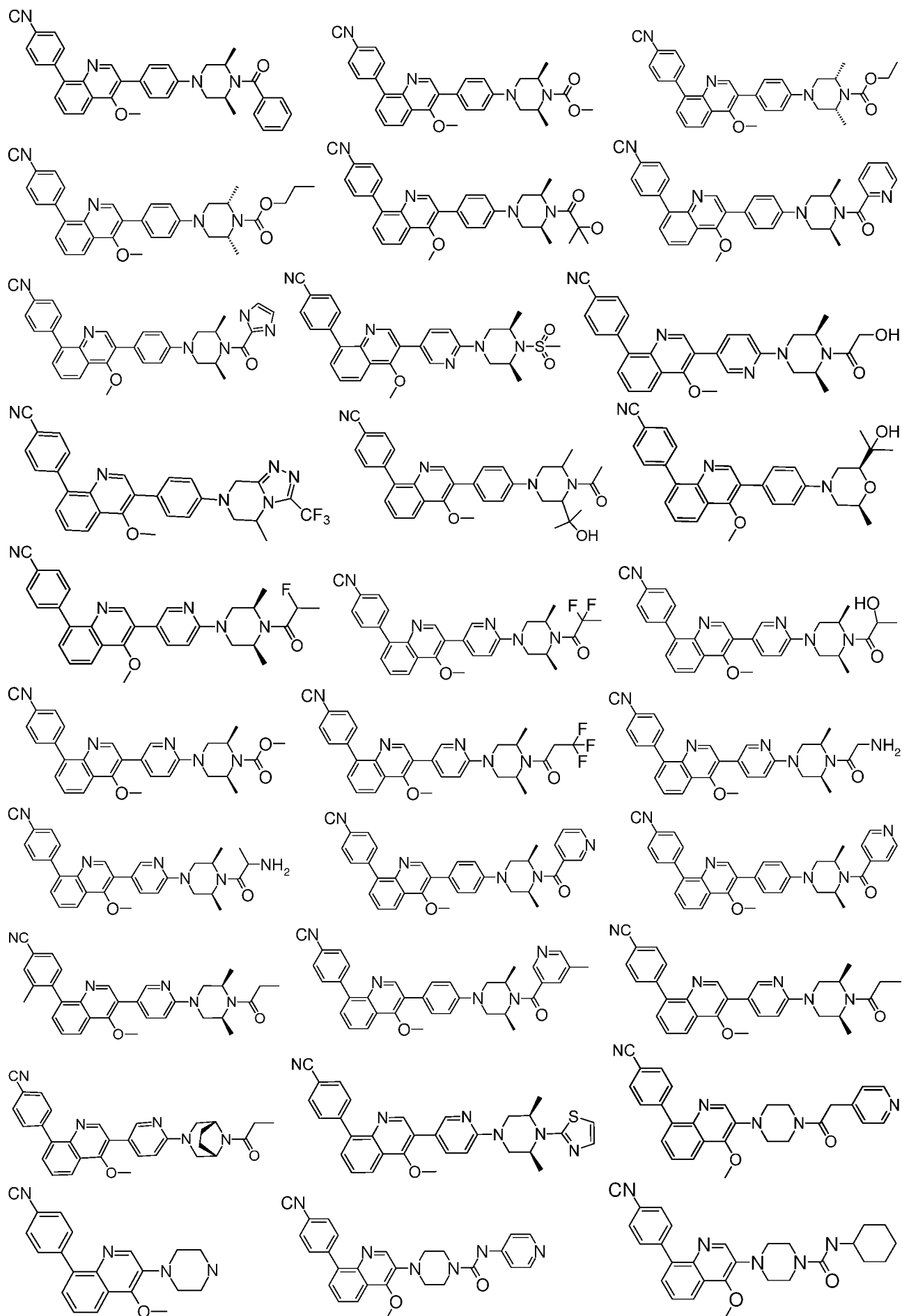


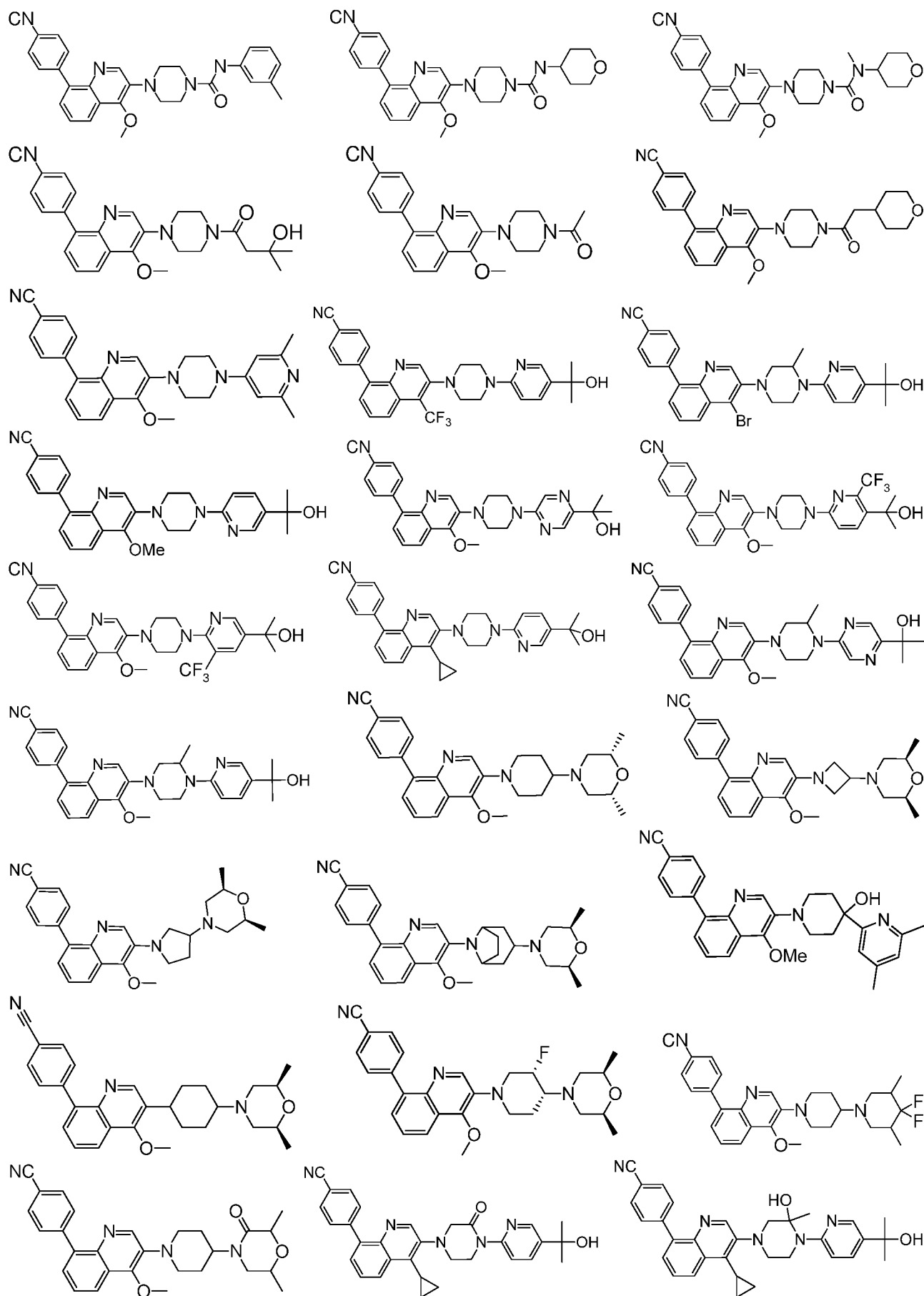


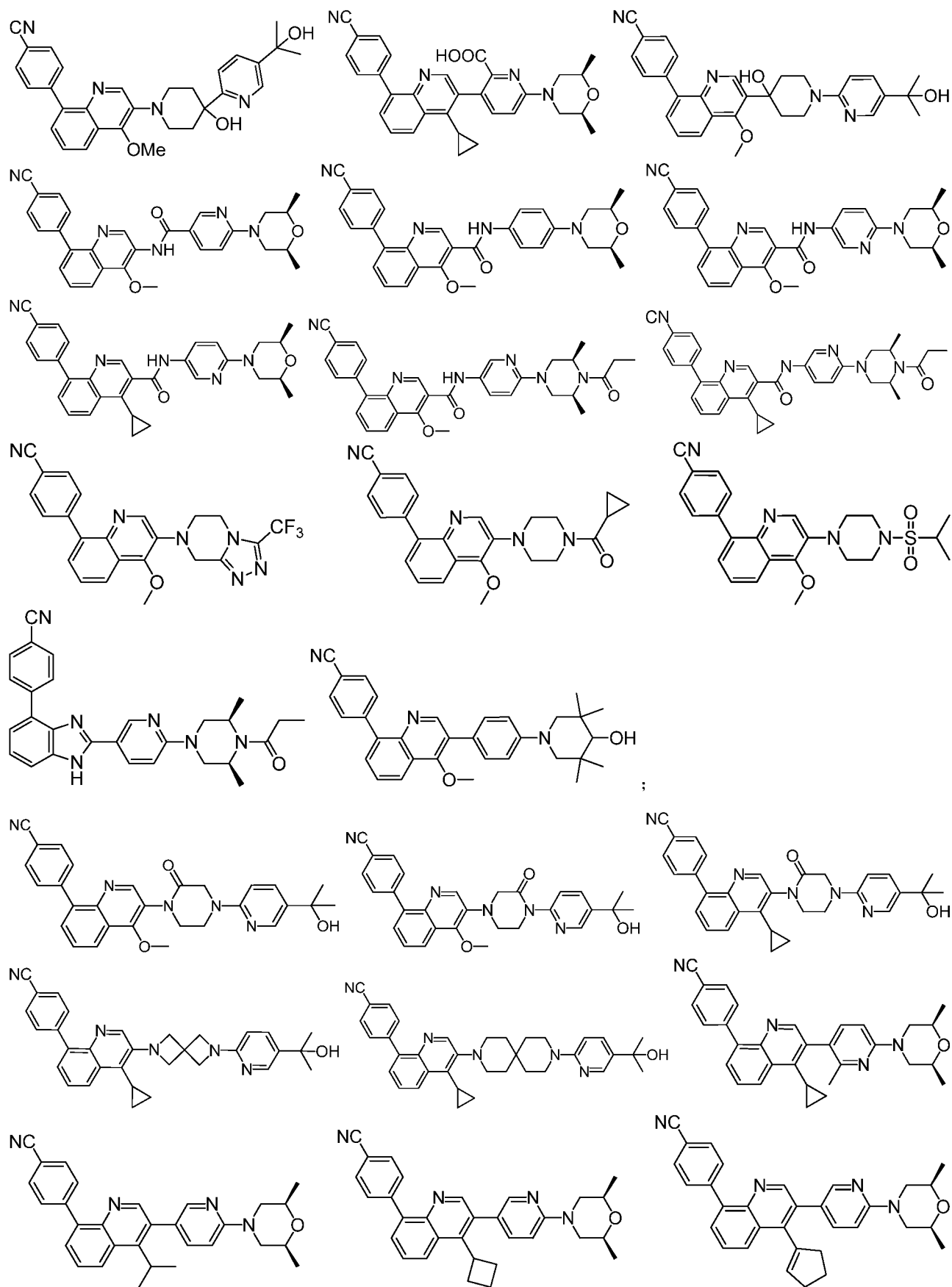


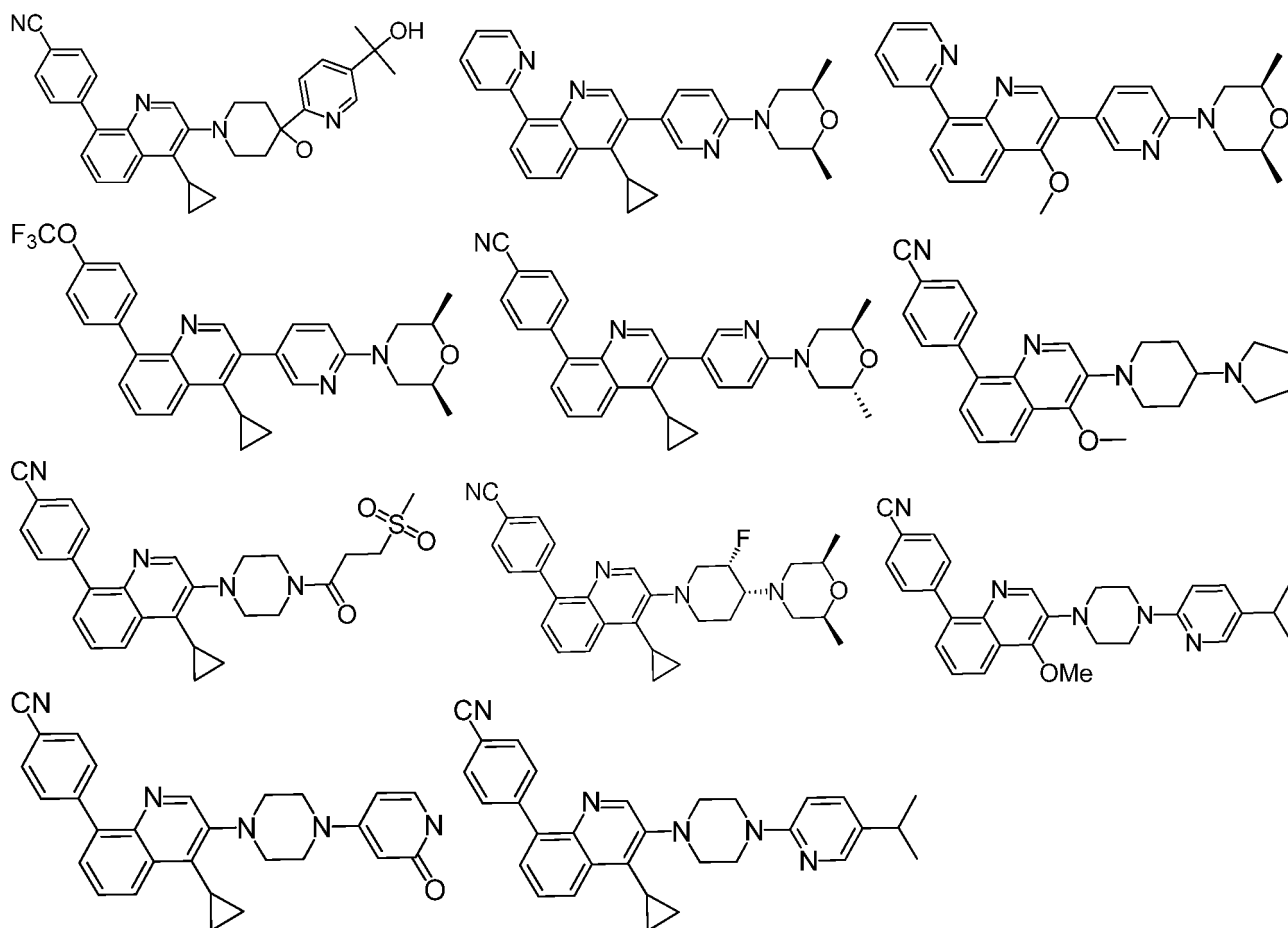












术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氢或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐（参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)）。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

优选地，以常规方式使盐与碱或酸接触，再分离母体化合物，由此再生化合物的中性形式。化合物的母体形式与其各种盐的形式不同之处在于某些物理性质，例如在极性溶剂中的溶解度不同。

本文所用的“药学上可接受的盐”属于本发明化合物的衍生物，其中，通过与酸成盐或与碱成盐的方式修饰所述母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于：碱基比如胺的无机酸或有机酸盐、酸根比如羧酸的碱金属或有机盐等等。药学上可接受的盐包括常规的无毒性的盐或母体化合物的季铵盐，例如无毒的无机酸或有机酸所形成的盐。常规的无毒性的盐包括但不限于那些衍生自无机酸和有机酸的盐，所述的无机酸或有机酸选自 2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢根、

碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖、葡糖酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸盐、羟基、羟萘、羟乙磺酸、乳酸、乳糖、十二烷基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛、丙酸、水杨酸、硬脂酸、亚乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、单宁、酒石酸和对甲苯磺酸。

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

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

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

本发明的某些化合物可以具有不对称碳原子（光学中心）或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

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

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

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

除非另有规定，当一个基团或者取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个原子时，这种基团或者取代基可以与这个环上的任意原子相键合。当所列举的基团或者取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到化学结构通式中包括但未具体提及的化合物时，这种基团或者取代基可以通过其任何原子相键合。基团或者取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，术语“烃基”或者其下位概念（比如烷基、烯基、炔基、苯基等等）本身或者作为另一取代基的一部分表示直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的，可以是单取代、二取代或多取代的，可以包括二价或多价原子团，具有指定数量的碳原子（如 C₁-C₁₀ 表示 1 至 10 个碳）。所述烃基包括脂肪烃基和芳香烃基，所述脂肪烃基包括链状和环状，具体包括但不限于烷基、烯基、炔基，所述芳香烃基包括但不限于 6-12 元的芳香烃基，例如苯、萘等。在一些实施例中，术语“烷基”表示直链的或支链或环状的原子团或它们的组合，可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的，

可以包括二价和多价原子团。饱和烃原子团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、异丁基、环己基、(环己基)甲基、环丙基甲基,以及正戊基、正己基、正庚基、正辛基等原子团的同系物或异构体。不饱和烷基具有一个或多个双键或三键,其实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基,3-丁炔基,以及更高级的同系物和异构体。

除非另有规定,所述杂烷基、杂环基、烃杂基、环杂基、杂烷基杂基、杂环基杂基是指特定基团上含有杂原子或杂原子团,杂原子或杂原子团包括但不限于N、NH、被取代或者被保护的NH、O、S、S(=O)、S(=O)₂、C(=O)、C(=O)O,对于环系而言,杂原子或杂原子团可以位于环系之内或环系之外(比如环丙基砷基、环丙基酰基),其中,所谓杂烷基、杂环基是通过碳原子与分子其余部分相连接,即杂原子可以位于该基团的任何位置(除该基团附着于分子其余部分的位置之外);所谓烃杂基、环杂基是通过杂原子与分子其余部分相连接,即杂原子位于该基团附着于分子其余部分的位置上;所谓杂烷基杂基、杂环基杂基是通过杂原子与分子其余部分相连接,其中杂原子可以位于该基团的任何位置(包括该基团附着于分子其余部分的位置)。

除非另有规定,术语“杂烷基”或者其下位概念(比如杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基等等)本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合,有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一些实施例中,术语“杂烷基”或者其下位概念(比如杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基等等)本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的烃原子团或其组合物,有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一个典型实施例中,杂原子选自B、O、N和S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮杂原子任选地被季铵化。杂原子B、O、N和S可以位于杂烷基的任何内部位置(除该烷基附着于分子其余部分的位置之外)。实例包括但不限于-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-CH₂-CH=N-OCH₃和-CH=CH-N(CH₃)-CH₃。至多两个杂原子可以是连续的,例如-CH₂-NH-OCH₃。

除非另有规定,术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)属于惯用表达,是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。

除非另有规定,术语“环烷基”、“杂环烷基”、“环烃杂基”或者其下位概念(比如芳基、杂芳基、芳杂基、环烷基、杂环烷基、环烷杂基、环烯基、杂环烯基、环烯杂基、环炔基、杂环炔基、环炔杂基等等)本身或与其他术语联合分别表示环化的“烷基”、“杂烷基”或“烃杂基”。环烷基的实例包括但不限于环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环基的非限制性实例包括1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃吡啶-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基和2-哌嗪基。

除非另有规定,术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外,术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤代(C₁-C₄)烷基”意在包括但不仅限于三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基和3-溴丙基等等。

除非另有规定,术语“芳基”表示多不饱和的芳族烃取代基,可以是单取代、二取代或多取代的,它可以是单环或多环(优选1至3个环),它们稠合在一起或共价连接。术语“杂芳基”是指含有一至四个杂原子

的芳基（或环）。在一个示范性实例中，杂原子选自 B、N、O 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基或杂芳基的非限制性实施例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡咯基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和 6-喹啉基。上述任意一个芳基和杂芳基环系的取代基选自下文所述的可接受的取代基。

除非另有规定，为简便起见，芳基在与其他术语联合使用时（例如芳氧基、芳硫基、芳烷基）包括如上定义的芳基和杂芳基环。因此，术语“芳烷基”意在包括芳基附着于烷基的那些原子团（例如苄基、苯乙基、吡啶基甲基等），包括其中碳原子（如亚甲基）已经被例如氧原子代替的那些烷基，例如苯氧基甲基、2-吡啶氧甲基 3-（1-萘氧基）丙基等。

除非另有规定，“环”表示被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的杂环烷基、被取代或未被取代的芳基或被取代或未被取代的杂芳基。所谓的环包括稠环。环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“5~7 元环”是指环绕排列 5~7 个原子。除非另有规定，该环任选地包含 1~3 个杂原子。因此，“5~7 元环”包括例如苯基吡啶和哌啶基；另一方面，术语“5~7 元杂环烷基环”包括吡啶基和哌啶基，但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系，其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

除非另有规定，本文所用术语“杂原子”包括碳（C）和氢（H）以外的原子，例如包括氧（O）、氮（N）、硫（S）、硅（Si）、锗（Ge）、铝（Al）和硼（B）等。

除非另有规定，术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应（例如亲和取代反应）所取代的官能团或原子。例如，代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯；氯、溴、碘；磺酸酯基，如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等；酰氧基，如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

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

除非另有规定，卤代烷基的实例包括但不限于：三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基，和五氯乙基。“烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基。C₁₋₆ 烷氧基包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 和 C₆ 的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和 S-戊氧基。“环烷基”包括饱和环基，如环丙基、环丁基或环戊基。3-7 环烷基包括 C₃、

C₄、C₅、C₆ 和 C₇ 环烷基。“链烯基”包括直链或支链构型的烃链，其中该链上任何的稳定位点上存在一个或多个碳-碳双键，例如乙烯基和丙烯基。

除非另有规定，术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

除非另有规定，术语“杂环”或“杂环基”意指稳定的单环或双环或双环杂环，它们可以是饱和的、部分不饱和的或不饱和的（芳族的），它们包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子，其中上述任意杂环可以稠合到一个苯环上形成双环。

除非另有规定，杂环化合物的实例包括但不限于：吡啶基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并巯基呋喃基、苯并巯基苯基、苯并恶唑基、苯并恶唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪唑基、苯并二氢吡喃基、色烯、噌啉基十氢噌啉基、2H, 6H-1, 5, 2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、吡唑基、二氢吡唑基、中氮茛基、吡唑基、3H-吡唑基、isatino 基、异苯并呋喃基、吡喃、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡唑基、吡唑基、异噻啉基、异噻唑基、异恶唑基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、蔡啶基，八氢异噻啉基、恶二唑基、1,2,3-恶二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,2,5-恶二唑基、1,3,4-恶二唑基、恶唑烷基、恶唑基、异恶唑基、羟吡唑基、噻啉基、菲啉基、菲咯啉基、吩嗪、吩噻嗪、苯并黄嘌呤基、酚恶嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并恶唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、噻啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、吡唑基、噻啉基、噻啉基、4H-噻啉基、噻啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异噻啉基、四氢噻啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻啉基、噻啉基、异噻啉基噻吩基、噻吩基、噻吩并恶唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。还包括稠环和螺环化合物。除非另有规定，本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

除非另有规定，本发明所使用的溶剂可经市售获得。。

除非另有规定， 本发明采用下述缩略词：aq 代表水；HATU 代表 O-7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐；EDC 代表 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐；m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸；eq 代表当量、等量；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；CBz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁基羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；NaCNBH₃ 代表氰基硼氢化钠；rt.代表室温；O/N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；Boc₂O 代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；SOCl₂ 代表氯化亚砷；CS₂ 代表二硫化碳；TsOH 代表对甲苯磺酸；NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺；NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮；n-Bu₄NF 代表氟化四丁基铵；iPrOH 代表 2-丙醇；mp 代表熔点。

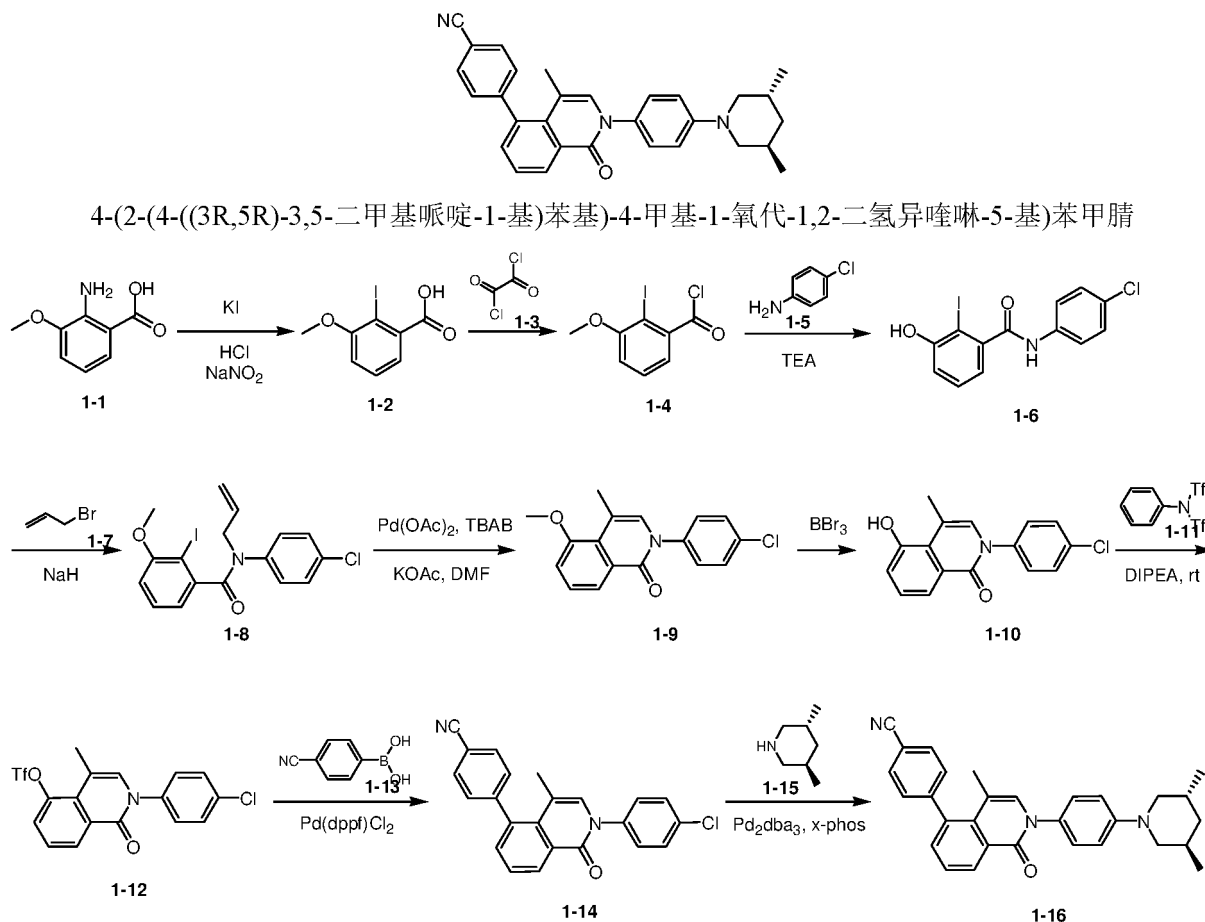
除非另有规定， 化合物经手工或者 ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

与现有技术相比, 本发明化合物高效、低毒, 在活性、半衰期、溶解度和药代动力学等方面均取得了显著甚至预料不到的进步, 更适合于制药。

具体实施方式

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

实施例 1



步骤 1: 将化合物 1-1(60 g, 0.36 mol)溶解在冰水(900 mL), 丙酮(300 mL)和 HCl 水溶液(180 mL, 2.23 mol)中, 将其慢慢滴加到亚硝酸钠(50 g, 0.72 mol)的水溶液(360 mL)中, 温度保持在 0-10 °C。搅拌 2 小时后, 将固体碘化钾(120 g, 0.72 mol)直接加入, 并保持温度在 7-10 °C 30 分钟, 然后将反应液加热至 80-90 °C, 直到紫色气体消失, 冷却至室温。将混合物过滤, 得到化合物 1-2 (85 g, 收率 85%)为黄色固体。MS ESI 计算值 $\text{C}_8\text{H}_7\text{IO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279, 实测值 279。

步骤 2: 将化合物 1-2(34.5 g, 0.12 mol)溶解于 DCM(300 mL)中, 加入 DMF(0.1 mL), 然后将化合物 1-3(12 mL, 0.135 mol)逐滴加入, 反应液搅拌 1 小时, 得到化合物 1-4 为黄色油状物。将粗产品直接用于下一步。MS ESI 计算值 $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClIO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 297, 实测值 297。

步骤 3: 将化合物 1-5(15 g, 0.12 mol)溶解于 DCM(150 mL)中, 加入 DIPEA(77 g, 0.6 mol), 反应液在室温下搅拌 5 分钟, 然后将化合物 1-4(46 g, 0.12 mol)溶解在 DCM(300 mL)中, 在 0 °C 逐滴加入。反应 3 小时后, TLC(PE:EtOAc= 3:1)检测反应完全, 将混合物倒入水中, 用 DCM 萃取。有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干

干燥并减压浓缩。将粗产物柱层析(PE: EtOAc=3:1)纯化, 得到化合物 1-6(38 g, 产率 75%), 为黄色固体。

MS ESI 计算值 $C_{13}H_9ClINO_2$ $[M+H]^+$ 374, 实测值 374.

步骤 4: 向化合物 1-6(38 g, 0.1 mol)在 DMF(400 mL)的溶液中加入 NaH(4.8 g, 0.2 mol), 将反应液, 然后化合物 1-7(24 g, 0.2 mol)加入, 在 0℃搅拌 2 小时。LC-MS 检测反应完全, 将反应液缓慢倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗产物柱层析(PE: EtOAc=5:1)纯化, 得到化合物 1-8 (29 g, 产率 69%), 为黄色油状物。**MS ESI** 计算值 $C_{17}H_{15}ClINO_2$ $[M+H]^+$ 428, 实测值 428.

步骤 5: 将化合物 1-8(28 g, 66 mmol), 四丁基溴化铵(53 g, 165 mmol), KOAc(9.7 g, 0.1 mol)和 $Pd(OAc)_2$ (1.48 g, 6.6 mmol)溶解在 DMF(250 mL)中, 反应液在 100℃下搅拌 16 小时。TLC(PE: EtOAc= 3:1)检测反应完全。将反应液用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并减压浓缩。该粗产物用重结晶纯化, 得到化合物 1-9 为白色固体(16 g, 产率 81%)。**MS ESI** 计算值 $C_{17}H_{14}ClNO_2$ $[M+H]^+$ 300, 实测值 300.

步骤 6: 在 0℃下向化合物 1-9(16 g, 0.054 mol)在 DCM(150 mL)的溶液中滴加入 BBr_3 (12.5 mL, 0.134 mol), 将反应在室温下搅拌 16 小时。反应液用 TLC(PE: EtOAc= 3:1)检测。将反应液用饱和碳酸钠溶液淬灭, 过滤得到化合物为白色固体 1-10(13 g, 产率 84%)。**MS ESI** 计算值 $C_{16}H_{12}ClNO_2$ $[M+H]^+$ 286, 实测值 286.

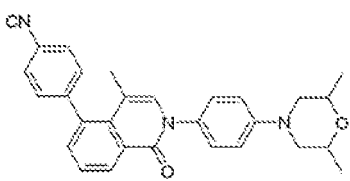
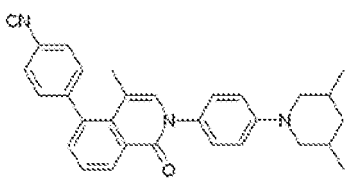
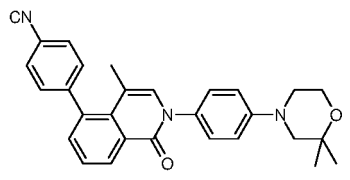
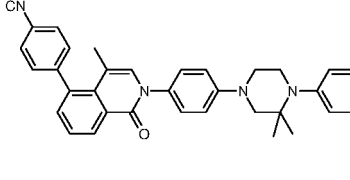
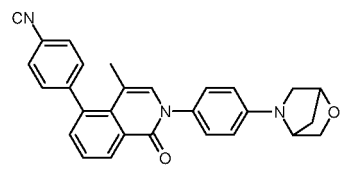
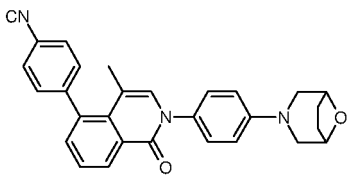
步骤 7: 向化合物 1-10(5 g, 17.5 mmol)在 THF(50 mL)的溶液中加入 DIPEA(4.5 g, 35 mmol)和化合物 1-11(9.4 g, 26 mmol), 反应在室温下搅拌 16 小时。反应液用 TLC(PE: EtOAc= 2:1)进行检测。将混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗产物柱层析(PE: EtOAc= 5:1)纯化, 得到化合物 1-12 为黄色油状物(3.6 g, 产率 50%)。**MS ESI** 计算值 $C_{17}H_{11}ClF_3NO_4S$ $[M+H]^+$ 418, 实测值 418.

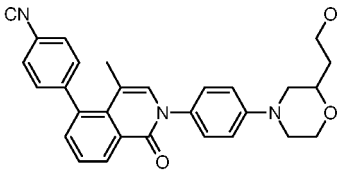
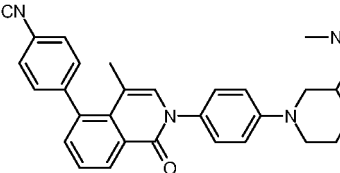
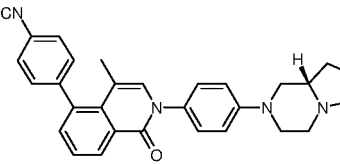
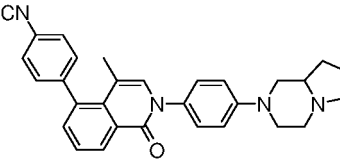
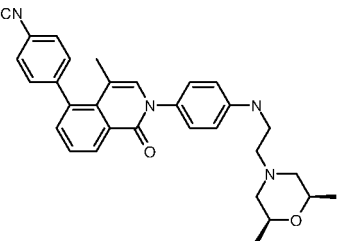
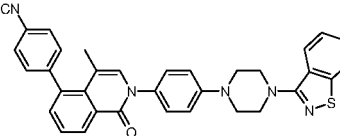
步骤 8: 将化合物 1-12(3.6 g, 8.6 mmol), 化合物 1-13(1.7 g, 12 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (630 mg, 0.86 mmol)和碳酸钠(2.1 g, 19.8 mmol)溶解在二氧六环/ H_2O (48 mL)中, 混合物在 110℃搅拌并回流 16 小时。反应液用 TLC(PE: EtOAc= 3:1)进行检测。将混合物倒入水中, 残余物用过滤收集, 将粗产物柱层析(PE: EtOAc= 5:1)纯化得到化合物 1-14 为白色固体(1.5 g, 产率 50%)。**MS ESI** 计算值 $C_{23}H_{15}ClN_2O$ $[M+H]^+$ 371, 实测值 371.

步骤 9: 在氮气保护下, 将化合物 1-14(100 mg, 0.27 mmol), 化合物 1-15(46 mg, 0.40 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (25 mg, 0.03 mmol), Xantphos(26 mg, 0.06 mmol)和叔丁醇钾(61 mg, 0.54 mmol)溶解在甲苯(10 mL)中, 混合物在 120℃回流 2 小时。之后, 将混合物用硅藻土过滤, 将滤液旋干, 用乙酸乙酯(50 mL)和水(20 mL)萃取, 用盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。真空浓缩后, 用制备型 HPLC 纯化残余物, 得到标题化合物为白色固体。 **^1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50-7.35 (m, 4H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 3.20 (dd, J = 3.2 Hz, J = 12.0 Hz, 2H), 2.85 (dd, J = 2.4 Hz, J = 11.6 Hz, 2H), 2.02 (dd, J = 5.6 Hz, J = 9.2 Hz, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 6H). **MS ESI** 计算值 $C_{30}H_{29}N_3O$ $[M+H]^+$ 448, 实测值 448.

表 1 中所示化合物可由化合物 1-14 及相应的胺合成

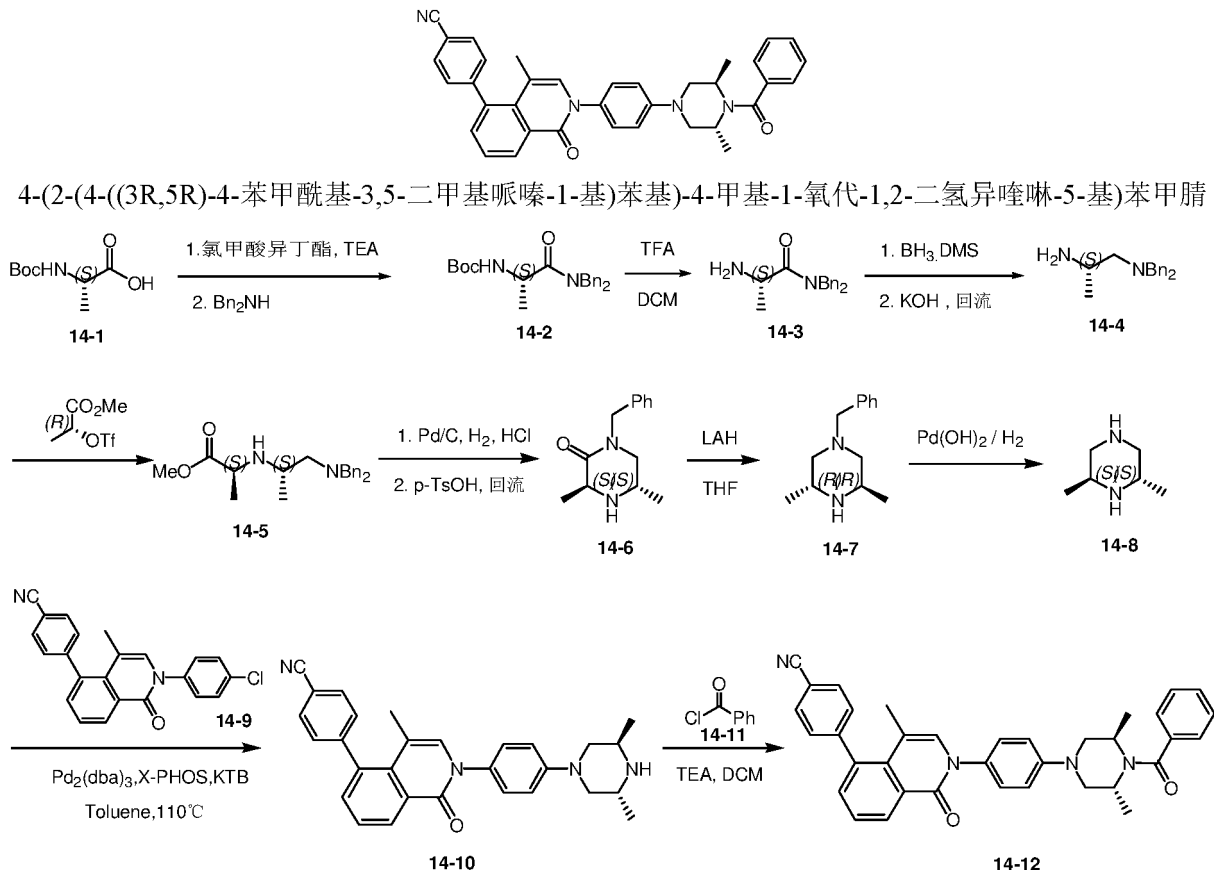
实施例	结构	NMR
-----	----	-----

2		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.58-7.49 (m, 4H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 3.69-3.60 (m, 4H), 2.26 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.13 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6H). MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₇ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 450, 实测值 450.
3		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.57-7.48 (m, 4H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 3.69 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.20 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.75-1.64 (m, 3H), 1.49 (s, 3H), 0.87 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 0.74-0.67 (m, 1H). MS ESI 计算值 C ₃₀ H ₂₉ N ₃ O [M+H] ⁺ 448, 实测值 448.
4		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.67 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.57-7.47 (m, 4H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.93 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.36 (s, 6H). MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₇ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 450, 实测值 450.
5		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.55-7.40 (m, 4H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 3.81 (brs, 3H), 3.73 (brs, 4H), 3.59 (s, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.47 (s, 6H). MS ESI 计算值 C ₃₆ H ₃₄ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 555, 实测值 555.
6		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.67 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.94 (dd, <i>J</i> = 24.8 Hz, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.59 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.23 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 2.05 (dd, <i>J</i> = 24.4 Hz, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 1.62 (s, 3H). MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₂₃ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 434, 实测值 434.
7		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.67 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 7.28 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.38 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 3.08 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.01-1.94 (m, 4H), 1.61 (s, 3H). MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₅ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 448, 实测值 448.

8		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.58-7.41 (m, 6H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 4.12-3.79 (m, 5H), 3.60 (dd, <i>J</i> = 24.8 Hz, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.09 (t, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 2.86 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 1.88-7.75 (m, 2H), 1.62 (s, 3H). MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₂₅ N ₃ O ₃ [M+H] ⁺ 452, 实测值 452.
9		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.65 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.56-7.43 (m, 4H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.20 (t, <i>J</i> = 21.6 Hz, 1H), 4.04 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.82 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 3.57 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.46 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.32 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.09-2.85 (m, 8H), 2.60 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H). MS ESI 计算值 C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 479, 实测值 479.
10		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 21.6 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.95-3.32 (m, 7H), 3.27-3.07 (m, 1H), 3.02-2.72 (m, 1H), 2.37-2.05 (m, 14H), 1.60 (s, 3H). MS ESI 计算值 C ₃₀ H ₂₈ N ₄ O [M+H] ⁺ 461, 实测值 461.
11		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.65 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, <i>J</i> = 21.6 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.33-4.15 (m, 5H), 2.90-3.30 (m, 4H), 2.05-2.40 (m, 4H), 1.59 (s, 3H). MS ESI 计算值 C ₃₀ H ₂₈ N ₄ O [M+H] ⁺ 461, 实测值 461.
12		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.64 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.56-7.46 (m, 4H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.60 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.52 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 3.28 (brs, 2H), 2.44 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS ESI 计算值 C ₃₁ H ₃₂ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 493, 实测值 493.
13		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.58-7.44 (m, 8H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 3.94-3.84 (m, 4H), 3.64-3.58 (m, 4H),

1.62 (s, 3H). MS ESI 计算值 $C_{34}H_{27}N_5OS$ $[M+H]^+$ 554, 实测值 554.

实施例 14



步骤 1: 将化合物 14-1(75 g, 0.4 mol)和三乙胺(60 mL, 0.45 mol)溶解在 THF(500 mL)溶液中冷却至 $-30^\circ C$, 氯甲酸异丁酯(54 mL, 0.42 mol)的 THF(100 mL)溶液逐滴加入并将反应物在 $-30^\circ C$ 搅拌 0.5 小时, 随后温热至室温, 然后再搅拌 5 小时。将反应物再冷却至 $0^\circ C$, 将 Bn_2NH (88 mL, 0.43 mol)和 TEA(70 mL, 500 mmol)溶解在 THF(100 mL)中逐滴加入, 反应物常温搅拌 10 小时。将反应混合物用 LC-MS 检测。将混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩得到化合物 14-2 为白色固体(84 g, 产率 60%)。 **MS ESI** 计算值 $C_{22}H_{28}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 369, 实测值 369。

步骤 2: 向化合物 14-2(53 g, 0.15 mol)的 DCM(450 mL)溶液中加入 TFA(120 mL), 该反应在室温下搅拌 5 小时。将反应混合物用 TLC(PE: EtOAc= 5:1)进行检测。将混合物倒入水中, 加入碳酸氢钠调至 pH>7, 用 DCM 萃取, 有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到化合物 14-3 为黄色油状物(38 g, 产率 98%)。 **MS ESI** 计算值 $C_{17}H_{20}N_2O$ $[M+H]^+$ 269, 实测值 269。

步骤 3: 向化合物 14-3(38 g, 0.14 mol)的 THF(400 mL)溶液中加入硼烷二甲硫醚(98 mL, 0.98 mol), 该反应在室温下搅拌 48 小时。将反应混合物用 LC-MS 检测。反应用盐酸淬灭, 用 NaOH 水溶液调至 PH>7, 然后加入 KOH(100 g), 将混合物加热并回流 24 小时。用乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗产物柱层析(DCM: MeOH = 10:1)纯化得到化合物 14-4 为白色固体(25 g, 产率 69%)。 **MS ESI** 计算值 $C_{17}H_{22}N_2$ $[M+H]^+$ 255, 实测值 255。

步骤 4: 在 0℃ 下向 2-三氟甲磺酰氧基丙酸甲酯(27.9 g, 118.1 mmol)的 DCM(100 mL)溶液中加入化合物 14-4(25 g, 98.4 mmol)和三乙胺(15.9 g, 157.44 mmol)的 DCM(150 mL)溶液, 将反应物在 0℃ 搅拌 2 小时和室温 2 小时。反应混合物用 LC-MS 检测, 将混合物倒入 DCM 和 NaHCO₃ 中。用 DCM 萃取, 有机层用饱和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗产物柱层析(EtOAc)纯化得到化合物 14-5 为黄色油状物(13.5 g, 产率 40%)。MS ESI 计算值 C₂₁H₂₈N₂O₂ [M+H]⁺ 341, 实测值 341。

步骤 5: 将化合物 14-5(12 g, 35.2 mmol), 盐酸(36%)(5 mL)和 Pd/C(2.5 g)溶解在 EtOH(100 mL)中, 混合物在 40psi 反应 2 小时。将混合物过滤, 滤液浓缩。将残余物溶于 EtOH(100 mL)中, 加入对甲苯磺酸(2 g), 反应混合物在 90℃ 搅拌并回流 16 小时。将反应混合物用 LC-MS 检测, 混合物在减压下浓缩, 加入 DCM 和 NaHCO₃。用 DCM 萃取, 有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到化合物 14-6 为黄色固体(6 g, 产率 78%)。MS ESI 计算值 C₁₃H₁₈N₂O [M+H]⁺ 219, 实测值 219。

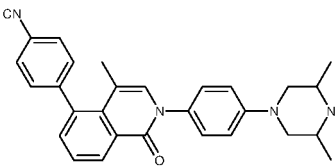
步骤 6: 向 LAH(2.9 g, 75.6 mmol)的 THF(50 mL)溶液中分批加入化合物 14-6(5.5 g, 25.2 mmol), 将反应混合物在室温搅拌 0.5 小时, 然后加热至 70℃ 反应 6 小时。将反应混合物用 LC-MS 检测。将反应体系用水(2.9 mL), 15%的 NaOH(2.9 mL)和水(8.8 mL)淬灭, 将混合物搅拌 0.5 小时, 将固体滤出, 用 THF 洗涤。滤液用硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到化合物 14-7 为黄色固体(4.9 g, 96%)。MS ESI 计算值 C₁₃H₂₀N₂ [M+H]⁺ 205, 实测值 205。

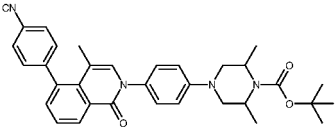
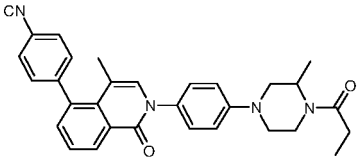
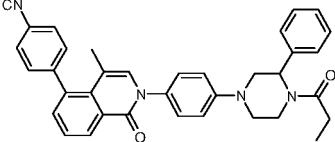
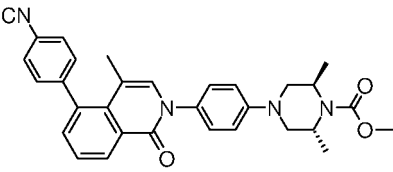
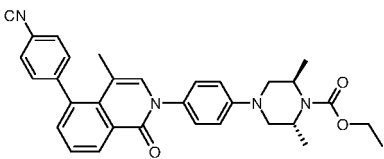
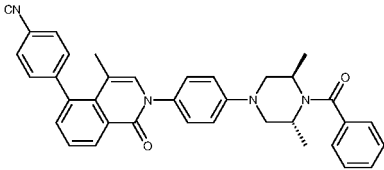
步骤 7: 将化合物 14-7(2 g, 9.8 mmol)和 Pd(OH)₂/C(0.9 g)溶解在 MeOH(20 mL)中, 混合物在 35psi 反应 24 小时。将混合物过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 14-8 为无色油状物(1 g, 产率 91%)。MS ESI 计算值 C₆H₁₄N₂ [M+H]⁺ 115, 实测值 115。

步骤 8: 化合物 14-10 由前述方法制备, 为黄色固体(600 mg, 收率 84%)。MS ESI 计算值 C₂₉H₂₈N₄O [M+H]⁺ 449, 实测值 449。

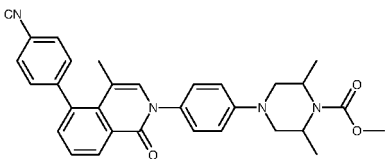
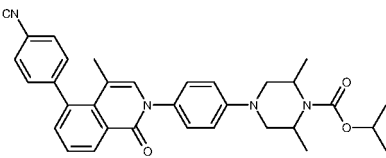
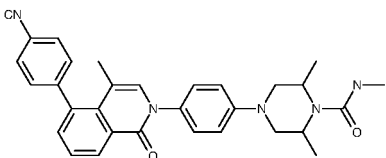
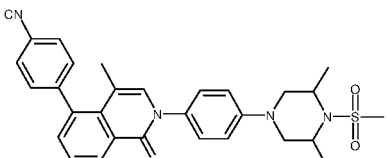
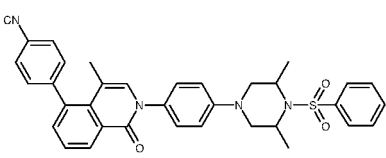
步骤 9: 向化合物 14-10(150 mg, 0.33 mmol)和三乙胺(100 mg, 0.99 mmol)的 DCM(5 mL)溶液中加入化合物 14-11(93 mg, 0.66 mmol), 该反应在室温下搅拌 5 小时。将反应混合物用 LC-MS 检测。将粗产物用制备 HPLC 纯化, 得到标题化合物为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.67-7.39 (m, 8H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.25 (brs, 2H), 3.85 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.31 (brs, 6H)。MS ESI 计算值 C₃₆H₃₂N₄O₂ [M+H]⁺ 553, 实测值 553。

表 2 中所示化合物可由化合物 14-10 及相应的酰氯和磺酰氯合成

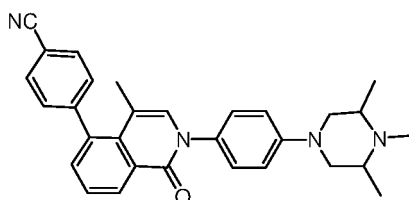
实施例	结构	NMR
15		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58-7.50 (m, 4H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.41-3.26 (brs, 2H), 2.65 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O [M+H] ⁺ 449, 实测值 449。

16		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.55-7.48 (m, 4H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.08 (brs, 2H), 3.55 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.82 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS ESI 计算值 C ₃₄ H ₃₆ N ₄ O ₃ [M+H] ⁺ 549, 实测值 549.
17		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.66 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.38-7.53 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 6.96 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 4.10-4.95 (m, 2H), 3.42-3.88 (m, 3H), 2.72-3.25 (m, 2H), 2.35-2.50 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.25-1.45 (m, 3H), 1.19 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H). MS ESI 计算值 C ₃₁ H ₃₀ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 491, 实测值 491.
18		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.66 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.59-7.27 (m, 11H), 7.07-6.93 (m, 3H), 3.72-3.23 (m, 7H), 2.54-2.42 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.43-1.08 (m, 3H). MS ESI 计算值 C ₃₆ H ₃₂ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 553, 实测值 553.
19		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.53-7.45 (m, 4H), 7.31-7.25 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.723 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.26 (brs, 2H), 3.79-3.75 (m, 5H), 3.37 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.42-1.23 (m, 6H). MS ESI 计算值 C ₃₁ H ₃₀ N ₄ O ₃ [M+H] ⁺ 507, 实测值 507.
20		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.68 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 7.28 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.27-4.18 (m, 4H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.37 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.32-1.27 (m, 9H). MS ESI 计算值 C ₃₂ H ₃₂ N ₄ O ₃ [M+H] ⁺ 521, 实测值 521.
21		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.68 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.49-7.39 (m, 10H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.01 (brs, 2H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.37-1.23 (brs, 6H). MS ESI 计算值 C ₃₆ H ₃₂ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 553, 实测值 553.

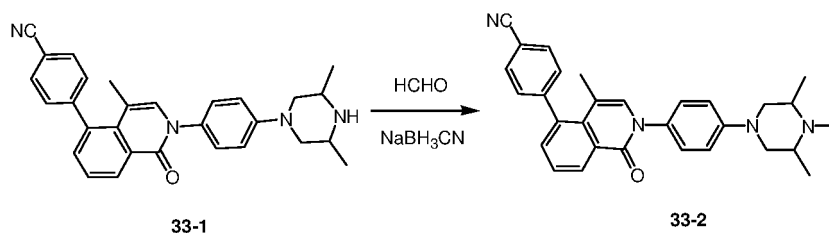
22		¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.59-7.49 (m, 4H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.59 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 4H), 2.83 (brs, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.26 (brs, 6H). MS ESI 计算值 C ₃₁ H ₃₀ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 491, 实测值 491.
23		¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.44 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.60-7.51 (m, 4H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.97 (brs, 4H), 3.61 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.85 (brs, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.28 (brs, 6H), 1.01 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). MS ESI 计算值 C ₃₂ H ₃₂ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 505, 实测值 505.
24		¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.61-7.51 (m, 4H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.85-3.52 (m, 4H), 2.86-2.81 (m, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.42-1.17 (m, 6H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H). MS ESI 计算值 C ₃₃ H ₃₄ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 519, 实测值 519.
25		¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.60-7.51 (m, 4H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.52 (brs, 2H), 3.55 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.86 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 1.23 (s, 9H). MS ESI 计算值 C ₃₄ H ₃₆ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 533, 实测值 533.
26		¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.44 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.61-7.51 (m, 4H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.8 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 4.56-4.47 (m, 2H), 3.67 (brs, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.28-1.93 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.31 (brs, 6H), 0.76-0.72 (m, 4H). MS ESI 计算值 C ₃₃ H ₃₂ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 517, 实测值 517.
27		¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.91-7.39 (m, 9H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 4.02 (brs, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS ESI 计算值 C ₃₆ H ₃₂ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 553, 实测值 553.

28		¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.54 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62-7.53 (m, 4H), 7.30 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 4.28 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.58 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 6H). MS ESI 计算值 $C_{31}H_{30}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 507, 实测值 507.
29		¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61-7.53 (m, 4H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.27 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 12.4 Hz, J = 4.0 Hz, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS ESI 计算值 $C_{33}H_{34}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 535, 实测值 535.
30		¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61-7.52 (m, 4H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 4.19-4.16 (m, 2H), 3.58 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.91 (dd, J = 12.0 Hz, J = 3.6 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS ESI 计算值 $C_{31}H_{31}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 506, 实测值 506.
31		¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61-7.53 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10-7.07 (m, 3H), 5.00 (brs, 1H), 4.14 (brs, 2H), 3.54 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.20 (s, 1H), 3.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 12.4 Hz, J = 4.0 Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.48 (t, J = 8.0 Hz, 6H). MS ESI 计算值 $C_{30}H_{30}N_4O_3S$ $[M+H]^+$ 527, 实测值 527.
32		¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58-7.52 (m, 7H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.43 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.64-2.60 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS ESI 计算值 $C_{35}H_{32}N_4O_3S$ $[M+H]^+$ 589, 实测值 589.

实施例 33



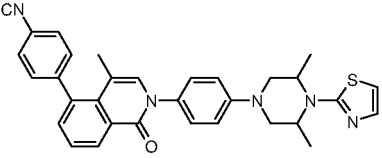
4-(4-甲基-1-氧代-2-(4-(3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1,2-二氢异喹啉-5-基)苯甲腈



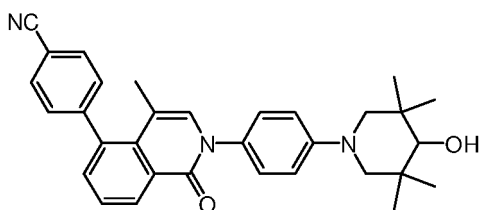
将化合物 33-1(200 mg, 0.45 mmol), 甲醛(41 mg, 1.35 mmol)和 NaBH_3CN (43 mg, 0.675 mmol)溶解在 THF(5 mL)中, 反应液在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物用 LC-MS 检测。将粗产物用制备 HPLC 纯化, 得到标题化合物为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.61-7.54 (m, 4H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.01 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.19 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H). **MS ESI** 计算值 $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463, 实测值 463.

表 3 中所示化合物可由化合物 33-1 及相应的醛合成

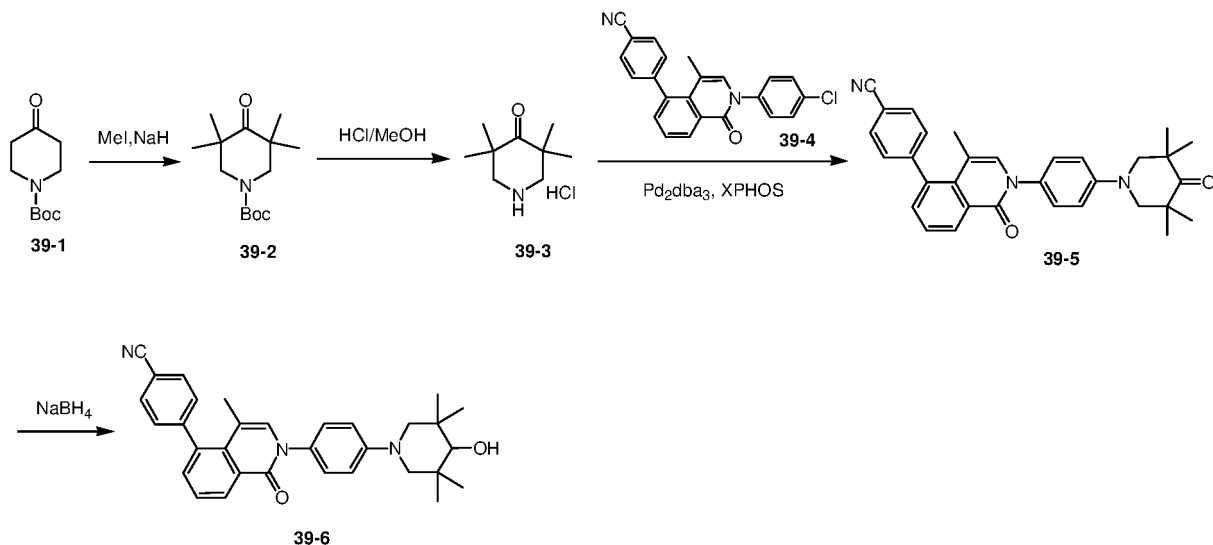
实施例	结构	NMR
34		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.561-7.54 (m, 4H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.53-3.46 (m, 4H), 2.85 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.19 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H). MS ESI 计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477, 实测值 477.
35		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.52-7.44 (m, 9H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.43-3.31 (m, 4H), 1.78-1.67 (m, 4H), 1.57 (s, 3H). MS ESI 计算值 $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 539, 实测值 539.
36		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.55-7.42 (m, 4H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.69-3.56 (m, 4H), 3.46-3.31 (m, 2H), 3.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.36 (brs, 1H), 1.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 0.97-0.73 (m, 3H), 0.43-0.34 (m, 2H). MS ESI 计算值 $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503, 实测值 503.
37		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 7.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.02 (brs, 1H), 3.67-3.54 (m, 3H), 3.32 (brs, 1H),

		3.20 (s, 1H), 3.17-2.85 (m, 3H), 2.67 (s, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.43 (s, 6H). MS ESI 计算值 $C_{33}H_{36}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 521, 实测值 521.
38		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 3H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 3.62 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 3.14-3.11 (m, 2H), 2.90 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.02 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H). MS ESI 计算值 $C_{32}H_{29}N_5OS$ $[M+H]^+$ 532, 实测值 532. Q?

实施例 39



4-(2-(4-(4-羟基-3,3,5,5-四甲基哌啶-1-基)苯基)-4-甲基-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-5-基)苯甲腈



步骤 1: 将化合物 39-1(4 g, 20 mmol)溶解在 THF(50 mL)中, 冷却至 0℃, 加入 NaH(6.4 g, 160 mmol), 然后将反应混合物在室温下搅拌 0.5 小时, 反应混合物再冷却至 0℃, 逐滴加入碘甲烷(10 mL, 160 mmol), 随后温热至室温再搅拌 2 小时。将反应用 TLC 检测, 混合物用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到化合物 39-2 为黄色固体(4.5 g, 产率 88%)。 **MS ESI** 计算值 $C_{14}H_{25}NO_3$ $[M+H]^+$ 256, 实测值 256.

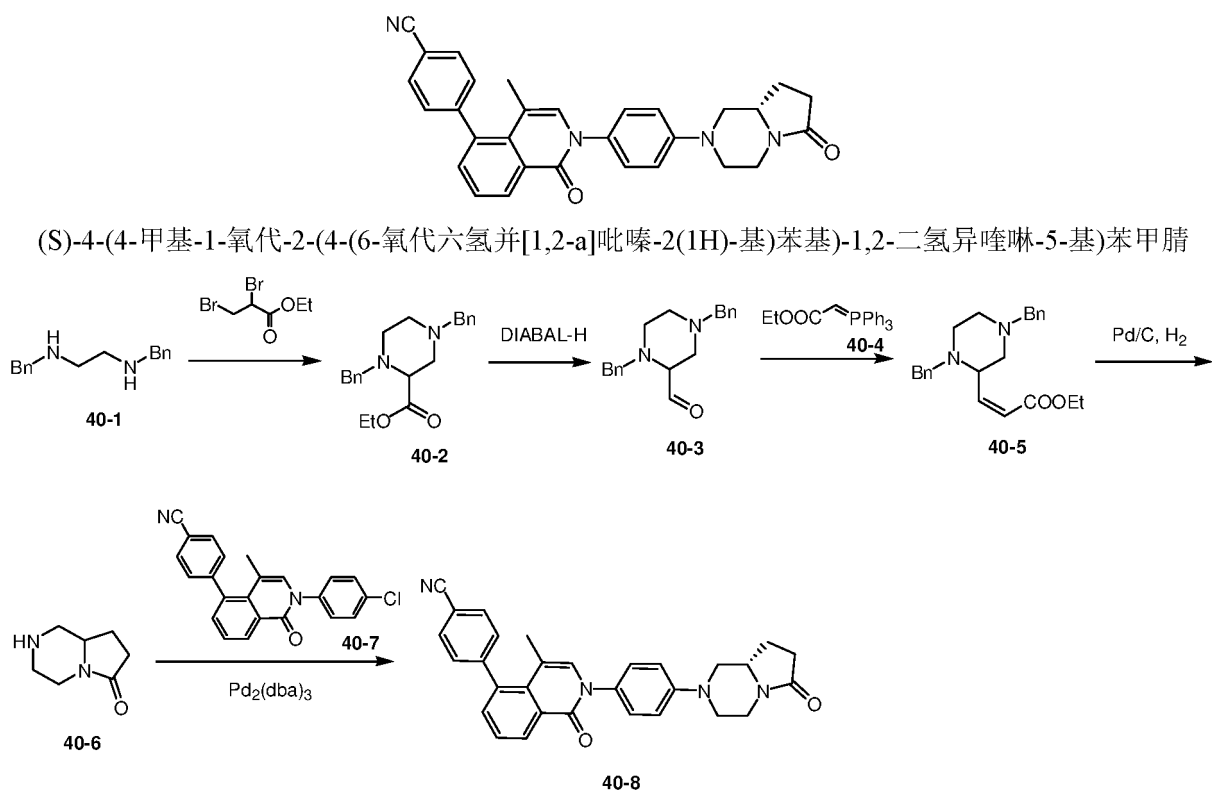
步骤 2: 将化合物 39-2(410 mg, 1.6 mmol)溶解在盐酸/甲醇(10 mL)中并在室温下搅拌 2 小时, 反应完全, 减压浓缩得到化合物 39-3 为黄色油状物(330 mg, 收率 86%)。 **MS ESI** 计算值 $C_9H_{17}NO$ $[M+H]^+$ 156, 实测值 156.

步骤 3: 化合物 39-5 由前述方法制备, 为黄色固体(300 mg, 收率 75%)。 **MS ESI** 计算值 $C_{32}H_{31}N_3O_2$ $[M+H]^+$

490, 实测值 490.

步骤 4: 将化合物 39-5(490 mg, 1 mmol)溶解在 THF(10 mL)中, 加入 NaBH_4 (57 mg, 1.5 mmol), 然后在室温下搅拌 0.5 小时。将反应混合物用 LC-MS 检测, 将残余物倒入水中, 用 DCM 萃取。有机层用盐水洗涤, 硫酸钠干燥浓缩, 得到粗产物。将粗产物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物为白色固体(64 mg, 产率 13%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.60-7.45 (m, 4H), 7.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.00-6.90 (m, 3H), 3.39 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.60 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.09 (s, 6H), 1.04 (s, 6H). **MS ESI** 计算值 $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 492, 实测值 492.

实施例 40



步骤 1: 将化合物 40-1(10 g, 4.20 mmol)和 DIEA(10.8 g, 84 mmol)溶解在甲苯(200 mL)中溶液冷却至 0°C , 加入 2,3-二溴丙酸乙酯(13.1 g, 50.4 mmol), 然后将反应混合物在 100°C 下搅拌过夜。将反应用 TLC 检测。将混合物用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 减压浓缩柱层析(PE/EtOAc= 10/1) 纯化, 得到化合物 40-2 为黄色油状物(8.5 g, 产率 61%)。 **MS ESI** 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339, 实测值 339.

步骤 2: 在 -78°C 和氮气保护下, 将 DIBAL-H(45 mL, 45 mmol), 加入到化合物 40-2(8.4 g, 24.85 mmol)的甲苯(100 mL)溶液中, 并在 -78°C 搅拌 1 小时。反应结束, 加入 20%的氢氧化钠(30.7 mL), 然后升温至室温, 再加入 20%的氢氧化钠水溶液(76.8 mL)。将溶液用乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到化合物 40-3 为黄色油状物(7.4 g 粗品)。 **MS ESI** 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295, 实测值 295.

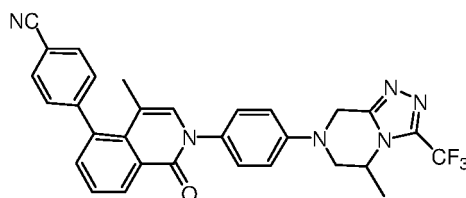
步骤 3: 在氮气保护下, 将化合物 40-3(7.3 g, 24.75 mmol)溶解在甲苯(100 mL)中, 向其加入化合物 40-4(17.2 g, 49.50 mmol), 并在 80°C 搅拌过夜。将反应混合物用 LC-MS 检测。将残余物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 减压浓缩柱层析(PE/EtOAc= 10/1 to 4/1) 纯化得到化合物 40-5 为黄色油

状物(5.6 g, 产率 62%)。MS ESI 计算值 $C_{23}H_{28}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 365, 实测值 365.

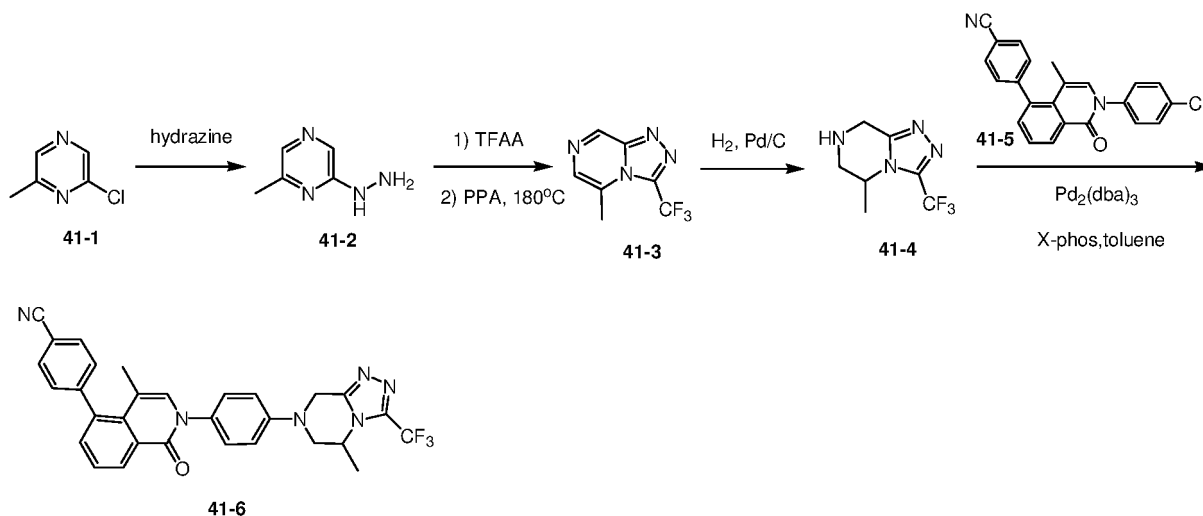
步骤 4: 向化合物 40-5(5.6 g, 15.34 mmol)的乙醇(100 mL)溶液中加入 Pd/C(2.8 g, 10%), 反应液在 55psi 加热至 70℃搅拌过夜。将反应用 TLC 检测, 硅藻土过滤, 滤液浓缩得到化合物 40-6 为黄色油状物(2 g, 产率 71%)。MS ESI 计算值 $C_7H_{12}N_2O$ $[M+H]^+$ 141, 实测值 141.

步骤 5: 标题化合物由前述方法制备, 为白色固体(30 mg, 产率 12%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.42-7.58 (m, 4H), 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 3.76-3.90 (m, 2H), 2.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.05-3.18 (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 3H), 2.25-2.35 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 1H), 1.61 (s, 3H). MS ESI 计算值 $C_{30}H_{26}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 475, 实测值 475.

实施例 41



4-(4-甲基-2-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)苯基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-5-基)苯甲腈



步骤 1: 将化合物 41-1(2.9 g, 22.75 mmol)加入到水合肼(15 mL)中, 反应混合物浸入预热的油浴(50℃), 然后加热至 100℃以上 30 分钟。冷却至室温后, 将混合物冷却至 0℃并保持 1 小时。将残余物用过滤收集并干燥, 得到化合物 41-2 为白色固体(1.6 g, 产率 58%)。MS ESI 计算值 $C_5H_8N_4$ $[M+H]^+$ 125, 实测值 125.

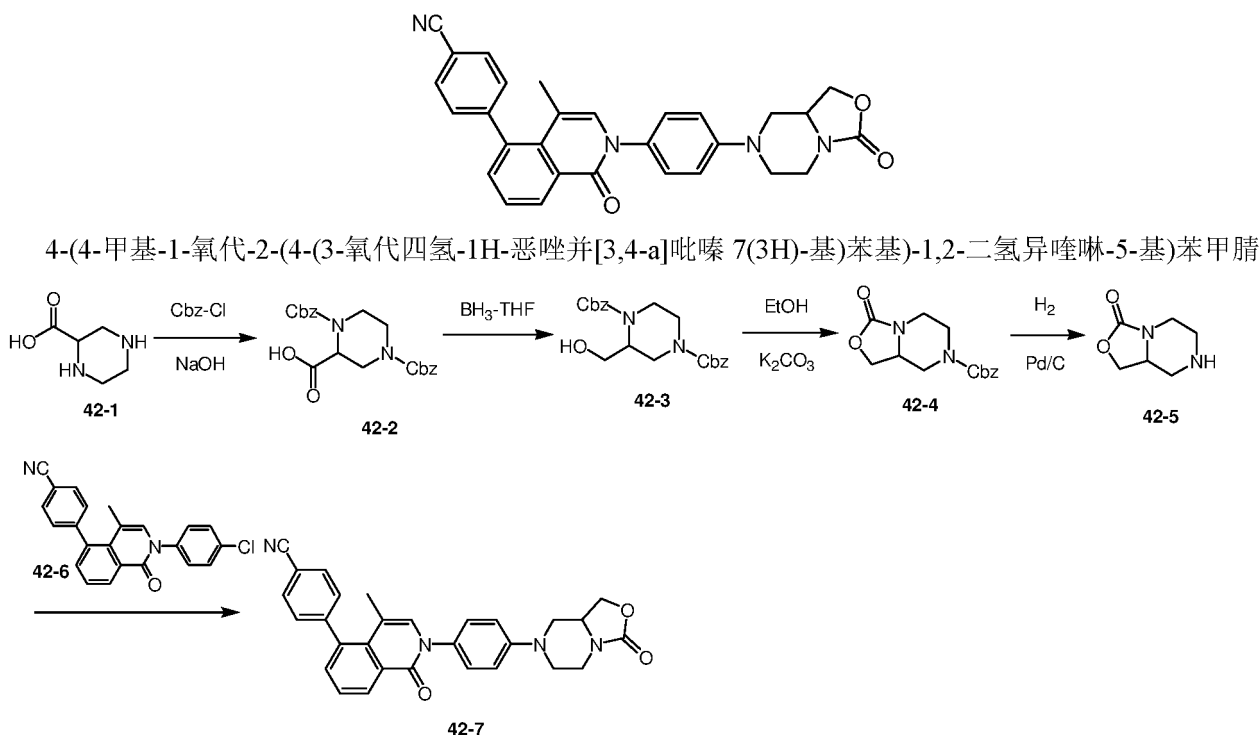
步骤 2: 在 0℃下, 将 TFAA(35 mL)逐滴加入到化合物 41-2(1.6 g, 13.2 mmol)中, 该反应在室温下搅拌 1 小时。将反应物减压浓缩, 得到黄色固体。向其加入 PPA(40 mL)中, 将反应物加热至 120℃搅拌 18 小时。热 PPA 溶液加入到冰水中, 加入氨水中和。水层用乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗产物柱层析(PE: EtOAc= 1:1)纯化得到化合物 41-3 为黄色固体(2 g, 产率 77%)。MS ESI 计算值 $C_7H_5F_3N_4$ $[M+H]^+$ 203, 实测值 203.

步骤 3: 将化合物 41-3(2g, 10 mmol)和 Pd/C(1.1 g)溶解在 EtOH(30 mL)和 THF(15 mL)中, 反应液在氢气氛围

下, 室温搅拌 18 小时。将混合物过滤, 滤液浓缩, 得到化合物 41-4 为黄色油状物(1.9 g, 产率 90%)。MS ESI 计算值 $C_7H_9F_3N_4$ $[M+H]^+$ 207, 实测值 207。

步骤 4: 标题化合物由前述方法制备, 为白色固体(25 mg, 产率 6.8%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 23.2$ Hz, $J = 8.0$ Hz 5H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), , 4.91 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.70 (brs, 1H), 4.44 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 1.68 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.59 (s, 3H)。MS ESI 计算值 $C_{30}H_{23}F_3N_6O$ $[M+H]^+$ 541, 实测值 541。

实施例 42



步骤 1: 将化合物 42-1(17 g, 84 mmol)溶解在二氧六环(340 mL)和水(210 mL)中, 将溶液用氢氧化钠水溶液(50%)调节至 $pH > 11$, 加入 $CbzCl$ (24 mL, 168 mmol), 将混合物搅拌 2 小时, 然后倒入 1L 水中。水相用 DCM 萃取, 有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到化合物 42-2 为无色粘稠的油状物(18 g, 51%)。MS ESI 计算值 $C_{21}H_{22}N_2O_6$ $[M+H]^+$ 399, 实测值 399。

步骤 2: 将化合物 42-2(14 g, 35 mmol)溶解在 THF(150 mL)中, 然后逐滴加入 BH_3-THF (70 mL, 70 mmol), 将其在 $50^\circ C$ 搅拌 3 小时。LC-MS 显示反应完全, 加入 MeOH 缓慢淬灭反应, 停止放出气体后, 将其加热到 $50^\circ C$ 搅拌 1 小时, 然后将其减压, 得到化合物 42-3 为无色油状物(4 g, 30%)。MS ESI 计算值 $C_{21}H_{24}N_2O_5$ $[M+H]^+$ 385, 实测值 385。

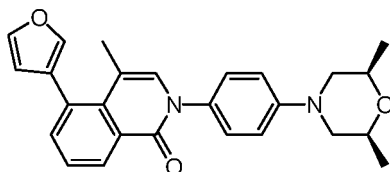
步骤 3: 将化合物 42-3(4 g, 10.4 mmol)和碳酸钾(1.7 g, 12.5 mmol)溶解在 EtOH(40 mL)中, 反应液在 $70^\circ C$ 搅拌过夜。LC-MS 显示反应完全, 然后将其过滤以除去剩余的碳酸钾。将滤液减压浓缩, 柱层析纯化(PE: EtOAc = 1:1), 得到化合物 42-4 为黄色固体(2.2 g, 78%)。MS ESI 计算值 $C_{14}H_{16}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 277, 实测值 277。

步骤 4: 向化合物 42-4(500 mg, 1.8 mmol)的 MeOH(50 mL)溶液中加入 Pd/C(100 mg), 反应液在氢气氛围下(40psi)室温搅拌 12 小时。将 Pd/C 过滤除去, 滤液减压得到化合物 42-5 为黄色油状物(240 mg, 95%)。MS ESI

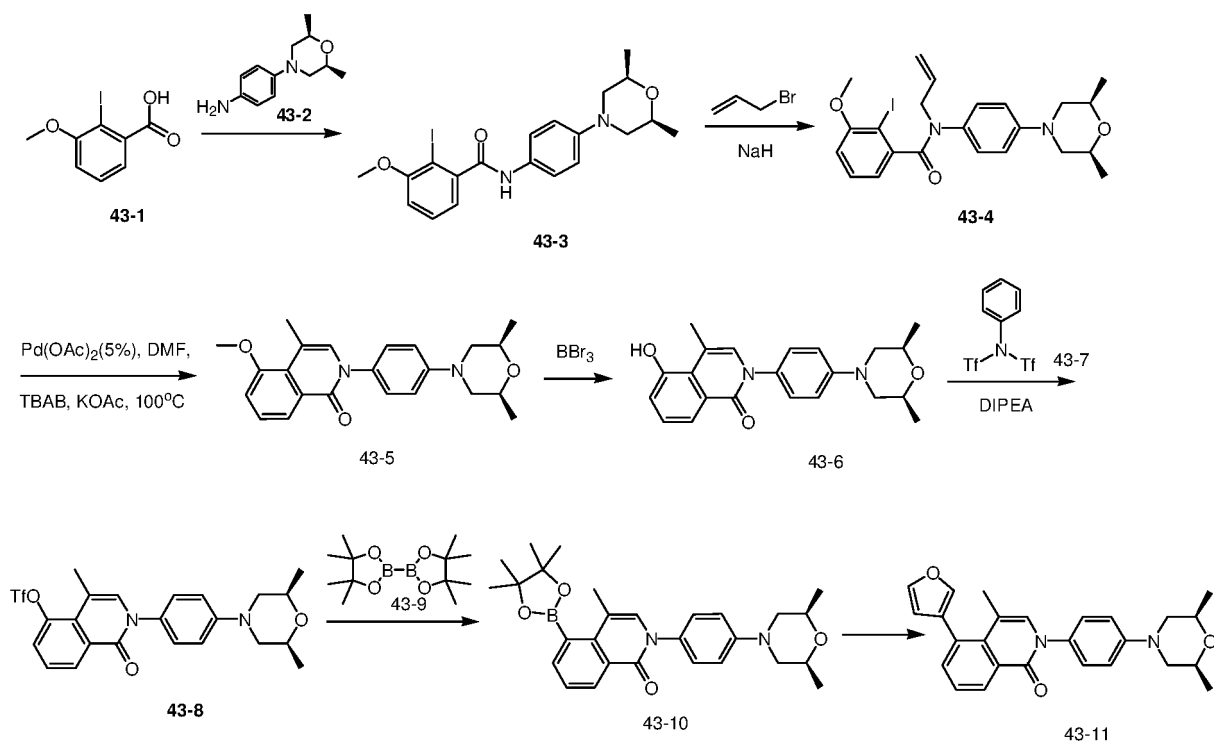
计算值 $C_6H_{10}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 143, 实测值 143.

步骤 5: 标题化合物由前述方法制备, 为白色固体(55 mg, 收率 20%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.51 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.37-3.22 (m, 1H), 2.94-2.78 (m, 1H), 2.76 (t, $J = 10.04$ Hz, 1H), 1.59 (s, 3H). MS ESI 计算值 $C_{29}H_{24}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 477, 实测值 477.

实施例 43



2-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)苯基)-5-(呋喃-3-基)-4-甲基异喹啉-1(2H)-酮



步骤1: 在 $0^{\circ}C$ 下, 向化合物43-1(9.7 g, 34.9 mmol)的DMF (100 mL)溶液中加入HATU (5.5 g, 40.86 mmol), 室温搅拌反应30分钟后, $0^{\circ}C$ 下加入DIEA(18 g, 69.8 mmol)和化合物43-2 (7.2 g, 34.9 mmol), 然后混合物在室温下反应过夜后。将反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后过滤浓缩。将残余物用柱层析纯化, 得到化合物43-3(13 g, 收率80%)为白色固体。MS (ESI) m/z (M+H) $^{+}$ 467.

步骤 2: 在 $0^{\circ}C$, N_2 保护下, 向化合物 43-3 (13 g, 27.9 mmol) 的 DMF (100 mL) 溶液中加入 NaH (1.34 g, 33.5 mmol), 3-溴-1-丙烯(6.8 g, 55.8 mmol), 然后室温下反应过夜, 将反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后过滤浓缩, 将残余物用粗品柱层析纯化, 得到化合物 43-4(12 g 收率 85.7%)。MS (ESI) m/z (M+H) $^{+}$ 507.

步骤3: 将化合物43-4 (11.1 g, 21.74 mmol), TBAB (17.50 g, 54.35 mmol), 醋酸钾 (3.2 g, 32.61 mmol), 醋酸钪(487mg, 2.17mmol) 加入到DMF (700 mL)中, 然后加热到 $100^{\circ}C$ 搅拌过夜, 将水加入到反应液中, 用乙酸

乙酯萃取, 有机相用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后过滤浓缩, 将残余物用柱层析纯化, 得到化合物43-5(4.5 g, 收率50%)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 379.

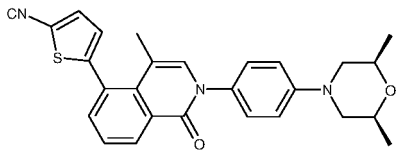
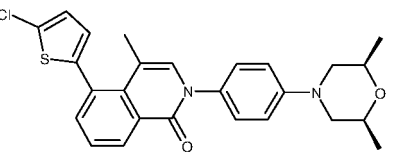
步骤4: 在0℃下, 向化合物43-5 (3.8 g, 10.05 mmol)的二氯甲烷 (40 mL)溶液中加入三溴化硼(12.6 g, 4.7 mL), 室温搅拌过夜, 然后用饱和碳酸钠溶液淬灭, 混合物过滤后得到化合物43-6(1.9 g, 收率53%)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 365.

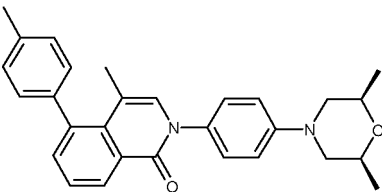
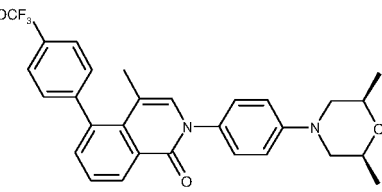
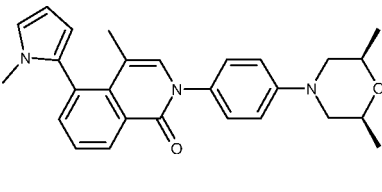
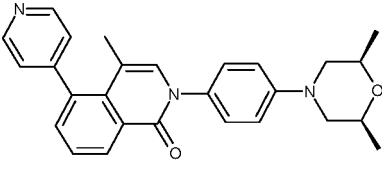
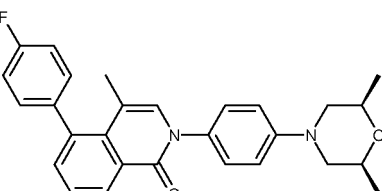
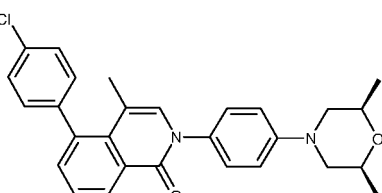
步骤 5: 向化合物 43-6 的(1.5 g, 4.12mmol) DMF (60 mL) 溶液中加入 DIPEA (1.1g, 8.24 mmol) 和化合物 43-7(2.2 g, 6.18 mmol), 在室温下反应过夜, 然后减压蒸发溶剂, 将残余物用柱层析纯化, 得到化合物 43-8(1.5 g, 收率 75%)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 497.

步骤 6: 向化合物 43-8 (496 mg, 1.0 mmol) 1, 4-二氧六环溶液中加入化合物 43-9(508 mg, 2.0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0.10 mmol) 和醋酸钾 (196 mg, 2.0 mmol). 氮气保护下 110℃ 反应过夜, 然后将溶剂蒸发. 将残余物用柱层析纯化, 得到化合物 43-10(270 mg, 收率 60%)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 475.

