

作为 EGFR 抑制剂的三环化合物

相关申请的交叉引用

本申请要求以下向中国国家知识产权局提交的在先申请的优先权和权益，2020 年 4 月 14 日提交的申请号为“202010292186.8”、发明名称为“作为 EGFR 抑制剂的稠合三环化合物”的发明专利申请，2020 年 8 月 22 日提交的申请号为“202010852717.4”、发明名称为“作为 EGFR 抑制剂的稠合三环化合物”的发明专利申请，2021 年 2 月 9 日提交的申请号为“202110175424.1”、发明名称为“作为 EGFR 抑制剂的稠合三环化合物”的发明专利申请，以及 2021 年 3 月 24 日提交的申请号为“202110312259.X”、发明名称为“作为 EGFR 抑制剂的稠合三环化合物”的发明专利申请。以上在先申请的全文通过引用的方式纳入本申请中。

技术领域

本发明属于药物化学领域，具体涉及作为选择性 EGFR 抑制剂的新型化合物，含有所述化合物的药物组合物、制备所述化合物的有用中间体以及利用本发明化合物治疗细胞增殖性疾病，例如癌症的方法。

背景技术

肺癌(Lung Cancer)是发病率和死亡率居首位的癌种，严重威胁着人类的健康与生命。肺癌主要分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)，其中约 80% 为 NSCLC。

EGFR，即表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor)，广泛分布于哺乳动物上皮细胞、成纤维细胞、胶质细胞等细胞表面。EGFR 信号通路对细胞的生长、增殖和分化等生理过程发挥着重要的作用。EGFR 突变也是 NSCLC

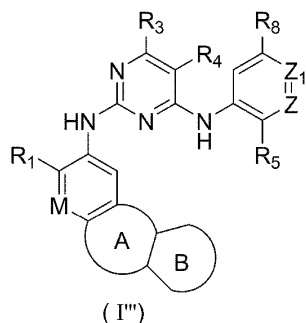
患者中最常见的一种突变类型，尤其是在亚洲人群中可以占到 40%~50%。因此 EGFR 一直是药物研发领域的最热门靶点之一。

目前，上市的 EGFR 抑制剂分为第一、二、三代。第一代是可逆的靶向药物，例如吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼。第二代为不可逆的靶向药物，例如阿法替尼以及达克替尼。第一、二代靶向药物虽然疗效显著，但多数患者都会在使用药物 1-2 年后出现耐药性。EGFR 抑制剂耐药的患者中，有 50% 的耐药与 T790M 突变有关。第三代 EGFR 靶向药物奥希替尼能克服由于 T790M 突变引起的肿瘤耐药，给更多的肺癌患者带来了更好的生存获益。然而第三代靶向药也不可避免的产生耐药，其耐药原因主要为 C797S 突变。C797S 突变体现为半胱氨酸残基突变成丝氨酸，这一突变破坏了 EGFR 蛋白与第三代靶向药物结合，从而无法阻止 EGFR 蛋白的磷酸化以及下游信号通路的活化。目前对于奥希替尼耐药后主要出现的两种顺式三突变：Del19/T790M/C797S 和 L858R/T790M/C797S 的应对尚无成熟的治疗手段，临床需求迫在眉睫，本发明基于解决此问题而产生。

发明内容

本发明的目的在于提供一类作为选择性 EGFR 抑制剂的三环化合物，含有所述化合物的药物组合物，制备所述化合物的有用中间体以及所述化合物在制备治疗癌症药物中的应用。

本发明提供式 (I''') 所示的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物，



其中，

R₁ 选自 H、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷

氧基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、C₃₋₆环烷基氧基、3-6元杂环烷基氧基、C₂₋₆烯基氧基、C₂₋₆炔基氧基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆卤代烷基氨基、C₃₋₆环烷基氨基、3-6元杂环烷基氨基、C₂₋₆烯基氨基和C₂₋₆炔基氨基；

M选自N或者CR_a；R_a为H、卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆杂烷基、或C₁₋₆卤代烷基；

Z选自N或者CR₆；

Z₁选自N或者CR₇；

或者，R_a与R₁环化成取代或未被取代的5-8元杂环基或5-8元碳环基；

环A选自取代或未被取代的5-8元杂环基或5-8元碳环基；

环B不存在或者选自任选被一个或多个R₂所取代的芳基或5-6元杂芳基、4-8元杂环烷基或C₄₋₈环烷基；

R₂各自独立的选自H、卤素、-CN、-C(=O)R_b、-C(=O)NR_bR_c、-S(=O)₂R_b、-S(=O)(=NR_c)R_b、-NH₂、-OH、-SH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、C₅₋₆芳基、C₅₋₆芳基烷基、C₃₋₆环烷基氧基、3-6元杂环烷基氧基、C₂₋₆烯基氧基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆卤代烷基氨基、C₃₋₆环烷基氨基、3-6元杂环烷基氨基、C₂₋₆烯基氨基或-(CH₂)_rNR_cR_d，r任意地选自0、1、2或3；其中，R₂中所述的C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、C₅₋₆芳基、C₅₋₆芳基烷基、C₃₋₆环烷基氧基、3-6元杂环烷基氧基、C₂₋₆烯基氧基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆卤代烷基氨基、C₃₋₆环烷基氨基、3-6元杂环烷基氨基或C₂₋₆烯基氨基任选地被一个或多个C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基取代；

R₃、R₄各自独立的选自H、卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环烷基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆卤代烷基氨基、C₃₋₆环烷基氨基、3-6元杂环烷基氨基和C₂₋₆烯基氨基；

或者，R₃与R₄环化成芳基、C₄₋₇环烷基、5-7元杂环烷基或5-6元杂芳基；

R₅选自取代或未被取代的-NH₂、-C(=O)NR_bR_c、-S(=O)₂R_b、-P(=O)R_bR_c、-P(=O)R_bNR_cR_d、-P(=O)R_bOR_c、-P(=O)OR_bOR_c、-P(=S)R_bR_c、-P(=S)R_bNR_cR_d、-P(=S)R_bOR_c、-P(=S)OR_bOR_c、-S(=O)₂NR_bR_c、R_bS(=O)₂NR_c-、-N=S(=O)R_bR_c或R_bN=S(=O)(R_c)-、-NR_bC(O)R_c或R_cS(=NR_b)(=O)NR_d-；

R_b 、 R_c 、 R_d 各自独立的选自 H、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{4-6} 杂环烷基、 C_{5-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

或者， R_b 、 R_c 与其共同连接的原子环化为未取代的或任选地被一个或多个 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代的 5-6 元杂环烷基；

R_6 、 R_7 、 R_8 各自独立的选自 H、卤素、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 卤代烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基和 C_{2-6} 烯基氨基；

或者， R_5 与 R_6 环化成含有 -P(=O)(R_b)-、-P(=S)(R_b)-、-N(R_b)S(=O)₂-、-S(=O)₂N(R_b)-或-S(=O)₂ 的 4-7 元环；

或者， R_6 与 R_7 环化成 C_{4-6} 环烷基、4-6 元杂环烷基、芳基、5-6 元杂芳基；

或者， R_7 与 R_8 环化成 C_{4-6} 环烷基、4-6 元杂环烷基、芳基、5-6 元杂芳基。

在本发明的一些方案中， R_1 选自 H、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基。优选地， R_1 选自 H、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基。

在本发明的一些方案中，M 选自 N 或者 CR_a ； R_a 为 H、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-3} 卤代烷基。优选地，M 选自 N 或 CH。

在本发明的一些方案中，环 A 选自取代或未被取代的 5-8 元碳环基或者含有 1 或 2 个选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-8 元杂环基；在一些方案中，环 A 中可包含双键；在一些方案中，环 A 上的 1 或 2 个环原子可任选地被 -C(=O)、-N(=O)、-S(=O)、-S(=O)₂ 替换，环 A 还可任选地被一个或多个 R_x 基团取代，其中所述 R_x 选自 H、-OH、-CN、-NH₂、卤素、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{3-8} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、3-8 元杂环烷基- C_{1-6} 烷基-、芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{5-13} 螺环基、5-13 元螺杂环基；其中所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{3-8} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、3-8 元杂环烷基- C_{1-6} 烷基-、芳基- C_{1-6} 烷基-、 C_{5-13} 螺环基、5-13 元螺环基元螺杂环基任选的被一个或多个 R_y 所取代；所述 R_y 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、4-8 元杂环烷基、 C_{3-8} 环烷基- C_{1-6} 烷基-、4-8 元杂环烷基- C_{1-6} 烷基-、5-10 元芳基、5-10 元杂芳基。

在本发明的一些方案中，环 B 为任选被一个或多个 R_2 所取代的芳基或 5-6 元杂芳基；所述的芳基、5-6 元杂芳基可以为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、咪唑基、三氮唑基、苯基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基或三嗪基。

在本发明的一些方案中， R_2 各自独立的选自 H、卤素、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-S(=O)_2R_b$ 、 $-S(=O)(=NR_c)R_b$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、 C_{5-6} 芳基、 C_{5-6} 芳基烷基、 C_{3-6} 环烷基氧基、3-6 元杂环烷基氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 卤代烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基、 C_{2-6} 烯基氨基或 $-(CH_2)_rNR_cR_d$ ， r 任意地选自 0、1、2 或 3；其中， R_2 中所述的 3-6 元杂环烷基、 C_{5-6} 芳基烷基任选地被一个或多个 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代。

在本发明的一些方案中， R_3 、 R_4 各自独立的选自 H、卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基；或者， R_3 与 R_4 环化成苯基、 C_{4-7} 环烷基、含有 1 个或 2 个选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-7 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基；优选地，所述 5-6 元杂芳基可以为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、咪唑基、三氮唑基、苯基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基或三嗪基。

在本发明的一些方案中， R_5 选自取代或未被取代的 $-NH_2$ 、 $-C(=O)NR_bR_c$ 、 $-S(=O)_2R_b$ 、 $-P(=O)R_bR_c$ 、 $-P(=O)R_bNR_cR_d$ 、 $-P(=O)R_bOR_c$ 、 $-P(=O)OR_bOR_c$ 、 $-P(=S)R_bR_c$ 、 $-P(=S)R_bNR_cR_d$ 、 $-P(=S)R_bOR_c$ 、 $-P(=S)OR_bOR_c$ 、 $-S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $R_bS(=O)_2NR_c-$ 、 $-N=S(=O)R_bR_c$ 、 $R_bN=S(=O)(R_c)-$ 、 $-NR_bC(O)R_c$ ；或者， R_5 与 R_6 环化成含有 $-P(=O)(R_b)-$ 、 $-P(=S)(R_b)-$ 、 $-N(R_b)S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2N(R_b)-$ 或 $-S(=O)_2$ 的 4-7 元环。

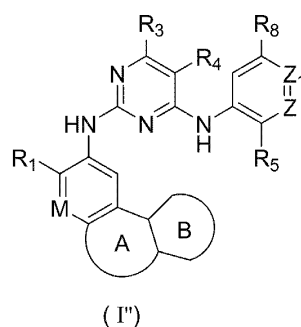
在本发明的一些方案中， R_b 、 R_c 、 R_d 各自独立的选自 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基；或者， R_b 、 R_c 与其共同连接的原子环化为未取代的或任选地被一个或多个 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代的 5-6 元杂环烷基。

在本发明的一些方案中， R_6 和 R_7 各自独立的选自 H、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 卤代烷基氨基、

C₃₋₆ 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基和 C₂₋₆ 烯基氨基；或者，R₆ 与 R₇ 环化成 C₄₋₆ 环烷基、4-6 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基；优选地，所述 5-6 元杂芳基可以为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、咪唑基、三氮唑基、苯基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基或三嗪基。

在本发明的一些方案中，R₈ 为 H。

本发明提供式 (I'') 所示的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物，



其中，

R₁ 选自 H、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基氧基、3-6 元杂环烷基氧基、C₂₋₆ 烯基氧基、C₂₋₆ 炔基氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 卤代烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基、C₂₋₆ 烯基氨基和 C₂₋₆ 炔基氨基；

M 选自 N 或者 CR_a；R_a 为 H、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基；

Z 选自 N 或者 CR₆；

Z₁ 选自 N 或者 CR₇；

或者，R_a 与 R₁ 环化成取代或未被取代的 5-8 元杂环基；

环 A 选自取代或未被取代的 5-8 元杂环基或 5-8 元碳环基；

环 B 为任选被一个或多个 R₂ 所取代的芳基或 5-6 元杂芳基；所述的芳基、5-6 元杂芳基可以为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、咪唑基、三氮唑基、苯基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基或三嗪基；

R_2 各自独立的选自 H、卤素、-CN、-C(=O) R_b 、-S(=O) $_2R_b$ 、-S(=O)(=NR $_c$) R_b 、-NH $_2$ 、-OH、-SH、C $_{1-6}$ 烷基、C $_{1-6}$ 烷氧基、C $_{1-6}$ 卤代烷基、C $_{1-6}$ 卤代烷氧基、C $_{3-6}$ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C $_{5-6}$ 芳基、C $_{5-6}$ 芳基烷基、C $_{3-6}$ 环烷基氧基、3-6 元杂环烷基氧基、C $_{2-6}$ 烯基氧基、C $_{1-6}$ 烷基氨基、C $_{1-6}$ 卤代烷基氨基、C $_{3-6}$ 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基、C $_{2-6}$ 烯基氨基或-(CH $_2$) $_r$ NR $_cR_d$ ， r 任意地选自 0、1、2 或 3；

R_3 、 R_4 各自独立的选自 H、卤素、-CN、C $_{1-6}$ 烷基、C $_{1-6}$ 烷氧基、C $_{1-6}$ 卤代烷基、C $_{1-6}$ 卤代烷氧基、C $_{3-8}$ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C $_{1-6}$ 烷基氨基、C $_{1-6}$ 卤代烷基氨基、C $_{3-6}$ 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基和 C $_{2-6}$ 烯基氨基；

或者， R_3 与 R_4 环化成芳基、C $_{4-7}$ 环烷基、5-7 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基；

R_5 选自取代或未被取代的-NH $_2$ 、-C(=O)NR $_bR_c$ 、-S(=O) $_2R_b$ 、-P(=O) R_bR_c 、-P(=O) $R_bNR_cR_d$ 、-P(=O) R_bOR_c 、-P(=O)OR $_bOR_c$ 、-P(=S) R_bR_c 、-P(=S) $R_bNR_cR_d$ 、-P(=S) R_bOR_c 、-P(=S)OR $_bOR_c$ 、-S(=O) $_2NR_bR_c$ 、 $R_bS(=O)_2NR_c$ -、-N=S(=O) R_bR_c 或 $R_bN=S(=O)(R_c)$ -、-NR $_bC(O)R_c$ ；

R_b 、 R_c 、 R_d 各自独立的选自 H、-CN、C $_{1-3}$ 烷基、C $_{1-3}$ 卤代烷基、C $_{3-6}$ 环烷基、C $_{4-6}$ 杂环烷基、C $_{5-10}$ 芳基或 5-10 元杂芳基；

或者， R_b 、 R_c 与其共同连接的原子环化为 5-6 元杂环烷基；

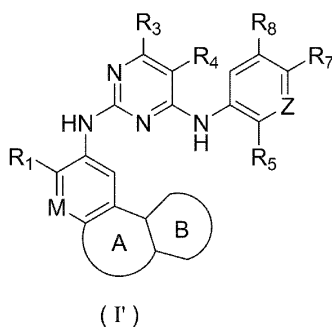
R_6 、 R_7 、 R_8 各自独立的选自 H、卤素、-CN、-OH、C $_{1-6}$ 烷基、C $_{1-6}$ 烷氧基、C $_{1-6}$ 卤代烷基、C $_{1-6}$ 卤代烷氧基、C $_{2-6}$ 烯基、C $_{2-6}$ 炔基、C $_{3-6}$ 环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基、C $_{1-6}$ 烷基氨基、C $_{1-6}$ 卤代烷基氨基、C $_{3-6}$ 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基和 C $_{2-6}$ 烯基氨基；

或者， R_5 与 R_6 环化成含有 -P(=O)(R_b)-、-P(=S)(R_b)-、-N(R_b)S(=O) $_2$ -、-S(=O) $_2N(R_b)$ -或-S(=O) $_2$ 的 4-7 元环；

或者， R_6 与 R_7 环化成 C $_{4-6}$ 环烷基、4-6 元杂环烷基、芳基、5-6 元杂芳基；

或者， R_7 与 R_8 环化成 C $_{4-6}$ 环烷基、4-6 元杂环烷基、芳基、5-6 元杂芳基。

本发明提供式 (I') 所示的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物，



其中,

R_1 选自 H、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基氧基、3-6 元杂环烷基氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{2-6} 炔基氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 卤代烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基、 C_{2-6} 烯基氨基和 C_{2-6} 炔基氨基;

M 选自 N 或者 CR_a ; R_a 为 H、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-3} 卤代烷基;

Z 选自 N 或者 CR_6 ;

或者, R_a 与 R_1 环化成取代或未被取代的 5-8 元杂环基;

环 A 选自取代或未被取代的 5-8 元杂环基或 5-8 元碳环基;

环 B 为任选被一个或多个 R_2 所取代的芳基或 5-6 元杂芳基; 所述的芳基、5-6 元杂芳基可以为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、咪唑基、三氮唑基、苯基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基或哒嗪基;

R_2 各自独立的选自 H、卤素、-CN、 $-C(=O)R_b$ 、 $-S(=O)_2R_b$ 、 $-S(=O)(=NR_c)R_b$ 、 $-NH_2$ 、-OH、-SH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、 C_{5-6} 芳基、 C_{5-6} 芳基烷基、 C_{3-6} 环烷基氧基、3-6 元杂环烷基氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 卤代烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基和 C_{2-6} 烯基氨基;

R_3 、 R_4 各自独立的选自 H、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 卤代烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基和 C_{2-6} 烯基氨基;

或者, R_3 与 R_4 环化成芳基、 C_{4-7} 环烷基、5-7 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基;

R_5 选自取代或未被取代的 $-NH_2$ 、 $-C(=O)NR_bR_c$ 、 $-S(=O)_2R_b$ 、 $-P(=O)R_bR_c$ 、

-P(=O)R_bNR_cR_d、-P(=O)R_bOR_c、-P(=O)OR_bOR_c、-P(=S)R_bR_c、-P(=S)R_bNR_cR_d、
-P(=S)R_bOR_c、-P(=S)OR_bOR_c、-S(=O)₂NR_bR_c、R_bS(=O)₂NR_c-、-N=S(=O)R_bR_c 或
R_bN=S(=O)(R_c)-;

R_b、R_c、R_d各自独立的选自 H、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、
C₄₋₆ 杂环烷基、C₅₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基;

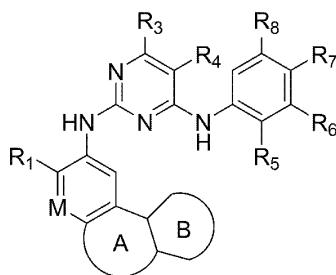
R₆、R₇、R₈各自独立的选自 H、卤素、-CN、-OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、
C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷
基、5-6 元杂芳基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 卤代烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基氨基、3-6 元杂
环烷基氨基和 C₂₋₆ 烯基氨基;

或者, R₅ 与 R₆ 环化成含有 -P(=O)R_b- 的 4-7 元环;

或者, R₆ 与 R₇ 环化成 C₄₋₆ 环烷基、4-6 元杂环烷基、芳基、5-6 元杂芳基;

或者, R₇ 与 R₈ 环化成 C₄₋₆ 环烷基、4-6 元杂环烷基、芳基、5-6 元杂芳基。

本发明提供式 (I) 所示的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可
接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物,



(I)

其中,

R₁ 选自 H、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷
氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基氧基、3-6 元杂环烷基氧基、C₂₋₆
烯基氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 卤代烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基
氨基和 C₂₋₆ 烯基氨基;

M 选自 N 或者 CR_a;

R_a 为 H、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基;

或者, R_a 与 R_1 环化成取代或未被取代的 5-8 元杂环基;

环 A 选自取代或未被取代的 4-8 元杂环基或 5-8 元碳环基;

环 B 为任选被一个或多个 R_2 所取代的芳基或 5-6 元杂芳基; 所述的芳基、5-6 元杂芳基可以为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、咪唑基、三氮唑基、苯基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基或哒嗪基;

R_2 各自独立的选自 H、卤素、-CN、-C(=O) R_b 、-S(=O) $_2R_b$ 、-S(=O)(=NR $_c$) R_b 、-NH $_2$ 、-OH、-SH、C $_{1-6}$ 烷基、C $_{1-6}$ 烷氧基、C $_{1-6}$ 卤代烷基、C $_{1-6}$ 卤代烷氧基、C $_{3-6}$ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C $_{3-6}$ 环烷基氧基、3-6 元杂环烷基氧基和 C $_{2-6}$ 烯基氧基、C $_{1-6}$ 烷基氨基、C $_{1-6}$ 卤代烷基氨基、C $_{3-6}$ 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基和 C $_{2-6}$ 烯基氨基;

R_3 、 R_4 各自独立的选自 H、卤素、-CN、C $_{1-6}$ 烷基、C $_{1-6}$ 烷氧基、C $_{1-6}$ 卤代烷基、C $_{1-6}$ 卤代烷氧基、C $_{3-8}$ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C $_{1-6}$ 烷基氨基、C $_{1-6}$ 卤代烷基氨基、C $_{3-6}$ 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基和 C $_{2-6}$ 烯基氨基;

或者, R_3 与 R_4 环化成芳基、C $_{4-7}$ 环烷基、5-7 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基;

R_5 选自取代或未被取代的 -NH $_2$ 、-C(=O)NR $_bR_c$ 、-S(=O) $_2R_b$ 、-P(=O)R $_bR_c$ 、-P(=O)R $_bNR_cR_d$ 、-S(=O) $_2NR_bR_c$ 、R $_bS$ (=O) $_2NR_c$ 、-N=S(=O)R $_bR_c$ 或 R $_bN$ =S(=O)(R $_c$)-;

R_b 、 R_c 、 R_d 各自独立的选自 H、-CN、C $_{1-3}$ 烷基、C $_{1-3}$ 卤代烷基、C $_{3-6}$ 环烷基、C $_{4-6}$ 杂环烷基、C $_{5-10}$ 芳基或 5-10 元杂芳基;

R_6 、 R_7 、 R_8 各自独立的选自 H、卤素、-CN、-OH、C $_{1-6}$ 烷基、C $_{1-6}$ 烷氧基、C $_{1-6}$ 卤代烷基、C $_{1-6}$ 卤代烷氧基、C $_{2-6}$ 烯基、C $_{2-6}$ 炔基、C $_{3-6}$ 环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基、C $_{1-6}$ 烷基氨基、C $_{1-6}$ 卤代烷基氨基、C $_{3-6}$ 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基和 C $_{2-6}$ 烯基氨基;

或者, R_5 与 R_6 环化成含有 -P(=O)R $_b$ - 的 4-7 元环;

或者, R_6 与 R_7 环化成 C $_{4-6}$ 环烷基、4-6 元杂环烷基、芳基、5-6 元杂芳基;

或者, R_7 与 R_8 环化成 C $_{4-6}$ 环烷基、4-6 元杂环烷基、芳基、5-6 元杂芳基。

在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I) 的化合物中,

R_1 选自 H、卤素、-CN、C $_{1-3}$ 烷基、C $_{1-3}$ 烷氧基、C $_{1-3}$ 卤代烷基、C $_{1-3}$ 卤代烷氧基;

M 选自 N 或者 CH;

环 A 选自取代或未被取代的 5-8 元杂环基或 5-8 元碳环基;

环 B 为任选被一个或多个 R_2 所取代的 5-6 元杂芳基; 所述的 5-6 元杂芳基为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、咪唑基、三氮唑基、苯基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基或哒嗪基;

R_2 各自独立的选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-(CH_2)_rNR_cR_d$ 、3-6 元杂环烷基、 C_{5-6} 芳基烷基, 其中所述 r 任意地选自 0、1、2 或 3, 所述 3-6 元杂环烷基、 C_{5-6} 芳基烷基任选地被一个或多个 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代;

R_3 、 R_4 各自独立的选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基;

或者, R_3 与 R_4 环化成 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳基为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、咪唑基、三氮唑基、苯基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基或哒嗪基;

R_5 选自 $-C(=O)NR_bR_c$ 、 $-P(=O)R_bR_c$ 、 $-P(=S)R_bR_c$ 、 $-S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $R_bS(=O)_2NR_c-$ 、 $-NR_bC(O)R_c$;

R_b 、 R_c 、 R_d 各自独立的选自 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基;

或者, R_b 、 R_c 与其共同连接的原子环化为未取代的或任选地被一个或多个 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代的 5-6 元杂环烷基;

或者, R_5 与 R_6 环化成含有 $-P(=O)(R_b)-$ 、 $-P(=S)(R_b)-$ 、 $-N(R_b)S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2N(R_b)-$ 或 $-S(=O)_2$ 的 4-7 元环;

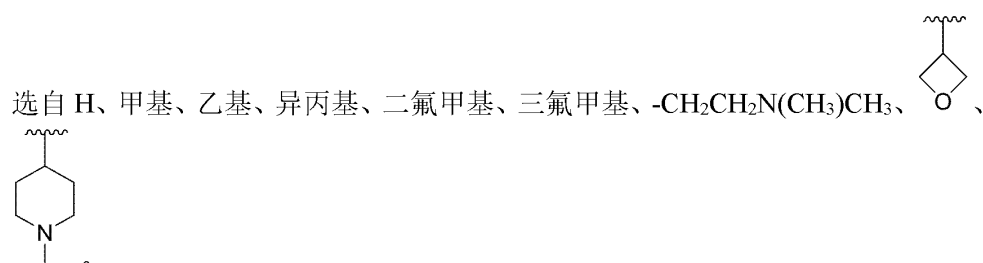
R_6 、 R_7 、 R_8 各自独立的选自 H、卤素、 C_{1-3} 烷基;

或者, R_8 选自 H, R_6 与 R_7 环化成 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳基为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、咪唑基、三氮唑基、苯基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基或哒嗪基。

在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I)、式 (I) 的化合物中, R_1 选自 H、卤素、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基; 优选地, 上述 R_1 选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氯甲基、三氯甲氧基、2, 2, 2-三氟乙氧基; 更优选地, 上述 R_1 选自甲氧基。

在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I)、式 (I) 的化合物中, M 选自 N 或者 CH, 优选地, M 选自 CH。

在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I)、式 (I) 的化合物中, R₂



在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I)、式 (I) 的化合物中, R₂ 选自 H、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基; 优选地, 上述 R₂ 选自甲基。

在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I)、式 (I) 的化合物中, R₃、R₄ 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、CN、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、二氟甲基、三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基、环丙基; 优选地, R₃、R₄ 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、甲基、二氟甲基、三氟甲基以及环丙基; 优选地, R₃ 选自 H, R₄ 选自 Cl、Br、甲基、三氟甲基。

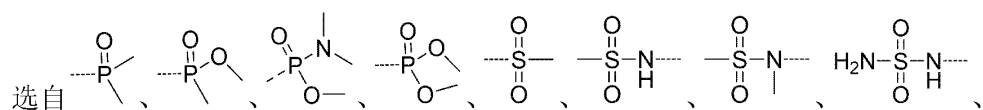
在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I)、式 (I) 的化合物中, R₃ 选自 H, R₄ 选自 H、F、Cl、Br、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基以及环丙基。

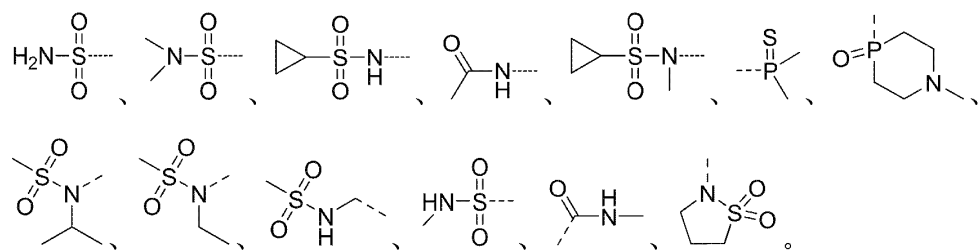
在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I)、式 (I) 的化合物中, R₃ 选自 H, R₄ 选自 Cl、Br、甲基。

在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I)、式 (I) 的化合物中, R₃ 选自 H, R₄ 选自 Br。

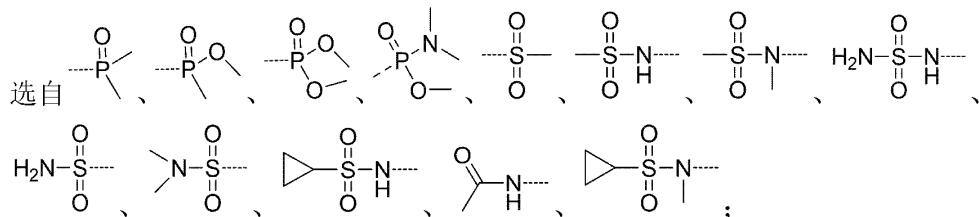
在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I)、式 (I) 的化合物中, R₃、R₄ 环化为噻吩环、吡咯环, 其中所述噻吩环与吡咯环可任选地被 C₁₋₄ 烷基所取代。

在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I)、式 (I) 的化合物中, R₅

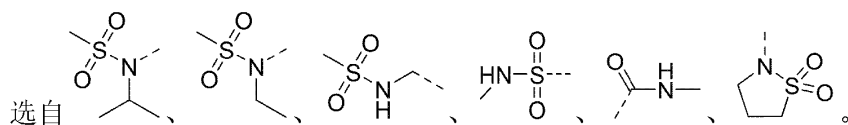




在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I) 的化合物中, R_5



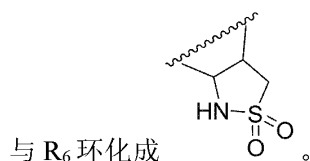
在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I) 的化合物中, R_5



优选地, R_5 选自 

优选地, 其中所述 R_5 选自 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{S}-\text{N}- \\ \parallel \\ \text{O} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ 。

在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I) 的化合物中, R_5



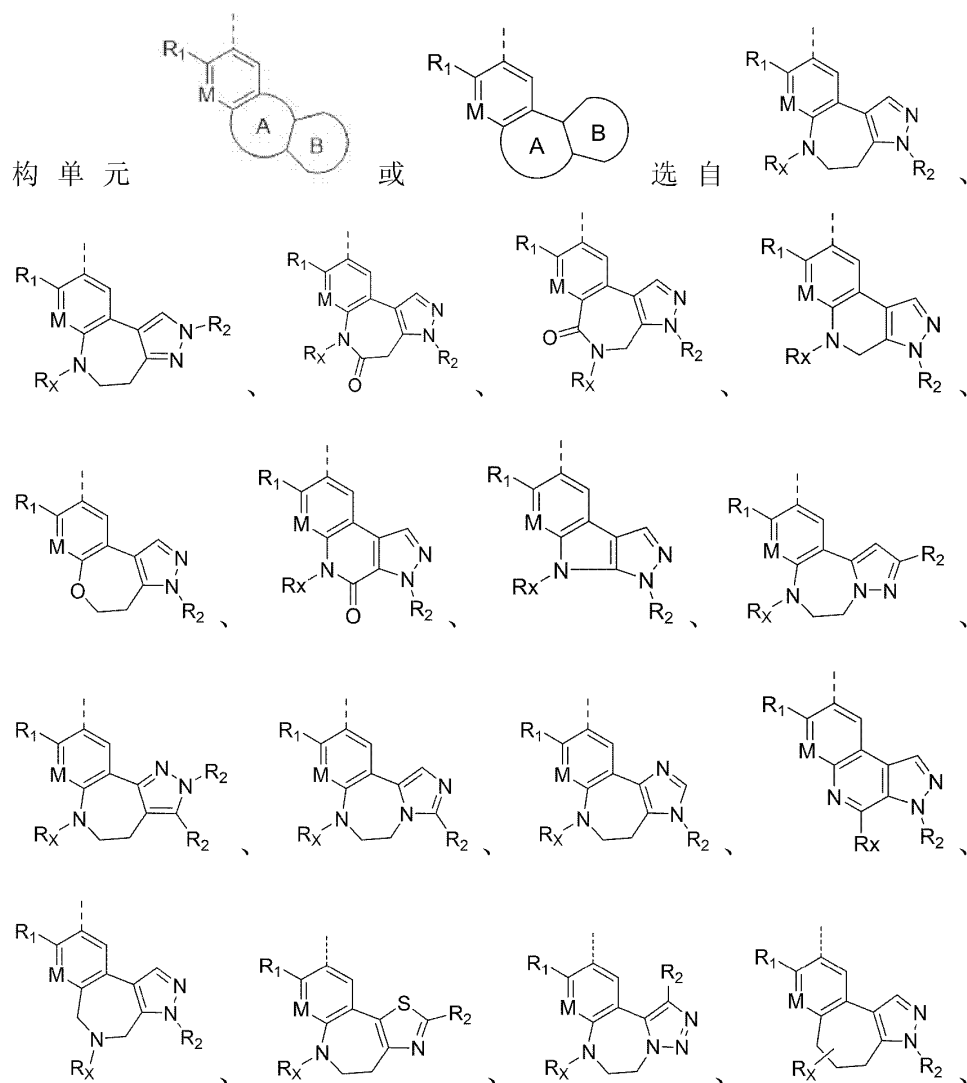
在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I)、式 (I) 的化合物中, R₆、R₇、R₈ 各自独立的选自 H、甲基或卤素; 优选地, 各自独立地选自 H 或甲基。

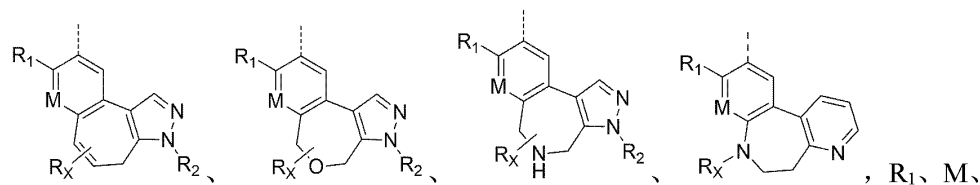
在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I)、式 (I) 的化合物中, R₆、R₇、R₈ 选自 H。

在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I)、式 (I) 的化合物中, R₆、R₈ 选自 H, R₇ 选自 F。

在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I)、式 (I) 的化合物中, R_6 与 R_7 或者 R_7 与 R_8 独立地环化成环丁烷、环戊烷、四氢吡咯环、四氢呋喃环、四氢吡喃环、噻吩环、咪唑环、吡唑环、吡咯环、恶唑环、噻唑环、异恶唑环、哌嗪环、异噻唑环、苯环、吡啶环、哌啶环、嘧啶环、哒嗪环、吡嗪环; 优选地, R_6 与 R_7 或者 R_7 与 R_8 独立地环化成环丁烷、吡啶环或吡嗪环; 更优选地, R_6 与 R_7 独立地环化成吡嗪环。

在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I)、式 (I) 的化合物中, 结



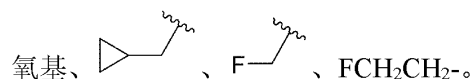


R_2 如上述所定义；上述 R_x 选自 H、-OH、-CN、-NH₂、卤素、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₆ 烷基-、3-8 元杂环烷基-C₁₋₆ 烷基-、芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₅₋₁₃ 螺环基、5-13 元螺杂环基；其中所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₆ 烷基-、3-8 元杂环烷基-C₁₋₆ 烷基-、芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₅₋₁₃ 螺环基、5-13 元螺杂环基任选的被一个或多个 R_y 所取代；所述 R_y 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、4-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₆ 烷基-、4-8 元杂环烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 元芳基、5-10 元杂芳基。

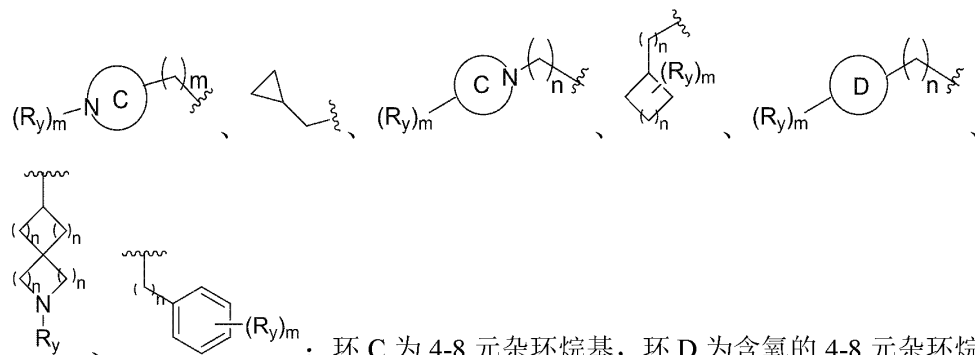
当 R_x 与 N 原子直接相连时， R_x 不为 -OH、-NH₂ 以及卤素。

在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I)、式 (I) 的化合物中， R_x 选自 H、-OH、-CN、-NH₂、卤素、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₆ 烷基-、3-8 元杂环烷基-C₁₋₆ 烷基-；其中所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₆ 烷基-、3-8 元杂环烷基-C₁₋₆ 烷基-、芳基-C₁₋₆ 烷基-任选的被一个或多个 R_y 所取代；所述 R_y 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、4-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₆ 烷基-、4-8 元杂环烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 元芳基、5-10 元杂芳基。

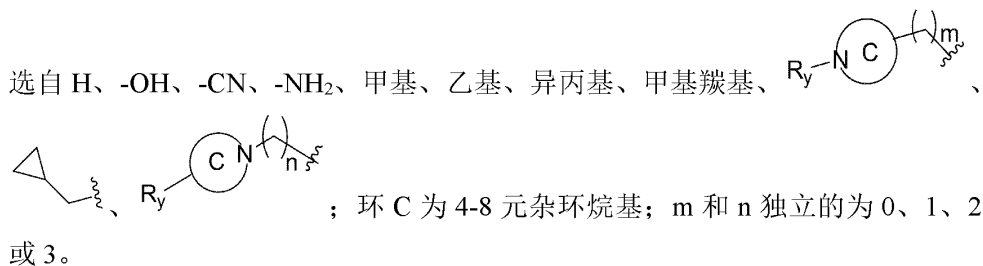
在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I)、式 (I) 的化合物中， R_x 选自 H、-OH、-CN、-NH₂、卤素、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基-C₁₋₄ 烷基-、3-6 元杂环烷基-C₁₋₄ 烷基-、芳基-C₁₋₆ 烷基-、7-11 元螺杂环基，其中所述 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基-C₁₋₄ 烷基-、3-6 元杂环烷基-C₁₋₄ 烷基-、芳基-C₁₋₆ 烷基-、螺杂环基任选的被一个或多个 R_y 所取代；所述 R_y 选自 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基-C₁₋₆ 烷基-；优选地， R_y 选自 H、F、甲基、乙基、异丙基、甲



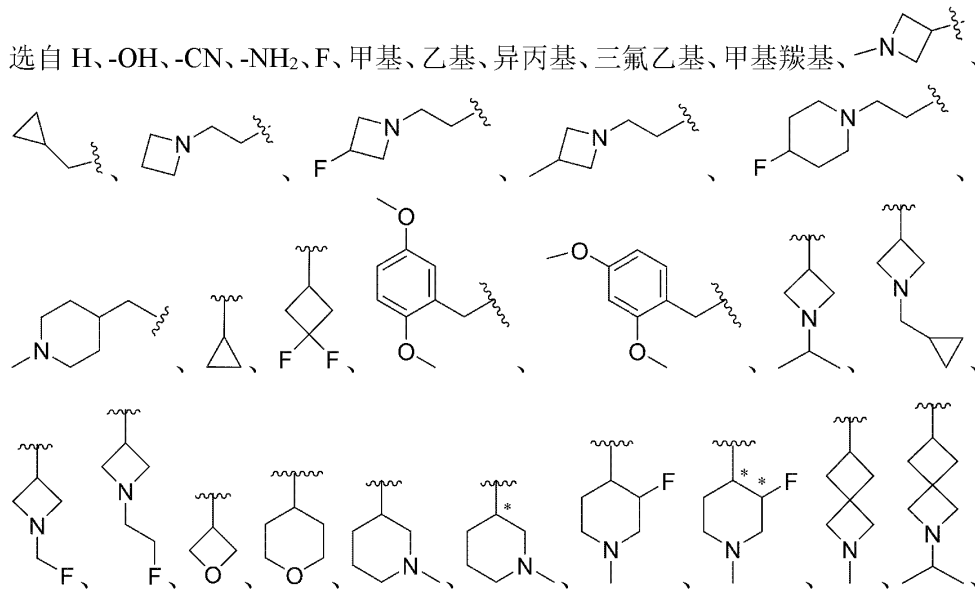
在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I)、式 (I) 的化合物中, R_x 选自 H、-OH、-CN、-NH₂、F、甲基、乙基、异丙基、三氟乙基、甲基羰基、

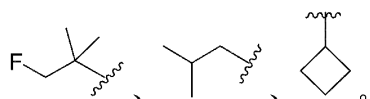


在本发明的上述式 (I''')、式 (I'')、式 (I')、式 (I) 的化合物中, R_x

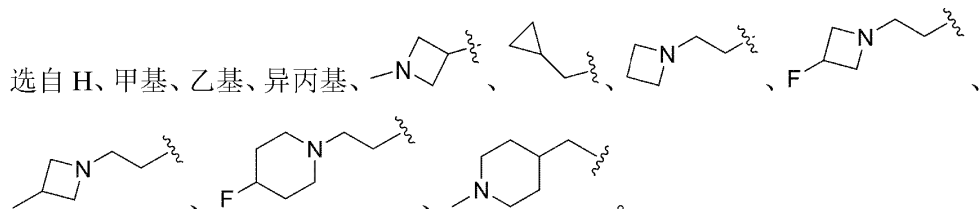


在本发明的上述式 (I''')、式 (I'')、式 (I')、式 (I) 的化合物中, R_x

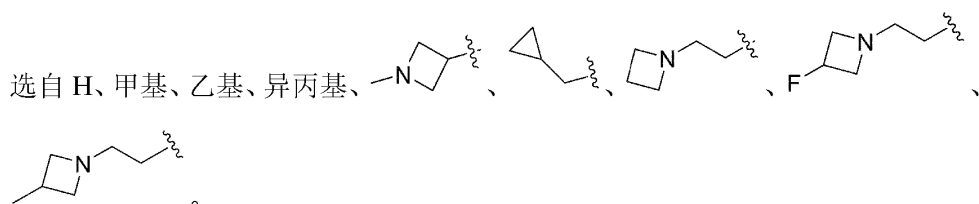




在本发明的上述式 (I''')、式 (I'')、式 (I')、式 (I) 的化合物中, R_x



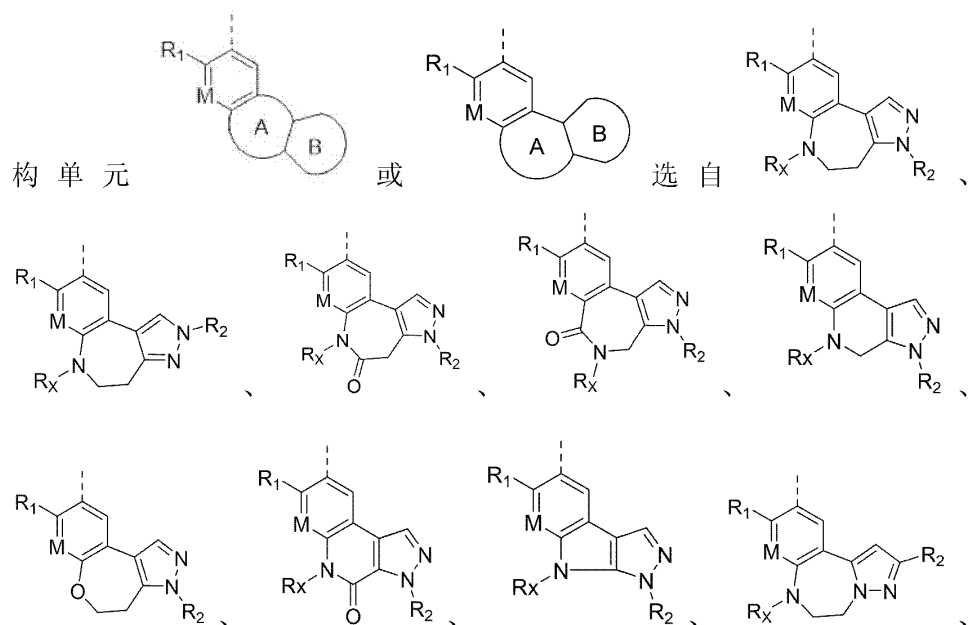
在本发明的上述式 (I''')、式 (I'')、式 (I')、式 (I) 的化合物中, R_x

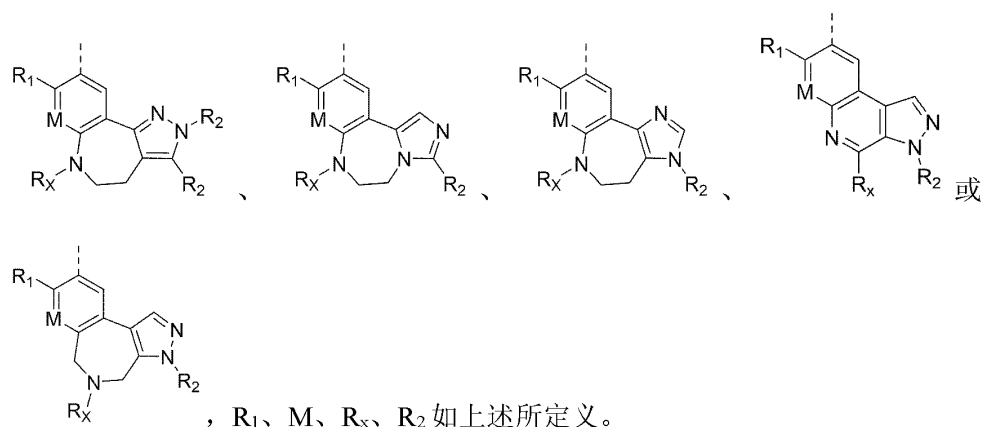


在本发明的上述式(I'')、式(I')、式(I)的化合物中, R_x选自H、甲基、乙基或异丙基。

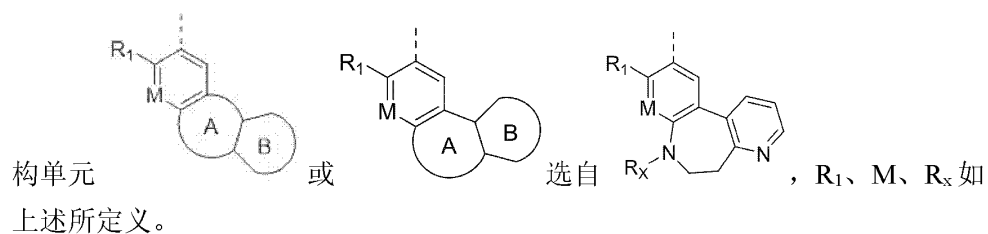
在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I)、式 (I) 的化合物中, R_x 选自甲基或异丙基。

在本发明的上述式 (P'')、式 (I'')、式 (I')、式 (I) 的化合物中, 结

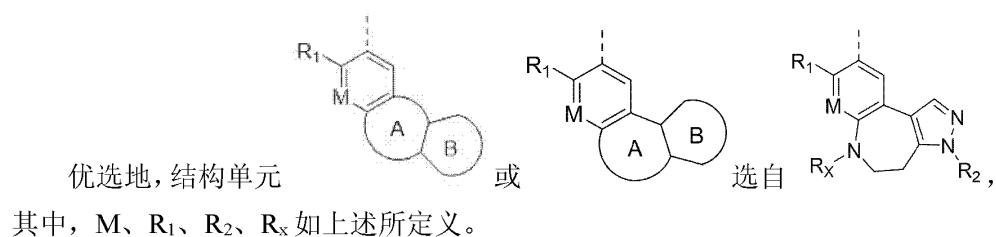
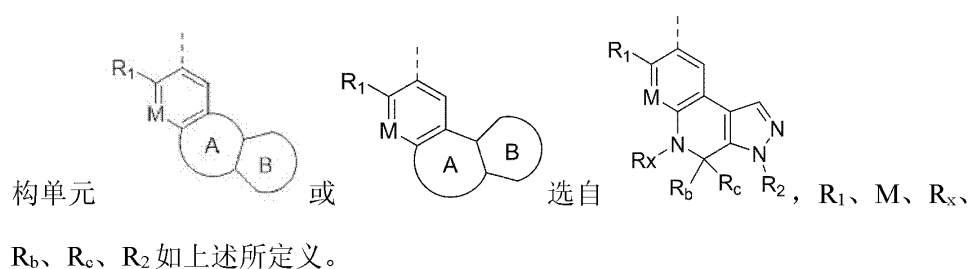




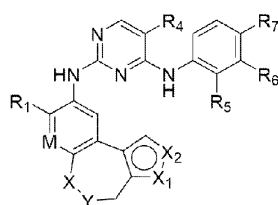
在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I) 的化合物中, 结



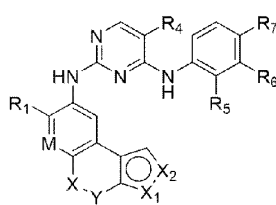
在本发明的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I) 的化合物中, 结



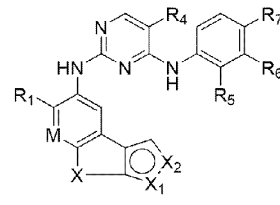
优选地, 上述化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物, 其选自,



(II')



(III')



(IV')

其中,

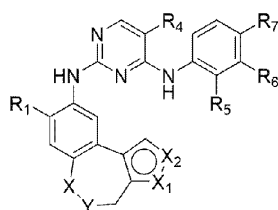
X、Y 各自独立的选自 -C(=O)-、-C=C-、-NR_x-、-O-、-CR₉R₁₀-、-S(=O)-、-S(=O)₂-;

X₁、X₂ 各自独立的选自 N、NR₂;

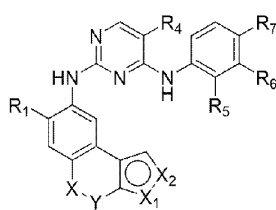
R₉、R₁₀ 选自独立的选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基;

R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R_x、M 如上述所定义。

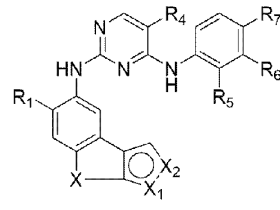
优选地, 上述化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物, 其选自,



(II)



(III)



(IV)

其中,

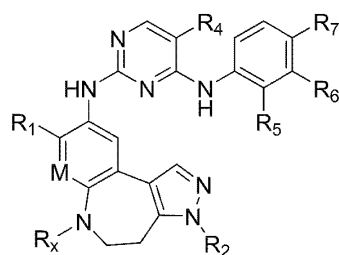
X、Y 各自独立的选自 -C(=O)-、-NR_x-、-O-、-CR₉R₁₀-、-S(=O)-、-S(=O)₂-;

X₁、X₂ 各自独立的选自 N、NR₂;

R₉、R₁₀ 选自独立的选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基;

R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R_x 如上述所定义。

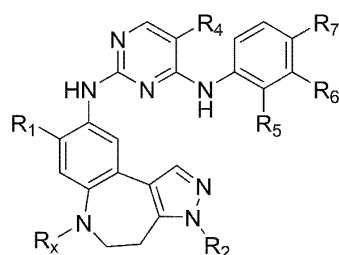
优选地, 上述化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物, 其选自,



(IIa')

其中, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_x 、 M 如上述所定义。

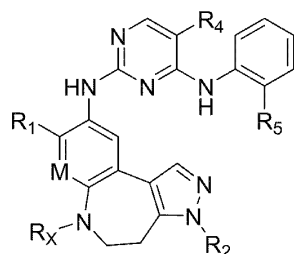
优选地, 上述化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物, 其选自,



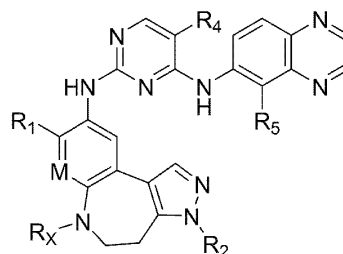
(IIa)

其中, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_x 如上述所定义。

进一步优选地, 上述化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物, 其选自,



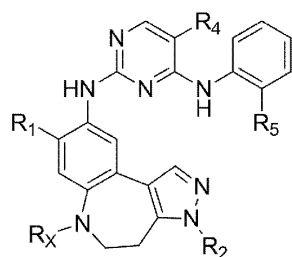
(IIa'-1)



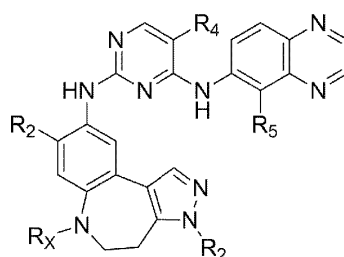
(IIa'-2)

其中, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_x 、 M 如上述所定义。

进一步优选地, 上述化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物, 其选自,



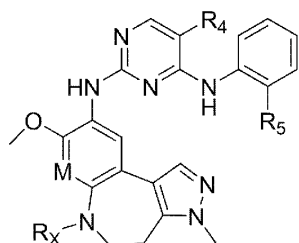
(IIa-1)



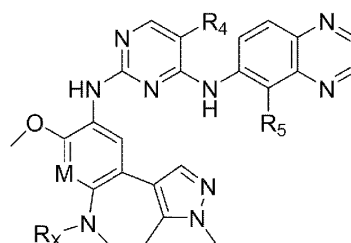
(IIa-2)

其中, R₁、R₂、R₄、R₅、R_X如上述所定义。

进一步优选地, 上述化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物, 其选自,



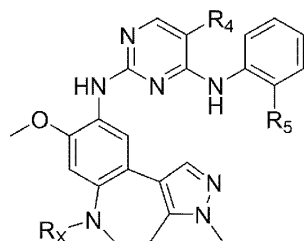
(IIa'-1a)



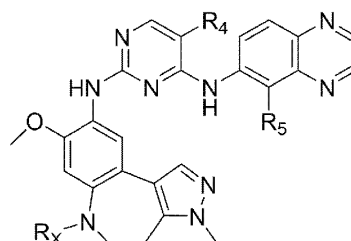
(IIa'-2a)

其中, R₄、R₅、R_X、M如上述所定义。

进一步优选地, 上述化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物, 其选自,



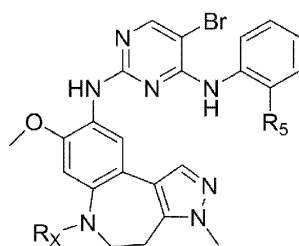
(IIa-1a)



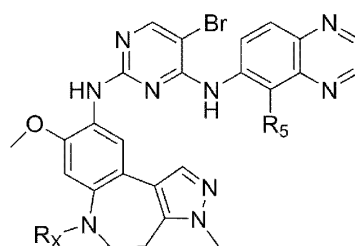
(IIa-2a)

其中, R₄、R₅、R_X如上述所定义。

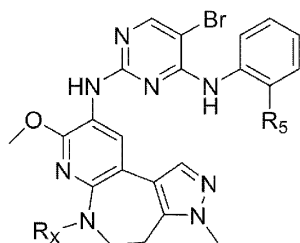
进一步优选地, 上述化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物, 其选自,



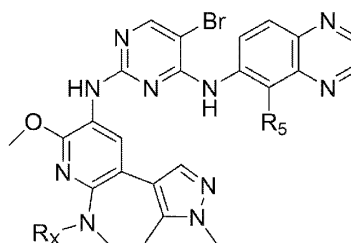
(IIa-1a-1)



(IIa-2a-1)



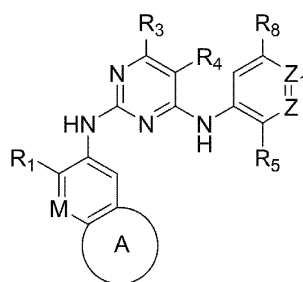
(IIa-1a-2)



(IIa-2a-2)

其中, R_5 、 R_X 如上述所定义。

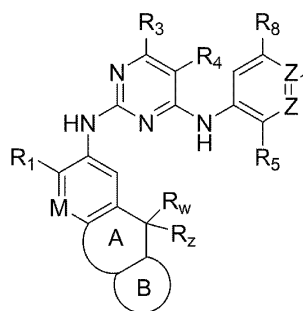
在本发明的一些方案中, 上述式 (I'') 化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物, 其选自 (I''-A),



(I'''-A)

其中 R_1 、 M 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、环 A、Z 以及 Z_1 如上述所定义。

在本发明的一些方案中, 上述式 (I'') 化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物, 其选自 (I'''-B),

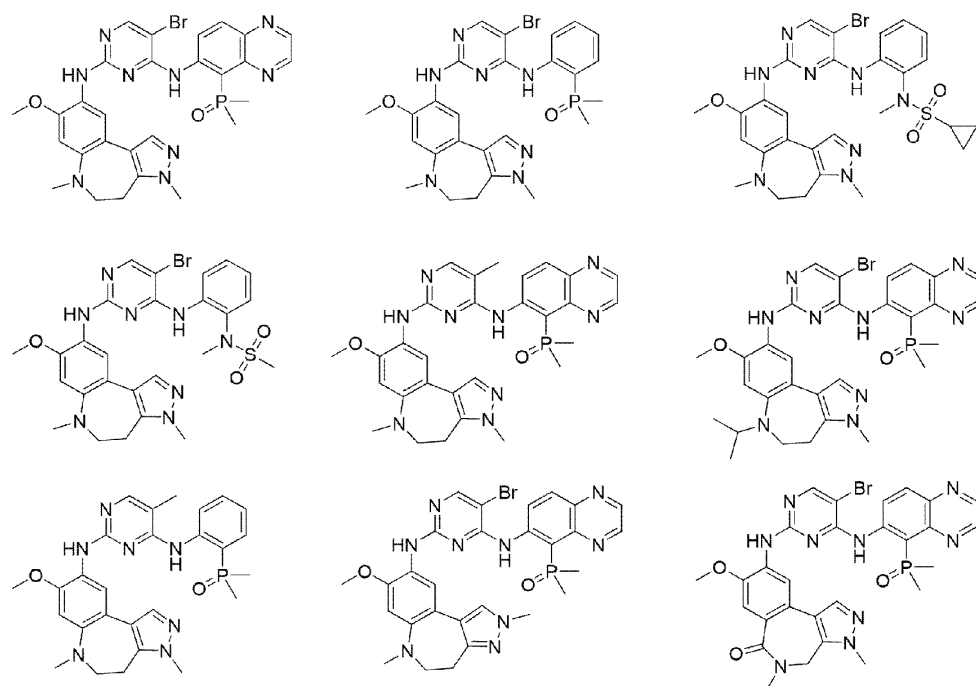


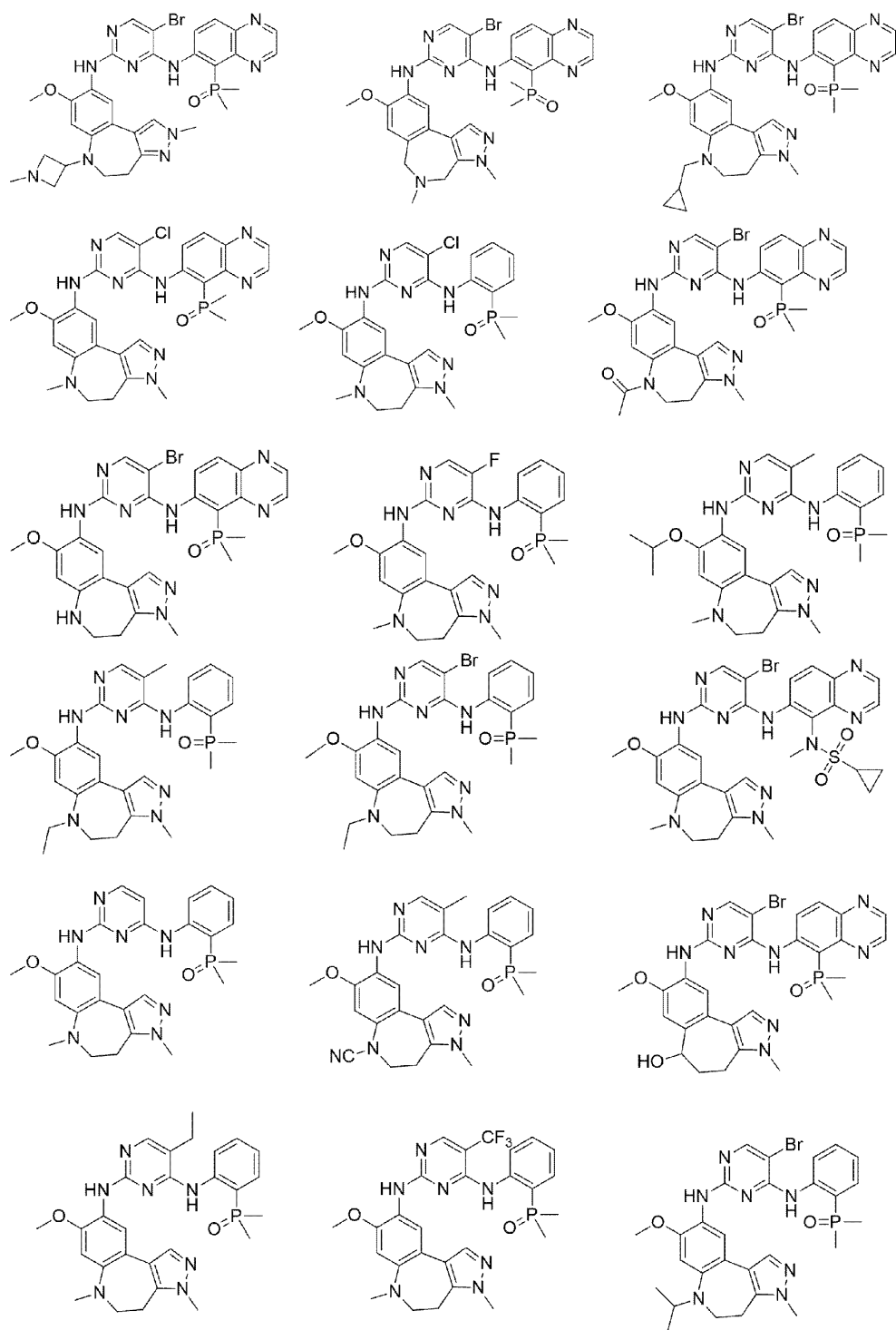
(I'''-B)

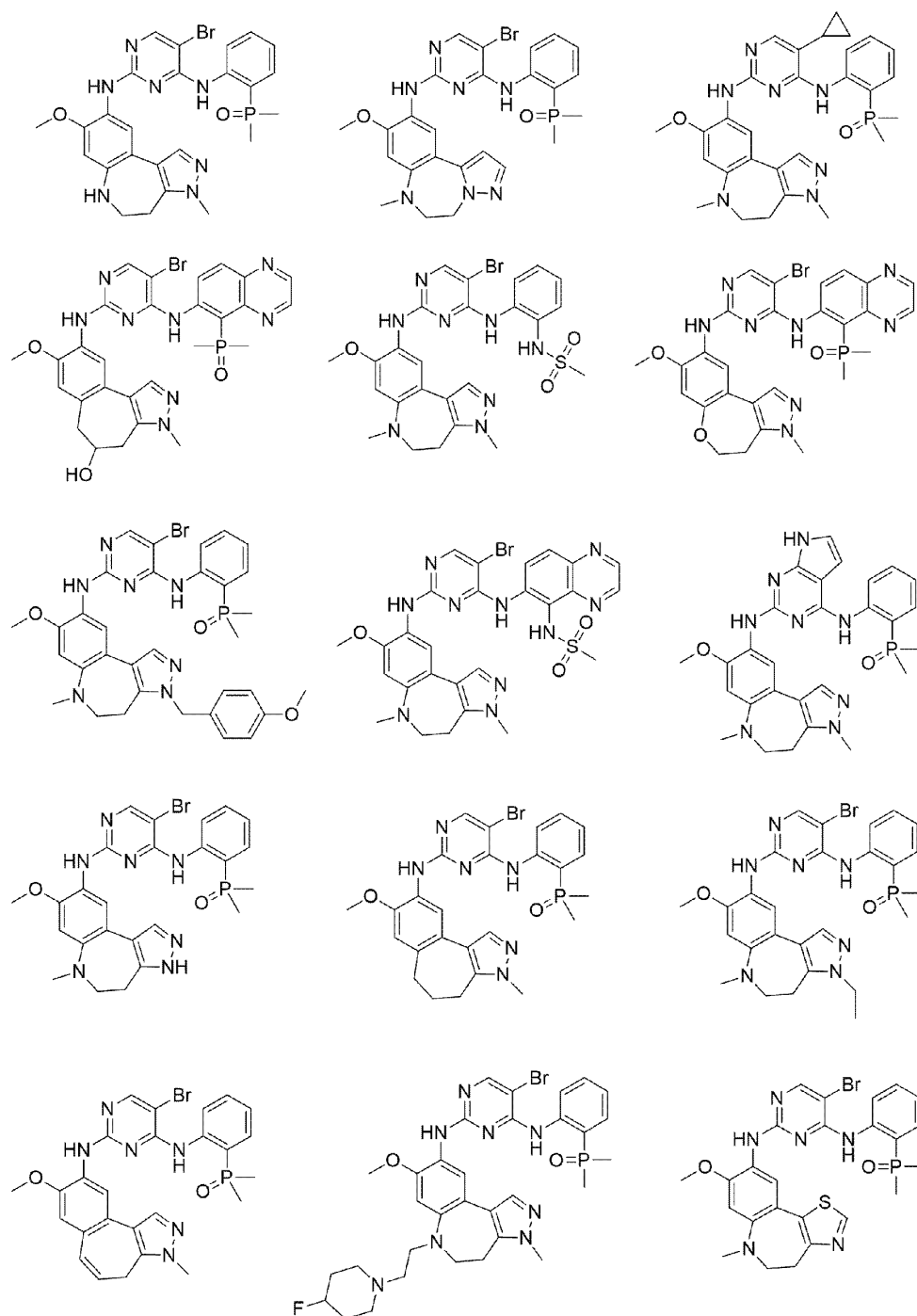
其中 R_1 、 M 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、环 A、环 B、Z 以及 Z_1 如上述所定义；

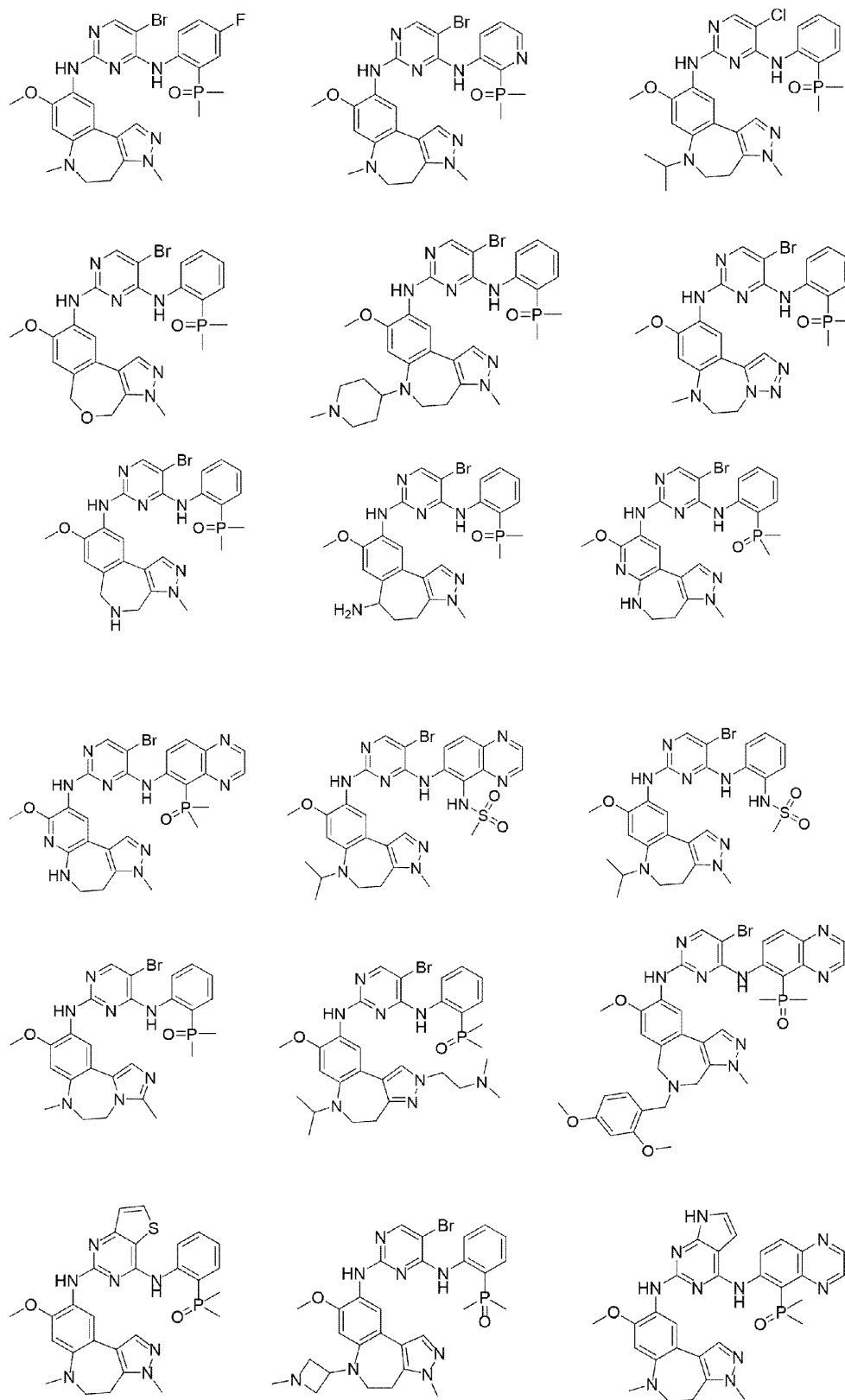
R_w 、 R_z 各自独立地选自 H、-OH、-CN、-NH₂、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基氧基、3-6 元杂环烷基氧基、C₂₋₆ 烯基氧基、C₂₋₆ 炔基氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 卤代烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基、C₂₋₆ 烯基氨基和 C₂₋₆ 炔基氨基。

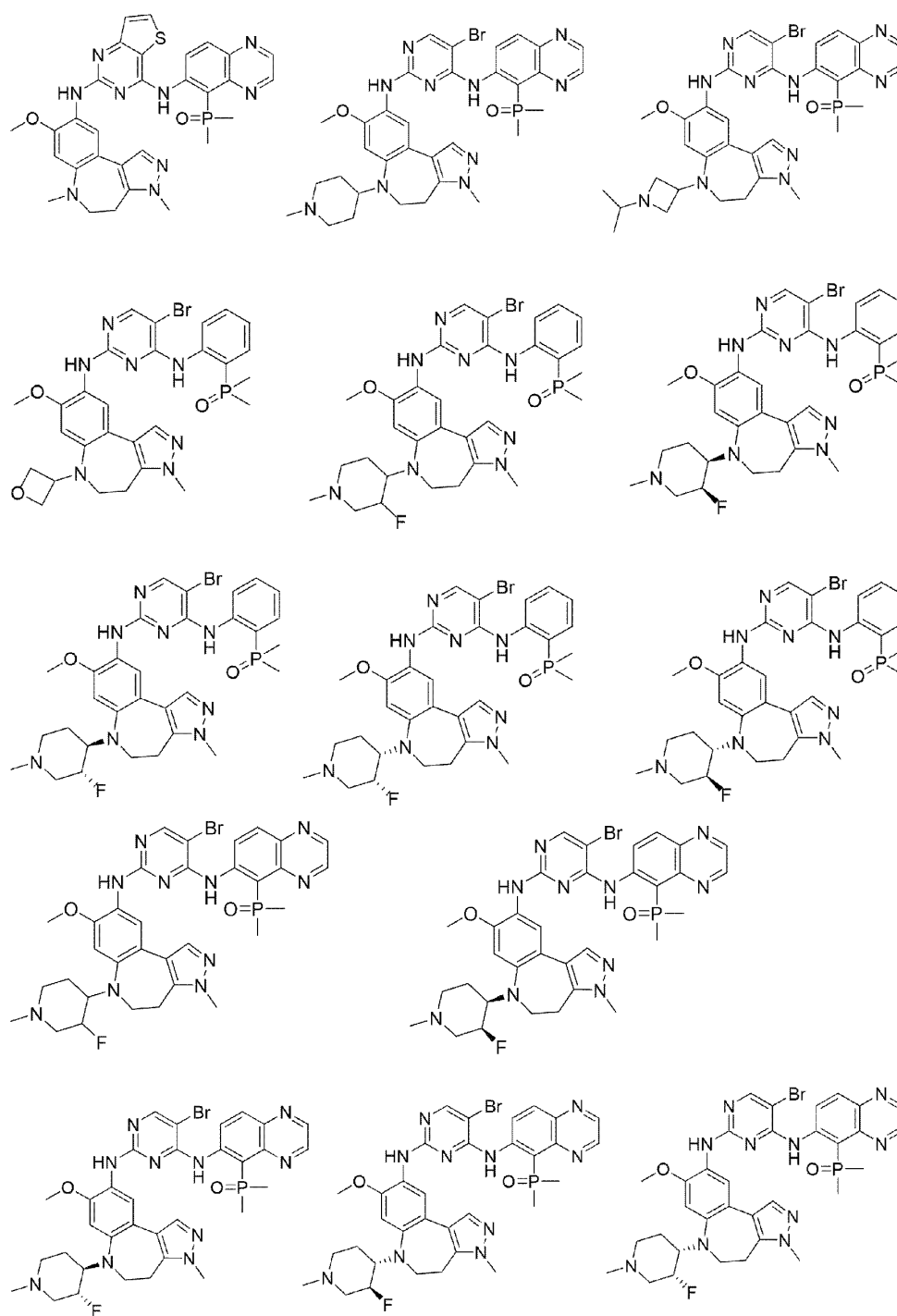
最优选地，化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物，包括但不限于：

