



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114340633 A

(43) 申请公布日 2022. 04. 12

(21) 申请号 202080051848.0

张朋烈

(22) 申请日 2020.05.14

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266

(30) 优先权数据

62/848,114 2019.05.15 US

代理人 徐迅 高一平

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.01.17

(51) Int. Cl.

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/03 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

C07C 25/02 (2006.01)

C07C 25/24 (2006.01)

C07D 247/02 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/032904 2020.05.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/232256 EN 2020.11.19

(71) 申请人 凯莫森特里斯股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 樊平臣 C·兰格 V·R·马里

D·J·麦克默特里 V·马拉索恩

S·普纳 R·辛格 杨菊 曾一斌

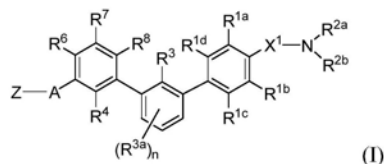
权利要求书10页 说明书196页

(54) 发明名称

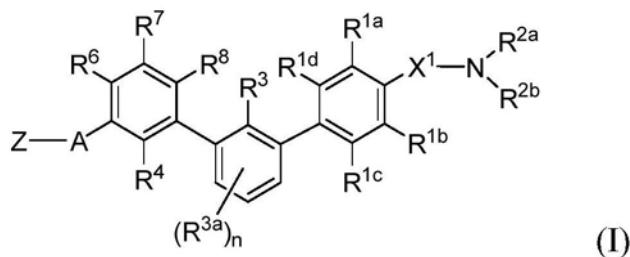
用于治疗PD-L1疾病的三芳基化合物

(57) 摘要

提供了可用于免疫调节剂的化合物。所述化合物具有式(I)结构,包括其立体异构体及药学上可接受的盐,其中, $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、A、Z、 $X^1$ 和n如本文所定义。本发明还公开了与此类化合物相关的制备方法和用途,以及包含此类化合物的药物组合物。



1. 式 (I) 化合物, 或其药学上可接受的盐、前药或生物电子等排体:



其中:

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 各自独立地选自下组: H、卤素、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基和CN;

$X^1$ 是 $C_{1-3}$ 亚烷基, 任选地被一个或两个 $C_{1-2}$ 烷基或 $CO_2H$ 取代;

$R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 各自独立地选自下组: H、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 卤代烷基、 $-Y$ 、 $-X^2-C(O)_2R^a$ 、 $-X^2-OR^a$ 、 $-X^2-NR^aR^b$ 、 $-X^2-CONR^aR^b$ 、 $-X^2-SO_2R^a$ 、 $-X^2-SO_2NR^aR^b$ 、 $-X^2-SO_3R^a$ 和 $-X^2-Y$ , 其中, 各 $X^2$ 是 $C_{1-6}$ 亚烷基和任意 $C_{1-8}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 亚烷基, 任选地进一步被一个或两个独立选自以下的成员取代: OH、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $PO_3H_2$ 、 $COO-C_{1-8}$ 烷基或 $CO_2H$ , 并且各Y选自下组:  $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{4-8}$ 杂环基和5至6元杂芳基, 其中每一个任选地进一步被一到四个独立地选自下组的取代基取代: 氧代、OH、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 羟烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟基烷氧基、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $PO_3H_2$ 、 $COO-C_{1-8}$ 烷基、 $SO_3H$ 和 $CO_2H$ ;

或 $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 结合形成4至10元环或螺环, 任选地具有一个或两个选自O、N或S的附加环顶点;

其中, 由 $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 结合形成的环被0-4个独立地选自下组的取代基取代: 氧代、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 卤代烷基、 $C_{1-8}$ 羟烷基、 $-X^3-C(O)_2R^a$ 、 $-X^3-OR^a$ 、 $-X^3-NR^aR^b$ 、 $-X^3-CONR^aR^b$ 、 $-X^3-SO_2R^a$ 、 $-X^3-SO_2NR^aR^b$ 和 $-X^3-SO_3R^a$ ; 其中 $X^3$ 为键或 $C_{1-6}$ 亚烷基;

$R^3$ 和 $R^4$ 各自独立地选自下组: F、Cl、CN、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 和 $CF_3$ ;

下标n为0、1、2或3;

各 $R^{3a}$ 独立地选自下组: H、F、Cl、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷氧基、 $C_{2-3}$ 烯基和CN;

$R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 各自独立地选自下组: H、F、Cl、CN、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 和 $CF_3$ ;

A是选自下组的一个成员:  $-N(R^a)-$ 、 $-C(=O)N(R^a)-$ 、 $-S(O)N(R^a)-$ 和 $-S(O)_2N(R^a)-$ ;

Z选自下组:

i) 单环、双环或螺环非芳香杂环, 任选地被一个或两个氧代基团取代并且任选地被多达四个 $R^a$ 和/或 $R^b$ 取代;

ii) 5或6元杂芳单环, 任选地被1-3个 $R^c$ 取代; 和

iii) 稠合双环杂芳环, 任选地被1-3个 $R^c$ 取代;

其中, 当A为 $-N(R^a)-$ 时, 则Z是任选地被1-3个 $R^c$ 取代的稠合双环杂芳环;

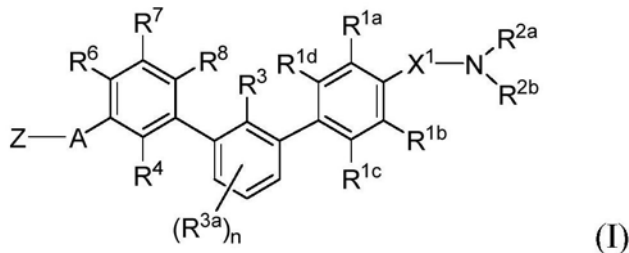
各 $R^a$ 独立地选自下组: H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、 $C_{1-6}$ 亚烷基- $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$ 亚烷基- $SO_3H$ ;

各 $R^b$ 独立地选自下组: H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、 $C_{1-6}$ 亚烷基- $CO_2H$ 和 $C_{1-6}$ 亚烷基- $SO_3H$ , 其中每一个任选地进一步被一个或两个独立地选自下组的成员取代: OH、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $PO_3H_2$ 、 $COO-C_{1-8}$ 烷基和 $CO_2H$ ;

并且,当连接到同一个氮原子上时, $R^a$ 和 $R^b$ 可任选地结合形成4-8元环或螺环,任选地被卤素、OH、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{COO}-\text{C}_{1-8}$ 烷基或 $\text{CO}_2\text{H}$ 取代;

各 $R^c$ 独立地选自下组: $\text{H}$ 、卤素、 $\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤代烷基、 $\text{Y}^1$ 、 $-\text{X}^4-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{O}-\text{X}^4-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{X}^4-\text{OR}^a$ 、 $-\text{X}^4-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{X}^4-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{O}-\text{X}^4\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{X}^4-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{X}^4-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{X}^4-\text{SO}_3\text{R}^a$ ,和 $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{X}^4-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^a$ ,其中各 $\text{X}^4$ 是键或 $\text{C}_{1-6}$ 亚烷基,和各 $\text{Y}^1$ 选自下组: $\text{C}_{3-6}$ 环烷基和 $\text{C}_{4-8}$ 杂环基;和任选地将相邻环顶点上的两个 $R^c$ 结合以形成稠合的5或6元杂环。

2. 式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、前药或生物电子等排体:



其中:

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 各自独立地选自下组: $\text{H}$ 、卤素、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基和 $\text{CN}$ ;

$\text{X}^1$ 是 $\text{C}_{1-3}$ 亚烷基,任选地被一个或两个 $\text{C}_{1-2}$ 烷基或 $\text{CO}_2\text{H}$ 取代;

$R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 各自独立地选自下组: $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{1-8}$ 卤代烷基、 $-\text{Y}$ 、 $-\text{X}^2-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{X}^2-\text{OR}^a$ 、 $-\text{X}^2-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{X}^2-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{X}^2-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{X}^2-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{X}^2-\text{SO}_3\text{R}^a$ 和 $-\text{X}^2-\text{Y}$ ,其中,各 $\text{X}^2$ 是 $\text{C}_{1-6}$ 亚烷基和任意 $\text{C}_{1-8}$ 烷基或 $\text{C}_{1-6}$ 亚烷基,任选地进一步被一个或两个独立选自以下的成员取代: $\text{OH}$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{COO}-\text{C}_{1-8}$ 烷基或 $\text{CO}_2\text{H}$ ,并且各 $\text{Y}$ 选自下组: $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $\text{C}_{4-8}$ 杂环基和5至6元杂芳基,其中每一个任选地进一步被一到四个独立地选自下组的取代基取代:氧代、 $\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 羟烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$ 羟基烷氧基、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{COO}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{SO}_3\text{H}$ 和 $\text{CO}_2\text{H}$ ;

或 $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 结合形成4至9元环或螺环,任选地具有一个或两个选自O、N或S的附加环顶点;

其中,由 $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 结合形成的环被0-4个独立地选自下组的取代基取代:氧代、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{1-8}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{1-8}$ 羟烷基、 $-\text{X}^3-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{X}^3-\text{OR}^a$ 、 $-\text{X}^3-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{X}^3-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{X}^3-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{X}^3-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 和 $-\text{X}^3-\text{SO}_3\text{R}^a$ ;其中 $\text{X}^3$ 为键或 $\text{C}_{1-6}$ 亚烷基;

$R^3$ 和 $R^4$ 各自独立地选自下组: $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和 $\text{CF}_3$ ;

下标 $n$ 为0、1、2或3;

各 $R^{3a}$ 独立地选自下组: $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-3}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 卤代烷氧基、 $\text{C}_{2-3}$ 烯基和 $\text{CN}$ ;

$R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 各自独立地选自下组: $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和 $\text{CF}_3$ ;

$\text{A}$ 是选自下组的一个成员: $-\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-$ ;

$\text{Z}$ 选自下组:

i) 单环、双环或螺环非芳香杂环,任选地被一个或两个氧代基团取代并且任选地被多达四个 $R^a$ 和/或 $R^b$ 取代;

ii) 5或6元杂芳单环,任选地被1-3个 $R^c$ 取代;和

iii) 稠合双环杂芳环,任选地被1-3个 $R^c$ 取代;

其中,当A为 $-N(R^a)-$ 时,则Z是任选地被1-3个 $R^c$ 取代的稠合双环杂芳环;

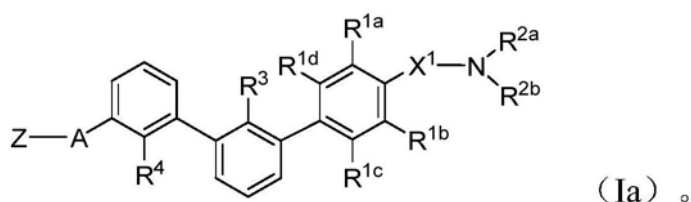
各 $R^a$ 独立地选自下组:H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、 $C_{1-6}$ 亚烷基- $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$ 亚烷基- $SO_3H$ ;

各 $R^b$ 独立地选自下组:H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、 $C_{1-6}$ 亚烷基- $CO_2H$ 和 $C_{1-6}$ 亚烷基- $SO_3H$ ,其中每一个任选地进一步被一个或两个独立地选自下组的成员取代:OH、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $PO_3H_2$ 、 $COO-C_{1-8}$ 烷基和 $CO_2H$ ;

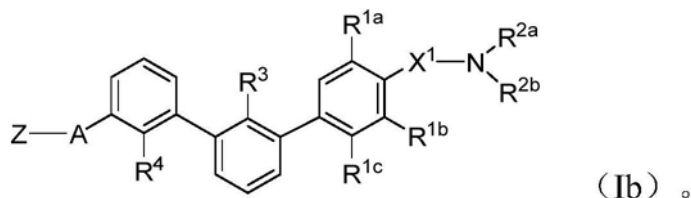
并且,当连接到同一个氮原子上时, $R^a$ 和 $R^b$ 任选地结合形成4-8元环或螺环,任选地被卤素、OH、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $PO_3H_2$ 、 $COO-C_{1-8}$ 烷基或 $CO_2H$ 取代;

各 $R^c$ 独立地选自下组:H、卤素、CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $Y^1$ 、 $-X^4-C(O)_2R^a$ 、 $-O-X^4-C(O)_2R^a$ 、 $-X^4-OR^a$ 、 $-X^4-NR^aR^b$ 、 $-X^4-CONR^aR^b$ 、 $-O-X^4-CONR^aR^b$ 、 $-X^4-SO_2R^a$ 、 $-X^4-SO_2NR^aR^b$ 、 $-X^4-SO_3R^a$ ,和 $-N(R^a)-X^4-C(O)_2R^a$ ,其中各 $X^4$ 是键或 $C_{1-6}$ 亚烷基,和各 $Y^1$ 选自下组: $C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{4-8}$ 杂环基;和任选地将相邻环顶点上的两个 $R^c$ 结合以形成稠合的5或6元杂环。

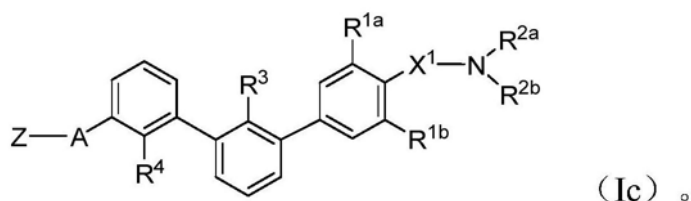
3.如权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有式(Ia)的结构:



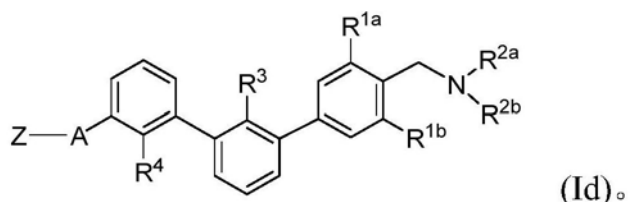
4.如权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有式(Ib)的结构:



5.如权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有式(Ic)的结构:



6.如权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有式(Id)的结构:



7.如权利要求1-6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,基团



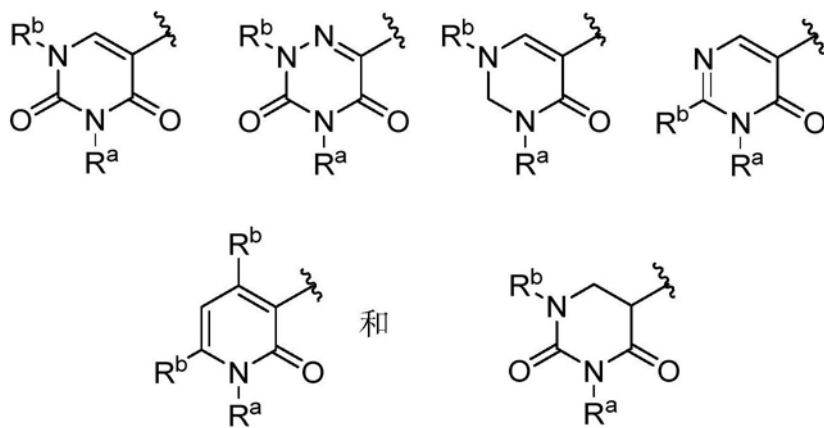
$R^{1a}$ 为 $0CH_3$ ,  $R^{1b}$ 为F。

8. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,A是 $-C(=O)N(R^a)-$ ,Z选自下组:

i) 5元或6元非芳香杂环,任选地被一个或两个氧代基团取代并且任选地被多达四个 $R^a$ 和/或 $R^b$ 取代;和

ii) 5元或6元杂芳单环,任选被1-3个 $R^c$ 取代。

9. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,Z是非芳香杂环,其结构式选自下组:

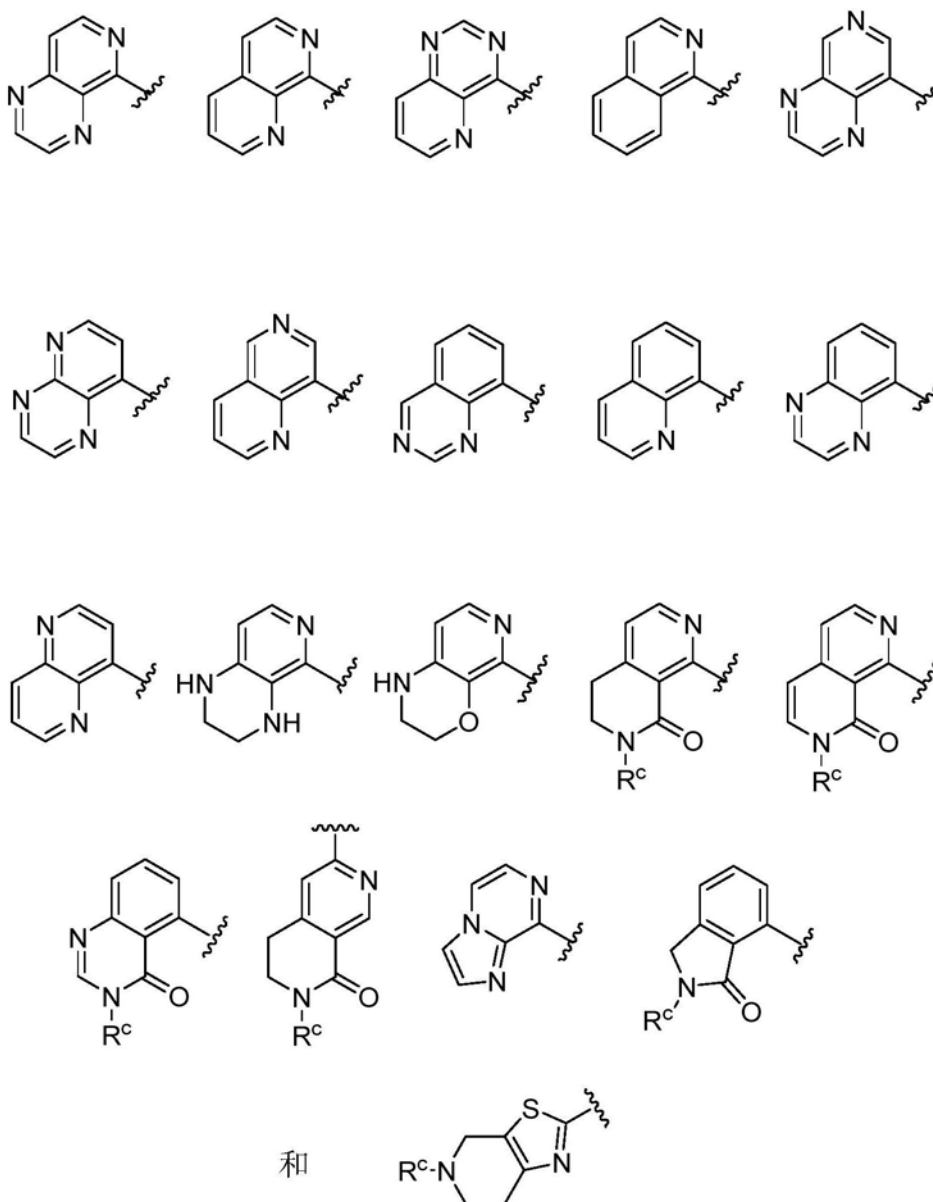


10. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,Z是任选被1-3个 $R^c$ 取代的5或6元杂芳单环;并且所述杂环选自下组:吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、恶唑基、噻唑基和吡唑基。

11. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,Z是选自下组的非芳香杂环:哌啶基、吗啉基、四氢吡喃基和四氢呋喃基,其中每一个任选地被多达4个 $R^a$ 和/或 $R^b$ 取代。

12. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,A是 $-N(R^a)-$ ,Z是稠合的双环杂芳环,任选地被1到3个 $R^c$ 取代。

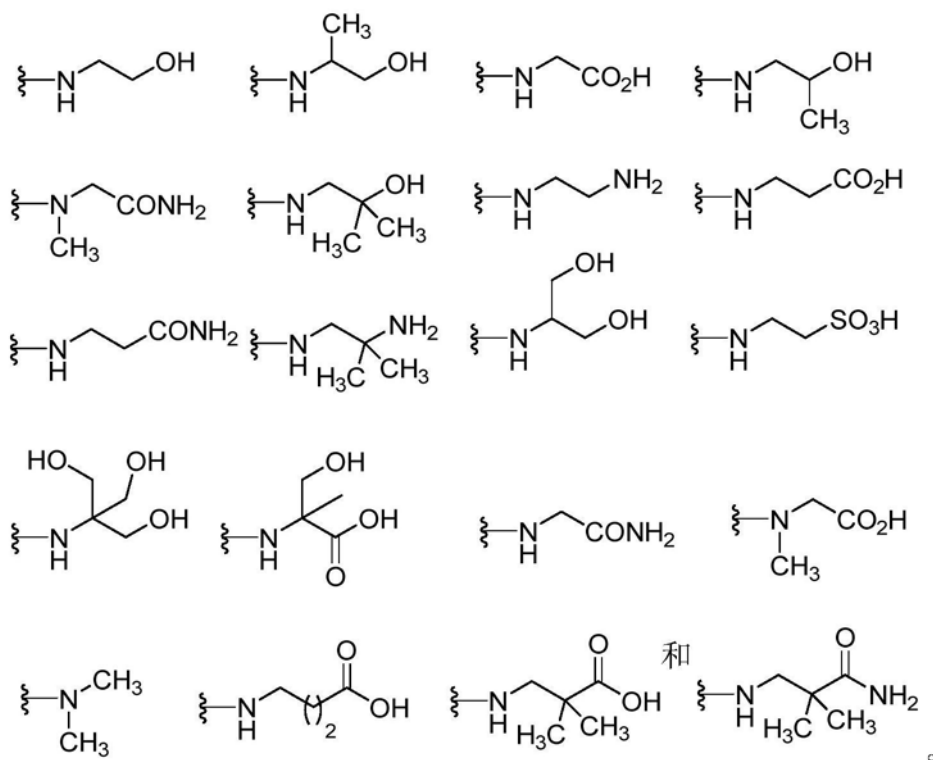
13. 如权利要求1或12所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,Z是稠合双环杂芳环,其分子式选自下组:



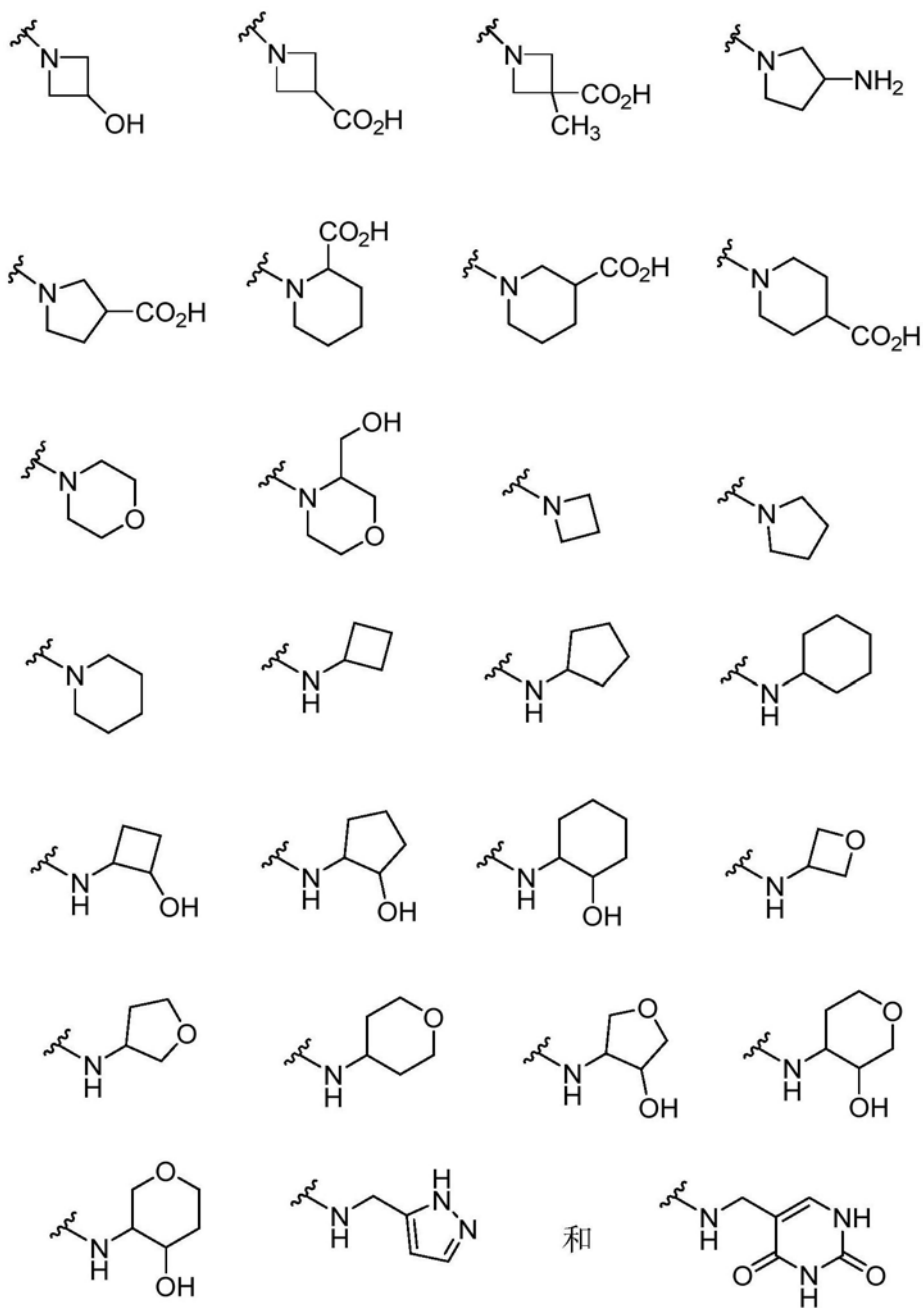
14. 如权利要求1-13中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,各 $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 为H。

15. 如权利要求1-13中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 结合形成4-9元环或螺环,任选具有1个或2个选自O、N或S的额外的环顶点;其中所述的环或螺环被0-4个独立地选自下组的取代基取代:氧代、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 卤代烷基、 $C_{1-8}$ 羟烷基、 $-X^2-C(O)_2R^a$ 、 $-X^2-OR^a$ 、 $-X^2-NR^aR^b$ 、 $-X^2-CONR^aR^b$ 、 $-X^2-SO_2R^a$ 、 $-X^2-SO_2NR^aR^b$ 、和 $-X^2-SO_3R^a$ ;其中, $X^2$ 是键或 $C_{1-6}$ 亚烷基。

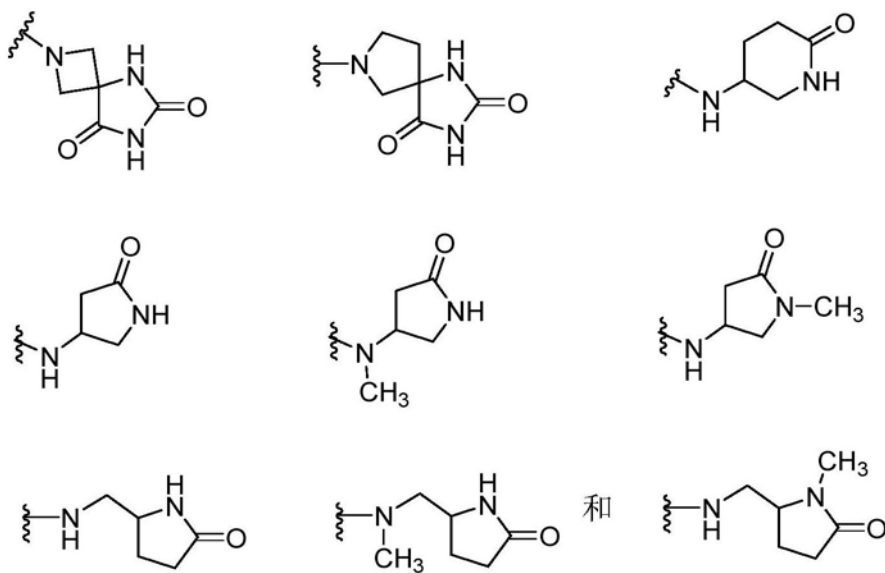
16. 如权利要求1-13中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,-N( $R^{2a}$ )( $R^{2b}$ )选自下组:



17. 如权利要求1-13中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,-N(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)选自下组:



18. 如权利要求1-13中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,-N(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)选自下组:



19. 如权利要求1-13中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^{2a}$ 是H或 $C_{1-8}$ 烷基; $R^{2b}$ 是-Y或 $-X^2-Y$ 。

20. 如权利要求1-19中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,所述化合物为光学上纯或富集异构体。

21. 如权利要求19所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,Y选自下组: $C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{4-8}$ 杂环基,其中每一个还任选地被1-4个独立地选自下组的取代基取代:氧代、OH、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 羟烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟基烷氧基、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $PO_3H_2$ 、 $COO-C_{1-8}$ 烷基、 $SO_3H$ 和 $CO_2H$ 。

22. 如权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,A是 $-C(=O)N(R)^a-$ ,Z是5或6元的非芳杂环,任选地被一个或两个氧代基团取代,并任选地被 $R^a$ 和/或 $R^b$ 取代。

23. 如权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,A是 $-C(=O)N(R)^a-$ ,Z是5或6元单杂芳环,任选地被1-3个 $R^c$ 取代。

24. 如权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,A是 $-C(=O)N(R)^a-$ ;Z是5或6元的非芳杂环,任选地被1个或2个氧代基团取代,并任选地被 $R^a$ 和/或 $R^b$ 取代;各 $R^{1c}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 为H。

25. 如权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,A是 $-C(=O)N(R^a)-$ ;Z是5或6元单杂芳环,任选地被1-3个 $R^c$ 取代;各 $R^{1c}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 为H。

26. 如权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,A是 $-C(=O)N(R^a)-$ ;Z是5或6元的非芳杂环,任选地被1个或2个氧代基团取代,并任选地被 $R^a$ 和/或 $R^b$ 取代;所述的非芳杂环选自下组:哌啶基、吗啉基、四氢吡喃基和四氢呋喃基。

27. 如权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,A是 $-C(=O)N(R^a)-$ ,Z是5或6元单杂芳环,任选地被1-3个 $R^c$ 取代;所述的杂环选自下组:吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、恶唑基、噻唑基和吡唑基。

28. 一种药物组合物,包括如权利要求1-27任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

29. 如权利要求28所述的药物组合物,其特征在于,还包含一种或多种附加治疗剂。

30. 如权利要求29所述的药物组合物,其特征在于,所述一种或多种附加治疗剂选自下组:抗微生物剂、抗病毒剂、细胞毒剂、基因表达调节剂、化疗剂、抗癌剂、抗血管生成剂、免疫治疗剂、抗激素剂、抗纤维化剂、放射治疗、放射治疗剂、抗肿瘤剂和抗增殖剂。

31. 一种调节受试者中由PD-1信号通路介导的免疫应答的方法,其特征在于,包括向受试者施用治疗有效量的权利要求中1-27中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,或权利要求中28-30中任一项所述的组合物。

32. 一种增强、刺激、调节和/或增加有需要的受试者免疫应答的方法,其特征在于,包括向受试者施用治疗有效量的权利要求中1-27中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,或权利要求中28-30中任一项所述的组合物。

33. 一种在有需要的受试者中抑制癌细胞生长、增殖或转移的方法,其特征在于,包括向受试者施用治疗有效量的权利要求中1-27中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,或权利要求中28-30中任一项所述的组合物。

34. 一种治疗患有或易患PD-1信号通路介导的疾病或病症的受试者的方法,其特征在于,包括向受试者施用治疗有效量的权利要求中1-27中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,或权利要求中28-30中任一项所述的组合物。

35. 如权利要求31-34中任一项所述的方法,其特征在于,所述受试者患有选自下组的疾病或病症:传染病、细菌传染病、病毒传染病、真菌传染病、实体肿瘤、血液恶性肿瘤、免疫疾病、炎症性疾病和癌症。

36. 如权利要求34所述的方法,其特征在于,所述的疾病或病症选自下组:黑色素瘤、胶质母细胞瘤、食道肿瘤、鼻咽癌、葡萄膜黑色素瘤、淋巴瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、前列腺癌、去势抵抗性前列腺癌、慢性粒细胞白血病、卡波西肉瘤纤维肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、血管肉瘤、淋巴管肉瘤、滑膜瘤、脑膜瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、软组织肉瘤、肉瘤、败血症、胆道肿瘤、基底细胞癌、胸腺肿瘤、甲状腺癌、甲状旁腺癌、子宫癌、肾上腺癌、肝脏感染、默克尔细胞癌、神经肿瘤、滤泡中心淋巴瘤、结肠癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、白血病、慢性或急性白血病,包括急性髓系白血病、慢性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤、卵巢肿瘤、骨髓增生异常综合征、皮肤或眼内恶性黑色素瘤、肾细胞癌、小细胞肺癌、肺癌、间皮瘤、乳腺癌、鳞状非小细胞肺癌(SCLC)、非鳞状非小细胞肺癌、结直肠癌、卵巢癌、胃癌、肝细胞癌、胰腺癌、胰腺肿瘤、胰腺导管腺癌、头颈部鳞状细胞癌、头颈部癌、胃肠道癌、胃癌、艾滋病毒、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、疱疹病毒、乳头状瘤病毒、流感、骨癌、皮肤癌、直肠癌、肛门癌、睾丸癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、食管癌、小肠癌、内分泌系统癌、尿道癌、阴茎癌、膀胱癌、肾癌、输尿管癌、肾盂癌、中枢神经系统肿瘤(CNS)、肿瘤血管生成、脊柱轴肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、表皮样癌、石棉肺、癌、腺癌、乳头状癌、囊腺癌、支气管癌、肾细胞癌、移行细胞癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、威尔姆氏瘤(wilm's tumor)、多形性腺瘤、肝细胞乳头状瘤、肾小管腺瘤、囊腺瘤、乳头状瘤、腺瘤、平滑肌瘤、横纹肌瘤、血管瘤、淋巴管瘤、骨瘤、软骨瘤、脂肪瘤和纤维瘤。

