

含吡啶基的化合物

相关申请的交叉引用

本申请要求于 2021 年 10 月 29 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 202111269381.X 号中国发明专利申请, 2022 年 03 月 10 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 202210233624.2 号中国发明专利申请, 2022 年 07 月 19 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 202210849103.X 号中国发明专利申请, 以及 2022 年 10 月 18 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 202211274771.0 号中国发明专利申请的权益和优先权, 在此将其全部内容以援引的方式整体并入本文中。

技术领域

本申请属于药物化学领域, 提供了一种含吡啶基的化合物(核输出蛋白抑制剂)及其制备方法, 并涉及其在制备治疗肿瘤的药物中的用途。

发明背景

核输出蛋白-1(exportin-1(也称为 CRM-1 和 XPO-1))已成为一种关键的“载体”蛋白, 用于将一些关键的生长调节蛋白和肿瘤抑制因子从真核细胞的细胞核转运到细胞质。当输出蛋白-1 的外排变得异常高时(例如, 由于过度表达的 XPO-1 产生), 这些核调节因子的耗尽可触发各种各样的疾病。

XPO1 是转运肿瘤抑制因子(例如 p53、p27、FOXO1、I κ B)的唯一核输出因子, 并且它在各种实体瘤和血液系统恶性肿瘤(例如 GBM、卵巢癌、胰腺癌、宫颈癌、AML、MM、CLL 和 NHL)中过表达。在此, XPO1 致癌的主要要点是 XPO1 蛋白在多种类型的癌细胞中过表达, 并且与增殖的细胞周期相关联, 耗尽了细胞核中的肿瘤抑制蛋白(例如 p53、p27、FOXO1、I κ B), 这允许了癌细胞的生长(例如 M.L. Crochiere 等人, Oncotarget v.7, 第 1863-1877 页(2015))。通常, 选择性核输出抑制因子(Selective Inhibitor of Nuclear Export, SINE)化合物是一类小分子, 它们通过与 Exportin 1(XPO1, 也称为 CRM1(染色体维持蛋白 1))的货物结合口袋中的第 528 位半胱氨酸(Cys528)共价结合而抑制货物蛋白(cargo protein)的核输出, 并发挥抗增殖作用。XPO1 与细胞核中活化的小 G-蛋白 Ran(Ran-GTP)之间的相互作用促进了与货物蛋白的结合, 该货物蛋白包含被称为核输出信号 (nuclear export signal, NES)的疏水性残基的短氨基酸序列。

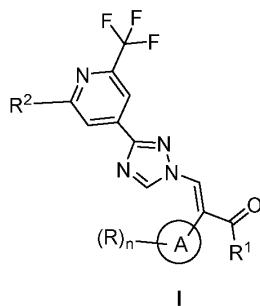
根据临床前结果, 许多炎症、神经退行性疾病和自身免疫性疾病也涉及类似的病理。因此, 例如糖皮质激素是广泛使用的抗炎和免疫调节药物, 其疗效/作用机制主要是基于恢复足够的类固醇激活的糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)来干扰转录因子如 NF- κ B 在细胞核

中的过度活性。

如今,虽然抑制由过量 XPO-1 外排引起的疾病的药物已经被美国 FDA 证明具有临床疗效,但许多疾病仍迫切需要新的药物治疗。

发明内容

本申请提供了式 I 化合物、其药学上可接受的盐、或其立体异构体:



其中,

R^1 选自 $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{1-6} 烷基-NH-或 $(C_{1-6}$ 烷基) $_2N$ -;

环 A 选自 C_{6-10} 芳环基或 5-10 元杂芳环基;

R 选自卤素、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{1-6} 烷基-S-、卤代 C_{1-6} 烷基-O-、卤代 C_{1-6} 烷基-S-、卤代 C_{1-6} 烷基、3-10 元杂环烷基取代的 C_{1-6} 烷基、 R^aNH -或 $(R^a)_2N$ -;

R^a 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基,所述 R^a 任选地被一个或多个选自卤素、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基 O-或 5-6 元杂环烷基的基团取代;

n 选自 0、1、2、3 或 4;

R^2 选自环丙基或三氟甲基。

在一些实施方案中,所述 R^1 选自 $-NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基-O-或 C_{1-4} 烷基-NH-或 $(C_{1-4}$ 烷基) $_2N$ -。

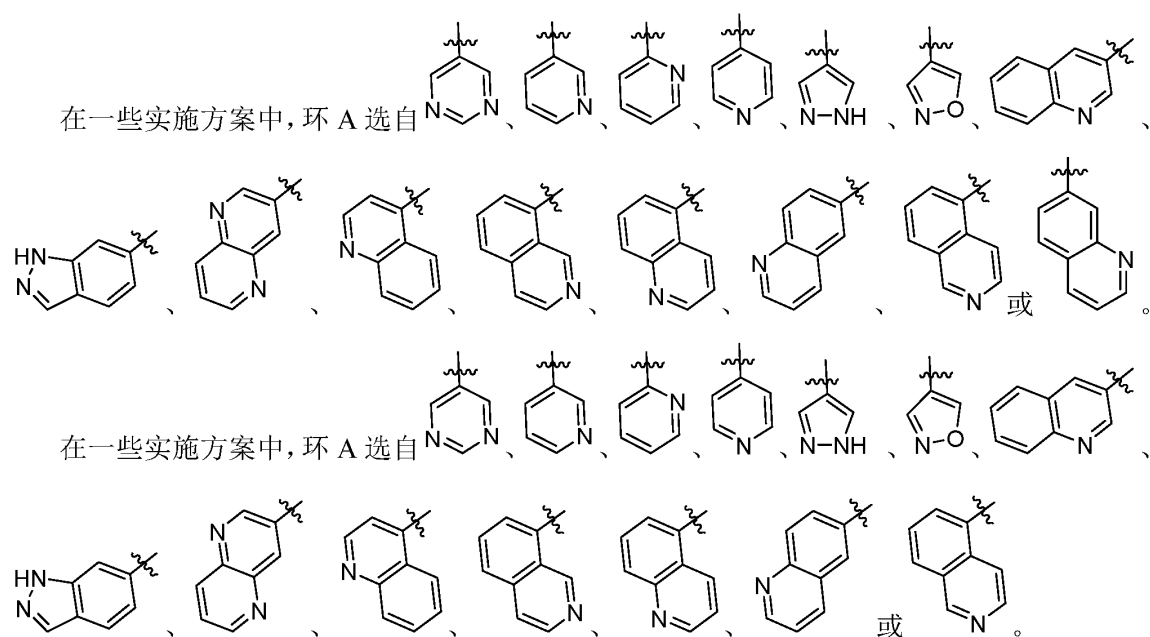
在一些实施方案中,所述 R^1 选自 $-NH_2$ 、 C_{1-3} 烷基-O-或 C_{1-3} 烷基-NH-或 $(C_{1-3}$ 烷基) $_2N$ -。

在一些实施方案中,所述 R^1 选自 $-NH_2$ 、异丙基-O-或甲基-NH-。在一些实施方案中,所述 R^1 选自 $-NH_2$ 、或异丙基-O-。在一些实施方案中,所述 R^1 选自 $-NH_2$ 。

在一些实施方案中,环 A 选自苯基或 5-10 元杂芳环基。在一些实施方案中,环 A 选自 5 元、6 元、7 元、8 元、9 元或 10 元杂芳环基。在一些实施方案中,环 A 选自 5-6 元或 9-10 元杂芳环基。在一些实施方案中,环 A 选自 6 元或 10 元杂芳环基。在一些实施方案中,环 A 选自 10 元杂芳环基。在一些实施方案中,环 A 选自 5-6 元杂芳环基。在一些实施方案中,环 A 选自 6 元杂芳环基。

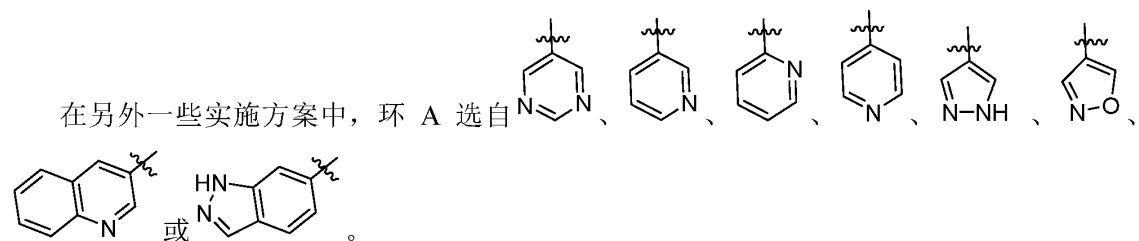
在一些实施方案中，环 A 选自嘧啶基、吡啶基、吡唑基、异噁唑基、噁唑基、喹啉基、吲唑基、哒嗪基、噻唑基、呋喃基、吡喃基、噻吩基、吡咯基、吡嗪基、异噻唑基、噁唑基、吡啶基、萘啶基、异喹啉基、喹啉基、苯并呋喃基。

在一些实施方案中，环 A 选自嘧啶基、吡啶基、吡唑基、异噁唑基、喹啉基、吲唑基、萘啶基或异喹啉基。在一些具体实施方案中，环 A 选自嘧啶基或吡啶基；在一些具体实施方案中，环 A 选自嘧啶基；在一些具体实施方案中，环 A 选自吡啶基；在一些具体实施方案中，环 A 选自吡唑基或异噁唑基；在一些具体实施方案中，环 A 选自喹啉基、吲唑基、萘啶基或异喹啉基；在一些具体实施方案中，环 A 选自喹啉基或萘啶基。



在另外一些实施方案中，环 A 选自嘧啶基、吡啶基、吡唑基、异噁唑基、喹啉基、吲唑基、哒嗪基、噻唑基、呋喃基、吡喃基、噻吩基、吡咯基、吡嗪基、异噻唑基、噁唑基或吡啶基。

在另外一些实施方案中，环 A 选自嘧啶基、吡啶基、吡唑基、异噁唑基、喹啉基或吲唑基。



在另外一些实施方案中，环 A 选自

或 。

在一些实施方案中,所述 R 选自卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基-O-、C₁₋₄ 烷基-S-、卤代 C₁₋₄ 烷基-O-、卤代 C₁₋₄ 烷基-S-、卤代 C₁₋₄ 烷基、R^aNH-或(R^a)₂N-。

在一些实施方案中,所述 R 选自卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基-O-、C₁₋₃ 烷基-S-、卤代 C₁₋₃ 烷基-O-、卤代 C₁₋₃ 烷基-S-、卤代 C₁₋₃ 烷基、R^aNH-或(R^a)₂N-。在一些实施方案中,所述 R 选自氟、氯、CN、OH、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基-O-、卤代 C₁₋₃ 烷基或 R^aNH-。

在一些实施方案中,所述R选自氟、CN、NH₂、甲基、甲氧基、三氟甲基或R^aNH-。

在一些实施方案中,所述 R^a 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基,所述 R^a 任选地被一个或多个选自卤素、CN、OH、 NH_2 或 5-6 元杂环烷基的基团取代。

在一些实施方案中,所述 R^a 选自 C_{1-3} 烷基、 C_{5-6} 环烷基或 5-6 元杂环烷基,所述 R^a 任选地被一个或多个选自卤素、CN、OH、 NH_2 或 5-6 元杂环烷基的基团取代。

在一些实施方案中，所述 R^a 选自 C_{1-3} 烷基或 5-6 元杂环烷基，所述 R^a 任选地被一个或多个选自卤素、CN、OH、 NH_2 或 5-6 元杂环烷基的基团取代。

在一些实施方案中，所述 R^a 选自 C_{1-3} 烷基或 6 元杂环烷基，所述 R^a 任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、CN、OH、 NH_2 或 6 元杂环烷基的基团取代。

在一些实施方案中，所述 R^a 选自甲基、乙基、丙基或四氢吡喃基，所述 R^a 任选地被一个或多个氟或二氧六环取代。

在一些实施方案中，所述 R^a 选自 FCH_2CH_2- 、 F_2CHCH_2- 、 F_3CCH_2- 、 $CF_3CH(CH_3)-$ 、 $CH_3CF_2CH_2-$ 、四氢吡喃基或二氧六环- CH_2- 。

在一些实施方案中，所述 R 选自氟、CN、NH₂、甲基、甲氧基、三氟甲基、

或。

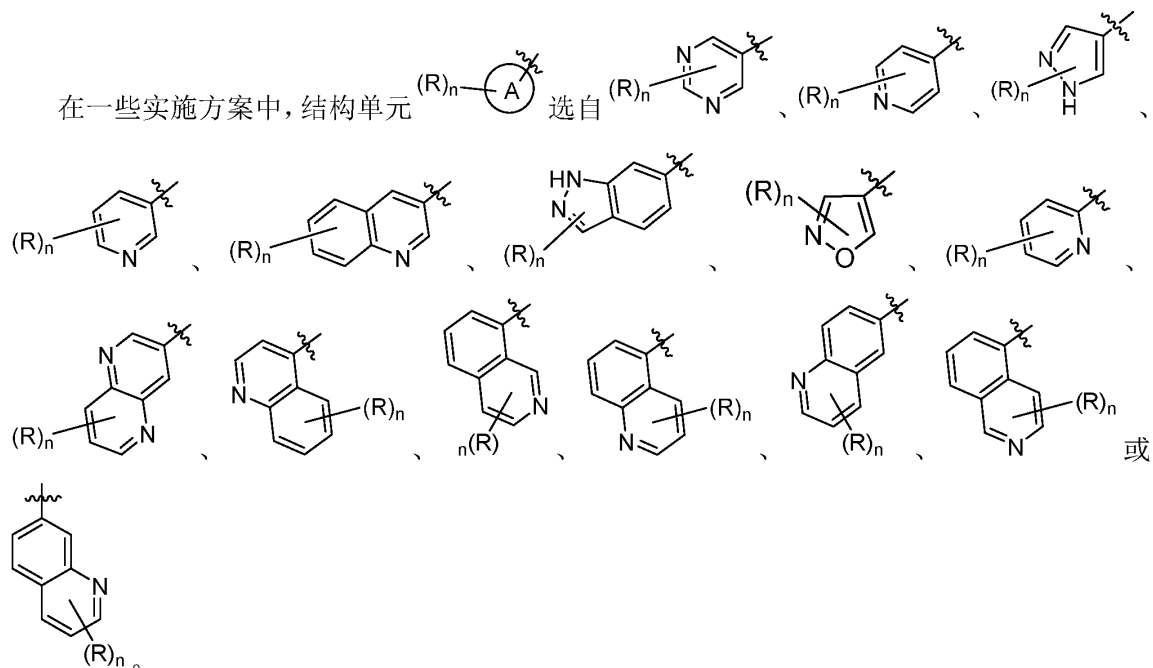
在一些实施方案中，n 选自 0、1、2 或 3。

在一些实施方案中，n 选自 0、1 或 2。

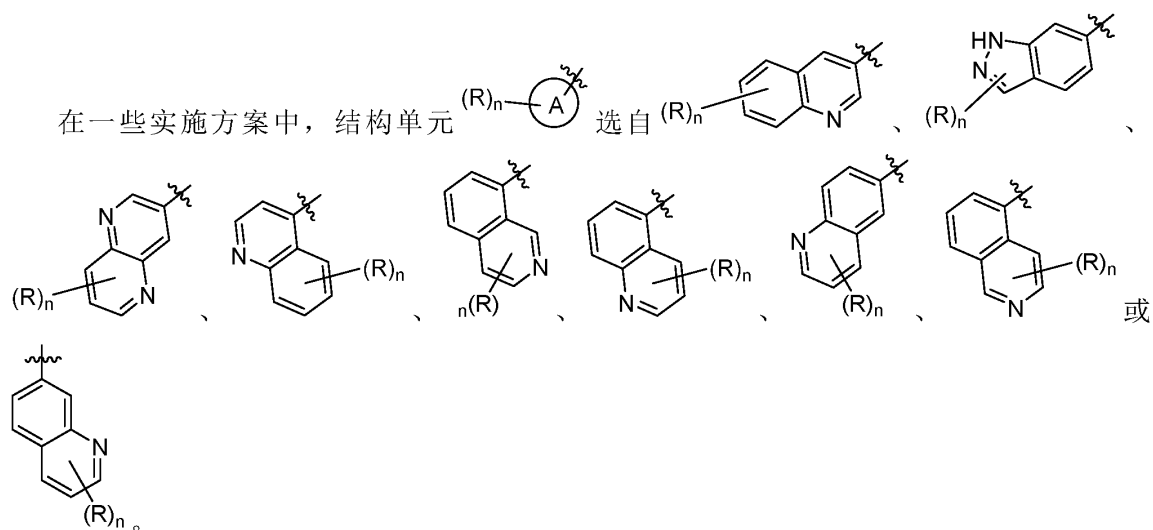
在一些实施方案中，n 选自 0 或 1。在一些实施方案中，n 选自 0，在一些实施方案中，n 选自 1。

在一些实施方案中， R^2 选自环丙基。

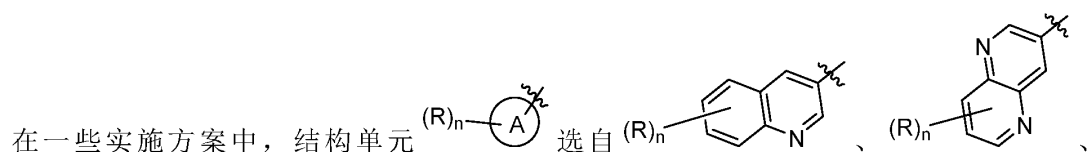
在一些实施方案中,结构单元

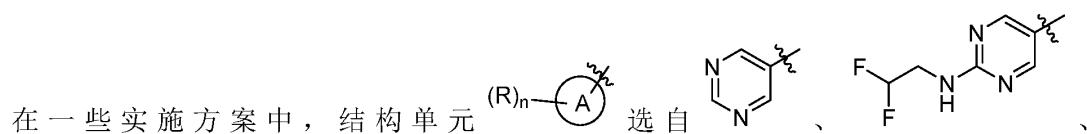
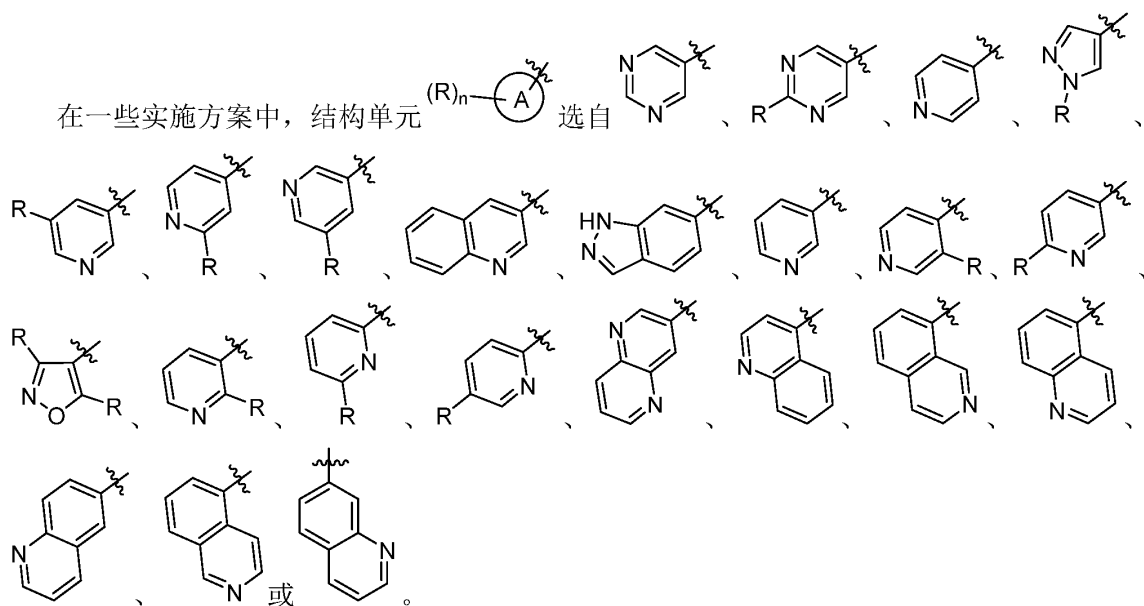
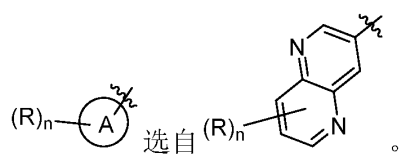
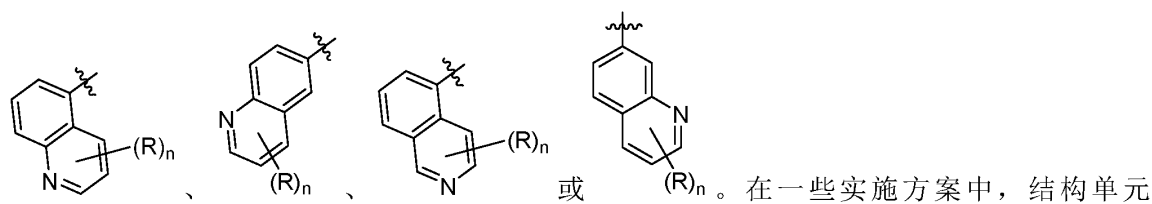
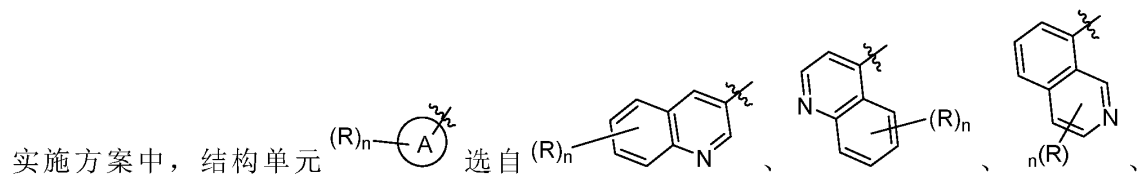
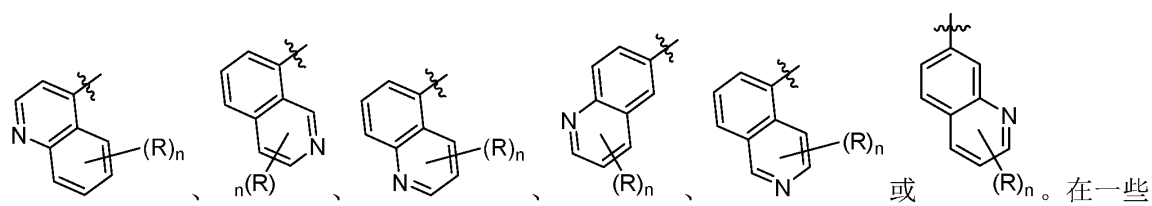


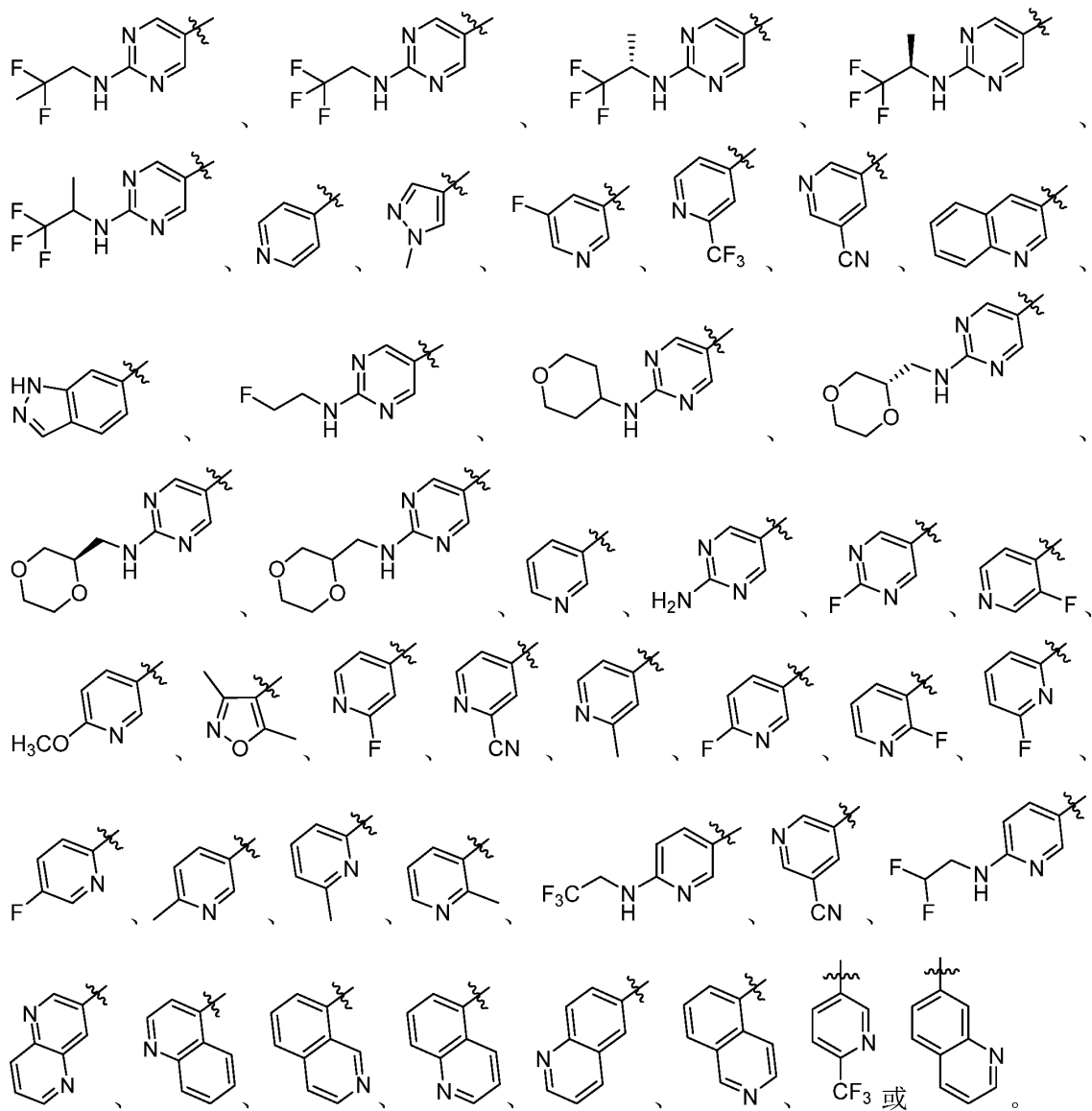
在一些实施方案中，结构单元



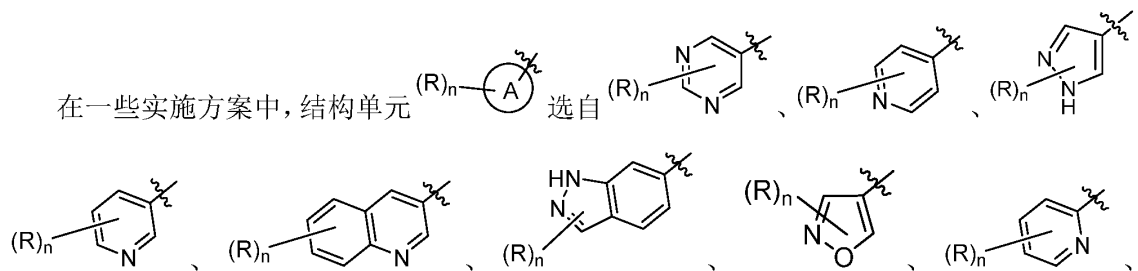
在一些实施方案中，结构单元

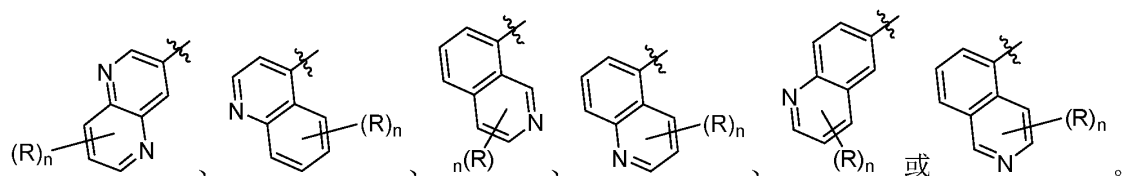




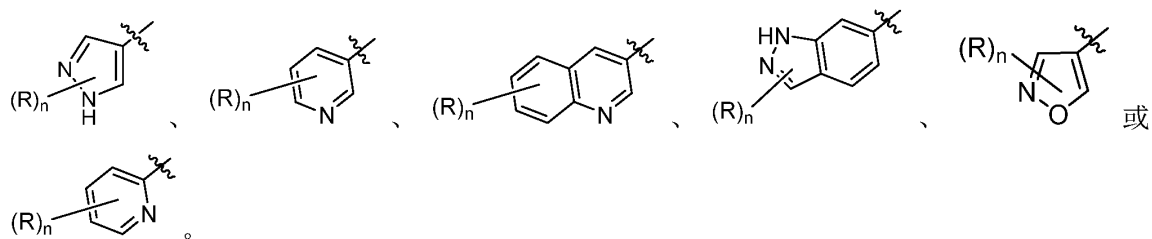


在一些实施方案中,结构单元

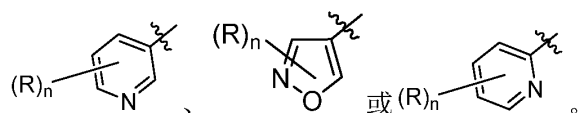




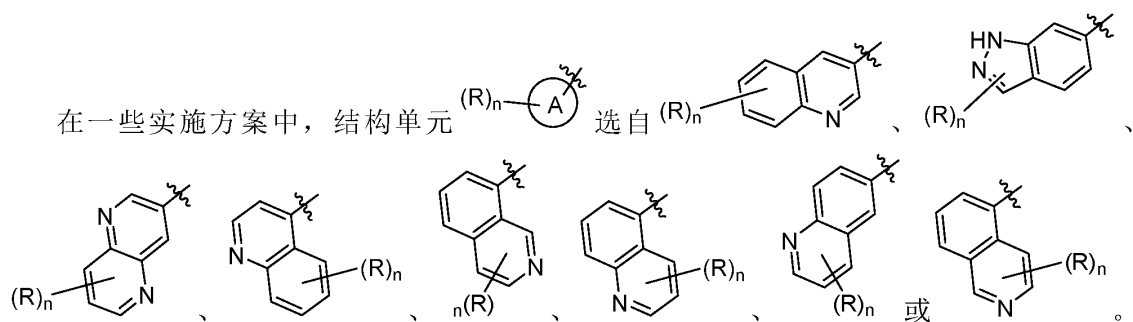
在另外一些实施方案中，结构单元 $(R)_n$ -A 选自



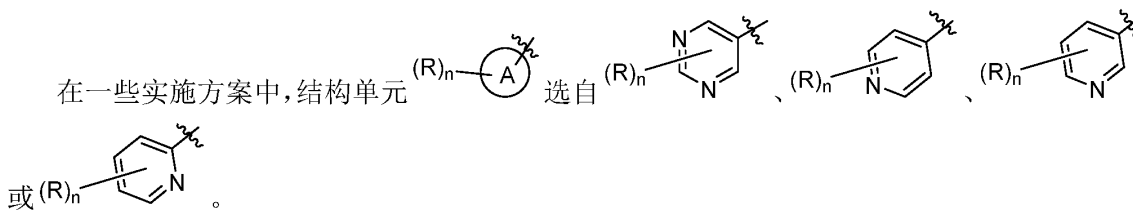
在一些实施方案中，结构单元 $(R)_n$ -A 选自

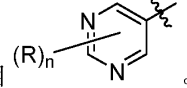


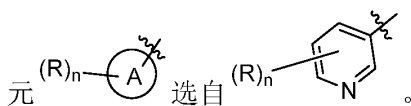
在一些实施方案中，结构单元 $(R)_n$ -A 选自

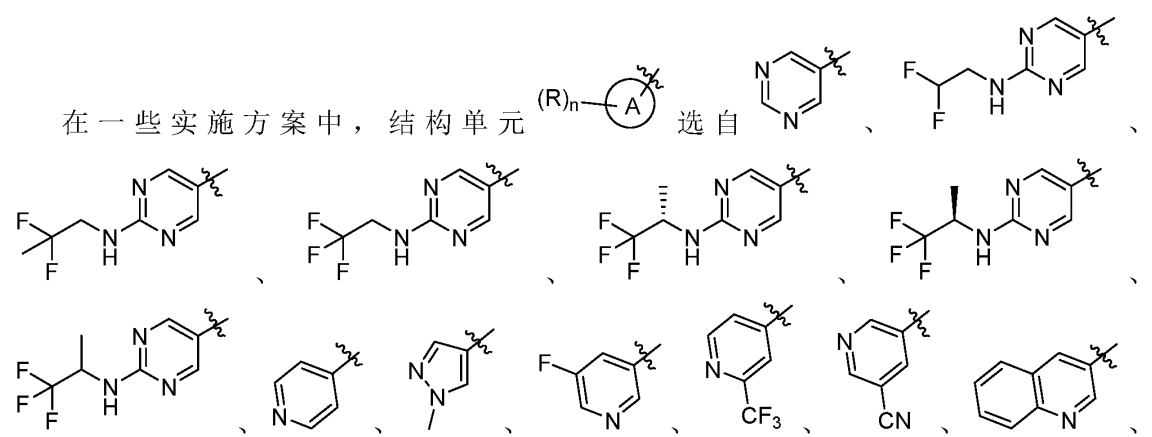
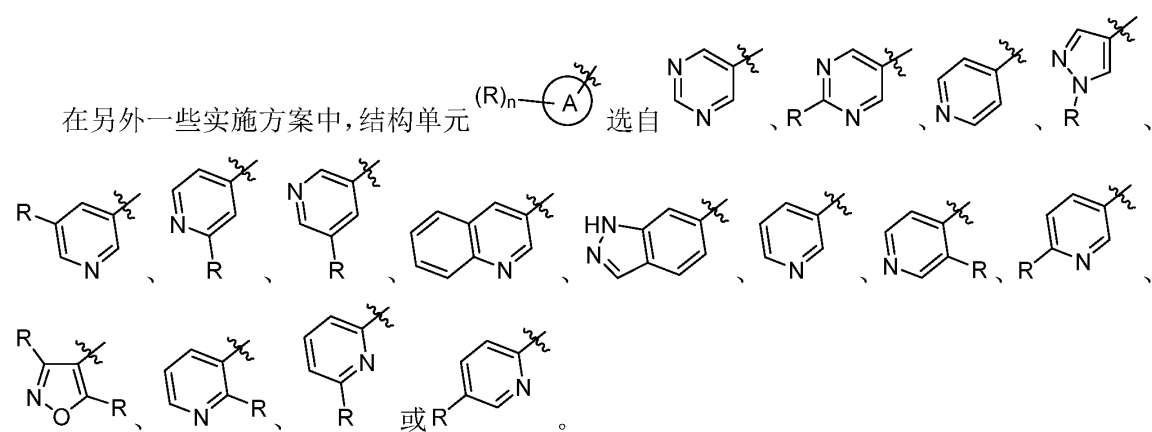
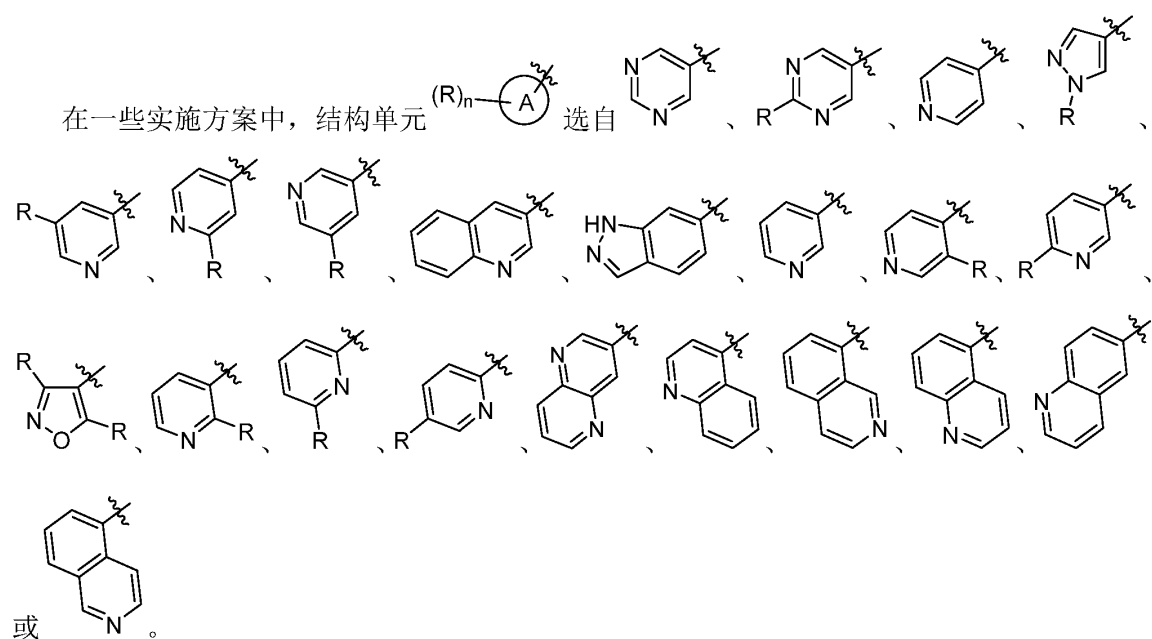