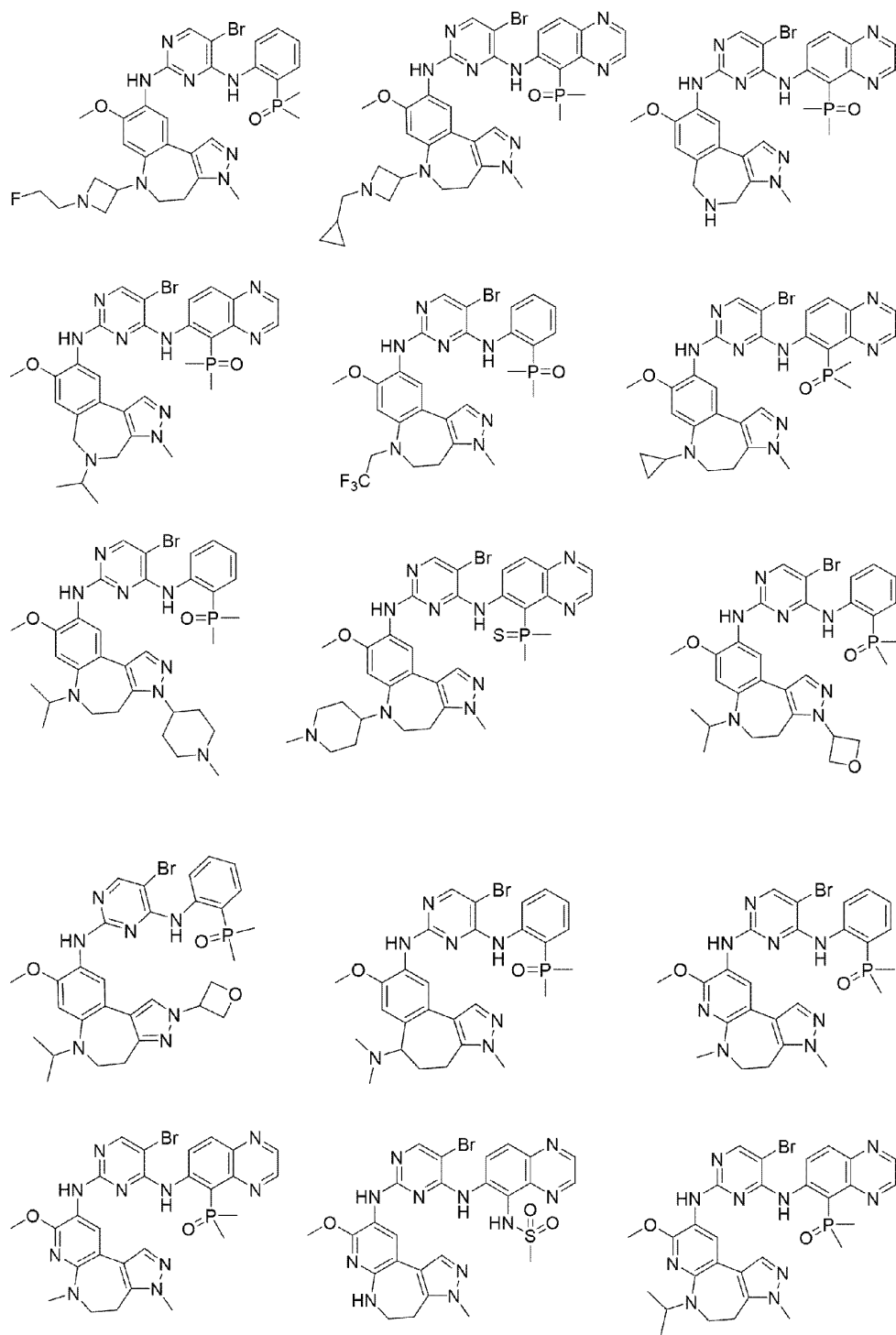


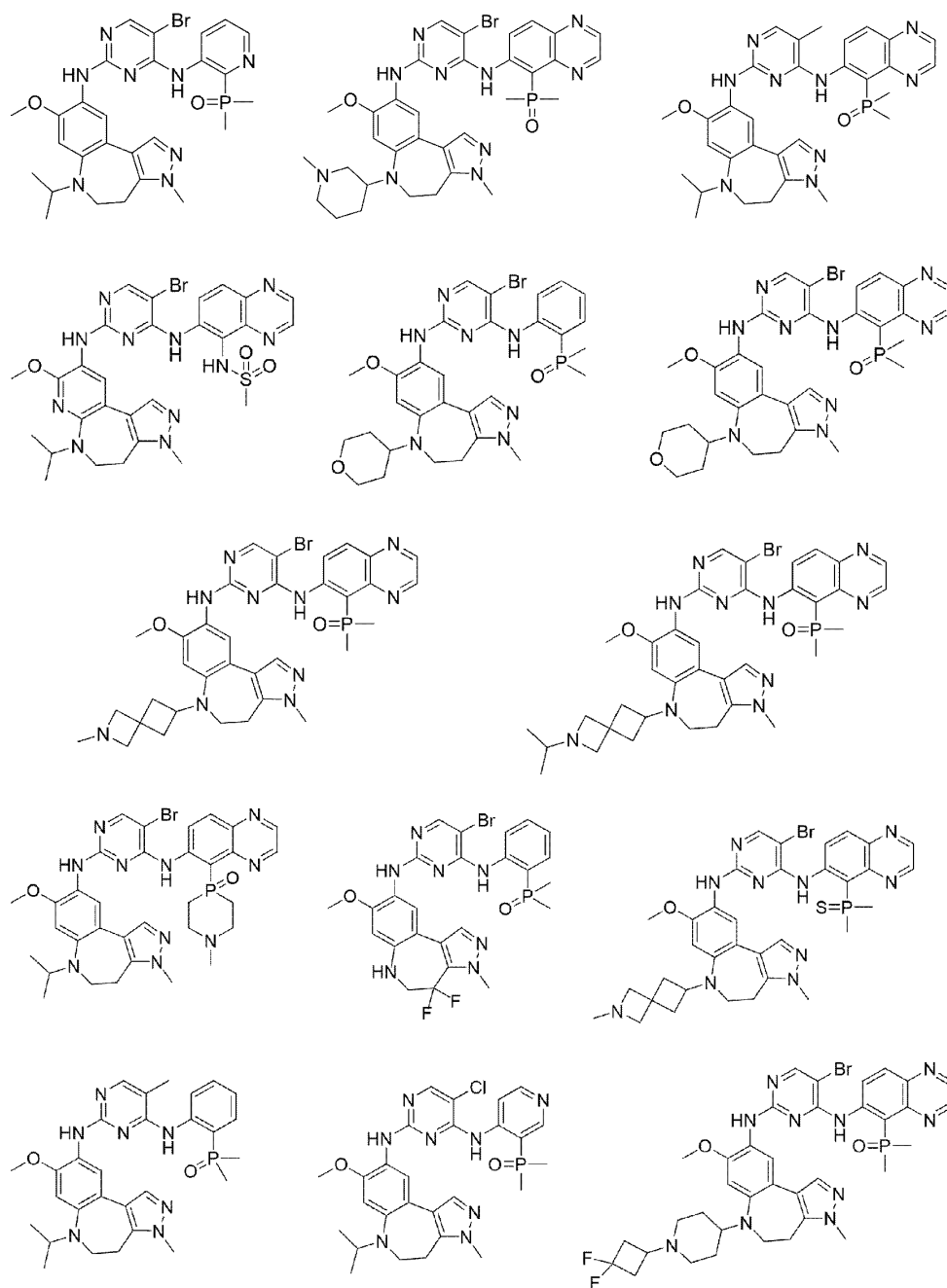




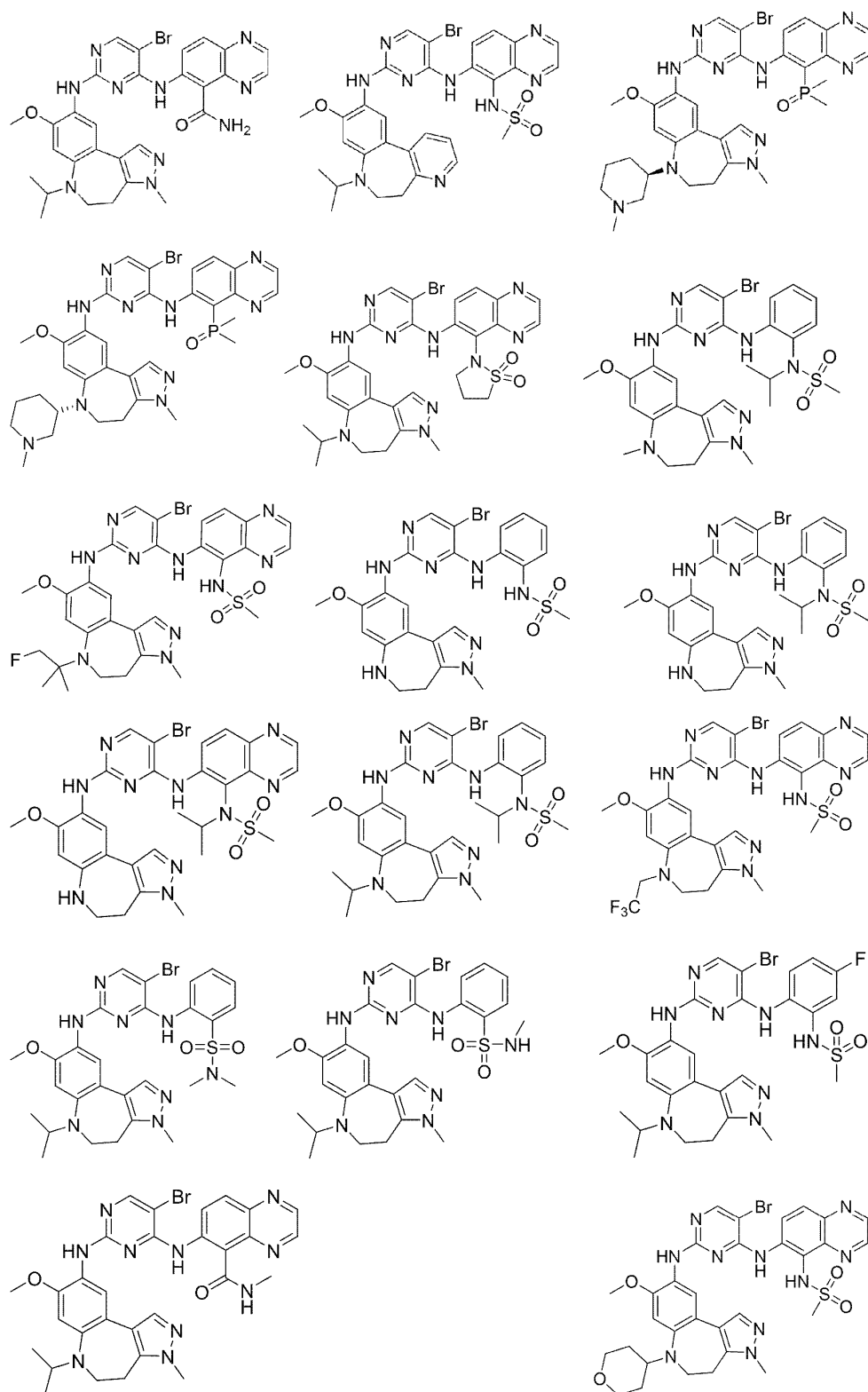


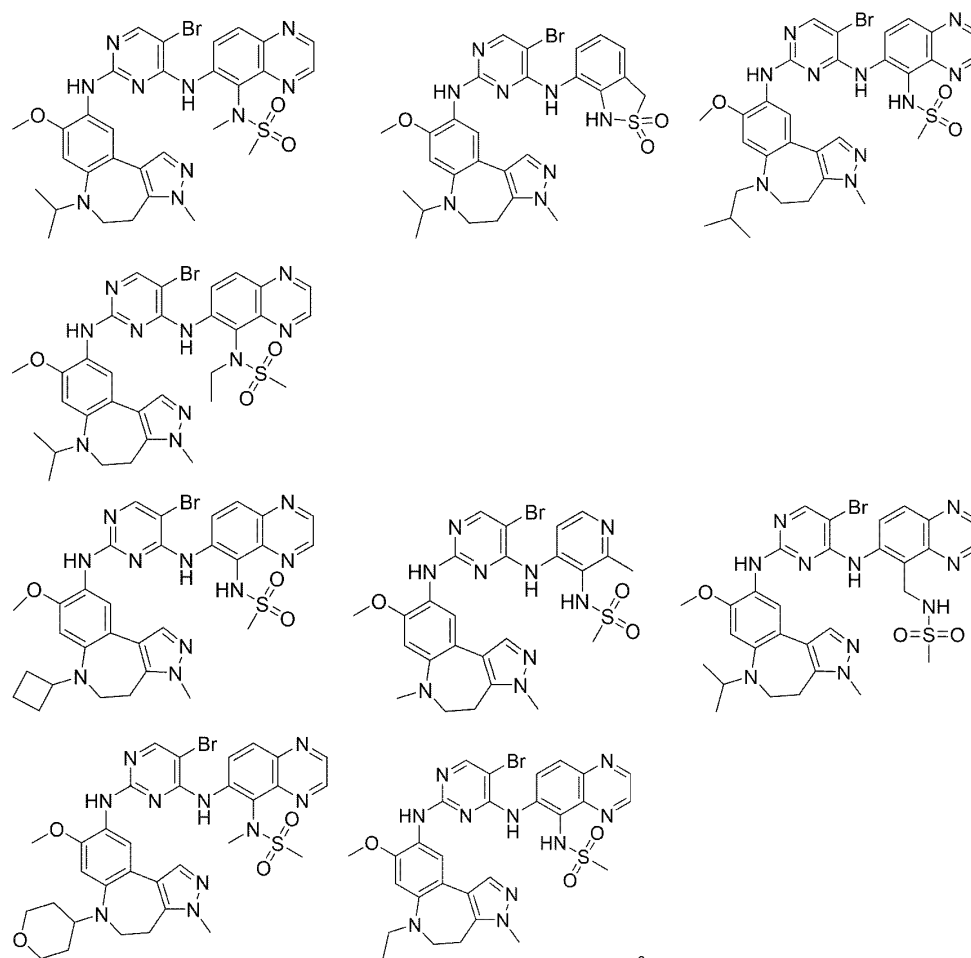












本发明还提供一种药物组合物,其含有治疗有效量的上述化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂。本发明提供的药物组合物能配制用于特定给药途径,如口服给药、胃肠外给药和直肠给药等。口服,例如片剂、胶囊剂(包括持续释放或定时释放处方)、丸剂、散剂、颗粒剂、酏剂、酹剂、混悬液(包括纳米混悬液、微米混悬液、喷雾干燥分散剂)、糖浆剂和乳剂;舌下给药;含服;胃肠外,例如通过皮下、静脉内、肌内或胸骨内的注射,或输注技术(例如作为无菌可注射水溶液或非水溶液或混悬液);经鼻,包括对鼻粘膜给药,例如通过吸入喷雾;局部,例如以乳膏或软膏的形式;或经直肠,例如以栓剂的形式。它们可单独给药,但通常会与根据所选择的给药途径和标准药理学操作选择的药学载体一起给药。

“药学上可接受的载体”指本领域通常可接受的用于将生物活性药剂递送给动物，特别是哺乳动物的介质，根据给药方式和剂型的性质包括例如佐剂、赋形剂或赋形物，例如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、助悬剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂。药学上可接受的载体在本领域普通技术人员的眼界范围内根据大量因素配制。其包括但不限于：配制的活性药剂的类型和性质，要将含有该药剂的组合物给药的对象，组合物的预期给药途径，和目标治疗适应症。药学上可接受的载体包括含水介质和非水介质这两者以及多种固体和半固体剂型。除了活性药剂以外，这样的载体包括许多不同的成分和添加剂，因多种原因(例如稳定活性药剂、粘合剂等)在处方中包括的这样的另外成分对于本领域普通技术人员是众所周知的。

作为一般指南，当用于指明的效果时，各种活性成分的日口服剂量在每日约 0.001-5000mg 之间的范围内，或是约 1-500mg，或约 1-250mg，或约 1-150mg，或约 0.5-100mg、或约 1-50mg 活性成分；在恒速输注的过程中静脉内最优选的剂量在约 0.01-10mg/kg/分钟 的范围内。本发明化合物可以单日剂量给药，或者可将总日剂量以每日 2、3 或 4 次的分剂量给药。

用于本发明化合物的给药方案当然可根据已知的因素改变，例如具体药剂的药效学特征及其给药的模式和途径，接受者的物种、年龄、性别、健康、医学状况和体重，症状的性质和程度，共存的治疗的种类，治疗的频率，给药的途径，患者的肾脏和肝脏的功能，和需要的效果。治疗有效剂量的化合物、药物组合物或其组合取决于对象种类、体重、年龄和个体情况、所治疗病症或疾病或其严重程度。掌握普通技术的医生、临床医生或兽医能容易确定预防、治疗或抑制病症或疾病进展所需的各活性成分有效量。

本发明还提供上述化合物或其药学上可接受的盐或上述的药物组合物在制备治疗癌症药物中的应用。

表皮生长因子受体 EGFR (epidermal growth factor receptor)，广泛分布于哺乳动物上皮细胞、成纤维细胞、胶质细胞等细胞表面。EGFR 信号通路对细胞的生长、增殖和分化等生理过程发挥重要的作用。EGFR 突变也是 NSCLC 患者中最常见的一种突变类型，尤其是在亚洲人群中可以占到 40%~50%，因此在一些

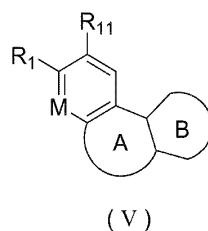
方案中,本发明的化合物可以用于治疗 EGFR 高表达引起的癌症。上述癌症包括淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤,黑色素瘤、白血病、胃癌、子宫内膜癌、肺癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠道间质瘤(GIST)、急性髓细胞白血病(AML)、胆管癌、肾癌、甲状腺癌、间变性大细胞淋巴瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、黑色素瘤。

本发明还提供了治疗癌症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I) 或式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或上述的药物组合物。上述癌症包括淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤,黑色素瘤、白血病、胃癌、子宫内膜癌、肺癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠道间质瘤(GIST)、急性髓细胞白血病(AML)、胆管癌、肾癌、甲状腺癌、间变性大细胞淋巴瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、黑色素瘤。

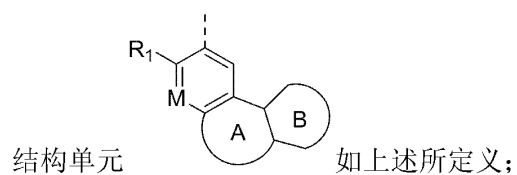
本发明提供的上述式 (I'')、式 (I')、式 (I) 或式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或上述的药物组合物,用于治疗癌症,上述癌症包括淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤,黑色素瘤、白血病、胃癌、子宫内膜癌、肺癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠道间质瘤(GIST)、急性髓细胞白血病(AML)、胆管癌、肾癌、甲状腺癌、间变性大细胞淋巴瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、黑色素瘤。

在本发明的一些方案中,上述癌症为肺癌。

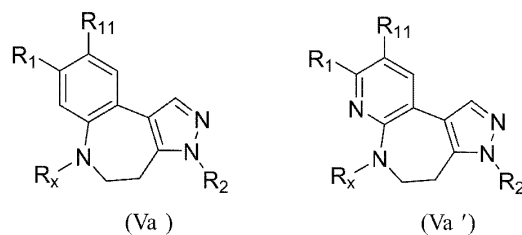
本发明还提供了式 (V) 所示的中间体化合物,该中间体化合物或其药学上可接受的盐,其选自:



其中, R_{11} 为 $-NH_2$ 或 $-NO_2$;

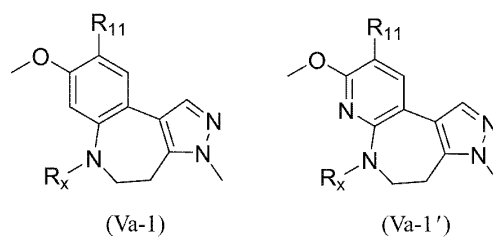


进一步优选的，式（V）所示的中间体化合物，该中间体化合物或其药学上可接受的盐，其选自，



其中，R₁、R₂、R₁₁、R_x如上述所定义。

进一步优选的，式（V）所示的中间体化合物，该中间体化合物或其药学上可接受的盐，其选自，



其中，R₁₁、R_x如上述所定义。

技术效果

本发明化合物对 EGFR（L858R/T790M/C797S）激酶有着很好的抑制作用，对野生型 EGFR 激酶抑制作用较弱，说明本发明化合物具有较好的激酶活性与选择性。

本发明化合物对 Ba/F3 Del19/T790M/C797S EGFR 三突变细胞系和 Ba/F3 L858R/T790M/C797S EGFR 三突变细胞系的细胞增殖有着很好的抑制作用；对 EGFR 野生型细胞系 A431 的抑制作用较弱，说明本发明化合物具有很好的细胞活性与选择性。

附图说明

图 1 为体内药效研究实验中各组动物肿瘤生长曲线图 (mm³)。

图 2 为体内药效研究实验中各组动物体重曲线图 (g)。

说明和定义

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。

术语“药学上可接受的”指在合理的医学判断范围内适合与人类和动物的组织接触使用而无过度的毒性、刺激、过敏反应或其它的问题或并发症，与合理的收益/风险比相当的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物与相对无毒的酸或碱制备得到的衍生物。这些盐可以在化合物合成、分离、纯化期间就被制备，或者单独使用经过纯化的化合物的游离形式与适合的酸或碱反应。当化合物中含有相对酸性的官能团时，与碱金属、碱土金属氢氧化物或有机胺反应得到碱加成盐，包括基于碱金属与碱土金属的阳离子，例如钠、锂、钾、钙、镁等，以及无毒的铵、季铵和胺阳离子等。当化合物中含有相对碱性的官能团时，与有机酸或无机酸反应得到酸加成盐。

本发明所提供的化合物还包括前药的形式，表示体内迅速转化得到上式母体化合物的化合物，在体内或者体外的环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物，例如借助血液中的水解作用。

本发明的化合物能够以非溶剂化以及溶剂化形式存在，溶剂化包括水合物形式。一般而言，溶剂化形式等价于未溶剂化形式，也涵盖在本发明的范围内。

本发明的化合物存在几何异构体以及立体异构体，例如顺反异构体、对映异构体、非对映异构体、及其外消旋混合物和其他混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。

术语“对映异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜

像的关系的立体异构体。

术语“顺反异构体”是指分子中双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而存在的构型。

除非另有说明，用楔形实线键和楔形虚线键表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键和直形虚线键表示立体中心的相对构型。



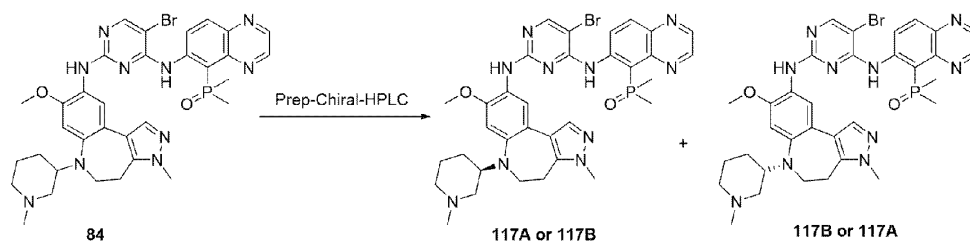
表示该碳原子为手性碳原子，该结构代表了碳原子的立体构型为(R)构型或者(S)构型的光学纯化合物及其混合物。

本发明化合物的立体异构体可以通过手性合成或手性试剂或者其它常规技术制备。例如本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称催化技术或者手性助剂衍生技术制备得到。或者通过手性拆分技术，从混合物中得到单一立体构型的化合物。或者用手性起始原料，直接制备得到。本发明中的光学纯化合物的分离通常是使用制备色谱完成的，采用手性色谱柱，达到分离手性化合物的目的。

术语“光学纯”或“对映体富集”是指该异构体或对映体的含量大于等于 60%，或者大于等于 70%，或者大于等于 80%，或者大于等于 90%，或者大于等于 95%，或者大于等于 96%，或者大于等于 97%，或者大于等于 98%，或者大于等于 99%，或者大于等于 99.5%，或者大于等于 99.6%，或者大于等于 99.7%，或者大于等于 99.8%，或者大于等于 99.9%。

化合物的绝对立体构型通过可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶 X 射线衍射法，也可以通过原料的手性结构以及不对称合成的反应机理来确证化合物的绝对构型。本文中标记为“绝对构型未测定”的化合物，通常是由消旋体化合物通过手性制备型 HPLC 或 SFC 拆分为单一异构体，然后进行表征和测试。

例如，下式代表化合物 117A 和 117B 为化合物 84 拆分而来，互为对映异构体，但 117A 和 117B 的绝对立体构型未测定。



本发明还包括同位素标记的化合物，包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明化合物都属于本发明的范围。

术语“药学上可接受的载体”是指本领域通常可接受的用于将生物活性药剂递送给动物、特别是哺乳动物的介质，根据给药方式和剂型的性质包括例如佐剂、赋形剂或赋形物，例如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、助悬剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂。药学上可接受的载体在本领域普通技术人员的眼界范围内根据大量因素配制。其包括但不限于：配制的活性药剂的类型和性质，要将含有该药剂的组合物给药的对象，组合物的预期给药途径，和目标治疗适应症。药学上可接受的载体包括含水介质和非水介质这两者以及多种固体和半固体剂型。除了活性药剂以外，这样的载体包括许多不同的成分和添加剂，因多种原因(例如稳定活性药剂、粘合剂等)在处方中包括的这样的另外的成分对于本领域普通技术人员是众所周知的。

术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

术语“有效预防或治疗量”是指本发明化合物或其药学上可接受的盐以适用于任何医学治疗和/或预防的合理效果/风险比治疗障碍的足够量的化合物。但应认识到，本发明式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐和组合物的总日用量须由主治医师在可靠的医学判断范围内作出决定。对于任何具体的患者，具体的治疗有效剂量水平须根据多种因素而定，所述因素包括所治疗的障碍和该障碍的严重程度；所采用的具体化合物的活性；所采用的具体组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；所采用的具体化合物的给药时间、给药途径和排泄率；治疗持续时间；与所采用的具体化合物组合使用或同时使用的药物；及医疗

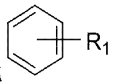
领域公知的类似因素。例如，本领域的做法是，化合物的剂量从低于为得到所需治疗效果而要求的水平开始，逐渐增加剂量，直到得到所需的效果。一般说来，本发明式I所示化合物或其药学上可接受的盐用于哺乳动物特别是人的剂量可以介于约 0.001~1000mg/kg 体重/天，例如介于约 0.01~100mg/kg 体重/天，例如介于约 0.01~10mg/kg 体重/天。

术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的，例如，术语“可任选地被一个或多个 R_2 取代”是指可以被一个或多个 R_2 取代，也可以不被 R_2 取代。

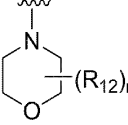
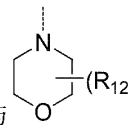
当任何变量(例如 R_2)在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。例如，如果一个基团被 0-2 个 R_2 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R_2 所取代，并且每种情况下的 R_2 都有独立的选项。

当一个连接基团的数量为 0 时，比如 $-O(CH_2)_nCH_3$ ， $n=0$ 表示该连接基团为单键，即 $-OCH_3$ 。

当一个取代基的键可以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  表示取代基 R_1 可以在苯环上的任意一个位置发生取代。

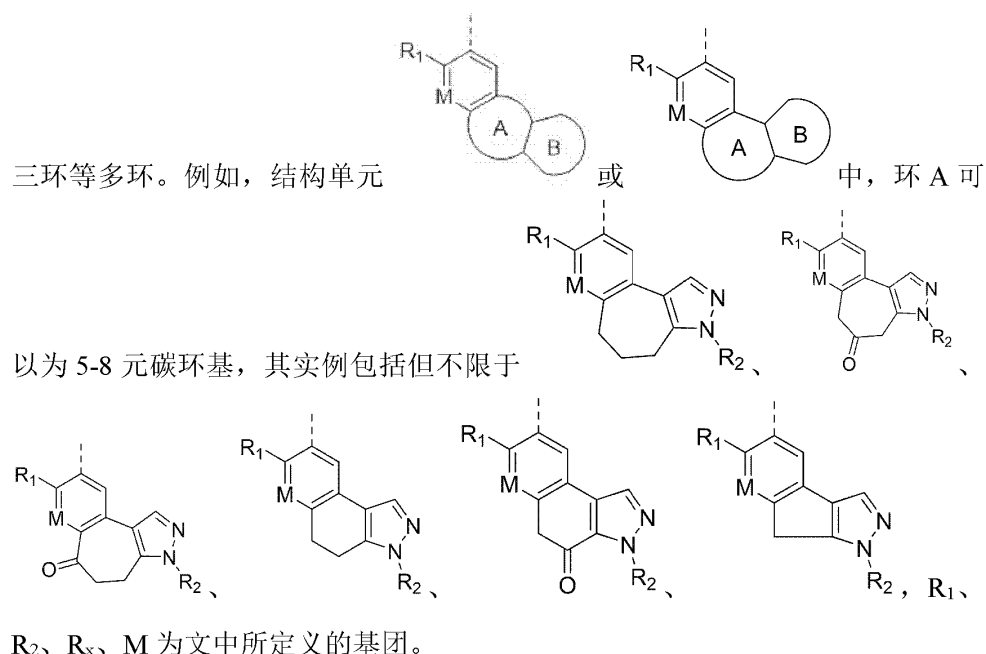
当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到化学结构通式中包括但未具体提及的化合物时，这种取代基可以通过其任何原子相键合。例如，吡唑作为取代基，是指吡唑环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上；当结构中

出现  或者  时，表示该原子为键合原子，例如  与  均表示吗啉环上的 N 原子为键合原子。

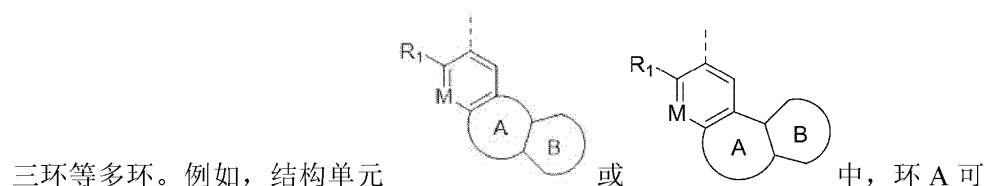
除非另有规定，“环”是指饱和的、部分饱和的或不饱和的单环以及多环，“多环”包括联环、螺环、并环或桥环。代表性的“环”包括被取代或未被取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基、芳基或杂芳基。术语“杂”表示取代或未被取代的杂原子以及杂原子的氧化形式，所述杂原子一般选自 N、O、S，氧化形式一般包括 NO、SO、 $S(O)_2$ ，氮原子可以是取代的，

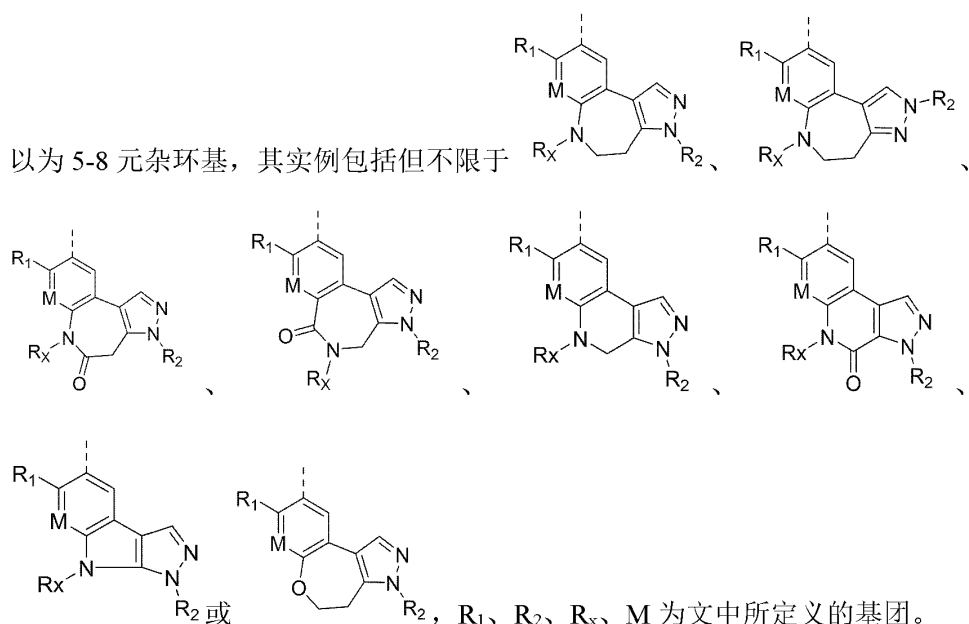
即 NR (R 为 H 或者文中定义的其他取代基); 环上原子的数目通常被定义为环的元数, 例如, “3-6 元杂环烷基” 是指 3-6 个原子环绕排列而成的环, 每个环任选地包含 1~3 个杂原子, 即 N、O、S、NO、SO、S(O)₂ 或 NR, 每个环任选的被 R 基团所取代, R 为文中所定义的基团。

除非另有规定, 术语“碳环”或“碳环基”意指稳定的由碳原子构成环状结构, 它们可以为单环、双环或三环, 它们可以是饱和的、部分不饱和的或不饱和的(芳族的)。其中上述任意碳环可以耦合到一个或多个芳环、芳杂环上形成双环、



除非另有规定, 术语“杂环”或“杂环基”意指稳定的含杂原子或杂原子团的单环、双环或三环, 它们可以是饱和的、部分不饱和的或不饱和的(芳族的), 它们包含碳原子和 1、2、3 个独立地选自 N、O、S、NO、SO、S(O)₂ 或 NR 的环杂原子, 其中上述任意杂环可以耦合到一个或多个芳环、芳杂环上形成双环、





除非另有规定，术语“芳基”是指不饱和的、通常为芳族的烃基，其可为单环或稠合在一起的多个环。优选 C_{5-10} 芳基，更优选 C_{5-8} 芳基，最优选单环的 C_{5-6} 芳基；芳基的实例包括但不限于苯基、萘基。

除非另有规定，术语“杂芳基”意指稳定的单环或者多环的芳族烃，其包含至少一个杂原子（N、O、S、NO、SO、 $S(O)_2$ 或 NR）。优选 5 元或 6 元单环的杂芳基。杂芳基的实例包括但不限于吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基。

除非另有规定，术语“烷基”用于表示直链或支链的饱和烃基。优选 C_{1-6} 的烷基，更优选 C_{1-3} 的烷基，烷基的实例包括，但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基、异戊基、新戊基、正己基等。

除非另有规定，术语“杂烷基”是指一个或多个碳原子被杂原子取代的烷基，杂原子选自 B、O、N 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮杂原子任选地被季铵化，包括但不限于“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”等；“杂烷基”的实例包括，但不限于 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 等。

除非另有规定，“烯基”指具有一个或多个碳碳双键的烷基。优选 C_{2-8} 链烯基，

烯基的实例包括，但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基等。

除非另有规定，“炔基”指具有一个或多个碳碳三键的烷基。优选 C₂₋₈ 链炔基，炔基的实例包括，但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基等。

除非另有规定，术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘原子。

除非另有规定，术语“卤代烷基”是指一个或多个氢原子被卤原子取代的烷基。优选 C₁₋₆ 卤代烷基，更优选 C₁₋₃ 卤代烷基，卤代烷基的实例包括但不限于一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、2,2,2-三氟乙基，2,2,2 三氯乙基等。

除非另有规定，术语“烷氧基”是指通过氧桥连接的烷基，即是烷基将羟基中的氢原子取代所得到的基团。优选 C₁₋₆ 烷氧基，更优选 C₁₋₃ 烷氧基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、新戊氧基、正己基氧基。

除非另有规定，术语“环烷基氧基”是指通过氧桥连接的环烷基，也即是环烷基取代羟基中的氢原子所得到的基团。环烷基氧基优选 3-7 元、4-7 元、或 5-7 元环烷基氧基。环烷基氧基的实例包括但不限于环丙基氧基、环丁基氧基、环戊烷基氧基、环己基氧基。

除非另有规定，术语“卤代烷氧基”是指一个或多个氢原子被卤原子取代的烷氧基。卤代烷氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、三氯甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基。

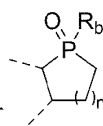
除非另有规定，“环烷基”是指饱和的单环或多环烷基。环烷基优选 3-8 元单环烷基，更优选 3-6 元单环烷基，这些单环烷基的实例包括但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基。

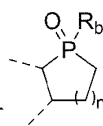
除非另有规定，“杂环烷基”是指环中包含一定数目杂原子的单杂环烷基以及多杂环烷基，所述杂原子一般选自 N、O、S、NO、SO、S(O)₂ 以及 NR。杂环烷基优选 3-8 元单杂环烷基，更优选 3-6 元单杂环烷基，这些单杂环烷基的实例包括，但不限于环氧乙烷基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、1,3-二氧戊环、1,4-二氧六环等。

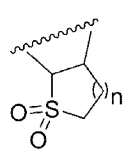
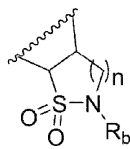
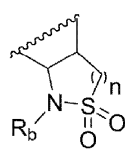
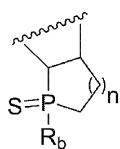
除非另有规定，“螺环基”是指两个单环之间共用一个碳原子的双环或多环

烃基。螺环基优选 5-13 元螺环基、6-12 元螺环基、或者 7-11 元螺环基，所述 6-12 元螺环基是指螺环骨架结构由 6-12 个原子组成的烃基，螺环基的实例包括但不限于螺[2.2]戊基、螺[2.3]己基、螺[2.4]庚基、螺[2.5]辛基、螺[2.6]壬基、螺[3.3]庚基、螺[3.4]辛基、螺[3.5]壬基、螺[3.6]癸基、螺[4.4]壬基、螺[4.5]癸基、螺[4.6]十一烷基、螺[5.5]十一烷基、螺[5.6]十二烷基、螺[6.6]十三烷基、螺[6.7]十四烷基；

除非另有规定，“螺杂环基”是指螺环骨架结构中的一个或多个碳原子被杂原子取代的螺环基，所述杂原子选自 N、O、S。螺杂环基优选 5-13 元螺杂环基、6-12 元螺杂环基、或者 7-11 元螺杂环基。螺杂环基的实例包括但不限于 2-氧杂-7-氮杂螺[5.3]壬烷-7-基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬烷-7-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基、2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基、1,4,9-三氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基、2,7-二氮杂螺[5.3]壬烷-7-基、2,7-二氧杂螺[5.3]壬基、3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基、1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基、1-氧杂-4,8-二氮杂螺[5.4]癸烷-8-基、3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-基、7-氮杂螺[3.5]癸烷-7-基、1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基、6-氧杂-2,9-二氮杂螺[4.5]癸烷-9-基、9-氧杂-2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷-6-基、3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-基、4-氧杂-1,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基。



术语“含有 $P(=O)R_b$ 的 4-7 元环”是指具有  结构的基团，n 为 0、1、2 或 3； R_b 为文中定义的基团，含有 $-P(=S)(R_b)-$ 、 $-N(R_b)S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2N(R_b)-$ 或 $-S(=O)_2$ 的 4-7 元环分别代表



的结构，n 为 0、1、2 或 3；

R_b 为文中定义的基团。

特别说明，本文中所有的取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产

生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

在本发明实施例中，标题化合物的命名是借助 Chemdraw 通过化合物结构转化过来的。若化合物名称与化合物结构存在不一致的情况，可通过综合相关信息和反应路线辅助确定；无法通过其他来确认的，以给出的化合物结构式为准。

本发明中部分化合物的制备方法引用了前述类似化合物的制备方法。本领域人员应当知晓，在使用或参照使用其引用的制备方法时，反应物的投料比、反应溶剂、反应温度等可根据反应物的不同，进行适当的调整。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明实施例中使用的缩写及其对应的化学名称如下：

缩写	描述
Bpin-Bpin	双联频哪醇硼酸酯
Pd(dppf)Cl ₂	[1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯
NIS	<i>N</i> -碘代丁二酰亚胺
NBS	<i>N</i> -溴代丁二酰亚胺
Pd/C	钯碳
DPPA	叠氮磷酸二苯酯
Boc ₂ O	二碳酸二叔丁酯
MeI	碘甲烷
HCl-dioxane	盐酸的二氧六环溶液
K ₂ CO ₃	碳酸钾
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
Fe	铁
NH ₄ Cl	氯化铵
CH ₃ NH ₂	甲胺
NaH	氢化钠

LiOH	氢氧化锂
BH ₃ -Me ₂ S	硼烷-二甲硫醚溶液
PtO ₂	二氧化铂
Ac ₂ O	乙酸酐
BBR ₃	三溴化硼
Xphos Pd G ₃	甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)
Xphos	2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯
NH ₂ Boc	氨基甲酸叔丁酯
BrCN	溴化氰
PPA	多聚磷酸
THP	四氢吡喃
Et ₃ SiH	三乙基硅烷
MeONa	甲醇钠
Br ₄ C	四溴化碳
TosMIC	对甲基苯磺酰甲基异脒
TBAB	四丁基溴化铵
TBSCl	叔丁基二甲基氯硅烷
TBAF	四丁基氟化铵
SEM-Cl	2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯
PMB-Cl	对甲氧基氯化苄

具体实施方式

本发明的化合物结构是通过核磁共振(NMR)或/和液质联用色谱(LC-MS)来确定的。NMR 化学位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE III HD 400 或者 Bruker AVANCE III HD 300 核磁仪器,测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO-*d*₆),氘代甲醇(CD₃OD)和氘代氯仿(CDCl₃),

内标为四甲基硅烷 (TMS)。

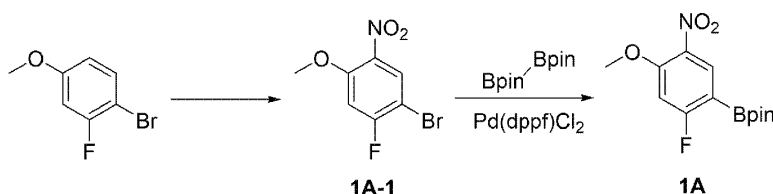
液质联用色谱 LC-MS 的测定用 SHIMADZU LCMS-2020 质谱仪 (离子源为电喷雾离子化)。HPLC 的测定使用 SHIMADZU LC-20 AP_{XR} 和 SPD-M20A 高压液相色谱。

薄层层析硅胶板使用烟台新诺化工 GF254 硅胶板, TLC 采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm, 柱层析一般使用于成化工 200~300 目硅胶为载体。

本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到, 或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

实施例 1:

中间体 1A 的制备



化合物 1A-1:

在 0 °C 条件下, 将 3-氟-4-溴苯甲醚 (20 g, 98 mmol) 溶于浓硫酸 (80 mL)。随后, 向反应液中分批加入硝酸钾 (9.86 g, 98 mmol) 并在该温度下继续搅拌 30 分钟。TLC 监控显示原料消失后, 将反应液缓慢倒入冰水 (500 g) 中淬灭。混合液用乙酸乙酯 (200 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (200 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 5 / 1) 得到 11.2 g 化合物 **1A-1**。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。

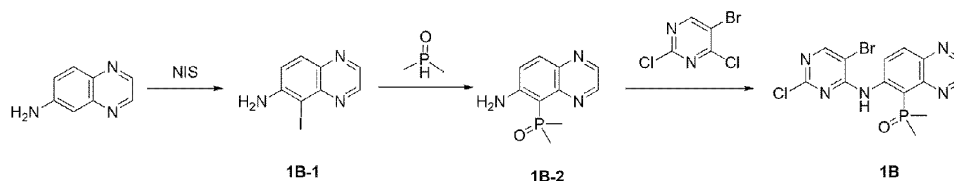
中间体 1A:

在室温和氮气氛围下, 将化合物 **1A-1** (3 g, 12 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (20 mL) 中。随后, 向反应液中依次加入双联频哪醇硼酸酯 (3.3 g, 13 mmol)、醋酸钾 (2.4 g, 24 mmol) 和 [1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (0.88 g, 1.2 mmol)。将反应体系加热至 80 °C 并继续搅拌 16 小时。TLC 监控显示原料消失

后, 将反应液降至室温并加入水 (100 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (100 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (100 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 5 / 1) 得到 1.5 g 化合物 **1A**。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.37 (s, 12H)。

中间体 1B 的制备



化合物 1B-1:

将 6-氨基喹啶 (59 g, 406.4 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (600 mL) 中, 在室温下分批加入 *N*-碘代琥珀酰亚胺 (100.6 g, 447.1 mmol)。反应体系在室温下搅拌 1 小时。LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (3000 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (1000 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (500 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩; 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 2) 得到 50 g 化合物 **1B-1**。

MS (ESI) M/Z : 272.0 $[M + H]^+$ 。

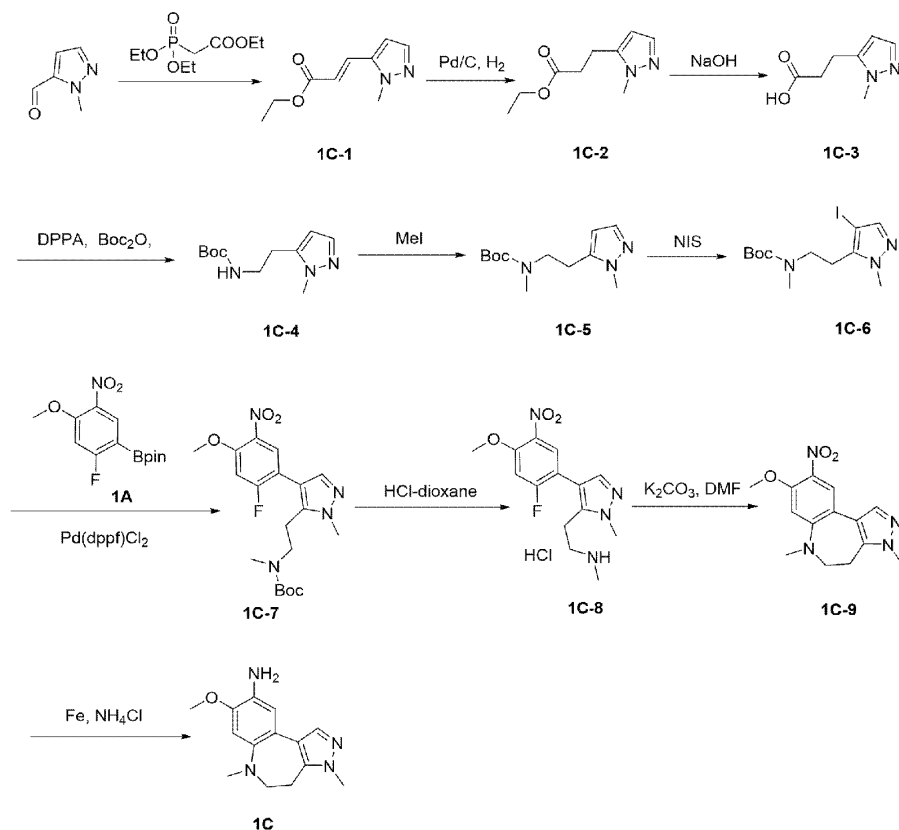
化合物 1B-2:

在室温和氮气条件下, 将化合物 **1B-1** (40 g, 147.6 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (400 mL) 中。随后向上述反应中依次加入二甲基氧化膦 (17.3 g, 221.4 mmol), 醋酸钯 (3.3 g, 14.7 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (12.8 g, 22.1 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (38.1 g, 295.1 mmol)。将反应液加热至 120 °C 继续搅拌 16 小时。LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙醇 (100 mL×3 次) 洗涤; 滤液经过减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 30 g 化合物 **1B-2**。

MS (ESI) M/Z : 222.0 $[M + H]^+$ 。

中间体 1B:

在室温和氮气保护下, 将化合物 **1B-2** (5 g, 22.6 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (100 mL) 中。随后在 0 °C 下向上述反应液分批加入氢化钠 (60%, 1.99 g, 49.8 mmol) 并在该温度下继续搅拌 30 分钟; 然后在 0 °C 下向上述反应液中加入 2, 4-二氯-5-溴嘧啶 (6.18 g, 27.1 mmol), 将反应液升至室温继续搅拌 2 小时。LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (600 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (200 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (500 mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩; 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 得到 3 g 化合物 **1B**。

中间体 1C 的制备**化合物 1C-1:**

将磷酰基乙酸三乙酯 (61.1 g, 273 mmol) 溶于四氢呋喃 (120 mL) 中。随后, 在氮气氛围和 0 °C 条件下, 向反应液中加入氢化钠 (60%, 10.9 g, 273 mmol) 并在该温度下继续搅拌 30 分钟。向反应液中加入 1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醛 (20 g,

182 mmol) 的四氢呋喃 (100 mL) 溶液。将反应体系升至室温并继续搅拌 1.5 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (300 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (100 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 1) 得到 33 g 化合物 **1C-1**。

MS (ESI) M/Z: 181.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 1C-2:

将化合物 **1C-1** (33 g, 183.1 mmol) 溶于乙醇 (500 mL) 中。向反应液中加入湿钨碳 (10%, 6.6 g)。反应体系用氢气置换 3 次后, 反应液在室温下搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 反应液通过硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (30 mL×3 次) 洗涤, 所得滤液在减压下浓缩得 33 g 化合物 **1C-2**。

MS (ESI) M/Z: 183.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 1C-3:

将化合物 **1C-2** (32 g, 175.6 mmol) 溶于乙醇 (320 mL) 中。随后, 向反应液中加入氢氧化钠 (1 N, 352 mL)。将反应体系加热至 70 °C 并继续搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩除去乙醇。用稀盐酸 (1 N) 将水相的 pH 调至 3 并用乙酸乙酯 (100 mL×3 次), 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (100 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到 25 g 化合物 **1C-3**。

MS (ESI) M/Z: 155.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 1C-4:

在氮气氛围下, 将化合物 **1C-3** (5 g, 32.4 mmol) 和叠氮磷酸二苯酯 (简称 DPPA, 9.8 g, 35.7 mmol) 溶于叔丁醇 (80 mL) 中。随后, 向反应液中加入三乙胺 (13.1 g, 129.7 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (21.2 g, 97.3 mmol) 并在室温继续搅拌 1 小时。将反应体系升温至 80 °C 并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并加入饱和碳酸氢钠 (100 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (200 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (100 mL×

3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 1) 得到 5.8 g 化合物 **1C-4**。

MS (ESI) m/z : 226.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 **1C-5**:

在 0 °C 和氮气条件下, 将化合物 **1C-4** (500 mg, 2.22 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中。随后, 向上述反应液中加入氢化钠 (60%, 69 mg, 1.7 mmol)。反应液在 0 °C 继续搅拌 30 分钟。然后, 向上述反应液中加入碘甲烷 (329 mg, 2.3 mmol)。将反应体系升至室温并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (30 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (50 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 15 / 1) 得到 450 mg 化合物 **1C-5**。

MS (ESI, m/z): 240.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 **1C-6**:

将化合物 **1C-5** (400 mg, 1.7 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中。随后, 在 0 °C 条件下, 向反应液中加入 *N*-碘代丁二酰亚胺 (451 mg, 2.0 mmol)。将反应体系升至室温并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 1) 得到 600 mg 化合物 **1C-6**。

MS (ESI, m/z): 366.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 **1C-7**:

在氮气氛围下, 将化合物 **1C-6** (664 mg, 1.8 mmol) 和 **1A** (450 mg, 1.5 mmol) 溶于二氧六环 (6 mL) 和水 (1.2 mL) 的混合溶剂中。随后, 向反应液中加入[1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (124 mg, 0.15 mmol) 和碳酸钠 (321 mg, 3.0 mmol)。将反应体系加热至 80 °C 并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并加入水 (20 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (30 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸

钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 1/2）得到 440 mg 化合物 **1C-7**。

MS (ESI) M/Z: 409.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 1C-8:

将化合物 **1C-7** (430 mg, 1.1 mmol) 溶于盐酸的二氧六环溶液 (4 M, 4 mL) 中并继续在室温搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后，将反应液减压浓缩得到 400 mg 化合物 **1C-8**。

MS (ESI) M/Z: 309.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 1C-9:

将化合物 **1C-8** (100 mg, 0.3 mmol) 和碳酸钾 (120 mg, 0.9 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中。将反应体系加热至 100 °C 并继续搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后，将反应液冷却至室温并直接用反相 C18 柱纯化。纯化条件如下：色谱柱 40 g C18 反相柱；流动相水（含 10 mM 碳酸氢铵）和乙腈；流速 35 mL/分钟；梯度在 30 分钟内，乙腈从 40% 升到 80%；检测波长 254 nm。收集产品，减压冻干，得到 50 mg 化合物 **1C-9**。

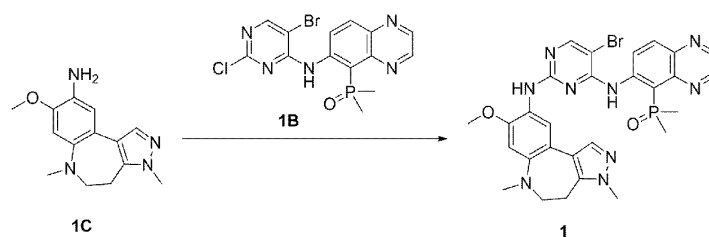
MS (ESI) M/Z: 289.2 $[M + H]^+$ 。

中间体 1C:

将化合物 **1C-9** (50 mg, 0.17 mmol) 溶于乙醇 (1 mL) 和水 (0.2 mL) 的混合溶剂中。随后，向上述反应液中加入铁粉 (48 mg, 0.9 mmol) 和氯化铵 (14 mg, 0.26 mmol) 并将反应体系加热至 80 °C 并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后，将反应液冷却至室温并过滤，滤饼用乙醇 (10 mL×5 次) 洗涤，滤液经过减压浓缩得到 50 mg 中间体化合物 **1C**。

MS (ESI) M/Z: 259.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 1 的制备

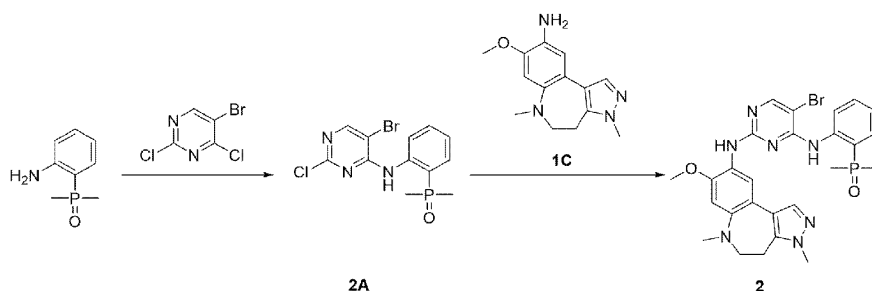


将化合物 **1C** (40 mg, 0.16 mmol) 和 **1B** (64 mg, 0.16 mmol) 溶于 *N*-甲基吡咯烷酮 (2 mL) 中。随后, 向上述反应液中加入甲烷磺酸 (45 mg, 0.47 mmol)。将反应体系加热至 100 °C 并继续搅拌 3 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并经反相 C18 柱纯。纯化条件: 色谱柱 40 g C18 反相柱; 流动相水 (含 0.1% 甲酸) 和乙腈; 流速 35 mL/分钟; 梯度在 20 分钟内, 乙腈从 10% 升到 50%; 检测波长 254 nm。收集产品, 减压冻干, 得到 20 mg 化合物 **1**。

MS (ESI, *m/z*): 634.2, 636.2 [*M* + *H*]⁺。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.76-8.67 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.30 (br s, 2H), 3.06 (br s, 5H), 2.17 (d, *J* = 14.4 Hz, 6H)。

实施例 2:



化合物 2A:

将 5-溴-2,4-二氯嘧啶 (2 g, 8.8 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 依次加入无水碳酸钾 (3.64 g, 26.3 mmol) 和 2-(二甲基磷氧基) 苯胺 (1.48 g, 8.8 mmol)。将反应液加热至 60 °C 并继续搅拌 12 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并向反应液中加入水 (150 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (100 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (80 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩; 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 2.96 g 化合物 **2A**。

MS (ESI) *M/Z*: 360.0, 362.0 [*M*+*H*]⁺。

化合物 2:

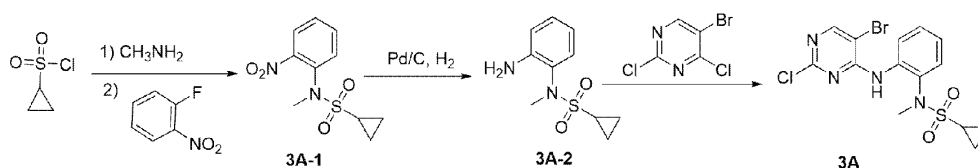
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **2A** (100 mg, 0.28 mmol), 制备得到 13 mg 化合物 **2**。

MS (ESI, m/z): 582.3, 584.3 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.19 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.03-3.00 (m, 5H), 1.75 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H)。

实施例 3:

中间体 3A 的制备



化合物 3A-1:

将甲胺的四氢呋喃（2 M，106.7 mL，213.4 mmol）溶液和三乙胺（10.8 g，106.7 mmol）溶于二氯甲烷（80 mL）中。随后，在 0 °C 条件下，向反应液中滴加环丙基磺酰氯（10 g，71.1 mmol）。将反应体系升至室温并继续搅拌 24 小时。TLC 监控显示原料消失后，将反应液减压浓缩。所得残余物溶于乙腈（100 mL）中。随后，向反应液中加入碳酸铯（31.1 g，95.4 mmol）和邻硝基氟苯（15.5 g，95.4 mmol）并继续在室温搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后，向反应液中加入水（100 mL）淬灭。混合液用乙酸乙酯（100 mL×3 次）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（100 mL×3 次）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 1）得到 14 g 化合物 3A-1。

MS (ESI) M/Z: 257.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 3A-2:

将化合物 3A-1（14 g，55 mmol）溶于乙醇（50 mL）和乙酸乙酯（50 mL）的混合溶剂中。随后，向反应液中加入湿钯碳（10%，600 mg）。反应体系用氢气（1 atm）置换 3 次后，反应液在室温下搅拌 16 小时。LCMS 监测显示原料消失后，反应液通过硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯（30 mL×3 次）洗涤，所得滤液

在减压下浓缩得 12 g 化合物 **3A-2**。

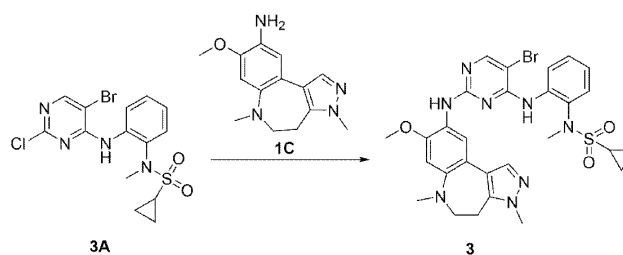
MS (ESI) M/Z : 227.1 $[M + H]^+$ 。

中间体 **3A**:

根据实施例 2 中 **2A** 的制备方法, 将原料替换为 **3A-2** (12 g, 53 mmol), 制备得到 9 g 化合物 **3A**。

MS (ESI, m/z): 416.9, 418.9 $[M + H]^+$ 。

化合物 **3** 的制备



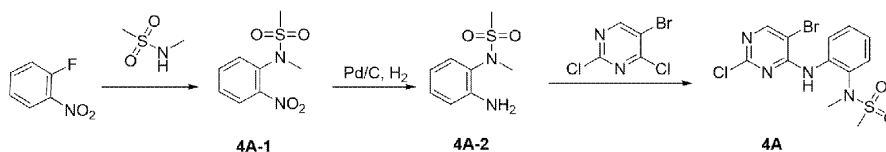
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **3A** (80 mg, 0.3 mmol), 制备得到 96 mg 化合物 **3**。

MS (ESI, m/z): 638.9, 640.9 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30-8.13 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.22-3.19 (m, 5H), 3.04-3.01 (m, 5H), 2.89-2.81 (m, 1H), 1.07-1.05 (m, 2H), 0.88 (s, 2H)。

实施例 4:

中间体 **4A** 的制备



化合物 **4A-1**:

将甲磺酰甲胺 (34.8 g, 319 mmol) 和邻氟硝基苯 (30 g, 212.6 mmol) 溶于乙腈 (400 mL) 中。随后, 向上述反应液中加入碳酸铯 (138.6 g, 425 mmol) 并继续在室温搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入水 (300 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯萃取 (300 mL $\times$ 3 次), 合并有机相, 有机相先用

饱和食盐水 (150 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 2 / 1) 得到 30 g 化合物 **4A-1**。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.97-7.95 (m, 1H), 7.87-7.75 (m, 2H), 7.67-7.58 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.06 (s, 3H)。

化合物 **4A-2**:

根据实施例 3 中 **3A-1** 制备 **3A-2** 的方法, 将原料替换为 **4A-1** (15 g, 65 mmol), 制备得到 12 g 化合物 **4A-2**。

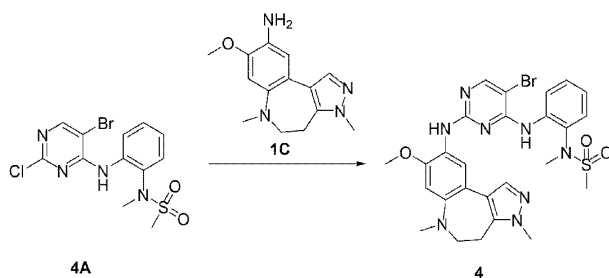
MS (ESI, m/z): 201.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 **4A**:

根据实施例 2 中 **2A** 的制备方法, 将原料替换为 **4A-2** (5 g, 25 mmol), 制备得到 3 g 中间体化合物 **4A**。

MS (ESI, m/z): 390.9, 392.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 **4** 的制备

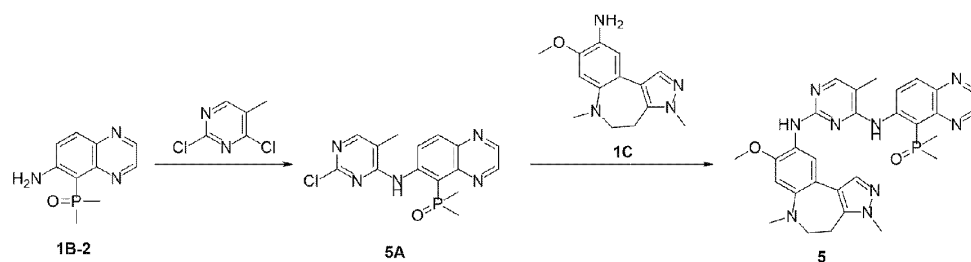


根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **4A** (152 mg, 0.4 mmol), 制备得到 25 mg 化合物 **4**。

MS (ESI, m/z): 613.1, 615.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29-8.25 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.07-6.93 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.22-3.19 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 3.04-3.01 (m, 5H)。

实施例 5:



中间体 5A:

根据实施例 1 中 **1B-2** 制备 **1B** 的方法, 将原料替换为 2,4-二氯-5-甲基嘧啶 (5.53 g, 34 mmol), 制备得到 4.2 g 化合物 **5A**。

MS (ESI, m/z): 348.3, 350.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 5:

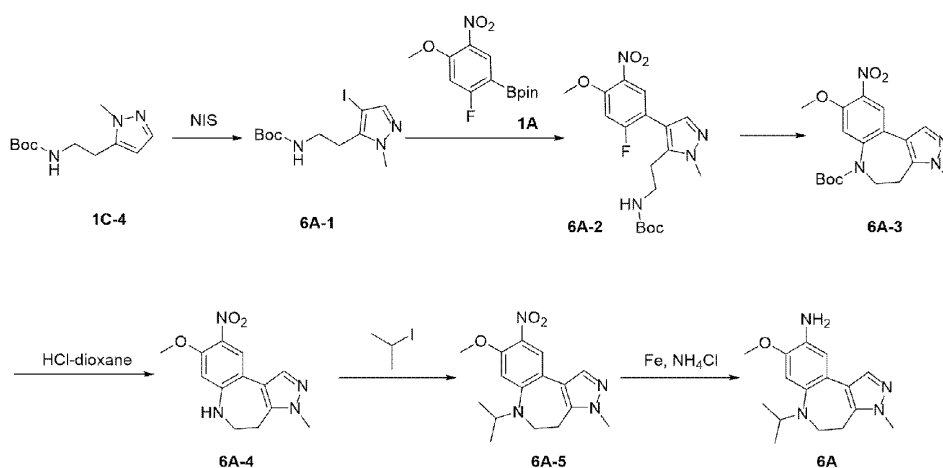
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **5A** (80 mg, 0.23 mmol), 制备得到 53 mg 化合物 **5**。

MS (ESI, m/z): 570.3 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.56 (s, 1H), 9.15 (dd, $J = 9.6, 4.4$ Hz, 1H), 8.67-8.66 (m, 2H), 8.31-8.23 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.33 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.08-3.05 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

实施例 6:

中间体 6A 的制备



化合物 6A-1:

根据实施例 1 中 **1C-5** 制备 **1C-6** 的方法, 将原料替换为 **1C-4** (3.5 g, 15.5 mmol), 制备得到 3.57 g 化合物 **6A-1**。

MS (ESI, m/z): 352.0 [M + H]⁺。

化合物 **6A-2**:

根据实施例 1 中 **1C-6** 制备 **1C-7** 的方法, 将原料替换为 **6A-1** (3.4 g, 9.7 mmol), 制备得到 2.8 g 化合物 **6A-2**。

MS (ESI, m/z): 395.3 [M + H]⁺。

化合物 **6A-3**:

根据实施例 1 中 **1C-8** 制备 **1C-9** 的方法, 将原料替换为 **6A-2** (2.7 g, 6.8 mmol), 制备得到 1.2 g 化合物 **6A-3**。

MS (ESI, m/z): 375.2 [M + H]⁺。

化合物 **6A-4**:

根据实施例 1 中 **1C-7** 制备 **1C-8** 的方法, 将原料替换为 **6A-3** (1.2 g, 3.3 mmol), 制备得到 0.84 g 化合物 **6A-4**。

MS (ESI, m/z): 275.0 [M + H]⁺。

化合物 **6A-5**:

将化合物 **6A-4** (300 mg, 1.1 mmol) 和碳酸铯 (1.07 g, 3.3 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中。随后, 向上述反应液中加入碘代异丙烷 (1.86 g, 10.9 mmol)。将反应体系加热至 80 °C 并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并加入水 (30 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (50 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (50 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 75mg 化合物 **6A-5**。

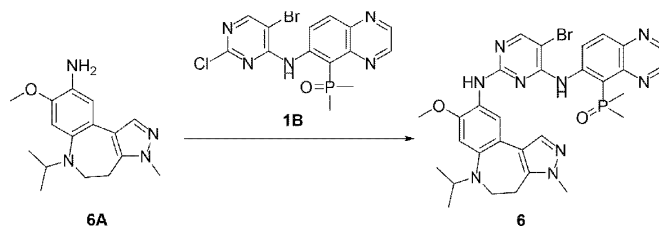
MS (ESI, m/z): 317.2 [M + H]⁺。

中间体 **6A**:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **6A-5** (75 mg, 0.24 mmol), 制备得到 48 mg 中间体化合物 **6A**。

MS (ESI, m/z): 287.2 [M + H]⁺。

化合物 6 的制备

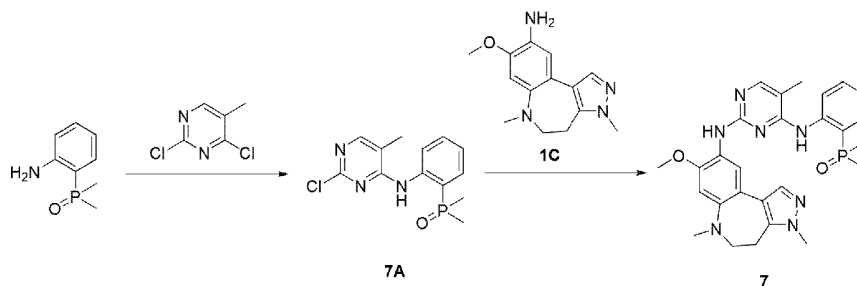


根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **6A** (48 mg, 0.17 mmol), 制备得到 19 mg 化合物 **6**。

MS (ESI, m/z): 662.3, 664.3 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.47 (s, 1H), 8.88 (dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 2H), 3.00-2.91 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)。

实施例 7:



中间体 7A:

根据实施例 1 中 **1B-2** 制备 **1B** 的方法, 将原料替换为 2,4-二氯-5-甲基嘧啶 (578 mg, 3.55 mmol) 和 2-(二甲基亚膦酰基)苯胺 (300 mg, 2.96 mmol), 制备得到 300 mg 化合物 **7A**。

MS (ESI, m/z): 296.1, 298.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 7:

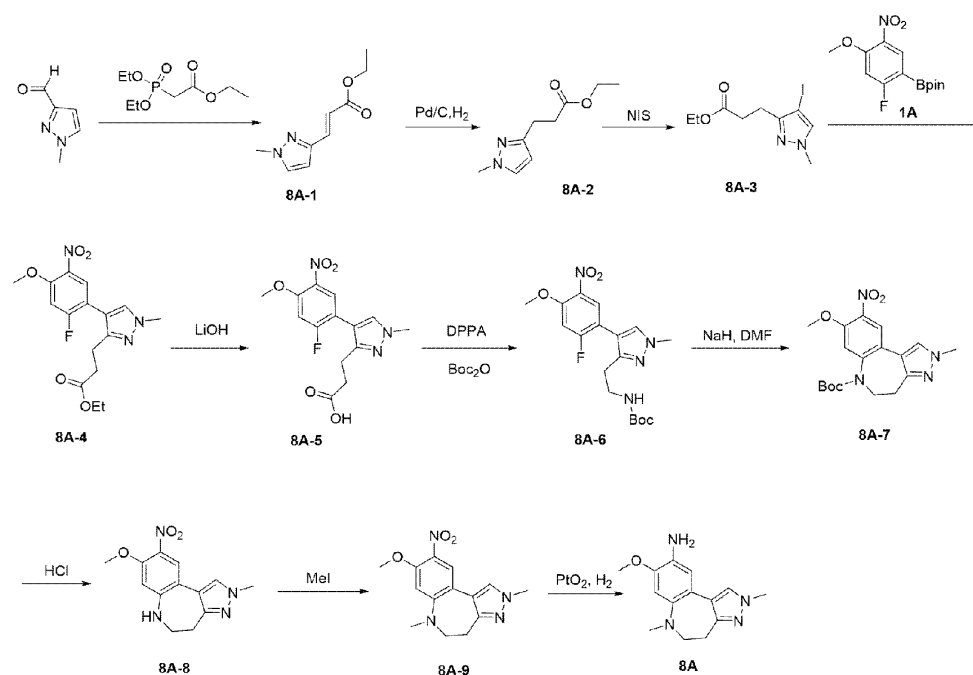
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **7A** (80 mg, 0.27 mmol), 制备得到 111 mg 化合物 **7** 的甲酸盐。

MS (ESI, m/z): 518.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.27 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.06-3.03 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。

实施例 8:

中间体 8A 的制备



化合物 8A-1:

根据实施例 1 中 **1C-1** 的制备方法, 将原料替换为 1-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醛(10 g, 90.8 mmol), 制备得到 16 g 化合物 **8A-1**。

MS (ESI, m/z): 181.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 8A-2:

根据实施例 1 中 **1C-1** 制备 **1C-2** 的方法, 将原料替换为 **8A-1** (16.8 g, 93.2 mmol), 制备得到 16 g 化合物 **8A-2**。

MS (ESI, m/z): 183.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 8A-3:

将化合物 **8A-2** (3 g, 16.5 mmol) 溶于六氟异丙醇 (20 mL) 中。随后, 向上述反应液中加入 *N*-碘代丁二酰亚胺 (7.4 g, 32.9 mmol), 并继续在室温搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液减压浓缩。所得残余物溶解于水 (100 mL) 中, 混合液用二氯甲烷 (3×100 mL) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (150 mL x 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 40 / 1) 得到 4.5 g 化合物 **8A-3**。

MS (ESI, m/z): 309.1 [M + H]⁺。

化合物 **8A-4**:

根据实施例 1 中 **1C-6** 制备 **1C-7** 的方法, 将原料替换为 **8A-3** (750 mg, 2.4 mmol), 制备得到 470 mg 化合物 **8A-4**。

MS (ESI, m/z): 352.2 [M + H]⁺。

化合物 **8A-5**:

将化合物 **8A-4** (380 mg, 1.1 mmol) 溶解于四氢呋喃 (10 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶剂中。随后, 向上述反应液中加入氢氧化锂 (130 mg, 5.4 mmol) 并继续在室温搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 稀释, 用 1 N 盐酸调节其 pH 到 2。混合液用乙酸乙酯 (50 mL x 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (50 mL x 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩得到 330 mg 化合物 **8A-5**。

MS (ESI, m/z): 324.1 [M + H]⁺。

化合物 **8A-6**:

