

取代的吡啶并三氮唑化合物及其制备方法和用途

本申请要求申请日为 2023 年 9 月 19 日的中国专利申请 2023112185953、申请日为 2024 年 7 月 12 日的中国专利申请 2024109393705 的优先权，本申请引用上述中国专利申请的全文。

5 技术领域

本发明涉及医药技术领域，具体涉及一种取代的吡啶并三氮唑衍生物及其作为 RIPK1 和/或 MLK 抑制剂的用途。

背景技术

细胞程序性坏死(necroptosis/programmed necrosis)是近年来发现的一种不同于凋亡的、新的 caspase 非依赖性的细胞程序性死亡方式。它受死亡信号调控，呈现坏死样结构特点。与凋亡相比，细胞程序性坏死不形成凋亡小体，染色质不凝聚；与坏死相比，细胞程序性坏死是受多种基因调控的受控细胞死亡方式。体外培养体系中加入 caspase 抑制剂 Z-VAD-FMK 后，采用 TNF 可诱导细胞发生程序性坏死，细胞呈现坏死的形态特征为细胞肿胀、破裂、释放细胞内容物，继而引起炎症和免疫应答。除 TNF 外，TLR3 和 TLR4 的配体，某些细菌、病毒感染等均可引起细胞发生细胞程序性坏死。

受体相互作用蛋白激酶 1(RIPK1)是一种具有特异性丝氨酸/苏氨酸激酶活性的蛋白，具有类似于其他蛋白激酶的 N-末端激酶结构域，但具有不同的结合结构域。研究表明，RIPK1 是细胞程序性坏死的关键调控因子，它通过 RIPK1/RIPK3/MLKL 信号转导轴调控细胞程序性坏死。多种死亡受体，例如 TNFR、FAS、TRAILR 和 Toll 样受体等，可在受到炎症因子刺激或外源性感染的条件下触发细胞程序性坏死上游信号。在 cIAPs 和 caspase 活性受限的情况下，RIPK1 与 RIPK3 形成坏死小体(necrosome)。RIPK3 会进一步招募 MLKL，被磷酸化的 MLKL 会自我寡聚化然后迁移到细胞膜，对细胞膜进行“打孔”，导致细胞内容物外泄和电离平衡破坏，最终导致细胞坏死的发生。

细胞程序性坏死与炎症、自身免疫性疾病、神经退行性疾病和肿瘤等相关疾病的发生发展密切相关。例如，研究表明，细胞程序性坏死是导致全身性炎症反应综合征(Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS)的重要原因。SIRS 是由于感染或非感染因素作用于机体，引起机体失控而自我破坏的全身炎症反应。危重病人常因机体代偿性抗炎反应能力降低及代谢功能紊乱，易引发 SIRS。TNF- α 诱导的 SIRS 疾病模型在长期的研究中被证明与 RIPK1 依赖的 necroptosis 高度相关。炎症性肠病(Inflammatory bowel diseases, IBD)是指由于环境、遗传、感染、免疫等原因引起的异常免疫介导的肠道炎症，是一种慢性、非特异性肠炎性疾病。其发病机理尚不清楚，但肠道上皮细胞过度凋亡、肠黏膜屏障受损、肠上皮细胞通透性提高被认为是 IBD 发生的原因之一，有研究表明细胞程序性坏死在 IBD 的发病机制中起重要作用。此外，细胞程序性坏死在类风湿性关节炎(RA)、银屑病和多发性硬化症(MS)等多种自身免疫性疾病的发病机制中也起着重要作用。活化的小神经胶质细胞在阿尔兹海默症(AD)发生过程中起关键作用，而 RIPK1 在小神经胶质细胞中高表达，RIPK1 抑制剂则能够在体外有效保护 A β 诱导的神经元细胞程序性坏死。除了阿尔兹海默症外，程序性坏死也参与肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、额颞痴呆(FTD)和帕金森(PD)等众多神经退行性疾病的发生发展。Strilic 等人于 2016 年首次揭示了肿瘤细胞可以诱导血管内皮细胞发生程序性坏死，继而肿瘤细胞穿过血管壁、并通过血液循环实现远端转移，这是导致肿瘤转移的重要原因，实验表明 RIPK1 抑制剂能有效的抑制肿瘤转移。此外，有研究表明 RIPK1 激酶可以促进胰腺癌肿瘤微环境中的耐受性巨噬细胞分化，RIPK1 抑制则可以使胰腺癌肿瘤微环境中的免疫原性巨噬细胞分化，从而导致适应性免疫激活和肿瘤保护。

混合谱系激酶(MLK)是靶向 JNK 和 p38MAPK 以响应于使细胞应激的不同刺激而活化的 MAPK 激酶。因而，MLK 调节广泛范围的细胞过程。MLK 家族由六个成员组成，包括 MLK1、MLK2、MLK3、MLK6、双重亮氨酸拉链激酶(DLK)和带有亮氨酸拉链的激酶(LZK)。MLK2 也称为 MST。MLK3 是表达最广泛的 MLK 家族成员，且存在于神经元和脑中常驻的单核吞噬细胞中。

MLK3 可通过对小胶质细胞和脑巨噬细胞产生的细胞因子的影响来调节神经炎症。特别是，CEP-1347 介导的 MLK3 抑制导致 Tat 刺激的巨噬细胞和小胶质细胞释放的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素(IL)-6 显著降低。有效的脑透性 MLK3 抑制剂 URM-099 已经证明在 CNS 暴露于 HIV-1Tat 之后于体内有效用于保护正常的突触结构和神经炎症逆转 (Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience 33.24(2013):9998-10010.)。

阻断 MLK3 通路可能干扰 β 淀粉样蛋白低聚物的神经毒性作用，抑制 C-jun/JNK 通路阻断培养的海马神经元中

tau 过度磷酸化(Journal of Neuroscience, 2009, 29(28):9078-9089)。因此, MLK3 抑制剂可能对于阿尔茨海默病和其它涉及 C-jun/JNK 通路的神经退行性疾病的治疗有价值。

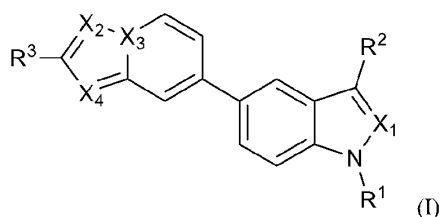
MLK3 抑制也可用于例如胰腺和乳房的癌症之类的多种癌症的治疗。MLK3 调节过表达 MLK3 的一些肿瘤细胞类型的增殖, 包括人神经鞘瘤和脑膜瘤细胞和乳腺癌细胞(Oncogene 29.31(2010):4399-4411)。

- 5 综上所述, RIPK1 和 MLK 是炎症、自身免疫性疾病、神经退行性疾病和肿瘤等细胞程序性坏死相关疾病的重要治疗靶标, RIPK1 抑制剂有望成为这些疾病的潜在治疗药物。

发明内容

本发明的目的在于提供一类结构新颖的 RIPK1 激酶抑制剂。

- 10 本发明的第一方面, 提供一种式(I)化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或其立体异构体:

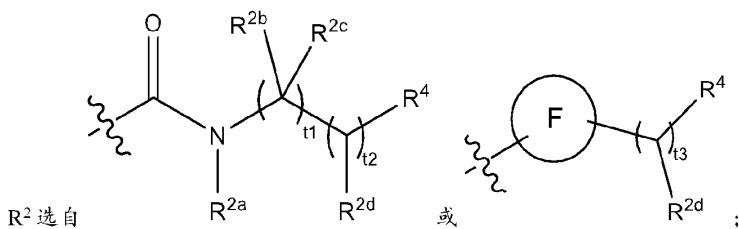


式中,

X₁ 选自 N 或 CH;

X₂、X₃、X₄ 各自独立地选自 N 或 CH, 条件是, X₁、X₂、X₃ 中至少有一个为 N;

- 15 R¹ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选地被卤素取代;



其中, R⁴ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₅₋₈ 芳基、8 至 12 元部分不饱和双环基、5 或 6 元单环杂芳基, 所述 C₅₋₈ 芳基、8 至 12 元部分不饱和双环基、5 或 6 元单环杂芳基任选地被一个或多个选自 R⁴¹ 的取代基取代;

R⁴¹ 选自卤素、氰基、-NR^{4a}R^{4b}、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基;

- 20 环 F 选自 5 或 6 元单环杂芳基或 4 至 8 元含氮部分不饱和杂环基;

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 各自独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基任选地被一个或多个卤素或羟基取代;

或者, R^{2b}、R^{2c} 与其相连的碳原子共同形成 C₃₋₆ 环烷基或 4 至 12 元杂环烷基;

或者, R^{2a}、R^{2b} 与其相连的碳原子和氮原子共同形成 4 至 12 元含氮杂环烷基或 4 至 8 元含氮部分不饱和杂环基;

- 25 或者, R^{2b}、R^{2d} 与其相连的碳原子共同形成 C₃₋₆ 环烷基或 4 至 12 元杂环烷基;

所述 C₃₋₆ 环烷基、4 至 12 元杂环烷基、4 至 12 元含氮杂环烷基或 4 至 8 元含氮部分不饱和杂环基任选地被一个或多个选自卤素的取代基取代;

t₁、t₂、t₃ 各自独立地选自 0 至 6 的整数;

- 30 R³ 选自 4 至 12 元杂环烷基、-NH-C₁₋₆ 烷基、-NH-4 至 12 元杂环烷基或 -NH-C(O)R⁵, 所述 C₁₋₆ 烷基或 4 至 12 元杂环烷基任选地被一个或多个 C₃₋₆ 环烷基取代;

R⁵ 选自氢、氘、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、4 至 12 元杂环烷基、5 或 6 元杂芳基、-NR^{5a}R^{5b}、-C(O)O-C₁₋₆ 烷基、-C(O)NR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}R^{5b}-C(O)O-C₁₋₆ 烷基、-C(O)-4 至 12 元杂环烷基、-C₁₋₆ 烷基-(OCH₂CH₂)_mOCH₃、-C₁₋₆ 烷基 NR^{5a}R^{5b}、-C₁₋₆ 烷基 NH-C₁₋₆ 烷基-O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基-4 至 12 元杂环烷基、-C₁₋₆ 烷基-NH-4 至 12 元杂环基、-C₁₋₆ 烷基-NH-C₁₋₆ 烷基-4 至 12 元杂环烷基、或 -C₁₋₆ 烷基-5 或 6 元杂芳基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、4 至 12 元杂环烷基、5 或 6 元杂芳基任选地被一个或多个选自氘、卤素、氰基、氧代基、羟基、羧基、C₁₋₆

烷基、-C₁₋₆烷基-OH、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、-C(O)-C₁₋₆烷基、-C(O)O-C₁₋₆烷基、-C(O)-C₃₋₆环烷基或4至12元杂环烷基的取代基取代，其中所述C₁₋₆烷基中任选的一个碳原子上的两个氢被取代形成C₃₋₆环烷基；

m选自1至4的整数；

R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基，所述C₁₋₆烷基任选地被一个或多个选自

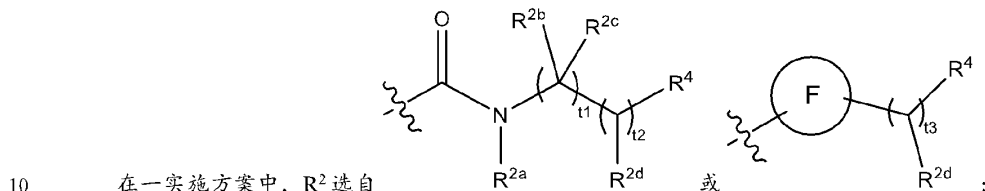
5 卤素、羟基或C₃₋₆环烷基的取代基取代。

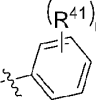
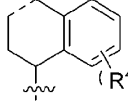
在一实施方案中，R¹选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷基-C₁₋₆烷氧基或C₃₋₆环烷基；

优选地，R¹选自C₁₋₆烷基或-C₁₋₃烷基-C₁₋₃烷氧基；

优选地，R¹选自甲基、乙基或-CH₂CH₂OCH₃。

在一实施方式中，t₁、t₂、t₃各自独立地选自0、1、2或3；



R⁴选自C₁₋₆烷基、、或，其中所述R⁴¹定义同式(I)化合物；X⁵选自N、O或

S；

优选地，R⁴¹选自卤素、氨基或巯基；

优选地，R⁴¹选自氟、氯或氰基；

15 优选地，环F选自5或6元单环杂芳基或4至8元含氮部分不饱和杂环基，所述5或6元单环杂芳基或4至8元含氮部分不饱和杂环基任选地含1、2、或3个选自N或O原子的杂原子作为环原子；

优选地，环F选自5或6元单环杂芳基或4至6元含氮部分不饱和杂环基，所述5或6元单环杂芳基或4至8元含氮部分不饱和杂环基任选地含1、2、或3个选自N或O原子的杂原子作为环原子；

优选地，环F选自三唑基或二氢噻唑基。

20 在一实施方案中，R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}各自独立地选自氢、氟、卤素、C₁₋₆烷基、卤素取代的C₁₋₆烷基或羟基取代的C₁₋₆烷基；更优选自氢、氟、卤素、甲基、乙基、氟乙基、二氟乙基或羟甲基；

优选地，R^{2a}选自氢、氟或甲基；

优选地，R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}各自独立地选自甲基、乙基、氟乙基、二氟乙基或羟甲基；

优选地，R^{2b}、R^{2c}与其相连的碳原子共同形成C₃₋₆环烷基或4至12元杂环烷基；

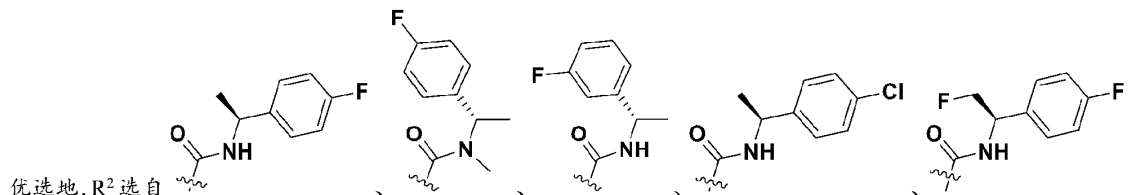
25 优选地，R^{2b}、R^{2c}与其相连的碳原子共同形成C₃₋₆环烷基或4至12元杂环烷基；

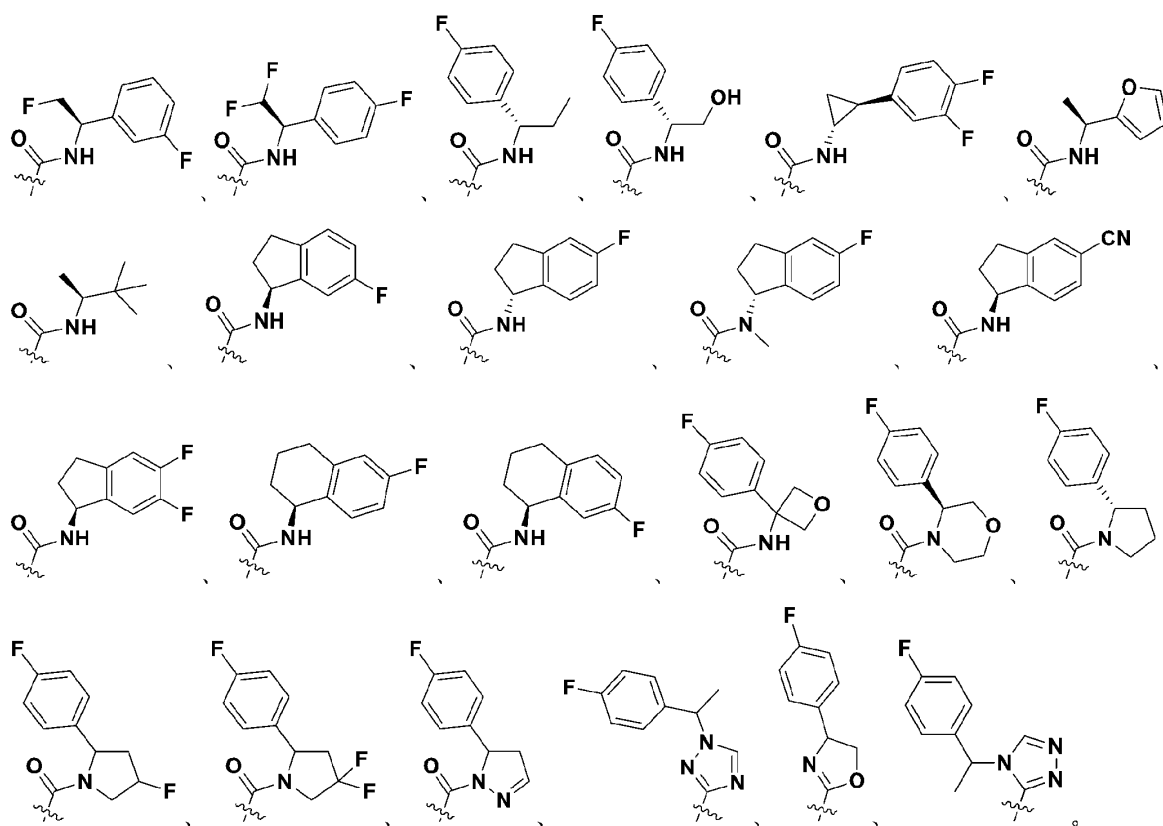
优选地，R^{2b}、R^{2c}与其相连的碳原子共同形成4至8元杂环烷基，所述4至8元杂环烷基任选地含1或2个选自N、O或S的杂原子作为环原子；

优选地，所述4至12元杂环烷基优选为4至6元含氧杂环烷基，更优选为氧杂环丁基；

30 或者，R^{2a}、R^{2b}与其相连的碳原子和氮原子共同形成4至12元含氮杂环烷基或4至8元含氮部分不饱和杂环基，所述4至12元含氮杂环烷基优选为氮杂环戊烷基或吗啉基；所述4至8元含氮部分不饱和杂环基优选为二氢吡唑基，所述氮杂环戊烷基任选地被一个或多个卤素取代；

或者，R^{2b}、R^{2d}与其相连的碳原子共同形成C₃₋₆环烷基，优选形成环丙基；



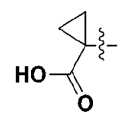


5 在一实施方案中, R^3 选自 4 至 6 元杂环烷基、-NH- C_{1-6} 烷基、-NH-4 至 12 元杂环烷基或 -NH-C(O) R^5 , 所述 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个 C_{3-6} 环烷基取代, 所述 4 至 6 元杂环烷基任选地被一个或多个氧代基取代;

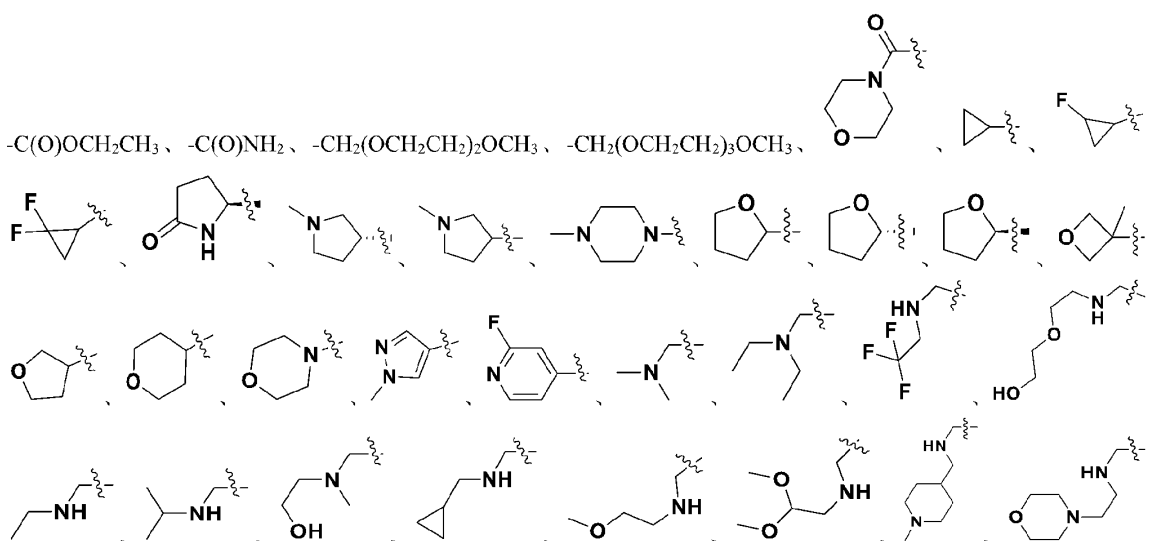
优选地, R^3 选自吗啉基或氧代吗啉基;

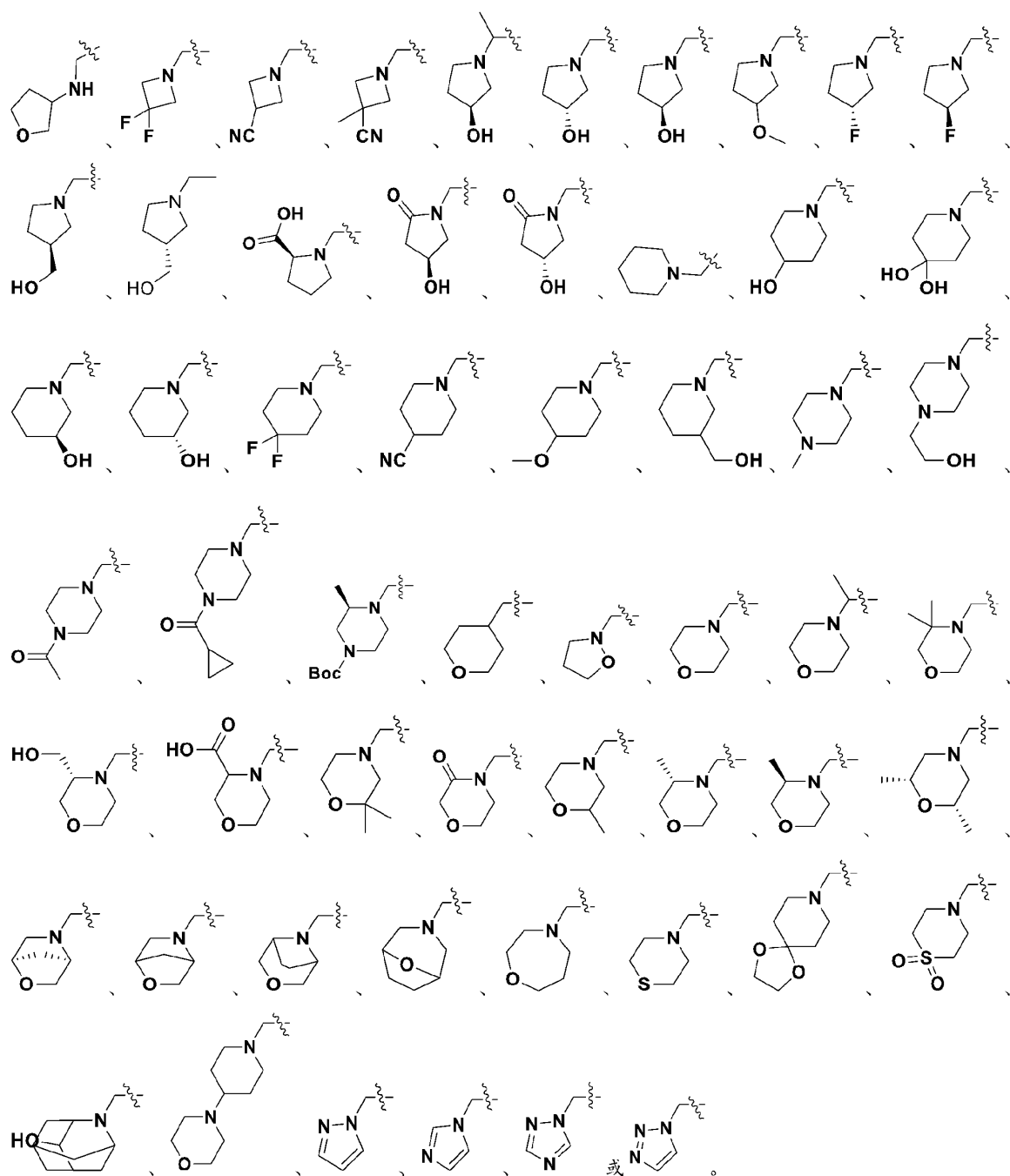
优选地, R^3 选自 -NH-异丙基、-NH- CH_2 -环丙基或 -NH-四氢呋喃-3 基;

优选地, R^5 选自甲基、乙氧基、- CH_2CH_2COOH 、- CH_2Cl 、- CH_2CN 、- CH_2OCH_3 、- $CH(CH_3)OCH_3$ 、

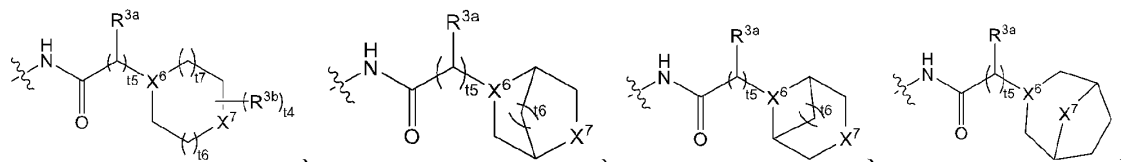


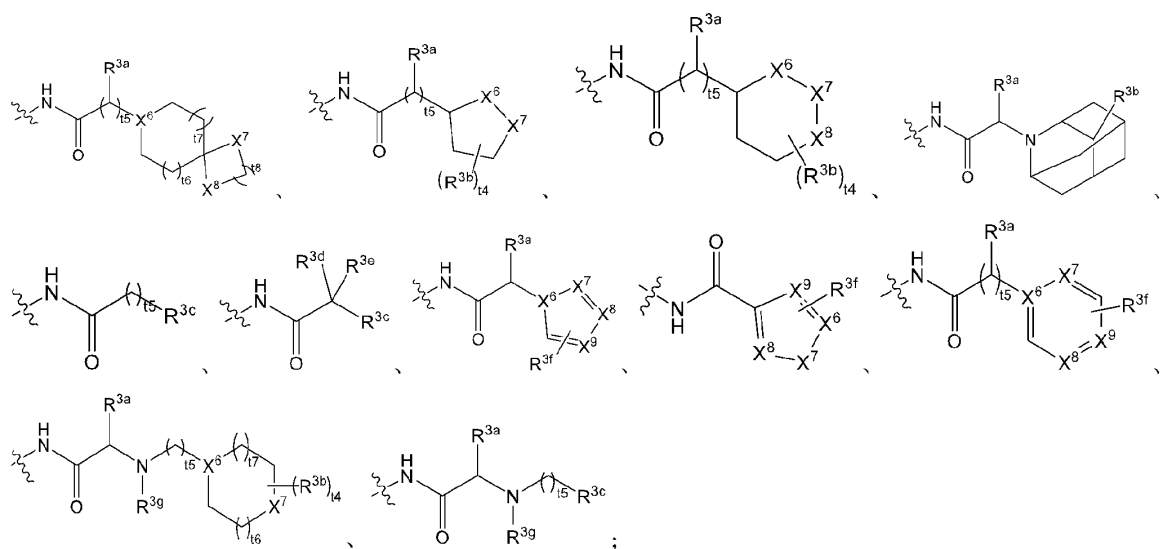
10 -C(O)OCH₂CH₃、-C(O)NH₂、-CH₂(OCH₂CH₂)₂OCH₃、-CH₂(OCH₂CH₂)₃OCH₃、



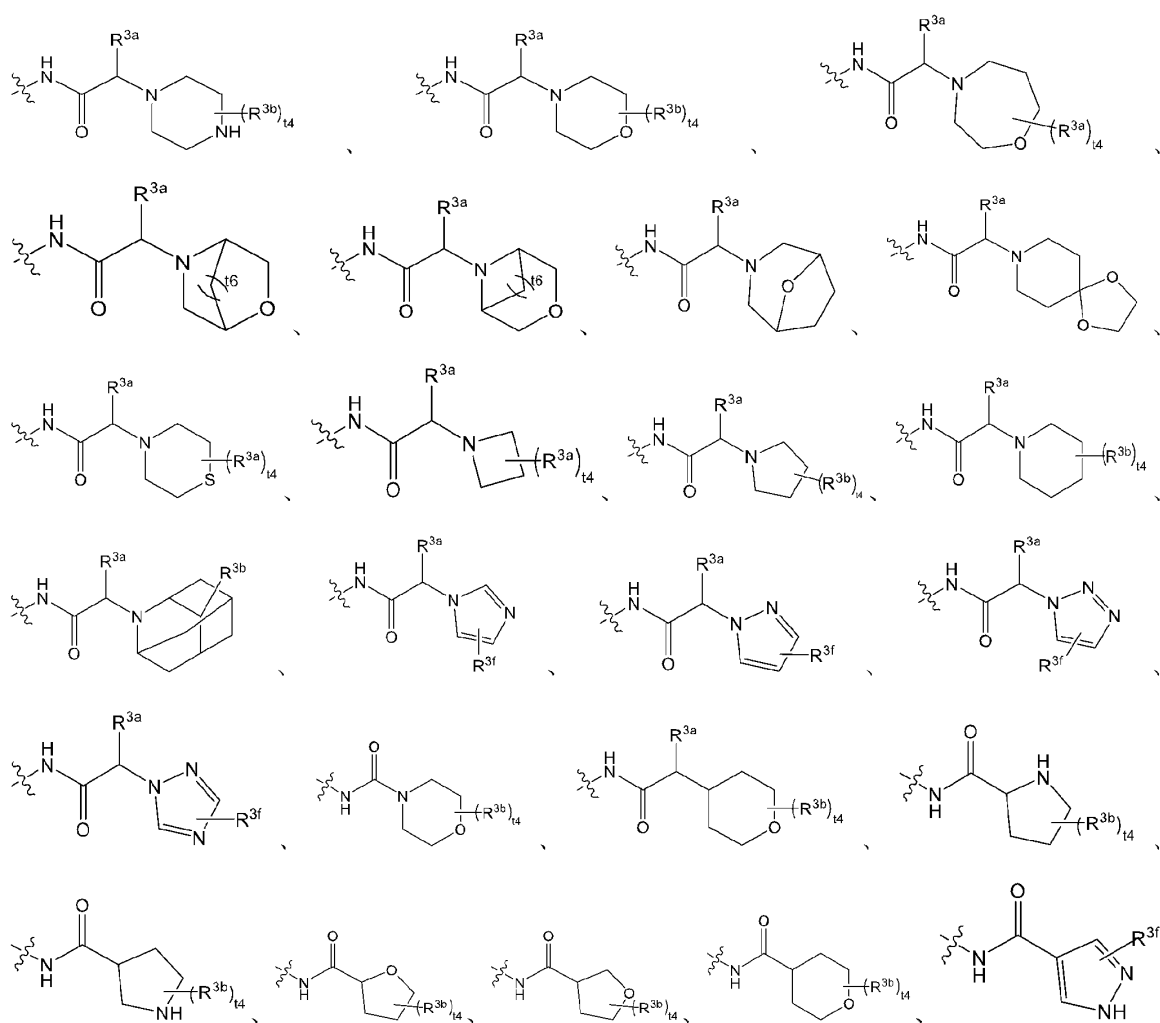


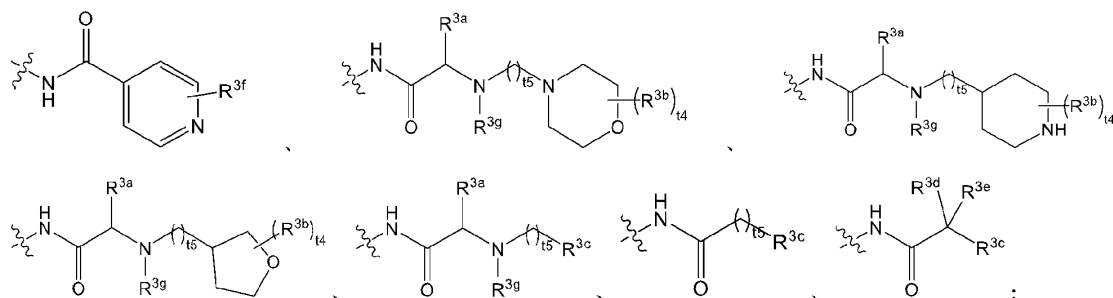
在一实施方案中， R^3 选自：





优选地, R^3 选自:





其中, X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 各自独立地选自 N、NH、O、S、CH 或 CH_2 ;

t_4 、 t_5 各自独立地选自 0 至 6 的整数;

5 t_6 、 t_7 各自独立地选自 0、1 或 2;

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、 R^{3g} 各自独立地选自氢、氟、卤素、氰基、氧代基、羟基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、4 至 12 元杂环烷基、 $-(OCH_2CH_2)_mOCH_3$ 、 $-NR^{X3a}R^{X3b}$ 、 $-C(O)R^{X3c}$, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基任选地被一个或多个选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

或, R^{3d} 、 R^{3e} 与其相连的碳原子共同形成 C_{3-6} 环烷基;

10 R^{X3a} 、 R^{X3b} 、 R^{X3c} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基;

m 选自 1 至 4 的整数; 优选为 2 或 3。

在一实施方案中, R^{3a} 选自氢、氟、氧代基或 C_{1-6} 烷基; 优选自氢、氧代基或甲基;

优选地, R^{3b} 选自氢、氟、卤素、氰基、氧代基、羟基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)C_{3-6}$ 环烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4 至 12 元杂环烷基; 所述 4 至 12 元杂环烷基任选地含有 1、2 或 3 个选自 N 或 O 的杂原子作为环原子;

15 优选地, R^{3b} 选自氢、氟、卤素、氰基、氧代基、羟基、羧基、甲基、甲氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)$ 环丙基、环丙基或吗啉基;

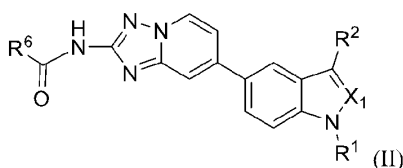
优选地, R^{3c} 选自氢、氟、卤素、氰基、氧代基、羟基、羧基、氨基、 $-(OCH_2CH_2)_mOCH_3$ 、 $-NR^{X3a}R^{X3b}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素取代的 C_{3-6} 环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

20 优选地, R^{3c} 选自氢、氟、卤素、氰基、氧代基、羟基、羧基、氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙基、环丙基、卤素取代的环丙基、 $-CH(OCH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-(OCH_2CH_2)_2OCH_3$ 或 $-(OCH_2CH_2)_3OCH_3$;

或者, R^{3d} 、 R^{3e} 与其相连的碳原子共同形成 C_{3-6} 环烷基; 优选地, R^{3d} 、 R^{3e} 与其相连的碳原子共同形成环丙基。

25 在一实施方式中, R^{3f} 为氢。

在一实施方式中, 所述式(I)化合物为式(II)所示化合物:

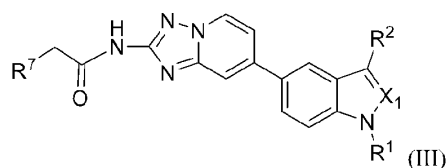
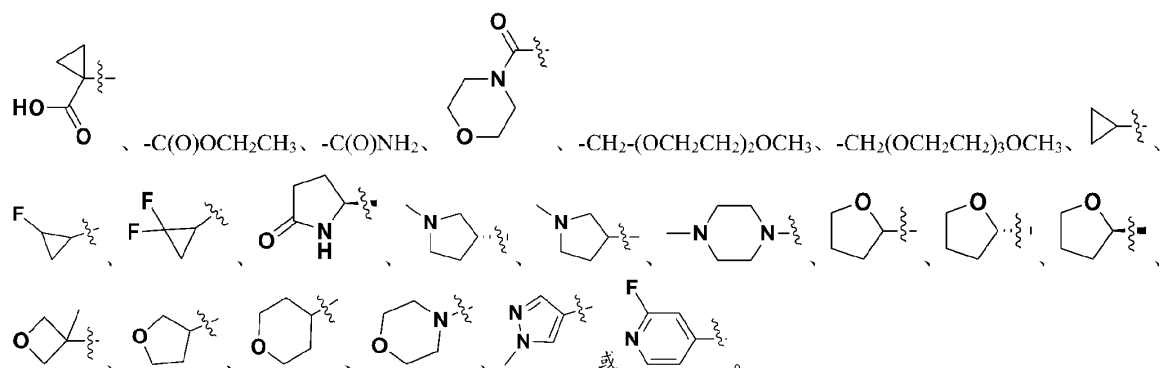


式中, X^1 、 R^1 、 R^2 各自定义同式(I)化合物;

30 R^6 选自氢、氟、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、4 至 12 元杂环烷基、5 或 6 元杂芳基、 $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ 烷基或 $-C(O)-4$ 至 12 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、4 至 12 元杂环烷基、5 或 6 元杂芳基任选地被一个或多个选自卤素、氧代基、羟基、羧基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-C_{3-6}$ 环烷基或 4 至 12 元杂环烷基的取代基取代, 其中所述 C_{1-6} 烷基中任选的一个碳原子上的两个氢被取代形成 C_{3-6} 环烷基;

35 R^{5a} 、 R^{5b} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个卤素或 C_{3-6} 环烷基取代。

在一实施方式中, R^6 选自甲基、乙氧基、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)OCH_3$ 、

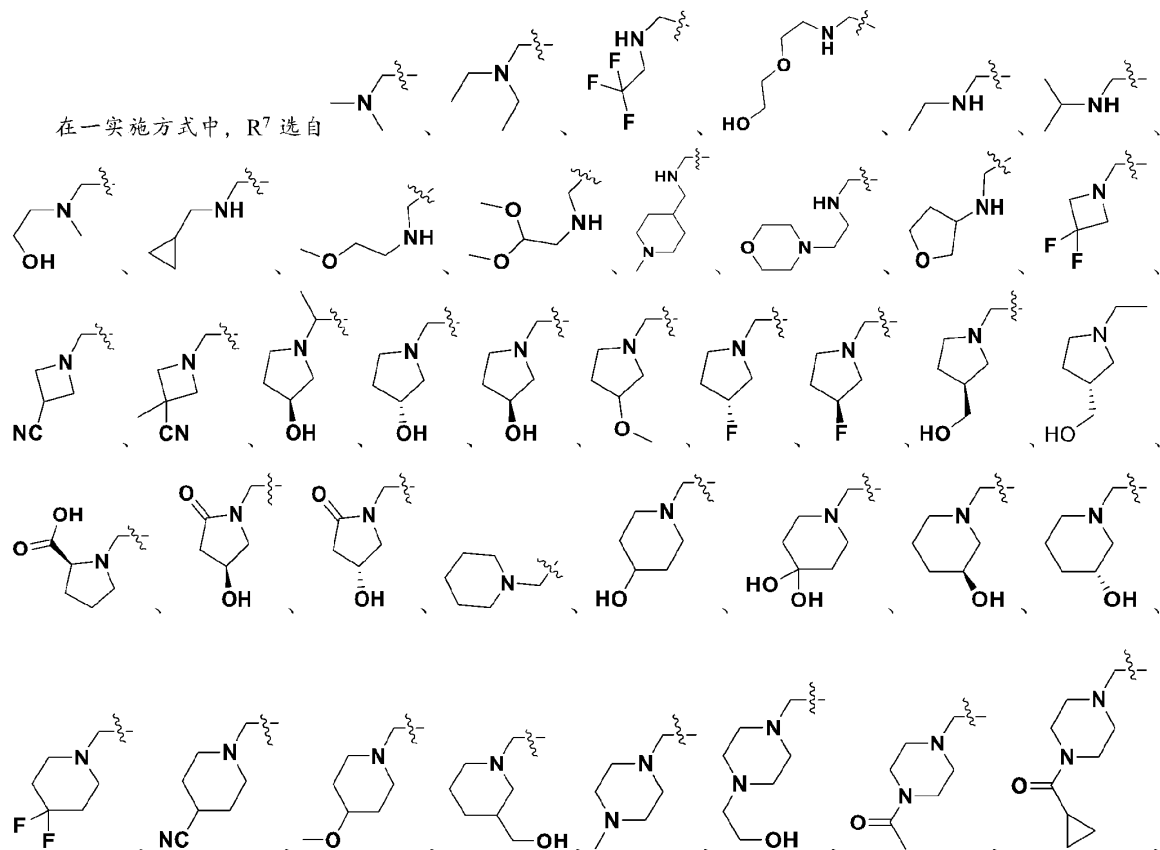


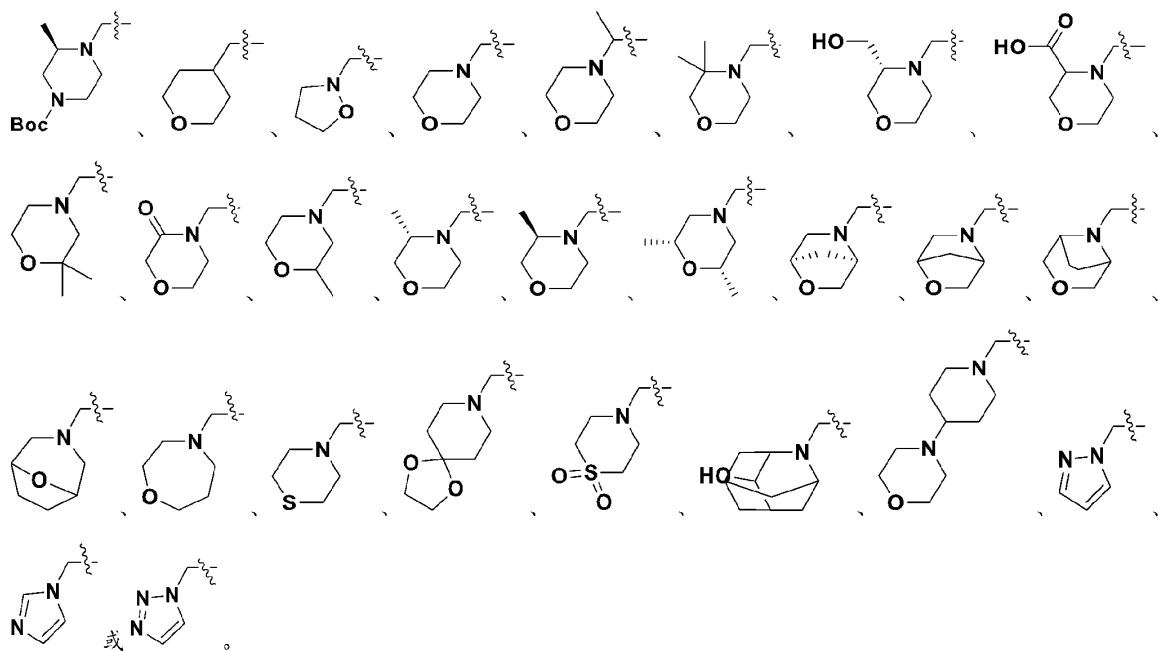
式中, X^1 、 R^1 、 R^2 各自定义同式(I)化合物;

R^7 选自 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-(OCH_2CH_2)_mOCH_3$ 、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 -4 至 12 元杂环烷基、 $-NH-4$ 至 12 元杂环烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 -4 至 12 元杂环烷基或 5 或 6 元杂芳基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 4 至 12 元杂环烷基、 5 或 6 元杂芳基任选地被一个或多个选自卤素、氧代基、羟基、羧基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-C_{3-6}$ 环烷基或 4 至 12 元杂环烷基的取代基取代;

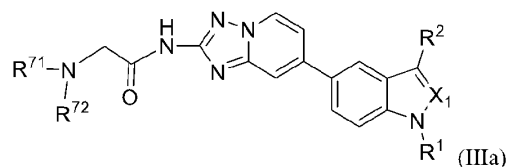
R^{5a} 、 R^{5b} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个卤素或 C_{3-6} 环烷基取代。

在一实施方式中, R^7 选自





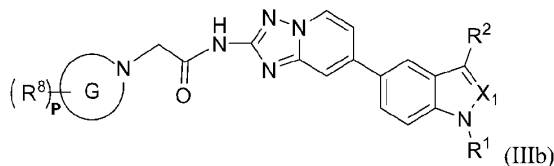
5 在一实施方式中，所述式(III)化合物为式(IIIa)所示化合物：



式中， X^1 、 R^1 、 R^2 各自定义同式(I)化合物；

R^{71} 、 R^{72} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、4至12元杂环烷基、5或6元杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个选自卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、4至12元杂环烷基或 $-CH(OCH_3)_2$ 的取代基取代。

10 在一实施方式中，所述式(III)化合物为式(IIIb)所示化合物：



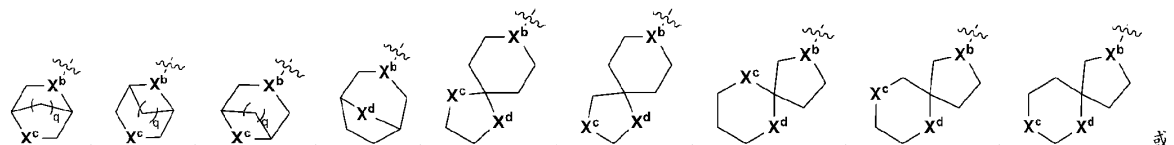
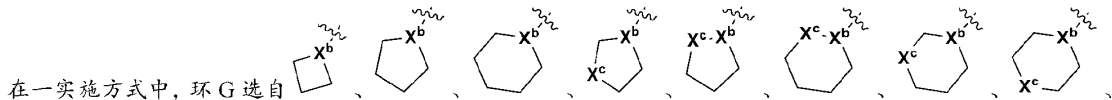
式中， X^1 、 R^1 、 R^2 各自定义同式(I)化合物；

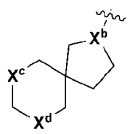
环G选自5或6元含氮杂芳基或5至12元含氮杂环烷基；

15 R^8 选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)O-C_{1-6}$ 烷基或 $-C(O)-C_{3-6}$ 环烷基；

p选自0、1、2或3，优选为1或2；

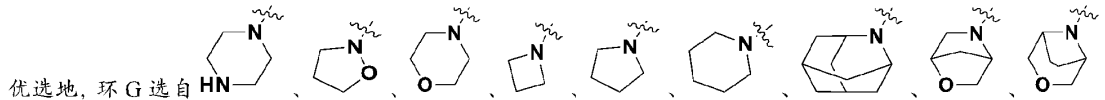
优选地， R^8 选自氢、氟、氰基、羟基、羧基、氧代基、甲基、甲氧基、羟甲基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)-$ 环丙基或 $-C(O)OCH(CH_3)_3$ ；



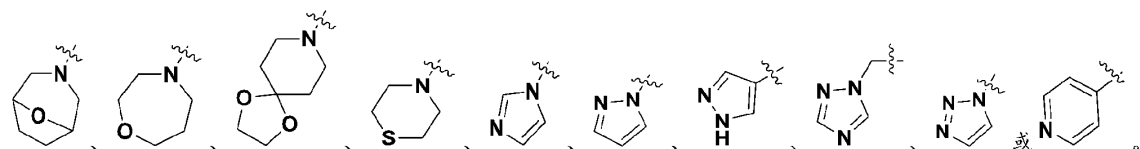


其中, X^b 为 N, X^c 、 X^d 各自独立地选自 CH_2 、NH、N、O 或 S;

q 选自 1、2 或 3, 优选为 1 或 2;



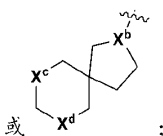
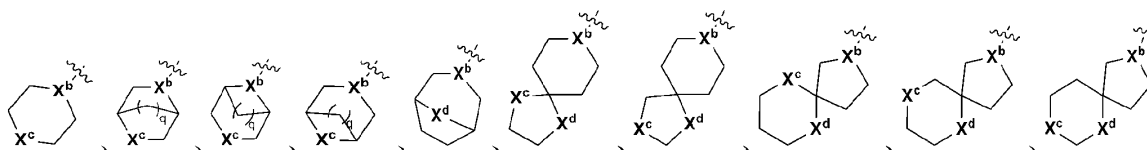
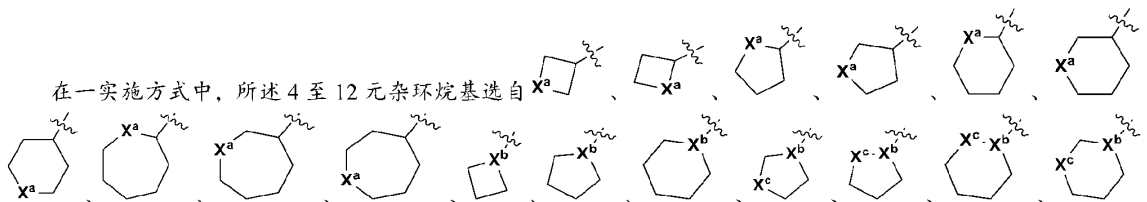
5



在一实施方式中, 所述 4 至 12 元杂环烷基选自 4 至 7 元单环杂环烷基、6 至 8 元双环杂环烷基、6 至 10 元桥杂环烷基或 6 至 10 元螺杂环烷基; 所述 4 至 7 元单环杂环烷基、6 至 8 元双环杂环烷基、6 至 10 元桥杂环烷基或 6 至 10 元螺杂环烷基优选含 1、2 或 3 个选自 N、S 或 O 的杂原子作为环原子。

在一实施方式中, 所述 4 至 12 元杂环烷基选自

10



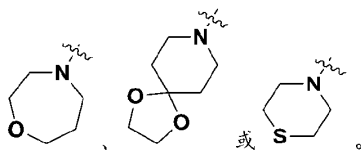
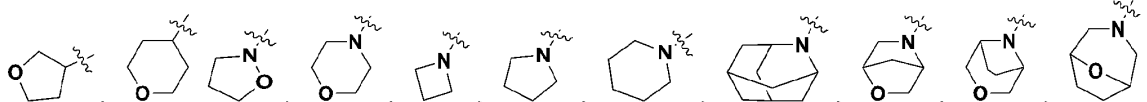
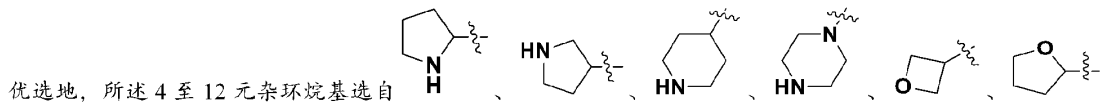
或

其中, X^a 、 X^b 、 X^c 、 X^d 各自独立地选自 CH_2 、NH、N、O 或 S; q 选自 1、2 或 3, 优选为 1 或 2;

优选地, X^b 为 N;

15

优选地, 所述 4 至 12 元杂环烷基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基、氧杂环丁烷基、异噁唑烷基、吗啉基、氧杂氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环戊烷基、氮杂环己烷基、氮杂金刚烷基、氧杂-氮杂双环庚烷基、氧杂-氮杂双环辛烷基、氧杂-氮杂螺环癸烷基或硫代吗啉基;