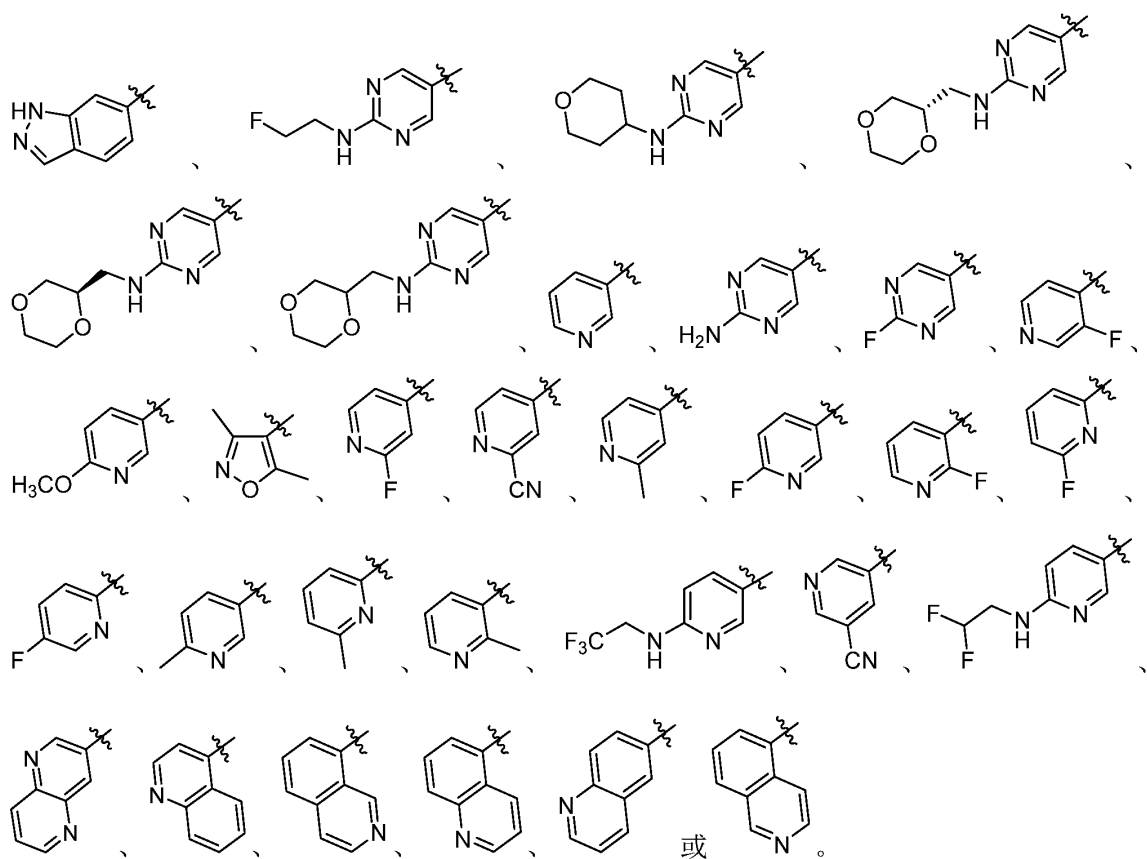
在一些实施方案中，结构单元 $(R)_n$ -A 选自



在一些实施方案中，结构单元 $(R)_n$ -A 选自 。在一些实施方案中，结构单

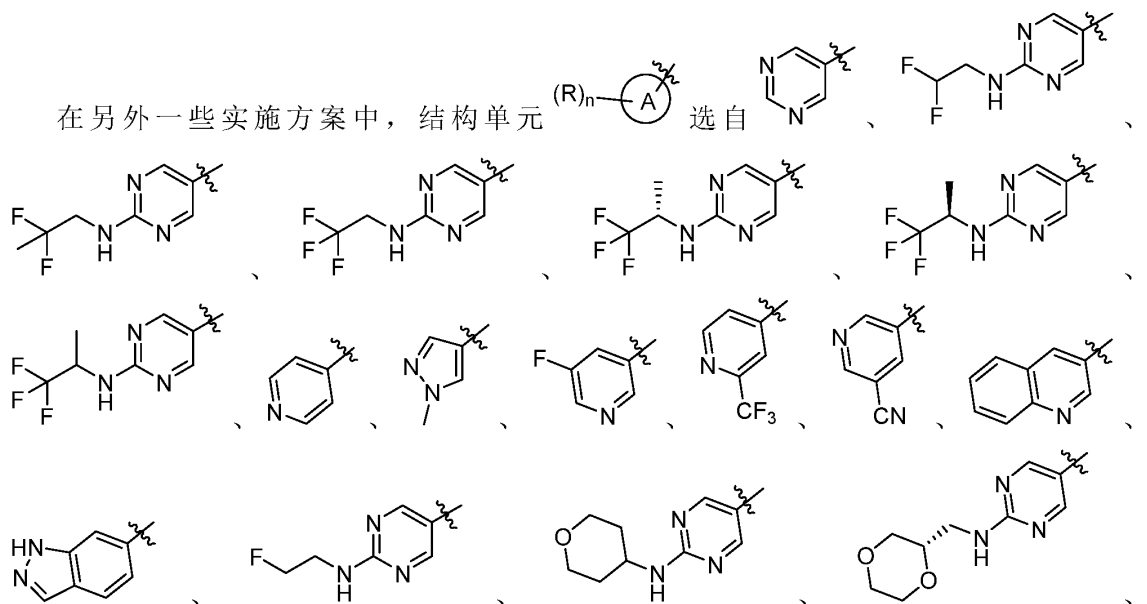


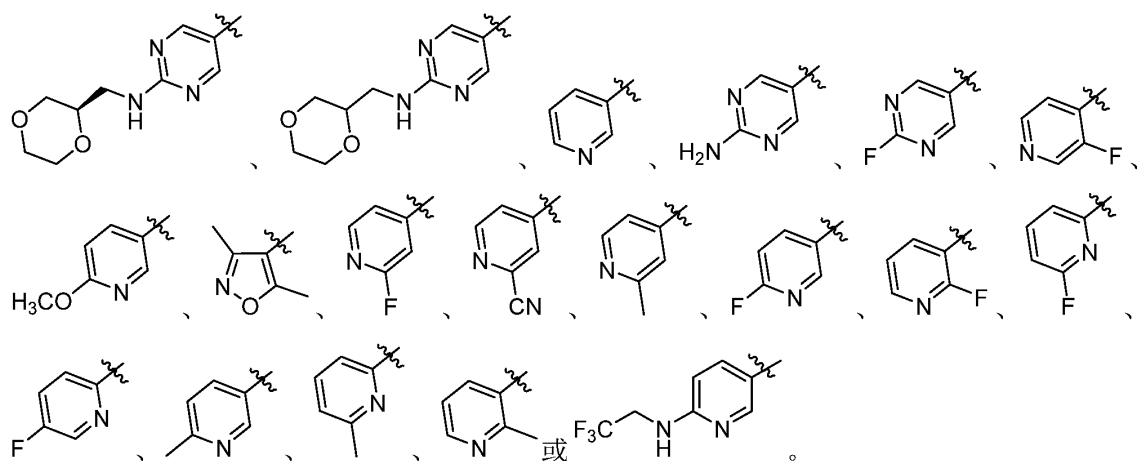




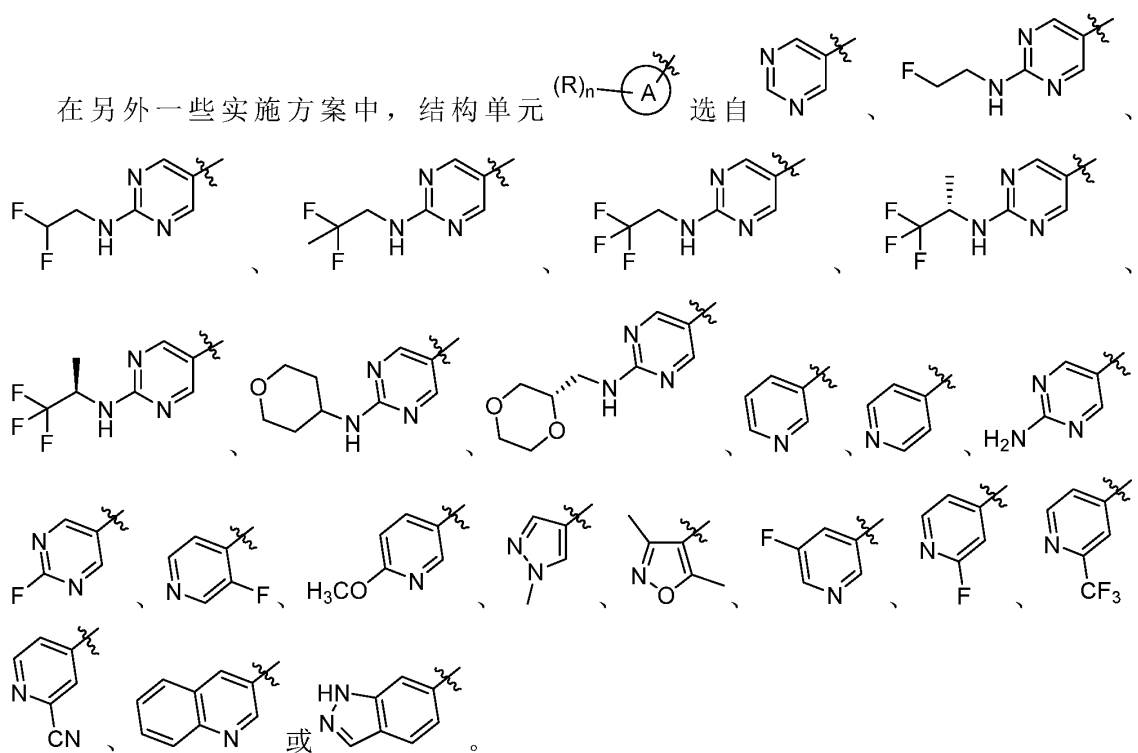
在另外一些实施方案中，结构单元

(R)_n—A  选自

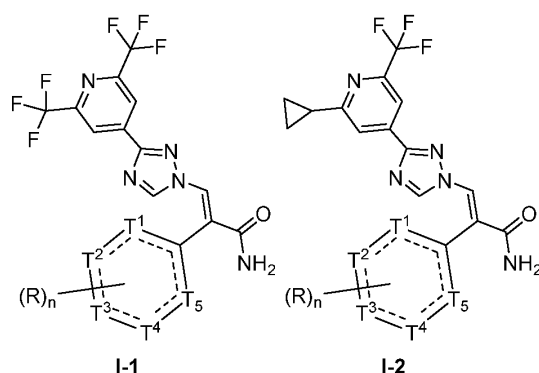




在另外一些实施方案中, 结构单元 $(R)_n$ 选自



在一些实施方案中, 所述式 I 化合物、其药学上可接受的盐、或其立体异构体选自式 I-1、I-2 化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体,



其中，R、n 如本申请所述，

T¹、T²、T³、T⁴ 或 T⁵ 分别独立地选自键、O、S、N 或 CH，其中不超过一个选自键，至少一个选自 N；

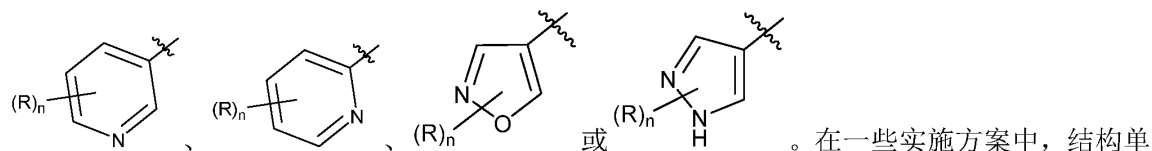
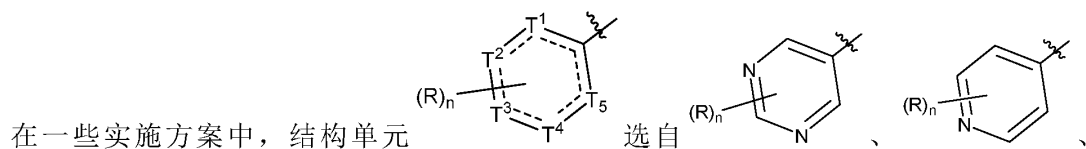
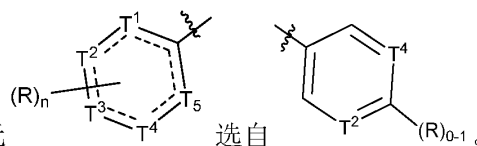
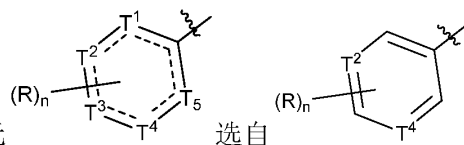
表示单键或双键。

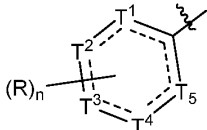
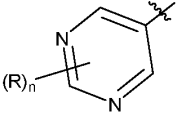
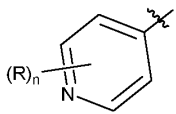
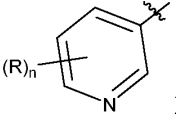
在一些实施方案中，T¹、T²、T³、T⁴ 或 T⁵ 分别独立地选自 N 或 CH，至少一个选自 N。

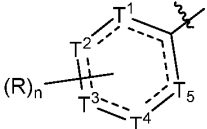
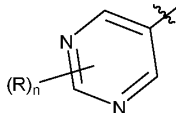
在一些实施方案中，T² 及 T⁴ 选自 N，T¹、T³ 及 T⁵ 选自 CH。

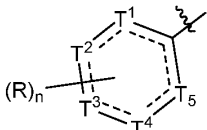
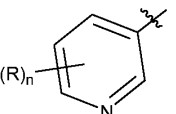
在一些实施方案中，T³ 选自 N，T¹、T²、T⁴ 及 T⁵ 选自 CH。

在一些实施方案中，T² 选自 N，T¹、T³、T⁴ 及 T⁵ 选自 CH。



元  选自  、  或  。在

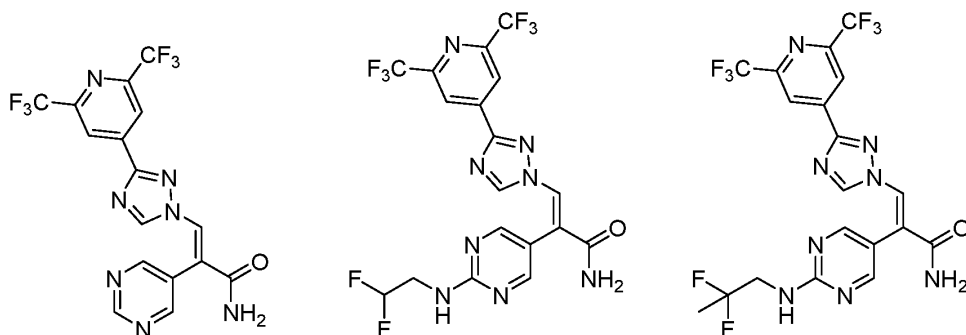
一些实施方案中，结构单元  选自  。在一些实施方案中，结构单

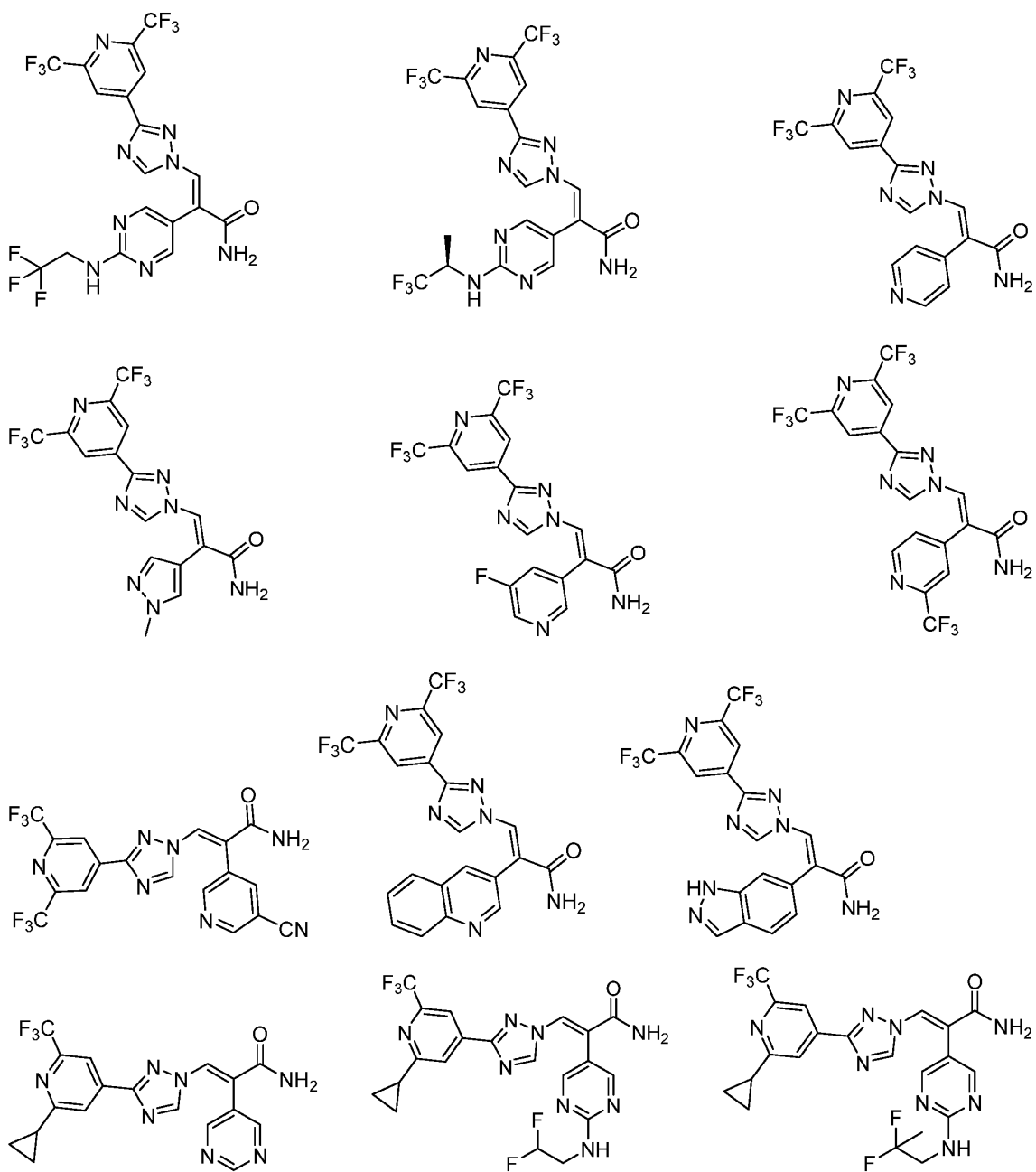
元  选自  。

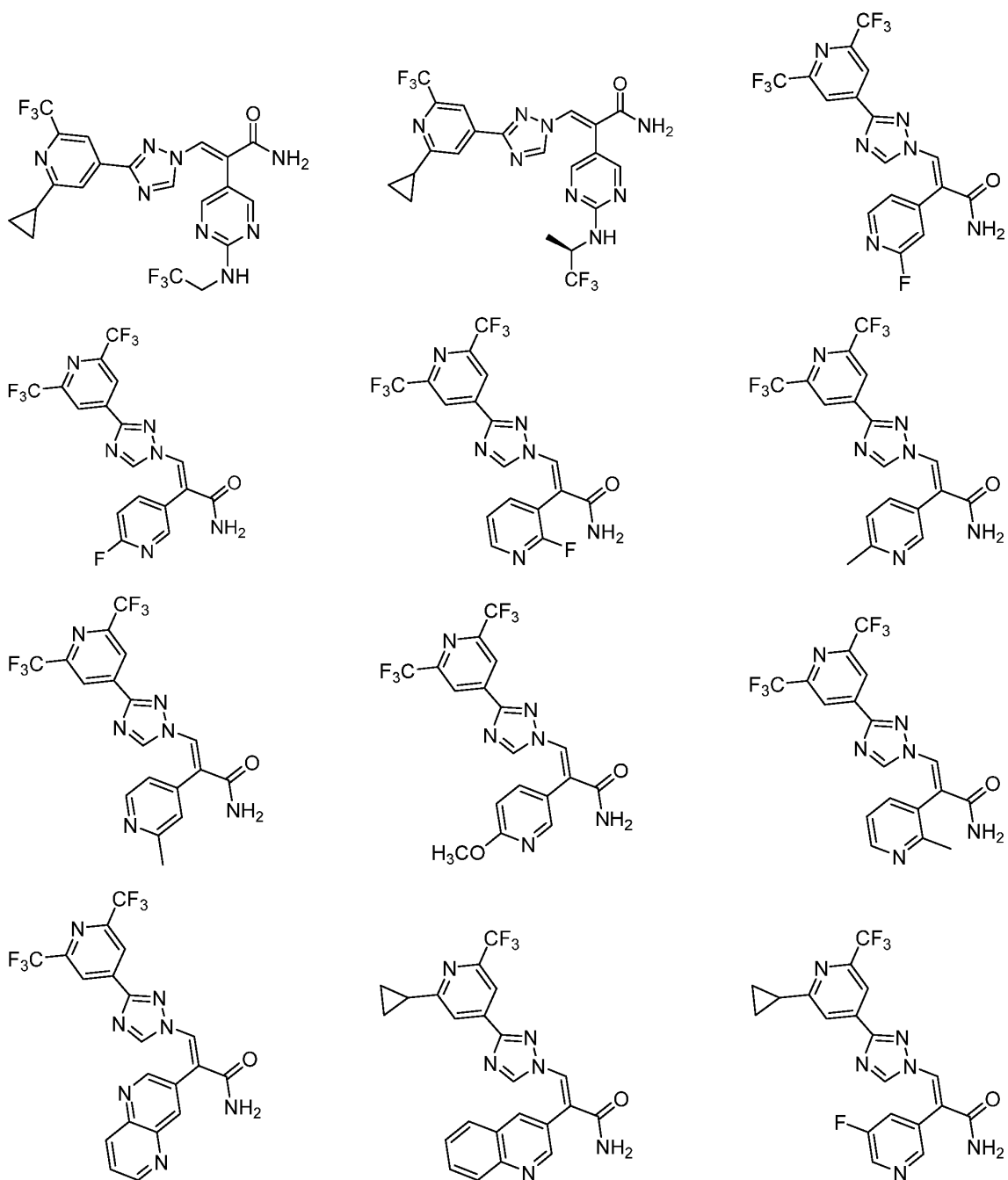
在一些实施方案中，本申请包含上述定义的变量及其实施方案，以及它们的任意组合。

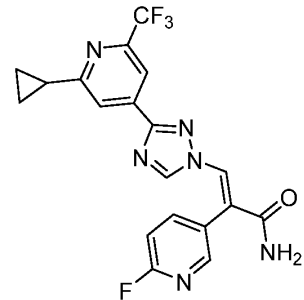
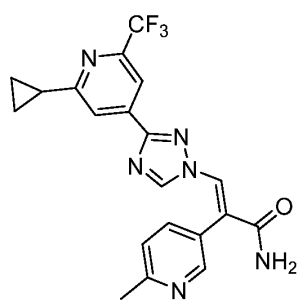
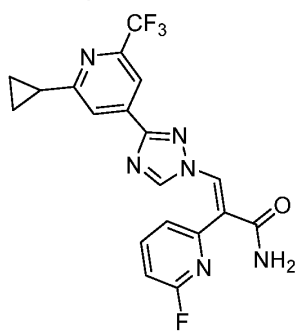
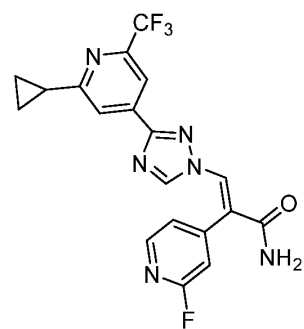
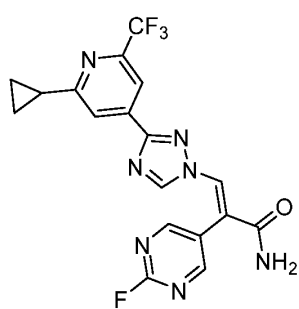
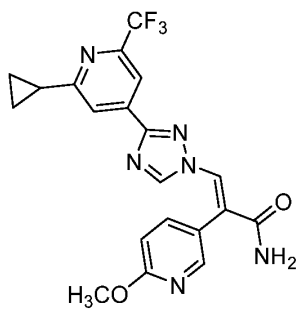
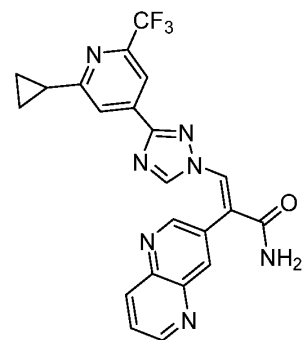
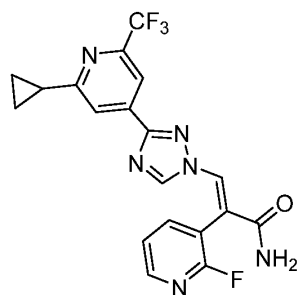
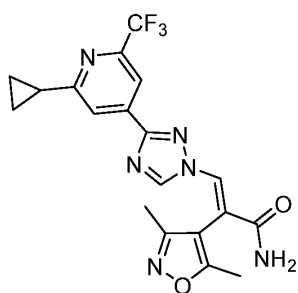
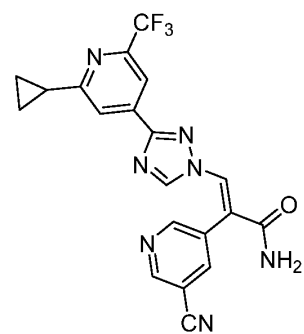
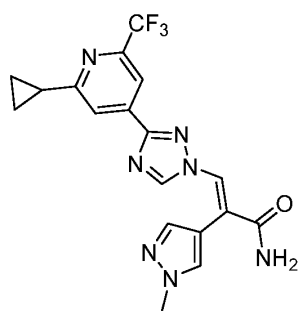
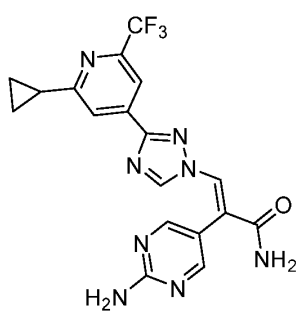
上述杂环烷基或杂芳环基中的杂原子选自氮、氧或硫，其余环原子选自碳。上述杂环烷基或杂芳环基中的杂原子选自氮或氧，其余环原子选自碳。上述杂环烷基或杂芳环基中的杂原子选自氮，其余环原子选自碳。在一些实施方案中，所述杂原子的个数选自1个、2个、3个或4个。在一些实施方案中，所述杂原子的个数选自1个、2个或3个。在一些实施方案中，所述杂原子的个数选自1个或2个。

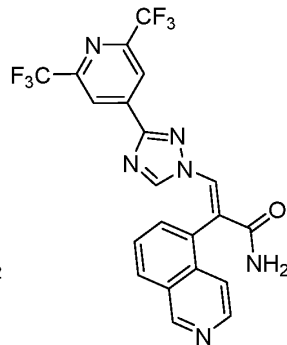
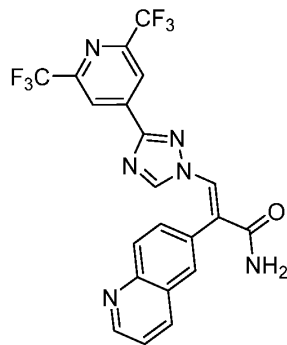
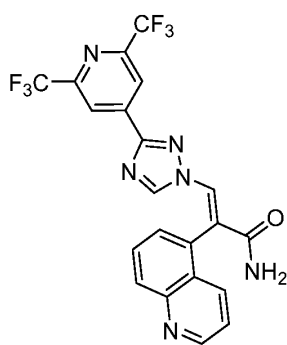
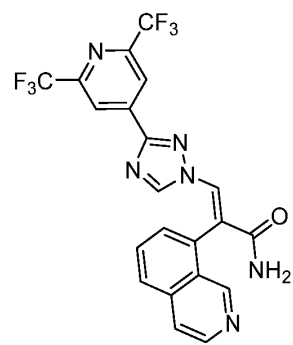
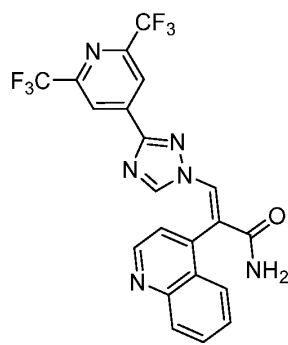
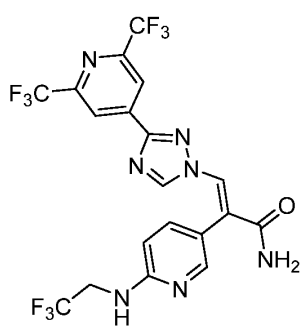
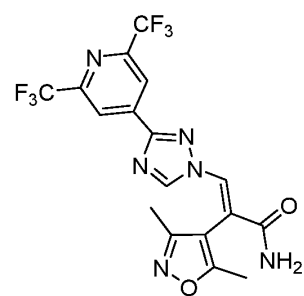
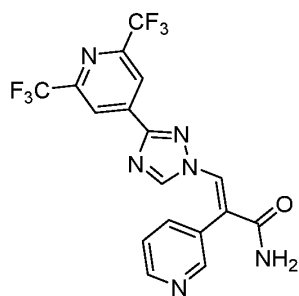
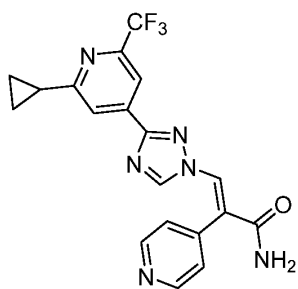
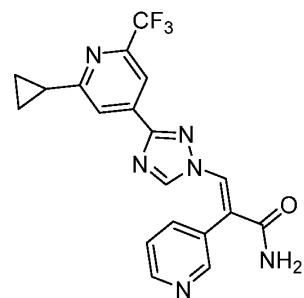
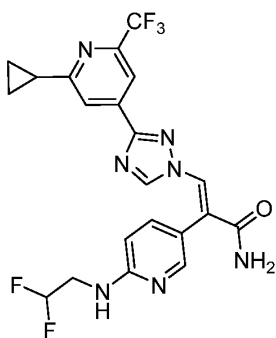
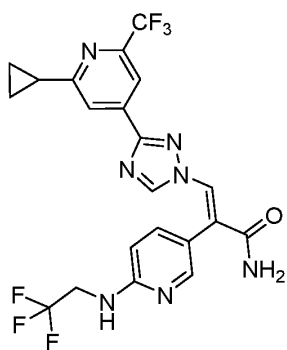
本申请提供以下化合物、其药学上可接受的盐、或其立体异构体：