根据实施例 1 中 **1C-3** 制备 **1C-4** 的方法, 将原料替换为 **8A-5** (350 mg, 1.1 mmol), 制备得到 260 mg 化合物 **8A-6**。

MS (ESI, m/z): 395.1 [M + H]⁺。

化合物 **8A-7**:

将化合物 **8A-6** (260 mg, 0.66 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中。随后, 在 0 °C 条件下, 向反应液中加入氢化钠 (60%, 40 mg, 1 mmol)。将反应体系升至室温并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加

入水（30 mL）淬灭。混合液用乙酸乙酯（50 mL x 3 次）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（50 mL x 3 次）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 1）得到 230 mg 化合物 **8A-7**。

MS (ESI, m/z): 375.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 **8A-8**:

根据实施例 1 中 **1C-7** 制备 **1C-8** 的方法，将原料替换为 **8A-7**（240 mg, 0.64 mmol），制备得到 160 mg 化合物 **8A-8**。

MS (ESI, m/z): 275.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 **8A-9**:

将化合物 **8A-8**（240 mg, 0.88 mmol）溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺（10 mL）中。随后，在 0 °C 条件下，向反应液中加入氢化钠（60%，350 mg, 8.75 mmol）并继续在该温度下搅拌 30 分钟，向反应液中加入碘甲烷（1.2 g, 8.5 mmol）。将反应体系升至室温并继续搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后，向反应液中加入水（30 mL）淬灭。混合液用乙酸乙酯（50 mL x 3 次）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（50 mL x 3 次）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 = 20 / 1）得到 140 mg 化合物 **8A-9**。

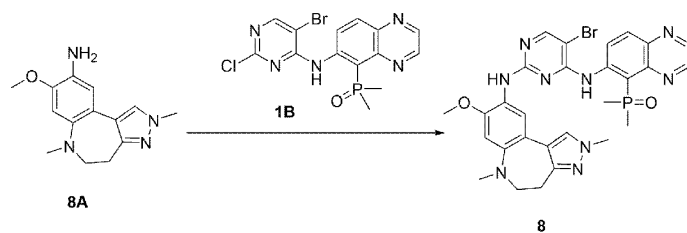
MS (ESI, m/z): 289.1 $[M + H]^+$ 。

中间体 **8A**:

将化合物 **8A-9**（70 mg, 0.24 mmol）溶于乙醇（5 mL）中。随后，向反应液中加入二氧化铂（20 mg）。反应体系用氢气置换 3 次后，反应液在室温下搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后，反应液通过硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯（10 mL x 3 次）洗涤，所得滤液在减压下浓缩得 60 mg 化合物 **8A**。

MS (ESI) M/Z: 259.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 **8** 的制备



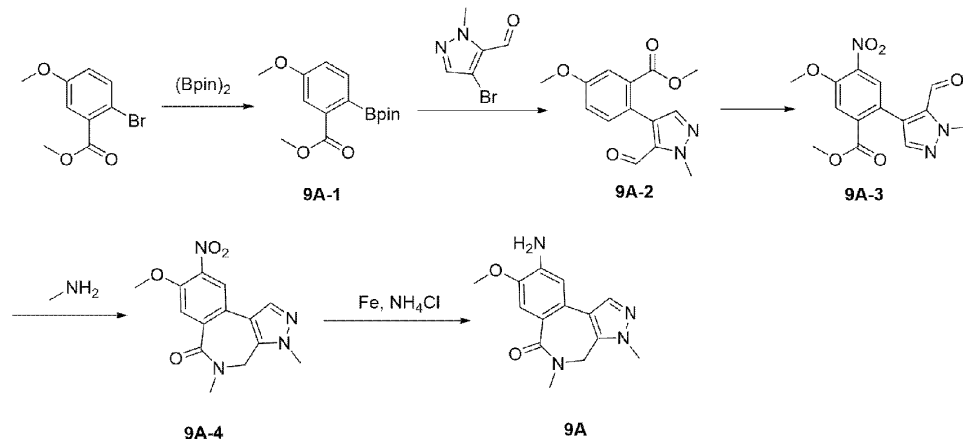
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **8A** (70 mg, 0.17 mmol), 制备得到 37 mg 化合物 **8**。

MS (ESI, m/z): 634.2, 636.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.67 (s, 1H), 8.83-8.79 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.22-3.18 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。

实施例 9:

中间体 9A 的制备



化合物 9A-1:

根据实施例 1 中 **1A-1** 制备 **1A** 的方法, 将原料替换为 2-溴-5-甲氧基苯甲酸甲酯 (10 g, 40.8 mmol), 制备得到 10 g 化合物 **9A-1**。

MS (ESI, m/z): 293.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 9A-2:

根据实施例 1 中 **1C-6** 制备 **1C-7** 的方法, 将原料替换为 **9A-1** (10 g, 34.2 mmol) 和 4-溴-1-甲基-吡啶-5-甲醛 (6.47 g, 34.2 mmol), 制备得到 4.7 g 化合物 **9A-2**。

MS (ESI, m/z): 275.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 9A-3:

在 0 °C 条件下, 将化合物 **9A-2** (2.4 g, 8.75 mmol) 溶于浓硫酸 (25 mL)。随后, 向反应液中分批加入硝酸钾 (973 mg, 9.63 mmol) 经继续在该温度下搅拌 10 分钟。TLC 监控显示原料消失后, 将反应液缓慢倒入冰水 (100 g) 中淬灭。混合液用乙酸乙酯 (100 mL x 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (100 mL x 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 2) 得到 650 mg 化合物 **9A-3**。

MS (ESI, m/z): 320.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 9A-4:

将化合物 **9A-3** (1.4 g, 4.4 mmol) 和甲胺的四氢呋喃溶液 (2 M, 8.77 mL, 17.54 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中。随后, 向上述反应液中加入冰乙酸 (276 mg, 4.6 mmol) 并继续在室温搅拌 16 小时。向上述反应液中加入硼氢化钠 (332 mg, 8.77 mmol) 并继续在室温搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入水 (50 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (50 mL x 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (50 mL x 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 540 mg 化合物 **9A-4**。

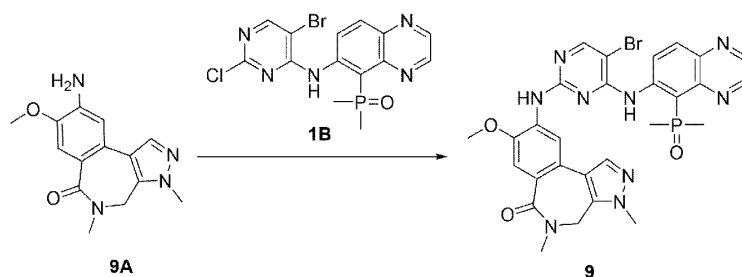
MS (ESI, m/z): 303.1 $[M + H]^+$ 。

中间体 9A:

根据实施例 1 中 **1C-9** 到 **1C** 的方法, 将原料替换为 **9A-4** (100 mg, 0.33 mmol), 制备得到 80 mg 化合物 **9A**。

MS (ESI, m/z): 273.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 9 的制备



化合物 9:

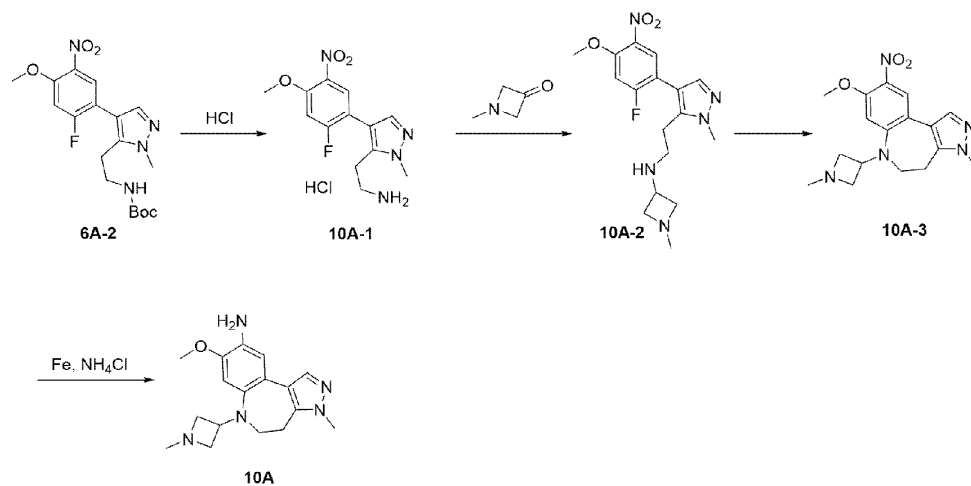
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **9A** (60 mg, 0.22 mmol), 制备得到 25 mg 化合物 **9**。

MS (ESI, m/z): 648.1, 650.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.65 (s, 1H), 8.88 (dd, $J = 9.2, 3.6$ Hz, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

实施例 10:

中间体 10A 的制备



化合物 10A-1:

根据实施例 1 中 **1C-7** 制备 **1C-8** 的方法, 将原料替换为 **6A-2** (300 mg, 0.76 mmol), 制备得到 260 mg 化合物 **10A-1**。

MS (ESI, m/z): 295.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 10A-2:

将化合物 **10A-1** (370 mg, 1.12 mmol) 和 1-甲基-3-氮杂环丁酮 (95 mg, 1.12 mmol) 溶于二氯甲烷 (7 mL) 中。随后, 向反应液中加入三乙胺 (453 mg, 4.48 mmol) 和钛酸四异丙酯 (636 mg, 2.24 mmol) 并继续在室温搅拌 1 小时。向反应液中加入硼氢化钠 (85 mg, 2.24 mmol) 并继续在室温搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 反应液用反相 C18 柱纯化纯化, 条件如下: 色谱柱 40 g C18 反相柱; 流动相, 水 (含 10 mM 碳酸氢铵) 和乙腈; 流速, 35 mL/分钟; 梯度, 在 20 分钟内, 乙腈从 5% 升到 40%; 检测波长, 254 nm。收集产品, 减压冻干, 得到 70 mg 化合物 **10A-2**。

MS (ESI) M/Z: 364.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 10A-3:

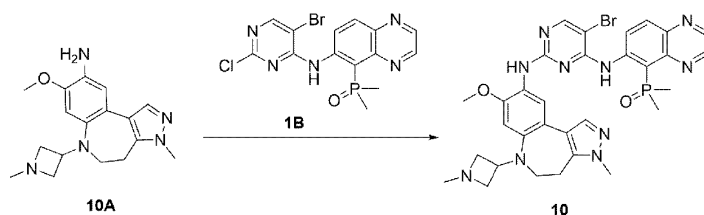
根据实施例 1 中 **1C-8** 制备 **1C-9** 的方法, 将原料替换为 **10A-2** (70 mg, 0.19 mmol), 制备得到 50 mg 化合物 **10A-3**。

MS (ESI, m/z): 344.1 $[M + H]^+$ 。

中间体 10A:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **10A-3** (50 mg, 0.15 mmol), 制备得到 50 mg 化合物 **10A**。

MS (ESI, m/z): 314.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 10 的制备

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **10A** (50 mg, 0.12 mmol), 制备得到 8 mg 化合物 **10**。

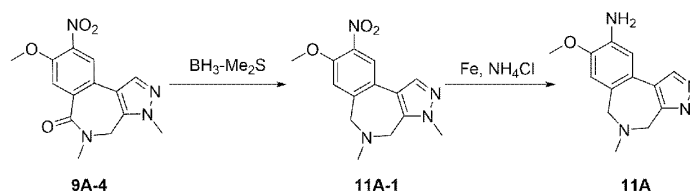
MS (ESI, m/z): 689.3, 691.3 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.66-8.63 (m, 1H), 8.52 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H),

6.84 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.57-4.54 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 3.89 (s, 3H),
3.85-3.82 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.31-3.30 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.80 (s, 3H),
2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

实施例 11:

中间体 11A 的制备



化合物 11A-1:

在氮气氛围下, 将化合物 **9A-4** (100 mg, 0.33 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 中。随后, 向上述反应液中加入硼烷-二甲硫醚溶液 (251 mg, 3.31 mmol) 并继续在室温搅拌 16 小时。LCMS 监控原料消失后, 向反应液中加入甲醇 (5 mL) 淬灭。将混合液加热至 60 °C 并继续搅拌 1 小时后, 冷却至 0 °C, 析出白色固体经过过滤, 烘干, 得到 60 mg 化合物 **11A-1**。

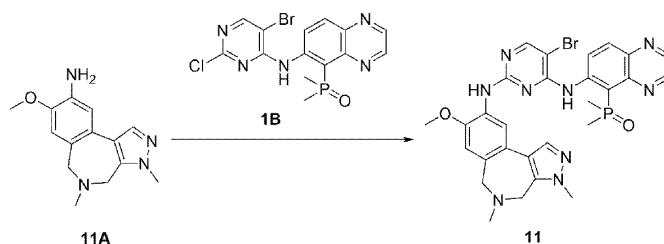
MS (ESI, m/z): 289.1 $[M + H]^+$ 。

中间体 11A:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **11A-1** (125 mg, 0.43 mmol), 制备得到 100 mg 化合物 **11A**。

MS (ESI, m/z): 259.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 11 的制备



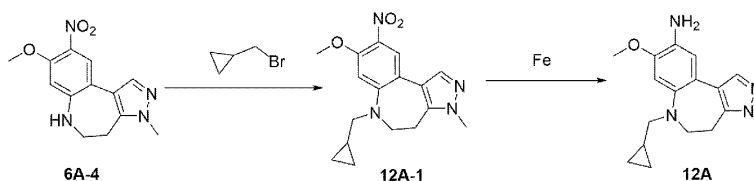
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **11A** (90 mg, 0.35 mmol), 制备得到 20 mg 化合物 **11**。

MS (ESI, m/z): 634.2, 636.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.55 (s, 1H), 8.88 (dd, $J = 9.6, 4.2$ Hz, 1H), 8.74-8.72 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

实施例 12:

中间体 12A 的制备



化合物 12A-1:

根据实施例 8 中 **8A-8** 制备 **8A-9** 的方法, 将原料替换为 **6A-4** (150 mg, 0.55 mmol) 和溴甲基环丙烷 (736 mg, 5.45 mmol), 制备得到 160 mg 化合物 **12A-1**。

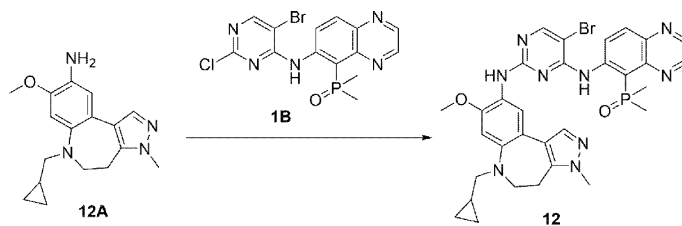
MS (ESI, m/z): 329.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 12A:

根据实施例 1 中间体 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **12A-1** (80 mg, 0.24 mmol), 制备得到 70 mg 化合物 **12A**。

MS (ESI, m/z): 299.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$

化合物 12 的制备



根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **12A** (70 mg, 0.24 mmol), 制备得到 30 mg 化合物 **12**。

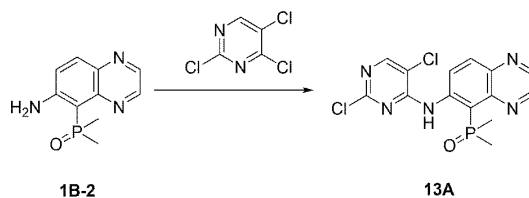
MS (ESI, m/z): 674.3, 676.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.51 (s, 1H), 8.89 (dd, $J = 9.6, 3.9$ Hz, 1H), 8.71-8.68 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.17 (d, $J = 6.3$ Hz,

2H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.13-1.07 (m, 1H), 0.67-0.61 (m, 2H), 0.30-0.27 (m, 2H)。

实施例 13:

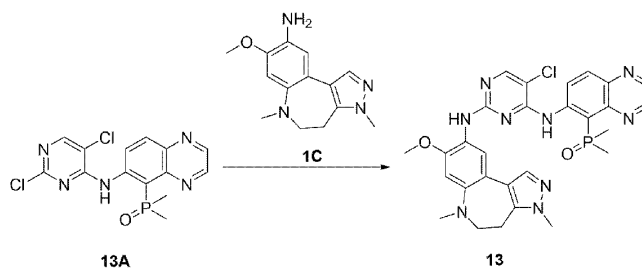
中间体 13A 的制备



根据实施例 1 中 **1B-2** 制备 **1B** 的方法, 将原料替换为 2,4,5-三氯嘧啶(5.37 g, 29.3 mmol), 制备得到 4.5 g 化合物 **13A**。

MS (ESI, m/z): 367.9, 369.9 [M + H]⁺.

化合物 13 的制备



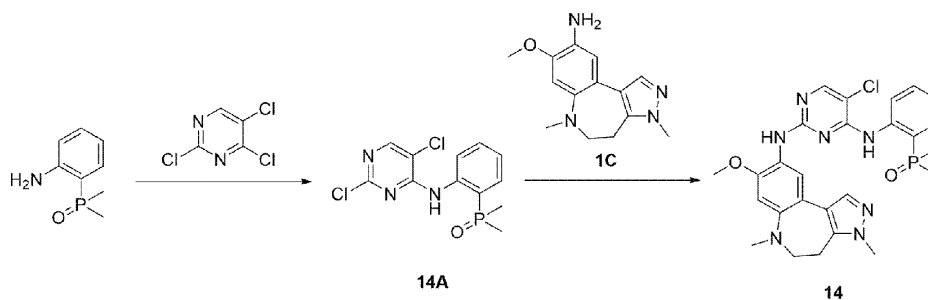
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **13A** (100 mg, 0.27 mmol), 制备得到 73 mg 化合物 **13**。

MS (ESI, m/z): 590.3, 592.3 [M + H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.84 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.82 (dd, *J* = 11.4, 1.8 Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.24-3.20 (m, 2H), 3.04 (br s, 5H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。

实施例 14:

化合物 14 的制备



化合物 14A:

根据实施例 2 中制备 **2A** 的方法, 将原料替换为 2, 4, 5-三氯嘧啶 (13 g, 71 mmol) 和 2-(二甲基亚膦酰基)苯胺 (10 g, 59 mmol), 制备得到 14.4 g 化合物 **14A**。

MS (ESI, m/z): 316.0, 318.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 14:

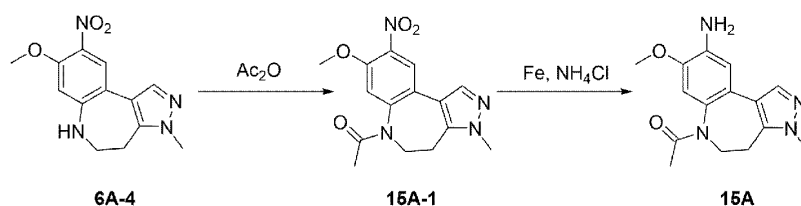
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **14A** (80 mg, 0.25 mmol), 制备得到 80 mg 化合物 **14**。

MS (ESI, m/z): 538.3, 540.3 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.88 (s, 1H), 8.62 (dd, $J = 8.4, 4.5$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32-7.17 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.06 (br s, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.84 (s, 3H)。

实施例 15:

中间体 15A 的制备



化合物 15A-1:

将化合物 **6A-4** (100 mg, 0.37 mmol) 溶于醋酸酐 (1.5 mL) 中。将反应液加热至 140 °C 并继续搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至

室温并减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 = 10 /

1）得到 90 mg 化合物 **15A-1**。

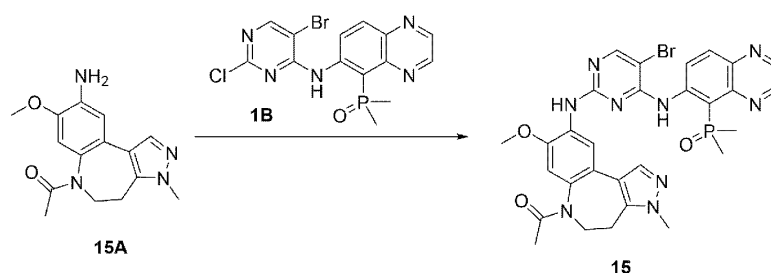
MS (ESI, m/z): 317.2 $[M + H]^+$ 。

中间体 **15A**:

根据实施例 1 中间体 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **15A-1** (80 mg, 0.25 mmol), 制备得到 66 mg 化合物 **15A**。

MS (ESI, m/z): 287.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 **15** 的制备



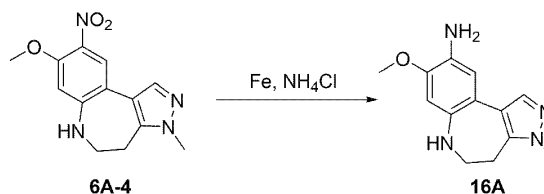
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **15A** (50 mg, 0.17 mmol), 制备得到 17 mg 化合物 **15**。

MS (ESI, m/z): 662.2, 664.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.62 (s, 1H), 8.86 (dd, $J = 9.6, 4.2$ Hz, 1H), 8.75-8.73 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.85 (dd, $J = 13.2, 5.7$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 6H), 1.99 (s, 3H)。

实施例 16:

中间体 **16A** 的制备

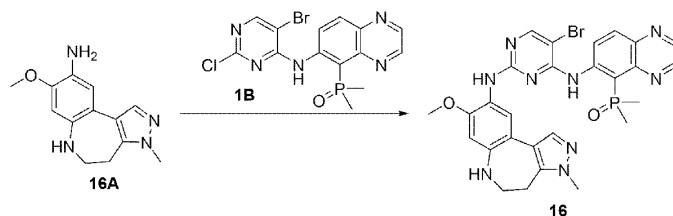


根据实施例 1 中间体 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **6A-4** (100 mg, 0.25

mmol), 制备得到 70 mg 化合物 **16A**。

MS (ESI, m/z): 245.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 16 的制备



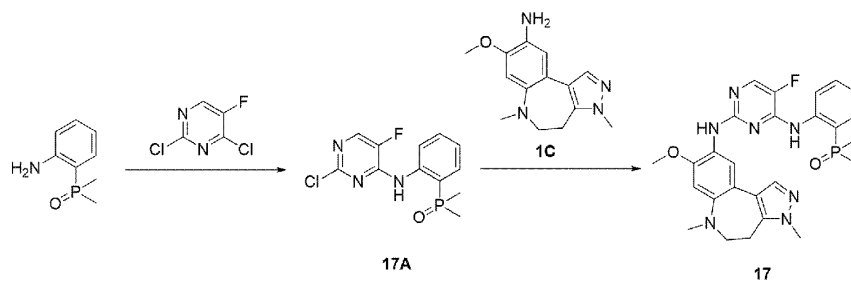
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **16A** (60 mg, 0.25 mmol), 制备得到 13 mg 化合物 **16**。

MS (ESI, m/z): 620.2, 622.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.65 (s, 1H), 8.84-8.79 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。

实施例 17:

化合物 17 的制备



化合物 17A:

根据实施例 2 中制备 **2A** 的方法, 将原料替换为 2,4-二氯-5-氟嘧啶 (2 g, 11.98 mmol) 和 2-(二甲基亚膦酰基)苯胺 (2.03 g, 11.98 mmol), 制备得到 1.9 g 化合物 **17A**。

MS (ESI, m/z): 300.0, 302.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 17:

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **17A** (60 mg,

0.2 mmol), 制备得到 21 mg 化合物 **17**。

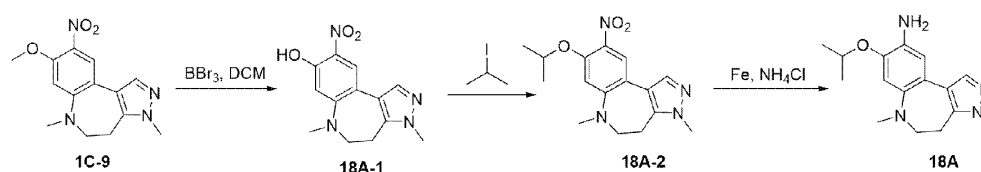
MS (ESI, m/z): 522.3 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.41 (s, 1H), 8.82-8.76 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.34-7.20 (s, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.07 (br s, 5H), 1.86 (m, 6H)。

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -164.46。

实施例 18:

中间体 18A 的制备



化合物 18A-1

在氮气氛围和 $0^\circ C$ 条件下, 将化合物 **1C-9** (100 mg, 0.35 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中。随后, 向上述反应液中加入三溴化硼 (174 mg, 0.69 mmol)。将反应体系升至室温并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (10 mL x 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (30 mL x 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 20 / 1) 得到 50 mg 化合物 **18A-1**。

MS (ESI, m/z): 275.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 18A-2:

将化合物 **18A-1** (75 mg, 0.27 mmol) 和碳酸钾 (113 mg, 0.82 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中。在 $0^\circ C$ 条件下, 向反应液中加入碘代异丙烷 (139 mg, 0.82 mmol)。将反应体系加热至 $60^\circ C$ 并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并加入水 (10 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (20 mL x 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (30 mL x 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯

化（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 = 20 / 1）得到 70 mg 化合物 **18A-2**。

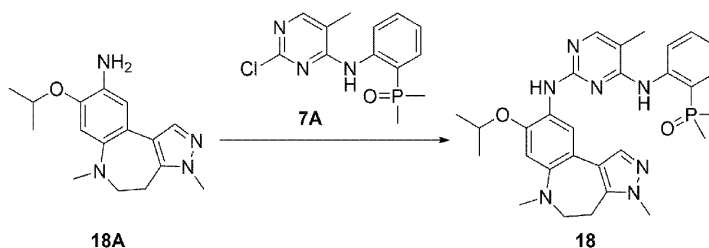
MS (ESI, m/z): 317.1 $[M + H]^+$ 。

中间体 **18A**:

根据实施例 1 中间体 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **18A-2** (70 mg, 0.22 mmol), 制备得到 55 mg 化合物 **18A**。

MS (ESI, m/z): 287.1 $[M + H]^+$

化合物 **18** 的制备



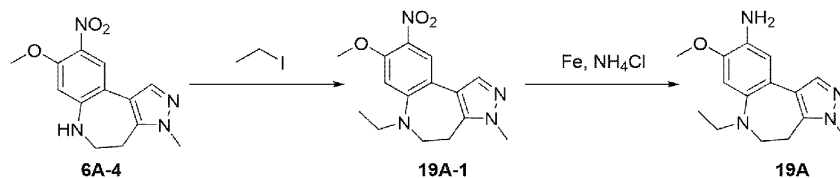
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **18A** (50 mg, 0.18 mmol) 和 **7A** (52 mg, 0.18 mmol), 制备得到 20 mg 化合物 **18**。

MS (ESI, m/z): 546.0 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.49 (s, 1H), 8.74 (dd, $J = 8.7, 4.5$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.29 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.04 (t, $J = 5.7$ Hz, 5H), 2.22 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)。

实施例 19:

中间体 **19A** 的制备



化合物 **19A-1**:

根据实施例 8 中 **8A-8** 制备 **8A-9** 的方法, 将原料替换为 **6A-4** (200 mg, 0.73 mmol) 和碘乙烷 (341 mg, 2.19 mmol), 制备得到 150 mg 化合物 **19A-1**。

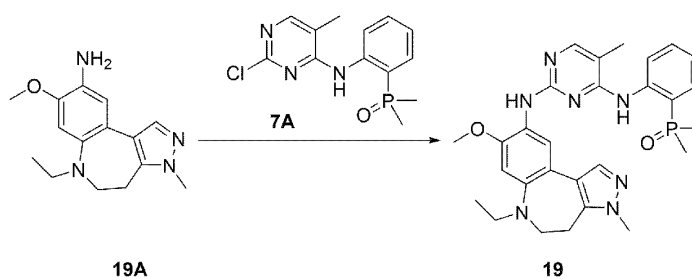
MS (ESI, m/z): 303.2 [M + H]⁺.

中间体 19A:

根据实施例 1 中间体 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **19A-1** (150 mg, 0.5 mmol), 制备得到 100 mg 化合物 **19A**。

MS (ESI, m/z): 273.1 [M + H]⁺.

化合物 19 的制备



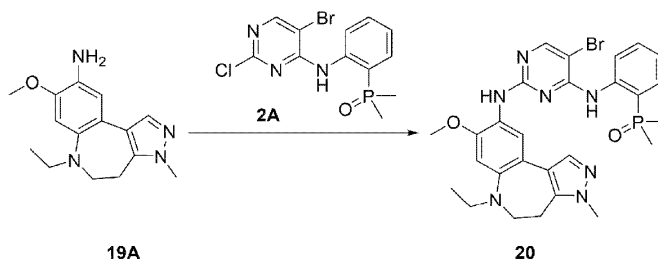
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **19A** (60 mg, 0.22 mmol) 和 **7A** (65 mg, 0.22 mmol), 制备得到 33 mg 化合物 **19**。

MS (ESI, m/z): 532.2 $[M + H]^+$.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.49 (s, 1H), 8.74 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.25-7.14 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.39-3.29 (m, 4H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

实施例 20:

化合物 20 的制备



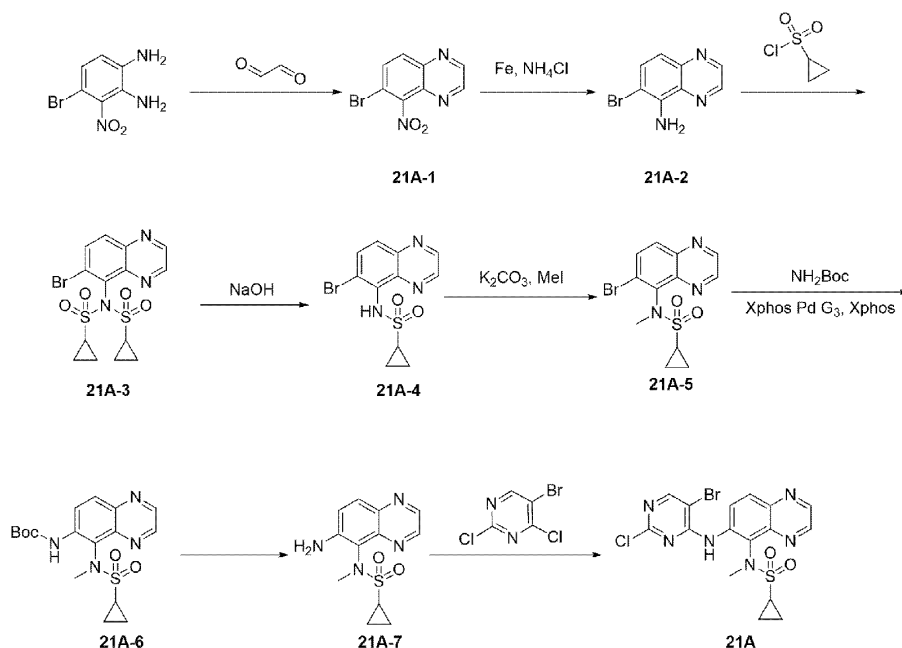
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **19A** (60 mg, 0.22 mmol) 和 **2A** (79 mg, 0.22 mmol), 制备得到 33 mg 化合物 **20**。

MS (ESI, m/z): 596.2, 598.2 $[M + H]^+$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.61 (s, 1H), 8.50 (dd, $J = 8.6, 4.5$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.33-7.20 (m, 4H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.39-3.32 (m, 4H), 3.01-2.97 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 21:

中间体 21A 的制备



化合物 21A-1:

将 4-溴-3-硝基-1,2-苯二胺 (10 g, 43 mmol) 和乙二醇水溶液 (40%, 15.01 g, 103 mmol) 溶于水 (400 mL) 中。将反应体系加热至 100 °C 并继续搅拌 4 小时。TLC 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温。析出的固体经过滤、水洗涤 (20 mL x 3 次)、干燥, 得到 13.4 g 粗品化合物 **21A-1**。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 9.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H)。

化合物 21A-2:

根据实施例 1 中间体 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **21A-1** (11 g, 43.3 mmol), 制备得到 5.3 g 化合物 **21A-2**。

MS (ESI, m/z): 223.8, 225.8 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 21A-3:

在氮气条件下, 将化合物 **21A-2** (3.7 g, 17 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中。随后在 0 °C 条件下, 向反应液中加入氢化钠 (60%, 2.6 g, 66 mmol) 并继续搅拌 30 分钟后, 向反应液中滴加环丙磺酰氯 (7 g, 50 mmol)。将反应体系升至室温并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (100 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (80 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩; 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到 1.5 g 化合物 **21A-3**。

MS (ESI, *m/z*): 431.8, 433.8 $[M + H]^+$ 。

化合物 21A-4:

将化合物 **21A-3** (2.2 g, 5.1 mmol) 溶于甲醇 (25 mL) 中, 随后向反应液中加入氢氧化钠 (8.1 g, 102 mmol)。将反应体系加热至 90 °C 并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控原料消失后, 将反应液减压浓缩后加入水 (50 mL) 稀释, 用浓盐酸调节其 pH 到 6。混合液用氯仿/异丙醇 (3/1, 80 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (80 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩; 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到 0.94 g 化合物 **21A-4**。

MS (ESI, *m/z*): 327.9, 329.9 $[M + H]^+$ 。

化合物 21A-5:

将化合物 **21A-4** (930 mg, 2.8 mmol) 和无水碳酸钾 (789 mg, 5.7 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中。随后在 0 °C 条件下, 向反应液中加入碘甲烷 (603 mg, 4.3 mmol)。将反应体系升至室温并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入水 (50 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (80 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (80 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩; 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到 930 mg 化合物 **21A-5**。

MS (ESI, *m/z*): 341.9, 343.9 $[M + H]^+$ 。

化合物 21A-6:

在氮气条件下,将化合物 **21A-5** (950 mg, 2.8 mmol), 氨基甲酸叔丁酯 (488 mg, 4.2 mmol), 碳酸铯 (1.8 g, 5.6 mmol), 甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (235 mg, 0.28 mmol) 和 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (132 mg, 0.28 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中。将反应体系加热至 90 °C 并继续搅拌 4 小时。LCMS 监控显示原料消失后,将反应液冷却至室温并减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到 810 mg 化合物 **21A-6**。

MS (ESI, m/z): 379.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 21A-7:

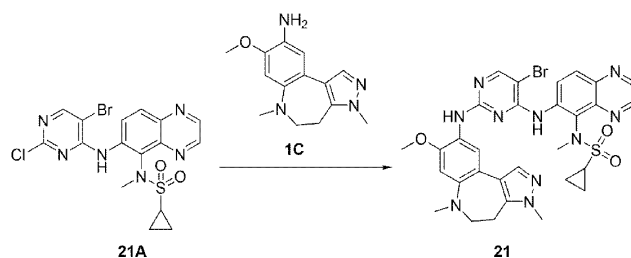
将化合物 **21A-6** (810 mg, 2.1 mmol) 溶于氯化氢的乙酸乙酯溶液 (4 M, 10 mL) 中并继续在室温搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后,将反应液减压浓缩后加入水 (10 mL) 稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液调节其 pH 到 8。混合液用乙酸乙酯 (50 mL×3 次) 萃取,合并有机相,有机相先用饱和食盐水 (80 mL×3 次) 洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,过滤,最后减压浓缩。得到 660 mg 粗品化合物 **21A-7**。

MS (ESI, m/z): 279.2 $[M + H]^+$ 。

中间体 21A:

根据实施例 1 中 **1B-2** 制备 **1B** 的方法,将原料替换为化合物 **21A-7** (620 mg, 2.2 mmol), 制备得到 700 mg 化合物 **21A**。

MS (ESI, m/z): 468.9, 470.9 $[M + H]^+$ 。

化合物 21 的制备

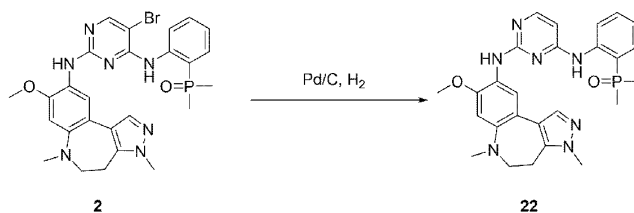
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法,将原料替换为 **21A** (110 mg, 0.23 mmol), 制备得到 29 mg 化合物 **21**。

MS (ESI, m/z): 691.3, 693.3 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.35 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.23-7.93 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.61-3.46 (m, 4H), 3.19-2.98 (m, 4H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 1H), 1.37-1.29 (m, 1H), 1.17-1.08 (m, 1H), 0.83-0.75 (m, 1H), 0.68-0.58 (m, 1H)。

实施例 22:

化合物 22 的制备



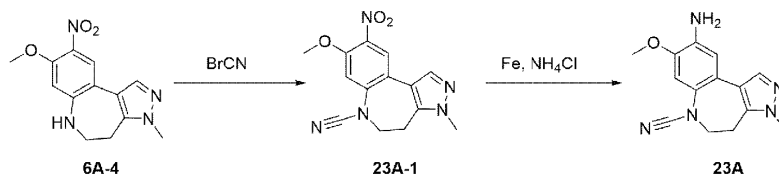
将化合物 **2** (70 mg, 0.12 mmol) 溶于甲醇 (6 mL) 中。向反应液中加入钯碳 (10%, 25 mg)。反应体系用氢气置换 3 次后继续在室温搅拌 3 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将钯碳过滤掉, 滤液减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 得到 27 mg 化合物 **22**。

MS (ESI, m/z): 504.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.91 (s, 1H), 8.65-8.44 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.33-3.29 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06-3.04 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)。

实施例 23:

中间体 23A 的制备



化合物 23A-1:

在氮气条件下, 将化合物 **6A-4** (100 mg, 0.36 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺

胺(3 mL)中。随后在 0 °C 条件下,向反应液中加入氢化钠(60%, 22 mg, 0.5 mmol)并继续搅拌 30 分钟后,向反应液中加入溴化氰(386 mg, 3.6 mmol)。将反应体系升至室温并继续搅拌 3 小时。LCMS 监控显示原料消失后,反应液经过反相 C18 柱纯。纯化条件:色谱柱:40 g C18 反相柱;流动相:水(含 10 mM 碳酸氢铵)和乙腈;流速:35 mL/分钟;梯度:在 20 分钟内,乙腈从 10%升到 80%;检测波长:254 nm。收集产品,减压冻干,得到 65 mg 化合物 **23A-1**。

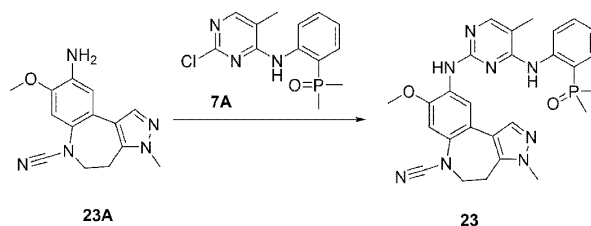
MS (ESI, m/z): 300.2 [M + H]⁺。

中间体 **23A**:

根据实施例 1 中间体 **1C-9** 制备 **1C** 的方法,将原料替换为 **23A-1**(55 mg, 0.18 mmol), 制备得到 50 mg 化合物 **23A**。

MS (ESI, m/z): 270.2 [M + H]⁺。

化合物 **23** 的制备:



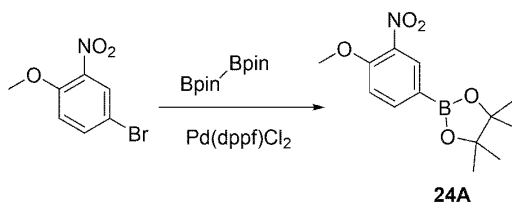
在氮气条件下,将化合物 **23A** (50 mg, 0.18 mmol), **7A** (38 mg, 0.13 mmol), 碳酸铯 (121 mg, 0.37 mmol), 三(二亚苄基茚丙酮)二钯(0) (17 mg, 0.019 mmol) 和 4,5-双(二苄基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (11 mg, 0.019 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (1 mL) 中。将反应体系加热至 90 °C 并继续搅拌 4 小时。LCMS 监控显示原料消失后,将反应液冷却至室温并减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 17 mg 化合物 **23**。

MS (ESI, m/z): 529.3 [M + H]⁺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.51 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.69-8.65 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.85-3.81 (m, 2H), 3.23 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.84 (s, 3H)。

实施例 **24**:

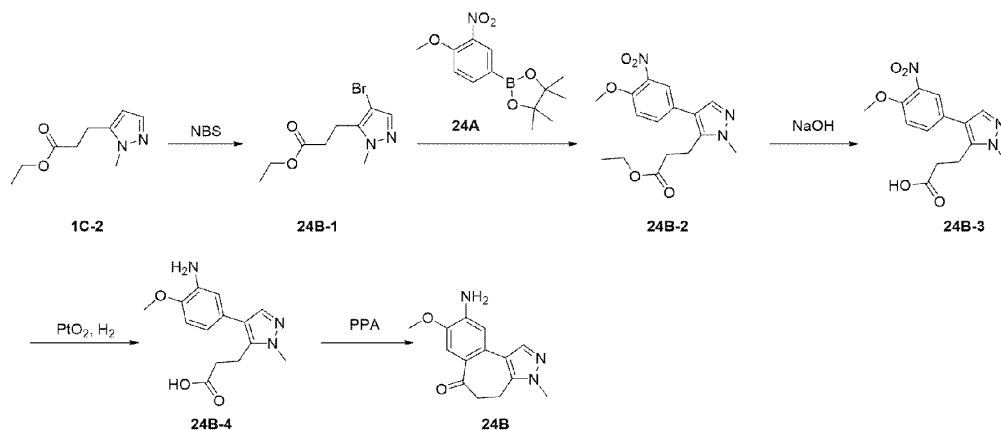
中间体 24A 的制备



根据实施例 1 中间体 **1A-1** 制备 **1A** 的方法，将原料替换为 4-溴-2-硝基苯甲醚（20 g, 86.16 mmol），制备得到 19.7 g 化合物 **24A**。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.36 (s, 12H)。

中间体 24B 的制备



化合物 24B-1:

将化合物 **1C-2**（6 g, 32.9 mmol）溶于二氯甲烷（100 mL）中。随后在 0 °C 条件下，向反应液中加入 *N*-溴代琥珀酰亚胺（8.8 g, 49.4 mmol）。将反应体系升温至室温并继续搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后，将反应液倒入水（100 mL）中淬灭。混合液用二氯甲烷（100 mL×3 次）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（80 mL×3 次）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩；所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=1/1）得到 8.5 g 化合物 **24B-1**。

MS (ESI) M/Z : 261.1, 263.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 24B-2:

根据实施例 1 中 **1C-6** 制备 **1C-7** 的方法,将原料替换为 **24B-1**(2 g, 7.6 mmol) 和 **24A** (2.57 g, 9.2 mmol), 制备得到 2 g 化合物 **24B-2**。

MS (ESI, m/z): 334.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 **24B-3**:

将化合物 **24B-2** (2 g, 6.0 mmol) 溶于乙醇 (20 mL) 中。随后向上述反应液中加入氢氧化钠 (2 N, 9 mL) 水溶液。反应体系继续在室温搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液减压浓缩并用 1 N 盐酸水溶液调节其 pH 到 2。析出固体经过滤、干燥, 得到 1.5 g 化合物 **24B-3**。

MS (ESI, m/z): 306.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 **24B-4**:

将化合物 **24B-3** (1.1 g, 3.6 mmol) 溶于乙醇 (25 mL) 和四氢呋喃 (25 mL) 的混合溶剂中。随后, 向反应液中加入二氧化铂 (221 mg, 0.97 mmol)。反应体系用氢气置换 3 次后, 反应液在室温下搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 反应液通过硅藻土过滤, 滤饼用二氯甲烷 (30 毫升×3 次) 洗涤, 所得滤液在减压下浓缩, 得到 0.95 g 化合物 **24B-4**。

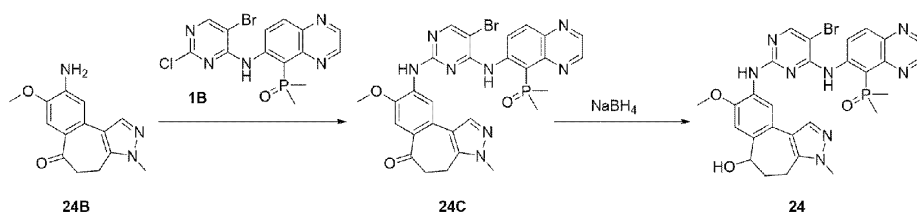
MS (ESI, m/z): 276.2 $[M + H]^+$ 。

中间体 **24B**:

将化合物 **24B-4** (1 g, 3.6 mmol) 溶于多聚磷酸 (15 mL) 中。反应体系加热至 100 °C 并继续搅拌 48 小时。LCMS 监控原料消失后, 将反应液倒入冰水 (80 g) 中。混合液用乙酸乙酯 (100 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (80 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩; 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 0.65 g 化合物 **24B**。

MS (ESI) M/Z: 258.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 **24** 的制备

**化合物 24C:**

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **24B** (250 mg, 0.97 mmol), 制备得到 200 mg 化合物 **24C**。

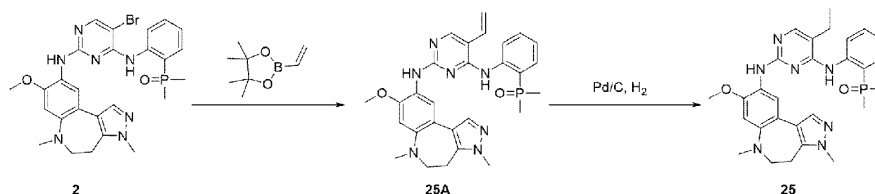
MS (ESI, m/z): 633.3, 635.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 24:

将化合物 **24C** (100 mg, 0.16 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中。在 0 °C 条件下, 向反应液中加入硼氢化钠 (12 mg, 0.3 mmol)。将反应体系升至室温并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (10 mL)。混合液用乙酸乙酯 (20 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (20 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩; 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 60 mg 化合物 **24**。

MS (ESI) M/Z: 634.9, 636.9 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.68 (s, 1H), 8.87 (dd, $J = 9.6, 4.2$ Hz, 1H), 8.74-8.72 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.47-2.28 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

实施例 25:**化合物 25 的制备****化合物 25A:**

在氮气条件下, 将化合物 **2** (120 mg, 0.21 mmol), 乙烯基硼酸频哪醇酯 (63

mg, 0.41 mmol), 醋酸钯 (5 mg, 0.02 mmol), 2-双环己基膦-2', 6'-二甲氧基联苯 (13 mg, 0.03 mmol) 和磷酸钾 (131 mg, 0.62 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (3 mL) 和水 (0.6 mL) 的混合溶剂中。将反应体系加热至 85°C 并继续搅拌 4 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 得到 70 mg 化合物 **25A**。

MS (ESI, m/z): 530.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 25:

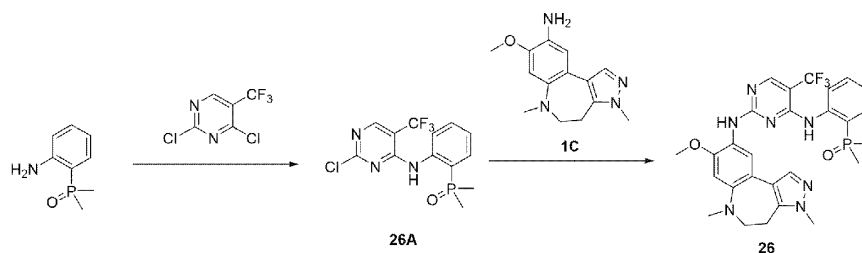
将化合物 **25A** (70 mg, 0.13 mmol) 溶于乙醇 (5 mL) 中。向反应液中加入湿钨碳 (10%, 50 mg)。反应体系用氢气置换 3 次后, 反应液在室温下搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 反应液通过硅藻土过滤, 滤饼用乙醇 (5 毫升 $\times$ 3 次) 洗涤, 所得滤液在减压下浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 53 mg 化合物 **25**。

MS (ESI, m/z): 532.3 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.82 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.64 (dd, $J = 8.1, 4.5$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.08-6.96 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.07-3.04 (m, 5H), 2.63 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

实施例 26:

化合物 26 的制备



化合物 26A:

将 2, 4-二氯-5-三氟甲基嘧啶 (2 g, 9.2 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 依次加入无水碳酸钾 (1.5 g, 11.1 mmol) 和 2-(二甲基膦氧基) 苯胺 (1.6 g, 9.2 mmol)。将反应液加热至 80 °C 并继续搅拌 12 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并向反应液中加入水 (150 mL) 淬灭。混合液用乙

酸乙酯 (100 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (80 mL × 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩; 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 0.35 g 化合物 **26A**。

MS (ESI) M/Z: 350.1, 352.1 [M + H]⁺。

化合物 26:

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **26A** (108 mg, 0.31 mmol), 制备得到 41 mg 化合物 **26**。

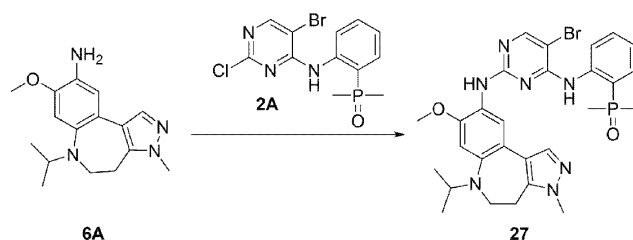
MS (ESI, m/z): 572.3 [M + H]⁺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.35 (s, 1H), 8.40-8.32 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.17-6.98 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.05-3.02 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.83 (s, 3H)。

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -60.82。

实施例 27:

化合物 27 的制备



将化合物 **6A** (80 mg, 0.28 mmol) 和 **2A** (101 mg, 0.28 mmol) 溶于 *N*-甲基吡咯烷酮 (2 mL) 中。随后, 向上述反应液中加入甲烷磺酸 (81 mg, 0.84 mmol)。将反应体系加热至 95 °C 并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并经反相 C18 柱纯。纯化条件: 色谱柱 80 g C18 反相柱; 流动相水 (含 0.1% 甲酸) 和乙腈; 流速 50 mL/分钟; 梯度在 25 分钟内, 乙腈从 15% 升到 55%; 检测波长 254 nm。收集产品, 减压浓缩, 得到 60 mg 化合物 **27**。

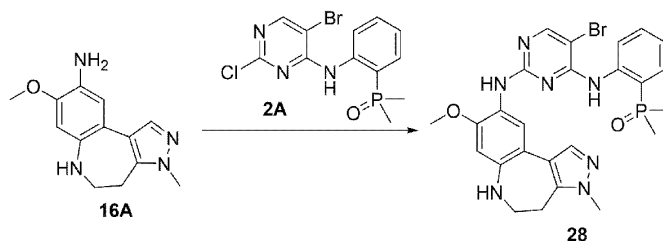
MS (ESI, m/z): 610.2, 612.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.75 (br s, 6H), 3.22-3.18 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H), 1.78 (s, 3H),

1.73 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)。

实施例 28:

化合物 28 的制备



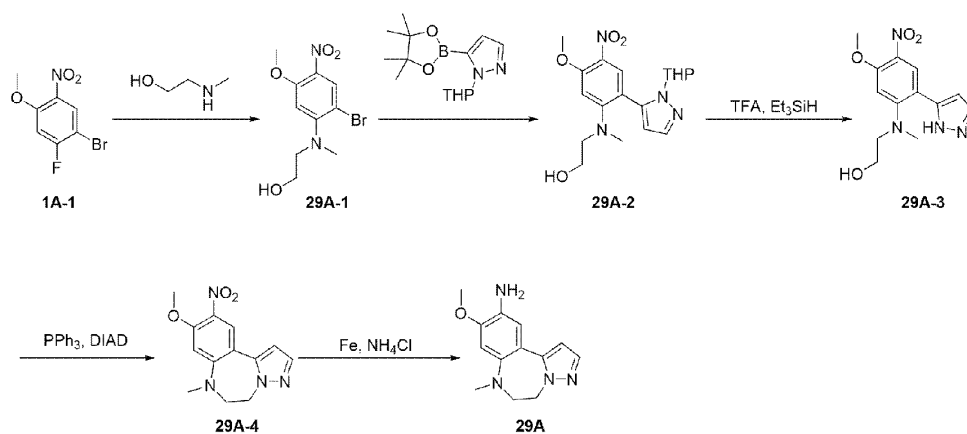
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **2A** (162 mg, 0.45 mmol) 和 **16A** (110 mg, 0.45 mmol), 制备得到 15 mg 化合物 **28**。

MS (ESI, m/z): 568.2, 570.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.95 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.26-3.24 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)。

实施例 29:

中间体 29A 的制备



化合物 29A-1:

将化合物 **1A-1** (1 g, 4 mmol)、碳酸钾 (1.11 g, 8 mmol) 和 *N*-甲基乙醇胺 (0.45 g, 6 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL)。将反应体系加热至 80 °C

并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后，将反应液冷却至室温并倒入水（100 mL）中淬灭。混合液用乙酸乙酯（80 mL×3 次）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（80 mL×3 次）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩；所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 = 20 / 1）得到 1 g 化合物 **29A-1**。

MS (ESI) M/Z: 305.0, 307.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 29A-2:

根据实施例 1 中 **1C-6** 制备 **1C-7** 的方法，将原料替换为 **29A-1** (1 g, 3.3 mmol) 和 1-(2-四氢吡喃基)-1*H*-吡唑-5-硼酸频哪酯 (1.37 g, 4.92 mmol)，制备得到 0.15 g 化合物 **29A-2**。

MS (ESI, m/z): 377.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 29A-3:

将化合物 **29A-2** (300 mg, 0.8 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中。随后向反应液中加入三氟乙酸 (1 mL) 和三乙基硅烷 (185 mg, 1.6 mmol) 并继续在室温搅拌 5 小时。LCMS 监控显示原料消失后，将反应液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 = 20 / 1）得到 90 mg 化合物 **29A-3**。

MS (ESI) M/Z: 292.9 $[M + H]^+$ 。

化合物 29A-4:

在氮气条件下，将三苯基膦 (129 mg, 0.5 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 中。在 0 °C 条件下，向反应液中加入偶氮二甲酸二乙酯 (97 mg, 0.56 mmol) 并继续在 0 °C 搅拌 1 小时（至生成乳白色浑浊液）。向反应液中加入化合物 **29A-3** (90 mg, 0.31 mmol) 并继续在室温搅拌 4 小时。LCMS 监控显示原料消失后，将反应液减压浓缩，所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 = 20 / 1）得到 35 mg 化合物 **29A-4**。

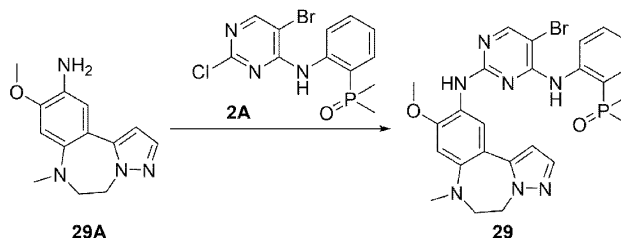
MS (ESI) M/Z: 275.1 $[M + H]^+$ 。

中间体 29A:

根据实施例 1 中间体 **1C-9** 制备 **1C** 的方法，将原料替换为 **29A-4** (35 mg, 0.13 mmol)，制备得到 20 mg 化合物 **29A**。

MS (ESI, m/z): 245.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 29 的制备



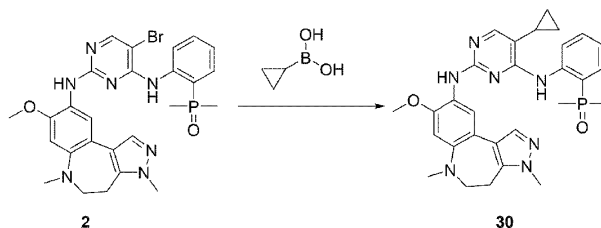
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **2A** (51.66 mg, 0.14 mmol) 和 **29A** (35 mg, 0.14 mmol), 制备得到 7.6 mg 化合物 **29**。

MS (ESI, m/z): 568.2, 570.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.58 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.46-4.42 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.63-3.59 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (s, 3H)。

实施例 30:

化合物 30 的制备



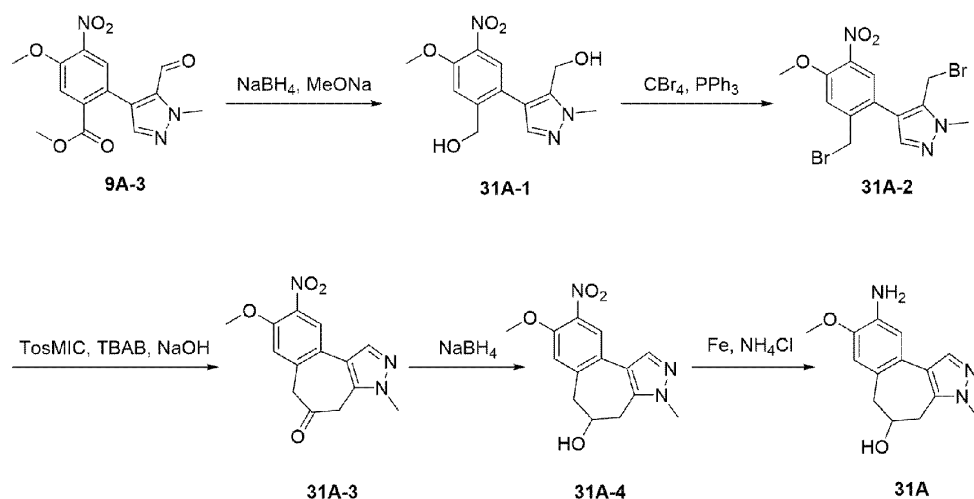
在氮气条件下, 将化合物 **2** (300 mg, 0.52 mmol)、环丙基硼酸 (133 mg, 1.55 mmol)、磷酸钾 (328 mg, 1.55 mmol)、醋酸钾 (12 mg, 0.05 mmol) 和三环己基膦 (14 mg, 0.05 mmol) 溶于甲苯 (2 mL) 和水 (0.4 mL) 的混合溶剂中。将反应体系加热至 100 $^{\circ}\text{C}$ 并继续搅拌 24 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液加入水 (10 mL) 中。混合液用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩; 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 得到 91 mg 化合物 **30**。

MS (ESI) M/Z: 544.3 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.43 (s, 1H), 8.72-8.67 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 5H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.10-0.99 (m, 2H), 0.67-0.55 (m, 2H)。

实施例 31:

中间体 31A 的制备



化合物 31A-1:

将化合物 **9A-3** (600 mg, 1.88 mmol) 和甲醇钠 (5 mg, 0.09 mmol) 溶于甲醇 (12 mL) 中。随后向反应液中加入硼氢化钠 (284 mg, 7.52 mmol) 并继续在室温搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液过滤, 滤液经减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 550 mg 化合物 **31A-1**。

MS (ESI) M/Z : 294.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 31A-2:

在氮气条件下, 将化合物 **31A-1** (850 mg, 2.9 mmol) 和四溴化碳 (3.84 g, 11.59 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中。随后向反应液中加入三苯基膦 (3.04 g, 11.59 mmol) 并继续在室温搅拌 5 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 得到 130 mg 化合物

31A-2。

MS (ESI) M/Z: 418.0, 420.0, 422.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 31A-3:

将化合物 **31A-2** (880 mg, 2.1 mmol)、四丁基溴化铵 (162 mg, 0.5 mmol) 和对甲基磺酰甲基异脒 (451 mg, 2.3 mmol) 溶于二氯甲烷 (24 mL) 中。随后在 0 °C 条件下, 向反应液中加入氢氧化钠 (428 mg, 10.71 mmol) 的水 (6 mL) 溶液。将反应体系升至室温并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将两相分离, 水相用二氯甲烷 (20 mL) 萃取。合并有机相并加入盐酸 (7 mL, 37%) 水溶液, 继续在室温搅拌 3 小时。将两相分离, 有机相依次用水 (40 mL)、饱和碳酸氢钠 (40 mL) 和食盐水 (40 mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩; 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 得到 360 mg 化合物 **31A-3**。

MS (ESI) M/Z: 288.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 31A-4:

将化合物 **31A-3** (100 mg, 0.35 mmol) 溶于甲醇 (4 mL) 中。随后在 0 °C 条件下, 向反应液中加入硼氢化钠 (20 mg, 0.5 mmol)。将反应体系升至室温并继续搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (30 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (20 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇= 10 / 1) 得到 85 mg 化合物 **31A-4**。

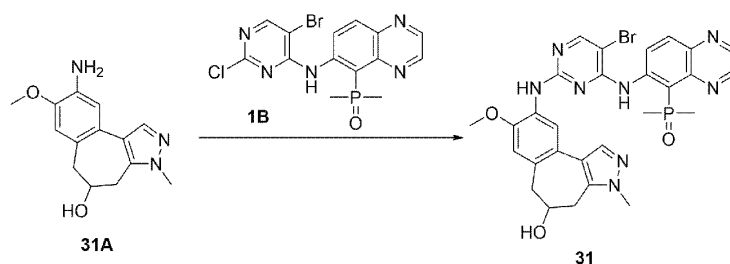
MS (ESI) M/Z: 290.1 $[M + H]^+$ 。

中间体 31A:

根据实施例 1 中间体 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **31A-4** (85 mg, 0.29 mmol), 制备得到 65 mg 化合物 **31A**。

MS (ESI, m/z): 260.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 31 的制备



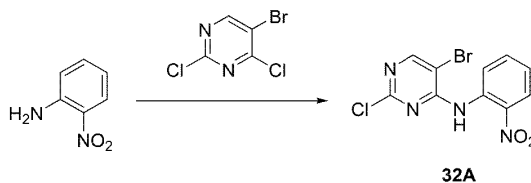
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **31A** (65 mg, 0.25 mmol), 制备得到 30 mg 化合物 **31**。

MS (ESI, m/z): 635.1, 637.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.97 (s, 1H), 8.87- 8.70 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.49-4.47 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.24-2.95 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

实施例 32:

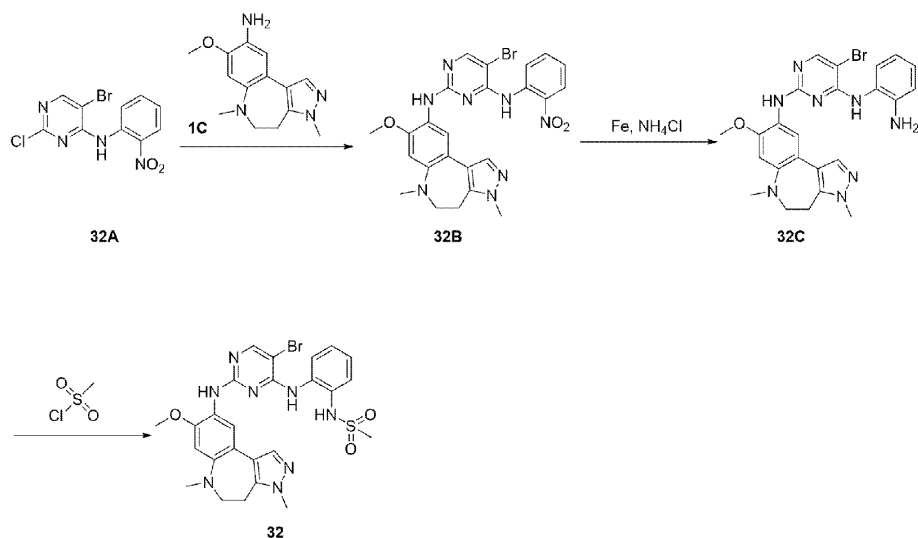
中间体 32A 的制备



根据实施例 1 中 **1B-2** 制备 **1B** 的方法, 将原料替换为 2-硝基苯胺 (5.0 g, 36.2 mmol), 制备得到 3.2 g 化合物 **32A**。

MS (ESI, m/z): 328.8, 330.8 $[M + H]^+$ 。

化合物 32 的制备

**化合物 32B:**

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **32A** (200 mg, 0.61 mmol), 制备得到 270 mg 化合物 **32B**。

MS (ESI, m/z): 551.0, 553.0 [M + H]⁺。

化合物 32C:

根据实施例 1 中间体 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **32B** (130 mg, 0.24 mmol), 制备得到 80 mg 化合物 **32C**。

MS (ESI, m/z): 521.2, 523.2 [M + H]⁺。

化合物 32:

在 0 °C 条件下, 将化合物 **32C** (40 mg, 0.08 mmol) 溶于吡啶 (1.5 mL) 中。随后向反应液中加入甲烷磺酰氯 (27 mg, 0.24 mmol)。将反应体系升至室温并继续搅拌 3 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 反应液经 C18 反相柱纯化。纯化条件: 色谱柱 80 g C18 反相柱; 流动相, 水 (含 0.1% 甲酸) 和乙腈; 流速, 50 mL/分钟; 梯度, 在 30 分钟内, 乙腈从 5% 升到 40%; 检测波长, 254 nm。收集产品, 减压冻干, 得到 21 mg 化合物 **32**。

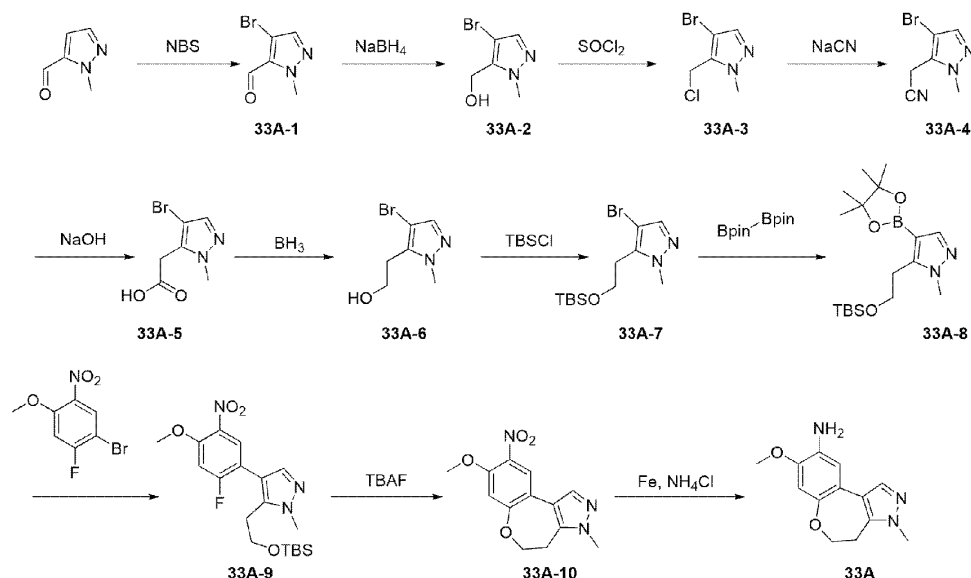
MS (ESI, m/z): 599.0, 601.0 [M + H]⁺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s,

3H), 3.27 (s, 2H), 3.04 (br s, 5H), 2.91 (s, 3H)。

实施例 33:

中间体 33A 的制备



化合物 33A-1:

根据实施例 24 中间体 **1C-2** 制备 **24B-1** 的方法，将原料替换为 1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛 (59.7 g, 542 mmol)，制备得到 80 g 化合物 **33A-1**。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.91 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.18 (s, 3H)。

化合物 33A-2:

在 0℃ 条件下，将化合物 **33A-1** (60 g, 317.4 mmol) 溶于乙醇 (500 mL) 中。随后向反应液中分批加入硼氢化钠 (6 g, 158.7 mmol)。将反应体系升至室温并继续搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后，将反应液减压浓缩。向混合物中加入水 (300 mL) 稀释，用浓盐酸调节其 pH 到 6。混合液用乙酸乙酯 (300 mL×3 次) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (200 mL×3 次) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到 60 g 化合物 **33A-2**。

MS (ESI) M/Z: 191.2, 193.2 [M + H]⁺。

化合物 33A-3:

在 0℃ 条件下，将化合物 **33A-2** (60 g, 314 mmol) 溶于二氯甲烷 (500 mL) 中。随后向反应液中滴加二氯亚砷 (18.68 g, 157 mmol)。将反应体系升至室温

并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后，将反应液减压浓缩。向混合物中加入二氯甲烷（300 mL）稀释，缓慢滴加到饱和碳酸氢钠水溶液（300 mL）中。混合液用二氯甲烷（300 mL × 2 次）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（300 mL × 3 次）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。得到 62 g 化合物 **33A-3**。

MS (ESI) M/Z: 209.0, 211.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 33A-4:

将化合物 **33A-3**（62 g, 296 mmol）和氰化钠（17.41 g, 355 mmol）溶于二甲基亚砜（300 mL）中。将反应体系加热至 50 °C 并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后，将反应液倒入饱和碳酸氢钠（500 mL）中。混合液用乙酸乙酯（300 mL × 2 次）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（300 mL × 3 次）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 1）得到 15 g 化合物 **33A-4**。

MS (ESI) M/Z: 200.0, 202.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 33A-5:

将化合物 **33A-4**（5 g, 25 mmol）和氢氧化钠（10 g, 250 mmol）溶于水（100 mL）中。将反应体系加热至 100 °C 并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后，将反应液冷却至室温并用浓盐酸调节其 pH 到 1。混合液用乙酸乙酯（200 mL × 2 次）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（150 mL × 3 次）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。得到 5 g 化合物 **33A-5**。

MS (ESI) M/Z: 218.7, 220.7 $[M + H]^+$ 。

化合物 33A-6:

在氮气条件下，将化合物 **33A-5**（1 g, 4.6 mmol）溶于四氢呋喃（10 mL）中。随后向反应液中加入硼烷四氢呋喃溶液（1 M, 10 mL）。将反应体系加热至 40 °C 并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后，将反应液降至室温并缓慢加入到甲醇（40 mL）中，反应液加热至 60 °C 并继续搅拌 30 分钟。降至室温后减压浓缩，所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1）得到 0.8 g 化合物 **33A-6**。

MS (ESI) M/Z: 205.0, 207.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 33A-7:

将化合物 **33A-6** (300 mg, 1.46 mmol) 和咪唑 (120 mg, 1.76 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中。随后在 0 °C 条件下, 向反应液中加入叔丁基二甲基氯硅烷 (265 mg, 1.76 mmol)。将反应体系升至室温并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 2 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/甲基叔丁基醚 = 2 / 1) 得到 140 mg 化合物 **33A-7**。

MS (ESI) M/Z: 319.1, 321.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 33A-8:

在氮气条件下, 将化合物 **33A-7** (330 mg, 1.03 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中。随后在 -78 °C 条件下, 向反应液中加入正丁基锂 (2.5 M, 0.6 mL, 1.5 mmol) 并继续在该温度下搅拌 1 小时。向反应液中加入异丙醇频哪醇硼酸酯 (230 mg, 1.2 mmol) 并继续在该温度下搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 2 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/甲基叔丁基醚 = 1 / 1) 得到 300 mg 化合物 **33A-8**。

MS (ESI) M/Z: 367.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 33A-9:

根据实施例 1 中 **1C-6** 制备 **1C-7** 的方法, 将原料替换为 **33A-8** (100 mg, 0.273 mmol) 和 **1A-1** (55 mg, 0.22 mmol), 制备得到 100 mg 化合物 **33A-9**。

MS (ESI, m/z): 410.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 33A-10:

将化合物 **33A-9** (100 mg, 0.24 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 中。随后向反应液中加入四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (1 M, 1 mL), 并继续在室温搅拌 5 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层

析纯化（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1）得到 40 mg 化合物 **33A-10**。

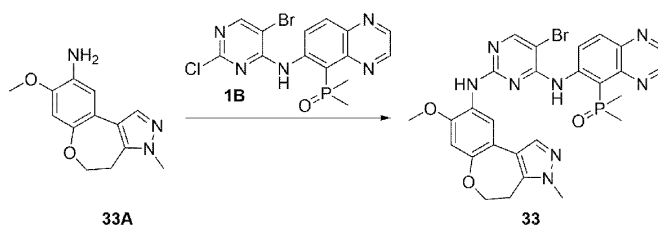
MS (ESI) M/Z: 276.1 [M+H]⁺。

中间体 **33A**:

根据实施例 1 中间体 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **33A-10** (40 mg, 0.15 mmol), 制备得到 30 mg 化合物 **33A**。

MS (ESI, m/z): 246.1 [M + H]⁺。

化合物 **33** 的制备



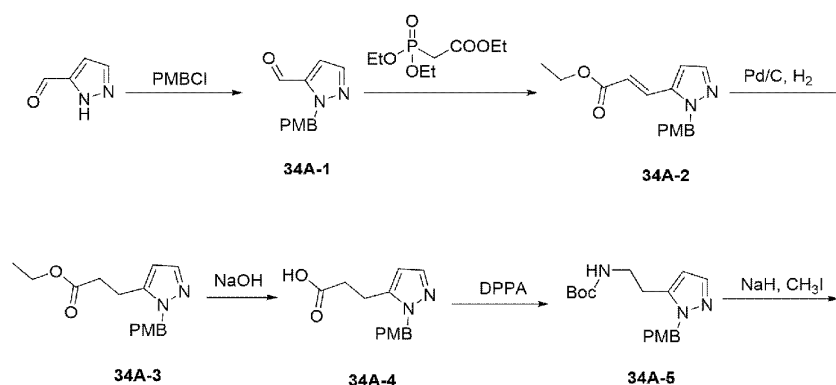
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **33A** (25 mg, 0.1 mmol), 制备得到 20 mg 化合物 **33**。