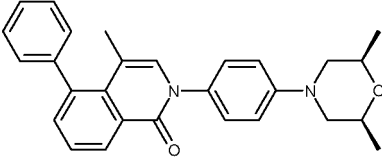
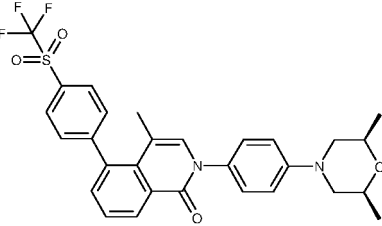
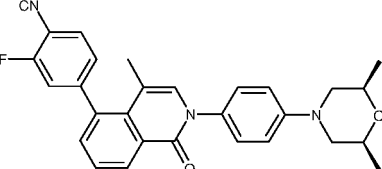
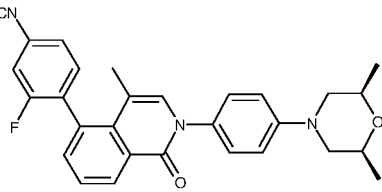
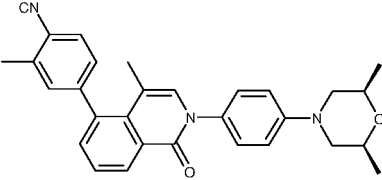
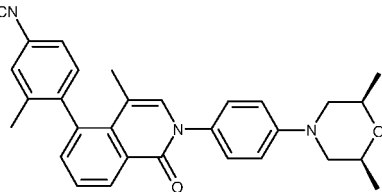
步骤 7: 向化合物 43-10 (70 mg, 0.14 mmol) 的 DMF 和水(6 mL, 5:1)的溶液中加入 3-呋喃硼酸(24 mg, 1.5 eq) 磷酸钾(59 mg, 0.28 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂ (10 mg), 然后回流过夜, 将水加入到反应液中, 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤后浓缩, 将残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物为淡黄色固体。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.57-8.59 (d, J =8.0 Hz, 1H) 7.55-7.60 (m, 4H) 7.33-7.35 (mz, 2H) 7.16-7.18 (d, J =8.4 Hz, 2H) 7.13 (s, 1H) 6.52 (s, 1H) 3.79-3.83 (d, J =14.4 Hz 2H) 3.60-3.63 (t, J =11.2 Hz, 2H) 2.50-2.56 (t, J =22.4 Hz, 2H) 1.97 (s, 3H) 1.24-1.25 (d, J =6.4 Hz, 6 H) . MS ESI 计算值 C₂₆H₂₆N₂O₃ [M+H]⁺ 416, 实测值 416.

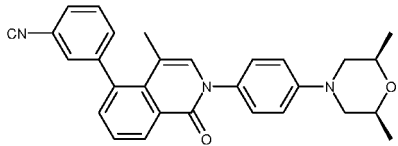
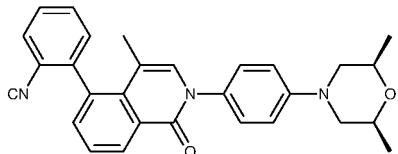
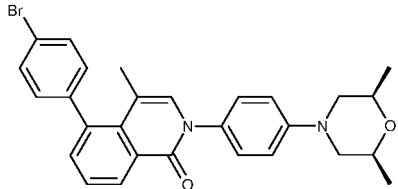
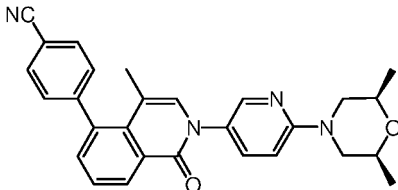
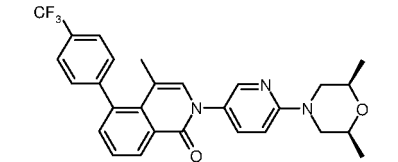
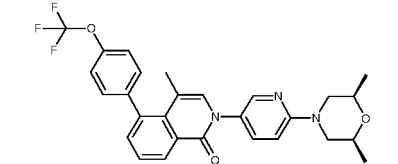
表 4 中所示化合物由化合物 43-10 及相应的硼酸合成

实施例	结构	NMR
44		¹ H NMR (400MHz, Methanol-d ₄) δ 8.57-8.59 (d, J =8.0 Hz, 1H) 7.72-7.76 (d d, J =8.0 Hz, 2H) 7.57-7.61 (t, J =16 Hz, 1H) 7.31-7.33 (t, J =9.2 Hz, 2H) 7.15-7.16 (d, J =3.6 Hz, 3H) 7.13 (s, 1H) 3.79-3.83 (d, J =14.4 Hz 2H) 3.59-3.62 (t, J =11.2 Hz, 2H) 2.43-2.49 (t, J =22.4 Hz, 2H) 1.85 (s, 3H) 1.22-1.24 (d, J =6.4 Hz, 6 H) . MS ESI 计算值 C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₂ S [M+H] ⁺ 456, 实测值 456.
45		¹ H NMR (400MHz, Methanol-d ₄) δ 8.52-8.54 (d, J =8.0 Hz, 1H) 7.70-7.72 (d, J =6.8 Hz, 1H) 7.53-7.57 (t, J =16 Hz, 1H) 7.31-7.33 (t, J =8.8 Hz, 2H) 7.12-7.15 (d, J =9.6 Hz, 3H) 6.97-6.98 (d, J =3.2 Hz, 1H) 6.82-6.83 (d, J =4.0 Hz 1H) 3.79-3.83 (d, J =12.0 Hz 2H) 3.59-3.62 (t, J =11.2 Hz, 2H) 2.43-2.49 (t, J =22.4 Hz, 2H) 1.85 (s, 3H) 1.22-1.24 (d, J =6.4 Hz, 6 H) . MS ESI 计算值 C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O ₂ S [M+H] ⁺ 466, 实测值 466.

46		¹H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41-8.43 (m, 1H), 7.80-7.82 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H) 7.58-7.63 (m, 4H), 7.30-7.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H) 7.05-7.07 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H) 3.66-3.69 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.18-1.19 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6 H) . MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 493, 实测值 493.
47		¹H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52-8.53 (m, 1H), 7.61-7.62 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H) 7.48-7.5 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 4H), 7.10-7.12 (m, 2H), 3.63-3.65 (m, 2H), 2.38-2.44 (m, 2H), 2.16-2.18 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.26-1.28 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6 H) . MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 509, 实测值 509.
48		¹H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.57-8.59 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.56-7.57 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.45-7.46 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.26 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 6.86-6.92 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.07-6.16 (m, 2H), 3.73-3.75 (m, 2H), 3.41-3.44 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.38-2.43 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.18-1.20 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6 H) . MS ESI 计算值 C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 428, 实测值 428.
49		¹H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.64-8.65 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 8.46-8.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.53-7.55 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.44-7.45 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 7.31-7.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.06-7.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.66-3.75 (m, 4H), 2.29-2.35 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.18-1.20 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6 H) . MS ESI 计算值 C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 426, 实测值 426.
50		¹H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.37-8.39 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.34-7.35 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.20-7.27 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 7.00-7.02 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.61-3.69 (m, 4H), 2.23-2.29 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.13-1.14 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6 H) . MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₂₇ FN ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 443, 实测值 443.
51		¹H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.39-8.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.35-7.37 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.27-7.29 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.02-7.04 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.62-3.69 (m, 4H), 2.25-2.30 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.15-1.16 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6 H) . MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₂₇ ClN ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 460, 实测值 460.

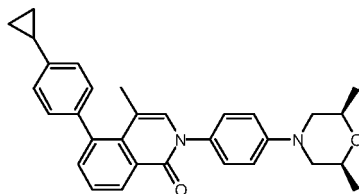
52		¹H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.42-8.44 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.88-7.90 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.50-7.58 (m, 3H), 7.27-7.29 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.27-7.29 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.02-7.04 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 3.63-3.69 (m, 4H), 2.25-2.30 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.15-1.16 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 6 H) . MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₇ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 450, 实测值 450.
53		¹H NMR (400MHz, Methanol-d ₄) δ 8.88 (s, 1H) 8.84-8.85 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H) 8.59-8.62 (t, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H) 8.44-8.46 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H) 7.97-8.00 (d d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H) 7.64-7.66 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 2H) 7.28-7.30 (d, <i>J</i> =8.4 Hz 2H) 7.17 (s, 1H) 7.08-7.10 (d, <i>J</i> =8.8 Hz 1H) 3.77-3.80 (d d, <i>J</i> =4.4 Hz 2H) 3.58-3.62 (t, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H) 2.36-2.41 (t, <i>J</i> =22.4 Hz ,2H) 1.63 (s, 3H) 1.21-1.23 (d, <i>J</i> =5.6 Hz ,6 H) . MS ESI 计算值 C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 426, 实测值 426.
54		¹H NMR (400MHz, Methanol-d ₄) δ 9.21 (s, 1H) 8.42.-8.49 (m, 2H) 7.82-7.84 (t, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H) 7.63-7.64 (d d, <i>J</i> =4.4 Hz, 2H) 7.30-7.32 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H) 7.24 (s, 1H) 7.05-7.07 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H) 3.81-3.85 (t, <i>J</i> =14.4 Hz 2H) 3.60-3.62 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H) 2.49-2.55 (t, <i>J</i> =22.8 Hz ,2H) 1.64 (s, 3H) 1.23-1.24 (d, <i>J</i> =6.0 Hz ,6 H) . MS ESI 计算值 C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 427, 实测值 427.
55		¹H NMR (400MHz, Methanol-d ₄) δ 9.11 (s, 1H) 8.83 (s, 2H) 8.57-8.59 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H) 7.64-7.65 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H) 7.34-7.36 (d d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H) 7.16-7.20 (t, <i>J</i> =10.8 Hz, 3H) 3.81-3.85 (t, <i>J</i> =14.4 Hz 2H) 3.60-3.62 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H) 2.27-2.32 (t, <i>J</i> =22.0 Hz ,2H) 1.47 (s, 3H) 1.16-1.18 (d, <i>J</i> =6.0 Hz ,6 H) . MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₂₆ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 452, 实测值 452.
56		¹H NMR (400MHz, Methanol-d ₄) δ 8.72 (s, 1H) 8.56-8.58 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H) 7.94-8.02 (m, 2H) 7.59-7.63 (t, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 7.31-7.33 (t, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H) 7.12-7.15 (t, <i>J</i> =12 Hz, 3H) 3.80-3.84 (t, <i>J</i> =16.0 Hz 2H) 3.59-3.62 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H) 2.41-2.47 (t, <i>J</i> =22.8 Hz ,2H) 1.61 (s, 3H) 1.22-1.23 (d, <i>J</i> =6.4 Hz ,6 H) . MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₂₆ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 452, 实测值 452.

57		¹H NMR (400MHz, Methanol-d ₄) δ 8.48-8.50 (d, <i>J</i> =3.6 Hz, 1H) 7.56-8.57 (d, <i>J</i> =4.0 Hz 2H) 7.38-7.40 (m, 5H) 7.31-7.33 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H) 7.23-7.25 (t, <i>J</i> =9.2 Hz, 2H) 7.05 (s, 1H) 3.84-3.87 (t, <i>J</i> =14.4 Hz 2H) 3.61-3.64 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H) 2.57-2.62 (t, <i>J</i> =22.4 Hz ,2H) 1.62 (s, 3H) 1.24-1.25 (d, <i>J</i> =6.4 Hz ,6 H) . MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 426, 实测值 426.
58		¹H NMR (400MHz, Methanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H) 8.14 (s, 2H) 7.78-7.80 (d, <i>J</i> =5.6 Hz 2H) 7.61(s, 2H) 7.32 (m, 2H) 7.13 (m, 3H) 3.84 (m, 2H) 3.61-3.64 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 2H) 2.44-2.49 (t, <i>J</i> =20.4 Hz ,2H) 1.60 (s, 3H) 1.23-1.24 (d, <i>J</i> =6.4 Hz ,6 H) . MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₉ F ₃ N ₂ O ₄ S [M+H] ⁺ 559, 实测值 559.
59		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.67-8.69 (d, <i>J</i> =8.0 Hz 1H) 7.68-7.70 (m, 1H) 7.59-7.61 (m, 1H) 7.47-7.51 (m, 3H) 7.40-7.42 (d, <i>J</i> =8.4 Hz 2H) 7.25-7.27 (t, <i>J</i> =9.2 Hz 2H) 6.97(s, 1H) 3.61-3.64 (d, <i>J</i> =10.4 Hz, 2H) 2.75-2.80 (t, <i>J</i> =22.4 Hz ,2H) 1.68 (s, 3H) 1.30-1.31 (d, <i>J</i> =6.4 Hz ,6 H) . MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₆ FN ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 469, 实测值 469.
60		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.69-8.71 (d, <i>J</i> =7.6 Hz 1H) 7.54-7.58 (t, <i>J</i> =13.2 Hz 2H) 7.44-7.49 (d, <i>J</i> =8.0 Hz 3H) 7.30-7.32 (d, <i>J</i> =8.8 Hz 3H) 6.95-6.99 (t, <i>J</i> =16.4 Hz 3H) 3.80-3.83 (d, <i>J</i> =14.0 Hz, 2H) 3.48-3.51 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H) 2.44-2.49 (t, <i>J</i> =22.0 Hz ,2H) 1.66 (s, 3H) 1.27-1.28 (d, <i>J</i> =6.4 Hz ,6 H). MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₆ FN ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 469, 实测值 469.
61		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.65-8.67 (d, <i>J</i> =7.2 Hz 1H) 7.66-7.67 (d, <i>J</i> =3.6 Hz 1H) 7.56-7.57 (d, <i>J</i> =3.2 Hz 1H) 7.49-7.51 (d, <i>J</i> =7.2 Hz 1H) 7.44-7.46 (d, <i>J</i> =7.6 Hz 2H) 7.33 (s, 1H) 6.94 (s, 1H) 3.99-4.01 (t, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H) 3.57-3.60 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H) 2.67-2.72 (t, <i>J</i> =22.4 Hz ,2H) 1.64 (s, 3H) 1.30-1.31 (d, <i>J</i> =6.0 Hz ,6 H). MS ESI 计算值 C ₃₀ H ₂₉ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 465, 实测值 465.
62		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.66-8.68 (d, <i>J</i> =8.0 Hz 1H) 7.66-7.67 (m, 5H) 7.38-7.47 (m, 3H) 7.27 (s, 1H) 6.93 (s, 1H) 4.08-4.10 (t, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H) 3.63-3.65 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H) 2.79-2.85 (t, <i>J</i> =22.0 Hz ,2H) 2.10 (s, 3H) 1.57 (s, 3H) 1.31-1.32 (d, <i>J</i> =6.0 Hz ,6 H). MS ESI 计算值 C ₃₀ H ₂₉ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 465, 实测值 465.

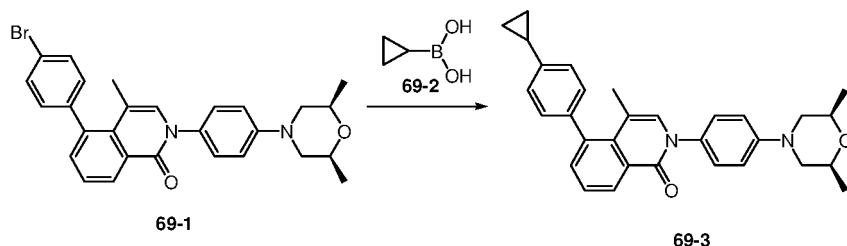
		[M+H] ⁺ 465, 实测值 465.
63		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.67-8.68 (d, <i>J</i> =7.2 Hz 1H) 7.50-7.71 (m, 6H) 7.38-7.40 (d, <i>J</i> =8.4 Hz 2H) 7.15-7.17 (d, <i>J</i> =8.8 Hz 2H) 6.94 (s, 1H) 3.91-3.95 (t, <i>J</i> =15.2 Hz, 2H) 3.53-3.55 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H) 2.57-2.62 (t, <i>J</i> =22.8 Hz ,2H) 1.60 (s, 3H) 1.28-1.30 (d, <i>J</i> =6.0 Hz ,6 H). MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₇ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 451, 实测值 451.
64		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.70-8.72 (d, <i>J</i> =7.6 Hz 1H) 7.55-7.76 (m, 5H) 7.47-7.49 (t, <i>J</i> =8.8 Hz 3H) 7.32-7.34 (d, <i>J</i> =9.2 Hz 2H) 6.94 (s, 1H) 4.01-4.04 (t, <i>J</i> =14.8 Hz, 2H) 3.57-3.60 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H) 2.69-2.75 (m, 2H) 1.60 (s, 3H) 1.29-1.31 (d, <i>J</i> =6.0 Hz ,6 H). MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₇ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 451, 实测值 451.
65		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.63-8.65 (d, <i>J</i> =6.0 Hz 1H) 7.52-7.57 (m, 4H) 7.41-7.43 (d, <i>J</i> =8.4 Hz 2H) 7.22-7.24 (d, <i>J</i> =8.4 Hz 4H) 6.92 (s, 1H) 3.96-3.99 (t, <i>J</i> =14.4 Hz, 2H) 3.55-3.57 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 2H) 2.62-2.67 (t, <i>J</i> =22.4 Hz ,2H) 1.66 (s, 3H) 1.29-1.31 (d, <i>J</i> =6.4 Hz ,6 H). MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₂₇ BrN ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 504, 实测值 504.
66		¹ H NMR (400 MHz, Methanol-d ₄) δ 8.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.61-7.41 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.10 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.71-3.15 (m, 2H), 2.44 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.25-1.08 (m, 6H). MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₂₆ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 451, 实测值 451.
67		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.59 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.41 (m, 6H), 6.93 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.07 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 3.80-3.61 (m, 2H), 2.84 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.35-1.20 (m, 6H). MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 494, 实测值 494.
68		¹ H NMR (400 MHz, Methanol-d ₄) δ 8.53 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 3.81-3.71 (m, 2H), 2.73 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz,

		2H), 1.67 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). MS ESI 计算值 $C_{28}H_{26}F_3N_3O_3$ $[M+H]^+$ 510, 实测值 510.
--	--	--

实施例 69

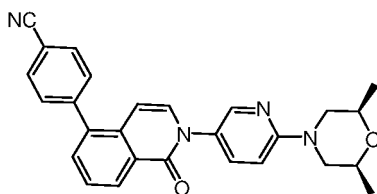


5-(4-环丙基苯基)-2-(4-((2R, 6S)-2,6-二甲基吗啉基)苯基)-4-甲基异喹啉-1(2H)-酮

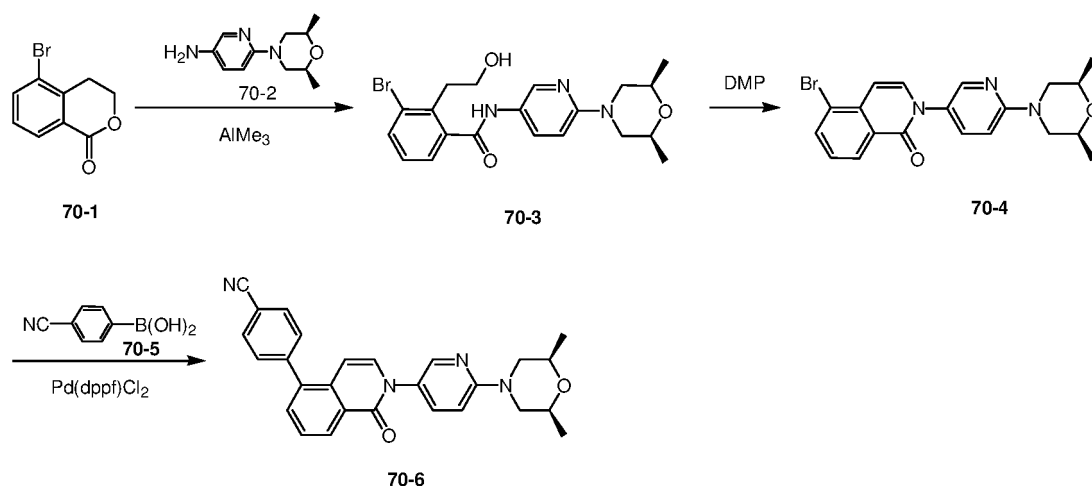


将化合物 69-1 (106 mg, 0.20 mmol), 化合物 69-2 (52 mg, 0.60 mmol), $n\text{-BuPAd}_2$ (6.5 mg, 0.02 mmol), 醋酸钯 (2.7 mg, 0.01 mmol) 和碳酸铯 (197 mg, 0.6 mmol) 加入到甲苯/水(5:1, 3 mL)中, 在氮气保护下 110°C 搅拌 2 小时。将混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯(10 mL)萃取, 萃取液用盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥后真空浓缩。将残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物(20 mg, 产率 15%)为黄色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.60-8.62 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H) 7.55-7.56 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H) 7.46-7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H) 7.20-7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.09-7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.00-4.04 (t, $J = 14.4$ Hz, 2H) 3.57-3.60 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H) 2.68-2.73 (t, $J = 22.4$ Hz, 2H), 1.96-1.98 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.30-1.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.03-1.05 (m, 2H), 0.77-0.79 (m, 2H). **MS ESI** 计算值 $C_{31}H_{32}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 465, 实测值 465.

实施例 70



4-(2-(6-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-吡啶-3-基)-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-5-基)-苯甲腈



步骤 1: 向化合物 70-2 的干燥二氯甲烷(20 mL)溶液中, 在 0℃加入三甲基铝(2 mol/L, 3.85 mL)的甲苯溶液, 将混合物在室温下搅拌 15 分钟。然后将化合物 70-1(0.7 g, 3.1 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液逐滴加入, 并将所得溶液在室温下搅拌 3 小时。LCMS 显示反应完全后加入 Rochelle 盐溶液。将所得混合物用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。用柱层析法在硅胶上纯化(石油醚/乙酸乙酯= 5:1), 得到化合物 70-3(1.1 g, 85%)为黄色固体。MS ESI 计算值 $C_{20}H_{24}BrN_3O_3$ $[M+H]^+$ 435, 测定值 435。

步骤 2: 向化合物 70-3(434 mg, 1 mmol)的干燥二氯甲烷(20 mL)溶液中在 0℃加入戴斯-马丁过碘烷(507 mg, 1.2 mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应物用饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭并用二氯甲烷萃取, 将有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。用柱层析法在硅胶上纯化(石油醚/乙酸乙酯= 5:1), 得到化合物 70-4(320 mg, 77%)为黄色固体。MS ESI 计算值 $C_{20}H_{20}BrN_3O_2$ $[M+H]^+$ 415, 测定值 415。

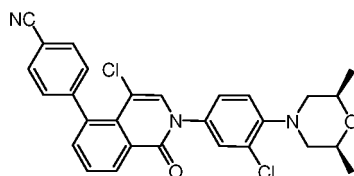
步骤 3: 向化合物 70-4(0.10 g, 0.24 mmol)的 1,4-二氧六环(5 mL)和水(1 mL)溶液中在氮气气氛下加入化合物 70-5(53 mg, 0.36 mmol), 碳酸钠(51 mg, 0.48 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂(18 mg, 0.024 mmol)。然后将反应混合物加热至回流并搅拌过夜。当反应完成后, 用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物(56 mg, 53%)为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.18(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.90-7.82 (m, 3H), 7.75-7.61 (m, 4H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.75-3.71 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H)。MS ESI 计算值 $C_{27}H_{24}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 437, 实测值 437。

表 5 中所示化合物由化合物 70-4 及相应的硼酸合成

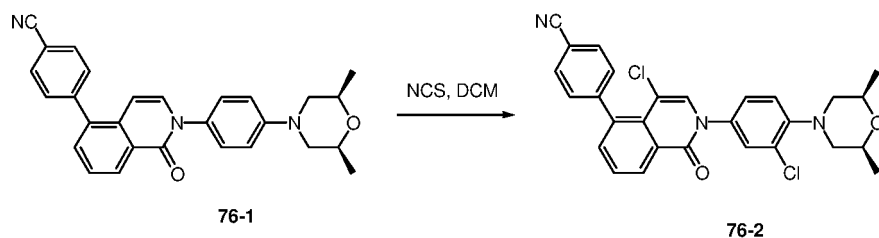
实施例	结构	NMR
71		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.75-7.60 (m, 3H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.13 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 3.75-3.71 (m, 2H), 2.71 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.24 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6H)。MS ESI 计算值 $C_{27}H_{24}F_3N_3O_2$ $[M+H]^+$ 480, 测定值 480。

72		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 7.92-7.82 (m, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.11 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 3.70-3.61 (m, 2H), 2.72 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.22 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6H). MS ESI 计算值 C ₂₇ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₃ [M+H] ⁺ 496, 测定值 496.
73		¹H NMR (400MHz, Methanol-d ₄) δ 8.42-8.44 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H) 7.85-7.87 (m, 2H), 7.61-7.71 (m, 4H) 7.29-7.34 (m, 3H) 7.15-7.17 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 6.56-6.58 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 3.79-3.83 (t, <i>J</i> =14.4 Hz 2H) 3.58-3.61 (t, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H) 2.46-2.51 (t, <i>J</i> =22.4 Hz ,2H), 1.21-1.23 (d, <i>J</i> =6.4 Hz ,6 H) . MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₂₅ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 436, 实测值 436.
74		¹H NMR (400MHz, Methanol-d ₄) δ 8.40-8.42 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H) 7.61-7.85 (m, 6H), 7.27-7.33 (d d, <i>J</i> =8.0 Hz, 3H) 7.13-7.15 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 2H), 6.56-6.58 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 3.79-3.83 (t, <i>J</i> =14.4 Hz 2H) 3.58-3.61 (t, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H) 2.44-2.50 (t, <i>J</i> =22.0 Hz ,2H), 1.21-1.23 (d, <i>J</i> =6.0 Hz ,6 H) . MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 479, 实测值 479.
75		¹H NMR (400MHz, Methanol-d ₄) δ 8.39-8.41 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H) 7.52-7.67 (m, 4H), 7.39-7.41 (m, <i>J</i> =8.0 Hz,2H) 7.28-7.33 (m, 3H), 7.12-7.15 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 2H), 6.59-6.61 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 3.78-3.82 (t, <i>J</i> =14.4 Hz 2H) 3.58-3.61 (t, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H) 2.43-2.48 (t, <i>J</i> =22.4 Hz ,2H), 1.21-1.23 (d, <i>J</i> =6.4 Hz ,6 H). MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 495, 实测值 495.

实施例 76

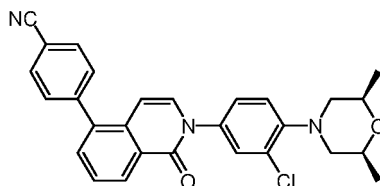


4-(4-氯-2-(3-氯-4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啡啉)苯基)-1-氧杂-1,2-二氢异喹啉-5-基)苯甲腈

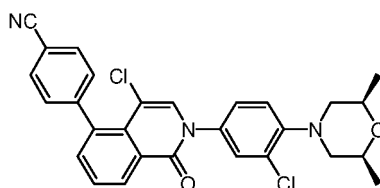


往化合物 76-1(100 mg, 0.24 mmol)的干燥 DCM(10 mL)溶液中加入 NCS(48 mg, 0.36 mmol)。然后将该反应物在室温下搅拌过夜。当反应完成后, 用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50-7.68 (m, 2H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.85-4.00 (m, 2H), 3.20-3.35 (m, 2H), 2.40-2.55 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). MS ESI 计算值 C₂₈H₂₇N₅O [M+H]⁺ 450, 实测值 450.

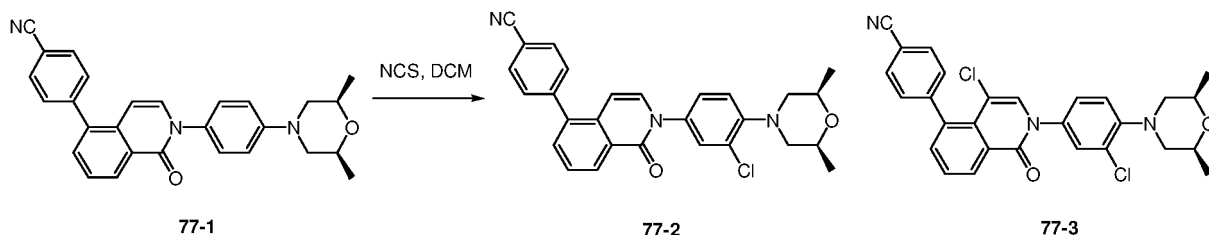
实施例 77, 78



4-(2-(3-氯-4-((2S, 6R)-2,6-二甲基吗啉基)苯基)-1-氧代-1, 2-二氢异喹啉-5-基)苯甲腈

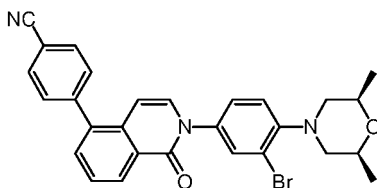


4-(4-氯-2-(3-氯-4-((2S, 6R)-2,6-二甲基吗啉基)苯基)-1-氧代-1, 2-二氢异喹啉-5-基)苯甲腈

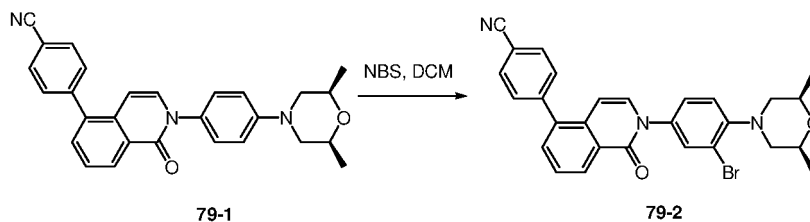


向化合物 77-1(100 mg, 0.24 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液分批加入 NCS (48 mg, 0.36 mmol), 在室温搅拌过夜后将溶剂蒸发, 将残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到实施例 77 标题化合物, 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.57-8.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) 7.80-7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) 7.63-7.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.56-7.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H) 7.29-7.34 (m, 1H) 7.12-7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.52-6.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.93-3.95 (t, *J* = 14.4 Hz 2H) 3.27-3.30 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H) 2.47-2.53 (t, *J* = 23.2 Hz, 2H), 1.24-1.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 6 H). MS ESI 计算值 C₂₈H₂₄ClN₅O₂ [M+H]⁺ 471, 实测值 471. 同时分离得到实施例 78 标题化合物, 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ 8.64-8.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H) 7.57-7.71 (m, 4H), 7.44-7.47 (d d, *J* = 8.0 Hz, 3H) 7.31 (s, 1H), 7.11-7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.89-3.93 (t, *J* = 14.4 Hz 2H), 3.26-3.29 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H) 2.44-2.50 (t, *J* = 21.6 Hz, 2H), 1.24-1.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 6 H). MS ESI 计算值 C₂₈H₂₃Cl₂N₅O₂ [M+H]⁺ 505, 实测值 505.

实施例 79



4-(2-(3-溴-4-((2S, 6R)-2,6-二甲基吗啉基)苯基)-1-氧代-1, 2-二氢异喹啉-5-基)苯甲腈

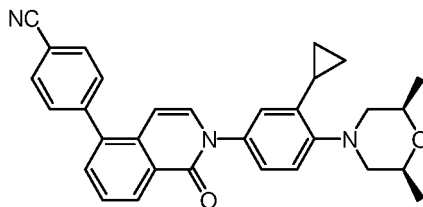


79-1

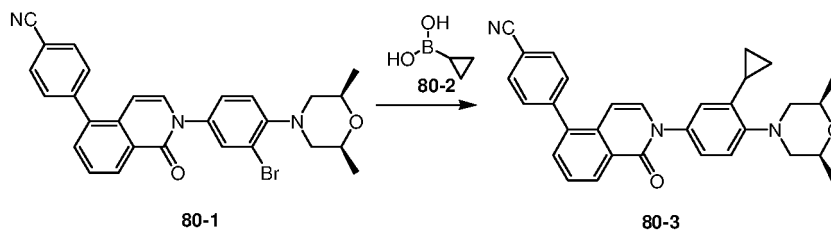
79-2

向化合物 79-1 (100 mg, 0.24 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液分批加入 NBS (43 mg, 0.24 mmol), 在室温搅拌过夜后将溶剂蒸发, 将残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (20 mg, 收率 25%), 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.43-8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87-7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64-7.71 (m, 5H), 7.24-7.40 (m, 3H), 6.58-6.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.87-3.91 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 2.42-2.47 (t, J = 22.4 Hz, 2H), 1.18-1.20 (d, J = 6.4 Hz, 6H). MS ESI 计算值 C₂₈H₂₄BrN₃O₂ [M+H]⁺ 515, 实测值 515.

实施例 80



4-(2-(3-环丙基-4-((2S, 6R)-2,6-二甲基吗啉基)苯基)-1-氧代-1, 2-二氢异喹啉-5-基)苯甲腈

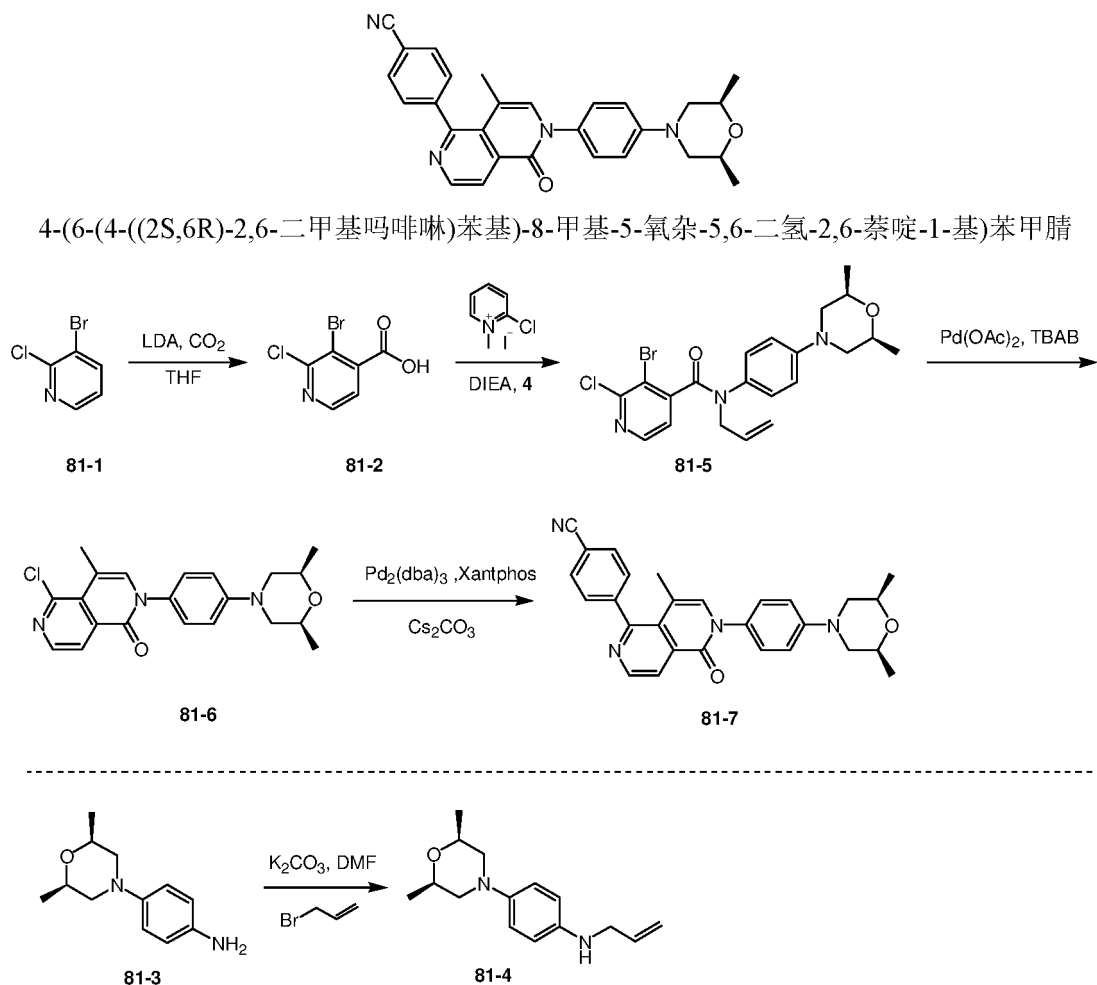


80-1

80-3

将化合物 80-1 (100 mg, 0.19 mmol), 化合物 80-2 (49 mg, 0.57 mmol), n-BuPAd₂ (7.2 mg, 0.02 mmol), 醋酸钾 (3 mg, 0.01 mmol) 和碳酸铯 (187 mg, 0.57 mmol) 加入到甲苯/水 (5: 1, 3 mL) 中, 在氮气保护下 110°C 搅拌 2 小时。将混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取, 萃取液用盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥后真空浓缩。将残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (250 mg, 产率 20%), 为黄色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57-8.59 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80-7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57-7.63 (m, 4H), 7.11-7.18 (m, 3H), 6.83-6.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.50-6.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.94-3.98 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 3.27-3.30 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.55-2.60 (t, J = 21.6 Hz, 2H), 2.29-2.34 (m, 2H), 1.24-1.26 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.03-1.05 (m, 2H), 0.75-0.76 (m, 2H). MS ESI 计算值 C₃₁H₂₉N₃O₂ [M+H]⁺ 476, 实测值 476.

实施例 81



步骤 1: 在 -78°C 下, 向中的化合物 81-1(20 g, 0.1 mol)的 THF 溶液(200 mL)中滴加 LDA(60 mL, 0.12 mol), 将上述反应物在 -78°C 下搅拌 2 小时。将混合物快速倒入干冰。然后将这个混合物在室温下搅拌 30 分钟, 最后加水淬灭。水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层, 用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 得到灰白色固体化合物 81-2(10 g, 产率 43%)。MS ESI 计算值 $\text{C}_6\text{H}_3\text{BrClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236, 实测值 236。

步骤 2: 将化合物 81-3(5 g, 24.3 mmol), 烯丙基溴(2.1 g, 17 mmol)和 K_2CO_3 (6.7 g, 48.6 mmol)的混合物加入 DMF(50 mL)中, 在 80°C 下搅拌 5 小时。将反应物倒入水中。水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 然后减压浓缩。将得到的粗产物经硅胶色谱法(PE: EtOAc= 15:1)纯化, 得到化合物 81-4(2.5 g, 产率 42%), 为棕色固体。MS ESI 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 247, 实测值 247。

步骤 3: 往化合物 81-2(2.1 g, 8.9 mmol), 化合物 81-4(2.2 g, 8.9 mmol)和 DIEA(2.3 g, 17.8 mmol)的乙腈溶液(20 mL)中加入 CMPI(2.2 g, 8.9 mmol)。将上述反应物在室温下搅拌 16 小时。将粗产物直接用于下一步骤。MS ESI 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrClN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464, 实测值 464。

步骤 4: 化合物 81-5(4.1 g, 8.9 mmol), 四丁基溴化铵(7.2 g, 22.3 mmol), 醋酸钯(200 mg, 0.89 mmol)和 TEA(2.7 g, 26.7 mmol)在乙腈(40 mL)中加热至回流并搅拌 48 小时。将混合物倾入水中。水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥然后减压浓缩。最后用硅胶色谱法(PE: EtOAc= 2:1)纯化, 得到化合物 81-6(1 g, 产率 30%), 为棕色固体。MS ESI 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384, 实测值 384。

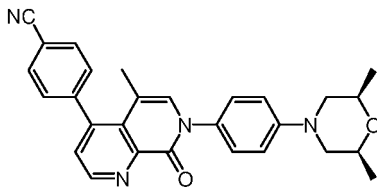
步骤 5: 化合物 81-6(100 mg, 0.26 mmol), 4-氰基苯硼酸(45.6 mg, 0.31 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24 mg, 0.026 mmol),

Xantphos(25 mg, 0.052 mmol)和碳酸铯(171 mg, 0.52 mmol)加入二氧六环(5 mL)中并将该混合物加热到回流, 搅拌 16 小时。将粗产物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (d, *J*= 5.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, *J*= 5.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 3.45-3.52 (m, 4H), 2.15-2.30 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 1.11 (s, 3H). **MS ESI** 计算值 C₂₈H₂₆N₄O₂ [M+H]⁺ 451, 实测值 451.

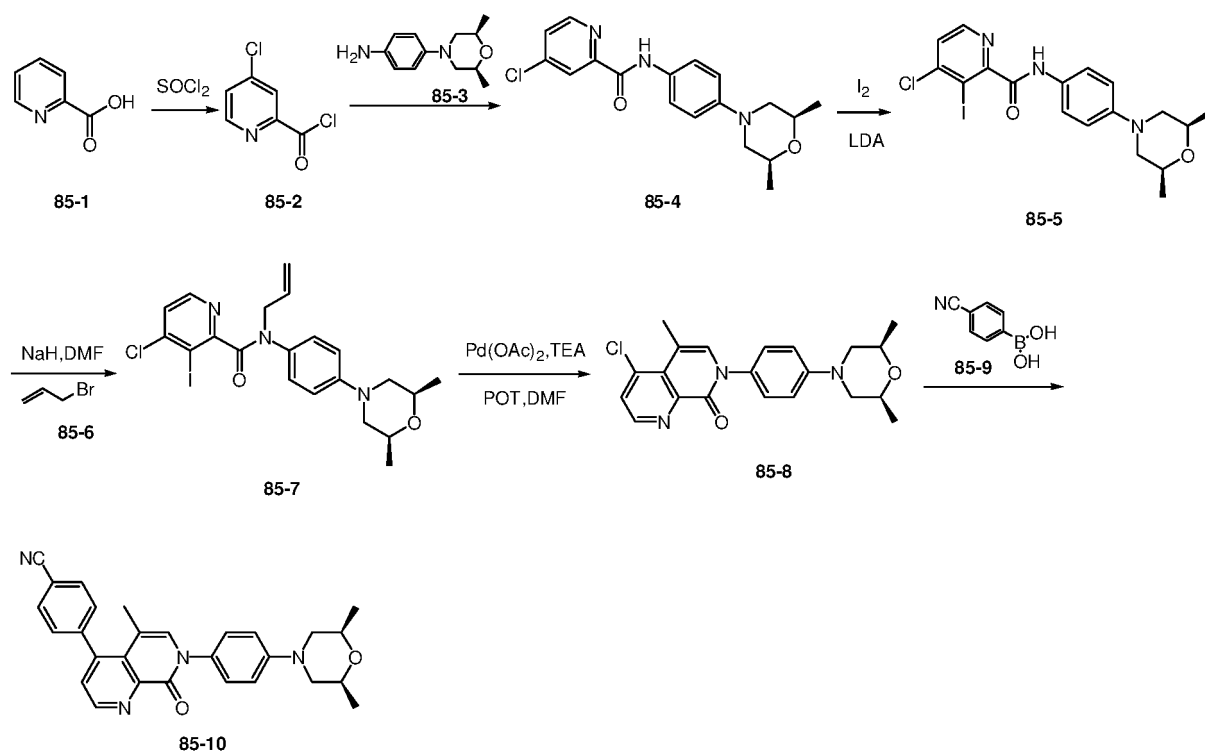
表 6 中所示化合物由化合物 81-6 及相应的硼酸合成

实施例	结构	NMR
82		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.79 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.64-7.63 (m, 3H), 7.52-7.62 (m, 3H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.40-3.50 (m, 4H), 2.15-2.35 (m, 5H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H). MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 494, 实测值 494.
83		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.77 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 3.40-3.50 (m, 4H), 2.15-2.33 (m, 5H), 1.13 (s, 3H), 1.11 (s, 3H). MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₃ [M+H] ⁺ 510, 实测值 510.
84		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.75 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.58-7.70 (m, 3H), 7.25 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.60-3.70 (m, 4H), 2.19-2.35 (m, 5H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (s, 3H). MS ESI 计算值 C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₂ S [M+H] ⁺ 457, 实测值 457.

实施例 85



4-(7-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啡啉)苯基)-5-甲基-8-氧杂-7,8-二氢-1,7-萘啶-4-基)苯甲腈



步骤 1: 将化合物 85-1(4.3 g, 35 mmol), DMF(0.5 mL)和亚硫酰氯(13 mL, 181 mmol)在 80°C 下搅拌 12 小时。将反应混合物在减压下浓缩至干, 得到化合物 85-2(6.1 g, 产率 100%), 为棕色固体。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2\text{NO} [\text{M}+\text{H}]^+$ 176, 实测值 176。

步骤 2: 在 0°C 下, 向化合物 85-3(6 g, 29.1 mmol)在 DCM(60 mL)的溶液中, 加入化合物 85-2(6.1 g, 35 mmol)。加完后, 将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应物倒入水(200 mL)中, 将所得的沉淀物用过滤收集。将滤饼溶解于乙酸乙酯中, 并用 Na_2SO_4 干燥, 然后过滤并浓缩至干。最后用硅胶色谱法(PE: EtOAc= 2:1)纯化得到化合物 85-4(5.6 g, 产率 56%), 为白色固体。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClIN}_3\text{O}_2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 346, 实测值 346。

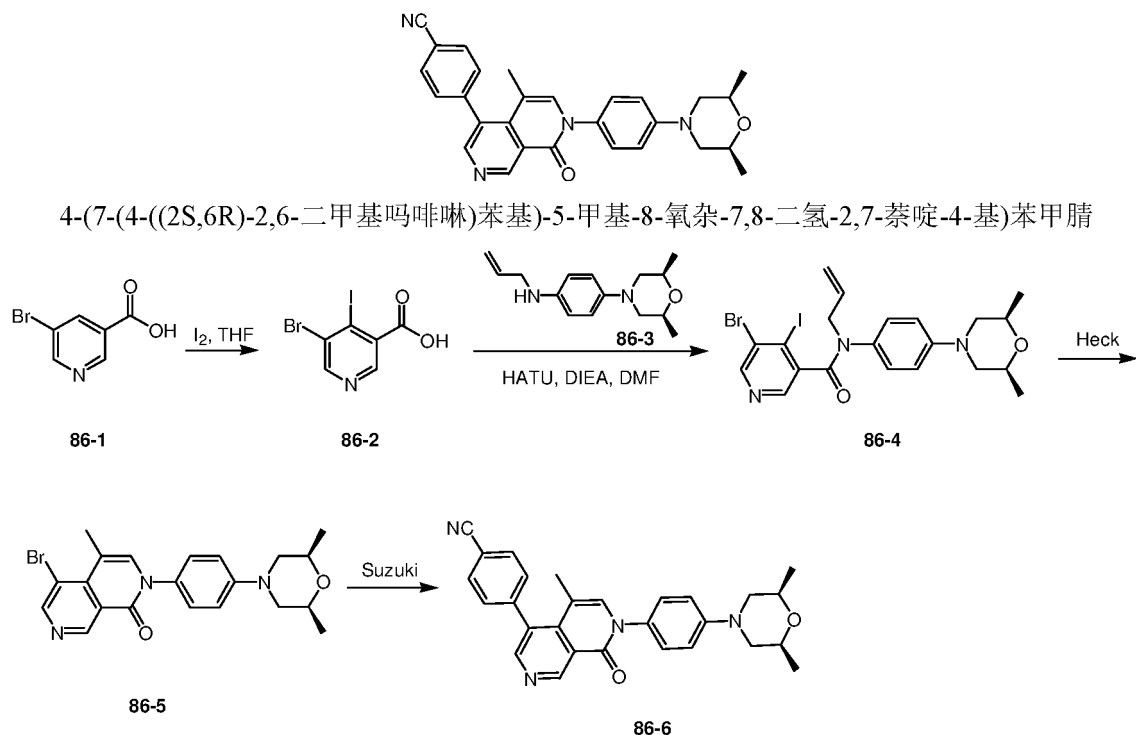
步骤 3: 在 -78°C N_2 气氛下, 向化合物 85-4(5 g, 14.5 mmol)的 THF(20 mL)溶液中加入 LDA(22 mL, 43.5 mmol)。30 分钟后, 将 I_2 (5.5 g, 22.7 mmol)的 THF(20 mL)溶液加入到上述溶液中。将所得反应物于 -78°C 继续搅拌 2 小时。然后将其倒入水中并用乙酸乙酯萃取, 将有机层合并, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。将残余物用纯化, 最后用硅胶色谱法(PE: EtOAc= 2:1)纯化得到化合物 85-5(5 g, 产率 74%), 为黄色固体。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClIN}_3\text{O}_2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 472, 实测值 472。

步骤 4: 在 0°C 下, 往化合物 85-5(5 g, 10.6 mmol)的 DMF 溶液中加入 NaH(848 mg, 21.2 mmol, 含有 40% 矿物油)。将该混合物在氮气气氛下搅拌 10 分钟。然后将化合物 85-6(2.56 g, 21.2 mmol)加入上述溶液, 并将所得混合物在 0°C 再搅拌 2 小时。然后将其倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到化合物 85-7(5.3 g, 产率 99%), 为白色固体。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClIN}_3\text{O}_2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 512, 实测值 512。

步骤 5: 将化合物 85-7(5.4 g, 10.6 mmol), 醋酸钯(237 mg, 1.06 mmol), TEA(2.1 g, 21.2 mmol)和 POT(322 mg, 1.06 mmol)加入 DMF(40 mL)中并将该混合物在 120°C 下搅拌 12 小时。将反应混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 最后用硅胶色谱法(PE: EtOAc= 1:1)纯化得到化合物 85-8(3 g, 产率 75%), 为灰白色固体。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClIN}_3\text{O}_2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 384, 实测值 384。

步骤 6: 将化合物 85-8(300 mg, 0.78 mmol), 化合物 85-9(160 mg, 1.09 mmol), K_3PO_4 (413 mg, 1.95 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (57 mg, 0.078 mmol)加入 DMF(5 mL)中, 然后将该混合物在 120℃氮气气氛下搅拌 12 小时。将反应混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物(75 mg, 产率 21%), 为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{28}H_{26}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 451, 实测值 451.

实施例 86



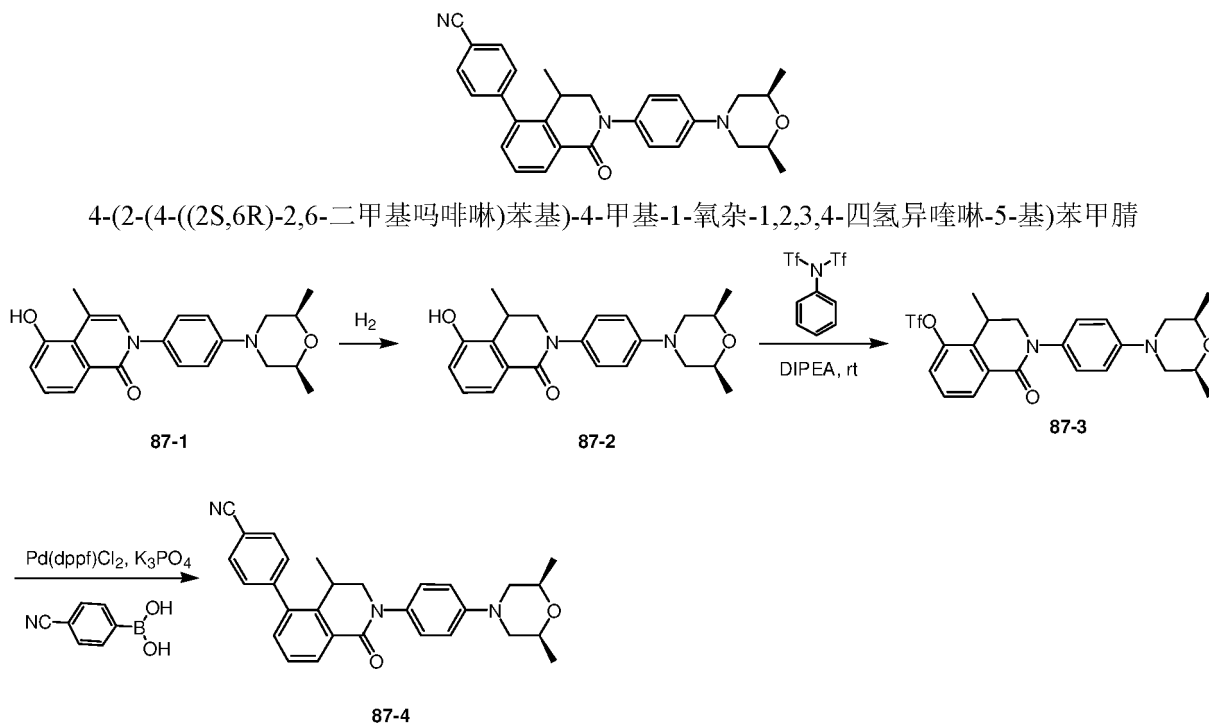
步骤 1: 在氮气气氛下 -50℃, 往 2,2,6,6-四甲基哌啶(0.81 mL, 4.8 mmol)的 THF(10 mL)溶液中滴加正丁基锂(1.8 mL, 4.4 mmol)。5 分钟后, 往上述溶液中加入 5-溴烟酸(0.40 g, 2.0 mmol)。再 30 分钟后, 在 -50℃下, 滴加 I_2 (0.61 g, 2.4 mmol)的 THF(5 mL)溶液。将所得反应混合物在 -50℃下搅拌 2 小时。将反应混合物加水(10 mL)淬灭, 分出水层并用 Et_2O (10 mL)萃取, 然后将水层用 1 M 盐酸酸化至 pH = 3。将沉淀物过滤, 将滤饼干燥, 得到化合物 86-2, 为米色粉末。MS ESI 计算值 $C_6H_3BrINO_2$ $[M+H]^+$ 328, 实测值 328.

步骤 2: 将化合物 86-2(650 mg, 25 mmol), 化合物 86-3(500 mg, 2 mmol), HATU(770 mg, 2 mmol)和 DIEA(2 mL)加入 DMF(10 mL)中, 在 20℃下搅拌 4 小时。将反应混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层, 用 Na_2SO_4 干燥。浓缩后, 用硅胶色谱法纯化得到化合物 86-4(产率 70%), 为灰白色固体。MS ESI 计算值 $C_{21}H_{23}BrIN_3O_2$ $[M+H]^+$ 556, 实测值 556.

步骤 3: 化合物 86-5 的合成如前所述。为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{21}H_{22}BrN_3O_2$ $[M+H]^+$ 428, 实测值 428.

步骤 4: 标题化合物 (产率 48%) 的合成如前所述, 为白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.55-3.75 (m, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 2.35-2.50 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 3H). MS ESI 计算值 $C_{28}H_{26}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 451, 实测值 451.

实施例 87

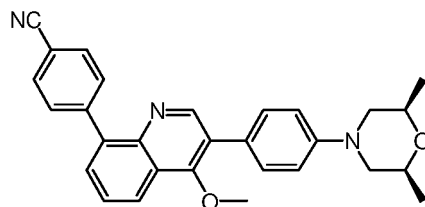


步骤 1: 向化合物 87-1(500 mg, 1.37 mmol)的 MeOH(50 mL)溶液中加入 10%Pd/C(50 mg, 50% wet)。然后将反应混合物在 55 psi H₂ 下于 40℃搅拌 48 小时。反应完成后, 将反应混合物用硅藻土过滤, 并将滤液减压浓缩, 得到化合物 87-2(400 mg, 产率 80%), 为白色固体。**MS ESI** 计算值 C₂₂H₂₆N₂O₃ [M+H]⁺ 367, 实测值 367.

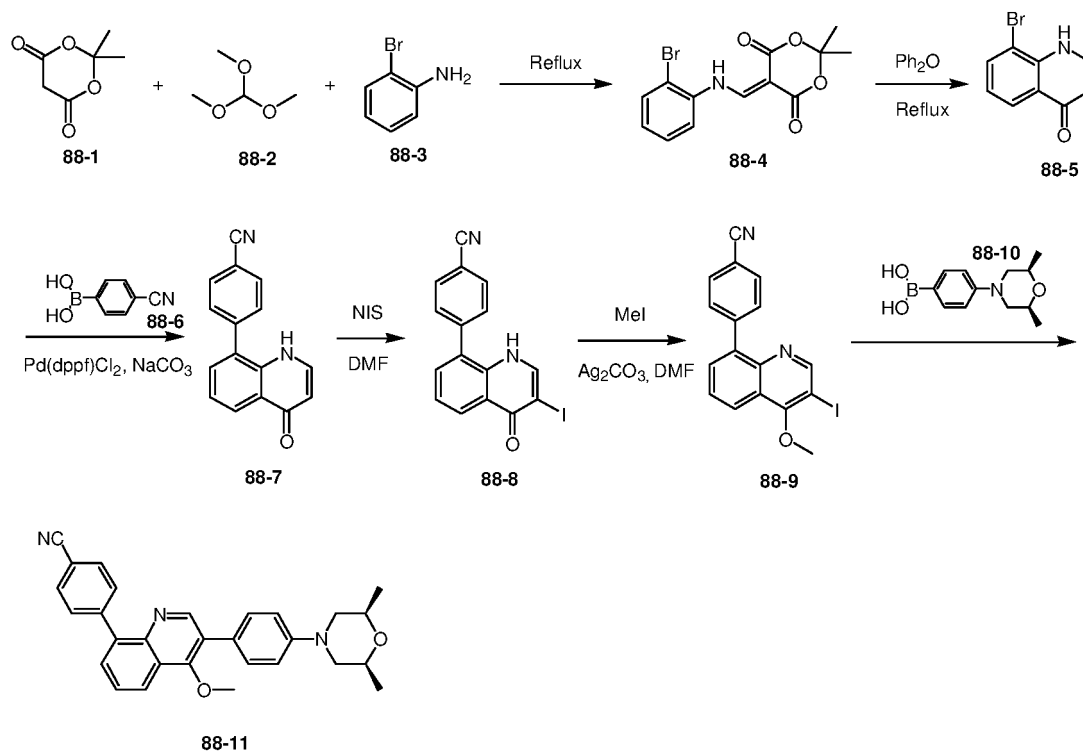
步骤 2: 化合物 87-3(150 mg, 产率 30%)的合成如前所述, 为灰白色固体。**MS ESI** 计算值 C₂₂H₂₆N₂O₃ [M+H]⁺ 499, 实测值 499.

步骤 3: 标题化合物的合成如前所述, 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35-7.56 (m, 8H), 4.33 (dd, *J* = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 4.06-4.16 (m, 2H), 3.50-3.57 (m, 3H), 3.07-3.16 (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H). **MS ESI** 计算值 C₂₉H₂₉N₃O₂ [M+H]⁺ 452, 实测值 452.

实施例 88



4-(3-(4-((2S, 6R)-2,6-二甲基吗啉基)苯基)-4-甲氧基喹啉-8-基)苯甲腈



步骤 1: 将化合物 88-1 (50 g, 350 mmol) 加入到化合物 88-2 (170 mL, 1 mol) 中, 然后将体系加热至回流 3 h。待反应体系冷却至室温后, 将化合物 88-3 (48 g, 280 mmol) 加入到体系中, 搅拌 12 h, LC-MS 监测至反应完成。随后将体系浓缩, 残余物用 MeOH 洗涤, 干燥, 得浅黄色化合物 88-4 (80 g, 90%)。MS ESI 计算值 C₁₃H₁₂BrNO₄ [M+H]⁺ 326, 实测值 326。

步骤 2: 将化合物 88-4 (80 g, 245 mmol) 溶解在 Ph₂O (560 mL) 中, 然后将混合物加热回流 1 h。LC-MS 监测至反应完成后, 将 560 mL 正己烷分批加入到该溶液中, 得到产物。产物用正己烷洗涤, 减压干燥, 得灰色固体化合物 88-5 (48 g, 87%)。MS ESI 计算值 C₉H₆BrNO [M+H]⁺ 225, 实测值 225。

步骤 3: 将化合物 88-5 (20 g, 89 mmol), 化合物 88-6 (14.4 g, 98 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (6.5 g, 8.9 mmol) 以及 Na₂CO₃ (18.8 g, 178 mmol) 溶解在 DMF (200 mL) 中, 并将 40 mL 水加入到该溶液中。反应体系于 90℃ 下反应过夜。LC-MS 监测至反应完成后。将其倒入 500 mL 水中, 过滤得到棕色固体 (19 g, 87%)。MS ESI 计算值 C₁₆H₁₀N₂O [M+H]⁺ 247, 实测值 247。

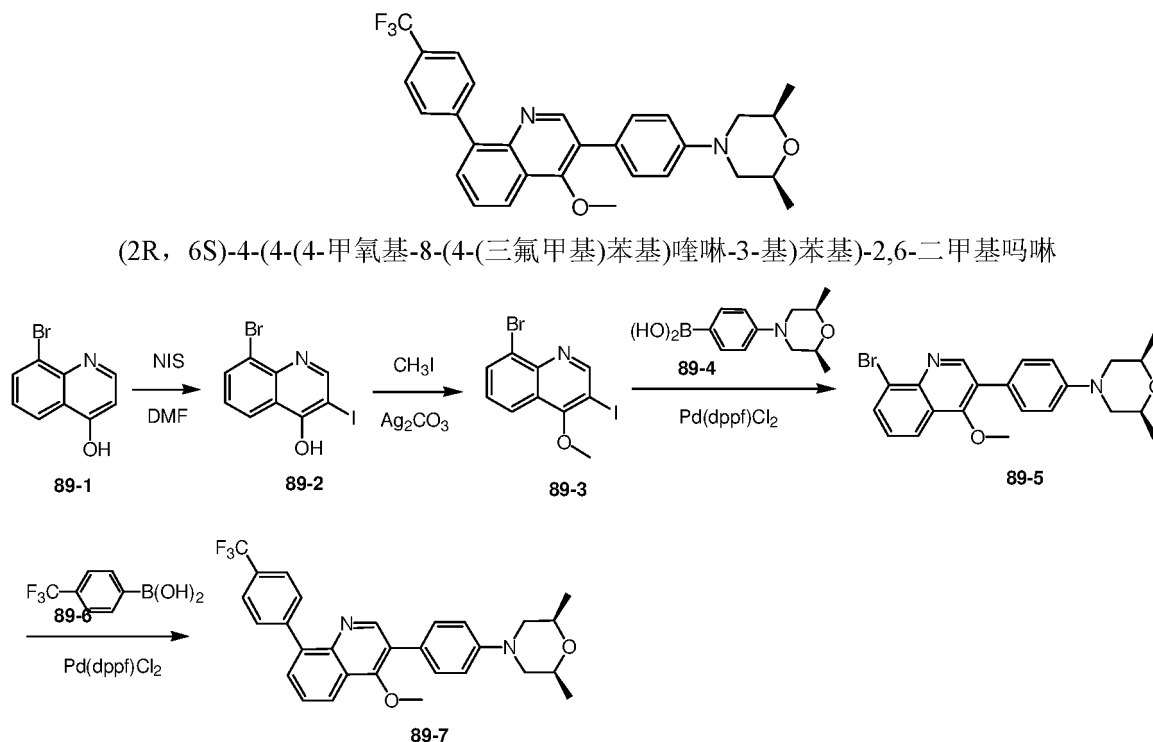
步骤 4: 将 NIS (17.4 g, 77.2 mmol) 分批加入到化合物 88-7 (19 g, 77.2 mmol) 的 DMF (200 mL) 溶液中。反应体系在室温下搅拌 3 h。LC-MS 和 TLC 监测至反应完成。将溶液倒入水 (500 mL) 中。过滤得褐色残余物。残余物用 MeOH 洗涤, 并用 PE:EtOAc = 1:1 重结晶, 得到目标化合物 88-8 (25 g, 87%), 为棕色固体。MS ESI 计算值 C₁₆H₉IN₂O [M+H]⁺ 373, 实测值 373。

步骤 5: 将化合物 88-8 (15 g, 40.3 mmol) 和 Ag₂CO₃ (25 g, 80.6 mmol) 溶解于 DMF (150 mL) 中。然后将 MeI (3.8 mL, 60.5 mmol) 加入到体系中。反应于 80℃ 搅拌 3 h。LC-MS 监测至反应完成, 将混合物加入到水中, 并用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 有机相用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。粗产物用柱层析纯化 (PE: EtOAc = 10:1), 得白色化合物 88-9 (3 g, 19%)。MS ESI 计算值 C₁₇H₁₁IN₂O [M+H]⁺ 387, 实测值 387。

步骤 5: 将化合物 88-9 (200 mg, 0.52 mmol), 化合物 88-13 (246 mg, 1.04 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (38 mg, 0.052 mmol) 以及 Na₂CO₃ (110 mg, 1.04 mmol) 溶解于 THF (5 mL) 和 H₂O (1 mL) 中。混合物于 60℃ 搅拌过夜。LC-MS 监测至反应完成。反应体系用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 有机相用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并

浓缩, 粗产物用制备色谱分离, 得标题化合物为淡黄色固体(23 mg, 产率 10%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 1H), 8.33-8.31 (m, 1H), 7.84-7.56 (m, 8H), 7.04 (d, J = 8.8Hz, 2H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.57 (d, J = 11.2Hz, 2H), 2.51 (t, J = 11.2Hz, 2H), 1.30 (d, J = 6.0Hz, 6H). **MS ESI** 计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450, 实测值 450.

实施例 89



步骤 1: 向化合物 89-1 (4.9 g, 22 mmol) 在 DMF (40 mL) 中的溶液中分批加入 NIS (3.8 g, 22 mmol)。将反应物在室温下搅拌 2 小时。LC-MS 检测反应完成后, 将其倒入水 (500 mL) 中。用过滤得产物 2 (5.5 g, 71%), 为棕色固体。MS ESI 计算值 $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrINO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350, 实测值 350.

步骤 2: 向化合物 89-2 (2.0 g, 5.8 mmol) 和 Ag_2CO_3 (2.4 g, 8.7 mmol) 的 DMF 溶液 (20 mL) 溶液中加入 CH_3I (1.2 g, 8.7 mmol)。将反应混合物在 60°C 搅拌 2 小时。LC-MS 检测反应完成后, 将反应物倒入水中, 然后用乙酸乙酯 (80×3 mL) 萃取, 将有机相用硫酸钠干燥。浓缩后, 粗产物经进一步纯化洗脱柱 PE: EtOAc = 5:1 至得到化合物 89-3 (464 mg, 22%), 为白色固体。MS ESI 计算值 $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrINO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364, 实测值 364.

步骤 3: 将化合物 89-3 (1089 mg, 3 mmol), 化合物 89-4 (1050 mg, 3.3 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (110 mg, 0.15 mmol) 以及 Na_2CO_3 (636 mg, 6 mmol) 加入到 THF (20 mL) / H_2O (2 mL) 中, 在氮气保护下 60°C 搅拌过夜。反应结束后, 将混合物过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取, 有机相用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得白色固体粗产物 4 (140 mg, 11%). MS ESI 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427, 实测值 427.

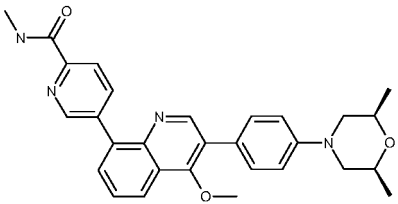
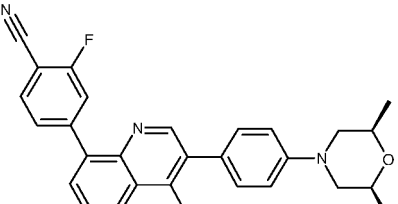
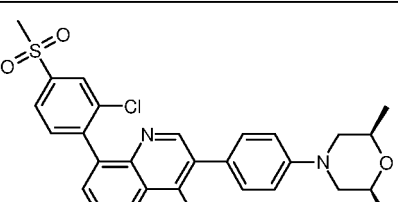
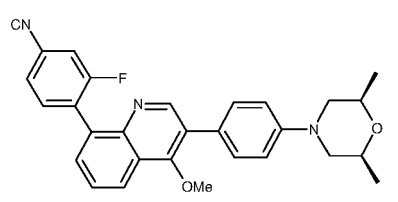
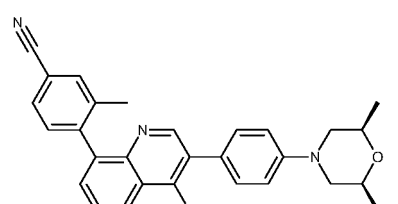
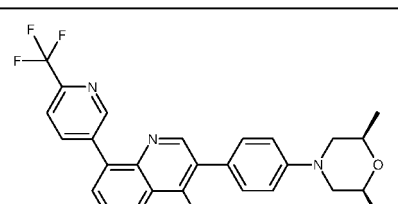
步骤 4: 将化合物 89-5 (70 mg, 0.16 mmol), 化合物 89-6 (46 mg, 0.24 mmol), 加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15 mg, 0.02 mmol), Na_2CO_3 (34 mg, 0.32 mmol) 的 THF (10 mL) / H_2O (1 mL) 溶液中, 在氮气保护下 80°C 搅拌过夜。反应结束后, 将混合物过滤, 滤液乙酸乙酯萃取, 有机相用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得标题化合物 (35 mg, 45%) 为淡黄色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (s, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 7.83-7.57 (m, 8H), 7.04 (d, J = 8.8Hz, 2H), 3.84-3.83 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (d, J = 11.2Hz, 2H), 2.51 (t, J = 11.2Hz, 2H),

1.30 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 6H). **MS ESI** 计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 493, 实测值 493.

表 7 中所示化合物由化合物 89-5 及相应的硼酸合成

实施例	结构	NMR
90		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.91 (s, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 7.80-7.58 (m, 6H), 7.24 (s, 1H), 7.06-7.03 (d, $J = 12\text{Hz}$, 2H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60-3.57 (d, $J = 12\text{Hz}$, 2H), 2.55-2.49 (m, 2H), 1.32-1.30 (d, $J = 8\text{Hz}$, 6H). MS ESI 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477, 实测值 477.
91		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.91 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.77-7.60 (m, 6H), 7.58-7.34 (m, 2H), 7.06-7.03 (d, $J = 12\text{Hz}$, 2H), 3.87-3.85 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60-3.57 (d, $J = 12\text{Hz}$, 2H), 2.55-2.49 (m, 2H), 1.32-1.30 (d, $J = 8\text{Hz}$, 6H). MS ESI 计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 509, 实测值 509.
92		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.93 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.09-8.07 (m, 2H), 7.96-7.94 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.74-7.60 (m, 3H), 7.07-7.05 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.56-2.50 (m, 2H), 1.32-1.31 (m, 6H). MS ESI 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 473, 实测值 473.
93		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.32 (dd, $J = 1.4, 8.2\text{Hz}$, 1H), 8.23 (dt, $J = 2.4, 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.12-6.98 (m, 3H), 3.91-3.76 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.58 (d, $J = 11.0\text{Hz}$, 2H), 2.52 (t, $J = 11.2\text{Hz}$, 2H), 1.35-1.21 (m, 6H). MS ESI 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444, 实测值 444.
94		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.91 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.35-8.28 (m, 1H), 8.02 (dd, $J = 2.1, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.57 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.59 (d, $J = 10.8\text{Hz}$, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.53 (t, $J = 11.2\text{Hz}$, 1H), 1.32 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 6H). MS ESI 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440, 实测值 440.

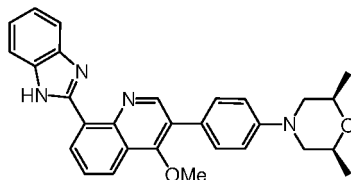
95		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.34-8.32 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.11-8.09 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.72-7.71 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.67-7.65 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.47-7.45 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 7.05-7.03(d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.71(s, 3H), 3.59-3.57 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.54-2.49 (t, 2H), 1.31-1.30 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 6H). MS ESI 计算值 C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 460, 实测值 460.
96		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 4H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.86-7.64 (m, 1H), 7.60-7.58 (d, <i>J</i> = 8.5Hz, 2H), 7.06-7.04 (d, <i>J</i> = 8.5Hz, 2H), 3.85-3.79 (m, 6H), 3.72 (s, 3 H), 3.60-3.57 (d, <i>J</i> = 10.8Hz, 2H), 3.15-3.13 (m, 4H), 2.55-2.49 (m, 2H), 1.31-1.30 (d, <i>J</i> = 6.3Hz, 6H). MS ESI 计算值 C ₃₂ H ₃₅ N ₃ O ₅ S [M+H] ⁺ 574, 实测值 574.
97		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.92-8.90 (d, <i>J</i> = 6.2Hz, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.55-8.53 (m, 1H), 8.48-8.46 (d, <i>J</i> = 6.2Hz, 2H), 8.06-8.04 (d, <i>J</i> = 6.2Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.61-7.58 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 2H), 7.17-7.14 (d, <i>J</i> = 8.8Hz, 2H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.69-3.66 (d, <i>J</i> = 10.6Hz, 2H), 2.47-2.42 (t, 2H), 1.27-1.26 (m, 6H). MS ESI 计算值 C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 426, 实测值 426
98		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67-7.56 (m, 6H), 7.05-7.03 (d, <i>J</i> = 8Hz, 2H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60-3.57 (d, <i>J</i> = 12Hz, 2H), 2.55-2.49 (m, 2H), 1.32-1.30 (d, <i>J</i> = 8Hz, 6H). MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ 493, 实测值 493.
99		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.87 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.68-7.58 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.05(d, <i>J</i> =8.8Hz, 2H) 3.88-3.84 (m, 2H), 3.74 (s, 2 H), 3.61-3.58 (d, <i>J</i> =10.5Hz, 2H), 2.56-2.50 (m, 2H), 1.32-1.31 (m, 6H). MS ESI 计算值 C ₂₆ H ₂₄ ClN ₃ O [M+H] ⁺ 430, 实测值 430.
100		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.90 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> =2.0Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> =2.0, 8.5Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.67-7.54 (m, 3H), 7.04 (d, <i>J</i> =8.8Hz, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> =8.5Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.86 (d, <i>J</i> =7.8Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.58 (d, <i>J</i> =11.5Hz, 2H), 2.52 (t, <i>J</i>

		= 11.2Hz, 2H), 1.31 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H). MS ESI 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456, 实测值456.
101		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.95-8.86 (m, 2H), 8.34 (dd, $J=4.6$, 7.7Hz, 2H), 8.22 (dd, $J=1.6$, 7.9Hz, 1H), 8.10 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.59 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.93-3.78 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.58 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 2H), 3.09 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 3H), 2.52 (t, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 1.31 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H). MS ESI 计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483, 实测值 483.
102		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 1H), 8.36-8.33 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 7.72-7.60 (m, 7H), 7.04-7.02 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.59-3.56 (d, $J=12\text{Hz}$, 2H), 2.54-2.49 (m, 2H), 1.31-1.29 (d, $J=8\text{Hz}$, 6H). MS ESI 计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468, 实测值 468.
103		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.68-7.58 (m, 5H), 7.06-7.04 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.60-3.57 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 6H), 1.32-1.27 (m, 6H). MS ESI 计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 537, 实测值 537.
104		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.861 (s, 1H) 8.38-8.36 (m, 1H) 7.68-7.51 (m, 7H) 7.05-7.03 (m, 2H) 3.86-3.83 (m, 2H) 3.72 (s, 3H) 3.59-3.56 (m, 2H) 2.54-2.49 (t, 2H) 1.31-1.29 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H). MS ESI 计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468, 实测值 468.
105		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 8.34-8.32 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.53 (m, 6H), 7.42-7.40 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.02 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 3.84-3.82 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.59-3.56 (d, $J=12\text{Hz}$, 2H), 2.54-2.48 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.31-1.29 (d, $J=8\text{Hz}$, 6H). MS ESI 计算值 $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464, 实测值 464.
106		^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.06 (s, 1H) 8.89 (s, 1H) 8.38-8.36 (m, 1H) 8.30-8.28 (m, 1H) 7.68-7.51 (m, 7H) 7.05-7.03 (m, 2H) 3.86-3.83 (m, 2H) 3.72 (s, 3H) 3.59-3.56 (m, 2H) 2.54-2.49 (t, 2H) 1.31-1.29 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H). MS ESI 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 494, 实测值 494.

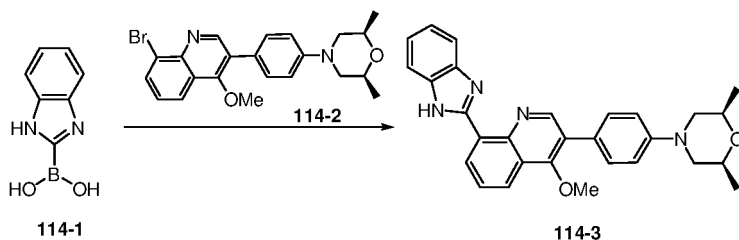
107		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.90 (s, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 7.74-7.57 (m, 7H), 7.05-7.01 (m, 2H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.59-3.57 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.55-2.49 (m, 2H), 1.31-1.30 (m, 6 H). MS ESI 计算值 C ₃₀ H ₂₉ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 464, 实测值 464.
108		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.90 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97-8.06 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 3H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.82Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.69 (d, <i>J</i> = 10.58Hz, 4H), 3.63 (s, 3 H), 2.32 (t, <i>J</i> = 11.47Hz, 2H), 1.17 (d, <i>J</i> = 5.73Hz, 6H). MS ESI 计算值 C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 429, 实测值 429.
109		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> = 8.38, 1.32Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.38Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 1.32Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.94Hz, 3H), 6.98-7.02 (m, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.69 (d, <i>J</i> = 10.58Hz, 4H), 3.64 (s, 3H), 2.31 (t, <i>J</i> = 11.69Hz, 2H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.17Hz, 6H). MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₄ [M+H] ⁺ 469, 实测值 469.
110		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.17 (d, <i>J</i> = 7.06Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 5.73Hz, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.82Hz, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.82Hz, 2H), 3.69 (d, <i>J</i> = 10.14Hz, 4H), 3.18 (s, 6H) 3.64 (s, 3H), 2.31 (t, <i>J</i> = 11.47Hz, 2H), 1.16 (d, <i>J</i> = 5.73Hz, 6H). MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₂ [M+H] ⁺ 470, 实测值 470.
111		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.92 (s, 1H) 8.30-8.28 (m, 1H) 7.87-7.74 (m, 2H) 7.73-7.72 (m, 3H) 7.64-7.58 (m, 3H) 7.15 (s, 2H) 7.05-7.03 (m, 2H) 3.86-3.83 (m, 2H) 3.73 (s, 3H) 3.69-3.56 (m, 2H) 2.54-2.49 (m, 2H) 1.31-1.29 (m, 6H). MS ESI 计算值 C ₃₁ H ₃₀ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 491, 实测值 491.
112		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.84 (s, 1 H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.94 Hz, 1 H), 7.88-7.96 (m, 2 H), 7.83-7.88 (m, 2 H), 7.77-7.82 (m, 1 H), 7.69-7.76 (m, 1 H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.82 Hz, 2 H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.82 Hz, 2 H), 4.06 (d, <i>J</i> = 3.09 Hz, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.27 (br. s., 2 H), 2.94 (dd, <i>J</i> = 11.69, 5.95 Hz, 2 H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.17 Hz, 6 H). MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₇ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 450, 实测值 450.
113		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 4H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.07-7.05 (m, 2H), 3.76-3.72 (m, 5H), 2.35-2.29 (m, 2 H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.30-1.27 (m, 1H), 0.99-0.97 (m,

6H), 0.93-0.89 (m, 1H), 0.78-0.75 (m, 1H). MS ESI 计算值 $C_{30}H_{29}N_3O$ $[M+H]^+$ 448, 实测值 448.

实施例 114

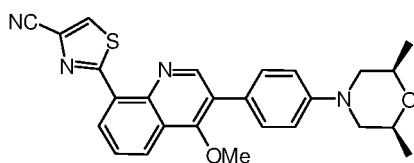


(2S,6R)-4-(4-(8-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-4-甲氧基喹啉-3-基)苯基)-2,6-二甲基吗啡啉

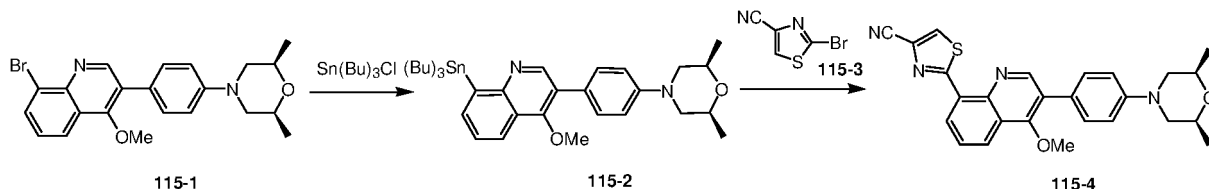


将化合物 114-1 (100 mg, 0.61 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (23.1 mg, 0.061 mmol), 化合物 114-2 (263.5 mg, 0.61 mmol) 和 Na_2CO_3 (161 mg, 1.53 mmol) 的混合物加入二氧六环(2 mL)中, 将该混合物在氮气保护下加热至 $120\text{ }^\circ\text{C}$ 并搅拌 16 小时。反应物倾倒入水, 用乙酸乙酯萃取。合并的萃取液用盐水洗, Na_2SO_4 干燥并浓缩至干。最后用柱层析色谱法(PE:EtOAc = 3:1)纯化得标题化合物(15 mg, 产率 5.4%), 为白色固体。 **^1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10-9.20 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.80 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.80-3.92 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.55-3.62 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 1.20-1.40 (m, 6H). **MS ESI** 计算值 $C_{29}H_{28}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 465, 实测值 465.

实施例 115



2-(3-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啡啉)苯基)-4-甲氧基喹啉-8-基)噻唑-4-甲腈

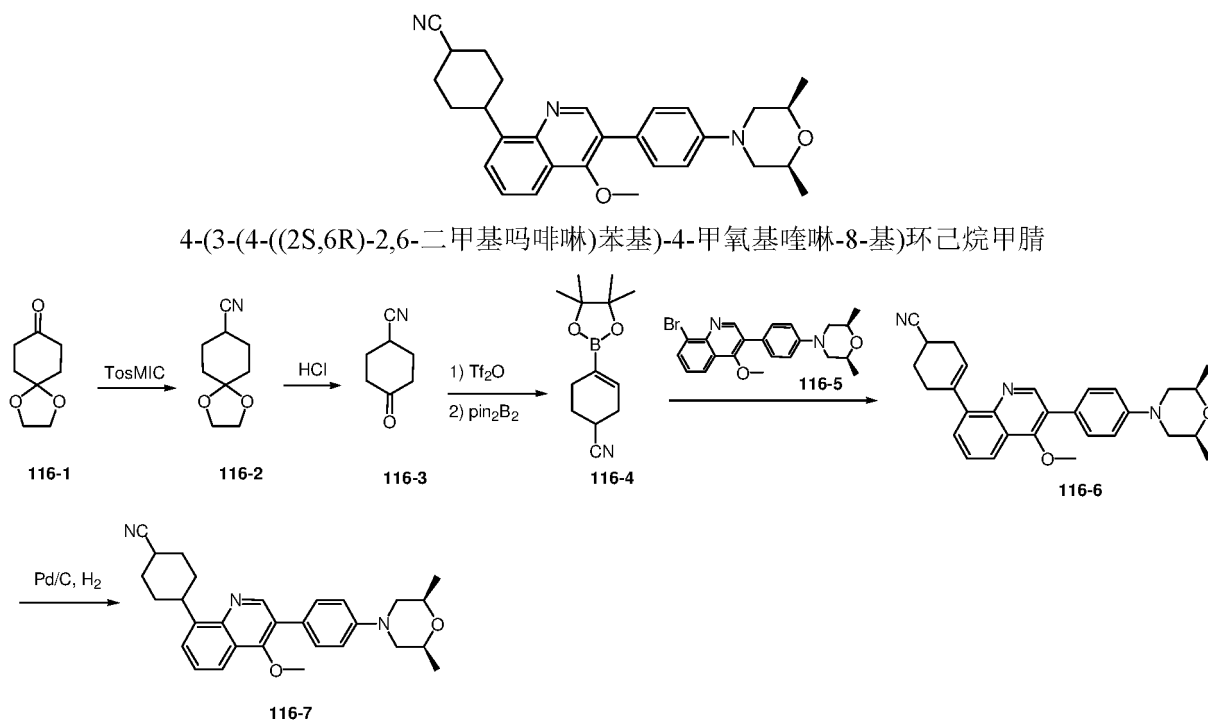


步骤 1: 在 $-65\text{ }^\circ\text{C}$ 氮气保护下, 往化合物 115-1 (200 mg, 0.46 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液中滴加 $nBuLi$ (0.22 mL, 0.552 mmol), 滴加完后继续在该温度下搅拌 1 小时。然后将 $SnBu_3Cl$ (150 mg, 0.46 mmol) 加入上述溶液。反应混合物继续造 $-65\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 4 小时。反应完成后用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭。用乙酸乙酯萃取。合并的萃取液用盐水洗, Na_2SO_4 干燥并浓缩至干。最后用柱层析色谱法(PE:EtOAc = 1:1)得化合物 115-2 (120 mg, 产率 41%), 为白色固体。**MS ESI** 计算值 $C_{34}H_{50}N_2O_2Sn$ $[M+H]^+$ 639, 实测值 639.

步骤 2: 将化合物 115-1 (100 mg, 0.16 mmol), 化合物 115-2 (30 mg, 0.16 mmol), Na_2CO_3 (43 mg, 0.4 mmol) 和

Pd(dppf)Cl_2 (10 mg, 0.016 mmol)加入二氧六环(2 mL)中。在氮气保护下将该混合物加热至 120 °C 并搅拌 16 小时。反应物倾倒入水, 用乙酸乙酯萃取。合并的萃取液用盐水洗, Na_2SO_4 干燥并浓缩至干。最后用柱层析法(PE:EtOAc = 1:1)得标题化合物(25 mg, 产率 34%), 为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.95 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.75-3.85 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.52-3.60 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H). **MS ESI** 计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457, 实测值 457.