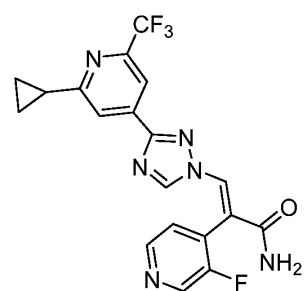
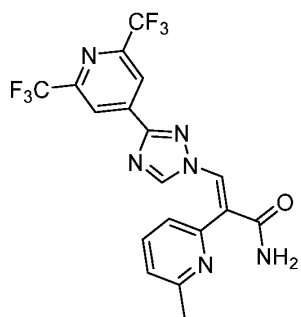
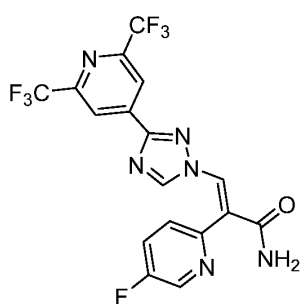
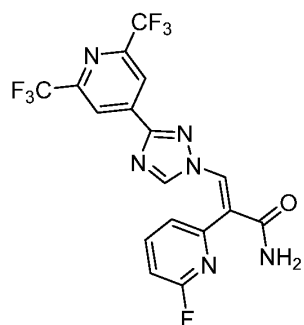
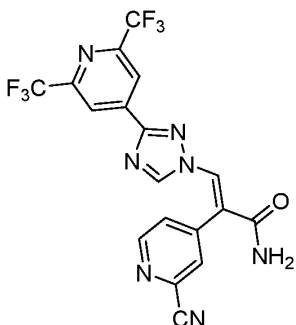
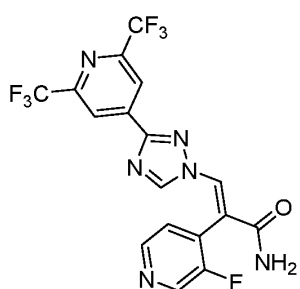
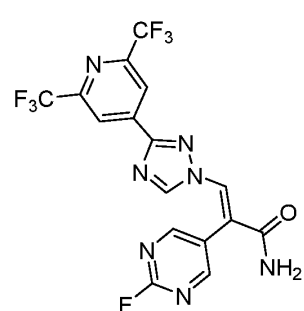
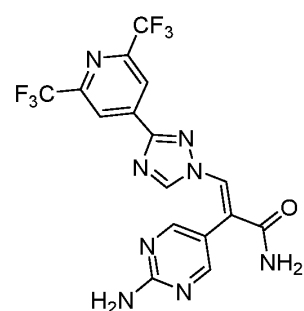
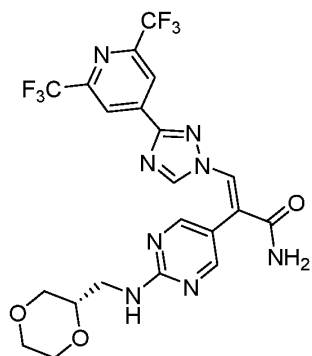
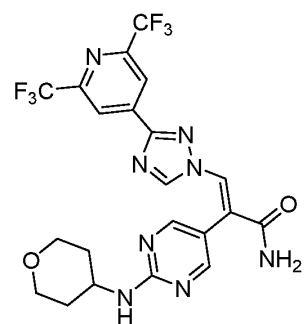
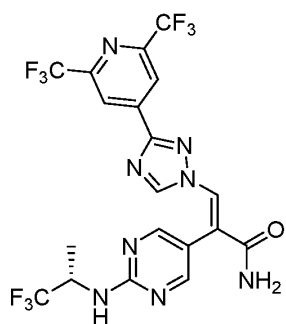
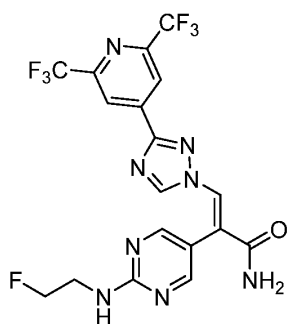


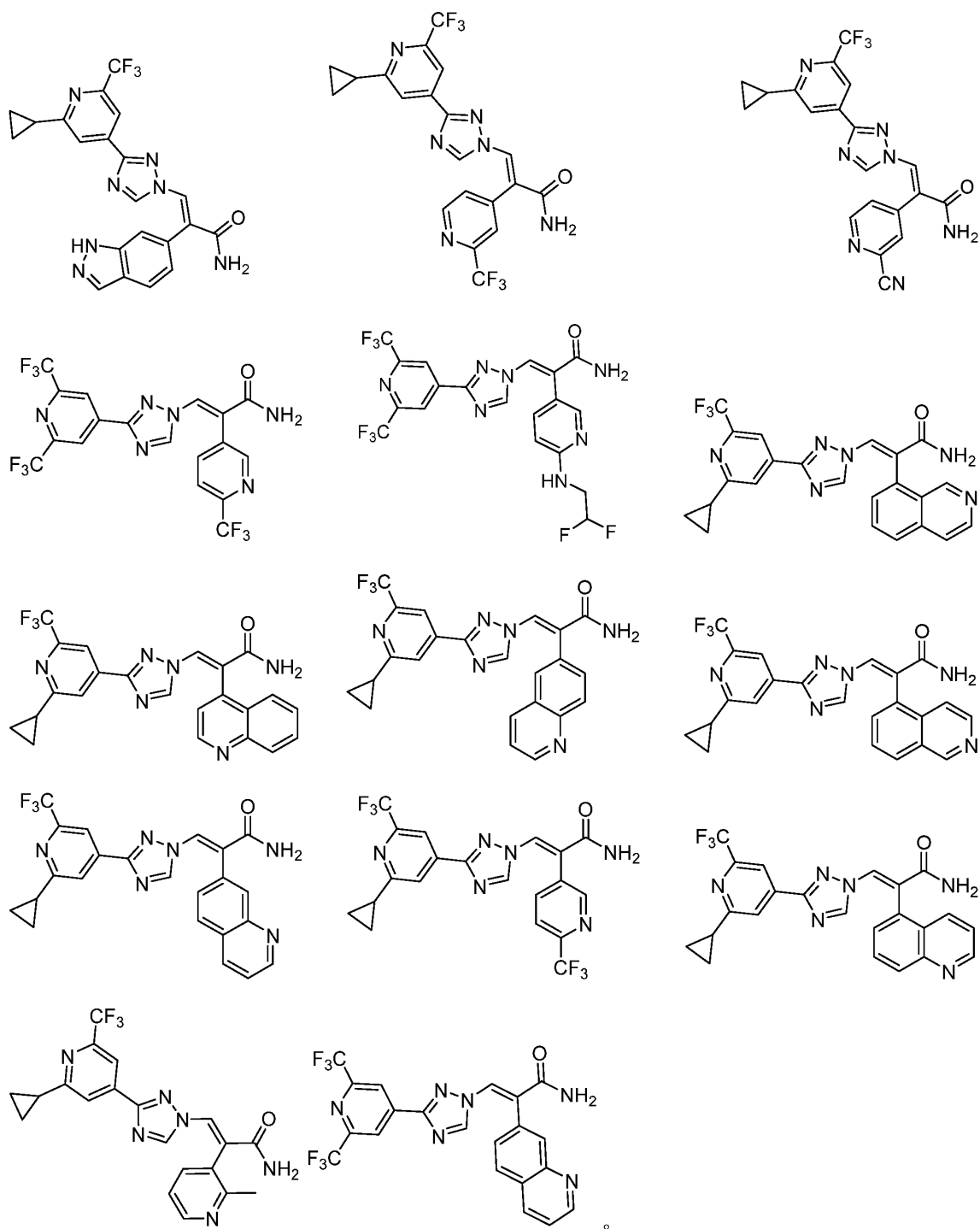












另一方面, 本申请还提供药物组合物, 其包含本申请的上述化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体。在一些实施方案中, 本申请的药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

另一方面, 本申请还提供一种治疗 XPO-1 相关各种疾病的方法, 包括对需要该治疗的哺

乳动物, 优选人类, 给予治疗有效量的本申请的上述化合物、其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其药物组合物。

另一方面, 本申请还提供了本申请的上述化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其药物组合物在制备治疗 XPO-1 相关各种疾病的药物中的用途。

另一方面, 本申请还提供了本申请的上述化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其药物组合物在治疗 XPO-1 相关各种疾病中的用途。

另一方面, 本申请还提供了一种治疗 XPO-1 相关各种疾病的本申请的上述化合物、其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或其药物组合物。

在一些实施方案中, 所述 XPO-1 相关各种疾病选自肿瘤; 在一些实施方案中, 所述 XPO-1 相关各种疾病选自白血病或淋巴瘤。

技术效果

本申请化合物具有细胞增殖抑制活性(例如针对 Jurkat 细胞和/或 OCI-LY10 细胞); 体外肝微粒体代谢稳定, 人全血稳定性好; 良好的体内药代动力学数据(例如 AUC、C_{max}、T_{max} 或、绝对生物利用度等参数)、体内药效学数据和体内安全性数据(脑血比等参数)。

定义

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

本申请中的某些结构单元或者基团中的共价键未与具体的原子连接时, 表示该共价键可以与该结构单元或者基团中的任意原子连接, 只要不违背价键连接规则。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代, 只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代(即=O)时, 意味着两个氢原子被取代, 氧代不会发生在芳香基上。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生, 该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如, 乙基“任选”被卤素取代, 指乙基可以是未被取代的(CH₂CH₃)、单取代的(如 CH₂CH₂F)、多取代的(如 CHFCH₂F、CH₂CHF₂ 等)或完全被取代的(CF₂CF₃)。本领域技术人员可理解, 对于包含一个或多个取代基的任何基团, 不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

本文中的“一个或多个”指一个至十个以内的整数。例如“一个或多个”指一个、两个、三个、

四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个；或者，“一个或多个”指一个、两个、三个、四个、五个或六个；或者，“一个或多个”指一个、两个或三个。

本文中的 C_{m-n} ，是该部分具有给定范围中的整数个碳原子。例如“ C_{1-6} ”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子。例如 C_{1-3} 是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子。

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 2 个 R 所取代，则每个 R 都有独立的选项。

当一个连接基团的数量为 0 时，比如 $-(CH_2)_0-$ ，表示该连接基团为共价键。

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

当一个取代基的键交叉连接到一个环上的两个原子时，这种取代基可以与这个环上的任意

原子相键合。例如，结构单元  或  表示其可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“烷基”是指通式为 C_nH_{2n+1} 的烃基。该烷基可以是直链或支链的。例如，术语“ C_{1-6} 烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等)。类似地，烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基和烷硫基的烷基部分(即烷基)具有上述相同定义。又例如，术语“ C_{1-3} 烷基”指含有 1 至 3 个碳原子的烷基(例如甲基、乙基、丙基和异丙基)。

术语“烷氧基”指-O-烷基。

术语“环烷基”指完全饱和的并且可以以呈单环、桥环或螺环存在的碳环。除非另有指示，该碳环通常为 3 至 10 元环(例如 3 元、4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元或 10 元环)。环烷基非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基(双环[2.2.1] 庚基)、双环[2.2.2] 辛基、金刚烷基、二环[1.1.1] 戊-1-基等。例如， C_{3-4} 环烷基包括环丙基和环丁基。

术语“杂环烷基”是指完全饱和的并且可以以单环、桥环(包括并环)或螺环存在的环状基团。除非另有指示，该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子(优选 1 或 2 个杂原子)的 3 至 7 元环(例如 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元环)。3 元杂环烷基的实例包括但不限

于环氧乙烷基、环硫乙烷基、环氮乙烷基，4 元杂环烷基的非限制性实例包括但不限于吡丁啉基、噁丁环基、噻丁环基，5 元杂环烷基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡唑基，6 元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、哌嗪基、1,4-噻噁烷基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、1,4-二噻烷基，7 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基。优选为具有 5 或 6 个环原子的单环杂环烷基。

术语“芳基”是指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团。例如，芳基可以具有 6-20 个碳原子，6-14 个碳原子或 6-12 个碳原子。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基和 1,2,3,4-四氢化萘等。

术语“杂芳基”或术语“杂芳环基”是指单环或稠合多环体系，其中含有至少一个选自 N、O、S 的环原子，其余环原子为 C，并且具有至少一个芳香环。优选的杂芳基具有单个 5 至 8 元环(例如 5 元、6 元、7 元或 8 元环)，或包含 6 至 14 个，尤其是 6 至 10 个环原子的多个稠合环(例如 6 元、7 元、8 元、9 元或 10 元环)。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、蔡啶基、吲唑基和异吲唑基等。

术语“治疗”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

- (i) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；
- (ii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“预防”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以预防疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态，但尚未被诊断为已患有该疾病状态时。

术语“治疗有效量”意指(i)治疗或预防特定疾病、病况或障碍，(ii)减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii)预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的

医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

作为药学上可接受的盐，例如，可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。

术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的化合物或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本申请的化合物。

术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

词语“包括(comprise)”或“包含(comprise)”及其英文变体例如 comprises 或 comprising 应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

本申请的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本申请的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例是咪唑部分，其中质子可在两个氮间迁移。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变。

本申请还包括与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本申请化合物。可结合到本申请化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

某些同位素标记的本申请化合物(例如用 ^3H 及 ^{14}C 标记的那些)可用于化合物和/或底物组织分布分析中。氚化(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素对于由于它们易于制备和可检测性是尤其优选的。正电子发射同位素，诸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F 可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以测定底物占有率。通常可以通过与公开于下文的方案和/或实施例中的那些类似的下列程序，通过同位素标记试剂取代未经同位素标记的试剂来制备同位素标记的本申请化合物。

此外，用较重同位素(诸如氘(即 ^2H))取代可以提供某些由更高的代谢稳定性产生的治疗优点(例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求)，并且因此在某些情形下可能是优选的，其中氘取代可以是部分或完全的，部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代，所有这样的形式的化合物包含于本申请的范围内。

本申请化合物可以是不对称的,例如,具有一个或多个立体异构体。除非另有说明,所有立体异构体都包括,如对映异构体和非对映异构体。本申请的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分,或通过使用手性原料或手性试剂合成。

本申请的药物组合物可通过将本申请的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备,例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂,如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

给予本申请化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

本申请的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造,如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

在一些实施方案中,药物组合物是口服形式。对于口服给药,可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的辅料混合,来配制该药物组合物。这些辅料能使本申请的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等,用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如,可通过下述方法获得:将所述的活性化合物与固体辅料混合,任选地碾磨所得的混合物,如果需要则加入其它合适的辅料,然后将该混合物加工成颗粒,得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于:粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。

药物组合物还可适用于肠胃外给药,如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品。

本申请化合物的治疗剂量可根据例如以下而定:治疗的具体用途、给予化合物的方式、患者的健康和状态,以及签处方医师的判断。本申请化合物在药用组合物中的比例或浓度可不固定,取决于多种因素,它们包括剂量、化学特性(例如疏水性)和给药途径。例如可通过含约0.1~10%w/v 该化合物的生理缓冲水溶液提供本申请化合物,用于肠胃外给药。某些典型剂量范围为约1 μ g/kg~约1g/kg 体重/日。在某些实施方案中,剂量范围为约0.01mg/kg~约100mg/kg 体重/日。剂量很可能取决于此类变量,如疾病或病症的种类和发展程度、具体患者的一般健康状况、所选择的化合物的相对生物学效力、赋形剂制剂及其给药途径。可通过由体外或动物模型试验系统导出的剂量-反应曲线外推,得到有效剂量。

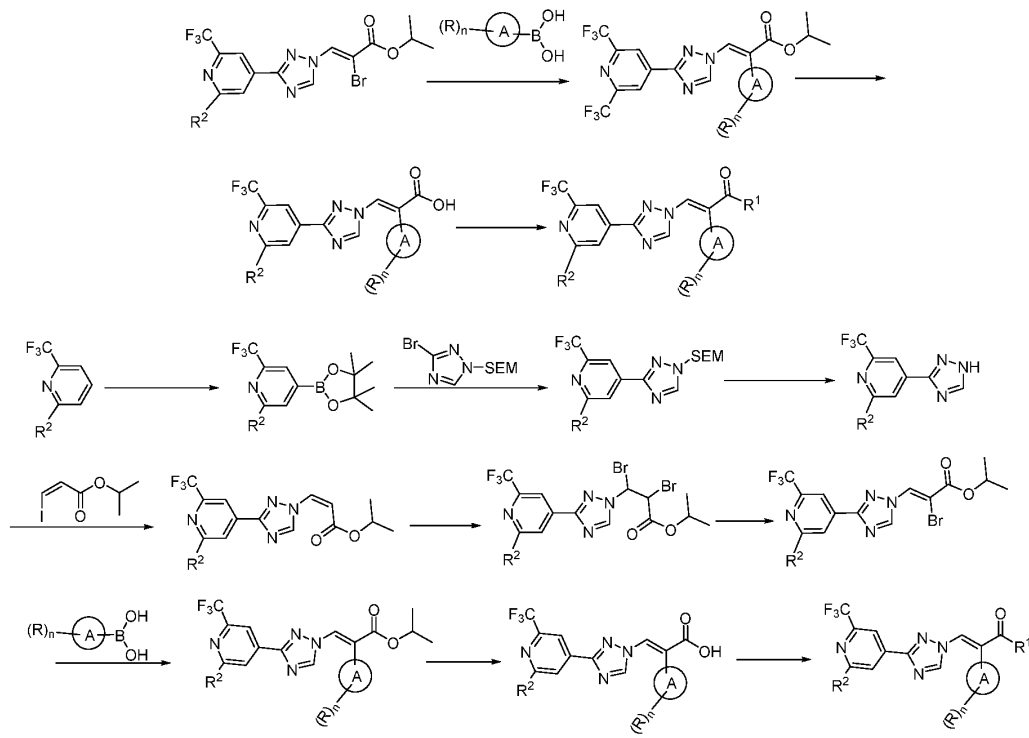
本申请的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的

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申请的实施例。

本申请具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本申请的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本申请的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团(如本申请中的氨基)选择合适的保护基，例如，可参考 *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th Ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

在一些方案中，可以采用以下制备路线结合本领域已知的方法制备得到本申请化合物：



其中，环 A、R、n、R² 及 R¹ 的定义如本申请所述。

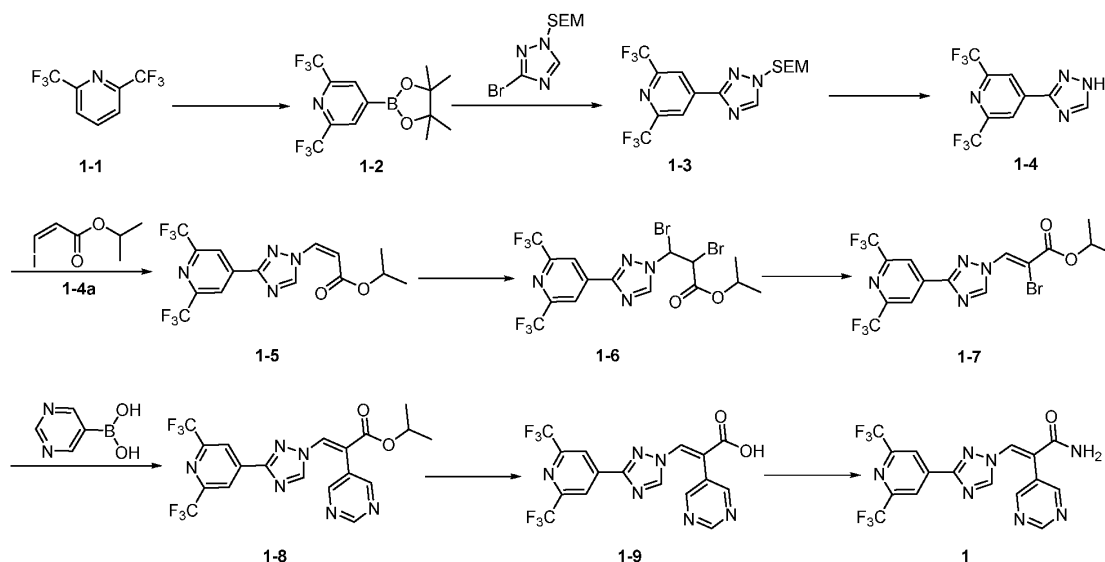
本申请采用下述缩略词：

Pd(dppf)Cl₂ 代表 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DABCO 代表三亚乙基二胺；THF 代表四氢呋喃；SEM 代表三甲基甲硅烷基乙氧基甲基。

为清楚起见，进一步用实施例来阐述本申请，但是实施例并非限制本申请的范围。本申请所使用的所有试剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。

具体实施方式

实施例 1



(1) 化合物 1-2 的制备

将联硼酸频那醇酯(2.13 g)、4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶(18.7 mg)、甲氧基(环辛二烯)合铱二聚体(23.1 mg)加到环己烷中(30 mL),在氮气保护下,搅拌十分钟,加入 3,5-双(三氟甲基)吡啶(化合物 **1-1**, 3.0 g),在氮气保护及 55℃ 条件下搅拌。反应完全后,反应液加冰水(20 mL)淬灭,用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取,收集有机相无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得化合物 **1-2**,直接用于下一步反应。

(2) 化合物 1-3 的制备

将化合物 **1-2**(4.7 g)加入乙二醇二甲醚(50 mL)中,并加入 3-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,4-三唑(3.9 g)、碳酸钾(5.8 g)水溶液(10 mL),氮气保护室温搅拌,1h 后加入四(三苯基磷)钯(805.8 mg)氮气保护 90℃ 搅拌。反应完全后,反应液加冰水(40 mL)淬灭,用乙酸乙酯(100 mL)萃取,收集有机相用盐水洗涤(50 mL*2),有机层无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得化合物 **1-3**,直接用于下一步反应。

(3) 化合物 1-4 的制备

将化合物 **1-3**(5.7 g)分散于 4M HCl/二氧六环(50 mL)中, 60℃ 搅拌,反应完毕后。将反应液缓慢倒入冰的饱和碳酸氢钠溶液中,用碳酸氢钠调节 pH=6-7,乙酸乙酯(100 mL*3)萃取,饱和食盐水洗涤有机相(100 mL),无水硫酸钠干燥,减压浓缩至无液体流出,柱层析纯化得化合物 **1-4**。

(4)化合物 1-5 的制备

将化合物 **1-4**(900 mg)分散于 DMF(20 mL)中,加入 DABCO(716 mg), 20-25 °C 搅拌 30 分钟后,降温至 0-10 °C,滴加化合物 **1-4a**(1.15 g),滴毕, 20-25 °C 搅拌 1.5 小时,反应完毕后。将反应液倒入 50 mL 水中,乙酸乙酯(50 mL*2)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,柱层析得化合物 **1-5**(750 mg)。

(5)化合物 1-6 的制备

将化合物 **1-5**(750 mg)加入二氯甲烷(20 mL)中,降温至 0 °C,滴加液溴(605 mg),15 分钟内滴加完毕,缓慢升至室温搅拌 4 小时。反应完毕后,将反应混合物倒入至 30 mL 冰水中,并用二氯甲烷(30 mL*3)萃取,合并有机相,用饱和亚硫酸氢钠溶液(30 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至无液体流出,柱层析纯化得化合物 **1-6**。

(6)化合物 1-7 的制备

将化合物 **1-6**(1.05 g)加入 THF(20 mL)中,降温至 0 °C 滴加三乙胺(383.5 mg),加毕,缓慢升至室温反应 12 小时。反应完毕。加入 20 mL 水稀释反应液,并用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,柱层析纯化得化合物 **1-7**。

(7)化合物 1-8 的制备

将化合物 **1-7**(700 mg)、5-嘧啶硼酸(220 mg)、醋酸钾(435.7 mg)、Pd(dppf)Cl₂(54 mg)加入 20 mL 二氧六环与 2 mL 水中,氮气保护下升温到 90 °C 反应,反应完全,反应液加水(20 mL)稀释,用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取,收集有机相无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干、柱层析纯化得化合物 **1-8**(200 mg)。

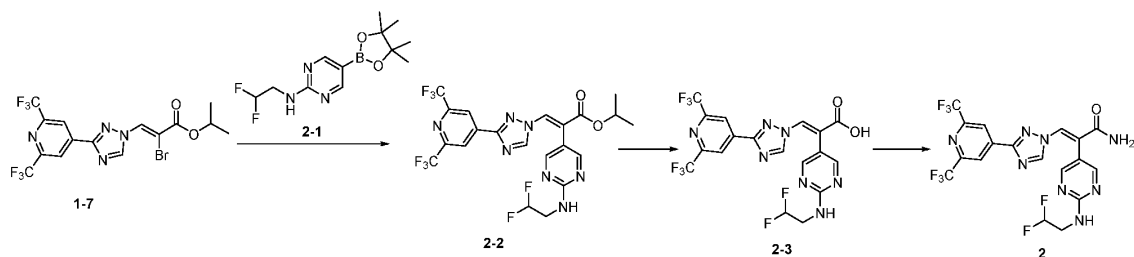
(8)化合物 1-9 的制备

将化合物 **1-8**(200 mg)溶于四氢呋喃(15 mL),冰水浴下滴加氢氧化钠(33.9 mg)和水(15 mL)的溶液,室温反应过夜,反应液用盐酸调节至酸性(pH 3-5),用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得化合物 **1-9**,直接用于下一步反应。

(9)实施例 1 的制备

将化合物 **1-9**(182 mg)加入四氢呋喃(15 mL)中,冰水浴下加入 N-甲基吗啉(85.6 mg)、氯甲酸异丁酯(115.5 mg),搅拌 30 分钟,滴加氨水(88.8 mg)冰水浴反应 10 分钟,加水淬灭反应,用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩至无液体流出,经制备液相纯化得实施例 **1**(13 mg)。ESI-MS: $m/z = 430.26 [M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.22 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 8.74 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (s, 1H)。

实施例 2



(1) 化合物 2-2 的制备:

将化合物 1-7(394 mg)、2-1(285 mg)分散于 1,4-二氧六环中(8 mL), 加入乙酸钾(244 mg)、Pd(dppf)Cl₂(29 mg)和水(0.8 mL), 氮气保护下升温到 90℃ 反应, 反应完毕后, 反应液减压浓缩后柱层析纯化得化合物 2-2。

(2) 化合物 2-3 的制备:

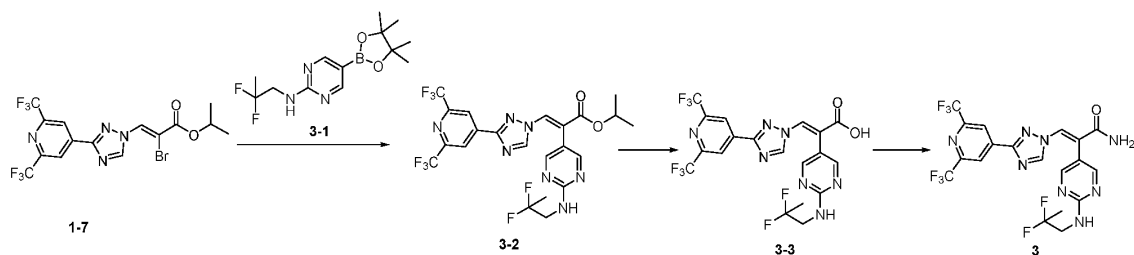
将化合物 2-2(100 mg)溶于四氢呋喃(5 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(38.1 mg)和水(5 mL)的溶液, 室温反应 2 h, 反应液用盐酸调节 pH 至 3-5, 用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 2-3, 直接用于下一步反应。

(3) 化合物 2 的制备:

将化合物 2-3(91 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(36 mg)、氯甲酸异丁酯(49 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(38 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 2 (41mg)。ESI-MS: $m/z = 509.32 [M+H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 10.4$ Hz, 5H), 7.76 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.09 (tt, $J = 56.5, 4.2$ Hz, 1H), 3.74 (dddd, $J = 19.0, 14.9, 8.2, 5.2$ Hz, 2H)。

实施例 3



(1) 化合物 3-2 的制备:

将化合物 1-7(394 mg)、3-1(299 mg)分散于 1,4-二氧六环中(8 mL), 加入乙酸钾(244 mg)、Pd(dppf)Cl₂(29 mg)和水(0.8 mL), 氮气保护下升温到 90℃ 反应, 反应完毕后, 反应液减压浓缩,

柱层析纯化得化合物 **3-2**。

(2) 化合物 **3-3** 的制备:

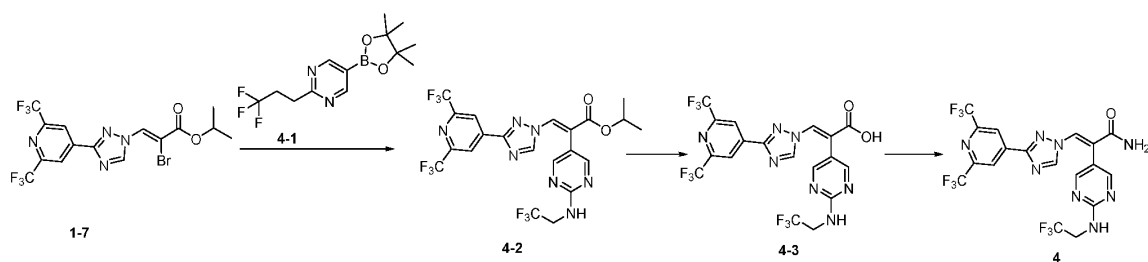
将化合物 **3-2** (360 mg) 溶于四氢呋喃 (5 mL)，冰水浴下滴加氢氧化锂水合物 (133.6 mg) 和水 (5 mL) 的溶液，室温反应 2 h，反应液用盐酸调节 pH 至 3-5，用乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取，无水硫酸钠干燥，过滤后减压蒸干得化合物 **3-3**，直接用于下一步反应。

(3) 化合物 **3** 的制备:

将化合物 **3-3** (335 mg) 分散于四氢呋喃 (10 mL) 中，冰水浴下加入 N-甲基吗啉 (129 mg)、氯甲酸异丁酯 (175 mg)，搅拌 30 分钟，滴加氨水 (134 mg)，冰水浴反应 10 分钟，加水淬灭反应，用乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩至无液体流出，经制备液相纯化得到化合物 **3** (90 mg)。ESI-MS: $m/z = 523.37 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.21 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 7.76 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.83 (td, $J = 13.6, 6.6$ Hz, 2H), 1.61 (t, $J = 19.0$ Hz, 3H)。

实施例 4



(1) 化合物 **4-2** 的制备:

将化合物 **1-7** (300 mg)、**4-1** (230 mg) 分散于 1,4-二氧六环中 (8 mL)，加入乙酸钾 (186.6 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (46 mg) 和水 (0.8 mL)，氮气保护下升温到 90℃ 反应，反应完毕后，反应液减压浓缩后柱层析纯化得化合物 **4-2**。

(2) 化合物 **4-3** 的制备:

将化合物 **4-2** (302 mg) 溶于四氢呋喃 (10 mL)，冰水浴下滴加氢氧化锂水合物 (44.6 mg) 和水 (10 mL) 的溶液，室温反应 3 h，反应液用盐酸调节 pH 至 3-5，用乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取，无水硫酸钠干燥，过滤后减压蒸干得化合物 **4-3**，直接用于下一步反应。

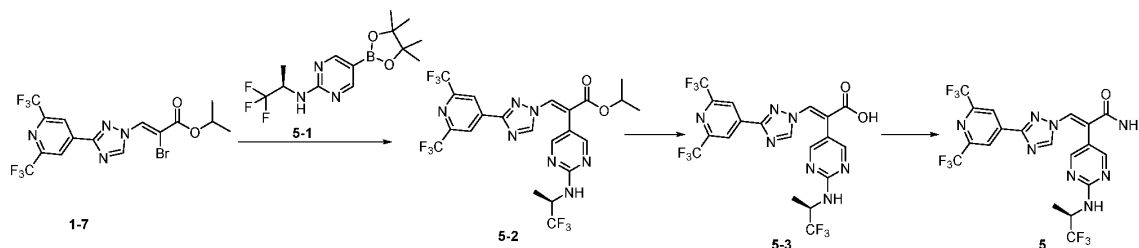
(3) 化合物 **4** 的制备:

将化合物 **4-3** (280 mg) 分散于四氢呋喃 (15 mL) 中，冰水浴下加入 N-甲基吗啉 (107 mg)、氯甲酸异丁酯 (145 mg)，搅拌 30 分钟，滴加氨水 (111 mg)，冰水浴反应 10 分钟加水淬灭反应，

用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得到化合物 **4**(30mg)。ESI-MS: $m/z = 527.17 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.16 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 4.6$ Hz, 5H), 7.99 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.18 (q, $J = 8.7, 8.3$ Hz, 2H)。

实施例 5



(1) 化合物 5-2 的制备:

将化合物 **1-7**(300 mg)、**5-1**(241 mg)分散于 1,4-二氧六环中(8 mL), 加入乙酸钾(187 mg)、 Pd(dppf)Cl_2 (23 mg)和水(0.8 mL), 氮气保护下升温到 90°C 反应, 反应完毕后, 反应液减压浓缩, 柱层析纯化得化合物 **5-2**。

(2) 化合物 5-3 的制备:

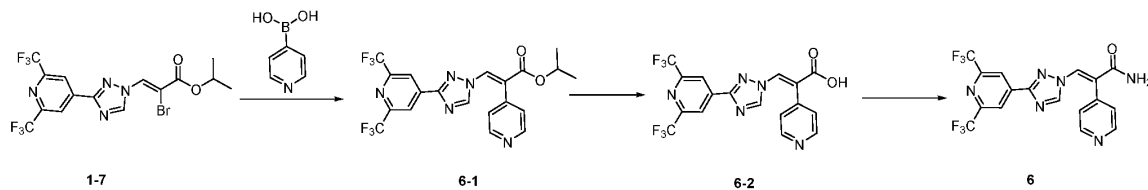
将化合物 **5-2**(200 mg)溶于四氢呋喃(10 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(29 mg)和水(10 mL)的溶液, $0-10^\circ\text{C}$ 反应 3 h, 反应液用盐酸调节 pH 至 3-5, 用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **5-3**, 直接用于下一步反应。

(3) 化合物 5 的制备:

将化合物 **5-3**(185 mg)分散于四氢呋喃(15 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(69 mg)、氯甲酸异丁酯(94 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(72 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得到化合物 **5**(50mg)。ESI-MS: $m/z = 541.25 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.17 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.25 (q, $J = 3.8$ Hz, 5H), 7.96 (dd, $J = 9.3, 3.2$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.02–4.86 (m, 1H), 1.36 (dd, $J = 7.3, 3.2$ Hz, 3H)。

