

一类联环化合物及其制备方法和医药用途

本发明主张如下优先权：

- 1) 申请号 CN 202311201930.9, 申请日 2023 年 09 月 15 日；
2) 申请号 CN 202311547952.0, 申请日 2023 年 11 月 17 日；
3) 申请号 CN 202311588615.6, 申请日 2023 年 11 月 24 日；
4) 申请号 CN 202311698673.4, 申请日 2023 年 12 月 11 日；
5) 申请号 CN 202410239612.X, 申请日 2024 年 03 月 01 日。
6) 申请号 CN 202410546567.2, 申请日 2024 年 04 月 30 日；
7) 申请号 CN 202410734815.6, 申请日 2024 年 06 月 06 日；
8) 申请号 CN 202411040155.8, 申请日 2024 年 07 月 30 日；
9) 申请号 CN 202411238360.5, 申请日 2024 年 09 月 04 日。

技术领域

本发明属于药物化学领域，具体地，本发明涉及一类联环化合物及其制备方法和医药应用。

背景技术

前列腺癌是一种雄激素依赖的肿瘤，雄激素可以与雄激素受体(AR)结合进而刺激前列腺癌细胞的生长和疾病进展。内分泌治疗是常规的治疗手段之一，例如晚期 PCa 的治疗标准主要为雄激素剥夺疗法(ADT)，如采用手术去势(双侧睾丸切除)或药物去势(如注射诺雷得)。ADT 疗法在治疗初期具有显著的效果，但是随着疾病的进展，AR 发生突变，突变的 AR 对于低水平的雄激素更加敏感，从而驱使疾病进展为去势抵抗前列腺癌(CRPC)。几乎所有的晚期前列腺癌患者在接受内分泌治疗后，都会最终进展为 CRPC。此外，高达 30% 的前列腺癌患者会在初步治疗的 10 年内转变为转移性去势抵抗前列腺癌(mCRPC)。

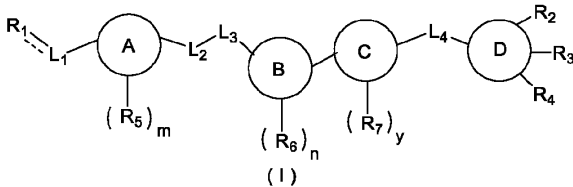
目前已有多款用于治疗 mCRPC 的口服药物，例如恩杂鲁胺、阿帕鲁胺和达洛鲁胺等，它们主要通过雄激素受体的配体结合域(AR-LBD)结合，从而阻断 AR 与 DNA 的相互作用并进而发挥药效。但用这些药物治疗 2—3 年后，患者易于发生耐药。缺失 LBD 区域的雄激素受体变体(AR-Vs)的出现及 LBD 区域突变，是两个重要的耐药机制。

与正常全长 AR 相比较，AR-Vs 是一种截短型的 AR，这些剪切变异体在形成过程中缺失了 LBD，这导致了雄激素无法与 AR-Vs 结合。但是，由于 AR-Vs 保留了 N-端域和 DNA 结合域(DNA-binding domain, DBD)，故仍能与基因组 DNA 结合，调控下游靶基因的表达，呈现出雄激素非依赖性的结构性活性，这是 ADT 抵抗和 CRPC 疾病进展的重要机制之一。

研发具有良好理化性质及成药性的靶向 AR 受体 NTD 的抑制剂，通过调控 AR 的 N-端域以抑制雄激素受体 AR 的转录功能，并阻断雄激素受体的传导通路，是前列腺癌治疗研究新方向。靶向 AR-NTD 的抑制剂，通过作用于 AR 受体 N-端域，将带来深入和广泛的 AR 抑制作用。对前列腺癌等 AR 驱动的癌症疾病治疗，特别是雄激素非依赖性耐药的前列腺癌治疗，有重要的临床价值。

发明内容

在本发明的一方面，本发明提出了式 (I) 所示化合物、其光学异构体及其药学上可接受的盐，



其中，

R₁ 选自 H、卤素、OH、CN、NH₂、H₂N-S(=O)₂-、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₃₋₆ 环烷基-S(=O)₂-、C₃₋₆ 环烷基-S(=O)(=NH)-、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₁₋₆ 杂烷基或 3-10 元杂环烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₃₋₆ 环烷基-S(=O)₂-、C₃₋₆ 环烷基-

S(=O)(=NH)-、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₁₋₆ 杂烷基和 3-10 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₂、R₃、R₄ 分别独立地选自 H、CN、F、Cl、Br、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷基-O-、C₁₋₆ 烷基-S-、C₁₋₆ 烷基-NH-、C₂₋₆ 烯基-O-、C₂₋₆ 烯基-S-、C₂₋₆ 烯基-NH-、C₃₋₆ 环烷基-O-、C₃₋₆ 环烷基-S-、C₃₋₆ 环烷基-NH-、4-6 元杂环烷基-O-、4-6 元杂环烷基-S-或 4-6 元杂环烷基-NH-，所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷基-O-、C₁₋₆ 烷基-S-、C₁₋₆ 烷基-NH-、C₂₋₆ 烯基-O-、C₂₋₆ 烯基-S-、C₂₋₆ 烯基-NH-、C₃₋₆ 环烷基-O-、C₃₋₆ 环烷基-S-、C₃₋₆ 环烷基-NH-、4-6 元杂环烷基-O-、4-6 元杂环烷基-S-和 4-6 元杂环烷基-NH-任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₅、R₆、R₇ 分别独立地选自 H、CN、F、Cl、Br、OH、NH₂、C(=O)OH、C(=O)OCH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷基-O-、C₁₋₆ 烷基-S-、C₁₋₆ 烷基-NH-、C₂₋₆ 烯基-O-、C₂₋₆ 烯基-S-、C₂₋₆ 烯基-NH-、C₃₋₆ 环烷基-O-、C₃₋₆ 环烷基-S-、C₃₋₆ 环烷基-NH-、4-6 元杂环烷基-O-、4-6 元杂环烷基-S-、4-6 元杂环烷基-NH-、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 3-10 元杂环烷基，所述 C(=O)OCH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷基-O-、C₁₋₆ 烷基-S-、C₁₋₆ 烷基-NH-、C₂₋₆ 烯基-O-、C₂₋₆ 烯基-S-、C₂₋₆ 烯基-NH-、C₃₋₆ 环烷基-O-、C₃₋₆ 环烷基-S-、C₃₋₆ 环烷基-NH-、4-6 元杂环烷基-O-、4-6 元杂环烷基-S-、4-6 元杂环烷基-NH-、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基和 3-10 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

m, n, v 分别独立地选自 0、1、2、3 或 4;

L₁选自单键、-NH-、=N-、-O-、-C≡C-、-S-、-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-OCH₂-、C₃₋₆环烷基或3-10元杂环烷基，所述-NH-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-OCH₂-、C₃₋₆环烷基和3-10元杂环烷基任选被1或2个R取代；

20 $\text{---}\text{---}$ 选自 $\text{---}\text{---}$ 或 $\text{---}\text{---}$, 且当 $\text{---}\text{---}$ 选自 $\text{---}\text{---}$ 时, L_1 选自 =N-或 3-10 元杂环烷基;

L₂选自单键、-C≡C-、-CH=CH-、-(CR₈R₉)_x-、-O-、-S-、-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NR₁₀-、-C₁₋₃烷基-O-、C₃₋₆环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，所述-C₁₋₃烷基-O-、C₃₋₆环烷基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基任选被1、2或3个R取代；

25 L₃选自单键、-C≡C-、-CH=CH-、-(CR₈R₉)_x-、-O-、-S-、-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NR₁₀-或-C₁₋₃烷基-O-，所述-C₁₋₃烷基-O-任选被1、2或3个R取代；

且, L_2 、 L_3 不同时选自单键;

且, 当 L₂ 选自 C₃₋₆ 环烷基、4-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基时, L₃ 不选自单键;

L₄ 选自 -(CR₈R₉)_X-, -O-, -S-, -C(=O)-, -S(=O)-, -S(=O)₂-或-NR₁₀-;

30 R₈、R₉ 分别独立地选自 H、CN、F、Cl、Br、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₁₋₆ 杂烷基或 3-10 元杂环烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₁₋₆ 杂烷基和 3-10 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₁₀选自H或C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₁₋₆杂烷基或3-10元杂环烷基，所述C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、C₁₋₆杂烷基和3-10元杂环烷基任选被1、2或3个R取代；
x选自1、2或3；

35 环 A 选自 C₄₋₁₀ 环烷基、4-10 元杂环烷基、苯基或 5-10 元杂芳基;

环 B、环 C、环 D 分别独立地选自 C₄₋₁₀ 环烷基、4-10 元杂环烷基、苯基、5-10 元杂芳基、苯并 C₅₋₆ 环烷基、苯并 5-7 元杂环烷基、5-6 元杂芳基并 C₅₋₆ 环烷基或 5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环烷基；

R 分别独立地选自 H、卤素、=O、=NR'、OH、NH₂、CN、、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C₁₋₆ 烷基-S(=O)₂-、(C₁₋₆ 烷基)₂P(=O)-、C₁₋₆ 烷基-C(=O)-、C₁₋₆ 烷基-C(=O)O-、C₁₋₆ 烷基-O-C(=O)-、C₁₋₆ 烷基-C(=O)NH-、C₁₋₆ 烷基-NH-C(=O)-、C₁₋₆ 烷基-S(=O)NH-、C₁₋₆ 烷基-S(=O)₂NH-、C₁₋₆ 烷基-NHS(=O)₂-、C₁₋₆ 烷基-O-、C₁₋₆ 烷基-S-、C₁₋₆ 烷基-NH-、C₂₋₆ 烯基-O-、C₂₋₆ 烯基-S-、C₂₋₆ 烯基-NH-、C₃₋₆ 环烷基-O-、C₃₋₆ 环烷基-S-、C₃₋₆ 环烷基-NH-、C₃₋₆ 环烷基-C(=O)-、4-6 元杂环烷基-O-、4-6 元杂环烷基-S-、4-6 元杂环烷基-NH-或 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C₁₋₆ 烷基-S(=O)₂-、(C₁₋₆ 烷

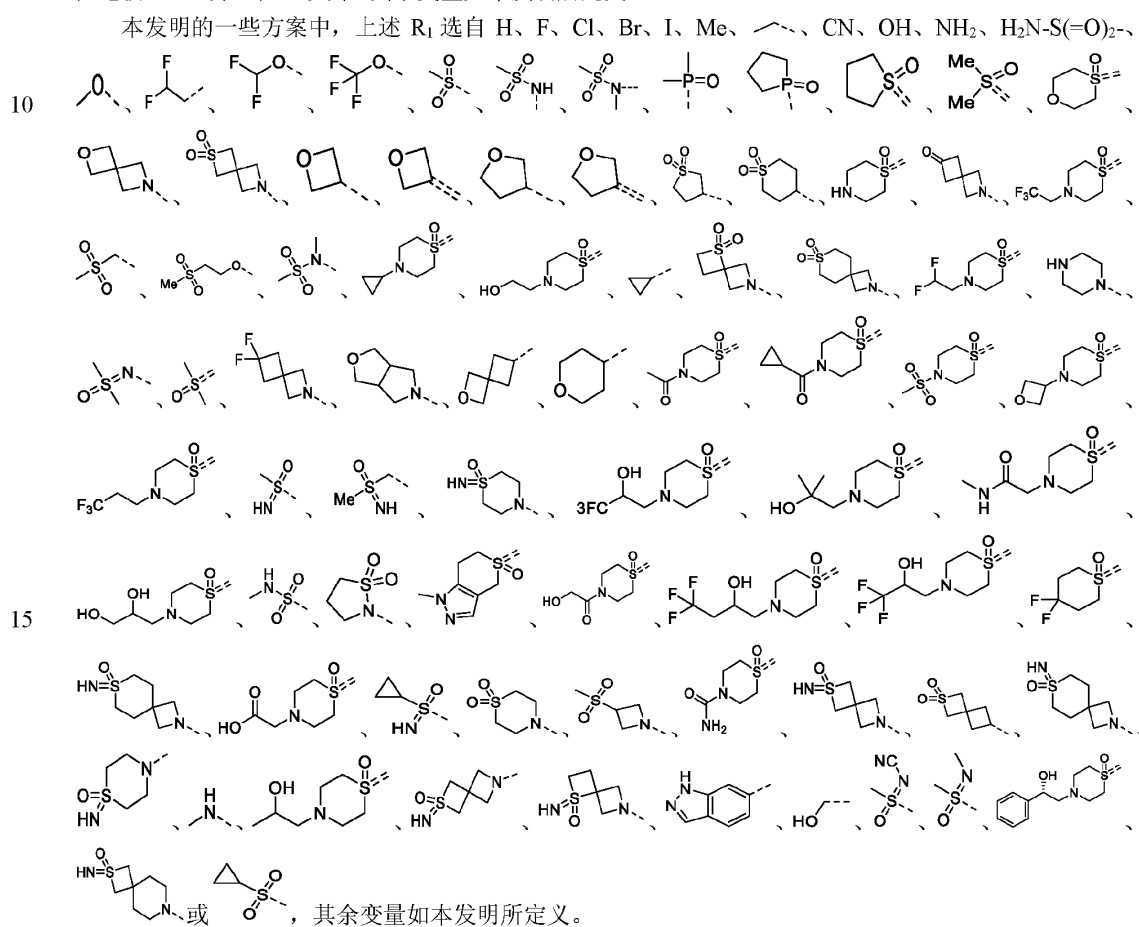
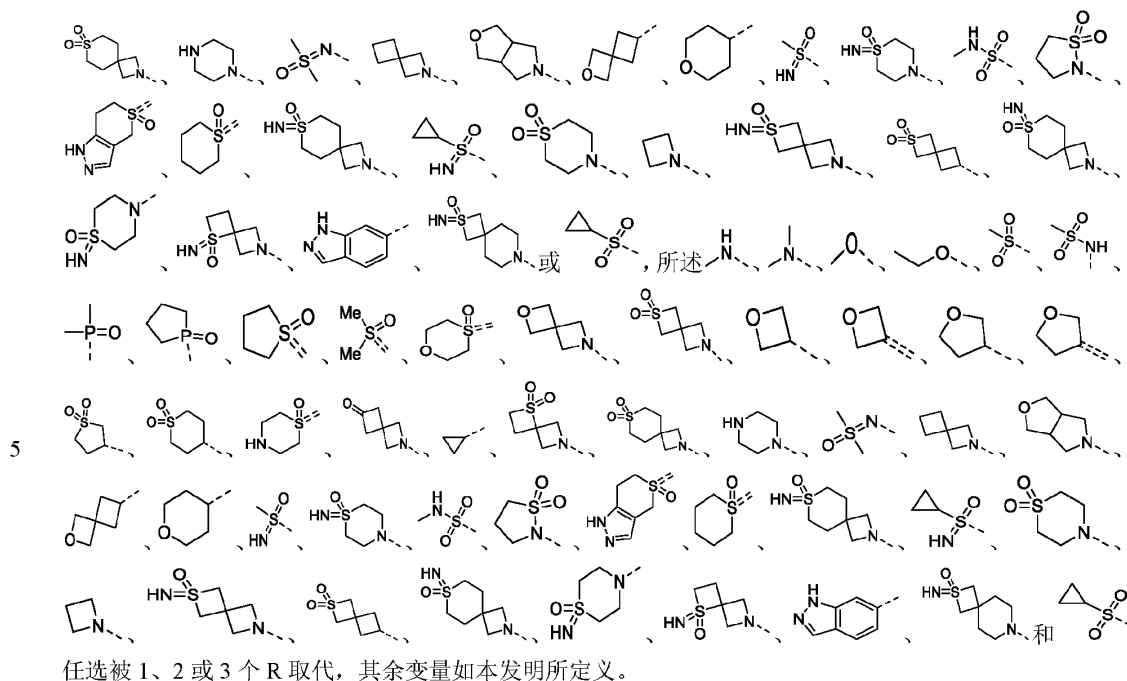
基)₂-P(=O)-、C₁₋₆烷基-C(=O)-、C₁₋₆烷基-C(=O)O-、C₁₋₆烷基-O-C(=O)-、C₁₋₆烷基-C(=O)NH-、C₁₋₆烷基-NH-C(=O)-、C₁₋₆烷基-S(=O)NH-、C₁₋₆烷基-S(=O)₂NH-、C₁₋₆烷基-NHS(=O)₂-、C₁₋₆烷基-O-、C₁₋₆烷基-S-、C₁₋₆烷基-NH-、C₂₋₆烯基-O-、C₂₋₆烯基-S-、C₂₋₆烯基-NH-、C₃₋₆环烷基-O-、C₃₋₆环烷基-S-、C₃₋₆环烷基-NH-、C₃₋₆环烷基-C(=O)-、4-6元杂环烷基-O-、4-6元杂环烷基-S-、4-6元杂环烷基-NH-或C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷基-任选被1、2或3个R'取代；

R'选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、、、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃和C₁₋₆烷基-S(=O)₂-；上述杂芳基、杂烷基或杂环烷基包含1、2或3个独立选自O、NH、S、C(=O)、C(=O)O、C(=O)NH、S(=O)、S(=O)₂、P(=O)、S(=O)₂NH和N的杂原子或杂原子团。

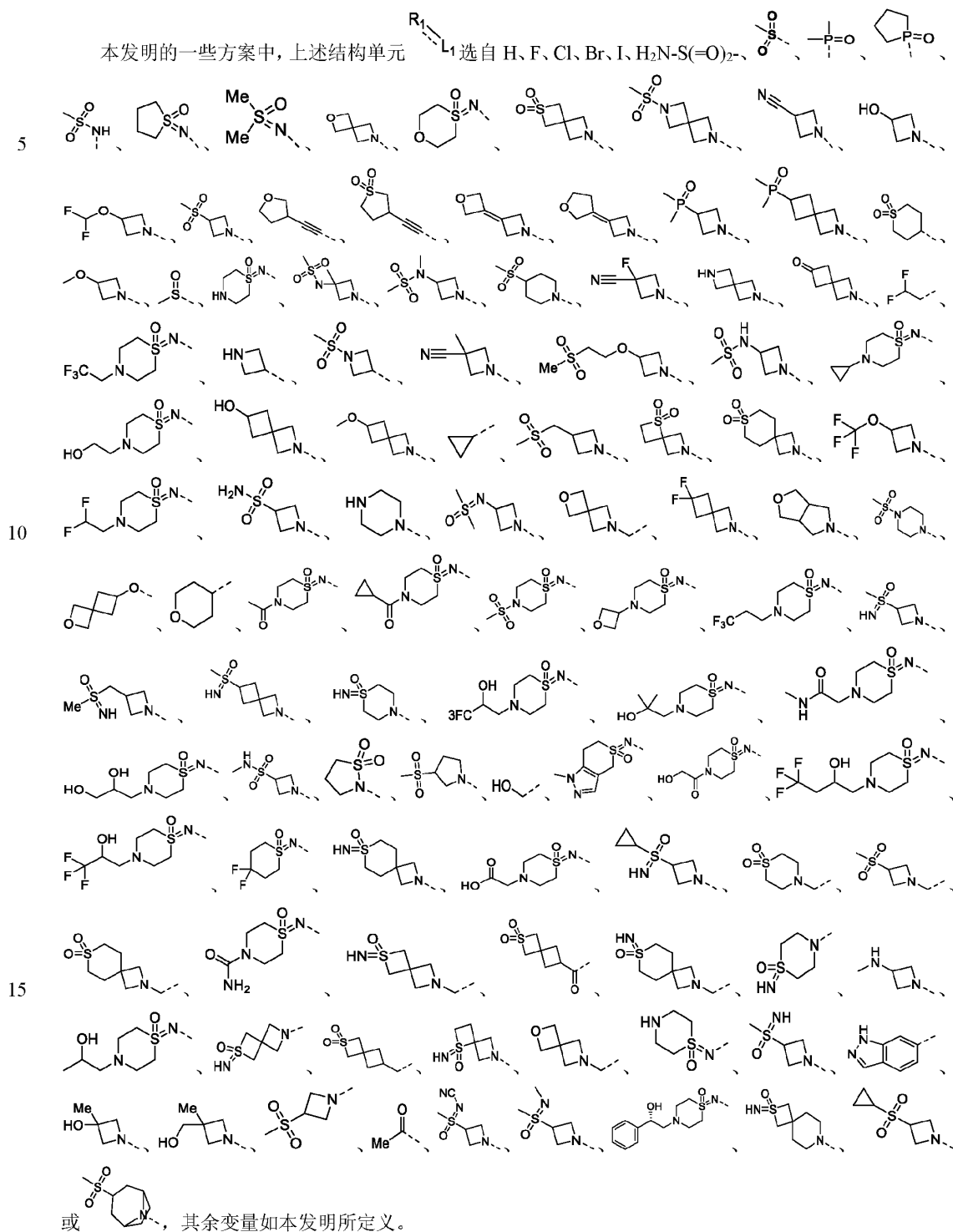
本发明的一些方案中，上述R分别独立地选自H、卤素、OH、NH₂、CN、、=O、=NR'、C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、C₁₋₃烷基-C(=O)-、C₁₋₃烷基-S(=O)₂-、(C₁₋₃烷基)₂-P(=O)-、C₁₋₃烷基-C(=O)O-、C₁₋₃烷基-O-C(=O)-、C₁₋₃烷基-C(=O)NH-、C₁₋₃烷基-NH-C(=O)-、C₁₋₃烷基-S(=O)NH-、C₁₋₃烷基-S(=O)₂NH-、C₁₋₃烷基-NHS(=O)₂-、C₁₋₃烷基-O-、C₁₋₃烷基-S-、C₁₋₃烷基-NH-、C₃₋₆环烷基-C(=O)-、4-6元杂环烷基-O-、4-6元杂环烷基-S-、4-6元杂环烷基-NH-或C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃烷基-，所述C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、C₁₋₃烷基-C(=O)-、C₁₋₃烷基-S(=O)₂-、C₁₋₃烷基-C(=O)O-、C₁₋₃烷基-O-C(=O)-、C₁₋₃烷基-C(=O)NH-、C₁₋₃烷基-NH-C(=O)-、C₁₋₃烷基-S(=O)NH-、C₁₋₃烷基-S(=O)₂NH-、C₁₋₃烷基-NHS(=O)₂-、C₁₋₃烷基-O-、C₁₋₃烷基-S-或C₁₋₃烷基-NH-、C₃₋₆环烷基-C(=O)-、4-6元杂环烷基-O-、4-6元杂环烷基-S-、4-6元杂环烷基-NH-和C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃烷基-任选被1、2或3个R'取代，其余变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述R分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、=O、=NH、=N-CN、

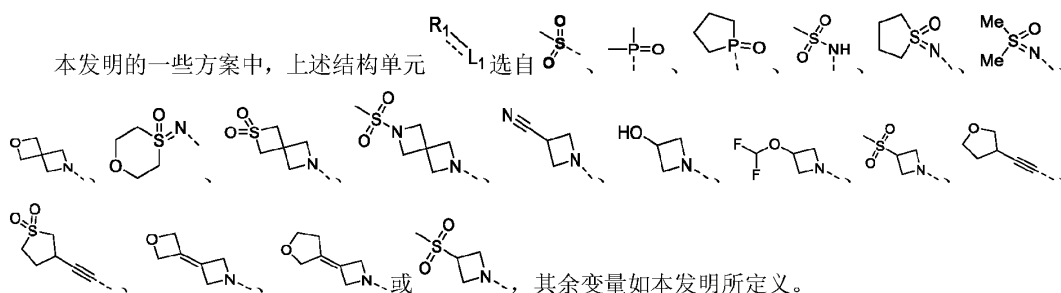
、、、、、、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、、、、、、、、、、、、、、、、、



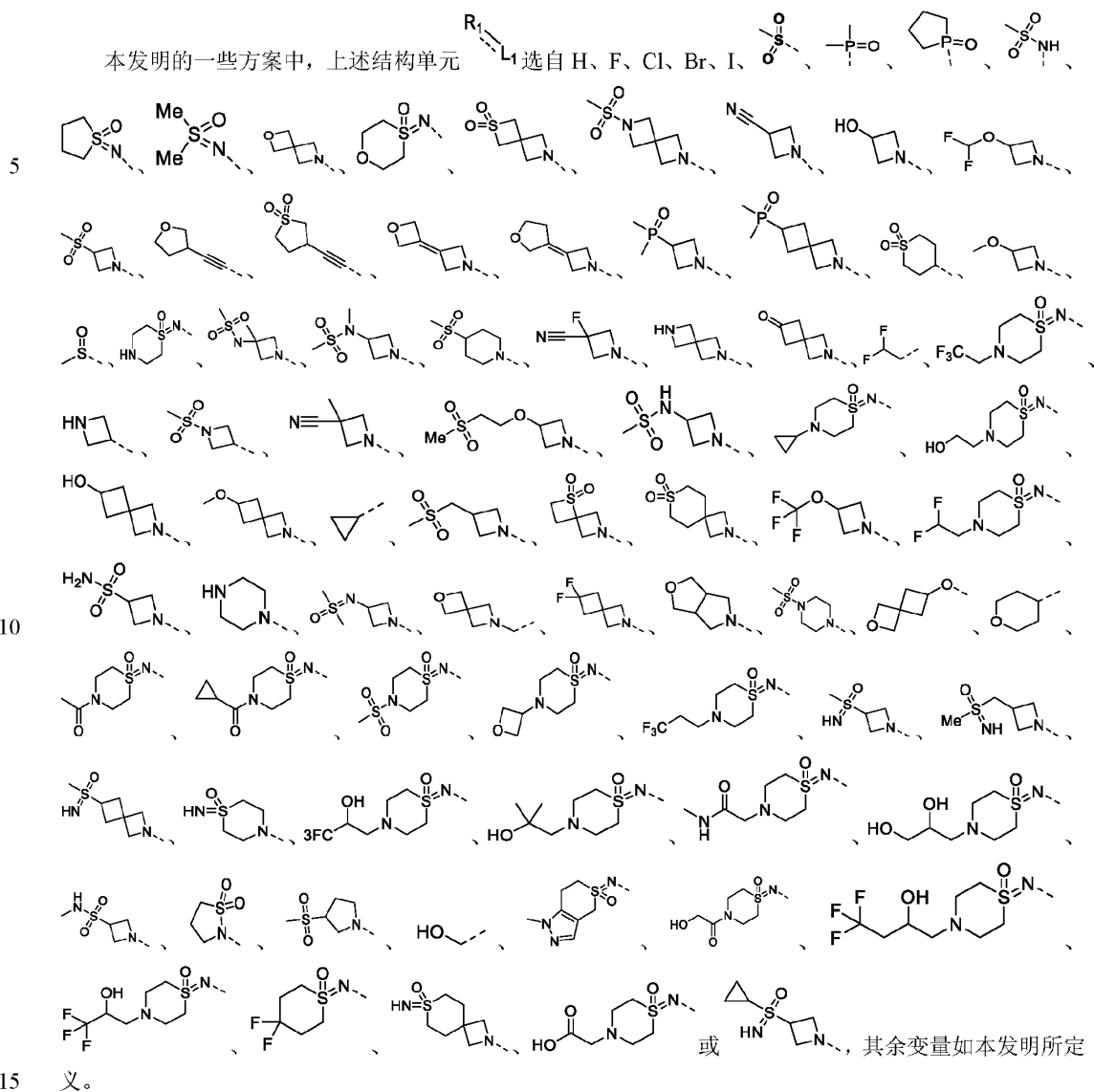
本发明的一些方案中，上述 L_1 选自单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、、、、、、、、或 ，其余变量如本发明所定义。



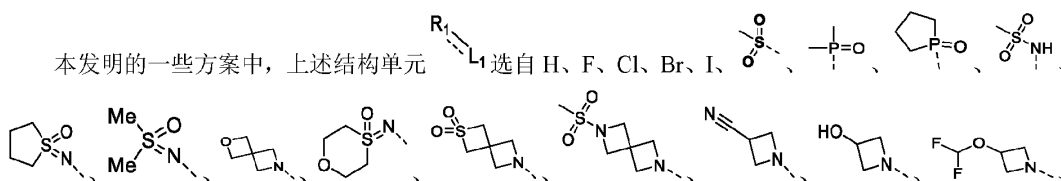
本发明的一些方案中，上述结构单元 R_1-L_1 选自

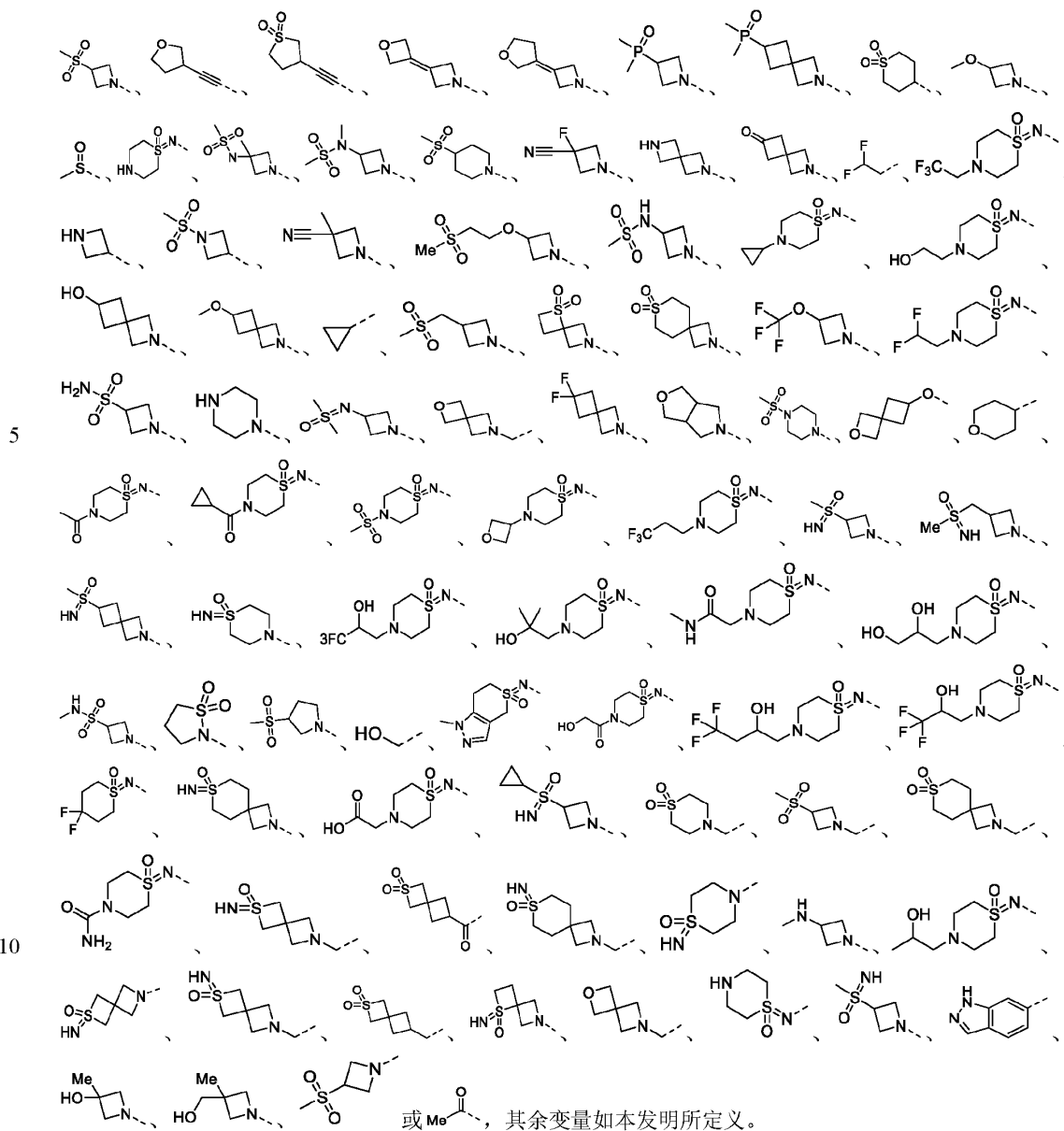


本发明的一些方案中，上述结构单元 R_1-L_1 选自 H、F、Cl、Br、I、



本发明的一些方案中，上述结构单元 R_1-L_1 选自 H、F、Cl、Br、I、





本发明的一些方案中, 上述 R₂、R₃、R₄ 分别独立地选自 H、CN、F、Cl、Br、OH、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基-O-、C₁₋₃ 烷基-S-、C₁₋₃ 烷基-NH-、C₂₋₃ 烯基-O-、C₂₋₃ 烯基-S-、C₂₋₃ 烯基-NH-、C₃₋₆ 环烷基-O-、C₃₋₆ 环烷基-S-、C₃₋₆ 环烷基-NH-、氧杂环丙烷基-O-或氮杂环丁烷基-O-, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基-O-、C₁₋₃ 烷基-S-、C₁₋₃ 烷基-NH-、C₂₋₃ 烯基-O-、C₂₋₃ 烯基-S-、C₂₋₃ 烯基-NH-、C₃₋₆ 环烷基-O-、C₃₋₆ 环烷基-S-、C₃₋₆ 环烷基-NH-、氧杂环丙烷基-O-和氮杂环丁烷基-O-任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其余变量如本发明所定义。

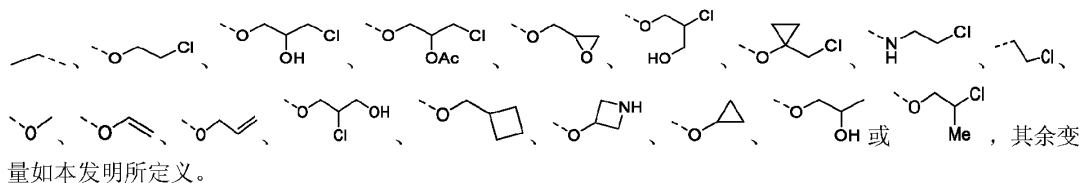
本发明的一些方案中, 上述 R₂、R₃、R₄ 分别独立地选自 H、CN、F、Cl、Br、OH、NH₂、CN、Me、

20

或 Me-C(=O)-, 其余变量如本发明所定义。

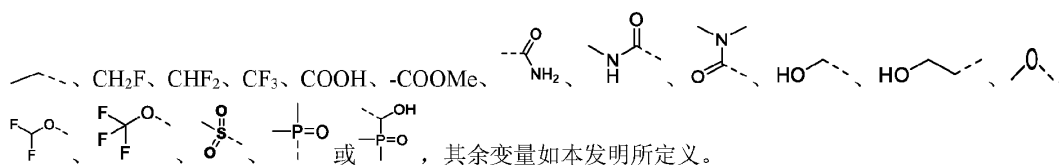
或 Me-C(=O)-, 其余变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R₂、R₃、R₄ 分别独立地选自 H、CN、F、Cl、Br、OH、NH₂、CN、Me、



本发明的一些方案中, 上述 R₅、R₆、R₇ 分别独立地选自 H、CN、F、Cl、Br、OH、NH₂、-COOH、-COOCH₃、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基-O-、C₁₋₃ 烷基-S-、C₁₋₃ 烷基-NH-、C₂₋₃ 烯基-O-、C₂₋₃ 烯基-S-、C₂₋₃ 烯基-NH-、C₃₋₆ 环烷基-O-、C₃₋₆ 环烷基-S-、C₃₋₆ 环烷基-NH-或氧杂环丙烷基-O-、所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基-O-、C₁₋₃ 烷基-S-、C₁₋₃ 烷基-NH-、C₂₋₃ 烯基-O-、C₂₋₃ 烯基-S-、C₂₋₃ 烯基-NH-、C₃₋₆ 环烷基-O-、C₃₋₆ 环烷基-S-、C₃₋₆ 环烷基-NH-和氧杂环丙烷基-O-任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其余变量如本发明所定义。

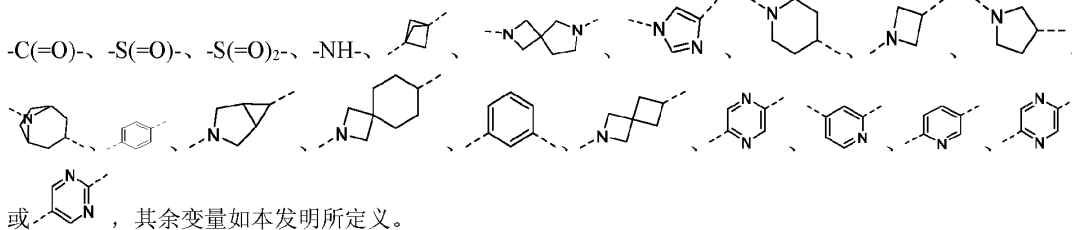
本发明的一些方案中, 上述 R₅、R₆、R₇ 分别独立地选自 H、CN、F、Cl、Br、OH、NH₂、CN、Me、



本发明的一些方案中, 上述 R₈、R₉ 分别独立地选自 H、CN、F、Cl、Br、OH、NH₂、Me 或 , 其余变量如本发明所定义。

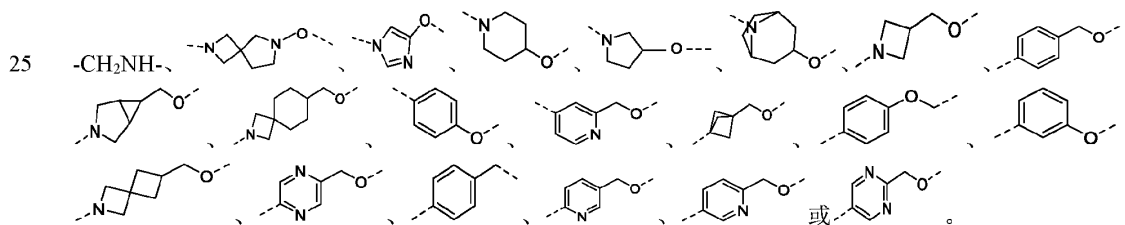
本发明的一些方案中, 上述 R₁₀ 选自 H、Me、 或 , 其余变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 L₂ 选自单键、-CH₂-、-CH(CH₃)-、-OCH₂-、-C≡C-、-CH=CH-、-O-、-S-、

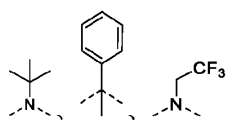


本发明的一些方案中, 上述 L₃ 选自单键、-CH₂-、-CH(CH₃)-、-OCH₂-、-C≡C-、-CH=CH-、-O-、-S-、-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-或-NH-, 其余变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 L₂-L₃ 选自 -CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH(CH₃)-、-C≡C-、-CH=CH-、-O-、-OCH₂-、-OCH₂CH₂-、-OCH(CH₃)-、-OCH₂OCH₂-、-OCH₂CH₂O-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、

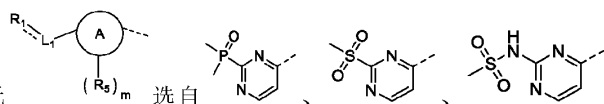


本发明的一些方案中, 上述 L₄ 选自 -CH₂-、-O-、-S-、-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、 ,



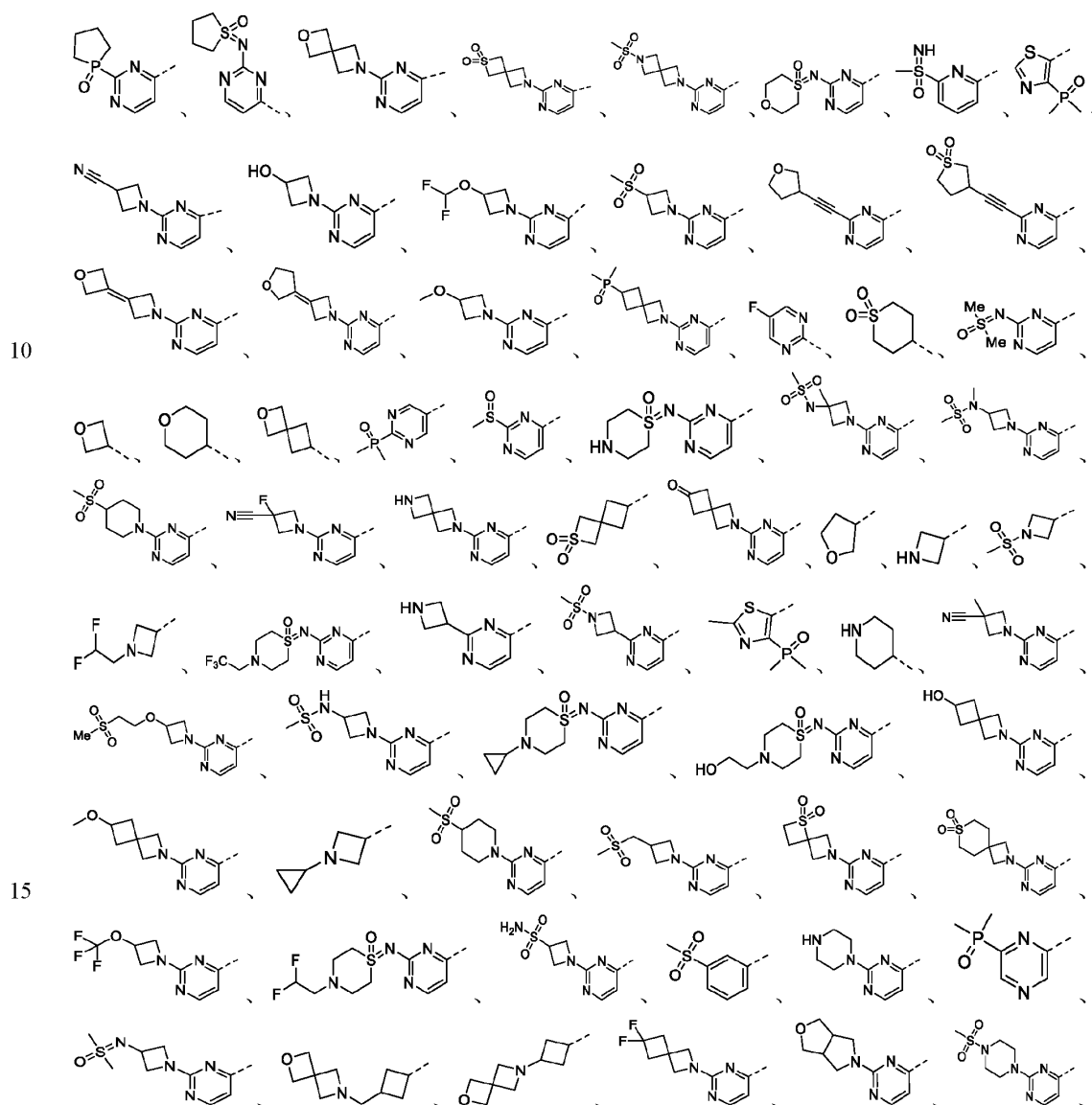
，其余变量如本发明所定义。

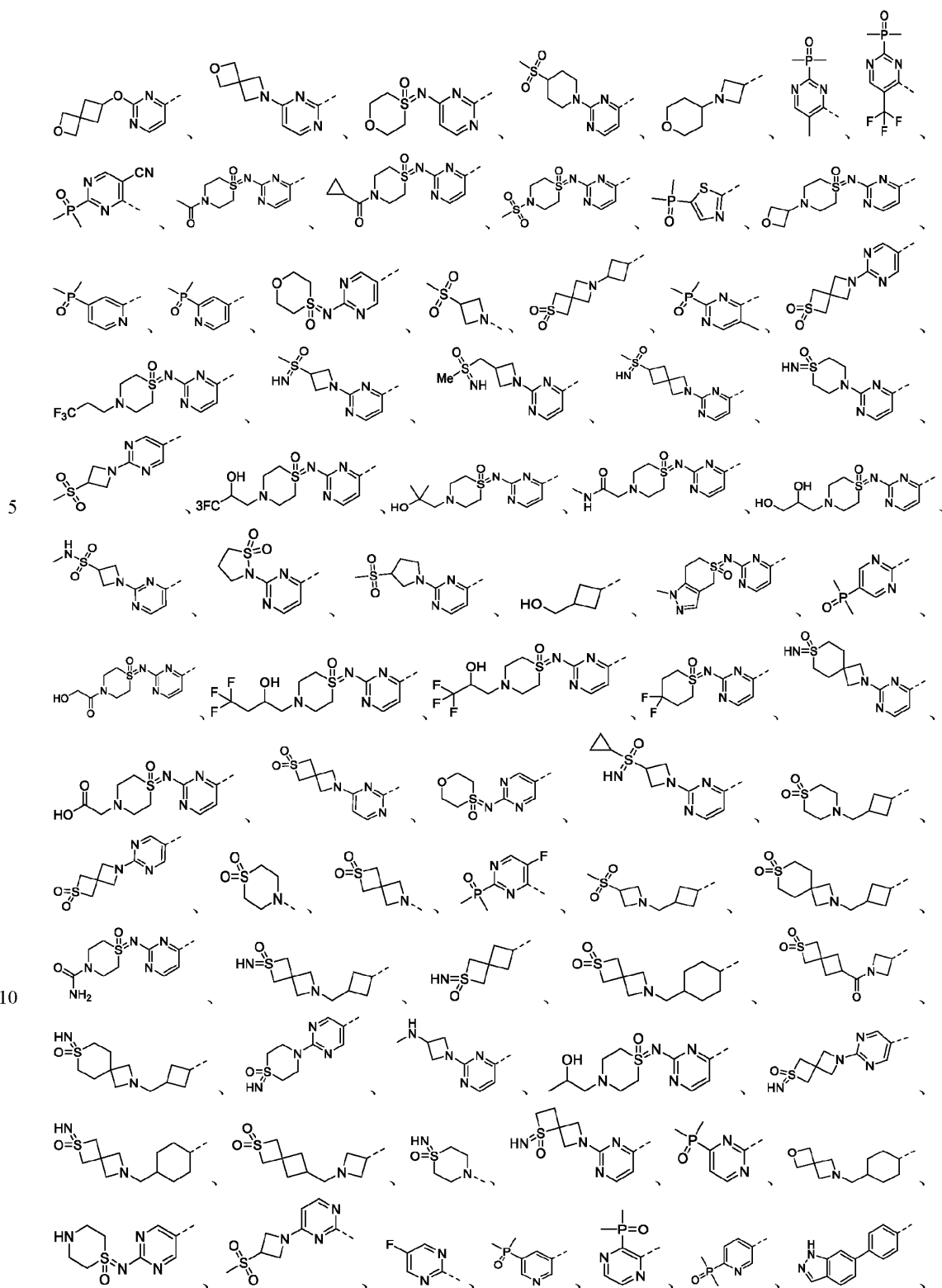
本发明的一些方案中，上述环 A 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、噻吩基、恶唑基、哒嗪基、环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、2-氧杂螺[3.3]庚烷基、2-噻-6-氮杂螺环[3.3]庚烷-2,2-二氧化物基、四氢呋喃基、氮杂环丁烷基、哌啶基、1,1-二氧化硫代吗啉基、2-硫代-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2,2-二氧基、2-亚氨基-2λ6-噻螺[3.3]庚烷-2-氧化物基、环己烷基或 1-亚氨基-1λ6-硫代吗啉-1-氧化物基，其余变量如本发明所定义。

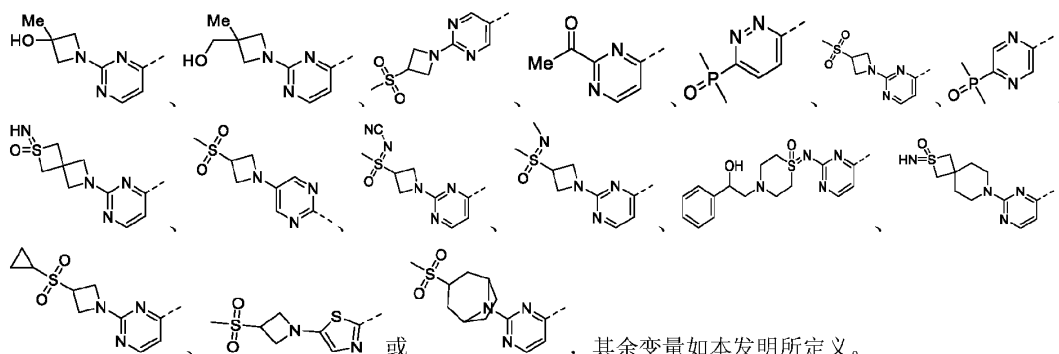


本发明的一些方案中，上述结构单元

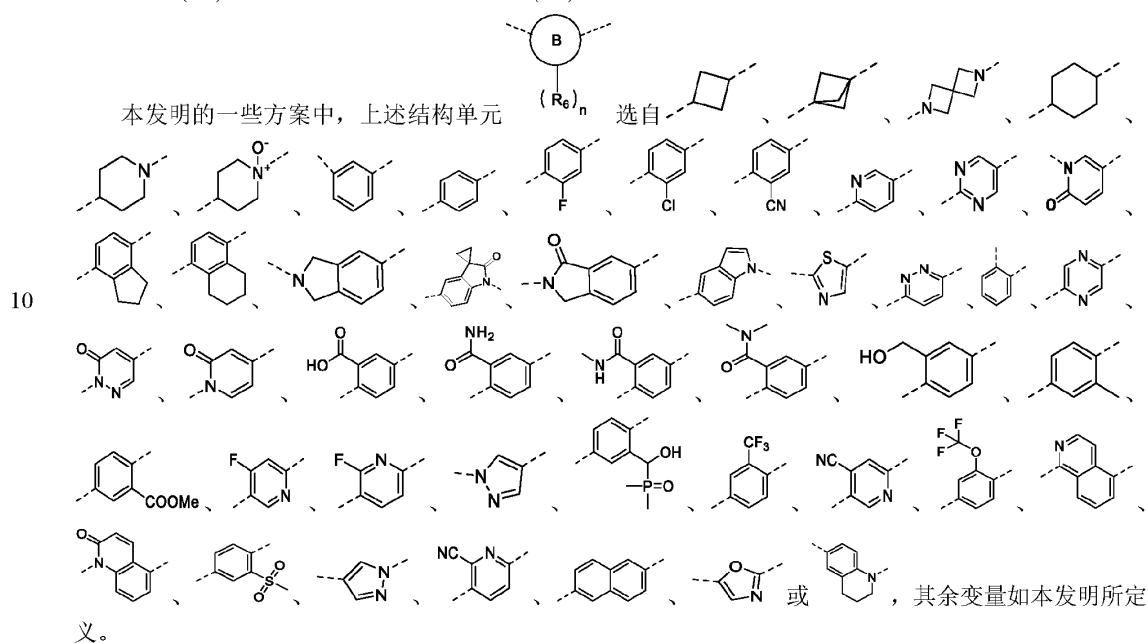
(R₉)_m 选自



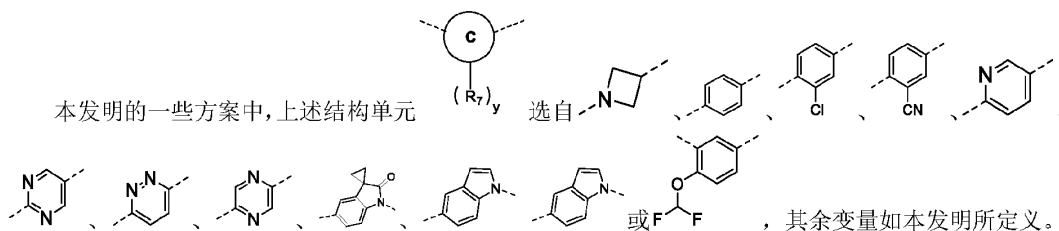




5 本发明的一些方案中,上述环B选自双环[1.1.1]戊烷基、环丁烷基、环戊烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、吡啶基、哌啶基、噻唑基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、恶唑基、苯并环戊烷基、苯并环己烷基、1,2,3,4-四氢杂蒽基、萘基、吡啶基、异吡啶基、螺[环丙烷-1,3'-二氢吡啶]-2'-酮基、3(2H)-吡嗪酮基、2(1H)-吡啶酮基、异喹啉基或喹啉-2(1H)-酮基,其余变量如本发明所定义。

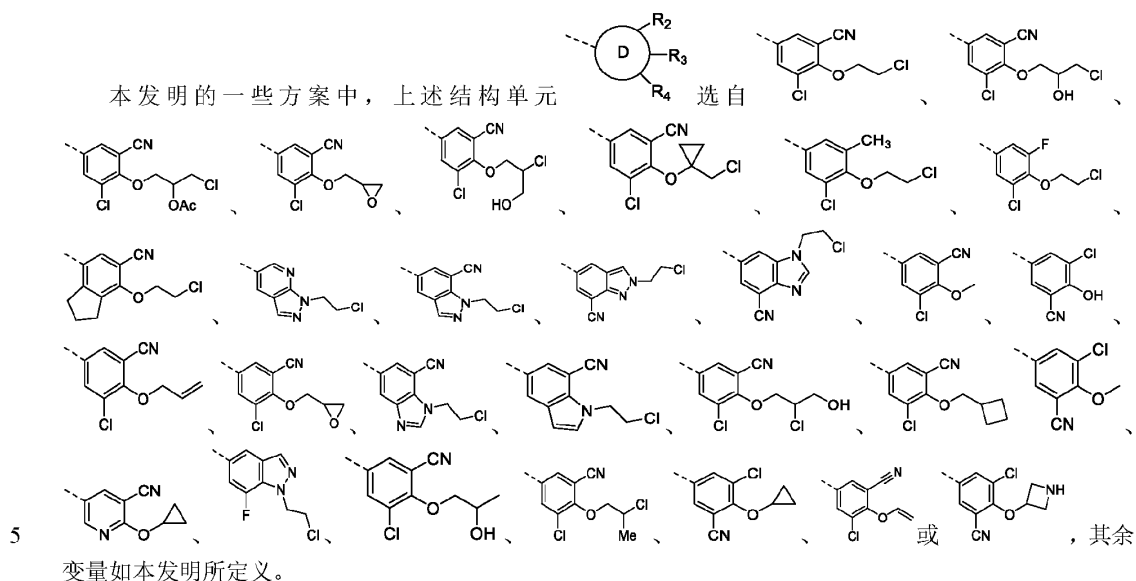


15 本发明的一些方案中, 上述环 C 选自氮杂环丁烷基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、𫫇唑基或螺[环丙烷-1,3'-二氢𫫇唑]-2'-酮基, 其余变量如本发明所定义。

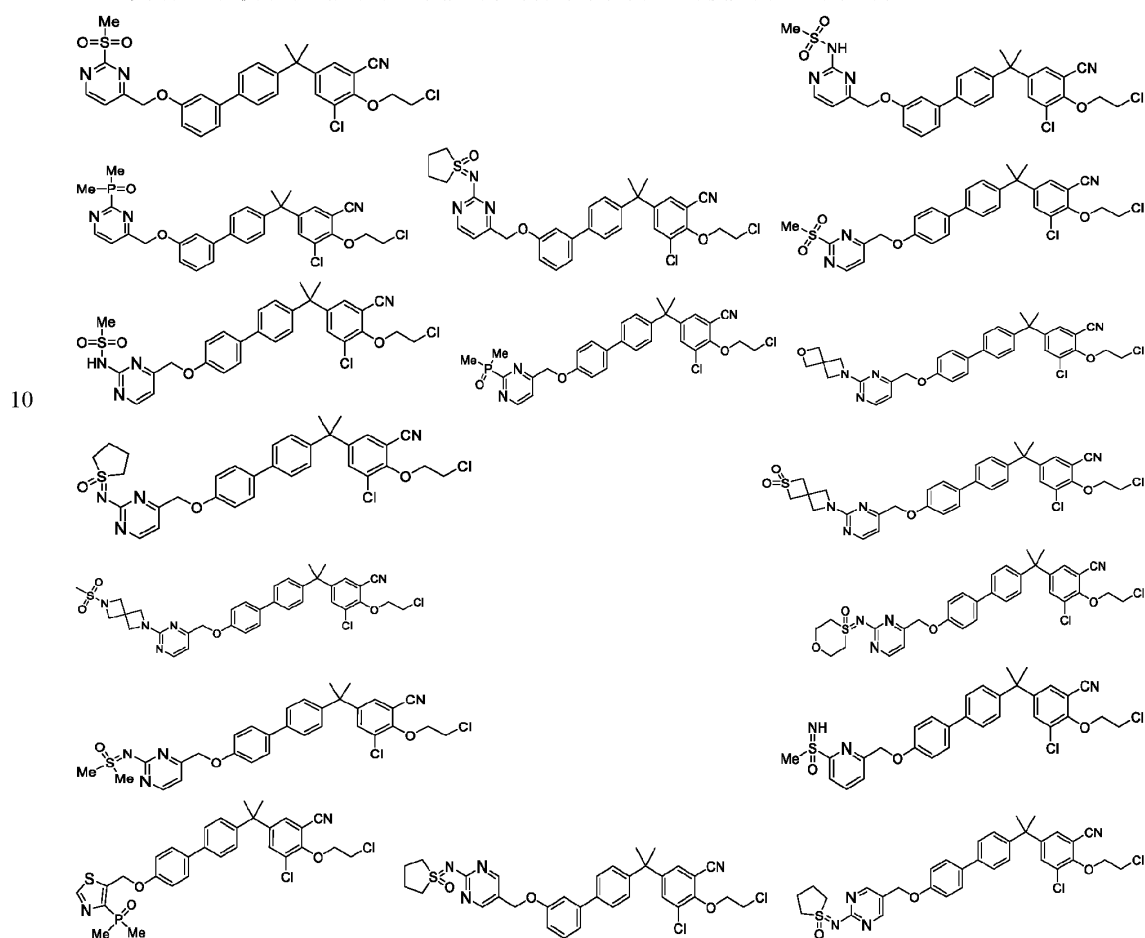


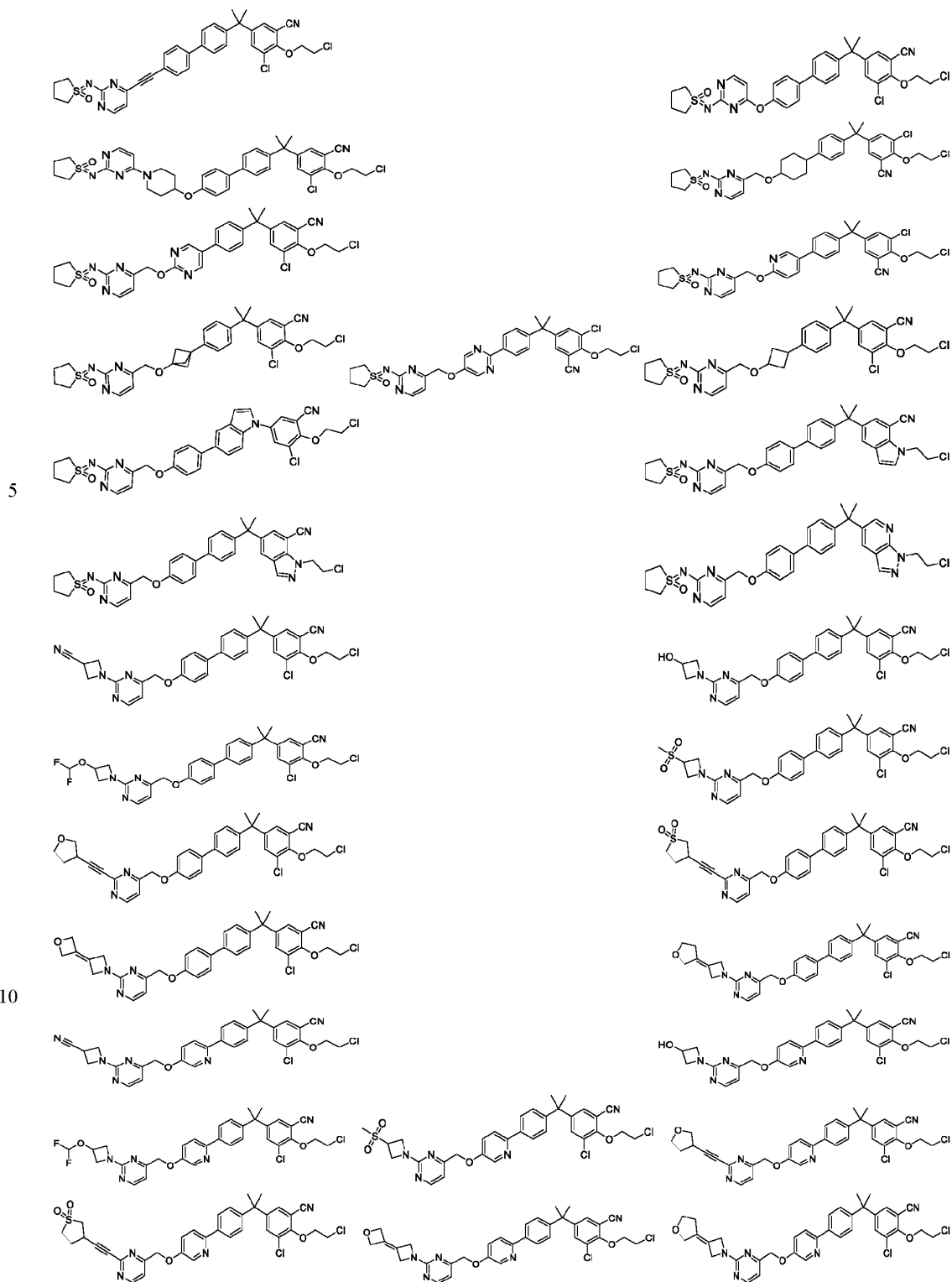
20 本发明的一些方案中, 上述环 D 选自苯基、吡啶基、苯并环戊烷基、苯并环己烷基、1H-咪唑基、2H-咪唑基或 1H-苯并[d]咪唑基, 其余变量如本发明所定义。

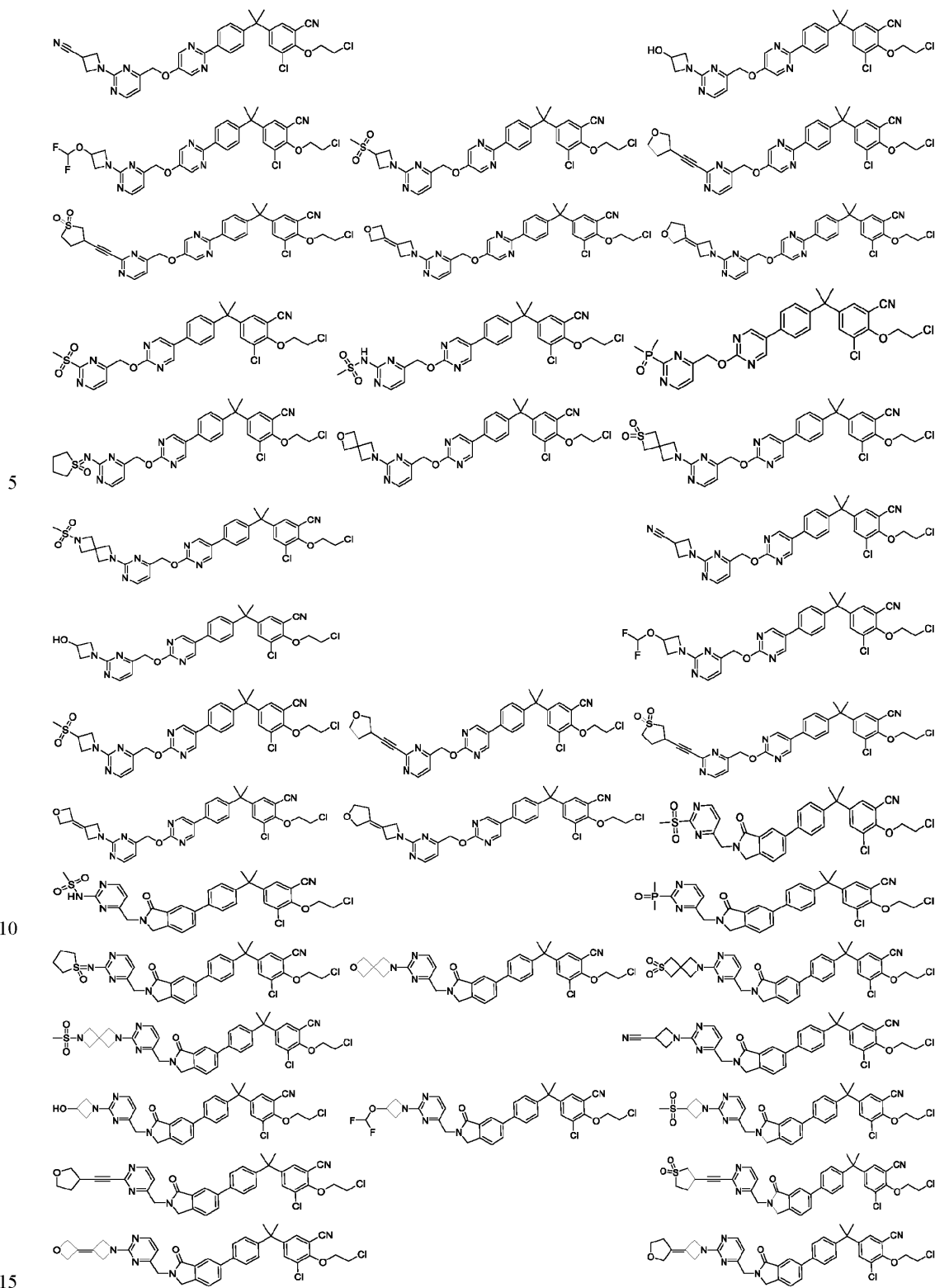
本发明的一些方案中，上述结构单元 选自

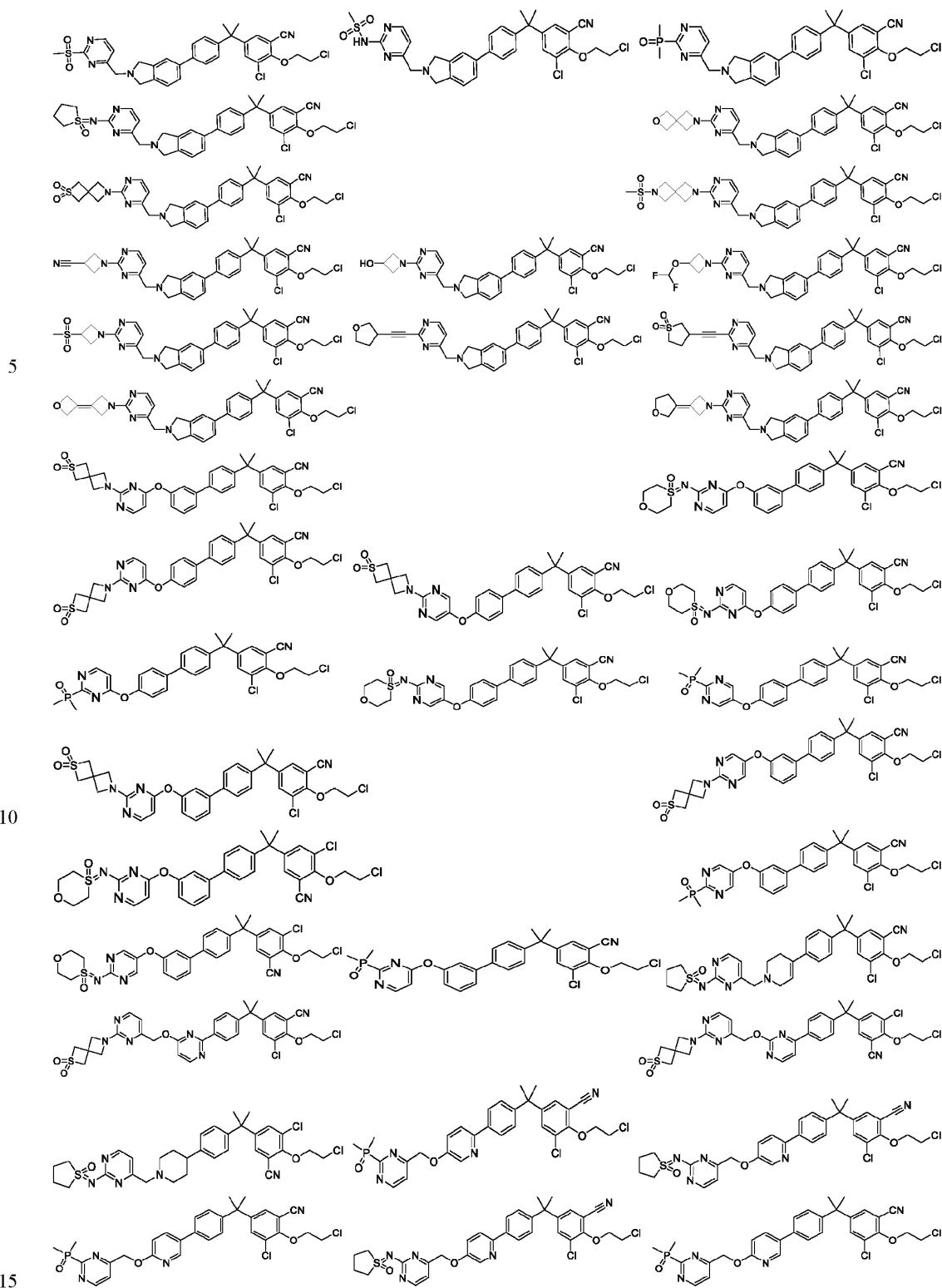


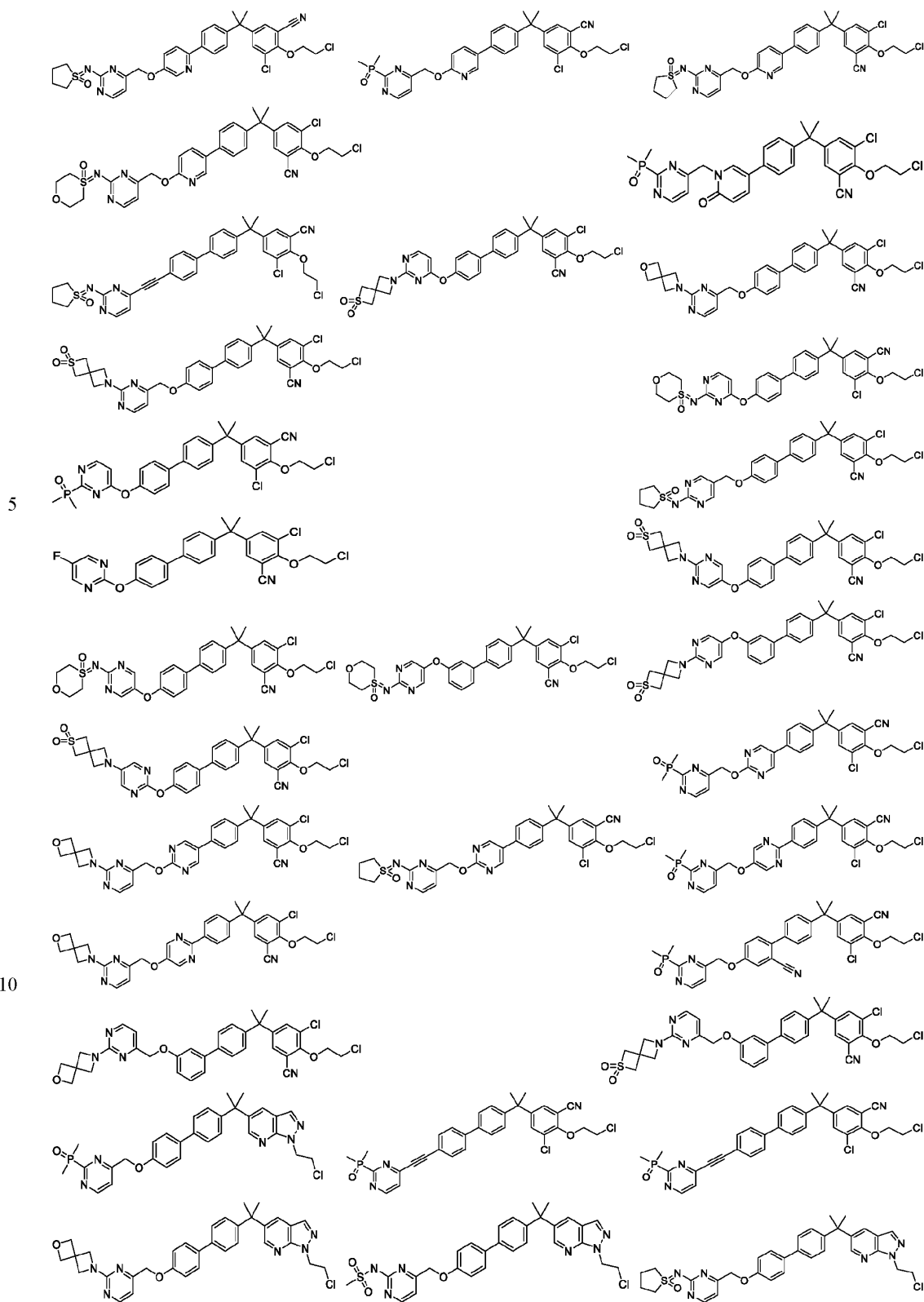
本发明还提供了下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自：

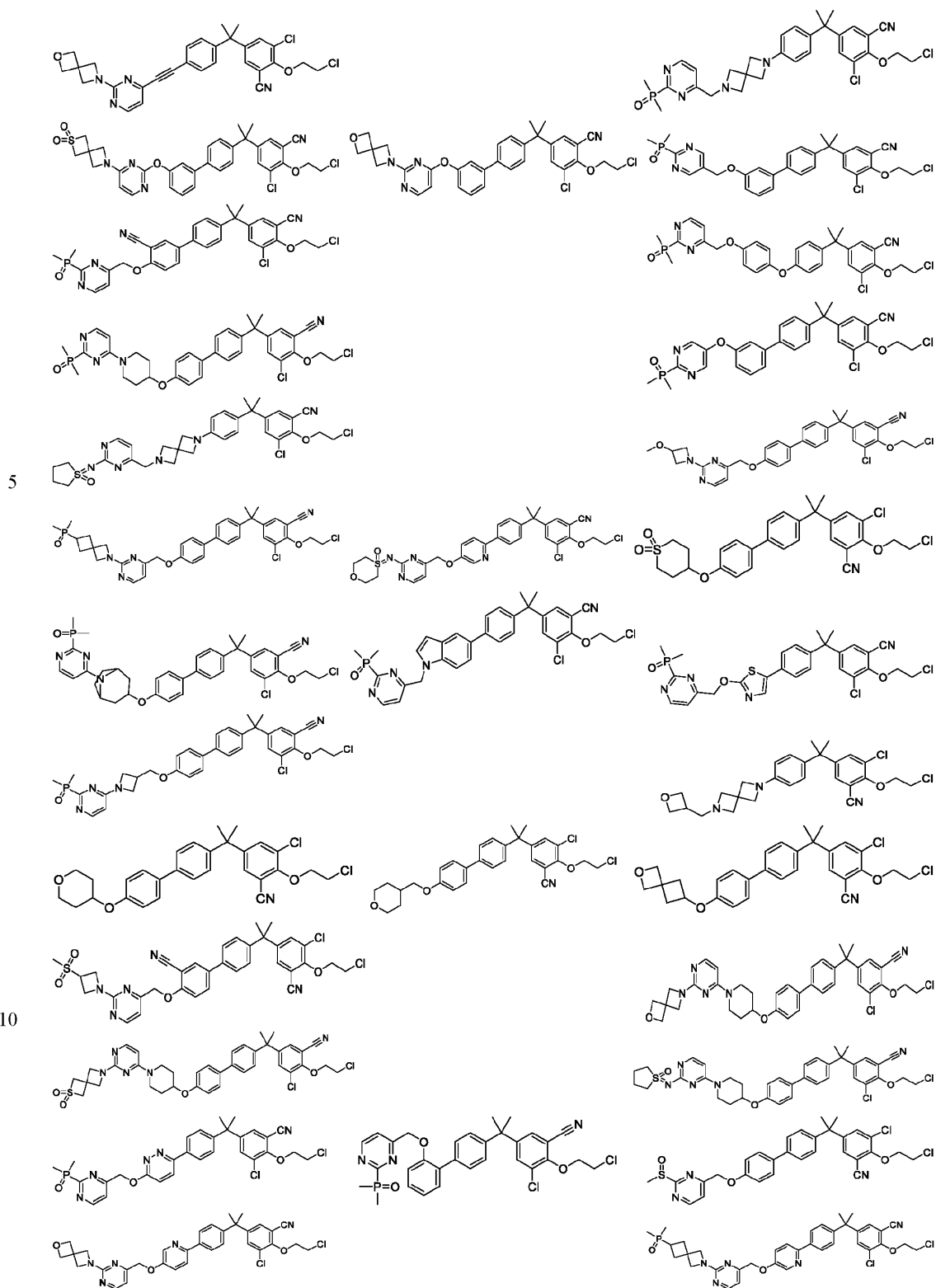






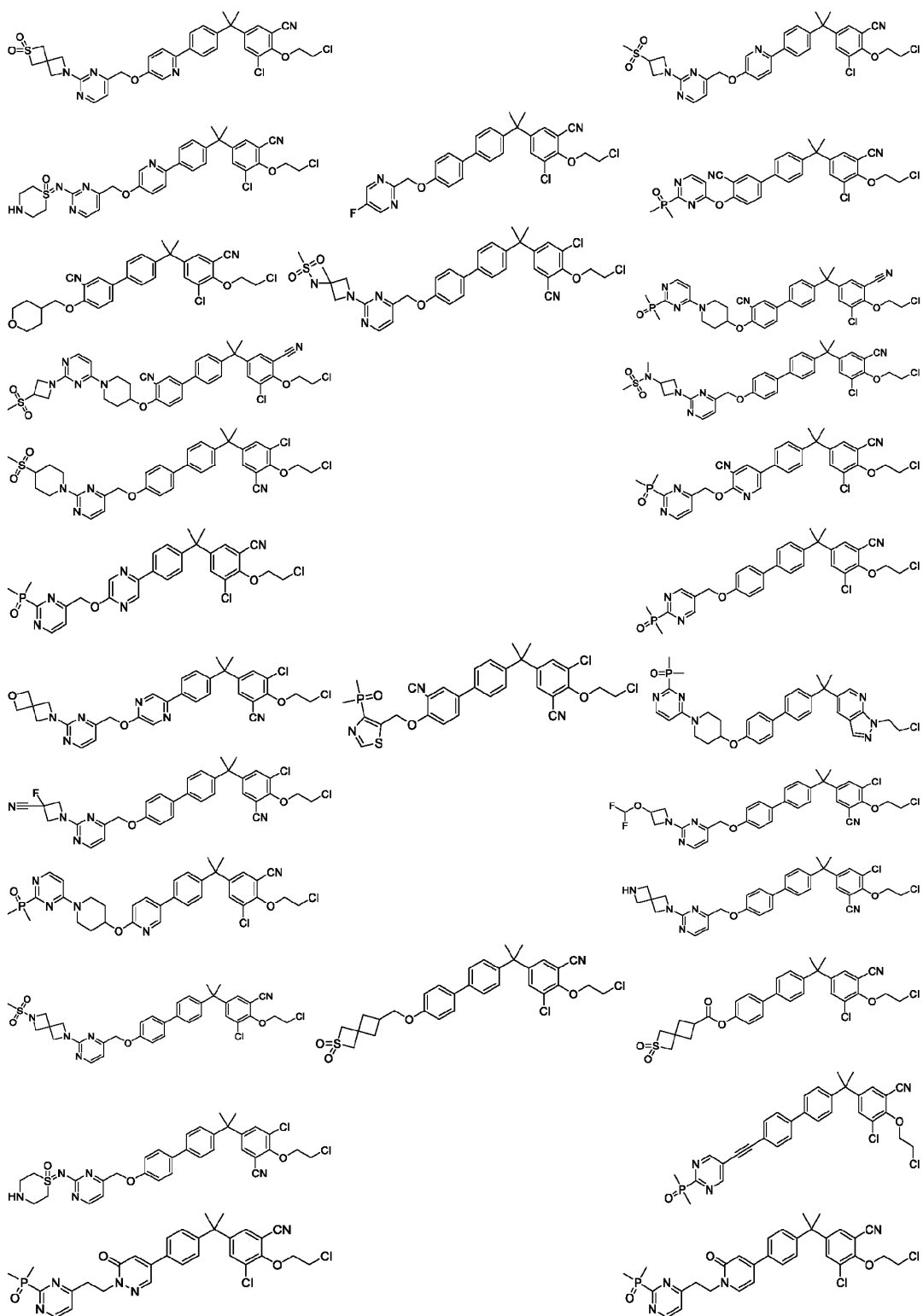


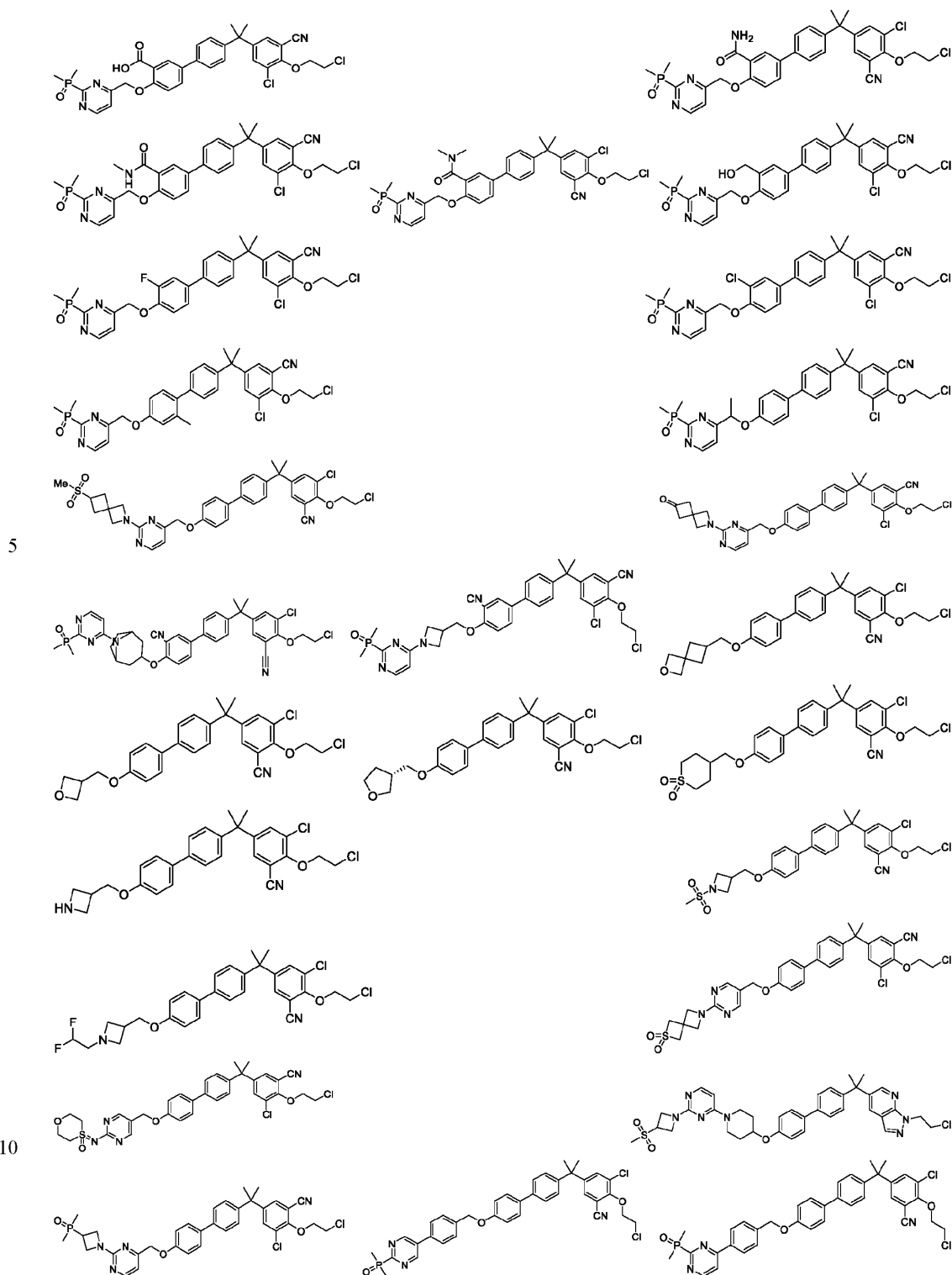


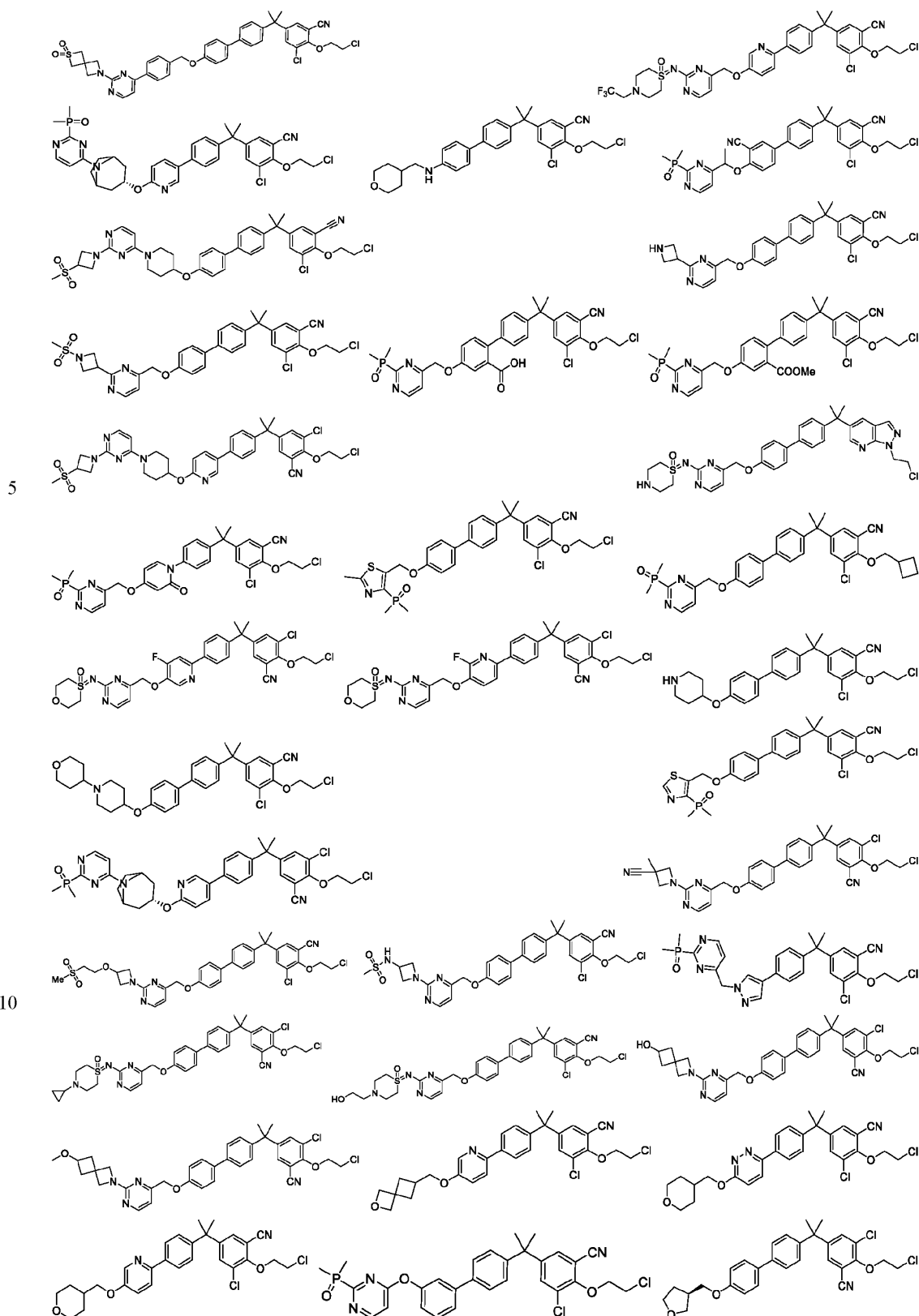


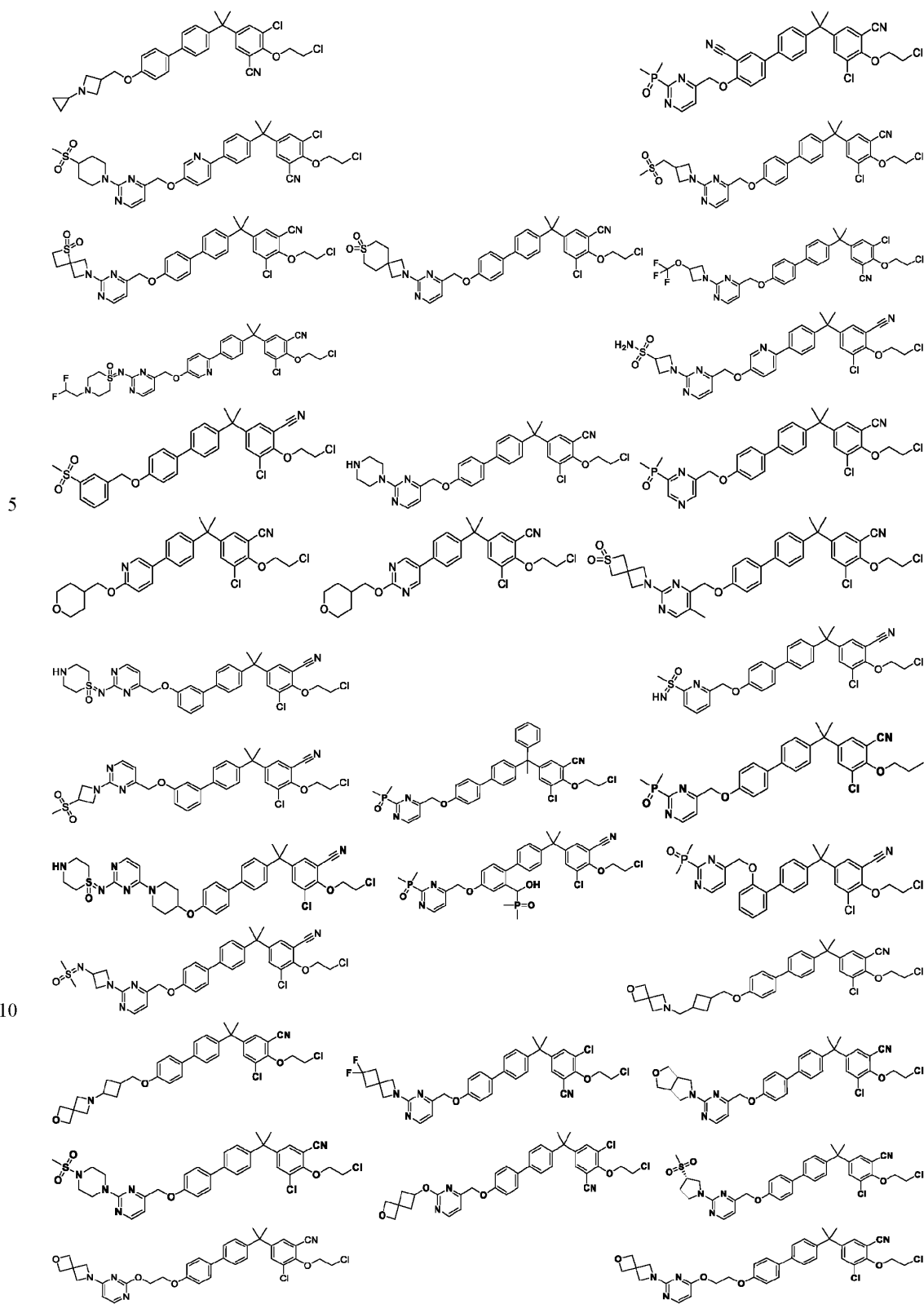
5

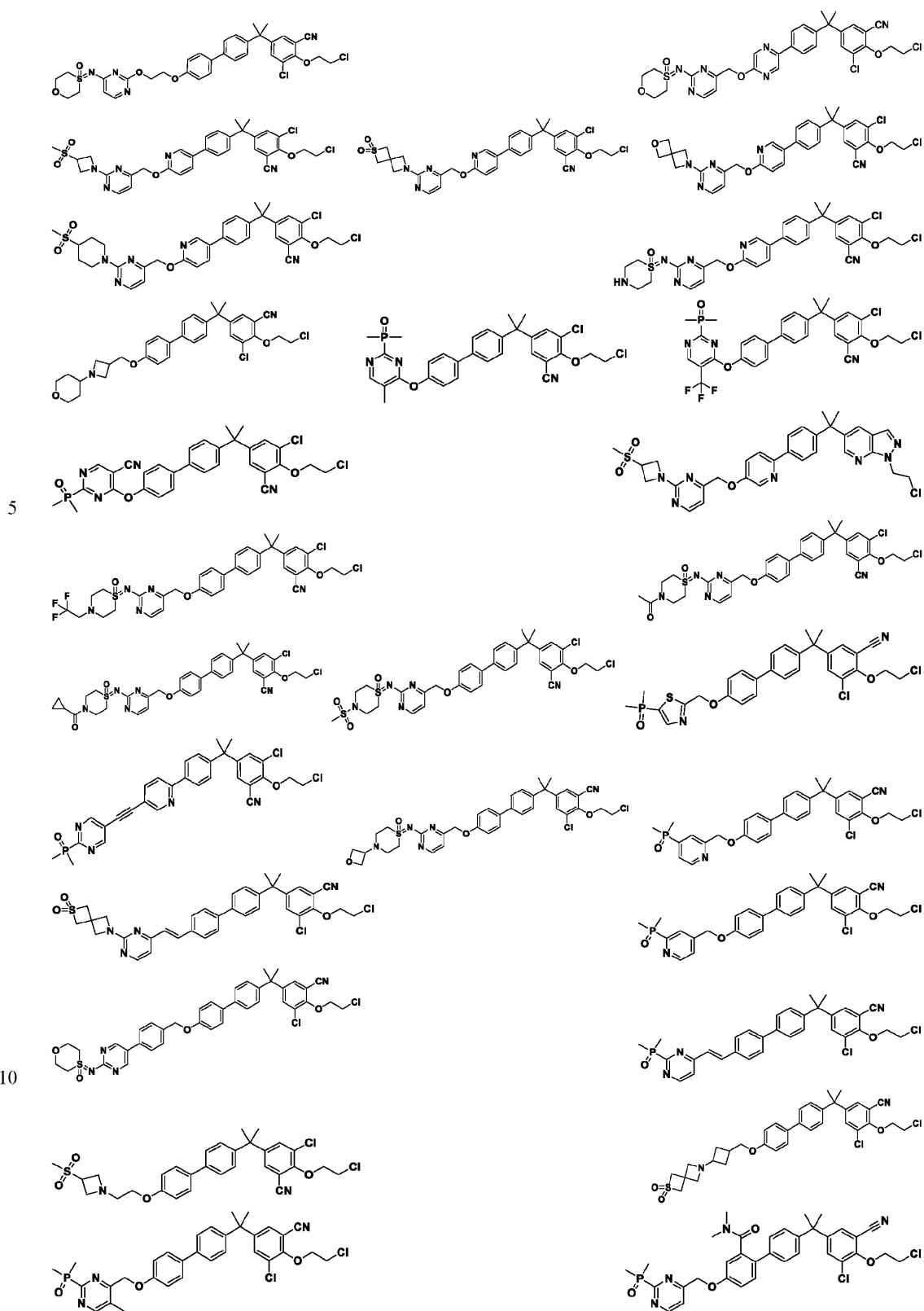
10

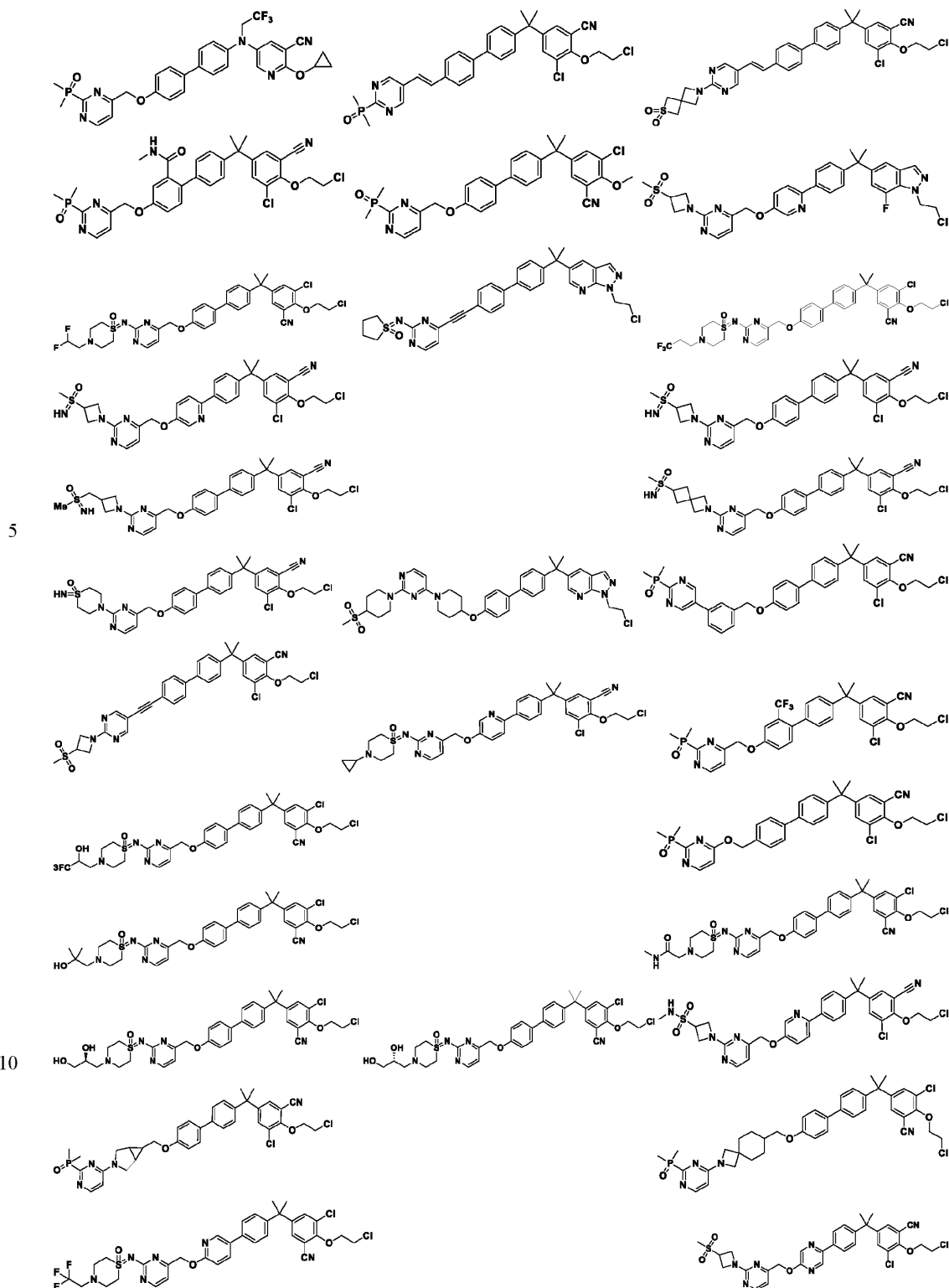


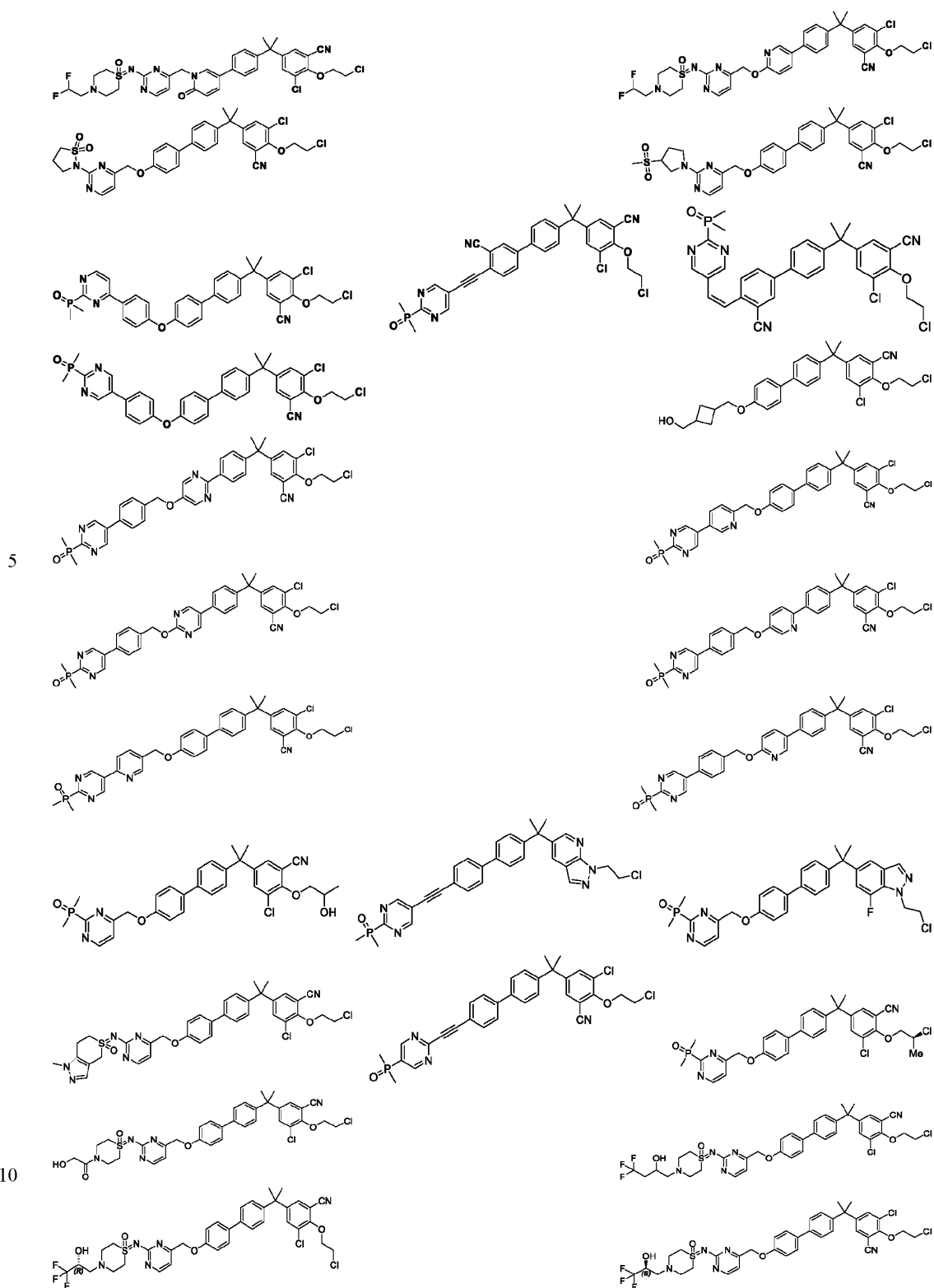






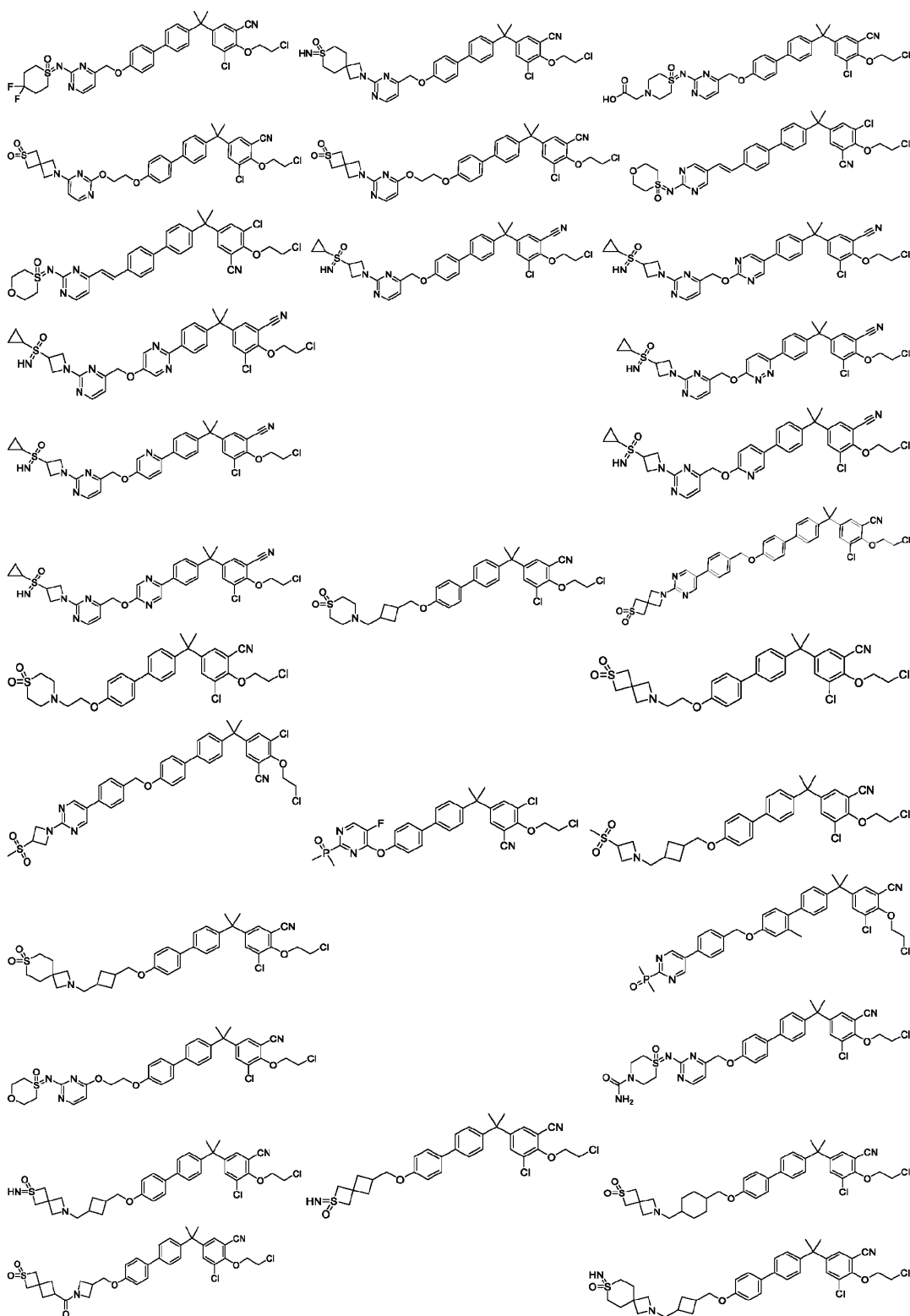


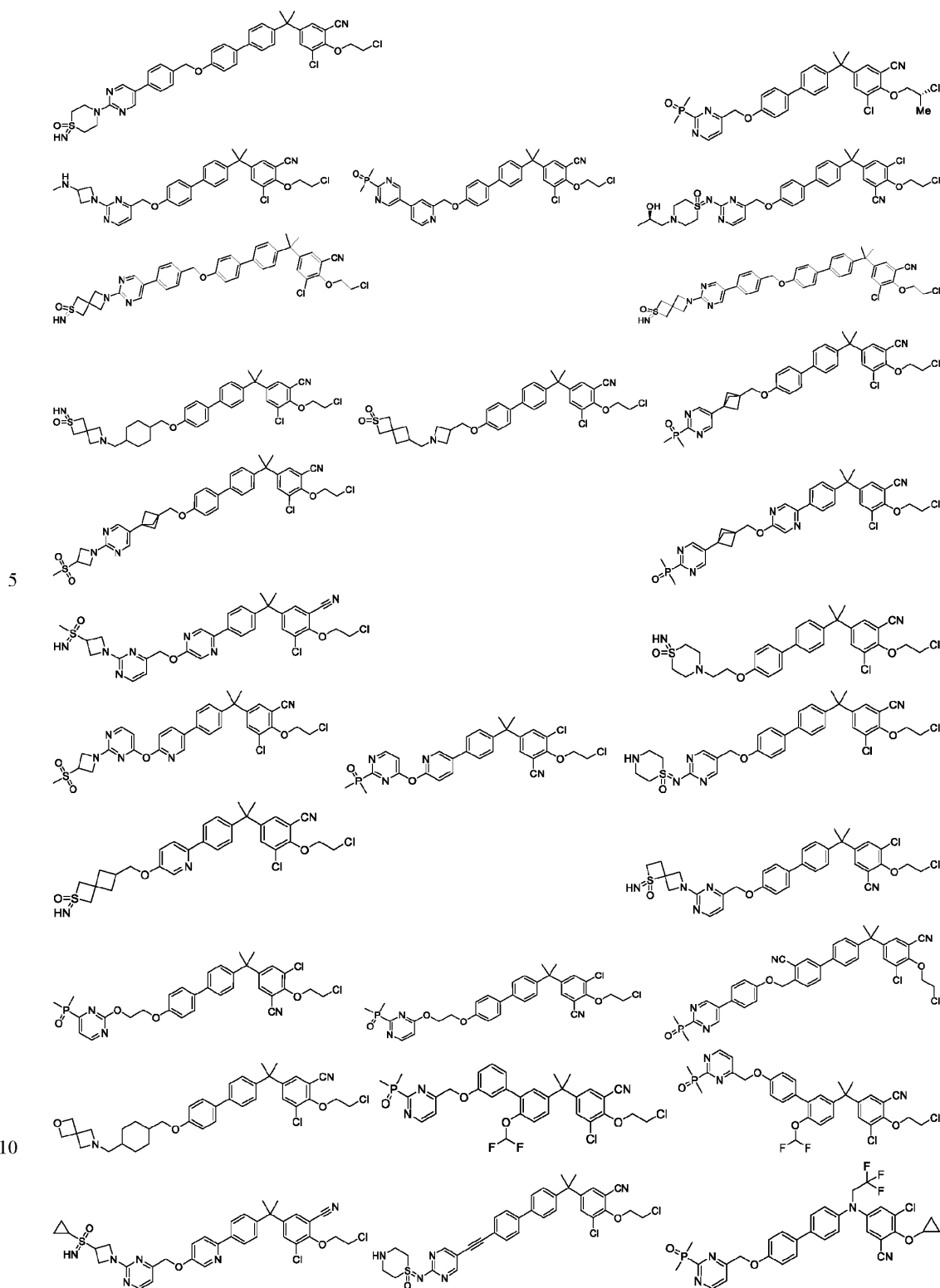


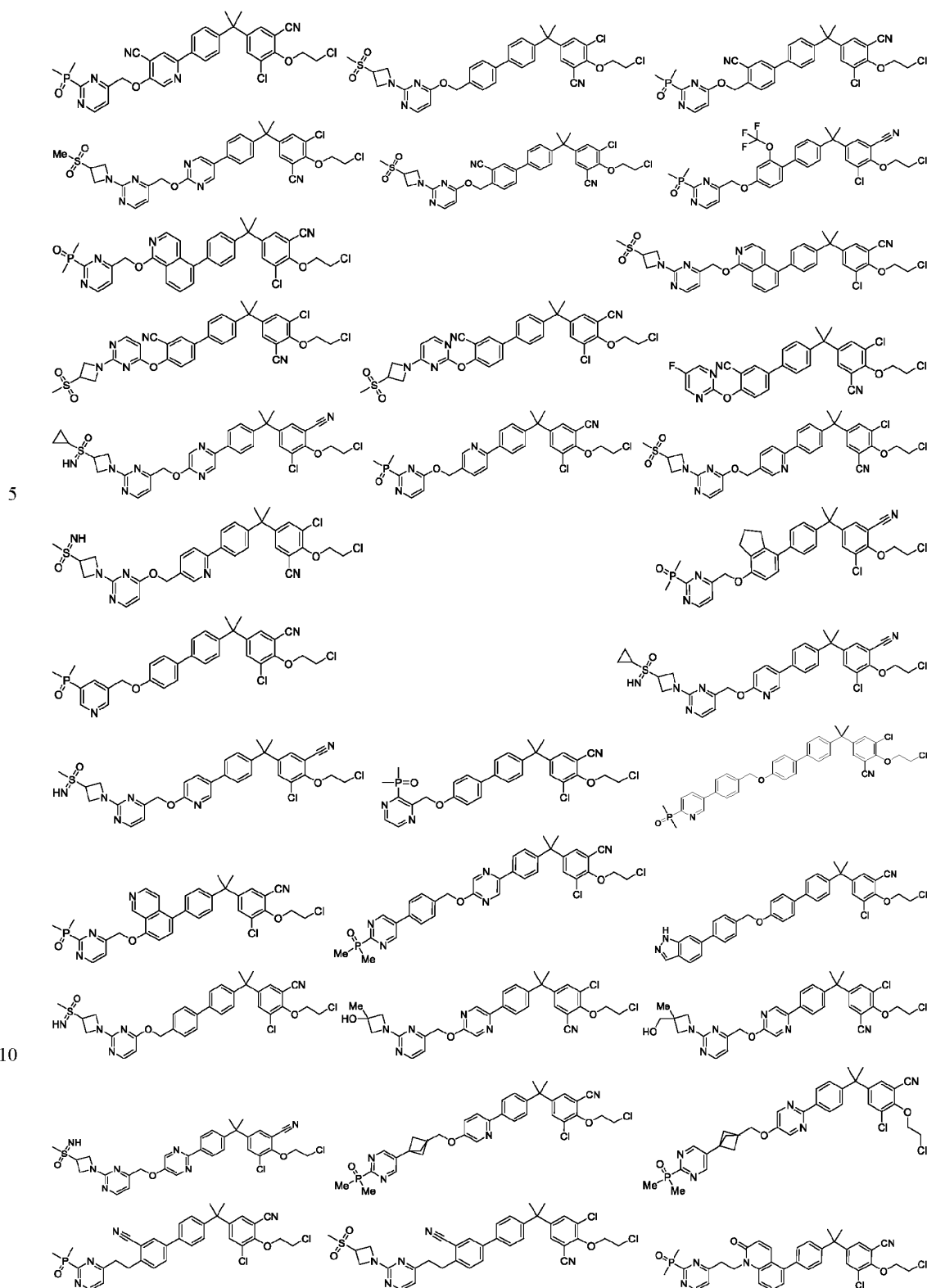


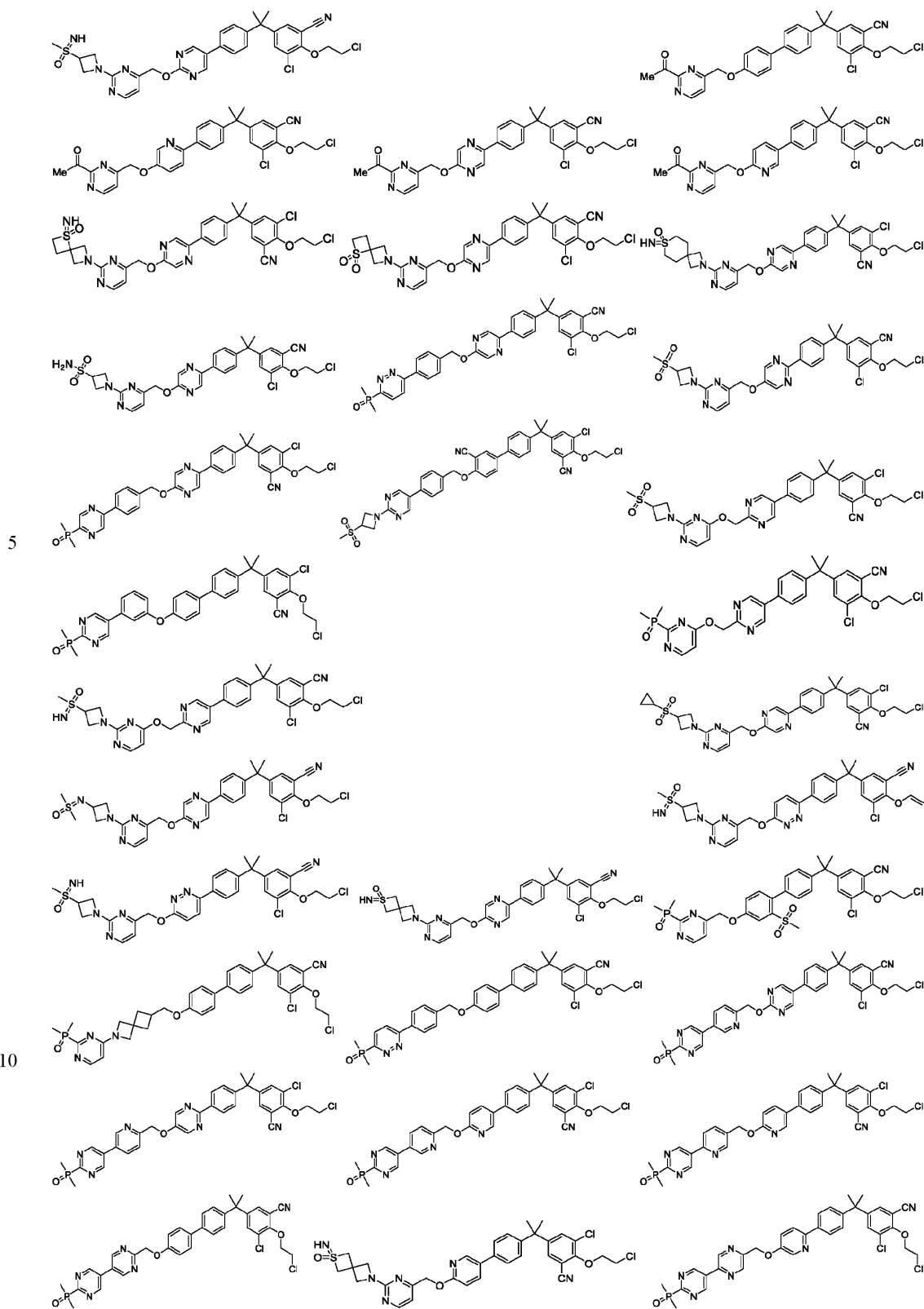
5

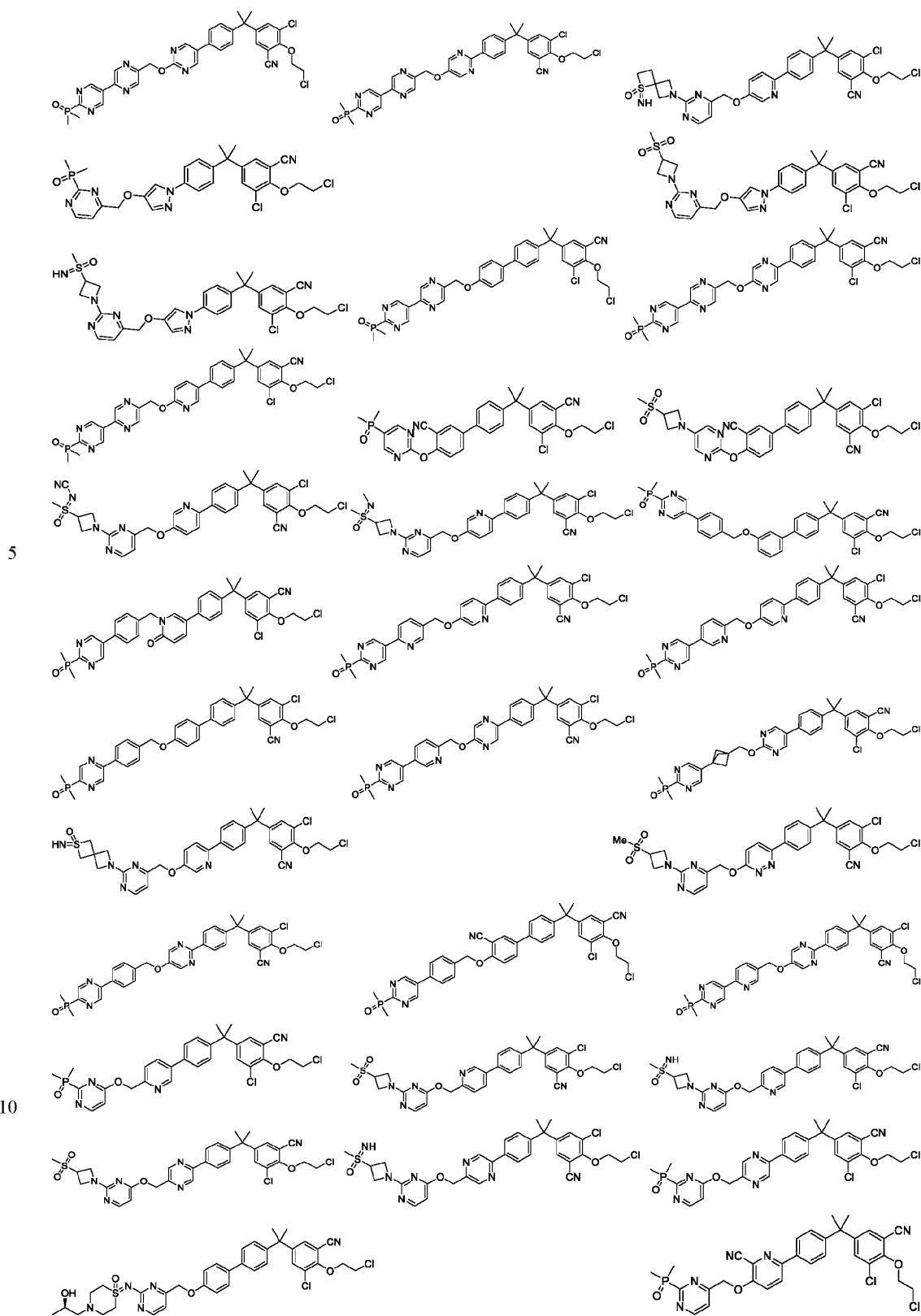
10

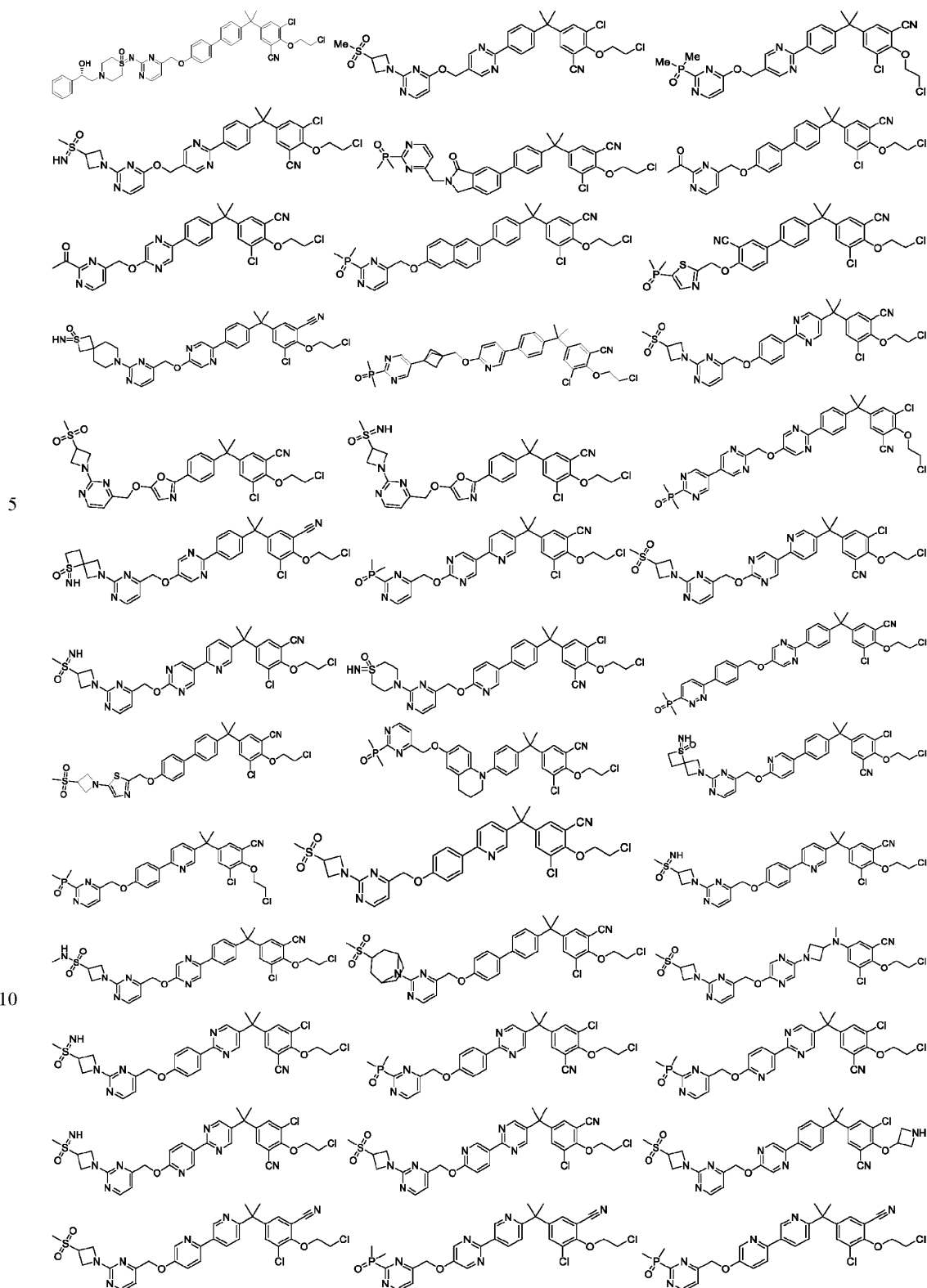


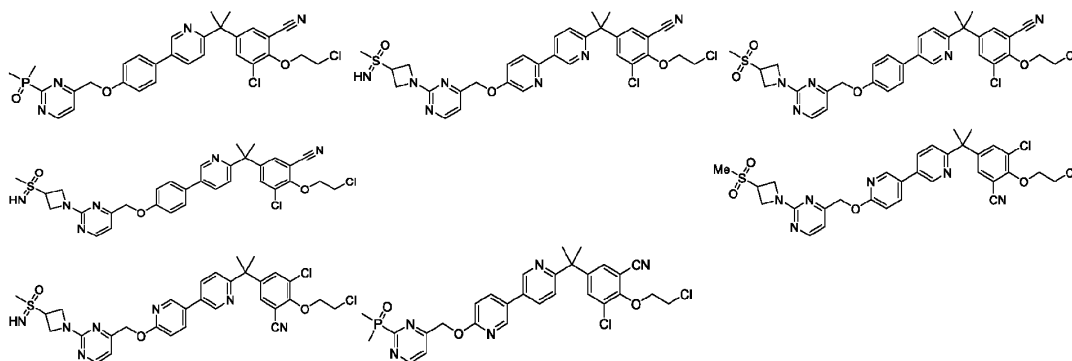




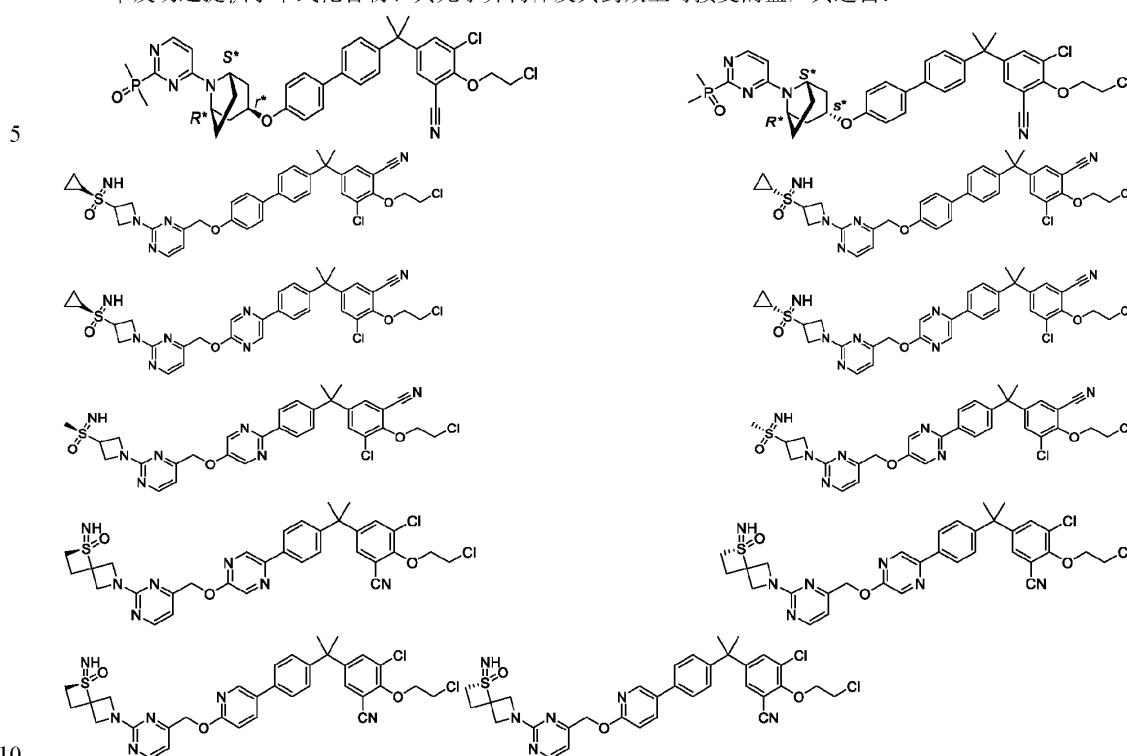








本发明还提供了下式化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，其选自：



在本发明的再一方面，本发明还提出了前面所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐在制备治疗与雄激素受体(AR)活性或表达量相关疾病的药物中的用途。

本发明的一些方案中，上述雄激素受体(AR)活性或表达量相关疾病，其选自前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌、胰腺癌、子宫内膜癌、肝细胞癌、肾细胞癌、黑色素瘤、套细胞淋巴瘤、胶质母细胞瘤、唾液腺癌、脱发、痤疮、多毛症、卵巢囊肿、多囊卵巢疾病、性早熟、脊髓和延髓肌肉萎缩和年龄相关性黄斑病变。

定义和说明

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。当本文中

如本发明中，采用的短语“至少一个”在提及一个或多个要素的列表时应理解为意指至少一个选自所述要素列表中的任一个或多个要素的要素，但不必包括所述要素列表内具体列出的每一个要素中的至少一

者, 并且不排除所述要素列表中的要素的任何组合。这个定义还允许, 可以任选地存在除短语“至少一个”指代的所述要素列表内具体确定的要素以外的要素, 不论与那些具体确定的要素相关还是不相关。

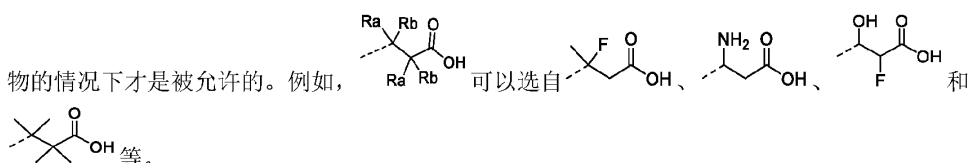
这里所采用的术语“药学上可接受的”, 是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言, 它们在可靠的医学判断的范围之内, 适用于与人类和动物的组织接触使用, 而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症, 与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐, 由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时, 可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时, 可以通过在溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐, 所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸, 碳酸氢根, 磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等; 以及有机酸盐, 所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、三氟乙酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸; 还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐, 以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团, 从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

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

“药学上可接受的载体”是指此项技术中通常与治疗剂一起使用的无毒固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、囊封材料、配制助剂或载体, 其共同构成“药物组合物”以施用受试者。药学上可接受的载体在所用剂量和浓度下对接受者无毒且与配制物的其它成分相容。所述药学上可接受的载体适于所用配制物。

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



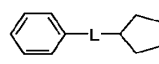
不在两个字母或符号之间的短横(“-”)表示取代基的连接位点。例如, C₁₋₆ 烷基羰基-指通过羰基与分子的其余部分连接的 C₁₋₆ 烷基。然而, 当取代基的连接位点对本领域技术人员来说是显而易见的时候, 例如, 卤素取代基, “-”可以被省略。

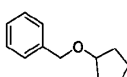
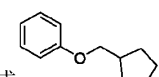
当基团价键上带有虚线“-”时, 例如在“”中, 该虚线表示该基团与分子其它部分的连接点。术语“被取代的”或“被...取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代, 可以包括重氢和氢的变体, 只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。术语“任选被取代的”或“任选被...取代”是指可以被取代, 也可以不被取代, 除非另有规定, 取代基的种类和数目在化学上可以实现的。基础上可以是任意的。

当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时, 其在每一种情况下的定义都是独立的。因此, 例如, 如果一个基团被 1、2 或 3 个 R' 所取代, 则所述基团可以任选地 1 个或 2 个或 3 个 R' 所取代, 并且每种情况下的 R' 都有独立的选项。此外, 取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当其中一个变量选自单键时,表示其连接的两个基团直接相连,比如 $\text{---L}_2\text{---L}_1\text{---}$ 中 L_1 代表单键时表示该结构实际上是 。

当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时,这种取代基可以通过其任何原子相键合,例如,吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

- 5 当所列举的连接基团没有指明其连接方向,其连接方向是任意的,例如,  中连接基团 L 为 $\text{---CH}_2\text{O---}$, 此时 $\text{---CH}_2\text{O---}$ 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接苯基和环戊基构成

 ,也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接苯基和环戊基构成  。所述连接基团、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。

术语“卤素”表示氟、氯、溴、碘。

- 10 除非另有规定,环上原子的数目通常被定义为环的元数,例如,“3-6 元环”是指环绕排列 3-6 个原子的“环”。

除非另有规定,术语“ C_{1-6} 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C_{1-6} 烷基包括 C_{1-5} 、 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_6 和 C_5 烷基等;其可以是一价(如 CH_3)、二价($\text{---CH}_2\text{---}$)或

- 者多价(如次 )。 C_{1-6} 烷基的实例包括但不限于 CH_3 、、、、、、 等。

除非另有规定,“ C_{2-6} 烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由 2 至 6 个碳原子组成的碳氢基团,碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述 C_{2-6} 烯基包括 C_{2-4} 、 C_{2-3} 、 C_4 、 C_3 和 C_2 烯基等;其可以是一价、二价或者多价。 C_{2-6} 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、丁间二烯基、戊间二烯基、己间二烯基等。

- 20 除非另有规定,“ C_{2-3} 烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由 2 至 3 个碳原子组成的碳氢基团,碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述 C_{2-3} 烯基包括 C_3 和 C_2 烯基;所述 C_{2-3} 烯基可以是一价、二价或者多价。 C_{2-3} 烯基的实例包括但不限于 、、、、 等。

- 术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合,表示由一定数目碳原子和至少一个杂原子或杂原子团组成的,稳定的直链或支链的烷基原子团或其组合物。在一些实施方案中,杂原子选自 B、O、N、P 和 S,其中氮、磷和硫原子任选地被氧化,氮杂原子任选地被季铵化。在另一些实施方案中,杂原子团选自 ---C(=O)O--- 、 ---C(=O)--- 、 ---C(=S)--- 、 ---S(=O)--- 、 ---P(=O)--- 、 $\text{---S(=O)}_2\text{---}$ 、 ---C(=O)N(H)--- 、 ---N(H)--- 、 ---C(=NH)--- 、 $\text{---S(=O)}_2\text{N(H)---}$ 和 ---S(=O)N(H)--- 。在一些实施方案中,所述杂烷基为 C_{1-6} 杂烷基;在另一些实施方案中,所述杂烷基为 C_{1-3} 杂烷基。杂原子或杂原子团可以位于杂烷基的任何内部位置,包括该烷基与分子其余部分的连接位置,但术语“烷氧基”属于惯用表达,是指通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。杂烷基的实例包括但不限于 ---OCH_3 、 $\text{---OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{---OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{---OCH(CH}_3)_2$ 、 $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---CH}_3$ 、 ---NHCH_3 、 $\text{---N(CH}_3)_2$ 、 $\text{---NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{---N(CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---NH---CH}_3$ 、 $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---N(CH}_3)\text{---CH}_3$ 、 ---SCH_3 、 $\text{---SCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{---SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{---SCH(CH}_3)_2$ 、 $\text{---CH}_2\text{---S---CH}_2\text{---CH}_3$ 、 $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---S---CH}_3$ 、 ---S(=O)---CH_3 、 $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---S(=O)}_2\text{---CH}_3$ 、 和至多两个杂原子可以是连续的,例如 $\text{---CH}_2\text{---NH---OCH}_3$ 。

- 35 除非另有规定,术语“ C_{1-6} 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。所述 C_{1-6} 烷氧基包括 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_6 、 C_5 、 C_4 和 C_3 烷氧基等。 C_{1-6} 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基(包括 n -丁氧基、异丁氧基、 s -丁氧基和 t -丁氧基)、戊氧基(包括 n -戊氧基、异戊氧基和新戊氧基)、己氧基等。

除非另有规定, 术语“C₁₋₃ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷氧基包括 C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₃、C₁、C₂ 和 C₃ 烷氧基等。C₁₋₃ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基 (包括正丙氧基和异丙氧基) 等。

除非另有规定, 术语“C₁₋₆ 烷基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₆ 烷基包括 C₁₋₆、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄、C₃ 和 C₂ 烷基等。C₁₋₆ 烷基的实例包括但不限于 -NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)(CH₂CH₃)、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂CH₂CH₃ 等。

除非另有规定, 术语“C₁₋₃ 烷氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷氨基包括 C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₃、C₁、C₂ 和 C₃ 烷氨基等。C₁₋₃ 烷氨基的实例包括但不限于 -NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH(CH₃)₂ 等。

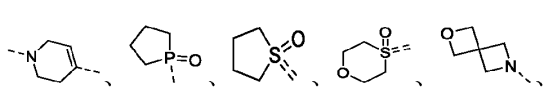
除非另有规定, 术语“C₁₋₆ 烷硫基”表示通过硫原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₆ 烷硫基包括 C₁₋₆、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄、C₃ 和 C₂ 烷硫基等。C₁₋₆ 烷硫基的实例包括但不限于 -SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH(CH₃)₂ 等等。

除非另有规定, 术语“C₁₋₃ 烷硫基”表示通过硫原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷硫基包括 C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₃、C₁、C₂ 和 C₃ 烷硫基等。C₁₋₃ 烷硫基的实例包括但不限于 -SCH₃、-SCH₂CH₃、-SCH₂CH₂CH₃、-SCH(CH₃)₂ 等。

除非另有规定, “C₃₋₆ 环烷基”表示由 3 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团, 其为单环和双环体系, 所述 C₃₋₆ 环烷基包括 C₃₋₅、C₄₋₅ 和 C₅₋₆ 环烷基等; 其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₆ 环烷基的实例包括, 但不限于, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定, 术语“3-10 元杂环基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 10 个环原子组成的饱和或部分不饱和和环状基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S、P 和 N 的杂原子, 其余为碳原子, 其中氮原子任选地被季铵化, 碳、氮、磷和硫原子可独立任选被氧化 (即 C=O、P=O、NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系, 其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外, 就该“3-10 元杂环基”而言, 杂原子可以占据杂环基与分子其余部分的连接位置。所述 3-10 元杂环基包括 3-9 元、3-8 元、3-7 元、3-6 元、3-5 元、3-4 元、4-5 元、4-6 元、4-7 元、4-8 元、4-9 元、5-6 元、5-7 元、5-8 元、5-9 元、6-7 元、6-8 元、6-9 元、7-8 元、3 元、4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元杂环基等。3-10

元杂环基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、1,3-二氧戊烷、、



吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基 (包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基 (包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

除非另有规定, 术语“5-6 元杂环基”本身或者与其他术语联合分别表示由 5 至 6 个环原子组成的饱和或部分不饱和和环状基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子, 其中氮原子任选地被季铵化, 氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系, 其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外, 就该“5-6 元杂环基”而言, 杂原子可以占据杂环基与分子其余部分的连接位置。所述 5-6 元杂环基包括 5 元和 6 元杂环基等。5-6 元杂环基的实例包括但不

限于 1,3-二氧戊烷、、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基 (包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基 (包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-

哌啶基等)、哌嗪基(包括1-哌嗪基和2-哌嗪基等)、吗啉基(包括3-吗啉基和4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢吡嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

除非另有规定,本发明术语“5-6元杂芳环”和“5-6元杂芳基”可以互换使用,术语“5-6元杂芳基”表示由5至6个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团,其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子,其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p, p是1或2)。5-6元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述5-6元杂芳基包括5元和6元杂芳基。所述5-6元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基(包括N-吡咯基、2-吡咯基和3-吡咯基等)、吡唑基(包括2-吡唑基和3-吡唑基等)、咪唑基(包括N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和5-咪唑基等)、噁唑基(包括2-噁唑基、4-噁唑基和5-噁唑基等)、三唑基(1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和4H-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噁唑基(3-异噁唑基、4-异噁唑基和5-异噁唑基等)、噻唑基(包括2-噻唑基、4-噻唑基和5-噻唑基等)、呋喃基(包括2-呋喃基和3-呋喃基等)、噻吩基(包括2-噻吩基和3-噻吩基等)、吡啶基(包括2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基等)、吡嗪基或噻啶基(包括2-噻啶基和4-噻啶基等)。

除非另有规定,术语“C₆₋₁₀芳基”本身或者与其他术语联合分别表示具有六至十个碳原子的单环或双环芳族环系统。非限制性例示性芳基包括苯基(缩写为“Ph”)、萘基。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氚(³H),碘-125(¹²⁵I)或C-14(¹⁴C)。又例如,可用重氢取代氢形成氘代药物,氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固,相比于未氘化药物,氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。

“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的,并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

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。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

化合物依据本领域常规命名原则或者使用ChemDraw®软件命名,市售化合物采用供应商目录名称。

本发明所公开化合物可能有一个或多个手性中心,每个手性中心各自独立的具有R构型或者S构型,或者顺式Cis-构型,或者反式Trans-构型。本发明所公开部分化合物手性中心标记为*R, *S, R*, S*, *Cis-, 或者*Trans-, 表示该化合物该手性中心绝对构型未经鉴定,但是该化合物已经过分离或手性拆分且该手性中心为单一构型的手性中心,该化合物为单一构型对映异构体单体,或单一构型的非对映异构体单体,或该手性中心构型单一的非对映异构体混合物(例如:其它手性中心构型未被拆分),或单一构型单体(例如,单一顺式构型单体,或者单一反式构型单体)。当本发明所公开化合物手性中心其绝对构型(R构型, S构型, Cis-构型, 或者Trans-构型)未经鉴定时,该类化合物可根据其在相应核磁共振(¹H-NMR, ³¹P-NMR)谱图中峰型,或相应色谱柱条件下(例如色谱柱型号,色谱柱填充物,色谱柱尺寸,流动相等)所对应保留时间(RT或Rt)予以确认。

在下述实施例中更具体地解释本发明。然而,应当理解,这些实施例是为了举例说明本发明,而并不是以任何方式限制本发明的范围。下列实施例中如未注明具体条件的实验方法,通常按照这类反应的常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。除非另外说明,否则液体的比为体积比。

本文所用的未具体定义的技术和科学术语具有本发明所属领域的技术人员通常理解的含义。

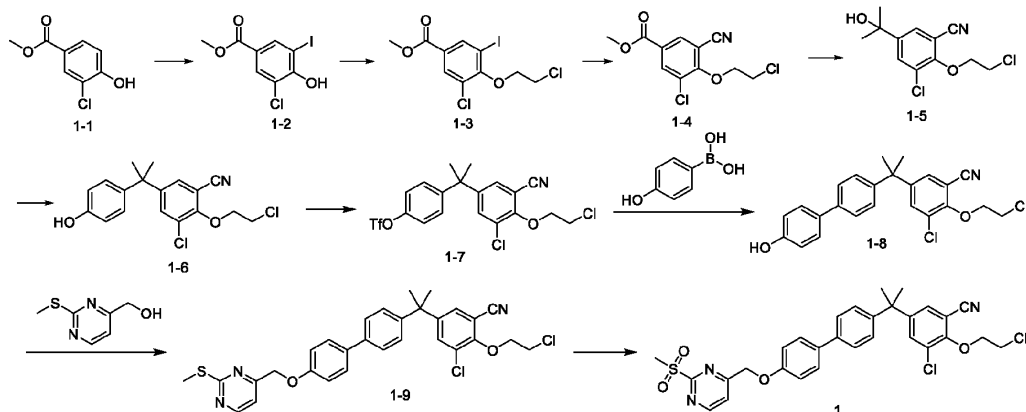
具体实施方式

下面通过实施例对本申请进行详细描述,但并不意味着存在对本申请而言任何不利的限制。本文已经详细地描述了本申请,其中也公开了其具体实施方式,对本领域的技术人员而言,在不脱离本申请精神和范围的情况下针对本申请具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

- 5 所有实施例中, ^1H NMR, ^{13}C NMR、 ^{19}F NMR 和 ^{31}P NMR 谱图使用 Bruker Ascend 400 MHz 核磁共振仪记录,使用 Topspin 软件处理谱图,氘代溶剂作为内部氘锁。其中 ^{13}C NMR、 ^{19}F NMR 和 ^{31}P NMR 对 ^1H 去耦。根据明确的化学位移/耦合模式,或根据 2D Cosy, HMBC, HSQC 或 NOESY 实验进行分配。峰的多重性定义为:s 单重峰、d 双重峰、t 三重峰、q 四重峰、m 多重峰、br 宽峰、br.s 宽单重峰;耦合常数(J)精确到 0.1Hz。质谱是用 Agilent 1260 (ESI)型或 Shimadzu LC-MS-2020 (ESI 型)或 Agilent 6215 (ESI)型质谱仪记录的;反相制备型 HPLC 分离是用 Agilent 1290 紫外引导的全自动纯化系统 (Xtimate[®] Prep C18 OBDTM 21.2*250 mm 10 μm 柱)或用 Gilson GX281 紫外引导的全自动纯化系统 (xBridge[®] Prep C18 OBDTM 19*250 mm 10 μm 柱)或 Waters QDa 引导的全自动纯化系统 (SunFire[®] Prep C18 OBD 29*250 mm 10 μm 柱)进行的。除非另外指定,分离用 SepaFlash 预装正相硅胶柱(国药集团化学试剂有限公司),TLC 分析板(烟台江友硅胶开发有限公司,型号: HSGF254,规格: 2.5 $\times$ 5 cm),洗脱液的配比均为体积比。
- 10 其中,化学式或英文字母缩写代表的试剂中文名称如下:
- 15 CD_3OD 代表氘代甲醇; $\text{DMSO}-d_6$ 代表氘代二甲亚砜; $\text{Chloroform}-d$ 或 CDCl_3 代表氘代氯仿; AcOH 代表醋酸; AlCl_3 代表三氯化铝; Aq 代表水溶液; N_2 代表氮气; Ar 代表氩气; B_2Pin_2 代表联硼酸频那醇酯; BBR_3 代表三溴化硼; BH_3 代表硼烷; $(\text{Boc})_2\text{O}$ 代表二碳酸二叔丁酯; Et_3SiH 代表三乙基硅烷; HATU 代表 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐; HOBt 代表 1-羟基苯并三唑; TMAD 代表 N,N,N',N' -四甲基偶氮二甲酰胺; K_2CO_3 代表碳酸钾; KOAc 代表醋酸钾; MeONa 代表甲醇钠; LDA 代表二异丙基氨基锂; LiHMDS 代表双(三甲基硅基)胺基锂; LiOH 代表氢氧化锂; $m\text{-CPBA}$ 代表间氯过氧苯甲酸; Na_2CO_3 代表碳酸钠; NaBH_4 代表硼氢化钠; NaCl 代表氯化钠; NaHCO_3 代表碳酸氢钠; NaOH 代表氢氧化钠; Na_2SO_4 代表硫酸钠; NBS 代表 N -溴代丁二酰亚胺; NCS 代表 N -氯代丁二酰亚胺; NIS 代表 N -碘代丁二酰亚胺; Oxone 代表过氧单磺酸钾; $n\text{-BuLi}$ 代表正丁基锂; NH_4Cl 代表氯化铵;
- 20 NMP 代表 N -甲基-2-吡咯烷酮; PBr_3 代表三溴化磷; $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 或 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 代表 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯; $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 代表三(二亚苄基丙酮)二钯(0); $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 代表醋酸钯; conc. 代表浓; $(\text{COCl})_2$ 代表草酰氯; Cs_2CO_3 代表碳酸铯; CuCl 代表氯化亚铜; CuI 代表碘化亚铜; DCM 代表二氯甲烷; Dioxane 或 1, 4-dioxane 代表 1, 4-二氧六环; MeCN , ACN 或 CH_3CN 代表乙腈; MeOH 或 methanol 代表甲醇; EtOH 或 ethanol 代表乙醇; DEA 代表二乙胺; DIPEA 或 DIEA 代表 N,N -二异丙基乙胺; TEA 代表三乙胺; DIAD 代表偶氮二甲酸二异丙酯; Xantphos 代表 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽; DMAP 代表 4-二甲氨基吡啶; DMF 代表 N,N -二甲基甲酰胺; DMSO 代表二甲亚砜; EA 或 EtOAc 代表乙酸乙酯; PE 代表石油醚; THF 代表四氢呋喃; Toluene 或 tol. 代表甲苯; SOCl_2 代表二氯亚砜; TFA 代表三氟乙酸; FA 代表甲酸; TMSCN 代表三甲基硅氰; H_2O 代表水; HCl 代表氯化氢气体; HCl aq. 代表盐酸水溶液; $^\circ\text{C}$ 代表摄氏度; rt 或 RT 代表室温; h 代表小时; min 代表分钟; g 代表克; mg 代表毫克; mL 代表毫升; mmol 代表毫摩尔; M 代表摩尔; cm 代表厘米; mm 代表毫米; μm 代表微米; nm 代表纳米; mL/min 代表毫升每分钟; Hz 代表赫兹; MHz 代表兆赫兹; bar 代表压力单位巴; psi 代表压力单位磅每平方英寸; N_2 代表氮气; HPLC 代表高效液相色谱法; I.D. 代表内径; LCMS 或 LC-MS 代表液相色谱法-质谱法联用; m/z 代表质荷比; ESI 代表电喷雾电离; CO_2 代表二氧化碳; TLC 代表薄层色谱法; Rf 代表样品在 TLC 薄层板上点样/展开后的比移值; UV 代表紫外; IV 代表静脉注射; PO 代表口服; rpm 代表转每分钟; ATCC 代表美国菌种保藏中心 (American type culture collection)。
- 40

实施例 1: 化合物 1 的制备



化合物 1-2 的制备

将化合物 1-1 (120.0 g, 643.1 mmol) 溶于 MeCN (1.2 L) 中, 冰水浴降温至 0°C, 加入对甲苯磺酸一水合物 (122.2 g, 643.1 mmol) 并在该温度下搅拌 30 分钟; 随后加入 NIS (173.6 g, 771.1 mmol), 加毕, 撤去冰水浴, 反应体系在室温下搅拌 16 h。反应体系中加入亚硫酸钠淬灭反应, 加水 (3 L), 乙酸乙酯萃取 (2 L×2), 饱和食盐水 (2 L×3) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相并经正相硅胶层析柱 (EA/PE=0-30%) 纯化得到标题化合物 1-2 (168.0 g, 白色固体, 收率 84%)。

化合物 1-3 的制备

将化合物 1-2 (163.0 g, 0.52 mol) 溶于 DMF (800 mL) 中, 依次加入碳酸铯 (338.9 g, 1.04 mol)、化合物 1-溴-2-氯乙烷 (149.1 g, 1.04 mol) 和 H₂O (12 mL), 升温至 65°C 反应 16 h。反应结束, 过滤, 滤液中加入水 (3 L), 乙酸乙酯萃取 (2 L×2), 饱和食盐水 (2 L×3) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相并经正相硅胶层析柱 (EA/PE=0-30%) 纯化得到标题化合物 1-3 (136.9 g, 白色固体, 收率 70%)。

化合物 1-4 的制备

将化合物 1-3 (168.0 g, 448.0 mmol) 溶于 DMF (1 L), 加入 CuCN (100.3 g, 1120.0 mmol) 和 CuI (73.1 g, 385.4 mmol) 并升温至 140°C 反应 4 小时。TLC (PE/EA=5/1, 产物 R_f≈0.5) 监测反应结束, 薄层硅藻土过滤, 乙酸乙酯淋洗滤饼。收集滤液并加入水 (4 L), 乙酸乙酯萃取 (3 L×2), 有机相用饱和盐水洗涤 (2 L×3)、无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相并经正相硅胶层析柱 (EA/PE=0-20%) 纯化得到标题化合物 1-4 (66.7 g, 白色固体, 收率 54%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.05 (s, 2H)。

化合物 1-5 的制备

将化合物 1-4 (5 g, 18 mmol) 加入三口瓶中, 氮气置换三次, 加入无水四氢呋喃 (20 mL), 并在 -10°C 下滴加甲基溴化镁 (3.0 M, 18 mL, 54 mmol)。反应体系在 0°C 下搅拌反应 2 小时, 反应结束。在冰浴下向反应体系缓慢加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL), EtOAc (50 mL×3) 萃取。有机相合并, 饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩有机相得粗产品, 硅胶柱层析 (EtOAc/PE=0-20%) 分离纯化得到标题化合物 1-5 (3 g, 浅黄色液体, 收率 60%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.43 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.97 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 1.43 (s, 6H)。

化合物 1-6 的制备

将化合物 1-5 (3 g, 10.9 mmol) 加入三口瓶中, 依次加入无水 THF (30 mL)、苯酚 (3 g, 32.8 mmol), 在 0°C 下加入三氟化硼乙醚溶液 (9.71 g, 32.8 mmol)。反应体系在 0°C 下搅拌反应 3 小时。反应结束后, 缓慢加入冰水 (20 mL) 淬灭反应, EtOAc (30 mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE=0-20%) 分离纯化得到标题化合物 1-6 (2.3 g, 浅黄色液体, 收率 57%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.29 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.41 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 1.60 (s, 6H)。

化合物 1-7 的合成

往 250 mL 三口瓶加化合物 **1-6** (5 g, 14.28 mmol), DCM (50 mL), 吡啶 (2.26 g, 28.55 mmol, 2.30 mL), 搅拌溶解, 冷却至 0°C, 5°C 下滴加 TiEt_4 (6.04 g, 21.41 mmol, 3.60 mL), 保温搅拌 3 小时。TLC 监测显示反应完全。将反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL) 中, DCM 萃取 (60 mL) 两次。有机相合并, 水洗 (100 mL), 减压蒸干, 得棕黑色液体。自动过柱机纯化 (EA:PE=0~15%), 得标题化合物 **1-7** (6.15 g)。LC-MS (ESI): m/z 482.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 1-8 的合成

往 100 mL 单口瓶加化合物 **1-7** (1 g, 2.07 mmol), 4-羟基苯硼酸 (400.00 mg, 2.90 mmol), 1,4-二氧六环 (20 mL), H_2O (10 mL), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (160.00 mg, 218.67 μmol), Na_2CO_3 (550.00 mg, 5.19 mmol), 氮气置换三次, 90°C 搅拌 10 小时。LCMS 监测显示反应完全。加饱和氯化铵 (100 mL) 和乙酸乙酯 (80 mL), 混合, 垫硅藻土滤除不溶物, 滤液静置、分层、分液。水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL) 一次。有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干, 自动过柱机纯化 (EA:PE=0~30%), 得 0.61 g 标题化合物 **1-8**。LC-MS (ESI): m/z 424.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50–7.44 (m, 5H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.90 (br.s, 1H), 4.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H)。

化合物 1-9 的合成

往 50 mL 单口瓶加化合物 **1-8** (0.61 g, 1.43 mmol), 2-甲硫基嘧啶-4-基甲醇 (265 mg, 1.70 mmol), TMAD (495 mg, 2.87 mmol), DCM (10 mL), 冷却至 25°C, 滴加 Bu_3P (607.50 mg, 3.00 mmol), 滴加完毕, 缓慢升至室温 (25°C) 搅拌 16 小时。LCMS 显示有目标产物分子离子峰。减压蒸干, 用自动过柱机纯化 (EA/PE=0~20%) 得 0.61 g 标题化合物 **1-9**。LC-MS (ESI): m/z 564.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.54–7.46 (m, 5H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24–7.20 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

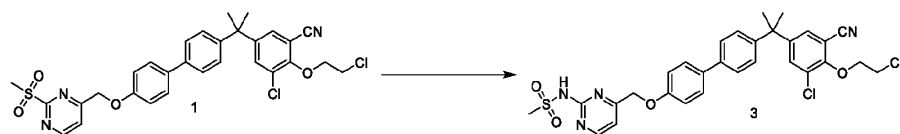
化合物 1 的合成

往 100 mL 单口瓶加化合物 **1-9** (0.61 g, 1.08 mmol), DCM (10 mL), 冷却至 0°C, 加 *m*-CPBA (465 mg, 2.29 mmol, 85% 纯度), 缓慢升至室温 (25°C) 搅拌 16 小时。TLC 显示反应完全, LCMS 显示有目标产物分子离子峰。加饱和碳酸氢钠溶液 (50 mL), DCM 萃取 (50 mL) 两次。有机相合并, 水洗 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压蒸干, 所得残余物用自动过柱机 (EA/PE=0~50%) 纯化, 得 0.49 g 标题化合物 **1**。LC-MS (ESI): m/z 596.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

实施例 2: 化合物 2 的制备**化合物 2 的合成**

往微波管加化合物 **1** (150 mg, 251.46 μmol), 二甲基氧化膦 (412.50 mg, 5.29 mmol), CH_3CN (4 mL), K_2CO_3 (75.00 mg, 542.65 μmol), 升至 100°C 微波搅拌 3 小时。TLC 监测显示原料反应完全。加水 (30 mL), 乙酸乙酯萃取 (40 mL) 2 次。有机相合并, 水洗 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压蒸干。自动过柱机纯化, 得 220 mg 粘稠物。高效液相色谱制备 (制备方法: 色谱柱: Pntulips ZZ-C18 10 μm 250x20 mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水 (0.1% FA)-乙腈; 流动相乙腈比例 50%-70% 在 12 分钟内梯度洗脱; 流速 30 mL/min), 冻干, 得 53.77 mg 标题化合物 **2**。LC-MS (ESI): m/z 594.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 13.4 Hz, 6H), 1.70 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 35.11 (s, 1P)。

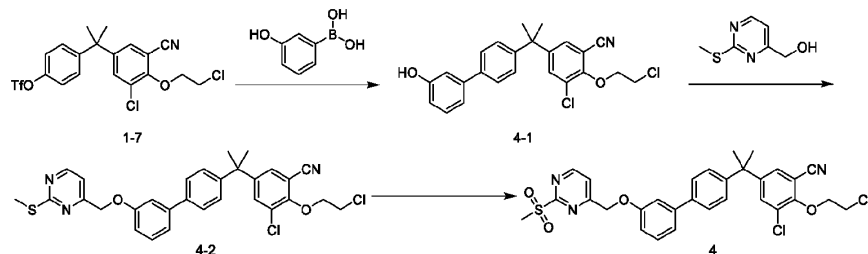
实施例 3: 化合物 3 的制备



化合物 3 的合成

往微波管加化合物 **1** (150 mg, 251.46 μmol), 甲磺酰胺 (120 mg, 1.26 mmol), CH_3CN (3 mL), K_2CO_3 (174 mg, 1.26 mmol), 升至 100°C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应完全。将反应液倒入水中, 加乙酸乙酯 (20 mL), 调 pH 6~7, 抽滤, 滤饼水洗。所得滤饼加甲醇 (6 mL) 和乙酸乙酯 (4 mL), 升温回流 1 小时。冷却至室温搅拌 16 小时, 抽滤, 减压蒸干, 得 89.28 mg 标题化合物 **3**。LC-MS (ESI): m/z 611.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.37 (br.s, 1H), 8.63 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.31 (s, 6H).

实施例 4: 化合物 4 的制备



化合物 4-1 的制备

将化合物 **1-7** (1 g, 2.07 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (20.0 mL) 中, 加入 3-羟基苯硼酸 (400 mg, 2.9 mmol), 碳酸钾 (860 mg, 6.2 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (228 mg, 0.31 mmol), 水 (2.0 mL)。氮气置换三次, 反应体系在 100°C 下搅拌反应 5 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (EA:PE = 0 - 10%) 得到 700 mg 标题化合物 **4-1**。LC-MS (ESI): m/z 426.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

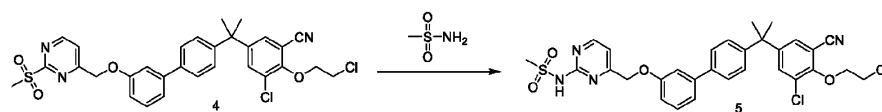
化合物 4-2 的制备

将化合物 **4-1** (450 mg, 1.06 mmol) 溶解于二氯甲烷 (10.0 mL) 中, 依次加入 2-甲硫基嘧啶-4-基甲醇 (181 mg, 1.16 mmol), N,N,N,N -四甲基偶氮二甲酰胺 (365 mg, 2.1 mmol), 氮气置换三次, 在氮气氛围下加入三丁基膦 (427 mg, 2.1 mmol), 反应体系在室温下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 加水 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (EA:PE = 0 - 10%) 得到 450 mg 标题化合物 **4-2**。LC-MS (ESI): m/z 564.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

化合物 4 的制备

将化合物 **4-2** (150 mg, 0.42 mmol) 溶解于 THF (2.0 mL) 溶液中, 加入 Oxone (576 mg, 1.6 mmol) 的 H_2O (2.0 mL) 溶液。反应体系在室温下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C ; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 25 mg 标题化合物 **4**。LC-MS (ESI): m/z 596.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 3H), 7.20 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J = 8.2, 2.6, 0.9$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 4.43 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.71 (s, 6H).

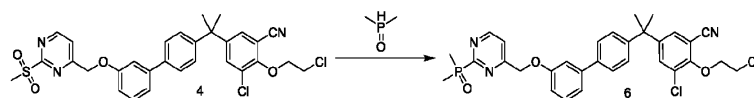
实施例 5: 化合物 5 的制备



化合物 5 的制备

将化合物 4 (50 mg, 0.08 mmol) 溶解于 THF (2.0 mL) 溶液中, 依次加入甲磺酰胺 (95 mg, 0.12 mmol), 碳酸钾 (30 mg, 0.21 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 4 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 30 mg 标题化合物 5。LC-MS (ESI): m/z 611.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.38 (br.s, 1H), 8.64 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.44 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.97 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

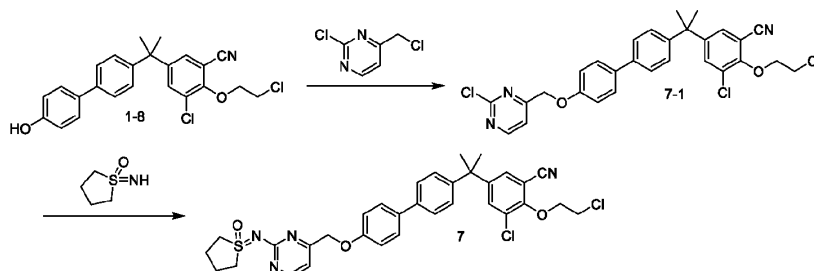
实施例 6: 化合物 6 的制备



化合物 6 的制备

将化合物 4 (50 mg, 0.08 mmol) 溶解于四氢呋喃 (2.0 mL) 中, 加入二甲基氧化膦 (20 mg, 0.025 mmol)。反应体系 80°C 下搅拌反应 5 小时。反应结束后, 加水 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 22 mg 标题化合物 6。LC-MS (ESI): m/z 594.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 5.2, 3.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.36 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.89 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.69 (d, $J = 13.7$ Hz, 6H), 1.62 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 33.99 (s, 1P)。

实施例 7: 化合物 7 的制备



化合物 7-1 的制备

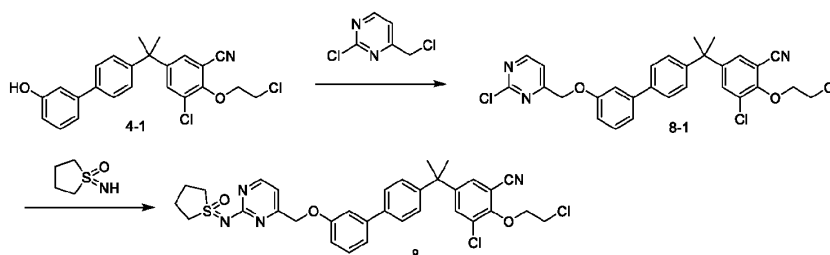
往 100 mL 单口瓶加化合物 1-8 (190 mg, 445.66 μ mol), DMF (4 mL), 2-氯-4-(氯甲基)嘧啶 (119.85 mg, 735.26 μ mol, 85 μ L), K_2CO_3 (125 mg, 904.45 μ mol), 室温搅拌 5 小时, TLC 显示基本反应完全。加水 (50 mL), 乙酸乙酯萃取 (40 mL) 2 次。有机相合并, 水洗 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压蒸干, 自动过柱机纯化 (EA:PE = 10~100%), 得 210 mg 标题化合物 7-1。LC-MS (ESI): m/z 552.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.20 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 4.43 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.70 (s, 6H)。

化合物 7 的制备

将化合物 7-1 (210 mg, 0.38 mmol) 溶解于 DMF (2.0 mL) 溶液中, 依次加入三(二亚苄基丙酮)二钨

(70 mg, 0.08 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (44 mg, 0.08 mmol), DIEA (148 mg, 0.8 mmol), 1-亚氨基-1-氧代硫杂环戊烷 (50 mg, 0.42 mmol)。反应体系在 100°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈 在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 37 mg 标题化合物 7。LC-MS (ESI): m/z 635.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.62 – 3.52 (m, 2H), 3.40 – 3.31 (m, 2H), 2.27 – 2.16 (m, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 8: 化合物 8 的制备



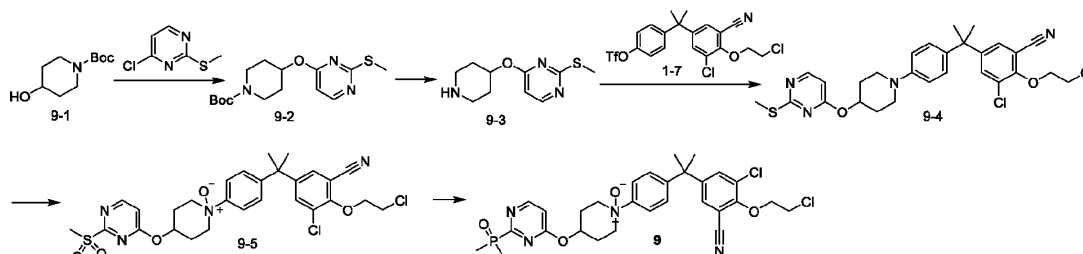
化合物 8-1 的制备

将化合物 4-1 (105 mg, 0.25 mmol) 溶解于乙腈 (2.0 mL) 中, 依次加 2-氯-4-(氯甲基)嘧啶 (40 mg, 0.25 mmol), 碳酸钾 (102 mg, 0.75 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在 100°C 下搅拌反应 5 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (EA:PE = 0-30%) 得到 127 mg 标题化合物 8-1。LC-MS (ESI): m/z 552.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 8 的制备

将化合物 8-1 (127 mg, 0.23 mmol) 溶解于 DMF (2.0 mL) 溶液中, 依次加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (42 mg, 0.05 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (27 mg, 0.05), DIEA (88 mg, 0.7 mmol), 1-亚氨基-1-氧代硫杂环戊烷 (30 mg, 0.25 mmol)。反应体系在 100°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈 在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 2 mg 标题化合物 8。LC-MS (ESI): m/z 635.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.02 – 6.97 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.62 – 3.51 (m, 2H), 3.40 – 3.32 (m, 2H), 2.25 – 2.14 (m, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 2H), 1.70 (s, 6H)。

实施例 9: 化合物 9 的制备



化合物 9-2 的制备

氮气保护下，将化合物 **9-1** (500 mg, 3.11 mmol)，2-甲硫基-4-氯嘧啶 (626.50 mg, 3.11 mmol) 和 THF (10 mL) 加入反应瓶中，于 0°C 下分批加入 NaH (149.40 mg, 3.74 mmol, 60% 纯度)，缓慢升至室温，搅拌 16 小时，LCMS 检测反应完全。加水 (10 mL)，后用二氯甲烷 (10 mL) 萃取三次，合并有机相，干燥浓缩得粗产品。粗品经正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-10%) 分离纯化得到 1.0 g 标题化合物 **9-2**。LC-MS (ESI): 326.2 [M+H]⁺。

化合物 **9-3** 的制备

氮气保护下，将化合物 **9-2** (1 g, 3.07 mmol)，DCM (10 mL)，加入到反应瓶中，0°C 下滴加盐酸二氧六环溶液 (4.0 M, 30.73 mmol, 7.68 mL)，室温搅拌 3 小时。反应结束后，倒去上清液，加入水 (20 mL) 溶解残留物，随后用碳酸铯调 pH 为碱性，DCM 萃取 (10 mL) 三次，无水硫酸钠干燥，过滤旋干，得 530 mg 标题化合物 **9-3**。LC-MS (ESI): 226.2 [M+H]⁺。

化合物 **9-4** 的制备

氮气保护下，将化合物 **9-3** (112.12 mg, 497.62 μmol)，化合物 **1-7** (200 mg, 414.68 μmol)，碳酸铯 (405.33 mg, 1.24 mmol)，Pd(OAc)₂ (9.31 mg, 41.47 μmol)，BINAP (51.64 mg, 82.94 μmol) 和二氧六环 (5 mL) 加入到微波管中，于 110°C 下搅拌 2 小时。过滤，滤液旋干。粗品经柱层析 EA/PE = 0~100% 纯化，得到 180 mg 标题化合物 **9-4**。LC-MS (ESI): 557.2 [M+H]⁺。

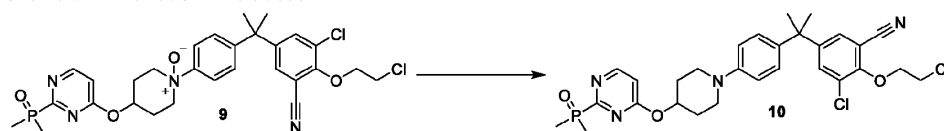
化合物 **9-5** 的制备

0°C 下，将化合物 **9-4** (30 mg, 53.81 μmol)，DCM (1 mL) 加入到反应瓶中，随后加入 *m*-CPBA (27.86 mg, 161.43 μmol)，缓慢升温至室温并搅拌 2 小时。加饱和碳酸钠水溶液 (10 mL)，二氯甲烷 (10 mL) 萃取 3 次，合并有机相，干燥浓缩得粗产品。粗品经正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-100%) 分离纯化得到 10 mg 标题化合物 **9-5**。LC-MS (ESI): 605.2 [M+H]⁺。

化合物 **9** 的制备

将化合物 **9-5** (10 mg, 16.51 μmol)，二甲基氧化膦 (3.87 mg, 49.54 μmol)，Cs₂CO₃ (16.14 mg, 49.54 μmol) 和乙腈 (2 mL) 加入到反应瓶中，80°C 搅拌 2 小时。过滤旋干即得 10 mg 标题化合物粗产物 **9**。LC-MS (ESI): 603.2 [M+H]⁺。

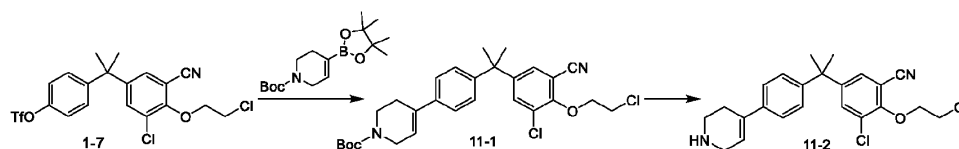
实施例 10: 化合物 **10** 的制备

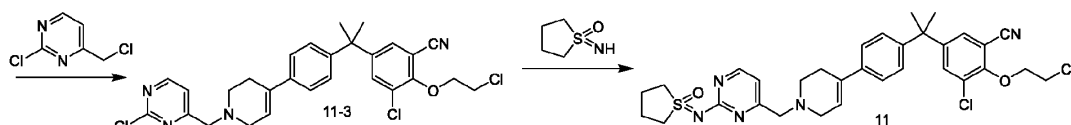


化合物 **10** 的制备

氮气保护下，将化合物 **9** (50 mg, 82.85 μmol)，CuI (31.56 mg, 165.71 μmol)，DIEA (21.42 mg, 165.71 μmol, 28.86 μL) 和 THF (1 mL) 加入到反应瓶中，室温搅拌 2 小时。过滤旋干。加水 2 mL，后用二氯甲烷 (2 mL) 萃取 3 次，合并有机相，干燥浓缩得粗产品。粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-80% 乙腈在 30 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min)，得到 13 mg 标题化合物 **10**。LC-MS (ESI): 587.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.66 (dd, *J* = 5.9, 1.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.04 (dd, *J* = 5.9, 2.7 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.36–5.24 (m, 1H), 4.41 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.55–3.45 (m, 2H), 3.13–3.03 (m, 2H), 2.17–2.08 (m, 2H), 1.87–1.77 (m, 2H), 1.74 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.62 (s, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.05 (s, 1P)。

实施例 11: 化合物 **11** 的制备





化合物 11-1 的制备

将化合物 1-7 (1 g, 1.87 mmol), (*N*-叔丁氧羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯 (309 mg, 1.87 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (10.0 mL) 中, 依次加入碳酸铯 (1.22 g, 3.73 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (272.93 mg, 373.00 μmol)。氮气置换 3 次后 105°C 下搅拌 5 小时。反应结束后, 冷却至室温, 滤除反应液中的不溶物。向滤液中加入饱和氯化钠水溶液 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次。有机相合并, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0 - 40%) 分离纯化得到 820 mg 标题化合物 11-1, 收率 77.22%。LC-MS (ESI): 459.2 $[\text{M}+\text{H}-t\text{-Bu}]^+$ 。

化合物 11-2 的制备

将化合物 11-1 (1.0 g, 1.94 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 反应体系冷却到 0°C, 滴加三氟乙酸 (3 mL)。继续搅拌反应 3 个小时, 完毕, 反应液浓缩得粗产品 11-2 (0.8 g), 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 415.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

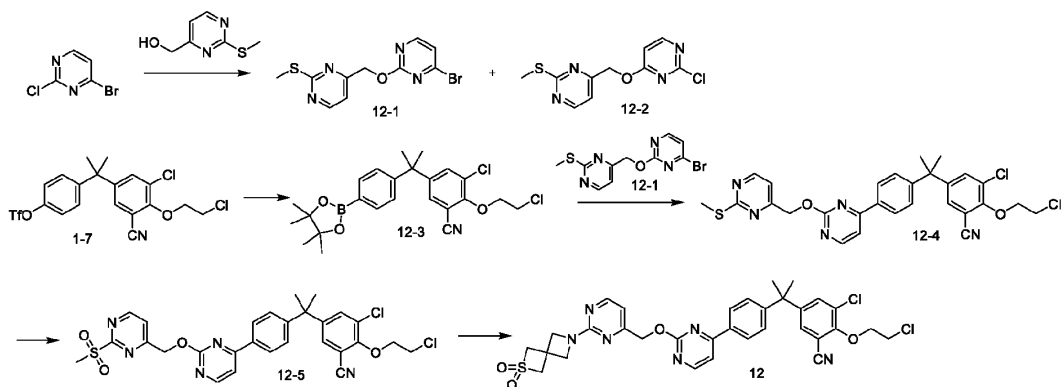
化合物 11-3 的制备

将化合物 11-2 (450 mg, 1.08 mmol), 碳酸钾 (150 mg, 1.08 mmol) 加入单口瓶中。向单口瓶中加入无水乙腈 (5 mL), 冷却至 0°C, 缓滴加溶有 2-氯-4-(氯甲基)嘧啶 (177 mg, 1.08 mmol) 乙腈溶液 (1 mL)。反应体系在 0°C 下搅拌反应 60 分钟后, 反应体系中加入饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL) 淬灭, 用 EtOAc (15 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0~30%) 分离纯化得到 200 mg 标题化合物 11-3, 收率 34%。LC-MS (ESI): m/z 541.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 11 的制备

将化合物 11-3 (40 mg, 0.074 mmol), DIEA (28 mg, 0.029 mmol), 1-氨基基四氢噻吩-1-氧化物 (26 mg, 0.224 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (7 mg, 0.007 mmol) 和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (8 mg, 0.014 mmol) 溶于 1,4-二氧六环中。反应体系用氮气置换三次, 在 100°C 下微波搅拌反应 2 小时。反应结束后, 反应体系过滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到标题化合物 11 (8 mg)。LC-MS (ESI): m/z 624.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 3.87 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 3.21-3.06 (m, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 1.66 (s, 6H)。

实施例 12: 化合物 12 的制备



化合物 12-1 和 12-2 的制备

室温下，将化合物 2-氯-4-溴嘧啶 (619.15 mg, 3.20 mmol)，化合物(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲醇 (500 mg, 3.20 mmol)， Cs_2CO_3 (2.09 g, 6.40 mmol) 和乙腈 (5 mL) 加入到反应瓶中，80°C 搅拌 16 小时。过滤，滤液浓缩得粗产品。粗品经正相硅胶柱 ($\text{EtOAc}/\text{PE} = 0 \sim 20\%$) 分离纯化得到标题化合物 **12-1** (200 mg, 产率 20%) 和化合物 **12-2** (500 mg, 产率 58%)。化合物 **12-1**, LC-MS (ESI): m/z 313.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 化合物 **12-2**, LC-MS (ESI): m/z 269.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 12-3 的制备

将化合物 **1-7** (11.0 g, 22.81 mmol)，联硼酸频那醇酯 (5.79 g, 22.81 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (110.0 mL) 溶剂中，再加入 1,1'-双(二苯基膦)二茂[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (0.83 g, 1.14 mmol) 及碳酸钾水溶液 (2 mol/L, 28.50 mL, 57.02 mmol)，用氩气置换四次，加热升温至 110°C 搅拌反应 16 小时。待反应结束后，将反应体系冷却至室温，垫硅藻土滤除不溶性固体，滤饼用乙酸乙酯淋洗。滤液合并，加入水 (150 mL)，用乙酸乙酯 (300 mL) 萃取 2 次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，浓缩残留物经柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 = 0 - 10%) 得到 10.0 g 标题化合物 **12-3**，收率 86.9%。LC-MS (ESI): m/z 477.2 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ 。

化合物 12-4 的制备

氮气保护下，将化合物 **12-3** (400 mg, 869.19 μmol)，化合物 **12-1** (544.41 mg, 1.74 mmol)， K_2CO_3 (360.38 mg, 2.61 mmol)， $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (63.60 mg, 86.92 μmol)， H_2O (1 mL) 和 1,4-二氧六环 (5 mL) 加入到反应瓶中，80°C 搅拌 2 小时。旋干，粗品经正相硅胶柱 ($\text{PE}/\text{EtOAc} = 0 \sim 50\%$) 分离纯化得到 320 mg 标题化合物 **12-4**，产率 64%。LC-MS (ESI): 566.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

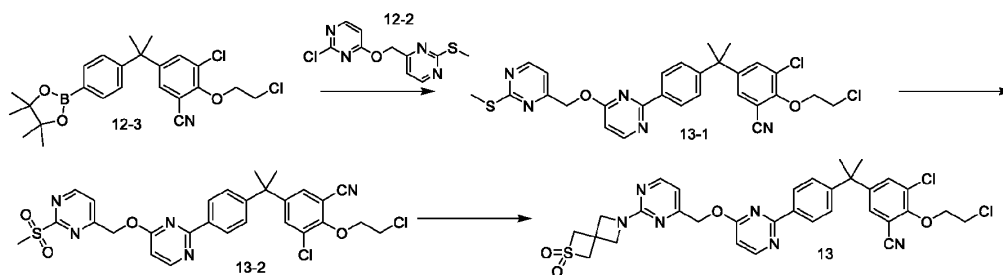
化合物 12-5 的制备

将化合物 **12-4** (100 mg, 176.52 μmol) 溶解于 DCM (1 mL) 中，于 0°C 下将 *m*-CPBA (67.02 mg, 388.35 μmol) 加入到反应瓶中，缓慢升温至室温并搅拌 2 小时。向体系中加入 DCM (5 mL)，饱和碳酸钠水溶液 (5 mL) 洗涤 3 次，无水硫酸钠干燥，旋干即得 100 mg 标题化合物 **12-5**，产率 94%。LC-MS (ESI): 598.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 12 的制备

将 2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2,2-二氧化物盐酸盐 (46.03 mg, 250.63 μmol)，化合物 **12-5** (100 mg, 167.08 μmol)，DIEA (215.95 mg, 1.67 mmol, 291.03 μL) 和乙腈 (1 mL) 加入反应瓶中，80°C 下搅拌 2 小时。旋干即得到目标化合物粗品，粗品经制备分离纯化 (制备方法：流动相：A: 0.1% 甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm；柱温：25°C；梯度：10%-60% 乙腈在 30 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min)，得到 30 mg 标题化合物 **12**。LC-MS (ESI): 665.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.10 - 8.08 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.42 - 7.40 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.49 (s, 4H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.26 (s, 4H), 3.95 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.70 (s, 6H)。

实施例 13：化合物 13 的制备



化合物 13-1 的制备

氮气保护下，将化合物 **12-3** (400 mg, 869.19 μmol)，化合物 **12-2** (350.36 mg, 1.30 mmol)， K_2CO_3 (360.38 mg, 2.61 mmol)， $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (63.60 mg, 86.92 μmol)，1,4-二氧六环 (5 mL) 和 H_2O (1 mL) 加入到反应瓶中，100°C 反应 16 小时，加水 (10 mL)，DCM 萃取 (10 mL) 三次，合并有机相，干燥浓

缩得粗产品。粗品经正相硅胶柱(EtOAc/PE=0~100%)分离纯化得到 400 mg 标题化合物 **13-1**, 产率 81%。
LC-MS (ESI): 566.1 [M+H]⁺.