37. 如权利要求31-36中任一项所述的方法,其特征在于,所述方法还包括向所述受试者施用治疗有效量的一种或多种附加治疗剂。

38. 如权利要求37所述的方法,其特征在于,所述一种或多种附加治疗剂选自下组:抗微生物剂、抗病毒剂、细胞毒剂、基因表达调节剂、化疗剂、抗癌剂、抗血管生成剂、免疫治疗剂、抗激素剂、抗纤维化剂、放射治疗、放射治疗剂、抗肿瘤剂和抗增殖剂。

## 用于治疗PD-L1疾病的三芳基化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是根据35 U.S.C. §119 (e) 要求2019年5月15日提交的美国临时申请第 62/848,114号的优先权的申请,其全文通过引用并入本文。

[0003] 关于联邦资助的研究与开发下作出的发明的权利的声明

[0004] 不适用

[0005] 参考在光盘上提交的“序列表”、表格或计算机程序列表附录

[0006] 不适用

### 背景技术

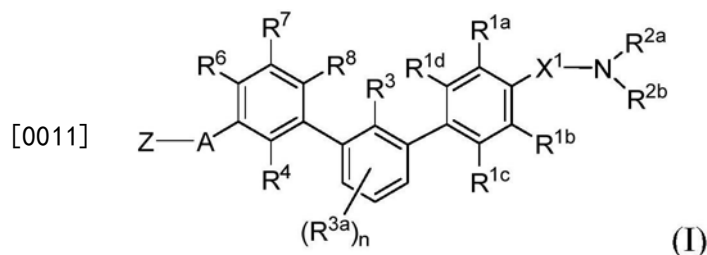
[0007] 程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1) 是CD28超家族中的一员,通过与配体PD-L1 或PD-L2相互作用而传递负信号。PD-1及其配体广泛表达,在T细胞活化和耐受中发挥着广泛的免疫调节作用。PD-1及其配体参与降低感染免疫和肿瘤免疫,促进慢性感染和肿瘤进展。

[0008] PD-1通路调节在各种人类疾病中具有治疗潜力 (Hyun-Tak Jin等人,微生物学和免疫学的当前主题 (Curr Top Microbiol Immunol.) (2011); 350:17-37)。阻断PD-1通路已成为肿瘤治疗中一个有吸引力的目标。阻断程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1) 免疫检查点途径的治疗性抗体可防止T细胞下调,促进抗癌免疫反应。一些PD-1途径抑制剂在临床试验的不同阶段都显示出强大的活性 (RD哈维, 临床药理学与治疗学 (Clinical Pharmacology and Therapeutics) (2014年); 96 (2), 214-223)。

[0009] 需要阻断PD-L1与PD-1或CD80相互作用的药物。一些抗体已经被开发出来并商业化。一些公开非肽小分子的专利申请 (BMS的WO 2015/160641、WO 2015/034820和WO 2017/066227和WO2018/009505; Aurigene的WO 2015/033299 和WO 2015/033301; Incyte的WO 2017/070089、WO 2017/0145025、WO 2017/106634、US2017/0174679、WO2017/192961、WO2017/222976、WO2017/205464、WO2017/112730、WO2017/041899和WO2018/013789、Maxinovel的WO2018/006795和我们ChemoCentryx的WO2018/005374) 已经公开。然而,仍需要替代化合物,如小分子作为PD-L1抑制剂,这些化合物在口服给药、稳定性、生物利用度、治疗指数和毒性方面具有优势。

### 发明内容

[0010] 在一个方面,本文提供了具有式 (I) 结构的化合物,或其药学上可接受的盐:



[0012] 其中,A、Z、X<sup>1</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>和下标n如本文所定义。

[0013] 除了本文提供的化合物之外,本公开还提供了含有一种或多种此类化合物的药物



组合物以及与此类化合物的制备和使用有关的方法。在一些实施例中,所述的化合物用于治疗与PD-1/PD-L1通路相关的疾病的治疗方法中。

[0014] 附图简要说明

[0015] 不适用

## 具体实施方式

[0016] 缩写和定义

[0017] 如本文所用,术语“一”、“一个”或“所述”不仅包括具有一个成员的方面,还包括具有多个成员的方面。例如,除非上下文另有明确规定,否则单数形式“一”、“一个”和“所述”包括复数形式。因此,例如,对“一细胞”的引用包括多个这样的细胞,而对“所述试剂”的引用包括对本领域技术人员已知的一个或多个试剂的引用,等等。

[0018] 术语“大约”和“近似”通常指给定测量性质或精度的测量量的可接受程度的误差。典型的、示例性的误差程度在给定值或值范围的20%以内,优选在10%以内,更优选在5%以内。或者,特别是在生物系统中,术语“大约”和“近似”可以表示在给定值的一个数量级内,优选在5倍内,更优选在2倍内的值。这里给出的数值是近似的,除非另有说明,这意味着术语“大约”或“近似”可以在没有明确说明的情况下推断出来。

[0019] 除非另有说明,术语“烷基”,本身或作为另一个取代基的一部分,是指具有指定碳原子数(即 $C_{1-8}$ 是指1至8个碳)的直链或支链烃基。烷基的例子包括:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等等。术语“烯基”是指具有一个或多个双键的不饱和烷基。类似地,术语“炔基”是指具有一个或多个三键的不饱和烷基。烯基的实例包括乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基和3-(1,4-戊二烯基)。炔基的实例包括乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基以及更高的同系物和异构体。术语“环烷基”是指具有指定数量的环原子(例如, $C_{3-6}$ 环烷基)并且完全饱和或环顶点之间具有不超过一个双键的烃环。“环烷基”也可指代双环烃环和多环烃环,例如,双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷等。双环或多环可以是稠环、桥环、螺环或其组合。术语“杂环烷基”或“杂环基”是指含有1至5个选自N、O和S的杂原子的环烷基,其中氮原子和硫原子任选地被氧化,氮原子任选地被季铵化。所述杂环烷基可以是单环、双环或多环系统。双环或多环可以是稠环、桥环、螺环或其组合。应理解, $C_{4-12}$ 杂环基的叙述涉及具有4到12个环成员的基团,其中至少一个环成员为杂原子。杂环烷基的非限制性示例包括:吡咯烷、咪唑烷、吡唑烷、丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑啉酮、四唑酮、乙内酰胺、二氧戊环、邻苯二甲酰亚胺、哌啶、1,4-二氧六环、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-氧化物、哌嗪、吡喃、吡啶酮、3-吡咯啉、噻喃、吡喃酮、四氢呋喃、四氢噻吩、奎宁环,以及类似基团。杂环烷基可通过环碳或杂原子与分子的其他部分连接。

[0020] 术语“亚烷基”本身或作为另一个取代基的一部分是指衍生自烷烃的二价基团,例如 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 。亚烷基可以是直链或支链。后者的一个例子是 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 或 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 。通常,烷基(或亚烷基)具有1至12个碳原子,在本公开中优选具有8个或更少碳原子的那些基团。类似地,“亚烯基”和“亚炔基”分别是指具有双键或三键的“亚烷基”的不饱和形式。

[0021] 除非另外说明,术语“杂烷基”本身或与另一术语组合是指稳定的直链或支链或环

状烃基,或其组合,由所述数量的碳原子和一至三个选自O、N、Si和S的杂原子组成,以及其中氮和硫原子可任选被氧化,以及氮杂原子可任选被季铵化。杂原子O、N和S可位于杂烷基的任何内部位置。杂原子Si可以位于杂烷基的任何位置,包括烷基与分子的其余部分连接的位置。实例包括:  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ ,和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。至多两个杂原子可以是连续的,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。类似地,除非另外说明,术语“杂烯基”和“杂炔基”本身或与另一术语组合,表示分别是指包含所述数量的碳和具有一至三个选自O、N、Si和S的杂原子的烯基或炔基,以及其中氮和硫原子可任选被氧化,以及氮杂原子可任选被季铵化。杂原子O、N和S可位于杂烷基的任何内部位置。

[0022] 术语“杂亚烷基”本身或作为另一个取代基的一部分是指衍生自杂烷基的饱和或不饱和或多不饱和的二价基团,例如 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 。对于杂亚烷基,杂原子也可以位于链末端中的一个或两个(例如,亚烷氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。

[0023] 术语“烷氧基”、“烷基氨基”和“烷基硫基”(或硫代烷氧基)采用它们的传统意义,是指分别通过氧原子、氨基或硫原子与分子其他部分连接的那些烷基。另外,对于二烷基氨基,烷基部分可以相同或不同,且可通过与各自连接的氮原子组合形成3-7元环。因此,用 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 表示的基团包括哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、氮杂啉(azetidiny)以及类似的基团。

[0024] 除非另外说明,术语“卤代”或“卤素”它们本身或作为另一取代基的一部分,是指氟、氯、溴或碘原子。另外,诸如“卤代烷基”的术语意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“ $\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基”是指包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0025] 术语“羟烷基”或“烷基-OH”是指如上定义的烷基,其中至少一个(至多三个)氢原子被羟基取代。对于烷基,羟烷基可以具有任何合适数目的碳原子,如 $\text{C}_{1-6}$ 。示例性羟烷基包括但不限于羟甲基、羟乙基(其中羟基在1或2位),羟丙基(其中羟基在1、2或3位),和2,3-二羟丙基。

[0026] 术语“ $\text{C}_{1-3}$ 烷基-胍基”是指如上所述的 $\text{C}_{1-3}$ 烷基,其中至少一个氢原子被胍基( $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ )取代。

[0027] 除非另有说明,术语“芳基”是指多不饱和的、通常为芳香性的烃基,其可以是单环或稠合在一起或共价连接的多环(最多三环)。术语“杂芳基”是指含一至五个选自N、O和S的杂原子的芳基(或环),其中氮和硫原子任选地被氧化和氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子与分子的其他部分连接。应理解, $\text{C}_{5-10}$ 杂芳基的叙述是指具有5到10个环成员的杂芳基团,其中至少一个环成员为杂原子。芳基的非限制性例子包括:苯基、萘基和联苯基;且杂芳基的非限制性例子包括:吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基(cinnolinyl)、酞嗪基(phthalazinyl)、苯并三嗪基(benzotriazinyl)、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并异恶唑基、异苯并呋喃基、异吲哚基、吲哚基(indoliziny)、苯并三嗪基(benzotriazinyl)、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、苯并噻唑基(benzothiazolyl)、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、异噻唑基、吡唑基、吲唑基、蝶啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、恶唑基、异恶唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基,以及类似基团。

用于上述记载的每个芳基和杂芳基环系统的取代基选自后文所述的可接受的取代基。

[0028] 术语“碳环”、“碳环”或“碳环基”是指环顶点只有碳原子的环状部分。碳环部分是饱和的或不饱和的,也可以是芳香族的。通常,碳环部分有3到10个环成员。具有多环结构的碳环部分(例如双环)可以包括与芳环(例如1,2,3,4-四氢萘)稠合的环烷基环。因此,碳环包括环戊基、环己烯基、萘基和1,2,3,4-四氢萘基。术语“杂环”是指“杂环烷基”和“杂芳基”部分。因此,杂环是饱和的或不饱和的,并且可以是芳香的。通常,杂环是4到10个环成员,包括哌啶基、四嗪基、吡唑基和咪唑基。

[0029] 当上述任何术语(例如,“烷基”、“芳基”和“杂芳基”)被称为“被取代的”,而无需在取代基上进一步标注时,所示基团的取代形式如下所示。

[0030] 烷基(包括通常被称为亚烷基、烯基、炔基和环烷基的那些基团)的取代基可以是数目为零至 $(2m' + 1)$ 的选自下组的各种基团:卤素、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'S(O)_2R''$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ ,其中, $m'$ 是在该基团中碳原子的总数。 $R'$ 、 $R''$ 和 $R'''$ 各自独立地指氢、未取代的 $C_{1-8}$ 烷基,未取代的杂烷基,未取代的芳基、被1-3个卤素取代的芳基、未取代的 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基或 $C_{1-8}$ 硫代烷氧基或未取代芳基- $C_{1-4}$ 烷基。当 $R'$ 和 $R''$ 与相同的氮原子连接时,它们可与氮原子结合形成3、4、5、6或7元环。例如, $-NR'R''$ 意指包括1-吡咯烷基和4-吗啉基。术语“酰基”单独或作为另一基团的一部分使用,是指烷基中最接近该基团连接点的碳上的两个取代基被取代基 $=O$ (例如, $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_2OR'$ 等)取代。

[0031] 相似地,芳基和杂芳基的取代基是变化的且通常选自:卤素、 $-OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $NHC(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'S(O)_2R''$ 、 $N_3$ 、全氟( $C_1-C_4$ )烷氧基和全氟( $C_1-C_4$ )烷基,其数量范围从零到芳环系统上开放化合价的总数;且 $R'$ 、 $R''$ 和 $R'''$ 独立地选自:氢、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-8}$ 烯基、 $C_{2-8}$ 炔基、未取代芳基和杂芳基、(未取代芳基)- $C_{1-4}$ 烷基,和未取代芳氧基- $C_{1-4}$ 烷基。其他合适的取代基包括通过1-4个碳原子的亚烷基连接到环原子的上述各芳基取代基。

[0032] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的二个可以任选地被式 $-T-C(O)-(CH_2)_q-U$ -取代基所替换,其中,T和U独立地为 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或单键,并且q是0至2的整数。可选地,芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的二个可以任选地被式 $-A-(CH_2)_r-B-$ 的取代基取代,其中,A和B独立地为 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'$ 或单键,且r为1至3的整数。如此形成的新环的单键之一可以任选地被双键取代。或者,芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的二个可以任选地被式 $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ 取代基所替换,其中,s和t独立地为0至3的整数,和X为 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2NR'-$ 。在 $NR'-$ 和 $-S(O)_2NR'-$ 中的取代基 $R'$ 选自氢或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

[0033] 如本文所用,术语“杂原子”意在包括氧(O)、氮(N)、硫(S)和硅(Si)。

[0034] 本发明还涉及其前药及生物电子等排体。例如,合适的生物电子等排体将包括羧酸替代物(磷酸、次磷酸、磺酸、亚磺酸和酸性杂环基团,如四唑)。合适的前药将包括那些已知在生理条件下水解和/或氧化以提供式I化合物的常规基团。

[0035] 术语“患者”和“受试者”包括灵长类动物(特别是人类)、驯化的伴生动物(如狗、

猫、马等) 和家畜(如牛、猪、羊等)。

[0036] 如本文所用,术语“治疗”或“治疗”既包括治疗疾病,也包括对症治疗,其中任何一种都可以是预防性的(即,在症状发作前,为预防、延缓或减轻症状的严重程度)或治疗性(即,在症状出现后,以减轻症状的严重程度和/或持续时间)。

[0037] 术语“药学上可接受的盐”意指包括用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐,这取决于本文所述化合物上存在的特定取代基。当本公开化合物含有相对较酸性的官能团时,碱加成盐可以通过使这些化合物的中性形式与足够量的所需碱无溶剂或在合适的惰性溶剂中接触而获得。衍生自药学上可接受的无机碱的盐的实例包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、三价锰盐、二价锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。衍生自药学上可接受的有机碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺的盐,包括取代的胺、环胺、天然存在的胺等,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、海巴胺(hydrabamine)、异丙基胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙基胺、氨丁三醇以及类似基团。当本公开化合物含有相对碱性的官能团时,可以通过使这些化合物的中性形式与足够量的所需酸接触而获得酸加成盐,所述酸可以是无溶剂的或在合适的惰性溶剂中。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等的那些、以及衍生自如乙酸、丙酸、异丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等相对无毒的有机酸的盐。还包括氨基酸的盐,例如精氨酸等,以及有机酸的盐,例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等(参见,例如,Berge, S.M.等,“药用盐(Pharmaceutical Salts)”, 药物科学杂志(Journal of Pharmaceutical Science), 1977, 66, 1-19)。本公开的某些具体化合物同时含有碱性和酸性官能团,使得化合物可以转化为碱或酸加成盐。

[0038] 化合物的中性形式可通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物而再生。化合物的母体形式在某些物理性质上不同于其各种盐形式,例如在极性溶剂中的溶解性,但是出于本公开目的在其他方面盐等同于化合物的母体形式。

[0039] 本公开的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在,包括水合形式。通常,溶剂化形式相当于非溶剂化形式,并且意图包括在本公开的范围。本公开的某些化合物可以以多晶或无定形形式存在。通常,所有物理形式对于本发明预期的用途是等同的,并且意在落入本发明的范围内。

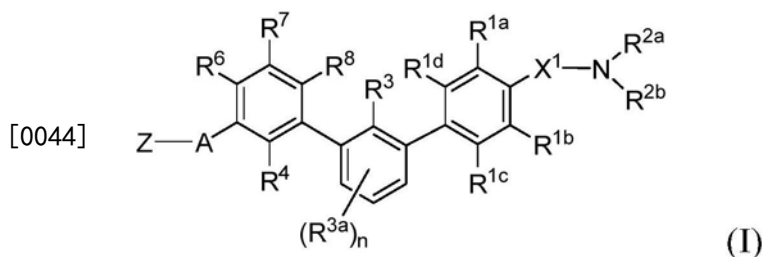
[0040] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋体,非对映异构体,几何异构体,区域异构体和单个异构体(例如单独的对映异构体)均旨在包括在本发明的范围内。当显示了立体化学描述时,其意思是指其中存在一种异构体且基本上不含另一种异构体的化合物。“基本上不含”另一种异构体表示两种异构体的至少80/20比例,更优选90/10或95/5或更多。在一些实施方式中,其中一种异构体的含量至少为99%。

[0041] 本公开的化合物还可以在构成这些化合物的一个或多个原子上含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用放射性同位素进行放射性标记,例如氚( $^3\text{H}$ )、碘125( $^{125}\text{I}$ )或碳14( $^{14}\text{C}$ )。本发明化合物的所有同位素变体,无论是否是放射性的,均旨在被包括在本发明的范围内。例如,所述化合物可以被制备成使任意数量的氢原子被氘( $^2\text{H}$ )同位素

取代。本公开的化合物还可以在构成这些化合物的一个或多个原子上含有非天然比例的原子同位素。同位素的非天然比例可以定义为从自然界中发现的量到100%由所讨论的原子构成的量。例如,所述化合物可以掺入放射性同位素(例如氚( $^3\text{H}$ )、碘-125( $^{125}\text{I}$ )或碳-14( $^{14}\text{C}$ ))或非放射性同位素(如氘( $^2\text{H}$ )或碳-13( $^{13}\text{C}$ ))。这种同位素变化可以为本申请中其它地方描述的那些提供额外的效用。例如,本公开化合物的同位素变体可以发现其他用途,包括但不限于作为诊断和/或成像试剂,或作为细胞毒性/放射性毒性治疗剂。另外,本公开化合物的同位素变体可以具有改变的药代动力学和药效学特征,其可以有助于提高治疗期间的安全性、耐受性或功效。本发明化合物的所有同位素变体,无论是否是放射性的,均旨在被包括在本发明的范围内。

[0042] 化合物

[0043] 在一个方面,本公开提供了具有式(I)结构的化合物,或其药学上可接受的盐、前药或生物电子等排体:



[0045] 其中:

[0046]  $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{1c}$ 和 $\text{R}^{1d}$ 各自独立地选自下组:H、卤素、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基和CN;

[0047]  $\text{X}^1$ 是 $\text{C}_{1-3}$ 亚烷基,任选地被一个或两个 $\text{C}_{1-2}$ 烷基或 $\text{CO}_2\text{H}$ 取代;

[0048]  $\text{R}^{2a}$ 和 $\text{R}^{2b}$ 各自独立地选自下组:H、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{1-8}$ 卤代烷基、 $-\text{Y}$ 、 $-\text{X}^2-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{X}^2-\text{OR}^a$ 、 $-\text{X}^2-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{X}^2-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{X}^2-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{X}^2-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{X}^2-\text{SO}_3\text{R}^a$ 和 $-\text{X}^2-\text{Y}$ ,其中,每个 $\text{X}^2$ 是 $\text{C}_{1-6}$ 亚烷基和任意 $\text{C}_{1-8}$ 烷基或 $\text{C}_{1-6}$ 亚烷基,任选地进一步被一个或两个独立选自下组的成员取代: $\text{OH}$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{COO}-\text{C}_{1-8}$ 烷基或 $\text{CO}_2\text{H}$ ,并且每个 $\text{Y}$ 选自下组: $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $\text{C}_{4-8}$ 杂环基和5-至6-元杂芳基,其中每一个任选地进一步被一到四个独立地选自下组的取代基取代:氧代、 $\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 羟烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$ 羟基烷氧基、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{COO}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{SO}_3\text{H}$ 和 $\text{CO}_2\text{H}$ ;

[0049] 或 $\text{R}^{2a}$ 和 $\text{R}^{2b}$ 结合形成4至10元环或螺环,任选地具有一个或两个选自O、N或S的附加环顶点;

[0050] 其中,由 $\text{R}^{2a}$ 和 $\text{R}^{2b}$ 结合形成的环被0-4个独立地选自下组的取代基取代:氧代、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{1-8}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{1-8}$ 羟烷基、 $-\text{X}^3-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{X}^3-\text{OR}^a$ 、 $-\text{X}^3-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{X}^3-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{X}^3-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{X}^3-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 和 $-\text{X}^3-\text{SO}_3\text{R}^a$ ;其中 $\text{X}^3$ 为键或 $\text{C}_{1-6}$ 亚烷基; $\text{R}^3$ 和 $\text{R}^4$ 各自独立地选自下组:F、Cl、CN、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和 $\text{CF}_3$ ;

[0051] 下标n为0、1、2或3;

[0052] 每个 $\text{R}^{3a}$ 独立地选自下组:H、F、Cl、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-3}$ 卤代烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 卤代烷氧基、 $\text{C}_{2-3}$ 烯基和CN;

[0053]  $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 和 $\text{R}^8$ 各自独立地选自下组:H、F、Cl、CN、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和 $\text{CF}_3$ ;

[0054] A是选自下组中的一个成员： $-N(R^a)-$ 、 $-C(=O)N(R^a)-$ 、 $-S(O)N(R^a)-$ 和 $-S(O)_2N(R^a)-$ ；

[0055] Z选自下组：

[0056] i) 单环、双环或螺环非芳香杂环，任选地被一个或两个氧代基团取代并且任选地被多达四个 $R^a$ 和/或 $R^b$ 取代；

[0057] ii) 5或6元杂芳单环，任选地被1-3个 $R^c$ 取代；和

[0058] iii) 稠合双环杂芳环，任选地被1-3个 $R^c$ 取代；

[0059] 其中，当A为 $-N(R^a)-$ 时，则Z是任选地被1-3个 $R^c$ 取代的稠合双环杂芳环；

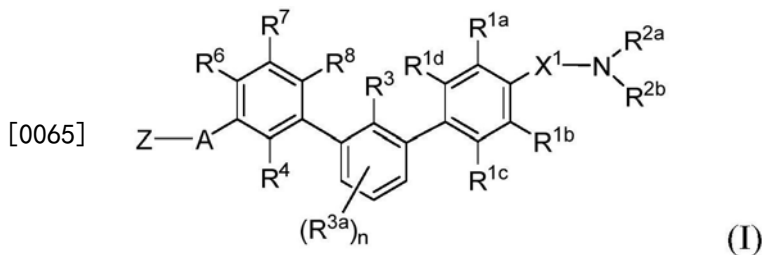
[0060] 每个 $R^a$ 各自独立地选自下组： $H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、 $C_{1-6}$ 亚烷基- $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$ 亚烷基- $SO_3H$ ；

[0061] 每个 $R^b$ 各自独立地选自下组： $H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、 $C_{1-6}$ 亚烷基- $CO_2H$ 和 $C_{1-6}$ 亚烷基- $SO_3H$ ，其中每一个任选地进一步被一个或两个独立地选自下组的成员取代： $OH$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $PO_3H_2$ 、 $COO-C_{1-8}$ 烷基和 $CO_2H$ ；

[0062] 并且，当连接到同一个氮原子上时， $R^a$ 和 $R^b$ 可任选地结合形成4-8元环或螺环，任选地被卤素、 $OH$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $PO_3H_2$ 、 $COO-C_{1-8}$ 烷基或 $CO_2H$ 取代；

[0063] 每个 $R^c$ 各自独立地选自下组： $H$ 、卤素、 $CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $Y^1$ 、 $-X^4-C(O)_2R^a$ 、 $-O-X^4-C(O)_2R^a$ 、 $-X^4-OR^a$ 、 $-X^4-NR^aR^b$ 、 $-X^4-CONR^aR^b$ 、 $-O-X^4-CONR^aR^b$ 、 $-X^4-SO_2R^a$ 、 $-X^4-SO_2NR^aR^b$ 、 $-X^4-SO_3R^a$ ，和 $-N(R^a)-X^4-C(O)_2R^a$ ，其中每个 $X^4$ 是键或 $C_{1-6}$ 亚烷基，和每个 $Y^1$ 选自下组： $C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{4-8}$ 杂环基；和任选地将相邻环顶点上的两个 $R^c$ 结合以形成稠合的5-或6-元杂环。

[0064] 在一个方面，本公开提供了具有式(I)结构的化合物，或其药学上可接受的盐、前药或生物电子等排体：



[0066] 其中：

[0067]  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 各自独立地选自下组： $H$ 、卤素、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基和 $CN$ ；

[0068]  $X^1$ 是 $C_{1-3}$ 亚烷基，任选地被一个或两个 $C_{1-2}$ 烷基或 $CO_2H$ 取代；

[0069]  $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 各自独立地选自下组： $H$ 、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 卤代烷基、 $-Y$ 、 $-X^2-C(O)_2R^a$ 、 $-X^2-OR^a$ 、 $-X^2-NR^aR^b$ 、 $-X^2-CONR^aR^b$ 、 $-X^2-SO_2R^a$ 、 $-X^2-SO_2NR^aR^b$ 、 $-X^2-SO_3R^a$ 和 $-X^2-Y$ ，其中，每个 $X^2$ 是 $C_{1-6}$ 亚烷基和任意 $C_{1-8}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 亚烷基，任选地进一步被一个或两个独立选自下组的成员取代： $OH$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $PO_3H_2$ 、 $COO-C_{1-8}$ 烷基或 $CO_2H$ ，并且每个 $Y$ 选自下组： $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{4-8}$ 杂环基和5-至6-元杂芳基，其中每一个任选地进一步被一到四个独立地选自下组的取代基取代： $氧代$ 、 $OH$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 羟烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟基烷氧基、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $PO_3H_2$ 、 $COO-C_{1-8}$ 烷基、 $SO_3H$ 和 $CO_2H$ ；

[0070] 或 $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 结合形成4至9元环或螺环,任选地具有一个或两个选自O、N 或S的附加环顶点;

[0071] 其中,由 $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 结合形成的环被0-4个独立地选自下组的取代基取代:氧代、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 卤代烷基、 $C_{1-8}$ 羟烷基、 $-X^3-C(O)_2R^a$ 、 $-X^3-OR^a$ 、 $-X^3-NR^aR^b$ 、 $-X^3-CONR^aR^b$ 、 $-X^3-SO_2R^a$ 、 $-X^3-SO_2NR^aR^b$ 和 $-X^3-SO_3R^a$ ;其中 $X^3$ 为键或 $C_{1-6}$ 亚烷基;

[0072]  $R^3$ 和 $R^4$ 各自独立地选自下组: $F$ 、 $Cl$ 、 $CN$ 、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 和 $CF_3$ ;

[0073] 下标 $n$ 为0、1、2或3;

[0074] 每个 $R^{3a}$ 独立地选自下组: $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷氧基、 $C_{2-3}$ 烯基和 $CN$ ;

[0075]  $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 各自独立地选自下组: $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $CN$ 、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 和 $CF_3$ ;

[0076]  $A$ 是选自下组中的一个成员: $-N(R^a)-$ 、 $-C(=O)N(R^a)-$ 、 $-S(O)N(R^a)-$ 和 $-S(O)_2N(R^a)-$ ;

[0077]  $Z$ 选自下组:

[0078] i) 单环、双环或螺环非芳香杂环,任选地被一个或两个氧代基团取代并且任选地被多达四个 $R^a$ 和/或 $R^b$ 取代;

[0079] ii) 5或6元杂芳单环,任选地被1-3个 $R^c$ 取代;和

[0080] iii) 稠合双环杂芳环,任选地被1-3个 $R^c$ 取代;

[0081] 其中,当 $A$ 为 $-N(R^a)-$ 时,则 $Z$ 是任选地被1-3个 $R^c$ 取代的稠合双环杂芳环;

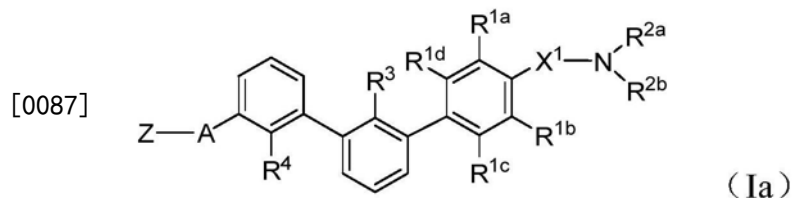
[0082] 每个 $R^a$ 各自独立地选自下组: $H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、 $C_{1-6}$ 亚烷基- $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$ 亚烷基- $SO_3H$ ;

[0083] 每个 $R^b$ 各自独立地选自下组: $H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、 $C_{1-6}$ 亚烷基- $CO_2H$ 和 $C_{1-6}$ 亚烷基- $SO_3H$ ,其中每一个任选地进一步被一个或两个独立地选自下组的成员取代: $OH$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $PO_3H_2$ 、 $COO-C_{1-8}$ 烷基和 $CO_2H$ ;

[0084] 并且,当连接到同一个氮原子上时, $R^a$ 和 $R^b$ 可任选地结合形成4-8元环或螺环,任选地被卤素、 $OH$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $PO_3H_2$ 、 $COO-C_{1-8}$ 烷基或 $CO_2H$ 取代;

[0085] 每个 $R^c$ 各自独立地选自下组: $H$ 、卤素、 $CN$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $Y^1$ 、 $-X^4-C(O)_2R^a$ 、 $-O-X^4-C(O)_2R^a$ 、 $-X^4-OR^a$ 、 $-X^4-NR^aR^b$ 、 $-X^4-CONR^aR^b$ 、 $-O-X^4-CONR^aR^b$ 、 $-X^4-SO_2R^a$ 、 $-X^4-SO_2NR^aR^b$ 、 $-X^4-SO_3R^a$ ,和 $-N(R^a)-X^4-C(O)_2R^a$ ,其中每个 $X^4$ 是键或 $C_{1-6}$ 亚烷基,和每个 $Y^1$ 选自下组: $C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{4-8}$ 杂环基;和任选地将相邻环顶点上的两个 $R^c$ 结合以形成稠合的5-或6-元杂环。

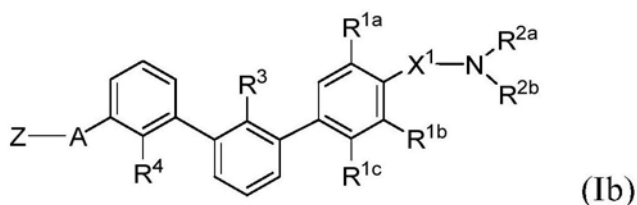
[0086] 在一些实施方案中,本公开提供了由式(Ia)表示的式(I)化合物:



[0088] 其中,基团 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $A$ 、 $X^1$ 和 $Z$ 具有式(I)所提供的含义。

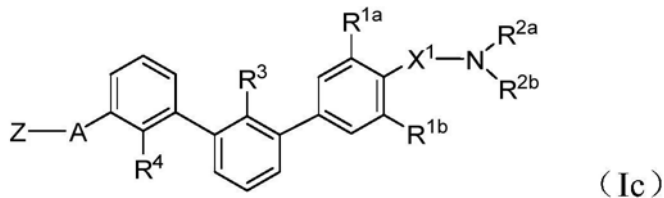
[0089] 在一些实施方案中,本公开提供了由式(Ib)表示的式(I)化合物:

[0090]

[0091] 其中,基团 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、A、 $X^1$ 和Z具有式(I)所提供的含义。

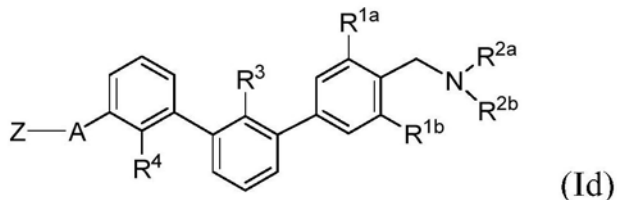
[0092] 在一些实施方案中,本公开提供了由式(Ic)表示的式(I)化合物:

[0093]

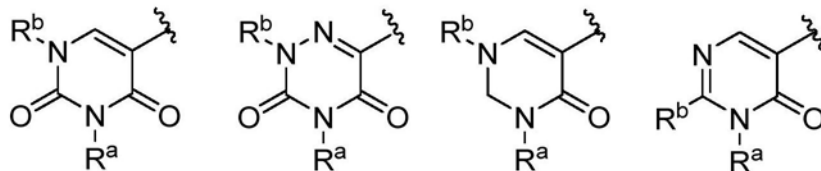
[0094] 其中,基团 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、A、 $X^1$ 和Z具有式(I)所提供的含义。

[0095] 在一些实施方案中,本公开提供了由式(Id)表示的式(I)化合物:

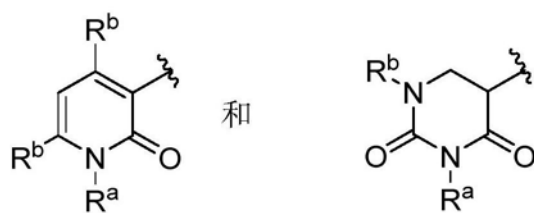
[0096]

[0097] 其中,基团 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、A和Z具有式(I)所提供的含义。

[0098] 在一些选定的实施方案中,在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物中,Z 是非芳杂环,其结构式选自下组:

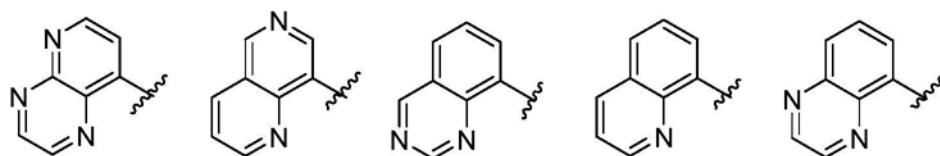
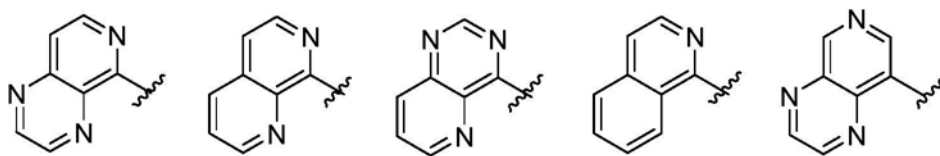


[0099]

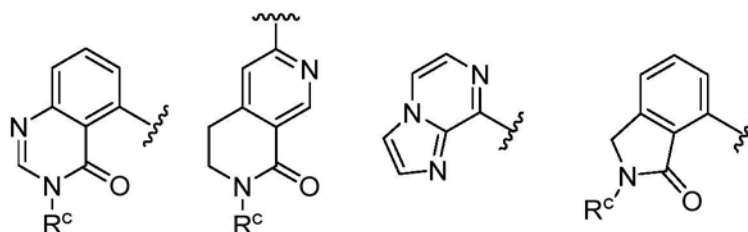
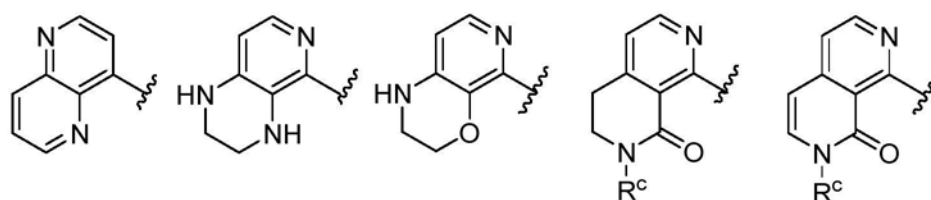
[0100] 在一些选择的实施方案中,在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物中,Z 是选自下组的非芳香杂环:哌啶基、吗啉基、四氢吡喃基和四氢呋喃基,其中每一个任选地被多达4个 $R^a$ 和/或 $R^b$ 取代。

[0101] 在一些选定的实施方案中,在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物中,Z 是稠合双环杂芳环,其式选自下组:

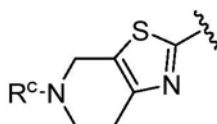




[0102]



和



[0103] 在一些选定的实施方案中,在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物中,Z 是任选被1-3个 $R^c$ 取代的5-或6-元单环杂芳基环;所述杂环选自下组:吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、恶唑基、噻唑基和吡唑基。

[0104] 在选定的实施方案中,包括上述关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物的任何实施方案,另外的实施方案中,A是 $-C(=O)N(R^a)-$ 。

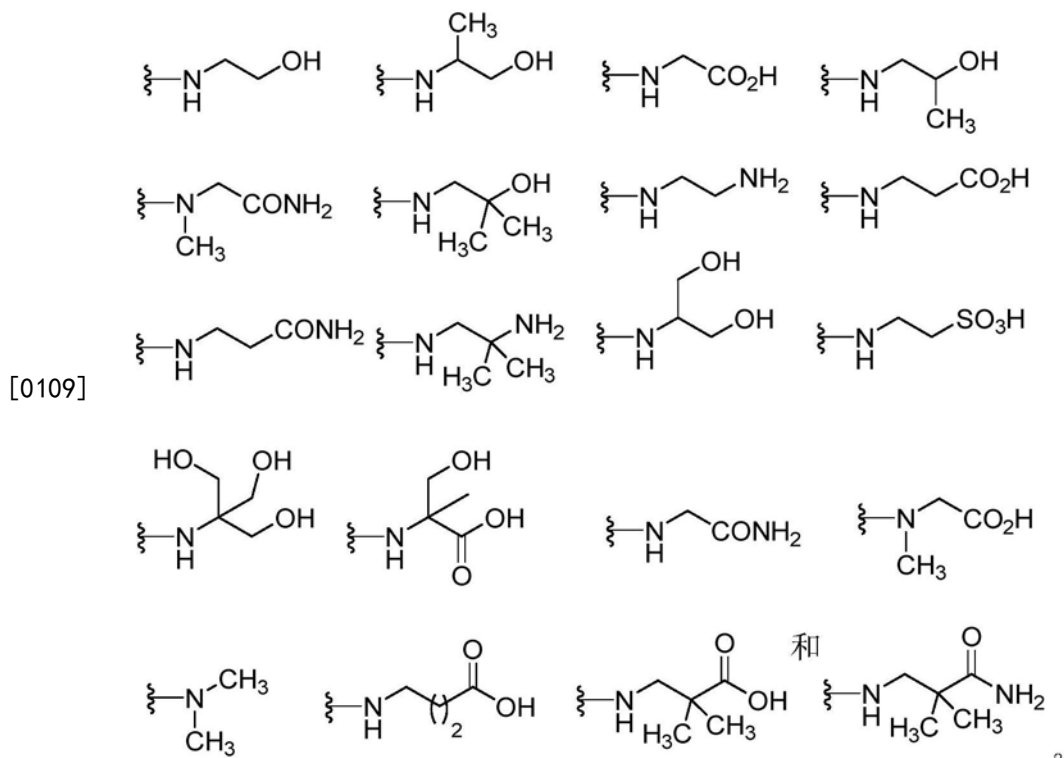
[0105] 在选定的实施方案中,包括上述关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物的任何实施方案,另外的实施方案中, $R^{1a}$ 是 $OCH_3$ 和 $R^{1b}$ 是F。

[0106] 在选定的实施方案中,包括上述关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物的任何实施方案,另外的实施方案中, $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 各自为H。

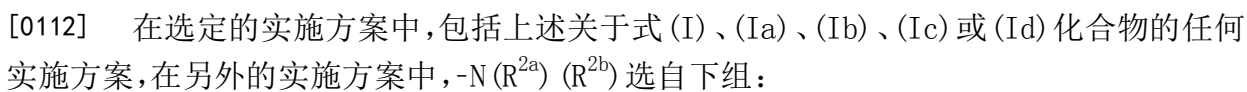
[0107] 在选定的实施方案中,包括上述关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物的任何实施方案,进一步的实施方案中, $R^{2a}$ 和 $R^{2b}$ 结合形成4-9元环或螺环,任选具有一个或两个选自O、N或S的额外的环顶点;其中所述的环或螺环被0-4个独立地选自下组的取代基取代:氧代、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 卤代烷基、 $C_{1-8}$ 羟烷基、 $-X^2-C(O)_2R^a$ 、 $-X^2-OR^a$ 、 $-X^2-NR^aR^b$ 、 $-X^2-CONR^aR^b$ 、-

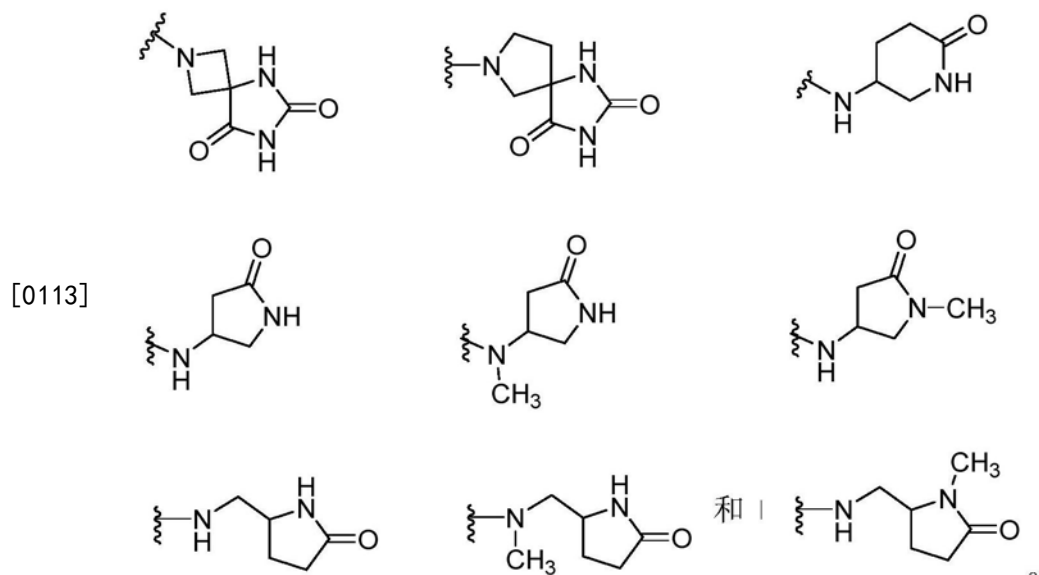
$X^2-SO_2R^a$ 、 $-X^2-SO_2NR^aR^b$ 、和  $-X^2-SO_3R^a$ ；其中， $X^2$ 是键或 $C_{1-6}$ 亚烷基。

[0108] 在选定的实施方案中，包括上述关于式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物的任何实施方案，在另外的实施方案中， $-N(R^{2a})(R^{2b})$  选自下组：



[0110] 在选定的实施方案中，包括上述关于式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物的任何实施方案，在另外的实施方案中， $-N(R^{2a})(R^{2b})$  选自下组：





[0114] 在选定的实施方案中,包括上述关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物的任何实施方案,在另外的实施方案中, $R^{2a}$ 是H或 $C_{1-8}$ 烷基; $R^{2b}$ 是-Y或 $-X^2-Y$ 。

[0115] 在选定的实施方案中,包括上述关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物的任何实施方案,在进一步的实施方案中, $R^{2a}$ 是H或 $C_{1-8}$ 烷基; $R^{2b}$ 是-Y或 $-X^2-Y$ ;并且Y选自下组: $C_{3-6}$ 环烷基和 $C_{4-8}$ 杂环基,其中每一个还任选地被1-4个独立地选自下组的取代基取代:氧代、OH、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 羟烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟基烷氧基、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $PO_3H_2$ 、 $COO-C_{1-8}$ 烷基和 $CO_2H$ 。

[0116] 在选定的实施方案中,包括上述关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物的任何实施方案,在另外的实施方案中,A是 $-C(=O)N(R^a)-$ ,Z是5或6元的非芳杂环,任选地被一个或两个氧代基团取代,并任选地被 $R^a$ 和/或 $R^b$ 取代。

[0117] 在选定的实施方案中,包括上述关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物的任何实施方案,在另外的实施方案中,A是 $-C(=O)N(R^a)-$ ,Z是5或6元单环杂芳环,任选地被1-3个 $R^c$ 取代。

[0118] 在选定的实施方案中,包括上述关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物的任何实施方案,在另外的实施方案中,A是 $-C(=O)N(R^a)-$ ;Z是5或6元的非芳杂环,任选地被一个或两个氧代基团取代,并任选地被 $R^a$ 和/或 $R^b$ 取代;每个 $R^{1c}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 为H。

[0119] 在选定的实施方案中,包括上述关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物的任何实施方案,在另外的实施方案中,A是 $-C(=O)N(R^a)-$ ;Z是5或6元单环杂芳基环,任选地被1-3个 $R^c$ 取代;而 $R^{1c}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 中的每一个是H。

[0120] 在选定的实施方案中,包括上述关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物的任何实施方案,在另外的实施方案中,A是 $-C(=O)N(R^a)-$ ;Z是5或6元的非芳香杂环,任选地被一个或两个氧代基团取代,并任选地被 $R^a$ 和/或 $R^b$ 取代;所述的非芳香杂环选自下组:哌啶基、吗啉基、四氢吡喃基和四氢呋喃基。

[0121] 在选定的实施方案中,包括上述关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物的任何实施方案,在另外的实施方案中,A是 $-C(=O)N(R^a)-$ ,Z是5或6元单环杂芳基环,任选地被1-3个 $R^c$ 取代;所述的杂环选自下组:吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、恶唑基、噻唑基和吡唑基。

[0122] 在选定的实施方案中,包括上述关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物的任何

实施方案,在进一步的实施方案中,所述的化合物选自表1。在选定的实施方案中,包括上述关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物的任何实施方案,在另外的实施方案中,所述的化合物选自表2。

[0123] 在选定的实施方案中,包括上述关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物的任何实施方案,在另外的实施方案中,所述的化合物选自表1,具有++或+++活性。在选定的实施方案中,包括上述关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物的任何实施方案,在另外的实施方案中,所述的化合物选自表2,具有++或+++活性。

[0124] 在选定的实施方案中,包括上述关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物的任何实施方案,在另外的实施方案中,所述的化合物选自表1,具有+++活性。在选定的实施方案中,包括上述关于式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物的任何实施方案,在另外的实施方案中,所述的化合物选自表2,具有+++活性。

[0125] 除了上面提供的化合物之外,还提供了这些化合物的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述的药学上可接受的盐选自下组:铵、钙、镁、钾、钠、锌、精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙吗啉、N-乙哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、海巴胺、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇、盐酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、乙酸、丙酸、异丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸、精氨酸、葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸。在一些实施方案中,所述的药学上可接受的盐选自下组:铵、钙、镁、钾、钠、盐酸、碳酸、单氢碳酸、磷酸、单氢磷酸、二氢磷酸、乙酸、丙酸、异丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸、精氨酸、葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸。在一些实施方案中,所述的药学上可接受的盐是钠或盐酸。

[0126] 除了盐形式外,本公开提供了以前药形式存在的化合物。本申请所述化合物的前药是在生理条件下易于发生化学变化以提供本公开化合物的那些化合物。另外,前药可以在离体环境中通过化学或生物化学方法转化为本公开的化合物。例如,当将前药置于具有合适的酶或化学试剂的透皮贴剂储库中时,前药会缓慢地转化成本公开的化合物。

[0127] 酯可用作相应羧酸的前药。 $C_{1-10}$ 烷基酯或 $C_{1-10}$ 卤代烷基酯可用作相应羧酸的前药。可使用下列酯类:叔丁酯、甲酯、乙酯、异丙酯。

[0128] 药物组合物

[0129] 除了本文提供的化合物之外,这些化合物的组合物通常含有药物载体或稀释剂。

[0130] 如本文所用,术语“组合物”旨在涵盖包含特定量的特定成分的产品,以及直接或间接地由特定量的特定成分的组合产生的任何产品。“药学上可接受的”是指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它成分相容并且对其接受者无害。

[0131] 在另一个实施方案中,提供了一种含有本发明化合物以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物,所述化合物包括式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0132] 在一些实施方式中,药物组合物还包含一种或多种另外的治疗剂。在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂选自下组:抗微生物剂、抗病毒剂、细胞毒性剂、基因表

达调节剂、化疗剂、抗癌剂、抗血管生成剂、免疫治疗剂、抗激素剂、抗纤维化剂、放射治疗、放射治疗剂、抗肿瘤剂和抗增殖剂。在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂是趋化因子和/或趋化剂受体的拮抗剂,包括但不限于CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CCR11、CCR12、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CXCR7、C3aR和/或C5aR。趋化因子和/或趋化剂受体拮抗剂是本领域中已知的,例如W02007/002667、W02007/002293、W0/2003/105853、W0/2007/022257、W0/2007/059108、W0/2007/044804、W02007/115232、W02007/115231、W02008/147815、W02010/030815、W02010/075257、W02011/163640、W02010/054006、W02010/051561、W02011/035332、W02013/082490、W02013/082429、W02014/085490、W02014/100735、W02014/089495、W02015/084842、W02016/187393、W02017/127409、W0 2017/087607、W02017/087610、W02017/176620、W02018/222598、W02018/222601、W02013/130811、W02006/076644、W02008/008431、W02009/038847、W02008/008375、W02008/008374、W02008/010934、W02009/009740、W02005/112925、W02005/112916、W02005/113513、W02004/085384、W02004/046092。趋化因子和/或趋化剂受体拮抗剂还包括 CCX354、CCX9588、CCX140、CCX872、CCX598、CCX6239、CCX9664、CCX2553、CCX3587、CCX3624、CCX2991、CCX282、CCX025、CCX507、CCX430、CCX765、CCX224、CCX662、CCX650、CCX832、CCX168、CCX168-M1、CCX3022和/或CCX3384。

[0133] 用于施用本公开化合物的药物组合物可以方便地以单位剂型存在,并且可以通过药理学和药物递送领域中已知的任何方法来制备。所有方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。一般而言,药物组合物通过使活性成分与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合来制备,然后,如果需要,将产品成型为所需的制剂。在药物组合物中,包含活性目标化合物的量足以对疾病的过程或情况产生期望的效果。

[0134] 包含活性成分的药物组合物可以是适合口服使用的形式,例如,如美国专利申请2002-0012680中所述,片剂、糖锭(troches)、锭剂(lozenges)、水性或油性混悬剂、可分散粉末或颗粒剂、乳剂和自乳化剂,硬或软胶囊、糖浆、酏剂、溶液、口腔贴片、口服凝胶、口香糖、咀嚼片、泡腾粉和泡腾片。用于口服使用的组合物可以根据本领域已知用于制备药物组合物的任何方法来制备并且这样的组合物可以包含一种或多种选自下组的试剂:甜味剂、调味剂、着色剂、抗氧化剂和防腐剂以提供药理学上精美可口的制剂。片剂含有与适于制造片剂的无毒的药理学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可以是,例如惰性稀释剂,如纤维素、二氧化硅、氧化铝、碳酸钙、碳酸钠、葡萄糖、甘露醇、山梨糖醇、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;造粒剂和崩解剂,例如,玉米淀粉,或者海藻酸;结合剂,例如PVP、纤维素、PEG、淀粉、明胶或阿拉伯胶,和润滑剂,例如硬脂酸镁,硬脂酸或滑石粉。片剂可以是未包衣的或可以是包衣的,肠溶或以其他方式,通过已知的技术来延缓在胃肠道中的崩解和吸收从而提供较长时期的持续作用。例如,可以采用延时材料如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。也可以用美国专利第4,256,108号,第4,166,452号和第4,265,874号中描述的技术进行涂覆,形成用于控制释放的渗透治疗片。

[0135] 用于口服使用的制剂也可以为硬明胶胶囊,其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土、不同平均尺寸的聚乙二醇(PEG)(如PEG400、PEG4000)和某些表面活性剂,例如克列莫佛或溶质醇混合,或者为软明胶胶囊,其中,活性成分与水或油介质,例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。此外,可以用非水混溶成分如油制备乳液,并用表面

活性剂如单甘油酯或双甘油酯、PEG酯等稳定乳液。

[0136] 水悬浮液含有与适合制造水悬浮液的赋形剂混合的活性物质。这样的赋形剂可以是悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶;分散剂或湿润剂,例如天然存在的磷脂(例如卵磷脂)或烯氧化物与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯),或烯氧化物与长链脂肪醇(例如十七亚乙基氧鲸蜡醇)的缩合产物,或烯氧化物与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯),或烯氧化物与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如,聚乙烷基脱水山梨醇单油酸酯)。水悬浮液还可含有一种或多种防腐剂,例如乙基、或正丙基、对羟基苯甲酸酯,一种或多种着色剂,一种或多种调味剂,和一种或多种甜味剂,如蔗糖或糖精。

[0137] 油性悬浮液可通过将活性成分悬浮于植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(例如液体石蜡)中来配制。油悬浮液可以含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或十六烷醇。可以添加诸如上述的甜味剂和调味剂以提供可口的口服制剂。可通过添加抗氧化剂,例如抗坏血酸来保存这些组合物。

[0138] 适用于通过加水制备水性悬浮液的可分散粉末和颗粒提供了与分散或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。合适的分散或润湿剂和悬浮剂的例子如上所述。还可有例如甜味剂、调味剂和着色剂的另外的赋形剂。

[0139] 本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油,例如橄榄油或花生油、或矿物油例如液体石蜡或这些的混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的树胶,例如阿拉伯树胶或黄蓍胶;天然存在的磷脂,例如大豆、卵磷脂,以及由脂肪酸和己糖醇酐衍生的酯或偏酯,例如山梨糖醇酐单油酸酯;和所述偏酯与乙基氧化物的缩合产物,例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。乳液还可以包含甜味剂和调味剂。

[0140] 糖浆和酏剂可以用甜味剂(例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖)配制。这种制剂还可以包含缓和剂、防腐剂、调味剂和着色剂。口服溶液可与例如环糊精、聚乙二醇和表面活性剂组合制备。

[0141] 药物组合物可以是无菌可注射的水溶液或油状悬浮液的形式。该悬浮液可根据已知技术使用上文提及的那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。无菌可注射的制剂也可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中(例如,在1,3-丁二醇中的溶液)的无菌可注射溶液或悬浮液。其中,可接受的溶媒和溶剂可以使用水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发油通常用作溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何温和的不挥发油包括合成的单甘油酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸可用于制备注射剂。

[0142] 本公开的化合物也可以用于直肠给药栓剂的形式给药。这些组合物可通过将药物与合适的无刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在常温下为固体,但在直肠温度下为液体,因此,将在直肠中融化以释放药物。这些材料包括可可脂和聚乙二醇。此外,所述化合物可以通过溶液或软膏经眼部递送给药。更进一步,所述化合物的透皮递送可以借助于离子电渗疗法贴剂等来完成。对于局部使用,使用含有本发明化合物的乳膏、软膏、胶凝剂、溶液或悬浮液等。如本文所用,局部应用也意味着包括使用漱口水和漱口液。

[0143] 本公开的化合物也可以与载体偶联,该载体是用于可靶向药物载体的合适聚合物。此类聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基-甲基丙烯酰胺苯酚、聚羟

乙基-天门冬酰胺酚或被棕榈酰残基取代的聚氧乙烯-聚赖氨酸。此外,本发明的化合物可以与载体偶联,该载体是一类可用于实现药物控制释放的生物降解聚合物,例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚己内酯、聚羟基丁酸、聚原酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。聚合物和半渗透性聚合物基质可形成成形制品,例如瓣膜、支架、导管、假体等。在本发明的一个实施方式中,本发明的化合物与形成支架或支架移植装置的聚合物或半透性聚合物基质偶联。

[0144] 治疗疾病和病症的方法

[0145] 本发明的化合物可用作免疫调节剂。本发明的化合物可在体外和体内多种情况下用作PD-1和/或PD-L1的激动剂、拮抗剂、部分激动剂、反向激动剂、抑制剂。在一些实施方案中,本发明的化合物可用作PD-1/PD-L1蛋白的蛋白相互作用的抑制剂。在一些实施方案中,本发明的化合物可用作PD-L1的抑制剂。在一些实施方案中,本发明的化合物可用作CD80/PD-L1蛋白的蛋白相互作用的抑制剂。在一些实施方案中,本发明的化合物可用于抑制体内或体外的PD-1与PD-L1和/或PD-1与CD80和/或PD-1与PD-L2之间的相互作用。在一些实施方案中,本发明的化合物可用于抑制VISTA和/或TIM-3。在一些实施方案中,本发明的化合物可用作PD-1/PD-L1蛋白的蛋白相互作用的抑制剂和VISTA和/或TIM-3的抑制剂。在一些实施方案中,除了作为PD-1/PD-L1蛋白的蛋白相互作用的抑制剂,本发明的化合物可以是CTLA-4和/或BTLA和/或LAG-3和/或KLRG-1和/或2B4和/或CD160和/或HVEM和/或CD48和/或E-钙粘蛋白和/或MHC-II和/或半乳糖凝集素-9和/或CD86和/或PD-L2和/或VISTA和/或TIM-3和/或CD80的抑制剂。

[0146] 本发明的化合物可以在水溶液中以及在适合于配体与受体结合的条件下与它们相互作用的受体接触。受体可能存在于悬浮液中(例如,在分离的膜或细胞制剂中),在培养的或分离的细胞中,或在组织或器官中。

[0147] 优选地,与受体接触的本发明化合物的量应足以抑制体外测得的PD-1/PD-L1结合,例如,用ELISA测量。该受体可以存在于溶液或悬浮液中、培养或分离的细胞制剂中,或患者体内。

[0148] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于恢复和增强T细胞活化。在一些实施方案中,本发明的化合物可用于增强患者的免疫应答。在一些实施方案中,本发明的化合物可用于治疗、预防或减缓各种治疗领域中的疾病或病症的发展,例如癌症和传染病。

[0149] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于治疗患有对PD-1/PD-L1蛋白的蛋白相互作用调制有响应的疾病的患者。

[0150] 在一些实施方案中,本发明提供了一种调节受试者中由PD-1信号通路介导的免疫应答的方法,包括向受试者施用治疗有效量的本发明的化合物,所述化合物包括式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物或其药学上可接受的盐,或包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物的或其药学上可接受的盐的组合物。

[0151] 在一些实施方案中,本发明提供了一种增强、刺激、调节和/或增加需要免疫应答的受试者中的免疫应答的方法,包括向受试者施用治疗有效量的本发明的化合物,所述化合物包括式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物或其药学上可接受的盐,或本发明化合物的组合物,所述化合物包括式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(Ia)或(Ib)化合物或其药学上可接受的盐。



[0152] 在一些实施方案中,本发明提供了一种抑制有需要的受试者中癌细胞的生长、增殖或转移的方法,包括向受试者施用治疗有效量的本发明化合物,所述的化合物包括式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物或其药学上可接受的盐,或本发明化合物的组合物,所述的化合物包括式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0153] 在一些实施方案中,本发明提供了一种治疗有需要的受试者的方法,包括向受试者施用治疗有效量的本发明化合物,所述化合物包括式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐,或本发明化合物的组合物,所述化合物包括式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0154] 在一些实施方案中,受试者患有选自下组的疾病或病症:传染病、细菌传染病、病毒传染病、真菌传染病、实体肿瘤、血液恶性肿瘤、免疫疾病、炎症性疾病和癌症。在一些实施方案中,所述的疾病或病症选自下组:黑色素瘤、胶质母细胞瘤、食道肿瘤、鼻咽癌、葡萄膜黑色素瘤、淋巴瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、前列腺癌、去势抵抗性前列腺癌、慢性粒细胞白血病、卡波西肉瘤纤维肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、血管肉瘤、淋巴管肉瘤、滑膜瘤、脑膜瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、软组织肉瘤、肉瘤、败血症、胆道肿瘤、基底细胞癌、胸腺肿瘤、甲状腺癌、甲状旁腺癌、子宫癌、肾上腺癌、肝脏感染、默克尔细胞癌、神经肿瘤、滤泡中心淋巴瘤、结肠癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、白血病、慢性或急性白血病,包括急性髓系白血病、慢性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤、卵巢肿瘤、骨髓增生异常综合征、皮肤或眼内恶性黑色素瘤、肾细胞癌、小细胞肺癌、肺癌、间皮瘤、乳腺癌、鳞状非小细胞肺癌(SCLC)、非鳞状非小细胞肺癌、结直肠癌、卵巢癌、胃癌、肝细胞癌、胰腺癌、胰腺癌、胰腺导管腺癌、头颈部鳞状细胞癌、头颈部癌、胃肠道癌、胃癌、艾滋病毒、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、疱疹病毒、乳头状瘤病毒、流感、骨癌、皮肤癌、直肠癌、肛门癌、睾丸癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、食管癌、小肠癌、内分泌系统癌、尿道癌、阴茎癌、膀胱癌、肾癌、输尿管癌、肾盂癌、中枢神经系统肿瘤(CNS)、肿瘤血管生成、脊柱轴肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、表皮样瘤、石棉肺、癌、腺癌、乳头状癌、囊腺癌、支气管癌、肾细胞癌、移行细胞癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、肾母细胞瘤、多形性腺瘤、肝细胞乳头状瘤、肾小管腺瘤、囊腺瘤、乳头状瘤、腺瘤、平滑肌瘤、横纹肌瘤、血管瘤、淋巴管瘤、骨瘤、软骨瘤、脂肪瘤和纤维瘤。

[0155] 在一些实施方案中,进一步向受试者施用治疗有效量的一种或多种附加治疗剂。在一些实施方案中,所述一种或多种附加治疗剂选自下组:抗菌剂、抗病毒剂、细胞毒性剂、基因表达调节剂、化疗剂、抗癌剂、抗血管生成剂、免疫治疗剂、抗激素剂、抗纤维化剂、放射治疗、放射治疗剂、抗肿瘤剂和抗增殖剂。在一些实施方案中,所述一种或多种附加治疗剂是趋化因子和/或趋化剂受体的拮抗剂,包括但不限于CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CCR11、CCR12、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CXCR7、C3aR和/或C5aR。趋化因子和/或趋化剂受体拮抗剂是本领域中已知的,例如W02007/002667、W02007/002293、W0/2003/105853、W0/2007/022257、W0/2007/059108、W0/2007/044804、W02007/115232、W02007/115231、W02008/147815、W02010/030815、W02010/075257、W02011/163640、W02010/054006、W02010/051561、W02011/035332、W02013/082490、W02013/082429、W02014/085490、W02014/100735、W02014/089495、W02015/

084842、W02016/187393、W02017/127409、W02017/087607、W02017/087610、W02017/176620、W02018/222598、W02018/222601、W02013/130811、W02006/076644、W02008/008431、W02009/038847、W02008/008375、W02008/008374、W02008/010934、W02009/009740、W02005/112925、W02005/112916、W02005/113513、W02004/085384、W02004/046092中描述的。趋化因子和/或趋化剂受体拮抗剂还包括CCX354、CCX9588、CCX140、CCX872、CCX598、CCX6239、CCX9664、CCX2553、CCX3587、CCX3624、CCX2991、CCX282、CCX025、CCX507、CCX430、CCX765、CCX224、CCX662、CCX650、CCX832、CCX168、CCX168-M1、CCX3022和/或CCX3384。

[0156] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于抑制传染病。所述的传染病包括但不限于艾滋病毒、流感、疱疹、贾第虫、疟疾、利什曼原虫、病毒性肝炎(甲、乙和丙)、疱疹病毒(例如,VZV、HSV-I、HAV-6、HSV-II和CMV,爱泼斯坦·巴尔病毒)、腺病毒、流感病毒、黄病毒、埃可病毒、鼻病毒、柯萨奇病毒、冠状病毒,呼吸道合胞病毒,腮腺炎病毒、轮状病毒、麻疹病毒、风疹病毒、细小病毒、牛痘病毒、HTLV病毒、登革热病毒、乳头瘤病毒、软体动物病毒、脊髓灰质炎病毒、狂犬病毒、JC病毒和虫媒病毒性脑炎病毒、衣原体致病菌感染、立克次体细菌、分枝杆菌、葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌、脑膜炎球菌和球菌、克雷伯氏菌、变形杆菌、沙雷氏菌、假单胞菌、大肠杆菌、军团菌、白喉、沙门氏菌、杆菌、霍乱、破伤风、肉毒杆菌、炭疽、鼠疫、钩端螺旋体病、和莱姆病细菌、念珠菌(白色念珠菌、克柔氏念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌等)的致病性感染、新生隐球菌、曲霉菌(烟霉菌、尼日尔菌等)、毛霉属(毛霉属、犁头霉属、根霉属)、申克孢子丝菌、皮炎芽生菌、巴西芽生菌、粗球孢子菌和荚膜组织胞浆菌、寄生虫内阿米巴溶组织的致病性感染、大肠杆菌、福勒(氏)耐格里原虫、棘阿米巴、肠兰伯式鞭毛虫、隐孢子虫、卡氏肺孢子虫、间日疟原虫、微型巴贝斯虫、布氏锥虫、克氏锥虫、杜氏利什曼原虫、弓形虫、巴西钩虫。