实施例 6



(1)化合物 6-1 的制备:

将化合物 **1-7**(200 mg)、吡啶-4-硼酸(62.35 mg)分散于 1,4-二氧六环中(10 mL),加入乙酸钾(124.4 mg)、Pd(dppf)Cl₂(15.5 mg)和水(1 mL),氮气保护下升温到 90℃反应,反应完毕后,反应液减压浓缩,柱层析纯化得化合物 **6-1**。

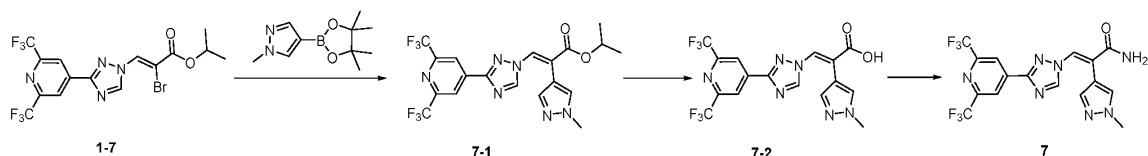
(2)化合物 6-2 的制备:

将化合物 **6-1**(150 mg)溶于四氢呋喃(10 mL),冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(67.14 mg)和水(10 mL)的溶液,室温反应 3 h,反应液用盐酸调节 pH 至 3-5,用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得化合物 **6-2**,直接用于下一步反应。

(3)化合物 6 的制备:

将化合物 **6-2**(137.4 mg)分散于四氢呋喃(10 mL)中,冰水浴下加入 N-甲基吗啉(64.74 mg)、氯甲酸异丁酯(87.41 mg),搅拌 30 分钟,滴加氨水(67.2 mg),冰水浴反应 10 分钟加水淬灭反应,用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩至无液体流出,经制备液相纯化得化合物 **6**(10mg)。ESI-MS: m/z =429.19 [M+H]⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H)。

实施例 7**(1)化合物 7-1 的制备:**

将化合物 **1-7**(300 mg)、1-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯(158.3 mg)分散于 1,4-二氧六环中(8 mL),加入乙酸钾(186.6 mg)、Pd(dppf)Cl₂(46 mg)和水(0.8 mL),氮气保护下升温到 90℃反应,反应完毕后,反应液减压浓缩后得化合物 **7-1**,直接用于下一步反应;

(2)化合物 7-2 的制备:

将化合物 **7-1**(298 mg)溶于四氢呋喃(10 mL),冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(52.87 mg)和水(10 mL)的溶液,室温反应 3 h,反应液用盐酸调节 pH 至 3-5,用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得化合物 **7-2**,直接用于下一步反应。

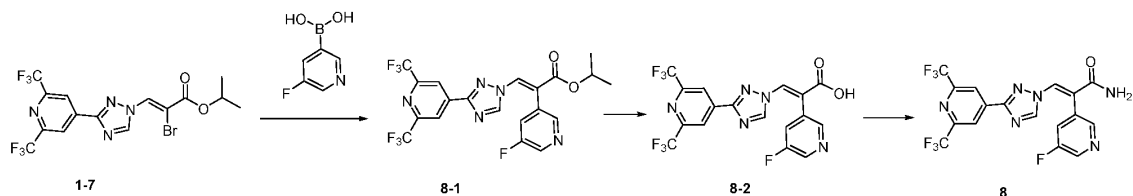
(3)化合物 7 的制备:

将化合物 **7-2**(270 mg)分散于四氢呋喃(15 mL)中,冰水浴下加入 N-甲基吗啉(127.45 mg)、

氯甲酸异丁酯(154.41 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(132.3 mg)冰水浴反应 10 分钟后, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **7** (77 mg) ESI-MS: $m/z = 432.18$ $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)。

实施例 8



(1) 化合物 **8-1** 的制备:

将化合物 **1-7**(200 mg)、5-氟-3-吡啶硼酸(75.03 mg)分散于 1,4-二氧六环中(10 mL), 加入乙酸钾(124.4 mg)、Pd(dppf) Cl_2 (15.5 mg)和水(1 mL), 氮气保护下升温到 90℃ 反应, 反应完毕后, 反应液减压浓缩后柱层析纯化得化合物 **8-1**。

(2) 化合物 **8-2** 的制备:

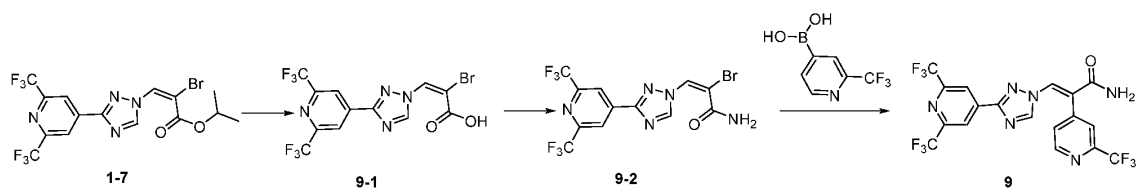
将化合物 **8-1**(150 mg)溶于四氢呋喃(10 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(65.1 mg)和水(10 mL)的溶液, 室温反应 3 h, 反应液用盐酸调节 pH 至 3-5, 用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **8-2**, 直接用于下一步反应。

(3) 化合物 **8** 的制备:

将化合物 **8-2**(138.65 mg)分散于四氢呋喃(10 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(62.71 mg)、氯甲酸异丁酯(84.68 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(65.1 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **8**(43 mg)。ESI-MS: $m/z = 447.14$ $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.76 (dt, $J = 10.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)。

实施例 9



(1)化合物 9-1 的制备:

将化合物 **1-7**(500 mg)溶于四氢呋喃(12 mL),冰水浴下滴加氢氧化钠(84.5 mg)和水(12 mL)的溶液,室温反应过夜,反应液用盐酸调节 pH 至 3-5,用乙酸乙酯(30 mL*2)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得化合物 **9-1**,直接用于下一步反应。

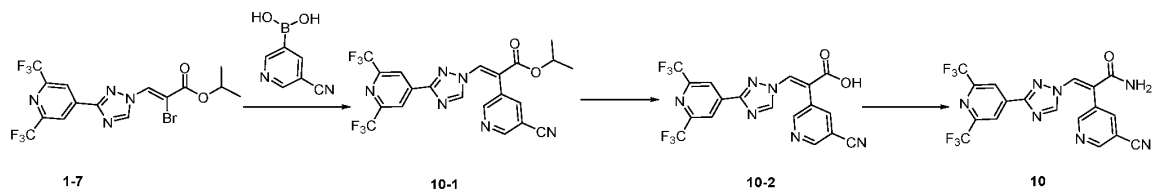
(2)化合物 9-2 的制备:

将化合物 **9-1**(455 mg)分散于四氢呋喃(15 mL)中,冰水浴下加入 N-甲基吗啉(213.7 mg)、氯甲酸异丁酯(288.6 mg),搅拌 30 分钟,滴加氨水(222 mg),冰水浴反应 10 分钟,加水淬灭反应,用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩至无液体流出,得 **9-2**。ESI-MS: $m/z = 430.04/432.06 [M+H]^+$ 。

(3)化合物 9 的制备:

将化合物 **9-2**(180 mg)、4-硼酸-2-三氟甲基吡啶(95.9 mg)分散于 1,4-二氧六环中(6 mL),加入乙酸钾(123 mg)、Pd(dppf)Cl₂(15.3 mg)和水(0.6 mL),氮气保护下升温到 90℃反应,反应完毕后,反应液减压浓缩,经制备液相纯化得化合物 **9**(18 mg)。ESI-MS: $m/z = 497.09[M+H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H)。

实施例 10**(1)化合物 10-1 的制备:**

将化合物 **1-7**(200 mg)、5-氰基-3-吡啶基硼酸(75.03 mg)分散于 1,4-二氧六环中(10 mL),加入乙酸钾(124.4 mg)、Pd(dppf)Cl₂(15.5 mg)和水(1 mL),氮气保护下升温到 90℃反应,反应完毕后,反应液减压浓缩,柱层析纯化得化合物 **10-1**。

(2)化合物 10-2 的制备:

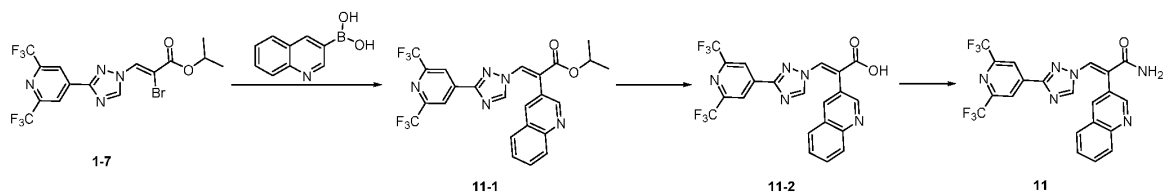
将化合物 **10-1**(173 mg)溶于四氢呋喃(10 mL),冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(73.12 mg)和水(10 mL)的溶液,室温反应 3 h,反应液用盐酸调节 pH 至 3-5,用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得化合物 **10-2**,直接用于下一步反应。

(3)化合物 10 的制备:

将化合物 **10-2**(159 mg)分散于四氢呋喃(10 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(70.8 mg)、氯甲酸异丁酯(95.6 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(73.5 mg), 冰水浴反应 10 分钟加水淬灭反应, 用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **10**(23mg)。ESI-MS: $m/z = 454.20 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 9.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.30 (s, 1H)。

实施例 11



(1) 化合物 11-1 的制备:

将化合物 **1-7**(300 mg)、3-喹啉硼酸(131.61 mg)分散于 1,4-二氧六环中(8 mL), 加入乙酸钾(186.6 mg)、Pd(dppf)Cl₂(46 mg)和水(0.8 mL), 氮气保护下升温到 90℃ 反应, 反应完毕后, 反应液减压浓缩后得化合物 **11-1**, 直接用于下一步反应;

(2) 化合物 11-2 的制备:

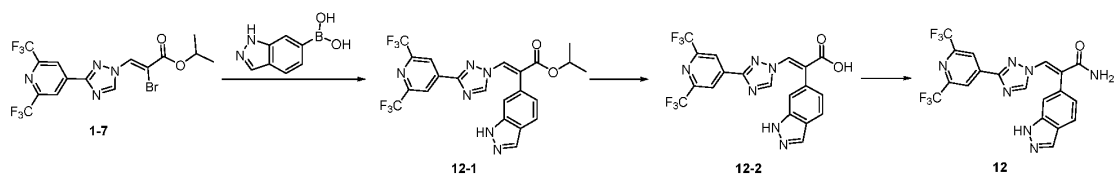
将化合物 **11-1**(328 mg)溶于四氢呋喃(10 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(52.87 mg)和水(10 mL)的溶液, 室温反应 3 h, 反应液用盐酸调节 pH 至 3-5, 用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **11-2**, 直接用于下一步反应。

(3) 化合物 11 的制备:

将化合物 **11-2**(301 mg)分散于四氢呋喃(15 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(127.45 mg)、氯甲酸异丁酯(154.41 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(132.3 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **11**(30 mg) ESI-MS: $m/z = 479.31 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.84 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.36 (s, 1H)。

实施例 12



(1) 化合物 12-1 的制备:

将化合物 **1-7** (300 mg)、吡啶-6-硼酸 (123.22 mg) 分散于 1,4-二氧六环中 (8 mL)，加入乙酸钾 (186.6 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (46 mg) 和水 (0.8 mL)，氮气保护下升温到 90℃ 反应，反应完毕后，反应液减压浓缩后得化合物 **12-1**，直接用于下一步反应；

(2) 化合物 12-2 的制备:

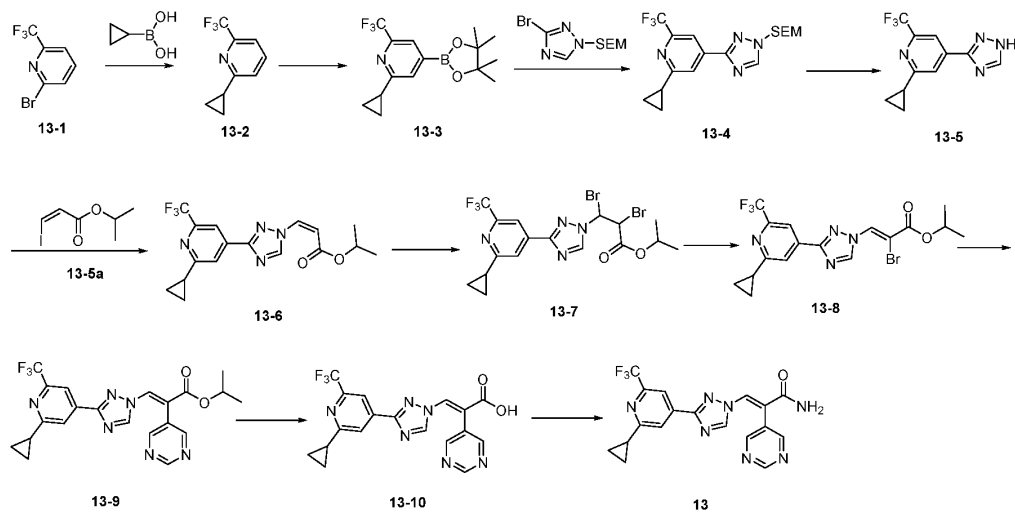
将化合物 **12-1** (321 mg) 溶于四氢呋喃 (10 mL)，冰水浴下滴加氢氧化锂水合物 (52.87 mg) 和水 (10 mL) 的溶液，室温反应 3 h，反应液用盐酸调节 pH 至 3-5，用乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取，无水硫酸钠干燥，过滤后减压蒸干得化合物 **12-2**，直接用于下一步反应。

(3) 化合物 12 的制备:

将化合物 **12-2** (295 mg) 分散于四氢呋喃 (15 mL) 中，冰水浴下加入 N-甲基吗啉 (127.45 mg)、氯甲酸异丁酯 (154.41 mg)，搅拌 30 分钟，滴加氨水 (132.3 mg) 冰水浴反应 10 分钟，加水淬灭反应，用乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩至无液体流出，经制备液相纯化得化合物 **12** (40 mg)。ESI-MS: m/z = 468.22 [M+H]⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H).

实施例 13



(1)化合物 13-2 的制备:

将化合物 **13-1**(15 g)、环丙基硼酸(11.4 g)、碳酸钾(27.5 g)、Pd(dppf)Cl₂(2.4 g)分散于 150 mL 二氧六环与 15 mL 水中, 氮气保护下升温到 90℃反应, 反应完毕后, 反应液加水(1000 mL)稀释, 用乙酸乙酯(100 mL*3)萃取, 收集有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干柱层析纯化得化合物 **13-2**。

(2)化合物 13-3 的制备:

将联硼酸频那醇酯(6.51 g)、4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶(76.16 mg)、甲氧基(环辛二烯)合铱二聚体(70.82 mg)分散于环己烷中(80 mL), 氮气保护搅拌 10 分钟, 加入化合物 **13-2**(8.0 g), 氮气保护 55℃搅拌。反应完毕后, 反应液加冰水(80 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(80 mL*3)萃取, 收集有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **13-3**, 直接用于下一步反应。

(3)化合物 13-4 的制备:

将 **13-3**(10.7 g)分散于乙二醇二甲醚(80 mL)中, 并加入 3-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,4-三唑(10.5 g)、碳酸钾(14.18 g)水溶液(16 mL), 氮气保护室温搅拌, 1 h 后加入四(三苯基磷)钯(1.97 g), 氮气保护 90℃搅拌。反应完全后, 反应液加冰水(60 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(100 mL*3)萃取, 收集有机相用盐水洗涤(60 mL*2), 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **13-4**, 直接用于下一步反应。

(4)化合物 13-5 的制备:

将化合物 **13-4**(6.0 g)分散于氯化氢 1,4-二氧六环溶液(4.0M, 50 mL)中, 60℃搅拌至反应完毕后, 将反应液缓慢倒入冰的饱和碳酸氢钠溶液中, 用碳酸氢钠调节 pH=7-8, 乙酸乙酯(100 mL*3)萃取, 饱和食盐水(100 mL)洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至无液体流出, 柱层析纯化得化合物 **13-5**。

(5)化合物 13-6 的制备:

将化合物 **13-5**(4 g)分散于 DMF(20 mL)与二氧六环(20 mL)中, 加入 DABCO(3.5 g), 20-25℃搅拌 30 分钟后, 降温至 0-10℃, 滴加化合物 **13-5a**(5.6 g), 滴毕, 20-25℃搅拌 1.5 小时。反应完毕后, 将反应液倒入 100 mL 水中, 乙酸乙酯(100 mL*2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 柱层析纯化得化合物 **13-6**(3.0 g)。

(6)化合物 13-7 的制备:

将化合物 **13-6**(3 g)分散于二氯甲烷(30 mL)中, 降温至 0℃, 滴加液溴(2.6 g), 15 分钟内滴加完毕, 缓慢升至室温搅拌 6 小时。反应完毕后, 将反应混合物倒入至 40 mL 冰水中, 并

用二氯甲烷(40 mL*3)萃取, 合并有机相, 用饱和亚硫酸氢钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至无液体流出, 柱层析纯化得化合物 **13-7**。

(7) 化合物 **13-8** 的制备:

将化合物 **13-7**(4.3 g)分散于四氢呋喃(40 mL)中, 降温至 0 °C 滴加三乙胺(1.65 g), 加毕, 缓慢升至室温反应 6 小时。反应完毕后, 加入 40 mL 水稀释反应液, 并用乙酸乙酯(40 mL*3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 柱层析纯化得化合物 **13-8**(2 g)。

(8) 化合物 **13-9** 的制备:

将 **13-8**(300 mg)、5-嘧啶硼酸(100 mg)、醋酸钾(198 mg)、Pd(dppf)Cl₂(24.6 mg)分散于 8 mL 二氧六环与 0.8 mL 水中, 氮气保护下升温到 90 °C 反应, 反应完毕后, 反应液加水(15 mL)稀释, 用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取, 收集有机相无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干柱层析纯化得化合物 **13-9**(200 mg)。

(9) 化合物 **13-10** 的制备:

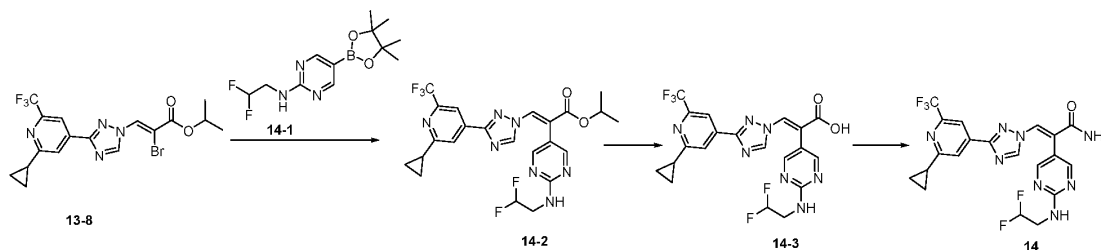
将化合物 **13-9**(200 mg)溶于四氢呋喃(8 mL), 冰水浴下滴加氢氧化钠(36 mg)和水(8 mL)的溶液, 室温反应过夜, 反应液用盐酸调节 pH 至 3-5, 用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **13-10**, 直接用于下一步反应。

(10) 化合物 **13** 的制备:

将化合物 **13-10**(181 mg)分散于四氢呋喃(10 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(91 mg)、氯甲酸异丁酯(123 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(95 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **13**(57mg)。ESI-MS: $m/z = 402.27 [M+H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.24 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 2.28 (tt, *J* = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 1.10 (dq, *J* = 6.6, 3.8 Hz, 2H), 0.99 – 0.91 (m, 2H)。

实施例 14



(1) 化合物 **14-2** 的制备:

将化合物 **13-8**(300 mg)、**14-1**(228 mg)分散于 1,4-二氧六环中(15 mL),加入乙酸钾(196 mg)、Pd(dppf)Cl₂(22 mg)和水(1.5 mL),氮气保护下升温到 90℃反应,反应完毕后,反应液减压浓缩,柱层析纯化得化合物 **14-2**。

(2)化合物 **14-3** 的制备:

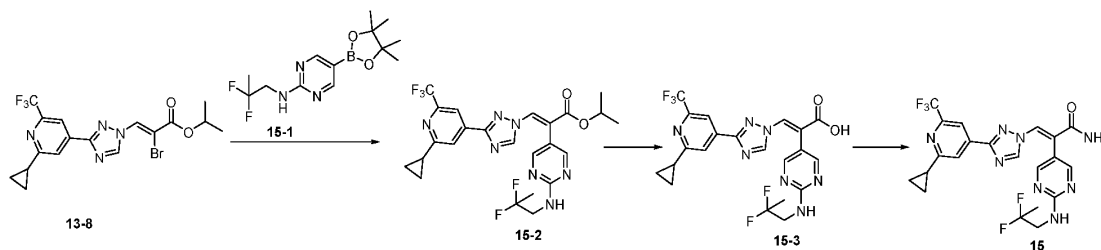
将化合物 **14-2**(100 mg)溶于四氢呋喃(5 mL),冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(40.1 mg)和水(5 mL)的溶液,室温反应 2 h,反应液用盐酸调节 pH 至 3-5,用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得化合物 **14-3**,直接用于下一步反应。

(3)化合物 **14** 的制备:

将化合物 **14-3**(60 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中,冰水浴下加入 N-甲基吗啉(26 mg)、氯甲酸异丁酯(35 mg),搅拌 30 分钟,滴加氨水(27 mg),冰水浴反应 10 分钟,加水淬灭反应,用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩至无液体流出,经制备液相纯化得到化合物 **14**(10 mg)。ESI-MS: $m/z = 481.3$ $[M+H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.21 (s, 3H), 7.84 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.10 (tt, $J = 56.5, 4.2$ Hz, 1H), 3.74 (tdd, $J = 15.0, 6.2, 4.1$ Hz, 2H), 2.30 (tt, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.08 (dt, $J = 8.1, 3.2$ Hz, 2H), 0.99 – 0.95 (m, 2H)。

实施例 15



(1)化合物 **15-2** 的制备:

将化合物 **13-8**(371 mg)、**15-1**(299 mg)分散于 1,4-二氧六环中(55 mL),加入乙酸钾(244 mg)、Pd(dppf)Cl₂(30 mg)和水(1.5 mL),氮气保护下升温到 90℃反应,反应完毕后,反应液减压浓缩,柱层析纯化得化合物 **15-2**。

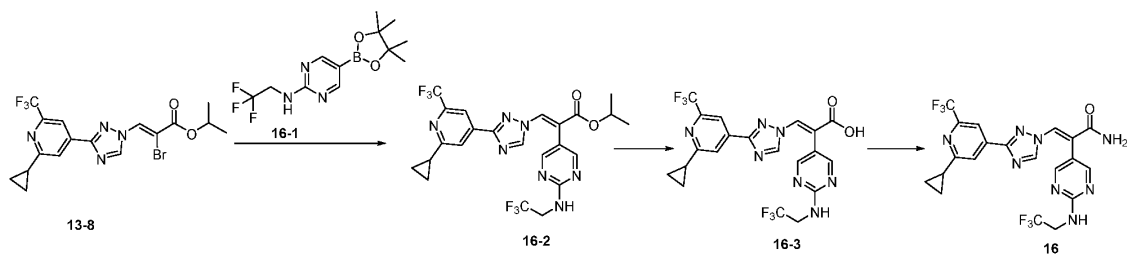
(2)化合物 **15-3** 的制备:

将化合物 **15-2**(340 mg)溶于四氢呋喃(5 mL),冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(132.7 mg)和水(5 mL)的溶液,室温反应 2 h,反应液用盐酸调节 pH 至 3-5,用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得化合物 **15-3**,直接用于下一步反应。

(3)化合物 15 的制备:

将化合物 **15-3**(312 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中,冰水浴下加入 N-甲基吗啉(127 mg)、氯甲酸异丁酯(172 mg),搅拌 30 分钟,滴加氨水(132 mg),冰水浴反应 10 分钟,加水淬灭反应,用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩至无液体流出,经制备液相纯化得化合物 **15**(70mg)。ESI-MS: $m/z = 495.39 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H), 7.84 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.83 (td, $J = 13.6$, 6.6 Hz, 2H), 2.29 (tt, $J = 8.3$, 4.7 Hz, 1H), 1.61 (t, $J = 19.0$ Hz, 3H), 1.08 (dt, $J = 8.0$, 3.2 Hz, 2H), 1.00 – 0.94 (m, 2H).

实施例 16**(1)化合物 16-2 的制备:**

将化合物 **13-8**(400 mg)、**16-1**(327 mg)分散于 1,4-二氧六环中(15 mL),加入乙酸钾(264 mg)、Pd(dppf)Cl₂(65.7 mg)和水(1.5 mL),氮气保护下升温到 90℃反应,反应完毕后,反应液减压浓缩,柱层析纯化得化合物 **16-2**。

(2)化合物 16-3 的制备:

将化合物 **16-2**(300 mg)溶于四氢呋喃(10 mL),冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(46.5 mg)和水(10 mL)的溶液,室温反应 3 h,反应液用盐酸调节 pH 至 3-5,用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得化合物 **16-3**,直接用于下一步反应。

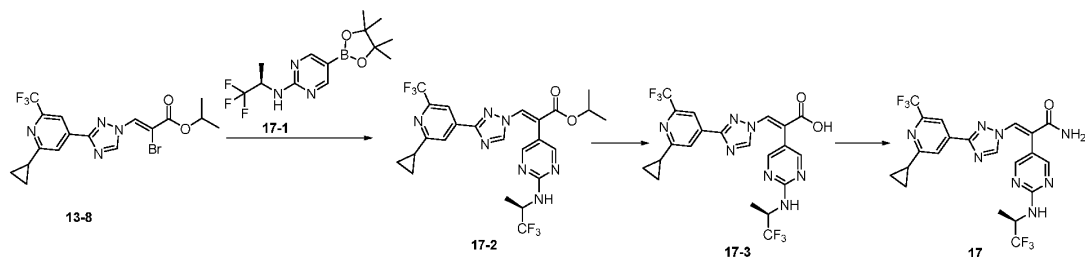
(3)化合物 16 的制备:

将化合物 **16-3**(276 mg)分散于四氢呋喃(15 mL)中,冰水浴下加入 N-甲基吗啉(112 mg)、氯甲酸异丁酯(151 mg),搅拌 30 分钟,滴加氨水(116 mg),冰水浴反应 10 分钟,加水淬灭反应,用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩至无液体流出,经制备液相纯化得化合物 **16**(58.4 mg)。ESI-MS: $m/z = 499.28[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 8.00 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.18 (qd, $J = 9.5$, 6.6 Hz,

2H), 2.28 (tt, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.08 (dt, $J = 8.0, 3.2$ Hz, 2H), 0.99 – 0.94 (m, 2H).

实施例 17



(1) 化合物 17-2 的制备:

将化合物 13-8(400 mg)、17-1(342 mg)分散于 1,4-二氧六环中(15 mL),加入乙酸钾(264 mg)、Pd(dppf)Cl₂(65.7 mg)和水(1.5 mL),氮气保护下升温到 90℃反应,反应完毕后,反应液减压浓缩,柱层析纯化得化合物 17-2。

(2) 化合物 17-3 的制备:

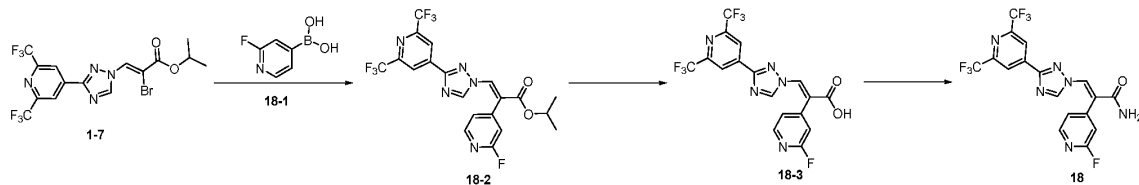
将化合物 17-2(400 mg)溶于四氢呋喃(10 mL),冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(91 mg)和水(10 mL)的溶液,控温 0-10℃反应 3h,反应液用盐酸调节 pH 至 3-5,用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得化合物 17-3,直接用于下一步反应。

(3) 化合物 17 的制备:

将化合物 17-3(370 mg)分散于四氢呋喃(15 mL)中,冰水浴下加入 N-甲基吗啉(146 mg)、氯甲酸异丁酯(197 mg),搅拌 30 分钟,滴加氨水(151 mg),冰水浴反应 10 分钟,加水淬灭反应,用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩至无液体流出,经制备液相纯化得化合物 17(49 mg)。ESI-MS: $m/z = 513.33[M+H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 7.96 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.95 (h, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.29 (tt, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.07 (dt, $J = 8.3, 3.1$ Hz, 2H), 0.98 (dq, $J = 7.0, 3.4$ Hz, 2H).

实施例 18



(1) 化合物 18-2 的制备:

将化合物 **1-7**(300 mg)、2-氟吡啶-4-硼酸(**18-1**, 107 mg)分散于 1,4-二氧六环中(8 mL), 加入乙酸钾(186.6 mg)、Pd(dppf)Cl₂(23.2 mg)和水(0.8 mL), 氮气保护下升温到 90℃ 反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析纯化得化合物 **18-2**。

(2) 化合物 **18-3** 的制备:

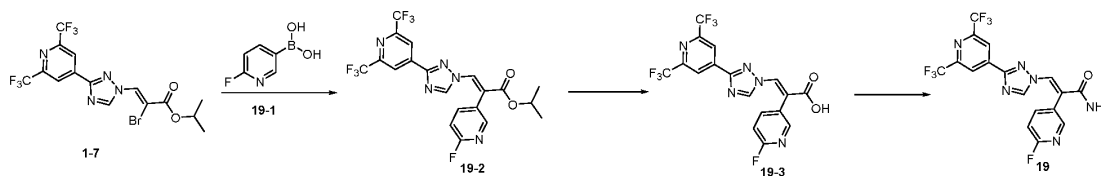
将化合物 **18-2**(240 mg)溶于四氢呋喃(10 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(61.7 mg)和水(10 mL)的溶液, 0-5℃ 反应 2h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **18-3**, 直接用于下一步反应。

(3) 化合物 **18** 的制备:

将化合物 **18-3**(219 mg)分散于四氢呋喃(15 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(99 mg)、氯甲酸异丁酯(133.8 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(102.9 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **18** (57 mg)。ESI-MS: $m/z = 447.17 [M+H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.26 (dt, $J = 5.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H)。

实施例 19



(1) 化合物 **19-2** 的制备:

将化合物 **1-7**(200 mg)、2-氟吡啶-5-硼酸(**19-1**, 71.5 mg)分散于 1,4-二氧六环中(10 mL), 加入乙酸钾(124.4 mg)、Pd(dppf)Cl₂(15.5 mg)和水(1 mL), 氮气保护下升温到 90℃ 反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析纯化得化合物 **19-2**。

(2) 化合物 **19-3** 的制备:

将化合物 **19-2**(205 mg)溶于四氢呋喃(10 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(35.4 mg)和水(10 mL)的溶液, 室温反应 3h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **19-3**, 直接用于下一步反应。

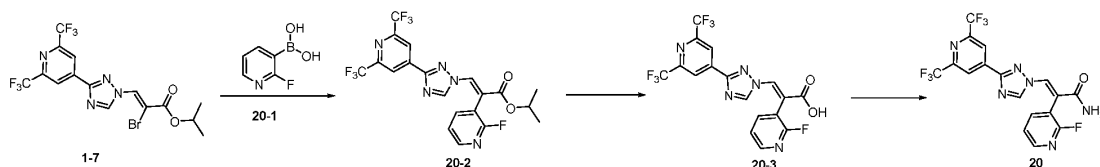
(3) 化合物 **19** 的制备:

化合物 **19-3**(137.4 mg)分散于四氢呋喃(10 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(64.74 mg)、氯甲酸异丁酯(87.41 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(67.2 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭

反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **19**(70mg)。ESI-MS: $m/z = 447.15 [M+H]^+$ 。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.89 (td, $J = 8.1, 2.5$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 2H)。

实施例 20



(1) 化合物 20-2 的制备:

将化合物 **1-7**(200 mg)、2-氟吡啶-3-硼酸(**20-1**, 71.5 mg)分散于 1,4-二氧六环中(10 mL), 加入乙酸钾(124.4 mg)、Pd(dppf)Cl₂(15.5 mg)和水(1 mL), 氮气保护下升温到 90℃反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析纯化得化合物 **20-2**。

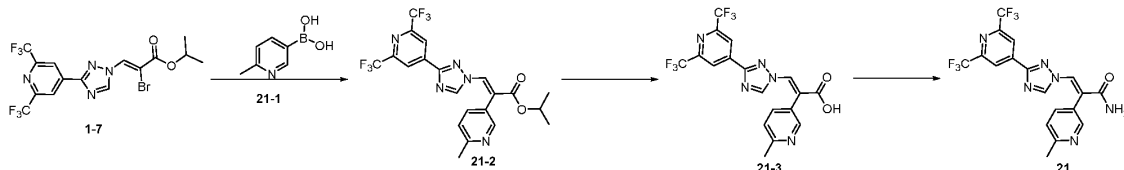
(2) 化合物 20-3 的制备:

将化合物 **20-2**(205 mg)溶于四氢呋喃(10 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(35.4 mg)和水(10 mL)的溶液, 室温反应 3h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **20-3**, 直接用于下一步反应。

(3) 化合物 20 的制备:

化合物 **20-3**(137.4 mg)分散于四氢呋喃(10 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(64.74 mg)、氯甲酸异丁酯(87.41 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(67.2 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **20**(15mg)。ESI-MS: $m/z = 447.16 [M+H]^+$ 。

实施例 21



(1) 化合物 21-2 的制备:

将化合物 **1-7**(300 mg)、6-甲基吡啶-3-硼酸(**21-1**, 104 mg)分散于 1,4-二氧六环中(8 mL), 加入乙酸钾(186.6 mg)、Pd(dppf)Cl₂(23.2 mg)和水(0.8 mL), 氮气保护下升温到 90℃反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析纯化得化合物 **21-2**;

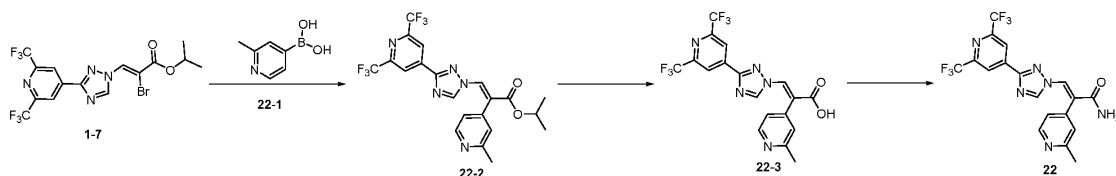
(2)化合物 21-3 的制备:

将化合物 **21-2**(120 mg)溶于四氢呋喃(10 mL),冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(20.7 mg)和水(10 mL)的溶液, 0-5℃反应 2h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **21-3**, 直接用于下一步反应。

(3)化合物 21 的制备:

将化合物 **21-3**(109 mg)分散于四氢呋喃(15 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(50 mg)、氯甲酸异丁酯(67.5 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(51.9 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **21**(42mg)。
ESI-MS: $m/z = 443.17[M+H]^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 2.54 (s, 3H).