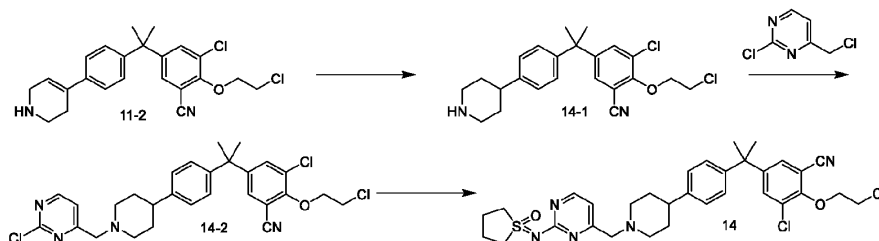
化合物 13-2 的制备

将化合物 **13-1** (100 mg, 176.52 μmol), DCM (1 mL) 加入到反应瓶中, 于 0°C 加入 *m*-CPBA (67.02 mg, 388.35 μmol), 缓慢升温至室温并搅拌 2 小时。加入 DCM (5 mL), 饱和碳酸钠水溶液 (5 mL) 洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥, 旋干得 100 mg 标题化合物 **13-2**, 产率 94%。LC-MS (ESI): 598.2 [M+H]⁺.

化合物 13 的制备

将 2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2,2-二氧化物盐酸盐 (46.03 mg, 250.63 μmol), 化合物 **13-2** (100 mg, 167.08 μmol), DIEA (215.95 mg, 1.67 mmol, 291.03 μL) 和乙腈 (1 mL) 加入反应瓶中, 80°C 下搅拌 2 小时。旋干得到目标化合物粗品, 粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-60% 乙腈在 30 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min), 得到 30 mg 标题化合物 **13**。LC-MS (ESI): 665.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.24–8.21 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.39–7.36 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.49 (s, 4H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.25 (s, 4H), 3.95 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H).

实施例 14: 化合物 14 的制备



化合物 14-1 的制备

将化合物 **11-2** (0.4 g, 0.963 mmol), 无水甲醇 (5 mL) 加入单口瓶中, 随后加入 Pd/C (0.17 g)。反应体系用氢气置换 3 次, 在一个大气压的氢气下反应 12 个小时, 完毕, 垫硅藻土过滤, 滤液浓缩得 400 mg 标题化合物 **14-1** 粗产品, 直接用以下一步反应。LC-MS (ESI): *m/z* 417.2 [M+H]⁺.

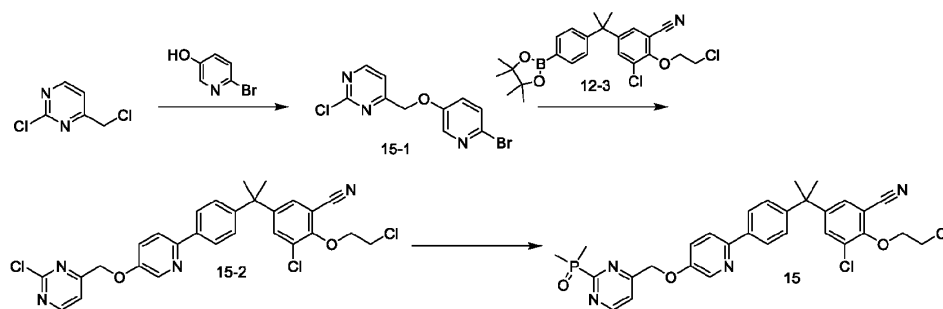
化合物 14-2 的制备

将化合物 **14-1** (0.400 g, 0.958 mmol), DIEA (371 mg, 2.88 mmol), 无水乙腈 (5 mL) 加入单口瓶中, 冷却至 0°C, 0°C 下缓慢滴加 2-氯-4-(氯甲基)嘧啶 (163 mg, 0.958 mmol) 乙腈溶液 (1 mL), 在 0°C 下搅拌反应 60 分钟后。向反应体系中加入饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 淬灭反应, 用 EtOAc (15 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱(EtOAc/PE=0-30%)分离纯化得到标题化合物 **14-3** (280 mg), 收率 53%。LC-MS (ESI): *m/z* 543.2 [M+H]⁺.

化合物 14 的制备

将化合物 **14-2** (280 mg, 0.517 mmol), DIEA (200 mg, 1.55 mmol), 1-氨基基四氢噻吩-1-氧化物 (119 mg, 0.184 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (47 mg, 0.051 mmol) 和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (60 mg, 0.1034 mmol) 和 1,4-二氧六环 (5 mL) 加入反应瓶中。反应体系用氮气替换三次, 在 100°C 下微波反应 2 小时。反应结束后, 冷却至室温, 反应体系过滤后, 加水 (15 mL), 用二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 100 mg 标题化合物 **14**。LC-MS (ESI): *m/z* 626.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.22–7.15 (m, 4H), 6.97 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.52–3.61 (m, 4H), 3.31–3.38 (m, 6H), 2.95–2.98 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.17–2.26 (m, 4H), 2.08–2.14 (m, 2H), 1.64 (s, 6H).

实施例 15: 化合物 15 的制备



化合物 15-1 的制备

将化合物 2-溴-5-羟基吡啶 (300 mg, 1.72 mmol), 化合物 2-氯-4-(氯甲基)吡啶 (421.57 mg, 2.59 mmol), K_2CO_3 (476.58 mg, 3.45 mmol) 和乙腈 (3 mL) 加入到反应瓶中, 70°C 搅拌 16 小时, 过滤, 滤液浓缩得粗产品。粗品经正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0 - 20%) 分离纯化得到 300 mg 标题化合物 **15-1**, 产率 57%。LC-MS (ESI): 300.0 $[M+H]^+$ 。

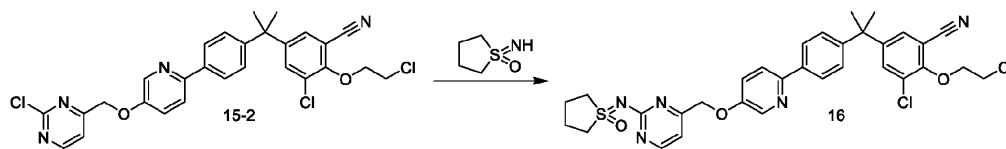
化合物 15-2 的制备

氮气保护下, 将化合物 **12-3** (100 mg, 217.30 μ mol), 化合物 **15-1** (97.96 mg, 325.95 μ mol), K_2CO_3 (90.09 mg, 651.89 μ mol), $Pd(dppf)Cl_2$ (31.80 mg, 43.46 μ mol), 1,4-二氧六环 (1 mL) 和 H_2O (0.2 mL) 加入到反应瓶中, 70°C 搅拌 3 小时。旋干, 粗品经正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0 - 50%) 分离纯化得到 50 mg 标题化合物 **15-2**, 产率 41%。LC-MS (ESI): 553.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 15 的制备

将二甲基氧化膦 (21.14 mg, 270.82 μ mol), 化合物 **15-2** (100 mg, 180.55 μ mol) 溶解在 DMF (1 mL) 中, 然后加入 $Pd_2(dba)_3$ (16.52 mg, 18.05 μ mol), Xantphos (20.89 mg, 36.11 μ mol), DIEA (116.67 mg, 902.75 μ mol, 157.24 μ L), 氮气置换三次, 120°C 下微波反应 2 小时。过滤, 旋干即得到目标化合物粗品, 粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-80% 乙腈在 30 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min), 得到 30 mg 标题化合物 **15**。LC-MS (ESI): 595.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.95 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $DMSO-d_6$) δ 34.16 (s, 1P)。

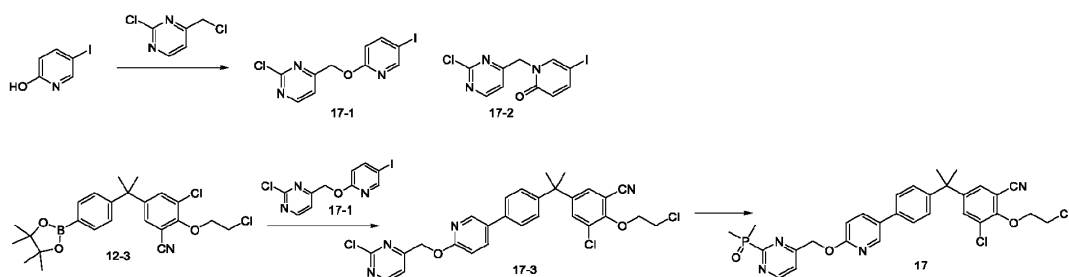
实施例 16: 化合物 16 的制备



化合物 16 的制备

将化合物 **15-2** (100 mg, 180.55 μ mol), 1-氨基基四氢噻吩-1-氧化物 (32.28 mg, 270.82 μ mol), 碳酸铯 (117.65 mg, 361.10 μ mol), Xantphos (20.89 mg, 36.11 μ mol), $Pd_2(dba)_3$ (16.53 mg, 18.05 μ mol), 二氧六环 (1 mL) 加入微波管中, 氮气保护下, 100°C 搅拌 2 小时。过滤, 旋干即得到粗品, 粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-80% 乙腈在 30 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min), 得到 20 mg 标题化合物 **16**。LC-MS (ESI): 636.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 2H), 7.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 2.24 - 2.17 (m, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 17: 化合物 17 的制备



化合物 17-1, 17-2 的制备

将化合物 2-羟基-5-碘吡啶 (0.990 g, 4.48 mmol), 碳酸钾 (1.236 g, 8.96 mmol), 2-氯-4-(氯甲基)嘧啶 (0.730 g, 4.48 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 反应体系加热至 80°C 搅拌反应 3 个小时, 完毕, 用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 用 5% 的氯化锂水溶液洗涤 3 次, 分出有机相, 干燥, 过滤浓缩得到粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0 - 100%) 分离纯化得到 210 mg 标题化合物 **17-1** (收率 13.5%) 和 800 mg 标题化合物 **17-2** (收率 51%)。化合物 **17-1**, LC-MS (ESI): m/z 348.0 $[M+H]^+$; 化合物 **17-2**, LC-MS (ESI): m/z 348.0 $[M+H]^+$ 。

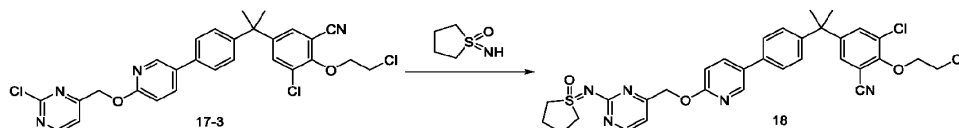
化合物 17-3 的制备

将化合物 **17-1** (0.250 g, 0.543 mmol), 化合物 **12-3** (0.189 g, 0.543 mmol), 碳酸钾 (0.187 g, 1.36 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.039 g, 0.054 mmol) 加入单口瓶中。向单口瓶中加入 1,4-二氧六环 (8 mL) 和水 (2 mL)。反应体系用氮气置换 3 次, 加热到 90°C 反应 6 个小时。待反应完全, 冷却至室温, 用硅藻土过滤, 滤液浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0 - 30%) 分离纯化得到 250 mg 标题化合物 **17-3**, 收率 83%。LC-MS (ESI): m/z 553.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 17 的制备

将化合物 **17-3** (70 mg, 0.126 mmol), DIEA (49 mg, 0.379 mmol), 二甲氧化磷 (30 mg, 0.379 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (12 mg, 0.012 mmol) 和 4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (7 mg, 0.012 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中。反应体系用氮气置换三次, 在 130°C 下微波搅拌反应 2 小时。反应结束后, 冷却至室温, 加水 (10 mL), 反应体系过滤后用二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 用 5% 的氯化锂水溶液洗涤 3 次, 分出有机相。有机相合并, 干燥, 过滤浓缩得到粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 30 mg 标题化合物 **17**。LC-MS (ESI): m/z 595.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.44 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 13.5 Hz, 6H), 1.71 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 35.16。

实施例 18: 化合物 18 的制备

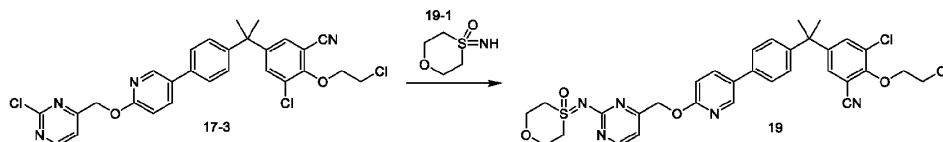


化合物 18 的制备

将化合物 **17-3** (45 mg, 0.081 mmol), DIEA (31 mg, 0.243 mmol), 1-氨基亚基四氢噻吩-1-氧化物 (30 mg, 0.379 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (7 mg, 0.008 mmol) 和 4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (5 mg, 0.008 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 中。反应体系用氮气置换三次, 在 100°C 下微波搅拌反应 2 小时。反应结束后, 冷却至室温, 反应体系过滤后, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 30 mg 标题化合物 **18**。LC-MS (ESI): m/z 636.2

$[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.74 – 3.68 (m, 2H), 3.44 – 3.37 (m, 2H), 2.38 – 2.33 (m, 2H), 2.31 – 2.25 (m, 2H), 1.70 (s, 6H)。

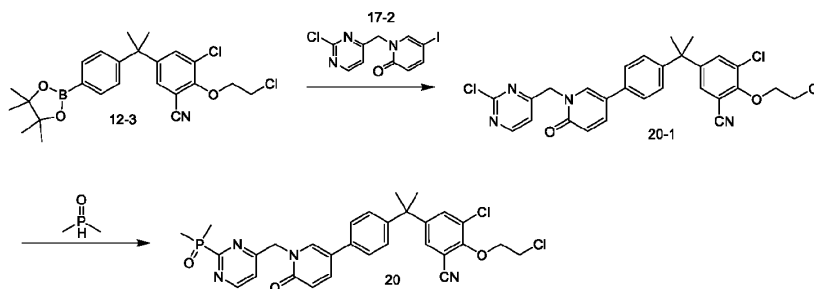
5 实施例 19：化合物 19 的制备



化合物 19 的制备

将化合物 17-3 (75 mg, 0.135 mmol), DIEA (53 mg, 0.406 mmol), 19-1 (27 mg, 0.203 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (12 mg, 0.013 mmol) 和 4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (8 mg, 0.013 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 中。反应体系用氮气置换三次, 在 100°C 下微波搅拌反应 2 小时。反应结束后, 冷却至室温, 反应体系过滤浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 10 mg 标题化合物 19。LC-MS (ESI): m/z 652.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.24 – 4.13 (m, 4H), 3.88 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.86 – 3.81 (m, 2H), 3.52 – 3.47 (m, 2H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 20：化合物 20 的制备



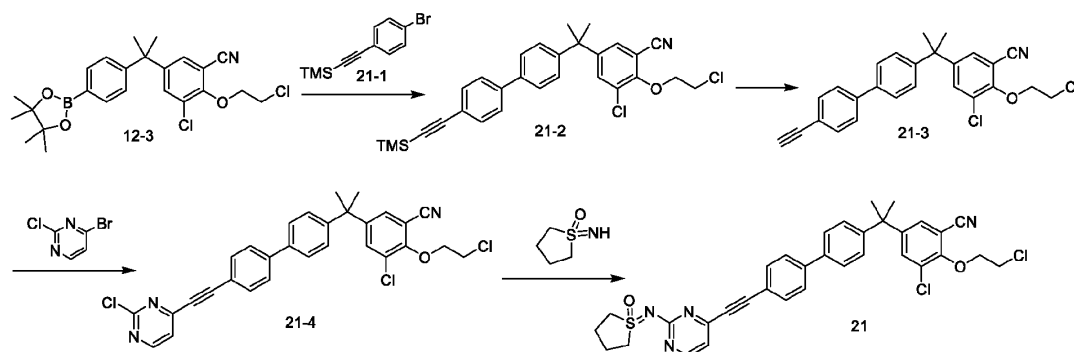
20 化合物 20-1 的制备

将化合物 17-2 (0.120 g, 0.347 mmol), 化合物 12-3 (0.160 g, 0.347 mmol), 碳酸钾 (0.144 g, 1.04 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.025 g, 0.035 mmol) 加入单口瓶中。向单口瓶中加入 1,4-二氧六环 (8 mL) 和水 (2 mL)。反应体系用氮气置换 3 次, 加热至 90°C 反应 6 个小时。反应结束后, 垫硅藻土过滤, 滤液浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0 - 100%) 分离纯化得到 140 mg 标题化合物 20-1, 收率 72.7%。LC-MS (ESI): m/z 553.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 20 的制备

将化合物 20-1 (100 mg, 0.180 mmol), DIEA (116 mg, 0.896 mmol), 二甲基氧化膦 (70 mg, 0.896 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (27 mg, 0.030 mmol) 和 4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (17 mg, 0.030 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中。反应体系用氮气置换三次, 在 130°C 下微波搅拌反应 2 小时。反应结束后, 将反应体系过滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 24 mg 标题化合物 20。LC-MS (ESI): m/z 595.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.82 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.41 (br.s, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 35.80。

实施例 21: 化合物 21 的制备



化合物 21-2 的制备

将化合物 12-3 (448 mg, 1.18 mmol), (4-溴苯基乙炔基)三甲基硅烷 (330mg, 1.30 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (5 mL) 中, 依次加入碳酸钾 (327 mg, 2.37mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (43.3 mg, 59.2 μmol)。氮气置换 3 次后 105°C 下搅拌 5 小时。反应结束后, 冷却至室温, 反应液过滤后, 向滤液中加入饱和氯化钠水溶液 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0 - 35%) 分离纯化得到 380 mg 标题化合物 21-2, 收率 63%。LC-MS (ESI): 506.2 [M+H]⁺。

10 化合物 21-3 的制备

将化合物 21-2 (300 mg, 592 μmol), 碳酸铯 (385 mg, 1.18 μmol) 加入 MeOH (4 mL) 中, 25°C 下搅拌 4 小时。反应结束后, 将反应液过滤, 向滤液中加入饱和氯化钠溶液 (10 mL), 用二氯甲烷 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 干燥浓缩, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0 - 25%) 分离纯化得到 280 mg 标题化合物 21-3, 收率 65%。LC-MS (ESI): 434.1 [M+H]⁺。

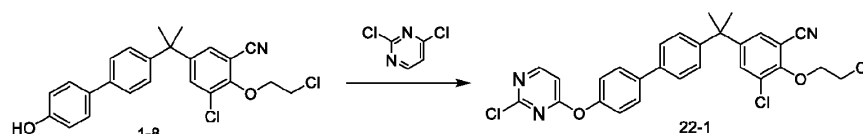
15 化合物 21-4 的制备

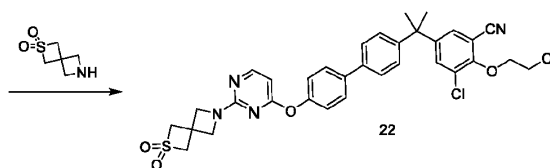
将化合物 21-3 (250 mg, 575.6 μmol), 2-氯-4-溴嘧啶 (134 mg, 690.7 μmol), 双三苯基磷二氯化钯 (20.2 mg, 28.8 μmol), 碘化亚铜 (5.5mg, 28.8 μmol), N,N-二异丙基乙胺 (149 mg, 1.15mmol,) 加入乙腈 (3 mL) 中, 反应在 80°C 下搅拌反应 4 小时。反应结束后, 向反应体系加入饱和氯化钠水溶液 (15 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (15 mL) 萃取三次, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0-30%) 分离纯化得到 150 mg 标题化合物 21-4, 收率 47%)。LC-MS (ESI): 546.1 [M+H]⁺。

化合物 21 的制备

将化合物 21-4 (80 mg, 146.29 μmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 依次加入 1-氨基亚基四氢噻吩-1-氧化物 (26.15 mg, 219.43 μmol)、N,N-二异丙基乙胺 (37.81 mg, 292.57 μmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (5.35 mg, 7.31 μmol) 和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (4.23 mg, 7.31 μmol)。用氮气置换三次, 反应体系在 120°C 下微波搅拌反应 2 小时。反应结束后, 将反应体系过滤, 加水 (15 mL), 用二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 干燥、浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-45% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 26 mg 标题化合物 21。LC-MS (ESI): m/z 629.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (br.s, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.43 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.97 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 2.26 - 2.21 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.70 (s, 6H)。

实施例 22: 化合物 22 的制备





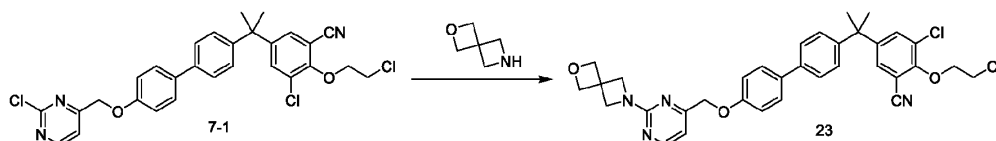
化合物 22-1 的制备

将化合物 1-8 (100 mg, 0.23 mmol) 溶解于 DMF (4 mL) 溶液中, 依次加入 2,4-二氯嘧啶 (42 mg, 0.28 mmol), 碳酸铯 (230 mg, 0.7 mmol)。反应体系在室温下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 反应液加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (30 mL) 萃取 2 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (3 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得 100 mg 标题化合物 3 粗产品。LC-MS (ESI): m/z 538.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 22 的制备

将化合物 22-1 (50 mg, 0.09 mmol) 溶解于 DMF (5.0 mL) 溶液中, 依次 2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2,2-二氧化物 (21 mg, 0.11 mmol), 碳酸铯 (91 mg, 0.28 mmol)。反应体系在室温下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 反应液加水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (30 mL) 萃取 2 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (5 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、过滤, 浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 3.4 mg 标题化合物 22。LC-MS (ESI): m/z 649.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 4H), 4.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.16 (s, 4H), 3.96 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.70 (s, 6H)。

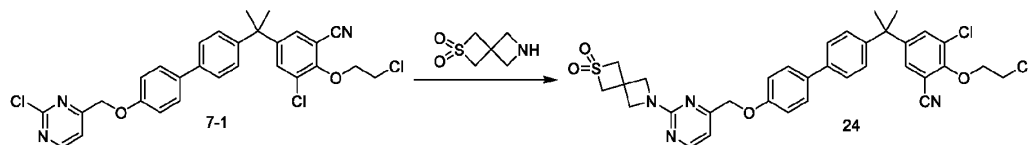
实施例 23: 化合物 23 的制备



化合物 23 的制备

将化合物 7-1 (100 mg, 0.19 mmol) 溶解于乙腈 (2 mL) 溶液中, 依次加入 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 (31 mg, 0.19 mmol) 和 DIEA (50 mg, 0.38 mmol)。反应体系在 85°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 12.8 mg 标题化合物 23。LC-MS (ESI): m/z 615.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.72 (s, 4H), 4.42 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.21 (s, 4H), 3.95 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 24: 化合物 24 的制备

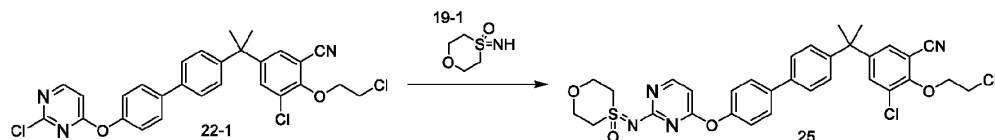


化合物 24 的制备

将化合物 7-1 (100 mg, 0.19 mmol) 溶解于乙腈 (2 mL) 溶液中, 依次加入 2-硫-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2,2-二氧化物 (28 mg, 0.19 mmol) 和 DIEA (50 mg, 0.38 mmol)。反应体系在 85°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲

酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 17.6 mg 标题化合物 **24**。LC-MS (ESI): m/z 663.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.51 (s, 4H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.28 (s, 4H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.68 (s, 6H)。

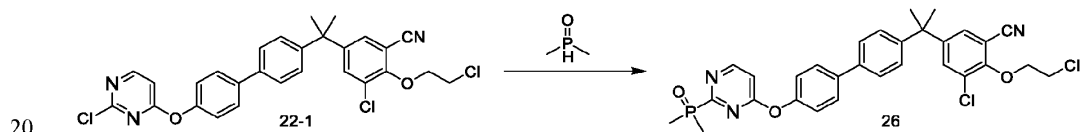
实施例 25: 化合物 25 的制备



化合物 25 的制备

将化合物 **22-1** (60 mg, 0.11 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (6 mL) 溶液中, 再加入 **19-1** (23 mg, 0.16 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (11 mg, 0.01 mmol), X-phos (13 mg, 0.02 mmol), DIEA (72 mg, 0.56 mmol), 氮气置换 3 次, 120°C 搅拌过夜。反应结束后, 反应液用硅藻土过滤, 滤饼用适量的乙酸乙酯淋洗, 滤液加水 (20 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 2 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品, 所得粗产品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 15.0 mg 标题化合物 **25**。LC-MS (ESI): m/z 637.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.83–3.89 (m, 4H), 3.58–3.64 (m, 4H), 1.70 (s, 6H)。

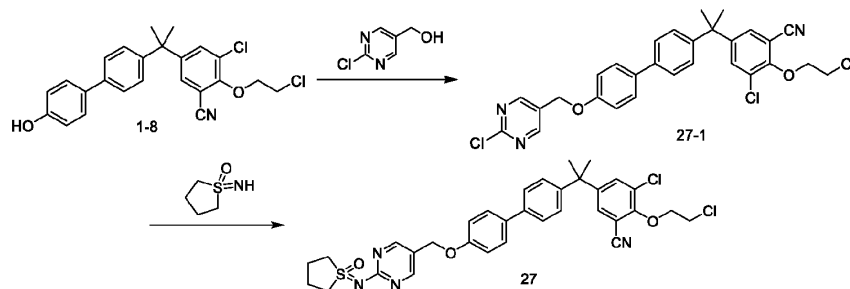
实施例 26: 化合物 26 的制备



化合物 26 的制备

将化合物 **22-1** (110 mg, 0.20 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (6 mL) 溶液中, 加入二甲基氧化膦 (26 mg, 0.31 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (19 mg, 0.02 mmol), X-phos (23 mg, 0.04 mmol), DIEA (122 mg, 0.94 mmol)。氮气置换 3 次, 120°C 搅拌过夜。反应结束后, 反应液用硅藻土过滤, 滤饼用适量的乙酸乙酯干燥, 滤液加水 (30 mL), 乙酸乙酯 (60 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50.0 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 6.5 mg 标题化合物 **26**。LC-MS (ESI): m/z 580.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 2.0, 1H), 7.64–7.68 (m, 3H), 7.36–7.39 (m, 4H), 7.24 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.65 (d, J = 14.0 Hz, 6H)。

实施例 27: 化合物 27 的制备

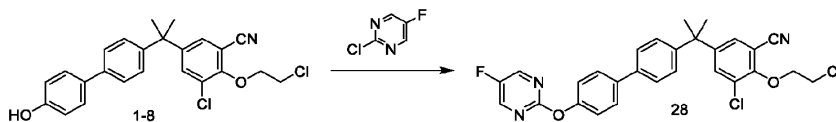


化合物 27-1 的制备

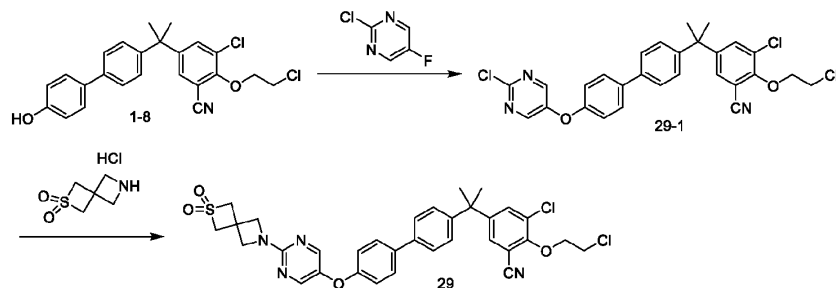
将化合物 1-8 (250 mg, 0.59 mmol) 加入三口瓶中, 依次加入无水 DCM (10 mL), (2-氯嘧啶-5-基)甲醇 (110 mg, 0.76 mmol), *N,N,N',N'*-四甲基偶氮二甲酰胺 (202 mg, 1.17 mmol), 用氮气替换三次, 在 0°C 下加入三丁基膦 (237 mg, 1.17 mmol)。反应在 25°C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (20 mL), 用 DCM (20 mL) 萃取 2 次, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0 - 30%) 分离纯化得到 150 mg 标题化合物 27-1, 收率 46%。LC-MS (ESI): 552.1 [M+H]⁺。

化合物 27 的制备

将化合物 27-1 (100 mg, 0.18 mmol) 溶解于 DMF (2 mL) 溶液中, 依次加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (17 mg, 0.02 mmol), 4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (21 mg, 0.04), DIEA (70 mg, 0.54 mmol), 1-亚氨基-1-氧代硫杂环戊烷 (65 mg, 0.54 mmol)。反应体系在 120°C 下搅拌反应 3 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 45 mg 标题化合物 5。LC-MS (ESI): *m/z* 635.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 (s, 2H), 7.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 4H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.97 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 2.28 - 2.03 (m, 4H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 28: 化合物 28 的制备**化合物 28 的制备**

将化合物 1-8 (200 mg, 0.47 mmol) 溶解于 DMF (5 mL) 溶液中, 依次加入 2-氯-5-氟嘧啶 (62 mg, 0.47 mmol), 碳酸钾 (138 mg, 0.94 mmol)。反应体系在 50°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (30 mL), 乙酸乙酯 (30 mL) 萃取 2 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5: 1) 得到粗产品, 粗产品再经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 94 mg 标题化合物 28。LC-MS (ESI): *m/z* 522.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (s, 2H), 7.69 - 7.73 (m, 3H), 7.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.64 (m, 2H), 7.34 - 7.36 (m, 2H), 7.27 - 7.30 (m, 2H), 4.43 (m, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.73 (s, 6H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -147.83。

实施例 29: 化合物 29 的制备**化合物 29-1 的制备**

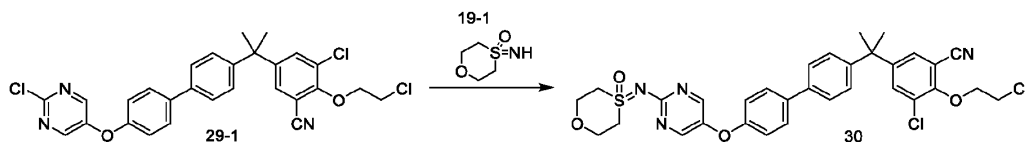
将化合物 1-8 (200 mg, 0.47 mmol) 溶解于 DMF (5 mL) 溶液中, 依次加入 2-氯-5-氟嘧啶 (62 mg, 0.47 mmol), 碳酸钾 (138 mg, 0.94 mmol)。反应体系在 50°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (30 mL), 乙酸乙酯 (30 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次,

无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经柱层析纯化后（石油醚：乙酸乙酯 = 5：1）得到 60 mg 标题化合物 **29-1**。

化合物 29 的制备

将化合物 **29-1** (30 mg, 0.06 mmol) 溶解于 DMF (0.5 mL) 溶液中，依次加入 2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 2,2-二氧化物盐酸盐 (12 mg, 0.07 mmol)，碳酸钾 (54 mg, 0.17 mmol)。反应体系在 60°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后，往反应液加入水 (5 mL) 淬灭反应，用乙酸乙酯 (5 mL) 萃取 3 次，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤 1 次，经无水硫酸钠干燥后浓缩。粗品经柱层析纯化后（石油醚：乙酸乙酯 = 5：1）纯化后，再经制备分离纯化（制备方法：流动相：A: 0.1% 甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温：25°C；梯度：45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得到 20 mg 标题化合物 **29**。LC-MS (ESI): m/z 649.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 2H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.66 (m, 3H), 7.55 – 7.58 (m, 2H), 7.31 – 7.33 (m, 2H), 7.00 – 7.04 (m, 2H), 4.53 (s, 4H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.29 (s, 4H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H)。

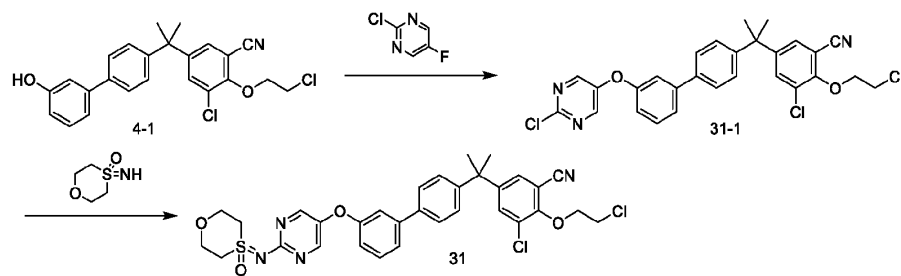
实施例 30：化合物 30 的制备



化合物 30 的制备

将化合物 **29-1** (20 mg, 0.04 mmol) 溶解于甲苯 (1 mL) 溶液中，依次加入 **19-1** (10 mg, 0.07 mmol)，醋酸钨 (1 mg, 0.004 mmol)，碳酸铯 (24 mg, 0.07 mmol)，4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (4 mg, 0.007 mmol)。反应液氮气置换三次后在 105°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后，滤除不溶性固体，滤液加水 (10 mL)，乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水 (10 mL) 洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经柱层析纯化后（石油醚：乙酸乙酯 = 1：1）得到粗产品，粗产品再经制备分离纯化（制备方法：流动相：A: 0.1% 甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温：25°C；梯度：45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得到 94 mg 标题化合物 **30**。LC-MS (ESI): m/z 637.04 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (s, 2H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 – 7.68 (m, 3H), 7.57 – 7.59 (m, 2H), 7.32 – 7.34 (m, 2H), 7.07 – 7.11 (m, 2H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.08 – 4.14 (m, 2H), 3.94 – 4.00 (m, 4H), 3.77 – 3.83 (m, 2H), 3.56 – 3.62 (m, 2H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 31：化合物 31 的制备



化合物 31-1 的制备

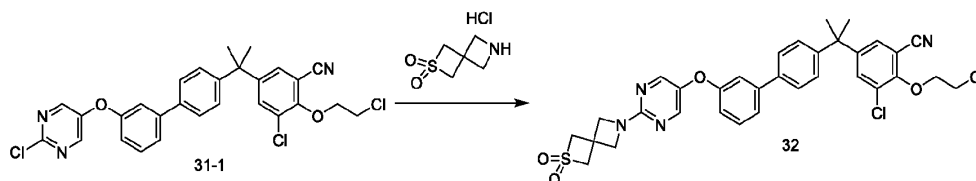
将化合物 **4-1** (300 mg, 0.70 mmol) 溶解于 DMF (3 mL) 溶液中，依次加入 2-氯-5-氟嘧啶 (111 mg, 0.84 mmol)，碳酸钾 (194 mg, 1.41 mmol)。反应体系在 50°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后，滤除不溶性固体，滤液加水 (30 mL)，乙酸乙酯 (30 mL) 萃取 2 次，合并有机相，饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 1 次，无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经柱层析纯化后（石油醚：乙酸乙酯 = 8：1）得到 80 mg 标题化合物 **31-1**。LC-MS (ESI): m/z 538.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 31 的制备

将化合物 **31-1** (30 mg, 0.06 mmol) 溶解于甲苯 (1 mL) 溶液中，依次加入 **19-1** (15 mg, 0.11 mmol)，

醋酸钨 (1 mg, 0.006 mmol), 碳酸铯 (36 mg, 0.11 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (6 mg, 0.01 mmol)。反应液氮气置换三次后在 105°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经柱层析纯化后 (二氯甲烷: 甲醇 = 10: 1) 得到粗产品, 粗产品再经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 12 mg 标题化合物 **31**。LC-MS (ESI): m/z 637.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (s, 2H), 7.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.59–7.61 (m, 2H), 7.40–7.47 (m, 2H), 7.29–7.34 (m, 3H), 6.96–6.99 (m, 1H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.06–4.12 (m, 2H), 3.92–3.98 (m, 4H), 3.77–3.82 (m, 2H), 3.55–3.61 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

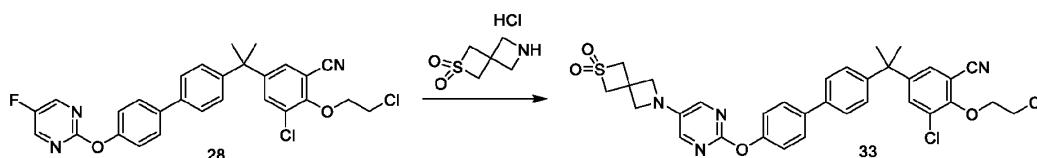
10 实施例 32: 化合物 32 的制备



化合物 32 的制备

将化合物 **31-1** (20 mg, 0.04 mmol) 溶解于 DMF (0.5 mL) 溶液中, 依次加入 2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 2,2-二氧化物盐酸盐 (10 mg, 0.06 mmol), 碳酸铯 (45 mg, 0.14 mmol)。反应液氮气置换三次后在 60°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 2 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经柱层析纯化后 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2: 1) 得到粗产品, 粗产品再经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 3 mg 标题化合物 **32**。LC-MS (ESI): m/z 649.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 2H), 7.71 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.56–7.58 (m, 2H), 7.35–7.44 (m, 2H), 7.31–7.34 (m, 2H), 7.20 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.89–6.92 (m, 1H), 4.52 (s, 4H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.28 (s, 4H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H)。

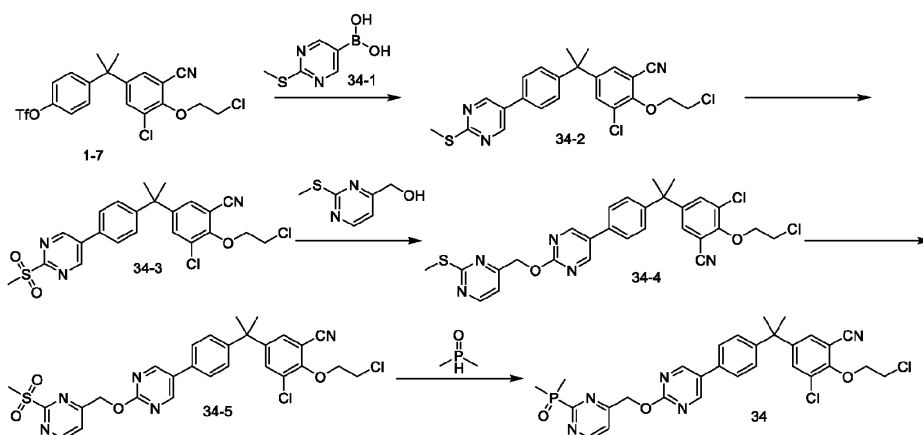
实施例 33: 化合物 33 的制备



25 化合物 33 的制备

将化合物 **28** (20 mg, 0.04 mmol) 溶解于 DMF (0.5 mL) 溶液中, 依次加入 2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 2,2-二氧化物盐酸盐 (8 mg, 0.05 mmol), 碳酸铯 (25 mg, 0.08 mmol)。反应液在 90°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 冷却至室温, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经柱层析纯化后 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2: 1) 得到粗产品, 粗产品再经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 3 mg 标题化合物 **33**。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 2H), 7.73 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.42 (s, 4H), 4.34 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.30 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.11 (s, 4H), 1.70 (s, 6H)。

35 实施例 34: 化合物 34 的制备



化合物 34-2 的制备

将化合物 1-7 (300 mg, 0.62 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (5 mL) 中, 依次加化合物 34-1 (170 mg, 0.75 mmol), 碳酸钾 (258 mg, 1.87 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (45 mg, 0.06 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在 100°C 下搅拌反应 4 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (PE:EA = 30%) 得到 290 mg 标题化合物 34-2。LC-MS (ESI): m/z 458.2 [M+H]⁺。

化合物 34-3 的制备

将化合物 34-2 (100 mg, 0.22 mmol) 溶解于二氯甲烷 (20 mL) 中, 在 0°C 下向其中加入间氯过氧苯甲酸 (112 mg, 0.66 mmol)。反应体系在 25°C 下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和碳酸钠溶液 (20 mL) 洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得标题化合物 34-3 粗产品, 未经纯化, 直接用于下一步。LC-MS (ESI): m/z 490.0 [M+H]⁺。

化合物 34-4 的制备

将化合物 34-3 (90 mg, 0.18 mmol) 溶解于乙腈 (20 mL) 中, 依次加化合物 (2-(甲硫基)嘧啶-4-基) 甲醇 (34 mg, 0.22 mmol), 碳酸钾 (75 mg, 0.54 mmol)。反应体系在 70°C 下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (PE:EA = 50%) 得到 100 mg 标题化合物 34-4。LC-MS (ESI): m/z 566.2 [M+H]⁺。

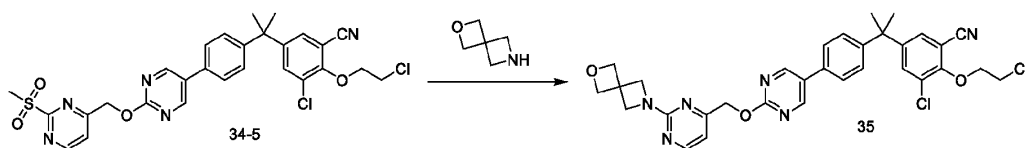
化合物 34-5 的制备

将化合物 34-4 (100 mg, 0.18 mmol) 溶解于二氯甲烷 (20 mL) 中, 在 0°C 下向其中加入间氯过氧苯甲酸 (91 mg, 0.54 mmol)。反应体系在 25°C 下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和碳酸钠溶液 (20 mL) 洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得标题化合物 34-5 粗产品, 未经纯化, 直接用于下一步。LC-MS (ESI): m/z 598.2 [M+H]⁺。

化合物 34 的制备

将化合物 34-5 (100 mg, 0.17 mmol) 溶解于乙腈 (2.0 mL) 溶液中, 依次加入二甲基氧化膦 (39 mg, 0.51 mmol), 碳酸钾 (69 mg, 0.51 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 7.6 mg 标题化合物 34。LC-MS (ESI): m/z 596.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.96 – 8.94 (m, 3H), 7.69 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.61 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.72 (d, *J* = 13.8 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 34.23 (s, 1P)。

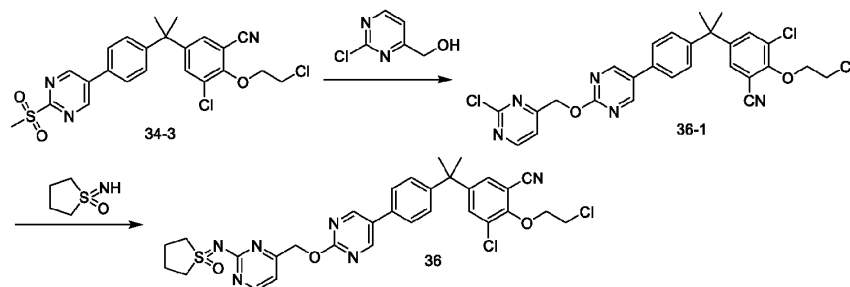
实施例 35: 化合物 35 的制备



化合物 35 的制备

将化合物 **34-5** (100 mg, 0.17 mmol) 溶解于乙腈 (2.0 mL) 溶液中, 依次加入 2-氧杂-6-氮杂-螺[3,3]庚烷 (50 mg, 0.51 mmol), 碳酸钾 (69 mg, 0.51 mmol)。反应体系在 50°C 下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 38.6 mg 标题化合物 **35**。LC-MS (ESI): m/z 617.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.73 (s, 2H), 8.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.86 (s, 4H), 4.43 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.30 (s, 4H), 3.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.70 (s, 6H)。

实施例 36: 化合物 36 的制备



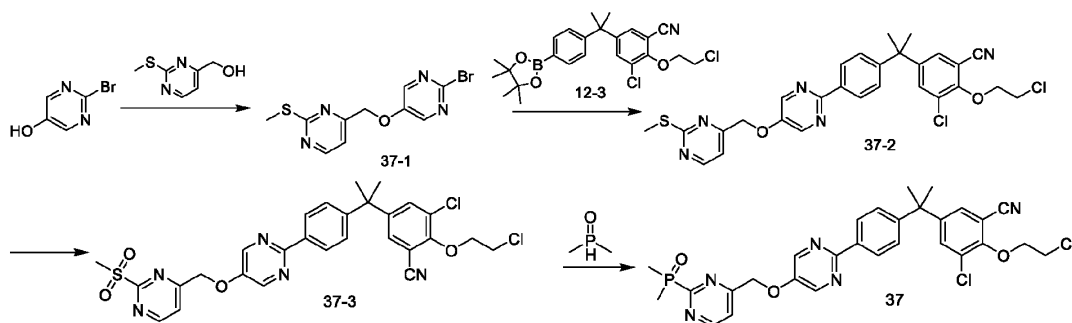
化合物 36-1 的制备

将化合物 **34-3** (290 mg, 0.59 mmol) 溶解于乙腈 (20 mL) 中, 依次加 (2-氯嘧啶-4-基) 甲醇 (102 mg, 0.71 mmol), 碳酸钾 (243 mg, 1.78 mmol)。反应体系在 70°C 下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (PE:EA = 50%) 得到 250 mg 标题化合物 **36-1**。LC-MS (ESI): m/z 554.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 36 的制备

将化合物 **36-1** (100 mg, 0.18 mmol) 溶解于 DMF (2 mL) 溶液中, 依次加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (42 mg, 0.05 mmol), 4,5-双(二苄基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (27 mg, 0.05 mmol), DIEA (68 mg, 0.54 mmol), 1-亚氨基-1-氧代硫杂环戊烷 (43 mg, 0.36 mmol)。反应体系在 100°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 40%-60% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 36.3 mg 标题化合物 **36**。LC-MS (ESI): m/z 637.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.73 (s, 2H), 8.46 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.44 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.74–3.67 (m, 2H), 3.44–3.38 (m, 2H), 2.40–2.24 (m, 4H), 1.70 (s, 6H)。

实施例 37: 化合物 37 的制备



化合物 37-1 的制备

将化合物 2-溴-5-羟基嘧啶 (500 mg, 2.86 mmol) 溶解于二氯甲烷 (20 mL) 中, 依次加化合物(2-甲基嘧啶-4-基)甲醇 (538 mg, 3.42 mmol), *N,N,N',N'*-四甲基-偶氮二甲酰胺 (982 mg, 5.71 mmol), 三正丁基膦 (1722 mg, 8.57 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在 25°C 下搅拌反应 4 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (PE:EA=25%) 得到 600 mg 标题化合物 **37-1**。LC-MS (ESI): m/z 313.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 37-2 的制备

将化合物 **37-1** (500 mg, 1.60 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (5 mL) 中, 依次加化合物 **12-3** (734 mg, 1.60 mmol), 碳酸钾 (657 mg, 4.80 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (117 mg, 0.16 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在 100°C 下搅拌反应 4 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (PE:EA=30%) 得到 400 mg 标题化合物 **37-2**。LC-MS (ESI): m/z 566.4 $[M+H]^+$ 。

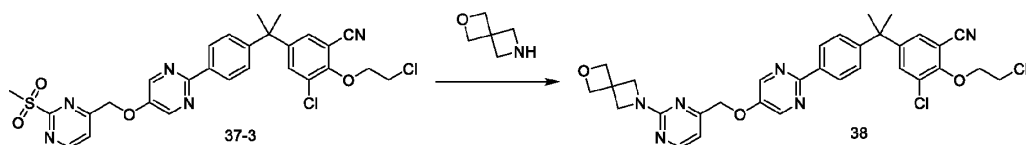
化合物 37-3 的制备

将化合物 **37-2** (100 mg, 0.18 mmol) 溶解于二氯甲烷 (20 mL) 中, 在 0°C 下向其中加入间氯过氧苯甲酸 (91 mg, 0.54 mmol)。反应体系在 25°C 下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和碳酸钠溶液 (20 mL) 洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得标题化合物 **37-3** 粗产品。未经纯化, 直接用于下一步。LC-MS (ESI): m/z 598.4 $[M+H]^+$ 。

化合物 37 的制备

将化合物 **37-3** (100 mg, 0.17 mmol) 溶解于乙腈 (2.0 mL) 溶液中, 依次加入二甲基氧化膦 (39 mg, 0.51 mmol), 碳酸钾 (69 mg, 0.51 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 12 mg 标题化合物 **37**。LC-MS (ESI): m/z 596.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.95 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 13.4 Hz, 6H), 1.71 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 34.92 (s, 1P)。

实施例 38: 化合物 38 的制备

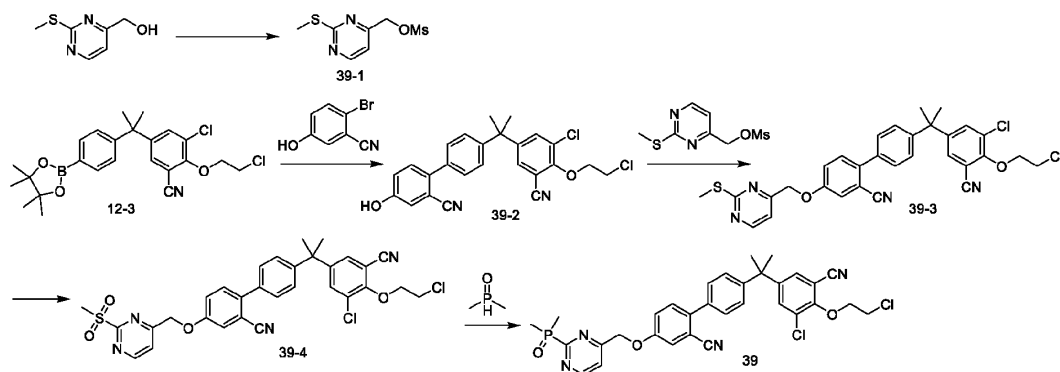


化合物 38 的制备

将化合物 **37-3** (100 mg, 0.17 mmol) 溶解于乙腈 (2.0 mL) 溶液中, 依次加入 2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷 (50 mg, 0.51 mmol), 碳酸钾 (69 mg, 0.51 mmol)。反应体系在 50°C 下搅拌反应 1 小时。反应结束

后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 32 mg 标题化合物 **38**。LC-MS (ESI): m/z 617.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.51 (s, 2H), 8.35 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.87 (s, 4H), 4.42 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.36 (s, 4H), 3.87 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.70 (s, 6H)。

实施例 39: 化合物 39 的制备



10 化合物 39-1 的制备

将化合物(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲醇 (2.4 g, 15.36 mmol) 溶于二氯甲烷 (40 mL) 溶剂中, 加入三乙胺 (3.1 g, 30.72 mmol), 冷却至 0°C, 滴加 MsCl (2.6 g, 23.04 mmol), 滴加完毕, 升至室温搅拌反应 2 小时。LCMS 监测反应完全, 浓缩除去溶剂, 加入冰水 (30 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩物经柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 = 0 - 100%) 得到 1.7 g 标题化合物 **39-1**, 收率 47.2 %。LC-MS (ESI): m/z $[M+H]^+$: 235.1。

化合物 39-2 的制备

将化合物 **12-3** (1.2 g, 2.61 mmol), 2-溴-5-羟基苯甲腈 (0.6 g, 2.87 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (25 mL) 溶剂中, 再加入 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (130 mg, 0.18 mmol) 及碳酸钾水溶液 (2 mol/L, 3.9 mL, 7.80 mmol), 用氩气置换四次, 加热升温至 110°C 搅拌反应 16 小时, 反应完全。将反应体系冷却至室温, 用 2mol/L 盐酸水溶液调至弱酸性, 垫硅藻土过滤不溶物, 滤饼用乙酸乙酯淋洗。滤液合并, 分层, 有机相用饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩残留物经柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 = 0 - 40%) 得到 1.1 g 标题化合物 **39-2**, 收率 93.5%。LC-MS (ESI): m/z $[M-H]^-$: 449.1。

化合物 39-3 的制备

将化合物 **39-2** (400 mg, 0.89 mmol) 及化合物 **39-1** (219 mg, 0.93 mmol) 溶于乙腈 (8.0 mL) 溶剂中, 室温下加入碳酸铯 (580 mg, 1.78 mmol), 室温搅拌反应 2 小时。LCMS 检测反应完全, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗。滤液合并, 浓缩, 所得残留物经柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 = 0 - 30%) 得到 480 mg 标题化合物 **39-3**, 收率 91.9 %。LC-MS (ESI): m/z $[M+Na]^+$: 611.1。

化合物 39-4 的制备

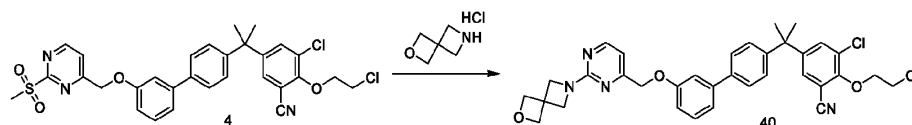
将化合物 **39-3** (460 mg, 0.78 mmol) 溶于 THF (10 mL) 与水 (10 mL) 的混合溶剂中, 室温下加入过一硫酸氢钾复合盐 (1.92 g, 3.12 mmol), 室温搅拌反应 16 小时。LCMS 检测反应完全, 加水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取两次。有机相合并, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 425 mg 标题化合物 **39-4**, 收率 87.6 %。

化合物 39 的制备

将化合物 **39-4** (415 mg, 0.68 mmol) 及二甲基氧化膦 (532 mg, 6.80 mmol) 溶于乙腈 (8 mL) 溶剂中, 室温下加入碳酸钾 (752.0 mg, 5.44 mmol), 加热升温至 85°C 搅拌反应 16 小时。LCMS 检测反应基

本完全，加饱和食盐水（30 mL）淬灭反应，用乙酸乙酯（50 mL）萃取三次。有机相合并，用饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，所得残留物经柱层析（甲醇/二氯甲烷 = 0 - 10%）得到 130 mg 粗品，用制备（prep-HPLC(Waters 2767/Qda, Column: XBridge XBridge C18 19*250mm, 10 μ m; Mobile Phase A: 0.03% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, B: ACN; flow rate: 20ml/min; gradient: 59%~59%; Retention Time: 9.2-10.7min of 16 min) 纯化得到 43.11 mg 标题化合物 **39**。LC-MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 619.4. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 4.8, 3.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.72 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 34.04 (s, 1P)。

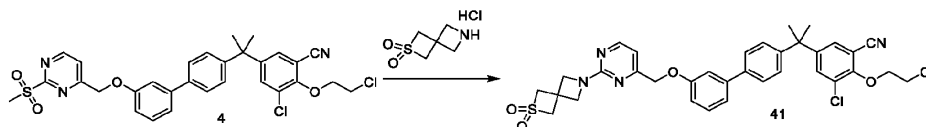
10 实施例 40：化合物 40 的制备



化合物 40 的制备

往反应瓶中加入化合物 **4** (73.32 mg, 122.92 μmol) 并加入 THF (2 mL)，室温下加入 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷盐酸盐 (20 mg, 147.50 μmol)， K_2CO_3 (42.47 mg, 307.30 μmol)，氮气置换三次，于 80°C 下反应 5 小时。LCMS 监测反应完全，有目标产物分子离子峰。将反应液冷却至室温，加水 (30 mL)，用 EA (30 mL) 萃取三次。有机相合并，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压蒸干，所得粗品经制备液相纯化（制备方法：流动相：A: 0.1%甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm；柱温：25°C；梯度：10%-60% 乙腈在 30 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min），得 26 mg 标题化合物 **40**。LC-MS (ESI): m/z 615.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.64 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.34 (m, 2H), 7.27 - 7.28 (m, 1H), 7.24 - 7.26 (m, 1H), 6.96 - 6.99 (m, 1H), 6.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.71 (s, 4H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H)。

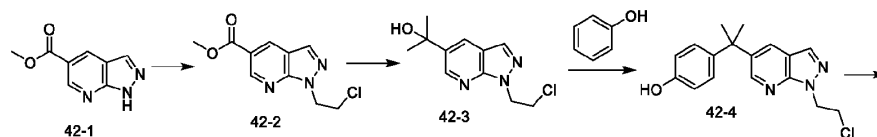
实施例 41：化合物 41 的制备

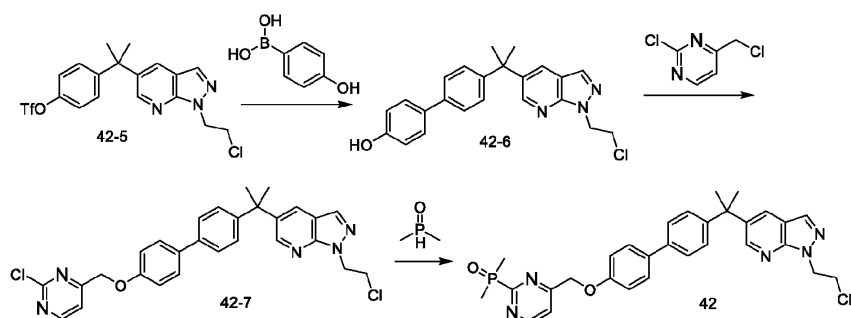


25 化合物 41 的制备

往反应瓶中加入化合物 **4** (54.13 mg, 90.75 μmol)，THF (2 mL)，2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2,2-二氧化物盐酸盐 (20 mg, 108.90 μmol) 和 K_2CO_3 (31.36 mg, 226.87 μmol)，氮气置换三次，于 80°C 下反应 5 小时。LCMS 监测显示反应完全，有目标产物分子离子峰。将反应液冷却至室温，加水 (30 mL)，用 EA (30 mL) 萃取三次。有机相合并，减压蒸干，用制备液相纯化（制备方法：流动相：A: 0.1%甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm；柱温：25°C；梯度：10%-60% 乙腈在 30 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min），得 25 mg 标题化合物 **41**。LC-MS (ESI): m/z 663.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.63 (m, 2H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.28 - 7.29 (m, 1H), 7.24 - 7.27 (m, 1H), 6.97 - 7.00 (m, 1H), 6.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.50 (s, 4H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.27 (s, 4H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 42：化合物 42 的制备





化合物 42-2 的制备

称取化合物 **42-1** (200 mg, 1.13 mmol) 和 1-溴-2-氯-乙烷 (194.28 mg, 1.35 mmol, 112.76 μ L) 溶于乙腈 (10 mL) 中。加入 Cs_2CO_3 (735.65 mg, 2.26 mmol)。反应液 80°C 反应 4 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。将反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取 (50 mL) 两次。有机相合并, 水洗 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压蒸干。所得残余物经柱层析纯化 (EtOAc/PE: = 0 - 30%) 得 180 mg 标题化合物 **42-2**, 收率 66.53%。LC-MS (ESI): m/z 240.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 42-3 的制备

称取化合物 **42-2** (4.4 g, 18.36 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, N_2 置换三次。0°C 下滴加甲基溴化镁 (3 M, 110.16 mmol, 36.72 mL)。反应液 0°C 下搅拌 2 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液倒入饱和 NH_4Cl 溶液 (50 mL) 中。乙酸乙酯萃取两次 (200+150 mL)。有机相合并, 水洗 (150 mL), 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压蒸干。所得残余物经柱层析纯化 (EtOAc/PE = 0 - 15%) 得 3.5 g 标题化合物, 收率 79.5%。LC-MS (ESI): m/z 240.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 42-4 的制备

称取化合物 **42-3** 和苯酚 (6.48 g, 68.84 mmol,) 加入 1,2-二氯乙烷 (40 mL) 中, 加入无水三氯化铝 (3.67 g, 27.53 mmol)。用 N_2 置换三次后, 反应液于 100°C 下搅拌 3 小时。TLC 显示原料消失, 有新点生成。反应液倒入水 (40 mL) 中。二氯甲烷萃取两次 (60 mL+40 mL)。有机相合并, 水洗 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压蒸干。所得残余物经柱层析纯化 (EtOAc/PE = 0 - 15%) 得 3.6 g 标题化合物 **42-4**, 收率 82.8%。LC-MS (ESI): m/z 316.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 42-5 的制备

称取化合物 **42-4** (1 g, 3.17 mmol) 和三乙胺 (961.28 mg, 9.50 mmol, 1.32 mL), 加入二氯甲烷 (15 mL) 中。 N_2 置换三次后, 0°C 下滴加三氟甲磺酸酐 (1.07 g, 3.80 mmol, 639.30 μ L)。反应液室温下搅拌 1 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液减压蒸干, 所得残余物经柱层析纯化 (EtOAc/PE = 0 - 5%) 得 900 mg 标题化合物 **42-5**, 收率 63.4%。LC-MS (ESI): m/z 448.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 42-6 的制备

往 100 mL 单口瓶加化合物 **42-5** (698.46 mg, 1.56 mmol), 4-羟基苯硼酸 (236.62 mg, 1.72 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (114.11 mg, 155.96 μ mol), 碳酸钾 (538.85 mg, 3.90 mmol), 二氧六环 (10 mL) 和水 (5 mL)。氮气置换三次, 90°C 搅拌 2 小时。LCMS 显示反应完全, 主峰为目标产物分子离子峰。反应液减压蒸干, 柱层析纯化 (EA/PE = 0 ~ 15%) 得标题化合物 **42-6**。LC-MS (ESI): m/z 392.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

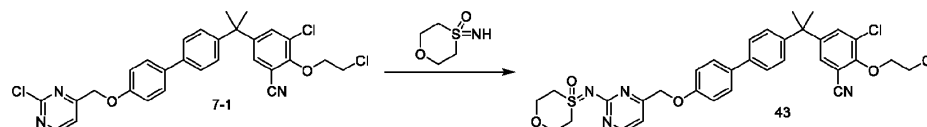
化合物 42-7 的制备

称取 **42-6** 和 2-氯-4-(氯甲基)嘧啶 (228.77 mg, 1.40 mmol), 加入乙腈 (8 mL) 中, 加入碳酸钾 (352.66 mg, 2.55 mmol)。反应液于 70°C 搅拌 3 小时。反应液倒入水中。二氯甲烷萃取两次 (20 mL+15 mL)。有机相合并, 水洗 (15 mL), 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压蒸干。所得残余物经柱层析纯化 (EtOAc/PE = 0 - 15%) 得 540 mg 标题化合物 **42-7**, 收率 81.6%。LC-MS (ESI): m/z 518.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 42 的制备

称化合物 **42-7** (100 mg, 192.89 μmol)、二甲基氧化膦 (45.16 mg, 578.66 μmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (22.32 mg, 38.58 μmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (74.79 mg, 578.66 μmol , 100.79 μL) 于 DMF (3 mL) 中, 加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (17.66 mg, 19.29 μmol)。N₂ 置换三次。反应液于 120°C 微波加热 3 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液经制备纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate Polar-RP 250×30mm; 柱温: 25°C; 梯度: 50%-70% 乙腈在 8 分钟内梯度洗脱; 流速: 50 mL/min) 后得标题化合物 41.8 mg 标题化合物 **42**。LC-MS (ESI): m/z 560.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.77 (s, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.07 (s, 1P)。

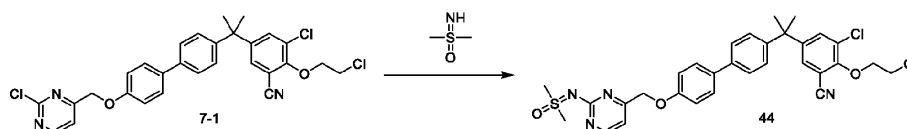
实施例 43: 化合物 43 的制备



化合物 43 的制备

将化合物 **7-1** (200 mg, 0.36 mmol) 溶解于 DMF (2.0 mL) 溶液中, 依次加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (33 mg, 0.04 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (42 mg, 0.07), DIEA (94 mg, 0.7 mmol), 1,4-氧硫杂环己烷亚磺酰亚胺 (73 mg, 0.54 mmol)。反应体系在 100°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 82 mg 标题化合物 **43**。LC-MS (ESI): m/z 651.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.05 – 4.09 (m, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.97 – 3.93 (m, 2H), 3.80 – 3.74 (m, 2H), 3.59 – 3.54 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

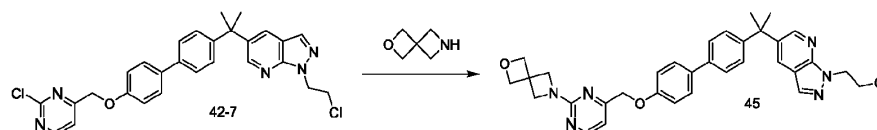
实施例 44: 化合物 44 的制备



化合物 44 的制备

将化合物 **7-1** (200 mg, 0.36 mmol) 溶解于 DMF (2.0 mL) 溶液中, 依次加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (33 mg, 0.04 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (42 mg, 0.07), DIEA (94 mg, 0.7 mmol), 二甲基亚磺酰亚胺 (51 mg, 0.54 mmol)。反应体系在 100°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 17 mg 标题化合物 **44**。LC-MS (ESI): m/z 609.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.40 (s, 6H), 1.68 (s, 6H)。

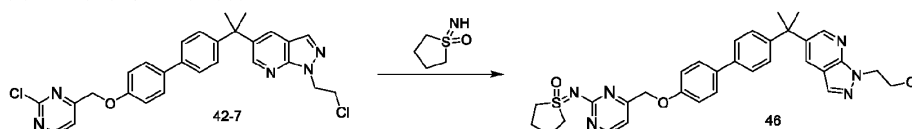
实施例 45: 化合物 45 的制备



化合物 45 的制备

称化合物 **42-7** (80 mg, 154.31 μmol) 和 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 (16.83 mg, 169.74 μmol) 于乙醇 (2 mL) 中, 加入三乙胺 (46.84 mg, 462.93 μmol , 64.57 μL)。氮气置换三次。反应液 80°C 微波加热 3 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液经制备纯化 (制备方法: 色谱柱: Pntulips ZZ-C18 10 μm 250x20 mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水 (0.1% FA) - 乙腈; 流动相乙腈比例 50%-70% 在 8 分钟内梯度洗脱 70%-90% 乙腈在 4 分钟内梯度洗脱; 流速 30 mL/min) 得 42 mg 标题化合物 **45**。LC-MS (ESI): m/z 582.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.39 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.75 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.72 (s, 4H), 4.21 (s, 4H), 4.12 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.77 (s, 6H)。

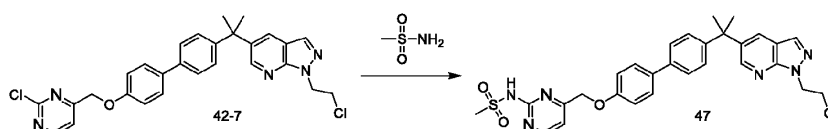
实施例 46: 化合物 46 的制备



化合物 46 的制备

称化合物 **42-7** (80 mg, 154.31 μmol) 和化合物 1-氨基基四氢噻吩-1-氧化物 (27.59 mg, 231.47 μmol) 于 DMF (2 mL) 中, 加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (14.13 mg, 15.43 μmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (17.86 mg, 30.86 μmol) 和三乙胺 (46.84 mg, 462.93 μmol , 64.57 μL)。反应液 120°C 微波加热 3 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液经制备纯化 (制备方法: 色谱柱: Pntulips ZZ-C18 10 μm 250x20 mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水 (0.1% FA) - 乙腈; 流动相乙腈比例 50%-70% 在 8 分钟内梯度洗脱; 流速 30 mL/min) 后得 24.5 mg 标题化合物 **46**。LC-MS (ESI): m/z 601.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.46 (d, $J = 5.0$, 1H), 8.39 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.75 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.77 (s, 6H)。

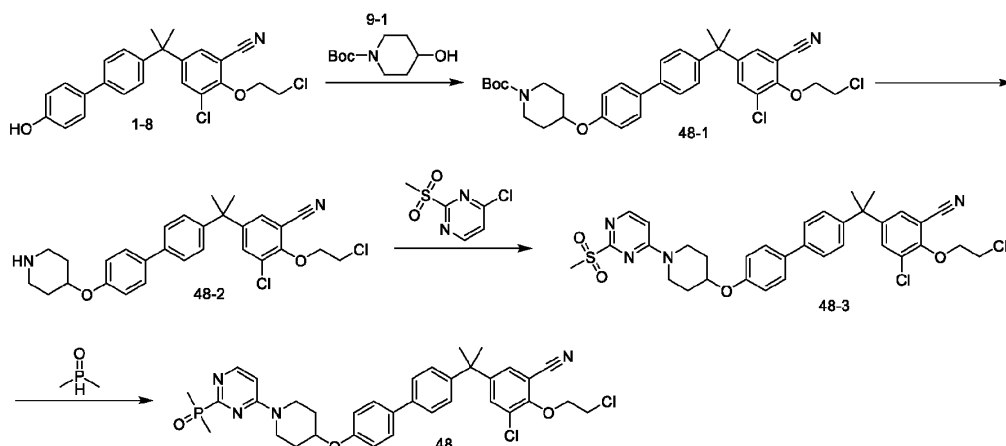
实施例 47: 化合物 47 的制备



化合物 47 的制备

称化合物 **42-7** (100 mg, 192.89 μmol) 和甲磺酰胺 (36.70 mg, 385.78 μmol) 于乙腈 (3 mL) 中, 加入碳酸铯 (125.69 mg, 385.78 μmol , 173.25 μL)。反应液 80°C 搅拌 3 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液经制备纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate Polar-RP 250x30mm; 柱温: 25°C; 梯度: 60%-80% 乙腈在 8 分钟内梯度洗脱; 流速: 50 mL/min) 后得 6.1 mg 标题化合物 **47**。LC-MS (ESI): m/z 577.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.36 (m, 2H), 8.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.83 (br.s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.75 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.13 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。

实施例 48: 化合物 48 的制备



化合物 48-1 的制备

将化合物 1-8 (260 mg, 0.62 mmol), 化合物 9-1 (145 mg, 0.72 mmol), *N,N,N',N'*-四甲基偶氮二甲酰胺 (215 mg, 1.24 mmol) 溶解于二氯甲烷 (20 mL) 中, 向其中加三丁基膦 (375 mg, 1.86 mmol)。反应体系在 25°C 下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (PE:EA=30%) 得到 200 mg 标题化合物 48-1。LC-MS (ESI): m/z 553.2 $[M+H-tBu]^+$ 。

化合物 48-2 的制备

将化合物 48-1 (200 mg, 0.3 mmol) 溶解于二氯甲烷 (5 mL) 中, 在 0°C 下向其中加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4 M, 10 mL)。反应体系在 25°C 下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 直接将溶剂旋干, 得粗产品 48-2。未经纯化, 直接用于下一步。LC-MS (ESI): m/z 509.2 $[M+H]^+$ 。

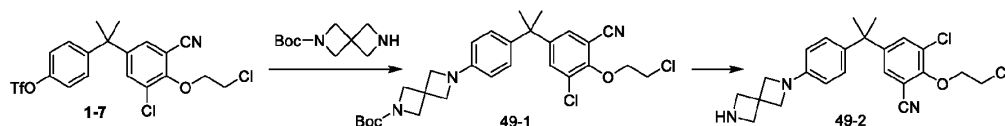
化合物 48-3 的制备

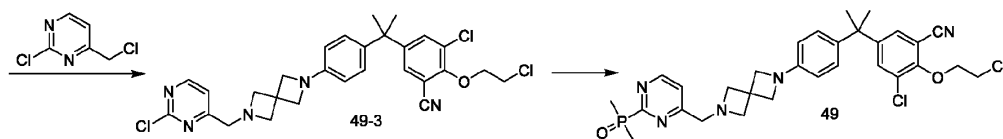
将化合物 48-2 (200 mg, 0.39 mmol) 溶解于甲醇 (10 mL) 中, 依次加 4-氯-2-(甲磺基)嘧啶 (89 mg, 0.47 mmol), 三乙胺 (79 mg, 0.78 mmol)。反应体系在 25°C 下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (PE:EA=60%) 得到 200 mg 标题化合物 48-3。LC-MS (ESI): m/z 665.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 48 的制备

将化合物 48-3 (100 mg, 0.15 mmol) 溶解于乙腈 (5 mL) 溶液中, 依次加入二甲基氧化膦 (35 mg, 0.45 mmol), 碳酸钾 (62 mg, 0.45 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 37.8 mg 标题化合物 48。LC-MS (ESI): m/z 663.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.29 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.62 (br.s, 1H), 4.68 (br.s, 1H), 4.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.91 (m, 4H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 4H), 1.88 (d, J = 13.5 Hz, 6H), 1.70 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 35.95 (s, 1P)。

实施例 49: 化合物 49 的制备





化合物 49-1 的制备

将化合物 1-7 (1 g, 2.07 mmol) 溶解于 DMF (10 mL) 溶液中, 依次加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (190 mg, 0.21 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (240 mg, 0.42 mmol), 碳酸铯 (536 mg, 4.15 mmol), 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (493 mg, 2.49 mmol)。反应体系在 70°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (PE/EA=30%) 得到 560 mg 标题化合物 49-1。LC-MS (ESI): m/z 530.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 49-2 的制备

将化合物 49-1 (560 mg, 1.06 mmol) 溶解于盐酸甲醇 (4N, 3.0 mL, 12 mmol) 溶液中, 反应体系在室温下搅拌反应 3 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得 500 mg 标题化合物 49-2 粗产品。LC-MS (ESI): m/z 430.0 $[M+H]^+$ 。

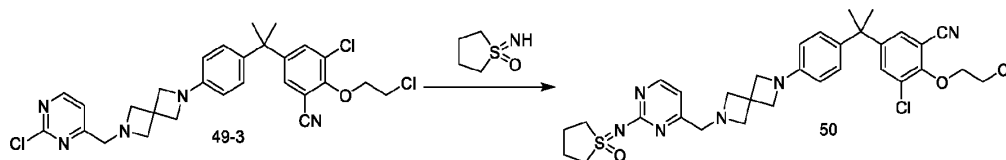
化合物 49-3 的制备

将化合物 49-2 (300 mg, 0.70 mmol) 溶解于乙腈 (10 mL) 中, 依次加化合物 2-氯-4-(氯甲基)嘧啶 (171 mg, 1.05 mmol), 碳酸铯 (682 mg, 2.10 mmol)。反应体系在 25°C 下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (PE:EA=70%) 得到 200 mg 标题化合物 49-3。LC-MS (ESI): m/z 556.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 49 的制备

将化合物 49-3 (100 mg, 0.18 mmol) 溶解于 DMF (5.0 mL) 溶液中, 依次加入二甲基氧化膦 (42 mg, 0.54 mmol), DIPEA (70 mg, 0.54 mmol), 三(二亚苄基-BASE 丙酮)二钯 (18 mg, 0.02 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (27 mg, 0.05 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 40%-60% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 6 mg 标题化合物 49。LC-MS (ESI): m/z 598.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 5.1, 3.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.93 (s, 2H), 3.87 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 4H), 1.89 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.61 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 36.12 (s, 1P)。

实施例 50: 化合物 50 的制备

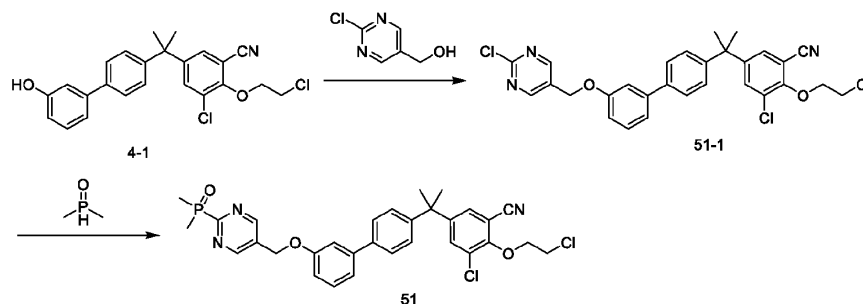


化合物 50 的制备

将化合物 49-3 (100 mg, 0.18 mmol) 溶解于 DMF (5 mL) 溶液中, 依次加入 1-氨基亚基四氢噻吩-1-氧化物 (42 mg, 0.54 mmol), DIPEA (70 mg, 0.54 mmol), 三(二亚苄基-BASE 丙酮)二钯 (18 mg, 0.02 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (27 mg, 0.05 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶

液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 40%-60% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 4.7 mg 标题化合物 **50**。LC-MS (ESI): m/z 639.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, *Chloroform-d*) δ 8.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.40 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.03 – 3.97 (m, 8H), 3.87 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 3.49 – 3.42 (m, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 4H), 1.61 (s, 6H)。

实施例 51: 化合物 51 的制备



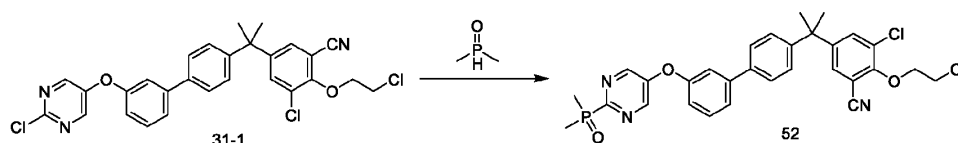
化合物 51-1 的制备

将化合物 **4-1** (250 mg, 0.59 mmol) 加入三口瓶中, 依次加入无水 DCM (10 mL), (2-氯嘧啶-5-基)甲醇 (110 mg, 0.76 mmol), N,N,N',N' -四甲基偶氮二甲酰胺 (202 mg, 1.17 mmol), 用氮气置换三次, 在 0°C 下加入三丁基膦 (237 mg, 1.17 mmol)。反应在 25°C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (20 mL), 用 DCM (20 mL) 萃取 2 次, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 0 - 30%) 分离纯化得到 150 mg 标题化合物 **51-1**, 收率 46%。LC-MS (ESI): 552.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 51 的制备

将化合物 **51-1** (100 mg, 0.18 mmol) 溶解于 DMF (2.0 mL) 溶液中, 依次加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (17 mg, 0.02 mmol), 4,5-双(二苄基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (21 mg, 0.04), DIEA (70 mg, 0.54 mmol), 二甲基氧化膦 (42 mg, 0.54 mmol)。反应体系在微波反应其中 120°C 搅拌反应 3 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 54 mg 标题化合物 **51**。LC-MS (ESI): m/z 594.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (s, 2H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.34 – 7.32 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.77 (d, $J = 13.7$ Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 34.04 (s, 1P)。

实施例 52: 化合物 52 的制备

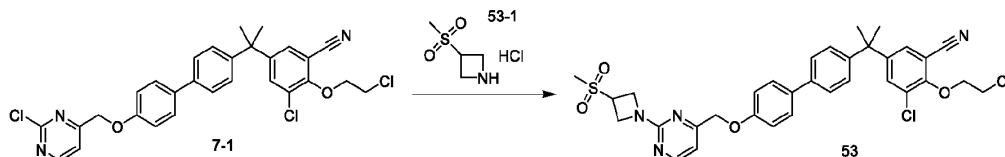


化合物 52 的制备

往微波管中加入化合物 **31-1** (30 mg, 0.06 mmol), 并溶解于二氧六环 (0.5 mL) 中, 依次加入二甲基氧化膦 (7 mg, 0.07 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (5 mg, 0.006 mmol), 4,5-双(二苄基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (6 mg, 0.01 mmol), N,N -二异丙基乙胺 (24 mg, 0.19 mmol)。反应液在氮气氛围下 120°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 反应液滤掉不溶物, 加入水 (5 mL) 后, 用乙酸乙酯 (5 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤 1 次, 经无水硫酸钠干燥后浓缩。粗品经柱层析纯化后 (二氯甲烷: 甲醇 = 10: 1) 纯化后, 再经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch

Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 10 mg 标题化合物 **52**。LC-MS (ESI): m/z 580.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 2H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.21 – 7.18 (m, 1H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.75 (d, $J = 13.8$ Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。

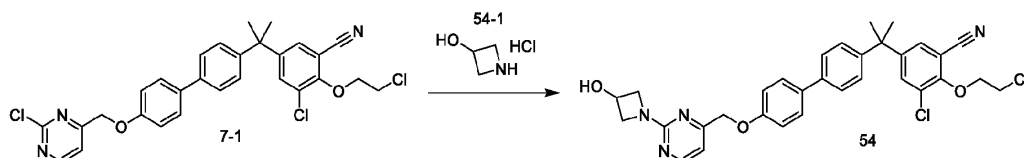
5 实施例 53: 化合物 53 的制备



化合物 53 的制备

将化合物 **7-1** (100 mg, 180.87 μ mol) 和化合物 **53-1** (34.15 mg, 198.96 μ mol) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 加入三乙胺 (54.91 mg, 542.62 μ mol, 75.68 μ L)。反应液氮气置换三次。微波 80°C 加热 2 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液经制备纯化 (制备方法: 色谱柱: Pntulips ZZ-C18 10 μ m 250 x20 mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水 (0.1% FA) -乙腈; 流动相乙腈比例 8 分钟内 50%-70%, 4 分钟内 70%-90%, 及 4 分钟内 95%-95%; 流速 30 mL/min) 得 40 mg 标题化合物 **53**。LC-MS (ESI): m/z 651.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.41 – 4.39 (m, 1H), 4.34 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.25 – 4.22 (m, 2H), 3.96 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

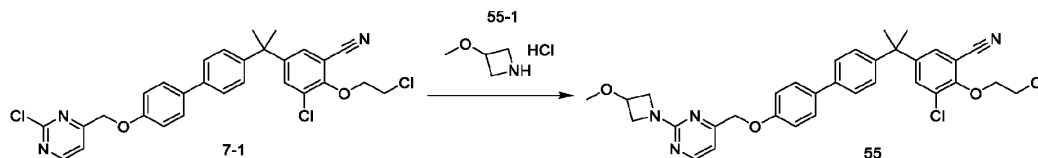
实施例 54: 化合物 54 的制备



化合物 54 的制备

将化合物 **7-1** (100 mg, 180.87 μ mol) 和化合物 **54-1** (21.80 mg, 198.96 μ mol) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 加入三乙胺 (54.91 mg, 542.62 μ mol, 75.68 μ L)。反应液用氮气置换三次。微波 80°C 加热 2 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液经制备纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate Polar-RP 250 × 30 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 乙腈在 8 分钟内 70%-90%; 流速: 50 mL/min) 后得 54.9 mg 标题化合物 **54**。LC-MS (ESI): m/z 589.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (d, $J = 5.0$, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.24 (dd, $J = 9.3, 6.6$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.79 (dd, $J = 9.6, 4.5$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 55: 化合物 55 的制备

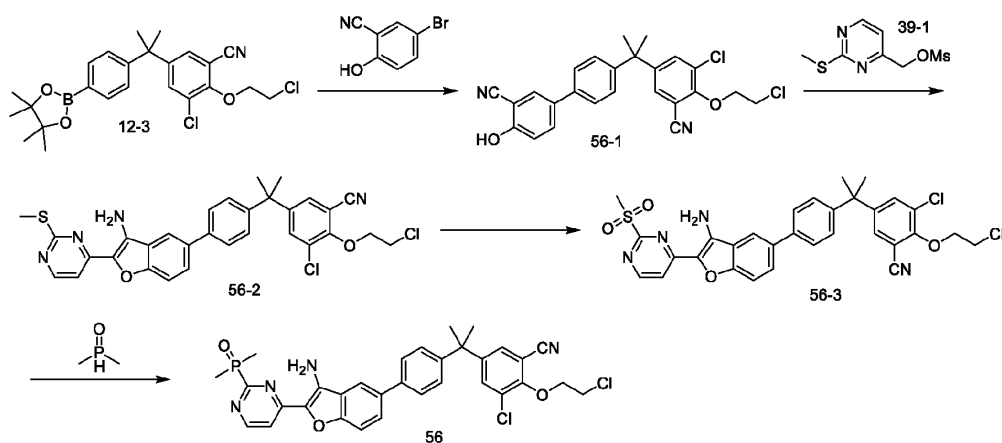


化合物 55 的制备

称化合物 **7-1** (100 mg, 180.87 μ mol) 和化合物 **55-1** (24.59 mg, 198.96 μ mol) 溶于乙腈 (3 mL) 中, 加入三乙胺 (54.91 mg, 542.62 μ mol, 75.68 μ L)。反应液 80°C 搅拌 3 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液经制备纯化 (流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate Polar-RP 250 ×

30 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 80%-95% 乙腈在 8 分钟内梯度洗脱; 流速: 50 mL/min) 后得 65.7 mg 标题化合物 **55**。LC-MS (ESI): m/z 603.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.34 – 4.29 (m, 1H), 4.25 – 4.21 (m, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 10.0, 3.9 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 56: 化合物 56 的制备



化合物 56-1 的制备

10 将化合物 **12-3** (1.30 g, 2.82 mmol), 5-溴-2-羟基苯甲腈 (0.73 g, 3.67 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (13 mL), 加入 1,1'-双(二苯基膦)二茂[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (210 mg, 0.28 mmol) 及碳酸钾水溶液 (2 mol/L, 4.20 mL, 7.80 mmol), 氩气置换四次, 加热升温至 110°C 搅拌 4 小时。待反应结束后, 冷却至室温, 用盐酸水溶液 (2.0 M) 调至酸性, 垫硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗。滤液合并, 用饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 所得残留物经柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 = 0 - 50%) 得到 1.0 g 标题化合物 **56-1**, 收率 72%。LC-MS (ESI): m/z $[M-H]^-$: 449.2。

化合物 56-2 的制备

15 将化合物 **56-1** (800 mg, 1.77 mmol)、化合物 **39-1** (456.18 mg, 1.95 mmol) 溶于乙腈 (16 mL) 中, 室温下加入碳酸铯 (1.15 g, 3.54 mmol), 加热至 80°C 搅拌 2 小时。LCMS 显示反应完全, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗。滤液合并, 减压蒸干, 所得残留物经柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 = 0 - 30%) 得到 800 mg 标题化合物 **56-2**, 收率 73.5%。LC-MS (ESI): m/z $[M+H]^+$: 589.1。

化合物 56-3 的制备

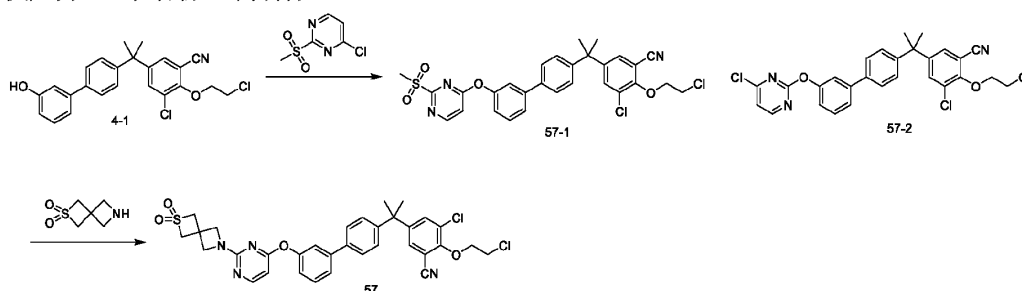
20 将化合物 **56-2** (188 mg, 0.32 mmol) 溶于丙酮 (4.0 mL), 室温下依次加入钨酸钠 (10 mg, 0.032 mmol)、双氧水 (218 mg, 1.92 mmol, 30%), 加热升温至 40°C 搅拌反应 16 小时。LCMS 检测显示反应完全。在 0°C 下, 加入亚硫酸钠水溶液 (30 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。有机相合并, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩得到 200 mg 标题化合物 **56-3** 粗品, 未经纯化, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z $[M+H]^+$: 620.8。

化合物 56 的制备

30 将化合物 **56-3** (200 mg, 0.32 mmol)、二甲基氧化膦 (125 mg, 1.60 mmol) 溶于乙腈 (4.0 mL) 中, 室温下加入碳酸钾 (177 mg, 1.28 mmol), 加热升温至 85°C 搅拌反应 2 小时。LCMS 检测约 2% 产物, 71% 原料, 补加 N,N-二甲基乙酰胺 (4.0 mL)。85°C 搅拌反应过夜。LCMS 检测反应完全。冷却至室温, 加入饱和食盐水 (30 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 有机相合并, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经柱层析 (甲醇/二氯甲烷 = 0 - 10%) 得到 120 mg 粗品, 经制备 (prep-HPLC (Waters 2767/Qda, Column: XBridge XBridge C18 19*250mm, 10 μ m; 流动相 A:

- 0.03%NH₃H₂O/H₂O, 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min; 梯度: 70%流动相 B 在 16 分钟内梯度洗脱; 目标化合物收集时段: 8.0-9.2 分钟) 纯化得到 18 mg 标题化合物 **56**。LC-MS (ESI): m/z 619.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 – 7.64 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 5.6, 3.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (s, 2H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.71 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 33.51 (s, 1P)。

实施例 57: 化合物 57 的制备



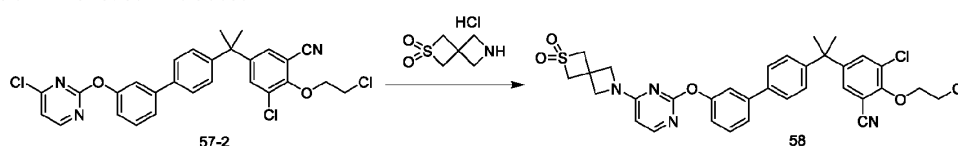
化合物 57-1 和 57-2 的制备

- 10 将化合物 **4-1** (255.80 mg, 0.60 mmol) 溶解于乙腈 (6 mL) 中, 依次加 4-氯-2-(甲基磺酰基)吡啶 (115.57 mg, 0.60 mmol), 碳酸钾 (165.85 mg, 1.20 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在 25°C 下搅拌反应 5 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (PE:EA = 30%) 得到 180 mg 标题化合物 **57-1**, LC-MS (ESI): m/z 582.2 [M+H]⁺ 和 100 mg 标题化合物 **57-2**, LC-MS (ESI): m/z 538.2 [M+H]⁺。

15 化合物 57 的制备

- 将化合物 **57-1** (30.5 mg, 52.43 μ mol) 溶解于 DMF (2 mL) 溶液中, 依次加入 Cs₂CO₃ (34.2 mg, 104.87 μ mol), 2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2,2-二氧化物盐酸盐 (10.59 mg, 57.68 μ mol), 反应体系在 25°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 5.5 mg 标题化合物 **57**。LC-MS (ESI): m/z 649.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.54 (m, 5H), 7.34 – 7.35 (m, 2H), 7.25 – 7.27 (m, 2H), 7.09 – 7.12 (m, 1H), 6.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.33 – 4.35 (m, 8H), 3.88 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.70 (s, 6H)。

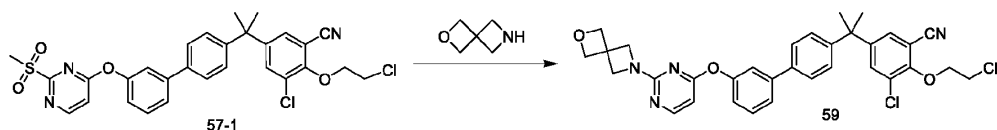
实施例 58: 化合物 58 的制备



25 化合物 58 的制备

- 将化合物 **57-2** (28.25 mg, 52.43 μ mol) 溶解于 DMF (2 mL) 溶液中, 依次加入 Cs₂CO₃ (34.17 mg, 104.87 μ mol), 2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2,2-二氧化物盐酸盐 (10.59 mg, 57.68 μ mol)。反应体系在 25°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 8 mg 标题化合物 **58**。LC-MS (ESI): m/z 649.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (br.s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.46 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.01 (br.s, 1H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.35 – 4.39 (m, 8H), 3.88 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H)。

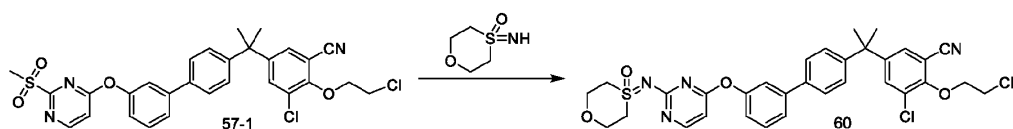
实施例 59: 化合物 59 的制备



化合物 59 的制备

将化合物 **57-1** (30.54 mg, 52.43 μmol) 溶解于 DMF (2 mL) 溶液中, 依次加入 Cs_2CO_3 (34.17 mg, 104.87 μmol), 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 (7.82 mg, 57.68 μmol)。反应体系在 25°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 7.5 mg 标题化合物 **59**。LC-MS (ESI): m/z 601.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 – 7.48 (m, 3H), 7.35 – 7.36 (m, 2H), 7.25 – 7.27 (m, 2H), 7.10 – 7.13 (m, 1H), 6.09 (d, J = 5.6, 1H), 4.82 (s, 4H), 4.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.27 (s, 4H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.70 (s, 6H)。

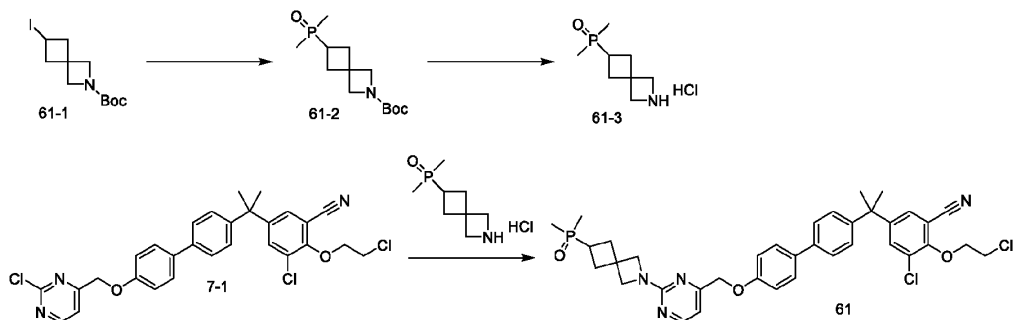
实施例 60: 化合物 60 的制备



化合物 60 的制备

将化合物 **57-1** (58.3 mg, 100.09 μmol) 溶解于乙腈 (2 mL) 溶液中, 依次加入 Cs_2CO_3 (65.22 mg, 200.17 μmol), 1,4-氧硫杂环己烷亚磺酰亚胺 (27.06 mg, 200.17 μmol)。反应体系在微波中 120°C 下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 3.5 mg 标题化合物 **60**。LC-MS (ESI): m/z 637.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 3H), 7.36 – 7.35 (m, 2H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 7.13 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 4H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.55 – 3.48 (m, 2H), 3.23 – 3.13 (m, 2H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 61: 化合物 61 的制备



化合物 61-2 的制备

氮气保护下, 将二甲基氧化膦 (966 mg, 12.38 mmol) 溶解于 THF (20 mL) 中, 于 0°C 下滴加 NaHMDS (2 M, 12.38 mmol, 6.2 mL), 缓慢升温至室温并搅拌 1 小时。体系降温至 0°C 后, 滴加 **61-1** (2 g, 6.19 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液, 缓慢升温至室温并搅拌 48 小时。体系直接旋干, 加入乙酸乙酯 (20 mL) 并搅拌 1 小时, 过滤, 滤液旋干, 粗品经柱层析 (EA/PE = 0 - 10%) 即得到 580 mg 目标化合物 **61-2**, 收率 34%。LC-MS (ESI): m/z 218.2 $[\text{M}-56+\text{H}]^+$ 。

化合物 61-3 的制备

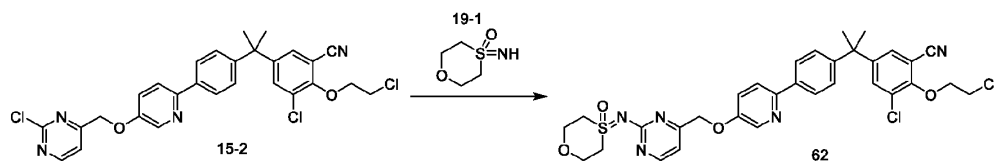
0°C 下, 将化合物 **61-2** (200 mg, 731.78 μmol) 溶解于 DCM (4 mL) 中, 缓慢滴加 HCl 的 1,4-二氧六环 (1 mL, 4 M) 溶液。搅拌 2 小时。弃去上清液, 旋干即得到 100 mg 目标化合物 **61-3**, 收率 78%。未

经纯化，直接用于下一步反应。

化合物 61 的制备

在反应瓶中加入化合物 **7-1** (100 mg, 180.87 μmol) 并加入乙腈 (1 mL)，室温下加入 **61-3** (47 mg, 271.31 μmol)，DIPEA (1 mL)，微波 80°C 下反应 2 小时。LCMS 监测反应完全，将反应液冷却至室温，加水 (30 mL)，用 EA (30 mL) 萃取三次。有机相合并，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压蒸干，所得粗品经制备液相纯化 (制备方法：流动相：A: 0.1% 甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm；柱温：25°C；梯度：10%-60% 乙腈在 30 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min)，得 50 mg 标题化合物 **61**。LC-MS (ESI): m/z 689.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.98 – 3.94 (m, 4H), 2.49 – 2.33 (m, 5H), 1.68 (s, 6H), 1.29 (d, J = 12.8 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 41.04 (s, 1P)。

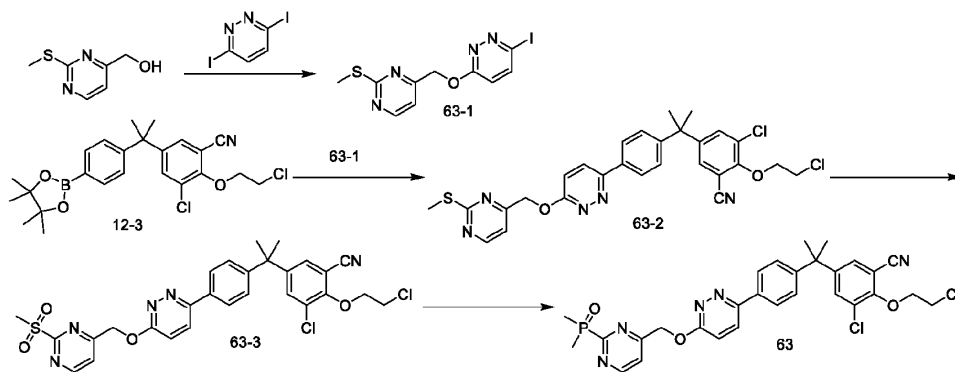
实施例 62：化合物 62 的制备



化合物 62 的制备

将化合物 **15-2** (100 mg, 180.55 μmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (1 mL) 溶液中，依次加入 **19-1** (36.61 mg, 270.82 μmol)， $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16.53 mg, 18.05 μmol)，DIEA (24 mg, 0.07 mmol)，Xantphos (20.89 mg, 36.11 μmol)，氮气置换三次，在 100°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后，滤除不溶性固体，滤液加水 (10 mL)，乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水 (10 mL) 洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经柱层析纯化 (石油醚：乙酸乙酯 = 1:1) 得到粗产品，粗产品再经制备分离纯化 (制备方法：流动相：A: 0.1% 甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm；柱温：25°C；梯度：45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min) 得到 30 mg 标题化合物 **62**。LC-MS (ESI): m/z 652.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.10 – 4.04 (m, 2H), 3.95 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.93 – 3.89 (m, 2H), 3.81 – 3.76 (m, 2H), 3.60 – 3.54 (m, 2H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 63：化合物 63 的制备



化合物 63-1 的制备

将化合物 (2-(甲硫基)嘧啶-4-基) 甲醇 (800 mg, 5.12 mmol) 和 3,6-二碘吡啶 (1.7 g, 5.12 mmol) 溶解于无水四氢呋喃 (10 mL) 中，将反应体系冷却到 0°C，分批加入钠氢 (410 mg, 10.24 mmol)。完毕，反应体系在 25°C 下搅拌反应 5 小时。反应结束后，加饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 淬灭反应体系，乙酸乙酯 (30 mL) 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液浓缩得

粗产品，经层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 20%) 得到 550 mg 标题化合物 **63-1**，收率 29.8%。LC-MS (ESI): m/z 361.0 [M+H]⁺。

化合物 63-2 的制备

将化合物 **63-1** (200 mg, 0.555 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (3 mL) 中, 依次加化合物 **12-3** (255 mg, 0.555 mmol), 碳酸钾 (230 mg, 1.67 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40 mg, 0.055 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在 90℃ 下搅拌反应 5 小时。反应结束后, 加水 (30 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 20%) 得到 200 mg 标题化合物 **63-2**, 收率 63%。LC-MS (ESI): m/z 566.2 [M+H]⁺。

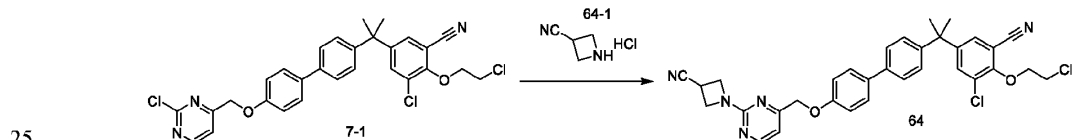
化合物 63-3 的制备

10 将化合物 **63-2** (119 mg, 0.211 mmol) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 室温下分批加间氯过氧苯甲酸 (108 mg, 0.633 mmol)。反应体系在室温下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加饱和亚硫酸钠水溶液 (10 mL) 淬灭反应体系, 用二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 60%) 得到 80 mg 标题化合物 **63-3**, 收率 63%。LC-MS (ESI): m/z 598.2 $[M+H]^+$ 。

15 化合物 63 的制备

将化合物 **63-3** (35 mg, 0.035 mmol) 溶解于乙腈 (2 mL) 溶液中, 依次加入碳酸钾 (15 mg, 0.105 mmol), 二甲基氧化膦 (8 mg, 0.105 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 5 mg 标题化合物 **63**。LC-MS (ESI): m/z 596.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.86 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 13.5 Hz, 6H), 1.70 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 35.44。

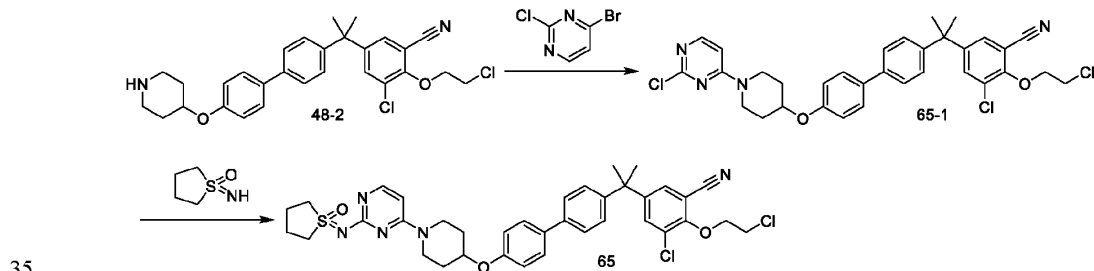
实施例 64: 化合物 64 的制备



化合物 64 的制备

称取化合物 **7-1** (100 mg, 180.87 μmol) 和化合物 **64-1** (23.59 mg, 198.96 μmol), 溶于乙腈 (2 mL) 中, 加入三乙胺 (54.91 mg, 542.62 μmol , 75.68 μL)。反应液用氮气置换三次。微波 80 $^{\circ}\text{C}$ 加热 2 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液经制备纯化后得 60.5 mg 标题化合物 **64**。LC-MS (ESI): m/z 598.2 [M+H] $^{+}$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.19 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 65: 化合物 65 的制备

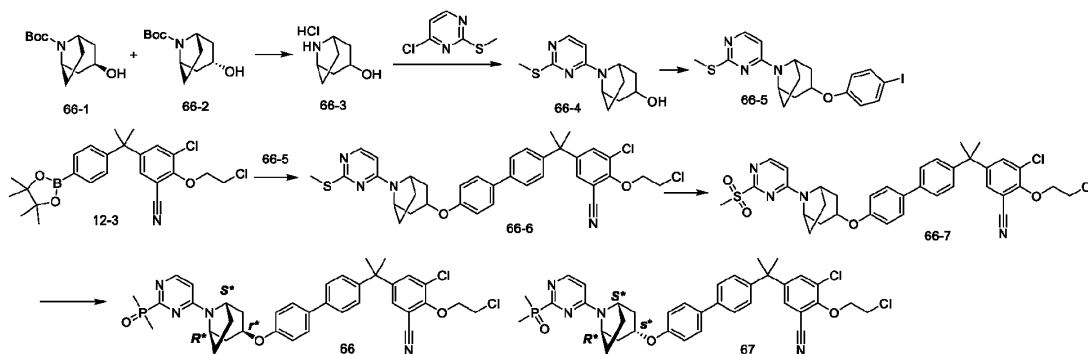


化合物 65-1 的制备

将化合物 **48-2** (200 mg, 0.39 mmol) 溶解于甲醇 (10 mL) 中, 依次加化合物 2-氯-4-溴嘧啶 (90 mg, 0.47 mmol), 三乙胺 (79 mg, 0.78 mmol)。反应体系在 25°C 下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次。有机相合并, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (PE:EA = 60%) 得到 200 mg 标题化合物 **65-1**。LC-MS (ESI): m/z 621.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 65 的制备

将化合物 **65-1** (100 mg, 0.16 mmol) 溶解于 DMF (5 mL) 溶液中, 依次加入 1-亚氨基-1-氧代硫杂环戊烷 (57 mg, 0.48 mmol), DIPEA (62 mg, 0.48 mmol), 三(二亚苄-BASE 丙酮)二钯 (18 mg, 0.02 mmol), 4,5-双(二苄基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (27 mg, 0.05 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。有机相合并, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 40%-60% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 23.6 mg 标题化合物 **65**。LC-MS (ESI): m/z 704.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.04 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 5H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.20 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.68 – 4.63 (m, 1H), 4.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.94 – 3.84 (m, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.83 – 3.66 (m, 4H), 3.42 – 3.30 (m, 2H), 2.37 – 2.22 (m, 4H), 2.04 – 1.89 (m, 4H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 66 和实施例 67: 化合物 66 和 67 的制备**化合物 66-3 的制备**

氮气保护下, 0°C 下, 将化合物 **66-1** (0.5 g, 2.20 mmol) 和化合物 **66-2** (0.5 g, 2.20 mmol) 溶解于 DCM (10 mL) 中, 缓慢滴加 HCl 的 1,4-二氧六环溶液 (5 mL, 4 M)。0°C 下搅拌 2 小时。弃去上清液, 旋干, 得到 560 mg 标题化合物 **66-3** 粗品, 直接用于下一步反应。

化合物 66-4 的制备

将化合物 **66-3** (705.98 mg, 4.40 mmol), 4-氯-2-(甲硫基)嘧啶 (560 mg, 4.40 mmol), 三乙胺 (4.45 g, 43.95 mmol, 6.13 mL) 和乙腈 (10 mL) 加入到反应瓶中, 80°C 下搅拌 16 小时。反应液旋干, 粗品经柱层析纯化 EA/PE = 100% 即得到 800 mg 标题化合物 **66-4**, 收率 72%。LC-MS (ESI): m/z 252.2。

化合物 66-5 的制备

将化合物 4-碘苯酚 (500 mg, 2.27 mmol), 化合物 **66-4** (571 mg, 2.27 mmol), CMBP (氰基亚甲基三正丁基膦, 1.1 g, 4.55 mmol), 甲苯 (5 mL) 加入到反应瓶中, 氮气保护下, 110°C 搅拌 2 小时。反应液旋干, 粗品柱层析纯化 (EA/PE = 50%), 得到 900 mg 标题化合物 **66-5**, 收率 87%。LC-MS (ESI): m/z 454.0。

化合物 66-6 的制备

将气保护下, 将化合物 **66-5** (500 mg, 1.10 mmol), 化合物 **12-3** (507.57 mg, 1.10 mmol), K₂CO₃ (457.29 mg, 3.31 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (161.40 mg, 220.59 μ mol), 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 加入到反应

瓶中，100°C 搅拌 16 小时。旋干，粗品经柱层析纯化（EA/PE = 100%），得到 350 mg 标题化合物 **66-6**，收率 48%。LC-MS (ESI): m/z 659.5。

化合物 66-7 的制备

将化合物 **66-6** (350 mg, 530.57 μmol) 溶解于 DCM (3 mL) 中，氮气保护下，于 0°C 分批加入 *m*-CPBA (274.7 mg, 1.59 mmol)，室温反应 2 小时。向体系加入饱和硫代硫酸钠水溶液 (5 mL) 淬灭反应，DCM (5 mL) 萃取 3 次。合并有机相，有机相用饱和碳酸钠水溶液 (5 mL) 洗涤 3 次，无水硫酸钠干燥，旋干，得到 300 mg 标题化合物 **66-7** 粗品，收率 81%。LC-MS (ESI): m/z 691.3。

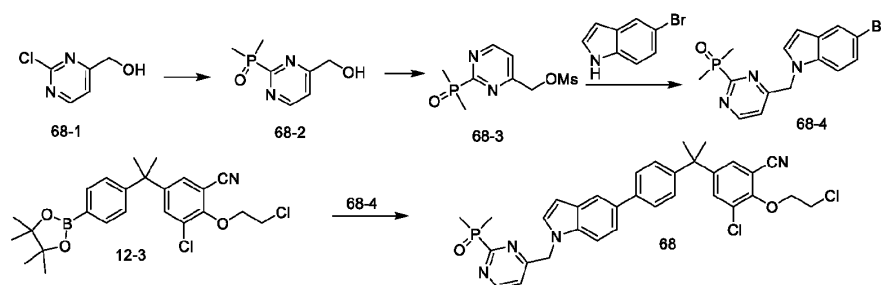
化合物 66 和化合物 67 的制备

将化合物 **66-7** (300 mg, 433.74 μmol)， Cs_2CO_3 (424 mg, 1.30 mmol)，二甲基氧化膦 (80.74 mg, 1.30 mmol)，乙腈 (3 mL) 加入到反应瓶中，80°C 搅拌 2 小时。过滤旋干，所得粗品经制备液相纯化（制备方法：流动相：A: 0.1% 甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm；柱温：25°C；梯度：10%-70% 乙腈在 30 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min），得 20 mg 标题化合物 **66**，和 20 mg 标题化合物 **67**。

化合物 66：HPLC 分析方法（色谱柱：Agilent ZORBAX Extend-C18 4.6*150mm, 3.5 μm ；柱温：30°C；流动相：水 (0.1 mL/1 L 三氟乙酸)-乙腈 (0.4 mL/4 L 三氟乙酸)；流动相乙腈在 8 分钟内含量 5% 逐渐升至 95%，并保持乙腈相 95% 含量冲柱 7 分钟；流速：1 mL/min)，保留时间 $RT=8.194$ min。LC-MS (ESI): m/z 689.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.88 (dd, $J=6.2, 3.2$ Hz, 1H), 5.09–4.96 (m, 1H), 4.92 (brs, 1H), 4.55 (brs, 1H), 4.42 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.24–2.13 (m, 2H), 2.02 (brs 4H), 1.68 (d, $J=13.5$ Hz, 6H), 1.67 (s, 6H), 1.62–1.46 (m, 2H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 33.95(s, 1P)。

化合物 67：HPLC 分析方法（色谱柱：Agilent ZORBAX Extend-C18 4.6*150mm, 3.5 μm ；柱温：30°C；流动相：水 (含 0.1 mL/1 L 三氟乙酸)-乙腈 (含 0.4 mL/4 L 三氟乙酸)；流动相乙腈在 8 分钟内含量 5% 逐渐升至 95%，并保持乙腈相 95% 含量冲柱 7 分钟；流速：1 mL/min)，保留时间 $RT=8.522$ min。LC-MS (ESI): m/z 689.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.84 (dd, $J=6.2, 3.2$ Hz, 1H), 4.83 (brs, 1H), 4.70 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.50 (brs, 1H), 4.42 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.23 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.10–1.97 (m, 4H), 1.94 (d, $J=14.8$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.67 (d, $J=13.6$ Hz, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 33.67(s, 1P)。

30 实施例 68：化合物 68 的制备



化合物 68-2 的制备

氮气保护下，将化合物 **68-1** (100 mg, 691.76 μmol)，二甲基氧化膦 (80.99 mg, 1.04 mmol)，DIEA (268 mg, 2.08 mmol, 361.48 μL)，Xtantphos (80.05 mg, 138.35 μmol)， $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (63.35 mg, 69.18 μmol) 和 DMF (2 mL) 加入到微波管中，140°C 搅拌 2 小时。过滤，滤液旋干，粗品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0 - 20%），得到 100 mg 标题化合物 **68-2**，收率 77%。LC-MS (ESI): m/z 187.2。

化合物 68-3 的制备

氮气保护下，将化合物 **68-2** (500 mg, 2.69 mmol)，三乙胺 (543.6 mg, 5.37 mmol, 749.28 μL) 溶解

于 DCM (11 mL) 中, 0°C 下滴加甲磺酰氯 (369.23 mg, 3.22 mmol), 搅拌 2 小时后。待反应结束后, 加水 (10 mL) 淬灭反应, DCM (10 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 旋干, 柱层析 (EA/PE=0-15%) 纯化, 得到 660 mg 标题化合物 **68-3**, 收率 92%。LC-MS (ESI): m/z 265.0。

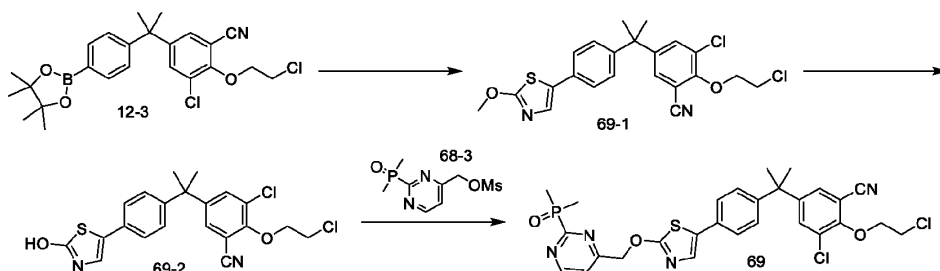
化合物 68-4 的制备

- 5 将化合物 5-溴吡啶 (323.48 mg, 1.22 mmol), DMF (4 mL) 加入到反应瓶中, 0°C 下加入 NaH (53.04 mg, 1.33 mmol, 60% purity)。搅拌 20 分钟后, 滴加化合物 **68-3** (200 mg, 1.02 mmol) 的 DMF (1 mL) 溶液。0°C 下搅拌 2 小时。加水 (10 mL) 淬灭反应, DCM (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 旋干, 粗品经柱层析纯化 (MeOH/DCM=0-5%), 得到 90 mg 标题化合物 **68-4**, 收率 24%。LC-MS (ESI): m/z 364.0。

化合物 68 的制备

- 10 氮气保护下, 将化合物 **12-3** (101 mg, 219.67 μ mol), 化合物 **68-4** (80 mg, 219.67 μ mol), K_2CO_3 (91.1 mg, 659.02 μ mol), $Pd(dppf)Cl_2$ (32 mg, 43.93 μ mol), 1,4-二氧六环 (0.5 mL) 和 H_2O (0.2 mL) 加入到反应瓶中, 100°C 搅拌 16 小时。过滤旋干, 所得粗品经制备液相纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 5%-75% 乙腈在 30 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min), 得 20 mg 标题化合物 **68**。LC-MS (ESI): m/z 617.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 5.2, 3.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $DMSO-d_6$) δ 34.20 (s, 1P)。

- 20 **实施例 69: 化合物 69 的制备**



化合物 69-1 的制备

- 将化合物 **12-3** (500 mg, 1.09 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (5.0 mL) 和水 (2.0 mL) 溶液中, 依次加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (199 mg, 0.21 mmol), 5-溴-2-甲氧基嘧啶 (317 mg, 1.63 mmol), 碳酸钾 (300 mg, 2.18 mmol)。反应体系在 100°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经层析柱纯化 (EA/PE = 0-30%) 得到 300 mg 标题化合物 **69-1**。LC-MS (ESI): m/z 447.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 69-2 的制备

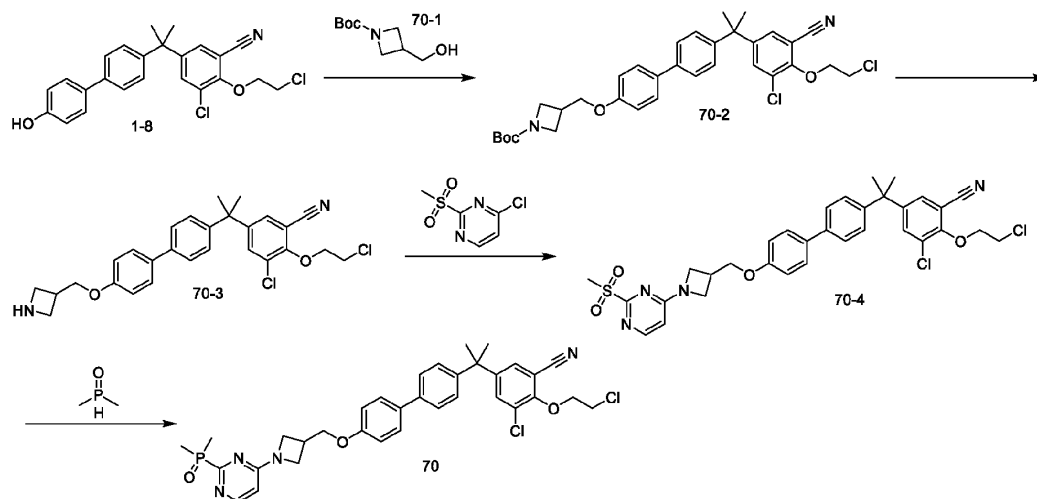
- 30 将化合物 **69-1** (300 mg, 0.67 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (3 mL) 溶液中, 将反应液降温至 0°C, 加入盐酸二氧六环 (4 mol/L, 1.7 mL, 6.70 mmol)。反应体系在室温下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经层析柱纯化 (EA/PE=0-50%) 得到 100 mg 标题化合物 **69-2**。LC-MS (ESI): m/z 433.0 $[M+H]^+$ 。

- 35 **化合物 69 的制备**

将化合物 **69-2** (100 mg, 0.23 mmol) 溶解于乙腈 (5 mL) 溶液中, 依次加入 **68-3** (73 mg, 0.28 mmol) 和碳酸铯 (150 mg, 0.46 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗

产品。经制备分离纯化（制备方法：流动相：A: 0.1%甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温：25°C；梯度：45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得到 3 mg 标题化合物 **69**。LC-MS (ESI): m/z 601.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 5.3, 3.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.41 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.65 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.31 (s, 1P)。

实施例 70：化合物 70 的制备



化合物 70-2 的制备

- 10 称化合物 **1-8** (500 mg, 1.17 mmol) 和化合物 **70-1** (241.55 mg, 1.29 mmol) 于 30 mL 微波管中，加入 CMBP (566 mg, 2.35 mmol) 和甲苯 (10 mL)。氮气置换三次。反应液 100°C 加热 2 小时。LCMS 显示原料消失，有产物生成。反应液旋干，经柱层析 (EtOAc/PE = 0 - 5%) 纯化得 600 mg 标题化合物 **70-2**，收率 85.9%。LC-MS (ESI): m/z 539.2 $[M-56+H]^+$ 。

化合物 70-3 的制备

- 15 0°C 下，称取化合物 **70-2** (600 mg, 1.01 mmol) 溶于 DCM (5 mL) 中，滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4 M, 10.07 mmol, 2.5 mL)。反应液室温下搅拌 3h。LCMS 显示原料消失，有产物生成。反应液倒入饱和 Na₂CO₃ 溶液 (50 mL) 中，有机相用 DCM (30 mL*3) 萃取三次，饱和食盐水 (30 mL) 洗涤三次，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，减压旋干，得 400 mg 标题化合物 **70-3**，收率 80.1%。无需纯化，直接用于下一步。LC-MS (ESI): m/z 495.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 70-4 的制备

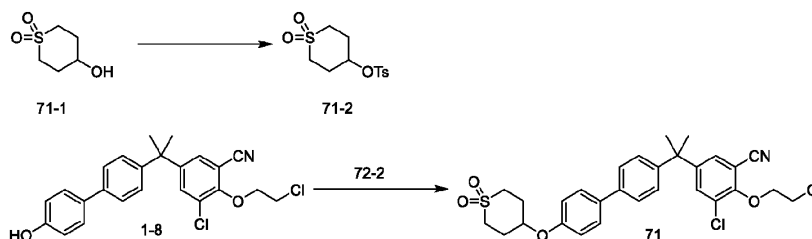
20 称化合物 **70-3** (400 mg, 807.36 μ mol) 和 4-氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶 (233.3 mg, 1.21 mmol) 溶于 DCM (10 mL) 中，加入 DIPEA (208.7 mg, 1.61 mmol, 281.26 μ L)。反应液 0°C 下搅拌 2 小时。LCMS 显示原料消失，有产物生成。将反应液旋干，经柱层析纯化 (EtOAc/PE = 0 - 50%) 得 300 mg 标题化合物 **70-4**，收率 57%。LC-MS (ESI): m/z 651.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 70 的制备

- 25 称化合物 **70-4** (300 mg, 460.40 μ mol) 和二甲基氧化膦 (359.4 mg, 4.60 mmol) 溶于 CH₃CN (8 mL) 中，加入 Cs₂CO₃ (450 mg, 1.38 mmol)。反应液 80°C 搅拌 2 小时。LCMS 显示原料消失，有产物生成。反应液过滤，滤液倒入水中 (20 mL)，用乙酸乙酯 (25 mL) 萃取三次。有机相合并，水洗，饱和食盐水 (25 mL) 洗三次，无水硫酸钠干燥后过滤旋干。所得残余物经制备纯化（制备方法：流动相：A: 0.1%甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温：25°C；梯度：55%-75% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得 58 mg 标题化合物 **70**。LC-MS (ESI): m/z 649.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (dd, J = 6.0, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J =

8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.50 (dd, $J = 6.0, 3.2$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.29 – 4.19 (m, 4H), 3.95 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.94 – 3.90 (m, 2H), 3.28 – 3.17 (m, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.65 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 33.36 (s, 1P)。

实施例 71：化合物 71 的制备



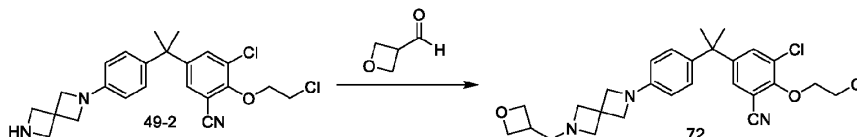
化合物 71-2 的制备

将化合物 71-1 (100 mg, 0.67 mmol), 溶解于二氯甲烷 (2 mL) 中, 依次加 4-甲基苯磺酰氯 (140 mg, 0.74 mmol), DMAP (8.2 mg, 0.07 mmol)。降温至 0°C, 滴加三乙胺 (203 mg, 2.01 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌反应 4 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 30%) 得到 120 mg 标题化合物 71-2。

化合物 71 的制备

将化合物 71-2 (100 mg, 0.23 mmol) 溶解于 DMF (2 mL) 溶液中, 依次加 1-8 (79 mg, 0.26 mmol), 碳酸铯 (153 mg, 0.47 mmol)。反应体系在 90°C 下搅拌反应 4 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 11 mg 标题化合物 71。LC-MS (ESI): m/z 558.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 – 7.69 (m, 2H), 7.65 – 7.55 (m, 4H), 7.31 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.80 – 4.73 (m, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 2H), 4.01 – 3.92 (m, 2H), 3.24 – 3.17 (m, 4H), 2.22 (dt, $J = 14.1, 8.0$ Hz, 4H), 1.69 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。

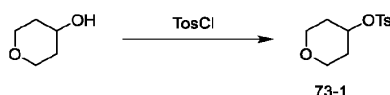
实施例 72：化合物 72 的制备

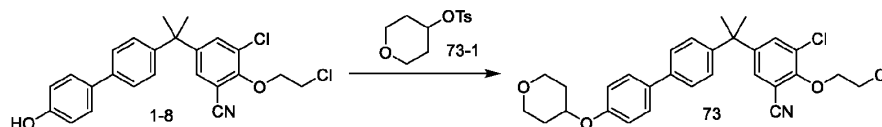


化合物 72 的制备

将化合物 49-2 (100 mg, 0.23 mmol) 溶解于二氯甲烷 (3 mL) 中, 依次加氧杂环丁烷-3-甲醛 (86 mg, 0.93 mmol), 三乙胺 (118 mg, 1.16 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌反应 0.5 小时。加入醋酸硼氢化钠 (246 mg, 1.16 mmol), 继续搅拌 3 小时, 反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 41 mg 标题化合物 72。LC-MS (ESI): m/z 500.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.46 – 4.37 (m, 4H), 4.11 (brs, 4H), 4.03 (s, 4H), 3.87 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.38 – 3.21 (m, 3H), 1.61 (s, 6H)。

实施例 73：化合物 73 的制备





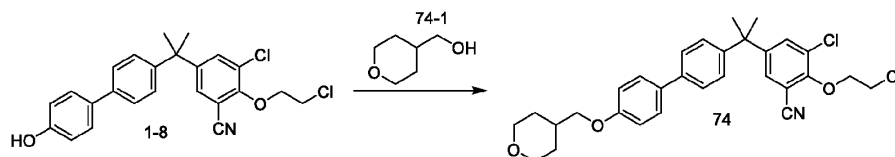
化合物 73-1 的制备

将化合物 4-羟基吡喃 (200 mg, 1.96 mmol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL) 中, 依次加入对甲基苯磺酰氯 (411 mg, 2.15 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (24 mg, 0.20 mmol)。降温至 0°C, 滴加三乙胺 (595 mg, 5.87 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。有机相合并, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (PE:EA = 30%) 得到 380 mg 标题化合物 73-1。

化合物 73 的制备

将化合物 1-8 (150 mg, 0.35 mmol) 溶解于二甲基亚砜 (2.0 mL) 中, 依次加化合物 73-1 (99 mg, 0.39 mmol), 碳酸铯 (230 mg, 0.70 mmol), 反应体系在 60°C 下搅拌反应 12 小时。反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 41 mg 标题化合物 73。LC-MS (ESI): m/z 510.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.54 – 7.49 (m, 3H), 7.49 – 7.46 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 20.6, 2.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.3, 3.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.12 – 2.01 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.70 (s, 6H)。

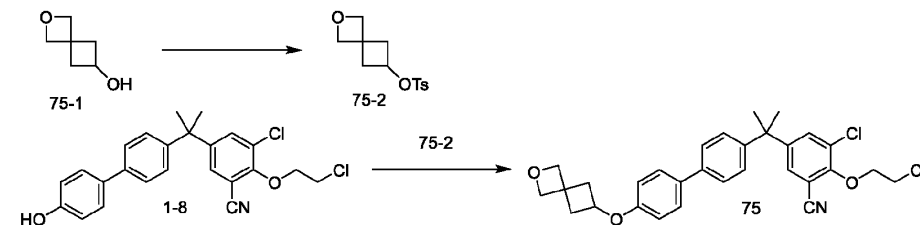
实施例 74: 化合物 74 的制备



化合物 74 的制备

将化合物 1-8 (100 mg, 0.23 mmol) 溶解于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 依次加(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇 (30 mg, 0.26 mmol), 三苯基磷 (123 mg, 0.47 mmol), 氮气置换三次, 降温至 0°C, 滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (95 mg, 0.47 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 往反应液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。有机相合并, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 2 mg 标题化合物 74。LC-MS (ESI): m/z 524.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.53 – 7.46 (m, 5H), 7.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.03 (dd, J = 11.2, 3.4 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.46 (td, J = 11.9, 2.0 Hz, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.78 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.49 (m, 2H)。

实施例 75: 化合物 75 的制备



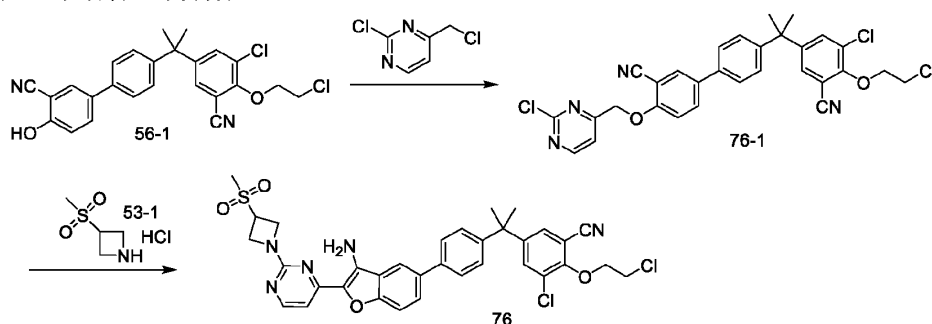
化合物 75-2 的制备

将化合物 75-1 (130 mg, 1.14 mmol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL) 中, 依次加入对甲基苯磺酰氯 (191 mg, 1.14 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (14 mg, 0.11 mmol)。降温至 0°C, 滴加三乙胺 (345 mg, 3.41 mmol), 反应

体系在 25°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后，加水（10 mL），二氯甲烷（20 mL）萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水（20 mL）洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液浓缩得粗产品，经层析柱纯化（EA/PE = 0 - 30%）得到 235 mg 标题化合物 **75-2**。LC-MS (ESI): m/z 286.2 $[M+H_2O]^+$ 。

化合物 75 的制备

- 5 将化合物 **1-8**（100 mg, 0.23 mmol）溶解于二甲基亚砜（2 mL）中，依次加化合物 **75-2**（69 mg, 0.26 mmol），碳酸铯（153 mg, 0.47 mmol），反应体系在 60°C 下搅拌反应 12 小时。反应液经制备分离纯化（制备方法：流动相：A: 0.1% 甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温：25°C；梯度：45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得到 8 mg 标题化合物 **4**。LC-MS (ESI): m/z 544.2 $[M+Na]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.52 – 7.44 (m, 5H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.59 – 4.52 (m, 1H), 4.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.90 – 2.79 (m, 2H), 2.43 – 2.35 (m, 2H), 1.69 (s, 6H)。
- 10 实施例 76：化合物 76 的制备

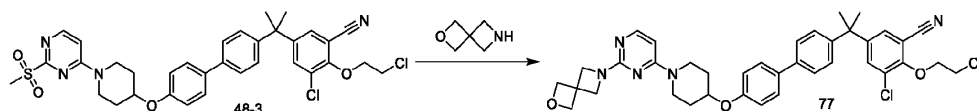


化合物 76-1 的制备

- 15 称化合物 **56-1**（250 mg, 553.90 μ mol）和化合物 2-氯-4-(氯甲基)嘧啶（99.3 mg, 609.29 μ mol）溶于 CH₃CN（5 mL）中，加入 K₂CO₃（229.7 mg, 1.66 mmol）。反应液 85°C 搅拌 2 小时。LCMS 显示原料消失，有产物生成。反应液直接用于下一步，无需后处理和纯化。LC-MS (ESI): m/z 577.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 76 的制备

- 往上述反应液中加入化合物 **53-1**（114.1 mg, 664.49 μ mol），三乙胺（112.1 mg, 1.11 mmol, 154.47 μ L）。反应液 80°C 搅拌 12 小时。LCMS 显示原料消失，有产物生成。反应液过滤后经制备纯化（制备方法：流动相：A: 0.1% 甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温：25°C；梯度：45%-75% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得 96.7 mg 标题化合物 **76**。LC-MS (ESI): m/z 676.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.44 – 4.37 (m, 3H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.34 – 4.26 (m, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.71 (s, 6H)。
- 25 实施例 77：化合物 77 的制备

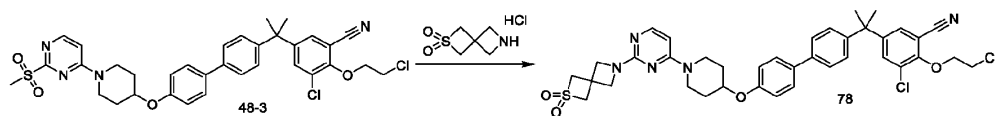


化合物 77 的制备

- 30 将化合物 **48-3**（100 mg, 0.15 mmol）溶解于乙腈（5 mL）溶液中，依次加入 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷（45 mg, 0.45 mmol），碳酸钾（62 mg, 0.45 mmol）。反应体系在 80°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后，滤除不溶性固体，滤液加水（10 mL），二氯甲烷（20 mL）萃取 3 次。有机相合并，饱和食盐水（20 mL）洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液浓缩得粗产品，经制备分离纯化（制备方法：流动相：A: 0.1% 甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温：25°C；梯度：45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得到 34.3 mg 标题化合物 **77**。LC-MS (ESI): m/z 684.2 $[M+H]^+$ 。¹H
- 35

NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.83 (s, 4H), 4.68 – 4.58 (m, 1H), 4.43 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.28 (s, 4H), 3.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.87 – 3.82 (m, 2H), 3.70 – 3.59 (m, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.70 (s, 6H)。

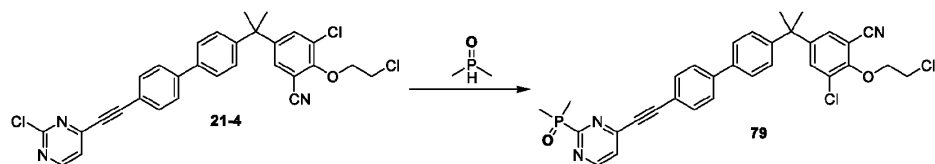
5 实施例 78：化合物 78 的制备



化合物 78 的制备

将化合物 48-3 (100 mg, 0.15 mmol) 溶解于乙腈 (5 mL) 溶液中, 依次加入 2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2,2-二氧化物盐酸盐 (66 mg, 0.45 mmol), 碳酸钾 (62 mg, 0.45 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 27.2 mg 标题化合物 78。LC-MS (ESI): m/z 732.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.93 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.03 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.66 – 4.57 (m, 1H), 4.43 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.35 (s, 4H), 4.31 (s, 4H), 3.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.87 – 3.80 (m, 2H), 3.68 – 3.57 (m, 2H), 2.04 – 1.93 (m, 2H), 1.93 – 1.81 (m, 2H), 1.70 (s, 6H)。

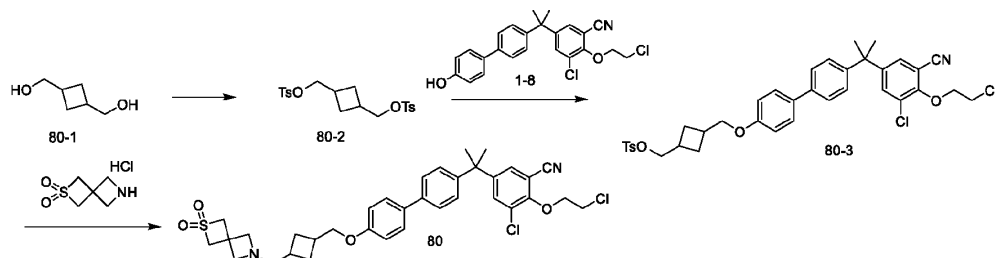
实施例 79：化合物 79 的制备



20 化合物 79 的制备

将化合物 21-4 (30 mg, 54.86 μ mol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中, 依次加入 二甲基氧化膦 (6.4 mg, 82.29 μ mol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (14.2 mg, 109.71 μ mol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (2 mg, 2.74 μ mol) 和 4,5-双二苄基膦-9,9-二甲氧杂蒽 (1.6 mg, 2.74 μ mol)。用氮气置换三次, 反应体系在 120°C 下微波搅拌反应 2 小时。反应结束后, 反应体系过滤, 滤液加水 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次。有机相合并, 干燥浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-45% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 4.4 mg 标题化合物 79。LC-MS (ESI): m/z 588.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.19 (s, 2H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.43 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.79 (d, $J = 13.8$ Hz, 6H), 1.70 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.43。

30 实施例 80：化合物 80 的制备



化合物 80-2 的制备

将化合物 **80-1** (250 mg, 2.15 mmol) 溶于二氯甲烷 (12 mL) 中, 室温下分别加入三乙胺 (653.4 mg, 6.46 mmol, 0.9 mL) 和 DMAP (52.6 mg, 430.45 μ mol), 缓慢加入对甲苯磺酰氯 (902.70 mg, 4.73 mmol), 室温下搅拌过夜。待反应结束, 向反应混合物中加入二氯甲烷稀释, 加入硅胶, 浓缩, 用自动过柱机 (EA/PE = 0~30%) 纯化得到 683 mg 标题化合物 **80-2**, 产率 74.8%。LC-MS (ESI): m/z 442.2 $[M+18]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.80–7.74 (m, 4H), 7.38–7.32 (m, 4H), 3.98 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.59–2.47 (m, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.09–2.01 (m, 1H), 1.83 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.53–1.42 (m, 1H)。

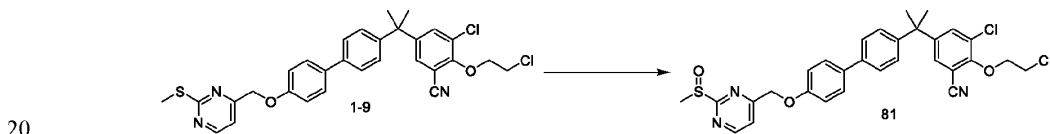
化合物 80-3 的制备

将化合物 **1-8** (60 mg, 140.73 μ mol) 溶于 DMF (1.5 mL) 中, 加入化合物 **80-2** (65.7 mg, 154.81 μ mol) 和碳酸铯 (68.8 mg, 211.10 μ mol), 反应混合物于 60°C 下搅拌过夜。待反应结束, 冷却至室温, 加入饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取。有机相合并, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用自动过柱机纯化 (EA/PE = 0~25%) 得到 75.7 mg 标题化合物 **80-3**, 产率 79.3%。LC-MS (ESI): m/z 695.3 $[M+18]^+$ 。

化合物 80 的制备

将化合物 **80-3** (75.7 mg, 111.54 μ mol) 溶于乙腈 (1.5 mL), 加入化合物 2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2,2-二氧化物盐酸盐 (22.5 mg, 122.70 μ mol) 和 DIPEA (43.3 mg, 334.63 μ mol, 58.3 μ L), 反应混合物于密封管内 90°C 下搅拌过夜。待反应结束后, 冷却至室温, 加入少量乙腈稀释, 送制备色谱纯化 (制备方法: 流动相: A: 10 mM 碳酸氢铵水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: B%: 80%-90% 8 min, 95% 6 min; 流速: 30 mL/min) 得到 2 mg 标题化合物 **80**。LC-MS (ESI): m/z 653.4 $[M+H]^+$ 。

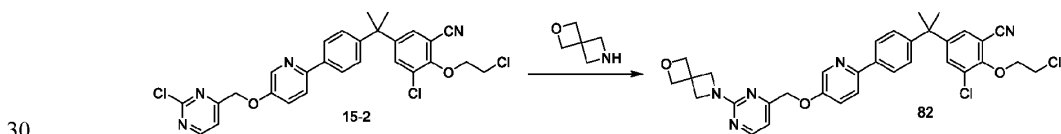
实施例 81: 化合物 81 的制备



化合物 81 的制备

将化合物 **1-9** (30 mg, 53.14 μ mol), DCM (3 mL) 加入到反应瓶中, 随后将 mCPBA (11.33 mg, 55.80 μ mol, 85% 纯度) 加入到反应体系中, 室温搅拌 2 小时。加饱和硫代硫酸钠水溶液 (3 mL) 淬灭反应, DCM (3 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 旋干, 粗品经制备液相纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-80% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min), 得 20 mg 标题化合物 **81**。LC-MS (ESI): m/z 580.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.96–7.43 (m, 7H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

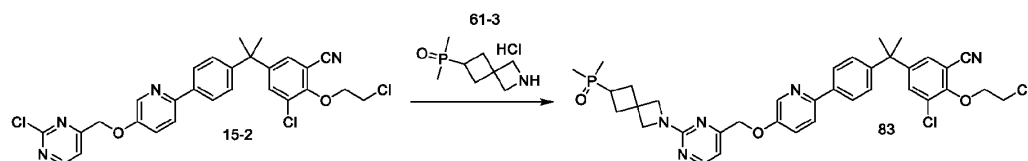
实施例 82: 化合物 82 的制备



化合物 82 的制备

将 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 (21.5 mg, 216.66 μ mol), 化合物 **15-2** (80 mg, 144.44 μ mol), DIPEA (186.7 mg, 1.44 mmol, 251.6 μ L) 和乙腈 (1 mL) 加入到反应瓶中, 微波 80°C 搅拌 2 小时。反应结束后, 冷却至室温, 旋干, 粗品经制备液相纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-80% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min), 得 50 mg 标题化合物 **82**。LC-MS (ESI): m/z 616.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.72 (s, 4H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H)。

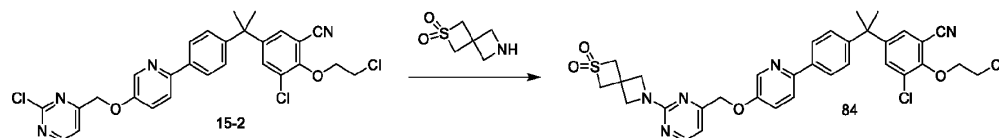
实施例 83：化合物 83 的制备



化合物 83 的制备

将化合物 **15-2** (100 mg, 180.55 μmol)，化合物 **61-3** (46.9 mg, 270.82 μmol)，DIPEA (233 mg, 1.81 mmol, 314.48 μL) 和乙腈 (717 μL) 加入到反应瓶中，微波 80°C 搅拌 2 小时。旋干，粗品经制备液相纯化 (制备方法：流动相：A: 0.1% 甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm；柱温：25°C；梯度：10%-80% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min)，得 50 mg 标题化合物 **83**。LC-MS (ESI): m/z 690.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.43 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.99–3.91 (m, 4H), 2.49–2.41 (m, 1H), 2.40–2.30 (m, 4H), 1.69 (s, 6H), 1.28 (d, $J = 12.7$ Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 40.72 (s, 1P).

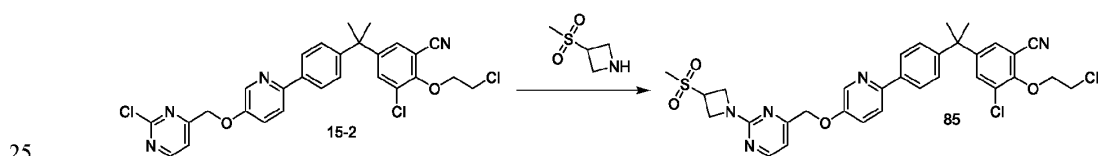
实施例 84：化合物 84 的制备



化合物 84 的制备

将化合物 **15-2** (76 mg, 138.44 μmol)，2-磺杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2,2-二氧化物 (30.6 mg, 207.65 μmol)，DIPEA (178.9 mg, 1.38 mmol, 241 μL) 和乙腈 (790 μL) 加入到反应瓶中，微波 80°C 搅拌 2 小时。旋干，粗品经制备液相纯化 (制备方法：流动相：A: 0.1% 甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm；柱温：25°C；梯度：10%-80% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min)，得 50 mg 标题化合物 **84**。LC-MS (ESI): m/z 664.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.8, 3.1$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.51 (s, 4H), 4.42 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.28 (s, 4H), 3.96 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 1.69 (s, 6H).

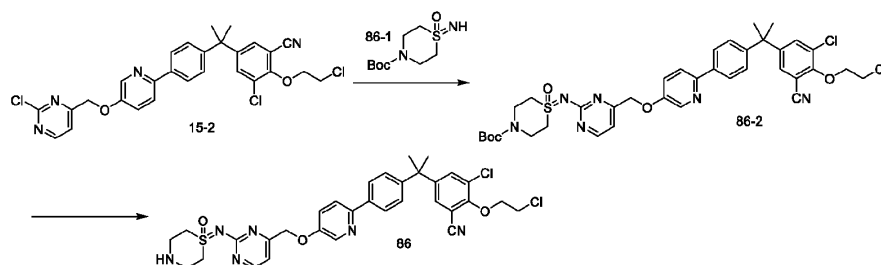
实施例 85：化合物 85 的制备



化合物 85 的制备

将 3-甲磺酰基-氮杂环丁烷 (29.29 mg, 216.66 μmol)，化合物 **15-2** (80 mg, 144.44 μmol)，DIPEA (187 mg, 1.44 mmol, 251.6 μL) 和乙腈加入到反应瓶中，微波 80°C 搅拌 2 小时。旋干，粗品经制备液相纯化 (制备方法：流动相：A: 0.1% 甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm；柱温：25°C；梯度：10%-80% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：20 mL/min)，得 50 mg 标题化合物 **85**。LC-MS (ESI): m/z 652.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.46–8.41 (m, 2H), 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.46–4.38 (m, 3H), 4.34 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.28–4.17 (m, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.69 (s, 6H).