[0157] 在一些实施方案中,本发明的化合物可用于抑制HIV感染、延缓AIDS进程、耗尽HIV病毒库或降低症状或HIV感染和AIDS的严重程度。

[0158] 本发明的化合物可用于治疗受试者的癌症和癌前疾病。

[0159] 本文提供的治疗方法通常包括向患者施用有效量的本文提供的一种或多种化合物。合适的患者包括患有或易患(即,预防性治疗)本文所述的一种病症或疾病的患者。如本文所述的治疗的典型患者包括哺乳动物,尤其是灵长类动物,特别是人类。其他合适的患者包括驯化的伴侣动物,例如狗、猫、马等,或家畜动物,如牛、猪、羊等。

[0160] 通常,本文提供的治疗方法包括向患者施用有效量的本文提供的一种或多种化合物。在一个优选的实施方式中,本公开的化合物优选静脉内、口服给药或局部给药于患者(例如,人)。有效量可以是足以调节PD-1/PD-L1相互作用的量和/或足以减少或缓解患者呈现的症状的量。优选地,给药量足以产生足够高的化合物(或其活性代谢物,如果所述的化合物是前药)的血药浓度,以调节PD-1/PD-L1相互作用。治疗方案可能因所用的化合物和待治疗的特殊情况而异;对于大多数疾病的治疗,首选每天4次或更少的给药频率。通常,每天2次的剂量方案是更优选的,每天一次的剂量是特别优选的。然而,应该理解,对于任何特定患者的特定剂量水平和治疗方案将取决于各种因素,包括所使用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、药物组合(即给予患者的其它药物)和正在进行治疗的特定疾病的严重程度,以及处方医师的判断。通常,优选使

用足以提供有效治疗的最小剂量。通常可以使用适合于正在治疗或预防的疾病的医学或兽医标准来监测患者的治疗效果。

[0161] 组合物

[0162] 包含本发明化合物和其它药物的伴随药物可以作为组合制剂给药,其中两种成分都包含在单一制剂中,或者作为单独制剂给药。单独制剂给药包括同时给药和间隔一定时间给药。在以一定时间间隔给药的情况下,可以先施用本发明化合物,然后再施用另一种药物,或者可以先施用另一种药物,然后再施用本公开的化合物。各药物的给药方法可以相同,也可以不同。

[0163] 根据临床使用的剂量,可适当选择其他药物的剂量。本发明的化合物与其它药物的配比可以根据给药对象的年龄和体重、给药方法、给药时间、治疗疾病、症状及其组合而适当选择。例如,基于本发明化合物的1质量份,可使用 0.01至100质量份的其他药物。另一种药物可以是两种或两种以上任意药物按适当比例组合而成。

[0164] 本发明所述的化合物可使用或与一种或多种治疗剂联合使用,例如,抗菌剂、抗病毒剂、细胞毒性剂、基因表达调节剂、化疗剂、抗癌剂、抗血管生成剂、免疫治疗剂、抗激素剂、抗纤维化剂、放射治疗、放射治疗剂、抗肿瘤剂和抗增殖剂。这些治疗剂可以是化合物、抗体、多肽或多核苷酸的形式。

[0165] 本文所述化合物可使用或与一种或多种治疗抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白(例如Darts®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab 衍生物)、抗体-药物结合物(ADC)、病毒、溶瘤病毒、基因修饰剂或编辑剂,例如CRISPR(包括CRISPR Cas9)、锌指核酸酶或合成核酸酶(TALENs)、CAR(嵌合抗原受体)T细胞免疫治疗剂或其任何组合联合使用。

[0166] 化学疗法的例子包括烷基化剂、亚硝基脲剂、抗代谢物、抗癌抗生素、植物源生物碱、拓扑异构酶抑制剂、激素药物、激素拮抗剂、芳香化酶抑制剂、P-糖蛋白抑制剂、铂络合物衍生物、其他免疫治疗药物和其他抗癌药物。

[0167] 本文所述化合物可以使用或以混合物的形式或同时与癌症治疗辅助物,例如白细胞减少(中性粒细胞减少)治疗药物、血小板减少治疗药物、止吐和癌症疼痛干预药物联合使用。

[0168] 本文所述化合物可使用或与激酶抑制剂结合使用。

[0169] 在一个实施方案中,本发明的化合物可与其他免疫调节剂和/或增强剂同时或以混合物的形式使用。所述的免疫调节剂的例子包括各种细胞因子、疫苗和助剂。刺激免疫应答的所述的细胞因子、疫苗和助剂的实例包括但不限于 GM-CSF、M-CSF、G-CSF、干扰素- $\alpha$ 、 $\beta$ 或 $\gamma$ 、IL-1、IL-2、IL-3、IL-12、Poly(I:C)和CPG。增强剂包括环磷酰胺和环磷酰胺类似物、抗TGF和伊马替尼(Gleevec)、有丝分裂抑制剂,例如紫杉醇、舒尼替尼(Sutent)或其他抗血管生成剂、芳香化酶抑制剂,例如来曲唑、A2a腺苷受体(A2AR)拮抗剂、血管生成抑制剂、萘环类、奥沙利铂、阿霉素、TLR4拮抗剂和IL-18拮抗剂。

[0170] 在一些实施方案中,本文所述的化合物可使用或与以下一种或多种调节剂组合使用:CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CCR11、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CXCR7、ChemR23、C5aR、C5a和C5。在一些实施方案中,所述的调节剂是拮抗剂。

[0171] 在一些实施方案中,本文所述化合物可使用或与如下一种或多种趋化因子和/或趋化剂受体拮抗剂组合使用,例如W02007/002667、W02007/002293、W0/2003/105853、W0/2007/022257、W0/2007/059108、W0/2007/044804、W02007/115232、W02007/115231、W02008/147815、W02010/030815、W02010/075257、W02011/163640、W02010/054006、W02010/051561、W02011/035332、W02013/082490、W02013/082429、W02014/085490、W02014/100735、W02014/089495、W02015/084842、W02016/187393、W02017/127409、W02017/087607、W02017/087610、W02017/176620、W02018/222598、W02018/222601、W02013/130811、W02006/076644、W02008/008431、W02008/038847、W02008/008375、W02008/008374、W02008/010934、W02009/009740、W02005/112925、W02005/112916、W02005/113513、W02004/085384、W02004/046092。可用于本发明的趋化因子和/或趋化剂受体拮抗剂还包括CCX354、CCX9588、CCX140、CCX872、CCX598、CCX6239、CCX9664、CCX2553、CCX3587、CCX3624、CCX2991、CCX282、CCX025、CCX507、CCX430、CCX765、CCX224、CCX662、CCX650、CCX832、CCX168、CCX168-M1、CCX3022和/或CCX3384。

#### [0172] 剂量

[0173] 大约0.1mg至大约140mg每天每千克体重的剂量水平可用于治疗或预防涉及PD-1/PD-L1相互作用的病症(每人每天约0.5mg至约7g)。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量可根据所治疗的宿主和特定的给药方式而变化。剂量单位形式通常包含约1mg-约500mg的活性成分。对于口服、透皮、静脉或皮下给予的化合物,优选地,给予足够量的化合物以达到血清浓度为5ng (纳克)/mL-10 $\mu$ g (微克)/mL血清,更优选地,给予足够的化合物以使血清浓度达到20ng-1 $\mu$ g/mL的血清,最优选地,应给予足够的化合物以使血清浓度达到50ng/mL-200ng/mL。对于直接注射到滑膜(用于治疗关节炎),应给予足够量的化合物,以达到大约1微摩尔的局部浓度。

[0174] 剂量的频率也可以根据所用的化合物和治疗的特定疾病而变化。然而,对于大多数疾病的治疗,优选每日4次、每日3次或更少的给药方案,特别优选每日1次或每日2次的给药方案。然而,应该理解,对于任何特定患者的特定剂量水平将取决于各种因素,包括所使用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径和排泄速率、药物组合(即给予患者的其它药物)、正在进行治疗的特定疾病的严重程度,以及其他的因素包括处方医师的判断。

[0175] 在本发明的另一方面,本发明的化合物可用于各种非药物的体内体外应用。本发明的化合物也可用作PD-1/PD-L1相互作用活性测定的阳性对照,即,作为确定候选试剂与PD-1和/或PD-L1结合能力的标准,或作为正电子发射断层扫描(PET)成像或单光子发射计算机化断层扫描(SPECT)的放射性示踪剂。

[0176] 本发明的范围还包括包含本发明化合物或其药学上可接受的盐的试剂盒和使用说明。所述的试剂盒可进一步包含至少一种附加试剂。试剂盒通常包括一个标签,指示试剂盒内容的预期用途。术语标签包括在试剂盒上或随试剂盒一起提供的任何文字或记录材料,或试剂盒附带的任何材料。

#### [0177] 实施例

[0178] 以下实施例说明制备本发明化合物的各种方法,包括式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物。提供以下示例是为了说明,但不是为了限制所要求的公开。

[0179] 下面使用的试剂和溶剂可以从商业来源获得,如奥德里奇化学公司(密尔沃基,威斯康星州,美国)。在Varian Mercury 400MHz NMR谱仪上记录<sup>1</sup>H-NMR 谱。提供了相对于TMS的显著峰值,并按以下顺序列表:多重性(s,单重态;d,双重态;t,三重态;q,四重态;m,多重态)和质子数。质谱分析结果报告为质量与电荷之比。在实施例1中,单个m/z值报告了含有最常见的原子同位素的M+H(或如上所述,M-H)离子的值。同位素模式在所有情况下都符合预期公式。在惠普MSD电喷雾质谱仪进行电喷雾离子源(ESI)质谱分析,使用HP1100 HPLC进行样品输送。通常,分析物以0.1mg/mL的浓度溶解在甲醇或CH<sub>3</sub>CN中,取1微升随传递溶剂一起注入质谱仪,扫描范围为100~1000道尔顿。以乙腈/水和1%甲酸为传递溶剂,采用正电喷雾或负电喷雾方式分析所有化合物。

[0180] 在本发明的示例和整个描述中使用了以下缩写:TLC是指薄层色谱法。

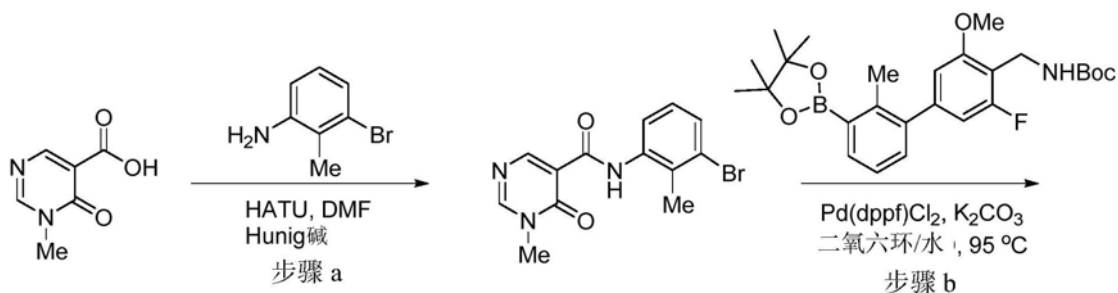
[0181] 本发明范围内的化合物可以按如下所述合成,使用本领域技术人员已知的各种反应来合成。本领域技术人员还将认识到,可采用替代方法来合成本发明的目标化合物,并且在本文主体中描述的方法并非详尽无遗,但确实为相关化合物提供了广泛适用和实用的路线。

[0182] 本专利中要求保护的一些分子可以以不同的对映体和非对映体形式存在,除非指定特定的对映体,并且这些化合物的所有变体都被要求保护。

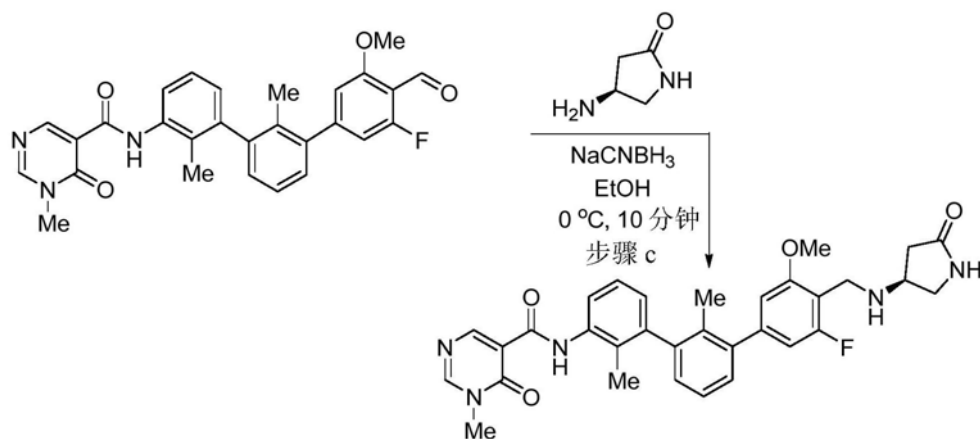
[0183] 在本文中,对合成关键化合物的实验过程的详细描述导致了由识别它们的物理数据以及与之相关的结构描述所描述的分子。

[0184] 本领域技术人员还将认识到,在有机化学中的标准加工过程中,经常使用酸和碱。在本专利所述的实验过程中,如果母化合物具有必要的固有酸性或碱性的话,有时会产生母体化合物的盐。

[0185] 实施例1: (S)-N-(3'-氟-5'-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺



[0186]



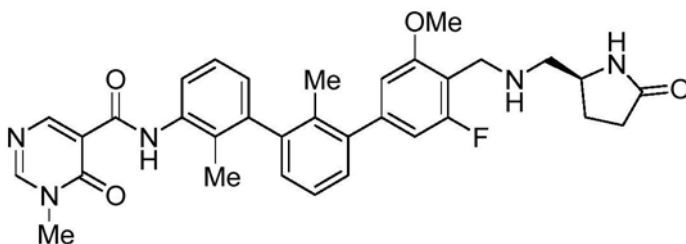
[0187] 步骤a:向1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-羧酸(0.75g,4.87mmol)和3-溴-2-甲基苯胺(0.91g,4.87mmol)的DMF(30mL)溶液的混合物加入HATU(2.22g, 5.84mmol)和二异丙基乙胺(0.94g,7.30mmol)。反应在室温下搅拌16小时。反应完成后,去除一半溶剂。将所得溶液用水(100mL)稀释,并将混合物搅拌20分钟。用塑料漏斗过滤固体,用水(10mL)洗涤,真空干燥,得到所需产品N-(3-溴-2-甲基苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.89(s,1h),8.68(s,1h),8.08-8.05(m,1h),7.44-7.42(m,1h),7.13(td,J=8.1,0.7Hz,1H),3.67(s,3H),2.49(s,3H)。MS:(ES)m/z C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值322.0,实测值322.0。

[0188] 步骤b:向N-(3-溴-2-甲基苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺(1.2g,3.72mmol)、叔丁基((3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)氨基甲酸酯(1.4g,3.72mmol)和2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.6mL,11.2mmol)的对二氧六环(32mL)溶液的混合物加入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>与二氯甲烷的配合物(456mg,0.559mmol)。反应混合物脱气(N<sub>2</sub>)2分钟,在95℃、N<sub>2</sub>下搅拌5小时。反应混合物用EtOAc稀释,用硅藻土过滤,盐水洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥。减压去除溶剂,残留物用硅胶快速色谱柱(5%-20%-40%乙酸乙酯/正己烷)纯化,得到N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为棕色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ10.40(s,1h),8.91(s,1h),8.67(s,1h),8.15(dd,J=8.3,1.3Hz,1H),7.37-7.25(m,3H),7.18(dd,J=7.3,1.5Hz,1H),6.99(dd,J=7.3,1.5Hz,1H),6.95(s,1H),6.85-6.77(m,1H),3.98(s,3H),3.65(s,3H),2.12(s,3H),1.96(s,3H)。MS:(ES)m/z C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值486.2,实测值486.2。

[0189] 步骤c:向N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺(100mg,0.206mmol)和(S)-4-氨基吡咯烷-2-酮(82mg,0.824mmol)的乙醇(1mL)溶液的搅拌溶液加入乙酸(5滴)。反应混合物在70℃下搅拌1小时。然后将混合物冷却到0℃,缓慢加入NaCNBH<sub>3</sub>(13mg,0.206mmol)。所述的混合物在0℃下搅拌10min。减压去除溶剂,用HPLC(0-40%-100%MeCN/水)纯化残留物,得到(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.41(s,1H),8.92(s,1H),8.68(s,1H),8.13-8.10(m,1H),7.38-7.21(m,3H),7.20-7.13(m,1H),7.01-6.97(m,1H),6.96-6.94(m,1H),6.91-6.88(m,1H),4.37(s,2H),4.26-4.21(m,1H),4.00(s,3H),3.88(dd,J=11.6,7.6Hz,1H),3.66(s,3H),3.57(dd,J=11.6,3.9Hz,1H),2.91(dd,J=17.8,8.8Hz,1H),2.55(dd,J=17.8,4.7Hz,1H),2.11(s,3H),1.94(s,3H)。MS:(ES)m/z C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值570.2,实测值570.3。

[0190] 实施例2:(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-2-基)氨基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺

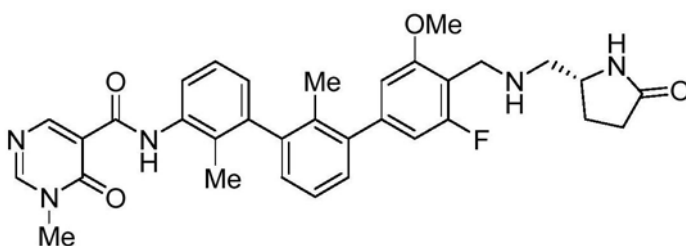
[0191]



[0192] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.41 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.39-7.21 (m, 3H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.03-6.86 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.07-4.01 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.49-2.29 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.92-1.88 (m, 2H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值584.3, 实测值584.3。

[0193] 实施例3: (R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺

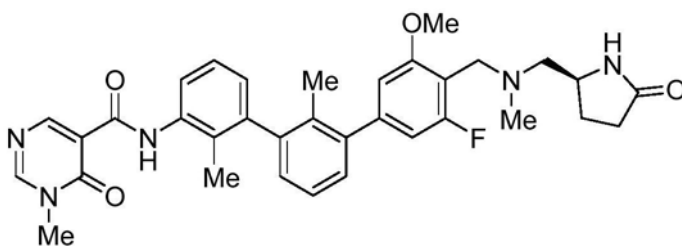
[0194]



[0195] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.41 (s, 1h), 8.92 (s, 1h), 8.68 (s, 1h), 8.15-8.13 (m, 1h), 7.39-7.21 (m, 3h), 7.20-7.13 (m, 1h), 7.03-6.86 (m, 3h), 4.41 (s, 2h), 4.07-4.01 (m, 1h), 4.00 (s, 3h), 3.66 (s, 3h), 3.28-3.25 (m, 1h), 2.49-2.29 (m, 3h), 2.12 (s, 3h), 1.95 (s, 3h), 1.92-1.88 (m, 2h)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值584.3, 实测值584.3。

[0196] 实施例4: (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺

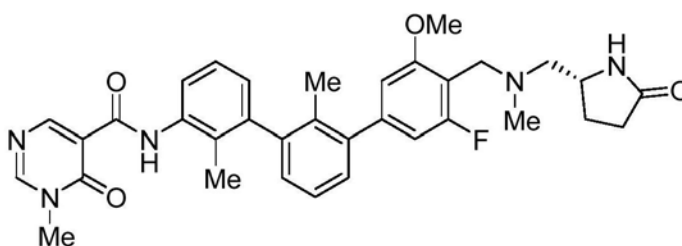
[0197]



[0198] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ 11.41(s,1H),8.92(s,1H),8.67(s,1H),8.15-8.11(m,1H),7.39-7.23(m,3H),7.17(dd,J=7.5,1.5Hz,1H),7.02-6.88(m,3H),4.76-4.67(m,1H),4.27(s,1H),4.09-4.04(m,1H),4.02(s,3H),4.01(s,2H),3.65(s,3H),3.07(s,3H),2.97-2.78(m,2H),2.61-2.33(m,2H),2.11(s,3H),1.96(s,3H)。MS:(ES)m/z C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值598.3,实测值598.3。

[0199] 实施例5:(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺

[0200]

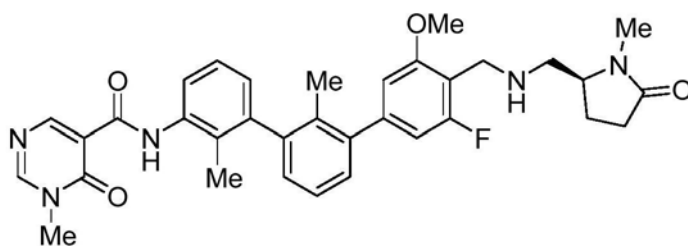


[0201] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ 11.41(s,1H),8.92(s,1H),8.67(s,1H),8.15-8.11(m,1H),7.39-7.23(m,3H),7.17(dd,J=7.5,1.5Hz,1H),7.02-6.88(m,3H),4.76-4.67(m,1H),4.27(s,1H),4.09-4.04(m,1H),4.02(s,3H),4.01(s,2H),3.65(s,3H),3.07(s,3H),2.97-2.78(m,2H),2.61-2.33(m,2H),2.11(s,3H),1.96(s,3H)。MS:(ES)m/z C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值598.3,实测值598.3。

[0202] 实施例6:(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((1-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺



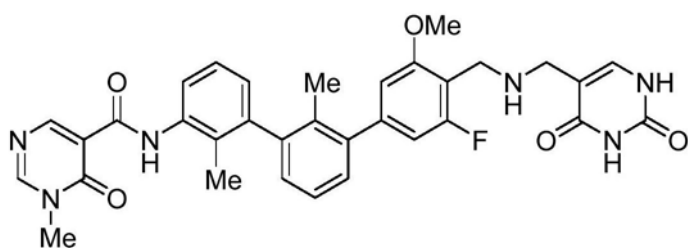
[0203]



[0204] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((1-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ 11.41(s,1H),8.92(s,1H),8.68(s,1H),8.13-8.11(m,1H),7.37-7.23(m,3H),7.14-7.12(m,1H),7.01-6.88(m,3H),4.43(s,2H),4.00(s,3H),3.97-3.92(m,1H),3.66(s,3H),3.49(dd,J=13.0,3.0Hz,1H),3.38-3.22(m,1H),2.86(s,3H),2.58-2.26(m,3H),2.12(s,3H),2.00-1.91(m,4H)。MS:(ES)m/z C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值598.3,实测值598.3。

[0205] 实施例7:N-(4''-(((2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)甲基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺

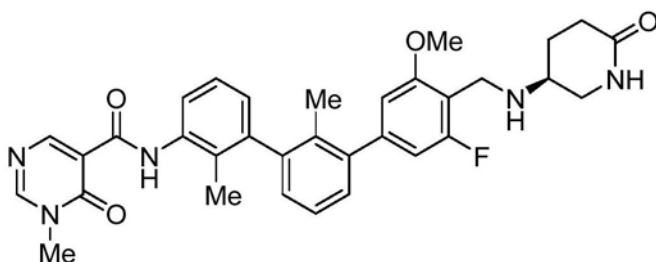
[0206]



[0207] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(4''-(((2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)甲基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ 11.41(s,1H),8.92(s,1H),8.68(s,1H),8.13-8.11(m,1H),7.66(s,1H),7.34-7.22(m,3H),7.20-7.13(m,1H),6.99(d,J=7.6Hz,1H),6.91(s,1H),6.89-6.81(m,1H),4.34(s,2H),4.01(s,2H),3.98(s,3H),3.66(s,3H),2.11(s,3H),1.93(s,3H)。MS:(ES)m/z C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值611.2,实测值611.2。

[0208] 实施例8:(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((6-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺

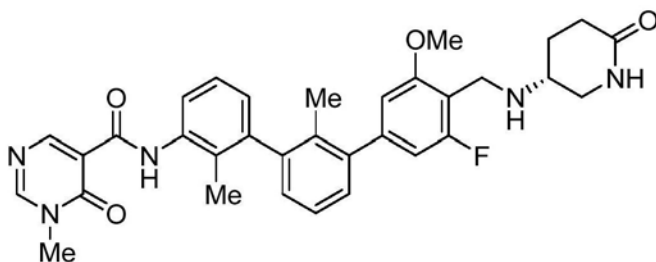
[0209]



[0210] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((6-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.41(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.14-8.07(m, 1H), 7.38-7.21(m, 3H), 7.20-7.13(m, 1H), 7.02-6.86(m, 3H), 4.48-4.35(m, 2H), 4.00(s, 3H), 3.79-3.71(m, 2H), 3.66(s, 3H), 3.25(s, 2H), 2.50(dd, J=7.6, 6.1Hz, 2H), 2.42-2.35(m, 1H), 2.11(s, 3H), 1.94(s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值584.3, 实测值584.3。

[0211] 实施例9: (R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((6-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺

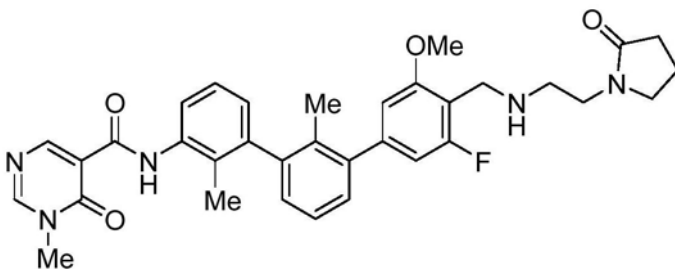
[0212]



[0213] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((6-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.41(s, 1h), 8.92(s, 1h), 8.67(s, 1h), 8.14-8.07(m, 1h), 7.38-7.21(m, 3h), 7.20-7.13(m, 1h), 7.02-6.86(m, 3h), 4.48-4.35(m, 2h), 4.00(s, 3h), 3.79-3.71(m, 2h), 3.66(s, 3h), 3.25(s, 2h), 2.50(d, 2h)。J=7.6, 6.1Hz, 2H), 2.42-2.35(m, 1H), 2.11(s, 3H), 1.94(s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值584.3, 实测值584.3。

[0214] 实施例10: N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺

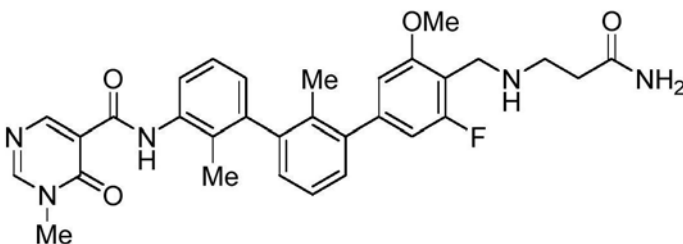
[0215]



[0216] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ11.41(s,1H), 8.92(s,1H), 8.67(s,1H), 8.12(m, 1H), 7.38-7.22(m, 3H), 7.17(d, J=7.5Hz, 1H), 7.03-6.84(m, 3H), 4.38(s, 2H), 3.99(s, 3H), 3.65(m, 5H), 3.52(t, J=7.1Hz, 2H), 2.42(t, J=8.1Hz, 2H), 2.46-2.39(m, 2H), 2.14-2.04(m, 5H), 1.94(s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值598.3,实测值598.3。

[0217] 实施例11:N-(4''-(((3-氨基-3-氧代丙基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺

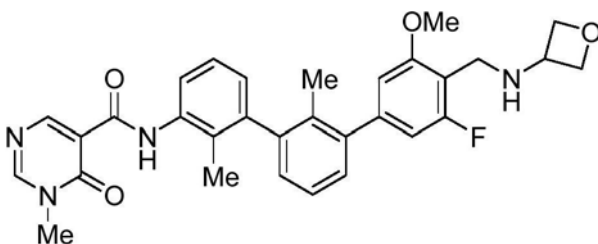
[0218]



[0219] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品 N-(4''-(((3-氨基-3-氧代丙基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ11.41(s,1H), 8.91(s,1H), 8.67(s,1H), 8.12(m,1H), 7.36-7.27(m, 3H), 7.20-7.13(m, 1H), 7.03-6.83(m, 3H), 4.35(s, 2H), 4.00(s, 3H), 3.66(s, 3H), 3.37-3.27(m, 2H), 2.71(t, J=6.2Hz, 2H), 2.12(s, 3H), 1.94(s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值558.2,实测值558.3。

[0220] 实施例12:N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((氧杂环丁烷-3-基氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺

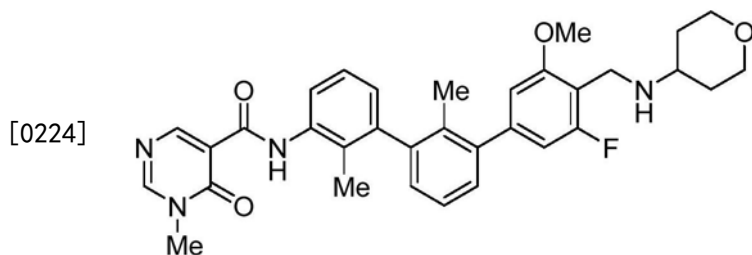
[0221]



[0222] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,

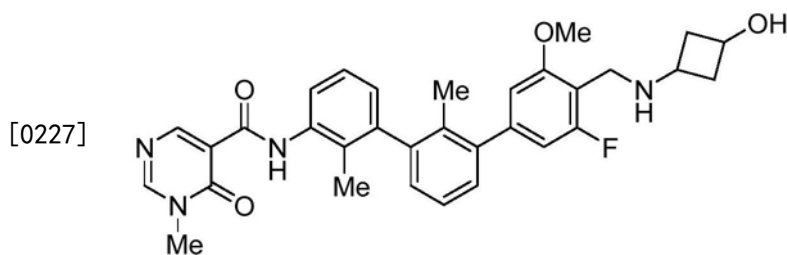
2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((氧杂环丁烷-3-基氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.41(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.68(m, 1H), 7.39-7.13(m, 4H), 7.12-7.03(m, 1H), 7.03-6.86(m, 3H), 4.71-4.63(m, 2H), 4.54-4.43(m, 1H), 4.29(m, 2H), 4.00(s, 3H), 3.70-3.63(m, 5H), 2.12(s, 3H), 1.94(s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值543.2, 实测值543.3。

[0223] 实施例13:N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((4-氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺



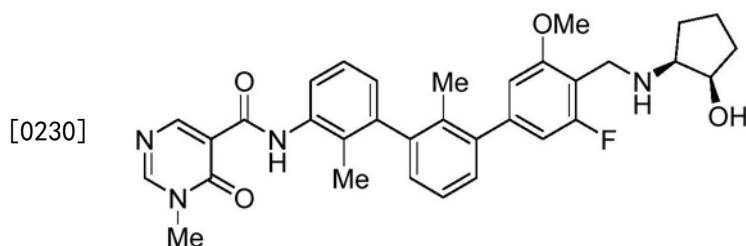
[0225] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((4H-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.41(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.16-8.07(m, 1H), 7.36-7.24(m, 3H), 7.20-7.13(m, 1H), 7.03-6.84(m, 3H), 4.35(s, 2H), 4.06(m, 2H), 3.99(s, 3H), 3.66(s, 3H), 3.51-3.45(m, 3H), 2.14(m, 5H), 1.94(s, 3H), 1.74(m, 2H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值571.3, 实测值571.3。

[0226] 实施例14:N-(3''-氟-4''-(((3-羟基环丁基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺



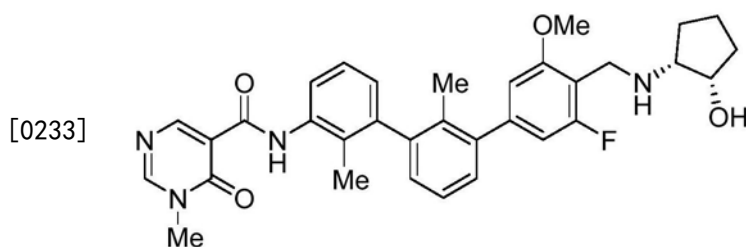
[0228] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-(((3-羟基环丁基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.58(dd, J=7.4, 2.2Hz, 1H), 8.15(dd, J=8.2, 1.3Hz, 1H), 8.00(dd, J=6.6, 2.2Hz, 1H), 7.40-7.22(m, 3H), 7.17(dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 7.00-6.86(m, 3H), 6.62(dd, J=7.4, 6.5Hz, 1H), 4.64-4.49(m, 3H), 4.47-4.33(m, 2H), 4.12-3.95(m, 5H), 3.70(s, 3H), 2.13(s, 3H), 1.94(s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值557.3, 实测值557.3。

[0229] 实施例15:N-(3''-氟-4''-(((1S,2R)-2-羟基环戊基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺



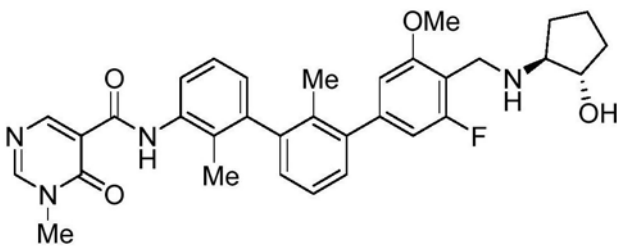
[0231] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-(((1S,2R)-2-羟基环戊基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ11.41(s,1H), 8.92(s,1H), 8.67(s,1H), 8.16-8.07(m, 1H), 7.38-7.21(m,3H), 7.16(dd, J=7.5,1.5Hz, 1H), 7.03-6.96(m,1H), 6.94-6.82(m,2H), 4.44-4.28(m,3H), 3.98(s,3H), 3.66(s,3H), 3.53-3.41(m, 2H), 3.40-3.30(m,1H), 3.30-3.21(m,1H), 2.12(s,3H), 1.87(s,3H), 1.92-1.77(m,2H), 1.73-1.65(m,1H)。MS:(ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值571.3,实测值571.3。