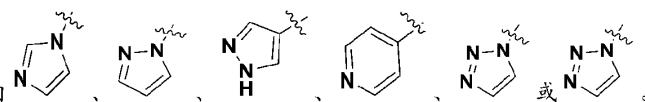


20

在一实施方式中，所述5或6元杂芳基选自5或6元含氮杂芳基，所述5或6元含氮杂芳基任选地包括1、2或3个氮原子作为原子；

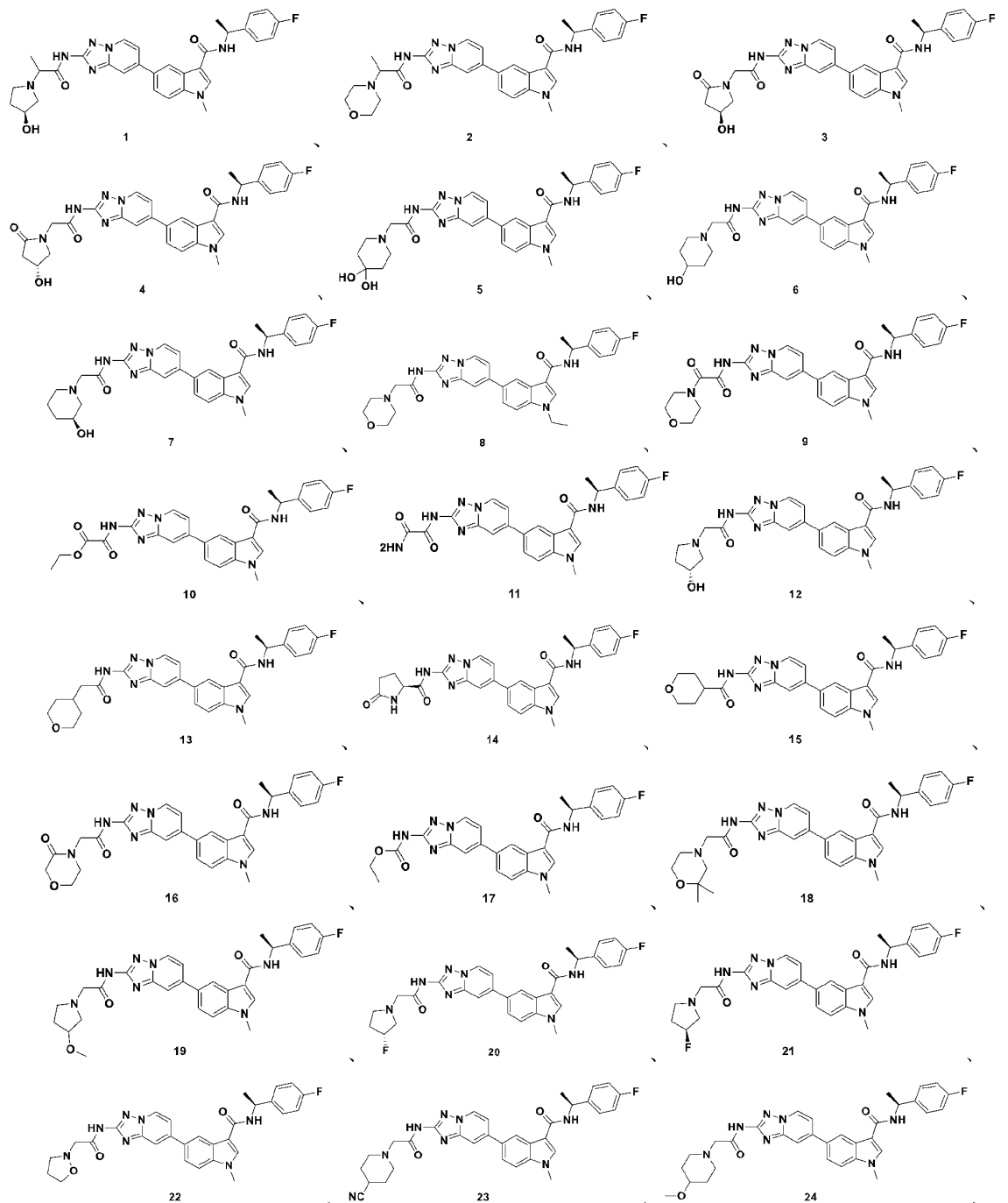
优选地，所述5或6元杂芳基选自咪唑基、吡唑基、三唑基或吡啶基；

优选地，所述5或6元杂芳基选自

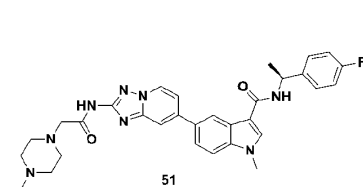
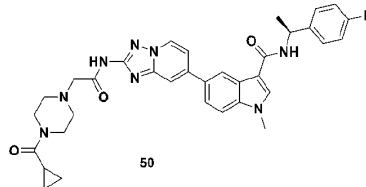
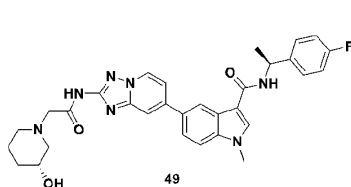
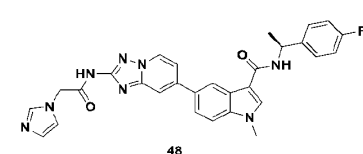
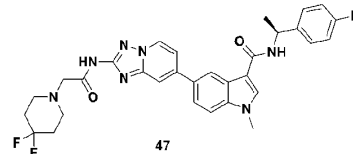
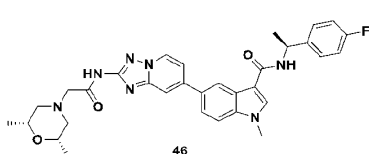
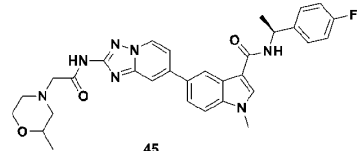
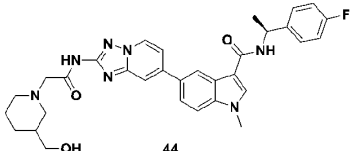
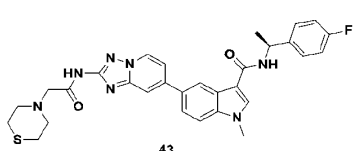
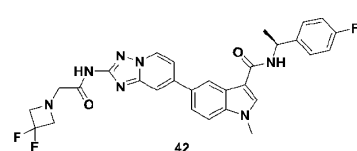
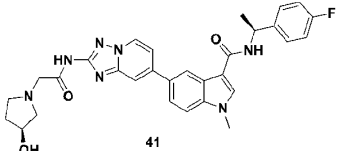
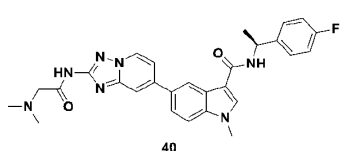
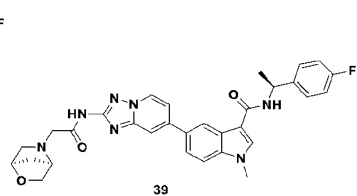
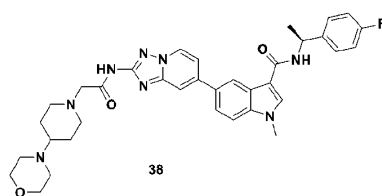
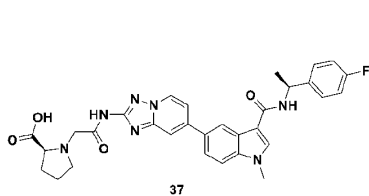
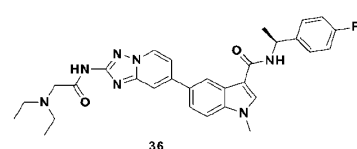
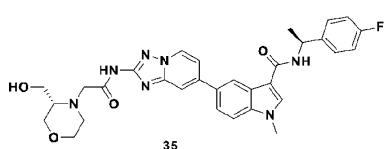
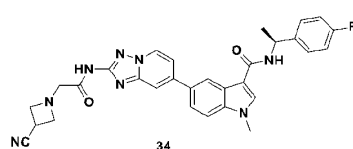
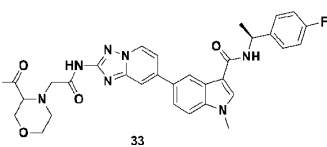
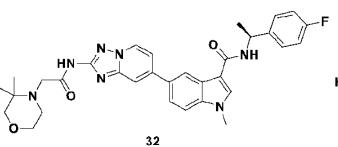
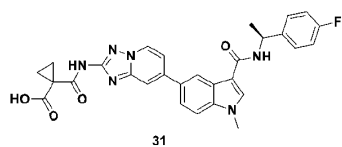
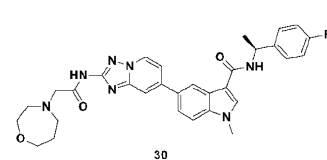
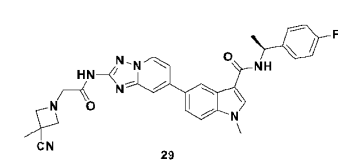
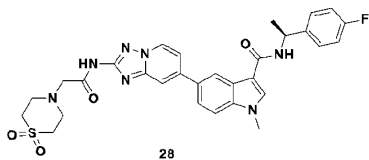
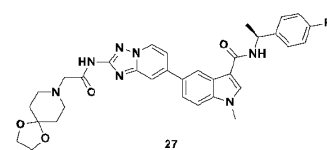
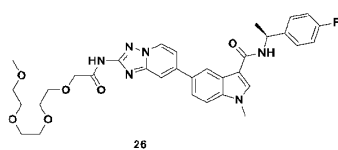
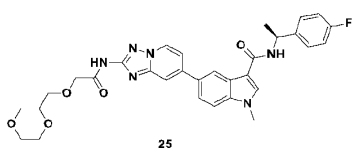


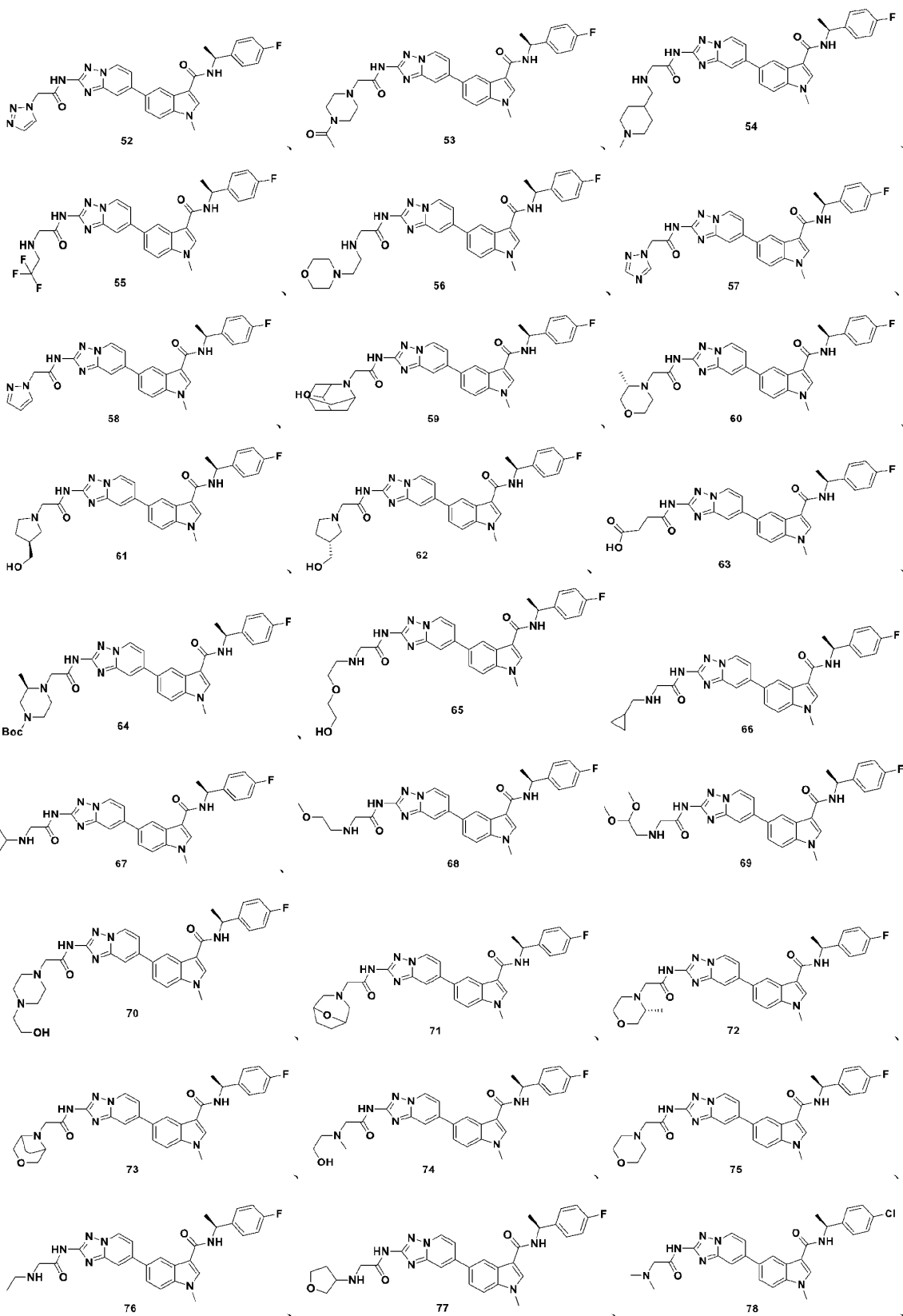
5

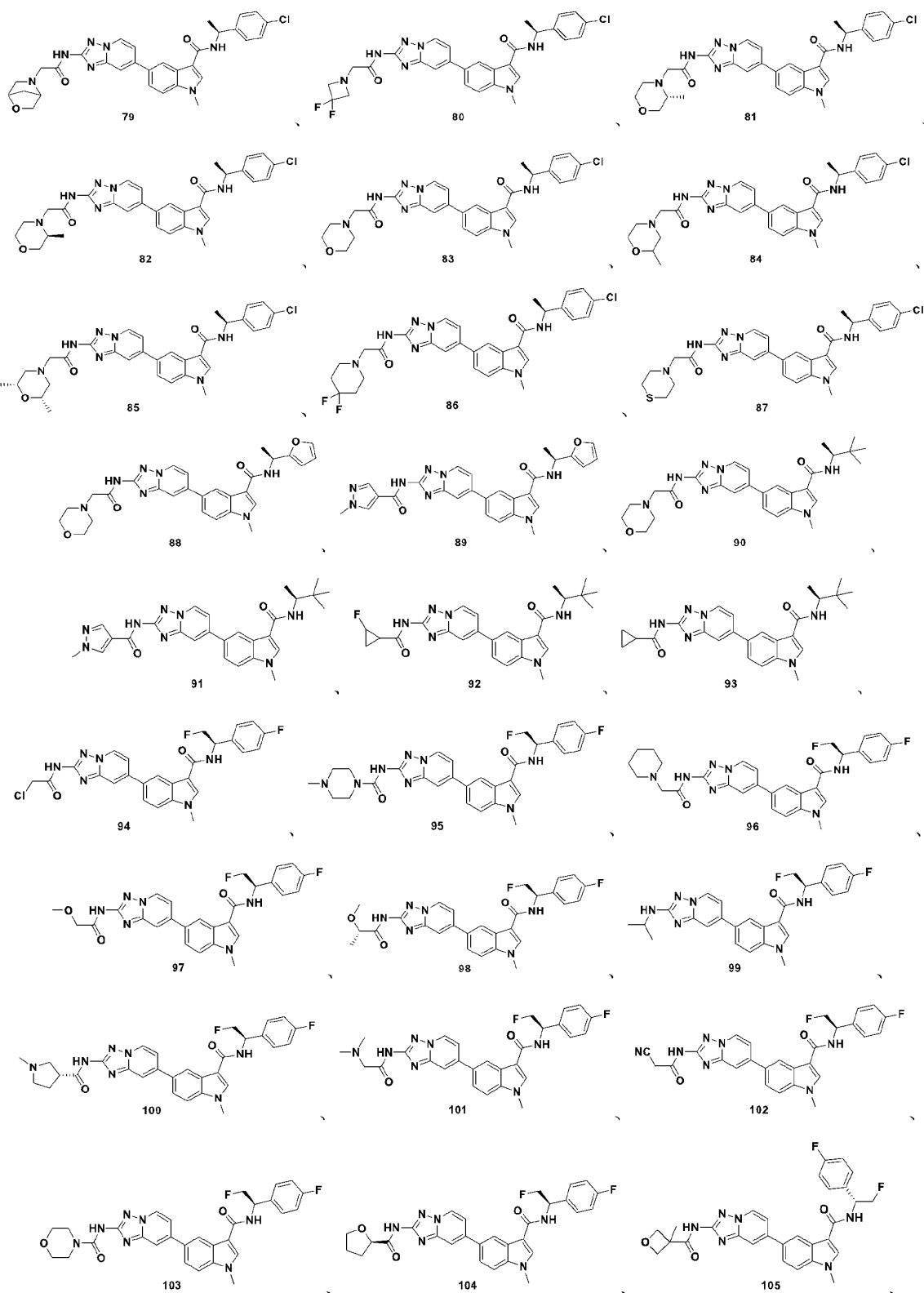
本发明提供以下化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体：

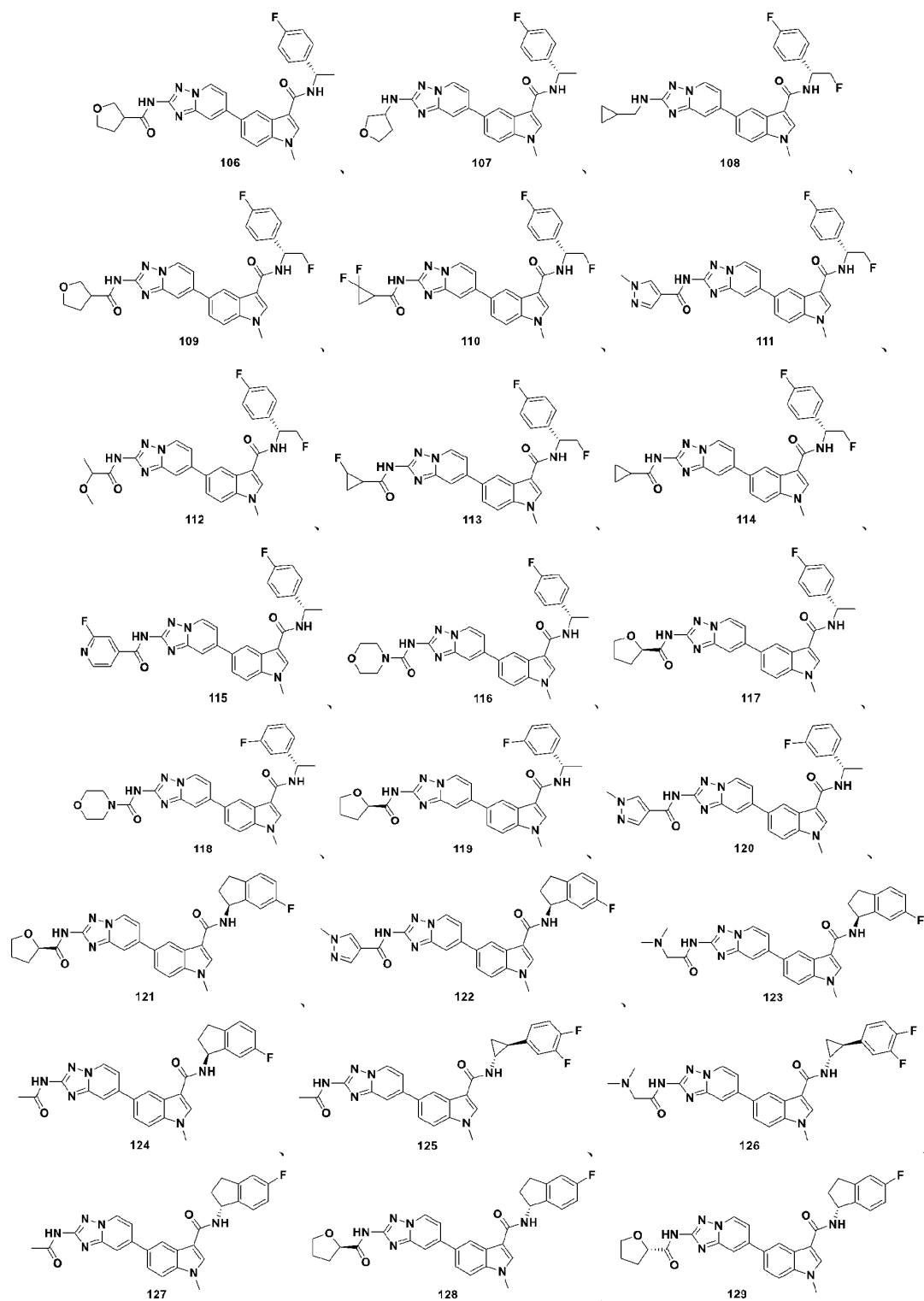


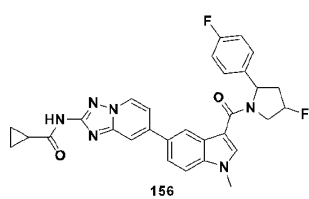
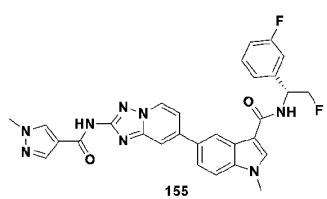
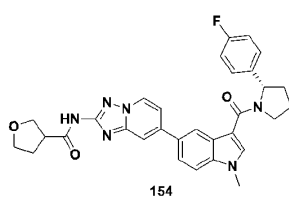
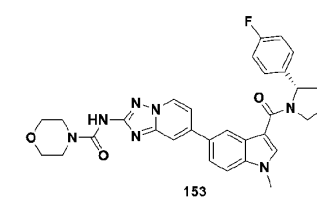
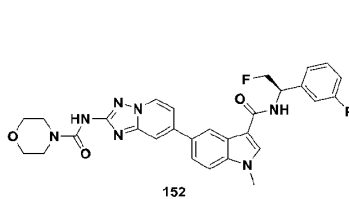
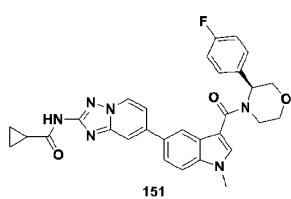
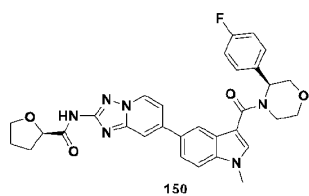
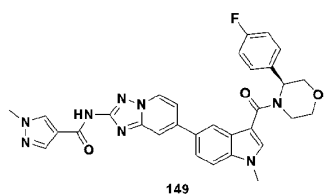
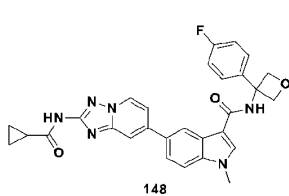
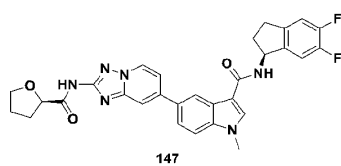
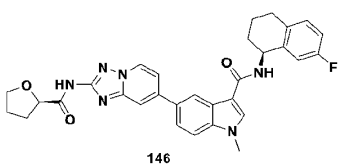
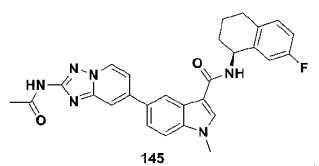
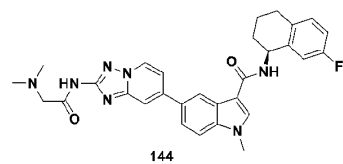
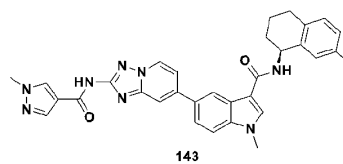
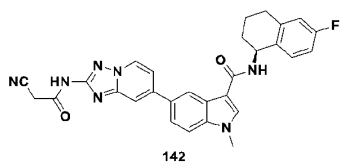
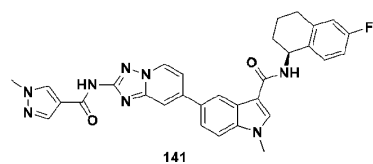
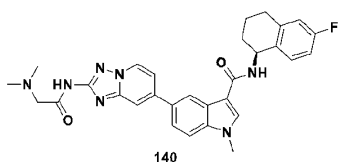
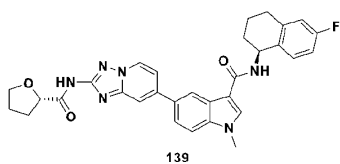
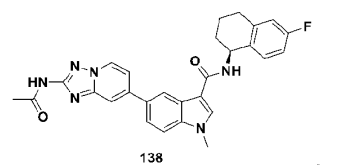
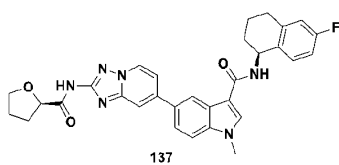
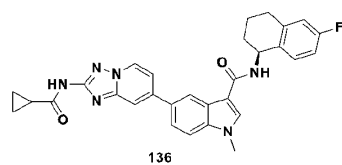
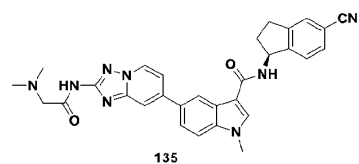
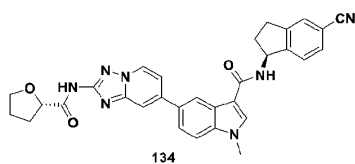
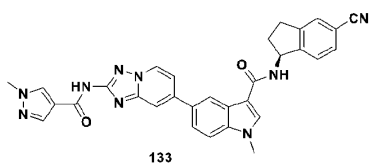
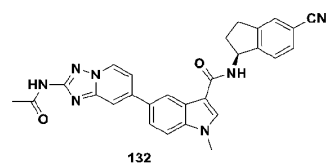
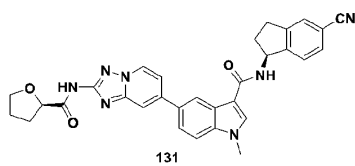
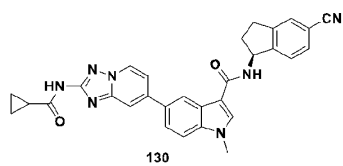
10

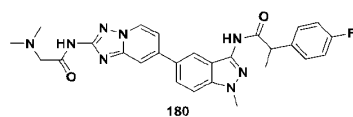
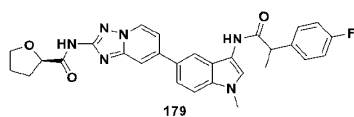
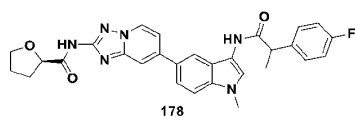
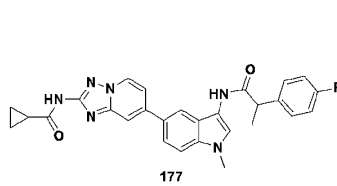
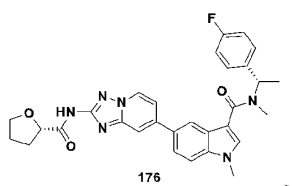
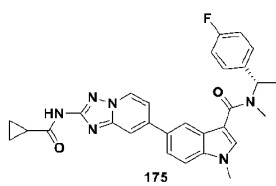
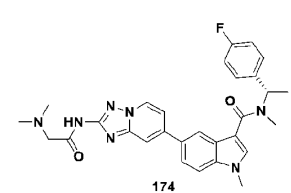
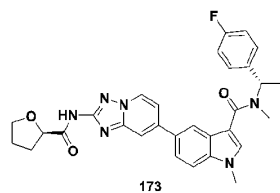
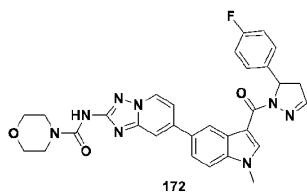
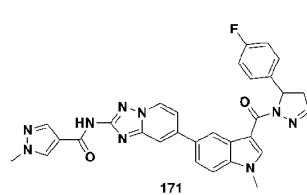
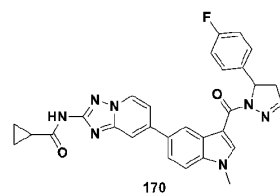
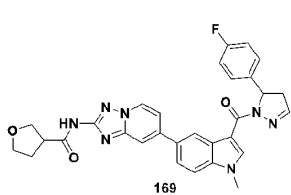
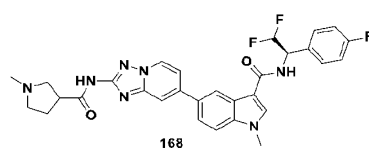
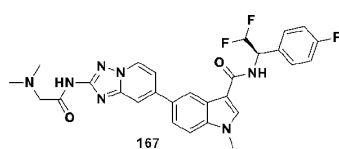
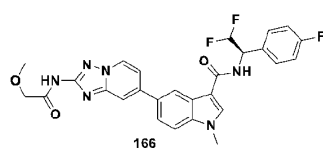
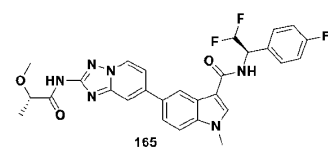
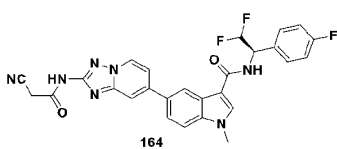
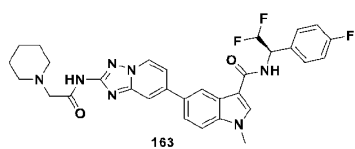
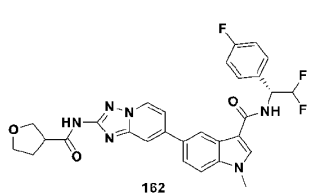
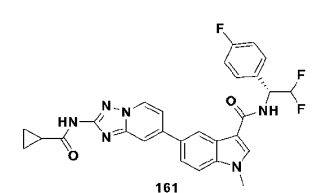
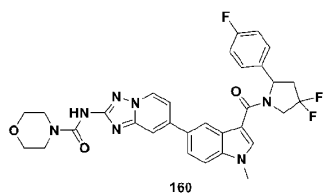
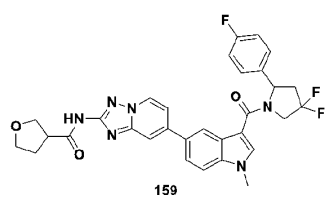
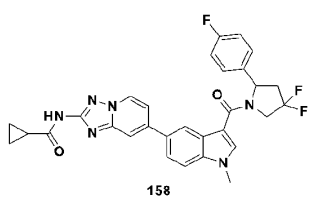
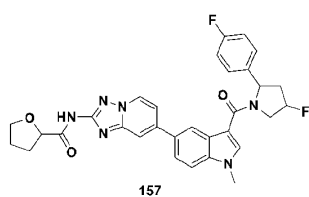


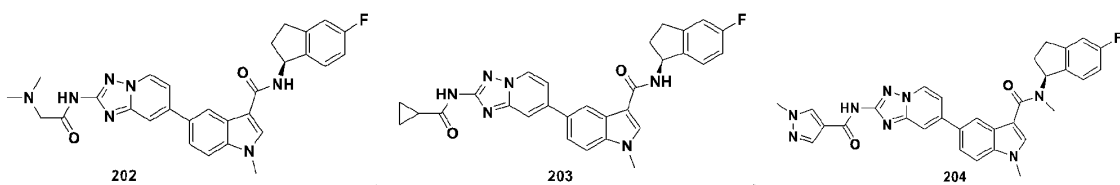
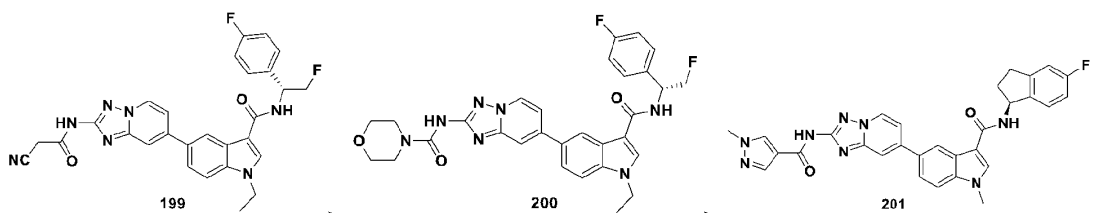
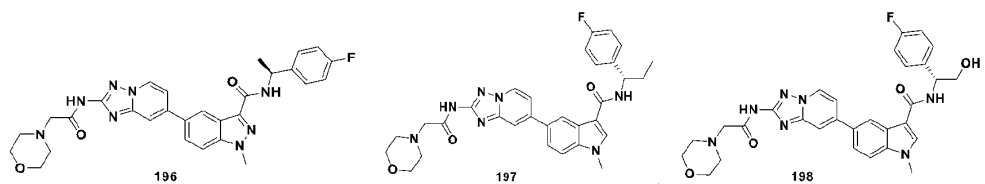
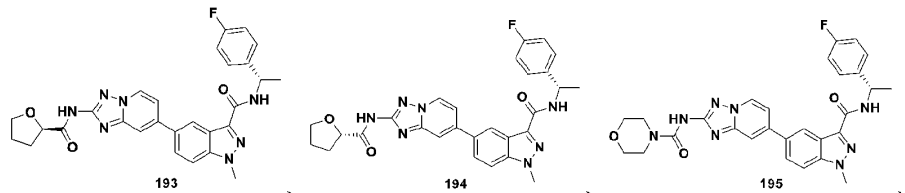
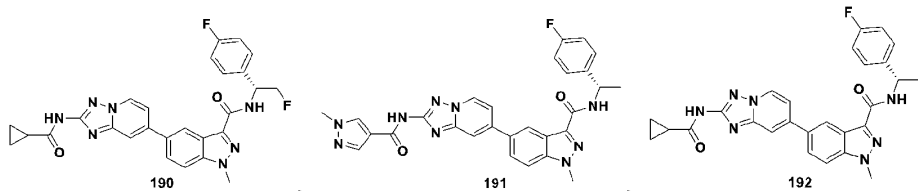
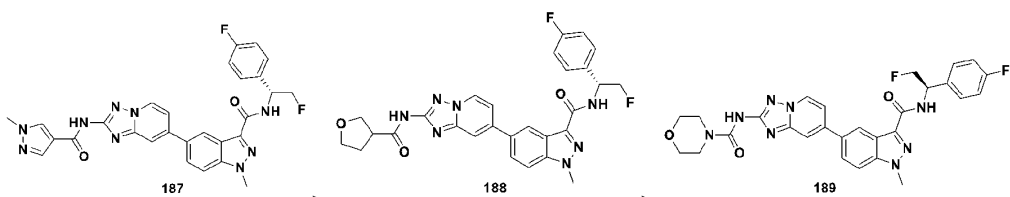
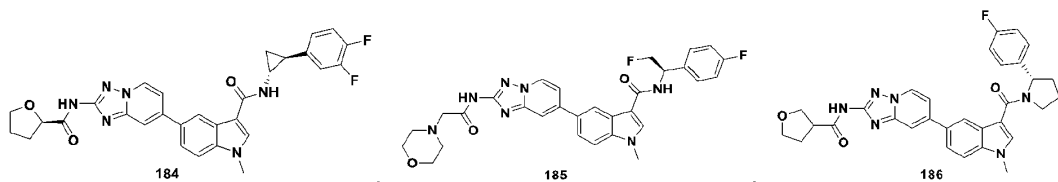
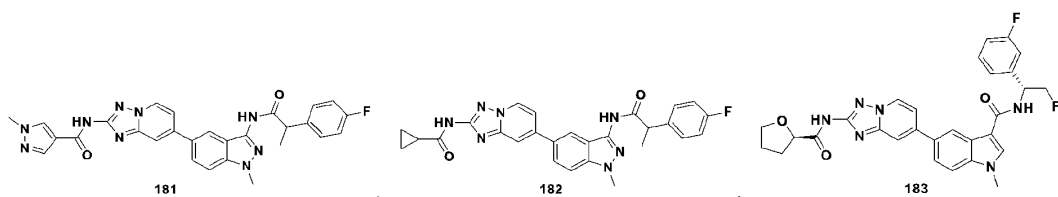


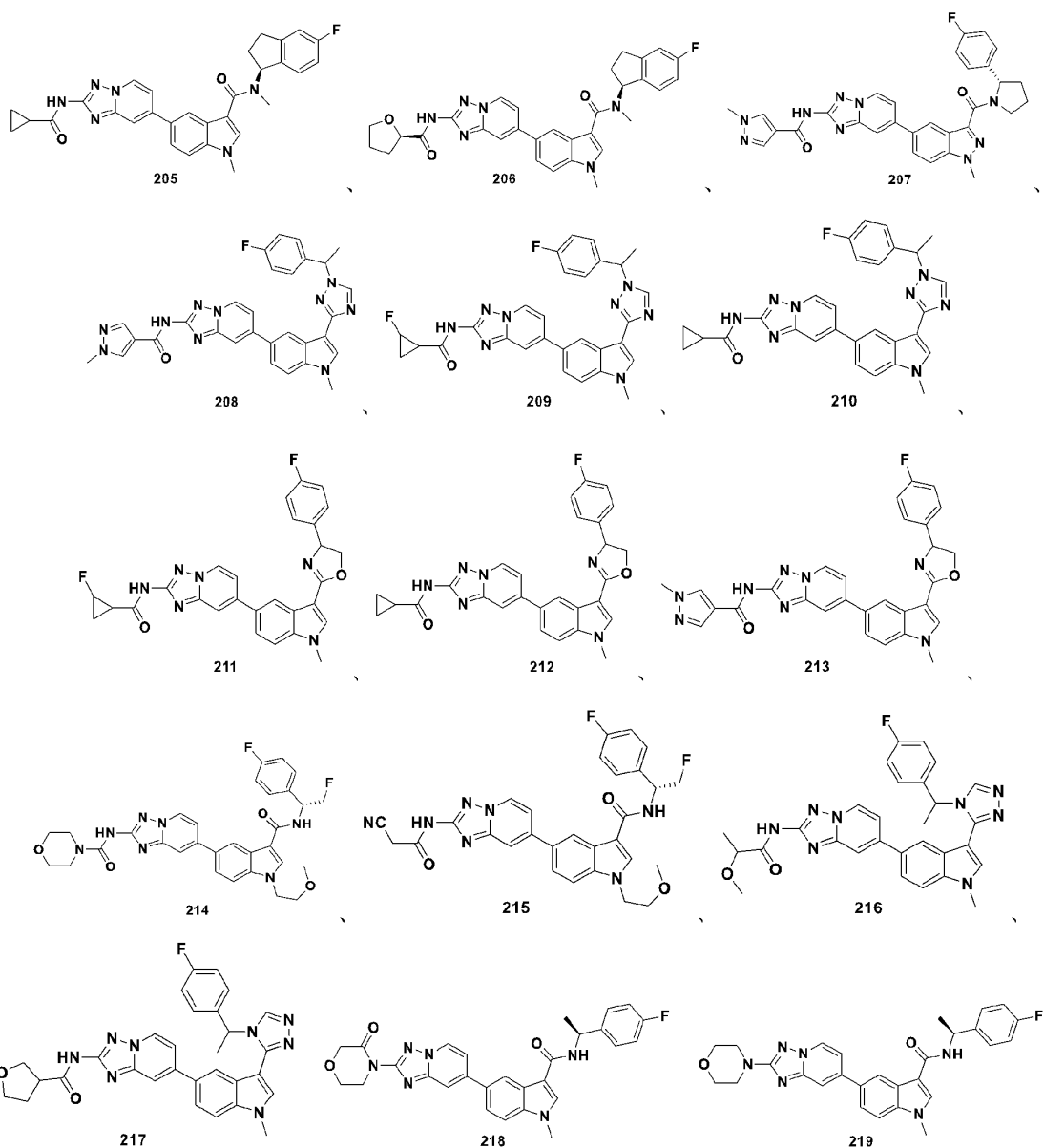












本发明的另一方面，提供一种药物组合物，其包括前述化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

本发明的另一方面，提供前述化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或药物组合物在制备预防和/或治疗炎症、自身免疫性疾病、神经退行性疾病和肿瘤相关疾病的药物中的用途。

优选在制备治疗用于肿瘤相关疾病的药物中的用途。

本发明的另一方面，提供前述化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或药物组合物在制备 RIPK1 和/或 MLK 抑制剂中的用途。

优选地，所述 MLK 抑制剂为 MLK2/3 抑制剂。

一种预防和/或治疗炎症、自身免疫性疾病、神经退行性疾病和肿瘤相关疾病的方法，其包括向有需要的患者施用前述化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或药物组合物的步骤。

优选地，包括向有需要的患者施用治疗有效量的前述化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或药物组合物的步骤。

具体实施方式

I. 定义

在本发明中,除非另有说明,否则本文中使用的科学和技术名词具有本领域技术人员所通常理解的含义。并且,本文中所用的相关术语和实验室操作步骤均为相应领域内广泛使用的术语和常规步骤。同时,为了更好地理解本发明,下面提供相关术语的定义和解释。

如本文使用的和除非另作说明,术语“约”或“大约”是指在给定值或范围的加或减10%之内。在需要整数的情况下,该术语是指在给定值或范围的加或减10%之内、向上或向下舍入到最接近的整数。

在本文的描述中,涉及到“一些实施例”、“一些实施方式”或“一些实施方案”,其描述了所有可能实施例的子集,但是可以理解,“一些实施例”可以是所有可能实施例的相同子集或不同子集,并且可以在不冲突的情况下相互结合。

如本文使用的和除非另作说明,术语“包含”,“包括”,“具有”,“含有”,包括其语法上的等同形式,通常应当理解为开放式且非限制性的,例如,不排除其他未列举的要素或步骤。

如文本所用,术语“药学上可接受的盐”是指在制药上可接受的并且具有母体化合物药理学活性的本发明化合物的盐。这类盐包括:与无机酸或与有机酸形成的酸加成的盐,所述的无机酸诸如硝酸,磷酸,碳酸等;所述的有机酸诸如丙酸,己酸,环戊丙酸,乙醇酸,丙酮酸,葡糖酸,硬脂酸,粘康酸等;或在母体化合物上存在的酸性质子被金属离子,例如碱金属离子或碱土金属离子取代时形成的盐;或与有机碱形成的配位化合物,所述的有机碱诸如乙醇胺等。本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下,这样的盐的制备方法是:在水或有机溶剂或两者的混合物中,经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。一般地,优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。除了盐的形式,本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转化成本发明的化合物。此外,前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

如文本所用,术语“溶剂化物”是指本发明化合物与制药上可接受的溶剂结合形成的物质。制药上可接受的溶剂包括乙酸等。溶剂化物包括化学计量量的溶剂化物和化学计量的溶剂化物。本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在。一般而言,溶剂化形式与非溶剂化的形式相当,都包含在本发明的范围之内。

如文本所用,术语“立体异构体”包括构象异构体和构型异构体,其中构型异构体主要包括顺反异构体和旋光异构体。本发明所述化合物可以以立体异构体的形式存在,并因此涵盖所有可能的立体异构体形式,包括但不限于顺反异构体、互变异构体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体等,本发明所述化合物也可以以前述的立体异构体的任何组合或任何混合物,例如内消旋体、外消旋体、阻转异构体的等量混合物等形式存在。例如单一一对映异构体,单一非对映异构体或以上的混合物,或单一阻转异构体或其混合物。当本发明所述的化合物含有烯烃双键时,除非特别说明,否则其包括顺式异构体和反式异构体,以及其任何组合。本发明的阻转异构体为基于分子内旋转受限制而产生的轴向或平面手性的立体异构体。且作为药物,具有优异活性的立体异构体是优选的。本发明化合物具有源于不对称碳等的光学异构体,必要时单一异构体可通过本领域已知的方法,例如结晶或手性色谱等方法进行拆分获得。

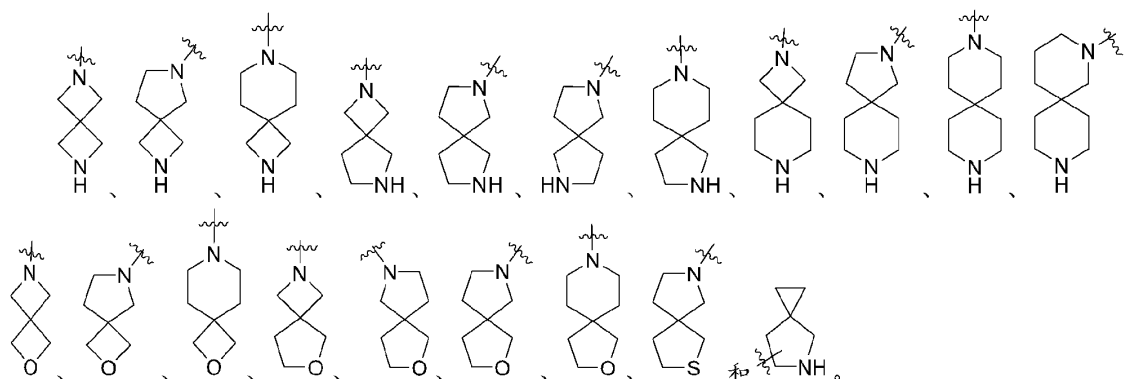
如本文所用,术语“杂原子”选自氮、氧或硫。其中,氮上可任选地被取代;硫上也任选地被取代,例如氧代,即形成S(O)_{m3}(其中m3是整数0至2)。

如本文所用,术语“烷基”指直链或支链饱和脂肪族烃基基团。术语“C₁₋₂₀烷基”指具有1到20个碳原子的直链或支链烷基。优选是C₁₋₁₀烷基。更优选是C₁₋₆烷基(即具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链烷基)。更优选是C₁₋₄烷基。更优选是C₁₋₃烷基。具体实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基,及其各种支链异构体等。

如本文所用,术语“烷氧基”指具有-O-烷基结构的基团,其中烷基的定义如上所述。术语“C₁₋₆烷氧基”指具有1到6个碳原子的烷氧基。优选是C₁₋₄烷氧基,更优选是C₁₋₃烷氧基。具体实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、正戊氧基等。

如本文所用,术语“环烷基”指饱和单环或多环的环状烃基,例如包括单环环烷基、螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。本发明所述环烷基的环碳原子可任选地被1、2或3个氧代基取代形成环酮结构。术语“3到20元环烷基”或“C₃₋₂₀环烷基”指具有3到20个环碳原子的环烷基,包括单环环烷基、螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。优选为C₃₋₁₂环烷基、C₅₋₂₀螺环烷基、C₅₋₂₀稠环烷基或C₅₋₂₀桥环烷基。更优选C₃₋₈单环环烷基。

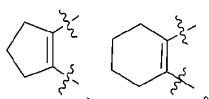
如本文所用,术语“螺环烷基”指饱和或部分不饱和多环环状烃基,体系中的环与环之间共用一个碳原子(称螺原子)。术语“螺杂环烷基”表示包含C原子和N、O、S等杂原子中的至少一种共同作为环成员的螺环烷基。螺杂环烷基的非限制性实例包括:



如本文所用, 术语“桥环烷基”指饱和或部分不饱和多环环状烷基, 体系中任意两个环共用两个不直接连接的碳原子。术语“桥杂环烷基”表示包含C原子和N、O、S等杂原子中的至少一种共同作为环成员的桥环烷基。

如本文所用, 术语“杂环烷基”指环骨架上含有杂原子的饱和环取代基, 其中一个或多个(优选为1至4个或1至3个或1至2个)环原子为选自N、O、S的杂原子。术语“4至12元杂环烷基”指任选地含有1、2、3或4个选自N、O、S的杂原子作为环原子的饱和环取代基, 术语“4至12元含氮杂环烷基”是指4至12元杂环烷基中的一个环原子必须为氮原子, 其余的环原子全部为碳原子或者其余的环原子中的0、1、2或3个环原子各自独立地为选自N、O、S的杂原子。所述“4至12元含氮杂环烷基”优选通过该必须含有的氮原子与分子的其余部分连接。

如本文所用, 术语“部分不饱和和杂环”表示包含C原子和N、O、S等杂原子中的至少一种共同作为环成员的环基团, 该双环基团为部分不饱和的, 其包含至少一个C-C双键, 优选包含一个C-C双键。如本文所用, 术语“部分不饱和和双环”包括“部分不饱和和双环碳环”和“部分不饱和和双环杂环”, 其中, 术语“部分不饱和和双环碳环”表示仅包含C原子作为环成员的双环基团, 该双环基团为部分不饱和的, 其包含至少一个C-C双键, 最大不饱和和碳环包含环大小允许的最大的共轭C-C双键, 部分不饱和和双环碳环包含低于环大小允许的最大数量的C-C双键。所述“部分不饱和和双环碳环”优选为由C₅₋₈芳基与5或6元单环稠合形成, 其中, 所述5或6元单环选自下组:



如本文所用, 术语“部分不饱和和双环杂环”表示包含C原子和N、O、S等杂原子中的至少一种共同作为环成员的双环基团, 该双环基团为部分不饱和的, 其包含至少一个C-C双键, 最大不饱和杂环包含环大小允许的最大的C-C双键以及C原子和杂原子的双键, 部分不饱和和双环杂环包含低于环大小允许的双键数量。

如本文所用, 术语“芳基”指全碳单环、全碳非稠合多环(环与环通过共价键连接, 非稠合)或全碳稠合多环(也就是共享相邻碳原子对的环)基团, 基团中至少一个环为芳香性的, 即具有共轭的 π 电子体系。术语“C₆₋₁₄芳基”是指具有6到14个环原子的芳基。优选为C₆₋₁₀芳基。本发明中C₆₋₁₄芳基包括单环芳基、非稠合多环芳基和芳香稠合多环, 其中单环芳基的实例包括苯基, 非稠合多环芳基的实例包括联苯基等。

如本文所用, 术语“5或6元单环杂芳基”指具有5或6个环原子, 其中1、2或3个环原子为选自氮、氧或S(=O)_m(其中m'是整数0至2)的杂原子的单环杂芳基。单环杂芳基的具体实例包括但不限于噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、咪唑、噁唑、吡咯、吡唑、三唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,2,5-三唑、1,3,4-三唑、四唑、异噁唑、噁二唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、噻二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪等。

“任选地被一个或多个...取代”是指可以被一个或多个指定的取代基取代(优选为1、2或3个), 也可以为非取代; “一个或多个”中的“多个”, 若未限定, 则最小值为2, 最大值为被取代基团的可取代位点的数值。