实施例 116



步骤 1: 在 0 °C 下, 往化合物 116-1 (10 g, 64 mmol) 和 TosMIC (17.6 g, 90.27 mmol) 的 DME (10 mL) 中加入 $t\text{-BuOK}$ (18.5 g, 165.2 mmol)。反应混合物在 0 °C 下搅拌 2 小时。反应完成后用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭。用乙酸乙酯萃取。合并的萃取液用盐水洗, Na_2SO_4 干燥并浓缩至干。最后用柱层析色谱法(PE:EtOAc = 1:1)得 2 (6.7 g, 产率 50%), 为无色油状物。

步骤 2: 将化合物 116-1 (3 g, 18 mmol) 于浓盐酸/ H_2O (v/v = 1:1, 20 mL) 的混合物溶液在室温下搅拌 2 小时。用 NaOH 调至 pH = 8, 用乙酸乙酯萃取。合并的萃取液用盐水洗, Na_2SO_4 干燥并浓缩至干。最后用柱层析色谱法(PE:EtOAc = 1:1)得化合物 116-3 (1.5 g, 产率 68%), 为无色油状物。

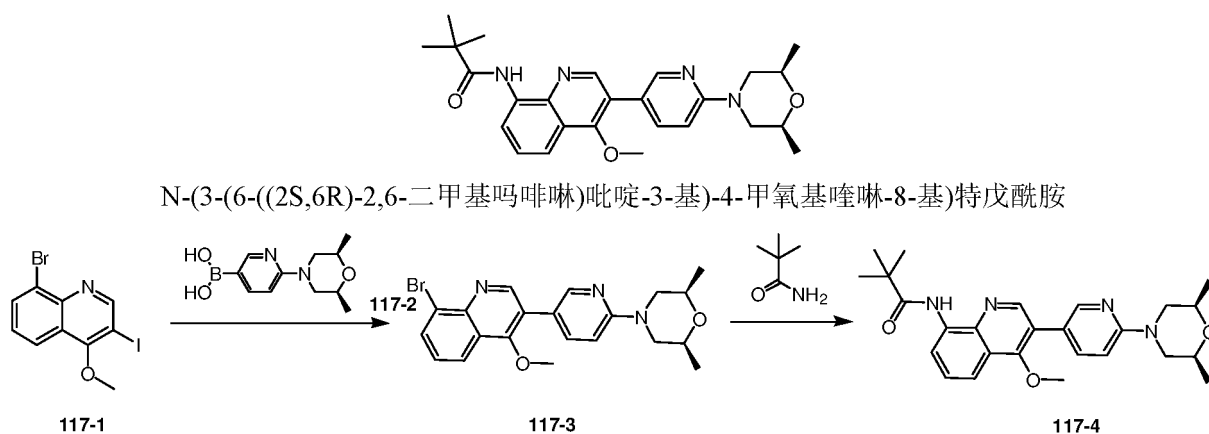
步骤 3: 在 0 °C 下, 往化合物 116-3 (1 g, 8 mmol) 的 THF (20 mL) 溶液中滴加 LiHMDS (9.5 mL, 9.5 mmol), 滴加完后继续搅拌 30 分钟, 然后将 $\text{PhN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)$ (3.6 g, 8.6 mmol) 加入上述溶液。所得混合物在 25 °C 搅拌 6 小时。最后加水淬灭, 用乙酸乙酯萃取。合并的萃取液用盐水洗, Na_2SO_4 干燥并浓缩至干得磺酸酯为黄色油状物。将所得磺酸酯, Pd(dppf)Cl_2 (80.4 mg, 0.11 mmol), 硼酸频那醇酯 (0.67 g, 2.6 mmol) 和 KOAc (0.65 g, 6.6 mmol) 加入二氧六环 (15 mL) 中, 在氮气保护下加热至 100 °C 搅拌 18 小时。反应物倾倒入水, 用乙酸乙酯萃取。合并的萃取液用盐水洗, Na_2SO_4 干燥并浓缩至干。最后用柱层析色谱法(PE:EtOAc = 5:1)得化合物 116-4 (0.5 g, 产率 28%), 为白色固体。

步骤 4: 将 Pd(dppf)Cl_2 (180.8 mg, 0.23 mmol), 化合物 116-4 (500 mg, 2.1 mmol), 化合物 116-5 (1 g, 2.3 mmol.)

和 Na_2CO_3 (556 mg, 5.25 mmol) 的混合物加入二氧六环(20 mL)中。所得悬浊液在氮气保护下加热至 80 °C 搅拌 4 小时。反应物倾倒入水, 用乙酸乙酯萃取。合并的萃取液用盐水洗, Na_2SO_4 干燥并浓缩至干。最后用柱层析色谱法(PE:EtOAc = 5:1)得化合物 116-9 (400 mg, 产率 42%), 为白色固体。MS ESI 计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454, 实测值 454。

步骤 5: 将 Pd/C (100 mg, 10%) 和化合物 116-6 (100 mg, 0.22 mmol) 加入 EtOAc (20 mL) 中。在氢气球的氢气气氛下室温搅拌 50 小时。将反应混合物过滤, 滤液浓缩至干。最后用制备型 HPLC 分离纯化, 得标题化合物(50 mg, 产率 46%), 为白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.65 (m, 6H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.00-4.15 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.15-3.20 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 2H), 1.90-2.25 (m, 7H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)。MS ESI 计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456, 实测值 456。

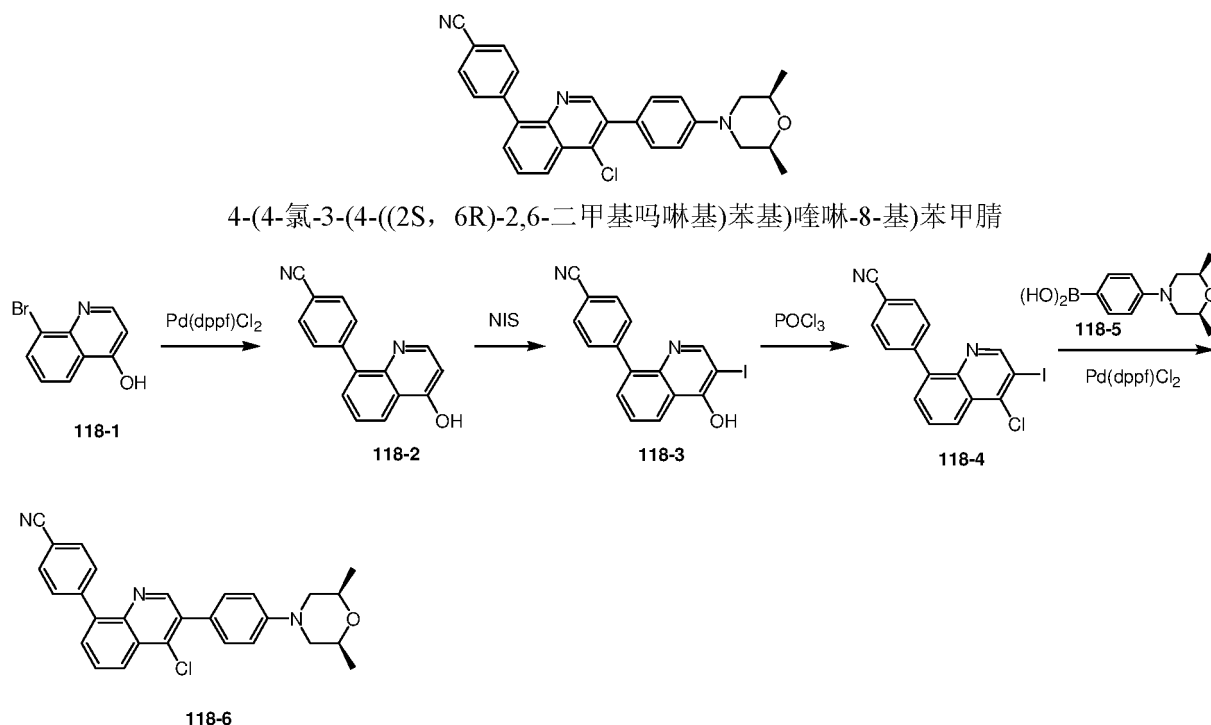
实施例 117



步骤 1: 将 Na_2CO_3 (430 mg, 4 mmol), 化合物 117-1 (730 mg, 2 mmol), 化合物 117-2 (480 mg, 2 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (150 mg, 0.2 mmol) 的混合物加入 THF/DMF/ H_2O 三种溶剂的混合物溶液中。然后加热至 80 °C 搅拌 4 小时。反应物倾倒入水, 用乙酸乙酯萃取。合并的萃取液用 Na_2SO_4 干燥并浓缩至干。最后用柱层析色谱法(PE:EtOAc= 5:1)得化合物 117-3 (430 mg, 产率 50%), 为棕色固体。MS ESI 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428, 实测值 428。

步骤 2: 将化合物 117-3 (130 mg, 0.3 mmol), 特戊酰胺(60 mg, 0.6 mmol), Cs_2CO_3 (190 mg, 0.6 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 mg, 0.03 mmol) 和 Xantphos (36 mg, 0.06 mmol) 的混合物加入二氧六环(5 mL)中。把该混合物加热至 120 °C 在氮气氛围下搅拌 4 小时。反应物倾倒入水, 用乙酸乙酯萃取。合并的萃取液用 Na_2SO_4 干燥并浓缩至干。最后用制备型 HPLC 分离纯化得标题化合物(30 mg, 产率 21%), 为白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.23 (brs, 1H), 8.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H), 7.69-7.80 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.05-4.10 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 5H), 2.26-2.85 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 1.29 (s, 3H)。MS ESI 计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449, 实测值 449。

实施例 118



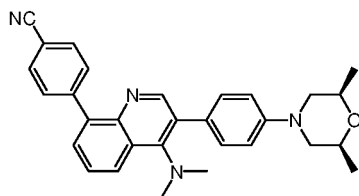
步骤 1: 化合物 118-1(10 g, 44.64 mmol), 对氰基苯硼酸(7.2 g, 49.11mmol)的悬浮液中加入 Pd(dppf)Cl₂(1.6 g, 0.1 mmol), 碳酸钠(9.5 g, 89.23 mmol)和 DMF/H₂O(100:20, 120 mL)。反应混合物在 N₂ 保护下 90°C 搅拌过夜。LC-MS 检测反应完成后, 将其倒入水(500 mL)中。过滤后得到产物 2 (10.8g, 98%)为棕色固体。MS ESI 计算值 C₁₆H₁₀N₂O [M+H]⁺ 247, 实测值 247。

步骤 2: NIS(11.96 g, 53.17mmol)分批加入到化合物 118-2(10.9 g, 44.31 mmol)在 DMF(110 mL)的溶液中。将反应混合物室温下搅拌 3 小时。用 LC-MS 和 TLC 检测反应完全后, 将其倒入水(500 mL)中。过滤后得到产物为褐色残余物(14g 和 85%)。MS ESI 计算值 C₁₆H₉IN₂O [M+H]⁺ 373, 实测值 373。

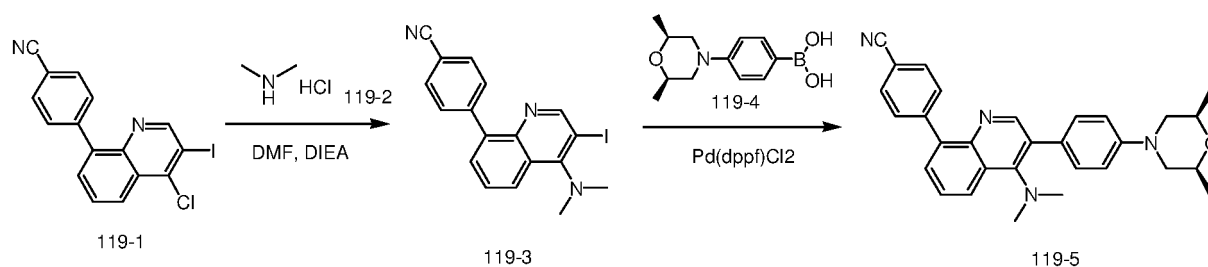
步骤 3: 化合物 118-3(5 g, 13.4mmol)中加入三氯氧磷(20 mL)中。将反应混合物回流搅拌 3 小时。用 LC-MS 检测反应完全后, 然后将其倒入水(500 mL)中。过滤, 并用真空干燥后, 得到产物 4(5.2 g, 99%)为棕色固体。MS ESI 计算值 C₁₆H₈ClIN₂ [M+H]⁺ 391, 实测值 391。

步骤 4: 化合物 118-1(200 mg, 0.5 mmol), 化合物 118-5(176 mg, 0.75 mmol), 加入 Pd(dppf)Cl₂(18 mg, 0.03 mmol), 碳酸钠(106 mg, 1.0 mmol)的混合物悬浮液在 THF/H₂O(10: 1, 11 mL)中, 于 N₂ 保护下 90.deg.C 搅拌过夜。根据 LC-MS 检测反应完全。将混合物用制备型 HPLC 纯化, 得到所需产物, 为褐色固体(40mg, 33%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.38-8.49 (m, 1H), 7.37-7.62 (m, 6H), 7.54 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.25 (d, 2H, J=8.4 Hz), 3.97 (t, 2H, J=7.6 Hz), 3.61 (d, 2H, J=11.6 Hz), 2.67 (t, 2H, J=11.6 Hz), 1.28 (d, 6H, J=6.4 Hz)。MS ESI 计算值 C₂₈H₂₄ClN₃O [M+H]⁺ 454, 实测值 454。

实施例 119



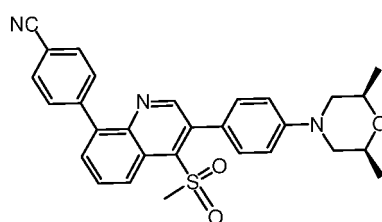
4-(4-(二甲基氨基)-3-(4-((2S, 6R)-2,6-二甲基吗啉基)苯基)喹啉-8-基)苯甲腈



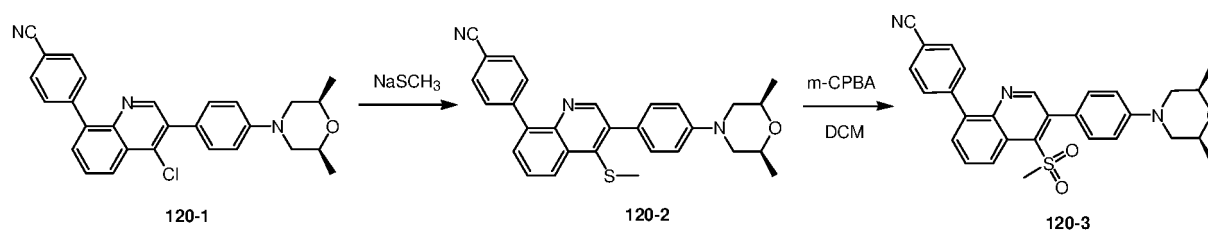
步骤 1: 化合物 119-2(1.1 g, 13 mmol)加入化合物 119-1(500 mg, 1.3 mmol)在 DMF(5 mL)的溶液中。然后加入 DIEA(5 g, 39mmol)。将反应混合物在 120.deg.C.下搅拌 10 小时。然后将其倒入水(50 mL), 用乙酸乙酯萃取。有机相经硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到所需产物, 为白色固体浓 (100 mg, 20%)。MS ESI 计算值 $C_{18}H_{14}IN_3$ $[M+H]^+$ 400, 实测值 400。

步骤 2: 化合物 119-3(18 mg, 0.03 mmol), 碳酸钠(100 mg, 0.25 mmol), 化合物 119-4(88 mg, 0.37 mmol), Pd(dppf)Cl₂(53 mg, 0.5 mmol)在 THF/H₂O(11mL, 10: 1)于 90.deg.CN 2 保护下搅拌过夜。LC-MS 检测反应完成后, 将混合物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (20 mg,20%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 8.26 (t, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.80 (d, 2H, $J=6.8$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J=4.4$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.19 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.05 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 3.85 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.12 (s, 6H), 2.53 (t, 2H, $J=11.2$ Hz), 1.28 (d, 6H, $J=10.0$ Hz)。MS ESI 计算值 $C_{30}H_{30}N_4O$ $[M+H]^+$ 463, 实测值 463。

实施例 120



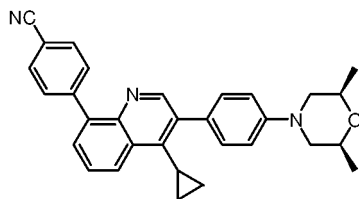
4-(3-(4-((2S, 6R)-2,6-二甲基吗啉基)苯基)-4-(甲基磺酰基)喹啉-8-基)苯甲腈



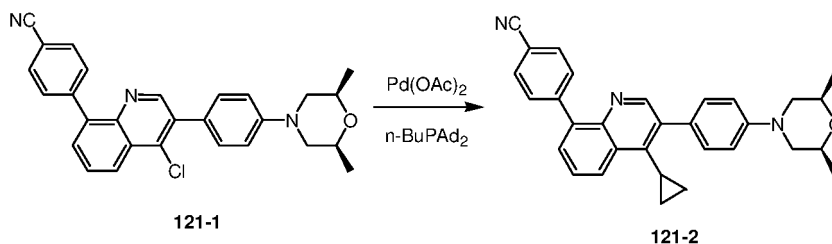
步骤 1: 将 NaSCH₃(31 mg, 0.44 mmol)加入化合物 120-1(200 mg, 0.44 mmol)在 DMF(5 mL)的溶液中。然后将混合物在 60℃温度下搅拌 3 小时。LC-MS 检测反应完成后, 倒其入水中, 用乙酸乙酯萃取。有机相经硫酸钠干燥和真空浓缩, 得到所需产物(200mg, 97.6%), 为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{29}H_{27}N_3OS$ $[M+H]^+$ 466, 实测值 466。

步骤 2: 向化合物 120-2(200 mg, 0.43 mmol)在 DCM(20 mL)中的溶液中加入间氯过氧苯甲酸(186 mg, 1.08 mmol, 80%)。然后将混合物在回流下搅拌过夜。LC-MS 检测反应完成后, 倒入水中, 用 DCM 萃取。有机相经硫酸钠干燥, 真空浓缩, 并用制备型 HPLC 纯化, 得到所需产物(120mg, 55%)为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 8.77 (s, 1H), 7.99 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.68-7.88 (m, 6H), 7.62 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 4.67 (s, 2H), 4.19 (d, 2H, $J=14.0$ Hz), 3.48 (dd, 2H, $J=10.0$ Hz, 22.0 Hz), 3.06 (s, 3H), 1.22-1.42 (m, 6H)。MS ESI 计算值 $C_{29}H_{27}N_3O_3S$ $[M+H]^+$ 498, 实测值 498。

实施例 121



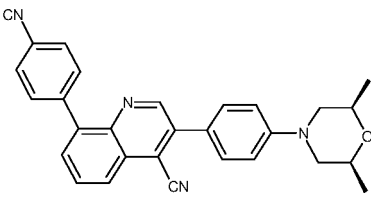
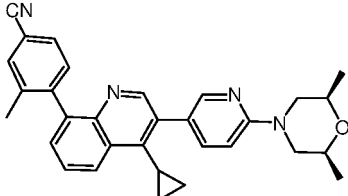
4-(4-环丙基-3-(4-((2S, 6R)-2,6-二甲基吗啉基)苯基)喹啉-8-基)苯甲腈



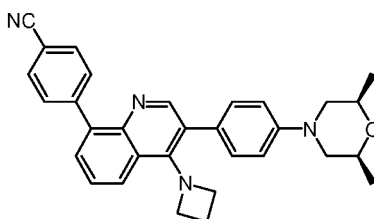
化合物 121-1(100 mg, 0.22 mmol), 醋酸钯(4.5 mg, 0.02 mmol), n-BuPAd₂(4.7mg, 0.01 mmol), 碳酸铯(143mg, 0.44mmol)在 toluene/H₂O(10: 1, 11 mL)中 N 2 保护下 120deg.C 搅拌过夜。LC-MS 检测反应完成后, 用制备型 HPLC 纯化, 得到所需产物(50mg, 42%)为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 8.70 (d, 1H, *J* =8.4 Hz), 7.77 (t, 2H, *J* =8.4 Hz), 7.65-7.75 (m, 3H), 7.50 (d, 2H, *J* =8.0 Hz), 7.38 (d, 2H, *J* =8.4 Hz), 7.04-7.13 (m, 2H), 3.85 (dd, 2H, *J* =6.0 Hz, *J* =8.0 Hz), 3.50 (d, 2H, *J* =11.2 Hz), 2.56 (t, 2H, *J* =11.2 Hz), 2.34 (t, 1H, *J* =6.4 Hz), 1.18 (d, 6H, *J* =6.0 Hz), 1.08 (d, 2H, *J* =8.0Hz), 0.33 (d, 2H, *J* =5.6 Hz). MS ESI 计算值 C₃₁H₂₉N₃O [M+H]⁺ 460, 实测值 460.

表 8 中所示化合物由化合物 121-1 和相应的硼酸合成

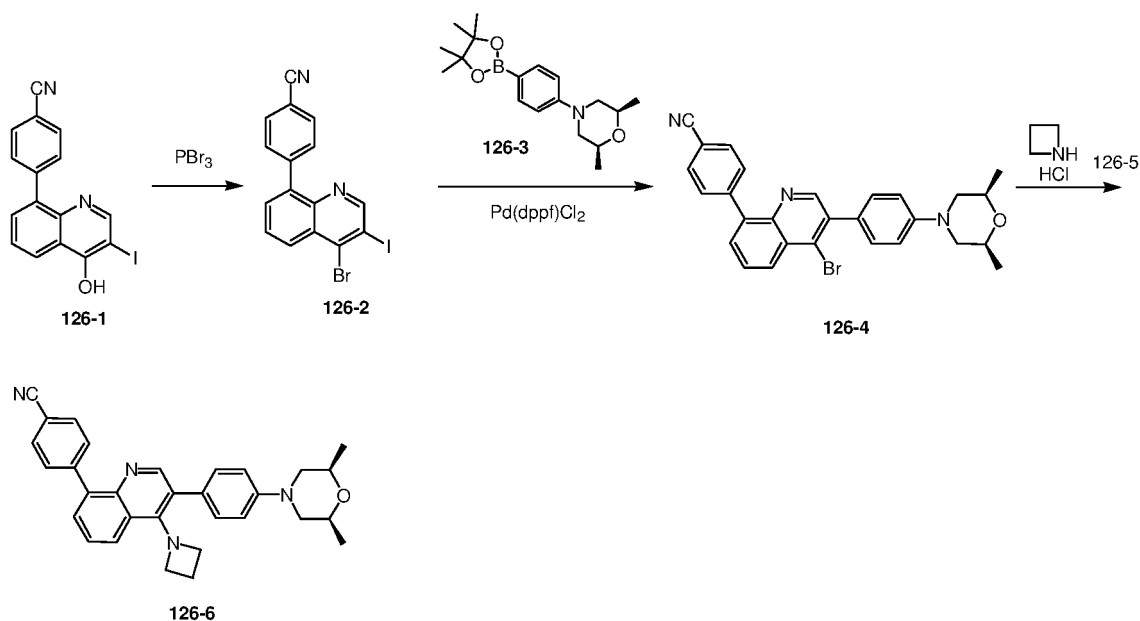
实施例	结构	NMR
122		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.12-8.21 (m, 1H), 7.68-7.81 (m, 6H), 7.32 (d, 2H, <i>J</i> =8.8 Hz), 7.08 (d, 2H, <i>J</i> =8.4 Hz), 3.87 (t, 2H, <i>J</i> =6.4 Hz), 3.57 (d, 2H, <i>J</i> =10.8 Hz), 2.76 (s, 3H), 2.55 (t, 2H, <i>J</i> =10.8 Hz), 1.30 (d, 6H, <i>J</i> =6.4 Hz). MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₇ N ₃ O [M+H] ⁺ 434, 实测值 434.
123		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.82 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, <i>J</i> =10.8 Hz), 7.66-7.80 (m, 6H), 7.31 (d, 2H, <i>J</i> =8.4 Hz), 7.11 (d, 2H, <i>J</i> =8.8 Hz), 3.86 (t, 2H, <i>J</i> =6.4 Hz), 3.58 (d, 2H, <i>J</i> =11.2 Hz), 3.20 (d, 2H, <i>J</i> =7.6 Hz), 2.58 (t, 2H, <i>J</i> =11.2 Hz), 1.23-1.40 (m, 9H). MS ESI 计算值 C ₃₀ H ₂₉ N ₃ O [M+H] ⁺ 448, 实测值 448.

124		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.13 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 7.78-7.86 (m, 6H), 7.68 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.08 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 3.79 (t, 2H, <i>J</i> = 6.4 Hz), 3.62 (d, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 2.56 (t, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 1.30 (d, 6H, <i>J</i> = 6.0 Hz). MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₄ N ₄ O [M+H] ⁺ 445, 实测值 445.
125		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.65-8.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.53-7.70 (m, 5H) 7.39-7.41 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H) 6.77-6.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H) 4.14-4.17 (m, 2H), 3.79-3.81 (m, 2H) 2.61-2.67 (m, 2H) 2.32-2.34 (m, 1H) 2.24(s, 3H) 1.32-1.33 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz 6H) 1.13-1.15 (m, 2H) 0.40-0.42 (m, 2H). MS ESI 计算值 C ₃₁ H ₃₀ N ₄ O [M+H] ⁺ 475, 实测值 475.

实施例 126



4-(4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-(4-((2S, 6R)-2,6-二甲基吗啉基)苯基)喹啉-8-基)苯甲腈



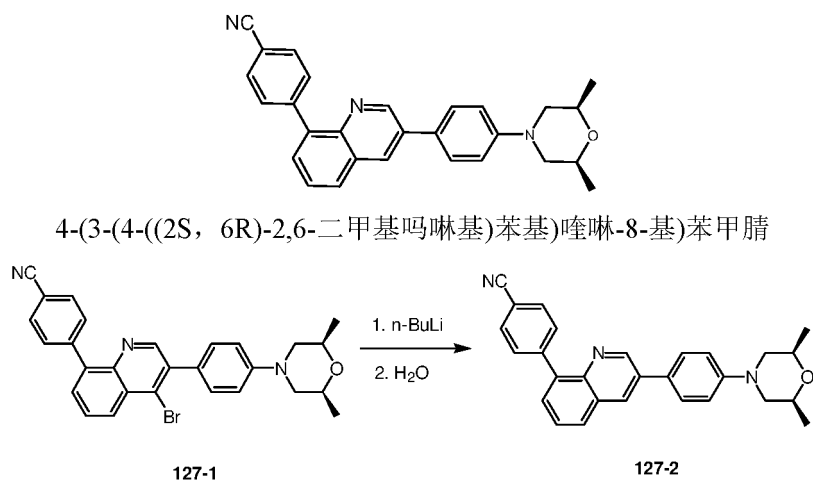
步骤 1: PBr₃(26.0 g, 97mmol)溶液逐滴加入到化合物 126-1(24.0 g, 65mmol)的 DMF(320 mL)的溶液中。将混合物在室温下搅拌 1 小时。将其过滤, 产物化合物 126-5(26.0 g, 收率 93%)给出为白色固体。MS ESI 计算值 C₁₆H₈BrIN₂ [M+H]⁺ 434, 实测值 434.

步骤 2: 向化合物 126-2(11g 中, 25 mmol)的溶液中, 将化合物 126-3(9 g, 28 mmol)和碳酸钠(5.3 g, 50 mmol)于 THF/H₂O(5:1, 180 mL)溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂(1.83 g, 2.5 mmol)。将混合物在 66°C 下搅拌 12 小时。将反应混合物完成用 LCMS 检测。然后将其倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥。粗化合物 126-

通柱层析纯化, 得到化合物 126-4(9.3 g, 收率 74%)为黄色固体. **MS ESI** 计算值 $C_{28}H_{24}BrN_3O$ $[M+H]^+$ 498, 实测值 498.

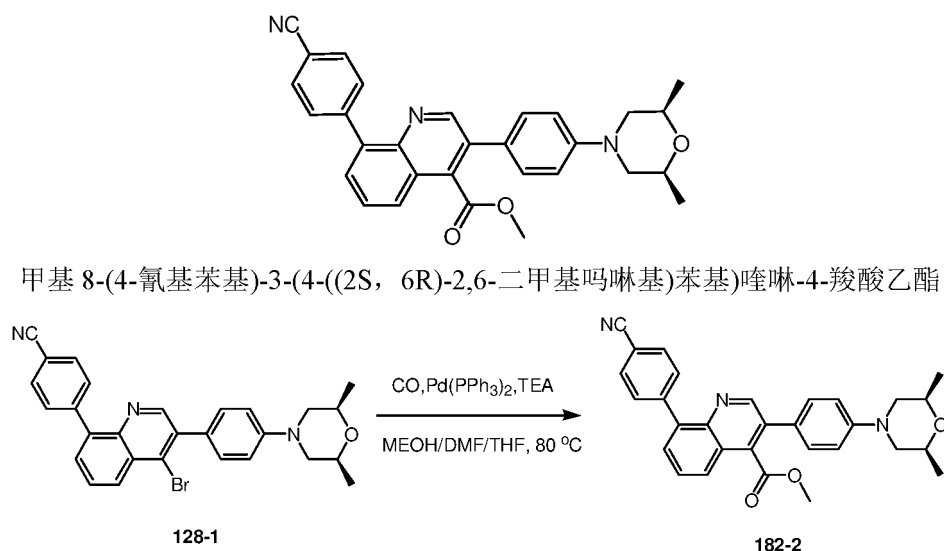
步骤 3: 到的化合物 126-4(100 mg, 0.2 mmol)的溶液中, 将化合物 126-5(37.6mg, 0.4 mmol)和叔丁醇钾(112mg, 1 mmol)在 $PhCH_3$ (5 mL)中的溶液中加入 $Pd_2(dba)_3$ (18.3mg, 0.02 mmol)和 Xantphos(19.1mg, 0.04mmol). 将反应混合物加热至回流 12 小时. LCMS 表明它是完整的. 然后将其倒入水中, 用乙醚(3×3 mL)萃取, 将有机相用无水硫酸钠干燥. 浓缩后, 用制备型 HPLC 纯化残余物, 得到标题化合物(收率 21%), 为白色固体. **^1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (brs, 1H), 8.00 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.50-7.65 (m, 5H), 6.92 (d, 2H, $J=5.6$ Hz), 3.79 (t, 3H, $J=8.0$ Hz), 3.45-3.53 (m, 4H), 2.30-2.50 (m, 5H), 1.27 (d, 6H, $J=6.0$ Hz). **MS ESI** 计算值 $C_{31}H_{30}N_4O$ $[M+H]^+$ 475, 实测值 475.

实施例 127



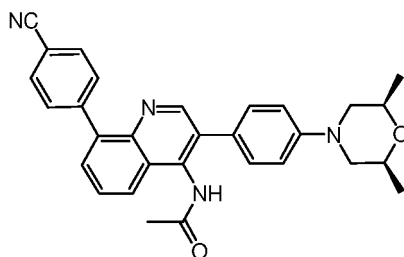
将化合物 127-1(150 mg, 0.3 mmol)在 THF 中的溶液加入 n-BuLi(0.5 毫 mol, 0.2 mL)于 $-70^\circ C$ 。将混合物倾入水中。水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用饱和水溶液。氯化钠, 硫酸钠干燥, 减压浓缩。将粗产物用制备-HPLC 纯化, 得到产物(50mg, 收率: 50%), 为白色固体. **MS ESI** 计算值 $C_{28}H_{25}N_3O$ $[M+H]^+$ 420, 实测值 420.

实施例 128

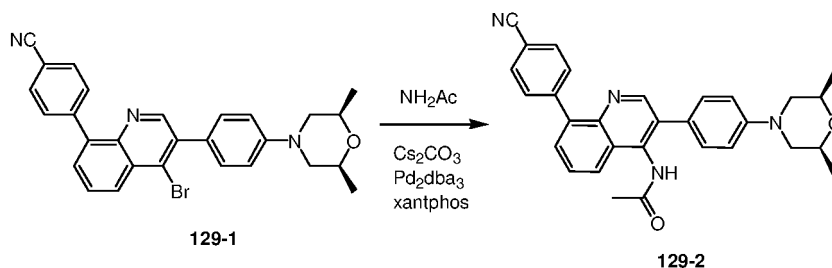


化合物 128-1(150 mg, 0.3 mmol)的甲醇/DMF/THF(25/5/5 mL)溶液中, 加入 Pd(PPh₃)Cl₂(21mg, 0.03mmol)和 TEA(303 mg, 3 mmol)的, 在 70℃ 下搅拌 50psi 的 CO 氛围反应 48 小时。LC-MS 检测反应完全后, 将粗产物用制备 HPLC 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.68-7.85 (m, 6H), 7.50 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.27 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 3.98 (d, 2H, *J* = 6.4 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.62 (d, 2H, *J* = 11.6 Hz), 2.62-2.73 (m, 2H), 1.30 (d, 6H, *J* = 6.0 Hz). MS ESI 计算值 C₃₀H₂₇N₃O₃ [M+H]⁺ 478, 实测值 478.

实施例 129



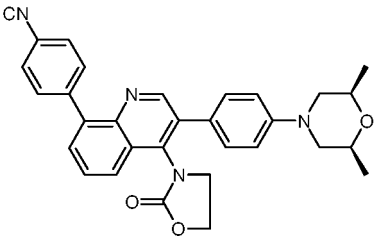
N-(8-(4-氰基苯基)-3-(4-((2S, 6R)-2,6-二甲基吗啉基)苯基)喹啉-4-基)乙酰胺



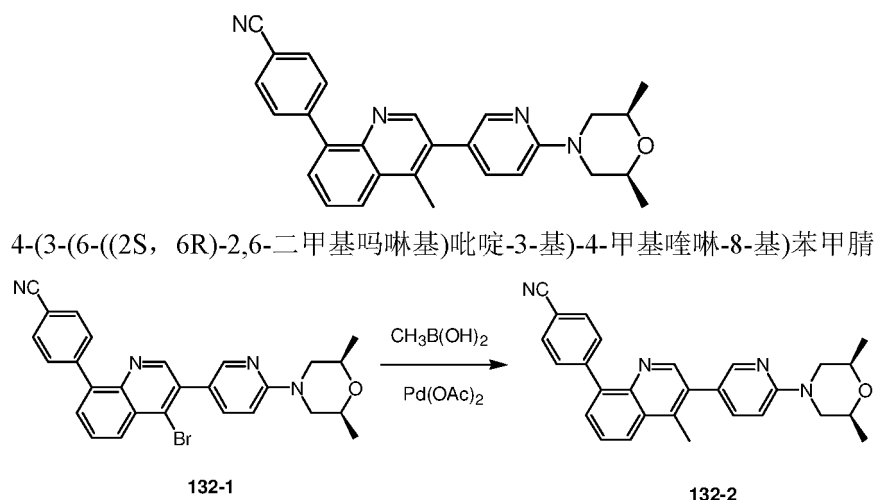
向化合物 129-1(50 mg, 0.1 mmol)和 NH₂Ac(30 mg, 0.5 mmol)在二氧六环(5 mL)的溶液中加入碳酸铯(100 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃(9 mg, 0.01mmol)和 Xantphos(12 mg, 0.02 mmol)。将混合物加热至回流 12 小时。用 LCMS 检测反应完成后, 然后将其倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥, 并用 DMF 溶解。粗化合物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物(21 mg, 产率 44%), 为黄色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (s, 1H), 8.00 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.65-7.80 (m, 6H), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.10 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 3.87 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 3.58 (d, 2H, *J* = 11.6 Hz), 3.56 (t, 2H, *J* = 11.6 Hz), 2.22 (brs, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.18 (d, 6H, *J* = 6.0 Hz). MS ESI 计算值 C₃₀H₂₈N₄O₂ [M+H]⁺ 477 实测值 477.

表 9 中所示化合物由化合物 129-1 与相应的酰胺合成

实施例	结构	NMR
130		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.92 (s, 1H), 8.40-8.48 (m, 1H), 7.72-7.82 (m, 6H), 7.41 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.10 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.78 (s, 1H), 3.86 (t, 2H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 3.56 (d, 2H, <i>J</i> = 10.4 Hz), 2.45-2.55 (m, 5H), 1.28 (d, 6H, <i>J</i> = 6.4 Hz). MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O ₃ S [M+H] ⁺ 513, 实测值 513.

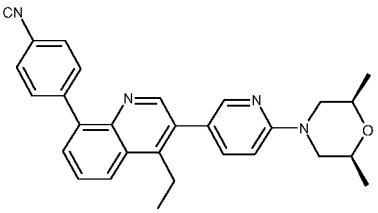
131		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (s, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 7.68-7.78 (m, 6H), 7.42 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.07 (d, 2H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 3.86 (brs, 2H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.56 (d, 2H, <i>J</i> = 12.0 Hz), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.53 (t, 2H, <i>J</i> = 11.6 Hz), 1.29 (d, 6H, <i>J</i> = 6.0 Hz). MS ESI 计算值 C ₃₁ H ₂₈ N ₄ O ₃ [M+H] ⁺ 505, 实测值 505.
-----	---	--

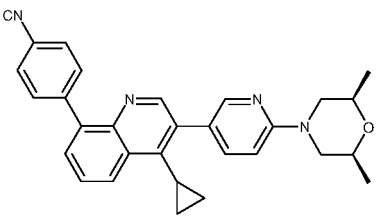
实施例 132



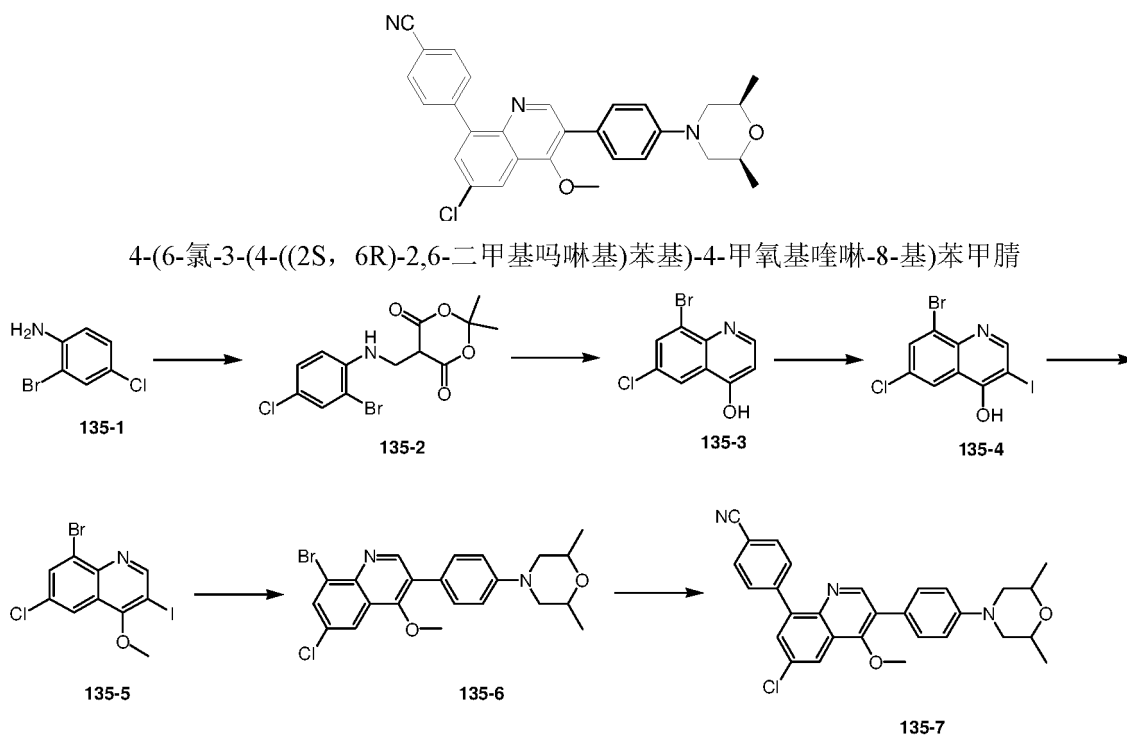
向化合物 132-1(100 mg, 0.2 mmol)和 CH₃B(OH)₂(120 mg, 2 mmol)在 Toluene/H₂O(3 mL/ 1 mL)中的溶液中加入 n-BuPd₂(20 mg, 0.04 mmol), 醋酸钯(5 mg, 0.02 mmol)和碳酸钯(130 mg, 0.4 mmol)的混合物在 110 摄氏度下搅拌过夜。倒入水中后, 将混合物用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗产物, 其用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物(30 mg, 产率 30%), 为黄色固体。MS ESI 计算值 C₂₈H₂₆N₄O [M+H]⁺ 435 实测值 435.

表 10 中所示化合物由化合物 132-1 与相应的硼酸合成

实施例	结构	NMR
133		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.8 Hz, <i>J</i> = 6.8 Hz), 7.65-7.80 (m, 7H), 6.93 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.15 (d, 2H, <i>J</i> = 12.8 Hz), 3.70-3.83 (m, 2H), 3.11 (d, 2H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 2.82 (t, 2H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 1.25-1.38 (m, 9H). MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O [M+H] ⁺ 449, 实测值 449.

134		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) 8.83 (s, 1H), 8.65-8.66 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 8.37-8.38 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1H), 7.77-7.82 (d d, <i>J</i> =8.0 Hz, 4H), 7.67-7.70 (d d, <i>J</i> =3.6 Hz, 3H), 6.76-6.78 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 4.13-4.16 (d, <i>J</i> =11.6 Hz 2H), 3.77-3.81 (m, 2H), 2.61-2.66 (t, <i>J</i> =22.8 Hz 2H), 2.31-2.33 (m, 1H), 1.31-1.33 (d, <i>J</i> =6.8 Hz 6H), 1.11-1.13 (m, 2H), 0.38-0.39 (m, 2H). MS ESI 计算值 C ₃₀ H ₂₈ N ₄ O [M+H] ⁺ 461, 实测值 461.
-----	---	--

实施例 135



步骤 1: 2,2-二甲基-1,3-二恶烷-4,6-二酮(19.2 g, 133 mmol)和三甲氧基甲烷(70 mL, 680 mmol)的混合物回流 2.5 小时, 然后将化合物 135-1(20 g, 97 mmol)的在 100 摄氏度的混合物溶液中加入过夜, 过滤后, 收集固体, 得到化合物 135-2(35.6g, 收率 98%)为黄色固体. **MS ESI** 计算值 C₁₃H₁₃BrClNO₄ [M+H]⁺ 362, 实测值 362.

步骤 2: 化合物 135-2(35.6 g, 100 mmol)和化合物 135-Ph₂O(170 g, 1 mol)的混合物加热至 250 摄氏度 0.5 小时, 然后冷却至室温, 过滤后, 收集固体, 得到产物, 为棕色固体(12.2g, 收率 48%). **MS ESI** 计算值 C₉H₅BrClNO [M+H]⁺ 258, 实测值 258.

步骤 3: 向化合物 135-3(3.56 g, 14 mmol)和 NIS(3.1 g, 14 mmol)的 DMF(10 mL)中的溶液中, 将混合物在室温下搅拌 2 小时, 过滤后, 收集固体, 以得到 4.2g 产物为黄色固体(收率 80%). **MS ESI** 计算值 C₉H₄BrClINO [M+H]⁺ 384, 实测值 384.

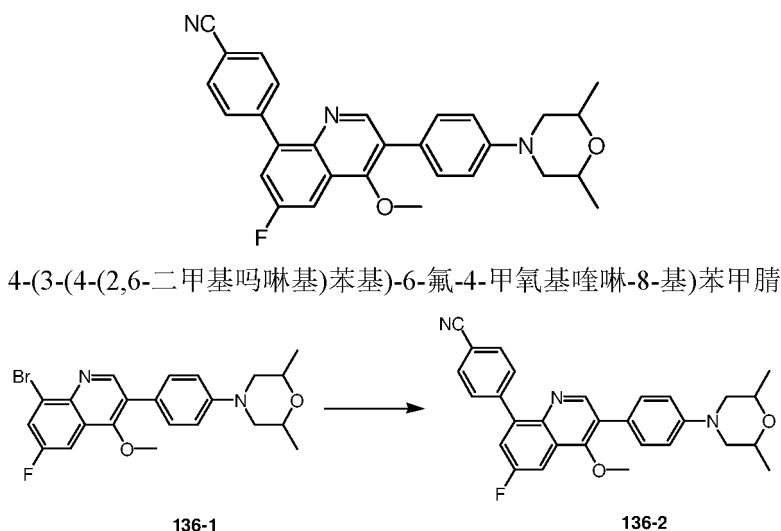
步骤 4: 到化合物 135-4 的溶液(4.5 g, 12 mmol)的 DMF(20 mL)溶液中加入加入 MeI(2.0 g, 14 mmol)和 Ag₂CO₃(6.6 g, 24 mmol), 它于 70℃下搅拌 2 小时, 然后过滤后, 将混合物用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 4.8g 粗产物, 这是纯化的柱, 以得到 2.2g 产物, 为红色固体(收率 47%). **MS ESI** 计算值

$C_{10}H_6BrClINO$ $[M+H]^+$ 397, 实测值 397.

步骤 5: 向化合物 135-5(200 mg, 0.5 mmol)和 2,6-二甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯基)吗啉(160 mg, 0.5 mmol)于 THF/H₂O(6 mL, 5:1)溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂(40 mg, 0.05 mmol)和碳酸钠(107 mg, 1.0 mmol)。搅拌该混合物于 70℃ 过夜, 然后倒入水中, 将混合物用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到化合物 135-6, 为黄色固体(200mg, 收率 40%)。MS ESI 计算值 $C_{22}H_{22}BrClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 461, 实测值 461.

步骤 6: 到化合物 135-6(200 mg, 0.43 mmol)和(4-氰基苯基)硼酸(63.7 mg, 0.43 mmol)于 THF/H₂O(6 mL, 5:1)中的溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂(37 mg, 0.05 mmol)和碳酸钠(92 mg, 0.86 mmol)。将混合物于 70℃ 搅拌 3 小时后, 倾入水中, 将混合物用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥, 并浓缩, 得到粗产物, 将其用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物(55 mg, 收率 26%), 为黄色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 7.78 (dd, 4H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 10.8 Hz), 7.63 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.54 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.02 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 3.75-3.85 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.56 (d, 2H, *J* = 10.8 Hz), 2.50 (t, 2H, *J* = 11.2 Hz), 1.28 (d, 6H, *J* = 6.4 Hz)。MS ESI 计算值 $C_{29}H_{26}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 484, 实测值 484.

实施例 136



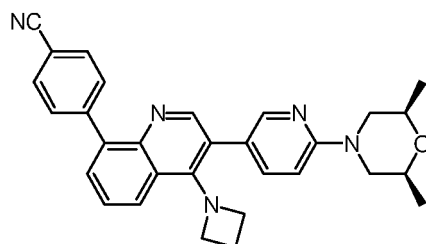
向化合物 136-1(200 mg, 0.45 mmol)和(4-氰基苯基)硼酸(66 mg, 0.45 mmol)的 THF/H₂O(6 mL, 5:1)中的溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂(33 mg, 0.045 mmol)和碳酸钠(96 mg, 0.9 mmol)。搅拌该混合物于 70℃ 过夜, 然后倒入水中, 将混合物用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥, 并浓缩, 得到粗产物, 将其用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物(45 mg, 产率 21.4%)为黄色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 4H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H, *J* = 2.8 Hz, *J* = 8.8 Hz), 7.03 (brs, 2H), 3.85 (brs, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.56 (d, 2H, *J* = 10.8 Hz), 2.53 (t, 2H, *J* = 10.4 Hz), 1.29 (d, 6H, *J* = 6.4 Hz)。MS ESI 计算值 $C_{29}H_{26}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468 实测值 468.

表 11 中所示化合物由化合物 136-1 与相应的硼酸合成

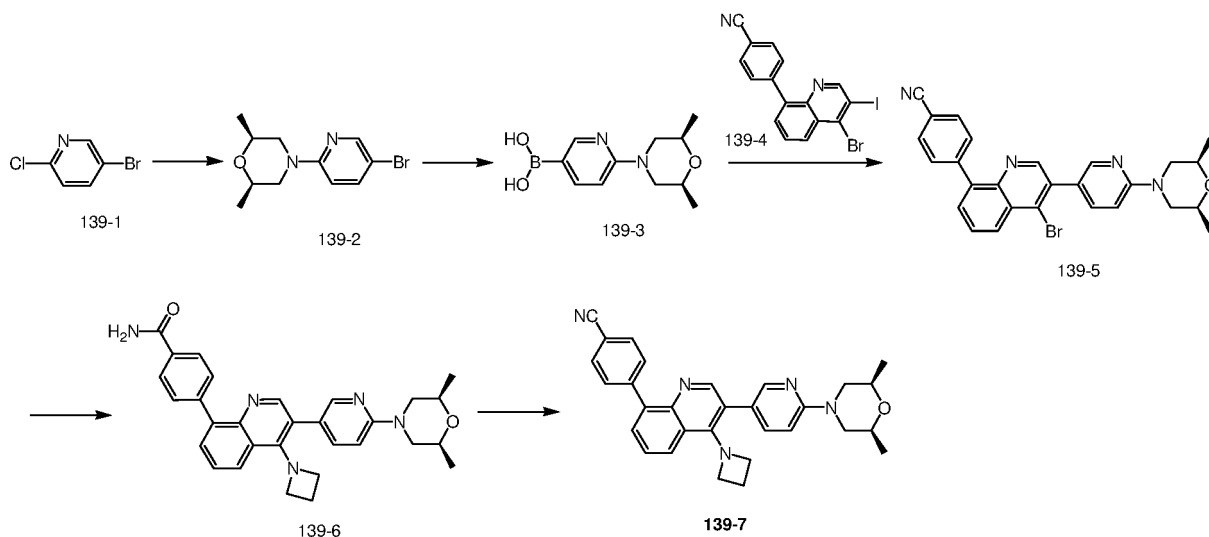
实施例	结构	NMR
-----	----	-----

137		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.73 (s, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.61 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.45 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.35 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.8 Hz, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.22 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.85-7.00 (m, 2H), 3.65-3.80 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.40-3.45 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 2H), 1.17 (d, 6H, <i>J</i> = 6.0 Hz). MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₆ F ₄ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺ 527, 实测值 527.
138		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.83 (s, 1H), 7.85-7.90 (m, 1H), 7.72-7.78 (m, 4H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.8 Hz, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.05 (m, 2H), 3.75-3.90 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (d, 2H, <i>J</i> = 10.8 Hz), 2.53 (t, 2H, <i>J</i> = 10.4 Hz), 1.29 (d, 6H, <i>J</i> = 6.4 Hz). MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₆ FN ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 468, 实测值 468.

实施例 139



4-(4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-(6-((2S, 6R)-2,6-二甲基吗啉基)吡啶-3-基)喹啉-8-基)苯甲腈



步骤 1: 向化合物 139-1 (19.2 g, 0.1 mol) DMF (200 mL) 的溶液中加入 2,6-二甲基吗啡啉 (18 g, 0.15 mol) 和 K₂CO₃ (27.6 g, 0.2 mol), 反应混合物于 120 摄氏度搅拌 4 小时。倒入水后, 将混合物用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗产物。用柱层析 (EtOAc: PE = 1: 5 至 1: 1) 纯化, 得到化合物 139-2 (15.4 g, 产率 57%), 为黄色固体。MS ESI 计算值 C₁₁H₁₅BrN₂O [M+H]⁺ 271, 实测值 271。

步骤 2: 到的 1,4-二恶烷化合物 139-2 (5.4 g, 20 mmol) 和硼酸频那醇酯 (7.6 g, 30 mmol) 的溶液 (100 mL) 溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (732 mg, 1 mmol) 和 AcOK (4.0 g, 40 mmol), 再在 120 摄氏度下搅拌 6 小时。然后除去溶

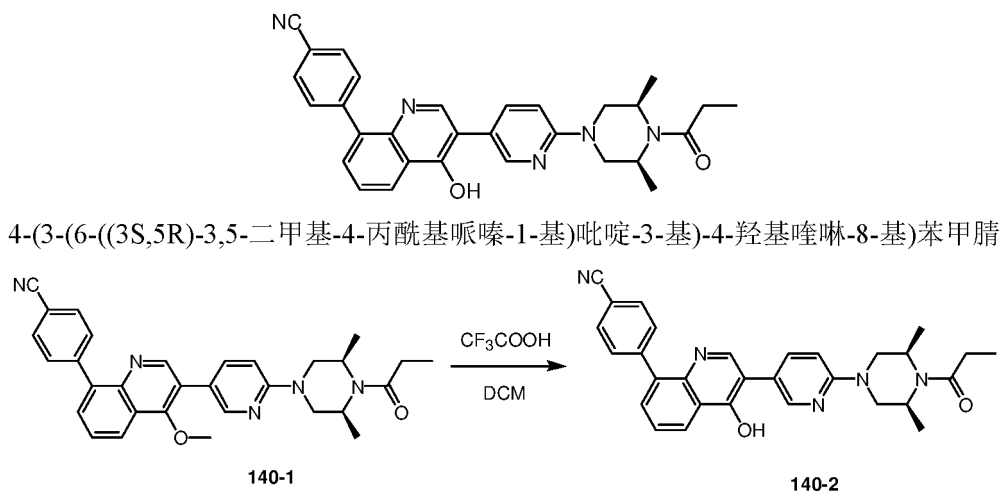
剂, 用柱纯化(EtOAc: PE=1:10 至 1:2), 得到化合物 139-3(5.0g, 收率 98%), 为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{11}H_{17}BN_2O_3 [M+H]^+$ 237, 实测值 237.

步骤 3: 向化合物 139-3(236 mg, 0.7 mmol)和化合物 139-4(300 mg, 2 mmol)在 DMF/H₂O/THF(14: 1:5 mL)的溶液中加入碳酸钠(214 mg, 4 mmol)的混合物搅拌在-80℃保持 2 小时。倒入水中后, 将混合物用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗产物, 其通柱层析纯化(PE: EtOAc=5: 1)纯化, 得到化合物 139-5(200mg, 收率 57%), 为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{27}H_{23}BrN_4O [M+H]^+$ 499, 实测值 499.

步骤 4: 向化合物 139-2(1.5 g, 3 mmol)和吡啶(560 mg, 6 mmol)在甲苯(20 mL)中的溶液中加入 Xantphos(350 mg, 0.6 mmol), Pd₂(dba)₃(275 mg, 0.3 mmol)和叔丁醇钾(1.3 g, 12 mmol), 将混合物在 110 oC 下搅拌 3 小时。倒入水中后, 将混合物用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗产物, 其通柱层析纯化, 得到所需产物化合物 139-6, 为黄色固体(500mg, 收率 30%)。MS ESI 计算值 $C_{30}H_{31}N_5O_2 [M+H]^+$ 494, 实测值 494.

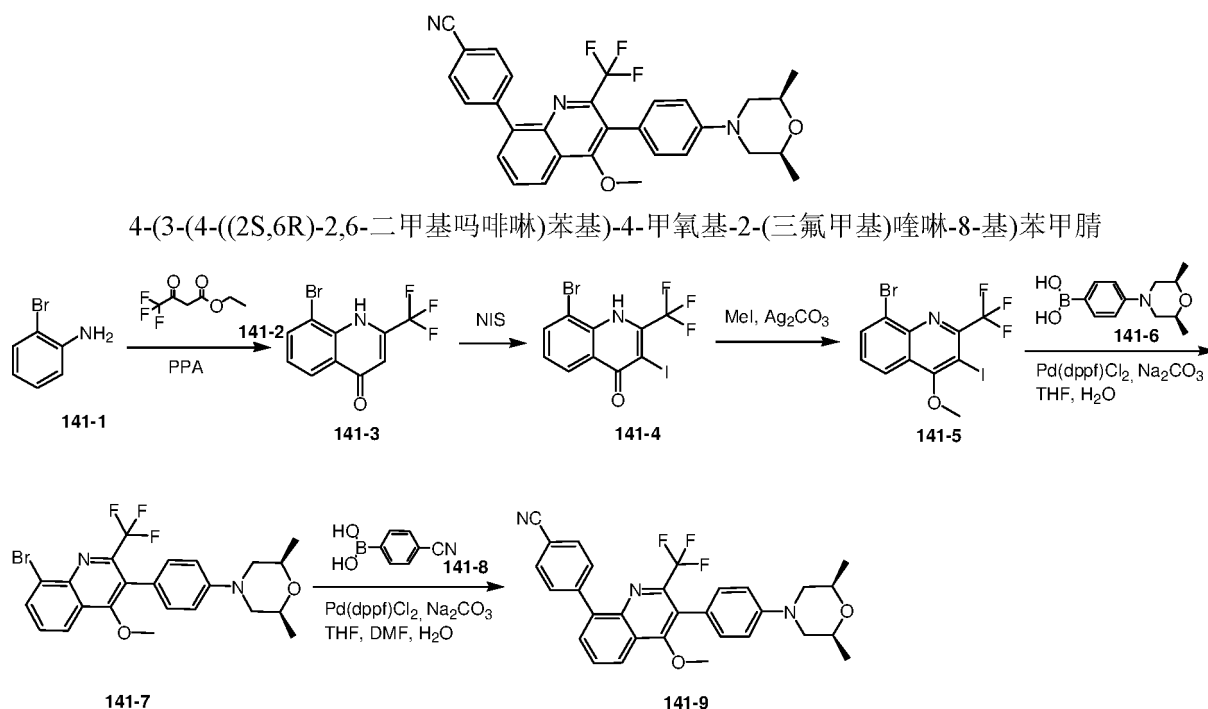
步骤 5: 到化合物 139-6(1.5 g, 3 mmol)在 DCM(20 mL)中的溶液中加入 TFAA(4 mL)和 DIPEA(4 mL), 将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后倒入水中, 将混合物用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗产物, 将其转移到制备 HPLC 做纯化, 得到标题化合物的为黄色固体(500mg, 收率 30%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, *J*=8.0 Hz), 7.93 (brs, 1H), 7.80 (d, 2H, *J*=7.6 Hz), 7.50-7.70 (m, 4H), 6.98 (brs, 1H), 4.70 (brs, 3H), 4.17 (d, 3H, *J*=12.4 Hz), 3.65-3.80 (m, 2H), 2.78 (t, 2H, *J*=11.6 Hz), 2.47 (brs, 2H), 1.30 (d, 6H, *J*=6.0 Hz). MS ESI 计算值 $C_{30}H_{29}N_5O [M+H]^+$ 476 实测值 476.

实施例 140



到化合物 140-1 的溶液(100 mg, 0.2 mmol)在 DCM(5 mL)溶液中加入 CF₃COOH(114 mg, 1 mmol)。将反应混合物在搅拌下于 50℃2 小时, 然后用 LC-MS 检测, 显示了它是完整的。将混合物倾入 H₂O, 然后用乙酸乙酯(30×3 mL)萃取, 将有机相用硫酸钠干燥。浓缩后, 用制备型 HPLC 纯化残余物, 得到标题化合物(30mg)为白色固体产物。MS ESI 计算值 $C_{30}H_{29}N_5O_2 [M+H]^+$ 492 实测值 492.

实施例 141



步骤 1: 在 100℃ 下, 往化合物 140-2 (10.7 g, 58.5 mmol) 和 PPA (40 g) 的混合物中滴加化合物 140-1 (10 g, 58.5 mmol), 控制这个过程在 15 分钟以上。滴加完成后, 将上述反应物加热到 150℃ 并搅拌 12 小时。冷却后, 反应物用 160 mL 质量分数 10% 氢氧化钠稀释。将所得沉淀物过滤, 滤液用浓盐酸酸化。所得沉淀物过滤, 乙醇重结晶得到化合物 140-3 (10.5 g, 产率 62%), 为白色固体。MS ESI 计算值 $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{BrF}_3\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292, 实测值 292。

步骤 2: 往化合物 140-3 (10.5 g, 36 mmol) 的 DMF (100 mL) 溶液中分批次加入 NIS (8.1 g, 36 mmol)。该反应混合物在室温下搅拌 1 小时。然后倒入水 (1 L) 中, 并过滤, 所得滤饼用乙酸乙酯溶解, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到化合物 140-4 (14.3 g, 产率 95%), 为黄色固体。MS ESI 计算值 $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{BrF}_3\text{INO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418, 实测值 418。

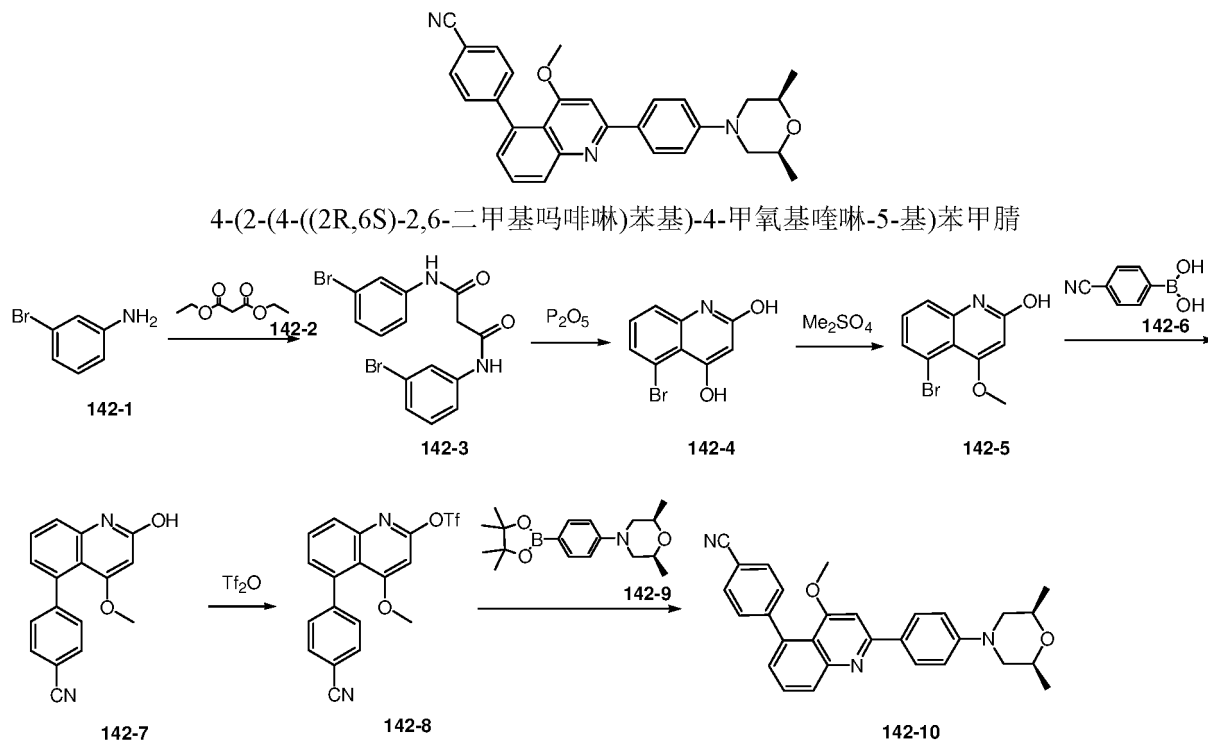
步骤 3: 往化合物 140-4 (1 g, 2.4 mmol) 和 Ag_2CO_3 (1.5 g, 4.8 mmol) 的甲苯 (10 mL) 悬浊液中滴加 MeI (0.22 mL, 3.6 mmol)。然后在 70℃ 下搅拌 2 小时。反应物倾倒入水, 用乙酸乙酯萃取。合并的萃取液用盐水洗, Na_2SO_4 干燥并浓缩至干。最后用柱层析色谱法 (PE:EtOAc = 10:1) 纯化得化合物 140-5 (550 mg, 产率 55%), 为黄棕色固体。MS ESI 计算值 $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{BrF}_3\text{INO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432, 实测值 432。

步骤 4: 将化合物 140-5 (550 mg, 1.27 mmol), 化合物 140-6 (299 mg, 1.27 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (93 mg, 0.127 mmol) 和 Na_2CO_3 (269 mg, 2.54 mmol) 的混合物加入 THF (5 mL) 与水 (1 mL) 的混合溶液中, 在氮气保护下将上述反应物加热至 60℃ 并搅拌过夜。反应物倾倒入水, 用乙酸乙酯萃取。合并的萃取液用盐水洗, Na_2SO_4 干燥并浓缩至干得化合物 140-7 (170 mg, 产率 27%), 为黄棕色固体。MS ESI 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 495, 实测值 495。

步骤 5: 将化合物 140-7 (170 mg, 0.34 mmol), 化合物 140-8 (60.6 mg, 0.41 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (25 mg, 0.034 mmol) 和 Na_2CO_3 (72 mg, 0.68 mmol) 的混合物加入 THF (10 mL), DMF (2 mL) 与水 (2 mL) 的混合溶液中, 在氮气保护下将上述反应物加热至 110℃ 并搅拌过夜。分离有机相并用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩至干。最后用制备型 HPLC 分离纯化得标题化合物 (60 mg, 产率 34%), 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82-7.95 (m, 3H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.35-7.50 (m, 4H), 3.95-4.20 (m, 3H),

3.65-3.80 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.76-2.90 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). **MS ESI** 计算值 $C_{30}H_{26}F_3N_3O_2$ $[M+H]^+$ 518, 实测值 518.

实施例 142



步骤 1: 将化合物 142-1 (3.0 g, 17.4 mmol) 和化合物 142-2 (1.4 g, 8.7 mmol) 在微波辐照下加热至 180 °C 并搅拌 3 小时。待冷却后所得固体用乙酸乙酯洗涤得化合物 142-3 (2.4 g, 产率 22.2%), 为黄棕色固体。**MS ESI** 计算值 $C_{15}H_{12}Br_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 411, 实测值 411.

步骤 2: 将化合物 142-3 (3.5 g, 8.46 mmol) 和 P_2O_5 (2.4 g, 16.9 mmol) 的 CH_3SO_3H (15 mL) 溶液加热至 160 °C 并搅拌 3 小时。将反应物倒入冰中。过滤所得固体并用水洗。然后将该固体溶解于 1 M NaOH 溶液中。过滤不溶物。水相用浓盐水调节 pH 至 3。过滤沉淀物并用少量水洗涤, 最后减压干燥得化合物 142-4 (1.85 g, 产率 91%), 为白色固体。**MS ESI** 计算值 $C_9H_6BrNO_2$ $[M+H]^+$ 240, 实测值 240.

步骤 3: 将化合物 142-4 (1.84 g, 7.62 mmol) 和 K_2CO_3 (2.11 g, 15.24 mmol) 的混合物加入丙酮 (300 mL) 中。在室温搅拌下滴加硫酸二甲酯 (1.152 g, 9.15 mmol)。加完后, 将反应物加热至 50 摄氏度并搅拌 2 小时。反应物浓缩至干。然后用 1M 盐酸水溶液调节 pH 至 4。过滤沉淀并用正己烷洗涤得化合物 142-5 (0.84 g, 产率 43%) 的混合物。该混合物经制备型 HPLC 分离纯化得化合物 142-5 (420 mg), 为白色固体。**MS ESI** 计算值 $C_{10}H_8BrNO_2$ $[M+H]^+$ 254, 实测值 254.

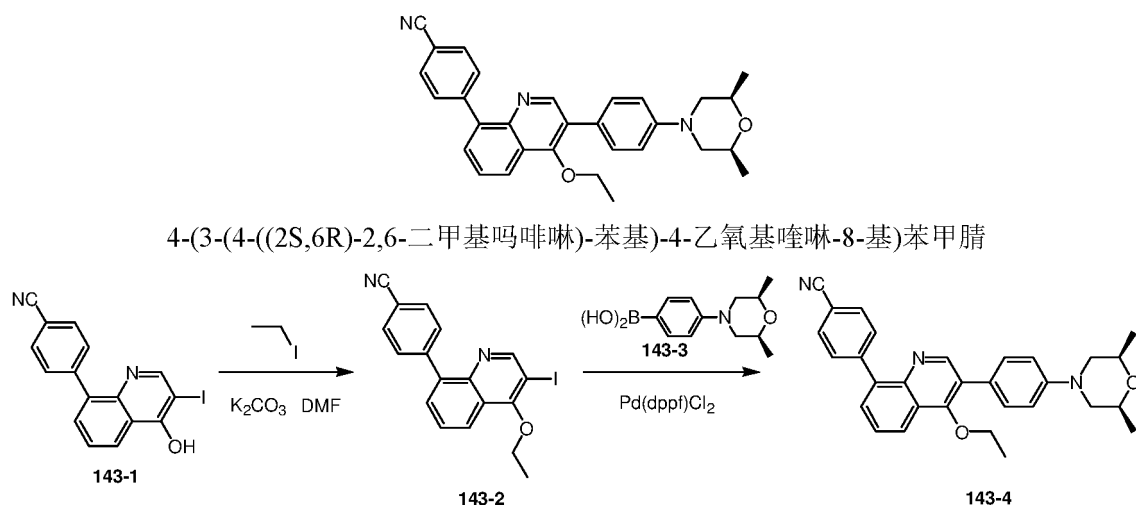
步骤 4: 将化合物 142-5 (300 mg, 1.18 mmol), 化合物 142-6 (208 mg, 1.41 mmol), Na_2CO_3 (313 mg, 2.95 mmol) 和 $Pd(dppf)Cl_2$ (86 mg, 0.118 mmol) 的混合物加入 CH_3CN (5 mL) 与 H_2O (1 mL) 的混合物溶液中。然后在氮气保护下加热至 80 °C 并搅拌 8 小时。过滤反应物, 滤液浓缩至干。最后用柱层析色谱法纯化得化合物 142-7 (223 mg, 产率 69%), 为黄棕色固体。**MS ESI** 计算值 $C_{17}H_{12}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 277, 实测值 277.

步骤 5: 往化合物 142-7 (350 mg, 1.27 mmol) 与吡啶 (201 mg, 2.54 mmol) 的二氯甲烷 (15 mL) 溶液中滴加三氟甲磺酸酐 (644 mg, 2.28 mmol)。并将反应物室温搅拌过夜。浓缩反应物至干, 最后用柱层析色谱法纯化得

化合物 142-8 (254 mg, 产率 49%), 为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{18}H_{11}F_3N_2O_4S$ $[M+H]^+$ 409, 实测值 409.

步骤 6: 将化合物 142-8 (100 mg, 0.245 mmol), 化合物 142-9 (116 mg, 0.367 mmol), Na_2CO_3 (78 mg, 0.735 mmol) 和 $Pd(dppf)Cl_2$ (36 mg, 0.049 mmol) 的混合物加入 CH_3CN (5 mL) 与 H_2O (1 mL) 的混合物溶液中。在氮气保护下将反应加热至 $80^\circ C$ 并搅拌 3 小时。过滤反应物, 滤液浓缩至干。最后用制备型 TLC 分离纯化得标题化合物 (95 mg, 产率 86%), 为白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.62-7.72 (m, 3H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.19 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.75-3.83 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.55-3.64 (m, 2H), 2.45-2.57 (m, 2H), 1.25-1.30 (m, 6H). MS ESI 计算值 $C_{29}H_{27}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 450, 实测值 450.

实施例 143



步骤 1: 向化合物 143-1 的 DMF (20 mL) 溶液中加入碳酸钾 (745 mg, 5.4 mmol) 和乙基碘, 该混合液在 $90^\circ C$ 下搅拌 2 小时, 反应结束后加入水, 然后乙酸乙酯萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 硫酸钠干燥和真空浓缩后得到所需产物 2 (0.9g, 83%), 为固体。MS ESI 计算值 $C_{18}H_{13}IN_2O$ $[M+H]^+$ 401, 实测值 401.

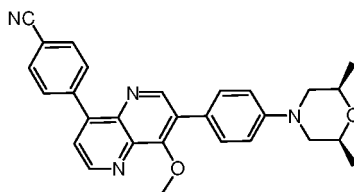
步骤 2: 化合物 143-2 (200 mg, 0.5 mmol), 化合物 143-3 (176 mg, 0.74 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (36 mg, 0.05 mmol) 和碳酸钠 (106 mg, 1 mmol) 悬浮于 THF/H_2O (10:1, 11 mL) 混合溶液中, 然后在氮气氛围中于 $90^\circ C$ 下搅拌 12 小时。反应液冷却后, 用乙酸乙酯稀释, 然后盐洗, 硫酸钠干燥, 减压浓缩后, 残余物用反相 HPLC (乙腈/水与 0.05% 氢氧化铵改性剂) 纯化得到标题化合物 (150 mg, 70%), 为白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 7.82 (s, 4H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.86 (br. s., 2H), 3.58 (d, $J=12$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.0 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). MS ESI 计算值 $C_{30}H_{29}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 464, 实测值 464.

表 12 中所示化合物由化合物 143-1 与相应的卤代烷合成

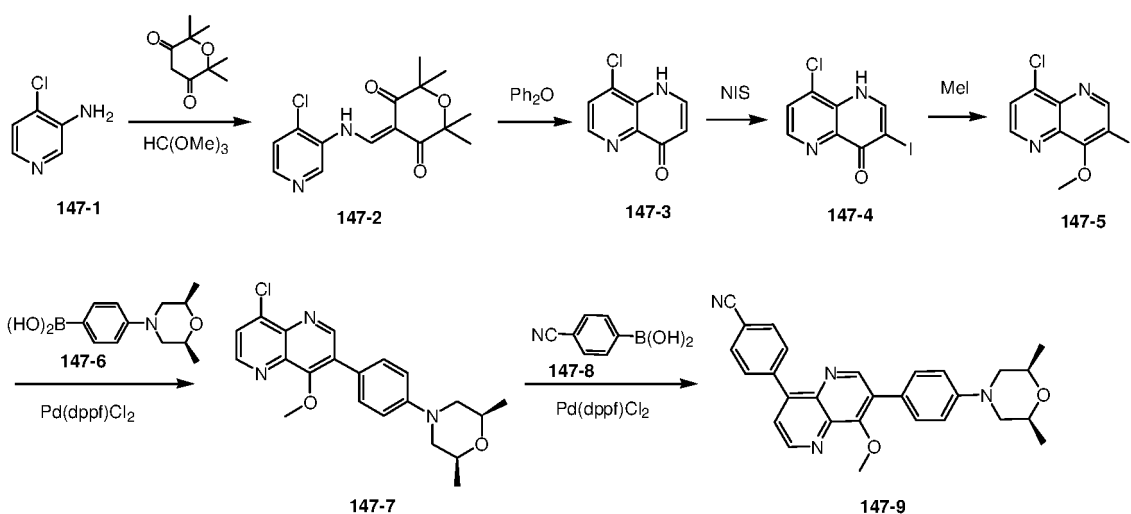
实施例	结构	NMR
-----	----	-----

144		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.52(dd, <i>J</i> = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 4H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.61-4.57 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.58 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.57 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 1.31-1.23 (m, 12H). MS ESI 计算值 C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 478, 实测值 478.
145		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.43 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 3H), 7.70 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 3H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.38-7.18 (m, 1H), 2.74 (br. s., 1H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H). MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 486, 实测值 486.
146		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 7.52 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.58 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.57 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 1.30 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6H). MS ESI 计算值 C ₃₂ H ₃₄ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 507, 实测值 507.

实施例 147



4-(7-(4-((2S, 6R)-2,6-二甲基吗啡啉)苯基)-8-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)苯甲腈



步骤 1: 向 HC(OMe)₃(50 mL, 288mmol)中加入 2,2,6,6-四甲基-2H-吡喃-3,5(4H,6H)-二酮(13.8g, 96mmol), 该混合液在 80℃下搅拌 3 小时后, 加入化合物 147-1(10g, 76.9mmol), 继续搅拌 5 小时。LC-MS 检测后, 将混合物在减压下浓缩, 将粗产物用 MeOH 洗涤, 得到化合物 147-2(15 g, 收率 57%)。MS ESI 计算值 C₁₅H₁₇ClN₂O₃ [M+H]⁺ 309, 实测值 309。

步骤 2: 向预热的 Ph_2O (250 °C) (500 mL) 中分批加入化合物 147-2 (13 g, 46 mmol), 该混合液搅拌 5 分钟后, 进行 LC-MS 检测, 反应液冷却至室温后加入石油醚过滤, 滤液经减压浓缩后得到化合物 147-3 (4 g, 收率 48%)。MS ESI 计算值 $\text{C}_8\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309, 实测值 309。

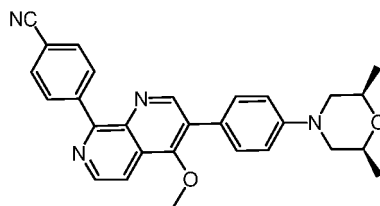
步骤 3: 将化合物 147-3 (3 g, 16.7 mmol) 和 NIS (4.1 g, 18.3 mmol) 的 DMF (20 mL) 溶液在室温下搅拌 16 小时。将反应溶液过滤, 并将滤液减压浓缩, 得到 147-4 (2.5 g, 收率 49%)。MS ESI 计算值 $\text{C}_8\text{H}_4\text{ClIN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307, 实测值 307。

步骤 4: 将化合物 147-4 (2.5 g, 8.2 mmol), MeI (1.75 g, 12.3 mmol) 和 Ag_2CO_3 (4.5 g, 16.4 mmol) 的 DMF (20 mL) 溶液在 90 °C 下搅拌 3 小时。反应混合物用 LC-MS 检测。将混合物倒入水中, 水层用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并减压浓缩。粗产物用硅胶色谱分离 (用 PE: EtOAc = 10:1) 纯化, 得到化合物 147-5 (300 mg, 收率 12%)。MS ESI 计算值 $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClIN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 321, 实测值 321。

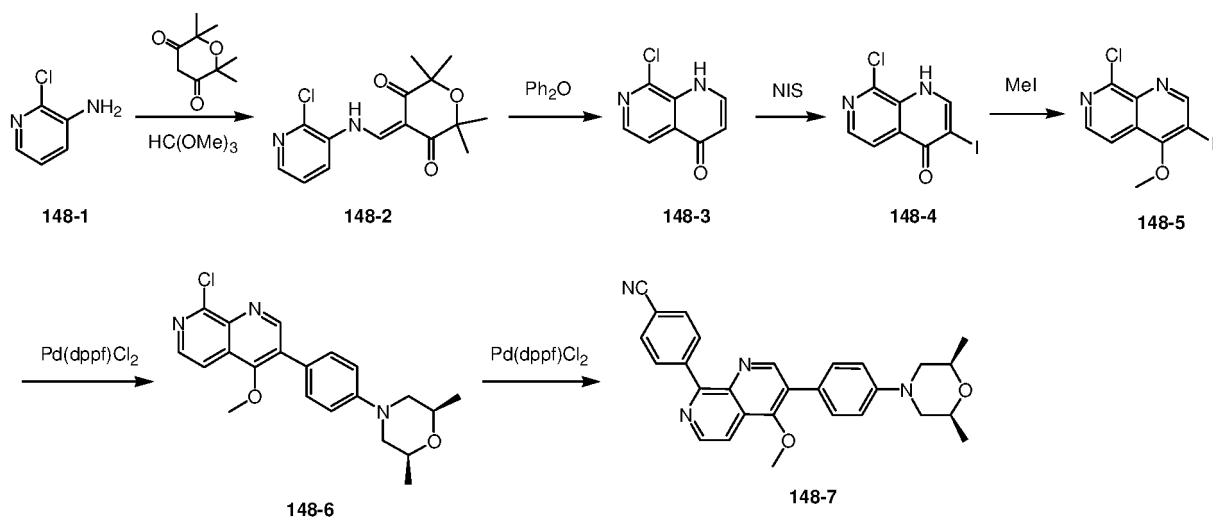
步骤 5: 将化合物 147-5 (320 mg, 1 mmol), 化合物 147-6 (350 mg, 1.1 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (74 mg, 0.1 mmol) 和碳酸钠 (212 mg, 2 mmol) 溶于 THF/ H_2O (10:2 mL) 的混合溶液中, 并在 70 °C 下搅拌 16 小时。反应混合物用 LC-MS 检测。将混合物倒入水中, 水层用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。粗产物用硅胶色谱法 (用 PE: EtOAc = 2:1) 纯化, 得到化合物 147-7 (200 mg, 收率 52%)。MS ESI 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384, 实测值 384。

步骤 6: 将化合物 147-7 (200 mg, 0.52 mmol), 化合物 147-8 (84 mg, 0.57 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (38 mg, 0.052 mmol) 和碳酸钠 (110 mg, 1.04 mmol) 在溶于 THF/ H_2O /DMF (10:2:2 mL) 的混合溶液中并在 90 °C 下搅拌 4 小时。反应混合物用 LC-MS 检测。将混合物倒入水中, 水层用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗产物用制备 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (80 mg, 收率 34%), 为白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.89-7.81 (m, 4H), 7.59 (t, J = 4.4 Hz, 3H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.58 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.30-1.25 (m, 6H)。MS ESI 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 451, 实测值 451。

实施例 148

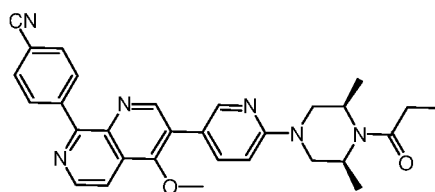


4-(3-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啡啉)苯基)-4-甲氧基-1,7-萘啶-8-基)苯甲腈



标题化合物的合成方法如前所述, 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 2.61 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.31 (d, *J* = 6 Hz, 6H). MS ESI 计算值 C₂₈H₂₆N₄O₂ [M+H]⁺ 451, 实测值 451.

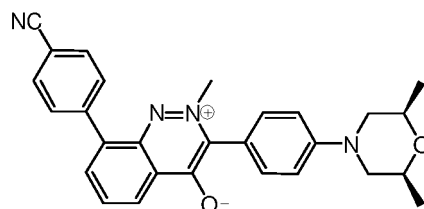
实施例 149



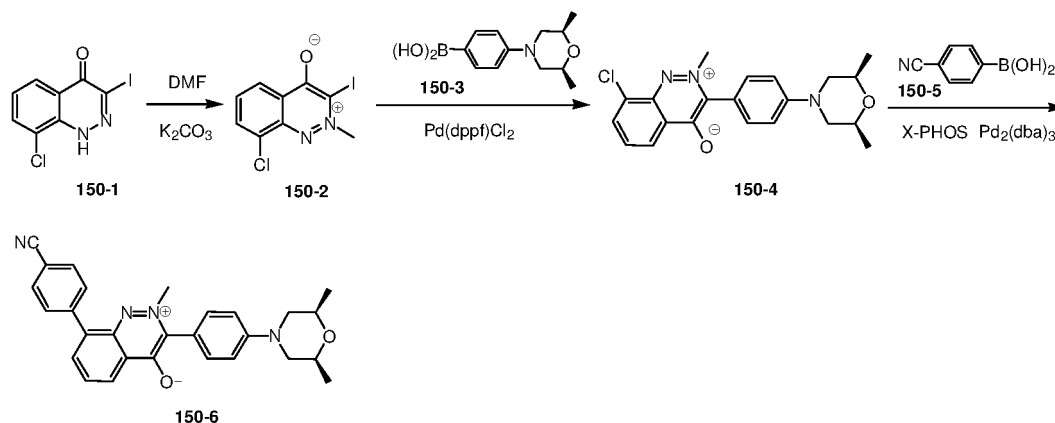
4-(3-(6-((3S,5R)-3,5-二甲基-4-丙酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-4-甲氧基-1,7-萘啶-8-基)苯甲腈

标题化合物的合成方法如前所述, 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ 8.96 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 11.6, 8.4 Hz, 3H), 7.95 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.31-4.42 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.16 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). MS ESI 计算值 C₃₀H₃₀N₆O₂ [M+H]⁺ 507, 实测值 507.

实施例 150



8-(4-苯甲腈基)-3-(4-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啡啉苯基)-2-甲基噻唑-2-胺-4-醇盐

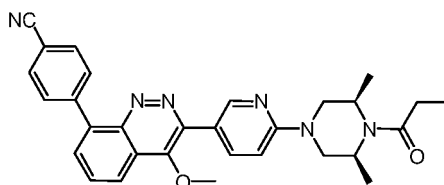


步骤 1: 向化合物 150-1(2.3 g, 6.84 mmol)的 DMF(20 mL)溶液中加入碳酸钾(1.9 g, 13.7 mmol)和甲基碘。然后将混合物在 90 摄氏度下搅拌 4 小时。当在反应完成后(根据 LC-MS), 加入水, 然后用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥和真空浓缩。残余物用硅胶色谱法(用 PE / EtOAc= 3:1)纯化, 得到所需产物 2(1.5 g, 68%), 为固体。MS ESI 计算值 C₉H₆ClIN₂O [M+H]⁺ 321, 实测值 321.