[0232] 实施例16:N-(3''-氟-4''-(((1R,2S)-2-羟基环戊基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺

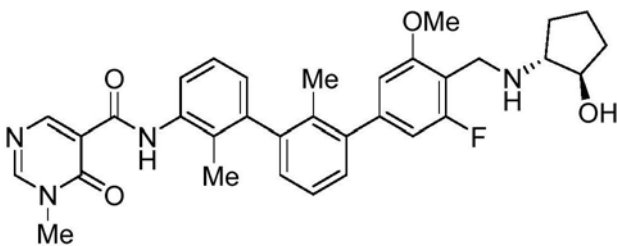


[0234] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-(((1R,2S)-2-羟基环戊基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ11.41(s,1H), 8.92(s,1H), 8.67(s,1H), 8.16-8.07(m, 1H), 7.38-7.21(m,3H), 7.16(dd, J=7.5,1.5Hz, 1H), 7.03-6.96(m,1H), 6.94-6.82(m,2H), 4.44-4.28(m,3H), 3.98(s,3H), 3.66(s,3H), 3.53-3.41(m, 2H), 3.40-3.30(m,1H), 3.30-3.21(m,1H), 2.12(s,3H), 1.87(s,3H), 1.92-1.77(m,2H), 1.73-1.65(m,1H)。MS:(ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值571.3,实测值571.3。

[0235] 实施例17:N-(3''-氟-4''-(((1S,2S)-2-羟基环戊基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺

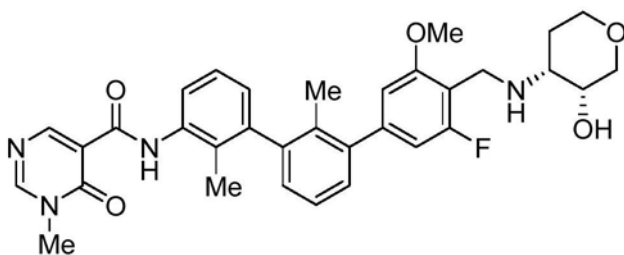


[0238] 实施例18:N-(3"-氟-4"-(((1R,2R)-2-羟基环戊基)氨基)甲基)-5"-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺



[0241] 实施例19:N-(3'-氟-4'-(((3R,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-5'-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺

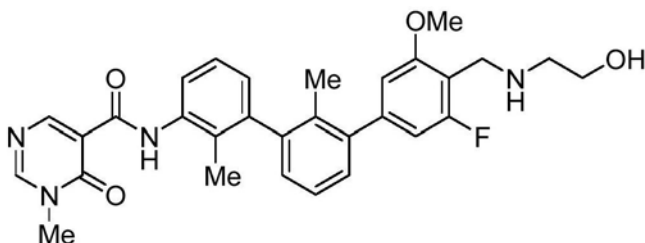
[0242]



[0243] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-(((3R,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ 11.41(s,1H),8.92(s,1H),8.68(s,1H),8.14-8.12(m,1H),7.38-7.21(m,3H),7.16(d,J=7.6Hz,1H),6.99(d,J=7.6Hz,1H),6.95-6.83(m,2H),4.40(d,J=13.2Hz,1H),4.31(d,J=13.2Hz,1H),4.09-3.93(m,6H),3.65(s,3H),3.60-3.42(m,3H),2.11(s,3H),1.94(s,3H),1.90-1.82(m,1H)。MS:(ES)m/z C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值587.3,实测值 587.3。

[0244] 实施例20:N-(3''-氟-4''-(((2-羟乙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺

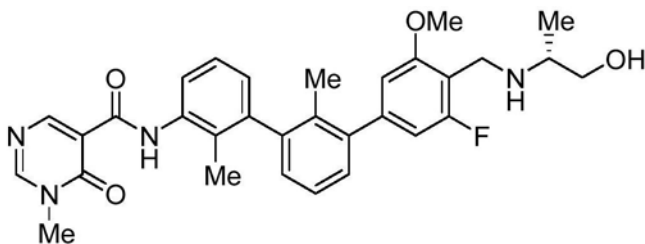
[0245]



[0246] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-(((2-羟乙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ 11.42(s,1H),8.92(s,1H),8.68(s,1H),8.11(dd,J=8.1,1.3Hz,1H),7.38-7.22(m,3H),7.20-7.13(m,1H),7.03-6.83(m,3H),4.37(s,2H),3.99(s,3H),3.88-3.81(m,2H),3.66(s,3H),3.23-3.15(m,2H),2.12(s,3H),1.95(s,3H)。MS:(ES)m/z C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值531.2,实测值531.2。

[0247] 实施例21:(R)-N-(3''-氟-4''-(((1-羟基丙-2-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺

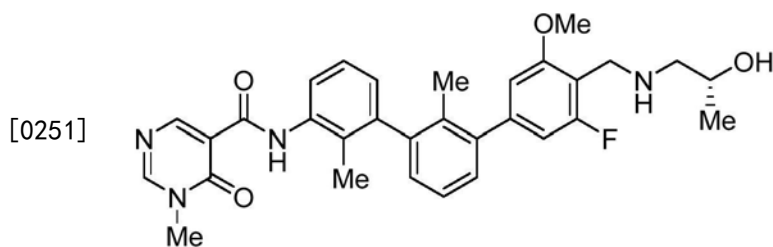
[0248]



[0249] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,

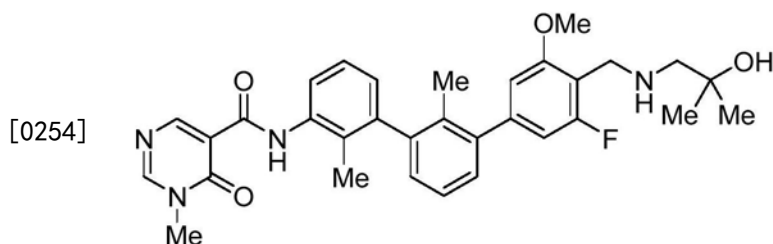
2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(R)-N-(3''-氟-4''-(((1-羟丙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.42 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.16 (dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 6.95-6.83 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 4H), 3.45-3.21 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.38 (d, J=6.7Hz, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值545.3, 实测值545.3。

[0250] 实施例22: (R)-N-(3''-氟-4''-(((2-羟丙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2, 2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺



[0252] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2, 2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(R)-N-(3''-氟-4''-(((2-羟丙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.41 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.38-7.22 (m, 3H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.03-6.83 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.24 (d, J=6.3Hz, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值545.3, 实测值545.3。

[0253] 实施例23: N-(3''-氟-4''-(((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2, 2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺

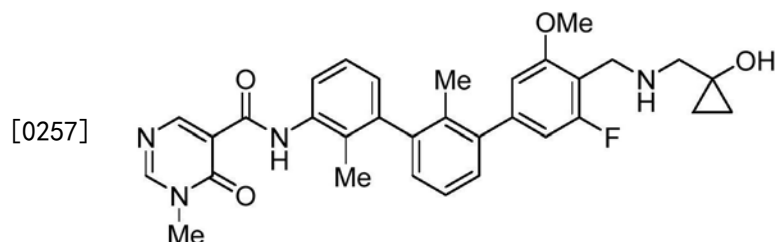


[0255] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2, 2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-(((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.41 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.38-7.22 (m, 3H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.03-6.84 (m, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.30



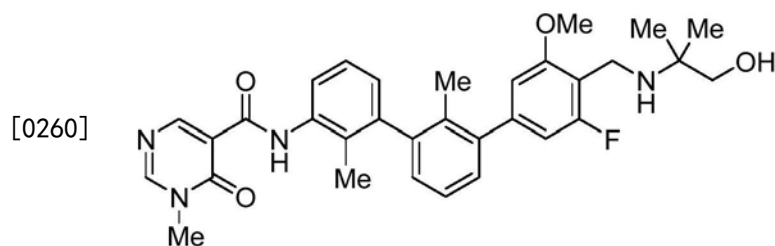
(s, 6H)。MS: (ES)  $m/z$   $C_{32}H_{36}FN_4O_4$   $[M+H]^+$  计算值559.3, 实测值559.3。

[0256] 实施例24: N-(3''-氟-4''-(((1-羟基环丙基)甲基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺



[0258] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-(((1-羟基环丙基)甲基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  11.41 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.13-8.10 (s, 1H), 7.38-7.22 (m, 3H), 7.17 (dd,  $J=7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.03-6.84 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 0.92 (t,  $J=6.3$  Hz, 2H), 0.78-0.70 (m, 2H)。MS: (ES)  $m/z$   $C_{32}H_{34}FN_4O_4$   $[M+H]^+$  计算值557.3, 实测值557.3。

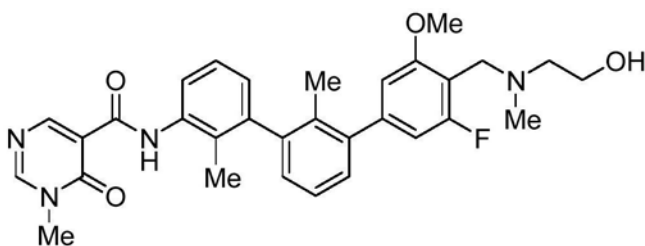
[0259] 实施例25: N-(3''-氟-4''-(((1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺



[0261] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-(((1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  11.41 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.13-8.10 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.16 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 6.99-6.82 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.67 (s, 5H), 2.12 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.42 (s, 6H)。MS: (ES)  $m/z$   $C_{32}H_{36}FN_4O_4$   $[M+H]^+$  计算值559.3, 实测值559.3。

[0262] 实施例26: N-(3''-氟-4''-(((2-羟乙基)(甲基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺

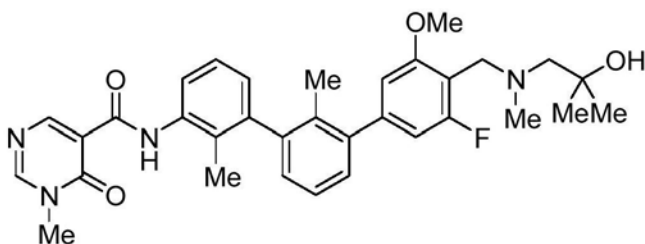
[0263]



[0264] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-((2-羟乙基)(甲基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.42 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.15-8.11 (m, 1H), 7.39-7.23 (m, 3H), 7.17 (dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 7.03-6.87 (m, 3H), 4.62 (d, J=13.4Hz, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 4.01-3.86 (m, 5H), 3.65 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值545.3, 实测值545.3。

[0265] 实施例27: N-(3''-氟-4''-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺

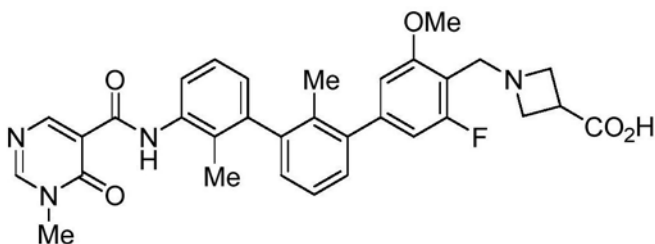
[0266]



[0267] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.42 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.13-8.11 (m, 1H), 7.39-7.23 (m, 3H), 7.18 (dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 7.03-6.87 (m, 3H), 4.85 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.39 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.42 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.26 (d, J=13.5Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值573.3, 实测值573.3。

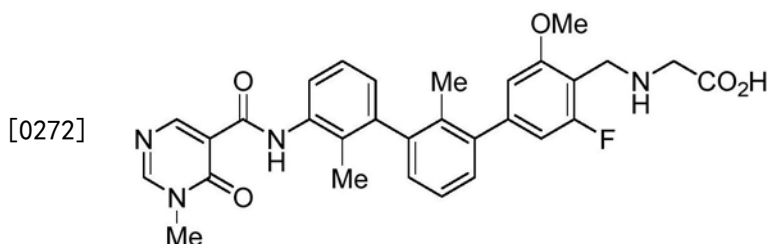
[0268] 实施例28: 1-((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸

[0269]



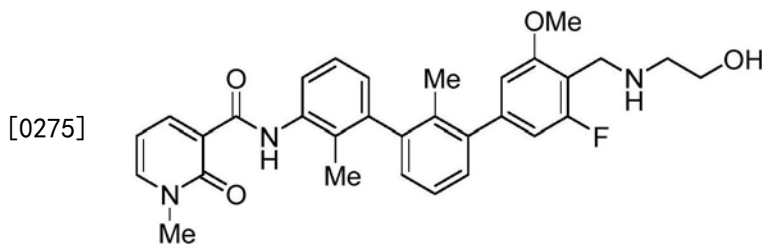
[0270] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品1-((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.41(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.15-8.11(m, 1H), 7.36-7.25(m, 3H), 7.17(ddd, J=7.5, 1.5, 0.5Hz, 1H), 7.02-6.85(m, 3H), 4.57(s, 2H), 4.43-4.41(m, 4H), 3.99(s, 3H), 3.73-3.68(m, 1H), 3.66(s, 3H), 2.11(s, 3H), 1.94(s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值571.3, 实测值571.3。

[0271] 实施例29: (3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)甘氨酸



[0273] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)甘氨酸,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.42(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.14-8.11(m, 1H), 7.36-7.25(m, 3H), 7.17(dd, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 7.03-6.84(m, 3H), 4.42(s, 2H), 3.99(s, 3H), 3.93(s, 2H), 3.66(s, 3H), 2.12(s, 3H), 1.95(s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值545.2, 实测值545.3。

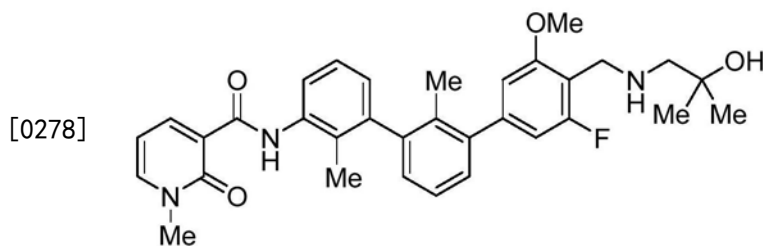
[0274] 实施例30: N-(3''-氟-4''-(((2-羟乙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺



[0276] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-(((2-羟乙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.58(dd, J=7.4, 2.1Hz, 1H), 8.19-8.10(m, 1H), 8.00(dd, J=6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.38-7.21(m, 3H), 7.17(dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 7.01-6.83(m, 3H), 6.66-6.57(m, 1H), 4.37(s, 2H), 3.99(s, 3H), 3.88-3.81(m,

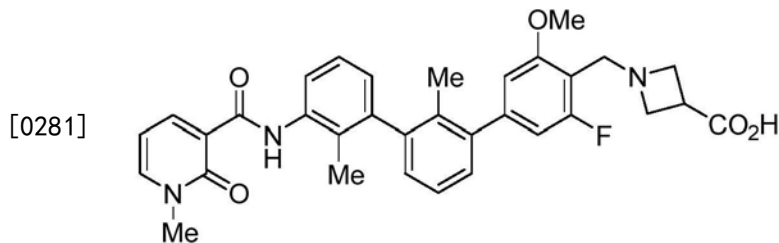
2H), 3.71 (s, 3H), 3.23-3.15 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。MS: (ES) m/z  $C_{31}H_{33}FN_3O_4$  [M+H]<sup>+</sup> 计算值530.2, 实测值530.2。

[0277] 实施例31: N-(3''-氟-4''-(((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺



[0279] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-(((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.58 (dd, J=7.4, 2.2Hz, 1H), 8.19-8.10 (m, 1H), 8.00 (ddd, J=6.5, 2.1, 0.4Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 3H), 7.17 (ddd, J=7.5, 1.5, 0.5Hz, 1H), 7.01-6.84 (m, 3H), 6.62 (ddd, J=7.4, 6.5, 0.8Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.31 (s, 6H)。MS: (ES) m/z  $C_{33}H_{37}FN_3O_4$  [M+H]<sup>+</sup> 计算值558.3, 实测值558.3。

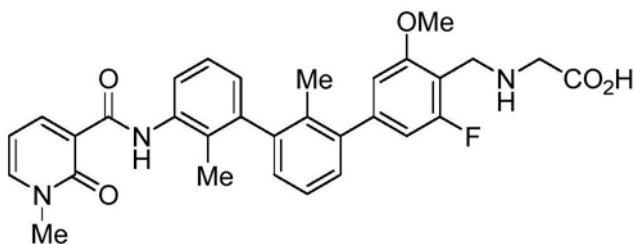
[0280] 实施例32: 1-((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸



[0282] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品1-((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.60 (dd, J=7.3, 2.1Hz, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 8.01 (dd, J=6.5, 2.1Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 3H), 7.18 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.99-6.81 (m, 3H), 6.62 (t, J=6.9Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.43-4.41 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.71 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。MS: (ES) m/z  $C_{33}H_{33}FN_3O_5$  [M+H]<sup>+</sup> 计算值570.2, 实测值570.3。

[0283] 实施例33: (3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)甘氨酸

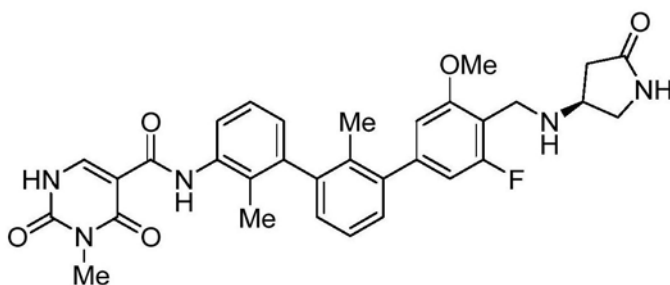
[0284]



[0285] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)甘氨酸,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ8.58(dd,J=7.4,2.2Hz,1H),8.19-8.10(m,1H),8.02-7.99(m,1H),7.38-7.22(m,3H),7.18-7.16(m,1H),7.01-6.84(m,3H),6.64-6.61(m,1H),4.42(s,2H),3.99(s,3H),3.93(s,2H),3.71(s,3H),2.14(s,3H),1.95(s,3H)。MS:(ES)m/z C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值544.2,实测值544.3。

[0286] 实施例34:(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

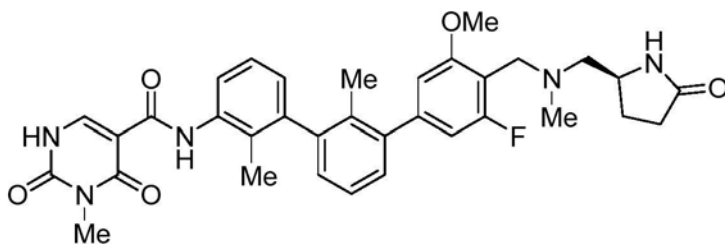
[0287]



[0288] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ11.16(s,1H),8.42(s,1H),8.07-8.05(m,1H),7.38-7.21(m,3H),7.16(dd,J=7.5,1.5Hz,1H),7.00-6.85(m,3H),4.37(s,2H),4.26-4.21(m,1H),4.00(s,3H),3.88(dd,J=11.6,7.6Hz,1H),3.57(dd,J=11.6,3.9Hz,1H),3.35(m,3H),2.91(dd,J=17.8,8.8Hz,1H),2.55(dd,J=17.8,4.7Hz,1H),2.10(s,3H),1.94(s,3H)。MS:(ES)m/z C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值586.2,实测值586.3。

[0289] 实施例35:(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基((5-氧代吡咯烷-2-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

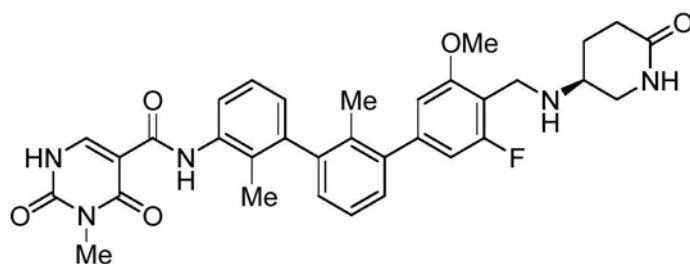
[0290]



[0291] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品 (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.15 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 3H), 7.16 (dd, J=7.6, 1.5Hz, 1H), 7.01-6.87 (m, 3H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.60-2.32 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值614.3, 实测值614.3。

[0292] 实施例36: (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((6-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三联苯]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

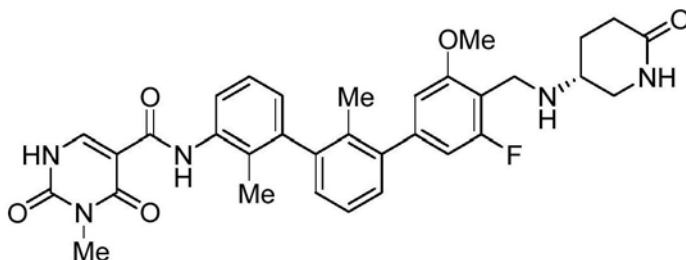
[0293]



[0294] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品 (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((6-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.16 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 3H), 7.16 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.00-6.86 (m, 3H), 4.48-4.35 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 4H), 1.94 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值600.3, 实测值600.3。

[0295] 实施例37: (R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((6-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

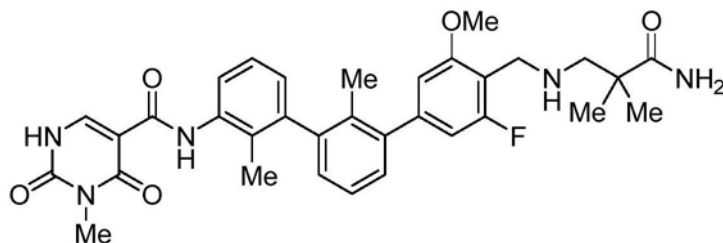
[0296]



[0297] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((6-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ 11.16(s,1H), 8.41(s,1H), 8.07-8.05(m,1H), 7.36-7.24(m,3H), 7.16(d,J=7.9Hz,1H), 7.00-6.86(m,3H), 4.48-4.35(m,2H), 4.00(s,3H), 3.77-3.74(m,2H), 3.52-3.41(m,1H), 3.36(s,3H), 2.50-2.49(m,2H), 2.42-2.38(m,1H), 2.14-2.04(m,4H), 1.94(s,3H)。MS:(ES)m/z C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值600.3,实测值600.3。

[0298] 实施例38:N-(4''-(((3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

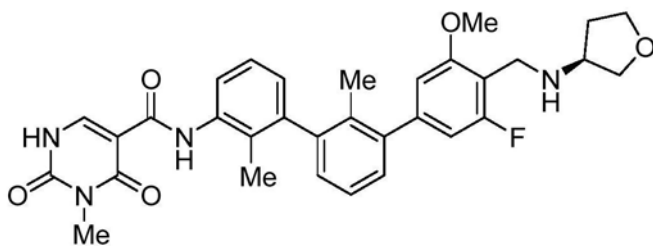
[0299]



[0300] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(4''-(((3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ 11.16(s,1H), 8.42(s,1H), 8.07-8.05(m,1H), 7.38-7.22(m,3H), 7.19-7.12(m,1H), 7.01-6.91(m,2H), 6.87(d,J=9.9Hz,1H), 4.34(s,2H), 4.01(s,3H), 3.36(s,3H), 3.14(s,2H), 2.10(s,3H), 1.94(s,3H), 1.34(s,6H)。MS:(ES)m/z C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值602.3,实测值602.3。

[0301] 实施例39:(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

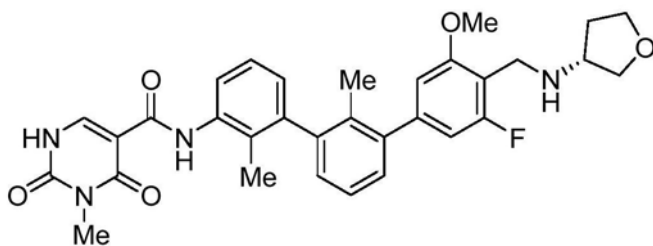
[0302]



[0303] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.15 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.37-7.24 (m, 3H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.98-6.87 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (d, J=9.7Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 4H), 1.94 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值573.2, 实测值573.3。

[0304] 实施例40: (R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

[0305]

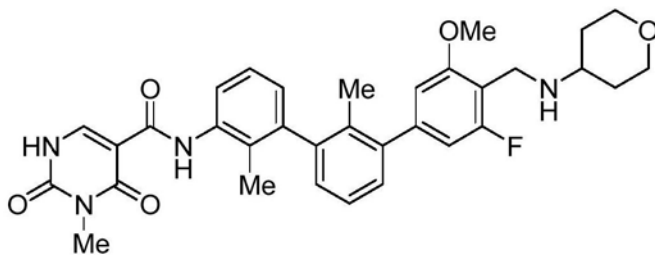


[0306] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.15 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.37-7.24 (m, 3H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.98-6.87 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (d, J=9.7Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 4H), 1.94 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值573.2, 实测值573.3。

[0307] 实施例41: N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



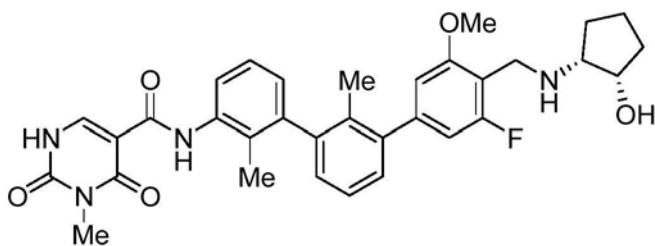
[0308]



[0309] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.15 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.37-7.20 (m, 3H), 7.15 (dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 6.96-6.86 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.55-3.41 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.18-2.11 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.73 (m, 2H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值587.3,实测值587.3。

[0310] 实施例42:N-(3''-氟-4''-(((1R,2S)-2-羟基环戊基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

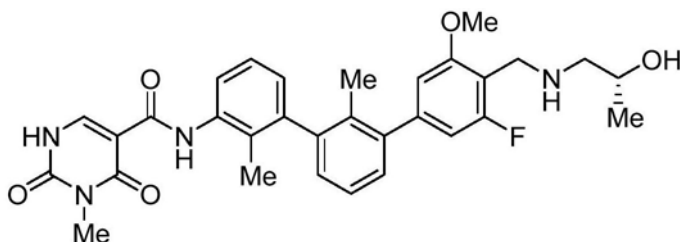
[0311]



[0312] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-(((1R,2S)-2-羟基环戊基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.16 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.01-6.82 (m, 3H), 4.42-4.30 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.18-2.05 (m, 5H), 2.06-1.61 (m, 6H), 1.40-1.32 (m, 1H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值587.3,实测值587.3。

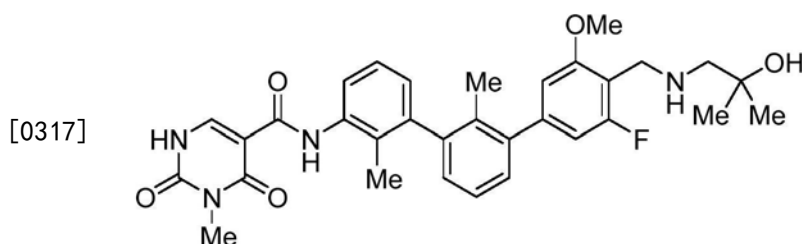
[0313] 实施例43:(R)-N-(3''-氟-4''-(((2-羟丙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

[0314]



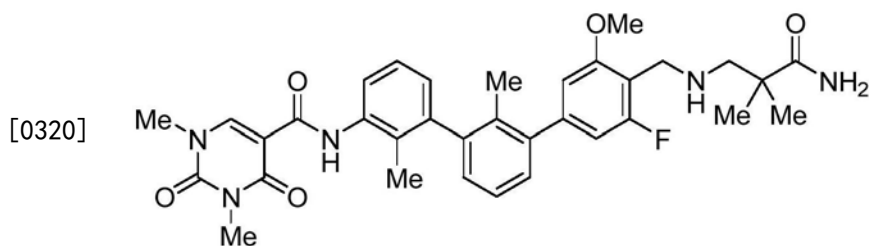
[0315] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品(R)-N-(3''-氟-4''-((2-羟丙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.16 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.01-6.83 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.24 (d, J=6.3Hz, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值561.2, 实测值561.3。

[0316] 实施例44:N-(3''-氟-4''-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0318] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.14 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 3H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.99-6.86 (m, 3H), 4.40 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.31 (s, 6H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值575.3, 实测值575.3。

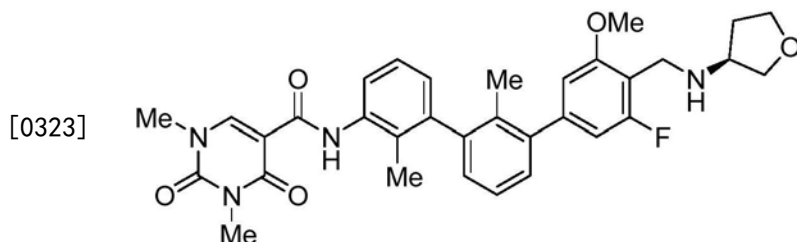
[0319] 实施例45:N-(4''-((3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0321] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(4''-((3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.16 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.17-

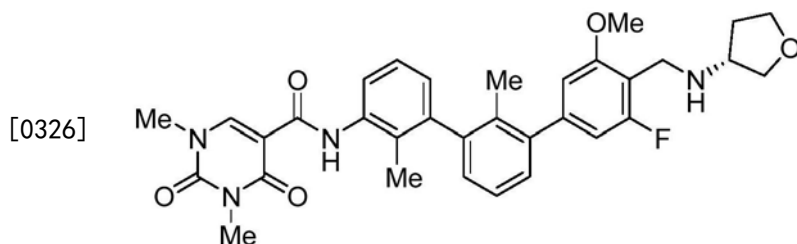
7.15 (m, 1H), 6.98-6.86 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.35 (s, 6H)。MS: (ES) m/z  $C_{34}H_{39}FN_5O_5$  [M+H]<sup>+</sup> 计算值 616.3, 实测值 616.3。

[0322] 实施例46: (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0324] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品 (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.16 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.36-7.21 (m, 3H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.98-6.87 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 4H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z  $C_{33}H_{36}FN_4O_5$  [M+H]<sup>+</sup> 计算值 587.3, 实测值 587.3。

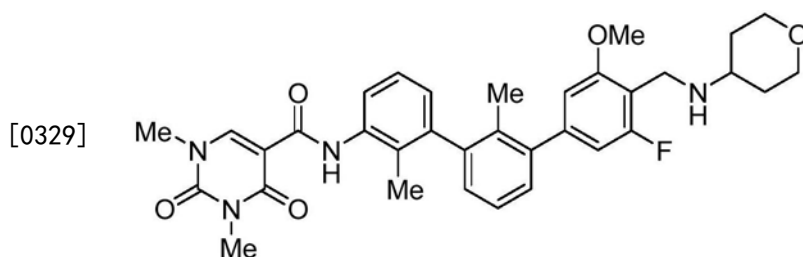
[0325] 实施例47: (R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0327] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品 (R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.16 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.36-7.21 (m, 3H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.98-6.87 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 4H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z  $C_{33}H_{36}FN_4O_5$  [M+H]<sup>+</sup> 计算值 587.3, 实测值 587.3。

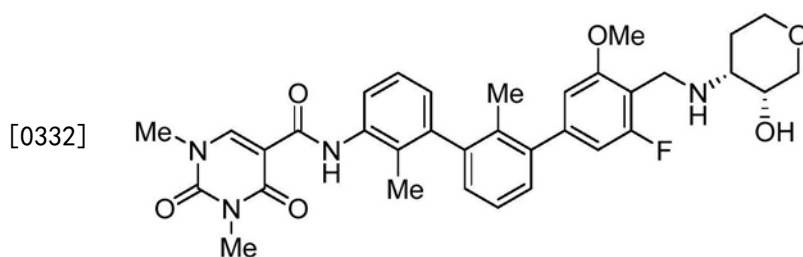
[0328] 实施例48: N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

基) 甲基) - [1,1':3',1''-三苯基]-3-基) -1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0330] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.17 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 3H), 7.16 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.00-6.84 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.51-3.43 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.18-2.10 (m, 5H), 1.93 (s, 3H), 1.77-1.69 (m, 2H)。MS: (ES) m/z C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值601.3, 实测值601.3。

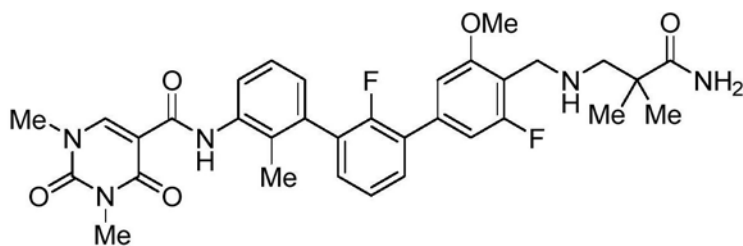
[0331] 实施例49:N-(3''-氟-4''-(((3R,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0333] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-(((3R,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.17 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 3H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.00-6.82 (m, 3H), 4.43-4.29 (m, 2H), 4.10-3.95 (m, 6H), 3.61-3.40 (m, 6H), 3.37 (s, 3H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.91-1.82 (m, 1H)。MS: (ES) m/z C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值617.3, 实测值618.3。