如果取代基被描述为“分别选自”或“独立地选自”一组, 则各取代基独立于另一者被选择。因此, 各取代基可与另一(或其他)取代基相同或不同。

“取代”是指分子中的氢原子被其它不同的基团所替换。

“元”是表示构成环的骨架原子的个数。

本发明中所述“键”, 指该处仅为一个连接键, 亦可理解为“无”。

“氮杂环烷基”指环骨架上含有氮原子的环烷基。

“桥环烷基”指多环的环烷基, 且该多环的环烷基中有两个环共用两个相邻的碳原子。

“螺环烷基”是指分子中两个碳环共用一个碳原子的环烷基, 共用的碳原子称“螺碳原子”。

如无特别说明, 本发明所述“连接成环”形成的环包括未取代的和被取代基取代的环。

“烷氧基”是指-O-烷基。

“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

“(O)”或“氧代基”是指=O。

“~”代表化学键连接位置。

- 5 虽然未出现“任选被取代的”的术语，但若环(例如脂肪环或芳香环)上出现任意位置的取代，那么应当理解的是取代其的位置和数目是任意的，只要在化学上可以实现。

II. 实施例

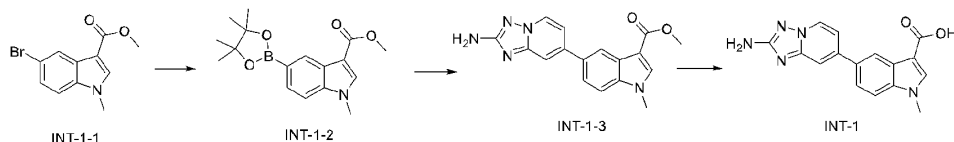
- 10 为了使本发明的目的、技术方案和优点更加清楚，下面将对本发明作进一步地详细描述，所描述的实施例不应视为对本发明的限制，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其它实施例，都属于本发明保护的范围。

对本发明实施例进行进一步详细说明之前，对本发明实施例中涉及的名词和术语进行说明，本发明实施例中涉及的名词和术语适用于如下的解释。

本公开具体实施方式中使用的原料、设备均为已知产品，通过购买市售产品获得。

制备例：

中间体 INT-1 的制备：



中间体 INT-1-2：1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-羧酸甲酯的制备：

- 20 氩气保护下，将中间体 INT-1-1 (1335 mg, 5.0 mmol)，联硼酸频那醇酯 (1651 mg, 6.5 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (20 mL) 中，加入乙酸钾 (4.9 g, 10.0 mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (160 mg)，氩气置换三次，升温至 100 °C，搅拌 10 h。反应液减压浓缩，经硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 得到中间体 INT-1-2，产率为 80 %。
MS (ESI, positive ion) m/z: 316.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

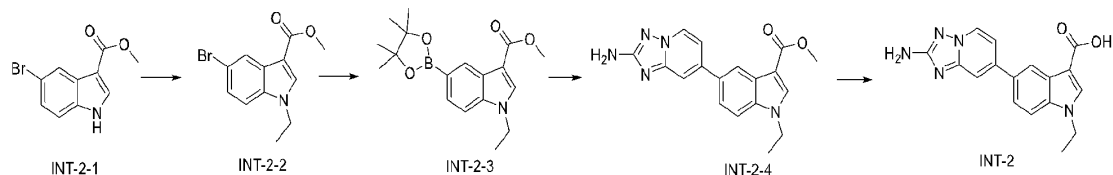
中间体 INT-1-3：5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吲哚-3-羧酸甲酯的制备：

- 25 氩气保护下，将中间体 INT-1-2 (1260 mg, 4.0 mmol)，7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 (848 mg, 4.0 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (20 mL) 中，加入磷酸钾 (1.7 g, 8.0 mmol)， $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (120 mg) 和水 (2.0 mL)，氩气置换三次，升温至 95 °C，搅拌 8 h。反应液减压浓缩，经硅胶色谱柱分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 = 20/1) 得到中间体 INT-1-3，产率为 70 %。MS (ESI, positive ion) m/z: 322.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 INT-1：5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吲哚-3-羧酸的制备：

- 30 将中间体 INT-1-3 (963 mg, 3.0 mmol) 溶于乙醇 (3 mL)，四氢呋喃 (3 mL) 和水 (15 mL) 中，加入氢氧化钠 (0.96 g, 24 mmol)，升温至 75 °C，搅拌 5 h。稀盐酸 (1M) 调 pH 至弱酸性，过滤，干燥得中间体 INT-1，产率为 92 %。MS (ESI, positive ion) m/z: 308.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 INT-2 的制备：



中间体 INT-2-2：5-溴-1-乙基-1H-吲哚-3-羧酸甲酯的制备：

- 35 将中间体 INT-2-1 (2.0 g, 8.0 mmol)，溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中，冰浴下加入碘乙烷 (2.5 g, 16.0 mmol) 和氢氧化钠 (640 mg, 16 mmol, 60%)，室温下搅拌 2 h。冰浴下加入 20 mL 水，乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 得到中间体 INT-2-2，产率 83%。MS (ESI, positive ion) m/z: 282.2. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 INT-2-3：1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚-3-羧酸甲酯的制备：

氩气保护下, 将中间体 **INT-2-2** (1.4 g, 5.0 mmol), 联硼酸频那醇酯 (1651 mg, 6.5 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (20 mL) 中, 加入乙酸钾 (4.9 g, 10.0 mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (160 mg), 氩气置换三次, 升温至 100 °C, 搅拌 10 h。反应液减压浓缩, 经硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 得到中间体 **INT-2-3**, 产率为 80 %。MS (ESI, positive ion) m/z : 330.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

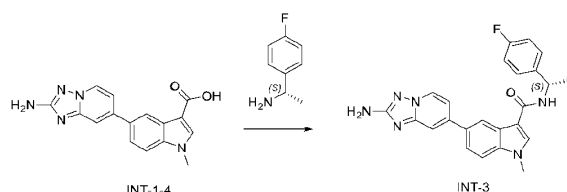
5 中间体 **INT-2-4**: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-乙基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯的制备:

氩气保护下, 将中间体 **INT-2-3** (1.3 g, 4.0 mmol), 7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 (848 mg, 4.0 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (20 mL) 中, 加入磷酸钾 (1.7 g, 8.0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (120 mg) 和水 (2.0 mL), 氩气置换三次, 升温至 95 °C, 搅拌 8 h。反应液减压浓缩, 经硅胶色谱柱分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 = 20/1) 得到中间体 **INT-2-4**, 产率为 70 %。MS (ESI, positive ion) m/z : 322.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

10 中间体 **INT-2**: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-乙基-1H-吡咯-3-羧酸的制备:

将中间体 **INT-2-4** (1.0 g, 3.0 mmol) 溶于乙醇 (3 mL), 四氢呋喃 (3 mL) 和水 (15 mL) 中, 加入氢氧化钠 (0.96 g, 24 mmol), 升温至 75 °C, 搅拌 5 h。稀盐酸 (1M) 调 pH 至弱酸性, 过滤, 干燥得中间体 **INT-2**, 产率为 92 %。MS (ESI, positive ion) m/z : 322.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 **INT-3** 的制备:



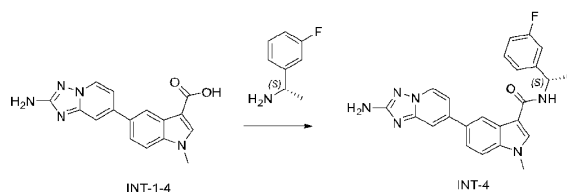
15

中间体 **INT-3**: (S)-5-(2-氨基-[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]吡啶-7-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺的制备:

将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-1-(4-氟苯基)乙烷-1-胺 (167 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体 **INT-3**, 产率为 70 %。MS (ESI, positive ion) m/z : 429.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

中间体 **INT-4** 的制备:

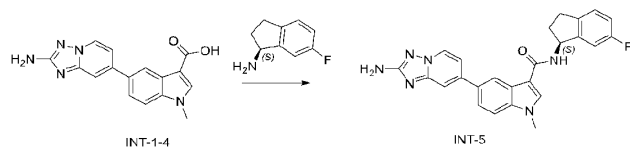


25 中间体 **INT-4**: (S)-5-(2-氨基-[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]吡啶-7-基)-N-(1-(3-氟苯基)乙基)-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺的制备:

将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-1-(3-氟苯基)乙烷-1-胺 (167 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体 **INT-4**, 产率为 71 %。MS (ESI, positive ion) m/z : 429.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

中间体 **INT-5** 的制备:

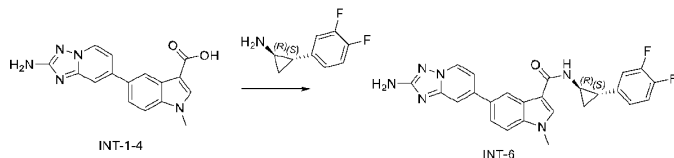


中间体 **INT-5**: (S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(6-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺的制备:

将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol)

和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-6-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-胺 (181 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体 **INT-5**, 产率为 73 %。MS (ESI, positive ion) m/z: 441.2 $[M+H]^+$ 。

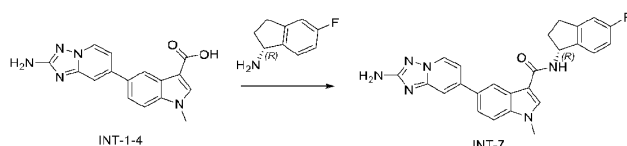
中间体 **INT-6** 的制备:



中间体 **INT-6**: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-((1R, 2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-1-甲基-1H-吲哚-3-甲酰胺的制备:

将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (1R, 2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙烷-1-胺 (202 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体 **INT-6**, 产率为 68 %。MS (ESI, positive ion) m/z: 459.3 $[M+H]^+$ 。

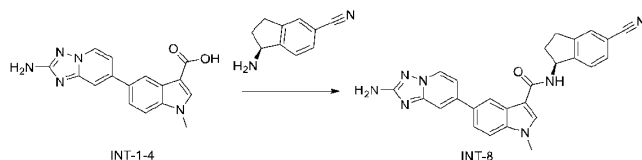
中间体 **INT-7** 的制备:



中间体 **INT-7**: (R)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吲哚-3-甲酰胺[1,5-a]吡啶-7-基)的制备:

将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (R)-5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-胺 (181 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体 **INT-7**, 产率为 68 %。MS (ESI, positive ion) m/z: 443.3 $[M+H]^+$ 。

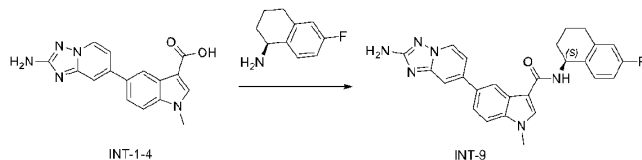
中间体 **INT-8** 的制备:



中间体 **INT-8**: (S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(5-氨基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吲哚-3-甲酰胺的制备:

将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-5-腈 (181 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体 **INT-8**, 产率为 66 %。MS (ESI, positive ion) m/z: 448.3 $[M+H]^+$ 。

中间体 **INT-9** 的制备:

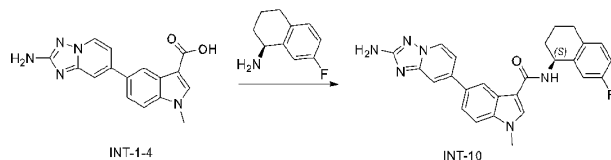


中间体 **INT-9**: (S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(6-氟-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-1-甲基-1H-吲哚-3-甲酰胺的制备:

将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol)

和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-6-氟-1,2,3,4-四氢萘-1-胺 (198 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体 **INT-9**, 产率为 69 %。MS (ESI, positive ion) m/z : 455.3 $[M + H]^+$ 。

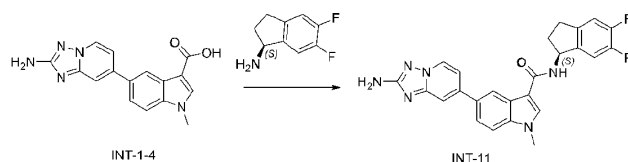
中间体 **INT-10** 的制备:



中间体 **INT-10**: (S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(7-氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺的制备:

将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-7-氟-1,2,3,4-四氢萘-1-胺 (198 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体 **INT-10**, 产率为 68 %。MS (ESI, positive ion) m/z : 455.3 $[M + H]^+$ 。

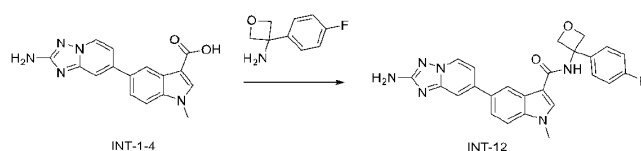
中间体 **INT-11** 的制备:



中间体 **INT-11**: (S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(5,6-二氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺的制备:

将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-5,6-二氟-2,3-二氢-1H-茚-1-胺 (203 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体 **INT-11**, 产率为 65 %。MS (ESI, positive ion) m/z : 459.3 $[M + H]^+$ 。

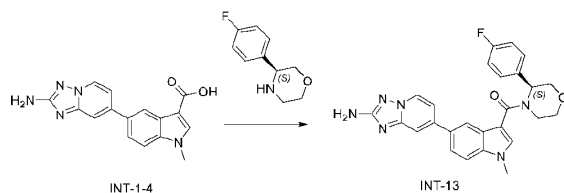
中间体 **INT-12** 的制备:



中间体 **INT-12**: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(3-(4-氟苯基)氧杂环丁烷-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺的制备:

将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 3-(4-氟苯基)氧杂环丁烷-3-胺 (200 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体 **INT-12**, 产率为 65 %。MS (ESI, positive ion) m/z : 457.3 $[M + H]^+$ 。

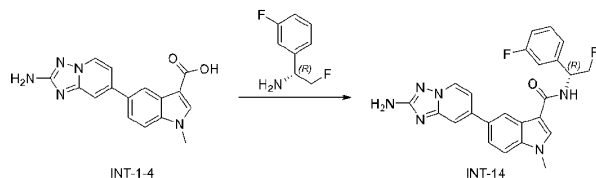
中间体 **INT-13** 的制备:



中间体 **INT-13**: (S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基(3-(4-氟苯基)吗啉基)甲酮的制备:

将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-3-(4-氟苯基) 吗啉 (217 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体 **INT-13**, 产率为 71 %。MS (ESI, positive ion) m/z: 471.3 [M + H]⁺。

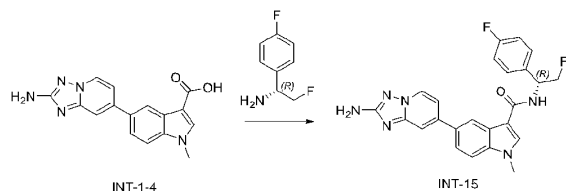
5 中间体 **INT-14** 的制备:



中间体 **INT-14**: (R)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2-氟-1-(3-氟苯基)乙基)-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺的制备:

10 将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (R)-2-氟-1-(3-氟苯基)乙烷-1-胺 (188 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体 **INT-14**, 产率为 72 %。MS (ESI, positive ion) m/z: 447.3 [M + H]⁺。

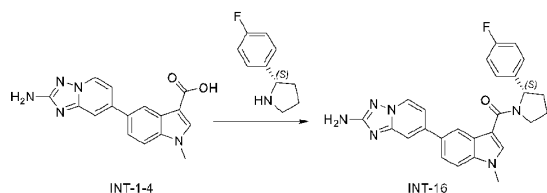
中间体 **INT-15** 的制备:



15 中间体 **INT-15**: (R)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2-氟-1-(4-氟苯基)乙基)-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺的制备:

20 将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (R)-2-氟-1-(4-氟苯基)乙烷-1-胺 (188 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体 **INT-15**, 产率为 72 %。MS (ESI, positive ion) m/z: 447.3 [M + H]⁺。

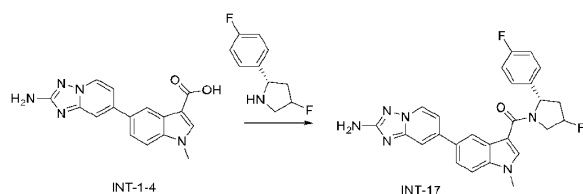
中间体 **INT-16** 的制备:



中间体 **INT-16**: (S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基(2-(4-氟苯基)吡咯烷-1-基)甲酮的制备:

25 将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-2-(4-氟苯基)吡咯烷 (198 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体 **INT-16**, 产率为 73 %。MS (ESI, positive ion) m/z: 455.3 [M + H]⁺。

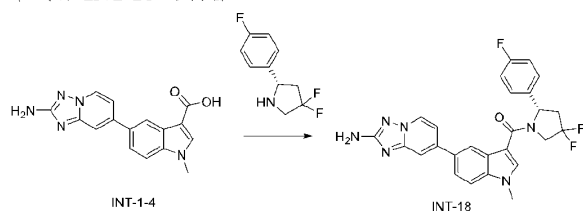
中间体 **INT-17** 的制备:



中间体 **INT-17**: (5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)((2S)-4-氟-2-(4-氟苯基)吡咯烷-1-基)甲酮的制备:

将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (2S)-4-氟-2-(4-氟苯基)吡咯烷 (220 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体 **INT-17**, 产率为 70 %。MS (ESI, positive ion) m/z: 473.3 [M + H]⁺。

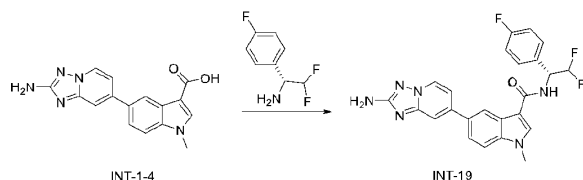
中间体 **INT-18** 的制备:



中间体 **INT-18**: (S)-(5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)((4,4-二氟-2-(4-氟苯基)吡咯烷-1-基)甲酮的制备:

将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-4,4-二氟-2-(4-氟苯基)吡咯烷 (241 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体 **INT-18**, 产率为 70 %。MS (ESI, positive ion) m/z: 491.3 [M + H]⁺。

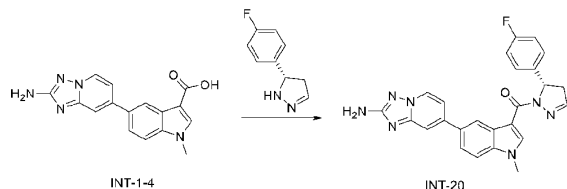
中间体 **INT-19** 的制备:



中间体 **INT-19**: (R)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(2,2-二氟-1-(4-氟苯基)乙基)-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺的制备:

将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (R)-2,2-二氟-1-(4-氟苯基)乙烷-1-胺 (210 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体 **INT-19**, 产率为 70 %。MS (ESI, positive ion) m/z: 464.3 [M + H]⁺。

中间体 **INT-20** 的制备:

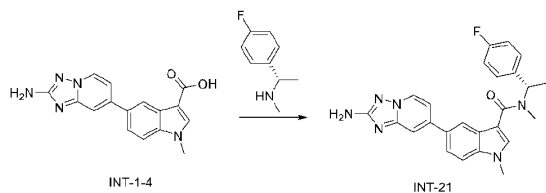


中间体 **INT-20**: (S)-(5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)(5-(4-氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮的制备:

将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol)

和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-5-(4-氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑 (197 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体 **INT-20**, 产率为 70%。MS (ESI, positive ion) m/z : 464.3 $[M+H]^+$ 。

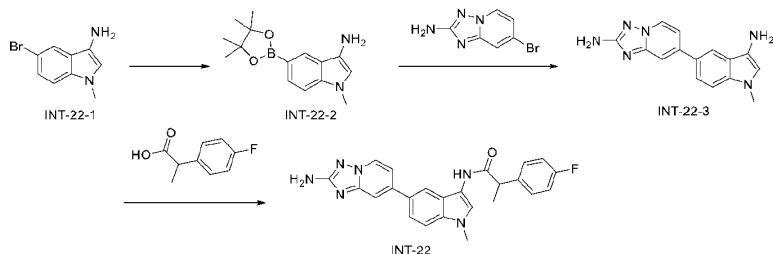
中间体 **INT-21** 的制备:



中间体 **INT-21**: (S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(1-(4-氟苯基)乙基)-N, 1-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备:

将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-1-(4-氟苯基)-N-甲基乙烷-1-胺 (184 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体 **INT-21**, 产率为 70%。MS (ESI, positive ion) m/z : 443.3 $[M+H]^+$ 。

中间体 **INT-22** 的制备:



中间体 **INT-22-2**: 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑-3-胺的制备:

氩气保护下, 将中间体 **INT-22-1** (1.12 g, 5.0 mmol), 联硼酸频那醇酯 (1651 mg, 6.5 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (20 mL) 中, 加入乙酸钾 (4.9 g, 10.0 mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (160 mg), 氩气置换三次, 升温至 100 °C, 搅拌 10 h。反应液减压浓缩, 经硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到中间体 **INT-22-2**, 产率为 70%。MS (ESI, positive ion) m/z : 273.3 $[M+H]^+$ 。

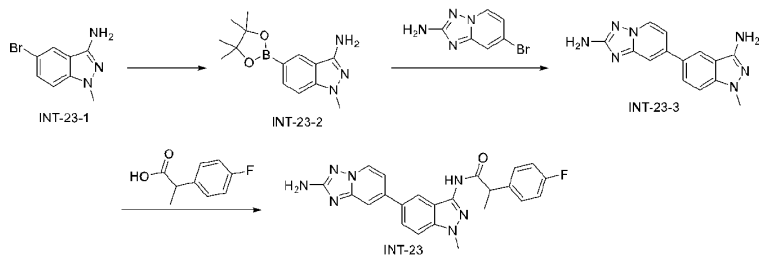
中间体 **INT-22-3**: 7-(3-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺的制备:

氩气保护下, 将中间体 **INT-22-2** (1.09 g, 4.0 mmol), 7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 (848 mg, 4.0 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (20 mL) 中, 加入磷酸钾 (1.7 g, 8.0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (120 mg) 和水 (2.0 mL), 氩气置换三次, 升温至 95 °C, 搅拌 8 h。反应液减压浓缩, 经硅胶色谱柱分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 = 20/1) 得到中间体 **INT-22-3**, 产率为 61%。MS (ESI, positive ion) m/z : 279.2 $[M+H]^+$ 。

中间体 **INT-22**: N-(5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(4-氟苯基)丙酰胺的制备:

将中间体 **INT-22-3** (278 mg, 1.0 mmol) 和 2-(4-氟苯基)丙酸 (168 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 2 h。将反应液滴加入水中, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 = 20/1) 得到中间体 **INT-22**, 产率 73%。MS (ESI, positive ion) m/z : 429.3. $[M+H]^+$ 。

中间体 **INT-23** 的制备:



中间体 **INT-23-2**: 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡啶-3-胺的制备:

氮气保护下, 将中间体 **INT-23-1** (1.12 g, 5.0 mmol), 联硼酸频那醇酯 (1651 mg, 6.5 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (20 mL) 中, 加入乙酸钾 (4.9 g, 10.0 mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (160 mg), 氮气置换三次, 升温至 100 °C, 搅拌 10 h。反应液减压浓缩, 经硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到中间体 **INT-23-2**, 产率为 67%。MS (ESI, positive ion) m/z : 274.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

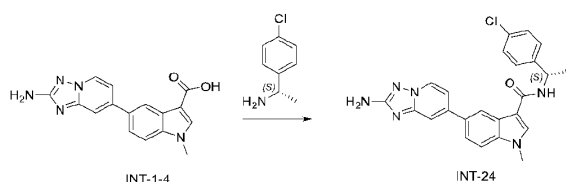
中间体 **INT-23-3**: 7-(3-氨基-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-2-胺的制备:

氮气保护下, 将中间体 **INT-23-2** (1.09 g, 4.0 mmol), 7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 (848 mg, 4.0 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (20 mL) 中, 加入磷酸钾 (1.7 g, 8.0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (120 mg) 和水 (2.0 mL), 氮气置换三次, 升温至 95 °C, 搅拌 8 h。反应液减压浓缩, 经硅胶色谱柱分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 = 20/1) 得到中间体 **INT-23-3**, 产率为 61%。MS (ESI, positive ion) m/z : 280.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 **INT-23**: N-(5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-(4-氟苯基)丙酰胺的制备:

将中间体 **INT-23-3** (278 mg, 1.0 mmol) 和 2-(4-氟苯基)丙酸 (168 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 2 h。将反应液滴加入水中, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 = 20/1) 得到中间体 **INT-23**, 产率 70%。MS (ESI, positive ion) m/z : 430.3. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

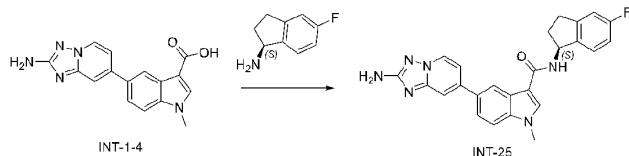
中间体 **INT-24** 的制备:



中间体 **INT-24**: (S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺的制备:

将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-1-(4-氯苯基)乙烷-1-胺 (186 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体 **INT-24**, 产率为 70%。MS (ESI, positive ion) m/z : 445.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

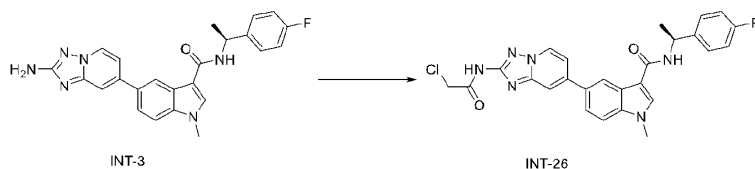
中间体 **INT-25** 的制备:



中间体 **INT-25**: (S)-5-(2-氨基-[1,2,4]三唑-N-(5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺[1,5-a]吡啶-7-基)的制备:

将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-胺 (181 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体 **INT-25**, 产率为 68%。MS (ESI, positive ion) m/z : 443.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 **INT-26** 的制备:

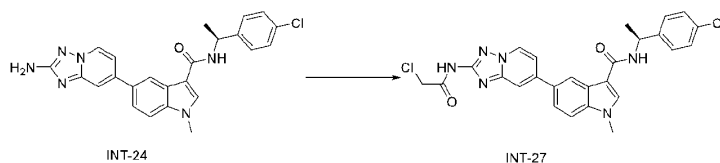


中间体 **INT-26** 的制备:

将中间体 **INT-3** (42.8 g, 100 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 L) 中, 加入氯乙酰氯 (13.5 g, 120 mmol), N,N-二异丙基

乙胺 (25.8 g, 200 mmol), 室温搅拌 2 h。反应液加入石油醚(3 L)析晶, 固体抽滤后水洗, 固体烘干得中间体 **INT-26**, 产率 82%。MS (ESI, positive ion) m/z: 505.2 [M + H]⁺。

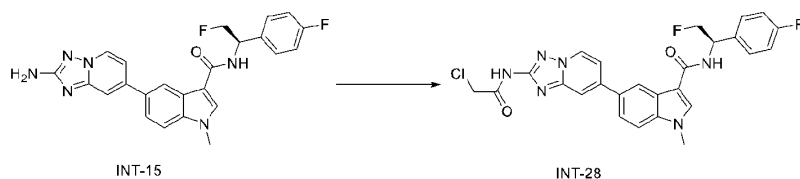
中间体 **INT-27** 的制备:



5 中间体 **INT-27** 的制备:

将中间体 **INT-24** (44.4 g, 100 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 L) 中, 加入氯乙酰氯 (13.5 g, 120 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (25.8 g, 200 mmol), 室温搅拌 2 h。反应液加入石油醚(3 L)析晶, 固体抽滤后水洗, 固体烘干得中间体 **INT-27**, 产率 78%。MS (ESI, positive ion) m/z: 521.2 [M + H]⁺。

中间体 **INT-28** 的制备:

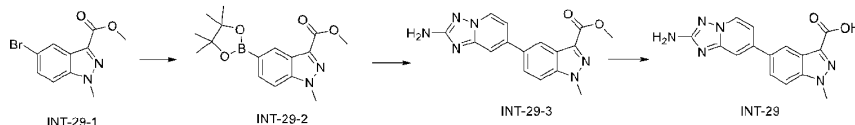


10

中间体 **INT-28** 的制备:

将中间体 **INT-15** (44.6 g, 100 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 L) 中, 加入氯乙酰氯 (13.5 g, 120 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (25.8 g, 200 mmol), 室温搅拌 2 h。反应液加入石油醚(3 L)析晶, 固体抽滤后水洗, 固体烘干得中间体 **INT-28**, 产率 75%。MS (ESI, positive ion) m/z: 523.2 [M + H]⁺。

15 中间体 **INT-29** 的制备:



中间体 **INT-29-2**: 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯的制备:

氩气保护下, 将中间体 **INT-29-1** (1335 mg, 5.0 mmol), 联硼酸频那醇酯 (1651 mg, 6.5 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (20 mL) 中, 加入乙酸钾 (4.9 g, 10.0 mmol) 和 PdCl₂(dppf)₂ (160 mg), 氩气置换三次, 升温至 100 °C, 搅拌 10 h。反应液减压浓缩, 经硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 得到中间体 **INT-29-2**, 产率为 68 %。MS (ESI, positive ion) m/z: 317.3 [M + H]⁺。

20

中间体 **INT-29-3**: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯的制备:

氩气保护下, 将中间体 **INT-29-2** (1260 mg, 4.0 mmol), 7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 (848 mg, 4.0 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (20 mL) 中, 加入磷酸钾 (1.7 g, 8.0 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (120 mg) 和水 (2.0 mL), 氩气置换三次, 升温至 95 °C, 搅拌 8 h。反应液减压浓缩, 经硅胶色谱柱分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 = 20/1) 得到中间体 **INT-29-3**, 产率为 70 %。MS (ESI, positive ion) m/z: 323.2 [M + H]⁺。

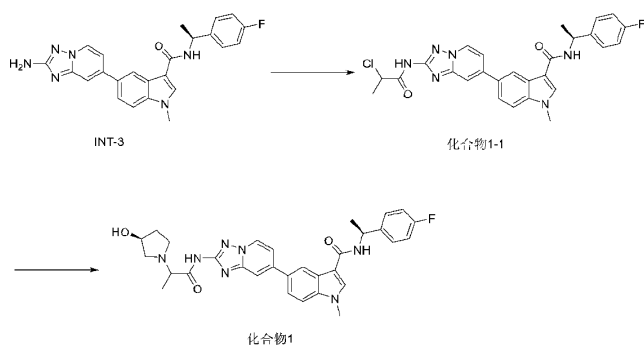
25

中间体 **INT-29**: 5-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸的制备:

将中间体 **INT-29-3** (963 mg, 3.0 mmol) 溶于乙醇 (3 mL), 四氢呋喃 (3 mL) 和水 (15 mL) 中, 加入氢氧化钠 (0.96 g, 24 mmol), 升温至 75 °C, 搅拌 5 h。稀盐酸 (1M) 调 pH 至弱酸性, 过滤, 干燥得中间体 **INT-29**, 产率为 62 %。MS (ESI, positive ion) m/z: 309.3 [M + H]⁺。

30

实施例 1: 化合物 **1** 的制备



化合物 1-1 的制备:

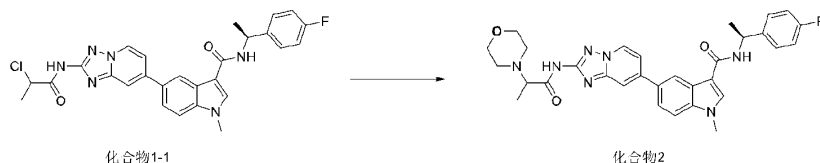
将中间体 **INT-3** (214 mg, 0.5 mmol) 溶于吡啶 (2 mL), 加入 2-氯丙酸 (65 mg, 0.6 mmol), 1-丙基磷酸酐 (316 mg, 1.0 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得化合物 1-1, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z: 519.2 [M + H]⁺。

化合物 1 的制备:

将化合物 1-1 (100 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 (S)-3-吡咯烷醇 (43 mg, 0.5 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 1, 产率 45%。MS (ESI, positive ion) m/z: 570.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.62 (s, 1H), 8.89 (dd, *J* = 7.1, 0.8 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 3H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 5.25 – 5.20 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 2.48 – 2.34 (m, 4H), 1.82–1.63 (m, 4H), 1.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

实施例 2: 化合物 2 的制备

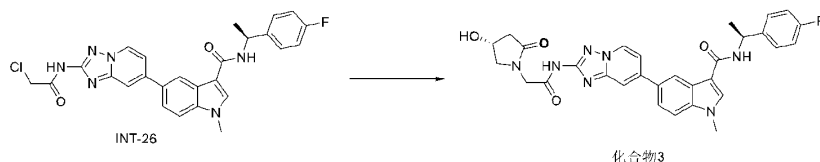


化合物 2 的制备:

将化合物 1-1 (100 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入吗啉 (43 mg, 0.5 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 1, 产率 62%。MS (ESI, positive ion) m/z: 570.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.62 (s, 1H), 8.89 (dd, *J* = 7.1, 0.8 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 3H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 5.25 – 5.20 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.48 – 3.34 (m, 4H), 2.82–2.63 (m, 4H), 1.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

实施例 3: 化合物 3 的制备



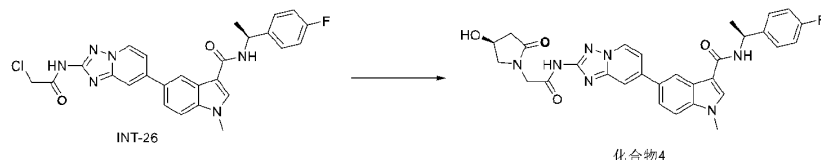
化合物 3 的制备:

将 (R)-4-羟基-2-吡咯酮 (101 mg, 1 mmol) 溶解在干燥四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入钠氢 (80 mg, 2 mmol), 五分钟后加入中间体 **INT-26** (252 mg, 0.5 mmol) 室温搅拌 3 h。反应液加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 3, 产率 41%。MS (ESI, positive ion) m/z:

570.2 $[M + H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.89 (dd, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 3H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 5.25 – 5.20 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.56-3.43 (m, 3H), 3.67-3.42 (m, 2H), 2.50 – 2.25 (m, 2H), 1.51 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

实施例 4: 化合物 4 的制备

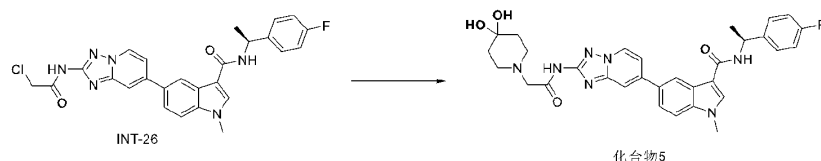


化合物 4 的制备:

将(S)-4-羟基-2-吡咯酮 (101 mg, 1 mmol) 溶解在干燥四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入钠氢 (80 mg, 2 mmol), 五分钟后加入中间体 INT-26 (252 mg, 0.5 mmol) 室温搅拌 3 h。反应液加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 4, 产率 43%。MS (ESI, positive ion) m/z : 570.2 $[M + H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.89 (dd, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 3H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 5.25 – 5.20 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.56-3.43 (m, 3H), 3.67-3.42 (m, 2H), 2.50 – 2.25 (m, 2H), 1.51 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

实施例 5: 化合物 5 的制备

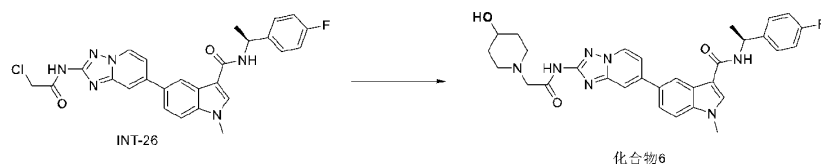


化合物 5 的制备:

将中间体 INT-26 (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 4,4-吡啶二醇盐酸盐 (60 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 5, 产率 32%。MS (ESI, positive ion) m/z : 586.2 $[M + H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.89 (dd, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 3H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 5.25 – 5.20 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.92 (t, $J = 6.0$ Hz, 4H), 2.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.48 – 2.34 (m, 4H), 1.51 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

实施例 6: 化合物 6 的制备



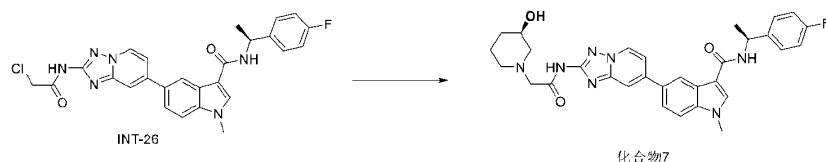
化合物 6 的制备:

将中间体 INT-26 (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 4-吡啶醇 (40 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 6, 产率 42%。MS (ESI, positive ion) m/z : 570.2 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 8.89 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 3H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.28 – 5.18 (m, 1H), 4.58 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.85 – 2.76 (m, 2H), 2.30 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 5H).

5

实施例 7: 化合物 7 的制备



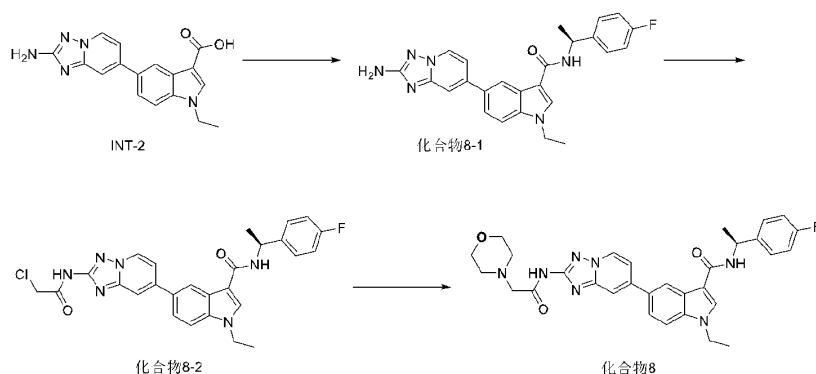
化合物 7 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 S-3-羟基哌啶 (40 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 7, 产率 46%。MS (ESI, positive ion) m/z : 570.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 8.89 (dd, J = 7.1, 0.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 3H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.28 – 5.18 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.58 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 15.1, 9.2 Hz, 1H), 2.23 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.12 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 1.80 – 1.66 (m, 2H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 1.18 (q, J = 9.0, 8.3 Hz, 1H)。

15

实施例 8: 化合物 8 的制备



化合物 8-1 的制备:

将中间体 **INT-2** (321 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N -二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-1-(4-氟苯基)乙烷-1-胺 (167 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得到化合物 8-1, 产率为 73%。MS (ESI, positive ion) m/z : 443.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 8-2 的制备:

将化合物 8-1 (442 mg, 1.0 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入氯乙酰氯 (135 mg, 1.2 mmol), N,N -二异丙基乙胺 (258 mg, 2.0 mmol), 室温搅拌 2 h。反应液加入石油醚 (30 mL) 析晶, 固体抽滤后水洗, 固体烘干得到化合物 8-2, 产率 79%。MS (ESI, positive ion) m/z : 519.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

化合物 8 的制备:

将化合物 8-2 (104 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入吗啉 (43 mg, 0.5 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 8, 产率 52%。MS (ESI, positive ion) m/z : 570.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

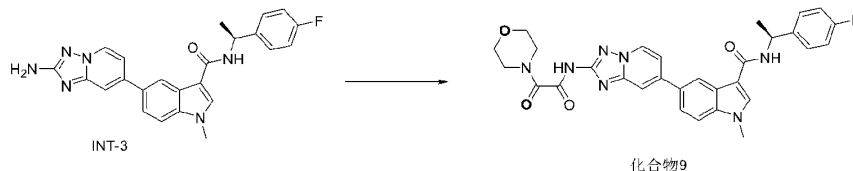
20

25

30

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.51 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 3H), 7.20–7.15 (m, 2H), 5.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.57 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 1.52–1.46 (m, 6H).

5 实施例 9: 化合物 9 的制备

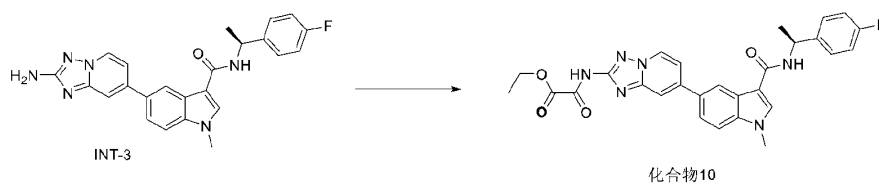


化合物 9 的制备:

将中间体 **INT-3** (85 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-吗啉-4-基-2-氧代-乙酸 (48 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 9, 产率 56%。MS (ESI, positive ion) m/z : 570.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.60 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.48 (dtd, $J = 12.1, 6.4, 5.7, 2.0$ Hz, 3H), 7.19–7.13 (m, 2H), 5.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (d, $J = 22.8$ Hz, 4H), 3.56 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

15 实施例 10: 化合物 10 的制备

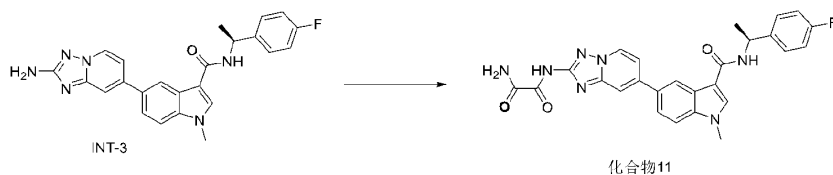


化合物 10 的制备:

将中间体 **INT-3** (85 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入草酸单乙酯 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 10, 产率 46%。MS (ESI, positive ion) m/z : 529.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.76–11.52 (m, 1H), 8.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 3H), 7.15–7.09 (m, 2H), 5.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

25 实施例 11: 化合物 11 的制备

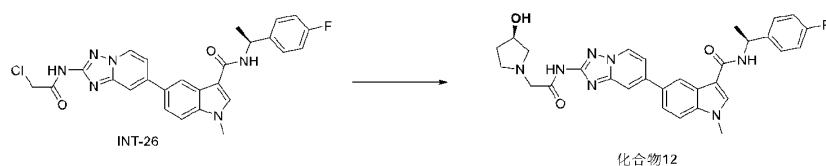


化合物 11 的制备:

将中间体 **INT-3** (85 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入草氨酸 (27 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 11, 产率 51%。MS (ESI, positive ion) m/z : 500.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.87 (s, 1H), 8.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.08–7.95 (m, 2H), 7.76 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.54–7.45 (m, 3H), 7.19–7.14 (m, 2H), 5.27–5.18 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

实施例 12: 化合物 12 的制备

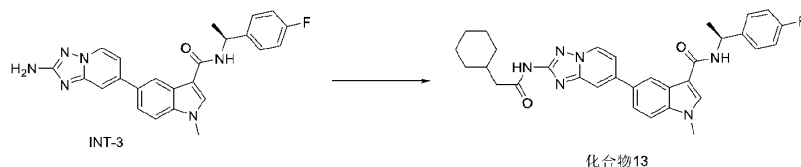


化合物 12 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入(R)-3-吡咯烷 (35 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 12, 产率 46%。MS (ESI, positive ion) m/z: 556.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 3H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 5.22 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.87 – 2.79 (m, 2H), 2.60 – 2.55 (m, 2H), 2.06 (dq, *J* = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 1.69 – 1.59 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 13: 化合物 13 的制备

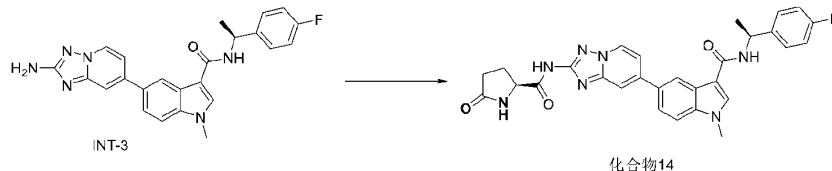


化合物 13 的制备:

将中间体 **INT-3** (85 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环己基乙酸 (42 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 13, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z: 553.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.78 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 8.6, 5.5, 2.4 Hz, 3H), 7.17 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.27 – 5.17 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (ddd, *J* = 11.3, 4.4, 1.9 Hz, 2H), 3.31 (dd, *J* = 11.6, 2.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.04 (dt, *J* = 7.4, 3.5 Hz, 1H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.28 (tt, *J* = 12.1, 6.0 Hz, 2H)。

实施例 14: 化合物 14 的制备

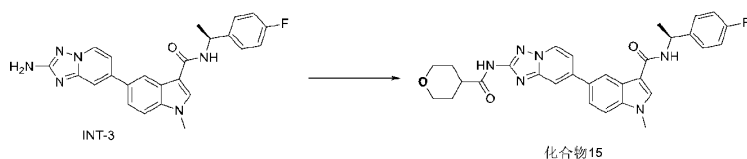


化合物 14 的制备:

将中间体 **INT-3** (85 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 L-焦谷氨酸 (39 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 14, 产率 53%。MS (ESI, positive ion) m/z: 540.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 4H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.22 – 7.11 (m, 2H), 5.22 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.46 – 2.08 (m, 4H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 15: 化合物 15 的制备

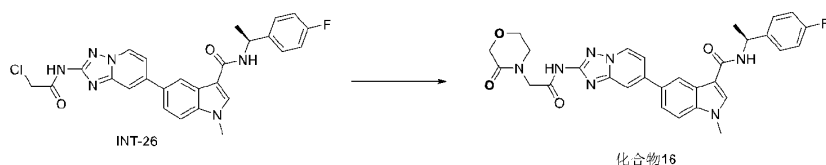


化合物 15 的制备:

将中间体 **INT-3** (85 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环己基甲酸 (38 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 15, 产率 51%。MS (ESI, positive ion) m/z : 540.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 3H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.22 – 7.11 (m, 2H), 5.22 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.60 – 2.55 (m, 4H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

实施例 16: 化合物 16 的制备

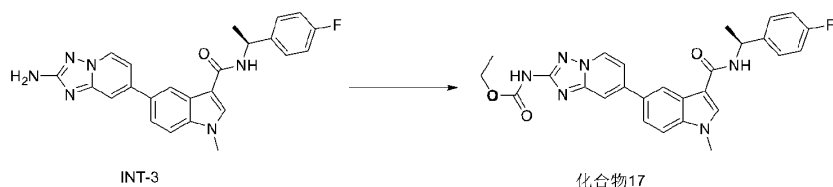


化合物 16 的制备:

将 3-吗啉酮 (101 mg, 1 mmol) 溶解在干燥四氢呋喃 (2 mL) 中, 加入钠氢 (80 mg, 2 mmol), 五分钟后加入中间体 **INT-26** (252 mg, 0.5 mmol) 室温搅拌 3 h。反应液加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 16, 产率 33%。MS (ESI, positive ion) m/z : 570.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.53 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.5, 5.6$ Hz, 3H), 7.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.97 – 4.82 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.65 – 3.52 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.35 (s, 2H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25 (s, 6H)。

实施例 17: 化合物 17 的制备

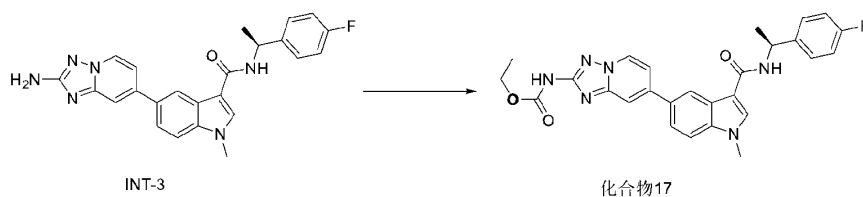


化合物 17 的制备:

将中间体 **INT-3** (43 mg, 0.10 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, 加入氯甲酸乙酯 (13 mg, 0.12 mmol), N,N -二异丙基乙胺 (26 mg, 0.20 mmol), 室温搅拌 2 h。反应液加入石油醚 (3 mL) 析晶, 固体抽滤后水洗, 固体烘干得到化合物 17, 产率 82%。MS (ESI, positive ion) m/z : 501.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.46 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 3H), 7.19 – 7.10 (m, 2H), 5.25 – 5.15 (m, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.48 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

实施例 18: 化合物 18 的制备

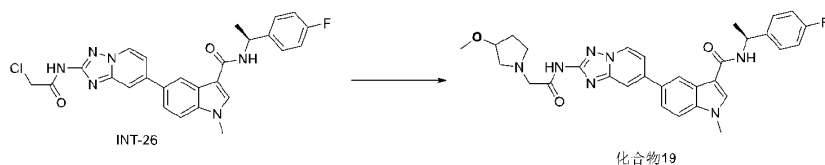


化合物 18 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 2, 2-甲基咪唑 (45 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 18, 产率 66%。MS (ESI, positive ion) m/z : 584.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.53 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.5, 5.6$ Hz, 3H), 7.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.97 – 4.82 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.65 – 3.52 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.35 (s, 2H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.25 (s, 6H)。

实施例 19: 化合物 19 的制备

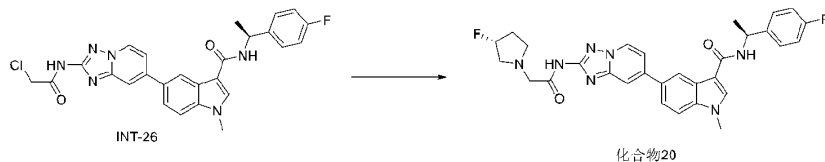


化合物 19 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 2-甲氧基吡咯烷 (40 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 19, 产率 76%。MS (ESI, positive ion) m/z : 570.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.53 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.5, 5.6$ Hz, 3H), 7.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.97 – 4.82 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.42 – 3.38 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 2.62 – 2.32 (m, 4H), 1.82 – 1.64 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

实施例 20: 化合物 20 的制备

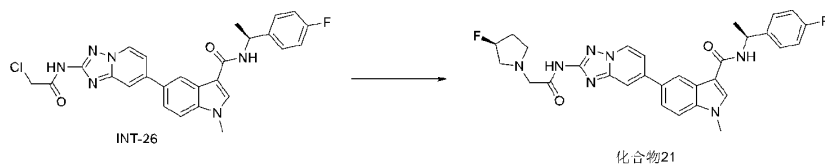


化合物 20 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 3-(S)-吡咯烷酮 (35 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 20, 产率 76%。MS (ESI, positive ion) m/z : 558.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.53 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.5, 5.6$ Hz, 3H), 7.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.97 – 4.82 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.42 – 3.38 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.62 – 2.32 (m, 4H), 1.82 – 1.64 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

实施例 21: 化合物 21 的制备

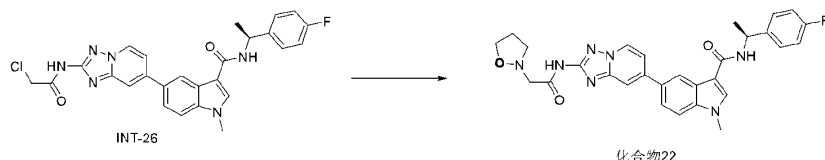


化合物 21 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 3-(R)-吡咯烷酮 (35 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 21, 产率 66%。MS (ESI, positive ion) m/z : 558.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.53 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.5, 5.6$ Hz, 3H), 7.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.97 – 4.82 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.42 – 3.38 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.62 – 2.32 (m, 4H), 1.82 – 1.64 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

实施例 22: 化合物 22 的制备

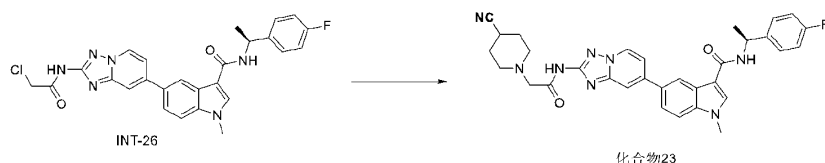


化合物 22 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入异噁唑烷 (29 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 22, 产率 56%。MS (ESI, positive ion) m/z : 541.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.53 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.5, 5.6$ Hz, 3H), 7.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.27 – 5.17 (m, 1H), 4.07 – 3.98 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.57 – 1.54 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H)。

实施例 23: 化合物 23 的制备

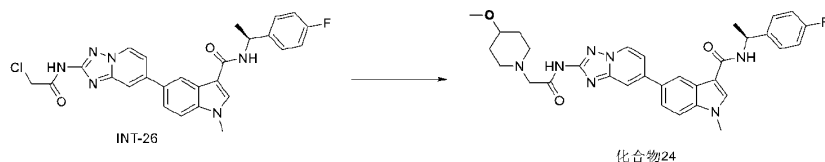


化合物 23 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 4-氰基哌啶 (44 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 23, 产率 66%。MS (ESI, positive ion) m/z : 579.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 2H), 7.51 – 7.43 (m, 3H), 7.17 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.22 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.26 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.77 – 2.62 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.01 – 1.84 (m, 2H), 1.79 (ddd, $J = 12.9, 8.4, 4.0$ Hz, 2H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

实施例 24: 化合物 24 的制备



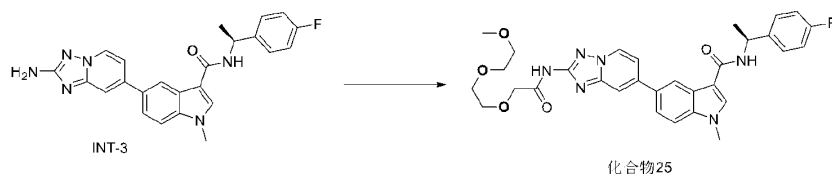
化合物 24 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 4-甲氧基哌啶 (45 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 24, 产率 76%。MS (ESI, positive ion) m/z : 584.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.44 (s, 1H), 8.89 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.63 (m, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 3H), 7.26 – 7.11 (m, 2H), 5.22 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.77 (dd, J = 13.7, 8.1 Hz, 2H), 2.38 – 2.29 (m, 2H), 1.87 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 5H).