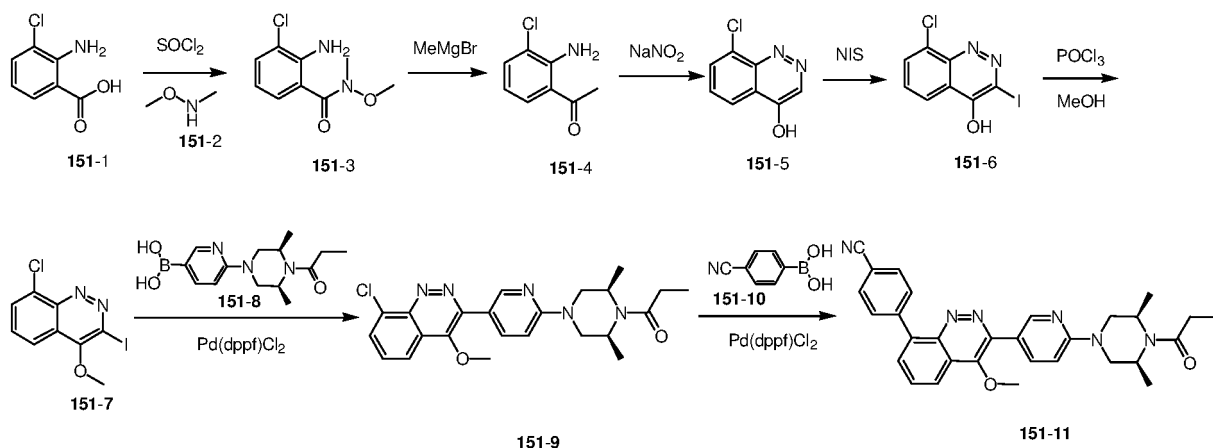
步骤 2: 将化合物 150-2(321 mg, 1mmol), 化合物 150-3(282 mg, 1.2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73.2 mg, 0.1 mmol) 和碳酸钠(212 mg, 2 mmol)悬浮于 THF/H₂O (10:1 mL)的混合溶液中, 并在氮气气氛下于 90 摄氏度下搅拌过夜。当在反应完成后(根据 LC-MS), 加入水, 然后用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥和真空浓缩, 得到粗产物 4(320 mg, 83.6%)。MS ESI 计算值 C₂₁H₂₂ClN₃O₂ [M+H]⁺ 384, 实测值 384.

步骤 3: 将化合物 150-4(320 mg, 0.84 mmol), 化合物 150-5(184mg, 1.25 mmol), Pd₂(dba)₃ (77 mg, 0.08 mmol), Xantphos(86mg, 0.16 mmol)和碳酸钠(178mg, 1.68 mmol)悬浮于 1,4-二氧六环/H₂O (10:1 mL)的混合溶液中, 并在氮气气氛下于 120 °C 加热回流 3 小时。反应完成后, 将混合物用硅藻土过滤, 将滤液蒸发, 并用乙酸乙酯萃取。将合并的 EtOAc 层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (80 mg, 20%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.80-7.69 (m, 6H), 7.89-7.81 (m, 4H), 7.36 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.60 (d, J= 11.6 Hz, 2H), 2.61 (t, J= 10.8 Hz, 2H), 1.29 (d, J= 6.4 Hz, 6H). MS ESI 计算值 C₂₈H₂₆N₄O₂ [M+H]⁺ 451, 实测值 451.

实施例 151



4-(3-(6-(3,5-二甲基-4-丙酰基哌嗪-1-基)-吡啶-3-基)-4-甲氧基喹啉-8-基)-苯甲腈



步骤 1: 将化合物 151-1(51 g, 0.3 mol), 二氯亚砷(200 mL)加热回流两小时后, 将二氯亚砷蒸发, 残余物溶于二氯甲烷, 加入化合物 151-2(42.3 g, 0.45 mol), DIPEA (116 g, 0.9 mol)的二氯甲烷溶液, 混合物在室温下反应 1 小时, 然后倒入水中, 分别用水, 盐水洗涤, 有机相干燥浓缩, 将残余物用柱层析纯化, 得到化合物 151-3(26 g, 产率 40%)为黄色油状液体。MS ESI 计算值 C₉H₁₁ClN₂O₂ [M+H]⁺ 215, 实测值 215。

步骤 2: 将化合物 151-3 (26 g, 0.12 mol)溶于 THF (300 mL)中, 在 0 °C 下, 将 MeMgBr (120 ml, 3M in Et₂O)缓慢加入到溶液中, 加完后保持 0 °C 反应 2 小时, 然后将反应液倒入氯化铵水溶液中, 并用乙酸乙酯萃取, 萃取液用盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥后真空浓缩。将残余物用柱层析纯化, 得到化合物 151-4(10.5 g, 产率 51.4%)为黄色固体。MS ESI 计算值 C₈H₈ClNO [M+H]⁺ 169, 实测值 169。

步骤 3: 将化合物 151-4(1.69 g, 10 mmol)加入到水中(10 mL), 在 0 °C 下加入浓盐酸(17 mL), 然后保持-5-0 °C 将亚硝酸钠(2.1 g, 30 mmol)溶于水(10 mL)滴加到反应液中, 滴加完后在 0 °C 反应 1 小时后, 升温到 80 °C 反应 6 小时, 然后冰水浴冷却, 将混合物过滤, 干燥后得到 1.2 g 化合物 151-5, 收率 67%, 为黄色固体。MS ESI 计算值 C₈H₅ClN₂O [M+H]⁺ 181, 实测值 181。

步骤 4: 将 NIS (1.5 g, 0.67 mmol)分批加入到化合物 151-5(1.2 g, 0.67 mmol) 的 DMF (10 mL)溶液中, 在室温下搅拌 2 小时, 然后将溶液倒入到水中, 过滤, 将滤饼干燥后, 得到 1.5g 化合物 151-6, 收率 75%, 为黄色固体。MS ESI 计算值 C₈H₄ClN₂O [M+H]⁺ 307, 实测值 307。

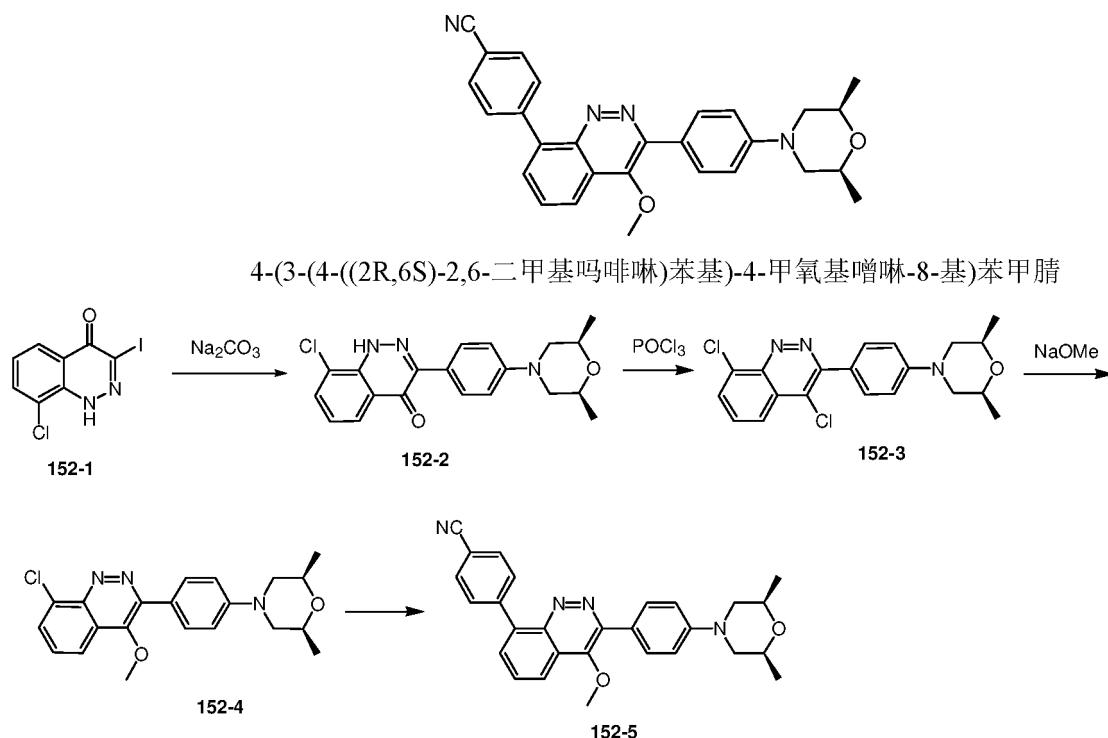
步骤 5: 将化合物 151-6(1.2 g, 0.67 mmol), 三氯氧磷(5 mL)加热到 120 °C, 搅拌 2 小时后, 将反应液冷却, 缓慢倒入甲醇中, 分别加入水, 乙酸乙酯, 分离有机相, 干燥浓缩后得到 1.0g 化合物 151-7, 收率 62.5%, 为黄色固体。MS ESI 计算值 C₉H₆ClN₂O [M+H]⁺ 321, 实测值 321。

步骤 6: 将化合物 151-7(320mg, 1.0 mmol), 化合物 151-8(292 mg, 1.0 mmol), Pd(dppf)Cl₂(73 mg, 0.1 mmol)和碳酸钠(212 mg, 2.0 mmol)加入到 THF/H₂O/DMF(10: 1: 1, 12 mL)中, 在氮气保护下 80 °C 搅拌过夜。将混合物用硅藻土过滤, 滤液用水洗涤(10 mL)并用乙酸乙酯(20 mL)萃取, 萃取液用盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥后真空浓缩。将残余物用柱层析纯化, 得到化合物 151-9(200 mg, 产率 68%)为黄色固体。MS ESI 计算值 C₂₃H₂₆ClN₅O₂ [M+H]⁺ 441, 实测值 441。

步骤 7: 标题化合物(10 mg, 产率 9%)由前述方法制备, 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04-9.05(d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.42-8.43(d, J= 6.8 Hz, 1H), 8.28-8.30 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.91-7.93 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.55-7.85 (m, 4H) 6.86-6.88 (d, J= 8.8 Hz, 1H) 4.08-4.13 (m, 2H), 3.90(s, 3H) 3.17-3.21 (d d, J= 4.0 Hz 2H), 2.25-2.28 (m, 2H) 2.03-2.06 (m, 1H) 1.19-1.28 (m, 9H) 0.98-0.99 (d, J= 6.4 Hz 2H)。MS ESI 计算值 C₃₀H₃₀N₆O₂

$[M+H]^+$ 507, 实测值 507.

实施例 152



步骤 1: 将化合物 152-1 (1.2g, 4 mmol), 碳酸钠(4.3 g, 40.2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (200 mg, 0.2 mmol)的溶液中, 4-((2R, 6S)-2,6-二甲基吗啡啉基)苯硼酸(1.15 g, 5 mmol)溶于 THF/水 (20:4 mL)的混合溶液中, 并在 70 °C 下加热过夜。当(在反应完成后根据 LC-MS), 加入水, 然后用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥和真空浓缩。残余物用硅胶色谱法(PE: EtOAc= 5:1-2:1)纯化, 得到化合物 152-2 (0.62 g, 收率 44%)。MS ESI 计算值 C₂₀H₂₀ClN₃O₂ $[M+H]^+$ 370, 实测值 370。

步骤 2: 将化合物 152-2(3.7 g, 10 mmol)的 POCl₃(35 mL)溶液在 110 °C 加热 6 小时。将溶剂在真空下除去。将残留物加水淬灭。将该溶液在 EtOAc 与水有机层之间分离, 合并, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩。残余物用硅胶色谱法(PE: EtOAc= 2:1)纯化, 得到化合物 152-3 (0.78 g, 收率 21%)。MS ESI 计算值 C₂₀H₁₉Cl₂N₃O $[M+H]^+$ 389, 实测值 389。

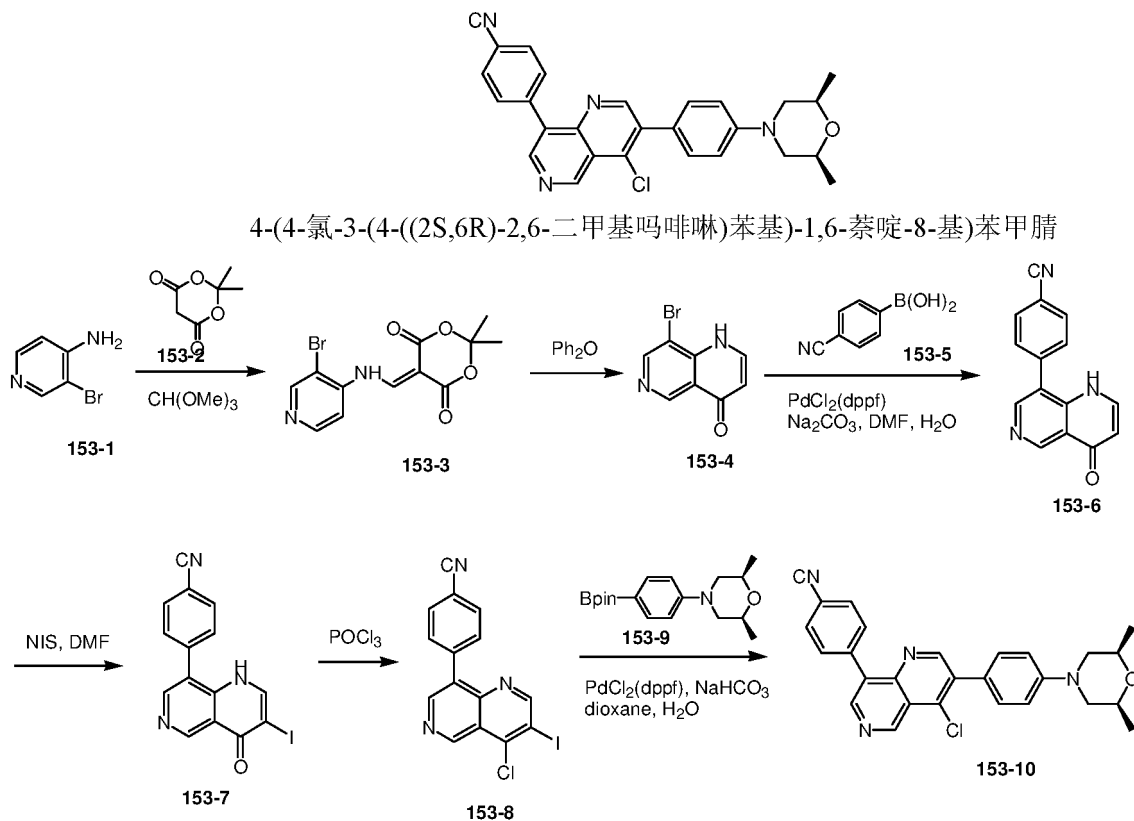
步骤 3: 向化合物 152-3 (0.19 g, 0.5 mmol)的 MeOH(10 mL)溶液, 在-10 摄氏度下 10 分钟内分批加入 NaOMe(0.055g, 1 mmol)。将反应混合物在 20 摄氏度下搅拌 1 小时, 然后 50 °C 3 小时。当反应完成后, 加入水(100 mL), 然后用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥和真空浓缩, 得到化合物 152-4(0.11g, 58%), 为棕色固体, 将其直接用于下一步骤。MS ESI 计算值 C₂₁H₂₂ClN₃O₂ $[M+H]^+$ 384, 实测值 384。

步骤 4: 将化合物 152-4 (40 mg, 0.1 mmol), (4-氰基苯基)硼酸(30 mg, 0.2 mmol), Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0.01 mmol), Xantphos(10mg, 0.02mmol)和碳酸钠 (4.3g, 40.2mmol)溶于二氧六环/水 (5:1 mL)的混合溶液中, 并在氮气气氛下于 110 °C 搅拌 6 小时。将混合物用水稀释(10 mL)中, 并用 EtOAc 萃取。将合并的层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物为白色固体(收率 32%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, J= 8 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.77-7.69 (m, 4H),

6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.74 (s, 5H), 3.57 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

MS ESI 计算值 $C_{28}H_{26}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 451, 实测值 451.

实施例 153



步骤 1: 将化合物 153-2 (21 g, 0.146 mol) 的 $CH(OMe)_3$ (50 mL) 溶液在 60°C 下搅拌 0.5 小时。将反应混合物冷却至室温, 并加入化合物 153-1 (21.05 g, 0.122 mol)。将混合物, 在 100°C 回流 2 小时。TLC (PE: EtOAc = 1:1) 显示原料完全消耗。将反应混合物冷却至 0°C, 并过滤。将滤饼用 MeOH 研磨, 得到化合物 153-2 (24 g, 62%), 为暗黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.48 (brs, 1 H), 8.96-8.81 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 5.29$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 5.29$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.15-6.90 (m, 1H), 1.68 (s, 6H). **MS ESI** 计算值 $C_{12}H_{11}BrN_2O_4$ $[M+H]^+$ 326, 328, 实测值 326, 328。

步骤 2: 将化合物 153-2 (0.4 g, 1.223 mmol) 的 Ph_2O (3 mL) 溶液在 220°C 下回流 0.5 小时。TLC 检测显示起始物质完全消耗。将反应混合物冷却至室温并加入己烷。将混合物过滤, 将滤饼用己烷洗涤, 得到化合物 153-4 (200 mg, 72%), 为暗黄色固体。**MS ESI** 计算值 $C_8H_5BrN_2O$ $[M+H]^+$ 224 and 226, 实测值 224 and 226。

步骤 3: 在室温温度下, 向化合物 153-4 (550 mg, 2.455 mmol) 和化合物 153-5 (397 mg, 2.701 mmol) (397 mg, 2.701 mmol) 在 DMF (5 mL) 和 H_2O (1 mL) 的混合溶液中加入碳酸钠 (780 mg, 7.365 mmol)。反应混合物充入氮气三次, 并加入 $PdCl_2(dppf)$ (90 mg, 0.123 mmol)。然后将反应混合物充入氮气再三次并回流过夜。TLC (乙酸乙酯) 显示起始物质完全消耗。将反应混合物用硅藻土垫过滤。将滤液浓缩至干, 得到粗产物, 将其用硅胶色谱 (EtOAc: MeOH = 100: 4) 纯化, 得到化合物 153-6 (310 mg, 35%), 为米黄色固体。**MS ESI** 计算值 $C_{15}H_9N_3O$ $[M+H]^+$ 248, 实测值 248。

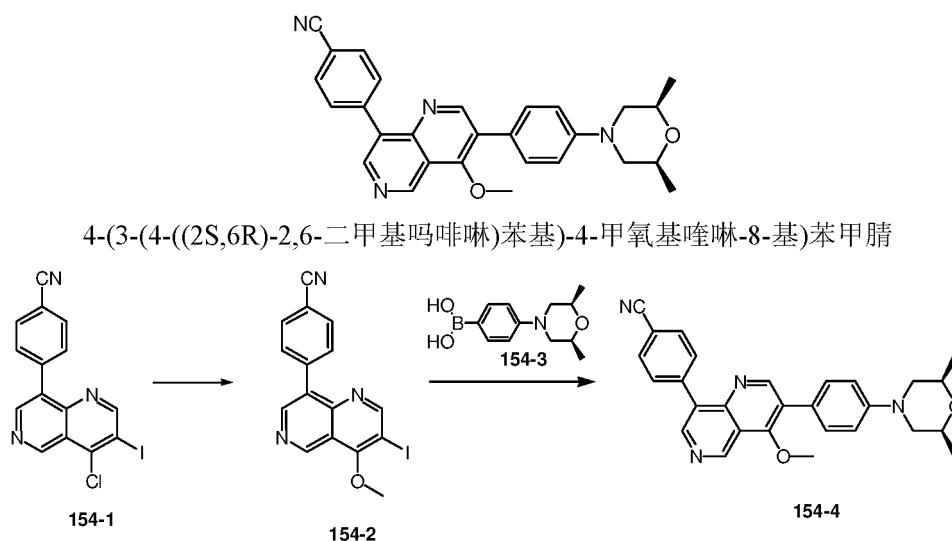
步骤 4: 在 0°C 下向化合物 153-6 (210 mg, 0.85 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液中分批加入 NIS (200 mg, 0.887 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。TLC (EtOAc) 显示原料被消耗掉大部分。将反应混合物过滤, 将滤液浓缩,

得到化合物153-7 (250 mg, 79%), 为白色固体。MS ESI计算值 $C_{15}H_8IN_3O$ $[M+H]^+$ 374, 实测值374。

步骤 5: 将化合物 153-7(310 mg, 0.831 mmol)的 $POCl_3$ (10 mL)溶液回流 4 小时。TLC 显示原料完全消耗。将反应混合物浓缩至干并用乙酸乙酯稀释。将所得溶液在 $0^\circ C$ 下用 $NaHCO_3$ (aq)碱化。将混合物分配于 EtOAc 和水之间分开。将有机层浓缩至干, 得到粗产物, 将其用硅胶色谱纯化(PE: EtOAc= 1:1), 得到化合物 153-8 (290 mg, 90%), 为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{15}H_7ClIN_3$ $[M+H]^+$ 392, 实测值 392。

步骤 6: 将化合物 153-8 (27mg, 0.691mmol)和化合物 153-9(262 mg, 0.828 mmol)溶于二氧六环 (3 mL)和 H_2O (0.6 mL)的混合溶液中, 并加入碳酸氢钠(145 mg, 1.727 mmol)。反应混合物充入氮气三次, 并加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (50 mg, 0.069 mmol), 然后将反应混合物充入氮气再三次并在 $80^\circ C$ 下搅拌 2 小时。TLC(PE: EtOAc=3:1)显示原料完全消耗。将反应混合物用硅藻土垫过滤。将滤液浓缩至干, 得到粗产物, 将其用硅胶色谱纯化(PE: EtOAc= 2:1), 得到标题化合物(120 mg, 30%), 为黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.85 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 7.90-7.83 (m, 5 H), 7.52 (d, $J=8.53$ Hz, 2 H), 7.09 (d, $J=7.78$ Hz, 2 H), 3.87 (br. s., 2 H), 3.62 (d, $J=11.29$ Hz, 2 H), 2.57 (t, $J=11.17$ Hz, 2 H), 1.32 (d, $J=6.27$ Hz, 6 H)。MS ESI 计算值 $C_{27}H_{23}ClN_4O$ $[M+H]^+$ 455, 实测值 455

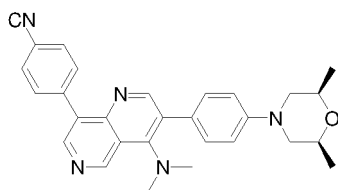
实施例 154



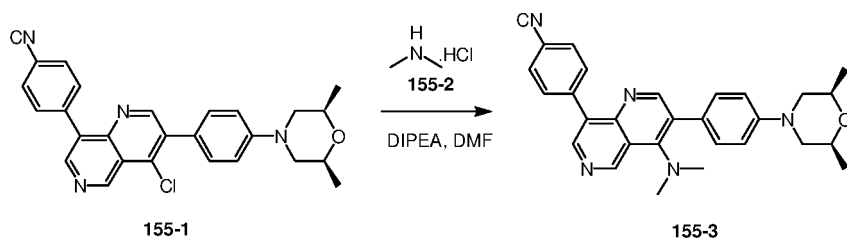
步骤 1: 将甲醇钠(32mg, 6mmol)加入到化合物 154-1(120 mg, 3mmol)的 MeOH(15 mL)溶液中, 并且将混合物在 $45^\circ C$ 搅拌 16 小时。而 LC-MS 显示起始材料被完全消耗后, 将溶液在真空下浓缩, 并在 EtOAc 和水之间分开。将有机层合并, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到化合物 154-2(0.1 g, 83%), 为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{16}H_{10}IN_3O$ $[M+H]^+$ 387, 实测值 387。

步骤 2: 将化合物 154-2 (100mg, 0.28mmol), 化合物 154-3(91mg, 0.39mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (22mg, 0.032mmol) 和碳酸钠(45 mg, 0.52mmol)溶于 THF(20 mL)和 H_2O (3 mL)的混合溶液中, 并将混合物在 $80^\circ C$ 下搅拌过夜。而 LC-MS 显示起始材料被完全消耗后, 将溶液在 EtOAc 和水之间分开。将有机层合并, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物(30mg, 25%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.86–3.82 (m, 5H), 3.59 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.30 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)。MS ESI 计算值 $C_{28}H_{26}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 451, 实测值 451。

实施例 155

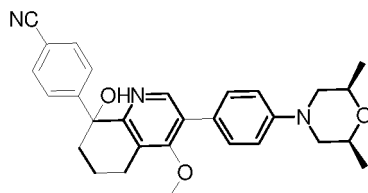


4-(4-(二甲氨基)-3-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啡啉)苯基)-1,6-萘啶-8-基)苯甲腈

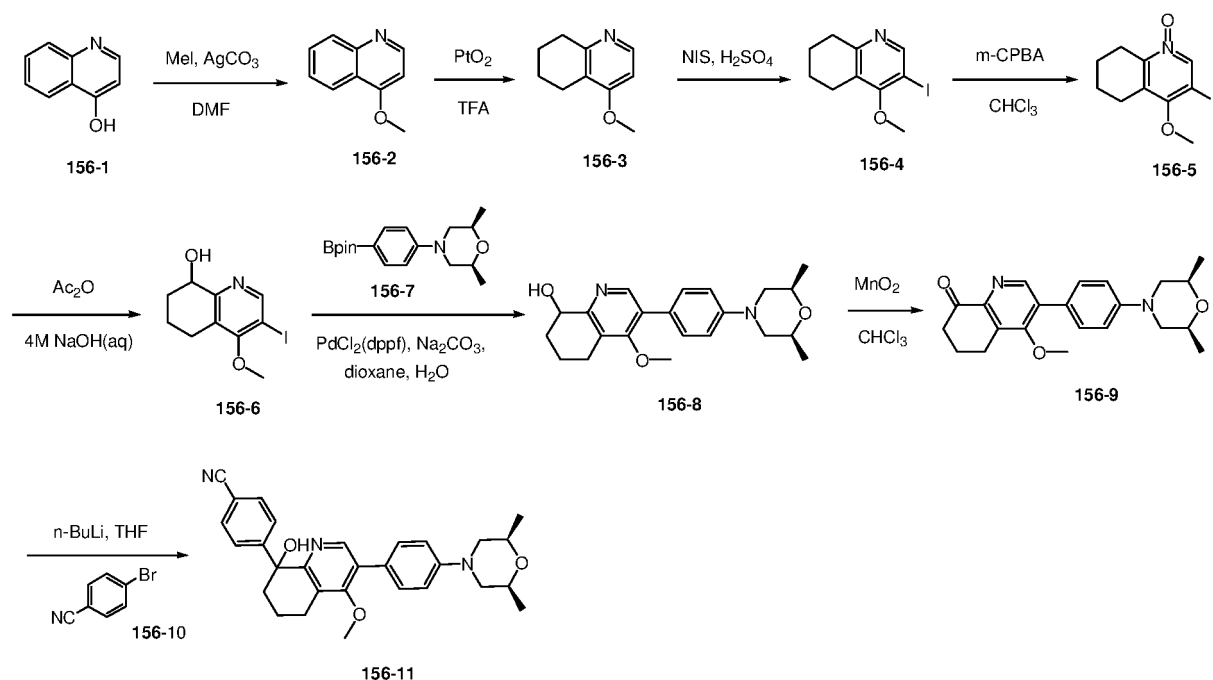


向化合物 155-1(80 mg, 0.176 mmol)的 DMF(2 mL)溶液中加入化合物 155-2(146 mg, 1.79 mmol)和 DIPEA(282 mg, 2.186 mmol)。将混合物在 120℃搅拌过夜。TLC(PE: EtOAc= 1:1)显示原料完全消耗。将混合物浓缩, 得到粗产物, 将其用硅胶色谱纯化(PE: EtOAc=1:1), 得到标题化合物(35 mg, 43%), 为黄色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.62 (br. s., 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 7.91 (d, *J*=7.06 Hz, 2 H), 7.84-7.69 (m, 5 H), 7.40 (d, *J*=7.06 Hz, 2 H), 4.58 (br. s., 2 H), 3.51 (d, *J*=11.47 Hz, 2 H), 3.01 (s, 6 H), 2.91 (t, *J*=11.25 Hz, 2 H), 2.55 (s, 1 H), 1.94 (s, 1 H), 1.25 (d, *J*=6.62 Hz, 6 H). **MS ESI** 计算值 C₂₉H₂₉N₅O [M+H]⁺ 464, 实测值 464.

实施例 156



4-(3-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啡啉)苯基)-8-羟基-4-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)苯甲腈



步骤 1: 向化合物 156-1(14.62 g, 0.101 mol)的 DMF(150 mL)溶液中加入 Ag_2CO_3 (55.55 g, 0.201 mol)。将混合物充入氮气并加入加入 MeI(12.88 g, 0.091 mol)。然后将反应混合物在 80 °C 搅拌过夜。TLC(EtOAc)显示起始物质完全消耗。将混合物过滤, 滤液在 EtOAc 与水之间分离。将有机层浓缩, 得到粗产物, 将其用硅胶色谱纯化(PE: EtOAc= 2:1), 得到化合物 156-2(10 g, 56%), 为无色油状物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (d, $J=3.53$ Hz, 1 H), 8.17 (d, $J=7.94$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J=8.38$ Hz, 1 H), 7.71-7.62 (m, 1 H), 7.52-7.42 (m, 1 H), 6.75-6.59 (m, 1 H), 3.99 (d, $J=1.76$ Hz, 4 H)。MS ESI 计算值 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 160, 实测值 160。

步骤 2: 在氮气氛围中, 向化合物 156-2(5 g, 0.031 mol)的 TFA(45 mL)溶液中加入 PtO_2 的(1 g)。将混合物在室温下在 50psi 氢气下搅拌。TLC(PE: EtOAc= 1:1)显示原料完全消耗。将混合物过滤, 将滤液真空浓缩。将残余物溶于水中, 并在 0 °C 下碱化至 pH = 9 用 8N NaOH(水溶液)将水层用 DCM 萃取, 将有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩, 得到化合物 156-3(4 g, 80%), 为黄色油状物, 其直接用于下一步骤。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J=5.73$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=5.73$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.78 (t, $J=6.17$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J=6.17$ Hz, 2H), 1.79-1.62 (m, 5H)。MS ESI 计算值 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 164, 实测值 164。

步骤 3: 在 0 °C 下, 向化合物 156-3 (5.8 g, 0.0356 mol)的硫酸(30 mL)溶液中分批加入 NIS(9.6 g, 0.043 mol), 将混合物在室温下搅拌 0.5 小时, 并加热至 60 °C 保持 2 小时。TLC(PE: EtOAc= 1:1)显示原料完全消耗。将混合物倾入冰水中, 并碱化至 pH = 9 用 8N NaOH(水溶液)。然后将水层用 DCM 萃取。将有机层用 sat. NaHCO_3 (aq), 盐水洗涤, 浓缩, 得到粗产物, 将其用硅胶色谱纯化(PE: EtOAc= 15:1), 得到化合物 156-4 sat. NaHCO_3 (aq), 为棕色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (brs, 1H), 3.80-3.73 (m, 2H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 2H), 1.85-1.69 (m, 4H)。MS ESI 计算值 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{INO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290, 实测值 290。

步骤 4: 在 0 °C 下, 向化合物 156-4 (1.44 g, 0.005 mol)的 CHCl_3 (10 mL)溶液中分批加入 m-CPBA (2.6 g, 0.015 mol), 将混合物在 40 °C 搅拌 2 小时。将混合物用水淬灭, pH 值用加入 8N NaOH(水溶液)调节到 14。然后将水层用 DCM 萃取。将有机层用 sat. NaHCO_3 (aq), 盐水洗涤并浓缩, 得到化合物 156-5(1.3 g, 88%), 为黄色固体, 将其直接用于下一步骤。MS ESI 计算值 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{INO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306, 实测值 306。

步骤 5: 将化合物 156-5(1.3 g, 0.0043 mmol)的 Ac_2O (6 mL)溶液在 90 °C 下搅拌 2 小时。将混合物浓缩, 并

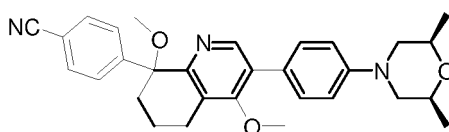
加入 4 N NaOH (aq) (4.3 mL, 0.017 mol)。将混合物在 80℃ 下搅拌 2 小时。然后将水层用 DCM 萃取。将有机层浓缩, 得到粗产物, 将其用硅胶色谱纯化(PE: EtOAc= 3:1), 得到化合物 156-6(0.82 g, 33%), 为黄色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 4.59 (brs, 1 H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (br. s., 1H), 2.77 (br. s., 2H), 2.19 (br. s., 1H), 1.94 (br. s., 1H), 1.71 (br. s., 2H). **MS ESI** 计算值 C₁₀H₁₂INO₂ [M+H]⁺ 306, 实测值 306.

步骤 6: 向化合物 156-6(0.8 g, 0.0026 mol)和化合物 156-7 的二氧六环 (8 mL)和 H₂O (2 mL)混合溶液中加入碳酸钠(0.69 g, 0.0065 mol)。将混合物充入氮气并加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.19 g, 0.26 mmol)。然后将混合物在 100℃ 下回流 2 小时。将混合物用硅藻土垫过滤, 将滤液浓缩, 得到粗产物, 将其用硅胶色谱法(PE: EtOAc= 1:2)纯化, 得到化合物 156-8(0.66 g, 68%), 为黄色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1 H), 7.37 (d, *J*=8.82 Hz, 2H), 6.91 (d, *J*=8.82 Hz, 2H), 4.65 (t, *J*=6.84 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.79-3.68 (m, 2H), 3.47 (d, *J*=11.03 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.82-2.63 (m, 2H), 2.41 (t, *J*=11.03 Hz, 2H), 2.27-2.14 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.73 (t, *J*=8.16 Hz, 2H), 1.22 (d, *J*=6.17 Hz, 7H). **MS ESI** 计算值 C₂₂H₂₈N₂O₃ [M+H]⁺ 369, 实测值 369.

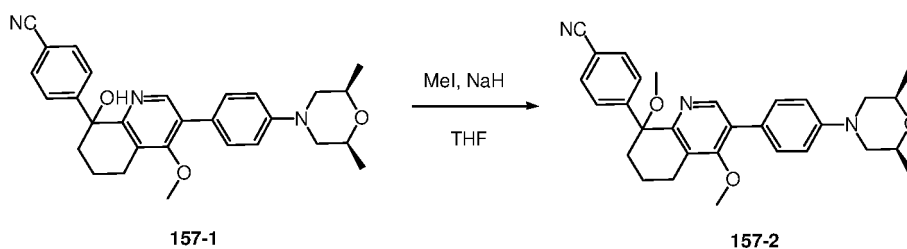
步骤 7: 向化合物 156-8(0.66 g, 0.0018 mol)的 CHCl₃(10 mL)溶液中加入 MnO₂ (1.56 g, 0.018 mol)。将混合物回流过夜。将混合物用硅藻土垫过滤, 将滤液浓缩, 得到粗产物, 将其用硅胶色谱法(PE: EtOAc= 1:2)纯化, 得到化合物 156-9(0.57 g, 86%), 为黄色固体。**MS ESI** 计算值 C₂₂H₂₆N₂O₃ [M+H]⁺ 367, 实测值 367.

步骤 8: 在氮气氛下, 于 -65℃ 向化合物 156-10(124 mg, 0.682 mmol)的 THF(2 mL)溶液滴加 n-BuLi (0.3 mL, 0.75 mmol)。将混合物在 -65℃ 下进行 0.5 小时搅拌, 然后滴加化合物 156-9 (200 mg, 0.546 mmol)的 THF (1 mL)。将混合物在 -65℃ 下搅拌 1 小时, 0℃ 下再 1 小时。TLC 显示底物被完全消耗掉。将反应混合物用 sat.NaHCO₃ (aq) 淬灭并用乙酸乙酯稀释。将有机层浓缩, 得到粗产物, 将其用硅胶色谱纯化(PE: EtOAc= 3:1), 得到标题化合物(65 mg, 30%), 为黄色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=8.38 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=8.82 Hz, 2H), 7.27 (d, *J*=8.38 Hz, 2H), 6.92 (d, *J*=8.82 Hz, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.76 (ddd, *J*=10.14, 6.17, 2.21 Hz, 2H), 3.49 (s, 1 H), 3.46 (s, 4H), 2.91-2.74 (m, 2H), 2.42 (t, *J*=11.25 Hz, 2H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.85 (brs, 1H), 1.55 (brs, 1H), 1.22 (d, *J*=6.17 Hz, 6H). **MS ESI** 计算值 C₂₉H₃₁N₃O₃ [M+H]⁺ 470, 实测值 470.

实施例 157



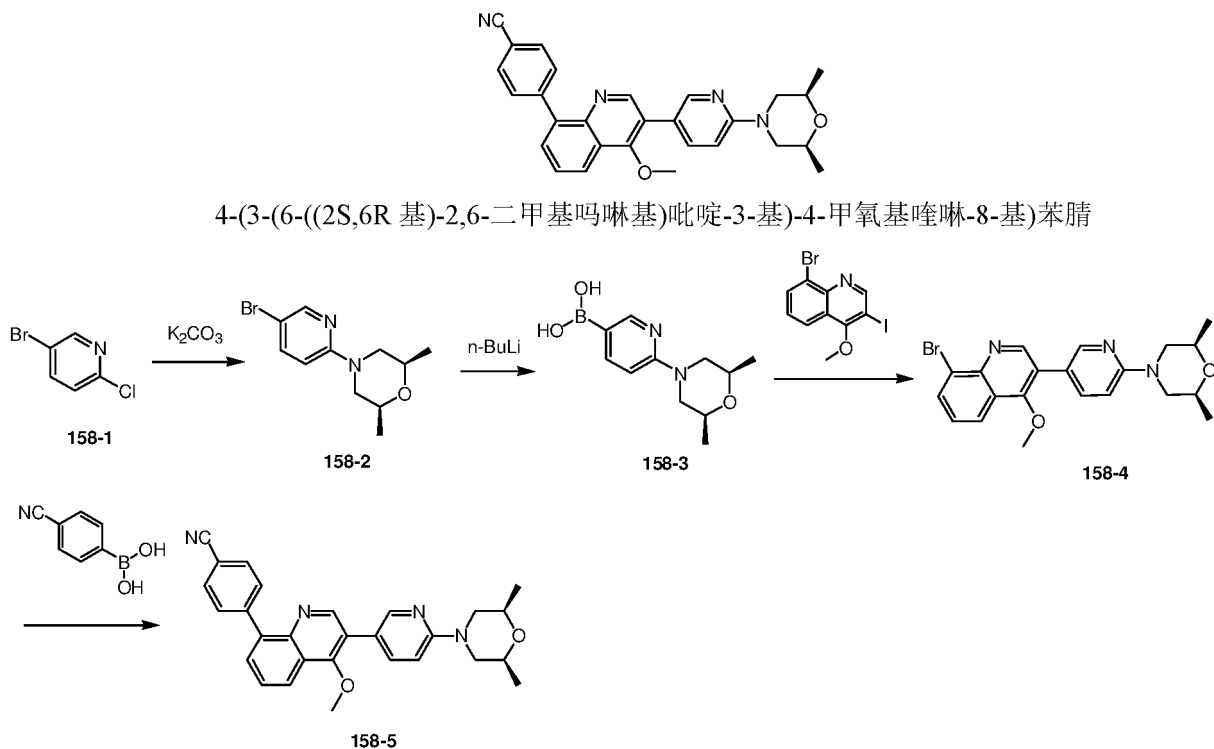
4-(3-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啡啉)苯基)-4,8-二甲氧基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)苯甲腈



在 0℃ 下, 向化合物 157-1 的溶液(80 mg, 0.171 mmol)的 THF(3 mL)溶液中加入 NaH(27.3 mg, 0.682 mmol), 将悬浮液在 0℃ 搅拌 10 分钟。加入 MeI(29 mg, 0.204 mmol)的 THF(1 mL)溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。TLC 显示化合物 157-1 完全耗尽。将混合物浓缩, 得到粗产物, 将其用预 TLC 纯化(PE: EtOAc= 3:1), 得到标题化合物(40 mg, 40%), 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1 H), 7.63 (d, *J*=8.28 Hz, 2

H), 7.56-7.49 (m, 2 H), 7.41 (d, $J=8.28$ Hz, 2 H), 7.02 (d, $J=8.78$ Hz, 2 H), 3.90-3.79 (m, 2 H), 3.59 (br. s., 1 H), 3.57-3.51 (m, 4 H), 3.27 (s, 3 H), 3.10-3.00 (m, 1 H), 2.87-2.76 (m, 1 H), 2.51 (t, $J=11.17$ Hz, 2 H), 2.33 (dd, $J=13.30, 4.02$ Hz, 1 H), 2.14 (br. s., 1 H), 2.00-1.90 (m, 1 H), 1.84 (d, $J=6.78$ Hz, 1 H), 1.31 (d, $J=6.27$ Hz, 6 H). **MS ESI** 计算值 $C_{30}H_{33}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 484, 实测值 484.

实施例 158



步骤 1: 向 5-溴-2-氯-吡啶(5.0 g, 26.2 mmol)的 DMF(18 mL)溶液中加入(2S, 6R)-2,6-二甲基吗啉(4.0 g, 34.8 mmol)和碳酸钾(8.0 g, 58 mmol)。将反应液在 90℃下搅拌 6 小时后过滤, 滤饼并用乙酸乙酯洗涤。将滤液浓缩后, 粗产物用硅胶柱纯化, 得到化合物 158-2(6 g, 产率 84.9%), 为黄色油状物。MS ESI 计算值 $C_{11}H_{15}BrN_2O$ $[M+H]^+$ 271, 实测值 271.

步骤 2: 向化合物 158-2(3.7g, 13.7mmol)的四氢呋喃(30 mL)溶液中加入正丁基锂(8.3mL, 20.6mmol), 在-78℃和氮气下搅拌 30 分钟。向该反应混合物中加入硼酸三异丙酯(7.8g, 41.2mmol), 并在-78℃搅拌 3 小时。将混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 将残余物用硅胶柱纯化, 得到化合物 158-3(1.3g, 产率 40.2%), 为棕色固体。MS ESI 计算值 $C_{11}H_{17}BN_2O_3$ $[M+H]^+$ 237, 实测值 237.

步骤 3: 向 8-溴-3-碘-4-甲氧基喹啉(500mg, 1.37mmol)的四氢呋喃(4 mL), 水(1 mL)和 DMF(1 mL)的混合溶液中加入化合物 158-3(324mg, 1.37mmol), Pd(dppf)Cl₂(100.3mg, 1.37mmol)和 碳酸钠(290mg, 2.74mmol), 将反应液在 60℃搅拌 3 小时。然后将反应液倾入水中, 用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗品化合物 158-4(400mg, 产率 68.4%), 为棕色固体。MS ESI 计算值 $C_{21}H_{22}BrN_3O_2$ $[M+H]^+$ 428, 实测值 428.

步骤 4: 向化合物 158-4(200mg, 0.466mmol)的四氢呋喃(3 mL), 水(0.5 mL)和 DMF(0.5 mL)的混合溶液中加入(4-氰基苯基)硼酸(206mg, 1.4mmol), Pd(dppf)Cl₂(34mg, 0.0466mmol)和碳酸钠(100mg, 0.932mmol)。将反应液在 70℃搅拌 4 小时。然后倒入水中并用乙酸乙酯萃取, 将有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩,

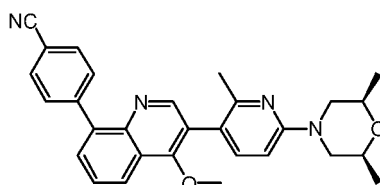
粗产品经制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物(100mg, 产率 47.8%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31(d, *J* =7.2 Hz, 1H), 7.78-7.87 (m, 5H), 7.66-7.71 (m, 2H), 6.78 (d, *J* =8.8 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* =12 Hz, 2H), 3.76 (s, 5H), 2.63 (t, *J* =11.6 Hz, 2H), 1.31 (d, *J* =6.4 Hz, 7H). MS ESI 计算值 C₂₈H₂₆N₄O₂ [M+H]⁺ 451, 实测值 451.

表 13 中所示化合物由化合物 158-4 与相应的硼酸合成

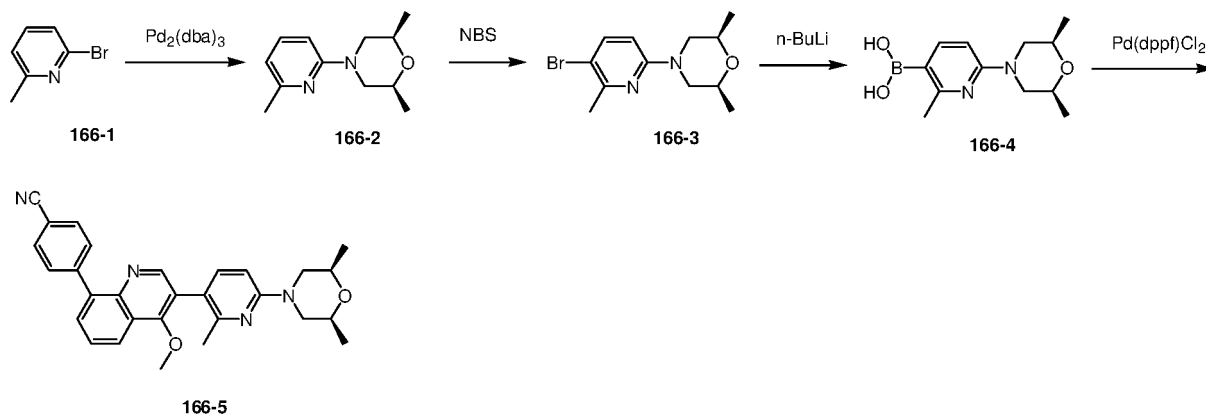
实施例	结构	NMR
159		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27(d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 7.65-7.81 (m, 7H), 6.78 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> =12.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 5H), 2.63 (t, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H), 1.29 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 7H). MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 494, 实测值 494.
160		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.24(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.61-7.85 (m, 5H), 7.32-7.34 (m, 2H), 6.78 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> =12.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 5H), 2.63 (t, <i>J</i> =11.4 Hz, 2H), 1.29 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 7H). MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₃ [M+H] ⁺ 510, 实测值 510.
161		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30(d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 8.05-8.07 (m, 2H), 7.89-7.92 (m, 3H), 7.67-7.75 (m, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.12 (s, 4H), 1.30 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 9H). MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₄ S [M+H] ⁺ 504, 实测值 504.
162		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.83 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31(d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.75-7.87 (m, 1H), 7.75-7.87 (m, 4H), 7.61-7.65 (m, 3H), 7.34-7.44 (m, 3H), 6.70 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> =12 Hz, 2H), 3.68 (s, 5H), 2.53 (t, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H), 1.23 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 6H). MS ESI 计算值 C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 426, 实测值 426.
163		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.87 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.25-8.28 (m, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.84-7.86 (m, 1H), 7.66-7.71 (m, 3H), 7.29-7.31 (m, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 5H), 2.59-2.65 (m, 5H), 1.29 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 6H). MS ESI 计算值 C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 441, 实测值 441.

164		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.62-7.71 (m, 3H), 7.23-7.25 (m, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 4.13 (d, <i>J</i> =12 Hz, 2H), 3.76 (s, 5H), 3.14 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 2.61 (t, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H), 1.31 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 6H), 1.28 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 6H). MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 503, 实测值 503.
165		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.82 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25-8.27(m, 1H), 7.76-7.77 (m, 1H), 7.55-7.64 (m, 3H), 6.70 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.10 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H), 3.68-3.75 (m, 8H), 2.56(t, <i>J</i> =11.8 Hz, 2H), 1.23 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 7H). MS ESI 计算值 C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 430, 实测值 430.

实施例 166



4-(3-(6-((2S, 6R)-2,6-二甲基吗啉)-2-甲基吡啶-3-基)-4-甲氧基喹啉-8-基)苯甲腈



步骤 1: 向 2-溴-6-甲基吡啶(3g, 17.4 mmol)的甲苯(50 mL)溶液中, 分别加入 Xantphos (1.7g, 3.48mmol), (2S,6R)-2,6-二甲基吗啉(6g, 52.2mmol), 叔丁醇钾(3.9g, 34.8mmol), Pd₂(dba)₃ (1.6g, 1.74mmol)。将反应混合物在 110℃搅拌 2 小时, 然后倒入水中, 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 将有机层用盐水洗涤, 过滤, 并用硫酸钠干燥。浓缩后, 用硅胶柱纯化得到化合物 166-2(2.4g, 产率 66.7%), 为白色固体。MS ESI 计算值 C₁₂H₁₈N₂O [M+H]⁺ 207, 实测值 207.

步骤 2: 向化合物 166-2(2.4g, 11.6mmol)的 DMF 溶液(30 mL)中加入 NBS(1.65g, 9.3mmol)。将反应液在室温下搅拌 6 小时, 倒入水中, 然后用乙酸乙酯(30 ×3 mL)萃取, 将有机相用硫酸钠干燥, 浓缩后, 粗品用硅胶柱纯化得到化合物 166-3(0.86g, 产率 25.9%), 为白色固体。MS ESI 计算值 C₁₂H₁₇BrN₂O [M+H]⁺ 285, 实测值 285.

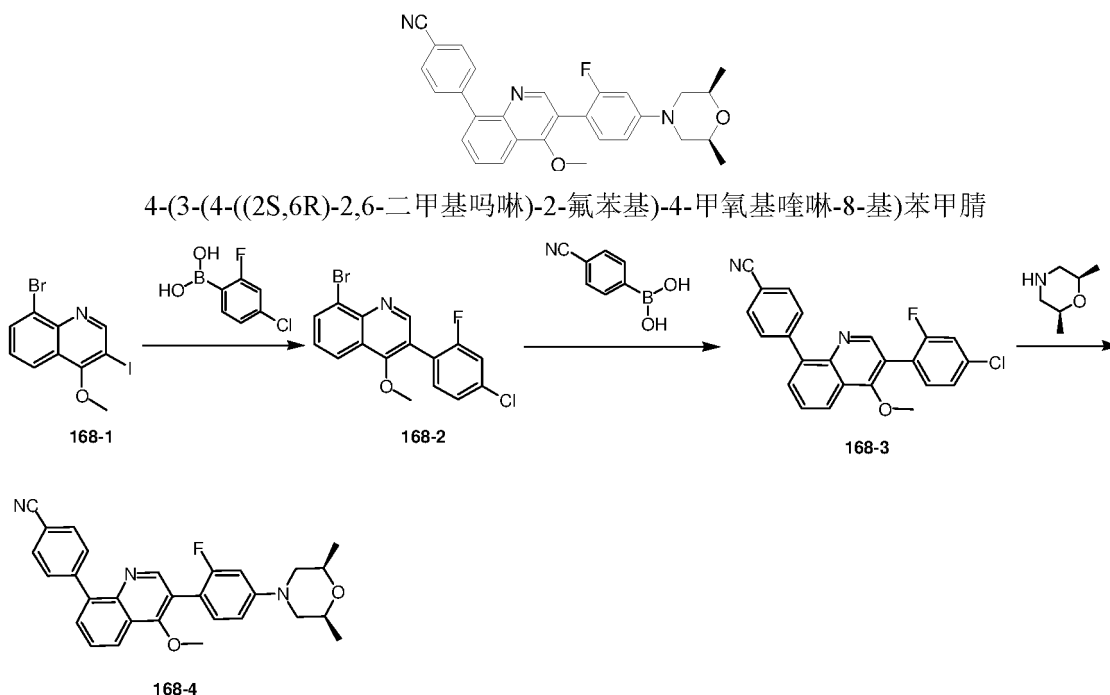
步骤 3: 在-78℃向化合物 166-3(0.86g, 3mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液中加入正丁基锂(1.8mL, 4.5mmol)溶液。将反应液在-78℃下搅拌 30 分钟。然后加入硼酸三异丙酯(846mg, 4.5mmol)。然后将反应物倾入水中, 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 将有机相用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粗品化合物 166-4(375mg), 为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{12}H_{19}BN_2O_3$ $[M+H]^+$ 251, 实测值 251.

步骤 4: 将(6-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)-2-甲基吡啶-3-基)硼酸(375mg, 1.5mmol), 4-(3-溴-4-甲氧基喹-8-基)苯甲腈(340mg, 1mmol)和碳酸钠(212mg, 2mmol)溶在 DMF(3 mL), 水(3 mL)和 四氢呋喃(15 mL)中, 向溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂(73mg, 0.1mmol), 然后将反应于 70 °C 搅拌 2 小时。然后倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 将有机层用盐水洗涤, 硫酸钠干燥。粗品用制备 HPLC 纯化, 得到标题化合物(55mg, 产率 8%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.29 (d, *J* =8.0 Hz, 1H), 7.93-7.95(m, 2H), 7.84-7.89 (m, 3H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 6.82 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* =12 Hz, 2H), 3.63-3.65 (m, 5H), 2.62-2.66 (m, 2H), 2.22(s, 2H), 1.19 (d, *J* =6.0 Hz, 7H). MS ESI 计算值 $C_{29}H_{28}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 465, 实测值 465.

表 14 中所示化合物由相应的芳基卤代物合成

实施例	结构	NMR
167		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.65-7.84(m, 6H), 6.64 (s, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> =12.8 Hz, 2H), 3.74-3.78 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.61 (s, 1H), 2.18(s, 3H), 1.29 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 6H). MS ESI 计算值 $C_{29}H_{28}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 465, 实测值 465.

实施例 168



步骤 1: 向化合物 168-1 (1.8 g, 5 mmol)在 THF/H₂O/DMF(15/3/3 mL)中的溶液中加入(4-氯-2-氟苯基)硼酸

(0.87 g, 5 mmol) , 加入 Pd(dppf)Cl₂(350 mg, 0.5 mmol)和碳酸钠(1.1 g, 10 mmol)在室温下进行。将反应混合物于 70℃搅拌 4 小时。将反应混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取, 将有机层用硫酸钠干燥, 浓缩。将残余物用硅胶层析柱洗脱用 PE / EtOAc (15/ 1)纯化, 得到化合物 168-2(1.158 g, 产率 63.3%), 为棕色固体。MS ESI 计算值 C₁₆H₁₀BrClFNO [M+H]⁺366, 实测值 366。

步骤 2: 向化合物 168-2 (0.4 g, 1 mmol)在 THF/H₂O/DMF(5/1/1 mL)中的溶液中加入(4-氰基苯基)硼酸(0.2 g, 1.4 mmol), 加入 Pd(dppf)Cl₂(73 mg, 0.1 mmol)和碳酸钠(0.4 g)在室温下进行。将反应混合物于 70℃搅拌 5 小时。将反应混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取, 将有机相用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用硅胶层析柱洗脱用 PE / EtOAc (10/1)纯化, 得到化合物 168-3(158 mg, 产率 43.2%), 为棕色固体。MS ESI 计算值 C₂₃H₁₄ClFN₂O [M+H]⁺389, 实测值 389。

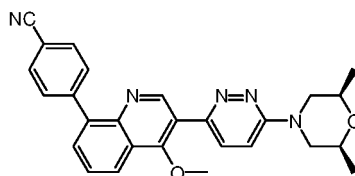
步骤 3: 标题化合物(100 mg, 收率 55.6%)由前述方法制备, 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.34 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.85-7.60 (m, 6H), 7.37 (t, J= 6.4 Hz, 1H), 6.82-6.71 (m, 2H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.53 (t, J= 11.2 Hz, 2H), 1.31 (d, J= 6.8 Hz, 6H)。MS ESI 计算值 C₂₉H₂₆FN₃O₂ [M+H]⁺468, 实测值 468。

表 15 中所示化合物由化合物 168-1 与相应的硼酸合成

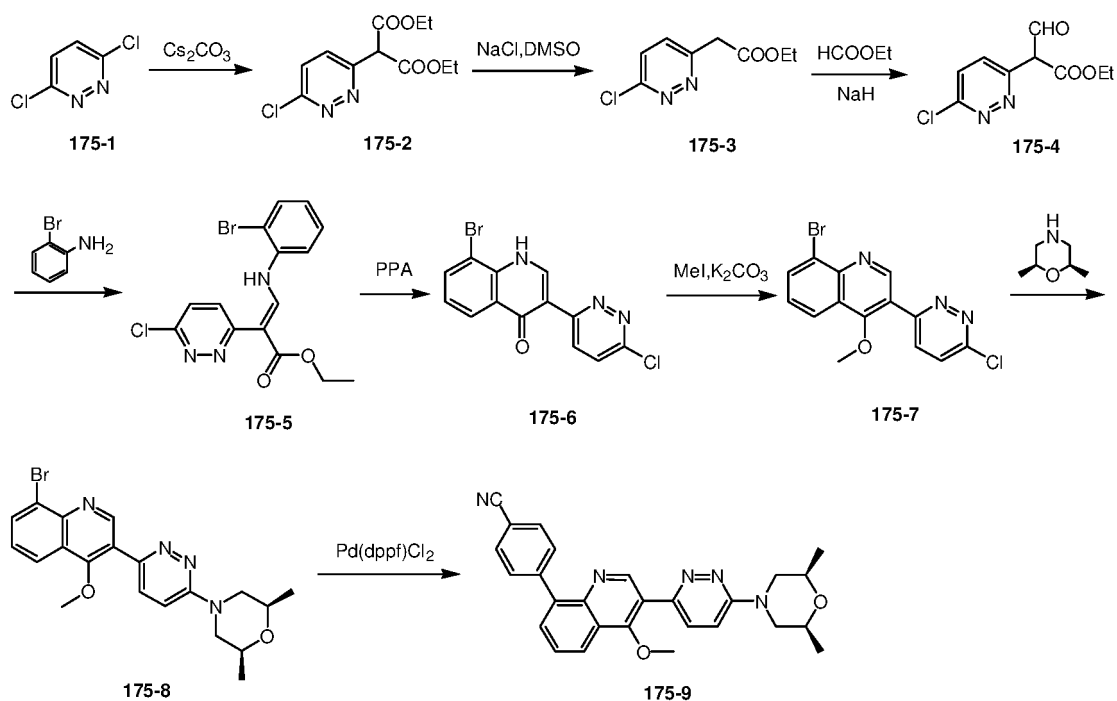
实施例	结构	NMR
169		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.35 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.85-7.60 (m, 6H), 7.21 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 3.65-3.50 (m, 5H), 2.49 (t, J= 11.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.29 (d, J= 6.4 Hz, 6H)。MS ESI 计算值 C ₃₀ H ₂₉ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 464, 实测值 464。
170		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.55-3.52 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 1.30 (d, 6H)。MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 484, 实测值 484。
171		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.22 (s, 1H), 8.45 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.40-8.30 (m, 1H), 7.37 (t, J= 6.4 Hz, 1H), 7.85-7.60 (m, 7H), 7.35-7.25 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 5H), 3.62-3.50 (m, 2H), 2.53 (t, J= 11.2 Hz, 2H), 1.30 (d, J= 6.0 Hz, 6H)。MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₂₆ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 451, 实测值 451。

172		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.85-7.60 (m, 5H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.10-7.00 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.42-3.30 (m, 2H), 2.53 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H). MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₆ FN ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 468, 实测值 468.
173		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.74 (s, 1H), 8.25-8.15 (m, 1H), 7.75-7.50 (m, 7H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 1H), 3.90-3.875 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.39 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 1.13 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H). MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 484, 实测值 484.
174		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.85-7.60 (m, 7H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.03 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.51 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H). MS ESI 计算值 C ₃₀ H ₂₉ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 464, 实测值 464.

实施例 175



4-(3-(6-((2S, 6R)-2,6-二甲基吗啉)哒嗪-3-基)-4-甲氧基喹啉-8-基)苯甲腈



步骤 1: 向化合物 175-1 (40 g, 270 mmol)与丙二酸二乙酯(61 mL, 410 mmol)在 DMSO (80 mL)中的溶液中加入碳酸铯(176 g, 540 mmol)在室温下进行。将反应物在 110 摄氏度下搅拌 1 小时。将反应混合物倒入水中,并用 EtOAc 萃取。将有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗产物经硅胶色谱法(PE: EtOAc= 10:1)纯化,得到化合物 175-2(52 g, 产率 71%), 为无色油状物。**MS ESI** 计算值 $C_{11}H_{13}ClN_2O_4$ $[M+H]^+$ 273, 实测值 273.

步骤 2: 将化合物 175-2(52 g, 190 mmol), 氯化钠(45 g, 760 mmol)和 H_2O (5 mL)加入 DMSO(300 mL)中, 反应混合物在 150-160 摄氏度下搅拌 2 小时。将反应混合物倒入水中, 并用 EtOAc 萃取。将有机层在减压下浓缩。将粗产物经硅胶色谱法(PE: EtOAc= 5:1)纯化, 得到化合物 175-3(30 g, 产率 79%), 为无色油状物。**MS ESI** 计算值 $C_8H_9ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 201, 实测值 201.

步骤 3: 在 0 摄氏度氮气氛下, 向化合物 175-3 (20 g, 100 mmol)在 HCO_2Et (200 mL)中的溶液中加入 NaH (8.4 g, 350 mmol)。将反应在室温下搅拌 2 小时。将混合物倒入 5%盐酸水溶液, 并用 EtOAc 萃取。将有机层用 Na_2CO_3 水溶液及用 Na_2SO_4 干燥。将粗产物经硅胶色谱法纯化(PE: EtOAc= 8:1)纯化, 得到化合物 175-4(6 g, 产率 26%), 为无色油状物。**MS ESI** 计算值 $C_9H_9ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ 229, 实测值 229.

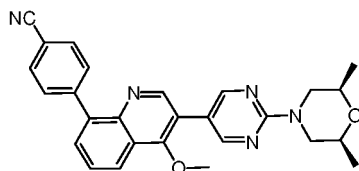
步骤 4: 将化合物 175-4(5 g, 22 mmol)和 2-溴苯胺(3.8 g, 22 mmol)在 EtOH (100 mL)中的溶液于 70℃下搅拌 20 小时。将反应混合物冷却至室温。粗产物用过滤收集, 得到化合物 175-5(5 g, 产率 57%), 为黄色固体。**MS ESI** 计算值 $C_{15}H_{13}BrClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 382, 实测值 382.

步骤 5: 将化合物 175-5 (4.4 g, 11.5 mmol)溶解在 PPA (50 mL)中。将混合物在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物倾入冰水中。将产物用过滤收集, 得到化合物 175-6(3 g, 产率 77%), 为黄色固体。**MS ESI** 计算值 $C_{13}H_7BrClN_3O$ $[M+H]^+$ 335, 实测值 335.

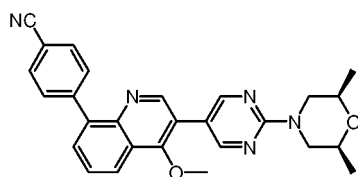
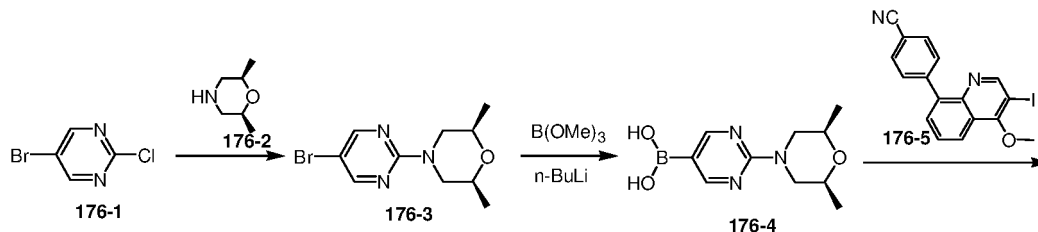
步骤 6: 化合物 175-6 的溶液(1.4 g, 4.2 mmol), CH_3I (887 mg, 6.2 mmol)和 Ag_2CO_3 (2.3 g, 8.4 mmol)在 DMF (20 mL)中, 于 70℃下搅拌 4 小时。将反应混合物倒入水中, 并用 DCM 萃取。将有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗产物经硅胶色谱法(PE: EtOAc= 1:1)纯化, 得到化合物 175-7(540 mg, 收率 37%), 为黄色固体。**MS ESI** 计算值 $C_{14}H_9BrClN_3O$ $[M+H]^+$ 350, 实测值 350.

步骤 7: 将化合物 175-7(540 mg, 1.55 mmol)的(2S,6R)-2,6-二甲基吗啉(1 mL)中的溶液, 在 120 摄氏度下搅拌 2 小时。将反应混合物倒入水中, 并用 DCM 萃取。将合并的有机层, 用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 得到化合物 175-8(663 mg, 100%), 为黄色固体。将粗产物直接用于下一步骤无需进一步纯化。**MS ESI** 计算值 $C_{20}H_{21}BrN_4O_2$ $[M+H]^+$ 429, 实测值 429.

步骤 8: 化合物 175-8 的溶液(663 mg, 1.55 mmol), (4-氰基苯基)硼酸(251 mg, 1.7 mmol), 加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (117 mg, 0.16 mmol)和碳酸钠(329 mg, 3.1 mmol)在 THF/ H_2O /DMF(10/2/2)溶液在 90 摄氏度下搅拌 3 小时。将反应混合物过滤, 并在 EtOAc 和水之间分配, 将有机层干燥并浓缩。将粗产物用制备 HPLC 纯化, 得到标题化合物(90 mg, 收率 13%), 为黄色固体。¹H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.96 (s, 1H), 8.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81-7.61 (m, 6H), 4.29 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.81 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 5.6 Hz, 6H). **MS ESI** 计算值 $C_{27}H_{25}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 452, 实测值 452.



4-(3-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-5-基)-4-甲氧基喹啉-8-基)苯甲腈



176-6

步骤 1: 将化合物 1 (3 g, 15.5 mmol) 溶解在化合物 176-2 (1.8 g, 15.5 mmol), 然后搅拌 2 小时, 在 100 摄氏度。将溶液在 EtOAc 和水之间分离, 有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 176-3 (3.1 g, 74%), 为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{10}H_{14}BrN_3O$ $[M+H]^+$ 272, 实测值 272.

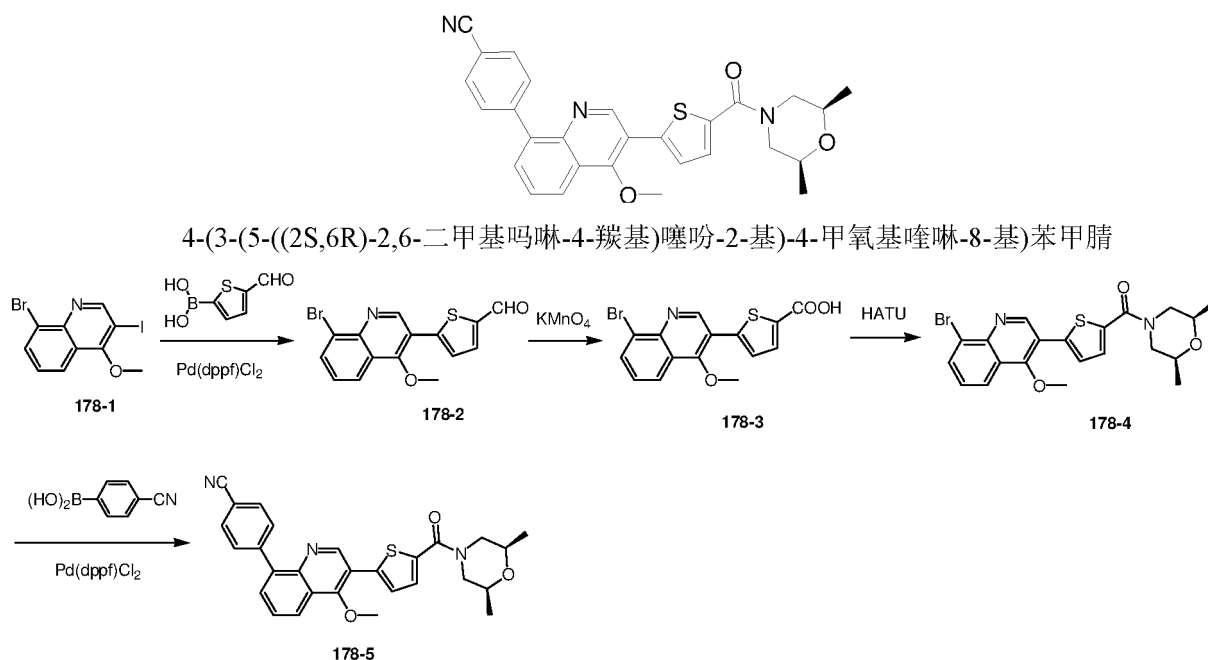
步骤 2: 将化合物 176-3 (4.2 g, 15.4 mmol) 溶解于 THF (40 mL) 中, 加入 n-BuLi (9.2 mL, 23.1 mmol), 然后逐滴加入到溶液中, 在 -78 摄氏度。将其搅拌添加后 30 分钟再。然后 $B(OMe)_3$ (4.8 g, 46.2 mmol) 逐滴加入。然后将其温热至 0 °C 及搅拌 3 小时。将反应混合物在 EtOAc 和水, 将有机层之间的分离, 合并, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物 176-4 (2.6 g, 72%), 为棕色固体。MS ESI 计算值 $C_{10}H_{16}BN_3O_3$ $[M+H]^+$ 237, 实测值 237.

步骤 3: 标题化合物由前述方法制备 (23 mg, 10%), 为棕色固体。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.85-7.60 (m, 6H), 4.63 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75-3.61 (m, 2H), 2.68 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). MS ESI 计算值 $C_{27}H_{25}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 452, 实测值 452.

表 16 中所示化合物由相应的芳基卤代物合成

实施例	结构	LC-MS & NMR
177		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.35-8.20 (m, 2H), 7.85-7.60 (m, 6H), 4.17 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.68 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). MS ESI 计算值 $C_{27}H_{25}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 452, 实测值 452.

实施例 178



步骤 1: 向化合物 178-1 的溶液(500 mg, 1.4 mmol), (5-甲酰噻吩-2-基)硼酸(270 mg, 1.7 mmol)和碳酸钠(300 mg, 2.8 mmol)在 DMF (2 mL)中/ H₂O(2 mL)/ THF(10 mL)溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂(102 mg, 0.14 mmol)。将混合物于 70℃ 搅拌 2 小时。将混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取, 将有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 浓缩。残余物用柱层析纯化(PE/EtOAc= 5:1)得到化合物 178-2(438 mg, 91.6%), 以得到为棕色固体。

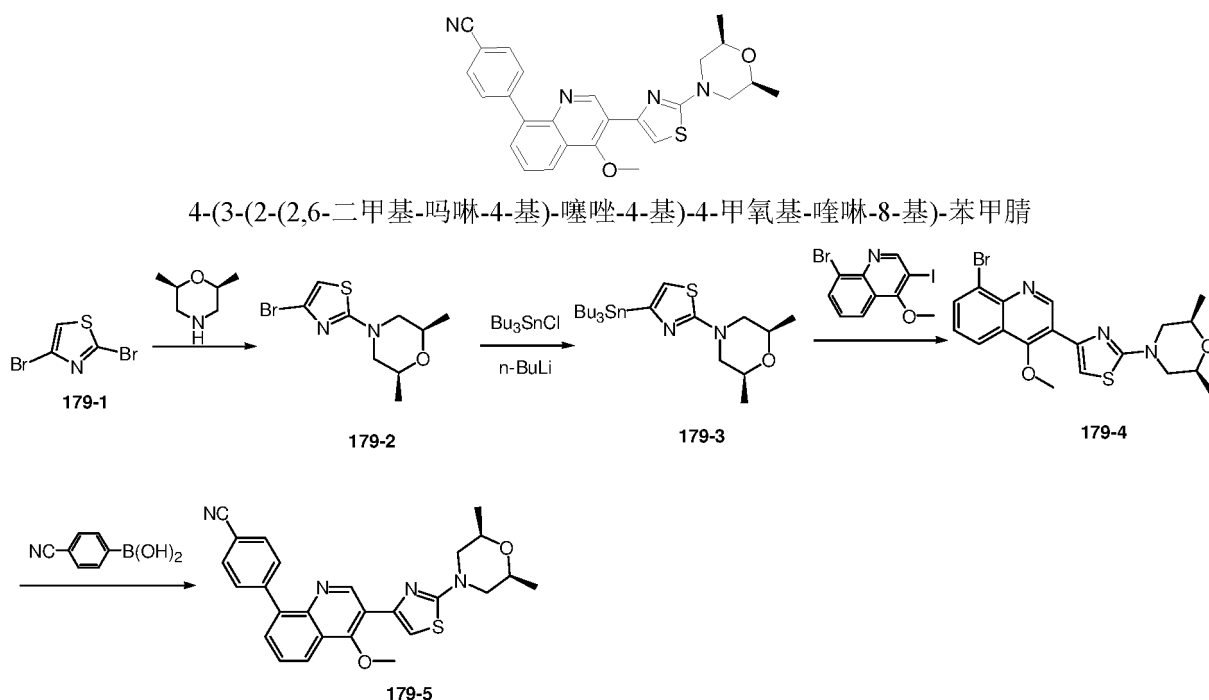
MS ESI 计算值 C₁₅H₁₀BrNO₂S [M+H]⁺ 348, 实测值 348。

步骤 2: 向化合物 178-2(438 mg, 1.25 mmol)和高锰酸钾(200 mg, 1.25 mmol)在丙酮(15 mL)中的溶液中加入磷酸二氢钠(300 mg, 2.5 mmol)。将混合物在室温下搅拌 4 小时。棕色的 MnO₂ 沉淀过滤, 将丙酮除去真空, 将混合物用 1N HCl 酸化并用 EtOAc 萃取。将有机相用硫酸钠干燥并浓缩, 得到化合物 178-3(350 mg, 76.4%), 为棕色固体。**MS ESI** 计算值 C₁₅H₁₀BrNO₃S [M+H]⁺ 364, 实测值 364。

步骤 3: 向化合物 178-3(350 mg, 1 mmol)的溶液中, 加入 HATU(384 mg, 1 mmol)和(2S, 6R)-2,6-二甲基吗啉(138 mg, 1.2 mmol)的 DMF (10 mL)中加入 DIPA(387 mg, 3 mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾入 H₂O 中, 用 EtOAc 萃取, 将有机相用硫酸钠干燥并浓缩。残余物用纯化, 用石油醚/乙酸乙酯= 2:1, 得到化合物 178-4(265 mg, 59.8%), 为棕色固体柱纯化。**MS ESI** 计算值 C₂₁H₂₁BrN₂O₃S [M+H]⁺ 461, 实测值 461。

步骤 4: 向化合物 178-4(265 mg, 0.6 mmol), (4-氰基苯基)硼酸(106 mg, 0.72 mmol)和碳酸钠(127 mg, 1.2 mmol)在 DMF(2 mL)/ H₂O(溶液 2 mL)/ THF(10 mL)溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂(45 mg, 0.06 mmol)。将混合物于 70℃ 搅拌 2 小时。将反应混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取, 将有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 浓缩。将残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物(32 mg, 收率 11%), 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (s, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 4H), 7.74-7.68(m, 2H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 4.03(s, 3H), 3.67 (s, 1H), 1.24(d, 6H)。 **MS ESI** 计算值 C₂₈H₂₅N₃O₃S [M+H]⁺ 484, 实测值 484。

实施例 179



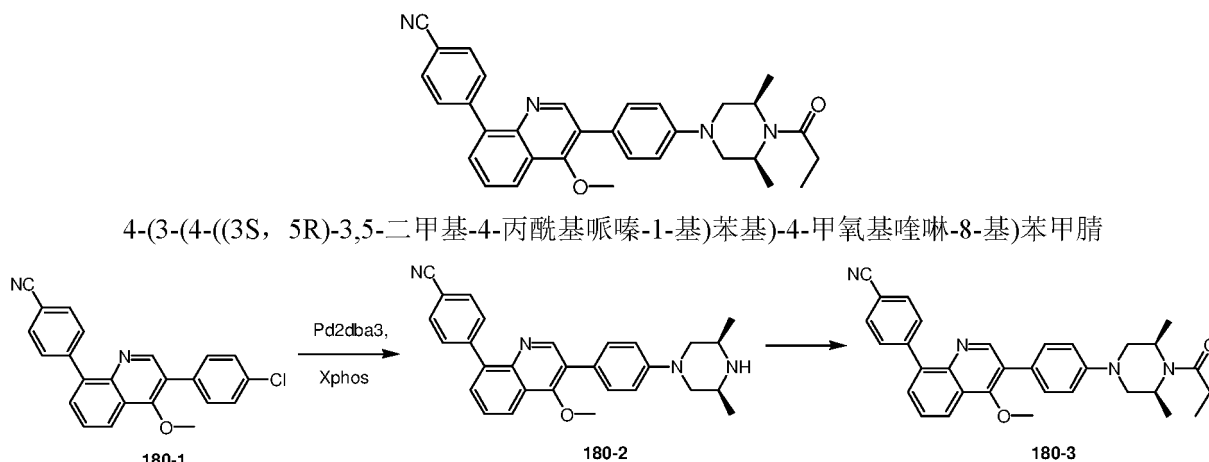
步骤 1: 向在 DMF (60 mL) 中的化合物 179-1 (5.0 g, 20.5 mmol) 和 (2S,6R)-2,6-二甲基吗啉 (3.55 g, 30.9 mmol) 的溶液中加入 K_2CO_3 (5.7 g, 41 mmol)。将混合物于 70℃ 搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 然后倒入水中, 将混合物用 EtOAc 萃取, 经硫酸钠干燥和浓缩。残余物经柱纯化, 得到化合物 179-2 例 (5.56 g, 产率 99%), 为黄色油状物。MS ESI 计算值 $C_9H_{13}BrN_2OS$ $[M+H]^+$ 277, 实测值 277。

步骤 2: 向化合物 179-2 (500 mg, 1.8 mmol) 的 THF (10 mL) 中的溶液中加入 n-BuLi (0.8 mL, 2.5M 的 THF 溶液), 在 -78 摄氏度时, 混合物在 -78 摄氏度下搅拌 1 小时, 然后 $SnBu_3Cl$ (650 mg, 2 mmol) 加入在 -78℃ 及在 -78 摄氏度下搅拌 1 小时。将反应混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到化合物 179-3 (0.7 g, 产率 79%), 为无色油状物。MS ESI 计算值 $C_{21}H_{40}N_2OSSn$ $[M+H]^+$ 489, 实测值 489。

步骤 3: 向化合物 179-3 (500 mg, 1.2 mmol) 和 8-溴-3-碘-4-甲氧基喹啉 (230 mg, 0.6 mmol) 在甲苯 (10 mL) 中的溶液中加入钯四三苯基膦 (80 mg, 0.08 mmol)。将混合物在 110 摄氏度下搅拌过夜。将反应混合物在水和 EtOAc 之间分配。将有机层用硫酸钠干燥, 浓缩, 得到化合物 179-4 (50 mg, 产率 12%), 为黄色固体。MS ESI 计算值 $C_{19}H_{20}BrN_3O_2S$ $[M+H]^+$ 433, 实测值 433。

步骤 4: 向化合物 179-4 (50 mg, 0.14 mmol) 和 (4-氰基苯基) 硼酸 (48 mg, 0.14 mmol) 在 THF/H₂O/DMF (42 mL, 5 点 01 分 01 秒) 中的溶液中加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (25 mg, 0.03 mmol) 和碳酸钠 (50 mg, 0.5 mmol)。将混合物于 70℃ 搅拌过夜。将反应混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取, 将有机层用硫酸钠干燥, 浓缩。将残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (6 mg, 收率 10%), 为黄色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (s, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 7.75-7.50 (m, 6H), 7.20 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75-3.60 (m, 4H), 2.68 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。MS ESI 计算值 $C_{26}H_{24}N_4O_2S$ $[M+H]^+$ 457, 实测值 457。

实施例 180



步骤 1: 向化合物 180-1(2.0 g, 5.4 mmol)和(2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪(0.8 g, 7 mmol)的甲苯(30 mL)溶液中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (330 mg, 0.3 mmol), Xantphos(350 mg, 0.7 mmol)和 KO^tBu (1.6 g, 15 mmol)。将反应混合物在氮气下于 120°C 搅拌 5 小时, 然后倒入水中。混合物用乙醚($3 \times 30\text{ mL}$)萃取, 有机相经硫酸钠干燥。残余物经柱层析纯化得到化合物 180-2(1.7 g, 产率 70%)为黄色固体。MS ESI 计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449, 实测值 449。

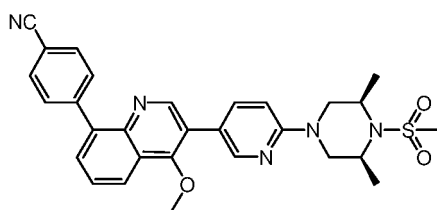
步骤 2: 在室温下向化合物 180-2(90 mg, 0.2 mmol)和三乙胺(200 mg, 2 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入丙酰氯(130 mg, 0.1 mmol)。反应混合物搅拌 1 小时后倒入水中, 用二氯甲烷($2 \times 10\text{ mL}$)萃取, 有机相用硫酸钠干燥。将残余物经制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物(50 mg, 产率 40%)为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 1H), 8.47-8.45 (m, 2H), 7.97-7.81 (m, 4H), 7.62 (d, $J = 3.6\text{ Hz}$, 2H), 7.46 (d, $J = 4.8\text{ Hz}$, 2H), 7.02 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.56 (d, $J = 12.4\text{ Hz}$, 2H), 3.00 (d, $J = 9.6\text{ Hz}$, 2H), 2.51-2.38 (m, 2H), 1.49-1.36 (m, 6H), 1.19 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 3H)。MS ESI 计算值 $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 505, 实测值 505。

表 17 中化合物由化合物 180-2 和相应的酰氯合成

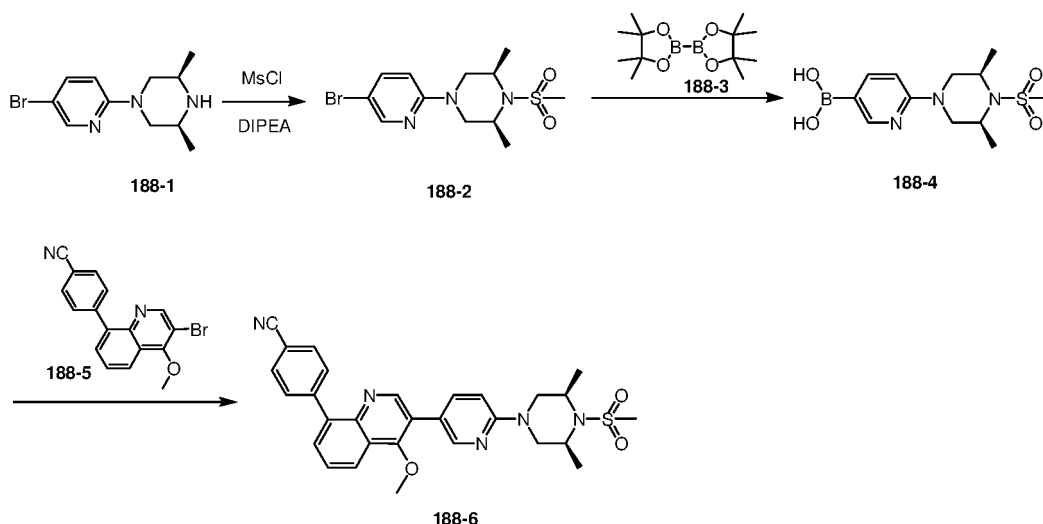
实施例	结构	NMR
181		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 4.8\text{ Hz}$, 4H), 7.53 (d, $J = 4.8\text{ Hz}$, 2H), 7.47-7.40 (m, 7H), 7.16 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 4.32-4.52 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.68 (d, $J = 12.0\text{ Hz}$, 2H), 3.07 (dd, $J = 3.2\text{ Hz}$, $J = 12.0\text{ Hz}$, 2H), 1.44 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 6H)。MS ESI 计算值 $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 553, 实测值 553。
182		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 7.87-7.78 (m, 4H), 7.62 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 7.02 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 4.35 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.54 (d, $J = 12\text{ Hz}$, 2H), 3.03-3.00 (m, 1H), 1.39-1.37 (m, 6H)。MS ESI 计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 507, 实测值 507。

183		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.90 (s, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 7.83-7.81(m, 4H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.35 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.22-4.17 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.54 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 2H), 3.03-3.00 (m, 1H), 1.39-1.37 (m, 6H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). MS ESI 计算值 C ₃₂ H ₃₂ N ₄ O ₃ [M+H] ⁺ 521, 实测值 521.
184		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 7.83-7.80 (m, 4H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.36 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.10 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.54 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.40-1.38 (m, 6H), 0.98 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). MS ESI 计算值 C ₃₃ H ₃₄ N ₄ O ₃ [M+H] ⁺ 535, 实测值 535.
185		¹H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.43 (t, <i>J</i> =4.0 Hz 1H), 7.79 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.56 (d, <i>J</i> =10.8 Hz, 2H), 3.04 (d, <i>J</i> =10.8 Hz, 2H), 1.9-2.0 (m, 8H), 1.56 (s, 6H). MS ESI 计算值 C ₃₃ H ₃₄ N ₄ O ₃ [M+H] ⁺ 535, 实测值 535.
186		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.61(d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 8.34-8.30 (m, 1H), 7.85-7.75 (m, 5H), 7.67-7.55 (m, 5H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (brs, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 1.24 (s, 6H). MS ESI 计算值 C ₃₅ H ₃₁ N ₅ O ₂ [M+H] ⁺ 554, 实测值 554.
187		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.34-8.30 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 5H), 7.70-7.55 (m, 5H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.25 (brs, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (brs, 2H), 3.08 (brs, 2H), 1.45 (s, 6H). MS ESI 计算值 C ₃₃ H ₃₀ N ₆ O ₂ [M+H] ⁺ 543, 实测值 543.