实施例 22**(1)化合物 22-2 的制备:**

将化合物 **1-7**(300 mg)、2-甲基吡啶-4-硼酸(**22-1**, 104 mg)分散于 1,4-二氧六环中(8 mL), 加入乙酸钾(186.6 mg)、Pd(dppf)Cl₂(23.2 mg)和水(0.8 mL), 氮气保护下升温到 90℃反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析纯化得化合物 **22-2**;

(2)化合物 22-3 的制备:

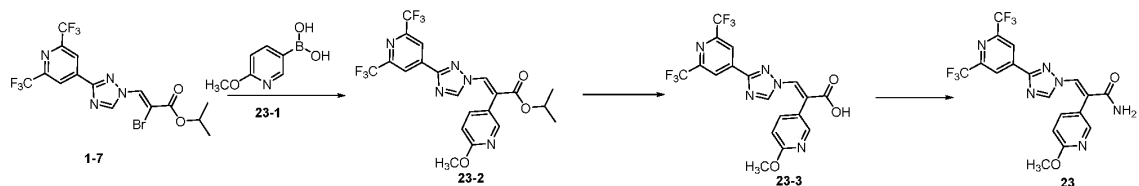
将化合物 **22-2**(170 mg)溶于四氢呋喃(10 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(29 mg)和水(10 mL)的溶液, 0-5℃反应 2h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **22-3**, 直接用于下一步反应。

(3)化合物 22 的制备

将化合物 **22-3**(155 mg)分散于四氢呋喃(15 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(70.8 mg)、氯甲酸异丁酯(95.6 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(73.5 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **22** (57mg)。 ESI-MS: $m/z = 443.16 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.99 (s, 1H), 8.49 (dd, $J = 5.0, 0.8$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.21 – 7.19 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (dd, $J = 5.1, 1.6$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).

实施例 23



(1) 化合物 23-2 的制备

将化合物 1-7 (300 mg)、6-甲氧基-3-吡啶硼酸(23-1, 116.23 mg)分散于 1,4-二氧六环中(10 mL), 加入乙酸钾(186.7 mg)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (23.2 mg)和水(1 mL), 氮气保护下升温到 90°C 反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析纯化得化合物 23-2。

(2) 化合物 23-3 的制备

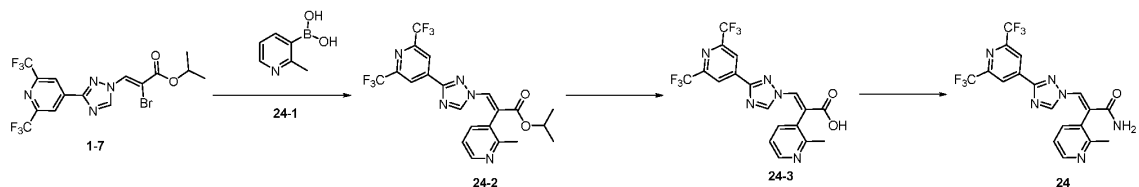
将化合物 23-2 (306 mg)溶于四氢呋喃(10 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(53.2 mg)和水(10 mL)的溶液, 室温反应 3h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 23-3, 直接用于下一步反应。

(3) 化合物 23 的制备

化合物 23-3 (289 mg)分散于四氢呋喃(10 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(128.3 mg)、氯甲酸异丁酯(173.2 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(133.1 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 23 (100mg)。ESI-MS: $m/z = 459.22$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.04 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.07 – 8.04 (m, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.6, 0.7$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

实施例 24



(1) 化合物 24-2 的制备

将化合物 1-7 (300 mg)、2-甲基吡啶-3-硼酸(24-1, 104 mg)分散于 1,4-二氧六环中(8 mL),

加入乙酸钾(186.6 mg)、Pd(dppf)Cl₂(23.2 mg)和水(0.8 mL), 氮气保护下升温到 90℃反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析纯化得化合物 **24-2**。

(1) 化合物 **24-3** 的制备

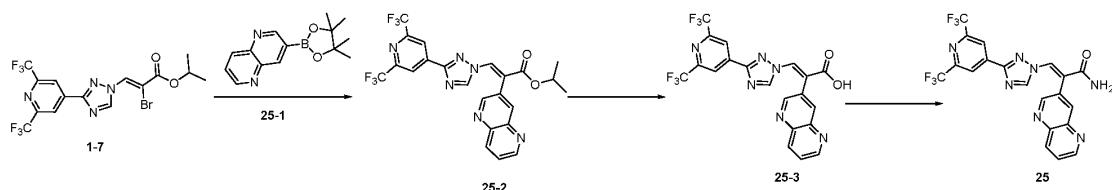
将化合物 **24-2**(150 mg)溶于四氢呋喃(10 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(38.9 mg)和水(10 mL)的溶液, 0-25℃反应 2h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **24-3**, 直接用于下一步反应。

(3) 化合物 **24** 的制备

将化合物 **24-3**(137 mg)分散于四氢呋喃(15 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(62.5 mg,)、氯甲酸异丁酯(84.4 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(64.9 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **24** (82 mg)。ESI-MS: $m/z = 443.28[M+H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.51 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 2.28 (s, 3H)。

实施例 25



(1) 化合物 **25-2** 的制备:

将化合物 **1-7**(300 mg)、**25-1**(195 mg)分散于 1,4-二氧六环中(8 mL), 加入乙酸钾(186.6 mg)、Pd(dppf)Cl₂(46 mg)和水(0.8 mL), 氮气保护下升温到 90℃反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后得化合物 **25-2**。

(2) 化合物 **25-3** 的制备:

将化合物 **25-2**(240 mg)溶于四氢呋喃(10 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(57.8 mg)和水(10 mL)的溶液, 室温反应 3h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **25-3**, 直接用于下一步反应。

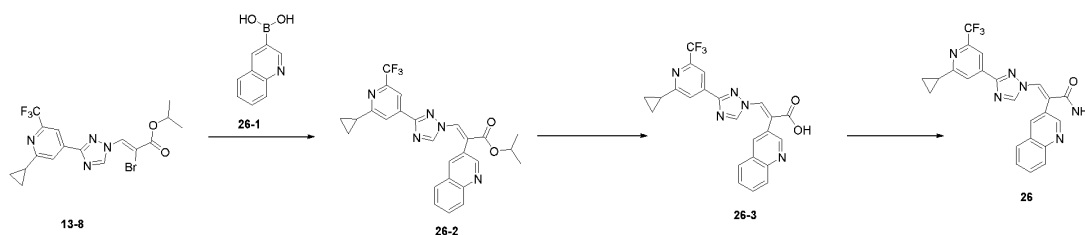
(3) 化合物 **25** 的制备:

将化合物 **25-3**(220 mg)分散于四氢呋喃(15 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(93 mg)、氯

甲酸异丁酯(125 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(96 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **25**(86mg)。ESI-MS: $m/z = 480.24 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (s, 1H), 9.04 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.53 – 8.45 (m, 2H), 8.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.5, 4.2$ Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.38 (s, 1H)。

实施例 26



(1) 化合物 **26-2** 的制备:

将化合物 **13-8**(200 mg)、3-喹啉硼酸(**26-1**, 76.6 mg)分散于 1,4-二氧六环中(5 mL), 加入乙酸钾(132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂(14.6 mg)和水(0.5 mL), 氮气保护下升温到 90℃ 反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **26-2**。

(2) 化合物 **26-3** 的制备:

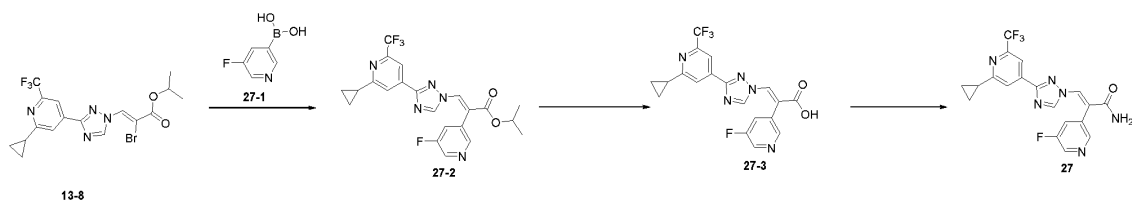
将化合物 **26-2**(120 mg)溶于四氢呋喃(4 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(30.6 mg)和水(4 mL)的溶液, 室温反应 4h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **26-3**, 直接用于下一步反应。

(3) 化合物 **26** 的制备:

将化合物 **26-3**(100 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(44.5 mg)、氯甲酸异丁酯(60.1 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(46.2 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **26**(40mg); ESI-MS: $m/z = 451.20[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.82 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.64 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.2$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 2.07 (tt, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.06 – 0.97 (m, 2H), 0.83 – 0.75 (m, 2H)。

实施例 27

**(1) 化合物 27-2 的制备:**

将化合物 **13-8** (200 mg)、5-氟-3-吡啶硼酸(**27-1**, 76.1 mg)分散于 1,4-二氧六环中(5 mL), 加入乙酸钾(132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂(14.6 mg)和水(0.5 mL), 氮气保护下升温到 90℃ 反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **27-2**。

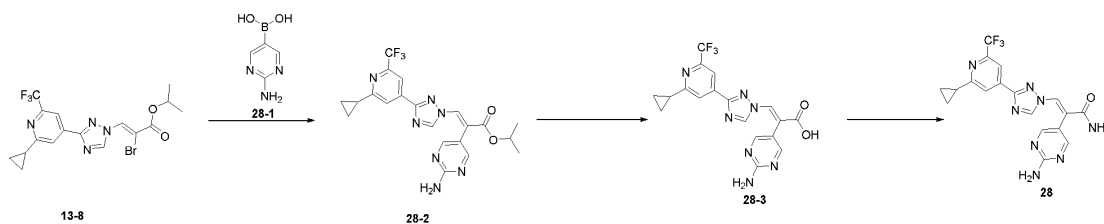
(2) 化合物 27-3 的制备:

将化合物 **27-2** (120 mg)溶于四氢呋喃(4 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(32.8 mg)和水(4 mL)的溶液, 室温反应 4h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **27-3**, 直接用于下一步反应。

(3) 化合物 27 的制备:

将化合物 **27-3** (100 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(48.6 mg)、氯甲酸异丁酯(65.6 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(50.4 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **27** (40mg)。ESI-MS: m/z = 419.22 [M+H]⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 19.3 Hz, 2H), 7.79 – 7.69 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.28 (tt, *J* = 8.4, 4.7 Hz, 1H), 1.10 (dd, *J* = 8.0, 3.0 Hz, 2H), 0.93 (dd, *J* = 4.7, 2.6 Hz, 2H)。

实施例 28**(1) 化合物 28-2 的制备:**

将化合物 **13-8** (200 mg)、2-氨基嘧啶-5-硼酸(**28-1**, 75 mg)分散于 1,4-二氧六环中(5 mL), 加入乙酸钾(132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂(14.6 mg)和水(0.5 mL), 氮气保护下升温到 90℃ 反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后经柱层析得化合物 **28-2**。

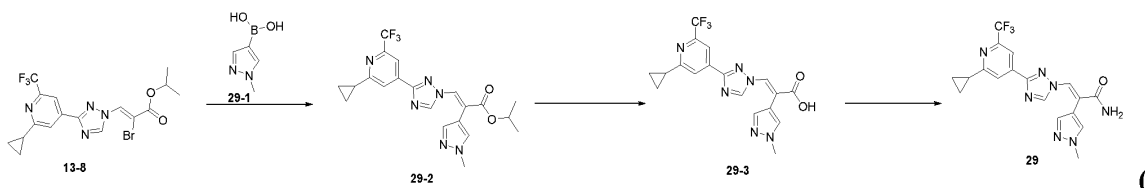
(2)化合物 28-3 的制备:

将化合物 **28-2**(102 mg)溶于四氢呋喃(4 mL),冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(27.7 mg)和水(4 mL)的溶液,室温反应 4h,反应液用盐酸调节 pH 至 6-7,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得化合物 **28-3**,直接用于下一步反应。

(3)化合物 28 的制备:

将化合物 **28-3**(100 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中,冰水浴下加入 N-甲基吗啉(48.6 mg)、氯甲酸异丁酯(65.6 mg),搅拌 30 分钟,滴加氨水(50.4 mg),冰水浴反应 10 分钟,加水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩至无液体流出,经制备液相纯化得化合物 **28**(45mg); ESI-MS: $m/z = 417.22[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.85 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 1.09 (dt, $J = 8.0, 3.2$ Hz, 2H), 0.98 (dq, $J = 6.9, 3.9$ Hz, 2H)。

实施例 29**1)化合物 29-2 的制备:**

将化合物 **13-8**(200 mg)、1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸(**29-1**, 68 mg)分散于 1,4-二氧六环中(5 mL),加入乙酸钾(132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂(14.6 mg)和水(0.5 mL),氮气保护下升温到 90℃反应, TLC 检测至原料反应完全,反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **29-2**。

(2)化合物 29-3 的制备:

将化合物 **29-2**(100 mg)溶于四氢呋喃(4 mL),冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(27.7 mg)和水(4 mL)的溶液,室温反应 4h,反应液用盐酸调节 pH 至 6-7,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得化合物 **29-3**,直接用于下一步反应。

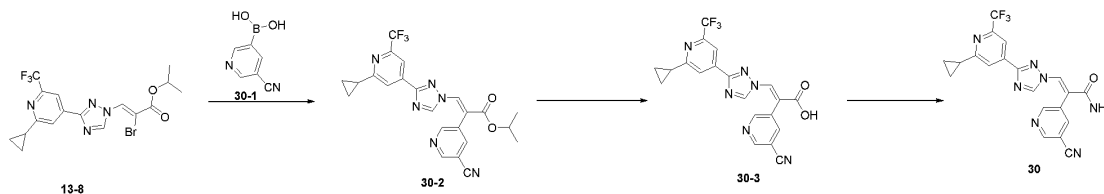
(3)化合物 29 的制备:

将化合物 **29-3**(88.96 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中,冰水浴下加入 N-甲基吗啉(44.5 mg)、氯甲酸异丁酯(60.09 mg),搅拌 30 分钟,滴加氨水(46.2 mg),冰水浴反应 10 分钟,加水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩至无液体流出,经制备液相纯化得化合物

29(30mg)。ESI-MS: $m/z = 404.24[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.75 (s, 1H), 8.08 – 8.03 (m, 1H), 7.94 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.37 (tt, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.10 (dt, $J = 8.1, 3.2$ Hz, 2H), 1.00 (dq, $J = 7.0, 4.3, 3.9$ Hz, 2H)。

实施例 30



(1) 化合物 30-2 的制备:

将化合物 **13-8**(200 mg)、5-氰基-吡啶-3-硼酸(**30-1**, 79.8 mg)分散于 1,4-二氧六环中(5 mL), 加入乙酸钾(132.5 mg)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14.6 mg)和水(0.5 mL), 氮气保护下升温到 90°C 反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **30-2**;

(2) 化合物 30-3 的制备:

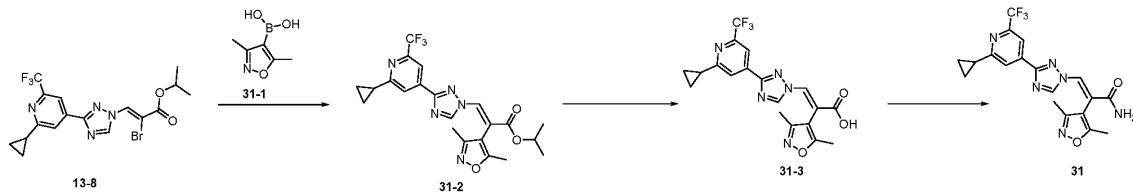
将化合物 **30-2**(150 mg)溶于四氢呋喃(4 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(40.28 mg)和水(4 mL)的溶液, 室温反应 4h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **30-3**, 直接用于下一步反应。

(3) 化合物 30 的制备:

将化合物 **30-3**(136.44 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(64.74 mg)、氯甲酸异丁酯(87.4 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(67.2 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **30**(45mg)。ESI-MS: $m/z = 426.21[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.12 (s, 1H), 9.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 2.29 (tt, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.10 (dt, $J = 8.1, 3.3$ Hz, 2H), 0.97 – 0.89 (m, 2H)。

实施例 31



1) 化合物 31-2 的制备:

将化合物 **13-8**(200 mg)、3,5-二甲基异恶唑-4-硼酸(**31-1**, 76.1 mg)分散于 1,4-二氧六环中(5 mL), 加入碳酸钾(186.6 mg)、Pd(dppf)Cl₂(14.6 mg)和水(0.5 mL), 氮气保护下升温到 90℃ 反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **31-2**。

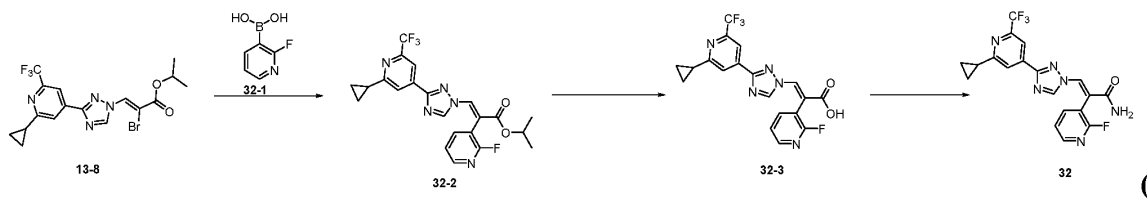
(2) 化合物 31-3 的制备:

将化合物 **31-2**(150mg)溶于四氢呋喃(4 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(41.54 mg)和水(4 mL)的溶液, 室温反应 4h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **31-3**, 直接用于下一步反应。

(3) 化合物 31 的制备:

将化合物 **31-3**(134 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(64.74 mg)、氯甲酸异丁酯(87.4 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(67.2 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **31**(30mg)。
ESI-MS: m/z = 419.23[M+H]⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 2.31 (tt, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.14 – 1.08 (m, 2H), 1.01 – 0.95 (m, 2H)。

实施例 32**1) 化合物 32-2 的制备:**

将化合物 **13-8**(200 mg)、2-氟-吡啶-3-硼酸(**32-1**, 76.1 mg)分散于 1,4-二氧六环中(5 mL), 加入碳酸钾(186.6 mg)、Pd(dppf)Cl₂(14.6 mg)和水(0.5 mL), 氮气保护下升温到 90℃ 反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **32-2**。

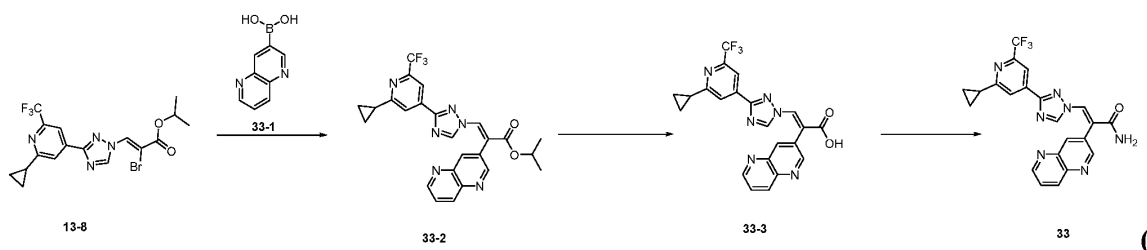
(2) 化合物 32-3 的制备:

将化合物 **32-2**(70 mg)溶于四氢呋喃(4 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(18.9 mg)和水(4 mL)的溶液, 室温反应 4h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **32-3**, 直接用于下一步反应。

(3)化合物 32 的制备:

将化合物 **32-3**(50 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中,冰水浴下加入 N-甲基吗啉(24.3 mg)、氯甲酸异丁酯(32.7 mg),搅拌 30 分钟,滴加氨水(25.2 mg),冰水浴反应 10 分钟,加水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩至无液体流出,经制备液相纯化得化合物 **32**(10mg)。ESI-MS: $m/z = 419.21[M+H]$

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.13 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (dd, $J = 5.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.86 (ddd, $J = 9.5, 7.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 7.1, 4.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 2.27 (tt, $J = 8.2, 4.7$ Hz, 1H), 1.10 (dt, $J = 8.1, 3.3$ Hz, 2H), 0.97 – 0.90 (m, 2H).

实施例 33**1)化合物 33-2 的制备:**

将化合物 **13-8**(200 mg)、[1,5]萘啶-3-硼酸(**33-1**, 138.3 mg)分散于 1,4-二氧六环中(5 mL),加入醋酸钾(132.5 mg)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14.6 mg)和水(0.5 mL),氮气保护下升温到 90°C 反应, TLC 检测至原料反应完全,反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **33-2**。

(2)化合物 33-3 的制备:

将化合物 **33-2**(160 mg)溶于四氢呋喃(4 mL),冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(40.28 mg)和水(4 mL)的溶液,室温反应 4h,反应液用盐酸调节 pH 至 6-7,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得化合物 **33-3**,直接用于下一步反应。

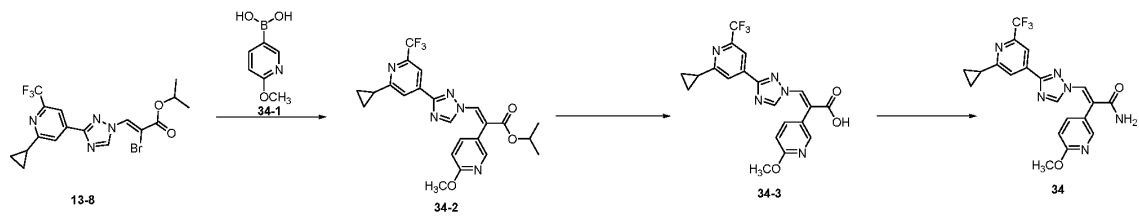
(3)化合物 33 的制备:

将化合物 **33-3**(144.7 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中,冰水浴下加入 N-甲基吗啉(64.74 mg)、氯甲酸异丁酯(87.4 mg),搅拌 30 分钟,滴加氨水(67.2 mg),冰水浴反应 10 分钟,加水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩至无液体流出,经制备液相纯化得化合物 **33**(20mg)。ESI-MS: $m/z = 452.21[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.12 (s, 1H), 9.03 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.5, 4.2$ Hz,

1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 2.10 (tt, $J = 8.4, 4.7$ Hz, 1H), 1.01 (dt, $J = 6.4, 3.3$ Hz, 2H), 0.79 (dq, $J = 6.9, 4.0$ Hz, 2H).

实施例 34



1) 化合物 34-2 的制备:

将化合物 13-8 (200 mg)、2-甲氧基吡啶-5-硼酸(34-1, 82.6 mg)分散于 1,4-二氧六环中(5 mL), 加入醋酸钾(132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂(14.6 mg)和水(0.5 mL), 氮气保护下升温到 90℃ 反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析得化合物 34-2。

(2) 化合物 34-3 的制备:

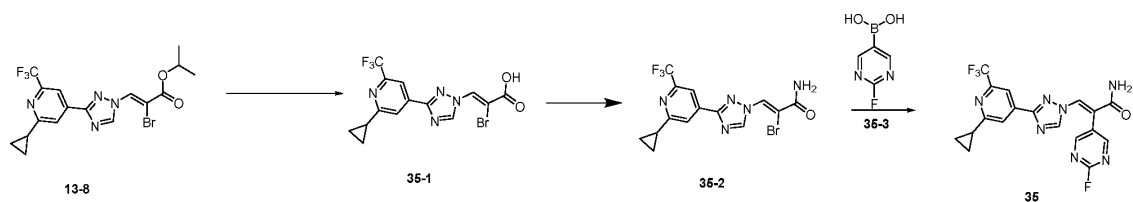
将化合物 34-2 (180 mg)溶于四氢呋喃(4 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(47.9 mg)和水(4 mL)的溶液, 室温反应 4h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 34-3, 直接用于下一步反应。

(3) 化合物 34 的制备:

将化合物 34-3 (163.9 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(76.8 mg)、氯甲酸异丁酯(103.8 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(79.8 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 34 (80mg)。ESI-MS: $m/z = 431.19 [M+H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.29 (tt, $J = 8.1, 4.8$ Hz, 1H), 1.12 – 1.05 (m, 2H), 0.98 – 0.93 (m, 2H).

实施例 35



(1)化合物 35-1 的制备:

将化合物 **13-8**(200 mg)溶于四氢呋喃(4 mL),冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(56.65 mg)和水(4 mL)的溶液,室温反应 4h,反应液用盐酸调节 pH 至 6-7,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得化合物 **35-1**,直接用于下一步反应。

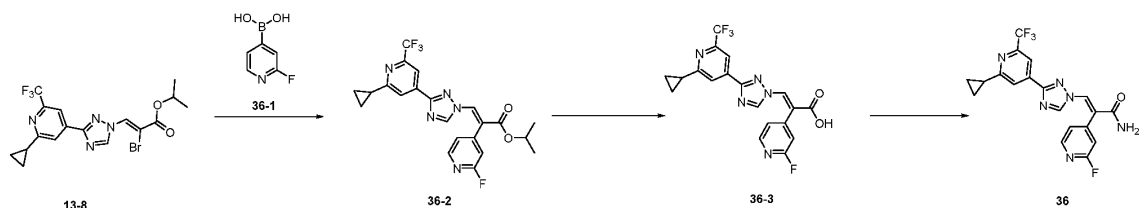
(2)化合物 35-2 的制备:

将化合物 **35-1**(181.4 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中,冰水浴下加入 N-甲基吗啉(91.04 mg)、氯甲酸异丁酯(122.9 mg),搅拌 30 分钟,滴加氨水(94.5 mg)冰水浴反应 10 分钟加水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩至无液体流出,得化合物 **35-2**,直接用于下一步反应。

(2)化合物 35 的制备:

将化合物 **35-2**(200 mg)、2-氟-嘧啶-5-硼酸(**35-3**, 134.4 mg)分散于 1,4-二氧六环中(5 mL),加入醋酸钾(147.21 mg)、Pd(dppf)Cl₂(18.3 mg)和水(0.5 mL),氮气保护下升温到 90℃反应, TLC 检测至原料反应完全,反应液减压浓缩后经制备液相纯化得化合物 **35**(30mg)。ESI-MS: $m/z = 420.19[M+H]^+$

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 2.28 (tt, $J = 8.4, 4.7$ Hz, 1H), 1.11 (dq, $J = 6.7, 3.9$ Hz, 2H), 1.00 – 0.89 (m, 2H).

实施例 36**(1)化合物 36-2 的制备:**

将化合物 **13-8**(200 mg)、2-氟-吡啶-4-硼酸(**36-1**, 76.09 mg)分散于 1,4-二氧六环中(5 mL),加入醋酸钾(132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂(14.6 mg)和水(0.5 mL),氮气保护下升温到 90℃反应, TLC 检测至原料反应完全,反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **36-2**。

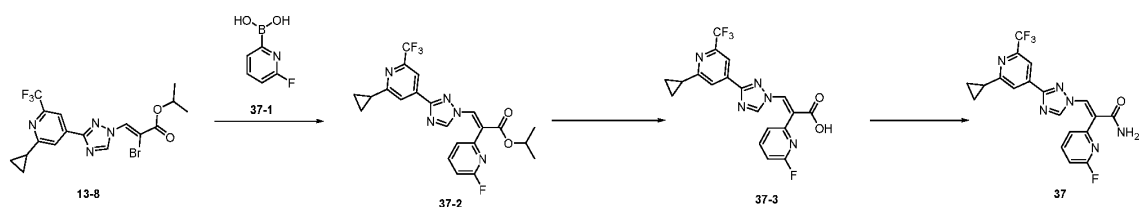
(2)化合物 36-3 的制备:

将化合物 **36-2**(150 mg)溶于四氢呋喃(4 mL),冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(40.3 mg)和水(4 mL)的溶液,室温反应 4h,反应液用盐酸调节 pH 至 6-7,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得化合物 **36-3**,直接用于下一步反应。

(3)化合物 36 的制备:

将化合物 **36-3**(100 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中,冰水浴下加入 N-甲基吗啉(48.5 mg)、氯甲酸异丁酯(65.5 mg),搅拌 30 分钟,滴加氨水(50.4 mg),冰水浴反应 10 分钟,加水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩至无液体流出,经制备液相纯化得化合物 **36**(30mg)。ESI-MS: $m/z = 419.19[M+H]^+$ 。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.26 (tt, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 1H), 1.10 (dq, $J = 6.8, 3.9$ Hz, 2H), 0.94 (dq, $J = 6.7, 4.0$ Hz, 2H)。

实施例 37**(1)化合物 37-2 的制备:**

将化合物 **13-8**(200 mg)、6-氟-吡啶-2-硼酸(**37-1**, 76.09 mg)分散于 1,4-二氧六环中(5 mL),加入醋酸钾(132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂(14.6 mg)和水(0.5 mL),氮气保护下升温到 90℃反应, TLC 检测至原料反应完全,反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **37-2**。

(2)化合物 37-3 的制备:

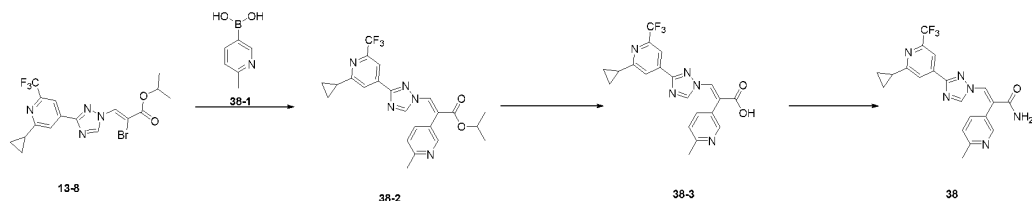
将化合物 **37-2**(170 mg)溶于四氢呋喃(4 mL),冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(46.4 mg)和水(4 mL)的溶液,室温反应 4h,反应液用盐酸调节 pH 至 6-7,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得化合物 **37-3**,直接用于下一步反应。

(3)化合物 37 的制备:

将化合物 **37-3**(155.2 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中,冰水浴下加入 N-甲基吗啉(74.8 mg)、氯甲酸异丁酯(101.1 mg),搅拌 30 分钟,滴加氨水(77.7 mg),冰水浴反应 10 分钟,加水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩至无液体流出,经制备液相纯化得化合物 **37**(40mg)。ESI-MS: $m/z = 419.19[M+H]^+$ 。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.05 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 2H), 2.29 (tt, $J = 8.4, 4.7$ Hz, 1H), 1.09 (dq, $J = 6.5, 3.8$ Hz, 2H), 0.94 (dt, $J = 5.0, 3.3$ Hz, 2H)。

实施例 38



(1) 化合物 38-2 的制备:

将化合物 **13-8** (200 mg)、2-甲基-吡啶-5-硼酸(**38-1**, 73.95 mg)分散于 1,4-二氧六环中(5 mL), 加入醋酸钾(132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂(14.6 mg)和水(0.5 mL), 氮气保护下升温到 90℃ 反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **38-2**。

(2) 化合物 38-3 的制备:

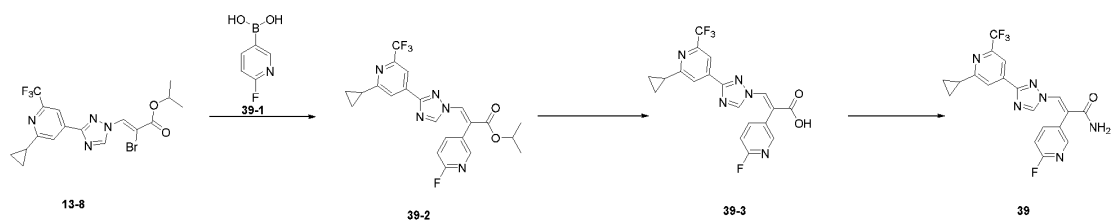
将化合物 **38-2** (105 mg)溶于四氢呋喃(4 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(28.95 mg)和水(4 mL)的溶液, 室温反应 4h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **38-3**, 直接用于下一步反应。

(3) 化合物 38 的制备:

将化合物 **38-3** (95.5 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(46.5 mg)、氯甲酸异丁酯(62.8 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(48.3 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **38** (30mg)。ESI-MS: $m/z = 415.24 [M+H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.93 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (tt, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 1H), 1.09 (dt, $J = 8.1, 3.3$ Hz, 2H), 1.00 – 0.89 (m, 2H)。

实施例 39



(1) 化合物 39-2 的制备:

将化合物 **13-8** (200 mg)、2-氟-吡啶-5-硼酸(**39-1**, 76.09 mg)分散于 1,4-二氧六环中(5 mL), 加入醋酸钾(132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂(14.6 mg)和水(0.5 mL), 氮气保护下升温到 90℃ 反应, TLC

检测至原料反应完全，反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **39-2**。

(2) 化合物 **39-3** 的制备:

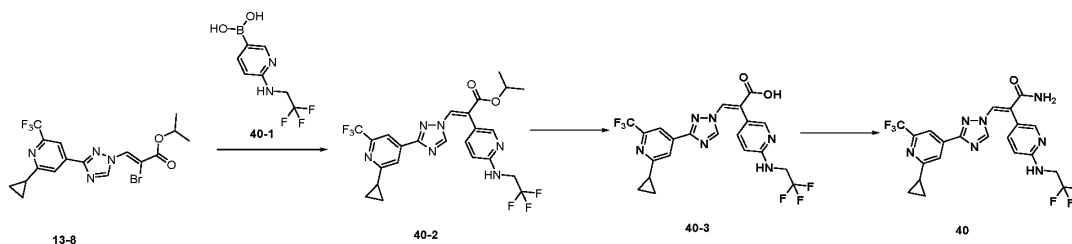
将化合物 **39-2** (180 mg) 溶于四氢呋喃 (4 mL)，冰水浴下滴加氢氧化锂水合物 (49.1 mg) 和水 (4 mL) 的溶液，室温反应 4h，反应液用盐酸调节 pH 至 6-7，用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤后减压蒸干得化合物 **39-3**，直接用于下一步反应。