5

实施例 25: 化合物 25 的制备



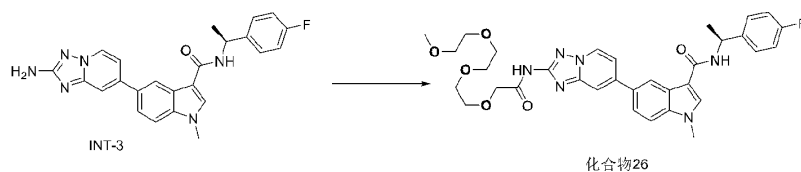
化合物 25 的制备:

10 将中间体 **INT-3** (85 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙酸 (53 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 25, 产率 51%。MS (ESI, positive ion) m/z : 589.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.56 (s, 1H), 8.90 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 – 7.64 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.2, 5.9 Hz, 3H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.22 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.37 – 4.19 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.72 – 3.66 (m, 2H), 3.64 – 3.57 (m, 4H), 3.49 (dd, J = 5.7, 3.7 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

15

实施例 26: 化合物 26 的制备



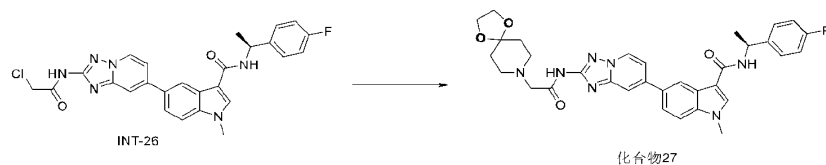
化合物 26 的制备:

20 将中间体 **INT-3** (85 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入三甘醇单甲醚乙酸 (66 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 26, 产率 48%。MS (ESI, positive ion) m/z : 633.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 8.90 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.1, 6.0 Hz, 3H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.22 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (dd, J = 5.8, 3.3 Hz, 2H), 3.62 (dd, J = 5.6, 3.4 Hz, 2H), 3.58 (s, 4H), 3.53 (dd, J = 5.8, 3.6 Hz, 2H), 3.43 (dd, J = 5.7, 3.8 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

25

实施例 27: 化合物 27 的制备

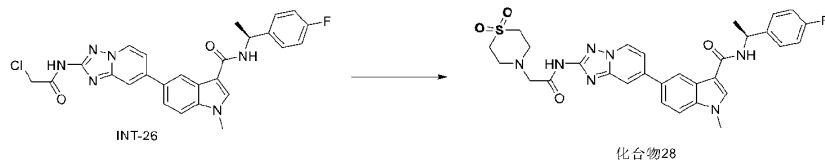


化合物 27 的制备:

30 将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 4-哌啶酮缩乙二醇 (57 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 27, 产率 86%。MS (ESI, positive ion) m/z : 612.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.48 (s, 1H), 8.89 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 3H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.22 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 10.6 Hz, 7H), 3.27 (s, 2H), 2.68 – 2.58 (m, 4H), 1.69 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

5 实施例 28: 化合物 28 的制备

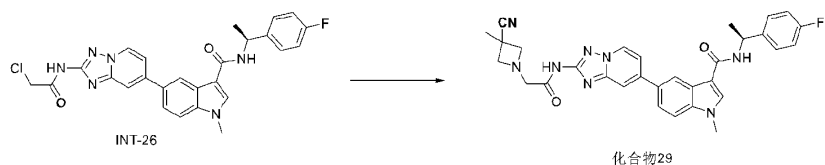


化合物 28 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入硫代吗啉-1,1-二氧化物 (53 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 28, 产率 72%。MS (ESI, positive ion) m/z : 604.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 8.89 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.59 (m, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 5.22 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.19 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 3.13 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

15 实施例 29: 化合物 29 的制备

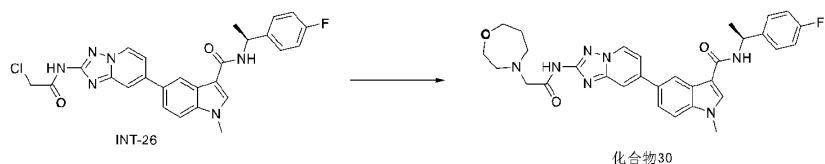


化合物 29 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈 (38 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 29, 产率 68%。MS (ESI, positive ion) m/z : 565.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 8.87 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 – 7.63 (m, 2H), 7.52 – 7.42 (m, 3H), 7.16 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.21 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

25 实施例 30: 化合物 30 的制备



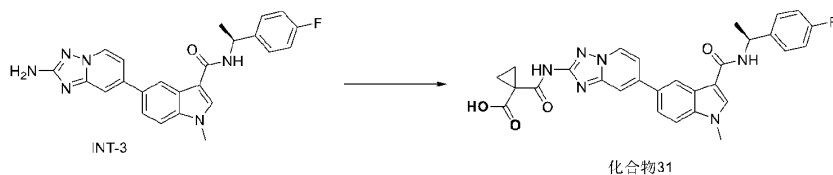
化合物 30 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 1,4-氧杂氮杂环庚烷 (40 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 30, 产率 78%。MS (ESI, positive ion) m/z : 570.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.47 (s, 1H), 8.89 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 2H), 5.22 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.70 – 3.64 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.87 – 2.80 (m, 4H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

35

实施例 31: 化合物 31 的制备

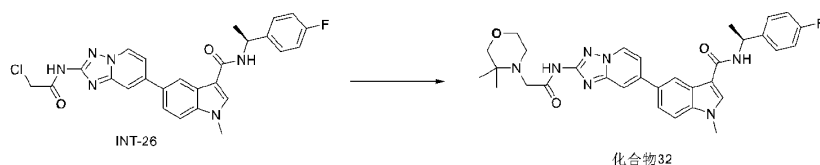


化合物 31 的制备:

将中间体 **INT-3** (85 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 1,1-环丙基二羧酸 (39 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 31, 产率 39%。MS (ESI, positive ion) m/z : 541.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 (q, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 7.11 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.24 – 5.11 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 41.5$ Hz, 4H)。

实施例 32: 化合物 32 的制备

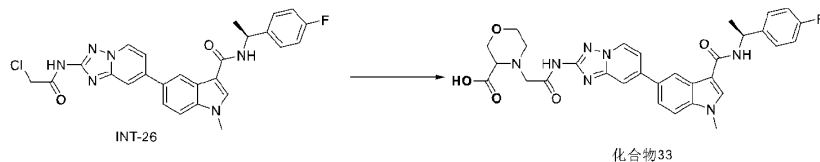


化合物 32 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 3,3-二甲基吗啉 (46 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 32, 产率 88%。MS (ESI, positive ion) m/z : 583.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.32 – 10.25 (m, 1H), 8.94 – 8.87 (m, 1H), 8.58 – 8.52 (m, 1H), 8.43 – 8.34 (m, 1H), 8.26 – 8.21 (m, 1H), 7.94 – 7.89 (m, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 3H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 5.23 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76 – 3.65 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.04 (s, 6H)。

实施例 33: 化合物 33 的制备

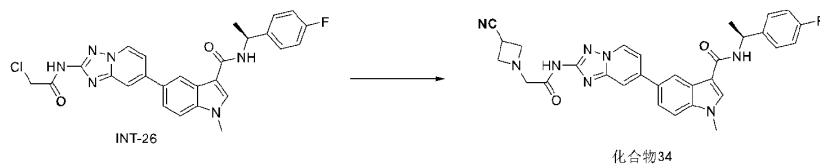


化合物 33 的制备:

将中间体 **INT-26** (108 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 3-吗啉羧酸 (52 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 33, 产率 48%。MS (ESI, positive ion) m/z : 600.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.3 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 – 7.64 (m, 2H), 7.47 (ddd, $J = 8.9, 5.7, 2.8$ Hz, 3H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 5.22 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.72 – 3.50 (m, 5H), 3.18 (s, 2H), 2.90 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

实施例 34: 化合物 34 的制备

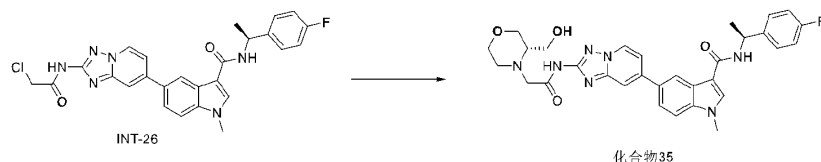


化合物 34 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 3-乙腈氮杂环丁烷 (32 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 34, 产率 38%。MS (ESI, positive ion) m/z : 551.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J = 5.5, 2.5$ Hz, 3H), 7.16 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.64 (dd, $J = 7.8, 5.9$ Hz, 2H), 3.59 – 3.53 (m, 1H), 3.48 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H)。

实施例 35: 化合物 35 的制备

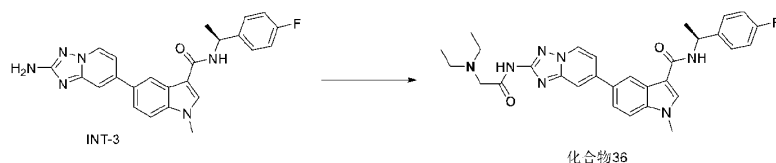


化合物 35 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入(S)-3-羟甲基吗啉 (46 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 35, 产率 58%。MS (ESI, positive ion) m/z : 586.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.59 – 8.53 (m, 1H), 8.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.76 – 7.61 (m, 2H), 7.51 – 7.43 (m, 3H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.22 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 3.80 – 3.38 (m, 6H), 3.27 (d, $J = 16.3$ Hz, 2H), 3.06 – 2.77 (m, 1H), 2.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.50 (dd, $J = 7.1, 1.9$ Hz, 3H)。

实施例 36: 化合物 36 的制备

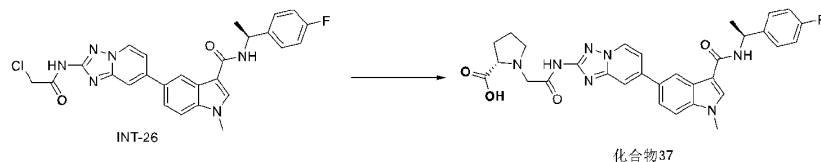


化合物 36 的制备:

将中间体 **INT-3** (85 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-二乙氨基乙酸 (39 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 36, 产率 39%。MS (ESI, positive ion) m/z : 542.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 3H), 7.17 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.65 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.51 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H)。

实施例 37: 化合物 37 的制备



化合物 37 的制备:

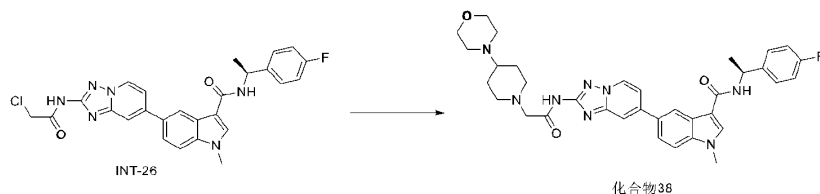
将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 L-脯氨酸 (34 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 37, 产率 48%。

MS (ESI, positive ion) m/z : 584.2 $[M + H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 2H), 7.47 (dd, $J = 8.6, 5.6$ Hz, 3H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 3.28 – 3.09 (m, 4H), 2.67 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.19 – 2.06 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

5

实施例 38: 化合物 38 的制备



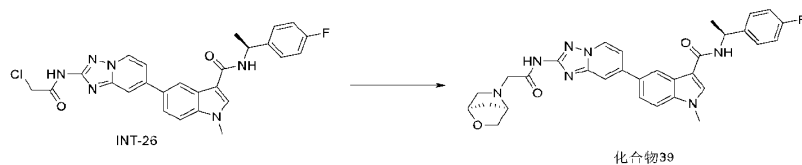
化合物 38 的制备:

将中间体 INT-26 (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 4-(4-哌啶基)吗啉 (68 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 38, 产率 78%。MS (ESI, positive ion) m/z : 639.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 8.88 (dd, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 3H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 5.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.58 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.22 (s, 2H), 2.95 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.24 – 2.16 (m, 2H), 1.77 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.49 (t, $J = 8.3$ Hz, 5H)。

15

实施例 39: 化合物 39 的制备



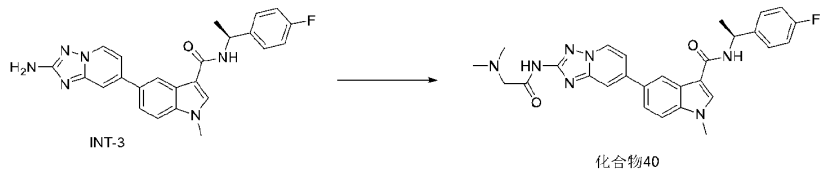
化合物 39 的制备:

将中间体 INT-26 (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 (1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷 (39 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 39, 产率 76%。MS (ESI, positive ion) m/z : 568.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 3H), 7.17 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.90 (d, $J = 10.6$ Hz, 4H), 3.62 (s, 1H), 3.58 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.97 (dd, $J = 10.0, 1.7$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 1.87 (dd, $J = 9.6, 2.1$ Hz, 1H), 1.65 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

25

实施例 40: 化合物 40 的制备



30

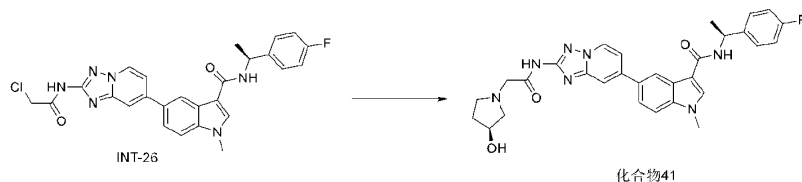
化合物 40 的制备:

将中间体 INT-3 (85 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-二甲氨基乙酸 (31 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 40, 产率 39%。MS (ESI, positive ion) m/z : 514.2 $[M + H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.76 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (td, *J* = 5.3, 2.4 Hz, 3H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 5.22 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (t, *J* = 12.5 Hz, 4H), 3.61 (s, 6H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H).

5

实施例 41: 化合物 41 的制备



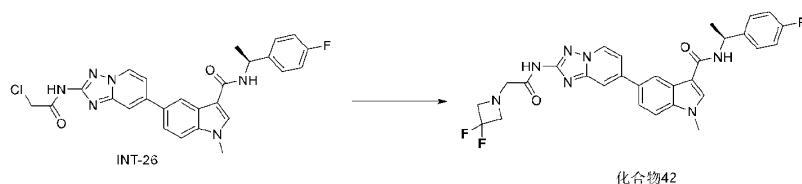
化合物 41 的制备:

将中间体 INT-26 (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入(S)-3-吡咯烷醇 (35 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 41, 产率 66%。MS (ESI, positive ion) *m/z*: 556.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.74 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 5.3, 2.4 Hz, 3H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 5.22 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (t, *J* = 12.5 Hz, 4H), 2.06 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H)。

15

实施例 42: 化合物 42 的制备



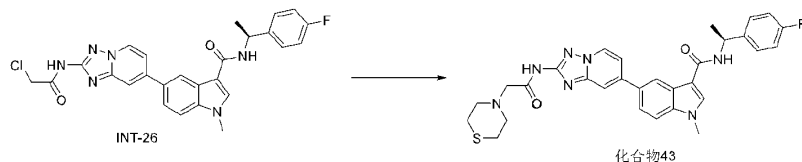
化合物 42 的制备:

将中间体 INT-26 (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 3,3-二氟哌啶 (37 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 42, 产率 71%。MS (ESI, positive ion) *m/z*: 562.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.74 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 5.3, 2.4 Hz, 3H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 5.22 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (t, *J* = 12.5 Hz, 4H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H)。

25

实施例 43: 化合物 43 的制备



化合物 43 的制备:

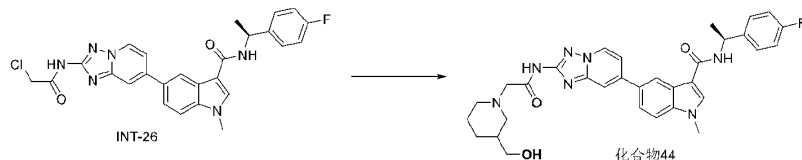
将中间体 INT-26 (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入硫代吗啉 (41 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 43, 产率 71%。MS (ESI, positive ion) *m/z*: 562.2 [M + H]⁺。

30

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.47 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.48 (td, $J = 5.5, 2.5$ Hz, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 5.23 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.84 (dd, $J = 6.5, 3.4$ Hz, 4H), 2.71 – 2.65 (m, 4H), 1.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

5

实施例 44: 化合物 44 的制备

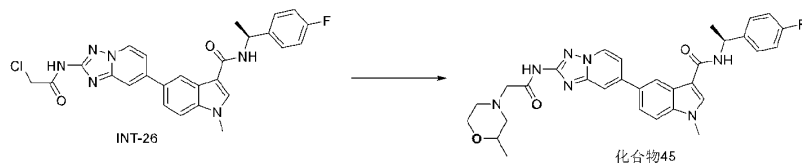


化合物 44 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 3-羟甲基哌啶 (46 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 44, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z : 584.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.37 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 5.22 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.48 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.34 – 3.29 (m, 1H), 3.27 – 3.16 (m, 3H), 2.98 – 2.91 (m, 1H), 2.83 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 1.91 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.75 – 1.62 (m, 3H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 4H), 0.95 (dd, $J = 19.6, 9.2$ Hz, 1H)。

实施例 45: 化合物 45 的制备

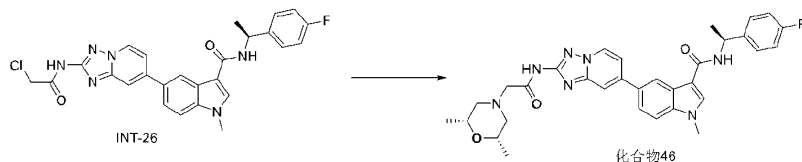


化合物 45 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 3-甲基呋喃 (40 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 45, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z : 570.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.53 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 3H), 7.17 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.22 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (dt, $J = 10.4, 2.5$ Hz, 1H), 3.64 – 3.54 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.82 (dd, $J = 11.1, 2.4$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.28 (td, $J = 11.3, 3.3$ Hz, 1H), 1.98 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

实施例 46: 化合物 46 的制备



化合物 46 的制备:

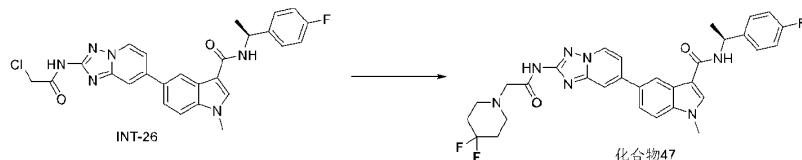
将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入顺式-2,6-二甲基吗啉 (46 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 46, 产率 74%。MS (ESI, positive ion) m/z : 584.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

35

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.49 (s, 1H), 8.88 (dd, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 3H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 5.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.64 (ddd, $J = 10.0, 6.2, 2.0$ Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.82 – 2.77 (m, 2H), 1.91 (t, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

5

实施例 47: 化合物 47 的制备



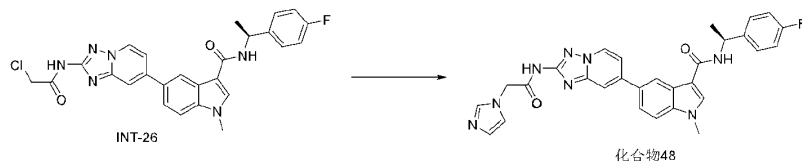
化合物 47 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 4,4-二氟哌啶 (48 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 47, 产率 74%。MS (ESI, positive ion) m/z : 590.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.60 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 5.22 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.72 (t, $J = 5.7$ Hz, 4H), 2.53 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 2.04 (dq, $J = 14.3, 8.0, 6.8$ Hz, 4H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

15

实施例 48: 化合物 48 的制备



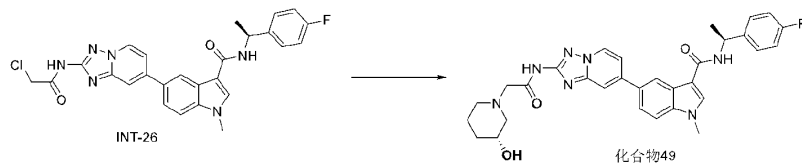
化合物 48 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 4,4-二氟吡咯啶 (27 mg, 0.4 mmol) 和碳酸钾 (55 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 48, 产率 69%。MS (ESI, positive ion) m/z : 537.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.25 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.47 (tt, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 3H), 6.92 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.23 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

25

实施例 49: 化合物 49 的制备



化合物 49 的制备:

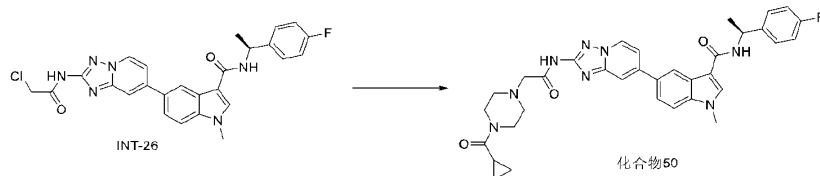
将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 (R)-3-哌啶醇 (40 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 49, 产率 62%。MS (ESI, positive ion) m/z : 570.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.45 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.48 (dt, $J = 6.6, 2.7$ Hz, 3H), 7.17 (dd, $J = 10.0, 7.8$ Hz, 2H), 5.23 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.30 – 3.15

35

(m, 2H), 2.83 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.17 (dt, $J = 42.9, 9.8$ Hz, 2H), 1.74 (q, $J = 12.9, 9.1$ Hz, 2H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 1.24 – 1.12 (m, 1H).

实施例 50: 化合物 50 的制备

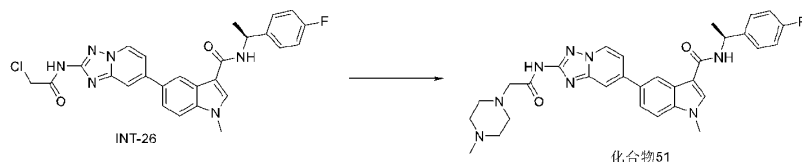


化合物 50 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 1-环丙基吡咯啉-2-酮 (61 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 50, 产率 58%。MS (ESI, positive ion) m/z : 623.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.58 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 3H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 5.22 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.34 (s, 4H), 2.62 (s, 2H), 1.99 (tt, $J = 7.8, 4.9$ Hz, 1H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.73 (ddt, $J = 10.7, 4.8, 2.9$ Hz, 4H)。

实施例 51: 化合物 51 的制备



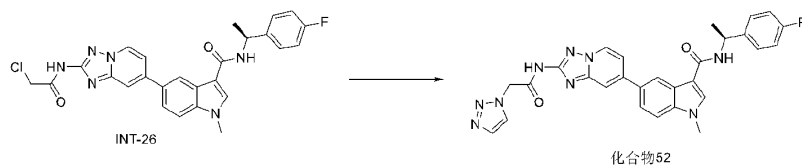
化合物 51 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 1-甲基吡咯啉 (40 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 51, 产率 61%。

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

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.48 (td, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 3H), 7.17 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.23 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.36 (s, 6H), 2.79 – 2.54 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

实施例 52: 化合物 52 的制备

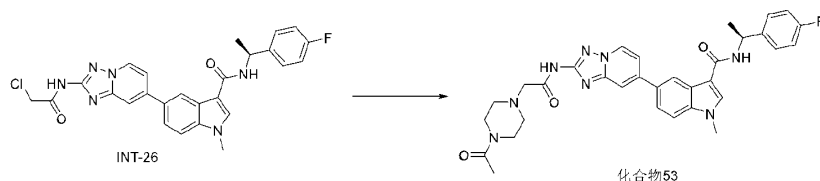


化合物 52 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 1,3,4-三氮唑 (27 mg, 0.4 mmol) 和碳酸钾 (55 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 52, 产率 41%。MS (ESI, positive ion) m/z : 538.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 – 7.93 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.5, 5.7$ Hz, 3H), 7.17 (dd, $J = 10.1, 7.7$ Hz, 2H), 5.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H)。

实施例 53: 化合物 53 的制备



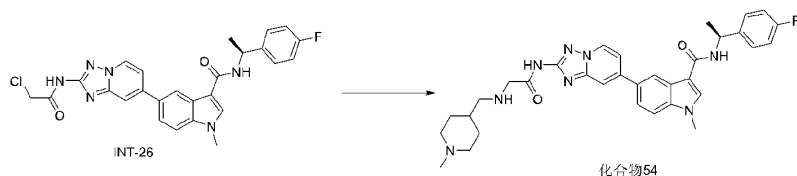
化合物 53 的制备:

- 5 将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 1-乙酰基哌嗪 (51 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 53, 产率 58%。MS (ESI, positive ion) m/z : 597.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.54 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 3H), 7.20 – 7.15 (m, 2H), 5.22 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.50 (q, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.32 (s, 4H), 2.58 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

10

实施例 54: 化合物 54 的制备



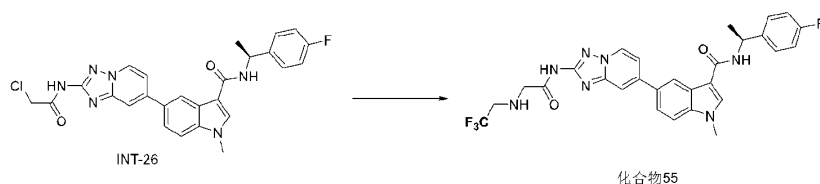
15 化合物 54 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 (1-甲基-4-哌啶-1-基) 甲胺 (51 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 54, 产率 54%。MS (ESI, positive ion) m/z : 597.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.53 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.47 (ddt, $J = 5.8, 4.1, 1.7$ Hz, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 5.22 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.64 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.5 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.23 (m, 4H), 1.15 (m, 1H)。

20

实施例 55: 化合物 55 的制备



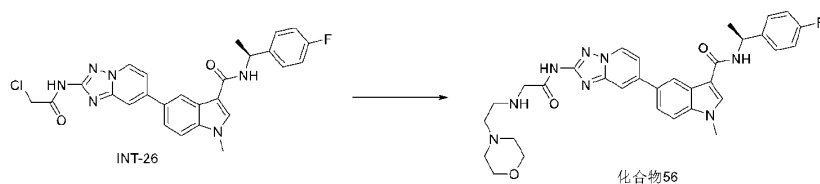
25 化合物 55 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入三氟乙胺 (39 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 55, 产率 54%。MS (ESI, positive ion) m/z : 568.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.74 (s, 1H), 8.91 – 8.87 (m, 1H), 8.55 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 – 7.89 (m, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J = 5.5, 2.5$ Hz, 3H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 5.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.61 (s, 1H), 3.40 (td, $J = 10.1, 6.5$ Hz, 2H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H)。

30

实施例 56: 化合物 56 的制备

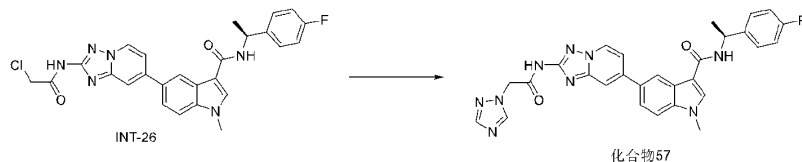


化合物 56 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 N-(2-氯基乙基)吗啉 (52 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 56, 产率 64%。MS (ESI, positive ion) m/z:599.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (td, *J* = 5.4, 2.4 Hz, 3H), 7.17 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.23 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.70 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.41 (dt, *J* = 10.4, 5.4 Hz, 6H), 1.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 57: 化合物 57 的制备

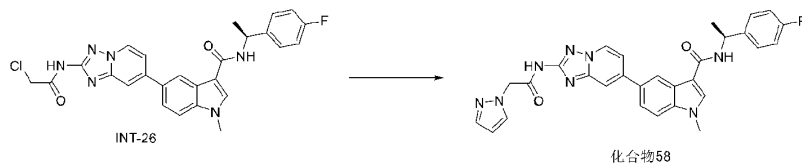


化合物 57 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入间三氮唑 (27 mg, 0.4 mmol) 和碳酸钾 (55 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 57, 产率 41%。MS (ESI, positive ion) m/z:538.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (dt, *J* = 8.5, 4.0 Hz, 3H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 5.78 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 58: 化合物 58 的制备

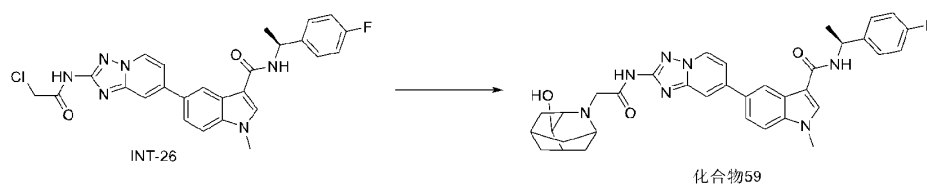


化合物 58 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入吡啶 (27 mg, 0.4 mmol) 和碳酸钾 (55 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 58, 产率 57%。MS (ESI, positive ion) m/z:537.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.24 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 8.91 (dd, *J* = 7.0, 5.4 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 – 7.91 (m, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 3H), 7.23 – 7.12 (m, 2H), 5.79 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.22 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 59: 化合物 59 的制备

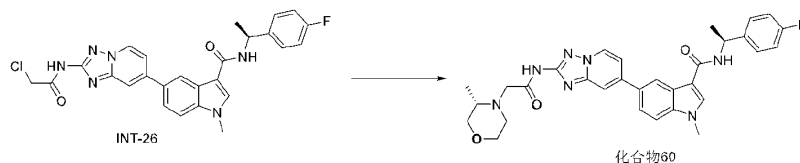


化合物 59 的制备:

将中间体 INT-26 (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 3-氨基-1-金刚烷醇 (61 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 59, 产率 34%。MS (ESI, positive ion) m/z:622.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 5.3, 2.4 Hz, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 5.22 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.35 (dd, *J* = 7.1, 3.7 Hz, 3H), 2.16 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 1.55 – 1.47 (m, 13H), 1.44 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H)。

实施例 60: 化合物 60 的制备

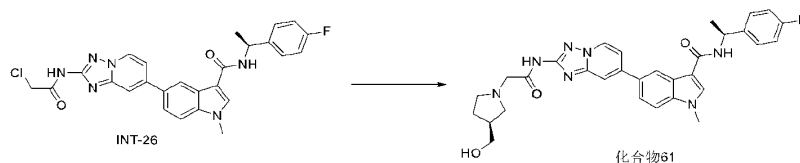


化合物 60 的制备:

将中间体 INT-26 (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入(S)-3-甲基吗啉顺式-2,6-二甲基吗啉 (40 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 60, 产率 71%。MS (ESI, positive ion) m/z:570.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 5.23 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.73 (dt, *J* = 11.3, 3.0 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.1, 3.1 Hz, 1H), 3.57 (td, *J* = 10.7, 2.5 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 3.28 – 3.12 (m, 2H), 2.80 (dt, *J* = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 2.68 – 2.54 (m, 2H), 1.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。

实施例 61: 化合物 61 的制备

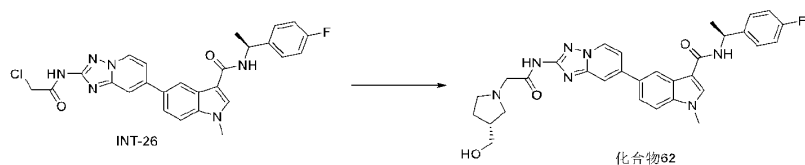


化合物 61 的制备:

将中间体 INT-26 (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入(S)-吡咯烷-3-醇 (40 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 61, 产率 58%。MS (ESI, positive ion) m/z:570.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 5.5, 2.4 Hz, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 5.22 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.35 (dd, *J* = 7.1, 3.7 Hz, 4H), 2.74 (dd, *J* = 9.1, 7.7 Hz, 1H), 2.64 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.45 (dd, *J* = 9.1, 5.6 Hz, 1H), 2.30 – 2.25 (m, 1H), 1.93 – 1.75 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.44 (dt, *J* = 12.9, 6.5 Hz, 1H)。

实施例 62: 化合物 62 的制备

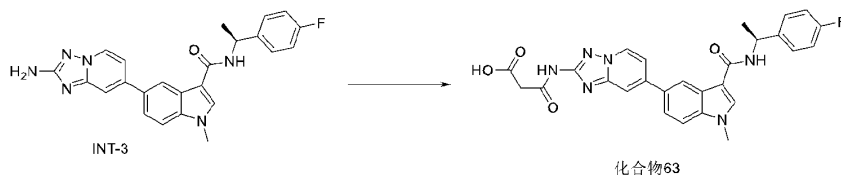


化合物 62 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入(R)-吡咯烷-3-甲醇 (40 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 62, 产率 54%。MS (ESI, positive ion) m/z: 570.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 6.9, 5.7, 2.2 Hz, 3H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 5.21 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.35 (dd, *J* = 7.1, 3.7 Hz, 4H), 2.73 (dd, *J* = 9.1, 7.8 Hz, 1H), 2.64 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (dd, *J* = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 2.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.93 – 1.76 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.44 (dt, *J* = 12.9, 6.4 Hz, 1H)。

实施例 63: 化合物 63 的制备

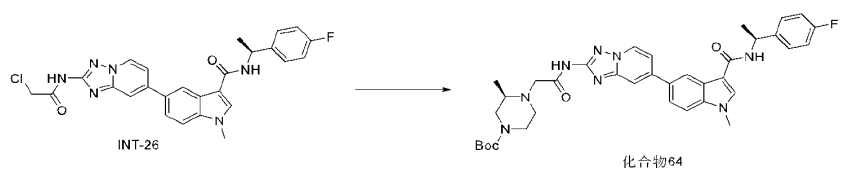


化合物 63 的制备:

将中间体 **INT-3** (85 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-二甲氨基乙酸 (31 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 63, 产率 35%。MS (ESI, positive ion) m/z: 515.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (qd, *J* = 6.9, 6.3, 2.1 Hz, 3H), 7.17 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.22 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.70 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 64: 化合物 64 的制备

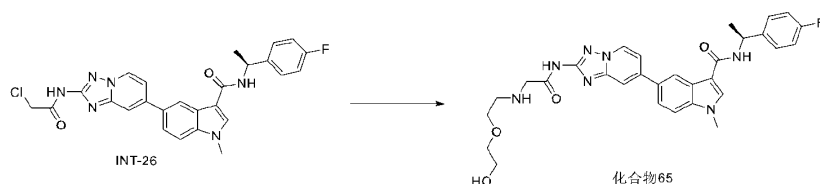


化合物 64 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入(R)-4-Boc-2-甲基哌嗪 (80 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 64, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z: 669.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 3H), 7.17 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.22 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.46 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.41 (d, *J* = 7.3 Hz, 12H), 1.03 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

实施例 65: 化合物 65 的制备



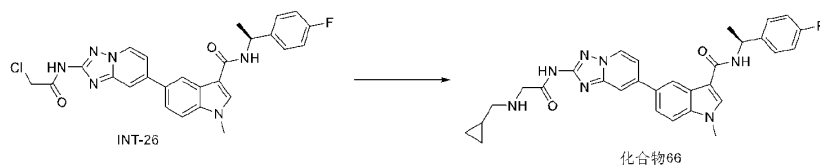
化合物 65 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入二甘醇胺 (42 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 65, 产率 71%。

5 MS (ESI, positive ion) m/z : 574.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.92 (dd, $J = 23.7, 7.1$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 3H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 5.23 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.58 – 3.43 (m, 8H), 2.75 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

10 实施例 66: 化合物 66 的制备



化合物 66 的制备:

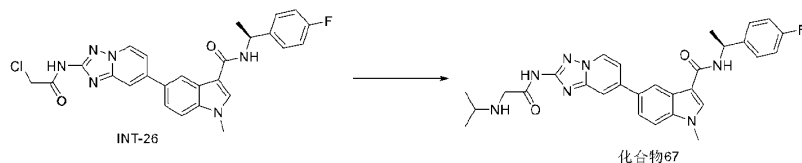
将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入环丙基甲胺 (28 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 66, 产率 75%。

15 MS (ESI, positive ion) m/z : 540.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.43 (s, 1H), 8.93 (dd, $J = 13.2, 7.1$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.48 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 24.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 5.20 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.44 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.46 (s, 1H), 2.88 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.74 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.17 – 0.85 (m, 1H), 0.63 – 0.16 (m, 4H)。

20

实施例 67: 化合物 67 的制备



化合物 67 的制备:

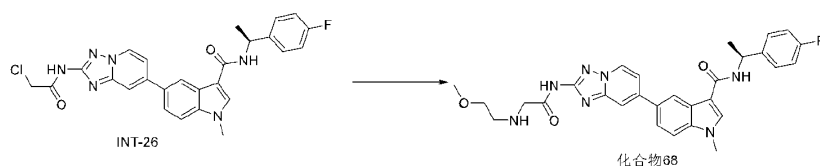
将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入异丙基胺 (23 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 67, 产率 65%。

25 MS (ESI, positive ion) m/z : 528.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.91 (dd, $J = 22.1, 7.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J = 5.5, 2.5$ Hz, 3H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 5.24 (h, $J = 7.3, 6.7$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.51 – 3.39 (m, 2H), 2.78 (p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H)。

30

实施例 68: 化合物 68 的制备

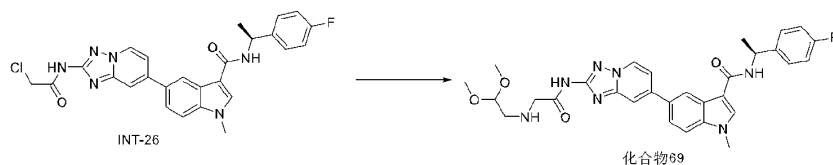


化合物 68 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 2-甲氧基乙胺 (30 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 68, 产率 75%。MS (ESI, positive ion) m/z : 544.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.43 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 3H), 7.19–7.16 (m, 2H), 5.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.44 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.46 (s, 1H), 3.43 (t, $J = 5.5$ Hz, 3H), 3.27–3.24 (m, 3H), 2.74 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

实施例 69: 化合物 69 的制备

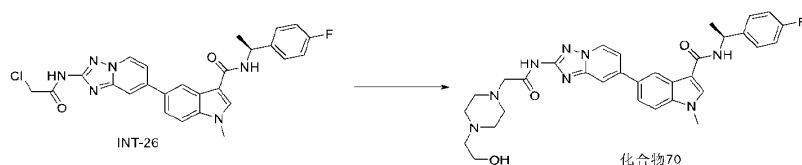


化合物 69 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入氨基乙醛缩二甲醇 (42 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 69, 产率 66%。MS (ESI, positive ion) m/z : 574.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.43 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J = 5.5, 2.5$ Hz, 3H), 7.23–7.13 (m, 2H), 5.22 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.44 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.46 (s, 1H), 3.31 (s, 6H), 3.29–3.26 (m, 2H), 2.69 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

实施例 70: 化合物 70 的制备

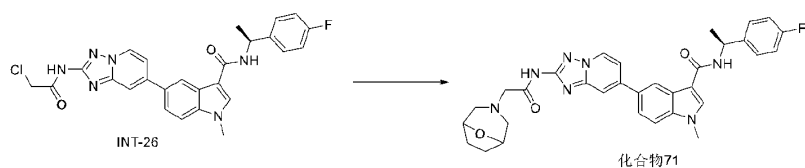


化合物 70 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 N-羟乙基哌嗪 (52 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 70, 产率 56%。MS (ESI, positive ion) m/z : 599.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.43 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.51–7.42 (m, 3H), 7.22–7.12 (m, 2H), 5.22 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.51 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 2.40 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

实施例 71: 化合物 71 的制备

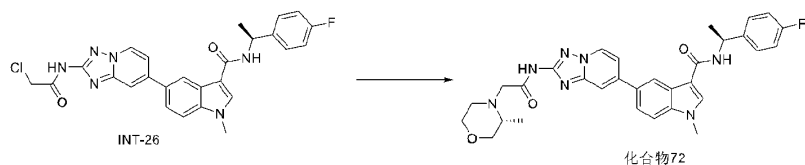


化合物 71 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 8-氧-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷盐酸盐 (45 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 71, 产率 56%。MS (ESI, positive ion) m/z : 582.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.41 (s, 1H), 8.93–8.86 (m, 1H), 8.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49–7.45 (m, 3H), 7.20–7.15 (m, 2H), 5.22 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.22 (s, 2H), 2.64 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.47 (dd, J = 11.1, 2.1 Hz, 3H), 1.77 (s, 2H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

实施例 72: 化合物 72 的制备

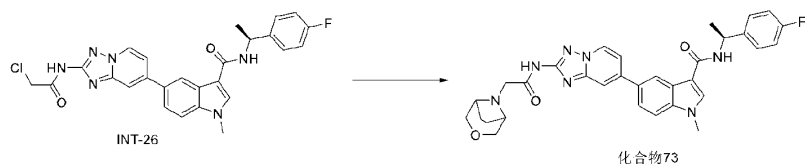


化合物 72 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入(R)-3-甲基吗啉 (40 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 72, 产率 76%。MS (ESI, positive ion) m/z : 570.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.43 (s, 1H), 8.89 (dd, J = 7.1, 0.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52–7.43 (m, 3H), 7.22–7.12 (m, 2H), 5.23 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (dt, J = 11.2, 3.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 11.0, 3.1 Hz, 1H), 3.62–3.53 (m, 1H), 3.53–3.42 (m, 1H), 3.28–3.12 (m, 2H), 2.80 (dt, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 2.70–2.54 (m, 2H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

实施例 73: 化合物 73 的制备

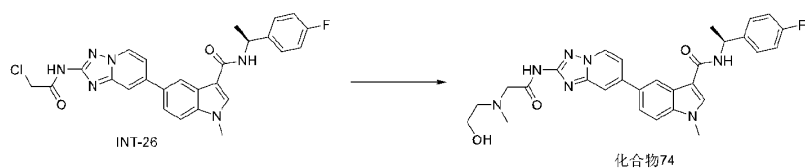


化合物 73 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入降莨菪碱 (45 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 73, 产率 65%。MS (ESI, positive ion) m/z : 582.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.45 (s, 1H), 8.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 6.5, 2.7 Hz, 3H), 7.19–7.15 (m, 2H), 5.22 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.69 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.49 (dd, J = 10.7, 2.1 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.90 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 2H), 1.82–1.76 (m, 2H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 74: 化合物 74 的制备

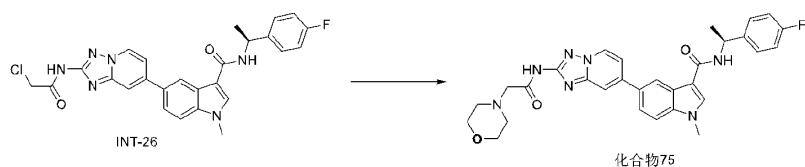


化合物 74 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 N-甲基-2-羟基乙胺 (30 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 74, 产率 55%。MS (ESI, positive ion) m/z : 544.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.51 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.60 – 8.52 (m, 1H), 8.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 3H), 7.23 – 7.12 (m, 2H), 5.22 (p, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.91 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 3.56 – 3.42 (m, 3H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

实施例 75: 化合物 75 的制备

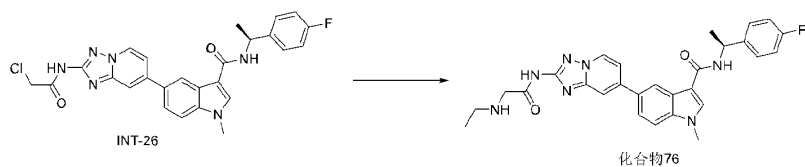


化合物 75 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入吗啉 (35 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 75, 产率 85%。MS (ESI, positive ion) m/z : 556.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.54 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.47 (ddt, $J = 5.8, 4.1, 1.7$ Hz, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 5.22 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.64 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.56 (dd, $J = 5.4, 3.4$ Hz, 4H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

实施例 76: 化合物 76 的制备

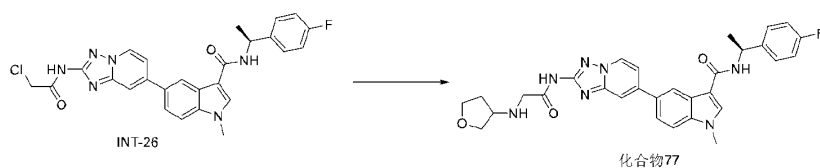


化合物 76 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入乙胺盐酸盐 (32 mg, 0.4 mmol) 和 DIPEA (103 mg, 0.8 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 76, 产率 68%。MS (ESI, positive ion) m/z : 514.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.54 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.47 (ddt, $J = 5.8, 4.1, 1.7$ Hz, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.44 (s, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.63 (dd, $J = 6.6, 1.8$ Hz, 2H), 1.56 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H), 1.10 (dd, $J = 7.6, 2.8$ Hz, 3H)。

实施例 77: 化合物 77 的制备

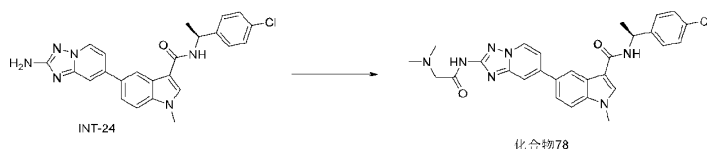


化合物 77 的制备:

将中间体 **INT-26** (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 3-氨基四氢咪唑 (35 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 77, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z : 556.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.54 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.47 (ddt, $J = 5.8, 4.1, 1.7$ Hz, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.91-3.75 (m, 7H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.63 (dd, $J = 6.6, 1.8$ Hz, 2H), 2.06-1.83 (m, 2H), 1.56 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H)。

实施例 78: 化合物 78 的制备

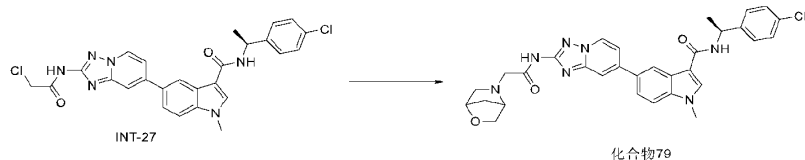


化合物 78 的制备:

将中间体 **INT-24** (89 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-二甲氨基乙酸 (31 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 78, 产率 49%。MS (ESI, positive ion) m/z : 530.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.44 (s, 1H), 8.88 (dd, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 3H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 5.21 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

实施例 79: 化合物 79 的制备

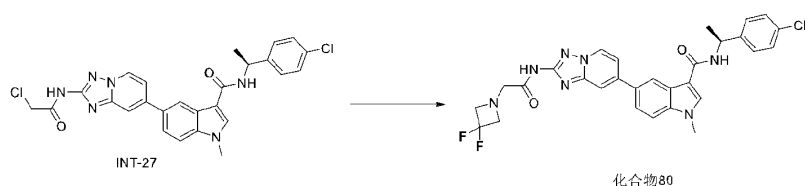


化合物 79 的制备:

将中间体 **INT-27** (104 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷 (39 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 79, 产率 71%。MS (ESI, positive ion) m/z : 584.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.39 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 3H), 7.42 – 7.39 (m, 2H), 5.26 – 5.15 (m, 1H), 4.39 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 11.3$ Hz, 4H), 3.62 (s, 1H), 3.58 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.96 (dd, $J = 9.9, 1.7$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.87 (dd, $J = 9.7, 2.2$ Hz, 1H), 1.68 – 1.61 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

实施例 80: 化合物 80 的制备

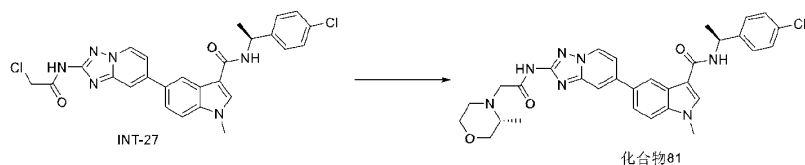


化合物 80 的制备:

将中间体 **INT-27** (104 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 3,3-二氟吡丁啉 (37 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 80, 产率 65%。MS (ESI, positive ion) m/z : 578.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.77 (s, 1H), 8.89 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.79 – 7.64 (m, 2H), 7.47 (dd, $J = 9.4, 5.0$ Hz, 3H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.20 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (t, $J = 12.5$ Hz, 4H), 3.61 (s, 2H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