实施例 188



4-(3-(6-(4-甲磺酰基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-吡啶-3-基)-4-甲氧基-喹啉-8-基)-苯甲腈

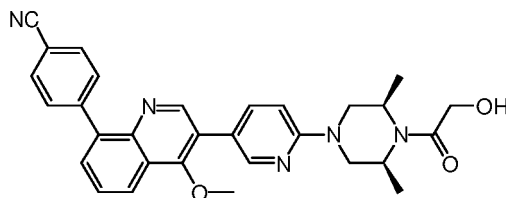


步骤 1: 将 MsCl (290 mg, 2.4 mmol) 慢慢滴加到化合物 188-1 (540 mg, 2 mmol) 以及 DIPEA (774 mg, 6 mmol) 的 DCM (10 mL) 溶液中, 反应于室温下搅拌 30 min, LCMS 监测至反应结束。将混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得粗产物。粗产物用硅胶柱 (MeOH:EtOAc=5:1) 纯化, 得白色固体化合物 188-2 (500 mg, 收率 72%)。MS ESI 计算值 $C_{12}H_{18}BrN_3O_2S[M+H]^+$ 350, 实测值 350。

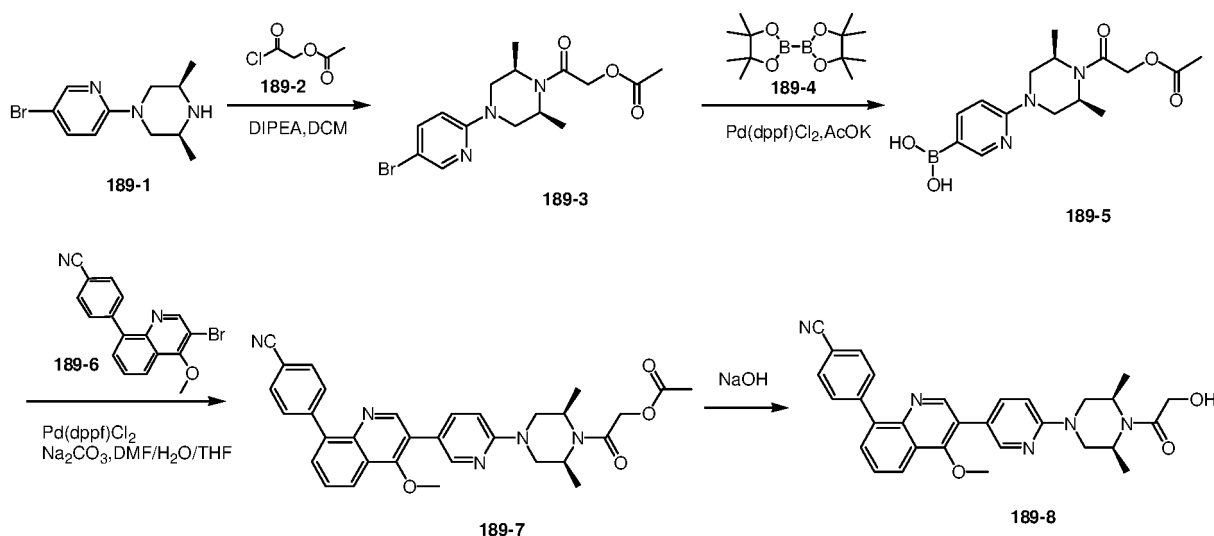
步骤 2: 将 Pd(dppf)Cl₂ (102 mg, 0.14 mmol) 加入到化合物 188-2 (500 mg, 1.4 mmol), 3 (432 mg, 1.7 mmol) 以及 AcOK (300 mg, 2.8 mmol) 的二氧六环 (10 mL) 溶液中, 反应于 70 °C 下搅拌 2 h, LCMS 监测至反应结束。然后将混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得粗产物。粗产物用硅胶柱 (PE:EtOAc=1:1) 纯化, 得黄色固体化合物 188-4 (460 mg, 收率 100%)。MS ESI 计算值 $C_{12}H_{20}BN_3O_4S[M+H]^+$ 314, 实测值 314。

步骤 3: 标题化合物 (120 mg, 23%) 由前述方法制备, 为黄色固体化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.90-7.73 (m, 7H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.28-4.22 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.29 (dd, *J* = 4.4, 12.8 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H)。MS ESI 计算值 $C_{29}H_{29}N_5O_3S[M+H]^+$ 528, 实测值 528。

实施例 189



4-(3-(6-(4-(2-羟基-乙酰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-吡啶-3-基)-4-甲氧基-喹啉-8-基)-苯甲腈



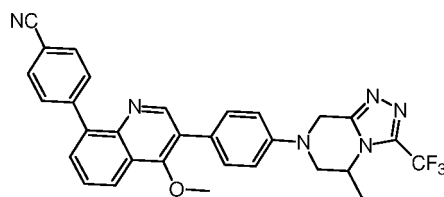
步骤 1: 将化合物 189-2 (227 mg, 1.7 mmol) 加入到化合物 189-1 (300 mg, 1.1 mmol) 以及 DIPEA (430 mg, 3.3 mmol) 的 DCM (30 mL) 溶液中, 反应于 0°C 下搅拌 30 min, LCMS 监测至反应结束。然后将混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得粗产物。粗产物用硅胶柱 (PE:EtOAc=5:1) 纯化, 得红色油状化合物 189-3 (260 mg, 收率 63%)。MS ESI 计算值 C₁₅H₂₀BrN₃O₃[M+H]⁺ 370, 实测值 370。

步骤 2: 将 Pd(dppf)Cl₂ (102 mg, 0.14 mmol) 加入到化合物 189-3 (260 mg, 0.7 mmol), 189-4 (213 mg, 0.84 mmol) 以及 AcOK (205 mg, 2.1 mmol) 的二氧六环 (6 mL) 溶液中, 反应于 100°C 下搅拌 2 h, LCMS 监测至反应结束。然后将混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得粗产物。粗产物用硅胶柱 (PE:EtOAc=1:1) 纯化, 得黄色固体化合物 189-5 (170 mg, 收率 70%)。MS ESI 计算值 C₁₅H₂₂BN₃O₅[M+H]⁺ 336, 实测值 336。

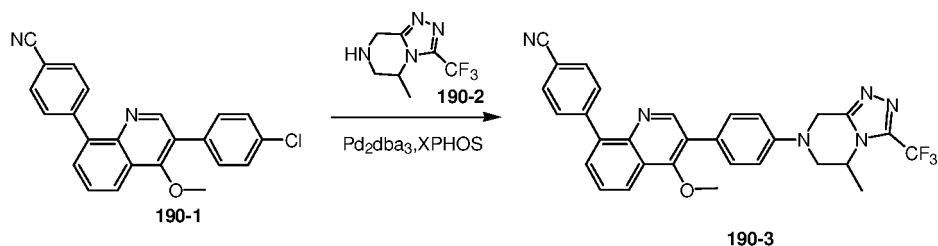
步骤 3: 化合物 189-7 (60 mg, 22%) 由前述方法制备, 为白色固体。MS ESI 计算值 C₃₂H₃₁N₅O₄[M+H]⁺ 550, 实测值 550。

步骤 4: 将 NaOH (132 mg, 3.3 mmol) 加入到化合物 189-7 (60 mg, 0.11 mmol) 的 MeOH (2 mL) / THF (2 mL) / H₂O (2 mL) 溶液中, 反应体系于室温下搅拌 2 h。LC-MS 监测至反应完成后。将混合物倒入水中, 用 EtOAc 洗涤, 水相用 1N HCl 酸化至 pH=4, 随后用 E.A 萃取, 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 得粗产物, 粗产物经 TLC (DCM:MeOH=20:1) 进一步纯化, 得标题化合物 (10 mg), 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 7.86-7.70 (m, 7H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.44 (m, 6H)。MS ESI 计算值 C₃₀H₂₉N₅O₃[M+H]⁺ 508, 实测值 508。

实施例 190

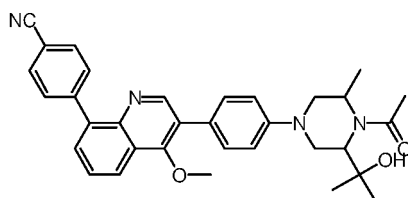


4-(4-甲氧基-3-(4-(5-甲基-3-(三氟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)基)苯基)喹啉-8-基)苯甲腈

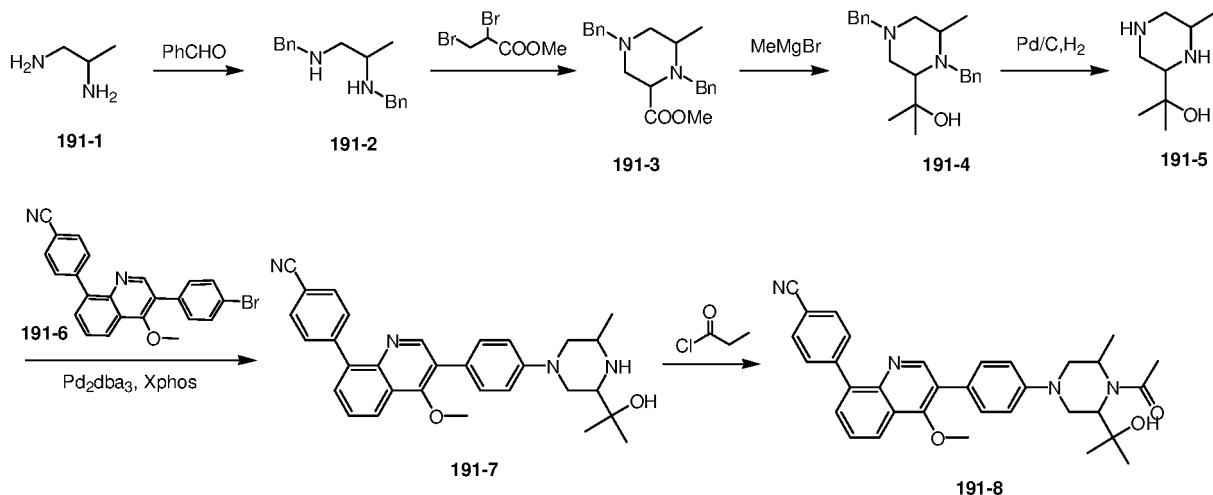


向化合物 190-1(0.185 g, 0.5 mmol)和 190-2(0.12 g, 0.6 mmol)的甲苯溶液(30 mL)中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45 mg, 0.05 mmol), Xantphos(50 mg, 0.1 mmol)和 KO^tBu (0.23 g, 2 mmol), 将反应混合物在氮气氛下于 120°C 搅拌 5 小时, 然后倒入水中, 混合物用乙醚(3×30 mL)萃取, 有机相经硫酸钠干燥, 残留物经制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物(70 mg, 产率 30%)为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (s, 1H), 8.40 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.75-7.74 (m, 4H), 7.62-7.52 (m, 4H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.93 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.45 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.88-3.81 (m, 5H), 1.64 (d, $J = 9.8$ Hz, 3H). **MS ESI** 计算值 $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 541, 实测值 541.

实施例 191



4-(3-(4-(4-乙酰基-3-(2-羟基丙烷-2-基)-5-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-甲氧基喹啉-8-基)苯甲腈



步骤 1: 在 0°C 下向化合物 191-1(10 g, 135 mmol)的甲醇(100 mL)溶液中加入苯甲醛(29 g, 270 mmol), 反应在室温下搅拌 2 小时再冷却至 0°C , 并分批加入硼氢化钠(10 g, 270 mmol)。混合物在室温下搅拌 16 小时, 并在减压下浓缩。将残余物用水和二氯甲烷稀释, 然后过滤。收集有机层用盐水洗涤, 硫酸钠干燥后浓缩。粗品用柱层析纯化, 得到化合物 191-2(14 g, 产率 40%), 为透明油状物。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 255, 实测值 255.

步骤 2: 向 2,3-二溴丙酸甲酯(16.5 mL, 55 mmol)和化合物 191-2(14 g, 55 mmol)的甲苯(50 mL)溶液中加入二异丙基乙胺(33 mL, 239 mmol), 将混合物在室温搅拌过夜, 然后用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤。收集有机层并浓缩。粗品经柱层析纯化得到化合物 191-3(12.5 g, 产率 66%)为黄色液体。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

$[M+H]^+$ 339, 实测值 339.

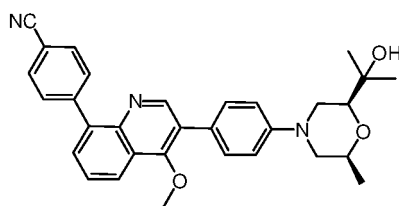
步骤 3: 向化合物 191-3(5.6 g, 15.9 mmol)的四氢呋喃(50 mL)溶液中逐滴加入的甲基溴化镁(48 mL, 143 mmol)。反应在室温下 1 小时搅拌。将混合物倒入饱和氯化铵, 水层用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到化合物 191-4(3.3 g, 产率 61%)直接用于下一步反应。MS ESI 计算值 $C_{22}H_{30}N_2O$ $[M+H]^+$ 339, 实测值 339.

步骤 4: 化合物 191-4(3.3 g, 9.8 mmol)和 Pd / C(330 mg)的甲醇(50 mL)溶液在氢气(50 psi)下于室温搅拌 24 小时。反应液过滤并浓缩, 得到化合物 191-5(1.4 g, 产率 82%)为浅黄色油状物。MS ESI 计算值 $C_8H_{18}N_2O$ $[M+H]^+$ 159, 实测值 159.

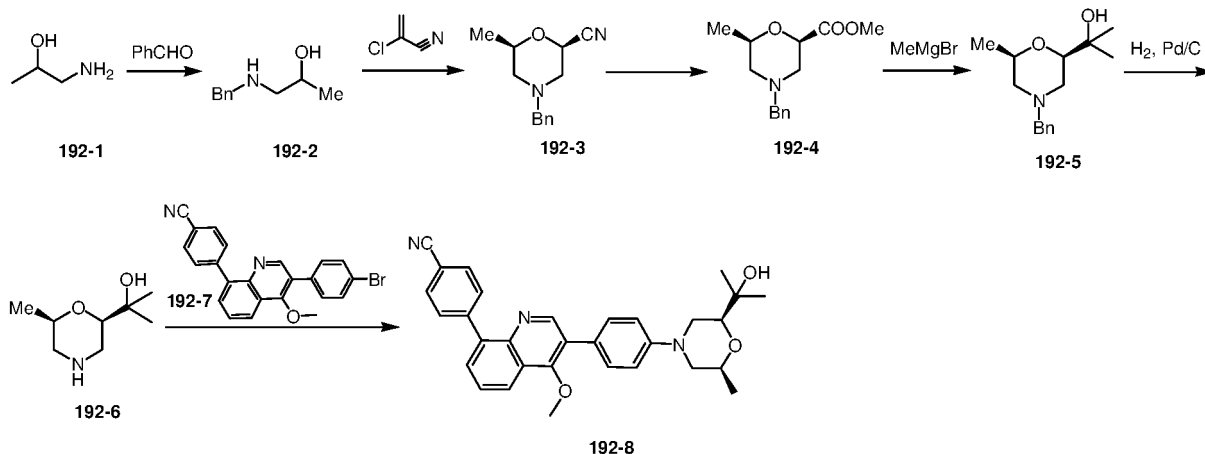
步骤 5: 化合物 191-7(120 mg, 产率 25%)由前述方法制备, 为浅黄色油状物。MS ESI 计算值 $C_{31}H_{32}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 493, 实测值 493.

步骤 6: 标题化合物(13 mg, 产率 12%)由前述方法制备, 为白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 8.34-8.31 (m, 1H), 7.84-7.77 (m, 4H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.41-4.31 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 1H), 2.23(s, 3 H), 1.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.29 (s, 6H). MS ESI 计算值 $C_{33}H_{34}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 535, 实测值 535.

实施例 192



4-(3-(4-((2S, 6S)-2-(2-羟基丙烷-2-基)-6-甲基吗啉代)苯基)-4-甲氧基喹啉-8-基)苯甲腈



步骤 1: 化合物 192-1(2 g, 26.67 mmol), 苯甲醛(2.8 mL, 29 mmol)和硫酸镁(8 g)的二氯甲烷(70 mL)溶液在室温下搅拌 16 小时。将反应液过滤, 滤液浓缩至干。粗品溶解在 MeOH(70 mL)中并加入硼氢化钠(1 g, 26.6 mmol)于室温下搅拌 5 小时。将混合物浓缩至干用 1N 稀盐酸和乙酸乙酯萃取。将水层用 NaOH(2M)碱化至 pH = 11 并用二氯甲烷萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到粗化合物 192-2(3.17 g, 72%)未经进一步纯化即用于下一步骤。MS ESI 计算值 $C_{10}H_{15}NO$ $[M+H]^+$ 166, 实测值 166.

步骤 2: 化合物 192-2(15 g, 91 mmol)和 2-氯丙烯腈(9.5 g, 109 mmol)的四氢呋喃(300 mL)中在室温下搅拌 36

小时, 向反应体系中加入 KO^tBu (15.3 g, 136.5 mmol)然后加热到 70 °C 继续搅拌 2 小时。反应液用乙酸乙酯和水萃取。将有机层浓缩, 残余物经柱层析纯化得化合物 192-4(3.5 g, 产率 16%), 为透明油状物。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 217, 实测值 217.

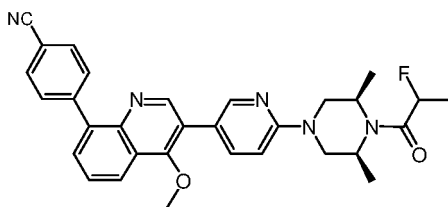
步骤 3: 化合物 192-3(1 g, 4.63 mmol)和浓硫酸(2.5 mL)的 MeOH (15 mL)溶液于 100 °C 搅拌过夜。反应冷却后加入饱和碳酸氢钠(20 mL)中, 乙酸乙酯(100 mL)萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩。粗品经色谱纯化得化合物 192-4(460 m g, 产率 40%)为浅黄色油状物。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 250, 实测值 250.

步骤 4: 在室温下向化合物 192-4(260 m g, 1.04 mmol)的四氢呋喃(4 mL)溶液中加入甲基溴化镁(1.4 ml, 4.16 mmol)后搅拌 1 小时。反应用饱和氯化铵(1 mL)淬灭。混合物用无水硫酸钠干燥后浓缩, 得化合物 192-5(200 m g, 产率 77%)直接用于下一步骤。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 250, 实测值 250.

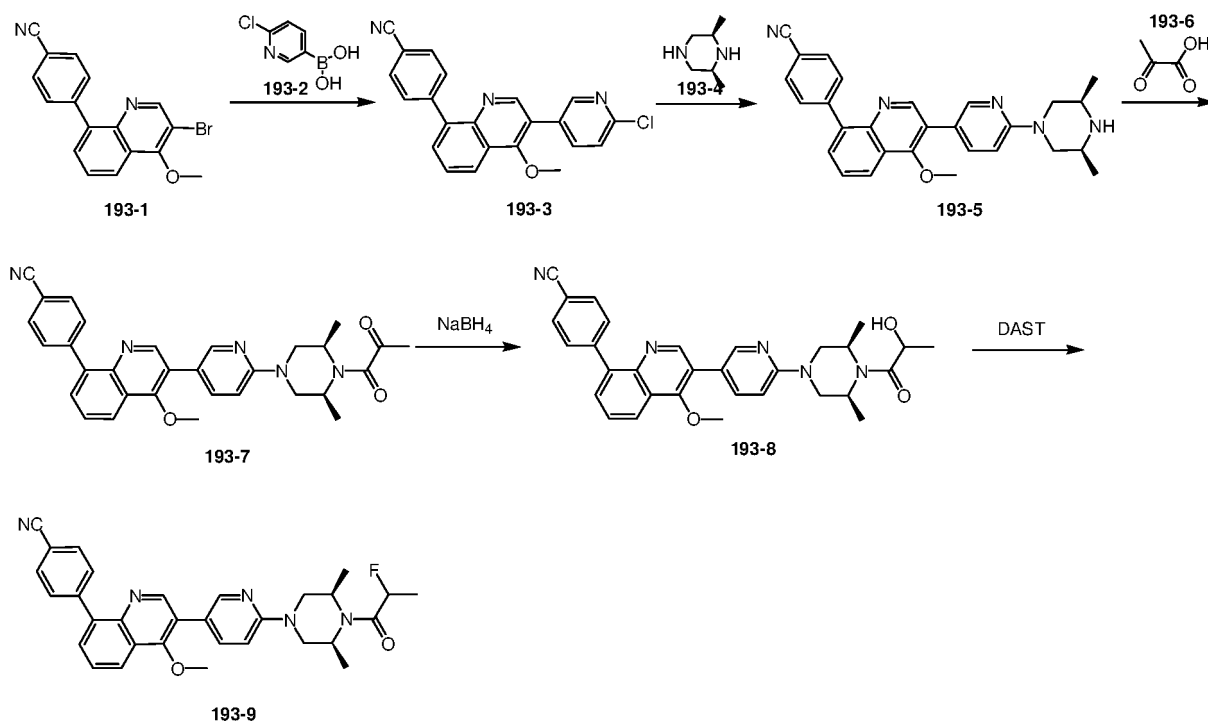
步骤 5: 化合物 192-5(280 m g, 1.12 mmol)和 Pd/C (100 m g)的 EtOH (10 mL)溶液加热至 75 °C 在氢气(50 psi)下搅拌 2 小时。将反应物冷却至室温并过滤, 将滤液浓缩, 得到化合物 192-6(170 m g, 产率 95%)为透明油状物。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 160, 实测值 160.

步骤 6: 标题化合物(50 m g, 产率 28%)由前述方法制备, 为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.90 (s, 1H) 8.36-8.32 (m, 1H) 7.85-7.78 (m, 4H) 7.70-7.65 (m, 2H) 7.60-7.58 (d, $J=8, 2\text{H}$) 7.07-7.05 (d, $J=8, 2\text{H}$) 3.87-3.76(m, 1H) 3.72 (s, 3H) 3.642-3.52 (m, 3H) 2.73-2.68 (m, 1H) 2.55-2.49(m, 2H) 1.32-1.28 (m, 9H). **MS ESI** 计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 494, 实测值 494.

实施例 193



4-(3-(6-((3S, 5R)-4-(2-氟乙酰基)-3,5-二甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-4-甲氧基喹啉-8-基)苯甲腈



步骤 1: 在氮气保护下, 向化合物 193-1(8.0 g, 23.6 mmol), 化合物 193-2(4.5 g, 28.3 mmol)和碳酸钠(6.3 g, 59 mmol)的四氢呋喃(160 mL)和水(32 mL)溶液中加入加入 Pd (dppf)Cl₂(1.7 g, 2 mmol)。将反应混合物加热至 80 °C 搅拌 16 小时。反应液冷却后用乙酸乙酯萃取, 有机相用硫酸钠干燥并浓缩, 残余物经柱层析纯化, 得到纯的化合物 193-3(8.51 g, 产率 97%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 C₂₂H₁₄ClN₃O [M+H]⁺ 372, 实测值 372.

步骤 2: 氮气保护下, 向化合物 193-3(8.51 g, 23 mmol), 化合物 193-4(2.88 g, 25 mmol), NaO^tBu(5.51 g, 57 mmol)和 Xantphos(2.65 g, 4.6 mmol)的甲苯溶液(100 mL)中加入 Pd₂(dba)₃(2.1 g, 2.3 mmol)。反应加热至 130 °C 搅拌 16 小时。将混合物冷却, 并用乙酸乙酯萃取, 有机相用硫酸钠干燥并浓缩, 残余物经柱层析纯化得化合物 193-5(4 g, 产率 39%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 C₂₈H₂₇N₅O [M+H]⁺ 450, 实测值 450.

步骤 3: 向化合物 193-5(1 g, 2.23 mmol)和 HATU(1.35 g, 3.56 mmol)的二氯甲烷(15 mL)溶液中加入化合物 193-6(294 m g, 3.34 mmol)和吡啶(440 m g, 5.57 mmol), 反应回流过夜并浓缩。残余物用乙酸乙酯和水萃取, 有机层用硫酸钠干燥并浓缩, 粗品经柱层析纯化得到化合物 193-7(226 m g, 产率 20%)为浅黄色固体。**MS ESI** 计算值 C₃₁H₂₉N₅O₃ [M+H]⁺ 520, 实测值 520.

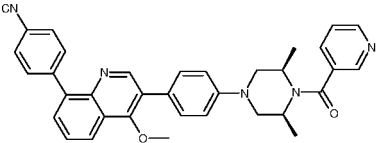
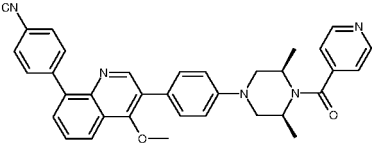
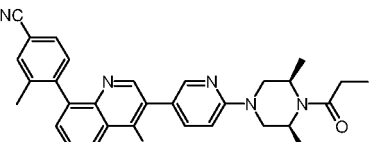
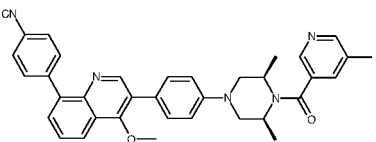
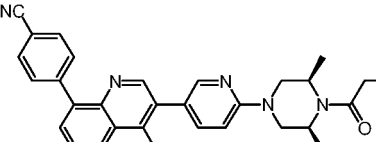
步骤 4: 向化合物 193-7(226 m g, 0.44 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中加入硼氢化钠(33 m g, 0.87 mmol)。反应在室温下搅拌 1 小时, 用水淬灭(2 滴)。将混合物用硫酸钠干燥并浓缩至干。残余物经制备型 HPLC 纯化得化合物 193-8(220 m g, 产率 97%)为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H), 8.50 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.72-7.68 (m, 2H), 6.87-6.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.75-4.74 (m, 1H), 4.46-4.43(m, 2H), 4.22-4.19(m, 1H), 4.02-4.00(m, 1H), 3.83-3.81(m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 2H), 1.53-1.47(m, 3H), 1.43-1.40(m, 6H). **MS ESI** 计算值 C₃₁H₃₁N₅O₃ [M+H]⁺ 522, 实测值 522.

步骤 5: 在 0 °C 下向化合物 193-8(120 m g, 0.23 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入 DAST(740 m g, 4.6 mmol)。该反应在室温下搅拌 1 小时, 将混合物用二氯甲烷稀释并用饱和碳酸氢钠洗涤三次, 有机层用硫酸钠干燥后浓缩, 残余物经制备型 TLC 纯化, 得到标题化合物(41 m g, 产率 33%)为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.94-7.83 (m, 5H), 7.76-7.72 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.46-5.35 (m, 1H), 4.84 (brs, 1H), 4.51-4.21 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.36-3.19 (m, 2H), 1.72-1.64

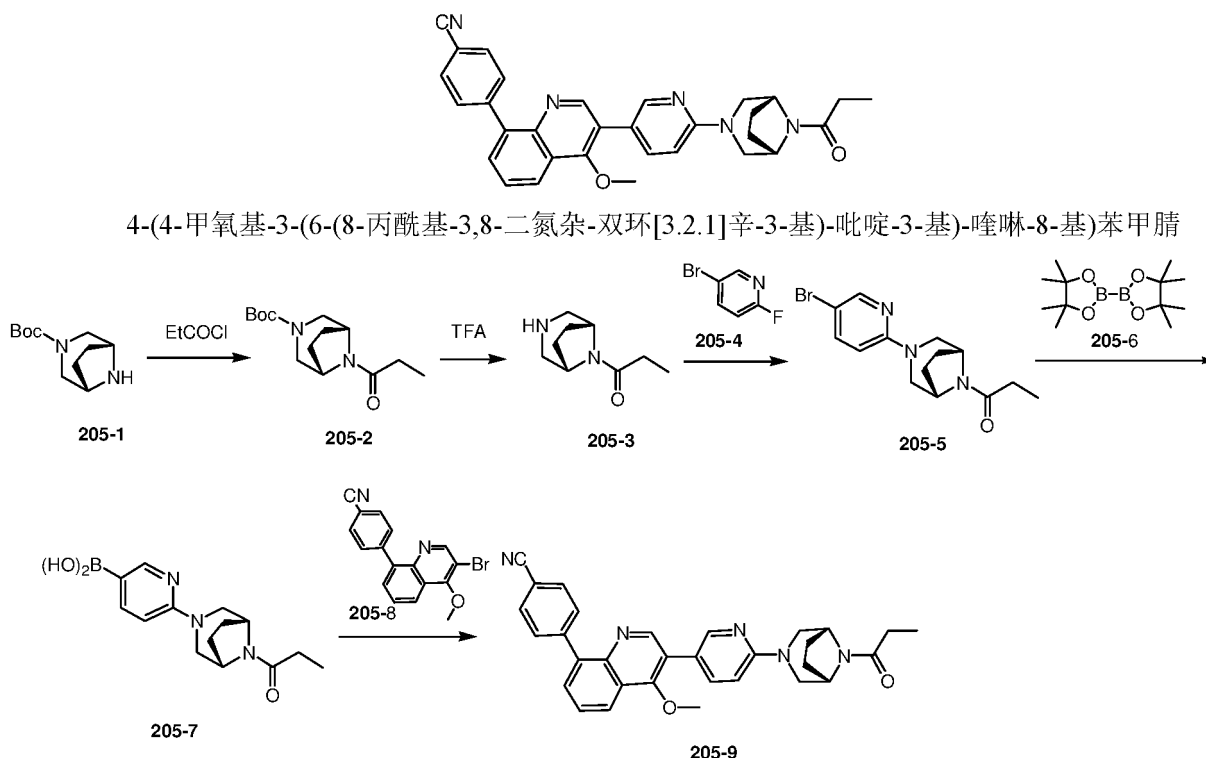
(m, 3H), 1.53-1.45 (m, 6 H). **MS ESI** 计算值 $C_{31}H_{30}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 524, 实测值 524.

表 18 中化合物由化合物 193-5 和相应的酸合成

实施例	结构	NMR
194		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.90 (s, 1H), 8.53-8.49 (m, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.89-7.79 (m, 5H), 7.72-7.68 (m, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.27-4.21 (m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.35-3.20 (m, 2H), 1.95-1.85(m, 3H), 1.49(d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.41(d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). MS ESI 计算值 $C_{31}H_{29}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$ 542, 实测值 542.
195		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.90 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.72-7.68 (m, 2H), 6.87-6.85 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 4.75-4.74 (m, 1H), 4.46-4.43(m, 2H), 4.22-4.19(m, 1H), 4.02-4.00(m, 1H), 3.83-3.81(m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 2H), 1.53-1.47(m, 3H), 1.43-1.40(m, 6H). MS ESI 计算值 $C_{31}H_{31}N_5O_3$ $[M+H]^+$ 522, 实测值 522.
196		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.85-7.75 (m, 5H) 7.71-7.67 (m, 2H) 6.82 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 4.40-4.37 (m, 2H), 4.23-4.20(m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.22-3.17(m, 2H) 1.36 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 6H). MS ESI 计算值 $C_{30}H_{29}N_5O_3$ $[M+H]^+$ 508, 实测值 508.
197		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.90-7.78 (m, 5H), 7.74-7.66 (m, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.21-3.16 (m, 2H), 1.43-1.26 (brs, 6 H). MS ESI 计算值 $C_{31}H_{28}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 560, 实测值 560.
198		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.87-7.77 (m, 5H), 7.72-7.64 (m, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.20-3.17 (m, 2H), 1.36 (brs, 6 H). MS ESI 计算值 $C_{30}H_{30}N_6O_2$ $[M+H]^+$ 507, 实测值 507.
199		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.82 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.98 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 7.87-7.74 (m, 6 H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.65-4.30 (m, 4H), 3.81 (s, 1H), 3.25-3.16 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 6 H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H). MS ESI 计算值 $C_{31}H_{32}N_6O_2$

		[M+H] ⁺ 521, 实测值521.
200		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.87-7.74 (m, 5 H), 7.70-7.54 (m, 4 H), 7.45-7.40 (m, 1 H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 4.49 (brs, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 2H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H). MS ESI 计算值 C ₃₅ H ₃₁ N ₅ O ₂ [M+H] ⁺ 554, 实测值 554.
201		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.90 (s, 1H), 8.79-8.77 (m, 2H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.87-7.75 (m, 5 H), 7.70-7.55 (m, 4 H), 7.35-7.33 (m, 2 H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 3.76 (s, 3H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H), 1.52 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H). MS ESI 计算值 C ₃₅ H ₃₁ N ₅ O ₂ [M+H] ⁺ 554, 实测值 554.
202		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.83 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30-8.32 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.83-7.84 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.53-7.65 (m, 4H) 7.39-7.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H) 6.81-6.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H) 4.65-4.85 (m, 2H), 4.08-4.18 (m, 2H) 3.79(s, 3H) 3.12-3.16 (d d, <i>J</i> = 4.0 Hz 2H), 2.41-2.43 (m, 2H) 2.12(s, 3H) 1.37-1.38 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz 6H) 1.19-1.26 (m, 3H). MS ESI 计算值 C ₃₂ H ₃₃ N ₅ O ₂ [M+H] ⁺ 520, 实测值 520.
203		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.59-8.56 (m, 2H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.87-7.75 (m, 4 H), 7.70-7.58 (m, 5 H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 4.50 (brs, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.13-3.00 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H). MS ESI 计算值 C ₃₆ H ₃₃ N ₅ O ₂ [M+H] ⁺ 568, 实测值 568.
204		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.30-8.33 (m, 1H), 7.78-7.85 (m, 5H), 7.67-7.71 (m, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.85-4.80 (m, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.13-3.17 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.21 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). MS ESI 计算值 C ₃₁ H ₃₁ N ₅ O ₂ [M+H] ⁺ 506, 实测值 506.

实施例 205



步骤 1: 向化合物 205-1 (100 mg, 0.47 mmol) 丙酰氯 (87 mg, 0.94 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中加入碳酸钾 (27.6 g, 0.2 mol), 室温搅拌 1 小时后, 过滤, 滤液浓缩后得到 120 mg 化合物 205-2, 为黄色油状液体 (95%)。

步骤 2: 将三氟乙酸 (3 mL) 滴加到化合物 205-2 (120 mg, 0.47 mmol) 的二氯甲烷 (6 mL) 溶液, 滴加完后室温反应 1 小时, 然后将溶剂蒸发后得到 80 mg 化合物 205-3, 为棕色油状液体, 收率 95%。

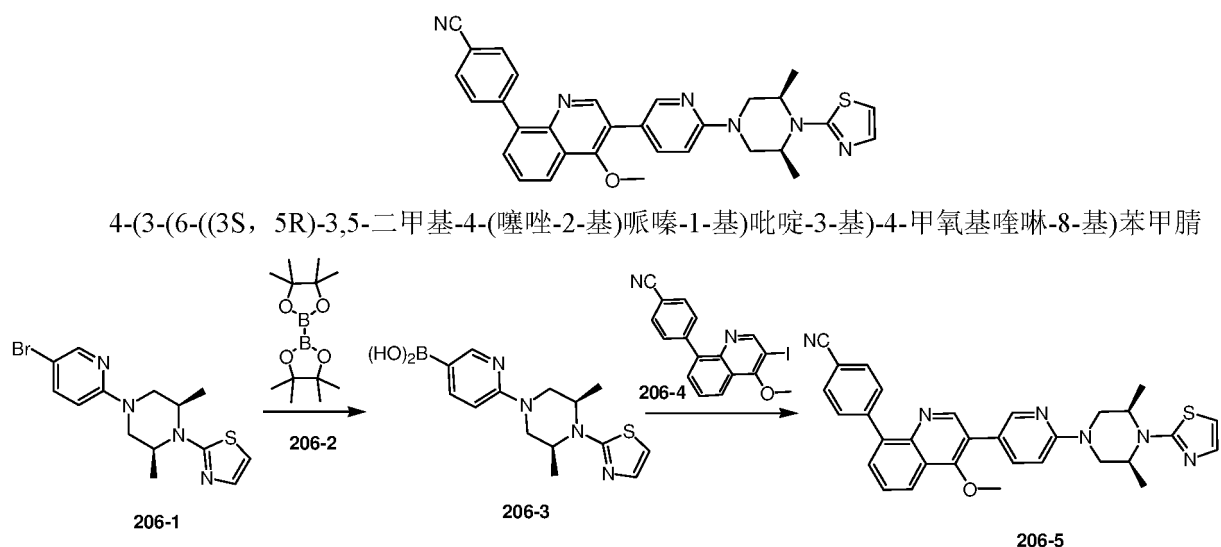
步骤 3: 向化合物 205-3 (70 mg, 0.4 mmol) 和化合物 205-4 (73 mg, 0.4 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入碳酸钾 (100 mg, 0.8 mmol), 然后再 120 °C 下反应 2 小时, 反应冷却后倒入水中, 并用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取, 萃取液用盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥后真空浓缩后得到 40 mg 化合物 205-5, 为白色固体, 收率 31%。

MS ESI 计算值 $C_{14}H_{18}BrN_3O$ $[M+H]^+$ 325, 实测值 325。

步骤 4: 将化合物 205-5 (33 mg, 0.1 mmol), 化合物 205-6 (50 mg, 0.2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 0.01 mmol) 和醋酸钾 (20 mg, 0.2 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (2 mL) 中, 在氮气保护下 110 °C 搅拌 2 小时。将混合物用硅藻土过滤, 滤液真空浓缩。将残余物用柱层析纯化, 得到化合物 205-7 (20 mg, 产率 95%) 为白色固体。**MS ESI** 计算值 $C_{14}H_{20}BN_3O_3$ $[M+H]^+$ 290, 实测值 290。

步骤 5: 标题化合物 (10 mg, 产率 20%) 由前述方法制备, 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.49-8.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.31-8.33 (m, 1H) 7.78-7.86 (m, 5H) 7.68-7.72 (m, 2H) 6.73-6.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H) 4.93-4.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.36-4.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.24-4.27 (m, 2H) 3.92-3.94 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 3.12-3.25 (d, *J* = 10.8 Hz 2H) 2.38-2.47 (m, 2H) 1.95-2.03 (m, 4H) 1.22-1.25 (t, *J* = 14.8 Hz 3H)。**MS ESI** 计算值 $C_{31}H_{29}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 504, 实测值 504。

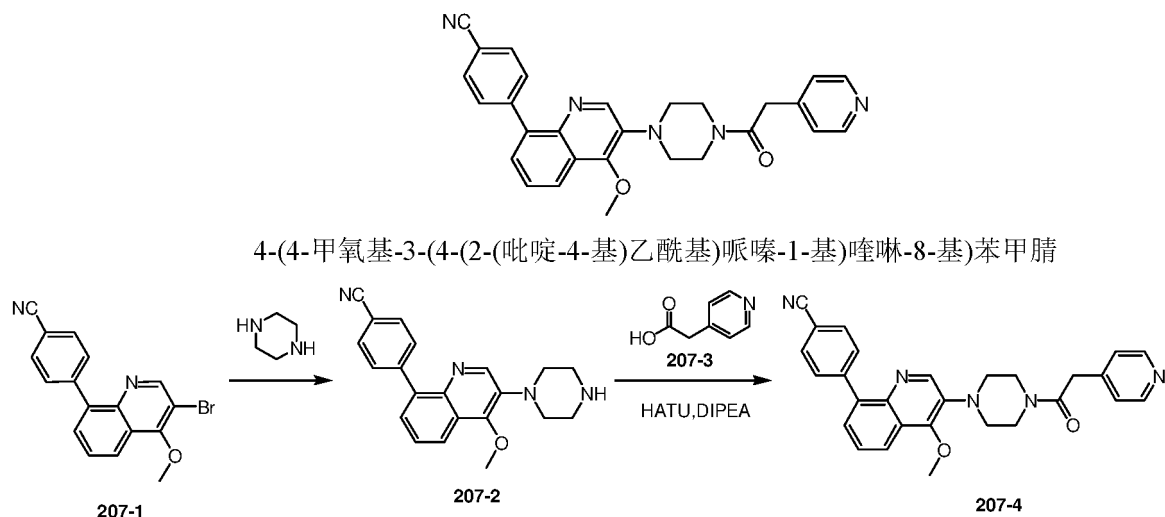
实施例 206



步骤 1: 在氮气保护下, 向化合物 206-1(250 m g, 0.71 mmol)和化合物 206-2(216 m g, 0.85 mmol)的二氧六环(5 mL)溶液中加入 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (50 m g, 0.07 mmol)和乙酸钾(150 m g, 1.42 mmol)。反应于 120 °C 搅拌 4 小时, 直接用于下一步骤。

步骤 2: 标题化合物(30 m g 产率 12%)由前述方法制备, 为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.85-7.55 (m, 7 H), 7.23 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.57 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 4.33-4.28 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H). **MS ESI** 计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 533, 实测值 533.

实施例 207

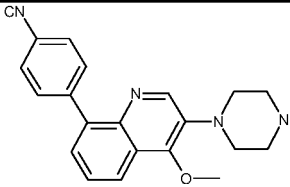
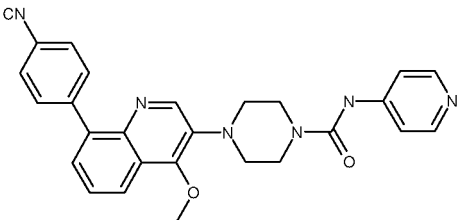
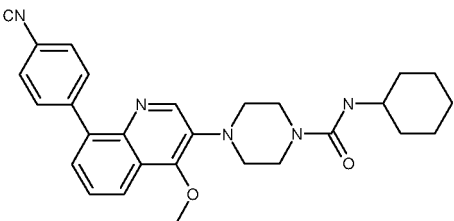
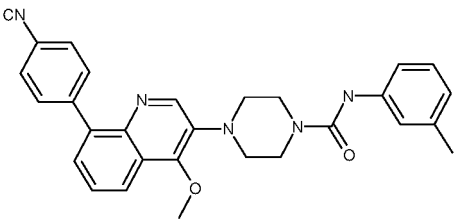
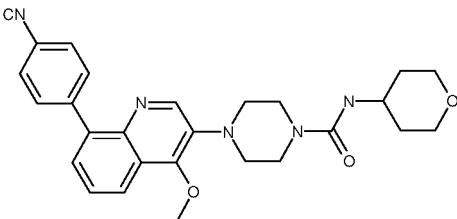


步骤 1: 氮气保护下向化合物 207-1(1 g, 3 mmol)和哌嗪(270 mg, 3 mmol)的甲苯溶液(15 mL)中加入叔丁醇钠(900 mg, 9 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (270 mg, 0.3 mmol)和 Xantphos(350 mg, 0.6 mmol)。将反应混合物在 130 °C 搅拌 3 小时。将混合物真空浓缩, 粗产物用柱(乙酸乙酯/甲醇= 1:1)纯化, 得到化合物 207-2(420 mg, 产率 42%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 345, 实测值 345.

步骤 2: 向化合物 207-2(69 mg, 0.2 mmol), 化合物 207-3(144 mg, 1 mmol)在的 DMF 溶液中加入二异丙基乙胺(260 mg, 2 mmol)和 HATU(380 mg, 1 mmol)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 制备 HPLC 纯化得到标题化合物(20 mg, 21%)为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.75-7.73

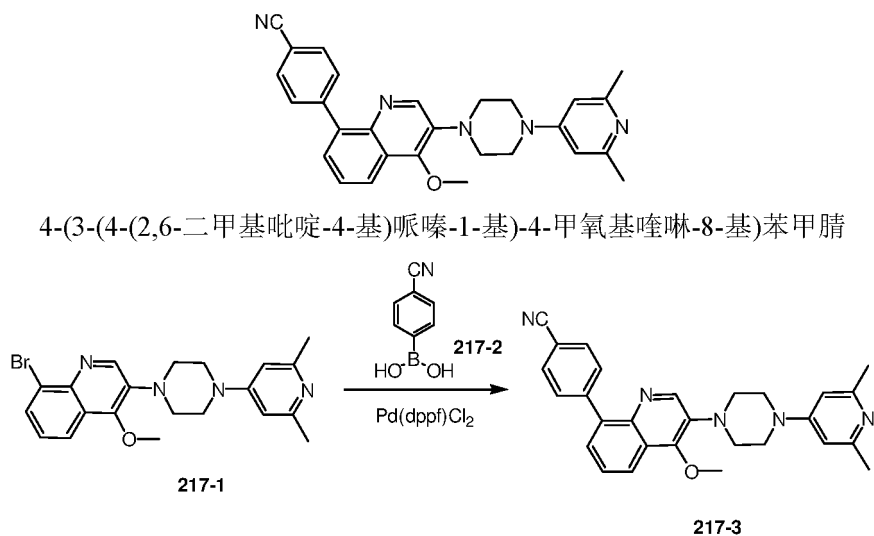
(m, 4H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 2H), 4.09(s, 3H), 3.88-3.85 (m, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 3.68-3.65 (m, 2 H), 3.28-3.25 (m, 2 H), 3.18-3.15 (m, 2 H). **MS ESI** 计算值 $C_{28}H_{25}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 464, 实测值 464.

表 19 中所示化合物由化合物 207-2 和相应的酸合成

实施例	结构	NMR
208		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.74 (s, 1H), 8.20-8.17 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 4H), 7.58-7.54 (m, 2H), 4.11 (s, 3 H), 3.23 (t, <i>J</i> =4.4Hz, 4H), 3.10 (t, <i>J</i> =4.4Hz, 4H). MS ESI 计算值 $C_{21}H_{20}N_4O$ $[M+H]^+$ 345, 实测值 345.
209		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.73 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.80-7.74 (m, 4H), 4.36 (s, 3 H), 3.91 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4 H), 3.37 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4 H). MS ESI 计算值 $C_{27}H_{24}N_6O_2$ $[M+H]^+$ 465, 实测值 465.
210		¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.67 (s, 1H), 8.44-8.42 (m, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.81-7.74 (m, 2H), 4.40 (s, 3 H), 3.66 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4 H), 3.29 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4 H), 1.97-1.91 (m, 2 H), 1.76-1.69 (m, 2 H), 1.60-1.50 (m, 1H), 0.91-0.67(m, 6 H). MS ESI 计算值 $C_{28}H_{31}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 470, 实测值 470.
211		¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.74 (s, 1H), 8.54-8.52 (m, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.91-6.88 (m, 1H), 4.52 (s, 3 H), 3.84 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4 H), 3.29 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4 H), 2.32(s, 3 H). MS ESI 计算值 $C_{29}H_{27}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 478, 实测值 478.
212		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.78-7.73 (m, 4H), 7.59-7.53 (m, 2H), 4.38-4.36 (m, 1H), 4.09(s, 3H), 3.98-3.85(m, 3 H), 3.65-3.55(m, 6 H), 3.39-3.30(m, 4 H), 1.97-1.94(m, 2 H) , 1.47-1.44(m, 2 H). MS ESI 计算值 $C_{27}H_{29}N_5O_3$ $[M+H]^+$ 472, 实测值 472.

213		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.73-7.70 (m, 4H), 7.57-7.51 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.99-3.89 (m, 3 H), 3.47-3.41 (m, 6 H), 3.30-3.27 (m, 4 H), 3.22 (s, 3H), 1.85-1.77 (m, 2 H) , 1.67-1.54 (m, 2 H). MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₃ [M+H] ⁺ 486, 实测值 486.
214		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.70 (s, 1H), 8.20-8.17 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 4H), 7.59-7.56 (m, 2H), 5.02 (brs, 1H), 4.14 (s, 3 H), 3.87-3.85 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 2 H), 3.27-3.241 (m, 4 H), 2.51 (s, 2H), 1.37 (s, 6H). MS ESI 计算值 C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₃ [M+H] ⁺ 445, 实测值 445.
215		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.70 (s, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.78-7.74 (m, 4H), 7.59-7.56 (m, 2H), 4.11 (s, 3 H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 4H), 2.16 (s, 2 H). MS ESI 计算值 C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₂ [M+H] ⁺ 387, 实测值 387.
216		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.65 (s, 1H), 8.11-8.16 (m, 1H), 7.52-7.68(m, 4H), 7.52-7.56(m, 2H), 4.06(s, 3H), 3.88-3.91 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.25-2.27 (m, 2H), 2.05-2.07(m, 1H), 1.63-1.66 (m, 2H), 1.27-1.34(m, 2H). MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₃ [M+H] ⁺ 471, 实测值 471.

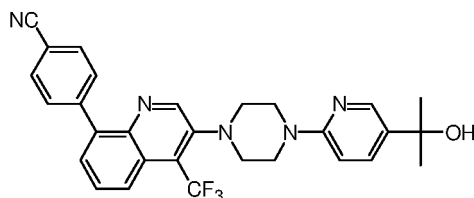
实施例 217



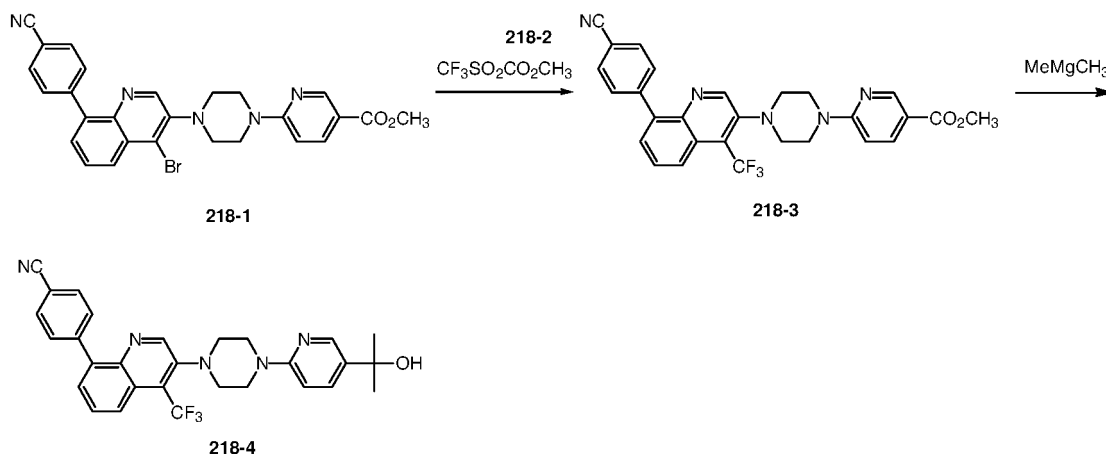
将化合物 217-1(490mg, 1.1 mmol), 化合物 217-2(253mg, 1.7 mmol), Pd(dppf)Cl₂(81 mg, 0.11 mmol)和碳酸钠(233 mg, 2.2 mmol)加入到 THF/H₂O(10: 1, 11 mL)中, 在氮气保护下 80℃搅拌过夜。将混合物用硅藻土过

滤, 滤液用水洗涤(50 mL)并用乙酸乙酯(100 mL)萃取, 萃取液用盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥后真空浓缩。将残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物(200 mg, 产率 45%)为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.93 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76-7.74 (m, 6H), 7.48-7.38 (m, 1H), 6.60 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.83 (s, 4H), 3.41 (s, 4H), 2.51 (s, 6H). MS ESI 计算值 C₂₈H₂₇N₅O [M+H]⁺ 450, 实测值 450.

实施例 218



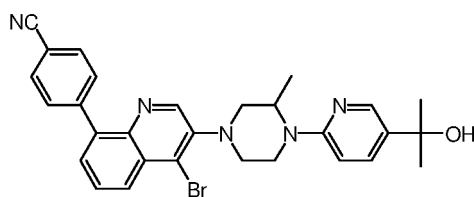
4-(3-(4-(5-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-(三氟甲基)喹啉-8-基)苯甲腈



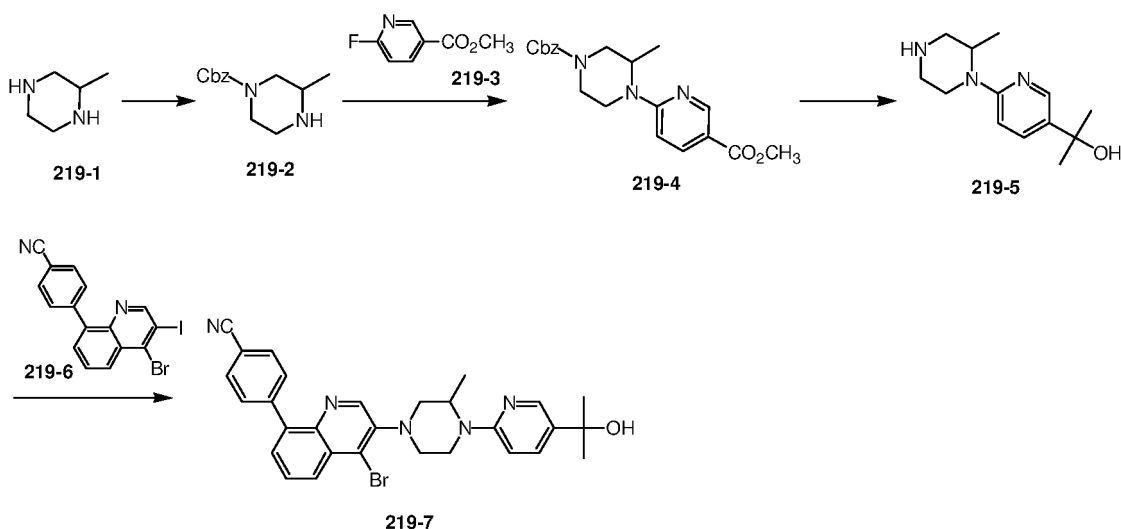
步骤 1: 向化合物 218-1(300 mg, 0.55 mmol)和化合物 218-2(210 mg, 1.1 mmol)的 DMF(10 mL)中的溶液中加入碘化亚铜(155 mg, 0.82 mmol)和氟化钾(32 mg, 0.55 mmol)。该悬浮液在 110℃ 下搅拌 3 小时, 然后倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥和浓缩。将粗产物通柱层析纯化, 得到化合物 218-3 为黄色固体(200 mg, 产率 70%)。MS ESI 计算值 $C_{28}H_{22}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 518、实测值 518。

步骤 2: 向化合物 218-3(200 mg, 0.38 mmol)的 THF(20 mL)中的溶液在 0℃下加入 MeMgBr 溶液(3 M, 0.13 ml, 0.38 mmol)。将混合物在 0℃搅拌 2 小时, 然后倒入饱和氯化铵中, 乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥后浓缩。将粗产物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物(30mg, 产率 15%)为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75-7.53 (m, 7H), 6.75-6.70 (m, 1H), 3.77 (t, *J* = 4.4 Hz, 4 H), 3.40 (t, *J* = 4.4 Hz, 4 H), 1.56(s, 6H)。MS ESI 计算值 C₂₉H₂₆F₃N₅O [M+H]⁺ 518、实测值 518。

实施例 219



4-(4-溴-3-(4-(5-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-3-甲基哌嗪-1-基)喹啉-8-基)苯甲腈



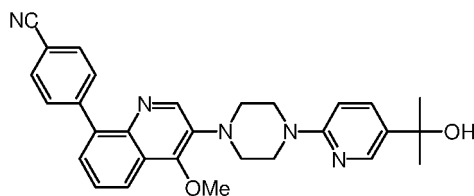
步骤1: 在0℃下, 向化合物219-1(30 g, 为0.3mol)和二异丙基乙胺(40 g, 为0.3mol)的二氯甲烷溶液(200 mL)中加入苄氧羰基氯(17 g, 0.1mol), 室温下搅拌3小时后除去溶剂, 粗产物经柱纯化得到2(11 g, 产率47%)为黄色油状物。MS ESI 计算值 $C_{13}H_{18}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 235, 实测值 235.

步骤2: 向化合物219-2(2.25 g, 14.5 mmol)和化合物219-3(3.41 g, 14.5 mmol)的DMF溶液(10 mL)中加入碳酸钾(4 g, 0.029mol)。该混合物于160℃搅拌4小时并倒入水中。将混合物用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥和浓缩, 粗产物通柱层析纯化得到化合物219-4(2.8 g, 产率52%)。MS ESI 计算值 $C_{20}H_{23}N_3O_4$ $[M+H]^+$ 370, 实测值 370.

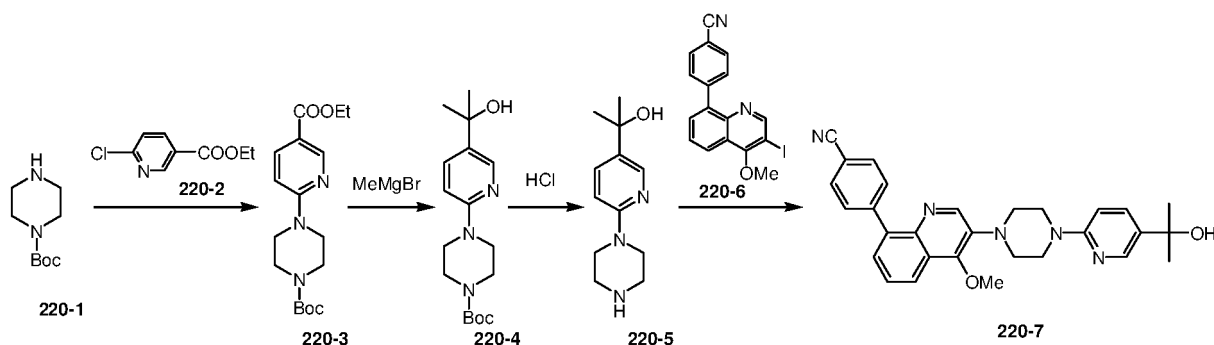
步骤3: 在0℃下, 向化合物219-4(370 mg, 1 mmol)的THF(10 mL)溶液中缓慢加入甲基溴化镁溶液(3.3ml, 11 mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时, 然后加热到80℃搅拌2小时后倒入饱和氯化铵溶液中, 混合物用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到化合物219-5(100 mg, 产率42%)为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{13}H_{21}N_3O$ $[M+H]^+$ 236, 实测值 236.

步骤4: 标题化合物(120 mg, 产率23%)由前述方法制备, 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.74 (s, 1H), 8.39-8.34 (m, 2H), 7.76-7.63 (m, 5H), 6.67-6.61 (m, 1H), 4.65 (brs, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.62-3.32 (m, 4 H), 3.20-3.01 (m, 4 H), 1.60 (s, 6H), 1.47 (d, $J=6.4$ Hz, 3H). MS ESI 计算值 $C_{29}H_{28}BrN_5O$ $[M+H]^+$ 542, 实测值 542.

实施例 220



4-(3-(4-(5-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基喹啉-8-基)苯甲腈



步骤 1: 化合物 220-1(5 g, 36.9 mmol), 化合物 220-2(5.34 g, 28.8 mmol)和二异丙基乙胺(7ml, 40 mmol)的 DME(30 mL)溶液在高压釜中加热至 130℃过夜。将混合物用乙酸乙酯稀释(200 mL), 用 10%氢氧化钠水溶液洗涤两次, 柠檬酸和盐水洗涤一次。将有机层用硫酸钠干燥, 浓缩。粗产物经柱层析纯化, 得化合物 220-3(7.7 g, 产率 85%)为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H) 8.04 (d, *J*=12.0 Hz, 1H) 6.59 (d, *J*=8.0 Hz, 1H) 4.37-4.31 (m, 2H) 3.70-3.67 (m, 4H) 3.56-3.54 (m, 4H) 1.49 (s, 9H) 1.39-1.36 (m, 3 H). MS ESI 计算值 C₁₇H₂₅N₃O₄ [M+H]⁺ 336, 实测值 336.

步骤 2: 将甲基溴化镁溶液(24ml, 71.6 mmol)逐滴加入到化合物 220-3(6 g, 17.9 mmol)的 THF(80 mL)中的溶液中并在室温下搅拌 3 小时。饱和氯化铵(10 mL)淬灭反应并用 EtOAc(200 mL)萃取。将有机层用硫酸钠干燥, 浓缩。粗产物经柱层析纯化, 得到纯的化合物 220-4(4.3 g, 产率 74%)为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H) 7.68-7.60 (m, 1H) 6.64 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H) 3.54-3.52 (m, 8H) 1.57 (s, 6H) 1.49 (s, 9H). MS ESI 计算值 C₁₇H₂₇N₃O₃ [M+H]⁺ 322, 实测值 322.

步骤 3: 向化合物 220-4(3 g, 9.33 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中的溶液中加入三氟乙酸(15 mL)。然后将混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入氢氧化钠(6M)碱化至 pH = 9, 然后用氯仿萃取三次。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 浓缩。粗产物经柱层析纯化得到化合物 220-5(1.6 g, 产率 75%)为浅黄色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H) 7.71-7.68 (m, 1H) 6.80-6.75 (m, 1H) 3.47-3.40 (m, 4H) 2.94-2.88 (m, 4H), 1.51 (s, 6H). MS ESI 计算值 C₁₂H₁₉N₃O [M+H]⁺ 222, 实测值 222.

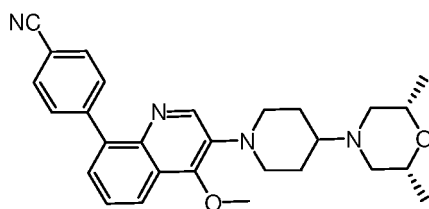
步骤 4: 标题化合物(21 mg, 产率 11%)由前述方法制备, 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H) 8.36-8.35 (m, 1H) 8.24-8.22 (m, 1H) 7.81-7.78 (m, 4H) 7.76-7.70 (m, 1H) 7.60-7.59 (m, 2H) 6.75-6.73 (m, 1H) 4.16 (s, 3H) 3.78-3.76(m, 4H) 3.42-3.39(m, 4H) 1.67 (s, 1H) 1.60 (s, 6H). MS ESI 计算值 C₂₉H₂₉N₅O₂ [M+H]⁺ 480, 实测值 480.

表 20 中化合物由化合物 220-6 和相应的胺合成

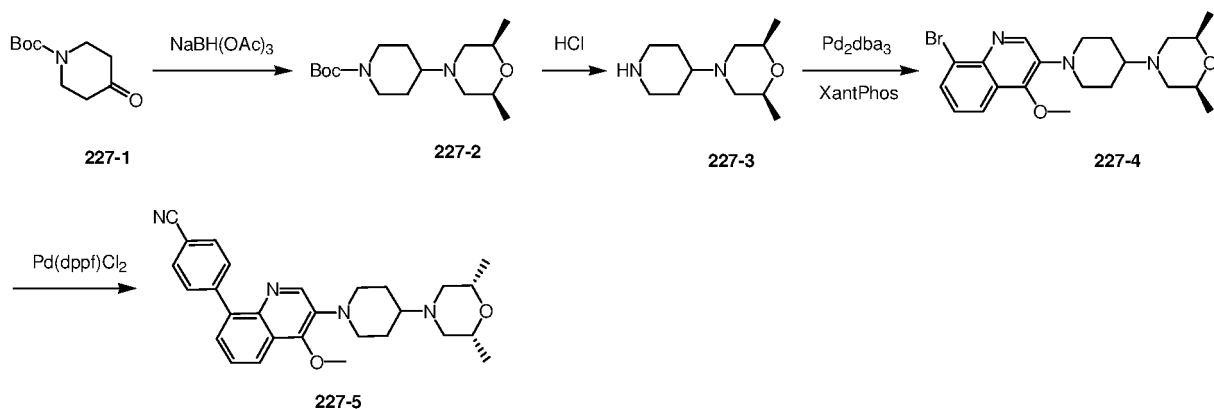
实施例	结构	NMR
221		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81-7.64 (m, 6H), 4.32 (s, 3 H), 4.01 (s, 4 H), 3.41 (s, 4 H), 2.62(s, 6 H). MS ESI 计算值 C ₂₈ H ₂₈ N ₆ O ₂ [M+H] ⁺ 481, 实测值 481.

222		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.31-8.17 (m, 2H), 7.91-7.80 (m, 4H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 3 H), 3.80 (s, 4 H), 3.34 (s, 4 H), 1.65 (s, 6 H). MS ESI 计算值 C ₃₀ H ₂₈ F ₃ N ₅ O ₂ [M+H] ⁺ 548, 实测值 548.
223		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.21-8.17 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75-7.60 (m, 4H), 7.52-7.48 (m, 2H), 4.07 (s, 3 H), 3.57-3.41 (m, 8 H), 1.55 (s, 6 H). MS ESI 计算值 C ₃₀ H ₂₈ F ₃ N ₅ O ₂ [M+H] ⁺ 548, 实测值 548.
224		¹H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 7H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.75 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4 H), 3.41 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4 H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.42-1.35 (m, 2H). MS ESI 计算值 C ₃₁ H ₃₁ N ₅ O [M+H] ⁺ 490, 实测值 490.
225		MS ESI 计算值 C ₂₉ H ₃₀ N ₆ O ₂ [M+H] ⁺ 495, 测定值 495.
226		¹H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.81-7.64 (m, 5H), 7.61-7.57 (m, 2H), 6.77-6.72 (m, 1H), 4.68 (brs, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 4.14(s, 3H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.02-2.99 (m, 1H), 1.59 (s, 6 H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H). MS ESI 计算值 C ₃₀ H ₃₁ N ₅ O ₂ [M+H] ⁺ 494, 测定值 494.

实施例 227



4-(3-(4-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-哌啶-1-基)-4-甲氧基-喹啉-8-基)-苯甲腈



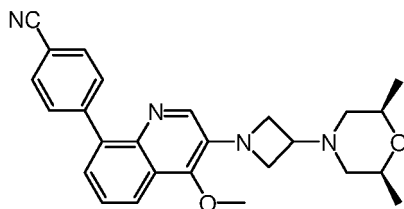
步骤 1: 化合物 227-1(2.0 g, 10 mmol)和顺式-2,6-二甲基吗啡啉(1.25 g, 11 mmol)的二氯甲烷(40 mL)溶液在 0 °C 下搅拌 1 小时, 然后在 20 °C 加入醋酸硼氢化钠(5.3 g, 25 mmol)及在 20 °C 下搅拌 5 小时。然后反应用饱和的碳酸钠水溶液淬灭, 然后用二氯甲烷(30×2 mL)萃取。将有机层合并, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。用柱层析法在硅胶上纯化(石油醚/乙酸乙酯= 5:1-1:1), 得到化合物 227-2(1.5 g, 50%)为白色固体。MS ESI 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299, 测定值 299。

步骤 2: 向化合物 227-2(3.0 g, 10 mmol)的甲醇(20 mL)溶液中加入 HCl(4 M 甲醇溶液, 10 mL)。将所得溶液在 20 °C 下搅拌 4 小时, 然后在减压下浓缩。将得到的黄色固体直接用于下一步骤无进一步纯化(1.9 g, 99%)。MS ESI 计算值 $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 199, 测定值 199。

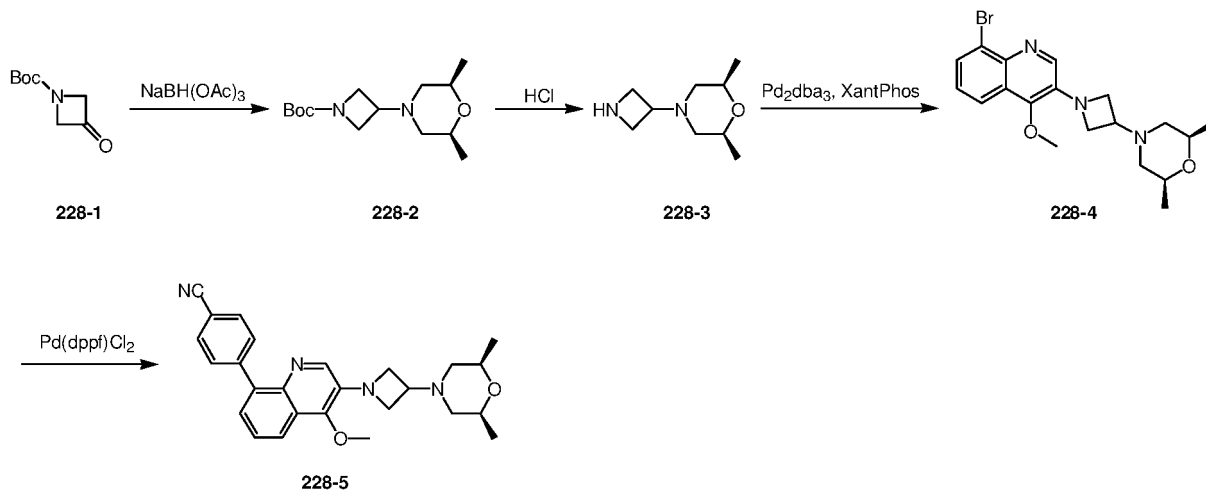
步骤 3: 向化合物 227-3(1.0 g, 5.0 mmol)和 8-溴-3-碘-4-甲氧基喹啉(1.4 g, 4 mmol)的甲苯(30 mL)溶液在氮气气氛下加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (180 mg, 0.2 mmol), Xantphos(290 mg, 0.5 mmol)和叔丁醇钠(1.0 g, 10 mmol), 将反应混合物在 120 °C 下搅拌 5 小时, 然后倒入水中, 并用乙醚(3×3 mL)萃取, 将有机层合并, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残渣用柱层析法在硅胶上纯化(石油醚/乙酸乙酯= 1:1-1:2), 得到化合物 227-4(0.36 g, 50%)为黄色固体。MS ESI 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435, 测定值 435。

步骤 4: 标题化合物(0.1 g, 40%) 由前述方法制备, 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 8.23-8.15 (m, 1H), 7.79-7.74 (m, 4H), 7.58-7.46 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.72-3.65(m, 4H), 2.90-2.84 (m, 4H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.90-1.80(m, 2H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.21 (d, $J = 5.6$ Hz, 6H)。MS ESI 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457, 测定值 457。

实施例 228



4-(3-(3-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-氮杂环丁烷-1-基)-4-甲氧基-喹啉-8-基)-苯甲腈



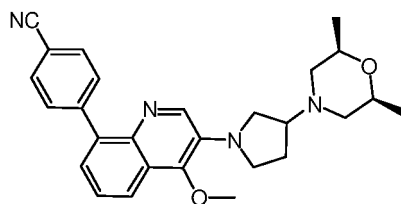
步骤 1: 化合物 228-1(1.7 g, 10 mmol)和顺式-2,6-二甲基吗啡啉(1.4 g, 12 mmol)在二氯甲烷(30 mL)溶液在 0 °C 下搅拌 1 小时, 然后在 20 °C 下加入醋酸硼氢化钠(6.0 g, 30 mmol)及在 20 °C 下搅拌 5 小时。反应用饱和的碳酸钠水溶液淬灭淬灭, 然后用二氯甲烷(30×2 mL)萃取。将有机层合并, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。用柱层析法在硅胶上纯化(石油醚/乙酸乙酯 5:1-1:1), 得到化合物 228-2(1.8 g, 67%)为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{14}H_{26}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 271, 测定值 271.

步骤 2: 向化合物 228-2(2.6 g, 10 mmol)的甲醇(20 mL)溶液中加入 HCl(4 M 甲醇溶液, 10 mL)中。将所得溶液在 20 °C 下搅拌 4 小时, 然后在减压下浓缩。将得到的黄色固体直接用于下一步骤无进一步纯化(1.6 g, 99%)。MS ESI 计算值 $C_9H_{18}N_2O$ $[M+H]^+$ 171, 测定值 171.

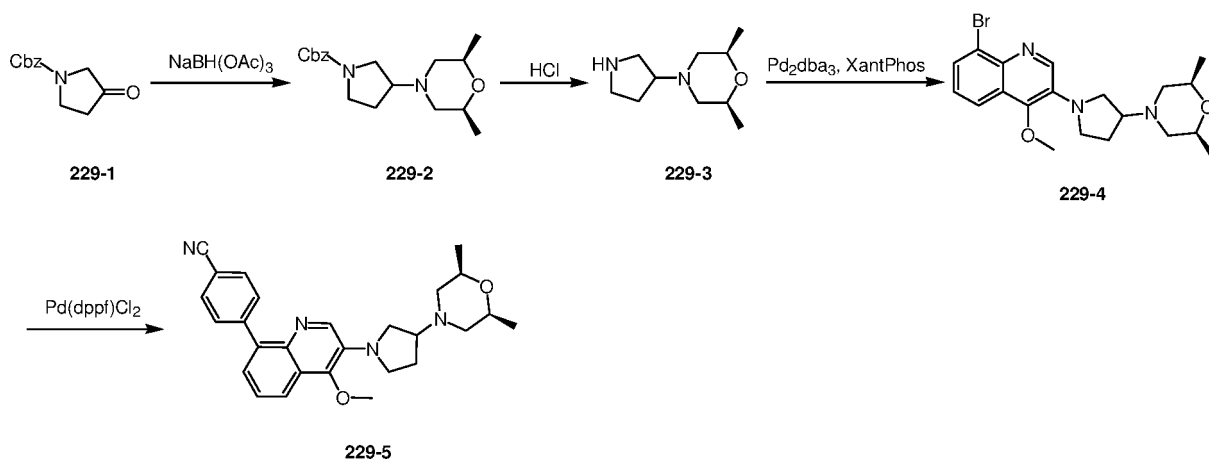
步骤 3: 向化合物 228-3(1.1 g, 3 mmol)和 8-溴-3-碘-4-甲氧基喹啉(0.55 g, 3.3 mmol)的甲苯(10 mL)溶液中加入 $Pd_2(dba)_3$ (90 mg, 0.1 mmol), Xantphos(120 mg, 0.2 mmol)和叔丁醇钠(0.6 g, 6 mmol), 将反应混合物在 120 °C 下搅拌 5 小时, 然后倒入水中, 并用乙醚(3×3 mL)萃取, 将有机层合并, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残渣用柱层析法在硅胶上纯化(石油醚/乙酸乙酯= 1:1-1:2), 得到化合物 228-4(0.57 g, 47%)为黄色固体。MS ESI 计算值 $C_{19}H_{24}BrN_3O_2$ $[M+H]^+$ 407, 测定值 407.

步骤 4: 标题化合物 (0.045 g, 10%)由前述方法制备, 为白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80-7.65 (m, 6H), 4.56 (brs, 2H), 4.41 (brs, 2H), 4.06 (brs, 2H), 3.94(s, 3H), 3.91 (brs, 1H), 3.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.34 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). MS ESI 计算值 $C_{26}H_{28}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 429, 测定值 429.

实施例 229



4-(3-(3-(2,6-二甲基吗啡啉-4-基)-吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-喹啉-8-基)-苯甲腈



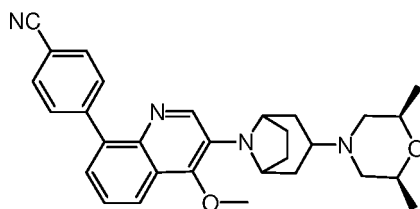
步骤 1: 在化合物 229-1(2.0 g, 10 mmol)和顺式-2,6-二甲基吗啡啉(1.25 g, 11 mmol)的二氯甲烷(40 mL)溶液在 0℃下搅拌 1 小时, 然后在 20℃加入醋酸硼氢化钠(6.0 g, 30 mmol)及在 20℃下搅拌 5 小时。然后反应用饱和的碳酸钠水溶液淬灭, 然后用二氯甲烷(30×2 mL)萃取。将有机层合并, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。用柱层析法在硅胶上纯化(石油醚/乙酸乙酯= 5:1-1:1), 得到化合物 229-2(1.5 g, 60%)为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{18}H_{26}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 319, 测定值 319。

步骤 2: 向化合物 229-2(0.65 g, 2 mmol)的甲醇(10 mL)溶液中加入 Pd/C(100 mg), 并在 20℃, 30 psi 下将混合物氢化 4 小时。然后将混合物过滤并减压浓缩。将得到的黄色固体直接用于下一步骤无进一步纯化(0.37 g, 99%)。MS ESI 计算值 $C_{10}H_{20}N_2O$ $[M+H]^+$ 185, 测定值 185。

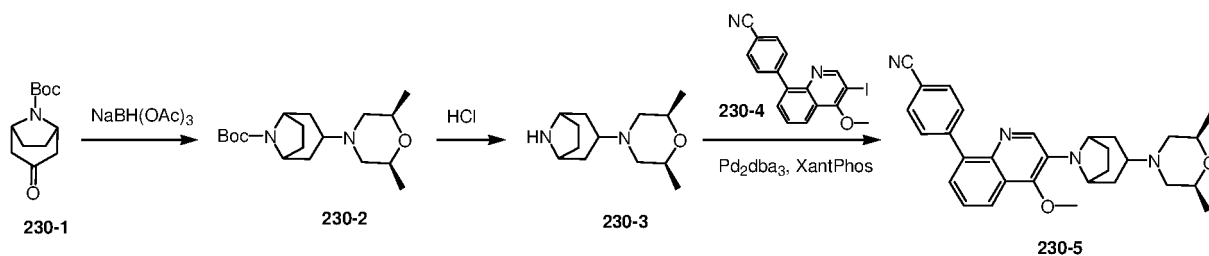
步骤 3: 向化合物 229-3(0.4 g, 1.1 mmol)和 8-溴-3-碘-4-甲氧基喹啉(0.2 g, 1.1 mmol)的甲苯(10 mL)溶液中加入 Pd₂(dba)₃(90 mg, 0.1 mmol), Xantphos(120 mg, 0.2 mmol)和叔丁醇钠(0.4 g, 3 mmol), 将反应混合物在 120℃下搅拌 5 小时, 然后倒入水中, 并用乙醚(3×3 mL)萃取, 将有机层合并, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩, 用柱层析法在硅胶上纯化(石油醚/乙酸乙酯= 1:1-1:2), 得到化合物 229-4(0.36 g, 42%)为黄色固体。MS ESI 计算值 $C_{20}H_{26}BrN_3O_2$ $[M+H]^+$ 421, 测定值 421。

步骤 4: 标题化合物(0.13 g, 60%)由前述方法制备, 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 4H), 7.49-7.47 (m, 2H), 4.04(s, 3H), 3.64-3.60 (m, 4H), 2.82-2.78 (m, 4H), 2.24-2.20 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H)。MS ESI 计算值 $C_{27}H_{30}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 443, 测定值 443。

实施例 230



4-(3-(3-(2,6-二甲基-吗啡啉-4-基)-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-4-甲氧基-喹啉-8-基)苯甲腈

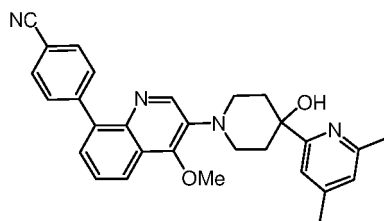


步骤 1: 向化合物 230-1(4.5 g, 20 mmol)和顺式-2,6-二甲基吗啡啉(2.5 g, 22 mmol)的二氯甲烷(60 mL)溶液中加入醋酸硼氢化钠(6.3 g, 30 mmol)并将混合物在 25℃搅拌 12 小时。然后反应倒入水中,用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用硫酸钠干燥并减压浓缩。用柱层析法在硅胶上纯化(石油醚/乙酸乙酯= 10:1),得到化合物 230-2(1.1 g, 17%)为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{18}H_{32}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 325, 测定值 325。

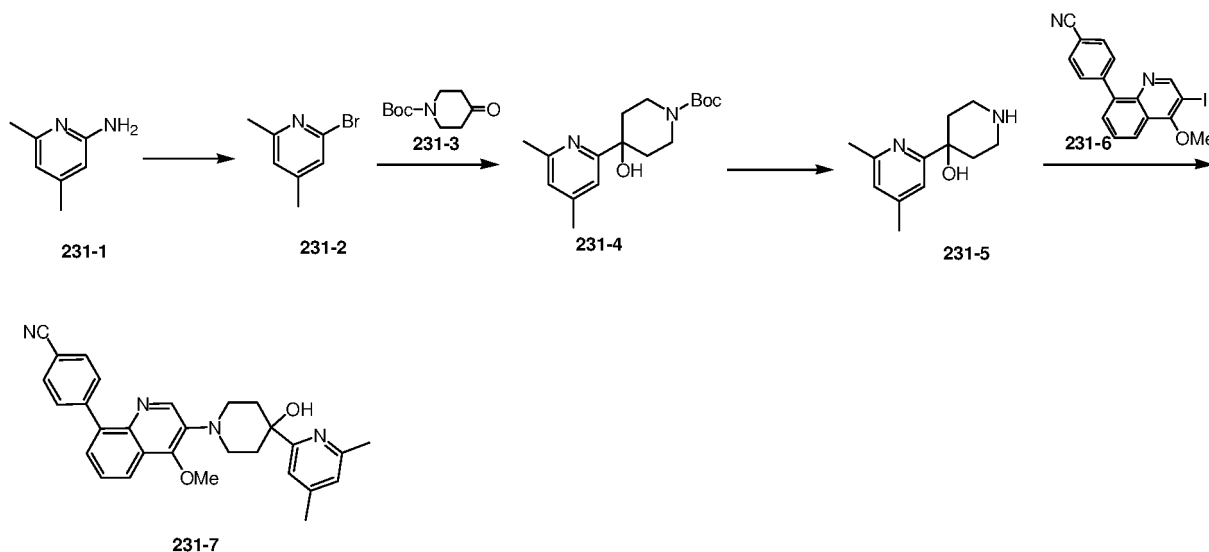
步骤 2: 向化合物 230-2(324 mg, 1 mmol)的甲醇(5 mL)溶液中加入 HCl(4 M 甲醇溶液, 10 mL)中。将所得溶液在 25℃搅拌 2 小时,然后在减压下浓缩。将得到的黄色固体直接用于下一步骤无进一步纯化(224 mg, 100%)。MS ESI 计算值 $C_{13}H_{24}N_2O$ $[M+H]^+$ 225, 测定值 225。

步骤 3: 标题化合物(40 mg, 8.3%)由前述方法制备,为白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 4H), 7.59-7.57 (m, 2H), 4.75-4.60 (m, 2H), 3.97(s, 3H), 3.74-3.68 (m, 3H), 3.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.20-2.18 (m, 4H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)。MS ESI 计算值 $C_{30}H_{34}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 483, 测定值 483。

实施例 231



4-(3-(4'-羟基-4,6-二甲基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[2,4']联吡啶-1'-基)-4-甲氧基-喹啉-8-基)-苯甲腈



步骤 1: 向化合物 231-1(10 g, 82 mmol)的 HBr(41 mL)溶液中加入 Br_2 (36.8 g, 0.23 mmol)在 -10℃下搅拌 10 分钟。然后加入亚硝酸钠(14.1 g, 210 mmol)同时保持反应温度在 0℃以下。将反应混合物搅拌 30 分钟。然后加入氢氧化钠溶液(35 g 溶解在 35 mL 水中),并用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用硫酸钠干燥并减压

浓缩。用柱层析法在硅胶上纯化(石油醚/乙酸乙酯= 10:1), 得到化合物 231-2(3.36 g, 22%)为浅黄色油状物。

MS ESI 计算值 $C_7H_8BrN [M+H]^+$ 187, 测定值 187.

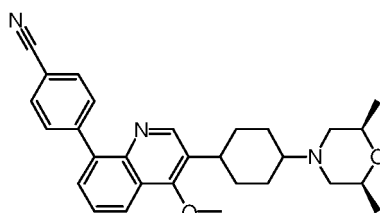
步骤 2: 向化合物 231-2(3.36 g, 18.1 mmol)的 THF(70 mL)溶液中在-70℃下加入正丁基锂(8 mL, 19.91 mmol)并搅拌 1 小时。然后化合物 231-3(4.32 g, 21.71 mmol)在-70℃加入。缓慢升至室温, 在室温下搅拌 2 小时。然后将反应物用饱和氯化铵水溶液(2 mL)淬灭并用乙酸乙酯(200 mL)萃取。将有机层合并, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。用柱层析法在硅胶上纯化(石油醚/乙酸乙酯= 5:1), 得到化合物 231-4(3.11 g, 56%)为浅黄色油状物。**MS ESI** 计算值 $C_{17}H_{26}N_2O_3 [M+H]^+$ 307, 测定值 307.

步骤 3: 向化合物 231-4(2 g, 6.5 mmol)的二氯甲烷(30 mL)溶液中逐滴加入三氟乙酸(6 mL)中。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后用 6N 的 NaOH 碱化至 pH= 9, 用氯仿(70×3 mL)萃取。将有机层合并, 用硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到粗化合物 231-5(1.197 g, 89%)为黄色固体, 将其用于下一步骤无进一步纯化。

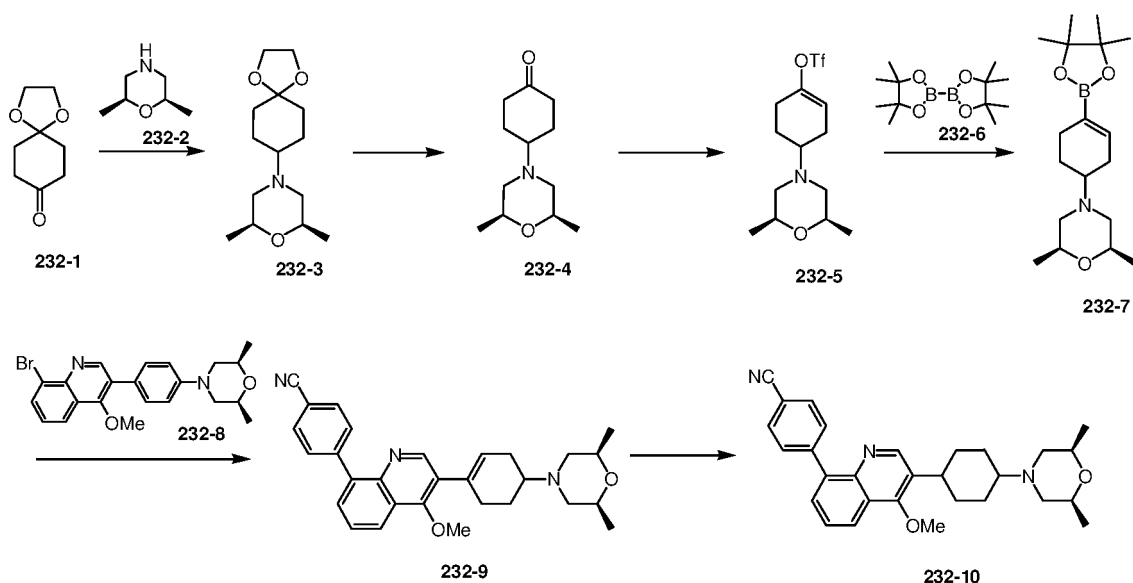
MS ESI 计算值 $C_{12}H_{18}N_2O [M+H]^+$ 207, 测定值 207.