[0334] 实施例50:N-(4''-(((3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)氨基)甲基)-2',3''-二氟-5''-甲氧基-2-甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

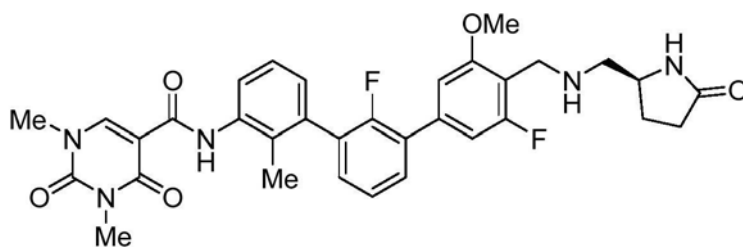
[0335]



[0336] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(2',3"-二氟-4"-甲酰基-5"-甲氧基-2-甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(4"-(((3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)氨基)甲基)-2',3"-二氟-5'-甲氧基-2-甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.19 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.42-7.29 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.34 (s, 6H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值620.3, 实测值620.3。

[0337] 实施例51: (S)-N-(2',3"-二氟-5"-甲氧基-2-甲基-4"-(((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

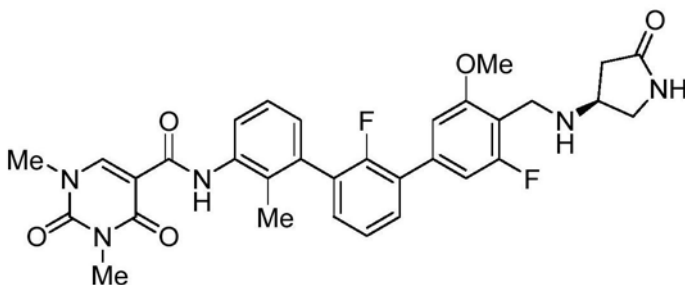
[0338]



[0339] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(2',3"-二氟-4"-甲酰基-5"-甲氧基-2-甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品(S)-N-(2',3"-二氟-5"-甲氧基-2-甲基-4"-(((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.19 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.12 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.42-7.29 (m, 3H), 7.17-7.08 (m, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.08-4.02 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.46-2.34 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值618.2, 实测值618.3。

[0340] 实施例52: (S)-N-(2',3"-二氟-5"-甲氧基-2-甲基-4"-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

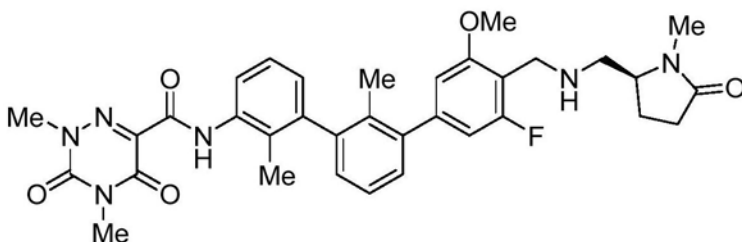
[0341]



[0342] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(2',3"-二氟-4"-甲酰基-5"-甲氧基-2-甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品(S)-N-(2',3"-二氟-5"-甲氧基-2-甲基-4"-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.18 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.12 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.42-7.29 (m, 3H), 7.17-7.08 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 4.28-4.16 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.20 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值604.2, 实测值604.3。

[0343] 实施例53: (S)-N-(3"-氟-5"-甲氧基-2,2'-二甲基-4"-(((1-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺

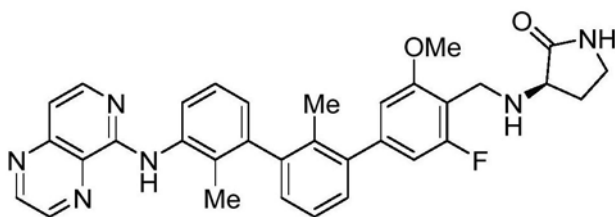
[0344]



[0345] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3"-氟-4"-甲酰基-5"-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品(S)-N-(3"-氟-5"-甲氧基-2,2'-二甲基-4"-(((1-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.08 (s, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 3H), 7.17 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.98-6.86 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (d, J=12.7Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.44-2.30 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 4H), 1.95 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值629.3, 实测值629.3。

[0346] 实施例54: (R)-3-(((3-氟-5-甲氧基-2',2"-二甲基-3"-((吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1"-三苯基]-4-基)氨基)吡咯烷-2-酮

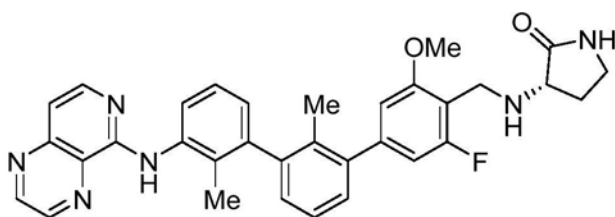
[0347]



[0348] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品(R)-3-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)吡咯烷-2-酮,白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ9.24 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.79 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.64-7.49 (m, 3H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.33-7.20 (m, 2H), 6.96-6.84 (m, 2H), 4.63 (d, J=13.1Hz, 1H), 4.39 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.49-3.40 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值 563.3, 实测值563.3。

[0349] 实施例55: (S)-3-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)吡咯烷-2-酮

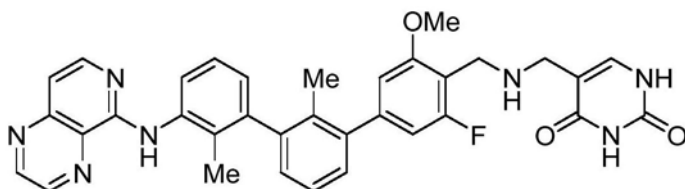
[0350]



[0351] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛制备。产物经HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品(S)-3-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)吡咯烷-2-酮,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ9.24 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.79 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.64-7.49 (m, 3H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.33-7.20 (m, 2H), 6.96-6.84 (m, 2H), 4.63 (d, J=13.1Hz, 1H), 4.39 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.49-3.40 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值 563.3, 实测值563.3。

[0352] 实施例56: 5-((((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)甲基)嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮

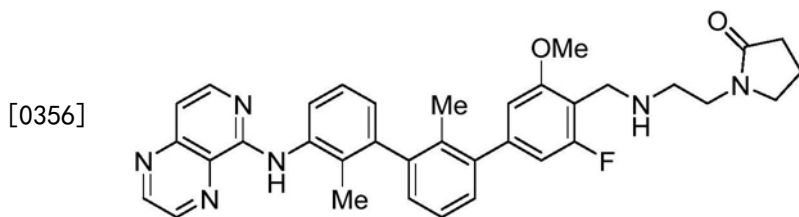
[0353]



[0354] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品5-((((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶

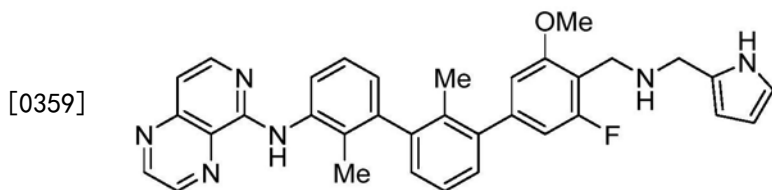
并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-(1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,为白色固体。MS: (ES) m/z  $C_{34}H_{31}FN_7O_3$  [M+H]<sup>+</sup>计算值604.2,实测值604.2。

[0355] 实施例57:1-(2-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)乙基)吡咯烷-2-酮



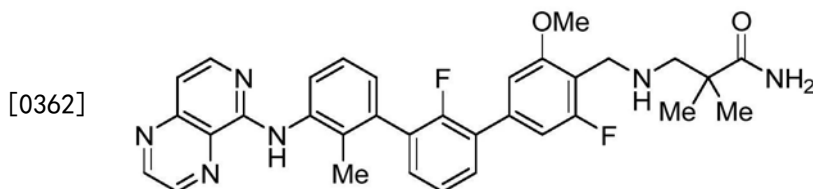
[0357] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品1-(2-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)乙基)吡咯烷-2-酮,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.25 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.05 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.64-7.49 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.97-6.84 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.66 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.53 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.37-3.27 (m, 3H), 2.42 (t, J=8.1 Hz, 2H), 2.17-2.04 (m, 4H), 2.02 (s, 3H)。MS: (ES) m/z  $C_{35}H_{36}FN_6O_2$  [M+H]<sup>+</sup>计算值591.3,实测值592.3。

[0358] 实施例58:N-(4''-((((1H-吡咯-2-基)甲基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺



[0360] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(4''-((((1H-吡咯-2-基)甲基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺,为白色固体。MS: (ES) m/z  $C_{34}H_{32}FN_6O$  [M+H]<sup>+</sup>计算值 559.3,实测值559.3。

[0361] 实施例59:3-(((2',3-二氟-5-甲氧基-2''-甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-(1,1':3',1''-三苯基)-4-基)甲基)氨基)-2,2-二甲基丙胺

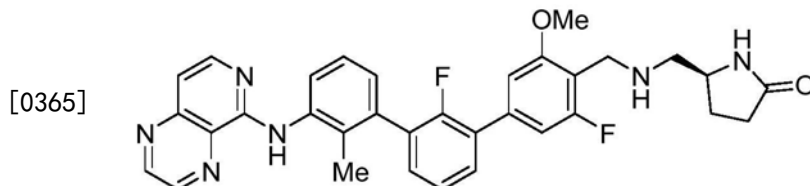


[0363] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用2',3-二氟-5-甲氧基-2''-甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品3-(((2',3-二氟-5-甲氧基-2''-甲基-3''-(吡啶并



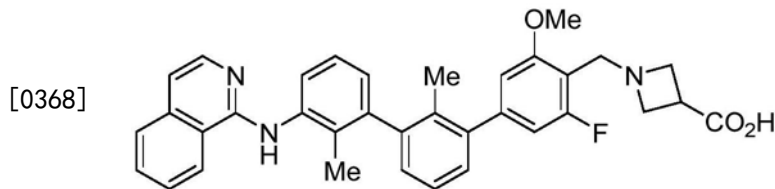
[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-(1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)-2,2-二甲基丙胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ9.22 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.83-7.82 (m, 1H), 7.63-7.45 (m, 3H), 7.44-7.28 (m, 4H), 7.10-7.00 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.34 (s, 6H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值583.3, 实测值583.3。

[0364] 实施例60: (S)-5-((((2',3-二氟-5-甲氧基-2''-甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮



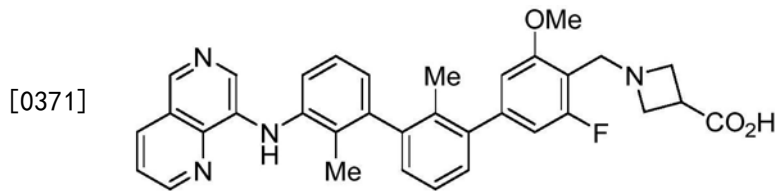
[0366] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用2',3-二氟-5-甲氧基-2''-甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ9.24 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.81 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.68-7.37 (m, 7H), 7.17-7.12 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.06-4.03 (m, 4H), 3.27-3.23 (m, 2H), 2.44-2.32 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.94-1.89 (m, 1H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值581.2, 实测值581.3。

[0367] 实施例61: 1-((3-氟-3''-(异喹啉-1-基氨基)-5-甲氧基-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸



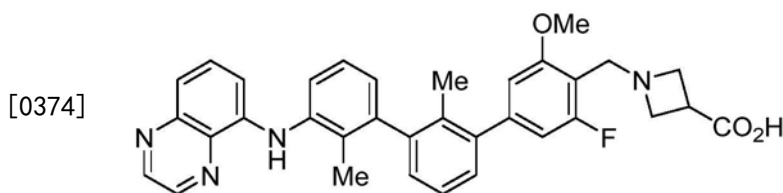
[0369] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用3-氟-3''-(异喹啉-1-基氨基)-5-甲氧基-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.67-8.63 (m, 1H), 8.11-7.99 (m, 2H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.61-7.45 (m, 3H), 7.44-7.22 (m, 5H), 6.97-6.86 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.43-4.41 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.73-3.68 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值562.2, 实测值562.3。

[0370] 实施例62: 1-((3''-((1,6-萘啶-8-基)氨基)-3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸



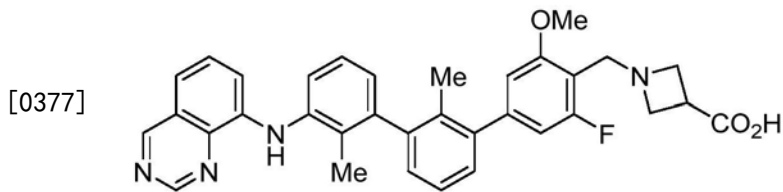
[0372] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用3''-(1,6-萘啶-8-基)氨基)-3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品1-((3''-(1,6-萘啶-8-基)氨基)-3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ9.34 (dd, J=4.3, 1.7Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.72 (dd, J=8.4, 1.7Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.4, 4.3Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55-7.32 (m, 3H), 7.31-7.16 (m, 3H), 6.97-6.86 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.43-4.40 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值563.2, 实测值563.3。

[0373] 实施例63:1-((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(喹啉-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸



[0375] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(喹啉-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品1-((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(喹啉-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.87 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.50 (dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 3H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.04-6.86 (m, 4H), 4.57 (s, 2H), 4.46-4.39 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.74-3.66 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值563.2, 实测值563.3。

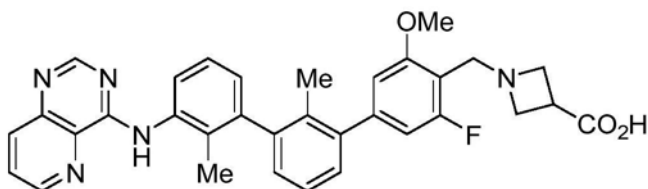
[0376] 实施例64:1-((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(喹啉-8-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸



[0378] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(喹啉-8-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品1-((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(喹啉-8-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ9.41 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.58-7.46 (m, 2H), 7.45-7.29 (m, 3H), 7.29-7.09 (m, 3H), 7.01 (dd, J=7.4, 1.3Hz, 1H), 6.97-6.85 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.43-4.28 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.52-3.44 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值563.2, 实测值563.3。

[0379] 实施例65:1-((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸

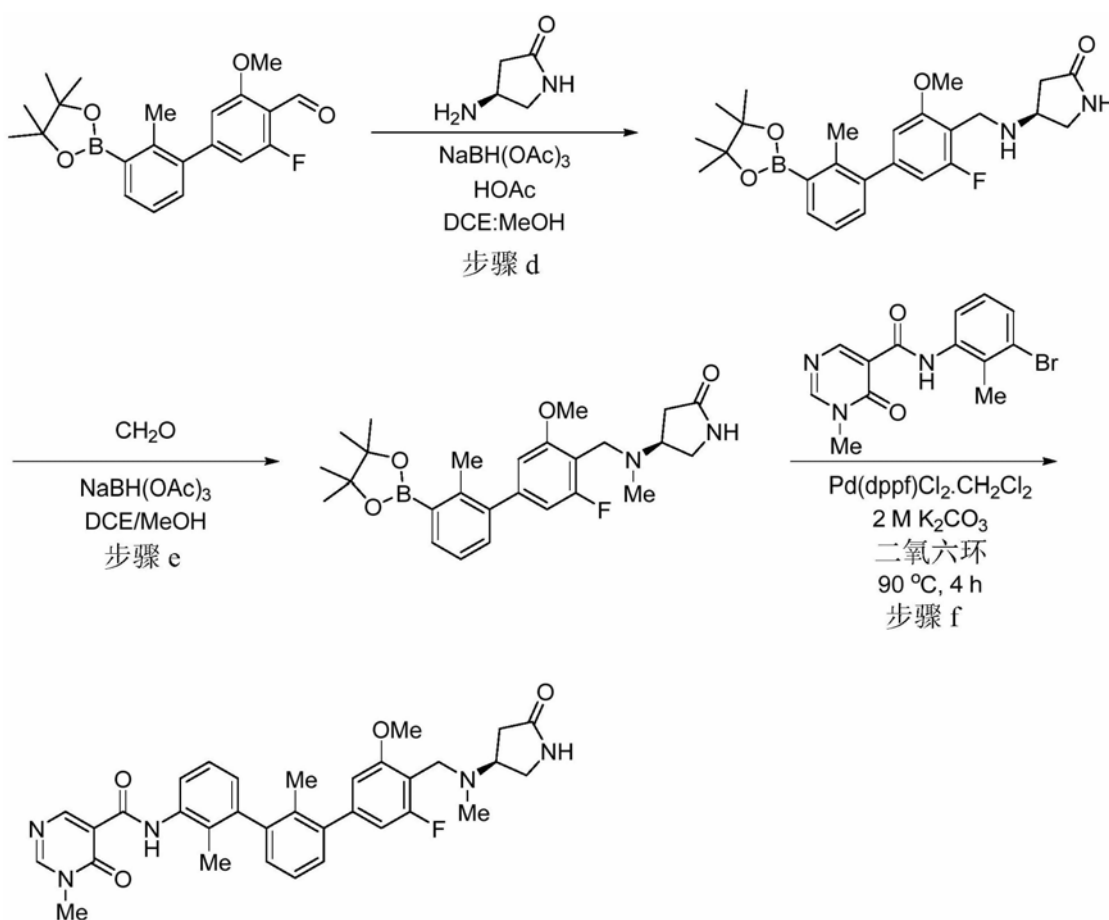
[0380]



[0381] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品1-((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸,为白色固体。MS: (ES)  $m/z$   $C_{33}H_{31}FN_5O_3$   $[M+H]^+$  计算值564.2, 实测值564.2。

[0382] 实施例66: (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺

[0383]



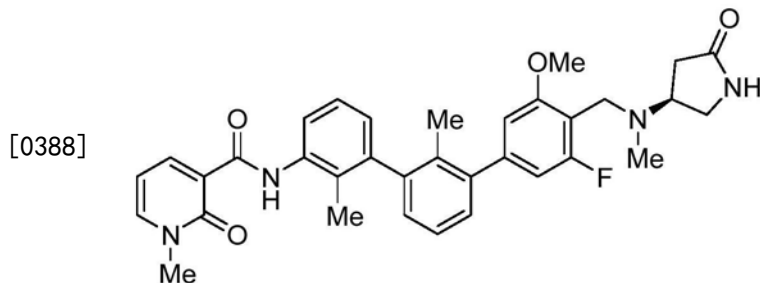
[0384] 步骤d:向3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3'-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-4-甲醛(75mg,0.203mmol)和(S)-4-氨基吡咯烷-2-酮(41mg,0.406 mmol)的MeOH:DCE(2mL)的搅拌溶液中加入 $NaBH(OAc)_3$ (86mg,0.406mmol)和AcOH(5滴)。反应混合物在室温下搅拌2小时。减压除去溶剂,用硅胶快速色谱法(0%~20%MeOH/DCM)纯化残留物,得到(S)-4-(((3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3'-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)氨基)吡咯烷-2-酮,为黄色固体。MS: (ES)  $m/z$   $C_{25}H_{33}BFN_2O_4$   $[M+H]^+$  计算值 455.2, 实测值455.3。

[0385] 步骤e:向(S)-4-(((3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3'-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁

硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)氨基)吡咯烷-2-酮(86mg,0.189mmol)和37%多聚甲醛水溶液的MeOH:DCE(2mL)的搅拌溶液中加入、NaBH(OAc)<sub>3</sub>(201mg,0.945mmol)。反应混合物在室温下搅拌16小时。减压除去溶剂,用硅胶快速色谱法(0%~20%MeOH/DCM)纯化残留物,得到(S)-4-(((3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)(甲基)氨基)吡咯烷-2-酮,为黄色固体。MS:(ES)m/z C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>BFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值469.3,实测值469.3。

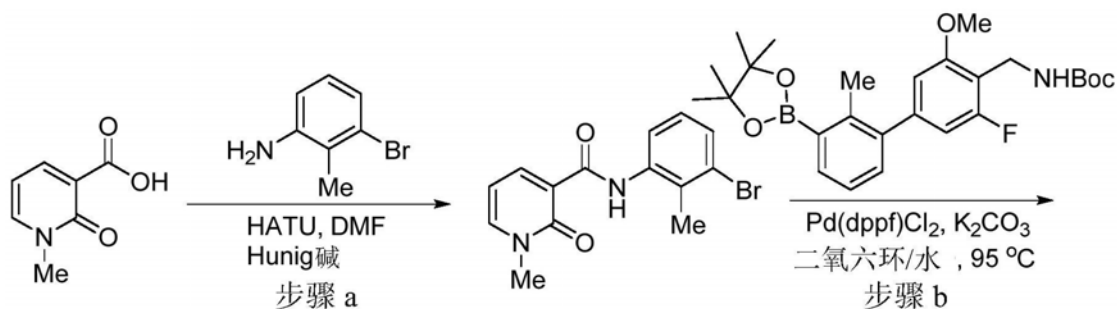
[0386] 步骤f:向(S)-4-(((3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)(甲基)氨基)吡咯烷-2-酮(78mg,0.167mmol)、N-(3-溴-2-甲基苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺(54mg,0.167mmol)和2MK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.25mL,0.501mmol)的对二氧六环(5mL)溶液的混合物中加入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>与二氯甲烷的络合物(20mg,0.022mmol)。反应混合物脱气(N<sub>2</sub>)2分钟,在95℃、N<sub>2</sub>下搅拌5小时。反应混合物用EtOAc稀释,用硅藻土过滤,盐水洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥。减压脱除溶剂,用硅胶快速色谱法(0-20%甲醇/二氯甲烷)和高效液相色谱(MeCN/H<sub>2</sub>O和0.1%TFA)纯化残留物,得到(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ8.92(s,1H),8.67(s,1H),8.15-8.11(m,1H),7.39-7.23(m,3H),7.17(dd,J=7.7,1.7Hz,1H),7.03-6.90(m,3H),4.47(s,2H),4.39(d,J=7.4Hz,1H),4.01(s,3H),3.96-3.87(m,1H),3.78-3.71(m,1H),3.65(s,3H),2.91(s,3H),2.85-2.74(m,1H),2.12(s,3H),1.96(s,3H)。MS:(ES)m/z C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值584.3,实测值584.3。

[0387] 实施例67:(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

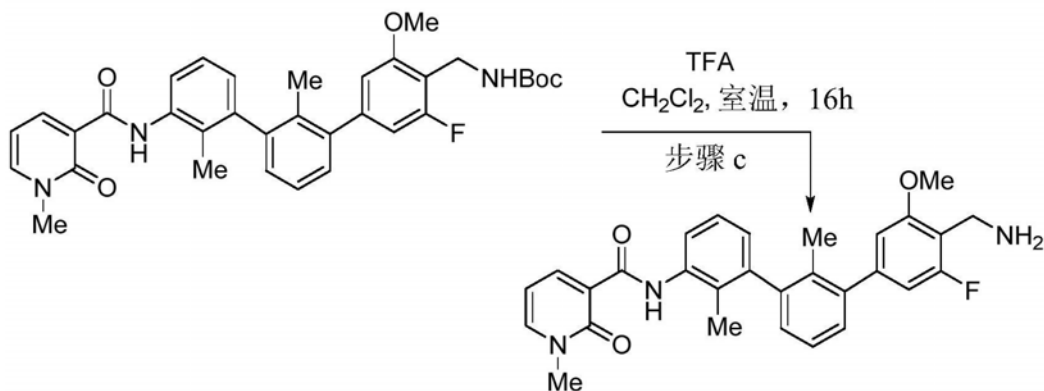


[0389] 该化合物使用类似实施例66步骤f的过程,用N-(3-溴-2-甲基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ12.19(s,1H),8.60(dd,J=7.3,2.0Hz,1H),8.17-8.14(m,1H),8.02-8.00(m,1H),7.38-7.24(m,3H),7.19(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),7.00-6.94(m,3H),4.48-4.40(m,3H),4.01(s,3H),3.95-3.85(m,1H),3.77-3.73(m,2H),3.70(s,3H),2.90(s,3H),2.82-2.78(m,1H),2.13(s,3H),1.95(s,3H)。MS:(ES)m/z C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值583.3,实测值583.3。

[0390] 实施例68:N-(4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺



[0391]



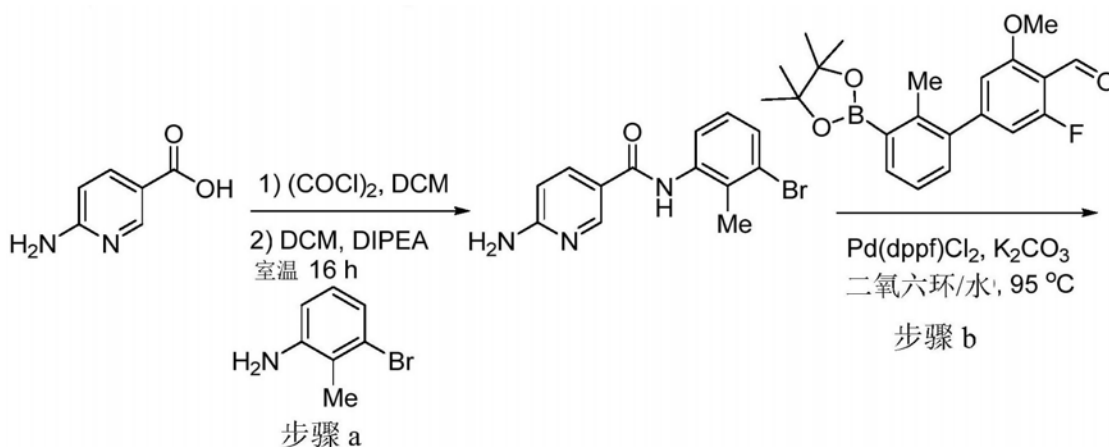
[0392] 步骤a:在1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸(0.36g,2.35mmol)、3-溴-2-甲基苯胺(0.43g,2.35mmol)的DMF(5.0mL)溶液的溶液中加入HATU(1.34g,3.52mmol)和二异丙基乙胺(0.75g,5.87mmol)。反应在室温下搅拌16小时。反应完成后,除去一半溶剂,用水(15mL)稀释混合物,然后搅拌20分钟。所得固体用塑料漏斗过滤,用水(10mL)洗涤,真空干燥。

[0393] 步骤b:向N-(3-溴-2-甲基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(100mg,0.31mmol)、叔丁基(3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3''-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基氨基甲酸酯(146mg,0.31mmol)和2M  $K_2CO_3$ (0.38mL,0.77mmol)的对二氧六环(3mL)的溶液中加入Pd(dppf)  $Cl_2$ 与二氯甲烷的配合物(26mg,0.032mmol)。反应混合物脱气( $N_2$ )2分钟,在95℃、 $N_2$ 下搅拌4小时。反应混合物用EtOAc稀释,用硅藻土过滤,盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥。减压除去溶剂,用硅胶快速色谱法(5%-20%-40%乙酸乙酯/正己烷)纯化残留物,得到叔丁基((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基甲酸酯。MS:(ES) m/z  $C_{33}H_{37}FN_3O_5$  [M+H]<sup>+</sup>计算值586.3,实测值586.2。

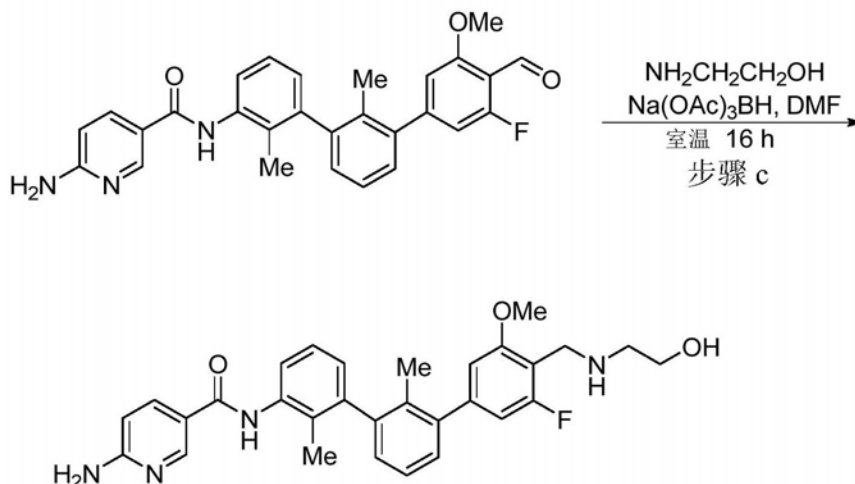
[0394] 步骤c:在室温下,向搅拌的叔丁基(3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基氨基甲酸酯(75mg,0.123mmol)的无水二氯甲烷(2.5mL)溶液中逐滴加入TFA(141mg,1.23mmol)5分钟。反应混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后,真空除去溶剂,得到粘稠的残留物。对材料用高效液相色谱(MeCN/水和0.1%的TFA)进行纯化,得到N-(4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(48mg,77%)。  $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ 12.19(s,1H),8.59(dd,J=7.4,2.2Hz,1H),8.14(d,J=8.2Hz,1H),8.00(dd,J=2.2,6.6Hz,1H),7.38-7.21(m,3H),7.15(d,J=7.2 Hz,1H),6.96(d,J=7.2Hz,1H),6.91(s,1H),6.86(d,J=9.8Hz,1H),6.62(ddd, J=7.5,6.5,

0.8Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z  $C_{29}H_{29}FN_3O_3$  [M+H]<sup>+</sup> 计算值486.2, 实测值486.2。

[0395] 实施例69: 6-氨基-N-(3''-氟-4''-(((2-羟乙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)烟酰胺



[0396]



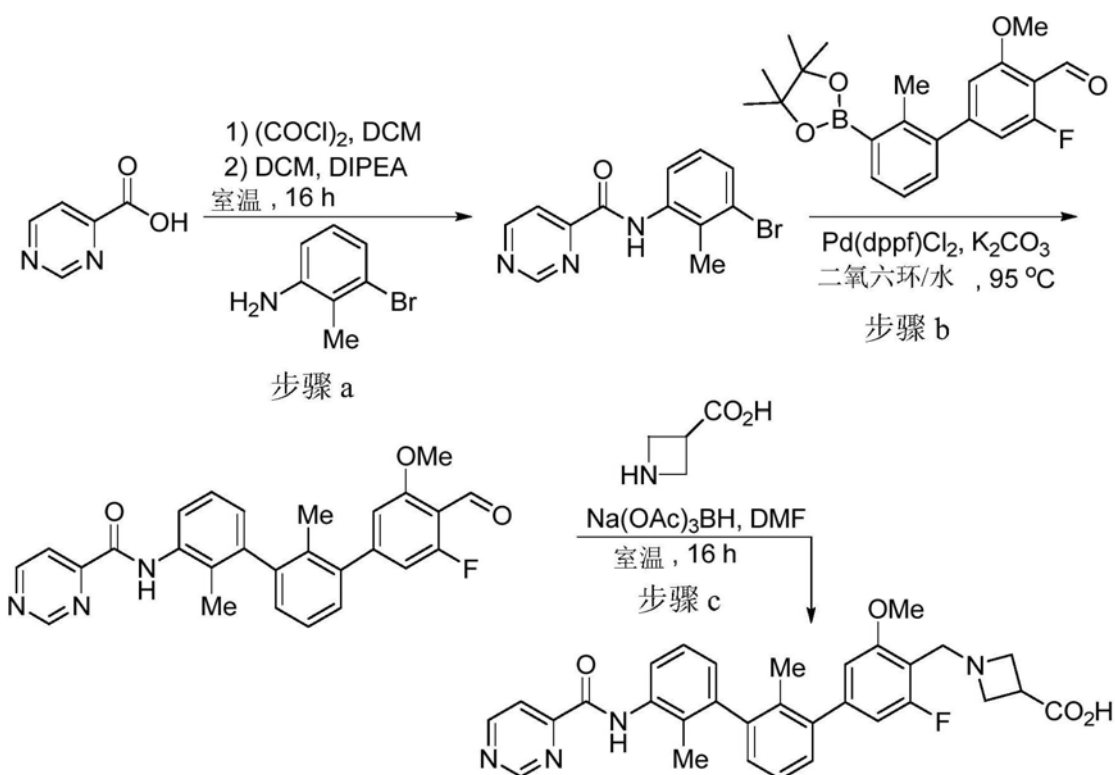
[0397] 步骤a: 在室温下, 向6-氨基烟酸(0.75g, 5.34mmol)的二氯甲烷溶液(10mL)的搅拌悬液中加入草酰氯(1.02g, 8.15mmol)。将所得混合物搅拌4小时。减压除去溶剂, 真空下干燥所得残留物并直接用于下一步。将残余物加入到3-溴-2-甲基苯胺(1.0g, 6.41mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2.06mg, 16.0mmol)的THF(15mL)溶液的溶液中, 混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后, 反应用水洗处理, 用EtOAc萃取。粗产物经硅胶色谱(20-100%乙酸乙酯/正己烷)纯化, 得到所需产物6-氨基-N-(3-溴-2-甲基苯基)烟酰胺。MS: (ES) m/z  $C_{13}H_{13}BrN_3O$  [M+H]<sup>+</sup> 计算值306.0, 实测值306.1。