实施例 81: 化合物 81 的制备

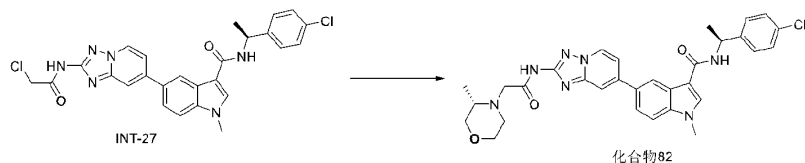


化合物 81 的制备:

将中间体 **INT-27** (104 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入(R)-3-甲基吗啉 (40 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 81, 产率 73%。MS (ESI, positive ion) m/z : 586.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 3H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 5.25 – 5.17 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76 – 3.70 (m, 1H), 3.66 (dd, $J = 10.9, 3.1$ Hz, 1H), 3.61 – 3.46 (m, 2H), 3.22 – 3.15 (m, 1H), 2.82 – 2.78 (m, 1H), 2.66 – 2.54 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

实施例 82: 化合物 82 的制备

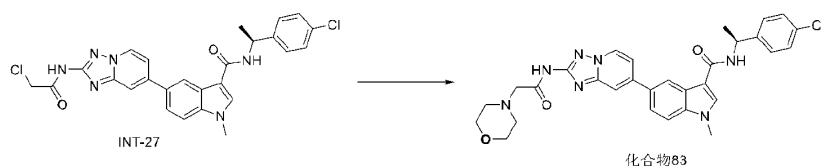


化合物 82 的制备:

将中间体 **INT-27** (104 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入(S)-3-甲基吗啉顺式-2,6-二甲基吗啉 (40 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 82, 产率 68%。MS (ESI, positive ion) m/z : 586.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.45 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (t, $J = 13.8$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 25.0, 8.6$ Hz, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.20 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.69 (dd, $J = 27.9, 9.8$ Hz, 2H), 3.61 – 3.46 (m, 2H), 3.34 – 3.10 (m, 2H), 2.79 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 18.8, 8.3$ Hz, 2H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

实施例 83: 化合物 83 的制备

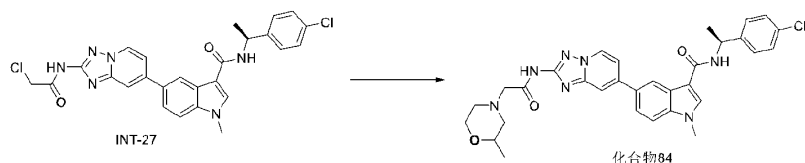


化合物 83 的制备:

将中间体 **INT-27** (104 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入吗啉 (35 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 83, 产率 82%。MS (ESI, positive ion) m/z : 572.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.53 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 3H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 5.20 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.64 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.58 – 2.54 (m, 4H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

实施例 84: 化合物 84 的制备

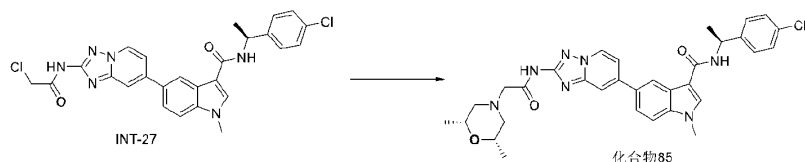


化合物 84 的制备:

将中间体 **INT-27** (104 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 3-羟甲基哌啶 (40 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 84, 产率 66%。MS (ESI, positive ion) m/z : 586.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.52 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 3H), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.20 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (dt, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.58 (ddd, $J = 13.8, 8.9, 2.8$ Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.82 (dt, $J = 11.1, 2.1$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 11.1, 2.1$ Hz, 1H), 2.28 (td, $J = 11.3, 3.3$ Hz, 1H), 1.98 (dd, $J = 11.1, 9.9$ Hz, 1H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

实施例 85: 化合物 85 的制备

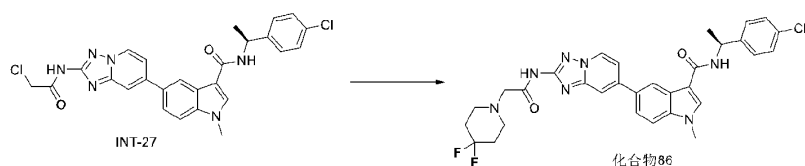


化合物 85 的制备:

将中间体 **INT-27** (104 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入顺式-2,6-二甲基吗啉 (46 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 85, 产率 64%。MS (ESI, positive ion) m/z : 600.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.50 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.67 – 3.59 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.81 – 2.77 (m, 2H), 1.89 (t, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)。

实施例 86: 化合物 86 的制备



化合物 86 的制备:

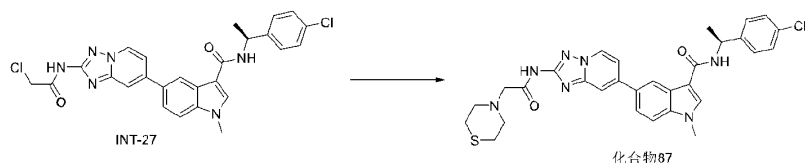
将中间体 **INT-27** (104 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 4,4-二氟哌啶 (48 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 86, 产率 71%。

5 MS (ESI, positive ion) m/z : 606.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.20 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.72 (t, $J = 5.7$ Hz, 4H), 2.03 (dt, $J = 14.6, 7.8$ Hz, 4H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

10

实施例 87: 化合物 87 的制备



化合物 87 的制备:

将中间体 **INT-27** (104 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入硫代吗啉 (41 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 87, 产率 61%。

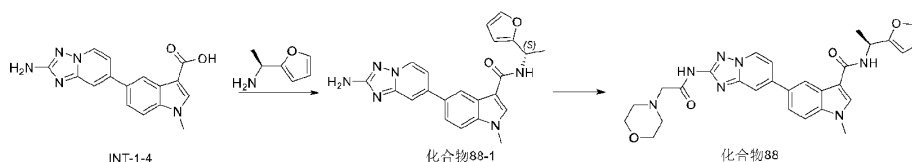
15

MS (ESI, positive ion) m/z : 588.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.47 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 3H), 7.42 – 7.39 (m, 2H), 5.21 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.84 (dd, $J = 6.4, 3.5$ Hz, 4H), 2.70 – 2.66 (m, 4H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

20

实施例 88: 化合物 88 的制备



化合物 88-1 的制备:

将中间体 **INT-1-4** (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-1-(2-氧-2H-苯并呋喃-3-基)乙-1-胺 (133 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体化合物 88-1, 产率为 76 %。 MS (ESI, positive ion) m/z : 401.3 $[M + H]^+$ 。

25

化合物 88 的制备:

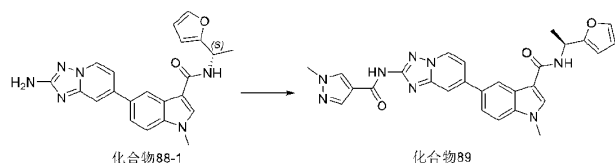
将化合物 88-1 (80 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入吗啉-4-基乙酸 (43 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 88, 产率 69%。 MS (ESI, positive ion) m/z : 528.2 $[M + H]^+$ 。

30

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.52 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.34 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.57 (dd, $J = 5.6, 3.7$ Hz, 4H), 1.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

35

实施例 89： 化合物 89 的制备

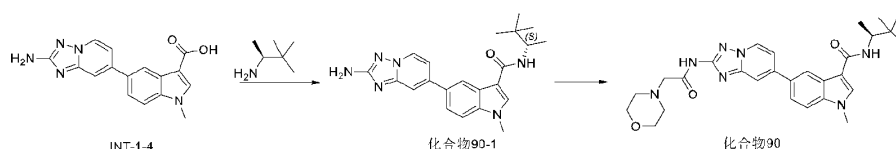


化合物 89 的制备:

5 将化合物 88-1 (80 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 1-甲基吡唑-4-甲酸 (38 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 89, 产率 62%。MS (ESI, positive ion) m/z: 509.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.96 – 8.90 (m, 1H), 8.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 – 7.91 (m, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 6.31 (dt, *J* = 3.3, 1.0 Hz, 1H), 5.34 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 5.9 Hz, 6H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 90： 化合物 90 的制备



15 化合物 90-1 的制备:

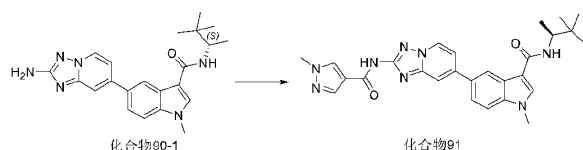
将中间体 INT-1-4 (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-1-叔丁基乙-1-胺 (121 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得中间体化合物 90-1, 产率为 56 %。MS (ESI, positive ion) m/z: 391.3 [M + H]⁺。

20 化合物 90 的制备:

将化合物 90-1 (78 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入吗啉-4-基乙酸 (43 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 90, 产率 59%。MS (ESI, positive ion) m/z: 518.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.92 – 8.89 (m, 1H), 8.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 4.09 – 4.00 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.57 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。

实施例 91： 化合物 91 的制备

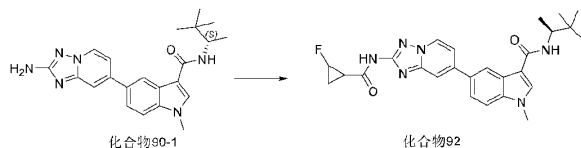


30 化合物 91 的制备:

将化合物 90-1 (78 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 1-甲基吡唑-4-甲酸 (38 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 91, 产率 58%。MS (ESI, positive ion) m/z: 499.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 4.11 – 3.99 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 4.1 Hz, 6H), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)。

实施例 92: 化合物 92 的制备

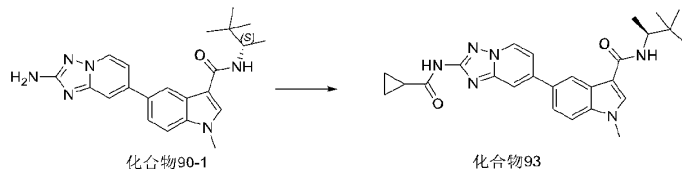


化合物 92 的制备:

将化合物 90-1 (78 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-氟环丙烷羧酸 (31 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 92, 产率 58%。MS (ESI, positive ion) m/z : 477.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 4.05 (dd, $J = 9.3, 6.9$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.75 – 1.60 (m, 1H), 1.26 – 1.16 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (s, 11H)。

实施例 93: 化合物 93 的制备

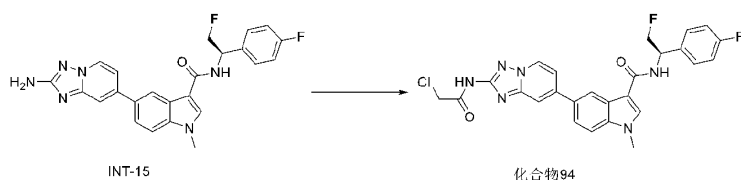


化合物 93 的制备:

将化合物 90-1 (78 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环丙基甲酸 (28 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 93, 产率 58%。MS (ESI, positive ion) m/z : 459.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 4.09 – 4.00 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 (s, 10H), 0.86 (d, $J = 6.1$ Hz, 4H)。

实施例 94: 化合物 94 的制备

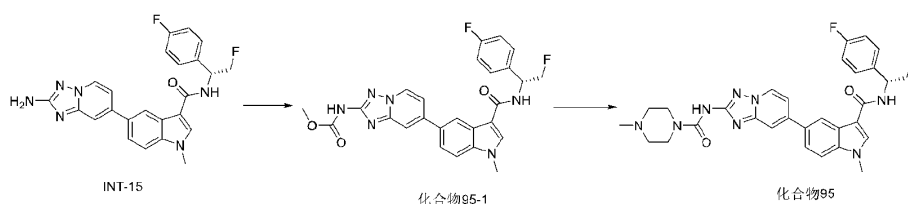


化合物 94 的制备:

将中间体 INT-15 (44.6 g, 100 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 L) 中, 加入氯乙酰氯 (13.5 g, 120 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (25.8 g, 200 mmol), 室温搅拌 2 h。反应液加入石油醚 (3 L) 析晶, 固体抽滤后水洗, 固体烘干得化合物 94, 产率 73%。MS (ESI, positive ion) m/z : 523.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.26 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.48 (dq, $J = 14.6, 7.2$ Hz, 1H), 4.84 – 4.58 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)。

实施例 95: 化合物 95 的制备



化合物 95-1 的制备:

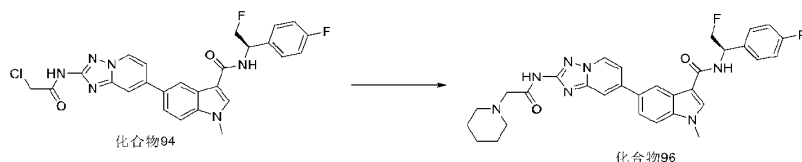
将中间体 INT-15 (44.6 g, 100 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 L) 中, 加入氯甲酸甲酯 (11.2 g, 120 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (25.8 g, 200 mmol), 室温搅拌 2 h。反应液加入石油醚(3 L)析晶, 固体抽滤后水洗, 固体烘干得化合物 95-1, 产率 69%。MS (ESI, positive ion) m/z : 505.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 95 的制备:

将化合物 95-1 (100 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入 N-甲基哌嗪 (40 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 95, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z : 573.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.43 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.48 (dq, $J = 14.9, 7.2$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 6.6, 3.3$ Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.55 – 3.60 (m, 4H), 3.48 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H)。

实施例 96: 化合物 96 的制备

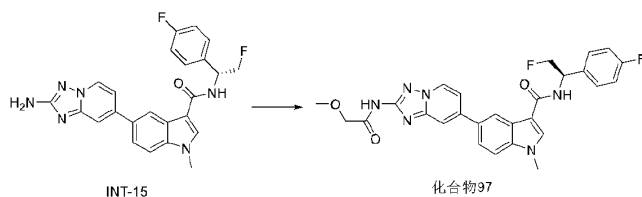


化合物 96 的制备:

将中间体化合物 96 (104 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入哌啶 (34 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 96, 产率 58%。MS (ESI, positive ion) m/z : 572.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 2H), 7.43 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.46 (dq, $J = 14.9, 7.2$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 6.6, 3.3$ Hz, 1H), 4.65 – 4.60 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.55 – 3.60 (m, 4H), 1.32 (m, 4H), 1.10 (m, 2H)。

实施例 97: 化合物 97 的制备



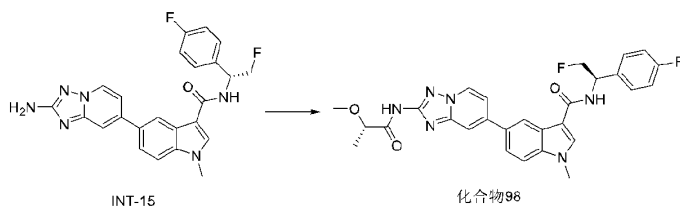
化合物 97 的制备:

将 INT-15 (89 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-甲氧基乙酸 (26 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 97, 产率 68%。MS (ESI, positive ion) m/z : 519.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.42 (dd,

$J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.48 (dq, $J = 14.9, 7.2$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 6.6, 3.3$ Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.87 (m, 2H).

实施例 98: 化合物 98 的制备

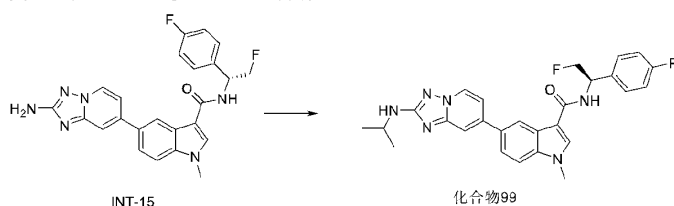


化合物 98 的制备:

将 INT-15 (89 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 (S)-2-甲氧基丙酸 (31 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 98, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z : 533.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.49 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.6, 5.6$ Hz, 2H), 7.27 – 7.17 (m, 3H), 6.58 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.49 (dt, $J = 15.5, 7.0$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.67 – 4.60 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.55 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.22 (dt, $J = 12.9, 6.1$ Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。

实施例 99: 化合物 99 的制备

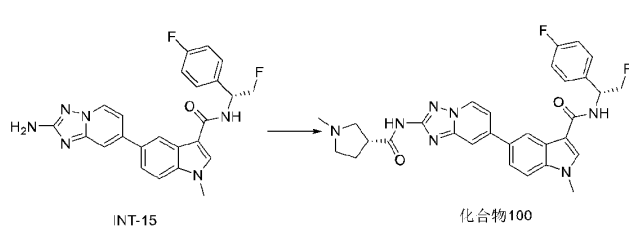


化合物 99 的制备:

将 INT-15 (89 mg, 0.2 mmol) 溶于 THF (1 mL), 加入丙酮 (0.2 mL) 和钛酸四异丙酯 (0.1 mL), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。冷却到室温后加入硼氢化钠 (23 mg, 0.6 mmol), 1 小时后反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 99, 产率 21%。MS (ESI, positive ion) m/z : 489.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.45 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.75 (dd, $J = 6.6, 3.3$ Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 6H)。

实施例 100: 化合物 100 的制备



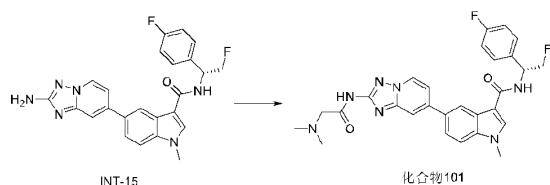
化合物 100 的制备:

将 INT-15 (89 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 R-1-甲基-3-吡咯烷甲酸 (39 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 100, 产率 78%。MS (ESI, positive ion) m/z : 558.2 $[M + H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.63 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.48 (dq, *J* = 14.9, 7.2 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H).

5

实施例 101: 化合物 101 的制备



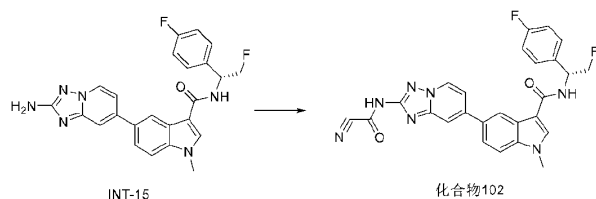
化合物 101 的制备:

10 将 INT-15 (89 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-二甲氨基乙酸 (31 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 101, 产率 78%。MS (ESI, positive ion) *m/z*: 532.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.45 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.49 (dq, *J* = 14.9, 7.2 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 2.32 (m, 1H)。

15

实施例 102: 化合物 102 的制备



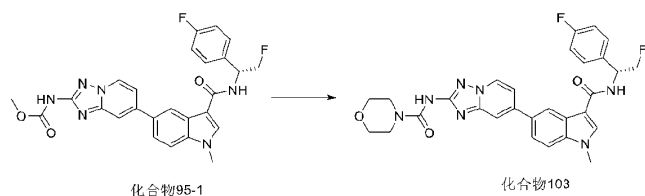
化合物 102 的制备:

20 将 INT-15 (89 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入氰基乙酸 (29 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 102, 产率 78%。MS (ESI, positive ion) *m/z*: 500.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.29 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 3H), 7.23 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.53 – 5.43 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.67 – 4.61 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.72 – 2.55 (m, 1H), 2.35 (s, 1H)。

25

实施例 103: 化合物 103 的制备



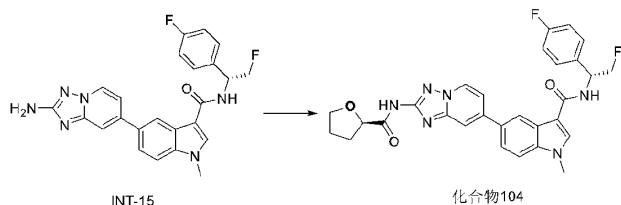
化合物 103 的制备:

30 将化合物 95-1 (100 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入吗啉 (32 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 103, 产率 61%。MS

(ESI, positive ion) m/z : 560.2 $[M + H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.43 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.49 (dq, $J = 14.9, 7.2$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J = 6.6, 3.3$ Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.55 (dd, $J = 7.6, 3.8$ Hz, 4H), 3.31 (dd, $J = 7.4, 3.7$ Hz, 4H).

实施例 104: 化合物 104 的制备

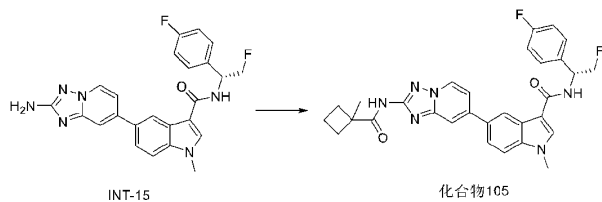


化合物 104 的制备:

将 INT-15 (89 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 (R)-四氢呋喃甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 104, 产率 71%。MS (ESI, positive ion) m/z : 545.2 $[M + H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.43 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.49 (dq, $J = 14.9, 7.2$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J = 6.6, 3.3$ Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 1.88 (m, 4H).

实施例 105: 化合物 105 的制备

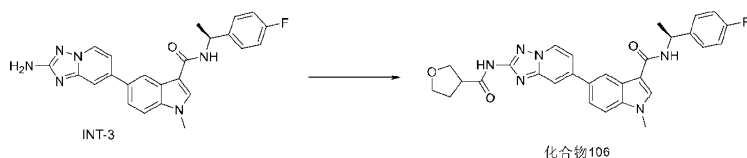


化合物 105 的制备:

将 INT-15 (89 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 1-甲基环丁烷羧酸 (34 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 105, 产率 71%。MS (ESI, positive ion) m/z : 543.2 $[M + H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.85 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.43 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.48 (dq, $J = 14.9, 7.2$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 6.6, 3.3$ Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.78 (m, 4H), 1.23 (s, 3H).

实施例 106: 化合物 106 的制备



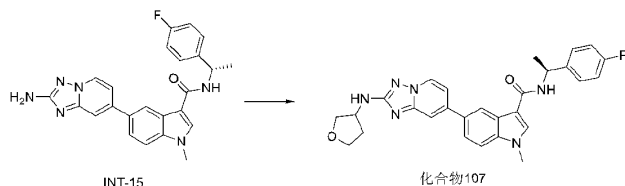
化合物 106 的制备:

将中间体 INT-3 (85 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 3-四氢喹啉甲酸 (30 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 106, 产率 55%。MS (ESI, positive ion) m/z : 527.2 $[M + H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.44 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.43 (ddt, $J = 5.8, 4.1, 1.7$ Hz, 3H), 7.24 – 7.12 (m, 2H), 5.22 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.56 (dd, $J = 5.4, 3.6$ Hz, 4H), 2.1 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

5

实施例 107: 化合物 107 的制备



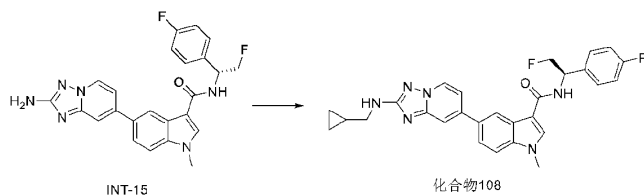
化合物 107 的制备:

将 INT-15 (89 mg, 0.2 mmol) 溶于 THF (1 mL), 加入二氢-3(2H)-咪唑酮 (0.2 mL) 和钛酸四异丙酯 (0.1 mL), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。冷却到室温后加入硼氢化钠 (23 mg, 0.6 mmol), 1 小时后反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 107, 产率 18%。MS (ESI, positive ion) m/z : 499.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.56 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.47 (ddt, $J = 5.8, 4.1, 1.7$ Hz, 3H), 7.23 – 7.11 (m, 2H), 5.24 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 2.56 (dd, $J = 5.4, 3.4$ Hz, 4H), 2.15 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

15

实施例 108: 化合物 108 的制备



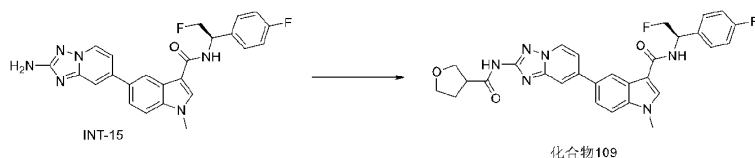
化合物 108 的制备:

将 INT-15 (89 mg, 0.2 mmol) 溶于 THF (1 mL), 加入环丙基甲醛 (0.2 mL) 和钛酸四异丙酯 (0.1 mL), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。冷却到室温后加入硼氢化钠 (23 mg, 0.6 mmol), 1 小时后反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 108, 产率 23%。MS (ESI, positive ion) m/z : 501.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.64 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.46 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.48 (dq, $J = 14.9, 7.2$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 6.6, 3.3$ Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 1.10 (m, 5H)。

25

实施例 109: 化合物 109 的制备



化合物 109 的制备:

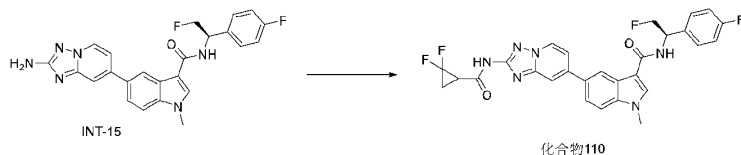
将中间体 INT-15 (88 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 3-四氢咪唑甲酸 (30 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 109, 产率 65%。MS (ESI, positive ion) m/z : 545.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.63 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.48 (dq, $J = 14.9, 7.2$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 6.6, 3.3$ Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.92 (m, 4H), 1.67 (m, 2H), 1.32 (m, 1H).

5

实施例 110: 化合物 110 的制备



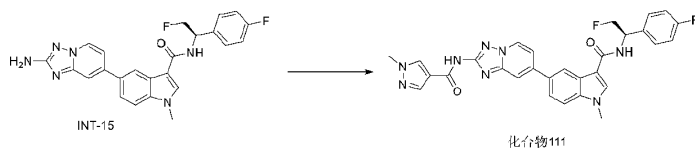
化合物 110 的制备:

将中间体 **INT-15** (88 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2,2-二氟环丙羧酸 (36 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 110, 产率 65%。MS (ESI, positive ion) m/z : 551.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.64 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.48 (dq, $J = 14.9, 7.2$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 6.6, 3.3$ Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.86 (m, 1H)。

15

实施例 111: 化合物 111 的制备



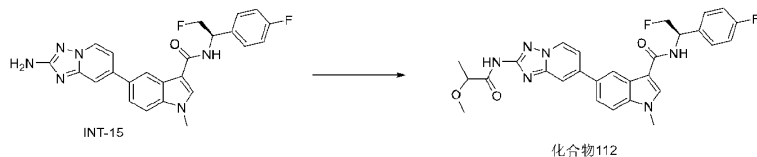
化合物 111 的制备:

将中间体 **INT-15** (88 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 1-甲基吡啶-4-甲酸 (38 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 111, 产率 45%。MS (ESI, positive ion) m/z : 555.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.65 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.48 (dq, $J = 14.9, 7.2$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 6.6, 3.3$ Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.95 (s, 6H)。

25

实施例 112: 化合物 112 的制备



化合物 112 的制备:

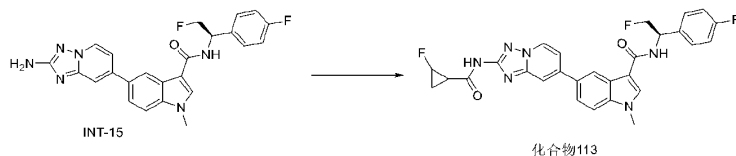
将中间体 **INT-15** (88 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-甲氧基乙酸 (31 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 112, 产率 45%。MS (ESI, positive ion) m/z : 533.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.65 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.44 (dd,

35

$J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.48 (dq, $J = 14.9, 7.2$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 6.6, 3.3$ Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H).

实施例 113: 化合物 113 的制备

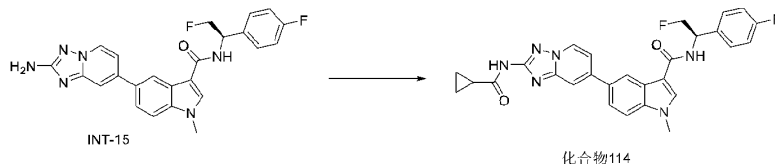


化合物 113 的制备:

将中间体 **INT-15** (88 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-氟环丙烷羧酸 (31 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 113, 产率 55%。MS (ESI, positive ion) m/z : 533.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.44 (ddt, $J = 5.8, 4.1, 1.7$ Hz, 3H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 5.23 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.67 (m, 4H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20 (s, 3H)。

实施例 114: 化合物 114 的制备

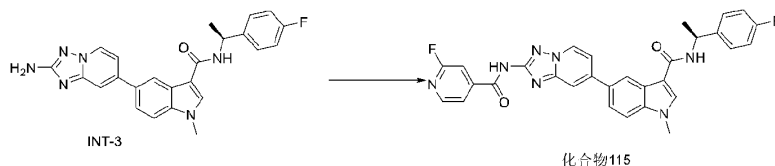


化合物 114 的制备:

将中间体 **INT-15** (88 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环丙基甲酸 (28 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 114, 产率 55%。MS (ESI, positive ion) m/z : 515.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 14.3, 6.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 5.51 (dq, $J = 14.5, 6.6$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.15 – 1.97 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 2.9$ Hz, 4H)。

实施例 115: 化合物 115 的制备

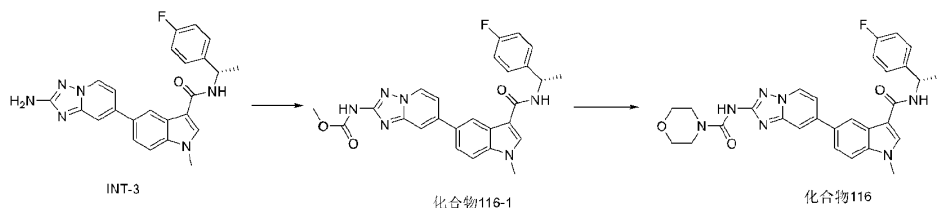


化合物 115 的制备:

将中间体 **INT-3** (83 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环丙基甲酸 (39 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 115, 产率 55%。MS (ESI, positive ion) m/z : 552.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.96 (dd, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.90 (dt, $J = 5.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 5.23 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

实施例 116: 化合物 116 的制备



化合物 116-1 的制备:

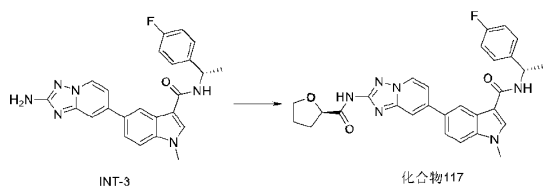
将中间体 INT-3 (42.8 g, 100 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 L) 中, 加入氯甲酸甲酯 (11.2 g, 120 mmol), N,N-二异丙基胺 (25.8 g, 200 mmol), 室温搅拌 2 h。反应液加入石油醚 (3 L) 析晶, 固体抽滤后水洗, 固体烘干得化合物 116-1, 产率 65%。MS (ESI, positive ion) m/z : 487.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 116 的制备:

将化合物 116-1 (97 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入吗啉 (36 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 116, 产率 58%。MS (ESI, positive ion) m/z : 542.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.85 – 8.79 (m, 1H), 8.60 – 8.48 (m, 1H), 8.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.21 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.66 – 3.58 (m, 4H), 3.48 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

实施例 117: 化合物 117 的制备

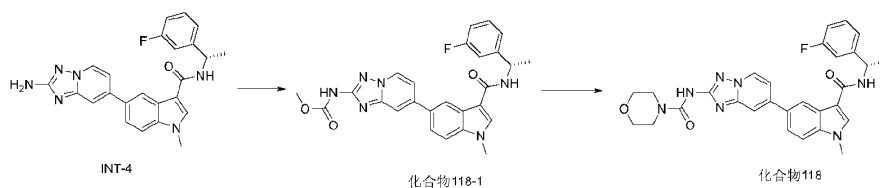


化合物 117 的制备:

将 INT-3 (83 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入(R)-四氢呋喃甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 117, 产率 69%。MS (ESI, positive ion) m/z : 527.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.93 – 8.86 (m, 1H), 8.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 – 7.89 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 5.23 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.02 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (ddd, J = 7.9, 7.0, 5.9 Hz, 1H), 2.31 – 2.18 (m, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.95 – 1.81 (m, 2H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

实施例 118: 化合物 118 的制备



化合物 118-1 的制备:

将中间体 INT-4 (42.8 g, 100 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 L) 中, 加入氯甲酸甲酯 (11.2 g, 120 mmol), N,N-二异丙基胺 (25.8 g, 200 mmol), 室温搅拌 2 h。反应液加入石油醚 (3 L) 析晶, 固体抽滤后水洗, 固体烘干得化合物 118-1, 产率 65%。MS (ESI, positive ion) m/z : 487.2 $[M + H]^+$ 。

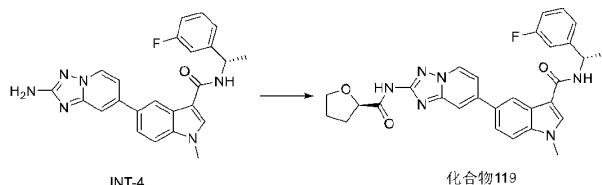
化合物 118 的制备:

将化合物 118-1 (97 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入吗啉 (36 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6

h。反应液减压浓缩，经 C-18 反向硅胶柱（乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%）纯化得到化合物 118，产率 58%。MS (ESI, positive ion) m/z : 542.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.42 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.11 – 7.02 (m, 1H), 5.25 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.50 (m, 4H), 2.67 (m, 4H), 1.52 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

实施例 119：化合物 119 的制备

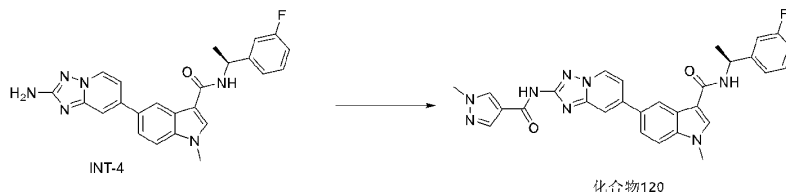


化合物 119 的制备：

将 INT-4 (83 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL)，加入(R)-四氢呋喃甲酸 (35 mg, 0.3 mmol)，1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol)，升温至 80 °C，搅拌 2 h。反应液减压浓缩，经 C-18 反向硅胶柱（乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%）纯化得到化合物 119，产率 69%。MS (ESI, positive ion) m/z : 527.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.11 – 7.02 (m, 1H), 5.25 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (dt, $J = 14.0, 7.1$ Hz, 2H), 2.22 (ddq, $J = 26.5, 12.3, 7.3, 6.4$ Hz, 2H), 1.93 – 1.84 (m, 3H), 1.52 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

实施例 120：化合物 120 的制备

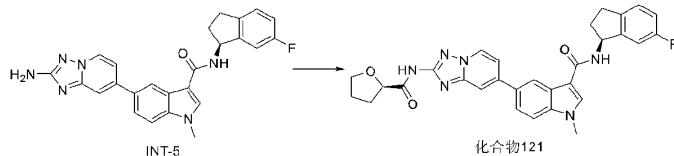


化合物 120 的制备：

将中间体 INT-4 (83 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL)，加入 1-甲基吡啶-4-甲酸 (38 mg, 0.3 mmol)，1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol)，升温至 80 °C，搅拌 2 h。反应液减压浓缩，经 C-18 反向硅胶柱（乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%）纯化得到化合物 120，产率 45%。MS (ESI, positive ion) m/z : 537.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.91 (dd, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.1, 5.4$ Hz, 1H), 7.06 (td, $J = 8.6, 7.6, 1.7$ Hz, 2H), 5.60 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.07 – 3.94 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 – 3.82 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 2.85 (dt, $J = 16.1, 8.5$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 2.32 – 2.16 (m, 1H), 2.09 – 1.88 (m, 4H)。

实施例 121：化合物 121 的制备



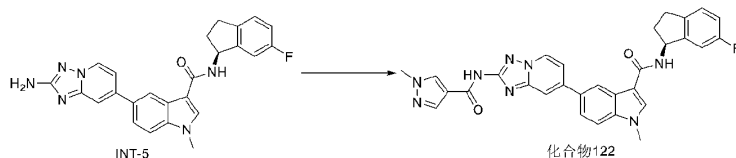
化合物 121 的制备：

将 INT-5 (88 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL)，加入(R)-四氢呋喃甲酸 (35 mg, 0.3 mmol)，1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol)，升温至 80 °C，搅拌 2 h。反应液减压浓缩，经 C-18 反向硅胶柱（乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%）

纯化得到化合物 121, 产率 71%。MS (ESI, positive ion) m/z : 539.2 $[M + H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.91 (dd, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.1, 5.4 Hz, 1H), 7.06 (td, *J* = 8.6, 7.6, 1.7 Hz, 2H), 5.60 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.07 – 3.94 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 – 3.82 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 2.85 (dt, *J* = 16.1, 8.5 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 2.32 – 2.16 (m, 1H), 2.09 – 1.88 (m, 4H).

实施例 122: 化合物 122 的制备

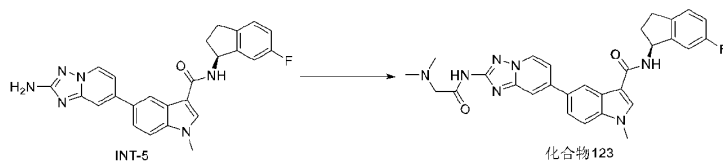


10 化合物 122 的制备:

将中间体 **INT-5** (88 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 1-甲基吡唑-4-甲酸 (38 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 **122**, 产率 44%。MS (ESI, positive ion) m/z : 549.2 $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.62 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 6H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 2.85 (dt, *J* = 16.4, 8.7 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.05 (dq, *J* = 12.3, 8.8 Hz, 1H).

实施例 123: 化合物 123 的制备

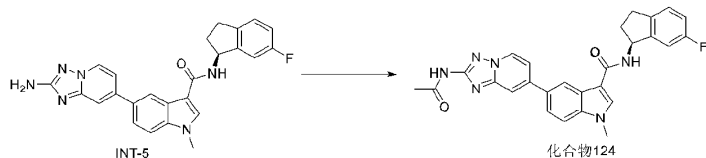


化合物 123 的制备:

将中间体 **INT-5** (88 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-二甲氨基乙酸 (31 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 **123**, 产率 54%。MS (ESI, positive ion) m/z : 526.2 $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97–7.92 (m, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.36–7.28 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.61 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.05–2.95 (m, 1H), 2.86 (dt, *J* = 16.0, 8.5 Hz, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.05 (dq, *J* = 12.5, 8.8 Hz, 1H).

30 实施例 124: 化合物 124 的制备



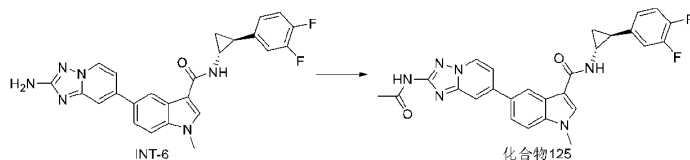
化合物 124 的制备:

将中间体 **INT-5** (88 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入乙酸 (18 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得 35 到化合物 **124**, 产率 55%。MS (ESI, positive ion) m/z: 483.2 [M + H]⁺。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.79 (s, 1H), 8.89 (dd, $J = 7.1, 0.9$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 2.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.06 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.60 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.00 (dd, $J = 13.8, 8.6$ Hz, 1H), 2.86 (dt, $J = 16.0, 8.3$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (dq, $J = 12.4, 8.8$ Hz, 1H).

5

实施例 125: 化合物 125 的制备



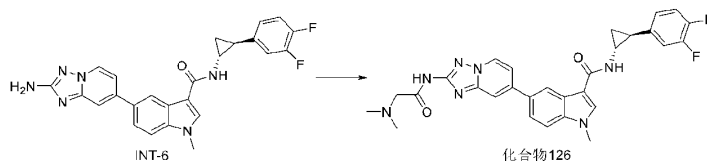
化合物 125 的制备:

将中间体 **INT-6** (91 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入乙酸 (18 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 125, 产率 55%。MS (ESI, positive ion) m/z : 501.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.79 (s, 1H), 8.88 (dd, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.36 (dt, $J = 10.9, 8.6$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 12.2, 7.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.06 – 3.00 (m, 1H), 2.21 (d, $J = 21.2$ Hz, 3H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 1.41 – 1.35 (m, 1H), 1.33 – 1.23 (m, 1H)。

15

实施例 126: 化合物 126 的制备



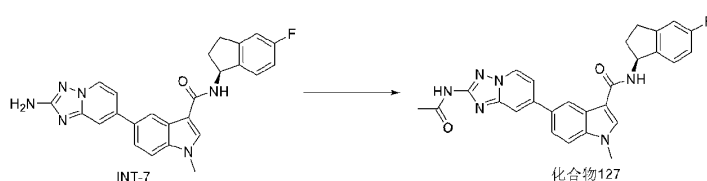
化合物 126 的制备:

将中间体 **INT-6** (91 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-二甲氨基乙酸 (31 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 126, 产率 54%。MS (ESI, positive ion) m/z : 544.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.45 (s, 1H), 8.93 – 8.86 (m, 1H), 8.57 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.42 – 7.23 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.02 (dd, $J = 8.0, 4.2$ Hz, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.38 (dt, $J = 9.8, 5.3$ Hz, 1H), 1.33 – 1.24 (m, 1H)。

25

实施例 127: 化合物 127 的制备



化合物 127 的制备:

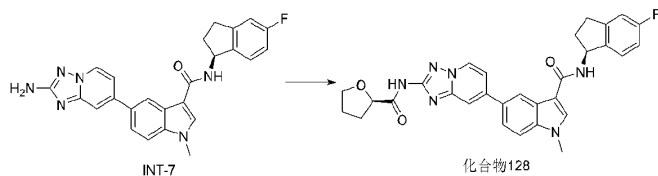
将中间体 **INT-7** (88 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入乙酸 (18 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 127, 产率 53%。MS (ESI, positive ion) m/z : 483.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.80 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H),

35

7.31 (dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.58 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.03 (dd, $J = 13.2, 10.0$ Hz, 1H), 2.89 (dt, $J = 16.3, 8.5$ Hz, 1H), 2.60 – 2.54 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (dq, $J = 12.6, 8.7$ Hz, 1H).

实施例 128: 化合物 128 的制备

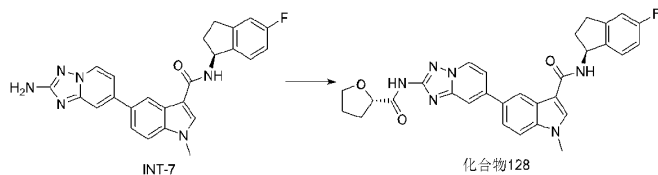


化合物 128 的制备:

将 INT-7 (88 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入(R)-四氢呋喃甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 128, 产率 71%。MS (ESI, positive ion) m/z : 539.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.47 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.3, 5.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.58 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.09 – 2.99 (m, 1H), 2.89 (dt, $J = 16.3, 8.5$ Hz, 1H), 2.59 – 2.54 (m, 1H), 2.31 – 2.16 (m, 1H), 2.11 – 1.83 (m, 4H)。

实施例 129: 化合物 129 的制备

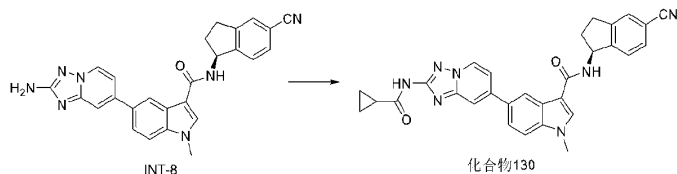


化合物 129 的制备:

将 INT-7 (88 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入(S)-四氢呋喃甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 129, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z : 539.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.48 (s, 1H), 8.95 – 8.89 (m, 1H), 8.65 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.3, 5.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.58 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.09 – 2.99 (m, 1H), 2.89 (dt, $J = 16.2, 8.4$ Hz, 1H), 2.58 – 2.54 (m, 1H), 2.25 (dq, $J = 11.3, 7.8$ Hz, 1H), 2.09 – 1.87 (m, 4H)。

实施例 130: 化合物 130 的制备



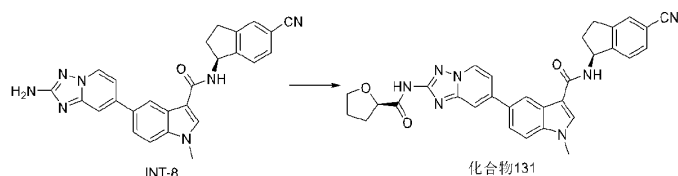
化合物 130 的制备:

将 INT-8 (89 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环丙基甲酸 (26 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 130, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z : 516.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.69 (dd, $J = 8.5, 3.1$ Hz, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 5.66 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.13 – 3.03 (m, 1H), 2.95 (dt, $J = 16.4, 8.7$ Hz, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 1.30 (ddd, $J = 4.0, 3.0, 2.0$ Hz, 1H), 0.86 (d, $J = 6.1$ Hz, 4H).

5

实施例 131: 化合物 131 的制备



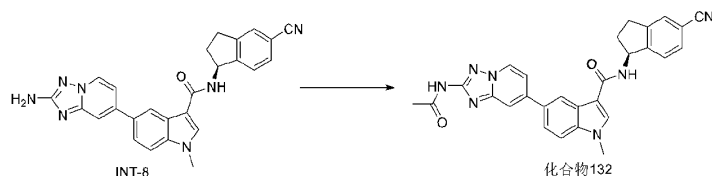
化合物 131 的制备:

将 **INT-8** (89 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入(R)-四氢呋喃甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 131, 产率 71%。MS (ESI, positive ion) m/z : 546.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.47 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 2H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.53 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.66 (q, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.14 – 3.03 (m, 1H), 2.95 (dt, $J = 16.5, 8.7$ Hz, 1H), 2.59 – 2.54 (m, 1H), 2.32 – 2.18 (m, 1H), 2.14 – 1.83 (m, 4H)。

15

实施例 132: 化合物 132 的制备



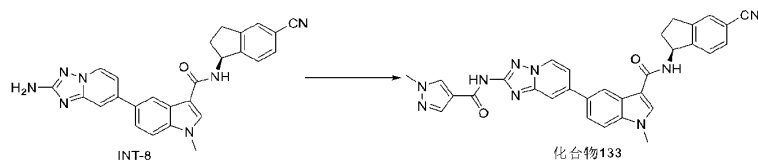
化合物 132 的制备:

将中间体 **INT-8** (89 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入乙酸 (18 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 132, 产率 53%。MS (ESI, positive ion) m/z : 490.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.80 (s, 1H), 8.90 (dd, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.69 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 5.66 (q, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.13 – 3.03 (m, 1H), 2.95 (dt, $J = 16.2, 8.5$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 8.1, 2.7$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (dq, $J = 12.4, 8.9$ Hz, 1H)。

25

实施例 133: 化合物 133 的制备



化合物 133 的制备:

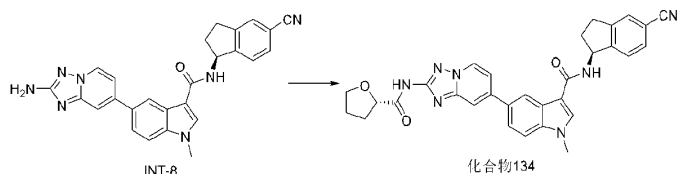
将中间体 **INT-8** (89 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 1-甲基吡唑-4-甲酸 (38 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 133, 产率 44%。MS (ESI, positive ion) m/z : 556.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.92 (s, 1H), 8.94 (dd, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 8.18 – 8.07 (m, 2H), 7.96 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.53 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.66 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.08 (dd, $J = 15.5, 9.1$ Hz, 1H), 2.95 (dt, $J = 16.5, 8.7$ Hz, 1H), 2.60 – 2.54 (m, 1H), 2.14 – 2.00 (m, 1H).

5

实施例 134: 化合物 134 的制备



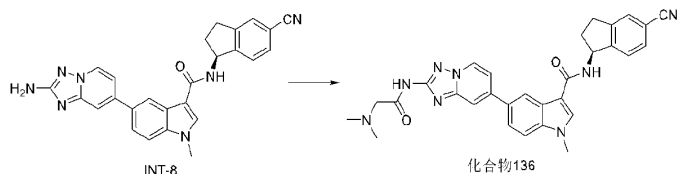
化合物 134 的制备:

将 INT-8 (89 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入(S)-四氢咪唑甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80°C , 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 134, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z : 546.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.49 (s, 1H), 8.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 – 7.93 (m, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 2H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.53 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.67 (q, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.02 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.14 – 3.03 (m, 1H), 2.95 (dt, $J = 16.4, 8.6$ Hz, 1H), 2.60 – 2.55 (m, 1H), 2.32 – 2.19 (m, 1H), 2.14 – 1.84 (m, 4H)。

15

实施例 135: 化合物 135 的制备



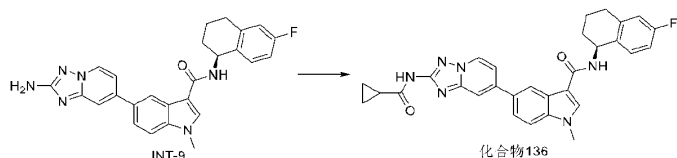
化合物 135 的制备:

将中间体 INT-8 (89 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-二甲氨基乙酸 (31 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80°C , 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 135, 产率 54%。MS (ESI, positive ion) m/z : 533.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 – 7.94 (m, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 2H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.55 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.66 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.08 (dd, $J = 15.1, 7.9$ Hz, 1H), 2.95 (dt, $J = 16.5, 8.6$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 17.7$ Hz, 6H), 2.58 – 2.55 (m, 1H), 2.14 – 2.00 (m, 1H)。

25

实施例 136: 化合物 136 的制备



化合物 136 的制备:

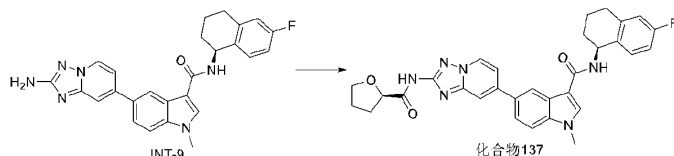
将 INT-9 (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环丙基甲酸 (26 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80°C , 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 136, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z : 523.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.16 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.2, 6.1$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.27 (q, $J = 8.4, 7.5$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.91 – 2.73 (m, 2H), 2.00 (p, $J = 7.4, 6.5$ Hz, 2H), 1.92 – 1.73 (m, 2H), 0.93 – 0.80 (m, 5H).