实施例 86：化合物 86 的制备



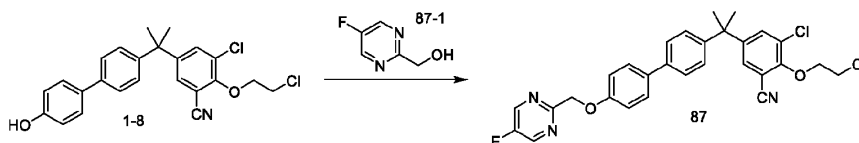
化合物 86-2 的制备

将化合物 **15-2** (500 mg, 902.75 μmol), 化合物 **86-1** (317 mg, 1.35 mmol), DIPEA (350 mg, 2.71 mmol, 472 μL), Xantphos (105 mg, 180.55 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (83 mg, 90.27 μmol) 和二氧六环 (5 mL) 加入微波管中, 氮气保护下, 微波 100°C 搅拌 2 小时。旋干, 粗品经硅胶柱层析 (MeOH/DCM = 0~10%) 即得到 300 mg 标题化合物 **86-2**, 收率 44%。LC-MS (ESI): m/z 751.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 86 的制备

将化合物 **86-2** (300 mg, 399.08 μmol), DCM (10 mL) 加入到反应瓶中, 加 TFA (455 mg, 3.99 mmol), 室温搅拌 2 小时。旋干, 粗产品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 220 mg 标题化合物 **86**。LC-MS (ESI): m/z 651.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.74 – 3.59 (m, 2H), 3.45 – 3.34 (m, 2H), 3.28 – 3.18 (m, 2H), 3.15 – 2.97 (m, 2H), 1.69 (s, 6H)。

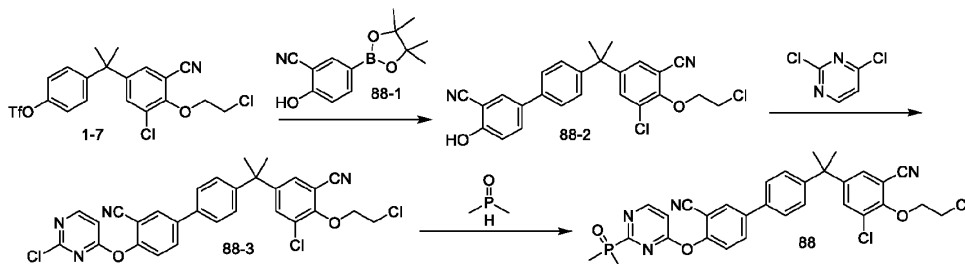
实施例 87: 化合物 87 的制备



化合物 87 的制备

将化合物 **1-8** (100 mg, 0.23 mmol) 溶解于 THF (5 mL), 假如化合物 **87-1** (33 mg, 0.26 mmol), PPh_3 (123 mg, 0.47 mmol), 氮气置换三次, 反应体系在 80°C 下加入 DIAD (95 mg, 0.47 mmol) 并继续搅拌过夜。反应结束后, 加水 (20 mL), 旋去部分 THF, 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 乙腈在 12 分钟内洗脱, 流速: 30 mL/min) 得到 12 mg 标题化合物 **87**。LC-MS (ESI): m/z 536.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.94 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.41 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 1.68 (s, 6H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -138.90。

实施例 88: 化合物 88 的制备



化合物 88-2 的制备

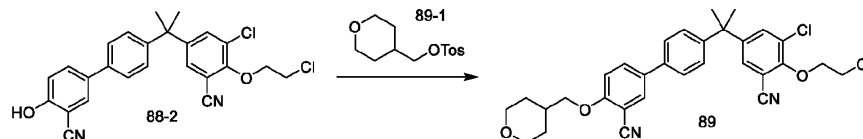
将化合物 1-7 (100 mg, 0.20 mmol), 化合物 88-1 (66 mg, 0.27 mmol), 碳酸钾 (44 mg, 0.57 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0.02 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (6 mL), 水 (2 mL) 中, 氮气置换三次, 反应体系在 90°C 下微波搅拌 2 小时。反应结束后, 冷却至室温, 反应液垫硅藻土过滤, 用乙酸乙酯 (30 mL) 淋洗滤饼。滤液合并, 加水 (30 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析柱纯化 (EA/PE = 0~25%) 得到 90 mg 标题化合物 88-2。LC-MS (ESI): *m/z* 451.0 [M+H]⁺。

化合物 88-3 的制备

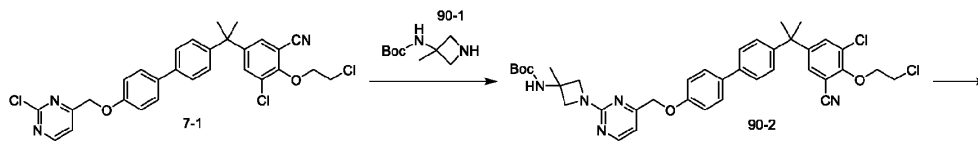
将化合物 88-2 (50 mg, 0.11 mmol) 溶解于 DMF (2 mL) 溶液中, 依次加入 2,4-二氯嘧啶 (20 mg, 0.13 mmol), 碳酸铯 (73 mg, 0.22 mmol)。反应体系在室温下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 往反应液加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (30 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩, 所得粗产品经硅胶柱层析柱纯化 (EA/PE = 0~25%) 得到 60 mg 标题化合物 5。LC-MS (ESI): *m/z* 563.2 [M+H]⁺。

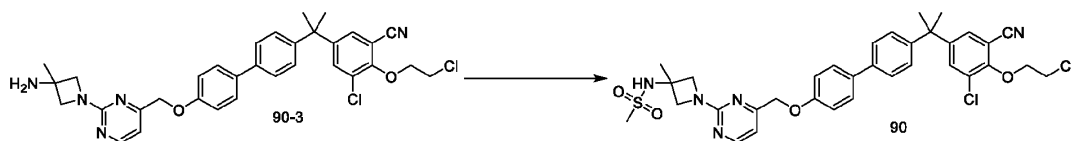
化合物 88 的制备

将化合物 88-3 (60 mg, 0.11 mmol), 二甲基氧化膦 (12 mg, 0.16 mmol), DIPEA (69 mg, 0.53 mmol), Xantphos (12 mg, 0.02 mmol), Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0.01 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (2 mL), 氮气置换三次, 反应体系在 120°C 下微波搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液垫硅藻土过滤, 用乙酸乙酯 (30 mL) 淋洗滤液。滤液合并, 加水 (30 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 20.7 mg 标题化合物 88。LC-MS (ESI): *m/z* 605.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.69–7.64 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.62 (d, *J* = 13.8 Hz, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.36。

实施例 89: 化合物 89 的制备**化合物 89 的制备**

将化合物 88-2 (50 mg, 0.11 mmol) 溶解于 THF (5 mL), 化合物 89-1 (33 mg, 0.13 mmol), Cs₂CO₃ (72 mg, 0.22 mmol), 反应体系在 60°C 下搅拌过夜。反应结束后, 加水 (25 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 乙腈在 12 分钟内洗脱, 流速: 30 mL/min) 得到 10 mg 标题化合物 89。LC-MS (ESI): *m/z* 549.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.67–7.58 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.93–3.86 (m, 2H), 3.49–3.21 (m, 1H), 2.18–1.93 (m, 2H), 1.77–1.60 (m, 8H), 1.45–1.31 (m, 2H)。

实施例 90: 化合物 90 的制备



化合物 90-2 的制备

将化合物 7-1 (90 mg, 0.16 mmol), 化合物 90-1 (56 mg, 0.16 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 加入碳酸钾 (66 mg, 0.48 mmol)。加毕, 将反应体系于 60°C 下搅拌 3 小时, 经 LCMS 监测, 原料反应完全。

- 5 加水 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (EA/PE = 0~50%) 得到 100 mg 标题化合物 90-2。LC-MS (ESI): m/z 702.4 $[M+H]^+$ 。

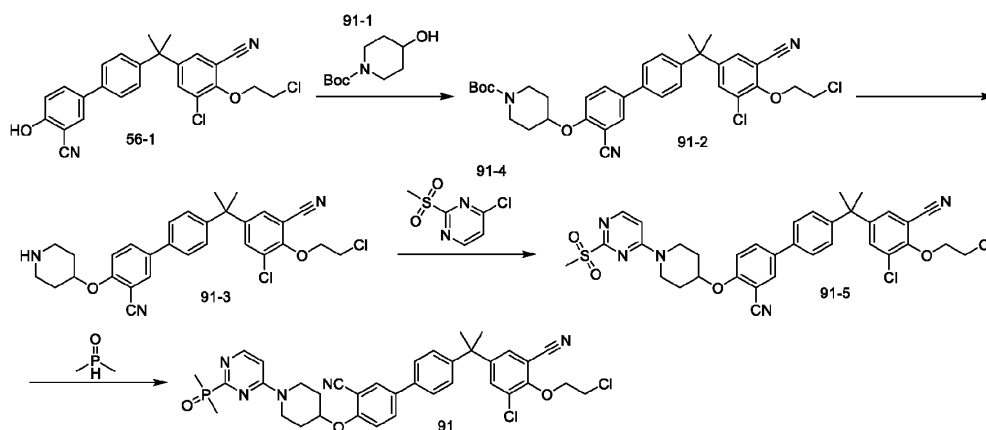
化合物 90-3 的制备

- 10 将化合物 90-2 (100 mg, 0.14 mmol) 溶于 DCM (5 mL), 加入 HCl 溶液 (3 M, 5 mL)。加毕, 将反应体系于室温下搅拌 3 小时。反应结束后, 直接将溶剂旋干, 得标题化合物 90-3 粗产品。未经纯化, 直接用于下一步。LC-MS (ESI): m/z 602.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 90 的制备

- 15 将化合物 90-3 (100 mg, 0.17 mmol) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 依次加化合物甲基磺酰氯 (23 mg, 0.20 mmol), 三乙胺 (52 mg, 0.51 mmol)。反应体系在 25°C 下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 23 mg 标题化合物 90。LC-MS (ESI): m/z 680.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 5H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.49 – 4.32 (m, 4H), 4.20 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 91: 化合物 91 的制备



化合物 91-2 的制备

- 25 将化合物 56-1 (250 mg, 0.56 mmol), 化合物 91-1 (145 mg, 0.67 mmol), 氰基亚甲基三正丁基膦 (270 mg, 1.12 mmol) 溶解于甲苯 (20 mL) 中。反应体系在 100°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (EA/PE = 0~30%) 得到 200 mg 标题化合物 91-2。LC-MS (ESI): m/z 578.2 $[M+H-56]^+$ 。

化合物 91-3 的制备

30 将化合物 91-2 (200 mg, 0.3 mmol) 溶解于二氯甲烷 (5 mL) 中, 在 0°C 下向其中加入氯化氢的 1,4-

二氧六环溶液 (4 M, 10 mL)。反应体系在 25°C 下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 直接将溶剂浓缩干, 得标题化合物 **91-3** 粗产品。未经纯化, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 534.2 $[M+H]^+$ 。

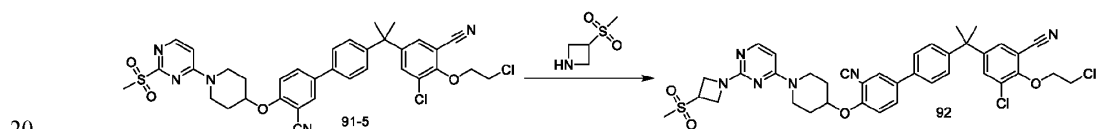
化合物 91-5 的制备

将化合物 **91-3** (200 mg, 0.37 mmol) 溶解于甲醇 (10 mL) 中, 依次加化合物 **91-4** (85 mg, 0.44 mmol), 三乙胺 (75 mg, 0.74 mmol)。反应体系在 25°C 下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (EA/PE = 0~70%) 得到 80 mg 标题化合物 **91-5**。LC-MS (ESI): m/z 690.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 91 的制备

将化合物 **91-5** (60 mg, 0.09 mmol) 溶解于乙腈 (5 mL) 溶液中, 依次加入二甲基氧化膦 (21 mg, 0.27 mmol), 碳酸钾 (37 mg, 0.27 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 冷却至室温, 滤除不溶性固体。滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 40%-60% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 13.4 mg 标题化合物 **91**。LC-MS (ESI): m/z 688.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.28 (dd, J = 6.5, 1.5 Hz, 1H), 7.96 – 7.85 (m, 2H), 7.63 – 7.49 (m, 4H), 7.41 – 7.30 (m, 3H), 6.91 (dd, J = 6.4, 3.3 Hz, 1H), 5.03 – 4.93 (m, 1H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.06 – 3.81 (m, 6H), 2.17 – 2.04 (m, 2H), 2.01 – 1.89 (m, 2H), 1.83 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.72 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, Methanol-*d*₄) δ 40.87 (s, 1P)。

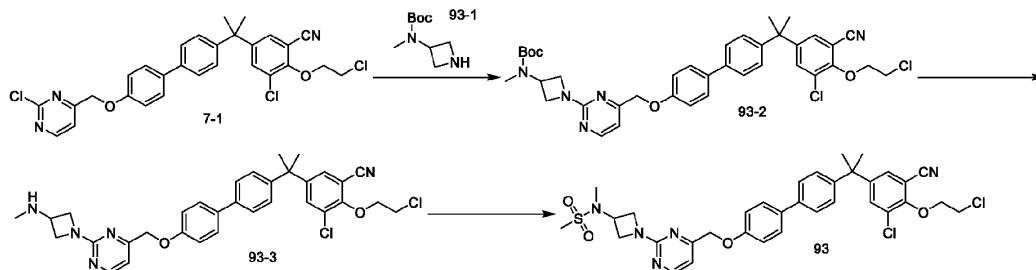
实施例 92: 化合物 92 的制备



化合物 92 的制备

将化合物 **91-5** (60 mg, 0.09 mmol) 溶解于乙腈 (5 mL) 溶液中, 依次加入化合物 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷 (36 mg, 0.27 mmol), 碳酸钾 (37 mg, 0.27 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 冷却至室温, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 40%-60% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 2.1 mg 标题化合物 **92**。LC-MS (ESI): m/z 745.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.57 (s, 4H), 4.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.14 – 3.91 (m, 3H), 3.88 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.84 – 3.76 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.09 – 1.98 (m, 4H), 1.70 (s, 6H)。

实施例 93: 化合物 93 的制备



化合物 93-2 的制备

将化合物 **7-1** (90 mg, 0.16 mmol), 化合物 **93-1** (56 mg, 0.16 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 向其中加入碳酸钾 (66 mg, 0.48 mmol)。加毕, 将反应体系于 60°C 下搅拌 3 小时, 经 LCMS 监测原料反应

完全。冷却至室温，加水（20 mL），乙酸乙酯（20 mL）萃取 3 次。合并有机相，饱和食盐水（20 mL）洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩得粗产品，经层析柱纯化（EA/PE = 0 ~ 50%）得到 100 mg 标题化合物 **93-2**。LC-MS (ESI): m/z 702.3 $[M+H]^+$ 。

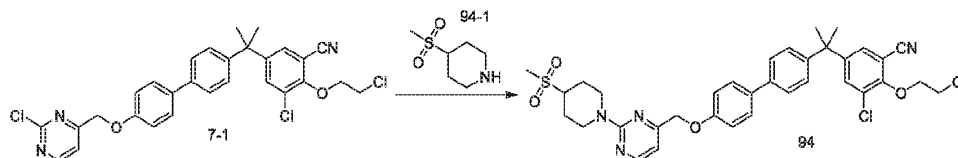
化合物 93-3 的制备

- 5 将化合物 **93-2**（100 mg，0.14 mmol）溶于 DCM（5 mL），加入盐酸溶液（3 M，5 mL）。加毕，将反应体系于室温下搅拌 3 小时。反应结束后，将溶剂浓缩，得标题化合物 **93-3** 粗产品，未经纯化，直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 602.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 93 的制备

- 10 将化合物 **93-3**（100 mg，0.17 mmol）溶解于二氯甲烷（10 mL）中，依次加甲磺酰氯（23 mg，0.20 mmol），三乙胺（52 mg，0.51 mmol）。反应体系在 25°C 下搅拌反应 1 小时。反应结束后，加水（10 mL），二氯甲烷（20 mL）萃取 3 次。合并有机相，饱和食盐水（20 mL）洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩得粗产品，经制备分离纯化（制备方法：流动相：A: 0.1% 甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温：25°C；梯度：45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得到 23.6 mg 标题化合物 **93**。LC-MS (ESI): m/z 680.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 3H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.91 – 4.81 (m, 1H), 4.51 – 4.39 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

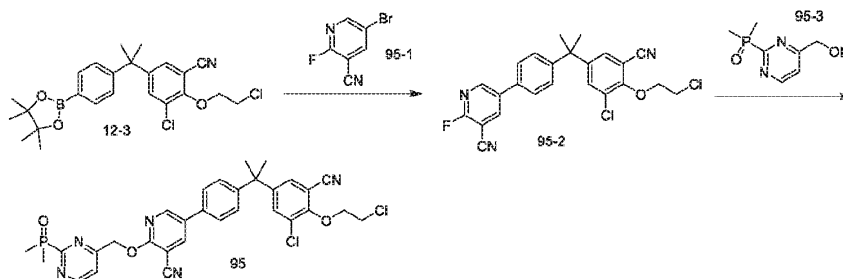
实施例 94：化合物 94 的制备



20 化合物 94 的制备

- 将化合物 **7-1**（30 mg，0.054 mmol）溶解于乙腈（2 mL）溶液中，依次加入碳酸钾（15 mg，0.108 mmol），**94-1**（9 mg，0.054 mmol）。反应体系在 80°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后，冷却至室温，滤除不溶性固体。滤液浓缩得粗产品，经制备分离纯化（制备方法：流动相：A: 0.1% 甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温：25°C；梯度：45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得到 5 mg 标题化合物 **94**。LC-MS (ESI): m/z 679.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.89 – 4.76 (m, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.47 – 3.36 (m, 1H), 3.06 – 2.85 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.60 – 1.41 (m, 2H)。

30 实施例 95：化合物 95 的制备



化合物 95-2 的制备

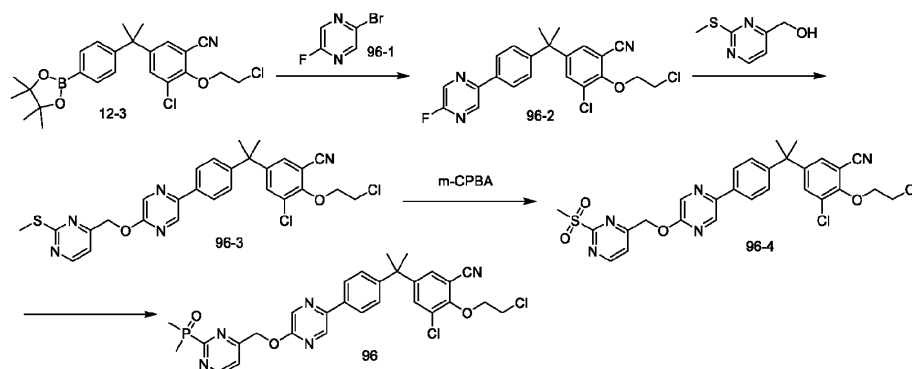
将化合物 **12-3**（100 mg，0.497 mmol）溶解于 1,4-二氧六环（10 mL）和水（3 mL）中，依次加化合物 **95-1**（460 mg，0.229 mmol），碳酸钾（172 mg，1.24 mmol），Pd(dppf)Cl₂（36 mg，0.050 mmol）。氮气置

换三次，反应体系在 91°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后，加水 (30 mL)，乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相，饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩得粗产品，经层析柱纯化 (EA/PE = 0 ~ 20%) 得到 210 mg 标题化合物 **95-2**，收率 93%。LC-MS (ESI): m/z 454.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 95 的制备

- 5 将化合物 **95-2** (210 mg, 0.462 mmol) 溶解于乙腈 (8 mL) 溶液中，依次加入碳酸钾 (128 mg, 0.924 mmol)，**95-3** (186 mg, 0.462 mmol)。反应体系在 70°C 下搅拌反应 0.5 小时。反应结束后，滤除不溶性固体，滤液浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 5 mg 标题化合物 **95**。LC-MS (ESI): m/z 620.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 5H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.74 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.17。
- 10

实施例 96: 化合物 96 的制备



15 化合物 96-2 的制备

- 称 2-溴-5-氟吡啶 (380 mg, 2.15 mmol)、化合物 **12-3** (988.1 mg, 2.15 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (157 mg, 214.72 μ mol) 和碳酸钾 (741 mg, 5.37 mmol)，加入 H₂O (5 mL) 和 1,4-二氧六环 (15 mL) 的混合溶剂中，氮气置换三次后，于 100°C 反应 5 小时。LCMS 跟踪反应至完全。将反应液倒入冰水中，乙酸乙酯萃取 (20 mL×2)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液浓缩得粗产品，经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 ~ 40%) 纯化得到 750 mg 标题化合物 **96-2**，收率 81%。LC-MS (ESI): m/z 430.2 $[M+H]^+$ 。
- 20

化合物 96-3 的制备

- 称化合物 (2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲醇 (279 mg, 1.78 mmol) 加入无水四氢呋喃 (20 mL) 中，冰水浴下加入氢化钠 (142.8 mg, 5.95 mmol, 60% 纯度)，反应 5 分钟后加入化合物 **96-2** (640 mg, 1.49 mmol)，加毕室温反应 3 小时。LCMS 跟踪反应至完全后，将反应液倒入冰水中，乙酸乙酯萃取 (20 mL×2)。合并有机相，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩得粗产品，经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 40%) 纯化得到 560 mg 标题化合物 **96-3**，收率 66.5%。LC-MS (ESI): m/z 566.3 $[M+H]^+$ 。
- 25

化合物 96-4 的制备

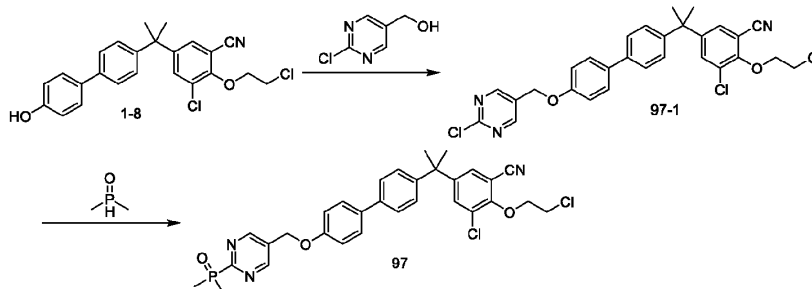
- 称化合物 **96-3** (250 mg, 441.31 μ mol) 于二氯甲烷 (10 mL) 中，搅拌下加入 *m*-CPBA (305 mg, 1.77 mmol)，室温反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后，将反应液倒入冰水中，二氯甲烷萃取 (20 mL×2)，饱和碳酸氢钠水溶液洗。合并有机相，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩得粗产品，经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 80%) 纯化得到 250 mg 标题化合物 **96-4**，收率 95%。LC-MS (ESI): m/z 598.2 $[M+H]^+$ 。
- 30

化合物 96 的制备

- 称化合物 **96-4** (180 mg, 300.75 μ mol) 和碳酸铯 (196 mg, 601.50 μ mol)，加入乙腈 (8 mL) 中，搅拌 5 分钟后加入二甲基氧化膦 (47 mg, 601.50 μ mol)，加毕，60°C 反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后，冷却至施恩，反应液过滤，滤液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱
- 35

柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 24 mg 标题化合物 **96**。LC-MS (ESI): m/z 596.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 34.12 (s, 1P)。

实施例 97: 化合物 97 的制备



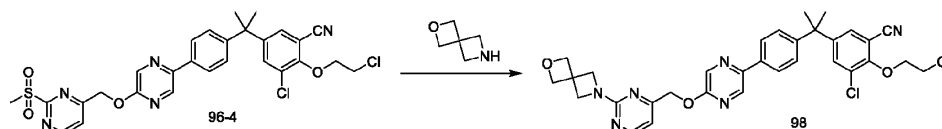
化合物 97-1 的制备

- 将化合物 **1-8** (200 mg, 469.12 μmol) 加入三口瓶中, 依次加入无水 DCM (10 mL), (2-氯嘧啶-5-基) 甲醇 (88 mg, 609.85 μmol), N,N,N',N' -四甲基偶氮二甲酰胺 (162 mg, 938.23 μmol), 用氮气替换三次, 在 0°C 下加入三丁基膦 (190 mg, 938.23 μmol)。反应在 25°C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (20 mL), 用 DCM (20 mL×2) 萃取。合并有机相, 干燥、浓缩得粗产品, 硅胶柱层析纯化 (EtOAc/PE = 0 - 30%) 得到 100 mg 标题化合物 **97-1**, 收率 38.6%。LC-MS (ESI): 552.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 97 的制备

- 将化合物 **97-1** (60 mg, 108.52 μmol) 溶解于 DMF (2 mL) 溶液中, 依次加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (10 mg, 10.85 μmol), 4,5-双(二苄基)膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (13 mg, 21.70 μmol), DIPEA (42 mg, 325.57 μmol), 二甲基氧化膦 (25 mg, 325.57 μmol)。反应体系在 120°C 下搅拌反应 3 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 30 mg 标题化合物 **97**。LC-MS (ESI): m/z 594.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (s, 2H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 34.02 (s, 1P)。

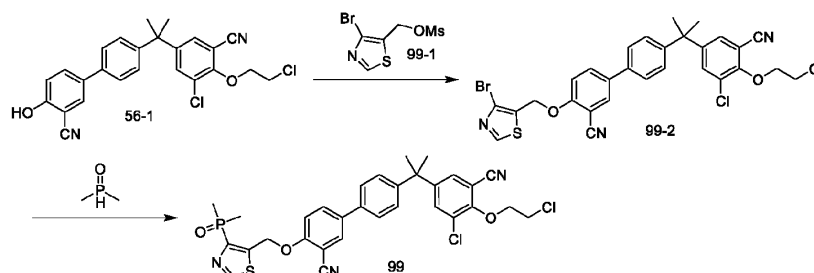
实施例 98: 化合物 98 的制备



化合物 98 的制备

- 称化合物 **96-4** (60 mg, 100.25 μmol) 和 DIPEA (26 mg, 200.50 μmol) 于乙腈 (3 mL) 中, 搅拌 5 分钟后加入 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 (15 mg, 150.38 μmol), 加毕 60°C 反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 35 mg 标题化合物 **98**。LC-MS (ESI): m/z 617.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.70 (s, 4H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.18 (s, 4H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 99：化合物 99 的制备



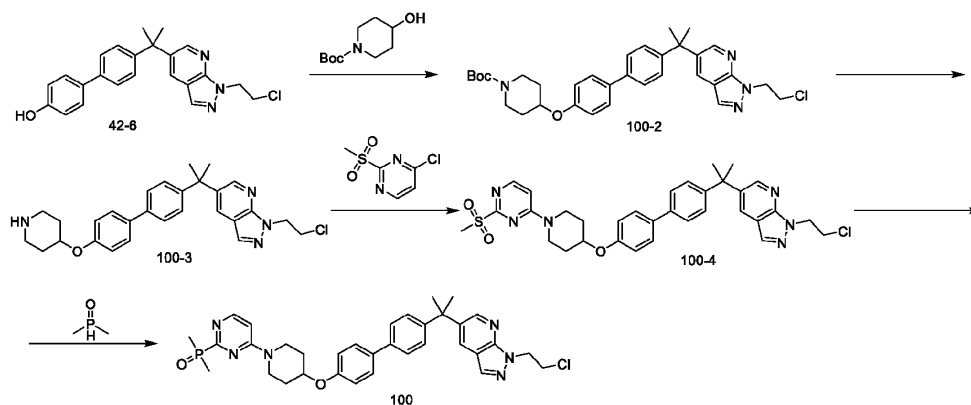
化合物 99-2 的制备

- 将化合物 99-1 (60 mg, 220.47 μmol)，化合物 56-1 (109 mg, 24 μmol)，碳酸铯 (143 mg, 440 μmol) 溶解于乙腈 (2 mL) 中，氮气置换三次后 75°C 搅拌反应 3 小时。反应结束后，加水 (15 mL)，二氯甲烷 (15 mL) 萃取 3 次。合并有机相，饱和食盐水 (10 mL) 洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩得粗产品，硅胶柱层析柱纯化 (EA/PE = 0 ~ 20%) 得到 105 mg 标题化合物 99-2。LC-MS (ESI): m/z 625.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 99 的制备

- 将化合物 99-2 (85 mg, 141.11 μmol) 溶解于 DMF (2 mL) 溶液中，依次加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5.16 mg, 7.06 μmol)，4,5-双(二苯基)膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (4 mg, 7.06 μmol)，DIPEA (36 mg, 282.22 μmol)，二甲基氧化膦 (22 mg, 282.22 μmol)。反应微波体系在 120°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后，滤除不溶性固体，滤液加水 (10 mL)，二氯甲烷 (10 mL) 萃取 3 次。合并有机相，饱和食盐水 (15 mL) 洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩得粗产品，经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-45% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 13 mg 标题化合物 99。LC-MS (ESI): m/z 624.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.27 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 3H), 7.51 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.00 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.75 (d, $J = 13.9$ Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 34.17 (s, 1P)。

实施例 100：化合物 100 的制备



化合物 100-2 的制备

- 将化合物 42-6 (620 mg, 1.58 mmol)，氰基甲基三正丁基膦 (572 mg, 2.37 mmol) 溶解于甲苯 (7 mL) 中，反应体系 100°C 搅拌 3 小时。反应结束后，冷却至室温，反应体系过滤后，向滤液中加入饱和氯化钠 (15 mL) 水溶液，用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次，合并有机相，干燥浓缩得粗产品，经硅胶柱层析纯化 (EtOAc/PE = 0 - 30%) 得到 580 mg 类白色标题化合物 100-2，收率 63%。LC-MS (ESI): 575.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 100-3 的制备

将化合物 100-2 (580 mg, 1.01 mol) 加入二氯甲烷 (6 mL) 中，冰浴下滴加三氟甲磺酸 (0.5 mL)。反

应体系在室温下搅拌反应 2 小时，反应结束后，浓缩得 460 mg 标题化合物 **100-3** 粗品，产率 96%。LC-MS (ESI): 475.3 [M+H]⁺。

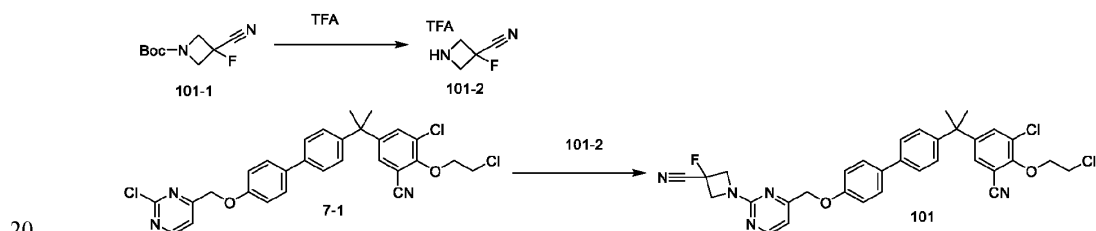
化合物 100-4 的制备

将化合物 **100-3** (200 mg, 421 μmol)，三乙胺 (92 mg, 842 μmol) 溶解于 DCM (6 mL) 中，冰浴下分批加入 4-氯-2-(甲磺酰基)嘧啶 (97 mg, 505 μmol)。反应体系室温下搅拌 2 小时，反应结束后，反应体系过滤后向滤液中加饱和氯化钠 (10 mL) 水溶液，用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次。合并有机相，干燥、抽滤，滤液浓缩得粗产品，经硅胶柱层析纯化 (EtOAc/PE = 0 - 20%) 得到 165 mg 白色固体标题化合物 **100-4**，收率 62%。LC-MS (ESI): 631.2 [M+H]⁺。

化合物 100 的制备

将化合物 **100-4** (90 mg, 142 μmol)，二甲基氧化膦 (33 mg, 426 μmol)，碳酸铯 (93 mg, 284 μmol) 加入乙腈 (3 mL) 中，反应体系在 70 °C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后，冷却至室温，向反应液中加入饱和食盐水 (5 mL)，使用 EA (8 mL) 萃取 3 次。合并有机相，干燥、浓缩得粗产品，经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-30% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 18 mg 标题化合物 **100**。LC-MS (ESI): m/z 629.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 6.3, 1.3 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 - 7.48 (m, 4H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (dd, *J* = 6.4, 3.1 Hz, 1H), 4.78 - 4.68 (m, 3H), 4.19 - 3.96 (m, 4H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.78 (s, 6H), 1.72 - 1.58 (m, 8H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 33.57。

实施例 101: 化合物 101 的制备



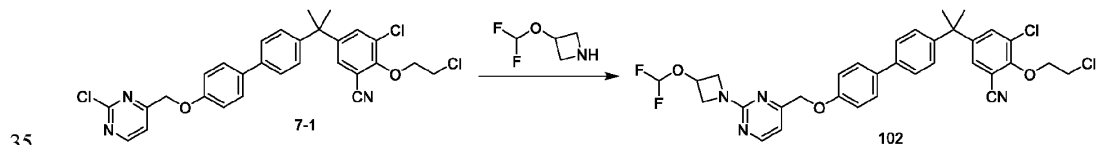
化合物 101-2 的制备

将化合物 **101-1** (100 mg, 1.0 mol) 加入二氯甲烷 (2 mL) 中，冰浴下滴加三氟甲磺酸 (0.3 mL)。反应体系在室温下搅拌反应 2 小时，反应结束后，浓缩得 110 mg 标题化合物粗品，产率 92%。

化合物 101 的制备

将化合物 **101-2** (15 mg, 148.31 μmol)，化合物 **7-1** (41 mg, 74.16 μmol)，TEA (15 mg, 148.31 μmol) 加入乙腈 (2 mL) 中。反应体系在 70°C 下搅拌反应 2 小时，反应结束后，冷却至室温，向反应液中加入饱和食盐水 (5 mL)，使用 EA (8 mL) 萃取 3 次。合并有机相，干燥、抽滤，浓缩得粗产品，经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-30% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 11 mg 标题化合物 **101**，产率 17%。LC-MS (ESI): m/z 616.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.74 (dd, *J* = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 3H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.68 (s, 6H)。

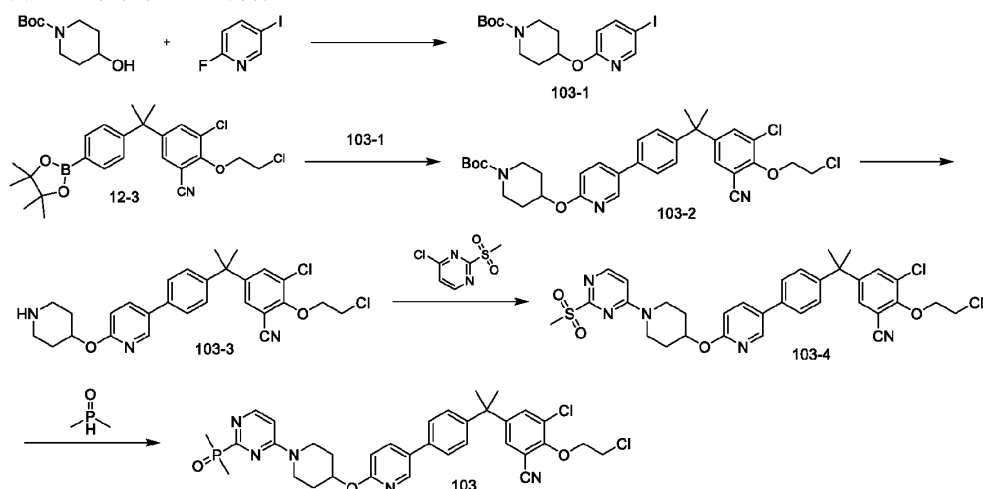
实施例 102: 化合物 102 的制备



化合物 102 的制备

将化合物 7-1 (65 mg, 117.57 μmol), 3-(二氟甲氧基)氮杂环丁烷 (18 mg, 141 μmol), TEA (24 mg, 235.13 μmol) 加入乙腈 (2 mL) 中。反应体系在 90°C 下搅拌反应 2 小时, 反应结束后, 冷却至室温, 向反应液中加入饱和食盐水 (5 mL), 用 EA (8 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-30% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 14 mg 标题化合物 102。LC-MS (ESI): m/z 639.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.39 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 74.8$ Hz, 1H), 5.13–5.00 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.46–4.33 (m, 4H), 4.07–3.89 (m, 4H), 1.68 (s, 6H)。

10 实施例 103: 化合物 103 的制备



化合物 103-1 的制备

将 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (500 mg, 2.48 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL) 中, 氮气置换 3 次后, 冰浴下加入钠氢 (149 mg, 3.72 mmol, 60% 纯度)。30 分钟后加入 2-氟-5-碘吡啶 (663 mg, 2.98 mmol), 反应体系在 15°C 下搅拌 15 小时。反应结束后, 过滤, 向滤液中加入饱和氯化钠水溶液 (15 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析纯化 (EtOAc/PE = 0–30%) 得到 470 mg 类白色标题化合物 103-1, 收率 46.8%。LC-MS (ESI): 405.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 103-2 的制备

将化合物 103-1 (470 mg, 1.16 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 依次加入碳酸铯 (754 mg, 2.32 mmol), $[1,1'\text{-双(二苯基膦)二茂铁}]$ 氯化铯二氯甲烷络合物 (46 mg, 5.8 μmol)。氮气置换 3 次后, 于 105°C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 冷却至室温, 过滤, 向滤液中加入饱和氯化钠水溶液 (20 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析纯化 (EtOAc/PE = 0–40%) 得到 320 mg 类白色标题化合物 103-2, 收率 45%。LC-MS (ESI): 610.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 103-3 的制备

将化合物 103-2 (320 mg, 524 μmol) 加入二氯甲烷 (6 mL) 中, 冰浴下滴加三氟甲磺酸 (0.5 mL)。反应体系在室温下搅拌反应 2 小时, 反应结束后, 浓缩得 255 mg 标题化合物 103-3 粗产品, 产率 95%。

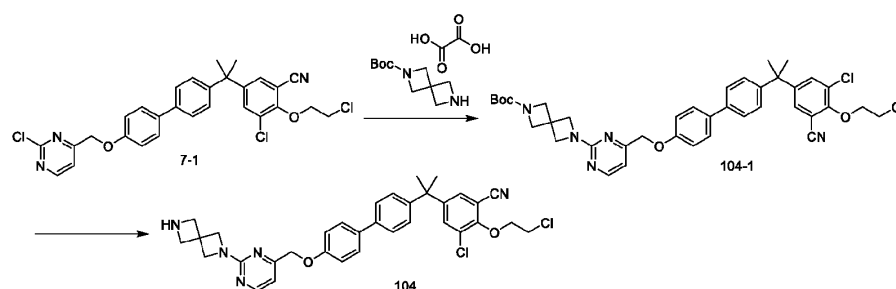
化合物 103-4 的制备

将化合物 103-3 (255 mg, 499 μmol), 三乙胺 (101 mg, 998 μmol) 溶解于 DCM (4 mL) 中, 冰浴下分批加入 4-氯-2-(甲磺酰基)嘧啶 (98 mg, 505 μmol), 于室温下搅拌 2 小时。反应结束后, 过滤, 向滤液中加入饱和氯化钠水溶液 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析纯化 (EtOAc/PE = 0–20%) 得到 206 mg 标题化合物 103-4, 收率 61%。LC-MS (ESI): 666.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 103 的制备

将化合物 **103-4** (100 mg, 150 μmol), 二甲基氧化膦 (35 mg, 450 μmol), 碳酸铯 (98 mg, 300 μmol) 加入乙腈 (3 mL) 中, 于 90°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 冷却至室温, 向反应液中加入饱和食盐水 (10 mL), 使用 EA (10 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-30% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 22 mg 标题化合物。LC-MS (ESI): m/z 664.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 6.3, 1.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.97 (dd, J = 6.4, 3.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.40 – 5.27 (m, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.23 – 4.03 (m, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.52 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 3.44 – 3.36 (m, 2H), 2.09 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.67 (d, J = 13.6 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 33.56 (s, 1P)。

实施例 104: 化合物 104 的制备



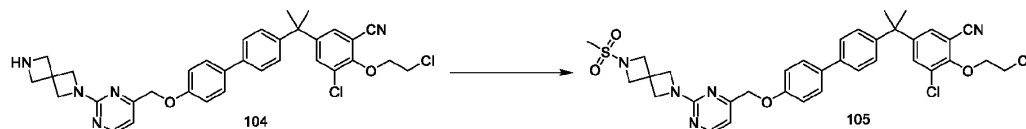
化合物 104-1 的制备

将化合物 **7-1** (30 mg, 0.054 mmol) 和 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯草酸盐 (26 mg, 0.054 mmol) 溶解于无水乙腈 (2 mL) 中, 加入碳酸钾 (15 mg, 0.108 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 冷却至室温, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩, 得粗产品。经层析柱纯化 (EA/PE = 0 ~ 20%) 得到 38 mg 标题化合物 **104-1** 粗品, 收率 98%。LC-MS (ESI): m/z 714.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 104 的制备

将化合物 **104-1** (40 mg, 0.056 mmol) 溶解于二氯甲烷 (3 mL) 中, 冰浴下滴加三氟乙酸 (1 mL)。反应体系保温搅拌反应 2 小时。反应结束后, 浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 12 mg 标题化合物 **104**。LC-MS (ESI): m/z 614.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{Chloroform}-d$) δ 8.26 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 5H), 7.31 – 7.29 (m, 1H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 6.80 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.36 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.27 (s, 4H), 4.23 (s, 4H), 3.81 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.62 (s, 6H)。

实施例 105: 化合物 105 的制备

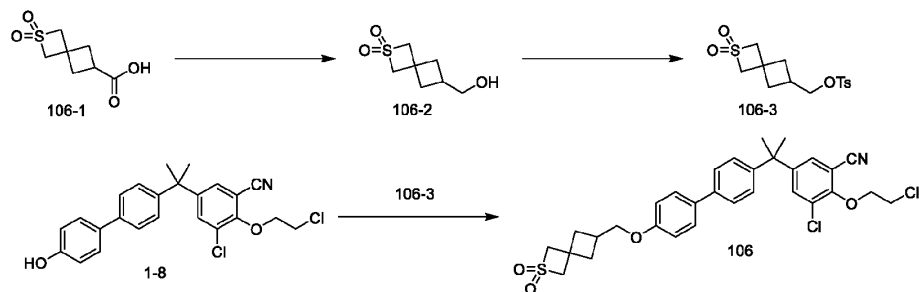


化合物 105 的制备

将化合物 **104** (60 mg, 0.098 mmol) 和三乙胺 (39 mg, 0.390 mmol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL) 溶液中, 将体系冷却到 0°C, 滴加甲基磺酰氯 (45 mg, 0.390 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液。滴加完毕, 反应体系在 0°C 下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 25 mg 标题化合物 **105**。LC-MS (ESI): m/z 692.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 – 7.46 (m, 5H),

7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.20 (s, 4H), 4.08 (s, 4H), 3.95 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 106: 化合物 106 的制备



5 化合物 106-2 的制备

在 25 mL 双口瓶中将化合物 **106-1** (50 mg, 0.26 mmol) 溶解于四氢呋喃 (1 mL) 中, 氮气保护下冷却至 0°C, 缓慢加入硼烷的四氢呋喃溶液 (0.32 mL, 0.32 mmol, 1 M)。反应液 0°C 搅拌反应 2 小时。反应结束后, 反应液加入甲醇淬灭反应, 减压浓缩, 得到 70 mg 标题化合物 **106-2** 粗品。

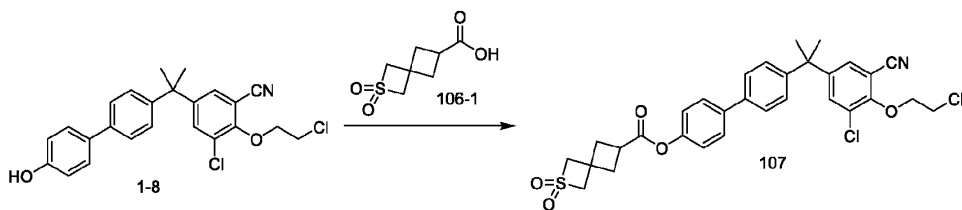
化合物 106-3 的制备

- 10 在 25 mL 双口瓶中将化合物 **106-2** (70 mg, 0.19 mmol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL) 中, 依次加入 DMAP (2 mg, 0.02 mmol), 三乙胺 (40 mg, 0.40 mmol)。氮气保护下在 0°C 加入对甲苯磺酰氯 (45 mg, 0.24 mmol), 反应液室温搅拌反应 2 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩, 所得粗品经柱层析纯化后 (EA/PE = 0~20%) 得到 43 mg 标题化合物 **106-3**。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.81–7.73 (m, 2H), 7.42–7.31 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.99 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.68–2.59 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.44–2.36 (m, 2H), 2.23–2.14 (m, 2H)。

化合物 106 的制备

- 在 25 mL 单口瓶中将化合物 **106-3** (30 mg, 0.09 mmol) 溶解于 DMF (0.5 mL) 中, 依次加入化合物 **1-8** (50 mg, 0.12 mmol), 碳酸铯 (59 mg, 0.18 mmol)。反应液 80°C 搅拌反应 2 小时。反应结束后, 冷却至室温, 反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%–65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 13.4 mg 标题化合物 **106**。LC-MS (ESI): m/z 584.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 9.0$ Hz, 4H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.47–4.38 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.05–3.88 (m, 4H), 2.74–2.63 (m, 1H), 2.47–2.40 (m, 2H), 2.25–2.14 (m, 2H), 1.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

25 实施例 107: 化合物 107 的制备

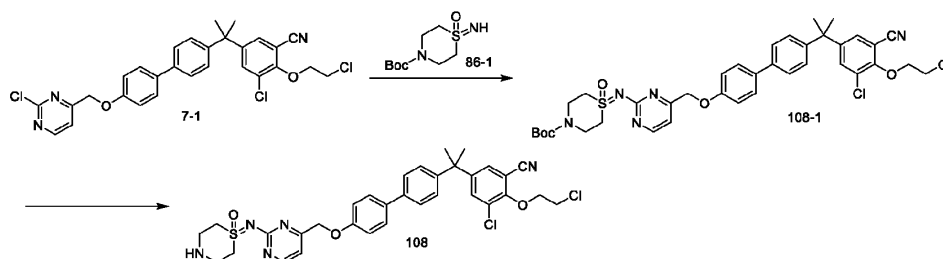


化合物 107 的制备

- 30 在 25 mL 单口瓶中将化合物 **106-1** (50 mg, 0.26 mmol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL) 中, 依次加入化合物 **1-8** (110 mg, 0.32 mmol), DMAP (3 mg, 0.03 mmol), DIPEA (68 mg, 0.53 mmol), EDCI (60 mg, 0.32 mmol), 室温搅拌反应 16 小时。反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液减压旋干, 粗品经硅胶柱层析 (EA/PE = 0~30%) 纯化后, 再经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%–65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 61 mg 标题化合物 **107**。LC-MS (ESI): m/z 598.4

$[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 – 7.67 (m, 3H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.96 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.45 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 108: 化合物 108 的制备



5

化合物 108-1 的制备

将化合物 7-1 (190 mg, 343.66 μ mol) 溶解于 DMF (3 mL) 溶液中, 依次加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (31.5 mg, 34.37 μ mol), 4,5-双(二苯基)膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (40 mg, 68.73 μ mol), DIEA (133 mg, 1.03 mmol), 化合物 86-1 (161 mg, 687.31 μ mol)。反应体系在 120°C 下搅拌反应 3 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液倒入冰水中, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 2 次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析 (EA/PE = 0~40%) 纯化, 得到 150 mg 标题化合物 108-1, 产率 58%。LC-MS (ESI): m/z 750.4 $[M+H]^+$ 。

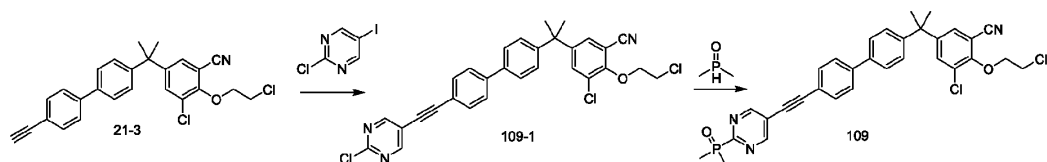
10

化合物 108 的制备

将化合物 108-1 (130 mg, 0.17 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 搅拌下滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (5 mL, 4 M), 滴毕室温反应过夜。LCMS 跟踪反应至完全后, 浓缩, 得粗品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 56 mg 标题化合物 108。LC-MS (ESI): m/z 650.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.32 – 3.26 (m, 2H), 3.21 – 3.08 (m, 2H), 3.05 – 2.92 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

20

实施例 109: 化合物 109 的制备



化合物 109-1 的制备

将化合物 21-3 (190 mg, 343.66 μ mol), 2-氯-5-碘嘧啶 (161 mg, 687.31 μ mol), 双(三苯基)膦二氯化钯 (81 mg, 115.11 μ mol), 碘化亚铜 (91 mg, 115.11 μ mol), 三乙胺 (582 mg, 5.76 mmol) 加入乙腈 (10 mL) 中, 反应在 50°C 下搅拌反应 4 小时。LCMS 跟踪反应至完全, 将反应液倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取 (20 mL) 2 次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 40%), 得到 100 mg 标题化合物 109-1, 产率 32%。LC-MS (ESI): m/z 546.2 $[M+H]^+$ 。

25

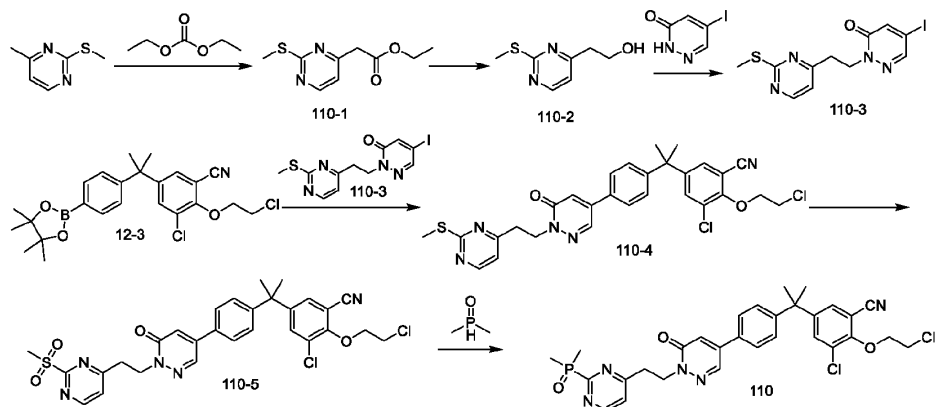
化合物 109 的制备

将化合物 109-1 (110 mg, 201.14 μ mol) 溶解于 DMF (3 mL) 溶液中, 依次加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (19 mg, 20.11 μ mol), 4,5-双(二苯基)膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (24 mg, 40.23 μ mol), DIEA (78 mg, 603.43 μ mol), 二甲基氧化膦 (47 mg, 603.43 μ mol)。反应体系在 120°C 下搅拌反应 3 小时。反应结束后, 冷却至室温, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相:

35

A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 45 mg 标题化合物 **109**。LC-MS (ESI): m/z 588.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (s, 2H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 13.8 Hz, 6H), 1.70 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 34.38 (s, 1P)。

实施例 110: 化合物 110 的制备



化合物 110-1 的制备

将化合物 4-甲基-2-(甲硫基)嘧啶 (10.2 g, 72.75 mmol) 溶于无水 THF (30 mL) 溶剂中, 氩气保护后, 降温至 -10°C, 在该温度下, 将 NaHMDS (1 M 的 THF 溶液, 218 mL, 218 mmol) 溶液缓慢滴加到反应体系中, -10°C 保温搅拌反应 30 分钟。将化合物碳酸二乙酯 (10.3 g, 87.31 mmol) 缓慢滴加入反应体系中, 滴加完毕, 自然升至室温搅拌反应 3 小时。待反应完毕, 滴加饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 淬灭反应, 随后加入盐酸溶液 (100 mL, 2 M)。用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 30%) 得到 12.5 g 淡黄色标题化合物, 收率 81%。LC-MS (ESI): m/z $[M+H]^+$: 213.1。

化合物 110-2 的制备

将化合物 110-1 (10.5 g, 49.47 mmol) 溶于无水 THF (50 mL) 中, 氩气保护后降温至 -5°C, 滴加 DIBAL-H (49.5 mL, 74.10 mmol, 1.5 M 的甲苯溶液), 自然升至室温搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 20%) 得到 4.5 g 棕色油状标题化合物 **110-2**, 收率 36%。LC-MS (ESI): m/z $[M+H]^+$: 171.1。

化合物 110-3 的制备

将化合物 110-2 (1 g, 5.87 mmol), 化合物 5-碘哒嗪-3(2H)-酮 (1.43 g, 6.46 mmol), 三苯基膦 (1.43 g, 8.80 mmol) 溶于无水 THF (20 mL) 中, 氩气保护后, 降温至 0°C, 0°C 下滴加 DEAD (1.53 g, 8.80 mmol)。滴加完毕, 自然升至室温搅拌反应 16 小时。反应结束后, 加水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 40%) 得到 1.1 g 白色固体标题化合物 **110-3**, 收率 50%。LC-MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 。

化合物 110-4 的制备

将化合物 12-3 (1.0 g, 2.17 mmol), 110-3 (812 mg, 2.17 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL), 水 (1 mL) 溶剂中, 加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (159 mg, 0.22 mmol) 及碳酸钾 (900 mg, 6.51 mmol), 置换氩气四次, 加热升温至 110°C 搅拌 3 小时。反应结束后, 冷却至室温, 加水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 50%) 得到 660 mg 黄色油状标题化合物 **110-4**, 收率 52%。LC-MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 。

化合物 110-5 的制备

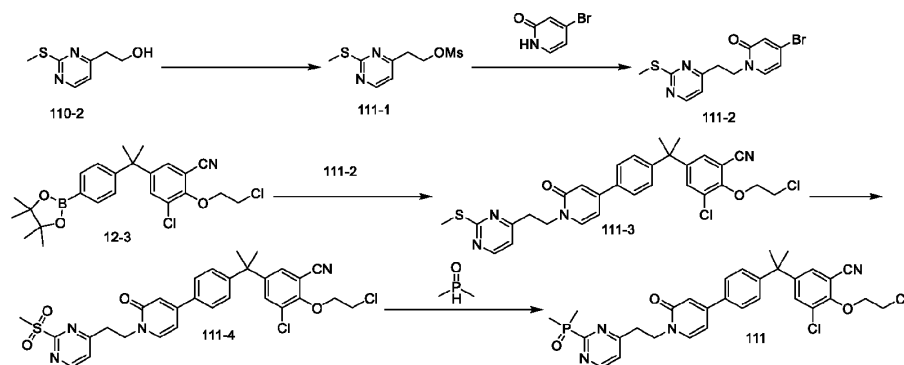
将化合物 **110-4** (300 mg, 0.52 mmol) 溶于 THF (2 mL) 和水 (2 mL) 中, 加过氧单磺酸钾 (1.28 g, 2.08 mmol)。室温搅拌 16 小时。LCMS 监测原料消失。反应结束后, 加水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 得到 300 mg 标题化合物 **110-5** 粗品, 收率 95%。未经纯化, 直接用于下一步反应。

5 化合物 **110** 的制备

将化合物 **110-5** (300 mg, 0.49 mmol)、二甲基氧化膦 (191 mg, 1.96 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 溶剂中, 室温下加入碳酸钾 (271 mg, 3.72 mmol), 加热至 70°C 搅拌 2 小时。LCMS 监测至反应完全。加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 2 次。有机相合并, 浓缩, 所得残余物经制备分离纯化 (制备柱: Atlantis TM T3 prep OBD TM, 19*250mm*10 μ m; 流速: 20 mL/min 流动相: A-0.1%FA 水溶液, B-乙腈; 梯度: 56-64%乙腈含量, 保留时间 7.4-8.0 min) 得到 21.7 mg 标题化合物 **110**。LC-MS (ESI): m/z 610.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 5.0, 3.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.33 - 3.27 (m, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.67 (d, J = 13.6 Hz, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 33.60 (s, 1P)。

实施例 111: 化合物 **111** 的制备



化合物 **111-1** 的制备

将化合物 **110-2** (2 g, 11.75 mmol) 和三乙胺 (3.6 g, 35.25 mmol) 溶于 THF (20 mL) 溶剂中, 体系降温至 0°C, 缓慢滴加甲磺酰氯 (3.4 g, 29.38 mmol), 升至室温搅拌 1 小时。LCMS 监测反应完全。加冰水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (50 mL) 3 次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残余物经正相硅胶层析柱 (PE/EA = 0 - 70%) 纯化得到 2.1 g 标题化合物 **111-1**, 收率 70%。LC-MS (ESI): m/z 153.1 [M+H]⁺。

化合物 **111-2** 的制备

将化合物 **111-1** (2 g, 8.05 mmol) 及化合物 4-溴吡啶-2(1H)-酮 (1.68 g, 9.66 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 溶剂中, 室温下加入碳酸铯 (2.23 g, 16.10 mmol), 加热至 90°C 搅拌 3 小时。LCMS 监测至反应完全, 加冰水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (50 mL) 三次。有机相合并, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 100%) 纯化, 得到 1.4 g 标题化合物 **111-2**, 收率 50%。LC-MS (ESI): m/z 326.0 [M+H]⁺。

30 化合物 **111-3** 的制备

将化合物 **12-3** (1.00 g, 2.17 mmol), **111-2** (0.78 g, 2.39 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL) 溶剂中, 加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (0.16 g, 0.22 mmol) 及碳酸钾水溶液 (2 mol/L, 3.3 mL, 6.51 mmol), 用氩气置换四次, 加热升温至 110°C 搅拌 3 小时。反应结束后, 冷却至室温, 加水 (30 mL) 淬灭反应, 垫硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (50 mL) 淋洗。滤液合并, 乙酸乙酯萃取 (50 mL) 三次。合并

有机相，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩，所得残余物经硅胶层析柱（MeOH/DCM=0-5%）纯化，得到1 g 标题化合物 **111-3**，收率 64%。LC-MS (ESI): m/z 578.9 $[M+H]^+$ 。

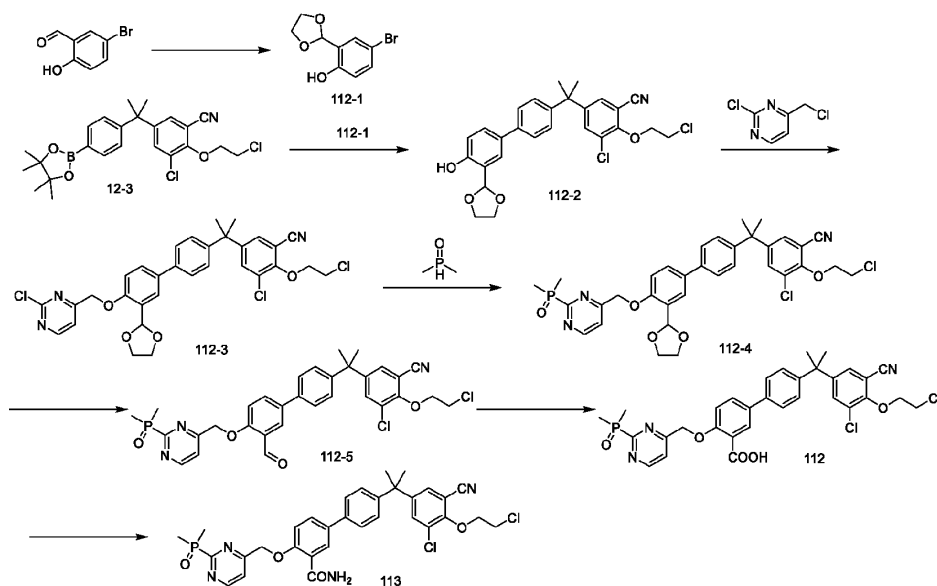
化合物 111-4 的制备

将化合物 **111-3** (200.00 mg, 0.35 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 和水 (2 mL) 溶剂中，加入过硫酸氢钾复合盐 (0.86 g, 1.40 mmol) 室温搅拌 16 小时。LCMS 监测反应完全。用水 (5 mL) 淬灭反应，乙酸乙酯萃取 (10 mL) 三次。合并有机相，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液合并，浓缩，所得残余物用制备 TLC 纯化得到 50 mg 标题化合物 **111-4**，收率 24%。LC-MS (ESI): m/z 611.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 111 的制备

将化合物 **111-4** (250 mg, 0.041 mmol)、二甲基氧化膦 (16 mg, 0.21 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 溶剂中，室温下加入碳酸钾 (17 mg, 0.12 mmol)，加热至 85°C 搅拌 16 小时。LCMS 监测反应完全。冷却至室温，垫硅藻土过滤，用乙腈淋洗 (5 mL)。滤液合并，浓缩后用制备 TLC 纯化得到粗产物，再经反向制备 (prep-HPLC (Waters 2767/Qda, Column: Sunfire C18 19*250mm, 10 μ m; Mobile Phase A: 0.1%FA/H₂O, B: ACN; flow rate: 20 ml/min; gradient: 51%~51%; Retention Time: 7.4-8.5min of 16 min)) 纯化得到 2.7 mg 标题化合物 **111**。LC-MS (ESI): m/z 609.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.71 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26–7.22 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.37 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.50–4.40 (m, 4H), 3.87 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 13.5 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 35.24 (s, 1P)。

实施例 112 和 113: 化合物 112 和 113 的制备



20 化合物 112-1 的制备

将 2-羟基-5-溴苯甲醛 (3 g, 14.59 mmol) 溶于甲苯 (90 mL) 的溶剂中，加入乙二醇 (2.8 g, 44.77 mmol)，对甲苯磺酸 (257 mg, 1.49 mmol)，反应体系升温至 160°C，搅拌反应 6 小时。LCMS 监测反应完全。体系降温至室温，加冰水 (50 mL) 淬灭。乙酸乙酯萃取 (100 mL) 3 次。合并有机相，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩，所得残余物经正相硅胶层析柱 (EA/0.1%TEA+PE = 0-30%) 纯化得到 1.6 g 标题化合物 **112-1**，收率 44%。LC-MS (ESI): m/z 244.7 $[M-H]^-$ 。

化合物 112-2 的制备

将化合物 **12-3** (400 mg, 0.87 mmol)，化合物 **112-1** (213 mg, 0.87 mmol)，Pd(dppf)Cl₂ (64 mg, 0.087 mmol) 和碳酸钾 (361 mg, 2.61 mmol) 溶于二氧六环 (15 mL) 溶剂中，氩气置换，升温至 110°C，搅拌反应 2 小时。LCMS 监测反应完全，体系降温至室温，垫硅藻土过滤，乙酸乙酯淋洗。滤液合并，浓

缩, 所得残余物经硅胶层析柱 (EA/0.1%TEA+PE = 0 - 50%) 得到 200 mg 标题化合物 **112-2**, 收率 50%。
LC-MS (ESI): m/z 495.8 [M-H]⁻。

化合物 112-3 的制备

将化合物 **112-2** (800 mg, 1.60 mmol), 2-氯-4-(氯甲基)嘧啶 (286 mg, 1.77 mmol) 溶于乙腈 (8 mL) 溶剂中, 室温下加入碳酸铯 (1.6 g, 4.8 mmol), 加热至 70°C 搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完全。冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗。滤液合并, 浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 ~ 50%) 得到 760 mg 标题化合物 **112-3**, 收率 76%。LC-MS (ESI): m/z 624.1 [M+3]⁺。

化合物 112-4 的制备

将化合物 **112-3** (760 mg, 1.22 mmol) 及二甲基氧化膦 (380 mg, 4.88 mmol) 溶于 DMF (7 mL) 溶剂中, 室温下加入醋酸钨 (27 mg, 0.12 mmol), 1,3-双(二苯基膦)丙烷 (50 mg, 0.12 mmol), DIPEA (790 mg, 6.1 mmol), 氩气置换 3 次。微波 120°C 搅拌反应 30 分钟。LCMS 监测反应完全, 加水 (30 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析纯化 (MeOH/DCM = 0 ~ 10%) 得到 800 mg 标题化合物 **112-4**, 收率 98%。LC-MS (ESI): m/z 666.1 [M+H]⁺。

15 化合物 112-5 的制备

将化合物 **112-4** (800 mg, 1.2 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 室温下加入盐酸 (4 mL, 1 M), 室温搅拌反应 2 小时。LCMS 监测反应完全。加入水溶液 (30 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (MeOH/DCM = 0 ~ 15%) 得到 356 mg 标题化合物 **112-5**, 收率 48%。LC-MS (ESI): m/z 622.1 [M+H]⁺。

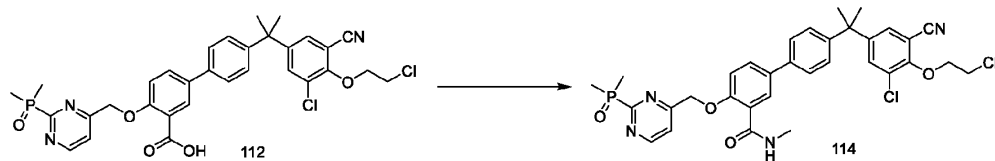
20 化合物 112 的制备

将化合物 **112-5** (356 mg, 0.57 mmol) 溶于叔丁醇 (5 mL) 和水 (1 mL) 溶剂中, 室温下加亚氯酸钠 (64 mg, 0.71 mmol), 磷酸二氢钠 (680 mg, 5.7 mmol), 2-甲基-2-丁烯 (400 mg, 5.7 mmol), 室温搅拌反应 16 小时。LCMS 监测反应完全。加入饱和食盐水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析纯化 (MeOH/DCM = 0 ~ 15%) 得到 300 mg 标题化合物 **112**。LC-MS (ESI): m/z 636.0 [M-H]⁻。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.10 – 8.02 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.48 (s, 1P)。

30 化合物 113 的制备

将化合物 **112** (50 mg, 0.078 mmol) 溶于 DMF (1 mL) 溶剂中, 室温下加氯化铵 (6.3 mg, 0.12 mmol), HATU (44 mg, 0.12 mmol), DIPEA (30 mg, 0.23 mmol), 室温下搅拌反应 2 小时。LCMS 监测反应完全, 经制备 HPLC (Waters 2767/Qda, Column: XBridge C18 19*250mm, 10 μm; 流动相 A: 0.1%TFA/H₂O, 流动相 B: 乙腈; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 55%~65%; 保留时间: 8.0-9.2min of 16 min) 纯化得到 6 mg 标题化合物 **113**。LC-MS (ESI): m/z 637.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 5.1, 3.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.02 (s, 1P)。

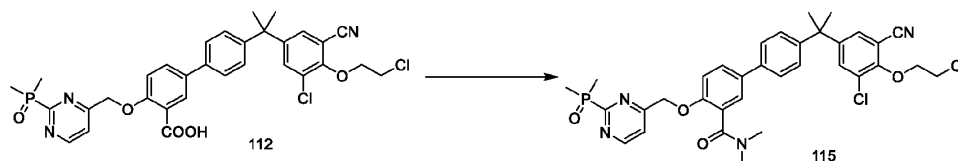
40 实施例 114: 化合物 114 的制备



化合物 114 的制备

将化合物 **112** (50 mg, 0.078 mmol) 溶于 DMF (1 mL) 溶剂中, 室温下加入甲胺盐酸盐 (7.9 mg, 0.12 mmol), HATU (44 mg, 0.12 mmol), DIPEA (30 mg, 0.23 mmol), 室温下搅拌反应 2 小时。LCMS 监测反应完全。过滤, 所得滤液经反相制备 (制备 HPLC: Waters 2767/Qda, 分离柱: XBridge XBridge C18 19*250 mm, 10 μ m; 流动相 A: 0.1%FA/H₂O, 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 59%~69%; 保留时间: 7.4-8.6min of 16 min) 纯化, 得到 16.4 mg 标题化合物 **114**。LC-MS (ESI): m/z 651.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.02 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 3H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.87 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.76 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.01 (s, 1P)。

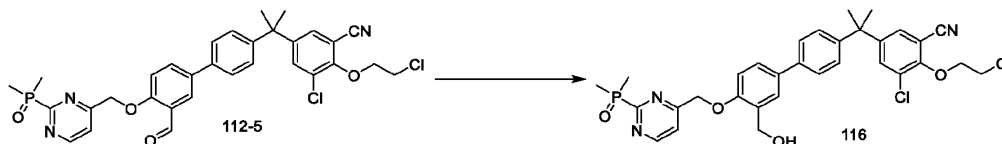
实施例 115: 化合物 115 的制备



化合物 115 的制备

将化合物 **112** (50 mg, 0.078 mmol) 溶于 DMF (1 mL) 溶剂中, 室温下加入二甲胺盐酸盐 (9.5 mg, 0.12 mmol), HATU (44 mg, 0.12 mmol), DIPEA (30 mg, 0.23 mmol), 室温下搅拌反应 2 小时。LCMS 监测反应完全。将反应液过滤, 所得滤液经反相制备 (Waters 2767/Qda, 分离柱: XBridge C18 19*250 mm, 10 μ m; 流动相 A: 0.1%FA/H₂O, 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min; 梯度: 59%~69%; 保留时间: 8.0-8.8 min of 16 min) 纯化得到 9.6 mg 标题化合物 **115**。LC-MS (ESI): m/z 665.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 3H), 7.52 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.76 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 33.99 (s, 1P)。

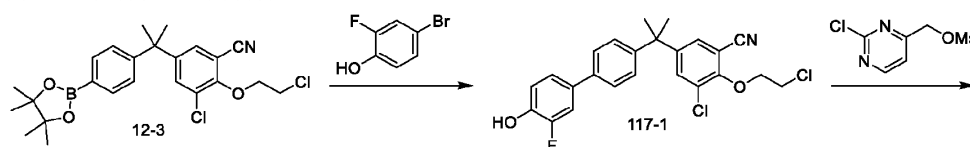
实施例 116: 化合物 116 的制备

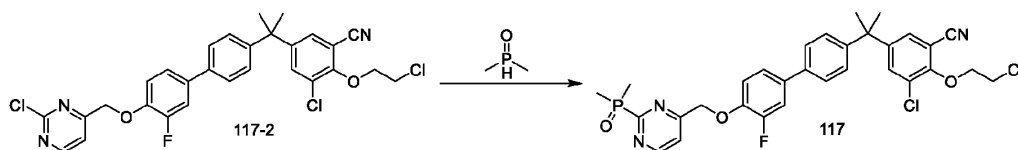


化合物 116 的制备

将化合物 **112-5** (100 mg, 0.16 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 溶剂中, 室温下加入硼氢化钠 (24 mg, 0.643 mmol), 室温下搅拌反应 2 小时。LCMS 监测反应完全。旋干, 所得残余物经反相制备 (Waters 2767/Qda, 分离柱: XBridge XBridge C18 19*250 mm, 10 μ m; 流动相 A: 0.1%FFA/H₂O, 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min; 梯度: 50%~59%; 保留时间: 7.0-8.0min of 16 min) 纯化得到 20.2 mg 标题化合物 **116**。LC-MS (ESI): m/z 624.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.73 (m, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.17 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.00 (s, 1P)。

实施例 117: 化合物 117 的制备





化合物 117-1 的制备

将化合物 **12-3** (500 mg, 1.09 mmol), 2-氟-4-溴苯酚 (250 mg, 1.31 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (8 mL) 溶剂中, 再加入 Pd(dppf)Cl₂ (80 mg, 0.11 mmol) 及碳酸钾水溶液 (2 mol/L, 1.6 mL, 3.27 mmol), 氩气置换四次, 加热升温至 110°C 搅拌 3 小时。LCMS 监测反应完全, 冷却至室温。用 2 mol/L 盐酸水溶液调 pH 至酸性, 垫硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (30 mL) 淋洗。滤液合并, 用饱和食盐水 (80 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 30%) 纯化 300 mg 得到标题化合物 **117-1**, 收率 62.4%。LC-MS (ESI): m/z 441.9 [M-H]⁺。

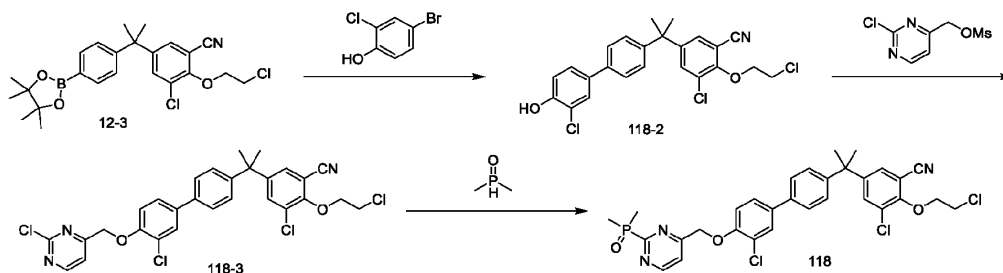
化合物 117-2 的制备

10 将化合物 **117-1** (240 mg, 0.54 mmol) 及化合物甲磺酸(2-氯嘧啶-4-基)甲酯 (132.25 mg, 0.59 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 溶剂中, 室温下加入碳酸铯 (264 mg, 0.81 mmol), 加热至 70°C 搅拌 1.5 小时。TLC 监测反应完全。过滤, 滤饼用乙腈 (10 mL) 淋洗。滤液合并, 浓缩得到 400 mg 标题化合物 **117-2** 粗品。粗品未经纯化, 直接用于下一步。

化合物 117 的制备

15 往微波管中加入化合物 **117-2** (200 mg, 0.35 mmol), 二甲基氧化膦 (109 mg, 1.40 mmol), DIPEA (227 mg, 1.75 mmol), 1,3-双(二苯基膦)丙烷 (22 mg, 0.052 mmol) 及溶剂 DMF (2 mL), 搅拌溶解, 室温下加入醋酸钨 (16 mg, 0.07 mmol), 氩气置换 3 次, 升至 120°C 微波反应 0.5 小时。LCMS 监测反应完全。加 DMF (2 mL) 稀释, 过滤后经反相制备纯化 (Waters 2767/Qda, 分离柱: XBridge C18 19*250 mm, 10 μ m; 流动相 A: 0.03% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$, 流动相 B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 65%~65%; 保留时间: 20 8.60-9.50 min of 16 min) 纯化得到 48.5 mg 标题化合物 **117**。LC-MS (ESI): m/z 612.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.02 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 5.2, 3.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 4H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 3H), 5.43 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 13.7$ Hz, 6H), 1.68 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -133.99 (s, 1F). ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 34.03 (s, 1P).

25 实施例 118: 化合物 118 的制备



化合物 118-2 的制备

将化合物 **12-3** (300 mg, 0.65 mmol), 4-溴-2-氯苯酚 (162 mg, 15.65 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 溶剂中, Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 0.033 mmol) 及碳酸钾水溶液 (2 mol/L, 1 mL, 2.00 mmol), 氩气置
30 换四次, 升温至 110°C 搅拌 2 小时。待反应结束后, 将反应体系冷却至室温, 用 2 mol/L 盐酸水溶液调 pH 至酸性, 垫硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (100 mL) 淋洗。滤液合并, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤一次, 有机相用无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 50%) 纯化得到 250 mg 标题化合物 **118-2**, 收率 83.2%。LC-MS (ESI): m/z 457.8 [M-H]⁺。

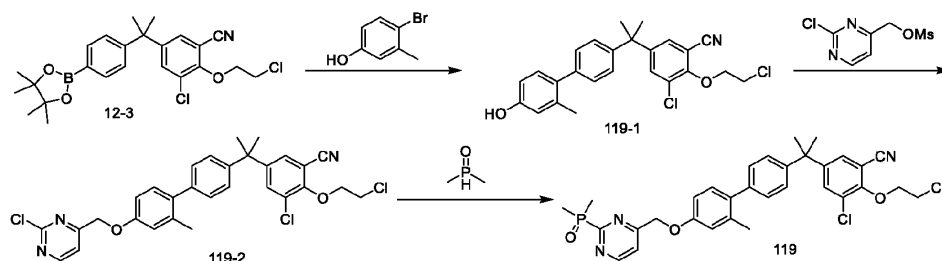
化合物 118-3 的制备

将化合物 **118-2** (250 mg, 0.54 mmol), 甲磺酸(2-氯嘧啶-4-基)甲酯 (138 mg, 0.62 mmol) 溶于乙腈 (5.0 mL) 溶剂中, 室温下加入碳酸铯 (264 mg, 0.81 mmol), 加热至 70°C 搅拌 1 小时。LCMS 监测反应完全。冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗。滤液合并, 浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 30%) 得到 270 mg 标题化合物 **118-3**, 收率 85%。LC-MS (ESI): m/z 586.1 $[M+H]^+$ 。

5 化合物 118 的制备

往微波管中加入化合物 **118-3** (270 mg, 0.46 mmol), 二甲基氧化膦 (144 mg, 1.84 mmol), DIPEA (298 mg, 2.30 mmol), 1,3-双(二苯基膦)丙烷 (28 mg, 0.07 mmol) 及溶剂 DMF (2 mL), 搅拌溶清, 室温下加入醋酸钨 (10 mg, 0.046 mmol), 氩气置换, 120°C 微波反应半小时。LCMS 监测反应完全。反应液经反相纯化 (10-80% ACN/0.1% FA 水溶液), 硅胶柱层析 (MeOH/DCM = 0 - 5%) 纯化得到 179 mg 标题化合物 **118**。LC-MS (ESI): m/z 628.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 5.1, 3.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 3H), 7.32 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 3H), 5.46 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.02 (s, 1P)。

实施例 119: 化合物 119 的制备



化合物 119-1 的制备

将化合物 **12-3** (300 mg, 0.65 mmol), 3-甲基-4-溴苯酚 (146 mg, 0.78 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 溶剂中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 0.033 mmol), 碳酸钾 (269 mg, 1.95 mmol), 氩气置换四次, 加热升温至 110°C 搅拌 3 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 用 2 mol/L 盐酸水溶液调至酸性, 垫硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (30 mL) 淋洗。滤液合并, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤一次, 有机相用无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 50%) 纯化得到 47.3 mg 标题化合物 **119-1**, 收率 88%。LC-MS (ESI): m/z 438.0 $[M-H]^-$ 。

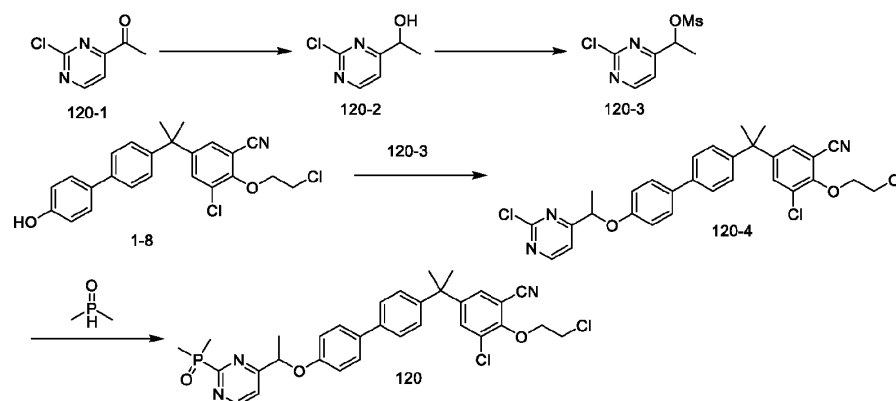
化合物 119-2 的制备

将化合物 **119-1** (200 mg, 0.45 mmol)、甲磺酸(2-氯嘧啶-4-基)甲酯 (77 mg, 0.47 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 溶剂中, 室温下加入碳酸铯 (440 mg, 1.35 mmol), 加热至 70°C 搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完全。过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗。滤液合并, 浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 60%) 得到 230 mg 标题化合物 **119-2**, 收率 89%。LC-MS (ESI): m/z 566.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 119 的制备

往微波管中加入化合物 **119-2** (150 mg, 0.26 mmol), 二甲基氧化膦 (81 mg, 1.04 mmol), DIPEA (201 mg, 1.56 mmol), 1,3-双(二苯基膦)丙烷 (32 mg, 0.078 mmol) 及溶剂 DMF (2 mL), 搅拌溶清, 室温下加入醋酸钨 (18 mg, 0.078 mmol), 氩气置换, 升至 120°C 微波反应半小时。LCMS 监测反应完全。冷却至室温, 加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取两次。有机相合并、浓缩, 所得残余物经反相制备分离纯化得到 47.3 mg 标题化合物 **119**。LC-MS (ESI): m/z 608.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.77 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.05 (s, 1P)。

实施例 120: 化合物 120 的制备



化合物 120-2 的制备

将化合物 120-1 (1.00 g, 6.39 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 和水 (5 mL) 溶剂中, 将反应体系降温至 0°C, 分批、缓慢加入硼氢化钠 (0.27 g, 7.16 mmol), 室温搅拌 1 小时。LCMS 监测反应完全。体系降温至 0°C, 加入饱和氯化铵溶液 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (30 mL) 3 次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 得到 1 g 标题化合物 120-2 粗品, 收率 59.%)。LC-MS (ESI): m/z 159.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 120-3 的制备

将化合物 120-2 (0.90 g, 5.68 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 溶剂中, 氩气置换, 体系降温至 0°C, 加入 TEA (1.72 g, 17.04 mmol), 搅拌 5 分钟, 缓慢加入甲磺酰氯 (1.63 g, 14.2 mmol), 升至室温搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全。加入冰水 (30 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (30.0 mL) 3 次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 47%) 纯化得到 1.23 g 标题化合物 120-3, 收率 41%。LC-MS (ESI): m/z 237.0 $[M+H]^+$ 。

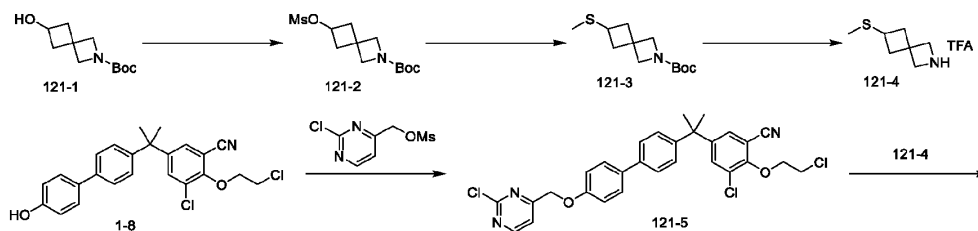
化合物 120-4 的制备

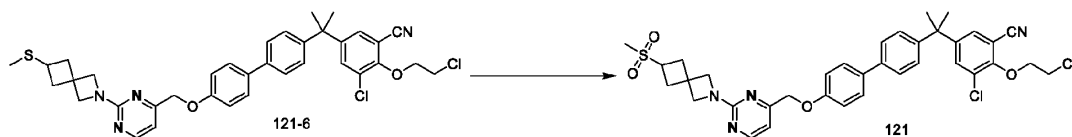
将化合物 1-8 (200 mg, 0.47 mmol)、120-3 (122.4 mg, 0.52 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 溶剂中, 室温下加入碳酸铯 (230 mg, 0.70 mmol), 升温至 80°C 搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完全。反应液垫硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗。滤液合并, 乙酸乙酯 (30 mL) 萃取 2 次。有机相合并、浓缩, 所得残余物用硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 50%) 纯化得到 200 mg 标题化合物 120-4, 收率 74%。LC-MS (ESI): m/z 565.9 $[M+H]^+$ 。

化合物 120 的制备

往微波管中加入化合物 120-4 (200 mg, 0.35 mmol), 二甲基氧化膦 (109 mg, 1.4 mmol), DIPEA (226.17 mg, 1.75 mmol), 1,3-双(二苯基膦)丙烷 (22 mg, 0.052 mmol)、溶剂 DMF (2 mL) 搅拌溶清, 加入醋酸钨 (16 mg, 0.07 mmol), 氩气置换四次, 120°C 微波反应 0.5 小时。LCMS 检测反应完全。加 DMF (2 mL) 稀释, 经反相制备纯化 (ACN/0.1% 甲酸水溶液 = 10 - 90%) 得到 49 mg 标题产物 120。LC-MS (ESI): m/z 608.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.60 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.77 (dd, J = 13.7, 3.0 Hz, 6H), 1.67 (s, 6H), 1.65 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 34.16 (s, 1P)。

实施例 121: 化合物 121 的制备





化合物 121-2 的制备

将化合物 **121-1** (1 g, 4.69 mmol) 及三乙胺 (1.42 g, 14.07 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 溶剂中, 降温至 0°C 后缓慢滴加下 MsCl (0.54 mL, 7.04 mmol), 搅拌 2 小时。TLC (DCM/MeOH = 20/1) 监测反应完全, 浓缩得到 1.37 g 化合物 **121-2** 粗品, 未经纯化, 直接用于下一步反应。

化合物 121-3 的制备

将化合物 **121-2** (1.37 g, 0.47 mmol) 溶于 DMF (25 mL) 中, 加入甲硫醇钠 (0.66 g, 9.40 mmol), 升温至 60°C 搅拌反应 4 小时。TLC (DCM/MeOH = 20/1) 监测反应完全。加水 (30 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (60 mL) 萃取三次。有机相合并, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤三次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残余物经硅胶层析柱 (MeOH/DCM = 0-10%) 纯化得到 300 mg 标题化合物 **121-3**, 收率 26.2%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.92 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.25 (p, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.58 – 2.50 (m, 2H), 2.17 – 2.10 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。

化合物 121-4 的制备

将化合物 **121-3** (200 mg, 0.82 mmol) 溶于 DCM (4 mL) 溶剂中, 室温下加入三氟乙酸 (930 mg, 8.20 mmol) 搅拌 16 小时。TLC (DCM/MeOH = 20/1) 监测反应完全, 反应液浓缩, 得到 700 mg 粗品化合物 **121-4**, 未经纯化, 直接用于下一步反应。

化合物 121-5 的制备

将化合物 **1-8** (2.1 g, 4.93 mmol)、甲磺酸(2-氯嘧啶-4-基)甲酯 (1.32 g, 5.92 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 溶剂中, 室温下加入碳酸铯 (2.41 g, 7.39 mmol), 升温至 70°C, 搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完全。冷却至室温, 反应液垫硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗。滤液合并, 浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 30%) 得到 1.4 g 标题化合物 **121-5**, 收率 50.6%。LC-MS (ESI): *m/z* 551.8 [M+H]⁺。

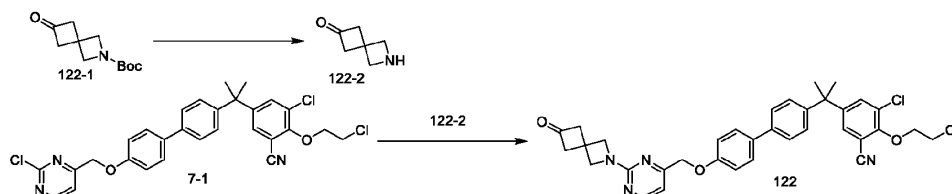
化合物 121-6 的制备

将化合物 **121-5** (300 mg, 0.54 mmol) 溶于 EtOH (5 mL) 溶剂中, 室温下加入化合物 **121-4** (350 mg, 2.44 mmol), 三乙胺 (546 mg, 5.40 mmol) 后, 升温至 100°C 搅拌 6 小时。LCMS 监测反应完全。冷却至室温, 加水 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 所得残余物后经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 30%) 纯化得到 270 mg 标题化合物 **121-6**, 收率 72%。LC-MS (ESI): *m/z* 659.2 [M+H]⁺。

化合物 121 的制备

将化合物 **121-6** (100 mg, 0.15 mmol) 溶于 THF (2 mL) 和水 (2 mL) 溶剂中, 室温下加入过硫酸氢钾复合盐 (369 mg, 0.60 mmol), 室温搅拌 16 小时。LCMS 监测反应完全, 加水 (5 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 经反相制备 (0.1% 氨水/乙腈 = 10 - 90%) 纯化得到 25 mg 标题化合物 **121**。LC-MS (ESI): *m/z* 691.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.88 (p, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.61 – 2.53 (m, 4H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 122: 化合物 122 的制备

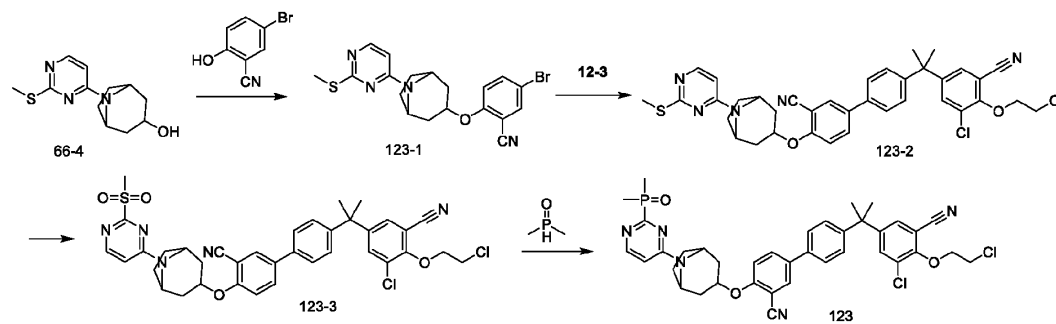


化合物 122-2 的制备

将化合物 **122-1** (1 g, 4.73 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 降温至 0°C, 滴加氯化氢的二氧六环溶液 (4 M, 15 mL), 滴加完毕, 升至室温搅拌反应 3 小时。TLC 显示反应结束。浓缩反应液, 得到 1.1 g 标题化合物 **122-2** 粗品, 未经纯化, 直接用于下一步。

5 化合物 122 的制备

将化合物 **7-1** (300 mg, 0.54 mmol), 化合物 **122-2** (300 mg, 2.7 mmol) 和三乙胺 (546 mg, 5.4 mmol) 溶于无水乙醇 (5 mL) 中, 升温至 100°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 加水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经制备分离纯化 (分离柱: SunFire Sunfire C18, 19*250mm*10 μ m; 流速: 20 mL/min 流动相: A-0.1% FA 水溶液, B-乙腈; 梯度: 97-91% 乙腈含量, 保留时间: 10.2 min of 16 min) 得到 26 mg 标题化合物 **122**。LC-MS (ESI): m/z 627.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.25 (s, 4H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.37 (s, 4H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 123: 化合物 123 的制备

15

化合物 123-1 的制备

将化合物 **66-4** (1 g, 3.98 mmol), CMBP (1.92 mg, 7.96 mmol), 5-溴-2-羟基苯甲腈 (1.2 g, 5.97 mmol) 溶解于甲苯 (20 mL) 溶液中。反应体系在 120°C 下搅拌反应 3 小时。反应结束后, 冷却至室温, 往反应液加水 (20 mL), 二氯甲烷 (30 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残余物经柱层析纯化 (EA/PE = 0~30%) 得到 600 mg 标题化合物 **123-1**。LC-MS (ESI): m/z 431.0 [M+H]⁺。

20

化合物 123-2 的制备

将化合物 **123-1** (600 mg, 1.39 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (3 mL) 溶液中, 依次加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (103 mg, 0.14 mmol), 碳酸钾 (383 mg, 2.78 mmol) 和化合物 **12-3** (959 mg, 2.09 mmol)。反应体系在 90°C 下搅拌反应 5 小时。反应结束后, 冷却至室温, 加水 (20 mL), 二氯甲烷 (30 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0~30%) 得到 500 mg 标题化合物 **123-2**。LC-MS (ESI): m/z 684.3 [M+H]⁺。

25

化合物 123-3 的制备

将化合物 **123-2** (500 mg, 0.73 mmol) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 溶液中, 在冰浴下加入 mCPBA。反应体系在 25°C 下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 往反应液加水 (20 mL), 二氯甲烷 (30 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0~30%) 得到 400 mg 标题化合物 **123-3**。LC-MS (ESI): m/z 716.4 [M+H]⁺。

30

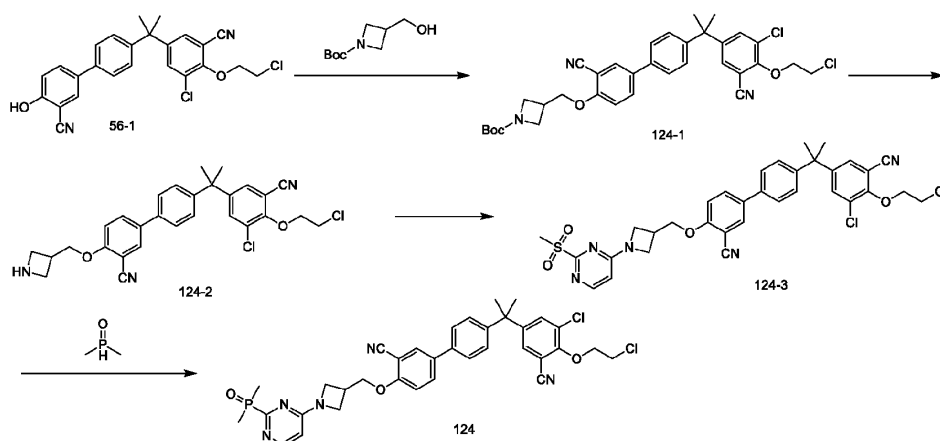
化合物 123 的制备

将化合物 **123-3** (170 mg, 0.24 mmol) 溶解于乙腈 (3 mL) 溶液中, 加入二甲基氧化膦 (37 mg, 0.48 mmol) 和 DIPEA (93 mg, 0.72 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 冷却至室温,

35

加水 (3 mL), 二氯甲烷 (5 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (3 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 21 mg 标题化合物 **123**。LC-MS (ESI): m/z 714.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.12 – 7.89 (m, 2H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.95 – 6.82 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.42 – 2.13 (m, 4H), 2.09 – 1.93 (m, 4H), 1.74 – 1.62 (m, 12H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 33.46 (s, 1H)。

实施例 124: 化合物 124 的制备



化合物 124-1 的制备

将化合物 **56-1** (330 mg, 0.73 mmol) 溶解于乙腈 (5 mL) 溶液中, 加入 3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (205 mg, 1.09 mmol) 和碳酸铯 (714 mg, 2.19 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 冷却至室温, 加水 (5 mL), 二氯甲烷 (10 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (5 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 ~ 30%) 得到 250 mg 标题化合物 **124-1**。LC-MS (ESI): m/z 564.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 124-2 的制备

将化合物 **124-1** (250 mg, 0.40 mmol) 溶解于二氯甲烷 (5 mL) 溶液中, 加入 TFA (456 mg, 4.00 mmol)。反应体系在 25°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水 (5 mL), 调 pH7~8, 二氯甲烷 (10 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (5 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (EA/PE = 0 ~ 30%) 得到 150 mg 标题化合物 **124-2**。LC-MS (ESI): m/z 520.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 124-3 的制备

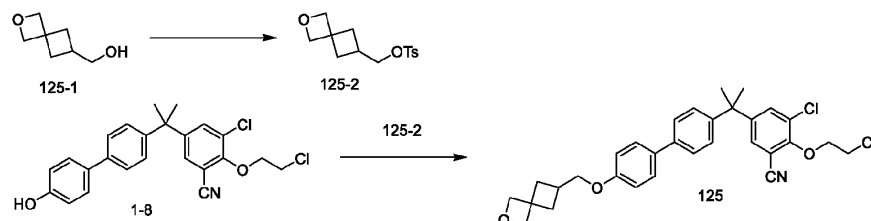
将化合物 **124-2** (150 mg, 0.29 mmol) 溶解于乙腈 (3 mL) 溶液中, 依次加入 4-氯-2-(甲磺酰基)嘧啶 (84 mg, 0.44 mmol) 和 DIPEA (112 mg, 0.87 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 冷却至室温, 加水 (5 mL), 二氯甲烷 (10 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (5 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 ~ 30%) 得到 80 mg 标题化合物 **124-3**。LC-MS (ESI): m/z 676.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 124 的制备

将化合物 **124-3** (80 mg, 0.12 mmol) 溶解于乙腈 (3 mL) 溶液中, 加入二甲基氧化膦 (19 mg, 0.24 mmol) 和 DIPEA (47 mg, 0.36 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 冷却至室温, 加水 (3 mL), 二氯甲烷 (5 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (3 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min)

得到 14 mg 标题化合物 124。LC-MS (ESI): m/z 674.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (dd, J = 6.0, 1.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.51 (dd, J = 6.1, 3.2 Hz, 1H), 4.47 – 4.39 (m, 4H), 4.24 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.02 – 3.93 (m, 4H), 3.30 – 3.25 (m, 1H), 1.69 (s, 6H), 1.65 (d, J = 13.5 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 33.78 (s, 1H)。

实施例 125: 化合物 125 的制备



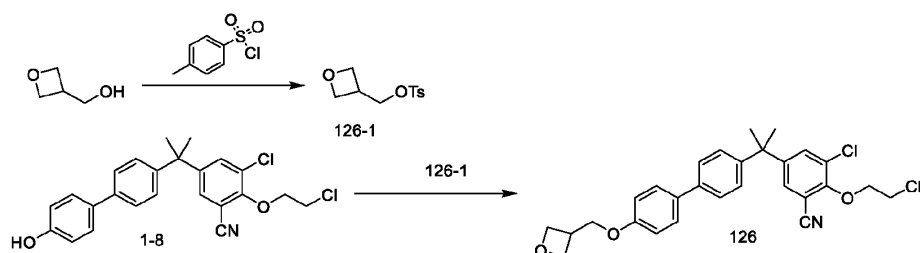
化合物 125-2 的制备

将化合物 125-1 (100 mg, 0.78 mmol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入对甲苯磺酰氯 (149 mg, 0.78 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (10 mg, 0.08 mmol), 降温至 0°C, 滴加三乙胺 (158 mg, 1.6 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 30%) 得到 111 mg 标题化合物 125-2。LC-MS (ESI): m/z 283.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 125 的制备

将化合物 1-8 (100 mg, 0.23 mmol) 溶解于二甲基亚砜 (2 mL) 中, 加化合物 125-2 (69 mg, 0.26 mmol), 碳酸铯 (153 mg, 0.47 mmol), 反应体系在 60°C 下搅拌反应 12 小时。反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 15 mg 标题化合物 125。LC-MS (ESI): m/z 536.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.55 – 7.46 (m, 5H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.98 – 6.89 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.95 – 3.85 (m, 4H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.50 – 2.38 (m, 2H), 2.19 – 2.09 (m, 2H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 126: 化合物 126 的制备



化合物 126-1 的制备

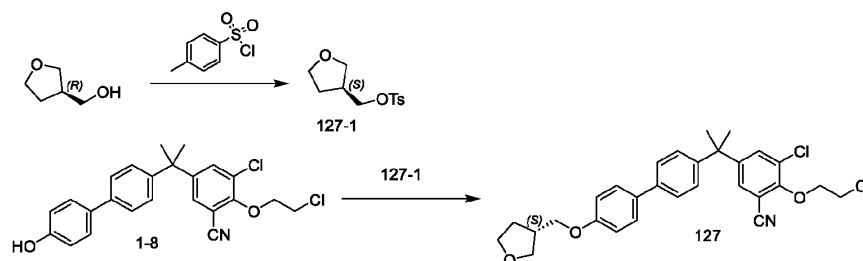
将化合物氧杂环丁-3-基甲醇 (100 mg, 1.14 mmol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL) 中, 依次加入对甲苯磺酰氯 (238 mg, 1.25 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (14 mg, 0.11 mmol)。降温至 0°C, 滴加三乙胺 (230 mg, 2.27 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 30%) 得到 120 mg 标题化合物 126-1。LC-MS (ESI): m/z 243.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 126 的制备

将化合物 1-8 (30 mg, 0.07 mmol) 溶解于二甲基亚砜 (2 mL) 中, 依次加化合物 126-1 (19 mg, 0.77 mmol), 碳酸铯 (46 mg, 0.14 mmol), 反应体系在 60°C 下搅拌反应 12 小时。反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 15 mg 标题化合物 126。LC-MS (ESI):

m/z 496.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.61 – 7.45 (m, 5H), 7.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.54 – 3.41 (m, 1H), 1.69 (s, 6H).

实施例 127: 化合物 127 的制备



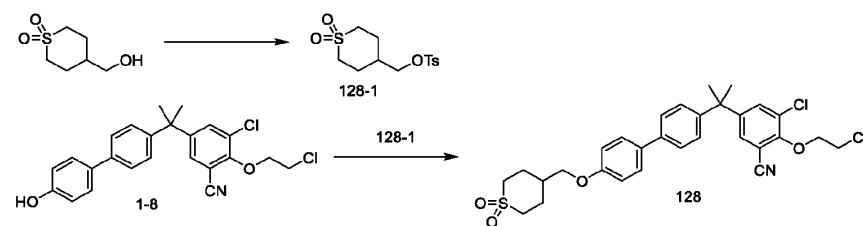
化合物 127-1 的制备

将化合物(R)-3-(四氢呋喃-3-基)甲醇 (100 mg, 0.98 mmol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入对甲基苯磺酰氯 (205 mg, 1.08 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (12 mg, 0.10 mmol)。降温至 0°C, 滴加三乙胺 (199 mg, 1.96 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 30%) 得到 232 mg 标题化合物 127-1。LC-MS (ESI): m/z 257.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 127 的制备

将化合物 1-8 (40 mg, 0.09 mmol) 溶解于二甲基亚砜 (2 mL) 中, 加化合物 127-1 (33 mg, 0.10 mmol), 碳酸铯 (61 mg, 0.19 mmol), 反应体系在 60°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 冷却至室温, 过滤, 滤液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 15 mg 标题化合物 127。LC-MS (ESI): m/z 510.2. $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.54 – 7.47 (m, 5H), 7.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.00 – 3.86 (m, 6H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 1H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 128: 化合物 128 的制备



化合物 128-1 的制备

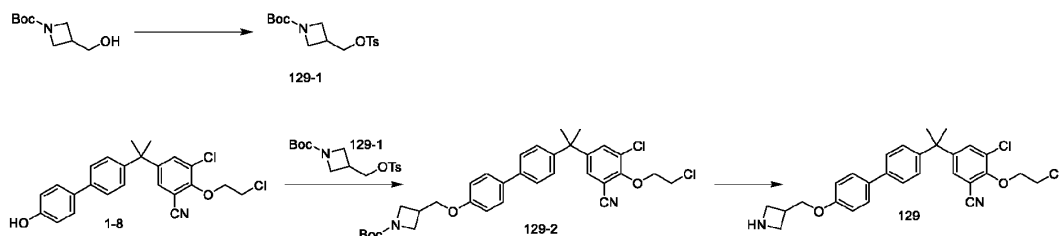
将化合物 4-(羟甲基)四氢-2H-硫杂吡喃 1,1-而氧化物 (100 mg, 0.61 mmol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入对甲基苯磺酰氯 (128 mg, 0.67 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (7 mg, 0.06 mmol)。降温至 0°C, 滴加三乙胺 (123 mg, 1.22 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 30%) 得到 232 mg 标题化合物 128-1。LC-MS (ESI): m/z 319.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 128 的制备

将化合物 1-8 (60 mg, 0.12 mmol) 溶解于二甲基亚砜 (2 mL) 中, 加化合物 128-1 (33 mg, 0.13 mmol), 碳酸铯 (76 mg, 0.23 mmol), 反应体系在 60°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 冷却至室温, 过滤, 滤液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18

250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 15 mg 标题化合物 **128**。LC-MS (ESI): m/z 572.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.57 – 7.45 (m, 5H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.20 – 3.10 (m, 2H), 3.10 – 3.01 (m, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 2.11 – 2.03 (m, 3H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 129: 化合物 129 的制备



化合物 129-1 的制备

将化合物 3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (200 mg, 1.1 mmol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入对甲基苯磺酰氯 (224 mg, 1.17 mmol), 4-(二甲氨基)吡啶 (13 mg, 0.11 mmol)。降温至 0°C, 滴加三乙胺 (216 mg, 2.14 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 30%) 得到 232 mg 标题化合物 **129-1**。LC-MS (ESI): m/z 286.2 $[M+H-56]^+$ 。

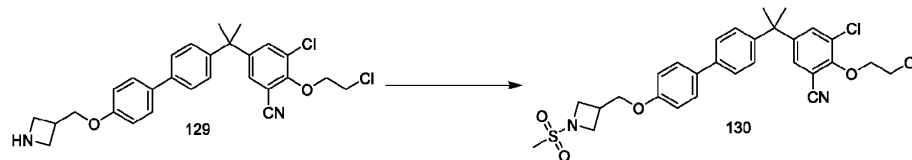
化合物 129-2 的制备

物 **1-8** (100 mg, 0.23 mmol) 溶解于二甲基亚砜 (2 mL) 中, 加化合物 **129-1** (104 mg, 0.30 mmol), 碳酸铯 (153 mg, 0.47 mmol), 反应体系在 80°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 冷却至室温, 往反应液加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 30%) 得到 135 mg 标题化合物 **129-2**。LC-MS (ESI): m/z 539.2 $[M+H-56]^+$ 。

化合物 129 的制备

将化合物 **129-2** (132 mg, 0.22 mmol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL) 中, 降温至 0°C, 滴加三氟乙酸 (1 mL), 反应体系在 25°C 下搅拌反应 3 小时。反应结束后, 将易挥发物减压蒸除, 所得残余物经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 15 mg 标题化合物 **129**。LC-MS (ESI): m/z 495.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.62 (s, 1H), 7.57 – 7.42 (m, 4H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.23 – 4.07 (m, 4H), 4.07 – 3.96 (m, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.37 – 3.29 (m, 1H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 130: 化合物 130 的制备

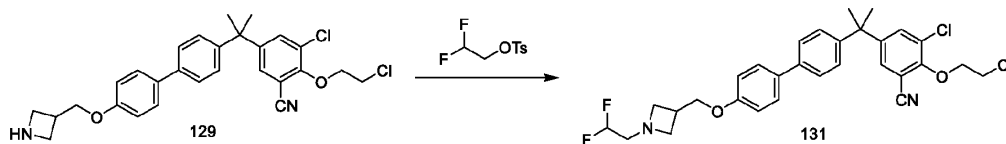


化合物 130 的制备

将化合物 **129** (30 mg, 0.06 mmol) 溶解于二甲基亚砜 (2 mL) 中, 加三乙胺 (17 mg, 0.17 mmol), 降温至 0°C, 滴加甲基磺酰氯 (7 mg, 0.06 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌反应 3 小时。反应结束后, 浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 5.5 mg 标题化合物 **130**。LC-MS (ESI): m/z 573.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.55 – 7.46 (m, 5H),

7.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.43 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.22 – 4.04 (m, 4H), 3.93 (t, 2H), 3.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.17 – 3.04 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

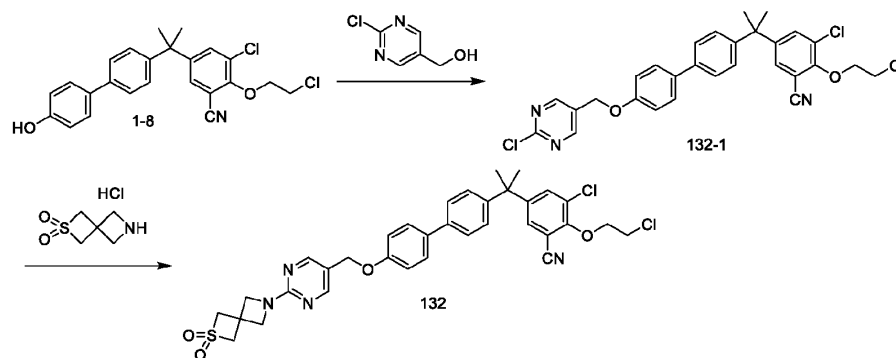
实施例 131：化合物 131 的制备



5 化合物 131 的制备

将化合物 **129** (60 mg, 0.12 mmol) 溶解于乙腈 (2 mL) 中, 加化合物对甲苯磺酸 2,2-二氟乙基酯 (37 mg, 0.16 mmol), DIPEA (78 mg, 0.61 mmol), 反应体系在 90°C 下搅拌反应 12 小时。反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 5 mg 标题化合物 **131**。LC-MS (ESI): m/z 559.2. $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.55 – 7.45 (m, 5H), 7.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.81 (t, $J = 55.9$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.71 – 3.59 (m, 2H), 3.37 – 3.28 (m, 2H), 3.08 – 2.96 (m, 1H), 2.97 – 2.80 (m, 2H), 1.69 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -120.85。

实施例 132：化合物 132 的制备



15

化合物 132-1 的制备

将化合物(2-氯嘧啶-5-基)甲醇 (150 mg, 1.04 mmol), 化合物 **1-8** (221 mg, 518.82 μ mol), 三苯基磷 (272 mg, 1.04 mmol) 溶解于乙腈 (2 mL) 中, 氮气置换 3 次, 升温至 90°C, 加入 DIAD (210 mg, 1.04 mmol), 反应体系在 90°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 冷却至室温, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 – 20%) 得到 250 mg 标题化合物 **132-1**。LC-MS (ESI): m/z 552.2 $[M+H]^+$ 。

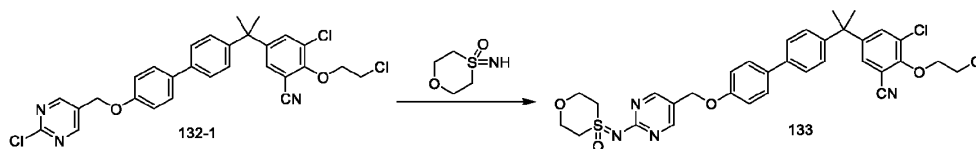
20

化合物 132 的制备

将化合物 **132-1** (25 mg, 45.22 μ mol) 溶解于乙醇 (2 mL) 溶液中, 加入 DIPEA (12 mg, 90.44 μ mol), 2-硫代-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2,2-二氧化物盐酸盐 (10 mg, 54.26 μ mol)。反应体系在 90°C 下搅拌反应 3 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 8 mg 标题化合物 **132**。LC-MS (ESI): m/z 663.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (s, 2H), 7.78 – 7.45 (m, 6H), 7.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.08 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.50 (s, 4H), 4.42 (s, 2H), 4.27 (s, 4H), 3.96 (s, 2H), 1.68 (s, 6H)。

25

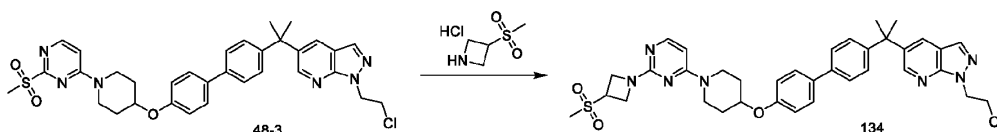
实施例 133：化合物 133 的制备



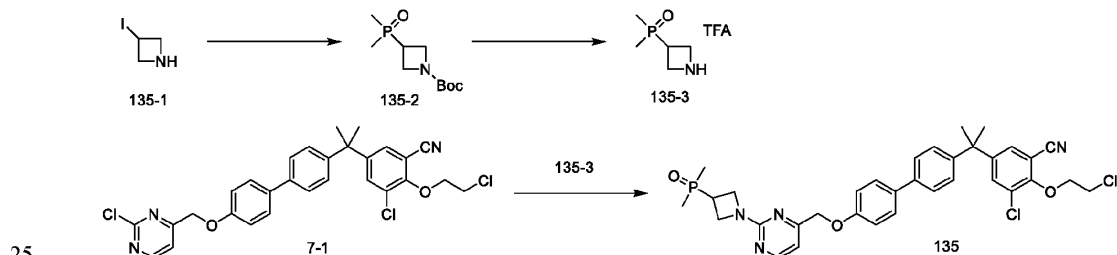
30

化合物 133 的制备

将化合物 **132-1** (55 mg, 98.63 μmol) 溶解于 DMF (2 mL) 溶液中, 依次加入 DIPEA (64 mg, 493.15 μmol), 4,4-二氢-4-亚氨基-1,4-氧硫杂环己烷-4-氧化物 (40 mg, 295.89 μmol), XantPhos (121 mg, 19.73 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg, 9.86 μmol)。反应体系在 110°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 冷却至室温, 滤除不溶性固体, 经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 15 mg 标题化合物 **133**。LC-MS (ESI): m/z 651.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.54 (s, 2H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59–7.54 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.39 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.11–4.04 (m, 2H), 3.99–3.88 (m, 4H), 3.83–3.74 (m, 2H), 3.61–3.49 (m, 2H), 1.65 (s, 6H)。

实施例 134: 化合物 134 的制备**化合物 134 的制备**

将化合物 **48-3** (60 mg, 95 μmol), 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐 (32 mg, 186 μmol), 碳酸铯 (62 mg, 190 μmol) 加入乙腈 (2 mL) 中, 反应体系在 120°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 冷却至室温, 向反应液中加入饱和食盐水 (5 mL), 乙酸乙酯 (8 mL) 萃取三次。合并有机相, 干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 5%-35% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 22 mg 标题化合物 **134**。LC-MS (ESI): m/z 686.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.60–7.50 (m, 4H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.25 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.71–4.63 (m, 1H), 4.40–4.28 (m, 1H), 4.21 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.15–4.08 (m, 4H), 4.04–3.92 (m, 2H), 3.45–3.37 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.03–1.96 (m, 2H), 1.78 (s, 6H), 1.64–1.55 (m, 2H)。

实施例 135: 化合物 135 的制备**化合物 135-2 的制备**

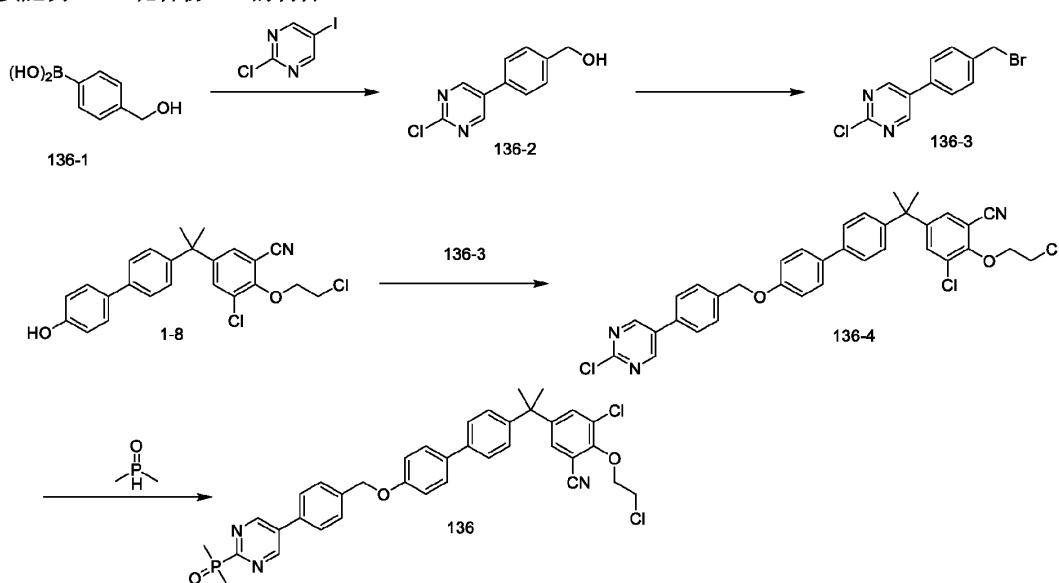
将二甲基氧化膦 (0.55 g, 7.06 mmol) 溶解于 THF (20 mL) 溶液中, 将反应液降温至 0°C, 缓慢加入双(三甲基硅基)氨基钠 (7.1 mL, 7.10 mmol, 1 M 的 THF 溶液), 反应体系在室温下搅拌反应 1 小时。将反应液降温至 0°C, 加入 **135-1** (1.00 g, 3.53 mmol), 反应体系在室温下搅拌反应 48 小时。反应结束后, 滤液加水 (20 mL), 二氯甲烷 (30 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (MeOH/DCM = 0~10%) 得到 300 mg 标题化合物 **135-2**。LC-MS (ESI): m/z 178.2 $[\text{M}-56+\text{H}]^+$ 。

化合物 135-3 的制备

将化合物 **135-2** (300 mg, 1.29 mmol) 溶解于二氯甲烷 (5 mL) 溶液中, 加入 TFA (441 mg, 3.87 mmol)。反应体系在室温下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到 150 mg 标题粗品化合物 **135-3**。LC-MS (ESI): m/z 134.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 135 的制备

将化合物 7-1 (100 mg, 0.18 mmol) 溶解于乙腈 (5 mL) 溶液中, 依次加入氮杂环丁烷-3-基二甲基氧
化膦 (46 mg, 0.27 mmol) 和 DIPEA (70 mg, 0.54 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束
后, 冷却至室温, 加水 (5 mL), 二氯甲烷 (5 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (5 mL) 洗涤 2
5 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶
液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内
梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 27 mg 标题化合物 135。LC-MS (ESI): m/z 649.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400
10 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz,
2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.06 (s,
2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.27–4.06 (m, 4H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.08–2.99 (m, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.40
(d, J = 12.9 Hz, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 40.19 (s, 1P)。

实施例 136: 化合物 136 的制备**化合物 136-2 的制备**

15 将化合物 136-1 (1.3 g, 8.56 mmol), 2-氯-5-碘嘧啶 (1.87 g, 7.78 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (16 mL),
水 (4 mL), 依次加入 K₂CO₃ (3.2 g, 22.3 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (284 mg, 0.38 mmol)。氮气置换三次, 反
应体系在 60°C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 冷却至室温, 反应液垫硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (30 mL)
淋洗滤液。滤液加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (150 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤
1 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得粗产品经硅胶柱层析纯化, 得到 1.6 g 标题化合物 136-2。
20 LC-MS (ESI): m/z 221.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 136-3 的制备

将化合物 136-2 (1.48 g, 6.71 mmol) 溶解于 THF (4 mL) 溶液中, 依次加入四溴化碳 (3.34 g, 10.0
mmol), PPh₃ (2.64 g, 10.0 mmol)。反应体系在 15°C 下搅拌 15 小时。反应结束后, 减压蒸干 THF, 加水
(50 mL), 乙酸乙酯 (100 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干
25 燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析纯化得到 2 g 标题化合物 136-3。LC-MS (ESI): m/z 283.0 $[M+H]^+$ 。

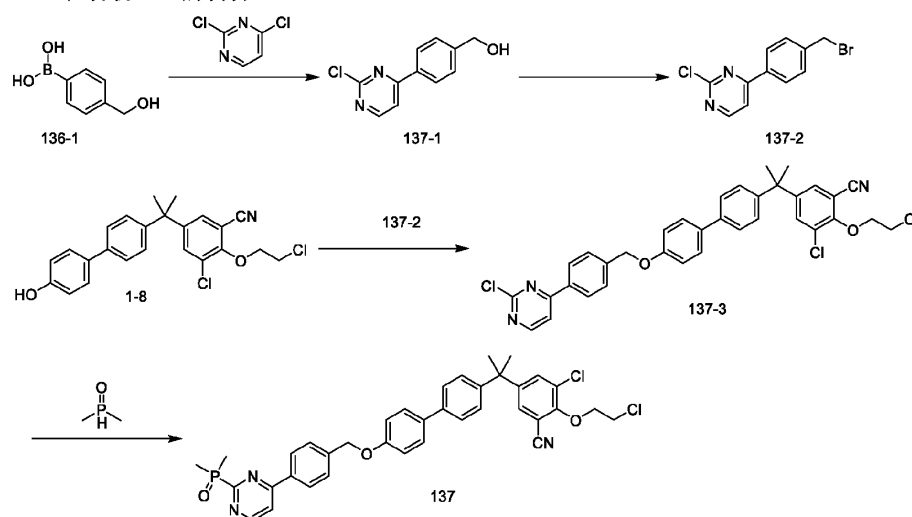
化合物 136-4 的制备

将化合物 1-8 (50 mg, 0.12 mmol) 溶解于 DMF (3 mL) 溶液中, 依次加入 136-3 (40 mg, 0.14 mmol),
碳酸铯 (73 mg, 0.23 mmol)。反应体系在 60°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 反应液加水 (10 mL),
乙酸乙酯 (30 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤
30 液浓缩得 70 mg 标题化合物 136-4 粗产品。LC-MS (ESI): m/z 628.3 $[M+H]^+$ 。

化合物 136 的制备

将化合物 **136-4** (120 mg, 0.19 mmol) 溶解于 DMF (4 mL) 溶液中, 依次加入二甲基氧化膦 (74 mg, 0.95 mmol), DIPEA (123 mg, 0.95 mmol), X-phos (21.6 mg, 0.04 mmol), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0.02 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在 120°C 下微波搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液用硅藻土过滤, 用乙酸乙酯 (30 mL) 淋洗滤液。滤液合并, 加水 (30 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 5.6 mg 标题化合物 **136**。LC-MS (ESI): m/z 670.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.33 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65–7.63 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.80 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 33.88 (s, 1P)。

实施例 137: 化合物 137 的制备



15 化合物 137-1 的制备

将化合物 **136-1** (1.1 g, 7.24 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (16 mL), 水 (4 mL), 加入 2,4-二氯嘧啶 (1.62 g, 10.8 mmol), K₂CO₃ (3 g, 21.7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (530 mg, 0.72 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在 80°C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液用硅藻土过滤, 用乙酸乙酯 (30 mL) 淋洗滤液。滤液加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (150 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析纯化, 得到 1.18 g 标题化合物 **137-1**。LC-MS (ESI): m/z 221.0 [M+H]⁺。

化合物 137-2 的制备

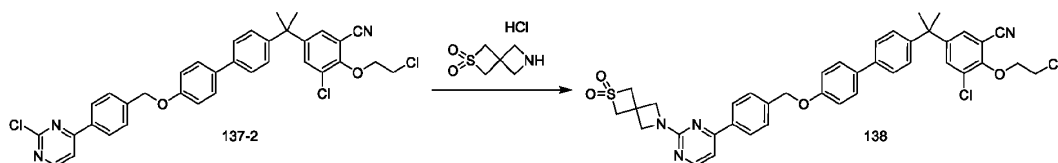
将化合物 **137-1** (1.1 g, 4.99 mmol) 溶解于 THF (4 mL) 溶液中, 加入四溴化碳 (2.48 g, 7.48 mmol), PPh₃ (1.96 g, 7.48 mmol)。反应体系在 15°C 下搅拌 15 小时。反应结束后, 减压蒸除四氢呋喃, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (100 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析纯化, 得到 1.1 g 标题化合物 **137-2**。LC-MS (ESI): m/z 283.0 [M+H]⁺。

化合物 137-3 的制备

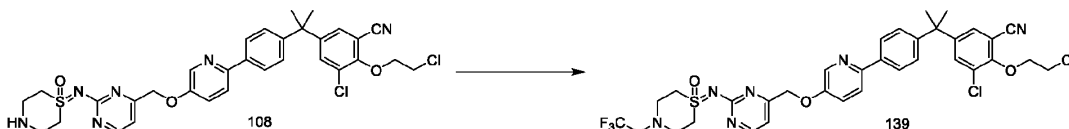
将化合物 **1-8** (50 mg, 0.12 mmol) 溶解于 DMF (3 mL) 溶液中, 依次加入 **137-2** (40 mg, 0.14 mmol), 碳酸铯 (73 mg, 0.23 mmol)。反应体系在 60°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 反应液加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (30 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得 70 mg 标题化合物 **137-3** 粗品。LC-MS (ESI): m/z 628.0 [M+H]⁺。

化合物 137 的制备

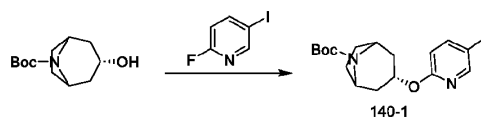
将化合物 **137-3** (80 mg, 0.13 mmol) 溶解于 DMF (4 mL) 溶液中, 依次加入二甲基氧化膦 (50 mg, 0.64 mmol), DIPEA (82 mg, 0.64 mmol), X-phos (15 mg, 0.02 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 mg, 0.01 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在 120°C 下微波搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液用硅藻土过滤, 用 30 mL 乙酸乙酯淋洗滤饼。滤液加水 (30 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈 12 分钟内洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 3.8 mg 标题化合物 **137**。LC-MS (ESI): m/z 670.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.03 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.22 (dd, $J = 5.5, 3.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.83 (d, $J = 13.7$ Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 34.39 (s, 1P)。

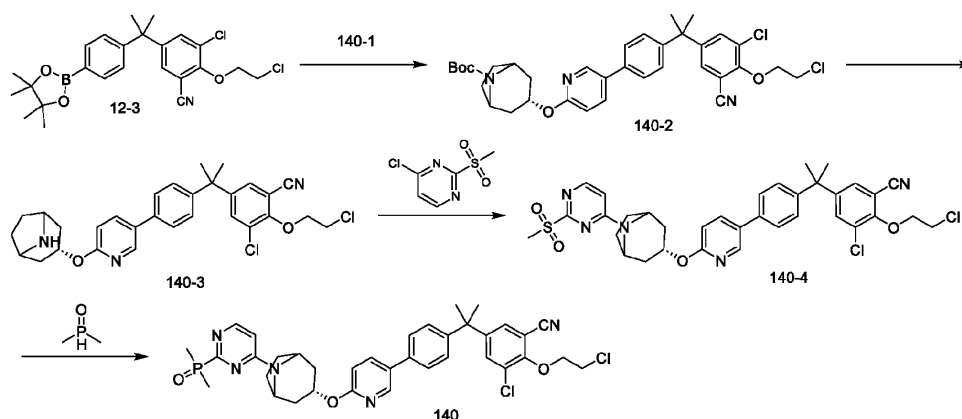
实施例 138: 化合物 138 的制备**化合物 138 的制备**

将化合物 **137-2** (40 mg, 0.06 mmol) 溶解于 EtOH (2 mL) 溶液中, 依次加入 2-硫代-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2,2-二氧化物盐酸盐 (14 mg, 0.08 mmol), DIPEA (17 mg, 0.13 mmol)。反应体系在微波 90°C 搅拌反应 2 小时。反应结束后, 反应液旋干, 所得得粗产品经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 ~ 25%) 得到 1.95 mg 标题化合物 **138**。LC-MS (ESI): m/z 739.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.45 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 4H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.34 ~ 7.25 (m, 3H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.52 (s, 4H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.34 (s, 4H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 139: 化合物 139 的制备**化合物 139 的制备**

将化合物 **108** (20 mg, 30.69 μmol), DIPEA (40 mg, 306.93 μmol , 53.46 μL), 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯 (14.25 mg, 61.39 μmol) 和 DMF (1 mL) 加入到反应瓶中, 室温搅拌 16 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 旋干, 浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-90% 乙腈 20 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 5 mg 标题化合物 **139**。LC-MS (ESI): m/z 733.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 7.35 ~ 7.31 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.74 ~ 3.62 (m, 2H), 3.54 ~ 3.44 (m, 4H), 3.21 ~ 3.07 (m, 4H), 1.69 (s, 6H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -68.74 (s, 3F)。

实施例 140: 化合物 140 的制备



化合物 140-1 的制备

将化合物 3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (397 mg, 1.97 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL) 中, 反应体系氮气置换 3 次后, 冰浴下, 加入钠氢 (144 mg, 3.59 mmol, 60%纯度), 冰浴下 30 分钟后加入 2-氟-5-碘吡啶 (400 mg, 1.79 mmol)。加毕, 反应体系在 20°C 下搅拌 15 小时。反应结束后, 将反应液过滤后, 向滤液中加入 (15 mL) 饱和氯化钠水溶液, 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 通过正相硅胶层析柱 (EtOAc/PE = 0 - 30%) 分离纯化得到 380 mg 标题化合物 140-1, 收率 52%。LC-MS (ESI): m/z 431.3 $[M+H]^+$ 。

化合物 140-2 的制备

将化合物 140-1 (268 mg, 663 μ mol), 化合物 12-3 (320 mg, 663 μ mol) 溶解于 1,4-二氧六环 (5 mL) 中, 依次加入碳酸钾 (183 mg, 1.33 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (27 mg, 33.17 μ mol), 氮气置换 3 次, 105°C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 冷却至室温, 过滤, 向滤液中加入饱和氯化钠 (15 mL) 水溶液, 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并有机相, 干燥、抽滤, 浓缩得粗产品, 通过正相硅胶层析柱 (EtOAc/PE = 0 - 35%) 分离纯化得到 275 mg 标题化合物 140-2, 收率 67%。LC-MS (ESI): m/z 636.4 $[M+H]^+$ 。

化合物 140-3 的制备

将化合物 140-2 (190 mg, 311.19 μ mol) 加入二氯甲烷 (4 mL) 中, 冰浴下滴加三氟甲磺酸 (0.5 mL), 室温下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 浓缩得 142 mg 标题化合物 140-3 粗产品, 收率 89%。

化合物 140-4 的制备

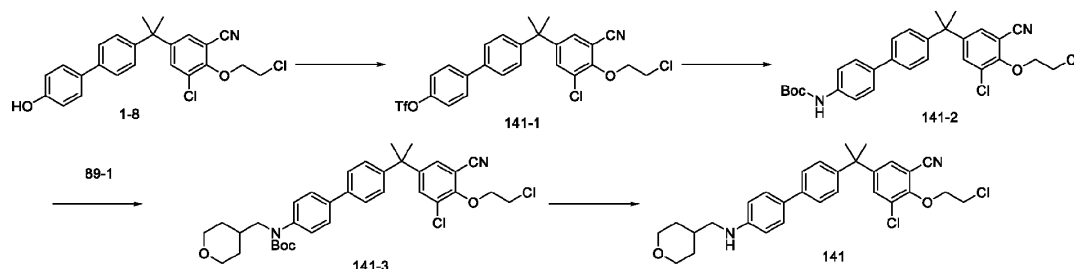
将化合物 140-3 (130 mg, 254.68 μ mol), 三乙胺 (52 mg, 509.35 μ mol, 71 μ L) 溶解于 DCM (3 mL) 中, 冰浴下加入 4-氯-2-甲磺酰基嘧啶 (54 mg, 280.14 μ mol), 反应体系室温下搅拌 2 小时。反应结束后, 过滤, 向滤液中加入饱和氯化钠 (10 mL) 水溶液, 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并有机相, 干燥、抽滤, 浓缩得粗产品, 通过正相硅胶层析柱 (EtOAc/PE = 0 - 40%) 分离纯化得到 105 mg 标题化合物 140-4, 收率 61%。LC-MS (ESI): m/z 692.8 $[M+2H]^+$ 。

化合物 140 的制备

将化合物 140-4 (25 mg, 37.5 μ mol)、二甲基氧化膦 (6 mg, 75.0 μ mol)、碳酸铯 (25 mg, 75.0 μ mol) 加入乙腈 (1 mL) 中, 反应体系在 90°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 冷却至室温, 向反应液中加入饱和食盐水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并有机相, 干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 5%-30% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 8 mg 标题化合物 140。LC-MS (ESI): m/z 690.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 6.2, 3.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.68 - 5.59 (m, 1H), 5.07 - 4.74 (m, 2H), 4.73 - 4.46 (m, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m,

2H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.67 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 1.68 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 33.72 (s, 1P).

实施例 141: 化合物 141 的制备



化合物 141-1 的制备

- 5 将化合物 **1-8** (10 g, 23.46 mmol) 溶于 DCM (100 mL) 0°C 下加入三氟甲磺酸酐 (13.24 g, 46.91 mmol), 0°C 下滴加三乙胺 (4.75 g, 46.91 mmol)。加毕, 将反应体系在 25°C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 90%) 纯化得到 12 g 标题化合物 **141-1**。LC-MS (ESI): m/z 558.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10 化合物 141-2 的制备

- 将化合物 **141-1** (53 mg, 0.179 mmol) 溶解于 THF (2 mL) 溶液中, 依次加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17 mg, 0.018 mmol), Xantphos (21 mg, 0.036), Cs_2CO_3 (117 mg, 0.36 mmol), 氨基甲酸叔丁酯 (32 mg, 0.27 mmol)。反应体系在 100°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 冷却至室温, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 ~ 50%) 得到 70 mg 标题化合物 **141-2**。LC-MS (ESI): m/z 525.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

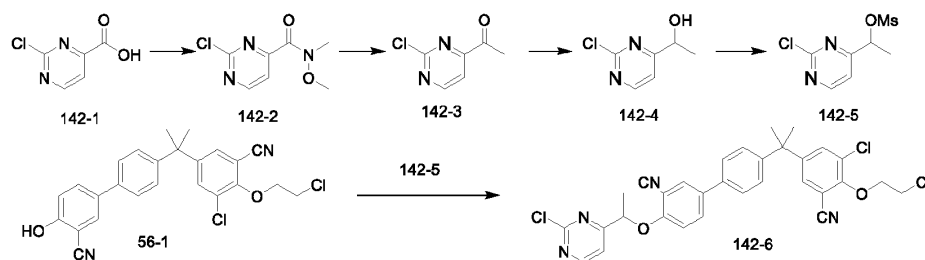
化合物 141-3 的制备

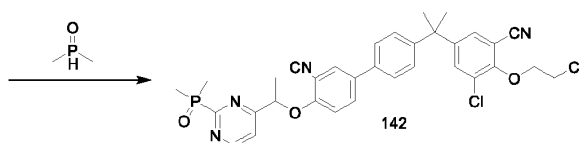
- 将化合物 **141-2** (53 mg, 0.101 mmol) 溶解于 THF (2 mL) 溶液中。0°C 下加入 NaH (12 mg, 0.303 mmol) 搅拌反应 1 小时。加入 **89-1** (41 mg, 0.151 mmol) 60°C 搅拌反应 12 小时。反应结束后, 冷却至室温, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶柱纯化 (EA/PE = 0 ~ 50%) 得到 32 mg 标题化合物 **141-3**。LC-MS (ESI): m/z 523.2 $[\text{M}+\text{H}-100]^+$ 。

化合物 141 的制备

- 将化合物 **141-3** (32 mg, 0.05 mmol) 溶解于 DCM (0.5 mL) 溶液中。加入 NaH (171 mg, 1.5 mmol) 搅拌反应 3 小时。浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%~65% 在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 12 mg 标题化合物。LC-MS (ESI): m/z 523.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{Chloroform}-d$) δ 7.52 – 7.42 (m, 5H), 7.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 6.88 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.04 – 3.93 (m, 2H), 3.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.36 (td, $J = 11.8, 2.0$ Hz, 2H), 3.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.94 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.75 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.46 – 1.31 (m, 2H)。

实施例 142: 化合物 142 的制备





化合物 142-2 的制备

将化合物 **142-1** (3 g, 18.92 mmol), N,N -二甲基羟胺盐酸盐 (1.73 g, 28.38 mmol), DIPEA (7.34 g, 56.77 mmol, 9.89 mL) 溶于 DCM (50 mL), 加入 HATU (8.57 g, 22.71 mmol)。加毕, 将反应体系在 25°C 下搅拌 16 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 ~ 50%) 纯化得到 2 g 标题化合物 **142-2**。LC-MS (ESI): m/z 202.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 142-3 的制备

将化合物 **142-2** (2 g, 9.92 mmol) 溶于 THF (50 mL) 中, 在 0°C 条件下, 加入甲基溴化镁 (3 M, 3.31 mL)。加毕, 将反应体系于室温下搅拌 2 小时。反应结束后, 加饱和氯化铵溶液 (100 mL), 乙酸乙酯 (100 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100~70%) 得到 1 g 标题化合物 **142-3**。LC-MS (ESI): m/z 156.9 $[M+H]^+$ 。

化合物 142-4 的制备

将化合物 **142-3** (1 g, 6.39 mmol) 溶于 MeOH (50 mL) 中, 加入硼氢化钠 (241 mg, 6.39 mmol), 加毕, 将反应体系于 25°C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 加饱和氯化铵 (100 mL), 乙酸乙酯 (100 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100 ~ 60%) 得到 1 g 标题化合物 **142-4**。LC-MS (ESI): m/z 158.9 $[M+H]^+$ 。

化合物 142-5 的制备

将化合物 **142-4** (1 g, 6.31 mmol), 三乙胺 (638 mg, 6.31 mmol) 溶于 DCM (50 mL) 中, 向其中加入甲基磺酰氯 (722 mg, 6.31 mmol), 加毕, 将反应体系于 25°C 下搅拌 1 小时, 反应结束后, 直接将溶剂旋干, 未经纯化, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 237.0 $[M+H]^+$ 。

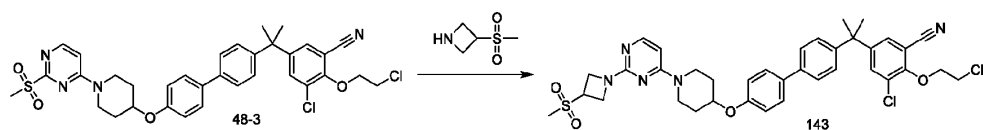
化合物 142-6 的制备

将化合物 **142-5** (200 mg, 0.84 mmol), 化合物 **56-1** (381 mg, 0.84 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入碳酸铯 (275.33 mg, 2.52 mmol)。加毕, 反应体系于 80°C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100 ~ 60%) 得到 100 mg 标题化合物 **142-6**。LC-MS (ESI): m/z 591.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 142 的制备

将化合物 **142-6** (100 mg, 0.17 mmol), 二甲基氧化膦 (40 mg, 0.51 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18 mg, 0.02 mmol), Xantphos (27 mg, 0.05 mmol), DIPEA (66 mg, 0.51 mmol) 溶于 DMF (5 mL)。将反应体系于 100°C 下搅拌 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 40%-60% 乙腈 在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 12.9 mg 标题化合物 **142**。LC-MS (ESI): m/z 633.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.63 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 13.2 Hz, 6H), 1.80 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.69 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 35.38 (s, 1P)。

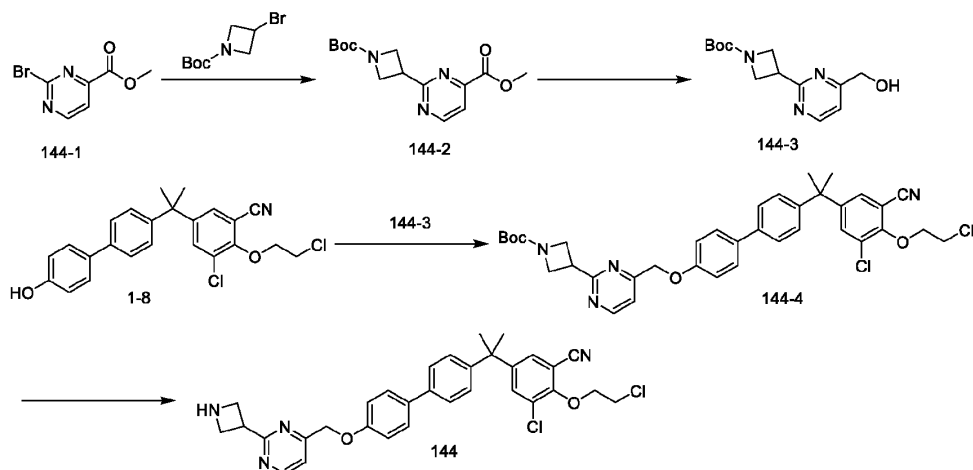
实施例 143: 化合物 143 的制备



化合物 143 的制备

将化合物 **48-3** (100 mg, 0.15 mmol) 溶解于乙腈 (5 mL) 溶液中, 加入 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷 (60 mg, 0.45 mmol), 碳酸钾 (62 mg, 0.45 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 冷却至室温, 滤除不溶性固体。滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 27.2 mg 标题化合物 **143**。LC-MS (ESI): m/z 720.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.85 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 5H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.09 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.76 – 4.62 (m, 1H), 4.63 – 4.47 (m, 4H), 4.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 3.94 – 3.71 (m, 6H), 2.95 (s, 3H), 2.02 – 1.93 (m, 4H), 1.70 (s, 6H)。

实施例 144: 化合物 144 的制备



化合物 144-2 的制备

将化合物 **144-1** (300 mg, 1.38 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (2 mL) 中, 依次加 3-溴氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (326 mg, 1.38 mmol), 2,6-二甲基吡啶 (148 mg, 1.38 mmol), 三(三甲基硅基)硅烷 (344 mg, 1.38 mmol), 4,4'-双(1,1-二甲基乙基)-2,2'-联吡啶 N1, N1'] 双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基 N] 苯基-C] 六氟磷酸铯(III) (155 mg, 0.138 mmol), [4,4'-双(1,1-二甲基乙基)-2,2'-联吡啶] 二氯化镍(II) (55 mg, 0.138 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在 34W 蓝光照射下室温搅拌反应 12 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 30%) 得到 50 mg 标题化合物 **144-2**。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.00 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.38 – 4.26 (m, 4H), 4.20 – 4.14 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)。

化合物 144-3 的制备

将化合物 **144-2** (50 mg, 0.170 mmol) 溶解于四氢呋喃 (2 mL) 中, 冷却到 0°C。滴加 DIBAL-H (0.5 mL, 1 mol/L 的 THF 溶液), 滴加完毕, 反应体系室温反应一个小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 30%) 得到 15 mg 标题化合物 **144-3**。LC-MS (ESI): m/z 210.0 $[M+H-56]^+$ 。

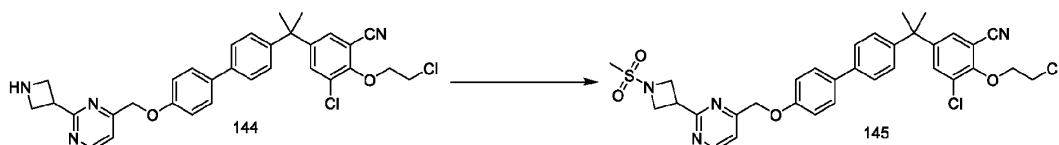
化合物 144-4 的制备

将化合物 **144-3** (30 mg, 0.113 mmol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL) 溶液中, 依次加入化合物 **1-8** (48 mg, 0.113 mmol), DIAD (27 mg, 0.169 mmol)。反应体系在 0°C 下, 滴加正三丁基磷 (34 mg, 0.169 mmol) 的二氯甲烷 (0.5 mL) 溶液。反应结束后, 滤除不溶性固体。滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 30%) 得到 50 mg 标题化合物 **144-4**。LC-MS (ESI): m/z 673.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 **144** 的制备

将化合物 **144-4** (45 mg, 0.0668 mmol) 溶解于二氯甲烷 (3 mL) 溶液中。反应体系在 0°C 下滴加 TFA (1 mL)。完毕保温反应 1 个小时。反应结束后, 浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 50%) 得到标题化合物 **144**。LC-MS (ESI): m/z 573.2 $[M+H]^+$ 。

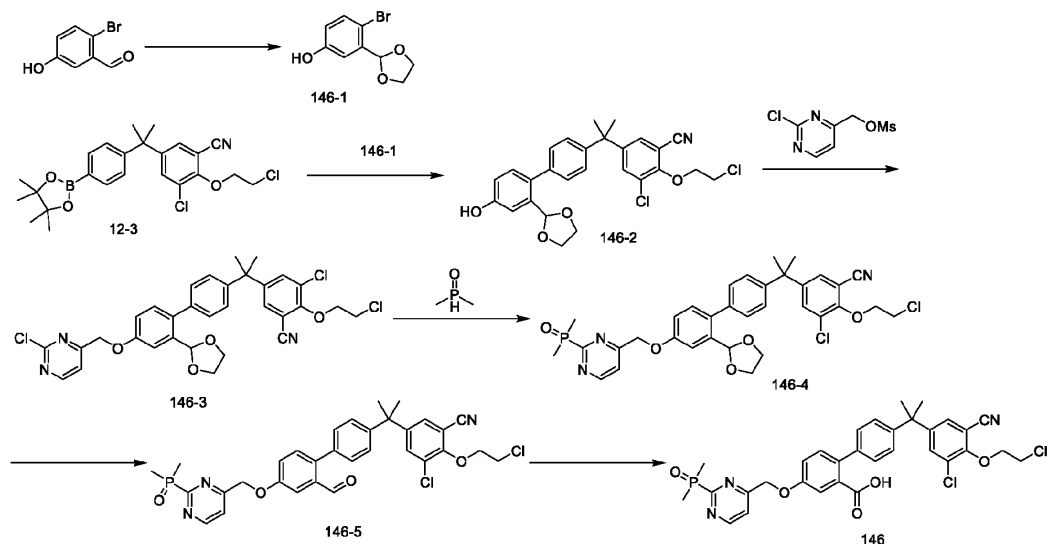
10 实施例 **145**: 化合物 **145** 的制备



化合物 **145** 的制备

将化合物 **144** (20 mg, 0.035 mmol) 溶解于乙腈 (2 mL) 溶液中, 依次加入 TEA (7 mg, 0.070 mmol), 甲磺酰氯 (8 mg, 0.070 mmol)。反应体系在 0°C 下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 5 mg 标题化合物 **145**。LC-MS (ESI): m/z 651.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.76 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (dq, J = 6.4, 2.4 Hz, 4H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.35 (p, J = 7.8 Hz, 4H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 **146**: 化合物 **146** 的制备



化合物 **146-1** 的制备

将化合物 2-溴-5-羟基苯甲醛 (11 g, 54.72 mmol) 溶于甲苯 (90 mL) 的溶剂中, 加入乙二醇 (11.2 g, 180.58 mmol), 对甲苯磺酸一水合物 (0.19 g, 1.09 mmol), 使反应体系升温至 160°C, 搅拌反应 6 小时。LCMS 监测反应完全, 体系降温至室温, 加冰水 (100 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (300 mL) 3

次。合并有机相，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩，所得残余物经正相硅胶层析柱（EA/0.1%TEA+PE = 0 - 30%）得到 9 g 标题化合物 **146-1**，收率 63%。LC-MS (ESI): m/z 244.6 [M-H]⁻。

化合物 146-2 的制备

将化合物 **146-1** (500 mg, 1.09 mmol)，化合物 **12-3** (290 mg, 1.20 mmol)，Pd(dppf)Cl₂ (79 mg, 0.11 mmol) 和碳酸钾 (450 mg, 3.27 mmol) 加入二氧六环 (6 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶剂中，使反应体系升温至 110°C，搅拌反应 2 小时。LCMS 监测反应完全。降至室温，垫硅藻土过滤，乙酸乙酯淋洗。滤液合并，浓缩，所得残余物经正相硅胶层析柱（EA/0.1%TEA+PE = 0 - 50%）纯化得到 600 mg 标题化合物 **146-2** 粗品，未经纯化，直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 496.0 [M-H]⁻。

化合物 146-3 的制备

将化合物 **146-2** (500 mg, 1.00 mmol)，甲磺酸(2-氯嘧啶-4-基)甲基酯 (245 mg, 1.10 mmol) 溶于乙腈 (6 mL) 溶剂中，加入碳酸铯 (490 mg, 1.50 mmol)，体系升温至 70°C，搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完全，体系降温至室温，垫硅藻土过滤，乙腈淋洗。滤液合并、浓缩，所得残余物经正相硅胶层析柱（EA/0.1%TEA+PE = 0 - 25%）纯化，得到 400 mg 标题化合物 **146-3**，收率 63%。LC-MS (ESI): m/z 623.7 [M-H]⁻。

化合物 146-4 的制备

将化合物 **146-3** (300 mg, 0.48 mmol)，二甲基氧化膦 (150 mg, 1.92 mmol)，干燥 DIPEA (310 mg, 2.40 mmol)，DPPP (29 mg, 0.072 mmol) 和醋酸铷 (21 mg, 0.096 mmol) 溶于 DMF (2 mL)，氩气置换，体系升温至 120°C 微波反应半小时。LCMS 监测反应完全。体系降至 0°C，加入饱和氯化钠溶液 (5 mL) 淬灭，乙酸乙酯萃取 (5 mL) 3 次。合并有机相，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩，得到 500 mg 标题化合物 **146-4** 粗品。LC-MS (ESI): m/z 666.0 [M+H]⁺。

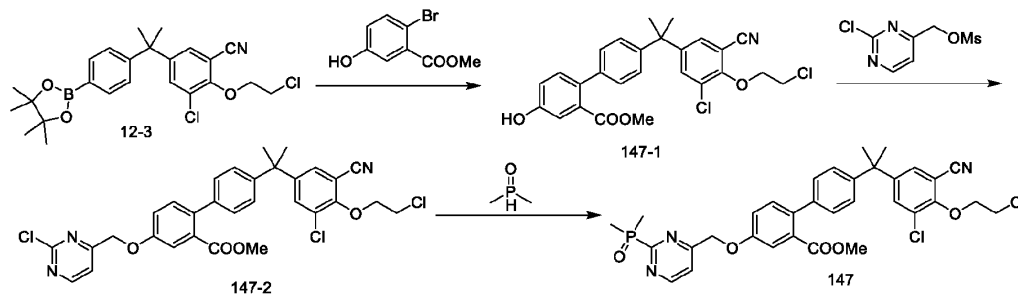
化合物 146-5 的制备

将化合物 **146-4** (200 mg, 0.30 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 溶剂中，加入盐酸 (1 mL, 1 mol/L)，室温搅拌 1 小时，LCMS 监测反应完全。加冰水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取 (10 mL) 3 次。合并有机相，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩，得到 400 mg 标题化合物 **146-5** 粗品，未经纯化，直接用于下一步。

化合物 146 的制备

往微波管中加入化合物 **146-5** (400 mg, 0.64 mmol)，NaClO₂ (73 mg, 0.80 mmol) NaH₂PO₄ (768 mg, 6.40 mmol) 和 2-甲基-2-丁烯 (449 mg, 6.40 mmol) 加入到 *t*-BuOH/H₂O = 5/1 (6 mL) 溶剂中，搅拌 1 小时。LCMS 监测反应完全。加冰水淬灭，用乙酸乙酯萃取 (10 mL) 3 次。合并有机相，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩，残余物经制备液相（Waters 2767/Qda，分离柱: Sunfire C18 19*250mm, 10 μm; 流动相 A: 0.1% FA/H₂O, B: 乙腈; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 55%~55%; 保留时间: 9.0-10.4 min of 16 min) 纯化得到 31.4 mg 标题化合物 **146**。LC-MS (ESI): m/z 638.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 5.0, 3.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 6H), 7.11 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.25 (s, 1P)。

实施例 147: 化合物 147 的制备



化合物 147-1 的制备

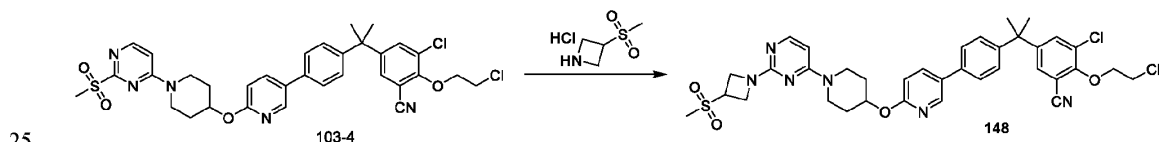
将化合物 **12-3** (1 g, 2.17 mmol), 2-溴-5-羟基苯甲酸甲酯 (600 mg, 2.60 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL) 溶剂中, 再加入 Pd(dppf)Cl₂ (159 mg, 0.22 mmol) 及碳酸钾 (900 mg, 6.51 mmol), 氩气置换四次, 加热升温至 110°C 搅拌 3 小时。反应体系冷却至室温, 用 2 mol/L 盐酸水溶液调至酸性, 垫硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (30 mL) 淋洗。滤液合并, 用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤一次, 有机相用无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 50%) 纯化得到 1.09 g 标题化合物 **147-1**, 收率 95%。LC-MS (ESI): m/z 481.9 [M-H]⁻。

化合物 147-2 的制备

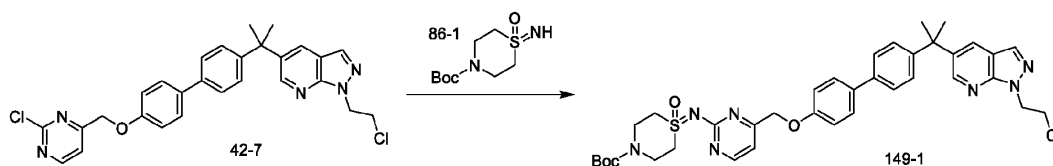
将化合物 **147-1** (600 mg, 1.24 mmol) 及甲磺酸(2-氯嘧啶-4-基)甲基酯 (290 mg, 1.30 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 溶剂中, 室温下加入碳酸铯 (1.2 g, 3.72 mmol), 加热至 70°C 搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完全。冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗。滤液合并、浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 60%) 纯化得到 650 mg 标题化合物 **147-2**, 收率 86%。LC-MS (ESI): m/z 611.1 [M+H]⁺。

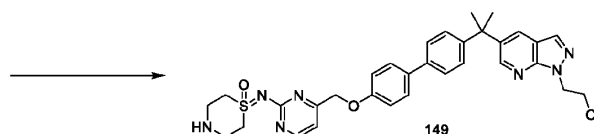
化合物 147 的制备

往微波管中加入化合物 **147-2** (500 mg, 0.82 mmol), 二甲基氧化膦 (256 mg, 3.28 mmol), DIPEA (636 mg, 4.92 mmol), 1,3-双(二苯基膦)丙烷 (102 mg, 0.25 mmol) 及溶剂 DMF (2 mL), 搅拌溶解, 室温下加入醋酸钯 (55 mg, 0.25 mmol), 氩气置换, 120°C 微波反应半小时。LCMS 监测反应完全。加水 (10 mL), 乙酸乙酯萃取 (20 mL) 2 次。有机相合并、浓缩, 所得残余物经制备分离纯化 (制备柱: Atlantis TM T3 prep OBD TM, 19*250mm*10μm; 流速: 20 mL/min 流动相: A-0.1%FA 水溶液, B-乙腈; 梯度: 70-80%, 保留时间 7.4-8.2 min) 得到 37.1 mg 标题化合物 **147**。LC-MS (ESI): m/z 652.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 5.1, 3.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.76 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.03 (s, 1P)。

实施例 148: 化合物 148 的制备**化合物 148 的制备**

将化合物 **103-4** (55 mg, 82 μmol), 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐 (28 mg, 165 μmol), 碳酸铯 (53 mg, 165 μmol) 加入乙腈 (2 mL) 中, 反应体系在 120°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后冷却至室温, 向反应液中加入饱和食盐水 (5 mL), 用乙酸乙酯 (7 mL) 萃取三次。合并有机相, 干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-35%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 21 mg 标题化合物 **148**。LC-MS (ESI): m/z 721.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 4.43 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 4.21 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.16 - 4.10 (m, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.66 - 1.58 (m, 2H)。

实施例 149: 化合物 149 的制备



化合物 149-1 的制备

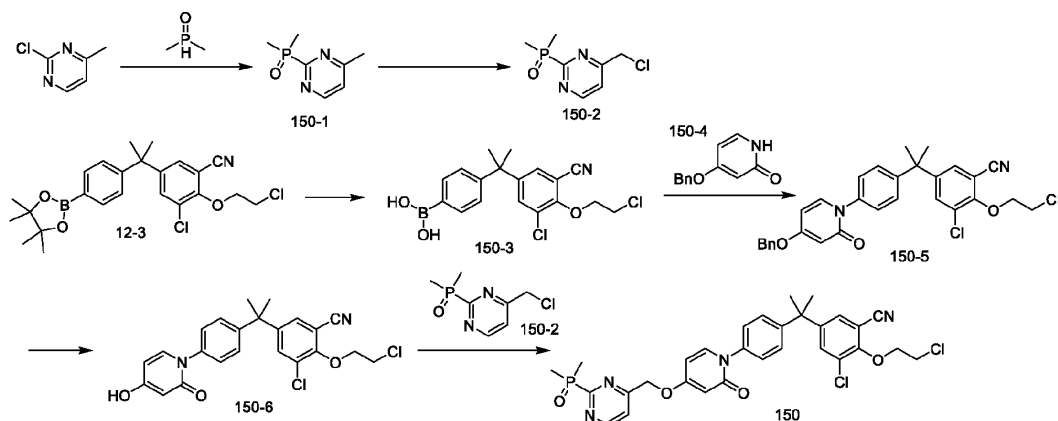
将化合物 42-7 (210 mg, 405 μmol) 溶解于 DMF (3 mL) 中, 依次加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31.5 mg, 34.37 μmol), Xantphos (40 mg, 68.73 μmol), DIPEA (105 mg, 812 μmol), 化合物 86-1 (161 mg, 687.31 μmol)。

- 5 反应体系在 120°C 下搅拌反应 3 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 冷却至室温, 将反应液倒入冰水中, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 2 次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 ~ 40%) 纯化, 得到 120 mg 标题化合物 149-1, 产率 41%。LC-MS (ESI): m/z 716.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 149 的制备

- 10 将化合物 149-1 (60 mg, 84 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 搅拌下滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (0.5 mL, 4 M), 滴毕室温反应过夜。LCMS 跟踪反应至完全后, 浓缩, 得粗品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 15%~45% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 36 mg 标题化合物 149。LC-MS (ESI): m/z 616.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.75 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.68 – 3.60 (m, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 2H), 3.24 – 3.16 (m, 2H), 3.09 – 3.01 (m, 2H), 1.77 (s, 6H)。

实施例 150: 化合物 150 的制备



化合物 150-1 的制备

- 20 往微波管中加入 2-氯-4-甲基嘧啶 (1.0 g, 7.78 mmol), 二甲基氧化膦 (2.4 g, 31.12 mmol), DIPEA (5.0 g, 38.9 mmol), 1,3-双(二苯基膦)丙烷 (481 mg, 1.17 mmol) 及溶剂 DMF (10 mL), 搅拌溶解, 室温下加入醋酸钯 (350 mg, 1.56 mmol), 氩气置换, 于 120°C 微波反应半小时, LCMS 检测反应完全。加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤三次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (MeOH/DCM = 0 - 10%) 纯化得到
- 25 1.1 g 标题化合物 150-1, 收率 83%。LC-MS (ESI): m/z 171.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 150-2 的制备

- 将化合物 150-1 (1.1 g, 6.46 mmol)、AIBN (106 mg, 0.65 mmol), NCS (518 mg, 3.88 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 氩气置换后, 加热至 80°C 搅拌 6 小时。冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙腈 (10 mL) 淋洗, 滤液合并, 减压浓缩, 所得残留物经反相制备纯化得到 100 mg 标题化合物 150-2, 收率
- 30 7%。LC-MS (ESI): m/z 205.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 150-3 的制备

将化合物 **12-3** (5.0 g, 10.86 mmol) 溶于丙酮 (50 mL), 水 (50 mL) 中, 室温下加入醋酸铵 (2.51 g, 32.58 mmol), 高碘酸钠 (7 g, 32.58 mmol), 室温搅拌反应 16 小时。TLC 监测反应完全, 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。有机相合并, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 减压浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 50%) 得到 2 g 标题化合物 **150-3**, 收率 49%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.85 - 7.70 (m, 2H), 7.68 - 7.52 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.66 (s, 6H)。

化合物 150-5 的制备

将化合物 **150-3** (500 mg, 1.32 mmol) 溶于 DCE (10 mL) 中, 室温下加入化合物 **197-4** (320 mg, 1.59 mmol), 吡啶 (261 mg, 3.31 mmol), 醋酸铜 (553 mg, 3.04 mmol), 氧气置换后, 于 50°C 搅拌反应 5 小时。TLC 监测反应完全, 加水 (10 mL), DCM (20 mL) 萃取三次。有机相合并, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 40%) 纯化, 得到 400 mg 标题化合物 **150-5**, 收率 51%。LC-MS (ESI): *m/z* 533.1 [M+H]⁺。

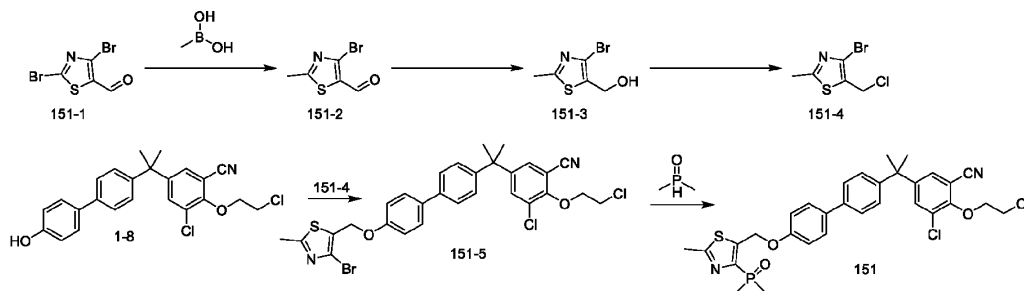
化合物 150-6 的制备

将化合物 **150-5** (400 mg, 0.750 mmol) 溶于 DCM (5 mL) 中, 室温下加入三溴化硼 (563 mg, 2.25 mmol), 室温下搅拌反应 2 小时。TLC 监测反应完全, 浓缩反应液, 得到 300 mg 标题化合物 **150-6**, 收率 90%。LC-MS (ESI): *m/z* 443.0 [M+H]⁺。

化合物 150 的制备

往微波管中加入化合物 **150-6** (100 mg, 0.225 mmol), **150-2** (46 mg, 0.225 mmol), 碳酸铯 (147 mg, 0.451 mmol) 及乙腈 (2 mL), 反应体系在 70°C 下反应 2 小时, LCMS 监测反应完全。冷却至室温, 过滤, 经制备 (Waters 2767/Qda, 分离柱: Sunfire C18 19*250 mm, 10 μm; 流动相 A: 0.1% FA/H₂O, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 57%~57%; 保留时间: 7.2-8.2 min of 16 min) 纯化得到 9.6 mg 标题化合物 **150**。LC-MS (ESI): *m/z* 611.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.19 (dd, *J* = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.70 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.09 (s, 1P)。

实施例 151: 化合物 151 的制备



化合物 151-2 的制备

将化合物 **151-1** (4 g, 14.76 mmol), 甲基硼酸 (970 mg, 16.24 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (40 mL) 中, 室温下加入碳酸钾 (4.08 g, 29.52 mmol), 四三苯基膦钾 (1.71 g, 1.48 mmol), 氩气置换。加热至 110°C 搅拌 16 小时。TLC 监测反应完全。冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗。滤液合并, 浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 50%) 得到 280 mg 标题化合物 **151-2**, 收率 9%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.92 (s, 1H), 2.80 (s, 3H)。

化合物 151-3 的制备

将化合物 **151-2** (280 mg, 1.03 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中, 0°C 下加入硼氢化钠 (120 mg, 3.09 mmol), 室温下搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完全, 用 1 mol/L 的盐酸溶液将反应液调成酸性, 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。有机相合并, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓

缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 35%) 得到 172 mg 标题化合物 **151-3**, 收率 80%。LC-MS (ESI): m/z 207.8 $[M+H]^+$ 。

化合物 151-4 的制备

将化合物 **151-3** (120 mg, 0.58 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, 0°C 下加入二氯亚砷 (140 mg, 1.16 mmol), 室温下搅拌反应 2 小时。LCMS 监测反应完全, 反应液旋干, 得到 100 mg 标题化合物 **151-4** 粗品, 收率 77%。LC-MS (ESI): m/z 225.9 $[M+H]^+$ 。

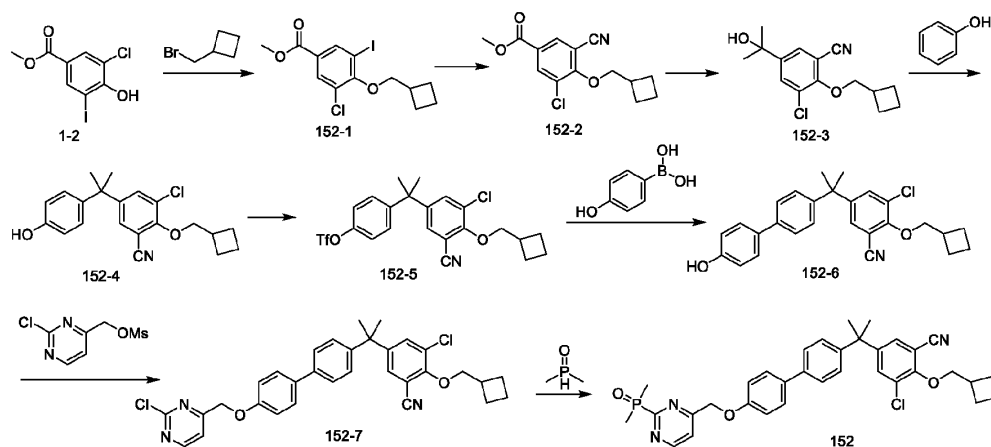
化合物 151-5 的制备

将化合物 **1-8** (200 mg, 0.47 mmol) 及溶于乙腈 (2 mL) 中, 室温下加入 **151-4** (120 mg, 0.52 mmol), 碘化钾 (7.8 mg, 0.047 mmol), 碳酸钾 (130 mg, 0.94 mmol), 45°C 下搅拌反应 16 小时。LCMS 监测反应完全。将反应液过滤, 浓缩滤液, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 35%) 得到 150 mg 标题化合物 **151-5**, 收率 52%。LC-MS (ESI): m/z 615.4 $[M+H]^+$ 。

化合物 151 的制备

将化合物 **151-5** (150 mg, 0.24 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 室温下加入二甲基氧化膦 (75 mg, 0.96 mmol), 醋酸钨 (5.4 mg, 0.024 mmol), 1,3-双(二苯基膦)丙烷 (10 mg, 0.024 mmol), DIPEA (160 mg, 1.2 mmol), 氩气吹扫 1 分钟, 于微波 120°C 下搅拌反应 0.5 小时。LCMS 监测反应完全。冷却至室温, 过滤, 滤液浓缩, 所得残留物经制备纯化 (Waters 2767/Qda, 分离柱: Xbridge C18 19*250mm, 10 μ m; 流动相: A: 0.1 %FA/H₂O, B: ACN; 流速: 20 mL/min; gradient: 77%~87%; 保留时间: 9.0-9.8 min of 16 min) 得到 23 mg 标题化合物 **151**。LC-MS (ESI): m/z 613.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.77 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.70 (d, J = 13.8 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 33.42 (s, 1P)。

实施例 152: 化合物 152 的制备



化合物 152-1 的制备

将化合物 **1-2** (15 g, 48 mmol), (溴甲基)环丁烷 (28.6 g, 192 mmol) 溶于乙腈 (200 mL) 中, 室温下加入碳酸铯 (31.3 g, 96 mmol), 70°C 下搅拌 16 小时。TLC 监测反应完全, 过滤, 滤液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 30%) 得到 13 g 标题化合物 **152-1**, 收率 71%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.77 - 2.82 (m, 1H), 2.04 - 2.09 (m, 2H), 1.88 - 1.92 (m, 4H)。

化合物 152-2 的制备

将化合物 **152-1** (12 g, 31.53 mmol) 和氧化亚铜 (11.3 g, 126.12 mmol) 溶于 DMF (120 mL) 中, 在 100°C 下搅拌 16 小时。TLC 监测显示反应完全。冷却至室温, 过滤, 滤液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 5%) 纯化, 得到 5 g 标题化合物 **152-2**, 收率 56.7%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17

(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.77 - 2.84 (m, 1H), 2.08 - 2.12 (m, 2H), 1.88 - 1.89 (m, 4H).

化合物 152-3 的制备

将化合物 152-2 (5 g, 17.88 mmol) 溶于干燥的四氢呋喃 (50 mL) 中, -10°C 下加入甲基溴化镁 (24 mL, 71.52 mmol), 在室温搅拌反应 2 小时。TLC 监测反应完全, 加入饱和氯化铵溶液 (100 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。有机相合并, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 20%) 纯化, 得到 4.5 g 标题化合物 152-3, 收率 89%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.76 - 2.78 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.86 - 1.89 (m, 4H), 1.49 (s, 6H).

10 化合物 152-4 的制备

将化合物 152-3 (4.5 g, 16.09 mmol) 溶于二氯甲烷 (45 mL) 溶剂中, 室温下加苯酚 (1.6 g, 17.70 mmol), 0°C 下加三氟化硼乙醚 (6.85 g, 48.27 mmol), 室温下搅拌反应 3 小时, TLC 监测反应完全。加入水 (100 mL), 用二氯甲烷 (50 mL) 萃取三次。有机相合并, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液旋干, 得到 4.7 g 标题化合物 152-4 粗品, 收率 82%。LC-MS (ESI): m/z 354.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

化合物 152-5 的制备

将化合物 152-4 (3.7 g, 10.40 mmol) 溶于二氯甲烷 (40 mL) 中, 室温下加吡啶 (1.65 g, 20.8 mmol), 0°C 下加入三氟甲磺酸酐 (4.4 g, 15.60 mmol), 室温下搅拌反应 3 小时。TLC 监测反应完全。加入水溶液 (50 mL), 用二氯甲烷 (50 mL) 萃取三次。有机相合并, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 25%) 得到 4.2 g 标题化合物 152-5, 收率 82%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 4H), 4.18 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.25 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 4H), 1.67 (s, 6H).

化合物 152-6 的制备

将化合物 152-5 (3.6 g, 7.38 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (40 mL) 和水 (10 mL), 室温下加对羟基苯硼酸 (1.22 g, 8.86 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.54 g, 0.74 mmol), 碳酸钾 (3.06 g, 22.14 mmol), 氮气置换, 100°C 下搅拌反应 3 小时。LCMS 监测反应完全。冷却至室温, 过滤, 将滤液 pH 调为酸性, 加入水溶液 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。有机相合并, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 25%) 得到 3 g 标题化合物 152-6, 收率 94%。LC-MS (ESI): m/z 429.9 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

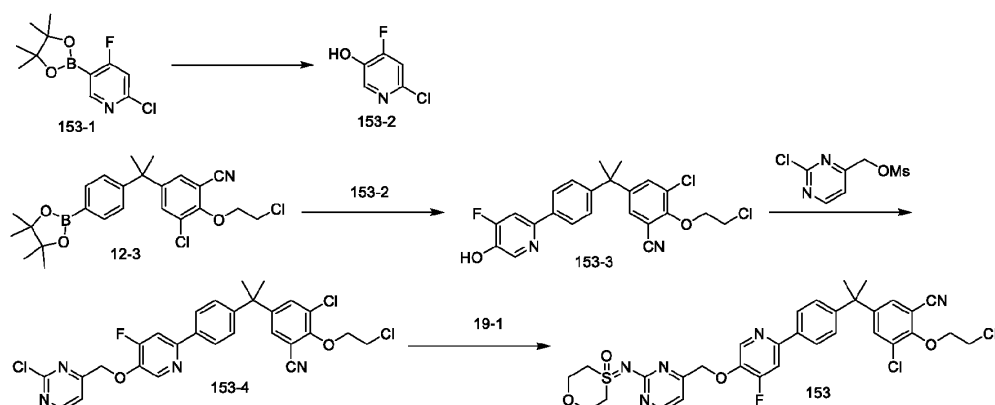
30 化合物 152-7 的制备

将化合物 152-6 (1 g, 2.32 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 室温下加(2-氯嘧啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (0.62 g, 2.78 mmol), 碳酸铯 (2.27 g, 6.96 mmol), 70°C 下搅拌反应 3 小时。LCMS 监测反应完全。冷却至室温, 过滤, 滤液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 25%) 得到 150 mg 标题化合物 152-7, 收率 0.12%。LC-MS (ESI): m/z 558.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 化合物 152 的制备

将化合物 152-7 (100 mg, 0.18 mmol), 二甲基氧化膦 (56 mg, 0.72 mmol), 醋酸铯 (4 mg, 0.018 mmol), 1,3-双(二苯基膦)丙烷 (7.4 mg, 0.018 mmol) 和 DIPEA (120 mg, 0.9 mmol) 溶于 DMF (1 mL), 氩气置换, 120°C 微波反应 0.5 小时。冷却至室温, 过滤后经制备纯化 (Waters 2767/Qda, 分离柱: Xbridge C18 19*250mm, 10 μm ; 流动相: A: 0.03 % $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 77%~77%; 保留时间: 9.70-10.30 min of 18 min) 得到 17 mg 标题化合物 152。LC-MS (ESI): m/z 600.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 5.2, 3.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.82 (m, 4H), 1.77 (d, $J = 13.7$ Hz, 6H), 1.68 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 34.01 (s, 1P).

45 实施例 153: 化合物 153 的制备



化合物 153-2 的制备

- 将化合物 **153-1** (1 g, 3.88 mmol) 溶于 THF (10 mL) 中, 降温至 0°C, 加氢氧化钠 (160 mg, 3.88 mmol) 和双氧水 (400 mg, 11.64 mmol) 到反应液中, 0°C 搅拌 3 小时, 室温搅拌 16 小时。LCMS 监测反应完全, 体系降温至室温, 加冰水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL) 萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残余物经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 30%) 纯化, 得到 240 mg 标题化合物 **153-2**, 收率 41%。LC-MS (ESI): m/z 146.1 $[M-H]^-$ 。

化合物 153-3 的制备

- 将化合物 **12-3** (626 mg, 1.36 mmol), **153-2** (100 mg, 0.68 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL), 水 (0.6 mL) 溶剂中, 再加入 Pd(dppf)Cl₂ (50 mg, 0.068 mmol) 及碳酸钾 (376 mg, 2.72 mmol), 氩气置换四次, 加热升温至 110°C 搅拌 16 小时。LCMS 监测反应完全, 反应体系冷却至室温, 用 2 mol/L 盐酸水溶液调至酸性, 垫硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (10 mL) 淋洗。滤液合并, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残余物经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 40%) 纯化, 得到 130 mg 标题化合物 **153-3**, 收率 38%。LC-MS (ESI): m/z 445.0 $[M+H]^+$ 。

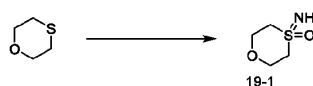
化合物 153-4 的制备

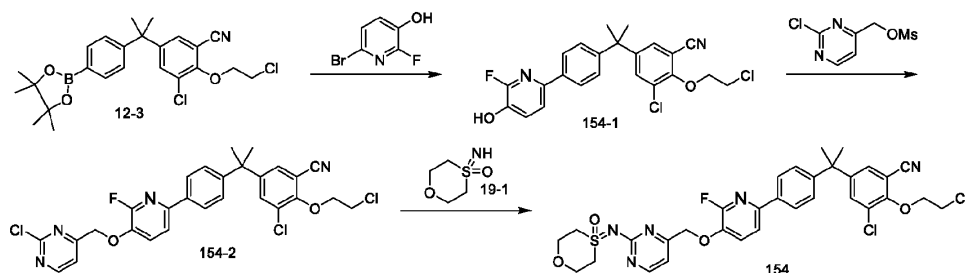
将化合物 **153-3** (100 mg, 0.22 mmol), (2-氯嘧啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (54 mg, 0.24 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 加入碳酸铯 (108 mg, 0.33 mmol), 升温至 70°C 搅拌 1 小时。LCMS 监测反应完全。体系降温至室温, 垫硅藻土过滤, 乙腈淋洗。滤液合并, 浓缩, 所得残余物经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 35%) 纯化, 得到 60 mg 标题化合物 **153-4**, 收率 44.4%。LC-MS (ESI): m/z 570.9 $[M+H]^+$ 。

化合物 153 的制备

- 将化合物 **153-4** (60 mg, 0.10 mmol), 化合物 **19-1** (27.0 mg, 0.20 mmol), t-Bu-XPhos Pd-G3 (8 mg, 0.01 mmol), 碳酸铯 (97.8 mg, 0.30 mmol) 加入 1,4-二氧六环 (1 mL) 中, 氩气置换, 体系升温至 100°C 微波反应 2 小时。降至 0°C, 加入饱和氯化钠溶液 (3 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (10 mL) 三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经制备分离纯化 (Waters 2767/Qda, 分离柱: Xbridge C18 19*250mm, 10 μ m; 流动相: A: 0.03 % NH₄OH/H₂O, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 65%~65%; 保留时间: 8.6-9.6 min of 16 min) 得到 10 mg 标题化合物 **153**。LC-MS (ESI): m/z 670.3 $[M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.99 - 3.87 (m, 4H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 1.69 (s, 6H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -124.82 (s, 1F)。

实施例 154: 化合物 154 的制备





化合物 19-1 的制备

将化合物硫代吗啉 (5 g, 48.0 mmol), 氨基甲酸铵 (3.75 g, 48 mmol) 和碘苯二乙酸 (32.5 g, 100.80 mmol) 溶于甲醇 (50 mL) 中, 室温下反应 1 小时, TLC 监测反应完全。将反应液浓缩并样, 并用正相硅胶层析柱 (MeOH/DCM = 0 - 10%) 纯化, 得到 4.4 g 标题化合物 **19-1**, 收率 62%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.14 - 3.98 (m, 4H), 3.16 - 3.05 (m, 4H).

化合物 154-1 的制备

将化合物 **12-3** (500 mg, 1.09 mmol) 和 6-溴-2-氟吡啶-3-醇 (209 mg, 1.09 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL), 水 (2 mL) 溶剂中, 再加入 Pd(dppf)Cl₂ (80 mg, 0.11 mmol) 及碳酸钾 (377 mg, 2.73 mmol), 氩气置换四次, 加热升温至 110°C 搅拌 16 小时。LCMS 监测反应完全, 反应体系冷却至室温, 加冰水淬灭, 用 2 mol/L 盐酸溶液调至酸性, 用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取三次。有机相用合并, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残余物经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 30%) 纯化, 得到 300 mg 标题化合物 **154-1**, 收率 62%。LC-MS (ESI): m/z 442.8 [M-H]⁻.

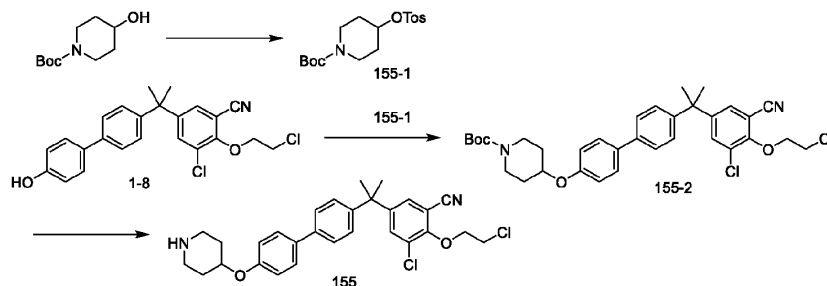
化合物 154-2 的制备

将化合物 **154-1** (210 mg, 0.47 mmol), 甲磺酸(2-氯嘧啶-4-yl)甲基酯 (210 mg, 0.47 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 溶剂中, 加入碳酸铯 (108 g, 0.33 mmol), 体系升温至 70°C, 搅拌 1 小时。LCMS 监测反应完全, 体系降至室温, 垫硅藻土过滤, 乙腈淋洗。滤液合并, 浓缩, 用正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 35%) 纯化得到 110 mg 标题化合物 **154-2**, 收率 38%。LC-MS (ESI): m/z 571.1 [M+H]⁺.

化合物 154 的制备

将化合物 **154-2** (80 mg, 0.14 mmol), 化合物 **19-1** (19 mg, 0.14 mmol), t-Bu XPhos Pd G3 (11 mg, 0.014 mmol) 溶于二氧六环 (1 mL), 加入碳酸铯 (137 mg, 0.42 mmol), 氩气置换, 体系 100°C 微波反应 1 小时。反应完全后, 体系降至室温。加入饱和氯化钠溶液 (3 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (5 mL) 三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残余物经制备纯化 (Waters 2767/Qda, 分离柱: Xbridge C18 19*250mm, 10 μm; 流动相: A: 0.03 % NH₄OH/H₂O, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 65%~65%; 保留时间: 10.20-11.20 min of 16 min) 得到 11 mg 标题化合物 **154**。LC-MS (ESI): m/z 670.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.98 - 3.88 (m, 4H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.66 - 3.54 (m, 2H), 1.69 (s, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -84.17 (s, 1F).

实施例 155: 化合物 155 的制备



化合物 155-1 的制备

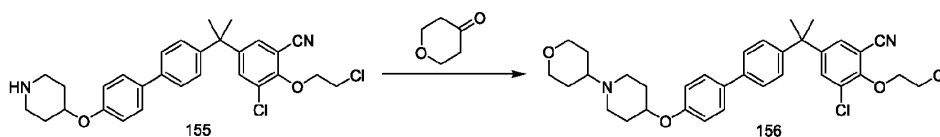
将化合物 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (600 mg, 3.0 mmol) 溶解于 DCM (10 mL) 中, 依次加入对甲苯磺酰氯 (626 mg, 3.60 mmol), DMAP (36 mg, 0.3 mmol), 降温至 0°C, 加入 TEA (904 mg, 0.9 mmol)。反应体系升至室温并搅拌过夜。反应结束后, 加水 (100 mL), 用 DCM (300 mL) 萃取。有机相用饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液旋干, 所得粗品经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 25%) 得到 800 mg 标题化合物 155-1。LC-MS (ESI): m/z 300.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 155-2 的制备

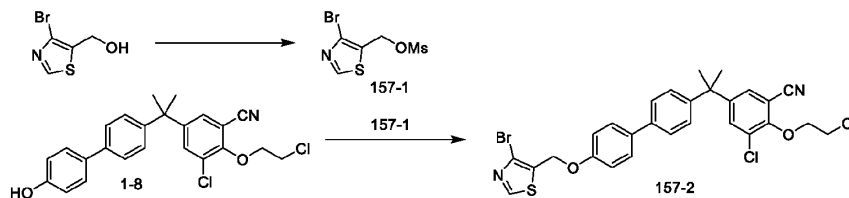
将化合物 1-8 (100 mg, 0.23 mmol) 溶解于 DMF (3 mL) 溶液中, 加入 155-1 (92 mg, 0.26 mmol), 碳酸铯 (153 mg, 0.46 mmol)。反应体系在 60°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 反应液加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (100 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 得 120 mg 标题化合物 155-2 粗产品。LC-MS (ESI): m/z 553.8 $[M+H]^+$ 。

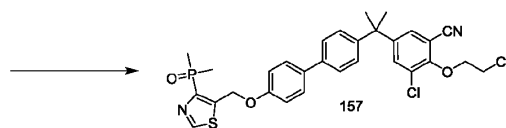
化合物 155 的制备

将化合物 155-2 (20 mg, 0.03 mmol) 溶解于 DCM/TFA (2 mL, v/v = 3/1), 室温搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液 45°C 旋去部分 DCM 和 TFA, 加水, 用 DCM (50 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 3 mg 标题化合物 155。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.24 - 3.16 (m, 2H), 3.05 - 2.93 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 156: 化合物 156 的制备**化合物 156 的制备**

将化合物 155 (90 mg, 0.17 mmol) 溶解于 DCM (5 mL) 溶液中, 依次加入四氢-4H-吡喃-4-酮 (22 mg, 0.19 mmol), 降温至 0°C, 加入 NaBH(AcO)₃ (75 mg, 0.35 mmol)。反应体系升至室温, 搅拌过夜。反应结束后, 加水 (100 mL) 淬灭反应, 反应液用 DCM (300 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液旋干, 所得粗产品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内洗脱, 流速: 30 mL/min) 得到 7 mg 标题化合物 156。LC-MS (ESI): m/z 593.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 3.30 - 3.09 (m, 4H), 2.84 - 2.64 (m, 3H), 2.43 - 2.30 (m, 2H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.78 - 1.54 (m, 8H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 2H)。

实施例 157: 化合物 157 的制备



化合物 157-1 的制备

将化合物(4-溴噻唑-5-基)甲醇 (120 mg, 618.40 μmol) 溶解于二氯乙烷 (2 mL) 中, 氮气置换三次, 冰浴下滴加甲磺酰氯 (70.84 mg, 618.40 μmol), 后 25°C 搅拌反应 3 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (10 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 20%) 得到 127 mg 标题化合物 **157-1**。LC-MS (ESI): m/z 271.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

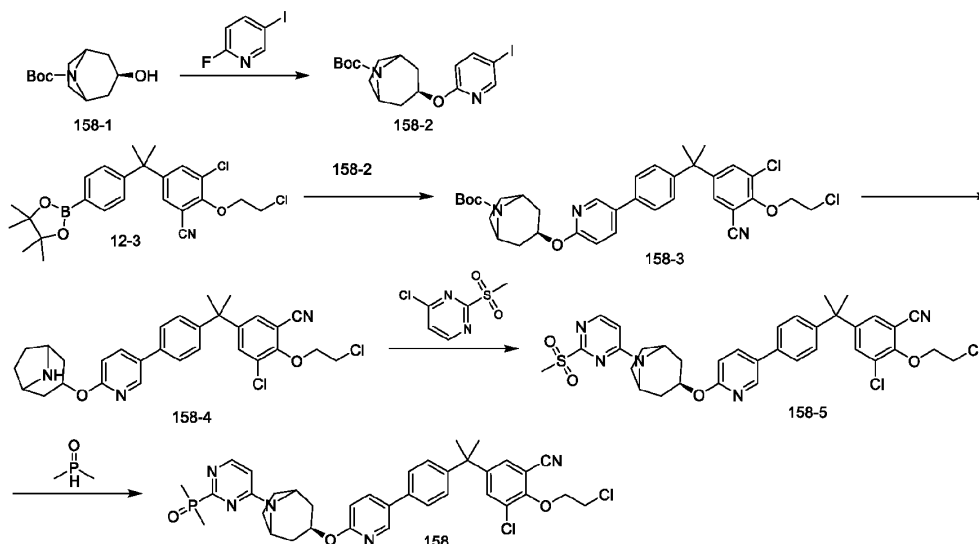
化合物 157-2 的制备。

将化合物 **157-1** (60 mg, 309.2 μmol) 溶解于乙腈 (2 mL) 中, 依次加入碳酸铯 (143.31 mg, 440.95 μmol), **1-8** (103 mg, 242.52 μmol), 氮气置换三次, 75°C 搅拌反应 3 小时。反应结束后, 加水 (15 mL), 二氯甲烷 (15 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 20%) 得到 110 mg 标题化合物 **157-2**。LC-MS (ESI): m/z 601.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 157 的制备

将化合物 **157-2** (100 mg, 166.01 μmol) 溶解于 DMF (2 mL) 溶液中, 依次加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6 mg, 8.30 μmol), Xantphos (5 mg, 8.30 μmol), DIPEA (43 mg, 332.02 μmol), 二甲基氧化膦 (26 mg, 332.02 μmol), 微波 120°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体。滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (10 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (15 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-35% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 16 mg 标题化合物 **157**。LC-MS (ESI): m/z 599.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.23 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.83 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.73 (d, $J = 13.8$ Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 33.78 (s, 1P)。

25 实施例 158: 化合物 158 的制备



化合物 158-2 的制备

将化合物 **158-1** (397 mg, 1.97 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL) 中, 反应体系氮气置换 3 次后, 冰浴下, 加入钠氢 (144 mg, 3.59 mmol, 60% 纯度), 冰浴下 30 分钟后加入 2-氟-5-碘吡啶 (400 mg, 1.79 mmol)。加毕, 反应体系在 20°C 下搅拌 15 小时。反应结束后, 将反应液过滤后, 向滤液中加入 (15 mL) 饱和氯化钠水溶液, 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 通过正相硅胶层析柱 (EtOAc/PE = 0 - 30%) 分离纯化得到 380 mg 标题化合物 **158-2**, 收率 52%。LC-MS (ESI): m/z 431.3 $[M+H]^+$ 。

化合物 **158-3** 的制备

将化合物 **158-2** (268 mg, 663 μ mol), 化合物 **12-3** (320 mg, 663 μ mol) 溶解于 1,4-二氧六环 (5 mL) 中, 依次加入碳酸钾 (183 mg, 1.33 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷络合物 (27 mg, 33.17 μ mol), 氮气置换 3 次, 105°C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 冷却至室温, 过滤, 向滤液中加入饱和氯化钠 (15 mL) 水溶液, 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并有机相, 干燥、浓缩得粗产品, 通过正相硅胶层析柱 (EtOAc/PE = 0 - 35%) 分离纯化得到 275 mg 标题化合物 **158-3**, 收率 67%。LC-MS (ESI): m/z 636.4 $[M+H]^+$ 。

化合物 **158-4** 的制备

将化合物 **158-3** (190 mg, 311.19 μ mol) 加入二氯甲烷 (4 mL) 中, 冰浴下滴加三氟甲磺酸 (0.5 mL), 室温下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 浓缩得 142 mg 标题化合物 **158-4** 粗产品, 收率 89%。

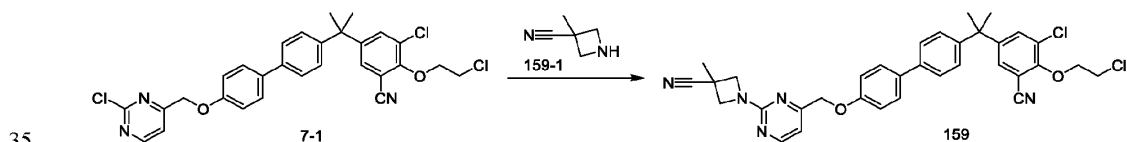
化合物 **158-5** 的制备

将化合物 **158-4** (130 mg, 254.68 μ mol), 三乙胺 (52 mg, 509.35 μ mol, 71 μ L) 溶解于 DCM (3 mL) 中, 冰浴下加入 4-氯-2-甲磺酰基嘧啶 (54 mg, 280.14 μ mol), 反应体系室温下搅拌 2 小时。反应结束后, 过滤, 向滤液中加入饱和氯化钠 (10 mL) 水溶液, 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并有机相, 干燥、过滤, 浓缩得粗产品, 通过正相硅胶层析柱 (EtOAc/PE = 0 - 40%) 分离纯化得到 105 mg 标题化合物 **158-5**, 收率 61%。LC-MS (ESI): m/z 692.8 $[M+2H]^+$ 。

化合物 **158** 的制备

将化合物 **158-5** (25 mg, 37.5 μ mol)、二甲基氧化膦 (6 mg, 75.0 μ mol)、碳酸铯 (25 mg, 75.0 μ mol) 加入乙腈 (1 mL) 中, 反应体系在 90°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 冷却至室温, 向反应液中加入饱和食盐水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并有机相, 干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 5%-30% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 8 mg 标题化合物 **158**。LC-MS (ESI): m/z 690.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 6.2, 3.1 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.03 - 4.66 (m, 2H), 4.60 - 4.31 (m, 4H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.19 - 1.99 (m, 4H), 1.69 (s, 6H), 1.67 (d, J = 13.7 Hz, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 33.51 (s, 1P)。

实施例 159: 化合物 **159** 的制备

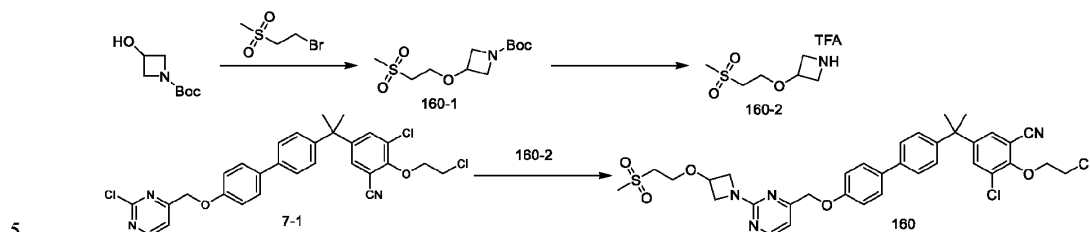


化合物 **159** 的制备

将化合物 **7-1** (65 mg, 117 μ mol), 3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈 (11 mg, 117 μ mol), TEA (24 mg, 236 μ mol) 加入乙腈 (2 mL) 中, 反应体系在 70°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后冷却至室温, 向反应液中加入饱和食盐水 (5 mL), 用乙酸乙酯 (8 mL) 萃取三次。合并有机相, 干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-30% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 18 mg 标题化合物 **159**。LC-MS (ESI): m/z 613.0 $[M+2H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz,

1H), 7.67 – 7.47 (m, 5H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.66 (s, 3H)。

实施例 160: 化合物 160 的制备



化合物 160-1 的制备

将 3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (500 mg, 2.89 mmol) 加入 THF (6 mL) 中, 氮气置换三次, 冰浴下加入氢氧化钠 (231 mg, 5.77 mmol, 60%纯度), 30 分钟后加入 2-溴乙基甲基砷 (702 mg, 3.75 mmol), 升至室温搅拌反应 12 小时。反应结束后, 向反应液中滴加饱和食盐水 (15 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并有机相, 干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱层析 (EtOAc/PE = 0 - 35%) 分离纯化得到标题化合物 160-1 (95 mg, 收率 11%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.34 – 4.22 (m, 1H), 4.12 – 4.06 (m, 2H), 3.87 – 3.77 (m, 4H), 3.28 – 3.20 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。

10

化合物 160-2 的制备

将化合物 160-1 (90 mg, 322.17 μ mol) 加入二氯甲烷 (3 mL) 中, 冰浴下滴加三氟甲磺酸 (0.3 mL), 反应体系在室温下搅拌反应 2 小时, 反应结束后, 浓缩得 53 mg 标题化合物 160-2 粗产品, 收率 92%。

15

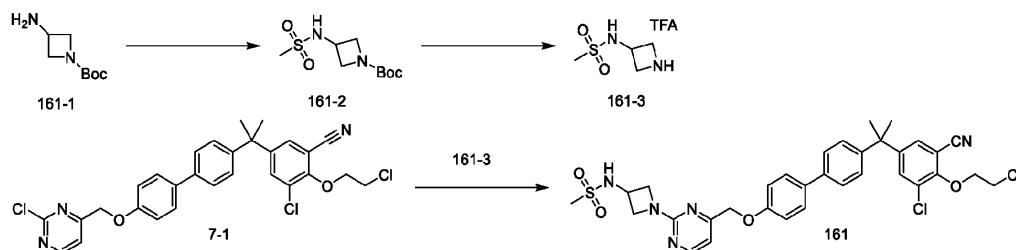
化合物 160 的制备

将化合物 7-1 (60 mg, 109 μ mol), 化合物 160-2 (20 mg, 109 μ mol), TEA (22 mg, 218 μ mol) 加入乙腈 (2 mL) 中, 反应体系在 90°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后冷却至室温, 向反应液中加入饱和食盐水 (5 mL), 乙酸乙酯萃取 (8 mL) 萃取三次。合并有机相, 干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-25%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 12 mg 标题化合物 160。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.29 – 4.23 (m, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.89 (dd, $J = 10.0, 3.9$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

20

25

实施例 161: 化合物 161 的制备



化合物 161-2 的制备

将化合物 161-1 (100 mg, 0.58 mmol), 甲磺酰氯 (66 mg, 0.58 mmol) 和 DIPEA (150 mg, 1.16 mmol) 溶解于二氯甲烷 (5 mL) 溶液中。反应体系在室温下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水 (5 mL), 二氯甲烷 (5 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (5 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 得 100 mg 标题化合物 161-2 粗产品。LC-MS (ESI): m/z 195.0 $[M-56+H]^+$ 。

30

化合物 161-3 的制备

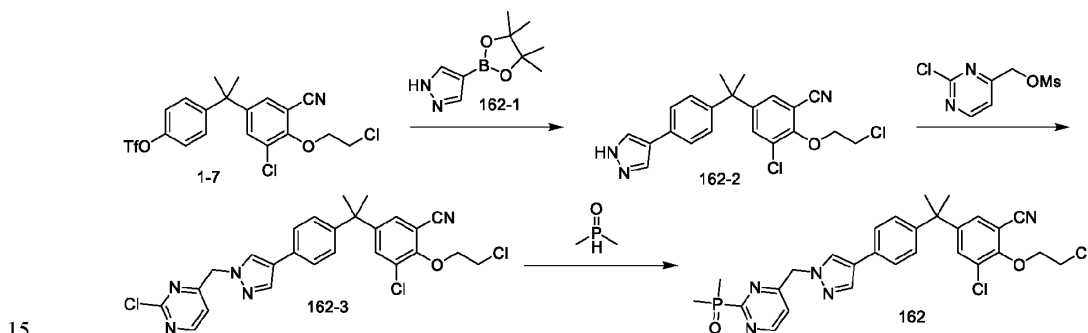
将化合物 **161-2** (100 mg, 0.40 mmol) 溶解于二氯甲烷 (3 mL) 溶液中, 加 TFA (137 mg, 1.20 mmol), 室温下搅拌反应 3 小时。反应结束后, 浓缩得 60 mg 标题化合物 **161-3** 粗产品。LC-MS (ESI): m/z 151.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 **161** 的制备

5 将化合物 **7-1** (100 mg, 0.18 mmol)、化合物 **161-3** (60 mg, 0.40 mmol) 溶解于乙腈 (3 mL) 溶液中, 加 DIPEA (70 mg, 0.54 mmol), 反应体系在 80°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水 (3 mL), 二氯甲烷 (5 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (3 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 11 mg

10 标题化合物 **161**。LC-MS (ESI): m/z 666.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.39 – 4.25 (m, 3H), 3.99 – 3.89 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 162: 化合物 **162** 的制备



化合物 **162-2** 的制备

将化合物 **1-7** (1.5 g, 3.11 mmol), **162-1** (0.91g, 4.67 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (25 mL) 溶剂中, 再加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.23 g, 0.31 mmol) 及碳酸钾水溶液 (2 mol/L, 3 mL, 6.22 mmol), 氩气置换四次, 加热升温至 110°C 搅拌 16 小时, LCMS 监测反应完全。反应体系冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (30 mL) 淋洗。滤液合并, 用饱和食盐水 (80 mL) 洗涤一次, 有机相用无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 经正相硅胶层析柱 (MeOH/DCM = 0 - 8%) 纯化得到 1.3 g 标题化合物 **162-2**, 收率 96%。LC-MS (ESI): m/z 400.0 $[M+H]^+$ 。

20

化合物 **162-3** 的制备

将化合物 **162-2** (150 mg, 0.37 mmol)、甲磺酸(2-氯嘧啶-4-yl)甲基酯 (91 mg, 0.41 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 溶剂中, 室温下加入碳酸铯 (181 mg, 0.55 mmol), 加热至 80°C 搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完全, 过滤, 滤饼用乙腈 (10 mL) 淋洗。滤液合并、浓缩, 所得残留物经制备液相纯化得到 30 mg 标题化合物 **162-3**, 收率 9%, 未经纯化, 直接用于下一步。LC-MS (ESI): m/z 526.1 $[M+H]^+$ 。

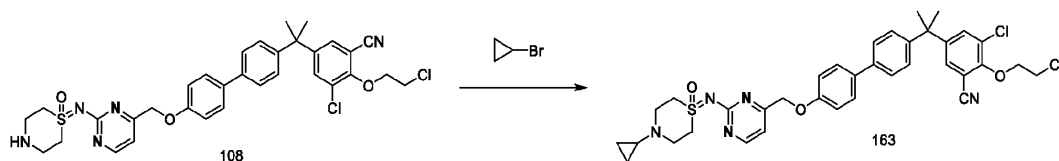
25

化合物 **162** 的制备

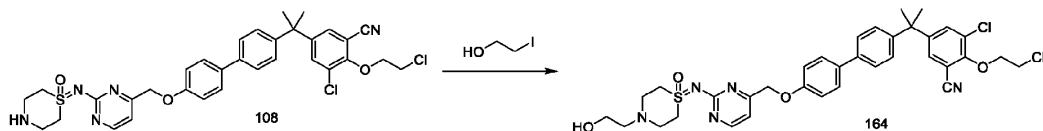
往微波管中加入化合物 **162-2** (30 mg, 0.057 mmol), 二甲基氧化膦 (18 mg, 0.23 mmol), DIPEA (37 mg, 0.29 mmol), 1,3-双(二苯基膦)丙烷 (4 mg, 0.0086 mmol) 及溶剂 DMF (1 mL), 搅拌溶清, 室温下加入醋酸铯 (3 mg, 0.011 mmol), 氩气置换三次, 120°C 微波反应半小时, LCMS 监测反应完全。冷却至室温, 过滤, 滤液经制备 (Waters 2767/Qda, 分离柱: Sunfire C18 19*250mm, 10 μ m; 流动相: A: 0.1% FA/H₂O, B: 乙腈; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 57%~57%; 保留时间: 7.2-8.2 min of 16 min) 纯化得到 11 mg 标题化合物 **162**。LC-MS (ESI): m/z 568.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 5.2, 3.1 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 13.7 Hz, 7H), 1.67 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 34.08 (s, 1P)。

30

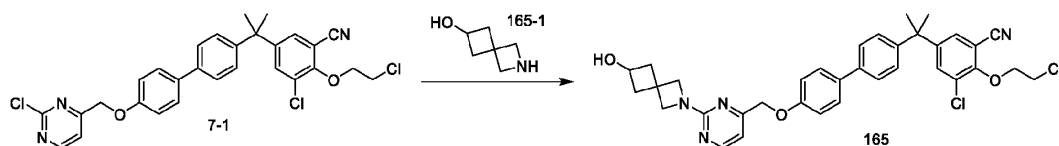
35

实施例 163：化合物 163 的制备**化合物 163 的制备**

将化合物 **108** (500 mg, 0.77 mmol)、溴代环丙烷 (280 mg, 2.31 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 溶剂中，室温下加碳酸钾 (530 mg, 3.85 mmol)，90°C 下搅拌反应 2 小时。LCMS 监测反应完全。冷却至室温，过滤，滤液用制备液相 (Waters 2767/Qda, 分离柱: Xbridge C18 19*250mm, 10 μ m; 流动相 A: 0.03% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 72%~72%; 保留时间: 9.80-10.7min of 16 min) 纯化得到 2.93 mg 目标化合物 **163**。LC-MS (ESI): m/z 690.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.84 – 5.72 (m, 1H), 5.24 – 5.12 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.70 – 3.61 (m, 2H), 3.52 – 3.43 (m, 2H), 3.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.96 – 2.88 (m, 2H), 2.86 – 2.77 (m, 2H), 1.68 (s, 6H).