[0398] 步骤b: 向6-氨基-N-(3-溴-2-甲基苯基)烟酰胺(150mg, 0.49mmol)、3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-甲醛(199mg, 0.53mmol)和2M  $K_2CO_3$  (0.61mL, 1.22mmol)的对二氧六环(15mL)溶液的混合物中加入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>与二氯甲烷的配合物(40mg, 0.049mmol)。反应混合物脱气( $N_2$ )2分钟, 在95 °C、 $N_2$ 下搅拌3小时。反应混合物用EtOAc稀释, 用硅藻土过滤, 盐水洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥。减压脱除溶剂, 残留物用硅胶快速色谱法(5~20%~40%EtOAc/正己烷)纯化, 得到6-氨基-N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)烟酰胺。MS: (ES) m/

z  $C_{28}H_{25}FN_3O_3$   $[M+H]^+$  计算值470.2, 实测值470.2。

[0399] 步骤c: 向6-氨基-N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)烟酰胺 (50mg, 0.106mmol) 和乙醇胺 (26mg, 0.42mmol) 的DMF (2 mL) 溶液的搅拌溶液中加入  $NaBH(OAc)_3$  (56mg, 0.26mmol)。反应混合物在室温下搅拌2小时。减压脱除溶剂, 残留物用HPLC (0-40%-100% MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化, 得到6-氨基-N-(3''-氟-4''-((2-羟乙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)烟酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.55-8.49 (m, 1H), 8.38 (dd, J=9.4, 2.3Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 4H), 7.15-7.02 (m, 3H), 6.94-6.82 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.19 (t, J=5.2Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)。MS: (ES) m/z  $C_{30}H_{32}FN_4O_3$   $[M+H]^+$  计算值515.2, 实测值515.2。

[0400] 实施例70: 1-((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(嘧啶-4-甲酰胺基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸



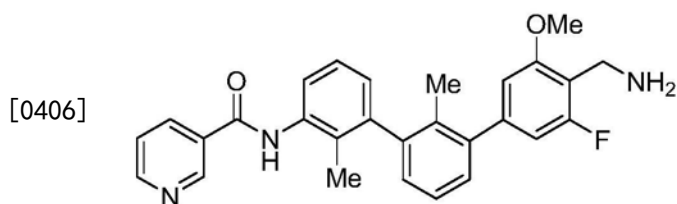
[0402] 步骤a: 在室温下, 向嘧啶-4-羧酸 (0.5g, 4.03mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液的搅拌悬液中加入草酰氯 (0.76g, 6.04mmol)。将所得混合物搅拌4小时。减压脱除溶剂, 真空干燥, 所得残留物直接用于下一步反应。将残留物加入到3-溴-2-甲基苯胺 (0.72g, 3.90mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.14mg, 8.85mmol) 的 THF (15mL) 溶液的溶液中。反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后, 反应用水洗处理, 用EtOAc萃取。粗产物经硅胶色谱 (20-100% 乙酸乙酯/正己烷) 纯化, 得到所需产物N-(3-溴-2-甲基苯基)嘧啶-4-甲酰胺。MS: (ES) m/z  $C_{12}H_{11}BrN_3O$   $[M+H]^+$  计算值292.0, 实测值292.0。

[0403] 步骤b: 向N-(3-溴-2-甲基苯基)嘧啶-4-甲酰胺 (150mg, 0.49mmol)、3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3''-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-甲醛 (199mg, 0.53mmol) 和2M  $K_2CO_3$  (0.61mL, 1.22mmol) 的对二氧六环 (15mL) 溶液的混合物中加入Pd

(dppf)  $\text{Cl}_2$  的二氯甲烷配合物 (40mg, 0.049mmol)。反应混合物脱气 ( $\text{N}_2$ ) 2分钟, 在  $95^\circ\text{C}$ 、 $\text{N}_2$  下搅拌3小时。反应混合物用 EtOAc 稀释, 用硅藻土过滤, 盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥。减压去除溶剂, 残留物用硅胶快速色谱柱 (5% - 20% - 40% 乙酸乙酯/正己烷) 纯化, 得到 N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基) 嘧啶-4-甲酰胺。MS: (ES)  $m/z$   $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  计算值 456.2, 实测值 456.2。

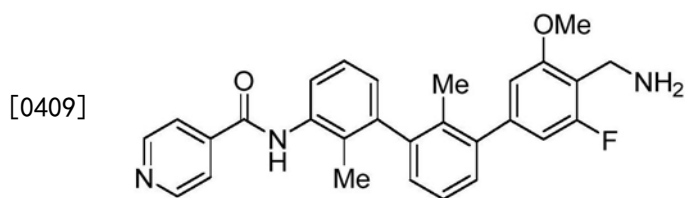
[0404] 步骤c: 向 N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基) 嘧啶-4-甲酰胺 (50mg, 0.106mmol) 和氮杂环丁烷-3-羧酸 (26mg, 0.42mmol) 的 DMF (2mL) 溶液的搅拌溶液中加入  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (56mg, 0.26mmol)。反应混合物在室温下搅拌2小时。减压脱除溶剂, 残留物用 HPLC (0~40% ~ 100% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) 纯化, 得到 1-((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(嘧啶-4-甲酰胺)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基) 甲基) 氮杂环丁烷-3-羧酸。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.34 (d,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H), 9.09 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 8.21 (dd,  $J=5.2, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 7.26 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.97-6.85 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.41 (d,  $J=9.7\text{Hz}$ , 4H), 3.98 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。MS: (ES)  $m/z$   $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  计算值 541.2, 实测值 541.2。

[0405] 实施例71: N-(4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基) 烟酰胺



[0407] 使用类似于实施例68中描述的方法制备该化合物。产物经 HPLC (MeCN/水和0.1%的 TFA) 纯化, 得到所需的产品 N-(4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基) 烟酰胺, 为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 9.18 (s, 1H), 8.83-8.76 (m, 1H), 8.52 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (dd,  $J=8.0, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.29-7.09 (m, 3H), 6.93-6.80 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。MS: (ES)  $m/z$   $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  计算值 456.2, 实测值 456.2。

[0408] 实施例72: N-(4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基) 异烟酰胺

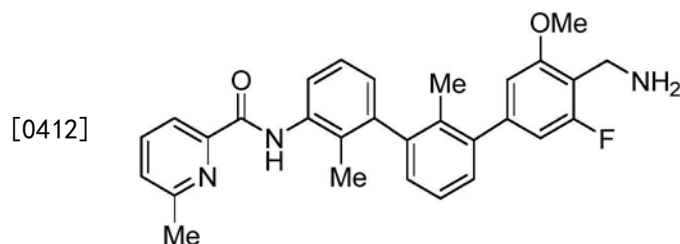


[0410] 使用类似于实施例68中描述的方法制备该化合物。产物经 HPLC (MeCN/水和0.1%的 TFA) 纯化, 得到所需的产品 N-(4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基) 烟酰胺, 为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 9.18 (s, 1H), 8.82 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=4.3\text{Hz}$ , 1H), 7.44-7.29 (m, 3H), 7.28-7.09 (m, 3H), 6.90 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H), 6.84 (d,  $J=9.9\text{Hz}$ , 2H), 4.22 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。S:



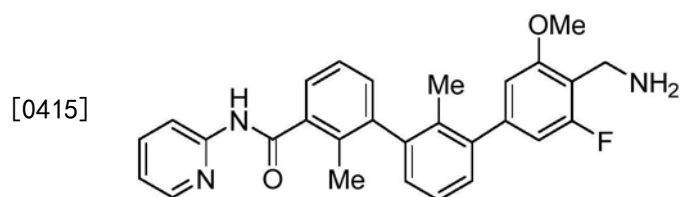
(ES) m/z  $C_{28}H_{27}FN_3O_2$   $[M+H]^+$  计算值456.2, 实测值456.2。

[0411] 实施例73: N-(4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-6-甲基吡啶酰胺



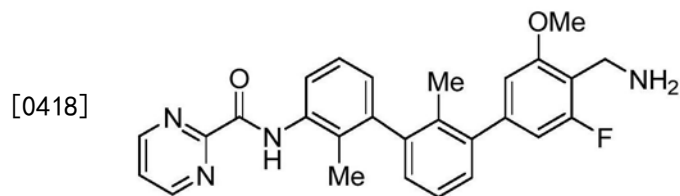
[0413] 使用类似于实施例68中描述的方法制备目标化合物。产物经HPLC (MeCN/ 水和0.1%的TFA) 纯化, 得到所需的产品N-(4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-6-甲基吡啶酰胺, 为白色固体。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ ) 8.03 (d,  $J=5.1$ Hz, 1H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.49 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.33 (dt,  $J=7.7, 3.1$ Hz, 2H), 7.28-7.14 (m, 2H), 7.04 (d,  $J=7.5$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.85 (d,  $J=9.9$ Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。MS: (ES) m/z  $C_{29}H_{29}FN_3O_2$   $[M+H]^+$  计算值470.2, 实测值453.1 [M-17]。

[0414] 实施例74: 4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-N-(吡啶-2-基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-甲酰胺



[0416] 使用类似于实施例68中描述的方法制备该化合物。产物经HPLC (MeCN/ 水和0.1%的TFA) 纯化, 得到所需的产品4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-N-(吡啶-2-基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-甲酰胺, 为白色固体。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ ) 9.18 (s, 1H), 8.82 (d,  $J=5.1$ Hz, 1H), 8.07 (d,  $J=4.3$ Hz, 1H), 7.44-7.29 (m, 3H), 7.28-7.09 (m, 3H), 6.90 (d,  $J=1.3$ Hz, 1H), 6.84 (d,  $J=9.9$ Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。MS: (ES) m/z  $C_{28}H_{27}FN_3O_2$   $[M+H]^+$  计算值456.2, 实测值439.0 [M-17]。

[0417] 实施例75: N-(4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)嘧啶-2-甲酰胺

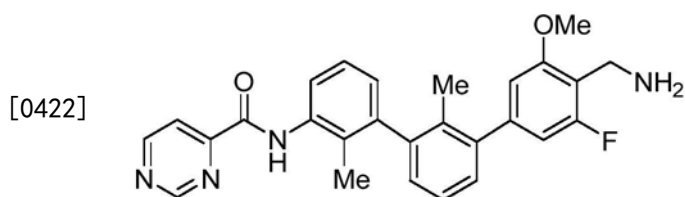


[0419] 使用类似于实施例68中描述的方法制备该化合物。产物经HPLC (MeCN/ 水和0.1%的TFA) 纯化, 得到所需的产品N-(4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)嘧啶-2-甲酰胺, 为白色固体。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9.02 (d,  $J=5.0$ Hz, 2H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.70 (t,  $J=4.9$ Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.28-7.14 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.84 (d,  $J=9.9$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.97 (s, 3H),

2.10 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。MS:

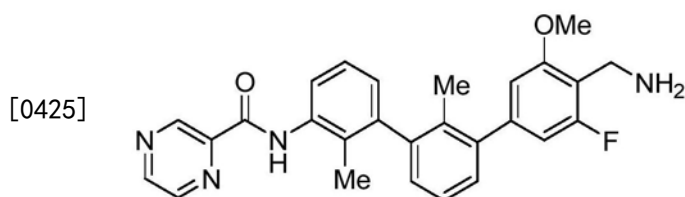
[0420] (ES) m/z  $C_{27}H_{26}FN_4O_2$  [M+H]<sup>+</sup> 计算值457.2, 实测值440.0 [M-17]。

[0421] 实施例76: N-(4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基) 嘧啶-4-甲酰胺



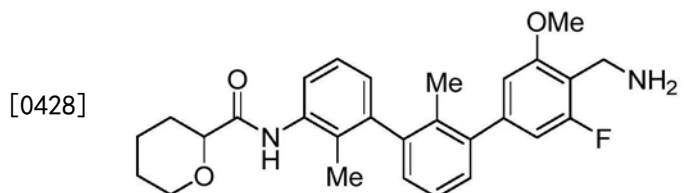
[0423] 使用类似于实施例68中描述的方法制备该化合物。产物经HPLC (MeCN/ 水和0.1%的TFA) 纯化, 得到所需的产品N-(4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基) 嘧啶-4-甲酰胺, 为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 9.34 (d, J=1.4Hz, 1H), 9.09 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.21 (dd, J=5.1, 1.4Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.34 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.18 (dd, J=7.6, 1.1Hz, 1H), 7.08 (dd, J=7.8, 1.2Hz, 1H), 6.93-6.81 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。MS: (ES) m/z  $C_{27}H_{26}FN_4O_2$  [M+H]<sup>+</sup> 计算值457.2, 实测值440.0 [M-17]。

[0424] 实施例77: N-(4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基) 吡嗪-2-甲酰胺



[0426] 使用类似于实施例68中描述的方法制备该化合物。产物经HPLC (MeCN/ 水和0.1%的TFA) 纯化, 得到所需的产品N-(4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基) 吡嗪-2-甲酰胺, 为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 9.36 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.75 (dd, J=2.5, 1.4Hz, 1H), 7.76 (t, J=8.3Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.28-7.14 (m, 2H), 7.08 (dd, J=7.8, 1.2Hz, 1H), 6.93-6.81 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。MS: (ES) m/z  $C_{27}H_{26}FN_4O_2$  [M+H]<sup>+</sup> 计算值457.2, 实测值440.0 [M-17]。

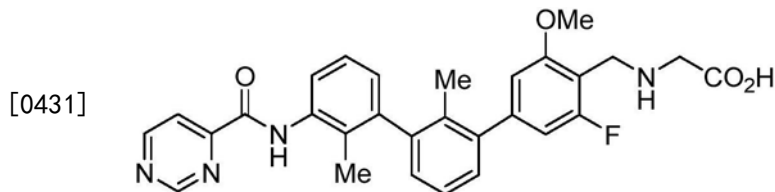
[0427] 实施例78: N-(4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基) 四氢-2H-吡喃-2-甲酰胺



[0429] 使用类似于实施例68中描述的方法制备该化合物。产物经HPLC (MeCN/ 水和0.1%的TFA) 纯化, 得到所需的产品N-(4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基) 四氢-2H-吡喃-2-甲酰胺, 为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.52-7.43 (m, 1H), 7.36-7.19 (m, 3H), 7.13 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.92-6.79 (m,

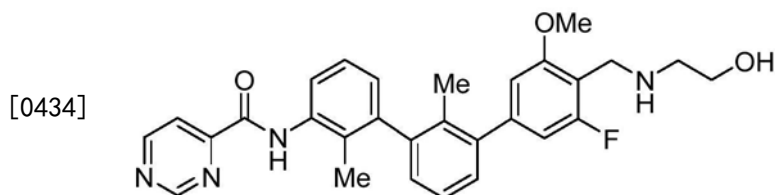
2H), 4.22 (s, 2H), 4.14 (dd,  $J = 11.4, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 3.96 (s, 4H), 3.61 (t,  $J = 10.1\text{Hz}$ , 1H), 2.10 (d,  $J = 13.4\text{Hz}$ , 1H), 1.96 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.53 (d,  $J = 11.7\text{Hz}$ , 1H)。MS: (ES)  $m/z$   $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{FN}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  计算值463.2, 实测值463.2。

[0430] 实施例79: ((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(嘧啶-4-甲酰胺基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)甘氨酸



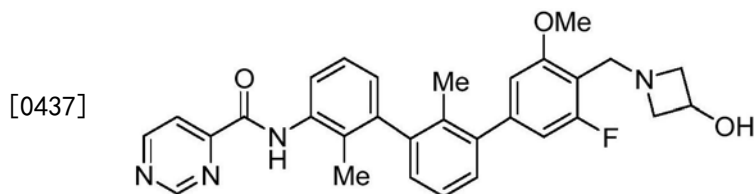
[0432] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)嘧啶-4-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(嘧啶-4-甲酰胺基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)甘氨酸,为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 9.35 (d,  $J = 1.4\text{Hz}$ , 1H), 9.09 (d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 8.21 (dd,  $J = 5.1, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 7.26 (dd,  $J = 7.8, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.96-6.84 (m, 2H), 4.41 (d,  $J = 1.2\text{Hz}$ , 2H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。MS: (ES)  $m/z$   $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  计算值515.2, 实测值515.5。

[0433] 实施例80: N-(3''-氟-4''-((2-羟乙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)嘧啶-4-甲酰胺



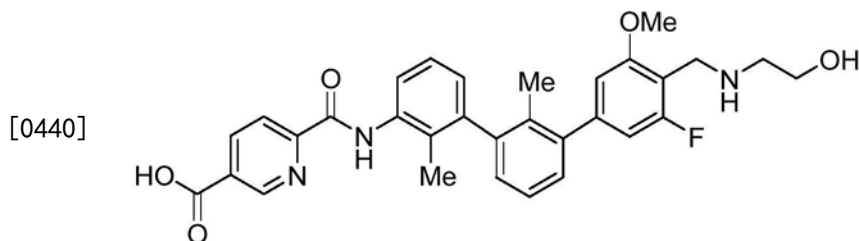
[0435] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)嘧啶-4-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-((2-羟乙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)嘧啶-4-甲酰胺,为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 9.35 (d,  $J = 1.4\text{Hz}$ , 1H), 9.09 (d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 8.21 (dd,  $J = 5.1, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (dd,  $J = 8.1, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 7.26 (dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.18 (dd,  $J = 7.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (dd,  $J = 7.8, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 6.96-6.84 (m, 2H), 4.36 (d,  $J = 1.2\text{Hz}$ , 2H), 3.98 (s, 3H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.19 (t,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 2H), 2.10 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。MS: (ES)  $m/z$   $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  计算值501.2, 实测值501.5。

[0436] 实施例81: N-(3''-氟-4''-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)嘧啶-4-甲酰胺



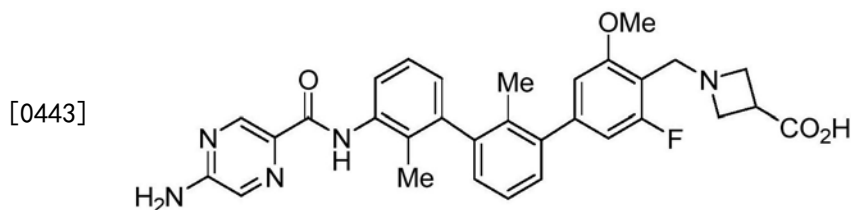
[0438] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)嘧啶-4-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)嘧啶-4-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 9.35 (d, J=1.4Hz, 1H), 9.09 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.21 (dd, J=5.1, 1.4Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.08 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.97-6.86 (m, 2H), 4.64-4.49 (m, 3H), 4.46-4.33 (m, 2H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值513.2, 实测值513.5。

[0439] 实施例82: 6-((3''-氟-4''-((2-羟乙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)氨基甲酰基)烟酸



[0441] 使用类似于实施例1中描述的方法制备该化合物。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品6-((3''-氟-4''-((2-羟乙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)氨基甲酰基)烟酸,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 9.25 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.58 (dd, J=8.1, 2.1Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.90-7.81 (m, 1H), 7.34 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.29-7.15 (m, 2H), 7.07 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.96-6.84 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.19 (t, J=5.3Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值544.2, 实测值544.5。

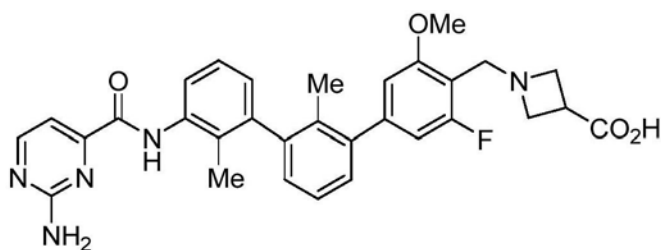
[0442] 实施例83: 1-((3''-(5-氨基吡嗪-2-甲酰胺基)-3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸



[0444] 使用类似于实施例1中所述的方法制备该化合物。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品1-((3''-(5-氨基吡嗪-2-甲酰胺基)-3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.65 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.82-7.72 (m, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.97-6.85 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.41 (d, J=10.8Hz, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.70 (t, J=10.2Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值556.2, 实测值556.5。

[0445] 实施例84: 1-((3''-(2-氨基嘧啶-4-甲酰胺基)-3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸

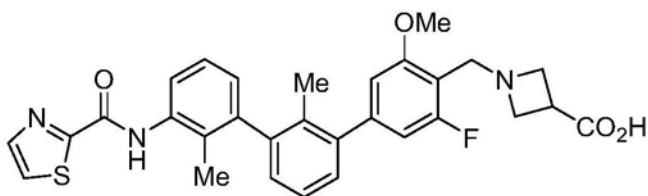
[0446]



[0447] 使用类似于实施例1中所述的方法制备该化合物。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品1-((3''-(2-氨基嘧啶-4-甲酰胺基)-3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.52 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.39-7.21 (m, 4H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.97-6.85 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.45-4.40 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.71 (t, J=11.4Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值556.2, 实测值556.5。

[0448] 实施例85: 1-((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(噻唑-2-甲酰胺基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸

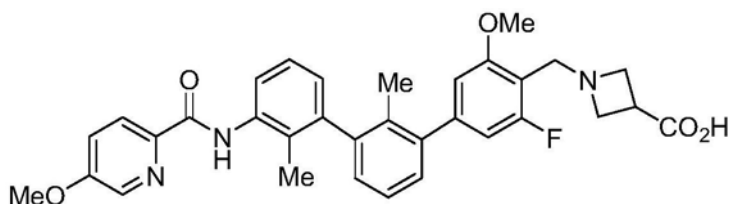
[0449]



[0450] 使用类似于实施例1中所述的方法制备该化合物。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品1-((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(噻唑-2-甲酰胺基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.02 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.92 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.39-7.21 (m, 3H), 7.18 (dd, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 7.09 (dd, J=7.6, 1.3Hz, 1H), 6.99-6.86 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.45-4.40 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.74 (bs, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 计算值546.2, 实测值546.2。

[0451] 实施例86: 1-((3-氟-5-甲氧基-3''-(5-甲氧基吡啶酰胺基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸

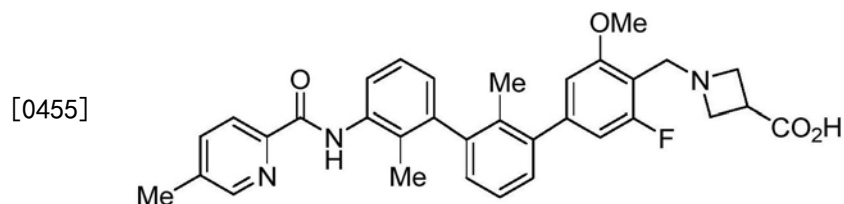
[0452]



[0453] 使用类似于实施例1中所述的方法制备该化合物。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品1-((3-氟-5-甲氧基-3''-(5-甲氧基吡啶酰胺基)-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.36 (dd, J=2.8, 0.6Hz, 1H), 8.18 (dd, J=8.7, 0.7Hz, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.55 (dd, J=8.7, 2.9Hz, 1H), 7.38-7.14 (m, 4H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.97-6.86 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.45-4.40 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (bs, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。

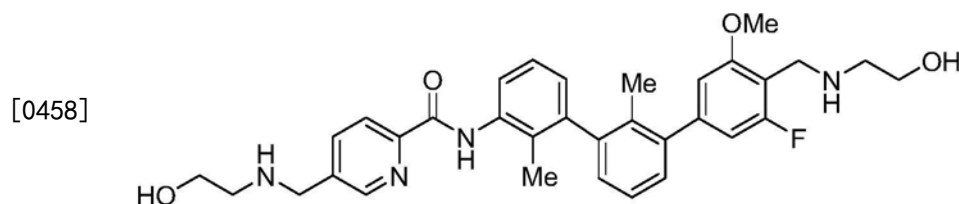
MS: (ES)  $m/z$   $C_{33}H_{33}FN_3O_5$   $[M+H]^+$  计算值570.2, 实测值570.2。

[0454] 实施例87: 1-((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(5-甲基吡啶酰胺基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸



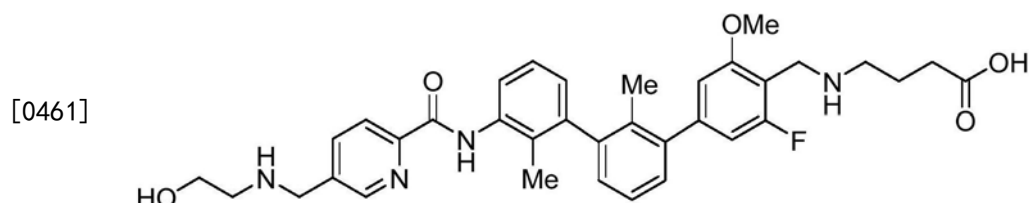
[0456] 使用类似于实施例1中所述的方法制备该化合物。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化, 得到所需的产品1-((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(5-甲基吡啶酰胺基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸, 为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $CD_3OD$ ) 8.54 (dt,  $J=2.2, 0.8$ Hz, 1H), 8.11 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.38-7.14 (m, 4H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.96-6.86 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.45-4.40 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.70 (bs, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。MS: (ES)  $m/z$   $C_{33}H_{33}FN_3O_4$   $[M+H]^+$  计算值554.2, 实测值554.2。

[0457] 实施例88: N-(3''-氟-4''-(((2-羟乙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-5-(((2-羟乙基)氨基)甲基)吡啶酰胺



[0459] 使用类似于实施例1中所述的方法制备该化合物。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化, 得到所需的产品N-(3''-氟-4''-(((2-羟乙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-5-(((2-羟乙基)氨基)甲基)吡啶酰胺, 为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $CD_3OD$ ) 8.82 (s, 1H), 8.31 (d,  $J=6.2$ Hz, 1H), 8.18 (dd,  $J=8.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.90-7.79 (m, 1H), 7.34 (t,  $J=7.7$ Hz, 2H), 7.26 (dd,  $J=7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J=7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.96-6.84 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.88-3.81 (m, 4H), 3.21 (dt,  $J=5.3$ Hz, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。MS: (ES)  $m/z$   $C_{33}H_{38}FN_4O_4$   $[M+H]^+$  计算值573.28, 实测值573.5。

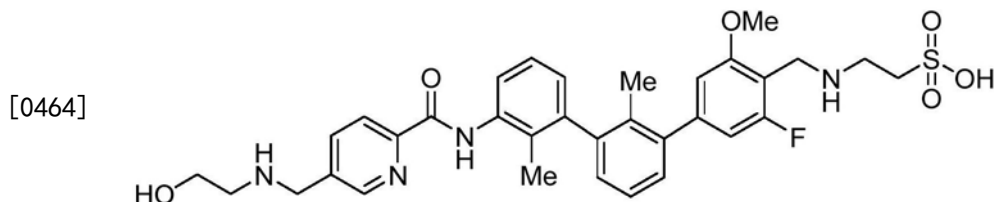
[0460] 实施例89: 4-(((3-氟-3''-(5-(((2-羟乙基)氨基)甲基)吡啶酰胺基)-5-甲氧基-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)丁酸



[0462] 使用类似于实施例1中所述的方法制备该化合物。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化, 得到所需的产品4-(((3-氟-3''-(5-(((2-羟乙基)氨基)甲基)吡啶酰胺基)-5-甲氧基-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)丁酸, 为白色固体。<sup>1</sup>H

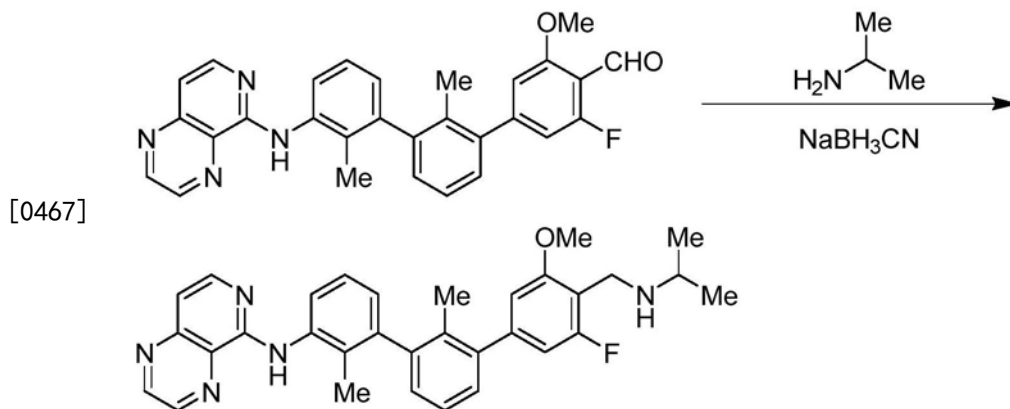
NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.82 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=8.1, 2.2Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.96-6.84 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.27-3.12 (m, 4H), 2.49 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.97-2.05 (m, 5H)。MS: (ES) m/z C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>[M + H]<sup>+</sup>计算值615.3, 实测值615.2。

[0463] 实施例90: 2-(((3-氟-3''-(5-((2-羟乙基)氨基)甲基)吡啶酰胺基)-5-甲氧基-2', 2''-二甲基-[1, 1': 3', 1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)乙烷-1-磺酸



[0465] 使用类似于实施例1中所述的方法制备该化合物。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化, 得到所需的产品2-(((3-氟-3''-(5-((2-羟乙基)氨基)甲基)吡啶酰胺基)-5-甲氧基-2', 2''-二甲基-[1, 1': 3', 1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)乙烷-1-磺酸, 为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.82 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.18 (dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.17 (dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.96-6.84 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.49 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.24 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.15 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S[M+H]<sup>+</sup>计算值637.2, 实测值637.2。

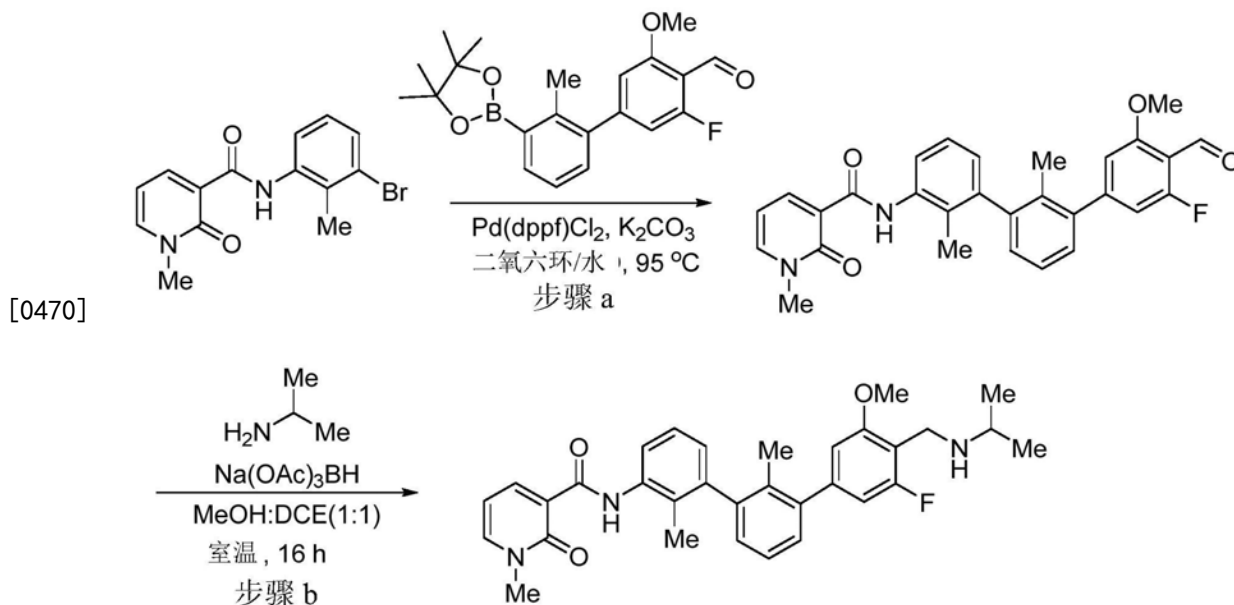
[0466] 实施例91: N-(3''-氟-4''-((异丙氨基)甲基)-5''-甲氧基-2, 2'-二甲基-[1, 1': 3', 1''-三苯基]-3-基)吡啶并[3, 4-b]吡嗪-5-胺



[0468] 将3-氟-5-甲氧基-2', 2''-二甲基-3''-(吡啶并[3, 4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1, 1': 3', 1''-三苯基]-4-甲醛 (24mg, 0.042mmol)、丙烷-2-胺 (30mg, 0.51mmol) 和HOAc (90mg, 1.50mmol) 的乙醇 (1.5mL) 溶液的混合物在70℃加热0.5小时。混合物冷却至0℃, 然后加入NaBH<sub>3</sub>CN (45mg, 0.71mmol)。在室温下搅拌20分钟后, 混合物真空浓缩。所得残留物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化, 得到 N-(3''-氟-4''-((异丙氨基)甲基)-5''-甲氧基-2, 2'-二甲基-[1, 1': 3', 1''-三苯基]-3-基)吡啶并[3, 4-b]吡嗪-5-胺 (TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.9.25 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.05 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.59 (d, J

$=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.28 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H), 4.30 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.55-3.44 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.42 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H)。MS: (ES)  $m/z$   $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  计算值522.3, 实测值522.3。