5

实施例 137: 化合物 137 的制备

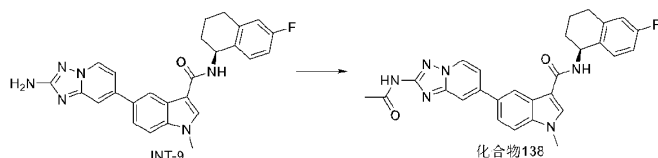


化合物 137 的制备:

将 INT-9 (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入(R)-四氢呋喃甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 137, 产率 71%。MS (ESI, positive ion) m/z : 553.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.48 (s, 1H), 8.92 (dd, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.27 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 – 3.80 (m, 2H), 2.83 (dt, $J = 7.3, 4.2$ Hz, 2H), 1.99 (dt, $J = 15.2, 8.1$ Hz, 4H), 1.91 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.84 (dd, $J = 18.7, 10.8$ Hz, 2H)。

实施例 138: 化合物 138 的制备

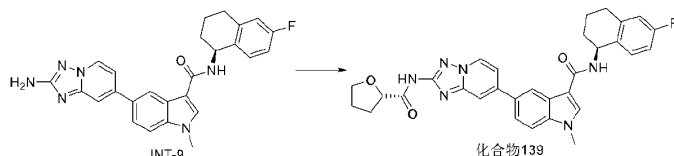


化合物 138 的制备:

将 INT-9 (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入乙酸 (18 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 138, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z : 497.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.80 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.00 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.00 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 1.91 – 1.75 (m, 2H)。

实施例 139: 化合物 139 的制备



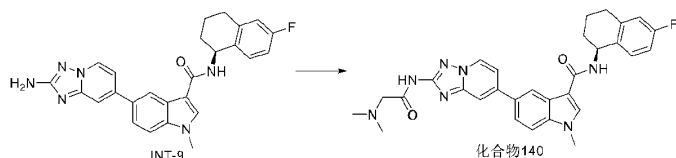
化合物 139 的制备:

将 INT-9 (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入(R)-四氢呋喃甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 139, 产率 68%。MS (ESI, positive ion) m/z : 553.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.48 (s, 1H), 8.92 (dd, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J =$

7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.36–7.27 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.27 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88–3.80 (m, 2H), 2.83 (dt, $J = 7.3, 4.2$ Hz, 2H), 1.99 (dt, $J = 15.2, 8.1$ Hz, 4H), 1.91 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.84 (dd, $J = 18.7, 10.8$ Hz, 2H).

5 实施例 140: 化合物 140 制备

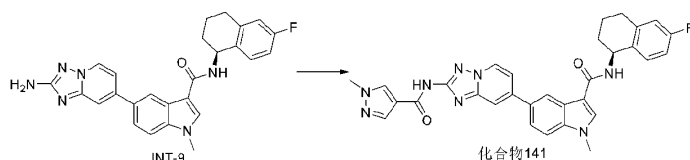


化合物 140 的制备:

将 INT-9 (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-二甲氨基乙酸 (31 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 140, 产率 56%。MS (ESI, positive ion) m/z : 540.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.94–8.88 (m, 1H), 8.65 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.36–7.27 (m, 1H), 7.00 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.06–1.94 (m, 2H), 1.84 (td, $J = 16.8, 14.5, 9.2$ Hz, 2H)。

15 实施例 141: 化合物 141 制备

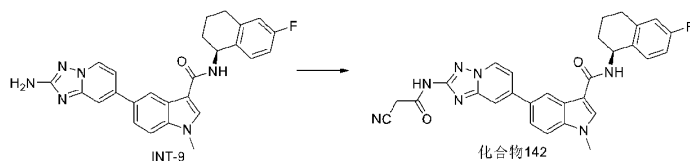


化合物 141 的制备:

将 INT-9 (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 1-甲基吡啶-4-甲酸 (38 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 141, 产率 62%。MS (ESI, positive ion) m/z : 563.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.93 (s, 1H), 8.94 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98–7.93 (m, 1H), 7.81–7.74 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.36–7.28 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.28 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.66–2.56 (m, 1H), 2.00 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 1.83 (s, 1H)。

25 实施例 142: 化合物 142 制备

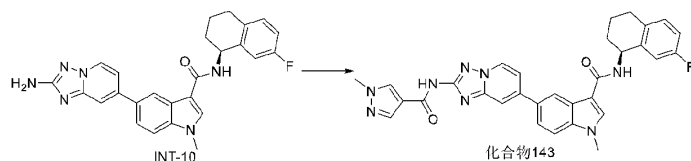


化合物 142 的制备:

将 INT-9 (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入氰基乙酸 (25 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 142, 产率 71%。MS (ESI, positive ion) m/z : 522.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.27 (s, -1H), 8.94 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (dd, $J = 2.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.36–7.28 (m, 1H), 7.00 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 3.90–3.88 (m, 3H), 2.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.80–2.57 (m, 1H), 2.50–2.26 (m, 1H), 2.04–1.97 (m, 2H), 1.84 (dq, $J = 15.1, 8.2, 5.6$ Hz, 2H)。

实施例 143: 化合物 143 制备

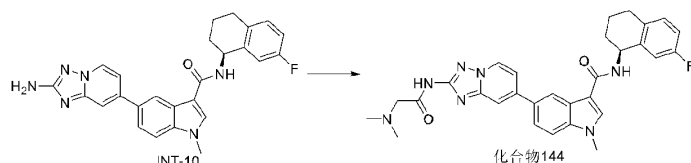


化合物 143 的制备:

5 将 INT-10 (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 1-甲基吡唑-4-甲酸 (38 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 143, 产率 72%。MS (ESI, positive ion) m/z: 563.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.94 (dd, *J* = 7.1, 0.8 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.2, 6.1 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.31 – 5.23 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.01 (dd, *J* = 9.0, 4.7 Hz, 2H), 1.83 (ddd, *J* = 23.5, 11.1, 7.9 Hz, 2H)。

实施例 144: 化合物 144 制备

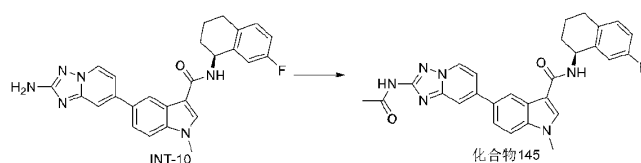


化合物 144 的制备:

15 将 INT-10 (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-二甲氨基乙酸 (31 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 144, 产率 58%。MS (ESI, positive ion) m/z: 540.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.04 – 1.97 (m, 2H), 1.86 (dd, *J* = 22.3, 13.8 Hz, 2H)。

实施例 145: 化合物 145 的制备

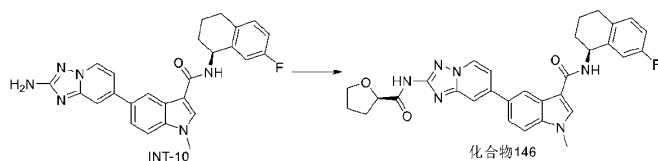


化合物 145 的制备:

25 将 INT-10 (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入乙酸 (18 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 145, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z: 497.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1H), 8.90 (dd, *J* = 7.1, 0.8 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.85 (dt, *J* = 17.8, 10.0 Hz, 2H)。

实施例 146: 化合物 146 的制备

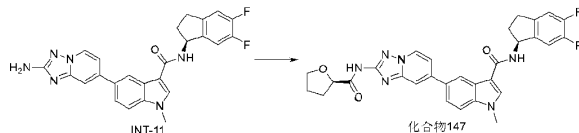


化合物 146 的制备:

将 INT-10 (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入(R)-四氢呋喃甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 146, 产率 68%。MS (ESI, positive ion) m/z: 553.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 – 3.82 (m, 1H), 2.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.00 (q, *J* = 6.5, 6.1 Hz, 3H), 1.88 (ddd, *J* = 32.1, 17.2, 9.5 Hz, 4H)。

实施例 147: 化合物 147 的制备

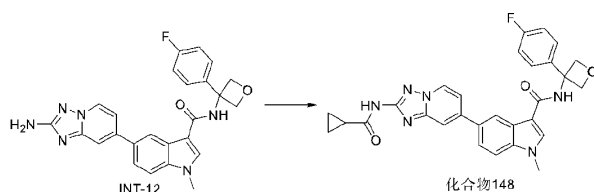


化合物 147 的制备:

将 INT-11 (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入(R)-四氢呋喃甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 147, 产率 68%。MS (ESI, positive ion) m/z: 553.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.27 (s, -1H), 8.94 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 3.90 – 3.88 (m, 3H), 2.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.80 – 2.57 (m, 1H), 2.50 – 2.26 (m, 1H), 2.04 – 1.97 (m, 2H), 1.84 (dq, *J* = 15.1, 8.2, 5.6 Hz, 2H)。

实施例 148: 化合物 148 的制备

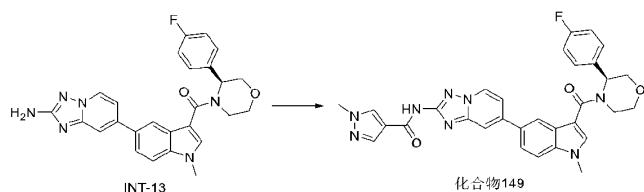


化合物 148 的制备:

将 INT-12 (91 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环丙基甲酸 (26 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 148, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z: 525.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.13 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.66 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 0.86 (d, *J* = 6.2 Hz, 5H)。

实施例 149: 化合物 149 制备

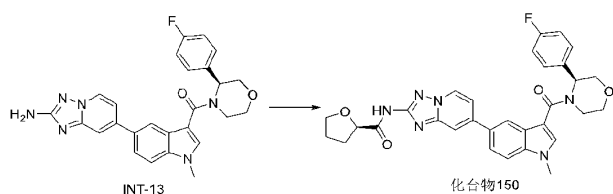


化合物 149 的制备:

将 INT-13 (94 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 1-甲基吡唑-4-甲酸 (38 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 149, 产率 62%。MS (ESI, positive ion) m/z: 579.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.95 – 8.85 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.78 (td, *J* = 7.7, 6.8, 1.7 Hz, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 1H), 7.61 – 7.38 (m, 4H), 7.24 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.63 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.98 – 3.93 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.68 – 3.58 (m, 1H)。

实施例 150: 化合物 150 制备

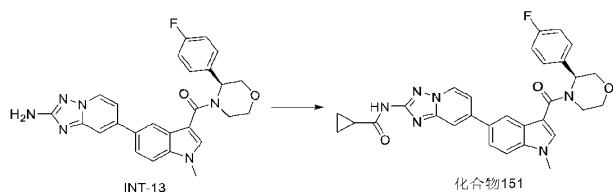


化合物 150 的制备:

将 INT-13 (94 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入(R)-四氢呋喃甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 150, 产率 66%。MS (ESI, positive ion) m/z: 579.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.21 – 8.10 (m, 1H), 7.96 – 7.87 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (dt, *J* = 9.5, 4.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.63 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 12.2, 3.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (td, *J* = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.32 – 1.95 (m, 2H), 1.94 – 1.80 (m, 2H)。

实施例 151: 化合物 151 制备

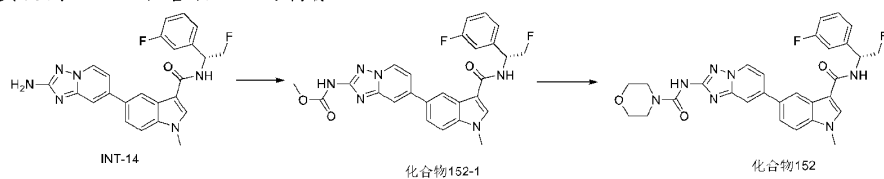


化合物 151 的制备:

将 INT-13 (94 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环丙基甲酸 (26 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 151, 产率 56%。MS (ESI, positive ion) m/z: 539.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.22 – 8.11 (m, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 2H), 7.76 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (dt, *J* = 9.5, 4.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.63 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 12.2, 3.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.29 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.94 – 1.80 (m, 2H), 1.35 (m, 5H)。

实施例 152: 化合物 152 的制备



化合物 152-1 的制备:

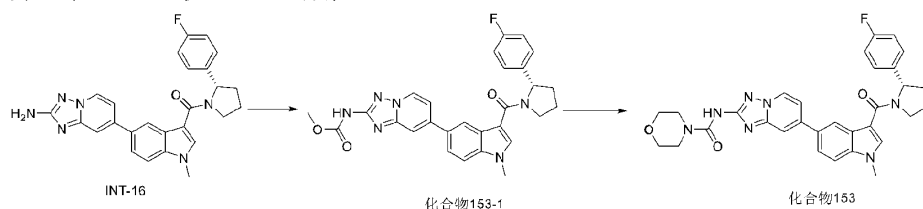
将中间体 INT-14 (44.6 g, 100 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 L) 中, 加入氯甲酸甲酯 (11.2 g, 120 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (25.8 g, 200 mmol), 室温搅拌 2 h。反应液加入石油醚 (3 L) 析晶, 固体抽滤后水洗, 固体烘干得化合物 152-1, 产率 71%。MS (ESI, positive ion) m/z: 505.2 [M + H]⁺。

化合物 152 的制备:

将化合物 152-1 (100 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入吗啉 (36 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 152, 产率 64%。MS (ESI, positive ion) m/z: 560.2 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.66 (s, 1H), 9.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 2H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.50 (dq, *J* = 13.5, 8.4, 6.8 Hz, 1H), 5.01 – 4.73 (m, 1H), 4.69 (ddd, *J* = 46.3, 9.5, 5.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.66 – 3.59 (m, 4H), 3.47 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H).

15 实施例 153: 化合物 153 的制备



化合物 153-1 的制备:

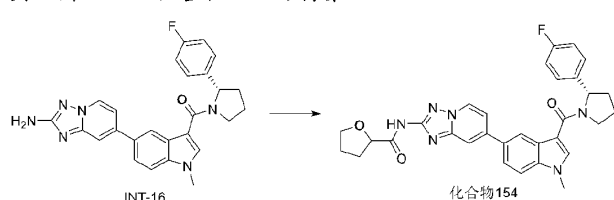
将中间体 **INT-16** (4.5 g, 10 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.3 L) 中, 加入氯甲酸甲酯 (1.12 g, 12 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (2.58 g, 20 mmol), 室温搅拌 2 h。反应液加入石油醚(3 L)析晶, 固体抽滤后水洗, 固体烘干得化合物 153-1, 产率 71%。MS (ESI, positive ion) m/z: 513.2 [M + H]⁺.

化合物 153 的制备:

将化合物 152-1 (100 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入吗啉 (36 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 153, 产率 64%。MS (ESI, positive ion) m/z : 568.2 $[M + H]^+$.

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.71-4.52 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.55-3.31 (m, 10H), 2.10-1.74 (m, 4H).

实施例 154: 化合物 154 的制备

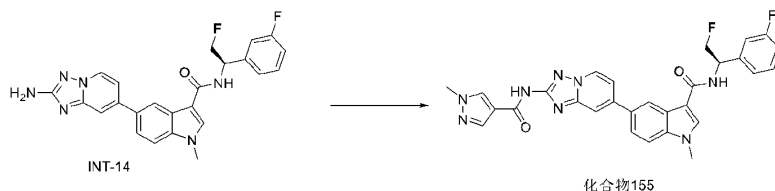


化合物 154 的制备:

将 INT-16 (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入四氢呋喃-2-甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 154, 产率 78%。MS (ESI, positive ion) m/z: 553.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.71-4.52 (m, 2H), 3.86-3.70 (m, 5H), 3.51-3.40 (m, 2H), 2.10-1.74 (m, 6H).

5 实施例 155: 化合物 155 的制备

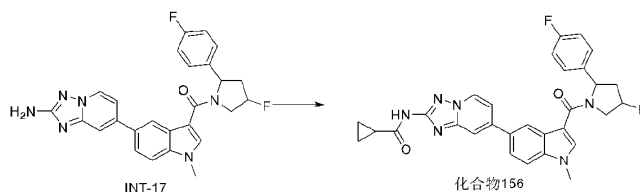


化合物 155 的制备:

将中间体 INT-14 (86 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 1-甲基吡唑-4-甲酸 (38 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 155, 产率 45%。MS (ESI, positive ion) m/z : 555.2 $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.88 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.44 (dq, *J* = 15.0, 7.0 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

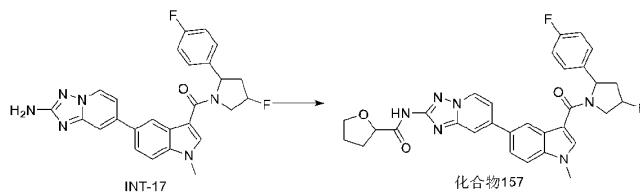
实施例 156: 化合物 156 制备



化合物 156 的制备:

将 INT-17 (94 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环丙基甲酸 (26 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 156, 产率 66%。MS (ESI, positive ion) m/z : 541.2 $[M + H]^+$ 。

实施例 157: 化合物 157 的制备

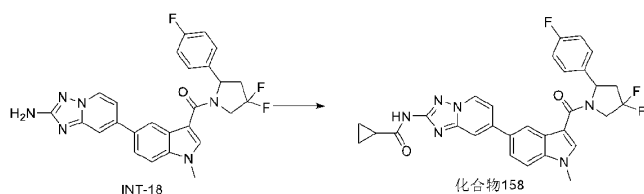


化合物 157 的制备:

将 INT-17 (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入四氢呋喃-2-甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液 = 60%) 纯化得到化合物 157, 产率 78%。MS (ESI, positive ion) m/z : 570.2 $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59–7.49 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.81–4.75 (m, 1H), 3.8–3.75 (m, 7H), 2.51–1.83 (m, 4H).

实施例 158: 化合物 158 制备

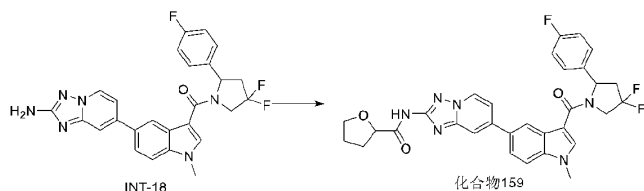


化合物 158 的制备:

将 INT-18 (98 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环丙基甲酸 (26 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 158, 产率 56%。MS (ESI, positive ion) m/z: 559.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.81-4.75 (m, 1H), 3.8-3.75 (s, 5H), 2.51-2.42 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 1H), 1.12-1.06 (m, 4H)。

实施例 159: 化合物 159 的制备

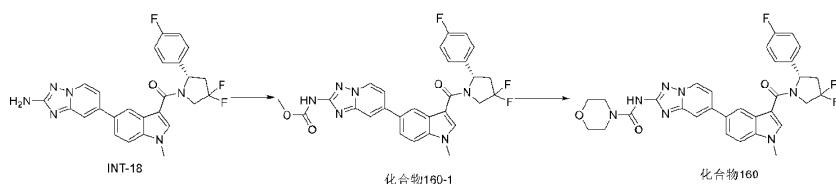


化合物 159 的制备:

将 INT-18 (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入四氢呋喃-2-甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 159, 产率 72%。MS (ESI, positive ion) m/z: 589.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.81-4.75 (m, 1H), 3.8-3.75 (m, 7H), 2.51-1.83 (m, 4H)。

实施例 160: 化合物 160 的制备



化合物 160-1 的制备:

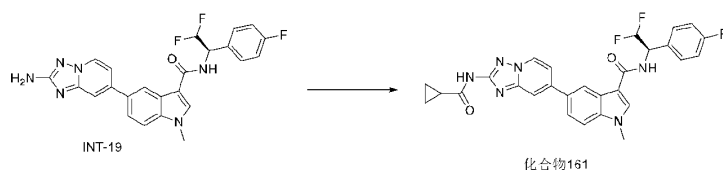
将中间体 INT-18 (490 mg, 1 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.3 L) 中, 加入氯甲酸甲酯 (112 mg, 1.2 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2.0 mmol), 室温搅拌 2 h。反应液加入石油醚(0.3 L)析晶, 固体抽滤后水洗, 固体烘干得化合物 160-1, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z: 549.2 [M + H]⁺。

化合物 160 的制备:

将化合物 160-1 (110 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入吗啉 (36 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 160, 产率 68%。MS (ESI, positive ion) m/z: 604.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.82 – 4.70 (m, 1H), 3.89-3.71 (m, 3H), 3.64 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 2.52 – 2.28 (m, 2H)。

实施例 161: 化合物 161 的制备

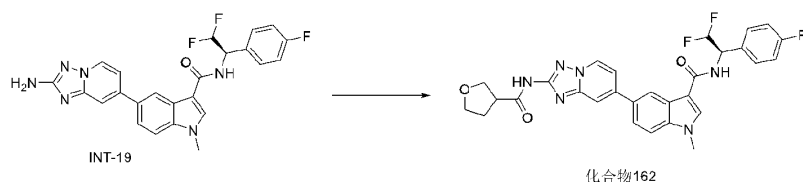


化合物 161 的制备:

将中间体 **INT-19** (93 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环丙基甲酸 (28 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 161, 产率 65%。MS (ESI, positive ion) m/z: 533.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.37-6.12 (m, 2H), 4.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 5H), 3.85 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.32 – 2.19 (m, 1H), 2.07 – 1.84 (m, 3H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 162: 化合物 162 的制备

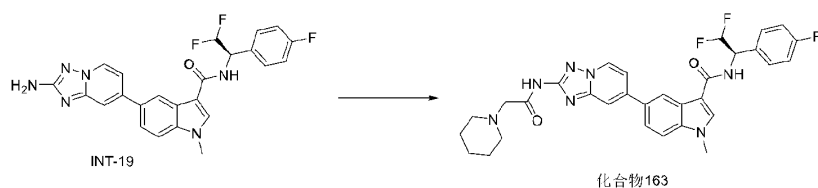


化合物 162 的制备:

将中间体 **INT-19** (93 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 3-四氢呋喃甲酸 (30 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 162, 产率 55%。MS (ESI, positive ion) m/z: 564.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.37-6.12 (m, 2H), 4.12-3.75 (m, 7H), 2.72 – 2.63 (m, 1H), 2.17 – 1.94 (m, 2H)。

实施例 163: 化合物 163 的制备

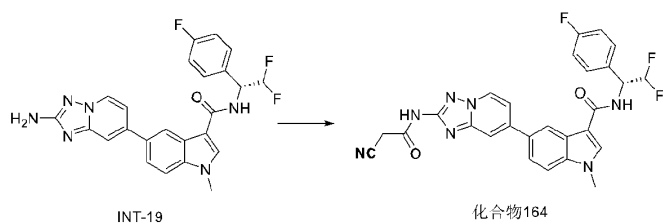


化合物 163 的制备:

将中间体 **INT-19** (93 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 1-哌啶基乙酸 (42 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 163, 产率 55%。MS (ESI, positive ion) m/z: 590.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.37-6.12 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.51-3.36 (m, 4H), 1.62-1.42 (m, 6H)。

实施例 164: 化合物 164 的制备

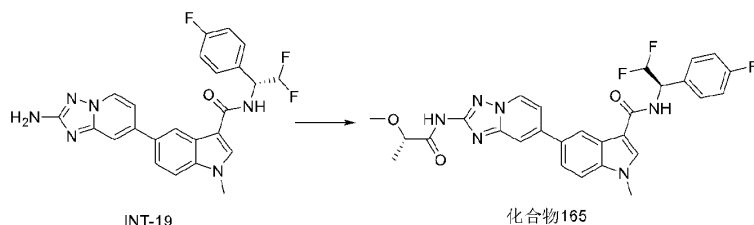


化合物 164 的制备:

将 INT-19 (93 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入氰基乙酸 (29 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 164, 产率 58%。MS (ESI, positive ion) m/z : 532.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 8.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.37 (td, J = 55.5, 4.2 Hz, 1H), 5.61 (dt, J = 14.6, 9.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)。

实施例 165: 化合物 165 的制备

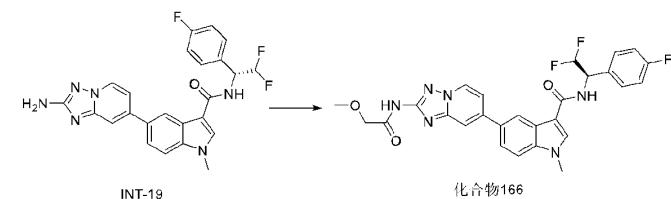


化合物 165 的制备:

将 INT-19 (93 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 (S)-2-甲氧基丙酸 (31 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 165, 产率 62%。MS (ESI, positive ion) m/z : 551.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.91 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.74 – 7.60 (m, 3H), 7.49 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.37 (td, J = 55.6, 4.1 Hz, 1H), 5.66 – 5.58 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

实施例 166: 化合物 166 的制备

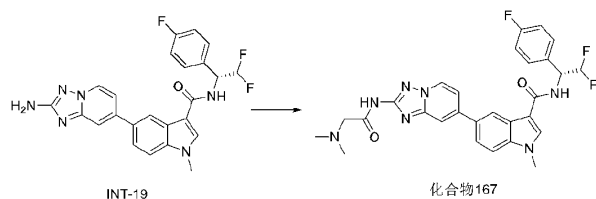


化合物 166 的制备:

将 INT-19 (93 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-甲氧基丙酸 (26 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液= 60%) 纯化得到化合物 166, 产率 69%。MS (ESI, positive ion) m/z : 537.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.90 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.37 (td, J = 55.5, 4.1 Hz, 1H), 5.66 – 5.58 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.39 (s, 3H)。

实施例 167: 化合物 167 的制备



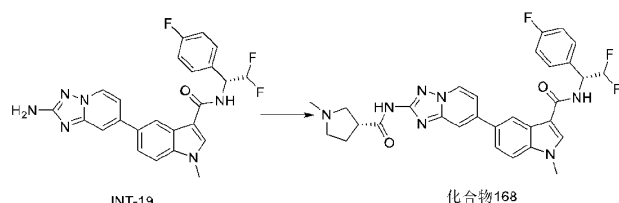
化合物 167 的制备:

- 5 将 INT-19 (93 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-二甲氨基乙酸 (31 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 167, 产率 73%。MS (ESI, positive ion) m/z: 550.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.72 – 7.59 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.53 – 6.19 (m, 1H), 5.61 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.31 (s, 6H)。

10

实施例 168: 化合物 168 的制备



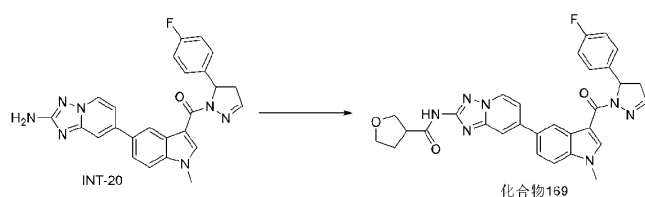
化合物 168 的制备:

- 15 将 INT-19 (93 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 R-1-甲基-3-吡咯烷甲酸 (39 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 168, 产率 68%。MS (ESI, positive ion) m/z: 576.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 2H), 7.48 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.55 – 6.19 (m, 1H), 5.65 – 5.58 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.82 (dt, *J* = 8.1, 5.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 1H), 2.07 (ddd, *J* = 20.3, 16.3, 9.0 Hz, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H)。

20

实施例 169: 化合物 169 的制备



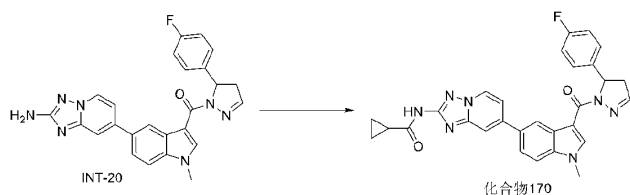
化合物 162 的制备:

- 25 将中间体 INT-20 (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 3-四氢呋喃甲酸 (30 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 169, 产率 55%。MS (ESI, positive ion) m/z: 552.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.82 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 5H), 3.85 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.32 – 2.19 (m, 1H), 2.07 – 1.84 (m, 3H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

30

实施例 170: 化合物 170 的制备

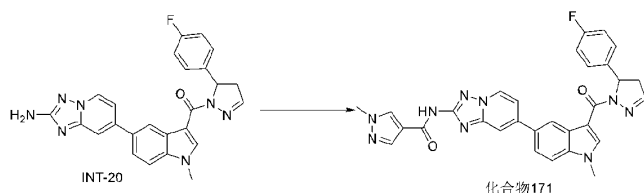


化合物 170 的制备:

将中间体 INT-20 (93 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环丙基甲酸 (28 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 170, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z: 522.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.82 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.82 – 4.70 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.81 – 2.56 (m, 2H), 1.45 – 1.38 (m, 1H), 1.12–0.96 (m, 4H)。

实施例 171: 化合物 171 制备



化合物 171 的制备:

将 INT-20 (94 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 1-甲基吡唑-4-甲酸 (38 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 171, 产率 62%。MS (ESI, positive ion) m/z: 562.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.82 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.82 – 4.70 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.81 – 2.56 (m, 2H)。

实施例 172: 化合物 172 的制备



化合物 172-1 的制备:

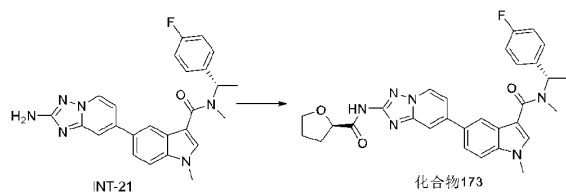
将中间体 INT-20 (490 mg, 1 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.3 L) 中, 加入氯甲酸甲酯 (112 mg, 1.2 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2.0 mmol), 室温搅拌 2 h。反应液加入石油醚(0.3 L)析晶, 固体抽滤后水洗, 固体烘干得化合物 172-1, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z: 512.2 [M + H]⁺。

化合物 172 的制备:

将化合物 172-1 (102 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入吗啉 (36 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 172, 产率 68%。MS (ESI, positive ion) m/z: 567.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.82 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.82 – 4.70 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 2.81 – 2.56 (m, 2H)。

实施例 173: 化合物 173 的制备

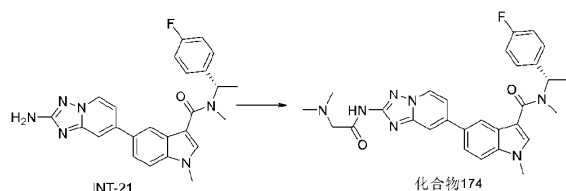


化合物 173 的制备:

将 INT-21 (88mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入(R)-四氢呋喃甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 173, 产率 71%。MS (ESI, positive ion) m/z: 543.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.76 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.27 – 7.17 (m, 2H), 4.02 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.31 – 2.18 (m, 1H), 2.07 – 1.81 (m, 3H), 1.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (dd, *J* = 10.4, 6.7 Hz, 1H)。

实施例 174: 化合物 174 的制备

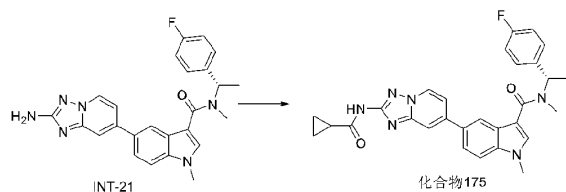


化合物 174 的制备:

将 INT-21 (88 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-二甲氨基乙酸 (31 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 174, 产率 74%。MS (ESI, positive ion) m/z: 527.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.79 – 7.72 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 14.6, 7.6, 3.6 Hz, 3H), 7.22 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.57 – 2.49 (m, 6H), 1.62 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

实施例 175: 化合物 175 的制备

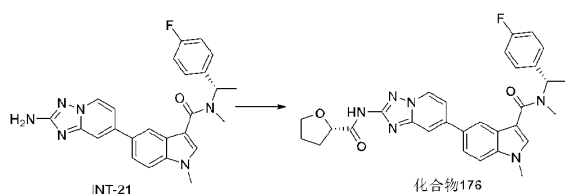


化合物 175 的制备:

将中间体 INT-21 (93 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环丙基甲酸 (28 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 175, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z: 511.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.88 – 8.84 (m, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 3.5, 1.9 Hz, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 3H), 7.23 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 5H)。

实施例 176: 化合物 176 的制备

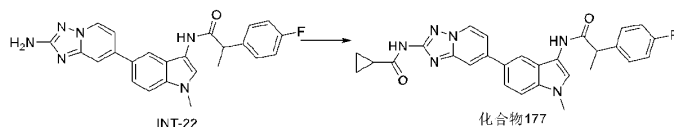


化合物 176 的制备:

将 INT-21 (88mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入(S)-四氢呋喃甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 176, 产率 71%。MS (ESI, positive ion) m/z: 543.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.01 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 – 3.80 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.31 – 1.93 (m, 2H), 1.90 (dt, *J* = 13.5, 6.6 Hz, 2H), 1.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 177: 化合物 177 的制备

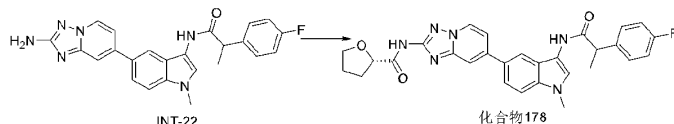


化合物 177 的制备:

将中间体 INT-22 (84mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环丙基甲酸 (28 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 177, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z: 497.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (td, *J* = 5.6, 2.3 Hz, 3H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 4.04 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.2 Hz, 4H)。

实施例 178: 化合物 178 的制备

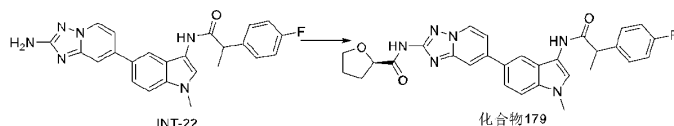


化合物 178 的制备:

将 INT-22 (84mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入(S)-四氢呋喃甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 178, 产率 71%。MS (ESI, positive ion) m/z: 527.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.45 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 4H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.10 – 3.97 (m, 2H), 3.88 – 3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.33 – 2.19 (m, 1H), 2.02 (td, *J* = 7.1, 5.5 Hz, 1H), 1.98 – 1.93 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.44 (s, 1H)。

实施例 179: 化合物 179 的制备

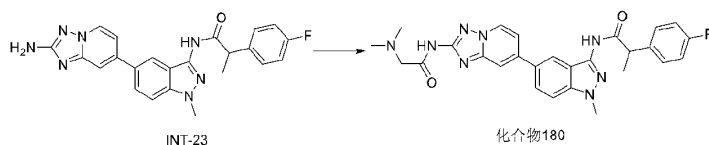


化合物 179 的制备:

将 INT-22 (84mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入(R)-四氢呋喃甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 179, 产率 77%。MS (ESI, positive ion) m/z: 527.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.72 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.94 (dd, *J* = 7.1, 0.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.4, 5.5 Hz, 2H), 7.43 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 6H), 3.85 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.32 – 2.19 (m, 1H), 2.07 – 1.84 (m, 3H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 180: 化合物 180 的制备

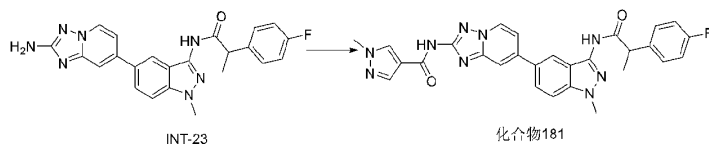


化合物 180 的制备:

将 INT-23 (86 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-二甲氨基乙酸 (31 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 180, 产率 73%。MS (ESI, positive ion) m/z: 515.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.76 (s, 2H), 8.94 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.06 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.42 (s, 6H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 181: 化合物 181 的制备

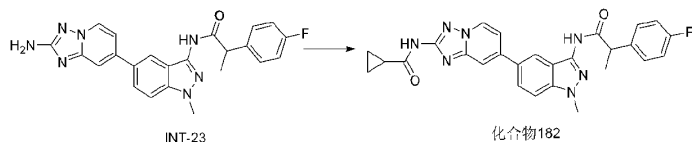


化合物 181 的制备:

将 INT-23 (86 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 1-甲基吡唑-4-甲酸 (38 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 181, 产率 62%。MS (ESI, positive ion) m/z: 538.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.92 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (td, *J* = 4.9, 4.4, 1.8 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.5, 5.6 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 182: 化合物 182 的制备

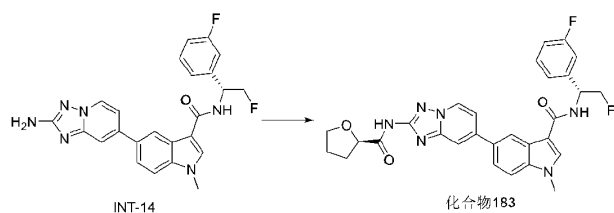


化合物 182 的制备:

将中间体 INT-23 (86mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环丙基甲酸 (28 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 182, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z: 498.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.01 (d, *J* = 11.9 Hz, 4H), 2.05 (d, *J* = 41.0 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H)。

实施例 183: 化合物 183 的制备

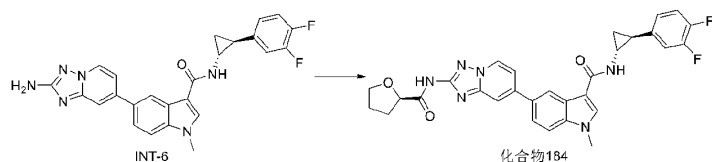


化合物 183 的制备:

5 将 INT-14 (86mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入(R)-四氢呋喃甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 183, 产率 67%。MS (ESI, positive ion) m/z: 545.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.9, 6.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 5.50 (dt, *J* = 14.8, 7.4 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.01 (q, *J* = 7.1, 6.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 3H)。

实施例 184: 化合物 184 的制备

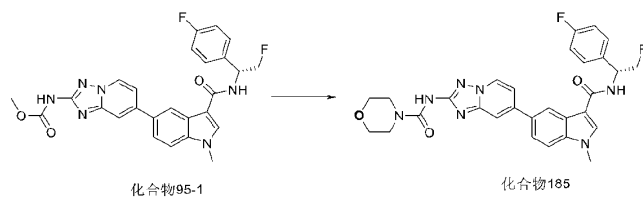


化合物 184 的制备:

15 将 INT-6 (91 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入(R)-四氢呋喃甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 184, 产率 71%。MS (ESI, positive ion) m/z: 557.2 [M + H]⁺。

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.23 (m, 2H), 7.09 (dq, *J* = 6.7, 2.8, 2.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.02 (dt, *J* = 8.1, 6.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 – 3.80 (m, 1H), 3.02 (dq, *J* = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 2.25 (dtd, *J* = 11.4, 7.9, 6.1 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 9.5, 6.2, 3.3 Hz, 1H), 2.05 – 1.81 (m, 3H), 1.39 (dt, *J* = 9.7, 5.3 Hz, 1H), 1.29 (dt, *J* = 7.9, 5.8 Hz, 1H)。

实施例 185: 化合物 185 的制备



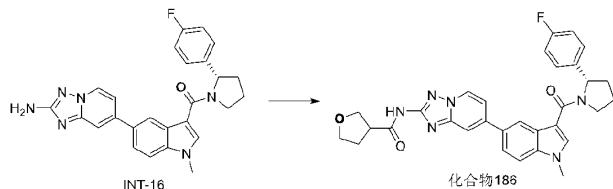
化合物 185 的制备:

30 将化合物 95-1 (100 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入吗啉 (36 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 185, 产率 66%。MS (ESI, positive ion) m/z: 560.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.53 (s, 1H), 8.90 (dd, *J* = 7.1, 0.8 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m,

2H), 7.48 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 5.49 (dq, $J = 15.3, 7.3$ Hz, 1H), 4.82 – 4.70 (m, 1H), 4.70 – 4.60 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.64 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.58 – 2.55 (m, 4H).

实施例 186: 化合物 186 的制备

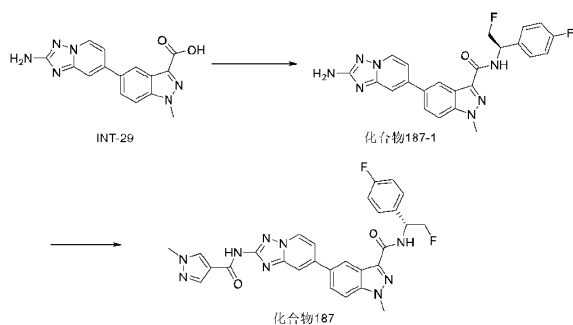


化合物 186 的制备:

将 INT-16 (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入四氢呋喃-3-甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 186, 产率 62%。MS (ESI, positive ion) m/z : 553.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.13 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.71–4.52 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.16–3.70 (m, 4H), 2.81 (m, 1H), 2.23–2.04 (m, 2H)。

实施例 187: 化合物 187 的制备



化合物 187-1 的制备:

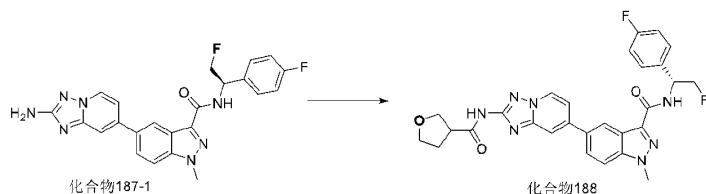
将中间体 INT-29 (321 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (R)-2-氟-1-(3-氟苯基)乙烷-1-胺 (188 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得到化合物 187-1, 产率为 63 %。MS (ESI, positive ion) m/z : 448.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 187 的制备:

将化合物 187-1 (89 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 1-甲基吡唑-4-甲酸 (38 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 187, 产率 52%。MS (ESI, positive ion) m/z : 556.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.94 (s, 1H), 8.94 (dd, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.55 (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 2H), 7.93 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (ddd, $J = 8.7, 3.6, 1.9$ Hz, 3H), 7.17 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.26 (m, 1H), 4.71–4.52 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。

实施例 188: 化合物 188 的制备

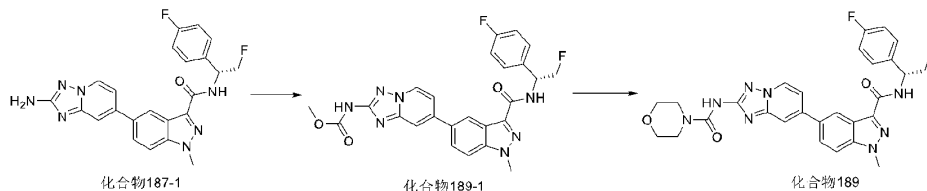


化合物 188 的制备:

将化合物 187-1 (89 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入四氢呋喃-3-甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 188, 产率 52%。MS (ESI, positive ion) m/z: 546.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.94 (dd, *J* = 7.1, 0.8 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 8.7, 3.6, 1.9 Hz, 3H), 7.17 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.26 (m, 1H), 4.71-4.52 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.16-3.70 (m, 4H), 2.81 (m, 1H), 2.23-2.04 (m, 2H)。

实施例 189: 化合物 189 的制备



化合物 189-1 的制备:

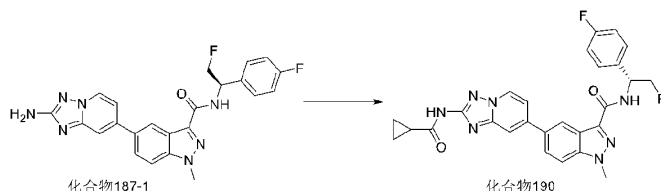
将中间体 187-1 (447 mg, 1 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.3 L) 中, 加入氯甲酸甲酯 (112 mg, 1.2 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2.0 mmol), 室温搅拌 2 h。反应液加入石油醚 (0.3 L) 析晶, 固体抽滤后水洗, 固体烘干得化合物 189-1, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z: 506.2 [M + H]⁺。

化合物 189 的制备:

将化合物 189-1 (101 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入吗啉 (36 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 189, 产率 58%。MS (ESI, positive ion) m/z: 561.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.65 (s, 1H), 9.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.50 (dq, *J* = 13.5, 8.4, 6.8 Hz, 1H), 5.00 – 4.73 (m, 1H), 4.69 (ddd, *J* = 46.3, 9.5, 5.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.66 – 3.59 (m, 4H), 3.47 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H)。

实施例 190: 化合物 190 的制备

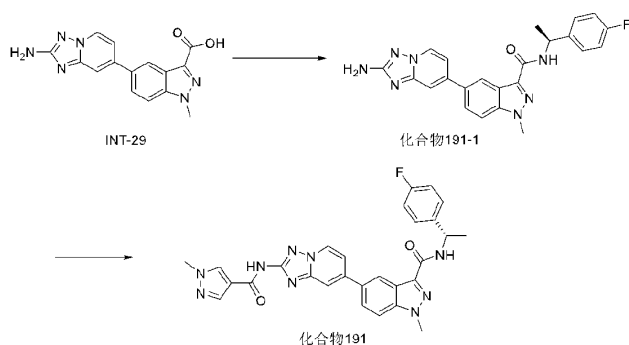


化合物 190 的制备:

将化合物 187-1 (89 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环丙基甲酸 (28 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 190, 产率 72%。MS (ESI, positive ion) m/z: 516.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.94 (dd, *J* = 7.1, 0.8 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 8.7, 3.6, 1.9 Hz, 3H), 7.17 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.26 (p, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.04-3.93 (m, 2H), 1.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

实施例 191: 化合物 191 的制备



化合物 191-1 的制备:

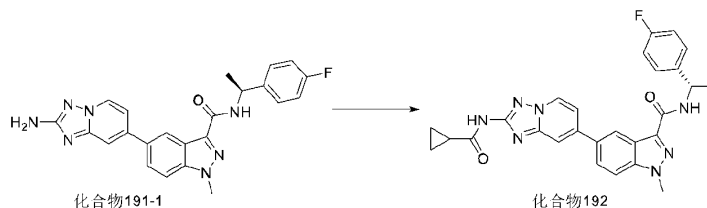
将中间体 **INT-29** (321 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-1-(3-氟苯基)乙烷-1-胺 (171 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得到化合物 191-1, 产率为 61%。MS (ESI, positive ion) m/z: 430.3 [M + H]⁺。

化合物 191 的制备:

将化合物 191-1 (86 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 1-甲基吡唑-4-甲酸 (38 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 191, 产率 52%。MS (ESI, positive ion) m/z: 538.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.94 (dd, *J* = 7.1, 0.8 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 8.7, 3.6, 1.9 Hz, 3H), 7.17 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.26 (p, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

实施例 192: 化合物 192 的制备

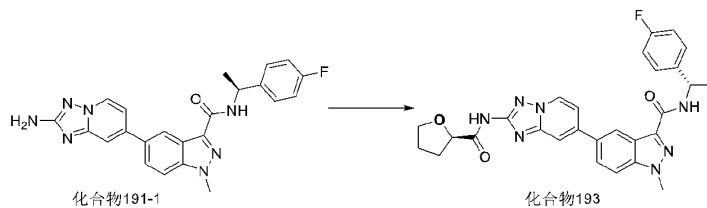


化合物 192 的制备:

将化合物 191-1 (86 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环丙基甲酸 (28 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 192, 产率 62%。MS (ESI, positive ion) m/z: 498.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.92 – 8.86 (m, 2H), 8.56 – 8.51 (m, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 3H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 5.26 (p, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.45 – 1.65 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.2 Hz, 4H)。

实施例 193: 化合物 193 的制备



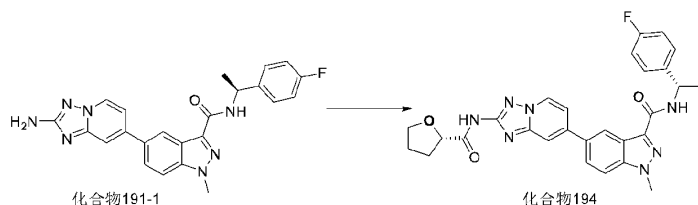
化合物 193 的制备:

将化合物 191-1 (86 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 (R)-四氢呋喃-3-甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水

溶液=60%) 纯化得到化合物 193, 产率 72%。MS (ESI, positive ion) m/z : 528.2 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.92 (dd, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.56–8.51 (m, 1H), 8.00 (ddd, $J = 5.5, 3.9, 1.8$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.54–7.50 (m, 3H), 7.22–7.12 (m, 2H), 5.26 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.02 (dt, $J = 8.0, 6.7$ Hz, 1H), 3.90–3.80 (m, 1H), 2.25 (dtd, $J = 11.4, 8.0, 6.1$ Hz, 1H), 2.03–1.88 (m, 3H), 1.56 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

实施例 194: 化合物 194 的制备

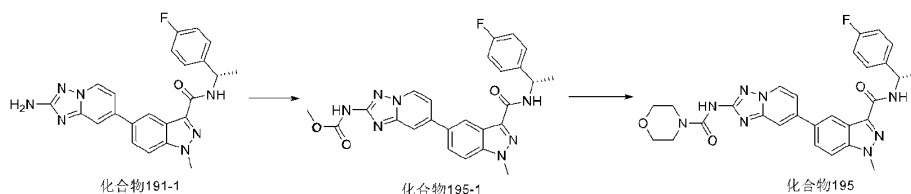


化合物 194 的制备:

将化合物 191-1 (86 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入(S)-四氢呋喃甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 194, 产率 66%。MS (ESI, positive ion) m/z : 528.2 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.95–8.85 (m, 2H), 8.56–8.50 (m, 1H), 8.03–7.96 (m, 2H), 7.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.52 (td, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 3H), 7.22–7.12 (m, 2H), 5.26 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.01 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.84 (td, $J = 7.6, 6.5$ Hz, 1H), 2.30–1.92 (m, 2H), 1.97–1.82 (m, 2H), 1.55 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

实施例 195: 化合物 195 的制备



化合物 195-1 的制备:

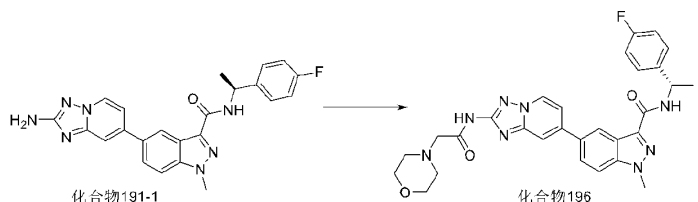
将中间体 191-1 (429 mg, 1 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.3 L) 中, 加入氯甲酸甲酯 (112 mg, 1.2 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2.0 mmol), 室温搅拌 2 h。反应液加入石油醚(0.3 L)析晶, 固体抽滤后水洗, 固体烘干得化合物 195-1, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z : 488.2 $[M+H]^+$.