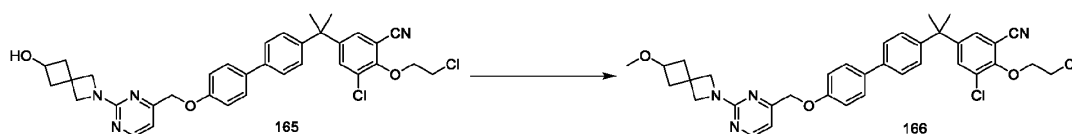
实施例 164：化合物 164 的制备**化合物 164 的制备**

将化合物 **108** (500 mg, 0.77 mmol)、2-碘乙醇 (400 mg, 2.31 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 溶剂中，室温下加碳酸钾 (530 mg, 3.85 mmol)，90°C 下搅拌反应 2 小时。LCMS 监测反应完全。冷却至室温，过滤，滤液经制备液相 (Waters 2767/Qda, Column: Xbridge C18 19*250mm, 10 μ m; 流动相 A: 0.03% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 梯度洗脱: 62%~62%; 保留时间: 9.20-10.20min of 17 min) 纯化得到 10.4 mg 得到标题化合物 **164**。LC-MS (ESI): m/z 694.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.79 – 3.55 (m, 3H), 3.54 – 3.42 (m, 4H), 3.08 – 2.96 (m, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 2H), 2.57 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H).

实施例 165：化合物 165 的制备**化合物 165 的制备**

将化合物 **7-1** (100 mg, 0.181 mmol) 和 **165-1** (41 mg, 0.361 mmol) 溶于乙醇 (3 mL) 溶剂中，室温下加三乙胺 (55 mg, 0.542 mmol)，70°C 下搅拌反应 5 小时。LCMS 监测反应完全。冷却至室温，过滤，滤液经制备液相 (Waters 2767/Qda, 分离柱: Xbridge C18 19*250mm, 10 μ m; 流动相 A: 0.03% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 72%~77%; 保留时间: 8.50-9.50min of 16 min) 纯化得到 63 mg 标题化合物 **165**。LC-MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 629.4. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.32 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.06 – 5.00 (m, 3H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.03 – 3.94 (m, 7H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.05 – 1.98 (m, 2H), 1.68 (s, 6H).

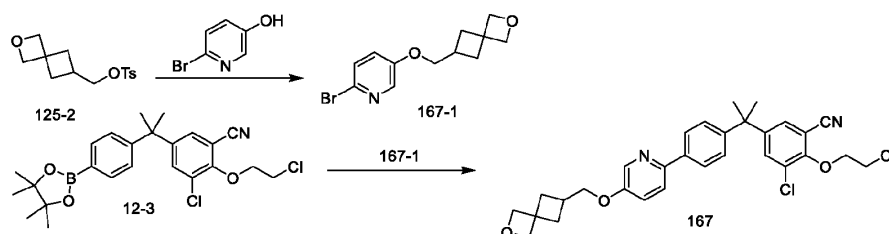
实施例 166：化合物 166 的制备



化合物 166 的制备

将化合物 **165** (40 mg, 0.064 mmol) 溶于无水 THF (3 mL) 溶剂中, 室温下加氢化钠 (8 mg, 0.190 mmol, 60%纯度), 搅拌反应 10 分钟。滴加碘甲烷 (14 mg, 0.095 mmol), 反应 2 小时。LCMS 监测反应完全。加饱和氯化铵 (5 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 2 次。有机相减压旋干, 所得残余物经制备液相 (Waters 2767/Qda, Column: Xbridge C18 19*250mm, 10 μ m; 流动相 A: 0.1% FA/H₂O, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 86%~87%; 保留时间: 9.0-10.5min of 17 min) 纯化得到 4.3 mg 标题化合物 **166**。LC-MS (ESI): m/z 643.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.00 – 3.93 (m, 4H), 3.81 – 3.75 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 2.09 – 2.00 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 167: 化合物 167 的制备



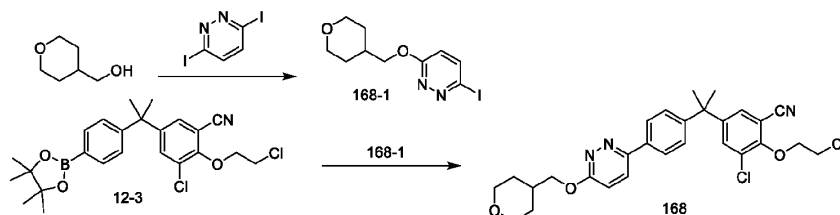
化合物 167-1 的制备

将化合物 **125-2** (30 mg, 0.11 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中, 依次加 2-溴-5-羟基吡啶 (22 mg, 0.13 mmol), 碳酸钾 (69 mg, 0.21 mmol), 四丁基氯化铵 (1 mg, 0.005 mmol), 反应体系在 70°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (5 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (5 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 20%) 得到 25 mg 标题化合物 **167-1**。LC-MS (ESI): m/z 284.4 [M+H]⁺。

化合物 167 的制备

将化合物 **167-1** (20 mg, 0.04 mmol) 溶解于二氧六环 (0.5 mL) 与水 (0.1 mL) 中, 依次加入化合物 **12-3** (27 mg, 0.06 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (4 mg, 0.006 mmol), 碳酸钾 (16 mg, 0.09 mmol), 反应体系在 100°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体。滤液加水 (5 mL), 乙酸乙酯 (5 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (5 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 2.1 mg 标题化合物 **167**。LC-MS (ESI): m/z 537.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 4.76 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.45 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.49 (dd, J = 12.6, 8.4 Hz, 2H), 2.18 (dd, J = 12.8, 7.0 Hz, 2H), 1.72 (s, 6H)。

实施例 168: 化合物 168 的制备

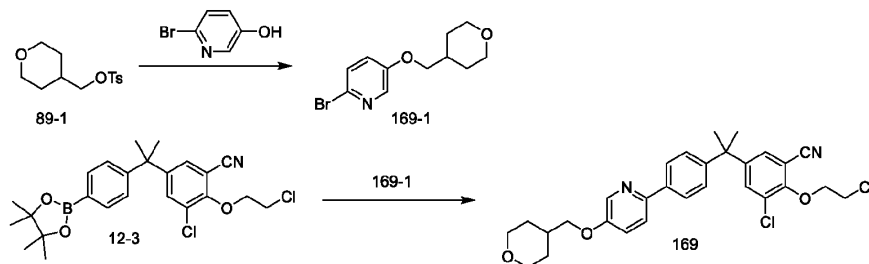


化合物 168-1 的制备

将化合物(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇 (50 mg, 0.43 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中, 氮气置换三次, 冷却至 0°C 后加入氢化钠 (19 mg, 0.52 mmol)。反应体系搅拌 0.5 小时后, 加入 3,6-二碘噻吩 (143 mg, 0.43 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 加水 (5 mL), 乙酸乙酯 (5 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (5 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产
5 品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 30%) 得到 60 mg 标题化合物 **168-1**。LC-MS (ESI): m/z 321.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 168 的制备

将化合物 **168-1** (50 mg, 0.16 mmol) 溶解于二氧六环 (1 mL) 与水 (0.2 mL) 中, 依次加入化合物 **12-3** (72 mg, 0.16 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (11 mg, 0.01 mmol), 碳酸钾 (43 mg, 0.31 mmol), 反应体系在 90°C
10 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体。滤液加水 (5 mL), 乙酸乙酯 (5 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (5 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 22 mg 标题化合物 **168**。LC-MS (ESI): m/z 526.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.93 – 3.83 (m, 2H), 3.33 – 3.30 (m, 2H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.71 (s, 6H), 1.70 – 1.64 (m, 2H), 1.44 – 1.29 (m, 2H)。

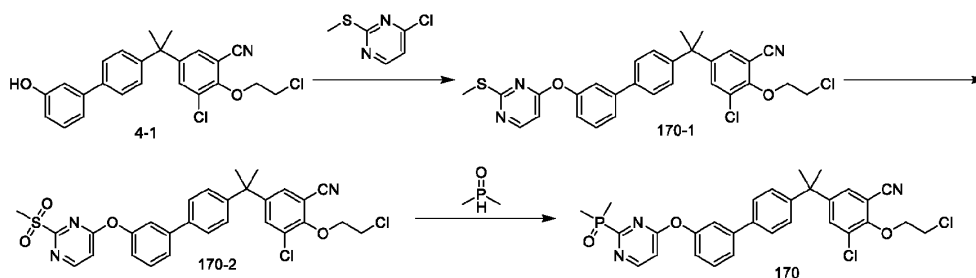
实施例 169: 化合物 169 的制备**化合物 169-1 的制备**

将化合物 **89-1** (50 mg, 0.18 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中, 依次加入碳酸钾 (51 mg, 0.37 mmol), 2-溴-5-羟基吡啶 (32 mg, 0.18 mmol)。反应体系 80°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 加水 (5 mL), 乙酸乙酯 (5 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (5 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产
20 品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 30%) 得到 42 mg 标题化合物 **169-1**。LC-MS (ESI): m/z 272.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 169 的制备

将化合物 **169-1** (24 mg, 0.08 mmol) 溶解于二氧六环 (0.5 mL) 与水 (0.1 mL) 中, 加入 **12-3** (40 mg, 0.08 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (6 mg, 0.008 mmol), 碳酸钾 (24 mg, 0.17 mmol), 反应体系在 100°C 下搅拌反
30 应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体。滤液加水 (5 mL), 乙酸乙酯 (5 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (5 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 3.6 mg 标题化合物 **169**。LC-MS (ESI): m/z 525.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.08 – 3.93 (m, 4H), 3.93 – 3.83 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.88 – 1.55 (m, 8H), 1.41 – 1.28 (m, 2H)。

实施例 170: 化合物 170 的制备



化合物 170-1 的制备

将化合物 4-1 (427 mg, 1.0 mmol) 溶解于 DMF (10 mL) 中, 加 2-(甲硫基)-4-氯嘧啶 (161 mg, 1.0 mmol), 碳酸铯 (653 mg, 2.0 mmol), 氮气置换三次, 反应体系在 60°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 50%) 得到 450 mg 标题化合物 170-1。LC-MS (ESI): m/z 550.1 $[M+H]^+$ 。

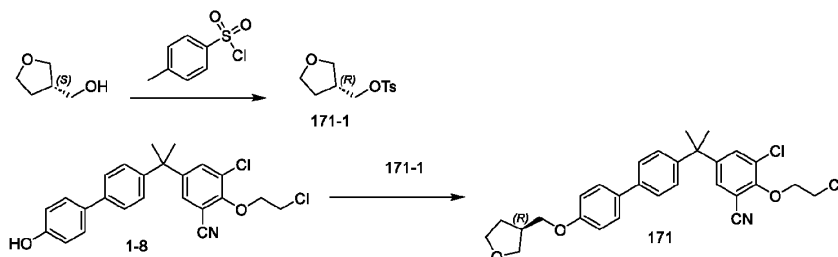
化合物 170-2 的制备

将化合物 170-1 (500 mg, 0.91 mmol) 溶解于二氯甲烷 (5 mL) 溶液中, 间氯过氧苯甲酸 (392 mg, 2.27 mmol) 反应体系在 20°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (20 mL), 二氯甲烷 (30 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品。经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 50%) 得到 450 mg 标题化合物 170-2。

化合物 170 的制备

将化合物 170-2 (59 mg, 0.1 mmol) 溶解于乙腈 (2 mL) 中, 二甲基氧化膦 (16 mg, 0.2 mmol), 碳酸铯 (65 mg, 0.2 mmol), 氮气置换三次, 反应体系在 100°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 16 mg 标题化合物 170。LC-MS (ESI): m/z 580.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.42 (m, 7H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 4.42 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 13.8 Hz, 6H), 1.72 (s, 6H)。

实施例 171: 化合物 171 的制备



化合物 171-1 的制备

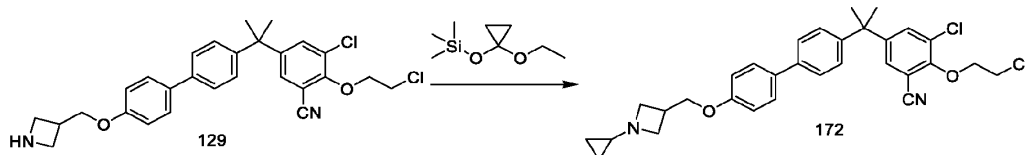
将化合物 (S)-(四氢呋喃-3-基)甲醇 (100 mg, 0.98 mmol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入对甲基苯磺酰氯 (205 mg, 1.08 mmol), 4-二甲氨基吡啶 (12 mg, 0.10 mmol)。降温至 0°C, 滴加三乙胺 (199 mg, 1.96 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 30%) 得到 122 mg 标题化合物 171-1。LC-MS (ESI): m/z 257.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 171 的制备

将化合物 1-8 (40 mg, 0.09 mmol) 溶解于二甲基亚砜 (2.0 mL) 中, 加化合物 171-1 (33 mg, 0.10 mmol), 碳酸铯 (61 mg, 0.19 mmol), 反应体系在 60°C 下搅拌反应 12 小时。冷却至室温, 过滤, 滤液经

制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25℃; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 16 mg 标题化合物 **171**。LC-MS (ESI): m/z 510.2. $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.54 – 7.47 (m, 5H), 7.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.00 – 3.86 (m, 6H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 2.84 – 2.70 (m, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.69 (s, 6H).

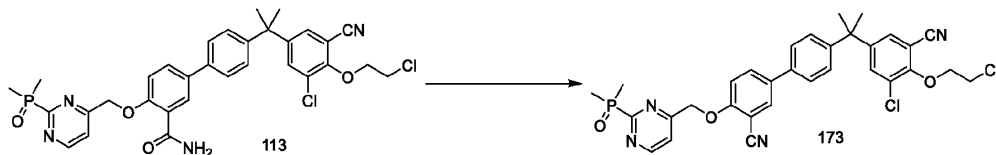
实施例 172: 化合物 172 的制备



化合物 172 的制备

10 将化合物 **129** (40 mg, 0.22 mmol) 溶解于无水甲醇 (1 mL) 中, 1-乙氧基-1-三甲硅氧基环丙烷 (79 mg, 0.46 mmol), 氰基硼氢化钠 (22 mg, 0.34 mmol), 醋酸 (23 mg, 0.38 mmol), 反应体系在 90°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 0.85 mg 标题化合物 **172**。LC-MS (ESI): m/z 535.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 3H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.43 (t, 2H), 4.23 – 4.05 (m, 4H), 3.87 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.50 – 3.34 (m, 2H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 2.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.70 (s, 6H), 0.96 – 0.85 (m, 4H)。

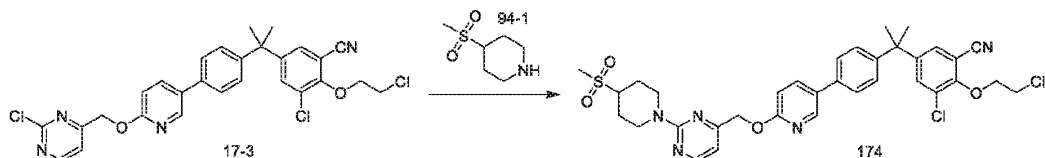
实施例 173: 化合物 173 的制备



20 化合物 173 的制备

将化合物 **113** (30 mg, 0.047 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL) 溶剂中, 室温下加入吡啶 (11 mg, 0.14 mmol), 冰浴下加入三氟乙酸酐 (30 mg, 0.14 mmol), 室温下搅拌反应 2 小时。LCMS 监测反应完全。反应液经制备 (Waters 2767/Qda, Column: XBridge C18 19*250mm, 10 μ m; 流动相 A: 0.1% FA/H₂O, B: ACN; 流速: 20ml/min; 洗脱梯度: 70%~80%; 保留时间: 7.8-8.4 min of 16 min) 纯化得到 4.6 mg 标题化合物 **173**。LC-MS (ESI): *m/z* 619.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 5.1, 3.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.07 (s, 1P)。

30 实施例 174: 化合物 174 的制备

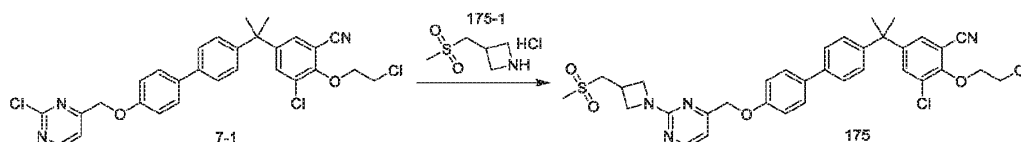


化合物 174 的制备

将化合物 **17-3** (50 mg, 0.090 mmol) 溶解于乙腈 (2 mL) 中, 依次加入碳酸钾 (25 mg, 0.18 mmol), 化合物 **94-1** (15 mg, 0.091 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 35 滤液浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch

Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 15 mg 标题化合物 **174**。LC-MS (ESI): m/z 680.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.80 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.43–3.40 (m, 1H), 2.98–2.87 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.12–1.98 (m, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.54–1.38 (m, 2H)。

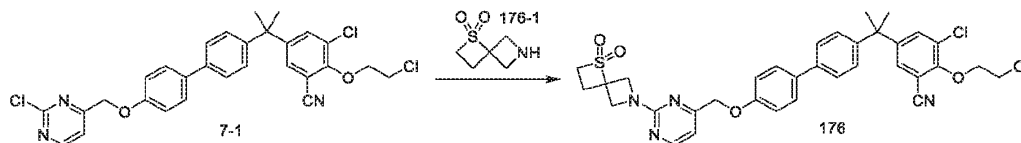
实施例 175: 化合物 175 的制备



化合物 175 的制备

将化合物 **7-1** (60 mg, 0.108 mmol) 溶解于乙醇 (2 mL) 中, 依次加入 DIPEA (14 mg, 0.108 mmol), 化合物 **175-1** (22 mg, 0.108 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 15 mg 标题化合物 **175**。LC-MS (ESI): m/z 665.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.91 (dd, J = 8.9, 6.0 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.24–3.18 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

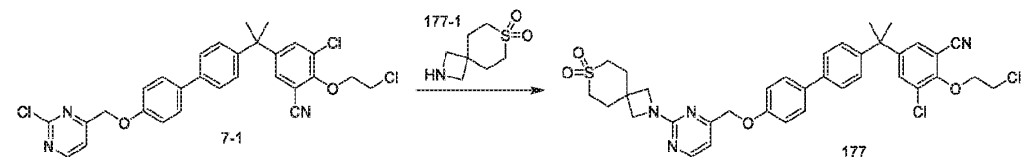
实施例 176: 化合物 176 的制备



化合物 176 的制备

将化合物 **7-1** (50 mg, 0.090 mmol) 溶解于乙醇 (2 mL) 溶液中, 依次加入 DIPEA (23 mg, 0.18 mmol), **176-1** (26 mg, 0.10 mmol), 80°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 20 mg 标题化合物 **176**。LC-MS (ESI): m/z 663.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.44 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 4.17–4.10 (m, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.47–2.41 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 177: 化合物 177 的制备

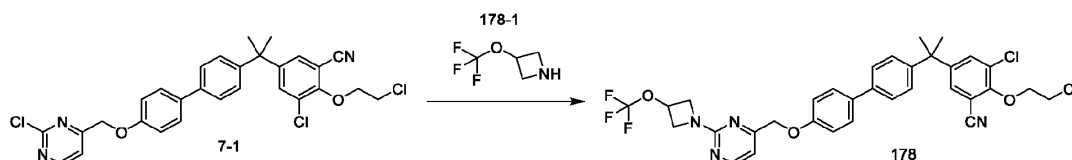


化合物 177 的制备

将化合物 **7-1** (50 mg, 0.09 mmol) 溶解于乙醇 (2 mL) 溶液中, 加入 DIPEA (23 mg, 0.180 mmol), 化合物 **177-1** (15 mg, 0.100 mmol), 反应体系在 80°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min)

得到 20 mg 标题化合物 **177**。LC-MS (ESI): m/z 691.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 3.15 – 3.07 (m, 4H), 2.26 – 2.19 (m, 4H), 1.68 (s, 6H).

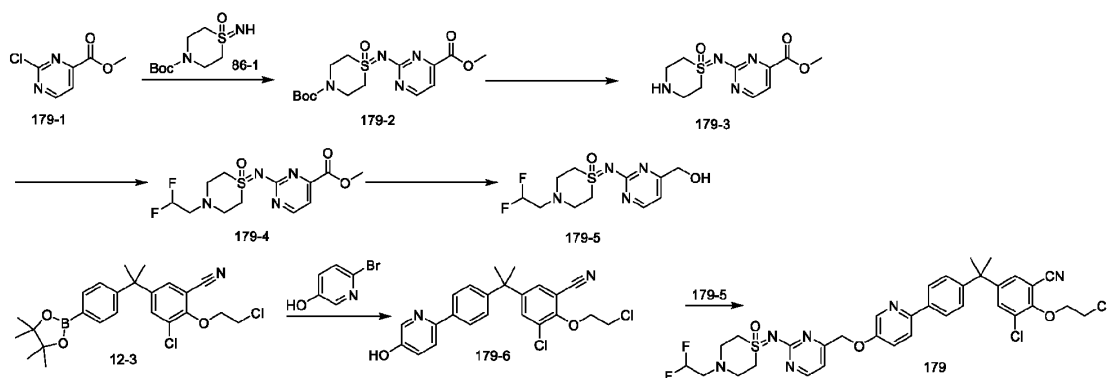
5 实施例 178: 化合物 178 的制备



化合物 178 的制备

将化合物 **7-1** (50 mg, 0.09 mmol) 溶解于乙腈 (3 mL) 溶液中, 加入 3-(三氟甲氧基)氮杂环丁烷 (25 mg, 0.14 mmol) 和碳酸铯 (88 mg, 0.27 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 3 小时。反应结束后, 加水 (5 mL), 二氯甲烷 (5 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (5 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品。粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 2 mg 标题化合物 **178**。LC-MS (ESI): m/z 657.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 16.2, 8.2 Hz, 4H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.41 – 5.22 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.55 – 4.31 (m, 4H), 4.18 – 4.06 (m, 2H), 3.96 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.68 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -58.31.

实施例 179: 化合物 179 的制备



20 化合物 179-2 的制备

氮气保护下, 将化合物 **179-1** (500 mg, 2.90 mmol), 化合物 **86-1** (815 mg, 3.48 mmol), DIEA (1.12 g, 8.69 mmol, 1.51 mL), Xantphos (335 mg, 579.48 μ mol), $Pd_2(dba)_3$ (265 mg, 289.74 μ mol) 和 1,4-二氧六环 (5 mL) 加入微波管中, 微波 100°C 搅拌 2 小时。反应结束后, 将反应液旋干, 粗品经硅胶柱层析 (MeOH/DCM = 0 - 2%) 纯化, 得到 600 mg 标题化合物 **179-2**, 收率 55%。LC-MS (ESI): m/z 371.2 $[M+H]^+$.

25 化合物 179-3 的制备

将化合物 **179-2** (0.8 g, 2.16 mmol) 和 DCM (10 mL) 加入到反应瓶中, 于 0°C 下加入 TFA (2.46 g, 21.60 mmol), 缓慢升温至室温, 搅拌 2 小时。将反应液旋干, 即得到 580 mg 标题化合物 **179-3** 粗品。未经纯化, 直接用于下一步反应。

化合物 179-4 的制备

30 将化合物 **179-3** (100 mg, 369.95 μ mol), DIPEA (478 mg, 3.70 mmol, 645 μ L), 2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯 (172 mg, 739.90 μ mol) 和乙腈 (2 mL) 加入到反应瓶中, 室温搅拌 16 小时。反应液旋干, 经 HPLC 制备即得到 20 mg 标题化合物 **179-4**, 收率 16%。LC-MS (ESI): m/z 335.2 $[M+H]^+$.

化合物 179-5 的制备

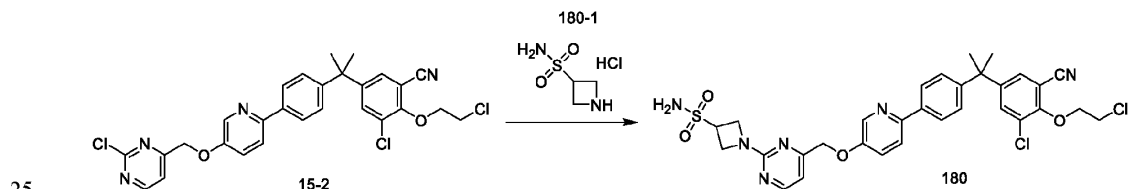
在 0°C 下, 将化合物 **179-4** (140 mg, 418.73 μmol), THF (2 mL), MeOH (2 mL) 加入反应瓶中, 于 0°C 下分批加入 NaBH_4 (32 mg, 837.47 μmol), 并搅拌 1 小时。加水 (0.5 mL) 淬灭反应, 旋干, 粗品经硅胶柱层析 (MeOH/DCM = 0 - 5%) 即得到 100 mg 标题化合物 **179-5**, 收率 77%。LC-MS (ESI): m/z 307.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 179-6 的制备

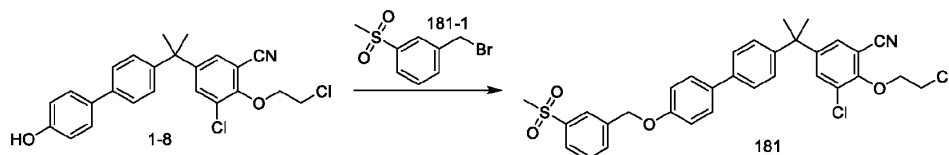
将化合物 **12-3** (2 g, 4.35 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 加入 2-溴-5-羟基吡啶 (908 mg, 5.22 mmol), 碳酸钾 (1.8 g, 13.04 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (636 mg, 869.19 μmol), 水 (2 mL)。氮气置换三次, 反应体系在 100°C 下搅拌反应 5 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 50%) 得到 300 mg 标题化合物 **179-6**。LC-MS (ESI): m/z 427.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 179 的制备

氮气保护下, 将化合物 **179-6** (33 mg, 76.36 μmol), DCM (2 mL), 化合物 **179-5** (24 mg, 76.36 μmol) 和 TMAD (40 mg, 229.08 μmol) 加入到反应瓶中, 体系降温至 0°C, 随后滴加三丁基膦 (46 mg, 229.08 μmol) 至反应体系中, 缓慢升温至室温并搅拌 2 小时。待反应结束后, 减压旋干, 所得粗产品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-90% 乙腈在 20 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 10 mg 标题化合物 **179**。LC-MS (ESI): m/z 715.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.11 (tt, J = 55.7, 4.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.75 - 3.61 (m, 2H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 3.21 - 3.00 (m, 5H), 2.97 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 1.69 (s, 6H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -119.59 (s, 2F)。

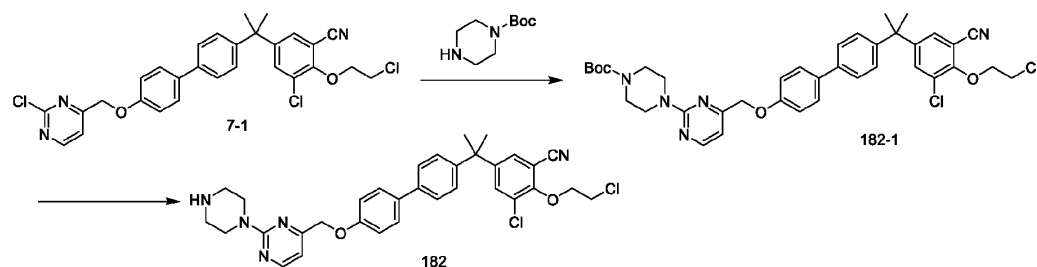
实施例 180: 化合物 180 的制备**化合物 180 的制备**

将化合物 **180-1** (30 mg, 207.65 μmol), 化合物 **15-2** (80 mg, 138.44 μmol), DIPEA (179 mg, 1.38 mmol, 241.13 μL) 和乙腈 (1 mL) 加入到反应瓶中, 微波 80°C 搅拌 2 小时。旋干, 粗品经制备液相纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-80% 乙腈在 20 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min), 得 40 mg 标题化合物 **180**。LC-MS (ESI): m/z 653.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.45 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.36 - 4.26 (m, 2H), 4.25 - 4.12 (m, 3H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 181: 化合物 181 的制备**化合物 181 的制备**

将化合物 1-8 (50 mg, 117.28 μmol) 和化合物 181-1 (44 mg, 175.92 μmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 随后加入 K_2CO_3 (49 mg, 351.84 μmol), 反应液 85°C 搅拌 2 小时。LCMS 显示原料消失。冷却至室温, 过滤, 滤液旋干, 所得粗品经制备液相纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 20%-70% 乙腈在 20 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得 40 mg 标题化合物 **181**。LC-MS (ESI): m/z 594.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.74–7.67 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 182: 化合物 182 的制备



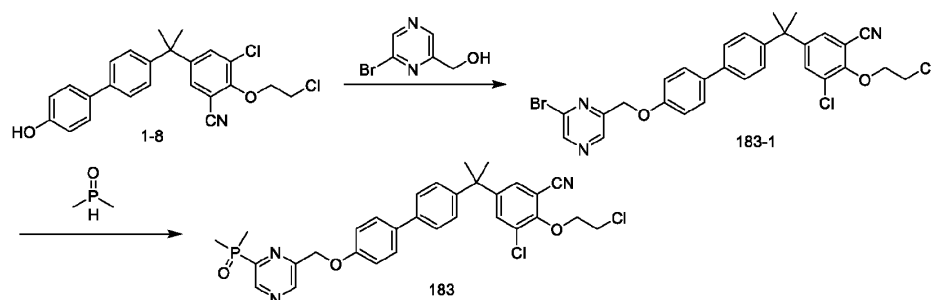
化合物 182-1 的制备

将化合物 7-1 (20 mg, 0.03 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (2 mL), 依次加入哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (8 mg, 0.04 mmol), TEA (11 mg, 0.1 mmol)。微波反应 2 小时。反应结束后, 加水 (20 mL), 用 DCM (50 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 得 25 mg 标题化合物 **182-1** 粗产品。LC-MS (ESI): m/z 646.7 $[\text{M}+56+\text{H}]^+$ 。

化合物 182 的制备

将化合物 182-1 (25 mg, 0.03 mmol) 溶解于 DCM/TFA (2 mL, V/V = 3/1), 室温搅拌 2 小时。反应结束后, 在 45°C 下旋去部分 DCM 和 TFA, 加水 (20 mL), 用 DCM (50 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内洗脱, 流速: 30 mL/min) 得到 1.9 mg 标题化合物 **182**。LC-MS (ESI): m/z 602.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.43 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J = 5.5$ Hz, 4H), 3.09 (s, 4H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 183: 化合物 183 的制备



化合物 183-1 的制备

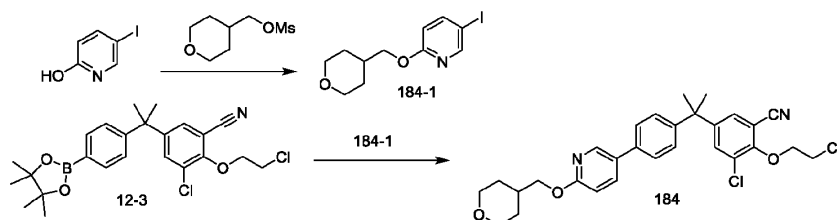
将化合物 1-8 (100 mg, 0.23 mmol) 溶解于 DCE (10 mL) 溶液中, 依次加入 (6-溴吡啶-2-基) 甲醇 (53 mg, 0.28 mmol), TMAD (81 mg, 0.47 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在 0°C 下加入正三丁基膦 (100 mg, 0.49 mmol), 反应体系在 80°C 下搅拌过夜。反应结束后, 加水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取

3 次。合并有机相，饱和食盐水（100 mL）洗涤 1 次，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩，得粗产品经层析柱纯化（EA/PE = 0 - 25%）得到 69 mg 标题化合物 **183-1**。LC-MS (ESI): m/z 596.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 183 的制备

将化合物 **183-1**（69 mg，0.12 mmol），二甲基氧化膦（14 mg，0.17 mmol），DIPEA（75 mg，0.58 mmol），
 5 X-Phos（14 mg，0.02 mmol）， $Pd_2(dba)_3$ （11 mg，0.01 mmol）溶解于 DMF（2 mL），氮气置换三次，反应
 体系在 120°C 下微波搅拌 2 小时。反应结束后，冷却至室温，垫硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯（30 mL）淋
 洗滤液，滤液加水（30 mL），乙酸乙酯（50 mL）萃取 3 次。合并有机相，饱和食盐水（50 mL）洗涤 1 次，
 无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩得粗产品，经制备分离纯化（制备方法：流动相：A：0.1% 甲酸水溶液；B：
 乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温：25°C；梯度：45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗
 脱；流速：30 mL/min）得到 6 mg 标题化合物 **183**。LC-MS (ESI): m/z 594.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz,
 DMSO- d_6) δ 9.04 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H),
 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H),
 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 13.8 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 184：化合物 184 的制备



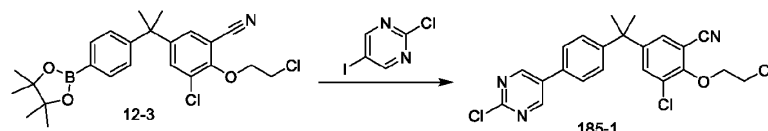
化合物 184-1 的制备

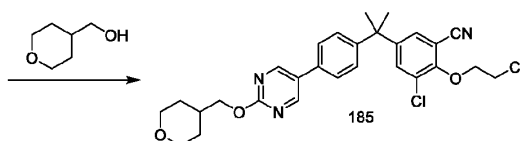
在 10 mL 微波管中，将(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基甲磺酸酯（150 mg，0.55 mmol），5-碘-1H-吡啶-2-酮
 （122 mg，0.55 mmol）溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺（4 mL）中，氮气保护下微波 80°C 搅拌 2 小时。反应结
 束后，往反应液加水（20 mL），用乙酸乙酯（10 mL）萃取三次。有机相合并，饱和食盐水洗涤（10 mL），
 无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液减压蒸干，所得残余物经硅胶柱层析（EA/PE = 0 - 50%）纯化，得 80 mg 标
 题化合物 **184-1**。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.72
 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.62
 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 1.37 - 1.22 (m, 2H)。

化合物 184 的制备

在 25 mL 单口瓶中将化合物 **184-1**（30 mg，0.09 mmol）溶解于二氧六环（0.5 mL）与水（0.1 mL）中，
 依次加入化合物 **12-3**（43 mg，0.09 mmol），碳酸钾（26 mg，0.18 mmol）， $Pd(dppf)Cl_2$ （7 mg，0.009 mmol）。
 反应液 95°C 搅拌反应 2 小时。反应结束后，冷却至室温，反应液过滤，减压旋干，粗品经制备分离纯化（制
 备方法：流动相：A：0.1% 甲酸水溶液；B：乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温：25°C；
 梯度：45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得到 6.74 mg 标题化合物 **184**。LC-MS (ESI):
 m/z 525.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H),
 7.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (dd, J =
 8.5, 0.8 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 2H),
 3.43 - 3.25 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.79 - 1.61 (m, 8H), 1.39 - 1.28 (m, 2H)。

实施例 185：化合物 185 的制备





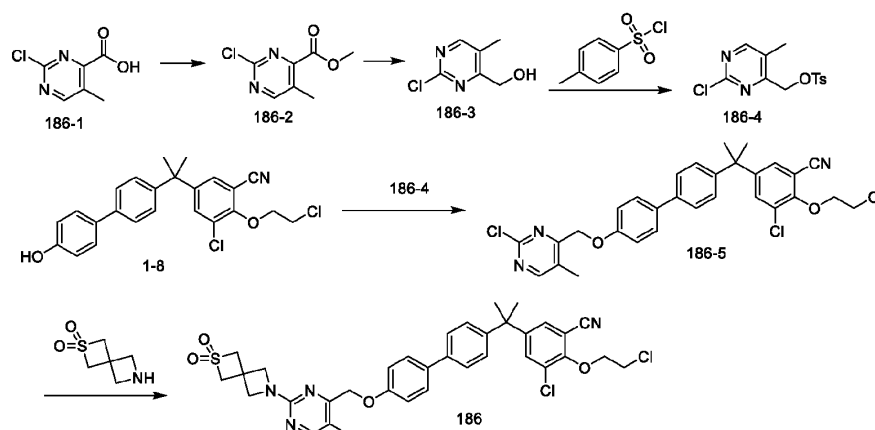
化合物 185-1 的制备

在 25 mL 单口瓶中将化合物 2-氯-5-碘嘧啶 (50 mg, 0.21 mmol) 溶解于二氧六环 (0.5 mL) 与水 (0.1 mL) 中, 加入化合物 **12-3** (80 mg, 0.13 mmol), 碳酸钾 (48 mg, 0.35 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (13 mg, 0.02 mmol)。反应液 100°C 搅拌 16 小时。反应结束后, 冷却至室温, 将反应液过滤, 减压旋干, 所得粗品经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 – 30%) 纯化, 得到 60 mg 标题化合物 **185-1**。LC-MS (ESI): m/z 446.3 [M+H]⁺。

化合物 185 的制备

在 25 mL 两口瓶中将化合物 **185-1**、(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇 (50 mg, 0.11 mmol) 溶解于四氢呋喃 (1 mL) 中, 氮气置换三次后, 0°C 加入氢化钠 (7 mg, 0.20 mmol)。反应液室温搅拌反应 16 小时。反应结束后, 往反应液加入甲醇淬灭反应, 减压旋干, 所得粗品经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 – 30%) 纯化, 和制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%–65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 5.5 mg 标题化合物 **185**。LC-MS (ESI): m/z 526.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.90 (s, 2H), 7.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.92 – 3.83 (m, 2H), 3.40 – 3.26 (m, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.75 – 1.61 (m, 8H), 1.42 – 1.26 (m, 2H)。

实施例 186: 化合物 186 的制备



化合物 186-2 的制备

在 25 mL 双口瓶中加入化合物 **186-1** (200 mg, 1.16 mmol) 溶解于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.2 mL), 反应液冷却至 0°C 后缓慢滴加草酰氯 (220 mg, 1.74 mmol)。反应液室温搅拌反应 2 小时, 加入甲醇 (5 mL) 淬灭反应。将反应液减压旋干, 所得粗品经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 – 30%) 纯化, 得 190 mg 标题化合物 **186-2**。LC-MS (ESI): m/z 187.2 [M+H]⁺。

化合物 186-3 的制备

在 25 mL 双口瓶中, 加入化合物 **186-2** (190 mg, 1.02 mmol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL) 中, 反应液冷却至 0°C 后, 缓慢滴加二异丁基氢化铝 (2 mL, 2.04 mmol, 1 mol/L 的四氢呋喃溶液)。反应液室温搅拌反应 16 小时, 加十水硫酸钠淬灭反应。反应液过滤, 滤液减压旋干, 得到 200 mg 粗品标题化合物 **186-3**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 (q, *J* = 0.7 Hz, 1H), 5.45 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H)。

化合物 186-4 的制备

往 25 mL 单口瓶中加化合物 **186-3** (180 mg, 1.14 mmol)、二氯甲烷 (2 mL), 依次加入 4-(二甲氨基)吡啶 (14 mg, 0.11 mmol), 三乙胺 (230 mg, 2.27 mmol), 反应液冷却至 0°C 后缓慢加入对甲苯磺酰氯 (325

mg, 1.70 mmol)。反应液室温搅拌反应 16 小时, 加水 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。有机相合并, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液减压旋干, 经硅胶柱层析 (EA/PEA = 0 - 30%) 纯化, 得 110 mg 标题化合物 **186-4**。

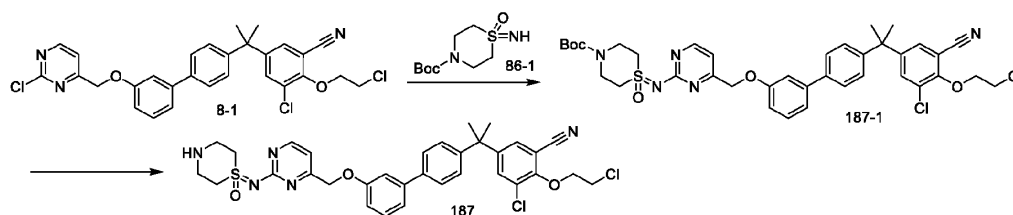
化合物 186-5 的制备

- 5 在 25 mL 双口瓶中将化合物 **186-4** (100 mg, 0.32 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 依次加入化合物 **1-8** (136 mg, 0.32 mmol), 碳酸铯 (208 mg, 0.64 mmol), 反应液 60°C 后搅拌反应 16 小时。往反应液加水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。合并有机相, 减压旋干, 所得粗品经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 50%) 得 45 mg 标题化合物 **186-5**。LC-MS (ESI): m/z 566.3 $[M+H]^+$ 。

化合物 186 的制备

- 10 在 10 mL 微波管中将化合物 **186-5** (35 mg, 0.06 mmol) 溶解于乙醇 (2 mL) 中, 依次加入 2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 2,2-二氧化物 (18 mg, 0.12 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (32 mg, 0.25 mmol)。反应液 100°C 微波搅拌反应 4 小时。反应结束后, 冷却至室温, 将反应液减压旋干, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 11.5 mg 标题化合物 **186**。LC-MS (ESI): m/z 677.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.15 (s, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 5H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.53 - 4.40 (m, 6H), 4.38 (s, 4H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 187: 化合物 187 的制备



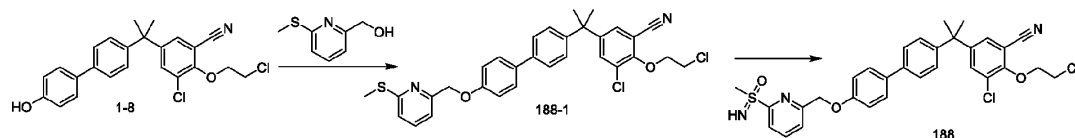
20 化合物 187-1 的制备

- 称化合物 **8-1** (200 mg, 361.74 μ mol) 和化合物 **86-1** (424 mg, 1.81 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL) 中, 加入 $Pd_2(dba)_3$ (67 mg, 72.35 μ mol)、Xantphos (84 mg, 144.70 μ mol) 和 DIPEA (94 mg, 723.49 μ mol, 126.02 μ L), 氮气置换三次。反应液微波 120°C 加热 2 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。冷却至室温, 将反应液旋干, 所得残余物经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 80%) 得 200 mg 标题化合物 **187-1**, 收率 74%。LC-MS (ESI): m/z 750.8 $[M+H]^+$ 。

化合物 187 的制备

- 称化合物 **187-1** (200 mg, 266.41 μ mol) 溶于 DCM (5 mL) 中, 滴加 TFA (91 mg, 799.22 μ mol)。反应液室温下搅拌 1 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。将反应液旋干, 后经制备纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 35%-55% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得 51 mg 标题化合物 **187**。LC-MS (ESI): m/z 650.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.05 - 6.94 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.74 - 3.63 (m, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 3.14 - 2.95 (m, 2H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 188: 化合物 188 的制备



35

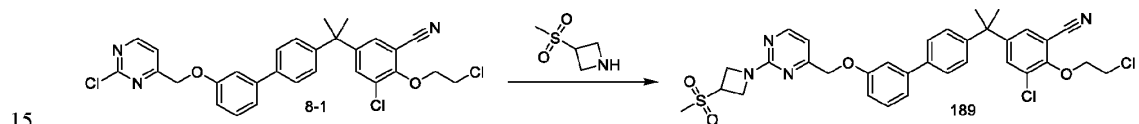
化合物 188-1 的制备

称取化合物 **1-8** (100 mg, 234.56 μmol) 和(6-(甲硫基)吡啶-2-基)甲醇 (40 mg, 258.01 μmol) 溶于甲苯 (5 mL) 中, 加入氰基亚甲基三正丁基膦 (113 mg, 469.12 μmol)。氮气置换三次。反应液于 100°C 搅拌 16 小时。LCMS 显示有产物生成。将反应液旋干, 经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 30%) 得 80 mg 标题化合物 **188-1**, 收率 60.5%。LC-MS (ESI): m/z 563.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5 化合物 188 的制备

称化合物 **188-1** (80 mg, 141.96 μmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中。加入醋酸碘苯 (114 mg, 354.90 μmol) 和碳酸铵 (14 mg, 141.96 μmol)。反应液室温搅拌 1 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液过滤, 滤液经制备纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 50%-70%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得 11.3 mg 标题化合物 **188**。LC-MS (ESI): m/z 594.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.15 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

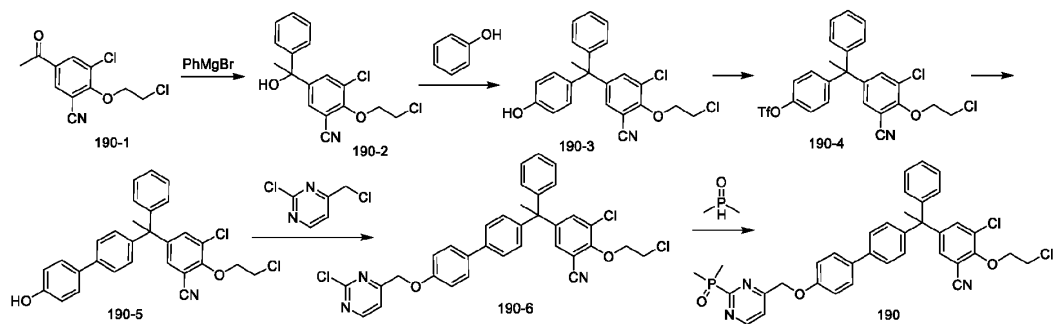
实施例 189: 化合物 189 的制备



化合物 189 的制备

称化合物 **8-1** (100 mg, 180.87 μmol) 和化合物 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷 (27 mg, 198.96 μmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 加入 TEA (37 mg, 361.74 μmol , 50.45 μL)。反应液微波 80°C 搅拌 2 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液经制备纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得 17 mg 标题化合物 **189**。LC-MS (ESI): m/z 651.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.46 - 4.38 (m, 3H), 4.34 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

25 实施例 190: 化合物 190 的制备



化合物 190-2 的制备

将化合物 **190-1** (800 mg, 3.1 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL), 在 0°C 下向其中加入苯基溴化镁 (4.7 mL, 1 mol/L)。加毕, 将反应体系在 25°C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~90%) 纯化得到 600 mg 标题化合物 **190-2**。LC-MS (ESI): m/z 336.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 190-3 的制备

将化合物 **190-2** (600 mg, 1.79 mmol), 苯酚 (185 mg, 1.96 mmol) 溶于四氯化碳 (30 mL) 中, 在

0°C 下向其中加入三氟化硼乙醚 (1.05 g, 48%)。加毕, 将反应体系在 25°C 下搅拌 16 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~90%) 纯化得到 300 mg 标题化合物 **190-3**。LC-MS (ESI): m/z 412.0 $[M+H]^+$ 。

5 化合物 190-4 的制备

将化合物 **190-3** (300 mg, 0.73 mmol), *N*-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (312 mg, 0.88 mmol), 溶于 DCM (20 mL), 向其中加入三乙胺 (148 mg, 1.46 mmol)。加毕, 将反应体系在 25°C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~90%) 纯化得到 280 mg 标题化合物 **190-4**。

化合物 190-5 的制备

将化合物 **190-4** (280 mg, 0.51 mmol), 对羟基苯硼酸 (141 mg, 1.02 mmol), 碳酸钾 (211 mg, 1.53 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (5 mL) 中, 向其中加入 Pd(dppf)Cl₂ (74 mg, 0.1 mmol)。加毕, 将反应体系在 80°C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~70%) 纯化得到 150 mg 标题化合物 **190-5**。LC-MS (ESI): m/z 488.2 $[M+H]^+$ 。

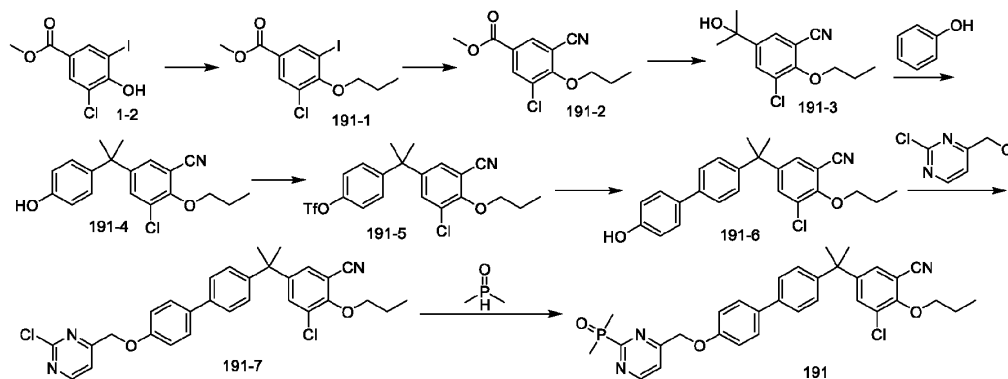
化合物 190-6 的制备

将化合物 **190-5** (150 mg, 0.31 mmol), 碳酸铯 (200 mg, 0.62 mmol) 溶于乙腈 (20 mL), 向其中加入 2-氯-4-(氯甲基)嘧啶 (76 mg, 0.46 mmol)。加毕, 将反应体系在 80°C 下搅拌 16 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~65%) 纯化得到 100 mg 标题化合物 **190-6**。LC-MS (ESI): m/z 614.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 190 的制备

将化合物 **190-6** (100 mg, 0.16 mmol), 二甲基氧化膦 (38 mg, 0.48 mmol), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0.02 mmol), Xantphos (27 mg, 0.05 mmol), DIPEA (62 mg, 0.48 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 将反应体系于 100°C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 40%-60% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 28.8 mg 标题化合物 **190**。LC-MS (ESI): m/z 656.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.88 (s, 1H), 7.69 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 3H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 4H), 7.06 – 7.00 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.46 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.91 (d, J = 13.5 Hz, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 35.36 (s, 1P)。

实施例 191: 化合物 191 的制备



化合物 191-1 的制备

将化合物 **1-2** (3 g, 9.62 mmol), 碳酸铯 (6.3 g, 19.23 mmol) 溶于乙腈 (50 mL), 向其中加入 1-碘丙烷 (2.5 g, 14.43 mmol)。加毕, 将反应体系在 70°C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 90%) 纯化得到 3.1 g 标题化合物 **191-1**。LC-MS (ESI): m/z 355.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 191-2 的制备

将化合物 **191-1** (3.1 g, 8.73 mmol) 溶于 DMF (50 mL), 向其中加入碘化亚铜 (3.3 g, 17.46 mmol)。加毕, 将反应体系在 120°C 下搅拌 16 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 90%) 纯化得到 2 g 标题化合物 **191-2**。LC-MS (ESI): m/z 254.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 191-3 的制备

将化合物 **191-2** (2 g, 7.87 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL), 在 0°C 下向其中加入甲基溴化镁 (10.5 mL, 3 mol/L)。加毕, 将反应体系在 25°C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 85%) 纯化得到 1.6 g 标题化合物 **191-3**。LC-MS (ESI): m/z 254.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 191-4 的制备

将化合物 **191-3** (1.6 g, 6.30 mmol), 苯酚 (567 mg, 7.56 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 在 0°C 下向其中加入三氟化硼乙醚 (3.7 g, 48%)。加毕, 将反应体系在 25°C 下搅拌 16 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 85%) 纯化得到 1.2 g 标题化合物 **191-4**。LC-MS (ESI): m/z 330.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 191-5 的制备

将化合物 **191-4** (1.2 g, 3.64 mmol), *N*-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (1.95 g, 5.45 mmol), 溶于 DCM (20 mL), 向其中加入三乙胺 (735 mg, 7.28 mmol)。加毕, 将反应体系在 25°C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 90%) 纯化得到 1.2 g 标题化合物 **191-5**。

化合物 191-6 的制备

将化合物 **191-5** (1.2 g, 2.60 mmol), 对羟基苯硼酸 (538 mg, 3.90 mmol), 碳酸钾 (718 mg, 5.20 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (50 mL) 和水 (10 mL) 中, 向其中加入 Pd(dppf)Cl₂ (366 mg, 0.5 mmol)。加毕, 将反应体系在 80°C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 75%) 纯化得到 900 mg 标题化合物 **191-6**。LC-MS (ESI): m/z 406.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 191-7 的制备

将化合物 **191-6** (900 mg, 2.22 mmol), 碳酸铯 (1.4 g, 4.44 mmol) 溶于乙腈 (20 mL), 向其中加入化合物 2-氯-4-(氯甲基)嘧啶 (209 mg, 3.33 mmol)。加毕, 将反应体系在 80°C 下搅拌 16 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 70%) 纯化得到 900 mg 化合物 **191-7**。LC-MS (ESI): m/z 532.2 $[M+H]^+$ 。

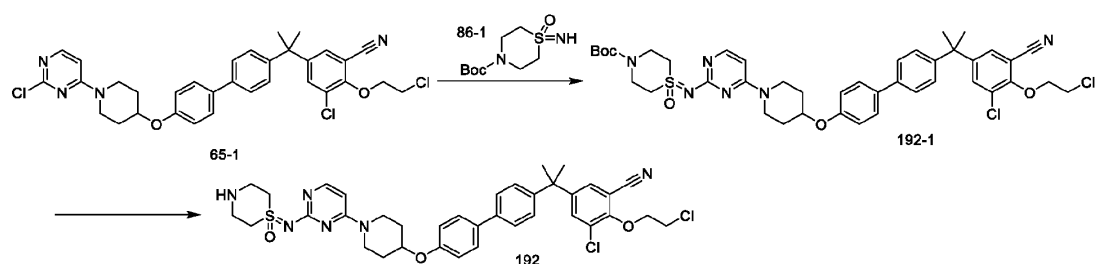
化合物 191 的制备

将化合物 **191-7** (100 mg, 0.19 mmol), 二甲基氧化膦 (45 mg, 0.57 mmol), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0.02 mmol), Xantphos (27 mg, 0.05 mmol), DIPEA (74 mg, 0.57 mmol) 溶于 DMF (5 mL)。将反应体系

于 100°C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 55.52 mg 标题化合物 **191**。

- 5 LC-MS (ESI): m/z 574.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.88 (dd, $J = 5.2, 0.6$ Hz, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.07 – 6.96 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.15 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.92 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 1.84 – 1.92 (m, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 35.62 (s, 1P)。

实施例 192: 化合物 192 的制备



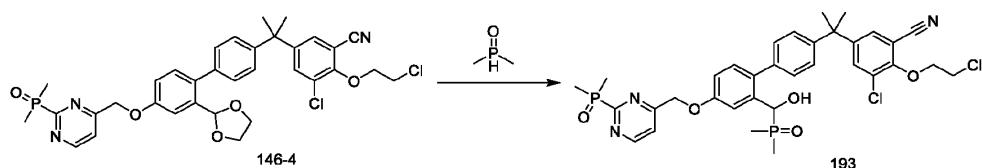
化合物 192-1 的制备

将化合物 **65-1** (60 mg, 0.10 mmol), 化合物 **86-1** (68 mg, 0.30 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18 mg, 0.02 mmol), Xantphos (27 mg, 0.05 mmol), DIPEA (39 mg, 0.30 mmol) 溶于 DMF (5 mL)。将反应体系于 100°C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (DCM/MeOH = 100%~90%) 纯化得到 50 mg 化合物 **192-1**。LC-MS (ESI): m/z 719.4 $[M-Boc+H]^+$ 。

化合物 192 的制备

将化合物 **192-1** (60 mg, 0.07 mmol), 溶于 DCM (5 mL), 向其中加入盐酸二氧六环溶液 (3 mL, 4 mol/L), 将反应体系于 25°C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 30 mg 标题化合物 **192**。LC-MS (ESI): m/z 719.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 5H), 7.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.71 – 4.61 (m, 1H), 4.42 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.92 – 3.81 (m, 4H), 3.81 – 3.69 (m, 4H), 3.46 – 3.30 (m, 6H), 2.08 – 1.90 (m, 4H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 193: 化合物 193 的制备



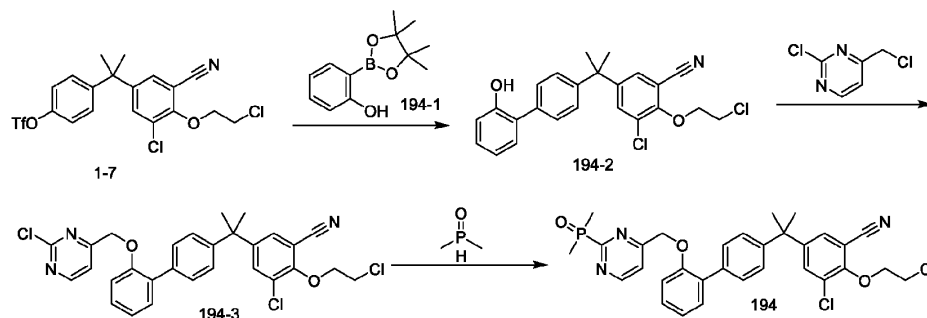
化合物 193 的制备

30 将化合物 **146-4** (300 mg, 0.45 mmol), 二甲基氧化膦 (70 mg, 0.90 mmol) 溶于 DCM (10 mL), 加入氯化氢的二氧六环溶液 (10 mL, 4 mol/L)。将反应体系于 25°C 下搅拌 1 小时, 反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 191 mg 标题化合物 **193**。LC-MS (ESI): m/z 700.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d)

35

δ 8.86 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 3H), 7.24 – 7.19 (m, 3H), 6.97 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.17 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.88 (dd, $J = 13.6, 2.5$ Hz, 6H), 1.69 (s, 6H), 1.28 (dd, $J = 39.4, 12.5$ Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 48.23 (s, 1P), δ 35.67 (s, 1P)。

5 实施例 194：化合物 194 的制备



化合物 194-2 的制备

称化合物 1-7 (300 mg, 622.02 μmol) 和化合物 194-1 (151 mg, 684.22 μmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和 H_2O (2.5 mL) 中, 加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (46 mg, 62.20 μmol) 和 K_2CO_3 (215 mg, 1.56 mmol), 氮气置换三次。反应液 90°C 搅拌 1 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。冷却至室温, 将反应液减压旋干, 所得残余物经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 40%) 得 240 mg 标题化合物 194-2。LC-MS (ESI): m/z 426.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 194-3 的制备

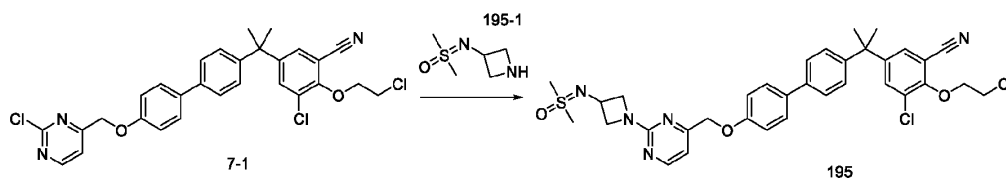
将化合物 194-2 (271 mg, 636.25 μmol) 和 2-氯-4-(氯甲基)吡啶 (114 mg, 699.88 μmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 加入 K_2CO_3 (264 mg, 1.91 mmol)。反应液 85°C 搅拌 2 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液倒入水 (30 mL) 中, 乙酸乙酯萃取 (60+40 mL) 两次。有机相合并, 水洗 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压蒸干, 所得残余物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 35%) 得 300 mg 标题化合物 194-3。LC-MS (ESI): m/z 552.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 194 的制备

将化合物 194-3 (80 mg, 144.70 μmol) 和二甲基氧化膦 (57 mg, 723.49 μmol) 溶于 DMF (2 mL) 中, 加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14 mg, 14.47 μmol)、Xantphos (17 mg, 28.94 μmol) 和 DIPEA (38 mg, 289.39 μmol , 50.41 μL), 反应液 120°C 微波加热 2 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。冷却至室温, 反应液过滤, 经制备纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得 42 mg 标题化合物 194。LC-MS (ESI): m/z 594.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.90 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 4H), 7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.43 (t, 2H), 3.96 (t, 2H), 1.73 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 1.71 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 33.96 (s, 1P)。

30 实施例 195：化合物 195 的制备

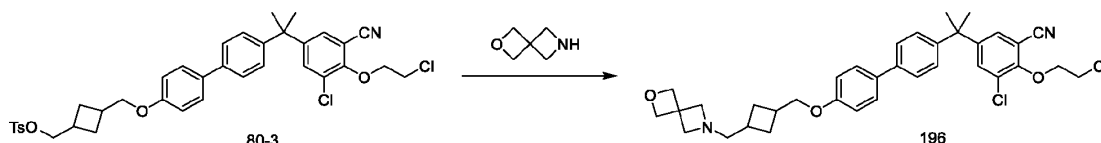


化合物 195 的制备

将化合物 7-1 (100 mg, 180.87 μmol) 和化合物 195-1 (40.1 mg, 217.05 μmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中,

加入三乙胺 (36.6 mg, 361.74 μmol , 50.45 μL)。反应液 90 $^{\circ}\text{C}$ 微波加热 4 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 $^{\circ}\text{C}$; 梯度: 50%-70% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得 74.64 mg 标题化合物 **195**。LC-MS (ESI): m/z 664.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.38–4.24 (m, 3H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 8.3, 4.5 Hz, 2H), 3.03 (s, 6H), 1.68 (s, 6H)。

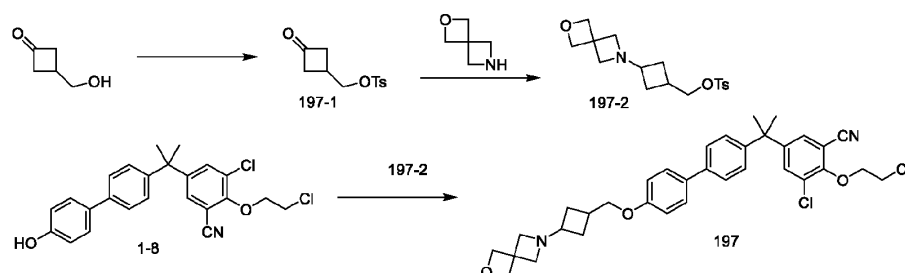
实施例 196: 化合物 196 的制备



10 化合物 196 的制备

将化合物 **80-3** (55.7 mg, 82.07 μmol) 溶于乙腈 (1.5 mL) 中, 加入化合物 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 (12 mg, 123.11 μmol) 和 DIPEA (27 mg, 205.18 μmol , 36 μL), 反应混合物于密闭封管内 90°C 下搅拌过夜。待反应完全后, 将反应也冷却至室温, 加入少量乙腈稀释, 送制备色谱提纯 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: B%: 75-95%
15 8 min; 流速: 30 mL/min) 得到 4 mg 标题化合物 **196**。LC-MS (ESI): m/z 605.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.48 (m, 5H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.71-4.63 (m, 2H), 4.43 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.15-4.01 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.74-3.49 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.39-1.83 (m, 6H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 197: 化合物 197 的制备



化合物 197-1 的制备

将化合物 3-(羟甲基)环丁基-1-酮 (1.5 g, 14.98 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 中, 室温下分别加入三乙胺 (3 g, 29.97 mmol, 4.18 mL) 和 DMAP (183 mg, 1.50 mmol), 缓慢加入对甲苯磺酰氯 (3.43 g, 17.98 mmol), 反应混合物于室温下搅拌过夜。将反应混合物垫硅藻土过滤, 用乙酸乙酯洗涤滤饼。滤液合并, 25 浓缩, 所得残余物用自动过柱机 (EA/PE = 0 - 30%) 纯化得到 3.28 g 标题化合物 **197-1**, 产率 86%。LC-MS (ESI): m/z 254.9 $[M+H]^+$ 。

化合物 197-2 的制备

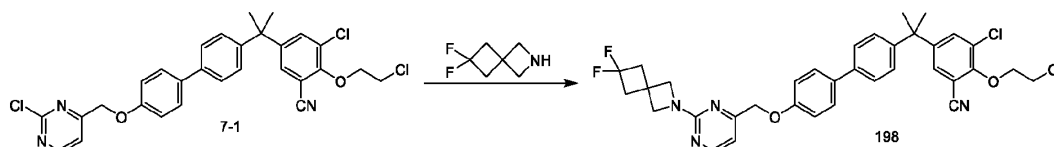
将化合物 **197-1** (100 mg, 393.23 μmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (3 mL) 中, 加入 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 (59 mg, 589.85 μmol) 和乙酸 (5 mg, 78.65 μmol), 反应混合物于室温下搅拌半小时后, 加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (250.03 mg, 1.18 mmol), 于室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入水和乙酸乙酯, 分离出有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤。水相再用二氯甲烷萃取一次。合并有机相, 加入无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液浓缩旋干, 得到 53.4 mg 标题化合物 **197-2** 粗品。未经纯化, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 338.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 197 的制备

35 将化合物 **1-8** (53 mg, 158.25 μmol) 溶于 DMF (1.5 mL) 中, 分别加入化合物 **197-2** (68 mg, 58.33

μmol) 和碳酸铯 (77.3 mg, 237.38 μmol)，反应混合物于 60°C 下搅拌过夜。反应完全后，冷却至室温，加入少量甲醇稀释，过滤，送制备色谱纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: B%: 30-50% 8 min, 50-60% 2 min; 流速: 30 mL/min) 得到 12 mg 标题化合物 **197**。LC-MS (ESI): m/z 591.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.52 – 7.45 (m, 5H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 2H), 6.98 – 6.93 (m, 2H), 4.79 (s, 4H), 4.42 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.80 – 3.50 (m, 3H), 3.41 – 3.29 (m, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.30 – 2.03 (m, 5H), 1.69 (s, 6H)。

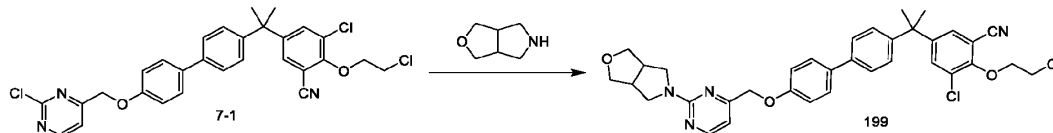
实施例 198: 化合物 198 的制备



10 化合物 198 的制备

将化合物 **7-1** (60 mg, 0.1 mmol)、6,6-二氟-2-氮杂螺[3.3]庚烷 (20 mg, 0.15 mmol) 和 DIPEA (20 mg, 0.15 mmol) 溶于无水乙醇 (5 mL) 中，80°C 反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后，冷却至室温，将反应液过滤，滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水(10 mM NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 32.5 mg 标题化合物 **198**。LC-MS (ESI): m/z 649.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.14 (s, 4H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 12.6 Hz, 4H), 1.68 (s, 6H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -90.35 (s, 2F)。

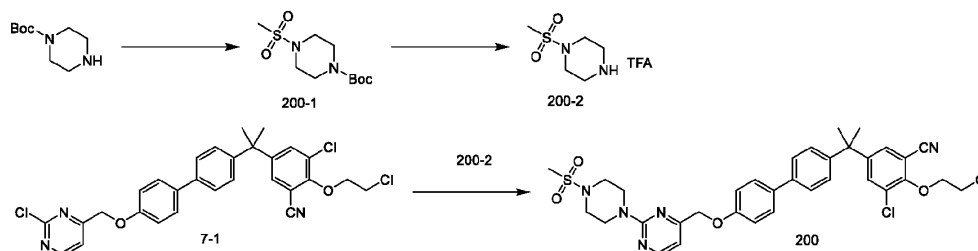
20 实施例 199: 化合物 199 的制备



化合物 199 的制备

将化合物 **7-1** (60 mg, 0.1 mmol)、6-氢-1H-咪唑[3,4-c]吡咯 (17 mg, 0.15 mmol) 和 DIEA (20 mg, 0.15 mmol) 溶于无水乙醇 (5 mL) 中，80°C 反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后，冷却至室温，将反应液过滤，滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水 10 mM NH_4HCO_3 -乙腈; 流动相: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速 30 mL/min) 得到 20 mg 标题化合物 **199**。LC-MS (ESI): m/z 629.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.89 – 3.77 (m, 2H), 3.76 – 3.64 (m, 2H), 3.57 (dd, J = 8.9, 3.3 Hz, 2H), 3.46 (dd, J = 11.7, 3.1 Hz, 2H), 3.09 – 2.93 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 200: 化合物 200 的制备



化合物 200-1 的制备

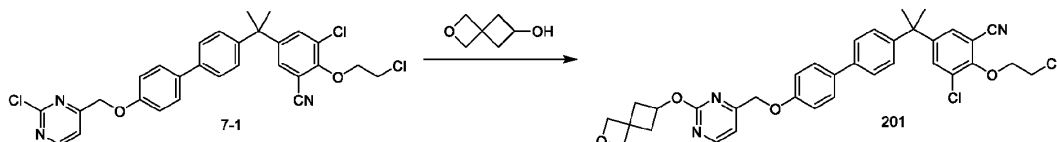
将化合物 *N*-Boc-哌嗪 (250 mg, 1.34 mmol) 溶解在 DCM (20 mL) 中, 加入 TEA (250 mg, 1.34 mmol), 冷却到 0°C, 缓慢加入甲基磺酰氯 (168 mg, 1.47 mmol), 加毕, 缓慢升到室温反应 2 小时。反应结束后, 加入水 (10 mL), 混合、分层、分液, 有机相浓缩, 得到 320 mg 标题化合物 **200-1**。未经纯化, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 209.0 $[M-55+H]^+$ 。

化合物 200-2 的制备

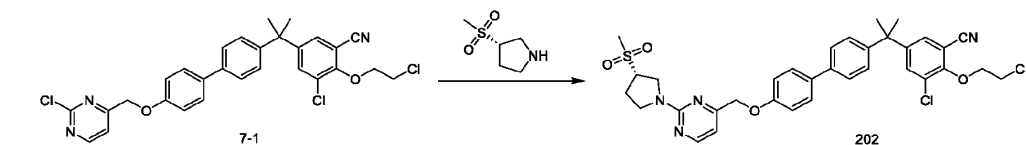
将化合物 **200-1** (200 mg, 粗品) 溶解在 DCM (20 mL) 中, 加入 TFA (10 mL), 室温反应 2 小时, 反应结束后, 浓缩, 得到 210 mg 标题化合物 **200-2** 粗品。未经纯化, 直接用于下一步反应。

化合物 200 的制备

将化合物 **7-1** (100 mg, 0.18 mmol)、化合物 **200-2** (59 mg, 0.36 mmol) 和 DIEA (69 mg, 0.54 mmol) 溶于无水乙醇 (5 mL) 中, 80°C 反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 冷却至室温, 将反应液过滤, 滤液经制备分离纯化 (制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate C18 250x21.2 mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水 (10 mM NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 21.4 mg 标题化合物 **200**。LC-MS (ESI): m/z 680.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.42 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.92–3.80 (m, 4H), 3.22–3.11 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 201: 化合物 201 的制备**化合物 201 的制备**

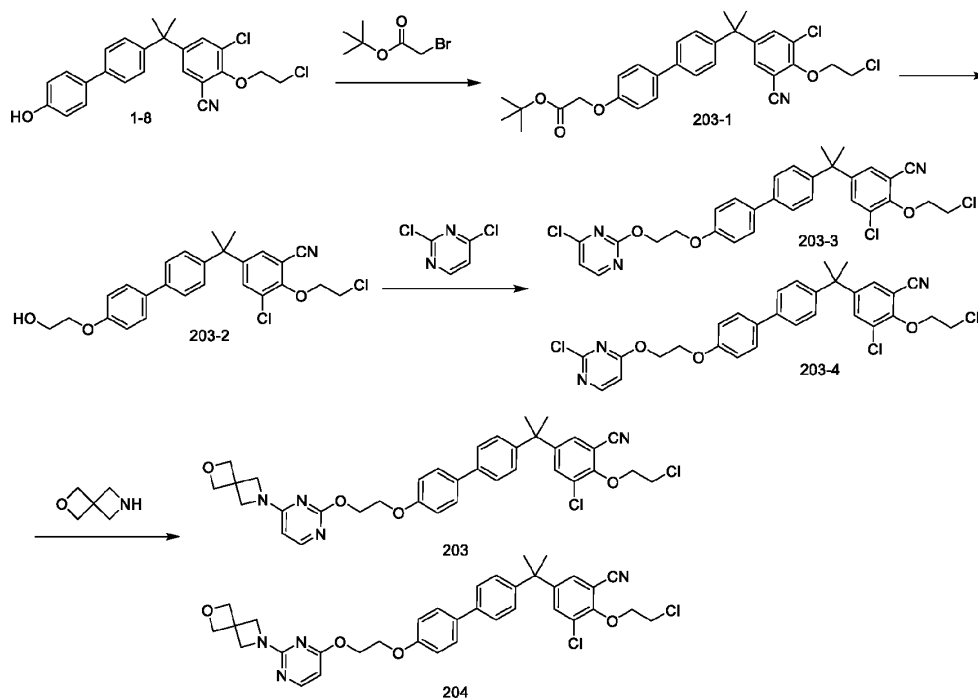
将化合物 **7-1** (60 mg, 0.1 mmol)、2-氧杂螺[3.3]庚-6-醇 (17 mg, 0.15 mmol) 和碳酸铯 (49 mg, 0.15 mmol) 溶于无水 DMF (5 mL) 中, 80°C 反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 冷却至室温, 将反应液过滤, 滤液经制备分离纯化 (制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate C18 250 x 21.2 mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水 (10 mM NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 11.2 mg 标题化合物 **201**。LC-MS (ESI): m/z 630.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.59 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.05–4.92 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.80–2.69 (m, 2H), 2.30–2.18 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 202: 化合物 202 的制备**化合物 202 的制备**

将化合物 **7-1** (100 mg, 0.18 mmol)、(S)-3-(甲磺酰基)吡咯烷 (40 mg, 0.27 mmol) 和 DIEA (35 mg, 0.27 mmol) 溶于无水乙醇 (5 mL) 中, 80°C 反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 冷却至室温, 将反应液过滤, 滤液经制备分离纯化 (制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate C18 250x21.2 mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水 (10 mM NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 90.3 mg 标题化合物 **202**。LC-MS (ESI): m/z 665.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.39 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.14–4.03 (m, 1H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.94–3.79 (m, 2H), 3.75–3.64 (m, 1H), 3.64–3.53 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.44–

2.29 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 203 和 204: 化合物 203 和 204 的制备



化合物 203-1 的制备

- 5 将化合物 1-8 (1 g, 2.35 mmol) 溶解于 DMF (10 mL) 中, 依次加溴乙酸叔丁酯 (0.54 g, 2.81 mmol), 碳酸铯 (2.29 g, 7.04 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在 50°C 下搅拌反应 4 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (50 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (DCM/PE = 0 - 90%) 得到 1.2 g 标题化合物 **203-1**, 收率 94.7%。LC-MS (ESI): m/z 540.4 $[M+H]^+$ 。

10 化合物 203-2 的制备

- 将化合物 **203-1** (1.1 g, 2.04 mmol) 溶解于四氢呋喃 (50 mL) 溶液中, 在氩气保护 -40°C 缓慢加入 $LiAlH_4$ (0.895 mL, 2.24 mmol, 2.5 mol/L 的四氢呋喃溶液)。反应体系在 -40°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 在 -20°C 下依次缓慢加入 H_2O (0.1 mL)、NaOH 溶液 (0.1 mL, 15%)、 H_2O (0.3 mL), 在室温下搅拌 30 分钟, 滤除不溶性固体。无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (DCM/PE = 0 - 90%) 得到 240 mg 标题化合物 **203-2**, 收率 25.1%。LC-MS (ESI): m/z 470.4 $[M+H]^+$ 。

化合物 203-3 和 203-4 的制备

- 将化合物 **203-2** (150 mg, 0.318 mmol) 溶解于 DMF (5 mL) 溶液中, 依次加 2,4-二氯嘧啶 (57 mg, 0.382 mmol), 碳酸钾 (220 mg, 0.956 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在 60°C 下搅拌反应 24 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (50 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (DCM/PE = 0 - 100%) 得到 140 mg 标题化合物 203-3 和 203-4 的混合物, 收率 75.3%。LC-MS (ESI): m/z 582.6 $[M+H]^+$ 。

化合物 203 和 204 的制备

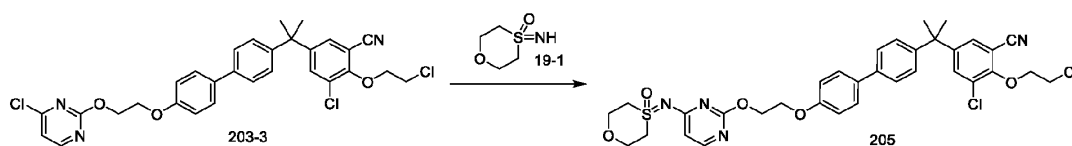
- 将化合物 **203-3** 和 **203-4** 的混合物 (50 mg, 0.085 mmol) 溶解于 DMF (3 mL) 溶液中, 依次加 2-氧杂-6-氮杂-螺[3,3]庚烷 (43 mg, 0.42 mmol), 碳酸铯 (84 mg, 0.257 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在室温下搅拌反应 3 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体。滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯

化（制备方法：流动相：A: 0.1%甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温：25℃；梯度：45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得到 10 mg 标题化合物 **203** 和 0.3 mg 标题化合物 **204**。

化合物 **203**: LC-MS (ESI): m/z 645.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 4H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.06 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 4H), 4.54 – 4.49 (m, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.33 – 4.28 (m, 2H), 4.17 (s, 4H), 3.96 (t, 2H), 1.68 (s, 6H).

化合物 **204**: LC-MS (ESI): m/z 645.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 4H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.70 (s, 4H), 4.61 – 4.57 (m, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.36 – 4.32 (m, 2H), 4.17 (s, 4H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.68 (s, 6H).

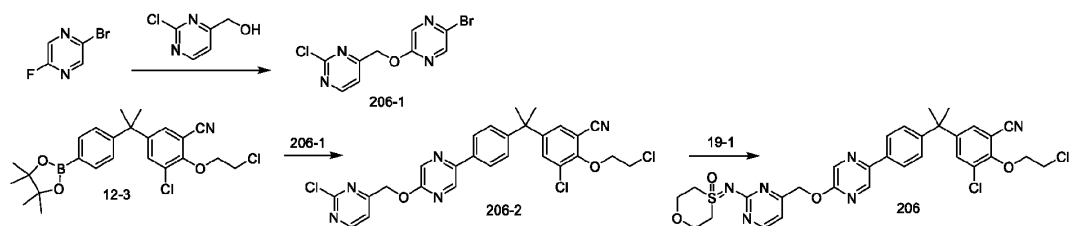
实施例 205：化合物 205 的制备



化合物 205 的制备

将化合物 **203-3** (60 mg, 0.102 mmol) 溶解于 DMF (4 mL) 中，依次加入 $Pd_2(dba)_3$ (10 mg, 0.010 mmol), Xantphos (12 mg, 0.020), DIPEA (40 mg, 0.308 mmol), 化合物 **19-1** (68 mg, 0.503 mmol)。反应体系在 120℃下搅拌反应 16 小时。反应结束后，滤除不溶性固体。滤液加水 (10 mL)，二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相，饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩得粗产品，经制备分离纯化（制备方法：流动相：A: 0.1%甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温：25℃；梯度：45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得到 4.8 mg 标题化合物 **205**。LC-MS (ESI): m/z 681.6 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.13 – 4.03 (m, 2H), 4.02 – 3.86 (m, 4H), 3.86 – 3.76 (m, 2H), 3.63 – 3.53 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 206：化合物 206 的制备



化合物 206-1 的制备

称(2-氯嘧啶-4-基)甲醇 (441.09 mg, 3.05 mmol) 和碳酸钾 (703 mg, 5.09 mmol) 于乙腈 (10 mL) 中，搅拌 5 分钟后加入 2-氟-5-溴吡啶 (450 mg, 2.54 mmol)，加毕 75℃反应 4 小时。LCMS 跟踪反应至完全后，将反应液倒入冰水中，乙酸乙酯萃取 (20 mL) 两次，合并有机相，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩得粗产品，经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 40%) 纯化得到 250 mg 标题化合物 **206-1**，收率 32.6%。LC-MS (ESI): m/z 301.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 206-2 的制备

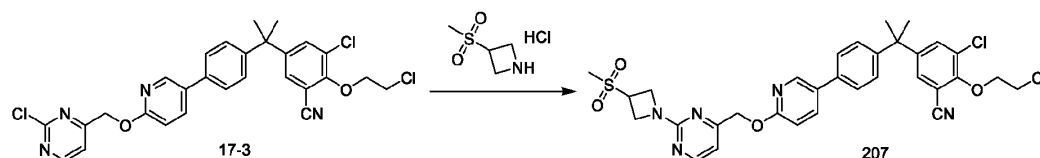
称化合物 **12-3** (220 mg, 729.62 μ mol)、化合物 **206-1** (370 mg, 802.58 μ mol)、 $Pd_2(dba)_3$ (53 mg, 72.96 μ mol) 和碳酸钾 (252 mg, 1.82 mmol) 于 H_2O (2 mL) 和 1, 4-二氧六环 (10 mL) 的混合溶剂中，氮气置换三次后，于 100℃反应 5 小时。LCMS 跟踪反应至完全后，将反应液倒入冰水中，乙酸乙酯萃取 (20

mL) 两次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 40%) 纯化得到 200 mg 标题化合物 **206-2**, 收率 49.4%。LC-MS (ESI): m/z 554.4 $[M+H]^+$ 。

化合物 206 的制备

将化合物 **206-2** (80 mg, 144.18 μmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (2 mL) 中, 依次加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14 mg, 14.42 μmol), Xantphos (17 mg, 28.84 μmol), DIEA (56 mg, 432.55 μmol), 化合物 **19-1** (59 mg, 432.55 μmol)。用氮气置换三次后, 微波 120°C 下反应 3 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 冷却至室温, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 40 mg 标题化合物 **206**。LC-MS (ESI): m/z 653.5 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.75 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 3.99 - 3.86 (m, 2H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 1.69 (s, 6H)。

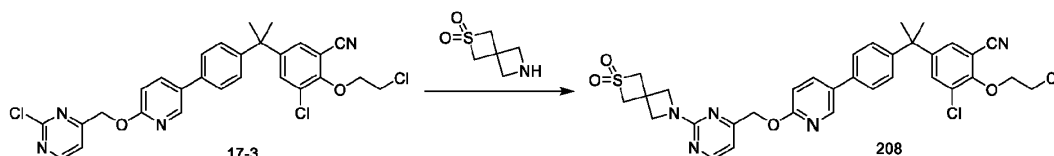
实施例 207: 化合物 207 的制备



化合物 207 的制备

将化合物 **17-3** (50 mg, 90.27 μmol) 加入微波管中, 加入无水乙醇 (2 mL), 化合物 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐 (24 mg, 135.41 μmol), DIPEA (35 mg, 270.82 μmol), 用氮气替换三次, 微波 90°C 反应 3 小时。LCMS 监测反应至完全后, 减压蒸除溶剂, 所得粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 40 mg 标题化合物 **207**。LC-MS (ESI): m/z 652.4 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 4.33 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

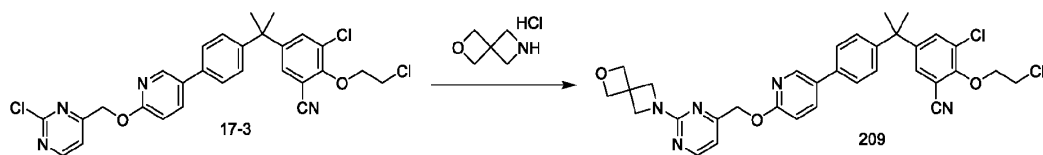
实施例 208: 化合物 208 的制备



化合物 208 的制备

将化合物 **17-3** (60 mg, 108.33 μmol) 加入微波管中, 依次加入无水乙醇 (2 mL), 化合物 2-硫杂[3.3]庚烷 2,2-二氧化物 (24 mg, 162.49 μmol), DIPEA (42 mg, 324.99 μmol), 用氮气置换三次, 微波 90°C 反应 3 小时。LCMS 监测反应至完全后, 减压蒸除溶剂, 所得粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 45 mg 标题化合物 **208**。LC-MS (ESI): m/z 664.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.51 (s, 4H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.26 (s, 4H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.68 (s, 6H)。

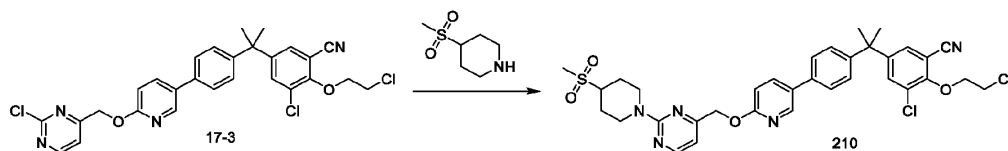
实施例 209: 化合物 209 的制备



化合物 209 的制备

将化合物 **17-3** (60 mg, 108.33 μmol) 加入微波管中, 依次加入无水乙醇 (2 mL), 化合物 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷盐酸盐 (16 mg, 162.49 μmol), DIPEA (42 mg, 324.99 μmol), 用氮气置换三次, 微波 90°C 反应 3 小时。LCMS 监测反应至完全后, 冷却至室温, 减压蒸除溶剂, 所得粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 40 mg 标题化合物 **209**。LC-MS (ESI): m/z 616.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.41 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.71 (s, 4H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.19 (s, 4H), 3.95 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H)。

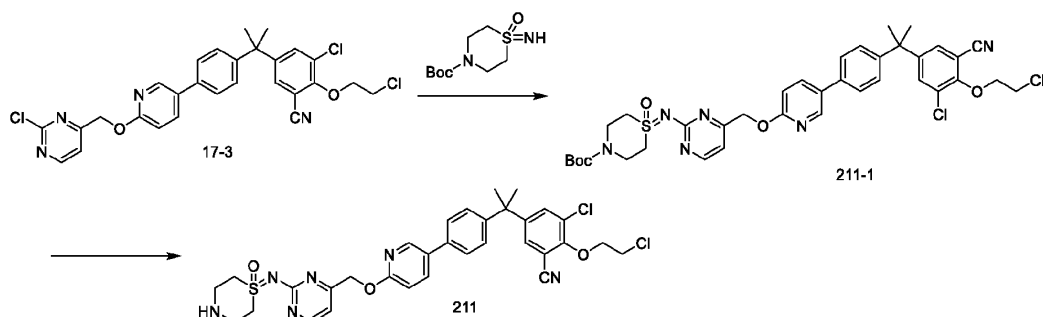
实施例 210: 化合物 210 的制备



化合物 210 的制备

将化合物 **17-3** (60 mg, 108.33 μmol) 加入微波管中, 依次加入无水乙醇 (2 mL), 4-(甲磺酰基)哌啶 (27 mg, 162.49 μmol), DIPEA (42 mg, 324.99 μmol), 用氮气置换三次, 微波 90°C 反应 3 小时。LCMS 监测反应至完全后, 冷却至室温, 减压蒸除溶剂, 所得粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 13 mg 标题化合物 **210**。LC-MS (ESI): m/z 680.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.85–4.72 (m, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.45–3.40 (m, 1H), 2.96–2.85 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.12–2.00 (m, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.55–1.41 (m, 2H)。

实施例 211: 化合物 211 的制备



化合物 211-1 的制备

将化合物 **17-3** (300 mg, 541.65 μmol) 溶解于 DMF (8 mL) 溶液中, 依次加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50 mg, 54.16 μmol), Xantphos (63 mg, 108.33 μmol), DIEA (210 mg, 1.62 mmol), 1-亚胺-116-硫代吗啉-4-甲酸叔丁酯-1-氧化物 (381 mg, 1.62 mmol)。反应体系在 120°C 下搅拌反应 3 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 冷却至室温, 将反应液倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取 (20 mL) 两次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤,

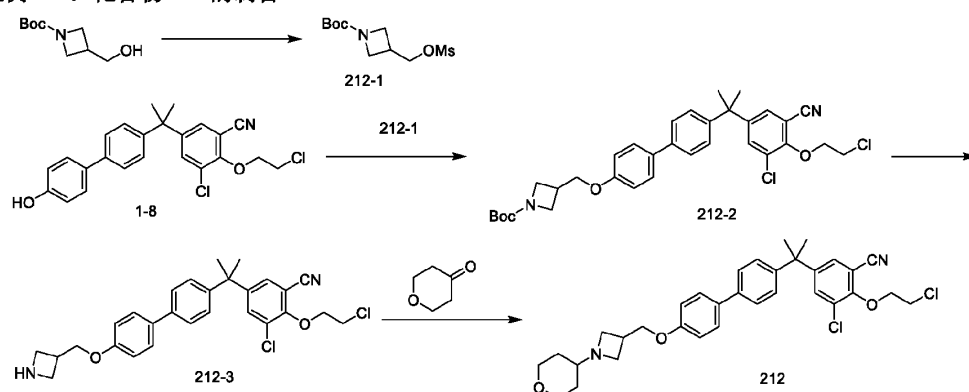
滤液浓缩得粗产品,经正相硅胶层析柱(EA/PE=0-40%)纯化得到 300 mg 标题化合物 **211-1**,产率 73.7%。

LC-MS (ESI): m/z 751.6 $[M+H]^+$ 。

化合物 211 的制备

将化合物 **211-1** (280 mg, 372.48 μmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 搅拌下滴加的氯化氢 1,4-二氧六环溶液 (5 mL, 4 M), 滴毕, 室温反应过夜。LCMS 跟踪反应至完全后, 浓缩得粗品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 $^{\circ}\text{C}$; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 90 mg 标题化合物 **211**。LC-MS (ESI): m/z 651.4 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.63 – 3.51 (m, 2H), 3.32 – 3.22 (m, 2H), 3.19 – 3.07 (m, 2H), 3.04 – 2.92 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 212: 化合物 212 的制备



化合物 212-1 的制备

将化合物 3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (4.5 g, 24.03 mmol) 溶解于二氯甲烷 (50 mL) 中, 冰浴下, 加入三乙胺 (7.28 g, 72.09 mmol), 慢慢滴加甲基磺酰氯 (4.13 g, 36.05 mmol)。反应体系在 0 $^{\circ}\text{C}$ 到室温反应 2 小时。反应结束后, 加水 (30 mL), 二氯甲烷 (30 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得 6.3 g 标题化合物 **212-1** 粗产品。LC-MS (ESI): m/z 210.0 $[M+H-56]^+$ 。

化合物 212-2 的制备

将化合物 **1-8** (500 mg, 1.17 mmol) 溶解于 DMF (5 mL) 中, 0 $^{\circ}\text{C}$ 下, 加入氢化钠 (56 mg, 1.40 mmol), 保温搅拌 15 分钟, 滴加化合物 **212-1** (341 mg, 1.29 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液。反应体系在室温下搅拌反应 15 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (40 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE=0-15%) 得到 550 mg 标题化合物 **212-2**, 收率 79%。LC-MS (ESI): m/z 539.6 $[M+H-56]^+$ 。

化合物 212-3 的制备

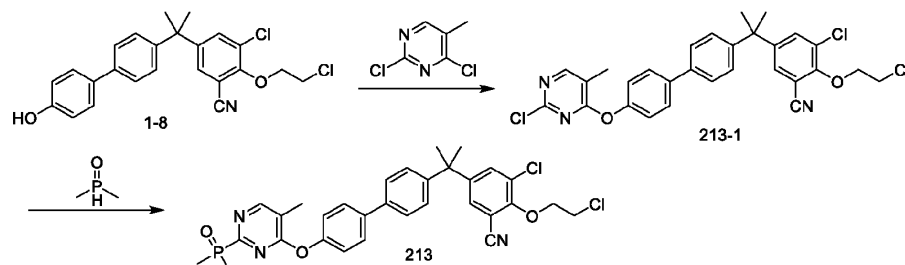
将化合物 **212-2** (120 mg, 0.20 mmol) 溶解于 DCM (5 mL) 中, 冰浴下滴加 TFA (0.5 mL)。反应体系在室温下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 减压蒸除有机溶剂和易挥发物, 得到 95 mg 标题化合物 **212-3** 粗品。LC-MS (ESI): m/z 495.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 212 的制备

将化合物 **212-3** (50 mg, 0.10 mmol) 溶解于 DCM (5 mL) 中, 0 $^{\circ}\text{C}$ 下依次加入化合物四氢吡喃酮 (13 mg, 0.13 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (32 mg, 0.15 mmol)。反应体系在室温搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加甲醇淬灭反应, 过滤, 滤液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 $^{\circ}\text{C}$; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 46 mg 标题化合物 **212**。LC-MS (ESI): m/z 579.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-$

d_s) δ 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.37 – 4.01 (m, 4H), 3.96 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.95 – 3.70 (m, 4H), 3.31 – 3.04 (m, 4H), 1.93 – 1.76 (m, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.37 – 1.19 (m, 2H)。

实施例 213：化合物 213 的制备



5

化合物 213-1 的制备

将化合物 1-8 (20 mg, 0.05 mmol) 溶解于四氢呋喃 (2 mL) 中降温至 0°C, 加入氢化钠 (0.5 mg, 0.94 mmol), 保温搅拌 15 分钟, 加入 2,4-二氯-5-甲基嘧啶 (12 mg, 0.07 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 加水 (5 mL), 二氯甲烷 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 45%) 得到 14 mg 标题化合物 213-1。LC-MS (ESI): m/z 552.6 $[M+H]^+$ 。

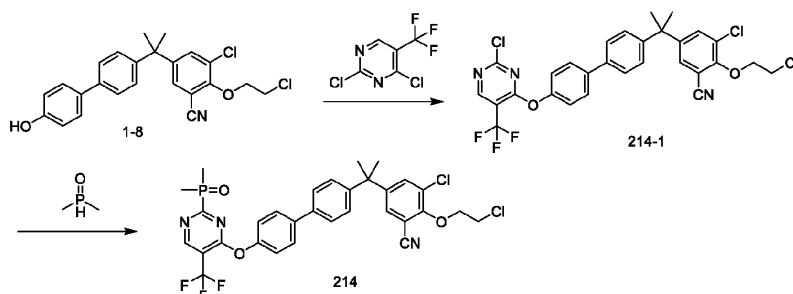
10

化合物 213 的制备

将化合物 213-1 (40 mg, 0.09 mmol) 溶解于二氧六环 (2 mL) 中, 加化合物二甲基氧化膦 (33 mg, 0.10 mmol), Xantphos (2 mg, 4.1 μ mol), 三乙胺 (61 mg, 0.19 mmol), 氮气置换三次, 加入 $Pd_2(dba)_3$ (61 mg, 0.19 mmol), 反应体系在 90°C 下搅拌反应 12 小时。反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 16 mg 标题化合物 213。LC-MS (ESI): m/z 594.2. $[M+H]^+$ 。

15

实施例 214：化合物 214 的制备



20

化合物 214-1 的制备

将化合物 1-8 (60 mg, 0.14 mmol) 溶解于四氢呋喃 (2 mL) 中降温至 0°C, 加入氢化钠 (7 mg, 0.28 mmol), 搅拌 15 分钟, 加入 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶 (34 mg, 0.15 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 加水 (5 mL), 二氯甲烷 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 45%) 得到 35 mg 标题化合物 214-1。LC-MS (ESI): m/z 606.2 $[M+H]^+$ 。

25

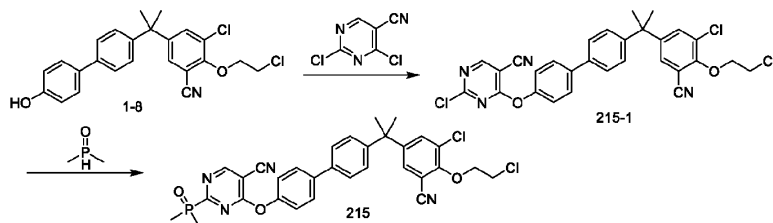
化合物 214 的制备

将化合物 214-1 (90 mg, 0.15 mmol) 溶解于二氧六环 (2 mL) 中, 依次加化合物二甲基磷氧 (14 mg, 0.18 mmol), Xantphos (17 mg, 0.03 mmol), 三乙胺 (75 mg, 0.74 mmol), 氮气置换三次, 加入 $Pd_2(dba)_3$ (14 mg, 14 μ mol), 反应体系在 90°C 下搅拌反应 6 小时。反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 16 mg 标题化合物 214。LC-MS (ESI): m/z 648.2 $[M+H]^+$ 。

30

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.99 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.71 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 35.88 (s, 1P). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -63.50 (s, 3F).

5 实施例 215: 化合物 215 的制备



化合物 215-1 的制备

将化合物 1-8 (60 mg, 0.14 mmol) 溶解于乙腈 (2 mL) 中, 依次加入碳酸钾 (39 mg, 0.28 mmol), 2,4-二氯-5-氰基嘧啶 (34 mg, 0.15 mmol), 反应体系在 50°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 加水 (5 mL), 二氯甲烷 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 45%) 得到 55 mg 标题化合物 215-1。

化合物 215 的制备

将化合物 215-1 (24 mg, 0.04 mmol) 溶解于二氧六环 (2 mL) 中, 依次加化合物二甲基磷氧 (7 mg, 0.08 mmol), Xantphos (4 mg, 8.3 μmol), 三乙胺 (21 mg, 0.21 mmol), 氮气置换三次, 加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14 mg, 4.1 μmol), 反应体系在 90°C 下搅拌反应 6 小时。反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 6 mg 标题化合物 215。LC-MS (ESI): m/z 605.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.02 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 4H), 4.44 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.72 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 36.18 (s, 1P)。

实施例 216: 化合物 216 的制备

化合物 216-1 的制备

将化合物 42-5 (6 g, 13.40 mmol), 联硼酸频哪醇酯 (3.74 g, 14.74 mmol), 醋酸钾 (3.3 g, 33.50 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (60 mL) 溶剂中, 再加入 Xantphos (0.49 g, 0.67 mmol), 氩气置换 4 次, 随后升温至 110°C 搅拌 16 小时。LCMS 监测反应完全, 反应体系冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (50 mL) 淋洗。滤液合并, 浓缩并经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 30%) 纯化, 得到 6 g 标题化合物 216-1, 收率 96.5%。LC-MS (ESI): m/z 425.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 216-2 的制备

将化合物 216-1 (2 g, 4.70 mmol), 化合物 2-溴-5-羟基嘧啶 (0.9 g, 5.17 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 溶剂中, 加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (340 mg, 0.47 mmol), 碳酸钾 (1.62 g, 11.75 mmol) 和水 (4 mL), 氩气置换 4 次, 升温至 110°C 搅拌 2 小时。LCMS 检测反应完全, 反应体系冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (20 mL) 淋洗。滤液合并, 浓缩有机相, 并经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 70%) 纯化, 得到 1 g 标题化合物 216-2, 收率 54.2%。LC-MS (ESI): m/z 390.8 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

35 化合物 216-3 的制备

将化合物 216-2 (500 mg, 1.27 mmol) 和 (2-氯嘧啶-4-基) 甲基甲磺酸酯 (311 mg, 1.40 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 再加入碳酸铯 (621 mg, 1.91 mmol) 到反应液中, 70°C 搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全, 加冰水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 并经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 100%) 纯化, 得到 300 mg 标题化合物 216-3, 收率 45.1%。LC-MS (ESI): m/z 518.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 216 的制备

将化合物 **216-3** (100 mg, 0.19 mmol), 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐 (36 mg, 0.21 mmol), 溶于乙醇 (2 mL), 加入三乙胺 (77 mg, 0.76 mmol), 氩气置换, 体系升温至 100°C 封管反应 6 小时。LCMS 监测反应完全, 降至 0°C, 加入饱和氯化钠溶液 (3 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (5 mL) 三次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经制备反相纯化 (ACN/0.1%FA H₂O = 5% - 75%) 得到 23.67 mg 标题化合物 **216**。LC-MS (ESI): m/z 618.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 - 8.42 (m, 2H), 8.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.75 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), 4.34 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 2H), 4.12 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.78 (s, 6H)。

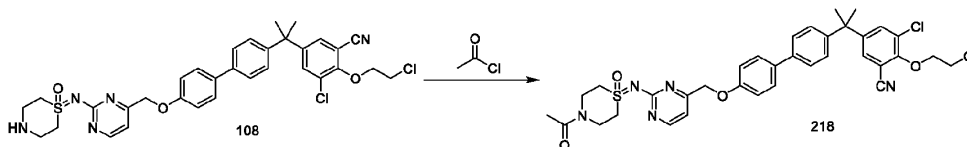
实施例 217: 化合物 217 的制备



化合物 217 的制备

将化合物 **108** (100 mg, 0.153 mmol) 和 DIEA (100 mg, 0.768 mmol) 溶于 DMF 溶剂 (2 mL) 中, 滴加三氟甲磺酸三氟乙酯 (179 mg, 0.768 mmol), 室温下反应 1 小时, LCMS 监测反应完全, 反应液经制备纯化 (Waters 2767/QDA: 分离柱: Pursuit XRs C18, 21.2*250mm, 10 μ m; 流动相: A: 0.1% FA in H₂O, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 77%-87%, 保留时间: 8.6 - 10.0 min of 16min) 得到 19.56 mg 标题化合物 **217**。LC-MS (ESI): m/z 732.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.63 - 3.29 (m, 4H), 3.25 - 3.09 (m, 4H), 1.68 (s, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -68.77 (s, 3F)。

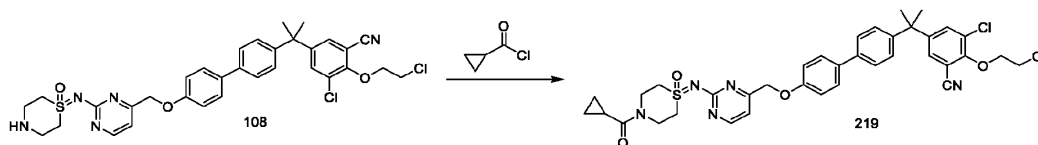
实施例 218: 化合物 218 的制备



化合物 218 的制备

将化合物 **108** (100 mg, 0.15 mmol) 和三乙胺 (61 mg, 0.60 mmol) 溶于 DCM (2 mL) 中, 氩气置换, 随后滴加乙酰氯 (24 mg, 0.30 mmol), 常温下反应半小时, LCMS 监测反应完全, 浓缩反应液, 所得残留物经制备纯化 (prep-HPLC: Waters 2767/QDA: 分离柱: Sunfire C18, 19*250 mm, 10 μ m; 流动相: A: 0.1% FA in H₂O, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 68-68%; 保留时间: 6.8-9.6 min of 16min), 得到 36.5 mg 标题化合物 **218**。LC-MS (ESI): m/z 692.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.80 - 3.59 (m, 5H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

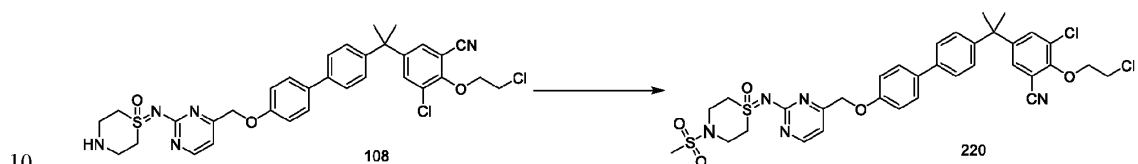
实施例 219: 化合物 219 的制备



化合物 219 的制备

将化合物 **108** (60 mg, 0.092 mmol) 和三乙胺 (37 mg, 0.37 mmol) 溶于 DCM 溶剂 (2 mL) 中, 氩气置换, 随后滴加环丙甲酰氯 (16 mg, 0.18 mmol), 常温下反应 1 小时, LCMS 监测反应完全, 浓缩反应液, 所得残留物经制备纯化 (Waters 2767/QDA; 分离柱: Sunfire C18, 19*250mm, 10 μ m; 流动相: A: 0.1% FA in H₂O, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 40 - 70 %; 保留时间: 9-11.4 min of 16 min), 得到 57.8 mg 标题化合物 **219**。LC-MS (ESI): m/z 718.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 Hz, DMSO-*d*₆) δ 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.29 - 4.02 (m, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.84 - 3.45 (m, 6H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.68 (s, 6H), 0.89 - 0.59 (m, 4H)。

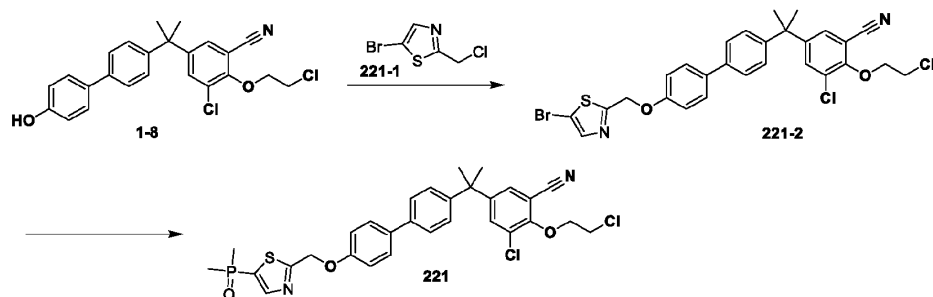
实施例 220: 化合物 220 的制备



化合物 220 的制备

将化合物 **108** (100 mg, 0.153 mmol) 和三乙胺 (47 mg, 0.461 mmol) 溶于 DCM (2 mL) 中, 氩气置换, 滴加 MsCl (35 mg, 0.307 mmol), 室温下搅拌反应 1 小时, LCMS 监测反应完全, 浓缩, 所得残留物经制备纯化 (Waters 2767/QDA; 分离柱: Pursuit XRs C18, 21.2*250mm, 10 μ m; 流动相: A: 0.1%FA in H₂O, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 72 - 82%, 保留时间: 8.6-9.4 min of 16min), 得到 7.71 mg 标题化合物 **220**。LC-MS (ESI): m/z 728.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 221: 化合物 221 的制备



化合物 221-2 的制备

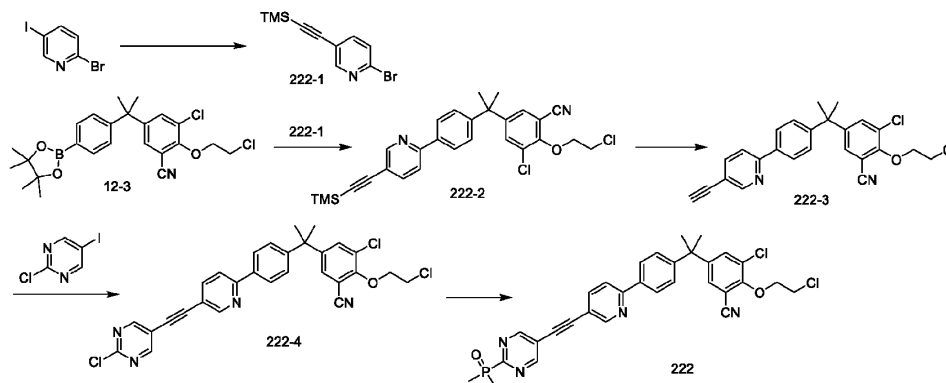
称化合物 **1-8** (200 mg, 469.12 μ mol) 和 5-溴-2-氯甲基噻唑 (100 mg, 469.12 μ mol) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 加入碳酸钾 (130 mg, 938.23 μ mol)。反应液 80°C 搅拌 12 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液倒入水中, 乙酸乙酯 (30 mL) 萃取两次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液旋干, 所得残余物经硅胶柱层析纯化 (EtOAc/PE = 0 - 35%) 后得 260 mg 标题化合物 **221-2**。LC-MS (ESI): m/z 601.2 [M+H]⁺。

化合物 221 的制备

将化合物 **221-2** (200 mg, 332.02 μ mol), 二甲基氧化膦 (52 mg, 664.05 μ mol), Pd₂(dba)₃ (611 mg, 66.40 μ mol), Xantphos (77 mg, 132.81 μ mol), DIPEA (86 mg, 664.05 μ mol) 溶于 DMF (2 mL)。将反应体系于 100°C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 冷却至室温, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250*21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 66

mg 标题化合物 **221**。LC-MS (ESI): m/z 599.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.21 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.78 (d, $J = 13.9$ Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $DMSO-d_6$) δ 27.71 (s, 1P)。

5 实施例 222: 化合物 222 的制备



化合物 222-1 的制备

氮气保护下, 将化合物 2-溴-5-碘吡啶 (3 g, 10.57 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.48 g, 2.11 mmol), CuI (604 mg, 3.17 mmol), TEA (3.21 g, 31.70 mmol, 4.42 mL), 三甲基乙炔基硅 (1.14 g, 11.62 mmol) 和 THF (30 mL) 加入到封管中。反应体系封管 $50^\circ C$ 下搅拌 16 小时。反应结束后, 旋干, 粗品经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 100%) 纯化得到 1.49 g 标题化合物 **222-1**。LC-MS (ESI): m/z 254.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 222-2 的制备

氮气保护下, 将化合物 **12-3** (905 mg, 1.97 mmol), 化合物 **222-1** (0.5 g, 1.97 mmol), $[i, i']$ -双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (144 mg, 196.70 μmol), K_2CO_3 (814 mg, 5.90 mmol), 二氧六环 (10 mL) 和 H_2O (2 mL) 加入到反应瓶中, 氮气置换三次后, $100^\circ C$ 下反应 5 小时, 旋干, 粗品经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 90%) 纯化得到 250 mg 标题化合物 **222-2**。LC-MS (ESI): m/z 507.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 222-3 的制备

将化合物 **222-2** (250 mg, 492.59 μmol), KF (143 mg, 2.46 mmol) 和甲醇 (20 mL) 加入到反应瓶中, 室温反应 16 小时。旋干, 粗品经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 20%) 纯化得到 200 mg 标题化合物 **222-3**。LC-MS (ESI): m/z 435.2 $[M+H]^+$ 。

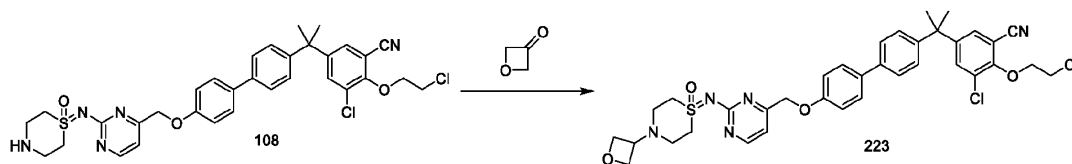
化合物 222-4 的制备

将化合物 **222-3** (200 mg, 459.41 μmol), 2-氯-5-碘吡啶 (165 mg, 689.11 μmol), 双(三苯基膦)二氯化钯 (64 mg, 91.88 μmol), CuI (109 mg, 137.82 μmol), TEA (465 mg, 4.59 mmol, 640.76 μL) 和 THF (10 mL) 加入到反应瓶中, 氮气置换三次, $50^\circ C$ 反应 4 小时。旋干, 粗品经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 50%) 纯化得到 240 mg 标题化合物 **222-4**。LC-MS (ESI): m/z 547.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 222 的制备

将化合物 **222-4** (120 mg, 219.03 μmol) 溶解于 DMF (1 mL) 中, 依次加入二甲氧基化膦 (52 mg, 657.10 μmol), DIEA (85 mg, 657.10 μmol , 114.46 μL), $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 21.90 μmol) 和 Xantphos (25 mg, 43.81 μmol)。反应体系用氮气置换三次, 于微波 $100^\circ C$ 反应 1 小时。过滤, 粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: $25^\circ C$; 梯度: 45%~65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 30 mg 标题化合物 **222**。LC-MS (ESI): m/z 589.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.22 (s, 2H), 8.90 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.25 - 7.96 (m, 2H), 8.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.79 (d, $J = 13.8$ Hz, 6H), 1.70 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $DMSO-d_6$) δ 34.61 (s, 1P)。

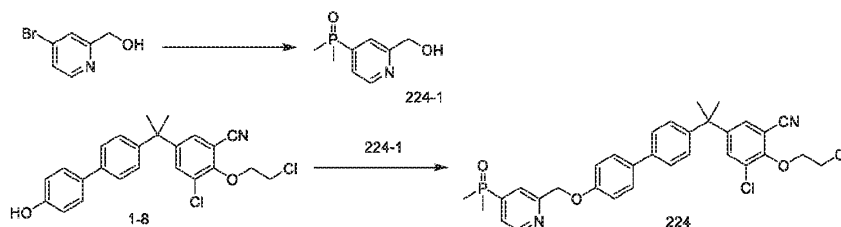
实施例 223：化合物 223 的制备



化合物 223 的制备

将化合物 **108** (100 mg, 0.15 mmol), 化合物氧杂环丁烷-3-酮 (54 mg, 0.75 mmol), 三乙氧基硼氢化钠 (160 mg, 0.75 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 体系在室温下反应 2 小时。浓缩残留物经制备纯化 (Waters 2767/Qda, 分离柱: Xbridge C18 19*250mm, 10 μ m; 流动相 A: 0.1% FA/H₂O, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 70%-80%; 保留时间: 9.0-9.8 min of 16 min) 得到 15.9 mg 标题化合物 **223**。LC-MS (ESI): m/z 706.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.50 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.74 – 3.60 (m, 3H), 3.56 – 3.43 (m, 2H), 2.86 – 2.73 (m, 2H), 2.72 – 2.61 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 224：化合物 224 的制备



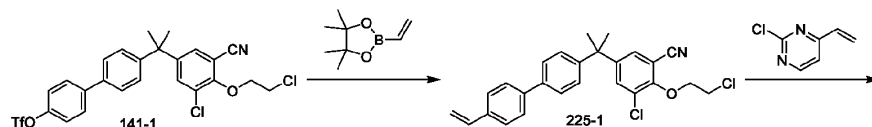
化合物 224-1 的制备

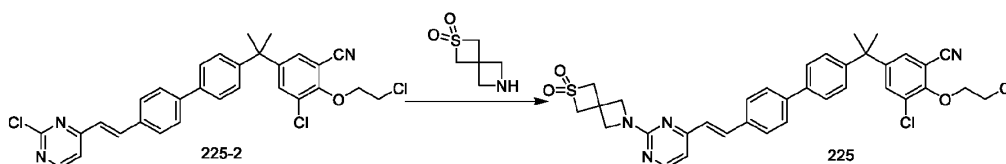
将(4-溴吡啶-2-yl)甲醇 (500 mg, 2.66 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (5 mL) 中, 依次加化合物二甲基氧化膦 (623 mg, 7.98 mmol), DIPEA (1.03 g, 7.98 mmol), Xantphos (31 mg, 0.053 mmol), Pd₂(dba)₃ (24 mg, 0.027 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在 120°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水 (30 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (DCM/MeOH=100-90%) 得到 400 mg 标题化合物 **224-1**, 收率 81%。LC-MS (ESI): m/z 186.0 [M+H]⁺。

化合物 224 的制备

将化合物 **224-1** (100 mg, 0.234 mmol) 溶解于二氯甲烷 (5 mL) 溶液中, 依次加入化合物 **1-8** (56 mg, 0.304 mmol), DIAD (31 mg, 0.352 mmol)。反应体系在 0°C 下, 滴加溶有正三丁基磷 (71 mg, 0.352 mmol) 的二氯甲烷 (0.5 mL) 溶液。反应结束后, 滤除不溶性固体。滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 100 mg 标题化合物 **224**。LC-MS (ESI): m/z 593.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 32.46 (s, 1P)。

实施例 225：化合物 225 的制备





化合物 225-1 的制备

将化合物 **141-1** (1.4 g, 2.50 mmol) 溶于二氧六环 (12 mL) 水 (3 mL), 在 0 °C 下向其中加入乙烯基硼酸频哪醇酯 (1.35 g, 8.75 mmol), 碳酸钠 (530 mg, 5.00 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (183 mg, 0.25 mmol)。

5 氮气保护下,反应体系在 100 °C 下搅拌 1 小时。反应结束后,加饱和氯化钠溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 80%) 纯化得到 0.82 g 标题化合物 **225-1**。

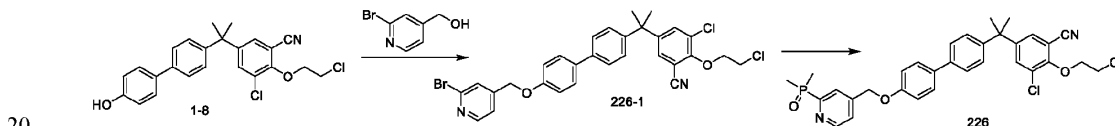
化合物 225-2 的制备

将化合物 **225-1** (300 mg, 0.69 mmol), 2-氯-4-乙烯基嘧啶 (241.6 mg, 1.72 mmol) 溶于二氯乙烷 (10 mL), 向其中加入 Hoveyda-Grubbs 催化剂 (86 mg, 0.14 mmol)。加毕, N₂ 保护, 将反应体系在 100 °C 下搅拌 12 小时。反应结束后, 过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~80%) 纯化得到 160 mg 标题化合物 **225-2**。LC-MS (ESI): m/z 548.2 [M+H]⁺。

化合物 225 的制备

15 将化合物 **225-2** (15 mg, 0.03 mmol), 2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 2,2-二氧化物盐酸盐 (7.5 mg, 0.04 mmol), DIPEA (8.5 mg, 0.08mmol) 溶于 EtOH (1 mL)。将反应体系于 100 °C 下搅拌 2 小时, 反应结束后, 浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 5 mg 标题化合物 **225**。LC-MS (ESI): m/z 659.2 [M+H]⁺。

实施例 226: 化合物 226 的制备



化合物 226-1 的制备

将化合物 **1-8** (226 mg, 530.10 μmol) 和(2-溴吡啶-4-基)甲醇 (109.6 mg, 583.11 μmol) 溶于 THF (5 mL) 中, 加入三苯基膦 (278.1 mg, 1.06 mmol), 用氮气球置换反应体系 3 次, 冰水浴下冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$, 缓慢加入 DIAD (214.4 mg, 1.06 mmol, 210 μL), 反应混合物逐渐升至室温搅拌过夜。LC-MS 监测显示仍有较多原料未反应完, 补加化合物(2-溴吡啶-4-基)甲醇 (109.6 mg, 583.11 μmol), 三苯基膦 (278.1 mg, 1.06 mmol) 和 DIAD (214.4 mg, 1.06 mmol, 210 μL), 升至 60 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 4.5 小时。反应结束后, 加入乙酸乙酯稀释, 硅胶拌样, 浓缩旋干, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 4:1) 得到 240 mg 标题化合物 **226-1**。LC-MS (ESI): m/z 595.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

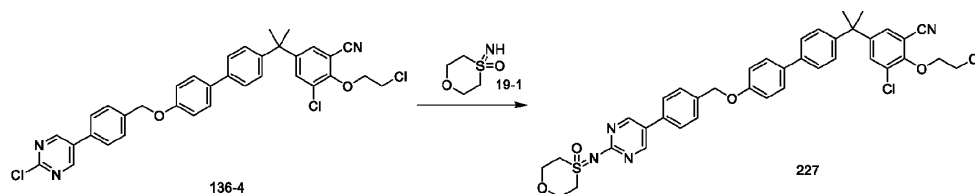
化合物 226 的制备

30 将化合物 **226-1** 粗品 (240 mg, 402.45 μmol) 和二甲基氧化膦 (94.2 mg, 1.21 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (4 mL) 中, 分别加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (37 mg, 40.25 μmol), Xantphos (47 mg, 80.49 μmol) 和 DIPEA (156 mg, 1.21 mmol, 210 μL), 用氮气鼓泡 1 分钟, 密闭封管内微波 110 $^\circ\text{C}$ 搅拌 2 小时。反应完毕后, 将反应混合物通过滤膜过滤后, 用乙酸乙酯稀释, 加入硅胶拌样, 浓缩旋干, 经硅胶层析柱纯化 (DCM/MeOH = 94:6) 得到的粗品, 用制备色谱纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液, B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 $^\circ\text{C}$; 梯度: B%: 70-90% 8 min; 流速: 30 mL/min) 得到 18.2 mg 标题化合物 **226**。LC-MS (ESI): m/z 593.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.43 (t, J

35

= 6.2 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 13.5 Hz, 6H), 1.70 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 36.17 (s, 1P)。

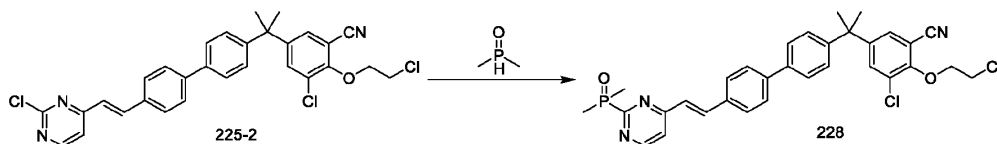
实施例 227: 化合物 227 的制备



5 化合物 227 的制备

将化合物 **136-4** (60 mg, 0.10 mmol), 化合物 **19-1** (19.4 mg, 0.14 mmol), DIEA (61.5 mg, 0.48 mmol), X-phos (11.0 mg, 0.02 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8.7 mg, 0.01 mmol) 溶解于 1, 4-二氧六环 (3 mL), 氮气置换三次, 反应体系在 120°C 下油浴搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液用硅藻土过滤, 用乙酸乙酯 (50 mL) 淋洗滤饼。滤液合并, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45% - 65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 7.2 mg 标题化合物 **227**。LC-MS (ESI): m/z 727.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 3H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 6H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 4H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

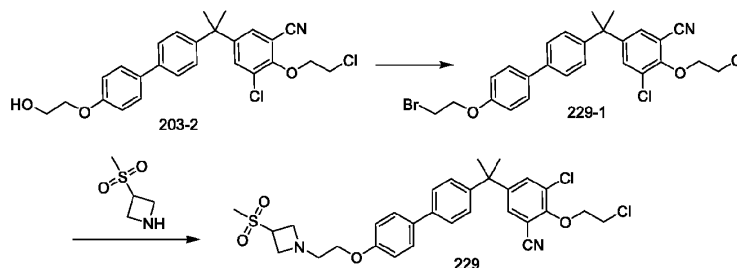
实施例 228: 化合物 228 的制备



化合物 228 的制备

将化合物 **225-2** (27.4 mg, 0.05 mmol), 二甲基氧化膦 (19.5 mg, 0.25 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.6 mg, 0.005 mmol), Xantphos (27 mg, 0.01 mmol), DIPEA (32.3 mg, 0.25 mmol) 溶于 DMF (2 mL)。氮气氛围保护, 将反应体系微波反应器中 120 °C 搅拌 2 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45% - 65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 11 mg 化合物 **228**。LC-MS (ESI): m/z 590.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.78 (s, 1H), 8.02 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 4H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.22 - 7.07 (m, 2H), 4.43 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 13.4 Hz, 6H), 1.71 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 34.73 (s, 1P)。

实施例 229: 化合物 229 的制备



化合物 229-1 的制备

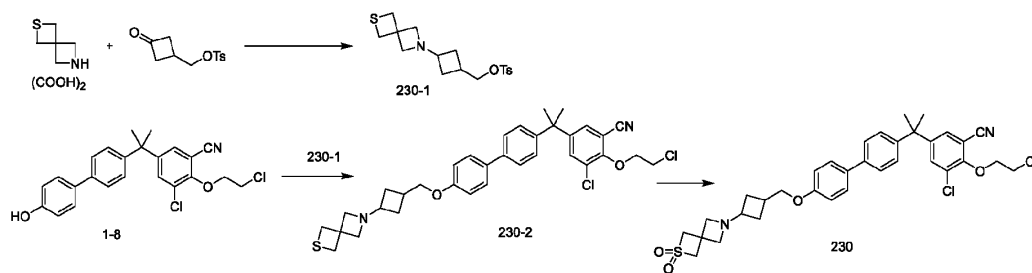
将化合物 **203-2** (300 mg, 0.63 mmol), 四溴化碳 (635 mg, 1.91 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 在 0 °C 下向其中加入三苯基磷 (502 mg, 1.91 mmol)。加毕, 将反应体系在 25 °C 下搅拌 16 小时。反应

结束后，浓缩反应液，经硅胶层析柱纯化（PE / DCM = 100% ~ 5%）纯化得到 200 mg 标题化合物 **229-1**。
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.55 – 7.45 (m, 5H), 7.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.01 – 6.96 (m, 2H), 4.43 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.34 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H).

5 化合物 229 的制备

将化合物 **229-1** (30 mg, 0.056 mmol)，碳酸钾 (39 mg, 0.28 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL)，向其中加入 3-(甲磺酰基)-氮杂环丁烷 (22 mg, 0.16 mmol)。加毕，将反应体系在 80 °C 下搅拌 1 小时。反应结束后，滤除不溶性固体，滤液加水 (10 mL)，二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品，经制备分离纯化（制备方法：流动相：A: 0.1% 甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温: 25°C；梯度: 45% - 65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速: 30 mL/min）得到 4 mg 标题化合物 **229**。LC-MS (ESI): *m/z* 587.6 [M+H]⁺。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.8 Hz, 4H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.20 – 4.11 (m, 1H), 4.05 – 3.89 (m, 4H), 3.59 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.80 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 1.68 (s, 6H)。

15 实施例 230：化合物 230 的制备



化合物 230-1 的制备

将 4-甲基苯磺酸(3-氧代环丁基)甲基酯 (300 mg, 1.18 mmol) 溶于 DCE (8 mL) 中，加入化合物 2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷草酸盐 (283.5 mg, 884.78 μmol) 和乙酸 (14.2 mg, 235.94 μmol)，反应混合物于室温下搅拌半小时后，加入三乙酰氧基硼氢化钠 (750.1 mg, 3.54 mmol)，继续于室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入水和乙酸乙酯，分离出有机相，用饱和食盐水洗涤，水相再用二氯甲烷萃取一次，合并有机相，加入无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩旋干，油泵抽干得到 240 mg 标题化合物粗品 **230-1**，直接投下一步反应。LC-MS (ESI): *m/z* 354.2 [M+H]⁺。

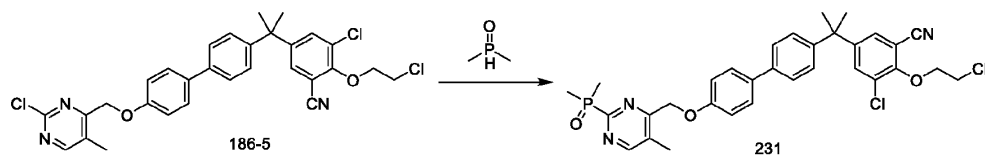
25 化合物 230-2 的制备

将化合物 **230-1** (240.3 mg, 679.78 μmol) 溶于 DMF (5 mL) 中，分别加入化合物 **1-8** (231.9 mg, 543.82 μmol) 和碳酸铯 (332.2 mg, 1.02 mmol)，反应混合物于 70 °C 下搅拌过夜。冷却至室温，加入饱和氯化铵水溶液，水和乙酸乙酯，分离出有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥、过滤，浓缩旋干，粗品用制备色谱纯化（制备方法：流动相：A: 0.1% 甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温: 25°C；梯度: B%: 30-50% 8 min, 50-70% 2 min；流速: 30 mL/min）得到 35 mg 标题化合物 **230-2**。LC-MS (ESI): *m/z* 607.4 [M+H]⁺。

30 化合物 230 的制备

将化合物 **230-2** (12 mg, 19.75 μmol) 溶于 DCM (1 mL) 中，冰水浴下冷却至 0 °C，加入 *m*-CPBA (9.6 mg, 47.4 μmol, 85% 纯度)，自然升至室温搅拌 25 分钟。向反应混合物中加入少量碳酸钠水溶液和水，用二氯甲烷萃取，分离出有机相，加入无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩旋干，用制备色谱纯化（制备方法：流动相：A: 0.1% 甲酸水溶液，B: 乙腈；色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温: 25°C；梯度: B%: 20-40% 8 min, 40-50% 4 min, 50% 保持 2 min；流速: 30 mL/min）得到 1.4 mg 标题化合物 **230**。LC-MS (ESI): *m/z* 639.2 [M+H]⁺。

实施例 231：化合物 231 的制备



化合物 231 的制备

将化合物 **186-5** (100 mg, 176.40 μmol) 和二甲基氧化膦 (41.3 mg, 529.19 μmol) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL) 中, 分别加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16.2 mg, 17.64 μmol), Xantphos (20.4 mg, 35.28 μmol) 和 DIPEA (68.4 mg, 529.19 μmol , 92 μL), 用氮气鼓泡 1 分钟, 密闭封管内微波 120 $^\circ\text{C}$ 搅拌 2 小时。反应结束后, 将反应混合物通过滤膜过滤后, 送制备色谱提纯 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液, B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 $^\circ\text{C}$; 梯度: B%: 70-95% 8 min; 流速: 30 mL/min) 得到 56 mg 标题化合物 **231**。LC-MS (ESI): m/z 608.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.69 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.87 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 35.35 (s, 1P)。

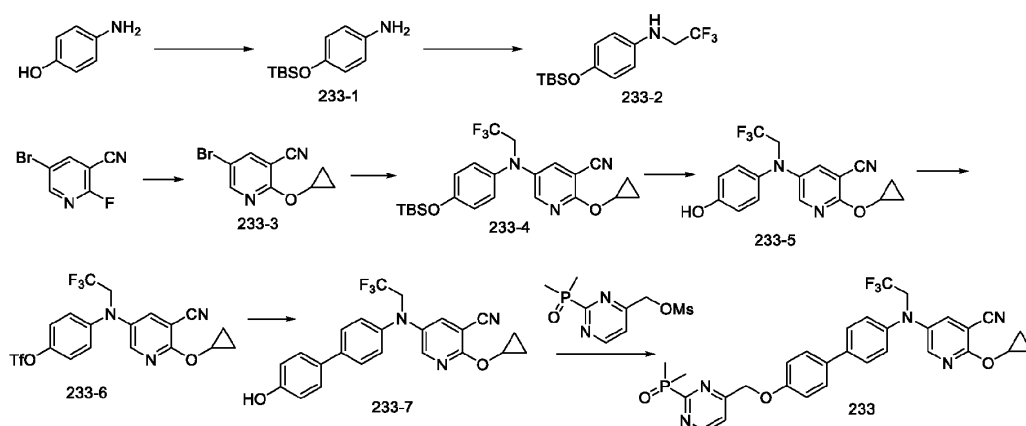
实施例 232: 化合物 232 的制备



化合物 232 的制备

将化合物 **146** (100 mg, 0.16 mmol), 二甲胺盐酸盐 (26 mg, 0.32 mmol), DIPEA (62 mg, 0.48 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 向其中加入 HATU (122 mg, 0.32 mmol)。将反应体系于 25 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 1 小时, 反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 $^\circ\text{C}$; 梯度: 40%-60% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 4.62 mg 标题化合物 **232**。LC-MS (ESI): m/z 665.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.89 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.91 (d, J = 13.5 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 35.75 (s, 1P)。

实施例 233: 化合物 233 的制备



化合物 233-1 的制备

将对氨基苯酚 (2 g, 18.33 mmol) 溶解于二氯甲烷 (20 mL) 中, 依次加化合物咪唑 (2.5 g, 36.66 mmol),

TBSCl (2.93 g, 19.43 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在室温下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水 (30 mL), 二氯甲烷 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE=0-10%) 得到 3.5 g 标题化合物 **233-1**, 收率 85%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.68 – 6.63 (m, 2H), 6.61 – 6.56 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.15 (s, 6H).

5 化合物 233-2 的制备

将化合物 **233-1** (2 g, 8.95 mmol) 溶解于四氢呋喃 (20 mL) 中, 依次加化合物 TEA (2.72 g, 26.86 mmol), 2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯 (6.23 g, 26.86 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在 80°C 下搅拌反应 24 小时。反应结束后, 加水 (30 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE=0-10%) 得到 2.1 g 标题化合物 **233-2**, 收率 76%。LC-MS (ESI): m/z 306.2 [M+H]⁺.

10 化合物 233-3 的制备

将环丙醇 (1.1 g, 18.91 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL), 在 0°C 下向其中加入钠氢 (0.756 g, 49.91 mmol, 60% in oil)。保温搅拌反应半个小时, 滴加溶有 5-溴-2-氟-3-氰基吡啶 (1.9 g, 9.45 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液。加毕, 将反应体系在 25°C 下搅拌 0.5 小时。反应结束后, 加饱和氯化铵溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~85%) 纯化得到 2 g 标题化合物 **233-3**。LC-MS (ESI): m/z 239.0 [M+H]⁺.

15 化合物 233-4 的制备

将化合物 **233-3** (420 mg, 1.38 mmol) 溶解于甲苯 (10 mL) 中, 依次加化合物 **233-2** (394 mg, 1.65 mmol), 叔丁醇钠 (158 mg, 1.65 mmol), 三叔丁基膦 (56 mg, 0.0275 mmol), Pd₂(dba)₃ (126 mg, 0.138 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在室温搅拌反应 12 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 30%) 得到 200 mg 标题化合物 **233-4**。LC-MS (ESI): m/z 464.4 [M+H]⁺.

20 化合物 233-5 的制备

将化合物 **233-4** (0.23 g, 0.496 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入 TBAF (259 mg, 0.496 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在室温下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水 (30 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (EA/PE=0-40%) 得到 160 mg 标题化合物 **233-5**, 收率 92%。LC-MS (ESI): m/z 350.2 [M+H]⁺.

25 化合物 233-6 的制备

将化合物 **233-5** (160 mg, 0.458 mmol) 溶解于二氯甲烷 (5 mL) 中, 依次加化合物 TEA (46 mg, 0.485 mmol), *N*-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (163 mg, 0.458 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在室温下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水 (30 mL), 二氯甲烷 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 30%) 得到 110 mg 标题化合物 **233-6**, 收率 49%。LC-MS (ESI): m/z 482.2 [M+H]⁺.

30 化合物 233-7 的制备

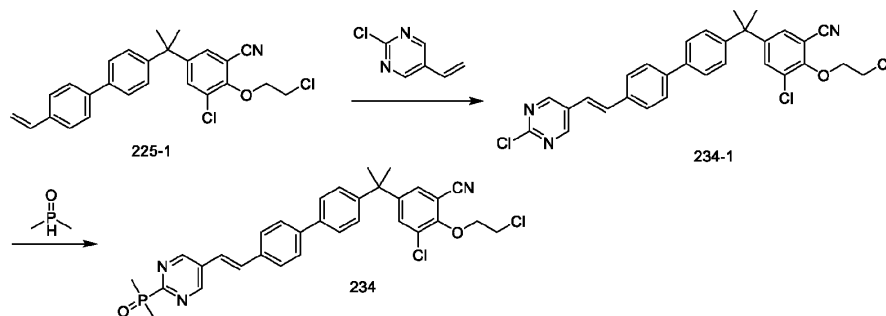
将化合物 **233-6** (100 mg, 0.207 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (1 mL) 中, 依次加化合物对羟基苯硼酸 (37 mg, 0.27 mmol), 碳酸钾 (29 mg, 0.207 mmol), Pd(dppf)Cl₂ 二氯甲烷络合物 (17 mg, 0.0207 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在 91°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水 (30 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE=0 - 50%) 得到 45 mg 标题化合物 **233-7**, 收率 51%。LC-MS (ESI): m/z 426.2 [M+H]⁺.

40 化合物 233 的制备

将化合物 **233-7** (45 mg, 0.106 mmol) 溶解于乙腈 (2 mL) 溶液中, 依次加入碳酸钾 (22 mg, 0.158 mmol), (2-(二甲氧膦基)嘧啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (36 mg, 0.137 mmol)。反应体系在 70°C 下搅拌反应 0.5 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲

酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 27 mg 标题化合物 **233**。LC-MS (ESI): m/z 594.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 5.2, 3.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.69 (q, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.42 – 4.35 (m, 1H), 1.77 (d, $J = 13.7$ Hz, 6H), 0.84 – 0.76 (m, 4H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 34.06 (s, 1P)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -68.40 (d, 3F)。

实施例 234: 化合物 234 的制备



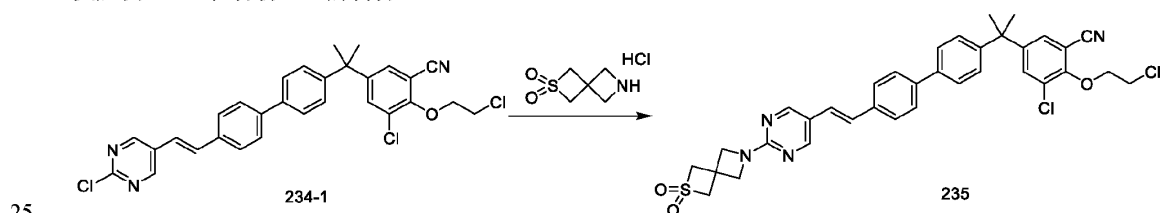
化合物 234-1 的制备

- 10 将化合物 **225-1** (300 mg, 0.69 mmol), 2-氯-5-乙炔基嘧啶 (241.6 mg, 1.72 mmol) 溶于二氯乙烷 (10 mL), 向其中加入 Hoveyda-Grubbs 催化剂 (86 mg, 0.14 mmol)。加毕, 氮气置换, 将反应体系在 100 °C 下搅拌 12 小时。反应结束后, 过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~80%) 纯化得到 160 mg 标题化合物 **234-1**。LC-MS (ESI): m/z 548.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 234 的制备

- 15 将化合物 **225-2** (27.4 mg, 0.05 mmol), 二甲基氧化膦 (19.5 mg, 0.25 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4.6 mg, 0.005 mmol), Xantphos (27 mg, 0.01 mmol), DIPEA (32.3 mg, 0.25 mmol) 溶于 DMF (2 mL)。氮气保护下, 将反应体系微波反应器中 120 °C 搅拌 2 小时, 反应结束后, 冷却至室温, 滤除不溶性固体, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45% - 65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 16 mg 化合物 **234**。
- 20 LC-MS (ESI): m/z 590.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.99 (s, 2H), 7.64 (s, 4H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.12 – 7.02 (m, 1H), 4.43 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.90 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H), 1.71 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 34.73 (s, 1P)。

实施例 235: 化合物 235 的制备

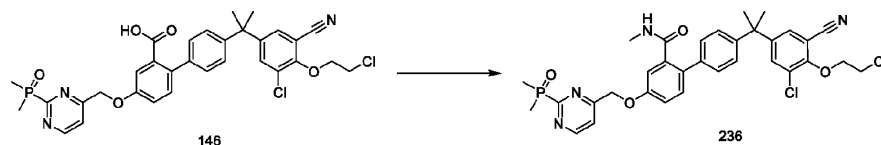


化合物 235 的制备

- 25 将化合物 **234-1** (27.4 mg, 0.05 mmol), 2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 2,2-二氧化物盐酸盐 (23 mg, 0.13 mmol), DIPEA (32.3 mg, 0.25 mmol) 溶于 EtOH (2 mL)。将反应体系于 100 °C 下搅拌 2 小时, 反应结束后, 浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45% - 65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 10 mg 标题化合物 **235**。LC-MS (ESI): m/z 659.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.54 (s,
- 30

2H), 7.63 – 7.54 (m, 6H), 7.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.04 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.56 – 4.31 (m, 10H), 3.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.71 (s, 6H)。

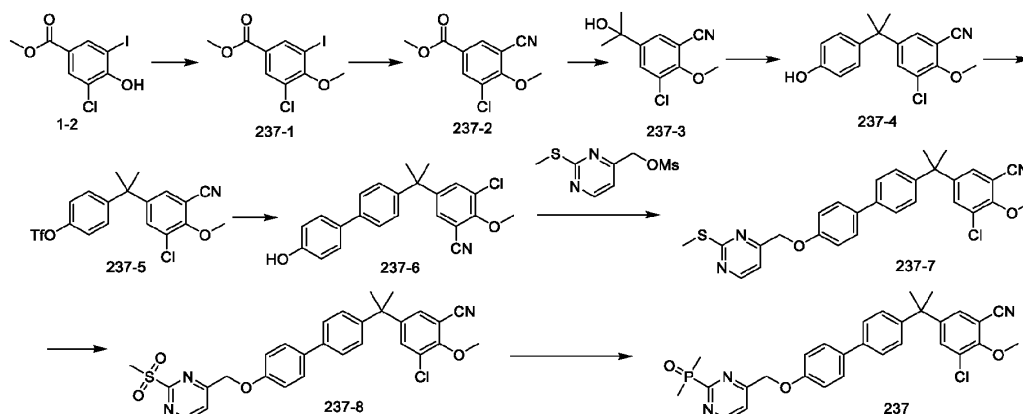
实施例 236: 化合物 236 的制备



5 化合物 236 的制备

将化合物 **146** (100 mg, 0.16 mmol), 甲胺盐酸盐 (22 mg, 0.32 mmol), DIPEA (62 mg, 0.48 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 向其中加入 HATU (122 mg, 0.32 mmol)。将反应体系于 25°C 下搅拌 1 小时, 反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 40%–60% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 4.62 mg 标题化合物 **236**。LC-MS (ESI): m/z 651.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.91 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 5H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.43 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.91 (d, $J = 13.3$ Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 33.19 (s, 1P)。

15 实施例 237: 化合物 237 的制备



化合物 237-1 的制备

将化合物 **1-2** (5 g, 16 mmol), 碳酸铯 (10.43 g, 32 mmol) 溶于 DMF (50 mL), 向其中加入碘甲烷 (1.5 mL, 24 mmol)。加毕, 将体系于室温搅拌 16 小时。向体系中加入冰水 (100 mL) 淬灭反应后, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL) 三次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 (50 mL) 2 次, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经正相硅胶柱层析纯化 (EtOAc/PE = 0~10%) 得 4.2 g 标题化合物 **237-1**, 收率 80%。

化合物 237-2 的制备

将化合物 **237-1** (4.2 g, 12.9 mmol) 溶于 DMF (50 mL), 向其中加入氧化亚铜 (2.3 g, 25.8 mmol)。加毕, 将体系于 120°C 搅拌 16 小时。向体系中加入水 (50 mL) 稀释后, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL) 三次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 (50 mL) 两次, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经正相硅胶柱层析纯化 (EtOAc/PE (v/v) = 0~10%) 得 2.5 g 标题化合物 **237-2**, 收率 86%。

化合物 237-3 的制备

将化合物 **237-2** (2.5 g, 11.1 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 在 -78°C 条件下, 向其中加入甲基溴化镁 (3.0 M, 11.1 mL)。加毕, 将体系于室温搅拌 2 h。向反应体系中加入饱和氯化铵溶液 (50 mL), 淬灭反应后, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL) 三次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 (50 mL) 两次, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经正相硅胶柱层析纯化 (EtOAc/PE (v/v) = 0~25%) 得 2.3 g 标题化合物

物 **237-3**, 收率 92%。

化合物 **237-4** 的制备

将化合物 **237-3** (2.3 g, 10.2 mmol), 苯酚 (1.2 g, 12.2 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 在 0°C 条件下, 向其中加入三氟化硼乙醚 (48%, 2.68 mL)。加毕, 将体系于室温搅拌 2 小时。向体系中加水 (50 mL) 淬灭反应后, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL) 三次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 (50 mL) 三次, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经正相硅胶柱层析纯化 (EtOAc/PE (v/v) = 0 ~ 25%) 得标题化合物 **237-4**, 收率 49%。LC-MS (ESI): 300.2 [M-H]⁻。

化合物 **237-5** 的制备

将化合物 **237-4** (8 g, 26.49 mmol), *N*-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (14.18 g, 39.73 mmol), 溶于 DCM (100 mL), 向其中加入三乙胺 (5.35 g, 52.98 mmol)。加毕, 将反应体系在 25°C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 加水 (100 mL), 二氯甲烷 (100 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 90%) 纯化得到 1.2 g 标题化合物 **237-5**。

化合物 **237-6** 的制备

将化合物 **237-5** (8 g, 18.43 mmol), 对羟基苯硼酸 (3.81 g, 27.65 mmol), 碳酸钾 (5.12 g, 36.86 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (50 mL) 和水 (10 mL) 中, 向其中加入 Pd(dppf)Cl₂ (1.35 g, 1.84 mmol)。加毕, 将反应体系在 80°C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 75%) 纯化得到 5 g 标题化合物 **237-6**。LC-MS (ESI): m/z 378.0 [M+H]⁺。

化合物 **237-7** 的制备

将化合物 **237-6** (5 g, 13.2 mmol), 碳酸铯 (8.6 g, 26.52 mmol) 溶于乙腈 (50 mL), 向其中加入(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (4.7 g, 19.89 mmol)。加毕, 将反应体系在 80°C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 70%) 纯化得到 5 g 标题化合物 **237-7**。LC-MS (ESI): m/z 516.2 [M+H]⁺。

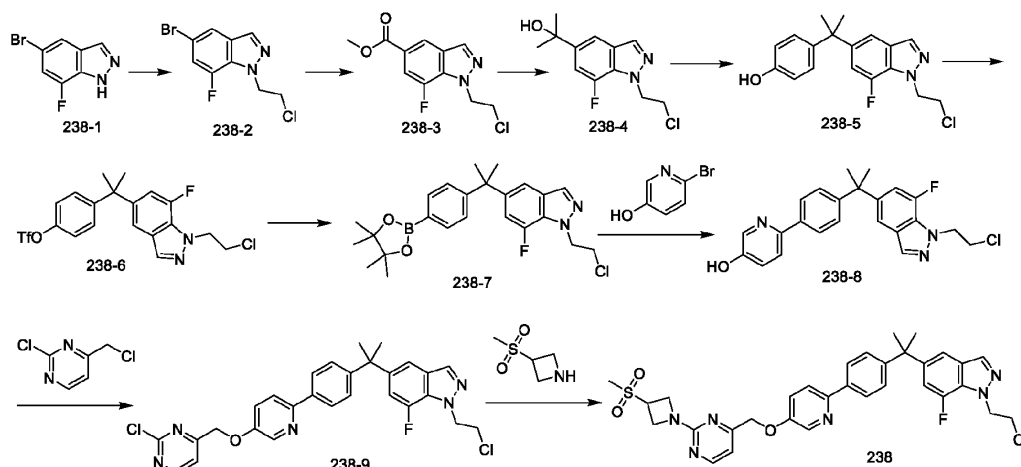
化合物 **237-8** 的制备

将化合物 **237-7** (5 g, 9.69 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL), 向其中加入间氯过氧苯甲酸 (5 g, 29.37 mmol)。加毕, 将反应体系在 25°C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 加饱和碳酸钠溶液 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和碳酸钠溶液 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 70%) 纯化得到 5 g 标题化合物 **237-8**。LC-MS (ESI): m/z 548.2 [M+H]⁺。

化合物 **237** 的制备

将化合物 **237-8** (100 mg, 0.18 mmol), 二甲基氧化膦 (43 mg, 0.54 mmol), 碳酸钾 (79 mg, 0.54 mmol) 溶于 DMF (5 mL)。将反应体系于 80°C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 37 mg 标题化合物 **237**。LC-MS (ESI): m/z 546.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.88 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.91 (d, *J* = 13.6 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。 ³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 35.20 (s, 1P)。

实施例 **238**: 化合物 **238** 的制备



化合物 238-2 的制备

称 5-溴-7-氟吡唑 (9.5 g, 44.18 mmol) 和 1-溴-2-氯-乙烷 (7.6 g, 53.02 mmol, 4.4 mL) 溶于乙腈 (100 mL) 中。加入碳酸铯 (28.8 g, 88.36 mmol)。反应液 80°C 反应 12 小时。LCMS 监测显示原料消失, 有产物生成。冷却至室温, 将反应液旋干, 经柱层析纯化 (EtOAc/PE = 0 - 30%) 得 5 g 标题化合物 **238-2**。LC-MS (ESI): m/z 277.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 238-3 的制备

将 **238-2** (9.2 g, 33.15 mmol) 溶于甲醇 (100 mL) 溶剂中, 室温下加入三乙胺 (13.8 mL) 和 Pd(dppf)Cl₂ (2.43 g, 3.31 mmol), 将反应液中的气体置换成一氧化碳气体, 在 70°C 下搅拌反应 16 小时。LCMS 检测反应完全。反应液浓缩, 经硅胶柱层析 (EA/PE = 0% - 20%) 纯化得到 4.3 g 标题化合物 **238-3**, 收率 50.54%。LC-MS (ESI): m/z 257.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 12.5, 1.1 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)。

化合物 238-4 的制备

氮气氛围下, 在 0°C 下向化合物 **238-3** (4 g, 15.58 mmol) 的四氢呋喃 (30 mL) 溶液中滴加甲基溴化镁 (26 mL, 77.92 mmol, 3 M)。反应液 0°C 下搅拌 10 分钟。TLC 板 (PE:EA = 3:1) 监测反应完全。反应液用饱和 Na₂CO₃ 溶液淬灭。EtOAc 萃取两次 (50 mL) 2 次。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后旋干, 自动过主机纯化 (PE/EA = 100 ~ 20%) 得 3.72 g 标题化合物 **238-4**。LC-MS (ESI): m/z 257.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 238-5 的制备

0°C、氮气氛围下向化合物 **238-4** (3.7 g, 14.41 mmol) 和苯酚 (1.63 g, 17.30 mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (30 mL) 溶液中加入三氟化硼乙醚 (6.39 g, 21.62 mmol, 5.56 mL, 48% 质量分数)。反应液在 0°C 下搅拌 1 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液倒入饱和氯化铵溶液中。水相用二氯甲烷萃取三次 (30 mL)。饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后旋干。所得残余物经柱层析纯化 (EtOAc/PE = 0 - 15%) 得 3 g 标题化合物 **238-5**。LC-MS (ESI): m/z 333.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 238-6 的制备

称化合物 **238-5** (3 g, 9.01 mmol) 和三乙胺 (2.74 g, 27.04 mmol, 3.77 mL) 溶于二氯甲烷 (18 mL) 中。氮气置换三次后, 0°C 下加入 *N*-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (3.86 g, 10.82 mmol, 2.3 mL)。反应液室温下搅拌 1 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液旋干, 经自动过柱机纯化 (EtOAc/PE = 0 - 5%) 得 2.5 g 标题化合物 **238-6**。LC-MS (ESI): m/z 465.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 238-7 的制备

称化合物 **238-6** (300 mg, 677.57 μ mol) 和联硼酸频哪醇酯 (123.8 mg, 711.45 μ mol) 溶于二氧六环 (5 mL) 和水 (2.5 mL) 中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (49.6 mg, 67.76 μ mol) 和碳酸钾 (187.3 mg, 1.36 mmol)。氮气置换三次, 反应液 100°C 加热 12 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液旋干, 经柱层析

纯化 (EtOAc / PE = 0 - 60%) 得 150 mg 标题化合物 **238-7**。

化合物 238-8 的制备

- 将化合物 **238-7** (300 mg, 677.57 μmol) 和 6-溴-3-羟基吡啶 (123.8 mg, 711.45 μmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (2.5 mL) 中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (49.6 mg, 67.76 μmol) 和碳酸钾 (187.3 mg, 1.36 mmol)。
- 5 氮气置换三次, 反应液 100°C 加热 12 小时。待反应完全后, 将反应液旋干, 经柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 60%) 得 150 mg 标题化合物 **238-8**, 收率 54%。

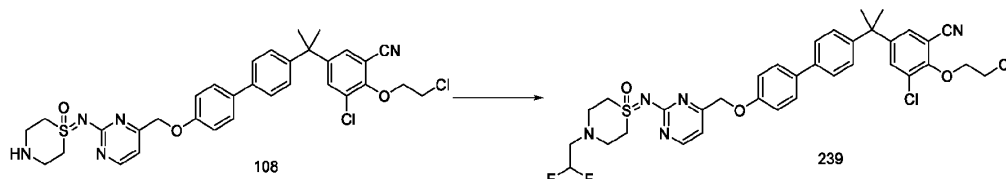
化合物 238-9 的制备

- 称化合物 **238-8** 和 2-氯-4-(氯甲基)嘧啶 (65.6 mg, 402.55 μmol) 溶于乙腈 (3 mL) 中, 加入碳酸钾 (151.7 mg, 1.10 mmol)。反应液 85 °C 搅拌 12 小时。LCMS 显示原料消失。有产物生成。未经纯化, 反
- 10 应液直接用于下一步。LC-MS (ESI): m/z 536.4 [M+H]⁺。

化合物 238 的制备

- 将化合物 **238-9** (200 mg, 372.84 μmol) 和 3-甲基磺酰基-氮杂环丁烷 (151.2 mg, 1.12 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 中, 加入 TEA (226.4 mg, 2.24 mmol, 312.01 μL)。反应液 80°C 加热 6 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液过滤后经制备纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得 70.8 mg 标题化合物 **238**。LC-MS (ESI): m/z 635.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 - 8.40 (m, 2H), 8.18 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.98 (dd, *J* = 14.1, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.76 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.47 - 4.36 (m, 1H), 4.34 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.27 - 4.19 (m, 2H), 4.05 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.72 (s, 6H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -132.65 (s, 1F)。
- 20

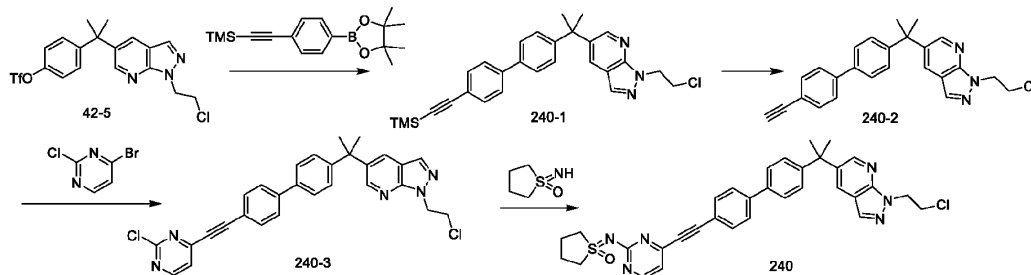
实施例 239: 化合物 239 的制备



化合物 239 的制备

- 将化合物 **108** (100.00 mg, 0.153 mmol) 和 TEA (76 mg, 0.75 mmol) 溶于 DCM 溶剂 (2 mL) 中, 随后滴加三氟甲磺酸-2,2-二氟乙酯 (88.2 mg, 0.45 mmol), 室温下反应 5 小时, LCMS 监测有产物生成, 将反应液旋干, 经制备纯化 (Waters 2767/QDA: 分离柱: Pursuit XRs C18, 21.2*250mm, 10 μm ; 流动相: A: 0.1% FA in H₂O, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 75%-85%, 保留时间: 8.0 - 9.8 min of 16 min) 得到 3.6 mg 标题化合物 **239**, 收率 3.5%。LC-MS (ESI): m/z 714.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.93 (tt, *J* = 55.8, 4.1 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.25 - 3.10 (m, 4H), 2.94 (td, *J* = 15.1, 4.2 Hz, 2H), 1.71 (s, 6H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, Methanol-d₄) δ -121.60 (s, 2F)。
- 30

实施例 240: 化合物 240 的制备



化合物 240-1 的制备

将化合物 **42-5** (1 g, 2.09 mmol), 4-[(三甲基硅基)乙炔基]苯硼酸频哪醇酯 (754 mg, 2.51 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 依次加入碳酸铯 (1.69 g, 5.2 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (170 mg, 209 μmol)。氮气置换 3 次后, 于 105°C 下搅拌 5 小时, 反应结束后, 将反应体系过滤, 向滤液中加入饱和氯化钠水溶液 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过硅胶柱层析 (EA/PE = 0-40%) 分离纯化得到 720 mg 标题化合物 **240-1**。LC-MS (ESI): 472.3 [M+H]⁺。

化合物 240-2 的制备

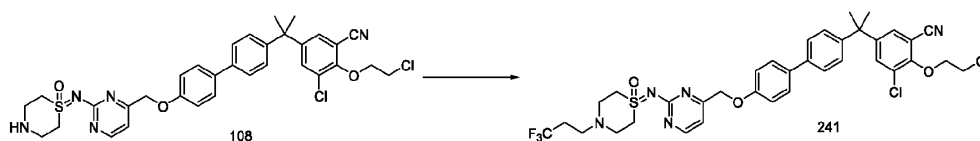
将化合物 **240-1** (720 mg, 1.53 mmol), 氟化钾 (164 mg, 2.82 mmol) 溶解于乙醇 (8 mL) 中。氮气置换三次后, 反应体系在 50°C 条件下搅拌反应 10 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0-20%) 得到 510 mg 标题化合物 **240-2**。LC-MS (ESI): m/z 400.2 [M+H]⁺。

化合物 240-3 的制备

氮气氛围下, 将化合物 **240-2** (150 mg, 375.08 μmol), 4-溴-2-氯嘧啶 (79.8 mg, 412.59 μmol), 双三苯基膦二氯化钯 (26.3 mg, 37.51 μmol), 碘化亚铜 (7.1 mg, 37.51 μmol) 和三乙胺 (759.1 mg, 7.50 mmol, 1.05 mL) 加入到乙腈 (3 mL) 中。反应液在 50°C 下搅拌 12 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液旋干后, 经柱层析纯化 (EtOAc/PE = 0-40%) 得 180 mg 标题化合物 **240-3**。LC-MS (ESI): m/z 512.2 [M+H]⁺。

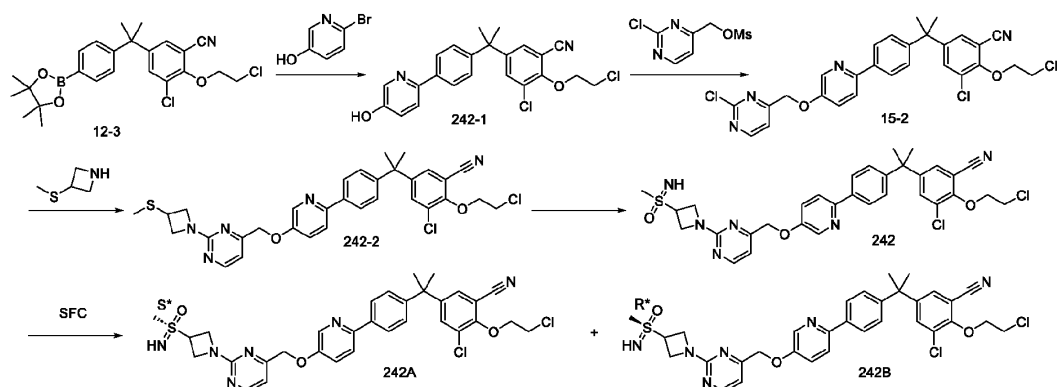
化合物 240 的制备

称化合物 **240-3** (180 mg, 351.27 μmol) 和 1-亚氨基四氢噻吩 1-氧化物 (62.8 mg, 526.90 μmol) 溶于 DMF (2 mL) 中, 加入 Pd₂(dba)₃ (32.2 mg, 35.13 μmol)、Xantphos (40.7 mg, 70.25 μmol) 和 DIPEA (136.2 mg, 1.05 mmol, 183.55 μL)。氮气置换三次, 将反应液 120°C 于微波加热 2 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。冷却至室温, 反应液经制备纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 后得 16.6 mg 标题化合物 **240**。LC-MS (ESI): m/z 595.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.12 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.66–3.55 (m, 2H), 3.44–3.38 (m, 2H), 2.30–2.18 (m, 2H), 2.16–2.05 (m, 2H), 1.79 (s, 6H)。

实施例 241: 化合物 241 的制备**化合物 241 的制备**

将化合物 **108** (100 mg, 0.15 mmol), 3,3,3-三氟丙醛 (84 mg, 0.75 mmol), 三乙酰氧基硼氢化钠 (160 mg, 0.75 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 体系在室温下反应 2 小时。浓缩, 所得残留物经制备纯化 (Waters 2767/Qda, 分离柱: Xbridge C18 19×250mm, 10 μm ; 流动相: A: 0.1 %FA/H₂O, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 79%-89%; 保留时间: 8.8-9.8 min of 16 min) 得到 8.27 mg 标题化合物 **241**。LC-MS (ESI): m/z 746.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.72–3.59 (m, 2H), 3.53–3.40 (m, 2H), 3.08–2.95 (m, 2H), 2.94–2.83 (m, 2H), 2.72 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2.49–2.37 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -63.50 (s, 3F)。

实施例 242: 化合物 242、242A 和 242B 的制备



化合物 242-1 的制备

将化合物 12-3 (1 g, 2.17 mmol), 2-溴-5-羟基吡啶 (0.45 g, 2.60 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水中, 室温下加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.16 g, 0.22 mmol) 和碳酸钾 (0.9 g, 6.51 mmol), 氩气置换。在 110°C 下搅拌 3 小时。LCMS 检测反应完全, 反应液用 1 mol/L 盐酸调成酸性, 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取三次。
5 有机相合并, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经柱层析 (EA / PE = 0 - 45%) 得到 0.75 g 标题化合物 242-1, 收率 80.6%。LC-MS (ESI): m/z 426.6 [M+H]⁺。

化合物 15-2 的制备

将化合物 242-1 (0.3 g, 0.70 mmol) 及 (2-氯嘧啶-4-基) 甲基甲磺酸酯 (0.19 g, 0.84 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 溶剂中, 室温下加入碳酸铯 (0.68 g, 2.10 mmol)。70°C 下搅拌 2 小时。LCMS 检测反应完全, 反应液过滤, 滤液浓缩, 所得残留物经柱层析 (EA / PE = 0 - 55%) 得到 0.16 g 标题化合物 15-2, 收率 41%。
10 LC-MS (ESI): m/z 552.7 [M+H]⁺。

化合物 242-2 的制备

将化合物 15-2 (0.16 g, 0.29 mmol) 和 3-(甲硫基)氮杂环丁烷 (0.035 g, 0.35 mmol) 溶于乙醇 (2 mL) 中, 室温下加入三乙胺 (0.117 g, 1.16 mmol), 在 100°C 下搅拌反应 2 小时。LCMS 检测反应完全。冷却至室温, 浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA / PE = 0 - 55%) 得到 0.13 g 标题化合物 242-2, 收率 72.5%。
15 LC-MS (ESI): m/z 619.6 [M+H]⁺。

化合物 242 的制备

将化合物 242-2 (130 mg, 0.21 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 溶剂中, 室温下加入碘苯二乙酸 (271 mg, 0.84 mmol), 氨基甲酸铵 (41 mg, 0.53 mmol), 室温下搅拌反应 16 小时。LCMS 检测反应完全。反应液经制备 (Waters 2767/Qda, 分离柱: Xbridge C18 19*250mm, 10 μm; 流动相: A: 0.1%FA/H₂O, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 68%~78%; 保留时间: 6.8 - 8.4 min of 16 min) 纯化得到 41.7 mg 标题化合物 242。
20 LC-MS (ESI): m/z 651.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.34 - 4.26 (m, 4H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

化合物 242A 和 242B 的制备

将化合物 242 (60 mg) 用 SFC 制备纯化 (制备条件: 仪器型号: Waters SFC15; 色谱柱型号: ChiralPak AD-H, 250*20 mm I.D., 5 μm; 流动相: A 为 CO₂; B 为异丙醇 (含 30% 乙腈); 洗脱梯度: B 55%; 流速: 15 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 40°C; 检测波长: 214 nm; 单针运行时间: 20 min), 得到 13.95 mg 标题化合物 242A 和 13.63 mg 标题化合物 242B。
30

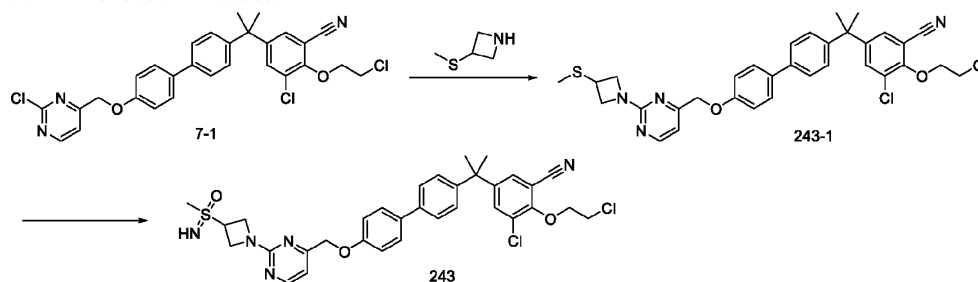
化合物 242A: SFC 分析方法 (仪器型号: Waters SFC15; 色谱柱型号: ChiralPak AD-H, 250*4.6 mm I.D., 5 μm; 流动相: A 为 CO₂, B 为异丙醇 (0.05% DEA); 洗脱梯度: B 55%; 流速: 3 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 40°C; 检测波长: 214 nm; Rt = 5.18 min)。LC-MS (ESI): m/z 651.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H),
35

7.69 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.34 – 4.24 (m, 4H), 4.24 – 4.17 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.96 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.68 (s, 6H).

化合物 **242B**: SFC 分析方法 (仪器型号: Waters SFC15; 色谱柱型号: ChiralPak AD-H, 250*4.6 mm I.D.,

- 5 $5\mu\text{m}$; 流动相: A 为 CO_2 , B 为异丙醇(0.05% DEA); 洗脱梯度: B 55%; 流速: 3 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 40°C; 检测波长: 214 nm; $R_t = 6.20$ min)。LC-MS (ESI): m/z 651.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.34 – 4.24 (m, 4H), 4.24 – 4.17 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.69 (s, 6H).

实施例 243: 化合物 243 的制备



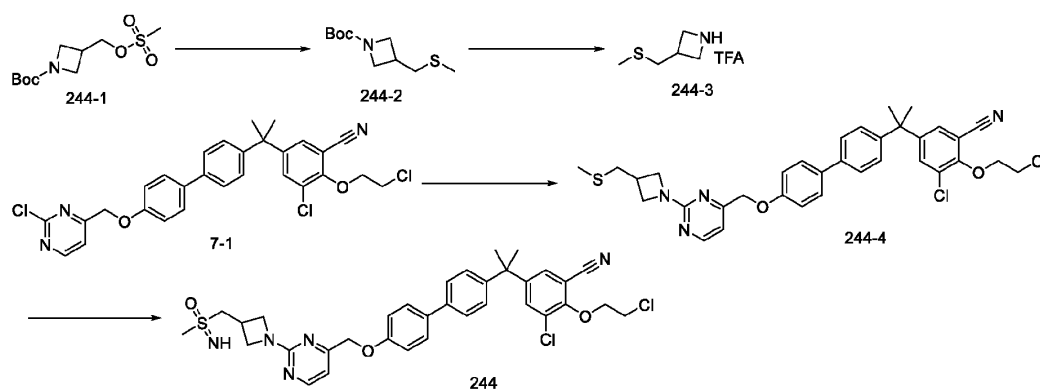
化合物 243-1 的制备

- 将化合物 **7-1** (200 mg, 0.36 mmol), 3-(甲硫基)氮杂环丁烷 (50 mg, 0.36 mmol), 三乙胺 (180 mg, 1.80 mmol) 溶于乙醇中 (2 mL), 体系在 100°C 下反应 2 小时。待反应完全后, 将反应液冷却至室温, 浓缩反应液, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA / PE = 0 - 44%) 得到 190 mg 标题化合物 **243-1**, 收率 84.7%。LC-MS (ESI): m/z 619.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

化合物 243 的制备

- 将化合物 **243-1** (190 mg, 0.31 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 溶剂中, 室温下加入碘苯二乙酸 (399 mg, 1.24 mmol), 氨基甲酸铵 (61 mg, 0.78 mmol), 室温下搅拌反应 16 小时。LCMS 检测反应完全。浓缩残留物, 经制备 (Waters 2767/Qda, Column: XBridge C18 19*250mm, 10 μm ; 流动相: A: 0.1% FA/ H_2O , B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 65%~75%; 保留时间: 9.4 - 11.2 min of 16 min) 纯化得到 41.9 mg 标题化合物 **243**。LC-MS (ESI): m/z 690.4 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.40 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.33 – 4.21 (m, 5H), 3.98 (s, 1H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.68 (s, 6H).