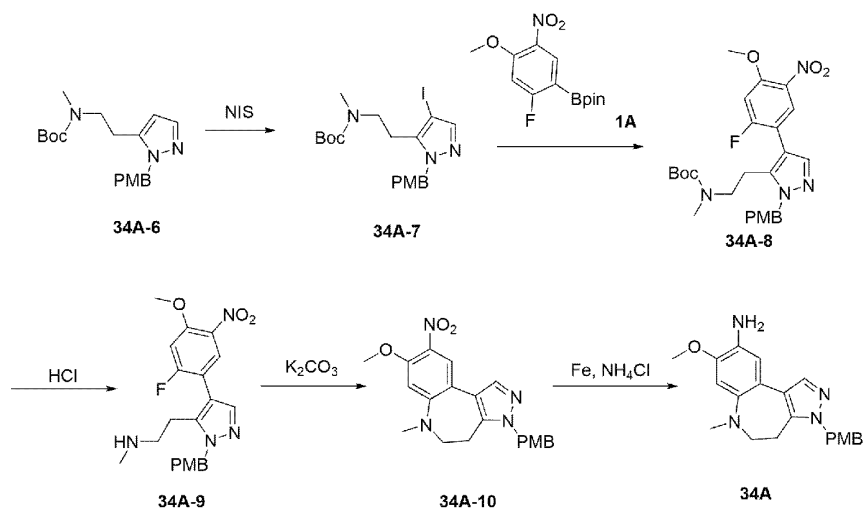
MS (ESI, m/z): 621.1, 623.1 [M + H]⁺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.66 (s, 1H), 8.91-8.86 (m, 1H), 8.73-8.70 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.40-4.36 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

实施例 34:

中间体 **34A** 的制备





化合物 34A-1:

将 1H-吡唑-5-甲醛 (3.7 g, 38 mmol), 磷酸钾 (16 g, 77 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中。随后向反应液中加入对甲氧基氯化苄 (PMB-Cl, 6 g, 38 mmol)。将反应体系加热至 80 °C 并继续搅拌 3 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液倒入水 (150 mL) 中。混合液用乙酸乙酯 (100 mL × 2 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (100 mL × 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 1) 得到 4 g 化合物 34A-1。

MS (ESI) *M/Z*: 217.2 [*M* + *H*]⁺。

化合物 34A-2:

根据实施例 1 中制备化合物 1C-1 的方法, 将原料替换为 34A-1 (2 g, 9 mmol), 制备得到 2.6 g 化合物 34A-2。

MS (ESI, *m/z*): 287.1 [*M* + *H*]⁺。

化合物 34A-3:

根据实施例 1 中 1C-1 制备化合物 1C-2 的方法, 将原料替换为 34A-2 (2.6 g, 9 mmol), 制备得到 2.4 g 化合物 34A-3。

MS (ESI, *m/z*): 289.1 [*M* + *H*]⁺。

化合物 34A-4:

根据实施例 1 中 1C-2 制备化合物 1C-3 的方法, 将原料替换为 34A-3 (2.6 g,

9 mmol), 制备得到 2 g 化合物 **34A-4**。

MS (ESI, m/z): 259.1 $[M - H]^-$ 。

化合物 **34A-5**:

根据实施例 1 中 **1C-3** 制备化合物 **1C-4** 的方法, 将原料替换为 **34A-4** (2 g, 7.7 mmol), 制备得到 1.8 g 化合物 **34A-5**。

MS (ESI, m/z): 332.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 **34A-6**:

根据实施例 1 中 **1C-4** 制备化合物 **1C-5** 的方法, 将原料替换为 **34A-5** (1.8 g, 5.4 mmol), 制备得到 1.6 g 化合物 **34A-6**。

MS (ESI, m/z): 346.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 **34A-7**:

根据实施例 1 中 **1C-5** 制备化合物 **1C-6** 的方法, 将原料替换为 **34A-6** (2 g, 5.8 mmol), 制备得到 2.1 g 化合物 **34A-7**。

MS (ESI, m/z): 472.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 **34A-8**:

根据实施例 1 中 **1C-6** 制备化合物 **1C-7** 的方法, 将原料替换为 **34A-7** (1.3 g, 4.2 mmol), 制备得到 1.9 g 化合物 **34A-8**。

MS (ESI, m/z): 515.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 **34A-9**:

根据实施例 1 中 **1C-7** 制备化合物 **1C-8** 的方法, 将原料替换为 **34A-8** (1.9 g, 3.7 mmol), 制备得到 1 g 化合物 **34A-9**。

MS (ESI, m/z): 415.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 **34A-10**:

根据实施例 1 中 **1C-8** 制备化合物 **1C-9** 的方法, 将原料替换为 **34A-9** (1 g, 2.4 mmol), 制备得到 0.8 g 化合物 **34A-10**。

MS (ESI, m/z): 395.3 $[M + H]^+$ 。

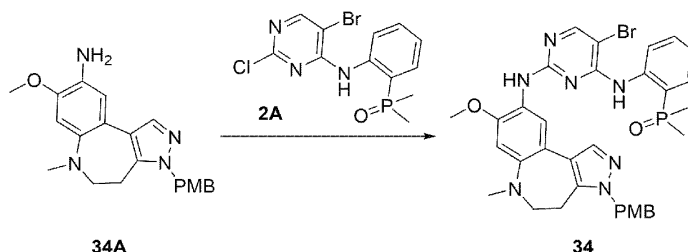
化合物 **34A**:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法, 将原料替换为 **34A-10** (300 mg,

0.76 mmol), 制备得到 200 mg 化合物 **34A**。

MS (ESI, m/z): 365.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 34 的制备



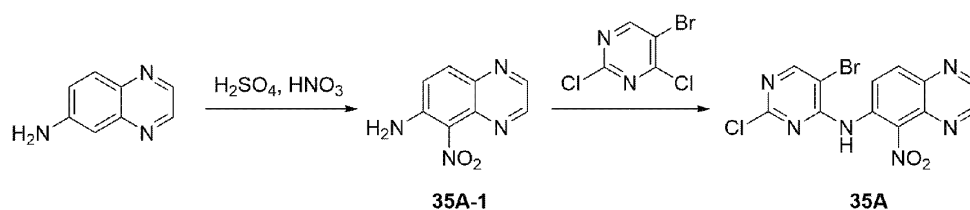
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **34A** (202 mg, 0.56 mmol) 和 **2A** (200 mg, 0.56 mmol), 制备得到 200 mg 化合物 **34**。

MS (ESI, m/z): 688.3, 690.3 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.84 (s, 1H), 8.69-8.65 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.26-3.23 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

实施例 35:

中间体 35A 的制备



化合物 35A-1:

将 6-氨基喹啉 (10 g, 68.89 mmol) 溶于浓硫酸 (20 mL) 中。在 0 °C 条件下, 向反应液中分批加入硝酸钾 (9.054 g, 89.55 mmol) 并在该温度下继续搅拌 30 分钟。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液倒入冰水 (100 g) 中。用 1 M 氢氧化钠水溶液调节其 pH 到 8。混合液用乙酸乙酯 (200 mL $\times$ 2 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (100 mL $\times$ 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 =

10/1) 得到 2 g 化合物 **35A-1**。

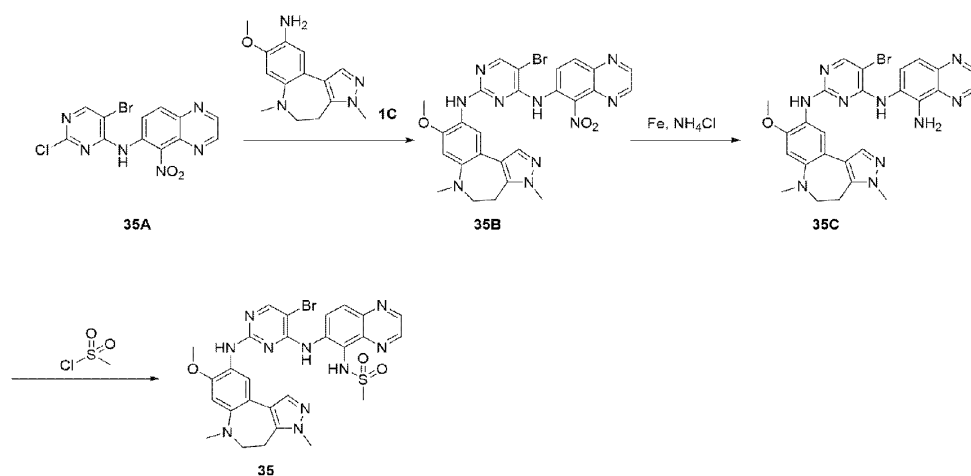
MS (ESI) M/Z: 191.2 $[M + H]^+$ 。

中间体 **35A**:

根据实施例 1 中 **1B-2** 制备 **1B** 的方法, 将原料替换为 **35A-1** (50 mg, 0.26 mmol), 制备得到 40 mg 化合物 **35A**。

MS (ESI, m/z): 381.0, 383.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 **35** 的制备



化合物 **35B**:

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **35A** (200 mg, 0.52 mmol), 制备得到 130 mg 化合物 **35B**。

MS (ESI, m/z): 603.0, 605.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 **35C**:

根据实施例 1 中间体 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **35B** (130 mg, 0.22 mmol), 制备得到 76 mg 化合物 **35C**。

MS (ESI, m/z): 573.1, 575.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 **35**:

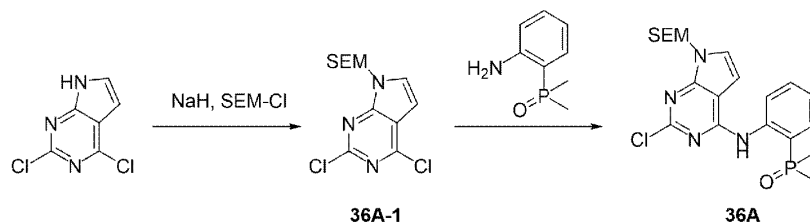
根据实施例 32 中间体 **32C** 制备 **32** 的方法, 将原料替换为 **35C** (65 mg, 0.11 mmol), 制备得到 33 mg 化合物 **35**。

MS (ESI, m/z): 650.9, 652.9 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (s, 1H), 8.91-8.69 (m, 2H), 8.59 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.03 (br s, 5H), 2.96 (s, 3H)。

实施例 36:

中间体 36A 的制备



化合物 36A-1:

在氮气条件下, 将 2,4-二氯-7H-吡咯[2,3-*d*]嘧啶 (2.5 g, 13.3 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (25 mL) 中。随后在 0 °C 条件下, 向反应液中分批加入氢氧化钠 (60%, 0.69 g, 17.3 mmol) 并继续在该温度下搅拌 30 分钟。向反应液中加入 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯 (2.88 g, 17.3 mmol)。将反应体系升至室温并继续搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入水 (100 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 2 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (100 mL $\times$ 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 5 / 1) 得到 3.9 g 化合物 36A-1。

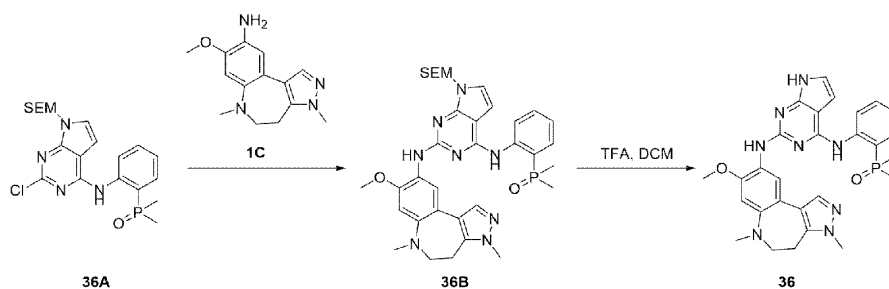
MS (ESI) M/Z : 318.1, 320.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 36A:

根据实施例 1 中 1B-2 制备 1B 的方法, 将原料替换为 36A-1 (1.1 mg, 3.55 mmol) 和 2-(二甲基亚膦酰基)苯胺 (0.5 g, 2.96 mmol), 制备得到 1.1 g 化合物 36A。

MS (ESI, m/z): 451.2, 452.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 36 的制备



化合物 36B:

在氮气条件下, 将化合物 **36A** (200 mg, 0.44 mmol)、**1C** (126 mg, 0.49 mmol)、三二苄基丙酮二钯 (41 mg, 0.044 mmol)、2-二环己基磷-2', 4', 6'-三异丙基联苯 (32 mg, 0.07 mmol) 和碳酸钾 (123 mg, 0.89 mmol) 溶于叔丁醇 (8 mL) 中。将反应体系加热至 110 °C 并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 260 mg 化合物 **36B**。

MS (ESI) M/Z: 673.4 [M + H]⁺。

化合物 36:

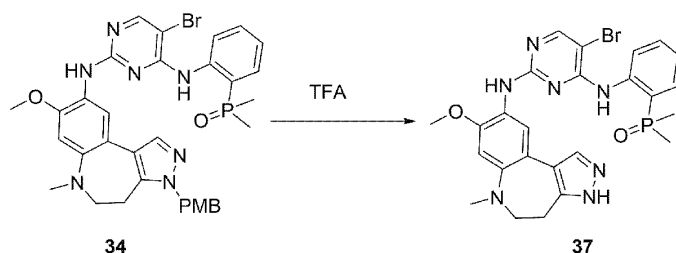
将化合物 **36B** (260 mg, 0.39 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL)。随后向反应液中加入三氟乙酸 (1.5 mL) 并继续在室温搅拌 1.5 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液减压浓缩。向残余物中加入甲醇 (5 mL) 和碳酸钾 (300 mg) 并继续在室温搅拌 30 分钟。将反应液过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 45 mg 化合物 **36**。

MS (ESI) M/Z: 543.3 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.26 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.89 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30-7.14 (m, 2H), 7.00-6.85 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.29 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)。

实施例 37:

化合物 37 的制备



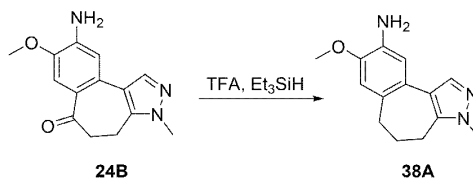
将化合物 **34** (40 mg, 0.06 mmol) 溶于三氟乙酸 (1 mL)。将反应体系加热至 100 °C 并继续搅拌 6 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩, 所得残余物经高压制备 (制备条件: 反相柱 XBridge Shield RP18 OBD Column 30 x 150 mm, 5 μ m; 流动相 A 水(0.1%甲酸), 流动 B 相乙腈; 流速 25 mL/min; 梯度 28 分钟内 10% B 升到 90% B; 检测波长 254 nm)。得到 10 mg 化合物 **37**。

MS (ESI) M/Z: 568.0, 570.0 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.71 (s, 1H), 8.45-8.43 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.31-3.06 (m, 7H), 1.89 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。

实施例 38:

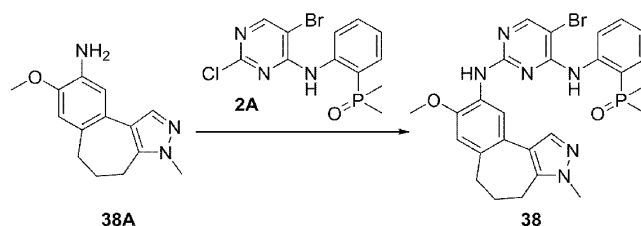
中间体 38A 的制备



将化合物 **24B** (100 mg, 0.39 mmol) 和三乙基硅烷 (226 mg, 1.9 mmol) 溶于三氟乙酸 (4 mL) 中。将反应体系加热至 60 °C 并继续搅拌 5 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩。所得残余物经 C18 反相柱纯化。纯化条件: 色谱柱 40 g C18 反相柱; 流动相水 (含 0.1%甲酸) 和乙腈; 流速 35 mL/分钟; 梯度在 20 分钟内, 乙腈从 5%升到 95%; 检测波 254 nm。收集产品, 减压冻干, 得到 90 mg 化合物 **38A**。

MS (ESI, m/z): 244.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 38 的制备



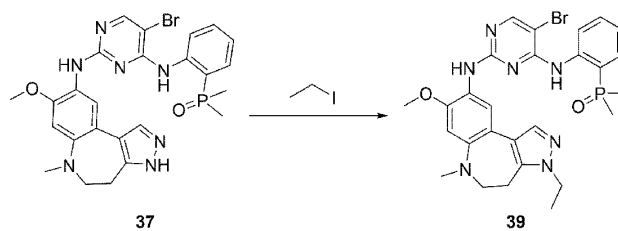
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **38A** (90 mg, 0.37 mmol) 和 **2A** (133 mg, 0.37 mmol), 制备得到 10 mg 化合物 **38**。

MS (ESI, m/z): 567.2, 569.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.80 (s, 1H), 8.45-8.42 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.81-2.79 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.83 (s, 3H)。

实施例 39:

化合物 39 的制备



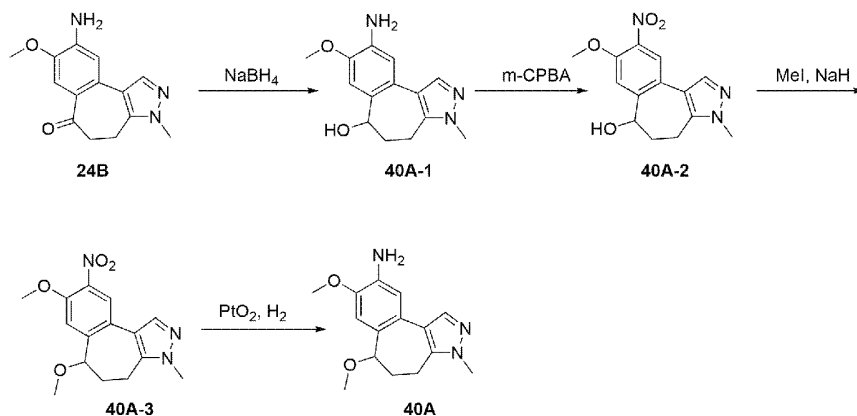
将化合物 **37** (100 mg, 0.18 mmol) 和碳酸钾 (49 mg, 0.35 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中。向反应液中加入碘乙烷 (41 mg, 0.26 mmol)。将反应体系加热至 50 °C 并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控原料消失后, 将反应液冷却至室温并加入水 (10 mL)。混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 2 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 10 mg 化合物 **39**。

MS (ESI) M/Z: 595.9, 597.9 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.78 (s, 1H), 8.63 (dd, $J = 8.4, 4.5$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.99 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.30 (br s, 2H), 3.15 (br s, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 40:

中间体 40A 的制备



化合物 40A-1:

根据实施例 24 中 **24C** 制备化合物 **24** 的方法, 将原料替换为 **24B** (700 mg, 2.72 mmol), 制备得到 400 mg 化合物 **40A-1**。

MS (ESI, m/z): 260.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 40A-2:

将化合物 **40A-1** (400 mg, 1.54 mmol) 溶于 1, 2-二氯乙烷 (8 mL) 中。随后向反应液中加入间氯过氧苯甲酸 (799 mg, 4.63 mmol)。将反应体系加热至 80°C 并继续搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并加入水 (20 mL)。混合液用二氯甲烷 ($20\text{ mL} \times 2$ 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 ($20\text{ mL} \times 3$ 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 160 mg 化合物 **40A-2**。

MS (ESI, m/z): 290.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 40A-3:

在氮气条件下, 将化合物 **40A-2** (75 mg, 0.26 mmol) *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中。随后在 0°C 条件下, 向反应液中分批加入氢化钠 (60%, 31 mg, 0.78 mmol) 并继续在该温度下搅拌 30 分钟。向反应液中加入碘甲烷 (110 mg, 0.78 mmol)。将反应体系升至室温并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 ($20\text{ mL} \times 2$ 次) 萃取, 合并有机相,

有机相先用饱和食盐水 (20 mL × 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 75 mg 化合物 **40A-3**。

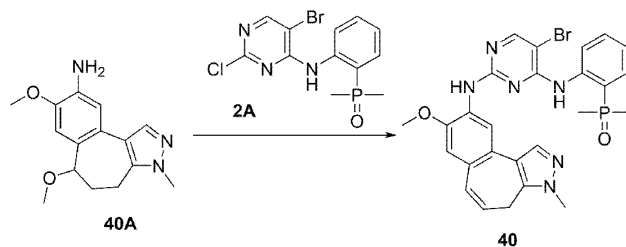
MS (ESI) M/Z: 304.1 [M + H]⁺。

中间体 **40A**:

根据实施例 8 中 **8A-9** 制备化合物 **8A** 的方法, 将原料替换为 **40A-3** (75 mg, 0.25 mmol), 制备得到 65 mg 化合物 **40A**。

MS (ESI, m/z): 274.1 [M + H]⁺。

化合物 **40** 的制备



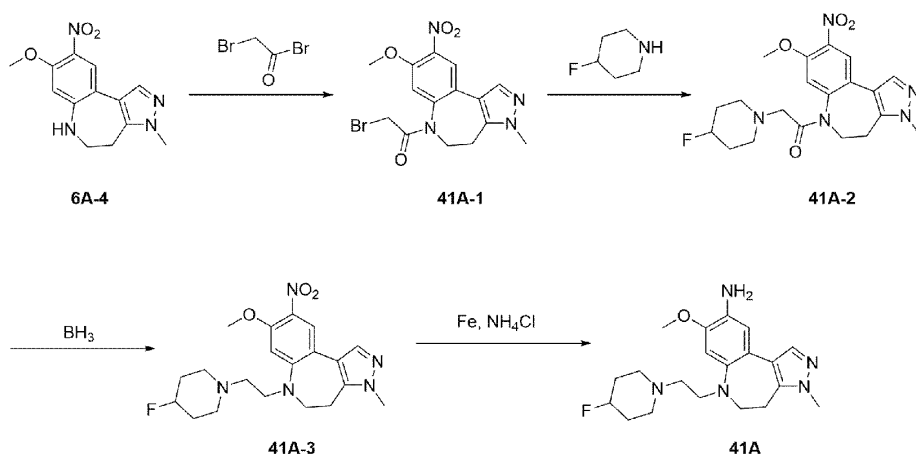
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **40A** (65 mg, 0.24 mmol) 和 **2A** (86 mg, 0.24 mmol), 制备得到 10 mg 化合物 **40**。

MS (ESI, m/z): 564.9, 566.9 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.70 (s, 1H), 8.53-8.34 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.84 (s, 3H)。

实施例 **41**:

中间体 **41A** 的制备

**化合物 41A-1:**

将化合物 **6A-4** (500 mg, 1.8 mmol) 和三乙胺 (553 mg, 5.5 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中。随后在 0 °C 条件下, 向反应液中加入溴乙酰溴 (736 mg, 3.65 mmol)。将反应体系升至室温并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入水 (50 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 2 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 720 mg 化合物 **41A-1**。

MS (ESI) M/Z : 395.0, 397.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 41A-2:

将化合物 **41A-1** (670 mg, 1.7 mmol) 和二异丙基乙胺 (657 mg, 5.09 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (15 mL)。随后, 向反应液中加入 4-氟哌啶盐酸盐 (355 mg, 2.54 mmol) 并继续在室温搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入水 (50 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 2 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 690 mg 化合物 **41A-2**。

MS (ESI) M/Z : 417.9 $[M + H]^+$ 。

化合物 41A-3:

根据实施例 11 中 **9A-4** 制备 **11A-1** 的方法, 将原料替换为 **41A-2** (450 mg, 1.08

mmol), 制备得到 298 mg 化合物 **41A-3**。

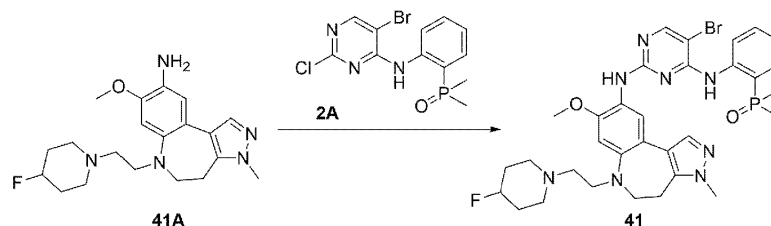
MS (ESI, m/z): 404.1 $[M + H]^+$ 。

中间体 **41A**:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法, 将原料替换为 **41A-3** (100 mg, 0.25 mmol), 制备得到 90 mg 化合物 **41A**。

MS (ESI, m/z): 374.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 **41** 的制备



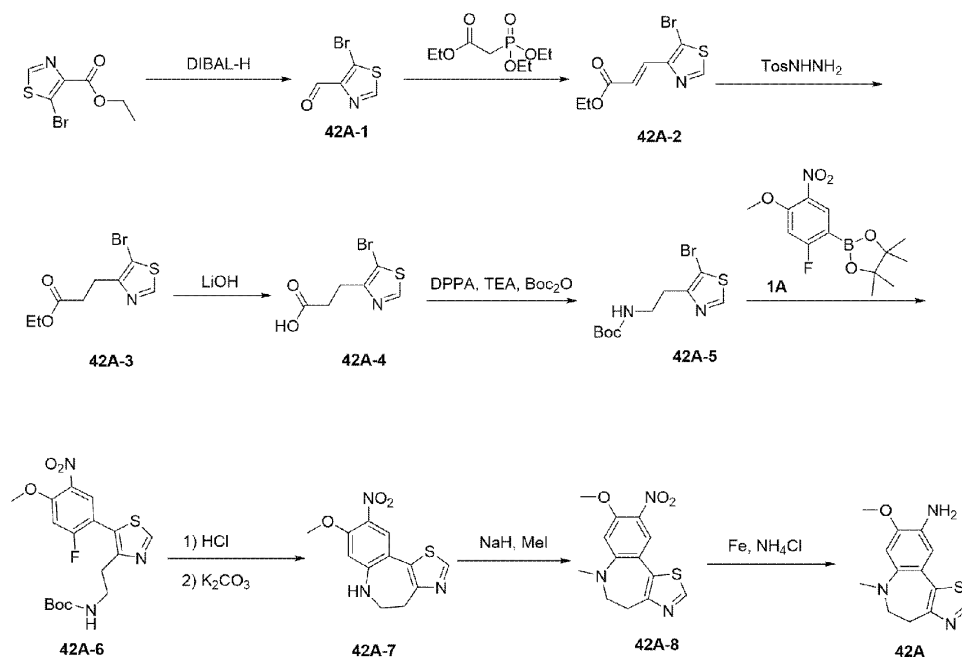
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **41A** (90 mg, 0.24 mmol) 和 **2A** (87 mg, 0.24 mmol), 制备得到 64 mg 化合物 **41**。

MS (ESI, m/z): 697.1, 699.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.57 (s, 1H), 8.53-8.39 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.28-7.16 (m, 2H), 7.05-6.94 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.88-4.72 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.10-2.65 (m, 8H), 2.23-1.91 (m, 4H), 1.89 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。

实施例 42:

中间体 **42A** 的制备



化合物 42A-1:

在氮气条件下, 将 5-溴噻唑-4-甲酸乙酯 (10 g, 42.36 mmol) 溶于二氯甲烷 (80 mL)。随后在 -78 °C 条件下, 向反应液中加入二异丁基氢化铝的甲苯溶液 (1.5 M, 56.5 mL, 84.74 mmol) 并在该温度下继续搅拌 3 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入饱和酒石酸钠钾水溶液 (200 mL) 和二氯甲烷 (100 mL) 并继续在室温搅拌 1 小时。混合液用二氯甲烷 (100 mL × 2 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (100 mL × 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 1) 得到 6 g 化合物 42A-1。

MS (ESI, m/z): 191.9, 193.9 [M + H]⁺。

化合物 42A-2:

根据实施例 1 中制备化合物 1C-1 的方法, 将原料替换为 42A-1 (6 g, 31.25 mmol), 制备得到 7.4 g 化合物 42A-2。

MS (ESI, m/z): 261.7, 263.7 [M + H]⁺。

化合物 42A-3:

将化合物 42A-2 (7.4 g, 28.23 mmol)、醋酸钠 (4.63 g, 56.46 mmol) 和对甲

基苯磺酰肼 (21.03 g, 112.9 mmol) 溶于乙醇 (80 mL)。将反应体系加热至 90 °C 并继续搅拌 3 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩。向残余物中加入水 (100 mL)。混合液用乙酸乙酯 (100 mL × 2 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (100 mL × 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 5 / 1) 得到 6.4 g 化合物 **42A-3**。

MS (ESI) M/Z: 263.9, 265.9 [M + H]⁺。

化合物 42A-4:

将化合物 **42A-3** (3.3 g, 12.49 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 和甲醇 (10 mL) 的混合溶剂中。向反应液中加入氢氧化锂 (1.2 g, 49.97 mmol) 和水 (10 mL)。将反应体系加热至 50 °C 并继续搅拌 5 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩。向反应液中加入水 (20 mL) 稀释, 用 1M 盐酸调节其 pH 到 4。混合液用乙酸乙酯 (100 mL × 2 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (50 mL × 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到 2.5 g 化合物 **42A-4**。

MS (ESI) M/Z: 234.0, 236.0 [M - H]⁻。

化合物 42A-5:

根据实施例 1 中 **1C-3** 制备化合物 **1C-4** 的方法, 将原料替换为 **42A-4** (3 g, 12.7 mmol), 制备得到 2.5 g 化合物 **42A-5**。

MS (ESI, m/z): 306.8, 308.8 [M + H]⁺。

化合物 42A-6:

根据实施例 1 中 **1C-6** 制备化合物 **1C-7** 的方法, 将原料替换为 **42A-5** (2.5 g, 8.14 mmol), 制备得到 2.8 g 化合物 **42A-6**。

MS (ESI, m/z): 398.1 [M + H]⁺。

化合物 42A-7:

将化合物 **42A-6** (1 g, 2.52 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中。随后向反应液中加入氯化氢的乙酸乙酯溶液 (4 M, 5 mL) 并继续在室温搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液减压浓缩。将所得残余物溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺

胺 (10 mL), 并加入碳酸钾 (1.74 g, 12.6 mmol)。将反应体系加热至 90°C 并继续搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并加入水 (50 mL)。混合液用乙酸乙酯 (50 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (50 mL × 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 0.4 g 化合物 **42A-7**。

MS (ESI) M/Z: 277.9 [M + H]⁺。

化合物 **42A-8**:

根据实施例 8 中 **8A-8** 制备化合物 **8A-9** 的方法, 将原料替换为 **42A-7** (150 mg, 0.54 mmol), 制备得到 117 mg 化合物 **42A-8**。

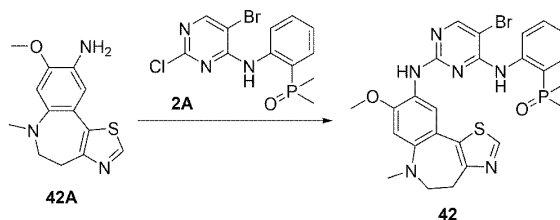
MS (ESI, m/z): 292.2 [M + H]⁺。

中间体 **42A**:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法, 将原料替换为 **42A-8** (117 mg, 0.4 mmol), 制备得到 92 mg 化合物 **42A**。

MS (ESI, m/z): 262.3 [M + H]⁺。

化合物 **42** 的制备



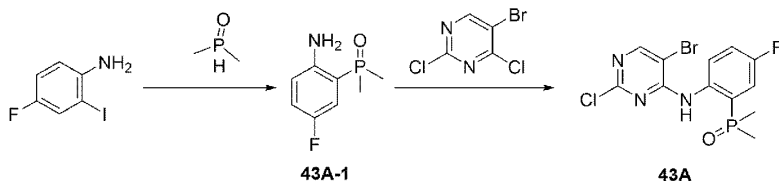
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **42A** (70 mg, 0.27 mmol) 和 **2A** (96 mg, 0.27 mmol), 制备得到 35 mg 化合物 **42**。

MS (ESI, m/z): 585.1, 587.1 [M + H]⁺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.75 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.45-8.40 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.36 (br s, 4H), 3.08 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。

实施例 **43**:

中间体 43A 的制备



化合物 43A-1

在氮气条件下，将 2-碘-4-氟苯胺（3 g, 12.66 mmol）、二甲基膦氧化物（1.18 g, 15.2 mmol）、醋酸铯（142 mg, 0.63 mmol）、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽（549 mg, 0.95 mmol）和二异丙基乙胺（3.27 g, 25.32 mmol）溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺（30 mL）中。将反应体系加热至 120 °C 并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后，将反应液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1）得到 0.65 g 化合物 **43A-1**。

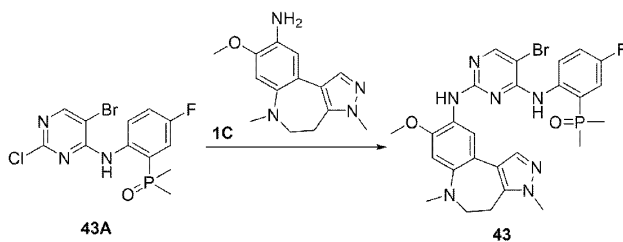
MS (ESI) M/Z : 187.9 $[M + H]^+$ 。

中间体 43A:

根据实施例 2 中制备 **2A** 的方法，将原料替换为 **43A-1**（450 mg, 2.4 mmol），制备得到 200 mg 化合物 **43A**。

MS (ESI, m/z): 377.6, 379.6 $[M + H]^+$ 。

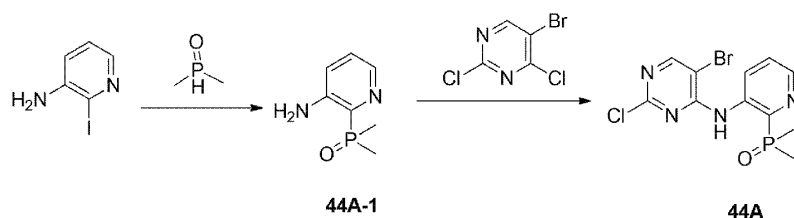
化合物 43 的制备



根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法，将原料替换为 **43A**（33 mg, 0.087 mmol），制备得到 10 mg 化合物 **43**。

MS (ESI, m/z): 600.2, 602.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.39 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.32 (br s, 2H), 3.06 (br s, 5H), 1.89 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。

实施例 44:**中间体 44A 的制备****化合物 44A-1:**

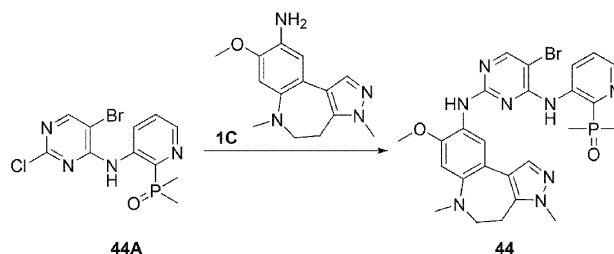
根据实施例 43 中制备 **43A** 的方法, 将原料替换为 2-碘-3 氨基吡啶 (500 mg, 2.27 mmol), 制备得到 300 mg 化合物 **44A-1**。

MS (ESI, m/z): 171.1 $[M + H]^+$ 。

中间体 44A:

根据实施例 2 中制备 **2A** 的方法, 将原料替换为 **44A-1** (800 mg, 4.7 mmol), 制备得到 730 mg 化合物 **44A**。

MS (ESI, m/z): 360.9, 362.9 $[M + H]^+$ 。

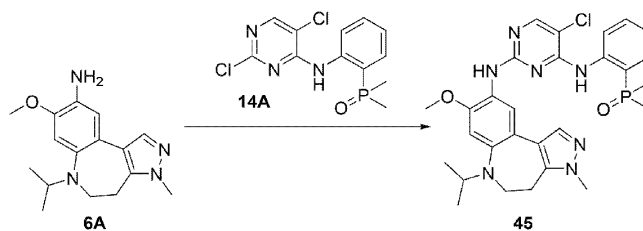
化合物 44 的制备

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **44A** (80 mg, 0.22 mmol), 制备得到 33 mg 化合物 **44**。

MS (ESI, m/z): 583.1, 585.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.04 (s, 1H), 9.01-8.96 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.32 (br s, 2H), 3.07 (br s, 5H), 1.91 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)。

实施例 45:**化合物 45 的制备**



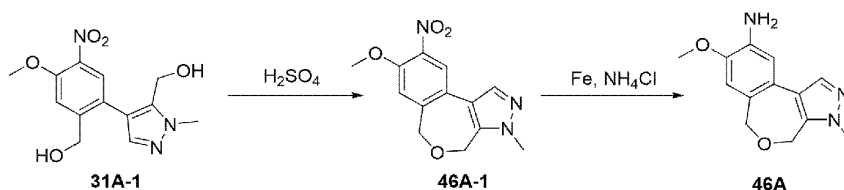
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **14A** (60 mg, 0.19 mmol) 和 **6A** (49 mg, 0.19 mmol), 制备得到 49 mg 化合物 **45**。

MS (ESI, m/z): 566.1, 568.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.79 (s, 1H), 8.64-8.59 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.88 (br s, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.30 (br s, 2H), 2.95 (br s, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)。

实施例 46:

中间体 46A 的制备



化合物 46A-1:

将化合物 **31A-1** (180 mg, 0.61 mmol) 溶于 50% 硫酸水溶液 (5 mL) 中。将反应体系加热至 85 °C 并继续搅拌 4 小时。LCMS 监控原料消失后, 将反应液冷却至室温并用 1 M 氢氧化钠调节其 pH 到 8。混合液用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 得到 35 mg 化合物 **46A-1**。

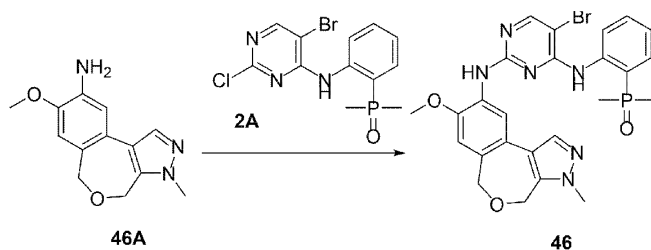
MS (ESI) M/Z : 276.0 $[M + H]^+$ 。

中间体 46A:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法, 将原料替换为 **46A-1** (45 mg, 0.16 mmol), 制备得到 35 mg 化合物 **46A**。

MS (ESI, m/z): 246.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 46 的制备



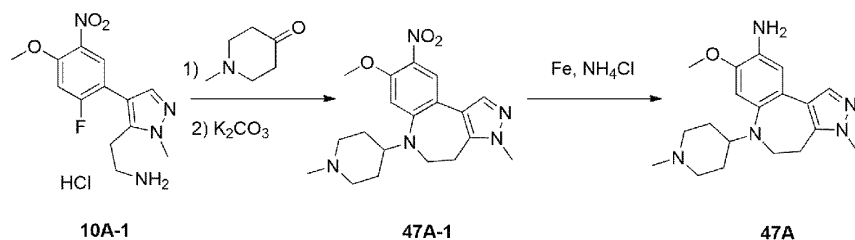
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **46A** (35 mg, 0.14 mmol) 和 **2A** (51 mg, 0.14 mmol), 制备得到 19 mg 化合物 **46**。

MS (ESI, m/z): 569.2, 571.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.55 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08-6.99 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。

实施例 47:

中间体 47A 的制备



化合物 47A-1:

将化合物 **10A-1** (200 mg, 0.61 mmol), *N*-甲基-4-哌啶酮 (342 mg, 3.03 mmol) 和醋酸钠 (99 mg, 1.21 mmol) 溶于甲醇 (3 mL) 中并在室温搅拌 30 分钟。向反应液中加入醋酸 (73 mg, 1.21 mmol) 和氰基硼氢化钠 (76 mg, 1.21 mmol)。反应体系在室温继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液减压浓缩。所得残余物溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 并加入碳酸钾 (200 mg)。将反应液加热至 110 °C 并继续搅拌 3 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并倒入水 (30 mL) 中。混合液用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3 次) 萃取,

合并有机相，有机相先用饱和食盐水（50 mL × 3 次）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1）得到 160 mg 化合物 **47A-1**。

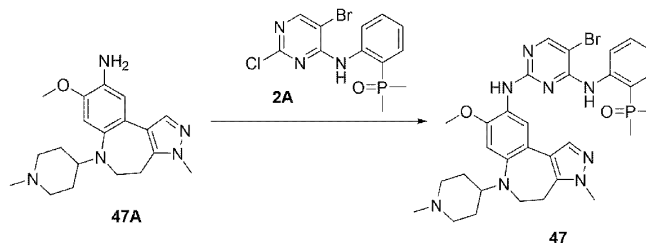
MS (ESI) M/Z: 372.2 [M + H]⁺。

中间体 **47A**：

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法，将原料替换为 **47A-1** (160 mg, 0.43 mmol)，制备得到 130 mg 化合物 **47A**。

MS (ESI, m/z): 342.2 [M + H]⁺。

化合物 **47** 的制备



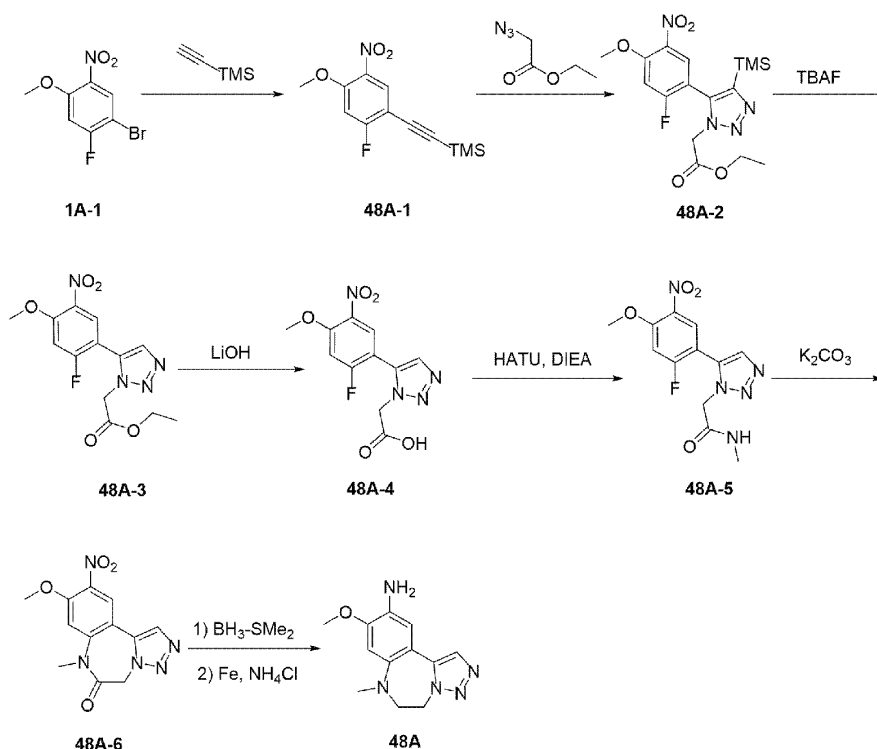
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法，将原料替换为 **47A** (130 mg, 0.38 mmol) 和 **2A** (137 mg, 0.38 mmol)，制备得到 44 mg 化合物 **47**。

MS (ESI, m/z): 665.0, 667.0 [M + H]⁺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.57 (s, 1H), 8.49-8.45 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.35-7.17 (m, 4H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 4H), 2.94 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.31-2.15 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)。

实施例 **48**：

中间体 **48A** 的制备



化合物 48A-1:

在氮气条件下, 将化合物 **1A-1** (2 g, 8.0 mmol)、三甲基硅基乙炔 (2.36 g, 24 mmol)、四三苯基膦钯 (1.85 g, 1.6 mmol) 和碘化亚铜 (0.15 g, 0.8 mmol) 溶于三乙胺 (20 mL) 中。将反应体系加热至 80 °C 并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 15 / 1) 得到 1.73 g 化合物 **48A-1**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 0.26 (s, 9H)。

化合物 48A-2:

将化合物 **48A-1** (2.6 g, 9.7 mmol) 和叠氮乙酸乙酯 (1.26 g, 9.7 mmol) 溶于甲苯 (30 mL) 中。将反应体系加热至 100 °C 并继续搅拌 2 天。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 2 / 1) 得到 2.8 g 化合物 **48A-2**。

MS (ESI, *m/z*): 397.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H),

5.03 (s, 2H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.23 (s, 9H)。

化合物 48A-3:

在 0 °C 条件下, 将化合物 **48A-2** (2.8 g, 7.1 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中。随后向反应液中加入四丁基氟化铵 (1.85 g, 7.1 mmol)。将反应液升至室温并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 1) 得到 1 g 化合物 **48A-3**。

MS (ESI, m/z): 325.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 48A-4:

根据实施例 42 中 **42A-3** 制备化合物 **42A-4** 的方法, 将原料替换为 **48A-3** (300 mg, 0.9 mmol), 制备得到 200 mg 化合物 **48A-4**。

MS (ESI, m/z): 297.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 48A-5:

将化合物 **48A-4** (300 mg, 1.0 mmol) 和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)- N, N, N', N' -四甲基脲六氟磷酸酯 (501 mg, 1.3 mmol) 溶于 N, N -二甲基甲酰胺 (5 mL) 中并继续在室温搅拌 30 分钟。随后向反应液中加入甲胺盐酸盐 (137 mg, 2.0 mmol) 和二异丙基乙胺 (524 mg, 4.1 mmol) 并继续在室温搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 反应液经 C18 反相柱纯化。纯化条件: 色谱柱 40 g C18 反相柱; 流动相水 (含 10 mM 碳酸氢铵) 和乙腈; 流速 35 mL/分钟; 梯度在 20 分钟内, 乙腈从 20% 升到 70%; 检测波长 254 nm。收集产品, 减压冻干, 得到 100 mg 化合物 **48A-5**。

MS (ESI, m/z): 310.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 48A-6:

将化合物 **48A-5** (100 mg, 0.3 mmol) 和碳酸钾 (89 mg, 0.6 mmol) 溶于 N, N -二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。将反应体系加热至 80 °C 并继续搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温。反应液经 C18 反相柱纯化。纯化条件: 色谱柱 40 g C18 反相柱; 流动相水 (含 10 mM 碳酸氢铵) 和乙腈; 流速 35

mL/分钟；梯度在 20 分钟内，乙腈从 20%升到 60%；检测波长 254 nm。收集产品，减压冻干，得到 45 mg 化合物 **48A-6**。

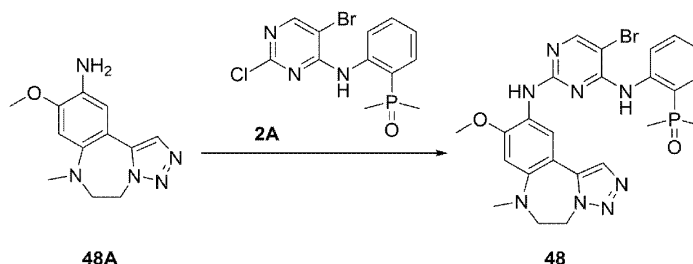
MS (ESI, m/z): 290.1 $[M + H]^+$ 。

中间体 **48**:

将化合物 **48A-6** (45 mg, 0.17 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 中。随后向反应液中加入硼烷二甲硫醚 (59 mg, 0.78 mmol) 并继续在室温搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后，缓慢向反应液中加入甲醇 (1 mL) 淬灭并减压浓缩。残余物溶于乙醇 (2 mL) 和水 (0.4 mL) 中。随后加入铁粉 (43 mg, 0.78 mmol) 和氯化铵 (13 mg, 0.23 mmol)。将反应体系加热至 80°C 并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后，将反应液冷却至室温并过滤，滤液经减压浓缩。得到 40 mg 粗品化合物 **48A**。

MS (ESI, m/z): 246.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 **48** 的制备



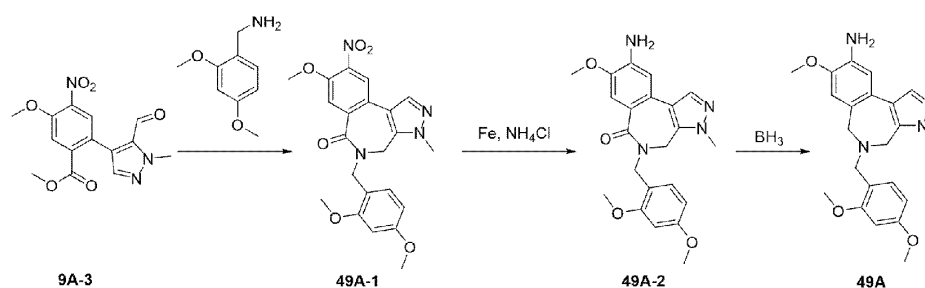
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法，将原料替换为 **48A** (40 mg, 0.16 mmol) 和 **2A** (41 mg, 0.1 mmol)，制备得到 25 mg 化合物 **48**。

MS (ESI, m/z): 568.9, 570.9 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.67 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.15-7.03 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 4.77-4.67 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)。

实施例 **49**:

中间体 **49A** 的制备



化合物 49A-1:

根据实施例 9 中 **9A-3** 制备化合物 **9A-4** 的方法, 将原料替换为 2, 4-二甲氧基苄胺 (786 mg, 4.7 mmol), 制备得到 410 mg 化合物 **49A-1**。

MS (ESI, m/z): 439.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 49A-2:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法, 将原料替换为 **49A-1** (380 mg, 0.87 mmol), 制备得到 308 mg 化合物 **49A-2**。

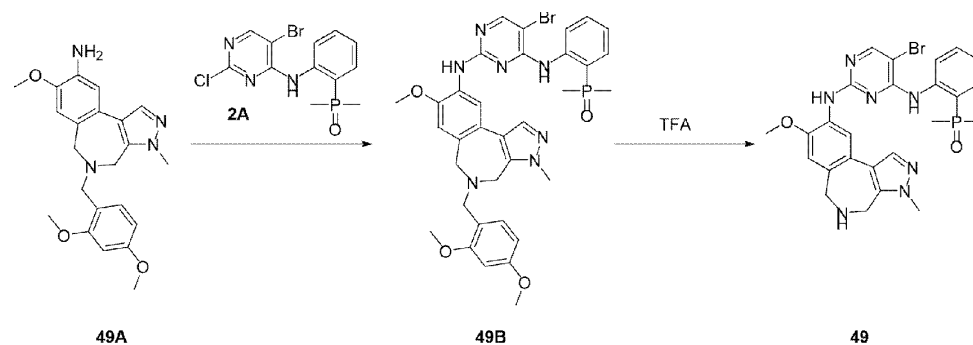
MS (ESI, m/z): 409.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 49A:

根据实施例 11 中 **9A-4** 制备化合物 **11A-1** 的方法, 将原料替换为 **49A-1** (250 mg, 0.61 mmol), 制备得到 212 mg 化合物 **49A**。

MS (ESI, m/z): 395.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 49 的制备



化合物 49B:

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **49A** (100 mg, 0.25 mmol) 和 **2A** (91 mg, 0.25 mmol), 制备得到 117 mg 化合物 **49B**。

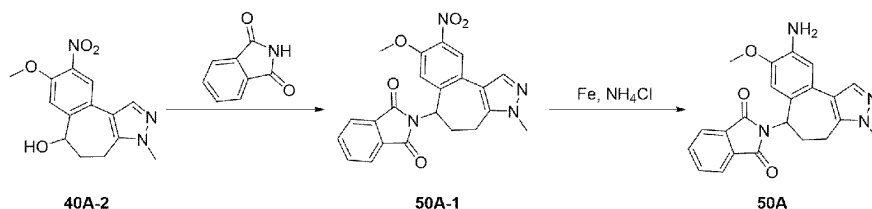
MS (ESI, m/z): 718.1, 720.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 49:

根据实施例 37 中 **34** 制备化合物 **37** 的方法, 将原料替换为 **49B** (100 mg, 0.14 mmol), 制备得到 26 mg 化合物 **49**。

MS (ESI, m/z): 568.1.1, 570.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.60 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (dd, $J = 8.7, 4.5$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。

实施例 50:**中间体 50A 的制备****化合物 50A-1:**

在氮气条件下, 将化合物 **40A-2** (150 mg, 0.52 mmol) 和三苯基膦 (204 mg, 0.78 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中。随后在 0 °C 条件下, 向反应液中加入偶氮二甲酸二乙酯 (135 mg, 0.78 mmol)。将反应体系升至室温并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 得到 70 mg 化合物 **50A-1**。

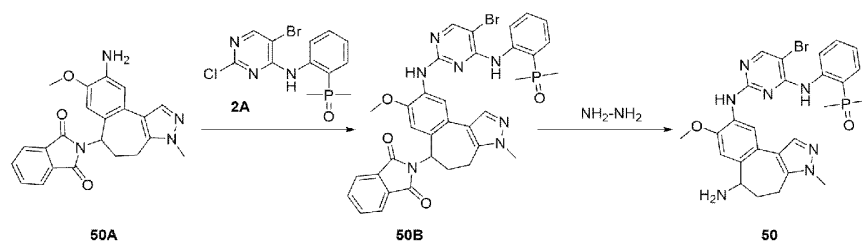
MS (ESI, m/z): 419.0 $[M + 1]^+$ 。

中间体 50A:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法, 将原料替换为 **50A-1** (65 mg, 0.16 mmol), 制备得到 56 mg 化合物 **50A**。

MS (ESI, m/z): 389.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 50 的制备

**化合物 50B:**

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **50A** (56 mg, 0.14 mmol) 和 **2A** (52 mg, 0.14 mmol), 制备得到 38 mg 化合物 **50B**。

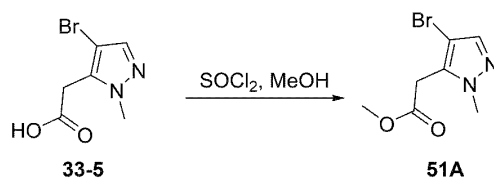
MS (ESI, m/z): 712.1, 714.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 50:

将化合物 **50B** (38 mg, 0.05 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中。随后向反应液中加入水合肼 (27 mg, 0.54 mmol) 并继续在室温搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液减压浓缩。所得残余物经 C18 反相柱纯化。纯化条件: 色谱柱 40 g C18 反相柱; 流动相水 (含 0.1% 甲酸) 和乙腈; 流速 35 mL/分钟; 梯度在 25 分钟内, 乙腈从 15% 升到 55%; 检测波长 254 nm。收集产品, 减压冻干, 得到 8 mg 化合物 **50**。

MS (ESI, m/z): 582.1, 584.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.53 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.91 (br s, 2H), 2.22 (br s, 2H), 2.24 (br s, 2H), 1.88 (s, 3H)。

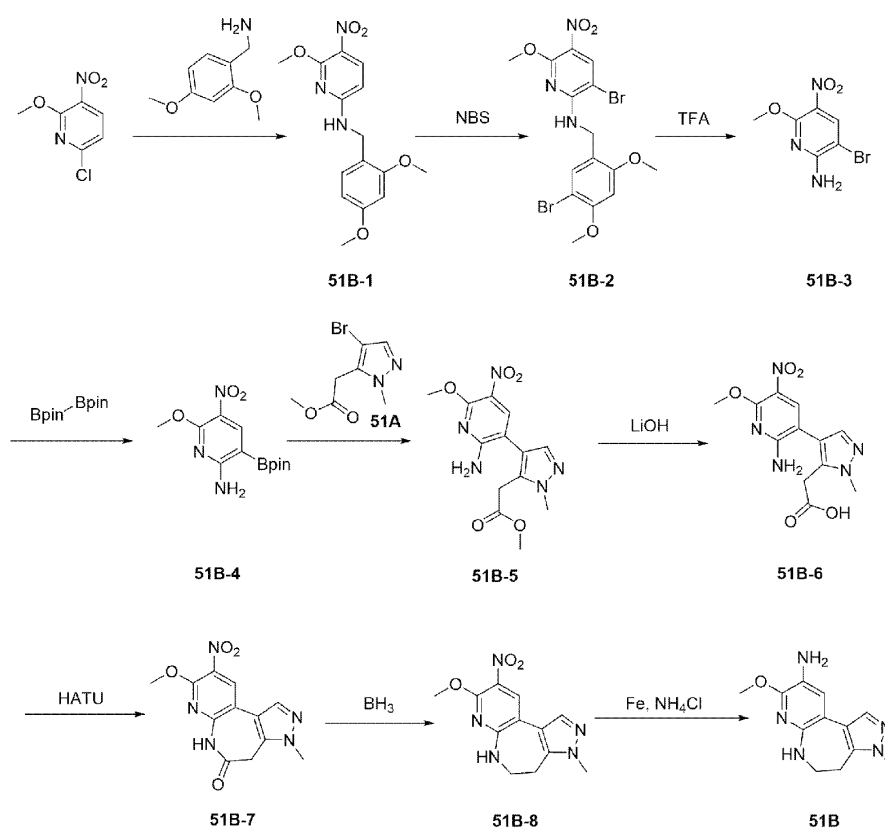
实施例 51:**中间体 51A 的制备**

将化合物 **33-5** (4.9 g, 22.37 mmol) 溶于甲醇 (50 mL) 中。随后在 0 °C 条

件下向反应液中滴加二氯亚砷 (3.99 g, 33.56 mmol)。将反应液升至室温并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控原料消失后, 将反应液减压浓缩并加入水 (50 mL)。在 0 °C 条件下用氢氧化钠 (1 N) 调节其 pH 到 7。混合液用二氯甲烷 (50 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (50 mL × 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到 4.4 g 化合物 **51A**。

MS (ESI) M/Z: 233.1, 235.1 $[M + H]^+$ 。

中间体 51B 的制备



化合物 51B-1:

将化合物 2-甲氧基-3-硝基-6-氯吡啶 (5 g, 26.5 mmol) 和 2,4-二甲氧基苯甲胺 (4.43 g, 26.5 mmol) 溶于乙腈 (50 mL) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (25 mL) 中。随后向反应液中加入三乙胺 (2.68 g, 26.5 mmol) 并继续在室温搅拌 5 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入水 (200 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯

(100 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (80 mL × 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到 6 g 化合物 **51B-1**。

MS (ESI) M/Z: 320.1 [M + H]⁺。

化合物 **51B-2**:

将化合物 **51B-1** (6 g, 18.79 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中。随后向反应液中加入 *N*-溴代琥珀酰亚胺 (6.69 g, 37.58 mmol) 并继续在室温搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入水 (300 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (300 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (200 mL × 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到 7 g 化合物 **51B-2**。

MS (ESI) M/Z: 475.9, 477.9, 479.9 [M + H]⁺。

化合物 **51B-3**:

根据实施例 37 中 **34** 制备化合物 **37** 的方法, 将原料替换为 **51B-2** (6.5 g, 13.63 mmol), 制备得到 3 g 化合物 **51B-3**。

MS (ESI, m/z): 248.1, 250.1 [M + H]⁺。

化合物 **51B-4**:

根据实施例 1 中 **1A-1** 制备化合物 **1A** 的方法, 将原料替换为 **51B-3** (3 g, 12.1 mmol), 制备得到 1.5 g 化合物 **51B-4**。

MS (ESI, m/z): 296.1 [M + H]⁺。

化合物 **51B-5**:

在氮气条件下, 将化合物 **51B-4** (1 g, 3.39 mmol)、**51A** (658 mg, 2.82 mmol)、甲磺酸 (三-叔丁基膦基) (2'-氨基-1, 1'-联苯-2-基) 钯 (II) (162 mg, 0.28 mmol)、四氟硼酸三叔丁基膦 (82 mg, 0.28 mmol) 和磷酸钾 (1199 mg, 5.65 mmol) 溶于二氧六环和 (20 mL) 和水 (0.2 mL) 的混合溶剂中。将反应体系加热至 60 °C 并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 所得残

余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 1/3）得到 760 mg 化合物 **51B-5**。

MS (ESI) M/Z: 322.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 51B-6:

将化合物 **51B-5** (260 mg, 0.81 mmol) 溶于四氢呋喃 (4 mL)、甲醇 (2 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶剂中。向反应液中加入氢氧化锂 (39 mg, 1.62 mmol) 并继续在室温搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后，将反应液减压浓缩并用 1N 盐酸调节其 pH 到 3。混合液用乙酸乙酯 (20 mL × 3 次) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (20 mL × 3 次) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。得到 170 mg 粗品化合物 **51B-6**。

MS (ESI) M/Z: 308.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 51B-7:

将化合物 **51B-6** (400 mg, 1.3 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中。向反应液中加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (594 mg, 1.56 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (505 mg, 3.91 mmol) 并在室温继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后，向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (20 mL × 3 次) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (20 mL × 3 次) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。得到 300 mg 粗品化合物 **51B-7**。

MS (ESI) M/Z: 290.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 51B-8:

根据实施例 11 中 **9A-4** 制备化合物 **11A-1** 的方法，将原料替换为 **51B-7** (170 mg, 0.59 mmol)，制备得到 140 mg 化合物 **51B-8**。

MS (ESI, m/z): 276.1 $[M + H]^+$ 。

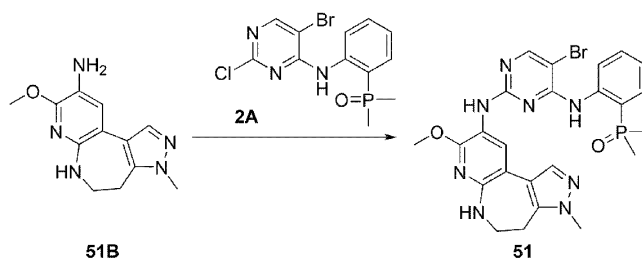
化合物 51B:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法，将原料替换为 **51B-8** (140 mg,

0.51 mmol), 制备得到 53 mg 化合物 **51B**。

MS (ESI, m/z): 246.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 **51** 的制备



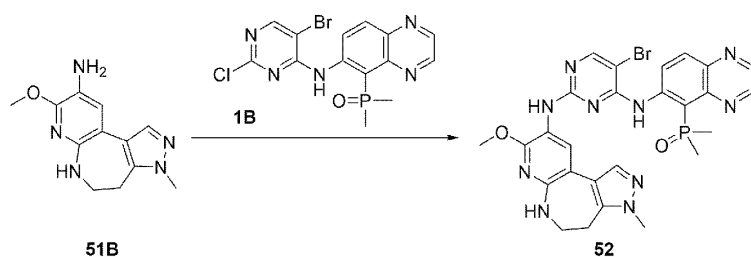
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **51B** (57 mg, 0.23 mmol) 和 **2A** (84 mg, 0.23 mmol), 制备得到 14 mg 化合物 **51**。

MS (ESI, m/z): 569.1, 571.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.59 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (dd, $J = 8.4, 4.5$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.39-7.19 (m, 4H), 7.06-7.01 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.48 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。

实施例 52:

化合物 **52** 的制备



根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **51B** (80 mg, 0.33 mmol), 制备得到 25 mg 化合物 **52**。

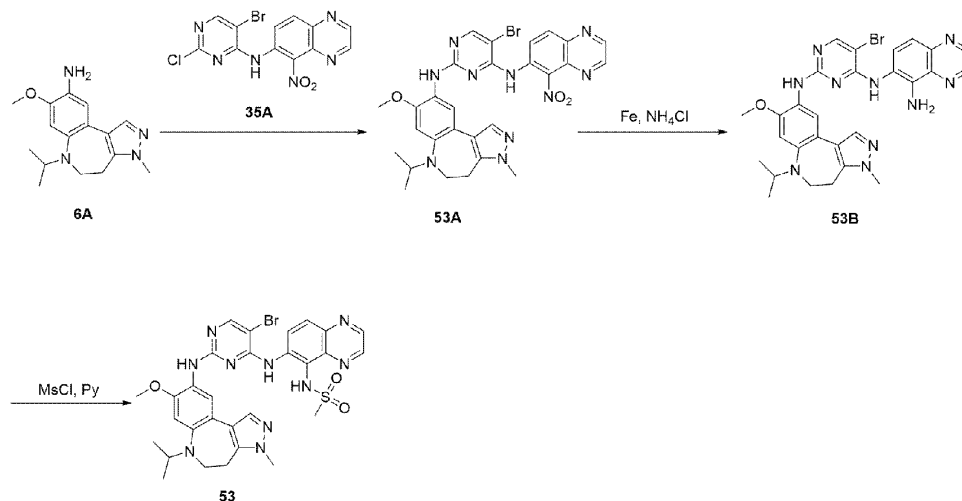
MS (ESI, m/z): 621.1, 623.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.52 (s, 1H), 8.88 (dd, $J = 9.6, 4.2$ Hz, 1H), 8.72 – 8.69 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.74

(s, 3H), 3.51 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

实施例 53:

化合物 53 的制备



化合物 53A:

将化合物 **6A** (2.7 g, 9.43 mmol) 和 **35A** (3.6 g, 9.43 mmol) 溶于 *N*-甲基吡咯烷酮 (30 mL) 中。随后, 向上述反应液中加入甲烷磺酸 (2.72 g, 28.28 mmol)。将反应体系加热至 95 °C 并继续搅拌 3 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并经反相 C18 柱纯化。纯化条件: 色谱柱 330 g C18 反相柱; 流动相水 (含 0.1% 甲酸) 和乙腈; 流速 70 mL/分钟; 梯度在 20 分钟内, 乙腈从 10% 升到 50%; 检测波长 254 nm。收集产品, 减压浓缩, 得到 3.4 g 化合物 **53A**。

MS (ESI, m/z): 631.2, 633.2 [$M + H$]⁺。

化合物 53B:

将化合物 **53A** (3.4 g, 5.38 mmol) 溶于乙醇 (40 mL) 和水 (8 mL) 的混合溶剂中。随后, 向上述反应液中加入铁粉 (1.50 g, 26.92 mmol) 和氯化铵 (0.86 g, 16.15 mmol) 并将反应体系加热至 80 °C 并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1), 得到 2.8 g 化合物 **53B**。

MS (ESI, m/z): 601.2, 603.2 [$M + H$]⁺。

化合物 53:

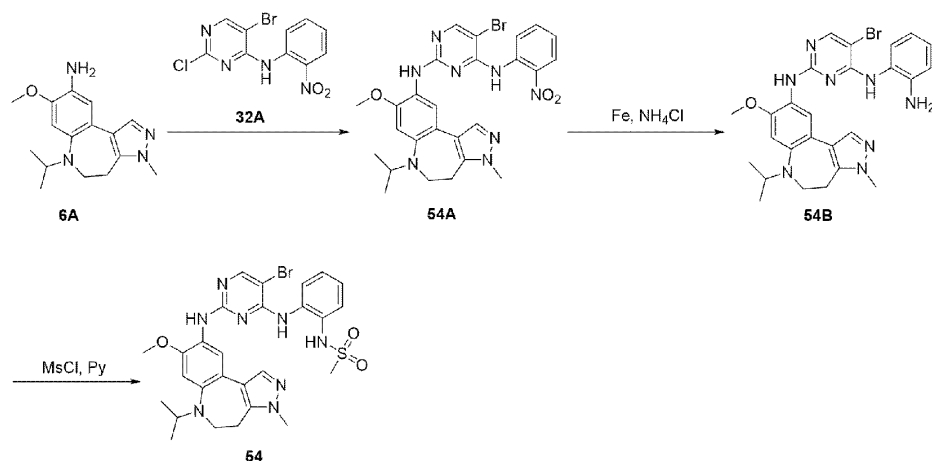
在 0 °C 条件下, 将化合物 **53B** (2.8 g, 4.66 mmol) 溶于吡啶 (20 mL) 中。随后向反应液中加入甲烷磺酰氯 (1.07 g, 9.31 mmol)。将反应体系加热至 50 °C 并继续搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并加入水 (3 mL) 淬灭后, 将反应液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10/1), 所得粗产品经 C18 反相柱纯化。纯化条件: 色谱柱 330 g C18 反相柱; 流动相, 水 (含 0.1% 甲酸) 和乙腈; 流速, 70 mL/分钟; 梯度, 在 30 分钟内, 乙腈从 5% 升到 60%; 检测波长, 254 nm。收集产品, 减压冻干, 得到 2.2 g 化合物 **53**。

MS (ESI, m/z): 679.2, 681.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (s, 1H), 8.84-8.79 (m, 2H), 8.60 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.30 (br s, 2H), 2.95 (br s, 5H), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.89 (br s, 1H), 8.94 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.22 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)。

实施例 54:**化合物 54 的制备**



化合物 54A:

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **6A** (130 mg, 0.46 mmol) 和 **32A** (150 mg, 0.46 mmol), 制备得到 110 mg 化合物 **54A**。

MS (ESI, *m/z*): 579.3, 581.3 [*M* + *H*]⁺。

化合物 54B:

根据实施例 1 中间体 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **54A** (100 mg, 0.17 mmol), 制备得到 89 mg 化合物 **54B**。

MS (ESI, *m/z*): 549.3, 551.3 [*M* + *H*]⁺。

化合物 54:

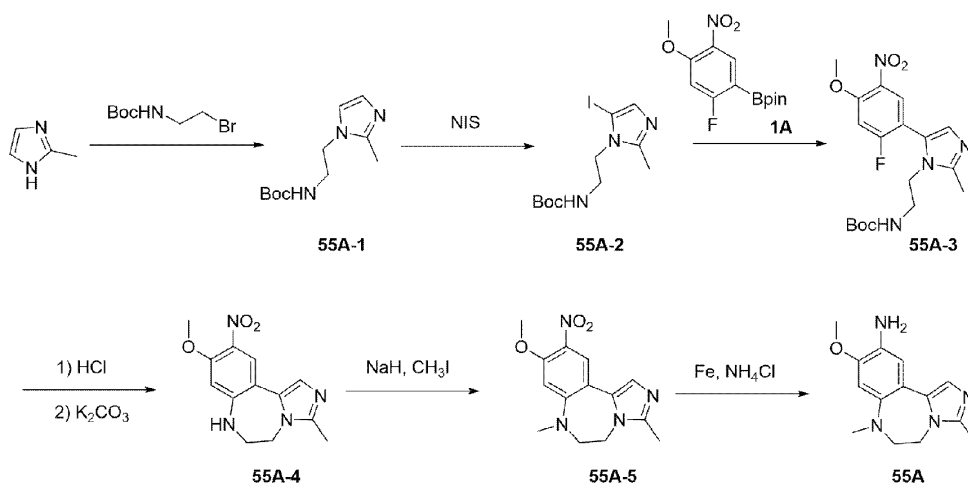
根据实施例 32 中间体 **32C** 制备 **32** 的方法, 将原料替换为 **54B** (80 mg, 0.15 mmol), 制备得到 47 mg 化合物 **54**。

MS (ESI, *m/z*): 627.2, 629.2 [*M* + *H*]⁺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 3.92-3.67 (m, 7H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 5H), 1.31 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

实施例 55:

中间体 55A 的制备



化合物 55A-1:

将 2-甲基咪唑 (3 g, 36.5 mmol) 和无水碳酸钾 (10.1 g, 73.1 mmol) 溶于乙腈 (25 mL) 中。随后向反应液中加入 *N*-叔丁氧羰基-溴乙胺 (8.2 g, 36.5 mmol)。将反应体系加热至 70 °C 并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩。所得残余物经反相 C18 柱纯化, 纯化条件如下: 色谱柱 120 g C18 反相柱; 流动相水 (含 10 mM 碳酸氢铵) 和乙腈; 流速 60 mL/分钟; 梯度在 30 分钟内, 乙腈从 30% 升到 80%; 检测波长 220 nm。收集产品, 减压冻干, 得到 1.7 g 化合物 **55A-1**。

MS (ESI) M/Z : 226.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 55A-2:

将化合物 **55A-1** (2.5 g, 11.1 mmol) 溶于乙腈 (50 mL) 中。随后向反应液中加入 *N*-碘代丁二酰亚胺 (3.8 g, 16.7 mmol)。将反应液用微波反应仪加热至 120 °C 并继续搅拌 4 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩。所得残余物经反相 C18 柱纯化, 纯化条件如下: 色谱柱 120 g C18 反相柱; 流动相水 (含 10 mM 碳酸氢铵) 和乙腈; 流速 60 mL/分钟; 梯度在 30 分钟内, 乙腈从 30% 升到 80%; 检测波长 220 nm。收集产品, 减压冻干, 得到 1.1 g 化合物 **55A-2**。

MS (ESI) M/Z : 352.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 55A-3:

将化合物 **55A-2** (900 mg, 2.56 mmol)、**1A** (990 mg, 3.33 mmol) 和无水碳

酸钾 (708 mg, 5.13 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (8 mL) 和水 (2 mL) 中。随后向反应液中加入 1, 1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯合钯 (167 mg, 0.26 mmol)。将反应体系加热至 80 °C 并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并加入水 (10 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (30 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (30 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 1) 得到 300 mg 化合物 **55A-3**。

MS (ESI) M/Z: 395.2 [M + H]⁺。

化合物 55A-4:

根据实施例 42 中 **42A-6** 制备化合物 **42A-7** 的方法, 将原料替换为 **55A-3** (270 mg, 0.68 mmol), 制备得到 130 mg 化合物 **55A-4**。

MS (ESI, m/z): 274.8 [M + H]⁺。

化合物 55A-5:

根据实施例 8 中 **8A-8** 制备化合物 **8A-9** 的方法, 将原料替换为 **55A-4** (130 mg, 0.47 mmol), 制备得到 90 mg 化合物 **55A-5**。

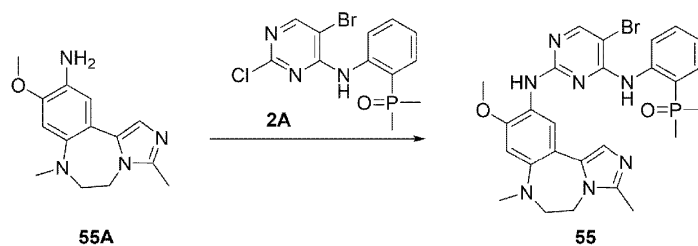
MS (ESI, m/z): 289.1 [M + H]⁺。

中间体 55A:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法, 将原料替换为 **55A-5** (90 mg, 0.31 mmol), 制备得到 70 mg 化合物 **55A**。