化合物 195 的制备:

将化合物 195-1 (97 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入吗啉 (36 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 195, 产率 58%。MS (ESI, positive ion) m/z : 543.2 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 8.52 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.95–7.85 (m, 2H), 7.57–7.49 (m, 2H), 7.46 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.21–7.12 (m, 2H), 5.26 (p, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.63 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.48 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 1.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

实施例 196: 化合物 196 的制备

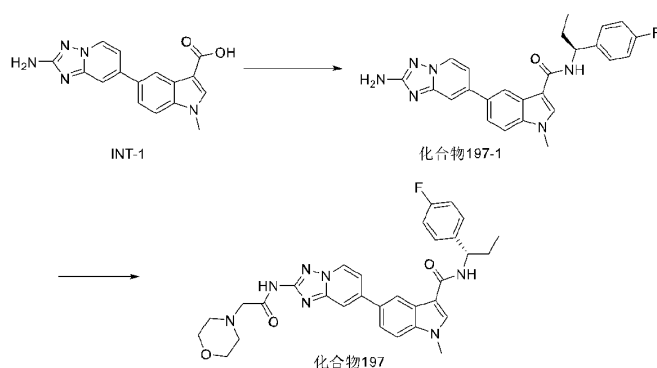


化合物 196 的制备:

将化合物 191-1 (86 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入吗啉乙酸 (43 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 196, 产率 71%。MS (ESI, positive ion) m/z : 557.2 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 17.4, 7.7 Hz, 2H), 8.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 6.5, 1.9 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 3H), 7.14 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.62 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.26 (s, 2H), 2.54 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 197: 化合物 197 的制备



化合物 197-1 的制备:

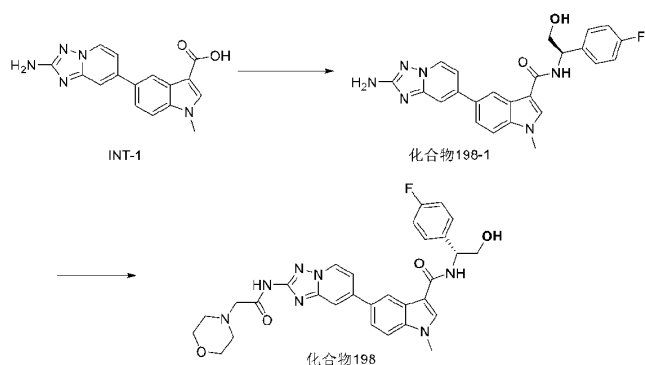
将中间体 INT-1 (306 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-1-(3-氟苯基)丙烷-1-胺 (188 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得到化合物 197-1, 产率为 64%。MS (ESI, positive ion) m/z : 443.3 $[M+H]^+$ 。

化合物 197 的制备:

将化合物 197-1 (88 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入吗啉乙酸 (43 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 197, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z : 570.2 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.89 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (ddt, J = 5.8, 4.1, 1.7 Hz, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 5.22 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.64 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.56 (dd, J = 5.4, 3.4 Hz, 4H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 198: 化合物 198 的制备



化合物 198-1 的制备:

将中间体 INT-1 (306 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-1-(3-氟苯基)乙醇-1-胺 (190 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小

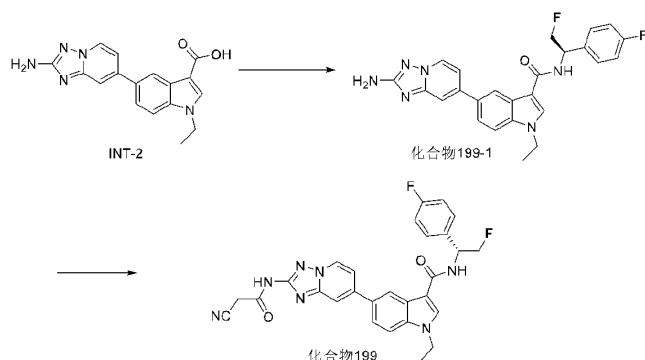
时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得到化合物 198-1, 产率为 54%。MS (ESI, positive ion) m/z : 443.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 198 的制备:

将化合物 198-1 (88 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入吗啉乙酸 (43 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 198, 产率 61%。MS (ESI, positive ion) m/z : 571.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.89 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (ddt, J = 5.8, 4.1, 1.7 Hz, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 5.22 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.81-3.72(m, 2H), 3.64 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.56 (dd, J = 5.4, 3.4 Hz, 4H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 199: 化合物 199 的制备



化合物 199-1 的制备:

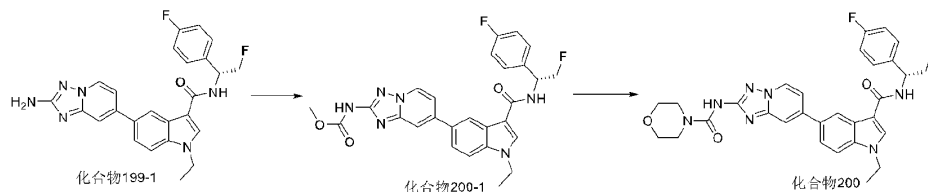
将中间体 INT-2 (320 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N -二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (R)-2-氟-1-(3-氟苯基)乙烷-1-胺 (188 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得到化合物 199-1, 产率为 67%。MS (ESI, positive ion) m/z : 461.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 199 的制备:

将化合物 199-1 (92 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入氨基乙酸 (25 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 199, 产率 57%。MS (ESI, positive ion) m/z : 527.2 $[M + H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.29 (s, 1H), 8.92 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 3H), 7.23 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.53 – 5.43 (m, 1H), 4.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.67 – 4.61 (m, 1H), 4.04-3.93 (m, 2H), 2.72 – 2.55 (m, 1H), 2.35 (s, 1H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 200: 化合物 200 的制备



化合物 200-1 的制备:

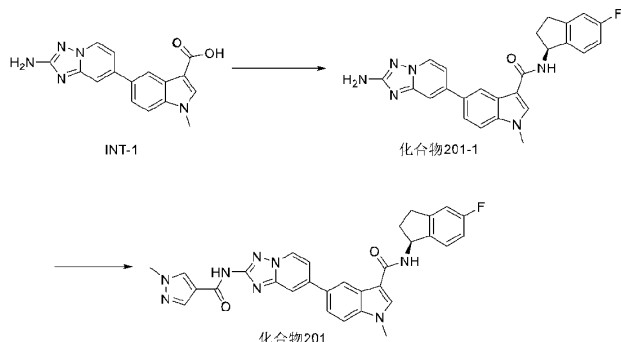
将中间体 199-1 (460 mg, 1 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.3 L) 中, 加入氯甲酸甲酯 (112 mg, 1.2 mmol), N,N -二异丙基乙胺 (258 mg, 2.0 mmol), 室温搅拌 2 h。反应液加入石油醚(0.3 L)析晶, 固体抽滤后水洗, 固体烘干得化合物 200-1, 产率 55%。MS (ESI, positive ion) m/z : 519.2 $[M + H]^+$ 。

化合物 200 的制备:

将化合物 200-1 (104 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入吗啉 (36 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 200, 产率 58%。MS (ESI, positive ion) m/z: 574.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.29 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 3H), 7.23 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.53 – 5.43 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.67 – 4.61 (m, 1H), 3.66 – 3.58 (m, 4H), 3.48 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.72 – 2.55 (m, 1H), 2.35 (s, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 201: 化合物 201 的制备



化合物 201-1 的制备:

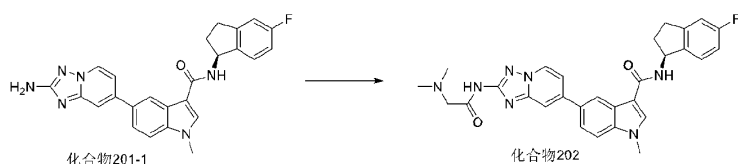
将中间体 INT-1 (306 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-胺 (181 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得到化合物 201-1, 产率为 58%。MS (ESI, positive ion) m/z: 441.3 [M + H]⁺。

化合物 201 的制备:

将化合物 201-1 (88 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 1-甲基吡唑-4-甲酸 (38 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 201, 产率 53%。MS (ESI, positive ion) m/z: 549.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.94 (dd, *J* = 7.1, 0.8 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.18 – 8.11 (m, 2H), 7.95 (dd, *J* = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.3, 5.4 Hz, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 7.07 – 6.99 (m, 1H), 5.58 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.04 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.89 (dt, *J* = 16.5, 8.4 Hz, 1H), 2.58 – 2.54 (m, 1H), 2.12 – 1.98 (m, 1H)。

实施例 202: 化合物 202 的制备



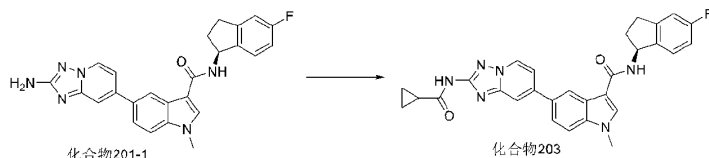
化合物 202 的制备:

将化合物 201-1 (88 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-二甲氨基乙酸 (31 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1% 碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 202, 产率 58%。MS (ESI, positive ion) m/z: 526.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz,

1H), 7.31 (dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.58 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.21 (s, 2H), 3.09 – 2.99 (m, 1H), 2.89 (dt, $J = 16.4, 8.4$ Hz, 1H), 2.33 (s, 5H), 2.04 (dq, $J = 12.5, 8.7$ Hz, 1H).

实施例 203: 化合物 203 的制备

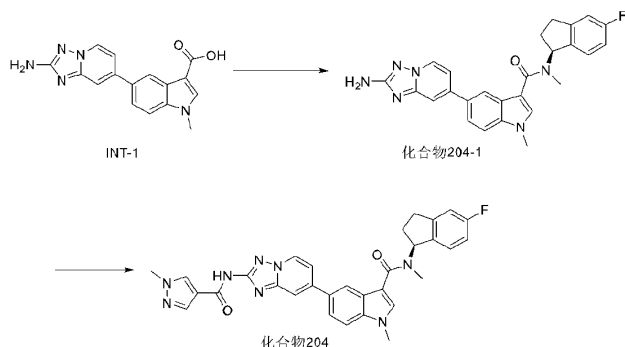


化合物 203 的制备:

将化合物 201-1 (88 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环丙基甲酸 (28 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 203, 产率 68%。MS (ESI, positive ion) m/z : 509.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.08 – 6.99 (m, 1H), 5.58 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.05 (dd, $J = 17.5, 8.1$ Hz, 1H), 2.90 (dt, $J = 16.5, 8.5$ Hz, 1H), 2.60 – 2.55 (m, 1H), 2.23 – 1.93 (m, 2H), 0.87 (d, $J = 6.1$ Hz, 4H)。

实施例 204: 化合物 204 的制备



化合物 204-1 的制备:

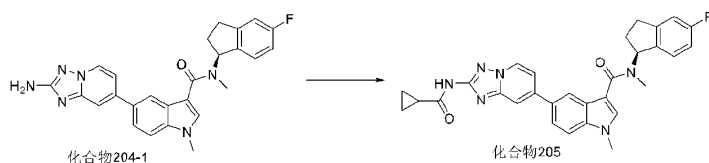
将中间体 INT-1 (306 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N -二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入 (S)-5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-胺-1-甲基 (197 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得到化合物 204-1, 产率为 49 %。MS (ESI, positive ion) m/z : 454.3 $[M + H]^+$ 。

化合物 204 的制备:

将化合物 204-1 (91 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 1-甲基吡啶-4-甲酸 (38 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 204, 产率 51%。MS (ESI, positive ion) m/z : 563.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.62 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 6H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.85 (dt, $J = 16.4, 8.7$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.05 (dq, $J = 12.3, 8.8$ Hz, 1H)。

实施例 205: 化合物 205 的制备

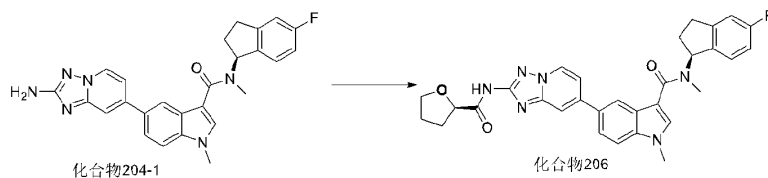


化合物 205 的制备:

将化合物 204-1 (91 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环丙基甲酸 (28 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 205, 产率 67%。MS (ESI, positive ion) m/z: 523.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.08 – 6.99 (m, 1H), 5.58 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.05 (dd, *J* = 17.5, 8.1 Hz, 1H), 2.90 (dt, *J* = 16.5, 8.5 Hz, 1H), 2.60 – 2.55 (m, 1H), 2.23 – 1.93 (m, 2H), 0.87 (d, *J* = 6.1 Hz, 4H)。

实施例 206: 化合物 206 的制备

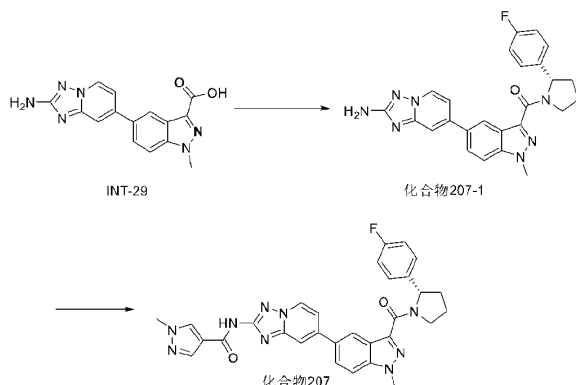


化合物 206 的制备:

将化合物 204-1 (91 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入(R)-四氢呋喃甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 206, 产率 67%。MS (ESI, positive ion) m/z: 553.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.08 – 6.99 (m, 1H), 5.58 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.85 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.09 – 2.99 (m, 1H), 2.89 (dt, *J* = 16.3, 8.5 Hz, 1H), 2.59 – 2.54 (m, 1H), 2.31 – 2.16 (m, 1H), 2.11 – 1.83 (m, 4H)。

实施例 207: 化合物 207 的制备



化合物 207-1 的制备:

将中间体 INT-29 (307 mg, 1.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (258 mg, 2 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。加入(S)-2-(4-氟苯基)吡咯烷 (198 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌反应 2 小时, 将反应液滴加入水中搅拌 0.5 h, 过滤, 干燥得到化合物 207-1, 产率为 49 %。MS (ESI, positive ion) m/z: 456.3 [M

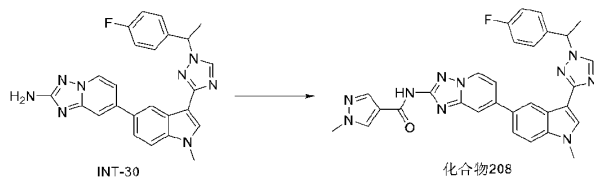
+ H]⁺.

化合物 207 的制备:

将化合物 207-1 (91 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 1-甲基吡唑-4-甲酸 (38 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 207, 产率 51%。MS (ESI, positive ion) m/z: 564.2 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.82 (m, 2H), 8.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.05 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

实施例 208: 化合物 208 的制备

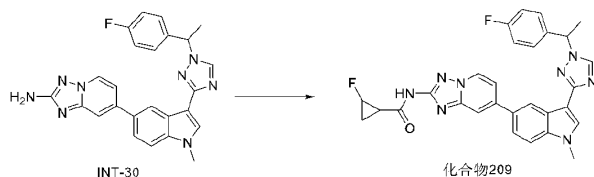


化合物 208 的制备:

将化合物 INT-30 (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 1-甲基吡唑-4-甲酸 (38 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 208, 产率 53%。MS (ESI, positive ion) m/z: 561.2 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.86 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.50 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.05 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

实施例 209: 化合物 209 的制备

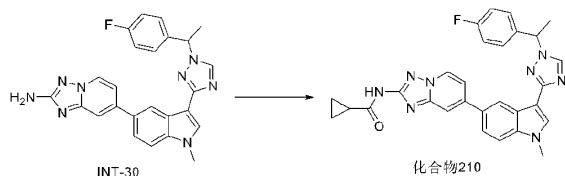


化合物 209 的制备:

将化合物 INT-30 (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-氟环丙烷羧酸 (31 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 209, 产率 56%。MS (ESI, positive ion) m/z: 539.2 [M + H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.86 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.10 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.71 – 4.59 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.92-0.78 (m, 3H).

实施例 210: 化合物 210 的制备

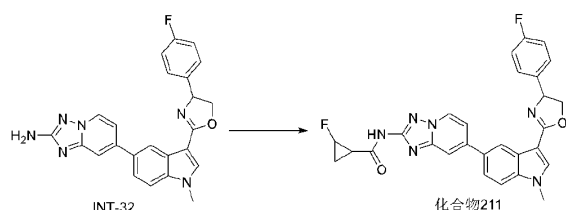


化合物 210 的制备:

将化合物 **INT-30** (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环丙基甲酸 (28 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 210, 产率 69%。MS (ESI, positive ion) m/z : 521.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.7, 5.5$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92-0.78(m, 5H)。

实施例 211: 化合物 211 的制备

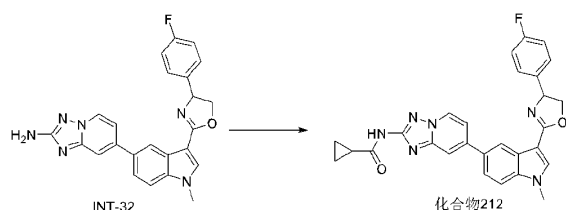


化合物 211 的制备:

将化合物 **INT-32** (85 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-氟环丙烷羧酸 (31 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 211, 产率 64%。MS (ESI, positive ion) m/z : 513.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.53 (s, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.60–7.53 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.28–7.18 (m, 2H), 5.54–5.49 (m, 1H), 4.71–4.59 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.60–2.55 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.21-1.06 (m, 2H)。

实施例 212: 化合物 212 的制备

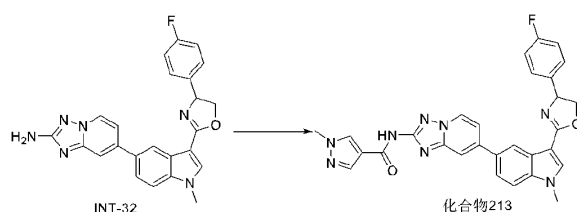


化合物 212 的制备:

将化合物 **INT-32** (85 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入环丙基甲酸 (28 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 212, 产率 68%。MS (ESI, positive ion) m/z : 495.2 $[M + H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.53 (s, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.60–7.53 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.28–7.18 (m, 2H), 5.54–5.49 (m, 1H), 4.71–4.59 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.60–2.55 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 0.72-0.56 (m, 4H)。

实施例 213: 化合物 213 的制备

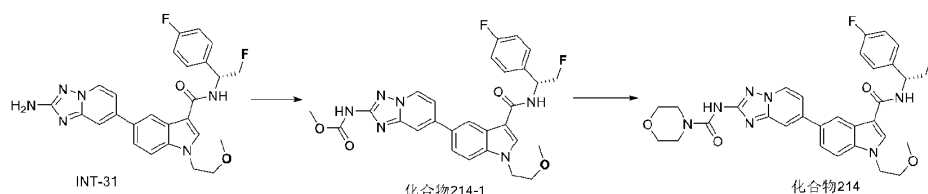


化合物 213 的制备:

将化合物 **INT-32** (85 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 1-甲基吡唑-4-甲酸 (38 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 **213**, 产率 58%。MS (ESI, positive ion) m/z : 535.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.53 (s, 1H), 8.76 (m, 2H), 8.55 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (dd, $J=1.9$, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.60–7.53 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.28–7.18 (m, 2H), 5.54–5.49 (m, 1H), 4.71–4.59 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)。

实施例 214: 化合物 **214** 的制备



化合物 **214-1** 的制备:

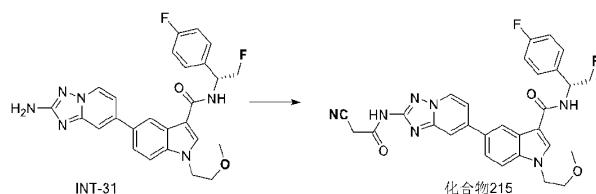
将中间体 **INT-31** (490 mg, 1 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.3 L) 中, 加入氯甲酸甲酯 (112 mg, 1.2 mmol), N,N -二异丙基乙胺 (258 mg, 2.0 mmol), 室温搅拌 2 h。反应液加入石油醚(0.3 L)析晶, 固体抽滤后水洗, 固体烘干得化合物 **214-1**, 产率 65%。MS (ESI, positive ion) m/z : 549.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 **214** 的制备:

将化合物 **214-1** (110 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加入吗啉 (36 mg, 0.4 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 6 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 **214**, 产率 58%。MS (ESI, positive ion) m/z : 604.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.53 (s, 1H), 8.90 (dd, $J=7.1$, 0.8 Hz, 1H), 8.62 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (dd, $J=1.9$, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=8.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.60–7.53 (m, 2H), 7.48 (dd, $J=7.2$, 2.0 Hz, 1H), 7.28–7.18 (m, 2H), 5.49 (dq, $J=15.3$, 7.3 Hz, 1H), 4.70–4.60 (m, 3H), 3.64 (m, 6H), 3.43 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.58–2.55 (m, 4H)。

实施例 215: 化合物 **215** 的制备

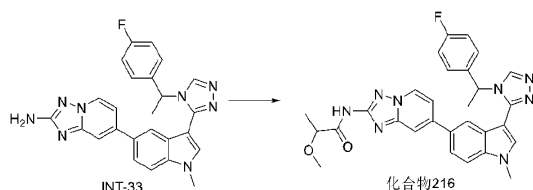


化合物 **215** 的制备:

将化合物 **INT-31** (85 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入氨基乙酸 (25 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 **215**, 产率 58%。MS (ESI, positive ion) m/z : 558.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.53 (s, 1H), 8.90 (dd, $J=7.1$, 0.8 Hz, 1H), 8.62 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (dd, $J=1.9$, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=8.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.60–7.53 (m, 2H), 7.48 (dd, $J=7.2$, 2.0 Hz, 1H), 7.28–7.18 (m, 2H), 5.49 (dq, $J=15.3$, 7.3 Hz, 1H), 4.70–4.60 (m, 3H), 3.71–3.60 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.27 (s, 2H)。

实施例 216: 化合物 **216** 的制备

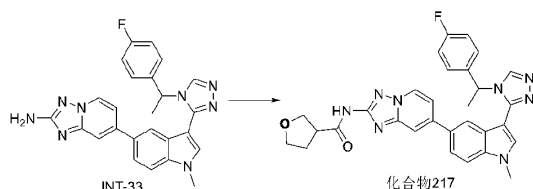


化合物 216 的制备:

将 INT-33 (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入 2-甲氧基乙酸 (31mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 216, 产率 66%。MS (ESI, positive ion) m/z: 539.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.95 – 8.85 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.56 – 8.50 (m, 1H), 8.03 – 7.96 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 5.26 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 217: 化合物 217 的制备

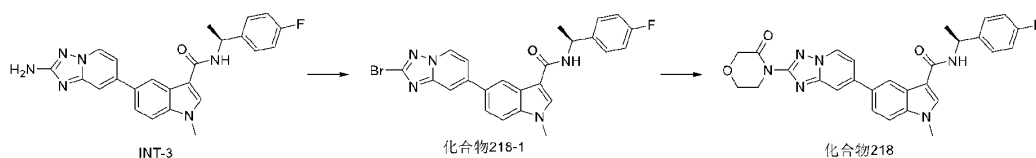


化合物 217 的制备:

将 INT-33 (90 mg, 0.2 mmol) 溶于吡啶 (1 mL), 加入四氢呋喃-3-甲酸 (35 mg, 0.3 mmol), 1-丙基磷酸酐 (111 mg, 0.351 mmol), 升温至 80 °C, 搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 经 C-18 反向硅胶柱 (乙腈/0.1%碳酸氢铵水溶液=60%) 纯化得到化合物 217, 产率 76%。MS (ESI, positive ion) m/z: 551.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.95 – 8.85 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.56 – 8.50 (m, 1H), 8.03 – 7.96 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 5.26 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.01 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.84 (td, *J* = 7.6, 6.5 Hz, 1H), 2.30 – 1.92 (m, 2H), 1.97 – 1.82 (m, 2H), 1.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

实施例 218: 化合物 218 的制备



化合物 218-1 的制备:

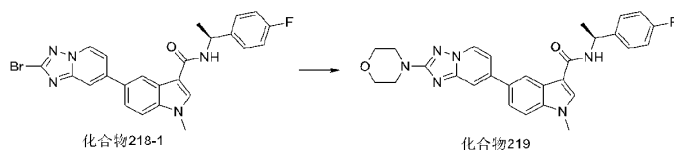
氩气保护下, 将中间体 INT-3 (2g, 4.7mmol), 溴化铜 (3g, 14.1 mmol) 溶于乙腈 (40 mL) 中, 升温至回流。滴加亚硝酸叔丁酯 (0.63g, 6.1 mmol), 滴毕, 搅拌反应 1 h。反应液减压浓缩, 经硅胶色谱柱分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 =40/1) 得到化合物 218-1, 产率为 35 %。MS (ESI, positive ion) m/z: 492.2 [M + H]⁺。

化合物 218 的制备:

氩气保护下, 将 3-吗啉酮 (155 mg, 1.5mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (10 mL) 中, 0-5 °C 加入氢氧化钠 (60 mg, 1.5mmol, 60%), 保持温度搅拌 0.5h, 加入中间体 INT-2 (246 mg, 0.5mmol), PdCl₂(dppf)₂ (25 mg), 升温至回流, 搅拌反应 2h。反应液减压浓缩, 经硅胶色谱柱分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 =20/1) 得到化合物 218, 产率为 21 %。MS (ESI, positive ion) m/z: 513.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 5.23 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.09 – 3.95 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

实施例 219: 化合物 219 的制备



化合物 219 的制备:

5 氩气保护下, 将吗啉 (87 mg, 1mmol), 化合物 218-1 (246 mg, 0.5mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 mg) 和 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (20mg) 溶于 1, 4-二氧六环 (3mL) 中, 加入碳酸铯 (325 mg, 1mmol, 60%) 升温至回流, 搅拌反应过夜。反应液减压浓缩, 经硅胶色谱柱分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 = 30/1) 得到化合物 219, 产率为 24 %。MS (ESI, positive ion) m/z : 499.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.69 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.52 – 8.48 (m, 1H), 8.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.73 – 7.62 (m, 3H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.29 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 5.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 3.74 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.50 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

测试例 1 本发明化合物体外激酶实验和保护细胞程序性坏死实验

体外 RIPK1 激酶试验:

15 采用 Eurofins 公司提供的 Kinase Profiler 服务完成。实验方法如下:

将待测小分子化合物 (0.001-10 μM)、待测蛋白激酶与包含底物、10mM 醋酸镁和 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ 的缓冲液共同孵育, 通过加入 $\text{Mg}\backslash\text{ATPmix}$ 以开始反应, 在室温下孵育一段时间后, 向缓冲液中加入 3% 的磷酸盐溶液以终止反应。随后定量吸取 10 μL 反应混合液滴在 P30 滤纸上, 并用 75 mM 的磷酸盐溶液清洗 3 次, 再用甲醇清洗一次, 将 P30 滤纸晾干后加入闪烁液进行闪烁计数。化合物的抑制活性用半数抑制浓度 IC_{50} 来表示, IC_{50} 值由各浓度梯度对应的抑制率拟合得到。

20 体外 MLK2/3 激酶试验采用北京爱思益普生物科技股份有限公司提供的 ADP-Glo 方法, 基于 MLK2/3 激酶的药物筛选体系来检测小分子化合物分别对于激酶活性的抑制能力。实验方法如下:

ADP-Glo 方法

1. 用激酶反应缓冲液配制 2 $\times$ ATP/底物溶液和 2 $\times$ 激酶溶液。

25 2. 用 Echo 655 转移化合物稀释液 40 nL 到 384 检测板中; 离心后加入 2 μL 的 2 $\times$ 激酶溶液到 384 检测板, 1000 rpm 离心 1 分钟, 25 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 10 分钟;

3. 将 2 μL 的 2 $\times$ 底物和 ATP 溶液加入到 384 检测板中, 1000 rpm 离心 1 分钟, 25 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 60 分钟。

4. 转移 4 μL ADP-Glo 到 384 检测板中, 1000 rpm 离心 1 分钟, 25 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 40 分钟。

5. 转移 8 μL 检测溶液到 384 检测板中, 1000 rpm 离心 1 分钟, 25 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 40 分钟。

30 6. 使用多功能酶标仪读取 luminescence 信号。

7. 数据分析

将阴性对照的读值设为 0% 抑制率, 阳性对照的读值设为 100% 抑制率, 计算各测试溶液的抑制率。

$$\% \text{ 化合物抑制率} = \left[1 - \frac{\text{Data}_{\text{化合物}} - \overline{\text{Data}}_{\text{阳性对照}}}{\text{Data}_{\text{阴性对照}} - \overline{\text{Data}}_{\text{阳性对照}}} \right] * 100\%$$

$\overline{\text{Data}}_{\text{阳性对照}}$: 阳性对照孔数值的平均值

35 $\overline{\text{Data}}_{\text{阴性对照}}$: 阴性对照孔数值的平均值

利用以下非线性拟合公式来得到化合物的 IC_{50} (半数抑制浓度):

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))})$$

X: 化合物浓度 log 值

Y: 化合物抑制率 (% inh)

40 Z': 为因子计算方程:

$$Z'=1-3(SDmin+SDmax)/(AVEmax-AVEmin)$$

其中：
Min 为阳性对照 Data 值，Max 为阴性对照 DMSO Data 值。
SD 为标准误差，AVE 为平均值。

体外保护 HT-29 细胞程序性坏死实验：

1) 实验材料

DMEM 培养基购自 Gibco 公司，青、链霉素购自 Hyclone 公司，TNFα 购自 Peprotech 公司，Smac mimetic 和 Z-VAD-FMK 购自 Selleck 公司，CCK8 购自 Medchem Express 公司。

2) 实验方法

HT-29 细胞（结肠癌细胞）采用 DMEM+10% FBS+青/链霉素培养基培养。实验时，收集处于对数生长期的 HT-29 细胞，以每孔特定数目（贴壁细胞一般为 8×10^3 cells/well）接种于 96 孔板中，在 37℃、5% CO₂ 的细胞培养箱中培养过夜。次日，用培养基稀释待测化合物到相应浓度并加入到 96 孔板相应孔中，每个样品 3 个复孔，同时设置溶剂对照组和只含培养基的空白对照组，将加药后的细胞用 TNFα/Smac mimetic/Z-VAD-FMK 联合诱导 24h，再每孔加入 10 μL CCK8 溶液，并在细胞培养箱中孵育 1-3 h，随后用酶标仪在 495 nm 波长下检测吸光度，并根据以下公式计算药物对细胞的坏死保护率：

$$\text{细胞坏死保护率}=[(X-C_0)/(C-C_0)]\times100\%$$

其中，C、C₀和 X 分别代表溶剂对照组、空白对照组和药物处理组的平均吸光度值。最后，使用 Graphpad Prism 5.0 软件拟合细胞生存率曲线并计算出待测化合物抑制细胞程序性坏死的 EC₅₀ 值。

结果如表 1 所示，其中，+++++代表 IC₅₀ 或 EC₅₀< 0.001 μM，++++代表 0.01 μM > IC₅₀ 或 EC₅₀≥ 0.001 μM，+++代表 0.1 μM > IC₅₀ 或 EC₅₀ ≥ 0.01 μM，++代表 1 μM > IC₅₀ 或 EC₅₀ ≥ 0.1 μM，+代表 10 μM > IC₅₀ 或 EC₅₀ ≥ 1 μM。

表 1 本发明化合物对 RIPK1 激酶抑制活性

化合物编号	RIPK1(IC ₅₀)	化合物编号	RIPK1(IC ₅₀)
3	+++	71	+++
6	+++	73	+++
8	+++	74	+++
9	+++	75	++++
14	+++	106	+++
18	+++	121	+++
27	+++	122	++
29	+++	124	+++
32	+++	127	++
38	+++	130	+++
39	+++	138	+++
40	+++	156	+++
42	+++	161	++++
46	+++	175	+++
51	+++	182	++
59	+++	196	+++
60	+++	210	+
68	+++		

表 2 本发明化合物对 MLK2/3 激酶抑制活性

化合物编号	MLK2/3 (IC ₅₀)
73	+++
74	+++
75	+++

表 3 本发明化合物保护细胞程序性坏死活性

化合物编号	HT-29 (EC ₅₀)	化合物编号	HT-29 (EC ₅₀)
1	+++	111	++++
2	-	112	+++++
3	+++	113	++++
4	+++	114	+++++
5	+++++	115	+++++
6	+++++	116	+++++
7	+++++	117	+++++
8	+++++	118	+++++
9	+++++	119	+++++
10	++++	120	+++++
11	++++	121	+++++
12	+++++	122	++
13	+++++	123	++++
14	+++++	124	++++
15	+++++	125	+
16	+++	126	-
17	+++++	127	+
18	+++++	128	-
19	+++++	129	-
20	+++++	130	++++
21	+++++	131	-
22	++++	132	++
23	+++++	133	-
24	+++++	134	-
25	+++++	135	-
26	+++++	136	+++
27	+++++	137	+++
28	++++	138	-
29	+++++	139	++++
30	+++++	140	-
31	+++	141	++++
32	+++++	142	+++
33	+	143	++++
34	+++++	144	-
35	+++++	145	++++
36	+++++	146	+++
37	++++	147	++++
38	+++++	148	+++
39	+++++	149	+++++
40	+++++	150	+++++
41	+++++	151	+++++
42	+++++	152	-
43	+++++	153	+++++
44	++++	154	+++++
45	+++++	155	+++++

46	+++++	156	+++++
47	+++++	157	+++++
48	+++	158	+
49	++++	159	+++++
50	+++++	160	+++++
51	+++++	161	+++++
52	+++++	162	+++++
53	+++++	163	+++++
54	-	164	+++++
55	-	165	+++++
56	-	166	+++++
57	+++	167	+++++
58	+++++	168	+++++
59	+++++	169	+++++
60	+++++	170	+++++
61	++++	171	++++
62	+++++	172	++++
63	+	173	+++++
64	+++++	174	+++++
65	+++++	175	+++++
66	+++++	176	+++++
67	+++++	177	+++
68	+++++	178	++
69	+++++	179	++
70	+++++	180	+
71	+++++	181	+
72	+++++	182	+++
73	+++++	183	+++++
74	+++++	184	++
75	+++++	185	+++++
76	+++++	186	+++++
77	+++++	187	+++++
78	+++++	188	+++++
79	+++++	189	+++++
80	+++++	190	+++++
81	+++++	191	+++++
82	+++++	192	+++++
83	+++++	193	+++++
84	+++++	194	-
85	+++++	195	+++++
86	+++++	196	+++++
87	+++++	197	+++++
88	++++	198	++
89	-	199	+++++
90	+	200	+++++
91	+	201	-
92	++	202	-

93	++	203	-
94	+++++	204	+++
95	+++++	205	++++
96	+++++	206	+
97	+++++	207	+++++
98	+++++	208	++
99	+++++	209	++
100	+++++	210	++
101	+++++	211	+++
102	+++++	212	+++
103	+++++	213	+++
104	+	214	+++
105	+++	215	+++
106	+++++	216	+++
107	+++++	217	+++
108	+++++	218	+++
109	++++	219	++++
110	+++++		

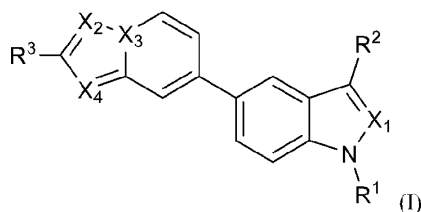
注：“-”表示未测试。

从表 1、表 2 的实验结果不难看出，本发明的示例性化合物对 RIPK1 激酶以及 MLK2/3 激酶均具有明显的抑制活性，其对 RIPK1 激酶的活性抑制 IC₅₀ 值小于 1 μM，或小于 0.1μM 甚至小于 0.01 μM。其对 MLK2/3 激酶的活性抑制 IC₅₀ 值小于 1 μM。从表 3 进一步可见，本发明提供的对 RIPK1 和/或 MLK2/3 激酶具有抑制活性的化合物，对 HT-29 细胞程序性坏死时也具有明显保护作用。

前述对本发明的具体示例性实施方案的描述是为了说明和例证的目的。这些描述并非想将本发明限定为所公开的精确形式，并且很显然，根据上述教导，可以进行很多改变和变化。对示例性实施例进行选择 and 描述的目的是在于解释本发明的特定原理及其实际应用，从而使得本领域的技术人员能够实现并利用本发明的各种不同的示例性实施方案以及各种不同的选择和改变。本发明的范围意在由权利要求书及其等同形式所限定。

权利要求书

1. 式(I)化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体：

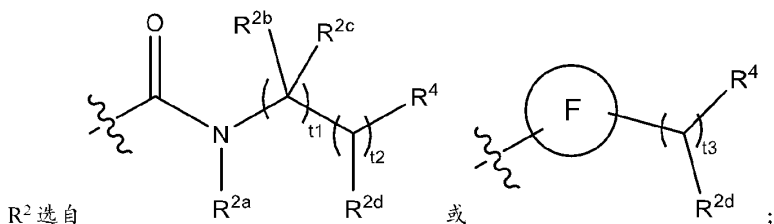


式中，

X₁选自N或CH；

X₂、X₃、X₄各自独立地选自N或CH，条件是，X₁、X₂、X₃中至少有一个为N；

R¹选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷基-C₁₋₆烷氧基或C₃₋₆环烷基，所述C₁₋₆烷基任选地被卤素取代；



其中，R⁴选自C₁₋₆烷基、C₅₋₈芳基、8至12元部分不饱和双环基、5或6元单环杂芳基，所述C₅₋₈芳基、8至12元部分不饱和双环基、5或6元单环杂芳基任选地被一个或多个选自R⁴¹的取代基取代；

R⁴¹选自卤素、氰基、-NR^{4a}R^{4b}、C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基；

环F选自5或6元单环杂芳基或4至8元含氮部分不饱和和杂环基；

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}各自独立地选自氢、氟、卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基，所述C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基任选地被一个或多个卤素或羟基取代；

或者，R^{2b}、R^{2c}与其相连的碳原子共同形成C₃₋₆环烷基或4至12元杂环烷基；

或者，R^{2a}、R^{2b}与其相连的碳原子和氮原子共同形成4至12元含氮杂环烷基或4至8元含氮部分不饱和和杂环基；

或者，R^{2b}、R^{2d}与其相连的碳原子共同形成C₃₋₆环烷基或4至12元杂环烷基；

所述C₃₋₆环烷基、4至12元杂环烷基、4至12元含氮杂环烷基或4至8元含氮部分不饱和和杂环基任选地被一个或多个选自卤素的取代基取代；

t₁、t₂、t₃各自独立地选自0至6的整数；

R³选自4至12元杂环烷基、-NH-C₁₋₆烷基、-NH-4至12元杂环烷基或-NH-C(O)R⁵，所述C₁₋₆烷基或4至12元杂环烷基任选地被一个或多个C₃₋₆环烷基取代；

R⁵选自氢、氟、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、4至12元杂环烷基、5或6元杂芳基、-NR^{5a}R^{5b}、-C(O)O-C₁₋₆烷基、-C(O)NR^{5a}R^{5b}、-NR^{5a}R^{5b}-C(O)O-C₁₋₆烷基、-C(O)-4至12元杂环烷基、-C₁₋₆烷基-(OCH₂CH₂)_mOCH₃、-C₁₋₆烷基NR^{5a}R^{5b}、-C₁₋₆烷基NH-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-4至12元杂环烷基、-C₁₋₆烷基-NH-4至12元杂环烷基、-C₁₋₆烷基-NH-C₁₋₆烷基-4至12元杂环烷基、或-C₁₋₆烷基-5或6元杂芳基，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、4至12元杂环烷基、5或6元杂芳基任选地被一个或多个选自氟、卤素、氰基、氧代基、羟基、羧基、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、-C(O)-C₁₋₆烷基、-C(O)O-C₁₋₆烷基、-C(O)-C₃₋₆环烷基或4至12元杂环烷基的取代基取代，其中所述C₁₋₆烷基中任选的一个碳原子上的两个氢被取代形成C₃₋₆环烷基；

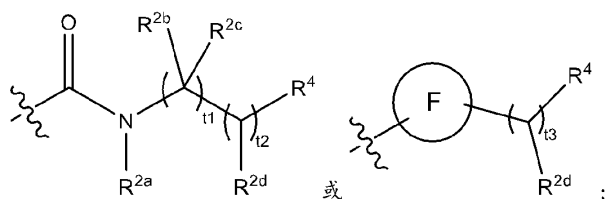
m选自1至4的整数；

R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基，所述C₁₋₆烷基任选地被一个或多个选自卤素、羟基或C₃₋₆环烷基的取代基取代。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中，R¹选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷基-C₁₋₆烷氧基或C₃₋₆环烷基；

优选地, R¹选自 C₁₋₆烷基或-C₁₋₃烷基-C₁₋₃烷氧基;

优选地, R¹选自甲基、乙基或-CH₂CH₂OCH₃。



3. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中, R^2 选自

5 R^4 选自 C_{1-6} 烷基、、 或 ，其中所述 R^{41} 定义同式(I)化合物； X^5 选自 N、O 或 S；

优选地, R^{41} 选自卤素、氰基或氨基;

优选地, R^{41} 选自氟、氯或氰基;

优选地, 环F选自5或6元单环杂芳基或4至8元含氮部分不饱和杂环基, 所述5或6元单环杂芳基或4至8元含氮部分不饱和杂环基任选地含1、2、或3个选自N或O原子的杂原子作为环原子;

优选地, 环F选自三唑基或二氢噻唑基;

优选地, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 各自独立地选自氢、氟、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基或羟基取代的 C_{1-6} 烷基; 更优选自氢、氟、卤素、甲基、乙基、氟乙基、二氟乙基或羟甲基;

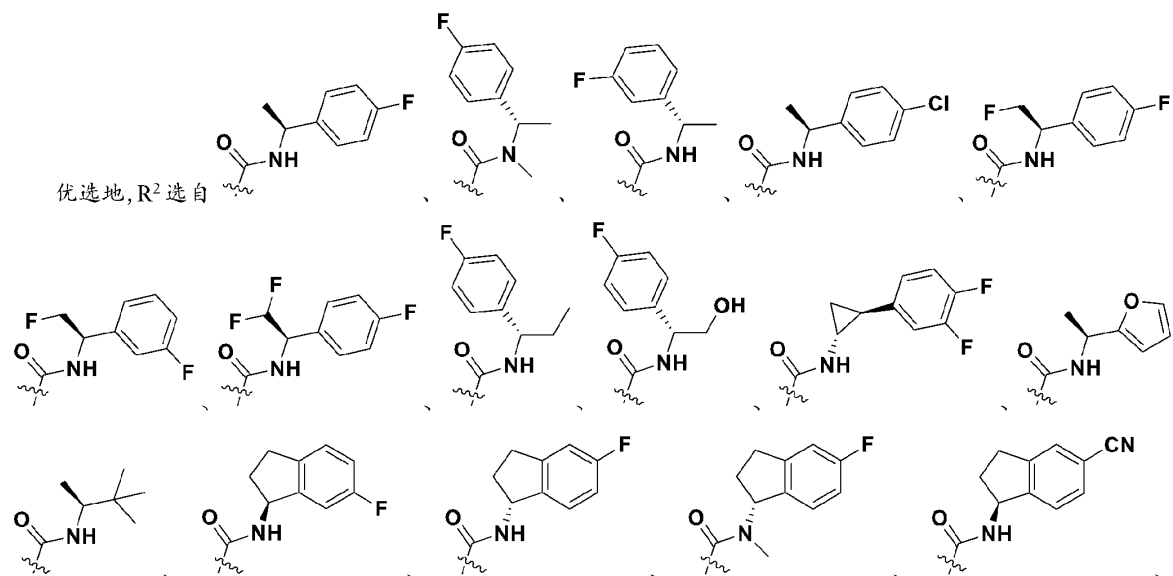
优选地, R^{2a} 选自氢、氟或甲基;

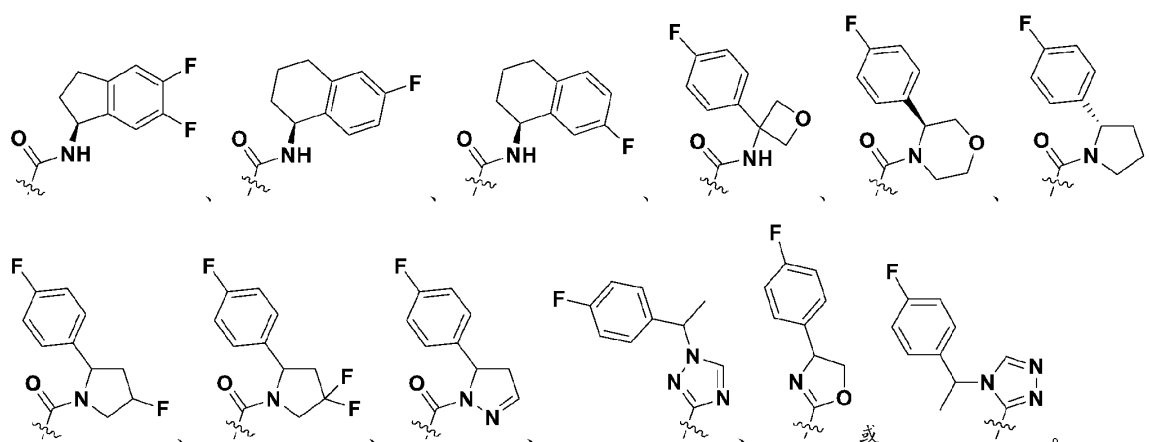
15 优选地, R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 各自独立地选自甲基、乙基、氟乙基、二氟乙基或羟甲基;

优选地, R^{2b}、R^{2c} 与其相连的碳原子共同形成 C₃₋₆ 环烷基或 4 至 12 元杂环烷基, 所述 4 至 12 元杂环烷基优选为 4 至 6 元含氧杂环烷基, 更优选为氧杂环丁基;

或者, R^{2a} 、 R^{2b} 与其相连的碳原子和氮原子共同形成 4 至 12 元含氮杂环烷基或 4 至 8 元含氮部分不饱和和杂环基, 所述 4 至 12 元含氮杂环烷基优选为氮杂环戊烷基或吗啉基; 所述 4 至 8 元含氮部分不饱和和杂环基优选为二氢吡唑基, 所述氮杂环戊烷基任选地被一个或多个卤素取代;

或者, R^{2b} 、 R^{2d} 与其相连的碳原子共同形成 C_{3-6} 环烷基;



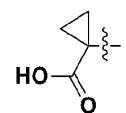


4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物, 其中, R^3 选自 4 至 6 元杂环烷基、-NH- C_{1-6} 烷基、-NH-4 至 12 元杂环烷基或-NH-C(O) R^5 , 所述 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个 C_{3-6} 环烷基取代, 所述 4 至 6 元杂环烷基任选地被一个或多个氧代基取代;

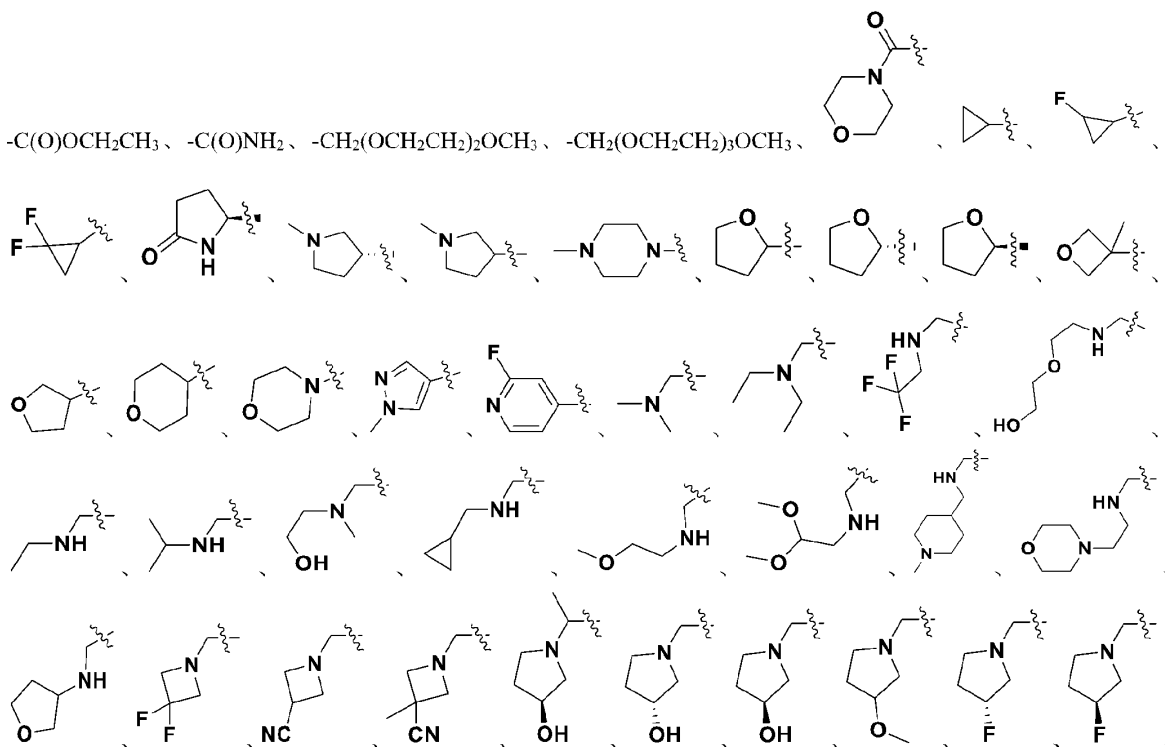
优选地, R^3 选自吗啉基或氧代吗啉基;