(3) 化合物 **39** 的制备:

将化合物 **39-3** (163 mg) 分散于四氢呋喃 (5 mL) 中，冰水浴下加入 N-甲基吗啉 (78.9 mg)、氯甲酸异丁酯 (106.5 mg)，搅拌 30 分钟，滴加氨水 (81.9 mg)，冰水浴反应 10 分钟，加水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩至无液体流出，经制备液相纯化得化合物 **39** (40 mg)。
ESI-MS: $m/z = 419.20[M+H]^+$ 。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.88 (td, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 2.28 (tt, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 1.09 (dt, $J = 8.0, 3.3$ Hz, 2H), 0.99 – 0.89 (m, 2H)。

实施例 40



(1) 化合物 **40-2** 的制备:

将化合物 **13-8** (200 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq)、2-三氟乙胺基吡啶-5-硼酸 (**40-1**, 118.08 mg) 分散于 1,4-二氧六环中 (5 mL)，加入醋酸钾 (132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (14.6 mg) 和水 (0.5 mL)，氮气保护下升温到 90℃ 反应，TLC 检测至原料反应完全，反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **40-2**。

(2) 化合物 **40-3** 的制备:

将化合物 **40-2** (130 mg) 溶于四氢呋喃 (4 mL)，冰水浴下滴加氢氧化锂水合物 (30.3 mg) 和水 (4 mL) 的溶液，室温反应 4h，反应液用盐酸调节 pH 至 6-7，用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤后减压蒸干得化合物 **40-3**，直接用于下一步反应。

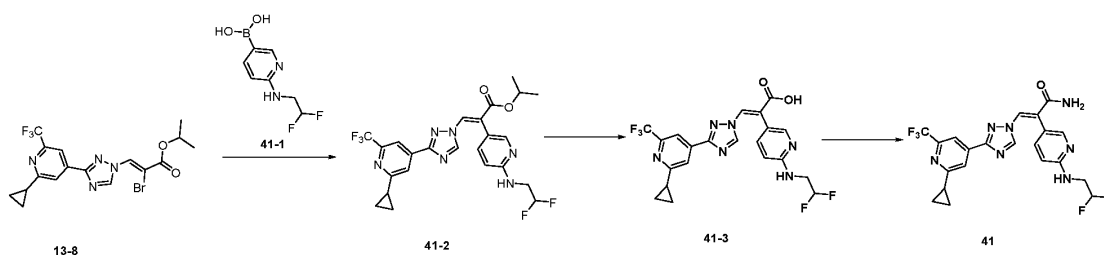
(3) 化合物 **40** 的制备:

将化合物 **40-3** (119.6 mg) 分散于四氢呋喃 (5 mL) 中，冰水浴下加入 N-甲基吗啉 (48.6 mg)、

氯甲酸异丁酯(65.6 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(50.4 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **40**(50mg)。ESI-MS: $m/z = 498.29[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.39 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.19 (qd, $J = 9.7, 6.5$ Hz, 2H), 2.30 (tt, $J = 8.2, 4.7$ Hz, 1H), 1.08 (dt, $J = 8.0, 3.2$ Hz, 2H), 1.02 – 0.91 (m, 2H)。

实施例 41



(1) 化合物 41-2 的制备:

将化合物 **13-8**(200 mg)、6-(2, 2-二氟乙基氨基)吡啶-3-硼酸(**41-1**, 108.86 mg)分散于 1,4-二氧六环中(5 mL), 加入醋酸钾(132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂(14.6 mg)和水(0.5 mL), 氮气保护下升温到 90℃ 反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析化合物 **41-2**。

(2) 化合物 41-3 的制备:

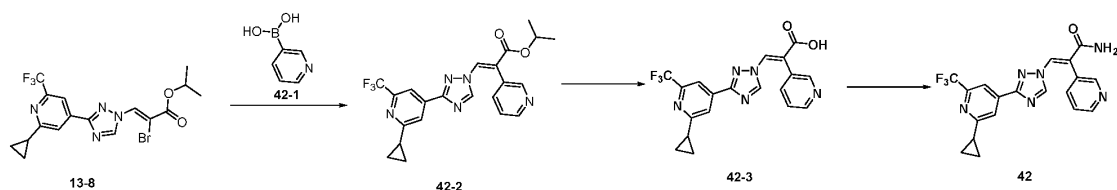
将化合物 **41-2**(120 mg)溶于四氢呋喃(4 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(28.9 mg)和水(4 mL)的溶液, 室温反应 4h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **41-3**, 直接用于下一步反应。

(3) 化合物 41 的制备:

将化合物 **41-3**(110.5 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(46.5 mg)、氯甲酸异丁酯(62.8 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(48.3 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **41**(40mg)。ESI-MS: $m/z = 480.31[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 6.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.09 (tt, $J = 56.6, 4.1$ Hz, 1H), 3.73 (tdd, $J = 15.4, 6.1, 4.1$ Hz, 2H), 2.31 (tt, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.08 (dt, $J = 8.0, 3.2$ Hz, 2H), 1.00 – 0.94 (m, 2H)。

实施例 42



(1) 化合物 42-2 的制备:

将化合物 **13-8** (200 mg)、吡啶-3-硼酸(**42-1**, 66.37 mg)分散于 1,4-二氧六环中(5 mL), 加入醋酸钾(132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂(14.6 mg)和水(0.5 mL), 氮气保护下升温到 90℃ 反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析化合物 **42-2**。

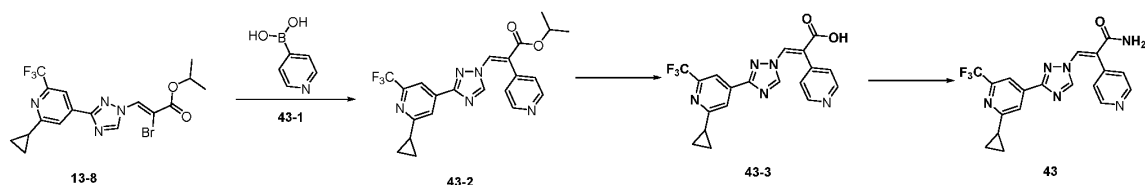
(2) 化合物 42-3 的制备:

将化合物 **42-2** (85 mg)溶于四氢呋喃(4 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(24.1 mg)和水(4 mL)的溶液, 室温反应 4h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **42-3**, 直接用于下一步反应。

(3) 化合物 42 的制备:

将化合物 **42-3** (76.28 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(38.4 mg)、氯甲酸异丁酯(51.9 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(39.9 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **42** (20mg)。ESI-MS: m/z = 401.32[M+H]⁺。

实施例 43



(1) 化合物 43-2 的制备:

将化合物 **13-8** (200 mg)、4-吡啶硼酸(**43-1**, 66.37 mg)分散于 1,4-二氧六环中(5 mL), 加入醋酸钾(132.5 mg)、Pd(dppf)Cl₂(14.6 mg)和水(0.5 mL), 氮气保护下升温到 90℃ 反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **43-2**。

(2) 化合物 43-3 的制备:

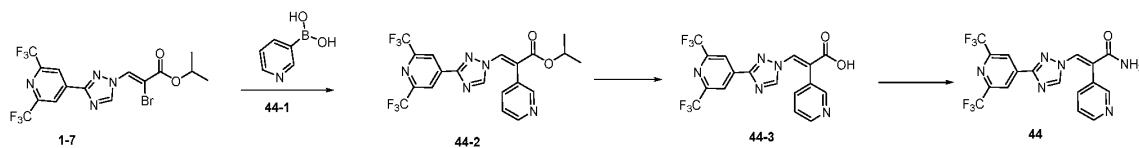
将化合物 **43-2** (120 mg)溶于四氢呋喃(4 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(34.06 mg)和水(4 mL)的溶液, 室温反应 4h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干

燥，过滤后减压蒸干得化合物 **43-3**，直接用于下一步反应。

(3) 化合物 **43** 的制备:

将化合物 **43-3**(108.4 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中，冰水浴下加入 N-甲基吗啉(54.6 mg)、氯甲酸异丁酯(73.7 mg)，搅拌 30 分钟，滴加氨水(56.7 mg)，冰水浴反应 10 分钟，加水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩至无液体流出，经制备液相纯化得化合物 **43**(60mg)。ESI-MS: $m/z = 401.24[M+H]^+$ 。

实施例 44



(1) 化合物 **44-2** 的制备:

将化合物 **1-7**(200 mg)、吡啶-3-硼酸(**44-1**，62.4 mg)分散于 1,4-二氧六环中(8 mL)，加入碳酸钾(175 mg)、Pd(dppf)Cl₂(15.5 mg)和水(0.8 mL)，氮气保护下升温到 90℃ 反应，TLC 检测至原料反应完全，反应液减压浓缩后柱层析纯化得化合物 **44-2**。

(2) 化合物 **44-3** 的制备:

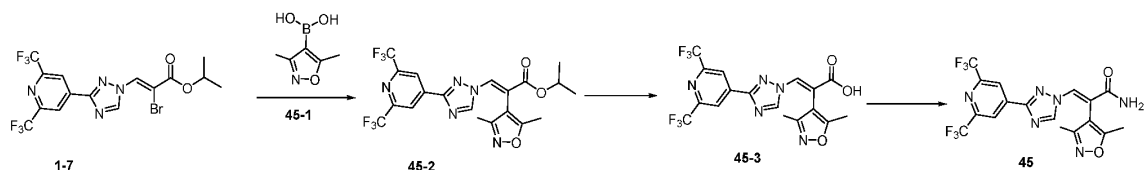
将化合物 **44-2**(100 mg)溶于四氢呋喃(5 mL)，冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(290 mg)和水(5 mL)的溶液，室温反应 2h，反应液用盐酸调节 pH 至 6-7，用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤后减压蒸干得化合物 **44-3**，直接用于下一步反应。

(3) 化合物 **44** 的制备:

将化合物 **44-3**(91 mg)分散于四氢呋喃(10 mL)中，冰水浴下加入 N-甲基吗啉(42.9 mg)、氯甲酸异丁酯(58 mg)，搅拌 30 分钟，滴加氨水(44.5 mg)，冰水浴反应 10 分钟，加水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩至无液体流出，经制备液相纯化得化合物 **44**(60mg)。ESI-MS: $m/z = 429.29[M+H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.70 (dt, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H).

实施例 45

**(1) 化合物 45-2 的制备:**

将化合物 **1-7** (200 mg)、3,5-二甲基异噁唑-4-硼酸(**45-1**, 71.6 mg)分散于 1,4-二氧六环中(8 mL), 加入碳酸钾(175 mg)、Pd(dppf)Cl₂(15.5 mg)和水(0.8 mL), 氮气保护下升温到 90℃ 反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析纯化得化合物 **45-2**。

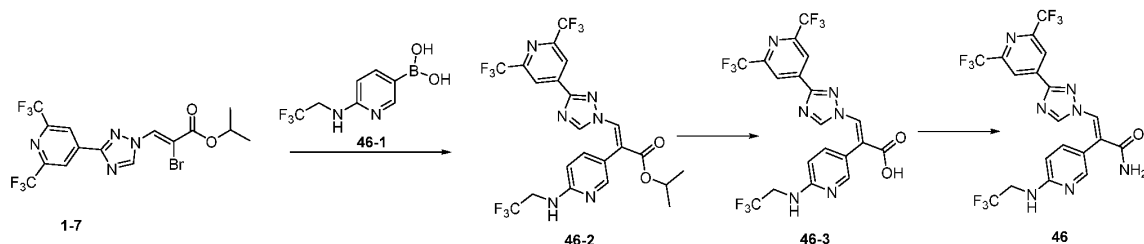
(2) 化合物 45-3 的制备:

将化合物 **45-2** (159 mg)溶于四氢呋喃(10 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(44.7 mg)和水(10 mL)的溶液, 室温反应 2h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **45-3**, 直接用于下一步反应。

(3) 化合物 45 的制备:

将化合物 **45-3** (145 mg)分散于四氢呋喃(10 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(65.7 mg)、氯甲酸异丁酯(88.7 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(68 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **45** (66mg)。ESI-MS: $m/z = 447.29[M+H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。

实施例 46**(1) 化合物 46-2 的制备:**

将化合物 **1-7** (250 mg)、6-(2,2,2 三氟乙基氨基)吡啶-3-硼酸(**46-1**, 140 mg)分散于 1,4-二氧六环中(8 mL), 加入碳酸钾(219 mg)、Pd(dppf)Cl₂(19.3 mg)和水(0.8 mL), 氮气保护下升温到 90℃ 反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析纯化得化合物 **46-2**。

(2) 化合物 46-3 的制备:

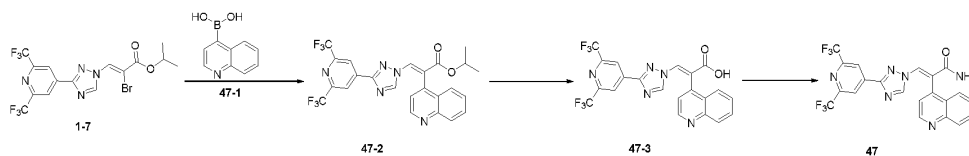
将化合物 **46-2**(220 mg)溶于四氢呋喃(10 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(48.7 mg)和水(10 mL)的溶液, 室温反应 2h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **46-3**, 直接用于下一步反应。

(3)化合物 46 的制备:

将化合物 **46-3**(203 mg)分散于四氢呋喃(10 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(78 mg)、氯甲酸异丁酯(106 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(81 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **46**(30mg)。ESI-MS: $m/z = 526.33[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.18 (qd, $J = 9.7, 6.4$ Hz, 2H)。

实施例 47



(1)化合物 47-2 的制备:

将化合物 **1-7**(200 mg)、4-喹啉硼酸(**47-1**, 87.7 mg)分散于 1,4-二氧六环中(8 mL), 加入醋酸钾(124 mg)、Pd(dppf)Cl₂(15.5 mg)和水(0.8 mL), 氮气保护下升温到 90℃ 反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析纯化得化合物 **47-2**。

(2)化合物 47-3 的制备:

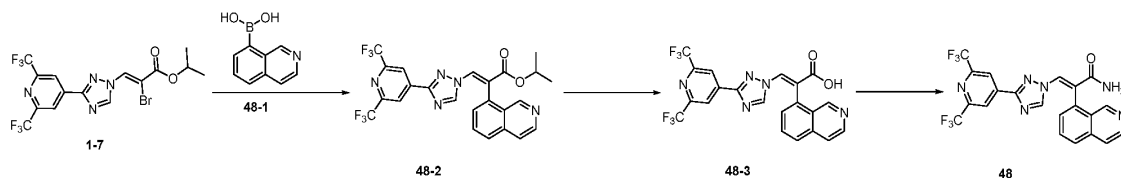
将化合物 **47-2**(200 mg)溶于四氢呋喃(10 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(48 mg)和水(10 mL)的溶液, 室温反应 2h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **47-3**, 直接用于下一步反应。

(3)化合物 47 的制备:

将化合物 **47-3**(184 mg)分散于四氢呋喃(10 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(77.7 mg)、氯甲酸异丁酯(105 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(80 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **47**(90mg)。ESI-MS: $m/z = 479.22 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.10 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.52 (ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H).

实施例 48



(1) 化合物 48-2 的制备:

将化合物 **1-7** (200 mg)、8-异喹啉硼酸(**48-1**, 87.7 mg)分散于 1,4-二氧六环中(8 mL), 加入醋酸钾(124 mg)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15.5 mg)和水(0.8 mL), 氮气保护下升温到 90°C 反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析纯化得化合物 **48-2**。

(2) 化合物 48-3 的制备:

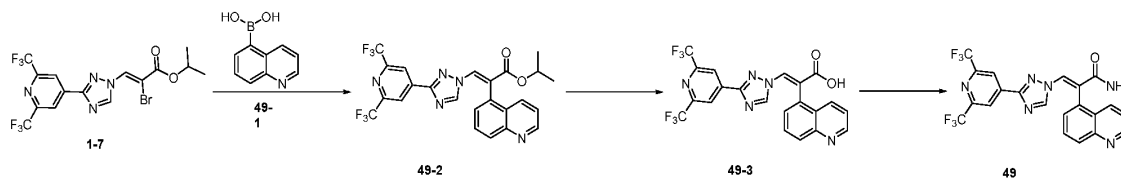
将化合物 **48-2** (170 mg)溶于四氢呋喃(10 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(41 mg)和水(10 mL)的溶液, 室温反应 2h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **48-3**, 直接用于下一步反应。

(3) 化合物 48 的制备:

将化合物 **48-3** (156 mg)分散于四氢呋喃(10 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(66 mg)、氯甲酸异丁酯(89 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(68 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **48** (45mg)。ESI-MS: $m/z = 479.24$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.10 (d, $J = 43.7$ Hz, 2H), 8.54 (d, $J = 37.6$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.99 – 7.81 (m, 2H), 7.66 (s, 3H), 7.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H)。

实施例 49



(1) 化合物 49-2 的制备:

将化合物 **1-7** (200 mg)、5-喹啉硼酸(**49-1**, 87.7 mg)分散于 1,4-二氧六环中(8 mL), 加入碳酸钾(175 mg)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15.5 mg)和水(0.8 mL), 氮气保护下升温到 90°C 反应, TLC 检测至

原料反应完全，反应液减压浓缩后柱层析纯化得化合物 **49-2**。

(2) 化合物 **49-3** 的制备:

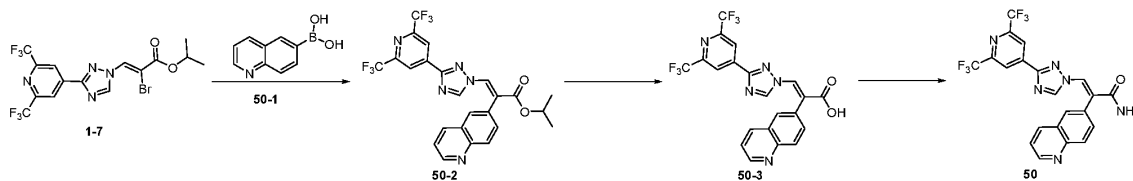
将化合物 **49-2** (200 mg) 溶于四氢呋喃 (10 mL)，冰水浴下滴加氢氧化锂水合物 (48 mg) 和水 (10 mL) 的溶液，室温反应 2h，反应液用盐酸调节 pH 至 6-7，用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤后减压蒸干得化合物 **49-3**，直接用于下一步反应。

(3) 化合物 **49** 的制备:

将化合物 **49-3** (184 mg) 分散于四氢呋喃 (10 mL) 中，冰水浴下加入 N-甲基吗啉 (77.7 mg)、氯甲酸异丁酯 (105 mg)，搅拌 30 分钟，滴加氨水 (80 mg)，冰水浴反应 10 分钟，加水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩至无液体流出，经制备液相纯化得化合物 **49** (62 mg)。
ESI-MS: $m/z = 479.25 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.93 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.18 (dd, $J = 18.0, 8.5$ Hz, 2H), 7.88 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.59 – 7.43 (m, 2H), 7.15 (s, 1H).

实施例 50



(1) 化合物 **50-2** 的制备:

将化合物 **1-7** (200 mg)、6-喹啉硼酸 (**50-1**, 87.7 mg) 分散于 1,4-二氧六环中 (8 mL)，加入碳酸钾 (175 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (15.5 mg) 和水 (0.8 mL)，氮气保护下升温到 90℃ 反应，TLC 检测至原料反应完全，反应液减压浓缩后柱层析纯化得化合物 **50-2**。

(2) 化合物 **50-3** 的制备:

将化合物 **50-2** (150 mg) 溶于四氢呋喃 (10 mL)，冰水浴下滴加氢氧化锂水合物 (36 mg) 和水 (10 mL) 的溶液，室温反应 2h，反应液用盐酸调节 pH 至 6-7，用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤后减压蒸干得化合物 **50-3**，直接用于下一步反应。

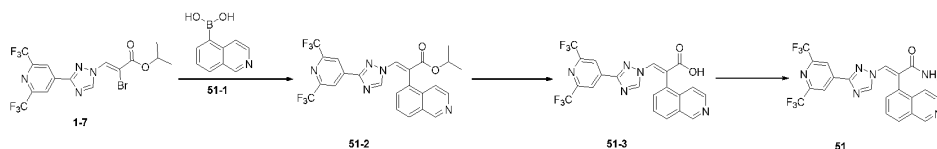
(3) 化合物 **50** 的制备:

将化合物 **50-3** (138 mg) 分散于四氢呋喃 (10 mL) 中，冰水浴下加入 N-甲基吗啉 (58 mg)、氯甲酸异丁酯 (78.7 mg)，搅拌 30 分钟，滴加氨水 (60.5 mg)，冰水浴反应 10 分钟，加水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩至无液体流出，经制备液相纯化得化合物 **50** (87 mg)。

ESI-MS: $m/z = 479.22 [M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.45 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.65 – 7.62 (m, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.19 (s, 1H).

实施例 51



(1) 化合物 51-2 的制备:

将化合物 **1-7** (200 mg)、5-喹啉硼酸(**51-1**, 87.7 mg)分散于 1,4-二氧六环中(8 mL), 加入碳酸钾(175 mg)、 Pd(dppf)Cl_2 (15.5 mg)和水(0.8 mL), 氮气保护下升温到 90°C 反应, TLC 检测至原料反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析纯化得化合物 **51-2**。

(2) 化合物 51-3 的制备:

将化合物 **51-2** (200 mg)溶于四氢呋喃(10 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(48 mg)和水(10 mL)的溶液, 室温反应 2h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **51-3**, 直接用于下一步反应。

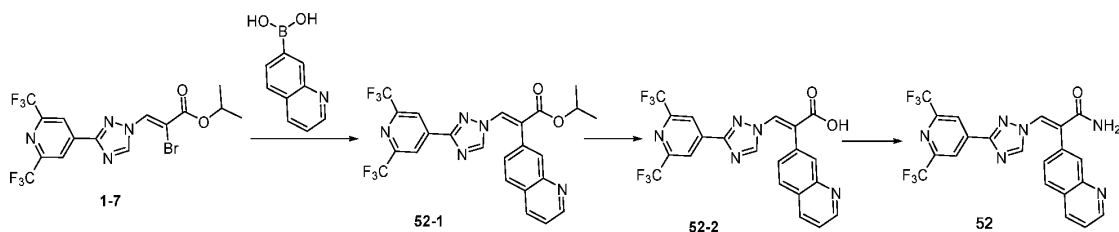
(3) 化合物 51 的制备:

将化合物 **51-3** (184 mg)分散于四氢呋喃(10 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(77.7 mg)、氯甲酸异丁酯(105 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(80 mg), 冰水浴反应 10 分钟, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得化合物 **51** (29mg)。

ESI-MS: $m/z = 479.23 [M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.39 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.90 – 7.49 (m, 6H), 7.16 (s, 1H).

实施例 52



(1) 化合物 52-1 的制备:

将化合物 **1-7**(300 mg)、5-喹啉硼酸(131.6 mg)分散于 1,4-二氧六环中(8 mL)，加入碳酸钾(263 mg)、Pd(dppf)Cl₂(23.2 mg)和水(0.8 mL)，氮气保护下升温到 90℃ 反应，反应完全，反应液减压浓缩后柱层析纯化得化合物 **52-1**。

(2) 化合物 **52-2** 的制备:

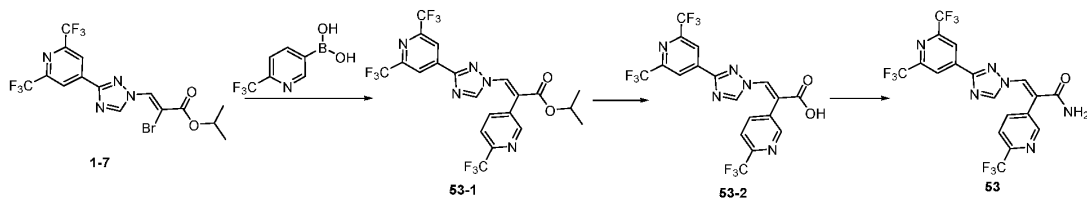
将化合物 **52-1**(200 mg)溶于四氢呋喃(10 mL)，冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(48 mg)和水(10 mL)的溶液，室温反应 2h，反应液用盐酸调节 pH 至 6-7，用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取，无水硫酸钠干燥，过滤后减压蒸干得化合物 **52-2**，直接用于下一步反应。

(3) 化合物 **52** 的制备:

将化合物 **52-2**(184 mg)分散于四氢呋喃(10 mL)中，冰水浴下加入 N-甲基吗啉(77.7 mg)、氯甲酸异丁酯(105 mg)，搅拌 30 分钟，滴加氨水(80 mg)冰水浴反应 10 分钟加水淬灭反应，用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩至无液体流出，经制备液相纯化得化合物 **52** 共 90 mg。ESI-MS: $m/z = 479.14 [M+H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.92 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H).

实施例 53



(1) 化合物 **53-1** 的制备:

将化合物 **1-7**(300 mg)、6-三氟甲基-3-吡啶硼酸(145 mg)分散于 1,4-二氧六环中(8 mL)，加入碳酸钾(138.2 mg)、Pd(dppf)Cl₂(23.2 mg)和水(0.8 mL)，氮气保护下升温到 90℃ 反应，反应完全，反应液减压浓缩后柱层析纯化得化合物 **53-1**。

(2) 化合物 **53-2** 的制备:

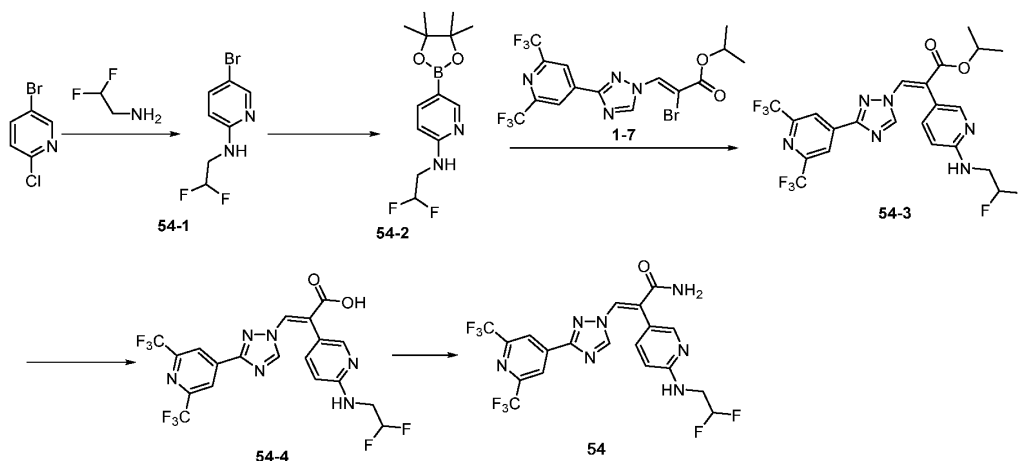
将化合物 **53-1**(300 mg)溶于四氢呋喃(10 mL)，冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(70 mg)和水(10 mL)的溶液，室温反应 3h，反应液用盐酸调节 pH 至 6-7，用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取，无水硫酸钠干燥，过滤后减压蒸干得化合物 **53-2**，直接用于下一步反应。

(3) 化合物 **53** 的制备:

化合物 **53-2**(276 mg)分散于四氢呋喃(10 mL)中,冰水浴下加入 N-甲基吗啉(112 mg)、氯甲酸异丁酯(152 mg),搅拌 30 分钟,滴加氨水(117 mg)冰水浴反应 10 分钟加水淬灭反应,用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩至无液体流出,经制备液相纯化得化合物 **53** 共 150mg。ESI-MS: $m/z = 497.05 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.22 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)。

实施例 54



(1)化合物 54-1 的制备:

将化合物 5-溴-2-氯吡啶(2.4 g)、2,2-二氟乙胺(1.76 g)分散于 1,4-二氧六环中(30 mL),加入双二亚苄基丙酮钯(420 mg)、1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁(710 mg)与叔丁醇钾(5.6 g),氮气保护下升温到 90℃ 反应,反应完全,反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **54-1**。

(2)化合物 54-2 的制备:

将化合物 **54-1**(200 mg)分散于 1,4-二氧六环(10 mL)中,加入联硼酸频那醇酯(236 mg)、乙酸钾(331 mg)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (62 mg),氮气保护下,90℃ 反应 3 小时。加水(10 mL)稀释,加入乙酸乙酯萃取(20 mL*2)萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩至无液体流出得化合物 **54-2**。

(3)化合物 54-3 的制备:

将化合物 **1-7**(332 mg)、**54-2**(240 mg)分散于 1,4-二氧六环中(10 mL),加入醋酸钾(207 mg)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (25.7 mg)和水(1 mL),氮气保护下升温到 90℃ 反应,反应完全,反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **54-3**。

(4)化合物 54-4 的制备:

将化合物 **54-3**(180 mg)溶于四氢呋喃(8 mL),冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(41 mg)和水(8

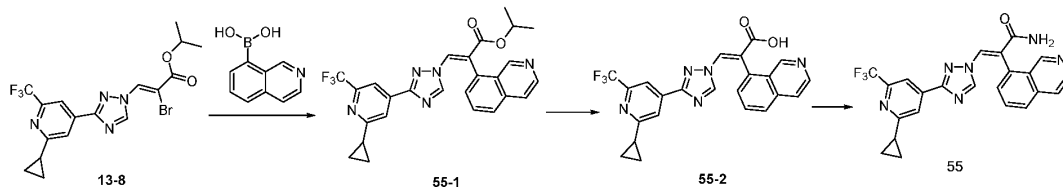
mL)的溶液, 室温反应 4h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **54-4**, 直接用于下一步反应。

(5) 化合物 **54** 的制备:

将化合物 **54-4**(166 mg)分散于四氢呋喃(10 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(66 mg)、氯甲酸异丁酯(89 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(69 mg)冰水浴反应 10 分钟加水淬灭反应, 用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得 73 mg 化合物 **54**。ESI-MS: $m/z = 508.16 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.87 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 – 7.19 (m, 3H), 6.64 (dd, $J = 8.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.08 (tt, $J = 56.6, 4.1$ Hz, 1H), 3.73 (tdd, $J = 15.4, 6.1, 4.2$ Hz, 2H)。

实施例 55



(1) 化合物 **55-1** 的制备:

将化合物 **13-8**(200 mg)、异喹啉-8-硼酸(93.4 mg)分散于 1,4-二氧六环中(5 mL), 加入碳酸钾(186.57 mg)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14.6 mg)和水(0.5 mL), 氮气保护下升温到 90°C 反应, 反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **55-1**。

(2) 化合物 **55-2** 的制备:

将化合物 **55-1**(170 mg)溶于四氢呋喃(4 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(43.4 mg)和水(4 mL)的溶液, 室温反应 4h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **55-2**, 直接用于下一步反应。

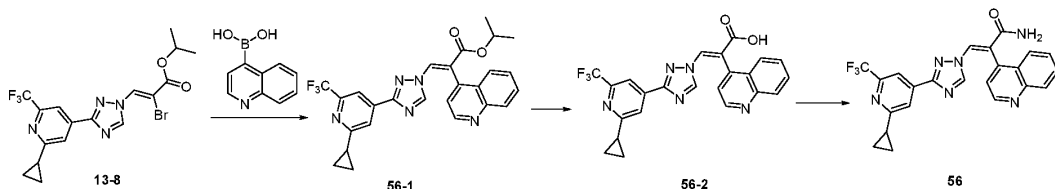
(3) 化合物 **55** 的制备:

将化合物 **55-2**(171.5 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉(76.8 mg)、氯甲酸异丁酯(103.8 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水(79.8 mg)冰水浴反应 10 分钟加水淬灭反应, 用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得 30mg 化合物 **55**。ESI-MS: $m/z = 451.23 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.12 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.01 – 7.76 (m, 2H), 7.71 – 7.47 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.03 (s, 1H),

2.18 (s, 1H), 1.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 0.84 (s, 2H).

实施例 56



(1) 化合物 56-1 的制备:

将化合物 **13-8** (200 mg)、喹啉-4-硼酸 (93.4 mg) 分散于 1,4-二氧六环中 (5 mL)，加入碳酸钾 (186.57 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (14.6 mg) 和水 (0.5 mL)，氮气保护下升温到 90℃ 反应，反应完全，反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **56-1**。

(2) 化合物 56-2 的制备:

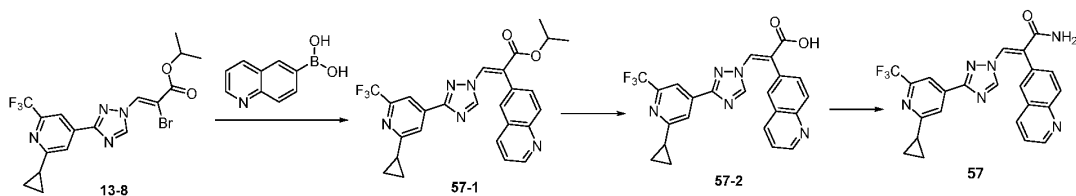
将化合物 **56-1** (160 mg) 溶于四氢呋喃 (4 mL)，冰水浴下滴加氢氧化锂水合物 (40.8 mg) 和水 (4 mL) 的溶液，室温反应 4h，反应液用盐酸调节 pH 至 6-7，用乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取，无水硫酸钠干燥，过滤后减压蒸干得化合物 **56-2**，直接用于下一步反应。

(3) 化合物 56 的制备:

将化合物 **56-2** (144.4 mg) 分散于四氢呋喃 (5 mL) 中，冰水浴下加入 N-甲基吗啉 (64.7 mg)、氯甲酸异丁酯 (87.4 mg)，搅拌 30 分钟，滴加氨水 (67.2 mg) 冰水浴反应 10 分钟加水淬灭反应，用乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩至无液体流出，经制备液相纯化得 60mg 化合物 **56**。ESI-MS: $m/z = 451.26 [M+H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 – 7.70 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 2.14 (tt, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 1H), 1.06 (dd, $J = 8.1, 3.0$ Hz, 2H), 0.90 – 0.75 (m, 2H).