MS (ESI, m/z): 259.2 [M + H]⁺。

化合物 55 的制备



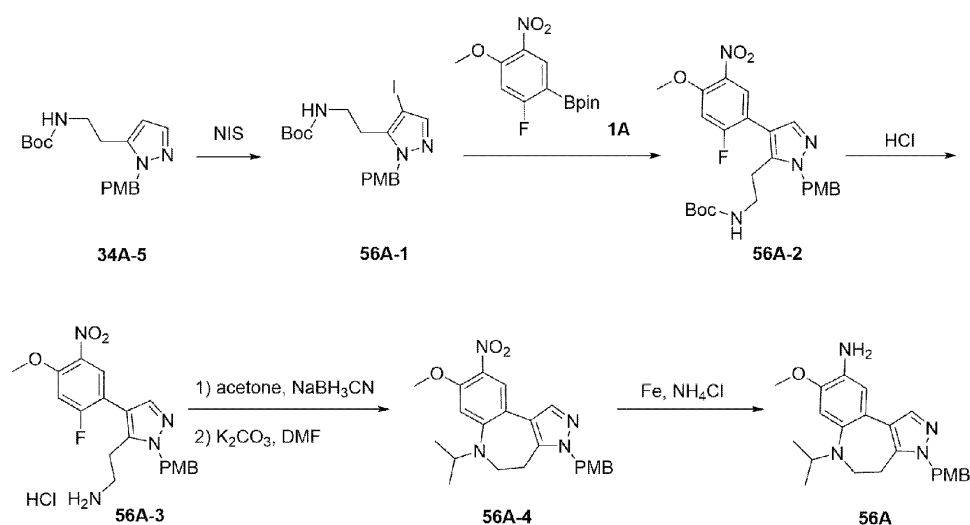
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **55A** (72 mg, 0.28 mmol) 和 **2A** (101 mg, 0.28 mmol), 制备得到 37 mg 化合物 **55**。

MS (ESI, m/z): 582.0, 584.0 [M + H]⁺。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.91 (s, 1H), 8.34-8.30 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.03 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.41 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.75 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H)。

实施例 56:

中间体 56A 的制备



化合物 56A-1:

根据实施例 1 中 **1C-5** 制备化合物 **1C-6** 的方法, 将原料替换为 **34A-5** (10 g, 30.2 mmol), 制备得到 12.5 g 化合物 **56A-1**。

MS (ESI, m/z): 458.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 56A-2:

根据实施例 1 中 **1C-6** 制备化合物 **1C-7** 的方法, 将原料替换为 **56A-1** (12.1 g, 26.5 mmol), 制备得到 10 g 化合物 **56A-2**。

MS (ESI, m/z): 501.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 56A-3:

根据实施例 1 中 **1C-8** 制备化合物 **1C-9** 的方法, 将原料替换为 **56A-2** (3 g, 6.0 mmol), 制备得到 2.4 g 化合物 **56A-3**。

MS (ESI, m/z): 401.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 56A-4:

将化合物 **56A-3** (2.4 g, 6.0 mmol) 和丙酮 (0.7 g, 12.0 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中。随后向反应液中加入无水乙酸钠 (1.5 g, 18.0 mmol) 并继续在室温搅拌 30 分钟。随后向反应液中加入冰醋酸 (0.72 g, 12.0 mmol) 和氰基硼氢化钠 (0.75 g, 12.0 mmol)。该反应体系在室温继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液减压浓缩。将所得残余物溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 随后向反应液中加入无水碳酸钾 (4.2 g, 30.5 mmol)。将反应体系加热至 110 °C 并继续搅拌 4 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并加入水 (150 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (100 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (80 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 1) 得到 2.12 g 化合物 **56A-4**。

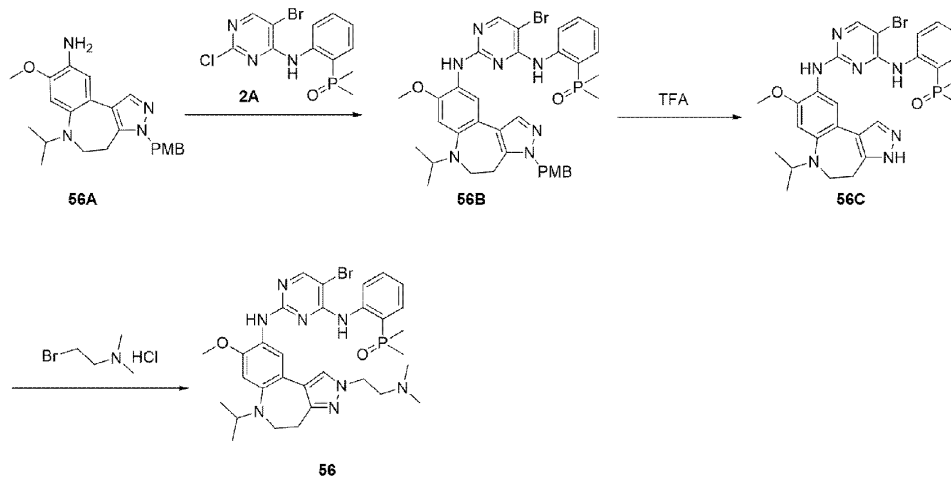
MS (ESI) M/Z : 423.2 $[M + H]^+$ 。

中间体 **56A**:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法, 将原料替换为 **56A-4** (2.12 g, 5.02 mmol), 制备得到 1.67 g 化合物 **56A**。

MS (ESI, m/z): 393.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 **56** 的制备



化合物 **56B**:

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **55A** (2.4 g, 6.12 mmol) 和 **2A** (1.98 g, 5.5 mmol), 制备得到 2.88 g 化合物 **56B**。

MS (ESI, m/z): 716.3, 718.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 56C:

根据实施例 37 中 **34** 备化合物 **37** 的方法, 将原料替换为 **56B** (2.88 g, 4.02 mmol), 制备得到 1.2 g 化合物 **56C**。

MS (ESI, m/z): 596.2, 598.2 $[M + H]^+$ 。

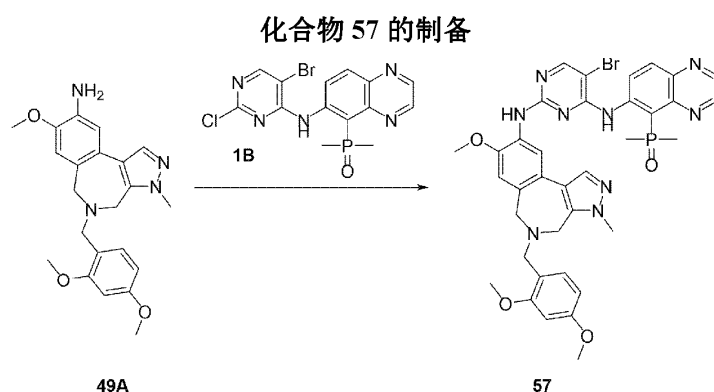
化合物 56:

将化合物 **56C** (100 mg, 0.17 mmol) 和无水碳酸钾 (232 mg, 1.68 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 随后向反应液中加入 2-溴-*N,N*-二甲基乙胺氢溴酸盐 (195 mg, 0.84 mmol)。将反应体系加热至 120 °C 并继续搅拌 2 天。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并经高压制备, 制备条件: 制备柱 XSelect CSH Prep C18 OBD column, 19 x 250 mm, 5 μ m; 流动相 A 水 (0.1% 甲酸), 流动相 B 乙腈; 流速 25 mL/min; 梯度 25% B 到 70% B in 25 min; 检测波长 254/220 nm。收集产品, 减压冻干, 得到 3 mg 化合物 **56**。

MS (ESI, m/z): 667.2, 669.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.58 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29-7.19 (m, 3H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.28-4.26 (m, 2H), 3.93-3.89 (m, 4H), 3.33-3.30 (m, 2H), 3.02-2.96 (m, 4H), 2.41 (s, 6H), 1.86 (d, $J = 13.2$ Hz, 6H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)。

实施例 57:



化合物 57:

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **49A** (100 mg,

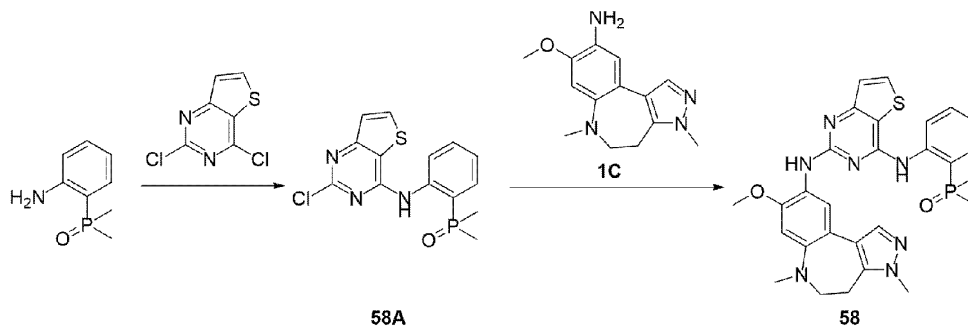
0.25 mmol), 制备得到 133 mg 化合物 **57**。

MS (ESI, m/z): 770.3, 772.3 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.56 (s, 1H), 8.95 (dd, $J = 9.6$ Hz, 4.2 Hz, 1H), 8.73-8.70 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.51-6.45 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

实施例 58:

化合物 58 的制备



化合物 58A:

将化合物 2-(二甲基亚膦酰基)苯胺 (1.37 g, 8.1 mmol) 和 2,4-二氯噻吩[3,2-d]嘧啶 (1.99 g, 9.72 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 随后向反应液中加入二异丙基乙胺 (2.09 g, 16.2 mmol)。将反应体系加热至 110 °C 并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并加入水 (100 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (80 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (80 mL $\times$ 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 2 / 1) 得到 1.82 g 化合物 **58A**。

MS (ESI) M/Z : 338.1, 340.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 58:

在氮气氛围下, 将化合物 **58A** (100 mg, 0.3 mmol)、**1C** (76 mg, 0.3 mmol) 和无水碳酸钾 (82 mg, 0.59 mmol) 溶于叔丁醇 (3 mL) 中。随后向反应液中加入

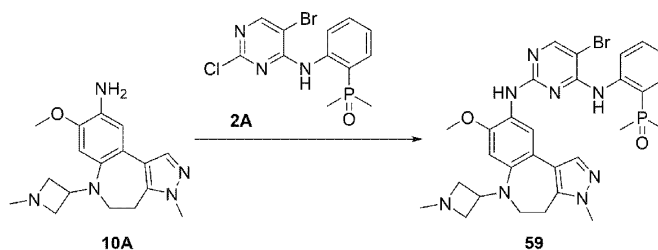
入三(二亚苄基丙酮)二钯 (27 mg, 0.03 mmol) 和 2-二环己基磷-2', 4', 6'-三异丙基联苯 (21 mg, 0.04 mmol)。将反应体系加热至 110 °C 并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 103 mg 化合物 **58**。

MS (ESI) M/Z: 560.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.38 (s, 1H), 8.96-8.87 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.71 (m, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.32 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.10-3.03 (m, 5H), 1.90 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)。

实施例 59:

化合物 59 的制备



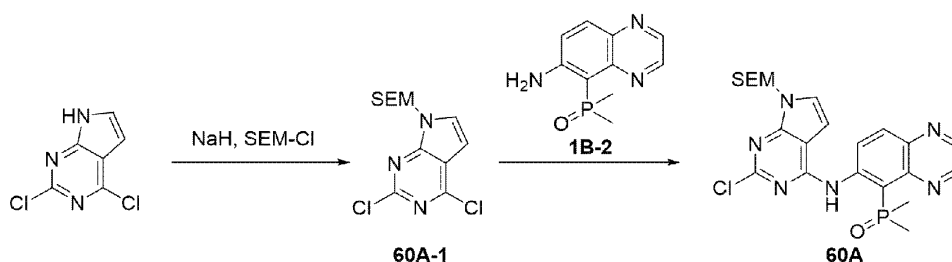
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **10A** (71 mg, 0.23 mmol) 和 **2A** (65 mg, 0.18 mmol), 制备得到 12 mg 化合物 **59**。

MS (ESI, m/z): 637.2, 639.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.59 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50-8.41 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.08-6.99 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.54 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.45 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.28 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。

实施例 60:

中间体 60A 的制备



化合物 60A-1:

在氮气氛围和 0 °C 条件下, 将氢化钠 (60%, 0.69 g, 17.25 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (25 mL) 中, 随后向反应液中分批加入 2,4-二氯-7*H*-吡咯[2,3-*d*]嘧啶 (2.5 g, 13.3 mmol) 并继续在该温度下搅拌 10 分钟。随后向反应液中加入 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯 (2.88 g, 17.29 mmol) 并继续在该温度下搅拌 10 分钟后, 将反应体系升至室温并继续搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入水 (100 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (80 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (80 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=5/1) 得到 3.9 g 化合物 60A-1。

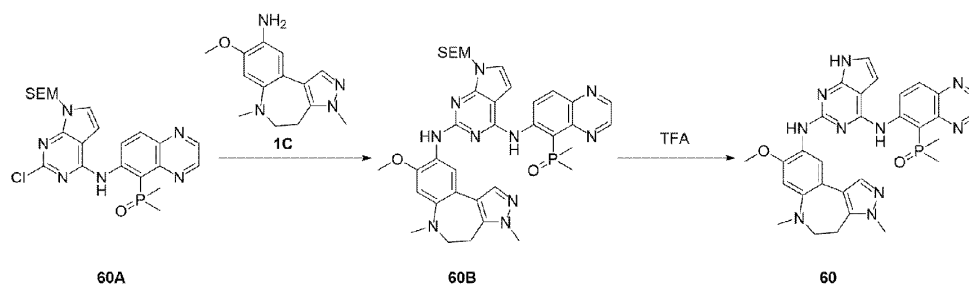
MS (ESI) *M/Z*: 318.1, 320.1 [*M* + *H*]⁺。

中间体 60A:

根据实施例 1 中 1B-2 制备化合物 1B 的方法, 将原料替换为 60A-1 (5.76 g, 18.08 mmol), 制备得到 3 g 化合物 60A。

MS (ESI, *m/z*): 503.3, 505.3 [*M* + *H*]⁺。

化合物 60 的制备



化合物 60B:

根据实施例 58 中 58A 和 1C 制备化合物 58 的方法, 将原料替换为 60A (80

mg, 0.16 mmol), 制备得到 70 mg 化合物 **60B**。

MS (ESI, m/z): 725.4 $[M + H]^+$ 。

化合物 60:

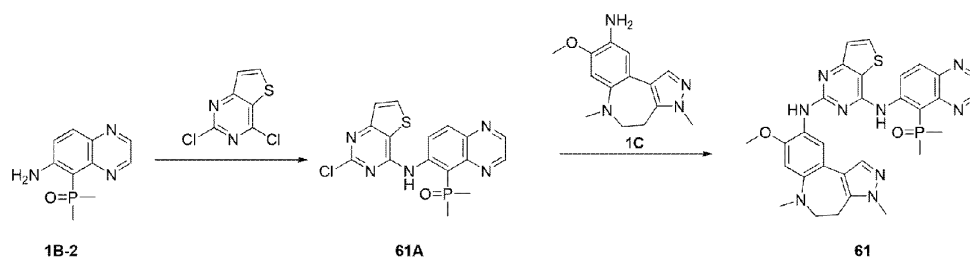
根据实施例 36 中 **36B** 制备化合物 **36** 的方法, 将原料替换为 **60B** (148 mg, 0.2 mmol), 制备得到 21 mg 化合物 **60**。

MS (ESI, m/z): 595.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 13.04 (s, 1H), 9.77 (dd, $J = 9.6, 4.2$ Hz, 1H), 8.68 (m, 4H), 7.87 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.87 (dd, $J = 3.6, 2.1$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 3.6, 2.1$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.34 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.11-3.06 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

实施例 61:

化合物 61 的制备



化合物 61A:

根据实施例 1 中 **1B-2** 制备化合物 **1B** 的方法, 将原料替换为 2,4-二氯喹啉 [3,2-d]嘧啶 (1.85 g, 9.04 mmol), 制备得到 1 g 化合物 **61A**。

MS (ESI, m/z): 390.0, 392.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 61:

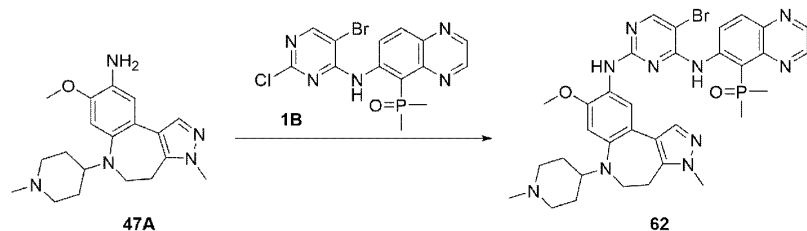
根据实施例 58 中 **58A** 和 **1C** 制备化合物 **58** 的方法, 将原料替换为 **61A** (100 mg, 0.26 mmol), 制备得到 46 mg 化合物 **61**。

MS (ESI, m/z): 612.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 13.22 (s, 1H), 9.54 (dd, $J = 9.6$ Hz, 4.2 Hz, 1H), 8.72-8.70 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.36 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.13-3.07 (m, 5H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

实施例 62:

化合物 62 的制备



化合物 62:

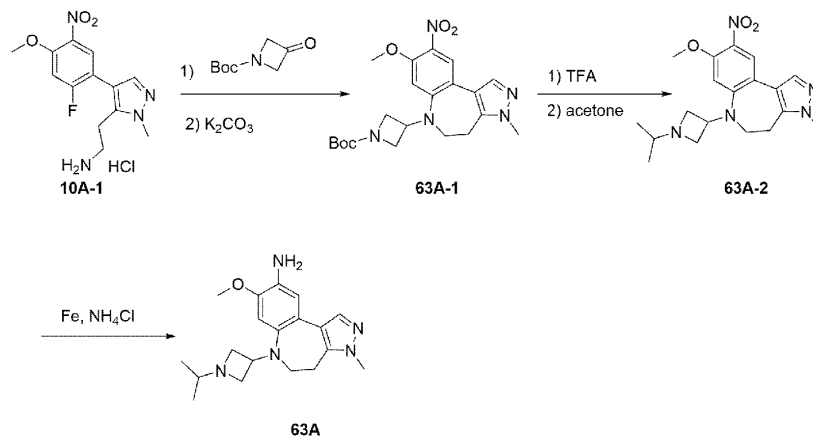
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **47A** (100 mg, 0.29 mmol) 和 **1B** (100 mg, 0.24 mmol), 制备得到 42 mg 化合物 **62**。

MS (ESI, m/z): 717.3, 719.3 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.63 (s, 1H), 8.86-8.78 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.28-3.26 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.18-2.06 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 4H)。

实施例 63:

中间体 63A 的制备



化合物 63A-1:

根据实施例 47 中 **10A-1** 制备化合物 **47A-1** 的方法, 将原料替换为 3-氧代氮杂环丁-1-羧酸叔丁酯 (2.2 g, 12.9 mmol), 制备得到 0.9 g 化合物 **63A-1**。

MS (ESI, m/z): 430.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 63A-2:

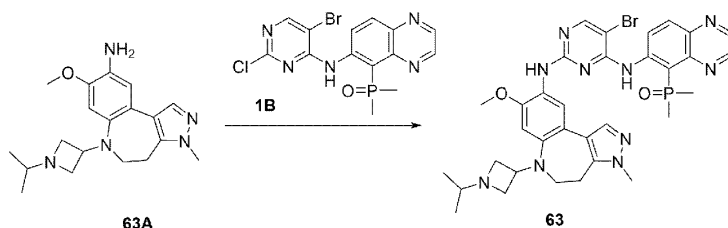
将化合物 **63A-1** (300 mg, 0.7 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 随后向反应液中加入三氟乙酸 (1 mL) 并继续在室温搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后减压浓缩。所得残余物溶于甲醇 (5 mL) 中。向反应液中加入丙酮 (203 mg, 3.49 mmol) 并继续在室温搅拌 30 分钟。向反应液中加入氰基硼氢化钠 (88 mg, 1.4 mmol) 并继续在室温搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 150 mg 化合物 **63A-2**。

MS (ESI) M/Z : 372.2 $[M + H]^+$ 。

中间体 63:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法, 将原料替换为 **63A-2** (150 mg, 0.4 mmol), 制备得到 87 g 化合物 **63A**。

MS (ESI, m/z): 342.2 $[M + H]^+$ 。

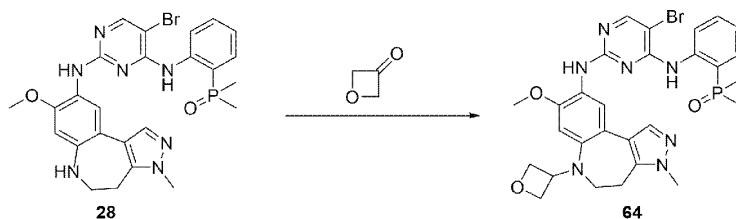
化合物 63 的制备

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **63A** (87 mg, 0.26 mmol), 制备得到 64 mg 化合物 **63**。

MS (ESI, m/z): 717.2, 719.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.50 (s, 1H), 8.87 (dd, $J = 9.2$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 4H), 3.00 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。

实施例 64:**化合物 64 的制备**



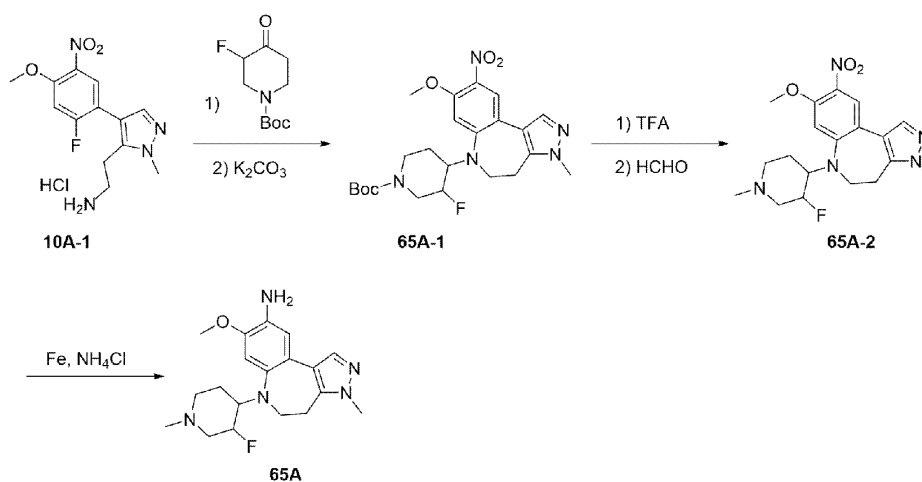
将化合物 **28** (100 mg, 0.18 mmol) 和 3-氧杂环丁酮 (63 mg, 0.88 mmol) 溶于甲醇 (3 mL) 中并在室温搅拌 30 分钟。向反应液中加入醋酸 (21 mg, 0.35 mmol) 和氰基硼氢化钠 (22 mg, 0.35 mmol)。反应体系在室温继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (30 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (30 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 64 mg 化合物 **64A**。

MS (ESI, m/z): 624.2, 626.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.67 (s, 1H), 8.50-8.40 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.96 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.86-4.76 (m, 1H), 4.71 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.37 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。

实施例 65:

中间体 65A 的制备



化合物 65A-1:

根据实施例 47 中 **10A-1** 制备化合物 **47A-1** 的方法, 将原料替换为 3-氟-4-

氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (828 mg, 3.81 mmol), 制备得到 50 mg 化合物 **65A-1**。

MS (ESI, m/z): 476.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 65A-2:

根据实施例 63 中 **63A-1** 制备化合物 **63A-2** 的方法, 将原料替换为甲醛水溶液 (40%, 200 mg, 2.67 mmol), 制备得到 200 mg 化合物 **65A-2**。

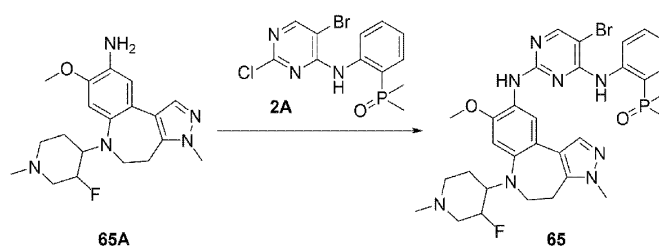
MS (ESI, m/z): 390.2 $[M + H]^+$ 。

中间体 65A:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法, 将原料替换为 **65A-2** (110 mg, 0.28 mmol), 制备得到 64 mg 化合物 **65A**。

MS (ESI, m/z): 360.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 65 的制备



根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **65A** (30 mg, 0.08 mmol) 和 **2A** (30 mg, 0.08 mmol), 制备得到 11 mg 化合物 **65**。

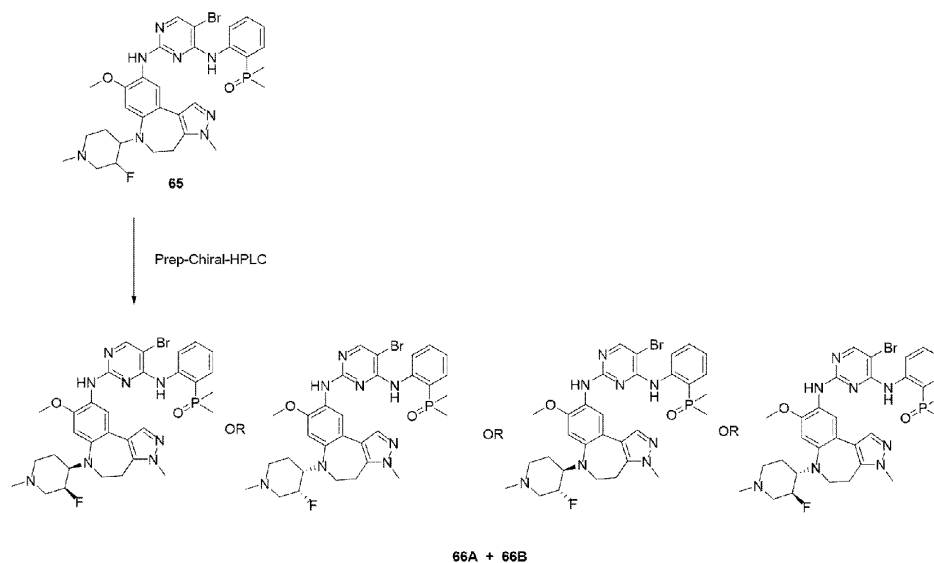
MS (ESI, m/z): 683.2, 685.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.53 (s, 1H), 8.48-8.42 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.26-7.14 (m, 2H), 7.04-7.97 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.87 (d, $J = 48.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.55-3.05 (m, 5H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.53-2.29 (m, 6H), 1.90 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.83-1.76 (m, 1H)。

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -196.73。

实施例 66:

化合物 66A 和 66B 的制备



化合物 **65** (168 mg, 0.25 mmol) 用手性柱制备分离, 制备条件: 手性柱: Lux 5 μ m Cellulose-4, 2.12 x 25 cm, 5 μ m; 流动相 A: 正己烷 (10 mM 氨甲醇溶液), 流动相 B: 乙醇; 流速: 20 mL/min; 51 分钟内 50% B 等度洗脱; 检测波长: 205/260 nm; RT₁: 22 分钟; RT₂: 34.5 分钟。收集产品, 减压冻干, 得到保留时间为 RT₁: 22 分钟的产品为 15 mg 化合物 **66A** (100% ee), 得到保留时间为 RT₂: 34.5 分钟的产品为 12 mg 化合物 **66B** (99.7% ee)。

化合物 **66A** 与 **66B** 互为对映异构体, 绝对构型未确定。

66A: MS (ESI, m/z): 683.3, 685.3 [M + H]⁺。

66B: MS (ESI, m/z): 683.2, 685.2 [M + H]⁺。

66A: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.83 (s, 1H), 8.56-8.47 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.27 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14-7.06 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.01 (d, J = 48.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.84-3.31 (m, 6H), 3.23-3.93 (m, 3H), 2.88-2.64 (m, 5H), 1.96 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。

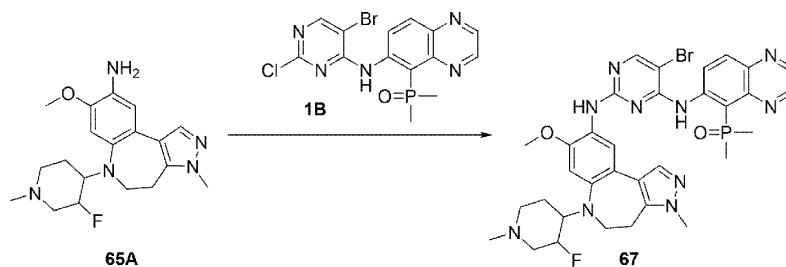
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -196.86。

66B: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.72 (s, 1H), 8.58-8.51 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.28 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.01 (d, J = 48.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.84-3.31 (m, 6H), 3.23-3.93 (m, 3H), 2.88-2.64 (m, 5H), 1.96 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -196.86。

实施例 67:

化合物 67 的制备



根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **65A** (30 mg, 0.08 mmol), 制备得到 19 mg 化合物 **67**。

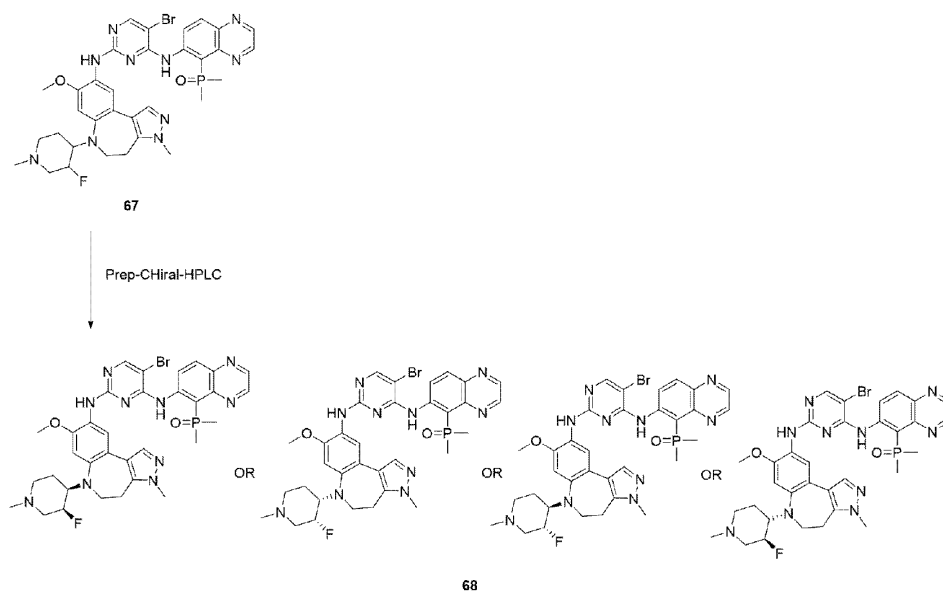
MS (ESI, m/z): 735.2, 737.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.48 (s, 1H), 8.88 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 8.73-8.69 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.89 (d, $J = 48.3$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55-3.04 (m, 5H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.54-2.28 (m, 6H), 2.18 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.14 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.81 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H)。

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -196.72。

实施例 68:

化合物 68 的制备



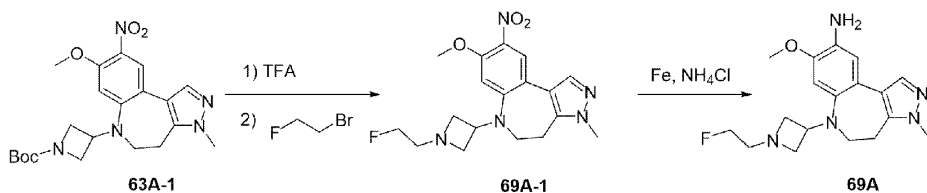
化合物 **67** (50 mg, 0.07 mmol) 用手性柱制备, 制备条件: 手性柱 CHIRALPAK IC, 2 x 25 cm, 5 μ m; 流动相 A: 正己烷: 甲基叔丁基醚 = 1: 1 (0.5% 2 M 氨甲醇溶液), 流动相 B: 乙醇; 流速: 20 mL/min; 25 分钟内 30% B 等度洗脱; 检测波长: 260/210 nm; RT: 23.47 分钟。收集产品, 减压冻干, 得到保留时间为 RT: 23.47 分钟的产品为 11 mg 化合物 **68** (分离得到四个可能对应异构体的当中一个; 100% ee)。

MS (ESI, m/z): 735.2, 737.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.51 (s, 1H), 8.89 (dd, $J = 9.3$ Hz, 5.1 Hz, 1H), 8.73-8.69 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.89 (d, $J = 49.5$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55-3.35 (m, 1H), 3.34-3.22 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.55-2.26 (m, 6H), 2.18 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.14 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.86-1.85 (m, 1H)。

实施例 69:

中间体 69A 的制备



化合物 69A-1:

将化合物 **63A-1** (250 mg, 0.58 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中。随后向反应液中加入三氟乙酸 (0.5 mL) 并继续在室温搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液减压浓缩。所得残余物溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 随后向反应液中加入无水碳酸钾 (482 mg, 3.5 mmol) 和 1-溴-2-氟乙烷 (370 mg, 2.9 mmol)。将反应体系加热至 80 °C 并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并加入水 (20 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (30 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (30 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 100 mg 化合物 **69A-1**。

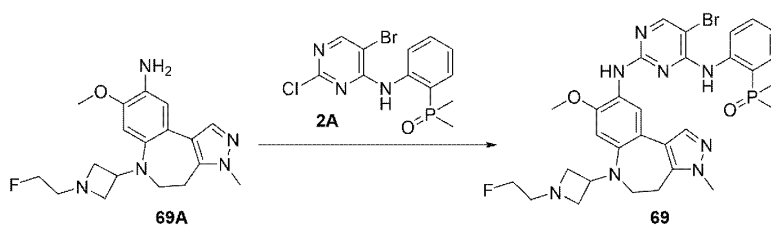
MS (ESI, *m/z*): 376.2 [*M* + *H*]⁺。

中间体 69A:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法, 将原料替换为 **69A-1** (100 mg, 0.27 mmol), 制备得到 60 mg 化合物 **69A**。

MS (ESI, *m/z*): 346.2 [*M* + *H*]⁺。

化合物 69 的制备



根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **69A** (60 mg, 0.17 mmol) 和 **2A** (52 mg, 0.15 mmol), 制备得到 20 mg 化合物 **69**。

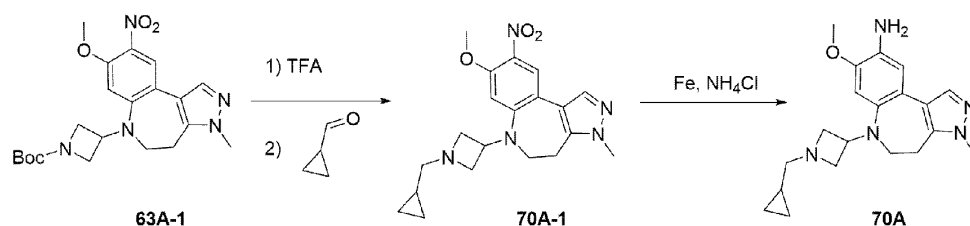
MS (ESI, *m/z*): 669.2, 671.2 [*M* + *H*]⁺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.54 (s, 1H), 8.51-8.39 (m, 2H), 8.24 (s, 1H),

7.46 (s, 1H), 8.38-7.17 (m, 3H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.70-4.62 (m, 1H), 4.55-4.44 (m, 2H), 4.19-4.07 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.31-3.21 (m, 2H), 3.11-2.92 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)。

实施例 70:

中间体 70A 的制备



化合物 70A-1:

根据实施例 63 中 **63A-1** 制备化合物 **63A-2** 的方法, 将原料替换为环丙甲醛 (230 mg, 3.3 mmol), 制备得到 430 mg 化合物 **70A-1**。

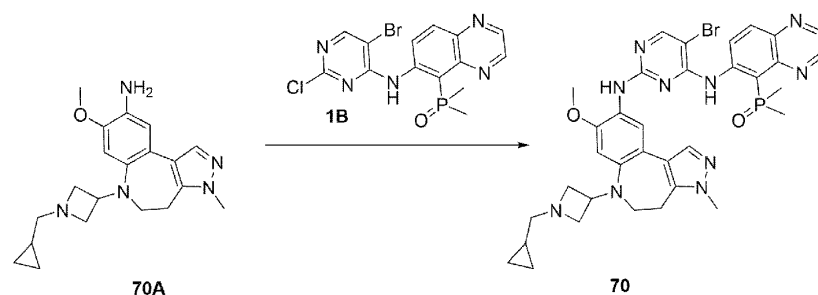
MS (ESI, m/z): 384.2 $[M + H]^+$ 。

中间体 70A:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法, 将原料替换为 **70A-1** (150 mg, 0.39 mmol), 制备得到 120 mg 化合物 **70A**。

MS (ESI, m/z): 354.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 70 的制备



根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **70A** (120 mg, 0.34 mmol), 制备得到 55 mg 化合物 **69**。

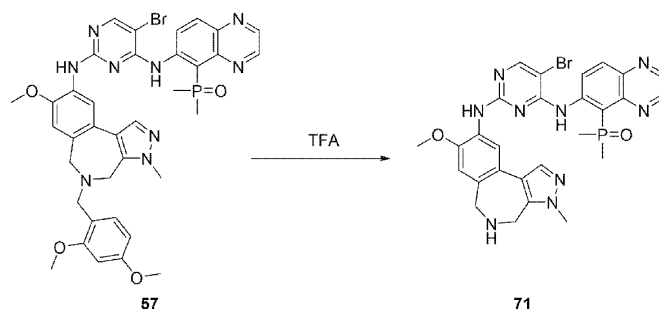
MS (ESI, m/z): 729.2, 731.2 $[M + H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 12.52 (s, 1H), 8.88 (dd, $J = 9.6$ Hz, 4.2 Hz, 1H), 8.73-8.69 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H),

7.00 (s, 1 H), 6.27 (s, 1H), 4.65-4.53 (m, 1H), 4.37-4.29 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 0.982-0.840 (m, 1H), 0.625-0.542 (m, 2H), 0.267-0.194 (m, 2H)。

实施例 71:

化合物 71 的制备



化合物 71:

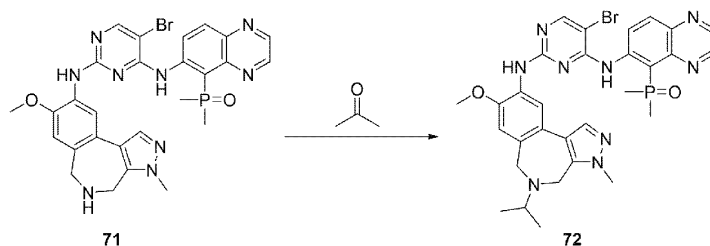
根据实施例 37 中 **34** 制备化合物 **37** 的方法, 将原料替换为 **57** (133 mg, 0.17 mmol), 制备得到 12 mg 化合物 **71**。

MS (ESI, m/z): 620.1.1, 622.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.53 (s, 1H), 8.88-8.83 (m, 1H), 8.74-8.70 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

实施例 72:

化合物 72 的制备



将化合物 **71** (146 mg, 0.24 mmol)、冰醋酸 (71 mg, 1.18 mmol) 和丙酮 (137 mg, 2.35 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中并继续在室温搅拌 30 分钟。随后向反应液中加入氰基硼氢化钠 (249 mg, 1.18 mmol) 并继续在室温搅拌 2 小时。LCMS

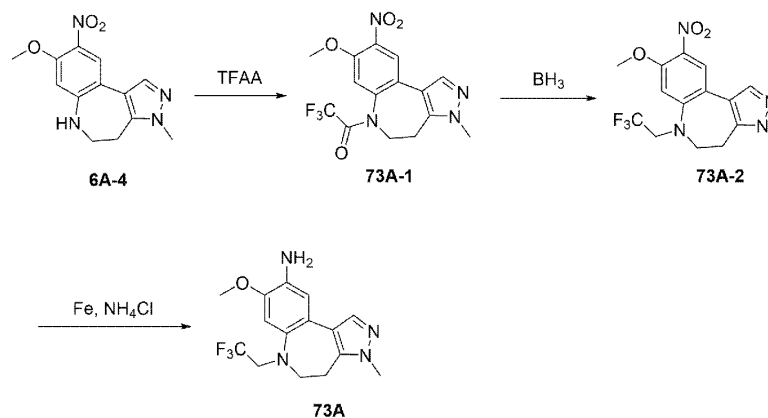
监控显示原料消失后，向反应液中加入水（10 mL）淬灭。混合液用乙酸乙酯（30 mL×3 次）萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（30 mL×3 次）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1）得到 98 mg 化合物 **72**。

MS (ESI, m/z): 662.2, 664.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.56 (s, 1H), 8.95 (dd, $J = 9.6$ Hz, 4.2 Hz, 1H), 8.73-8.70 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.95-3.92 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。

实施例 73:

中间体 73A 的制备



化合物 73A-1:

将化合物 **6A-4**（200 mg, 0.73 mmol）溶于二氯甲烷（5 mL）中，随后向反应液中加入三氟乙酸酐（766 mg, 3.65 mmol）并继续在室温搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后，将反应液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 1）得到 250 mg 化合物 **73A-1**。

MS (ESI, m/z): 371.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 73A-2:

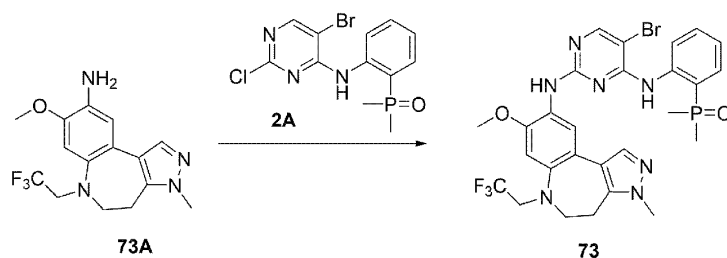
根据实施例 11 中 **9A-4** 制备化合物 **11A-1** 的方法，将原料替换为 **73A-1**（168 mg, 0.45 mmol），制备得到 93 mg 化合物 **73A-2**。

MS (ESI, m/z): 357.1 $[M + H]^+$ 。

中间体 73A:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法, 将原料替换为 **73A-2** (93 mg, 0.26 mmol), 制备得到 70 mg 化合物 **73A**。

MS (ESI, m/z): 327.2 [M + H]⁺。

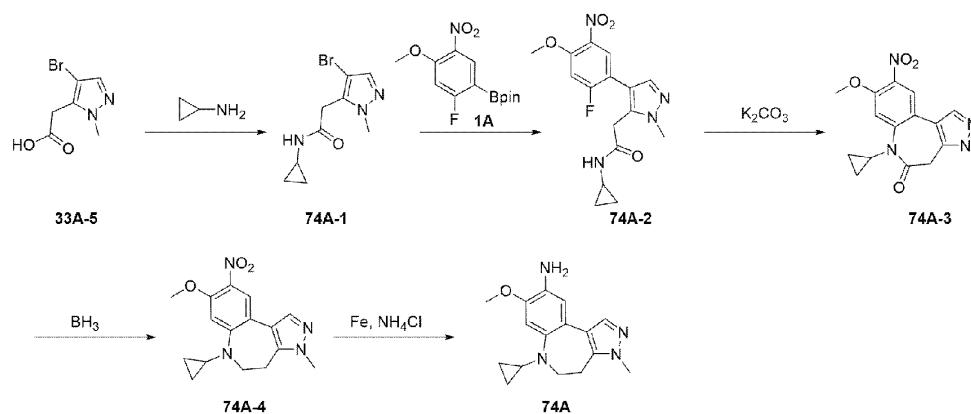
化合物 73 的制备

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **73A** (70 mg, 0.21 mmol) 和 **2A** (77 mg, 0.21 mmol), 制备得到 43 mg 化合物 **73**。

MS (ESI, m/z): 650.2, 652.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.61 (s, 1H), 8.52-8.44 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.38-7.19 (m, 3H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83-3.75 (m, 2H), 3.49 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -70.35。

实施例 74:**中间体 74A 的制备****化合物 74A-1:**

将化合物 **33A-5** (500 mg, 2.28 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 随后向反应液中加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (1042 mg, 2.74 mmol), 并继续在室温搅拌 30 分钟。向反应液中加入环丙胺 (196 mg, 3.42 mmol) 和二异丙基乙胺 (738 mg, 5.71 mmol) 并继续在室温搅拌 3 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入水 (30 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (30 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (30 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 15 / 1) 得到 500 mg 化合物 **74A-1**。

MS (ESI, *m/z*): 258.0, 260.0 [*M* + *H*]⁺。

化合物 **74A-2**:

在氮气氛围下, 将化合物 **74A-1** (700 mg, 2.71 mmol)、**1A** (967 mg, 3.25 mmol) 和无水磷酸钾 (1.1 g, 5.42 mmol) 溶于二氧六环 (10 mL) 和水 (1 mL), 随后向反应液中加入甲磺酸(三叔丁基膦基)(2-氨基-1,1-联苯-2-基)钯(II) (155 mg, 0.27 mmol) 和四氟硼酸三叔丁基膦 (79 mg, 0.27 mmol)。将反应体系加热至 50 °C 并继续搅拌 4 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 15 / 1) 得到 700 mg 化合物 **74A-2**。

MS (ESI, *m/z*): 349.2 [*M* + *H*]⁺。

化合物 **74A-3**:

将化合物 **74A-2** (680 mg, 1.95 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 随后向反应液中加入无水碳酸钾 (1079 mg, 7.81 mmol)。将反应体系加热至 100 °C 并继续搅拌 3 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并加入水 (50 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (30 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (30 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 15 / 1) 得到 230 mg 化合物 **74A-3**。

MS (ESI, *m/z*): 329.2 [*M* + *H*]⁺。

化合物 **74A-4**:

根据实施例 11 中 **9A-4** 制备化合物 **11A-1** 的方法, 将原料替换为 **74A-3** (240 mg, 0.73 mmol), 制备得到 110 mg 化合物 **74A-4**。

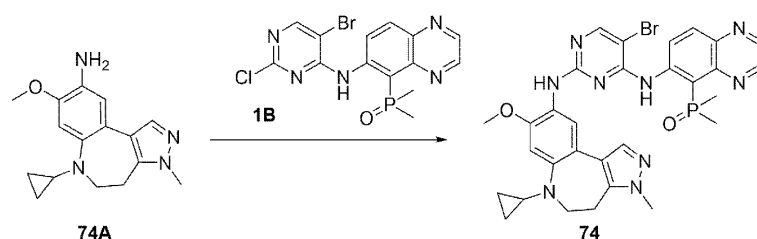
MS (ESI, m/z): 315.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 **74A**:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法, 将原料替换为 **74A-4** (110 mg, 0.35 mmol), 制备得到 80 mg 化合物 **74A**。

MS (ESI, m/z): 285.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 **74** 的制备



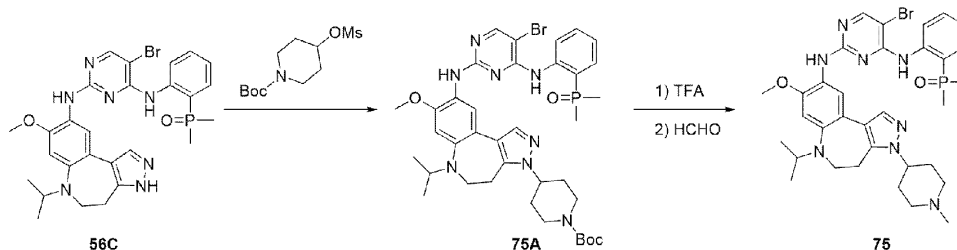
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **74A** (70 mg, 0.25 mmol), 制备得到 15 mg 化合物 **74**。

MS (ESI, m/z): 660.2, 662.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.58 (s, 1H), 8.95 (dd, $J = 9.6$ Hz, 4.2 Hz, 1H), 8.72-8.68 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.70-7.58 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.53 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 0.84-0.77 (m, 2H), 0.61-0.55 (m, 2H)。

实施例 75:

化合物 **75** 的制备



化合物 **75A**:

根据实施例 56 中 **56C** 制备化合物 **56** 的方法, 将原料替换为 4-甲烷磺酰氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (281 mg, 1.01 mmol), 制备得到 250 mg 化合物 **75A**。

MS (ESI, m/z): 779.4, 781.4 $[M + H]^+$ 。

化合物 75:

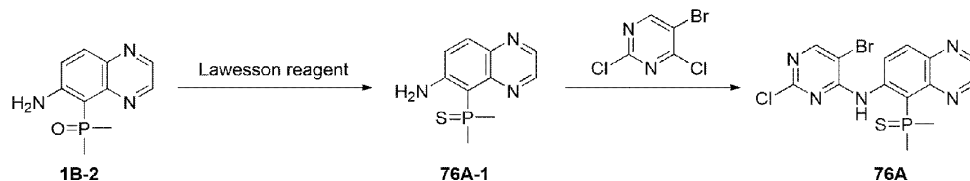
根据实施例 63 中 **63A-1** 制备化合物 **63A-2** 的方法, 将原料替换为甲醛水溶液 (37%, 177 mg, 2.18 mmol), 制备得到 7 mg 化合物 **75**。

MS (ESI, m/z): 693.4, 695.4 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.28-7.15 (m, 2H), 7.04-6.95 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.04-3.91 (m, 4H), 3.37 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.32-3.15 (m, 3H), 3.03 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.60-2.31 (m, 6H), 2.22-2.02 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)。

实施例 76:

中间体 76A 的制备



化合物 76A-1:

在氮气氛围下, 将化合物 **1B-2** (5 g, 22.81 mmol) 溶于甲苯 (125 mL), 随后向反应液中加入 lawesson reagent (劳森试剂, 18.45 g, 45.62 mmol)。将反应体系加热至 95 °C 并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 2 / 1) 得到 3 g 化合物 **76A-1**。

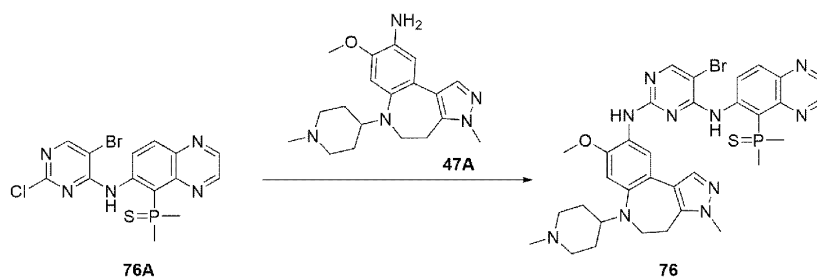
MS (ESI, m/z): 238.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 76A:

根据实施例 1 中 **1B-2** 制备化合物 **1B** 的方法, 将原料替换为 **76A-1** (3 g, 12.64 mmol), 制备得到 2 g 化合物 **76A**。

MS (ESI, m/z): 428.0, 430.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 76 的制备



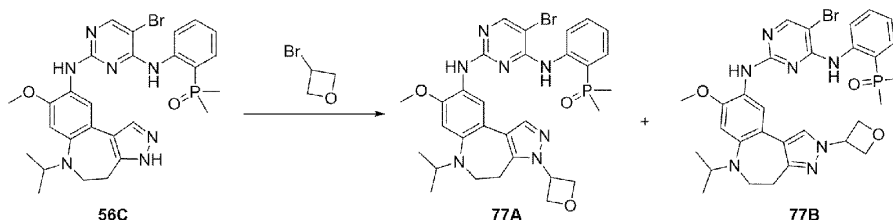
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **76A** (109 mg, 0.25 mmol) 和 **47A** (87 mg, 0.25 mmol), 制备得到 2 mg 化合物 **76**。

MS (ESI, m/z): 733.2, 735.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.72 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.23 (dd, $J = 9.6$ Hz, 4.2 Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.59-6.49 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.55-3.44 (m, 3H), 3.39 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.73-2.60 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H)。

实施例 77:

化合物 77A 和 77B 的制备



根据实施例 56 中 **56C** 制备化合物 **56** 的方法, 将原料替换为 3-溴环氧丁烷 (103 mg, 0.75 mmol), 制备得到 6 mg 化合物 **77A** 和 4 mg 化合物 **77B**。

77A: MS (ESI, m/z): 652.2, 654.2 $[M + H]^+$ 。

77B: MS (ESI, m/z): 652.2, 654.2 $[M + H]^+$ 。

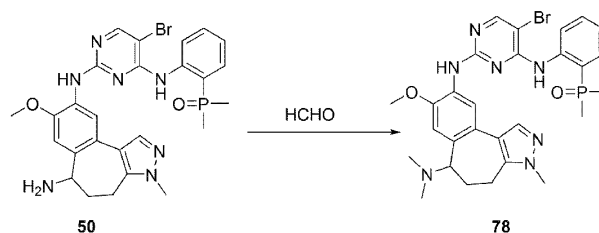
77A: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.56 (s, 1H), 8.50-8.42 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.43-5.34 (m, 1H), 5.23 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.00 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.93-3.84 (m, 4H), 3.26 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.84

(s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。

77B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.77 (s, 1H), 8.66 (dd, $J = 8.4$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.90 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.27-5.17 (m, 1H), 4.96-4.86 (m, 4H), 3.94-3.86 (m, 4H), 3.31 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)。

实施例 78:

化合物 78 的制备



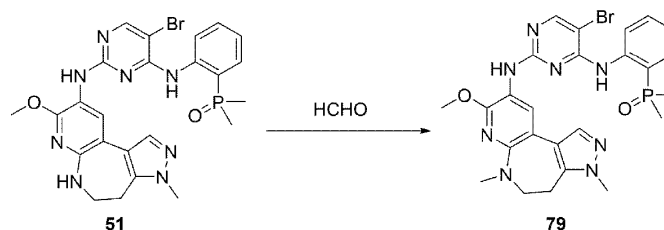
根据实施例 72 中 **71** 制备化合物 **72** 的方法, 将原料替换为化合物 **50** (40 mg, 0.07 mmol) 和多聚甲醛 (31 mg, 0.35 mmol), 制备得到 17 mg 化合物 **78**。

MS (ESI, m/z): 610.2, 612.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.57 (s, 1H), 8.39 (dd, $J = 8.8$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.97-3.90 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.18-3.05 (m, 1H), 3.04-3.94 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.52 (s, 6H), 2.42-2.31 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。

实施例 79:

化合物 79 的制备



根据实施例 72 中 **71** 制备化合物 **72** 的方法, 将原料替换为化合物 **51** (50 mg,

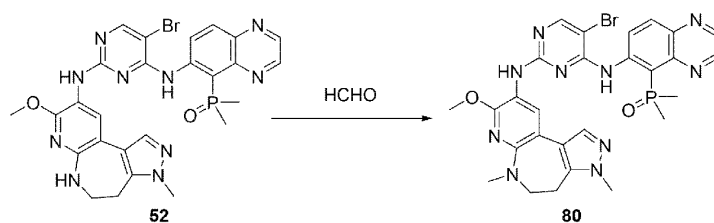
0.09 mmol) 和甲醛水溶液 (40%, 13 mg, 0.18 mmol), 制备得到 35 mg 化合物 **79**。

MS (ESI, m/z): 583.2, 585.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.69 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (dd, $J = 8.7$ Hz, 4.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.27-7.14 (m, 3H), 7.06-6.98 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.38 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.03 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.84 (s, 3H)。

实施例 80:

化合物 80 的制备



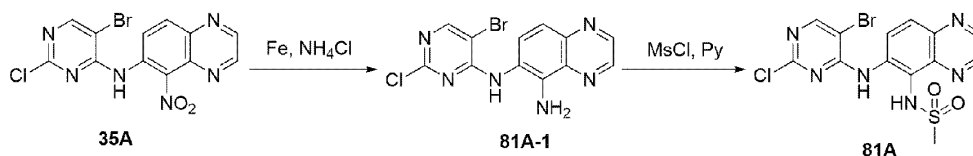
根据实施例 72 中 **71** 制备化合物 **72** 的方法, 将原料替换为化合物 **52** (100 mg, 0.16 mmol) 和甲醛水溶液 (40%, 24 mg, 0.32 mmol), 制备得到 33 mg 化合物 **80**。

MS (ESI, m/z): 635.2, 637.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.84-8.77 (m, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.33 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.03 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)。

实施例 81:

中间体 81A 的制备



化合物 81A-1:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法, 将原料替换为 **35A** (2.4 g, 6.3 mmol), 制备得到 2 g 化合物 **81A-1**。

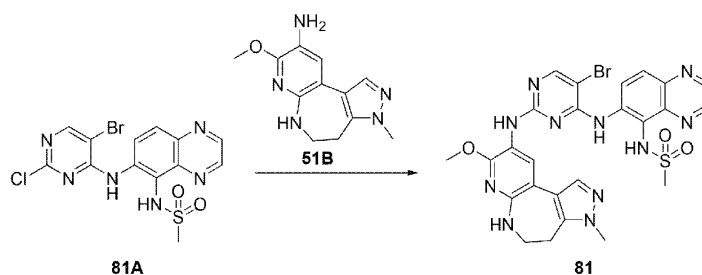
MS (ESI, m/z): 351.1, 353.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 81A:

根据实施例 32 中 **32C** 制备化合物 **32** 的方法, 将原料替换为 **81A-1** (590 mg, 1.68 mmol), 制备得到 300 mg 化合物 **81A**。

MS (ESI, m/z): 429.0, 431.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 81 的制备



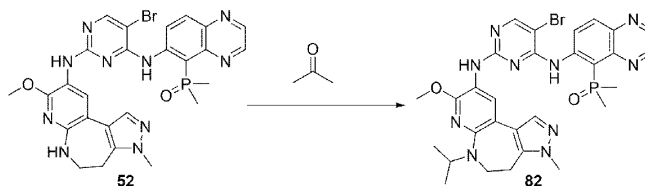
将化合物 **81A** (88 mg, 0.2 mmol)、**51B** (50 mg, 0.2 mmol) 和氯化铵 (109 mg, 2 mmol) 溶于乙醇 (2 mL) 中。将反应体系加热至 85°C 并继续搅拌 16 小时。LCMS 显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 40 mg 化合物 **81**。

MS (ESI, m/z): 638.1, 640.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.14 (s, 1H), 8.86-8.79 (m, 2H), 8.56 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.48 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.95 (s, 3H)。

实施例 82:

化合物 82 的制备



根据实施例 72 中 **71** 制备化合物 **72** 的方法, 将原料替换为化合物 **52** (85 mg, 0.14 mmol), 制备得到 20 mg 化合物 **82**。

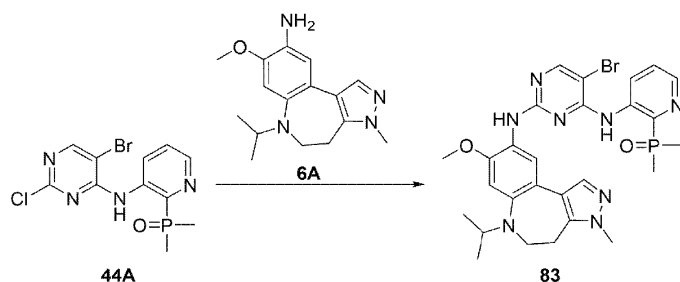
MS (ESI, m/z): 663.2, 665.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.63 (s, 1H), 8.84-8.77 (m, 2H), 8.74 (s,

1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.59-4.43 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.27 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)。

实施例 83:

化合物 83 的制备



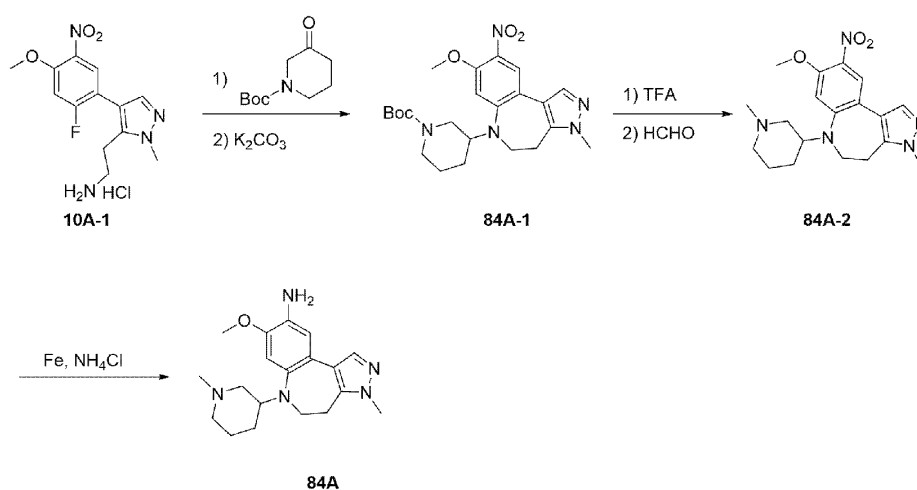
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **44A** (126 mg, 0.35 mmol) 和 **6A** (100 mg, 0.35 mmol), 制备得到 33 mg 化合物 **83**。

MS (ESI, m/z): 611.2, 613.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.03 (s, 1H), 9.04-8.96 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.32 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。

实施例 84:

中间体 84A 的制备



化合物 84A-1:

根据实施例 47 中 **10A-1** 制备化合物 **47A-1** 的方法, 将原料替换为 3-氧代哌啶啉-1-甲酸叔丁酯 (1693 mg, 8.5 mmol), 制备得到 500 mg 化合物 **84A-1**。

MS (ESI, m/z): 458.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 84A-2:

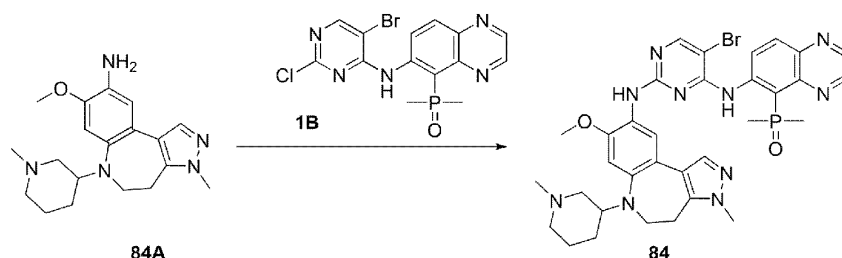
根据实施例 63 中 **63A-1** 制备化合物 **63A-2** 的方法, 将原料替换为甲醛水溶液 (40%, 82 mg, 1.1 mmol), 制备得到 80 mg 化合物 **84A-2**。

MS (ESI, m/z): 372.2 $[M + H]^+$ 。

中间体 84A:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法, 将原料替换为 **84A-2** (80 mg, 0.22 mmol), 制备得到 45 mg 化合物 **84A**。

MS (ESI, m/z): 342.2 $[M + H]^+$ 。

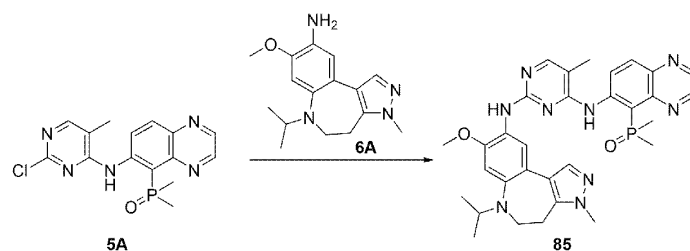
化合物 84 的制备

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **84A** (70 mg, 0.21 mmol), 制备得到 8 mg 化合物 **84**。

MS (ESI, m/z): 717.2, 719.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.62 (s, 1H), 8.86-8.71 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.65-3.59 (m, 2H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.74-1.53 (m, 3H)。

实施例 85:**化合物 85 的制备**



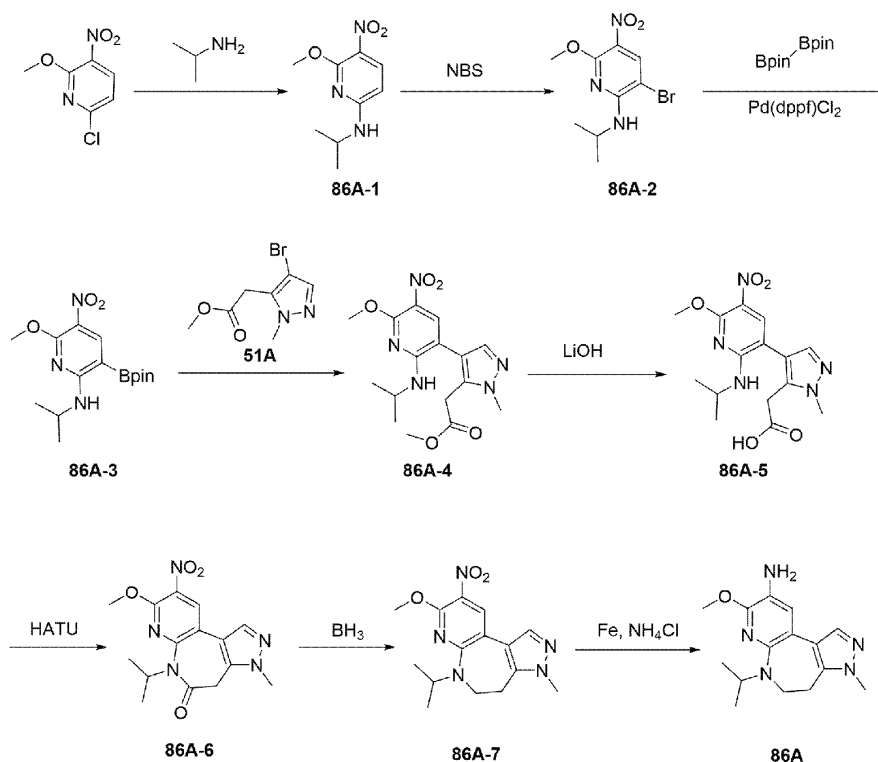
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **6A** (100 mg, 0.35 mmol) 和 **5A** (109 mg, 0.31 mmol), 制备得到 46 mg 化合物 **85**。

MS (ESI, m/z): 598.3 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.36 (s, 1H), 9.20 (dd, $J = 9.6$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 8.66-8.64 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76-7.56 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.32 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)。

实施例 86:

中间体 86A 的制备



化合物 86A-1: 91

根据实施例 51 中 2-甲氧基-3-硝基-6-氯吡啶制备化合物 **51B-1** 的方法, 将原料替换为异丙胺 (1.57 g, 26.5 mmol), 制备得到 3 g 化合物 **86A-1**。

MS (ESI, m/z): 212.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 **86A-2**:

根据实施例 24 中 **1C-2** 制备化合物 **24B-1** 的方法, 将原料替换为 **86A-1** (3 g, 14.2 mmol), 制备得到 3.81 g 化合物 **86A-2**。

MS (ESI, m/z): 290.0, 292.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 **86A-3**:

根据实施例 1 中 **1A-1** 制备化合物 **1A** 的方法, 将原料替换为 **86A-2** (5.3 g, 18.3 mmol), 制备得到 3.54 g 化合物 **86A-3**。

MS (ESI, m/z): 338.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 **86A-4**:

根据实施例 51 中 **51B-4** 制备化合物 **51B-5** 的方法, 将原料替换为 **86A-3** (3.54 g, 10.5 mmol), 制备得到 1.7 g 化合物 **86A-4**。

MS (ESI, m/z): 364.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 **86A-5**:

根据实施例 51 中 **51B-5** 制备化合物 **51B-6** 的方法, 将原料替换为 **86A-4** (1.7 g, 4.68 mmol), 制备得到 1.6 g 化合物 **86A-5**。

MS (ESI, m/z): 350.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 **86A-6**:

根据实施例 51 中 **51B-6** 制备化合物 **51B-7** 的方法, 将原料替换为 **86A-5** (1.72 g, 4.92 mmol), 制备得到 1.4 g 化合物 **86A-6**。

MS (ESI, m/z): 332.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 **86A-7**:

根据实施例 11 中 **9A-4** 制备化合物 **11A-1** 的方法, 将原料替换为 **86A-6** (1.4 g, 4.23 mmol), 制备得到 1.3 g 化合物 **86A-7**。

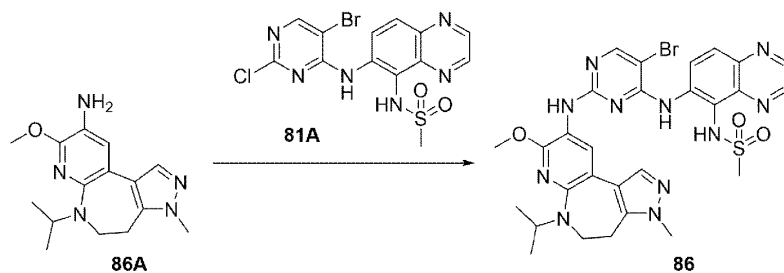
MS (ESI, m/z): 318.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 **86A**:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法，将原料替换为 **86A-7** (1.35 g, 4.25 mmol)，制备得到 0.9 g 化合物 **86A**。

MS (ESI, m/z): 288.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 **86** 的制备



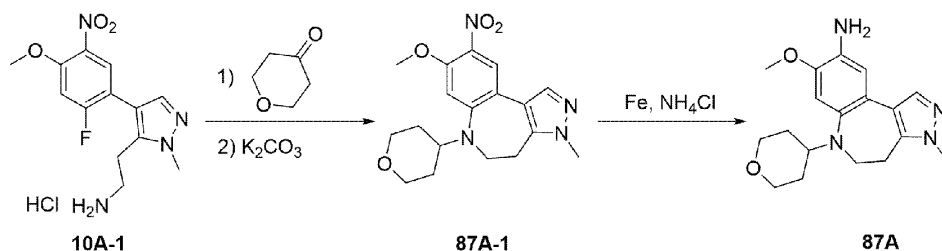
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法，将原料替换为 **86A** (75 mg, 0.26 mmol) 和 **81A** (112 mg, 0.26 mmol)，制备得到 56 mg 化合物 **86**。

MS (ESI, m/z): 680.2, 682.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.02 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.93 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66-7.40 (m, 2H), 4.67-4.52 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.35 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.03 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)。

实施例 **87**:

中间体 **87A** 的制备



化合物 **87A-1**:

根据实施例 47 中 **10A-1** 制备化合物 **47A-1** 的方法，将原料替换为四氢吡喃酮 (204 mg, 2.04 mmol)，制备得到 163 mg 化合物 **87A-1**。

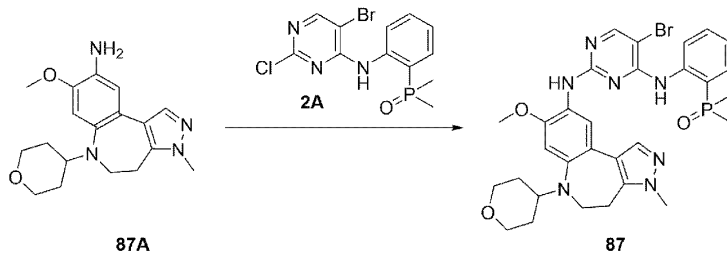
MS (ESI, m/z): 359.2 $[M + H]^+$ 。

中间体 **87A**:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法, 将原料替换为 **87A-1** (163 mg, 0.46 mmol), 制备得到 130 mg 化合物 **87A**。

MS (ESI, m/z): 329.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 87 的制备



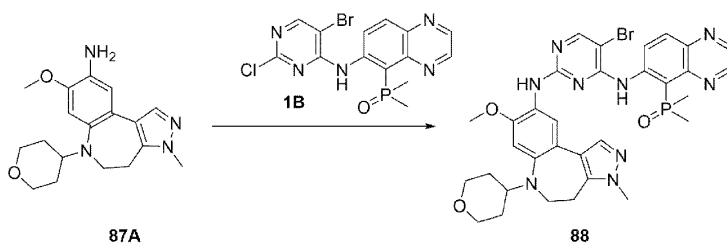
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **87A** (50 mg, 0.15 mmol) 和 **2A** (55 mg, 0.15 mmol), 制备得到 26 mg 化合物 **87**。

MS (ESI, m/z): 652.2, 654.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.67 (s, 1H), 8.48 (dd, $J = 8.1$ Hz, 4.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.66-3.36 (m, 5H), 3.00-2.93 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 7H), 1.84 (s, 3H)。

实施例 88:

化合物 88 的制备



根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **87A** (50 mg, 0.15 mmol), 制备得到 45 mg 化合物 **88**。

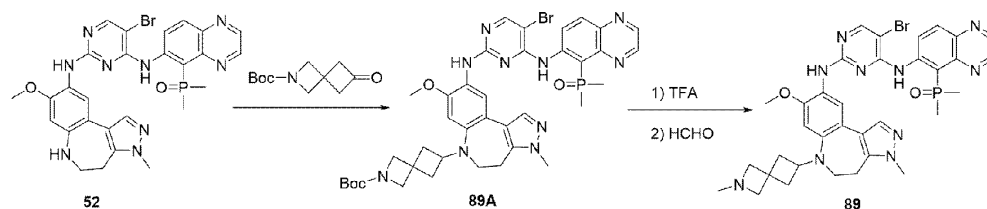
MS (ESI, m/z): 704.2, 706.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.54 (s, 1H), 8.89 (dd, $J = 9.6$ Hz, 4.2 Hz, 1H), 8.73-8.68 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (m, 3H), 3.67-3.56 (m, 1H),

3.55-3.40 (m, 4H), 3.03-2.93 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.00-1.83 (m, 4H)。

实施例 89:

化合物 89 的制备



化合物 89A:

根据实施例 72 中 **71** 制备化合物 **72** 的方法, 将原料替换为化合物 **52** (150 mg, 0.24 mmol) 和 6-氧代-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (102 mg, 0.48 mmol), 制备得到 88 mg 化合物 **89A**。

MS (ESI, m/z): 815.2, 817.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 89:

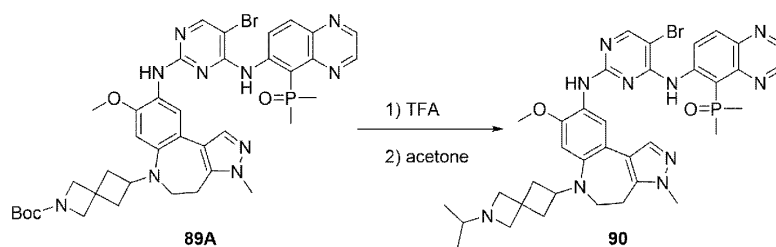
根据实施例 63 中 **63A-1** 制备化合物 **63A-2** 的方法, 将原料替换为 **89A** (50 mg, 0.06 mmol), 制备得到 16 mg 化合物 **89**。

MS (ESI, m/z): 729.2, 731.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.50 (s, 1H), 8.87 (dd, $J = 9.6$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 8.72-8.65 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.04-3.94 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84-3.79 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.20 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.72-2.64 (m, 5H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

实施例 90:

化合物 90 的制备

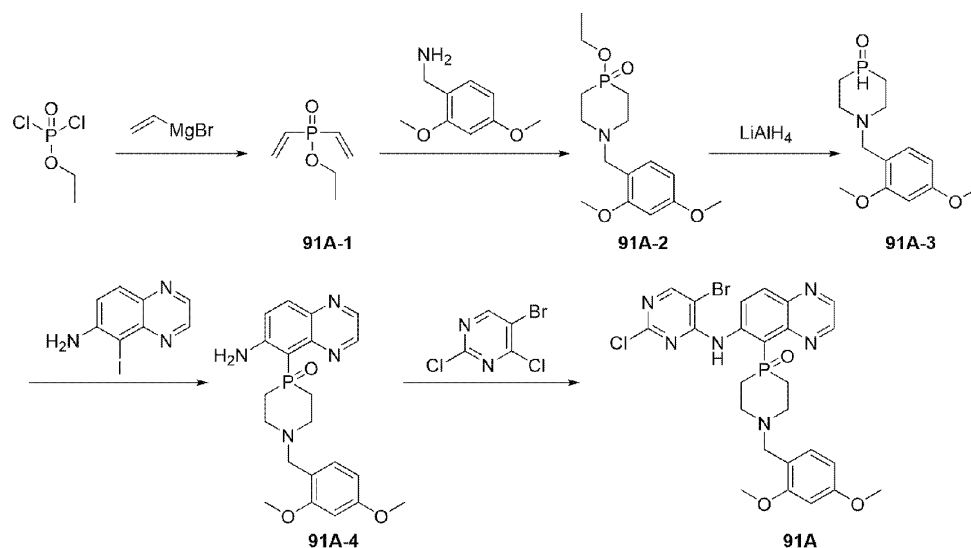


根据实施例 63 中 **63A-1** 制备化合物 **63A-2** 的方法, 将原料替换为 **89A** (50 mg, 0.06 mmol) 和丙酮 (11 mg, 0.14 mmol), 制备得到 4 mg 化合物 **90**。

MS (ESI, m/z): 757.2, 759.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.49 (s, 1H), 8.88 (dd, $J = 9.6$ Hz, 4.2 Hz, 1H), 8.75-8.64 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.67-7.53 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.09-3.92 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.26-3.14 (m, 2H), 3.07-3.92 (m, 3H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.30-2.55 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)。

实施例 91: 中间体 91A 的制备



化合物 90A-1:

在氮气氛围下, 将二氯磷酸乙酯 (5 g, 30.69 mmol) 溶于二氯甲烷中, 将反应液冷却至 -78°C , 向反应液中加入乙烯基溴化镁的四氢呋喃溶液 (1 M, 68 mL, 68 mmol) 并继续在该温度下搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入 1 N 盐酸 (100 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (150 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (150 mL $\times$ 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 得到 1.1 g 化合物 **90A-1**。

MS (ESI) M/Z : 147.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 91A-2:

将化合物 **91A-1** (1.4 g, 9.58 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 中, 随后向反应液中加入 2,4-二甲氧基苯甲胺 (1.92 g, 11.45 mmol)。将反应体系加热至 90 °C 并继续搅拌 4 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 得到 2 g 化合物 **91A-2**。

MS (ESI) M/Z: 314.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 91A-3:

在氮气氛围下, 将化合物 **91A-2** (1.1 g, 3.51 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (15 mL) 中, 随后, 在 0 °C 条件下向反应液中加入氢化铝锂的四氢呋喃溶液 (1 M, 2.81 mL, 2.81 mmol) 并继续在该温度下继续搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入水 (0.1 mL)、15% 氢氧化钠水溶液 (0.1 mL) 和水 (0.3 mL) 淬灭。反应液在室温继续搅拌 1 小时并减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 得到 0.27 g 化合物 **91A-3**。

MS (ESI) M/Z: 270.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 91A-4:

根据实施例 1 中 **1B-1** 制备化合物 **1B-2** 的方法, 将原料替换为 **91A-3** (220 mg, 0.82 mmol), 制备得到 200 mg 化合物 **91A-4**。

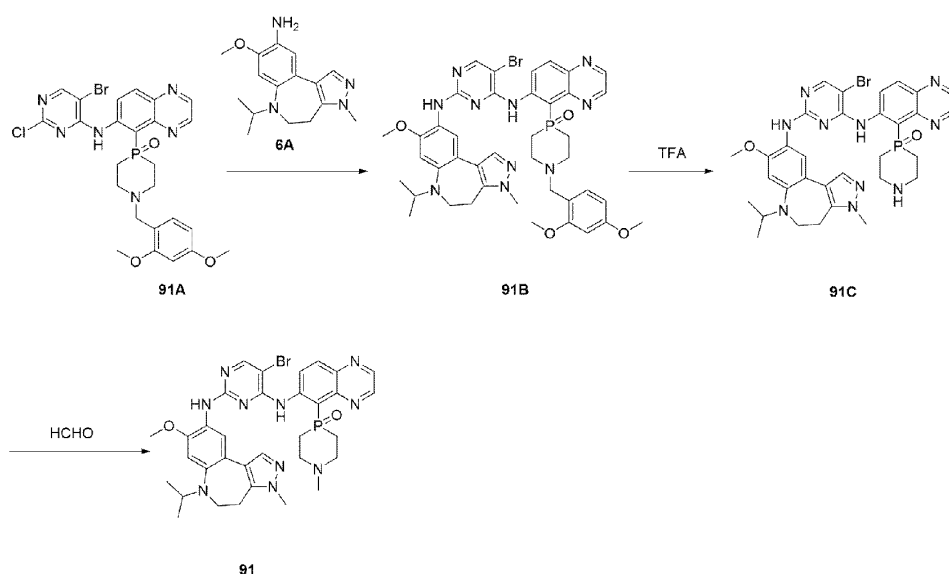
MS (ESI, m/z): 413.1 $[M + H]^+$ 。

中间体 91A:

根据实施例 1 中 **1B-2** 制备化合物 **1B** 的方法, 将原料替换为 **91A-4** (150 mg, 0.36 mmol), 制备得到 78 mg 化合物 **91A**。

MS (ESI, m/z): 603.1, 605.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 91 的制备

**化合物 91B:**

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **91A** (78 mg, 0.13 mmol) 和 **6A** (37 mg, 0.13 mmol), 制备得到 50 mg 化合物 **91B**。

MS (ESI, m/z): 853.4, 855.4 $[M + H]^+$ 。

化合物 91C:

根据实施例 37 中 **34** 制备化合物 **37** 的方法, 将原料替换为 **91B** (50 mg, 0.06 mmol), 制备得到 35 mg 化合物 **91C**。

MS (ESI, m/z): 703.3, 705.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 91:

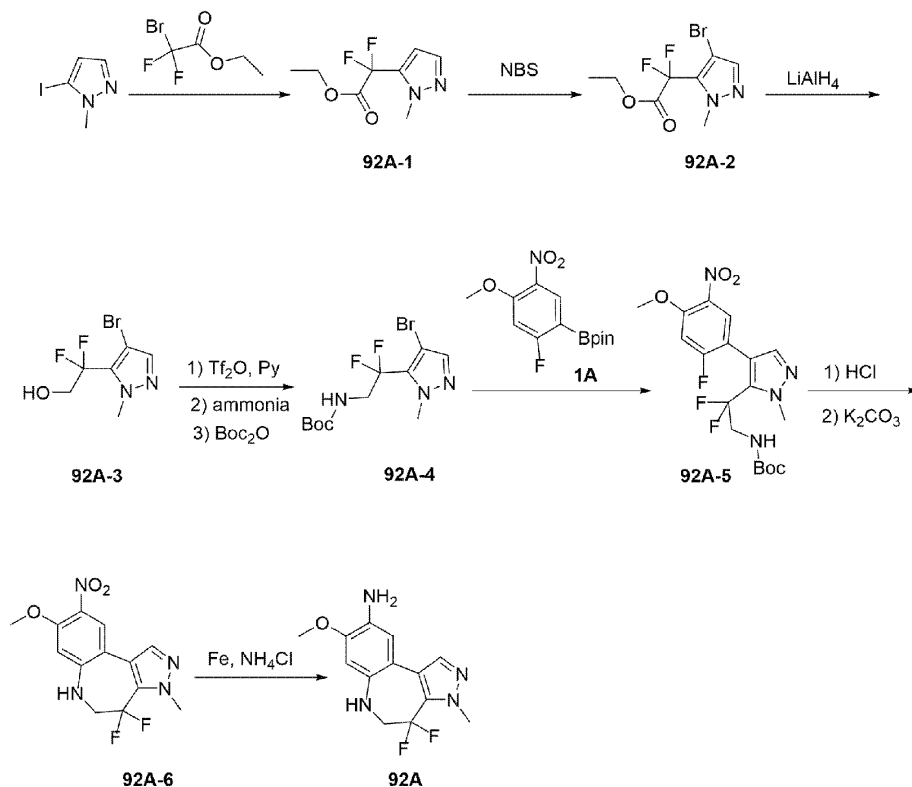
根据实施例 72 中 **71** 制备化合物 **72** 的方法, 将原料替换为化合物 **91C** (35 mg, 0.05 mmol) 和甲醛水溶液 (40%, 19 mg, 0.25 mmol), 制备得到 10 mg 化合物 **91**。

MS (ESI, m/z): 717.2, 719.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.72 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.83-8.78 (m, 1H), 8.77 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.76-7.64 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.93-3.80 (m, 9H), 3.72-3.65 (m, 4H), 3.38-3.28 (m, 2H), 3.01-2.92 (m, 5H), 2.47-2.30 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。

实施例 92:

中间体 92 的制备



化合物 92A-1:

将 5-碘-1-甲基-1*H*-吡唑 (9.5 g, 45.67 mmol) 和一溴二氟乙酸乙酯 (13.91 g, 68.51 mmol) 溶于二甲基亚砜 (100 mL) 中, 随后向反应液中加入铜粉 (5.80 g, 91.35 mmol)。将反应体系加热至 80 °C 并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并加入水 (500 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (200 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (200 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/甲基叔丁基醚 = 1/1) 得到 6.22 g 化合物 **92A-1**。

MS (ESI) M/Z : 205.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 92A-2:

将化合物 **92A-1** (2.95 g, 14.45 mmol) 溶于乙腈 (50 mL) 中, 随后向反应液中加入 *N*-溴代琥珀酰亚胺 (5.66 g, 31.79 mmol)。将反应体系加热至 50 °C 并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓

缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：石油醚/甲基叔丁基醚 = 1/1）得到 3.26 g 化合物 **92A-2**。

MS (ESI) M/Z: 283.0, 285.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 **92A-3**:

根据实施例 91 中 **91A-2** 制备化合物 **91A-3** 的方法，将原料替换为 **92A-2** (3.76 g, 13.28 mmol)，制备得到 1.6 g 化合物 **92A-3**。

MS (ESI, m/z): 241.0, 243.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 **92A-4**:

将化合物 **92A-3** (1.8 g, 7.47 mmol) 和吡啶 (1.3 g, 16.430 mmol) 溶于乙腈 (15 mL) 中，随后在 0 °C 条件下向反应液中滴加三氟甲磺酸酐 (4.21 g, 14.97 mmol)。将反应液升至室温并继续搅拌 1 小时后加入氨水 (12 mL)，加热反应体系至 50 °C 并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失好，将反应液冷却至室温并减压浓缩。将所得残余物溶于二氯甲烷 (30 mL)，随后加入三乙胺 (1.52 g, 15 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (8.18 g, 37.49 mmol) 并继续在室温搅拌 2 小时。向反应液中加入水 (80 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (100 mL × 2 次) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (100 mL × 3 次) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：石油醚/甲基叔丁基醚 = 1 / 1）得到 1.6 g 化合物 **92A-4**。

MS (ESI) M/Z: 340.0, 342.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 **92A-5**:

根据实施例 51 中 **51B-4** 制备化合物 **51B-5** 的方法，将原料替换为 **92A-4** (650 mg, 1.91 mmol) 和 **1A** (681 mg, 2.29 mmol)，制备得到 700 mg 化合物 **92A-5**。

MS (ESI, m/z): 431.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 **92A-6**:

根据实施例 42 中 **42A-6** 制备化合物 **42A-7** 的方法，将原料替换为 **92A-5** (700 mg, 1.63 mmol)，制备得到 387 mg 化合物 **92A-6**。

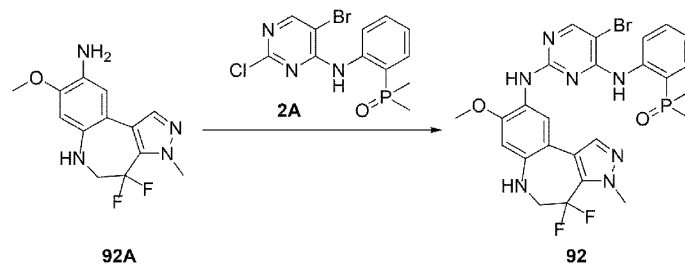
MS (ESI, m/z): 311.0 $[M + H]^+$ 。

中间体 **92A**:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法, 将原料替换为 **92A-6** (120 mg, 0.39 mmol), 制备得到 100 mg 化合物 **92A**。

MS (ESI, m/z): 281.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 92 的制备



根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **92A** (100 mg, 0.36 mmol) 和 **2A** (129 mg, 0.36 mmol), 制备得到 38 mg 化合物 **92**。

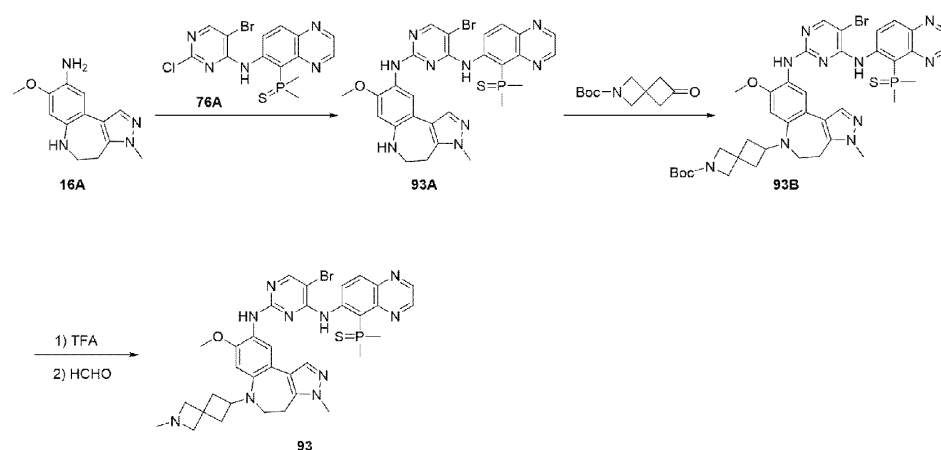
MS (ESI, m/z): 604.1, 606.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.60 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.43 (dd, $J = 9.6$ Hz, 4.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.26-7.15 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -92.73。

实施例 93:

化合物 93 的制备



化合物 93A:

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **16A** (48 mg,

0.19 mmol) 和 **76A** (100 mg, 0.23 mmol), 制备得到 50 mg 化合物 **93A**。

MS (ESI, m/z): 636.2, 638.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 **93B**:

根据实施例 72 中 **71** 制备化合物 **72** 的方法, 将原料替换为化合物 **93A** (50 mg, 0.08 mmol) 和 6-氧代-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (33 mg, 0.16 mmol), 制备得到 62 mg 化合物 **93B**。

MS (ESI, m/z): 831.2, 833.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 **93**:

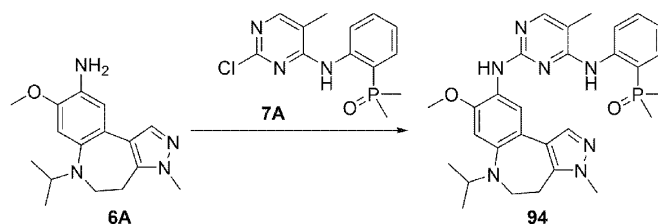
根据实施例 63 中 **63A-1** 制备化合物 **63A-2** 的方法, 将原料替换为 **93B** (62 mg, 0.08 mmol), 制备得到 7 mg 化合物 **93**。

MS (ESI, m/z): 745.2, 747.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.74 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 8.21 (dd, $J = 9.6$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.49-4.22 (m, 2H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.27-3.05 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.29-1.19 (m, 3H), 0.91-0.80 (m, 1H)。

实施例 94:

化合物 **94** 的制备



根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **6A** (70 mg, 0.24 mmol) 和 **7A** (72 mg, 0.24 mmol), 制备得到 20 mg 化合物 **94**。

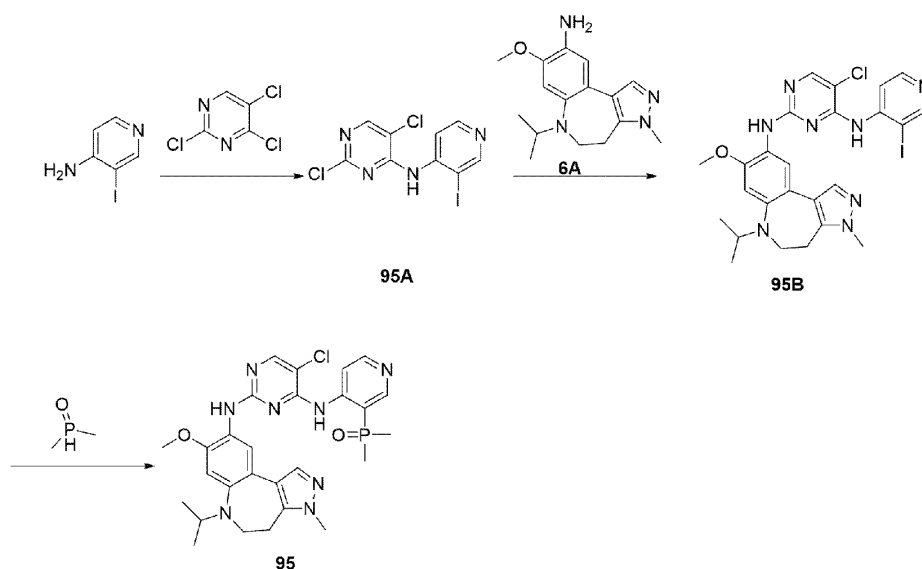
MS (ESI, m/z): 546.3 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.94 (s, 1H), 8.66 (dd, $J = 9.6$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 1H),

7.00-6.93 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.32 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。

实施例 95:

化合物 95 的制备



化合物 95A:

根据实施例 1 中 **1B-2** 制备 **1B** 的方法, 将原料替换为 4-氨基-3-碘吡啶 (500 mg, 2.27 mmol) 和 2,4,5-三氯嘧啶 (414 mg, 2.27 mmol), 制备得到 290 mg 化合物 **95A**。

MS (ESI, m/z): 366.9, 368.9 $[M + H]^+$ 。

化合物 95B:

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **6A** (100 mg, 0.35 mmol) 和 **95A** (128 mg, 0.35 mmol), 制备得到 65 mg 化合物 **95B**。

MS (ESI, m/z): 617.1, 619.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 95:

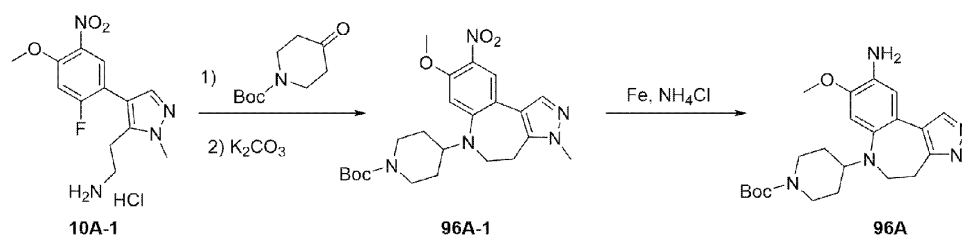
根据实施例 1 中 **1B-1** 制备化合物 **1B-2** 的方法, 将原料替换为 **95B** (60 mg, 0.1 mmol), 制备得到 20 mg 化合物 **95**。

MS (ESI, m/z): 567.2, 569.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.43 (s, 1H), 8.77 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 8.89 (s, 3H), 8.84 (s, 3H), 3.33 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。

实施例 96:

中间体 96A 的制备



化合物 96A-1:

根据实施例 47 中 **10A-1** 制备化合物 **47A-1** 的方法, 将原料替换为 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮 (1.35 g, 6.8 mmol), 制备得到 0.9 g 化合物 **96A-1**。

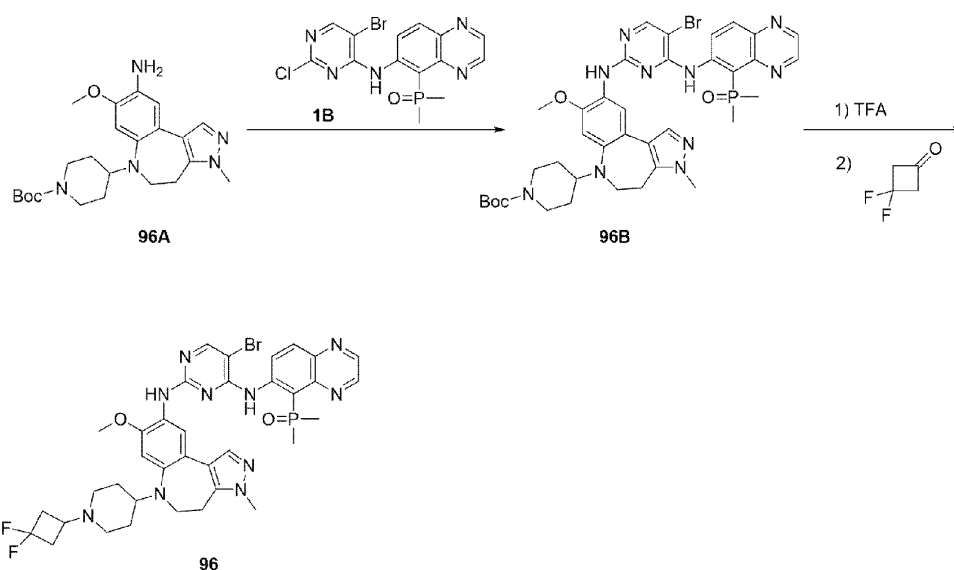
MS (ESI, m/z): 458.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 96A:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法, 将原料替换为 **96A-1** (900 mg, 1.97 mmol), 制备得到 750 mg 化合物 **96A**。

MS (ESI, m/z): 427.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 96 的制备



化合物 **96B**:

根据实施例 81 中 **81A** 与 **51B** 制备化合物 **81** 的方法, 将原料替换为 **96A** (100 mg, 0.23 mmol) 和 **1B** (106 mg, 0.26 mmol), 制备得到 65 mg 化合物 **96B**。

MS (ESI, m/z): 803.4, 805.4 $[M + H]^+$ 。

化合物 **96**:

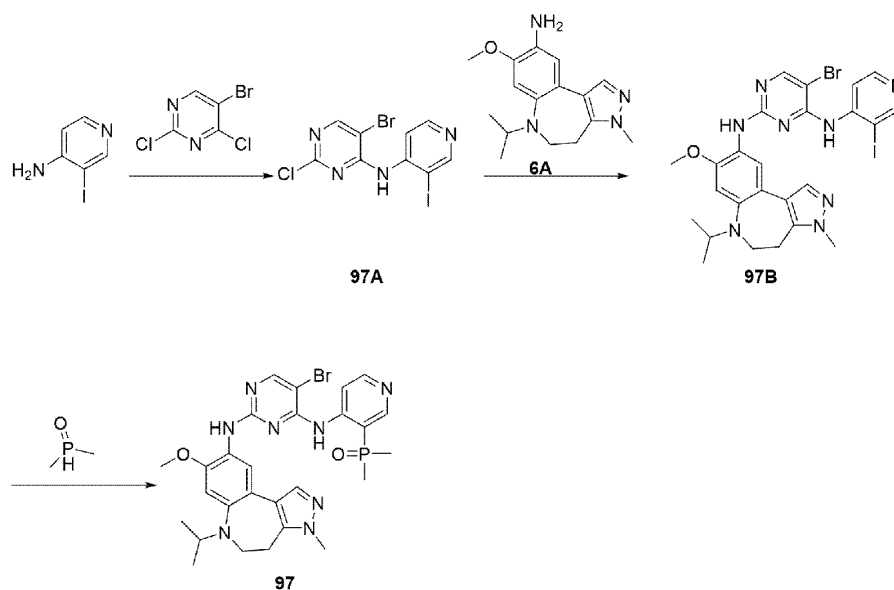
根据实施例 63 中 **63A-1** 制备化合物 **63A-2** 的方法, 将原料替换为 **96B** (65 mg, 0.08 mmol) 和 3,3-二氟环丁酮 (46 mg, 0.43 mmol), 制备得到 3 mg 化合物 **96**。

MS (ESI, m/z): 793.2, 795.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.48 (s, 1H), 8.89 (dd, $J = 9.6$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.73-8.68 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 7.72 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 3H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.97 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.81-2.66 (m, 3H), 2.62-2.44 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.04-1.92 (m, 3H), 1.34-1.24 (m, 2H), 0.95-0.83 (m, 1H)。

化合物 **97**:

化合物 **97** 的制备

**化合物 97A:**

根据实施例 1 中 **1B-2** 制备 **1B** 的方法, 将原料替换为 4-氨基-3-碘吡啶 (500 mg, 2.27 mmol), 制备得到 130 mg 化合物 **97A**。

MS (ESI, m/z): 410.8, 412.8 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 97B:

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **6A** (91 mg, 0.32 mmol) 和 **97A** (130 mg, 0.32 mmol), 制备得到 71 mg 化合物 **97B**。

MS (ESI, m/z): 661.0, 663.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

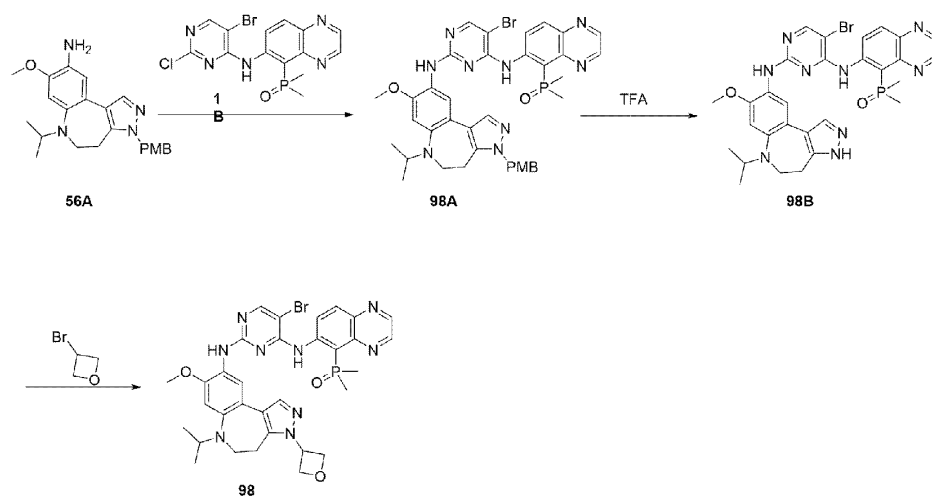
化合物 97:

根据实施例 1 中 **1B-1** 制备化合物 **1B-2** 的方法, 将原料替换为 **97B** (70 mg, 0.11 mmol), 制备得到 23 mg 化合物 **97**。

MS (ESI, m/z): 611.2, 613.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.23 (s, 1H), 8.73-8.66 (m, 1H), 8.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.32-8.25 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.33 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。

实施例 98:**化合物 98 的制备**

**化合物 98A:**

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **56A** (300 mg, 0.76 mmol), 制备得到 336 mg 化合物 **98A**。

MS (ESI, m/z): 768.2, 770.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 98B:

根据实施例 37 中 **34** 备化合物 **37** 的方法, 将原料替换为 **98A** (326 mg, 0.42 mmol), 制备得到 265 mg 化合物 **98B**。

MS (ESI, m/z): 648.0, 650.0 $[M + H]^+$ 。

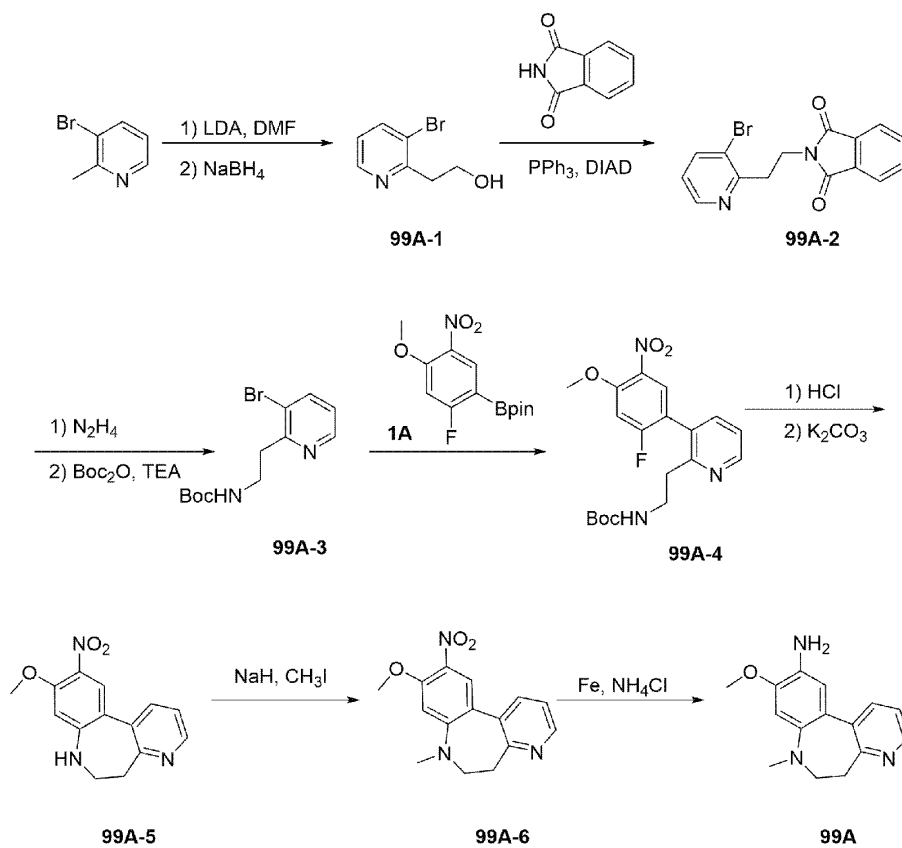
化合物 98:

根据实施例 56 中 **56C** 制备化合物 **56** 的方法, 将原料替换为化合物 **98B** (260 mg, 0.4 mmol) 和 3-溴环氧丁烷 (165 mg, 1.2 mmol), 制备得到 50 mg 化合物 **98**。

MS (ESI, m/z): 704.2, 706.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.57 (s, 1H), 9.02 (dd, $J = 9.3$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.69-7.59 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.41-5.29 (m, 1H), 5.14 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.98-3.86 (m, 4H), 3.31 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)。

化合物 99:**中间体 99A 的制备**



化合物 99A-1:

在氮气氛围下, 将 2-甲基-3-溴吡啶 (5 g, 28.9 mmol) 溶于四氢呋喃 (80 mL) 中, 随后在 -78 °C 条件下, 向反应液中缓慢滴加二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液 (2 M, 14.5 mmol, 29 mmol) 并继续在该温度下搅拌 1 小时。向反应液中滴加 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2.11 g, 28.9 mmol) 并继续在该温度下搅拌 30 分钟。LCMS 监控原料消失后, 向反应液中加入甲醇 (30 mL) 淬灭。随后向反应液中加入冰醋酸 (1.74 g, 28.9 mmol) 和硼氢化钠 (1.31 g, 34.68 mmol), 将反应液升至室温并继续搅拌 10 分钟, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (100 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (100 mL × 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 1) 得到 4.5 g 化合物 **99A-1**。

MS (ESI, *m/z*): 201.8, 203.8 [M + H]⁺。

化合物 99A-2:

根据实施:51 中 **40A-2** 制备化合物 **51A-1** 的方法, 将原料替换为 **99A-1** (2 g, 9.89 mmol), 制备得到 2.5 g 化合物 **99A-2**。

MS (ESI, m/z): 330.9, 332.9 $[M + H]^+$ 。

化合物 99A-3:

将化合物 **99A-2** (2.5 g, 7.55 mmol) 溶于乙醇 (30 mL) 中, 随后向反应液中加入水合肼 (1.51 g, 30.19 mmol)。将反应体系加热至 80 °C 并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示有原料消失后, 将反应液冷却至室温, 将析出固体过滤, 烘干。把滤饼溶于二氯甲烷(30 mL)中, 向反应液中加入三乙胺(1.81 g, 17.88 mmol)和碳酸二叔丁酯 (2.93 g, 13.43 mmol) 并继续在室温搅拌 16 小时。向反应液中加入水 (80 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (80 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (80 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 1) 得到 2.5 g 化合物 **99A-3**。

MS (ESI, m/z): 300.9, 302.9 $[M + H]^+$ 。

化合物 99A-4:

根据实施例 1 中 **1C-6** 制备 **1C-7** 的方法, 将原料替换为 **99A-3** (800 mg, 2.65 mmol), 制备得到 470 mg 化合物 **99A-4**。

MS (ESI, m/z): 392.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 99A-5:

根据实施例 42 中 **42A-6** 制备 **42A-7** 的方法, 将原料替换为 **99A-4** (700 mg, 1.78 mmol), 制备得到 400 mg 化合物 **99A-5**。

MS (ESI, m/z): 272.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 99A-6:

根据实施例 8 中 **8A-8** 制备化合物 **8A-9** 的方法, 将原料替换为 **99A-5** (400 mg, 1.66 mmol), 制备得到 230 mg 化合物 **99A-6**。

MS (ESI, m/z): 286.3 $[M + H]^+$ 。

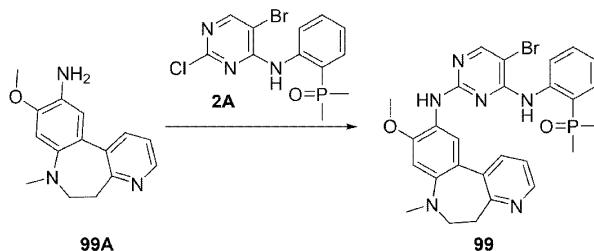
中间体 99A:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法, 将原料替换为 **99A-6** (230 mg,

0.81 mmol), 制备得到 160 mg 化合物 **99A**。

MS (ESI, m/z): 256.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 99 的制备



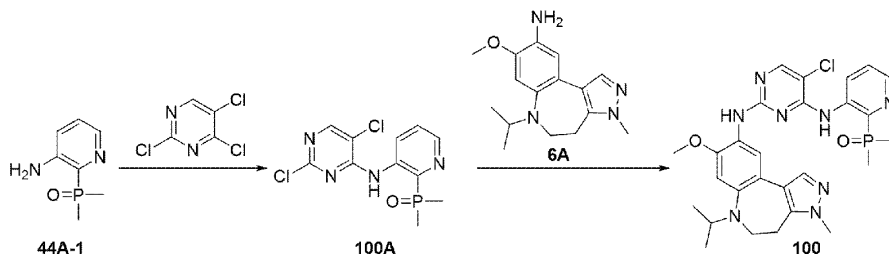
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **99A** (35 mg, 0.14 mmol) 和 **2A** (50 mg, 0.14 mmol), 制备得到 20 mg 化合物 **99**。

MS (ESI, m/z): 579.1, 581.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.55 (s, 1H), 8.46-8.34 (m, 1H), 8.33-8.26 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.49-7.35 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.11 (dd, $J = 6.4, 6.8$ Hz, 1H), 6.87-6.76 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)。

实施例 100:

化合物 100 的制备



化合物 100A:

根据实施例 2 中制备 **2A** 的方法, 将原料替换为 **44A-1** (1 g, 5.88 mmol) 和 2,4,5-三氯嘧啶 (2.16 g, 11.75 mmol), 制备得到 75 mg 化合物 **100A**。

MS (ESI, m/z): 317.2, 319.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 100:

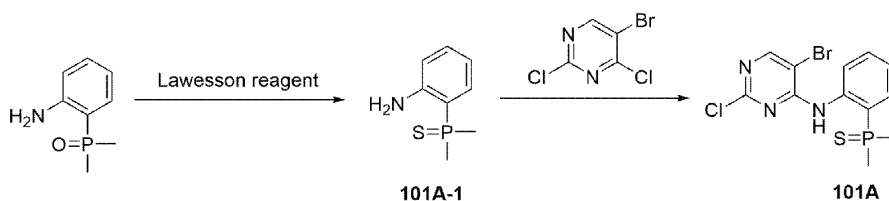
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **100A** (70 mg, 0.22 mmol) 和 **6A** (63 mg, 0.22 mmol), 制备得到 20 mg 化合物 **100**。

MS (ESI, m/z): 567.2, 569.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.20 (s, 1H), 9.09-9.04 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.30 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)。

实施例 101:

中间体 101A 的制备



化合物 101A-1:

根据实施例 76 中 **1B-2** 制备化合物 **76A-1** 的方法, 将原料替换为 2-(二甲基磷氧基)苯胺 (5 g, 29.6 mmol), 制备得到 770 mg 化合物 **101A-1**。

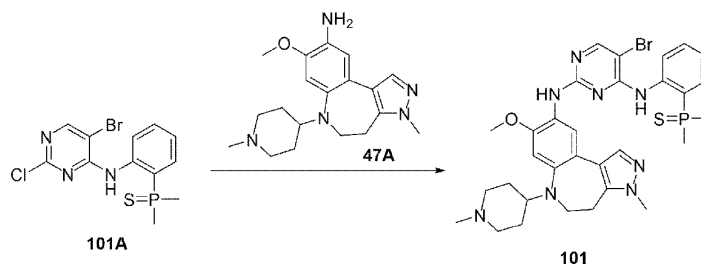
MS (ESI, m/z): 186.2 $[M + H]^+$ 。

中间体 101A:

根据实施例 2 中 2-(二甲基磷氧基)苯胺制备化合物 **2A** 的方法, 将原料替换为 **101A-1** (770 mg, 4.16 mmol), 制备得到 330 g 化合物 **101A**。

MS (ESI, m/z): 376.0, 378.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 101 的制备



根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **101A** (80 mg, 0.22 mmol) 和 **47A** (76 mg, 0.22 mmol), 制备得到 88 mg 化合物 **101**。

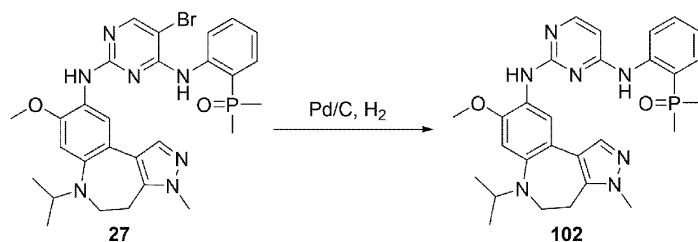
MS (ESI, m/z): 681.2, 683.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.80-7.60 (m, 3H), 7.44-7.13 (m,

3H), 6.65 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87-3.78 (m, 4H), 3.63 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.38 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.28-3.16 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.24-2.13 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

实施例 102:

化合物 102 的制备



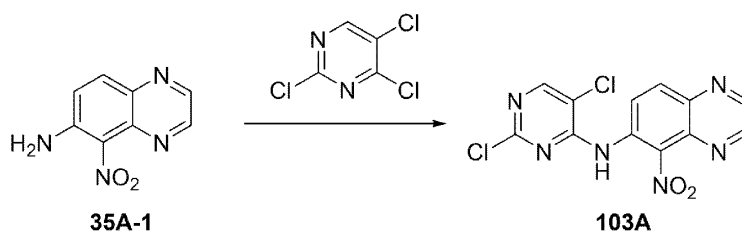
根据实施例 22 中 **2** 制备化合物 **22** 的方法, 将原料替换为 **27** (120 mg, 0.2 mmol), 制备得到 30 mg 化合物 **102**。

MS (ESI, m/z): 532.3 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.02 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.54 (dd, $J = 8.4$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.30 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)。

实施例 103:

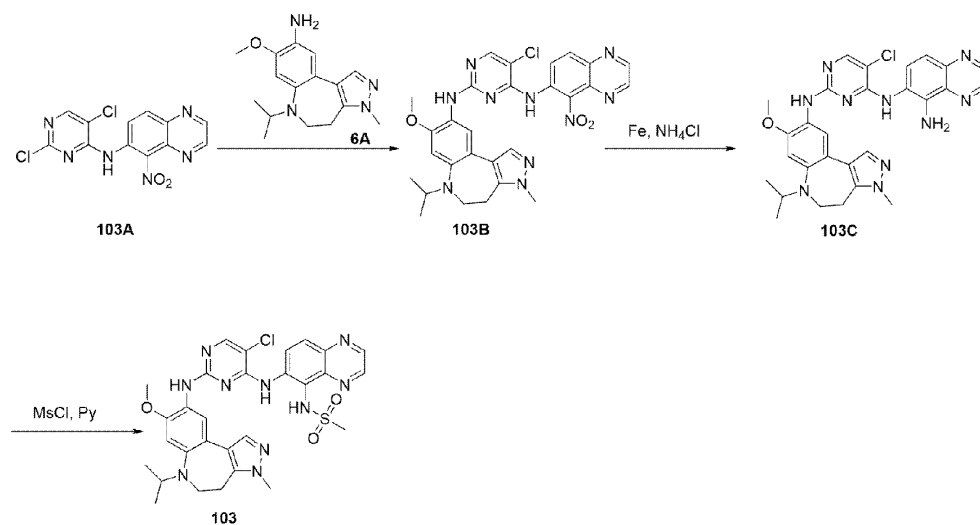
中间体 103A 的制备



根据实施例 1 中 **1B-2** 制备 **1B** 的方法, 将原料替换为 **35A-1** (700 mg, 3.68 mmol) 和 2,4,5-三氯嘧啶 (1350 mg, 7.36 mmol), 制备得到 720 mg 化合物 **103A**。

MS (ESI, m/z): 337.0, 339.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 103 的制备

**化合物 103B:**

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **103A** (150 mg, 0.46 mmol) 和 **6A** (127 mg, 0.46 mmol), 制备得到 100 mg 化合物 **103B**。

MS (ESI, m/z): 587.0, 589.0 [M + H]⁺。

化合物 103C:

根据实施例 1 中间体 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **103B** (100 mg, 0.17 mmol), 制备得到 80 mg 化合物 **103C**。

MS (ESI, m/z): 557.3, 559.3 [M + H]⁺。

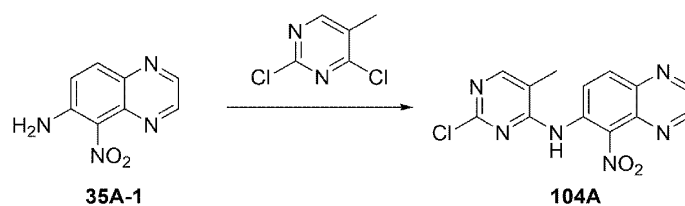
化合物 103:

根据实施例 32 中间体 **32C** 制备 **32** 的方法, 将原料替换为 **103C** (50 mg, 0.09 mmol), 制备得到 20 mg 化合物 **103**。

MS (ESI, m/z): 635.3, 637.3 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63-7.51 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.93-3.80 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.33-3.24 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 5H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。

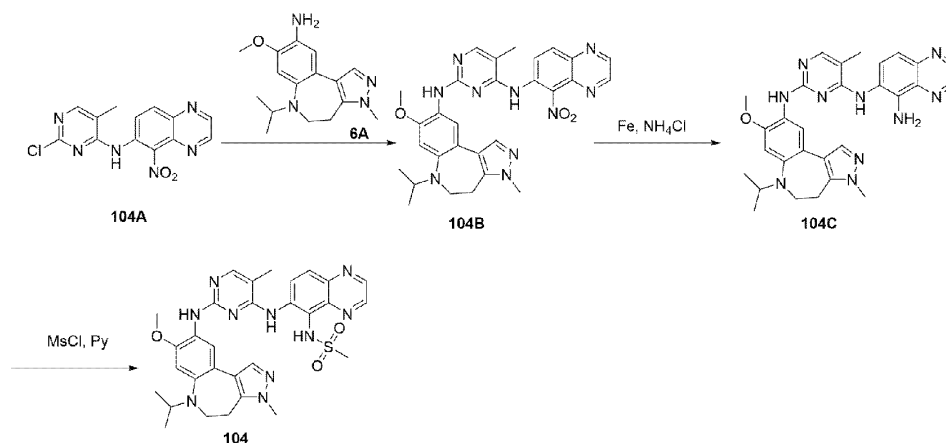
实施例 104:**中间体 104A 的制备**



根据实施例 1 中 **1B-2** 制备 **1B** 的方法, 将原料替换为 **35A-1** (500 mg, 2.63 mmol) 和 2,4-二氯-5-甲基嘧啶 (857 mg, 5.26 mmol), 制备得到 510 mg 化合物 **104A**。

MS (ESI, m/z): 317.2, 319.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 104 的制备



化合物 104B:

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **104A** (100 mg, 0.32 mmol) 和 **6A** (90 mg, 0.32 mmol), 制备得到 80 mg 化合物 **104B**。

MS (ESI, m/z): 567.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 104C:

根据实施例 1 中间体 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **104B** (75 mg, 0.13 mmol), 制备得到 65 mg 化合物 **104C**。

MS (ESI, m/z): 536.8 $[M + H]^+$ 。

化合物 104:

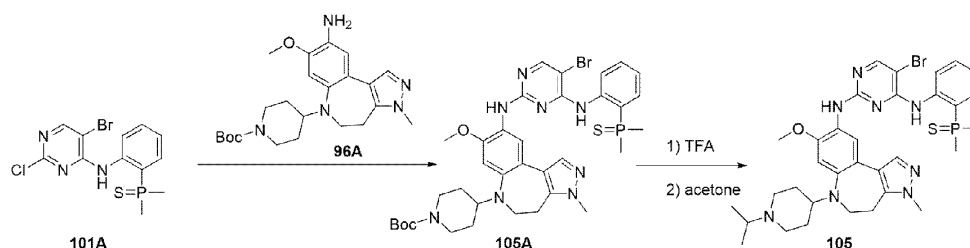
根据实施例 32 中间体 **32C** 制备 **32** 的方法, 将原料替换为 **104C** (50 mg, 0.09 mmol), 制备得到 20 mg 化合物 **104**。

MS (ESI, m/z): 615.4 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81-8.77 (m, 2H), 8.75 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.92-3.84 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.29 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.95-2.87 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。

实施例 105:

化合物 105 的制备



化合物 105A:

根据实施例 81 中 **81A** 与 **51B** 制备化合物 **81** 的方法, 将原料替换为 **96A** (227 mg, 0.53 mmol) 和 **101A** (200 mg, 0.53 mmol), 制备得到 146 mg 化合物 **105A**。

MS (ESI, m/z): 767.2, 769.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 105:

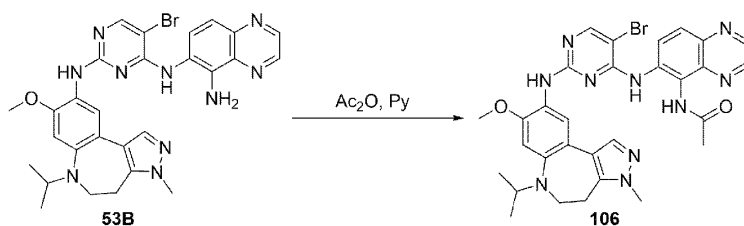
根据实施例 63 中 **63A-1** 制备化合物 **63A-2** 的方法, 将原料替换为 **105A** (70 mg, 0.09 mmol), 制备得到 8 mg 化合物 **105**。

MS (ESI, m/z): 709.3, 711.3 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.4$ Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.51-3.23 (m, 6H), 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。

实施例 106:

化合物 106 的制备



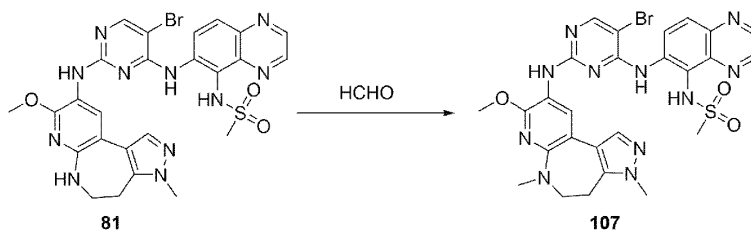
根据实施例 32 中间体 **32C** 制备 **32** 的方法, 将原料替换为 **53B** (100 mg, 0.17 mmol) 和乙酸酐 (34 mg, 0.33 mmol), 制备得到 63 mg 化合物 **106**。

MS (ESI, m/z): 643.2, 645.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.36 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.62-6.31 (m, 2H), 3.94-3.78 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.26 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)。

实施例 107:

化合物 107 的制备



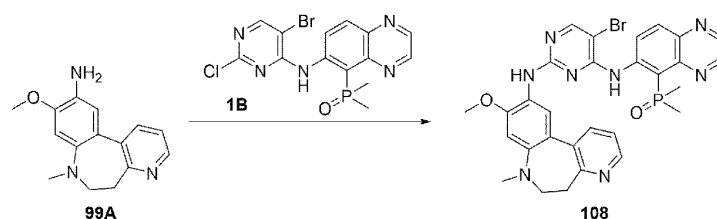
根据实施例 72 中 **71** 制备化合物 **72** 的方法, 将原料替换为化合物 **81** (40 mg, 0.06 mmol) 和甲醛水溶液 (40%, 10 mg, 0.13 mmol), 制备得到 10 mg 化合物 **107**。

MS (ESI, m/z): 652.1, 654.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.16 (s, 1H), 8.82 (m, 2H), 8.52 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.00 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.95 (s, 3H)。

实施例 108:

化合物 108 的制备



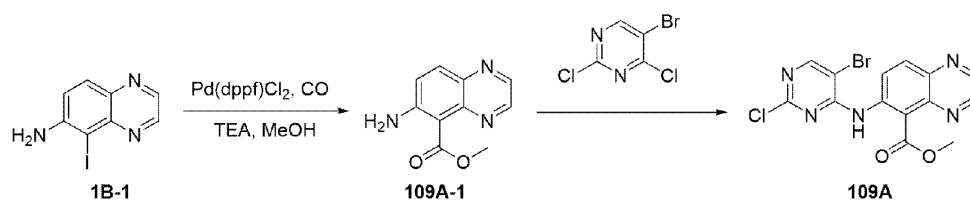
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法，将原料替换为 **99A** (80 mg, 0.31 mmol)，制备得到 40 mg 化合物 **108**。

MS (ESI, m/z): 631.1, 633.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.48 (s, 1H), 8.83 (dd, $J = 8.4, 5.2$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.31-8.27 (m, 3H), 7.70 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

实施例 109:

中间体 109A 的制备



化合物 109A-1:

将化合物 **1B-1** (6.9 g, 25.46 mmol) 和三乙胺 (12.88 g, 127.28 mmol) 溶于甲醇 (100 mL)，随后向反应液中加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (1.86 g, 2.55 mmol)。将反应液充入一氧化碳 (50 atm) 并加热至 70 °C 继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后，将反应液冷却至室温并减压放气，然后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 10) 得到 1.5 g 化合物 **109A-1**。

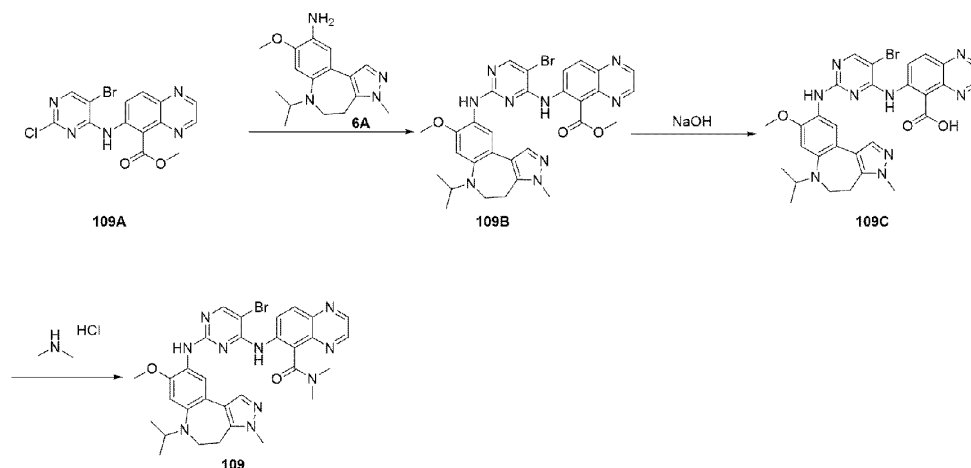
MS (ESI) M/Z: 204.3 $[M + H]^+$ 。

中间体 109A:

根据实施例 1 中 **1B-2** 制备 **1B** 的方法，将原料替换为 **109A-1** (1.5 g, 7.38 mmol)，制备得到 0.5 g 化合物 **109A**。

MS (ESI, m/z): 394.0, 396.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 109 的制备



化合物 109B:

根据实施例 81 中 **81A** 与 **51B** 制备化合物 **81** 的方法, 将原料替换为 **109A** (350 mg, 0.89 mmol) 和 **6A** (254 mg, 0.89 mmol), 制备得到 400 mg 化合物 **109B**。

MS (ESI, m/z): 644.2, 646.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 109C:

根据实施例 1 中 **1C-2** 制备化合物 **1C-3** 的方法, 将原料替换为 **109B** (400 mg, 0.62 mmol), 制备得到 150 mg 化合物 **109C**。

MS (ESI, m/z): 630.1, 632.1 $[M + H]^+$ 。

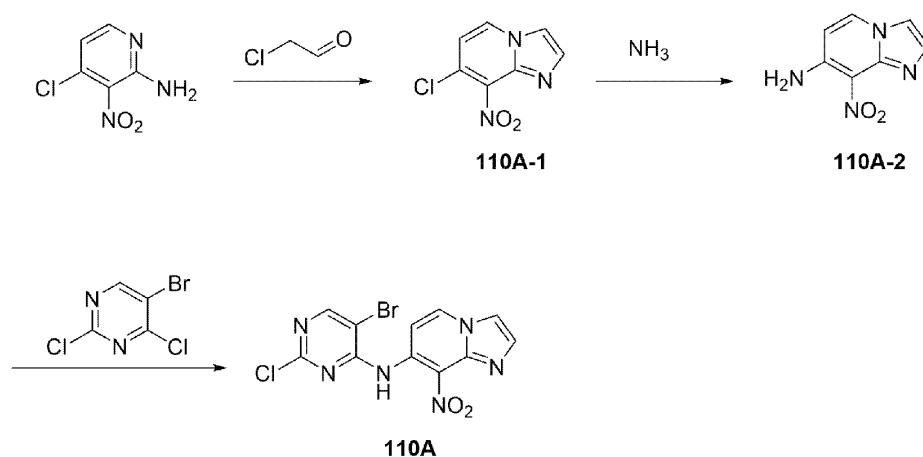
化合物 109:

根据实施例 48 中 **48A-4** 制备化合物 **48A-5** 的方法, 将原料替换为 **109C** (50 mg, 0.08 mmol), 制备得到 7 mg 化合物 **109**。

MS (ESI, m/z): 657.2, 659.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.99-3.91 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.18-3.11 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.89-2.83 (m, 1H), 1.36-1.29 (m, 6H)。

实施例 110:

**化合物 110A-1:**

将 2-氨基-3-硝基-4-氯吡啶 (3 g, 17.29 mmol) 和氯乙醛水溶液 (40%, 5.09 g, 25.928 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中并继续在室温搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将析出固体过滤, 滤饼用乙醚 (5 mL×3) 洗涤。将滤饼烘干得到 2.8 g 化合物 **110A-1**。

MS (ESI, m/z): 198.3, 200.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 110A-2:

将化合物 **110A-1** (800 mg, 4.05 mmol) 溶于氨甲醇 (7 M, 20 mL) 中并继续在室温搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10/1)得到 100 mg 化合物 **110A-2**。

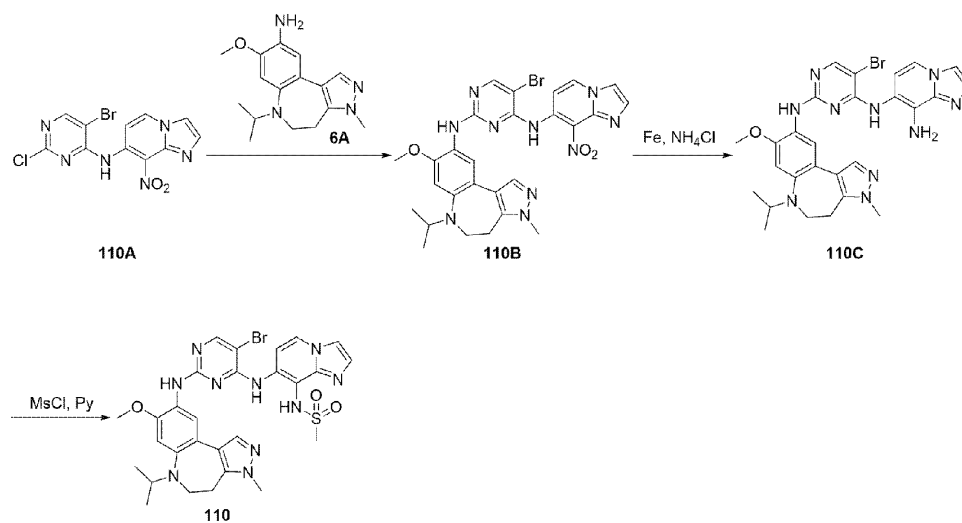
MS (ESI, m/z): 179.2 $[M + H]^+$ 。

中间体 110A:

根据实施例 1 中 **1B-2** 制备化合物 **1B** 的方法, 将原料替换为 **110A-2** (500 mg, 2.81 mmol), 制备得到 480 mg 化合物 **110A**。

MS (ESI, m/z): 368.9, 370.9 $[M + H]^+$ 。

化合物 110 的制备

**化合物 110B:**

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法,将原料替换为 **110A**(290 mg, 0.79 mmol) 和 **6A** (150 mg, 0.52 mmol), 制备得到 160 mg 化合物 **110B**。

MS (ESI, m/z): 619.1, 621.1 [M + H]⁺。

化合物 110C:

根据实施例 1 中间体 **1C-9** 制备 **1C** 的方法,将原料替换为 **110B**(150 mg, 0.24 mmol), 制备得到 130 mg 化合物 **110C**。

MS (ESI, m/z): 589.3, 591.3 [M + H]⁺。

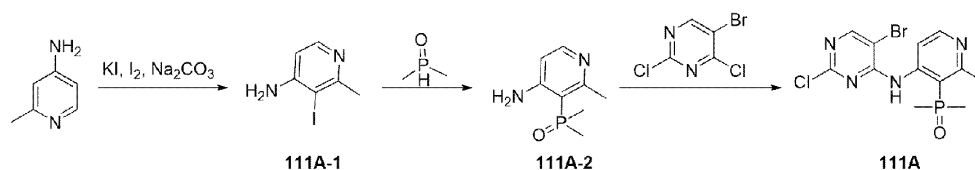
化合物 110:

根据实施例 32 中间体 **32C** 制备 **32** 的方法,将原料替换为 **110C**(150 mg, 0.25 mmol), 制备得到 16 mg 化合物 **110**。

MS (ESI, m/z): 667.2, 669.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.32-3.23 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.97-2.90 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)。

实施例 111:**中间体 111A 的制备**



化合物 111A-1:

将 2-甲基-4-氨基吡啶 (6 g, 55.48 mmol) 和碳酸钠 (4.12 g, 38.84 mmol) 溶于水 (30 mL) 中, 随后向反应液中分批加入碘化钾 (11.97 g, 72.13 mmol) 和碘 (11.27 g, 44.39 mmol)。将反应体系加热至 100 °C 并继续搅拌 5 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温。混合液用乙酸乙酯 (50 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和硫代硫酸钠水溶液 (50 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 1) 得到 0.83 g 化合物 111A-1。

MS (ESI, m/z): 235.0 [M + H]⁺。

化合物 111A-2:

根据实施例 1 中 1B-1 制备化合物 1B-2 的方法, 将原料替换为 111A-1 (400 mg, 1.71 mmol), 制备得到 238 mg 化合物 111A-2。

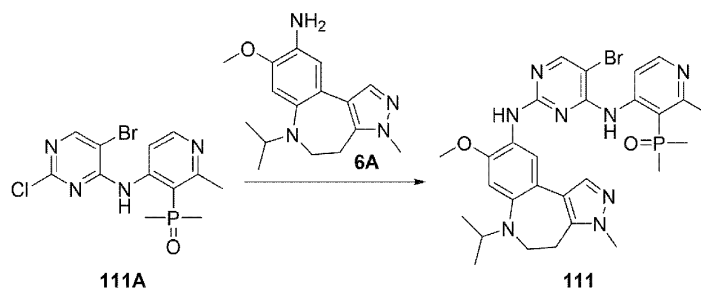
MS (ESI, m/z): 185.3 [M + H]⁺。

中间体 111A:

根据实施例 1 中 1B-2 制备化合物 1B 的方法, 将原料替换为 111A-2 (238 mg, 1.29 mmol), 制备得到 27 mg 化合物 111A。

MS (ESI, m/z): 375.0, 377.0 [M + H]⁺。

化合物 111 的制备



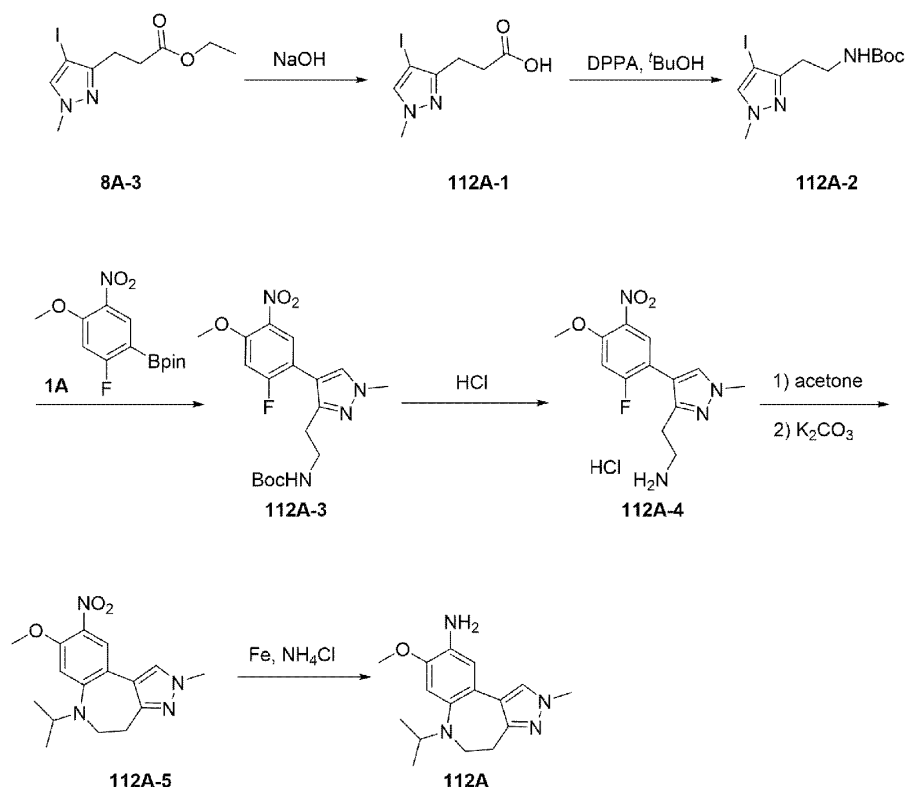
根据实施例 1 中 1B 与 1C 制备化合物 1 的方法, 将原料替换为 111A (22 mg, 0.06 mmol) 和 6A (17 mg, 0.06 mmol), 制备得到 6 mg 化合物 111。

MS (ESI, m/z): 625.2, 627.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.33 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 6.0, 3.2$ Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.29 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.01 (d, $J = 13.2$ Hz, 6H), 1.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)。

实施例 112:

中间体 112A 的制备



化合物 112A-1:

根据实施例 1 中化合物 **1C-2** 制备化合物 **1C-3** 的方法, 将原料替换为 **8A-3** (2.05 g, 6.65 mmol), 制备得到 1.19 g 化合物 **112A-1**。

MS (ESI, m/z): 280.9 $[M + H]^+$ 。

化合物 112A-2:

根据实施例 1 中化合物 **1C-3** 制备化合物 **1C-4** 的方法, 将原料替换为 **112A-1** (1.2 g, 4.29 mmol), 制备得到 952 mg 化合物 **112A-2**。

MS (ESI, m/z): 352.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 112A-3:

根据实施例 1 中化合物 **1C-6** 制备化合物 **1C-7** 的方法,将原料替换为 **112A-2** (930 mg, 2.65 mmol), 制备得到 885 mg 化合物 **112A-3**。

MS (ESI, m/z): 395.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 112A-4:

根据实施例 1 中化合物 **1C-7** 制备化合物 **1C-8** 的方法,将原料替换为 **112A-3** (885 mg, 2.24 mmol), 制备得到 645 mg 化合物 **112A-4**。

MS (ESI, m/z): 295.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 112A-5:

根据实施例 56 中化合物 **56A-3** 制备化合物 **56A-4** 的方法, 将原料替换为 **112A-4** (330 mg, 1.12 mmol), 制备得到 260 mg 化合物 **112A-5**。

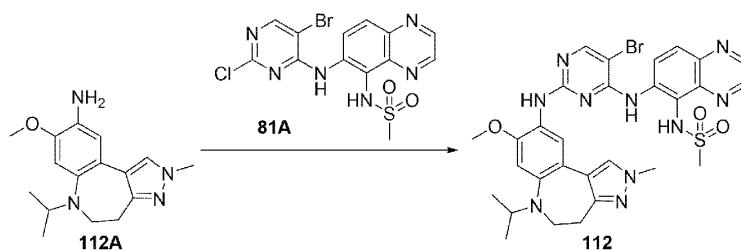
MS (ESI, m/z): 317.3 $[M + H]^+$ 。

中间体 112A:

根据实施例 1 中间体 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **112A-5** (260 mg, 0.82 mmol), 制备得到 160 mg 化合物 **112A**。

MS (ESI, m/z): 287.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 112 的制备



根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法,将原料替换为 **112A** (57 mg, 0.2 mmol) 和 **81A** (86 mg, 0.2 mmol), 制备得到 36 mg 化合物 **112**。

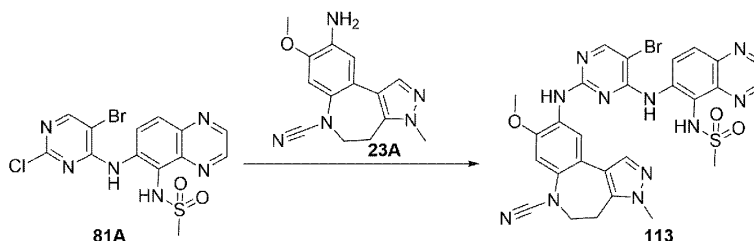
MS (ESI, m/z): 679.2, 681.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (s,

1H), 7.23 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.10-3.02 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

实施例 113:

化合物 113 的制备



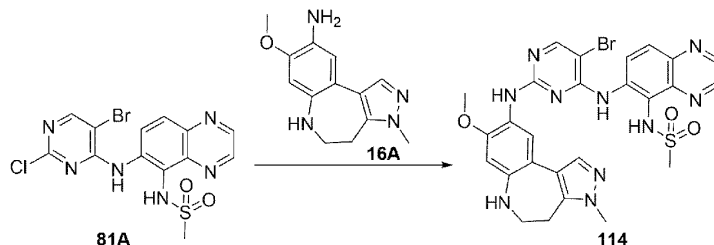
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **81A** (80 mg, 0.19 mmol) 和 **23A** (50 mg, 0.19 mmol), 制备得到 13 mg 化合物 **113**。

MS (ESI, m/z): 662.1, 664.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.21 (s, 1H), 8.89-8.83 (m, 2H), 8.49-8.46 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.66-7.62 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.18 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.98 (s, 3H)。

实施例 114:

化合物 114 的制备



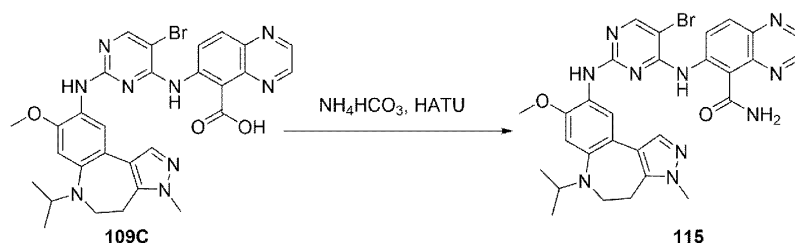
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **81A** (123 mg, 0.29 mmol) 和 **16A** (70 mg, 0.29 mmol), 制备得到 3 mg 化合物 **114**。

MS (ESI, m/z): 637.2, 639.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (s, 1H), 8.82-8.76 (m, 2H), 8.55 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.23-8.17 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.46-3.37 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 5H)。

实施例 115:

化合物 115 的制备



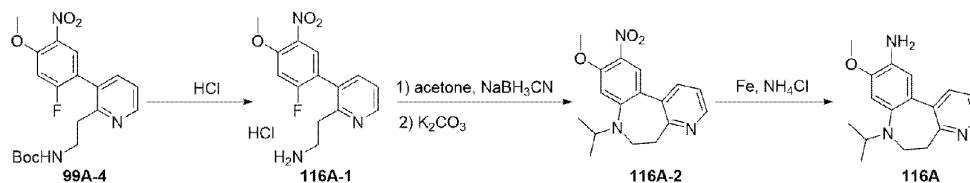
根据实施例 48 中 **48A-4** 制备化合物 **48A-5** 的方法, 将原料替换为 **109C** (110 mg, 0.17 mmol) 和碳酸氢铵 (28 mg, 0.35 mmol), 制备得到 5 mg 化合物 **115**。

MS (ESI, m/z): 629.1, 631.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 13.45 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 9.24 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.78-8.76 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.02-2.94 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。

实施例 116:

中间体 116A 的制备



化合物 116A-1:

根据实施例 1 中化合物 **1C-7** 制备化合物 **1C-8** 的方法, 将原料替换为 **99A-4** (1 g, 2.56 mmol), 制备得到 750 mg 化合物 **116A-1**。

MS (ESI, m/z): 291.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 116A-2:

根据实施例 56 中化合物 **56A-3** 制备化合物 **56A-4** 的方法, 将原料替换为 **116A-1** (500 mg, 1.53 mmol), 制备得到 370 mg 化合物 **116A-2**。

MS (ESI, m/z): 314.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

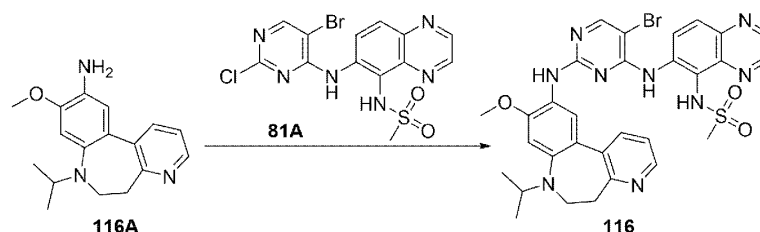
中间体 116A:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备化合物 **1C** 的方法, 将原料替换为 **116A-2** (70 mg,

0.22 mmol), 制备得到 55 mg 化合物 **116A**。

MS (ESI, m/z): 284.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 116 的制备



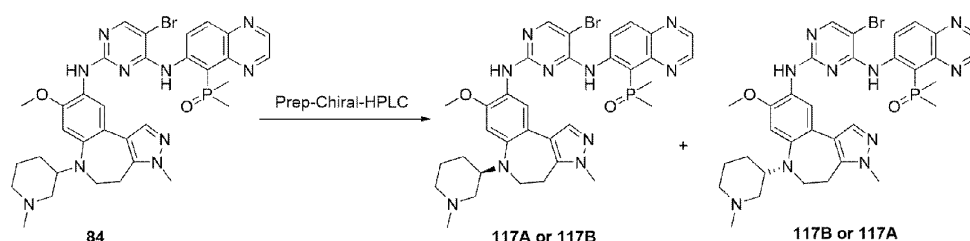
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **116A** (50 mg, 0.18 mmol) 和 **81A** (76 mg, 0.18 mmol), 制备得到 10 mg 化合物 **116**。

MS (ESI, m/z): 676.3, 678.3 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.66-3.53 (m, 3H), 3.04 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。

实施例 117:

化合物 117A 和 117B 的制备



化合物 **84** (60 mg, 0.25 mmol) 用手性柱制备, 制备条件: 手性柱 CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 x 25 cm, 5 μm ; 流动相 A: 正己烷 (10 mM 氨甲醇溶液), 流动相 B: 乙醇; 流速: 20 mL/min; 16 分钟内 20% B 等度洗脱; 检测波长: 262 nm; RT_1 : 10.7 分钟; RT_2 : 13.2 分钟。收集产品, 减压冻干, 得到 18 mg 保留时间为 10.7 分钟的化合物 **117A** (100% ee) 和 18 mg 保留时间为 13.2 分钟的化合物 **117B** (98.4% ee)。

117A: MS (ESI, m/z): 717.2, 719.2 $[M + H]^+$ 。

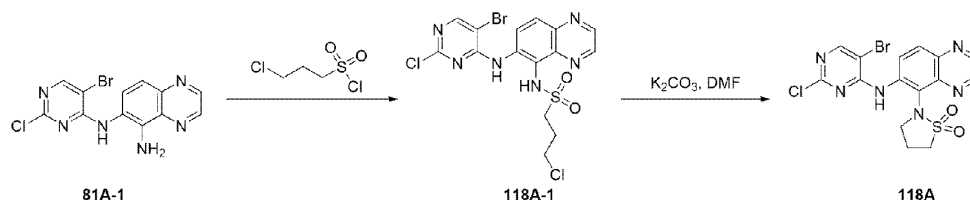
117B: MS (ESI, m/z): 717.2, 719.2 $[M + H]^+$ 。

117A: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.49 (s, 1H), 8.88 (dd, $J = 9.0$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.04-3.88 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.50-3.38 (m, 3H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.02 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.61-1.44 (m, 1H)。

117B: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.52 (s, 1H), 8.89 (dd, $J = 9.0$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.00-3.86 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.51-3.39 (m, 3H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.04 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.60-1.43 (m, 1H)。

实施例 118:

中间体 118A 的制备



化合物 118A-1:

将化合物 **81A-1** (600 mg, 1.71 mmol) 溶于吡啶 (25 mL) 中。随后在 0°C 条件下, 向反应液中加入 3-氯丙磺酰氯 (453 mg, 2.56 mmol)。将反应体系加热至 40°C 并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压蒸馏。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 456 mg 化合物 **118A-1**。

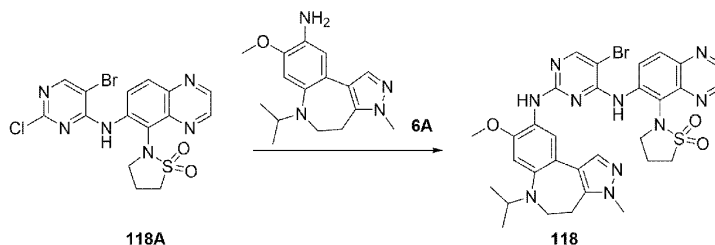
MS (ESI, m/z): 490.9, 492.9, 494.9 $[M + H]^+$ 。

化合物 118A:

将化合物 **118A-1** (200 mg, 0.41 mmol) 和无水碳酸钾 (112 mg, 0.81 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中。将反应体系加热至 50 °C 并继续搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并加入水 (50 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (50 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (50 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩; 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 150 mg 化合物 **118A**。

MS (ESI) *M/Z*: 454.9, 456.9 [*M* + *H*]⁺。

化合物 118 的制备



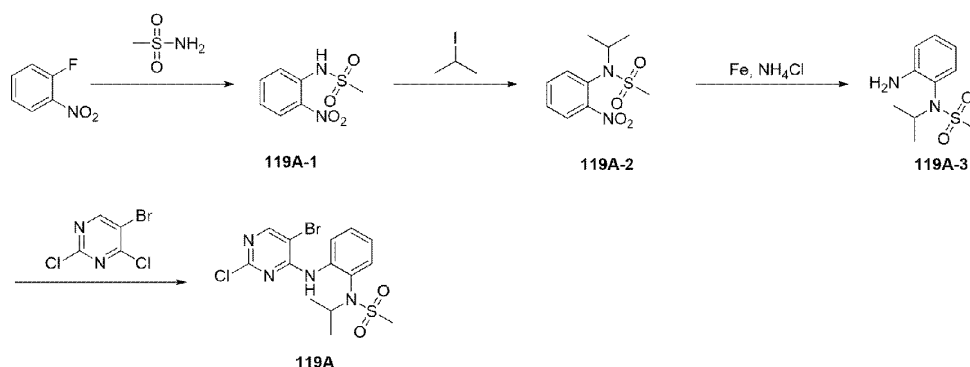
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **118A** (42 mg, 0.09 mmol) 和 **6A** (32 mg, 0.11 mmol), 制备得到 25 mg 化合物 **118**。

MS (ESI, *m/z*): 705.2, 707.2 [*M* + *H*]⁺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.90-8.79 (m, 2H), 8.73 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.39-4.27 (m, 1H), 3.90 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.22-3.93 (m, 3H), 2.81-2.64 (m, 2H), 1.33 (s, 6H)。

实施例 119:

中间体 119A 的制备



化合物 119A-1:

在室温和氮气氛围下, 将邻硝基氟苯 (4 g, 28.35 mmol) 和甲基磺酰胺 (4.04 g, 42.52 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中。随后向反应液中分批加入叔丁醇钾 (6.36 g, 56.7 mmol), 将反应体系加热至 80 °C 并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并加入水 (100 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (100 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (100 mL × 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩; 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 1) 得到 3 g 化合物 **119A-1**。

MS (ESI) M/Z : 215.1 $[M - H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (s, 1H), 8.29 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 3.18 (s, 3H)。

化合物 119A-2:

将化合物 **119A-1** (3 g, 13.88 mmol) 和碘代异丙烷 (7.08 g, 41.63 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中。随后向反应液中加入碳酸铯 (13.56 g, 41.63 mmol), 将反应体系加热至 80 °C 并继续搅拌 5 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并加入水 (100 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (100 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (100 mL × 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩; 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 1) 得到 2.5 g 化合物 **119A-2**。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

化合物 119A-3:

根据实施例 1 中间体 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **119A-2** (2.5 g, 8.96 mmol), 制备得到 1.85 g 化合物 **119A-3**。

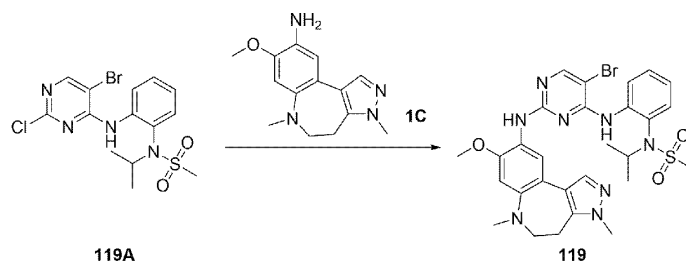
MS (ESI, m/z): 229.2 [M + H]⁺.