实施例 244: 化合物 244 的制备



化合物 244-2 的制备

将化合物 **244-1** (100.0 mg, 0.38 mmol) 溶于 DMF (3 mL) 中, 加入甲硫醇钠 (67 mg, 0.95 mmol)。升温至 70°C 搅拌过夜。TLC 显示原料消失, 体系降温至室温, 加冰水 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (20 mL) 3 次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 得到 170 mg 标题化合物 **244-2**。未经纯化, 直接用于下一步反应。

5 化合物 **244-3** 的制备

将化合物 **244-2** (170 mg, 0.78 mmol) 溶于 DCM (2 mL) 溶剂中, 室温加入 TFA (1 mL), 室温搅拌 10 分钟。TLC 显示原料消失, 浓缩, 得到 300 mg 标题化合物 **244-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.27–4.17 (m, 2H), 3.98–3.89 (m, 2H), 3.28–3.16 (m, 1H), 2.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H)。

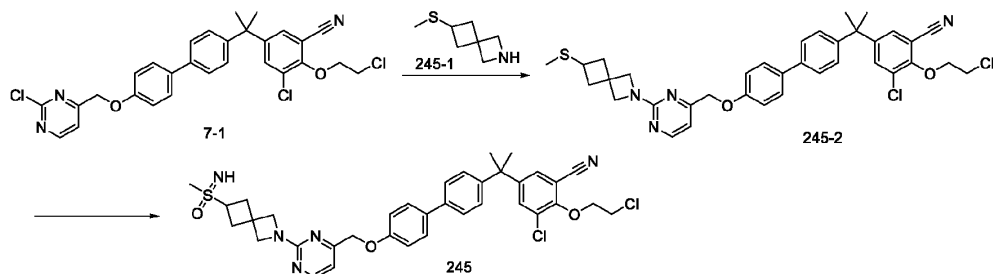
化合物 **244-4** 的制备

- 10 将化合物 **7-1** (100.0 mg, 0.18 mmol) 溶于 EtOH (5 mL) 溶剂中, 加入化合物 **244-3** (84.4 mg, 0.72 mmol), 三乙胺 (91.1 mg, 0.90 mmol), 氩气保护, 升温至 100°C 搅拌 6 小时。LCMS 检测反应完全。冷却至室温, 将反应液倒入氯化铵冰水 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (15 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得有机相经正相柱层析 (EA / PE = 0 - 60%) 纯化得到 30 mg 标题化合物 **244-4**, 收率 26%。LC-MS (ESI): *m/z* 633.2 [M+H]⁺。

15 化合物 **244** 的制备

将化合物 **244-4** (30.0 mg, 0.047 mmol), 碘苯二乙酸 (60.6 mg, 0.19 mmol) 和氨基甲酸铵 (9.2 mg, 0.12 mmol) 加入到甲醇 (3 mL) 溶剂中, 室温搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全, 浓缩有机相, 所得残留物经制备纯化 (Waters 2767/QDA: 分离柱: Sunfire C18, 19*250mm, 10 μm; 流动相: A: 0.05%TFA in H₂O; B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 57%-57%; 保留时间: 7.2-8.6 min of 16 min) 得到 5.2 mg 标题化合物。
20 LC-MS (ESI): *m/z* 664.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.33 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.58–7.51 (m, 6H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.46–4.39 (m, 4H), 4.20–4.04 (m, 4H), 3.90 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.50–3.42 (m, 1H), 1.71 (s, 6H)。

实施例 245: 化合物 **245** 的制备



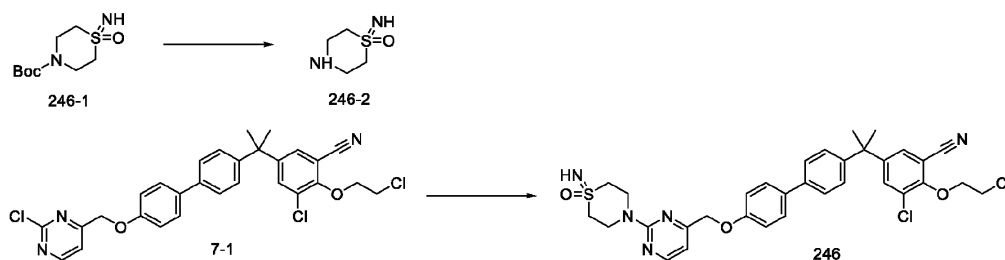
25 化合物 **245-2** 的制备

将化合物 **7-1** (200 mg, 0.36 mmol), 化合物 **245-1** (52 mg, 0.36 mmol), 三乙胺 (150 mg, 1.44 mmol) 溶于乙醇 (2 mL) 中, 体系在 100°C 下反应 2 小时。待反应结束后, 冷却至室温, 将反应液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA / PE = 0 - 60%) 得 200 mg 标题化合物 **245-2**, 收率 83.8%。LC-MS (ESI): *m/z* 659.2 [M+H]⁺。

30 化合物 **245** 的制备

将化合物 **245-2** (100 mg, 0.15 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 溶剂中, 室温下加入碘苯二乙酸 (190 mg, 0.60 mmol), 氨基甲酸铵 (30 mg, 0.39 mmol), 室温下搅拌反应 16 小时。LCMS 检测反应完全。将反应液浓缩, 所得残留物送制备 (Waters 2767/Qda: 分离柱: XBridge C18 19*250mm, 10 μm; 流动相: A: 0.1% FA/H₂O, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 65%~75%; 保留时间: 9.4-11.2min of 16 min) 纯化得到 41.97 mg 标题化合物 **245**。LC-MS (ESI): *m/z* 690.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.04–3.93 (m, 4H), 3.87–3.72 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.63–2.44 (m, 4H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 246: 化合物 246 的制备



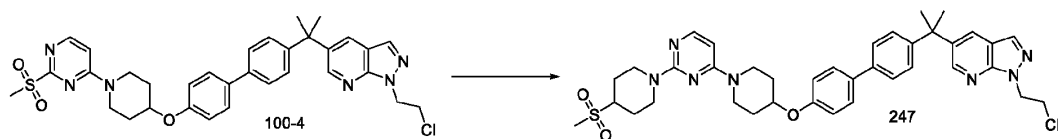
化合物 246-2 的制备

将化合物 246-1 (1 g, 4.27 mmol) 溶于 DCM (5 mL) 溶剂中, 室温下加入氯化氢的 1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液, 室温下搅拌反应 2 小时。TLC 检测反应完全。加入乙醚 (50 mL), 过滤, 得到 200 mg 标题化合物 246-2, 收率 87.3%。未经纯化, 直接用于下一步反应。

化合物 246 的制备

将化合物 7-1 (100 mg, 0.180 mmol), 化合物 246-2 (50 mg, 0.361 mmol), 三乙胺 (55 mg, 0.542 mmol) 溶于乙醇 (2 mL) 中, 体系在 100°C 下反应 2 小时。待反应结束后, 冷却反应液至室温, 浓缩, 所得残留物送制备 (Waters 2767/Qda, 分离柱: SunFire C18 19*250mm, 10 μ m; 流动相: A: 0.1% FA/H₂O, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 74%~82%; 保留时间: 8.1 - 9.1 min of 16 min) 纯化得到 26.81 mg 标题化合物 246。LC-MS (ESI): m/z 650.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.47 - 4.35 (m, 4H), 3.99 - 3.90 (m, 4H), 3.08 - 2.96 (m, 4H), 1.68 (s, 6H)。

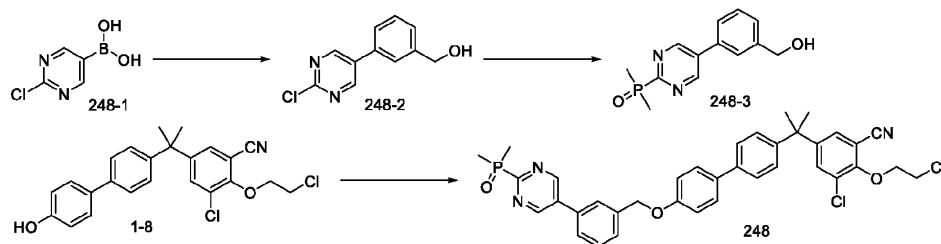
实施例 247: 化合物 247 的制备



化合物 247 的制备

将化合物 100-4 (90 mg, 142.5 μ mol), 4-(甲磺酰基)哌啶盐酸盐 (48 mg, 279 μ mol), 碳酸铯 (93 mg, 285 μ mol) 加入乙腈 (2 mL) 中, 反应体系在 120°C 下搅拌反应 16 小时。待反应结束后, 冷却至室温, 向反应液中加入饱和食盐水 (5 mL), 用乙酸乙酯 (8 mL) 萃取三次。合并有机相, 干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250*21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 5%-35% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 23 mg 标题化合物 247。LC-MS (ESI): m/z 714.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.15 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 4.12 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.04 - 3.87 (m, 1H), 3.48 - 3.24 (m, 8H), 2.93 (s, 3H), 2.10 - 1.93 (m, 4H), 1.77 (s, 6H), 1.67 - 1.54 (m, 2H), 1.54 - 1.36 (m, 2H)。

实施例 248: 化合物 248 的制备



化合物 248-2 的制备

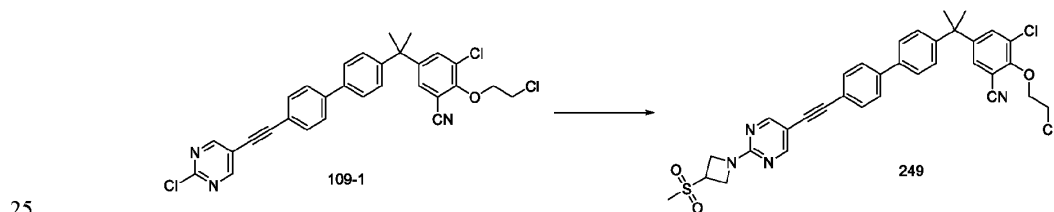
将化合物 **248-1** (2 g, 12.63 mmol), 3-溴苯甲醇 (2.36 g, 12.63 mmol), 碳酸钾 (1.75 g, 12.63 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (5 mL) 中, 向其中加入 Pd(dppf)Cl₂ (924 mg, 1.26 mmol)。加毕, 将反应体系在 80°C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~75%) 纯化得到 1.5 g 标题化合物 **248-2**。LC-MS (ESI): m/z 221.0 [M+H]⁺。

化合物 248-3 的制备

将化合物 **248-2** (750 mg, 3.4 mmol), 二甲基氧化膦 (796 mg, 10.2 mmol), Pd₂(dba)₃ (311 mg, 0.339 mmol), Xantphos (196 mg, 0.339 mmol), DIPEA (1.32 g, 10.20 mmol) 溶于 DMF (5 mL)。将反应体系于 128°C 下搅拌 3 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (DCM/MeOH = 100%~90%) 纯化得到 650 mg 标题化合物 **248-3**。LC-MS (ESI): m/z 263.1 [M+H]⁺。

化合物 248 的制备

将化合物 **248-3** (45 mg, 0.172 mmol) 溶解于二氯甲烷 (5 mL) 溶液中, 依次加入化合物 **1-8** (73 mg, 0.172 mmol), TMAD (59 mg, 0.343 mmol)。反应体系在 0°C 下, 滴加溶有正三丁基磷 (69 mg, 0.343 mmol) 的二氯甲烷 (0.5 mL) 溶液。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 70 mg 标题化合物 **248**。LC-MS (ESI): m/z 670.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.33 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.88–7.83 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.65–7.59 (m, 5H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.80 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。 ³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 33.86 (s, 1P)。

实施例 249: 化合物 249 的制备**化合物 249 的制备**

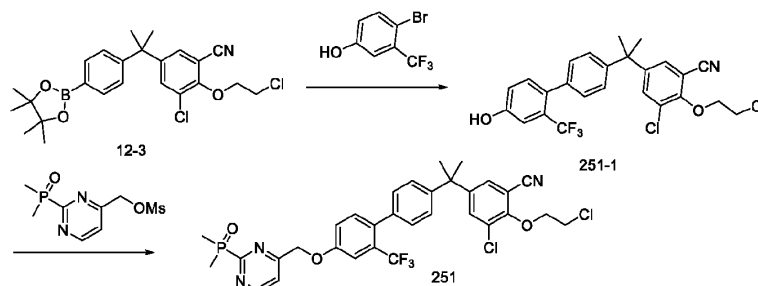
将化合物 **109-1** (0.1 g, 0.183 mmol), DIEA (34 mg, 0.201 mmol) 溶于乙醇 (2 mL), 向其中加入化合物 3-(甲基磺酰基)氮杂环丁盐酸盐 (34 mg, 0.201 mmol)。加毕, 将反应体系于 80°C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 30 mg 标题化合物 **249**。LC-MS (ESI): m/z 645.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.62 (s, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.45–4.39 (m, 5H), 4.30–4.26 (m, 2H), 3.98–3.94 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

实施例 250: 化合物 250 的制备

化合物 250 的制备

将化合物 **86** (200 mg, 306.93 μmol), 溴代环丙烷 (112 mg, 920.80 μmol), DIPEA (397 mg, 3.07 mmol, 534.63 μL), 乙腈 (2 mL) 加入到反应瓶中, 封管 100°C 搅拌 40 小时。待反应结束后, 冷却至室温, 旋干, 浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10
5 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-90% 乙腈在 20 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 20 mg 标题化合物 **250**。LC-MS (ESI): m/z 691.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.46 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.8, 3.1$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.84 – 5.68 (m, 1H), 5.25 – 5.09 (m, 4H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.73 – 3.60 (m, 2H), 3.50 – 3.45 (m, 2H), 3.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.97 – 2.86 (m, 2H), 2.86 – 2.73 (m, 2H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 251: 化合物 251 的制备



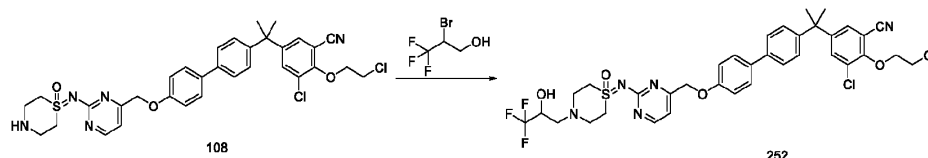
化合物 251-1 的制备

将化合物 **12-3** (200 mg, 0.829 mmol) 溶解于 1, 4-二氧六环 (6 mL) 和水 (2 mL) 中, 依次加 4-溴-
15 3-(三氟甲基)苯酚 (382 mg, 0.829 mmol), 碳酸钾 (228 mg, 1.658 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (68 mg, 0.083 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在 91°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水 (30 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 75%) 得到 380 mg 标题化合物 **251-1**。LC-MS (ESI): m/z 494.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 251 的制备

将化合物 **251-1** (63 mg, 0.127 mmol) 溶解于乙腈 (2 mL) 溶液中, 依次加入碳酸钾 (53 mg, 0.382 mmol), 化合物(2-(二甲基磷酰基)嘧啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (34 mg, 0.127 mmol)。反应体系在 70°C 下搅拌
20 反应 0.5 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 53 mg 标题化合物 **251**。LC-MS (ESI): m/z 661.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
25 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.02 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 5.2, 3.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.43 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.75 (d, $J = 13.8$ Hz, 6H), 1.70 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 34.16 (s, 1P). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -55.59 (s, 3F)。

实施例 252: 化合物 252 的制备

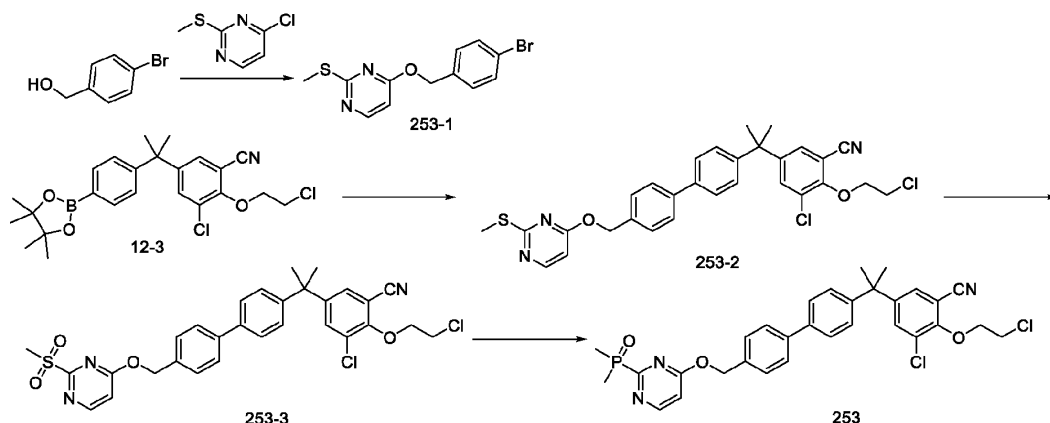


化合物 252 的制备

将 2-溴-3,3,3-三氟丙烷-1-醇 (60 mg, 307.40 μmol), 化合物 **108** (100 mg, 153.70 μmol), DIPEA (60 mg, 461.10 μmol) 和乙腈 (1 mL) 加入到反应瓶中, 微波 120°C 搅拌 3 小时。旋干, 浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm;

柱温: 25°C; 梯度: 20%-90%乙腈在 20 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 15mg 标题化合物 **252**。
 LC-MS (ESI): m/z 762.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.72 – 3.60 (m, 2H), 3.51 – 3.44 (m, 2H), 3.16 – 3.05 (m, 2H), 3.05 – 2.94 (m, 2H), 2.79 (dd, J = 13.8, 2.9 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 13.7, 8.5 Hz, 1H), 1.68 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -76.97 (s, 3F)。

实施例 253: 化合物 253 的制备



10 化合物 253-1 的制备

将 4-溴苄醇 (2 g, 10.69 mmol), 2-甲硫基-4-氯嘧啶 (1.55 g, 9.62 mmol) 溶于 DMF (30 mL), 向其中加入氯化铯 (1.06 g, 16.04 mmol)。加毕, 将反应体系在 50°C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 加 5% 的氯化锂水溶液 (100 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~85%) 纯化得到 2.4 g 标题化合物 **253-1**。LC-MS (ESI): m/z 311.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 253-2 的制备

将化合物 **253-1** (0.2 g, 0.642 mmol), 化合物 **12-3** (296 mg, 0.642 mmol), 碳酸钾 (177 mg, 1.29 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (3 mL) 中, 向其中加入 Pd(dppf)Cl₂ (52 mg, 0.064 mmol)。加毕, 将反应体系在 91°C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~75%) 纯化得到 200 mg 标题化合物 **253-2**。LC-MS (ESI): m/z 564.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 253-3 的制备

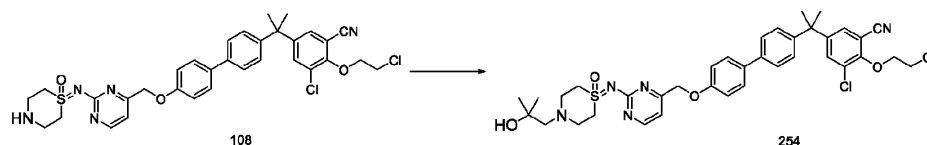
将化合物 **253-2** (0.2 g, 0.354 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 向其中加入间氯过氧苯甲酸 (0.134 g, 0.779 mmol)。加毕, 将反应体系在室温下搅拌 1 小时。反应结束后, 过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~85%) 纯化得到 0.17 g 标题化合物 **253-3**。LC-MS (ESI): m/z 596.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 253 的制备

将化合物 **253-3** (45 mg, 0.075 mmol), 二甲基氧化膦 (6 mg, 0.076 mmol), 碳酸钾 (10 mg, 0.075 mmol) 置于封管中, 加入乙腈 (1 mL)。将反应体系于 90°C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 20 mg 标题化合物 **253**。LC-MS (ESI): m/z 594.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 5.9, 2.7 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 34.10

(s, 1P)。

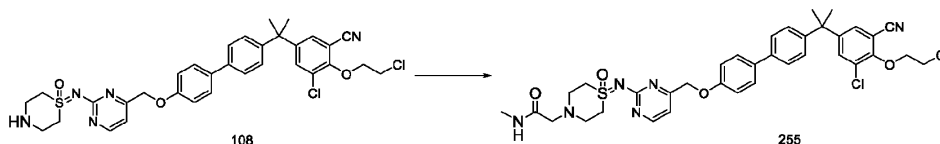
实施例 254：化合物 254 的制备



化合物 254 的制备

- 5 称化合物 **108** (160 mg, 245.92 μmol) 和 1-溴-2-甲基-2-丙醇 (376.3 mg, 2.46 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 加入碳酸铯 (400.6 mg, 1.23 mmol)。反应液 80°C 搅拌 12 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得 1.3 mg 标题化合物 **254**。LC-MS (ESI): m/z 722.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 5H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.96 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.37 – 5.55 (m, 2H), 3.04 (d, $J = 37.6$ Hz, 5H), 1.68 (s, 6H), 1.06 (s, 6H)。

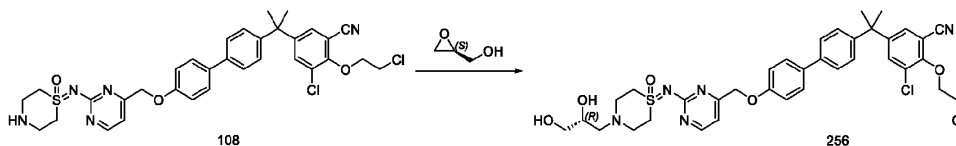
实施例 255：化合物 255 的制备



化合物 255 的制备

- 15 称化合物 **108** (100 mg, 153.70 μmol) 和 2-溴-N-甲基乙酰胺 (70.1 mg, 461.10 μmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 加入碳酸铯 (250.4 mg, 768.50 μmol)。反应液 80°C 搅拌 12 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得 1.41 mg 标题化合物 **255**。LC-MS (ESI): m/z 721.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.45 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.79 – 3.68 (m, 2H), 3.63 – 3.54 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 3.02 – 2.91 (m, 4H), 2.60 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 1.68 (s, 6H)。

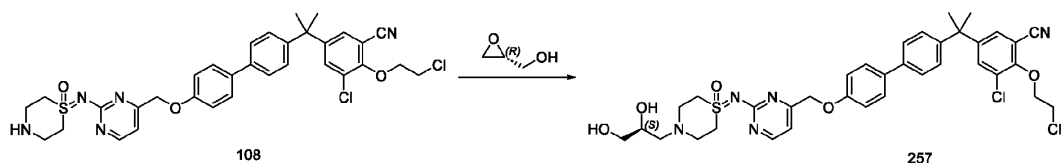
实施例 256：化合物 256 的制备



化合物 256 的制备

- 25 将化合物 **108** (100 mg, 153.70 μmol), (*S*)-缩水甘油 (57 mg, 768.50 μmol), K_2CO_3 (106 mg, 768.50 μmol) 和乙腈 (1 mL) 加入到反应瓶中, 60°C 搅拌 16 小时。过滤, 旋干, 浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 20%-90% 乙腈在 20 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 20 mg 标题化合物 **256**。LC-MS (ESI): m/z 724.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.45 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.75 – 3.62 (m, 2H), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 3.52 – 3.41 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.10 – 2.98 (m, 2H), 2.98 – 2.86 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

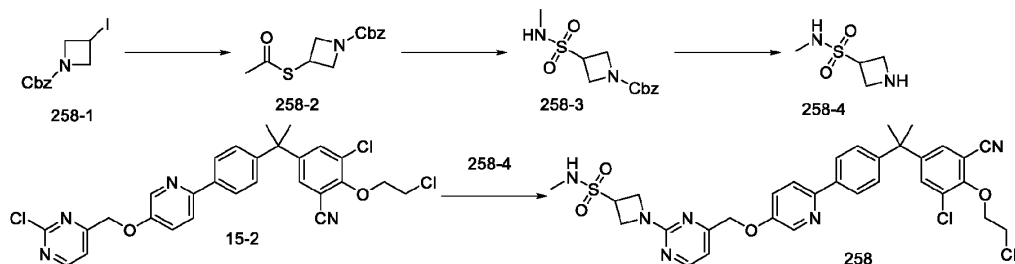
实施例 257：化合物 257 的制备



化合物 257 的制备

将化合物 **108** (100 mg, 153.70 μmol)，(R)-缩水甘油 (57 mg, 768.50 μmol)， K_2CO_3 (106 mg, 768.50 μmol) 和乙腈 (1 mL) 加入到反应瓶中，60 $^\circ\text{C}$ 搅拌 16 小时。过滤，旋干，浓缩得粗产品。经制备分离纯化（制备方法：流动相：A: 0.1% 甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm；柱温：25 $^\circ\text{C}$ ；梯度：20%-90% 乙腈在 20 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得到 30 mg 标题化合物 **257**。LC-MS (ESI): m/z 724.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.73 – 3.61 (m, 2H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 3.52 – 3.41 (m, 3H), 3.06 – 2.98 (m, 2H), 2.98 – 2.88 (m, 2H), 2.60 – 2.31 (m, 3H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 258：化合物 258 的制备



15 化合物 258-2 的制备

将化合物 **258-1** (3 g, 9.46 mmol)，硫代乙酸钾 (2.16 g, 18.92 mmol)，碳酸铯 (3.08 g, 9.46 mmol) 和 DMF (30 mL) 加入到反应瓶中，70 $^\circ\text{C}$ 搅拌 2 小时。冷却至室温，随后加入乙酸乙酯 (50 mL)，有机相经饱和氯化铵水溶液洗涤 (50 mL) 三次，有机相旋干，粗品经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0-20%)，得到 2.5 g 化合物 **258-2**。LC-MS (ESI): m/z 266.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20 化合物 258-3 的制备

将化合物 **258-2** (2.5 g, 9.42 mmol)，水 (5 mL) 和乙酸 (50 mL) 加入到反应瓶，随后分批加入 NCS (3.77 g, 28.27 mmol)，室温搅拌 0.5 小时后。加 DCM (100 mL)，有机相经水 (100 mL) 洗涤两次，饱和氯化钠水溶液 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥、抽滤，所得二氯甲烷溶液，于室温下加入甲胺盐酸盐 (4.66 g, 69.03 mmol)，DIEA (5 mL)，室温搅拌 2 小时。旋干，粗品经制备分离纯化（制备方法：流动相：A: 0.1% 甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm；柱温：25 $^\circ\text{C}$ ；梯度：20%-55% 乙腈在 20 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得到 200 mg 标题化合物 **258-3**。

化合物 258-4 的制备

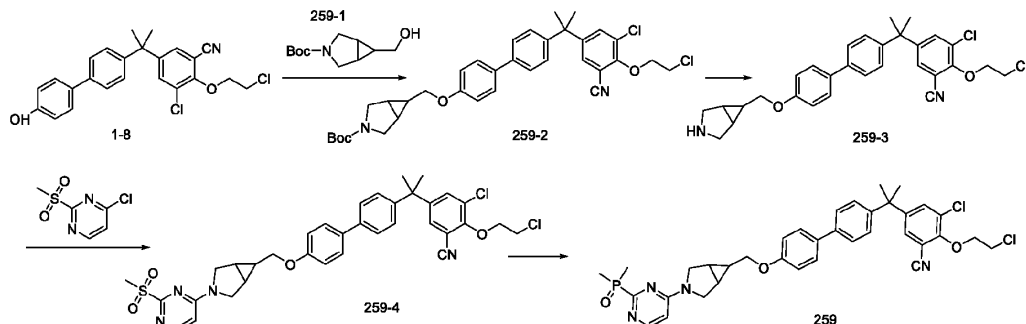
将化合物 **258-3** (100 mg, 351.70 μmol)，10% Pd/C (42.7 mg, 35.17 μmol)，甲醇 (6 mL) 加入到反应瓶中，氢气置换气体三次，50 $^\circ\text{C}$ 搅拌 16 小时，过滤，旋干，直接用于下一步。LC-MS (ESI): m/z 151.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30 化合物 258 的制备

将化合物 **258-4** (41 mg, 270.82 μmol)，化合物 **15-2** (100 mg, 180.55 μmol)，DIPEA (233 mg, 1.81 mmol, 314.5 μL) 和乙腈 (927 μL) 加入到反应瓶中，90 $^\circ\text{C}$ 搅拌 2 小时。旋干，粗品经制备分离纯化（制备方法：流动相：A: 0.1% 甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm；柱温：25 $^\circ\text{C}$ ；梯度：15%-85% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得到 60 mg 化合物 **258**。LC-MS (ESI): m/z

667.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.39 – 4.25 (m, 3H), 4.22 – 4.10 (m, 2H), 3.95 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.68 (s, 6H)。

5 实施例 259：化合物 259 的制备



化合物 259-2 的制备

称化合物 1-8 (700 mg, 1.64 mmol) 和化合物 259-1 (628.9 mg, 2.46 mmol) 溶于甲苯 (10 mL) 中, 加入氰基亚甲基三正丁基膦 (792.6 mg, 3.28 mmol)。氮气置换三次。反应液于 100°C 搅拌 16 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液旋干, 经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 10%) 得 1 g 标题化合物 259-2。LC-MS (ESI): *m/z* 565.2 [M-*t*-Bu+H]⁺。

化合物 259-3 的制备

称化合物 259-2 (1 g, 1.51 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 滴加三氟乙酸 (859 mg, 7.53 mmol)。反应液室温搅拌 12 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。将反应液倒入饱和碳酸钠溶液 (30 mL), 用二氯甲烷萃取三次 (30 mL), 合并有机相, 用盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液旋干, 得 800 mg 标题化合物 259-3。未经纯化, 直接用于下一步。LC-MS (ESI): *m/z* 521.4 [M+H]⁺。

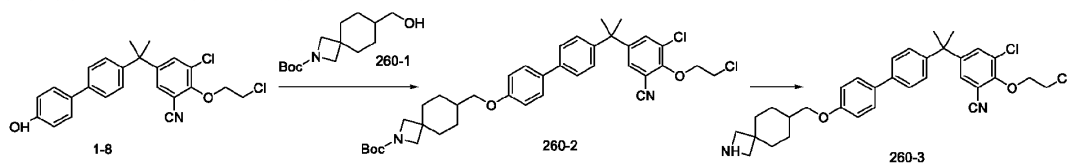
化合物 259-4 的制备

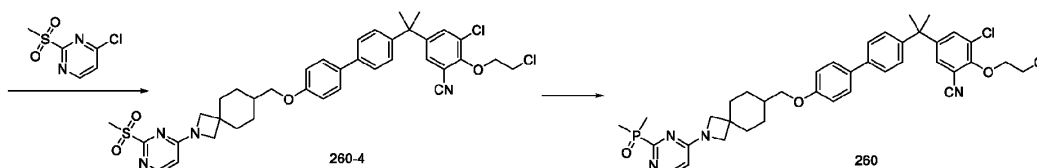
称化合物 259-3 (1 g, 1.77 mmol) 和 4-氯-2-(甲磺酰基)嘧啶 (410.2 mg, 2.13 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入 DIPEA (458.7 mg, 3.55 mmol, 619 μL)。反应液 0°C 下搅拌 2 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液旋干, 所得残余物经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 75%) 得 450 mg 标题化合物 259-4。LC-MS (ESI): *m/z* 677.2 [M+H]⁺。

化合物 259 的制备

称化合物 259-4 (70 mg, 103.30 μmol) 和二甲基氧化膦 (40.3 mg, 516.50 μmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 加入碳酸铯 (101 mg, 309.90 μmol)。反应液 90°C 微波加热 4 小时。LCMS 显示有产物生成。反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 40%-60% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 21.2 mg 标题化合物 259。LC-MS (ESI): *m/z* 675.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.57 (dd, *J* = 6.2, 3.1 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 5.8, 4.3 Hz, 2H), 4.03 – 3.88 (m, 5H), 3.72 – 3.59 (m, 1H), 3.58 – 3.47 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.65 (d, *J* = 13.6 Hz, 6H), 1.14 – 1.07 (m, 1H). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 33.48 (s, 1P)。

实施例 260：化合物 260 的制备





化合物 260-2 的制备

称化合物 **1-8** (700 mg, 1.64 mmol) 和化合物 **260-1** (628.9 mg, 2.46 mmol) 溶于甲苯 (10 mL) 中, 加入氧基亚甲基三正丁基膦 (792.6 mg, 3.28 mmol)。氮气置换三次。反应液于 100°C 搅拌 16 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液旋干, 所得残余物用硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 10%) 得 1 g 标题化合物 **260-2**。LC-MS (ESI): m/z 563.2 $[M-100+H]^+$ 。

化合物 260-3 的制备

称化合物 **260-2** (1 g, 1.51 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 滴加三氟乙酸 (859 mg, 7.53 mmol)。反应液室温搅拌 12 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液倒入饱和碳酸钠溶液中 (30 mL), 用二氯甲烷萃取三次 (30 mL) 三次, 合并有机相, 用盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液旋干, 得 800 mg 标题化合物 **260-3** 粗品。未经纯化, 直接用于下一步。LC-MS (ESI): m/z 563.2 $[M+H]^+$ 。

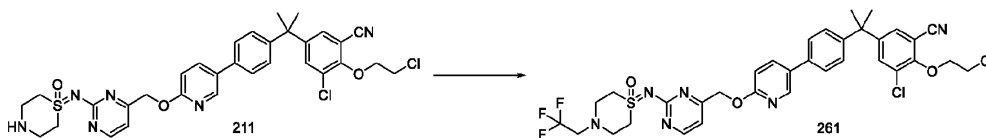
化合物 260-4 的制备

称化合物 **260-3** (1 g, 1.77 mmol) 和化合物 4-氯-2-(甲磺酰基)嘧啶 (410.2 mg, 2.13 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入 DIPEA (458.7 mg, 3.55 mmol, 619 μ L)。反应液 0°C 下搅拌 2 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液旋干, 所得残余物经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 75%) 得 450 mg 标题化合物 **260-4**。LC-MS (ESI): m/z 719.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 260 的制备

称化合物 **260-4** (100 mg, 138.94 μ mol) 和二甲基氧化膦 (54.2 mg, 694.72 μ mol) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 加入碳酸铯 (135.8 mg, 416.83 μ mol)。反应液 90°C 微波加热 4 小时。LCMS 显示有产物生成。反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 40%-60% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 28.65 mg 标题化合物 **260**。LC-MS (ESI): m/z 717.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.6 Hz, 4H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.45 (dd, J = 6.0, 3.1 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 3H), 1.68 (s, 6H), 1.64 (d, J = 13.5 Hz, 6H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.21 - 1.09 (m, 2H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 33.30 (s, 1P)。

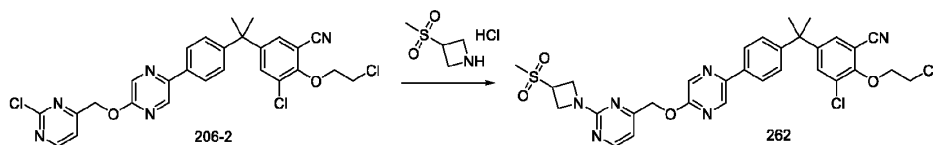
实施例 261: 化合物 261 的制备



化合物 261 的制备

称化合物 **211** (30 mg, 0.05 mmol) 和 DIPEA (29.8 mg, 0.23 mmol) 于 DMF (2 mL) 中, 搅拌 5 分钟后加入 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯 (21.4 mg, 0.09 mmol), 加毕室温反应 5 小时。LCMS 跟踪反应至完全后反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 5 mg 标题化合物 **261**。LC-MS (ESI): m/z 733.6 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 3.37 - 3.24 (m, 4H), 3.16 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 1.70 (s, 6H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -69.72 (s, 3H)。

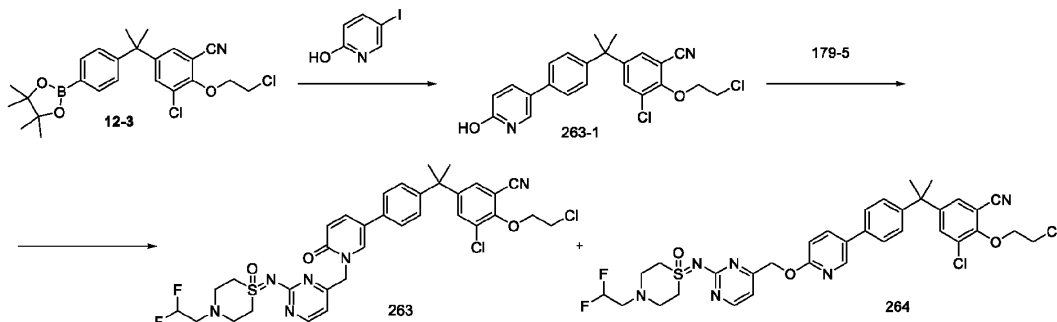
实施例 262：化合物 262 的制备



化合物 262 的制备

将化合物 **206-2** (25 mg, 0.05 mmol) 加入微波管中, 依次加入无水乙醇 (2 mL), 化合物 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐 (11.6 mg, 0.07 mmol), DIPEA (17.5 mg, 0.14 mmol), 用氮气置换三次, 微波 90°C 反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 13 mg 标题化合物 **262**。LC-MS (ESI): m/z 653.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.41–4.35 (m, 1H), 4.31 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.25–4.15 (m, 2H), 3.95 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 263 和 264：化合物 263 和 264 的制备



化合物 263-1 的制备

称化合物 **12-3** (0.5 g, 2.26 mmol)、化合物 2-羟基-5-碘吡啶 (1.04 g, 2.26 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (165.6 mg, 0.23 mmol) 和碳酸钾 (780.6 mg, 5.66 mmol) 于 1, 4-二氧六环 (15 mL) 和水 (5 mL) 的混合溶剂中, 氮气置换三次后, 90°C 反应 4 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取 (20 mL) 两次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0–40%) 纯化得到 80 mg 标题化合物 **263-1**, 产率 8%。LC-MS (ESI): m/z 427.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 263 和 264 的制备

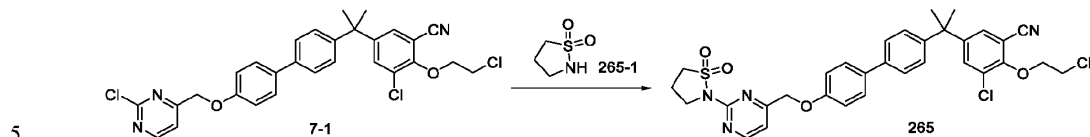
将化合物 **263-1** (80 mg, 0.19 mmol) 加入三口瓶中, 依次加入无水 DCM (5 mL), 化合物 **179-5** (57.4 mg, 0.19 mmol), *N,N,N',N'*-四甲基偶氮二甲酰胺 (64.5 mg, 0.37 mmol), 用氮气置换三次, 在 0°C 下加入三丁基膦 (75.8 mg, 0.37 mmol)。反应在 25°C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (20 mL), 用 DCM (20 mL) 萃取两次, 合并有机相, 干燥、抽滤, 浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 分别得到 25 mg 标题化合物 **263** 和 5 mg 标题化合物 **264**。

化合物 **263**: LC-MS (ESI): m/z 715.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 9.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.08 (tt, $J = 55.7, 4.2$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.59–3.45 (m, 2H), 3.39–3.35 (m, 2H), 3.11–2.83 (m, 6H), 1.67 (s, 6H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -119.55 (s, 2H)。

化合物 **264**: LC-MS (ESI): m/z 715.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.61 (d,

$J = 8.5$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.11 (tt, $J = 55.7, 4.3$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.71 – 3.58 (m, 2H), 3.51 – 3.41 (m, 2H), 3.19 – 3.08 (m, 2H), 3.09 – 2.90 (m, 4H), 1.68 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -119.59 (s, 2F).

实施例 265: 化合物 265 的制备



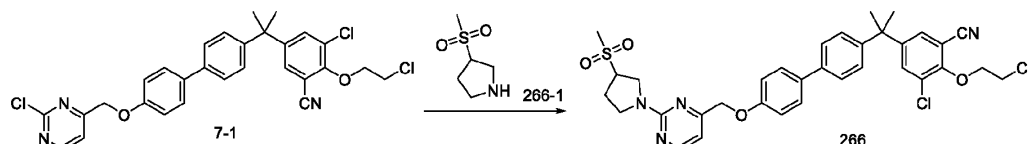
化合物 265 的制备

将化合物 7-1 (150 mg, 0.27 mmol), 化合物 265-1 (65 mg, 0.54 mmol), DIEA (150 mg, 1.17 mmol), Xantphos (5.16 mg, 0.019 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8.16 mg, 9.92 mmol) 和 DMF (3 mL) 加入微波管中。氮气保护下, 120°C 微波反应 2 小时。过滤, 所得粗品经制备液相纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 5%-80% 乙腈在 30 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min), 得 14 mg 标题化合物 265。LC-MS (ESI): m/z 637.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.64 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.97 – 3.91 (m, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.41 – 2.29 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

10

15

实施例 266: 化合物 266 的制备



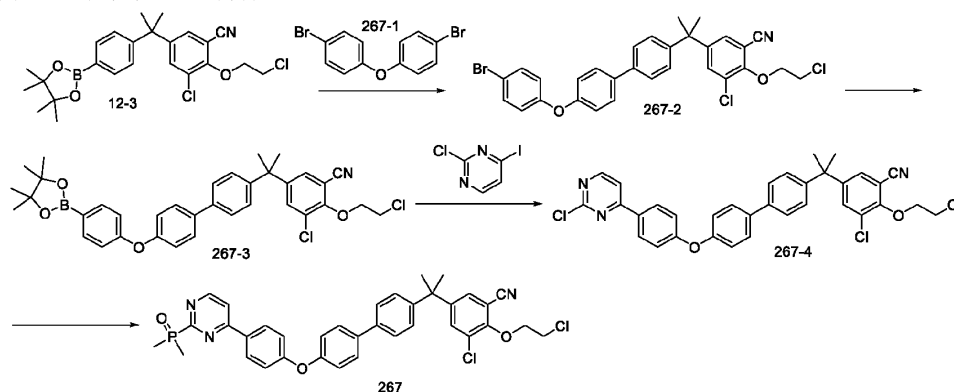
化合物 266 的制备

将化合物 7-1 (130 mg, 0.23 mmol) 溶解于 EtOH (10 mL) 中, DIEA (129 mg, 1 mmol), 266-1 (74.5 mg, 0.50 mmol), 80°C 下反应 1 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水(10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速 30 mL/min) 得到 79.1 mg 标题化合物 266。LC-MS (ESI): m/z 665.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.39 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.15 – 4.03 (m, 1H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 – 3.79 (m, 2H), 3.74 – 3.63 (m, 1H), 3.64 – 3.54 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.46 – 2.32 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

20

25

实施例 267: 化合物 267 的制备



化合物 267-2 的制备

称化合物 **12-3** (3 g, 6.52 mmol) 和化合物 **267-1** (2.14 g, 6.52 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (5 mL) 中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (476.99 mg, 651.89 μmol) 和碳酸钾 (2.25 g, 16.30 mmol)。置换氮气三次后, 反应液 100°C 加热 16 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液旋干后经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 20%) 得 2.3 g 标题化合物 **267-2**。

5 化合物 **267-3** 的制备

称化合物 **267-2** (2.1 g, 3.61 mmol) 和联硼酸频那醇酯 (1.83 g, 7.22 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (30 mL) 中, 加入醋酸钾 (1.06 g, 10.84 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (264.3 mg, 361.24 μmol)。氮气置换三次。反应液 110°C 搅拌 16 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液旋干后经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 10%) 得 800 mg 标题化合物 **267-3**。

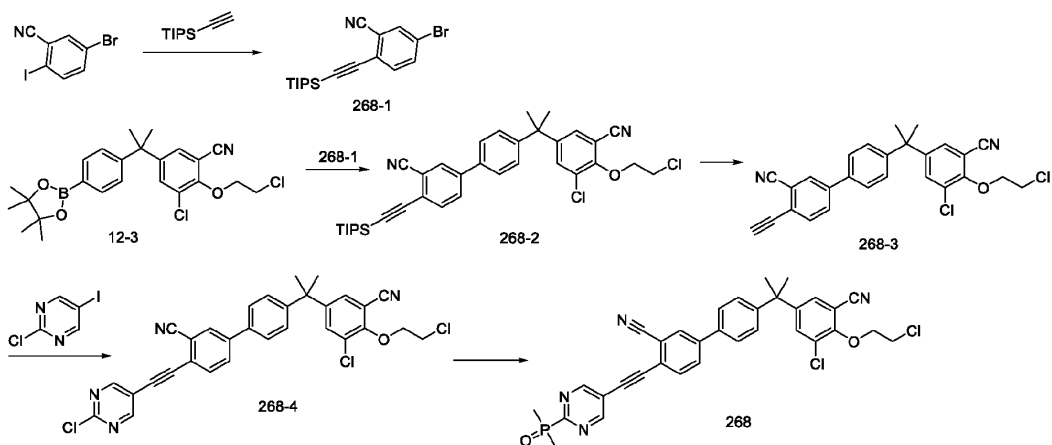
10 化合物 **267-4** 的制备

称化合物 **267-3** (250 mg, 397.84 μmol) 和 2-氯-4-碘-嘧啶 (87 mg, 361.67 μmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (26.5 mg, 36.17 μmol) 和碳酸钾 (125 mg, 904.19 μmol)。置换氮气三次。反应液 100°C 加热 2 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液旋干后经柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 30%) 得 130 mg 标题化合物 **267-4**。LC-MS (ESI): m/z 614.0 [M+H]⁺。

15 化合物 **267** 的制备

将化合物 **267-4** (130 mg, 211.40 μmol) 溶解于 DMF (445 μL) 溶液中, 依次加入 Pd₂(dba)₃ (19.4 mg, 21.14 μmol), Xantphos (24.5 mg, 42.28 μmol), DIPEA (54.6 mg, 422.80 μmol, 73.64 μL), 二甲基氧化膦 (82.50 mg, 1.06 mmol)。反应体系在 100°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体。滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 60.34 mg 标题化合物 **267**。LC-MS (ESI): m/z 656.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.99 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.17 (q, *J* = 5.5, 3.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.43 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.82 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.70 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.33 (s, 1P)。

实施例 268: 化合物 **268** 的制备



化合物 **268-1** 的制备

30 将化合物 5-溴-2-碘苯甲腈 (3 g, 9.74 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL), 向其中加入三异丙基硅基乙炔 (1.78 g, 9.74 mmol), DIEA (6.3 g, 48.72 mmol), 碘化亚铜 (0.371 g, 1.95 mmol), 双(三苯基膦)二氯化钯 (1.13 g, 0.974 mmol)。加毕, 将反应体系在 50°C 下搅拌 1 小时。反应结束后过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~85%) 纯化得到 2.6 g 标题化合物 **268-1**。¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.13 – 1.08 (m, 21H).

化合物 268-2 的制备

将化合物 268-1 (1.57 g, 4.35 mmol), 化合物 12-3 (2 g, 4.35 mmol), 碳酸钠 (1.38 g, 13.04 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (50 mL) 和水 (10 mL) 中, 向其中加入四(三苯基膦)钯 (355 mg, 0.435 mmol)。加
5 毕, 将反应体系在 90°C 下搅拌 12 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 75%) 纯化得到 2.2 g 标题化合物 268-2。¹H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.70
10 (s, 6H), 1.20 – 1.14 (m, 21H).

化合物 268-3 的制备

将化合物 268-2 (2.2 g, 3.57 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 向其中滴加入 TBAF (7.2 mL, 1 mol/L 的 THF 溶液)。加毕, 将反应体系在室温下搅拌 12 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产
15 品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 75%) 纯化得到 1.6 g 标题化合物 268-3。¹H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.86 (dd, J = 1.9, 0.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 1H), 1.70 (s, 6H).

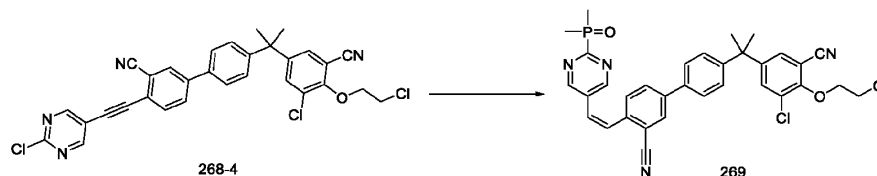
化合物 268-4 的制备

将化合物 268-3 (500 mg, 1.09 mmol), 2-氯-5-碘嘧啶 (314 mg, 1.31 mmol), 双(三苯基膦)二氯化钯 (76 mg, 0.108 mmol), 碘化亚铜 (21 mg, 0.108 mmol), DIPEA (0.703 g, 5.44 mmol) 置于单口瓶中, 加入乙腈 (10 mL), 氮气置换 3 次。将反应体系在 50°C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 加饱和氯化钠溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸
20 钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 85%) 纯化得到 500 mg 标题化合物 268-4。LC-MS (ESI): m/z 571.3 [M+H]⁺.

化合物 268 的制备

将化合物 268-4 (200 mg, 0.349 mmol), 二甲基氧化膦 (82 mg, 1.05 mmol), Pd₂(dba)₃ (32 mg, 0.035 mmol), Xantphos (20 mg, 0.035 mmol), DIPEA (136 mg, 1.05 mmol) 溶于乙醇 (5 mL)。将反应体系于 110°C 下搅拌 0.5 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL)
30 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 22 mg 标题化合物 268。LC-MS (ESI): m/z 613.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.04 (s, 2H), 7.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.70 (s, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 35.39 (s, 1P).

实施例 269: 化合物 269 的制备



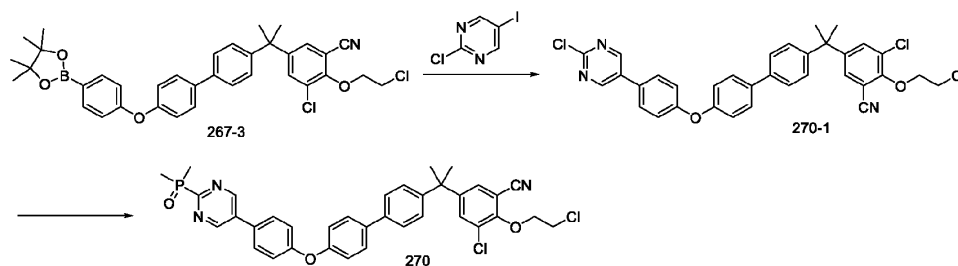
化合物 269 的制备

将化合物 268-4 (200 mg, 0.349 mmol), 二甲基氧化膦 (82 mg, 1.05 mmol), Pd₂(dba)₃ (32 mg, 0.035 mmol), Xantphos (20 mg, 0.035 mmol), DIPEA (136 mg, 1.05 mmol) 溶于乙醇 (5 mL)。将反
40

应体系于 110°C 下搅拌 0.5 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 2.8 mg 标题化合物

5 **269**。LC-MS (ESI): m/z 615.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.67 (s, 2H), 7.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38–7.33 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.86 (d, J = 13.4 Hz, 6H), 1.71 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 35.45 (s, 1P)。

实施例 270: 化合物 270 的制备



化合物 270-1 的制备

将 2-氯-5-碘嘧啶 (92 mg, 0.382 mmol), 化合物 **267-3** (0.2 g, 0.318 mmol), 碳酸钾 (110 mg, 0.756 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL) 中, 向其中加入 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (26 mg, 0.032 mmol)。加毕, 将反应体系在 90°C 下搅拌 12 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次,

15 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~75%) 纯化得到 110 mg 标题化合物 **270-1**。LC-MS (ESI): m/z 614.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 270 的制备

将化合物 **270-1** (90 mg, 0.146 mmol), 二甲基氧化膦 (27 mg, 0.439 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (13 mg, 0.014 mmol), Xantphos (8 mg, 0.014 mmol), DIPEA (94 mg, 0.731 mmol) 溶于乙醇 (5 mL)。将反应体系于 110°C 下搅拌 0.5 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 11 mg 标题化合物

20 **270**。LC-MS (ESI): m/z 656.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.05 (s, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 13.5 Hz, 6H), 1.71 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 34.65 (s, 1P)。

实施例 271: 化合物 271 的制备



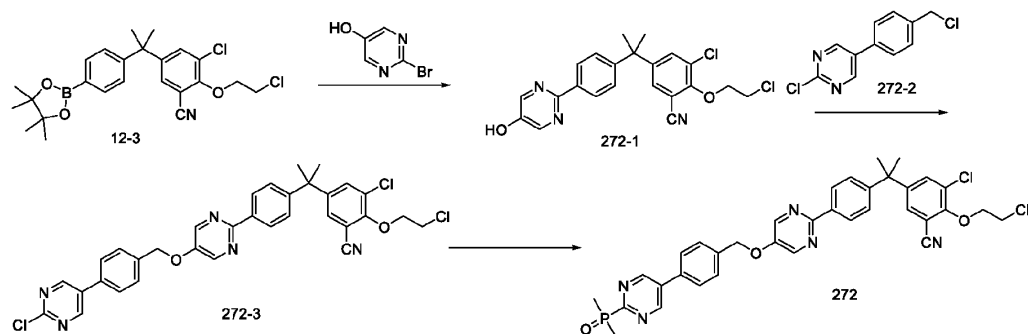
化合物 271 的制备

将化合物 **80-3** (75.7 mg, 111.54 μ mol) 溶于乙腈 (1.5 mL), 加入化合物 2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-2,2-二氧化物盐酸盐 (22.5 mg, 122.70 μ mol) 和 DIPEA (43.3 mg, 334.63 μ mol, 58.3 μ L), 反应混合物于密封管内 90°C 下搅拌过夜。待反应结束后, 冷却至室温, 加入少量乙腈稀释, 送制备色谱纯化 (制备方法: 流动相: A: 10 mM 碳酸氢铵水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: B%: 80%-90% 8 min, 95% 6 min; 流速: 30 mL/min) 得到 2.19 mg 标题化合物 **271**。LC-MS (ESI): m/z

35

506.2 [M-OH]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.54 – 7.47 (m, 5H), 7.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 7.00 – 6.92 (m, 2H), 4.43 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.05 – 3.98 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.88 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.82 – 2.65 (m, 1H), 2.60 – 2.44 (m, 1H), 2.34 – 2.15 (m, 2H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.76 – 1.64 (m, 1H), 1.69 (s, 6H)。

5 实施例 272：化合物 272 的制备



化合物 272-1 的制备

将化合物 12-3 (200 mg, 0.43 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL) 中, 依次加入 2-溴-5-羟基嘧啶 (84 mg, 0.48 mmol), 碳酸钾 (180 mg, 1.30 mmol), 加入水 (1 mL), 氮气置换三次, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (31.8 mg, 0.04 mmol), 反应体系在 110°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 加水 (25 mL), 二氯甲烷 (25 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 55 %) 得到 32 mg 标题化合物 272-1。LC-MS (ESI): *m/z* 428.0 [M+H]⁺。

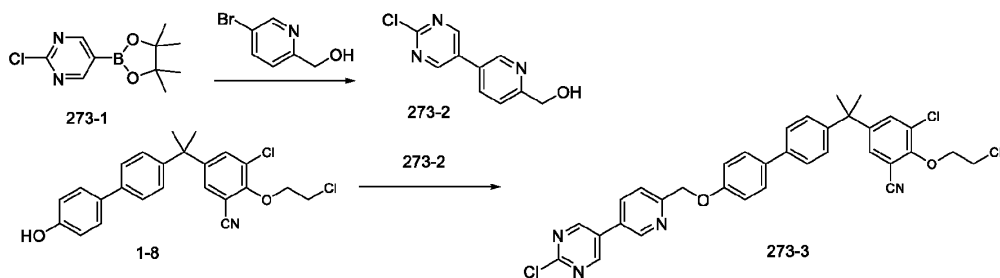
化合物 272-3 的制备

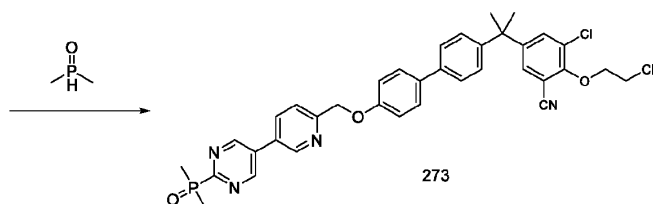
将化合物 272-1 (100 mg, 0.23 mmol), 溶于 DMF (3 mL), 依次加入碳酸铯 (228 mg, 0.70 mmol), 化合物 272-2 (61 mg, 0.26 mmol), 反应体系在 60°C 下搅拌反应 4 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 0 - 50 %) 得到 55 mg 标题化合物 272-3。LC-MS (ESI): *m/z* 630.1 [M+H]⁺。

化合物 272 的制备

将化合物 272-3 (60 mg, 0.01 mmol), 溶于 DMF (2 mL), 依次加入二甲基氧化膦 (15 mg, 0.19 mmol), 加入 DIEA (61 mg, 0.48 mmol), Xantphos (11 mg, 0.02 mmol), 氮气置换三次, 加入 Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0.01 mmol), 反应体系在 120°C 下微波搅拌反应 2 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 25 mg 标题化合物 272。LC-MS (ESI): *m/z* 672.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.10 (s, 2H), 8.64 (s, 2H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.72 – 7.62 (m, 4H), 7.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.93 (d, *J* = 13.5 Hz, 6H), 1.71 (s, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 34.85 (s, 1P)。

实施例 273：化合物 273 的制备





化合物 273-2 的制备

- 将(5-溴吡啶-2-基)甲醇 (752.1 mg, 4.0 mmol), 化合物 **273-1** (1.92 g, 8.0 mmol), 碳酸钠 (847.9 mg, 8.0 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (16 mL) 和水 (4 mL) 中, 向其中加入 Pd(dppf)Cl₂ (292.7 mg, 0.4 mmol)。
- 5 加毕, 将反应体系在 100 °C 下搅拌 6 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL) 萃取 6 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~5%) 纯化得到 285 mg 标题化合物 **273-2**。LC-MS (ESI): m/z 222.2 [M+H]⁺。

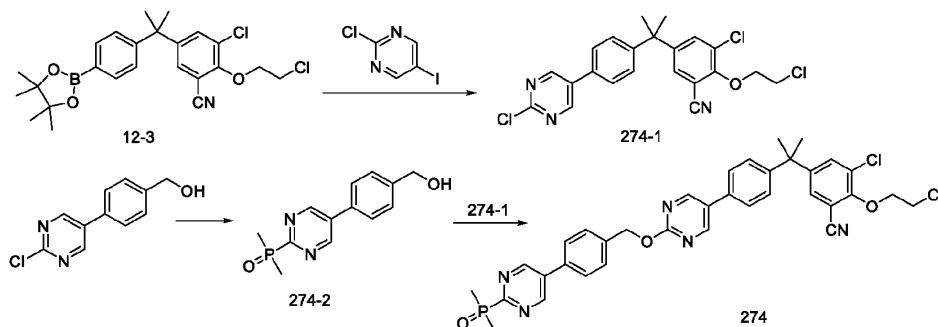
化合物 273-3 的制备

- 将化合物 **273-2** (222 mg, 1.0 mmol), 化合物 **1-8** (284.7 mg, 0.668 mmol), 三苯基膦 (350.3 mg, 1.34 mmol) 溶于乙腈 (50 mL), 在 100 °C 下向其中加 DIAD (269.9 mg, 1.34 mmol)。加毕, 将反应体系在 100 °C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~80%) 纯化得到 380 mg 标题化合物 **273-3**。LC-MS (ESI): m/z 629.2 [M+H]⁺。
- 10

化合物 273 的制备

- 将化合物 **273-3** (315 mg, 0.50 mmol), 二甲基氧化膦 (195 mg, 2.5 mmol), Pd₂(dba)₃ (45.8 mg, 0.05 mmol), Xantphos (57.8 mg, 0.10 mmol), DIPEA (323 mg, 2.5 mmol) 溶于 DMF (5 mL)。将反应体系于微波反应器中 110 °C 下搅拌 2 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 110
- 20 mg 标题化合物 **273**。LC-MS (ESI): m/z 671.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.40 (s, 2H), 9.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.75–7.67 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.81 (d, *J* = 13.6 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。 ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 33.96 (s, 1P)。

实施例 274: 化合物 274 的制备



化合物 274-1 的制备

- 将化合物 **12-3** (200 mg, 0.43 mmol) 溶于二氧六环 (2 mL), 依次加入 2-氯-5-碘嘧啶 (105 mg, 0.43 mmol), 碳酸钾 (120 mg, 0.87 mmol), 加入水 (0.4 mL) 氮气置换三次, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (32 mg, 0.04 mmol), 反应体系在 110 °C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 加水 (25 mL), 乙酸乙酯 (25 mL) 萃取 3
- 30 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100 - 55%) 得到 32 mg 标题化合物 **274-1**。LC-MS (ESI): m/z 446.0 [M+H]⁺。

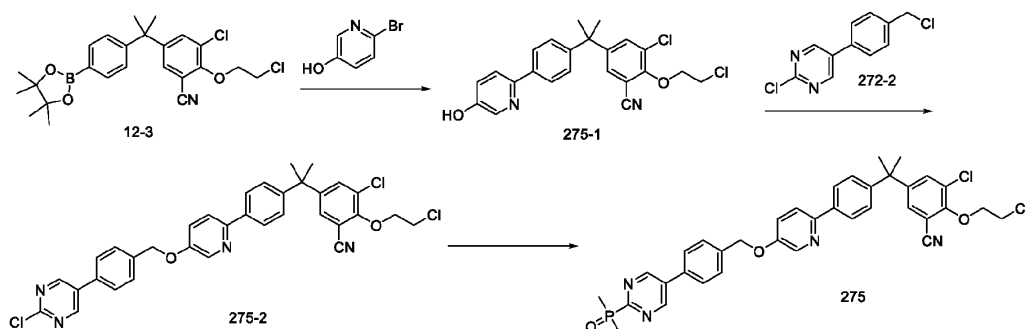
化合物 274-2 的制备

将(4-(2-氯嘧啶-5-基)苯基)甲醇(400 mg, 1.81 mmol)溶于二氧六环(10 mL),依次加入二甲基氧化磷(707 mg, 9.06 mmol), Xantphos(210 mg, 0.36 mmol), DIPEA(702 mg, 5.44 mmol), 氮气置换三次, 加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (166 mg, 0.18 mmol), 反应体系在 130°C 下微波搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水(25 mL), 二氯甲烷(25 mL)萃取 3 次, 水相浓缩得 262 mg 标题化合物 **274-2** 粗产品。LC-MS (ESI): m/z 263.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 274 的制备

将化合物 **274-2**(30 mg, 0.11 mmol), 溶于 THF(3 mL), 降温至 0°C, 加入 NaH(23 mg, 0.57 mmol), 将反应体系于 25°C 下搅拌 0.5 小时, 加入化合物 **274-1**(51 mg, 0.11 mmol), 反应体系在 70°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水(10 mL), 二氯甲烷(20 mL)萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min)得到 25 mg 标题化合物 **274**。LC-MS (ESI): m/z 672.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.33 (s, 2H), 8.96 (s, 2H), 7.91 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.70–7.62 (m, 5H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.42 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 1.80 (d, $J=13.7$ Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 33.81 (s, 1P)。

实施例 275: 化合物 275 的制备



化合物 275-1 的制备

将化合物 **12-3**(500 mg, 1.09 mmol)溶解于二氧六环(10 mL)中,依次加入 2-溴-5-羟基吡啶(189 mg, 1.09 mmol), 碳酸钾(451 mg, 3.26 mmol), 加入水(2 mL), 氮气置换三次, 加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ (76 mg, 0.11 mmol), 反应体系在 110°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 加水(25 mL), 乙酸乙酯(25 mL)萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化(PE/EA=100-55%)得到 68 mg 标题化合物 **275-1**。LC-MS (ESI): m/z 427.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 275-2 的制备

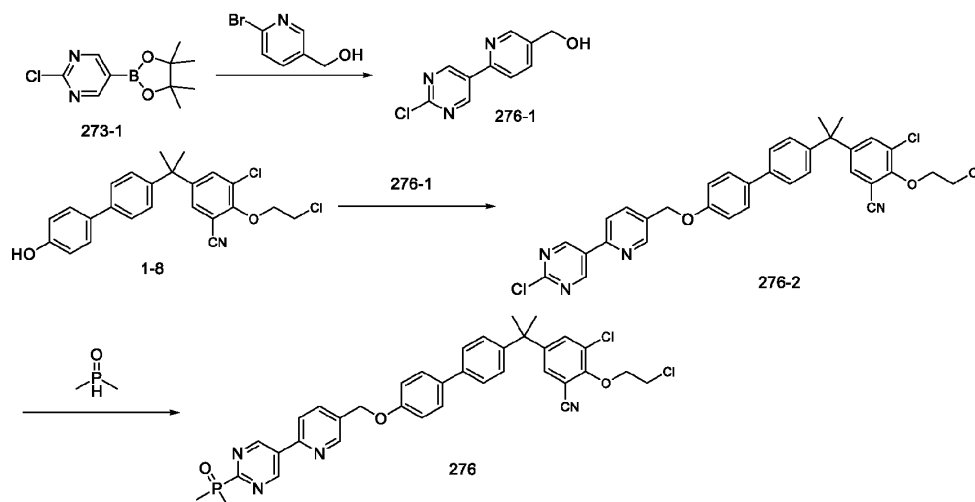
将化合物 **275-1**(100 mg, 0.24 mmol), 溶于 DMF(10 mL), 加入化合物 **272-2**(62 mg, 0.26 mmol), 加入碳酸铯(254 mg, 0.47 mmol)反应体系在 60°C 下搅拌反应 3 小时。反应结束后, 加水(25 mL), 乙酸乙酯(25 mL)萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水(25 mL)洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经析柱纯化(PE/EA=100-45%)得到 60 mg 标题化合物 **275-2**。LC-MS (ESI): m/z 629.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 275 的制备

将化合物 **275-2**(50 mg, 0.08 mmol), 溶于 DMF(2 mL), 依次加入二甲基氧化磷(15 mg, 0.16 mmol), 加入 DIEA(51 mg, 0.40 mmol), Xantphos(9.2 mg, 0.02 mmol), 氮气置换三次, 加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7 mg, 0.01 mmol), 反应体系在 120°C 下微波搅拌反应 2 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 反应液经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min)得到 23 mg 标题化合物 **275**。LC-MS (ESI): m/z 671.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{Chloroform}-d$) δ 9.09 (s, 2H), 8.48 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.74–7.61 (m, 5H), 7.45 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.30–7.26 (m, 3H),

5.26 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.87 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.93 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H), 1.70 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 34.55 (s, 1P)。

实施例 276: 化合物 276 的制备



5 化合物 276-1 的制备

将(6-溴吡啶-3-基)甲醇 (752.1 mg, 4.0 mmol), 化合物 273-1 (1.92 g, 8.0 mmol), 碳酸钠 (847.9 mg, 8.0 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (16 mL) 和水 (4 mL) 中, 向其中加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (292.7 mg, 0.4 mmol)。加毕, 将反应体系在 100 °C 下搅拌 6 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL) 萃取 6 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~5%) 纯化得到 280 mg 标题化合物 276-1。

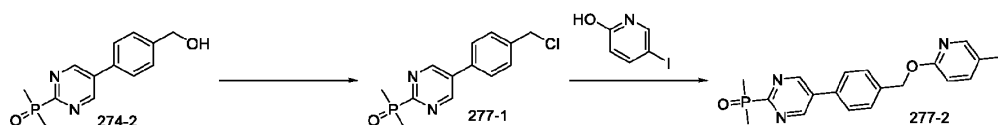
化合物 276-2 的制备

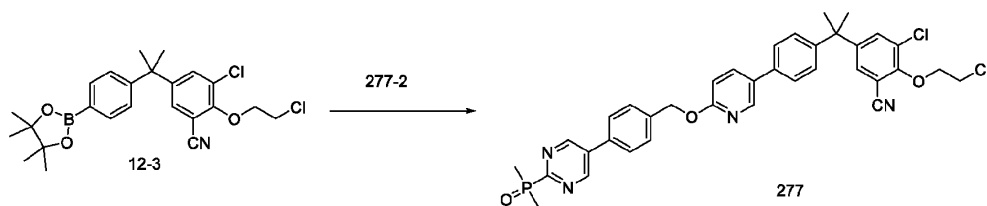
将化合物 276-1 (222 mg, 1.0 mmol), 化合物 1-8 (284.7 mg, 0.668 mmol), 三苯基膦 (350.3 mg, 1.34 mmol) 溶于乙腈 (50 mL), 在 100 °C 下向其中加 DIAD (269.9 mg, 1.34 mmol)。加毕, 将反应体系在 100 °C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~80%) 纯化得到 370 mg 标题化合物 276-2。LC-MS (ESI): m/z 629.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 276 的制备

将化合物 276-2 (350 mg, 0.56 mmol), 二甲基氧化膦 (216.8 mg, 2.78 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50.9 mg, 0.06 mmol), Xantphos (64.2 mg, 0.11 mmol), DIPEA (359 mg, 2.78 mmol) 溶于 DMF (5 mL)。将反应体系于微波反应器中 110 °C 下搅拌 2 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%~65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 105 mg 标题化合物 276。LC-MS (ESI): m/z 671.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.61 (s, 2H), 8.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.81 (d, $J = 13.7$ Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 34.07 (s, 1P)。

实施例 277: 化合物 277 的制备





化合物 277-1 的制备

将化合物 **274-2** (300 mg, 1.36 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 降温至 0°C, 滴加氯化亚砷 (485 mg, 4.08 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 反应液浓缩得 239 mg 标题化合物 **277-1** 粗产品。LC-MS (ESI): m/z 281.2 $[M+H]^+$ 。

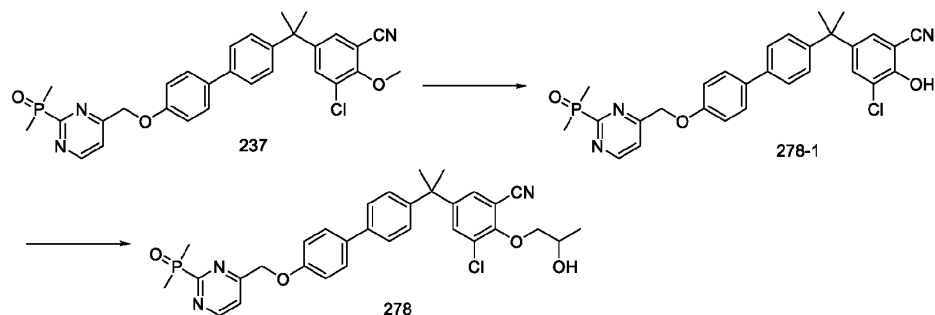
化合物 277-2 的制备

将化合物 **277-1** (700 mg, 2.49 mmol) 溶于 DMF (10 mL), 依次加入碳酸钾 (1.03 g, 7.48 mmol), 碳酸银 (688 mg, 2.49 mmol), 将 2-羟基-5-碘吡啶 (551 mg, 2.49 mmol), 反应体系在 90°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水 (25 mL), 乙酸乙酯 (25 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (PE/EA=100-45%) 得到 80 mg 化合物 **277-2**。LC-MS (ESI): m/z 465.8 $[M+H]^+$ 。

化合物 277 的制备

将化合物 **277-2** (35 mg, 0.08 mmol) 溶于二氧六环 (2 mL), 依次加入化合物 **12-3** (35 mg, 0.08 mmol), 碳酸钾 (31 mg, 0.23 mmol), 氮气置换三次, 加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (6 mg, 0.07 mmol), 反应体系在 110°C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 25 mg 化合物 **277**。LC-MS (ESI): m/z 671.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.08 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.88 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.71–7.60 (m, 4H), 7.52–7.45 (m, 3H), 7.36 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.43 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.92 (d, $J=13.3$ Hz, 6H), 1.70 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 34.67 (s, 1P)。

实施例 278: 化合物 278 的制备



化合物 278-1 的制备

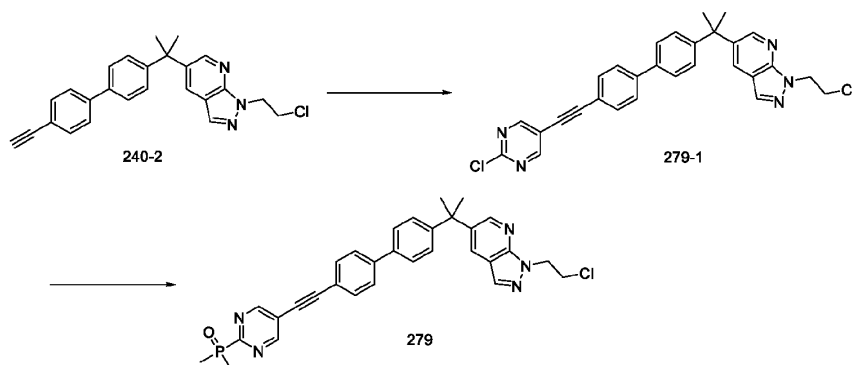
将化合物 **237** (2 g, 3.66 mmol) 溶于 DMF (30 mL), 向其中加入氯化锂 (1.55 g, 36.63 mmol)。加毕, 将反应体系在 130°C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 加水 (100 mL), 二氯甲烷 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (DCM/MeOH=100%~90%) 纯化得到 1.2 g 标题化合物 **278-1**。LC-MS (ESI): m/z 532.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 278 的制备

将化合物 **278-1** (50 mg, 0.09 mmol), 1-溴-2-丙醇 (39 mg, 0.28 mmol), 碳酸钾 (39 mg, 0.28 mmol) 溶于 DMF (5 mL)。将反应体系于 80°C 下搅拌 36 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、

抽滤、滤液浓缩得粗产品，经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 40%-60%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 33.5 mg 标题化合物 **278**。LC-MS (ESI): m/z 590.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.87 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 3H), 7.38 – 7.35 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.07 – 7.00 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.29 – 4.20 (m, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 1H), 3.82 (dd, $J = 29.6$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 1.91 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 1.69 (d, $J = 1.3$ Hz, 6H), 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 35.22 (s, 1P)。

实施例 279: 化合物 279 的制备



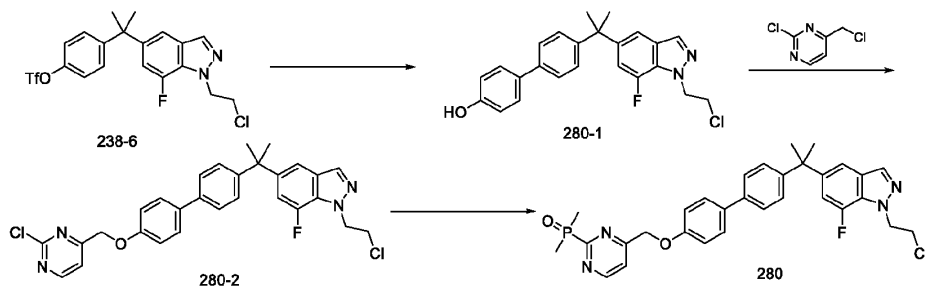
10 化合物 279-1 的制备

将化合物 **240-2** (400 mg, 1.0 mmol), 2-氯-5-碘嘧啶 (245 mg, 1.11 mmol), 三乙胺 (205 mg, 2.02 mmol), 碘化亚铜 (10 mg, 51.2 μ mol), 双(三苯基膦)二氯化钯 (35 mg, 50 μ mol) 溶解于乙腈 (5 mL) 中。氮气置换三次后加入, 反应在 25°C 条件下搅拌反应 3 小时。反应结束后, 加水 (15 mL), 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 35%) 得到 295 mg 标题化合物 **279-1**。

化合物 279 的制备

将化合物 **279-1** (182 mg, 355 μ mol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 依次加入二甲基氧化膦 (138 mg, 1.77 mmol)、三乙胺 (90 mg, 887 μ mol)、 $Pd_2(dba)_3$ (46 mg, 0.05 mmol) 和 Xantphos (30 mg, 0.05 mmol)。用氮气替换三次, 反应体系在 120°C 下微波搅拌反应 2 小时。反应结束后, 将反应体系过滤, 滤液加水 (20 mL), 用二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 42 mg 标题化合物 **279**。LC-MS (ESI): m/z 554.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (s, 2H), 8.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.75 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.79 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 1.79 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 34.39 (s, 1P)。

实施例 280: 化合物 280 的制备



化合物 280-1 的制备

将化合物 **238-6** (1 g, 2.15 mmol), 对羟基苯硼酸 (356 mg, 2.58 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 依次加入碳酸铯 (1.5 g, 4.46 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (136 mg, 186.5 μ mol)。氮气置换 3 次后, 于 105°C 下搅拌 3 小时, 反应结束后, 冷却至室温, 过滤, 向滤液中加入饱和氯化钠 (20 mL) 水溶液, 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 通过硅胶层析柱分离纯化 (EA/PE = 0 - 40%), 得到 580 mg 标题化合物 **280-1**。LC-MS (ESI): 409.2 [M+H]⁺。

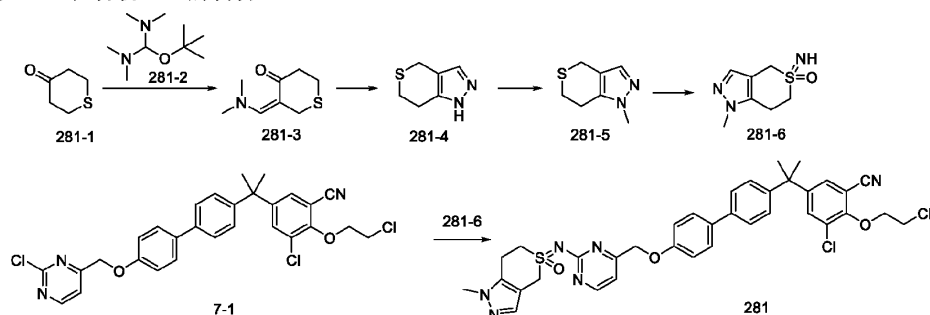
化合物 **280-2** 的制备

将化合物 **280-1** (580 mg, 1.42 mmol), 2-氯-4-(氯甲基)嘧啶 (231 mg, 1.42 mmol), 碳酸铯 (916 mg, 2.82 mmol) 溶解于乙腈 (5 mL) 中。氮气置换三次后, 反应在 50°C 条件下搅拌反应 3 小时。反应结束后, 加水 (15 mL), 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 25%) 得到 365 mg 标题化合物 **280-2**。

化合物 **280** 的制备

将化合物 **280-2** (100 mg, 1.87 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 依次加入二甲基氧化膦 (291 mg, 3.74 mmol)、三乙胺 (379 mg, 3.74 μ mol)、Pd₂(dba)₃ (85 mg, 93 μ mol) 和 Xantphos (54 mg, 93 μ mol), 氮气替换三次, 反应体系在 120°C 下微波搅拌反应 2 小时。反应结束后, 反应体系过滤后用二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 42 mg 标题化合物 **280**。LC-MS (ESI): *m/z* 577.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (dd, *J* = 14.1, 1.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.76 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.06 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.72 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.07 (s, 1P)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -132.64 (1F)。

实施例 **281**: 化合物 **281** 的制备



化合物 **281-3** 的制备

将化合物 **281-1** (5 g, 43.04 mmol) 溶于甲苯 (50 mL), 向其中加入化合物 **281-2** (8.3 g, 47.34 mmol)。加毕, 将反应体系在 25°C 下搅拌 16 小时。反应结束后, 直接将反应液浓缩得 7 g 标题化合物 **281-3** 粗产品。未经纯化, 直接用于下一步反应。

化合物 **281-4** 的制备

将化合物 **281-3** (7 g, 粗品) 溶于乙醇 (60 mL), 向其中加入水合肼 (7.02 g, 175.17 mmol)。加毕, 将反应体系在 90°C 下搅拌 16 小时。反应结束后, 直接将反应液浓缩得 7 g 标题化合物 **281-4** 粗产品。未经纯化, 直接用于下一步反应。

化合物 **281-5** 的制备

将化合物 **281-4** (4 g, 28.53 mmol), 溶于四氢呋喃 (50 mL), 在 0°C 下, 向其中加入 NaH (1.03 g, 42.80 mmol)。加毕, 将反应体系在 0°C 下搅拌 1 小时。然后向其中加入碘甲烷 (4.05 g, 28.53 mmol), 加毕, 将反应体系在 25°C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 加饱和氯化铵 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃

取3次,合并有机相,饱和食盐水(50 mL)洗涤2次,无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品,经硅胶层析柱纯化(PE/EA=100%~50%)纯化得到1.8 g 标题化合物 **281-5**。LC-MS (ESI): m/z 155.0 $[M+H]^+$ 。

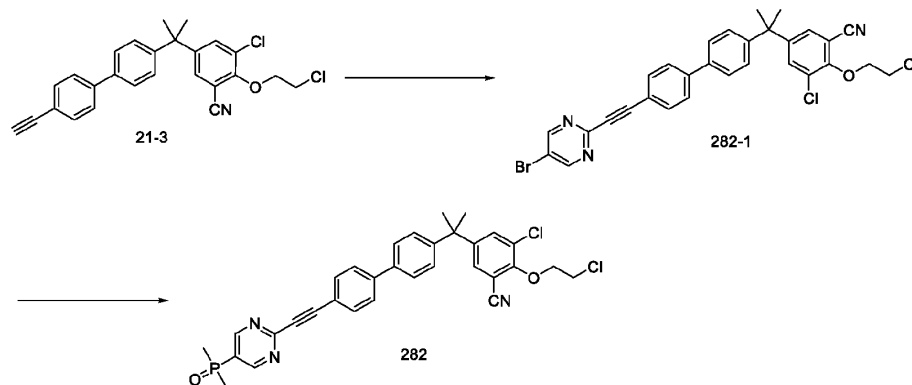
化合物 281-6 的制备

将化合物 **281-5** (1 g, 6.49 mmol), 氨基甲酸铵 (1.52 g, 19.47 mmol), 溶于甲醇 (50 mL), 向其中加入碘苯二乙酸 (6.27 g, 19.47 mmol)。加毕,将反应体系在 25°C 下搅拌 1 小时。反应结束后,加饱和氯化钠 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次,合并有机相,饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次,无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品,经硅胶层析柱纯化 (DCM/MeOH=100%~90%) 纯化得到 1.6 g 标题化合物 **281-6**。LC-MS (ESI): m/z 185.9 $[M+H]^+$ 。

化合物 281 的制备

将化合物 **7-1** (100 mg, 0.18 mmol), 化合物 **281-6** (100 mg, 0.54 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (33 mg, 0.04 mmol), Xantphos (52 mg, 0.09 mmol), DIPEA (24 mg, 0.31 mmol) 溶于 DMF (50 mL)。加毕,将反应体系在 120°C 下搅拌 16 小时。反应结束后,滤除不溶性固体,滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次,合并有机相,饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次,无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品,经制备分离纯化(制备方法:流动相:A:0.1%甲酸水溶液;B:乙腈;色谱柱:Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm;柱温:25°C;梯度:45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱;流速:30 mL/min) 得到 21.3 mg 标题化合物 **281**。LC-MS (ESI): m/z 701.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.48 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.13 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 5.07 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.38 (dt, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 3.30–3.22 (m, 1H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 282: 化合物 282 的制备



化合物 282-1 的制备

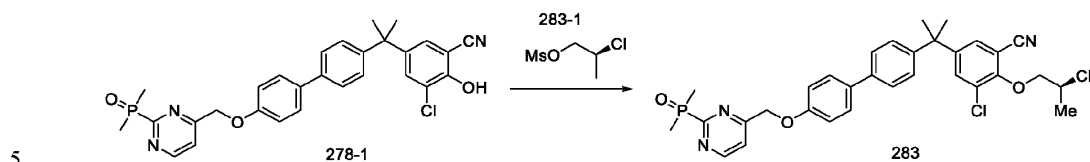
将化合物 **21-3** (400 mg, 0.92 mmol), 2-碘-5-溴嘧啶 (314 mg, 1.1 mmol), 三乙胺 (205 mg, 2.02 mmol), 碘化亚铜 (10 mg, 51.2 μ mol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (35 mg, 50 μ mol) 溶解于乙腈 (5 mL) 中。氮气置换三次,反应在 25°C 条件下搅拌反应 3 小时。反应结束后,加水 (15 mL), 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次,合并有机相,饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次,无水硫酸钠干燥、抽滤,滤液浓缩得粗产品,经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0–35%) 得到 210 mg 标题化合物 **282-1**。

化合物 282 的制备

将化合物 **282-1** (210 mg, 355 μ mol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中,依次加入二甲基氧化膦 (138 mg, 1.77 mmol)、三乙胺 (90 mg, 887 μ mol)、 $Pd_2(dba)_3$ (46 mg, 0.05 mmol) 和 Xantphos (30 mg, 0.05 mmol), 氮气置换三次,反应体系在 100°C 下微波搅拌反应 2 小时。反应结束后,冷却至室温,过滤,加水 (20 mL), 用二氯甲烷 (20 mL) 萃取三次,合并有机相,干燥浓缩得粗产品,经制备分离纯化(制备方法:流动相:A:0.1%甲酸水溶液;B:乙腈;色谱柱:Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm;柱温:25°C;梯度:45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱;流速:30 mL/min) 得到 62 mg 标题化合物 **282**。LC-MS

(ESI): m/z 588.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.84 – 7.75 (m, 4H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 13.9 Hz, 6H), 1.70 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 30.90 (s, 1P).

实施例 283: 化合物 283 的制备



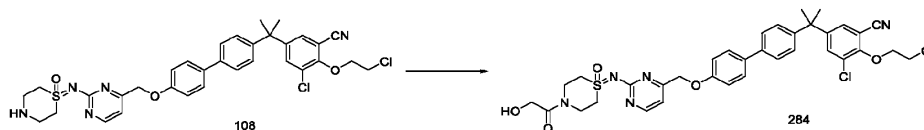
化合物 283 的制备

将化合物 278-1 (50 mg, 0.09 mmol), 化合物 283-1 (33 mg, 0.18 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 向其加入碳酸钾 (37 mg, 2.7 mmol)。加毕, 将反应体系在 80°C 下搅拌 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 9.58 mg 标题化合物 283。LC-MS (ESI): m/z 608.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.90 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.42 – 4.34 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 9.5, 6.8 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 13.5 Hz, 6H), 1.71 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.69 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 35.59 (s, 1P).

10

15

实施例 284: 化合物 284 的制备



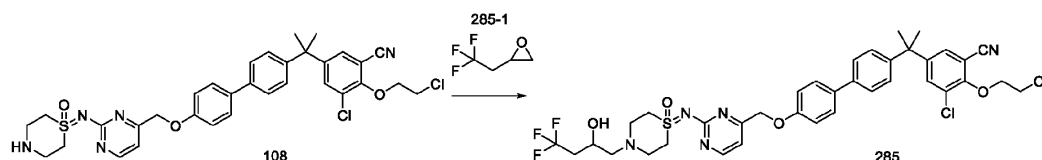
化合物 284 的制备

将化合物 108 (133 mg, 0.204 mmol), HATU (155 mg, 0.409 mmol), N,N -二异丙基乙胺 (53 mg, 0.409 mmol) 和二氯甲烷 (2 mL) 加入三口瓶中, 反应在 25°C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 向反应体系加入饱和氯化钠溶液 (10 mL), 用 DCM (10 mL) 萃取三次, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 15%-45% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 21 mg 标题化合物 284。LC-MS (ESI): m/z 708.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.81 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.93 – 3.84 (m, 1H), 3.83 – 3.58 (m, 5H), 3.54 – 3.42 (m, 1H), 1.68 (s, 6H).

20

25

实施例 285: 化合物 285 的制备



化合物 285 的制备

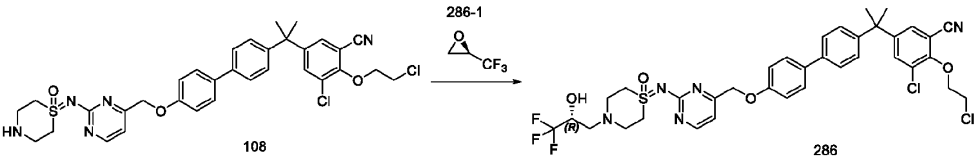
将化合物 108 (120 mg, 0.185 mmol), 化合物 285-1 (117 mg, 0.925 mmol), 碳酸铯 (120 mg, 0.37 mmol) 和甲醇 (2 mL) 加入三口瓶中, 反应在 25°C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 向反应体系加入饱和氯化钠水溶液 (10 mL), 用 DCM (10 mL) 萃取三次, 合并有机相, 干燥、抽滤, 浓缩得粗产品, 经制备分

30

35

离纯化（制备方法：流动相：A：0.1%甲酸水溶液；B：乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温：25℃；梯度：15%-45%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得到 19 mg 标题化合物 **285**。LC-MS (ESI): m/z 776.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.46 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.85 – 3.74 (m, 2H), 3.73 – 3.49 (m, 2H), 3.43 – 3.26 (m, 2H), 3.26 – 3.05 (m, 2H), 2.79 – 2.66 (m, 1H), 2.62 – 2.48 (m, 1H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 1.69 (s, 6H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -63.31 (3F)。

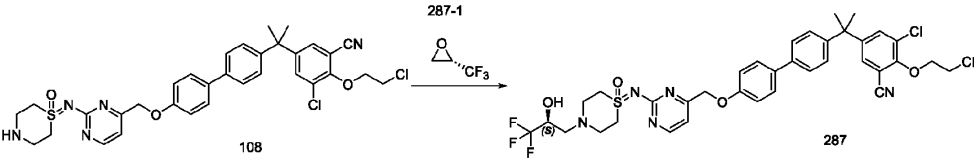
实施例 286：化合物 286 的制备



化合物 286 的制备

将化合物 **108** (110 mg, 0.169 mmol) 溶解于 DMF (8 mL) 中，碳酸铯 (130 mg, 0.4 mmol)，化合物 **286-1** (224 mg, 2.0 mmol)，50℃下反应 1 小时。LCMS 跟踪反应至完全后，将反应液过滤，滤液粗品经制备分离纯化（制备方法：色谱柱：Welch Xtimate C18 250x21.2 mm；柱温：25℃；流动相：水(10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈；流动相：45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速 30 mL/min）得到 18.1 mg 标题化合物 **286**。LC-MS (ESI): m/z 762.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 – 8.41 (m, 1H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.35 – 4.23 (m, 1H), 4.19 – 4.09 (m, 1H), 3.95 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 3.72 – 3.63 (m, 2H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 3.52 – 3.42 (m, 2H), 3.14 – 3.07 (m, 1H), 3.04 – 2.97 (m, 1H), 2.85 – 2.75 (m, 1H), 2.72 – 2.62 (m, 1H), 1.68 (s, 6H)。

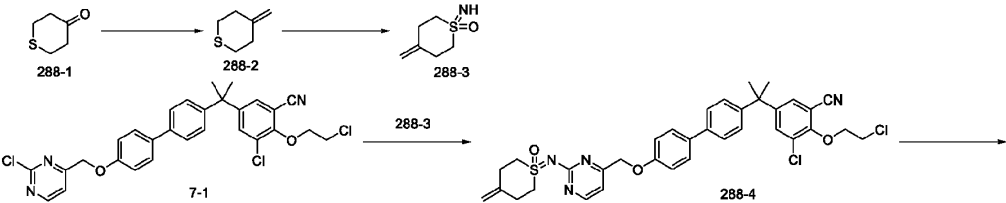
实施例 287：化合物 287 的制备

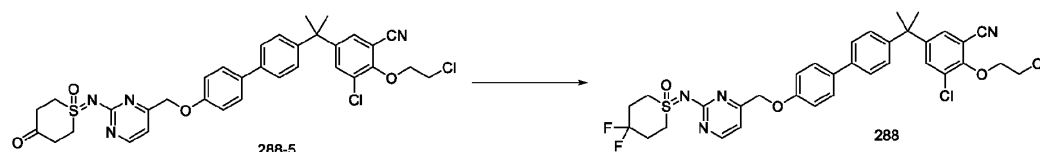


化合物 287 的制备

将化合物 **108** (110 mg, 0.169 mmol) 溶解于 DMF (8 mL) 中，碳酸铯 (130 mg, 0.4 mmol)，**287-1** (224 mg, 2.0 mmol)，50℃下反应 1 小时。LCMS 跟踪反应至完全后反应液过滤，滤液粗品经制备分离纯化（制备方法：色谱柱：Welch Xtimate C18 250x21.2 mm；柱温：25℃；流动相：水(10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈；流动相：45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速 30 mL/min）得到 15 mg 标题化合物 **287**。LC-MS (ESI): m/z 762.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.35 – 4.22 (m, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.79 – 3.73 (m, 1H), 3.70 – 3.64 (m, 1H), 3.61 – 3.55 (m, 1H), 3.18 – 3.15 (m, 3H), 2.22 – 2.11 (m, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 288：化合物 288 的制备





化合物 288-2 的制备

将甲基三苯基溴化磷 (46.1 g, 129.11 mmol) 溶于 THF (150 mL) 溶剂中, 降温至 0°C, 加入叔丁醇钾 (14.5 g, 129.11 mmol), 0°C 搅拌 1 小时, 再加化合物 **288-1** (15 g, 129.11 mmol, 20 mL, THF 溶液), 室温搅拌 1 小时, TLC 显示原料消失。加冰水 (100 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (200 mL) 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得粗品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 90%) 得到 1.2 g 标题化合物 **288-2**。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.70 (s, 2H), 2.68 – 2.65 (m, 4H), 2.48 – 2.45 (m, 4H).

化合物 288-3 的制备

将化合物 **288-2** (1.2 g, 10.51 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 溶剂中, 加入氨基甲酰胺 (820 mg, 10.51 mmol), 碘苯二乙酸 (7.1 g, 22.07 mmol), 室温敞口搅拌 1 小时, TLC 显示原料消失。直接浓缩得到粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (DCM / MeOH = 100% ~ 90%) 得到 700 mg 标题化合物 **288-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.86 (s, 2H), 3.07 – 3.04 (m, 4H), 2.65 – 2.62 (m, 4H).

化合物 288-4 的制备

将化合物 **7-1** (650 mg, 1.14 mmol), 化合物 **288-3** (308 mg, 2.28 mmol), *t*-Bu-XPhos-Pd-G3 (90.6 mg, 0.11 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (6 mL), 加入碳酸铯 (1.1 g, 3.42 mmol), 氩气置换, 体系升温至 100°C 微波反应 1 小时。待反应完全后, 体系降至 0°C。加入饱和氯化钠溶液 (6 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得到粗产物, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 55%) 得到 350 mg 标题化合物 **288-4**。LC-MS (ESI): *m/z* 661.2 [M+H]⁺.

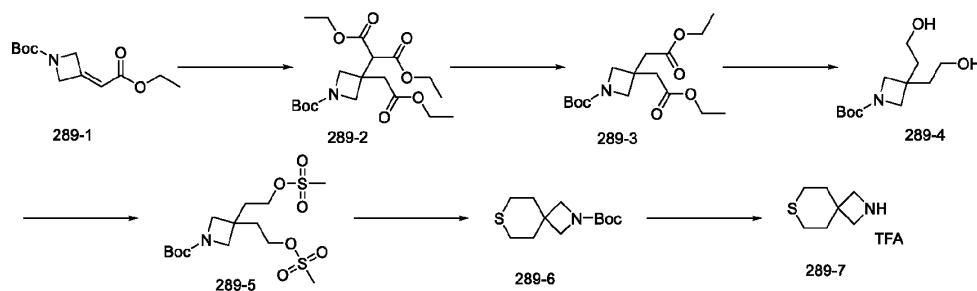
化合物 288-5 的制备

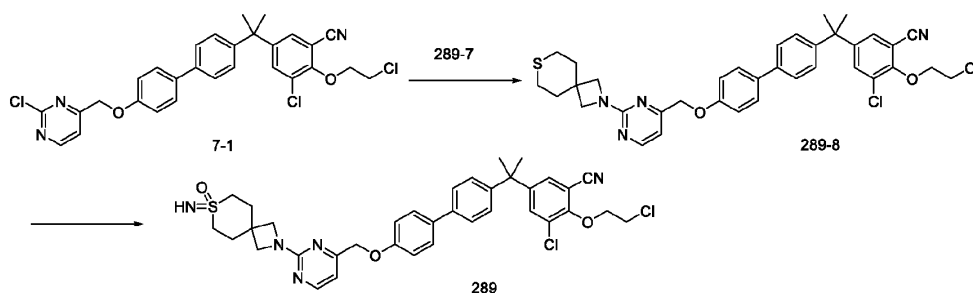
将化合物 **288-4** (200 mg, 0.30 mmol) 溶于 DCM (10 mL) 溶剂中, 降温至 -78°C, 通入臭氧搅拌至反应液变为蓝色, 然后向反应中缓慢滴加二甲硫醚溶液至反应液蓝色消失, 停止反应, 室温搅拌 1 小时。将反应液浓缩, 得到 150 mg 标题产物 **288-5** 粗品, 直接用于下一步。LC-MS (ESI): *m/z* 663.0 [M+H]⁺.

化合物 288 的制备

将化合物 **288-5** (50 mg, 0.075 mmol) 溶于 DCM (3 mL) 溶剂中, 氮气保护下, 降温至 0°C, 加入 DAST (24.2 mg, 0.15 mmol), 0°C 保持搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全, 浓缩有机相, 得到粗产物, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Column: Sunfire C18, 19*250mm, 10 μm; 柱温: 25°C; 梯度: 76%-76% 乙腈在 16 分钟内梯度洗脱; 流速: 20 mL/min) 得到 0.63 mg 标题化合物 **288**。LC-MS (ESI): *m/z* 685.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.47 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.58 – 2.47 (m, 4H), 2.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.05 – 2.00 (m, 2H), 1.71 (s, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Methanol-*d*₄) δ -101.36 (s, 2F).

实施例 289: 化合物 289 的制备





化合物 289-2 的制备

氮气氛围下，将氢化钠（8.3 g，207.25 mmol，60 %Wt）加到干燥 THF（100 mL）溶剂中，降温至 0°C，搅拌 10 分钟，再将丙二酸二乙酯（22.1 mL，145.08 mmol）缓慢滴入反应液中，室温搅拌 30 分钟后，再次降温至 0°C，滴入四丁基溴化铵（5.4 g，16.58 mmol，50 mL，THF 溶液）和化合物 **289-1**（10 g，41.45 mmol），室温搅拌 16 小时，TLC 显示原料反应完全。滴加醋酸（15 mL）淬灭反应，加入乙酸乙酯（400 mL），用饱和氯化钠（600 mL）洗涤，有机相无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩，所得粗产品经硅胶层析柱纯化（PE/EA = 100%~40%）得到 11.6 g 标题化合物 **289-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.24–4.19 (m, 6H), 4.17–4.0 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.84 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 2.87 (s, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.30–1.23 (m, 9H).

化合物 289-3 的制备

将化合物 **289-2**（11.6 g，28.90 mmol）溶于 DMSO（100 mL）溶剂中，加入氯化钠（3.4 g，57.80 mmol），水（1.4 mL），升温 160°C 搅拌 3.5 小时，TLC 显示原料消失。降温至 0°C，加水（200 mL）淬灭，乙酸乙酯（400 mL）萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液（600 mL）洗涤三次，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩得到 10.5 g 标题化合物 **289-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.16–4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.82 (s, 4H), 2.80 (s, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.27–1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

化合物 289-4 的制备

将化合物 **289-3**（9.5 g，28.84 mmol）溶于干燥 THF（100 mL）溶剂中，氩气置换，降温至 0°C，向反应液中缓慢加入氢化铝锂（4.38 g，115.36 mmol），搅拌 2 小时，TLC 检测原料消失。加入冰水（100 mL）淬灭，乙酸乙酯（200 mL）萃取三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩得到粗产物，经硅胶层析柱纯化（DCM / MeOH = 100%~85%）得到 1.3 g 标题化合物 **289-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.75 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H), 3.68 (s, 4H), 1.96 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H), 1.43 (s, 9H).

化合物 289-5 的制备

将化合物 **289-4**（1.2 g，4.89 mmol）溶于 DCM（10 mL）溶剂中，降温至 0°C，依次加入三乙胺（2.5 g，24.45 mmol），甲基磺酰氯（1.23 mL，15.89 mmol），室温搅拌 1 小时。TLC 显示原料消失，有新点产生，反应结束。加冰水（10 mL）淬灭，体系用 DCM（20 mL）萃取三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩得到粗产物，经硅胶层析柱纯化（PE/EA = 100%~40%）得到 850 mg 标题化合物 **289-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.32 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 3.73 (s, 4H), 3.04 (s, 6H), 2.16 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H), 1.44 (s, 9H).

化合物 289-6 的制备

将化合物 **289-5**（200 mg，0.50 mmol）溶于 DMF（3 mL）溶剂中，加入硫化钠（47 mg，0.60 mmol）50°C 搅拌 4 小时。TLC 显示原料消失，有新点产生，反应结束。加冰水（5 mL）淬灭，体系用乙酸乙酯（10 mL）萃取三次，合并有机相，饱和氯化钠溶液（30 mL）洗涤三次，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩得到粗产物，经硅胶层析柱纯化（PE/EA = 100%~75%）得到 40 mg 标题化合物 **289-6**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.56 (s, 4H), 2.57–2.54 (m, 4H), 1.97–1.94 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

化合物 289-7 的制备

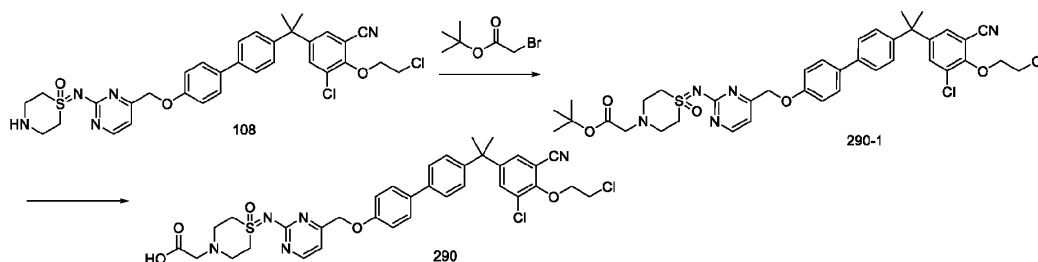
将化合物 **289-6**（40 mg，0.16 mmol）溶于 DCM（2 mL）溶剂中，降温至 0°C，加入三氟乙酸（1 mL），室温搅拌 1 小时。TLC 显示原料消失，有新点产生，反应结束。直接浓缩得到 100 mg 粗品标题化合物，直接用于下一步。

化合物 289-8 的制备

将化合物 **7-1** (100 mg, 0.18 mmol), 化合物 **289-7** (25.8 mg, 0.18 mmol) 溶于乙醇 (3 mL) 溶剂中, 加入三乙胺 (0.25 mL, 1.80 mmol), 升温 100°C 搅拌 2 小时, LCMS 显示反应完全。加冰水 (10 mL) 淬灭, 体系用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗产物, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~0%) 得到 40 mg 标题化合物 **289-8**。LC-MS (ESI): m/z 659.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 289 的制备

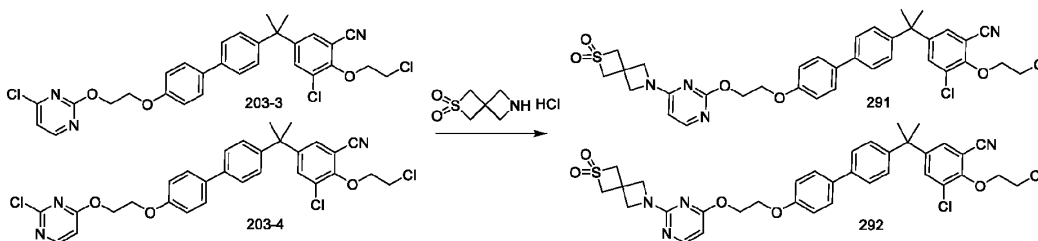
将化合物 **289-8** (35 mg, 0.053 mmol) 溶于甲醇 (1 mL) 溶剂中, 加入碘苯二乙酸 (51.2 mg, 0.16 mmol), 乙酸铵 (16.3 mg, 0.21 mmol) 室温敞口搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全, 浓缩有机相得到粗产物, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Column: Sunfire C18, 19*250mm, 10 μ m; 柱温: 25°C; 梯度: 70%-70% 乙腈在 16 分钟内梯度洗脱; 流速: 20 mL/min) 得到 10.79 mg 标题化合物 **289**。LC-MS (ESI): m/z 690.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.06 – 2.97 (m, 4H), 2.16 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 290: 化合物 290 的制备**化合物 290-1 的制备**

将化合物 **108** (150 mg, 0.23 mmol) 溶解于 DMF (8 mL) 中, 加入碳酸铯 (130 mg, 0.5 mmol), 2-溴乙酸叔丁酯 (97 mg, 0.5 mmol), 50°C 下反应 1 小时。LCMS 跟踪反应至完全, 将反应液过滤, 将滤液倒入水 (50 mL) 中, 加 EA (50 mL) 萃取, 有机相浓缩, 硅胶柱层析纯化, 得到 120 mg 标题化合物 **290-1**, 收率 68.2%。LC-MS (ESI): m/z 764.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 290 的制备

将化合物 **290-1** (120 mg, 0.15 mmol) 溶解于 DCM (8 mL) 中, 加入 TFA (1.14 g, 10 mmol), 20°C 下反应 12 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液浓缩, 粗品经制备分离纯化 (制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate C18 250x21.2 mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水 (10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速 30 mL/min) 得到 11.5 mg 标题化合物 **290**。LC-MS (ESI): m/z 708.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.46 (br.s, 1H), 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.73 – 3.60 (m, 2H), 3.58 – 3.45 (m, 4H), 3.21 – 3.06 (m, 4H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 291 和 292: 化合物 291 和 292 的制备

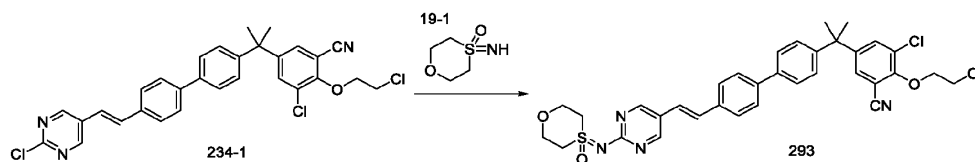
化合物 291 和 292 的制备

将混合化合物 **203-3** 和 **203-4** (120 mg, 0.21 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中, 依次加 2-硫-6-氮杂螺[3.3]庚烷, 2,2-二氧化物盐酸盐 (76 mg, 0.41 mmol), 碳酸铯 (335 mg, 1.03 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在 50°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体。滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 5 mg 标题化合物 **291** 和 25 mg 标题化合物 **292**。

化合物 **291**: LC-MS (ESI): m/z 693.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 12.9, 8.6 Hz, 4H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.13 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.50 (s, 4H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.26 (s, 4H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.68 (s, 6H).

化合物 **292**: LC-MS (ESI): m/z 693.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 4H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.24 (s, 4H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.68 (s, 6H).

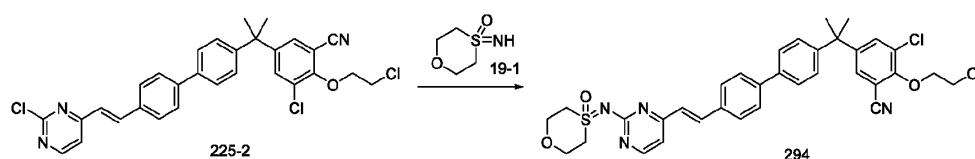
实施例 293: 化合物 293 的制备



化合物 293 的制备

将化合物 **234-1** (50 mg, 0.09 mmol), 化合物 **19-1** (24.6 mg, 0.18 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8.3 mg, 0.009 mmol), Xantphos (10.5 mg, 0.018 mmol), DIPEA (58.9 mg, 0.46 mmol) 溶于 DMF (2 mL)。氮气保护下, 将反应体系微波反应器中 120°C 搅拌 2 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45% - 65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 12 mg 标题化合物 **293**。LC-MS (ESI): m/z 647.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.63 (s, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 6H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.09 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 4H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 1.70 (s, 6H)。

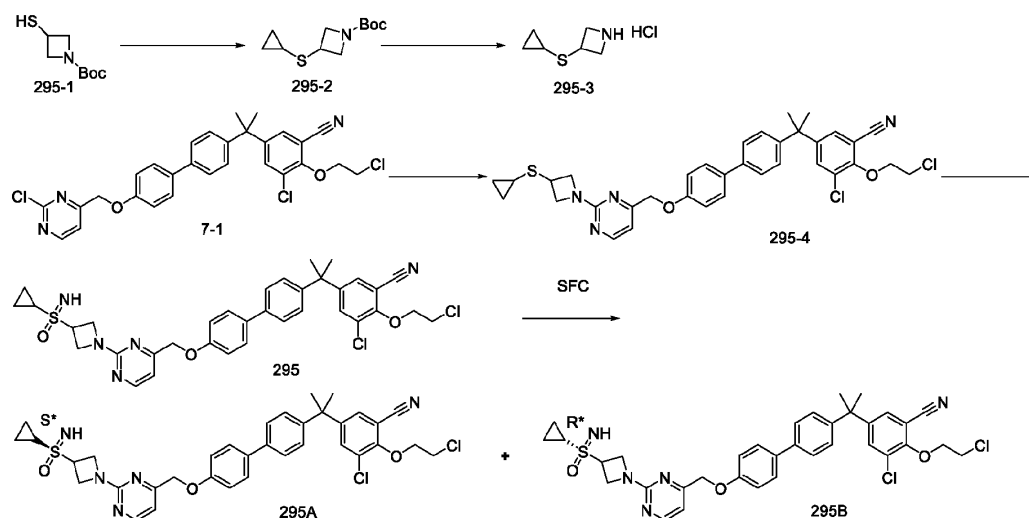
实施例 294: 化合物 294 的制备



化合物 294 的制备

将化合物 **225-2** (50.0 mg, 0.09 mmol), 化合物 **19-1** (24.6 mg, 0.18 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8.3 mg, 0.009 mmol), Xantphos (10.5 mg, 0.018 mmol), DIPEA (58.9 mg, 0.46 mmol) 溶于 DMF (2 mL)。氮气保护下, 将反应体系微波反应器中 120°C 搅拌 2 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45% - 65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 15 mg 化合物 **294**。LC-MS (ESI): m/z 647.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.41 (s, 1H), 7.90 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.04 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.29 - 4.18 (m, 4H), 3.92 - 3.84 (m, 4H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 1.71 (s, 6H)。

实施例 295：化合物 295、295A 和 295B 的制备



化合物 295-2 的制备

将 3-巯基丁啉-1-羧酸叔丁酯 **295-1** (5 g, 26.42 mmol) 加到 DMSO (10 mL) 溶剂中, 再将溴代环丙烷 (6.4 g, 52.84 mmol), 叔丁醇钾 (4.5 g, 39.63 mmol) 加到反应体系中, 氩气扫吹 30 秒后将反应体系密闭, 80°C 搅拌 16 小时, TLC 显示原料消失。加水 (10 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (50 mL), 用饱和氯化钠 (100 mL) 洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残余物经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 20%) 得到 5 g 标题化合物 **295-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.25 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.89 (dd, *J* = 9.1, 5.6 Hz, 2H), 3.76 – 3.61 (m, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.89 – 0.82 (m, 2H), 0.60 – 0.53 (m, 2H)。

化合物 295-3 的制备

将化合物 **295-2** (2 g, 8.73 mmol) 溶于 DCM (10 mL) 溶剂中, 加入氯化氢的 1,4-二氧六环 (5 mL, 4 mol/L), 室温搅拌 2 小时, TLC 显示原料消失。浓缩得到 600 mg 标题化合物 **295-3** 粗品。未经纯化, 直接用于下一步反应。

化合物 295-4 的制备

将化合物 **7-1** (200 mg, 0.36 mmol) 溶于干燥乙醇 (5 mL) 溶剂中, 依次加入三乙胺 (180 mg, 1.80 mmol), 化合物 **295-3** (100 mg, 0.72 mmol), 100°C 搅拌 2 小时, TLC 检测原料消失。加入冰水 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 浓缩, 所得残余物经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 20%) 得到 160 mg 标题化合物 **295-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 5H), 7.38 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.51 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.43 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.15 – 4.11 (m, 2H), 3.95 – 3.84 (m, 3H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.69 (s, 6H), 0.91 – 0.83 (m, 2H), 0.65 – 0.56 (m, 2H)。

化合物 295 的制备

将化合物 **295-4** (160 mg, 0.25 mmol) 溶于甲醇 (3 mL) 溶剂中, 加入碘苯二乙酸 (322 mg, 1.0 mmol), 氨基甲酸铵 (49 mg, 0.63 mmol)。室温敞口搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全, 浓缩有机相, 得到粗产物, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Column: pursuit XRs C18, 19*250 mm, 10 μm; 柱温: 25°C; 梯度: 85%-90% 乙腈在 17 分钟内梯度洗脱; 流速: 20 mL/min) 得到 90.6 mg 标题化合物 **295**。LC-MS (ESI): *m/z* 676.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.34 – 4.23 (m, 5H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.11 – 1.02 (m, 1H), 0.96 – 0.89 (m, 2H), 0.88 – 0.82 (m, 1H)。

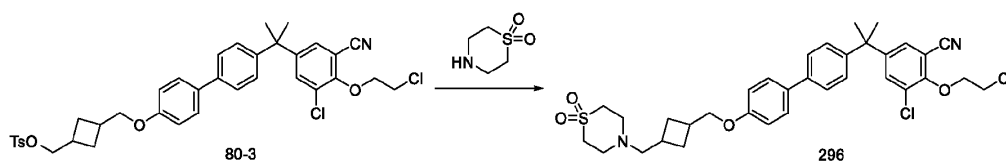
化合物 295A 和 295B 的制备

化合物 295 (72 mg) 用 SFC 制备纯化 (制备条件: 仪器型号: Waters SFC15; 色谱柱型号: ChiralPak OX-H, 250*20 mmI.D., 5 μ m; 流动相: A 为 CO₂; B 为异丙醇 (40%乙腈); 洗脱梯度: B 55%; 流速: 15 mL/min; 柱压: 100bar; 柱温: 40°C; 检测波长: 214 nm; 单针运行时间: 30 min), 得到 25 mg 标题化合物 295A 和 19 mg 标题化合物 295B。

化合物 295A: SFC 分析方法 (仪器型号: Waters SFC15; 色谱柱型号: ChiralPak OX-3, 100*4.6 mmI.D., 3 μ m; 流动相: A 为 CO₂, B 为异丙醇(30%乙腈); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 3 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 40°C; 检测波长: 214 nm; Rt = 7.85 min)。LC-MS (ESI): m/z 676.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.35 – 4.22 (m, 5H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.11 – 1.02 (m, 1H), 0.96 – 0.89 (m, 2H), 0.88 – 0.82 (m, 1H)。

化合物 295B: SFC 分析方法 (仪器型号: Waters SFC15; 色谱柱型号: ChiralPak OX-3, 100*4.6 mmI.D., 3 μ m; 流动相: A 为 CO₂, B 为异丙醇(30%乙腈); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 3 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 40°C; 检测波长: 214 nm; Rt = 9.07 min)。LC-MS (ESI): m/z 676.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.35 – 4.22 (m, 5H), 3.96 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.11 – 1.02 (m, 1H), 0.96 – 0.89 (m, 2H), 0.88 – 0.82 (m, 1H)。

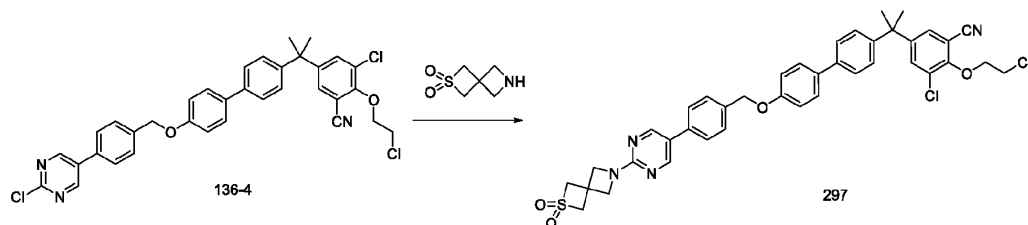
实施例 296: 化合物 296 的制备



化合物 296 的制备

将化合物 80-3 (67.4 mg, 99.31 μ mol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 分别加入硫代吗啉 1,1-二氧化物 (40.3 mg, 148.97 μ mol) 和 DIPEA (64.2 mg, 297.94 μ mol, 87 μ L), 反应混合物于 100 °C 密闭封管内微波反应 1.5 小时。反应完毕后, 加入少量乙腈稀释, 过滤, 经制备色谱纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液, B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250*21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: B%: 40-60% 4 min, 60-80% 8 min, 80-95% 0.1 min, 95%保持 4 min; 流速: 30 mL/min) 得到 1.71 mg 标题化合物 296。LC-MS (ESI): m/z 641.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.56 – 7.46 (m, 5H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.02 – 6.91 (m, 2H), 4.55 – 4.46 (m, 1H), 4.42 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.12 – 3.96 (m, 2H), 3.93 – 3.84 (m, 3H), 3.42 – 2.92 (m, 8H), 2.83 – 2.60 (m, 3H), 2.42 – 2.19 (m, 3H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 297: 化合物 297 的制备

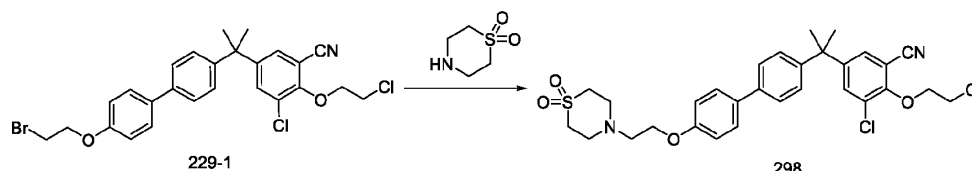


化合物 297 的制备

将化合物 136-4 (50 mg, 0.08 mmol), 2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 2,2-二氧化物 (18 mg, 0.10 mmol), DIEA (52 mg, 0.4 mmol), 溶解于 EtOH (3 mL), 反应体系在 90°C 下微波搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液直接浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250*21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min)

得到 13 mg 标题化合物 **297**。LC-MS (ESI): m/z 739.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 2H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57–7.50 (m, 4H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.52 (s, 4H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.32 (s, 4H), 3.95 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H)。

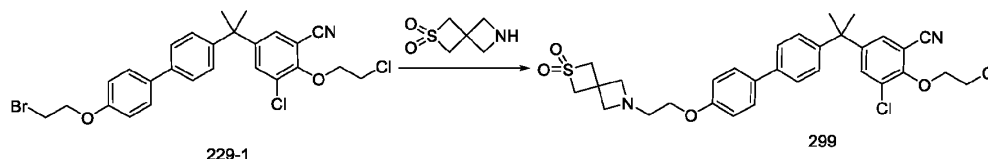
5 实施例 298: 化合物 298 的制备



化合物 298 的制备

将化合物 **229-1** (60 mg, 0.11 mmol), 碳酸钾 (78 mg, 0.56 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL), 向其中加入硫代吗啉-1,1-二氧化物 (46 mg, 0.34 mmol)。加毕, 将反应体系在 80 °C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%–65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 8.7 mg 标题化合物 **298**。LC-MS (ESI): m/z 587.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.12–3.07 (m, 4H), 3.06–3.01 (m, 4H), 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H)。

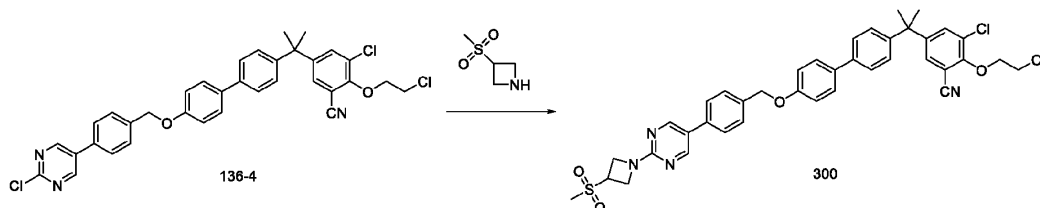
实施例 299: 化合物 299 的制备



化合物 299 的制备

将化合物 **229-1** (60 mg, 0.11 mmol), 碳酸铯 (110 mg, 0.34 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL), 向其中加入 2-硫-6-氮杂螺[3.3]庚烷 2,2-二氧化物 (20 mg, 0.14 mmol)。加毕, 将反应体系在 40 °C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%–65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 13 mg 标题化合物 **299**。LC-MS (ESI): m/z 599.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.42 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.31 (s, 4H), 4.13 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.05 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.69 (s, 6H)。

30 实施例 300: 化合物 300 的制备

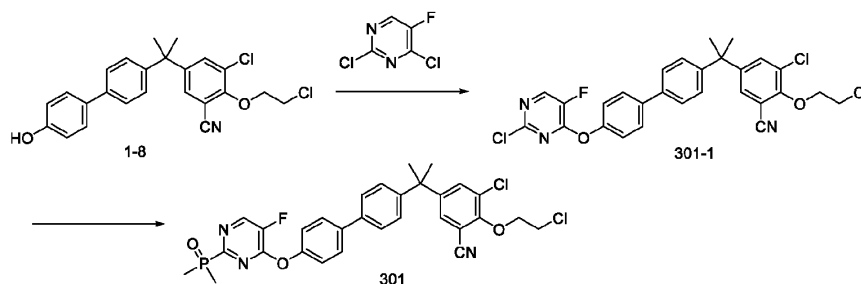


化合物 300 的制备

将化合物 **136-4** (50 mg, 0.08 mmol), 3-(甲磺基)氮杂环丁烷 (18 mg, 0.10 mmol), DIEA (52 mg,

0.4 mmol), 溶解于 EtOH (3 mL), 反应体系在 90°C 下微波搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液直接浓缩得粗产品, 经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45% - 65% 乙腈 在 12 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 17 mg 标题化合物 **300**。LC-MS (ESI): m/z 727.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 2H), 7.73 – 7.66 (m, 3H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 4H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.52 – 4.34 (m, 5H), 4.27 (dd, J = 9.5, 4.6 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 301: 化合物 301 的制备



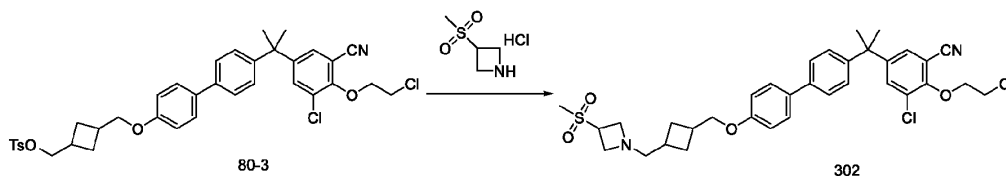
10 化合物 301 的制备

将化合物 **1-8** (70 mg, 0.16 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL), 降温至 0°C, 加入氢化钠 (13 mg, 0.33 mmol), 搅拌 15 分钟, 加入 2,4-二氯-5-氟嘧啶 (30 mg, 0.33 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水 (5 mL), 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% - 45%) 得到 14 mg 标题化合物 **301-1**。LC-MS (ESI): m/z 578.0 $[M+Na]^+$ 。

化合物 301 的制备

将化合物 **301-1** (50 mg, 0.10 mmol) 溶于二氧六环 (2 mL), 依次加入二甲基氧化膦 (8 mg, 0.11 mmol), Xantphos (10 mg, 0.02 mmol), 三乙胺 (45 mg, 0.45 mmol), 氮气置换三次, 加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (61 mg, 0.19 mmol), 反应体系在 90°C 下搅拌反应 12 小时。反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45% - 65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 7 mg 标题化合物 **301**。LC-MS (ESI): m/z 598.2. $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ 7.67 - 7.61 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 4.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 13.2 Hz, 6H), 1.71 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ 35.00 (s, 1P). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ -146.80 (s, 3F)。

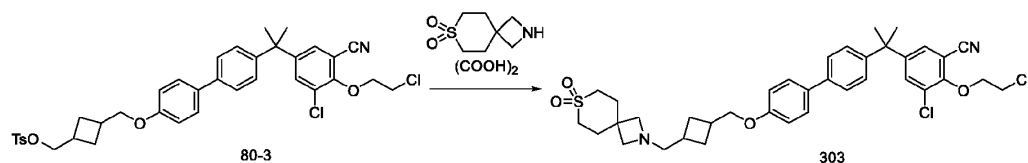
实施例 302: 化合物 302 的制备



化合物 302 的制备

将化合物 **80-3** (78 mg, 114.93 μmol) 加入乙腈 (1 mL) 中, 分别加入 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐 (29.6 mg, 172.40 μmol) 和碳酸钾 (47.7 mg, 344.80 μmol), 反应混合物于密闭封管内 90 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加入乙腈稀释, 过滤后, 经制备色谱纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液, B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 $^{\circ}\text{C}$; 梯度: B%: 30-70% 8 min, 70-95% 4 min; 流速: 30 mL/min) 得到 16 mg 化合物 **302**。LC-MS (ESI): m/z 641.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

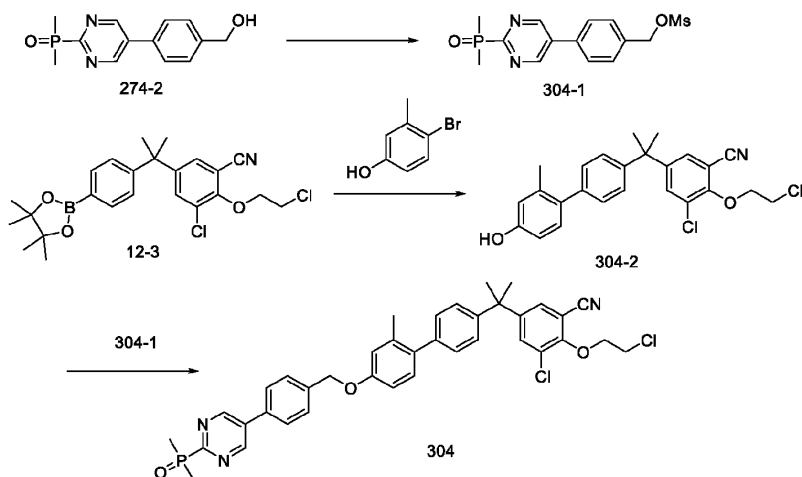
实施例 303: 化合物 303 的制备



化合物 303 的制备

将化合物 **80-3** (73.9 mg, 108.89 μmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 7-硫杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷 7,7-二氧化物一草酸盐 (37.6 mg, 141.56 μmol) 和碳酸钾 (60.2 mg, 435.56 μmol), 反应混合物于密封管内 90 °C 搅拌过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加入乙腈稀释, 过滤, 滤清液经制备纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液, B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: B%: 30-70% 8 min, 70-95% 4 min; 流速: 30 mL/min) 得到 15.8 mg 标题化合物 **303**。LC-MS (ESI): m/z 681.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.52 – 7.46 (m, 5H), 7.37 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 2H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 4.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 3H), 3.74 – 3.51 (m, 5H), 3.01 – 2.94 (m, 5H), 2.77 – 2.72 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.36 – 2.29 (m, 2H), 2.25 – 2.18 (m, 1H), 2.07 – 2.01 (m, 1H), 1.79 – 1.76 (m, 2H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 304: 化合物 304 的制备



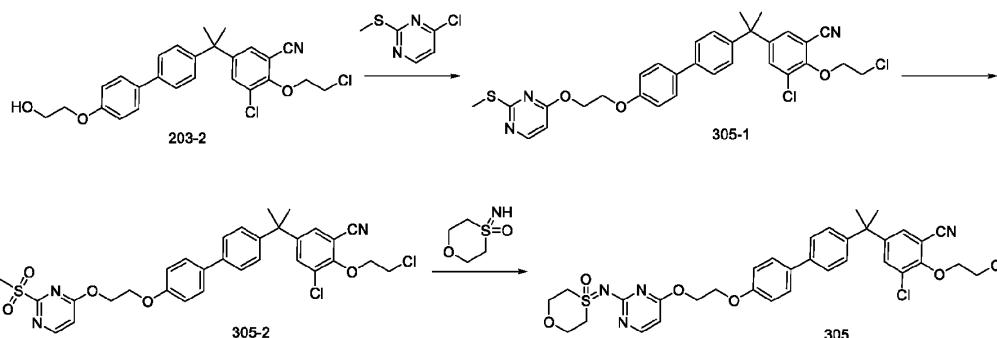
化合物 304-2 的制备

将化合物 **12-3** (1.0 g, 2.17 mmol) 溶解于二氧六环 (30 mL) 和水 (10 mL) 中, 加入碳酸钾 (414 mg, 3.0 mmol), 3-甲基-4-溴苯酚 (409 mg, 2.2 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (146 mg, 0.2 mmol), 氮气置换三次后, 升温到 100°C 下反应 3 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 将反应液倒入水 (50 mL) 中, 加 EA (100 mL) 萃取, 有机相浓缩, 硅胶柱层析纯化, 得到 680 mg 标题化合物 **304-2**, 收率 71.3%。LC-MS (ESI): m/z 440.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 304 的制备

将化合物 **304-2** (100 mg, 0.22 mmol) 溶解于乙腈 (8 mL) 中, 加入碳酸钾 (55.2 mg, 0.4 mmol), 化合物 **304-1** (104 mg, 0.30 mmol), 70°C 下反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液浓缩, 粗品经制备分离纯化 (制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 流动相: 水 (10 mM/L NH_4HCO_3) - 乙腈; 流动相: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 38 mg 标题化合物 **304**。LC-MS (ESI): m/z 684.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (s, 2H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 3H), 7.33 – 7.22 (m, 4H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.80 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 305: 化合物 305 的制备



化合物 305-1 的制备

将化合物 **203-2** (600 mg, 1.28 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 依次加 2-甲硫基-4-氯嘧啶 (410 mg, 2.55 mmol), 碳酸铯 (1.66 g, 5.10 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在 70°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (50 mL) 和甲醇 (50 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (DCM/PE = 0 - 90%) 得到 1.2 g 标题化合物 **305-1**, 收率 94.6%。LC-MS (ESI): m/z 594.3 [M+H]⁺。

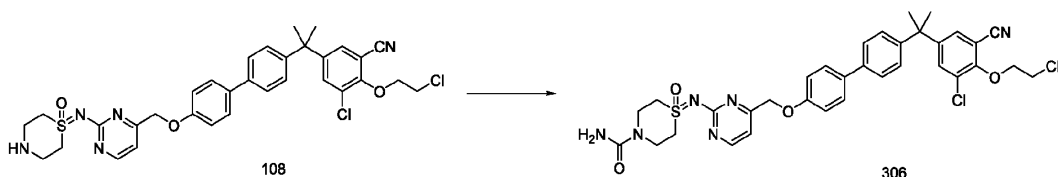
化合物 305-2 的制备

将化合物 **305-1** (600 mg, 1.01 mmol) 溶解于二氯甲烷 (50 mL) 溶液中, 加间氯过苯甲酸 (615 mg, 3.03 mmol, 85%)。加毕, 在室温下搅拌 5 小时。反应结束后, 浓缩反应液, 得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (DCM/PE = 0 - 90%) 得到 500 mg 标题化合物 **305-2**。LC-MS (ESI): m/z 626.3 [M+H]⁺。

化合物 305 的制备

将化合物 **305-2** (120 mg, 0.19 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 溶液中, 依次加 1,4-氧硫杂环己烷亚磺酰肼 (52 mg, 0.38 mmol), 碳酸铯 (187 mg, 0.57 mmol)。氮气置换三次, 反应体系在 60 °C 下搅拌反应 8 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体。滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 30 mg 标题化合物 **305**。LC-MS (ESI): m/z 681.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.18 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 4H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.41 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.35 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 4.00 - 3.89 (m, 4H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 306: 化合物 306 的制备

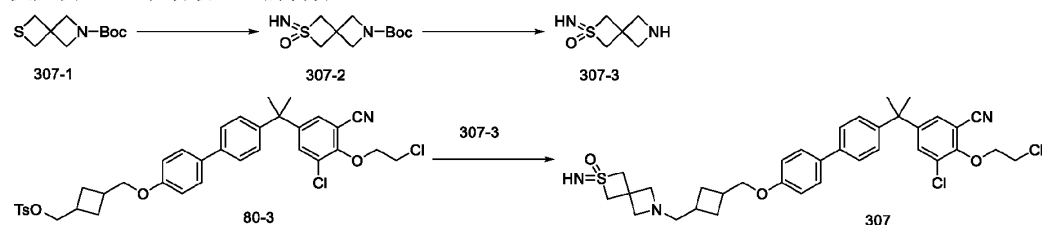


化合物 306 的制备

将化合物 **108** (100 mg, 0.15 mmol) 溶于异丙醇 (4 mL) 溶剂中, 加入碳酸钾 (42 mg, 0.30 mmol), 氩气置换, 滴加三甲基硅基异氰酸酯的异丙醇溶液 (5 mL), 室温下搅拌 2 小时。LCMS 检测反应完全, 加冰水 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经反相层析柱纯化 (0.1% 甲酸水溶液/乙腈 = 95% - 25%) 得到 23.6 mg 标题化合物 **306**。LC-MS (ESI): m/z 693.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.8

Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.03 – 3.85 (m, 4H), 3.76 – 3.65 (m, 2H), 3.65 – 3.54 (m, 2H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 307: 化合物 307 的制备



5 化合物 307-2 的制备

将化合物 **307-1** (400 mg, 1.86 mmol) 溶于甲醇 (8 mL) 中, 冰水浴下分别加入碘苯二乙酸 (1.80 g, 5.57 mmol) 和氨基甲酸铵 (580.2 mg, 7.43 mmol), 反应混合物于室温下搅拌 1 小时。浓缩反应液, 所得残余物经硅胶层析柱纯化 (DCM / MeOH = 9:1) 得到 395 mg 标题化合物 **307-2**。LC-MS (ESI): m/z 247.0 $[M+H]^+$ 。

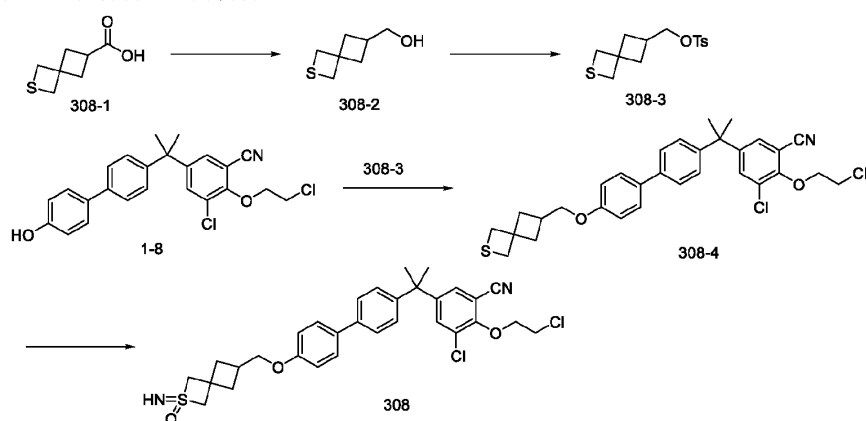
10 化合物 307-3 的制备

将化合物 **307-2** (85 mg, 345.07 μmol) 溶于 DCM (1.5 mL) 中, 加入 TFA (0.5 mL), 室温下搅拌 1.5 小时。反应完毕后, 浓缩干反应液, 得到标题化合物 **307-3** 粗品。LC-MS (ESI): m/z 147.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 307 的制备

将化合物 **80-3** (160 mg, 235.76 μmol) 溶于乙腈 (2.8 mL) 中, 分别加入化合物 **307-3** 粗品和碳酸钾 (162.9 mg, 1.18 mmol), 反应混合物于密封管内 90 °C 搅拌过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加入少量乙腈稀释, 过滤后, 送制备色谱提纯 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液, B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: B%: 30-50% 8 min, 50-60% 4 min; 流速: 30 mL/min) 得到 5.7 mg 标题化合物 **307**。LC-MS (ESI): m/z 652.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 4H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.02 – 6.96 (m, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 2H), 4.05 – 3.98 (m, 3H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.25 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.70 – 2.65 (m, 1H), 2.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.34 – 2.30 (m, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 1.91 – 1.73 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 308: 化合物 308 的制备



25 化合物 308-2 的制备

在 25 mL 双口瓶中将化合物 **308-1** (450 mg, 2.84 mmol) 溶解于四氢呋喃 (8 mL) 中, 氮气保护下, 冷却至 0 °C, 缓慢加入硼烷的四氢呋喃溶液 (4.3 mL, 4.3 mmol, 1 mol/L)。反应液 0 °C 搅拌反应 2 小时。反应结束后, 反应液加入甲醇淬灭后, 减压浓缩, 得到 400 mg 标题化合物 **308-2** 粗品。未经纯化, 粗品直接用于下一步。

化合物 308-3 的制备

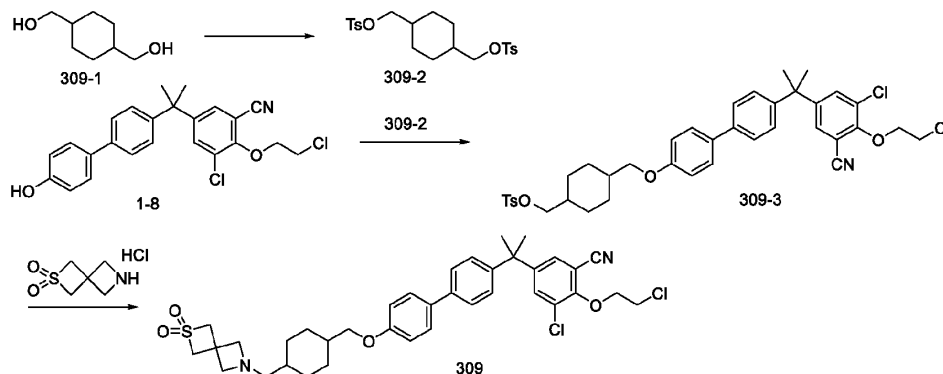
在 25 mL 单口瓶中将化合物 **308-2** (400 mg, 2.77 mmol) 溶解于二氯甲烷 (2 mL) 中, 依次加入 DMAP (34 mg, 0.28 mmol), 三乙胺 (842 mg, 8.32 mmol)。氮气保护下在 0°C 加入对甲苯磺酰氯 (1.06 g, 5.55 mmol), 反应液室温搅拌反应 16 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩后, 粗品经柱层析纯化后 (PE/EA = 5:1) 得到 620 mg 标题化合物 **308-3**。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 3.93 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.49 – 2.37 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.29 – 2.20 (m, 2H), 1.85 – 1.76 (m, 2H)。

化合物 308-4 的制备

在 25 mL 单口瓶中将化合物 **308-3** (100 mg, 0.34 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 依次加入化合物 **1-8** (143 mg, 0.34 mmol), 碳酸铯 (218 mg, 0.67 mmol)。反应液在 60°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 反应液加入水 (5 mL), 用乙酸乙酯 (5 mL) 萃取三次, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (5 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2: 1) 得到 70 mg 标题化合物 **308-4**。LC-MS (ESI): *m/z* 552.0 [M+H]⁺。

化合物 308 的制备

在 25 mL 单口瓶中将化合物 **308-4** (50 mg, 0.09 mmol) 溶解于甲醇 (0.5 mL) 与二氯甲烷 (0.2 mL) 中, 依次加入氨基甲酸铵 (28 mg, 0.36 mmol), 二醋酸碘苯 (88 mg, 0.27 mmol)。反应液 25°C 搅拌反应 16 小时。反应结束后, 将反应液减压旋干, 粗品经规整奥柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 100% ~ 10%) 得粗品, 所得粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%–65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 17.45 mg 标题化合物 **308**。LC-MS (ESI): *m/z* 583.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 4H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.02 – 6.96 (m, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 2H), 4.01 – 3.93 (m, 5H), 2.75 – 2.59 (m, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 2H), 2.22 – 2.09 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 309: 化合物 309 的制备**化合物 309-2 的制备**

将化合物 **309-1** (1 g, 6.93 mmol) 溶于 DCM (25 mL) 中, 室温下加入三乙胺 (2.11 g, 20.80 mmol, 2.90 mL) 和 DMAP (169.4 mg, 1.39 mmol), 分批、缓慢加入对甲苯磺酰氯 (2.91 g, 15.26 mmol), 反应混合物于室温下搅拌过夜。反应结束后, 向反应混合物中加入水和二氯甲烷, 分离出有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液浓缩旋干, 得到 2.85 g 标题化合物 **309-2** 粗品。未经纯化, 直接用于下一步反应。

化合物 309-3 的制备

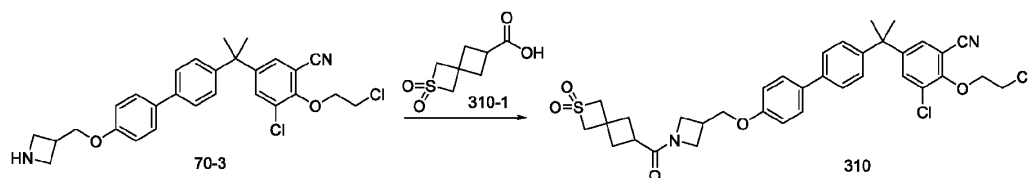
将化合物 **1-8** (0.9 g, 2.11 mmol) 溶于 DMF (12 mL) 中, 分别加入化合物 **309-2** (1.05 g, 2.32 mmol) 和碳酸铯 (1.03 g, 3.17 mmol), 反应混合物于 65 °C 下搅拌过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加入水和饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤, 浓缩得粗产品,

经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 4:1) 得到 899.9 mg 标题化合物 **309-3**。LC-MS (ESI): m/z 723.4 $[M+18]^+$ 。

化合物 309 的制备

将化合物 **309-3** (100 mg, 141.50 μmol) 悬浮于乙腈 (1.3 mL) 中, 分别加入 2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 2,2-二氧化物盐酸盐 (33.8 mg, 183.95 μmol) 和碳酸钾 (58.7 mg, 424.50 μmol), 反应混合物于密封管内 90 °C 搅拌过夜。LC-MS 监测显示仍有较多原料未反应完, 补加 2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 2,2-二氧化物盐酸盐 (0.2 当量) 和碳酸钾 (1 当量), 升温至 100 °C 搅拌 2.5 小时。反应结束后, 冷却至室温, 加入少量乙腈稀释, 过滤后, 经制备色谱纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液, B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: B%: 40-60% 在 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 8.6 mg 标题化合物 **309**。LC-MS (ESI): m/z 681.4 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.54–7.45 (m, 5H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.39–4.21 (m, 4H), 4.01–3.90 (m, 2H), 3.88 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.63–3.39 (m, 4H), 2.92–2.55 (m, 5H), 2.26–2.18 (m, 1H), 2.02–1.86 (m, 4H), 1.69 (s, 6H)。

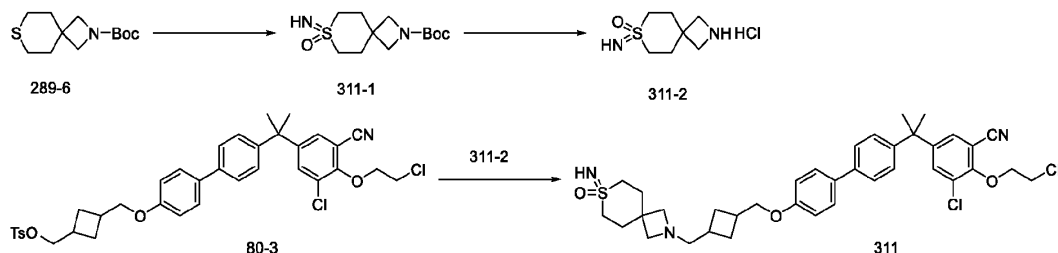
实施例 310: 化合物 310 的制备



化合物 310 的制备

将化合物 **70-3** (95 mg, 0.192 mmol) 溶于 DMF (2 mL) 里, 向其中加入化合物 **310-1** (36.5 mg, 0.192 mmol), DIEA (124 mg, 0.959 mmol) 和 HATU (109.4 mg, 0.288 mmol)。然后将反应体系在 15 °C 下搅拌 12 小时。反应结束后, 旋干溶剂, 取 20 毫克粗品, 用乙腈和二氧六环溶解, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 2.61 mg 标题化合物 **310**。LC-MS (ESI): m/z 667.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.55–7.46 (m, 5H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.19–4.07 (m, 7H), 3.99 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 3.95–3.90 (m, 1H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.15–2.99 (m, 2H), 2.72–2.63 (m, 2H), 2.54–2.46 (m, 2H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 311: 化合物 311 的制备



化合物 311-1 的制备

将化合物 **289-6** (196.6 mg, 807.84 μmol) 溶于甲醇 (4 mL) 中, 冰水浴下分别加入碘苯二乙酸 (780.6 mg, 2.42 mmol) 和氨基甲酸铵 (252.3 mg, 3.23 mmol), 逐渐升至室温搅拌 1 小时。浓缩反应液, 经硅胶层析柱纯化 (DCM / MeOH = 9:1) 得到 266.7 mg 标题化合物 **311-1** 粗品。LC-MS (ESI): m/z 275.2 $[M+H]^+$ 。

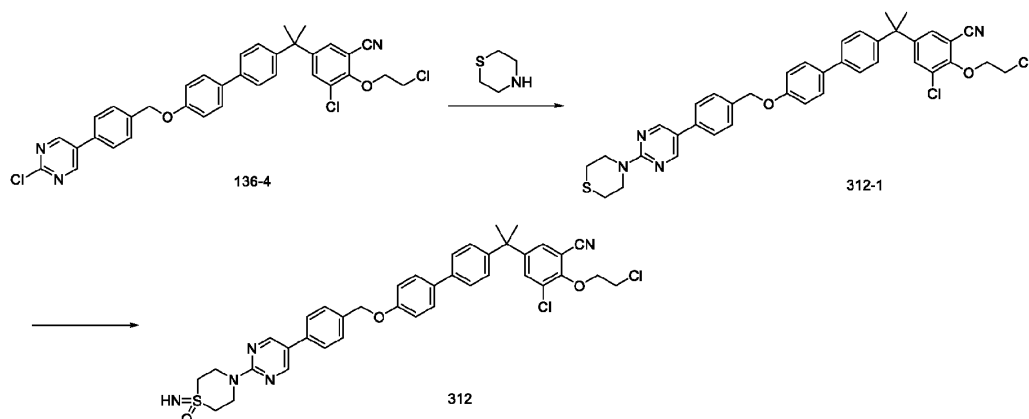
化合物 311-2 的制备

将化合物 **311-1** (266.8 mg, 972.38 μmol) 粗品溶于 DCM (3 mL) 中, 加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4.0 mmol, 1.0 mL, 4 mol/L), 室温下搅拌 1.5 小时。浓缩旋干, 得到 205 mg 标题化合物 **311-2** 粗品, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 175.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 311 的制备

将化合物 **80-3** (129 mg, 190.08 μmol) 悬浮于乙腈 (2.5 mL) 中, 分别加入化合物 **311-2** 粗品 (80.1 mg, 380.16 μmol) 和碳酸钾 (170.8 mg, 1.24 mmol), 反应混合物于密封管内 90 °C 搅拌过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加入乙腈稀释, 通过滤膜过滤, 滤液经制备色谱提纯 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液, B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: B%: 30-50% 8 min, 50%保持 2 min; 流速: 30 mL/min) 得到 19.6 mg 标题化合物 **311**。LC-MS (ESI): m/z 680.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.95 (d, J = 15.2 Hz, 3H), 2.91 – 2.86 (m, 3H), 2.43 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.34 – 2.27 (m, 1H), 2.30 – 2.07 (m, 3H), 2.07 – 1.96 (m, 4H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.58 – 1.45 (m, 2H)。

实施例 312: 化合物 312 的制备



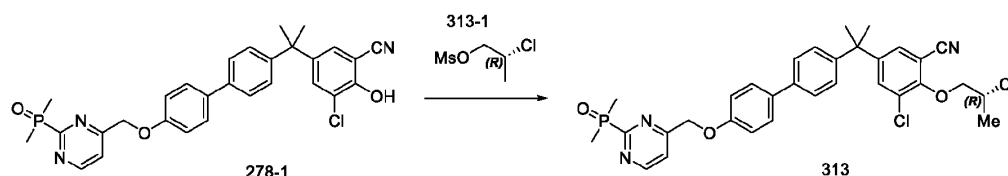
化合物 312-1 的制备

将化合物 **136-4** (110 mg, 0.16 mmol), 硫代吗啉 (20 mg, 0.19 mmol), DIEA (105 mg, 0.8 mmol), 溶解于 1,4-二氧六环 (3 mL), 反应体系在 110 °C 下微波搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液加水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥、抽滤、浓缩得 100 mg 标题化合物 **312-1** 粗产品。LC-MS (ESI): m/z 695.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 312 的制备

将化合物 **312-1** (125 mg, 0.18 mmol), 醋酸碘苯 (174 mg, 0.5 mmol) 到 MeOH (3 mL), 降温至 0 °C 继续加入氨基甲酸铵 (56.06 mg, 0.7 mmol), 缓慢升至室温搅拌 3 小时, 反应结束后, 反应液加水 (50 mL), 并用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥、抽滤、浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45% - 65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 10 mg 标题化合物 **312**。LC-MS (ESI): m/z 726.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (s, 2H), 7.74 – 7.66 (m, 3H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 6H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.50 – 4.36 (m, 4H), 4.05 – 3.91 (m, 4H), 3.84 (s, 1H), 3.09 – 3.00 (m, 4H), 1.68 (s, 6H)。

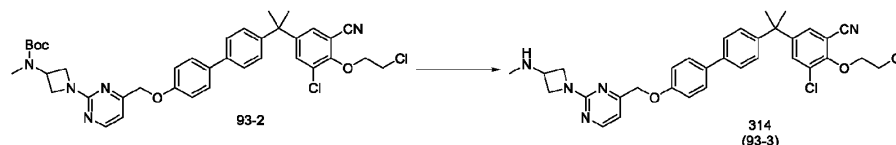
实施例 313: 化合物 313 的制备



化合物 313 的制备

将化合物 **278-1** (50 mg, 0.09 mmol), 化合物 **313-1** (33 mg, 0.18 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 加入碳酸钾 (37 mg, 2.7 mmol)。加毕, 将反应体系在 80°C 下搅拌 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 4.09 mg 标题化合物 **313**。LC-MS (ESI): m/z 608.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.88 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.43 – 4.27 (m, 2H), 4.22 (dd, J = 9.5, 6.8 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 13.5 Hz, 6H), 1.71 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.69 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 35.20 (s, 1P)。

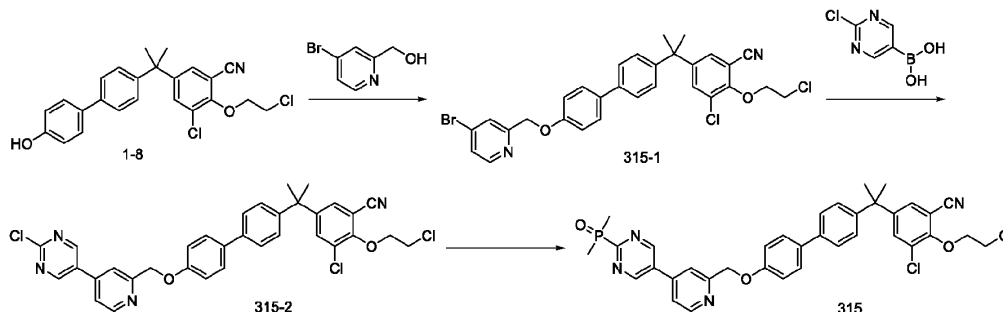
实施例 314: 化合物 314 的制备



化合物 314 的制备

将化合物 **93-2** (120 mg, 0.17 mmol) 溶于 DCM (5 mL), 向其中加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (3 mol/L, 5 mL)。加毕, 将反应体系于室温下搅拌 3 小时。反应结束后, 将溶剂旋干, 所得粗产品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 83.7 mg 标题化合物 **314**。LC-MS (ESI): m/z 602.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 5H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.02 – 6.94 (m, 3H), 5.04 (s, 2H), 4.51 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 4.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.15 – 4.07 (m, 1H), 3.87 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 315: 化合物 315 的制备



化合物 315-1 的制备

将化合物 **1-8** (200 mg, 0.47 mmol), (4-溴吡啶-2-基)甲醇 (133 mg, 0.71 mmol), *N,N,N',N'*-四甲基偶氮二甲酰胺 (162 mg, 0.94 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL), 在 0°C 下向其中加入正三丁基膦 (285 mg, 1.41 mmol)。加毕, 将反应体系在 25°C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 加饱和食盐水 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 70%) 纯化得到 200 mg 标题化合物 **315-1**。LC-MS (ESI): m/z 595.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 315-2 的制备

将化合物 **315-1** (200 mg, 0.34 mmol), (2-氯嘧啶-5-基)硼酸 (54 mg, 0.34 mmol), 碳酸钾 (95 mg, 0.68 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL) 中, 向其中加入 Pd(dppf)Cl₂ (51 mg, 0.07 mmol)。加毕, 将反应体系在 80 °C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱

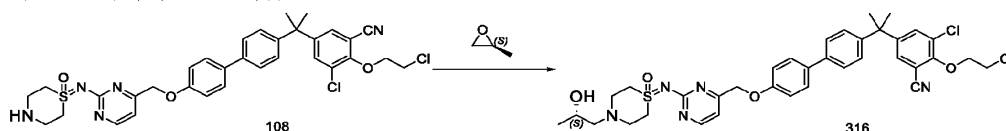
纯化 (PE/EA = 100%~50%) 纯化得到 50 mg 标题化合物 **315-2**。LC-MS (ESI): m/z 629.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 315 的制备

将化合物 **315-2** (50 mg, 0.08 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 二甲基氧化膦 (45 mg, 0.57 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18 mg, 0.02 mmol), Xantphos (27 mg, 0.05 mmol), DIPEA (74 mg, 0.57 mmol) 溶于 DMF (5 mL)。

5 将反应体系于 100°C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 55.52 mg 标题化合物 **315**。LC-MS (ESI): m/z 671.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.13 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51–7.44 (m, 4H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.42 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.94 (d, J = 13.4 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 35.39 (s, 1P)。

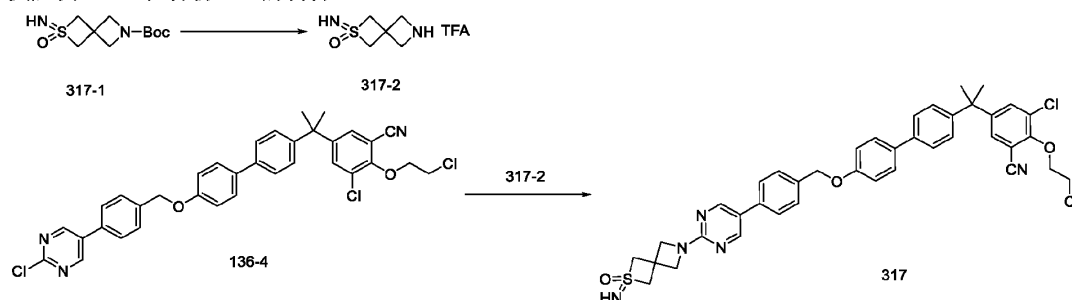
实施例 316: 化合物 316 的制备



15 化合物 316 的制备

将化合物 **108** (100 mg, 0.15 mmol), (S)-2-环氧丙烷 (87 mg, 1.5 mmol), 碳酸铯 (146 mg, 0.45 mmol) 溶于 DMF (5 mL)。将反应体系于 100°C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 2.39 mg 标题化合物 **316**。LC-MS (ESI): m/z 708.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.57–7.48 (m, 5H), 7.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 3.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.45 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.93–3.82 (m, 4H), 3.72–3.61 (m, 2H), 3.40–3.30 (m, 2H), 3.28–3.16 (m, 2H), 2.67 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.20 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

25 实施例 317: 化合物 317 的制备



化合物 317-2 的制备

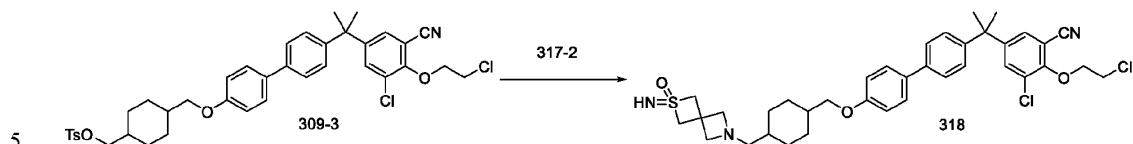
将化合物 **317-1** (30 mg, 0.12 mmol) 溶解于 TFA/DCM (3 mL), 反应体系在室温下搅拌 1 小时。反应结束后, 反应液直接浓缩得标题化合物 **317-2** 粗产品。LC-MS (ESI): m/z 146.9 $[M+H]^+$ 。

化合物 317 的制备

将化合物 **317-2** (18 mg, 0.12 mmol), **136-4** (60 mg, 0.1 mmol), DIEA (66 mg, 0.5 mmol) 到 EtOH (5 mL), 微波 100°C 搅拌 2 小时, 反应结束后, 反应液直接浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45% - 65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 11 mg 标题化合物 **317**。LC-MS (ESI): m/z

738.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (s, 2H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.57–7.52 (m, 4H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.37–4.19 (m, 8H), 3.96 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 318: 化合物 318 的制备



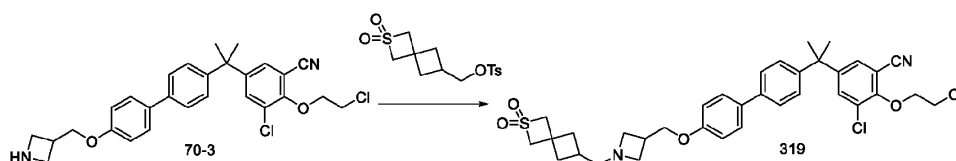
化合物 318 的制备

将化合物 **309-3** (149 mg, 210.83 μmol) 溶于乙腈 (1.8 mL) 中, 分别加入化合物 **317-2** (109.7 mg, 421.67 μmol) 和碳酸钾 (204 mg, 1.48 mmol), 反应混合物于密封管内 92 °C 加热搅拌过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加入乙腈稀释, 过滤, 滤液送制备色谱提纯 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液, B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: B%: 40-60% 8 min, 60-80% 4 min; 流速: 30 mL/min) 得到 12 mg 标题化合物 **318**。LC-MS (ESI): *m/z* 680.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.61–7.50 (m, 4H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.03–6.95 (m, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.06 (q, *J* = 13.2 Hz, 4H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.28–3.23 (m, 4H), 1.91–1.71 (m, 4H), 1.68 (s, 6H), 1.56–1.33 (m, 4H), 1.11–0.95 (m, 2H), 0.93–0.76 (m, 2H)。

10

15

实施例 319: 化合物 319 的制备



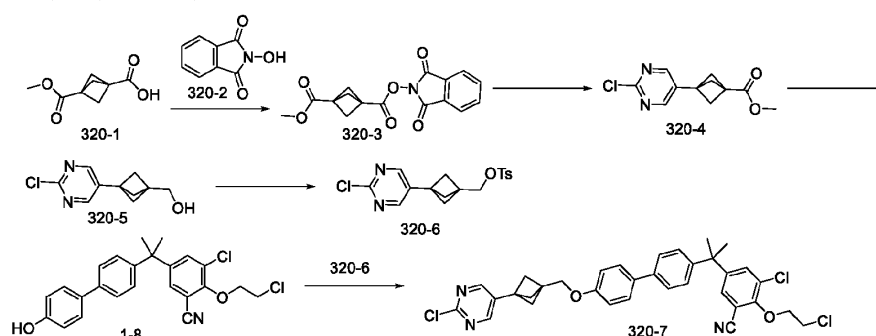
化合物 319 的制备

将化合物 **70-3** (48 mg, 0.097 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 里, 向其中加入 (2, 2-二氧化物-2-硫杂螺[3.3]庚烷-6-基) 甲基-4-甲基苯磺酸盐 (38.4 mg, 0.116 mmol), 室温搅拌 5 分钟, 加入碳酸钾 (26.7 mg, 0.194 mmol), 将反应体系在 90 °C 下搅拌 15 小时。反应结束后, 减压蒸除乙腈, 用乙腈和二氧六环溶解, 过滤, 滤液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 15 mg 化合物 **319**。LC-MS (ESI): *m/z* 653.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.62–7.51 (m, 4H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.25–4.21 (m, 1H), 4.19–4.08 (m, 4H), 4.06 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.72–3.55 (m, 2H), 3.49 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.02–2.88 (m, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.40–2.26 (m, 4H), 2.07–1.98 (m, 1H), 1.97–1.85 (m, 1H), 1.68 (s, 6H)。

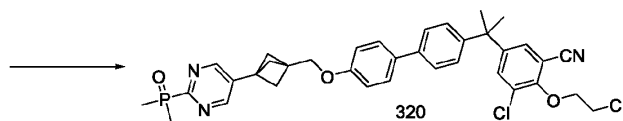
20

25

实施例 320: 化合物 320 的制备



30



化合物 320-3 的制备

将化合物 **320-1** (10 g, 58.77 mmol) 加到二氯甲烷 (100 mL) 溶剂中, 氩气置换后, 降温至 0°C, 化合物 **320-2** (10.6 g, 64.65 mmol), DMAP (720 mg, 5.88 mmol) 加到反应体系中, 搅拌 10 分钟。再将 *N,N*-二异丙基碳二亚胺 (8.9 g, 70.52 mmol) 缓慢滴入反应液中, 室温搅拌反应 16 小时, 加入二氯甲烷 (200 mL), 用饱和氯化钠 (600 mL) 洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 得到粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~30%) 得到 8 g 标题化合物 **320-3**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 – 7.94 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.53 (s, 6H)。

化合物 320-4 的制备

将化合物 **320-3** (1.4 g, 4.44 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺 (20 mL) 溶剂中, 依次加入 5-溴-2-氯嘧啶 (911 mg, 4.44 mmol), 2,6-二甲基-1,4-二氢-3,5-吡啶二羧酸二乙酯 (2.25 g, 8.88 mmol), (2,2'-联吡啶)二溴化镍(II) (890 mg, 0.89 mmol), 碳酸氢钠 (1.49 g, 17.76 mmol) 在 380-385 nm 紫外灯源照射下 25°C 搅拌 16 小时, TLC 显示原料消失。加水 (50 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤三次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残余物经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~85%) 得到 280 mg 标题化合物 **320-4**。LC-MS (ESI): *m/z* 239.0 [M+H]⁺。

化合物 320-5 的制备

将化合物 **320-4** (280 mg, 1.12 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 溶剂中, 氩气置换, 降温至 0°C, 向反应液中缓慢加入硼氢化钠 (64 mg, 1.68 mmol), 搅拌 2 小时, TLC 检测原料消失。加入丙酮 (10 mL) 淬灭, 浓缩得到粗产物, 经硅胶层析柱纯化 (DCM / MeOH = 100%~5%) 得到 100 mg 标题化合物 **320-5**。LC-MS (ESI): *m/z* 211.1 [M+H]⁺。

化合物 320-6 的制备

将化合物 **320-5** (100 mg, 0.47 mmol) 溶于 DCM (3 mL) 溶剂中, 降温至 0°C, 依次加入三乙胺 (71 mg, 0.70 mmol), 对甲苯磺酰氯 (99 mg, 0.52 mmol), 室温搅拌 1 小时。TLC 显示原料消失。加冰水 (10 mL) 淬灭, 体系用 DCM (10 mL) 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残余物经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~40%) 得到 95 mg 标题化合物 **320-6**。LC-MS (ESI): *m/z* 365.0 [M+H]⁺。

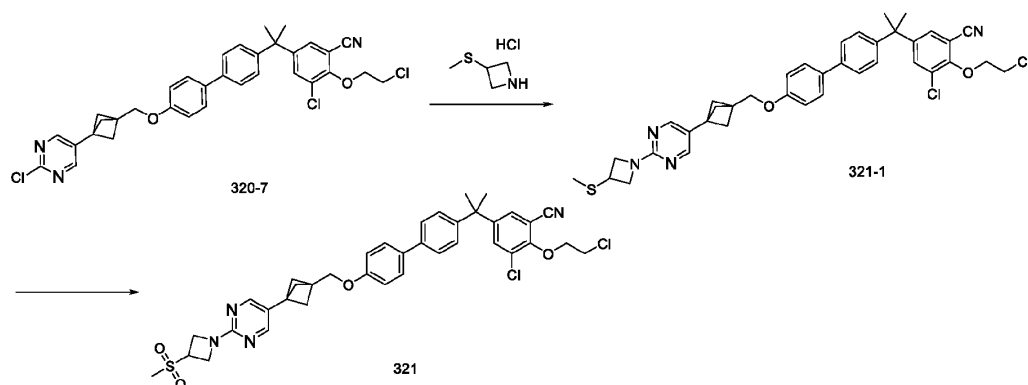
化合物 320-7 的制备

将化合物 **320-6** (95 mg, 0.26 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 溶剂中, 加入化合物 **1-8** (221 mg, 0.52 mmol), 碳酸铯 (254 mg, 0.78 mmol) 70°C 搅拌 2 小时。TLC 显示原料消失。加冰水 (5 mL) 淬灭, 体系用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤三次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残余物经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~75%) 得到 45 mg 标题化合物 **320-7**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 2H), 7.46 – 7.42 (m, 5H), 7.30 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.35 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.81 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.62 (s, 6H)。

化合物 320 的制备

将化合物 **320-7** (45 mg, 0.073 mmol), 二甲基氧化膦 (23 mg, 0.29 mmol), 醋酸铷 (4 mg, 0.015 mmol), 1,3-双(二苯基膦)丙烷 (6 mg, 0.015 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (47 mg, 0.29 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL), 氩气置换, 120°C 微波反应半小时, 过滤后经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.03% 氨水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Column: XBridge C18, 19*250 mm, 10 μm; 柱温: 25°C; 梯度: 72%-72% 乙腈在 16 分钟内梯度洗脱; 流速: 20 mL/min) 得到 12.17 mg 标题化合物 **320**。LC-MS (ESI): *m/z* 660.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 (s, 2H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.74 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 33.56 (s, 1P)。

实施例 321：化合物 321 的制备



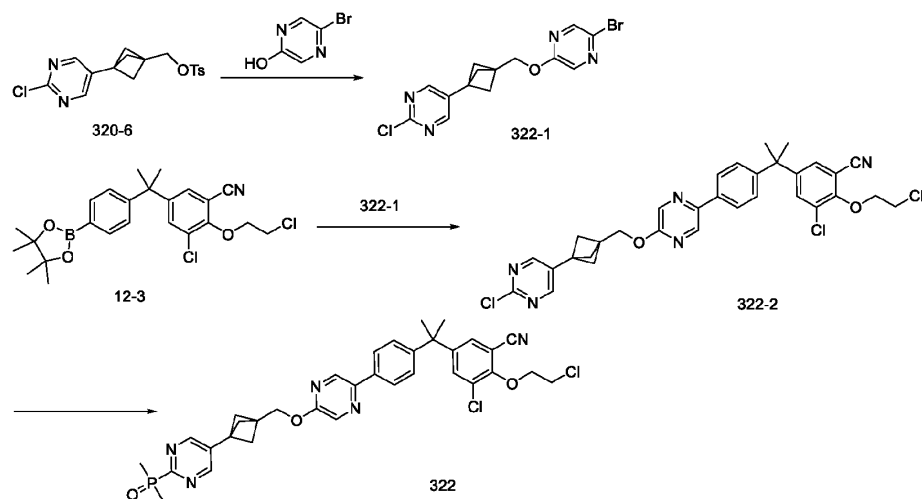
化合物 321-1 的制备

将化合物 **320-7** (20.0 mg, 0.032 mmol), 3-(甲硫基)氮杂环丁烷盐酸盐 (5.4 mg, 0.038 mmol), 三乙胺 (9.7 mg, 0.096 mmol), 乙醇 (1 mL) 加入到茄形瓶中, 体系在 100°C 下反应 2 小时。反应液旋干, 加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 并用无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 得到 40 mg 标题化合物 **321-1** 粗品。LC-MS (ESI): m/z 685.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 321 的制备

将化合物 **321-1** (40.0 mg, 0.23 mmol), 过氧单磺酸钾 (40.0 mg, 0.12 mmol), 四氢呋喃 (1 mL) 和水 (1 mL) 加入到茄形瓶中, 体系在室温下反应 16 小时, LCMS 检测反应完全。浓缩反应液, 所得残留物经制备液相分离纯化 (Waters 2767/Qda: 分离柱: XBridge C18 19*250 mm, 10 μ m; 流动相: A: 0.1% FA/H₂O, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 82%~92%; 保留时间: 16 min 的 8.8 - 9.6 min) 得到 14.46 mg 标题化合物 **321**。LC-MS (ESI): m/z 717.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 2H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.40 - 4.35 (m, 1H), 4.29 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 322：化合物 322 的制备



化合物 322-1 的制备

将化合物 **320-6** (50 mg, 0.14 mmol) 和 2-溴-5-羟基吡啶 (29.4 mg, 0.17 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 中, 加入碳酸铯 (68.4 mg, 0.21 mmol), 70°C 搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全, 加冰水 (5 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经制备 TLC (PE

/EA = 4 / 1) 纯化得到 18 mg 标题化合物 **322-1**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.17 (s, 6H)。

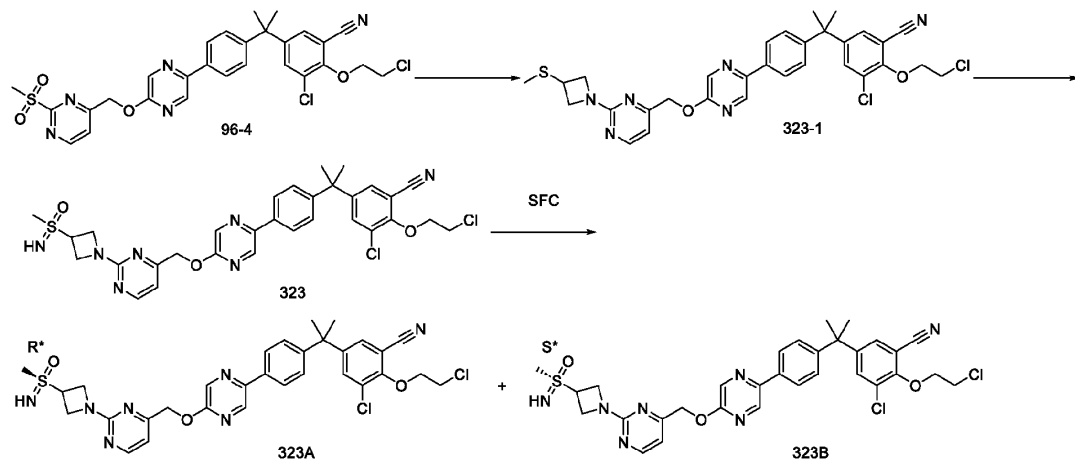
化合物 322-2 的制备

将化合物 **322-1** (18 mg, 0.05 mmol) 和化合物 **12-3** (30 mg, 0.06 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (0.6 mL) 中, 室温下加入 Pd(dppf)Cl₂ (3.6 mg, 0.005 mmol) 和碳酸钾 (21 mg, 0.15 mmol), 于 100°C 下搅拌 2 小时。LCMS 检测反应完全, 加冰水 (5 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经制备 TLC (PE / EA = 4 / 1) 纯化得到 6 mg 标题化合物 **322-2**。LC-MS (ESI): m/z 620.2 [M+H]⁺。

化合物 322 的制备

将化合物 **322-2** (6 mg, 0.0097 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入二甲基氧化膦 (1.5 mg, 0.019 mmol), 醋酸铯 (0.5 mg, 0.0019 mmol), 1,3-双(二苯基膦)丙烷 (0.6 mg, 0.0015 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (6.3 mg, 0.05 mmol), 氩气吹扫 30 秒后, 于微波 120°C 下搅拌反应 0.5 小时。LCMS 检测反应完全。反应液经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.03% 氨水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: XBridge C18, 19*250 mm, 10 μm; 柱温: 25°C; 梯度: 67%-67% 乙腈在 17 分钟内梯度洗脱; 流速: 20 mL/min) 纯化得到 1.28 mg 目标化合物 **322**。LC-MS (ESI): m/z 662.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.83 (s, 2H), 8.61 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.44 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.88 (d, *J* = 13.8 Hz, 6H), 1.73 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, Methanol-*d*₄) δ 40.81 (s, 1P)。

实施例 323: 化合物 323、323A 和 323B 的制备



化合物 323-1 的制备

将化合物 **96-4** (100 mg, 0.17 mmol) 溶解于乙腈 (5 mL) 溶液中, 依次加入 3-(甲硫基)氮杂环丁烷 (26 mg, 0.26 mmol) 和 DIPEA (44 mg, 0.34 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 滤液加水 (5 mL), 二氯甲烷 (5 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (5 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% - 30%) 得到 100 mg 标题化合物 **323-1**。LC-MS (ESI): m/z 621.0 [M+H]⁺。

化合物 323 的制备

将化合物 **323-1** (100 mg, 0.16 mmol) 溶解于甲醇 (3 mL) 溶液中, 依次加入碳酸铵 (46 mg, 0.48 mmol) 和碘苯二乙酸 (260 mg, 0.81 mmol)。反应体系在室温下搅拌反应过夜。反应结束后, 加水 (3 mL), 二氯甲烷 (5 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (3 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 2.41 mg 标题化合物 **323**。LC-MS (ESI): m/z 652.0 [M+H]⁺。

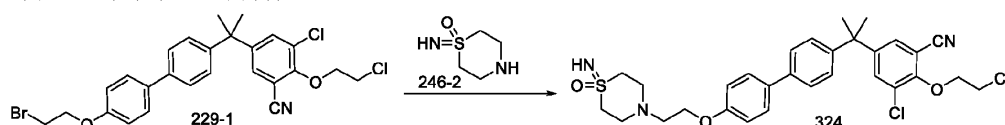
化合物 323A 和 323B 的制备

将化合物 **323** (60 mg) 用 SFC 制备纯化 (制备条件: 仪器型号: WATERS 150 制备 SFC; 色谱柱型号: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10 μm; 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇 (0.1%的 NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 45%; 流速: 120 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38°C; 检测波长: 220 nm; 单针运行时间: 5 min), 得到 26.2 mg 标题化合物 **323A** 和 29.3 mg 标题化合物 **323B**。

化合物 **323A**: SFC 分析方法 (仪器型号: Waters UPC2 analytical SFC; 色谱柱型号: Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3 μm; 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇 / 乙腈 (2 / 1) (0.05% DEA); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 2.5 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 35°C; 检测波长: 220 nm; Rt = 8.85 min)。LC-MS (ESI): m/z 652.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.31 – 4.22 (m, 4H), 4.21 – 4.16 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.95 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

化合物 **323B**: SFC 分析方法 (仪器型号: Waters UPC2 analytical SFC; 色谱柱型号: Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3 μm; 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇 / 乙腈 (2 / 1) (0.05% DEA); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 2.5 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 35°C; 检测波长: 220 nm; Rt = 10.72 min)。LC-MS (ESI): m/z 652.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.31 – 4.22 (m, 4H), 4.21 – 4.16 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

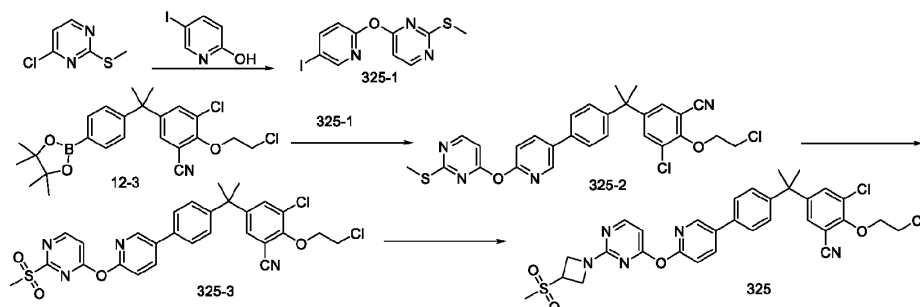
实施例 324: 化合物 324 的制备



化合物 324 的制备

将化合物 **229-1** (440 mg, 0.82 mmol), 碳酸钾 (228 mg, 1.65 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL), 向其中加入化合物 **246-2** (169 mg, 0.99 mmol)。加毕, 将反应体系在 80 °C 下搅拌 12 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45% - 65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 26 mg 标题化合物 **324**。LC-MS (ESI): m/z 586.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.12 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.08 – 2.94 (m, 7H), 2.94 – 2.85 (m, 3H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 325: 化合物 325 的制备



化合物 325-1 的制备

将 2-羟基-5-碘吡啶 (1 g, 4.52 mmol), 4-氯-2-甲硫基嘧啶 (872 mg, 5.43 mmol), K₂CO₃ (1.25 g, 9.05

mmol) 和乙腈 (10 mL) 加入到反应瓶中, 80°C 搅拌 16 小时。过滤, 旋干, 所得粗品经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 70%) 纯化得到 230 mg 标题化合物 **325-1**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (dd, *J* = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H)。

5 化合物 325-2 的制备

氮气保护下, 将化合物 **325-1** (368 mg, 799.63 μmol), 化合物 **12-3** (230 mg, 666.36 μmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化铯二氯甲烷络合物 (49 mg, 66.64 μmol), K₂CO₃ (277 mg, 2.00 mmol), 二氧六环 (5 mL) 和 H₂O (1 mL) 加入到反应瓶中, 氮气置换三次后, 100°C 下反应 16 小时, 旋干, 粗品经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 50%) 纯化得到 300 mg 标题化合物 **325-2**。LC-MS (ESI): *m/z* 551.2 [M+H]⁺。

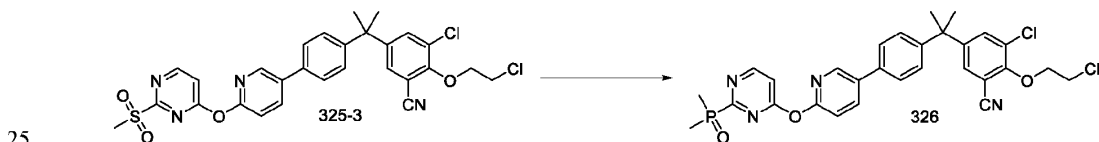
10 化合物 325-3 的制备

将化合物 **325-2** (350 mg, 634.65 μmol) 溶于 DCM (10 mL) 中。缓慢加入 *m*-CPBA (387 mg, 1.90 mmol)。室温搅拌 1 小时。将反应液倒入饱和 Na₂SO₃ 溶液中 (20 mL), DCM 萃取三次 (30 mL), 合并有机相, 饱和碳酸钠水溶液 (20 mL) 洗涤三次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液旋干, 得到 300 mg 标题化合物 **325-3** 粗品。LC-MS (ESI): *m/z* 583.2 [M+H]⁺。

15 化合物 325 的制备

将 3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐 (71 mg, 411.32 μmol) 和化合物 **325-3** (200 mg, 342.77 μmol), K₂CO₃ (95 mg, 685.54 μmol) 和乙腈 (2 mL) 加入到反应瓶中。80°C 搅拌 1 小时。过滤, 粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 35%-85% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 20 mg 标题化合物 **325**。LC-MS (ESI): *m/z* 638.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.64 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.80–7.58 (m, 4H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.39–4.29 (m, 1H), 4.28–4.17 (m, 2H), 4.16–4.04 (m, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

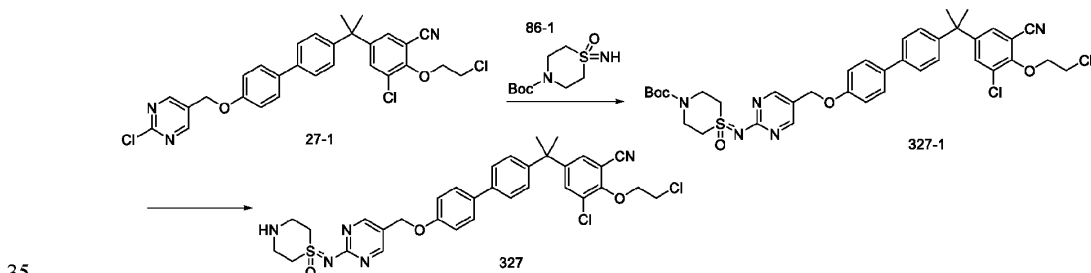
实施例 326: 化合物 326 的制备



化合物 326 的制备

将二甲基氧化膦 (24 mg, 308.49 μmol) 和化合物 **325-3** (60 mg, 102.83 μmol), K₂CO₃ (43 mg, 308.49 μmol) 和乙腈 (2 mL) 加入到反应瓶中。80°C 搅拌 1 小时。过滤, 粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 35%-85% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 10 mg 标题化合物 **326**。LC-MS (ESI): *m/z* 581.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.92 (dd, *J* = 5.8, 1.0 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.76–7.70 (m, 3H), 7.66 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.45–7.36 (m, 4H), 4.43 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.66 (d, *J* = 13.8 Hz, 6H)。 ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.47 (s, 1P)。

实施例 327: 化合物 327 的制备



化合物 327-1 的制备

将化合物 **27-1** (190 mg, 0.34 mmol) 溶解于 DMF (3 mL) 溶液中, 依次加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (31.5 mg, 0.03 mmol), 4, 5-双(二苯基膦)-9, 9-二甲基氧杂蒽 (39.7 mg, 0.07 mmol), DIEA (133.3 mg, 1.0 mmol), 化合物 **86-1** (161.1 mg, 0.69 mmol)。反应体系在 120 °C 下搅拌反应 3 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取 (20 mL) 两次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 40%) 纯化得到 150 mg 标题化合物 **327-1**, 产率 58%。

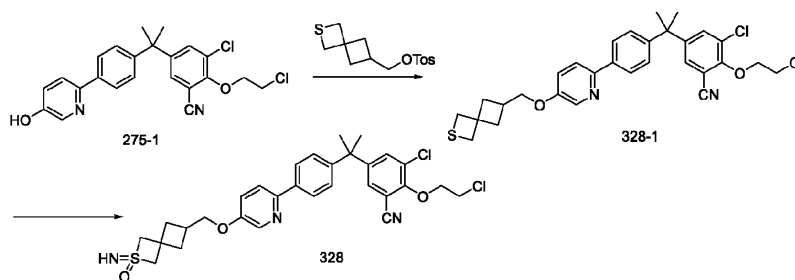
LC-MS (ESI): m/z 750.4 [M+H]⁺。

化合物 **327** 的制备

将化合物 **327-1** (130 mg, 0.17 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 搅拌下滴加的氯化氢的 1, 4-二氧六环溶液 (4 mol/L, 5 mL), 滴毕室温反应过夜。LCMS 跟踪反应至完全后, 浓缩, 所得粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 的乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 56 mg 标题化合物 **327**。

LC-MS (ESI): m/z 650.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55 (s, 2H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.69 – 3.55 (m, 2H), 3.44 – 3.25 (m, 2H), 3.23 – 3.11 (m, 2H), 3.06 – 2.96 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 328: 化合物 **328** 的制备



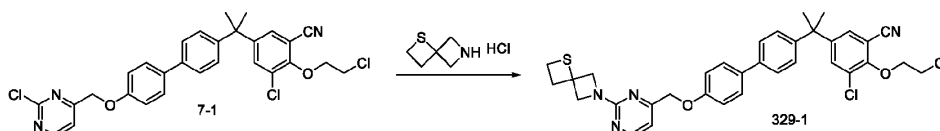
化合物 **328-1** 的制备

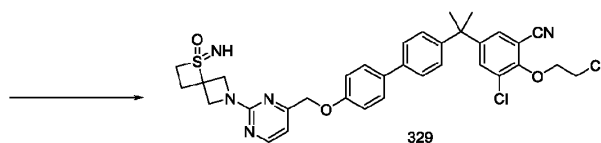
将化合物 **275-1** (100 mg, 0.23 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 加入(2-硫杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基 4-甲基苯磺酸酯 (70 mg, 0.23 mmol), 反应体系在 90°C 下搅拌反应 4 小时。反应结束后, 加水 (25 mL), 乙酸乙酯 (25 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% - 35%) 得到 101 mg 标题化合物 **328-1**。LC-MS (ESI): m/z 553.2 [M+H]⁺。

化合物 **328** 的制备

将化合物 **328-1** (100 mg, 0.18 mmol) 溶于无水甲醇 (5 mL), 依次加入碘苯二乙酸 (175 mg, 0.54 mmol), 氨基甲酸铵 (56 mg, 0.72 mmol), 二氯甲烷 (0.5 mL), 反应体系在 25°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 反应液过滤除不溶性固体, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 14 mg 标题化合物 **328**。LC-MS (ESI): m/z 584.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.36 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 3H), 4.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.28 – 4.05 (m, 4H), 4.02 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.90 – 2.73 (m, 1H), 2.67 – 2.47 (m, 2H), 2.44 – 2.29 (m, 2H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 329: 化合物 **329** 的制备





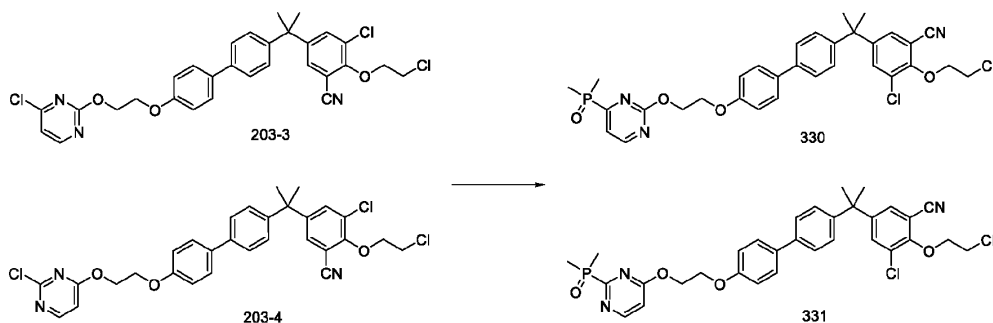
化合物 329-1 的制备

将化合物 **7-1** (200 mg, 0.36 mmol), 1-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷盐酸盐 (41 mg, 0.36 mmol), 三乙胺 (180 mg, 1.80 mmol) 溶于乙醇 (2 mL) 中, 体系在 100°C 下反应 2 小时。浓缩反应液, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA / PE = 0 - 80%) 得到 150 mg 标题化合物 **329-1**, 收率 65.6%。LC-MS (ESI): m/z 631.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 329 的制备

将化合物 **329-1** (150 mg, 0.24 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 溶剂中, 室温下加入碘苯二乙酸 (310 mg, 0.96 mmol), 氨基甲酸铵 (47 mg, 0.6 mmol), 室温下搅拌反应 16 小时。LCMS 检测反应完全, 浓缩反应液, 所得残留物经制备纯化 (Waters 2767/Qda, 分离柱: XBridge XBridge C18 19*250mm, 10 μ m; 流动相 A: 0.1% FA/H₂O, B: 乙腈; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 73%~75%; 保留时间: 8.7-10.0 min of 18 min) 纯化得到 40.42 mg 标题化合物 **329**。LC-MS (ESI): m/z 662.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.52 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 3H), 4.26 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 330 和 331: 化合物 330 和 331 的制备



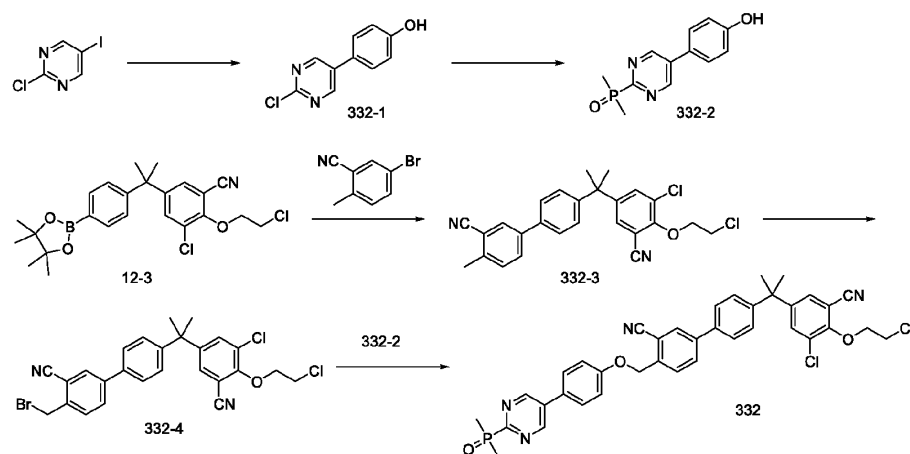
化合物 330 和 331 的制备

将化合物 **203-3** 和 **203-4** 的混合物 (200 mg, 0.34 mmol), 二甲基氧化膦 (134 mg, 1.72 mmol), Pd₂(dba)₃ (32 mg, 0.03 mmol), Xantphos (40 mg, 0.07 mmol), DIPEA (222 mg, 1.72 mmol) 溶于 DMF (4 mL)。将反应体系于 120 °C 氩气下微波搅拌 2 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250*21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 6 mg 标题化合物 **330** 和 70 mg 标题化合物 **331**。

化合物 **330**: LC-MS (ESI): m/z 624.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.74 - 4.66 (m, 2H), 4.44 - 4.37 (m, 4H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.56 (s, 1P)。

化合物 **331**: LC-MS (ESI): m/z 624.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (dd, J = 5.9, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 5.9, 2.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.81 - 4.73 (m, 2H), 4.45 - 4.38 (m, 4H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.24 (s, 1P)。

实施例 332：化合物 332 的制备



化合物 332-1 的制备

- 5 氮气保护下，将 4-羟基苯硼酸（1 g，7.25 mmol），2-氯-5-碘嘧啶（1.92 g，7.98 mmol），[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化铯二氯甲烷络合物（592.1 mg，725.01 μmol ）， K_2CO_3 （2.51 g，18.13 mmol），1,4-二氧六环（10 mL）和 H_2O （2 mL）加入到反应瓶中，氮气置换三次后，100°C 下反应 16 小时，旋干，粗品经硅胶层析柱纯化（PE / EA = 100% ~ 0%）纯化得到 800 mg 标题化合物 **332-1**。LC-MS (ESI): m/z 207.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 332-2 的制备

- 10 将化合物 **332-1**（300 mg，1.45 mmol）溶解于 DMF（3 mL）中，依次加入二甲基氧化膦（340 mg，4.36 mmol），DIEA（563 mg，4.36 mmol，758.68 μL ），三(二亚苄基丙酮)二铯（133 mg，145.19 μmol ）和 Xantphos（168 mg，290.38 μmol ）。用氮气置换三次后，升温至 120°C 搅拌 8 小时。过滤，旋干，粗品经硅胶层析柱纯化（PE / EA = 100% ~ 0%）纯化得到 280 mg 标题化合物 **332-2**。LC-MS (ESI): m/z 249.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 332-3 的制备

- 15 氮气保护下，将化合物 **332-2**（300 mg，651.89 μmol ），2-甲基-5-溴苯腈（154 mg，782.27 μmol ），[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化铯二氯甲烷络合物（53.2 mg，65.19 μmol ）， K_2CO_3 （270.3 mg，1.96 mmol），1,4-二氧六环（5 mL）和 H_2O （1 mL）加入到反应瓶中，氮气置换三次后，100°C 下反应 16 小时，旋干，粗品经硅胶层析柱纯化（PE / EA = 100% ~ 30%）纯化得到 200 mg 标题化合物 **332-3**。LC-MS (ESI): m/z 466.2 $[\text{M}+18]^+$ 。

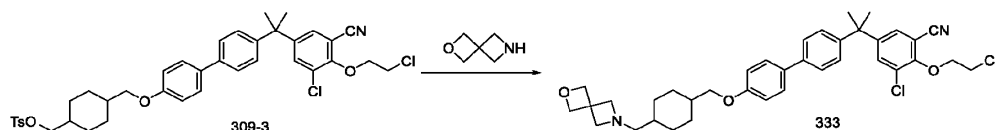
- 20 **化合物 332-4 的制备**

将化合物 **332-3**（150 mg，333.80 μmol ），NBS（63 mg，350.49 μmol ），AIBN（6 mg，33.38 μmol ）和 CCl_4 （1 mL）加入到封管中，80°C 搅拌 16 小时。加水（5 mL），DCM（5 mL）萃取三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋干即得到 80 mg 标题化合物 **332-4** 粗品。

化合物 332 的制备

- 25 将化合物 **332-4**（60 mg，113.58 μmol ），化合物 **332-2**（43 mg，170.37 μmol ）， K_2CO_3 （48 mg，340.74 μmol ）和乙腈（1 mL）加入到反应瓶中，80°C 搅拌 2 小时，过滤，旋干，粗品经制备分离纯化（制备方法：流动相：A：0.1% 甲酸水溶液；B：乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm；柱温：25°C；梯度：35%-85% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得到 50 mg 标题化合物 **332**。LC-MS (ESI): m/z 695.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.29 (s, 2H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 3H), 7.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.70 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 33.75 (s, 1P)。
- 30

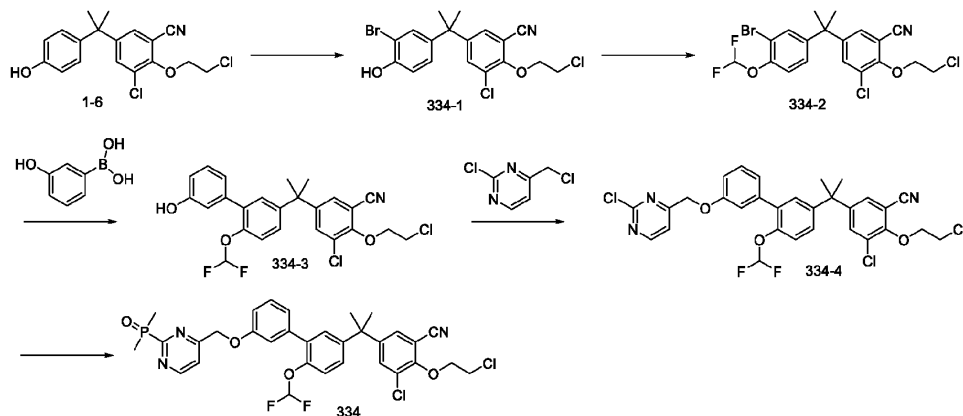
实施例 333：化合物 333 的制备



化合物 333 的制备

将化合物 **309-3** (72.4 mg, 102.45 μmol) 悬浮于乙腈 (1.5 mL) 中, 加入 2-氧杂-6-硫杂螺[3.3]庚烷 (13.2 mg, 133.18 μmol) 和碳酸钾 (28.3 mg, 204.89 μmol), 反应混合物于密闭封管内 90 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加入少量乙腈稀释, 过滤, 滤液经制备色谱纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液, B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 $^{\circ}\text{C}$; 梯度: B%: 30-50% 8 min, 50-92% 4 min; 流速: 30 mL/min) 得到 14.6 mg 标题化合物 **333**。LC-MS (ESI): m/z 633.3 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.53–7.46 (m, 5H), 7.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.97–6.91 (m, 2H), 4.79 (s, 4H), 4.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.87–3.84 (m, 1H), 3.83–3.62 (m, 4H), 2.71–2.43 (m, 2H), 2.03–1.84 (m, 4H), 1.69 (s, 6H), 1.57–1.39 (m, 4H), 1.17–0.94 (m, 3H)。

实施例 334: 化合物 334 的制备



化合物 334-1 的制备

15 将化合物 **1-6** (10 g, 28.55 mmol), 对甲苯磺酸 (0.49 g, 2.86 mmol) 溶于 DCM (100 mL) 溶剂中, 室温下加入 NBS (5 g, 28.55 mmol)。室温搅拌 16 小时。加水 (100 mL), 用 DCM (100 mL) 萃取三次, 有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA / PE = 0 - 45%) 得到 5 g 标题化合物 **334-1**, 收率 40.8%。LC-MS (ESI): m/z 425.7 [M-H]⁻。

化合物 334-2 的制备

将化合物 **334-1** (5 g, 11.65 mmol) 溶于乙腈 (50 mL) 和水 (50 mL) 溶剂中, 室温下加入碳酸钾 (4.58 g, 81.55 mmol), 在 0°C 下加入磷酸二乙酯 (6.22 g, 23.3 mmol), 室温下搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完全, 反应液旋干, 加入乙酸乙酯 (200 mL), 有机相用饱和氯化钠 (600 mL) 洗涤, 浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA / PE = 0-50%) 得到 3 g 标题化合物 **334-2**, 收率 53.7%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.21 – 7.04 (m, 2H), 6.54 (t, *J* = 73.4 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.66 (s, 6H)。

25 化合物 334-3 的制备

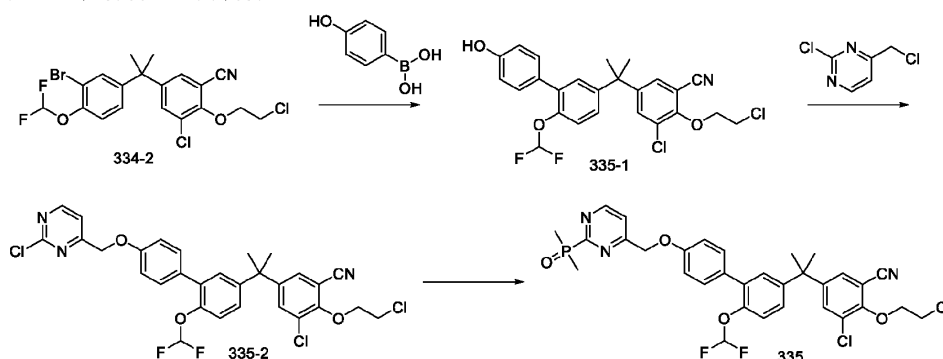
将化合物 **334-2** (1 g, 2.09 mmol) 和间羟基苯硼酸 (350 mg, 2.51 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (1 mL), 室温下加入 Pd(dppf)Cl₂ (150 mg, 0.21 mmol) 和碳酸钾 (870 mg, 6.27 mmol), 氩气置换, 在 100°C 下搅拌反应 16 小时。LCMS 检测反应完全, 浓缩反应液, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 45%) 得到 600 mg 标题化合物 **334-3**, 收率 58.2%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 6.43 (d, *J* = 74.2 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.68 (s, 6H)。

化合物 334-4 的制备

将化合物 **334-3** (200 mg, 0.41 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 溶剂中, 室温下加入 2-氯-4-(氯甲基)嘧啶 (80 mg, 0.49 mmol), 碳酸铯 (400 mg, 1.23 mmol), 在 70°C 下搅拌 2 小时。TLC 检测反应完全, 反应液旋干, 加入乙酸乙酯 (20 mL), 有机相用饱和氯化钠 (60 mL) 洗涤, 浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0-50%) 得到 100 mg 标题化合物 **334-4** 粗品, 收率 39.8%。未经纯化, 直接用于下一步反应。

化合物 334 的制备

将化合物 **334-4** (100 mg, 0.16 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶剂中, 室温下加入二甲基氧化膦 (50 mg, 0.64 mmol), 醋酸铟 (4 mg, 0.016 mmol), 1,3-双(二苯基膦)丙烷 (7 mg, 0.016 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (100 mg, 0.80 mmol), 氩气扫吹 30 秒。然后微波 100°C 下搅拌反应 0.5 小时。LCMS 检测反应完全。反应液经制备液相 (Waters 2767/Qda: 分离柱: XBridge Xbridge C18 19*250mm, 10 μ m; 流动相 A: 0.1% FA/H₂O, B: 乙腈; 流速: 20 mL/min; 梯度: 67%-67%; 保留时间: 18 min 的 8.4-9.6 min) 纯化得到 13.53 mg 标题化合物 **334**。LC-MS (ESI): *m/z* 660.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.29-7.15 (m, 3H), 7.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -81.07 (s). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 33.92 (s, 1P).