实施例 57



(1) 化合物 57-1 的制备:

将化合物 **13-8**(200 mg)、喹啉-6-硼酸(93.4 mg)分散于 1,4-二氧六环中(5 mL)，加入碳酸钾(186.57 mg)、Pd(dppf)Cl₂(14.6 mg)和水(0.5 mL)，氮气保护下升温到 90℃ 反应，反应完全，反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **57-1**。

(2) 化合物 **57-2** 的制备:

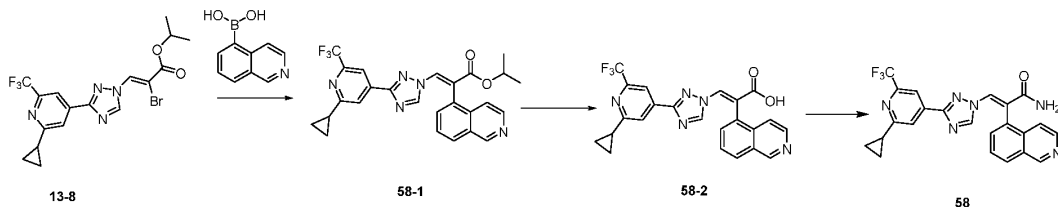
将化合物 **57-1**(150 mg)溶于四氢呋喃(4 mL)，冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(38.3 mg)和水(4 mL)的溶液，室温反应 4h，反应液用盐酸调节 pH 至 6-7，用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取，无水硫酸钠干燥，过滤后减压蒸干得化合物 **57-2**，直接用于下一步反应。

(3) 化合物 **57** 的制备:

将化合物 **57-2**(135.4 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中，冰水浴下加入 N-甲基吗啉(60.7 mg)、氯甲酸异丁酯(81.9 mg)，搅拌 30 分钟，滴加氨水(63 mg)冰水浴反应 10 分钟加水淬灭反应，用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩至无液体流出，经制备液相纯化得 30 mg 化合物 **57**。ESI-MS: $m/z = 451.21[M+H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.96 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.39 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 4H), 7.37 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 2.10 (ddd, $J = 8.2, 6.5, 4.1$ Hz, 1H), 1.03 – 0.98 (m, 2H), 0.82 – 0.77 (m, 2H)。

实施例 58



(1) 化合物 **58-1** 的制备:

将化合物 **13-8**(200 mg)、异喹啉-5-硼酸(93.4 mg)分散于 1,4-二氧六环中(5 mL)，加入碳酸钾(186.57 mg)、Pd(dppf)Cl₂(14.6 mg)和水(0.5 mL)，氮气保护下升温到 90℃ 反应，反应完全，反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **58-1**。

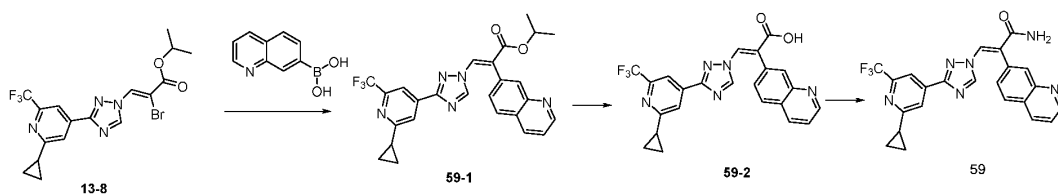
(2) 化合物 **58-2** 的制备:

将化合物 **58-1**(160 mg)溶于四氢呋喃(4 mL)，冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(40.8 mg)和水(4 mL)的溶液，室温反应 4h，反应液用盐酸调节 pH 至 6-7，用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取，无水硫酸钠干燥，过滤后减压蒸干得化合物 **58-2**，直接用于下一步反应。

(3) 化合物 58 的制备:

将化合物 **58-2** (144.4 mg) 分散于四氢呋喃 (5 mL) 中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉 (64.7 mg)、氯甲酸异丁酯 (87.4 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水 (67.2 mg) 冰水浴反应 10 分钟加水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得 40 mg 化合物 **58**。ESI-MS: $m/z = 451.20 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.39 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.2, 7.1$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 2.18 (tt, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 1.05 (dd, $J = 8.2, 2.9$ Hz, 2H), 0.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H)。

实施例 59**(1) 化合物 59-1 的制备:**

将化合物 **13-8** (200 mg)、喹啉-7-硼酸 (93.4 mg) 分散于 1,4-二氧六环中 (5 mL), 加入碳酸钾 (186.57 mg)、 Pd(dppf)Cl_2 (14.6 mg) 和水 (0.5 mL), 氮气保护下升温到 90°C 反应, 反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **59-1**。

(2) 化合物 59-2 的制备:

将化合物 **59-1** (145 mg) 溶于四氢呋喃 (4 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物 (37 mg) 和水 (4 mL) 的溶液, 室温反应 4h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **59-2**, 直接用于下一步反应。

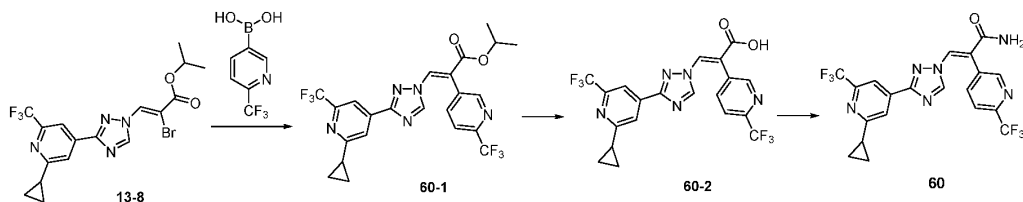
(3) 化合物 59 的制备:

将化合物 **59-2** (135.4 mg) 分散于四氢呋喃 (5 mL) 中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉 (60.6 mg)、氯甲酸异丁酯 (81.9 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水 (63 mg) 冰水浴反应 10 分钟加水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得 40 mg 化合物 **59**。ESI-MS: $m/z = 451.22 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.93 (dd, $J = 4.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.44 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 3H), 7.46 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 2.12 (tt, $J = 8.4, 4.7$ Hz, 1H),

1.01 (dt, $J = 8.1, 3.3$ Hz, 2H), 0.83 – 0.77 (m, 2H).

实施例 60



(1) 化合物 60-1 的制备:

将化合物 **13-8** (200 mg)、6-三氟甲基吡啶-3-硼酸 (103.1 mg) 分散于 1,4-二氧六环中 (5 mL), 加入碳酸钾 (186.57 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (14.6 mg) 和水 (0.5 mL), 氮气保护下升温到 90°C 反应, 反应完全, 反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **60-1**。

(2) 化合物 60-2 的制备:

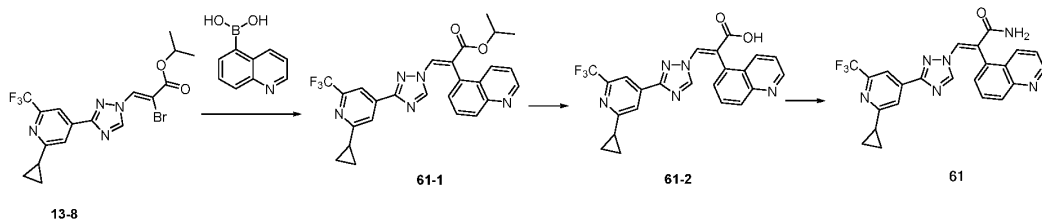
将化合物 **60-1** (130 mg) 溶于四氢呋喃 (4 mL), 冰水浴下滴加氢氧化锂水合物 (32 mg) 和水 (4 mL) 的溶液, 室温反应 4h, 反应液用盐酸调节 pH 至 6-7, 用乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸干得化合物 **60-2**, 直接用于下一步反应。

(3) 化合物 60 的制备:

将化合物 **60-2** (117.3 mg) 分散于四氢呋喃 (5 mL) 中, 冰水浴下加入 N-甲基吗啉 (50.6 mg)、氯甲酸异丁酯 (68.3 mg), 搅拌 30 分钟, 滴加氨水 (52.5 mg) 冰水浴反应 10 分钟加水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL*2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至无液体流出, 经制备液相纯化得 45mg 化合物 **60**。ESI-MS: $m/z = 469.19[M+H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.04 – 7.94 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 2.24 (tt, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 1H), 1.06 (dt, $J = 8.0, 3.3$ Hz, 2H), 0.99 – 0.86 (m, 2H)。

实施例 61



(1) 化合物 61-1 的制备:

将化合物 **13-8** (200 mg)、喹啉-5-硼酸 (93.4 mg) 分散于 1,4-二氧六环中 (5 mL), 加入碳酸钾

(186.57 mg)、Pd(dppf)Cl₂(14.6 mg)和水(0.5 mL)，氮气保护下升温到 90℃ 反应，反应完全，反应液减压浓缩后柱层析得化合物 **61-1**。

(2) 化合物 **61-2** 的制备:

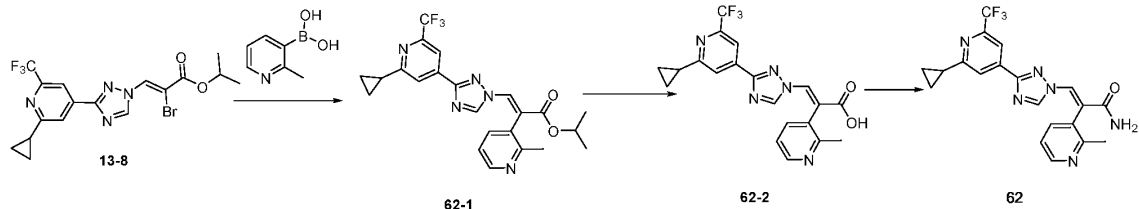
将化合物 **61-1**(220 mg)溶于四氢呋喃(4 mL)，冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(56.6 mg)和水(4 mL)的溶液，室温反应 4h，反应液用盐酸调节 pH 至 6-7，用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取，无水硫酸钠干燥，过滤后减压蒸干得化合物 **61-2**，直接用于下一步反应。

(3) 化合物 **61** 的制备:

将化合物 **61-2**(203.1 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中，冰水浴下加入 N-甲基吗啉(91 mg)、氯甲酸异丁酯(123 mg)，搅拌 30 分钟，滴加氨水(94 mg)冰水浴反应 10 分钟加水淬灭反应，用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩至无液体流出，经制备液相纯化得 70 mg 化合物 **61**。ESI-MS: $m/z = 451.21[M+H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 (dd, $J = 4.1, 1.7$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.18 – 8.08 (m, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.5, 7.1$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.5, 4.1$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.16 (tt, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 1.06 (dd, $J = 8.2, 2.8$ Hz, 2H), 0.85 (q, $J = 4.2$ Hz, 2H)。

实施例 62



(1) 化合物 **62-1** 的制备:

将化合物 **13-8**(200 mg)、2-甲基吡啶-3-硼酸(73.95 mg)分散于 1,4-二氧六环中(5 mL)，加入碳酸钾(186.6 mg)、Pd(dppf)Cl₂(14.6 mg)和水(0.5 mL)，氮气保护下升温到 90℃ 反应，反应完全，反应液减压浓缩后柱层析纯化得化合物 **62-1**。

(2) 化合物 **62-2** 的制备:

将化合物 **62-1**(140 mg)溶于四氢呋喃(5 mL)，冰水浴下滴加氢氧化锂水合物(38.5 mg)和水(5 mL)的溶液，室温反应 2h，反应液用盐酸调节 pH 至 6-7，用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取，无水硫酸钠干燥，过滤后减压蒸干得化合物 **62-2**，直接用于下一步反应。

(3) 化合物 **62** 的制备:

将化合物 **62-2**(124.6 mg)分散于四氢呋喃(5 mL)中,冰水浴下加入 N-甲基吗啉(60.7 mg)、氯甲酸异丁酯(81.9 mg),搅拌 30 分钟,滴加氨水(63 mg)冰水浴反应 10 分钟加水淬灭反应,用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩至无液体流出,经制备液相纯化得化合物 **62** (72 mg)。ESI-MS: $m/z = 415.27[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.52 (dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.50 (dt, $J = 4.4, 2.4$ Hz, 2H), 7.29 (dd, $J = 7.6, 4.9$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.27 – 2.23 (m, 1H), 1.09 (dt, $J = 8.3, 3.2$ Hz, 2H), 0.96 – 0.90 (m, 2H)。

试验例 1、体外细胞增殖抑制活性

1.1 Jurkat 细胞增殖抑制活性测定

取处于生长状态良好的 Jurkat 细胞,收集至离心管,调整细胞密度至 5×10^4 个/mL,接种于 96 孔板上(100 μ L/孔),细胞培养箱中培养过夜,使用纳升加样仪进行化合物加样,使化合物终浓度为 1000 nM-0.46 nM,2 个复孔,同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 72 小时后,加入检测试剂 CCK-8(厂家:北京同仁化学,10 μ L/孔),细胞培养箱中孵育 2 小时后,Envision 酶标仪 450nm 处检测其吸光值,四参数分析,拟合量效曲线,计算 IC_{50} 。

1.2 OCI-LY10 细胞增殖抑制活性测定

取处于生长状态良好的 OCI-LY10 细胞,收集至离心管,调整细胞密度至 9×10^4 个/mL,接种于 96 孔板上(100 μ L/孔),细胞培养箱中培养过夜,使用纳升加样仪进行化合物加样,使化合物终浓度为 1000 nM-0.46 nM,2 个复孔,同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 72 小时后,加入检测试剂 CCK-8(厂家:北京同仁化学,10 μ L/孔),细胞培养箱中孵育 2 小时后,Envision 酶标仪 450nm 处检测其吸光值,四参数分析,拟合量效曲线,计算 IC_{50} 。

1.3 RPMI-8226 细胞增殖抑制活性测定

取处于生长状态良好的 RPMI-8226 细胞,收集至离心管,调整细胞密度,接种于 96 孔板上,细胞培养箱中培养过夜,使用纳升加样仪进行化合物加样,设置对照。细胞培养箱中继续培养,加入检测试剂,细胞培养箱中孵育一段时间后,Envision 酶标仪检测其吸光值,四参数分析,拟合量效曲线,计算 IC_{50} 。

具体结果见表 1,针对 Jurkat 细胞增殖抑制活性,其中 A 表示 $\text{IC}_{50} \leq 20$ nM; 针对 OCI-LY10 细胞增殖抑制活性,+表示 $\text{IC}_{50} \leq 40$ nM。

表 1: 化合物活性测试结果

化合物编号	Jurkat 细胞增殖抑制活性 (IC ₅₀ , nM)	OCI-LY10 细胞增殖抑制活性 (IC ₅₀ , nM)
1	A	+
2	A	+
3	A	+
4	A	+
5	A	+
10	A	+
11	A	+
13	A	+
14	A	+
15	A	+
16	A	+
17	A	+
25	A	+
26	A	+
30	A	+
32	A	+
33	A	+
36	A	+
37	A	+
38	A	+
39	A	+
40	A	+
41	A	+
43	A	+
46	A	+
53	A	+
54	A	+
57	A	+
59	A	+
60	A	+

本申请的化合物在体外细胞增殖抑制活性试验中显示出良好的结果。

试验例 2、体外肝微粒体稳定性

肝微粒体温孵样本制备为混合 PBS 缓冲液(pH=7.4)、肝微粒体溶液(0.5mg/mL)、受试化合物及 NADPH+MgCl₂ 溶液于 37℃ 及 300rpm 孵育 1 小时。0 小时样本制备为混合 PBS 缓冲液(pH=7.4)、肝微粒体溶液(0.5mg/mL)、受试化合物。样本加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀制备上清液，稀释后用于 LC/MS/MS 测定，试验结果见表 2。

表 2 相关化合物体外各种属肝微粒体代谢稳定性

化合物编号	小鼠肝微粒体	人肝微粒体
	60min 剩余量(%)	
1	97.97%	101.38%
2	87.82%	92.23%
3	94.26%	95.65%
4	93.27%	100.33%
5	99.03%	97.64%
8	98.98%	101.7%
10	93.99%	95.75%
11	89.63%	86.18%
13	91.15%	93.23%
14	83.14%	80.48%
15	88.38%	87.55%
16	90.60%	88.75%
17	95.11%	93.92%
21	99.28%	94.26%
25	94.66%	110.48%
26	90.27%	96.64%
27	94.24%	102.54%
30	89.94%	98.75%
32	95.08%	100.32%
33	98.21%	104.79%
34	87.79%	101.21%
38	83.25%	102.40%
39	89.18%	106.91%

本申请的化合物在肝微粒体稳定性试验中显示出良好的性质。

试验例 3、体内药代动力学

3.1 小鼠药代动力学

ICR 小鼠，体重 18~22 g，适应 3~5 天后，随机分组，每组 9 只，按 3mg/kg 剂量灌胃。

采血时间点 15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h，于眼眶取血制备待测血浆样品。

吸取 20 μ L 待测血浆样品和标曲样品，加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀得到上清液，稀释后用于 LC/MS/MS 测定。

采用非房室模型拟合药代参数，试验结果见表 3。

表 3

化合物编号	小鼠单次静注 1mpk				小鼠灌胃 3mpk					
	AUC (0-24) (h*ng/mL)	AUC (0-∞) h*ng/mL	t1/2 (h)	CL (L/h/kg)	AUC (0-24) (h*ng/mL)	AUC (0-∞) (h*ng/mL)	Tmax (h)	t1/2 (h)	Cmax (ng/mL)	绝对生物利用度 F(%)
2	874	879	1.26	1.14	2726	2731	3.0	2.57	483	103.93%
3	1544	1574	1.66	0.635	5277	5296	3.0	2.80	681	113.9%
15	1619	1629	1.34	0.614	4604	4654	3.0	3.48	599	94.77%
21	1629	1633	3.02	0.61	4754	4759	1.0	2.35	871	97.31%
38	1037	1044	1.41	0.958	3485	3804	1.0	2.55	874	112.06%

本申请的化合物在药代动力学试验中显示出良好的性质,包括但不限于具有良好的生物利用度、AUC 等。

3.2 小鼠脑分布

ICR 小鼠, 体重 20~26 g, 适应 3~5 天后, 随机分组, 每组 3 只, 按 5mg/kg 剂量灌胃。

采血时间点 3h, 于眼眶取血制备待测血浆样品。同时相应取出各个时间点的脑组织并称重匀浆。

吸取 20μL 待测血浆及组织匀浆样品和标曲样品, 加入乙腈溶液经蛋白沉淀得到上清液, 稀释后用于 LC/MS/MS 测定并计算脑血比。

本申请的化合物脑血比数值小于 1, 显示出入脑量低的结果。

试验例 4、体内药效学

对 OCI-LY10 人弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 NOD-SCID 小鼠皮下移植瘤模型药效评价

(1)在 SPF 级雌性 NOD-SCID 小鼠(来源: 江苏华创信诺医药科技有限公司)右侧腋窝皮下接种 OCI-LY10 人弥漫性大 B 细胞淋巴瘤细胞, 1×10^7 个/小鼠。待肿瘤平均体积达 200mm^3 左右时, 将动物分组, 组别分为对照组(溶媒对照组)和治疗组(化合物组)。

给药剂量包括 1mg/kg, 2mg/kg 和 4mg/kg, 给药频次为每天 1 次, 分组当天为第 0 天, 分组第 0 天开始灌胃给药, 连续给药 21 天;

或者, 给药剂量 4 mg/kg, 给药频次为每周 5 次, 分组当天为第 0 天, 分组第 0 天开始灌胃给药, 每周五次连续两周。

每 3 天测 1 次瘤体积, 同时称小鼠体重, 记录数据; 每日观察与记录小鼠一般表现。实验结束后剥取肿瘤并称重、拍照。

检测指标及计算公式如下:

肿瘤体积, $\text{TV}(\text{mm}^3) = 1/2 \times (a \times b^2)$; 其中, a 为肿瘤长径, b 为肿瘤短径。

相对肿瘤体积, $\text{RTV} = \text{TV}_t / \text{TV}_0$; 其中, TV_0 为第 0 天肿瘤体积, TV_t 为每一次测量时的肿

瘤体积。

相对肿瘤增殖率， $T/C(\%)=T_{RTV}/C_{RTV} \times 100\%$ ；其中， T_{RTV} 为治疗组 RTV； C_{RTV} 为溶媒对照组 RTV。

肿瘤生长抑制率， $TGI(\%)=(1 - TW/TW_0) \times 100\%$ ；其中，TW 为治疗组瘤重， TW_0 为溶媒对照组瘤重。

体重变化率， $WCR(\%)=(W_t-W_{t_0})/W_{t_0} \times 100\%$ ；其中， W_{t_0} 为第 0 天小鼠体重， W_t 为每一次测量时的小鼠体重。

具体试验结果见表 4 及表 5。

表 4 对 OCI-LY10 细胞(NOD-SCID)小鼠皮下移植瘤的影响

化合物	剂量	试验第 21 天		试验第 23 天		TGI(%)
		TV(mm ³) (mean±SD)	RTV (mean±SD)	T/C(%)	体重变化率 (%)(mean±SD)	
对照组	N/A	2260±850	10.8±4.3	----	9.9±4.7	----
化合物 21	2mg/kg	520±178	2.4±0.4	22.2%	-2.0±6.5	89.3%*
化合物 25	4mg/kg	360±105	1.8±0.6	16.7%	1.7±5.3	91.1%*

注：与对照组比较，* p<0.05，** p<0.01。

表 5 对 OCI-LY10 细胞(NOD-SCID)小鼠皮下移植瘤的影响

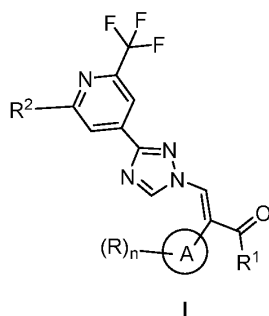
组别	剂量	试验第 18 天		试验第 21 天		TGI(%)
		TV(mm ³) (mean±SD)	RTV (mean±SD)	T/C(%)	体重变化率 (%)(mean±SD)	
对照组	N/A	1525±586	7.8±3.5	----	7.9±1.0	----
化合物 11	4mg/kg	326±52	1.7±0.2	21.8%	0.6±8.1	89.7%**

注：与对照组比较，** p<0.01。

本申请的化合物在试验中无明显毒性，结果显示出良好的肿瘤生长抑制率。

权利要求书

1. 式 I 化合物、其药学上可接受的盐、或其立体异构体：



其中，

R^1 选自 $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{1-6} 烷基-NH-或 $(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ N-；

环 A 选自 C_{6-10} 芳环基或 5-10 元杂芳环基；

R 选自卤素、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{1-6} 烷基-S-、卤代 C_{1-6} 烷基-O-、卤代 C_{1-6} 烷基-S-、卤代 C_{1-6} 烷基、3-10 元杂环烷基取代的 C_{1-6} 烷基、 R^aNH -或 $(R^a)_2N$ -；

R^a 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3-10 元杂环烷基，所述 R^a 任选地被一个或多个选自卤素、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基 O-或 5-6 元杂环烷基的基团取代；

n 选自 0、1、2、3 或 4；

R^2 选自环丙基或三氟甲基。

2. 如权利要求 1 所述的式 I 化合物、其药学上可接受的盐、或其立体异构体，所述 R^1 选自 $-NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基-O-或 C_{1-4} 烷基-NH-或 $(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ N-；

或者，所述 R^1 选自 $-NH_2$ 、 C_{1-3} 烷基-O-或 C_{1-3} 烷基-NH-或 $(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ N-；

或者，所述 R^1 选自 $-NH_2$ 、异丙基-O-或甲基-NH-；

或者，所述 R^1 选自 $-NH_2$ 、或异丙基-O-；

或者，所述 R^1 选自 $-NH_2$ 。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的式 I 化合物、其药学上可接受的盐、或其立体异构体，所述环 A 选自苯基或 5-10 元杂芳环基；

或者，所述环 A 选自 5 元、6 元、7 元、8 元、9 元或 10 元杂芳环基；

或者，所述环 A 选自 5-6 元或 9-10 元杂芳环基；

或者，所述环 A 选自 10 元杂芳环基；

或者，所述环 A 选自 5-6 元杂芳环基；

或者，所述环 A 选自 6 元杂芳环基；

或者,所述环 A 选自嘧啶基、吡啶基、吡唑基、异噻唑基、噻唑基、喹啉基、吲唑基、呋嗪基、噻唑基、呋喃基、吡喃基、噻吩基、吡咯基、吡嗪基、异噻唑基、噻唑基、吲哚基、萘啶基、异喹啉基、喹唑啉基或苯并呋喃基;

或者, 所述环 A 选自嘧啶基、吡啶基、吡唑基、异噻唑基、喹啉基、吲唑基、萘啶基或异喹啉基;

或者, 所述环 A 选自嘧啶基或吡啶基;

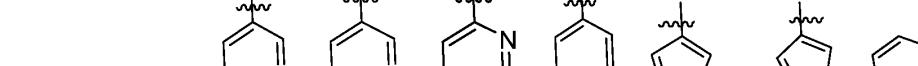
或者, 所述环 A 选自嘧啶基;

或者，所述环 A 选自吡啶基；

或者, 所述环 A 选自吡唑基或异噁唑基;

或者, 所述环 A 选自噻啉基、吡啶基、萘啶基或异噻啉基;

或者, 所述环 A 选自



4. 如权利要求 1-3 任一项所述的式 I 化合物、其药学上可接受的盐、或其立体异构体, 所述 R 选自卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基-O-、C₁₋₄ 烷基-S-、卤代 C₁₋₄ 烷基-O-、卤代 C₁₋₄ 烷基-S-、卤代 C₁₋₄ 烷基、R^aNH-或(R^a)₂N-;

或者, 所述 R 选自卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基-O-、C₁₋₃ 烷基-S-、卤代 C₁₋₃ 烷基-O-、卤代 C₁₋₃ 烷基-S-、卤代 C₁₋₃ 烷基、R^aNH-或(R^a)₂N-;

或者, 所述 R 选自氟、氯、CN、OH、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基-O-、卤代 C₁₋₃ 烷基或 R^aNH-

或者, 所述 R 选自氟、CN、NH₂、甲基、甲氧基、三氟甲基或 R^aNH-;

[illegible]

5. 如权利要求 1-4 任一项所述的式 I 化合物、其药学上可接受的盐、或其立体异构体，所述 R^a 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述 R^a 任选地被一个或多个选自卤素、CN、OH、 NH_2 或 5-6 元杂环烷基的基团取代；

或者，所述 R^a 选自 C_{1-3} 烷基、 C_{5-6} 环烷基或 5-6 元杂环烷基，所述 R^a 任选地被一个或多个选自卤素、CN、OH、 NH_2 或 5-6 元杂环烷基的基团取代；

或者，所述 R^a 选自 C_{1-3} 烷基或 5-6 元杂环烷基，所述 R^a 任选地被一个或多个选自卤素、CN、OH、 NH_2 或 5-6 元杂环烷基的基团取代；

或者，所述 R^a 选自 C_{1-3} 烷基或 6 元杂环烷基，所述 R^a 任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、CN、OH、 NH_2 或 6 元杂环烷基的基团取代；

或者，所述 R^a 选自甲基、乙基、丙基或四氢吡喃基，所述 R^a 任选地被一个或多个氟或二氧六环取代；

或者，所述 R^a 选自 FCH_2CH_2- 、 F_2CHCH_2- 、 F_3CCH_2- 、 $CF_3CH(CH_3)-$ 、 $CH_3CF_2CH_2-$ 、四氢吡喃基或二氧六环- CH_2- 。

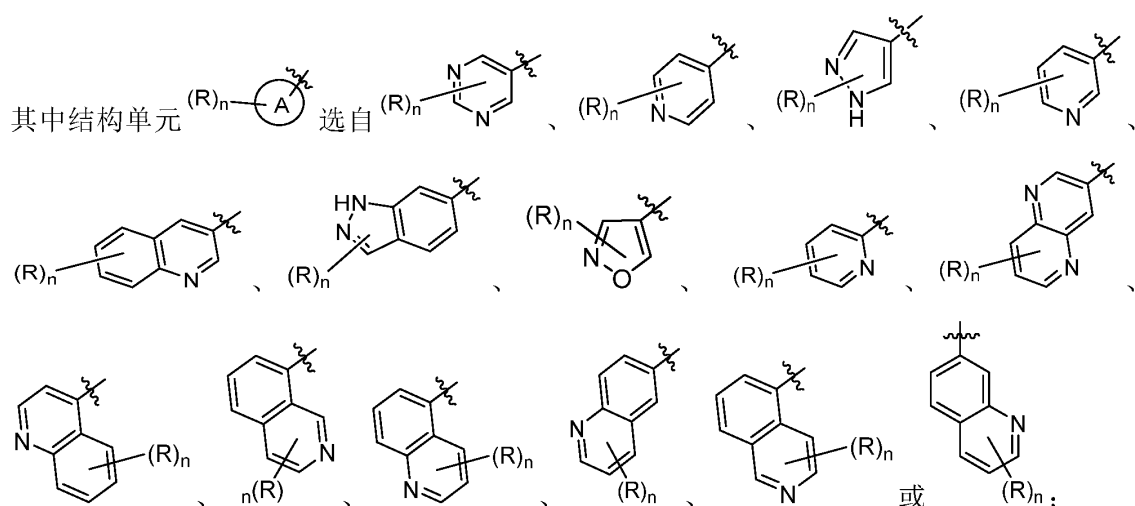
6. 如权利要求 1-5 任一项所述的式 I 化合物、其药学上可接受的盐、或其立体异构体，其中 n 选自 0、1、2 或 3；

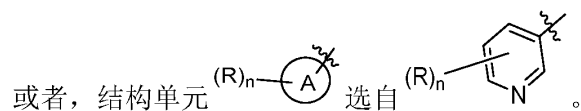
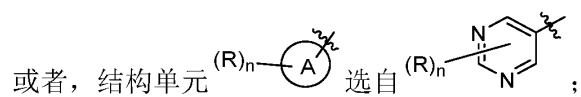
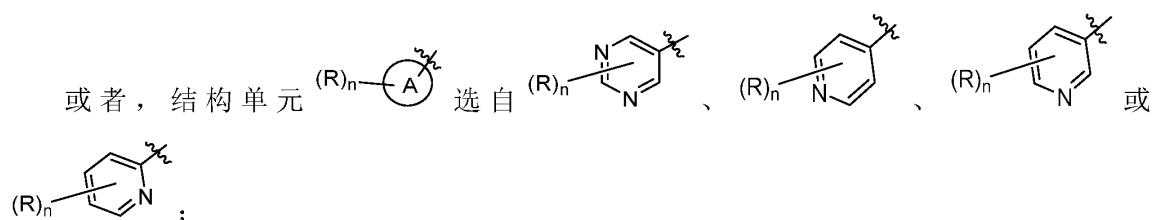
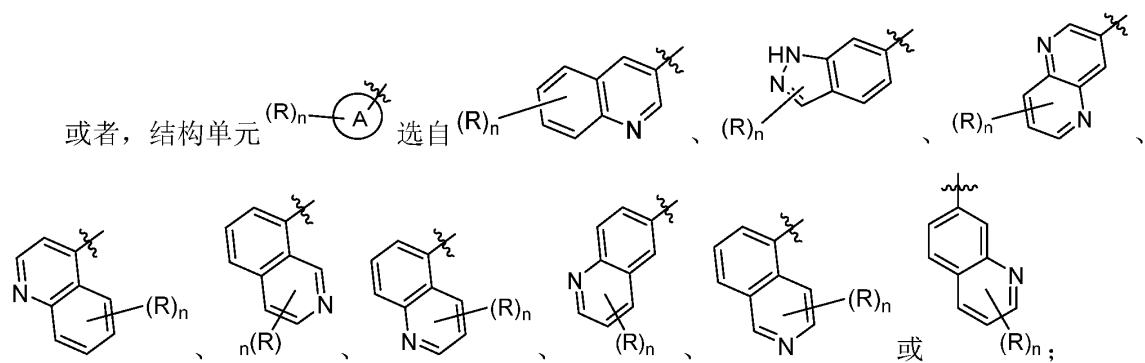
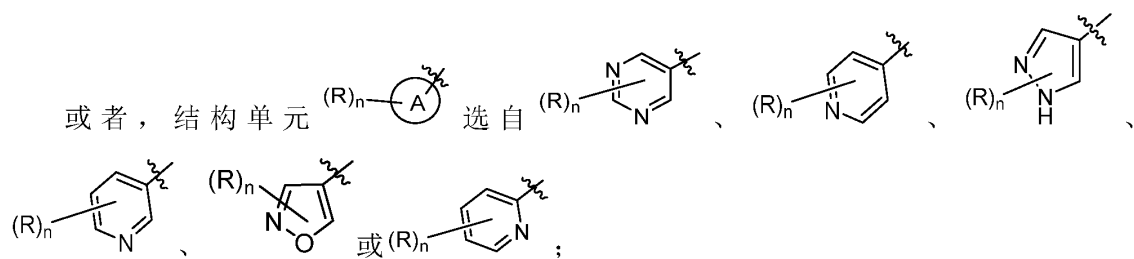
或者， n 选自 0、1 或 2；

或者， n 选自 0 或 1。

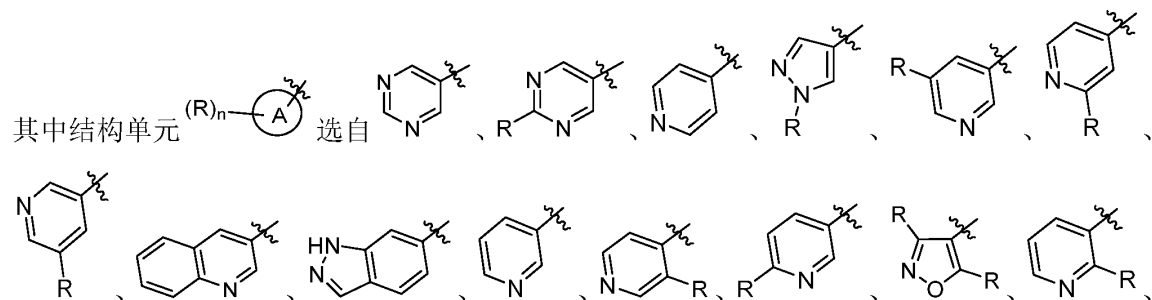
7. 如权利要求 1-6 任一项所述的式 I 化合物、其药学上可接受的盐、或其立体异构体，其中 R^2 选自环丙基。