中间体 119A:

根据实施例 1 中 **1B-2** 制备 **1B** 的方法，将原料替换为 **119A-3** (1.5 g, 6.57 mmol)，制备得到 200 mg 化合物 **119A**。

MS (ESI, m/z): 418.9, 420.9 [M + H]⁺.

化合物 119 的制备



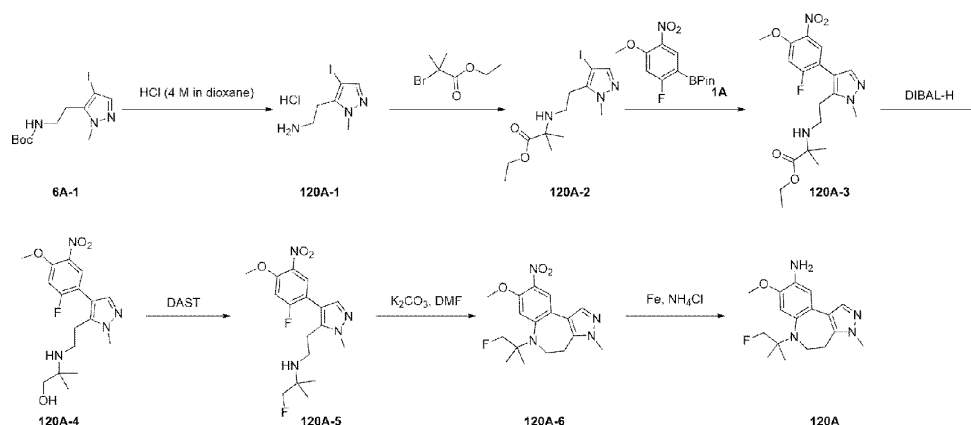
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **119A** (40 mg, 0.095 mmol), 制备得到 5 mg 化合物 **119**。

MS (ESI, m/z): 641.2, 643.2 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 8.34-8.31 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.68-7.44 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 8H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 120:

中间体 120A 的制备



化合物 120A-1:

将化合物 **6A-1** (5 g, 14.24 mmol) 溶于二氯甲烷 (40 mL) 中并向反应液中加入氯化氢的二氧六环溶液 (4 M, 40 mL)。反应体系在室温继续搅拌 1.5 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液减压浓缩得到 3.6 g 化合物 **120A-1**。

MS (ESI, m/z): 252.2 [M + H]⁺。

化合物 120A-2:

将化合物 **120A-1** (500 mg, 1.74 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中。随后向反应液中加入无水碳酸钾 (719 mg, 5.2 mmol)、碘化钠 (131 mg, 0.87 mmol) 和 2-溴异丁酸乙酯 (679 mg, 3.48 mmol)。将反应体系加热至 80 °C 并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/乙酸乙酯 = 1 / 1) 得到 381 mg 化合物 **120A-2**。

MS (ESI, m/z): 366.1 [M + H]⁺。

化合物 120A-3:

在氮气氛围下, 将化合物 **120A-2** (500 mg, 1.68 mmol)、**1A** (827.47 mg, 2.36 mmol) 和碳酸钾 (465 mg, 3.37 mmol,) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶剂中。随后向反应液中加入二(1-金刚烷基)正丁基膦 (60 mg, 0.17 mmol) 和氯[(正丁基二(1-金刚烷基)膦)-2-(2-氨基联苯)]钯(II) (113 mg, 0.17 mmol,)。将反应体系加热至 80 °C 并继续搅拌 3 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/乙酸乙酯 = 1 / 1) 得到 460 mg 化合物 **120A-3**。

MS (ESI, m/z): 409.2 [M + H]⁺。

化合物 120A-4:

在氮气氛围下, 将化合物 **120A-3** (2 g, 4.9 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中。在 -78 °C 条件下, 向反应液中缓慢滴加二异丁基氢化铝的甲苯溶液 (1.5 M, 8.17 mL, 12.25 mmol) 并继续在该温度下搅拌 30 分钟。将反应体系缓慢升至室温并继续搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (100 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (100 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩; 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 0.75 g 化合物 **120A-4**。

MS (ESI, m/z): 367.1 [M + H]⁺。

化合物 120A-5:

在氮气氛围下, 将化合物 **120A-4** (700 mg, 1.91 mmol) 溶于二氯甲烷 (7 mL) 中。在 -78 °C 条件下, 向反应液中缓慢滴加二乙胺基三氟化硫 (3080 mg, 19.11 mmol) 并继续在该温度下搅拌 30 分钟。将反应体系缓慢升至室温并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (20 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (20 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩; 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 164 mg 化合物 **120A-5**。

MS (ESI, m/z): 369.4 [M + H]⁺。

化合物 120A-6:

根据实施例 1 中 **1C-8** 制备 **1C-9** 的方法, 将原料替换为 **120A-5** (150 mg, 0.41 mmol), 制备得到 104 mg 化合物 **120A-6**。

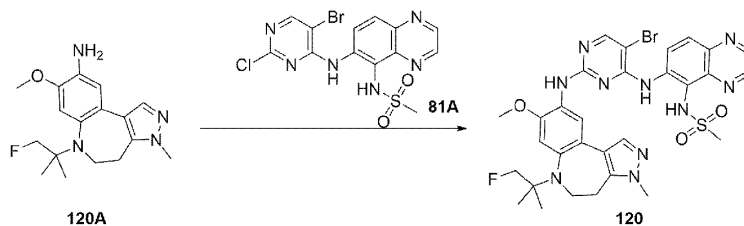
MS (ESI, m/z): 349.1 [M + H]⁺。

中间体 120A:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **120A-6** (104 mg, 0.3 mmol), 制备得到 86 mg 化合物 **120A**。

MS (ESI, m/z): 319.1 [M + H]⁺。

化合物 120 的制备



将化合物 **120A** (60 mg, 0.19 mmol) 和 **81A** (73 mg, 0.17 mmol) 溶于乙醇 (1.5 mL) 中。将反应液用微波反应仪加热至 150 °C 并继续搅拌 40 分钟。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 20 / 1) 得到 26 mg 化合物 **120**。

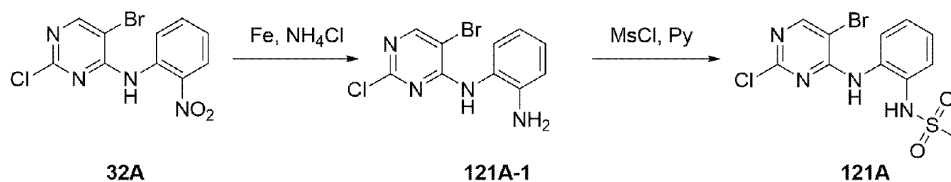
MS (ESI) M/Z : 711.2, 713.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (s, 1H), 8.84-8.81 (m, 2H), 8.60 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.46-3.42 (m, 3H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -140.58。

实施例 121:

中间体 121A 的制备



化合物 121A-1:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **32A** (500 mg, 1.52 mmol), 制备得到 380 mg 化合物 **121A-1**。

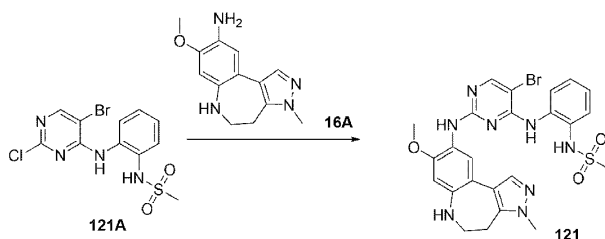
MS (ESI, m/z): 298.9, 300.9 $[M + H]^+$ 。

化合物 121A:

根据实施例 32 中 **32C** 制备化合物 **32** 的方法, 将原料替换为 **121A-1** (200 mg, 0.67 mmol), 制备得到 150 mg 化合物 **121A**。

MS (ESI, m/z): 376.9, 378.9 $[M + H]^+$ 。

化合物 121 的制备



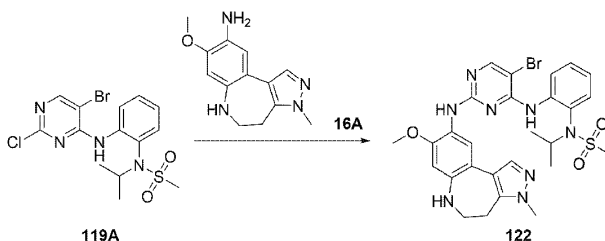
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **121A** (70 mg, 0.19 mmol) 和 **16A** (54 mg, 0.22 mmol), 制备得到 22 mg 化合物 **121**。

MS (ESI, m/z): 585.1, 587.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.02 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16-8.12 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.96-2.94 (m, 2H)。

实施例 122:

化合物 122 的制备



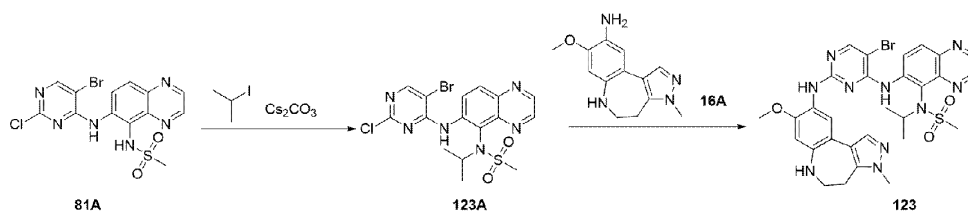
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **119A** (60 mg, 0.14 mmol) 和 **16A** (35 mg, 0.14 mmol), 制备得到 15 mg 化合物 **122**。

MS (ESI, m/z): 627.2, 629.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.88 (dd, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.49-4.40 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.99-2.95 (m, 2H), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

实施例 123:

化合物 123 的制备



化合物 123A:

将化合物 **81A** (200 mg, 0.47 mmol) 和碘代异丙烷 (237 mg, 1.39 mmol) 溶于二甲基亚砜 (3 mL) 中。随后向反应液中加入碳酸铯 (455 mg, 1.4 mmol) 并将反应体系加热至 80 °C 并继续搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并直接用反相 C18 柱纯化。纯化条件如下: 色谱柱 40 g C18 反相柱; 流动相水 (含 0.1% 甲酸) 和乙腈; 流速 35 mL/分钟; 梯度在 30 分钟内, 乙腈从 10% 升到 60%; 检测波长 254 nm。收集产品, 减压冻干, 得到 70 mg 化合物 **123A**。

MS (ESI) M/Z : 470.9, 472.9 $[M + H]^+$ 。

化合物 123:

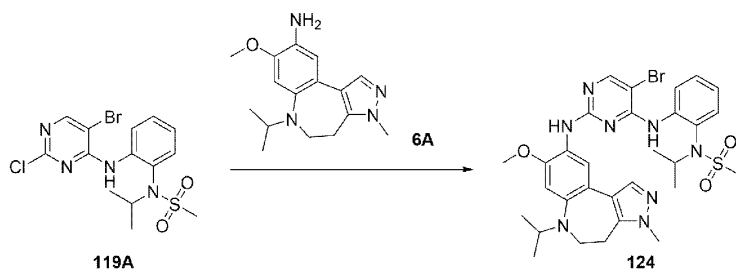
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **123A** (70 mg, 0.15 mmol) 和 **16A** (36 mg, 0.15 mmol), 制备得到 20 mg 化合物 **123**。

MS (ESI, m/z): 679.2, 681.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.82-8.74 (s, 3H), 8.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.83-7.63 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.54-4.47 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.06-2.97 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H)。

实施例 124:

化合物 124 的制备



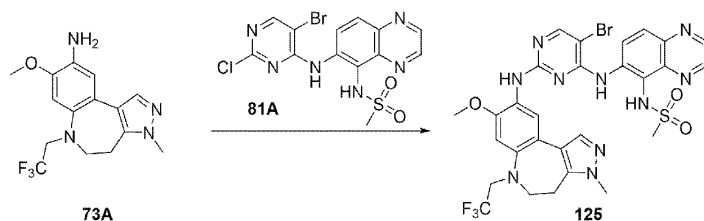
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **119A** (60 mg, 0.14 mmol) 和 **6A** (41 mg, 0.14 mmol), 制备得到 2 mg 化合物 **124**。

MS (ESI, m/z): 669.3, 671.3 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.44-8.38 (m, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41-7.378 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.24-3.19 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.96-2.93 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

实施例 125:

化合物 125 的制备



根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **73A** (32 mg, 0.1 mmol) 和 **81A** (42 mg, 0.1 mmol), 制备得到 3 mg 化合物 **125**。

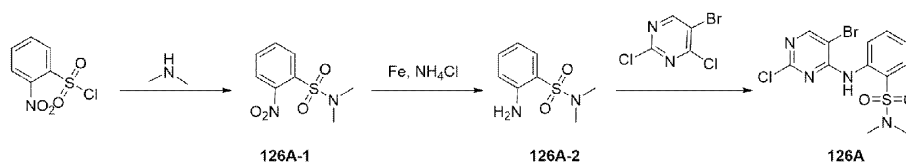
MS (ESI, m/z): 719.1, 721.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.98 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.86-8.82 (m, 2H), 8.72-8.59 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57-7.46 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.34-4.27 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.03-3.01 (m, 5H)。

^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -69.58。

实施例 126:

中间体 126A 的制备



化合物 126A-1:

将无水碳酸钠 (3.59 g, 33.87 mmol) 加入到二甲胺的四氢呋喃溶液 (2 M, 13.5 mL) 中。随后向反应液中分批加入邻硝基苯磺酰氯 (5 g, 22.56 mmol) 并继续在室温搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入水 (100 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (100 mL×3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (100 mL×3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 得到 4.6 g 化合物 **126A-1**。

MS (ESI, m/z): 231.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 126A-2:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **126A-1** (4.6 g, 19.98 mmol), 制备得到 3.5 g 化合物 **126A-2**。

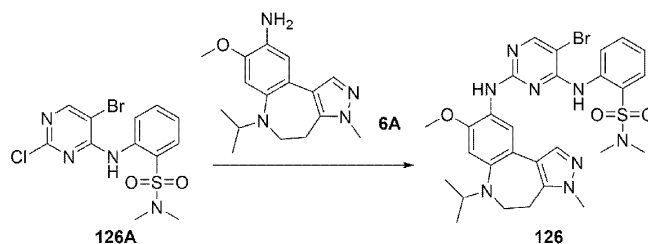
MS (ESI, m/z): 201.1 $[M + H]^+$ 。

中间体 126A:

根据实施例 1 中 **1B-2** 制备 **1B** 的方法, 将原料替换为 **126A-2** (500 mg, 2.5 mmol), 制备得到 100 mg 化合物 **126A**。

MS (ESI, m/z): 391.0, 393.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 126 的制备



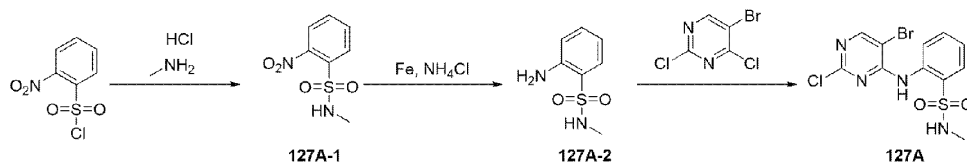
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **126A** (70 mg, 0.18 mmol) 和 **6A** (56 mg, 0.18 mmol), 制备得到 43 mg 化合物 **126**。

MS (ESI, m/z): 641.3, 643.3 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.33 (s, 1H), 8.44-8.22 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.54-7.32 (m, 1H), 7.25-7.07 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 3.97-3.63 (m, 7H), 3.39-3.15 (m, 2H), 3.00-2.86 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 1.30 (s, 6H)。

实施例 127:

中间体 127A 的制备



化合物 127A-1:

将三乙胺 (11.42 g, 112.81 mmol) 加入到甲胺盐酸盐 (4.57 g, 67.69 mmol) 的二氯甲烷 (100 mL) 中。随后向反应液中分批加入邻硝基苯磺酰氯 (5 g, 22.56 mmol) 并继续在室温搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 向反应液中加入水 (100 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (100 mL $\times$ 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 得到 4.5 g 化合物 127A-1。

MS (ESI, m/z): 217.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 127A-2:

根据实施例 1 中 1C-9 制备 1C 的方法, 将原料替换为 127A-1 (2.7 g, 12.49 mmol), 制备得到 2.2 g 化合物 127A-2。

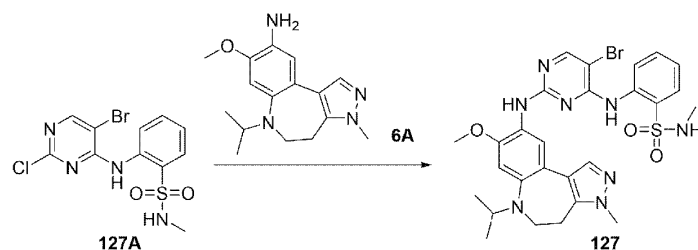
MS (ESI, m/z): 187.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 127A:

将 5-溴-2,4-二氯嘧啶 (1224 mg, 5.37 mmol) 和化合物 127A-2 (500 mg, 2.69 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 随后向反应液中加入无水碳酸钾 (1113 mg, 8.05 mmol)。将反应液加热至 45 $^{\circ}\text{C}$ 并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并向反应液中加入水 (50 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 3 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩; 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 得到 450 mg 化合物 127A。

MS (ESI) M/Z: 377.0, 379.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 127 的制备



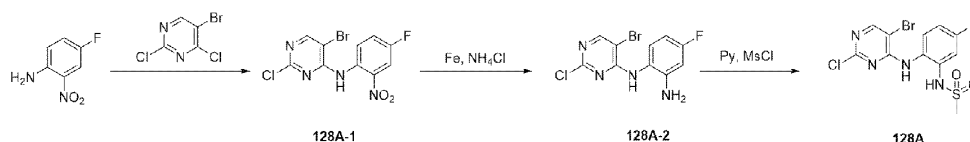
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **127A** (100 mg, 0.27 mmol) 和 **6A** (114 mg, 0.4 mmol), 制备得到 8 mg 化合物 **127**。

MS (ESI, m/z): 627.3, 629.3 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.64 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)。

实施例 128:

中间体 128A 的制备



化合物 128A-1:

根据实施例 1 中 **1B-2** 制备 **1B** 的方法, 将原料替换为 2-硝基-4-氟苯胺 (5 g, 32.05 mmol), 制备得到 8.5 g 化合物 **128A-1**。

MS (ESI, m/z): 347.0, 349.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 128-2:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **128A-1** (8.5 g, 24.4 mmol), 制备得到 6.2 g 化合物 **128A-2**。

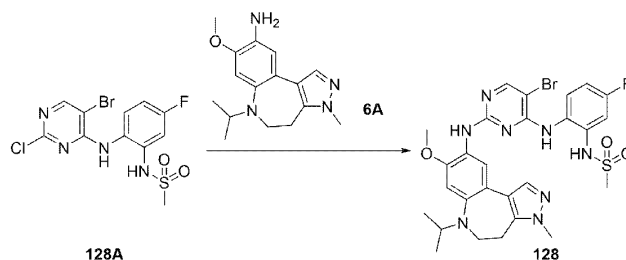
MS (ESI, m/z): 317.0, 319.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 128A:

根据实施例 32 中 **32C** 制备化合物 **32** 的方法, 将原料替换为 **128A-2** (400 mg, 1.27 mmol), 制备得到 360 mg 化合物 **128A**。

MS (ESI, m/z): 395.0, 397.0 $[M + H]^+$ 。

化合物 128 的制备



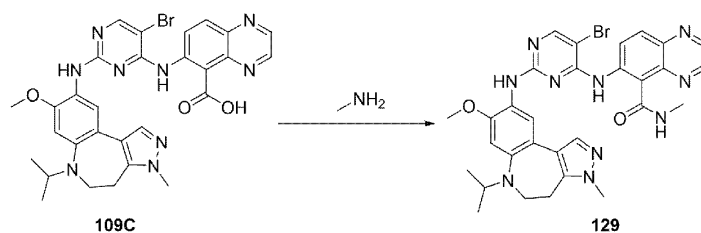
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **128A** (70 mg, 0.18 mmol) 和 **6A** (51 mg, 0.18 mmol), 制备得到 40 mg 化合物 **128**。

MS (ESI, m/z): 645.1, 647.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.03 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.13 (dd, $J = 9.9, 3.0$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.20-3.17 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.94-2.91 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)。

^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -117.35。

实施例 129:



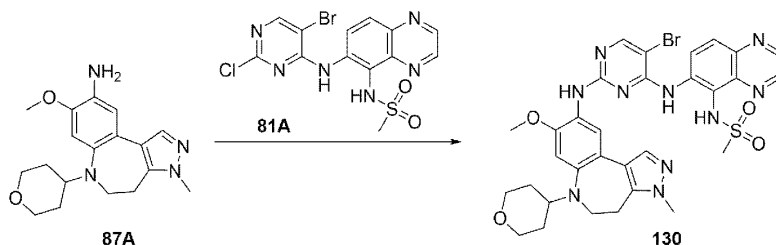
根据实施例 48 中 **48A-4** 制备化合物 **48A-5** 的方法, 将原料替换为 **109C** (100 mg, 0.16 mmol), 制备得到 9 mg 化合物 **129**。

MS (ESI, m/z): 643.2, 645.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.05 (s, 1H), 10.14 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 9.01-8.87 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 7.73-7.49 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.95-2.93 (m, 5H), 1.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)。

实施例 130:

化合物 130 的制备



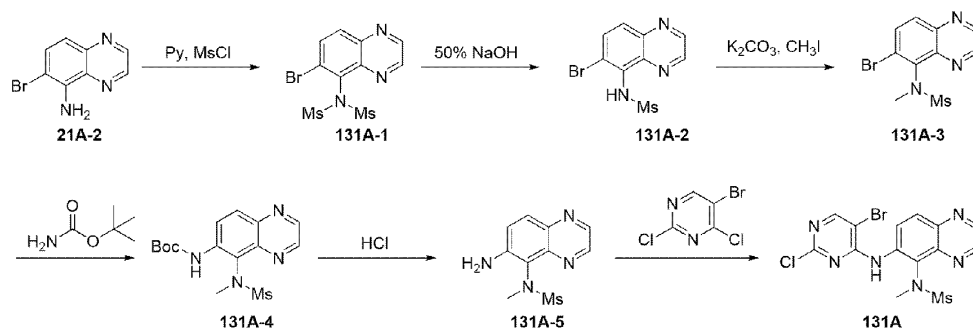
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **87A** (100 mg, 0.31 mmol) 和 **81A** (81 mg, 0.19 mmol), 制备得到 42 mg 化合物 **130**。

MS (ESI, m/z): 721.2, 723.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.25 (s, 1H), 8.86-8.82 (m, 2H), 8.54 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.36-8.19 (m, 2H), 7.85-7.50 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.39-4.03 (m, 3H), 3.90 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.53-3.34 (m, 5H), 3.09-2.80 (m, 4H), 2.15-1.78 (m, 4H)。

实施例 131:

中间体 131A 的制备



化合物 131A-1:

将化合物 **21A-2** (5.8 g, 25.89 mmol) 溶于吡啶 (60 mL) 中。随后向反应液中加入甲烷磺酰氯 (14.82 g, 129.43 mmol), 将反应体系加热至 50 °C 并继续搅拌 5 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至室温并减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10 / 1) 得到 5.1 g 化合物 **131A-1**。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.13-9.09 (m, 2H), 8.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 6H)。

化合物 131A-2:

将化合物 **131A-1** (8 g, 21 mmol) 溶于甲醇 (80 mL) 和四氢呋喃 (80 mL) 的混合溶剂中。随后, 在 0°C 条件下, 向上述反应液中加入 50% 氢氧化钠水溶液 (33.6 g, 420 mmol)。将反应体系升至室温并继续搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 反应液用水 (200 mL) 稀释后, 用浓盐酸调节其 pH 到 6。混合液用 3:1 氯仿/异丙醇的混合溶剂萃取 (80 mL $\times$ 3 次)。合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (300 mL $\times$ 2 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 5 / 1) 得到 6 g 化合物 **131A-2**。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.83 (br s, 1H), 9.09-9.01 (m, 2H), 8.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H)。

化合物 131A-3:

根据实施例 21 中 **21A-4** 制备化合物 **21A-5** 的方法, 将原料替换为 **131A-2** (3 g, 9.9 mmol), 制备得到 3 g 化合物 **131A-3**。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.92-8.90 (m, 2H), 8.06-8.02 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.30 (s, 3H)。

化合物 131A-4:

根据实施例 21 中 **21A-5** 制备化合物 **21A-6** 的方法, 将原料替换为 **131A-3** (2.8 g, 8.8 mmol), 制备得到 4 g 化合物 **131A-4**。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.79-8.77 (m, 2H), 8.10 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.87 (br s, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

化合物 131A-5:

根据实施例 21 中 **21A-6** 制备化合物 **21A-7** 的方法, 将原料替换为 **131A-4** (1 g, 2.8 mmol), 制备得到 0.68 g 化合物 **131A-5**。

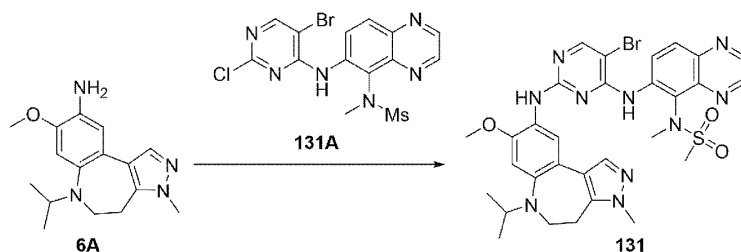
MS (ESI, m/z): 253.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 131A:

根据实施例 1 中 **1B-2** 制备 **1B** 的方法, 将原料替换为化合物 **131A-5** (650 mg, 2.6 mmol), 制备得到 1 g 化合物 **131A**。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.11 (s, 1H), 9.05-8.97 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.19 (s, 3H)。

化合物 131 的制备



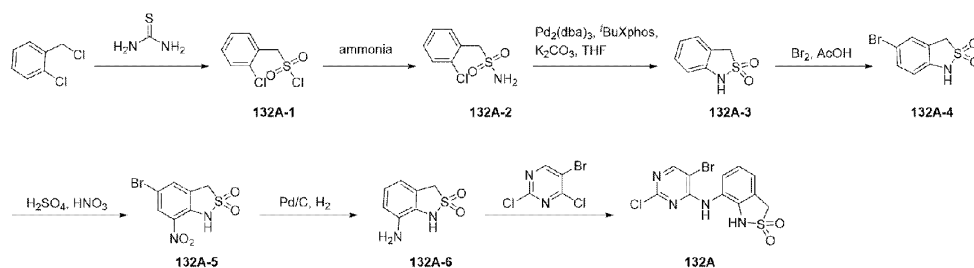
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **131A** (80 mg, 0.18 mmol) 和 **6A** (54 mg, 0.19 mmol), 制备得到 42 mg 化合物 **131**。

MS (ESI, m/z): 693.2, 695.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.78-8.70 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61-7.50 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.23-3.21 (m, 5H), 2.94-2.91 (m, 2H), 1.31-1.29 (m, 6H)。

实施例 132:

中间体 132A 的制备



化合物 132A-1:

将硫脲 (7.09 g, 93.15 mmol) 溶于乙醇 (75 mL) 中。随后向反应液中加入 (2-氯苯基) 甲基磺酰氯 (15 g, 93.15 mmol) 后, 将反应液加热至 80°C 并继续搅拌 1 小时。将反应液冷却至室温并减压浓缩, 并将残余物加入到含有 *N*-氯代丁二酰亚胺 (49.75 g, 372.6 mmol) 和氯化氢的乙醇溶液 (2 M, 40 mL, 700.7 mmol) 的

乙腈（120 mL）中。该反应液继续在室温搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后，将反应液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 3 / 1）得到 20 g 化合物 **132A-1**。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.61 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 5.14 (s, 2H)。

化合物 **132A-2**:

将化合物 **132A-1**（20 g, 88.86 mmol）溶于丙酮（150 mL）中，随后在 0 °C 条件下，向反应液中加入氨水（100 mL）。将反应体系升至室温并继续搅拌 2 小时。TLC 监控显示原料消失后，将反应液减压浓缩。用浓盐酸调节其 pH 到 2，混合液用乙酸乙酯（300 mL $\times$ 3 次）的混合溶剂萃取。合并有机相，有机相先用饱和食盐水（300 mL $\times$ 2 次）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩，得到 14.5 g 化合物 **132A-2**。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.54-7.47 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.04 (s, 2H), 4.46 (s, 2H)。

化合物 **132A-3**:

在氮气氛围下，将化合物 **132-2**（7.5 g, 36.47 mmol）、无水碳酸钾（10.08 g, 72.94 mmol）、三(二亚苄基丙酮)二钯（3.34 g, 3.65 mmol）和 2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯（3.1 g, 7.29 mmol）溶于四氢呋喃（100 mL）中。将反应体系加热至 80 °C 并继续搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失后，将反应液冷却至室温并加入水（100 mL）淬灭。混合液用乙酸乙酯（150 mL $\times$ 3 次）的混合溶剂萃取。合并有机相，有机相先用饱和食盐水（100 mL $\times$ 2 次）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 2 / 1），得到 4.5 g 化合物 **132A-3**。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.26 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.41 (s, 2H)。

化合物 **132A-4**:

将化合物 **132A-3**（500 mg, 2.96 mmol）溶于冰醋酸（5 mL）中。在 0 °C 条件下向反应液中加入溴素（496 mg, 3.1 mmol）。将反应体系升至室温并继续搅拌

2 小时。TLC 监控显示原料消失后，反应液直接用反相 C18 柱纯化。纯化条件如下：色谱柱 40 g C18 反相柱；流动相水（含 0.1% 甲酸）和乙腈；流速 35 mL/分钟；梯度在 30 分钟内，乙腈从 40% 升到 60%；检测波长 254 nm。收集产品，减压冻干，得到 450 mg 化合物 **132A-4**。

MS (ESI) M/Z: 245.9, 247.9 [M - H]⁺。

化合物 132A-5:

在 0 °C 条件下，将化合物 **132-4** (350 mg, 1.41 mmol) 溶于浓硫酸 (7 mL) 中，随后向反应液中加入硝酸钾 (157 mg, 1.55 mmol) 并继续在该温度下搅拌 30 分钟。LCMS 监控显示原料消失后，将反应液倒入冰水 (50 g) 中。混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 的混合溶剂萃取。合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 = 15 / 1），得到 270 mg 化合物 **132A-5**。

MS (ESI) M/Z: 290.8, 292.8 [M - H]⁺。

化合物 132A-6:

将化合物 **132A-5** (140 mg, 0.48 mmol) 溶于乙醇 (2 mL) 中。随后，向反应液中加入湿钨碳 (10%, 56 mg)。反应体系用氢气置换 3 次后，反应液在室温和氢气氛围下搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后，反应液通过硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 洗涤。将滤液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯 = 1 / 1），得到 570 mg 化合物 **132A-6**。

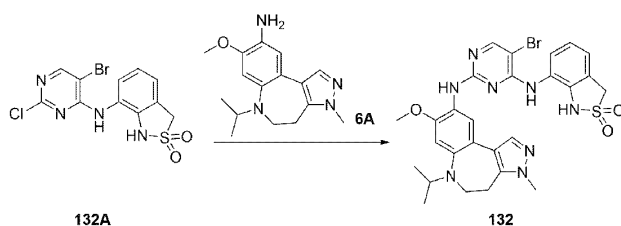
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.47 (s, 1H), 6.78 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.44 (s, 2H)。

中间体 132A:

根据实施例 1 中 **1B-2** 制备 **1B** 的方法，将原料替换为化合物 **132A-6** (60 mg, 0.33 mmol)，制备得到 65 mg 化合物 **132A**。

MS (ESI) M/Z: 375.0, 377.0 [M + H]⁺。

化合物 132 的制备



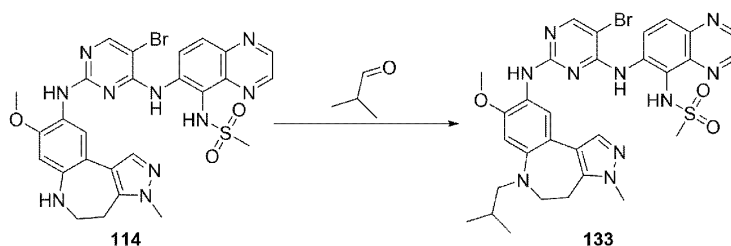
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **132A** (57 mg, 0.15 mmol) 和 **6A** (43 mg, 0.15 mmol), 制备得到 10 mg 化合物 **132**。

MS (ESI, m/z): 625.1, 627.1 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.94 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.17-3.15 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 6H)。

实施例 133:

化合物 133 的制备



将化合物 **114** (100 mg, 0.16 mmol) 和异丁醛 (57 mg, 0.79 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中并搅拌 10 分钟, 随后向反应液中加入醋酸 (19 mg, 0.31 mmol) 和氰基硼氢化钠 (20 mg, 0.31 mmol)。反应体系继续在室温搅拌 1 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 反应液直接用反相 C18 柱纯化。纯化条件如下: 色谱柱 40 g C18 反相柱; 流动相水 (含 0.1% 甲酸) 和乙腈; 流速 35 mL/分钟; 梯度在 35 分钟内, 乙腈从 0% 升到 50%; 检测波长 254 nm。收集产品, 减压冻干, 得到 26 mg 化合物 **133**。

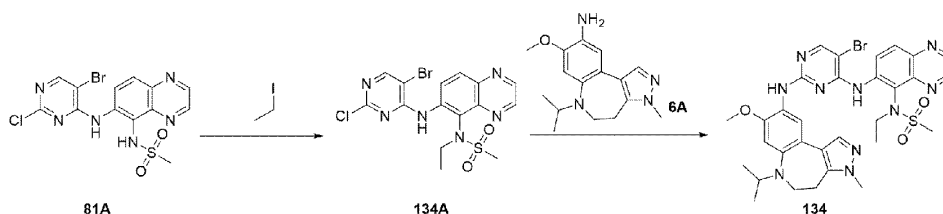
MS (ESI) M/Z : 693.2, 695.2 $[M - H]^+$ 。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (s, 1H), 8.86 - 8.77 (m, 2H), 8.61 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 2H), 3.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H),

2.98-2.95 (m, 5H), 1.92-1.88 (m, 1H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

实施例 134:

化合物 134 的制备



化合物 134A:

根据实施例 123 中 **81A** 制备化合物 **123A** 的方法, 将原料替换为碘乙烷(218 mg, 1.4 mmol), 制备得到 120 mg 化合物 **134A**。

MS (ESI, m/z): 456.9, 458.9 $[M + H]^+$ 。

化合物 134:

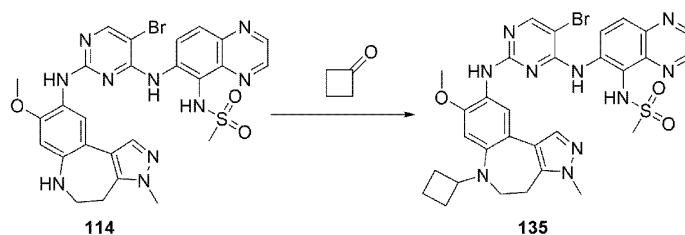
根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **134A**(60 mg, 0.13 mmol) 和 **6A** (38 mg, 0.13 mmol), 制备得到 43 mg 化合物 **134**。

MS (ESI, m/z): 707.3, 709.3 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79-8.73 (m, 4H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.96-2.92 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 6H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 135:

化合物 135 的制备



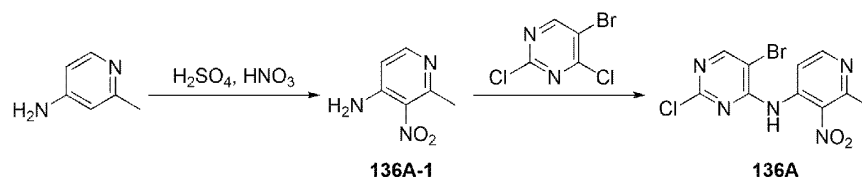
根据实施例 133 中 **114** 制备化合物 **133** 的方法, 将原料替换为环丁酮(38 mg, 0.55 mmol), 制备得到 21 mg 化合物 **135**。

MS (ESI, m/z): 691.2, 693.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (s, 1H), 8.88-8.78 (m, 2H), 8.55 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.27-8.25 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.14-4.03 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.36-3.26 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H)。

实施例 136:

中间体 136A 的制备



化合物 136A-1:

在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下, 将化合物 2-甲基-4-氨基吡啶 (3 g, 27.74 mmol) 溶于浓硫酸 (6 mL) 中, 随后向反应液中滴加硝酸 (2.6 g, 41.26 mmol)。将反应体系加热至 $65\text{ }^\circ\text{C}$ 并继续搅拌 2 小时。LCMS 监控显示原料消失后, 将反应液冷却至 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 并用氢氧化钠水溶液 (1 M) 调节其 pH 到 9。混合液用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3 次) 的混合溶剂萃取。合并有机相, 有机相先用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 2 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/乙酸乙酯 = 1 / 1), 得到 1.8 g 化合物 136A-1。

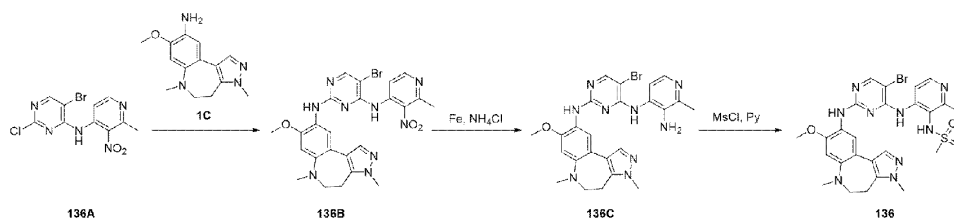
MS (ESI) M/Z : 154.1 $[M + H]^+$ 。

中间体 136A:

根据实施例 1 中 1B-2 制备 1B 的方法, 将原料替换为化合物 136A-1 (600 mg, 3.92 mmol), 制备得到 1.2 g 化合物 136A。

MS (ESI) M/Z : 343.9, 345.9 $[M + H]^+$ 。

化合物 136 的制备



化合物 136B:

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **136A** (200 mg, 0.58 mmol), 制备得到 40 mg 化合物 **136B**。

MS (ESI, m/z): 566.1, 568.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 136C:

根据实施例 1 中 **1C-9** 制备 **1C** 的方法, 将原料替换为 **136B** (40 mg, 0.07 mmol), 制备得到 20 mg 化合物 **136C**。

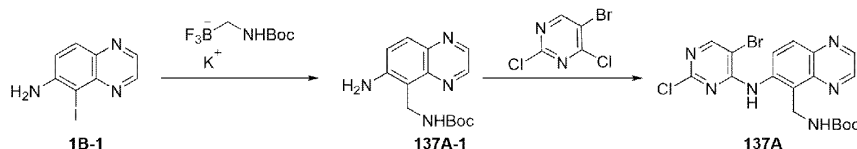
MS (ESI, m/z): 536.4, 538.4 $[M + H]^+$ 。

化合物 136:

根据实施例 32 中 **32C** 制备化合物 **32** 的方法, 将原料替换为 **136C** (20 mg, 0.04 mmol), 制备得到 6 mg 化合物 **136**。

MS (ESI, m/z): 614.1, 616.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.95 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13-8.00 (m, 1H), 7.61-7.41 (m, 2H), 7.15-7.00 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.15-2.96 (m, 5H), 2.80 (s, 3H)。

实施例 137:**中间体 137A 的制备****化合物 137A-1:**

根据实施例 120 中 **120A-2** 制备化合物 **120A-3** 的方法, 将原料替换为 **1B-1** (1.5 g, 5.53 mmol) 和[(叔丁氧羰基氨基)甲基]三氟硼酸钾 (1.44 g, 6.09 mmol), 制备得到 1 g 化合物 **137A-1**。

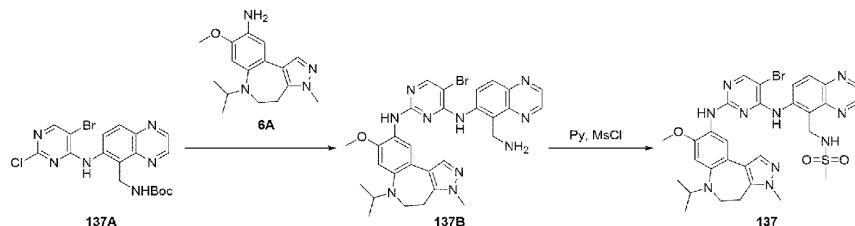
MS (ESI, m/z): 275.2 $[M + H]^+$ 。

中间体 137A:

根据实施例 1 中 **1B-2** 制备 **1B** 的方法, 将原料替换为化合物 **137A-1** (520 mg, 1.9 mmol), 制备得到 800 mg 化合物 **137A**。

MS (ESI) M/Z: 465.1, 467.1 $[M + H]^+$ 。

化合物 137 的制备



化合物 137B:

根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **137A** (250 mg, 0.54 mmol) 和 **6A** (154 mg, 0.54 mmol), 制备得到 20 mg 化合物 **137B**。

MS (ESI, m/z): 615.2, 617.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 137:

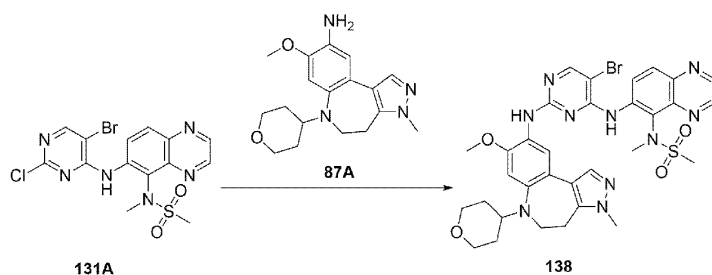
根据实施例 32 中 **32C** 制备化合物 **32** 的方法, 将原料替换为 **137B** (20 mg, 0.03 mmol), 制备得到 2 mg 化合物 **137**。

MS (ESI, m/z): 693.1, 695.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.89-8.78 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.11 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.57-7.42 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.58 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.88 (s, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.33-3.17 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.91-2.83 (m, 2H), 1.29 (s, 6H)。

实施例 138:

化合物 138 的制备



根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **131A** (70 mg, 0.16 mmol) 和 **87A** (52 mg, 0.16 mmol), 制备得到 14 mg 化合物 **138**。

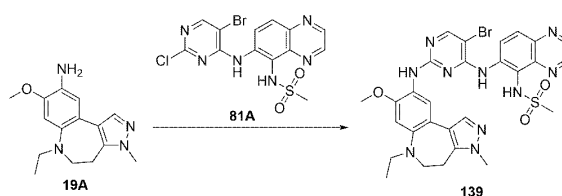
MS (ESI, m/z): 735.1, 737.1 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 2.1$ Hz,

1H), 8.80-8.72 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62-7.50 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.95-2.92 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 4H)。

实施例 139:

化合物 139 的制备



根据实施例 1 中 **1B** 与 **1C** 制备化合物 **1** 的方法, 将原料替换为 **81A** (99 mg, 0.23 mmol) 和 **19A** (63 mg, 0.23 mmol), 制备得到 4 mg 化合物 **139**。

MS (ESI, m/z): 665.2, 667.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (s, 1H), 8.82-8.78 (m, 2H), 8.58 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.32-8.26 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.38-3.25 (m, 4H), 3.00-2.93 (m, 5H), 1.28 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H)。

生物学测试评价:

(一) EGFR WT 和 EGFR L858R/T790M/C797S 体外酶学实验

本实验采用荧光共振能量转移 (TR-FRET) 的方法测试化合物对 EGFR WT (野生型EGFR) 和 EGFR L858R/T790M/C797S 激酶活性的抑制作用, 并得出化合物对 EGFR 激酶活性的半数抑制浓度 IC_{50} 。

1. 实验材料

EGFR 重组酶和 EGFR L858R/T790M/C797S 重组酶, 购自 Signalchem 公司。

HTRF KinEASE-TK kit 试剂盒, 购自 Cisbio 公司。

DTT, MnCl_2 , MgCl_2 购自 Sigma 公司。

ATP 购自 Promega 公司。

Brigatinib 购自 Selleck 公司。

2.实验方法

1) 准备 1X 工作液: 5 mM MgCl₂; 1 mM DTT; 1 mM MnCl₂和 1×激酶缓冲液(试剂盒中)。

2) 使用 Echo 550 (Labcyte) 转移 10nL梯度稀释的化合物到 384 孔实验板中。

3) 加入 5 μL 2× EGFR WT 或 EGFR L858R/T790M/C797S 重组酶溶液到 384 孔实验板中, 室温孵育 10 分钟。

4) 加入 5 μL 2× TK-substrate-biotin 底物溶液(包含 ATP)到 384 孔实验板中, 室温孵育 40 分钟。

5) 加入 5 μL 含有 Sa-XL 665 HTRF 检测液, 以及 5 μL TK-antibody-Cryptate, 室温孵育 1 小时。

6) Envision 酶标仪(PerkinElmer)检测各孔的 615 nm 和 665 nm 荧光信号值。

7) 计算每孔荧光信号 665 nm/615 nm 的比值。

8) 使用 GraphPad Prism 软件进行数据分析, 得出化合物的 IC₅₀。

野生型EGFR和L858R/T790M/C797S三突变型EGFR的激酶活性抑制结果见表1。

本发明化合物对各EGFR酶活性的抑制IC₅₀数据如表1中所展示。其中IC₅₀在1 nM以下的化合物用A来标识; IC₅₀在1-10 nM之间的化合物用B来标识; IC₅₀在10-50 nM之间的化合物用C来标识; IC₅₀在50-100 nM之间的化合物用D来标识; IC₅₀在100-1000 nM之间的化合物用E来标识; IC₅₀大于1000 nM的化合物用F来标识。

从表1中我们可以看出, 本发明化合物对L858R/T790M/C797S三突变型EGFR激酶有很好的抑制作用, 对野生型EGFR(EGFR(WT))抑制作用较弱, 说明本发明的化合物具有较好的激酶活性以及选择性。

表1 酶学抑制结果

化合物	EGFR (WT)	EGFR
-----	-----------	------

	IC ₅₀ (nM)	(L858R/T790M/C797S) IC ₅₀ (nM)
1	A	A
2	B	A
3	B	A
4	B	A
5	A	A
6	B	A
7	B	A
8	B	A
9	C	A
10	A	A
11	B	A
12	B	A
13	A	A
14	B	A
15	C	A
16	B	A
17	B	B
18	D	B
19	B	A
20	B	A
21	B	A
22	C	B
23	C	B
24	B	A
25	B	A

26	C	A
27	B	A
28	B	A
29	C	A
30	C	A
31	B	A
32	A	A
33	B	A
34	D	B
35	A	A
36	B	A
37	B	A
38	C	A
39	C	A
40	C	A
41	B	A
42	B	A
43	B	A
44	B	A
45	B	A
46	C	A
47	B	A
48	C	A
49	C	A
50	A	A
51	C	A
52	B	A

53	A	A
54	B	A
55	C	A
56	B	A
57	D	B
58	C	A
59	A	A
60	B	A
61	B	A
62	A	A
63	A	A
64	A	A
65	B	A
66A	B	A
66B	B	A
67	A	A
68	A	A
69	A	A
70	A	A
71	B	A
72	B	A
73	C	A
74	A	A
75	B	A
76	A	A
77A	B	A
77B	E	B

78	B	A
79	C	A
80	B	A
81	B	A
82	B	B
83	B	A
84	A	A
85	A	A
86	B	B
87	B	A
88	A	A
89	A	A
90	A	A
91	A	A
92	B	A
93	A	A
94	B	A
95	B	A
96	B	A
97	B	A
98	B	A
99	D	B
100	B	A
101	B	A
102	C	A
103	B	A
104	B	A

105	B	A
106	B	A
107	A	A
108	C	A
109	B	A
110	B	A
111	B	A
112	B	A
113	B	A
114	A	A
115	F	B
116	D	B
117A	A	A
117B	A	A
118	C	B
119	C	B
120	C	B
121	E	B
122	D	B
123	B	A
124	F	F
125	F	E
126	B	A
127	F	F
128	B	A
129	B	A
130	B	A

131	B	A
132	C	A
133	A	A
134	C	B
135	B	B
136	B	A
137	B	A
138	B	A
139	A	A

(二) 细胞增殖抑制实验

A431 细胞增殖抑制实验

本实验采用 CellTiter-Glo 的方法测试化合物对 A431 细胞增殖的抑制作用，并得出化合物抑制细胞生长半数的浓度 IC_{50} 。

1. 实验材料

A431 细胞购自 ATCC。

DMEM 培养基，胎牛血清（FBS），Penicillin-Streptomycin 购自 GIBCO。

Brigatinib 购自 Selleck 公司。

CellTiter-Glo 试剂，购自 Promega 公司。

2. 实验方法

1) 按照每孔 800 个细胞的密度将 A431 细胞接种于 384 孔培养板，每孔 30 μ L，置于细胞培养箱中培养 24 小时 (37 $^{\circ}$ C，5% CO_2)。

2) Day 0: 使用 Echo 向培养板细胞中加入 30 nL 梯度稀释的待测化合物，DMSO 终浓度为 0.1%，将培养板置于细胞培养箱中孵育 72 小时 (37 $^{\circ}$ C，5% CO_2)。空白对照加入每孔 30 nL 的 DMSO。

3) Day 3: 每孔加入 30 μ L Cell Titer-Glo 试剂，室温避光 30 分钟。

4) Envision 酶标仪 (PerkinElmer) 检测化学发光信号。

5) 使用 GraphPad Prism 软件进行数据分析，得出化合物的 IC_{50} 。

Ba/F3_L858R/T790M/C797S 细胞增殖抑制实验

本实验采用 CellTiter-Glo 的方法测试化合物对 Ba/F3_L858R/T790M/C797S 细胞增殖的抑制作用，并得出化合物抑制细胞生长半数的浓度 IC_{50} 。

1.实验材料

Ba/F3_L858R/T790M/C797S 细胞由康龙化成（北京）新药技术股份有限公司构建。

1640 培养基，胎牛血清（FBS），Penicillin-Streptomycin，GlutaMAX-I Supplement购自 GIBCO。

Brigatinib 购自 Selleck 公司。

CellTiter-Glo 试剂，购自 Promega 公司。

2.实验方法

1)按照每孔 700 个细胞的密度将 Ba/F3_L858R/T790M/C797S 细胞接种于 384 孔培养板，每孔 30 μ L。

2) Day 0: 使用 Echo 向培养板细胞中加入 30 nL梯度稀释的待测化物，DMSO终浓度为 0.1%，将培养板置于细胞培养箱中孵育 72 小时 (37 $^{\circ}$ C，5% CO_2)。空白对照加入每孔 30 nL的 DMSO。

3) Day 3: 每孔加入 30 μ L Cell Titer-Glo 试剂，室温避光 30 分钟。

4) Envision 酶标仪 (PerkinElmer) 检测化学发光信号。

5) 使用 GraphPad Prism 软件进行数据分析，得出化合物的 IC_{50} 。

Ba/F3_Del19/T790M/C797S 细胞增殖抑制实验

本实验采用CellTiter-Glo的方法测试化合物对Ba/F3_Del19/T790M/C797S 细胞增殖的抑制作用，并得出化合物抑制细胞生长半数的浓度 IC_{50} 。

1.实验材料

Ba/F3_Del19/T790M/C797S 购自康源博创生物科技（北京）有限公司。

1640 培养基，胎牛血清（FBS），Penicillin-Streptomycin，GlutaMAX-I Supplement购自 GIBCO。

Brigatinib 购自 Selleck 公司。

CellTiter-Glo 试剂，购自 Promega 公司。

2.实验方法

1) 按照每孔 700 个细胞的密度将 Ba/F3_Del19/T790M/C797S 细胞接种于 384 孔培养板, 每孔 30 μ L。

2) Day 0: 使用 Echo 向培养板细胞中加入 30 nL梯度稀释的待测化合物, DMSO终浓度为 0.1%, 将培养板置于细胞培养箱中孵育72小时(37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂)。空白对照加入每孔 30 nL的 DMSO。

3) Day 3: 每孔加入 30 μ L Cell Titer-Glo 试剂, 室温避光 30 分钟。

4) Envision 酶标仪(PerkinElmer)检测化学发光信号。

使用GraphPad Prism 6 软件进行数据分析, 得出化合物的IC₅₀。

本发明化合物对各EGFR细胞活性的抑制IC₅₀数据如表2中所展示。其中IC₅₀在10 nM以下的化合物用A来标识; IC₅₀在10-50 nM之间的化合物用B来标识; IC₅₀在50-100 nM之间的化合物用C来标识; IC₅₀在100-1000 nM之间的化合物用D来标识; IC₅₀大于1000 nM的化合物用E来标识。

细胞活性抑制结果见表2。

从表2中的实验结果可以看出, 与对照例Brigatinib相比, 本发明化合物对 Ba/F3 Del19/T790M/C797S EGFR 三突变细胞系和 Ba/F3 L858R/T790M/C797S EGFR三突变细胞系的细胞增殖有较好的抑制作用; 对 EGFR 野生型(EGFR WT)细胞系 A431的抑制作用较弱。这表明本发明的化合物具有较好的细胞活性以及选择性。

表 2 细胞增殖抑制试验数据结果

化合物	A431 EGFR WT IC ₅₀ (nM)	Ba/F3 (Del19/T790M/C797S) IC ₅₀ (nM)	Ba/F3 (L858R/T790M/C797S) IC ₅₀ (nM)
1	C	A	A
2	C	A	A
3	D	A	A
4	D	A	A
5	C	A	A

6	D	A	A
7	D	A	A
8	C	A	A
9	D	B	B
10	B	A	A
11	D	A	A
12	D	A	A
13	C	A	A
14	D	A	A
15	D	A	B
16	C	A	A
17	D	B	C
18	E	C	D
19	D	A	B
20	D	A	A
21	D	A	A
22	E	B	D
23	D	B	C
24	D	A	A
25	D	A	B
26	D	A	A
27	D	A	A
28	D	A	A
29	D	B	B
30	D	B	C
31	D	A	B
32	D	A	A

33	C	A	A
34	E	B	B
35	D	A	B
36	D	A	A
37	D	A	B
38	D	B	C
39	D	B	B
40	D	A	B
41	D	A	A
42	D	A	A
43	C	A	A
44	D	A	B
45	D	A	B
46	D	B	B
47	C	A	B
48	D	A	B
49	D	B	B
50	D	B	B
51	D	A	B
52	D	A	A
53	D	A	A
54	D	A	B
55	D	B	D
56	D	A	B
57	D	B	C
58	E	B	B
59	D	B	B

60	B	A	A
61	B	A	A
62	B	A	A
63	B	A	A
64	D	A	B
65	D	A	B
66A	D	A	B
66B	D	A	B
67	C	A	A
68	C	A	A
69	D	A	A
70	B	A	A
71	C	A	A
72	C	A	B
73	D	B	B
74	D	A	A
75	D	B	C
76	C	A	A
77A	D	A	B
77B	D	C	C
78	D	A	B
79	D	B	B
80	D	A	A
81	D	A	A
82	E	B	B
83	D	A	B
84	B	A	A

85	D	A	A
86	D	A	B
87	D	A	A
88	C	A	A
89	B	B	B
90	B	A	A
91	D	A	B
92	D	A	B
93	B	A	B
94	D	B	B
95	D	B	C
96	D	A	A
97	D	A	B
98	D	B	B
99	D	B	B
100	D	B	B
101	D	A	A
102	E	C	D
103	D	A	A
104	D	A	A
105	D	A	B
106	D	A	B
107	D	A	A
108	D	A	B
109	D	B	B
110	D	B	C
111	D	A	B

112	D	A	B
113	D	A	B
114	D	A	A
115	E	A	B
116	D	B	C
117A	B	A	A
117B	C	A	B
118	D	B	B
119	D	B	B
120	D	B	B
121	D	A	A
122	D	B	B
123	D	A	A
124	E	B	B
125	D	A	B
126	E	D	D
127	D	D	D
128	E	A	A
129	D	B	B
130	D	A	A
131	E	B	B
132	E	B	B
133	D	A	A
134	D	A	B
135	D	A	A
136	E	D	D
137	D	B	B

138	D	A	A
139	D	A	A

(三) 体内药效研究实验

1.实验目的

评价化合物53和化合物27连续21天口服给药，对 PC9 (Del19/T790M/C797S) 的抗肿瘤活性及毒副作用。

2.实验材料

BALB/c-nu 小鼠，雌性，SPF 级，购自北京维通利华实验动物技术有限公司。
PC9 (Del19/T790M/C797S) 细胞，齐鲁制药有限公司自行构建。

3.实验步骤

3.1 细胞培养

PC9 (Del19/T790M/C797S) 用含有10% FBS 的 RPMI 1640 培养基，在37 ℃，5%二氧化碳培养箱中培养；收集指数生长期的细胞进行接种。

3.2 细胞接种

在无菌条件下，取体外培养的 PC9 (Del19/T790M/C797S) 细胞悬液，离心后调整细胞浓度至 3×10^7 个/mL，接种于小鼠右侧腋窝皮下 (0.1 mL/只)，接种当天设为第0天。

3.3 肿瘤分组、给药及测量

a.当平均肿瘤体积约150 mm³时，挑选35只肿瘤体积适中小鼠入组，按照肿瘤体积大小随机分为5组：G1：溶媒对照组、G2：化合物53 (15 mg/kg)、G3：化合物53 (60 mg/kg)、G4：化合物27 (15 mg/kg) 和 G5：化合物27 (35 mg/kg)，7只/组。

b.动物分组后开始给药，给药体积均为10 mL/kg，口服给药 (po)；每天称重给药1次，连续给药21天；每周测量瘤径2次。

c.肿瘤体积 (Tumor volume,TV)：每周测量2次肿瘤体积，以观察瘤块体积变化和生长速度。肿瘤体积 $V=1/2 \times a \times b^2$ ，其中 a、b 分别表示肿瘤长径和短径。化合物对肿瘤组织的生长抑制作用采用肿瘤生长抑制率 TGI (%) 评价。TGI (%) = $[1 - (\text{某给药组的平均肿瘤体积} - \text{该给药组分组当天的平均肿瘤体积}) / (\text{阴性对}$

照组的平均肿瘤体积-阴性对照组分组当天的平均肿瘤体积) $\times 100\%$ 。给药组和阴性对照组取同一天数据。

d.在试验过程中密切观察小鼠生活状态，包括外观体征、一般行为活动、精神状态、摄食情况、呼吸状态、粪便和尿液性状、注射局部及其它毒性表现。

e.试验达到终点后，将小鼠实施安乐死，动物尸体冻存至冰柜，移交至有资质的医疗废弃物处理单位进行处置。

4 实验结果

实验结果见表 3 以及图 1 和 2。

表 3 体内药效试验结果

分组	剂量 (mg/kg)	肿瘤体积 ^a (mm ³)	TGI (%)	体重改变 (%)
G1: 溶媒对照组	-	1110±235.7	-	5.3
G2: 化合物53	15	565.8±82.0	55.9	0
G3: 化合物53	60	117.0±16.1**	102.0	6.8
G4: 化合物27	15	617.6±110.7	50.6	7.0
G5: 化合物27	35	253.0±58.5**	88.1	-1.7

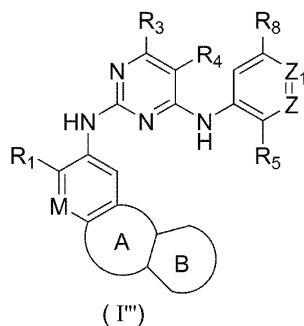
a, 平均值±标准误;
b, P 值肿瘤体积进行统计分析, 与 G1组比较, *P < 0.05; **P < 0.01。

5 实验结论

从上数结果可以看出, 化合物 53 和化合物 27 均能显著抑制肿瘤生长, 呈明显的量效关系, 且小鼠耐受性良好。

权 利 要 求

1. 式 (I'') 所示的化合物,



或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物,

其中,

R₁ 选自 H、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基氧基、3-6 元杂环烷基氧基、C₂₋₆ 烯基氧基、C₂₋₆ 炔基氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 卤代烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基、C₂₋₆ 烯基氨基和 C₂₋₆ 炔基氨基;

M 选自 N 或者 CR_a;

Z 选自 N 或者 CR₆;

Z₁ 选自 N 或者 CR₇;

R_a 为 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 杂烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

或者, R_a 与 R₁ 环化成取代或未被取代 5-8 元杂环基或 5-8 元碳环基;

环 A 选自取代或未被取代的 5-8 元杂环基或 5-8 元碳环基;

环 B 不存在或者选自任选被一个或多个 R₂ 所取代的芳基或 5-6 元杂芳基、4-8 元杂环烷基或 C₄₋₈ 环烷基;

R₂ 各自独立的选自 H、卤素、-CN、-C(=O)R_b、-C(=O)NR_bR_c、-S(=O)₂R_b、-S(=O)(=NR_c)R_b、-NH₂、-OH、-SH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C₅₋₆ 芳基、C₅₋₆ 芳基烷基、C₃₋₆ 环烷基氧基、3-6 元杂环烷基氧基、C₂₋₆ 烯基氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 卤代烷基氨基、

C₃₋₆ 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基、C₂₋₆ 烯基氨基或-(CH₂)_rNR_cR_d, r 任意地选自 0、1、2 或 3; 其中, R₂ 中所述的 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C₅₋₆ 芳基、C₅₋₆ 芳基烷基、C₃₋₆ 环烷基氧基、3-6 元杂环烷基氧基、C₂₋₆ 烯基氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 卤代烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基或 C₂₋₆ 烯基氨基任意地被一个或多个 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基取代;

R₃、R₄ 各自独立的选自 H、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 卤代烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基和 C₂₋₆ 烯基氨基;

或者, R₃ 与 R₄ 环化成芳基、C₄₋₇ 环烷基、5-7 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基;

R₅ 选自取代或未被取代的-NH₂、-C(=O)NR_bR_c、-S(=O)₂R_b、-P(=O)R_bR_c、-P(=O)R_bNR_cR_d、-P(=O)R_bOR_c、-P(=O)OR_bOR_c、-P(=S)R_bR_c、-P(=S)R_bNR_cR_d、-P(=S)R_bOR_c、-P(=S)OR_bOR_c、-S(=O)₂NR_bR_c、R_bS(=O)₂NR_c-、-N=S(=O)R_bR_c 或 R_bN=S(=O)R_c-、-NR_bC(O)R_c 或 R_cS(=NR_b)(=O)NR_d-;

R_b、R_c、R_d 各自独立的选自 H、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₄₋₆ 杂环烷基、C₅₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基;

或者, R_b、R_c 与其共同连接的原子环化为未取代的或任意地被一个或多个 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基取代的 5-6 元杂环烷基;

R₆、R₇、R₈ 各自独立的选自 H、卤素、-CN、-OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基、C₁₋₆ 卤代烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基和 C₂₋₆ 烯基氨基;

或者, R₅ 与 R₆ 环化成含有 -P(=O)(R_b)-、-P(=S)(R_b)-、-N(R_b)S(=O)₂-、-S(=O)₂N(R_b)-或-S(=O)₂ 的 4-7 元环;

或者, R₆ 与 R₇ 环化成 C₄₋₆ 环烷基、4-6 元杂环烷基、芳基、5-6 元杂芳基;

或者, R₇ 与 R₈ 环化成 C₄₋₆ 环烷基、4-6 元杂环烷基、芳基、5-6 元杂芳基。

2. 如权利要求 1 的式 (I'') 所示的化合物, 其中, R₁ 选自 H、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基; 优选地, R₁ 选自 H、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基。

3.如权利要求1的式(I'')所示的化合物,其中,M选自N或者CR_a,其中R_a为H、卤素、C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基或C₁₋₃卤代烷基;优选地,M选自N或CH。

4.如权利要求1的式(I'')所示的化合物,其中,环A选自取代或未被取代的5-8元碳环基或者含有1或2个选自O、S和N的杂原子的5-8元杂环基;

优选地,环A中可包含双键;或者

优选地,环A上的1或2个环原子可任选地被-C(=O)、-N(=O)、-S(=O)、-S(=O)₂替换,环A还可任选地被一个或多个R_x基团取代,其中所述R_x选自H、-OH、-CN、-NH₂、卤素、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环烷基、C₃₋₈环烷基-C₁₋₆烷基-、3-8元杂环烷基-C₁₋₆烷基-、芳基-C₁₋₆烷基-、C₅₋₁₃螺环基、5-13元螺杂环基;其中所述C₃₋₈环烷基、3-8元杂环烷基、C₃₋₈环烷基-C₁₋₆烷基-、3-8元杂环烷基-C₁₋₆烷基-、芳基-C₁₋₆烷基-、C₅₋₁₃螺环基、5-13元螺杂环基任选的被一个或多个R_y所取代;其中,所述R_y选自H、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基、4-8元杂环烷基、C₃₋₈环烷基-C₁₋₆烷基-、4-8元杂环烷基-C₁₋₆烷基-、5-10元芳基、5-10元杂芳基。

5.如权利要求1的式(I'')所示的化合物,其中,环B为任选被一个或多个R₂所取代的芳基或5-6元杂芳基;所述的芳基、5-6元杂芳基可以为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、咪唑基、三氮唑基、苯基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基或三嗪基。

6.如权利要求1的式(I'')所示的化合物,其中,R₂各自独立的选自H、卤素、-CN、-C(=O)R_b、-S(=O)₂R_b、-S(=O)(=NR_c)R_b、-NH₂、-OH、-SH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、C₅₋₆芳基、C₅₋₆芳基烷基、C₃₋₆环烷基氧基、3-6元杂环烷基氧基、C₂₋₆烯基氧基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆卤代烷基氨基、C₃₋₆环烷基氨基、3-6元杂环烷基氨基、C₂₋₆烯基氨基或-(CH₂)_rNR_cR_d,r任意地选自0、1、2或3;其中,R₂中所述的3-6元杂环烷基、C₅₋₆芳基烷基任选地被一个或多个C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基取代。

7.如权利要求1的式(I'')所示的化合物,其中,R₃、R₄各自独立的选自H、卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、

基;

或者, R_3 与 R_4 环化成苯基、 C_{4-7} 环烷基、含有 1 个或 2 个选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-7 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基; 优选地, 所述 5-6 元杂芳基可以为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、咪唑基、三氮唑基、苯基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基或三嗪基。

8. 如权利要求 1 的式 (I'') 所示的化合物, 其中, R_5 选自取代或未被取代的 $-NH_2$ 、 $-C(=O)NR_bR_c$ 、 $-S(=O)_2R_b$ 、 $-P(=O)R_bR_c$ 、 $-P(=O)R_bNR_cR_d$ 、 $-P(=O)R_bOR_c$ 、 $-P(=O)OR_bOR_c$ 、 $-P(=S)R_bR_c$ 、 $-P(=S)R_bNR_cR_d$ 、 $-P(=S)R_bOR_c$ 、 $-P(=S)OR_bOR_c$ 、 $-S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $R_bS(=O)_2NR_c$ 、 $-N=S(=O)R_bR_c$ 、 $R_bN=S(=O)(R_c)-$ 、 $-NR_bC(O)R_c$;