实施例 335: 化合物 335 的制备**化合物 335-1 的制备**

将化合物 **334-2** (1 g, 2.09 mmol) 和对羟基苯硼酸 (350 mg, 2.51 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (1 mL) 中, 室温下加入 Pd(dppf)Cl₂ (150 mg, 0.21 mmol) 和碳酸钾 (870 mg, 6.27 mmol), 氩气置换, 后在 110°C 下搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完全, 加冰水 (10 mL) 淬灭, 用稀盐酸 (1 mol/L) 调至酸性, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (PE/EA = 100%~60%) 纯化得到 500 mg 标题化合物 **335-1**。LC-MS (ESI): *m/z* 490.0 [M-H]⁻.

化合物 335-2 的制备

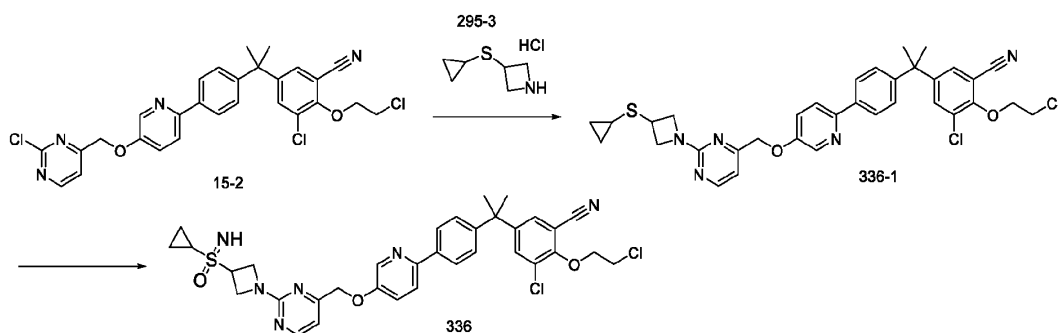
将化合物 **335-1** (200 mg, 0.41 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 溶剂中, 室温下加入 2-氯-4-(氯甲基)嘧啶 (74 mg, 0.45 mmol), 碳酸铯 (200 mg, 0.61 mmol), 在 70°C 下搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全, 加冰水 (5 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次, 有机相用饱和氯化钠 (20 mL) 洗涤一次, 有机相无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (PE/EA = 100%~75%) 纯化得到 160 mg 标题化合物 **335-2**。LC-MS (ESI): *m/z* 618.5 [M+H]⁺.

化合物 335 的制备

将化合物 **335-2** (160 mg, 0.26 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶剂中, 室温下加入二甲基氧化膦 (82 mg, 1.04 mmol), 醋酸铟 (16.1 mg, 0.039 mmol), 1,3-双(二苯基膦)丙烷 (11.7 mg, 0.052 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (168 mg, 1.30 mmol), 氩气扫吹 30 秒, 微波 120°C 下搅拌反应 0.5 小时。LCMS 检测反应完全, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Column: Sunfire

C18, 19*250mm, 10 μ m; 柱温: 25°C; 梯度: 67%-67%乙腈在 16 分钟内梯度洗脱; 流速: 20 mL/min) 得到 63.52 mg 标题化合物 **335**。LC-MS (ESI): m/z 660.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 5.1, 3.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 74.1 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -76.19 (s). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 34.00 (s, 1P).

实施例 336: 化合物 336 的制备



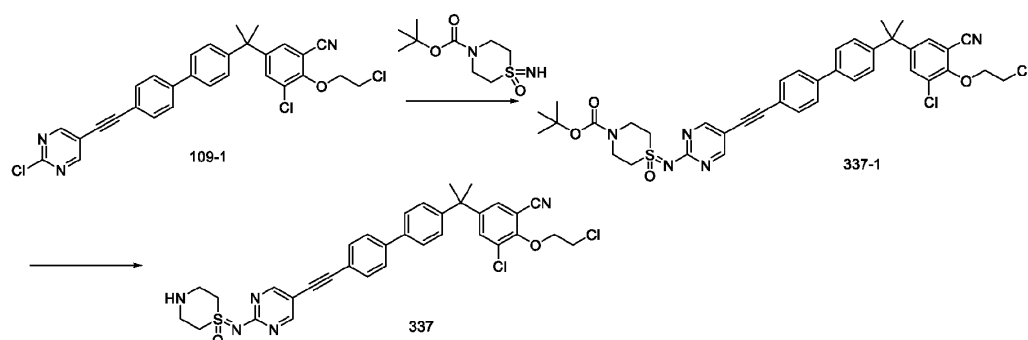
化合物 336-1 的制备

10 将化合物 **15-2** (80 mg, 0.14 mmol), 化合物 **295-3** (20 mg, 0.15 mmol), 三乙胺 (71 mg, 0.7 mmol) 溶于乙醇 (3 mL) 中, 在 100°C 下反应 2 小时。冷却至室温, 浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 50%) 得到 130 mg 标题化合物 **336-1**。LC-MS (ESI): m/z 645.5 $[M+H]^+$.

化合物 336 的制备

15 将化合物 **336-1** (130 mg, 0.19 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 溶剂中, 室温下加入碘苯二乙酸 (64 mg, 0.2 mmol), 氨基甲酸铵 (16 mg, 0.2 mmol), 室温下搅拌反应 16 小时。LCMS 检测反应完全。浓缩反应液, 所得残留物经制备液相 (Waters 2767/Qda: 分离柱: XBridge XBridge C18 19*250mm, 10 μ m; 流动相 A: 0.1% FA/H₂O, B: 乙腈; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 80%~85%; 保留时间: 17 min 的 7.2-8.5 min) 纯化得到 40.42 mg 标题化合物 **336**。LC-MS (ESI): m/z 677.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.33 – 4.22 (m, 5H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 1.69 (s, 6H), 1.09 – 1.01 (m, 1H), 0.94 – 0.80 (m, 3H).

实施例 337: 化合物 337 的制备



化合物 337-1 的制备

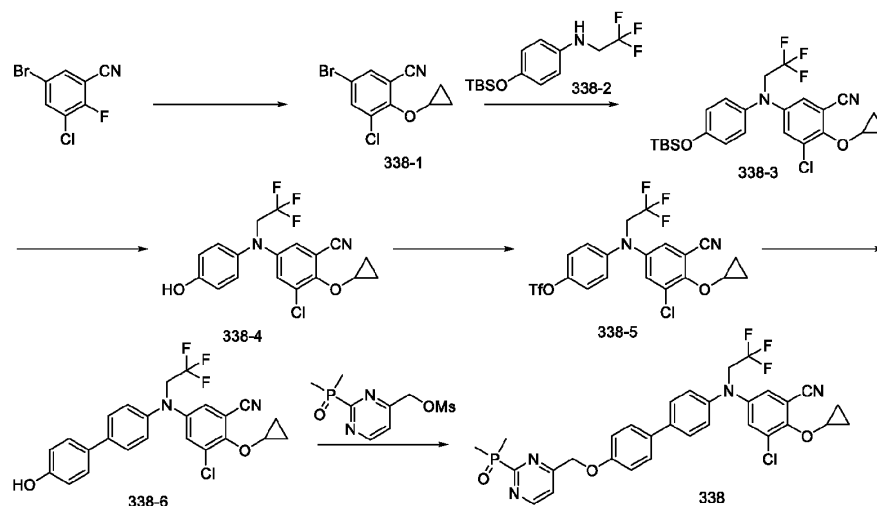
25 将化合物 **109-1** (150 mg, 0.274 mmol), 1-亚氨基硫代吗啉-4-羧酸叔丁酯 1-氧化物 (64 mg, 0.274 mmol), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0.027 mmol), Xantphos (16 mg, 0.027 mmol), DIPEA (106 mg, 0.823 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL)。反应体系用氮气置换 3 次, 于 100 °C 下搅拌 0.5 小时, 反应结束后, 滤除不

溶性固体，滤液加水（10 mL），二氯甲烷（20 mL）萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水（20 mL）洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品，经硅胶层析柱纯化（DCM / MeOH = 100%~5%）纯化得到 150 mg 标题化合物 **337-1**。LC-MS (ESI): m/z 744.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 337 的制备

- 5 将化合物 **337-1**（140 mg, 0.188 mmol）溶于二氯甲烷（5 mL）。反应体系冷却到 0°C，滴加氯化氢的 1,4-二氧六环溶液（1 mL, 4 mol/L）。滴加完毕，将反应体系于 0°C 下搅拌 0.5 小时，反应结束后，反应液浓缩得粗产品，经制备分离纯化（制备方法：流动相：A：0.1% 甲酸水溶液；B：乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温：25°C；梯度：45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得到 80 mg 标题化合物 **337**。LC-MS (ESI): m/z 644.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.65 (s, 2H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.71–3.61 (m, 2H), 3.43–3.37 (m, 2H), 3.25–3.17 (m, 2H), 3.09–3.00 (m, 2H), 1.70 (s, 6H)。
- 10

实施例 338：化合物 338 的制备



15 化合物 338-1 的制备

- 氮气保护下，将环氧丙醇（298 mg, 5.12 mmol），2-氟-3-氯-5-溴苯腈（1 g, 4.27 mmol），Cs₂CO₃（2.78 g, 8.53 mmol）和乙腈（10 mL）加入到反应瓶中，反应体系升温至 90°C 搅拌 2 小时，过滤，旋干，粗品经硅胶层析柱纯化（PE / EA = 100% - 20%）纯化得到 800 mg 标题化合物 **338-1**。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.55–4.46 (m, 1H), 1.05–0.92 (m, 2H), 0.83–0.70 (m, 2H)。
- 20

化合物 338-3 的制备

- 将化合物 **338-2**（0.5 g, 1.64 mmol），化合物 **338-1**（535 mg, 1.96 mmol），三(二亚苄基丙酮)铯（150 mg, 163.71 μ mol），叔丁醇钠（189 mg, 1.96 mmol）和甲苯（5 mL）加入反应瓶中，反应体系用氮气置换 3 次，70°C 反应 12 个小时，过滤，旋干，所得粗品经硅胶层析柱纯化（PE / EA = 100%~20%）纯化得到 470 mg 标题化合物 **338-3**。LC-MS (ESI): m/z 497.2 $[M+H]^+$ 。
- 25

化合物 338-4 的制备

- 将化合物 **338-3**（470 mg, 945.63 μ mol）溶于 THF（2 mL）中，随后加入 TBAF（1.89 mmol, 2 mL, 1 mol/L 的 THF 溶液），室温搅拌 1 小时。旋干，粗品经硅胶层析柱纯化（PE / EA = 100%~20%）纯化得到 120 mg 标题化合物 **338-4**。LC-MS (ESI): m/z 383.0 $[M+H]^+$ 。
- 30

化合物 338-5 的制备

将化合物 **338-4**（120 mg, 313.51 μ mol），*N*-苯基双(三氟甲磺酰基)亚胺（135 mg, 376.21 μ mol），TEA（64 mg, 627.02 μ mol, 87.45 μ L）溶于 DCM（2 mL）中，室温搅拌 1 小时。旋干，粗品经硅胶层析柱纯

化 (PE / EA = 100% ~ 20%) 纯化得到 100 mg 标题化合物 **338-5**。LC-MS (ESI): m/z 515.0 $[M+H]^+$ 。

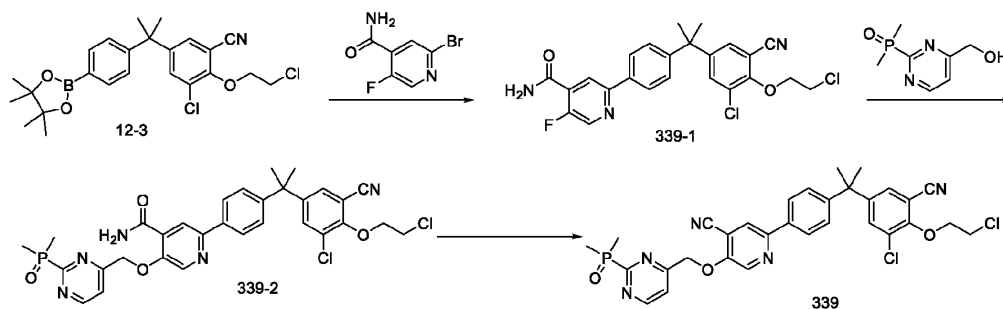
化合物 338-6 的制备

氮气保护下, 将化合物 **338-5** (50 mg, 97.12 μmol), 4-羟基苯硼酸频哪醇酯 (26 mg, 116.54 μmol),
[1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (7 mg, 9.71 μmol), K_2CO_3 (40 mg, 291.36 μmol),
5 1, 4-二氧六环 (1 mL) 和 H_2O (0.2 mL) 加入到反应瓶中, 氮气置换三次后, 100°C 下反应 16 小时, 旋干,
粗品经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 20%) 纯化得到 25 mg 标题化合物 **338-6**。LC-MS (ESI): m/z 459.0
 $[M+H]^+$ 。

化合物 338 的制备

将化合物 **338-6** (25 mg, 54.48 μmol), 甲磺酸(2-(二甲膦酰基)嘧啶-4-基)甲酯 (19 mg, 70.83 μmol),
10 碳酸钾 (23 mg, 163.45 μmol) 和乙腈 (1 mL) 加入到反应瓶中, 75°C 搅拌 1 小时。过滤, 旋干, 粗品经
制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2
mm; 柱温: 25°C; 梯度: 25%-85% 乙腈在 25 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 20 mg 标题化合物
338。LC-MS (ESI): m/z 627.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J =
5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 4H), 7.34 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H),
15 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.73 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 4.37 – 4.28 (m, 1H), 1.77 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 0.91
– 0.83 (m, 2H), 0.72 – 0.63 (m, 2H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 34.09 (s, 1P)。

实施例 339: 化合物 339 的制备



化合物 339-1 的制备

20 氮气保护下, 将化合物 **12-3** (500 mg, 1.09 mmol), 2-溴-5-氟异烟酰胺 (286 mg, 1.30 mmol), [1, 1'-
双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (80 mg, 108.65 μmol), K_2CO_3 (451 mg, 3.26 mmol), 1, 4-
二氧六环 (5 mL) 和 H_2O (1 mL) 加入到反应瓶中, 氮气置换三次后, 100°C 下反应 16 小时, 旋干, 粗品
经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 20%) 纯化得到 300 mg 标题化合物 **339-1**。LC-MS (ESI): m/z 472.0
 $[M+H]^+$ 。

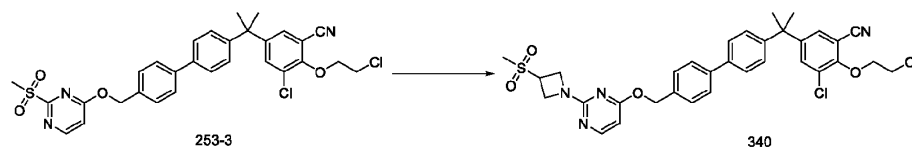
25 化合物 339-2 的制备

将化合物 **339-1** (178 mg, 952.71 μmol), 2-(二甲膦酰基)嘧啶-4-甲醇 (300 mg, 635.14 μmol), Cs_2CO_3
(310.41 mg, 952.71 μmol) 和 DMF (3 mL) 加入到反应瓶中。加热至 80°C 并搅拌 1 小时。过滤, 旋干,
粗品经硅胶层析柱纯化 (DCM / MeOH = 100% ~ 10%) 纯化得到 80 mg 标题化合物 **339-2**。LC-MS (ESI):
 m/z 638.0 $[M+H]^+$ 。

30 化合物 339 的制备

将化合物 **339-2** (50 mg, 78.31 μmol) 溶于 THF (2 mL), 随后加入吡啶 (0.5 mL), 降温至 0°C 并
缓慢滴加三氟甲磺酸酐 (0.5 mL), 0 °C 搅拌 1 小时。加水 (10 mL), 体系用 DCM (5 mL) 萃取三次,
合并有机相, 旋干, 粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱:
Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 25% - 95% 乙腈在 20 分钟内梯度洗脱; 流速:
35 30 mL/min) 得到 20 mg 标题化合物 **339**。LC-MS (ESI): m/z 620.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ
9.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 5.3, 3.1 Hz, 1H), 7.70 (d,
 J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.71 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.96 (t, J
= 5.1 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 13.8 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 34.22 (s, 1P)。

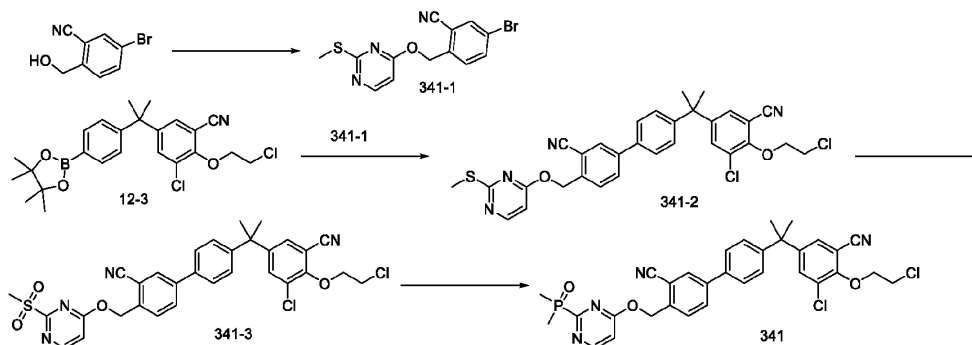
实施例 340: 化合物 340 的制备



化合物 340 的制备

将化合物 **253-3** (90 mg, 0.151 mmol), 3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐 (52 mg, 0.302 mmol),
 5 DIEA (98 mg, 0.755 mmol) 置于封管中, 加入乙腈 (2 mL)。将反应体系于 90°C 下搅拌 16 小时, 反应
 结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶
 液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%~65% 乙腈在 12 分
 钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 50 mg 标题化合物 **340**。LC-MS (ESI): m/z 651.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR
 (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.08 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.51–7.45
 10 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.19 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.53–4.45 (m,
 4H), 4.43 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.13–4.04 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

实施例 341: 化合物 341 的制备



化合物 341-1 的制备

15 将 2-(羟甲基)-5-溴苯甲腈 (240 mg, 1.13 mmol), 2-(甲基磺基)-4-氯嘧啶 (182 mg, 1.13 mmol) 溶于乙
 腈 (3 mL), 加入碳酸铯 (1.11 g, 3.4 mmol)。加毕, 将反应体系在 50°C 下搅拌 1 小时。反应结束后,
 加 5% 的氯化钠水溶液 (50 mL), 乙酸乙酯 (30 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤
 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~85%) 纯化得到
 350 mg 标题化合物 **341-1**。LC-MS (ESI): m/z 336.0 $[M+H]^+$ 。

20 化合物 341-2 的制备

将化合物 **341-1** (0.3 g, 0.892 mmol), 化合物 **12-3** (431 mg, 0.937 mmol), 碳酸钾 (370 mg, 2.68
 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (3 mL) 中, 向其中加入 Pd(dppf)Cl₂ (65 mg, 0.089 mmol)。加
 毕, 将反应体系在 91°C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合
 并有有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱
 25 纯化 (PE/EA = 100%~75%) 纯化得到 380 mg 标题化合物 **341-2**。LC-MS (ESI): m/z 589.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 341-3 的制备

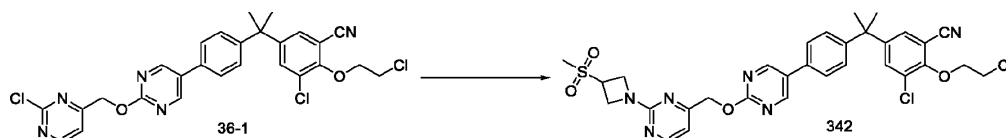
将化合物 **341-2** (0.3 g, 0.508 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (0.263 g, 1.53
 mmol)。加毕, 将反应体系在室温下搅拌 1 小时。反应结束后, 过滤、滤液浓缩, 所得得粗产品经硅胶层
 析柱纯化 (PE/EA = 100%~85%) 纯化得到 0.24 g 标题化合物 **341-3**。LC-MS (ESI): m/z 621.2 $[M+H]^+$ 。

30 化合物 341 的制备

将化合物 **341-3** (80 mg, 0.129 mmol), 二甲基氧化膦 (30 mg, 0.386 mmol), 碳酸铯 (126 mg, 0.386
 mmol) 置于封管中, 加入乙腈 (3 mL)。将反应体系于 70°C 下搅拌 2 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固
 体, 滤液浓缩, 得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱:

Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 20 mg 标题化合物 **341**。LC-MS (ESI): m/z 619.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.62 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 13.5 Hz, 6H), 1.70 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 36.01 (s, 1P)。

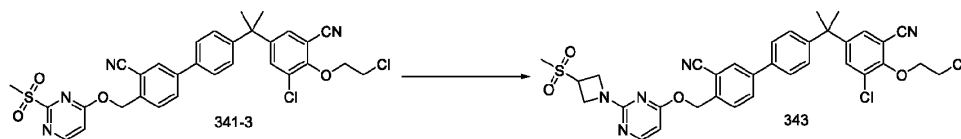
实施例 342: 化合物 342 的制备



化合物 342 的制备

10 将化合物 **36-1** (0.14 g, 252.32 μ mol), 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐 (65 mg, 378.48 μ mol), DIPEA (163 mg, 1.26 mmol) 和乙腈 (2 mL) 加入到反应瓶中, 微波 90°C 搅拌 2 小时。旋干, 粗品经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 25%-85%乙腈在 25 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 50 mg 标题化合物 **342**。LC-MS (ESI): m/z 653.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (s, 2H), 8.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.45 – 4.36 (m, 3H), 4.31 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 9.7, 5.0 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

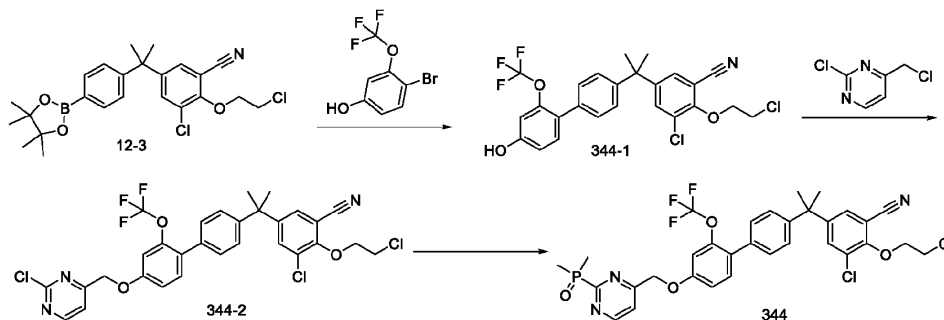
实施例 343: 化合物 343 的制备



化合物 343 的制备

20 将化合物 **341-3** (80 mg, 0.129 mmol), 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐 (22 mg, 0.129 mmol), DIEA (32 mg, 0.258 mmol) 置于封管中, 加入乙腈 (3 mL)。将反应体系于 70°C 下搅拌 2 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化(制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 20 mg 标题化合物 **343**。LC-MS (ESI): m/z 676.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.11 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.56 – 4.36 (m, 6H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 3.88 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

实施例 344: 化合物 344 的制备



化合物 344-1 的制备

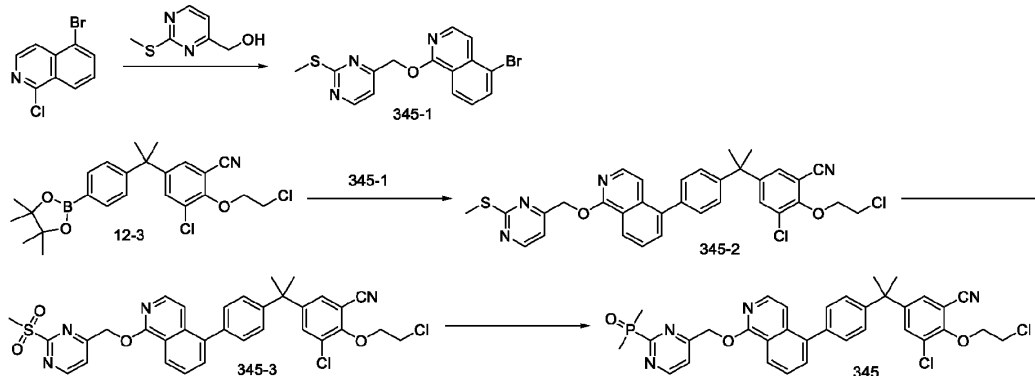
将化合物 **12-3** (300 mg, 651.89 μmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 加入 4-溴-3-(三氟甲氧基) 苯酚 (201 mg, 782.27 μmol), 碳酸钾 (270 mg, 1.96 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (95 mg, 130.38 μmol), 水 (2 mL)。氮气置换三次, 反应体系在 100°C 下搅拌反应 5 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 50%) 得到 300 mg 标题化合物 **344-1**。LC-MS (ESI): m/z 510.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 344-2 的制备

往 100 mL 单口瓶加化合物 **344-1** (300 mg, 587.85 μmol), 乙腈 (4 mL), 2-氯-4-(氯甲基)嘧啶 (144 mg, 881.78 μmol), K_2CO_3 (162 mg, 1.18 mmol), 90°C 搅拌 2 小时, TLC 显示基本反应完全。加水 (5 mL), 乙酸乙酯萃取 (4 mL) 2 次。有机相合并, 水洗 (5 mL), 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压蒸干, 自动过柱机纯化 (EA/PE = 0 ~ 20%), 得 350 mg 标题化合物 **344-2**。LC-MS (ESI): m/z 636.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 344 的制备

将二甲基氧化膦 (19 mg, 235.52 μmol), 化合物 **344-2** (100 mg, 157.02 μmol) 溶解在 DMF (1 mL) 中, 然后加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14.38 mg, 15.70 μmol), Xantphos (18 mg, 31.40 μmol), DIEA (61 mg, 471.05 μmol), 氮气置换三次, 120°C 下微波反应 2 小时。过滤, 旋干即得到粗品, 粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Agilent 10 Prep-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 10%-80% 乙腈 30 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min), 得到 50 mg 标题化合物 **344**。LC-MS (ESI): m/z 678.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 4H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.70 (s, 6H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -56.08 (s, 3F)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 34.07 (s, 1P)。

实施例 345: 化合物 345 的制备**化合物 345-1 的制备**

将 1-氯-5-溴异噻啉 (500 mg, 2.06 mmol) 和 (2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲醇 (644.2 mg, 4.12 mmol) 溶于甲苯 (10 mL) 中, 加入碳酸钾 (427.4 mg, 3.09 mmol)、氢氧化钾 (173.5 mg, 3.09 mmol) 和三(3,6-二氧杂庚基)胺 (666.9 mg, 2.06 mmol)。反应液 120°C 加热搅拌 12 小时。LCMS 显示有产物生成。反应液倒入水中 (30 mL), 二氯甲烷 (30 mL) 萃取三次, 有机相饱和用和食盐水 (30 mL) 洗涤三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤后旋干。所得残余物经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 20%) 得 580 mg 标题化合物 **345-1**。LC-MS (ESI): m/z 362.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 345-2 的制备

将化合物 **12-3** (600 mg, 1.30 mmol) 和化合物 **345-1** (519.5 mg, 1.43 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (95.4 mg, 130.38 μmol)、 K_2CO_3 (450.5 mg, 3.26 mmol)。置换氮气三次。反应液 120°C 微波加热搅拌 2 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液旋干后经硅胶

柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 18%) 得 610 mg 标题化合物 **345-2**。LC-MS (ESI): m/z 615.2 $[M+H]^+$ 。

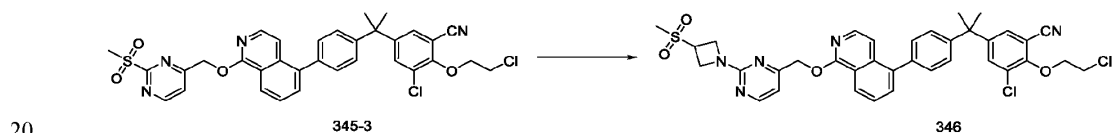
化合物 345-3 的制备

将化合物 **345-2** (500 mg, 812.25 μmol) 溶于 DCM (10 mL) 中, 加入 *m*-CPBA (659.6 mg, 3.25 mmol, 85% 纯度)。反应液室温搅拌 4 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液倒入饱和亚硫酸钠溶液 (30 mL), 用二氯甲烷 (30 mL) 萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后旋干。所得残余物经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 70%) 得 440 mg 标题化合物 **345-3**。LC-MS (ESI): m/z 647.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 345 的制备

将化合物 **345-3** (220 mg, 339.73 μmol) 和二甲基氧化膦 (105.4 mg, 1.70 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 加入 K_2CO_3 (140.9 mg, 1.02 mmol)。反应液 80°C 加热 4 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应结束后, 滤除不溶性固体。滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得粗产品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 68.16 mg 标题化合物 **345**。LC-MS (ESI): m/z 645.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.94 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.47 - 8.42 (m, 1H), 7.95 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 3H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.51 - 7.38 (m, 4H), 7.29 (dd, J = 6.1, 0.9 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.44 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.73 (d, J = 14.0 Hz, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 34.25 (s, 1P)。

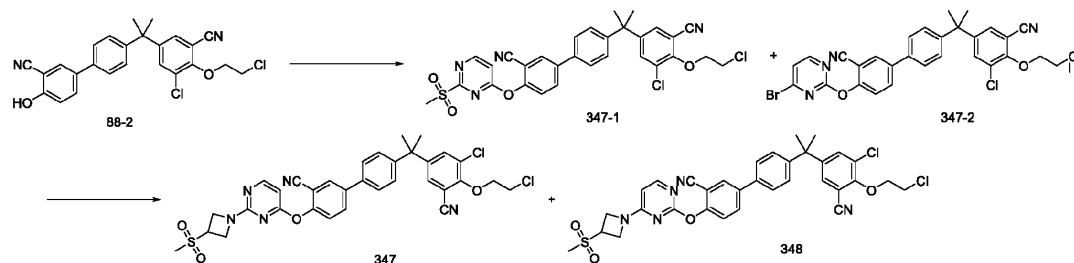
实施例 346: 化合物 346 的制备



化合物 346 的制备

将化合物 **345-3** (220 mg, 339.73 μmol) 和 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐 (116.6 mg, 679.46 μmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 加入 K_2CO_3 (140.9 mg, 1.02 mmol)。反应液 80 °C 加热 4 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应结束后, 滤除不溶性固体。滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45% - 65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 30.37 mg 标题化合物 **346**。LC-MS (ESI): m/z 702.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 - 8.36 (m, 2H), 7.96 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 4H), 7.48 - 7.40 (m, 4H), 7.27 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.44 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 4.33 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.22 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)。

实施例 347 和 348: 化合物 347 和 348 的制备



化合物 347-1 和 347-2 的制备

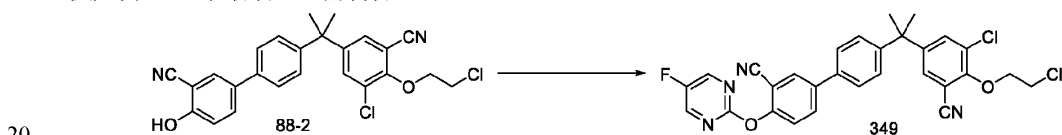
将化合物 **88-2** (200 mg, 0.44 mmol) 溶解于乙腈 (5 mL) 溶液中, 依次加入 4-溴-2-(甲磺酰基)嘧啶 (157 mg, 0.66 mmol) 和碳酸钾 (120 mg, 0.88 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后,

加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得粗产品经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 50%) 得到 200 mg 标题化合物 347-1 和 347-2 的混合物。LC-MS (ESI): m/z 607.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 347 和 348 的制备

- 5 将化合物 347-1 和 347-2 的混合物 (200 mg, 0.33 mmol) 溶解于乙腈 (5 mL) 溶液中, 依次加入 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐 (69 mg, 0.49 mmol) 和碳酸铯 (215 mg, 0.66 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得粗产品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 6.37 mg 标题化合物 347 和 1.52 mg 标题化合物 348。
- 10 化合物 347: LC-MS (ESI): m/z 662.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.27 - 4.12 (m, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。
- 15 化合物 348: LC-MS (ESI): m/z 662.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 3H), 7.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.34 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 3H), 4.40 - 4.33 (m, 2H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

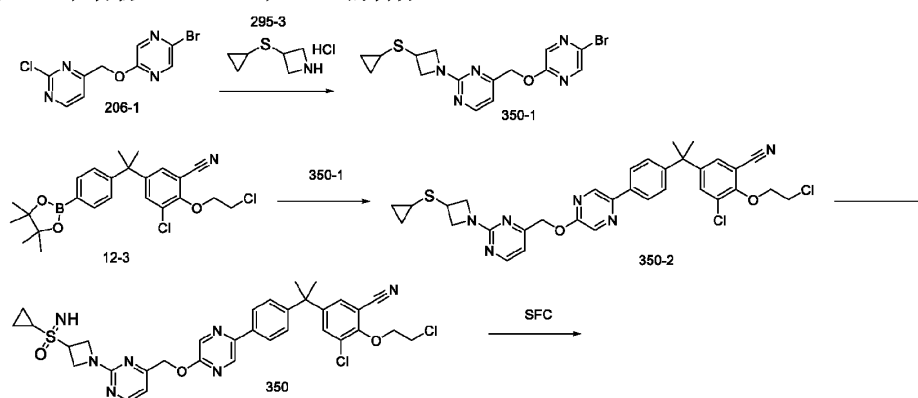
实施例 349: 化合物 349 的制备

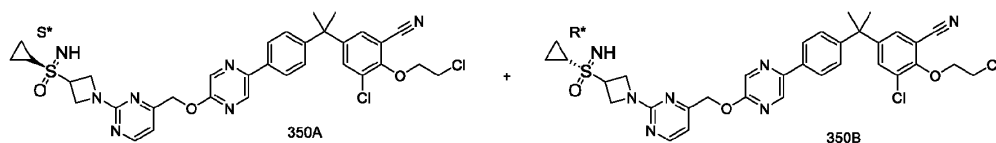


化合物 349 的制备

- 将化合物 88-2 (100 mg, 0.22 mmol) 溶解于乙腈 (5 mL) 溶液中, 依次加入 2-氯-5-氟嘧啶 (44 mg, 0.33 mmol) 和碳酸钾 (60 mg, 0.44 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得粗产品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 11.13 mg 标题化合物 349。LC-MS (ESI): m/z 547.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 2H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 3H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.70 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -146.25 (s, 1H)。
- 25
- 30

实施例 350: 化合物 350、350A 和 350B 的制备





化合物 350-1 的制备

将化合物 **206-1** (150 mg, 0.50 mmol) 和化合物 **295-3** (83 mg, 0.50 mmol) 溶于乙醇 (3 mL) 溶剂中, 室温下加入三乙胺 (506 mg, 5.0 mmol), 100°C 下搅拌 3 小时。LCMS 检测反应完全, 加冰水 (5 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (8 mL) 萃取三次。有机相合并, 用饱和氯化钠 (10 mL) 洗涤一次, 有机相无水硫酸钠干燥、抽滤, 浓缩得到 300 mg 标题化合物 **350-1** 粗品。LC-MS (ESI): m/z 394.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 350-2 的制备

将化合物 **350-1** (100 mg, 0.25 mmol) 和化合物 **12-3** (127 mg, 0.28 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (0.6 mL) 中, 室温下加入 Pd(dppf)Cl₂ (18 mg, 0.025 mmol) 和碳酸钾 (104 mg, 0.75 mmol), 在 100°C 下搅拌 2 小时。LCMS 检测反应完全, 加冰水 (5 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 浓缩, 所得残留物经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~50%) 得到 170 mg 标题化合物 **350-2**。LC-MS (ESI): m/z 647.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 350 的制备

将化合物 **350-2** (120 mg, 0.19 mmol) 溶于甲醇 (3 mL) 中, 室温下加入醋酸碘苯 (245 mg, 0.76 mmol), 氨基甲酸铵 (37 mg, 0.47 mmol), 室温下搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全。反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Sunfire C18, 19*250 mm, 10 μ m; 柱温: 25°C; 梯度: 65% - 65% 乙腈在 16 分钟内梯度洗脱; 流速: 20 mL/min) 得到 83.52 mg 标题化合物 **350**。LC-MS (ESI): m/z 678.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.33 - 4.18 (m, 5H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 1.69 (s, 6H), 1.08 - 1.01 (m, 1H), 0.93 - 0.87 (m, 2H), 0.86 - 0.80 (m, 1H)。

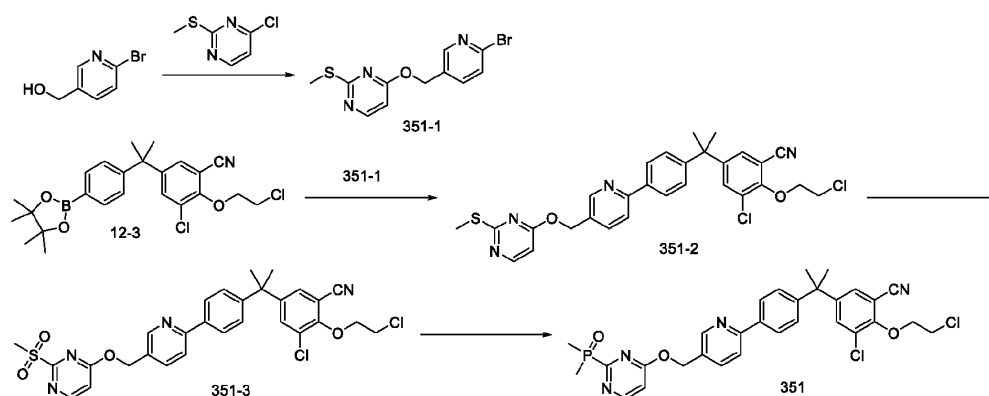
化合物 350A 和 350B 的制备

化合物 **350** (70 mg) 用 SFC 制备纯化 (制备条件: 仪器型号: WATERS 150 preparative SFC; 色谱柱型号: ChiralCel OJ, 250*30mm I.D., 10 μ m; 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇; 乙腈 = 2: 1 (0.1% NH₃H₂O); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 120 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 38°C; 检测波长: 220 nm; 循环时间: ~5 min.), 得到 14.1 mg 标题化合物 **350A** 和 25.9 mg 标题化合物 **350B**。

化合物 **350A**: SFC 分析方法 (仪器型号: Waters UPC2 analytical SFC; 色谱柱型号: Chiralcel OJ-3 150*4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇; 乙腈 = 2: 1 (0.05% DEA); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 2.5 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 35°C; 检测波长: 220 nm; Rt = 2.933 min)。LC-MS (ESI): m/z 678.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.36 - 4.16 (m, 5H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.69 (s, 6H), 1.10 - 1.00 (m, 1H), 0.93 - 0.87 (m, 2H), 0.86 - 0.80 (m, 1H)。

化合物 **350B**: SFC 分析方法 (仪器型号: Waters UPC2 analytical SFC; 色谱柱型号: Chiralcel OJ-3 150*4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇; 乙腈 = 2: 1 (0.05% DEA); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 2.5 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 35°C; 检测波长: 220 nm; Rt = 3.467 min)。LC-MS (ESI): m/z 678.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.36 - 4.18 (m, 5H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.11 - 0.99 (m, 1H), 0.93 - 0.87 (m, 2H), 0.86 - 0.80 (m, 1H)。

实施例 351: 化合物 351 的制备



化合物 351-1 的制备

将(6-溴吡啶-3-基)甲醇 (1 g, 5.32 mmol), 2-(甲硫基)-4-氯嘧啶 (0.85 g, 5.32 mmol) 溶于 DMF (30 mL), 向其中加入氯化铯 (1.73 g, 5.32 mmol)。加毕, 将反应体系在 50 °C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 加 5% 的氯化锂水溶液 (100 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~85%) 纯化得到 1.6 g 标题化合物 **351-1**。LC-MS (ESI): m/z 312.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 351-2 的制备

将化合物 **351-1** (1.2 g, 3.84 mmol), 化合物 **12-3** (1.77 g, 3.84 mmol), 碳酸钾 (1.06 g, 7.69 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (30 mL) 和水 (10 mL) 中, 向其中加入 Pd(dppf)Cl₂(DCM) (314 mg, 0.384 mmol)。加毕, 将反应体系在 91 °C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~75%) 纯化得到 2 g 标题化合物 **351-2**。LC-MS (ESI): m/z 565.2 $[M+H]^+$ 。

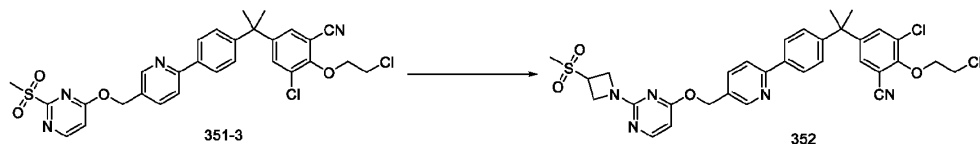
化合物 351-3 的制备

将化合物 **351-2** (0.5 g, 0.884 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 向其中加入间氯过氧苯甲酸 (0.538 g, 2.65 mmol)。加毕, 将反应体系在室温下搅拌 1 小时。反应结束后, 过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~85%) 纯化得到 0.35 g 标题化合物 **351-3**。LC-MS (ESI): m/z 597.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 351 的制备

将化合物 **351-3** (70 mg, 0.117 mmol), 二甲基氧化膦 (27 mg, 0.351 mmol), 碳酸铯 (114 mg, 0.351 mmol) 置于封管中, 加入乙腈 (2 mL)。将反应体系于 90 °C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 40 mg 标题化合物 **351**。LC-MS (ESI): m/z 595.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.10–7.93 (m, 4H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 34.20 (s, 1P)。

实施例 352: 化合物 352 的制备

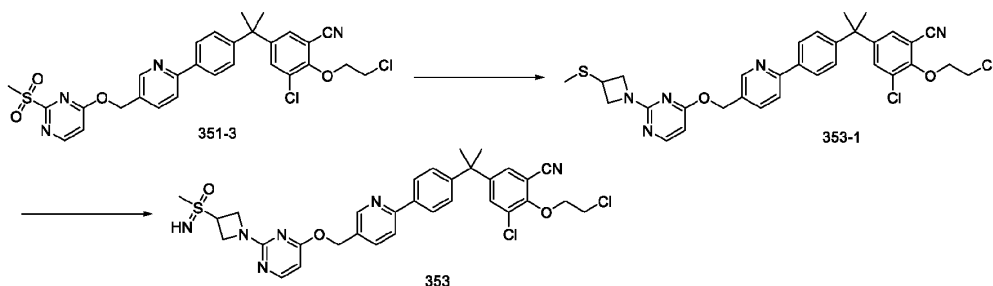


化合物 352 的制备

将化合物 **351-3** (70 mg, 0.117 mmol), 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐 (40 mg, 0.234 mmol), DIEA (45 mg, 0.351 mmol) 置于封管中, 加入乙腈 (2 mL)。将反应体系于 90 °C 下搅拌 16 小时, 反应

结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 40 mg 标题化合物 **352**。LC-MS (ESI): m/z 652.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.98 – 7.93 (m, 2H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.40 – 4.36 (m, 1H), 4.31 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.26 – 4.19 (m, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

实施例 353: 化合物 353 的制备



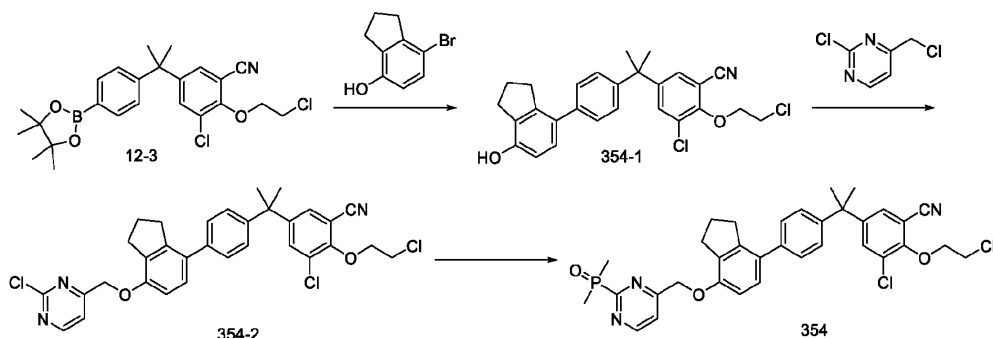
10 化合物 353-1 的制备

将化合物 **351-3** (120 mg, 0.201 mmol), 3-(甲硫基)氮杂环丁烷盐酸盐 (56 mg, 0.401 mmol), DIEA (79 mg, 0.602 mmol) 置于封管中, 加入乙腈 (5 mL)。将反应体系于 90 °C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 加 5% 的氯化锂水溶液 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 85%) 纯化得到 120 mg 标题化合物 **353-1**。LC-MS (ESI): m/z 620.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 353 的制备

将化合物 **353-1** (120 mg, 0.580 mmol), 醋酸碘苯 (187 mg, 0.580 mmol), 碳酸铵 (76 mg, 0.966 mmol) 置于封管中, 加入甲醇 (3 mL)。将反应体系于室温下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 80 mg 标题化合物 **353**。LC-MS (ESI): m/z 651.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.97 – 7.94 (m, 2H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.22 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.31 – 4.20 (m, 5H), 3.99 (s, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

25 实施例 354: 化合物 354 的制备



化合物 354-1 的制备

将化合物 **12-3** (260 mg, 564.97 μ mol) 溶解于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (2 mL) 溶液中, 依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (41.3 mg, 56.50 μ mol), K₂CO₃ (195.2 mg, 1.41 mmol), 7-溴-2,3-二氢-1*H*-茚-4-醇 (120.4 mg,

564.97 μmol), 氮气置换三次, 反应体系在 100°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体。滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析纯化 (EA/PE=0-20%) 得 180 mg 标题化合物 **354-1**。LC-MS (ESI): m/z 466.0 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

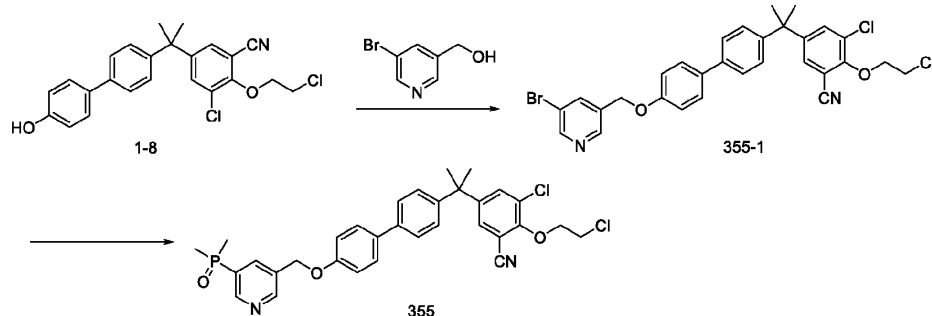
5 化合物 354-2 的制备

将化合物 **354-1** (180 mg, 385.94 μmol) 和 2-氯-4-(氯甲基)嘧啶 (69.2 mg, 424.53 μmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 加入碳酸钾 (106.7 mg, 771.87 μmol), 反应液 80°C 加热搅拌 16 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液倒入水 (30 mL) 中, 乙酸乙酯萃取三次 (30 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤两次 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 所得残余物经硅胶柱层析纯化 (EA/PE=0-25%) 得 200mg 标题化合物 **354-2**。LC-MS (ESI): m/z 592.0 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

化合物 354 的制备

将化合物 **354-2** (200 mg, 337.30 μmol) 溶解于 DMF (2 mL) 溶液中, 依次加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30.9 mg, 33.73 μmol), Xantphos (39.1 mg, 67.46 μmol), DIPEA (87.2 mg, 674.60 μmol , 117.50 μL), 二甲基氧化膦 (131.6 mg, 1.69 mmol), 反应体系在 120°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体。滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得粗产品经制备液相分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C ; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 50.11 mg 标题化合物 **354**。LC-MS (ESI): m/z 634.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.99 (d, 1H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.66 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.42 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.96 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.77 (d, $J=13.8$ Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 34.12 (s, 1P)。

实施例 355: 化合物 355 的制备



25 化合物 355-1 的制备

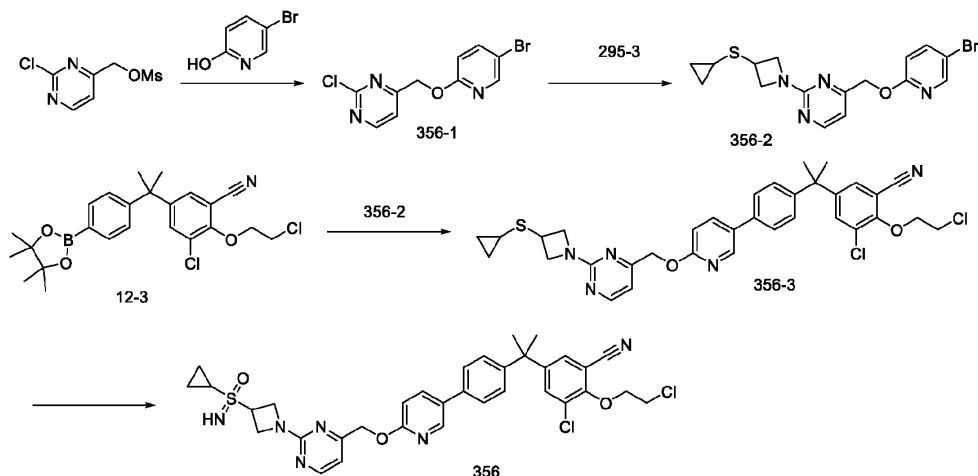
将化合物 **1-8** (250 mg, 0.59 mmol) 加入三口瓶中, 依次加入无水 DCM (10 mL), (5-溴吡啶-3-基)甲醇 (143 mg, 0.76 mmol), N,N,N',N' -四甲基偶氮二甲酰胺 (202 mg, 1.17 mmol), 用氮气置换三次, 在 0°C 下加入三丁基膦 (237 mg, 1.17 mmol)。反应在 25°C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (20 mL), 用 DCM (20 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 干燥、抽滤、浓缩得粗产品, 通过正相硅胶层析柱 (EtOAc/PE=0-30%) 分离纯化得到 280 mg 标题化合物 **355-1**, 收率 80%。LC-MS (ESI): m/z 595.0 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

化合物 355 的制备

将化合物 **355-1** (80 mg, 0.13 mmol) 溶解于 DMF (3 mL) 溶液中, 依次加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (12 mg, 0.01 mmol), 4, 5-双(二苯基膦)-9, 9-二甲基氧杂蒽 (16 mg, 0.03 mmol), DIEA (52 mg, 0.40 mmol), 二甲基氧化膦 (31 mg, 0.40 mmol)。反应体系在 120°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C ; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12

分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得到 56 mg 标题化合物 **355**。LC-MS (ESI): m/z 593.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (dd, $J = 5.7, 1.9$ Hz, 1H), 8.85 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.27 (dt, $J = 11.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.67–7.59 (m, 3H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.74 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 31.55 (s, 1P)。

实施例 356：化合物 356 的制备



化合物 356-1 的制备

将(2-氯嘧啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (1.0 g, 4.49 mmol)，2-羟基-5-溴吡啶 (940 mg, 5.39 mmol)，碳酸铯 (2.93 g, 8.98 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中，体系在 70°C 下反应 2 小时。反应液过滤，滤液浓缩，所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0% - 40%) 得到 250 mg 标题化合物 **356-1**。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (d, 1H), 8.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H)。

化合物 356-2 的制备

将化合物 **356-1** (100 mg, 0.33 mmol)，化合物 **295-3** (110 mg, 0.66 mmol)，三乙胺 (100 mg, 0.99 mmol) 溶于乙醇 (2 mL) 中，体系在 100°C 下反应 2 小时。反应液旋干，加入水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取，有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干得到 150 mg 标题化合物 **356-2** 粗品。LC-MS (ESI): m/z 392.9 $[M+H]^+$ 。

化合物 356-3 的制备

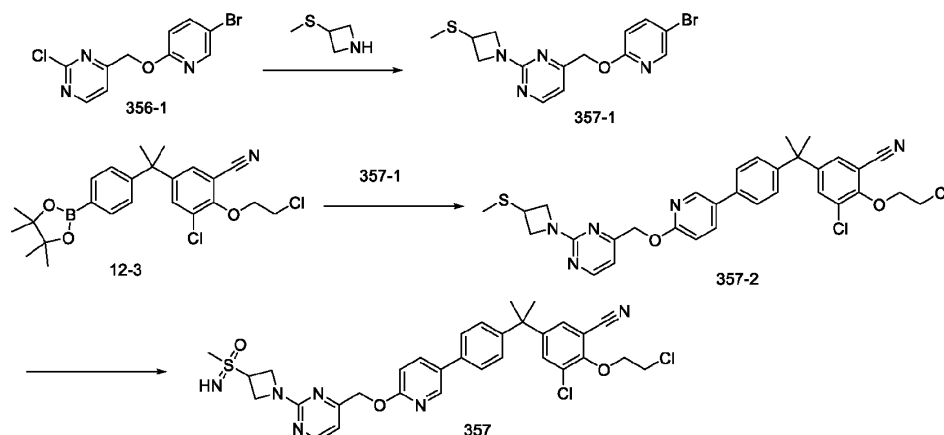
将化合物 **356-2** (150 mg, 0.38 mmol)，化合物 **12-3** (210 mg, 0.46 mmol)，Pd(dppf)Cl₂ (28 mg, 0.038 mmol)，碳酸钾 (110 mg, 0.76 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL) 和水 (1 mL) 中，氩气置换，体系在 100°C 下反应 2 小时。反应液旋干，加入水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取，有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，并用无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩，经硅胶柱层析 (EA/PE = 0% - 48%) 纯化得到 200 mg 标题化合物 **356-3**，收率 81%。LC-MS (ESI): m/z 646.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 356 的制备

将化合物 **356-3** (200 mg, 0.31 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 溶剂中，室温下加入碘苯二乙酸 (400 mg, 1.24 mmol)，氨基甲酸铵 (61 mg, 0.78 mmol)，然后室温下搅拌反应 16 小时。LCMS 检测反应完全。浓缩残留物，经制备纯化 (Waters 2767/Qda; 分离柱: XBridge C18 19*250mm, 10 μ m; 流动相 A: 0.1% FA/H₂O, B: 乙腈; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 87% ~ 92%; 保留时间: 8.5-9.7 min of 17 min) 得到 57.62 mg 标题化合物 **356**。LC-MS (ESI): m/z 677.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.33–4.21 (m, 5H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 2.68–2.57 (m, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.11–

0.99 (m, 1H), 0.95 – 0.88 (m, 2H), 0.88 – 0.81 (m, 1H)。

实施例 357：化合物 357 的制备



化合物 357-1 的制备

- 5 将化合物 **356-1** (100 mg, 0.33 mmol), 3-(甲硫基)氮杂环丁烷 (55 mg, 0.40 mmol), 三乙胺 (100 mg, 0.99 mmol) 溶于乙醇 (2 mL) 中, 体系在 100°C 下反应 2 小时。反应液旋干, 加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥、抽滤, 有机相浓缩, 得到 150 mg 标题化合物 **357-1** 粗品。LC-MS (ESI): m/z 366.9 $[M+H]^+$ 。

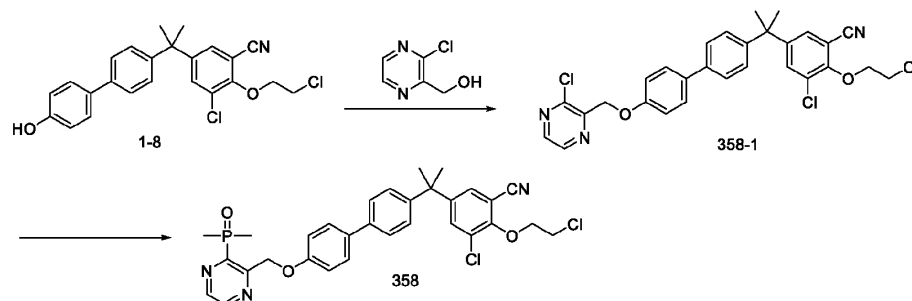
化合物 357-2 的制备

- 10 将化合物 **12-3** (150 mg, 0.41 mmol), 化合物 **357-1** (230 mg, 0.49 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0.041 mmol) 和碳酸钾 (110 mg, 0.82 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL) 和水 (1 mL) 中, 体系在 100°C 下反应 2 小时。反应液旋干, 加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0% - 55%) 纯化得到 130 mg 标题化合物 **357-2**, 收率 51%。LC-MS (ESI): m/z 619.8 $[M+H]^+$ 。

15 化合物 357 的制备

- 将化合物 **357-2** (130 mg, 0.21 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 溶剂中, 室温下加入碘苯二乙酸 (270 mg, 0.84 mmol), 氨基甲酸铵 (41 mg, 0.53 mmol), 室温下搅拌反应 16 小时。LCMS 检测反应完全。浓缩, 所得残留物经制备液相 (Waters 2767/Qda, 分离柱: XBridge C18 19*250 mm, 10 μ m; 流动相 A: 0.1%FA/H₂O, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 70%~75%; 保留时间: 7.2 - 8.5 min of 17 min) 纯化得到 45.54 mg 标题化合物 **357**。LC-MS (ESI): m/z 651.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.34 - 4.17 (m, 5H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 358：化合物 358 的制备



25

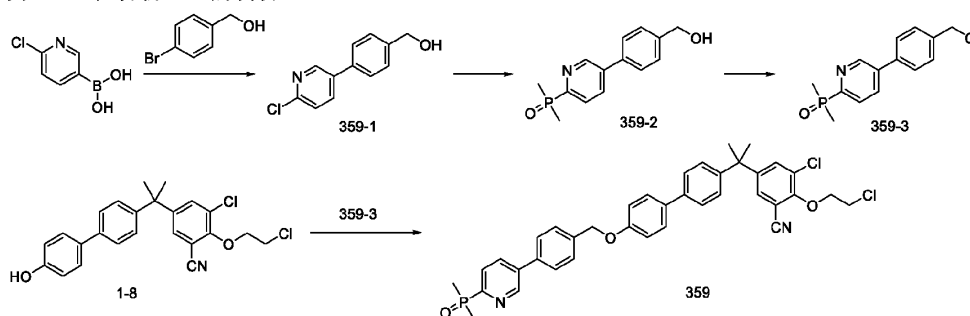
化合物 358-1 的制备

将化合物 **1-8** (250 mg, 0.59 mmol) 加入三口瓶中, 依次加入无水 DCM (10 mL), (3-氯吡啶-2-基) 甲醇 (110 mg, 0.76 mmol), *N,N,N',N'*-四甲基偶氮二甲酰胺 (202 mg, 1.17 mmol), 用氮气置换三次, 在 0°C 下加入三丁基膦 (237 mg, 1.17 mmol)。反应在 25°C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (20 mL), 用 DCM (20 mL) 萃取 2 次, 合并有机相, 干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱层析 (EtOAc / PE = 0 - 30%) 分离纯化得到 250 mg 标题化合物 **358-1**, 收率 77%。LC-MS (ESI): *m/z* 552.2 [M+H]⁺。

化合物 **358** 的制备

将化合物 **358-1** (120 mg, 0.22 mmol) 溶解于 DMF (3 mL) 溶液中, 依次加入三(二亚苄基丙酮)二钼 (20 mg, 0.02 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (25 mg, 0.04 mmol), DIEA (84 mg, 0.65 mmol), 二甲基氧化膦 (51 mg, 0.65 mmol)。反应体系在 120°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相 A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45% - 65% 乙腈在 12 min 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 35 mg 标题化合物 **358**。LC-MS (ESI): *m/z* 594.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 - 8.74 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 4H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.69 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 1.78 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 39.33 (s, 1P)。

实施例 359: 化合物 **359** 的制备



化合物 **359-1** 的制备

将(6-氯吡啶-3-基)硼酸 (3 g, 16.04 mmol), 4-溴苄醇 (2.65 g, 16.84 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1.17 g, 1.60 mmol), 碳酸钾 (6.65 g, 48.12 mmol) 加入 1,4-二氧六环 (40 mL) 和水 (10 mL) 的混合溶液中。氮气置换三次, 反应体系在 90°C 下搅拌反应 8 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析分离纯化 (DCM / PE = 0 - 90%) 得到 1 g 标题化合物 **359-1**。LC-MS (ESI): *m/z* 220.0 [M+H]⁺。

化合物 **359-2** 的制备

将化合物 **359-1** (500 mg, 2.28 mmol), 二甲基氧化膦 (888 mg, 11.38 mmol), Pd₂(dba)₃ (208 mg, 0.227 mmol), XantPhos (263 mg, 0.455 mmol), DIEA (1.47 g, 11.38 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中。氮气置换三次, 反应体系在 120°C 下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 用 1 mol/L 的盐酸调 pH 至 3, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析分离纯化 (DCM / PE = 0 - 90%) 得到 400 mg 标题化合物 **359-2**。LC-MS (ESI): *m/z* 262.0 [M+H]⁺。

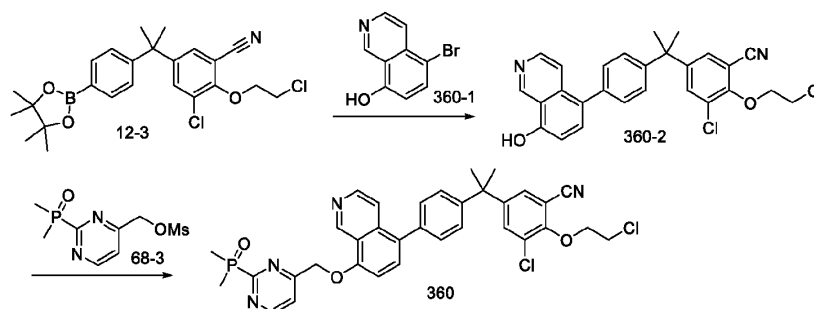
化合物 **359-3** 的制备

将化合物 **359-2** (400 mg, 1.53 mmol), 溶于二氯甲烷 (10 mL)。氮气置换三次, 在 0°C 下加入二氯亚砷 (1.82, 15.31 mmol), 加毕, 将反应体系于室温下搅拌 2 小时, 反应结束后, 反应液浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析分离纯化 (DCM / PE = 0 - 90%) 得到 300 mg 标题化合物 **359-3**。LC-MS (ESI): *m/z* 280.0 [M+H]⁺。

化合物 **359** 的制备

将化合物 **359-3** (394 mg, 1.41 mmol), 化合物 **1-8** (300 mg, 0.703 mmol), 碳酸铯 (688 mg, 2.11 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中。氮气置换三次, 反应体系在室温下搅拌反应 16 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体。滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得粗产品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相 A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 152 mg 标题化合物 **359**。LC-MS (ESI): *m/z* 669.2. [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.10 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (dt, *J* = 8.0, 2.7 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.66–7.57 (m, 5H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.69 (d, *J* = 13.2 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.05 (s, 1P)。

实施例 360: 化合物 360 的制备



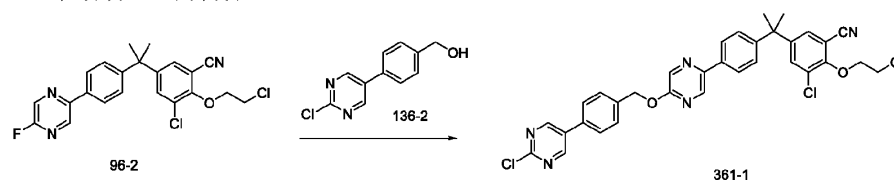
化合物 360-2 的制备

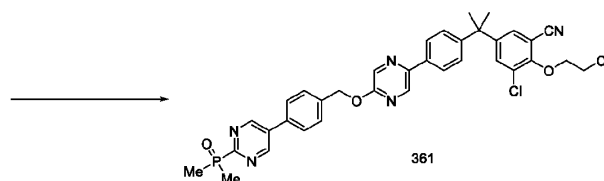
将化合物 **360-1** (0.045 g, 0.2 mmol), 化合物 **12-3** (0.097 g, 0.210 mmol), 碳酸钾 (0.078 g, 0.6 mmol) 加入 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (3 mL) 中, 向其中加入 Pd(dppf)Cl₂-DCM (16 mg, 0.020 mmol)。加毕, 将反应体系在 90°C 下搅拌 12 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~75%) 纯化得到 65 mg 标题化合物 **360-2**。LC-MS (ESI): *m/z* 477.2 [M+H]⁺。

化合物 360 的制备

将化合物 **360-2** (60 mg, 0.125 mmol), 化合物 **68-3** (40 mg, 0.150 mmol), 碳酸钾 (35 mg, 0.252 mmol) 加入乙腈 (3 mL) 中。将反应体系于 100 °C 下搅拌 5 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相 A: 0.1% 甲酸水溶液; 流动相 B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45% - 65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 20 mg 标题化合物 **360**。LC-MS (ESI): *m/z* 645.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.85 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.59–7.53 (m, 2H), 7.42–7.37 (m, 3H), 7.32–7.28 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.44 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.92 (d, *J* = 13.6 Hz, 6H), 1.74 (s, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 35.11 (s, 1P)。

实施例 361: 化合物 361 的制备





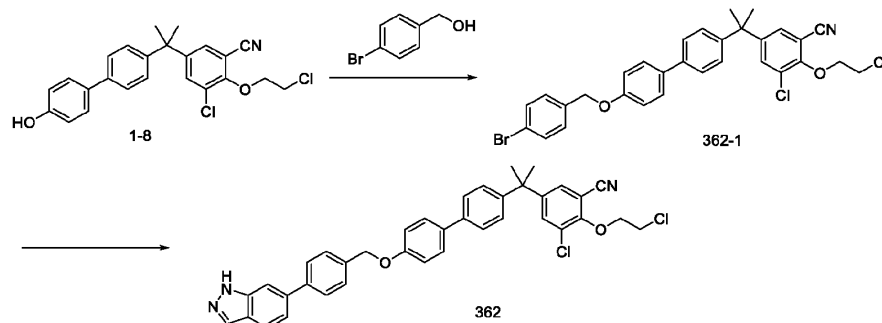
化合物 361-1 的制备

称化合物 **136-2** (147mg, 0.66 mmol) 加入无水四氢呋喃 (20 mL) 中, 冰水浴下加入氢化钠 (48 mg, 1.21 mmol, 60%纯度), 反应 5 分钟后加入化合物 **96-2** (260 mg, 0.60 mmol), 加毕室温反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取 (20 mL) 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品, 经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 40%) 纯化得到 160 mg 标题化合物 **361-1**, 收率 42%。LC-MS (ESI): m/z 630.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 361 的制备

将化合物 **361-1** (80 mg, 0.13 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基乙酰胺 (2 mL) 溶液中, 依次加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (12 mg, 0.01 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (15 mg, 0.03 mmol), DIEA (49 mg, 0.38 mmol), 二甲基氧化膦 (30 mg, 0.38 mmol)。反应体系在 120°C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45% - 65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 25 mg 标题化合物 **361**。LC-MS (ESI): m/z 672.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.33 (s, 2H), 8.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.70 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 33.84 (s, 1P)。

实施例 362: 化合物 362 的制备



化合物 362-1 的制备

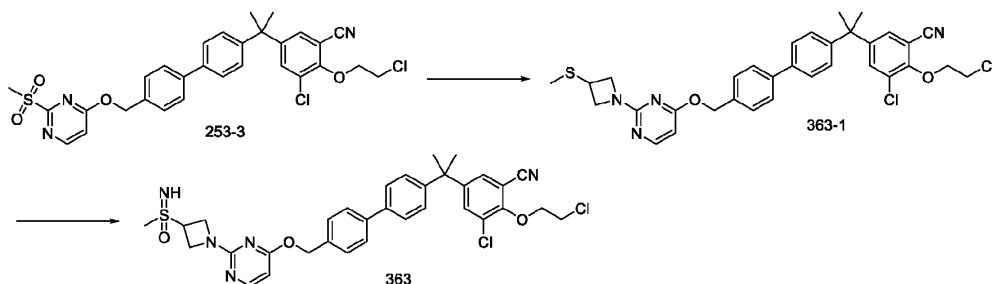
将化合物 **1-8** (0.2 g, 0.469 mmol), 4-溴苄醇 (87 mg, 0.469 mmol), *N,N,N',N'*-四甲基偶氮二甲酰胺 (81 mg, 0.469 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 向其中加入溶有三丁基磷 (95 mg, 0.469 mmol) 的二氯甲烷溶液 (1 mL)。加毕, 将反应体系在 0°C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 过滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~85%) 得到 250 mg 标题化合物 **362-1**。LC-MS (ESI): m/z 594.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 362 的制备

将化合物 **362-1** (0.1 g, 0.168 mmol), 1H-吡啶-6-硼酸频哪醇酯 (0.082 g, 0.336 mmol), 碳酸钾 (0.070 g, 0.504 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (3 mL) 中, 向其中加入 Pd(dppf)Cl₂ (12 mg, 0.017 mmol)。加毕, 将反应体系在 90°C 下搅拌 12 小时。反应结束后, 加水 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45% - 65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 60 mg 标

题化合物 **362**。LC-MS (ESI): m/z 632.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.13 (s, 1H), 8.13 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.04 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 2H), 7.71 – 7.69 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 4H), 7.58 – 7.52 (m, 4H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.68 (s, 6H)。

5 实施例 363: 化合物 363 的制备



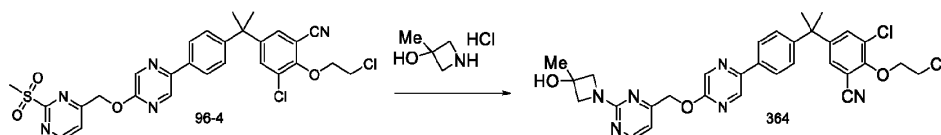
化合物 363-1 的制备

将化合物 **253-3** (300 mg, 0.503 mmol), 3-(甲基硫烷基)氮杂环丁烷盐酸盐 (140 mg, 1.01 mmol), 碳酸铯 (491 mg, 1.51 mmol) 置于封管中, 加入乙腈 (5 mL)。将反应体系于 90 °C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 加 5% 的氯化锂水溶液 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩, 所得粗产品经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 85%) 纯化得到 300 mg 标题化合物 **363-1**。LC-MS (ESI): m/z 619.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 363 的制备

将化合物 **363-1** (300 mg, 0.484 mmol), 醋酸碘苯 (467 mg, 1.45 mmol), 碳酸铵 (232 mg, 2.42 mmol) 置于封管中, 加入甲醇 (1 mL)。将反应体系于室温下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 60 mg 标题化合物 **363**。LC-MS (ESI): m/z 650.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 3H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.22 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.31 – 4.19 (m, 5H), 3.99 (s, 1H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

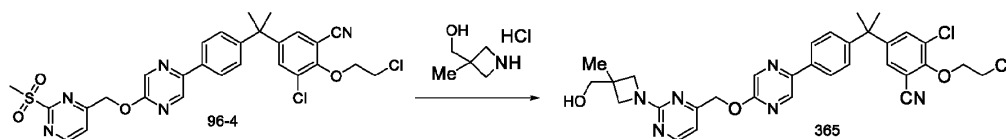
实施例 364: 化合物 364 的制备



化合物 364 的制备

将化合物 **96-4** (80 mg, 0.13 mmol) 加入微波管中, 依次加入无水乙醇 (2 mL), 3-甲基氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐 (25 mg, 0.20 mmol), DIPEA (52 mg, 0.40 mmol), 用氮气置换三次, 微波 90°C 反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 55 mg 标题化合物 **364**。LC-MS (ESI): m/z 605.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.92 – 3.79 (m, 4H), 1.69 (s, 6H), 1.41 (s, 3H)。

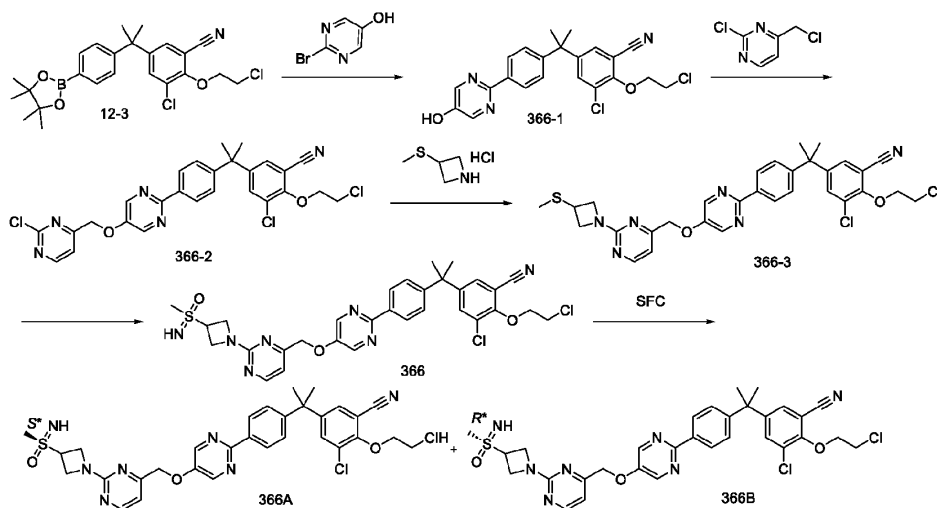
实施例 365: 化合物 365 的制备



化合物 365 的制备

将化合物 **96-4** (80 mg, 0.13 mmol) 加入微波管中, 依次加入无水乙醇 (2 mL), (3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲醇盐酸盐 (28 mg, 0.20 mmol), DIPEA (52 mg, 0.40 mmol), 用氮气置换三次, 微波 90°C 反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 45mg 标题化合物 **365**。LC-MS (ESI): m/z 619.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.93 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.22 (s, 3H)。

实施例 366: 化合物 366、366A 和 366B 的制备



化合物 366-1 的制备

将化合物 **12-3** (2 g, 4.35 mmol), 2-溴-5-羟基嘧啶 (1.14 g, 6.52 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (320 mg, 0.43 mmol), 碳酸钾 (1.2 g, 8.7 mmol), 1,4-二氧六环 (50 mL) 和水 (5 mL) 加入到茄形瓶中, 氩气置换, 反应体系在 110°C 下反应 16 小时。冷却至室温, 加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 经硅胶柱层析 (EA/PE = 0% - 66%) 得到 700 mg 标题化合物 **366-1**。LC-MS (ESI): m/z 426.0 $[M-H]^-$ 。

化合物 366-2 的制备

将化合物 **366-1** (400 mg, 0.93 mmol), 2-氯-4-(氯甲基)嘧啶 (150 mg, 0.93 mmol), 碳酸铯 (610 mg, 1.86 mmol), 乙腈 (4 mL) 加入到茄形瓶中, 体系在 70°C 下反应 2 小时。反应液旋干, 加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 并用无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0% - 65%) 纯化得到 140 mg 标题化合物 **366-2**。LC-MS 25 (ESI): m/z 554.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 366-3 的制备

将化合物 **366-2** (140 mg, 0.23 mmol), 3-(甲硫基)氮杂环丁烷盐酸盐 (39 mg, 0.28 mmol), 三乙胺 (70 mg, 0.69 mmol), 乙醇 (2 mL) 加入到茄形瓶中, 体系在 100°C 下反应 1 小时。反应液旋干, 加入

水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 并用无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液旋干得到 130 mg 化合物 **366-3** 粗品。LC-MS (ESI): m/z 620.8 $[M+H]^+$ 。

化合物 366 的制备

将化合物 **366-3** (130 mg, 0.21 mmol), 甲醇 (3 mL) 加入到茄形瓶中, 室温下加入碘苯二乙酸 (270 mg, 0.84 mmol), 氨基甲酸铵 (41 mg, 0.53 mmol), 室温下搅拌反应 16 小时。LCMS 检测反应完全。浓缩反应液, 将残留物经制备分离纯化 (Waters 2767/Qda, 分离柱: XBridge C18 19*250 mm, 10 μ m; 流动相 A: 0.1%FA/H₂O, B: CAN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 65%~65%; 保留时间: 16 min 的 8.5-9.9 min) 得到 34.6 mg 标题化合物 **366**。LC-MS (ESI): m/z 652.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (s, 2H), 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.32 - 4.15 (m, 5H), 4.01 - 3.92 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

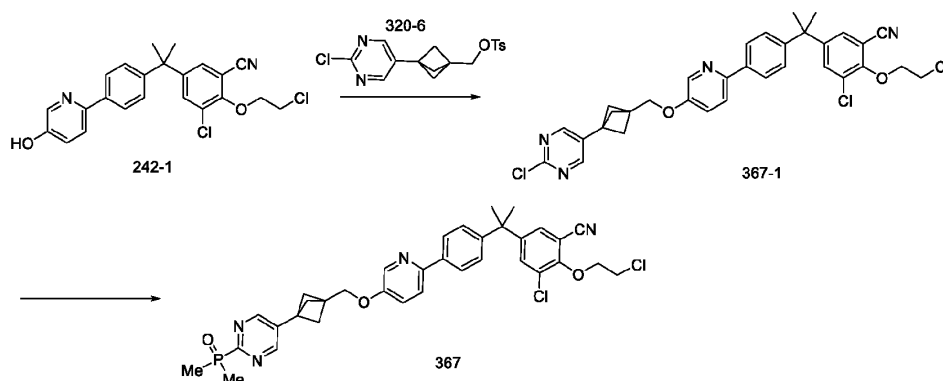
化合物 366A 和 366B 的制备

化合物 **366** (27 mg) 用 SFC 制备纯化 (制备条件: 仪器型号: Waters SFC15; 色谱柱型号: CHIRAL ART Cellulose-C 250*20mm I.D. S-5 μ m; 流动相: A 为 CO₂, B 为异丙醇 (50% 乙腈); 洗脱梯度: B 50%; 流速: 15 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 40 °C; 检测波长: 214 nm; 循环时间: 24 min.), 得到 12.97 mg 标题化合物 **366A** 和 13.60 mg 标题化合物 **366B**。

化合物 **366A**: SFC 分析方法 (仪器型号: Waters SFC15; 色谱柱型号: CHIRALCEL OD-H 4.6 mm I.D. *150 mm L 5 μ m; 流动相: A 为 CO₂, B 为异丙醇 (50% 乙腈); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 3 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 40 °C; 检测波长: 214 nm; Rt = 6.40 min)。LC-MS (ESI): m/z 652.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (s, 2H), 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.33 - 4.16 (m, 5H), 3.99 (s, 1H), 3.96 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

化合物 **366B**: SFC 分析方法 (仪器型号: Waters SFC15; 色谱柱型号: CHIRALCEL OD-H 4.6 mm I.D. *150 mm L 5 μ m; 流动相: A 为 CO₂, B 为异丙醇 (50% 乙腈); 洗脱梯度: B 40%; 流速: 3 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 40 °C; 检测波长: 214 nm; Rt = 7.60 min)。LC-MS (ESI): m/z 652.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (s, 2H), 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 21.8 Hz, 5H), 3.99 (s, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

实施例 367: 化合物 367 的制备



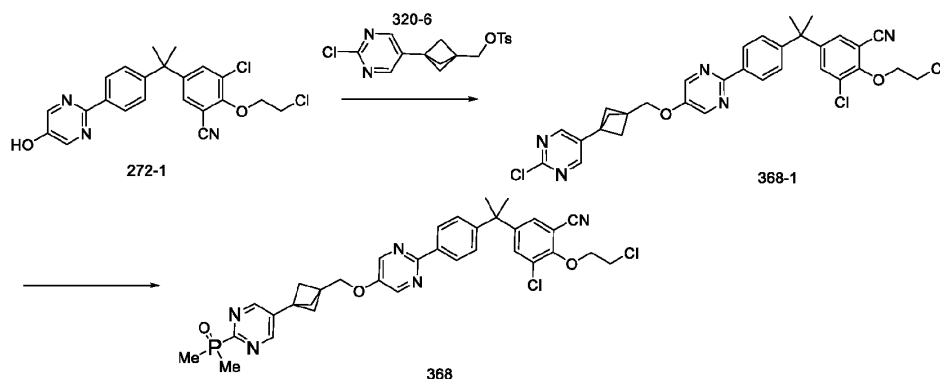
化合物 367-1 的制备

将化合物 **242-1** (50 mg, 0.14 mmol), 乙腈 (2 mL) 加入到茄形瓶中, 室温下加入 **320-6** (66 mg, 0.15 mmol), 碳酸铯 (91 mg, 0.32 mmol), 70 °C 下搅拌 2 小时。TLC 检测反应完全, 反应液旋干后经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 50%) 得到 24 mg 标题化合物 **367-1**。LC-MS (ESI): m/z 619.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 367 的制备

将化合物 **367-1** (24 mg, 0.039 mmol), *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 加入到茄形瓶中, 室温下加入二甲基氧化膦 (12 mg, 0.16 mmol), 醋酸铯 (2 mg, 0.0078 mmol), 1,3-双(二苯基膦)丙烷 (3 mg, 0.0059 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (25 mg, 0.20 mmol), 氩气扫吹 30 秒, 微波 120°C 下搅拌反应 0.5 小时。LCMS 检测反应完全。反应液经制备分离纯化 (Waters 2767/Qda; 分离柱: Atalatis T3 prep OBD C18 19*250 mm, 10 μ m; 流动相 A: 0.1% FA/H₂O, B: CAN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 72%~77%; 保留时间: 16 min 的 8.4-9.2 min) 得到 4.47 mg 标题化合物 **367**。LC-MS (ESI): m/z 661.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.85 (s, 2H), 8.31 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.90 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.89 (d, J = 13.8 Hz, 6H), 1.73 (s, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, Methanol-*d*₄) δ 40.81 (s, 1P).

实施例 368: 化合物 368 的制备



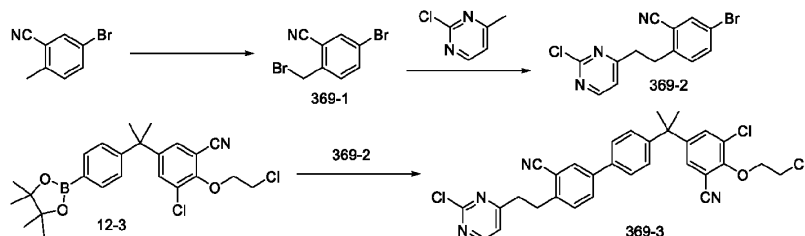
化合物 368-1 的制备

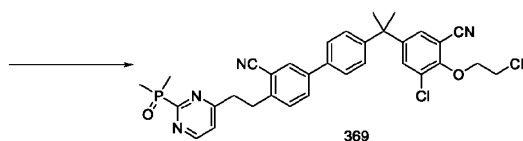
将化合物 **272-1** (60 mg, 0.16 mmol)、乙腈 (2 mL) 加入到茄形瓶中, 室温下加入 **320-6** (75 mg, 0.18 mmol), 碳酸铯 (100 mg, 0.32 mmol), 70°C 下搅拌 2 小时。TLC 检测反应完全, 反应液旋干, 所得残余物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0-50%) 得到 26 mg 标题化合物 **368-1**。LC-MS (ESI): m/z 620.1 [M+H]⁺.

化合物 368 的制备

将化合物 **368-1** (26 mg, 0.042 mmol), *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 加入到茄形瓶中, 室温下加入二甲基氧化膦 (13 mg, 0.17 mmol), 醋酸铯 (2 mg, 0.0084 mmol), 1,3-双(二苯基膦)丙烷 (3 mg, 0.0063 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (27 mg, 0.21 mmol), 氩气扫吹 30 秒, 微波 120°C 下搅拌反应 0.5 小时。LCMS 检测反应完全, 反应液经制备分离纯化 (Waters 2767/Qda; 分离柱: Atalatis T3 prep OBD C18 19*250 mm, 10 μ m; 流动相 A: 0.1% FA/H₂O, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 75%~80%; 保留时间: 16 min 的 7.4-8.6 min) 得到 6.97 mg 标题化合物 **368**。LC-MS (ESI): m/z 662.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.85 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.90 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.89 (d, J = 13.8 Hz, 6H), 1.73 (s, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, Methanol-*d*₄) δ 40.81 (s, 1P).

实施例 369: 化合物 369 的制备





化合物 369-1 的制备

将 2-甲基-5-溴苯腈 (3 g, 15.30 mmol), NBS (2.86 g, 16.07 mmol), AIBN (251 mg, 1.53 mmol) 和 CCl_4 (30 mL) 加入到反应瓶中, 80 °C 搅拌 16 小时。加水 (50 mL), DCM (50 mL) 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 所得粗品经硅胶柱层析纯化 (EA / PE = 0 ~ 20%) 得到 2.5g 标题化合物 **369-1**。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H).

化合物 369-2 的制备

氮气保护下, 将 2-氯-4-甲基嘧啶 (1 g, 7.78 mmol) 和 THF (10 mL) 加入到反应瓶中, 于 -78 °C 下滴加 LiHMDS (1 M, 8.56 mmol, 8.6 mL), 搅拌 30 分钟后, 将化合物 **369-1** (2.14 g, 7.78 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液滴加到反应瓶中, 缓慢升温至室温, 并搅拌 1 小时。加水 (20 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 旋干, 粗品经制备液相纯化, 得到 500 mg 标题化合物 **369-2**。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.27 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 8.0 Hz, 2H).

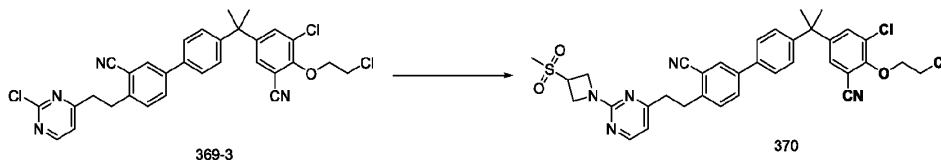
化合物 369-3 的制备

氮气保护下, 将化合物 **369-2** (350 mg, 1.08 mmol), 化合物 **12-3** (500 mg, 1.08 mmol), [1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (80 mg, 108.65 μmol), K_2CO_3 (451 mg, 3.26 mmol), 1, 2-二氯乙烷 (5 mL) 和 H_2O (1 mL) 加入到反应瓶中, 氮气置换三次后, 90 °C 下微波反应 1 小时, 将反应液旋干, 所得粗品经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 20%) 得到 400 mg 标题化合物 **369-3**。LC-MS (ESI): m/z 575.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.34 (dd, J = 9.2, 6.4 Hz, 2H), 3.18 (dd, J = 9.2, 6.5 Hz, 2H), 1.70 (s, 6H).

化合物 369 的制备

将化合物 **369-3** (100 mg, 173.64 μmol) 溶解于 DMF (1 mL) 中, 依次加入二甲氧基化膦 (41 mg, 520.91 μmol), DIEA (68 mg, 520.91 μmol , 90.73 μL), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (16 mg, 17.36 μmol) 和 Xantphos (20 mg, 34.73 μmol), 用氮气置换三次后, 微波 120 °C 下反应 2 小时。过滤, 旋干, 粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 25% - 85% 乙腈在 25 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 30 mg 标题化合物 **369**。LC-MS (ESI): m/z 617.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.33 - 3.26 (m, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 1.70 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 33.89 (s, 1P).

实施例 370: 化合物 370 的制备

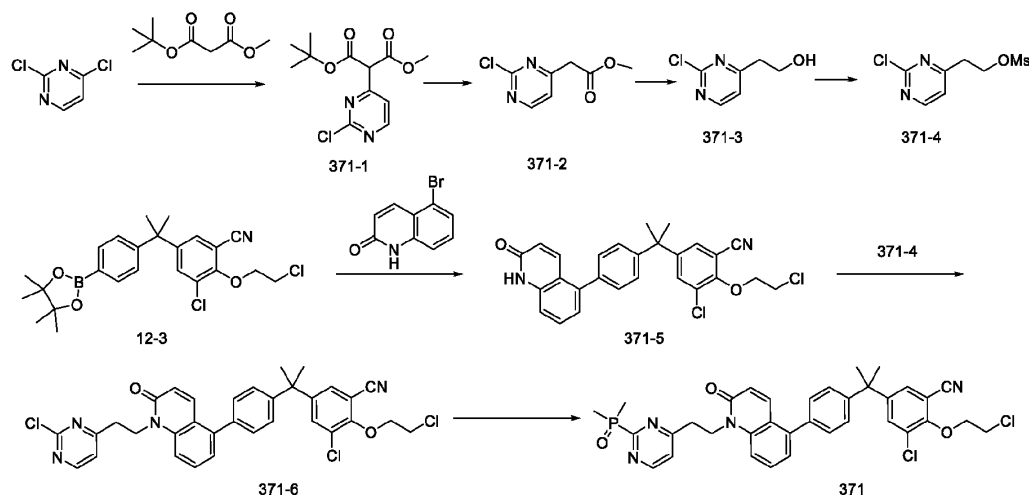


化合物 370 的制备

将化合物 **369-3** (50 mg, 86.82 μmol), 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐 (22.35 mg, 130.23 μmol), DIPEA (34 mg, 260.46 μmol) 和乙腈 (1 mL) 加入到反应瓶中, 微波 80 °C 搅拌 2 小时。将反应液旋干,

所得粗品经制备分离纯化（制备方法：流动相：A：0.1%甲酸水溶液；B：乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温：25℃；梯度：25% - 95%乙腈在 25 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得到 20 mg 标题化合物 **370**。LC-MS (ESI): m/z 673.8 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.40 – 4.35 (m, 1H), 4.30 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.24 – 4.16 (m, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.24 – 3.18 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.99 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 371：化合物 371 的制备



10 化合物 371-1 的制备

氮气下，将丙二酸叔丁酯甲酯（25.3 g, 144.99 mmol）溶于无水四氢呋喃（200 mL）中，冷却至 0℃，缓慢加入氢氧化钠（6.44 g, 161.10 mmol, 60%质量分数），完毕搅拌 30 分钟，室温搅拌 1 小时，再加入 2,4-二氯嘧啶（12 g, 80.55 mmol），加毕，升温 70℃搅拌 3 小时，LCMS 检测反应完全，降温至 0℃下加氯化铵溶液（100 mL）淬灭反应，乙酸乙酯（150 mL）萃取三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩，得 30 g 标题化合物 **371-1** 粗品。LC-MS (ESI): m/z 287.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 371-2 的制备

将化合物 **371-1**（25 g, 87.20 mmol）溶于 DCM（200 mL）中，氮气置换，降温至 0℃，缓慢滴加三氟乙酸（65 mL, 872.00 mmol），完毕后室温下搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全，加入饱和碳酸氢钠溶液（300 mL）淬灭，用 DCM（300 mL）萃取三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩，所得残留物经硅胶层析柱（PE / EA = 100% ~ 60%）纯化得到 12 g 标题化合物 **371-2**。LC-MS (ESI): m/z 187.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 371-3 的制备

将化合物 **371-2**（5.5 g, 29.47 mmol）溶于无水 THF（100 mL）中，置换氮气降温至 0℃，缓慢滴加二异丁基氢化铝（1.5 mol/L 的甲苯溶液，49 mL, 73.67 mmol），滴加完毕，0℃下搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全，降温至 -10℃后，滴加甲醇（50 mL）淬灭反应，再用 1 mol/L 稀盐酸调至 pH ≈ 3，乙酸乙酯（300 mL）萃取三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩，所得残留物经硅胶层析柱（PE / EA = 100% ~ 60%）纯化得到 2 g 标题化合物 **371-3**。LC-MS (ESI): m/z 159.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 371-4 的制备

将化合物 **371-3**（1 g, 6.31 mmol）溶于 DCM（20 mL）中，氮气置换，降温至 0℃，加入三乙胺（2.62 mL, 18.92 mmol），缓慢滴加甲基磺酰氯（0.73 mL, 9.46 mmol），滴毕，0℃下搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全，加入冰水（20 mL）淬灭，用乙酸乙酯（50 mL）萃取三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥、抽

滤，滤液浓缩，所得残留物经硅胶层析柱纯化（PE / EA = 100% ~ 50%）得到 500 mg 标题化合物 **371-4**。
LC-MS (ESI): m/z 237.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 371-5 的制备

- 将化合物 **12-3** (500 mg, 1.1 mmol)，5-溴喹啉-2(1H)-酮 (246 mg, 1.1 mmol)，Pd(dppf)Cl₂ (80 mg, 0.11 mmol) 和碳酸钾 (456 mg, 3.3 mmol)，1,4-二氧六环 (2 mL) 和水 (1 mL) 加入到茄形瓶中，氩气置换。体系在 100°C 下反应 2 小时。反应液旋干，加入水 (10 mL)，用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取，有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，并用无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩，所得残余物经硅胶柱层析（PE / EA = 0% - 50%）得到 230 mg 标题化合物 **371-5**。LC-MS (ESI): m/z 477.1 $[M+H]^+$ 。

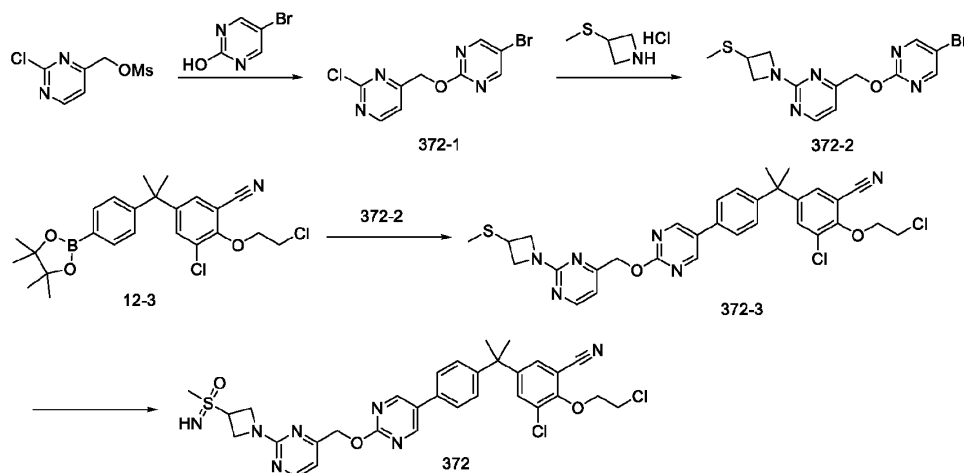
化合物 371-6 的制备

- 将化合物 **371-5** (200 mg, 0.43 mmol)，化合物 **371-4** (101 mg, 0.43 mmol)，碳酸铯 (280 mg, 0.86 mmol)，DMF (5 mL) 加入到茄形瓶中，体系在 60°C 下反应 2 小时。加入水 (10 mL)，用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取，有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，浓缩，所得残留物经硅胶柱层析（PE / EA = 0% - 40%）得到 50 mg 标题化合物 **371-6**。LC-MS (ESI): m/z 617.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 371 的制备

- 将化合物 **371-6** (50 mg, 0.081 mmol)，*N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 加入到微波管中，室温下加入二甲基氧化膦 (25 mg, 0.32 mmol)，醋酸铯 (4 mg, 0.016 mmol)，1,3-双(二苯基膦)丙烷 (5 mg, 0.012 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺 (52 mg, 0.41 mmol)，氩气扫吹 30 秒。然后微波 120°C 下搅拌反应 0.5 小时。LCMS 检测反应完全。反应液经制备液相纯化（Waters 2767/Qda, Column: Atalatis T3 prep OBD C18 19*250 mm, 10 μ m；流动相 A: 0.03% NH₃H₂O/H₂O, B: ACN；流速: 20 mL/min；洗脱梯度: 79%~79%；保留时间: 16 min 的 9.11-10.35min）得到 8.19 mg 标题化合物 **371**。LC-MS (ESI): m/z $[M+H]^+$: 659.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 5H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.69 (d, J = 13.7 Hz, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 33.65 (s, 1P)。

实施例 372: 化合物 372 的制备



化合物 372-1 的制备

- 将(2-氯嘧啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (1.0 g, 5.71 mmol)，2-羟基-5-溴嘧啶 (1.27 g, 5.71 mmol)，碳酸铯 (3.72 g, 11.42 mmol)，乙腈 (10 mL) 加入到茄形瓶中，体系在 70°C 下反应 2 小时。反应液过滤，浓缩，所得残留物经硅胶柱层析（EA / PE = 0% - 45%）得到 140 mg 标题化合物 **372-1**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 7.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H)。

化合物 372-2 的制备

将化合物 **372-1** (140 mg, 0.46 mmol), 3-(甲硫基)氮杂环丁烷盐酸盐 (77 mg, 0.55 mmol), 三乙胺 (140 mg, 1.38 mmol), 乙醇 (2 mL) 加入到茄形瓶中, 体系在 100°C 下反应 2 小时。将反应液浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (PE / EA = 0% - 66%) 得到 120 mg 标题化合物 **372-2**。LC-MS (ESI): m/z 368.0 $[M+H]^+$ 。

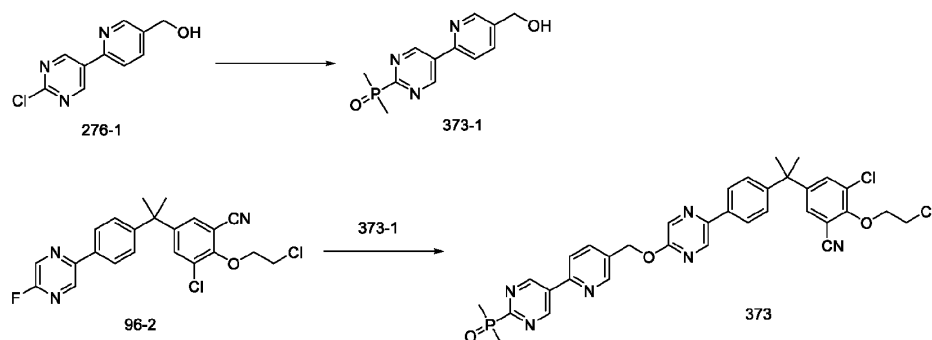
5 化合物 **372-3** 的制备

将化合物 **12-3** (150 mg, 0.41 mmol), 化合物 **372-2** (190 mg, 0.41 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0.041 mmol) 和碳酸钾 (110 mg, 0.82 mmol), 1,4-二氧六环 (2 mL) 和水 (1 mL) 加入到茄形瓶中, 体系在 100°C 下反应 1 小时。反应液旋干, 加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 并用无水硫酸钠干燥、抽滤, 浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析纯化 (PE / EA = 0% - 44%) 得到 150 mg 标题化合物 **372-3**, 收率 59%。LC-MS (ESI): m/z 621.3 $[M+H]^+$ 。

化合物 **372** 的制备

将化合物 **372-3** (150 mg, 0.24 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 溶剂中, 室温下加入碘苯二乙酸 (310 mg, 0.96 mmol), 氨基甲酸铵 (47 mg, 0.6 mmol), 室温下搅拌反应 16 小时。LCMS 检测反应完全。浓缩反应液, 所得残留物用制备液相纯化 (Waters 2767/Qda; 分离柱: XBridge C18 19*250 mm, 10 μ m; 流动相: A: 0.1% FA/H₂O; B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 61%~63%; 保留时间: 16 min 的 7.6-8.6 min) 得到 48.4 mg 标题化合物 **372**。LC-MS (ESI): m/z 652.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.94 (s, 2H), 8.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.29 - 4.14 (m, 5H), 3.99 - 3.87 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

20 实施例 **373**: 化合物 **373** 的制备



化合物 **373-1** 的制备

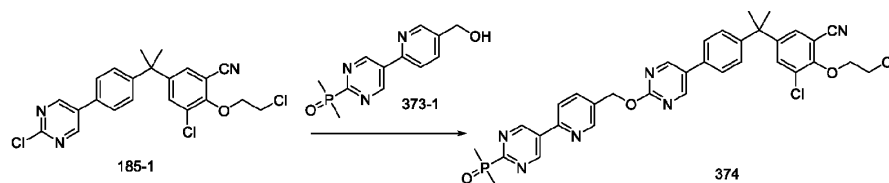
将化合物 **276-1** (879.3 mg, 3.97 mmol) 溶于 DMF (10 mL), 加入 Xantphos (459.1 mg, 793.44 μ mol), Pd₂(dba)₃ (363.3 mg, 396.72 μ mol), 二甲基氧化膦 (928.9 mg, 11.90 mmol) 和 DIPEA (2.57 g, 19.84 mmol, 3.45 mL), 氮气鼓泡 1 分钟, 密封管内 120°C 微波搅拌反应 2 小时。反应结束后, 将反应混合物通过硅藻土过滤, 乙酸乙酯和二氯甲烷洗涤滤饼, 滤液浓缩旋干, 加去离子水 (30 mL), 用二氯甲烷萃取, 分离出有机相, 有机相再用去离子水 (10 mL) 反萃一次, 合并水相, 冷冻干燥, 得粗品, 经硅胶层析柱纯化 (DCM / MeOH = 17 : 3) 得到 545.5 mg 标题化合物 **373-1** 粗品。LC-MS (ESI): m/z 264.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 **373** 的制备

将化合物 **96-2** (98 mg, 0.23 mmol) 溶于 DMF (3 mL), 依次加入碳酸铯 (228 mg, 0.68 mmol), 化合物 **373-1** (60 mg, 0.23 mmol), 反应体系在 80°C 下微波搅拌反应 2 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250*21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 25 mg 标题化合物 **373**。LC-MS (ESI): m/z 673.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.60 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.1

Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 1.81 (d, $J = 13.8$ Hz, 6H), 1.69 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 34.91 (s, 1P)。

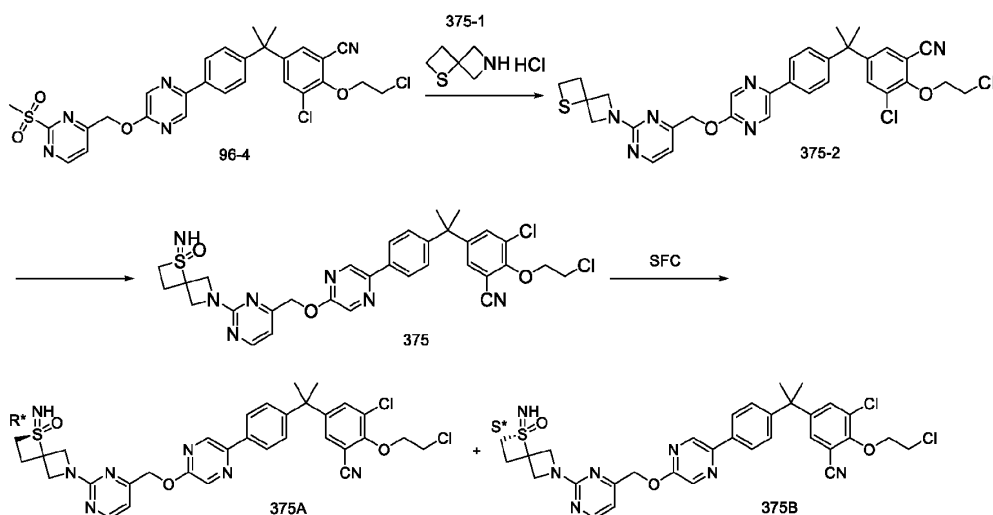
实施例 374: 化合物 374 的制备



5 化合物 374 的制备

将化合物 **185-1** (116 mg, 440.68 μmol) 溶于 DMF (3 mL) 中, 加入化合物 **373-1** (157.5 mg, 352.54 μmol) 和碳酸铯 (287.2 mg, 881.35 μmol), 反应混合物于密封管内微波 90 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加入少量 1,4-二氧六环稀释, 经制备色谱纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液, B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 $^{\circ}\text{C}$; 梯度: B%: 60-80%: 8 min, 80-95%: 4 min; 流速: 30 mL/min) 得到 15 mg 化合物 **374**。LC-MS (ESI): m/z 673.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.61 (s, 2H), 8.97 (s, 2H), 8.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.74–7.65 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.81 (d, $J = 13.7$ Hz, 6H), 1.69 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 34.11 (s, 1P)。

实施例 375: 化合物 375 的制备



15 化合物 375-2 的制备

将化合物 **96-4** (80 mg, 0.14 mmol) 加入微波管中, 依次加入无水乙醇 (2 mL), 化合物 **375-1** (30 mg, 0.20 mmol), DIPEA (52 mg, 0.40 mmol), 用氮气替换三次, 微波 90 $^{\circ}\text{C}$ 反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液粗品经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0–60%) 纯化得到 70 mg 标题化合物 **375-2**, 收率 83%。LC-MS (ESI): m/z 633.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 375 的制备

将化合物 **375-2** (70 mg, 0.11 mmol) 和碳酸铵 (32 mg, 0.33 mmol) 溶于甲醇 (5 mL), 在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下向其中加入碘苯二乙酸 (178 mg, 0.55 mmol)。加毕, 室温反应过夜。次日 LCMS 跟踪反应至完全后反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 $^{\circ}\text{C}$; 梯度: 45%–65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 26 mg 标题化合物 **375**。LC-MS (ESI): m/z 664.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H),

7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.79 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 10.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.36 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.93 – 3.78 (m, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 1.69 (s, 6H)。

化合物 375A 和 375B 的制备

- 5 化合物 375 (22 mg) 用 SFC 制备纯化 (制备条件: 仪器型号: WATERS 150 preparative SFC (SFC15); 分离柱: CHIRALCEL OX-H/SFC 20 mm I.D.*250 mm L 5 μ m; 流动相: A 为 CO₂, B 为异丙醇: 乙腈 = 1: 1 (0.05% DEA); 洗脱梯度: B 45%; 流速: 15 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 40 °C; 检测波长: 214 nm; 循环时间: 38 min.), 得到 10.2 mg 标题化合物 375A 和 9.4 mg 标题化合物 375B。

- 化合物 375A: SFC 分析方法 (仪器型号: Waters SFC15; 色谱柱型号: CHIRALCEL OX-3 4.6 mm I.D.*100 mm L 3 μ m; 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇: 乙腈 = 1: 1 (0.05% DEA); 洗脱梯度: B 35%; 流速: 3 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 40 °C; 检测波长: 214 nm; Rt = 9.90 min)。LC-MS (ESI): m/z 664.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.49 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.38 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.92 – 3.77 (m, 2H), 2.44 – 2.27 (m, 2H), 1.69 (s, 6H)。
- 15 化合物 375B: SFC 分析方法 (仪器型号: Waters SFC15; 色谱柱型号: CHIRALCEL OX-3 4.6 mm I.D.*100 mm L 3 μ m; 流动相: A 为 CO₂, B 为乙醇: 乙腈 = 1: 1 (0.05% DEA); 洗脱梯度: B 35%; 流速: 3 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 40 °C; 检测波长: 214 nm; Rt = 11.15 min)。LC-MS (ESI): m/z 664.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.49 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.37 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.92 – 3.77 (m, 2H), 2.43 – 2.29 (m, 2H), 1.69 (s, 6H)。
- 20

实施例 376: 化合物 376 的制备

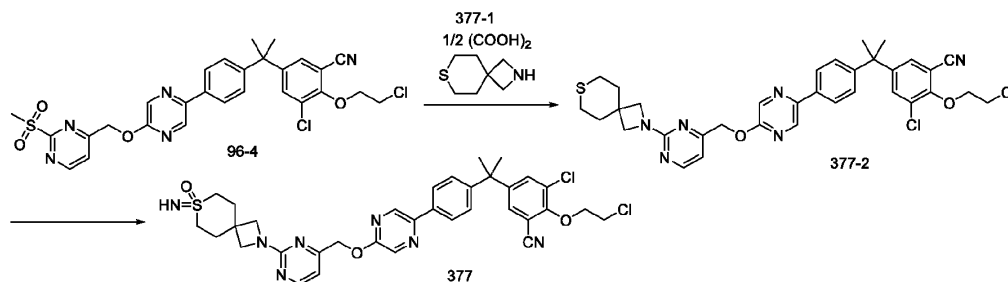


25

化合物 376 的制备

- 称化合物 375-2 (70 mg, 0.11 mmol) 于二氯甲烷 (5 mL) 中, 在 0 °C 下向其中加入 *m*-CPBA (76 mg, 0.44 mmol)。加毕室温反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 40 mg 标题化合物 376。LC-MS (ESI): m/z 665.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.46 – 4.37 (m, 4H), 4.30 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 4.17 – 4.07 (m, 2H), 3.95 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.46 – 2.38 (m, 2H), 1.69 (s, 6H)。
- 30

实施例 377: 化合物 377 的制备

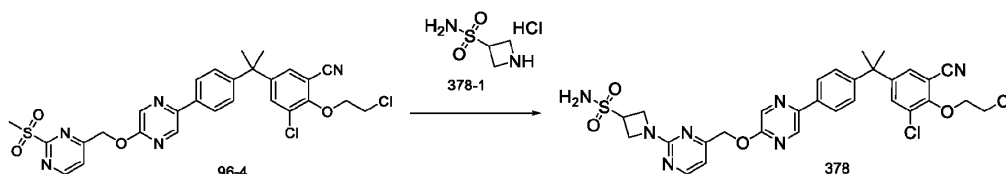


化合物 377-2 的制备

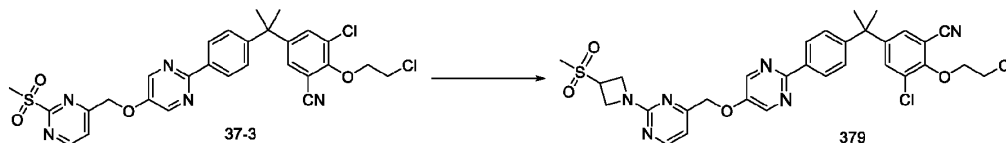
将化合物 **96-4** (80 mg, 0.14 mmol) 加入微波管中, 依次加入无水乙醇 (2 mL), 化合物 **377-1** (76 mg, 0.20 mmol), DIPEA (52 mg, 0.40 mmol), 氮气置换三次, 微波 90 °C 反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液粗品经正相硅胶层析柱 (EA / PE = 0 - 60%) 纯化得到 80 mg 标题化合物 **377-2**, 收率 90%。LC-MS (ESI): m/z 661.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 377 的制备

将化合物 **377-2** (80 mg, 0.12 mmol) 和碳酸铵 (35 mg, 0.36 mmol) 溶于甲醇 (5 mL), 在 0 °C 下, 向其中加入碘苯二乙酸 (194 mg, 0.60 mmol)。加毕, 室温反应过夜。次日 LCMS 跟踪反应至完全后反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 70 mg 标题化合物 **377**。LC-MS (ESI): m/z 692.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.06 - 2.91 (m, 4H), 2.14 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 1.69 (s, 6H)。

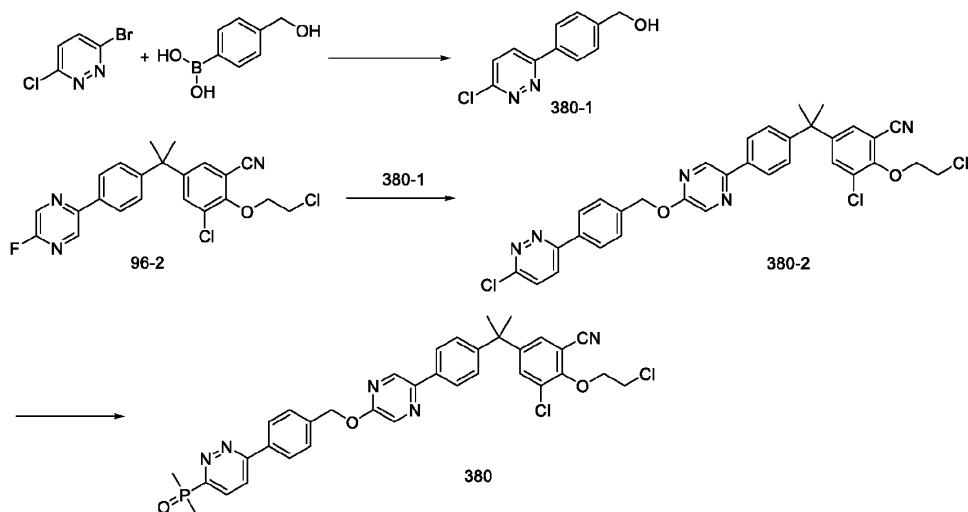
实施例 378: 化合物 378 的制备**化合物 378 的制备**

将化合物 **96-4** (80 mg, 0.13 mmol) 加入微波管中, 依次加入无水乙醇 (2 mL), **378-1** (氮杂环丁烷-3-磺酰胺盐酸盐, 35 mg, 0.20 mmol), DIPEA (52 mg, 0.40 mmol), 用氮气置换三次, 微波 90 °C 反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 38 mg 标题化合物 **378**。LC-MS (ESI): m/z 654.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 6.76 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.34 - 4.23 (m, 2H), 4.23 - 4.12 (m, 3H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 379: 化合物 379 的制备**化合物 379 的制备**

将化合物 **37-3** (220 mg, 367.59 μ mol) 和 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐 (94.6 mg, 551.38 μ mol) 溶于 CH₃CN (2 mL) 中, 加入 TEA (111.6 mg, 1.10 mmol, 154 μ L)。反应液 60 °C 加热 12 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液过滤后经制备纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得 100 mg 标题化合物 **379**。LC-MS (ESI): m/z 653.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (s, 2H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.48 - 4.37 (m, 3H), 4.33 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 380：化合物 380 的制备



化合物 380-1 的制备

将 3-溴-6-氯吡嗪 (0.5 g, 2.58 mmol), 4-(羟甲基)苯硼酸 (510.6 mg, 3.36 mmol), 碳酸钾 (714.5 mg, 5.17 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (189.1 mg, 258.49 μmol) 依次加入 100 mL 圆底烧瓶内, 加入 1,4-二氧六环 (12 mL) 和水 (3 mL), 氮气置换反应体系 3 次, 氮气保护下 95 °C 搅拌反应 8 小时。反应结束后, 冷却至室温, 加入乙酸乙酯稀释, 通过硅藻土过滤, 滤液加入硅胶拌样, 浓缩旋干, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 1/3) 得到 376 mg 标题化合物 **380-1**。LC-MS (ESI): m/z 221.0 [M+H]⁺。

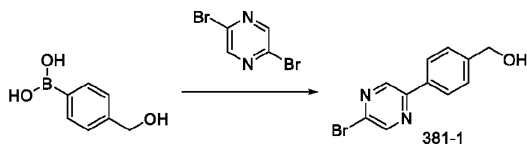
化合物 380-2 的制备

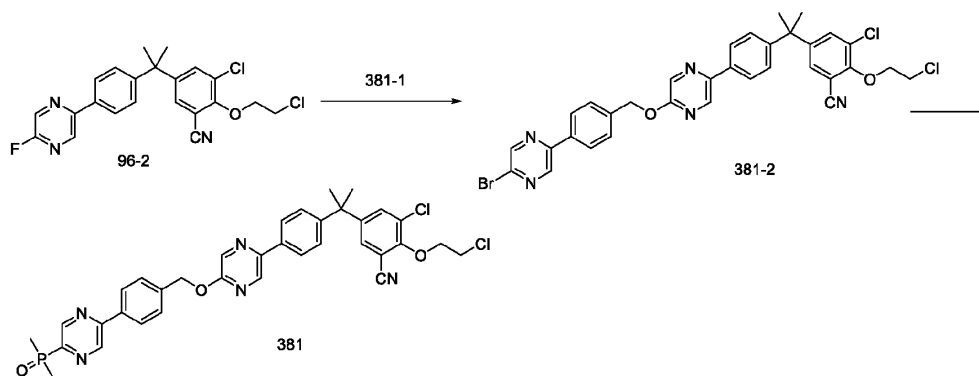
将化合物 **380-1** (60 mg, 271.92 μmol), 化合物 **96-2** (117 mg, 271.92 μmol) 和碳酸铯 (177.2 mg, 543.84 μmol) 依次加入 10 mL 微波管内, 最后加入 DMF (2 mL), 反应混合物于密封管内微波 100 °C 搅拌反应 2 小时。反应结束后, 向反应混合物中加入二氯甲烷和水稀释, 分离出有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 经硅胶层析柱纯化 (DCM/MeOH = 97/3) 得到 90.7 mg 标题化合物 **380-2**。LC-MS (ESI): m/z 630.2 [M+H]⁺。

15 化合物 380 的制备

将化合物 **380-2** (90.7 mg, 143.75 μmol) 溶于 DMF (2.5 mL) 中, 分别加入 Xantphos (16.6 mg, 28.75 μmol), Pd₂(dba)₃ (13.2 mg, 14.38 μmol), 二甲基氧化膦 (56.1 mg, 718.76 μmol) 和 DIPEA (111.5 mg, 862.51 μmol, 150 μL), 反应混合物立即用氮气鼓泡 1 分钟, 于微波 120 °C 搅拌反应 2 小时。反应结束后, 将反应混合物用少量 1,4-二氧六环稀释, 滤膜过滤后, 经制备色谱提纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液, B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: B%: 60-80% 8 min, 80-95% 4 min; 流速: 30 mL/min) 得到 60 mg 标题化合物 **380**。LC-MS (ESI): m/z 672.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.53 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.96 (d, *J* = 12.6 Hz, 6H), 1.70 (s, 6H)。 ³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 36.65 (s, 1P)。

实施例 381：化合物 381 的制备





化合物 381-1 的制备

- 将(4-(羟甲基)苯基)硼酸 (1.0 g, 4.20 mmol), 2, 5-二溴吡嗪 (639 mg, 4.20 mmol), 碳酸钾 (1.2 g, 8.4 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (308 mg, 0.42 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (24 mL), 水 (6 mL) 中, 氮气置换三次, 反应体系在 90 °C 下搅拌过夜。反应结束后, 反应液垫硅藻土过滤, 用二氯甲烷 (50 mL) 淋洗滤饼, 滤液加水 (30 mL), 二氯甲烷 (70 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (70 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得粗产品经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 1/1) 得到 115 mg 标题化合物 **381-1**。LC-MS (ESI): m/z 265.0 [M+H]⁺。

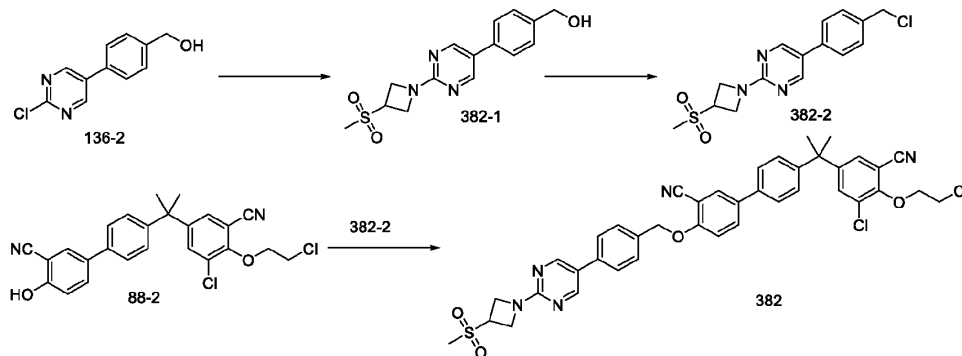
化合物 381-2 的制备

- 将化合物 **381-1** (72.1 mg, 0.27 mmol), 化合物 **96-2** (97.5 mg, 0.23 mmol), 碳酸铯 (147.7 mg, 0.45 mmol) 溶于 DMF (2 mL) 中, 加毕, 将反应体系在 100 °C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 80%) 纯化得到 75 mg 标题化合物 **381-2**。LC-MS (ESI): m/z 674.1 [M+H]⁺。

化合物 381 的制备

- 将化合物 **381-2** (75 mg, 0.11 mmol), 二甲基氧化膦 (43.3 mg, 0.55 mmol), Pd₂(dba)₃ (10.2 mg, 0.01 mmol), Xantphos (12.9 mg, 0.02 mmol), DIPEA (86.1 mg, 0.55 mmol) 溶于 DMF (2 mL)。将反应体系于微波反应器中 110 °C 下搅拌 2 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 42 mg 标题化合物 **381**。LC-MS (ESI): m/z 672.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.46 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.77 – 7.56 (m, 4H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.22 (s, 1P)。

实施例 382: 化合物 382 的制备



化合物 382-1 的制备

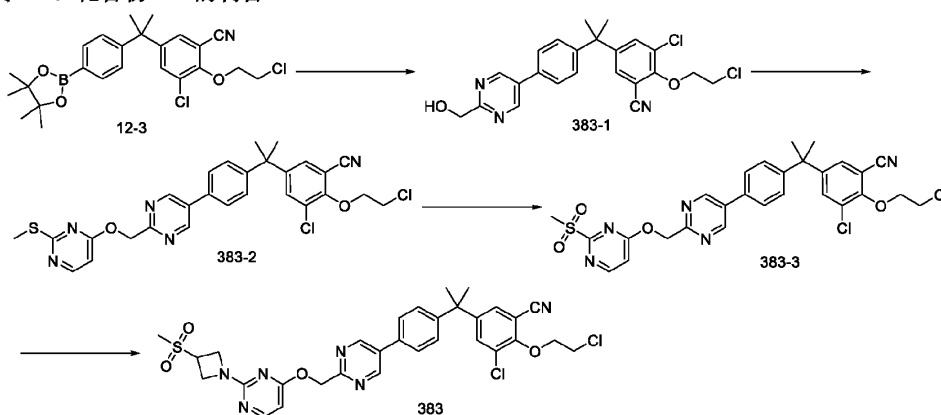
将化合物 **136-2** (300 mg, 1.36 mmol), 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐 (467 mg, 2.72 mmol), DIEA (530 mg, 4.10 μmol) 和乙腈 (3 mL) 加入三口瓶中, 反应在 85 °C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 向反应体系加入饱和氯化钠水溶液 (10 mL), 用 DCM (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 干燥、抽滤、浓缩, 所得粗产品经硅胶层析柱纯化 (EA / PE = 0 - 60%) 得到 110 mg 标题化合物 **382-1**。LC-MS (ESI): m/z 320.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 382-2 的制备

将化合物 **382-1** (110 mg, 0.344 mmol), 三乙胺 (104 mg, 1.0 mmol) 和二氯甲烷 (3 mL) 加入三口瓶中, 反应体系氮气置换三次, 冰浴下滴加甲磺酰氯 (47 mg, 0.41 mmol), 搅拌反应 3 小时。反应结束后, 向反应体系加入饱和氯化钠水溶液 (10 mL), 用 DCM (10 mL) 萃取三次, 合并有机相, 干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得粗产品经硅胶层析柱纯化 (EA / PE = 0 - 50%) 得到 105 mg 标题化合物 **382-2**。LC-MS (ESI): m/z 338.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 382 的制备

将化合物 **382-2** (30 mg, 88.8 μmol), 将化合物 **88-2** (44 mg, 97.7 μmol), 碳酸铯 (58 mg, 177.6 μmol) 和乙腈 (3 mL) 加入三口瓶中, 氮气置换三次, 反应体系 75 °C 搅拌反应 3 小时。反应结束后, 向反应体系加入饱和氯化钠水溶液 (10 mL), 用 DCM (10 mL) 萃取三次, 合并有机相, 干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得粗产品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 15%-50% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 12 mg 标题化合物 **382**。LC-MS (ESI): m/z 752.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 8.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 3H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.48 - 4.34 (m, 5H), 4.27 (dd, $J = 9.5, 4.3$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 383: 化合物 383 的制备**化合物 383-1 的制备**

将化合物 **12-3** (800 mg, 1.74 mmol), 5-溴嘧啶-2-甲醇 (395 mg, 2.1 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (8 mL) 中, 加入碳酸钾 (600 mg, 4.35 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (150 mg, 174 μmol), 水 (0.5 mL)。氮气置换三次, 反应体系在 100 °C 下搅拌反应 3 小时。反应结束后, 加水 (15 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得粗产品经硅胶层析柱纯化 (EA / PE = 0 - 50%) 得到 620 mg 标题化合物 **383-1**。LC-MS (ESI): m/z 442.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 383-2 的制备

将化合物 **383-1** (620 mg, 1.40 mmol), 4-氯-2-(甲磺基)嘧啶 (269 mg, 1.68 mmol) 溶于乙腈 (8 mL), 加入碳酸钾 (104 mg, 1.0 mmol), 反应体系氮气置换三次, 65 °C 搅拌反应 3 小时。反应结束后, 冷却至

室温，向反应体系加入饱和氯化钠水溶液（20 mL），二氯甲烷（15 mL）萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水（30 mL）洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩，所得粗产品经硅胶层析柱纯化（PE / EA = 100%~40%）纯化得到 450 mg 标题化合物 **383-2**。

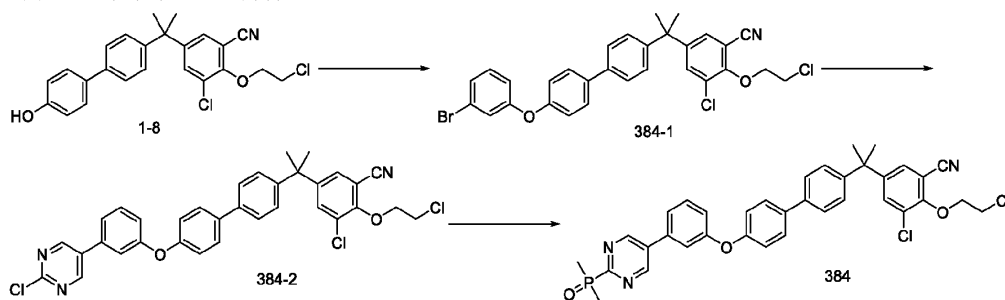
化合物 383-3 的制备

- 5 将化合物 **383-2**（450 mg，0.80 mmol）溶于四氢呋喃（8 mL），加入过硫酸氢钾（1.38 g，4.0 mmol）水溶液，反应体系 25 °C 搅拌反应 5 小时。反应结束后，冷却至室温，向反应体系加入饱和氯化钠（20 mL）水溶液，二氯甲烷（15 mL）萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水（30 mL）洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品，经硅胶层析柱纯化（PE / EA = 100%~40%）纯化得到 450 mg 标题化合物 **383-3**。LC-MS (ESI): m/z 598.0 $[M+H]^+$ 。

10 化合物 383 的制备

- 将化合物 **383-3**（50 mg，83.5 μ mol），3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐（44 mg，97.7 μ mol），*N,N*-二异丙基乙胺（27 mg，209 μ mol）溶于乙腈（3 mL），将反应体系于微波 80 °C 搅拌反应 2 小时。反应结束后，加入饱和氯化钠（10 mL）水溶液，二氯甲烷（10 mL）萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水（20 mL）洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品，制备（制备方法：流动相：A：0.1% 甲酸水溶液；
15 B：乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温：25 °C；梯度：15%-50% 乙腈在 12 min 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得到 12 mg 标题化合物 **383**。LC-MS (ESI): m/z 653.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.10 (s, 2H), 8.15 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.33 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.36–4.25 (m, 1H), 4.23–4.07 (m, 2H), 4.09–3.98 (m, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

20 实施例 384：化合物 384 的制备



化合物 384-1 的制备

- 称取化合物 **1-8**（1.5 g，3.52 mmol），间溴苯硼酸（1.13 g，5.63 mmol），三乙胺（713 mg，7.04 mmol）和醋酸铜（70 mg，0.35 mmol），加入二氯甲烷（15 mL）中。反应体系在空气氛围下，室温搅拌 24 小时。
25 反应结束后，加水（30 mL），二氯甲烷（20 mL）萃取三次，合并有机相，饱和食盐水（40 mL）洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩，所得粗产品经硅胶层析柱纯化（EA / PE = 0 - 25%）得到 130 mg 标题化合物 **384-1**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.74–7.67 (m, 3H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40–7.31 (m, 4H), 7.25–7.21 (m, 1H), 7.16–7.11 (m, 2H), 7.08–7.04 (m, 1H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H)。

30 化合物 384-2 的制备

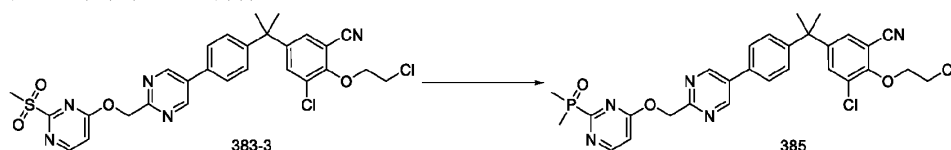
- 将化合物 **384-1**（130 mg，223 μ mol）溶解于 1,4-二氧六环（3 mL）中，加入 2-氯嘧啶-5-硼酸（42 mg，0.261 μ mol），碳酸钾（62 mg，449 μ mol），1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯（19 mg，22 μ mol），水（0.2 mL）。氮气置换三次，反应体系在 100 °C 下搅拌反应 3 小时。反应结束后，加水（10 mL），二氯甲烷（20 mL）萃取 3 次，合并有机相，饱和食盐水（20 mL）洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥、抽滤，滤液浓缩得粗产
35 品，经硅胶层析柱纯化（EA / PE = 0 - 30%）得到 85 mg 标题化合物 **384-2**。

化合物 384 的制备

将化合物 **384-2**（85 mg，138 μ mol）溶解于 DMF（1 mL）溶液中，依次加入三(二亚苄基丙酮)二钯（5.06

mg, 6.9 μmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (4 mg, 6.9 μmol), DIEA (36 mg, 276 μmol), 二甲基氧化膦 (41 mg, 522 μmol)。反应体系在 120 °C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 15%-50% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 12 mg 标题化合物 **384**。LC-MS (ESI): m/z 656.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.33 (s, 2H), 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.70 – 7.66 (m, 3H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 3H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 3H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 33.90 (s, 1P)。

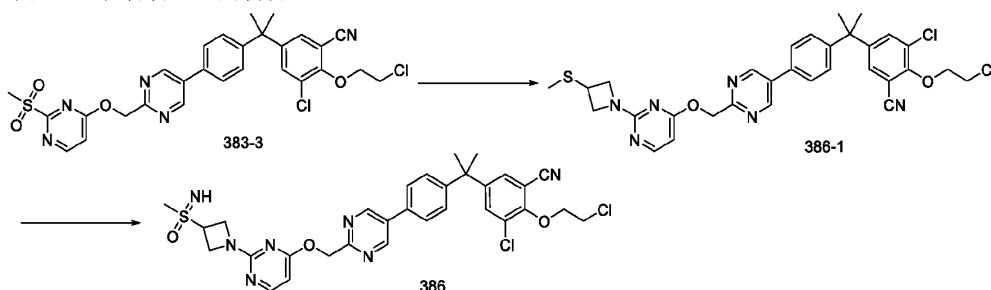
10 实施例 385: 化合物 385 的制备



化合物 385 的制备

将化合物 **383-3** (100 mg, 167 μmol), 碳酸铯 (135 mg, 417 μmol) 和二甲基氧化膦 (39 mg, 501 μmol) 溶于乙腈 (2 mL), 反应体系微波 90 °C 搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加入饱和氯化钠 (10 mL) 水溶液, 二氯甲烷 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 15%-50% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 12 mg 标题化合物 **385**。LC-MS (ESI): m/z 596.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.10 (s, 2H), 8.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.84 – 7.69 (m, 3H), 7.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 5.9, 2.7 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.51 (d, J = 13.7 Hz, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 33.96 (s, 1P)。

实施例 386: 化合物 386 的制备



化合物 386-1 的制备

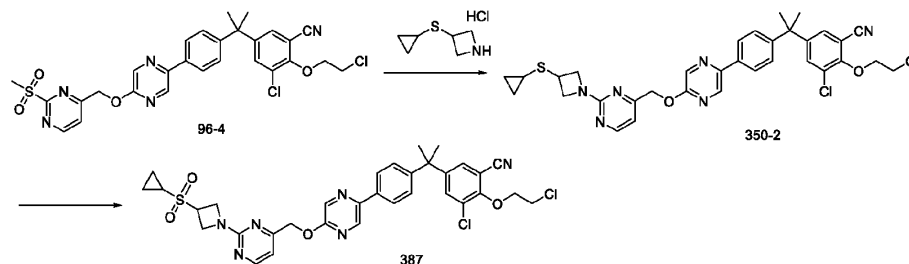
将化合物 **383-3** (130 mg, 0.22 mmol), N,N -二异丙基乙胺 (71 mg, 0.55 mmol), 3-(甲硫基)氮杂环丁烷盐酸盐 (41 mg, 0.29 mmol) 溶于乙腈 (10 mL), 反应体系在 75 °C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加饱和氯化钠溶液 (30 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (40 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~40%) 纯化得到 105 mg 标题化合物 **386-1**。

30 化合物 386 的制备

将化合物 **386-1** (105 mg, 169 μmol), 碳酸铵 (48 mg, 507 μmol) 溶于甲醇 (3 mL), 在 0 °C 下向其中加入醋酸碘苯 (163 mg, 507 μmol) 加毕, 将反应体系在 25 °C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (5 mL), 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱:

Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25℃; 梯度: 15%-50%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 12 mg 标题化合物 **386**。LC-MS (ESI): m/z 652.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.94 (s, 2H), 8.12 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 6.37 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.43 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.36 (s, 4H), 4.08 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.71 (s, 6H)。

实施例 387: 化合物 387 的制备



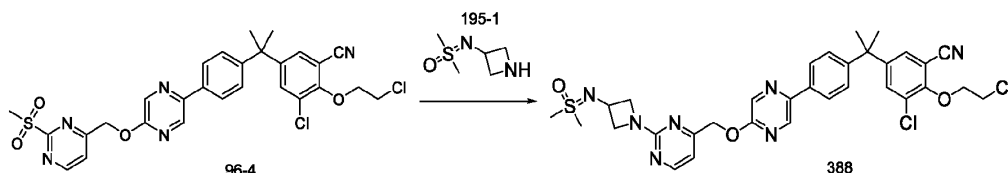
化合物 350-2 的制备

将化合物 **96-4** (80 mg, 0.13 mmol) 加入微波管中, 依次加入无水乙醇 (2 mL), 化合物 **2** (33 mg, 0.20 mmol), DIPEA (52 mg, 0.40 mmol), 氮气替换三次, 微波 90 °C 反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液粗品经正相硅胶层析柱 (EA / PE = 0 - 60%) 纯化得到 70 mg 标题化合物 **350-2**, 收率 81%。LC-MS (ESI): m/z 647.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 387 的制备

将化合物 **350-2** (70 mg, 0.11 mmol) 加入二氯甲烷 (5 mL) 中, 搅拌下加入 *m*-CPBA (56 mg, 0.32 mmol), 加毕室温反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25℃; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 10 mg 标题化合物 **387**。LC-MS (ESI): m/z 679.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.53 – 4.44 (m, 1H), 4.42 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.34 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.28 – 4.17 (m, 2H), 3.95 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.88 – 2.74 (m, 1H), 1.69 (s, 6H), 1.07 – 0.96 (m, 4H)。

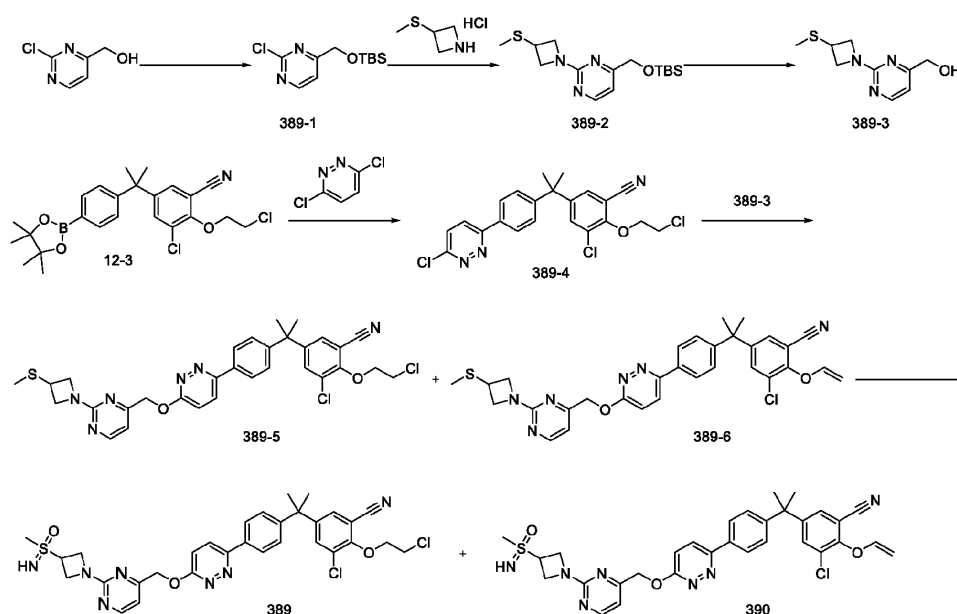
实施例 388: 化合物 388 的制备



化合物 388 的制备

将化合物 **96-4** (80 mg, 0.13 mmol) 加入微波管中, 依次加入无水乙醇 (2 mL), 化合物 **195-1** (37 mg, 0.20 mmol), DIPEA (52 mg, 0.40 mmol), 用氮气替换三次, 微波 90 °C 反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 25mg 标题化合物 **388**。LC-MS (ESI): m/z 666.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.34 – 4.22 (m, 3H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.74 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 2H), 3.02 (s, 6H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 389 和 390: 化合物 389 和 390 的制备



化合物 389-1 的制备

将(2-氯嘧啶-4-基)甲醇 (3.7 g, 25.59 mmol), 二甲基叔丁基氯硅烷 (5.79 g, 38.38 mmol), 咪唑 (3.48 g, 51.18 mmol), 二氯甲烷 (40 mL) 加入到茄形瓶中, 反应体系在室温下反应 2 小时。加入水 (50 mL), 用二氯甲烷 (60 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液减压蒸干, 所得残余物经硅胶柱层析 (EA / PE = 0% - 20%) 得到 2.5 g 标题化合物 **389-1**。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

化合物 389-2 的制备

将化合物 **389-1** (500 mg, 1.93 mmol) 和 3-(甲硫基)氮杂环丁烷盐酸盐 (270 mg, 1.93 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 中, 加入三乙胺 (1.95 g, 19.3 mmol), 升温到 100 °C 搅拌 2 小时。LCMS 检测反应完全, 加冰水 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 得到 550 mg 标题化合物 **389-2**。LC-MS (ESI): *m/z* 326.2 [M+H]⁺.

化合物 389-3 的制备

将化合物 **389-2** (450 mg, 1.38 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 室温下加入四丁基氟化铵溶液 (1 mol/L 的 THF 溶液, 1.4 mL, 1.38 mmol), 室温搅拌 2 小时。LCMS 检测反应完全, 直接浓缩, 所得残留物经正相硅胶柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 50%) 得到 350 mg 标题化合物 **389-3**。LC-MS (ESI): *m/z* 212.1 [M+H]⁺.

化合物 389-4 的制备

将化合物 **12-3** (1 g, 1.98 mmol) 和 3,6-二氯哒嗪 (384 mg, 2.57 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (145 mg, 0.20 mmol) 和碳酸钾 (821 mg, 5.94 mmol), 氩气置换四次, 100 °C 下搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完全, 加冰水 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经正相硅胶柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 65%) 得到 700 mg 标题化合物 **389-4**。LC-MS (ESI): *m/z* 446.0 [M+H]⁺.

化合物 389-5 和 389-6 的制备

将化合物 **389-4** (300 mg, 1.42 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 溶剂中, 0 °C 加入氢化钠 (170 mg, 4.26 mmol, 60% 质量分数), 搅拌 20 分钟, 然后加入化合物 **389-3** (634 mg, 1.42 mmol), 继续搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全, 加冰水 (15 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取三次, 有机相用饱和氯化钠 (50 mL) 洗涤三次, 有机相用无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残留物经正相硅胶柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 0%) 得到 250 mg 标题化合物 **389-5**, LC-MS (ESI): *m/z* 643.2 [M+Na]⁺; 标题化合物 **389-6**, LC-MS (ESI):

m/z 585.3 [M+H]⁺.

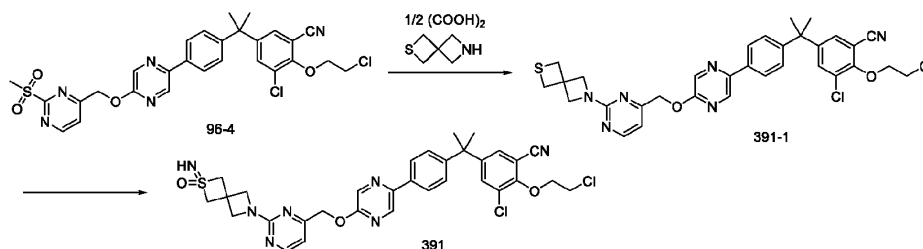
化合物 389 和 390 的制备

将化合物 **389-5** 和 **389-6** (250 mg, 0.38 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 溶剂中, 室温下加入醋酸碘苯 (490 mg, 1.52 mmol), 氨基甲酸铵 (74 mg, 0.95 mmol), 室温下搅拌 1 小时, LCMS 检测反应完全。反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.03% 氨水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Column: XBridge C18, 19*250mm, 10 μm; 柱温: 25 °C; 梯度: 54%-54% 乙腈在 16 分钟内梯度洗脱; 流速: 20 mL/min) 纯化得到 12.66 mg 标题化合物 **389** 和 25.65 mg 标题化合物 **390**。

化合物 **389**: LC-MS (ESI): m/z 616.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.34 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 13.9, 6.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.49 – 4.39 (m, 6H), 4.36 (dd, *J* = 13.9, 3.0 Hz, 1H), 4.18 – 4.10 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.73 (s, 6H)。

化合物 **390**: LC-MS (ESI): m/z 652.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.34 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.98 – 7.94 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.33 – 7.30 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.46 – 4.41 (m, 6H), 4.18 – 4.11 (m, 1H), 3.88 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.71 (s, 6H)。

实施例 391: 化合物 391 的制备



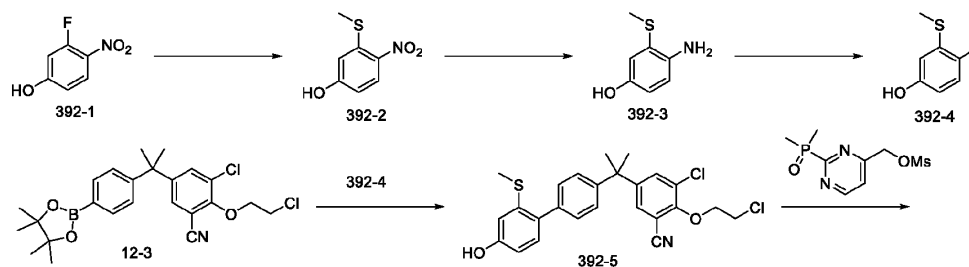
化合物 391-1 的制备

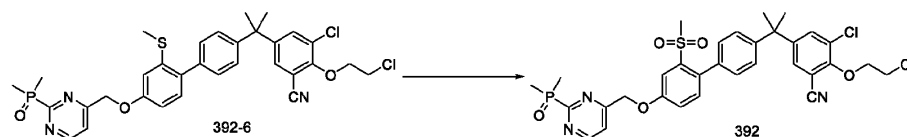
将化合物 **96-4** (80 mg, 0.14 mmol) 加入微波管中, 依次加入无水乙醇 (2 mL), 2-巯杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷半草酸盐 (128 mg, 0.40 mmol), DIPEA (52 mg, 0.40 mmol), 用氮气替换三次, 微波 90 °C 反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液粗品经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 60%) 纯化得到 80 mg 标题化合物 **391-1**, 收率 94.5%。LC-MS (ESI): m/z 633.0 [M+H]⁺。

化合物 391 的制备

将化合物 **391-1** (80 mg, 0.13 mmol) 和碳酸铵 (36 mg, 0.38 mmol) 溶于甲醇 (5 mL), 在 0 °C 下向其中加入碘苯二乙酸 (203 mg, 0.63 mmol)。加毕, 室温反应过夜。次日 LCMS 跟踪反应至完全后反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 25 mg 标题化合物 **391**。LC-MS (ESI): m/z 664.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.30 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 4.26 – 4.17 (m, 6H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 392: 化合物 392 的制备





化合物 392-2 的制备

将化合物 **392-1** (1 g, 6.37 mmol) 溶解于无水 DMF (10 mL) 中, 加入甲硫醇钠 (10 g, 20% 水溶液, 28.5 mmol), 60 °C 反应 5 小时, TLC 监测反应结束后, 将反应液倒入水 (100 mL) 中, 用 EA (50 mL) 萃取, 分液, 有机相干燥、抽滤, 滤液浓缩, 通过正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 20 - 40%) 分离纯化, 得到 600 mg 标题化合物 **392-2**, 收率 51%。LC-MS (ESI): m/z 186.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 392-3 的制备

将化合物 **392-2** (600 mg, 3.24 mmol) 溶解于 THF (30 mL) 中, 加入饱和氯化铵水溶液 (10 mL), 加入锌粉 (2.1 g, 32 mmol), 在 70 °C 下反应 5 小时。TLC 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液倒入水 (100 mL) 中, 用 EA (50mL) 萃取, 分液, 有机相干燥、抽滤, 滤液浓缩, 得到 450 mg 标题化合物 **392-3**, 收率 89.6%。

化合物 392-4 的制备

将化合物 **392-3** (450 mg, 2.90 mmol) 溶解于 THF (30 mL) 中, 加入稀盐酸 (10 mL, 1 mol/L), 冷却到 0 °C, 加入亚硝酸钠 (400 mg, 5.80 mmol), 搅拌 30 分钟后, 加入碘化钾 (963 mg, 5.80 mmol) 在 80 °C 下反应 2 小时。TLC 跟踪反应至完全后, 将反应液倒入水 (100 mL) 中, 用 EA (100 mL) 萃取, 分液, 有机相干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残余物用正相硅胶柱 (EtOAc/PE = 10-20%) 纯化, 得到 320 mg 标题化合物 **392-4**, 收率 41.4%。

化合物 392-5 的制备

将化合物 **12-3** (320 mg, 1.20 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (30 mL) 中, 加入 H₂O (10 mL), 加入碳酸钾 (248 mg, 1.80 mmol), **392-4** (662 mg, 1.44 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (183 mg, 0.20 mmol) 氮气置换三次后, 在 100 °C 下反应 2 小时。TLC 跟踪反应至完全后, 将反应液倒入水 (100 mL) 中, 用 EA (100 mL) 萃取, 有机相干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得残余物用正相硅胶柱 (EtOAc / PE = 10 - 20%) 纯化, 得到 300 mg 标题化合物 **392-5**, 收率 53%。LC-MS (ESI): m/z 472.0 [M+H]⁺.

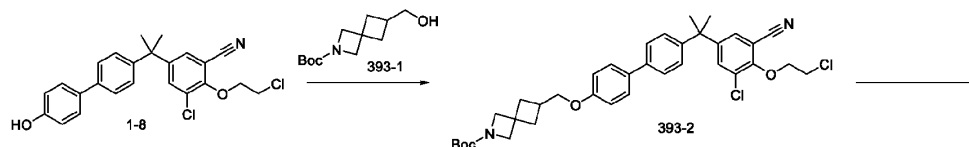
化合物 392-6 的制备

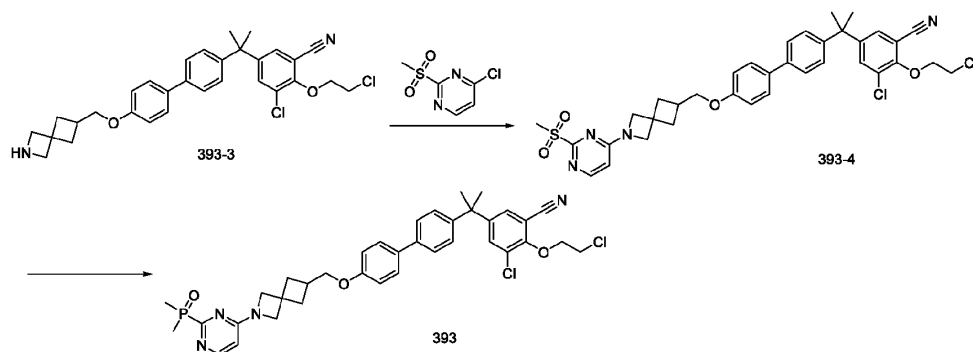
25 将化合物 **392-5** (150 mg, 0.32 mmol) 溶解于 DMF (8 mL) 中, 碳酸铯 (130 mg, 0.5 mmol), (2-(二甲膦酰基)嘧啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (132 mg, 0.5 mmol), 60 °C 下反应 1 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液倒入水 (50 mL) 中, EA (50 mL) 萃取, 分液, 有机相浓缩, 得到 120 mg 标题化合物 **392-6** 粗品。LC-MS (ESI): m/z 640.2 $[M+H]^+$.

化合物 392 的制备

30 将化合物 **392-6** (120 mg, 粗品) 溶解于 DCM (20 mL) 中, 加入 *m*-CPBA (194 mg, 0.96 mmol, 85% 纯度), 40 °C 下反应 1 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate C18 250 x 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (10 mM/L NH₄HCO₃) - 乙腈; 流动相: 45%-65% 乙腈在 12 min 内梯度洗脱; 流速 30 mL/min) 得到 5.8 mg 标题化合物 **392**。LC-MS (ESI): *m/z* 671.80 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 5H), 5.46 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.76 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.71 (s, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.14 (s, 1P).

实施例 393: 化合物 393 的制备





化合物 393-2 的制备

称化合物 1-8 (500 mg, 1.17 mmol) 和化合物 393-1 (292.83 mg, 1.29 mmol) 于 30 mL 微波管中, 加入 CMBP (566.1 mg, 2.35 mmol) 和甲苯 (10 mL), 氮气置换三次。反应液 100 °C 加热 2 小时。TLC 显示原料消失, 有产物生成。反应液旋干, 经硅胶柱层析 (PE/EtOAc = 100% - 10%) 纯化得 300 mg 标题化合物 393-2, 收率 47.3%。

化合物 393-3 的制备

在 0 °C 下, 将化合物 393-2 (300 mg, 0.473 mmol) 溶于 DCM (5 mL) 中, 滴加 TFA (5 mL)。反应液室温下搅拌 3 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。将反应液倒入饱和 Na₂CO₃ 溶液 (50 mL) 中, 用 DCM (30 mL) 萃取三次, 饱和食盐水洗涤三次 (30 mL), 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤后, 减压旋干, 得 150 mg 标题化合物 393-3, 收率 59.6%。直接用于下一步。LC-MS (ESI): m/z 535.2 [M+H]⁺。

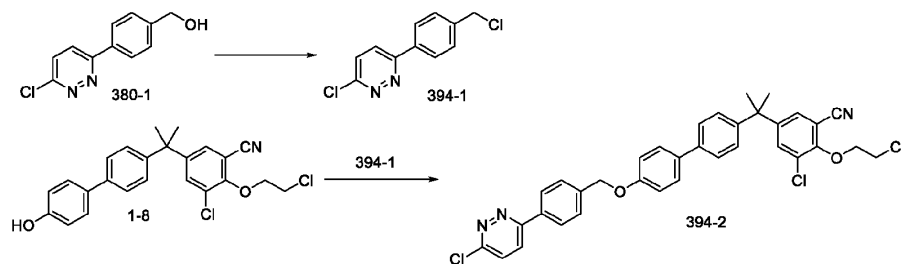
化合物 393-4 的制备

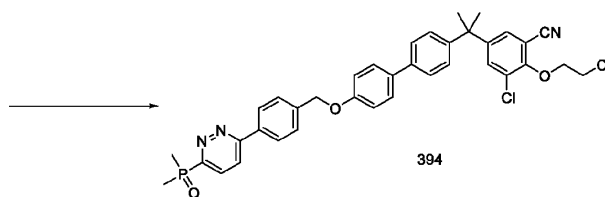
称化合物 393-3 (150 mg, 0.28 mmol) 和 2-(甲磺基)-4-氯嘧啶 (64.72 mg, 0.34 mmol) 溶于 DCM (10 mL) 中, 加入 DIPEA (87.04 mg, 0.68 mmol), 反应液 0 °C 下搅拌 2 小时。TLC 显示原料消失。将反应液旋干, 经硅胶柱层析纯化 (PE / EtOAc = 0 - 50%) 得 120 mg 标题化合物 393-4, 收率 62.1%。LC-MS (ESI): m/z 691.3 [M+H]⁺。

化合物 393 的制备

称化合物 393-4 (120 mg, 0.17 mmol) 和二甲基氧化膦 (359.4 mg, 4.60 mmol) 溶于 CH₃CN (8 mL) 中, 加入 Cs₂CO₃ (325.82 mg, 1.0 mmol)。反应液 70 °C 搅拌 2 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。将反应液过滤, 滤液倒入水中 (20 mL), 用乙酸乙酯萃取三次 (25 mL)。合并有机相, 水洗, 饱和食盐水洗三次 (25 mL), 无水硫酸钠干燥、过滤、旋干。所得残余物经制备纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 55%-75% 的乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得 14.28 mg 标题化合物 393。LC-MS (ESI): m/z 689.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (dd, *J* = 6.0, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 4H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.07 - 6.95 (m, 2H), 6.44 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 4H), 2.72 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 2.17 - 2.03 (m, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.64 (d, *J* = 13.5 Hz, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 33.32 (s, 1P)。

实施例 394: 化合物 394 的制备





化合物 394-1 的制备

将化合物 **380-1** (100 mg, 453.20 μmol) 悬浮于 DCM 中, 冰水浴下冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$, 加入氯化亚砷 (269.6 mg, 2.27 mmol, 164 μL), 反应混合物逐渐升至室温搅拌 1.5 小时。反应结束后, 将反应液浓缩旋干, 得到的标题化合物 **394-1** 粗品。未经纯化, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 239.0 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

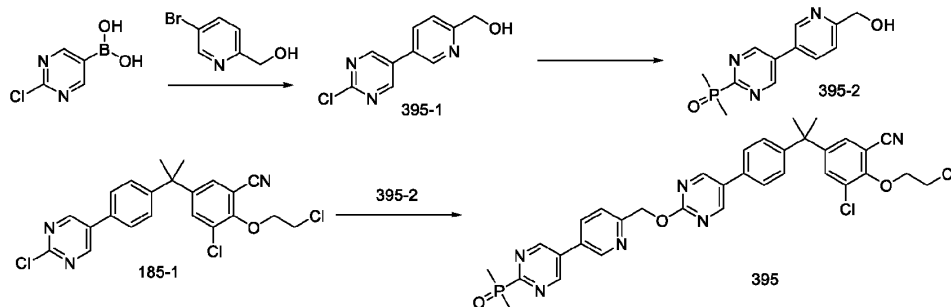
化合物 394-2 的制备

将化合物 **1-8** (193 mg, 452.70 μmol) 和化合物 **394-1** (108.2 mg, 452.70 μmol) 溶于 DMF (3 mL) 中, 加入碳酸铯 (295 mg, 905.39 μmol), 反应混合物于 70 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应 7 小时。反应结束后, 冷却至室温, 加入饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶层析纯化 (PE/EA = 1.5 / 1 ~ 3 / 7) 得到 247.4 mg 标题化合物 **394-2**。LC-MS (ESI): m/z 628.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

化合物 394 的制备

将化合物 **394-2** (120 mg, 190.79 μmol) 溶于 DMF (2.5 mL), 分别加入 Xantphos (22.1 mg, 38.16 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17.5 mg, 19.08 μmol), 二甲基氧化膦 (44.7 mg, 572.36 μmol) 和 DIPEA (123.3 mg, 953.94 μmol , 166 μL), 立即用氮气鼓泡 1 分钟, 密封管内 120 $^{\circ}\text{C}$ 微波搅拌反应 2 小时。反应结束后, 将反应混合物用少量 1,4-二氧六环稀释, 通过滤膜过滤后, 经制备色谱提纯 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液, B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 $^{\circ}\text{C}$; 梯度: B%: 60-80% 8 min, 80-95% 4 min; 流速: 30 mL/min) 得到 68 mg 标题化合物 **394**。LC-MS (ESI): m/z 670.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.22 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 3H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 13.8 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 34.54 (s, 1P)。

实施例 395: 化合物 395 的制备



化合物 395-1 的制备

将(2-氯吡啶-5-基)硼酸 (3.28 g, 20.74 mmol), (5-溴吡啶-2-基)甲醇 (3.0 g, 15.96 mmol), 碳酸钾 (4.41 g, 31.91 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (934.0 mg, 1.28 mmol) 依次加入 100 mL 圆底烧瓶中, 最后加入 1,4-二氧六环 (32 mL) 和水 (8 mL), 用氮气置换反应体系 3 次, 氮气保护下 90 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 5 小时。反应结束后, 冷却至室温, 加入乙酸乙酯稀释, 通过硅藻土过滤, 滤液加入硅胶拌样, 浓缩旋干, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 1 / 7) 得到 801.3 mg 标题化合物 **395-1**。LC-MS (ESI): m/z 221.9 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

化合物 395-2 的制备

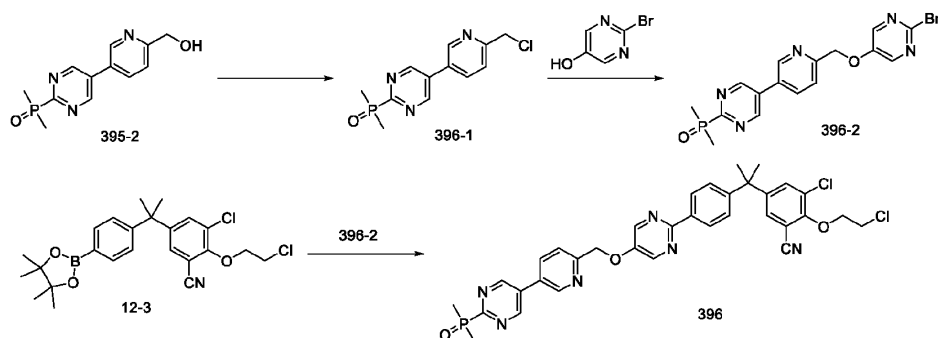
将化合物 **395-1** (400 mg, 1.80 mmol) 溶于 DMF (8.0 mL), 分别加入 Xantphos (208.9 mg, 360.94 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (165.3 mg, 180.47 μmol), 二甲基氧化膦 (422.6 mg, 5.41 mmol) 和 DIPEA (1.17 g,

9.02 mmol, 1.57 mL), 用氮气鼓泡 1 分钟, 密闭封管内 120 °C 微波搅拌反应 2 小时。反应结束后, 将反应混合物通过硅藻土过滤, 乙酸乙酯和二氯甲烷洗涤滤饼, 滤液浓缩旋干, 加入去离子水 (30 mL), 用二氯甲烷萃取, 分离出水相, 有机相用去离子水 (10 mL) 洗涤一次, 合并水相, 冷冻干燥, 得到的粗品经硅胶层析柱纯化 (DCM/MeOH = 17/3) 得到 100 mg 标题化合物 **395-2**。LC-MS (ESI): m/z 264.0 $[M+H]^+$ 。

5 化合物 395 的制备

将化合物 **395-2** (88.0 mg, 334.31 μ mol) 溶于 DMF (3 mL) 中, 分别加入化合物 **395-2** (119.5 mg, 267.44 μ mol) 和碳酸铯 (217.9 mg, 668.61 μ mol), 反应混合物于密闭封管内微波 90 °C 搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加入少量 1, 4-二氧六环稀释, 将反应混合物通过滤膜过滤后, 经制备色谱纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液, B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: B%: 60-80% 8 min, 80-95% 4 min; 流速: 30 mL/min) 得到 49.8 mg 化合物 **395**。LC-MS (ESI): m/z 673.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.39 (s, 2H), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.96 (s, 2H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.70 – 7.66 (m, 2H), 7.66 – 7.62 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 13.8 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.00 (s, 1P)。

15 实施例 396: 化合物 396 的制备



化合物 396-1 的制备

将化合物 **395-2** (100 mg, 0.38 mmol), 二氯亚砷 (228 mg, 1.9 mmol) 溶解于 DCM (5 mL), 反应体系在室温下搅拌 1.5 小时。反应结束后, 将反应液直接浓缩, 得粗产品, 得到 105 mg 标题化合物 **396-1**。LC-MS (ESI): m/z 282.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 396-2 的制备

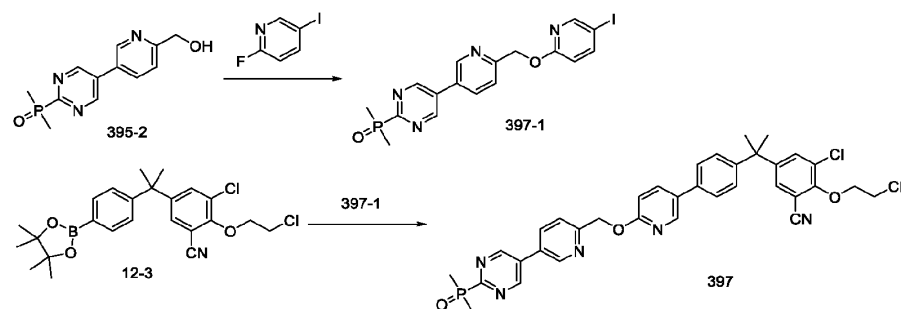
将化合物 **396-1** (107 mg, 0.38 mmol) 溶解于 DMF (5 mL) 溶液中, 依次加入 2-溴-5-羟基嘧啶 (37.0 mg, 0.21 mmol), 碳酸铯 (344 mg, 1.06 mmol)。反应体系在 90 °C 下搅拌反应 1.5 小时。反应结束后, 反应液加水 (100 mL), 二氯甲烷 (150 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (DCM/MeOH = 17/3) 得到 80 mg 标题化合物 **396-2**。LC-MS (ESI): m/z 420.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 396 的制备

将化合物 **396-2** (80 mg, 0.19 mmol), 化合物 **12-3** (131 mg, 0.28 mmol), K₂CO₃ (53 mg, 0.38 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (14 mg, 0.02 mmol) 溶解于 1, 4-二氧六环 (4.5 mL), H₂O (1.5 mL) 氮气置换三次, 反应体系在 105 °C 下微波搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液垫硅藻土过滤, 用二氯甲烷 (70 mL) 淋洗滤饼, 滤液加水 (100 mL), 二氯甲烷 (100 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 56 mg 标题化合物 **396**。LC-MS (ESI): m/z 673.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.41 (s, 2H), 9.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.39 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 13.8 Hz, 6H), 1.70 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz,

DMSO- d_6) δ 34.00 (s, 1P)。

实施例 397: 化合物 397 的制备



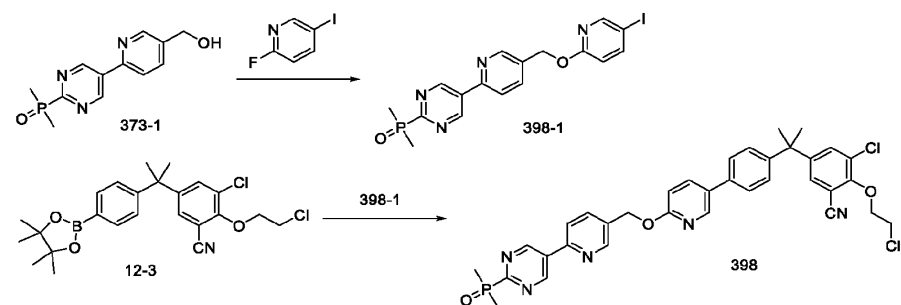
化合物 397-1 的制备

- 5 将化合物 **395-2** (400 mg, 1.52 mmol) 溶于 DMF (10.0 mL) 中, 依次加入 2-氟-5-碘吡啶 (373 mg, 1.67 mmol), 碳酸铯 (1.07 g, 3.04 mmol), 反应体系在 120 °C 下微波搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (DCM / MeOH = 15 ~ 25 %) 得到 215 mg 标题化合物 **397-1**。LC-MS (ESI): m/z 467.0 [M+H]⁺。

10 化合物 397 的制备

- 将化合物 **397-1** (120 mg, 0.26 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL) 中, 依次加入化合物 **12-3** (142 mg, 0.31 mmol), 碳酸钾 (71 mg, 0.51 mmol), 加入水 (0.4 mL), 氮气置换三次, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (19 mg, 0.03 mmol), 反应体系在 90 °C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 13 mg 标题化合物 **397**。LC-MS (ESI): m/z 672.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 2H), 9.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 33.96 (s, 1P)。

20 实施例 398: 化合物 398 的制备



化合物 398-1 的制备

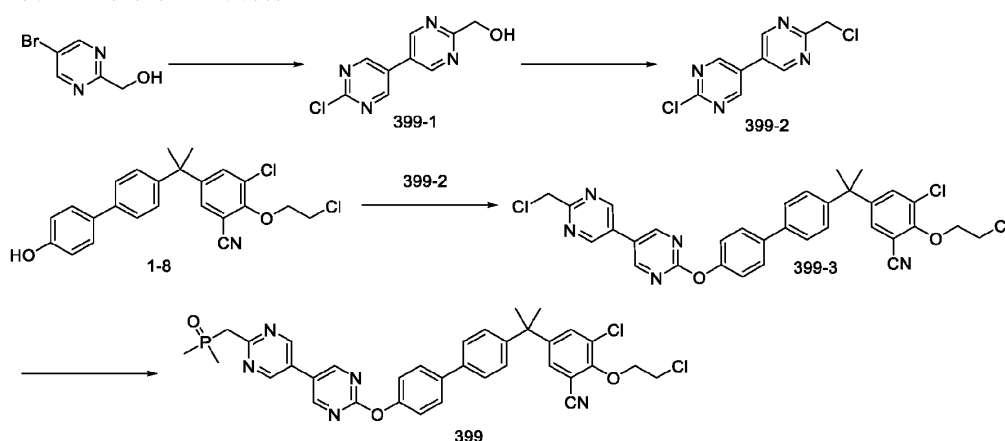
- 25 将化合物 **373-1** (100 mg, 0.38 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 依次加入 2-氟-5-碘吡啶 (93 mg, 0.42 mmol), 碳酸铯 (268 mg, 0.76 mmol), 反应体系在 120 °C 下微波搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得粗产品经硅胶层析柱纯化 (DCM / MeOH = 1 / 4) 得到 215 mg 标题化合物 **398-1**。LC-MS (ESI): m/z 467.0 [M+H]⁺。

化合物 398 的制备

- 30 将化合物 **398-1** (40 mg, 0.09 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL) 中, 依次加入化合物 **12-3** (47 mg, 0.10 mmol), 碳酸钾 (24 mg, 0.17 mmol), 加入水 (0.4 mL) 氮气置换三次, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (6 mg, 0.09

mmol), 反应体系在 90 °C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 8.1 mg 标题化合物 **398**。LC-MS (ESI): m/z 672.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.60 (s, 2H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 13.8 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.97 (s, 1P)。

实施例 399: 化合物 399 的制备



化合物 399-1 的制备

在 100 mL 单口瓶中将(5-溴嘧啶-2-基)甲醇 (1 g, 5.29 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (25 mL) 与水 (4 mL) 中, 依次加入 2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)嘧啶 (1.53 g, 6.35 mmol), 碳酸钾 (1.46 g, 10.58 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (194 mg, 0.26 mmol)。反应液在氮气氛围下 90 °C 搅拌反应 5 小时。反应结束后, 将反应液过滤, 滤液减压旋干, 粗品经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 9/1) 纯化, 得到 390 mg 标题化合物 **399-1**。LC-MS (ESI): m/z 223.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 399-2 的制备

在 50 mL 单口瓶中将化合物 **399-1** (300 mg, 2.08 mmol) 溶解于二氯甲烷 (1.5 mL) 中, 加入氯化亚砷 (1.5 mL)。反应液室温下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 将反应液减压旋干, 得到 340 mg 标题化合物 **399-2** 粗品。未经纯化, 直接用于下一步反应。

化合物 399-3 的制备

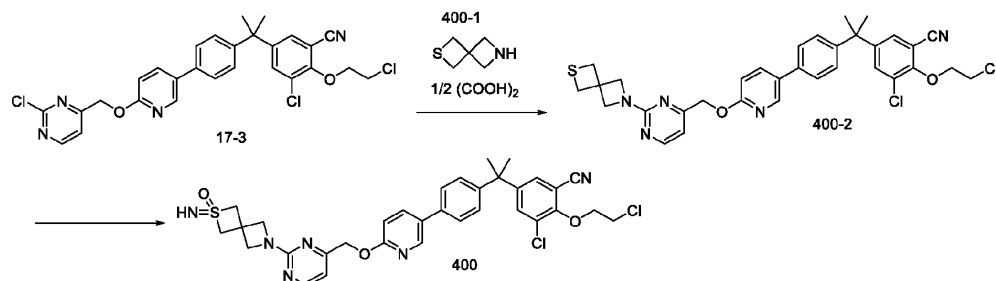
往 25 mL 单口瓶中将化合物 **399-2** (300 mg, 1.24 mmol) 溶解于 DMF (3 mL) 中, 依次加入化合物 **1-8** (265 mg, 0.62 mmol), 碳酸铯 (405 mg, 1.24 mmol)。反应液 60 °C 搅拌反应 2 小时。反应结束后, 反应液加入水 (10 mL), 水相用乙酸乙酯 (5 mL) 萃取三次, 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤 1 次, 减压旋干, 经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 10/1) 纯化, 得到 200 mg 标题化合物 **399-3**。LC-MS (ESI): m/z 630.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 399 的制备

往 50 mL 单口瓶中将化合物 **399-3** (260 mg, 0.41 mmol) 溶解于 NMP (3 mL) 中, 依次加入二甲基氧化膦 (96 mg, 1.24 mmol), Pd₂(dba)₃ (38 mg, 0.04 mmol), Xantphos (48 mg, 0.08 mmol), DIEA (160 mg, 1.24 mmol)。反应液氮气氛围下微波 120 °C 搅拌反应 2 小时。反应结束后, 反应液加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次, 合并有机相, 盐水洗涤一次, 有机相浓缩干后, 经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 10/1) 纯化后, 得到 20 mg 粗品产物 (70% 纯度), 经反相制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 2.11 mg 标题化合物 **399**。LC-MS (ESI): m/z 672.2

$[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 9.08 (s, 2H), 8.97 (s, 2H), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 4.43 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.68 (d, J = 13.4 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Methanol- d_4) δ 48.16 (s, 1P).