步骤 4: 标题化合物(18 mg, 9.5%)由前述方法制备, 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 7.83-7.76 (m, 4H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.63-3.49 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.28-2.21 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H). **MS ESI** 计算值 $C_{29}H_{28}N_4O_2 [M+H]^+$ 465, 测定值 465.

实施例 232



4-(3-(4-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-环己基)-4-甲氧基-喹啉-8-基)-苯甲腈



步骤 1: 向化合物 232-1(20 g, 0.13 mol), 顺式-2,6-二甲基吗啡啉(14.74 g, 0.13 mol)和乙酸(7.69 mg, 0.13 mol)的 1,2-二氯乙烷(400 mL)溶液中在 0℃加入醋酸硼氢化钠(54.3 g, 0.26 mol), 将混合物在 25℃搅拌 16 小时。然后缓慢滴加(20 分钟)10%氢氧化钠水溶液(200 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 用硫酸钠

干燥并减压浓缩, 得到化合物 232-3(30 g, 92%)为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{14}H_{25}NO_3$ $[M+H]^+$ 256, 测定值 256.

步骤 2: 向化合物 232-3(10 g, 39.2 mmol)的 THF(200 mL)溶液加入 7N HCl 水溶液(40 mL)中, 并将混合物在 25℃搅拌 16 小时。然后用 2N NaOH 水溶液(500 mL)将反应猝灭, 并用乙酸乙酯(1×)和二氯甲烷(3X)萃取。将有机层合并, 用硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到粗化合物 232-4(8 g, 96%)为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{21}H_{12}NO_2$ $[M+H]^+$ 212, 测定值 212.

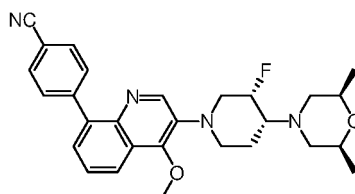
步骤 3: 向化合物 232-4(3 g, 14.2 mmol)的 THF(50 mL)溶液中, 在 0℃下加入 LiHMDS(17 mL, 17 mmol), 并将混合物搅拌 30 分钟。然后加入 N, N-双(三氟甲基磺酰基)苯胺(5.58 g, 15.6 mmol), 并将该混合物于 25℃搅拌 6 小时。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。用柱层析法在硅胶上纯化(石油醚/乙酸乙酯= 5:1), 得到化合物 232-5(2.3 g, 47%)为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{13}H_{20}F_3NO_4S$ $[M+H]^+$ 344, 测定值 344.

步骤 4: 向化合物 232-5(0.76 g, 2.2 mmol)和化合物 232-6(0.67 g, 2.6 mmol)的 1,4-二氧六环(15 mL)溶液中在氮气气氛下加入 Pd(dppf)Cl₂(0.4 mg, 0.11 mmol)和乙酸钾(0.65 g, 6.6 mmol)。将反应混合物在 100℃下搅拌 15 小时, 然后倒入水中并用乙酸乙酯(50×2 mL)萃取。将有机层合并, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。用柱层析法在硅胶上纯化(石油醚/乙酸乙酯= 5:1), 得到化合物 232-7(0.35 g, 49%)为黄色固体。MS ESI 计算值 $C_{18}H_{32}BNO_3$ $[M+H]^+$ 322, 测定值 322.

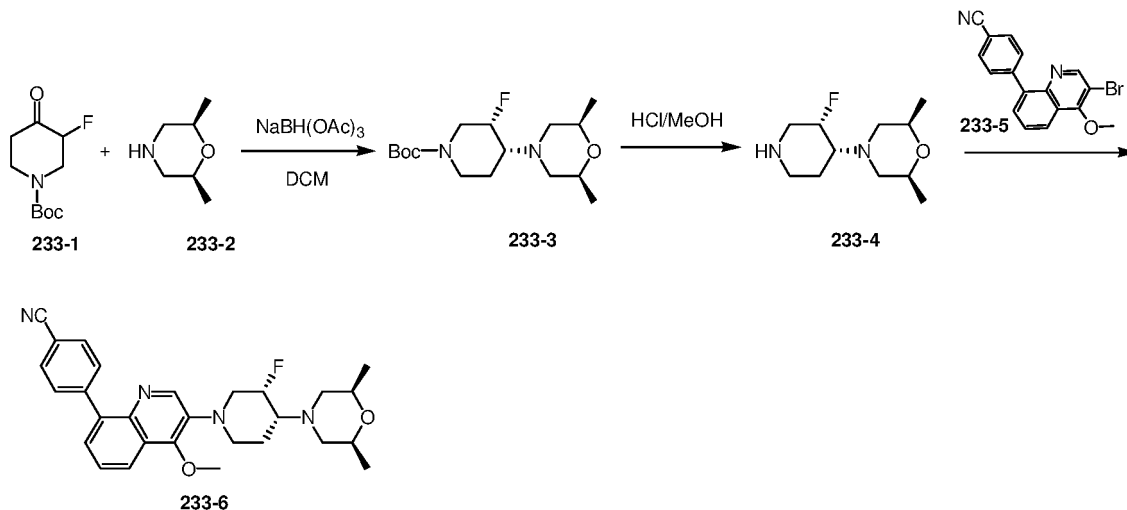
步骤 5: 向化合物 232-7(600 mg, 1.87 mmol)和化合物 232-8(601 mg, 1.56 mmol)在 THF(10 mL)和水(2 mL)溶液中在氮气气氛下加入 Pd(dppf)Cl₂(113.8 mg, 0.16 mmol)和碳酸钠(412 mg, 3.89 mmol)。将反应混合物于 80℃搅拌 4 小时, 然后用乙酸乙酯(50×2 mL)萃取。将有机层合并, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。用柱层析法在硅胶上纯化(石油醚/乙酸乙酯= 5:1), 得到化合物 232-7(400 mg, 48%)为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{29}H_{31}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 454, 测定值 454.

步骤 6: 向化合物 232-9(100 mg, 0.22 mmol)的乙酸乙酯(20 mL)溶液溶液中加入 Pd/C(100 mg), 并在 20℃氢气下氢化 50 小时。然后将混合物过滤并减压浓缩。所得黄色固体用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物(27 mg, 54%), 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 8.17-8.15 (J = 8 Hz, d, 1H), 7.94-7.92 (d, J=12 Hz, 2H), 7.85-7.83 (d, J=8 Hz, 2H), 7.80-7.78 (J = 8 Hz, d, 1H), 7.74-7.72 (J = 8 Hz, d, 1H), 3.98 (s, 3H) 3.54 (s, 2H), 3.18-3.17 (J = 4 Hz, d, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.76-2.74 (J = 8 Hz, d, 2H), 1.95-1.71 (m, 8H), 1.49-1.44 (m, 2 H), 1.07-1.05 (J = 8 Hz, d, 6H). MS ESI 计算值 $C_{29}H_{33}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 465, 测定值 465.

实施例 233



4-(3-(4-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-3-氟-吡啶-1-基)-4-甲氧基-喹啉-8-基)-苯甲腈



步骤 1: 化合物 1(3.0 g, 13.8 mmol)和顺式-2,6-二甲基吗啡啉(1.7 g, 15.2 mmol)的二氯甲烷(15 mL)溶液在 20 °C 下搅拌 0.5 小时, 然后在 20 °C 加入醋酸硼氢化钠(4.4 g, 20.7 mmol)及在 20 °C 下搅拌 15 小时。然后反应用饱和碳酸钠水溶液(50 mL)淬灭, 并用二氯甲烷(50 mL)萃取。将有机层合并, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。用柱层析法在硅胶上纯化(石油醚/乙酸乙酯= 8:1-1:1), 得到化合物 233-3(1.2 g, 27%)为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{16}H_{29}FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 317, 测定值 317。

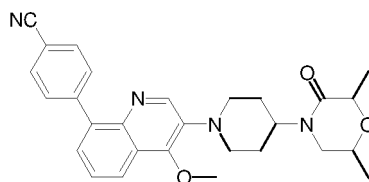
步骤 2: 向化合物 233-3(1.2 g, 3.8 mmol)在甲醇(10 mL)的溶液中加入 HCl(4 M 甲醇溶液, 60 mL)中。将所得溶液在 20 °C 下搅拌 0.5 小时, 然后在减压下浓缩。将得到的黄色固体直接用于下一步骤无进一步纯化(0.6 g, 75%)。MS ESI 计算值 $C_{11}H_{21}FN_2O$ $[M+H]^+$ 217, 测定值 217。

步骤 3: 标题化合物(27 mg, 15%)由前述方法制备, 为白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 4H), 7.59-7.58 (d, $J=4$ Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 3H), 3.07-2.92(m, 4H), 2.25-1.94(m, 6H), 1.21-1.19 (d, $J=8$ Hz, 6H)。MS ESI 计算值 $C_{28}H_{31}FN_4O_2$ $[M+H]^+$ 475, 测定值 475。

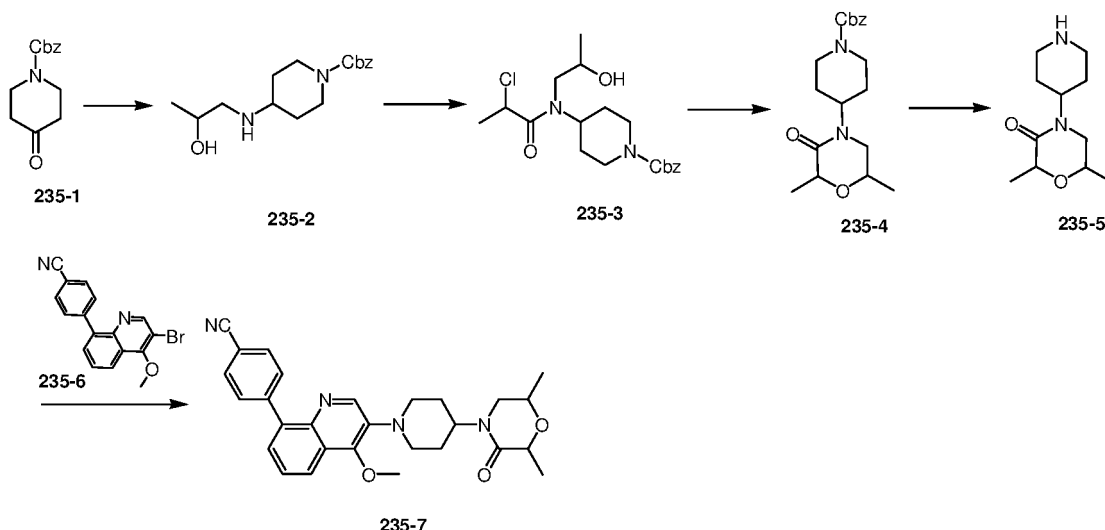
表 21 中所示化合物由化合物 233-5 和相应的胺合成

实施例	结构	NMR
234		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.76 (s, 1H) 8.23-8.19 (m, 1H) 7.81-7.77 (m, 4H) 7.58-7.56 (m, 2H) 4.12 (s, 3H) 3.72-3.69 (m, 2H) 2.90-2.85 (m, 4H) 2.49-2.24(m, 1H) 2.21-1.98(m, 6H) 1.78-1.74 (m, 2H) 1.05-1.03 (d, $j=8$, 6H).

实施例 235



4-(3-(4-(2,6-二甲基-3-氧代-吗啡啉-4-基)-哌啶-1-基)-4-甲氧基-喹啉-8-基)-苯甲腈



步骤 1: 化合物 235-1(15 g, 64 mmol), 化合物 235-A(12 mL, 192 mmol)和乙酸(11.04 mL, 192 mmol)的甲醇(200 mL)溶液在 20℃下搅拌 1 小时, 然后加入氰基硼氢化钠(12.11 g, 192 mmol)一次性加入, 并将混合物于 25℃搅拌过夜。LCMS 显示反应完全, 然后反应混合物用二氯甲烷萃取, 用饱和碳酸氢钠水溶液。将有机层合并, 用硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到化合物 235-2(15.6 g, 83%)为黄色油状物。**MS ESI** 计算值 $C_{16}H_{24}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 293, 测定值 293。

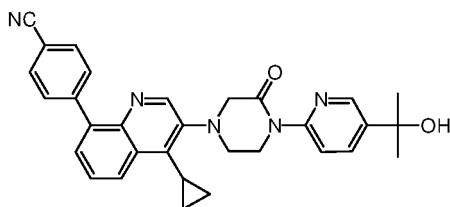
步骤 2: 向化合物 235-2(1.36 g, 4.65 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中加入三乙胺(0.7 g, 7 mmol)和化合物 235-B(0.59 g, 4.65 mmol), 将混合物在室温下搅拌 2 小时。LCMS 显示反应完成, 然后用二氯甲烷萃取。将有机层合并, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。用柱层析法在硅胶上纯化(石油醚/乙酸乙酯= 5:1), 得到化合物 235-3(1.2 g, 67.4%)为黄色油状物。**MS ESI** 计算值 $C_{19}H_{27}ClN_2O_4$ $[M+H]^+$ 383, 测定值 383。

步骤 3: 向化合物 235-3(760 mg, 2 mmol)的 THF(10 mL)溶液中加入叔丁醇钾(225 mg, 2 mmol), 将混合物在室温下搅拌 2 小时。LCMS 显示反应完成, 然后反应混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 用硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到化合物 235-4(500 mg, 70%)为黄色油状物。**MS ESI** 计算值 $C_{19}H_{26}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 347, 测定值 347。

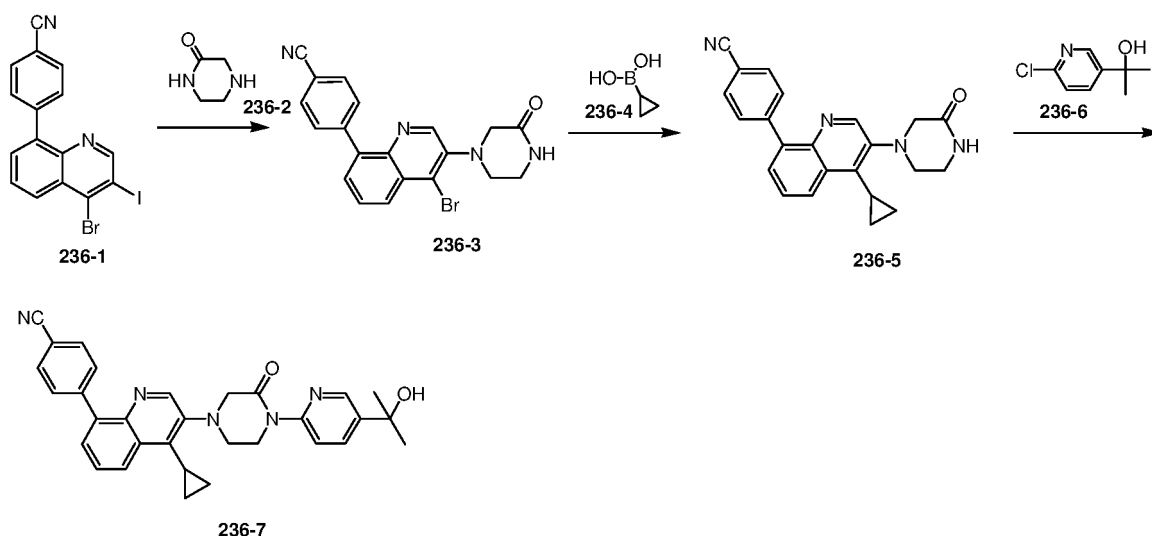
步骤 4: 向化合物 235-4(3.0 g, 8.6 mmol)的甲醇(10 mL)溶液中加入 Pd/C(300 mg), 并在 40psi 下将混合物在室温下氢化过夜。然后将混合物过滤并减压浓缩。将所得的无色油状物直接用于下一步骤无进一步纯化(1.3 g, 71%)。**MS ESI** 计算值 $C_{11}H_{20}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 213, 测定值 213。

步骤 5: 标题化合物(20 mg, 1.8%)由前述方法制备, 为黄色固体。 **^1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 7.83-7.72 (m, 4H), 7.59-7.57 (m, 2H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.32(s, 3H), 4.15-4.02 (m, 2H), 3.75-3.52 (m, 2H), 3.22-3.02 (m, 4H), 2.15-2.07 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。**MS ESI** 计算值 $C_{28}H_{30}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 471, 测定值 471。

实施例 236



4-(4-环丙基-3-(4-(5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基)-3-氧代-哌嗪-1-基)-喹啉-8-基)-苯甲腈

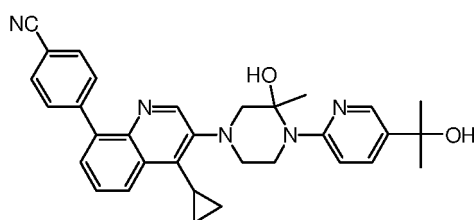


步骤 1: 将化合物 236-1(4.35 g, 10 mmol), 化合物 236-2(1.0 g, 10 mmol), Pd₂(dba)₃ (920 mg, 1.0 mmol), Xantphos (1.15 g, 2.0 mmol) 和叔丁醇钠 (2.0 g, 20 mmol) 加入到甲苯(30 mL)中, 在氮气保护下 120°C 搅拌 2 小时。将混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯(100 mL)萃取, 萃取液用盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥后真空浓缩。将残余物用柱层析纯化, 得到 1.5g 化合物 236-3, 产率 37.5%, 为黄色固体。MS ESI 计算值 C₂₀H₁₅BrN₄O [M+H]⁺ 407, 实测值 407.

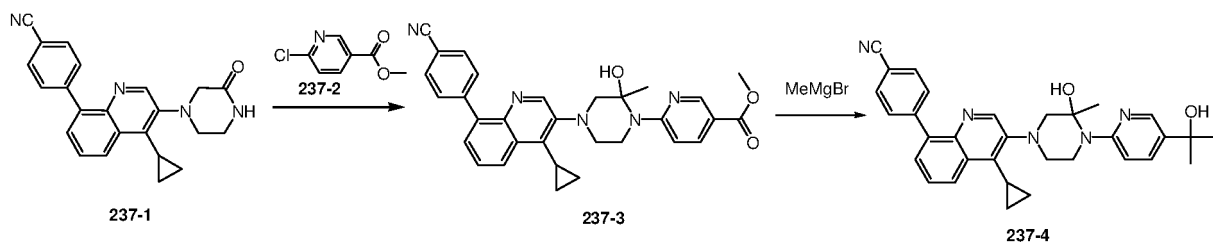
步骤 2: 将化合物 236-3(407 mg, 1.0 mmol), 化合物 236-4(870 mg, 10 mmol), n-BuPAD₂ (71 mg, 0.2 mmol), 醋酸钾 (23 mg, 0.1 mmol) 和碳酸铯 (650 mg, 2.0 mmol) 加入到甲苯/水(5: 1, 12 mL)中, 在氮气保护下 110 °C 搅拌 2 小时。将混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯(50 mL)萃取, 萃取液用盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥后真空浓缩。将残余物用柱层析纯化, 得到 230 mg 化合物 236-5, 产率 64%, 为黄色固体。MS ESI 计算值 C₂₃H₂₀N₄O [M+H]⁺ 369, 实测值 369.

步骤 3: 将化合物 236-5(185 mg, 0.5 mmol), 化合物 236-6(86 mg, 0.5 mmol), Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0.05 mmol), Xantphos (57.7 mg, 0.1 mmol) 和碳酸铯 (325 mg, 1.0 mmol) 加入到甲苯(10 mL)中, 在氮气保护下 120°C 搅拌 2 小时。将混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯(100 mL)萃取, 萃取液用盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥后真空浓缩。将残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物(80 mg, 产率 32%), 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78(s, 1H), 8.61-8.62(d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.53-8.55 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.01-8.04 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.78-7.80 (m, 4H) 7.61-7.67 (m, 2H) 4.26-4.28 (t, J=10.4 Hz 2H), 4.23(s, 2H) 3.74-3.76 (t, J= 10.8 Hz 2H), 2.11-2.15 (m, 1H) δ 1.65(s, 6H), 1.34-1.37 (m, 2H) 0.98-1.00 (d, J= 6.4 Hz 2H). MS ESI 计算值 C₃₁H₂₉N₅O₂ [M+H]⁺ 504, 实测值 504.

实施例 237



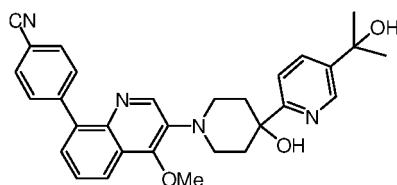
4-(4-环丙基-3-(3-羟基-4-(5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-2-基)-3-甲基-哌嗪-1-基)-喹啉-8-基)-苯甲腈



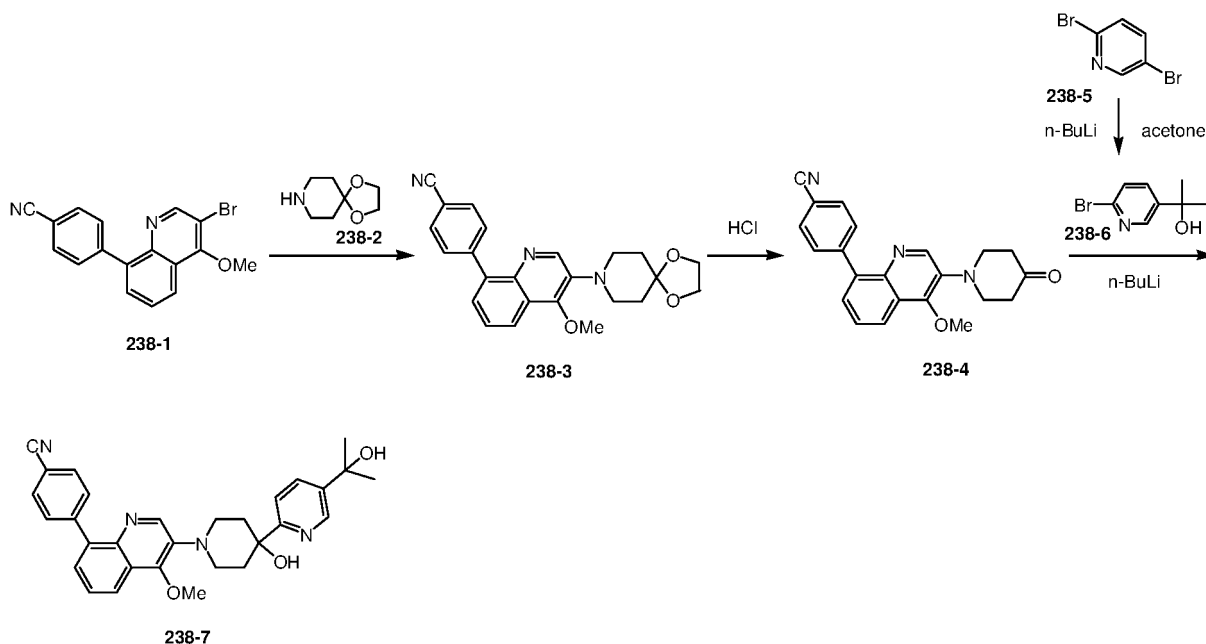
步骤 1: 将化合物 237-1(150 mg, 0.4 mmol), 化合物 237-2(70 mg, 0.4 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (37 mg, 0.04 mmol), Xantphos (45 mg, 0.08 mmol) 和碳酸铯 (260 mg, 0.8 mmol) 加入到甲苯(2 mL)中, 在氮气保护下 120°C 搅拌 2 小时。将混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯(10 mL)萃取, 萃取液用盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥后真空浓缩。将残余物用柱层析纯化, 得到 80 mg 化合物 237-3, 产率 39%, 为黄色固体。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 504, 实测值 504.

步骤 2: 将化合物 237-3(50 mg, 0.1 mmol) 溶于 THF(5 mL), 在 -76°C 下, 将甲基溴化镁(0.1 mL, 3M in Et_2O) 缓慢加入到溶液中, 保持该温度搅拌反应 1 小时后, 倒入氯化铵水溶液中, 并用乙酸乙酯(10 mL)萃取, 萃取液用盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥后真空浓缩。将残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物(10 mg, 产率 20%), 为白色固体。 **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.38-8.39(d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.83-7.85 (d d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.80-7.83 (m, 4H) 7.54-7.57 (m, 2H) 6.25-6.33 (m, 2H) 4.29 (s, 2H), 3.84(s, 3H) 3.72-3.75 (t, $J = 11.2$ Hz 2H), 3.47-3.49(d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.16 (s, 6H) 1.92-1.95(m, 1H), 1.22-1.26 (m, 2H) 0.75-0.79 (m, 2H). **MS ESI** 计算值 $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 520, 实测值 520.

实施例 238



4-(3-(4-羟基-4-(5-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)-4-甲氧基喹啉-8-基)苯甲腈



步骤 1: 向化合物 238-1(2.64 g, 7.8 mmol) 的甲苯(70 mL)溶液中, 加入化合物 238-2(930 mg, 6.5 mmol) 和叔

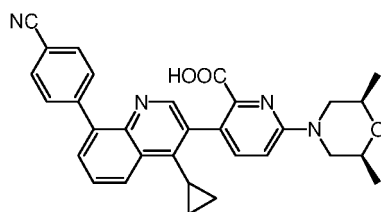
丁醇钠(1.9 g, 19.5 mmol), 然后在氮气保护下加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (595 mg, 0.65 mmol)和 Xantphos(750 mg, 1.3 mmol), 反应液加热至 100°C 并搅拌 3 小时。将溶剂旋干, 加入水(100 mL), 用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。有机相用食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 浓缩得到粗产品。粗产品柱层析纯化(PE/EtOAc= 5/1), 得到化合物 238-3 为黄色固体(1 g crude). **MS ESI** 计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402, 实测值 402.

步骤 2: 向化合物 238-3 (1 g crude, 2.5 mmol)的 THF(15 mL)溶液中加入 2N HCl (15 mL), 反应液在室温搅拌 3 小时。将混合物用 2N NaOH 水溶液淬灭, 并调至 pH = 7 to 8。加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯(20 mL x 2)萃取。有机相用食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 浓缩得到化合物 238-4 为黄色油状(380 mg crude). **MS ESI** 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 358, 实测值 358.

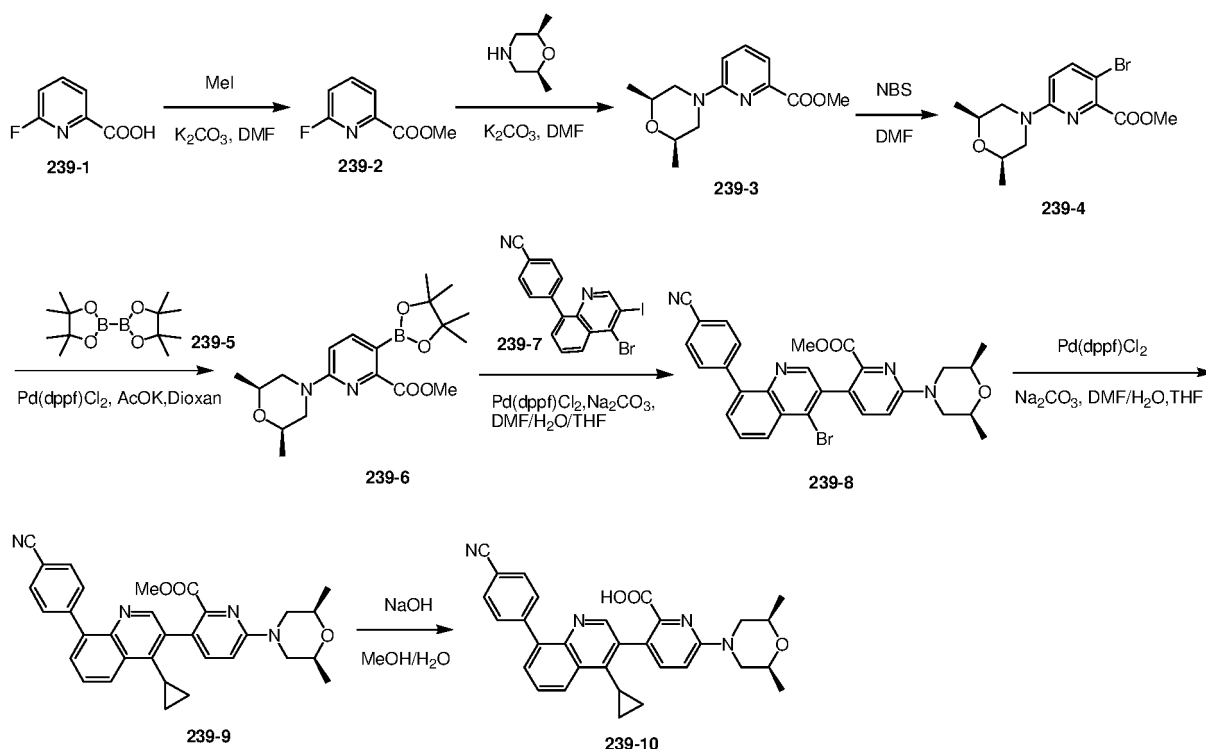
步骤 3: 将化合物 238-5 溶解在 THF(150 mL)中, 冷却至 -70°C, 逐滴加入 n-BuLi (5 mL, 12.5 mmol), 反应 30 分钟后, 将丙酮(2 mL, 20 mmol)逐滴加入, 然后反应液在 -70°C 反应搅拌 1 小时。反应液用饱和氯化铵溶液淬灭, 加入水(30 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL x 3)萃取。有机相用食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 浓缩得到粗产品。粗品柱层析纯化(PE/EtOAc= 3/1)得到化合物 238-6 为白色固体(462 mg, 17.1%). **MS ESI** 计算值 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 216, 实测值 216.

步骤 4: 将化合物 238-6 (30 mg, 0.14 mmol)溶解在 THF(5 mL)中, 冷却至 -70°C, 逐滴加入 n-BuLi (0.12 mL, 0.31 mmol), 反应 30 分钟后, 将化合物 238-4 (50 mg crude, 0.14 mmol)的 THF (2 mL)溶液逐滴加入, 然后反应液在 -70°C 反应搅拌 1 小时。反应液用饱和氯化铵溶液淬灭, 加入水(10 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL)萃取。有机相用食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 浓缩得到粗产品。粗品用 prep-HPLC 制备分离得到标题化合物为黄色油状(3 mg, 4.3%). **MS ESI** 计算值 $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 495, 实测值 495.

实施例 239



3-(8-(4-氰基苯基)-4-环丙基喹啉-3-基)-6-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-吡啶-2-羧酸



步骤 1: 将化合物 239-1 (5 g, 35 mmol) 和 K₂CO₃ (10 g, 70 mmol) 加入到 MeI (5 g, 35 mmol) 的 DMF (40 mL) 溶液中, 反应于 60 °C 下搅拌 2 h, LCMS 监测至反应结束。然后将 2,6-二甲基吗啡啉 (6.1 g, 53 mmol) 加入到反应体系中并于 110 °C 下搅拌 2 h, TLC 监测反应结束后, 将混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得粗产物。粗产物用硅胶柱 (MeOH:EtOAc=5:1) 纯化, 得油状化合物 239-3 (3.5 g, 收率 40%)。MS ESI 计算值 C₁₃H₁₈N₂O₃[M+H]⁺ 251, 实测值 251。

步骤 2: 将 NBS (1.6 g, 9 mmol) 慢慢加入到化合物 239-3 (5 g, 35 mmol) 的 DMF (15 mL) 溶液中, 反应于室温下搅拌 6 h, LCMS 监测至反应结束。然后将混合物倒入水中, 用 EtOAc (100×3 mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得粗产物。粗产物用硅胶柱 (PE:EtOAc=5:1) 纯化, 得白色固体化合物 239-4 (3 g, 收率 91%)。MS ESI 计算值 C₁₃H₁₇BrN₂O₃[M+H]⁺ 329, 实测值 329。

步骤 3: 将化合物 239-4 (2 g, 6 mmol), 化合物 239-5 (1.82 g, 7.2 mmol) 以及 KOAc (1.2 g, 12 mmol) 溶解于在二恶烷 (50 mL) 中, 然后在氮气保护下向其中加入 Pd(dppf)Cl₂ (440 mg, 0.6 mmol), 反应于 120 °C 下搅拌 3 h。反应结束后, 将混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取。有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 得粗产物。粗产物经硅胶柱 (PE:EtOAc=5:1) 纯化, 得黄色固体化合物 239-6 (1.3 g, 60%)。MS ESI 计算值 C₁₉H₂₉BN₂O₅[M+H]⁺ 377, 实测值 377。

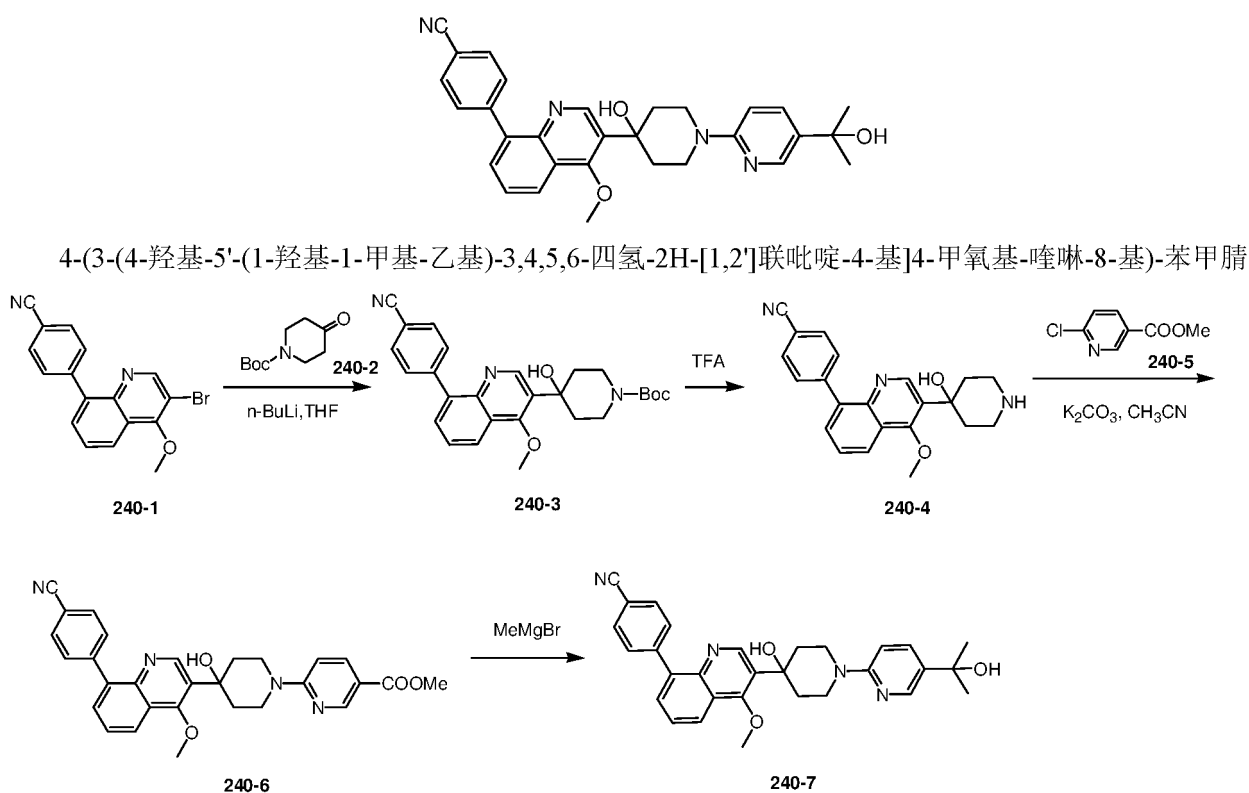
步骤 4: 将化合物 239-7 (1.74 g, 4 mmol), 化合物 239-6 (1.5 g, 4 mmol), 以及 Na₂CO₃ (848 mg, 8 mmol) 溶解在 DMF (2 mL) / H₂O (2 mL) / THF (10 mL) 中, 然后将 Pd(dppf)Cl₂ (293 mg, 0.4 mmol) 加入到该溶液中。反应体系于 70 °C 下反应过夜。LC-MS 监测至反应完成后。将混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取。有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 得粗产物。粗产物经硅胶柱 (PE:EtOAc=2:1) 纯化, 得红色固体化合物 239-8 (474 mg, 21%)。MS ESI 计算值 C₂₉H₂₅BrN₄O₃[M+H]⁺ 557, 实测值 557。

步骤 5: 将化合物 239-8 (474 mg, 0.85 mmol), 环丙基硼酸 (731 mg, 8.5 mmol) 以及 Na₂CO₃ (180 mg, 1.7 mmol) 溶解在 DMF (2 mL) / H₂O (2 mL) / THF (10 mL) 中, 然后将 Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0.1 mmol) 加入到该溶液中。

反应体系于 70℃ 下反应过夜。LC-MS 监测至反应完成后。将混合物倒入水中，用 EtOAc 萃取。有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥，浓缩，得粗产物。粗产物经硅胶柱(PE:EtOAc=2:1)纯化，得红色固体化合物 239-9 (200 mg, 21%)。MS ESI 计算值 C₃₂H₃₀N₄O₃[M+H]⁺ 519，实测值 519。

步骤 6: 将 NaOH (80 mg, 2 mmol) 加入到化合物 239-9 (200 mg, 0.4 mmol) 的 MeOH (5 mL) / H₂O (1 mL) 溶液中，反应体系于室温下反应过夜。LC-MS 监测至反应完成后。粗产物经 HPLC 纯化，得标题化合物 (30 mg, 15%)，为黄色固体化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 5H), 7.76-7.06 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.81 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.08 (m, 2H), 0.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), MS ESI 计算值 C₃₁H₂₈N₄O₃[M+H]⁺ 505，实测值 505。

实施例 240



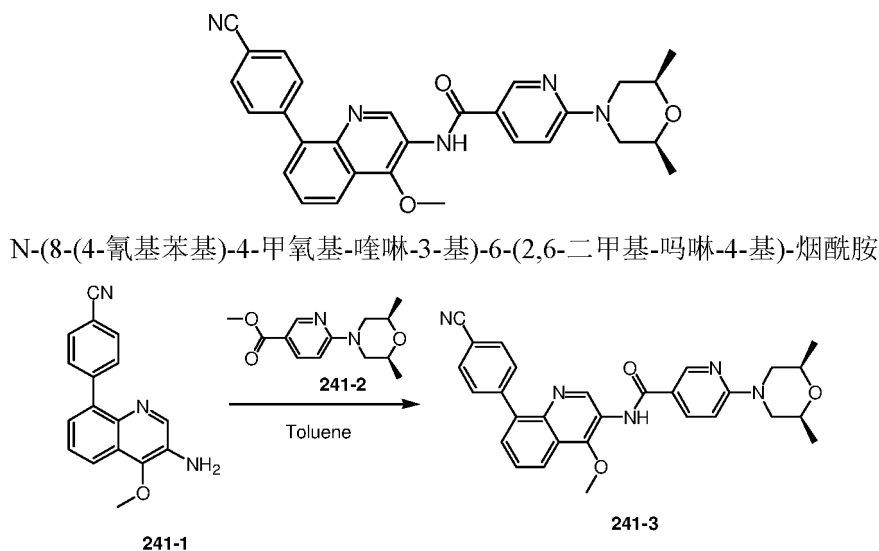
步骤 1: 将 n-BuLi (2.5M, 1.25 mmol) 于 -78℃ 下慢慢加入到化合物 240-1 (170 mg, 0.5 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液中，反应于 -78℃ 下搅拌 0.5 h，然后将 2 (100 mg, 0.5 mmol) 加入到反应体系中并于 -78℃ 下搅拌 2 h，TLC 监测反应结束后，将混合物倒入 NH₄Cl(aq) 中，用 EtOAc 萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩，得粗产物。粗产物用硅胶柱(MeOH:EtOAc=2:1)纯化，得油状化合物 240-3 (100 mg, 收率 33%)。MS ESI 计算值 C₂₇H₂₉N₃O₄[M+H]⁺ 460，实测值 460。

步骤 2: 将 CF₃COOH (2 mL) 加入到化合物 240-3 (400 mg, 0.9 mmol) 的 DCM (4 mL) 溶液中，反应于室温下搅拌 1 h，TLC 监测至反应结束。然后将溶剂旋干，粗产物直接用于下一步。

步骤 3: 将化合物 240-4 (250 mg, 0.7 mmol), K₂CO₃ (292 mg, 2.1 mmol) 溶解于 ACN (10 mL) 中，然后向其中加入 240-5 (120 mg, 0.7 mmol)，反应于 100℃ 下搅拌 8 h。LCMS 监测至反应结束后过滤，滤液浓缩，得粗产物。粗产物经硅胶柱(PE:EtOAc=1:1)纯化，得白色固体化合物 240-6 (200 mg, 58%)。MS ESI 计算值 C₂₉H₂₆N₄O₄[M+H]⁺ 495，实测值 495。

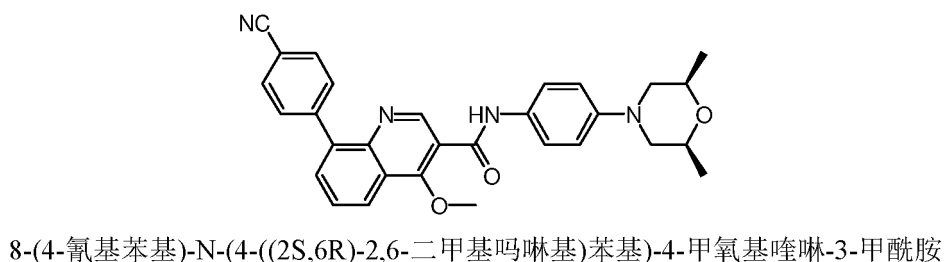
步骤 4: 将 MeMgBr (1 mL, 3.0 mmol) 于室温下慢慢滴加到化合物 240-6 (200 mg, 0.4 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液中, 反应于室温下搅拌 30 min。LC-MS 监测至反应完成后。将混合物倒入 NH₄Cl (aq) 中, 用 EtOAc (100×3 mL) 萃取。有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 得粗产物。粗产物经 HPLC 纯化, 得标题化合物 (25 mg, 13%), 为黄色固体化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.74-7.68 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.29-4.26 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.51 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.61 (s, 6H)。MS ESI 计算值 C₃₀H₃₀N₄O₃[M+H]⁺ 495, 实测值 495。

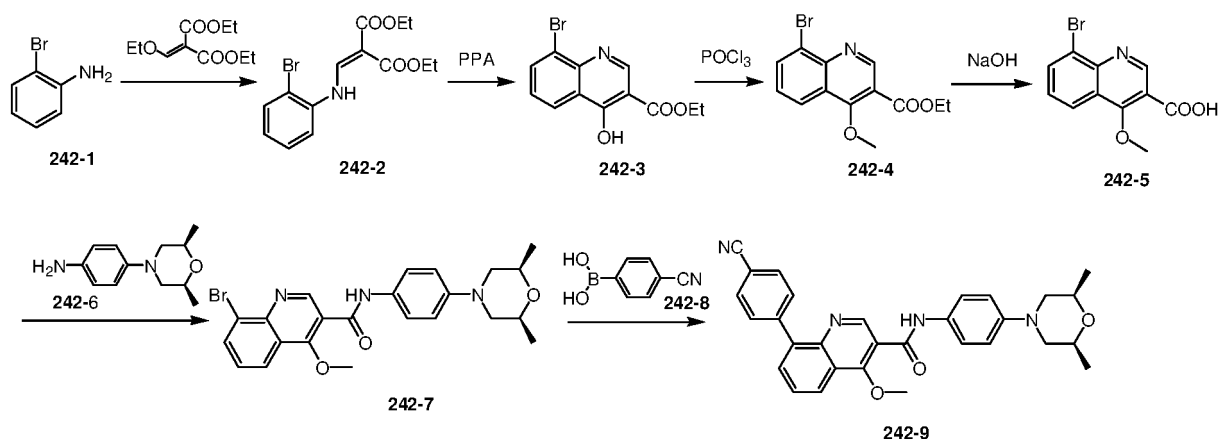
实施例 241



将化合物 241-1 (100mg, 0.36mmol), 化合物 241-2 (100mg, 0.4mmol), 三甲基铝溶液 (0.9mL, 0.9 mmol) 溶在甲苯 (2 mL) 中, 反应液在 80 °C 下搅拌 12 小时。将反应液冷却到室温, 加入水, 将溶液用乙酸乙酯 (50mL×2) 萃取, 有机层用分别用水, 盐水洗涤。用硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩, 粗品用硅胶柱纯化得标题化合物 (80mg, 收率 44%), 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.89 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.33-8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.71-7.85 (m, 5 H), 6.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 5.51 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 13.2 Hz, 2 H), 4.16 (s, 3 H), 2.66 (t, *J* = 12.8 Hz, 2 H), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H)。MS ESI 计算值 C₂₉H₂₇N₅O₃ [M+H]⁺ 494, 实测值 494。

实施例 242





步骤 1: 将(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯(13g, 60 mmol), 2-溴苯胺(10.3g, 60mmol)混合, 在 100 °C 搅拌 2 小时。冷却至室温后, 将反应液倾入甲醇中, 用甲醇重结晶, 得到化合物 242-2(14.5g, 产率 70.7%), 为黄色固体。MS ESI 计算值 $C_{14}H_{16}BrNO_4$ $[M+H]^+$ 342, 实测值 342.

步骤 2: 化合物 242-2(10g, 29.2mmol)在二苯醚(100 mL)中回流 30 分钟, 然后冷却至室温, 加入己烷, 过滤得到化合物 242-3(2.8g, 产率 32.6%), 为棕色固体。MS ESI 计算值 $C_{12}H_{10}BrNO_3$ $[M+H]^+$ 295, 实测值 295.

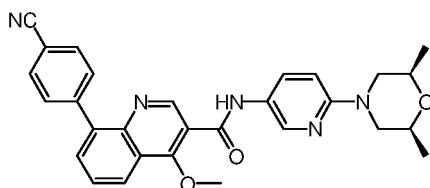
步骤 3: 将化合物 242-3(500mg, 1.7mmol)溶解在三氯氧磷(4 mL)中, 并在 110 °C 搅拌 1 小时。然后将反应物倾入甲醇中, 然后加入碳酸钠水溶液。将混合物用乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到化合物 242-4(400mg, 收率 76%), 为棕色固体。MS ESI 计算值 $C_{13}H_{12}BrNO_3$ $[M+H]^+$ 310, 实测值 310.

步骤 4: 将化合物 242-4(527mg, 1.7mmol)溶于甲醇(5 mL), 水(1 mL)中, 加入氢氧化钠(340mg, 8.5mmol), 室温搅拌 5 小时。倒入水中, 然后加入 HCl 溶液直到 PH = 7, 用乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到化合物 242-5(478mg, 产率 99%), 为黄色固体。MS ESI 计算值 $C_{11}H_8BrNO_3$ $[M+H]^+$ 282, 实测值 282.

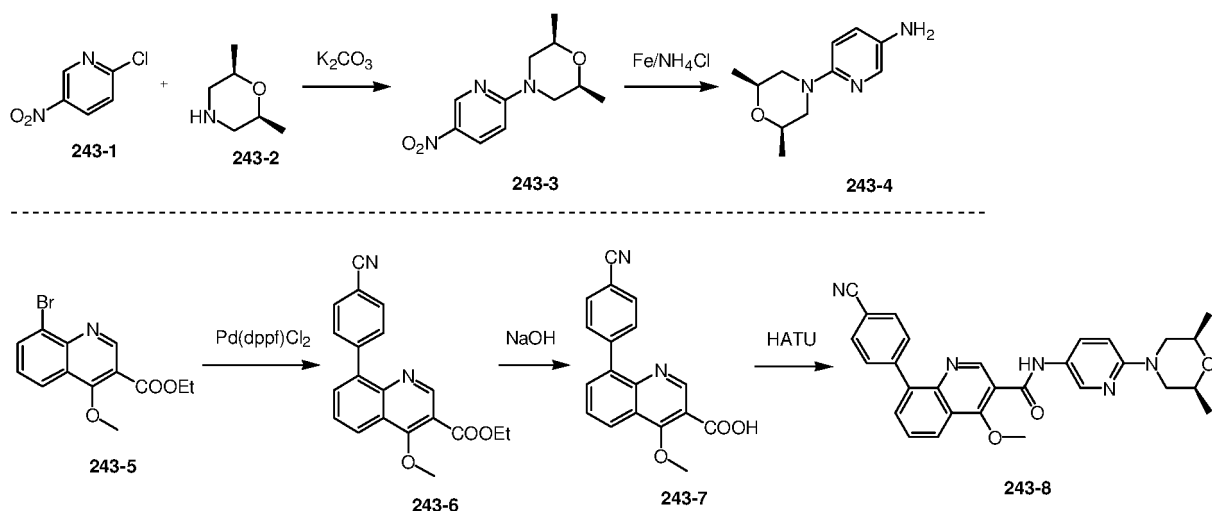
步骤 5: 将化合物 242-5(478mg, 1.7mmol), 4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)苯胺 6(525mg, 2.55mmol), 三乙胺(515mg, 5.1mmol)溶于 DMF(5 mL)中, 加入 HATU(980mg, 2.55mmol), 在室温下搅拌 2 小时。然后倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 将有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩, 用硅胶柱纯化得到化合物 242-7(400mg, 产率 50%), 为黄色固体。MS ESI 计算值 $C_{23}H_{24}BrN_3O_3$ $[M+H]^+$ 470, 实测值 470.

步骤 6: 标题化合物(100mg, 收率 32%)由前述方法制备, 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.49 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.28 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.74-7.84(m, 7H), 7.65-7.67(m, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.44-3.49 (m, 3H), 2.48 (s, 2H), 1.28 (d, $J=6.0$ Hz, 6H). MS ESI 计算值 $C_{30}H_{28}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 493, 实测值 493.

实施例 243



8-(4-氰基苯基)-N-(6-((2S, 6R)-2,6-二甲基吗啉基)吡啶-3-基)-4-甲氧基喹啉-3-甲酰胺



步骤 1: 将化合物 2-氯-5-硝基吡啶(5g, 32mmol)和 K_2CO_3 (8.8g, 64mmol)溶在 MeCN(40 mL)中, 加入(2S, 6R)-2,6-二甲基吗啉(4.4g, 38.4mmol)。将反应液在 110℃搅拌 2 小时。然后将反应液过滤, 将滤液浓缩, 得到化合物 243-3(7.3g), 为黄色固体。MS ESI 计算值 $C_{11}H_{15}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 238, 实测值 238。

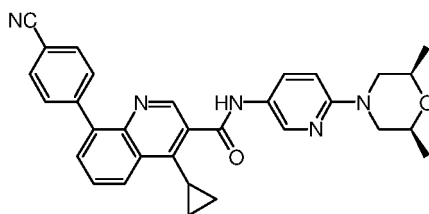
步骤 2: 化合物 243-3(7.3g, 31mmol)和氯化铵(16.7g, 310mmol)溶在 MeOH(80 mL)和水(80 mL)溶液中, 加入铁粉(20.8g, 372mmol)。将反应混合物在搅拌下于 80 °C 保持 3 小时。然后将混合物过滤, 将滤液浓缩, 残余物在丙酮中得到了解决, 过滤并真空浓缩, 粗产物硅胶柱纯化得到化合物 243-4(800mg), 为棕色固体。MS ESI 计算值 $C_{11}H_{17}N_3O$ $[M+H]^+$ 208, 实测值 208。

步骤 3: 将 4-氰基苯硼酸(1.8g, 12mmol), 化合物 243-4(3.1g, 10mmol)和碳酸钠(2.1g, 20mmol)溶在 DMF(5 mL), H_2O (5 mL)和四氢呋喃(25 mL)中, 加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (732mg, 1mmol)。反应液于 70 °C 搅拌 2 小时。然后倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 将有机层用盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶柱纯化得化合物 243-6(2.8g), 为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{20}H_{16}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 333, 实测值 333。

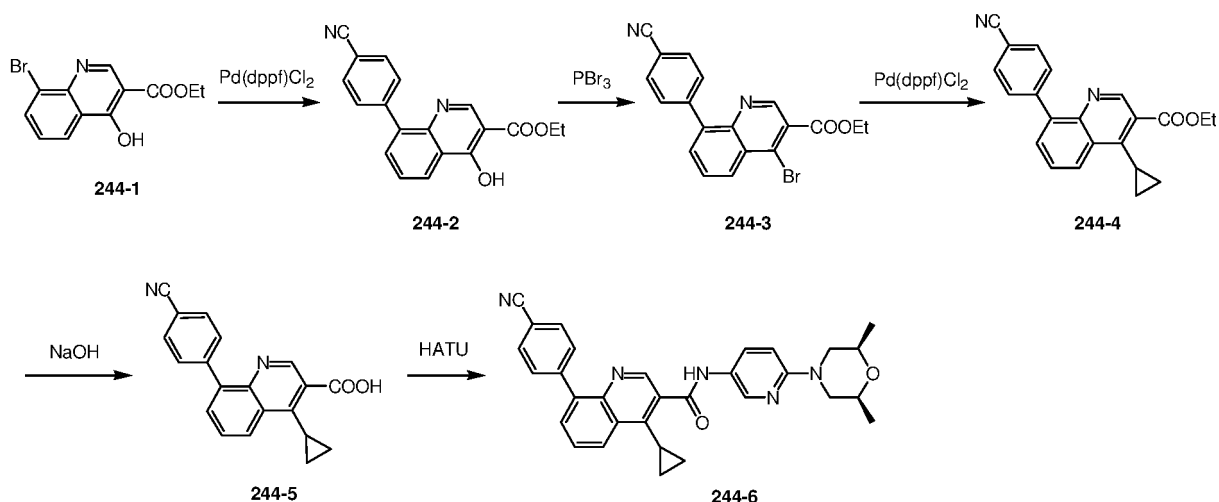
步骤 4: 化合物 243-6(1.8g, 5.4mmol)溶在在 MeOH(10 mL)和 H_2O 的溶液(4mL)溶液中加入氢氧化钠(1g, 27mmol), 在室温下搅拌 2 小时。然后将反应物倾入水中, 用乙酸乙酯萃取, 水层用 1N 盐酸酸化至 pH = 4, 用乙酸乙酯萃取, 将有机层用盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到化合物 243-7(580mg), 为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{18}H_{12}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 305, 实测值 305。

步骤 5: 化合物 243-7(200mg, 0.65mmol), HATU(494mg, 1.3mmol)和化合物 243-4(136mg, 0.65mmol)溶在 DMF(5 mL)中, 加入 DIPEA(387mg, 3mmol)。将反应液在室温下搅拌过夜, 反应液用 HPLC 制备纯化, 得到标题化合物 (100mg), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.49 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.27-8.30 (m, 3H), 7.73-7.85(m, 7H), 6.73-6.75(m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.05-4.08 (m, 2H), 3.74-3.79 (m, 2H), 2.56-2.61 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。MS ESI 计算值 $C_{29}H_{27}N_5O_3$ $[M+H]^+$ 494, 实测值 494。

实施例 244



8-(4-氰基苯基)-4-环丙基-N-(6-((2S, 6R)-2,6-二甲基吗啉基)吡啶-3-基)喹啉-3-甲酰胺



步骤 1: 将 4-氰基苯硼酸(2g, 14.4 mmol), 乙基 8-溴-4-羟基喹啉-3-羧酸乙酯(3.5 g, 12 mmol)和碳酸钠(2.5g, 24mmol)溶于 DMF(5 mL), H₂O(5 mL)和四氢呋喃(25 mL)中, 加入 Pd(dppf)Cl₂(878mg, 1.2mmol)。该反应于 70 °C 下搅拌 2 小时。然后将混合物倾入水中, 过滤, 得到化合物 244-2(3.2g), 为棕色固体。MS ESI 计算值 C₁₉H₁₄N₂O₃ [M+H]⁺ 319, 实测值 319。

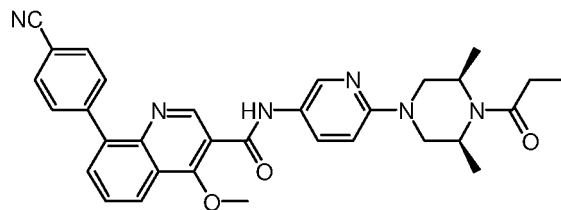
步骤 2: 将化合物 244-2(3.2g, 10mmol)溶在 DMF(40 mL)中, 加入 PBr₃(4mL, 10 M), 将反应混合物在搅拌室温下搅拌 1 小时。然后将混合物倒入水中, 滤出固体并用水洗涤, 在空气中干燥, 得到化合物 244-3(3.0g), 为棕色固体。MS ESI 计算值 C₁₉H₁₃BrN₂O₂ [M+H]⁺ 381, 实测值 381。

步骤 3: 将环丙基硼酸(6.7g, 78mmol), 化合物 244- 3(3.0g, 7.8mmol)和碳酸钠(1.7g, 15.6mmol)溶于 DMF(5 mL), H₂O(5 mL)和四氢呋喃(25 mL)中, 加入 Pd(dppf)Cl₂(571mg, 0.78mmol)。该反应于 70 °C 下搅拌 2 小时。然后将混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱纯化, 得到化合物 244-4(1.8g), 为黄色固体。MS ESI 计算值 C₂₂H₁₈N₂O₂ [M+H]⁺ 343, 实测值 343。

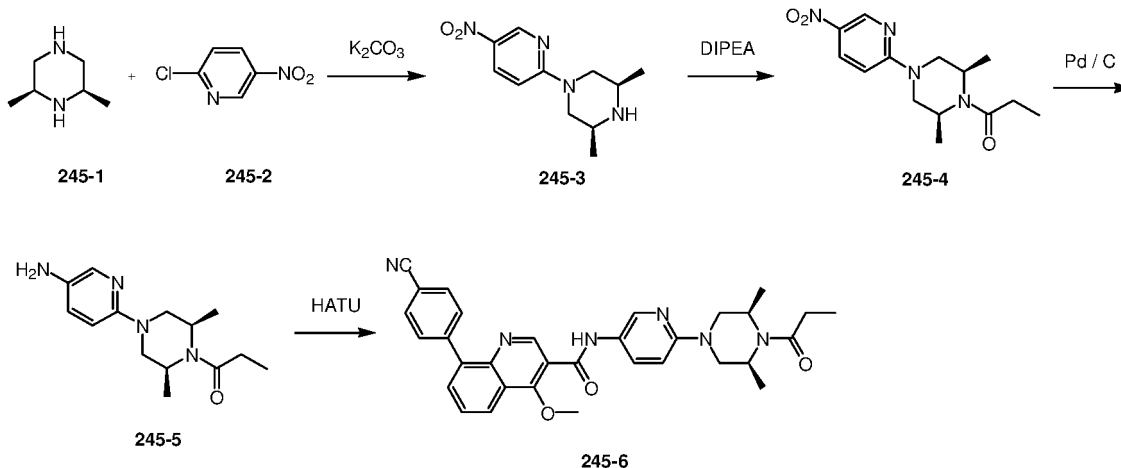
步骤 4: 化合物 244-4(1.8g, 5.4mmol)溶在 MeOH(10 mL)和 H₂O(4mL)中, 加入氢氧化钠(1g, 27mmol)。该反应在室温搅拌 2 小时。然后倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 水层用 1N HCl 酸化, 用乙酸乙酯萃取, 将有机层用盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 244-5(570mg), 为黄色固体。MS ESI 计算值 C₂₀H₁₄N₂O₂ [M+H]⁺ 315, 实测值 315。

步骤 5: 化合物 244-5(200mg, 0.65mmol), HATU(494mg, 1.3mmol)和 6-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)吡啶-3-胺(136mg, 0.65mmol)溶于 DMF(5 mL), 加入 DIPEA(387mg, 3mmol)。反应液在室温下搅拌过, 经过 HPLC 制备纯化, 得到标题化合物(100mg), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.2 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.61-8.74 (m, 3H), 7.75-7.78(m, 4H), 7.63-7.65(m, 2H), 7.08(d, J=9.2 Hz, 1H), 4.04 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.83-2.89 (m, 2H), 2.64 (s, 1H), 1.27 (d, J=6.0 Hz, 8H), 0.72-0.73(m,1H)。MS ESI 计算值 C₃₁H₂₉N₅O₂ [M+H]⁺ 504, 实测值 504。

实施例 245



8-(4-氰基苯基)-N-(6-((3S, 5R)-3,5-二甲基-4-丙酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-4-甲氧基喹啉-3-甲酰胺



步骤 1: 将 2-氯-5-硝基吡啶(5g, 32mmol)和 碳酸钾(8.8g, 64mmol)溶于乙腈(40 mL)中, 加入化合物 245-1(4.3g, 38.4mmol)。将反应液在 80 °C 下搅拌 1 小时, 然后将反应液过滤, 浓缩, 得到化合物 245-3(4.5g), 为黄色固体。MS ESI 计算值 $C_{11}H_{16}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 237, 实测值 237。

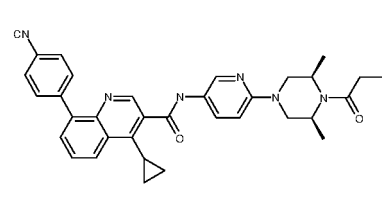
步骤 2: 将化合物 245-3(4.5g, 19mmol)和 DIPEA(7.4g, 57mmol)在 DCM(40 mL)中, 加入丙酰氯(2.2g, 23mmol)。将反应液在 0°C 下搅拌 30 分钟。然后倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 将有机层用盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 245-4(3.2g), 为黄色固体。MS ESI 计算值 $C_{14}H_{20}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 293, 实测值 293。

步骤 3: 将化合物 245-4(3.2g, 11mmol)和钯炭(0.32g)溶于甲醇(500 mL)中, 反应液在 40 psi 氢气下室温搅拌过夜。然后过滤, 将溶剂减压浓缩, 得到粗品化合物 245-5(800mg), 为红色油状物。MS ESI 计算值 $C_{14}H_{22}N_4O$ $[M+H]^+$ 263, 实测值 263。

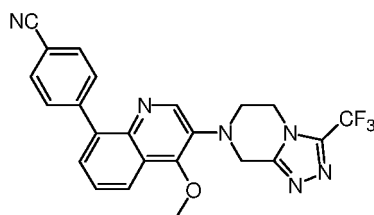
步骤 4: 将 8-(4-氰基苯基)-4-甲氧基喹啉-3-羧酸的溶液(100mg, 0.33mmol), HATU(251mg, 0.66mmol)和化合物 245-5(86mg, 0.33mmol)溶于 DMF(5 mL)中, 加入 DIPEA(86mg, 0.33mmol)。将反应液在室温下搅拌过夜后, 经 HPLC 纯化, 得到标题化合物(80mg), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.47 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.26-8.28 (m, 3H), 7.72-7.84(m, 6H), 6.77(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.05-3.10 (m, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.19(t, $J=7.4$ Hz, 1H)。MS ESI 计算值 $C_{32}H_{32}N_6O_3$ $[M+H]^+$ 548, 实测值 548。

表 22 中所示化合物由化合物 245-5 及相应的酸合成

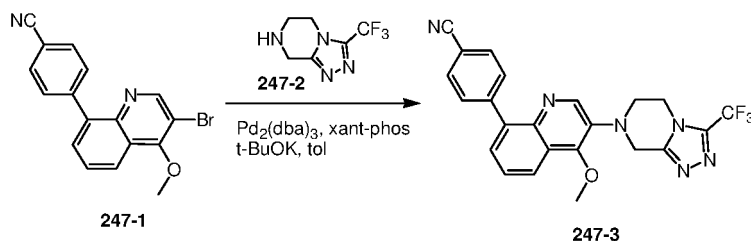
实施例	结构	NMR
-----	----	-----

246		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 10.02 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.60-8.70 (m, 3H), 7.74-7.78(m, 4H), 7.63-7.65(m, 2H), 7.10(d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 3.78-3.80 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 1.15-1.35 (m, 12H), 0.72-0.74 (m, 2H). MS ESI 计算值 C ₃₄ H ₃₄ N ₆ O ₂ [M+H] ⁺ 559, 实测值 559.
-----	---	---

实施例 247

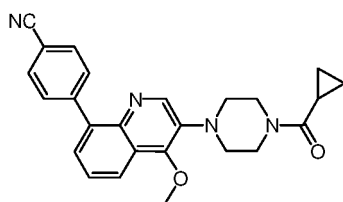


4-(4-甲氧基-3-(3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-喹啉-8-基)-苯甲腈

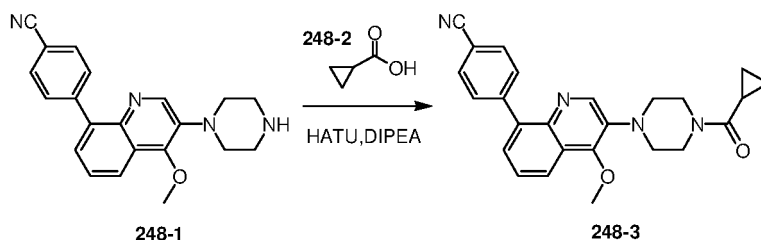


将化合物 247-1 (339 mg, 1 mmol), Xantphos(115 mg, 0.2 mmol), 247-2 (192 mg, 1 mmol)以及 t-BuONa (200 mg, 2 mmol)溶解于甲苯(10 mL)中, 然后在氮气保护下向其中加入 Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0.1 mmol), 反应于 110 °C 下搅拌 2 h. 反应结束后, 将混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取。有机相用无水 Na₂SO₄干燥, 浓缩, 得粗产物。粗产物经 HPLC 纯化, 得标题化合物(30 mg, 7%), 为黄色固体化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.48(s, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (m, 4H), 7.66 (m, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.45-4.39 (m, 5H), 4.02 (s, 2H). MS ESI 计算值 C₂₃H₁₇F₃N₆O[M+H]⁺ 451, 实测值 451.

实施例 248



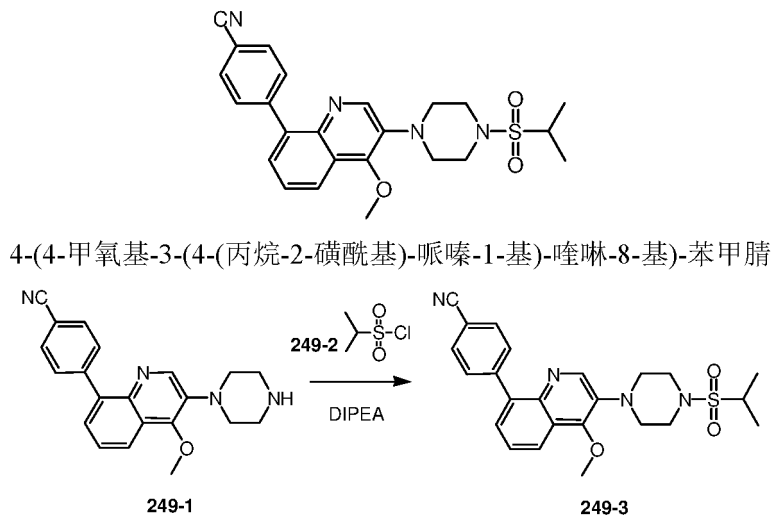
4-(3-(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-基)-4-甲氧基-喹啉-8-基)-苯甲腈



将化合物 248-1 (172 mg, 0.5 mmol), HATU (380 mg, 1 mmol)以及 248-2 (86 mg, 1 mmol)溶解于 DMF (4 mL)中, 然后向其中加入 DIPEA (194 mg, 1.5 mmol), 反应于室温下搅拌过夜。LCMS 监测至反应结束。反应体

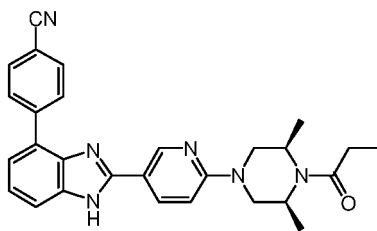
系经 HPLC 纯化, 得标题化合物(40 mg, 20%), 为黄色固体化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.4 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 4H), 7.63-7.59 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.92 (m, 4H), 3.33-3.30 (m, 4H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.08-1.05 (m, 2H), 0.86-0.83 (m, 2H). MS ESI 计算值 C₂₅H₂₄N₄O₂[M+H]⁺ 413, 实测值 413.

实施例 249

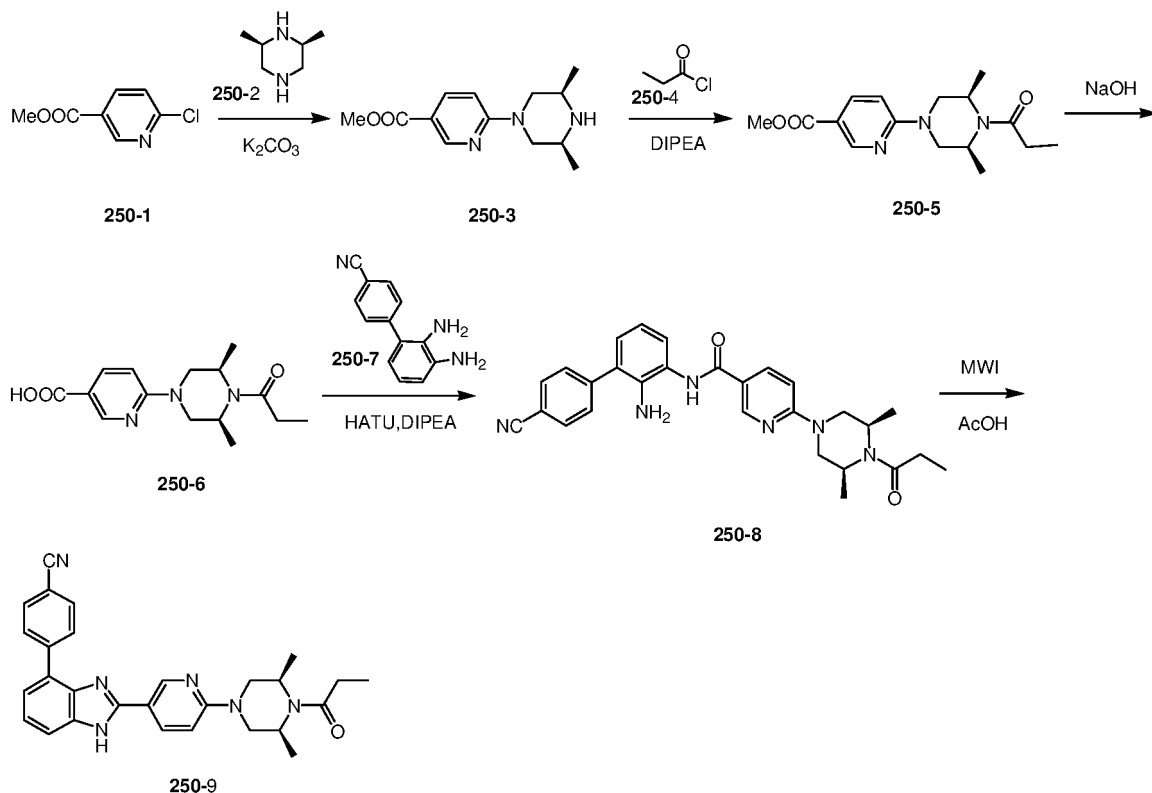


将化合物 249-1 (172 mg, 0.5 mmol) 以及 DIPEA (194 mg, 1.5 mmol) 溶解于 DCM (5 mL) 中, 然后向其中加入 2 (142 mg, 1 mmol), 反应于室温下搅拌 30 min。LCMS 监测至反应结束。将混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取。有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 得粗产物。粗产物经 HPLC 纯化, 得标题化合物(20 mg, 10%), 为黄色固体化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 4.4, 5.6 Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 4H), 7.63-7.61 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.62-3.60 (m, 4H), 3.33-3.30 (m, 4H), 3.31-3.26 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H). MS ESI 计算值 C₂₄H₂₆N₄O₃S[M+H]⁺ 451, 实测值 451.

实施例 250



4-(2-(6-(3,5-二甲基-4-丙酰基哌嗪-1-基)-吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-4-基)-苯甲腈



步骤 1: 将化合物 250-2 (1.14 g, 10 mmol) 加入到化合物 250-1 (1.71 g, 10 mmol) 以及 K_2CO_3 (2.78 g, 20 mmol) 的 DMF (20 mL) 溶液中, 反应于 $110^\circ C$ 下搅拌 2 h, LCMS 监测至反应结束。然后将混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得粗产物。粗产物用硅胶柱 (PE:EtOAc=1:1) 纯化, 得油状化合物 250-3 (2.3 g, 收率 92%)。MS ESI 计算值 $C_{13}H_{19}N_3O_2[M+H]^+$ 250, 实测值 250。

步骤 2: 将 250-4 (1.0 g, 10.8 mmol) 慢慢加入到化合物 250-3 (2.3 g, 9 mmol) 以及 DIPEA (2.3 g, 18 mmol) 的 DCM (30 mL) 溶液中, 反应于 $0^\circ C$ 下搅拌 30 min, LCMS 监测至反应结束。然后将混合物倒入水中, 用 EtOAc (100×3 mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得粗产物 250-5 (2.5 g, 收率 91%)。MS ESI 计算值 $C_{16}H_{23}N_3O_3[M+H]^+$ 306, 实测值 306。

步骤 3: 将 NaOH (1.28 g, 32 mmol) 加入到化合物 250-5 (2.5 g, 8 mmol) 的 MeOH (10 mL) / H_2O (2 mL) 中, 反应于 $40^\circ C$ 下搅拌 1 h。反应结束后, 将混合物倒入水中, 用 EtOAc 洗涤, 水相用 1N HCl 酸化至 pH=4, 随后用 EtOAc 萃取, 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得粗产物 250-6 (1 g, 43%)。粗产物直接用于下一步。

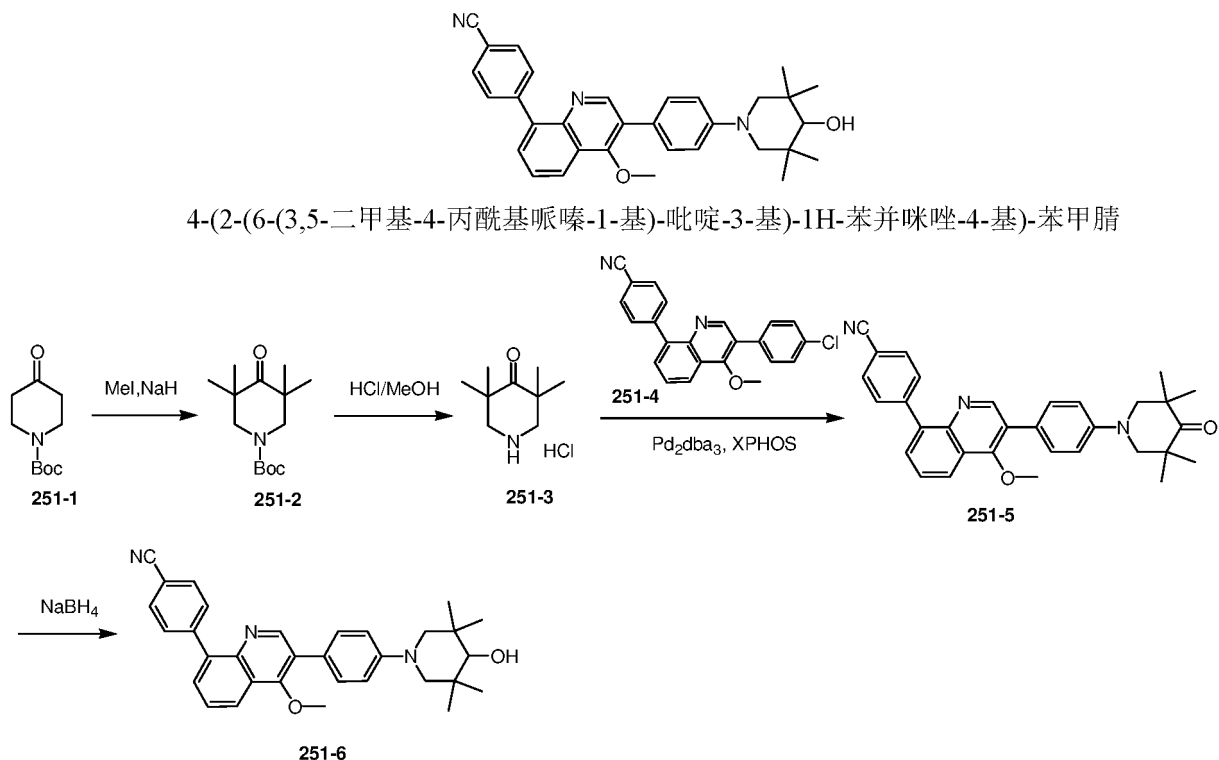
步骤 4: 将化合物 250-10 (374 mg, 2 mmol), 化合物 250-11 (294 mg, 2 mmol) 以及 Na_2CO_3 (424 mg, 4 mmol) 溶解在 DMF (2 mL) / H_2O (2 mL) / THF (10 mL) 中, 然后将 $Pd(dppf)Cl_2$ (146 mg, 0.2 mmol) 加入到该溶液中。反应体系于 $70^\circ C$ 下反应过夜。LC-MS 监测至反应完成后。将混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取。有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得粗产物。粗产物经硅胶柱 (PE:EtOAc=1:1) 纯化, 得红色固体化合物 250-7 (200

mg, 50%)。MS ESI 计算值 $C_{13}H_{11}N_3[M+H]^+$ 210, 实测值 210。

步骤 5: 将化合物 250-7 (200 mg, 1 mmol), HATU (760 mg, 2 mmol) 以及 250-6 (291 mg, 1 mmol) 溶解在 DMF (10 mL) 中, 然后将 DIPEA (387 mg, 3 mmol) 加入到该溶液中。反应体系于室温下反应 1 h。LC-MS 监测至反应完成后。将混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取。有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得粗产物。粗产物经硅胶柱 (PE:EtOAc=1:1) 纯化, 得棕色固体化合物 250-5 (200 mg, 42%)。MS ESI 计算值 $C_{28}H_{30}N_6O_2[M+H]^+$ 483, 实测值 483。

步骤 6: 将化合物 250-5 (80 mg, 0.16 mmol) 溶解于 AcOH (2 mL) 中, 反应体系在微波作用下于 $180^\circ C$ 反应 40 min。LC-MS 监测至反应完成后。粗产物经 HPLC 纯化, 得标题化合物 (10 mg, 14%), 为黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83-8.82 (m, 1H), 8.30-8.26 (m, 3H), 7.78-7.62 (m, 3H), 7.52-7.32 (m, 2H), 6.79-6.75 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.34 (s, 6H), 1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。MS ESI 计算值 $C_{28}H_{28}N_6O[M+H]^+$ 465, 实测值 465。

实施例 251



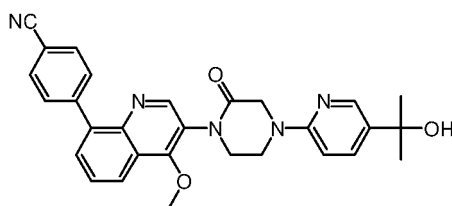
步骤 1: 在冰浴下, 向化合物 251-1 (4g, 20 mmol) 的 THF (50 mL) 溶液中加入 NaH (6.4g, 160 mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌 0.5 小时, 将反应混合物再冷却至 $0^\circ C$, 逐滴加入碘甲烷 (10 mL, 160 mmol)。随后升温至室温并再搅拌 2 小时。将反应通过 TLC 检测到。将混合物用水淬灭。水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用饱和水溶液。氯化钠, 硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到所需产物 251-2 (4.5g, 88%)。MS ESI 计算值 $C_{14}H_{25}NO_3[M+H]^+$ 256, 实测值 256。

步骤 2: 将化合物 251-2 (410 mg, 1.6 mmol) 溶解在盐酸/甲醇 (4M, 10 mL) 中, 并在室温下搅拌 2 小时。当反应完成后, 在减压下浓缩, 得到所需产 251-3 (330 mg, 86%)。MS ESI 计算值 $C_9H_{17}NO[M+H]^+$ 156, 实测值 156。

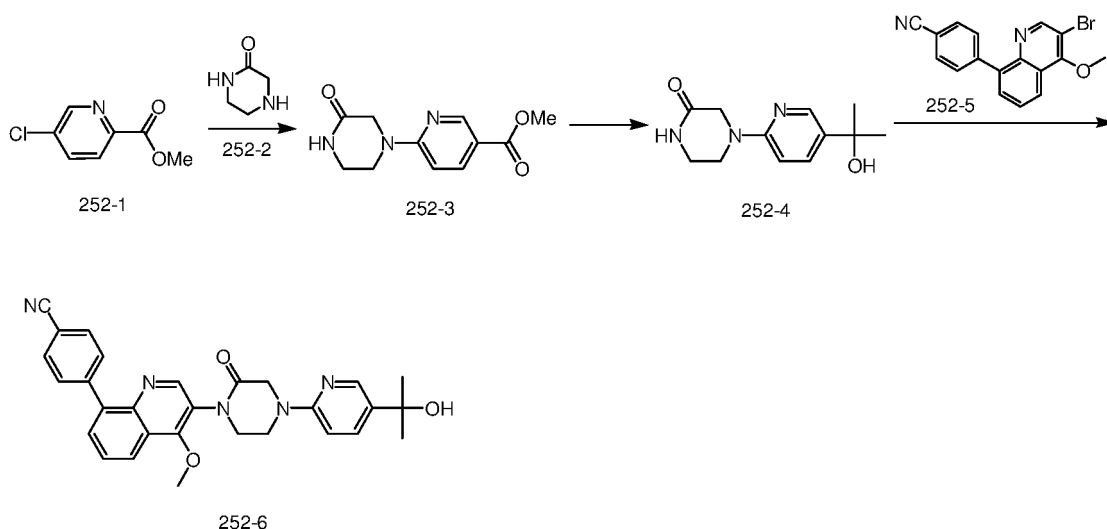
步骤 3: 化合物 251-5 (300 mg, 收率 75%) 的合成如前所述。MS ESI 计算值 $C_{32}H_{31}N_3O_2[M+H]^+$ 490, 实测值 490。

步骤 4: 将化合物 251-5(490mg, 1mmol)的 THF(10 mL)溶液中加入 NaBH₄(57mg, 1.5mmol), 然后在室温下搅拌 0.5 小时。LC-MS 检测反应完全后, 将残余物倒入水中。将水层用 DCM 萃取。将合并的有机层用饱和和水溶液。氯化钠, 硫酸钠干燥, 浓缩。粗产物经过制备 HPLC 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体(64mg, 收率 13%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (s, 1H), 8.47-8.44 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 4H), 7.66 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.43 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, *J*=8.8Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.47(d, *J*=12.4Hz, 2H), 3.12(s, 1 H), 2.64 (s, 2H), 1.08 (s, 6H), 1.05 (s, 6H)。

实施例 252



4-(3-(4-(5-(2-羟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-2-氧哌嗪-1-基-4-甲氧基喹啉-8-基))-苯甲腈



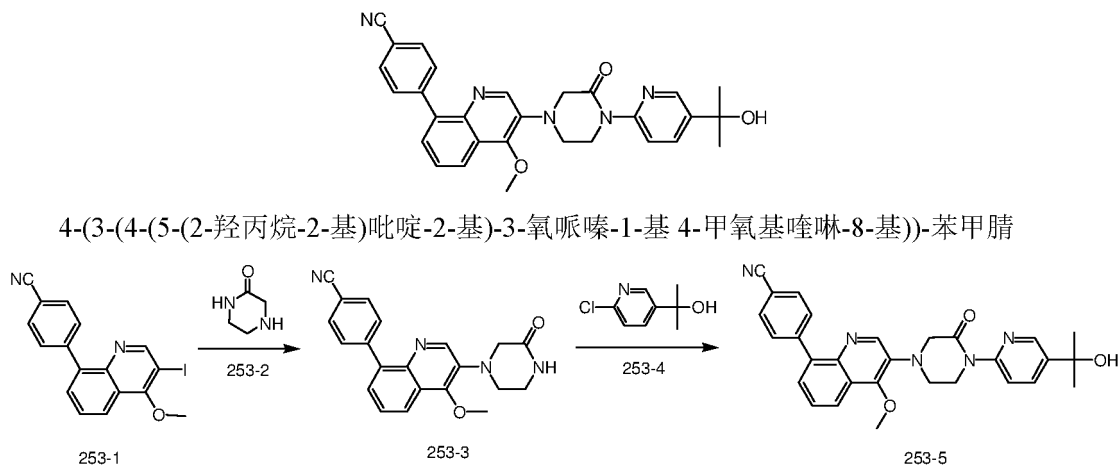
步骤 1: 向 252-1(8.6 克, 50 毫摩尔)和 252-2(5 克, 50 毫摩尔)在 DMF(50 毫升)加入碳酸钾(13.8 克, 0.1 摩尔), 在 120℃搅拌过夜。将混合物冷却下来, 倒入水。收集沉淀物经过滤, 水洗, 甲醇洗涤后得到 6-(3-氧哌嗪-1-基)烟酸甲酯(8.5 克, 收率 72.6%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 C₁₁H₁₃N₃O₃ [M+H]⁺ 236, 实测值 236。

步骤 2: 在 -78℃, 向 252-3(708 毫克, 3 毫摩尔)的 THF(50 毫升)溶液中加入 MeMgBr(3 毫升, 3M 在 THF 中, 9 毫摩尔)。混合物在室温下搅拌 1 小时后倒入饱和 NH₄Cl 溶液。将混合物用乙酸乙酯进行萃取, 硫酸钠干燥, 浓缩得到 252-4(260 毫克, 产率 37%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 C₁₂H₁₇N₃O₂ [M+H]⁺ 236, 实测值 236。

步骤 3: 在氮气保护下, 向含有 252-4(100 毫克, 0.3 毫摩尔)和 252-5(72 毫克, 0.3 毫摩尔)的甲苯(5 毫升)溶液中加入 N1,N1,N3,N3-四甲基丙烷-1,3-二胺(3 毫克, 0.03 毫摩尔), CuI(4 毫克, 0.02 毫摩尔)和碳酸钾(70 毫克, 0.6 毫摩尔)。将混合物在 120℃搅拌过夜。倒入水后, 混合物用乙酸乙酯进行萃取两次。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。浓缩物用制备高效液相色谱法纯化得到标题化合物(10 毫克, 产率 7%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 C₂₉H₂₇N₅O₃ [M+H]⁺ 494, 实测值 494。 **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.69 (s, 1 H),

8.39-8.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.27 (m, 1 H), 7.67-7.80 (m, 7 H), 6.69-6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2 H), 4.15-4.18 (m, 2 H), 4.11 (s, 3 H), 3.88 (s, 2 H), 1.62 (m, 6 H).