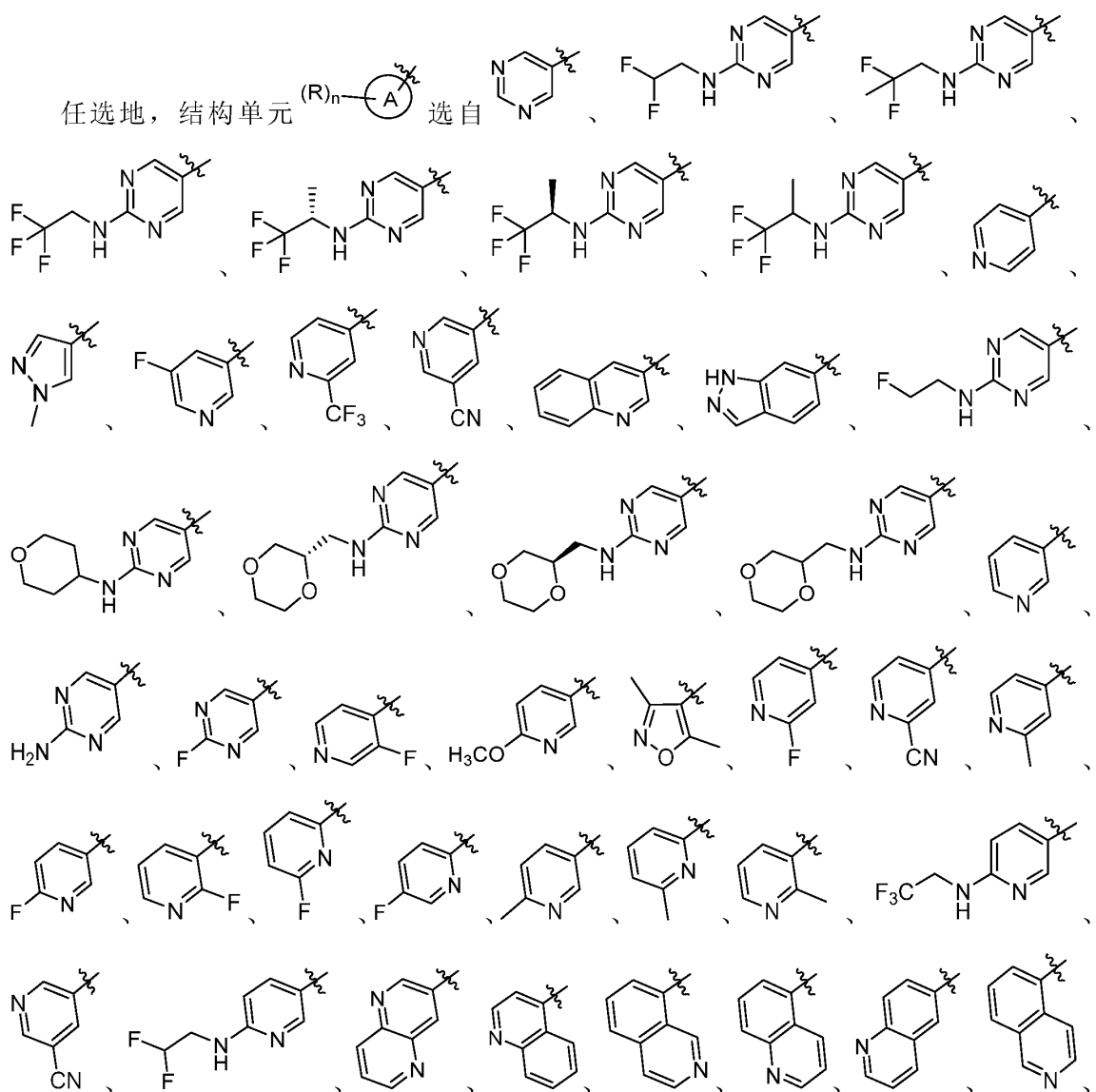
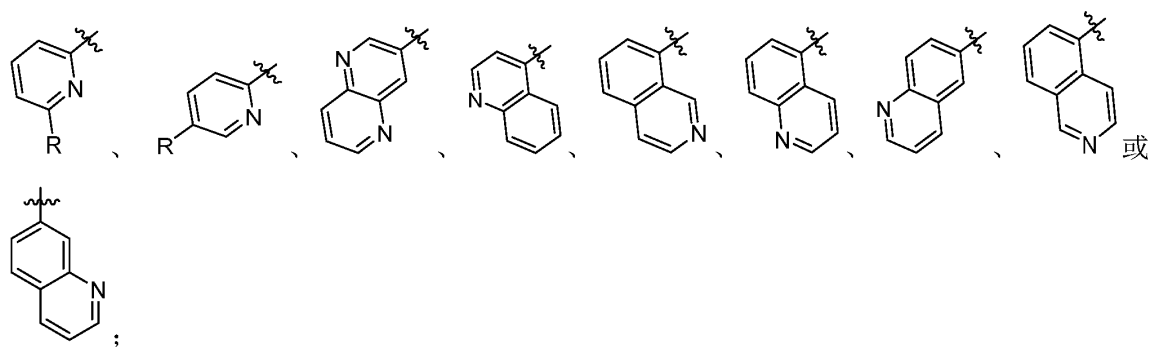
8. 如权利要求 1-7 任一项所述的式 I 化合物、其药学上可接受的盐、或其立体异构体，

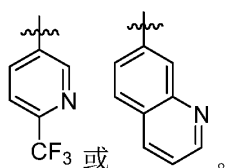




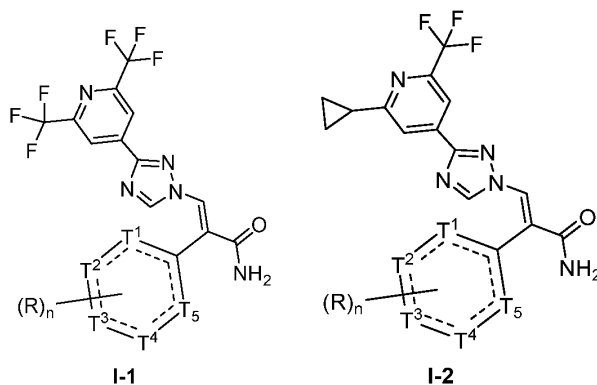
9. 如权利要求 1-8 任一项所述的式 I 化合物、其药学上可接受的盐、或其立体异构体,







10. 如权利要求 1-9 任一项所述的式 I 化合物、其药学上可接受的盐、或其立体异构体，选自式 I-1、I-2 化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体



T¹、T²、T³、T⁴ 或 T⁵ 分别独立地选自键、O、S、N 或 CH，其中不超过一个选自键，至少一个选自 N；

表示单键或双键；

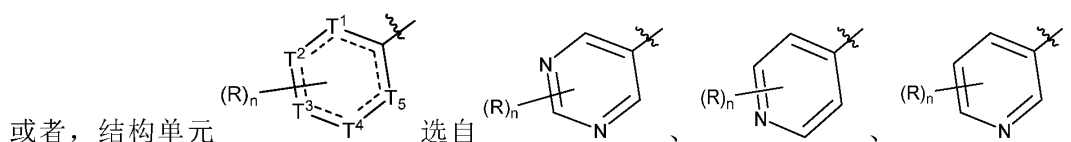
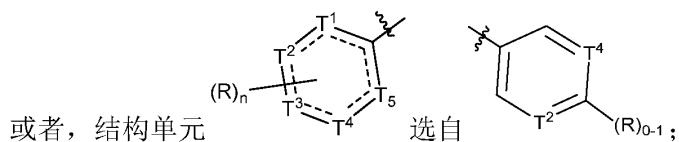
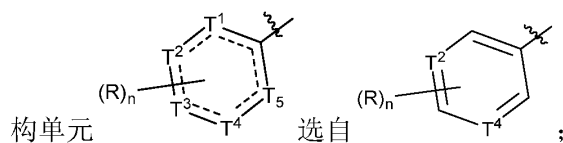
任选地，T¹、T²、T³、T⁴ 或 T⁵ 分别独立地选自 N 或 CH，至少一个选自 N；

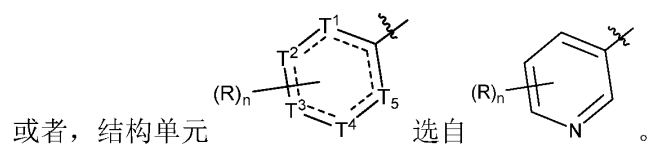
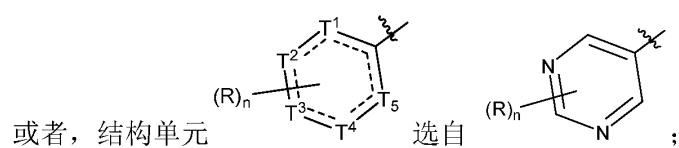
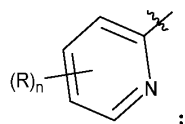
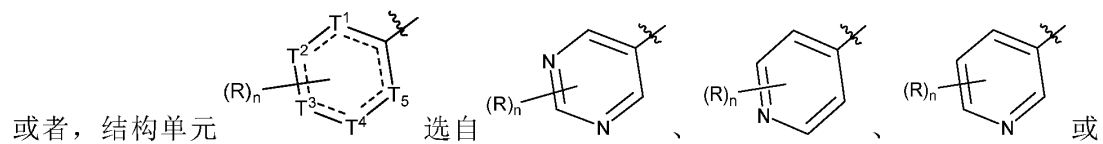
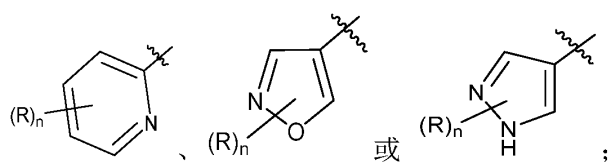
或者，T² 及 T⁴ 选自 N，T¹、T³ 及 T⁵ 选自 CH；

或者，T³ 选自 N，T¹、T²、T⁴ 及 T⁵ 选自 CH；

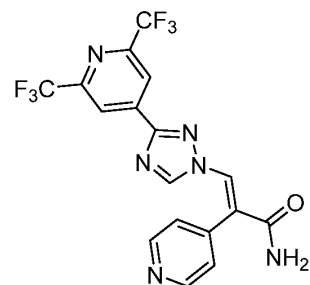
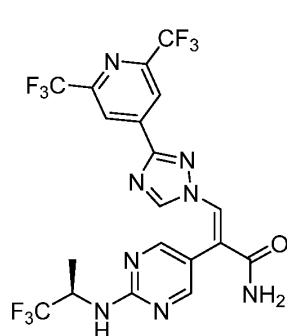
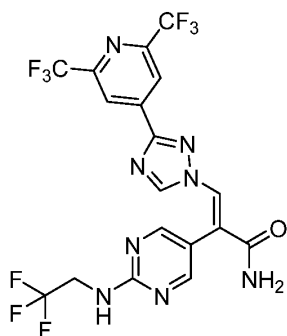
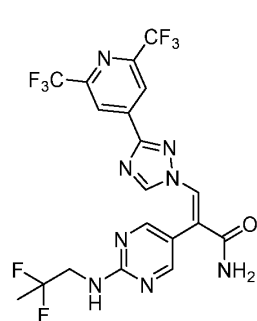
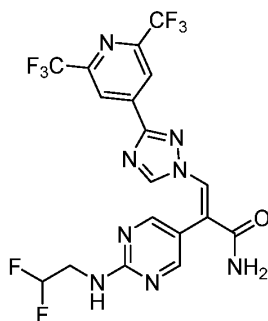
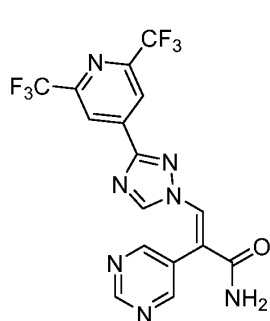
或者，T² 选自 N，T¹、T³、T⁴ 及 T⁵ 选自 CH。

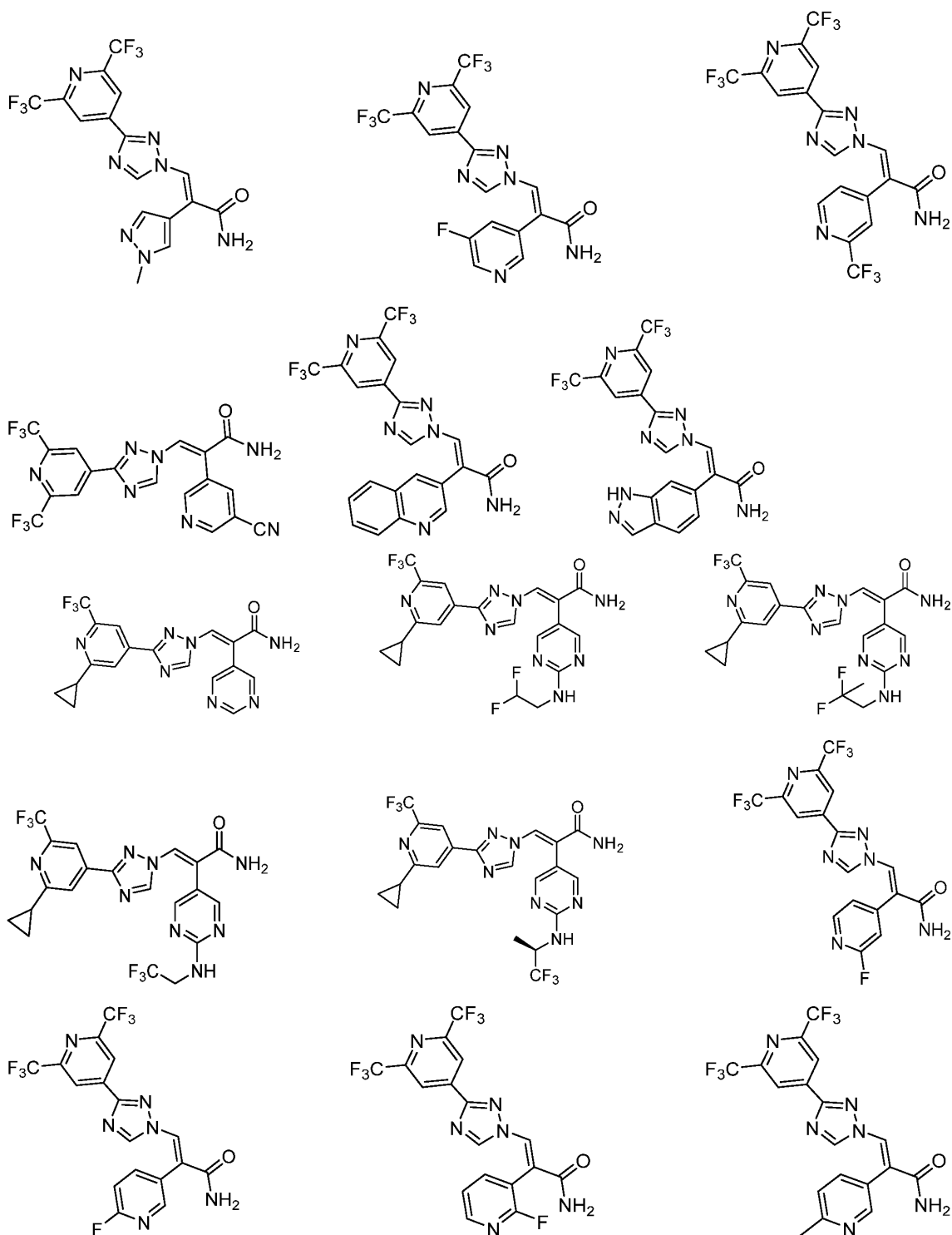
11. 如权利要求 10 所述的式 I 化合物、其药学上可接受的盐、或其立体异构体，其中，结

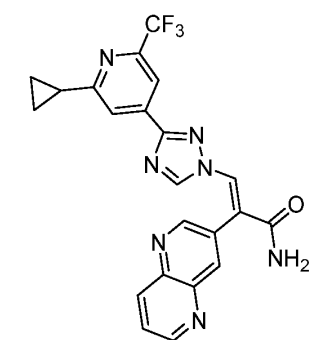
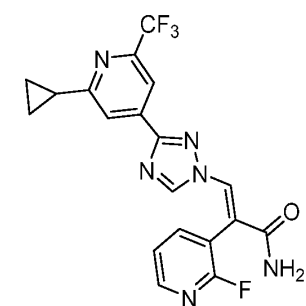
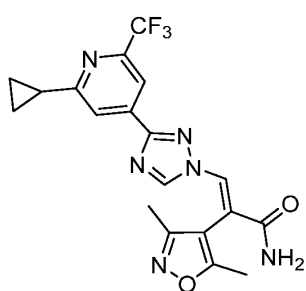
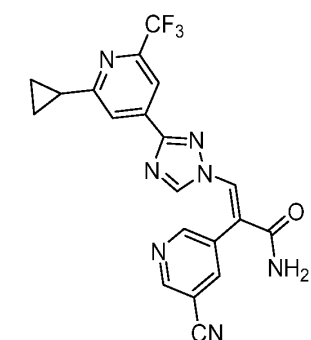
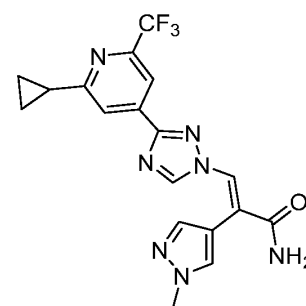
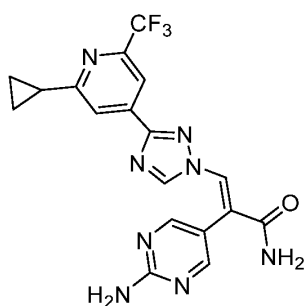
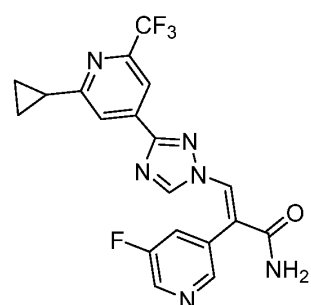
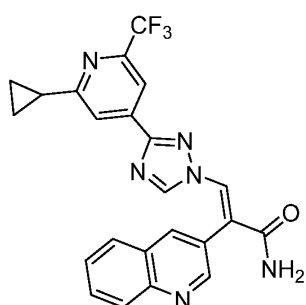
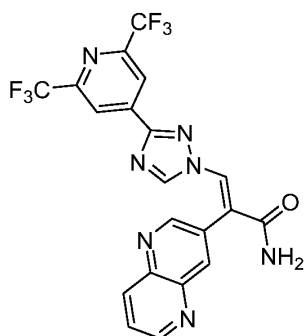
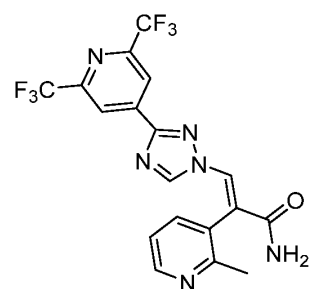
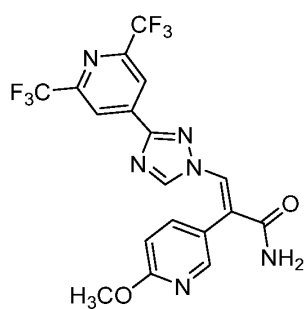
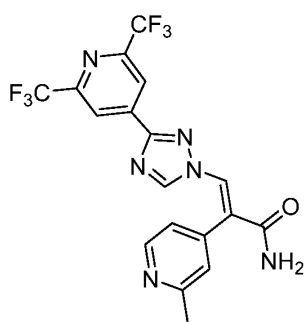


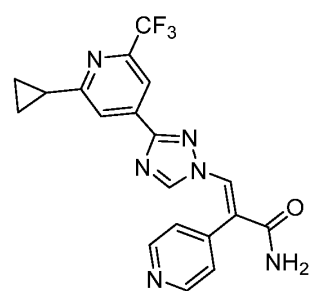
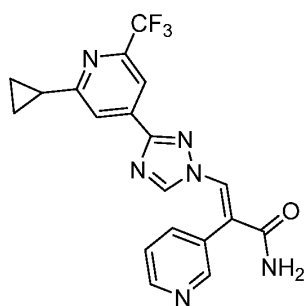
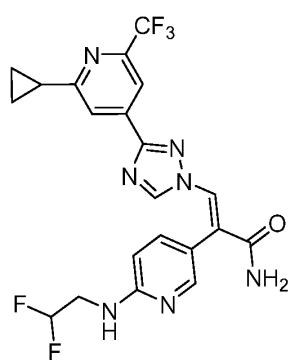
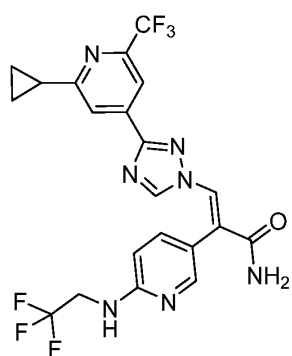
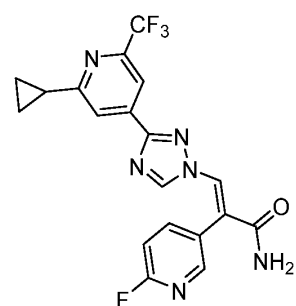
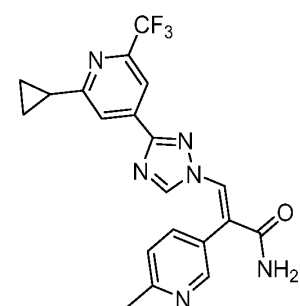
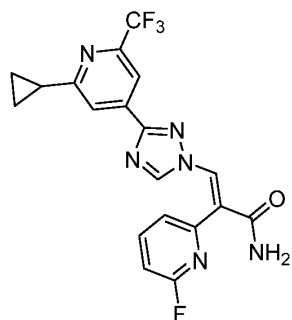
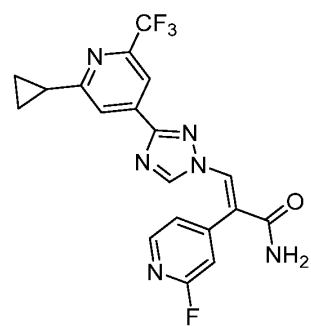
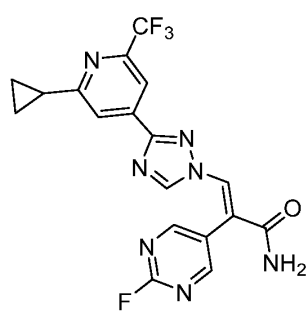
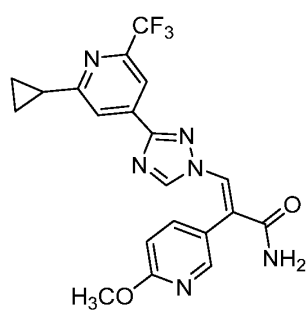


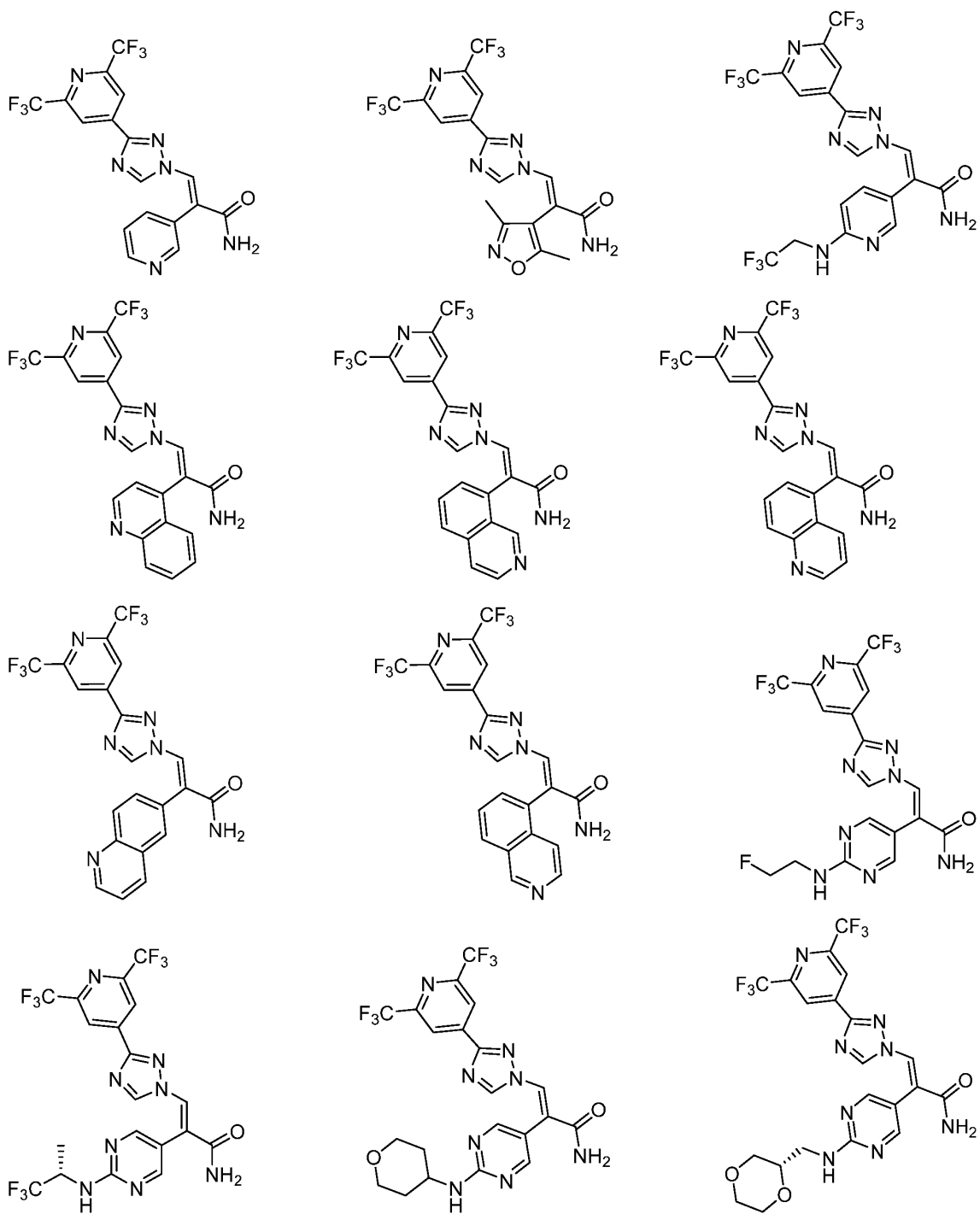
12. 以下化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体：

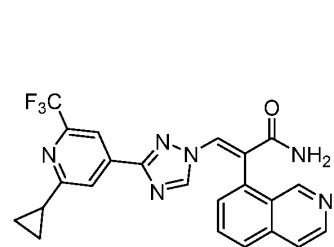
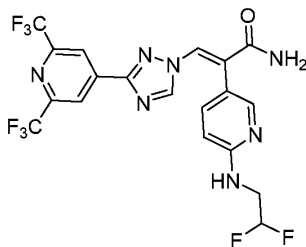
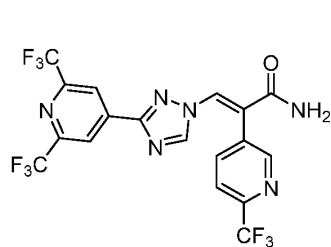
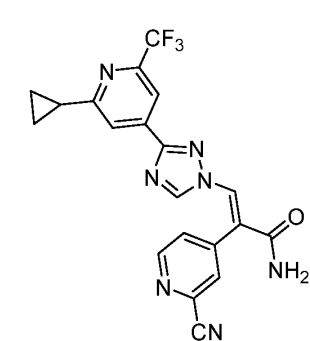
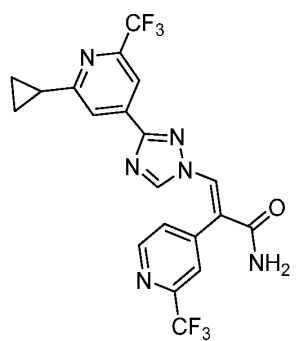
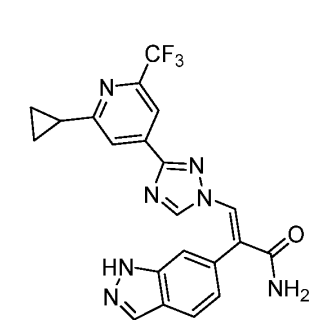
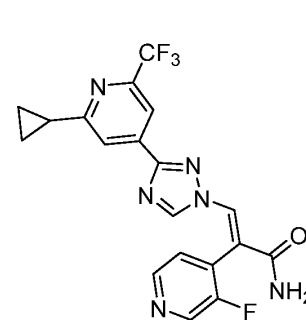
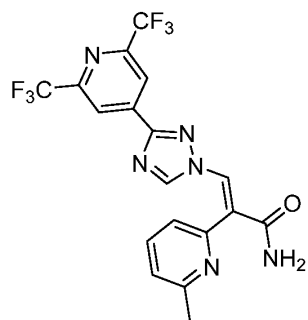
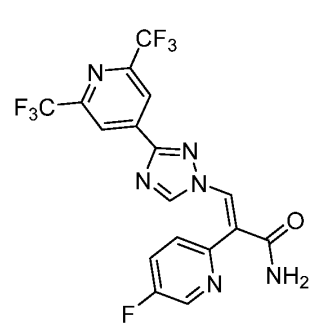
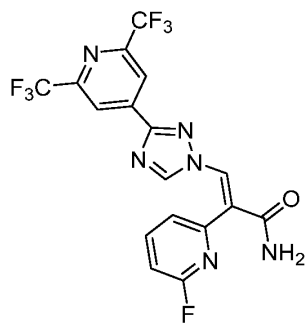
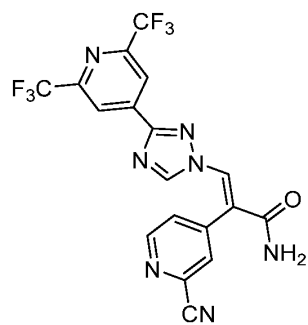
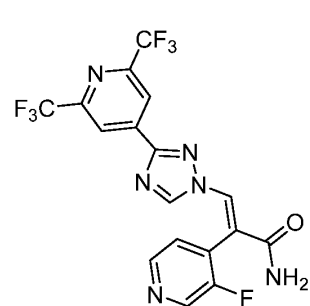
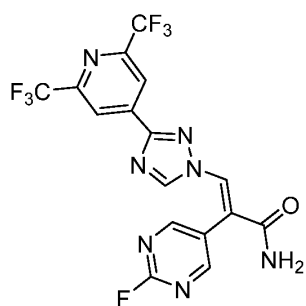
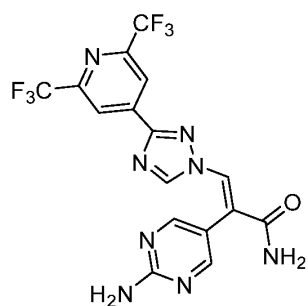


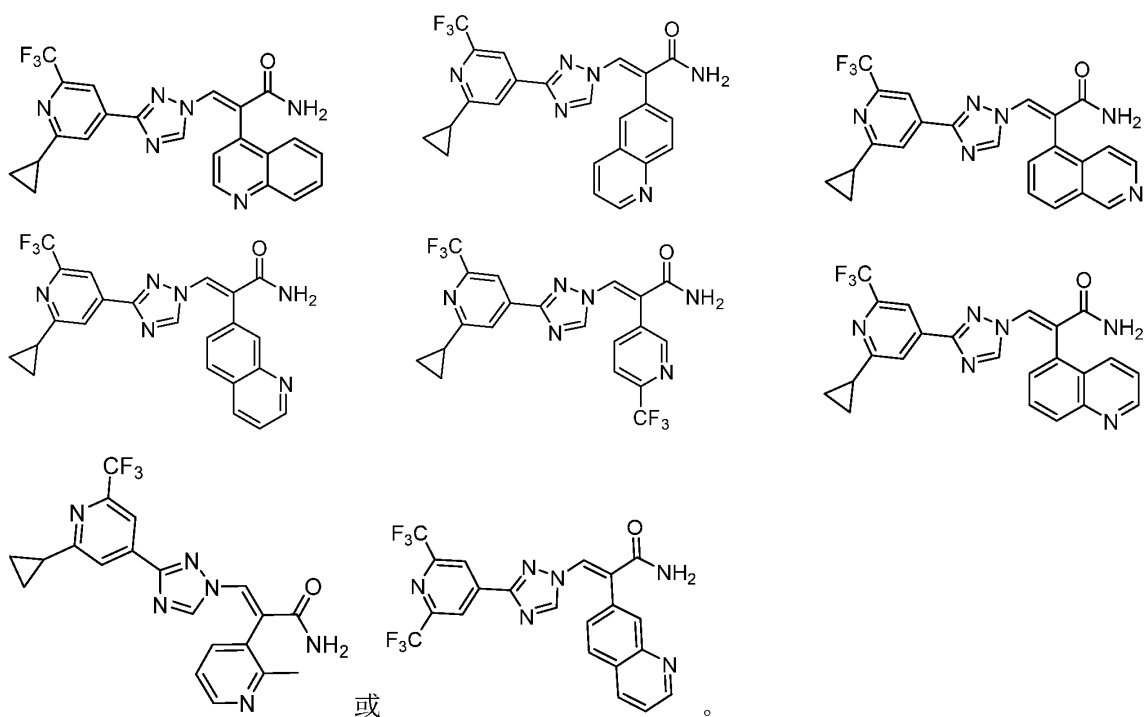












13. 一种药物组合物，其包含权利要求 1-12 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、或其立体异构体。

14. 权利要求 1-12 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或权利要求 13 所述的药物组合物在制备治疗 XPO-1 相关各种疾病的药物中的用途；

任选地，所述 XPO-1 相关各种疾病选自肿瘤；

或者，所述 XPO-1 相关各种疾病选自白血病或淋巴瘤。

15. 权利要求 1-12 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、或其立体异构体、或权利要求 13 所述的药物组合物在治疗 XPO-1 相关各种疾病中的用途；

任选地，所述 XPO-1 相关各种疾病选自肿瘤；

或者，所述 XPO-1 相关各种疾病选自白血病或淋巴瘤。