或者, R_5 与 R_6 环化成含有 $-P(=O)(R_b)-$ 、 $-P(=S)(R_b)-$ 、 $-N(R_b)S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2N(R_b)-$ 或 $-S(=O)_2$ 的 4-7 元环。

9. 如权利要求 1 的式 (I'') 所示的化合物, 其中, R_b 、 R_c 、 R_d 各自独立的选自 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基;

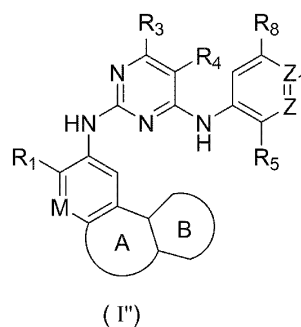
或者, R_b 、 R_c 与其共同连接的原子环化为未取代的或任选地被一个或多个 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代的 5-6 元杂环烷基。

10. 如权利要求 1 的式 (I'') 所示的化合物, 其中, R_6 和 R_7 各自独立的选自 H、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 卤代烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基和 C_{2-6} 烯基氨基;

或者, R_6 与 R_7 环化成 C_{4-6} 环烷基、4-6 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基; 优选地, 所述 5-6 元杂芳基可以为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、咪唑基、三氮唑基、苯基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基或三嗪基。

11. 如权利要求 1 的式 (I'') 所示的化合物, 其中, R_8 为 H。

12. 式 (I') 所示的化合物,



或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物，

其中，

R_1 选自 H、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基氧基、3-6 元杂环烷基氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{2-6} 炔基氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 卤代烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基、 C_{2-6} 烯基氨基和 C_{2-6} 炔基氨基；

M 选自 N 或者 CR_a ； R_a 为 H、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

Z 选自 N 或者 CR_6 ；

Z_1 选自 N 或者 CR_7 ；

或者， R_a 与 R_1 环化成取代或未被取代的 5-8 元杂环基；

环 A 选自取代或未被取代的 5-8 元杂环基或 5-8 元碳环基；

环 B 为任选被一个或多个 R_2 所取代的芳基或 5-6 元杂芳基；所述的芳基、5-6 元杂芳基可以为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、咪唑基、三氮唑基、苯基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基或三嗪基；

R_2 各自独立的选自 H、卤素、-CN、 $-C(=O)R_b$ 、 $-S(=O)_2R_b$ 、 $-S(=O)(=NR_c)R_b$ 、 $-NH_2$ 、-OH、-SH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、 C_{5-6} 芳基、 C_{5-6} 芳基烷基、 C_{3-6} 环烷基氧基、3-6 元杂环烷基氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 卤代烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基、 C_{2-6} 烯基氨基或 $-(CH_2)_rNR_cR_d$ ， r 任意地选自 0、1、2 或 3；

R_3 、 R_4 各自独立的选自 H、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷

基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 卤代烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基和 C₂₋₆ 烯基氨基；

或者，R₃ 与 R₄ 环化成芳基、C₄₋₇ 环烷基、5-7 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基；

R₅ 选自取代或未被取代的 -NH₂、-C(=O)NR_bR_c、-S(=O)₂R_b、-P(=O)R_bR_c、-P(=O)R_bNR_cR_d、-P(=O)R_bOR_c、-P(=O)OR_bOR_c、-P(=S)R_bR_c、-P(=S)R_bNR_cR_d、-P(=S)R_bOR_c、-P(=S)OR_bOR_c、-S(=O)₂NR_bR_c、R_bS(=O)₂NR_c-、-N=S(=O)R_bR_c 或 R_bN=S(=O)(R_c)-、-NR_bC(O)R_c；

R_b、R_c、R_d 各自独立的选自 H、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₄₋₆ 杂环烷基、C₅₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；

或者，R_b、R_c 与其共同连接的原子环化为 5-6 元杂环烷基；

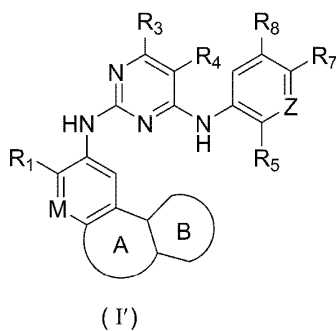
R₆、R₇、R₈ 各自独立的选自 H、卤素、-CN、-OH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 卤代烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基和 C₂₋₆ 烯基氨基；

或者，R₅ 与 R₆ 环化成含有 -P(=O)(R_b)-、-P(=S)(R_b)-、-N(R_b)S(=O)₂-、-S(=O)₂N(R_b)-或-S(=O)₂ 的 4-7 元环；

或者，R₆ 与 R₇ 环化成 C₄₋₆ 环烷基、4-6 元杂环烷基、芳基、5-6 元杂芳基；

或者，R₇ 与 R₈ 环化成 C₄₋₆ 环烷基、4-6 元杂环烷基、芳基、5-6 元杂芳基。

13.式 (I') 所示的化合物，



或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物，

其中，

R_1 选自 H、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、 C_{3-6} 环烷基氧基、3-6 元杂环烷基氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{2-6} 炔基氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 卤代烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基、 C_{2-6} 烯基氨基和 C_{2-6} 炔基氨基；

M 选自 N 或者 CR_a ；

Z 选自 N 或者 CR_6 ；

R_a 为 H、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

或者， R_a 与 R_1 环化成取代或未被取代 5-8 元杂环基；

环 A 选自取代或未被取代的 5-8 元杂环基或 5-8 元碳环基；

环 B 为任选被一个或多个 R_2 所取代的芳基或 5-6 元杂芳基；所述的芳基、5-6 元杂芳基可以为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、咪唑基、三氮唑基、苯基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基或哒嗪基；

R_2 各自独立的选自 H、卤素、-CN、 $-C(=O)R_b$ 、 $-S(=O)_2R_b$ 、 $-S(=O)(=NR_c)R_b$ 、 $-NH_2$ 、-OH、-SH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、 C_{5-6} 芳基、 C_{5-6} 芳基烷基、 C_{3-6} 环烷基氧基、3-6 元杂环烷基氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 卤代烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基和 C_{2-6} 烯基氨基；

R_3 、 R_4 各自独立的选自 H、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 卤代烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基和 C_{2-6} 烯基氨基；

或者， R_3 与 R_4 环化成芳基、 C_{4-7} 环烷基、5-7 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基；

R_5 选自取代或未被取代的 $-NH_2$ 、 $-C(=O)NR_bR_c$ 、 $-S(=O)_2R_b$ 、 $-P(=O)R_bR_c$ 、 $-P(=O)R_bNR_cR_d$ 、 $-P(=O)R_bOR_c$ 、 $-P(=O)OR_bOR_c$ 、 $-P(=S)R_bR_c$ 、 $-P(=S)R_bNR_cR_d$ 、 $-P(=S)R_bOR_c$ 、 $-P(=S)OR_bOR_c$ 、 $-S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $R_bS(=O)_2NR_c$ 、 $-N=S(=O)R_bR_c$ 或 $R_bN=S(=O)R_c$ ；

R_b 、 R_c 、 R_d 各自独立的选自 H、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{4-6} 杂环烷基、 C_{5-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

R_6 、 R_7 、 R_8 各自独立的选自 H、卤素、-CN、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、

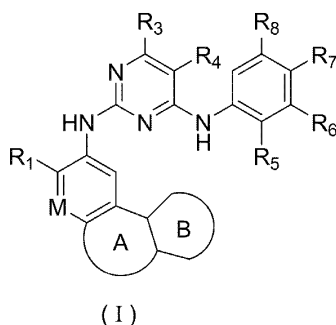
C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基、C₁₋₆ 卤代烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基和 C₂₋₆ 烯基氨基；

或者，R₅ 与 R₆ 环化成含有 P(=O)R_b 的 4-7 元环；

或者，R₆ 与 R₇ 环化成 C₄₋₆ 环烷基、4-6 元杂环烷基、芳基、5-6 元杂芳基；

或者，R₇ 与 R₈ 环化成 C₄₋₆ 环烷基、4-6 元杂环烷基、芳基、5-6 元杂芳基。

14. 式 (I) 所示的化合物，



或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物，

其中，

R₁ 选自 H、卤素、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基氧基、3-6 元杂环烷基氧基、C₂₋₆ 烯基氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 卤代烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基氨基、3-6 元杂环烷基氨基和 C₂₋₆ 烯基氨基；

M 选自 N 或者 CR_a；

R_a 为 H、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基；

或者，R_a 与 R₁ 环化成取代或未被取代 5-8 元杂环基；

环 A 选自取代或未被取代的 4-8 元杂环基或 5-8 元碳环基；

环 B 为任选被一个或多个 R₂ 所取代的芳基或 5-6 元杂芳基；所述的芳基、5-6 元杂芳基可以为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、咪唑基、三氮唑基、苯基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基或哒嗪基；

R₂ 各自独立的选自 H、卤素、-CN、-C(=O)R_b、-S(=O)₂R_b、-S(=O)(=NR_c)R_b、

-NH₂、-OH、-SH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、C₃₋₆环烷基氧基、3-6元杂环烷基氧基和C₂₋₆烯基氧基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆卤代烷基氨基、C₃₋₆环烷基氨基、3-6元杂环烷基氨基和C₂₋₆烯基氨基；

R₃、R₄各自独立的选自H、卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环烷基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆卤代烷基氨基、C₃₋₆环烷基氨基、3-6元杂环烷基氨基和C₂₋₆烯基氨基；

或者，R₃与R₄环化成芳基、C₄₋₇环烷基、5-7元杂环烷基或5-6元杂芳基；

R₅选自取代或未被取代的-NH₂、-C(=O)NR_bR_c、-S(=O)₂R_b、-P(=O)R_bR_c、-P(=O)R_bNR_cR_d、-S(=O)₂NR_bR_c、R_bS(=O)₂NR_c-、-N=S(=O)R_bR_c或R_bN=S(=O)R_c-；

R_b、R_c、R_d各自独立的选自H、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₃₋₆环烷基、C₄₋₆杂环烷基、C₅₋₁₀芳基或5-10元杂芳基；

R₆、R₇、R₈各自独立的选自H、卤素、-CN、-OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、5-6元杂芳基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆卤代烷基氨基、C₃₋₆环烷基氨基、3-6元杂环烷基氨基和C₂₋₆烯基氨基；

或者，R₅与R₆环化成含有P(=O)R_b的4-7元环；

或者，R₆与R₇环化成C₄₋₆环烷基、4-6元杂环烷基、芳基、5-6元杂芳基；

或者，R₇与R₈环化成C₄₋₆环烷基、4-6元杂环烷基、芳基、5-6元杂芳基。

15.如权利要求1-14任一项所述的化合物，其中，

R₁选自H、卤素、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基；

M选自N或者CH；

环A选自取代或未被取代的5-8元杂环基或5-8元碳环基；

环B为任选被一个或多个R₂所取代的5-6元杂芳基；所述的5-6元杂芳基为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、咪唑基、三氮唑基、苯基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基或哒嗪基；

R₂各自独立的选自H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、-(CH₂)_nNR_cR_d、3-6元杂环

烷基、C₅₋₆芳基烷基，其中所述 r 任意地选自 0、1、2 或 3，所述 3-6 元杂环烷基、C₅₋₆芳基烷基任选地被一个或多个 C₁₋₃烷基或 C₁₋₃烷氧基取代；

R₃、R₄各自独立的选自 H、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₆环烷基；

或者，R₃与 R₄环化成 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、咪唑基、三氮唑基、苯基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基或哒嗪基；

R₅选自 -C(=O)NR_bR_c、-P(=O)R_bR_c、-P(=S)R_bR_c、-S(=O)₂NR_bR_c、R_bS(=O)₂NR_c-、-NR_bC(O)R_c；

R_b、R_c、R_d各自独立的选自 H、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₆环烷基；

或者，R_b、R_c与其共同连接的原子环化为未取代的或任选地被一个或多个 C₁₋₃烷基或 C₁₋₃烷氧基取代的 5-6 元杂环烷基；

或者，R₅与 R₆环化成含有 -P(=O)(R_b)-、-P(=S)(R_b)-、-N(R_b)S(=O)₂-、-S(=O)₂N(R_b)-或-S(=O)₂的 4-7 元环；

R₆、R₇、R₈各自独立的选自 H、卤素、C₁₋₃烷基；

或者，R₈选自 H，R₆与 R₇环化成 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、咪唑基、三氮唑基、苯基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基或哒嗪基。

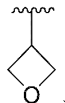
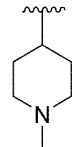
16.如权利要求 1-15 任一项所述的化合物，其中所述 M 选自 N 或 CH；优选地，M 为 CH。

17.如权利要求 1-16 任一项所述的化合物，其中所述 R₁选自 H、卤素、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基；

优选地，其中所述 R₁选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氯甲基、三氯甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基；

更优选地，其中所述 R₁选自甲氧基。

18.如权利要求 1-17 任一项所述的化合物，其中所述 R₂选自 H、甲基、乙基、

异丙基、二氟甲基、三氟甲基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 、、；

优选地，其中所述 R_2 选自 H、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基；

更优选地，其中所述 R_2 选自甲基。

19.如权利要求 1-18 任一项所述的化合物，其中所述 R_3 、 R_4 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、CN、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、环丙基；

优选地，其中所述 R_3 选自 H， R_4 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、甲基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基；

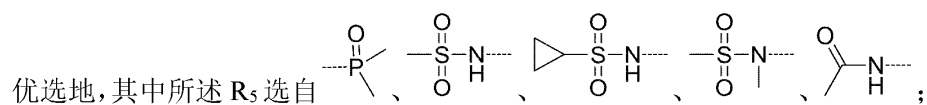
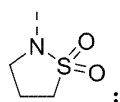
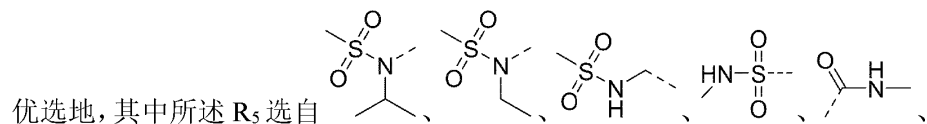
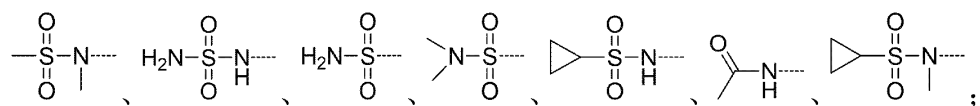
更优选地，其中所述 R_3 选自 H， R_4 独立的选自 F、Cl、Br、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基；

更优选地，其中所述 R_3 选自 H， R_4 选自 Cl、Br、甲基；

还更优选地，其中所述 R_3 选自 H， R_4 选自 Br。

或者，其中所述 R_3 、 R_4 环化为噻吩环、吡咯环，其中所述噻吩环与吡咯环可任选地被 C_{1-4} 烷基所取代。

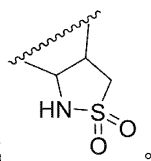
20.如权利要求 1-19 任一项所述的化合物，其中所述 R_5 选自 、、、、、、、、、、、、、、、、、、



或者



或者



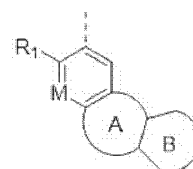
R_5 与 R_6 环化成

21. 权利要求 1-20 任一项所述的化合物, 其中所述 R_6 、 R_7 、 R_8 各自独立的选自 H、甲基或卤素; 或者, R_6 、 R_8 选自 H, R_7 选自 F; 或者, R_6 、 R_7 、 R_8 各自独立地选自 H 或甲基, 优选为 H;

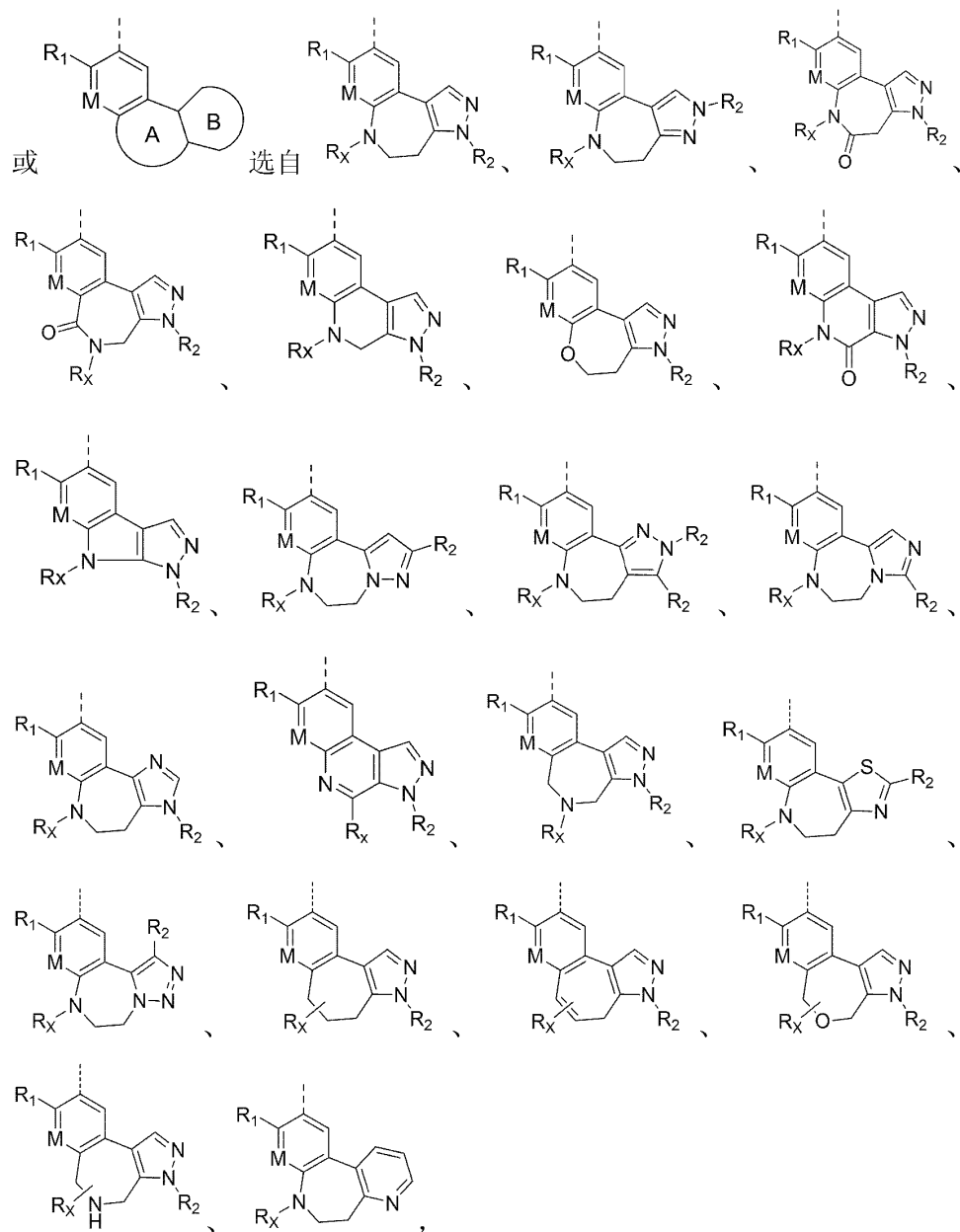
或者, 其中所述 R_6 与 R_7 或者 R_7 与 R_8 独立地环化成环丁烷、环戊烷、四氢吡咯环、四氢呋喃环、四氢吡喃环、噻吩环、咪唑环、吡唑环、吡咯环、恶唑环、噻唑环、异恶唑环、哌嗪环、异噻唑环、苯环、吡啶环、哌啶环、嘧啶环、哒嗪环、吡嗪环;

优选地, R_6 与 R_7 或者 R_7 与 R_8 独立地环化成环丁烷、吡啶环或吡嗪环;

更优选地, R_6 与 R_7 独立地环化成吡嗪环。



22. 权利要求 1-21 任一项所述的化合物, 其中所述结构单元



其中， R_1 如权利要求 1-21 任一项所定义；

M 如权利要求 1-21 任一项所定义；

R_2 如权利要求 1-21 任一项所定义；

R_x 选自 H、-OH、-CN、-NH₂、卤素、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₆ 烷基-、3-8 元杂环烷基-C₁₋₆ 烷基-、芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₅₋₁₃ 螺环基、5-13 元螺杂环基；其中所述 C₃₋₈ 环烷基、

3-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₆ 烷基-、3-8 元杂环烷基-C₁₋₆ 烷基-、芳基-C₁₋₆ 烷基-、C₅₋₁₃ 螺环基、5-13 元螺杂环基任选的被一个或多个 R_y 所取代；其中，所述 R_y 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、4-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₆ 烷基-、4-8 元杂环烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 元芳基、5-10 元杂芳基。

23.如权利要求 22 所述的化合物，其中，R_x 选自 H、-OH、-CN、-NH₂、卤素、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₆ 烷基-、3-8 元杂环烷基-C₁₋₆ 烷基-；其中所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₆ 烷基-、3-8 元杂环烷基-C₁₋₆ 烷基-、芳基-C₁₋₆ 烷基-任选的被一个或多个 R_y 所取代；

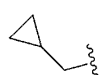
或者，R_x 选自 H、-OH、-CN、-NH₂、卤素、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基-C₁₋₄ 烷基-、3-6 元杂环烷基-C₁₋₄ 烷基-、芳基-C₁₋₆ 烷基-、7-11 元螺杂环基，其中所述 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基-C₁₋₄ 烷基-、3-6 元杂环烷基-C₁₋₄ 烷基-、芳基-C₁₋₆ 烷基-、螺杂环基任选的被一个或多个 R_y 所取代；

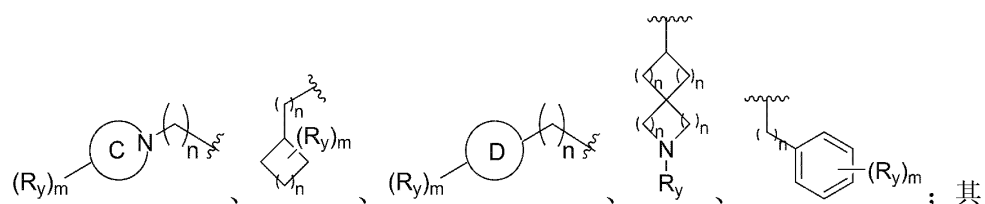
其中，所述 R_y 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、4-8 元杂环烷基、C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₆ 烷基-、4-8 元杂环烷基-C₁₋₆ 烷基-、5-10 元芳基、5-10 元杂芳基；优选地，所述 R_y 选自 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基-C₁₋₆ 烷基-；优选地，R_y 选自 H、F、甲基、乙基、

异丙基、甲氧基、、、FCH₂CH₂-；

其中，当 R_x 与 N 原子直接相连时，R_x 不为 -OH、-NH₂ 以及卤素。

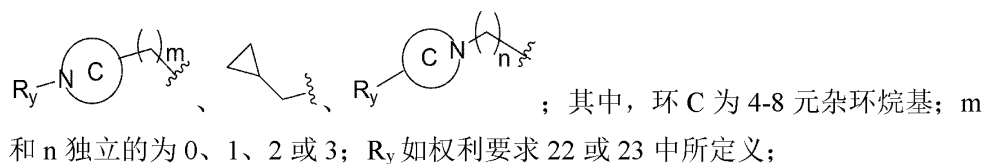
24.如权利要求 22 或 23 所述的化合物，其中，R_x 选自 H、-OH、-CN、-NH₂、

F、甲基、乙基、异丙基、三氟乙基、甲基羰基、、、

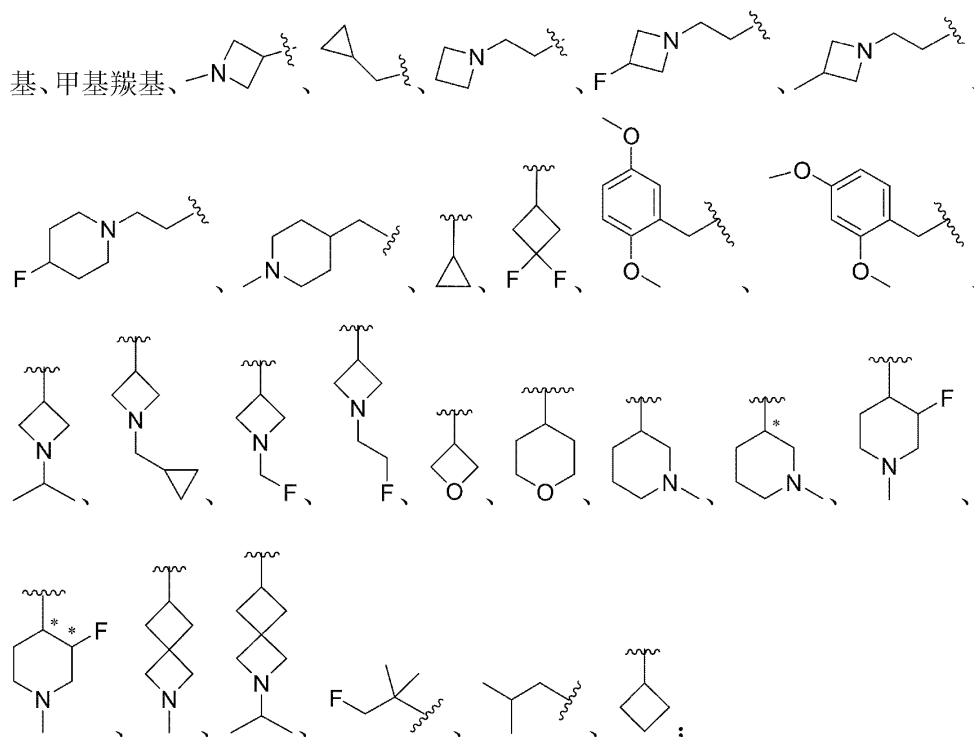


中, 环 C 为 4-8 元杂环烷基, 环 D 为含氧的 4-8 元杂环烷基; m 和 n 独立的为 0、1、2 或 3; R_v 如权利要求 22 或 23 中所定义;

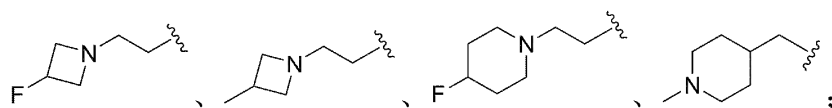
优选地, R_x 选自 H、-OH、-CN、-NH₂、甲基、乙基、异丙基、甲基羰基、



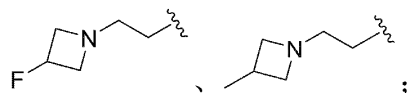
优选地, R_x 选自 H、-OH、-CN、-NH₂、F、甲基、乙基、异丙基、三氟乙



优选地, R_x 选自 H、甲基、乙基、异丙基、、、、

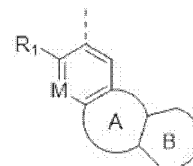


优选地, R_x 选自 H、甲基、乙基、异丙基、、、、

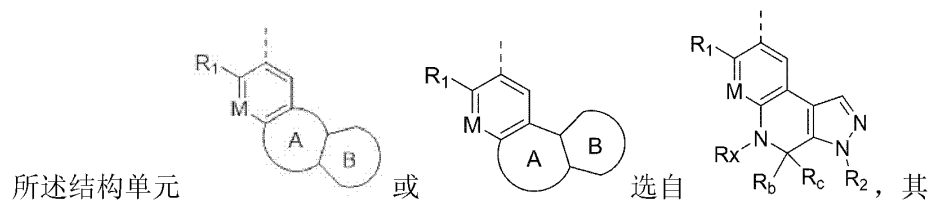
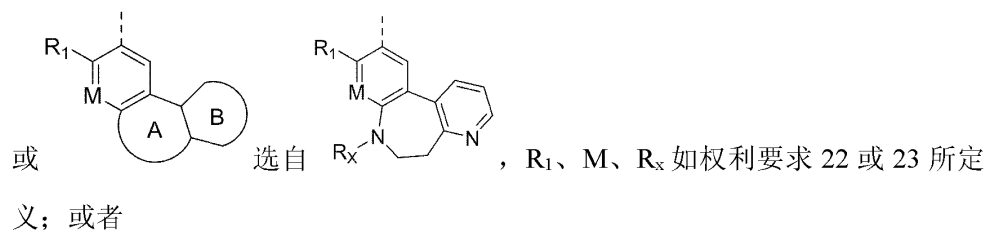


优选地, R_x 选自 H、甲基、乙基或异丙基;

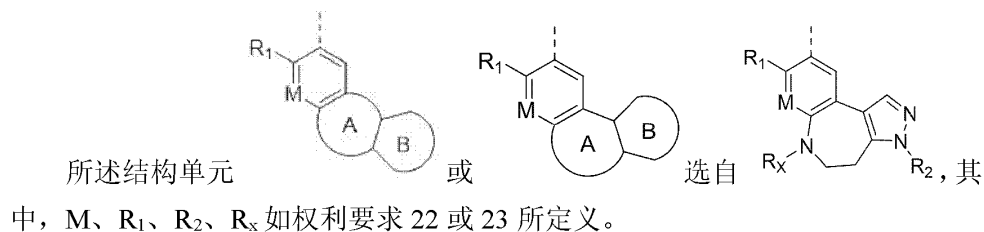
优选地, R_x 选自甲基或异丙基。



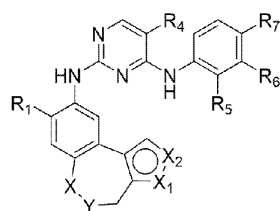
25.如权利要求 22 或 23 所述的化合物，其中所述结构单元



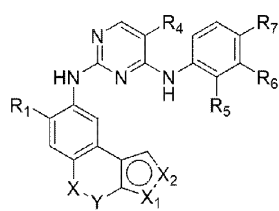
中 R_1 、 M 、 R_x 、 R_b 、 R_c 、 R_2 如权利要求 22 或 23 所定义；或者



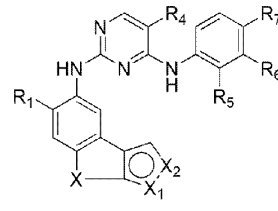
26.如权利要求 1-25 任一项所述的化合物,其选自



(II)

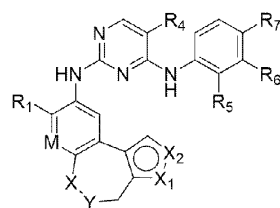


(III)

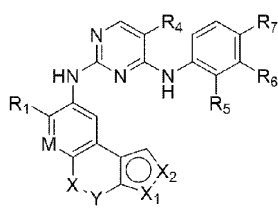


(IV)

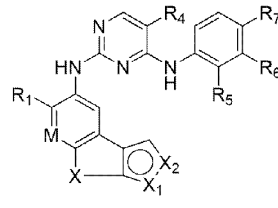
或者



(II')



(III')



(IV')

其中,

X、Y 各自独立的选自 -C(=O)-、-C=C-、-NR_x-、-O-、-CR₉R₁₀-、-S(=O)-、
-S(=O)₂-;

X₁、X₂ 各自独立的选自 N、NR₂;

R₉、R₁₀ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷
氧基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基;

R₁ 如权利要求 1-25 任一项所定义;

R₂ 如权利要求 1-25 任一项所定义;

R₄ 如权利要求 1-25 任一项所定义;

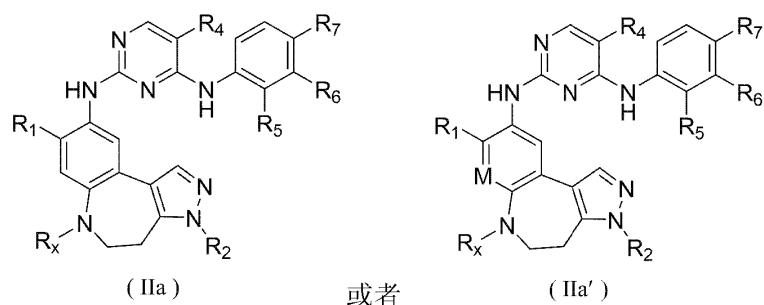
R₅ 如权利要求 1-25 任一项所定义;

R₆、R₇ 如权利要求 1-25 任一项所定义;

R_x 如权利要求 22-25 任一项所定义;

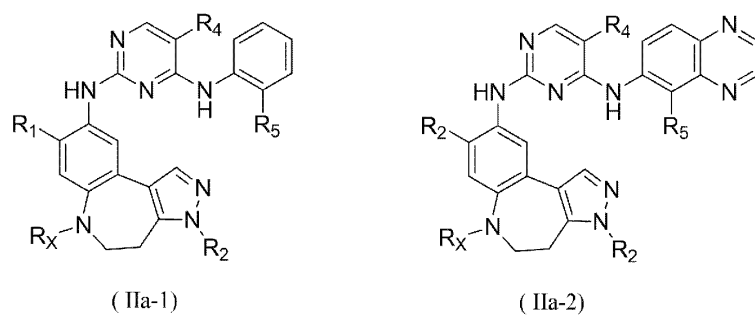
M, 如果存在, 则如权利要求 1-25 任一项所定义。

27. 如权利要求 26 所述的化合物, 其选自

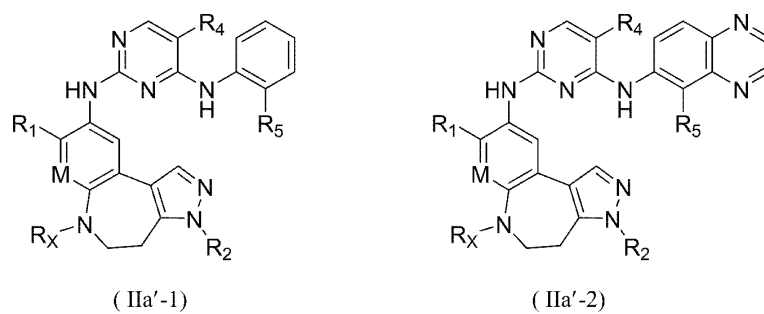


其中, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_x 如权利要求 26 所定义; M 如果存在, 则如权利要求 26 所定义。

28. 如权利要求 27 所述的化合物, 其选自

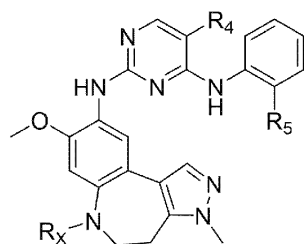


或者

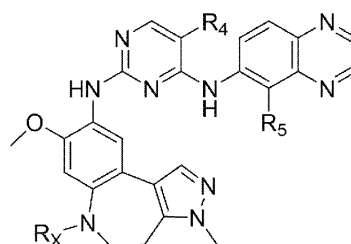


其中, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_x 如权利要求 27 所定义; M 如果存在, 则如权利要求 27 所定义。

29. 如权利要求 28 所述的化合物, 其选自

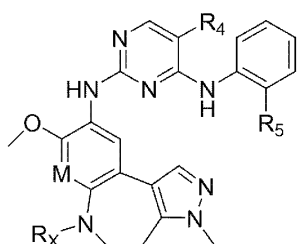


(IIa-1a)

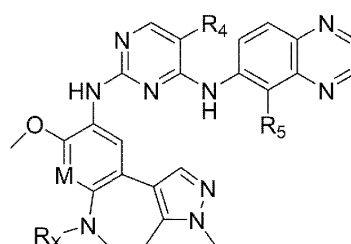


(IIa-2a)

或者



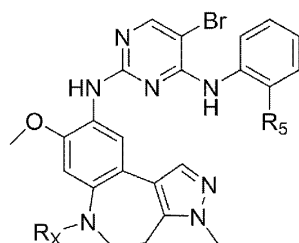
(IIa'-1a)



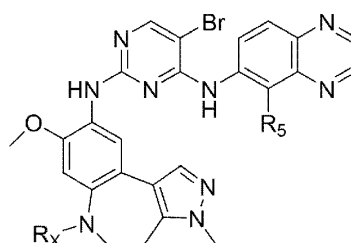
(IIa' -2a)

其中, R₄、R₅、R_X如权利要求 28 所定义; M 如果存在, 则如权利要求 28 所定义。

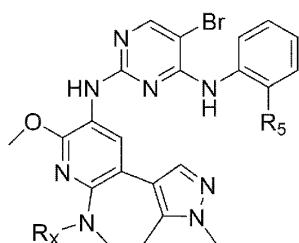
30. 如权利要求 29 所述的化合物, 其选自



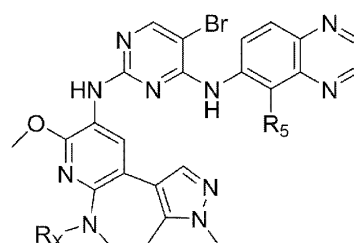
(IIa-1a-1)



(IIa-2a-1)



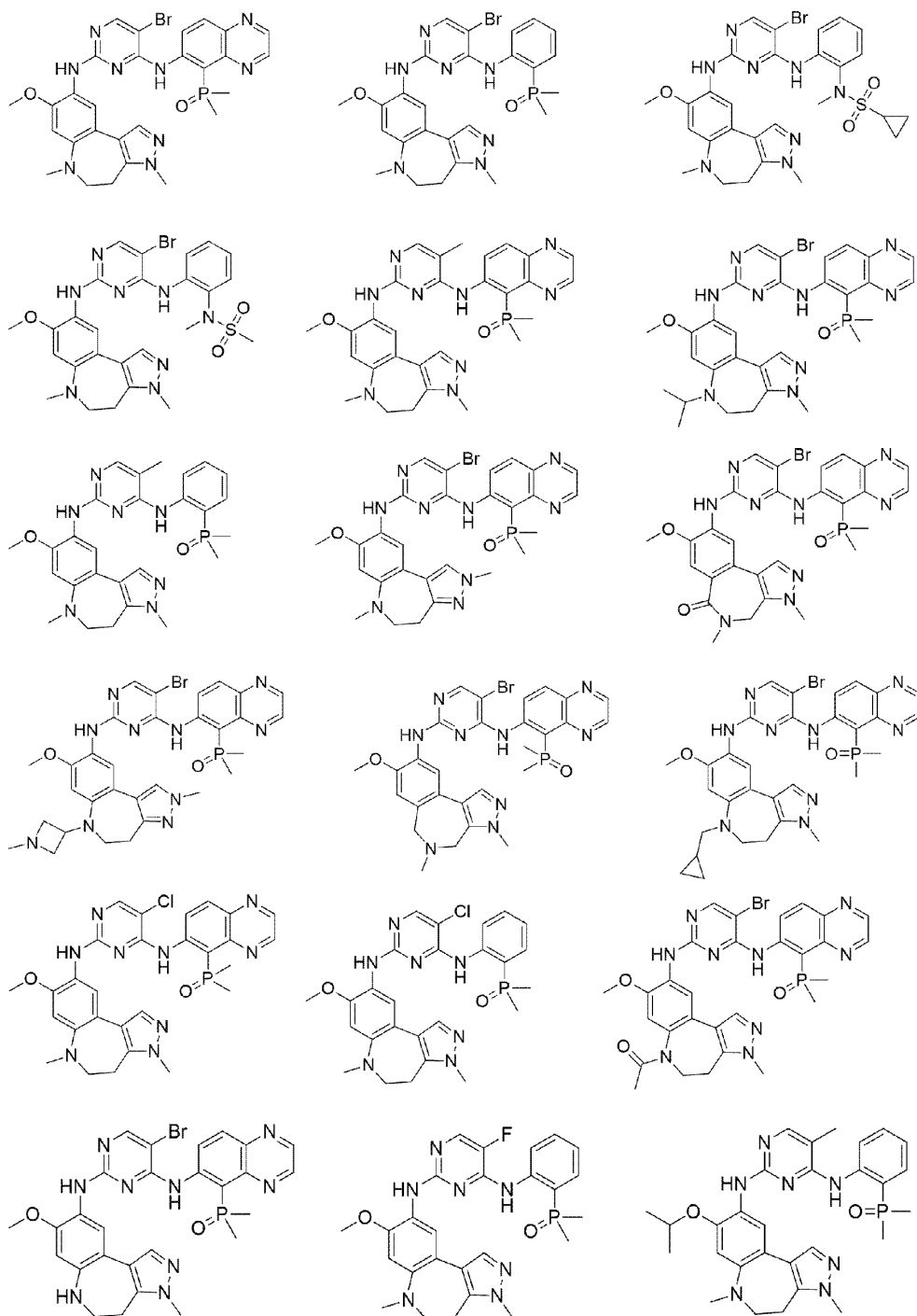
(IIa-1a-2)

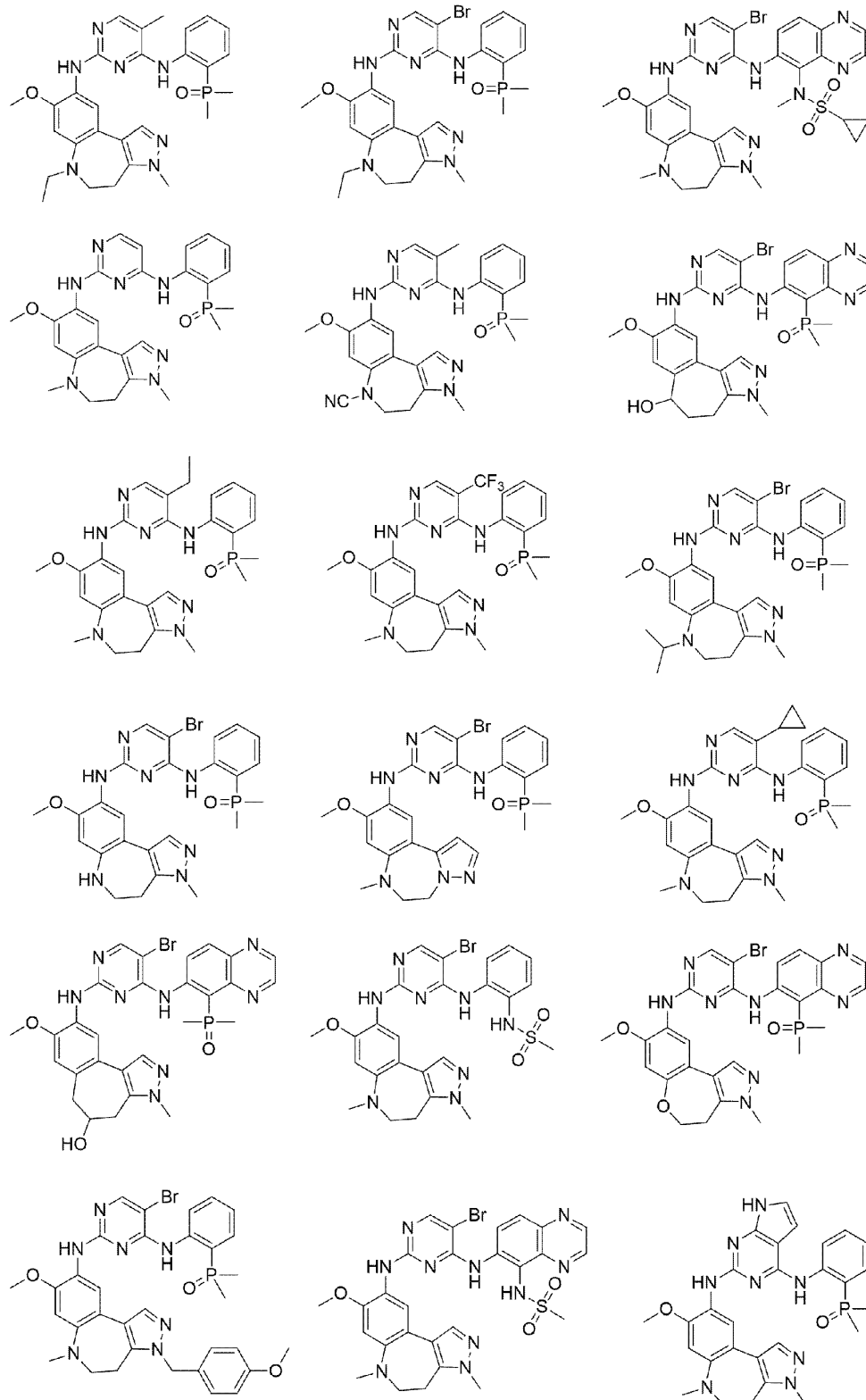


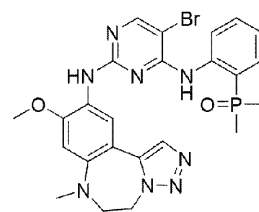
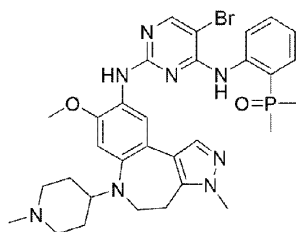
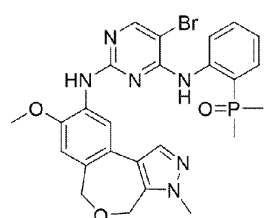
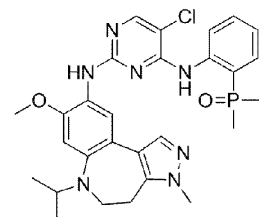
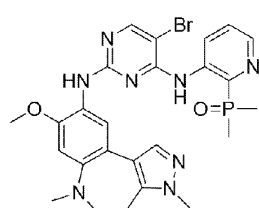
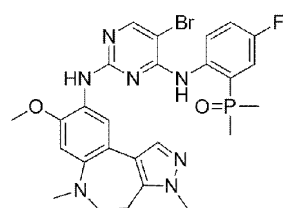
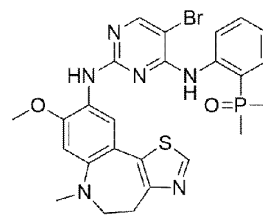
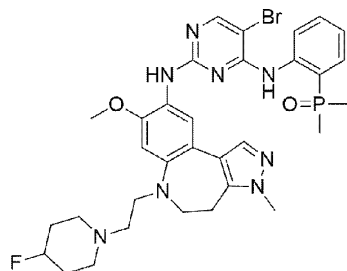
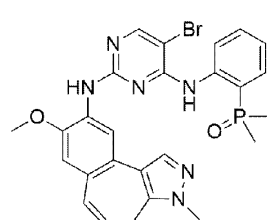
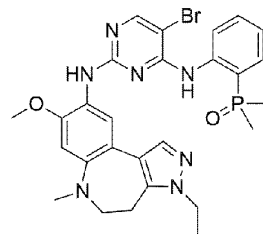
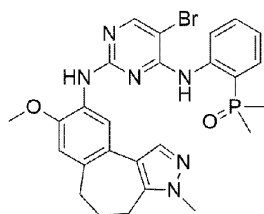
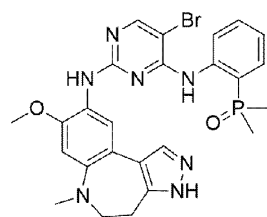
(IIa-2a-2)

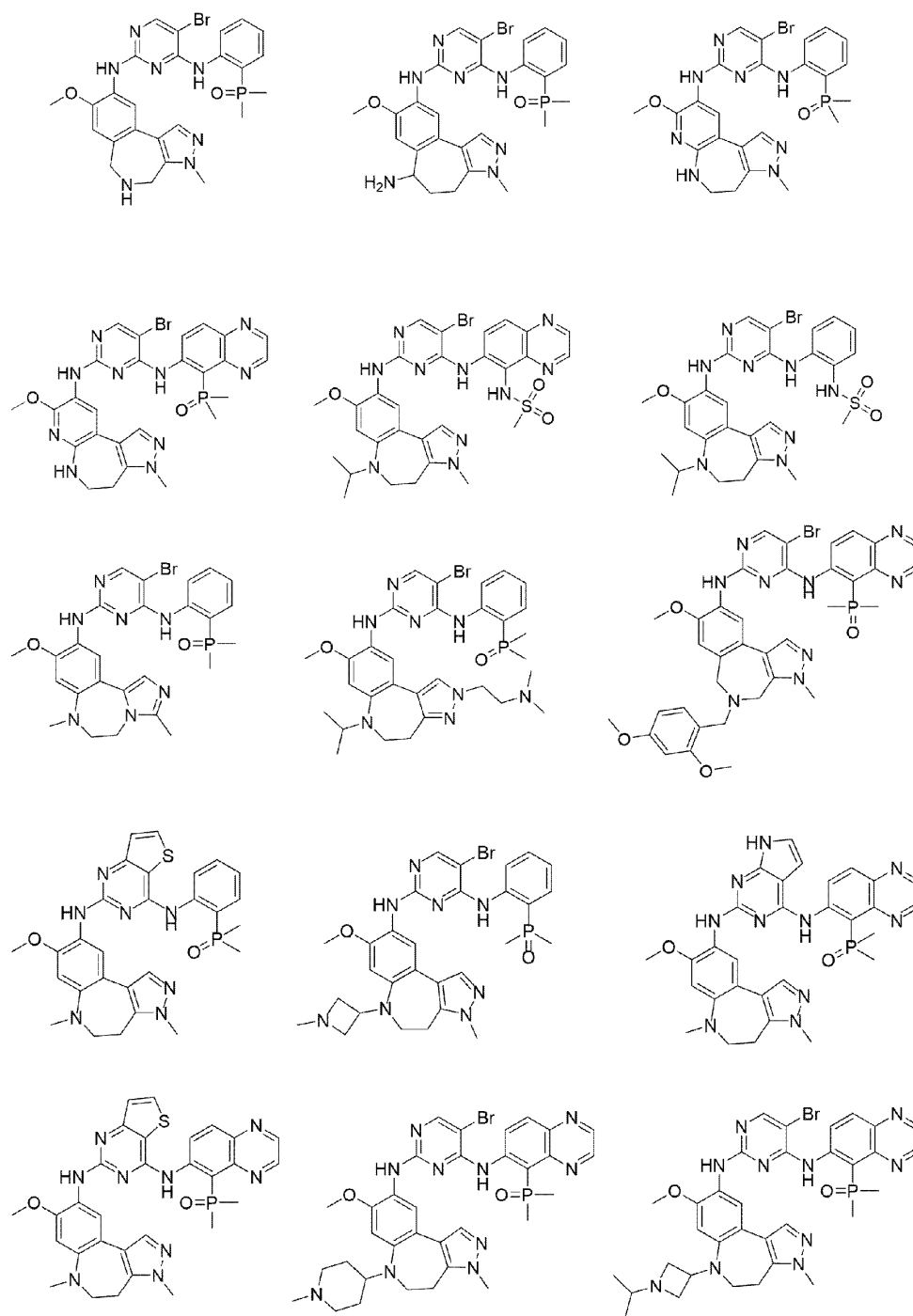
其中, R_5 、 R_x 如权利要求 29 所定义。

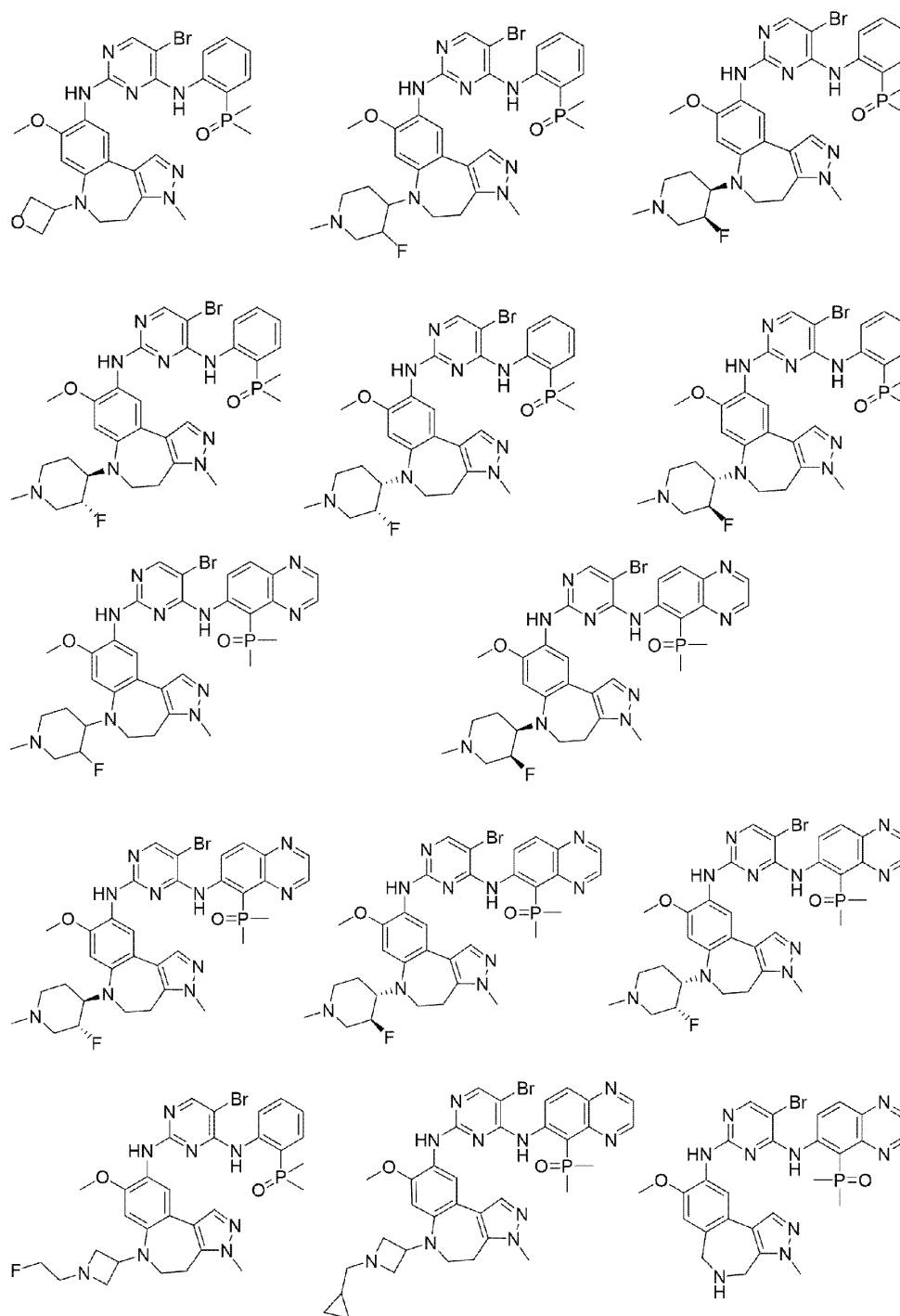
31. 如权利要求 1-30 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物, 其选自,

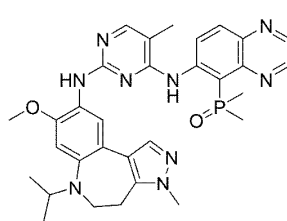
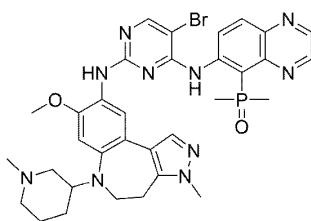
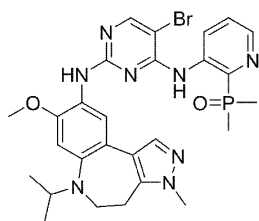
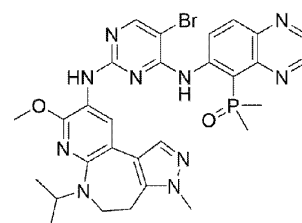
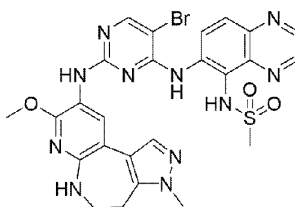
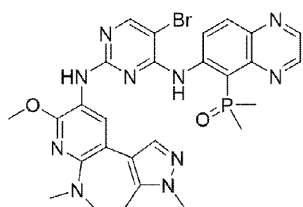
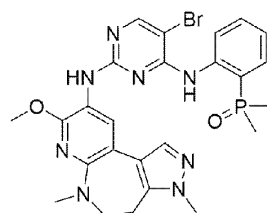
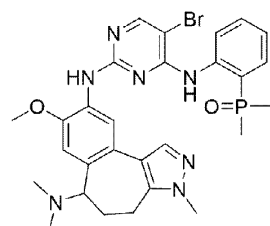
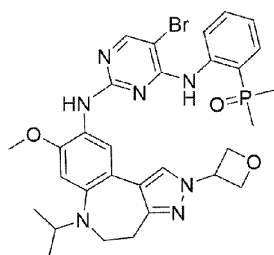
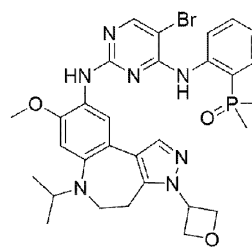
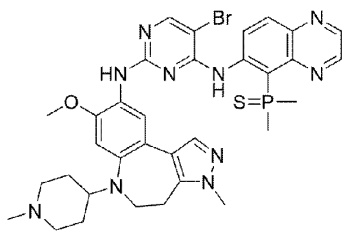
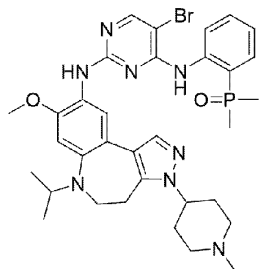
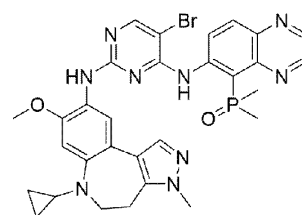
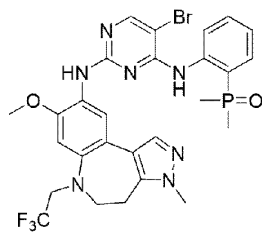
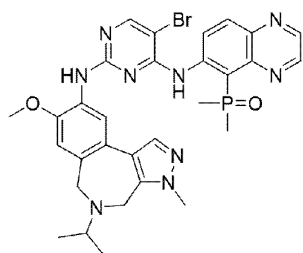


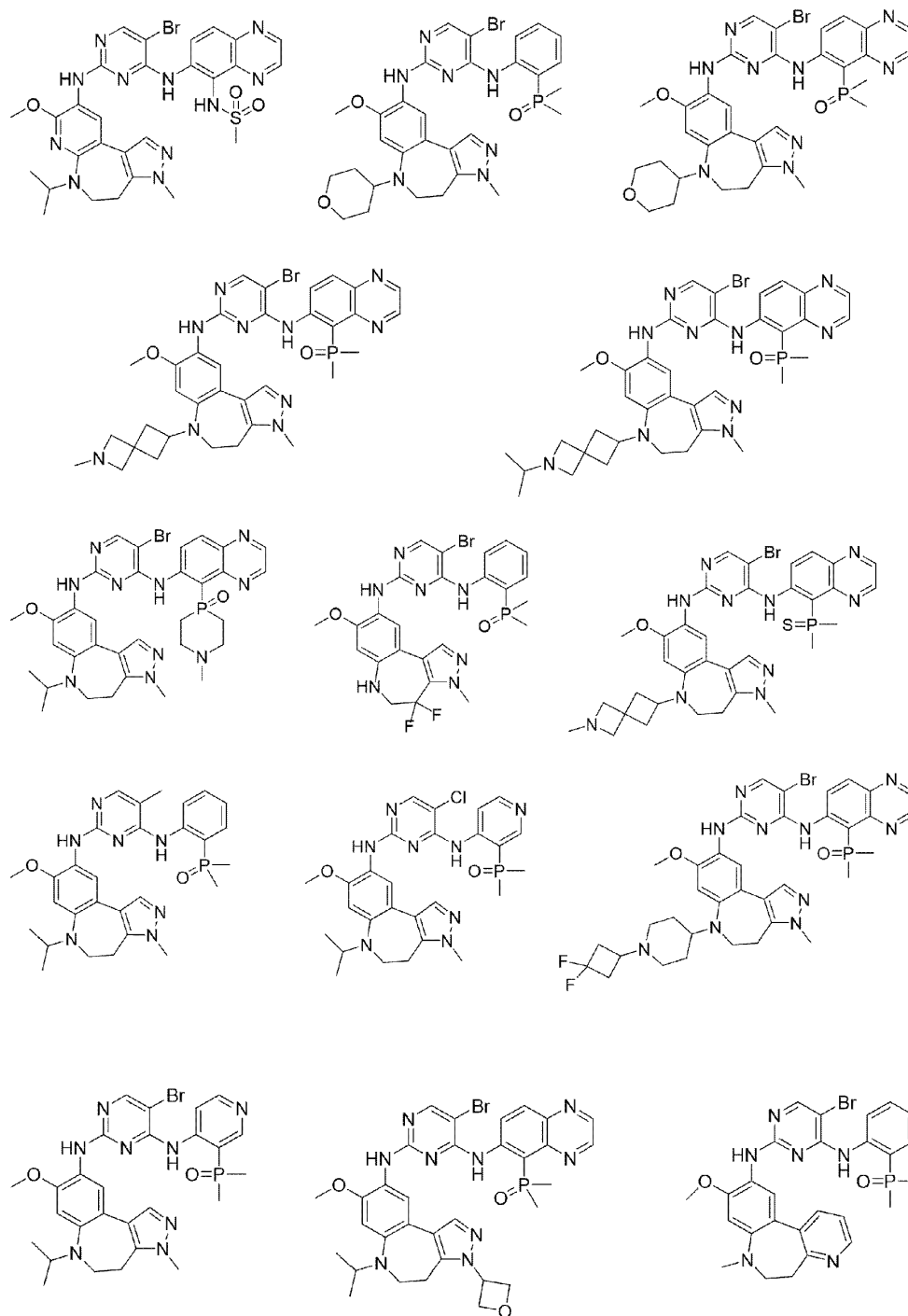


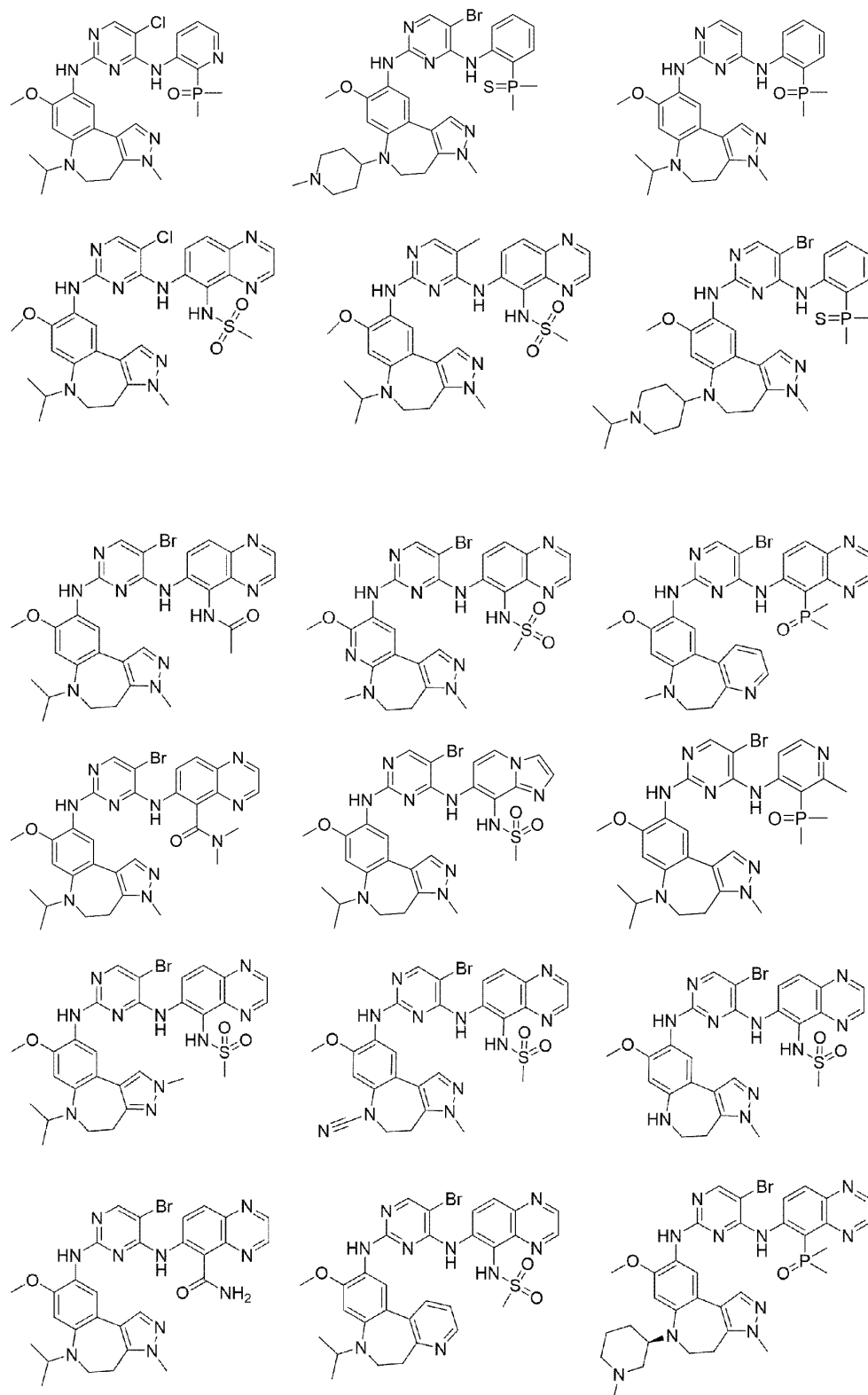


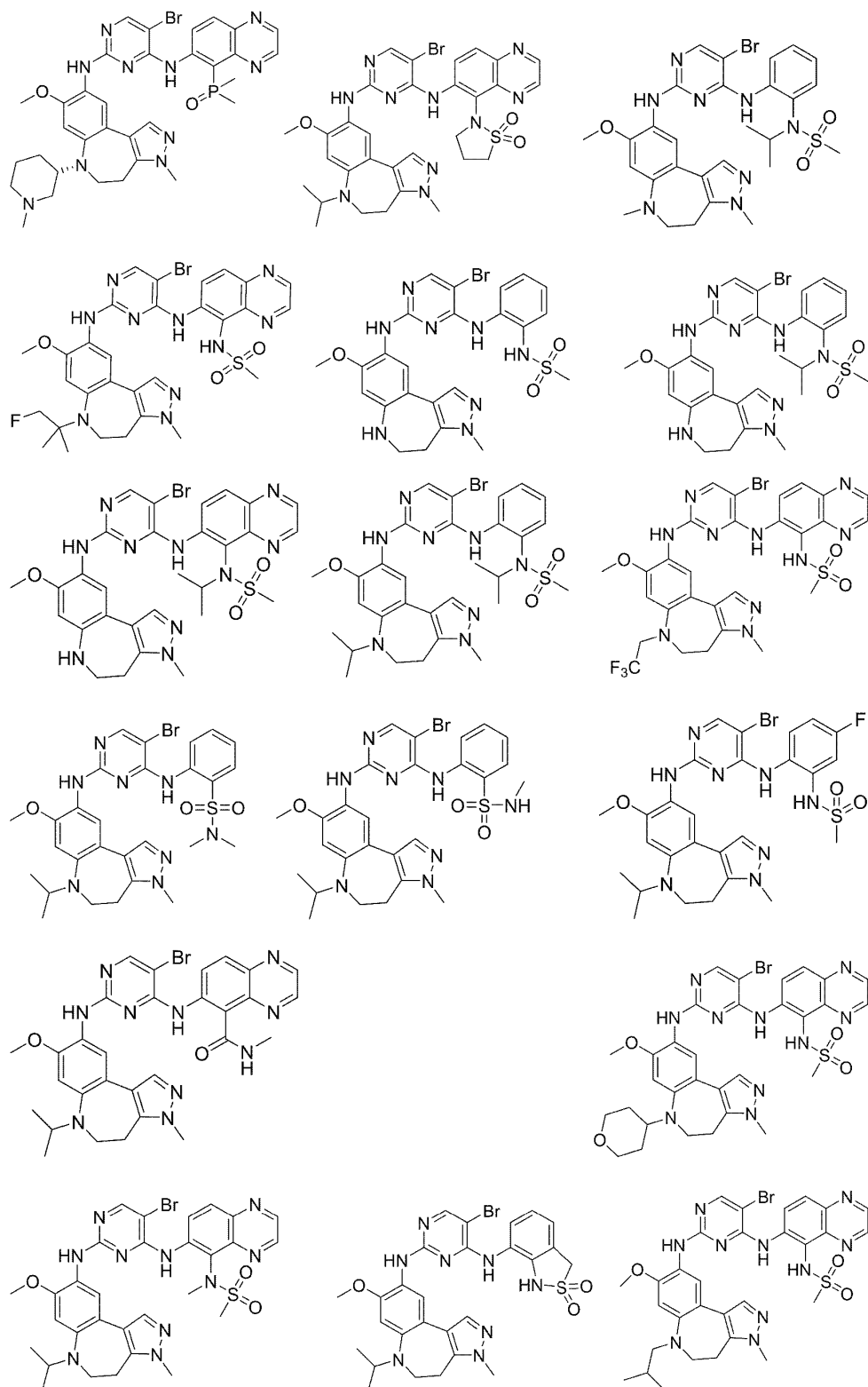


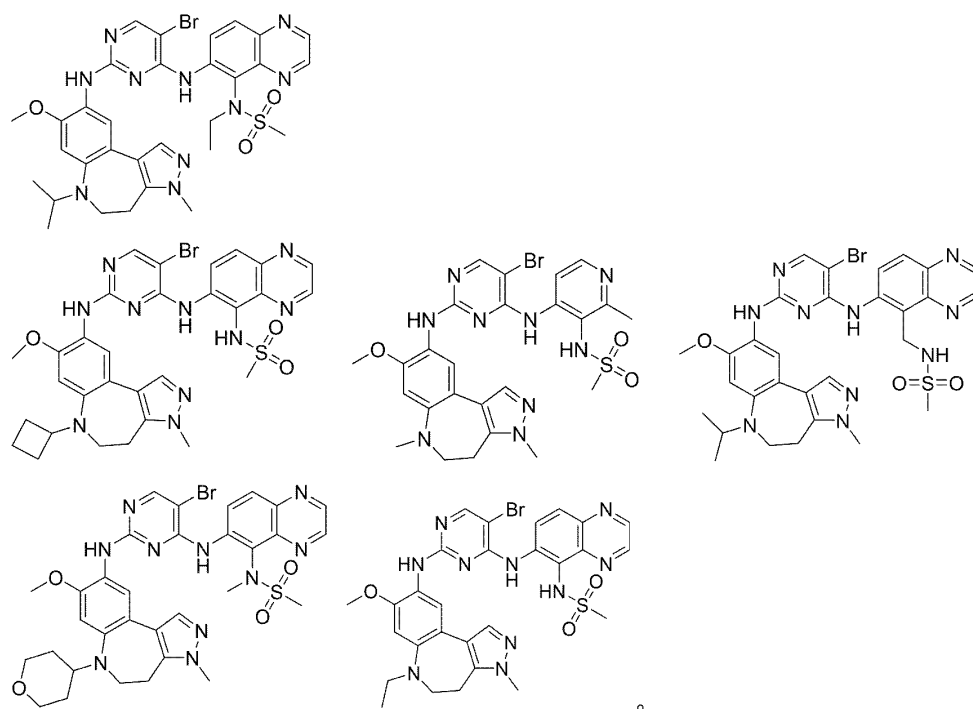












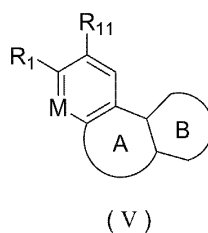
32.一种药物组合物，其包含权利要求 1-31 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

33.权利要求 1-32 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求 32 所述的药物组合物在制备治疗癌症药物中的应用。

34.如权利要求 33 所述的应用，其中癌症包括淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、白血病、胃癌、子宫内膜癌、肺癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠道间质瘤(GIST)、急性髓细胞白血病(AML)、胆管癌、肾癌、甲状腺癌、间变性大细胞淋巴瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、黑色素瘤。

35.如权利要求 34 所述的应用，其中癌症为肺癌。

36.式 (V) 所示的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐，

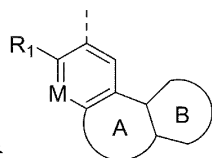


其中, R_{11} 为 $-NH_2$ 或 $-NO_2$;

R_1 如权利要求 1-31 任一项所定义;

环 A、环 B 如权利要求 1-31 任一项所定义;

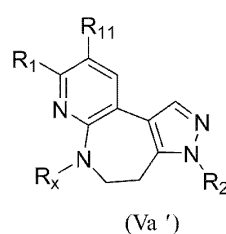
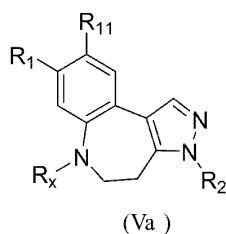
M 如权利要求 1-31 任一项所定义;



结构单元

如权利要求 22-31 任一项所定义。

37. 如权利要求 36 所述的化合物或其立体异构体、其药学上可接受的盐, 其选自,



其中,

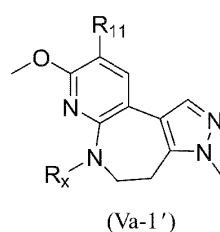
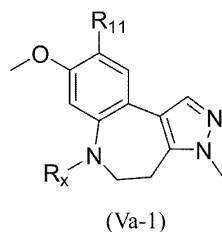
R_1 如权利要求 1-31 任一项所定义;

R_{11} 如权利要求 36 所定义;

R_2 如权利要求 1-31 任一项所定义;

R_x 如权利要求 22-31 任一项所定义。

38. 如权利要求 37 所述的化合物或其立体异构体、其药学上可接受的盐, 其选自,



其中, R_{11} 、 R_x 如权利要求 37 所定义。

39. 权利要求 36-38 任一项所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受

的盐在制备权利要求 1-31 任一项所述化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐、前药、水合物、溶剂合物、同位素标记衍生物中的用途。