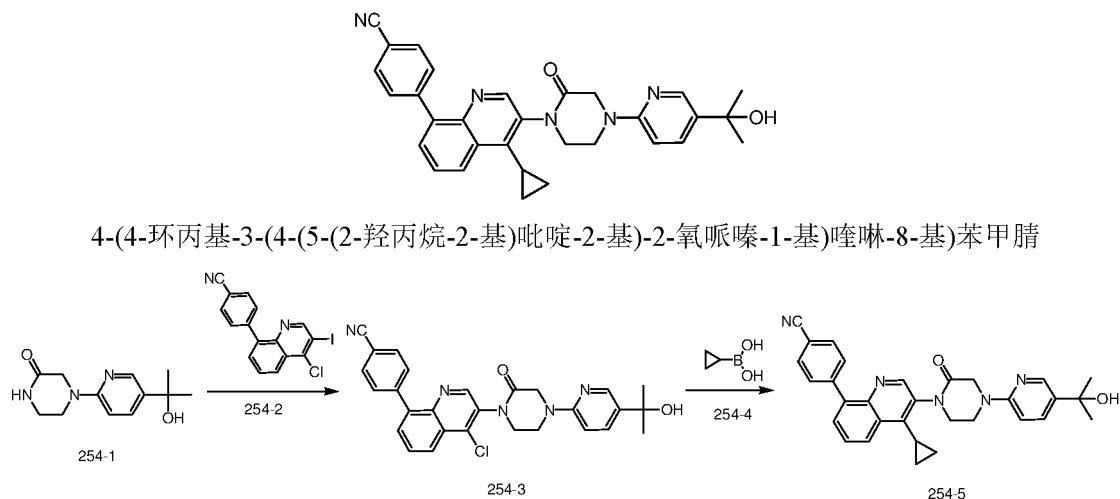
实施例 253



步骤 1: 向 253-1(768 毫克, 2 毫摩尔)和 253-2(200 毫克, 2 毫摩尔)在甲苯(10 毫升)溶液中, 氮气保护下加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (184 毫克, 0.2 毫摩尔), Xantphos(240 毫克, 0.4 毫摩尔)和碳酸铯(1.3 克, 4 毫摩尔)。混合物在 120°C 下搅拌过夜。倒入水后, 混合物用乙酸乙酯进行萃取两次。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。浓缩物经柱层析(石油醚/乙酸乙酯 1:1)后得到 253-3(300 毫克, 产率 44%)为黄色固体。MS ESI 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359, 实测值 359。

步骤 2: 在甲苯(5 毫升)加入 253-3(180 毫克, 0.5 毫摩尔)和 253-4(86 毫克, 0.5 毫摩尔), 在氮气保护下, 向所得溶液中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46 毫克, 0.05 毫摩尔), Xantphos(57.7 毫克, 0.1 毫摩尔)和碳酸铯(325 毫克, 1 毫摩尔)。将混合物在 120°C 下搅拌过夜。倒入水后, 混合物用乙酸乙酯进行萃取两次。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。剩余物用制备高效液相色谱纯化得目标产物(80 毫克, 产率 12%)为黄色固体。MS ESI 计算值 $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 494, 实测值 494。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.69 (s, 1 H), 8.39-8.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.27(m, 1 H), 7.67-7.80 (m, 7 H), 6.69-6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 4.15-4.18 (m, 2 H), 4.11 (s, 3 H), 3.88 (s, 2 H), 1.64 (m, 6 H)。

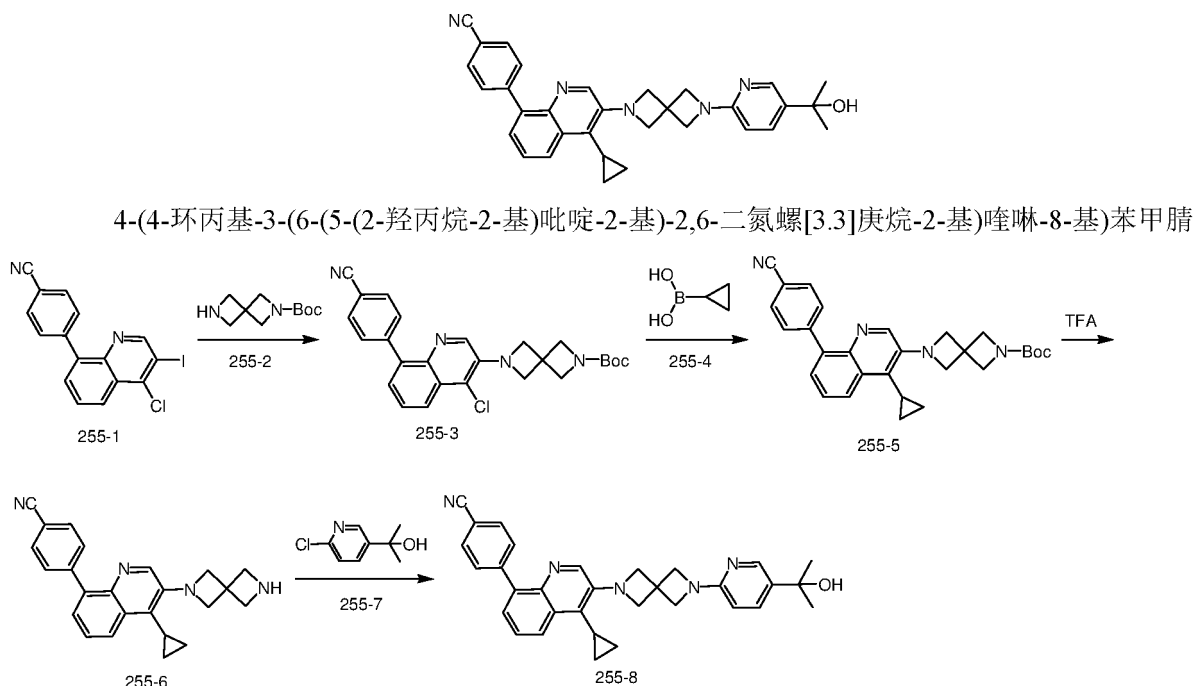
实施例 254



步骤 1: 向甲苯(20 毫升)中加入 254-1(472 毫克, 2 毫摩尔)和 254-2(780 毫克, 2 毫摩尔), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (180 毫克, 0.2 毫摩尔), Xantphos(240 毫克, 0.4 毫摩尔)和碳酸铯(1.3 毫克, 4 毫摩尔)。在氮气保护下将混合物 120℃ 搅拌过夜。倒入水后, 混合物用乙酸乙酯进行萃取两次。有机层以硫酸钠干燥并浓缩。浓缩物经柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得 254-3(520 毫克, 产率 52%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 498, 实测值 498。

步骤 2: 在甲苯/水(5 毫升/1 毫升)溶液中加入 254-3(150 毫克, 0.3 毫摩尔)和环丙基硼酸(262 毫克, 3 毫摩尔), *n*-BuPAd(22 毫克, 0.06 毫摩尔), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7 毫克, 0.03 毫摩尔)和碳酸铯(195 毫克, 0.6 毫摩尔)。在氮气保护下, 混合物在 120℃ 搅拌过夜。倒入水后, 混合物用乙酸乙酯进行萃取两次。有机层以硫酸钠干燥并浓缩。剩余物用制备高效液相色谱纯化得到目标化合物(50 毫克, 产率 33%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 504, 实测值 504。¹H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.71 (s, 1 H), 8.59-8.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.39 (dd, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.68-7.78 (m, 7H), 6.69-6.71 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.31-4.65 (m, 2H), 4.12-4.23 (m, 2H), 3.91-3.96 (m, 2H), 2.13 (m, 1 H), 1.62 (s, 6H), 1.18-1.24 (m, 2H), 0.84 (m, 1H), 0.64 (m, 1H)。

实施例 255



步骤 1: 向 255-1(390 毫克, 1 毫摩尔)和 255-2(299 毫克, 1 毫摩尔)的甲苯(10 毫升)溶液中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 毫克, 0.1 毫摩尔), Xantphos(120 毫克, 0.2 毫摩尔)和碳酸铯(650 毫克, 2 毫摩尔)。混合物在氮气体保护下 120℃ 搅拌过夜。倒入水后, 混合物用乙酸乙酯进行萃取两次。有机层以硫酸钠干燥并浓缩。浓缩物通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)得到 255-3(400 毫克, 产率 87%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461, 实测值 461。

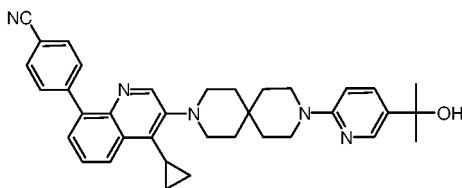
步骤 2: 向甲苯/水(10 毫升/1 毫升)中加入 255-3(400 毫克, 0.87 毫摩尔)和环丙基硼酸(378 毫克, 4.35 毫摩尔)在 *n*-BuPAd(62 毫克, 0.174 毫摩尔), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 毫克, 0.09 毫摩尔)和碳酸铯(565 毫克, 1.74 毫摩尔)。

混合物在氮气保护下 120℃搅拌过夜。倒入水后，混合物用乙酸乙酯进行萃取两次。有机层以硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得到 255-5(400 毫克, 产率 98%)为黄色固体。**MS ES** 计算值 $C_{29}H_{30}N_4O_2 [M+H]^+$ 467, 实测值 467。

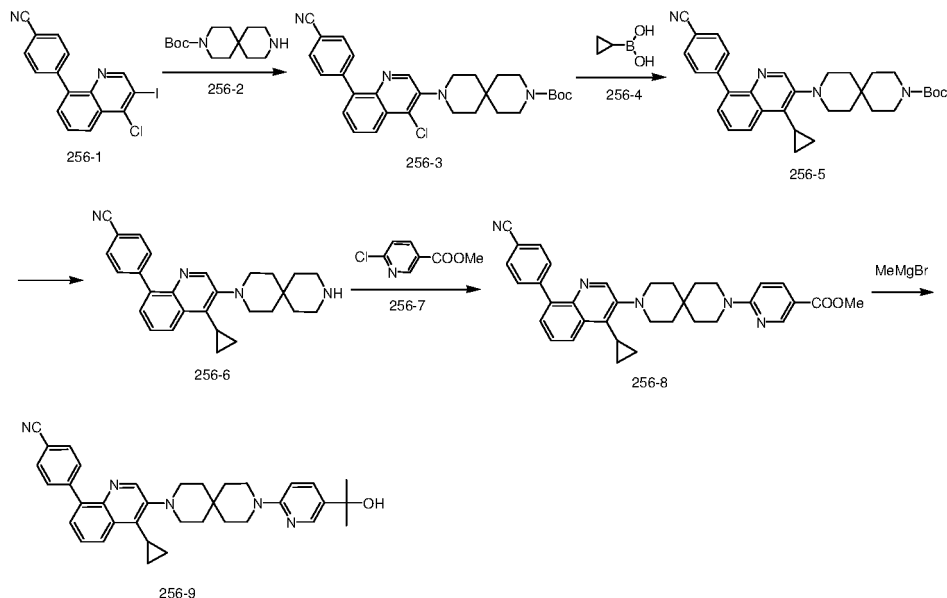
步骤3: 将 255-5(400 毫克, 0.87 毫摩尔)溶于 DCM(10 毫升)后加入 TFA(5 毫升), 在室温下搅拌 2 小时。将混合物浓缩干燥得 255-6(300 毫克, 产率 94%)为黄色油状物。**MS ESI** 计算值 $C_{24}H_{22}N_4 [M+H]^+$ 367, 实测值 367。

步骤 4: 在甲苯(5 毫升)溶液中加入 255-6(184 毫克, 0.5 毫摩尔)和 255-7(86 毫克, 0.5 毫摩尔), Pd₂(dba)₃(46 毫克, 0.05 毫摩尔), Xantphos(57.7 毫克, 0.1 毫摩尔)和碳酸铯(325 毫克, 1 毫摩尔)。在氮气保护下将混合物 120℃搅拌过夜。倒入水后, 混合物用乙酸乙酯进行萃取两次。有机层以硫酸钠干燥并浓缩。剩余物用高效液相色谱法纯化得到目标化合物(30 毫克, 产率 12%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 C₃₂H₃₁N₅O [M+H]⁺ 502, 实测值 502。 **¹H NMR**(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.30-8.38 (m, 3H), 7.70-7.77 (m, 4H), 7.68 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.56-7.58 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.35-6.37 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.37-4.40 (m, 4H), 4.11-4.13 (m, 4H), 2.05-2.07 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.23-1.27 (m, 2H), 0.78-0.79 (m, 2H).

实施例 256



4-(4-环丙基-3-(9-(5-(2-羟丙烷-2-基)吡啶-2-基)-3,9-二氮螺[5.5]十一烷-3-基)喹啉-8-基)苯甲腈



步骤 1: 将 256-1(780.00 毫克, 2.0 毫摩尔)和 256-2(507.96 毫克, 2.0 毫摩尔)溶解在甲苯(20 毫升)中, 氮气保护下加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (115.00 毫克, 200.00 微摩尔)。混合物室温搅拌 10 分钟然后加热到 110℃ 反应 3h。冷却到室温的混合物倒入水(200 毫升)中并搅拌 20 分钟。然后用乙酸乙酯提取(400 毫升*3)。合并有机相分别用水和盐水(200 毫升*2)洗涤, Na_2SO_4 干燥, 过滤和减压浓缩。剩余物用薄层色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯

萃取部分=5:1)得到 256-3(100 毫克、产率 9.67%)的黄色固体。**MS ESI** 计算值 $C_{30}H_{33}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 517, 实测值 517.

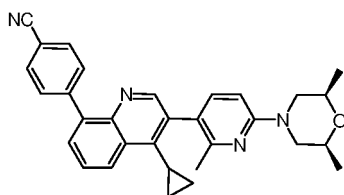
步骤 2: 将 256-3(100 毫克, 193.4 微摩尔), 环丙基硼酸(83.07 毫克, 967 微摩尔)溶解在甲苯(10 毫升)中, 氮气保护下加入 $Pd(OAc)_2$ (0.20 毫克, 38.68 微摩尔)。混合物在室温搅拌 10 分钟然后加热到 110°C 反应 1h。将反应体系冷却, 混合物倒入水(50 毫升)中搅拌 20 分钟。再用乙酸乙酯 (100 毫升*3)萃取。合并的有机相用水和盐水(50 毫升*2)洗涤后 Na_2SO_4 干燥, 过滤然后浓缩。剩余物用柱层析 (石油醚/乙酸乙酯(5:1))得到 256-5(80.00 毫克, 产率 79.14%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 $C_{33}H_{38}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 523, 实测值 523.

步骤 3: 将 256-5(80 毫克, 153.06 微摩尔)溶在二氯甲烷(5 毫升)中加入盐酸/乙酸乙酯(4M, 2 毫升)。然后将混合物室温下搅拌 2 小时。浓缩后得到粗产物 256-6 直接用于下一步。**MS ESI** 计算值 $C_{28}H_{30}N_4$ $[M+H]^+$ 423, 实测值 423.

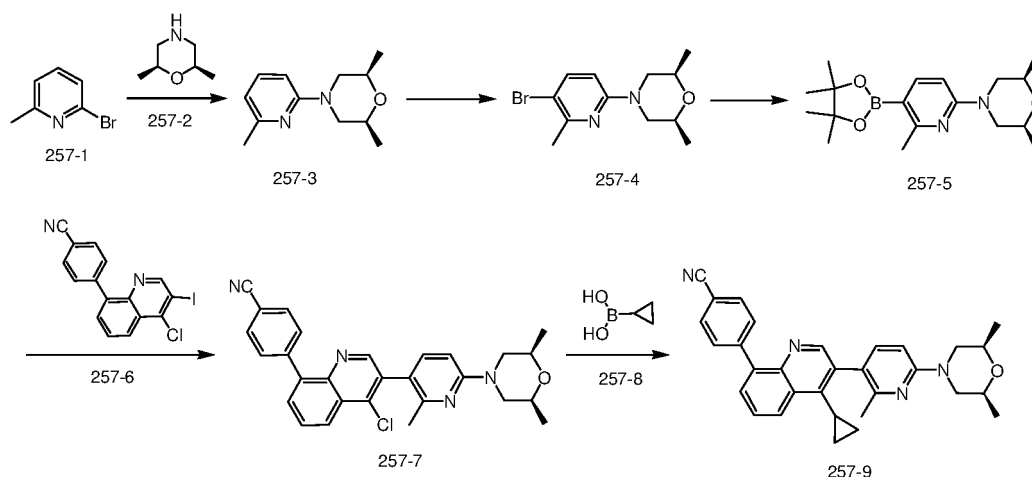
步骤 4: 将 256-6(50 毫克, 118.33 微摩尔)和 256-7(24.36 毫克, 142 微摩尔)溶解在乙腈(5 毫升)中加入碳酸钾(163.54 毫克, 1.18 毫摩尔)。混合物是在室温下搅拌 10 分钟, 然后加热到 80°C 反应 12 小时。将混合物冷却至室温并倒入水(50 毫升), 搅拌 20 分钟, 得到的混合物用乙酸乙酯(50 毫升*3)萃取。合并有机相, 用盐水洗涤(50 毫升), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。剩余物用薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化得到 256-8(30 毫克, 产率 45.46%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 $C_{35}H_{35}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 558, 实测值 558.

步骤 5: 将 256-8(30 毫克, 53.79 微摩尔)溶解在 THF(5 毫升)中, 室温下滴加入甲基溴化镁(32.07 毫克, 268.95 微摩尔)。混合物是在室温下搅拌 1 小时, 倒入氯化铵水溶液(50 毫升), 搅拌 20 分钟, 得到的混合物用乙酸乙酯(50 毫升*3)萃取。合并有机相, 用盐水洗涤(20 毫升), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。剩余物用高效液相色谱纯化得目标化合物(2 毫克, 产率 6.67%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 $C_{36}H_{39}N_5O$ $[M+H]^+$ 558, 实测值 558. ¹H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.49 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.76 (s, 4H), 7.66 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 4H), 3.25-3.29 (m, 4H), 2.01-2.05 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.23-1.26 (m, 2H).

实施例 257



4-(4-环丙基-3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啡啉)-2-甲基吡啶-3-基)喹啉-8-基)苯甲腈



步骤 1: 混合 257-1(10 克, 58.13 毫摩尔), 257-2(8.03 克, 69.76 毫摩尔), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (53.23 克, 58.13 毫摩尔), Xantphos(33.64 克, 58.13 毫摩尔)和叔丁醇钾(6.52 克, 58.13 毫摩尔)在甲苯(40 毫升)进行脱气和 N_2 回吹循环 3 次。在 N_2 气氛下, 将混合物在搅拌 110°C 搅拌 12 小时。将反应混合物用水(100 毫升) 稀释并用乙酸乙酯(100 毫升*3)萃取。合并有机层用盐水(20 毫升)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10:1)得到 257-3(8 克, 收率 66.72%)为黄色油状物。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207, 实测值 207。

步骤 2: 将 257-3 (11.40 克, 55.26 毫摩尔)溶解在 DMF(20 毫升)中, 加入 NBS(9.34 克, 52.50 毫摩尔)。将混合物 25°C 下搅拌 0.5h, 用水(100 毫升)稀释, 然后乙酸乙酯提取(100 毫升 x3)。合并有机层用盐水(100 毫升)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。将残余物通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化得 257-4(12 克, 收率 76.15%)为白色固体。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285, 实测值 285。

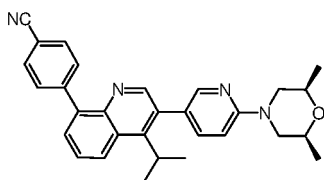
步骤 3: 将 257-4(16 克, 56.10 毫摩尔), 硼酸频哪醇酯(21.37 克, 84.15 毫摩尔), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2.05 克, 2.81 毫摩尔)和醋酸钾(11.01 克, 112.20 毫摩尔)混合在二恶烷(50 毫升)中。在 N_2 气氛下 100°C 搅拌 2 小时。将反应混合物用水(100 毫升) 稀释并用乙酸乙酯(100 毫升*3)萃取。合并有机层用盐水(20 毫升)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。将残余物通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化得到 257-5(10 克, 收率 53.65%)为白色固体。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{BN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333, 实测值 333。

步骤 4: 向 257-6(6 克, 15.36 毫摩尔)和 257-5(7.65 克, 23.04 毫摩尔)的 DMF(5 毫升)/水(5 毫升)/四氢呋喃(25 毫升) 溶液中加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (561.95 毫克, 768 微摩尔)和碳酸钠(3.26 克, 30.72 毫摩尔)。将混合物在 70°C 下搅拌 2 小时。将反应混合物用水(100 毫升) 稀释并用乙酸乙酯(100 毫升*3)萃取。合并有机层用盐水(20 毫升)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。将残余物通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化得 257-7(3 克, 收率 41.65%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 469, 实测值 469。

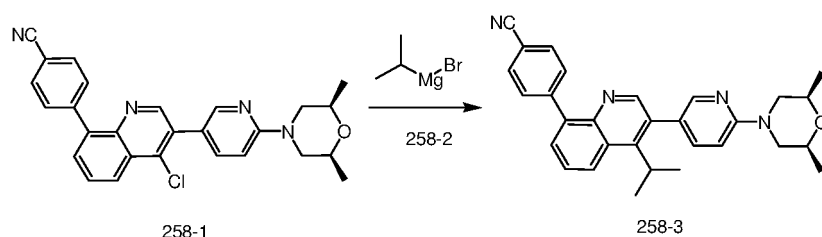
步骤 5: 向 257-7(1.50 克, 3.20 毫摩尔)和环丙基硼酸(1.37 克, 16 毫摩尔)的甲苯(15 毫升)溶液中加入双金刚烷基膦(229.47 毫克, 640 微摩尔), 碳酸铯(2.09 克, 6.40 毫摩尔)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (71.84 毫克, 320 微摩尔)。将混合物 110°C 下搅拌 2 小时。将反应混合物用水(100 毫升) 稀释并用乙酸乙酯(100 毫升*3)萃取。合并有机层用盐水(20 毫升)洗涤, 干燥硫酸钠, 过滤后浓缩。将残余物通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化得目标产物(1 克, 收率 65.85%)为淡红色的固体。**MS ESI** 计算值。对于 $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475, 实测值 475。¹HNMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.64 (dd, $J=3.0, 6.5$ Hz, 1H), 7.74 - 7.90 (m, 4H), 7.67 -

7.72 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.06 - 4.26 (m, 2H), 3.69 - 3.79 (m, 2H), 2.58 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.09 - 2.21 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.99 (q, $J = 5.3, 8.6$ Hz, 2H), 0.27 - 0.54 (m, 2H).

实施例 258

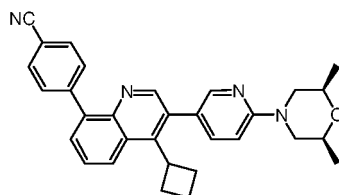


4-(3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啡啉)吡啶-3-基)-4-异丙基喹啉-8-基)苯甲腈

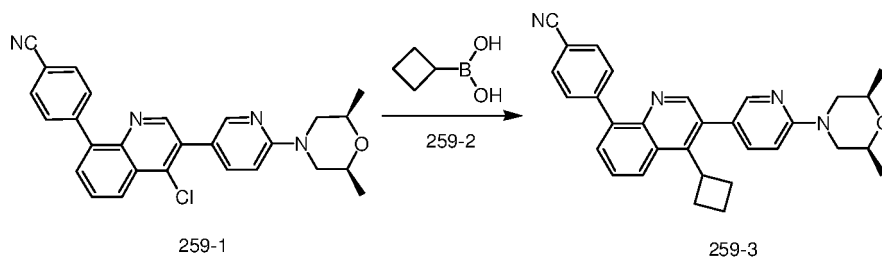


将 258-1 (227.48 毫克, 500 微摩尔)溶解在 THF(4 毫升)和 NMP(1 毫升)中, 然后在 -40°C 滴加入异丙基溴化镁 (73.65 毫克, 500 微摩尔)。将反应混合物加热到 0°C , 搅拌 10 分钟, 然后室温下反应 2 小时。反应用冰慢慢地淬灭,然后用乙酸乙酯提取(5 毫升 $\times$ 3)。合并有机相, 用盐水洗涤(100 毫升), 无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。剩余物用高效液相色谱纯化得到目标化合物(20 毫克, 产率 8.79%)为白色固体。MS ESI 计算值 $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O} [\text{M} + \text{H}]^+$ 463, 实测值 463。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.68 (s, 1 H), 8.46-8.48 (t, $J = 5.02$ Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.73 - 7.82 (m, 7 H), 7.06-7.08 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.13-4.16 (m, 2 H), 3.81-3.84 (m, 2 H), 3.65 (m, 1 H), 2.91-2.97 (m, 2 H), 1.60 - 1.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 6 H), 1.33-1.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H).

实施例 259

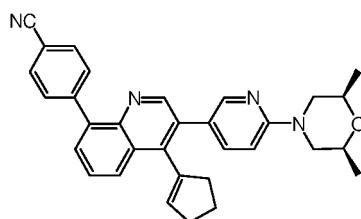


4-(4-环丁基-3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啡啉)吡啶-3-基)-喹啉-8-基)苯甲腈

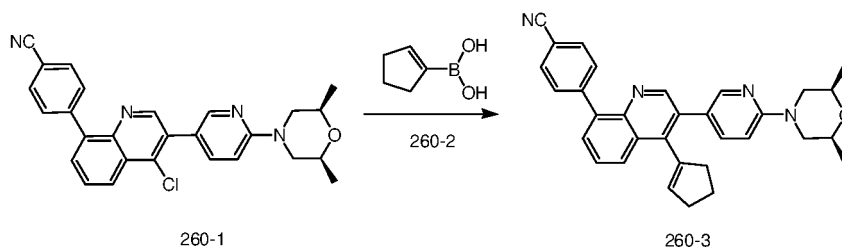


向 259-1(227.48 毫克, 500 微摩尔), 环丁基硼酸(99.92 毫克, 1 毫摩尔)在 THF / H₂O(2 毫升)溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂(36.59 毫克, 50 微摩尔)和碳酸钠(105.99 毫克, 1 毫摩尔)。在氮气保护下将混合物加热至 80℃ 反应 2 小时, 倒入水(10 毫升)中。将混合物用乙酸乙酯(10 毫升*3)萃取。有机相用盐水(30 毫升)洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥和真空浓缩。剩余物用 prep-HPLC 纯化得目标化合物(50 毫克, 产率 21.07%)。MS ESI 计算值 C₃₁H₃₀N₄O [M + H]⁺ 475, 实测值 475。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.70 (s, 1 H), 8.09 - 8.23 (m, 2 H), 7.79 (d, J = 3.01 Hz, 4 H), 7.58 - 7.71 (m, 2 H), 7.46 - 7.57 (m, 1 H), 6.63 - 6.84 (m, 1 H), 4.26 - 4.50 (m, 1 H), 4.12 (d, J = 12.55 Hz, 2 H), 3.76 (d, J = 6.53 Hz, 2 H), 2.54 - 2.69 (m, 2 H), 2.37 (d, J = 8.53 Hz, 2 H), 1.84 - 2.15 (m, 4 H), 1.65 - 1.78 (m, 1 H), 1.17 - 1.38 (m, 8 H)。

实施例 260

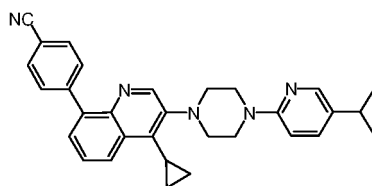


4-(4-(1-环戊烯-1-基)-6-(3-(2,6-二甲基吗啡啉)吡啶-3-基)喹啉-8-基)苯甲腈

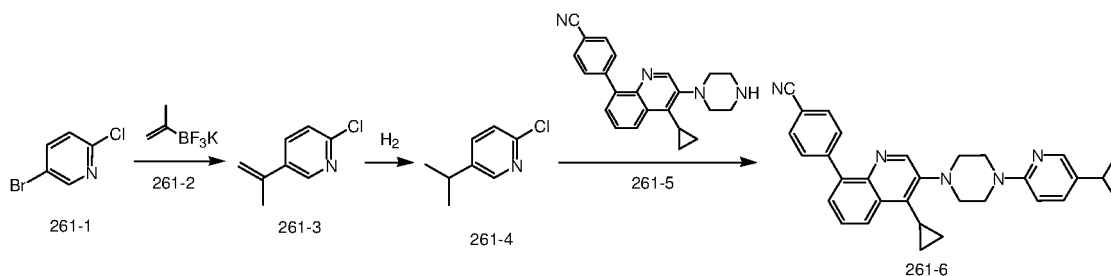


向溶解于 THF(10 毫升)的 260-1(500 毫克, 1.10 毫摩尔), 260-2(256.19 毫克, 1.32 毫摩尔)中加入 Pd(dppf)Cl₂ (80.49 毫克, 110 微摩尔)和碳酸钠(233.18 毫克, 2.20 毫摩尔)。混合在氮气保护下再加热到 80℃ 反应 2 小时。将反应混合物倒入水(10 毫升)并用乙酸乙酯(10 毫升*3)萃取。有机相用盐水(10 毫升)洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥并真空浓缩。剩余物用柱层析纯化得目标化合物(450 毫克, 产率 84.07%)为黄色固体。MS ESI 计算值 C₃₂H₃₀N₄O [M + H]⁺ 487, 实测值 487。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.78 - 8.91 (m, 1 H), 8.31 (d, J = 2.26 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J = 8.28, 1.25 Hz, 1 H), 7.74 - 7.88 (m, 5 H), 7.60 - 7.73 (m, 2 H), 6.72 (d, J = 8.78 Hz, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 4.05 - 4.29 (m, 2 H), 3.72 - 3.90 (m, 2 H), 2.64 (d, J = 10.54 Hz, 4 H), 2.32 - 2.47 (m, 1 H), 2.01 (t, J = 7.28 Hz, 2 H), 1.32 (d, J = 6.27 Hz, 6 H)。

实施例 261



4-(4-(4-环丙基-3-(3-异丙基吡啶-2-基)哌啶-2-基)-3-喹啉-8-基)苯甲腈

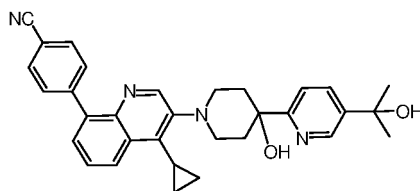


步骤 1: 混合物 261-1(3 克, 15.59 毫摩尔, 1 当量), 碳酸钠(3.30 克, 31.18 毫摩尔, 2 当量)和 261-2(2.77 克, 18.71 毫摩尔, 1.20 当量)在 DMF(2 毫升)/水(2 毫升)/四氢呋喃(10 毫升)中在 N₂ 保护下加入 Pd(dppf)Cl₂(1.14 克, 1.56 毫摩尔, 0.10 当量)。混合物在 70℃反应 12 小时, 倒入水(150 毫升)中。将所得混合物用乙酸乙酯 (100×3) 萃取。合并有机相用盐水(150 毫升)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。将残余物通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=20:1)得到 261-3(1.50 克, 收率 62.60%)为无色油状物。MS ESI 计算值 C₈H₈ClN [M+H]⁺ 154, 实测值 154。

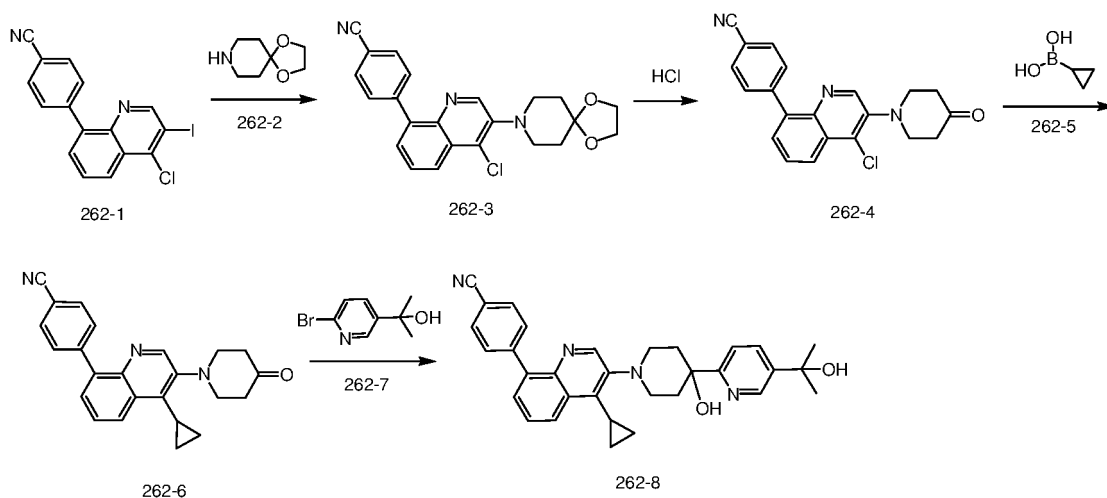
步骤 2: 261-3(1.50 克, 9.76 毫摩尔, 1 当量)溶解在乙醇(30 毫升) 在 N₂ 保护下加入 PtO₂ (2.22 克, 9.76 毫摩尔, 1 当量)(10%, 0.15 克)。将悬浮液真空下脱气回冲氢气 3 次。将混合物在 H₂(30psi) 25℃ 下搅拌 4 小时。反应混合物过滤, 滤液浓缩。粗产物直接用于下一步。MS ESI 计算值 C₈H₁₀ClN [M+H]⁺ 156, 实测值 156。

步骤 3: 将混合的 261-5(100 毫克, 282.13 微摩尔, 1 当量), 碳酸铯(183.85 毫克, 564.26 微摩尔, 2 当量), Xantphos(32.65 毫克, 56.43 微摩尔, 0.20 当量)和 261-4(65.86 毫克, 423.20 微摩尔, 1.50 当量)溶解在甲苯(10 毫升)中, 在 N₂ 保护下加入 Pd₂(dba)₃(25.84 毫克, 28.21 微摩尔, 0.10 当量)。混合物在 110℃反应 2 小时, 倒入水(100 毫升)中。将所得混合物用乙酸乙酯 (100 毫升×3) 提取。合并有机相用盐水(100 毫升)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。剩余物用高效液相色谱纯化(酸)得目标产物(20 毫克, 产率 14.97%)为黄色固体。MS ESI 计算值 C₃₁H₃₁N₅ [M + H]⁺ 474, 实测值 474。 ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 8.86 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.14 (dd, J= 2.0, 9.3 Hz, 1H), 7.95 - 8.03 (m, 3H), 7.75 - 7.91 (m, 4H), 7.52 (d, J= 9.5 Hz, 1H), 4.04 (brs, 4H), 3.64 (brs, 4H), 1.59 (d, J= 7.3 Hz, 2H), 1.32 (d, J= 7.0 Hz, 7H), 1.10 (d, J= 4.8 Hz, 2H)。

实施例 262



4-(4-环丙基-3-(对羟基-(5-(2-羟丙烷-2-基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)-喹啉-8-基苯甲腈



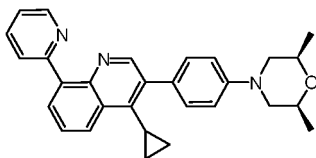
步骤 1: 将混合在甲苯(20 毫升)中的 262-1(1 克, 2.56 毫摩尔, 1 当量), Xantphos(296.25 毫克, 512 微摩尔, 0.20 当量), 碳酸铯(1.67 克, 5.12 毫摩尔, 2 当量)和 262-2(439.85 毫克, 3.07 毫摩尔, 1.20 当量)在 N₂ 保护下加入 Pd₂(dba)₃(234.42 毫克, 256 微摩尔, 0.10 当量)。混合物在 110℃ 下搅拌 2 小时, 倒入水(150 毫升)中。由此产生的混合物用乙酸乙酯(400 毫升×3)进行萃取。合并有机相, 用盐水(200 毫升)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得到 262-3(800 毫克, 产率 76.99%)为黄色固体。MS ESI 计算值 C₂₃H₂₀ClN₃O₂ [M + H]⁺ 406, 实测值 406。

步骤 2: 将 262-3(400 毫克, 985.51 微摩尔, 1 当量)溶解在 THF(10 毫升)中加入盐酸溶液(4M 乙酸乙酯, 2 毫升)。室温反应 12 小时, 然后在加热到 45℃ 继续反应 1 小时。将混合物倒入水中(150 毫升)并用乙酸乙酯(400 毫升×3)萃取。合并有机相用盐水(20 毫升)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=2:1)得 262-4(320 毫克, 产率 89.74%)为白色固体。MS ESI 计算值 C₂₂H₁₉N₃O₂ [M + H]⁺ 358, 实测值 358。

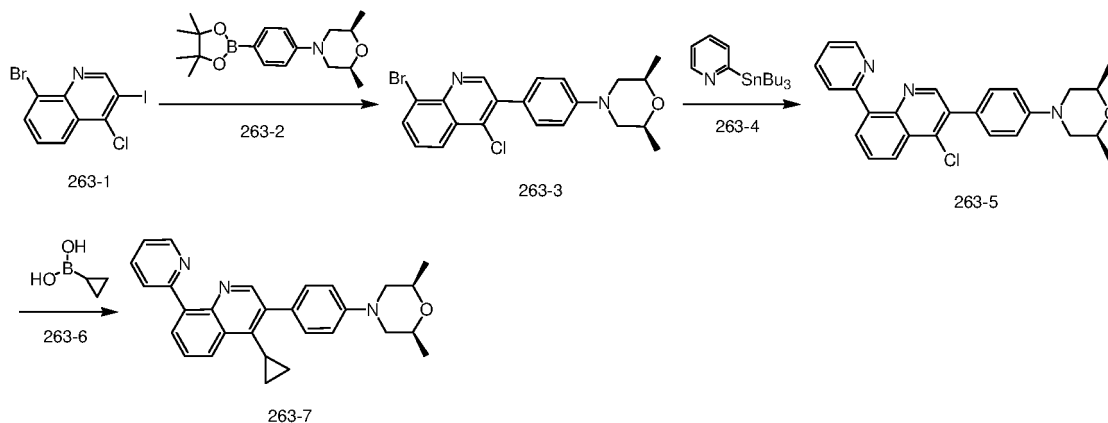
步骤 3: 将 262-4(200 毫克, 552.76 微摩尔, 1 当量)和 262-5(237.41 毫克, 2.76 毫摩尔, 5 当量)混合物在甲苯(10 毫升)中在 N₂ 保护下加入双金刚烷丁基膦(79.27 毫克, 221.10 微摩尔)。混合物在 110℃ 搅拌 2 小时, 倒入水(150 毫升)中。产生的混合物用乙酸乙酯(400 毫升×3)进行萃取。合并有机相, 用盐水洗涤(200 毫升), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=2:1)得 262-6(150 毫克, 产率 73.85%)为白色固体。MS ESI 计算值 C₂₄H₂₁N₃O [M + H]⁺ 368, 实测值 368。

步骤 4: 将 262-7(70.56 毫克, 326.58 微摩尔, 1.20 当量)溶解在 THF(5 毫升)中, 在 -78℃ 氮气保护下滴加正丁基锂(52.30 毫克, 816.45 微摩尔, 3 当量)。1 小时后, 262-6(100 毫克, 272.15 微摩尔, 1 当量)加入到混合物中, 反应在 -78℃ 搅拌另外 1 小时。将混合物加热到 25℃, 倒入饱和 NH₄Cl 溶液(50 毫升), 搅拌 20 分钟, 得到的混合物用乙酸乙酯(100 毫升×3)萃取。合并有机相, 用盐水洗涤(50 毫升), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。残留物用高效液相色谱法纯化得目标产物(3 毫克, 产率 2.18%)为黄色固体。MS ESI 计算值 C₃₂H₃₂N₄O₂ [M + H]⁺ 505, 实测值 505。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.56-9.23 (m, 2H), 7.53 - 7.95 (m, 10H), 3.68 (brs., 4H), 2.21 (brs., 1H), 1.58 (brs., 11H), 1.06 (brs., 2H)。

实施例 263



(2S,6R)-4-(5-(4-(8-环丙基-(2-吡啶基)喹啉-3-基)吡啶-2-基)-2,6-二甲基吗啡啉

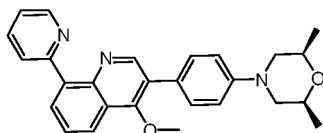


步骤 1: 263-1(266.27 毫克, 722.77 微摩尔, 1 当量)和 263-2(230 毫克, 722.77 微摩尔, 1 当量)溶解在 DMF(2 毫升)/四氢呋喃(2 毫升)中。在 N₂ 保护下向体系加入 PD(dppf)Cl₂ (52.89 毫克, 72.28 微摩尔, 0.10 当量)。混合物在 70℃ 反应 2 小时, 倒入水(100 毫升)中。混合物用乙酸乙酯(200 毫升×3)进行萃取。合并有机相, 用盐水洗涤(100 毫升), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。将残余物通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5:1)得到 263-3(270 毫克, 产率 86.33%)为白色固体。MS ESI 计算值 C₂₁H₂₀BrClN₂O [M+H]⁺ 431, 实测值 431。

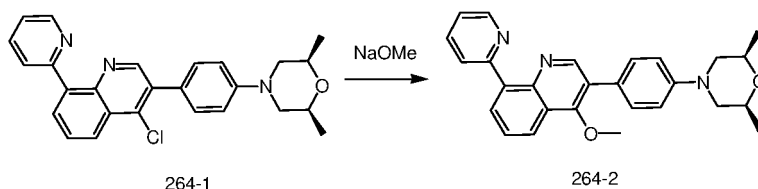
步骤 2: 263-3(270 毫克, 623.93 微摩尔, 1 当量)和 263-4(229.69 毫克, 623.93 微摩尔, 1 当量)在甲苯(10 毫升)中, 在 N₂ 保护下加入 Pd(PPh₃)₄(72.10 毫克, 62.39 微摩尔, 0.10 当量)。混合物在 110℃ 反应 2 小时, 倒入水(50 毫升)中。用乙酸乙酯(100 毫升×3) 进行萃取。合并有机相, 用盐水洗涤(50 毫升), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。残余物经柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=2:1)得到 263-5(120 毫克, 产率 44.63%)为白色固体。MS ESI 计算值 C₂₆H₂₄ClN₃O [M+H]⁺ 430, 实测值 430。

步骤 3: 263-5(80 毫克, 185.65 微摩尔, 1 当量)和环丙基硼酸(159.47 毫克, 1.86 毫摩尔, 10 当量)在甲苯(5 毫升)中, 在 N₂ 保护下加入 Pd(OAc)₂ 和双金刚烷丁基膦(66.56 毫克, 185.65 微摩尔, 1 当量)。混合物在 110℃ 反应 2 小时, 后倒入水(50 毫升)中。用乙酸乙酯(100 毫升×3)萃取。合并有机相, 用盐水洗涤(50 毫升), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。剩余物用高效液相色谱法纯化得目标产物(15 毫克, 产率 18.51%)为白色固体。MS ESI 计算值 C₂₉H₂₉N₃O [M + H]⁺ 436, 实测值 436。 ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 9.14 (s, 1H), 9.03 - 9.13 (m, 2H), 8.75 - 8.81 (m, 1H), 8.65 - 8.72 (m, 2H), 8.41 - 8.51 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 - 8.11 (m, 2H), 7.68 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.19 - 4.29 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 6.3, 8.5 Hz, 2H), 3.04 (dd, J = 11.2, 12.4 Hz, 2H), 2.57 - 2.75 (m, 1H), 1.28 - 1.37 (m, 8H), 0.52 (q, J = 5.5 Hz, 2H)。

实施例 264

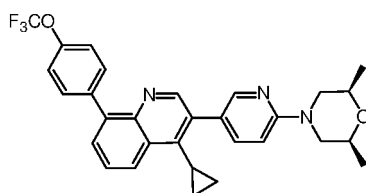


(2S,6R)-4-(5-(4-甲氧基-8-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)吡啶-2-基)-2,6-二甲基吗啡啉

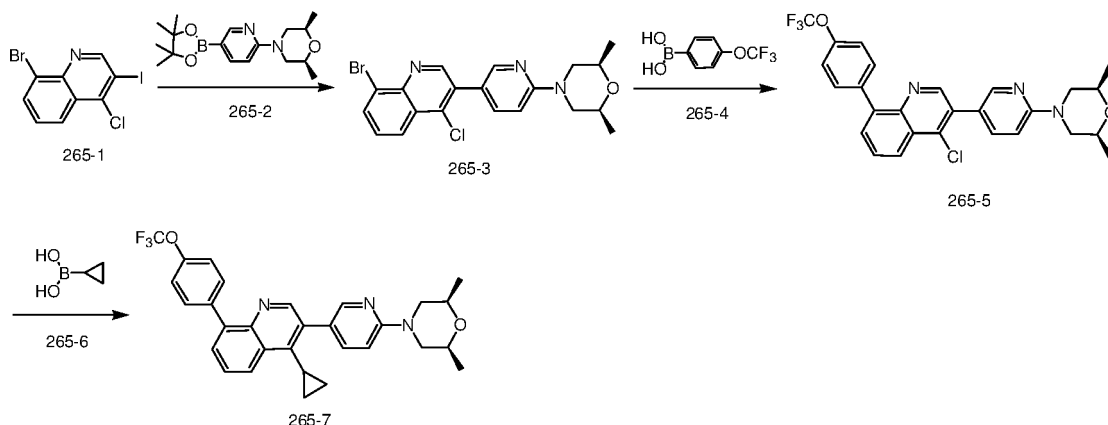


264-1(40 毫克, 92.82 微摩尔)溶解在甲醇(5 毫升)中, 然后加入甲醇钠(50.14 毫克, 928.20 微摩尔)。混合物在 25℃ 反应 48 小时, 反应用水淬灭。浓缩后, 剩余物通过 prep-HPLC 纯化得目标化合物(3 毫克, 产率 7.58%)为白色固体。MS ESI 计算值 $C_{27}H_{27}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 426, 实测值 426。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.79 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J=7.3, 13.8$ Hz, 2H), 7.79 - 7.90 (m, 2H), 7.70 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 6.79 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 3.68 - 3.84 (m, 5H), 2.63 (t, $J=11.8$ Hz, 2H), 1.31 (d, $J=6.0$ Hz, 6H)。

实施例 265



(2S,6R)-4-(5-(4-环丙基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-3-基)-吡啶-2-基)-2,6-二甲基吗啡啉

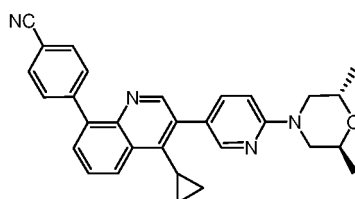


步骤 1: 265-1(500 毫克, 1.36 毫摩尔, 1 当量), 265-2(431.89 毫克, 1.36 毫摩尔, 1 当量), $Pd(dppf)Cl_2$ (99.51 毫克, 136 微摩尔, 0.10 当量)和碳酸钠(288.29 毫克, 2.72 毫摩尔, 2 当量)在 THF(10 毫升)中氮气保护下加热到 80℃ 反应 2 小时。将反应混合物倒入水(10 毫升)中。混合物用乙酸乙酯提取两次。有机相用盐水(10 毫升)洗涤, 用无水 $MgSO_4$ 干燥, 真空浓缩。剩余物经柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1)265-3(500 毫克, 产率 84.96%)为黄色固体。MS ESI 计算值 $C_{20}H_{19}BrClN_3O$ $[M+H]^+$ 432, 实测值 432。

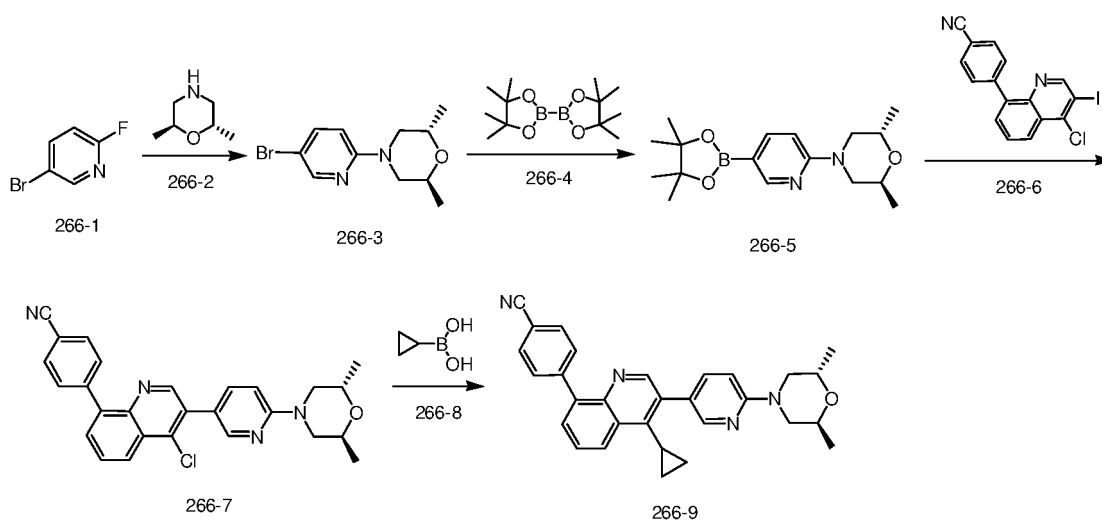
步骤 2: 265-3(500 毫克, 1.16 毫摩尔, 1 当量), 265-4(237.94 毫克, 1.16 毫摩尔, 1 当量), Pd(dppf)Cl₂ (84.88 毫克, 116 微摩尔, 0.10 当量)和碳酸钠(245.90 毫克, 2.32 毫摩尔, 2 当量)在 THF(10 毫升)和水(2 毫升)中, 氮气保护下加热到 80℃ 反应 2 小时。将反应混合物倒入水(10 毫升)中, 并用乙酸乙酯(10 毫升×3)萃取。有机相用盐水(10 毫升)洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥, 真空浓缩。剩余物经柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得 265-5(560 毫克, 1.09 毫摩尔, 93.93%收益率为黄色固体。MS ESI 计算值 C₂₇H₂₃ClF₃N₃O₂ [M+H]⁺ 514, 实测值 514。

步骤 3: 265-5(100 毫克, 194.58 微摩尔, 1 当量), 环丙基硼酸(83.57 毫克, 972.90 微摩尔, 5 当量), Pd(OAc)₂(4.37 毫克, 19.46 微摩尔, 0.10 当量)和双金刚烷丁基膦(13.95 毫克, 38.92 微摩尔, 0.20 当量)在甲苯(5 毫升)中氮气保护下加热到 120℃ 反应 2 小时。将反应混合物倒入水(10 毫升)中, 用乙酸乙酯提取(10 毫升×3)。有机相用盐水(10 毫升)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩。剩余物由制备 HPLC 纯化(TFA)得目标产物(60 毫克, 产率 59.35%)为白色固体。MS ESI 计算值。对于 C₃₀H₂₈F₃N₃O₂ [M+H]⁺ 520, 实测值 520。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.87 (s, 1 H), 8.63 (dd, J= 7.28, 2.51 Hz, 1 H), 8.40 (d, J= 2.26 Hz, 1 H), 7.63 - 7.80 (m, 5 H), 7.36 (d, J= 8.28 Hz, 2 H), 6.79 (d, J= 8.78 Hz, 1 H), 4.17 (d, J= 11.29 Hz, 2 H), 3.81 (dd, J= 4.02, 2.26 Hz, 2 H), 2.65 (dd, J= 12.42, 10.92 Hz, 2 H), 2.34 (s, 1 H), 1.33 (d, J= 6.27 Hz, 6 H), 1.13 (d, J= 7.53 Hz, 2 H), 0.41 (d, J= 5.02 Hz, 2 H)。

实施例 266



4-(4-环丙基-3-(6-((2R,6R)-2,6-二甲基吗啡啉)吡啶-3-基)-喹啉-8-基)苯甲腈



步骤 1: 将 266-1(600 毫克, 3.41 毫摩尔, 1 当量)和 266-2(471.28 毫克, 4.09 毫摩尔, 1.20 当量)溶解在乙腈(10 毫升)中, 加入碳酸钾(942.59 毫克, 6.82 毫摩尔, 2 当量)。混合物在 80℃ 反应 24 小时。将混合物冷

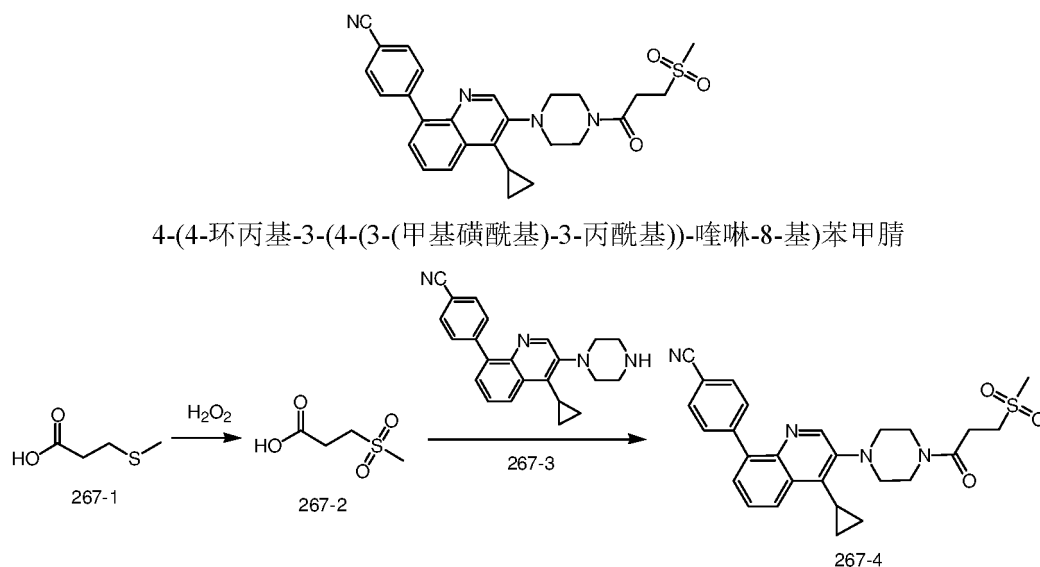
却, 过滤和浓缩。将残余物通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10:1)得 266-3(450 毫克, 产率 48.67%)为白色固体。**MS ESI** 计算值 $C_{11}H_{15}BrN_2O$ $[M+H]^+$ 271, 实测值 271。

步骤 2: 266-3(450 毫克, 1.66 毫摩尔, 1 当量), 醋酸钾(325.82 毫克, 3.32 毫摩尔, 2 当量)和 266-4(843.08 毫克, 3.32 毫摩尔, 2 当量)在二氧六环(10 毫升)中, 在 N_2 保护下, 加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (121.46 毫克, 166 微摩尔, 0.10 当量)。混合物在 $80^\circ C$ 反应 2 小时, 倒入水(100 毫升)中。将混合物用乙酸乙酯 (100×3)提取。合并有机相用盐水(100 毫升)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。将残余物通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5:1)得 266-5(200 毫克, 产率 37.86%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 $C_{17}H_{27}BN_2O_3$ $[M+H]^+$ 319, 实测值 319。

步骤 3: 将 266-6(200 毫克, 512.03 微摩尔, 1 当量)和 266-5(195.53 毫克, 614.44 微摩尔, 1.20 当量)溶解在 DMF(2 毫升)/水(2 毫升)/四氢呋喃(10 毫升)中, 氮气保护下加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (37.47 毫克, 51.20 微摩尔, 0.10 当量)。混合物在 $70^\circ C$ 反应 2 小时, 倒入水(150 毫升)中。将混合物用乙酸乙酯 (150 毫升×3) 提取。合并有机相用盐水(100 毫升)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。将残余物通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5:1)得 266-7(150 毫克, 产率 64.39%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 $C_{27}H_{23}ClN_4O$ $[M+H]^+$ 455, 实测值 455。

步骤 4: 将 266-7(150 毫克, 329.71 微摩尔, 1 当量), 碳酸铯(214.85 毫克, 659.42 微摩尔, 2 当量), 双金刚烷丁基膦(118.21 毫克, 329.71 微摩尔, 1 当量)和环丙基硼酸(141.61 毫克, 1.65 毫摩尔, 5 当量)溶解在甲苯(10 毫升)中, 氮气保护下加入 $Pd(OAc)_2$ (37.01 毫克, 164.86 微摩尔, 0.50 当量)。混合物在 $110^\circ C$ 反应 2 小时, 倒入水(100 毫升)中。将所得混合物用乙酸乙酯 (100 毫升×3) 提取。合并有机相用盐水(100 毫升)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。剩余物用高效液相色谱纯化(酸)得 266-9(50 毫克, 产率 32.93%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 $C_{30}H_{28}N_4O$ $[M+H]^+$ 461, 实测值 461。 ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.65 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.74-7.85 (m, 4H), 7.64-7.73 (m, 3H), 6.74 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.20 (td, $J=6.3, 3.5$ Hz, 2H), 3.78 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.33 (dd, $J=12.5, 6.5$ Hz, 2H), 2.28-2.41 (m, 1H), 1.33 (d, $J=6.5$ Hz, 6H), 1.13 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 0.39 (q, $J=5.5$ Hz, 2H)。

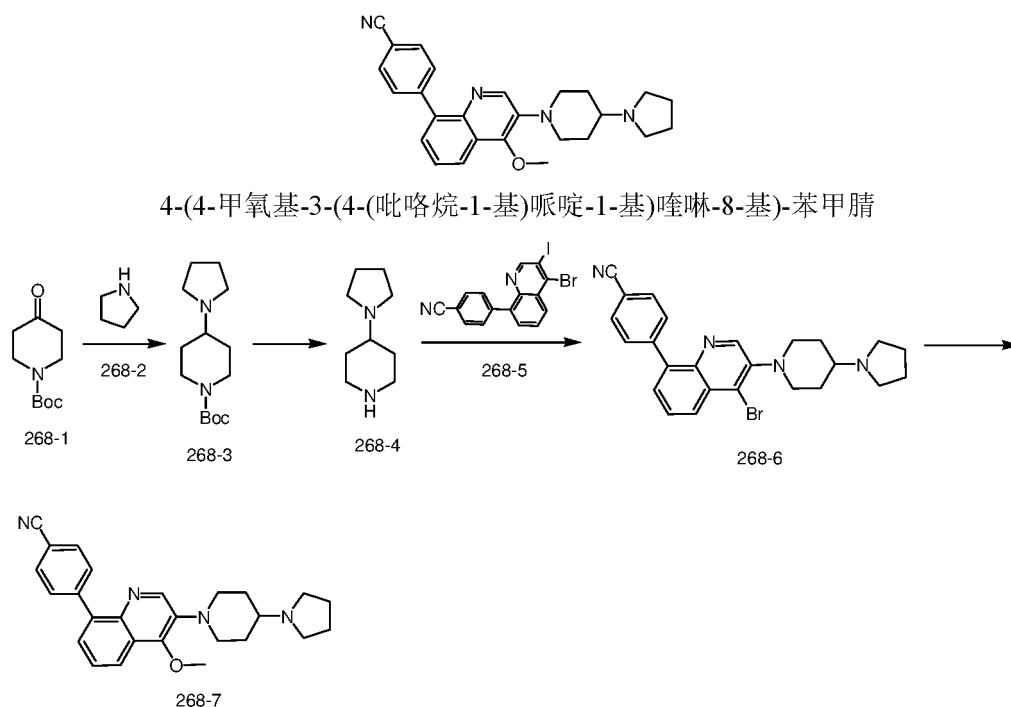
实施例 267



步骤 1: 将 267-1(3 克, 24.96 毫摩尔, 1 当量)溶解在乙酸酐(20 毫升)/醋酸(20 毫升)中, 加入 H₂O₂(40%, 2 毫升)。将混合物搅拌 25°C 反应 12h。过滤, 将滤液浓缩得到 267-2(3 克, 收率 78.99%)为白色固体。**MS ESI** 计算值 C₂₅H₂₅ClN₄O₂ [M+H]⁺ 449, 实测值 153。

步骤 2: 267-3(1.08 克, 3.05 毫摩尔, 1 当量)和 267-2(556.94 毫克, 3.66 毫摩尔, 1.20 当量)溶解在 DMF(10 毫升)中, 加入 HATU(2.32 克, 6.10 毫摩尔, 2 当量)和 DIEA(1.18 克, 9.15 毫摩尔, 3 式)。将混合物搅拌 25°C 搅拌 0.5 小时, 然后将混合物分散在水(100 毫升)和乙酸乙酯(100 毫升)中。乙酸乙酯层用盐水(30×3)洗涤, 在硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。将残余物通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得目标产物(800 毫克, 产率 53.68%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 C₂₇H₂₈N₄O₃S [M + H]⁺ 489, 实测值 489。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.51 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 4H), 7.56 - 7.63 (m, 2H), 3.88 (brs, 2H), 3.74 (brs, 2H), 3.48 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.18 - 3.36 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.99 (d, J=7.5 Hz, 2H), 2.00 - 2.16 (m, 1H), 1.32 (d, J=8.0 Hz, 2H), 0.98 (d, J=4.5 Hz, 2H)。

实施例 268



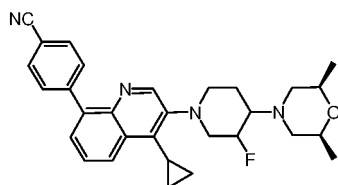
步骤 1: 268-1(10 克, 50.19 毫摩尔, 1 当量)和吡咯烷(3.57 克, 50.19 毫摩尔, 1 当量)溶解在 DCM(100 毫升)加入 NaBH(OAc)₃ (15.96 克, 75.29 毫摩尔, 1.50 当量)和乙酸(1.05 克, 17.49 毫摩尔)。将混合物在 25 °C 搅拌 16 小时后倒入冰水(W/W=1/1)(100 毫升)中搅拌 10 分钟。将混合物用 DCM (100 毫升×3) 萃取。合并有机相, 用盐水洗涤(100 毫升), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。浓缩物用硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=5:1~1:1)得到 268-3(8.50 克, 收率 66.58%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 C₁₄H₂₆N₂O₂ [M+H]⁺ 255, 实测值 255。

步骤 2: 268-3(8.50 克, 33.42 毫摩尔, 1 当量)溶解在 DCM(50 毫升)加入 TFA(50 毫升)。所得化合物在 25 °C 搅拌 5 小时后浓缩干燥得粗品 268-4 为黄色油状物, 它直接用于下一步无需纯化。**MS ESI** 计算值 C₉H₁₈N₂ [M+H]⁺ 155, 实测值 155。

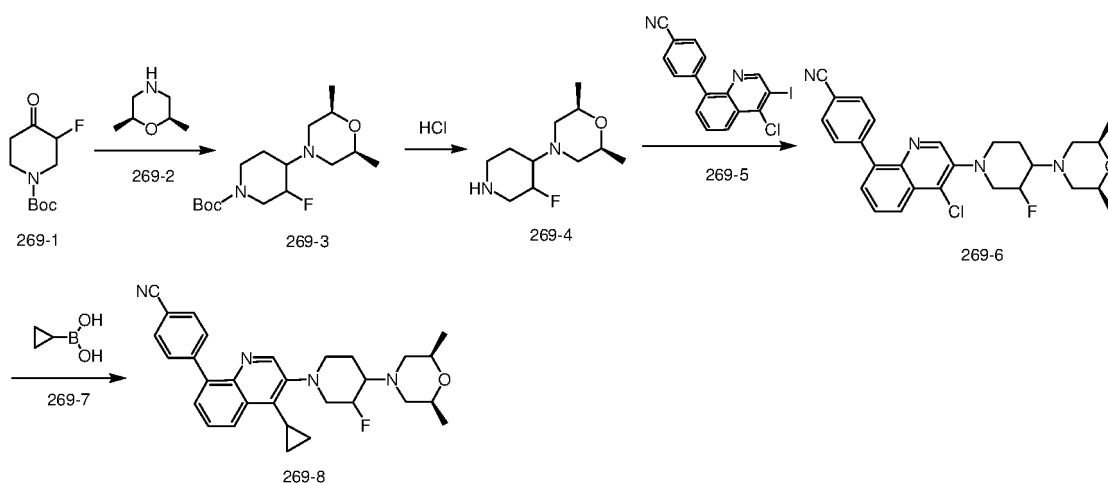
步骤 3: 268-5(500 毫克, 1.15 毫摩尔, 1 当量)和 268-4(308.31 毫克, 1.15 毫摩尔, 1 当量)溶解在甲苯(10 毫升)中, 加入 Xantphos(133 毫克, 229.85 微摩尔, 0.20 当量), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (105.24 毫克, 114.93 微摩尔, 0.10 当量), 和碳酸铯(1.50 克, 4.60 毫摩尔, 4 当量)。混合在 120℃ 反应 2 小时, 冷却到 60℃ 后减压浓缩。浓缩物用硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=10:1~1:1)得 268-6(220 毫克, 产率 41.46%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{BrN}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461, 实测值 461。

步骤 4: 268-6(50 毫克, 108.37 微摩尔, 1 当量)在 DMF(2 毫升)分批加入甲醇钾(7.60 毫克, 108.37 微摩尔, 1 当量)。化合物在 25° 下搅拌 2 小时后真空浓缩。剩余物用高效液相色谱纯化前(TFA)得到目标化合物(10 毫克, 产率 22.37%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413, 实测值 413。¹HNMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.07 (brs, 1 H), 2.13 Hz, 1 H), 8.36 (d, $J=7.65, 7.82$ (d, $J=8.03$ Hz, 2 H), 7.71 - 7.78 (m, 2 H), 7.65 (d, $J=7.78$ Hz, 2 H), 4.34 (s, 3 H), 3.86 - 4.05 (m, 3 H), 3.57 - 3.72 (m, 2 H), 2.95 - 3.16 (m, 5 H), 2.05 - 2.43 (m, 9 H)。

实施例 269



4-(4-环丙基-3-((3S,4R)-4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啡啉)-3-氟哌啶-1-基)喹啉-8-基)苯甲腈



步骤 1: 将 269-1(3g, 1.00 毫摩尔)和 269-2(1.91g, 1.20 毫摩尔)溶解在 DCM(15 毫升)中室温搅拌半小时, 然后加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4.39g, 16.57 毫摩尔), 混合体系搅拌 17 小时。将混合物倒入水(100 毫升)中, 用 DCM(150 毫升*3) 提取。有机相用盐水(150 毫升)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩。剩余物用柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10:1 到 2:1)纯化得到 269-3(2g, 收率 45.77%)为无色油状物。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317, 实测值 317。

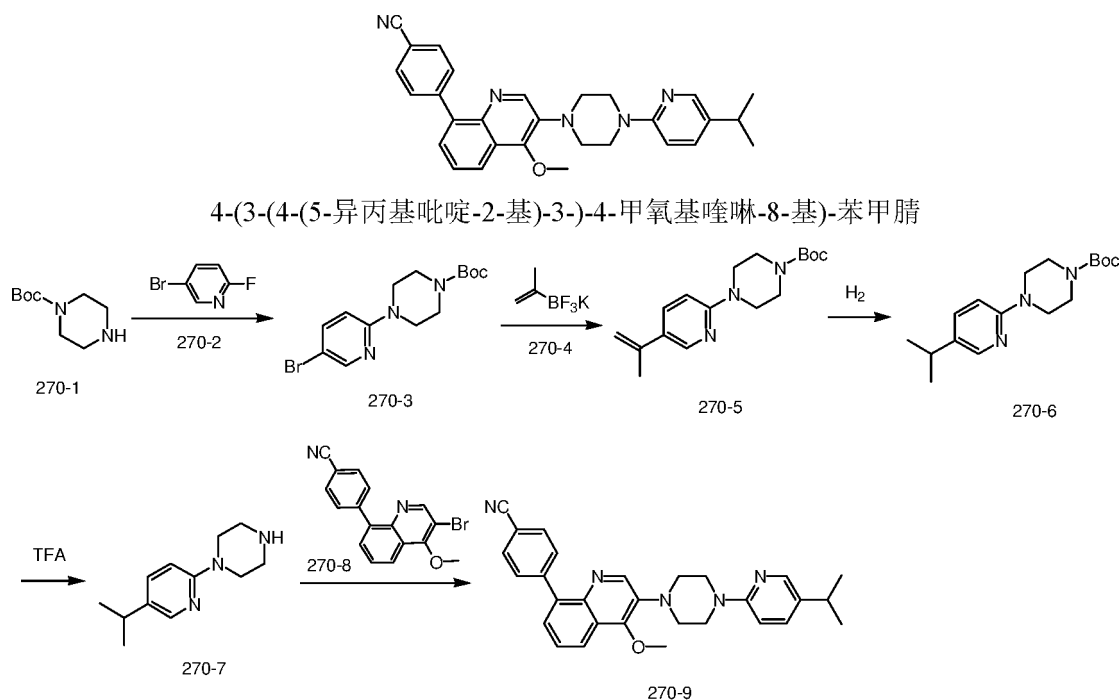
步骤 2: 269-3(720 毫克, 2.28 毫摩尔)溶解在 DCM(10 毫升)中添加盐酸二氧六环(4M, 2 毫升)。混合物室温搅拌 30 分钟。浓缩后得 269-4, 粗品直接用于下一步。**MS ESI** 计算值 $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 217, 发现 217。

步骤 3: 将 269-5(700 毫克, 1.79 毫摩尔), Xantphos(207.15 毫克, 358.00 微摩尔), Cs_2CO_3 (2.33 克, 7.16 毫摩尔)和 269-4(464.5 毫克, 2.15 毫摩尔)溶解在甲苯(15 毫升)中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (163.91 毫克, 179 微摩尔)。

混合物在 110°C 搅拌 2 小时后倒入水(150 毫升)中。混合体系用乙基乙酸酯(200 毫升*3)萃取。有机相用盐水(200 毫升)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤和浓缩。剩余物用柱层析(石油醚/乙酸乙酯=8:1-1:1)纯化得到 269-3(200 毫克,收率 23.33%)为白色固体。**MS ESI** 计算值 $C_{27}H_{28}ClFN_4O$ $[M+H]^+$ 479, 实测值 479.

步骤 4: 269-6(50 毫克, 104.39 微摩尔), 碳酸铯(68.02 毫克, 208.78 微摩尔), 二金刚烷丁基基磷(37.43 毫克, 104.39 微摩尔)和 269-7 (44.84 毫克, 521.955 微摩尔)溶解在甲苯(3 毫升)中, 加入 $Pd(OAc)_2$ (11.72 毫克, 52.20 微摩尔)。混合物在 110°C 搅拌 2 小时后倒入水(50 毫升)中。用乙酸乙酯(20 毫升*3)萃取。有机相用盐水(50 毫升)洗涤,无水硫酸钠干燥,真空浓缩。剩余物用高效液相色谱纯化得到(2 毫克,收率 3.95%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 $C_{30}H_{33}FN_4O$ $[M+H]^+$ 485, 实测值 485. **¹H NMR** (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.51 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.77 (s, 5H), 7.56 - 7.62 (m, 2H), 3.73 - 3.91 (m, 4H), 3.17 - 3.23 (m, 1H), 2.95 - 3.12 (m, 3H), 2.28 - 2.48 (m, 2H), 1.98 - 2.17 (m, 4H), 1.91 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J=6.0$ Hz, 7H), 0.90 (t, $J=6.7$ Hz, 3H).

实施例 270



步骤 1: 混合在 DMF(20 毫升)中的 270-2 (1.76 克, 10 毫摩尔)和 270-1(2.24 克, 12 毫摩尔)加入碳酸钾(2.76 克, 20 毫摩尔)。混合物在 110°C 反应 12 小时, 倒入水(100 毫升)。将所得混合物用乙酸乙酯提取(150 毫升*3)。合并有机相用盐水(150 毫升), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。将残余物通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=7:1)得到 270-3(3 克, 收率 87.66%)为无色油。**MS ESI** 计算值 $C_{14}H_{20}BrN_3O_2$ $[M+H]^+$ 342, 实测值 342。

步骤 2: 将 270-3(1.70 克, 4.97 毫摩尔), 碳酸钠(1.05 克, 9.94 毫摩尔)和异丙烯三氟硼钾(1.49 克, 9.94 毫摩尔)溶于 DMF(2 毫升)中, 氮气保护下加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (363.65 毫克, 497 微摩尔)。混合在 70°C 反应 2 小时, 倒入水(150 毫升)。将所得混合物用乙酸乙酯提取(150 毫升*3)。合并有机相用盐水(150 毫升), 用无水

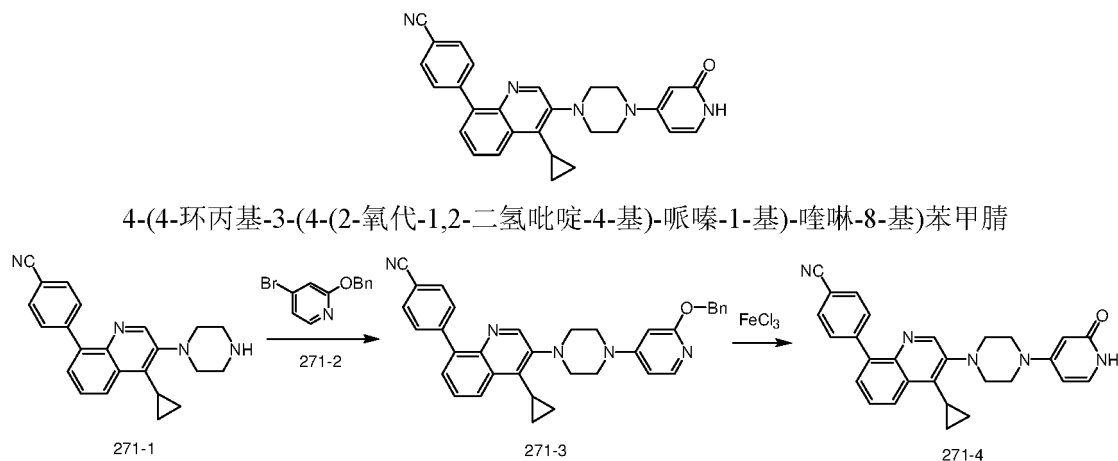
硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。将残余物通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10:1)得到 270-5(1 克, 收率 66.32%) 为无色油。**MS ESI** 计算值 $C_{17}H_{25}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 304, 实测值 304。

步骤 3: 将 270-5(1 克, 3.30 毫摩尔)溶解于甲醇(30 毫升)/乙酸乙酯(30 毫升)中加入 $Pd(OH)_2/C$ (10%, 0.1 克)。将悬浮液真空脱气回冲氢气 3 次。将混合物在 H_2 (40psi) $25^\circ C$ 搅拌下 2 小时。TLC 显示原料完全被消耗。混合物过滤, 滤液浓缩。粗产物直接用于下一步。**MS ESI** 计算值 $C_{17}H_{27}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 306, 实测值 306。

步骤 4: 将 270-6(500 毫克, 1.64 毫摩尔)溶解在 DCM(5 毫升)中分批加入 TFA(2.43 克, 21.32 毫摩尔)。将混合物搅拌 30 分钟后浓缩。剩余物倒入饱和碳酸钠溶液(100 毫升)。将所得混合物用乙酸乙酯提取(100 毫升 $\times$ 3)。合并有机相用盐水(100 毫升)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物直接用于下一步。**MS ESI** 计算值 $C_{12}H_{19}N_3$ $[M+H]^+$ 206, 实测值 206。

步骤 5: 将 270-8(150 毫克, 442.23 微摩尔, 1 当量), 碳酸铯(288.17 毫克, 884.46 微摩尔, 2 当量), Xantphos(51.18 毫克, 88.45 微摩尔, 0.20 当量)和 270-7(108.95 毫克, 530.68 微摩尔, 1.20 当量)在甲苯(10 毫升)氮气保护下加入 $Pd_2(dba)_3$ (40.50 毫克, 44.22 微摩尔, 0.10 当量)。混合物在 $110^\circ C$ 反应 2 小时, 倒入水(100 毫升)。将所得混合物用乙酸乙酯提取(150 毫升 $\times$ 3)。合并有机相用盐水(100 毫升)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。剩余物用高效液相色谱纯化(酸)得到目标产物(50 毫克, 产率 24.39%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 $C_{29}H_{29}N_5O$ $[M+H]^+$ 464, 实测值 464。 $^1H NMR$ (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.16 - 8.27 (m, 1H), 8.05 - 8.14 (m, 1H), 7.74 - 7.82 (m, 4H), 7.53 - 7.64 (m, 2H), 7.35 - 7.45 (m, 1H), 6.72 (dd, $J=6.3, 8.3$ Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.7₂ (d, $J=4.0$ Hz, 4H), 3.34 - 3.44 (m, 4H), 2.49 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 1.21 - 1.31 (m, 5H)。

实施例 271



步骤 1: 将混合在甲苯(10 毫升)中的 271-1(150 毫克, 423.19 微摩尔), 叔丁醇钠(81.34 毫克, 846.38 微摩尔), Xantphos(48.97 毫克, 84.64 微摩尔)和 271-2(134.13 毫克, 507.83 微摩尔)在氮气保护下加入 $Pd_2(dba)_3$ (38.75 毫克, 42.32 微摩尔)。混合物在 $110^\circ C$ 搅拌 2 小时, 倒入水(150 毫升)中。将所得混合物用乙酸乙酯提取(100 $\times$ 3)。合并有机相用盐水(100 毫升)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。将残余物通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得到 271-3(150 毫克, 产率 65.93%)为黄色固体。**MS ESI** 计算值 $C_{35}H_{31}N_5O$ $[M+H]^+$ 538, 实测值 538。

步骤 2: 将混合在二氯甲烷(10 毫升)中的 271-3 (150 毫克, 278.99 微摩尔)分批加入 FeCl_3 (452.52 毫克, 2.79 毫摩尔)。反应在室温下搅拌 60 分钟后, 将混合物过滤, 用乙酸乙酯提取(100 毫升 $\times$ 3)。合并有机相用盐水(100 毫升)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。剩余物用制备高效液相色谱纯化(酸)得到目标产物(50 毫克, 产率 40.05%)为黄色固体。MS ESI 计算值 $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448, 实测值 448。 ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 8.77 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.82 - 7.89 (m, 1H), 7.76 - 7.83 (m, 3H), 7.72 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 3.91 (brs., 4H), 3.55 (d, $J=4.8$ Hz, 4H), 1.52 (brs, 1H), 0.99 - 1.09 (m, 2H), 0.13 (brs, 2H)。

实验例 1: 体外活性测试

实验目的:

将具有 Gli 反应元件的萤光素酶 (Gli-Luc) 报告基因稳定转染到 C3H10T1/2 细胞, 在 Shh-N 刺激条件下, 通过检测细胞内报告基因表达情况从而判断 Hedgehog 信号通路抑制剂的活性。本实验以化合物的 IC50 值为指标, 来评价化合物对 Hedgehog 信号通路的抑制作用。

实验材料:

细胞系: C3H10T1/2/Gli-Luc 稳转细胞株

C3H10T1/2/Gli-Luc 细胞培养基(DMEM/高糖 HyClone, #SH30022.01B; 10%血清 Hyclone, #SV30087; 0.4%Hygromycin B Roche, #13398200)

0.25% Trypsin-EDTA (Gibco, #25200)

PBS (KH_2PO_4 0.24g, Na_2HPO_4 1.44g, NaCl 8.0g, KCl 0.2g, 加水至 1L 调 PH 7.4)

Shh-N, HEK293/SHH-N 稳转细胞培养上清

裂解液 (Promega, # E1531)

反应液 (Promega, # E1501)

384 孔板, Greiner #781074

96 孔培养板, Greiner # 655180

96 孔微孔板, 碧云天 #FPT019

CO2 培养箱, Thermo #3423

洁净工作台, AIRTECH #A10051560

倒置显微镜, Nikon #TS100

离心机, 湘仪 #L530

Therom VarioSkan Flash 多功能读数仪

实验步骤和方法

取对数生长期 C3H10T1/2/Gli-Luc 细胞, 在 96 孔板中按照每孔 20000 个细胞铺板, 将细胞置 37°C, 5%CO₂ 的培养箱中培养过夜。次日, 将化合物按下列方式进行稀释: 阳性化合物 GDC0449 (1mM) 和待测化合物 (1mM) 按 1:3 和 1:10 分别用 DMSO 进行连续系列稀释至 7 个化合物浓度, 第 8 个为 DMSO 对照, 再用新鲜培养基将其稀释 100 倍。取培养过夜的细胞, 除去培养基, 每孔加入 80 μL 新鲜培养基, 然后加入 20 μL 梯度稀释过的阳性化合物和待测化合物, 及 100 μL 含 30 nM Shh-N 的条件培养基, 每个浓度

做 2 个复孔, 同时设置阳性和阴性参照孔 (即 Shh Ctrl:80 μ L 新鲜培养基+20 μ L 含 1%DMSO 培养基+100 μ L 含 30 nM Shh-N 的条件培养基; Unstimulated Ctrl:180 μ L 新鲜培养基+20 μ L 含 1%DMSO 培养基), 细胞置 CO₂ 培养箱继续培养 24 小时。

检测细胞内荧光素酶活性: 取出 96 孔板细胞, 弃去培养基, 用 PBS 清洗细胞两遍, 随后每孔加入 20 μ L 裂解液(Promega E1531), 室温振荡裂解 30 min。取 5 μ L 细胞裂解液转移至 384 孔板(Greiner 781074)中, 随后每孔加 25 μ L 荧光素酶反应液(Promega E1501), 经快速混合后立即放进 VarioSkan Flash 多功能读数仪中读取相对光单位(RLU)值。

数据分析: 使用 GraphPad 公司的 Prism 5 进行数据分析。以对数化的化合物浓度对代表荧光素酶活性的 RLU 读数作图, 并用下列方程进行曲线方程拟合得出 IC₅₀ 值, $Y(\text{RLU 读数}) = \text{最小读数} + (\text{最大读数} - \text{最小读数}) / (1 + 10^{(\text{对数化化合物浓度} - \text{LogIC}_{50}))$ 。

表1.化合物对hedgehog通路的抑制活力的IC₅₀ 值或化合物在某浓度下的抑制率

实施例所制得化合物	生物活性
实施例 1	C
实施例 2	C
实施例 3	C
实施例 4	C
实施例 5	C
实施例 6	D
实施例 7	D
实施例 8	C
实施例 9	E
实施例 10	C
实施例 11	C
实施例 12	D
实施例 13	C
实施例 14	B
实施例 15	C
实施例 16	C
实施例 17	B
实施例 18	C
实施例 19	C
实施例 20	C
实施例 21	C
实施例 22	B
实施例 23	A

实施例 24	B
实施例 25	B
实施例 26	B
实施例 27	A
实施例 28	A
实施例 29	C
实施例 30	C
实施例 31	C
实施例 32	C
实施例 33	C
实施例 34	C
实施例 35	C
实施例 36	C
实施例 37	C
实施例 38	A
实施例 39	A
实施例 40	A
实施例 41	A
实施例 42	C
实施例 43	E
实施例 44	D
实施例 45	E
实施例 46	C
实施例 47	E
实施例 48	E
实施例 49	D
实施例 50	D
实施例 51	C
实施例 52	C
实施例 53	D
实施例 54	E
实施例 55	E
实施例 56	D
实施例 57	D

实施例 58	E
实施例 59	D
实施例 60	C
实施例 61	C
实施例 62	C
实施例 63	E
实施例 64	D
实施例 65	D
实施例 66	D
实施例 67	D
实施例 68	E
实施例 69	D
实施例 70	D
实施例 71	E
实施例 72	E
实施例 73	D
实施例 74	E
实施例 75	E
实施例 76	C
实施例 77	D
实施例 78	C
实施例 79	D
实施例 80	E
实施例 81	E
实施例 82	E
实施例 83	E
实施例 84	E
实施例 85	D
实施例 86	D
实施例 87	C
实施例 88	A
实施例 89	A
实施例 90	B
实施例 91	A

实施例 92	A
实施例 93	A
实施例 94	A
实施例 95	A
实施例 96	C
实施例 97	C
实施例 98	A
实施例 99	A
实施例 100	C
实施例 101	C
实施例 102	B
实施例 103	B
实施例 104	A
实施例 105	A
实施例 106	B
实施例 107	A
实施例 108	C
实施例 109	B
实施例 110	C
实施例 111	C
实施例 112	A
实施例 113	A
实施例 114	E
实施例 115	E
实施例 116	C
实施例 117	E
实施例 118	B
实施例 119	B
实施例 120	D
实施例 121	A
实施例 122	B
实施例 123	A
实施例 124	B
实施例 125	A