5 实施例 400: 化合物 400 的制备



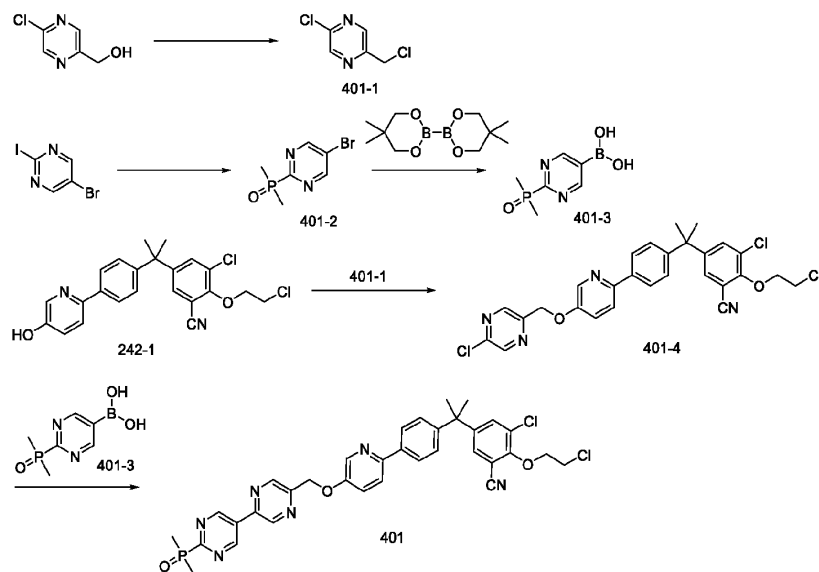
化合物 400-2 的制备

将化合物 17-3 (80 mg, 0.14 mmol) 加入微波管中, 依次加入无水乙醇 (2 mL), 化合物 400-1 (139 mg, 0.43 mmol), DIPEA (56 mg, 0.43 mmol), 用氮气替换三次, 微波 90 °C 反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液粗品经正相硅胶层析柱 (EA / PE = 0 - 60%) 纯化得到 70 mg 标题化合物 400-2, 收率 77%。LC-MS (ESI): m/z 632.0 $[M+H]^+$.

化合物 400 的制备

将化合物 400-2 (70 mg, 0.11 mmol) 和碳酸铵 (32 mg, 0.33 mmol) 溶于甲醇 (5 mL), 在 0 °C 下向其中加入碘苯二乙酸 (178 mg, 0.55 mmol)。加毕, 室温反应过夜。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 20 mg 标题化合物 400。LC-MS (ESI): m/z 663.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 4.26 – 4.17 (m, 6H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.68 (s, 6H).

实施例 401: 化合物 401 的制备



化合物 401-1 的制备

在 100 mL 单口瓶中将(5-氯吡嗪-2-基)甲醇 (100 mg, 0.69 mmol) 溶解于二氯甲烷 (0.5 mL), 反应液冷却至 0 °C 后加入氯化亚砷 (0.5 mL)。反应液 60 °C 搅拌反应 2 小时。反应结束后, 反应液减压旋干, 得到 170 mg 标题化合物 **401-1** 粗品。未经纯化, 直接用于下一步反应。

5 化合物 401-2 的制备

将 2-碘-5-溴嘧啶 (1.0 g, 3.51 mmol), 二甲基氧化膦 (301 mg, 3.86 mmol), Pd₂(dba)₃ (96 mg, 0.11 mmol), Xantphos (122 mg, 0.211 mmol), 磷酸钾 (820 mg, 3.86 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL)。加毕, 氩气置换三次, 在 100 °C 下搅拌 4 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (DCM / PE = 9/10) 得到 400 mg 标题化合物 **401-2**。LC-MS (ESI): m/z 235.0 [M+H]⁺。

10 化合物 401-3 的制备

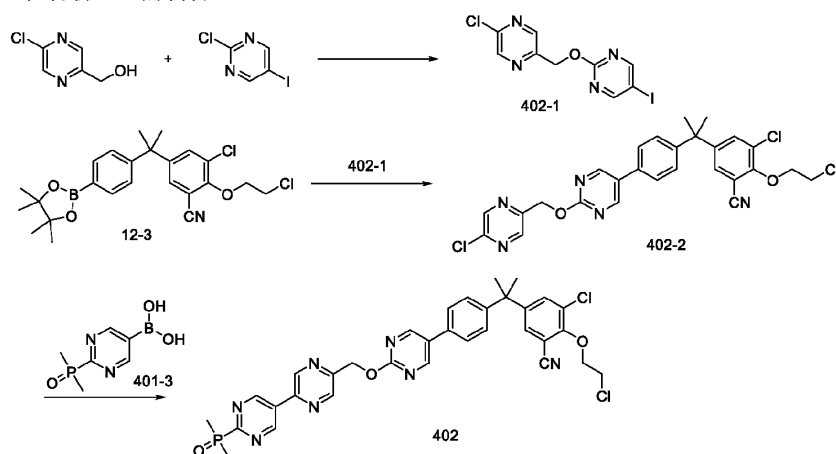
将化合物 **401-2** (320 mg, 1.36 mmol), 联硼酸新戊二醇酯 (615 mg, 2.72 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (100 mg, 0.136 mmol), 醋酸钾 (401 mg, 4.08 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL)。加毕, 氩气置换三次, 在 110 °C 下搅拌 2 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (DCM / PE = 9/10) 得到 300 mg 标题化合物 **401-3**。LC-MS (ESI): m/z 201.0 [M+H]⁺。

15 化合物 401-4 的制备

在 50 mL 单口瓶中将化合物 **401-1** (170 mg) 溶解于 DMF (5 mL) 中, 加入 **242-1** (295 mg, 0.69 mmol), 碳酸铯 (450 mg, 1.38 mmol)。反应液 60 °C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液加入水 (30 mL), 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 3 次, 有机相减压旋干, 经硅胶柱层析 (DCM / MeOH = 10 / 1) 纯化, 得到 200 mg 标题化合物 **401-4**。LC-MS (ESI): m/z 553.0 [M+H]⁺。

20 化合物 401 的制备

在 50 mL 单口瓶中将化合物 **401-4** (111 mg, 0.20 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (4 mL) 与水 (1 mL) 中, 依次加入 5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷-2-基)-2-二甲基磷酰基嘧啶 (180 mg, 0.27 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0.03 mmol), 碳酸钾 (74 mg, 0.54 mmol)。反应液在氮气氛围下, 110 °C 搅拌反应 4 小时。反应结束后, 反应液过滤, 滤液减压浓缩干, 所得残余物经硅胶柱层析 (DCM / MeOH = 10 / 1) 纯化, 再经反相制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 11.34 mg 标题化合物 **401**。LC-MS (ESI): m/z 673.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.66 (s, 2H), 9.48 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 9.05 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.82 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.28 (s, 1P)。

实施例 402: 化合物 402 的制备**化合物 402-1 的制备**

将 2-氯-5-碘嘧啶 (2.0 g, 8.32 mmol), (5-氯吡嗪-2-基)甲醇 (1.20 g, 8.32 mmol), 碳酸铯 (5.42 g, 16.64 mmol) 溶解于 DMF (10 mL) 中, 加毕, 氩气置换三次, 在 45 °C 下搅拌 2 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (DCM/PE = 9/10) 得到 2.5 g 标题化合物 **402-1**。LC-MS (ESI): m/z 349.0 $[M+H]^+$ 。

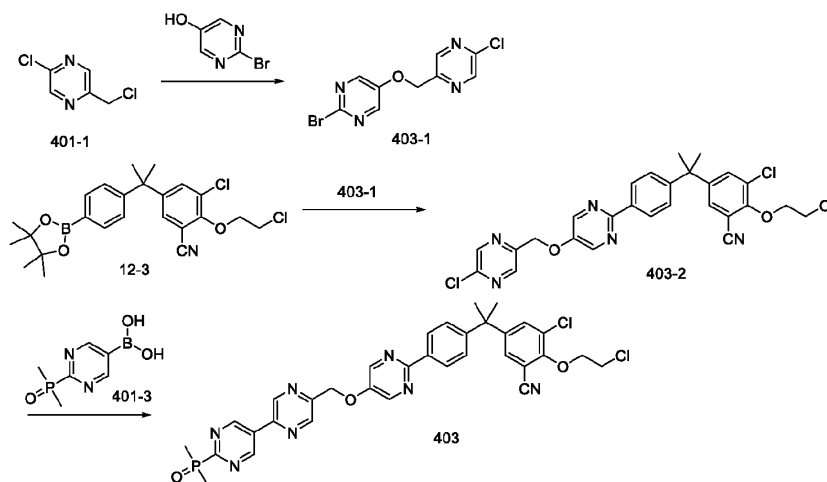
5 化合物 402-2 的制备

将化合物 **402-1** (1.90 g, 5.45 mmol), 化合物 **12-3** (2.51 g, 5.45 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (399 mg, 0.545 mmol), 碳酸钾 (2.26 g, 16.35 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (50 mL) 和 H₂O (10 mL) 的混合溶液中。加毕, 氩气置换三次, 在 90 °C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (DCM/PE = 9/10) 得到 2 g 标题化合物 **402-2**。LC-MS (ESI): m/z 554.2 $[M+H]^+$ 。

10 化合物 402 的制备

将化合物 **402-2** (200 mg, 0.36 mmol), (2-(二甲磷酰基)嘧啶-4-基)硼酸 (72 mg, 0.36 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0.036 mmol), 碳酸钾 (150 mg, 1.08 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL) 和 H₂O (3 mL) 的混合溶液中。加毕, 氩气置换三次, 在 110 °C 下搅拌 2 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 58 mg 标题化合物 **402**。LC-MS (ESI): m/z 674.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.65 (s, 2H), 9.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.00–8.92 (m, 3H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.70–7.66 (m, 2H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.70 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.28 (s, 1P)。

实施例 403: 化合物 403 的制备



化合物 403-1 的制备

将化合物 **401-1** (1.35 g, 8.28 mmol), 2-溴-5-羟基嘧啶 (1.45 g, 8.28 mmol), 碳酸铯 (5.40 g, 16.56 mmol) 溶解于 DMF (10 mL) 中, 加毕, 氩气置换三次, 在 40 °C 下搅拌 3 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (DCM/PE = 9/10) 得到 2 g 标题化合物 **403-1**。LC-MS (ESI): m/z 300.9 $[M+H]^+$ 。

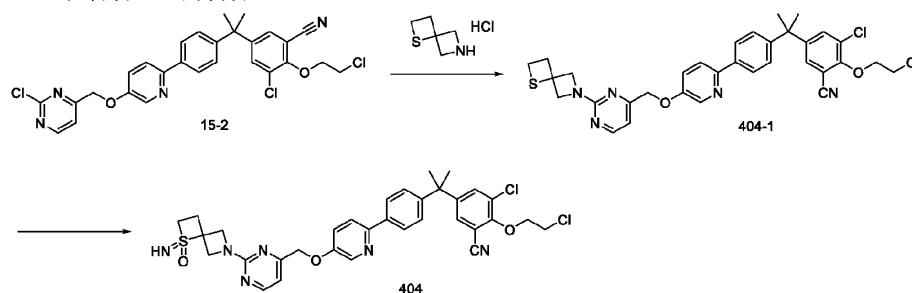
化合物 403-2 的制备

将化合物 **403-1** (1.9 g, 6.30 mmol), 化合物 **12-3** (2.90 g, 6.30 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (461 mg, 0.63 mmol), 碳酸钾 (2.61 g, 18.90 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (50 mL) 和 H₂O (10 mL) 的混合溶液中, 加毕, 氩气置换三次, 在 110 °C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (DCM/PE = 9/10) 得到 2 g 标题化合物 **403-2**。LC-MS (ESI): m/z 554.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 403 的制备

将化合物 **403-2** (250 mg, 0.45 mmol), 化合物 **401-3** (90 mg, 0.45 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0.045 mmol), 碳酸钾 (187 mg, 1.35 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和 H₂O (1 mL) 的混合溶液中。加毕, 氩气置换三次, 在 110 °C 下搅拌 2 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩, 所得粗产品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 37 mg 标题化合物 **403**。LC-MS (ESI): m/z 674.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.66 (s, 2H), 9.49 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 9.07 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.82 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.70 (s, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.31 (s, 1P)。

实施例 404: 化合物 404 的制备



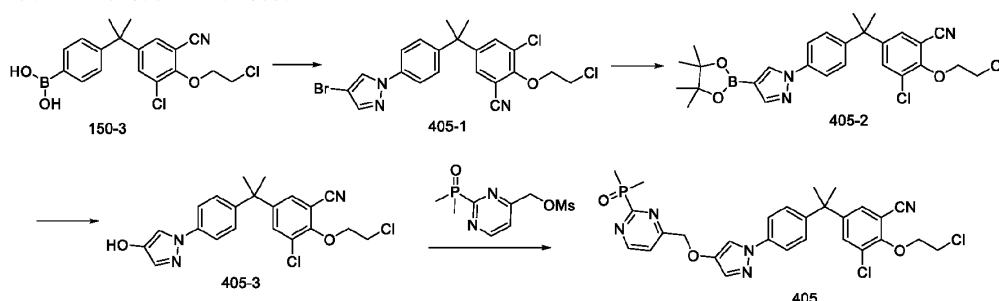
化合物 404-1 制备

将化合物 **15-2** (100 mg, 180.55 μmol), 1-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷盐酸盐 (41 mg, 270.82 μmol), DIPEA (70 mg, 541.65 μmol) 和乙腈 (1 mL) 加入到反应瓶中, 微波 80 °C 搅拌 2 小时。旋干, 粗品经硅胶柱层析 (MeOH/DCM = 0 - 5%) 纯化, 得到 100 mg 标题化合物 **404-1**。LC-MS (ESI): m/z 632.2 [M+H]⁺。

化合物 404 的制备

将化合物 **404-1** (100 mg, 158.08 μmol), 碘苯二乙酸 (153 mg, 474.23 μmol), 碳酸铵 (62 mg, 0.79 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 室温搅拌 16 小时, 旋干, 所得粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 25%-95% 乙腈在 25 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 50 mg 标题化合物 **404**。LC-MS (ESI): m/z 663.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.80 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 10.3, 1.3 Hz, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 3H), 4.25 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 2H), 2.48 - 2.29 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 405: 化合物 405 的制备



30 化合物 405-1 的制备

将化合物 **150-3** (420 mg, 1.11 mmol), 4-溴吡啶 (164 mg, 1.11 mmol), 无水醋酸铜 (403 mg, 2.22 mmol), 吡啶 (176 mg, 2.22 mmol) 和 DCM (5 mL) 加入到反应瓶中, 室温搅拌 16 小时。加入饱和氯化铵水溶液 (10 mL), 用二氯甲烷 (5 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 旋干, 粗品经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 30%) 纯化得到 340 mg 化合物 **405-1**。LC-MS (ESI): m/z 477.8 $[M+H]^+$ 。

5 化合物 405-2 的制备

氮气保护下, 将化合物 **405-1** (340 mg, 709.52 μmol), 联硼酸频那醇酯 (270 mg, 1.06 mmol), 乙酸钾 (209 mg, 2.13 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (52 mg, 70.95 μmol), 1,4-二氧六环 (5 mL) 加入到反应瓶中, 100 °C 下搅拌 16 小时。加水 (10 mL), 并用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液旋干, 得到 400 mg 标题化合物 **405-2** 粗品。LC-MS (ESI): m/z 526.2 $[M+H]^+$ 。

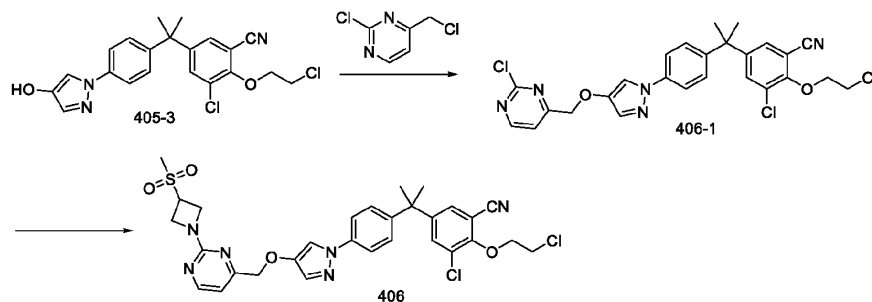
10 化合物 405-3 的制备

将化合物 **405-2** (200 mg, 380.04 μmol), 水 (5 mL) 和 THF (5 mL), 碳酸钾 (158 mg, 1.14 mmol) 加入到反应瓶中, 体系降温至 0 °C 后, 滴加 30% 双氧水 (0.5 mL), 搅拌 2 小时后, 于 0 °C 下缓慢加入 (10 mL) 饱和亚硫酸钠水溶液淬灭反应, 二氯甲烷 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 旋干, 粗品经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0% ~ 50%) 纯化得到 140 mg 标题化合物 **405-3**。LC-MS (ESI): m/z 415.8 $[M+H]^+$ 。

15 化合物 405 的制备

将化合物 **405-3** (20 mg, 48.04 μmol), (2-(二甲磷酰基)嘧啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (20 mg, 72.06 μmol), 碳酸钾 (20 mg, 144.13 μmol) 和乙腈 (2 mL) 加入到反应瓶中, 80 °C 搅拌 1 小时。过滤, 旋干, 粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 25%-85% 乙腈在 25 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 15 mg 标题化合物 **405**。LC-MS (ESI): m/z 584.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 5H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 13.8 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.07 (s, 1P)。

实施例 406: 化合物 406 的制备



25 化合物 406-1 的制备

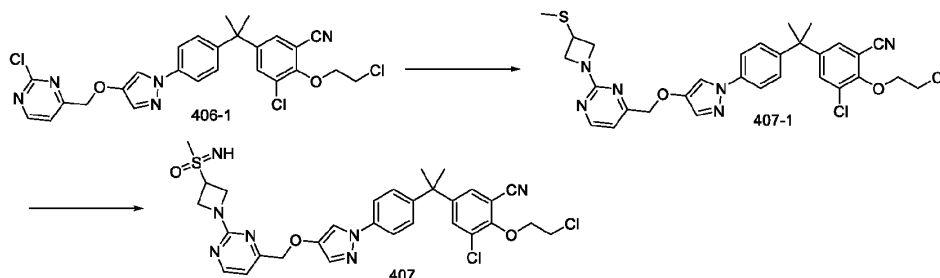
将化合物 **405-3** (100 mg, 240.21 μmol), 2-氯-4-(氯甲基)嘧啶 (59 mg, 360.32 μmol), 碳酸钾 (100 mg, 720.63 μmol) 和乙腈 (2 mL) 加入到反应瓶中, 反应体系于 75 °C 反应 1 小时, 80 °C 搅拌 1 小时。冷却至室温, 过滤, 滤液旋干, 所得粗品经硅胶柱层析 (MeOH / DCM = 0 - 5%) 纯化即得到 80 mg 标题化合物 **406-1**。LC-MS (ESI): m/z 542.0 $[M+H]^+$ 。

30 化合物 406 的制备

将化合物 **406-1** (40 mg, 73.69 μmol), 1-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷盐酸盐 (38 mg, 221.06 μmol), DIPEA (29 mg, 221.06 μmol) 和乙腈 (1 mL) 加入到反应瓶中, 微波 80 °C 搅拌 2 小时。冷却至室温, 滤液旋干, 所得粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 30%-90% 乙腈在 20 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 20 mg 标题化合物 **406**。LC-MS (ESI): m/z 641.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 3H), 7.63 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J =

8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.47 – 4.37 (m, 3H), 4.33 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.27 – 4.14 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.67 (s, 6H)。

实施例 407: 化合物 407 的制备



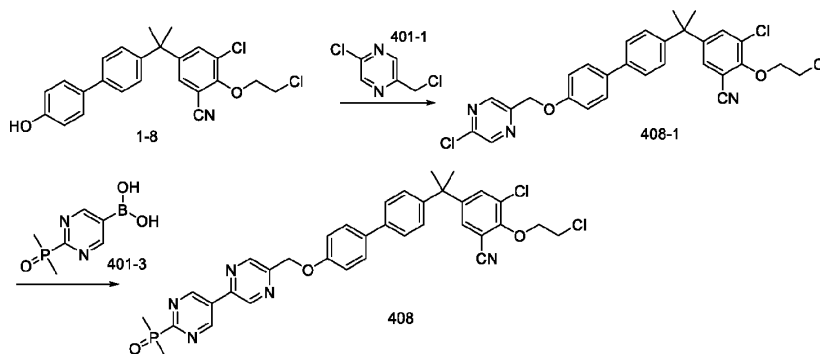
5 化合物 407-1 的制备

将化合物 **406-1** (40 mg, 73.69 μmol)，3-(甲硫基)氮杂环丁烷盐酸盐 (31 mg, 221.06 μmol)，DIPEA (29 mg, 221.06 μmol) 和乙腈 (1 mL) 加入到反应瓶中，微波 80 °C 搅拌 2 小时。旋干，粗品经硅胶柱层析 (MeOH / DCM = 0 - 5%) 纯化即得到 30 mg 标题化合物 **407-1**。LC-MS (ESI): m/z 609.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 407 的制备

- 10 将化合物 **407-1** (30 mg, 49.22 μmol)，碘苯二乙酸 (48 mg, 147.65 μmol)，碳酸铵 (30 mg, 0.4 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中，室温搅拌 1 小时，加水 (5 mL)，二氯甲烷 (5 mL) 萃取三次，合并有机相，旋干，粗品经制备分离纯化 (制备方法：流动相：A: 0.1% 甲酸水溶液；B: 乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm；柱温：25°C；梯度：25%-90% 乙腈在 20 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min) 得到 15 mg 标题化合物 **407**。LC-MS (ESI): m/z 640.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.34 – 4.17 (m, 5H), 3.98 (s, 1H), 3.95 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.67 (s, 6H)。
- 15

实施例 408: 化合物 408 的制备



20 化合物 408-1 的制备

在 50 mL 单口瓶中将化合物 **401-1** (110 mg, crude) 溶解于 DMF (3 mL) 中，加入化合物 **1-8** (287 mg, 0.67 mmol)，碳酸铯 (440 mg, 1.35 mmol)。反应液 60 °C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后，反应液加入水 (20 mL)，水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次，合并有机相，用饱和食盐水洗涤 3 次，有机相减压旋干，经硅胶柱层析 (DCM / MeOH = 10 / 1) 纯化，得到 200 mg 标题化合物 **408-1**。LC-MS (ESI): m/z 552.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

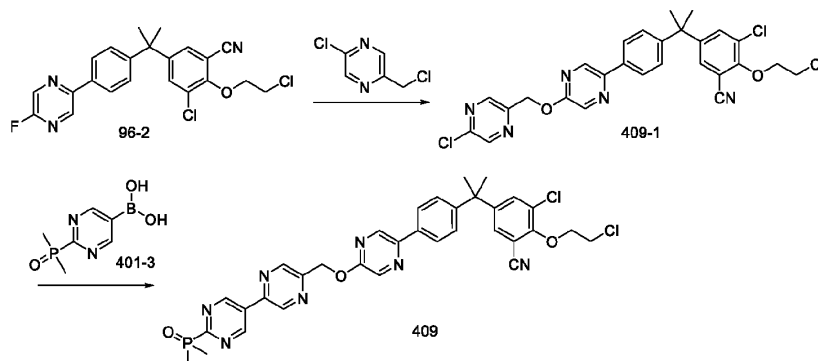
25

化合物 408 的制备

在 50 mL 单口瓶中将化合物 **408-1** (104 mg, 0.19 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (2 mL) 与水 (0.5 mL) 中，依次加入化合物 **401-3** (180 mg, 0.27 mmol)，Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0.03 mmol)，碳酸钾 (74 mg, 0.54 mmol)。反应液在氮气氛围下 110 °C 搅拌反应 4 小时。反应结束后，反应液过滤，滤液减压浓缩干后，经

硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 10/1) 纯化后, 经反相制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 min 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 35.97 mg 标题化合物 **408**。LC-MS (ESI): m/z 672.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.66 (s, 2H), 9.47 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 9.01 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 3H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.82 (d, $J = 13.8$ Hz, 6H), 1.68 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Methanol- d_4) δ 34.27 (s, 1P)。

实施例 409: 化合物 409 的制备



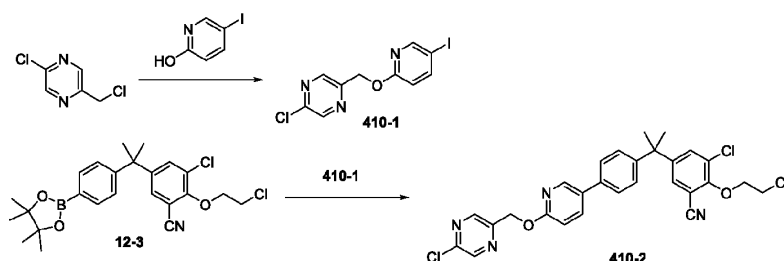
10 化合物 409-1 的制备

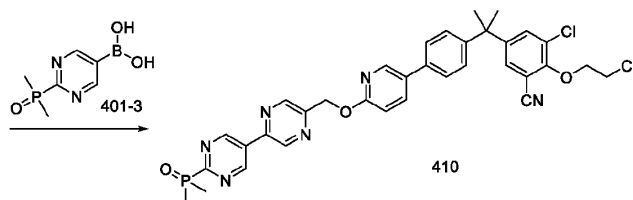
在 50 mL 单口瓶中将化合物 **96-2** (238 mg, 0.55 mmol) 溶解于 DMF (3 mL) 中, 加入 2-氯-5-(氯甲基)吡啶 (80 mg, 0.55 mmol), 碳酸铯 (360 mg, 1.11 mmol)。反应液 80 °C 下搅拌反应 3 小时。反应结束后, 往反应液加入水 (20 mL), 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 3 次, 有机相减压旋干, 经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 10/1) 纯化, 得到 180 mg 标题化合物 **409-1**。LC-MS (ESI): m/z 553.9 $[M+H]^+$ 。

化合物 409 的制备

在 50 mL 单口瓶中将化合物 **409-1** (181 mg, 0.27 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (4 mL) 与水 (1 mL) 中, 依次加入化合物 **401-3** (150 mg, 0.27 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0.03 mmol), 碳酸钾 (74 mg, 0.54 mmol)。反应液氮气氛围下, 110 °C 搅拌反应 4 小时。反应结束后, 反应液过滤, 滤液减压浓缩干后, 经柱层析 (DCM/MeOH = 10/1) 纯化后, 再经反相制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 36.46 mg 标题化合物 **409**。LC-MS (ESI): m/z 674.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.64 (s, 2H), 9.45 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.69 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.82 (d, $J = 13.8$ Hz, 6H), 1.69 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 34.25 (s, 1P)。

实施例 410: 化合物 410 的制备





化合物 410-1 的制备

在 50 mL 单口瓶中将 2-氯-5-(氯甲基)吡嗪 (350 mg, 2.15 mmol) 溶解于 DMF (5 mL) 中, 然后加入 2-羟基-5-碘吡啶 (522 mg, 2.36 mmol), 碳酸铯 (1.40 g, 4.29 mmol)。反应液 60 °C 下搅拌反应 2 小时。

- 5 反应结束后, 反应液加入水 (20 mL), 水相用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并有机相后, 用饱和食盐水洗涤 3 次, 有机相减压旋干, 经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 9/1) 纯化, 得到 130 mg 标题化合物 **410-1**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H)。

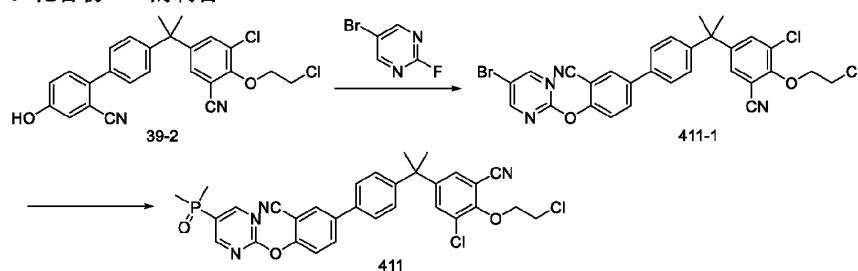
化合物 410-2 的制备

- 10 在 25 mL 单口瓶中将化合物 **410-1** (130 mg, 0.37 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (2 mL) 与水 (0.5 mL) 中, 然后加入化合物 **12-3** (172 mg, 0.37 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (27 mg, 0.04 mmol), 碳酸钾 (103 mg, 0.75 mmol)。反应液 80 °C 下搅拌反应 4 小时。反应结束后, 反应液过滤后, 滤液减压旋干, 经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 9/1) 纯化, 得到 180 mg 标题化合物 **410-2**。LC-MS (ESI): *m/z* 554.0 [M+H]⁺。

化合物 410 的制备

- 15 在 50 mL 单口瓶中将化合物 **410-2** (150 mg, 0.27 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (2 mL) 与水 (0.5 mL) 中, 依次加入化合物 **401-3** (181 mg, 0.27 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0.03 mmol), 碳酸钾 (75 mg, 0.54 mmol)。反应液在氮气氛围下 110 °C 搅拌反应 4 小时。反应结束后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩干后, 经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 10/1) 纯化后, 经反相制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 20 12 min 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 60.62 mg 标题化合物 **410**。LC-MS (ESI): *m/z* 673.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.64 (s, 2H), 9.44 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.82 (d, *J* = 13.8 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, Methanol-*d*₄) δ 34.24 (s, 1P)。

- 25 实施例 411: 化合物 411 的制备



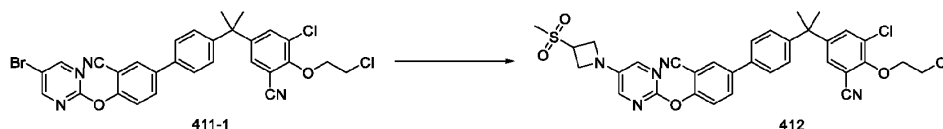
化合物 411-1 的制备

- 30 将化合物 **39-2** (300 mg, 0.66 mmol) 溶解于乙腈 (5 mL) 溶液中, 依次加入 2-氟-5-溴嘧啶 (234 mg, 1.32 mmol) 和碳酸钾 (180 mg, 1.32 mmol)。反应体系在 80 °C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 30%) 得到 290 mg 标题化合物 **411-1**。LC-MS (ESI): *m/z* 607.3 [M+H]⁺。

化合物 411 的制备

将化合物 **411-1** (145 mg, 0.24 mmol) 溶解于 DMF (3 mL) 溶液中, 依次加入二甲基氧膦 (43 mg, 0.48 mmol), X-Phos (20 mg, 0.04 mmol), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0.02 mmol) 和碳酸钾 (234 mg, 0.72 mmol)。反应体系在 80 °C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 滤液加水 (3 mL), 二氯甲烷 (5 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (3 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 2 mg 标题化合物 **411**。LC-MS (ESI): m/z 604.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.92 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.69 – 7.66 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 4.43 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.68 (d, *J* = 13.8 Hz, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.69 (s, 1P)。

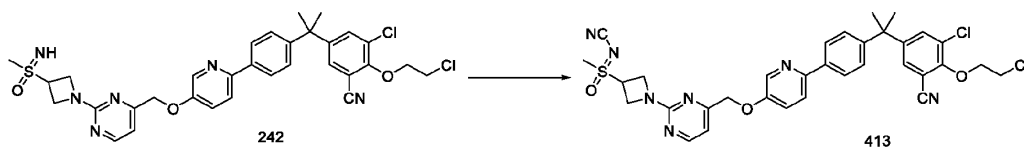
实施例 412: 化合物 412 的制备



化合物 412 的制备

将化合物 **411-1** (145 mg, 0.24 mmol) 溶解于乙腈 (3 mL) 溶液中, 依次加入 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷 (65 mg, 0.48 mmol) 和 DIPEA (93 mg, 0.72 mmol)。反应体系在 80 °C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水 (3 mL), 二氯甲烷 (5 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (3 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品。经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 2 mg 标题化合物 **411**。LC-MS (ESI): m/z 661.7 [M+H]⁺。

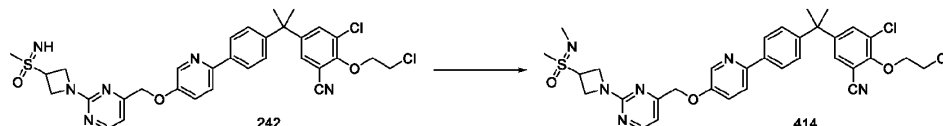
实施例 413: 化合物 413 的制备



化合物 413 的制备

将化合物 **242** (100 mg, 0.15 mmol) 溶解于乙腈 (8 mL) 中, 加入 DIEA (11.4 mg, 0.8 mmol) 溴化氰 (21 mg, 0.20 mmol), 20 °C 下反应 1 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液经制备分离纯化 (制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (10 mM/L NH₄HCO₃) - 乙腈; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速 30 mL/min) 得到 26.07 mg 标题化合物 **413**。LC-MS (ESI): m/z 676.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 – 8.42 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.99 – 4.80 (m, 1H), 4.54 – 4.43 (m, 1H), 4.46 – 4.38 (m, 4H), 4.41 – 4.34 (m, 1H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 414: 化合物 414 的制备

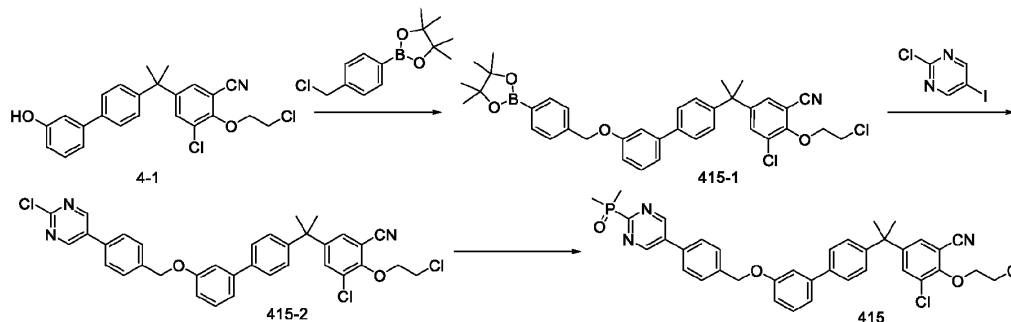


化合物 414 的制备

将化合物 **242** (100 mg, 0.15 mmol) 溶解于 THF (8 mL) 中, 冷却到 0 °C, 加入 NaH (7.6 mg, 0.20 mmol), 0 °C 下反应 1 小时, 加入碘甲烷 (21 mg, 0.15 mmol), LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液经制备分离纯化 (制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate C18 250 × 21.2 mm; 柱温: 5 °C; 流动相: 水 (10

mM/L NH_4HCO_3) - 乙腈; 流动相: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 24.5 mg 标题化合物 **414**。LC-MS (ESI): m/z 665.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 – 8.35 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.1 Hz, 3H), 4.38 – 4.22 (m, 4H), 3.95 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 415: 化合物 415 的制备



化合物 415-2 的制备

称化合物 **4-1** 和 2-(4-(氯甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊烷 (742.79 mg, 1.74 mmol) 溶于 CH_3CN (10 mL) 中, 加入 K_2CO_3 (437.80 mg, 3.17 mmol) 和 18-冠-6 (41.86 mg, 158.39 μmol)。反应液 80 °C 加热 16 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液旋干后经硅胶柱层析纯化 (EA / PE = 0 - 25%) 得 680 mg 标题化合物 **415-2**。LC-MS (ESI): m/z 642.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

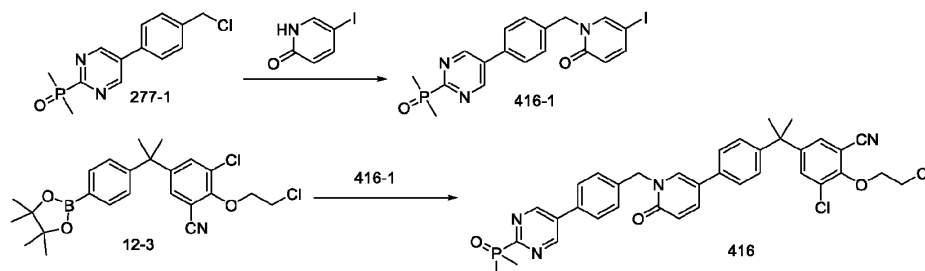
化合物 415-2 的制备

称化合物 **415-1** (300 mg, 466.99 μmol) 和 2-氯-5-碘嘧啶 (117.89 mg, 490.34 μmol) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (34.17 mg, 46.70 μmol) 和 K_2CO_3 (161.35 mg, 1.17 mmol)。置换三次氮气后, 反应液 100 °C 搅拌 2 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液旋干后经硅胶柱层析纯化 (EA / PE = 0 - 35%) 得 280 mg 标题化合物 **415-2**。LC-MS (ESI): m/z 628.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 415 的制备

将化合物 **415-2** (300 mg, 476.97 μmol), 二甲氧磷 (186.14 mg, 2.38 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43.68 mg, 47.70 μmol), Xantphos (27.60 mg, 47.70 μmol), DIPEA (123.29 mg, 953.94 μmol , 166.16 μL) 溶于 DMF (2 mL)。将反应体系于 120 °C 下搅拌 12 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 39.37 mg 标题化合物 **415**。LC-MS (ESI): m/z 670.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.33 (s, 2H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 3H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.42 – 7.27 (m, 4H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 7.7, 2.3 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 33.81 (s, 1P)。

实施例 416: 化合物 416 的制备

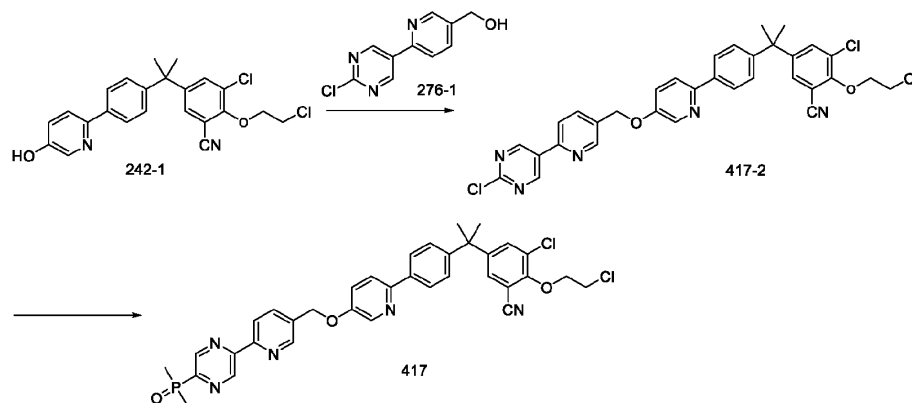


化合物 416-1 的制备

将化合物 **277-1** (700 mg, 2.49 mmol) 溶于 DMF (10 mL), 依次加入碳酸钾 (1.03 g, 7.48 mmol), 碳酸银 (688 mg, 2.49 mmol), 2-羟基-5-碘吡啶 (551 mg, 2.49 mmol), 反应体系在 90 °C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加水 (25 mL), 乙酸乙酯 (25 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 1/1) 得到 580 mg 标题化合物 **416-1**。LC-MS (ESI): m/z 465.8 $[M+H]^+$ 。

化合物 416 的制备

将化合物 **416-1** (35 mg, 0.08 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (2.0 mL), 依次加入化合物 **12-3** (35 mg, 0.08 mmol), 碳酸钾 (31 mg, 0.23 mmol), 氮气置换三次, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (6 mg, 0.07 mmol), 反应体系在 110 °C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 反应液经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45% - 65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 25 mg 标题化合物 **416**。LC-MS (ESI): m/z 671.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.08 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 - 7.57 (m, 4H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 12.9 Hz, 6H), 1.70 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 34.77 (s, 1P)。

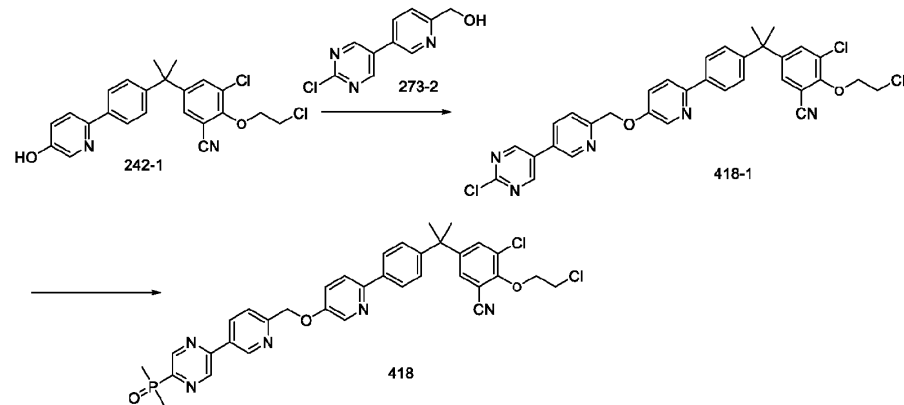
实施例 417: 化合物 417 的制备**化合物 417-2 的制备**

将化合物 **276-1** (88.7 mg, 0.40 mmol), 化合物 **242-1** (114 mg, 0.27 mmol), 三苯基膦 (209.8 mg, 0.8 mmol) 溶于乙腈 (2 mL), 在 100 °C 下向其中加 DIAD (161.6 mg, 0.8 mmol)。加毕, 将反应体系在 100 °C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 80%) 纯化得到 125 mg 标题化合物 **417-2**。LC-MS (ESI): m/z 631.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 417 的制备

将化合物 **417-2** (125.0 mg, 0.2 mmol), 二甲基氧化膦 (77.4 mg, 1.0 mmol), Pd₂(dba)₃ (18.2 mg, 0.02 mmol), Xantphos (22.9 mg, 0.04 mmol), DIPEA (128.1 mg, 1.0 mmol) 溶于 DMF (5 mL)。将反应体系于微波反应器中 110 °C 下搅拌 2 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 20 mg 标题化合物 **417**。LC-MS (ESI): m/z 672.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.61 (s, 2H), 8.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 14.0, 8.5 Hz, 3H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 2.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.22 (s, 1P)。

实施例 418：化合物 418 的制备



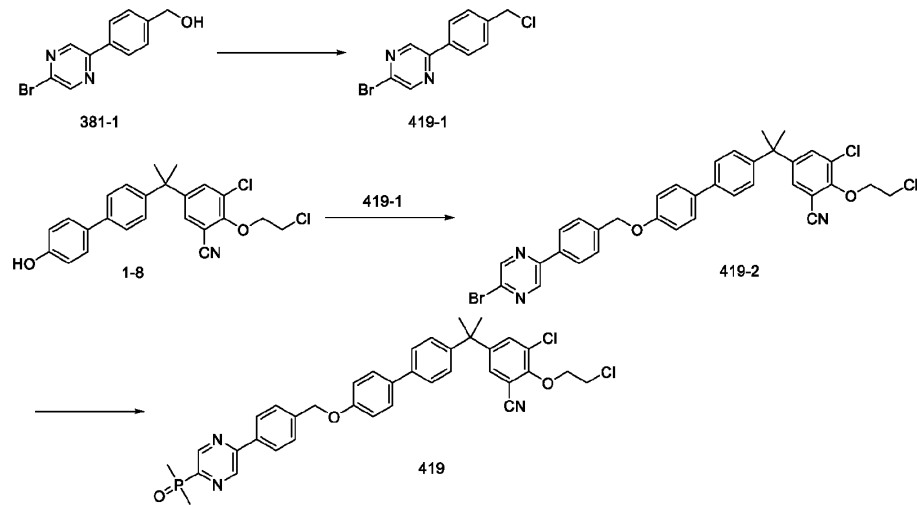
化合物 418-1 的制备

将化合物 273-2 (88.7 mg, 0.40 mmol), 化合物 242-1 (114 mg, 0.27 mmol), 三苯基膦 (209.8 mg, 0.8 mmol) 溶于乙腈 (2 mL), 在 100 °C 下向其中加 DIAD (161.6 mg, 0.8 mmol)。加毕, 将反应体系在 100 °C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 80%) 纯化得到 100 mg 标题化合物 418-1。LC-MS (ESI): m/z 630.2 [M+H]⁺

化合物 418 的制备

将化合物 418-1 (25.0 mg, 0.04 mmol), 二甲氧基化磷 (15.5 mg, 0.2 mmol), Pd₂(dba)₃ (3.6 mg, 0.004 mmol), Xantphos (4.6 mg, 0.008 mmol), DIPEA (25.7 mg, 0.2 mmol) 溶于 DMF (2 mL)。将反应体系于微波反应器中 110 °C 下搅拌 2 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 10 mg 标题化合物 418。LC-MS (ESI): m/z 672.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.38 (s, 2H), 9.08 (s, 2H), 8.46 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.40 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.93 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.81 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.07 (s, 1P)。

实施例 419：化合物 419 的制备



化合物 419-1 的制备

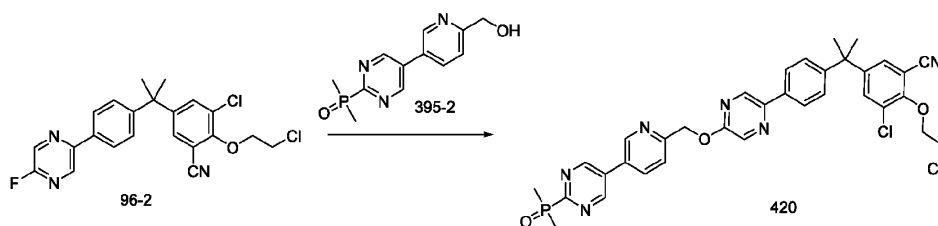
将化合物 **381-1** (78 mg, 0.29 mmol), 二氯亚砷 (176 mg, 1.5 mmol), 到二氯甲烷 (5 mL), 室温搅拌 2 小时, 反应结束后, 反应液直接浓缩, 得 80 mg 标题化合物 **419-1** 粗品。LC-MS (ESI): m/z 283.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 419-2 的制备

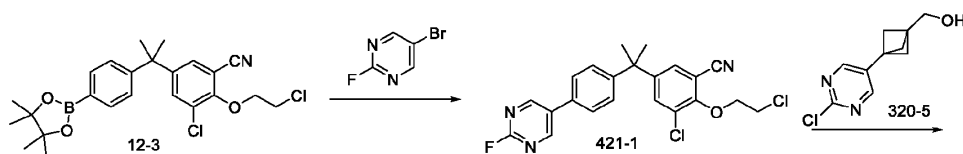
- 5 将化合物 **1-8** (107 mg, 0.25 mmol) 溶解于 DMF (5 mL) 溶液中, 依次加入 **419-1** (86 mg, 0.30 mmol), 碳酸铯 (409 mg, 1.3 mmol)。反应体系在 70 °C 下搅拌反应 1 小时。反应结束后, 反应液加水 (100 mL), 二氯甲烷 (150 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得粗产品经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 7 / 3) 得到 120 mg 标题化合物 **419-2**。LC-MS (ESI): m/z 672.2 $[M+H]^+$ 。

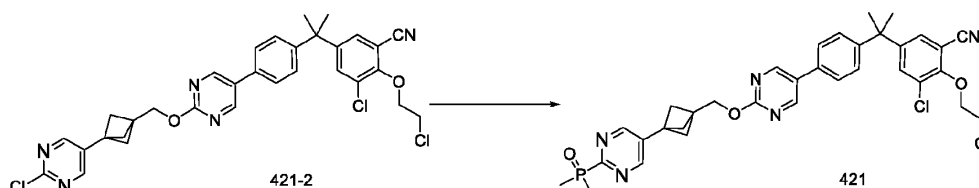
10 化合物 419 的制备

- 将化合物 **419-2** (100 mg, 0.18 mmol), 二甲基氧化膦 (35 mg, 0.45 mmol), DIEA (96 mg, 0.74 mmol), X-phos (18 mg, 0.03 mmol), $Pd(dba)_3$ (14 mg, 0.01 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (2 mL), 氮气置换三次, 反应体系在 120 °C 下微波搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液用硅藻土过滤, 用二氯甲烷 (70 mL) 淋洗滤饼, 滤液加水 (100 mL), 二氯甲烷 (100 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 15.0 mg 标题化合物 **419**。LC-MS (ESI): m/z 670.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.46 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.68 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $DMSO-d_6$) δ 34.12 (s, 1P)。

实施例 420: 化合物 420 的制备**化合物 420 的制备**

- 25 将化合物 **395-2** (20 mg, 0.076 mmol), 化合物 **96-2** (32.7 mg, 0.076 mmol), 碳酸铯 (82.5 mg, 0.152 mmol) 溶于 DMF (2 mL)。将反应体系于微波反应器中 60 °C 下搅拌 1 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 30 mg 标题化合物 **420**。LC-MS (ESI): m/z 673.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.39 (s, 2H), 9.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.70 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $DMSO-d_6$) δ 33.95 (s, 1P)。

35 实施例 421: 化合物 421 的制备



化合物 421-1 的制备

将化合物 **12-3** (1 g, 2.17 mmol) 和 2-氟-5-溴嘧啶 (460 mg, 2.60 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (1 mL) 中, 室温下加入 Pd(dppf)Cl₂ (160 mg, 0.22 mmol) 和碳酸钾 (600 mg, 4.34 mmol), 氩气置换, 在 100 °C 下搅拌 2 小时。LCMS 检测反应完全, 加冰水 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL) 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 50%) 得到 270 mg 标题化合物 **421-1**。LC-MS (ESI): m/z 430.1 [M+H]⁺。

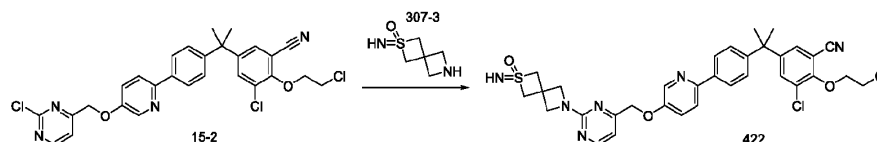
化合物 421-2 的制备

将化合物 **421-1** (60 mg, 0.14 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 溶剂中, 室温下加入碳酸铯 (91 mg, 0.28 mmol), 化合物 **320-5** (30 mg, 0.14 mmol), 在 100 °C 下搅拌 5 小时。LCMS 检测反应完全, 将反应液过滤, 浓缩滤液后, 经硅胶柱层析 (EA/PE = 0 - 40%) 得到 20 mg 标题化合物 **421-2**。LC-MS (ESI): m/z 620.2 [M+H]⁺。

化合物 421 的制备

将化合物 **421-2** (20 mg, 0.032 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶剂中, 室温下加入二甲基氧化膦 (10 mg, 0.13 mmol), 醋酸钾 (1 mg, 0.0032 mmol), 1,3-双(二苯基膦)丙烷 (1 mg, 0.0032 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (21 mg, 0.16 mmol), 氩气扫吹 30 秒, 于微波 120 °C 下搅拌反应 0.5 小时。LCMS 检测反应完全。反应液经制备液相纯化 (Waters 2767/Qda; 分离柱: Xbridge C18 19*250 mm, 10 μm; 流动相 A: 0.1% FA/H₂O, B: 乙腈; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 69%-74%; 保留时间: 16 min 的 8.0-9.6 min) 得到 2.66 mg 标题化合物 **421**。LC-MS (ESI): m/z 662.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.92 (s, 2H), 8.88 (s, 2H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.73 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 33.57 (s, 1P)。

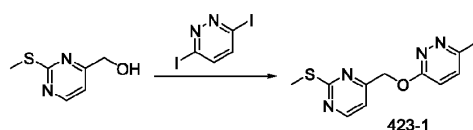
实施例 422: 化合物 422 的制备

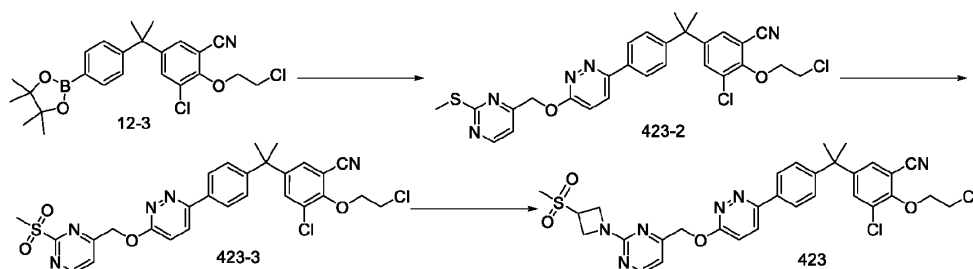


化合物 422 的制备

将化合物 **15-2** (200 mg, 361.10 μmol) 和化合物 **307-3** (52.8 mg, 361.10 μmol) 溶于 CH₃CN (5 mL) 中, 加入 DIPEA (233.4 mg, 1.81 mmol, 315 μL)。反应液 80 °C 加热 4 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液过滤后经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 93.4 mg 标题化合物 **422**。LC-MS (ESI): m/z 663.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.36 - 4.18 (m, 8H), 3.95 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 423: 化合物 423 的制备





化合物 423-1 的制备

将(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲醇 (500 mg, 3.20 mmol), 2,5-二碘呋喃 (1.06 g, 3.20 mmol) 溶于 THF (10 mL) 中, 加入 NaH (256.1 mg, 6.40 mmol, 60%纯度), 反应体系室温搅拌 5 小时, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次, 有机相合并, 旋干, 所得残留物经硅胶柱分离 (EA/PE = 0 - 40%) 得到 440 mg 标题化合物 **423-1**。LC-MS (ESI): m/z 361.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 423-2 的制备

将化合物 **423-1** (400 mg, 1.11 mmol) 和化合物 **12-3** (464.62 mg, 1.01 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (74 mg, 100.96 μ mol), K₂CO₃ (348.8 mg, 2.52 mmol), 置换氮气三次。反应液 100 °C 加热搅拌 4 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。将反应液旋干, 所得残余物经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 50%) 得 440 mg 标题化合物 **423-2**。LC-MS (ESI): m/z 566.2 $[M+H]^+$ 。

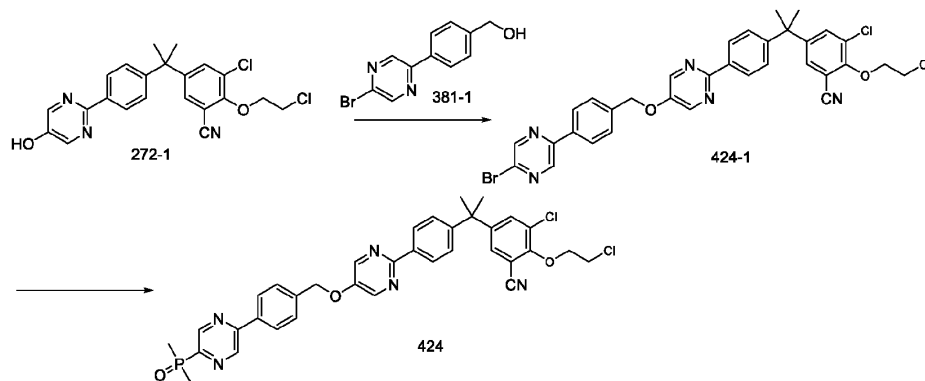
化合物 423-3 的制备

将化合物 **423-2** (450 mg, 794.35 μ mol) 溶于 DCM (10 mL) 中, 加入 m-CPBA (645.1 mg, 3.18 mmol, 85%纯度)。反应液室温搅拌 4 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液倒入饱和亚硫酸钠溶液 (30 mL), 用二氯甲烷萃取三次 (30 mL) 3 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤三次 (30 mL), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后旋干, 所得残余物直接用于下一步。LC-MS (ESI): m/z 598.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 423 的制备

将化合物 **423-3** (600 mg, 1.00 mmol) 和 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐 (258.1 mg, 1.50 mmol) 溶于 CH₃CN (2 mL) 中, 加入 TEA (304.3 mg, 3.01 mmol, 420 μ L)。反应液 60 °C 加热 12 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。将反应液过滤后, 经制备纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得 79.89 mg 标题化合物 **423**。LC-MS (ESI): m/z 653.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.46 - 4.37 (m, 3H), 4.33 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

实施例 424: 化合物 424 的制备



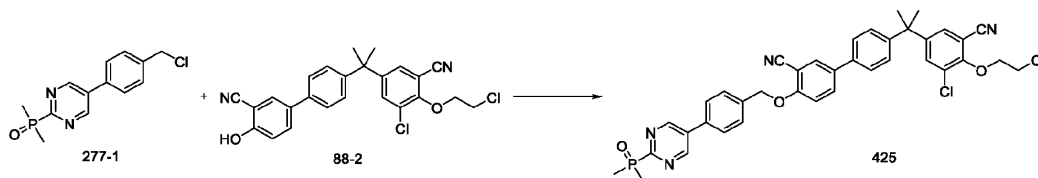
化合物 424-1 的制备

将化合物 **381-1** (53 mg, 0.20 mmol), 化合物 **272-1** (57.1mg, 0.13mmol), 三苯基膦 (104.9 mg, 0.4 mmol) 溶于乙腈 (2 mL), 100 °C 下向其中加 DIAD (80.8 mg, 0.4 mmol)。加毕, 将反应体系在 100 °C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 80%) 纯化得到 75 mg 标题化合物 **424-1**。LC-MS (ESI): m/z 674.0 [M+H]⁺。

5 化合物 **424** 的制备

将化合物 **424-1** (67.5 mg, 0.1 mmol), 二甲基氧化膦 (39.0mg, 0.5mmol), Pd₂(dba)₃ (9.2 mg, 0.01 mmol), Xantphos (11.6 mg, 0.02 mmol), DIPEA (77.6 mg, 0.5 mmol) 溶于 DMF (2 mL)。将反应体系于微波反应器中 110 °C 下搅拌 2 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 18 mg 标题化合物 **424**。LC-MS (ESI): m/z 672.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.46 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.30–8.20 (m, 4H), 7.74–7.67 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 13.6 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.26 (s, 1P)。

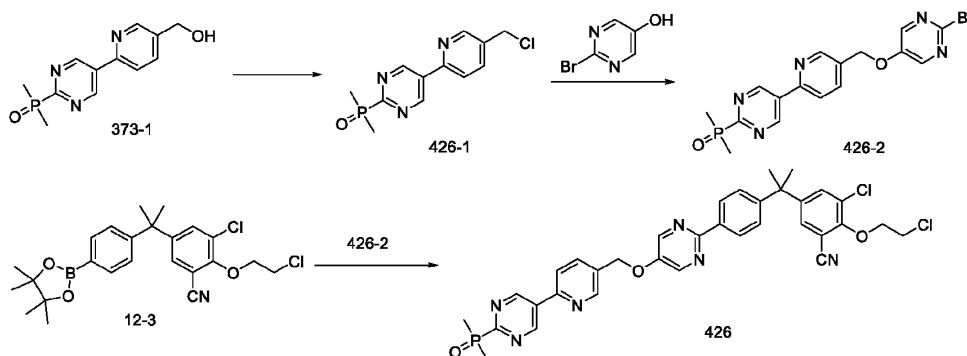
实施例 425: 化合物 **425** 的制备



化合物 **425** 的制备

将化合物 **277-1** (50 mg, 178 μmol), 化合物 **88-2** (88 mg, 195 μmol), 碳酸铯 (116 mg, 357 μmol) 和乙腈 (2 mL) 加入三口瓶中, 氮气置换三次, 反应体系 75 °C 搅拌反应 3 小时。反应结束后, 向反应体系加入饱和氯化钠水溶液 (10 mL), 用 DCM (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 干燥、抽滤, 浓缩有机相, 所得粗产品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 15%-50% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 12 mg 标题化合物 **425**。LC-MS (ESI): m/z 695.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.34 (s, 2H), 8.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.96–7.92 (m, 2H), 7.74–7.67 (m, 3H), 7.67–7.62 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.80 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 426: 化合物 **426** 的制备



30 化合物 **426-1** 的制备

将化合物 **373-1** (200 mg, 0.76 mmol), 二氯亚砷 (456 mg, 3.8 mmol) 溶解于 DCM (5 mL), 反应体系在室温下搅拌 1.5 小时。反应结束后, 反应液直接浓缩得粗产品, 得到 210 mg 标题化合物 **426-1**。LC-

MS (ESI): m/z 282.0 $[M+H]^+$.

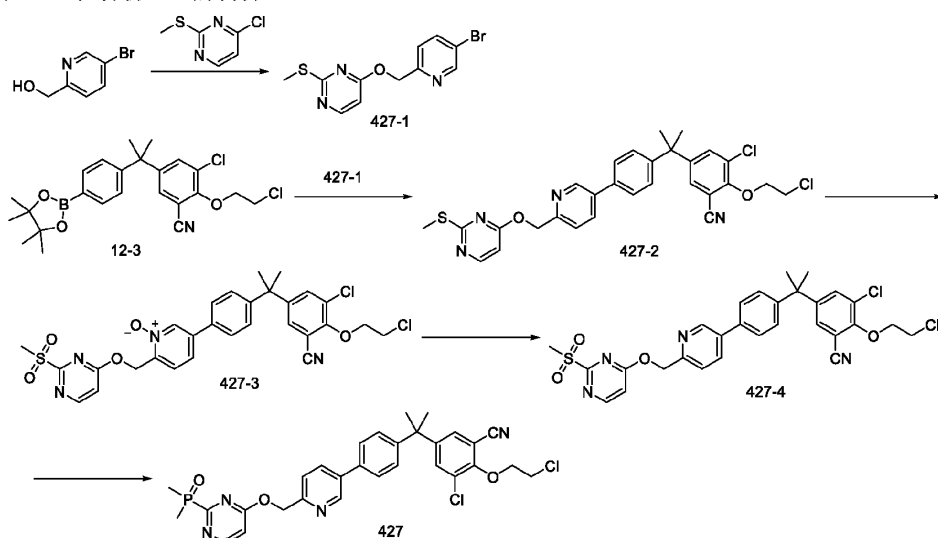
化合物 426-2 的制备

将化合物 426-1 (100 mg, 0.38 mmol) 溶解于 DMF (5 mL) 溶液中, 依次加入 2-溴-5-羟基嘧啶 (37.0 mg, 0.21 mmol), 碳酸铯 (344 mg, 1.06 mmol)。反应体系在 90 °C 下搅拌反应 1.5 小时。反应结束后, 反应液加水 (100 mL), 二氯甲烷 (150 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩, 所得粗产品经硅胶层析柱纯化 (DCM / MeOH = 3/17) 得到 83 mg 标题化合物 426-2。LC-MS (ESI): m/z 420.2 $[M+H]^+$.

化合物 426 的制备

将化合物 426-2 (83 mg, 0.19 mmol), 化合物 12-3 (142 mg, 0.28 mmol), K_2CO_3 (58 mg, 0.38 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (17 mg, 0.02 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (5 mL), H₂O (2 mL) 氮气置换三次, 反应体系在 105 °C 下微波搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液用硅藻土过滤, 用二氯甲烷 (70 mL) 淋洗滤饼, 滤液加水 (100 mL), 二氯甲烷 (100 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 22 mg 标题化合物 426。LC-MS (ESI): m/z 672.8 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.61 (s, 2H), 8.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.16 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.23 (s, 1P)。

20 实施例 427: 化合物 427 的制备



化合物 427-1 的制备

将(5-溴吡啶-2-基)甲醇 (1.2 g, 6.38 mmol), 2-(甲硫基)-4-氯嘧啶 (1.03 g, 6.38 mmol) 溶于 DMF (20 mL), 向其中加入碳酸铯 (4.16 g, 12.76 mmol)。加毕, 将反应体系在 50 °C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 加 5% 的氯化锂水溶液 (100 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100%~85%) 纯化得到 1.99 g 标题化合物 427-1。LC-MS (ESI): m/z 312.0 $[M+H]^+$.

化合物 427-2 的制备

将化合物 427-1 (1.2 g, 3.84 mmol), 化合物 12-3 (1.77 g, 3.84 mmol), 碳酸钾 (1.06 g, 7.69 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (30 mL) 和水 (10 mL) 中, 向其中加入 Pd(dppf)Cl₂-DCM (314 mg, 0.384 mmol)。加毕, 将反应体系在 91 °C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次,

合并有机相，饱和食盐水（30 mL）洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品，经硅胶层析柱纯化（PE/EA = 100%~75%）纯化得到 1.5 g 标题化合物 **427-2**。LC-MS (ESI): m/z 565.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 427-3 的制备

将化合物 **427-2**（0.55 g, 0.972 mmol）溶于二氯甲烷（30 mL）中，向其中加入间氯过氧苯甲酸（0.592 g, 2.92 mmol）。加毕，将反应体系在室温下搅拌 1 小时。反应结束后，过滤、滤液浓缩得粗产品，经硅胶层析柱纯化（PE/EA = 100%~85%）纯化得到 0.55 g 标题化合物 **427-3**。LC-MS (ESI): m/z 613.2 $[M+H]^+$ 。

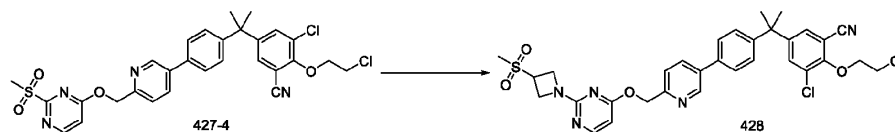
化合物 427-4 的制备

将化合物 **427-3**（0.55 g, 0.896 mmol）溶于乙腈（10 mL）中，向其中加入联硼酸频那醇酯（0.455 g, 1.79 mmol）。加毕，将反应体系在 70 °C 下搅拌 1 小时。反应结束后，过滤、滤液浓缩，所得粗产品，经硅胶层析柱纯化（PE/EA = 100%~85%）纯化得到 0.31 g 标题化合物 **427-4**。LC-MS (ESI): m/z 597.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 427 的制备

将化合物 **427-4**（55 mg, 0.092 mmol），二甲基氧化膦（22 mg, 0.277 mmol），碳酸铯（90 mg, 0.276 mmol）置于封管中，加入乙腈（2 mL）。将反应体系于 90 °C 下搅拌 16 小时，反应结束后，滤除不溶性固体，滤液浓缩，所得粗产品经制备分离纯化（制备方法：流动相：A：0.1%甲酸水溶液；B：乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温：25 °C；梯度：45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得到 20 mg 标题化合物 **427**。LC-MS (ESI): m/z 595.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70–7.63 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 5.9, 2.7 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.68 (d, J = 13.7 Hz, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.21 (s, 1P)。

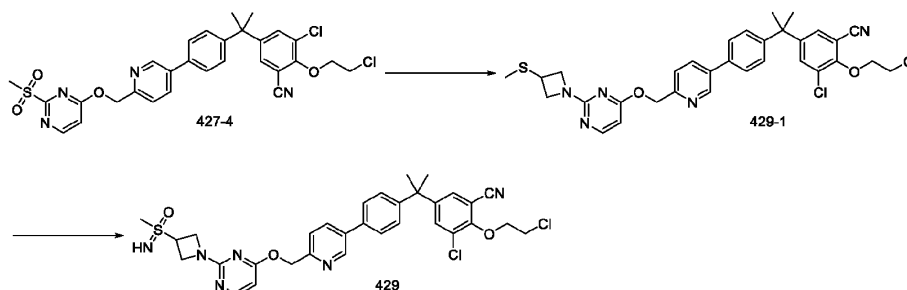
实施例 428：化合物 428 的制备



化合物 428 的制备

将化合物 **427-4**（40 mg, 0.067 mmol），3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐（23 mg, 0.133 mmol），DIEA（26 mg, 0.20 mmol）置于封管中，加入乙腈（2 mL）。将反应体系于 90 °C 下搅拌 16 小时，反应结束后，滤除不溶性固体，滤液浓缩得粗产品，经制备分离纯化（制备方法：流动相：A：0.1%甲酸水溶液；B：乙腈；色谱柱：Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm；柱温：25 °C；梯度：45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱；流速：30 mL/min）得到 20 mg 标题化合物 **428**。LC-MS (ESI): m/z 652.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.70–7.63 (m, 3H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.31 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.40–4.33 (m, 1H), 4.27 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.21–4.15 (m, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

实施例 429：化合物 429 的制备



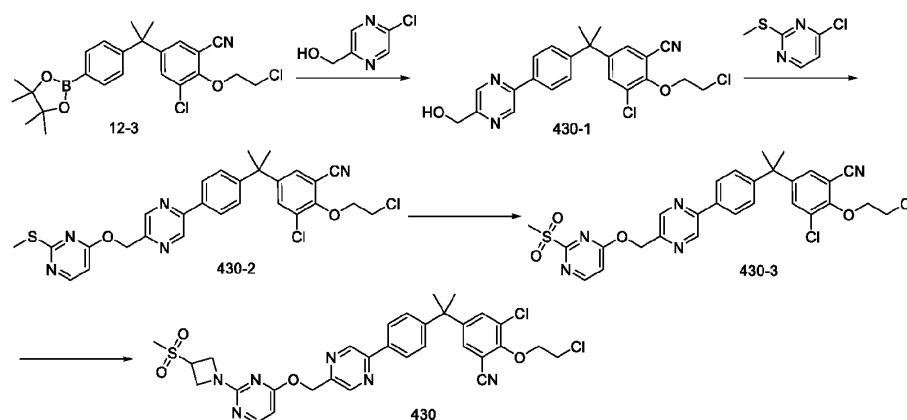
化合物 429-1 的制备

将化合物 **427-4** (70 mg, 0.117 mmol), 3-(甲硫基)氮杂环丁烷盐酸盐 (33 mg, 0.234 mmol), DIEA (45 mg, 0.351 mmol) 置于封管中, 加入乙腈 (2 mL)。将反应体系于 90 °C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 加 5% 的氯化锂水溶液 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 85%) 纯化得到 70 mg 标题化合物 **429-1**。LC-MS (ESI): m/z 620.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 429 的制备

将化合物 **429-1** (60 mg, 0.097 mmol), 醋酸碘苯 (93 mg, 0.290 mmol), 碳酸铵 (38 mg, 0.483 mmol) 置于封管中, 加入甲醇 (2 mL)。将反应体系于室温下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 20 mg 标题化合物 **429**。LC-MS (ESI): m/z 651.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.27 – 4.14 (m, 5H), 3.98 – 3.93 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

实施例 430: 化合物 430 的制备



化合物 430-1 的制备

将化合物 **12-3** (1.0 g, 2.17 mmol), (5-氯吡啶-2-基)甲醇 (392 mg, 2.71 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (12 mL) 中, 加入碳酸钾 (748 mg, 5.43 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (187 mg, 217 μ mol), 水 (0.5 mL)。氮气置换三次, 反应体系在 100 °C 下搅拌反应 3 小时。反应结束后, 加水 (15 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、浓缩, 所得粗品经硅胶层析柱纯化 (EA / PE = 0 - 50%) 得到 720 mg 标题化合物 **430-1**。LC-MS (ESI): m/z 442.3 $[M+H]^+$ 。

化合物 430-2 的制备

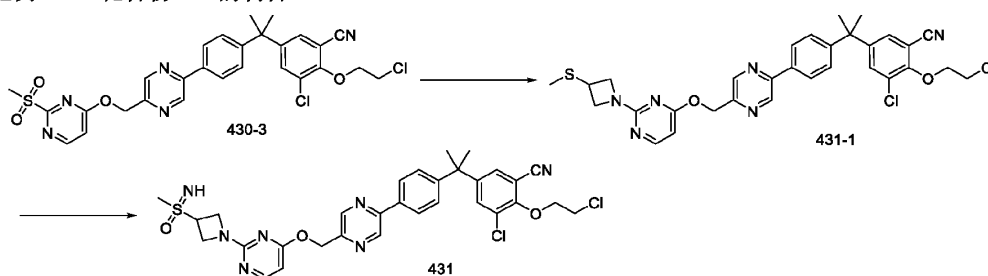
将化合物 **430-1** (720 mg, 1.63 mmol), 2-(甲硫基)-4-氯-嘧啶 (312 mg, 1.95 mmol) 溶于乙腈 (8 mL), 加入碳酸钾 (500 mg, 3.26 mmol), 反应体系氮气置换三次, 65 °C 搅拌反应 3 小时。反应结束后, 冷却至室温, 向反应体系加入饱和氯化钠 (20 mL) 水溶液, 二氯甲烷 (15 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 40%) 纯化得到 520 mg 标题化合物 **430-2**。

化合物 430-3 的制备

将化合物 **430-2** (520 mg, 0.92 mmol) 溶于四氢呋喃 (8 mL), 加入过硫酸氢钾 (1.59 g, 4.62 mmol) 水溶液, 反应体系 25 °C 搅拌反应 5 小时。反应结束后, 冷却至室温, 向反应体系加入饱和氯化钠 (20 mL) 水溶液, 二氯甲烷 (15 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 60%) 纯化得到 420 mg 标题化合物 **430-3**。LC-MS (ESI): m/z 598.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 430 的制备

将化合物 **430-3** (50 mg, 83.5 μmol), 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐 (44 mg, 97.7 μmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (27 mg, 209 μmol) 溶于乙腈 (3 mL) 反应体系微波 80 °C 搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加入饱和氯化钠 (10 mL) 水溶液, 二氯甲烷 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 制备 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 15%-55% 乙腈在 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 32 mg 标题化合物 **430**。LC-MS (ESI): m/z 653.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.40–4.33 (m, 1H), 4.26 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.21–4.14 (m, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

实施例 431: 化合物 431 的制备**化合物 431-1 的制备**

将化合物 **430-3** (110 mg, 0.19 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (61 mg, 0.48 mmol), 3-(甲磺基)氮杂环丁烷盐酸盐 (41 mg, 0.29 mmol) 溶于乙腈 (10 mL), 应体系在 75 °C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加饱和氯化钠溶液 (30 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (40 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩, 得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 40%) 纯化得到 98 mg 标题化合物 **431-1**。

20 化合物 431 的制备

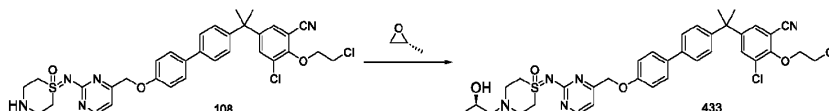
将化合物 **431-1** (98 mg, 158 μmol), 碳酸铵 (45 mg, 473 μmol) 溶于甲醇 (3 mL), 在 0 °C 下向其中加入醋酸碘苯 (163 mg, 507 μmol), 加毕, 将反应体系在 25 °C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (5 mL), 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 15%-50% 乙腈在 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 12 mg 标题化合物 **431**。LC-MS (ESI): m/z 652.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.29–4.12 (m, 5H), 4.02–3.90 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

30 实施例 432: 化合物 432 的制备**化合物 432 的制备**

将化合物 **430-3** (120 mg, 200 μmol), 碳酸铯 (162 mg, 500 μmol) 和二甲基氧化膦 (39 mg, 501 μmol) 溶于乙腈 (2 mL), 反应体系微波 90 °C 搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加入饱和氯化钠 (10 mL) 水溶液, 二氯甲烷 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤

液浓缩得粗产品, 制备经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25℃; 梯度: 15%~50% 乙腈在 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 42 mg 标题化合物 **432**。LC-MS (ESI): m/z 596.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 5.9, 0.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.68 (d, J = 13.7 Hz, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 34.13 (s, 1P)。

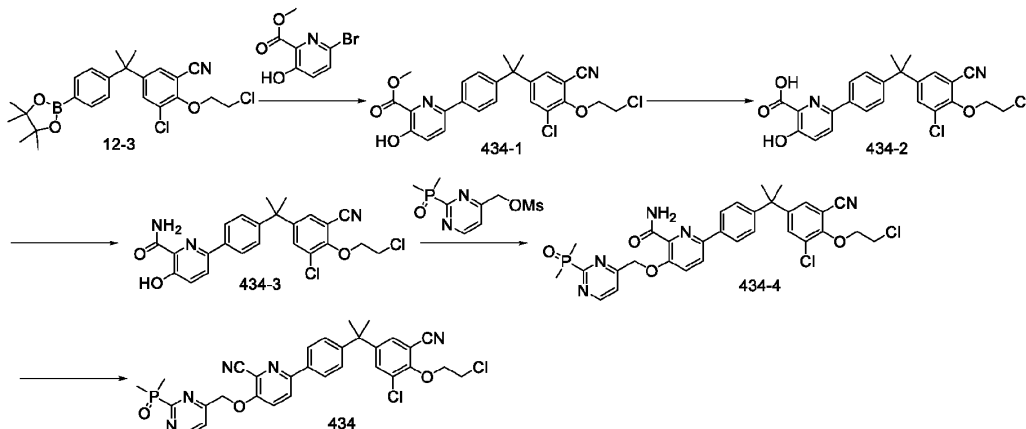
实施例 433: 化合物 433 的制备



10 化合物 433 的制备

将化合物 **108** (100 mg, 0.15 mmol), (*R*)-2-甲基环氧乙烷 (87 mg, 1.5 mmol), 碳酸铯 (146 mg, 0.45 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 将反应体系于 100 °C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 2.39 mg 标题化合物 **433**。LC-MS (ESI): m/z 708.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 5H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.00 – 3.90 (m, 1H), 3.90 – 3.75 (m, 4H), 3.69 – 3.55 (m, 2H), 3.36 – 3.27 (m, 1H), 3.26 – 3.11 (m, 2H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 1.69 (s, 6H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

实施例 434: 化合物 434 的制备



化合物 434-1 的制备

将化合物 **12-3** (400 mg, 0.87 mmol), 3-羟基-6-溴吡啶-1-甲酸甲酯 (242 mg, 1.04 mmol), 碳酸钾 (241 mg, 1.74 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (4 mL) 中, 向其中加入 Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0.1 mmol)。加毕, 将反应体系在 80 °C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~50%) 纯化得到 300 mg 标题化合物 **434-1**。LC-MS (ESI): m/z 485.2 [M+H]⁺。

30 化合物 434-2 的制备

将化合物 **434-1** (300 mg, 0.62 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 和水 (10 mL), 向其中加入氢氧化锂 (140 mg, 6.18 mmol)。加毕, 将反应体系在 25°C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加饱和食盐水 (20 mL),

二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得标题化合物 **434-2** 粗品。LC-MS (ESI): m/z 471.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 434-3 的制备

- 将化合物 **434-2** (200 mg, 0.42 mmol), 氯化铵 (68 mg, 1.27 mmol), 三乙胺 (128 mg, 1.27 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 向其中加入 HATU (380 mg, 0.84 mmol)。加毕, 将反应体系在 25 °C 下搅拌 1 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~20%) 纯化得到 60 mg 标题化合物 **434-3**。LC-MS (ESI): m/z 470.2 $[M+H]^+$ 。

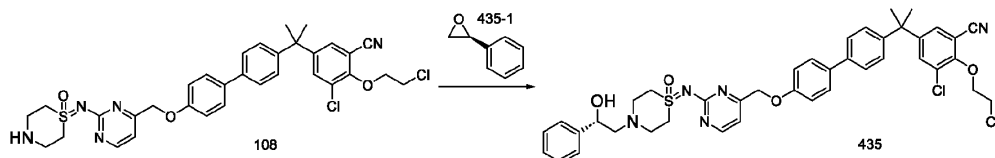
化合物 434-4 的制备

- 将化合物 **434-3** (60 mg, 0.13 mmol), 碳酸钾 (53 mg, 0.39 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 向其中加入 (2-(二甲磷酰基)嘧啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (69 mg, 0.26 mmol)。加毕, 将反应体系在 80 °C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (DCM / MeOH = 100%~90%) 纯化得到 60 mg 标题化合物 **434-4**。LC-MS (ESI): m/z 638.2 $[M+H]^+$ 。

15 化合物 434 的制备

- 将化合物 **434-4** (50 mg, 0.08 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 向其中加入三氯氧磷 (34 mg, 0.24 mmol)。将反应体系于 25 °C 下搅拌 2 小时, 反应结束后, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 18.12 mg 标题化合物 **434**。LC-MS (ESI): m/z 620.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.96 (s, 1H), 7.97–7.83 (m, 4H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.70 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 30.78 (s, 1P)。

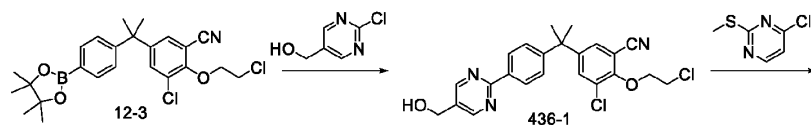
25 实施例 435: 化合物 435 的制备

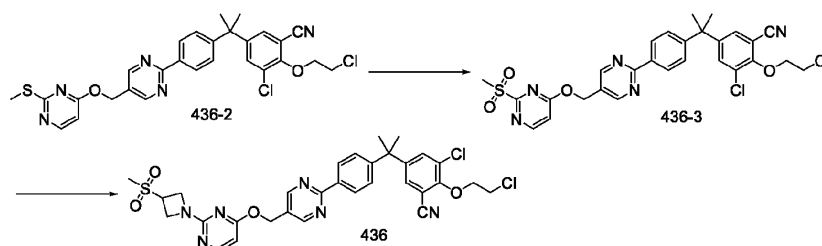


化合物 435 的制备

- 将化合物 **108** (100 mg, 0.15 mmol), 化合物 **435-1** (180 mg, 1.5 mmol), 碳酸铯 (146 mg, 0.45 mmol) 溶于 DMF (5 mL)。将反应体系于 100 °C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 2.39 mg 标题化合物 **435**。LC-MS (ESI): m/z 770.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.60–7.53 (m, 6H), 7.39–7.25 (m, 7H), 7.12–7.03 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.78 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.44 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.86–3.66 (m, 3H), 3.59–3.43 (m, 2H), 3.25–3.17 (m, 1H), 3.17–3.09 (m, 2H), 3.09–2.98 (m, 1H), 1.72 (s, 6H)。

实施例 436: 化合物 436 的制备



**化合物 436-1 的制备**

- 将化合物 **12-3** (500 mg, 1.09 mmol), (2-氯嘧啶-5-基)甲醇 (236 mg, 1.63 mmol), 碳酸钾 (301 mg, 2.18 mmol) 加入 1,4-二氧六环 (25 mL) 和水 (5 mL), 向其中加入 Pd(dppf)Cl₂ (146 mg, 0.2 mmol)。
- 5 加毕, 将反应体系在 80 °C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 75%) 纯化得到 450 mg 标题化合物 **436-1**。LC-MS (ESI): m/z 442.2 [M+H]⁺。

化合物 436-2 的制备

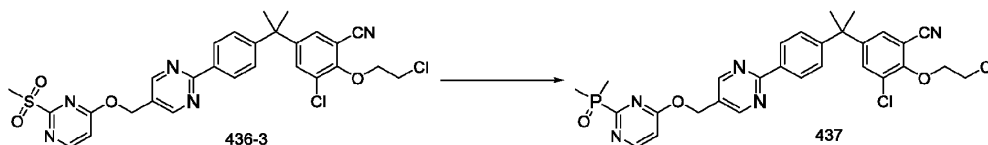
- 将化合物 **436-1** (450 mg, 1.02 mmol), 碳酸铯 (993 mg, 3.06 mmol) 溶于乙腈 (50 mL), 向其中加入 2-(甲硫基)-4-氯嘧啶 (195 mg, 1.22 mmol)。加毕, 将反应体系在 80 °C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 80%) 纯化得到 350 mg 标题化合物 **436-2**。LC-MS (ESI): m/z 566.2 [M+H]⁺。
- 10

化合物 436-3 的制备

- 将化合物 **436-2** (350 mg, 0.62 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL), 向其中加入间氯过氧苯甲酸 (3.21 mg, 1.86 mmol)。加毕, 将反应体系在 25 °C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和碳酸钠 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 30%) 纯化得到 300 mg 标题化合物 **436-3**。LC-MS (ESI): m/z 598.2 [M+H]⁺。
- 15

化合物 436 的制备

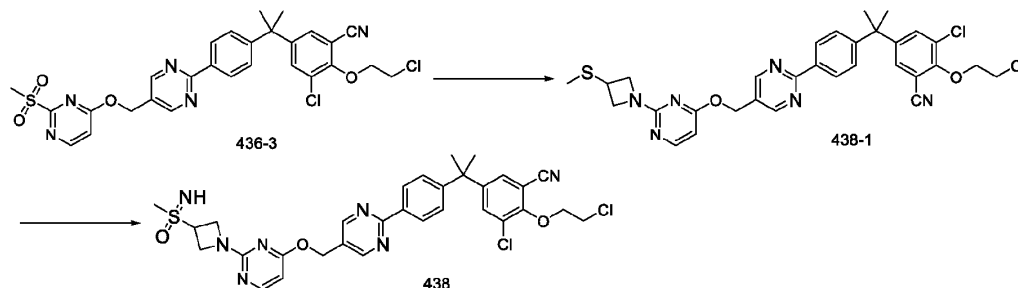
- 将化合物 **436-3** (100 mg, 0.17 mmol), 3-(甲硫基)氮杂环丁烷盐酸盐 (69 mg, 0.51 mmol), 碳酸钾 (71 mg, 0.51 mmol) 溶于 DMF (5 mL)。将反应体系于 80 °C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%~65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 42 mg 标题化合物 **436**。LC-MS (ESI): m/z 653.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.86 (s, 2H), 8.40–8.35 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 6.18 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.53–4.38 (m, 6H), 4.14–4.03 (m, 1H), 3.87 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.71 (s, 6H)。
- 20
- 25

实施例 437: 化合物 437 的制备**化合物 437 的制备**

- 将化合物 **436-3** (100 mg, 0.17 mmol), 二甲基氧化膦 (40 mg, 0.51 mmol), 碳酸钾 (71 mg, 0.51 mmol) 溶于 DMF (5 mL)。将反应体系于 80 °C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱:
- 30
- 35

Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 42 mg 标题化合物 **437**。LC-MS (ESI): m/z 596.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.92 (s, 2H), 8.60 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (dd, J = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 13.5 Hz, 6H), 1.71 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 35.07 (s, 1P)。

实施例 438: 化合物 438 的制备



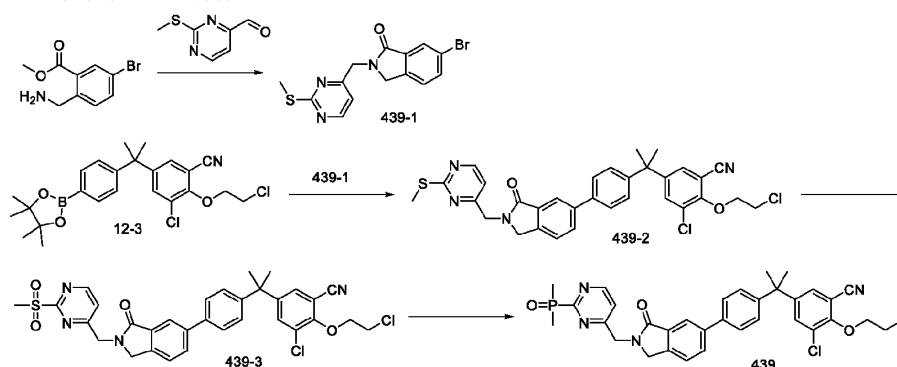
化合物 438-1 的制备

将化合物 **436-3** (100 mg, 0.17 mmol), 3-(甲硫基)氮杂环丁烷 (53 mg, 0.51 mmol), 碳酸钾 (71 mg, 0.51 mmol) 溶于 DMF (5 mL)。将反应体系于 80 °C 下搅拌 16 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 50%) 纯化得到 90 mg 标题化合物 **438-1**。LC-MS (ESI): m/z 621.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 438 的制备

将化合物 **438-1** (90 mg, 0.14 mmol), 碳酸铵 (27 mg, 0.28 mmol), 醋酸碘苯 (113 mg, 0.35 mmol) 溶于甲醇 (5 mL)。将反应体系于 25 °C 下搅拌 1 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 55.52 mg 标题化合物 **438**。LC-MS (ESI): m/z 652.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.86 (s, 2H), 8.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.17 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.48 – 4.39 (m, 6H), 4.18 – 4.10 (m, 1H), 3.87 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.71 (s, 6H)。

实施例 439: 化合物 439 的制备



化合物 439-1 的制备

将 2-(胺甲基)-5-溴苯甲酸甲酯 (300 mg, 1.23 mmol), 2-(甲硫基)嘧啶-4-甲醛 (189 mg, 1.23 mmol) 溶于乙醇 (30 mL), 向其中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (519 mg, 2.46 mmol)。加毕, 将反应体系在 25 °C 下搅拌 16 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水

(50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~70%) 纯化得到 450 mg 标题化合物 **439**。LC-MS (ESI): m/z 350.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 439-2 的制备

将化合物 **439-1** (400 mg, 1.14 mmol), 化合物 **12-3** (236 mg, 1.14 mmol), 碳酸钾 (526 mg, 2.18 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (50 mL) 和水 (10 mL), 向其中加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (146 mg, 0.2 mmol)。加
5 毕, 将反应体系在 80 °C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~60%) 纯化得到 600 mg 标题化合物 **439-2**。LC-MS (ESI): m/z 603.2 $[M+H]^+$ 。

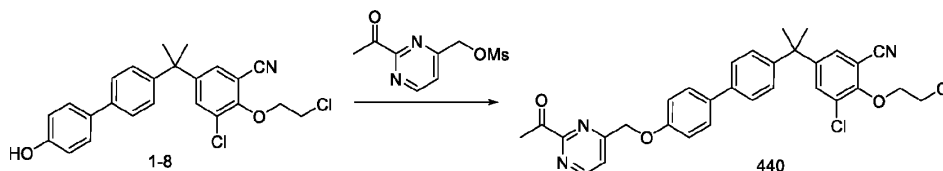
化合物 439-3 的制备

10 将化合物 **439-2** (600 mg, 1.00 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL), 向其中加入间氯过氧苯甲酸 (518 mg, 3.00 mmol)。加毕, 将反应体系在 25 °C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 二氯甲烷 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和碳酸钠 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~30%) 纯化得到 300 mg 标题化合物 **439-3**。LC-MS (ESI): m/z 635.2 $[M+H]^+$ 。

15 化合物 439 的制备

将化合物 **439-3** (100 mg, 0.16 mmol), 二甲基氧化膦 (37 mg, 0.48 mmol), 碳酸钾 (66 mg, 0.48 mmol) 溶于 DMF (5 mL)。将反应体系于 80 °C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈;
20 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%~65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 55.52 mg 标题化合物 **439**。LC-MS (ESI): m/z 633.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41–7.36 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.44 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 13.5 Hz, 6H), 1.72 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform- d) δ 35.24 (s, 1P)。

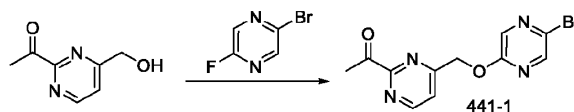
25 实施例 440: 化合物 440 的制备

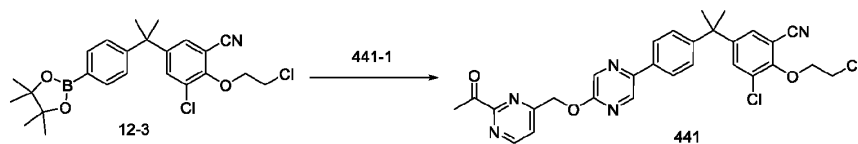


化合物 440 的制备

将化合物 **1-8** (100 mg, 0.23 mmol), (2-乙酰基嘧啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (106 mg, 0.46 mmol), 碳酸钾 (95 mg, 0.69 mmol) 溶于 DMF (5 mL)。将反应体系于 80 °C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%~65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 55 mg 标题化合物 **440**。LC-MS (ESI): m/z 560.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.94 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.58–7.52 (m, 2H), 7.52–7.46 (m, 3H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25–7.20 (m, 2H), 7.07–7.01 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 441: 化合物 441 的制备





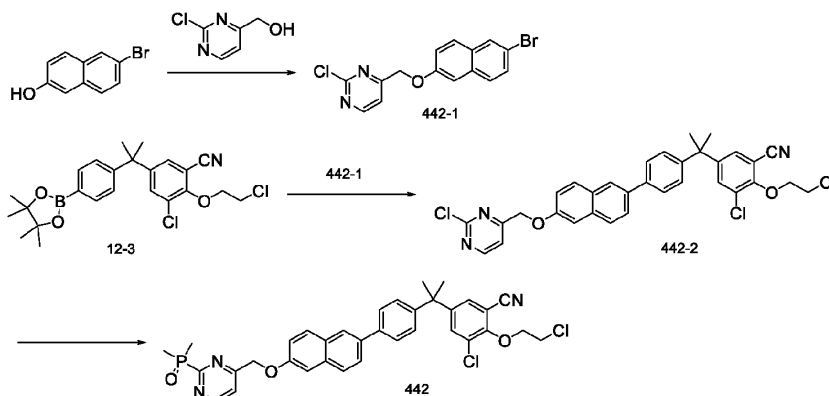
化合物 441-1 的制备

将 1-(4-(羟甲基)嘧啶-2-基)乙基-1-酮 (150 mg, 0.99 mmol), 2-氟-5-溴吡嗪 (262 mg, 1.48 mmol), 碳酸钾 (410 mg, 2.97 mmol) 溶于 DMF (5 mL)。将反应体系于 80 °C 下搅拌 16 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 60%) 纯化得到 80 mg 标题化合物 441-1。LC-MS (ESI): m/z 309.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 441 的制备

将化合物 441-1 (80 mg, 0.26 mmol), 化合物 12-3 (119 mg, 0.26 mmol), 碳酸钾 (72 mg, 0.52 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL), 向其中加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (73 mg, 0.1 mmol)。加毕, 将反应体系在 80 °C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 27 mg 标题化合物 441。LC-MS (ESI): m/z 562.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.92 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

实施例 442: 化合物 442 的制备



化合物 442-1 的制备

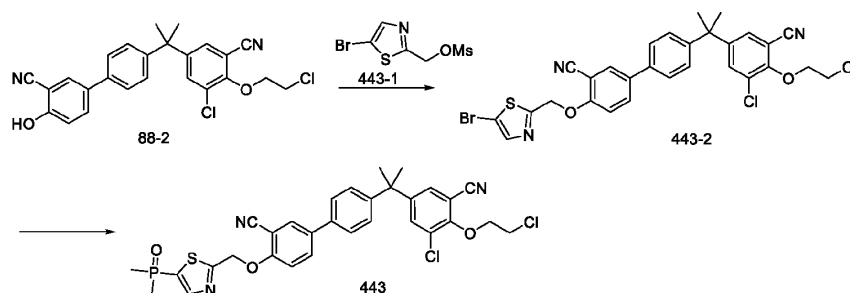
将 6-溴-2-萘酚 (400 mg, 1.79 mmol) 加入三口瓶中, 依次加入无水 DCM (10 mL), (2-氯嘧啶-4-基) 甲醇 (285 mg, 1.97 mmol), N,N,N',N' -四甲基偶氮二甲酰胺 (618 mg, 3.59 mmol), 用氮气置换三次, 在 0 °C 下加入三丁基膦 (726 mg, 3.59 mmol)。反应在 25 °C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (20 mL), 用 DCM (20 mL) 萃取 2 次, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 通过正相硅胶柱 (EtOAc / PE = 0 - 30%) 分离纯化得到 340 mg 标题化合物 442-1, 收率 54%。LC-MS (ESI): m/z 348.9 $[M+H]^+$ 。

化合物 442-2 的制备

称化合物 442-1 (200 mg, 0.57 mmol)、化合物 12-3 (263 mg, 0.57 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (42 mg, 0.06 mmol) 和碳酸钾 (198 mg, 1.43 mmol) 加入 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶剂中, 氮气置换三次后, 90 °C 反应 4 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取 (20 mL) 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、浓缩得粗产品, 经正相硅胶层析柱 (EA / PE = 0 - 40%) 纯化得到 190 mg 标题化合物 442-2, 产率 55%。LC-MS (ESI): m/z 602.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 442 的制备

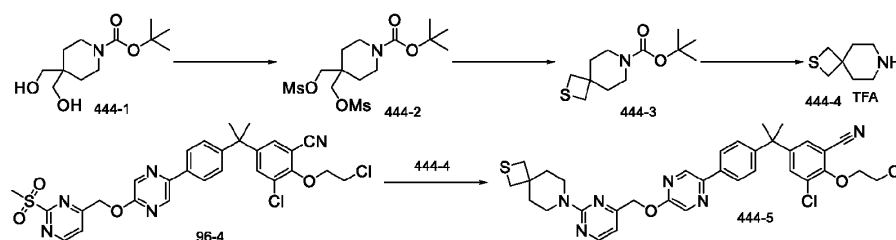
将化合物 **442-2** (80 mg, 0.13 mmol) 溶解于 DMF (3 mL) 溶液中, 依次加入三(二亚苄基丙酮)二钨 (12 mg, 0.01 mmol), 4, 5-双(二苯基膦)-9, 9-二甲氧基杂蒽 (15 mg, 0.03 mmol), DIEA (49 mg, 0.38 mmol), 二甲基氧化膦 (31 mg, 0.4 mmol)。反应体系在 120 °C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 40 mg 标题化合物 **442**。LC-MS (ESI): m/z 644.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 2H), 7.76 – 7.70 (m, 3H), 7.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.71 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.05 (s, 1P)。

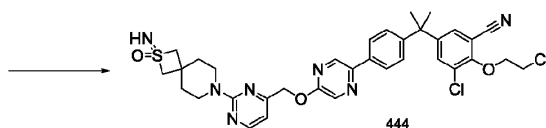
实施例 443: 化合物 443 的制备**化合物 443-2 的制备**

将化合物 **443-1** (65 mg, 241 μ mol), 化合物 **88-2** (120 mg, 265 μ mol), 碳酸铯 (156 mg, 482 μ mol) 和乙腈 (2 mL) 加入三口瓶中, 氮气置换三次, 反应体系 75 °C 搅拌反应 3 小时。反应结束后, 向反应体系加入饱和氯化钠水溶液 (10 mL), 用 DCM (10 mL) 萃取三次, 合并有机相, 干燥浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 60%) 得到 110 mg 标题化合物 **443-2**。

化合物 443 的制备

将化合物 **443-2** (110 mg, 175 μ mol) 溶解于 DMF (1.5 mL) 溶液中, 依次加入三(二亚苄基丙酮)二钨 (32 mg, 35 μ mol), 4, 5-双(二苯基膦)-9, 9-二甲氧基杂蒽 (34 mg, 35 μ mol), DIEA (68 mg, 525 μ mol), 二甲基氧化膦 (41 mg, 525 μ mol), 反应体系在微波 120 °C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 向反应体系加入饱和氯化钠水溶液 (10 mL), 用 DCM (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 干燥, 抽滤, 滤液浓缩, 所得粗产品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 15%-50% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 28 mg 标题化合物 **443**。LC-MS (ESI): m/z 624.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz,) δ 8.24 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 3H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 13.9 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 28.02. (s, 1P)。

实施例 444: 化合物 444 的制备



化合物 444-2 的制备

称化合物 **444-1** (1 g, 4.08 mmol) 于二氯甲烷 (20 mL) 中, 搅拌下加入三乙胺 (1.65 g, 16.3 mmol), 0 °C 下滴加甲基磺酰氯 (1.4g, 12.2 mmol), 室温反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 加水 (20 ml), 用 DCM (20 mL) 萃取 2 次, 合并有机相, 干燥浓缩得 1.5 g 标题化合物 **444-2** 粗产品。未经纯化, 直接用于下一步。LC-MS (ESI): m/z 346.0 [M+H]⁺。

化合物 444-3 的制备

称化合物 **444-2** (1.5g, 3.74 mmol) 和九水硫化钠 (1.08g, 4.48 mmol) 于无水乙醇 (15 mL) 中, 回流反应过夜。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液粗品经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 60%) 纯化得到 250 mg 标题化合物 **444-3**, 收率 28%。LC-MS (ESI): m/z 188.0 [M+H]⁺。

化合物 444-4 的制备

称化合物 **444-3** (230 mg, 0.95 mmol) 于二氯甲烷 (2 mL) 中, 0 °C 下滴加三氟乙酸 (539 mg, 4.73 mmol), 滴毕室温反应 3 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液浓缩, 得 100 mg 标题化合物粗品。未经纯化, 直接用于下一步。LC-MS (ESI): m/z 144.0 [M+H]⁺。

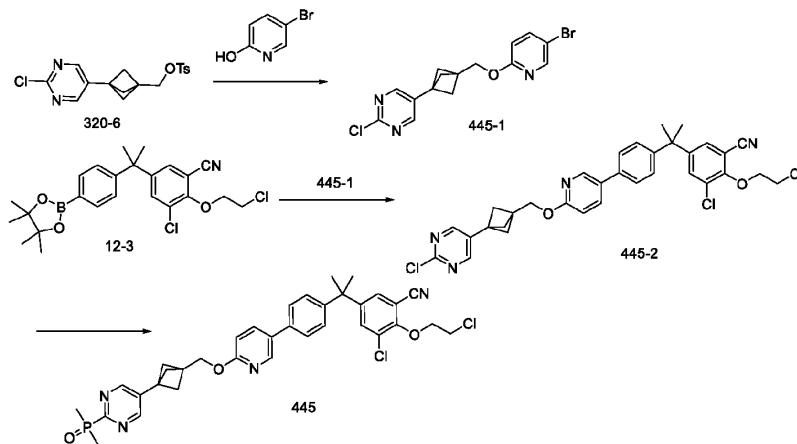
15 化合物 444-5 的制备

将化合物 **96-4** (80 mg, 0.14 mmol) 加入微波管中, 依次加入无水乙醇 (2 mL), 化合物 **444-4** (57 mg, 0.4 mmol), DIPEA (52 mg, 0.40 mmol), 用氮气替换三次, 微波 90 °C 反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液粗品经正相硅胶层析柱 (EA / PE = 0 - 60%) 纯化得到 50 mg 标题化合物 **444-5**, 收率 57%。LC-MS (ESI): m/z 661.2 [M+H]⁺。

20 化合物 444 的制备

将化合物 **444-5** (50 mg, 0.08 mmol) 和碳酸铵 (22 mg, 0.23 mmol) 溶于甲醇 (5 mL), 在 0 °C 下向其中加入碘苯乙酸 (122 mg, 0.38 mmol)。加毕, 室温反应过夜。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 20 mg 标题化合物 **444**。LC-MS (ESI): m/z 692.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.86 - 3.73 (m, 4H), 3.73 - 3.62 (m, 4H), 1.81 - 1.72 (m, 4H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 445: 化合物 445 的制备



30

化合物 445-1 的制备

将化合物 **320-6** (150 mg, 0.41 mmol), 2-羟基-5-溴吡啶 (86 mg, 0.49 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 溶剂中, 室温下加入碳酸铯 (400 mg, 1.23 mmol)。升温至 60 °C 搅拌 2 小时。反应液过滤, 浓缩, 所得残留物经 TLC 制备 (乙酸乙酯/石油醚 = 1: 4) 得到 60 mg 标题化合物 **445-1**。LC-MS (ESI): m/z 366.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 2H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.08 (s, 6H)。

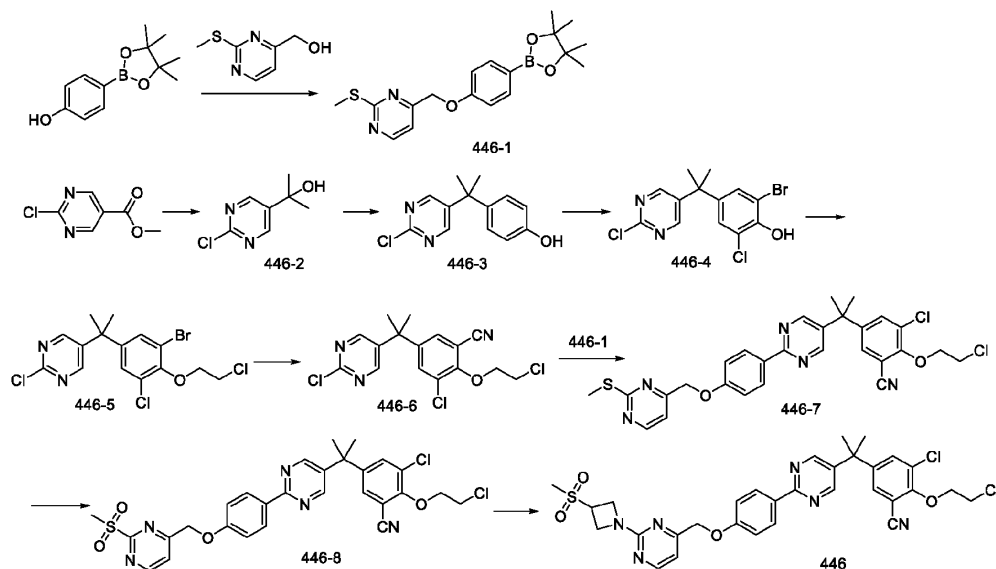
化合物 **445-2** 的制备

将化合物 **445-1** (50 mg, 0.14 mmol), 化合物 **12-3** (77 mg, 0.17 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 溶剂中, 室温下加入 Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0.014 mmol), 碳酸钾 (58 mg, 0.42 mmol), 氩气置换, 然后 100 °C 下搅拌反应 16 小时。LCMS 检测反应完全, 反应液旋干, 加入乙酸乙酯 (20 mL), 有机相用饱和氯化钠 (20 mL) 洗涤, 浓缩残留物经 TLC 制备 (乙酸乙酯/石油醚 = 1 / 2) 得到 25 mg 标题化合物 **445-2**。LC-MS (ESI): m/z 618.7 $[M+H]^+$ 。

化合物 **445** 的制备

将化合物 **445-2** (25 mg, 0.04 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶剂中, 室温下加入二甲基氧化膦 (6 mg, 0.080 mmol), 醋酸铷 (1 mg, 0.004 mmol), 1,3-双(二苯基膦)丙烷 (2 mg, 0.0040 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (16 mg, 0.12 mmol), 氩气扫吹 30 秒, 微波 120 °C 下搅拌反应 0.5 小时。LCMS 检测反应完全。反应过滤, 滤液经制备 (Waters 2767/QDA; 分离柱: Atlantis T3 prep OBD, C18 19*250mm, 10 μ m; 流动相 A: 0.1% FA/H₂O, B: ACN; 流速: 20 mL/min; 洗脱梯度: 82%~87%; 保留时间: 16 min 中的 7.2-8.2 min) 纯化得到 10.12 mg 标题化合物 **445**。LC-MS (ESI): m/z 661.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.87 (s, 2H), 8.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.50 – 4.38 (m, 4H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.73 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 33.69 (s, 1P)。

实施例 446: 化合物 **446** 的制备



化合物 **446-1** 的制备

氮气保护下, 将 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯酚 (500 mg, 2.27 mmol), (2-(甲基硫基)吡啶-4-基)甲醇 (355 mg, 2.27 mmol), TMAD (1.17 g, 6.82 mmol), DCM (5 mL) 加入到反应瓶中, 于 0 °C 下滴加三丁基膦 (1.38 g, 6.82 mmol), 搅拌 2 小时。加水 (10 mL), DCM 萃取 3 次, 合并有机相, 旋干, 所得残余物硅胶柱层析 (PE/EA = 0 - 50%) 得到 700 mg 标题化合物 **446-1**。LC-MS (ESI): m/z 359.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 446-2 的制备

将 2-氯嘧啶-5-羧酸甲酯 (9.5 g, 55.05 mmol) 加入 THF (50 mL) 中, 在氩气置换三次, -10 °C 下, 缓慢滴加甲基溴化镁四氢呋喃溶液 (3 M, 165.15 mmol, 55 mL), -10 °C 保温 2 小时, 将反应液倒入 0 °C 饱和氯化铵溶液中, 将反应淬灭, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 有机相旋干, 粗品经硅胶柱层析 (EtOAc / PE = 0 ~ 50%) 纯化即得到 5.3 g 化合物 **446-2**。LC-MS (ESI): m/z 173.0 [M+H]⁺。

化合物 446-3 的制备

将苯酚 (15 g, 159.32 mmol), 化合物 **446-2** (5.5 g, 31.86 mmol), AlCl₃ (8.50 g, 63.73 mmol) 和 DCE (50 mL) 加入到反应瓶中, 80 °C 搅拌 2 小时, 降温至 0 °C 后, 缓慢滴加入饱和氯化铵水溶液 (100 mL), 二氯甲烷 (50 mL) 萃取三次, 合并有机相, 旋干, 所得粗品经硅胶柱层析 (EA / PE = 0 - 50%) 即得到 530 mg 标题化合物 **446-3**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.08 – 7.02 (m, 2H), 6.71 – 6.67 (m, 2H), 1.65 (s, 6H)。

化合物 446-4 的制备

将化合物 **446-3** (430 mg, 1.73 mmol), 二异丙胺盐酸盐 (12 mg, 86.45 μmol), 溶解于甲苯 (5 mL), 体系降温至 0 °C 后, 缓慢加入二氯海因 (375 mg, 1.90 mmol), 0 °C 下搅拌 1 小时后加入 NBS (338 mg, 1.90 mmol)。搅拌 1 小时后, 体系加水 (20 mL), 并用二氯甲烷 (10 mL) 萃取三次, 合并有机相, 旋干粗品经硅胶柱层析 (EA / PE = 0 - 50%) 即得到 300 mg 化合物 **446-4**。LC-MS (ESI): m/z 360.9 [M+H]⁺。

化合物 446-5 的制备

向化合物 **446-4** (300 mg, 828.62 μmol) 和 1-溴-2-氯乙烷 (357 mg, 2.49 mmol, 206.9 μL) 的乙腈 (3 mL) 溶液中加入碳酸钾 (344 mg, 2.49 mmol)。反应液 70 °C 搅拌 16 小时。过滤旋干即得到 330 mg 标题化合物 **446-5**。LC-MS (ESI): m/z 422.8 [M+H]⁺。

化合物 446-6 的制备

氮气保护下, 将化合物 **446-5** (350 mg, 824.41 μmol), 氰化锌 (194 mg, 1.65 mmol), 四(三苯基膦)钯 (381 mg, 329.76 μmol), DMF (8 mL) 加入到反应瓶中, 95 °C 下搅拌 2 小时, 加水 (5 mL), 乙酸乙酯 (5 mL) 萃取三次, 合并有机相, 旋干, 旋干粗品经硅胶柱层析 (EA / PE = 0 - 50%) 即得到 40 mg 标题化合物 **446-6**。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.68 (s, 2H), 7.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.77 (s, 6H)。

化合物 446-7 的制备

氮气保护下, 将化合物 **446-6** (58 mg, 161.87 μmol), 化合物 **446-1** (50 mg, 134.89 μmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 26.98 μmol), 碳酸钾 (56 mg, 404.68 μmol), 水 (0.5 mL) 和二氧六环 (2 mL) 中, 氮气置换三次后, 100 °C 搅拌 16 小时。加水 (10 mL), DCM (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 旋干, 残余物用硅胶柱层析 (EA / PE = 0 - 50%) 即得到 10 mg 标题化合物 **446-7**。LC-MS (ESI): m/z 566.2 [M+H]⁺。

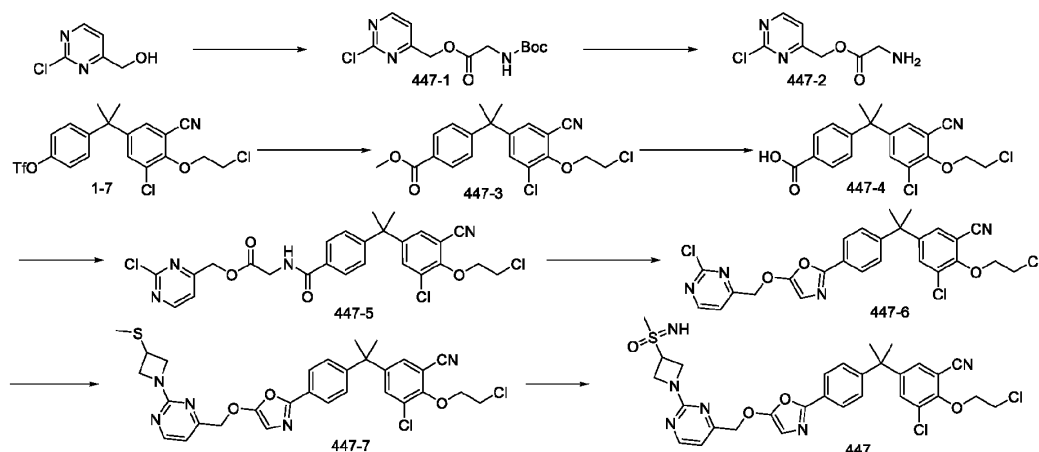
化合物 446-8 的制备

将化合物 **446-7** (10 mg, 17.65 μmol), DCM (2 mL), *m*-CPBA (13 mg, 44.10 μmol), 室温搅拌 2 小时。加碳酸氢钠溶液 (5 mL), 乙酸乙酯萃取 (4 mL) 三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干即得到 10 mg 标题化合物 **446-8**。LC-MS (ESI): m/z 598.2 [M+H]⁺。

化合物 446 的制备

将 3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐 (4 mg, 25.06 μmol), 化合物 **446-8** (10 mg, 16.71 μmol), DIPEA (7 mg, 50.13 μmol) 和乙腈 (2 mL) 加入到反应瓶中, 80 °C 搅拌 2 小时。旋干, 所得粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 25%-90% 乙腈在 15 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 3 mg 标题化合物 **446**。LC-MS (ESI): m/z 653.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (s, 2H), 8.43 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.80 (q, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.40 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.27 – 4.15 (m, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)。

实施例 447: 化合物 447 的制备



化合物 447-1 的制备

将(2-氯嘧啶-4-基)甲醇 (1.0 g, 6.92 mmol), *N*-(叔丁氧羰基)甘氨酸 (1.21 g, 6.92 mmol), DMAP (0.845 g, 6.92 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL), 向其中加入 EDCI (1.99 g, 10.38 mmol)。加毕, 将反应体系在室温下搅拌 1 小时。反应结束后, 加 5% 的稀盐酸溶液 (50 mL), 二氯甲烷 (25 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 85%) 纯化得到 1.99 g 标题化合物 **447-1**。

化合物 447-2 的制备

将化合物 **447-1** (3.4 g, 0.264 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 向其中加入三氟乙酸 (4 mL)。加毕, 将反应体系在室温下搅拌 1 小时。反应结束后, 浓缩得粗产品 2.31 g 标题化合物 **447-2**, 直接用以下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 202.2 [M+H]⁺。

化合物 447-3 的制备

将化合物 **1-7** (2 g, 4.15 mmol), 八羰基二钴 (2.84 g, 8.29 mmol), Xantphos (0.24 g, 0.415 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.38 g, 0.415 mmol), TEA (1.26 g, 12.44 mmol), 溶于 DMF (30 mL) 和甲醇 (5 mL) 中, 将反应体系在 75 °C 下搅拌 12 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 10% 氯化锂水溶液 (30 mL) 洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 75%) 纯化得到 1.15 g 标题化合物 **447-3**。LC-MS (ESI): m/z 392.2 [M+H]⁺。

化合物 447-4 的制备

将化合物 **447-3** (1.2 g, 3.06 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 和甲醇 (3 mL) 中, 向其中滴加溶有单水氢氧化锂 (0.244 g, 6.11 mmol) 的水 (3 mL) 溶液。加毕, 将反应体系在室温下搅拌 1 小时。反应结束后, 用 10% 的稀盐酸溶液调节反应体系至 pH ≈ 3, 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水溶液 (30 mL) 洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得 1.1 g 标题化合物 **447-4** 粗产品, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 378.2 [M+H]⁺。

化合物 447-5 的制备

将化合物 **447-4** (500 mg, 1.32 mmol), 化合物 **447-2** (266 mg, 1.32 mmol), 1-甲基咪唑 (143 mg, 1.72 mmol) 置于单口瓶中, 加入乙腈 (5 mL)。随后加入 *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (455 mg, 1.59 mmol), 反应体系于室温下搅拌 0.5 小时, 加入 10% 的氯化钠水溶液 (20 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 75%) 纯化得到 0.7 g 标题化合物 **447-5**。LC-MS (ESI): m/z 561.1 [M+H]⁺。

化合物 447-6 的制备

将化合物 **447-5** (0.72 g, 1.28 mmol) 溶于乙腈 (50 mL) 中, 向其中加入五氧化二磷 (0.364 g, 2.56 mmol)。加毕, 将反应体系在 70 °C 下搅拌 0.5 小时。反应结束后, 过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层

析柱纯化 (PE/EA = 100%~85%) 纯化得到 0.5 g 标题化合物 **447-6**。LC-MS (ESI): m/z 543.1 $[M+H]^+$ 。

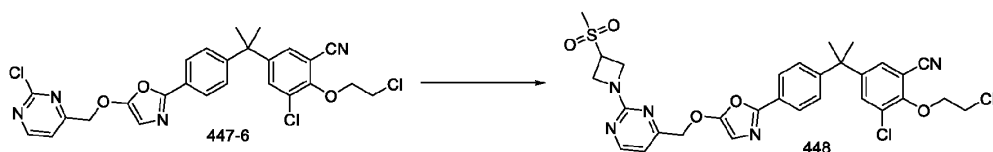
化合物 447-7 的制备

将化合物 **447-6** (100 mg, 0.184 mmol), 3-(甲基硫烷基)氮杂环丁烷盐酸盐 (31 mg, 0.221 mmol), DIEA (47 mg, 0.368 mmol) 置于封管中, 加入乙腈 (2 mL)。将反应体系于 90 °C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 加 5% 的氯化锂水溶液 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~85%) 纯化得到 100 mg 标题化合物 **447-7**。LC-MS (ESI): m/z 610.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 447 的制备

将化合物 **447-7** (100 mg, 0.164 mmol), 醋酸碘苯 (53 mg, 0.164 mmol), 碳酸铵 (13 mg, 0.164 mmol) 置于封管中, 加入甲醇 (2 mL)。将反应体系于室温下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 50 mg 标题化合物 **447**。LC-MS (ESI): m/z 642.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.52–4.38 (m, 6H), 4.23–4.13 (m, 1H), 3.87 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

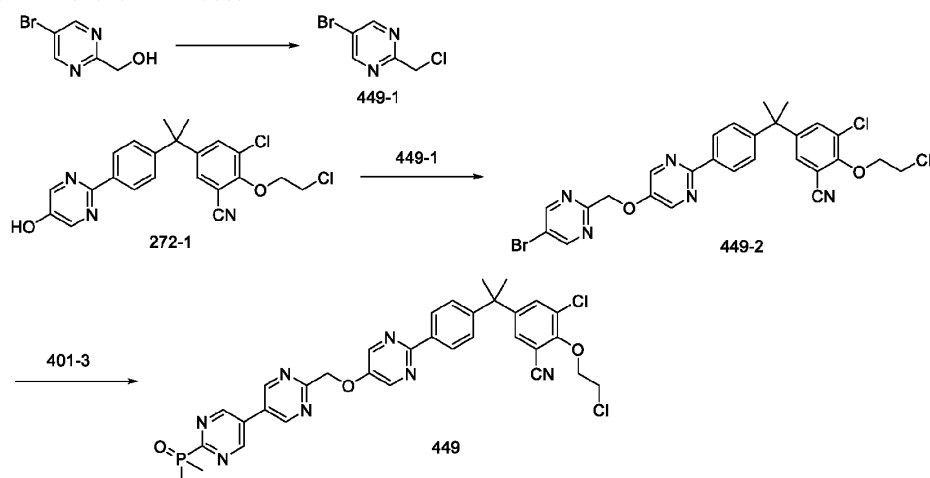
实施例 448: 化合物 448 的制备



化合物 448 的制备

将化合物 **447-6** (50 mg, 0.092 mmol), 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐 (16 mg, 0.092 mmol), DIEA (12 mg, 0.092 mmol) 置于封管中, 加入乙腈 (2 mL)。将反应体系于 90 °C 下搅拌 16 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 20 mg 标题化合物 **448**。LC-MS (ESI): m/z 641.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.34 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 2H), 7.36 (q, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (q, J = 2.3 Hz, 1H), 7.19–7.13 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.46–4.29 (m, 6H), 4.08–3.99 (m, 1H), 3.83–3.77 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.61 (s, 6H)。

实施例 449: 化合物 449 的制备



化合物 449-1 的制备

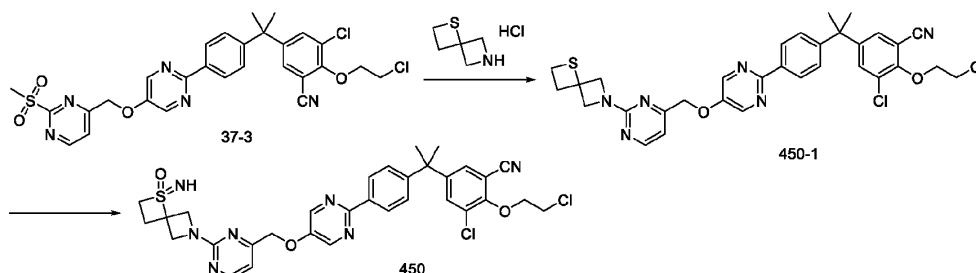
将(5-溴嘧啶-2-基)甲醇 (300 mg, 0.76 mmol), 二氯亚砷 (456 mg, 3.8 mmol) 溶解于 DCM (5 mL), 反应体系在室温下搅拌 1 小时。反应结束后, 反应液直接浓缩得粗产品, 得到 325 mg 标题化合物 **449-1**。LC-MS (ESI): m/z 206.8 $[M+H]^+$ 。

5 化合物 449-2 的制备

将化合物 **272-1** (566 mg, 1.32 mmol) 溶解于 DMF (5 mL) 溶液中, 依次加入 **449-1** (329 mg, 1.59 mmol), 碳酸铯 (861 mg, 2.64 mmol)。反应体系在 90 °C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 反应液加水 (100 mL), 二氯甲烷 (150 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得粗产品经硅胶层析柱纯化 (DCM / MeOH = 100 ~ 20%) 得到 300 mg 标题化合物 **449-2**。LC-MS (ESI): m/z 598.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 449 的制备

将化合物 **449-2** (68 mg, 0.10 mmol), 化合物 **401-3** (46 mg, 0.20 mmol), 碳酸钾 (28 mg, 0.2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (7.3 mg, 0.01 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (12 mL), 水 (3 mL) 中, 氮气置换三次, 反应体系在 105 °C 下搅拌过夜。反应结束后, 反应液用硅藻土过滤, 用二氯甲烷 (50 mL) 淋洗滤饼, 滤液加水 (30 mL), 二氯甲烷 (70 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (70 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 所得粗产品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 min 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 11.2 mg 标题化合物 **449**。LC-MS (ESI): m/z 674.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.45 (s, 2H), 9.36 (s, 2H), 8.72 (s, 2H), 8.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.81 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 1.69 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.20 (s, 1P)。

实施例 450: 化合物 450 的制备**化合物 450-1 的制备**

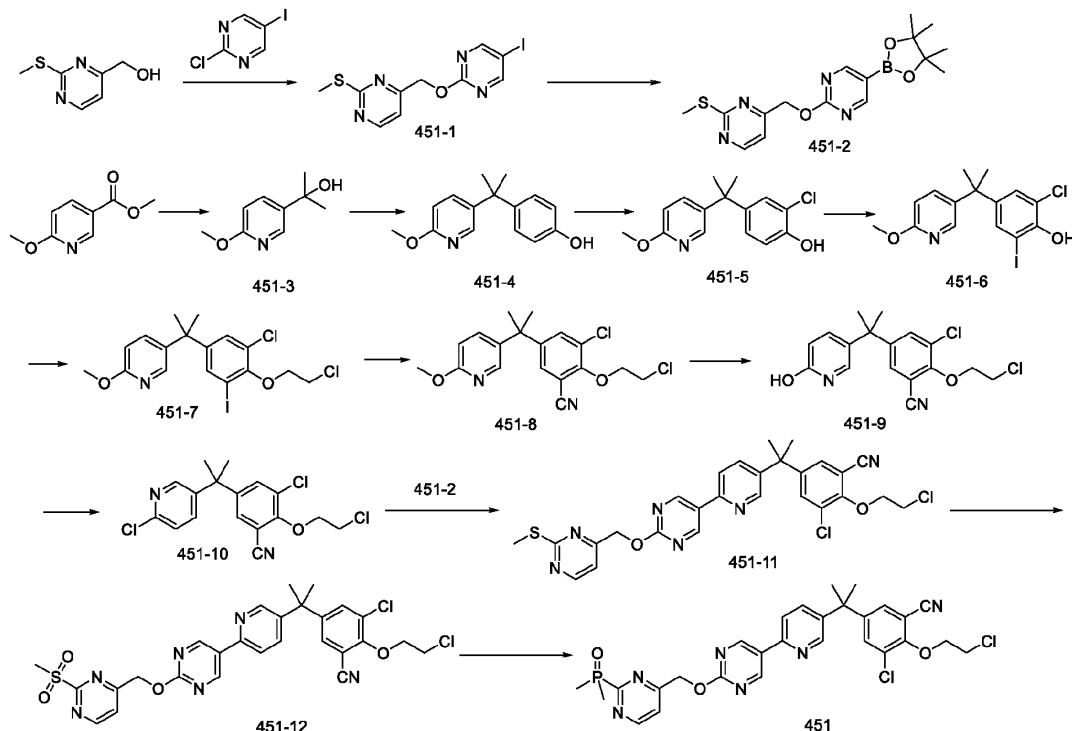
将化合物 **37-3** (200 mg, 0.34 mmol), 1-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷盐酸盐 (39 mg, 0.34 mmol), 碳酸钾 (142 mg, 1.02 mmol) 溶于 DMF (5 mL)。将反应体系于 80 °C 下搅拌 16 小时。反应结束后, 加水 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 30%) 纯化得到 120 mg 标题化合物 **450-1**。LC-MS (ESI): m/z 633.2 $[M+H]^+$ 。

30 化合物 450 的制备

将化合物 **450-1** (120 mg, 0.19 mmol), 碳酸铵 (37 mg, 0.38 mmol), 醋酸碘苯 (155 mg, 0.48 mmol) 溶于甲醇 (5 mL)。将反应体系于 25 °C 下搅拌 1 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 91.76 mg 标题化合物 **450**。LC-MS (ESI): m/z 664.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.52 (s, 2H), 8.38 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.31 – 8.25 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.78 (dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 10.7, 1.5 Hz, 1H), 4.42

(t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.26 (t, $J = 10.7$ Hz, 2H), 4.02 (td, $J = 8.2, 3.0$ Hz, 2H), 3.87 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.51 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.70 (s, 6H)。

实施例 451: 化合物 451 的制备



5 化合物 451-1 的制备

将(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲醇 (1.1 g, 6.41 mmol) 溶解于 THF (100 mL) 中, 冷却到 0 °C, 然后加入 NaH (309 mg, 7.68 mmol, 60%纯度) 室温下搅拌 30 分钟后, 加入 2-氯-5-碘嘧啶 (1.69 g, 7.05 mmol), 反应体系在 40 °C 下搅拌反应 2 小时。加饱和氯化铵 (100 mL) 淬灭反应, 加二氯甲烷 (100 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 得 1.5 g 标题化合物 451-1。

10 化合物 451-2 的制备

将化合物 451-1 (1.5 g, 4.16 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (80 mL) 中, 加入联硼酸频那醇酯 (1.16 g, 4.58 mmol), 醋酸钾 (611 mg, 6.24 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (375 mg, 0.41 mmol), 氮气置换三次后, 在反应体系在 110 °C 下搅拌反应 12 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 反应液浓缩, 得到 3.2 g 标题化合物 451-2 粗品, 直接投下步反应。

15 化合物 451-3 的制备

将 6-甲氧基烟酸甲酯 (1 g, 5.98 mmol) 置于单口瓶中, 加入四氢呋喃 (10 mL)。将反应体系冷却到 0 °C, 缓慢滴加甲基溴化镁溶液 (5.98 mL, 3.0 M 乙醚溶液) 加毕, 反应体系于 0 °C 继续搅拌 2 个小时, 反应结束后。加 20% 的氯化铵水溶液 (20 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100%~100%) 纯化得到 1 g 标题化合物 451-3。LC-MS (ESI): m/z 168.2 [M+H]⁺。

20 化合物 451-4 的制备

将化合物 451-3 (1 g, 5.98 mmol), 苯酚 (0.732 g, 7.77 mmol) 置于单口瓶中, 加入二氯甲烷 (10 mL)。将反应体系冷却到 0 °C, 缓慢滴加三氟甲磺酸 (2.24 g, 7.18 mmol)。加毕, 反应体系于室温下搅拌 16 小时, 反应结束后, 加饱和食盐水 (30 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食

盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 100%) 纯化得到 0.7 g 标题化合物 **451-4**。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.01 (dd, *J* = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.07 – 7.02 (m, 2H), 6.74 – 6.70 (m, 2H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.63 (s, 6H)。

5 化合物 451-5 的制备

将化合物 **451-4** (0.771 g, 3.17 mmol), 三氯化铝 (42 mg, 0.317 mmol) 置于单口瓶中, 加入二氯甲烷 (10 mL)。将反应体系冷却到 0 °C, 分批加入 NCS (0.423 g, 3.17 mmol)。加毕, 反应体系于室温下搅拌 16 小时, 反应结束后, 加饱和氯化铵水溶液 (30 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 100%) 纯化得到 0.88 g 标题化合物 **451-5**。LC-MS (ESI): *m/z* 278.0 [M+H]⁺。

10 化合物 451-6 的制备

将化合物 **451-5** (0.75 g, 2.70 mmol), 硫酸银 (550 mg, 2.70 mmol) 置于单口瓶中, 加入乙醇 (3 mL)。将反应体系冷却到 0 °C, 分批加入碘单质 (607 mg, 2.39 mmol)。加毕, 反应体系于室温下搅拌 16 小时, 反应结束后, 加饱和亚硫酸钠水溶液 (30 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 100%) 纯化得到 0.66 g 标题化合物 **451-6**。LC-MS (ESI): *m/z* 404.0 [M+H]⁺。

15 化合物 451-7 的制备

将化合物 **451-6** (600 mg, 1.49 mmol), 1-溴-2-氯乙烷 (426 mg, 2.97 mmol), 碳酸铯 (1.45 g, 4.46 mmol) 置于封管中, 加入乙腈 (2 mL)。将反应体系于室温下搅拌 2 小时, 反应结束后, 滤除不溶性固体, 加 5% 的氯化锂水溶液 (20 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 100%) 纯化得到 600 mg 标题化合物 **451-7**。LC-MS (ESI): *m/z* 466.0 [M+H]⁺。

20 化合物 451-8 的制备

将化合物 **451-7** (280 mg, 0.600 mmol), 碘化亚铜 (12 mg, 0.060 mmol), 氰化亚铜 (112 mg, 1.26 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中。加毕, 将反应体系在 125 °C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 加水 (30 mL), 乙酸乙酯 (30 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 75%) 纯化得到 160 mg 标题化合物 **451-8**。LC-MS (ESI): *m/z* 365.0 [M+H]⁺。

25 化合物 451-9 的制备

将化合物 **451-8** (160 mg, 0.438 mmol), 对甲苯磺酸单水化合物 (377 mg, 2.19 mmol), 氯化锂 (93 mg, 2.19 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中。加毕, 将反应体系在 125 °C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体, 加水 (30 mL), 乙酸乙酯 (30 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE/EA = 100% ~ 75%) 纯化得到 140 mg 标题化合物 **451-9**。LC-MS (ESI): *m/z* 351.2 [M+H]⁺。

30 化合物 451-11 的制备

将化合物 **451-10** (3.2 g, 粗品) 溶解于 1,4-二氧六环 (100 mL) 中, 加入 **451-2** (1.16 g, 4.58 mmol), 碳酸钾 (948 mg, 6.87 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (457 mg, 0.5 mmol), 氮气置换三次后, 在反应体系在 100 °C 下搅拌反应 5 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 反应液浓缩, 硅胶柱层析 (PE/EA = 100% - 50%) 得到 1.2 g 标题化合物 **451-11**。LC-MS (ESI): *m/z* 567.2 [M+H]⁺。

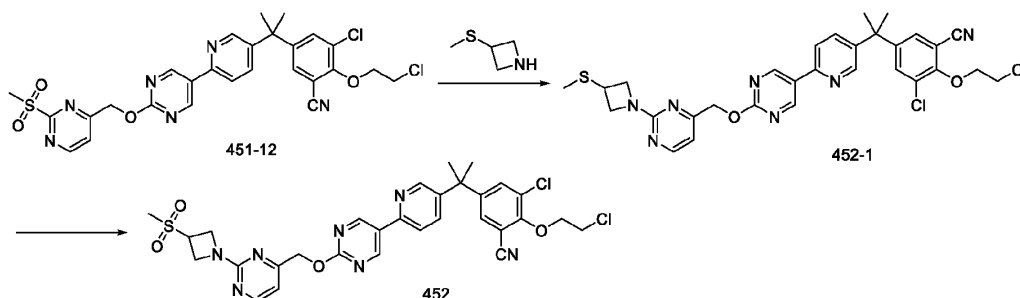
35 化合物 451-12 的制备

将化合物 **451-11** (1.2 g, 2.12 mmol) 溶解于 THF (50 mL) 和水 (50 mL) 中, 加入过硫酸氢钾复合盐 (3.91 g, 6.36 mmol), 在反应体系在 20 °C 下搅拌反应 1 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液倒入水 (300 mL) 中, 加二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 分液, 有机相浓缩, 得到 920 mg 标题化合物 **451-12**。

40 化合物 451 的制备

将化合物 **451-12** (200 mg, 0.33 mmol) 溶解于乙腈 (10 mL) 中, 加入碳酸铯 (160 mg, 0.49 mmol) 和二甲基氧化膦 (77 mg, 1.00 mmol), 在反应体系在 70 °C 下搅拌反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相: 45%-65% 乙腈在 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 8.2 mg 标题化合物 **451**。LC-MS (ESI): m/z 597.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25 (s, 2H), 8.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 5.2, 3.1 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.71 (d, *J* = 13.8 Hz, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 38.27 (s, 1P)。

实施例 452: 化合物 452 的制备



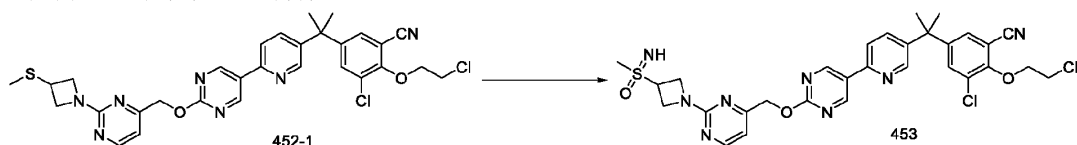
化合物 452-1 的制备

将化合物 **451-12** (200 mg, 0.33 mmol) 溶解于乙腈 (10 mL) 中, 加入碳酸铯 (160 mg, 0.49 mmol) 和 3-(甲硫基)氮杂环丁烷 (51 mg, 0.49 mmol), 氮气置换三次后, 反应体系在 70 °C 下搅拌反应 5 小时。反应液过滤, 滤液浓缩, 得到 230 mg 标题化合物 **452-1**。

化合物 452 的制备

将化合物 **452-1** (230 mg, 0.37 mmol) 溶解于 THF (10 mL) 和水 (10 mL) 中, 加入过硫酸氢钾复合盐 (683 mg, 1.11 mmol), 在反应体系在 20 °C 下搅拌反应 1 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液倒入水 (300 mL) 中, 加二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 分液, 有机相浓缩, 得到粗品经制备分离纯化 (制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相: 45%-65% 乙腈在 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 16.5 mg 标题化合物 **452**。LC-MS (ESI): m/z 654.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.24 (s, 2H), 8.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.41–4.36 (m, 1H), 4.31 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.23–4.17 (m, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.73 (s, 6H)。

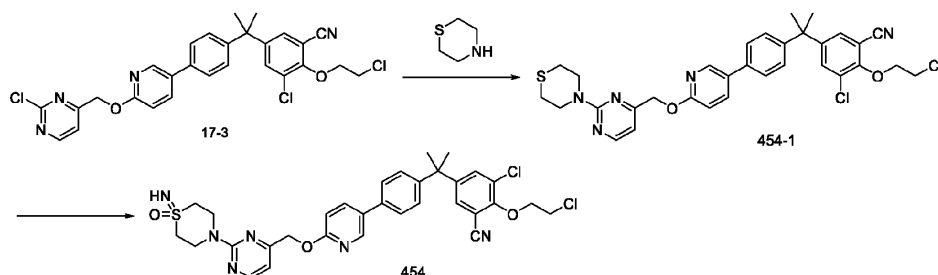
实施例 453: 化合物 453 的制备



化合物 453 的制备

将化合物 **452-1** (100 mg, 0.16 mmol) 溶解于甲醇 (10 mL) 中, 加入碘苯二乙酸 (155 mg, 0.48 mmol) 和碳酸铵 (77 mg, 0.80 mmol), 在反应体系在 20 °C 下搅拌反应 1 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液经制备分离纯化 (制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相: 乙腈 45%-65% 在 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 17.6 mg 标题化合物 **453**。LC-MS (ESI): m/z 653.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.24 (s, 2H), 8.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.38–4.31 (m, 1H), 4.30–4.22 (m, 4H), 4.01–3.92 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.73 (s, 6H)。

实施例 454：化合物 454 的制备



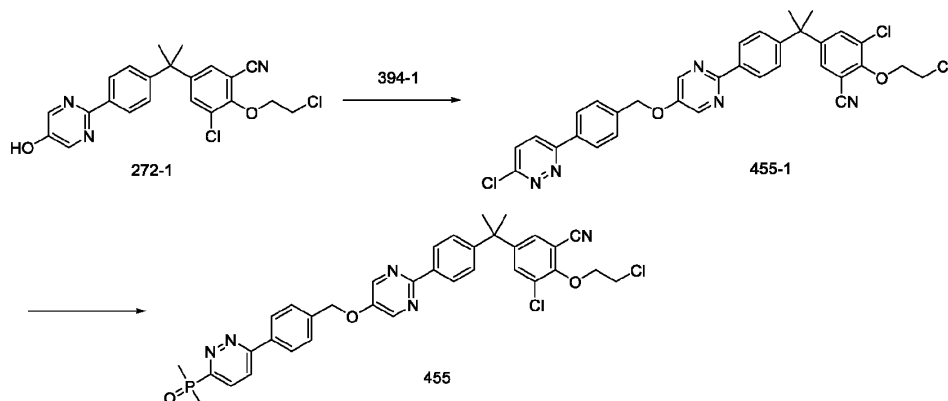
化合物 454-1 的制备

- 将化合物 17-3 (25 mg, 0.045 mmol) 溶解于无水乙醇 (10 mL) 中, 加入 DIEA (13 mg, 0.1 mmol) 和硫代吗啉 (10 mg, 0.10 mmol), 反应体系在 80 °C 下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体。滤液加水 (100 mL), 二氯甲烷 (100 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得 35 mg 标题化合物 454-1 粗品。未经纯化, 直接用于下一步反应。

化合物 454 的制备

- 将化合物 454-1 (35 mg, 0.056 mmol) 溶解于 MeOH (8 mL) 中, 加入醋酸碘苯 (54 mg, 0.16 mmol), 碳酸铵 (27 mg, 0.28 mmol), 室温下反应 5 小时。LCMS 跟踪反应至完全后反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化(制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相: 45%-65% 乙腈在 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 9.5 mg 标题化合物 454。LC-MS (ESI): m/z 651.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.40–4.31 (m, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.94–3.85 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.06–2.91 (m, 4H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 455：化合物 455 的制备



化合物 455-1 的制备

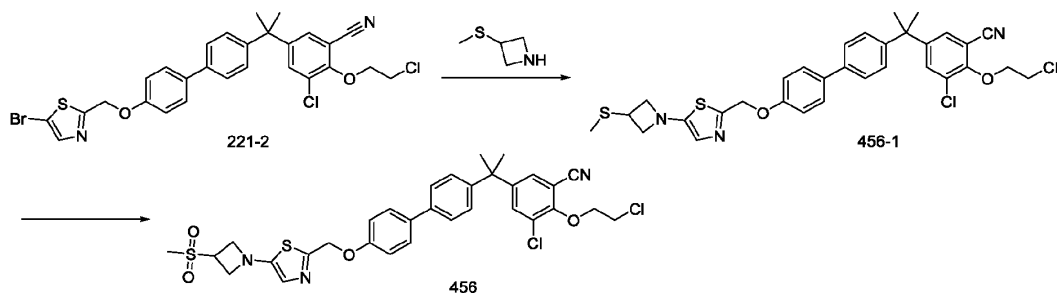
- 将化合物 272-1 (145 mg, 338.54 μmol) 和化合物 394-1 (81.3 mg, 340.02 μmol) 溶于 DMF (3 mL) 中, 加入碳酸铯 (220.6 mg, 677.08 μmol), 反应混合物于 70 °C 搅拌 7 小时。反应结束后, 反应混合物冷却至室温, 加入饱和氯化铵水溶液和水, 用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液浓缩, 经硅胶层析柱纯化 (DCM / MeOH = 24 / 1) 得到 105.2 mg 标题化合物 455-1。LC-MS (ESI): m/z 630.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 455 的制备

- 将化合物 455-1 (105.2 mg, 166.73 μmol) 溶于 DMF (3 mL), 加入 Xantphos (19.3 mg, 33.35 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15.3 mg, 16.67 μmol), 二甲基氧化膦 (39.0 mg, 500.20 μmol) 和 DIPEA (107.8 mg, 833.66 μmol , 145 μL), 立即用氮气鼓泡 1 分钟, 密封管内微波 120 °C 搅拌反应 2 小时。反应结束后, 将反应

混合物用少量 1,4-二氧六环稀释, 过滤后, 送制备色谱提纯 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液, B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: B%: 60-80% 8 min, 80-95% 4 min; 流速: 30 mL/min) 得到 67.5 mg 标题化合物 **455**。LC-MS (ESI): m/z 672.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.58 (s, 2H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.05 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.70 (s, 6H)。³¹P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) δ 36.51 (s, 1P)。

实施例 456: 化合物 456 的制备



10 化合物 456-1 的制备

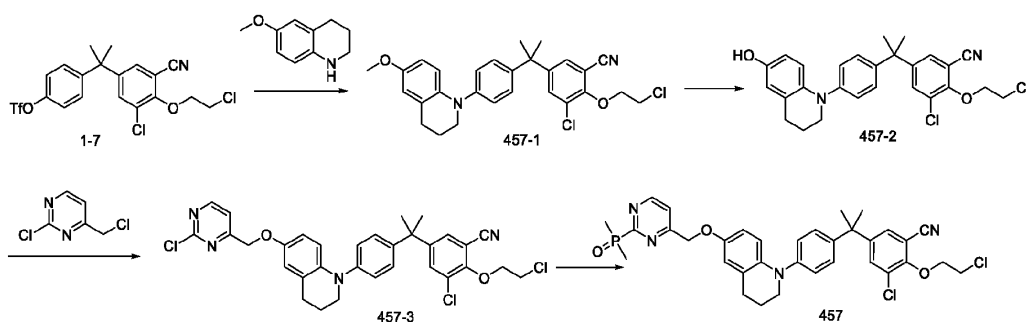
将化合物 **221-2** (230 mg, 381.83 μ mol) 和化合物 3-(甲硫基)氮杂环丁烷 (47.3 mg, 458.19 μ mol) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL) 中, 加入 $Pd_2(dba)_3$ (69.9 mg, 76.37 μ mol)、Xantphos (88.4 mg, 152.73 μ mol) 和 Cs_2CO_3 (248.8 mg, 763.65 μ mol)。反应液用氮气置换三次后, 于 110 °C 微波加热 4 小时。LCMS 显示有产物生成。反应液旋干后, 所得残余物经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 45%) 得 90 mg 标题化合物 **456-1**。LC-MS (ESI): m/z 624.23 $[M+H]^+$ 。

化合物 456 的制备

将化合物 **456-1** (90 mg, 144.08 μ mol) 溶于 THF (3 mL) 和 H_2O (3 mL) 中, 加入 oxone (442.33 mg, 720.41 μ mol)。反应液室温搅拌 2 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液过滤后, 滤液经制备纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得 1.02 mg 标题化合物 **456**。LC-MS (ESI): m/z 656.2 $[M+H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.83 – 7.78 (m, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 3H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.79 (dd, J = 11.4, 7.9 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 11.4, 4.8 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.40 – 4.29 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 11.4, 4.9 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 457: 化合物 457 的制备



化合物 457-1 的制备

将化合物 **1-7** (827.4 mg, 1.72 mmol) 和 6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (200 mg, 1.23 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 加入 $Pd_2(dba)_3$ (112.2 mg, 122.54 μ mol)、XPhos (233.7 mg, 490.15 μ mol) 和 Cs_2CO_3

(598.9 mg, 1.84 mmol)。反应液氮气置换三次后, 于 100 °C 微波加热 2 小时。LCMS 显示有产物生成。将反应液旋干, 经硅胶柱层析纯化 (EA / PE = 0 - 20%) 得 500 mg 标题化合物 **457-1**。LC-MS (ESI): m/z 495.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 457-2 的制备

- 5 将化合物 **457-1** (250 mg, 504.60 μmol) 溶于 DCM (5 mL) 中, 0 °C 下滴加 BBr_3 (379.2 mg, 1.51 mmol)。反应液 0 °C 下搅拌 1 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。往反应液缓慢滴加甲醇 (5 mL) 淬灭反应, 有机相用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤 (15 mL) 两次, 合并有机相, 经无水 Na_2SO_4 干燥、抽滤, 滤液旋干, 所得残余物经硅胶柱层析 (EA/PE=0-45%) 纯化后得 110 mg 标题化合物 **457-2**。LC-MS (ESI): m/z 481.2 $[M+H]^+$ 。

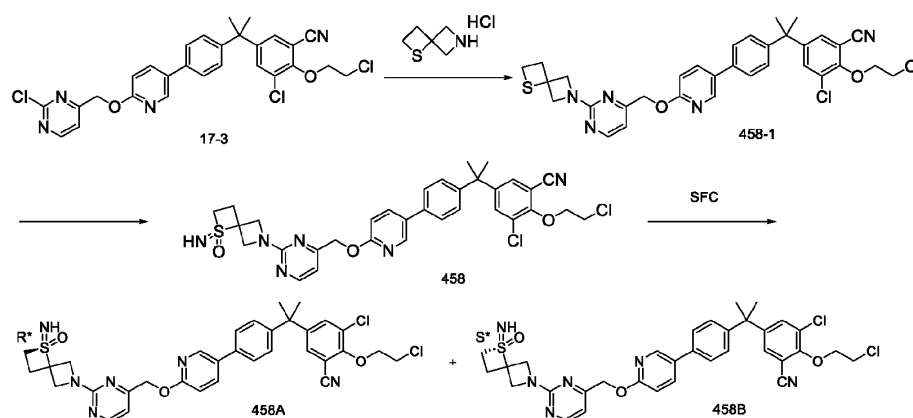
10 化合物 457-3 的制备

将化合物 **457-2** (110 mg, 228.49 μmol) 和 2-氯-4-(氯甲基)嘧啶 (41 mg, 251.34 μmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 加入碳酸钾 (94.7 mg, 685.48 μmol)。反应液于 70 °C 加热 5 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液旋干后经硅胶柱层析纯化 (EA / PE = 0 - 40%) 得 90 mg 标题化合物 **457-3**。LC-MS (ESI): m/z 607.2 $[M+H]^+$ 。

15 化合物 457 的制备

称化合物 **457-3** (80 mg, 131.59 μmol) 和二甲基氧化膦 (51.4 mg, 657.94 μmol) 溶于 1,4-二氧六环 (1 mL) 中, 加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12.1 mg, 13.16 μmol)、Xantphos (15.2 mg, 26.32 μmol) 和 DIPEA (51 mg, 394.77 μmol , 69 μL)。氮气置换三次。反应液 120 °C 微波加热 2 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液旋干过滤后经制备纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 50%-70% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得 10.39 mg 标题化合物 **457**。LC-MS (ESI): m/z 667.2 $[M+H+H_2O]^+$ 。

实施例 458: 化合物 458、458A 和 458B 的制备



化合物 458-1 的制备

- 25 将化合物 **17-3** (80 mg, 0.14 mmol) 加入微波管中, 依次加入无水乙醇 (2 mL), 1-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 (33 mg, 0.22 mmol), DIPEA (56 mg, 0.43 mmol), 用氮气置换三次, 微波 90 °C 反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液粗品经正相硅胶层析柱 (EA/PE=0-60%) 纯化, 得到 80 mg 标题化合物 **458-1**, 收率 88%。LC-MS (ESI): m/z 632.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 458 的制备

- 30 将化合物 **458-1** (80 mg, 0.13 mmol) 和碳酸铵 (36 mg, 0.38 mmol) 溶于甲醇 (5 mL), 在 0 °C 下向其中加入碘苯二乙酸 (204 mg, 0.63 mmol)。加毕, 室温反应过夜。次日 LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 30 mg 标题化合物 **458**。LC-MS (ESI): m/z 663.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.43 (d, $J =$

2.5 Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.80 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 10.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.40 – 4.34 (m, 1H), 4.24 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.93 – 3.79 (m, 2H), 2.45 – 2.32 (m, 2H), 1.68 (s, 6H)。

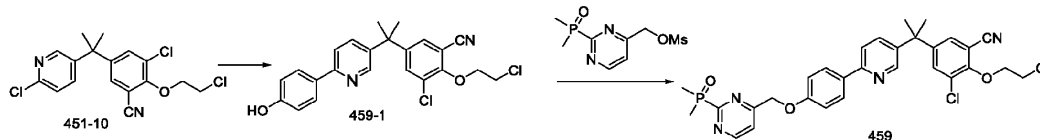
化合物 458A 和 458B 的制备

化合物 458 (22 mg) 用 SFC 制备纯化 (制备条件: 仪器型号: Waters SFC15; 分离柱: ChiralPak AD-H, 250*20 mm I.D., 5 μ m; 流动相: A 为 CO₂, B 为异丙醇 (30% 乙腈); 洗脱梯度: B 55%; 流速: 15 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 40 °C; 检测波长: 214 nm; 循环时间: 22 min.), 得到 7.87 mg 标题化合物 458B 和 7.54 mg 标题化合物 458A。

化合物 458B: SFC 分析方法 (仪器型号: Waters SFC15; 色谱柱型号: ChiralPak AD-H, 250*4.6 mm I.D., 5 μ m; 流动相: A 为 CO₂, B 为异丙醇 (30% 乙腈); 洗脱梯度: B 50%; 流速: 3 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 40 °C; 检测波长: 214 nm; Rt = 6.57 min)。LC-MS (ESI): m/z 663.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.34 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.84 (dt, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 3H), 7.36 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.74 (dd, $J = 20.6, 10.5$ Hz, 2H), 4.49 – 4.36 (m, 2H), 4.25 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 4.10 – 3.95 (m, 2H), 3.94 – 3.81 (m, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.49 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.70 (s, 6H)。

化合物 458A: SFC 分析方法 (仪器型号: Waters SFC15; 色谱柱型号: ChiralPak AD-H, 250*4.6 mm I.D., 5 μ m; 流动相: A 为 CO₂, B 为异丙醇 (30% 乙腈); 洗脱梯度: B 50%; 流速: 3 mL/min; 柱压: 100 bar; 柱温: 40 °C; 检测波长: 214 nm; Rt = 5.47 min)。LC-MS (ESI): m/z 663.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.34 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.74 (dd, $J = 20.6, 10.5$ Hz, 2H), 4.49 – 4.37 (m, 2H), 4.25 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 4.09 – 3.94 (m, 2H), 3.94 – 3.80 (m, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.49 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 459: 化合物 459 的制备



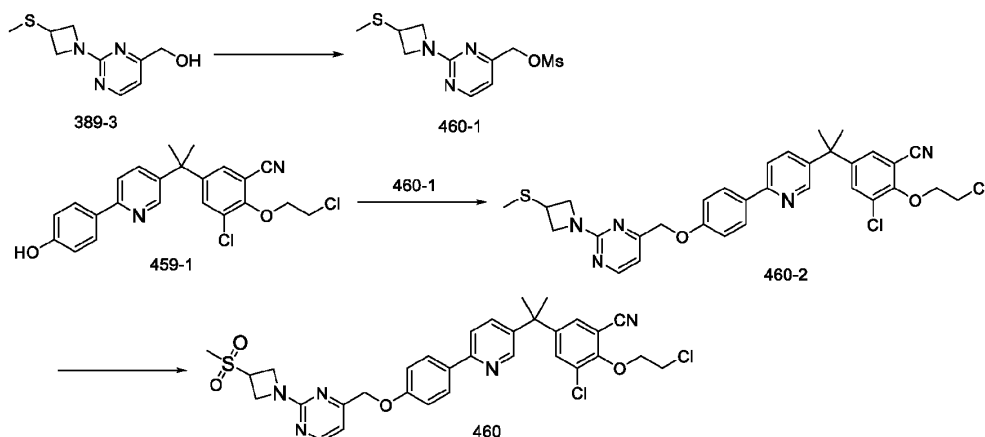
化合物 459-1 的制备

称化合物 451-10 (180 mg, 486.92 μ mol) 和对羟基苯硼酸 (73.9 mg, 535.61 μ mol) 溶于 1, 4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1.5 mL) 中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (31.4 mg, 48.69 μ mol) 和 K₂CO₃ (168.2 mg, 1.22 mmol)。氮气置换三次后, 反应液 100 °C 搅拌 16 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液旋干后, 经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 50%) 得 100 mg 标题化合物 459-1。LC-MS (ESI): m/z 427.2 [M+H]⁺。

化合物 459 的制备

将化合物 459-1 (100 mg, 234.02 μ mol) 和 (2-(二甲磷酰基)嘧啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (80.4 mg, 304.22 μ mol) 溶于 CH₃CN (3 mL) 中, 加入 K₂CO₃ (97 mg, 702.05 μ mol)。反应液 80 °C 搅拌 12 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应结束后, 滤除不溶性固体, 滤液加水 (10 mL), 二氯甲烷 (20 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 21.60 mg 标题化合物 459。LC-MS (ESI): m/z 595.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.73 – 7.64 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 1.77 (d, $J = 13.7$ Hz, 6H), 1.72 (s, 6H)。 ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.29 (s, 1P)。

实施例 460: 化合物 460 的制备



化合物 460-1 的制备

将化合物 **389-3** (10 g, 47.33 mmol) 溶于 DCM (100 mL) 中, 加 TEA (5.75 g, 56.80 mmol, 7.9 mL)。反应液降温至 0 °C 时滴加甲烷磺酰氯 (6.51 g, 56.80 mmol, 4.40 mL)。反应液室温搅拌 1 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液倒入水中, DCM 萃取三次, 合并有机相用盐水洗涤三次, 干燥、过滤、旋干。所得残余物直接用于下一步, 无须纯化。LC-MS (ESI): m/z 290.0 $[M+H]^+$ 。

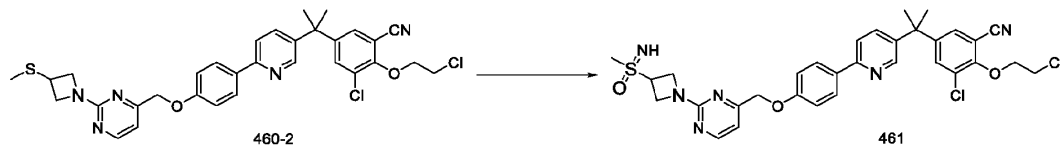
化合物 460-2 的制备

将化合物 **459-1** (90 mg, 210.61 μ mol) 和化合物 **460-1** (79.2 mg, 273.80 μ mol) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 加入碳酸钾 (58.2 mg, 421.23 μ mol)。反应液 80 °C 反应 6 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液倒入水 (100 mL) 中, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤三次, 无水硫酸钠干燥、过滤、旋干, 所得残余物经硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 0 - 60%) 得 100 mg 标题化合物 **460-2**。LC-MS (ESI): m/z 620.4 $[M+H]^+$ 。

化合物 460 的制备

将化合物 **460-2** (35 mg, 56.40 μ mol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 和水 (0.5 mL)。加入过氧单磺酸钾 (172.3 mg, 281.99 μ mol), 反应液 25 °C 搅拌 2 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液倒入饱和亚硫酸钠溶液中, 用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 盐水洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液旋干, 所得残余物经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 3.46 mg 标题化合物 **460**。LC-MS (ESI): m/z 652.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.47 - 4.36 (m, 3H), 4.34 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.27 - 4.19 (m, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.72 (s, 6H)。

实施例 461: 化合物 461 的制备

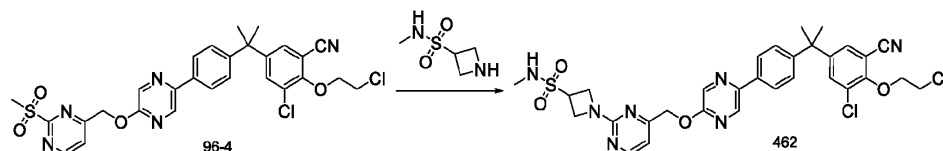


化合物 461 的制备

将化合物 **460-2** (35 mg, 56.40 μ mol) 溶于四氢呋喃 (1 mL) 和甲醇 (2 mL)。加入碘苯二乙酸 (90.8 mg, 281.99 μ mol) 和碳酸铵 (27.1 mg, 281.99 μ mol) 反应液 25 °C 搅拌 2 小时。LCMS 显示原料消失, 有产物生成。反应液倒入饱和亚硫酸钠溶液中, 用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相盐水洗涤三次, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液旋干, 所得残余物经制备纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱;

流速: 30 mL/min) 得 5.63 mg 标题化合物 **461**。LC-MS (ESI): m/z 651.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.05 – 8.00 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.43 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.34 – 4.19 (m, 5H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.72 (s, 6H)。

5 实施例 462: 化合物 462 的制备

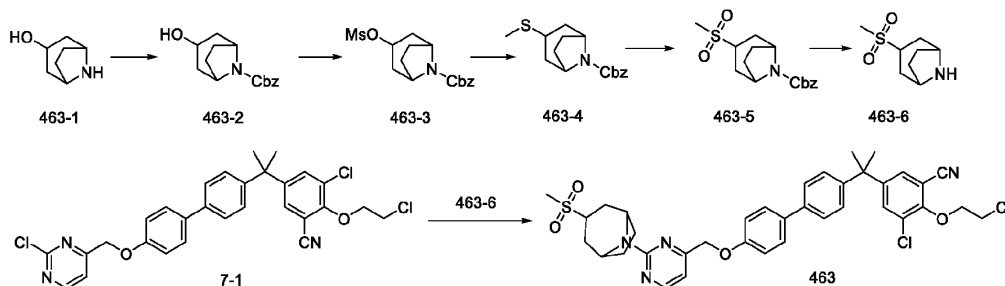


化合物 462 的制备

将化合物 **96-4** (80 mg, 0.13 mmol) 加入微波管中, 依次加入无水乙醇 (2 mL), N-甲基氮杂环丁烷-3-甲磺酰胺 (40 mg, 0.27 mmol), DIPEA (52 mg, 0.40 mmol), 用氮气置换三次, 微波 90 °C 反应 2 小时。

- 10 LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 50 mg 标题化合物 **462**。LC-MS (ESI): m/z 668.7 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.37 (dd, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.70 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.27 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.39 – 4.32 (m, 1H), 4.29 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.19 – 4.09 (m, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.61 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.69 (s, 6H)。

实施例 463: 化合物 463 的制备



化合物 463-2 的制备

- 20 将化合物 **463-1** (2.0 g, 15.7 mmol) 溶解于 THF (50 mL) 和水 (20 mL) 中, 加入碳酸钠 (2.5 g, 23.5 mmol), 氮气置换三次后, 冷却到 0 °C, 然后加入氯甲酸苄酯 (3.2 g, 18.8 mmol), 在反应体系在 25 °C 下搅拌反应 5 小时。将反应液过滤, 滤液浓缩, 硅胶柱层析 (PE / EA = 100% ~ 50%), 得到 1.8 g 标题化合物 **463-2**。

化合物 463-3 的制备

- 25 将化合物 **463-2** (800 mg, 3.06 mmol) 溶解于 DCM (10 mL) 中, 冷却到 0 °C, 加入三乙胺 (0.45 g, 4.50 mmol), 然后加入 MsCl (418 mg, 3.67 mmol), 室温反应 2 小时, 将反应液倒入水 (20 mL) 中, 用 DCM (100 mL) 萃取, 分液, 有机相浓缩, 得到 780 mg 标题化合物 **463-3** 粗品。

化合物 463-4 的制备

- 30 将化合物 **463-3** (780 mg, 粗品) 溶解于 DMF (10 mL) 中, 加入甲硫醇钠 (5 mL, 20% 水溶液), 50 °C 下反应 12 小时, 反应结束后, 将反应液倒入水 (200 mL) 中, 用 DCM (100 mL) 萃取, 分液, 有机相浓缩, 硅胶柱层析 (PE / EA = 100% ~ 30%), 得到 430 mg 标题化合物 **463-4**。LC-MS (ESI): m/z 292.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 463-5 的制备

将化合物 **463-4** (430 mg, 1.47 mmol) 溶解于 THF (20 mL) 和水 (10 mL) 中, 加入过硫酸氢钾复合盐 (2.72 g, 4.43 mmol), 在反应体系在 20 °C 下搅拌反应 1 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液倒

入水 (300 mL) 中, 加二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 分液, 有机相浓缩, 得到 430 mg 标题化合物 **463-5**。LC-MS (ESI): m/z 647.4 $[2M+H]^+$ 。

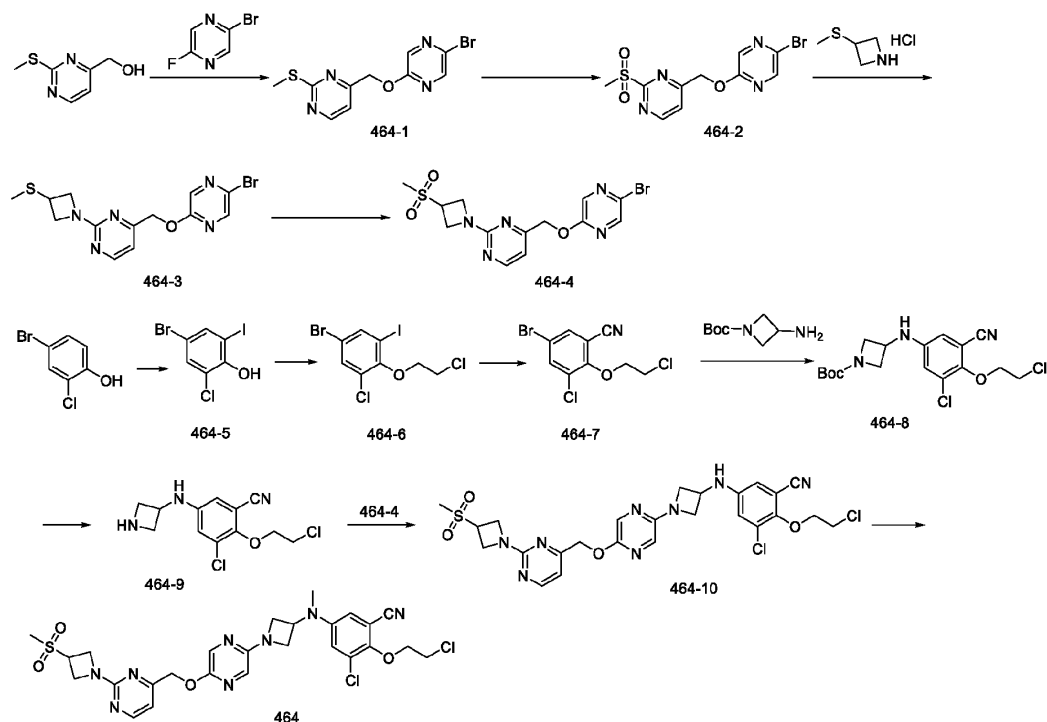
化合物 463-6 的制备

将化合物 **463-5** (430 mg, 1.33 mmol) 溶解于甲醇 (20 mL) 中, 加入 Pd/C (2 g, 80%含水量), 在反
5 应体系氢气氛围下, 60 °C 下搅拌反应 12 小时。TLC 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液浓缩, 得到 220 mg 标题化合物 **463-6**。

化合物 463 的制备

将化合物 **463-6** (220 mg, 1.16 mmol) 溶解于乙醇 (20 mL) 中, 加入化合物 **7-1** (150 mg, 0.27 mmol) 和 DIEA (150 mg, 1.16 mmol), 在反应体系 90 °C 下封管搅拌反应 12 小时。将反应液过滤, 滤液浓缩, 得
10 到粗品经制备分离纯化 (制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水 (10 mM/L NH_4HCO_3)-乙腈; 流动相乙腈比例 45%-65% 在 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 53.64 mg 标题化合物 **463**。LC-MS (ESI): m/z 705.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.41 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H),
15 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.91–3.68 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.05–1.91 (m, 2H), 1.92–1.73 (m, 6H), 1.68 (s, 6H)。

实施例 464: 化合物 464 的制备



化合物 464-1 的制备

将(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲醇 (1.0 g, 6.41 mmol) 溶解于四氢呋喃 (2 mL) 中, 冷却到 0 °C, 加入 NaH
20 (1.0 g, 9.61 mmol, 60%纯度), 氮气置换三次后, 升到室温搅拌 0.5 小时, 加入 2-氟-5-溴吡啶 (1.2 g, 7.05 mmol), 反应体系在 25 °C 下搅拌反应 5 小时。反应结束后, 加水 (100 mL), 二氯甲烷 (200 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0–30%) 得到 1.5 g 标题化合物 **464-1**。

化合物 464-2 的制备

将化合物 **464-1** (1.5 g, 4.80 mmol) 溶解于 THF (100 mL) 和水 (100 mL) 溶液中, 依次加入过氧硫酸
25 酸氢钾复合盐 (8.8 g, 14.40 mmol)。反应体系在 25 °C 下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 滤除不溶性固体。

滤液加水 (100 mL), 二氯甲烷 (200 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩, 得 1.4 g 标题化合物 **464-2**。LC-MS (ESI): m/z 345.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 464-3 的制备

将化合物 **464-2** (1.4 g, 4.07 mmol) 溶解于乙醇 (50 mL) 溶液中, 依次加入 3-(甲硫基)氮杂环丁烷盐
5 酸盐 (678 mg, 4.88 mmol), DIEA (673 mg, 4.88 mmol)。反应体系在 75 °C 下搅拌反应 2 小时。反应液浓缩, 经硅胶层析柱纯化 (EA/PE = 0 - 50%) 得到 1.1 g 标题化合物 **464-3**。LC-MS (ESI): m/z 368.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 464-4 的制备

将化合物 **464-3** (500 mg, 1.36 mmol) 溶解于 THF (20 mL) 和水 (10 mL) 中, 加入过硫酸氢钾复合
10 盐 (2.51 g, 4.08 mmol), 在反应体系在 20 °C 下搅拌反应 1 小时。TLC 跟踪反应至完全后, 将反应液倒入水 (300 mL) 中, 加二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 分液, 有机相浓缩, 得到 410 mg 标题化合物 **464-4**。

化合物 464-5 的制备

将 2-氯-4-溴苯酚 (33.0 g, 176 mmol) 溶于乙腈 (500 mL) 中, 冰水浴降温至 0 °C, 加入对甲苯磺酸
一水合物 (30 g, 176 mmol), 保温搅拌 30 分钟, 加入 NIS (43.6 g, 194 mmol), 加毕, 撤去冰水浴, 室
温下搅拌 16 小时。反应体系中加入亚硫酸钠溶液淬灭反应, 加水 (2 L), 乙酸乙酯萃取 (2 L) 两次。有
15 机相合并, 饱和食盐水 (2 L) 3 次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩, 经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 30%) 纯化得到 45 g 标题化合物 **464-5**, 收率 77%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.36 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H)。

化合物 464-6 的制备

将化合物 **464-5** (45 g, 135 mol) 溶于 DMF (500 mL) 中, 依次加入碳酸铯 (97 g, 297 mmol)、化
20 合物 1-溴-2-氯乙烷 (28.8 g, 202 mol), 升温至 80 °C 反应 16 小时。反应结束后, 过滤, 滤液中加入水 (3 L), 用稀盐酸调 pH=5, 乙酸乙酯萃取 (2 L) 2 次。有机相合并, 饱和食盐水 (2 L) 洗涤 3 次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 所得残余物经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 30%) 纯化得到 35 g 标题化合物 **464-6**, 收率 66%。LC-MS (ESI): m/z 394.3。

化合物 464-7 的制备

将化合物 **464-6** (35 g, 88.0 mmol) 溶于 DMF (500 mL), 加入 CuCN (8.6 g, 96.8 mmol) 和 CuI (1.6
g, 8.8 mmol), 氮气置换三次, 升温至 100 °C 反应 5 小时。TLC 监测反应结束, 垫硅藻土滤除固体, 乙酸
乙酯淋洗滤饼。滤液合并, 加水 (2 L), 乙酸乙酯萃取 (0.5 L) 2 次。有机相合并, 用饱和盐水洗涤 (1
L) 3 次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩, 所得残余物经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 20%) 纯化得到
15 g 标题化合物 **464-7**, 收率 58%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.4
30 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 5.2 Hz, 2H)。

化合物 464-8 的制备

将化合物 **464-7** (2.00 g, 6.82 mmol) 溶解于二氧六环 (50 mL) 中, 加入 3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔
丁酯 (1.40 g, 8.18 mmol), 碳酸铯 (3.33 g, 10.23 mmol), Pd₂(dba)₃ (622 mg, 0.68 mmol), BINAP (846
mg, 1.36 mmol), 氮气置换三次后, 在反应体系在 110 °C 下搅拌反应 3 小时。反应液过滤, 滤液浓缩, 用
35 硅胶柱层析 (PE/EA = 100% ~ 30%), 得到 1.2 g 标题化合物 **464-8**。

化合物 464-9 的制备

将化合物 **464-8** (1.2 g, 3.11 mmol) 溶解于 DCM (20 mL) 中, 冷却到 0 °C, 加入三氟乙酸 (3.5 g,
31.1 mmol), 室温反应 2 小时, 将反应液浓缩, 然后倒入饱和碳酸钠水溶液 (100 mL) 中, 用 DCM (100
mL) 萃取, 分液, 有机相浓缩, 得到 620 mg 标题化合物 **464-9**。LC-MS (ESI): m/z 286.2 $[M+H]^+$ 。

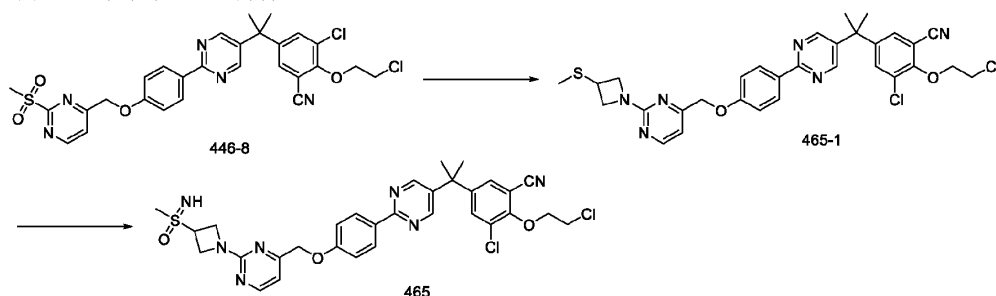
40 化合物 464-10 的制备

将化合物 **464-9** (100 mg, 0.35 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 加入化合物 **464-4** (167 mg,
0.42 mmol), 碳酸铯 (171 mg, 0.52 mmol), Pd₂(dba)₃ (32 mg, 0.035 mmol), BINAP (44 mg, 0.07 mmol),
110 °C 下反应 3 小时, 反应结束后, 反应液过滤, 滤液浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析 (PE/EA = 100% ~
70%), 得到 55 mg 标题化合物 **464-10**。

化合物 464 的制备

将化合物 **464-10** (55 mg, 0.09 mmol) 溶解于 DMF (10 mL) 中, 加入 NaH (5 mg, 1.36 mmol), 在反应体系 0 °C 下封管搅拌反应 1 小时, 加入碘甲烷 (17 mg, 0.12 mmol), 室温 2 小时, 反应结束后, 加饱和氯化铵水溶液 (0.5 mL) 淬灭, 将反应液过滤, 滤液经制备分离纯化 (制备方法: 色谱柱: Welch Xtimate C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 流动相: 水(10 mM/L NH₄HCO₃)-乙腈; 流动相: 45%-65%乙腈在 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 22.22 mg 标题化合物 **464**。LC-MS (ESI): m/z 619.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.81 – 4.68 (m, 1H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 4.35 – 4.24 (m, 5H), 4.24 – 4.14 (m, 3H), 4.00 – 3.84 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)。

10 实施例 465: 化合物 465 的制备



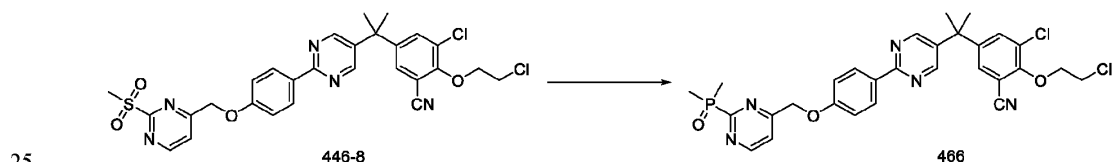
化合物 465-1 的制备

将 3-(甲硫基)-氮杂环丁烷盐酸盐 (24 mg, 167.08 μmol), 化合物 **446-8** (50 mg, 83.54 μmol), DIPEA (54 mg, 417.71 μmol) 和乙腈 (2 mL) 加入到反应瓶中, 80 °C 搅拌 1 小时。旋干, 即得 50 mg 到标题化合物 **465-1** 粗品, 未经纯化, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 621.2 [M+H]⁺。

化合物 465 的制备

将化合物 **465-1** (50 mg, 80.44 μmol), 碘苯二乙酸 (130 mg, 402.20 μmol), 碳酸铵 (24 mg, 241.32 μmol) 溶于甲醇 (3 mL) 中, 室温搅拌 2 小时, 旋干, 粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 25%-95%乙腈在 25 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 10 mg 标题化合物 **465**。LC-MS (ESI): m/z 652.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (s, 2H), 8.41 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.80 (q, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.34 – 4.18 (m, 5H), 3.99 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.75 (s, 6H)。

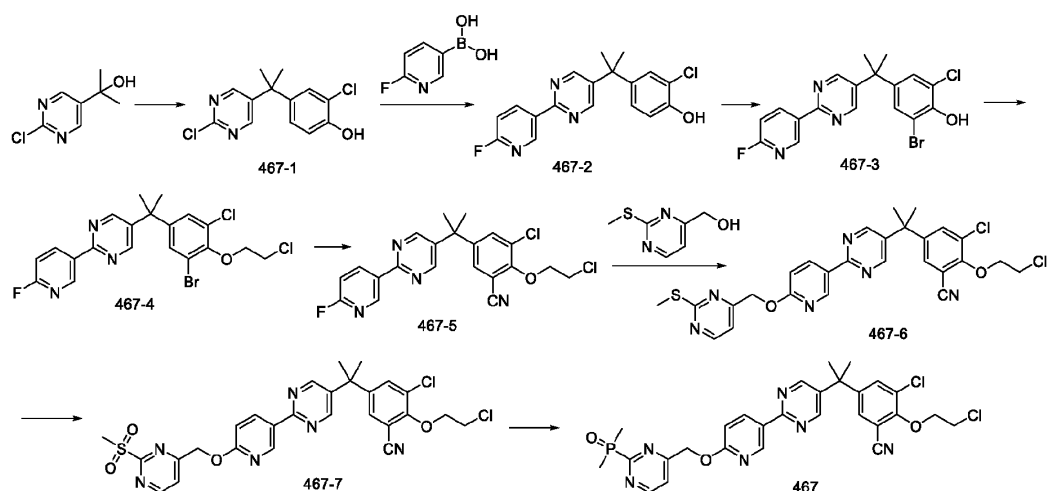
实施例 466: 化合物 466 的制备



25 化合物 466 的制备

将二甲基氧化膦 (13 mg, 167.08 μmol), 化合物 **446-8** (50 mg, 83.54 μmol), 碳酸铯 (55 mg, 167.08 μmol) 和乙腈 (2 mL) 加入到反应瓶中, 80 °C 搅拌 1 小时。过滤, 滤液旋干, 粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250x21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 25%-90%乙腈在 25 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 3 mg 标题化合物 **466**。LC-MS (ESI): m/z 596.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.80 (q, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.75 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.76 (d, *J* = 13.6 Hz, 6H), 1.74 (s, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 34.18 (s, 1P)。

实施例 467: 化合物 467 的制备



化合物 467-1 的制备

将化合物 2-氯苯酚 (31g, 243.32 mmol), 2-(2-氯嘧啶-5-基)丙基-2-醇 (14 g, 81.11 mmol), AlCl_3 (21.63 g, 162.21 mmol) 加入到反应瓶中, 80 °C 搅拌 2 小时, 降温至 0 °C 后缓慢滴加入饱和氯化铵水 (500 mL) 溶液中, DCM (500mL) 萃取三次, 合并有机相, 旋干粗品经硅胶柱层析 (EA / PE = 0 - 50%) 即得到 3.8g 化合物 **467-1**。LC-MS (ESI): m/z 283.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 467-2 的制备

氮气保护下, 将 2-氟-5-吡啶硼酸 (747 mg, 5.30 mmol), 化合物 **467-1** (1 g, 3.53 mmol), Pd(dppf) Cl_2 (517 mg, 706.33 μmol), 碳酸钾 (1.46 g, 10.59 mmol), 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL) 加入到反应瓶中, 110 °C 搅拌 6 小时, 旋干, 粗品经硅胶柱层析 (EtOAc / PE = 0 ~ 50%) 纯化即得到 800 mg 化合物 **467-2**。

化合物 467-3 的制备

将化合物 **467-2** (400 mg, 1.16 mmol) 和乙腈 (20 mL) 加入到反应瓶中, 于 0 °C 下分批加入 NBS (228 mg, 1.28 mmol), 缓慢升温至室温并搅拌 2 小时, 降温至 0 °C 后缓慢滴加入饱和亚硫酸钠水 (50 mL) 溶液中, 二氯甲烷 (50 mL) 萃取三次, 合并有机相, 旋干, 粗品经硅胶柱层析纯化 (EA / PE = 0 - 50%), 得到 450 mg 标题化合物 **467-3**。LC-MS (ESI): m/z 422.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 467-4 的制备

向化合物 **467-3** (400 mg, 946.35 μmol) 和 1-溴-2-氯乙烷 (408 mg, 2.84 mmol) 的乙腈 (5 mL) 溶液中加入碳酸钾 (393 mg, 2.84 mmol)。反应液 70 °C 搅拌 16 小时。将反应液过滤, 滤液旋干, 得到 450 mg 标题化合物 **467-4**。LC-MS (ESI): m/z 484.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 467-5 的制备

氮气保护下, 将化合物 **467-4** (500 mg, 1.03 mmol), 氰化锌 (363 mg, 3.09 mmol), 四(三苯基膦)钯 (119 mg, 103.06 μmol), DMF (5 mL) 加入到反应瓶中, 120 °C 下搅拌 16 小时, 加水 (10 mL), 乙酸乙酯 (5 mL) 萃取三次, 合并有机相, 旋干, 所得粗品经硅胶柱层析 (EA / PE = 0 - 50%) 即得到 400 mg 标题化合物 **467-5**。LC-MS (ESI): m/z 431.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 467-6 的制备

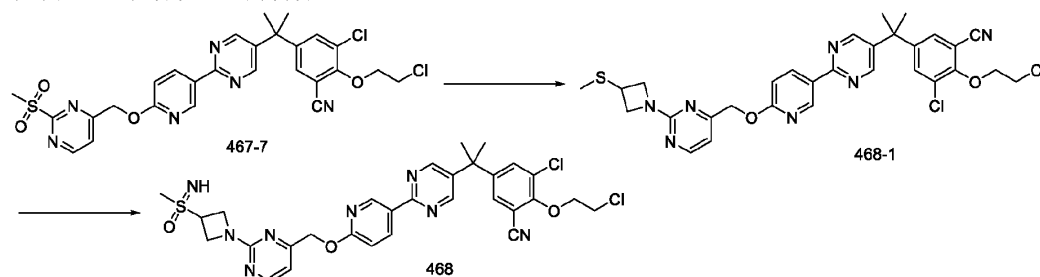
将 NaH (73 mg, 1.81 mmol, 60% 纯度) 于 0 °C 缓慢加入到 (2-(甲巯基)嘧啶-4-基)甲醇 (283 mg, 1.81 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液中, 搅拌 20 分钟后将化合物 **467-5** (520 mg, 1.21 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液滴加入反应体系中, 室温搅拌 2 小时。加水 (20mL), 乙酸乙酯 (20mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 旋干, 旋干粗品经硅胶柱层析 (MeOH / DCM = 0 - 5%) 即得到 550 mg 化合物 **467-6**。LC-MS (ESI): m/z 567.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 467-7 的制备

将化合物 **467-6** (550 mg, 969.18 μmol), DCM (10 mL), *m*-CPBA (787 mg, 3.88 mmol, 85%纯度), 室温搅拌 2 小时。反应液倒入饱和亚硫酸钠溶液中 (30 mL), 用二氯甲烷萃取三次 (30 mL), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤三次 (30 mL), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干。所得残余物经硅胶柱层析纯化 (EA / PE = 0 - 70%) 后得 500 mg 标题化合物 **467-7**。LC-MS (ESI): m/z 599.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 467 的制备

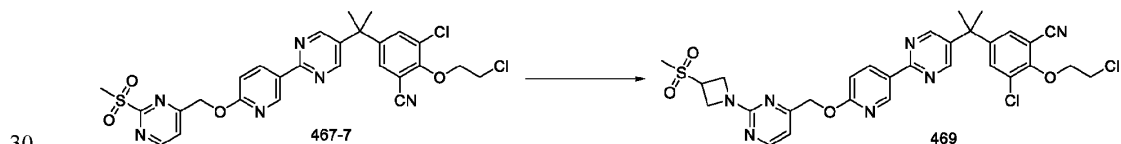
将二甲基氧化膦 (26 mg, 333.62 μmol), 化合物 **467-7** (100 mg, 166.81 μmol), 碳酸铯 (109 mg, 333.62 μmol) 和乙腈 (2 mL) 加入到反应瓶中, 80 °C 搅拌 1 小时。过滤, 滤液旋干, 粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 25%-90% 乙腈在 25 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 3 mg 标题化合物 **467**。LC-MS (ESI): m/z 597.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.64 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.75 (s, 6H), 1.73 (d, J = 13.6 Hz, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 34.20 (s, 1P)。

实施例 468: 化合物 468 的制备**化合物 468-1 的制备**

将 3-(甲硫基)氮杂环丁烷盐酸盐 (47 mg, 333.62 μmol), 化合物 **467-7** (100 mg, 166.81 μmol), DIPEA (108 mg, 834.05 μmol) 和乙腈 (2 mL) 加入到反应瓶中, 80 °C 搅拌 1 小时。旋干, 即得 80 mg 到标题化合物 **468-8** 粗品。LC-MS (ESI): m/z 622.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 468 的制备

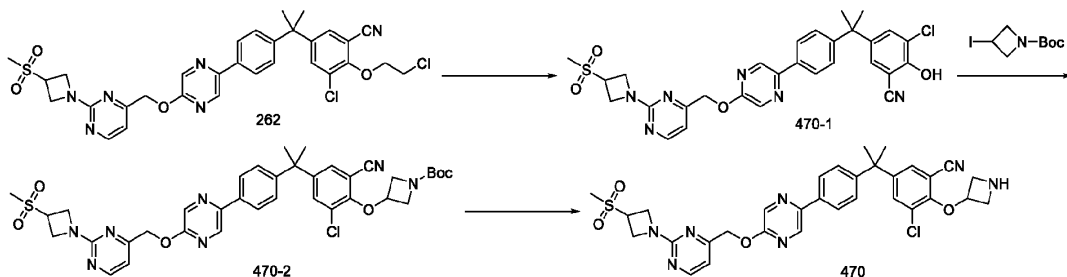
将化合物 **468-1** (100 mg, 160.63 μmol), 碘苯二乙酸 (259 mg, 803.13 μmol), 碳酸铵 (77 mg, 803.13 μmol) 溶于甲醇 (3 mL) 中, 室温搅拌 2 小时, 旋干, 粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 25% - 95% 乙腈在 25 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 30 mg 标题化合物 **468**。LC-MS (ESI): m/z 653.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.61 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.31 - 4.16 (m, 5H), 3.98 (s, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.75 (s, 6H)。

实施例 469: 化合物 469 的制备**化合物 469 的制备**

将 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐 (57 mg, 333.62 μmol), 化合物 **467-7** (100 mg, 166.81 μmol), DIPEA (108 mg, 834.05 μmol) 和乙腈 (2 mL) 加入到反应瓶中, 80 °C 搅拌 2 小时。旋干, 粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 25%-90% 乙腈在 15 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 3

mg 标题化合物 **469**。LC-MS (ESI): m/z 654.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (dd, $J = 2.4, 0.7$ Hz, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.61 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.13 (dd, $J = 8.7, 0.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.43 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.43 – 4.35 (m, 1H), 4.32 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.25 – 4.17 (m, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.75 (s, 6H).