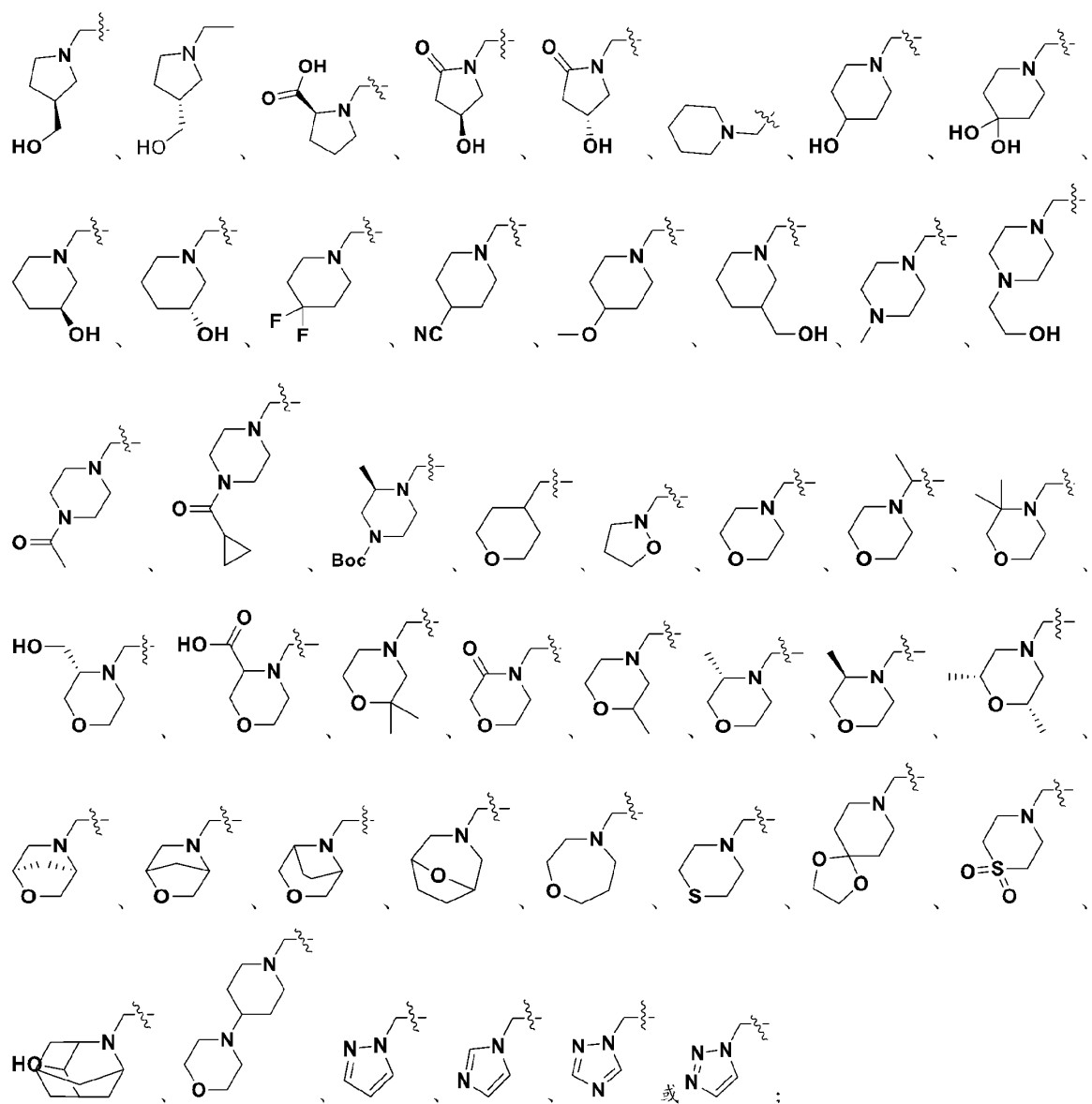
优选地, R³选自-NH-异丙基、-NH-CH₂-环丙基或-NH-四氢呋喃-3基;

优选地, R⁵选自甲基、乙氧基、-CH₂CH₂COOH、-CH₂Cl、-CH₂CN、-CH₂OCH₃、-CH(CH₃)OCH₃、

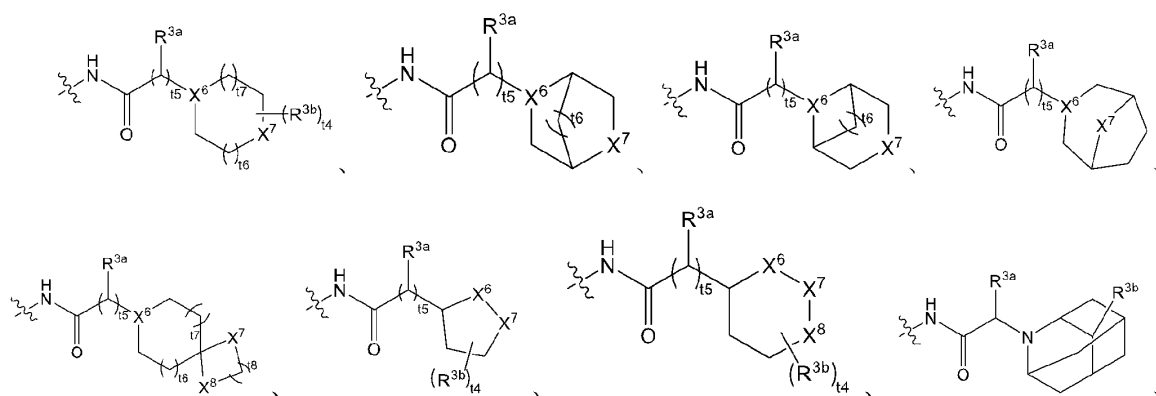


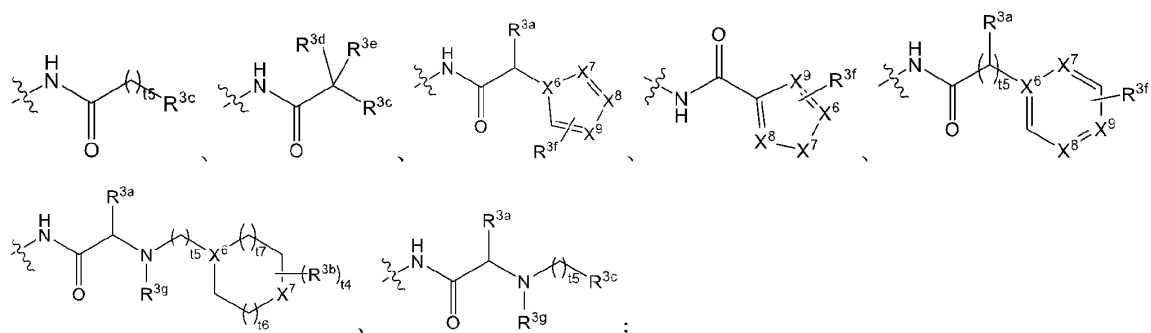
10 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$ 、



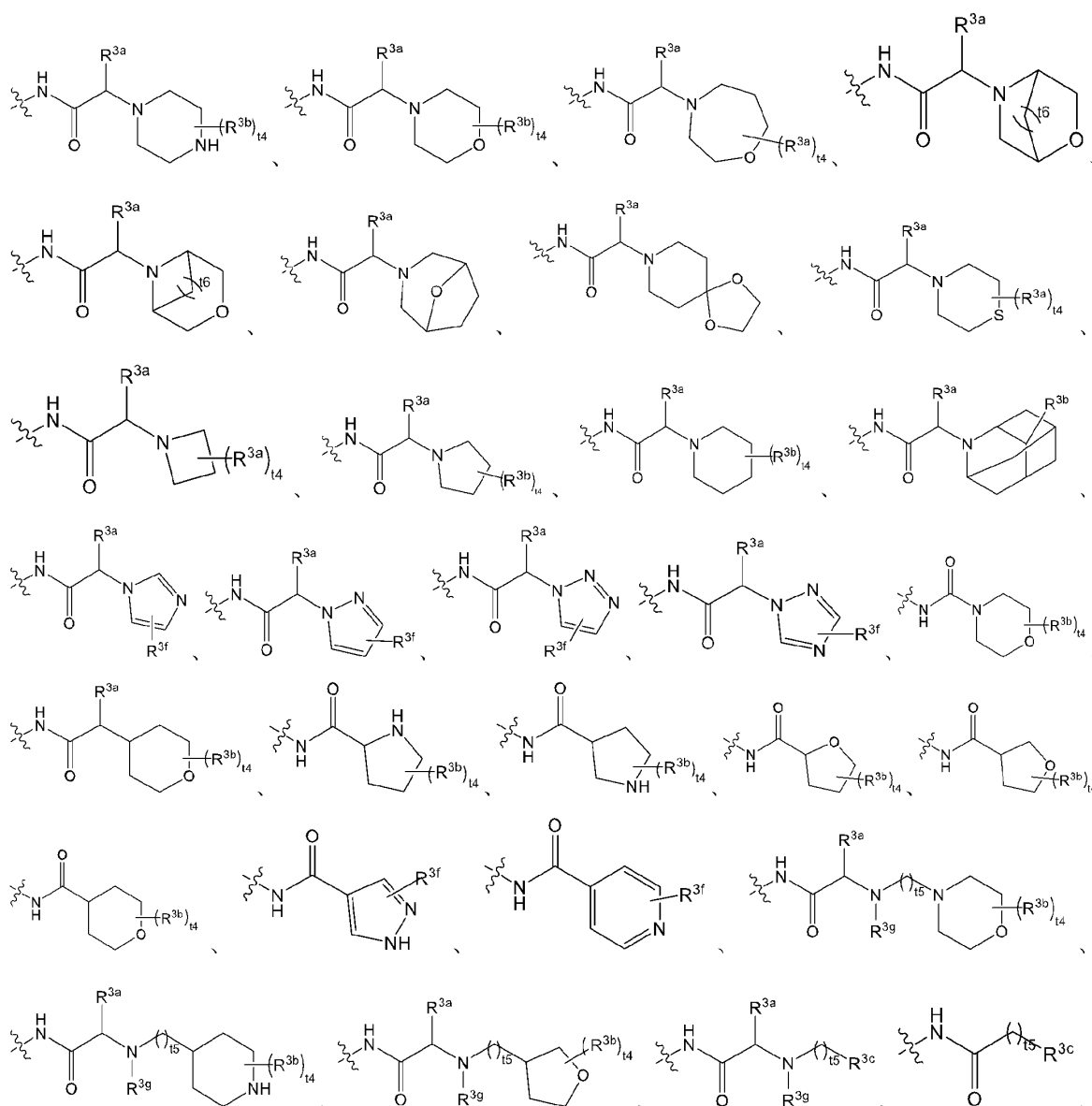


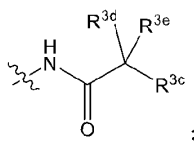
优选地, R^3 选自:





优选地, R^3 选自:





其中, X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 各自独立地选自 N、NH、O、S、CH 或 CH_2 ;

t_4 、 t_5 各自独立地选自 0 至 6 的整数;

t_6 、 t_7 各自独立地选自 0、1 或 2;

5 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、 R^{3g} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、氧代基、羟基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、4 至 12 元杂环烷基、 $-(OCH_2CH_2)_mOCH_3$ 、 $-NR^{X3a}R^{X3b}$ 、 $-C(O)R^{X3c}$, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基任选地被一个或多个选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

或, R^{3d} 、 R^{3e} 与其相连的碳原子共同形成 C_{3-6} 环烷基;

R^{X3a} 、 R^{X3b} 、 R^{X3c} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基;

10 m 选自 1 至 4 的整数; 优选为 2 或 3;

优选地, R^{3a} 选自氢、氘、氧代基或 C_{1-6} 烷基; 优选自氢、氧代基或甲基;

优选地, R^{3b} 选自氢、氘、卤素、氰基、氧代基、羟基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)C_{3-6}$ 环烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4 至 12 元杂环烷基; 所述 4 至 12 元杂环烷基任选地含有 1、2 或 3 个选自 N 或 O 的杂原子作为环原子;

15 优选地, R^{3b} 选自氢、氘、卤素、氰基、氧代基、羟基、羧基、甲基、甲氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)$ 环丙基、环丙基或吗啉基;

优选地, R^{3c} 选自氢、氘、卤素、氰基、氧代基、羟基、羧基、氨基、 $-(OCH_2CH_2)_mOCH_3$ 、 $-NR^{X3a}R^{X3b}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素取代的 C_{3-6} 环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个选自羟基、 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

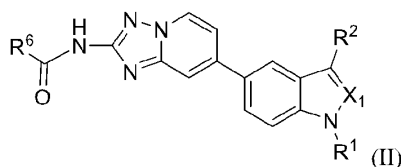
20 优选地, R^{3c} 选自氢、氘、卤素、氰基、氧代基、羟基、羧基、氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙基、环丙基、卤素取代的环丙基、 $-CH(OCH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-(OCH_2CH_2)_2OCH_3$ 或 $-(OCH_2CH_2)_3OCH_3$;

或者, R^{3d} 、 R^{3e} 与其相连的碳原子共同形成 C_{3-6} 环烷基; 优选地, R^{3d} 、 R^{3e} 与其相连的碳原子共同形成环丙基;

优选地, R^{3f} 为氢。

25

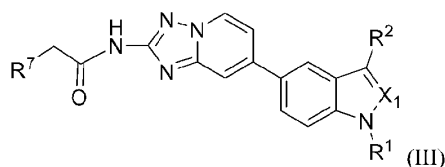
5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中, 所述式(I)化合物为式(II)或式(III)所示化合物:



式中, X^1 、 R^1 、 R^2 各自定义同式(I)化合物;

30 R^6 选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、4 至 12 元杂环烷基、5 或 6 元杂芳基、 $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(O)O-C_{1-6}$ 烷基或 $-C(O)-4$ 至 12 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、4 至 12 元杂环烷基、5 或 6 元杂芳基任选地被一个或多个选自卤素、氧代基、羟基、羧基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-C_{3-6}$ 环烷基或 4 至 12 元杂环烷基的取代基取代, 其中所述 C_{1-6} 烷基中任选的一个碳原子上的两个氢被取代形成 C_{3-6} 环烷基;

35 R^{5a} 、 R^{5b} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个卤素或 C_{3-6} 环烷基取代;

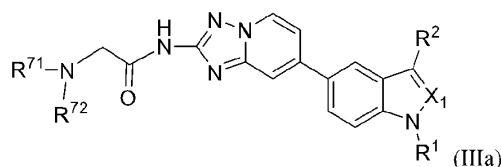


式中, X^1 、 R^1 、 R^2 各自定义同式(I)化合物;

R^7 选自 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-(OCH_2CH_2)_mOCH_3$ 、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 -4 至 12 元杂环烷基、 $-NH-4$ 至 12 元杂环烷基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 -4 至 12 元杂环烷基或 5 或 6 元杂芳基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 4 至 12 元杂环烷基、 5 或 6 元杂芳基任选地被一个或多个选自卤素、氧代基、羟基、羧基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-C_{3-6}$ 环烷基或 4 至 12 元杂环烷基的取代基取代;

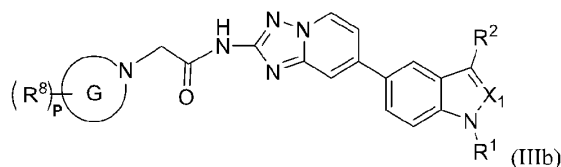
R^{5a} 、 R^{5b} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个卤素或 C_{3-6} 环烷基取代;

优选地, 所述式(III)化合物为式(IIIa)或式(IIIb)所示化合物:



10 式中, X^1 、 R^1 、 R^2 各自定义同式(I)化合物;

R^{71} 、 R^{72} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 4 至 12 元杂环烷基、 5 或 6 元杂芳基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个选自卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 4 至 12 元杂环烷基或 $-CH(OCH_3)_2$ 的取代基取代;



式中, X^1 、 R^1 、 R^2 各自定义同式(I)化合物;

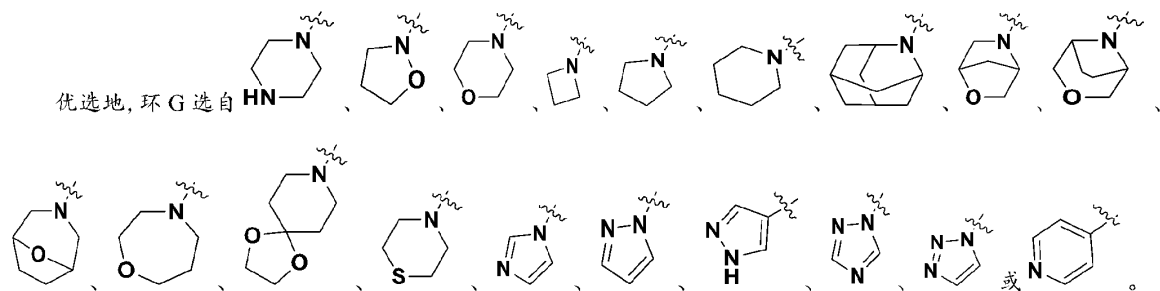
15 环 G 选自 5 或 6 元含氮杂芳基或 5 至 12 元含氮杂环烷基;

R^8 选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)O-C_{1-6}$ 烷基或 $-C(O)-C_{3-6}$ 环烷基;

p 选自 0 、 1 、 2 或 3 ;

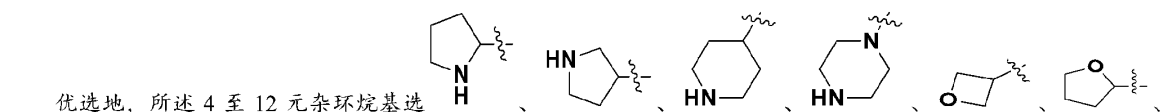
优选地, R^8 选自氢、氟、氰基、羟基、羧基、氧代基、甲基、甲氧基、羟甲基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)-$ 环丙基或

20 $-C(O)OCH(CH_3)_3$;

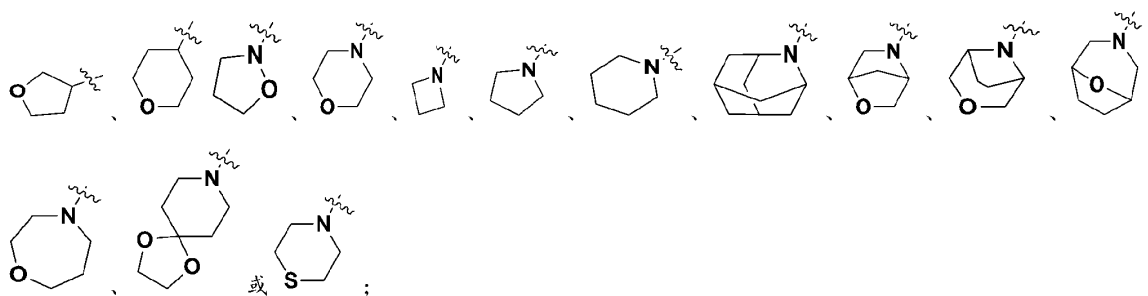


6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的化合物, 其中, 所述 4 至 12 元杂环烷基选自 4 至 7 元单环杂环烷基、 6 至 8 元双环杂环烷基、 6 至 10 元桥杂环烷基或 6 至 10 元螺杂环烷基; 所述 4 至 7 元单环杂环烷基、 6 至 8 元双环杂环烷基、 6 至 10 元桥杂环烷基或 6 至 10 元螺杂环烷基优选含 1 、 2 或 3 个选自 N 、 S 或 O 的杂原子作为环原子;

优选地, 所述 4 至 12 元杂环烷基选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基、氧杂环丁烷基、异噻唑烷基、吗啉基、氧杂氮杂环戊烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环戊烷基、氮杂环己烷基、氮杂金刚烷基、氧杂-氮杂双环烷基、氧杂-氮杂双环辛烷基、氧杂-氮杂螺环癸烷基或硫代吗啉基;

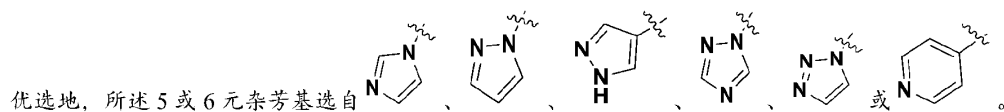


30 优选地, 所述 4 至 12 元杂环烷基选



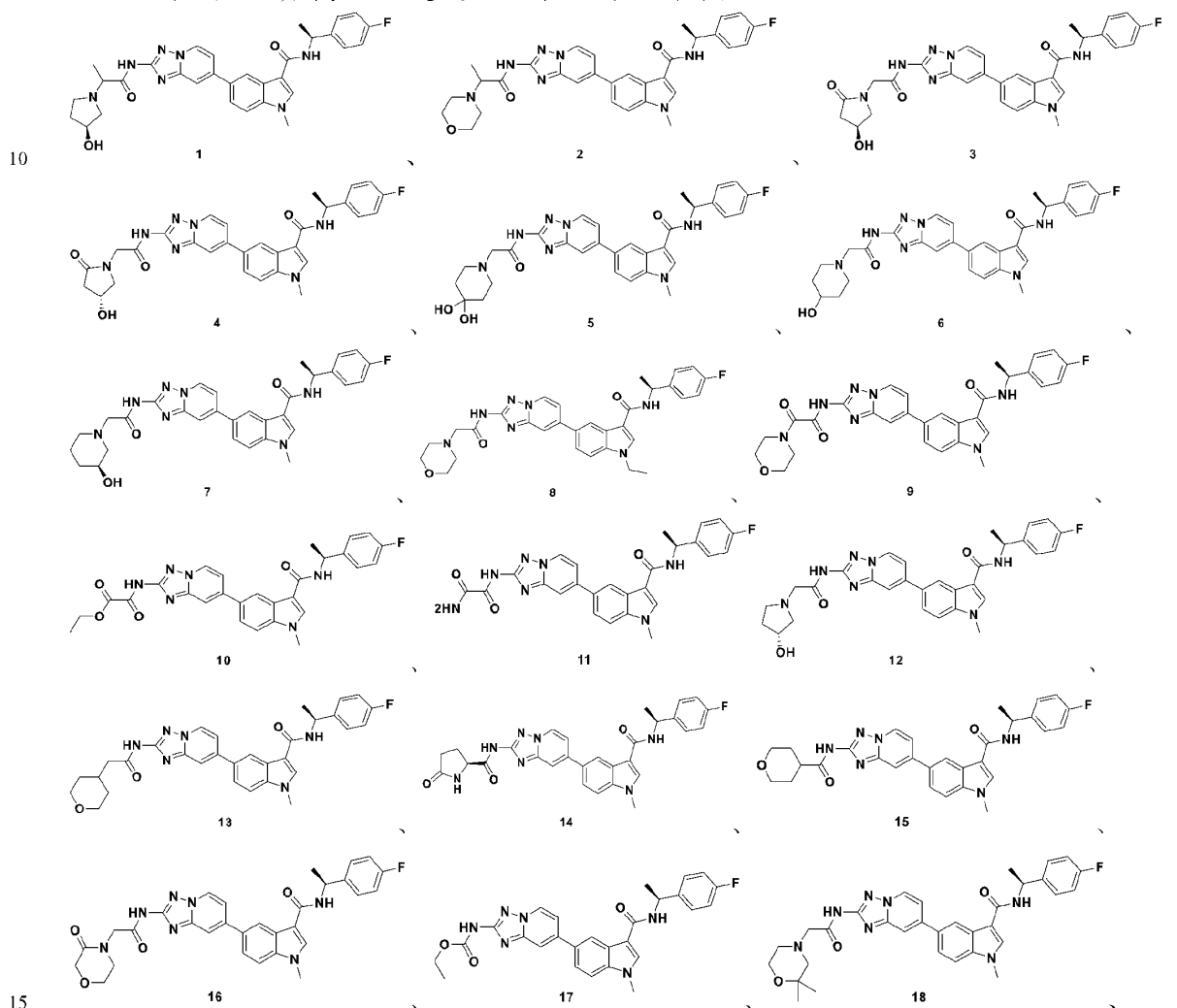
或者, 所述 5 或 6 元杂芳基选自 5 或 6 元含氮杂芳基, 所述 5 或 6 元含氮杂芳基任选地包括 1、2 或 3 个氮原子作为原子;

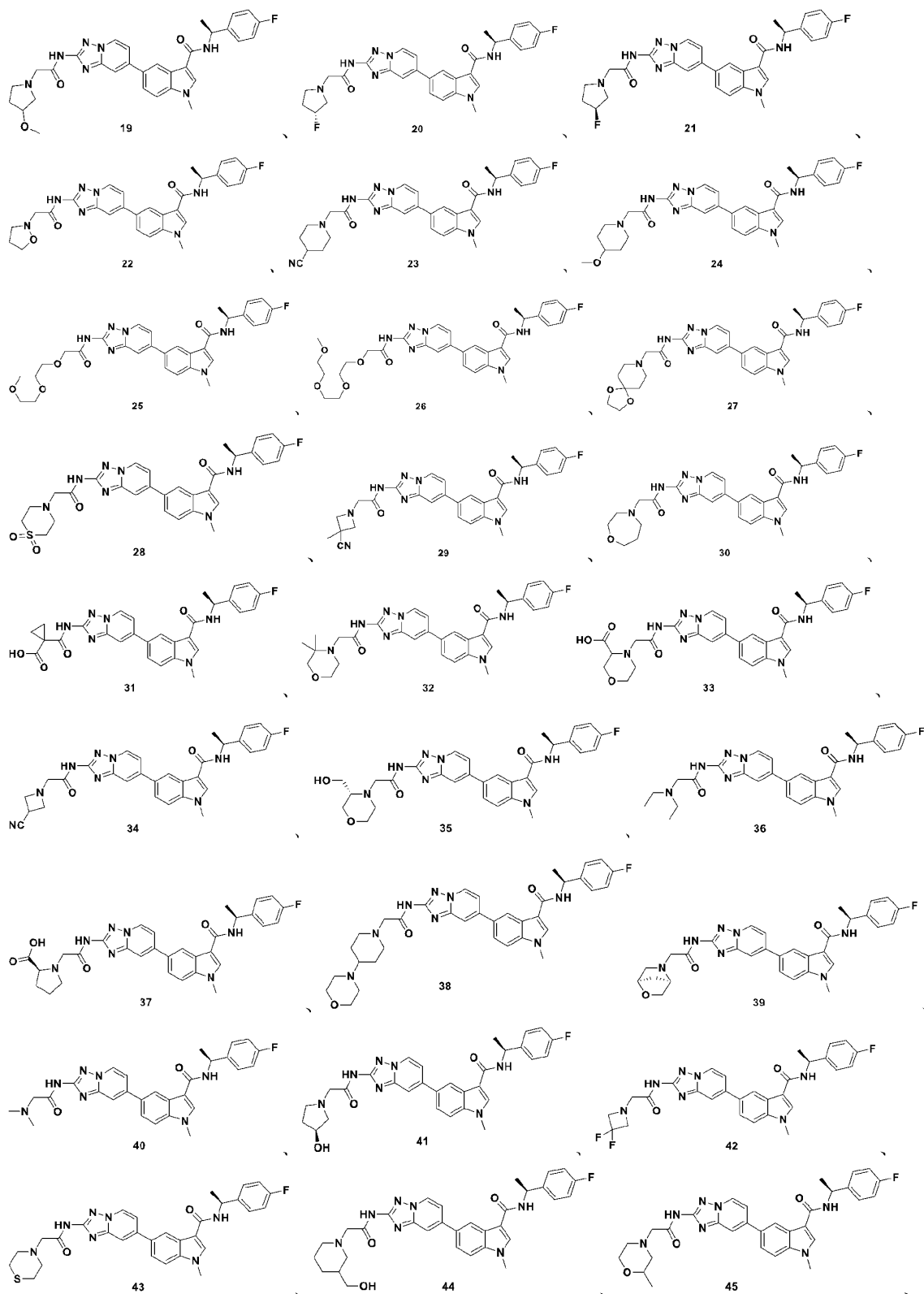
优选地, 所述 5 或 6 元杂芳基选自咪唑基、吡唑基、三唑基或吡啶基;

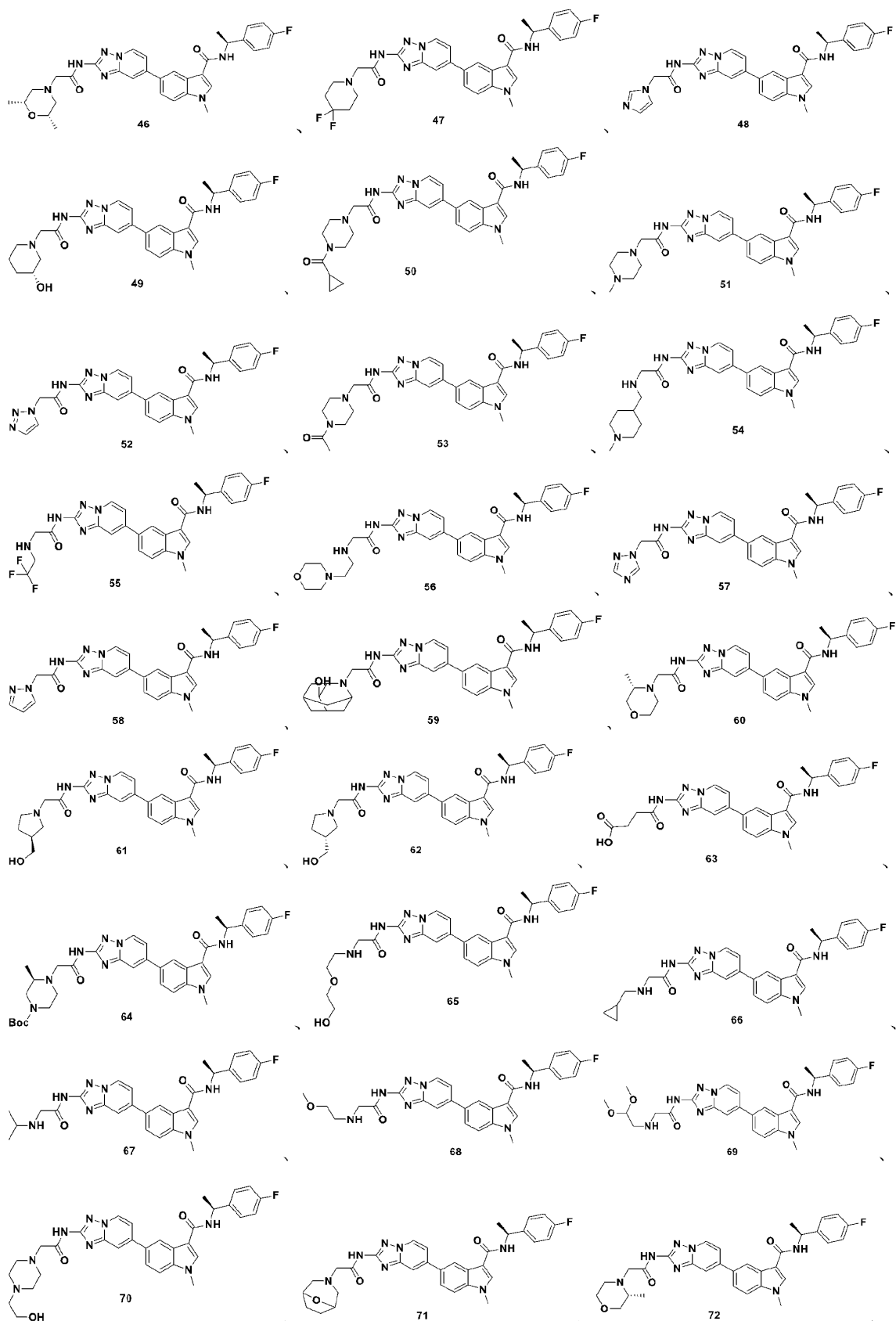


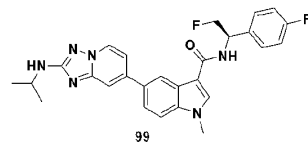
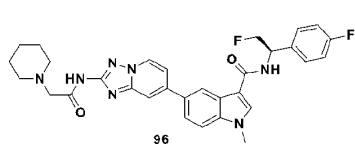
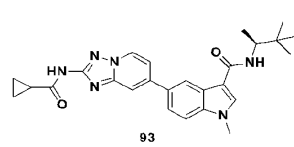
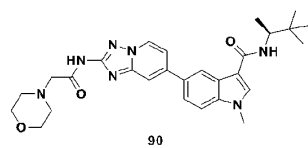
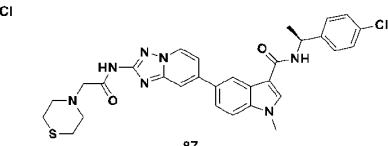
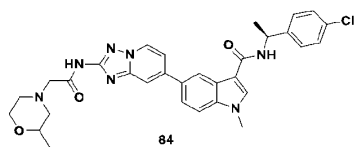
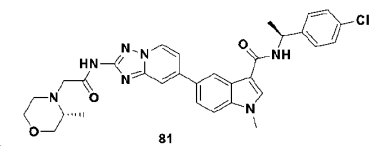
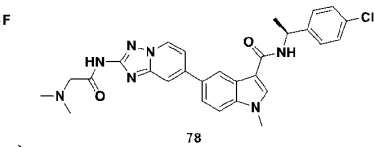
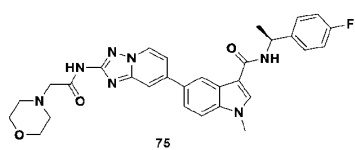
优选地, 所述 5 或 6 元杂芳基选自

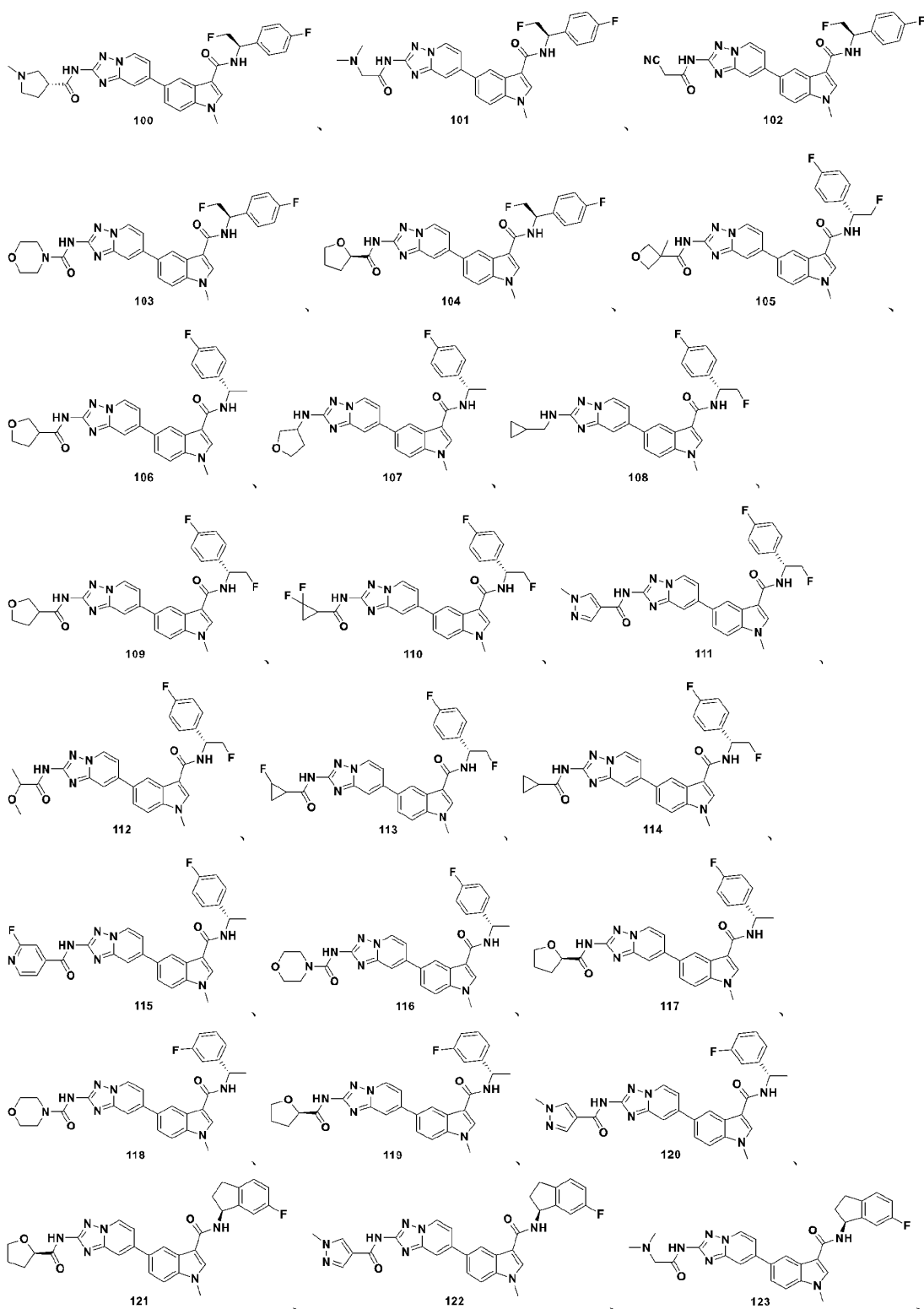
7. 以下化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体:

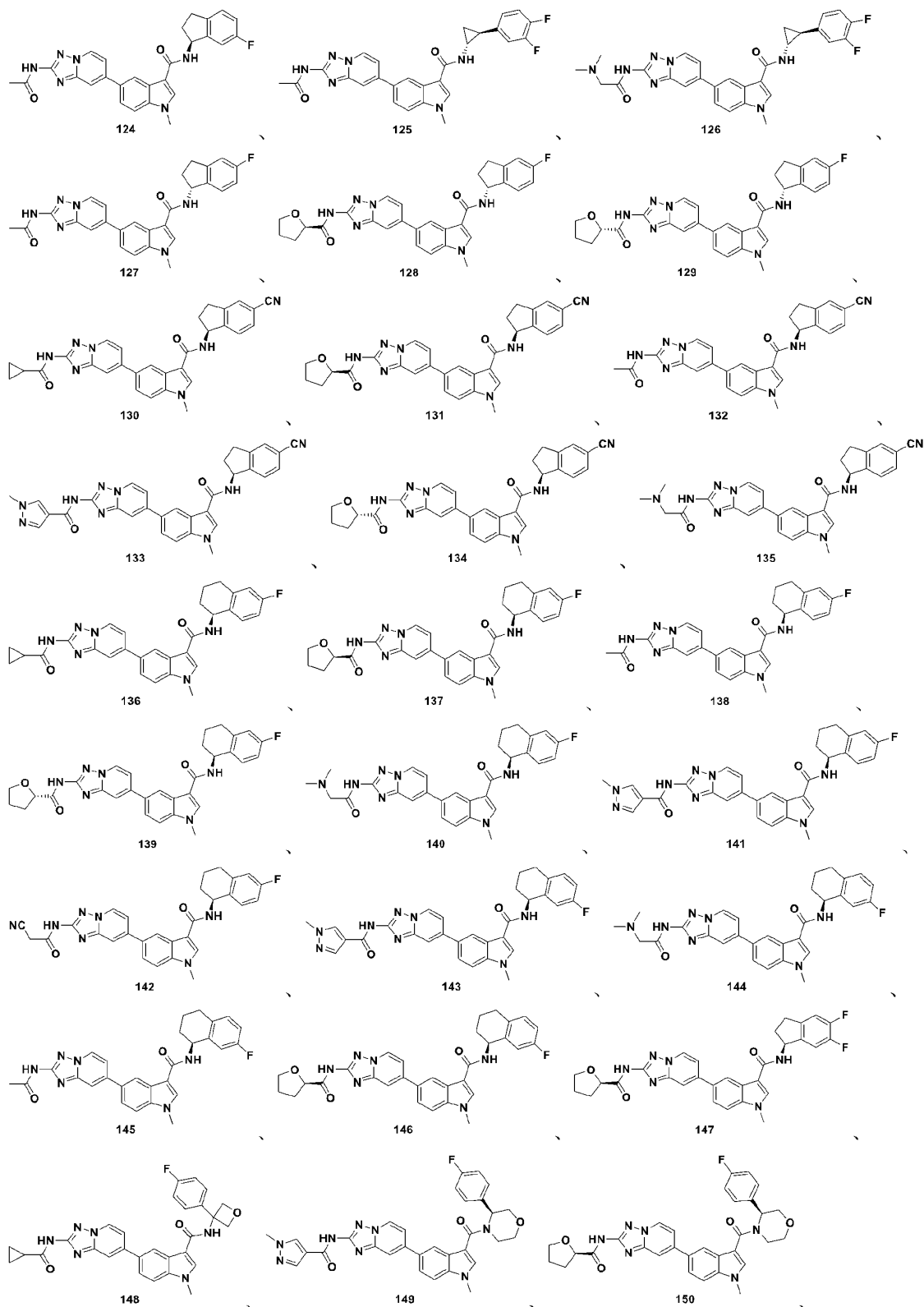


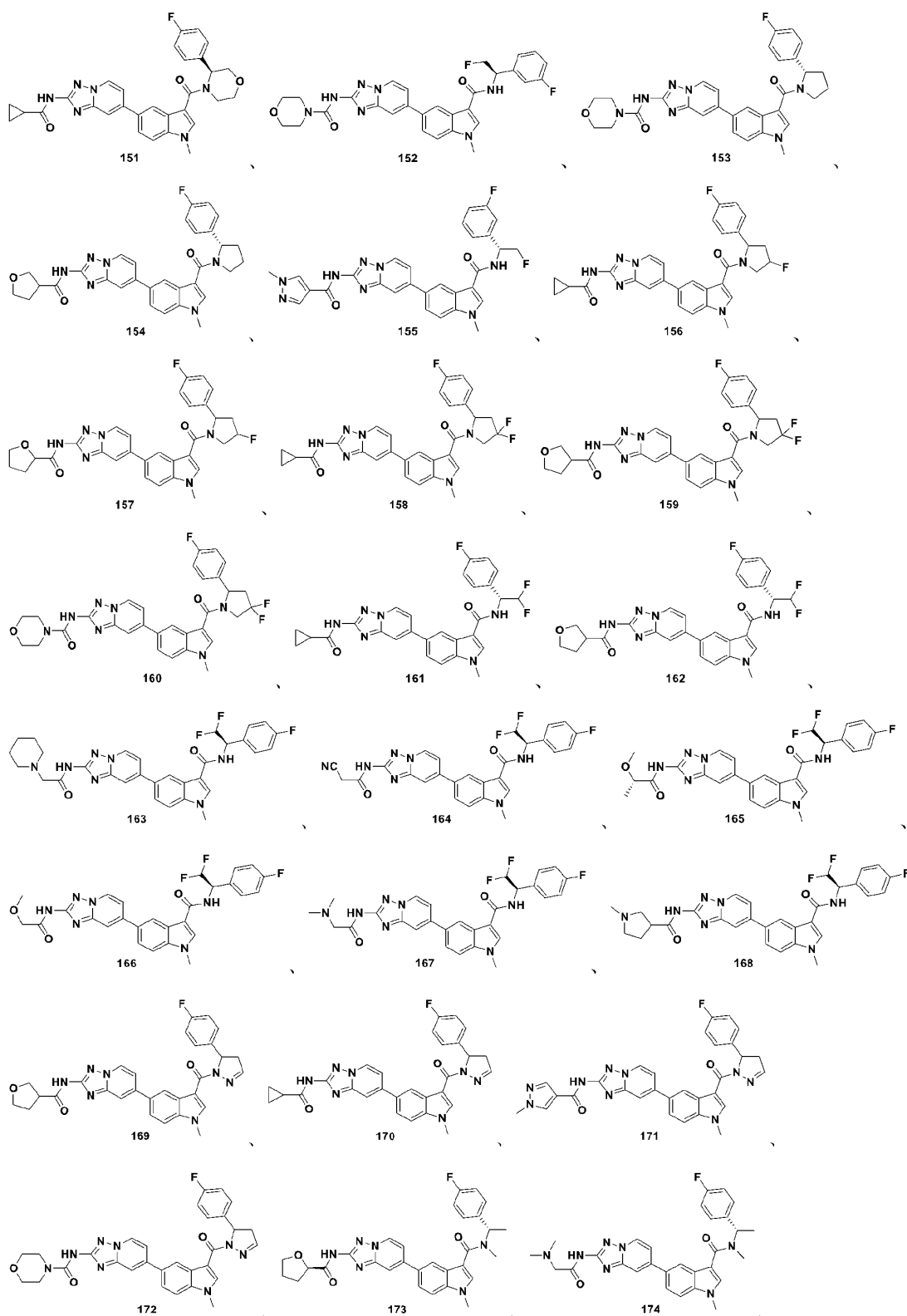


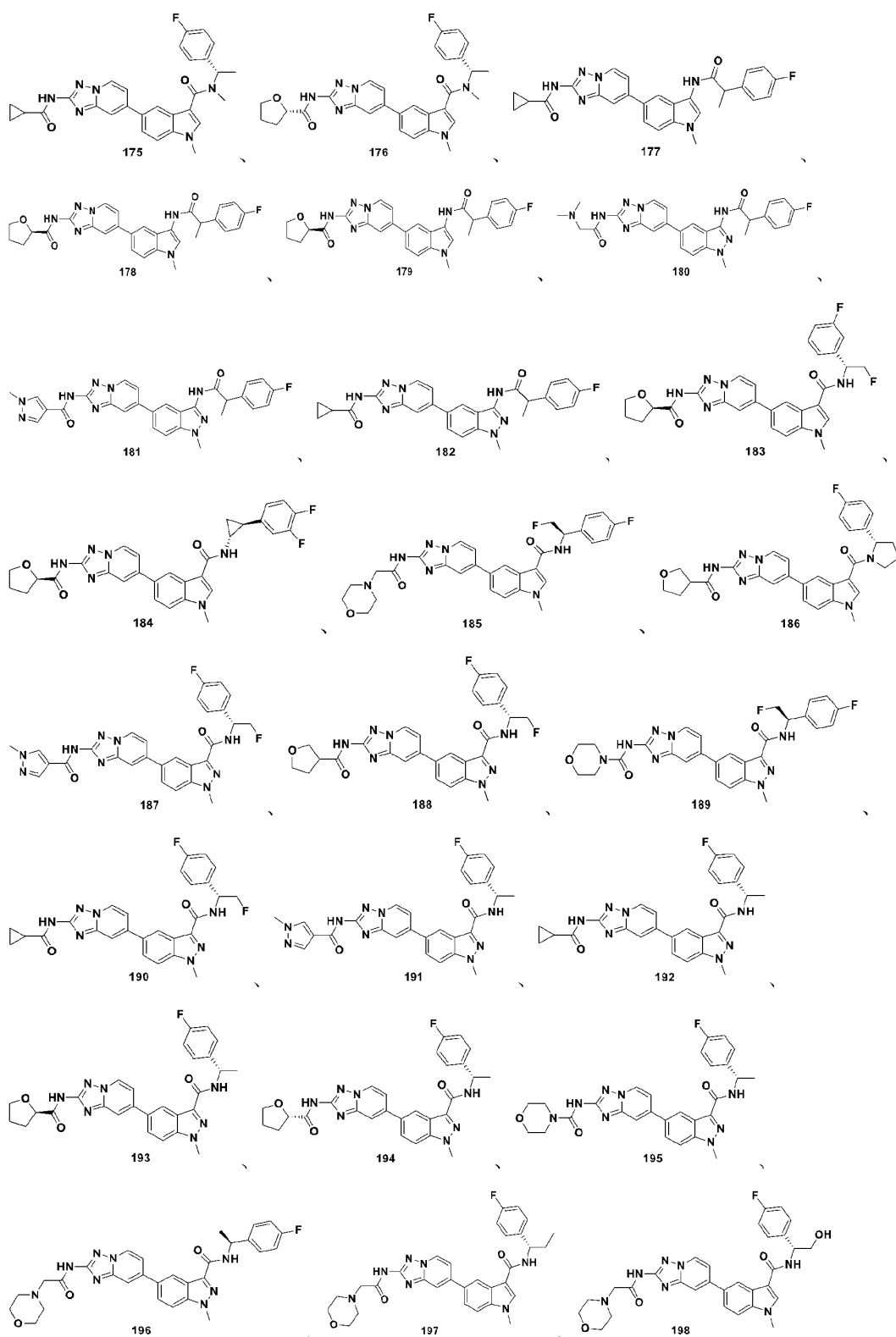


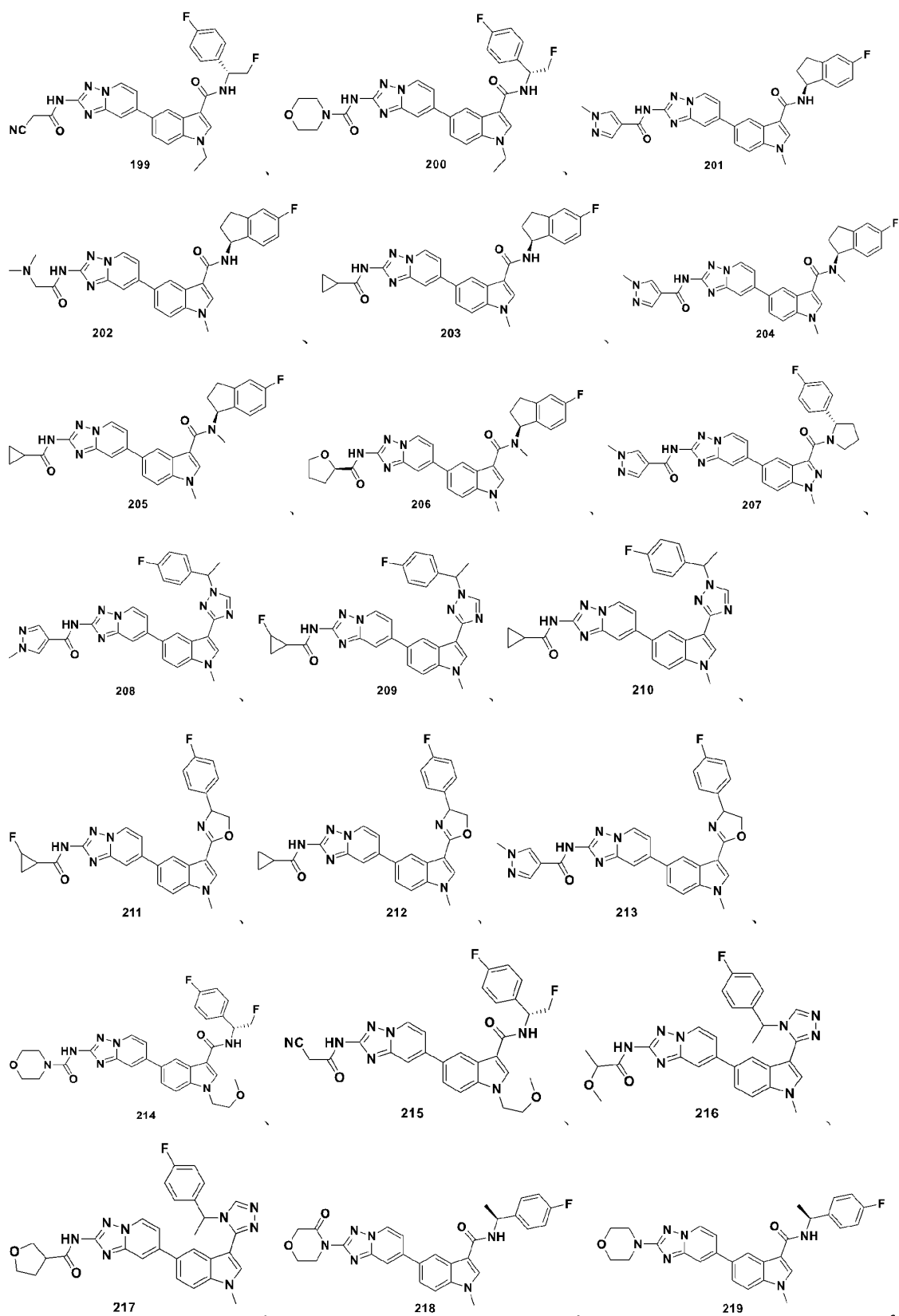












8. 药物组合物，其包括权利要求 1-7 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

9. 权利要求 1-7 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或权利要求 8 所述的药物
5 组合物在制备用于预防和/或治疗炎症、自身免疫性疾病、神经退行性疾病和肿瘤相关疾病的药物中的用途。

10. 权利要求 1-7 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或权利要求 8 所述的药物
组合物在制备 RIPK1 和/或 MLK 抑制剂中的用途；

优选地，所述 MLK 抑制剂为 MLK2/3 抑制剂。

10