实施例 126	C
实施例 127	C
实施例 128	D
实施例 129	B
实施例 130	D
实施例 131	E
实施例 132	A
实施例 133	A
实施例 134	A
实施例 135	C
实施例 136	B
实施例 137	C
实施例 138	A
实施例 139	B
实施例 140	D
实施例 141	C
实施例 142	D
实施例 143	A
实施例 144	C
实施例 145	A
实施例 146	D
实施例 147	C
实施例 148	B
实施例 149	A
实施例 150	D
实施例 151	A
实施例 152	A
实施例 153	C
实施例 154	A
实施例 155	C
实施例 156	D
实施例 157	E
实施例 158	A
实施例 159	A

实施例 160	A
实施例 161	A
实施例 162	A
实施例 163	C
实施例 164	C
实施例 165	C
实施例 166	A
实施例 167	A
实施例 168	A
实施例 169	A
实施例 170	A
实施例 171	A
实施例 172	A
实施例 173	C
实施例 174	C
实施例 175	C
实施例 176	A
实施例 177	A
实施例 178	C
实施例 179	D
实施例 180	A
实施例 181	A
实施例 182	A
实施例 183	B
实施例 184	B
实施例 185	C
实施例 186	A
实施例 187	A
实施例 188	A
实施例 189	A
实施例 190	A
实施例 191	A
实施例 192	A
实施例 193	C

实施例 194	A
实施例 195	B
实施例 196	C
实施例 197	D
实施例 198	B
实施例 199	C
实施例 200	A
实施例 201	A
实施例 202	A
实施例 203	A
实施例 204	A
实施例 205	B
实施例 206	A
实施例 207	C
实施例 208	C
实施例 209	A
实施例 210	A
实施例 211	A
实施例 212	A
实施例 213	A
实施例 214	A
实施例 215	C
实施例 216	C
实施例 217	C
实施例 218	A
实施例 219	A
实施例 220	A
实施例 221	A
实施例 222	A
实施例 223	C
实施例 224	A
实施例 225	A
实施例 226	A
实施例 227	A

实施例 228	C
实施例 229	C
实施例 230	C
实施例 231	A
实施例 232	C
实施例 233	A
实施例 234	A
实施例 235	A
实施例 236	A
实施例 237	C
实施例 238	A
实施例 239	C
实施例 240	C
实施例 241	C
实施例 242	A
实施例 243	A
实施例 244	A
实施例 245	C
实施例 246	A
实施例 247	C
实施例 248	A
实施例 249	A
实施例 250	C
实施例 251	A
实施例 252	C
实施例 253	C
实施例 254	A
实施例 255	C
实施例 256	C
实施例 257	A
实施例 258	C
实施例 259	B
实施例 260	C
实施例 261	C

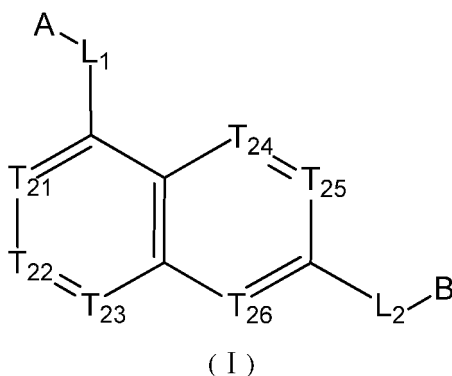
实施例 262	A
实施例 263	A
实施例 264	A
实施例 265	B
实施例 266	A
实施例 267	A
实施例 268	C
实施例 269	A
实施例 270	B
实施例 271	C

注：A≤50 nM; 50 nM<B≤100 nM; 100 nM<C≤500 nM; 500 nM<D≤1000 nM; 1000 nM<E≤5000 nM。

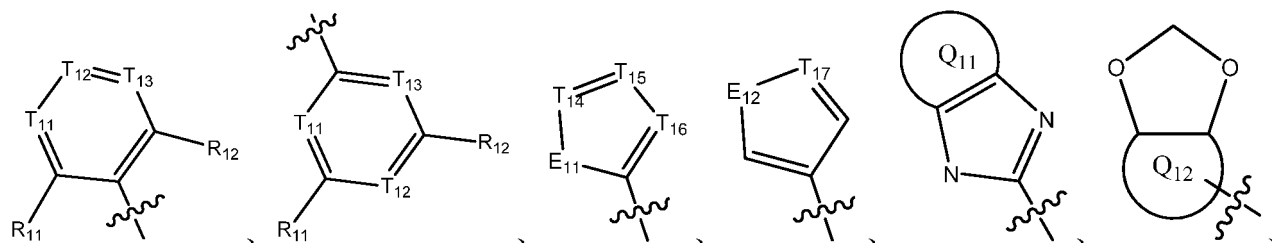
结论：本发明化合物对 hedgehog 通路的抑制作用显著。

权利要求

1. 式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中, A 选自



$(R_{20})_3C-E_{13}-$;

T_{11-17} 分别独立地选自 N、 $C(R_{13})$;

E_{11-13} 、 L_1 、 L_2 分别独立地选自 $N(R_{14})$ 、 $C(=O)N(R_{15})$ 、 $S(=O)_2N(R_{16})$ 、 $C=N(R_{17})$ 、 $C(R_{18})(R_{19})$ 、S、 $C(=O)O$ 、 $C(=O)$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 或 $S(=O)_2$;

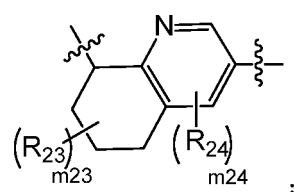
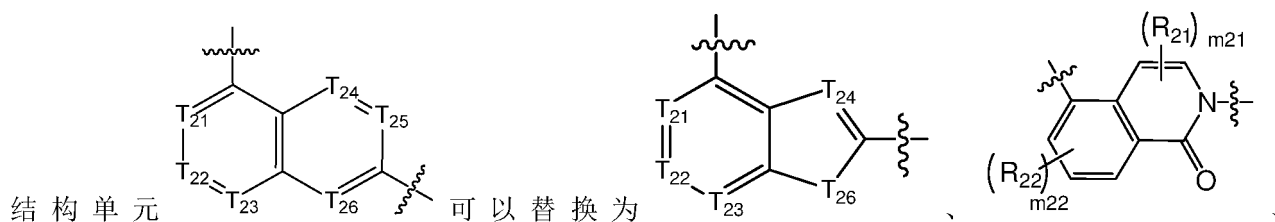
L_1 、 L_2 还可分别独立地选自单键;

R_{11-13} 、 R_{18-19} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、 NH_2 、任选被 R_{01} 取代的 C_{1-6} 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、任选被 R_{02} 取代的 C_{3-8} 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基; 优选甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、F、Cl、Br、I、CN、甲氨基羰基、甲磺基、三氟甲基磺基、三氟甲氧基、环丙基、吗啉基磺基、2-咪唑基、二甲基氨基、正、异或新丙基;

R_{14-17} 分别独立地选自 H、任选被 R_{01} 取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

R_{20} 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、 NH_2 、甲氧基、甲基氨基、二甲基氨基;

Q_{11-12} 分别独立地选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基;



烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、任选被 R_{02} 取代的 C_{0-3} 烷基- C_{3-8} 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基；

R_{01} 、 R_{02} 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、 NH_2 、 R_{03} ；

R_{03} 选自 C_{1-6} 烷基、二 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 杂环烷基、 C_{3-8} 环烷氧基；

杂原子或杂原子团分别独立地选自 $C(=O)NR_{04}$ 、 $N(R_{05})$ 、 $C=N(R_{06})$ 、O、S、 $C(=O)O$ 、 $C(=O)$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 和/或 $S(=O)_2 N(R_{07})$ ；

R_{04-07} 分别独立地选自 H、 R_{08} ；

R_{08} 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基；

R_{03} 、 R_{08} 任选地被 R_{001} 取代， R_{001} 选自 OH、 $N(CH_3)_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基；

R_{01} 、 R_{02} 、 R_{001} 、杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 0、1、2 或 3；

m_3 、 m_4 分别独立地选自 0 或 1，当选自 0 时表示相应结构单元代表仅起连接作用的单键；

m_5 、 m_6 分别独立地选自 1 或 2；

任选地， R_{31} 与 R_{32} 、 R_{31} 与 R_{33} 、 R_{31} 与 R_{35} 、 E_{33} 与 E_{34} 共同形成连接键 $(CH_2)_{1-6}$ ；

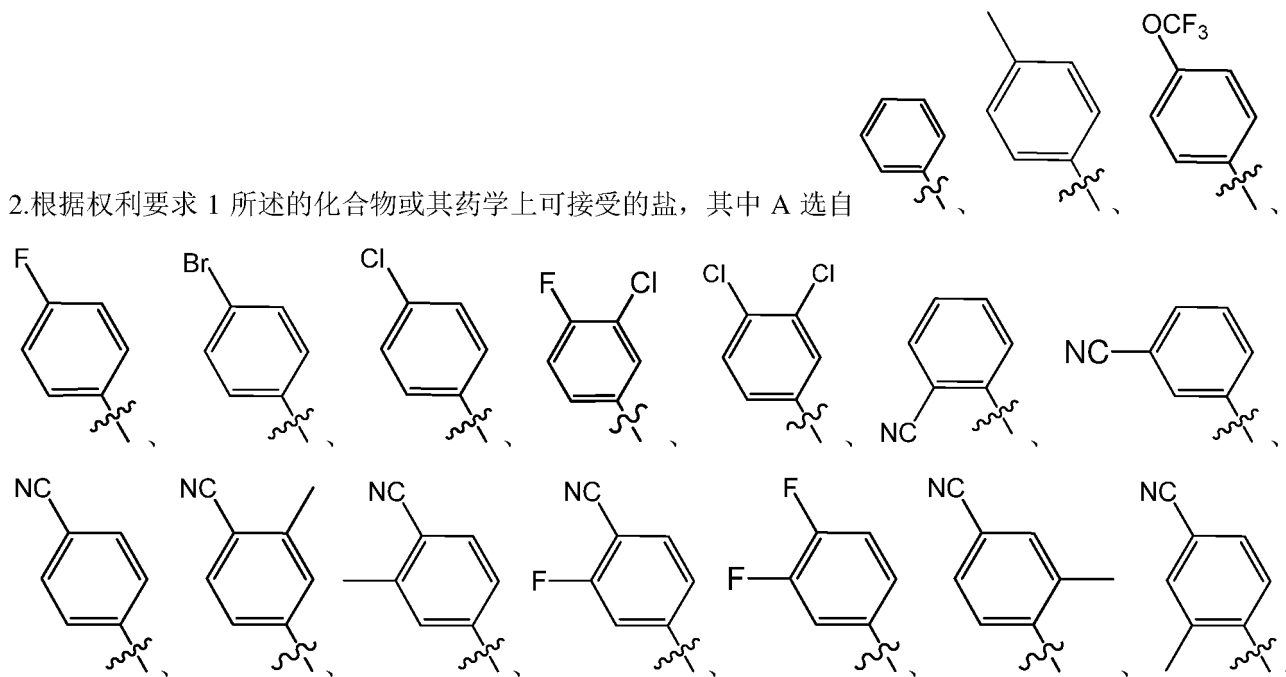
任选地， E_{32} 与 R_{32} 相互连接共同构成一个五元碳环或杂环；

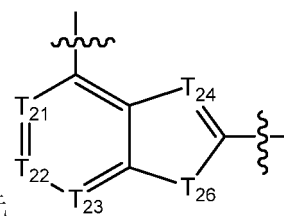
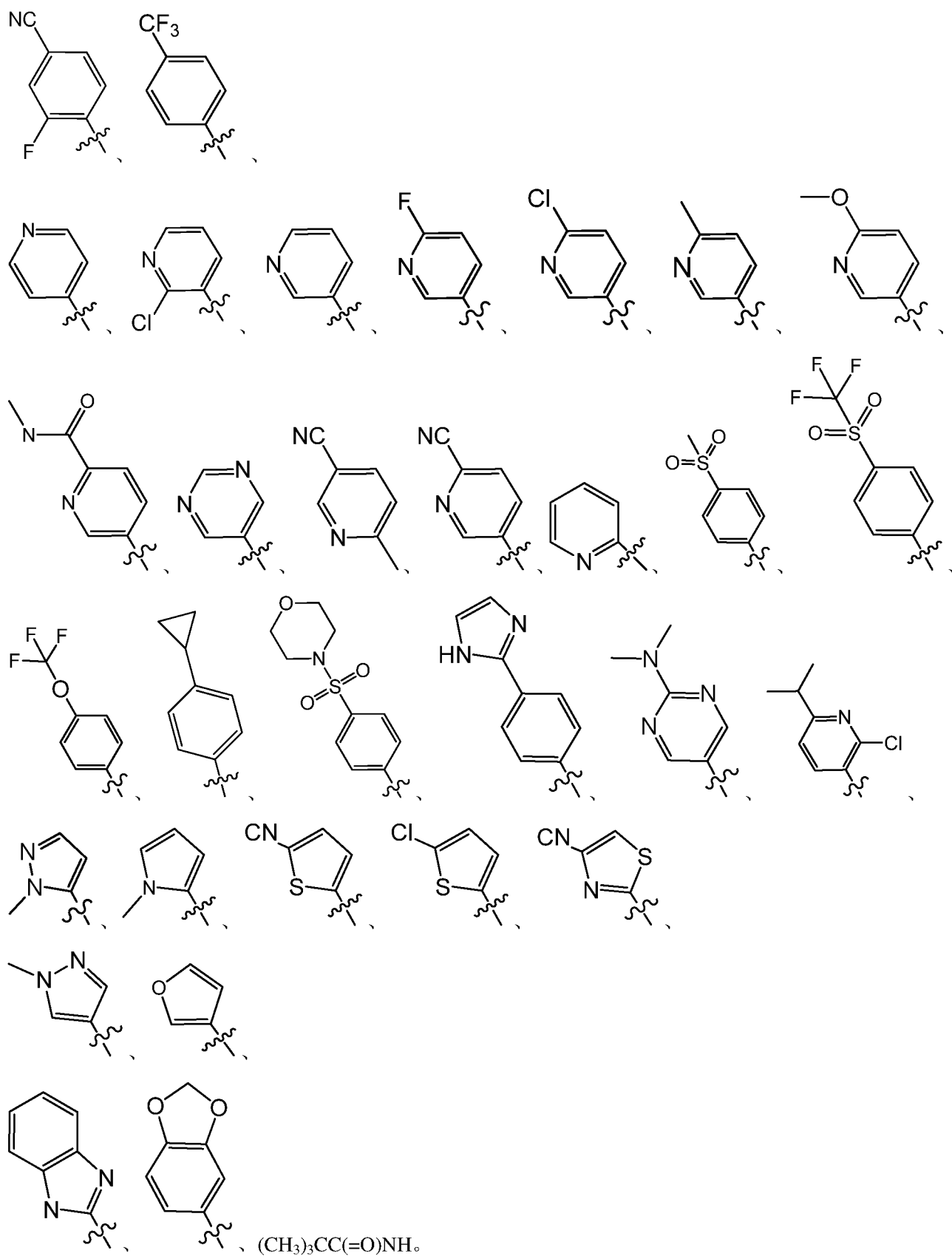
任选地，当 E_{32} 选自 $N(R_{40})$ 或 O 时， R_{31} 与 R_{34} 成顺位关系；当 E_{32} 选自 $C(R_{43})(R_{44})$ 时， R_{31} 与 R_{34} 成反位关系；当 T_{34} 选自 N 时， R_{36} 与 R_{37} 成顺位关系；当 T_{34} 选自 $C(R_{45})$ ， R_{36} 与 R_{37} 成反位关系；

优选地，

上述 C_{3-8} 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基选自苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、异噻唑基。

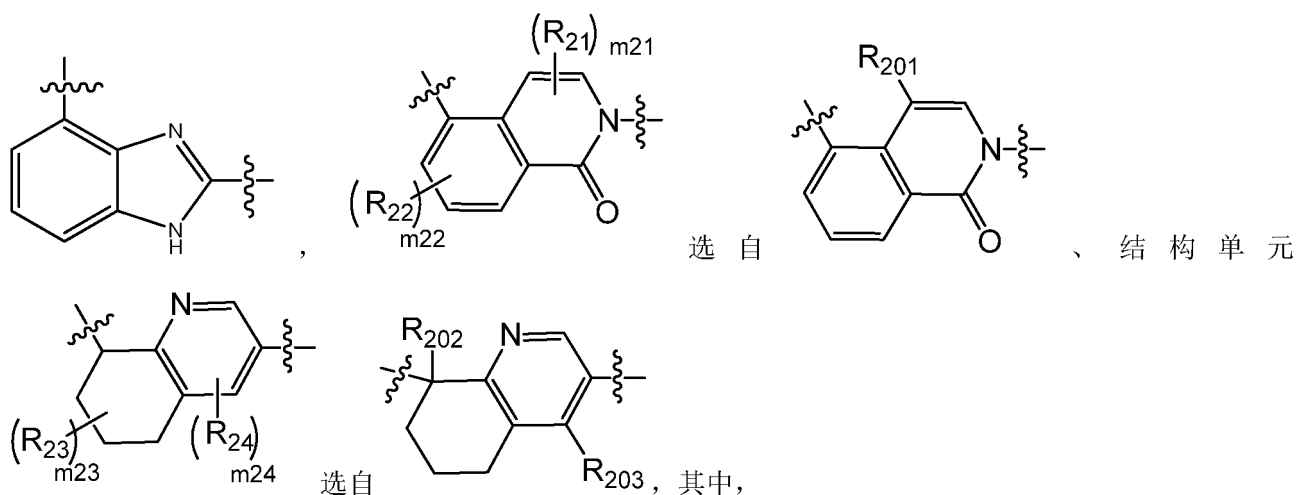
2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 选自





3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中结构单元

选自



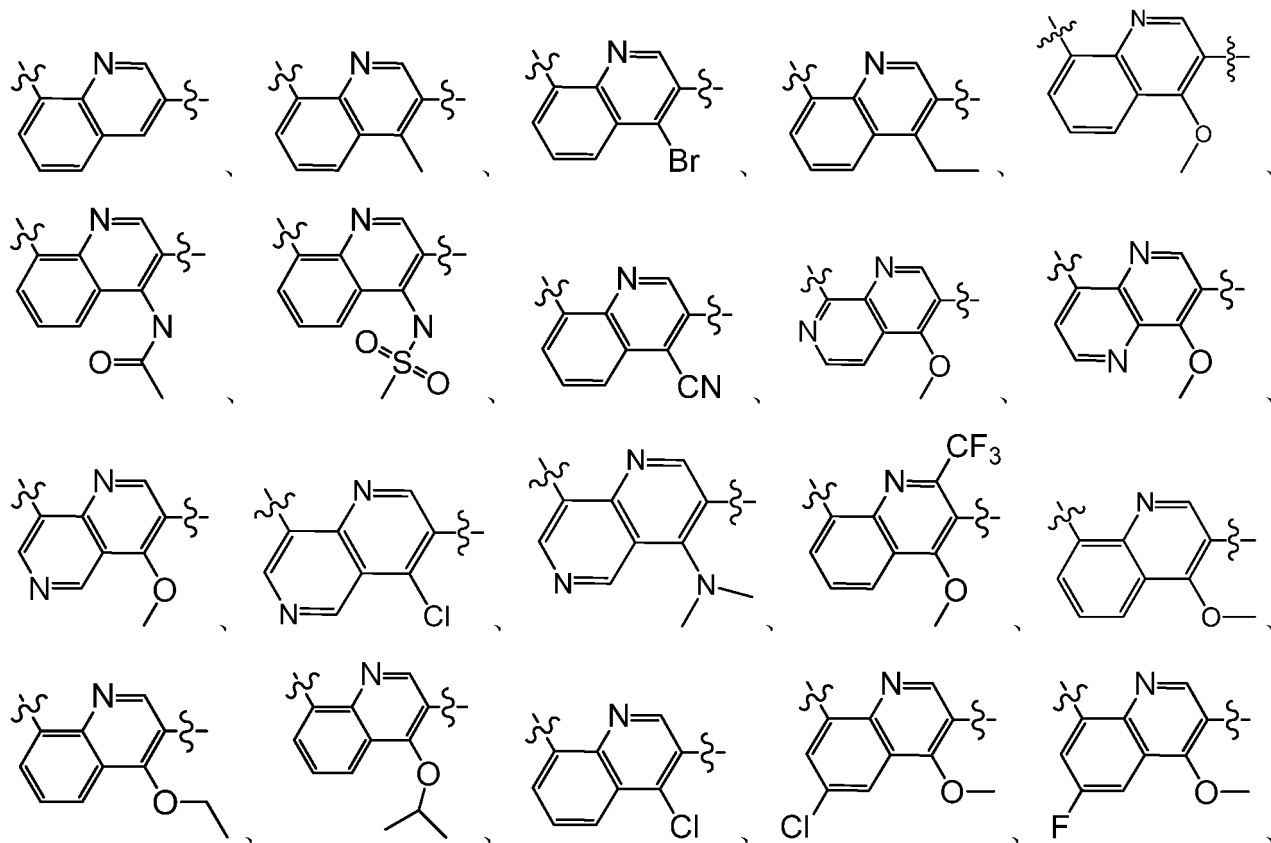
R_{201} 、 R_{202} 、 R_{203} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、 NH_2 、任选被 R_{01} 取代的 C_{1-6} 烷基或杂烷基或烷杂基或杂烷杂基、任选被 R_{02} 取代的 C_{3-8} 环基或杂环基或环杂基或杂环杂基；

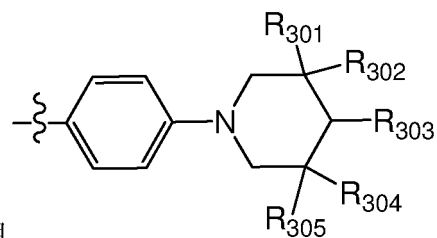
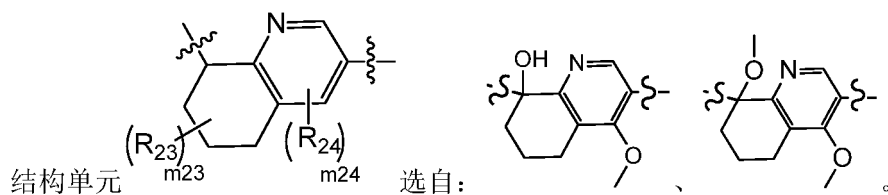
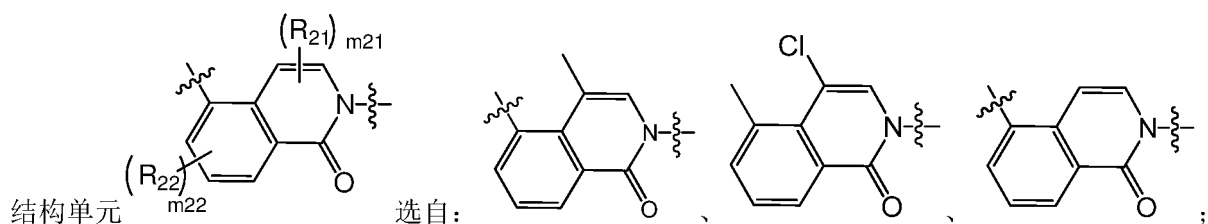
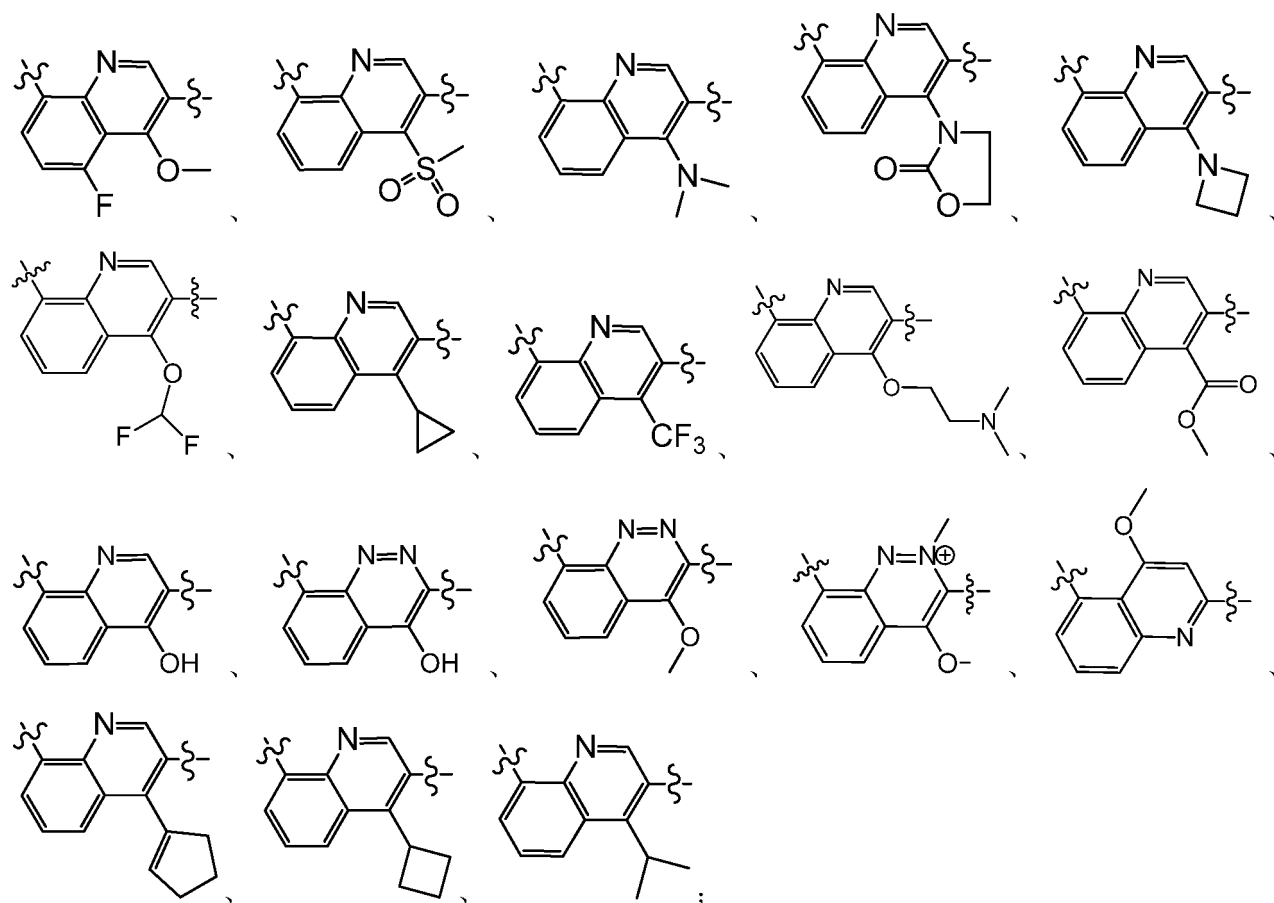
优选地，

R_{201} 选自甲基、F、Cl、Br、I； R_{202} 、 R_{203} 选自分别独立地 C_{1-6} 烷氧基，更优选甲氧基。

4. 根据权利要求 1 或 3 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述结构单元

选自：

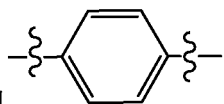




5. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 选自其中,

$R_{301-305}$ 分别独立地选自 H、OH、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、任选被 R_{3001} 取代的 C_{1-3} 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基;

R_{3001} 选自 OH、 $N(CH_3)_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基, R_{3001} 的数目选自 1、2 或 3;



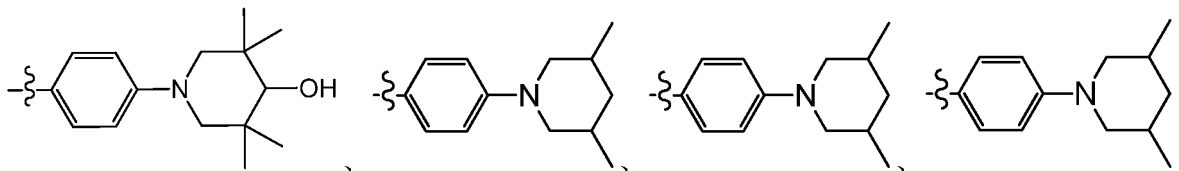
任选地, 可将上述结构通式中的

替换为吡啶基、噻吩基、呋喃基;

优选地,

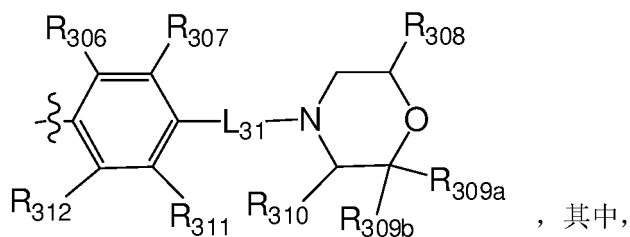
$R_{301-305}$ 分别独立地选自甲基、H、OH、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN;

进一步优选地,



B 选自

6. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 选自



, 其中,

$R_{306-308}$ 、 R_{309a} 、 R_{309a} 、 $R_{310-312}$ 分别独立地 H、OH、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、任选被 R_{3001} 取代的 C_{1-3} 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基;

R_{3001} 选自 OH、 $N(CH_3)_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基, R_{3001} 的数目选自 1、2 或 3;

L_{31} 选自单键、 $R_{3002}N(R_{3003})R_{3004}$ 、O、S、 $C(=O)O$ 、 $C(=O)$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 和/或 $S(=O)_2$;

R_{3002} 选自单键或 $C(=O)$;

R_{3003} 选自 H 或 C_{1-3} 烷基或环丙基;

R_{3004} 选自 $(CH_2)_{0-3}$;

任选地, R_{308} 与 R_{309a} 、 R_{308} 与 R_{310} 共同形成连接键 $(CH_2)_{1-3}$;

优选地,

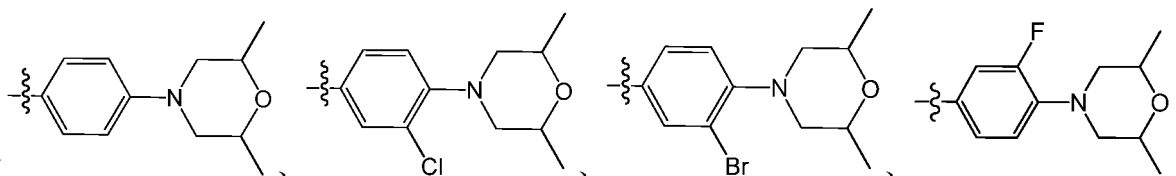
R_{308} 与 R_{310} 共同形成连接键 CH_2 、 R_{308} 与 R_{309a} 共同形成连接键 CH_2CH_2 ;

优选地,

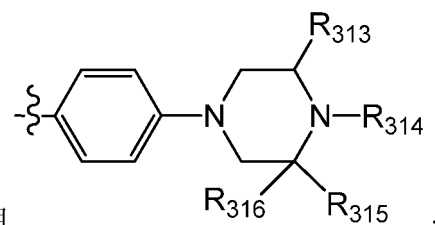
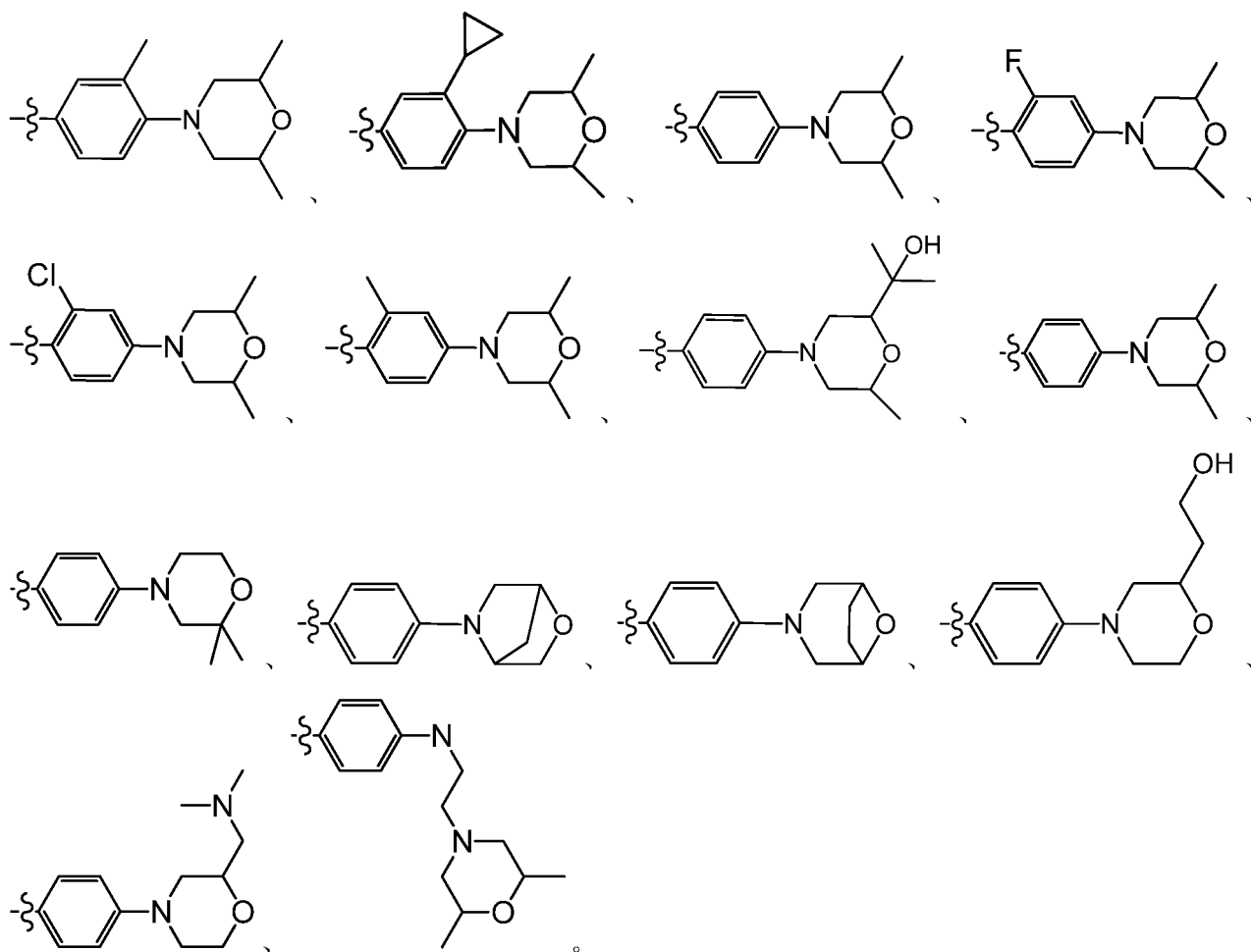
$R_{306-308}$ 、 R_{309a} 、 R_{309a} 、 $R_{310-312}$ 分别独立地选自甲基、环丙基、 $C(CH_3)_2(OH)$ 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、H、OH、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN;

L_{31} 选自单键、 $NHCH_2CH_2$;

进一步优选地,



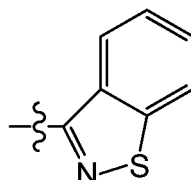
B 选自



7. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 B 选自
其中，

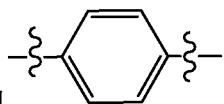
R_{313} 、 R_{315} 、 R_{316} 分别独立地选自 H、OH、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、任选被 R_{3001} 取代的 C_{1-3} 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基；

R_{314} 选自 H、OH、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、任选被 R_{3001} 取代的 C_{1-3} 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基、

$(CH_2)_{0-3}R_{3005}$ 、，其中 R_{3005} 任选地被 R_{3001} 所取代；

R_{3005} 选自 C_{3-6} 环烷基、苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、异噻唑基，上述基团任选并上一个苯环；

R_{3001} 选自 OH、 $N(CH_3)_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基， R_{3001} 的数目选自 1、2 或 3；



任选地, 可将上述结构通式中的

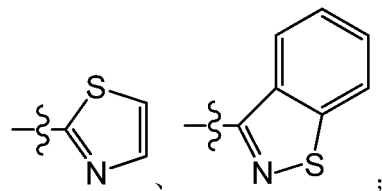
替换为吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、噻

唑基、异噻唑基。

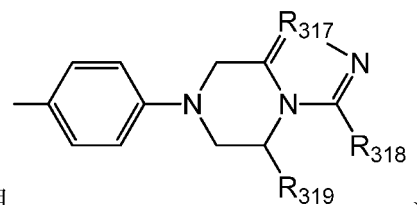
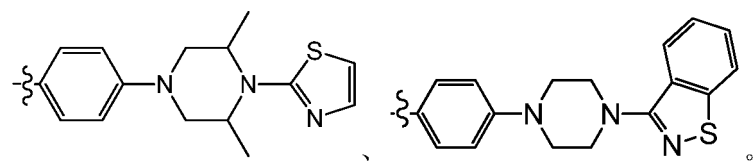
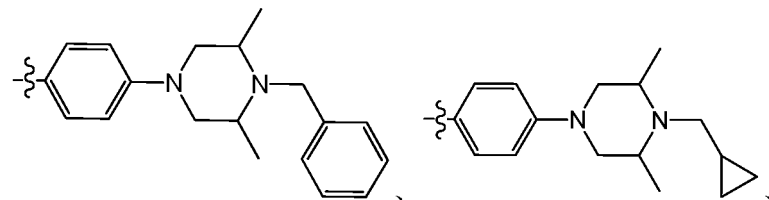
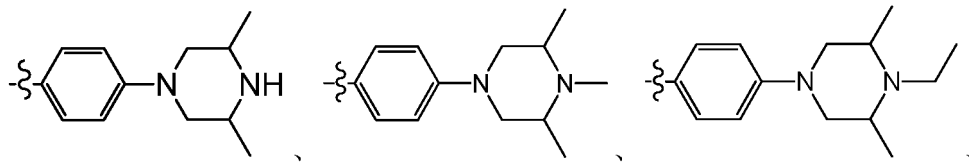
优选地,

R_{313} 、 R_{315} 、 R_{316} 分别独立地选自 H、甲基;

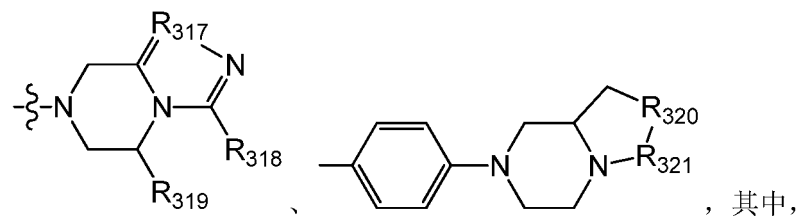
R_{314} 选自 H、甲基、乙基、苯基亚甲基、环丙基亚甲基、甲氧苯基、



进一步优选地, B 选自



8. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 选自



R_{317} 选自 CR_{3006} 或 N;

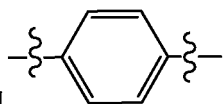
R_{318} 、 R_{319} 、 $R_{3006-3008}$ 分别独立地选自 H、OH、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、任选被 R_{3001} 取代的 C_{1-3} 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基;

$R_{320-321}$ 分别独立地选自选自 $C(R_{3007})(R_{3008})$ 、O、 $CON(R_{3009})$ 、 $N(R_{3010})$ 、 $C=N(R_{3011})$ 、S、 $C(=O)O$ 、 $C(=O)$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 和/或 $S(=O)_2$;

$R_{3009-3011}$ 分别独立地选自 H、任选被 R_{3001} 取代的 C_{1-3} 烷基或环丙基;

R_{3001} 选自 OH、 $N(CH_3)_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基, R_{3001} 的数目选自 1、2 或

3;



任选地, 可将上述结构通式中的

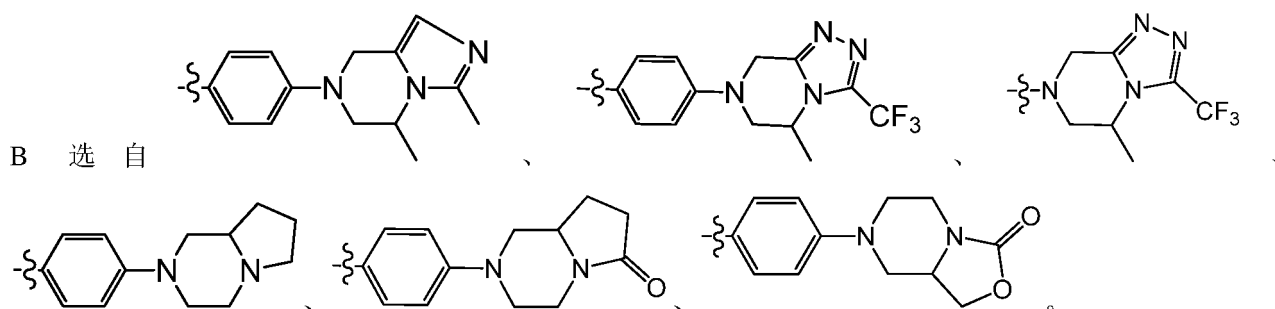
替换为吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、异噻唑基。

优选地,

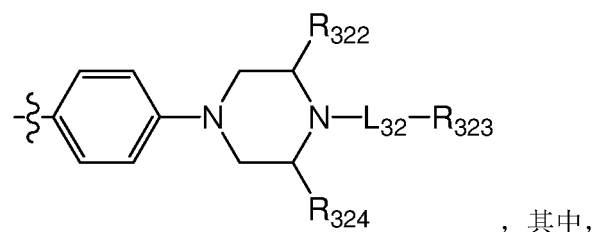
R_{317} 选自 CR_{3006} 或 N; R_{3006} 、 R_{318} 、 R_{319} 选自甲基、三氟甲基;

$R_{320-321}$ 分别独立地选自 CH_2 、O、 $C(=O)$;

进一步优选地,



9. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 选自



L_{32} 选自 $C(R_{3007})(R_{3008})$ 、O、 $CON(R_{3009})$ 、 $N(R_{3010})$ 、 $C=N(R_{3011})$ 、S、 $C(=O)O$ 、 $C(=O)$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 和/或 $S(=O)_2$;

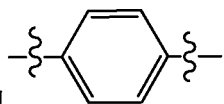
R_{323} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、吡啶基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、恶唑基、噻唑基、异噻唑基, 上述基团任选被 R_{3012} 所取代;

R_{322} 、 R_{324} 、 R_{3007} 、 R_{3008} 、 R_{3012} 分别独立地选自 H、OH、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、任选被 R_{3001} 取代的 C_{1-3} 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基;

$R_{3009-3011}$ 分别独立地选自 H、任选被 R_{3001} 取代的 C_{1-3} 烷基或环丙基;

R_{3001} 选自 OH、 $N(CH_3)_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 NH_2 、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基;

R_{3001} 、 R_{3012} 的数目选自 1、2 或 3。



任选地, 可将上述结构通式中的

替换为吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、异噻唑基。

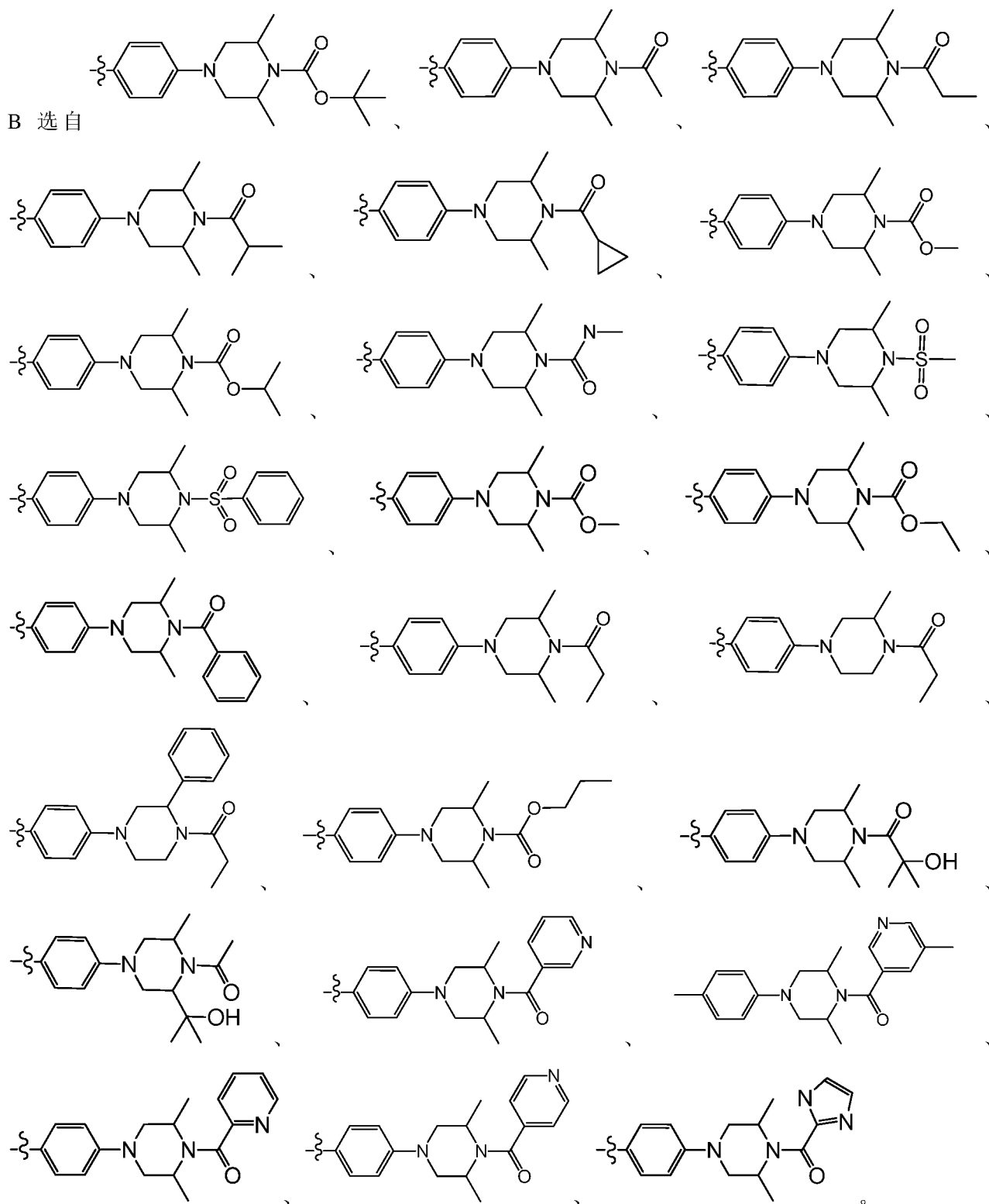
优选地,

R_{322} 、 R_{324} 分别独立地选自 H、甲基、苯基、 $C(CH_3)_2OH$;

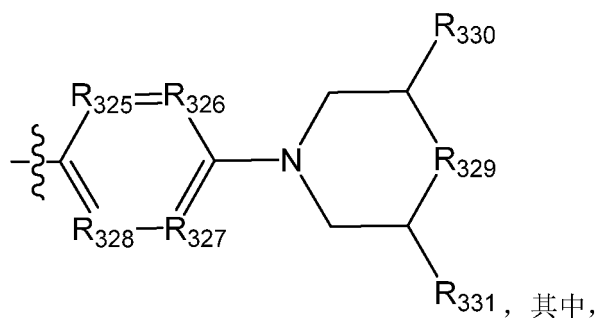
L_{32} 选自 $C(=O)$ 、 $S(=O)_2$;

R₃₂₃ 选自叔丁氧基、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙氧基、正丙基、异丙基、异丙氧基、环丙基、甲氨基、苯基、吡啶基、3-甲基吡啶基、咪唑基、C(CH₃)₂OH;

优选地,



10. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 B 选自



$R_{325-328}$ 中的 1 或 2 个选自 N, 其余选自 C(R_{3013});

R_{329} 选自 N(R_{3014})、O、C(R_{3015})(R_{3016})、CON(R_{3017})、N(R_{3018})、C=N(R_{3019})、S、C(=O)O、C(=O)、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂;

R_{3014} 选自 C(=O) R_{3020} 、S(=O)₂ R_{3020} 、噻唑基、异噻唑基、苯基、吡啶基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、恶唑基;

R_{3020} 选自任选被 R_{3001} 取代的 C₁₋₃ 烷基或烷氧基;

R_{3013} 、 R_{3015} 、 R_{3016} 、 $R_{330-331}$ 分别独立地选自 H、OH、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、C(=O)OH、任选被 R_{3001} 取代的 C₁₋₃ 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基;

$R_{3017-3019}$ 分别独立地选自 H、任选被 R_{3001} 取代的 C₁₋₃ 烷基或环丙基;

R_{3001} 选自 OH、N(CH₃)₂、NH(CH₃)、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基, R_{3001} 的数目选自 1、2 或 3;

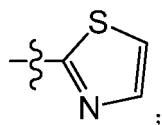
任选地, R_{330} 与 R_{331} 共同形成连接键(CH₂)₁₋₃;

任选地, 当 R_{329} 选自 N(R_{3014})或 O 时, R_{330} 与 R_{331} 成顺位关系; 当 R_{329} 选自 C(R_{3015})(R_{3016})时, R_{330} 与 R_{331} 成反位关系;

优选地,

$R_{325-328}$ 中的 1 或 2 个选自 N, 其余选自 CH、CC(=O)OH 或 CCH₃;

R_{329} 选自 N(R_{3014})、O;

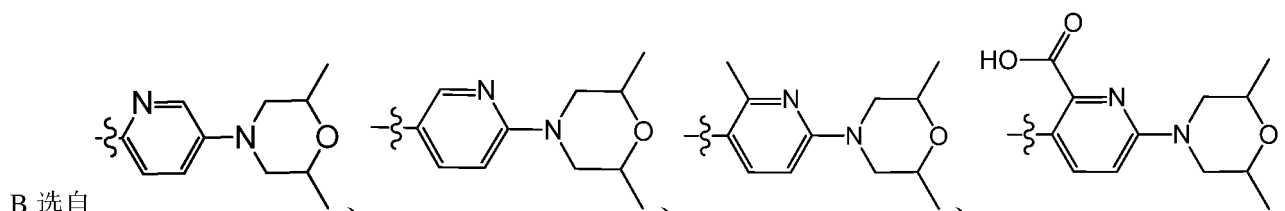


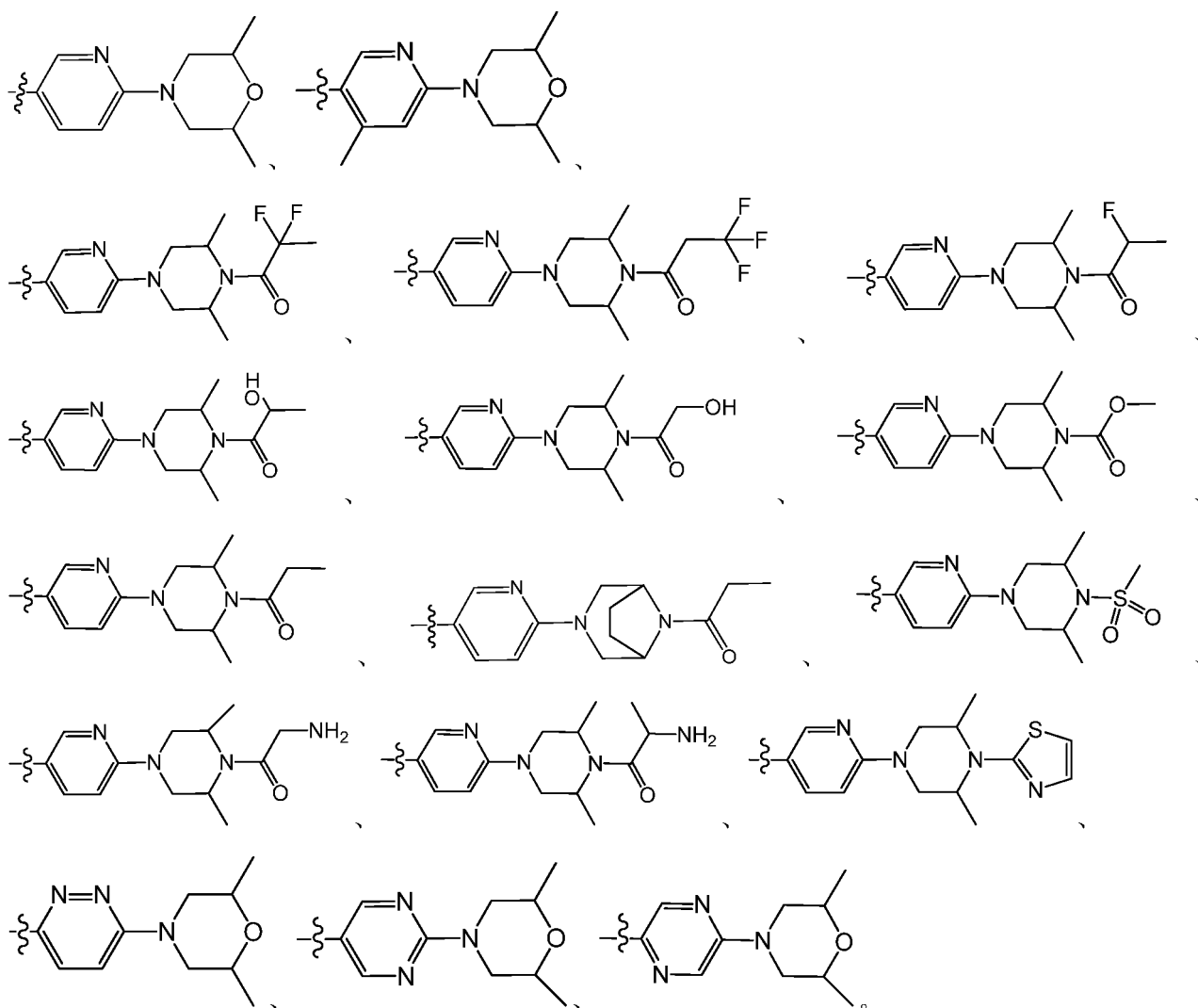
R_{3014} 选自 C(=O) R_{3020} 、

R_{3020} 选自 C(CH₃)(F)₂、CH₂CH₃、CH₃、CF₃、CH₂CF₃、CH(F)(CH₃)、CH(OH)(CH₃)、CH₂(OH)、CH(NH₂)(CH₃)、甲氧基、乙氧基、氨甲基;

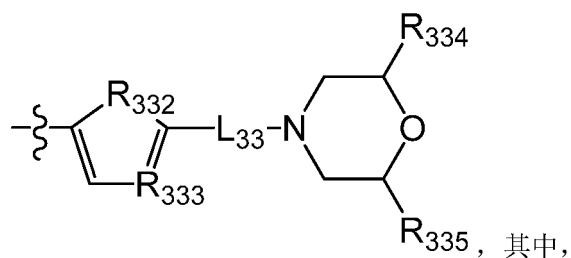
$R_{330-331}$ 选自甲基;

优选地,





11. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 选自



R_{332} 选自 S、N(R_{3021})、O、C(R_{3022})(R_{3023})、CON(R_{3024})、N(R_{3025})、C=N(R_{3026})、S、C(=O)O、C(=O)、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂;

L_{33} 选自单键、C(=O)、S、O、C(R_{3022})(R_{3023})、CON(R_{3024})、N(R_{3025})、C=N(R_{3026})、S、C(=O)O C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂;

R_{333} 选自 N、C(R_{3027});

R_{3027} 、 R_{334} 、 R_{335} 、 R_{3022} 、 R_{3023} 分别独立地选自 H、OH、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、任选被 R_{3001} 取代的 C₁₋₃ 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基;

R_{3021} 、 $R_{3024-3026}$ 分别独立地选自 H、任选被 R_{3001} 取代的 C₁₋₃ 烷基或环丙基;

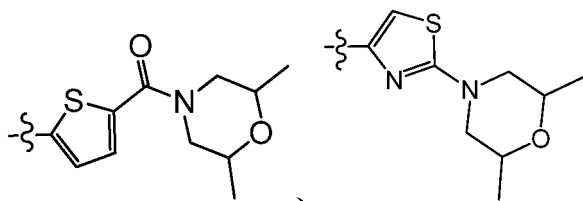
R_{3001} 选自 OH、N(CH₃)₂、NH(CH₃)、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基, R_{3001} 的数目选自 1、2 或

3;

优选地,

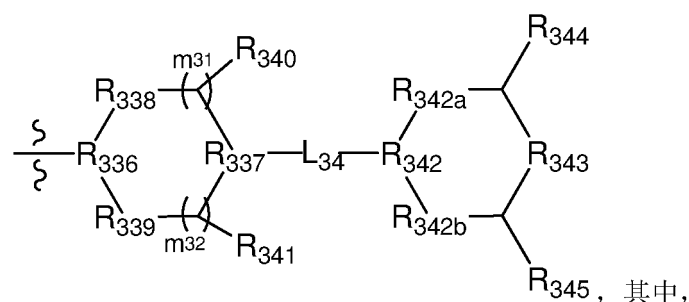
R_{332} 选自 S, R_{333} 选自 N 或 CH, L_{33} 选自单键、C(=O), R_{334} 、 R_{335} 选自甲基;

优选地,



B 选自

12. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 选自



R_{336} 、 R_{337} 、 R_{342} 分别独立地选自 N 或 C(R_{3028});

R_{338} 、 R_{339} 选自 C(R_{3029})(R_{3030}), 任选地 R_{338} 与 R_{339} 共同共同连接到同一个(CH₂)₁₋₃ 成环;

m_{31} 、 m_{32} 分别独立地选自 0 或 1;

R_{342a} 、 R_{342b} 、 R_{343} 、 L_{34} 分别独立地选自单键、C(=O)N(R_{3031})、C(=O)C(R_{3032})(R_{3033})、C(R_{3034})(R_{3035})、CON(R_{3036})、N(R_{3037})、C=N(R_{3038})、O、S、C(=O)O、C(=O)、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂;

L_{34} 还可以选自单键;

R_{340} 、 R_{341} 、 R_{344} 、 R_{345} 、 R_{3028} 、 R_{3029} 、 R_{3030} 、 $R_{3032-3035}$ 、分别独立地选自 H、OH、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、任选被 R_{3001} 取代的 C₁₋₃ 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基;

R_{3031} 、 $R_{3036-3038}$ 分别独立地选自 H、任选被 R_{3001} 取代的 C₁₋₃ 烷基或环丙基;

R_{3001} 选自 OH、N(CH₃)₂、NH(CH₃)、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基, R_{3001} 的数目选自 1、2 或 3;

优选地,

R_{336} 、 R_{337} 、 R_{342} 分别独立地选自 N 或 CH;

R_{338} 、 R_{339} 选自 CH₂, 任选地 R_{338} 与 R_{339} 同时连接到同一个 CH₂CH₂ 上成环;

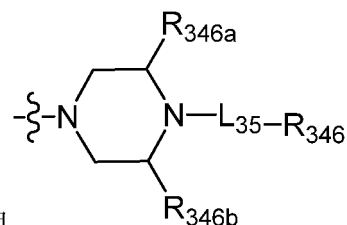
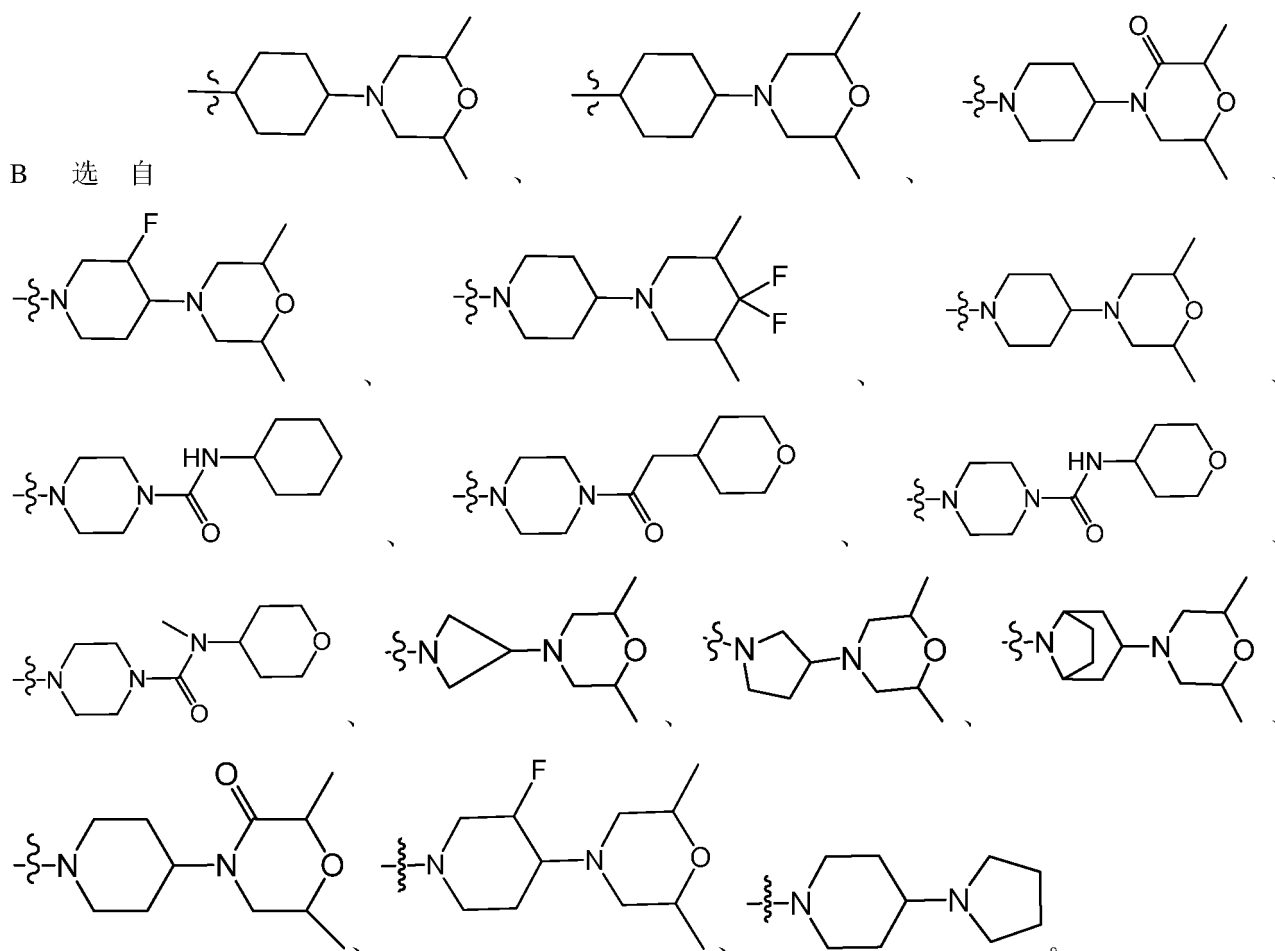
m_{31} 、 m_{32} 分别独立地选自 0 或 1;

L_{34} 分别独立地选自单键、C(=O)NH、C(=O)N(CH₃)、C(=O)CH₂;

R_{340} 、 R_{341} 、 R_{344} 、 R_{345} 分别独立地选自 H 或甲基;

R_{342a} 、 R_{342b} 选自 C(=O)或 CH₂;

优选地,



13. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 选自

L_{35} 分别独立地选自单键、 $C(=O)N(R_{3031})$ 、 $C(=O)C(R_{3032})(R_{3033})$ 、 $C(R_{3034})(R_{3035})$ 、 $N(R_{3037})$ 、 $C=N(R_{3038})$ 、 O 、 S 、 $C(=O)O$ 、 $C(=O)$ 、 $C=S$ 、 $S(=O)$ 和/或 $S(=O)_2$;

$R_{3032-3035}$ 分别独立地选自 H 、 OH 、 NH_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、任选被 R_{3001} 取代的 C_{1-3} 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基;

R_{346} 、 R_{346a} 、 R_{346b} 分别独立地选自 H 、任选被 R_{3001} 取代的 C_{1-3} 烷基或烷氧基或烷酰基或烷砜基或烷氨基或环丙基、任选被 R_{3001} 取代的环丙基酰基或环丙基砜基;

R_{346} 还可以选自苯基、吡啶基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、恶唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯烷基、2-吡啶酮基;

R_{3031} 、 R_{3037} 、 R_{3038} 分别独立地选自 H 、任选被 R_{3001} 取代的 C_{1-3} 烷基或环丙基;

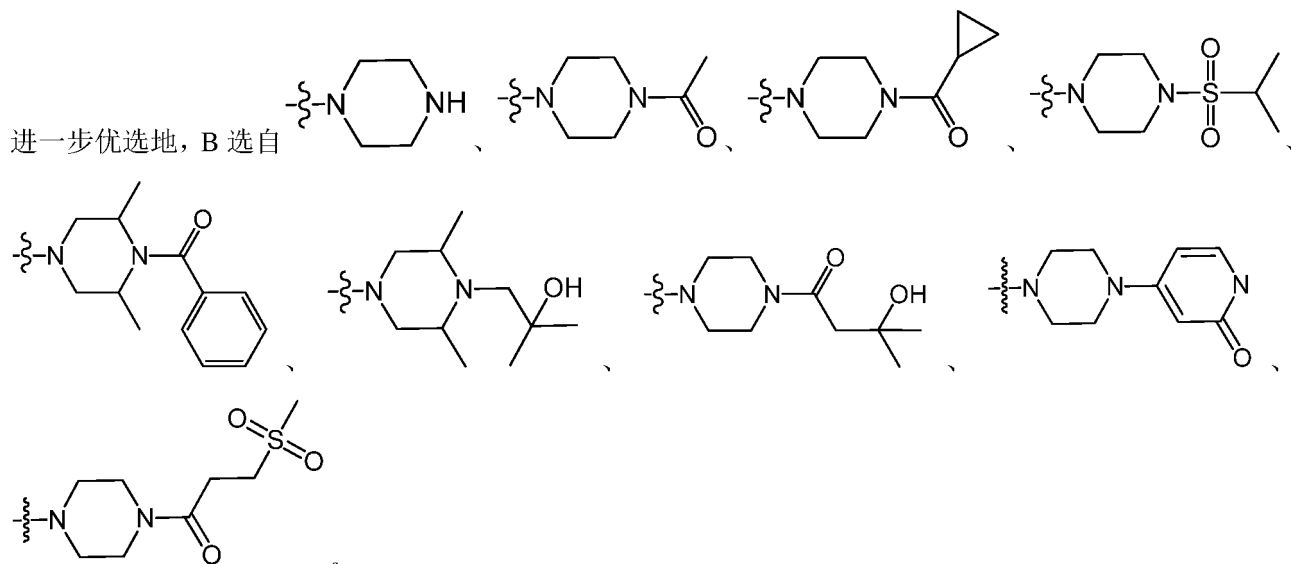
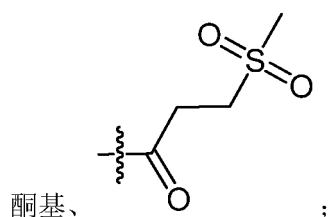
R_{3001} 选自 OH 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 NH_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、甲基、甲氧基,

R_{3001} 的数目选自 1、2 或 3;

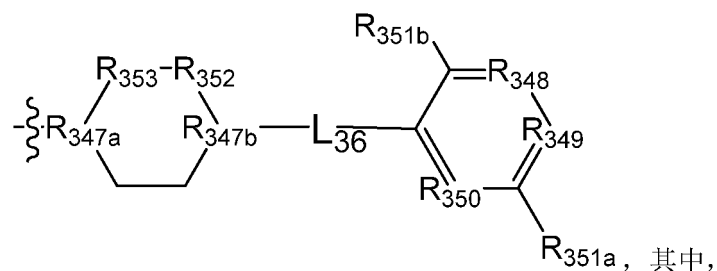
优选地,

L_{35} 选自单键、 $C(=O)$ 、 CH_2 ;

R₃₄₆ 选自 H、甲基、苯基、C(CH₃)₂(OH)、CH₂C(CH₃)₂(OH)、环丙酰基、异丙基氧基、吡咯烷基、2-吡啶



14. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 选自



R_{347a}、R_{347b} 分别独立地选自 N 或 C(R₃₀₂₈);

R₃₄₈₋₃₅₀ 中的 0、1 或 2 个选自 N, 其余选自 C(R₃₀₃₉);

R₃₅₂、R₃₅₃、L₃₆ 分别独立地选自单键、-C(=O)N(R₃₀₃₁)-、-C(=O)C(R₃₀₃₂)(R₃₀₃₃)-、C(R₃₀₃₄)(R₃₀₃₅)、CON(R₃₀₃₆)、N(R₃₀₃₇)、C=N(R₃₀₃₈)、O、S、C(=O)O、C(=O)、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂;

L₃₆ 还可以选自单键;

R₃₀₂₈、R₃₀₃₂₋₃₀₃₅、R₃₀₃₉、R_{351a}、R_{351b} 分别独立地选自 H、OH、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、任选被 R₃₀₀₁ 取代的 C₁₋₃ 烷基或烷氧基或烷氨基或环丙基;

R₃₀₃₁、R₃₀₃₆₋₃₀₃₈ 分别独立地选自 H、任选被 R₃₀₀₁ 取代的 C₁₋₃ 烷基或环丙基;

R₃₀₀₁ 选自 OH、N(CH₃)₂、NH(CH₃)、NH₂、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基, R₃₀₀₁ 的数目选自 1、2 或 3;

优选地,

L₃₆ 选自单键、C(=O)NH、C(=O)CH₂;

R_{347a}、R_{347b} 分别独立地选自 N、CH 或 C(OH);

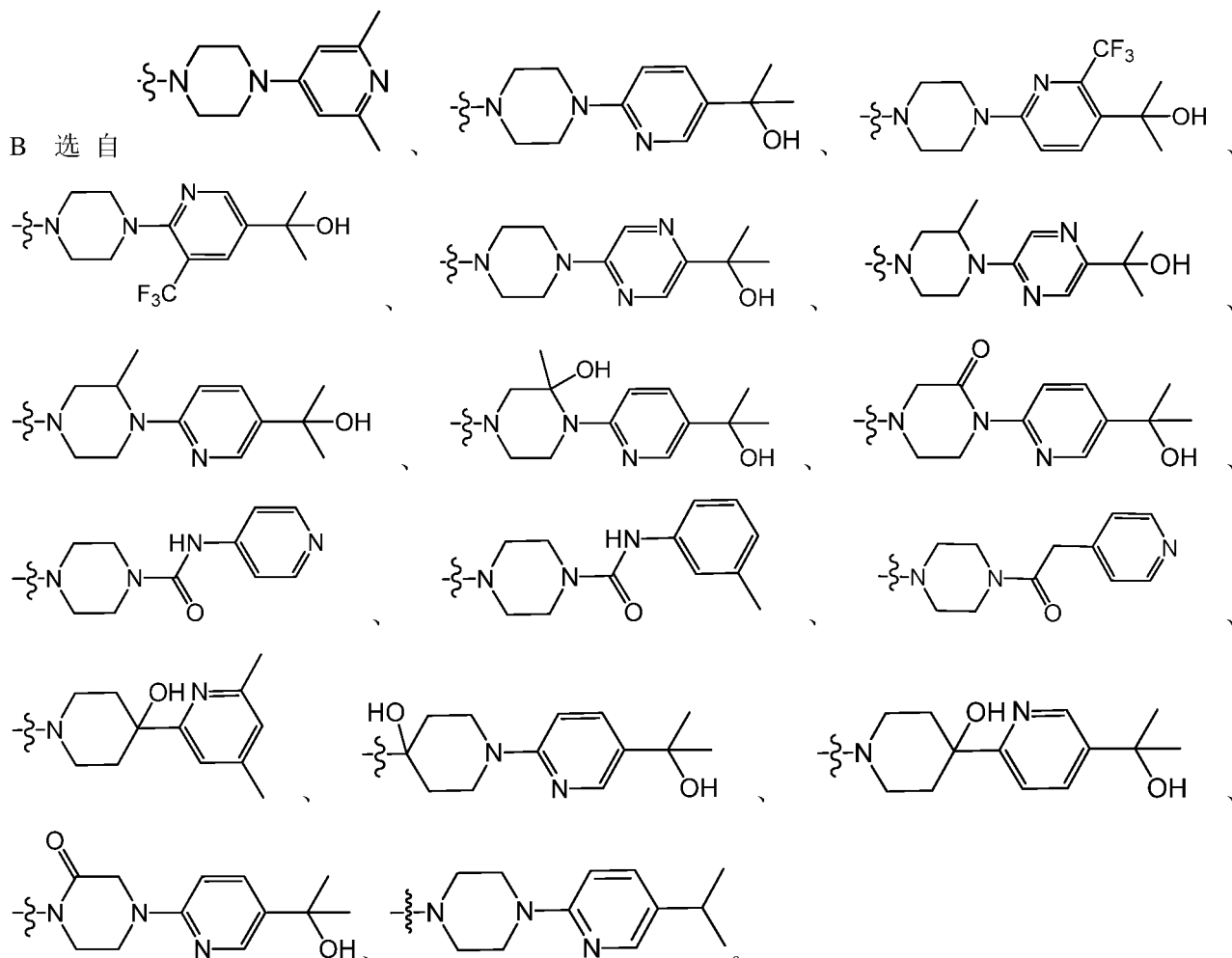
R₃₄₈₋₃₅₀ 中的 0、1 或 2 个选自 N，其余选自 C(R₃₀₃₉)；

R₃₀₃₉ 选自 H、甲基、三氟甲基、C(CH₃)₂(OH)；

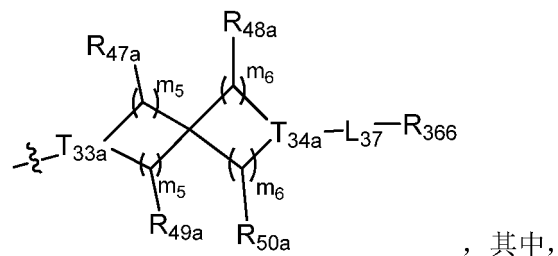
R_{351a}、R_{351b} 分别独立地选自 H、甲基、三氟甲基、异丙基；

R₃₅₂、R₃₅₃ 分别独立地选自 C(=O)、C(CH₃)(OH)；

进一步优选地，



15. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 B 选自



T_{33a}、T_{34a} 分别独立地选自 N、CH 或 C(R₄₀₀₁)

L₃₇ 分别独立地选自单键、C₁₋₃ 烷基、O、S、C(=O)、C=S、S(=O)和/或 S(=O)₂；

R₃₆₆、R_{47a}、R_{48a}、R_{49a}、R_{50a} 分别独立地选自 H、任选被 R₄₀₀₁ 取代的 C₁₋₃ 烷基或烷氧基或烷酰基或烷磺基或烷氨基或环丙基、任选被 R₄₀₀₁ 取代的环丙基酰基或环丙基磺基；

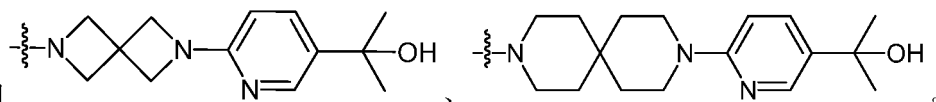
R₃₆₆ 还可以选自任选被 R₄₀₀₁ 取代的：苯基、吡啶基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、恶唑基、噻唑基、异噻唑基；

R_{4001} 选自 OH、 $N(CH_3)_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 NH_2 、 $C(CH_3)_2$ (OH)、F、Cl、Br、I、CN、甲基、甲氧基, R_{4001} 的数目选自 1、2 或 3;

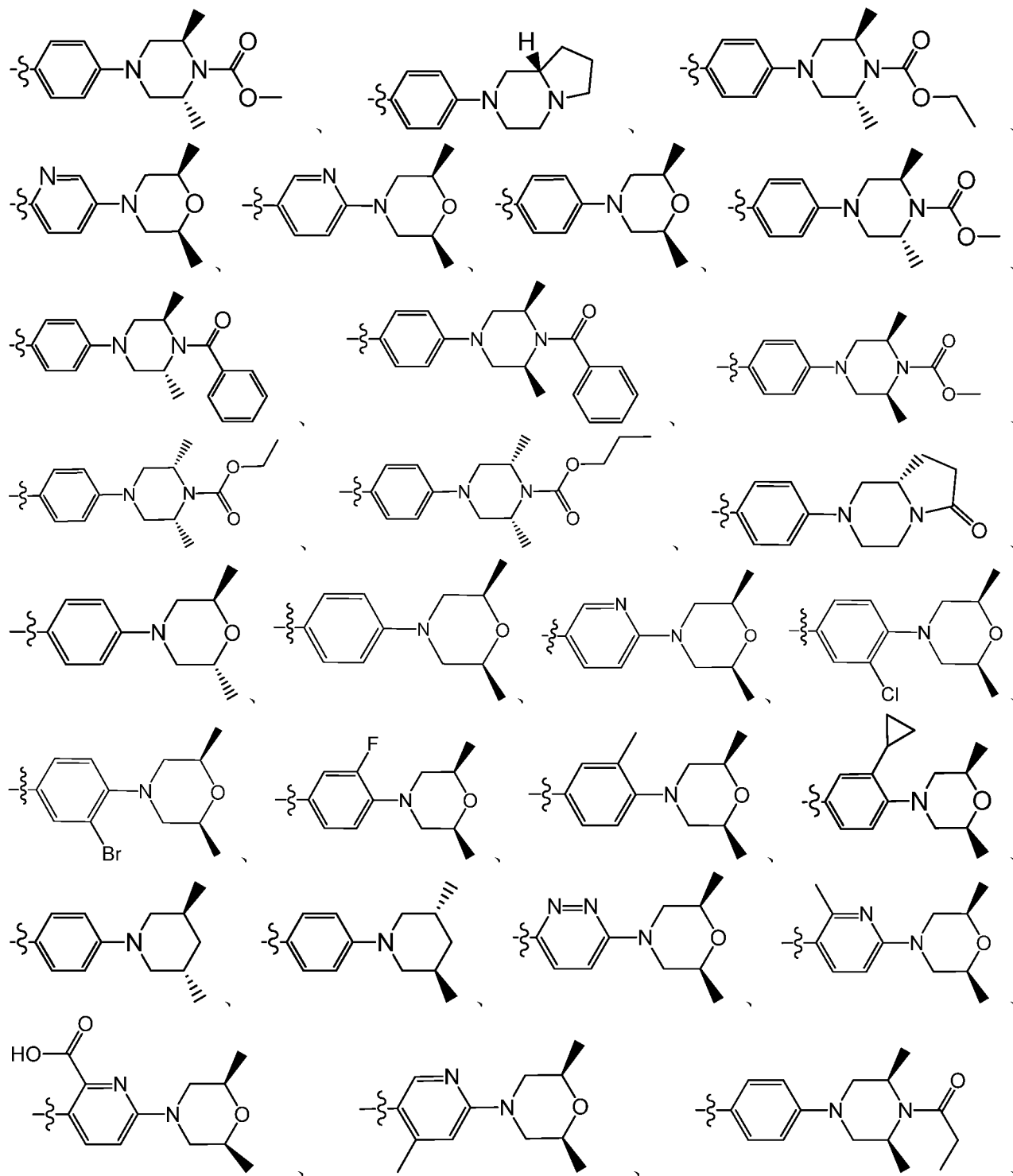
优选地,

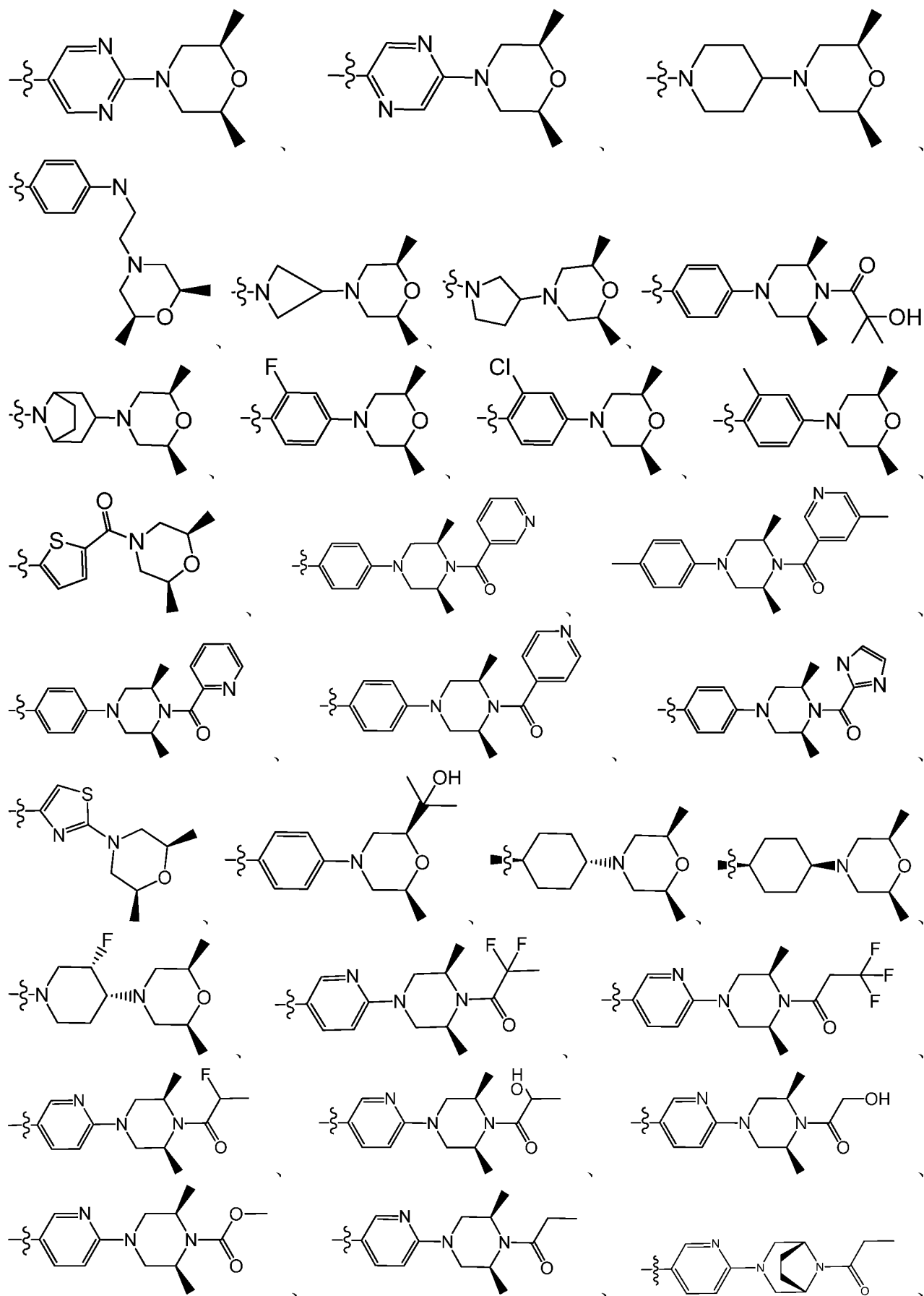
L_{37} 选自单键、 $C(=O)$ 、 CH_2 ;

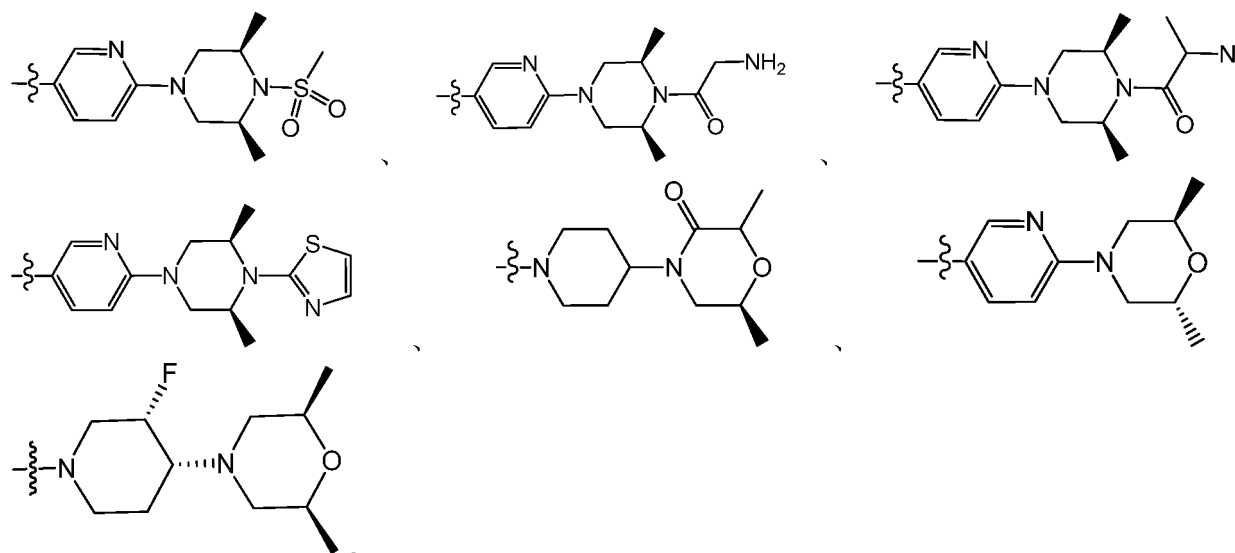
优选地, B 选自



16. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 B 选自:







17. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其选自：