5 实施例 470: 化合物 470 的制备



化合物 470-1 的制备

称化合物 **262** (250 mg, 0.44 mmol) 于 DMF (3 mL) 中, 搅拌下加入硫氢化钠水合物 (98 mg, 1.32 mmol), 加毕室温反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液旋干, 所得粗品经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 60%) 纯化, 得到 180 mg 标题化合物 **470-1**。LC-MS (ESI): m/z 591.2 $[M+H]^+$.

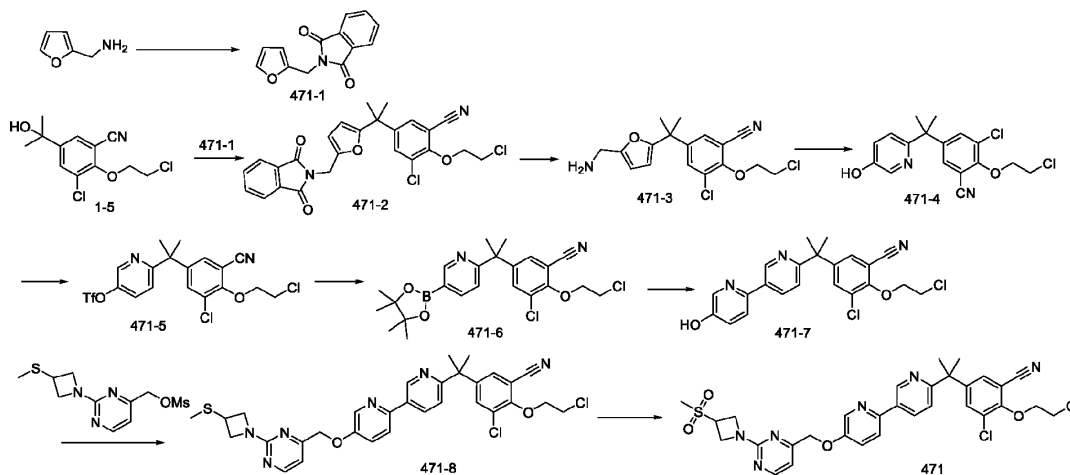
化合物 470-2 的制备

将化合物 **470-1** (140 mg, 0.24 mmol) 加入微波管中, 依次加入无水 DMF (2 mL), 3-碘氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (101 mg, 0.36 mmol), 碳酸铯 (232 mg, 0.71 mmol), 用氮气替换三次, 微波 120 °C 反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液旋干, 所得粗品经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 60%) 纯化, 得到 65 mg 标题化合物 **470-2**。LC-MS (ESI): m/z 746.4 $[M+H]^+$.

化合物 470 的制备

将化合物 **470-2** (65 mg, 0.09 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 搅拌下滴加三氟乙酸 (0.5 mL), 滴毕室温反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液浓缩, 所得粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25°C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 25 mg 标题化合物 **470**。LC-MS (ESI): m/z 646.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.12 – 5.02 (m, 1H), 4.44 – 4.36 (m, 1H), 4.31 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.24 – 4.17 (m, 2H), 4.17 – 4.10 (m, 2H), 4.10 – 4.02 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.69 (s, 6H).

25 实施例 471: 化合物 471 的制备



化合物 471-1 的制备

将呋喃-2-基甲胺 (10 g, 103.0 mmol), 邻苯二甲酸酐 (18.3 g, 123.6 mmol) 溶解于冰醋酸 (12 mL) 中, 反应体系在 120 °C 下搅拌反应 3 小时。反应结束后, 加水 (80 mL), 二氯甲烷 (30 mL) 萃取三次, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱
5 纯化 (EA / PE = 0 - 30%) 得到 17.8 g 标题化合物 471-1。LC-MS (ESI): m/z 228.0 [M+H]⁺。

化合物 471-2 的制备

将化合物 1-5 (12 g, 32.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (120 mL), -78 °C 下滴加四氟硼酸乙醚溶液 (17 mL, 64.2 mmol)。15 分钟后, 一次性加入 471-1 (8.29 g, 32.1 mmol), 保温 30 分钟后, 缓慢恢复至室温搅拌反应 1 小时。反应结束后, 向反应体系加入饱和碳酸氢钠 (50 mL) 水溶液, 二氯甲烷 (35 mL) 萃取 3 次,
10 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 40%) 纯化得到 13.8 g 标题化合物 471-2。LC-MS (ESI): m/z 483.0 [M+H]⁺。

化合物 471-3 的制备

将化合物 471-2 (6.2 g, 12.8 mmol) 溶于乙醇 (70 mL), 滴加入水合肼 (4 mL, 128 mmol), 反应体系 85 °C 搅拌反应 3 小时。反应结束后, 冷却至室温, 向反应体系加入饱和氯化钠 (50 mL) 水溶液, 二氯甲烷 (30 mL) 萃取 2 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 60%) 纯化得到 3.8 g 标题化合物 471-3。LC-MS (ESI):
15 m/z 336.0 [M-NH₂]⁺。

化合物 471-4 的制备

将化合物 471-3 (3.8 g, 10.76 mmol) 溶于甲醇 (40 mL) 和水 (10 mL), 冰浴下滴加入溴素 (0.63 mL, 11.8 mmol), 反应体系室温下搅拌反应 3 小时。反应结束后, 向反应体系加入饱和氯化钠 (30 mL) 水溶液, 二氯甲烷 (30 mL) 萃取 2 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (40 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、
20 滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 60%) 纯化得到 2.6 g 标题化合物 471-4。LC-MS (ESI): m/z 351.2 [M+H]⁺。

化合物 471-5 的制备

将化合物 471-4 (2.6 g, 7.40 mmol), 三乙胺 (1.87 g, 18.5 mmol), *N*-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (2.42 g, 8.14 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL), 冰浴下搅拌反应 3 小时。反应结束后, 冷却至室温, 向反应体系加入饱和氯化钠 (50 mL) 水溶液, 二氯甲烷 (30 mL) 萃取 2 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经硅胶层析柱纯化 (PE / EA = 100% ~ 60%) 纯化得
25 到 2.8 g 标题化合物 471-5。

化合物 471-6 的制备

将化合物 471-5 (2 g, 4.14 mmol), 联硼酸频那醇酯 (1.89 g, 7.45 mmol) 溶解于 1, 4-二氧六环 (20 mL) 中, 依次加入碳酸钾 (1.43 g, 10.4 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钿二氯甲烷络合物 (54 mg, 66.34 μmol), 氮气置换 3 次, 115 °C 下搅拌 5 小时。反应结束后, 冷却至室温, 过滤, 向滤液中加入饱和氯化钠 (25 mL) 水溶液, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次。合并有机相, 干燥、浓缩得粗产品, 通过正
35 相硅胶层析柱 (EtOAc / PE = 0 - 45%) 分离纯化得到 1.4 g 标题化合物 471-6。LC-MS (ESI): m/z 483.4 [M+Na]⁺。

化合物 471-7 的制备

将化合物 471-6 (600 mg, 1.30 mmol), 2-溴-5-羟基吡啶 (249 mg, 1.43 mmol) 溶解于 1, 4-二氧六环 (8 mL) 中, 依次加入碳酸钾 (448 mg, 3.25 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钿二氯甲烷络合物 (27 mg, 33.17 μmol), 氮气置换 3 次, 105 °C 下搅拌 5 小时。反应结束后, 冷却至室温, 过滤, 向滤液中加入饱和氯化钠 (25 mL) 水溶液, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次。合并有机相, 干燥、浓缩得粗产品, 通过正
40 相硅胶层析柱 (EtOAc / PE = 0 - 45%) 分离纯化得到 285 mg 标题化合物 471-7。LC-MS (ESI): m/z 428.2 [M+H]⁺。

化合物 471-8 的制备

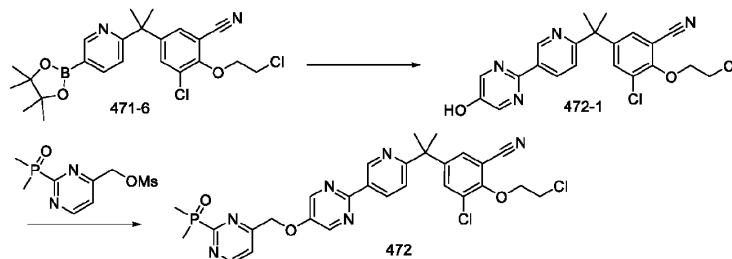
45 将化合物 471-7 (180 mg, 421 μmol), (2-(3-(甲硫基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (134 mg,

463 μmol), 碳酸铯 (342 mg, 1.05 mmol) 和乙腈 (4 mL) 加入三口瓶中, 氮气置换三次, 反应体系 75 °C 搅拌反应 3 小时。反应结束后, 向反应体系加入饱和氯化钠水溶液 (10 mL), 用 DCM (10 mL) 萃取三次, 合并有机相, 干燥、浓缩得粗产品, 通过正相硅胶层析柱 (EtOAc/PE = 0 - 65%) 分离纯化得到 196 mg 标题化合物 **471-8**。

5 化合物 471 的制备

将化合物 **471-8** (80 mg, 129 μmol) 加入三口瓶中, 加入四氢呋喃 (5 mL) 做溶剂。另一锥形瓶中加入水 (1 mL), 加入过氧单磺酸钾 (213 mg, 650 μmol), 搅拌溶解后, 冰浴下滴加到反应体系中, 反应体系在室温下搅拌反应 16 小时。反应液过滤, 旋干得到粗品, 制备纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 15%-55% 乙腈 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 32 mg 标题化合物 **471**。LC-MS (ESI): m/z 653.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (dd, $J = 2.4, 0.7$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.50 - 4.37 (m, 3H), 4.34 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 3.95 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.73 (s, 6H)。

15 实施例 472: 化合物 472 的制备



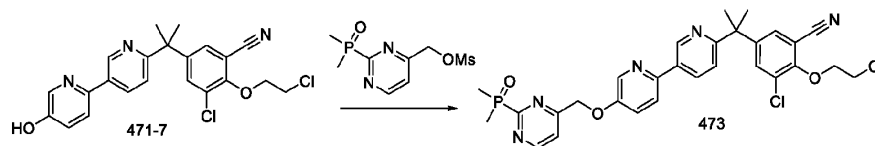
化合物 472-1 的制备

将化合物 **471-6** (620 mg, 1.28 mmol), 2-溴-5-羟基嘧啶 (246 mg, 1.41 mmol) 溶解于 1, 4-二氧六环 (10 mL) 中, 依次加入碳酸钾 (442 mg, 3.2 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化铯二氯甲烷络合物 (56 mg, 664 μmol), 氮气置换 3 次, 105 °C 下搅拌 5 小时。反应结束后, 冷却至室温, 过滤, 向滤液中加入饱和氯化钠 (25 mL) 水溶液, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次。合并有机相, 干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 通过正相硅胶层析柱 (EtOAc/PE = 0 - 45%) 分离纯化得到 150 mg 标题化合物 **472-1**。LC-MS (ESI): m/z 429.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 472 的制备

将化合物 **472-1** (100 mg, 233 μmol), (2-(二甲磷酰基)嘧啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (74 mg, 2.80 μmol), 碳酸铯 (189 mg, 582 μmol) 和乙腈 (4 mL) 加入三口瓶中, 氮气置换三次, 反应体系 75 °C 搅拌反应 3 小时。反应结束后, 向反应体系加入饱和氯化钠水溶液 (10 mL), 用 DCM (10 mL) 萃取三次, 合并有机相、干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 15%-55% 乙腈在 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 32 mg 标题化合物 **472**。LC-MS (ESI): m/z 597.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.36 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 9.04 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.54 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 5.2, 3.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.74 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 1.74 (s, 6H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 34.15 (s, 1P)。

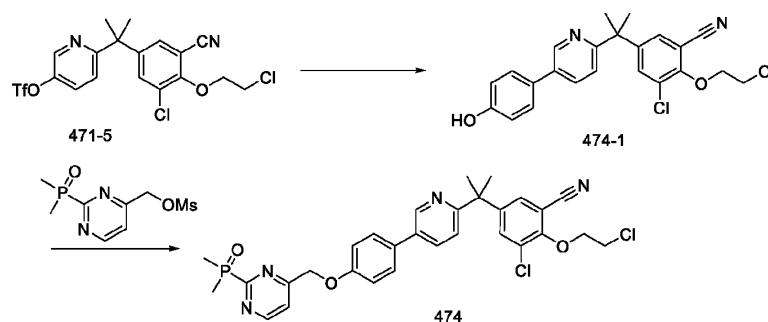
35 实施例 473: 化合物 473 的制备



化合物 473 的制备

将化合物 471-7 (80 mg, 187 μmol), (2-(二甲磷酰基)嘧啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (60 mg, 224 μmol), 碳酸铯 (152 mg, 467 mmol) 和乙腈 (4 mL) 加入三口瓶中, 氮气置换三次, 反应体系 75 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 3 小时。反应结束后, 向反应体系加入饱和氯化钠水溶液 (10 mL), 用 DCM (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 干燥、抽滤, 滤液浓缩, 得粗产品制备 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 $^{\circ}\text{C}$; 梯度: 15%-50% 乙腈在 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 24 mg 标题化合物 473。LC-MS (ESI): m/z 596.4 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.41 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 13.8 Hz, 6H), 1.74 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 34.10 (s, 1P).

实施例 474: 化合物 474 的制备



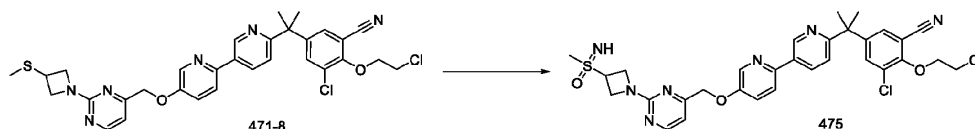
化合物 474-1 的制备

将化合物 471-5 (500 mg, 1.03 mmol), 对羟基苯硼酸 (157 mg, 1.13 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (8 mL) 中, 依次加入碳酸钾 (356 mg, 2.58 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (27 mg, 33.17 μmol), 氮气置换 3 次, 105 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 5 小时。反应结束后, 冷却至室温, 过滤, 向滤液中加入饱和氯化钠 (25 mL) 水溶液, 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次。合并有机相, 干燥、浓缩得粗产品, 通过正相硅胶层析柱 (EtOAc / PE = 0 - 45%) 分离纯化得到 310 mg 标题化合物 474-1。LC-MS (ESI): m/z 427.4 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

化合物 474 的制备

将化合物 474-1 (90 mg, 211 μmol), (2-(二甲磷酰基)嘧啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (61 mg, 232 μmol), 碳酸铯 (171 mg, 527 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 中, 氮气置换三次, 反应体系 75 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 3 小时。反应结束后, 向反应体系加入饱和氯化钠水溶液 (10 mL), 用 DCM (10 mL) 萃取三次, 合并有机相, 干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品制备 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250 $\times$ 21.2 mm; 柱温: 25 $^{\circ}\text{C}$; 梯度: 15%-60% 乙腈在 12 min 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 24 mg 标题化合物 474。LC-MS (ESI): m/z 595.4 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 3H), 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.41 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.73 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 34.07 (s, 1P).

实施例 475: 化合物 475 的制备

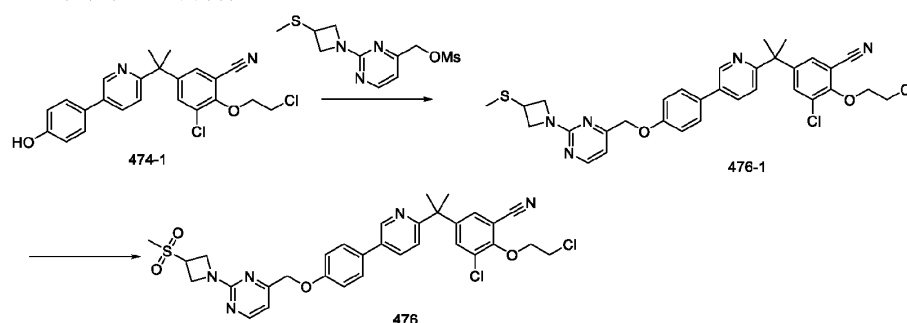


化合物 475 的制备

将化合物 471-8 (70 mg, 113 μmol), 碳酸铵 (54 mg, 567 μmol) 溶于甲醇 (3 mL), 在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下向其中加入醋酸碘苯 (73 mg, 226 μmol) 加毕, 将反应体系在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (5 mL),

乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 15%-70% 乙腈在 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 12mg 标题化合物 **475**。LC-MS (ESI): m/z 652.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.41 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.32 – 4.20 (m, 5H), 3.99 (s, 1H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.73 (s, 6H).

实施例 476: 化合物 476 的制备



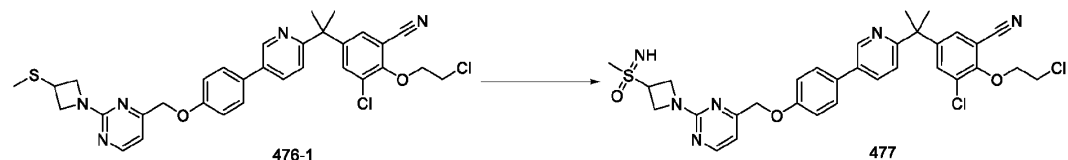
化合物 476-1 的制备

将化合物 **474-1** (210 mg, 491 μ mol), (2-(3-(甲硫基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)甲基甲磺酸酯 (134 mg, 540 μ mol), 碳酸铯 (342 mg, 1.05 mmol) 和乙腈 (4 mL) 加入三口瓶中, 氮气置换三次, 反应体系 75 °C 搅拌反应 3 小时。反应结束后, 向反应体系加入饱和氯化钠水溶液 (10 mL), 用 DCM (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 通过正相硅胶层析柱 (EtOAc / PE = 0 - 45%) 分离纯化得到 196 mg 标题化合物 **476-1**。

化合物 476 的制备

将化合物 **476-1** (80 mg, 129 μ mol) 加入三口瓶中, 加入四氢呋喃 (5 mL) 中。锥形瓶中加入水 (1 mL), 加入过氧单磺酸钾 (213 mg, 650 μ mol), 搅拌溶解后, 冰浴下滴加到反应体系中, 反应体系在室温下搅拌反应 16 小时。反应液过滤, 滤液旋干得到粗品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 15%-55% 乙腈在 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 32 mg 标题化合物 **476**。LC-MS (ESI): m/z 652.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.22 – 7.07 (m, 2H), 6.86 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.46 – 4.38 (m, 3H), 4.34 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.23 (dd, J = 9.9, 5.0 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.73 (s, 6H).

实施例 477: 化合物 477 的制备

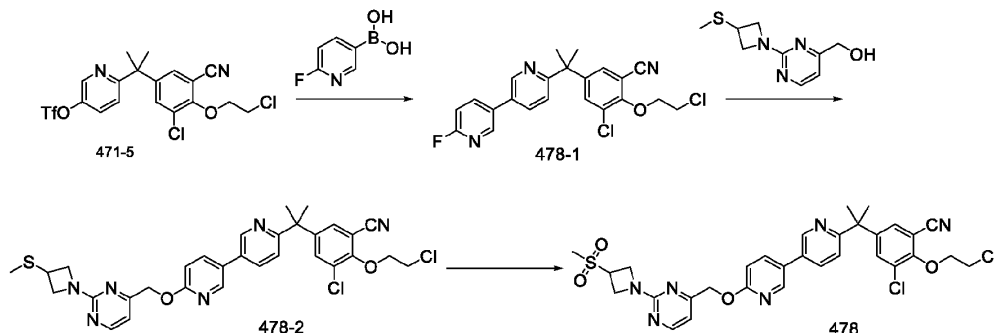


化合物 476 的制备

将化合物 **476-1** (85 mg, 117 μ mol), 碳酸铵 (65 mg, 685 μ mol) 溶于甲醇 (3 mL), 在 0 °C 下向其中加入醋酸碘苯 (73 mg, 226 μ mol)。加毕, 将反应体系在 25 °C 下搅拌 3 小时。反应结束后, 加水 (5 mL), 乙酸乙酯 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩得粗产品, 经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 15%-70% 乙腈在 12 min 内梯度洗脱; 流速: 30

mL/min) 得到 12 mg 标题化合物 **477**。LC-MS (ESI): m/z 651.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.41 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.34 – 4.18 (m, 5H), 3.99 (s, 1H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.73 (s, 6H)。

5 实施例 478: 化合物 478 的制备



化合物 478-1 的制备

称化合物 **471-5** (870 mg, 1.8 mmol)、(6-氟吡啶-3-基)硼酸 (254 mg, 1.8 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钾 (132 mg, 0.18 mmol) 和碳酸钾 (621 mg, 4.5 mmol) 于 H_2O (5 mL) 和 1,4-二氧六环 (20 mL) 的混合溶剂中, 氮气置换三次后, 于 100 °C 反应 5 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取 (20 mL) 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 40%) 纯化得到 650 mg 标题化合物 **478-1**。LC-MS (ESI): m/z 430.2 $[M+H]^+$ 。

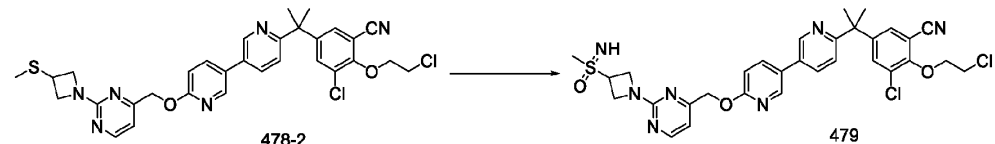
化合物 478-2 的制备

称化合物 **478-1** (300 mg, 0.7 mmol) 于无水四氢呋喃 (15 mL) 中, 冰水浴下加入氢化钠 (56 mg, 1.39 mmol, 60% 纯度), 反应 5 分钟后加入 2-(3-(甲硫基)氮杂环丁-1-基)嘧啶-4-基)甲醇 (191 mg, 0.91 mmol), 加毕室温反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取 (20 mL) 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤了, 滤液浓缩得粗产品, 经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 60%) 纯化得到 220 mg 标题化合物 **478-2**。LC-MS (ESI): m/z 621.4 $[M+H]^+$ 。

化合物 478 的制备

称化合物 **478-2** (80 mg, 0.13 mmol) 于二氯甲烷 (5 mL) 中, 在 0 °C 下向其中加入 *m*-CPBA (89 mg, 0.51 mmol), 加毕, 室温反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65% 乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 35 mg 标题化合物 **478**。LC-MS (ESI): m/z 653.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.45 – 4.36 (m, 3H), 4.32 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.22 (dd, J = 9.9, 5.0 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.73 (s, 6H)。

实施例 479: 化合物 479 的制备

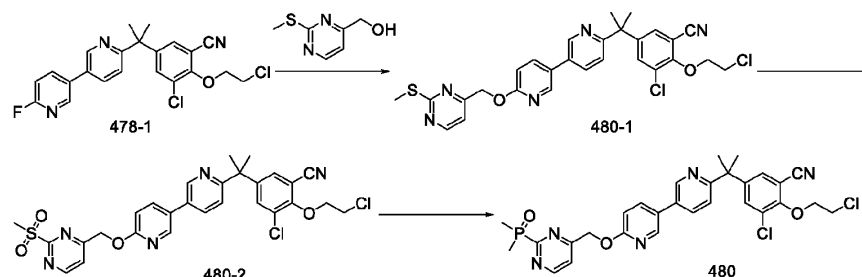


化合物 479 的制备

将化合物 **478-2** (80 mg, 0.13 mmol) 和碳酸铵 (37 mg, 0.39 mmol) 溶于甲醇 (5 mL), 在 0 °C 下向其中加入碘苯二乙酸 (207 mg, 0.64 mmol)。加毕, 室温反应过夜。LCMS 跟踪反应至完全, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1% 甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate

AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 50 mg 标题化合物 **479**。LC-MS (ESI): m/z 652.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.55 – 8.48 (m, 1H), 8.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.41 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.31 – 4.17 (m, 5H), 3.98 (s, 1H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.73 (s, 6H).

实施例 480: 化合物 480 的制备



化合物 480-1 的制备

- 10 称(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲醇 (94 mg, 0.6 mmol) 加入无水四氢呋喃 (15 mL) 中, 冰水浴下加入氢氧化钠 (37 mg, 0.93 mmol, 60%纯度), 反应 5 分钟后加入化合物 **478-1** (200 mg, 0.46 mmol), 加毕室温反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取 (20 mL) 两次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤、滤液浓缩得粗产品, 经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 60%) 纯化得到 180 mg 标题化合物 **480-1**。LC-MS (ESI): m/z 566.2 $[M+H]^+$.

15 化合物 480-2 的制备

称化合物 **480-1** (180 mg, 0.32 mmol) 于二氯甲烷 (5 mL) 中, 在 0 °C 下向其中加入 *m*-CPBA (219 mg, 1.27 mmol)。加毕室温反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 加饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 加水 (20 mL), 二氯甲烷萃取 (20 mL) 两次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、抽滤, 滤液浓缩得粗产品, 经正相硅胶层析柱 (EA/PE = 0 - 60%) 纯化得到 120 mg 标题化合物 **480-2**。LC-MS (ESI): m/z 598.4 $[M+H]^+$.

20 化合物 480 的制备

将化合物 **480-2** (80 mg, 0.13 mmol) 加入微波管中, 依次加入无水乙腈 (3 mL), 二甲基氧化膦 (31 mg, 0.40 mmol), 碳酸铯 (131 mg, 0.40 mmol), 用氮气替换三次, 微波 60 °C 反应 2 小时。LCMS 跟踪反应至完全后, 将反应液过滤, 滤液粗品经制备分离纯化 (制备方法: 流动相: A: 0.1%甲酸水溶液; B: 乙腈; 色谱柱: Welch Ultimate AQ-C18 250×21.2 mm; 柱温: 25 °C; 梯度: 45%-65%乙腈在 12 分钟内梯度洗脱; 流速: 30 mL/min) 得到 20 mg 标题化合物 **480**。LC-MS (ESI): m/z 596.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 5.3, 3.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.41 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.73 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO- d_6) δ 34.16 (s, 1P).

30

测试实例 1: 22RV1 和 LNCaP 细胞的细胞增殖抑制测试:

1. 人前列腺癌细胞株 22RV1 和 LNCaP 购置于 ATCC, 细胞培养基为 RPMI-1640+10% FBS, 培养于 37 °C, 100%相对湿度, 5% CO₂ 培养箱中。
2. 第一天收集对数生长期细胞, 计数, 用含 10% CD-FBS 的无酚红 RPMI-1640 培养基重新悬浮细胞, 调整细胞浓度至合适浓度 (依照细胞密度优化试验结果确定), 接种 96 孔板, 加入 100 μ L 细胞悬液, 使细胞数为 3000 个/孔。细胞在 37 °C, 5% CO₂ 培养箱中孵育 24 小时。
3. 第二天, 对于 22Rv1 细胞, 加入不同浓度的待测化合物, 细胞置于 37 °C, 5% CO₂ 培养箱中孵育 7 天; 对于 LNCaP 细胞, 先加入不同浓度的待测化合物, 作用 1 小时后加入 0.2 nM 的 DHT, 细胞置于 37 °C,

5% CO₂ 培养箱中孵育 7 天。

4.培养结束后，每孔加入与培养基等体积的 CellTiter-Glo 检测试剂，震荡混匀 5 分钟后，室温孵育 10 分钟，应用 PerkinElmer EnVision 酶标仪读数。

5.按下式计算药物对细胞生长的抑制率：细胞生长抑制率%=[(Ac-As)/(Ac-Ab)]×100%

5 As: 样品的 OA (细胞 +待测化合物)

Ac: 正常生长细胞对照的 OA (细胞+DMSO)

Ab: 空白对照的 OA (培养基+DMSO)

运用软件 Graphpad Prism 8 并采用计算公式 XY-analysis/Nonlinear regression(curve fit)/Dose response-Inhibition/log (inhibitor)vs. response-Variable slope (four parameters) 进行 IC₅₀ 曲线拟合并计算出 IC₅₀ 值。

10

表 1：本发明化合物在 22RV1 细胞的细胞增殖抑制实验结果

化合物编号	IC ₅₀ (μM)	化合物编号	IC ₅₀ (μM)	化合物编号	IC ₅₀ (μM)
1	1.07	190	0.63	309	0.46
2	0.77	191	0.41	310	0.94
4	1.38	195	0.038	311	0.54
7	0.46	196	0.86	313	0.89
15	1.35	198	0.53	314	1.14
16	0.94	199	1.01	316	0.68
17	0.96	200	0.58	317	1.04
18	1.46	201	0.19	318	0.73
19	0.86	202	0.66	320	0.079
21	0.34	203	0.047	321	1.20
24	1.03	205	0.43	322	1.05
26	1.42	206	0.41	323	0.57
35	0.84	207	0.34	324	0.30
36	1.35	208	0.99	326	0.98
43	0.30	209	0.29	328	1.11
44	0.94	210	0.23	329	0.39
45	0.99	211	0.39	330	0.28
46	0.59	212	0.44	333	0.32
48	0.44	217	0.43	336	0.68
53	0.28	218	0.37	342	0.86
54	1.42	219	0.21	350	0.46
56	0.27	220	0.17	356	0.79
61	0.38	221	1.04	357	0.83
62	0.26	223	0.51	358	0.57
65	1.18	224	1.33	359	0.23
66	0.60	230	0.52	361	0.25
70	0.50	234	0.35	365	0.93
74	0.29	235	0.61	373	0.64
77	1.47	237	0.86	375	0.12
78	0.71	239	1.01	375A	0.089
80	0.11	240	0.65	375B	0.12
81	0.86	241	0.79	376	0.27
82	0.86	242	0.49	377	0.38
84	1.05	242A	0.12	378	0.17
85	0.34	242B	0.14	379	0.68
86	0.63	243	1.27	380	0.23

90	1.32	245	0.99	381	0.35
93	1.01	250	0.86	382	0.86
94	0.49	252	0.72	385	0.57
103	0.69	253	1.06	387	0.22
104	0.92	254	0.16	388	0.37
105	0.30	255	0.56	391	0.46
106	0.19	258	0.63	393	0.88
108	0.06	260	0.17	394	0.11
109	0.12	261	0.83	397	0.95
117	0.68	262	0.14	398	0.51
119	0.74	264	0.25	402	0.66
121	0.19	265	0.54	410	0.88
122	1.28	266	0.77	411	0.79
135	0.23	267	0.17	414	0.94
136	0.23	269	0.39	419	0.13
139	0.65	270	0.89	421	0.35
140	0.53	272	0.65	422	0.69
143	0.90	274	0.13	424	0.66
144	0.74	275	0.46	432	0.84
145	0.60	276	0.11	435	0.18
148	0.77	277	1.31	440	0.99
152	0.33	280	1.27	442	0.38
153	0.78	281	0.50	444	0.12
154	0.26	282	0.82	445	0.13
157	0.48	283	0.84	446	0.31
160	0.23	285	0.21	458A	0.18
161	0.45	286	0.70	458B	0.32
163	0.28	287	0.67	462	0.16
164	0.045	288	0.074	463	0.088
165	0.39	289	0.83	471	0.95
166	1.21	293	0.074	476	0.17
169	0.36	294	0.82	477	0.69
171	1.24	295	0.33		
172	1.23	295A	0.063		
173	0.40	295B	0.48		
174	0.61	296	0.48		
175	0.49	298	0.19		
176	0.39	299	0.97		
177	0.21	302	1.41		
179	0.41	303	0.49		
180	0.80	304	0.81		
184	0.92	307	0.66		
188	1.03	308	0.75		

由表 1 实验数据可知，本发明化合物在 22RV1 细胞增殖抑制实验中显示优异的活性。

表 2：本发明化合物在 LnCaP 细胞的细胞增殖抑制实验结果

化合物编号	IC ₅₀ (μM)	化合物编号	IC ₅₀ (μM)	化合物编号	IC ₅₀ (μM)
62	0.83	361	0.40	424	0.31

85	0.33	365	0.55	426	0.94
94	0.79	366A	0.97	427	0.83
108	0.30	367	0.91	432	0.66
109	0.57	372	0.66	435	0.65
119	0.94	373	0.25	439	0.47
136	0.52	374	0.92	440	0.57
164	0.48	375	0.059	441	0.95
179	0.53	375A	0.058	442	0.16
195	0.46	375B	0.10	444	0.13
203	0.44	376	0.10	445	0.080
206	0.98	377	0.10	446	0.14
209	0.42	378	0.061	455	0.16
234	0.58	379	0.12	457	0.97
242A	0.11	380	0.15	458A	0.042
242B	0.12	381	0.11	458B	0.11
254	0.44	382	0.41	459	0.99
260	0.62	383	0.58	460	0.45
262	0.34	385	0.22	461	0.58
264	0.98	387	0.050	462	0.042
276	0.51	388	0.53	463	0.093
288	0.55	391	0.091	471	0.43
295A	0.063	394	0.076	474	0.68
295B	0.23	397	0.11	475	0.70
298	0.76	398	0.12	476	0.044
317	0.27	399	0.97	477	0.24
320	0.26	400	0.69	478	0.78
322	0.12	402	0.099	479	0.70
323A	0.58	403	0.26		
323B	0.58	404	0.49		
333	0.68	408	0.18		
342	0.50	410	0.27		
345	0.23	411	0.21		
350A	0.055	413	0.80		
350B	0.50	414	0.36		
356	0.41	419	0.13		
357	0.44	421	0.60		
358	0.24	422	0.53		
359	0.074	423	0.46		

由表 2 实验数据可知，本发明化合物在 LnCaP 细胞增殖抑制实验中显示优异的活性。

测试实例 2：小鼠药代动力学测试

配药：给药溶液当天配制。称取化合物 2 mg，用 3%DMSO + 1.5%Tween80 + 95.5%Saline 溶解，配成浓度为 0.1 mg/mL 的静脉给药溶液；称取 3 mg 化合物，用 5%DMSO+5%NMP+10%Solutol+80%PEG400 溶解，得到 3.0 mg/mL 的口服给药溶液。

取健康雄性 naïve ICR 小鼠 6 只，体重 25-30 g，分为两组（静脉和口服组），每组三只，单次给药。小鼠适应性饲养 3 天后，实验前一晚禁食过夜（10-12 h），实验期间自由饮水，给药后 4h 恢复进食。静脉和口服给药后开始计时，分别在计划时间点（IV&PO 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24h）采集小鼠全血

至内含肝素钠的 1.5mL 的 EP 管中，采集的全血置涡旋仪上点振 2 次混匀，置于湿冰上放置，1h 内 4℃ 8000 rpm 离心 5min，取上清血浆置于-80℃冰箱保存直至处理分析。

表 3：小鼠药代动力学

化合物编号	给药方式	C ₀ (IV) or C _{max} (PO) (ng/mL)	CL (mL/min/kg, IV)	AUC _i (ng*hr/mL)	T _{1/2} (hr)	T _{max} (hr, PO)	Bioavailability (%)
2	IV-0.5mpk	1203	1.09	7650	8.9	/	/
	PO-30mpk	31740	/	618691	12.0	3.3	134.8
6	PO-30mpk	62798	/	447415	2.2	2.7	/
7	PO-30mpk	12284	/	161135	5.0	3.3	/
10	PO-30mpk	31039	/	315824	5.4	3.3	/
16	PO-30mpk	36136	/	210922	1.46	1.67	/
17	IV-0.5mpk	982	1.10	7588	5.6	/	/
	PO-30mpk	35719	/	419897	5.82	4.67	92.2
26	PO-30mpk	29497	/	368071	7.81	3.33	/
42	PO-30mpk	34280	/	421750	4.42	3.33	/
44	PO-30mpk	11692	/	218923	9.35	4.67	/
46	PO-30mpk	20743	/	220237	3.58	4.0	/
48	PO-30mpk	13029	/	358085	18.03	4.0	/
53	IV-0.5mpk	2095	0.59	10243	33.6	/	/
	PO-30mpk	13186	/	420634	28.14	4.0	68.4
56	IV-0.5mpk	6188	1.02	8303	6.1	/	/
	PO-30mpk	29617	/	277015	8.57	3.33	55.6
61	PO-30mpk	15617	/	241586	7.6	6.0	/
62	PO-30mpk	19938	/	188471	2.0	2.0	/
70	PO-30mpk	14737	/	187044	5.13	4.0	/
82	PO-30mpk	24852	/	171343	8.3	2.7	/
85	IV-0.5mpk	3107	0.63	13725	6.12	/	/
	PO-30mpk	42989	/	480422	8.9	2.0	58.3
103	PO-30mpk	18124	/	247320	7.5	4.0	/
109	IV-0.5mpk	1582	0.56	15507	13.8	/	/
	PO-30mpk	29249	/	870375	27.1	4.0	93.6
117	PO-30mpk	15706	/	303526	12.1	4.0	/
119	PO-30mpk	17439	/	333263	11.8	4.7	/
135	PO-30mpk	13611	/	206659	5.6	6.0	/
136	IV-0.5mpk	3729	0.49	17122	14.6	/	/
	PO-30mpk	10081	/	241513	16.6	7.0	23.5
145	PO-30mpk	15757	/	273008	15.3	4.0	/
161	PO-30mpk	11816	/	375600	22.7	4.0	/
175	PO-30mpk	9199	/	320177	21.1	4.0	/
176	PO-30mpk	21274	/	406805	19.63	4.0	/
177	PO-30mpk	17809	/	557664	33.71	6.0	/
180	PO-30mpk	34603	/	308945	5.17	3.0	/
188	PO-30mpk	17339	/	211479	7.5	3.0	/
191	PO-30mpk	25035	/	480955	13.2	4.0	/
202	PO-30mpk	8885	/	202270	18.5	4.0	/

206	PO-30mpk	32104	/	236367	1.7	2.0	/
207	IV-0.5mpk	1620	1.10	7607	16.1	/	/
	PO-30mpk	33936	/	445902	9.8	3.0	97.7
221	PO-30mpk	19251	/	463507	10.4	5.0	/
228	PO-30mpk	14516	/	241511	6.0	4.0	/
234	PO-30mpk	13401	/	306902	11.0	7.0	/
237	PO-30mpk	16217	/	212951	4.2	3.0	/
242	PO-30mpk	77969	/	607315	4.4	4.0	/
242A	IV-0.5mpk	4219	0.64	13773	4.9	/	/
	PO-30mpk	56516	/	600129	5.70	4.0	72.6
242B	IV-0.5mpk	2163	0.68	12346	5.4	/	/
	PO-30mpk	60756	/	739462	5.71	4.0	99.8
245	PO-30mpk	10959	/	181304	7.3	5.0	/
253	PO-30mpk	20806	/	298209	7.3	5.0	/
258	PO-30mpk	39223	/	323205	5.2	3.0	/
262	IV-0.5mpk	1789	0.55	15155	10.8	/	/
	PO-30mpk	74739	/	647552	5.2	2.0	71.2
272	PO-30mpk	53175	/	755276	5.8	4.0	/
276	PO-30mpk	13207	/	215532	9.0	4.0	/
283	PO-30mpk	18667	/	276981	9.3	4.0	/
289	PO-30mpk	10034	/	239937	10.7	4.0	/
308	PO-30mpk	14306	/	186103	4.45	3.0	/
375A	PO-30mpk	109007	/	1307079	6.82	3.3	/
323A	PO-30mpk	130913	/	1394244	5.94	3.3	/
323B	PO-30mpk	108249	/	1184647	6.05	2.7	/
375B	PO-30mpk	153425	/	2620877	8.67	4.0	/
376	PO-30mpk	131295	/	2300527	23.0	4.0	/

由表 3 实验数据可知，本发明化合物在小鼠口服 PK 实验中显示良好的药代动力学结果。

测试实例 3：CYP 抑制测试

应用体外测试体系评价化合物对人肝微粒体细胞色素 P450 (CYP) 的几种同工酶 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4 (睾酮/米达唑仑)、CYP2C19 和 CYP2C8) 活性的影响。CYP450 同工酶的特异性探针底物分别与人肝微粒体以及不同浓度 (0、0.0300、0.100、0.300、1.00、3.00、10.0 μM) 的化合物共同孵育，加入辅酶 NADPH 启动反应，在反应结束后，处理样品并采用液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 法检测探针底物产生的代谢产物。根据最终获得的剂量-反应曲线，计算供试化合物对各 CYP 同工酶催化特定探针底物反应的 IC50 值。

表 4：部分化合物 CYP 抑制测试结果

CYPs (μM)	1A2	2C9	2D6	3A4(睾酮)	3A4 (米达唑仑)	2C19	2C8
化合物编号							
2	>10	6.9	>10	>10	>10	>10	/
7	/	7.3	/	>10	>10	/	>10
46	/	6.7	/	>10	4.5	>10	>10
48	/	5.4	/	>10	>10	>10	1.7
53	/	>10	/	>10	>10	>10	>10
56	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10

61	/	>10	/	>10	>10	>10	>10
65	/	>10	/	>10	>10	>10	4.3
85	/	6.5	/	>10	>10	>10	>10
94	/	>10	/	>10	>10	>10	>10
109	/	>10	/	>10	>10	>10	8.8
136	/	>10	/	>10	>10	>10	>10
176	/	>10	/	>10	>10	>10	>10
177	/	>10	/	>10	>10	>10	>10
207	/	>10	/	>10	>10	>10	>10
242A	>10	/	>10	>10	>10	>10	>10
242B	>10	/	>10	>10	>10	>10	>10
262	>10	8.3	>10	>10	>10	>10	>10
276	/	>10	/	>10	>10	>10	>10
289	/	>10	/	>10	>10	>10	>10
295A	/	>10	/	>10	>10	>10	>10
295B	/	>10	/	>10	>10	>10	>10
302	/	>10	/	>10	>10	>10	>10
320	/	>10	/	>10	>10	>10	9.1
323A	>10	8.0	>10	>10	>10	>10	>10
323B	>10	2.9	>10	>10	>10	>10	>10
350A		/	/	>10	>10	>10	>10
375A	/	/	/	>10	>10	>10	>10
375B	/	/	/	>10	>10	>10	>10
376	/	>10	/	>10	>10	>10	>10
378	/	/	/	>10	>10	>10	>10
379	/	>10	/	>10	>10	>10	>10
380	/	>10	/	>10	>10	>10	>10
381	/	5.8	/	>10	>10	>10	>10
387	/	1.9	/	>10	>10	>10	>10
391	/	10	/	>10	>10	>10	>10
403	/	>10	/	>10	>10	>10	1.3

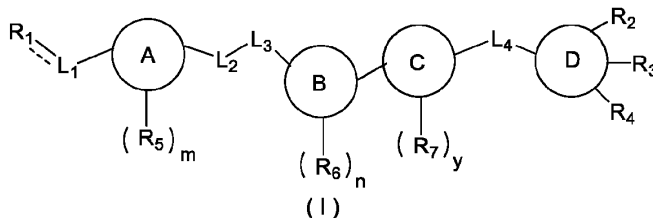
结论：在该试验条件下，本发明化合物对这几个酶无抑制或抑制作用弱。

在本说明书的描述中，参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中，对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例或示例。而且，描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外，在不相互矛盾的情况下，本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例，可以理解的是，上述实施例是示例性的，不能理解为对本发明的限制，本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

权利要求

1.式(I)所示化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

- 5 R_1 选自 H、卤素、OH、CN、 NH_2 、 $H_2N-S(=O)_2$ -、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、 C_{3-6} 环烷基- $S(=O)_2$ -、 C_{3-6} 环烷基- $S(=O)(=NH)$ -、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 C_{1-6} 杂烷基或 3-10 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、 C_{3-6} 环烷基- $S(=O)_2$ -、 C_{3-6} 环烷基- $S(=O)(=NH)$ -、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 C_{1-6} 杂烷基和 3-10 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
- 10 R_2 、 R_3 、 R_4 分别独立地选自 H、CN、F、Cl、Br、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{1-6} 烷基-S-、 C_{1-6} 烷基-NH-、 C_{2-6} 烯基-O-、 C_{2-6} 烯基-S-、 C_{2-6} 烯基-NH-、 C_{3-6} 环烷基-O-、 C_{3-6} 环烷基-S-、 C_{3-6} 环烷基-NH-、4-6 元杂环烷基-O-、4-6 元杂环烷基-S-或 4-6 元杂环烷基-NH-, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{1-6} 烷基-S-、 C_{1-6} 烷基-NH-、 C_{2-6} 烯基-O-、 C_{2-6} 烯基-S-、 C_{2-6} 烯基-NH-、 C_{3-6} 环烷基-O-、 C_{3-6} 环烷基-S-、 C_{3-6} 环烷基-NH-、4-6 元杂环烷基-O-、4-6 元杂环烷基-S-和 4-6 元杂环烷基-NH-任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
- 15 R_5 、 R_6 、 R_7 分别独立地选自 H、CN、F、Cl、Br、OH、 NH_2 、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{1-6} 烷基-S-、 C_{1-6} 烷基-NH-、 C_{2-6} 烯基-O-、 C_{2-6} 烯基-S-、 C_{2-6} 烯基-NH-、 C_{3-6} 环烷基-O-、 C_{3-6} 环烷基-S-、 C_{3-6} 环烷基-NH-、4-6 元杂环烷基-O-、4-6 元杂环烷基-S-、4-6 元杂环烷基-NH-、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或 3-10 元杂环烷基, 所述 $C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{1-6} 烷基-S-、 C_{1-6} 烷基-NH-、 C_{2-6} 烯基-O-、 C_{2-6} 烯基-S-、 C_{2-6} 烯基-NH-、 C_{3-6} 环烷基-O-、 C_{3-6} 环烷基-S-、 C_{3-6} 环烷基-NH-、4-6 元杂环烷基-O-、4-6 元杂环烷基-S-、4-6 元杂环烷基-NH-、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基和 3-10 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
- 20 m 、 n 、 y 分别独立地选自 0、1、2、3 或 4;
- 25 L_1 选自单键、-NH-、=N-、-O-、-C≡C-、-S-、-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-OCH₂-、 C_{3-6} 环烷基或 3-10 元杂环烷基, 所述-NH-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-OCH₂-、 C_{3-6} 环烷基和 3-10 元杂环烷基任选被 1 或 2 个 R 取代;
- $\diagup$ 选自 $\diagdown$ 或 $\diagup$, 且当 $\diagup$ 选自 $\diagdown$ 时, L_1 选自=N-或 3-10 元杂环烷基;
- L_2 选自单键、-C≡C-、-CH=CH-、-(CR₈R₉)_x-、-O-、-S-、-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NR₁₀-、 C_{1-3} 烷基-O-、 C_{3-6} 环烷基、4-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述- C_{1-3} 烷基-O-、 C_{3-6} 环烷基、4-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
- 30 L_3 选自单键、-C≡C-、-CH=CH-、-(CR₈R₉)_x-、-O-、-S-、-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NR₁₀-或- C_{1-3} 烷基-O-, 所述- C_{1-3} 烷基-O-任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
- 且, L_2 、 L_3 不同时选自单键;
- 且, 当 L_2 选自 C_{3-6} 环烷基、4-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基时, L_3 不选自单键;
- 35 L_4 选自-(CR₈R₉)_x-、-O-、-S-、-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-或-NR₁₀-;
- R_8 、 R_9 分别独立地选自 H、CN、F、Cl、Br、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 C_{1-6} 杂烷基或 3-10 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 C_{1-6} 杂烷基和 3-10 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
- R_{10} 选自 H 或 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 C_{1-6} 杂烷基或 3-10 元杂环烷基, 所述 C_{1-6}

6 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₁₋₆ 杂烷基和 3-10 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；
x 选自 1、2 或 3；

环 A 选自 C₄₋₁₀ 环烷基、4-10 元杂环烷基、苯基或 5-10 元杂芳基；

- 环 B、环 C、环 D 分别独立地选自 C₄₋₁₀ 环烷基、4-10 元杂环烷基、苯基、5-10 元杂芳基、苯并 C₅₋₆ 环烷基、
5 苯并 5-7 元杂环烷基、5-6 元杂芳基并 C₃₋₆ 环烷基或 5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环烷基；

- R 分别独立地选自 H、卤素、=O、=NR'、OH、NH₂、CN、、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、
C₁₋₆ 烷基-S(=O)₂-、(C₁₋₆ 烷基)₂-P(=O)-、C₁₋₆ 烷基-C(=O)-、C₁₋₆ 烷基-C(=O)O-、C₁₋₆ 烷基-O-C(=O)-、C₁₋₆ 烷基-C(=O)NH-、C₁₋₆ 烷基-NH-C(=O)-、C₁₋₆ 烷基-S(=O)NH-、C₁₋₆ 烷基-S(=O)₂NH-、C₁₋₆ 烷基-NHS(=O)₂-、
C₁₋₆ 烷基-O-、C₁₋₆ 烷基-S-、C₁₋₆ 烷基-NH-、C₂₋₆ 烯基-O-、C₂₋₆ 烯基-S-、C₂₋₆ 烯基-NH-、C₃₋₆ 环烷基-O-、C₃₋₆ 环烷基-S-、
10 C₃₋₆ 环烷基-NH-、C₃₋₆ 环烷基-C(=O)-、4-6 元杂环烷基-O-、4-6 元杂环烷基-S-、4-6 元杂环烷基-NH-或 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-，所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C₁₋₆ 烷基-S(=O)₂-、(C₁₋₆ 烷基)₂-P(=O)-、C₁₋₆ 烷基-C(=O)-、C₁₋₆ 烷基-C(=O)O-、C₁₋₆ 烷基-O-C(=O)-、C₁₋₆ 烷基-C(=O)NH-、C₁₋₆ 烷基-NH-C(=O)-、C₁₋₆ 烷基-S(=O)NH-、C₁₋₆ 烷基-S(=O)₂NH-、C₁₋₆ 烷基-NHS(=O)₂-、C₁₋₆ 烷基-O-、C₁₋₆ 烷基-S-、C₁₋₆ 烷基-NH-、C₂₋₆ 烯基-O-、C₂₋₆ 烯基-S-、C₂₋₆ 烯基-NH-、C₃₋₆ 环烷基-O-、C₃₋₆ 环烷基-S-、C₃₋₆ 环烷基-NH-、
15 C₃₋₆ 环烷基-C(=O)-、4-6 元杂环烷基-O-、4-6 元杂环烷基-S-、4-6 元杂环烷基-NH-或 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₆ 烷基-任选被 1、2 或 3 个 R' 取代；

R' 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、、、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃ 和 C₁₋₆ 烷基-S(=O)₂-；
上述杂芳基、杂烷基或杂环烷基包含 1、2 或 3 个独立选自 O、NH、S、C(=O)、C(=O)O、C(=O)NH、S(=O)、
S(=O)₂、P(=O)、S(=O)₂NH 和 N 的杂原子或杂原子团。

- 20 2. 根据权利要求 1 所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐，其中，R 分别独立地选自 H、卤素、

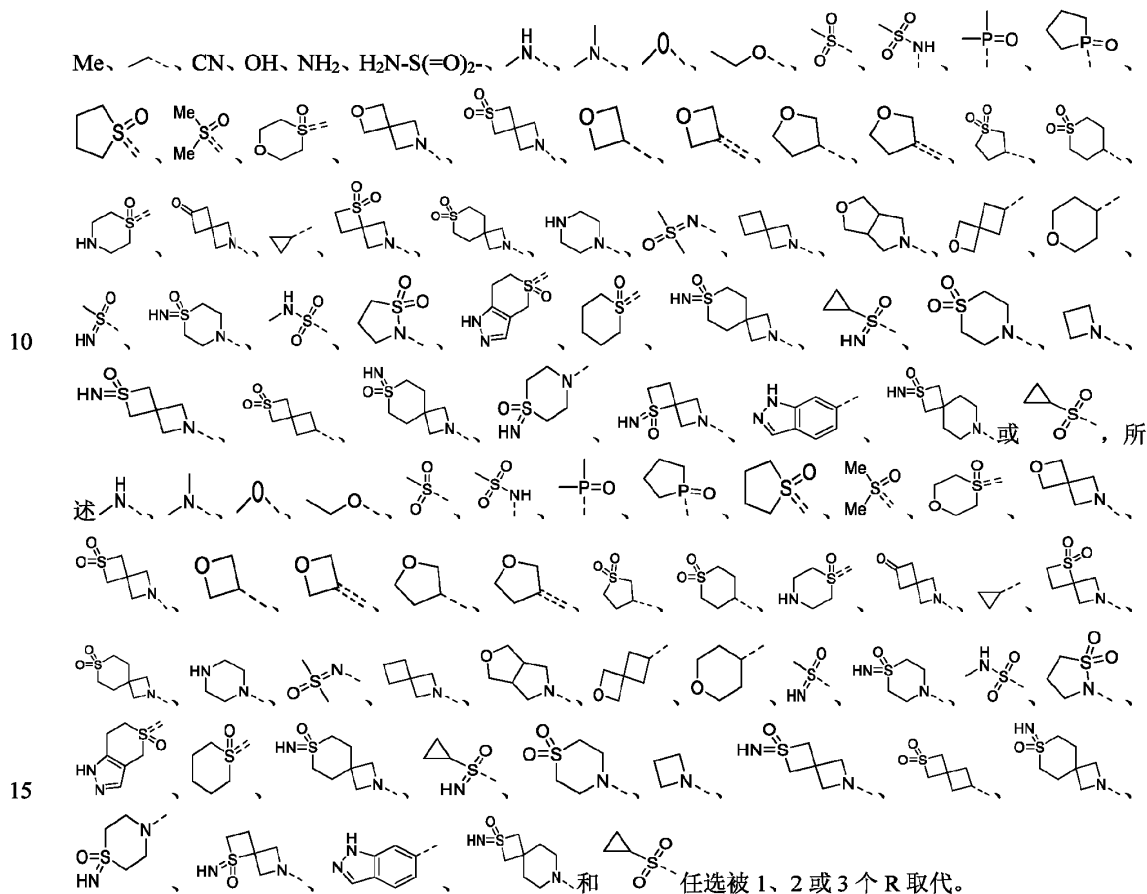
- OH、NH₂、CN、、=O、=NR'、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C₁₋₃ 烷基-C(=O)-、C₁₋₃ 烷基-S(=O)₂-、(C₁₋₃ 烷基)₂-P(=O)-、C₁₋₃ 烷基-C(=O)O-、C₁₋₃ 烷基-O-C(=O)-、C₁₋₃ 烷基-C(=O)NH-、C₁₋₃ 烷基-NH-C(=O)-、C₁₋₃ 烷基-S(=O)NH-、C₁₋₃ 烷基-S(=O)₂NH-、C₁₋₃ 烷基-NHS(=O)₂-、C₁₋₃ 烷基-O-、C₁₋₃ 烷基-S-、
C₁₋₃ 烷基-NH-、C₃₋₆ 环烷基-C(=O)-、4-6 元杂环烷基-O-、4-6 元杂环烷基-S-、4-6 元杂环烷基-NH-或 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 烷基-，所述 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、C₁₋₃ 烷基-C(=O)-、C₁₋₃ 烷基-S(=O)₂-、(C₁₋₃ 烷基)₂-P(=O)-、C₁₋₃ 烷基-C(=O)O-、C₁₋₃ 烷基-O-C(=O)-、C₁₋₃ 烷基-C(=O)NH-、C₁₋₃ 烷基-NH-C(=O)-、C₁₋₃ 烷基-S(=O)NH-、C₁₋₃ 烷基-S(=O)₂NH-、C₁₋₃ 烷基-NHS(=O)₂-、C₁₋₃ 烷基-O-、C₁₋₃ 烷基-S-、C₁₋₃ 烷基-NH-、C₃₋₆ 环烷基-C(=O)-、4-6 元杂环烷基-O-、4-6 元杂环烷基-S-、4-6 元杂环烷基-NH-或 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 烷基-或 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 烷基-任选被 1、2 或 3 个 R' 取代。

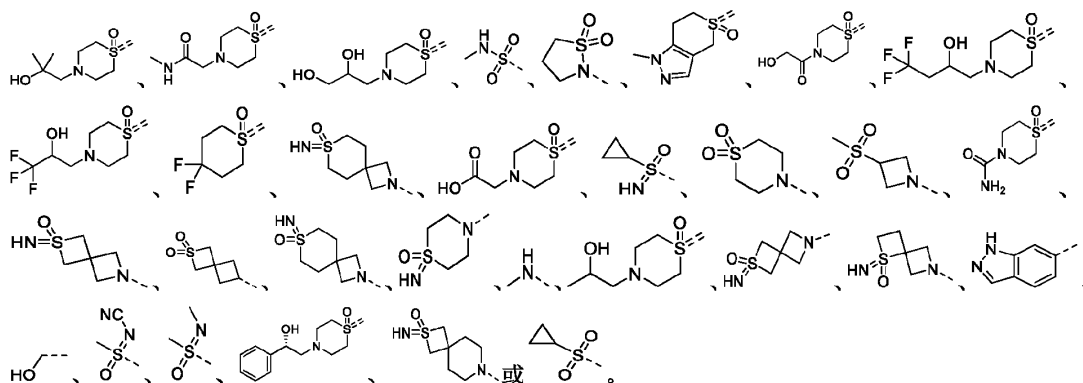
- 30 3. 根据权利要求 2 所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐，其中，R 分别独立地选自 H、F、Cl、

Br、I、OH、NH₂、CN、=O、=NH、=N-CN、、、、、、、CH₃、CH₂F、
CHF₂、CF₃、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

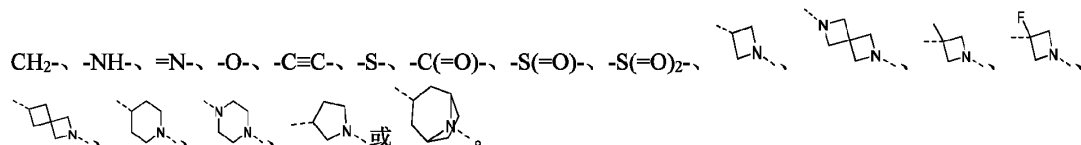
- C₁₋₆ 烷基-NH-、C₁₋₆ 烷基-S(=O)(=NH)-、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₃₋₆ 环烷基-S(=O)₂-、C₃₋₆ 环烷基-S(=O)(=NH)-、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 3-10 元杂环烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基-O-、C₁₋₆ 烷基-S-、C₁₋₆ 烷基-S(=O)₂-、(C₁₋₆ 烷基)₂-S(=O)=、(C₁₋₆ 烷基)₂-P(=O)-、(C₁₋₆ 烷基)₂-S(=O)=N-、C₁₋₆ 烷基-S(=O)₂NH-、C₁₋₆ 烷基-NHS(=O)₂-、C₁₋₆ 烷基-NH-、C₁₋₆ 烷基-S(=O)(=NH)-、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₃₋₆ 环烷基-S(=O)₂-、C₃₋₆ 环烷基-S(=O)(=NH)-、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基和 3-10 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

5. 根据权利要求 4 所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐，其中，R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、

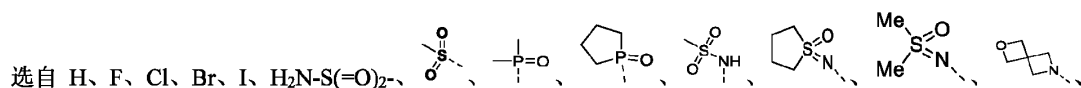




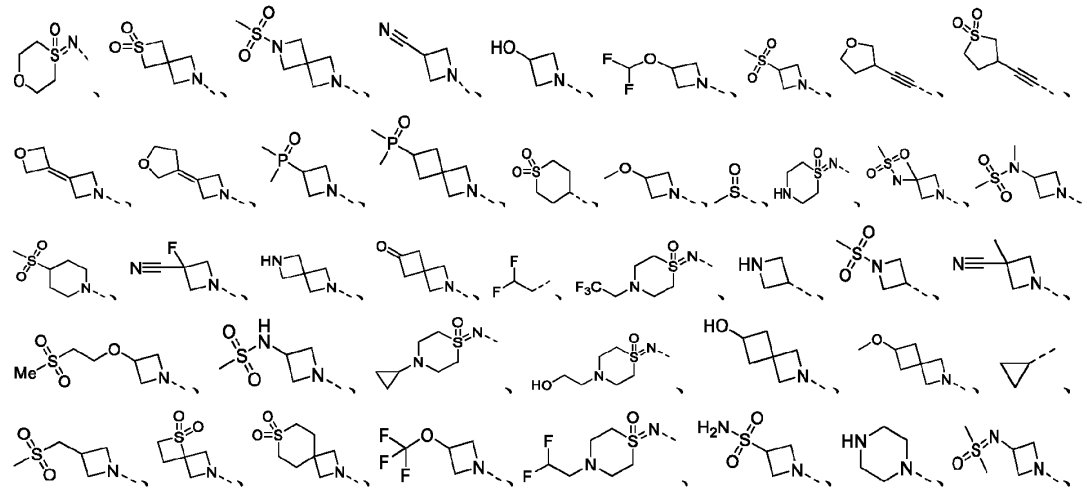
5 7.根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐, 其中, L_1 选自单键、-



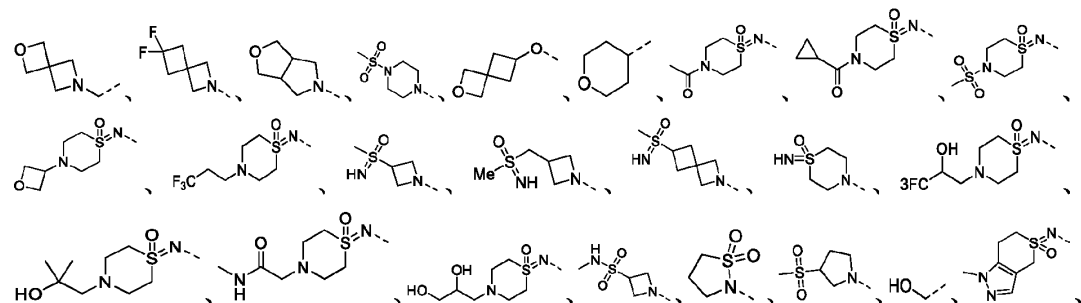
8.根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元

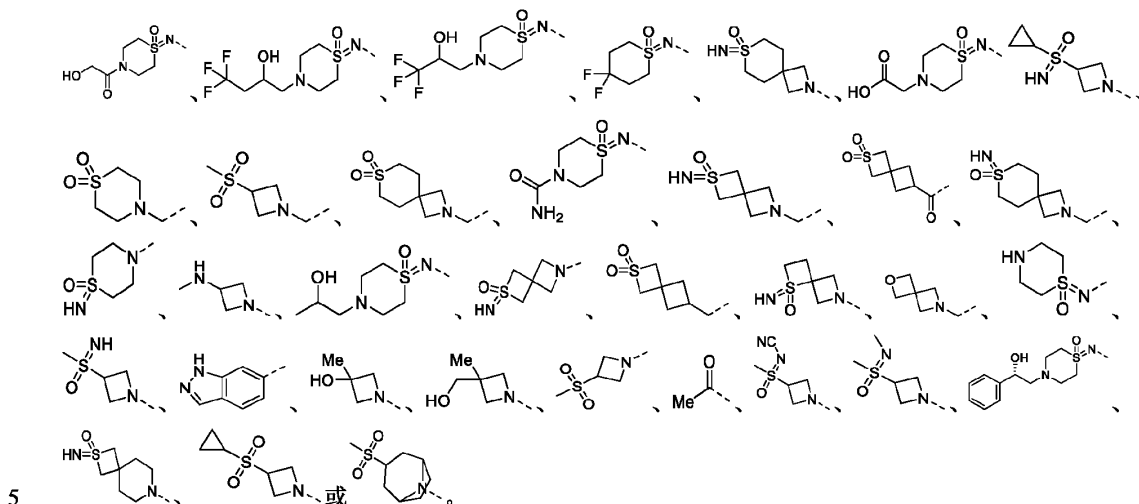


10



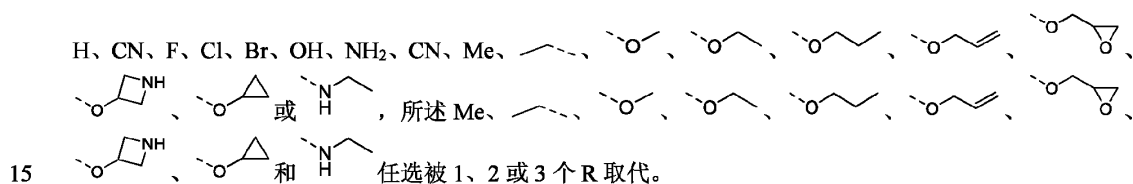
15



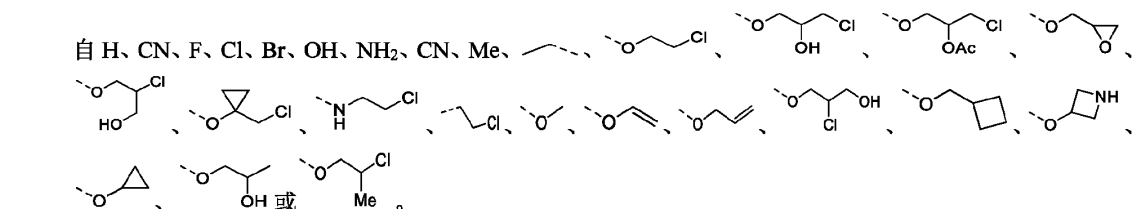


9. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_2 、 R_3 、 R_4 分别独立地选自 H、CN、F、Cl、Br、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-O-、 C_{1-3} 烷基-S-、 C_{1-3} 烷基-NH-、 C_{2-3} 烯基-O-、 C_{2-3} 烯基-S-、 C_{2-3} 烯基-NH-、 C_{3-6} 环烷基-O-、 C_{3-6} 环烷基-S-、 C_{3-6} 环烷基-NH-、氧杂环丙烷基-O-或氮杂环丁烷基-O-, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-O-、 C_{1-3} 烷基-S-、 C_{1-3} 烷基-NH-、 C_{2-3} 烯基-O-、 C_{2-3} 烯基-S-、 C_{2-3} 烯基-NH-、 C_{3-6} 环烷基-O-、 C_{3-6} 环烷基-S-、 C_{3-6} 环烷基-NH-、氧杂环丙烷基-O-和氮杂环丁烷基-O-任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

10. 根据权利要求 9 所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_2 、 R_3 、 R_4 分别独立地选自

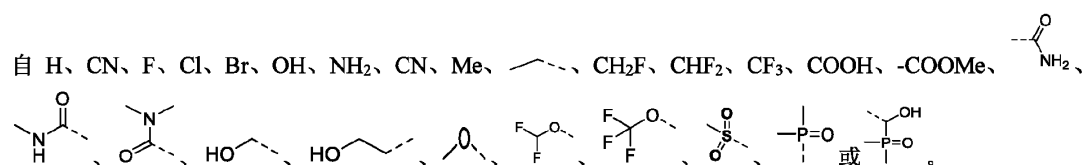


11. 根据权利要求 10 所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐，其中， R_2 、 R_3 、 R_4 分别独立地选



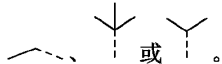
12. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_5 、 R_6 、 R_7 分别独立地选自 H、CN、F、Cl、Br、OH、 NH_2 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-O-、 C_{1-3} 烷基-S-、 C_{1-3} 烷基-NH-、 C_{2-3} 烯基-O-、 C_{2-3} 烯基-S-、 C_{2-3} 烯基-NH-、 C_{3-6} 环烷基-O-、 C_{3-6} 环烷基-S-、 C_{3-6} 环烷基-NH-或氧杂环丙烷基-O-, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-O-、 C_{1-3} 烷基-S-、 C_{1-3} 烷基-NH-、 C_{2-3} 烯基-O-、 C_{2-3} 烯基-S-、 C_{2-3} 烯基-NH-、 C_{3-6} 环烷基-O-、 C_{3-6} 环烷基-S-、 C_{3-6} 环烷基-NH-和氧杂环丙烷基-O-任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

13. 根据权利要求 12 所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_5 、 R_6 、 R_7 分别独立地选

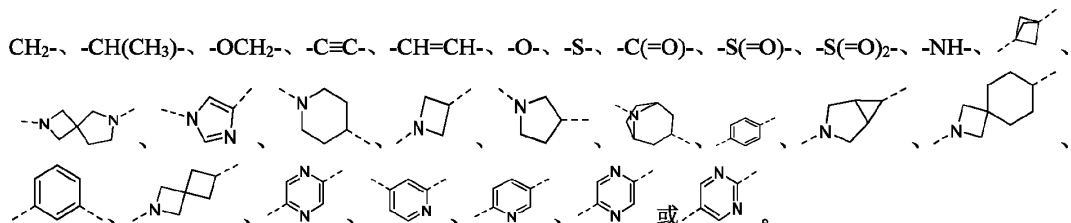


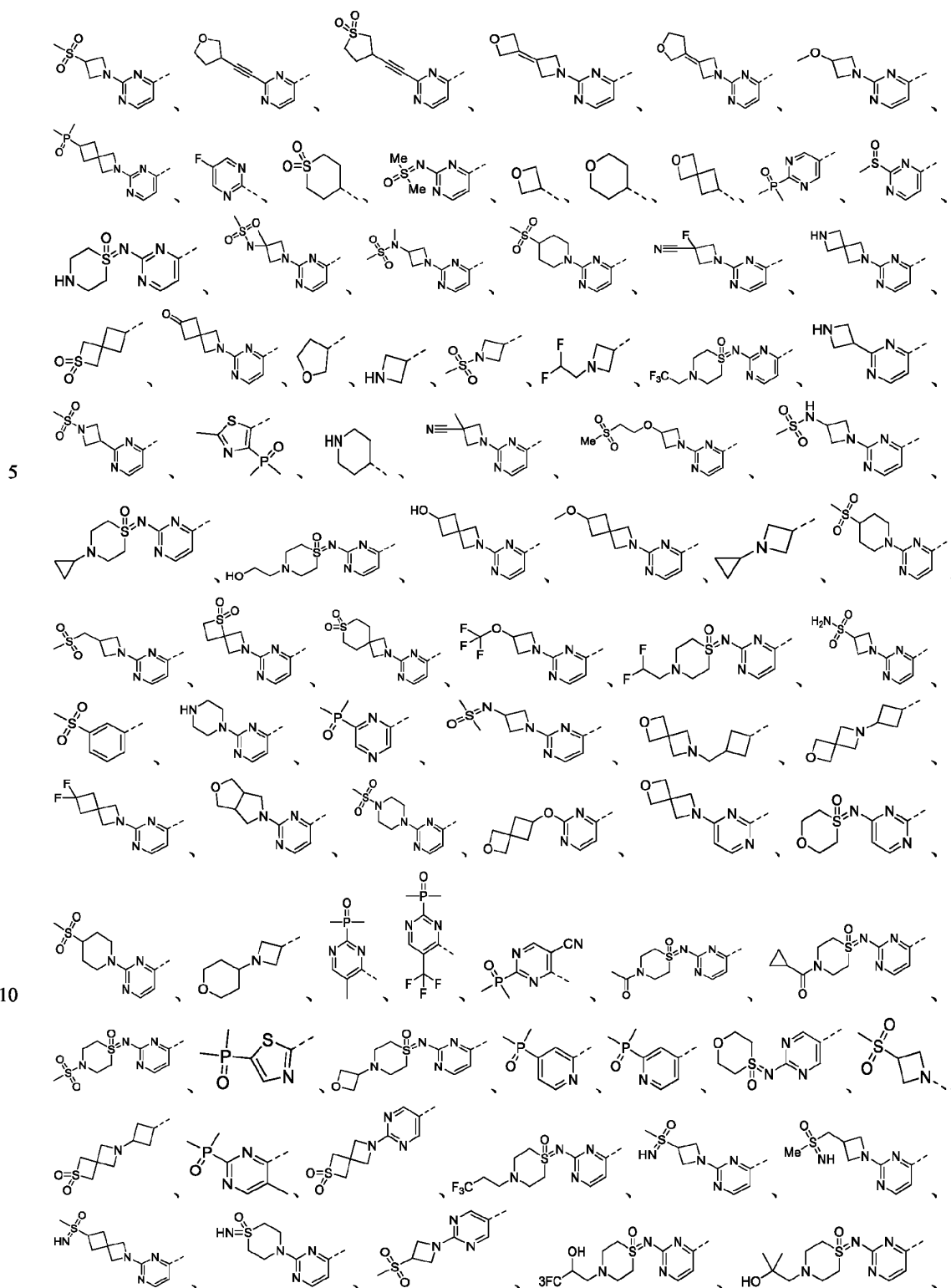
14. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_8 、 R_9 分别独立地选自 H、CN、F、Cl、Br、OH、 NH_2 、Me 或 .

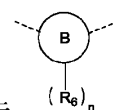
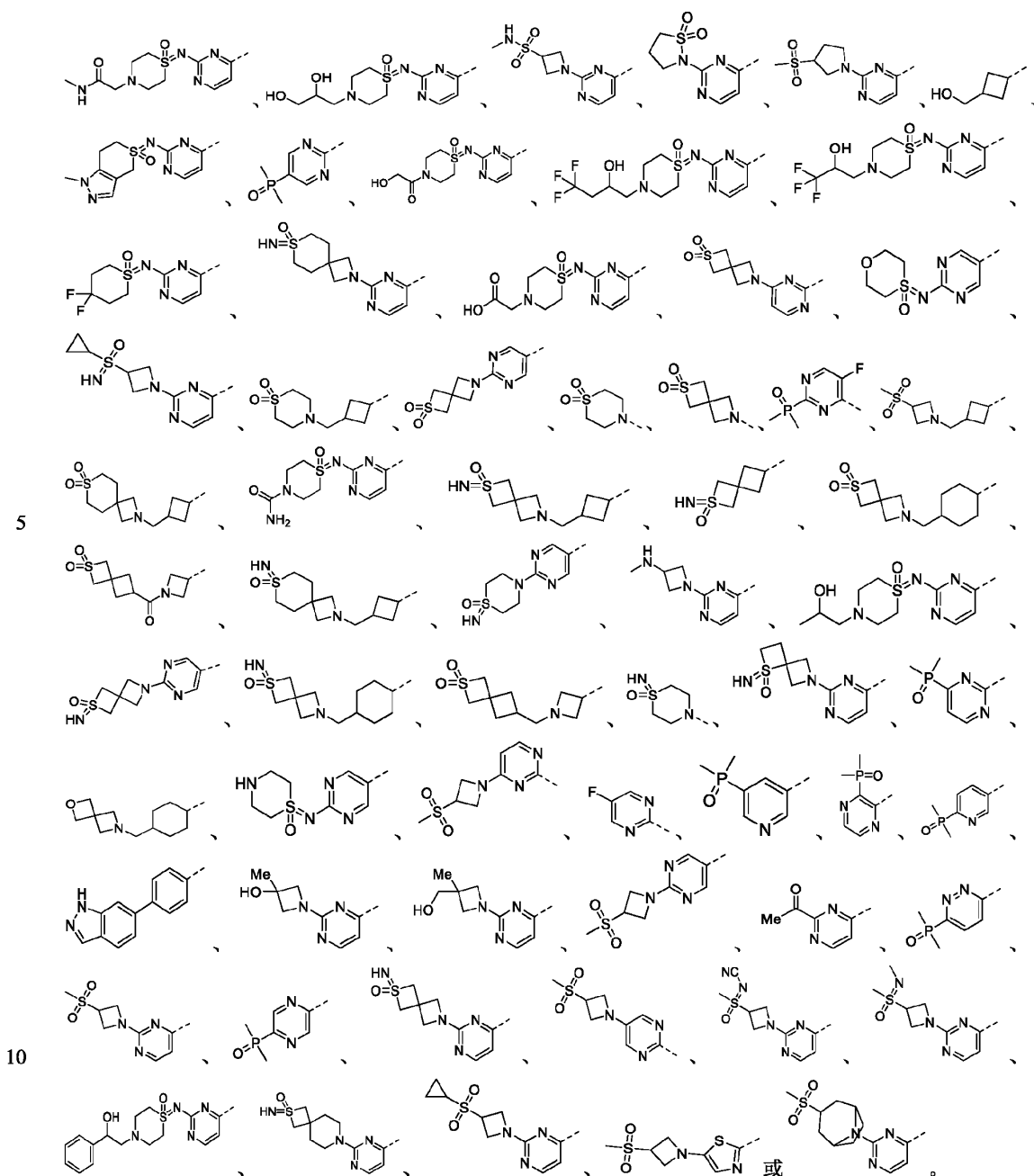
15. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_{10} 选自 H、Me、

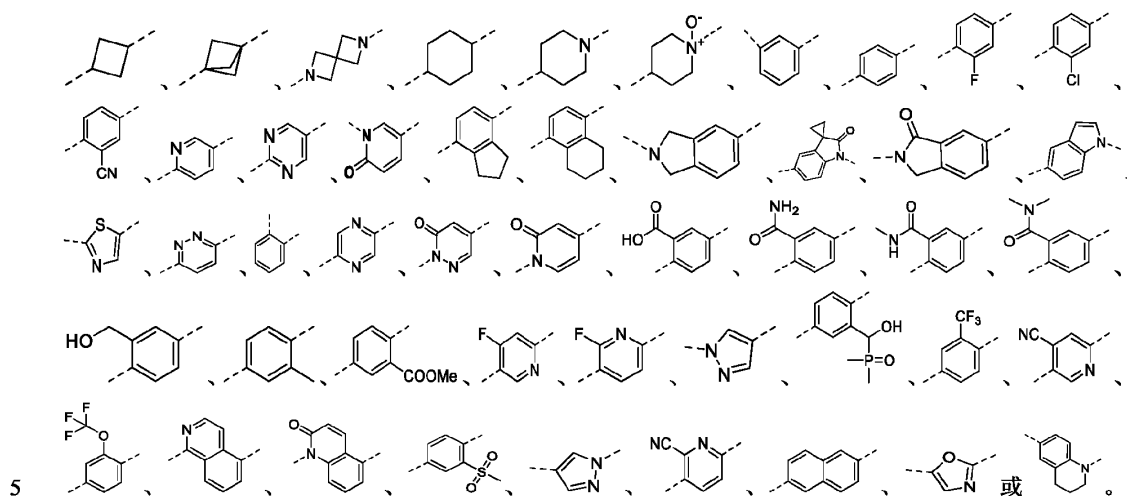


5 16. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐, 其中, L_2 选自单键、-

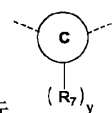




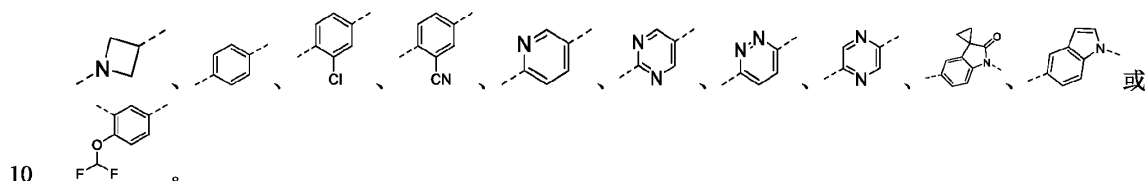




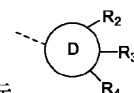
24. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 环 C 选自氮杂环丁烷基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基。



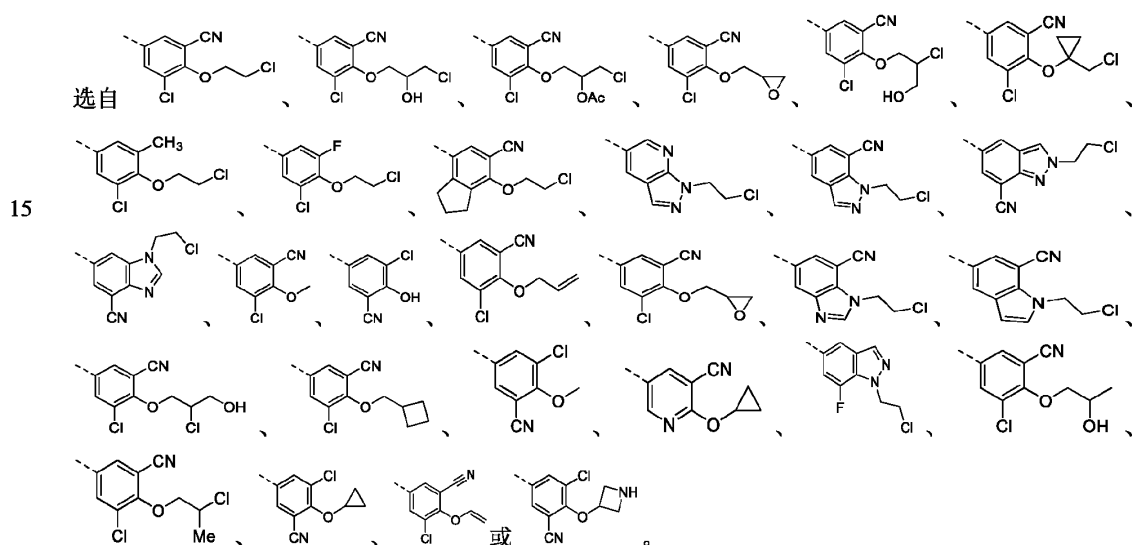
25. 根据权利要求 24 所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元 $(R_7)_y$ 选自



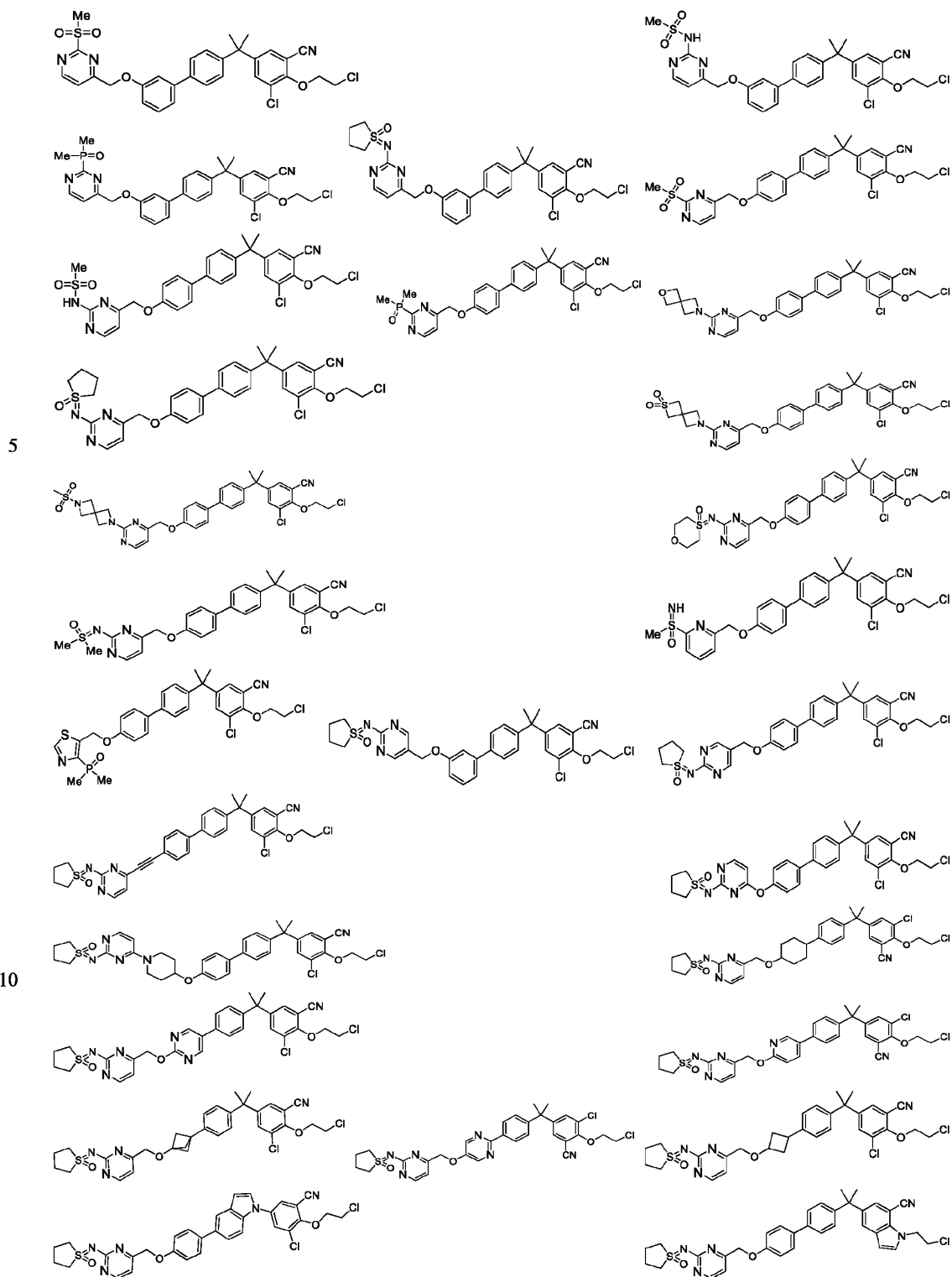
26. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 环 D 选自苯基、吡啶基、苯并环戊烷基、苯并环己烷基、1H-呋唑基、2H-呋唑基或 1H-苯并[d]咪唑基。

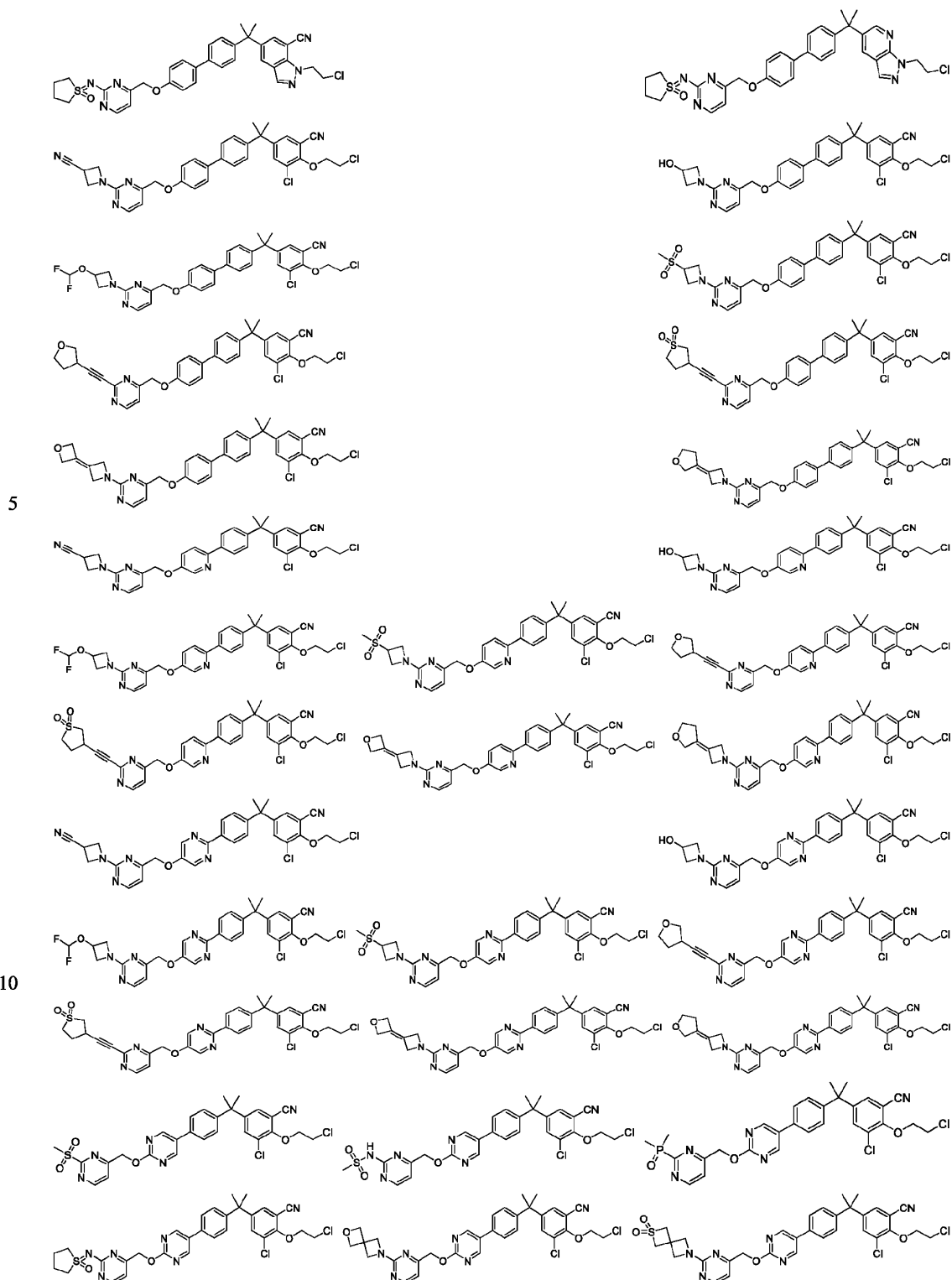


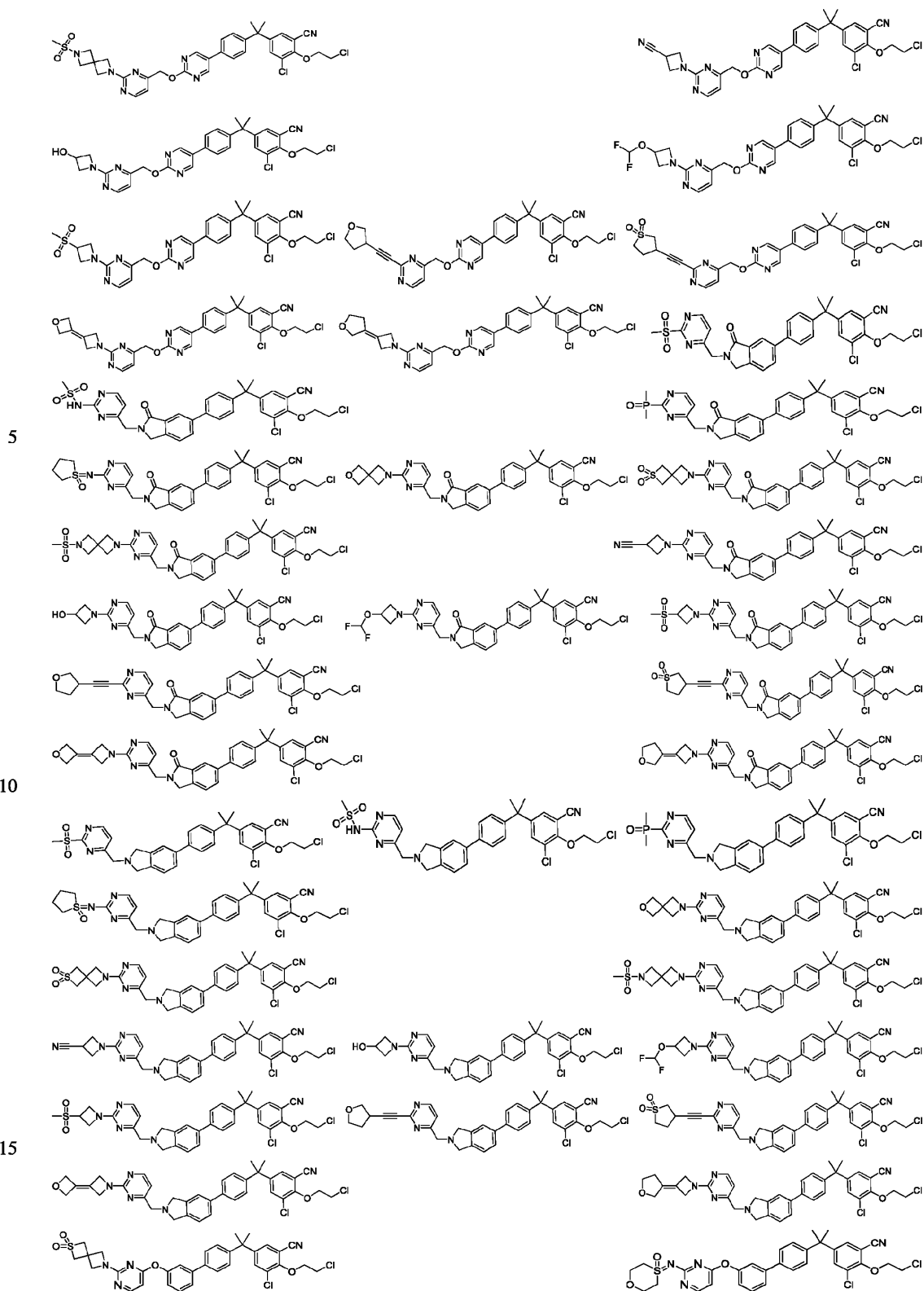
27. 根据权利要求 11 或 26 所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元

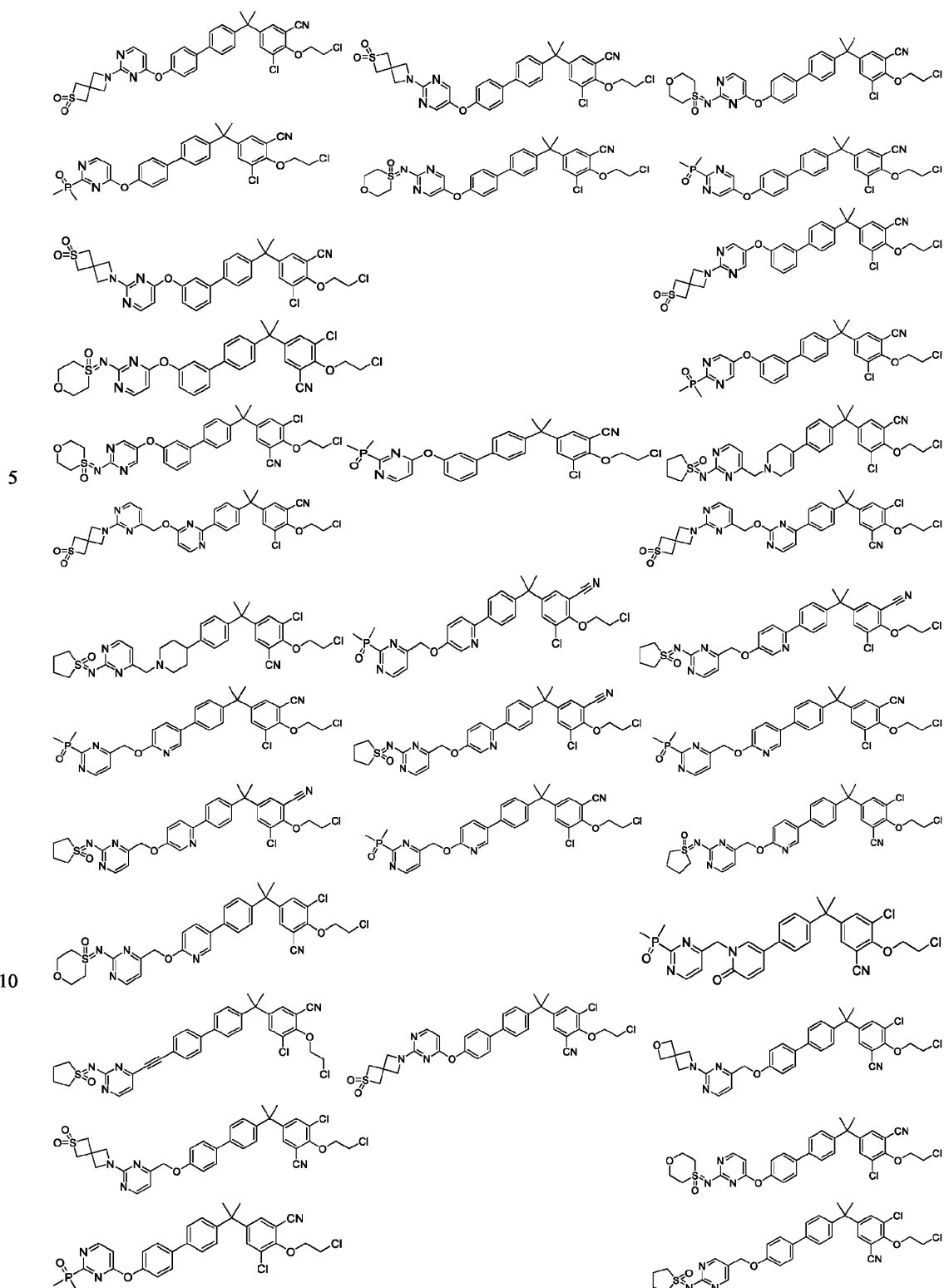


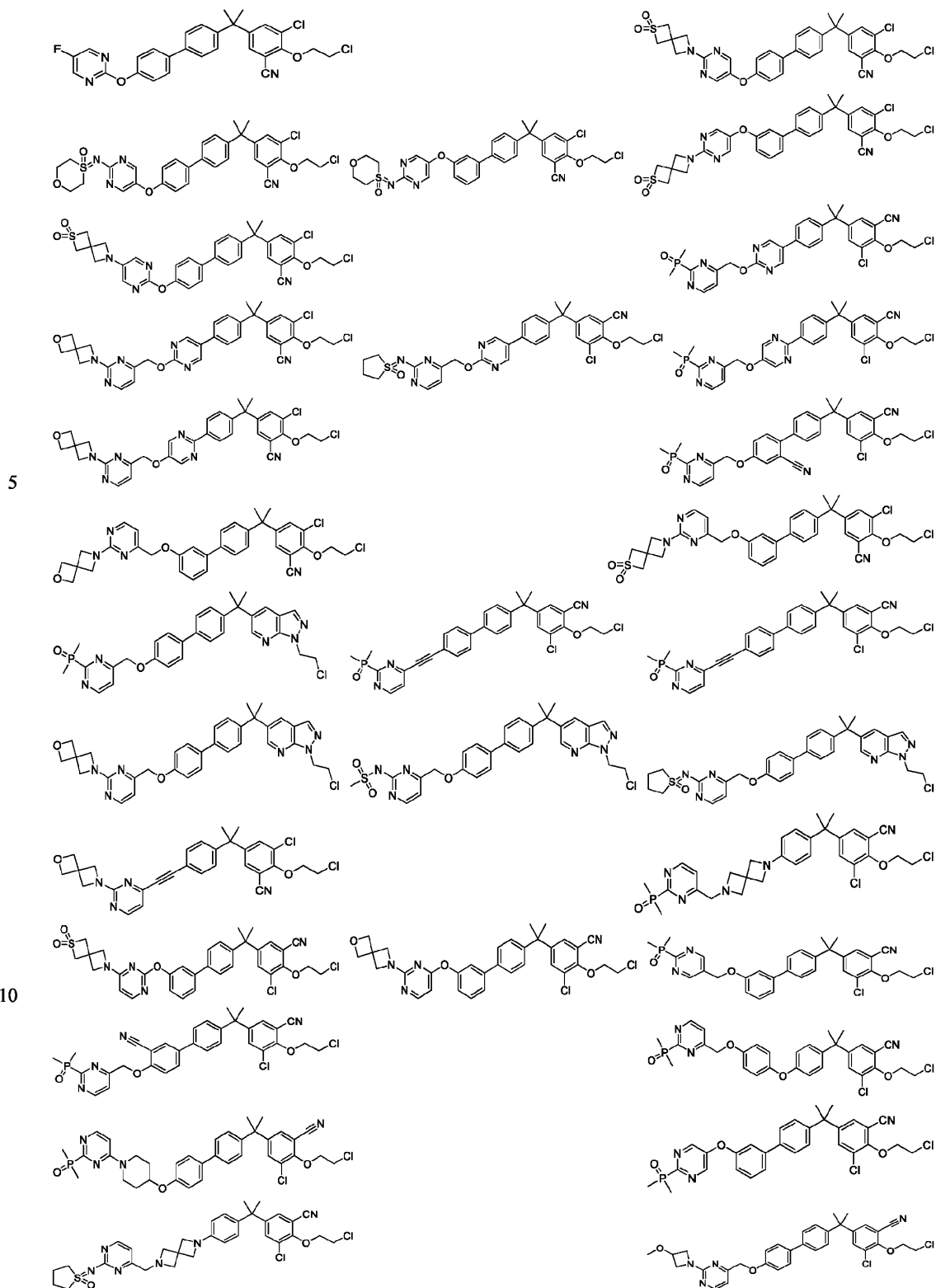
28. 下式化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐，其选自：



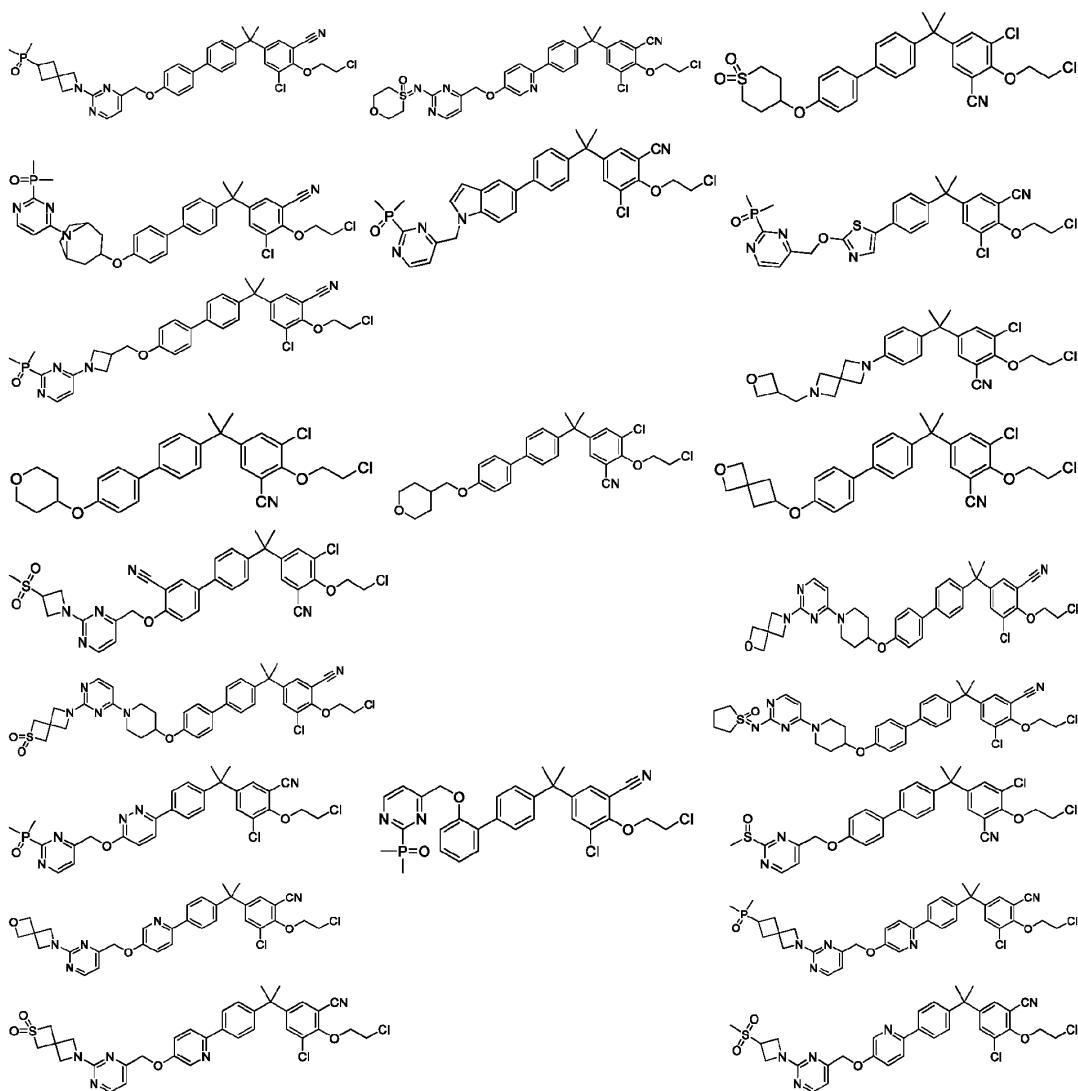




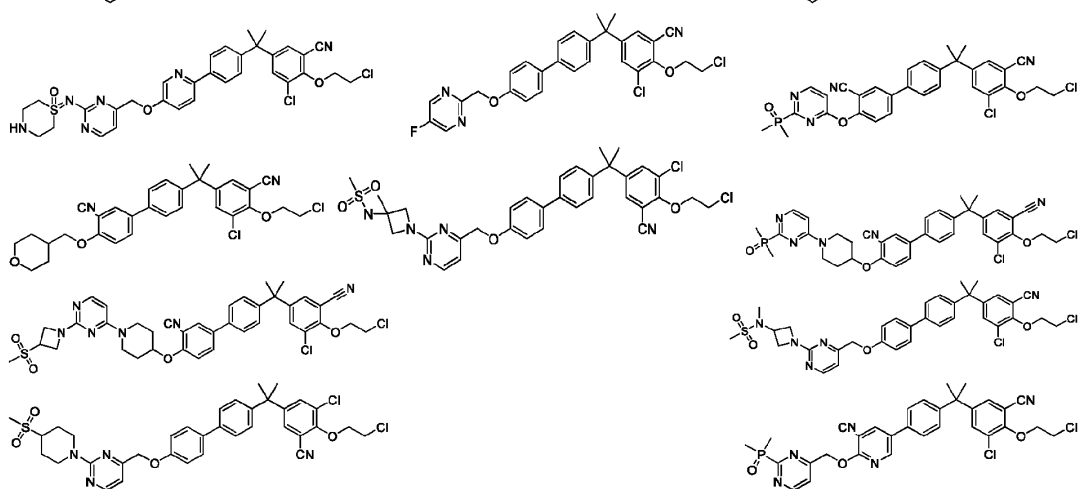


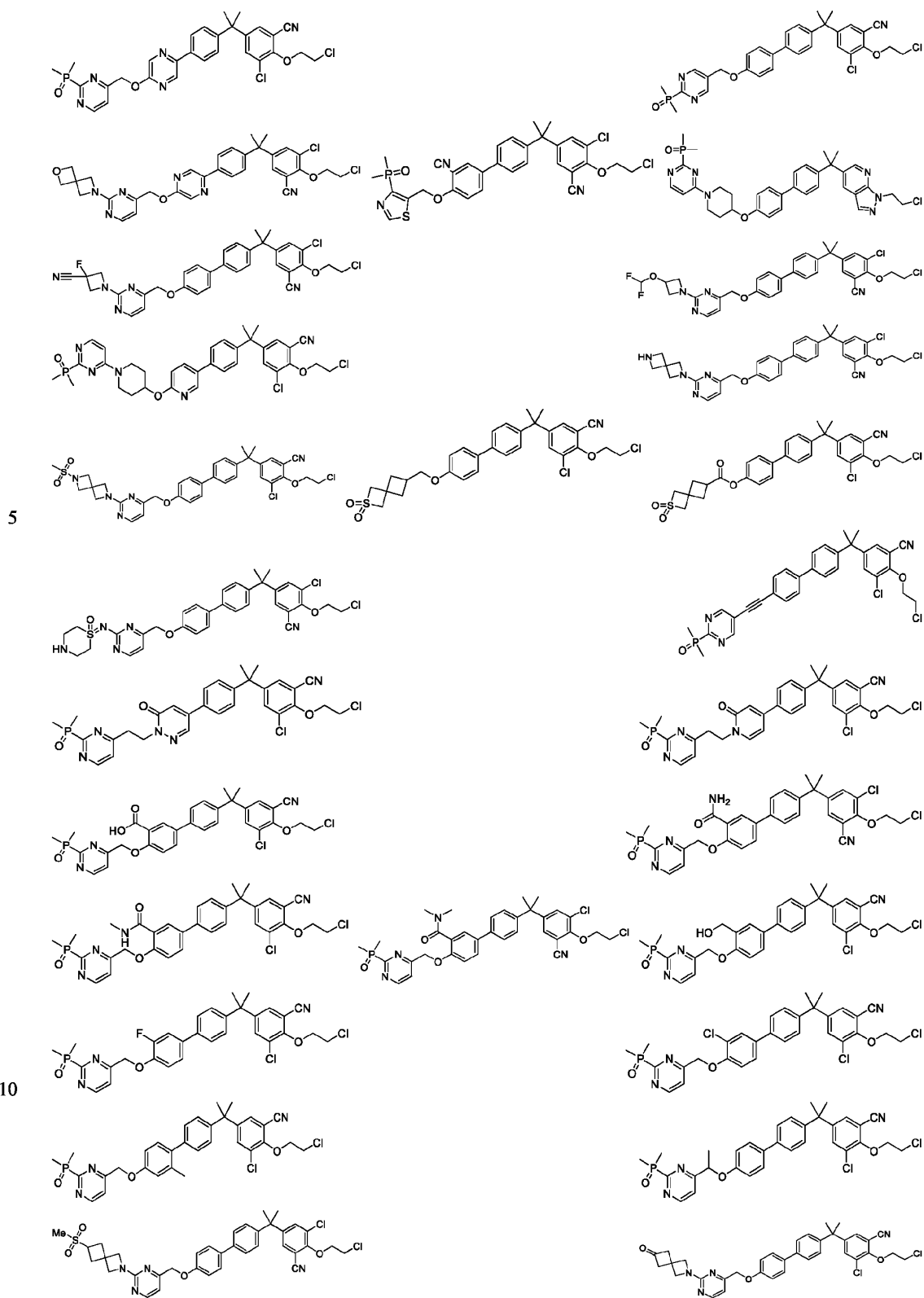


5



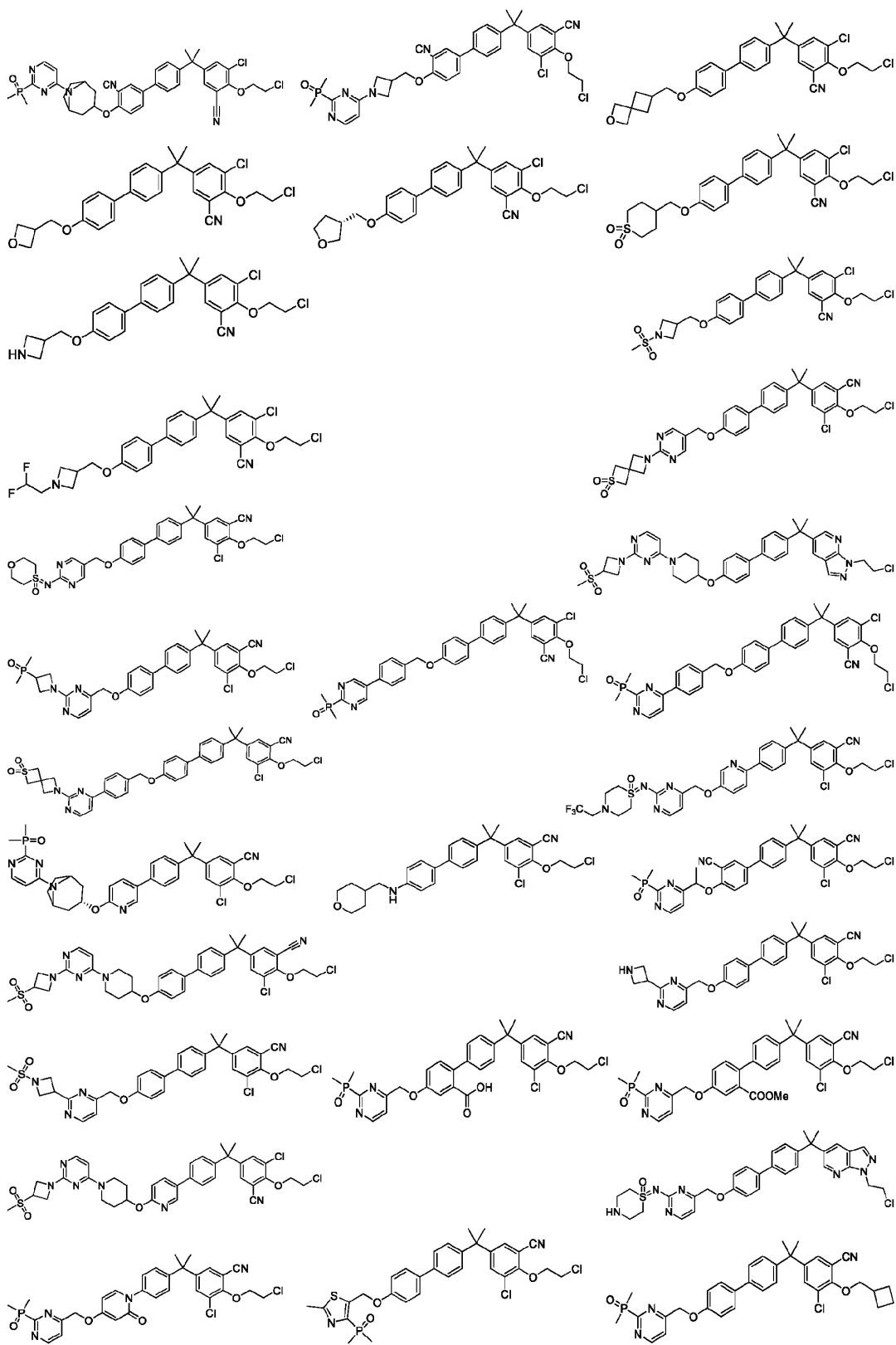
10

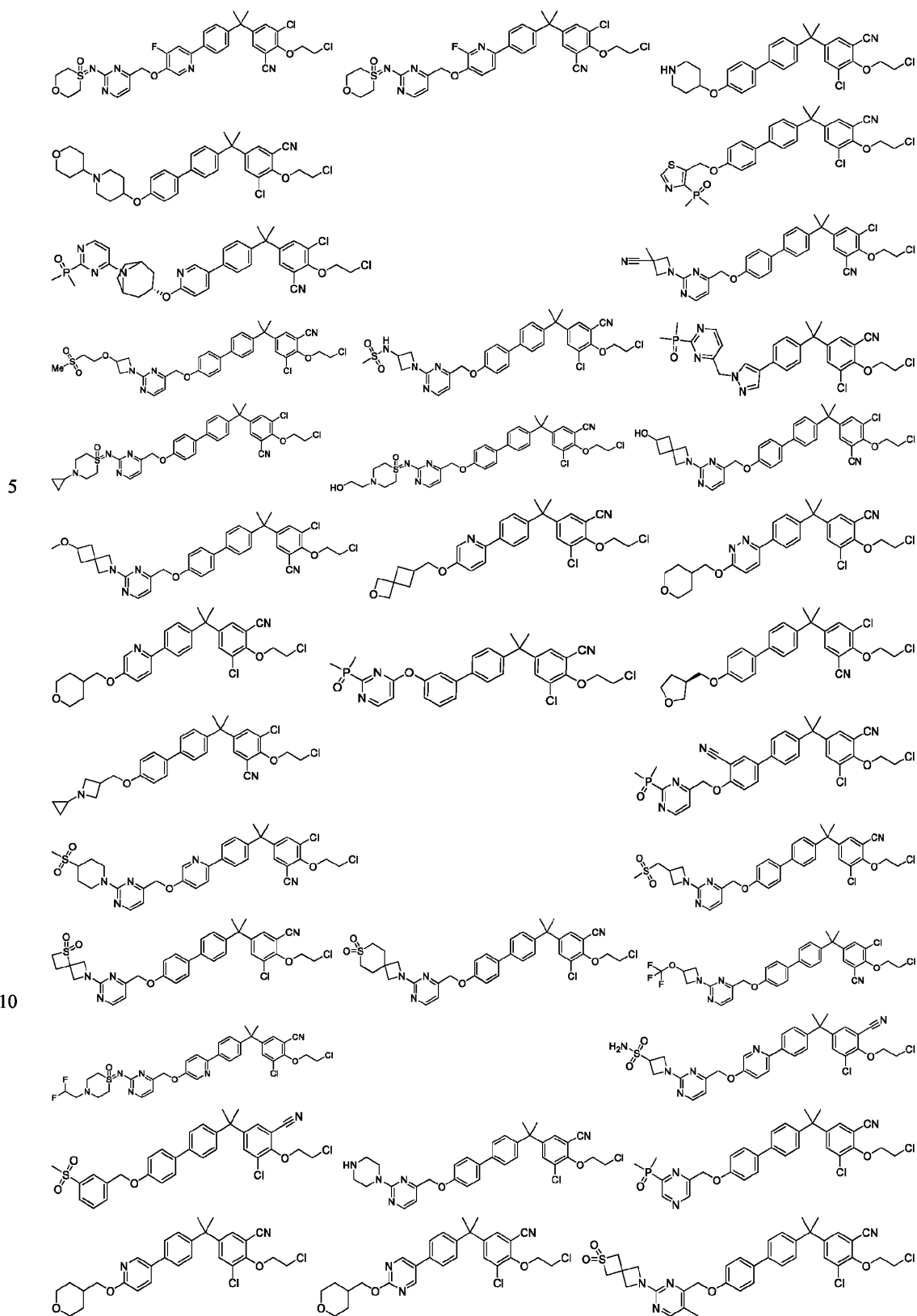


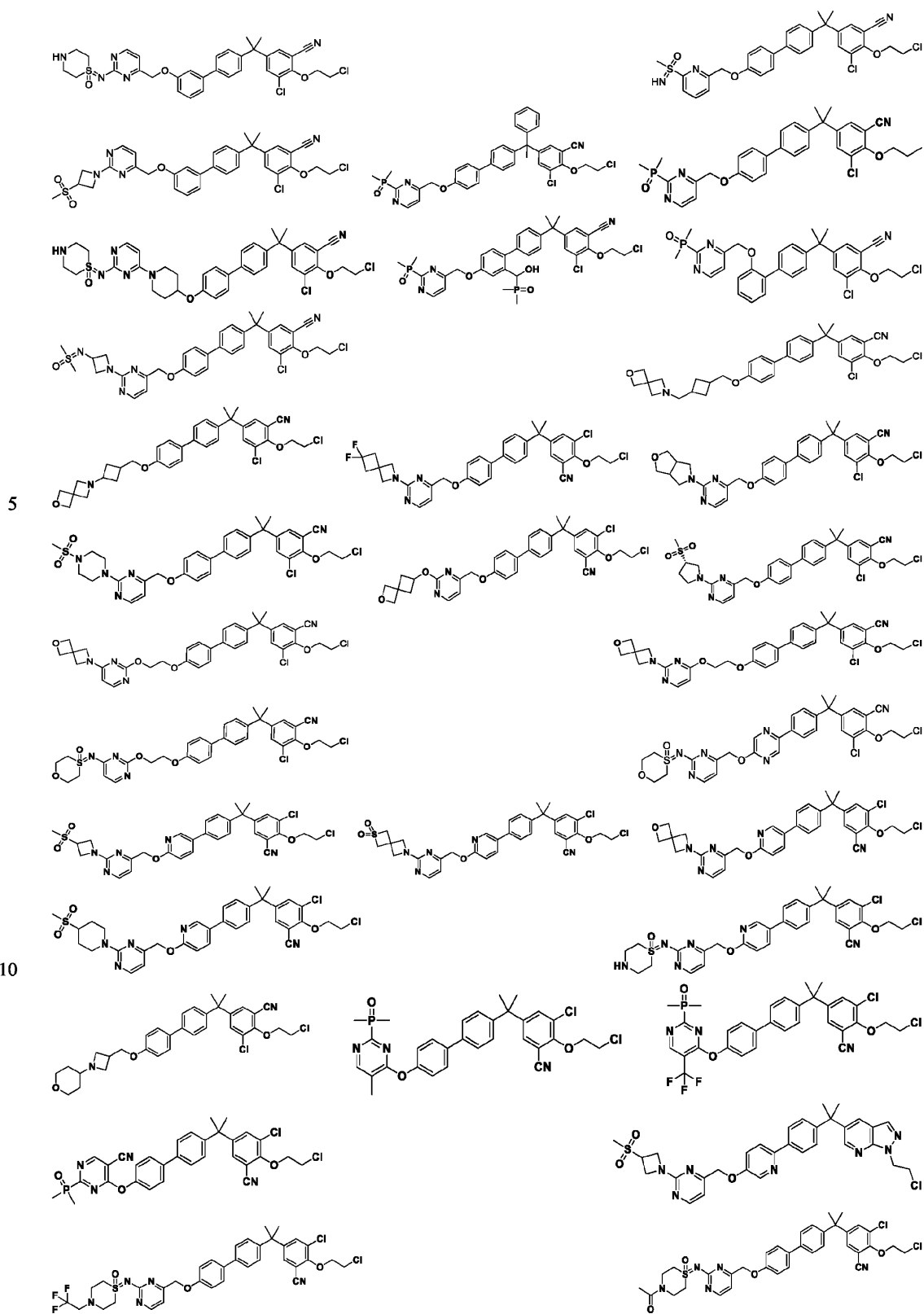


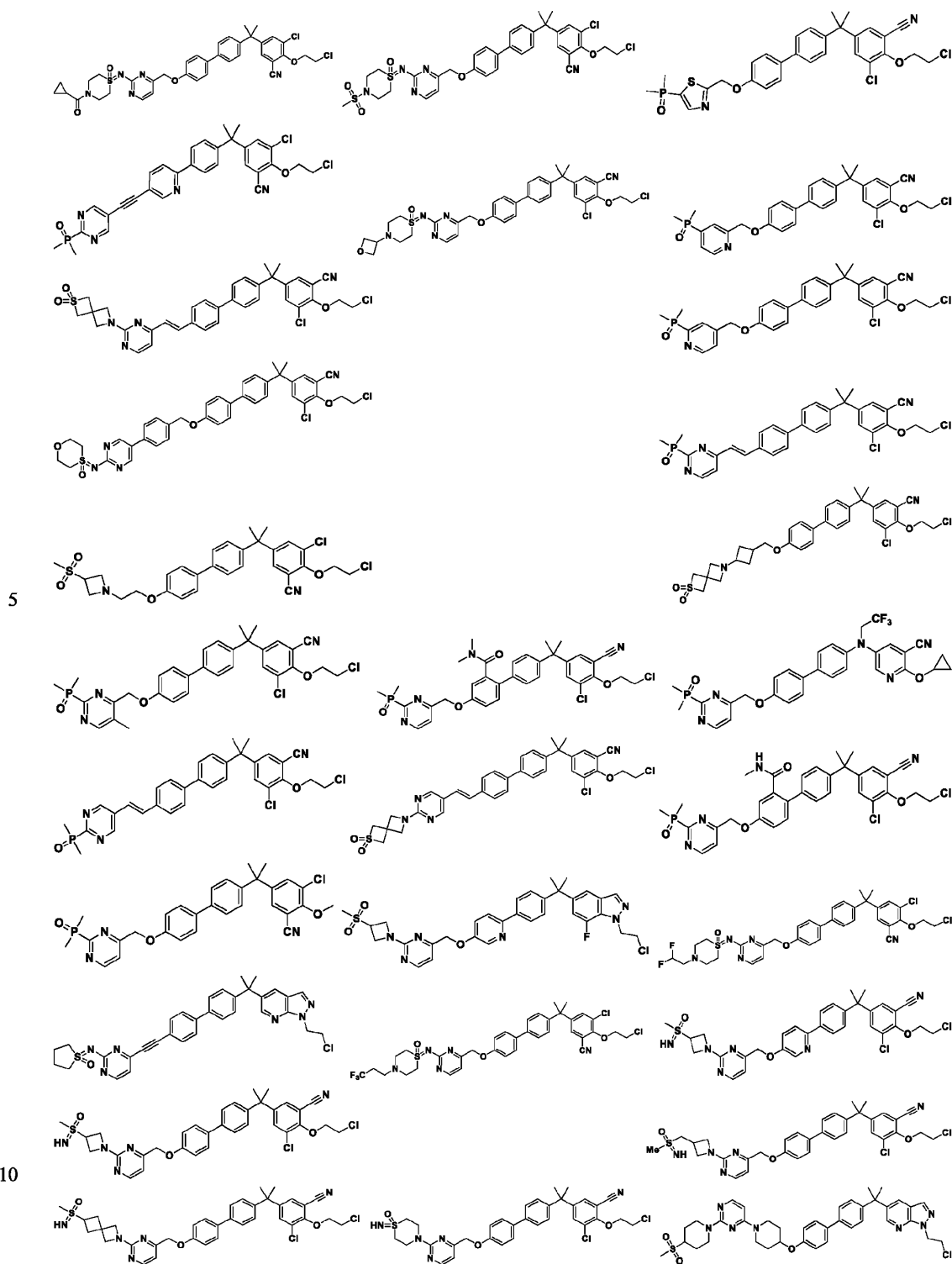
5

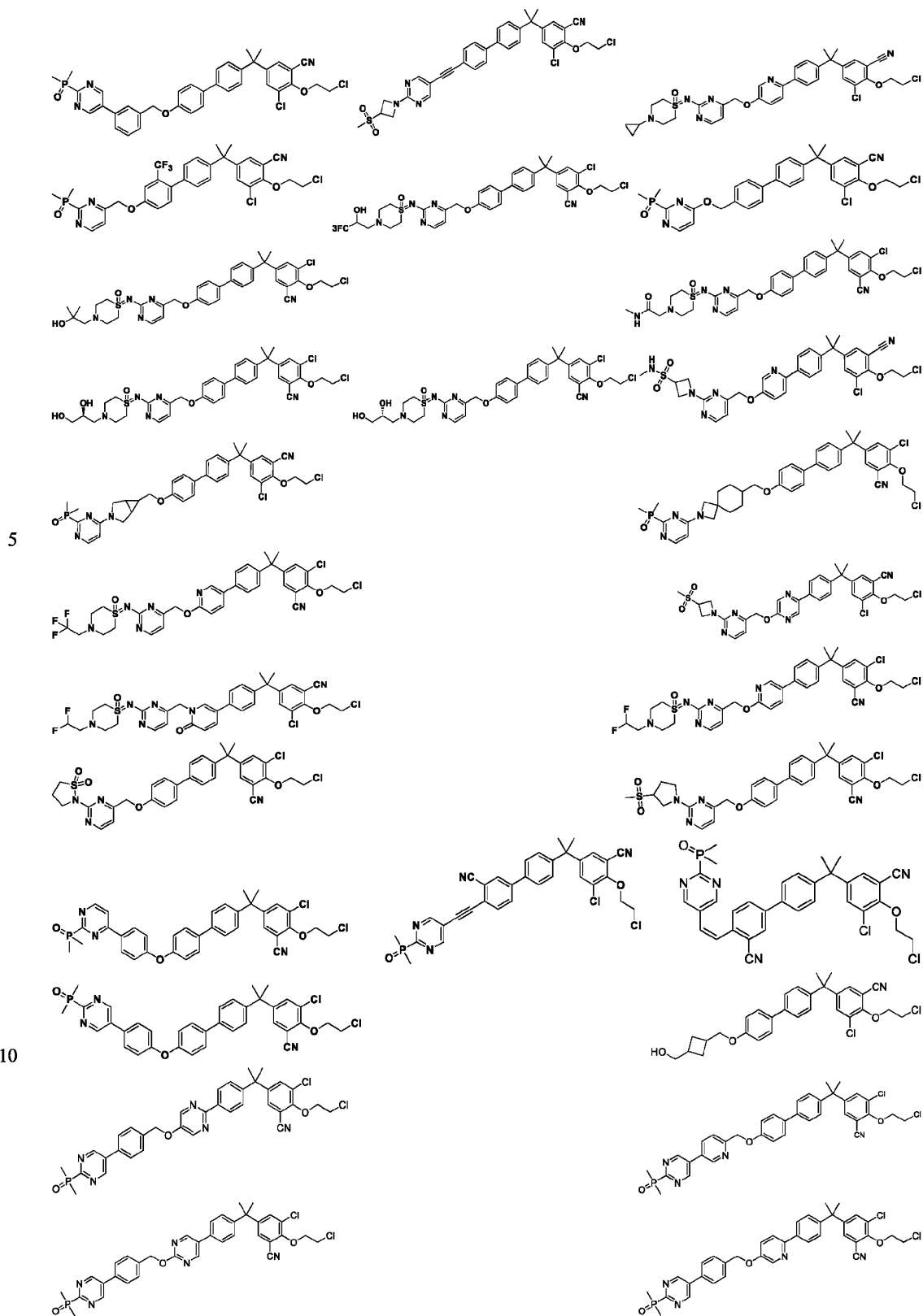
10

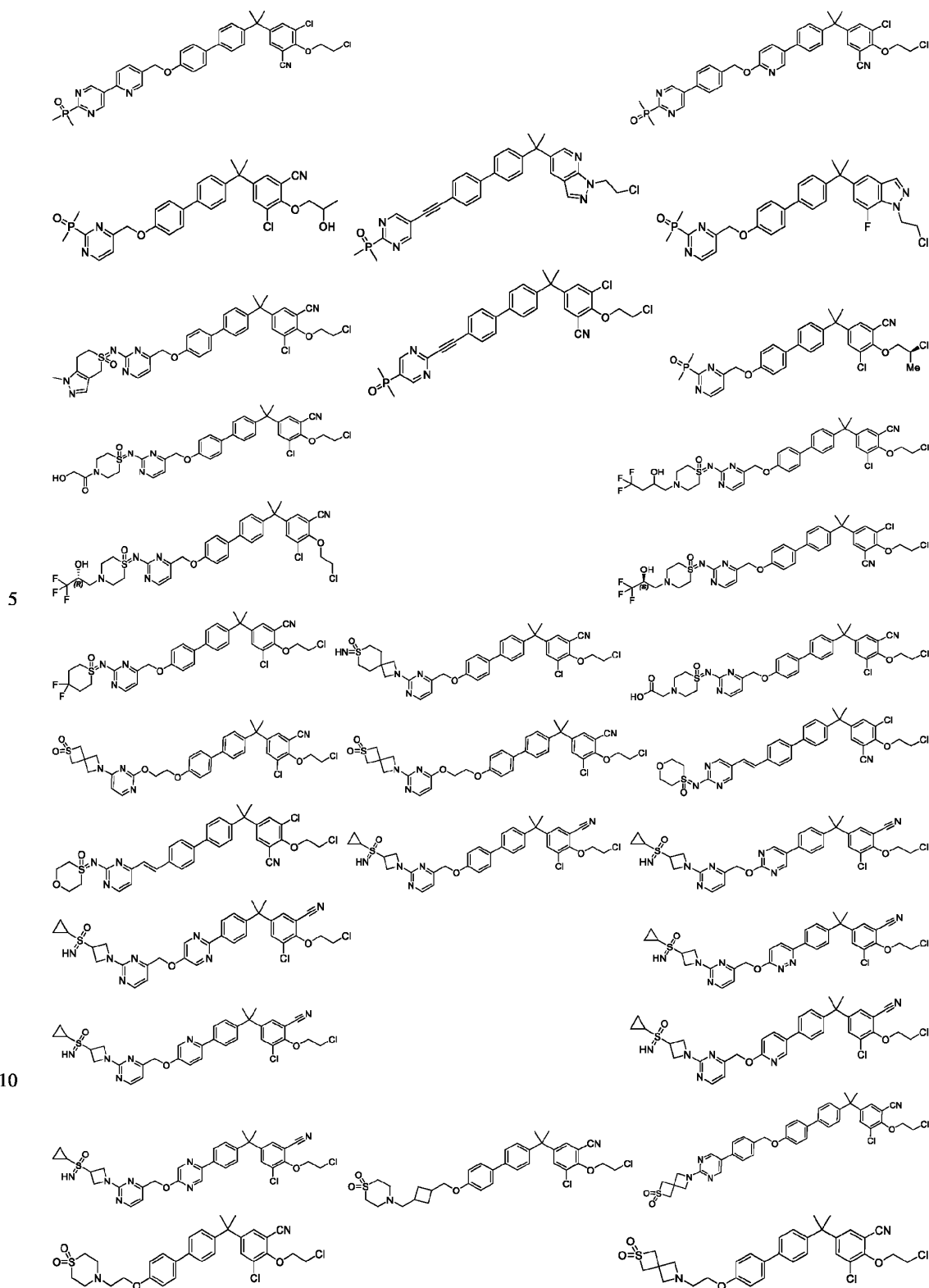


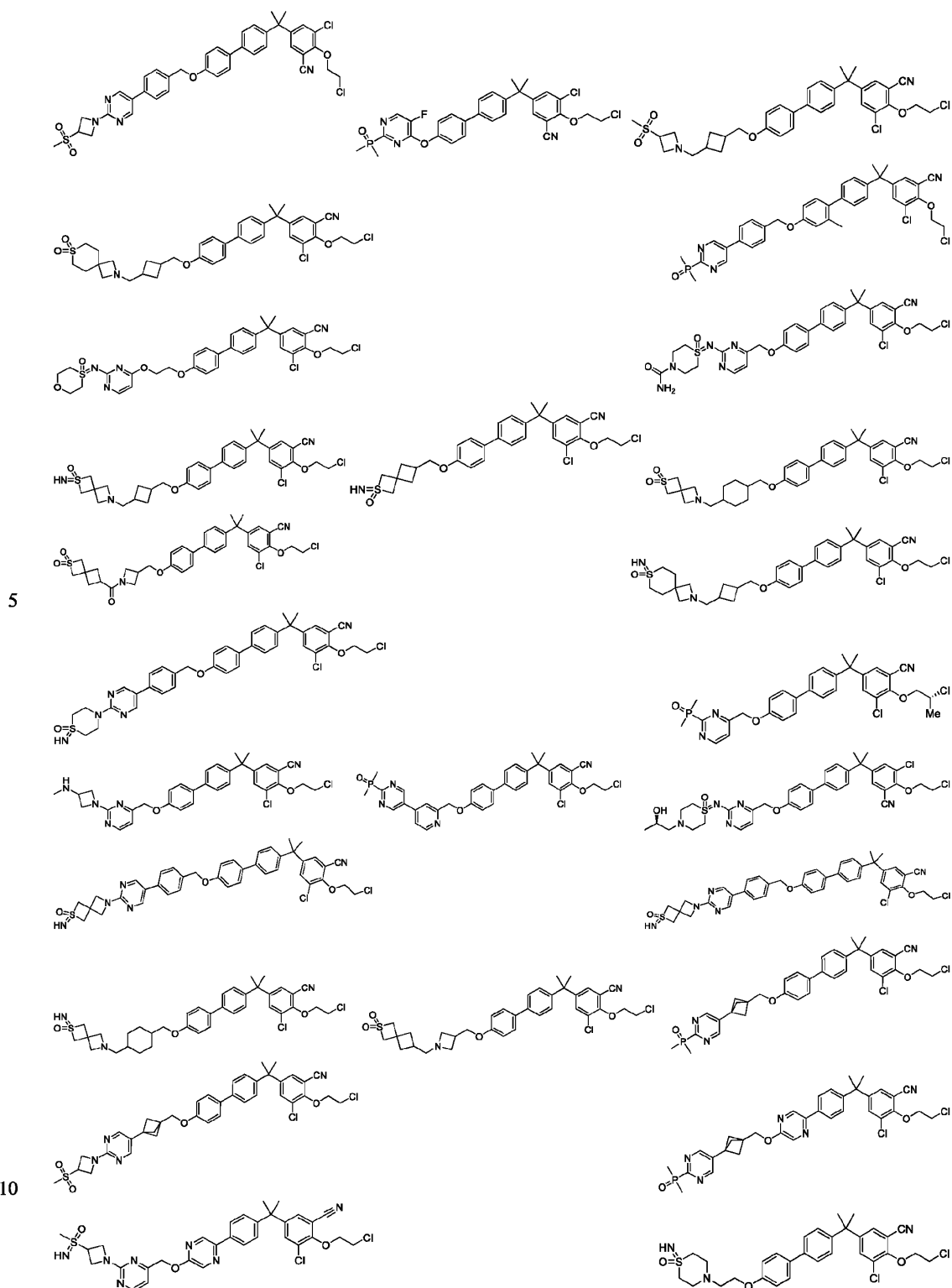


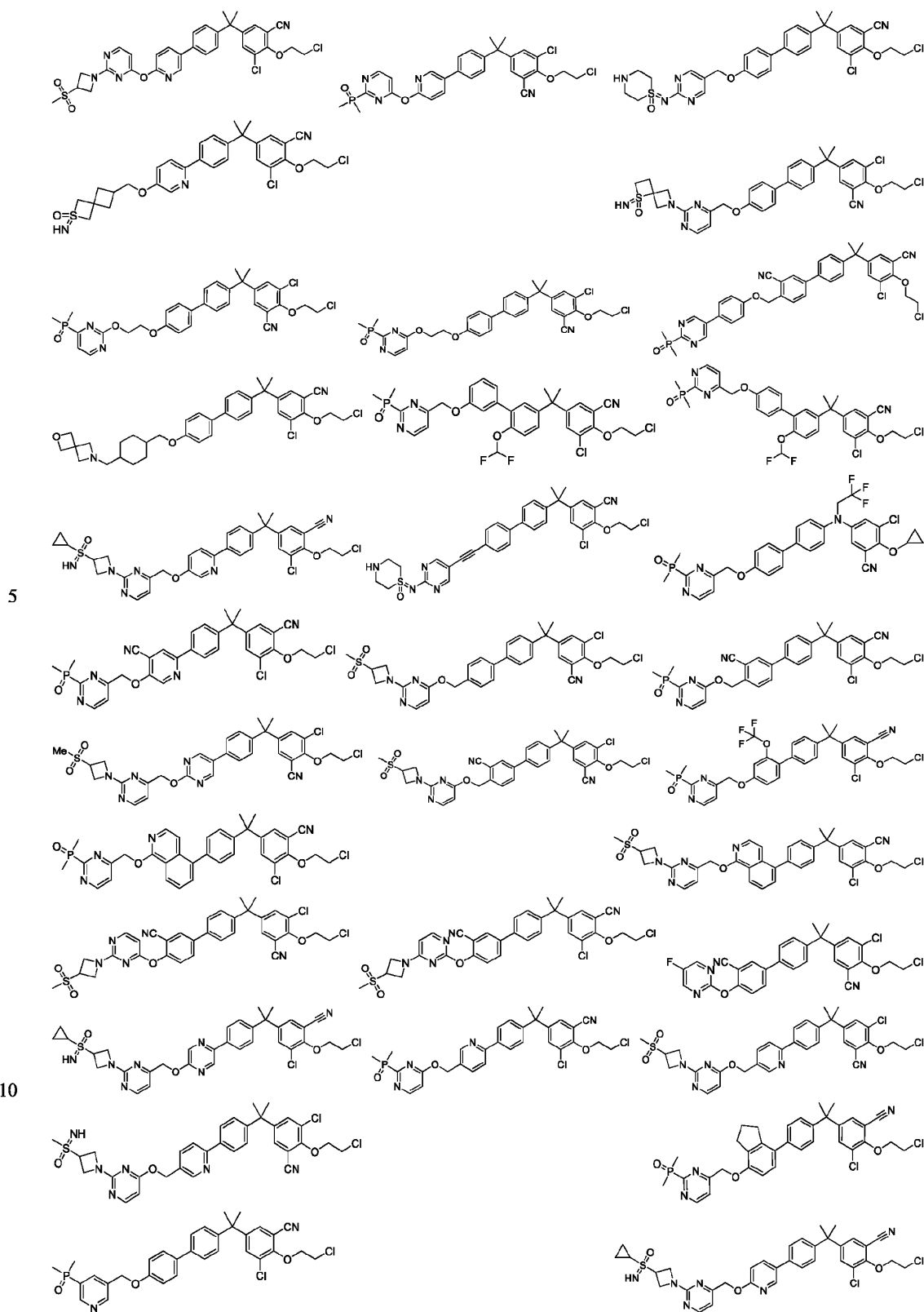


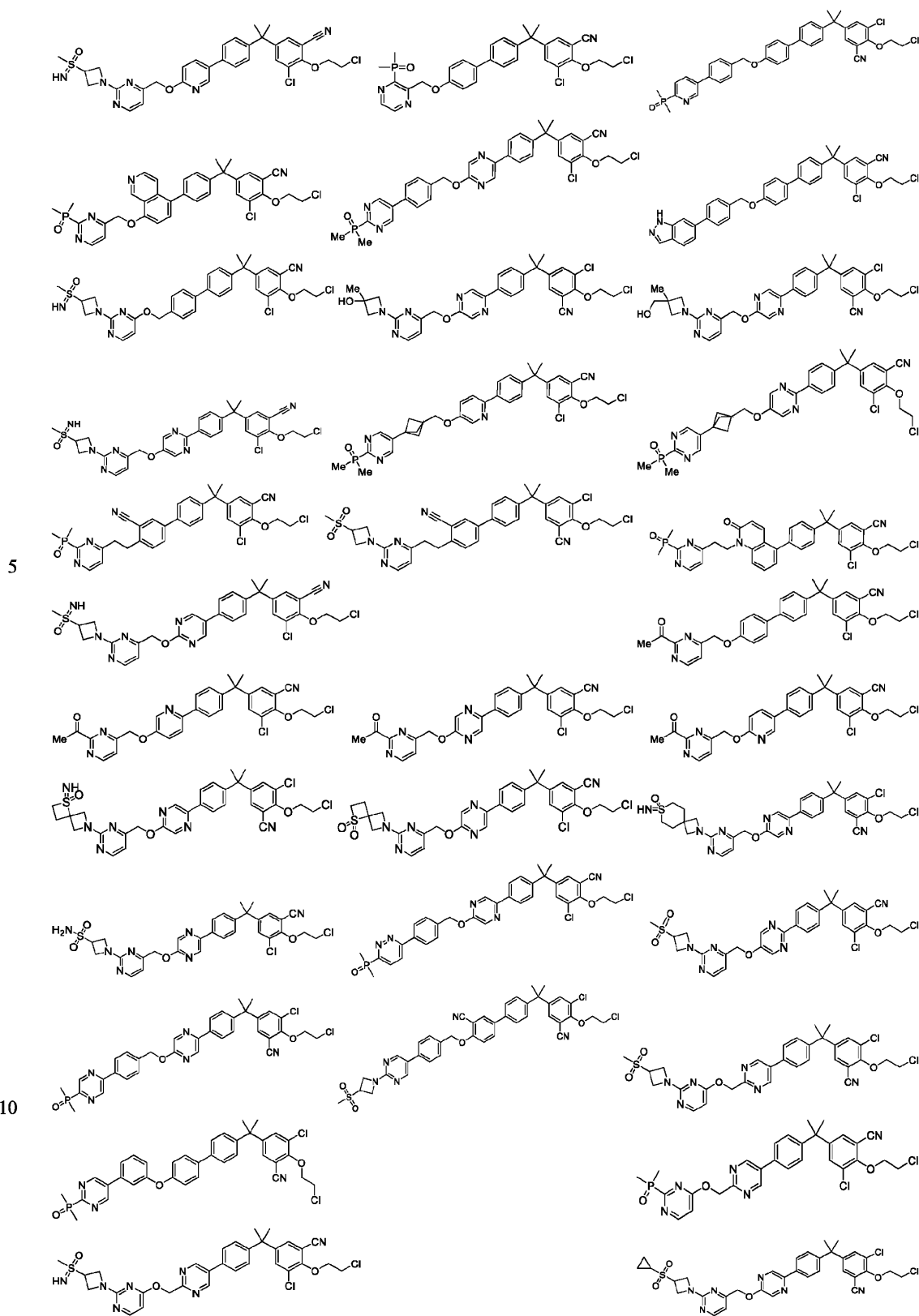


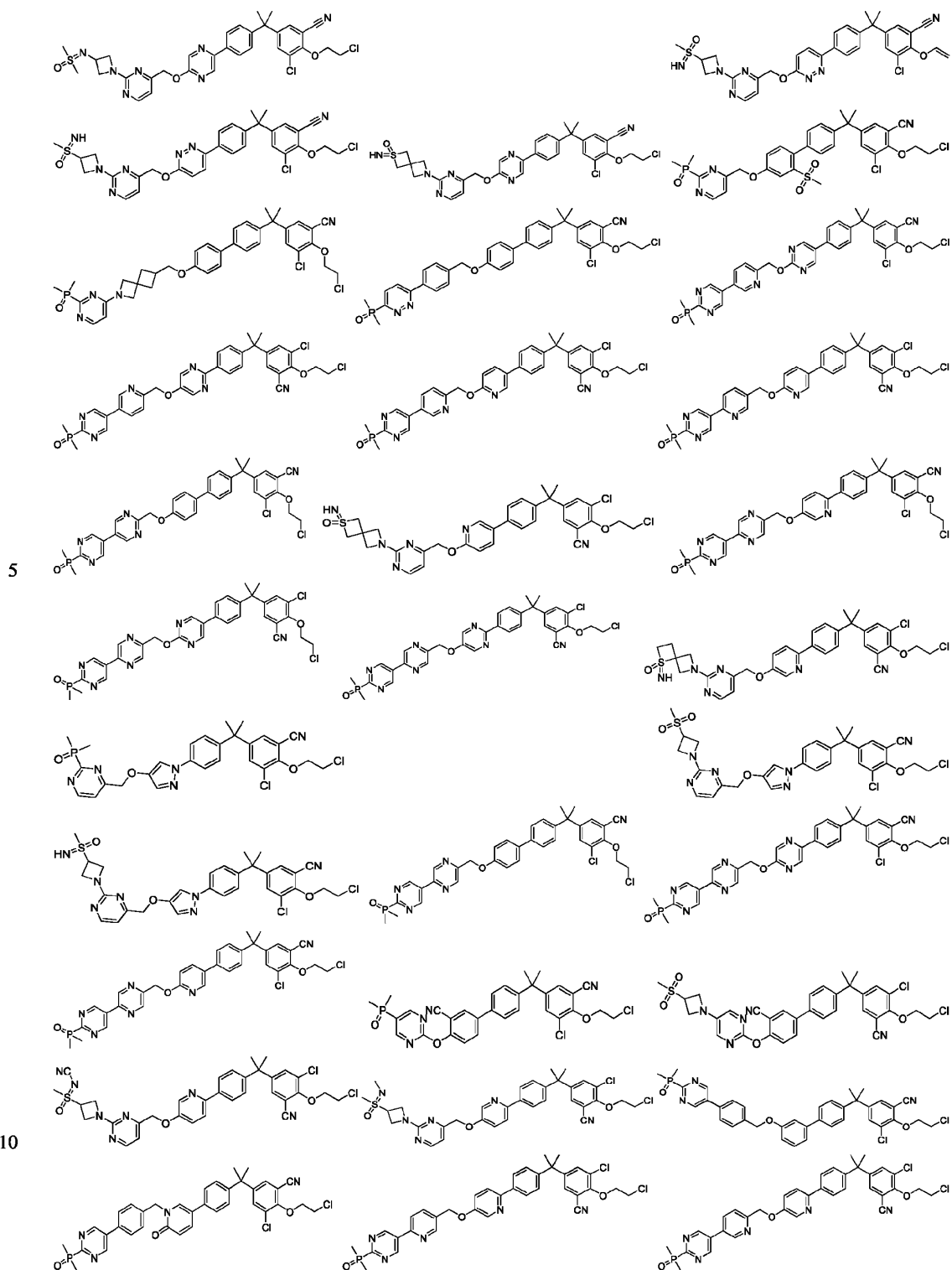




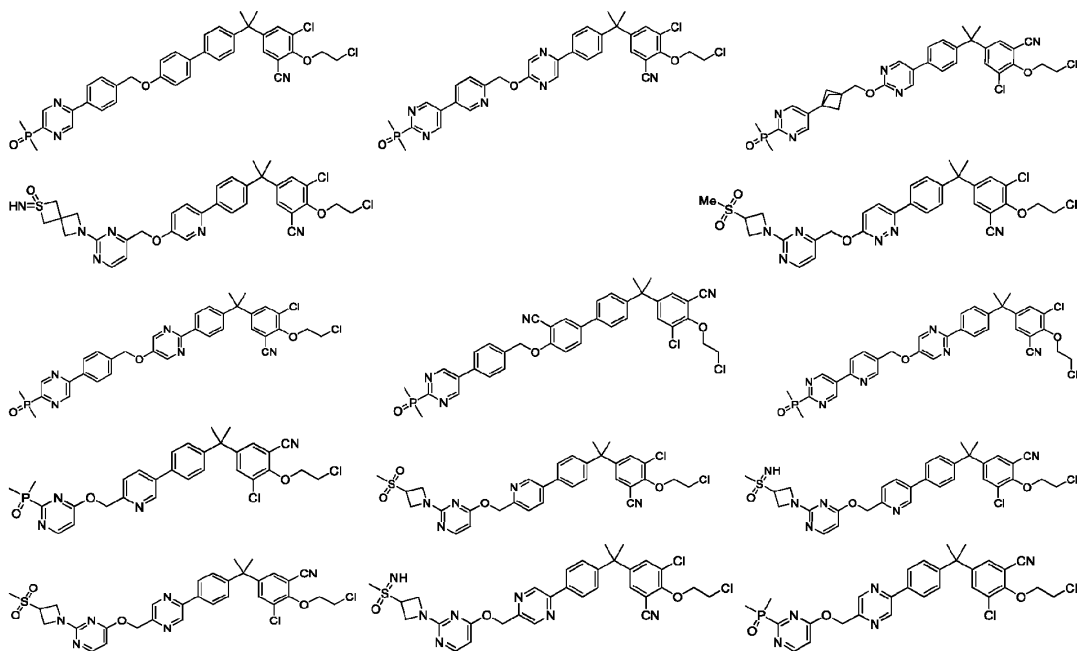




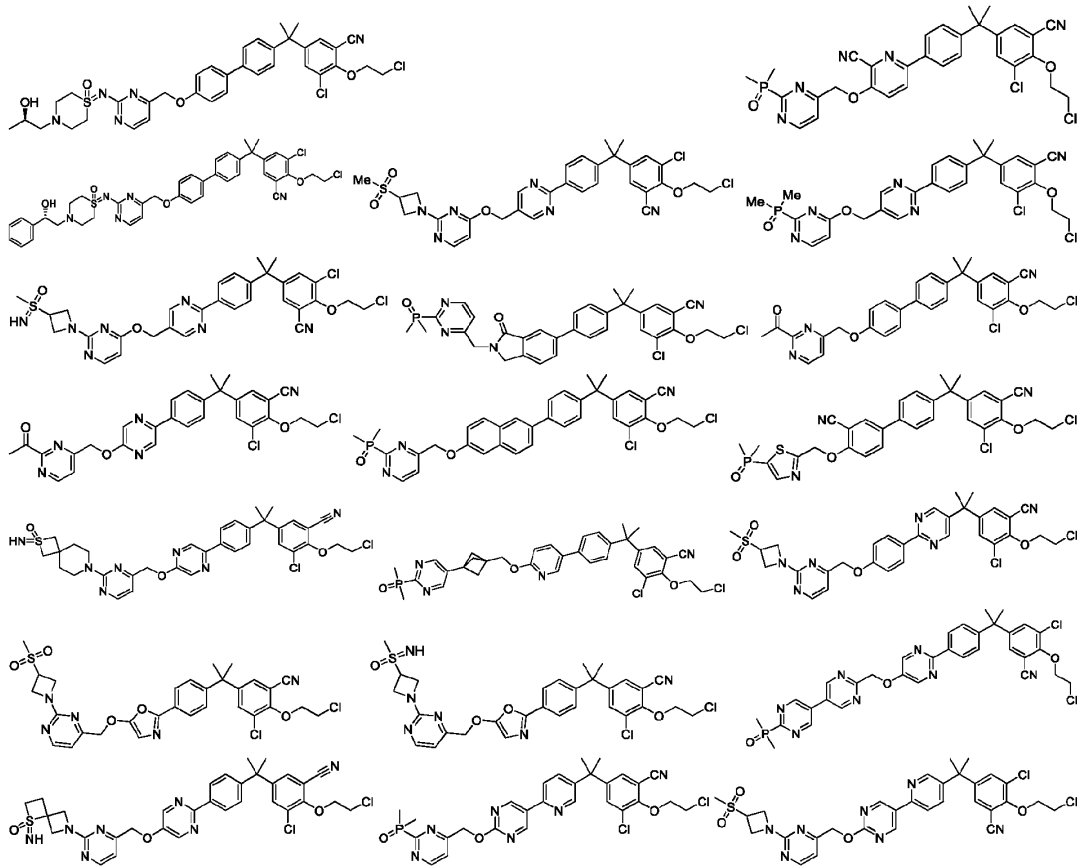


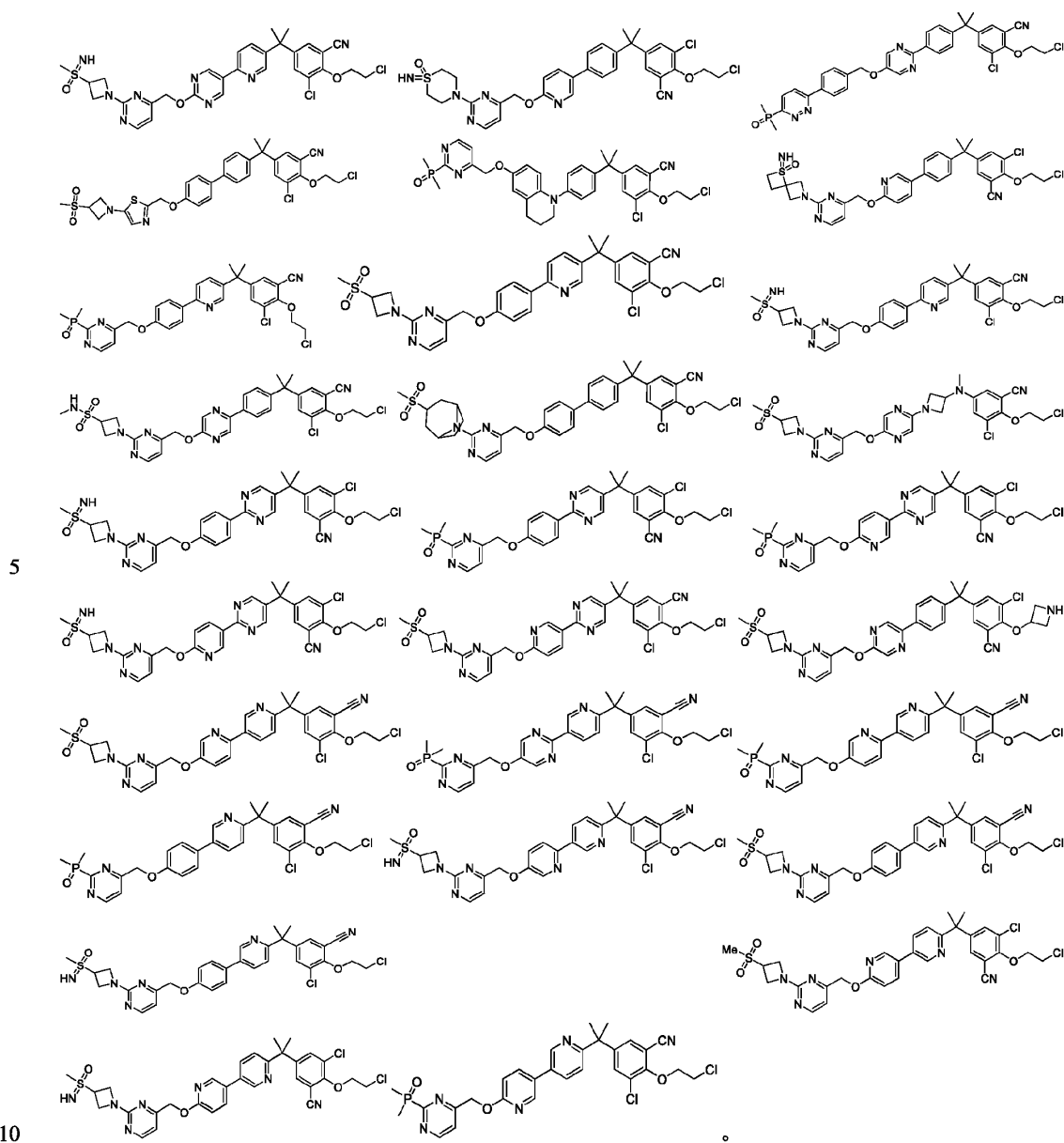


5



10





29.根据权利要求 1-28 任一项所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐在制备治疗与雄激素受体 (AR)活性或表达量相关疾病的药物中的用途。

30.根据权利要求 29 所述雄激素受体(AR)活性或表达量相关疾病,其选自前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌、胰腺癌、子宫内膜癌、肝细胞癌、肾细胞癌、黑色素瘤、套细胞淋巴瘤、胶质母细胞瘤、唾液腺癌、脱发、痤疮、多毛症、卵巢囊肿、多囊卵巢疾病、性早熟、脊髓和延髓肌肉萎缩和年龄相关性黄斑病变。