[0469] 实施例92: N-(3''-氟-4''-(异丙氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

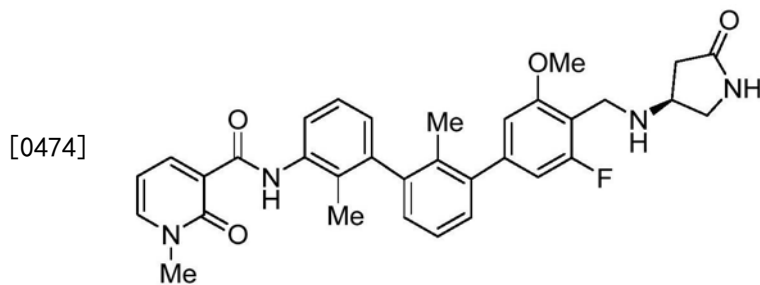


[0471] 步骤a: 向N-(3-溴-2-甲基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(500mg, 1.48mmol)、3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-甲醛(600mg, 1.63mmol)和2M  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.85mL, 3.7mmol)的对二氧六环(10mL)溶液的溶液中加入Pd(dppf) $\text{Cl}_2$ 的二氯甲烷配合物(121mg, 0.148mmol)。反应混合物脱气( $\text{N}_2$ )2分钟,在95℃、 $\text{N}_2$ 下搅拌5小时。反应混合物用EtOAc稀释,用硅藻土过滤,盐水洗涤,用 $\text{MgSO}_4$ 干燥。减压去除溶剂,残留物用硅胶快速色谱柱(5%-20%-100%乙酸乙酯/正己烷)纯化,得到N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺。MS: (ES)  $m/z$   $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  计算值485.2, 实测值485.2。

[0472] 步骤B: 向N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(40mg, 0.082mmol)和丙烷-2-胺(10 mg, 0.16mmol)的MeOH:DCE (2mL)溶液的搅拌溶液中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (52mg, 0.24mmol)和AcOH (5滴)。反应混合物在室温下搅拌2小时。减压脱除溶剂,残留物用HPLC(0~40%~100% MeCN/水)纯化,得到N-(3''-氟-4''-(异丙氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 12.18 (s, 1H), 8.59 (dd,  $J=7.3, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (dd,  $J=6.3, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.36-7.24 (m, 3H), 7.15 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (d,  $J=9.8\text{Hz}$ , 1H), 6.61 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.29 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.41 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 6H)。MS: (ES)  $m/z$   $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{FN}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  计算值528.3, 实测值528.2。

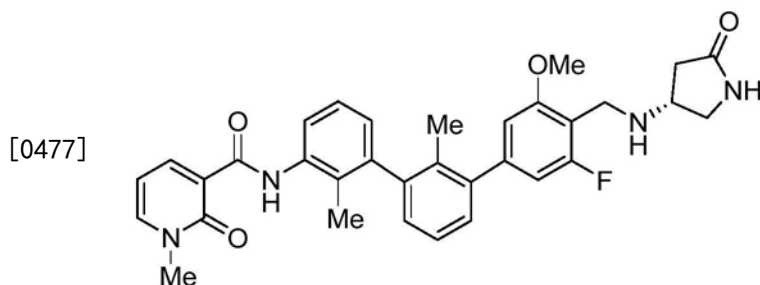


[0473] 实施例93: (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺



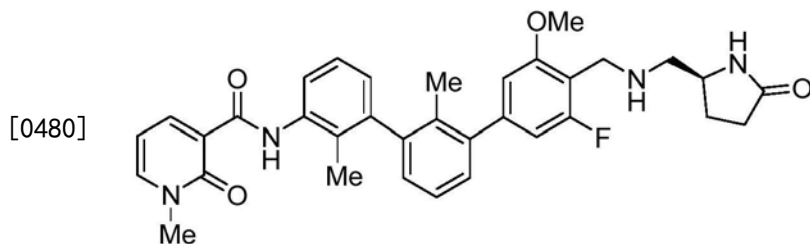
[0475] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) 12.18(s,1H), 8.59(dd,J=8.2,2.4Hz,1H), 8.14(d,J=8.2Hz,1H), 7.98(dd,J=6.3,2.0Hz,1H), 7.36-7.24(m,3H), 7.16(d,J=7.2Hz,1H), 6.97(d,J=7.4Hz,1H), 6.95(s,1H), 6.88(d,J=9.8Hz,1H), 6.61(t,J=7.5Hz,1H), 4.36(s,2H), 4.28-4.20(m,1H), 3.99(s,3H), 3.87(dd,J=11.8,7.5Hz,1H), 3.70(s,3H), 3.56(dd,J=12.0,4.4Hz,1H), 2.89(dd,J=18.0,9.0Hz,1H), 2.54(dd,J=17.6,4.7Hz,1H), 2.12(s,3H), 1.93(s,3H)。MS:(ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值569.3,实测值569.3。

[0476] 实施例94: (R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺



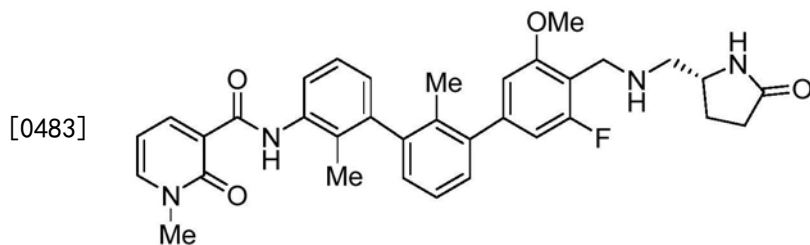
[0478] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ12.18(s,1H), 8.59(dd,J=8.2,2.4Hz,1H), 8.14(d,J=8.2Hz,1H), 7.98(dd,J=6.3,2.0Hz,1H), 7.36-7.25(m,3H), 7.16(d,J=7.8 Hz,1H), 6.96(d,J=7.4Hz,1H), 6.95(s,1H), 6.88(d,J=9.8Hz,1H), 6.61(t,J=7.5Hz,1H), 4.36(s,2H), 4.28-4.20(m,2H), 3.99(s,3H), 3.87(dd,J=11.8,7.5 Hz,1H), 3.70(s,3H), 3.56(dd,J=12.0,4.4Hz,1H), 2.90(dd,J=18.0,9.0Hz,1H), 2.54(dd,J=17.6,4.7Hz,1H), 2.12(s,3H), 1.93(s,3H)。MS:(ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值569.3,实测值569.3。

[0479] 实施例95: (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺



[0481] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ12.18(s,1H),8.57(d,J=7.0Hz,1H),8.16(t,J=8.2Hz,1H),7.98(d,J=6.2Hz,1H),7.36-7.24(m,2H),7.16(d,J=7.4Hz,1H),6.98-6.92(m,2H),6.95(s,1H),6.89(d,J=9.8Hz,1H),6.60(t,J=7.5Hz,1H),4.39(s,2H),4.10-4.05(m,1H),3.99(s,3H),3.70(s,3H),3.26(dd,J=6.8,2.7Hz,2H),2.45-2.35(m,3H),2.13(s,3H),1.94(s,3H),1.93-1.89(m,1H)。MS:(ES)m/z C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值583.3,实测值583.3。

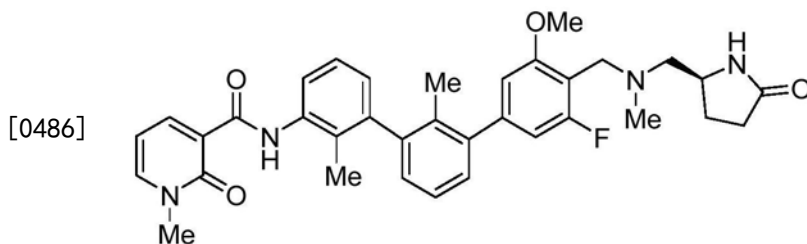
[0482] 实施例96: (R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺



[0484] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ12.18(s,1H),8.57(dd,J=7.8,2.4Hz,1H),8.16(t,J=8.2Hz,1H),8.01(dd,J=6.2,1.9Hz,1H),7.36-7.24(m,3H),7.16(d,J=7.2Hz,1H),6.98(d,J=7.4Hz,1H),6.95(s,1H),6.82(d,J=9.8Hz,1H),6.60(t,J=7.5Hz,1H),4.39(s,2H),4.10-4.00(m,1H),3.99(s,3H),3.70(s,3H),3.30-3.25(m,2H),2.45-2.30(m,3H),2.13(s,3H),1.94(s,3H),1.92-1.85(m,1H)。MS:(ES)m/z C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值583.3,实测值583.3。

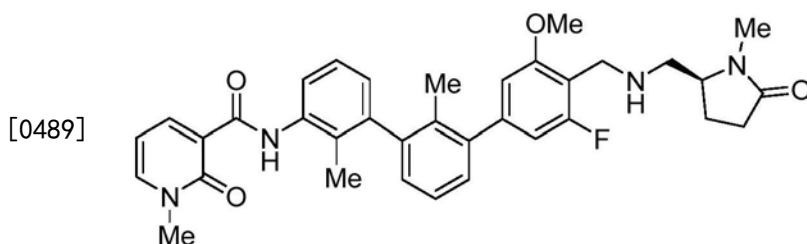
[0485] 实施例97: (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基(5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

酰胺



[0487] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基(5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ12.18(s,1H),8.58(dd,J=7.8,2.4 Hz,1H),8.15(t,J=7.7Hz,1H),7.98(dd,J=6.3,2.0Hz,1H),7.35-7.24(m,3H),7.17(d,J=7.4Hz,1H),7.00-6.90(m,3H),6.62(t,J=7.5Hz,1H),4.60-4.40(m,2H),4.30-4.25(m,1H),4.01(s,3H),3.70(s,3H),3.55-3.35(m,2H),2.94(s,3H),2.50-2.32(m,3H),2.13(s,3H),1.94(s,3H),1.92-1.85(m,1H)。MS:(ES)m/z C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值597.3,实测值597.3。

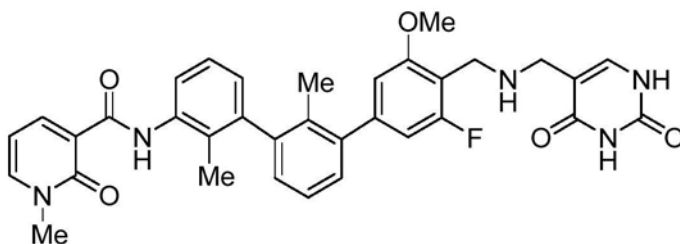
[0488] 实施例98:(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((1-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺



[0490] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((1-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ12.18(s,1H),8.58(dd,J=7.8,2.4Hz,1H),8.15(t,J=8.2Hz,1H),8.01(dd,J=6.6,1.9Hz,1H),7.35-7.24(m,3H),7.16(d,J=7.4Hz,1H),6.97(d,J=7.4Hz,1H),6.96(s,1H),6.89(d,J=9.8 Hz,1H),6.62(t,J=7.5Hz,1H),4.43(m,2H),4.00(s,3H),3.98-3.90(m,1H),3.70(s,3H),3.46(dd,J=7.8,4.0Hz,1H),3.25-3.20(m,1H),2.85(s,3H),2.60-2.35(m,3H),2.13(s,3H),1.93(s,3H),1.98-1.90(m,1H)。MS:(ES)m/z C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值597.3,实测值597.3。

[0491] 实施例99:N-(4''-(((2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)甲基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

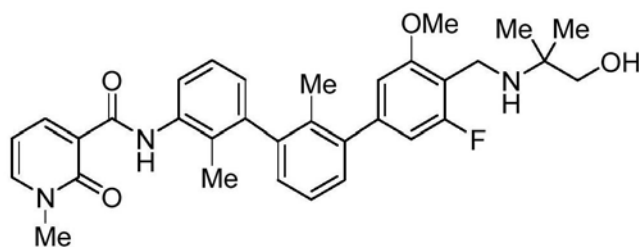
[0492]



[0493] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品 N-(4''-(((2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)甲基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 12.18 (s, 1H), 8.57 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.12 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.99 (dd, J=6.7Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35-7.24 (m, 3H), 7.15 (d, J=6.2Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (d, J=9.8Hz, 1H), 6.62 (t, J=7.0Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值610.3, 实测值610.2。

[0494] 实施例100:N-(3''-氟-4''-(((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

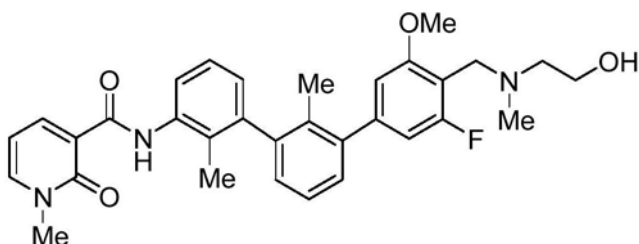
[0495]



[0496] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-(((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 12.18 (s, 1H), 8.59 (dd, J=7.8, 2.4Hz, 1H), 8.14 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 3H), 7.15 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (d, J=9.8Hz, 1H), 6.60 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.42 (s, 6H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值558.3, 实测值558.2。

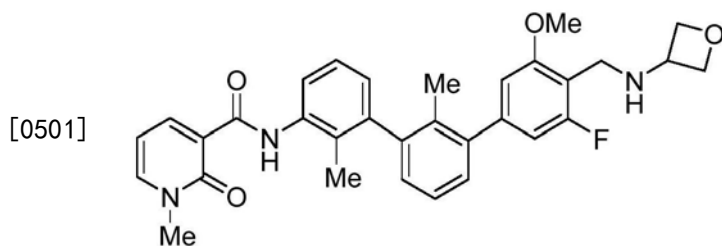
[0497] 实施例101:N-(3''-氟-4''-(((2-羟乙基)(甲基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0498]



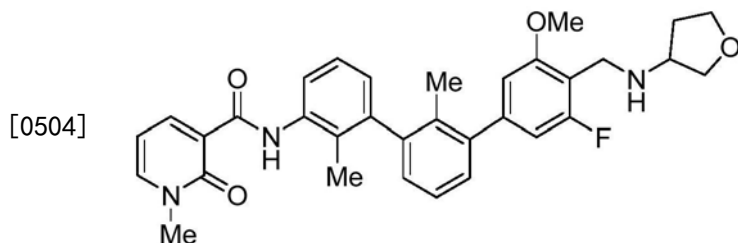
[0499] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-((2-羟乙基)(甲基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) 12.18(s,1H), 8.57(dd, J=7.8,2.4Hz,1H), 8.16(t, J=8.2Hz,1H), 7.99(dd, J=6.3,2.0Hz,1H), 7.36-7.24(m, 3H), 7.16(d, J=7.4Hz, 1H), 6.97(d, J=7.4Hz,1H), 6.96(s,1H), 6.89(d, J=9.8Hz,1H), 6.61(t, J=13.7Hz,1H), 4.60(d, J=13.0Hz,1H), 4.37(d, J=13.3Hz,1H), 3.98(s,3H), 3.95-3.85(m,2H), 3.70(s,3H), 3.45-3.30(m,2H), 2.89(s,3H), 2.13(s,3H), 1.95(s,3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值544.3,实测值544.2。

[0500] 实施例102:N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((氧杂环丁烷-3-基氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺



[0502] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((氧杂环丁烷-3-基氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,CD<sub>3</sub>OD) 12.18(s,1H), 8.59(dd, J=7.3,2.0Hz,1H), 8.13(t, J=8.2Hz, 1H), 7.99(dd, J=6.3,2.0Hz,1H), 7.36-7.24(m,3H), 7.16(d, J=7.4Hz,1H), 6.96(d, J=7.4Hz,1H), 6.92(s,1H), 6.88(d, J=9.8Hz,1H), 6.60(t, J=7.5Hz, 1H), 4.65(dd, J=8.2,5.5Hz,2H), 4.55-4.45(m,3H), 4.29(s,2H), 3.99(s,3H), 3.70(s,3H), 2.13(s,3H), 1.94(s,3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值542.2,实测值542.2。

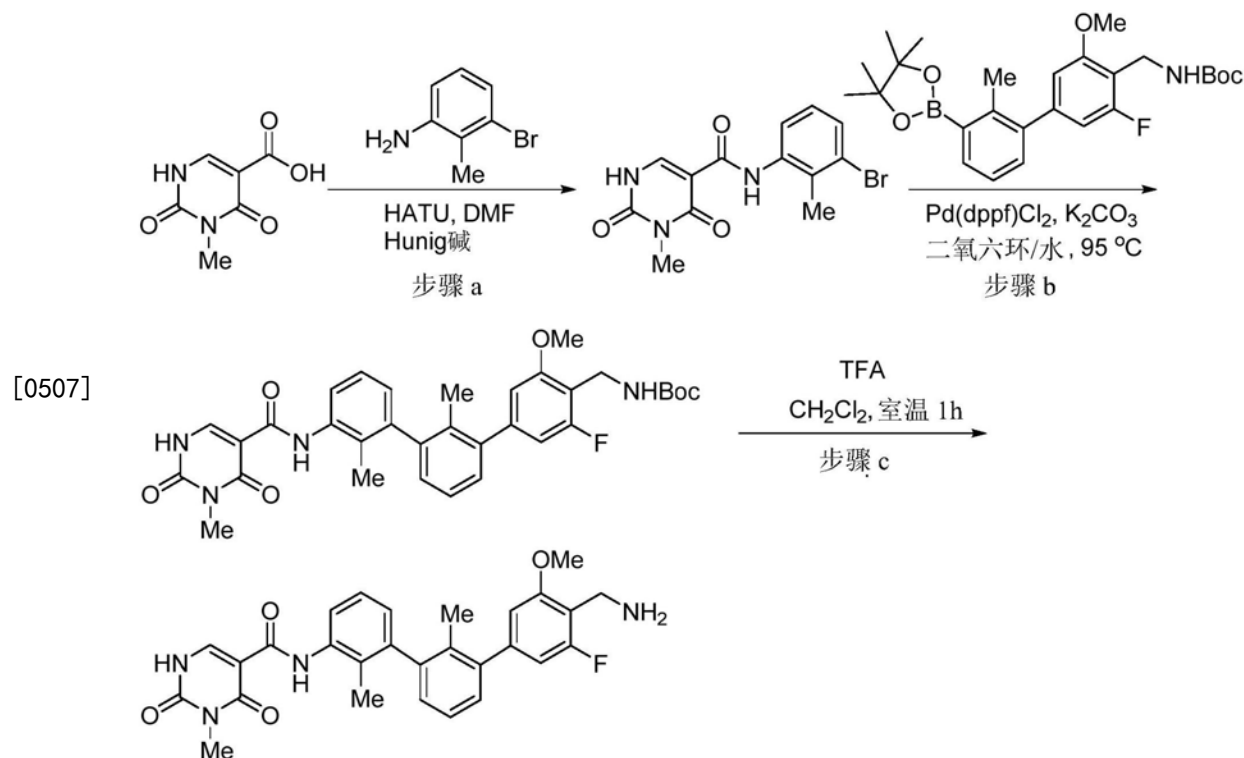
[0503] 实施例103:N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺



[0505] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-2-氧代-

1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 12.18 (s, 1H), 8.59 (dd, J=7.8, 2.4Hz, 1H), 8.14 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=6.3, 2.0Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 3H), 7.16 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.87 (d, J=9.8Hz, 1H), 6.61 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.85 (dd, J=10.4, 5.6Hz, 1H), 3.73 (dd, J=8.2, 4.0Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.94 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值556.3, 实测值556.2。

[0506] 实施例104:N-(4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3', 1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



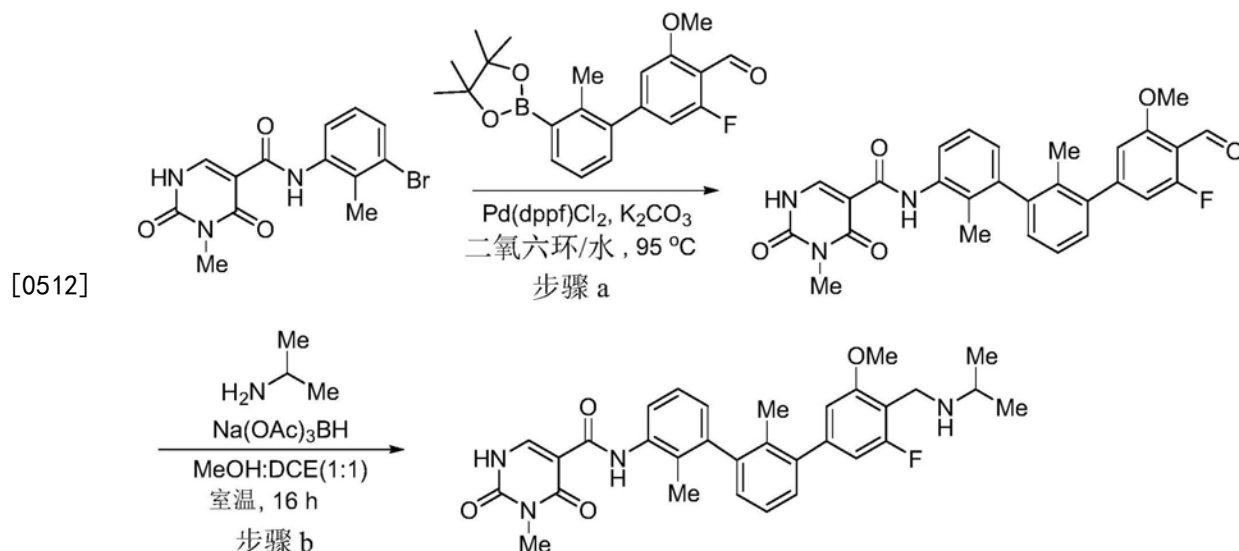
[0508] 步骤a:将小瓶中含有DMF (15mL) 的3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(0.36g, 2.35mmol) 和3-溴-2-甲基苯胺(0.43g, 2.35mmol) 的混合物中加入 HATU(1.34g, 3.52mmol) 和二异丙基乙胺(0.75g, 5.87mmol)。反应在室温下搅拌16小时。反应完成后,除去一半溶剂,用水(15mL) 稀释,混合物搅拌20分钟。用塑料漏斗过滤固体,用水(10mL) 洗涤,真空干燥,得到N-(3-溴-2-甲基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺。

[0509] 步骤b:向N-(3-溴-2-甲基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(100mg, 0.31mmol)、叔丁基(3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基氨基甲酸酯(146mg, 0.31 mmol) 和2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.38mL, 0.77mmol) 的对二氧六环(4mL) 溶液的混合物中加入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>的二氯甲烷配合物(26mg, 0.032mmol)。反应混合物脱气(N<sub>2</sub>) 2分钟,在95℃、N<sub>2</sub>下搅拌4小时。反应混合物用EtOAc稀释,用硅藻土过滤,盐水洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥。减压除去溶剂,用硅胶快速色谱法(5%-20%-40%乙酸乙酯/正己烷)纯化残留物,得到叔丁基((3-氟-5-甲氧基-2', 2''-二甲基-3''-(3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-二氢嘧啶-5-甲酰胺基)-[1,1':3', 1''-三苯基]-4-基)甲基)

氨基甲酸酯。MS: (ES)  $m/z$   $C_{33}H_{36}FN_4O_6$   $[M+H]^+$  计算值603.3, 实测值603.3。

[0510] 步骤c: 在室温下, 向叔丁基((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)-甲基)-氨基甲酸酯(75mg, 0.123mmol)的无水二氯甲烷(2.5mL)溶液的搅拌溶液中逐滴加入TFA(141mg, 1.23mmol)5分钟。反应混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后, 真空除去溶剂, 得到粘稠化合物, 经HPLC(MeCN/H<sub>2</sub>O和0.1%TFA)纯化后, 得到N-(4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.19(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.06(d, J=6.2Hz, 1H), 7.38-7.21(m, 3H), 7.15(dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 6.96(d, J=7.2Hz, 1H), 6.93(s, 1H), 6.86(d, J=8.2Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.36(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.93(s, 3H)。MS: (ES)  $m/z$   $C_{28}H_{28}FN_4O_4$   $[M+H]^+$  计算值503.2, 实测值486.2[M-17]。

[0511] 实施例105: N-(3''-氟-4''-(异丙氨基)-甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

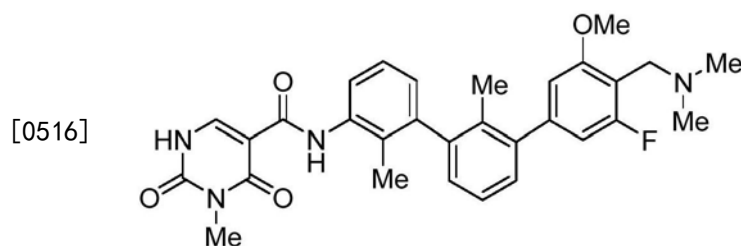


[0513] 步骤a: 向N-(3-溴-2-甲基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(500mg, 1.48mmol)、3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-甲醛(939mg, 2.53mmol)和2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.85mL, 3.7mmol)的对二氧六环(10mL)溶液的混合物中加入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>的二氯甲烷配合物(121mg, 0.148mmol)。反应混合物脱气(N<sub>2</sub>)2分钟, 在95°C、N<sub>2</sub>下搅拌5小时。反应混合物用EtOAc稀释, 用硅藻土过滤, 盐水洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥。减压去除溶剂, 残留物用硅胶快速色谱柱(5%-20%-40%乙酸乙酯/正己烷)纯化, 得到N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺。MS: (ES)  $m/z$   $C_{28}H_{25}FN_3O_5$   $[M+H]^+$  计算值502.2, 实测值502.2

[0514] 步骤b: 向N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(40mg, 0.079mmol)和丙烷-2-胺(10mg, 0.16mmol)的MeOH:DCE(2mL)溶液的搅拌溶液中加入NaBH(OAc)<sub>3</sub>(33mg, 0.16mmol)和AcOH(4滴)。反应混合物在室温下搅拌2小时。减压脱除溶剂, 残留物用制备HPLC(0~40%~100%MeCN/水)纯化, 得到N-(3''-氟-4''-(异丙氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,

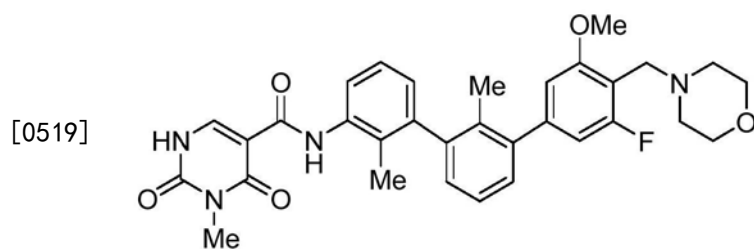
2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢吡啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.15 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 7.15 (d, J=6.2Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.30 (d, J=1.5Hz, 2H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.5Hz, 6H)。MS: (ES) m/z C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值544.3, 实测值544.2。

[0515] 实施例106:N-(4''-(二甲基氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢吡啶-5-甲酰胺



[0517] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢吡啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(4''-(二甲基氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢吡啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.15 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 7.17 (d, J=6.2Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.93 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值531.2, 实测值531.2。

[0518] 实施例107:N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(吗啉甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢吡啶-5-甲酰胺



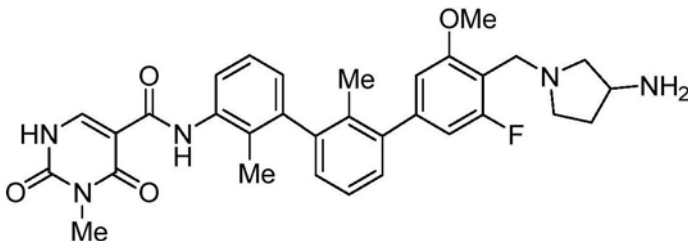
[0520] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢吡啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(吗啉甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢吡啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.15 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 7.16 (d, J=6.2Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.88 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.47 (d, J=1.5Hz, 2H), 4.06 (d, J=11.0Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (t, J=12.5Hz, 2H), 3.49 (d, J=12.7Hz, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值572.2, 实测值572.2。

[0521] 实施例108:N-(4''-((3-氨基吡咯烷-1-基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲



基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

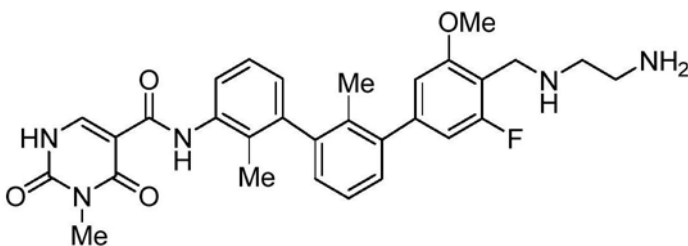
[0522]



[0523] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(4''-((3-氨基吡咯烷-1-基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.16 (s, 1H), 8.40 (d, J=11.2Hz, 1H), 8.05 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 7.16 (dd, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.85 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 2H), 4.45-4.39 (m, 2H), 4.30-4.20 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.40-3.17 (m, 5H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值572.3, 实测值 572.2。

[0524] 实施例109:N-(4''-(((2-氨基乙基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

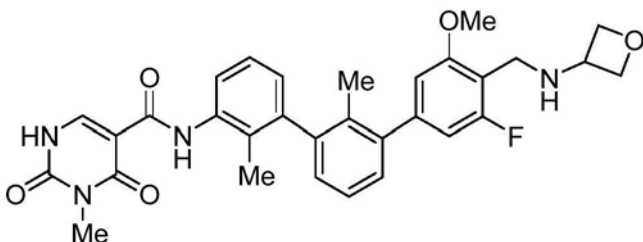
[0525]



[0526] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(4''-(((2-氨基乙基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.15 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.05 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 7.16 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.88 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.77-3.68 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值 546.2, 实测值546.2。

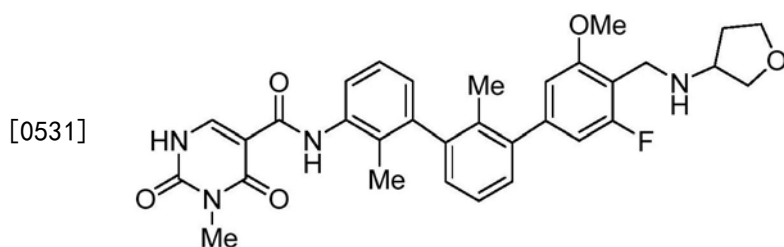
[0527] 实施例110:N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((氧杂环丁烷-3-基氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

[0528]



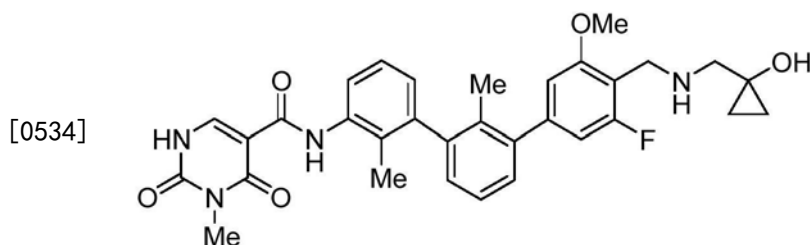
[0529] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((氧杂环丁烷-3-基氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.15 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.16 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.88 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.90 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.71-4.63 (m, 2H), 4.49-4.41 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值559.2, 实测值559.2。

[0530] 实施例111:N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0532] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.15 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.16 (dd, J=7.3, 1.5Hz, 1H), 7.01-6.85 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 4.07 (dd, J=8.6, 3.3Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (dd, J=10.8, 5.7Hz, 1H), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 4H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值573.2, 实测值573.2。

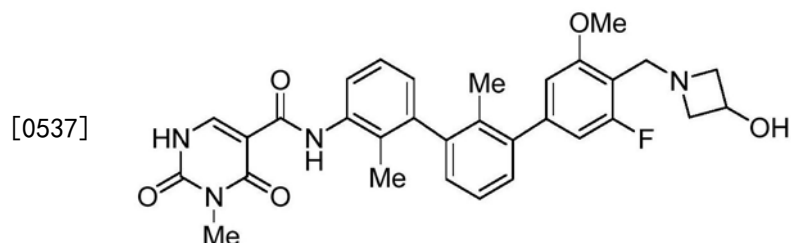
[0533] 实施例112:N-(3''-氟-4''-(((1-羟基环丙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0535] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-(((1-羟基环丙基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲

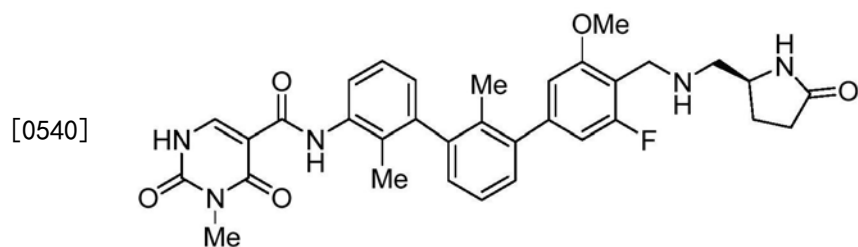
基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.15 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.14 (dd, J=7.3, 1.5Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.85 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (s, 1H), 2.11-2.08 (m, 4H), 1.93 (s, 3H) 0.89-0.94 (m, 2H), 0.70-0.78 (m, 2H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值573.2, 实测值 573.2。

[0536] 实施例113: N-(3''-氟-4''-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-5''-甲氧基-2, 2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



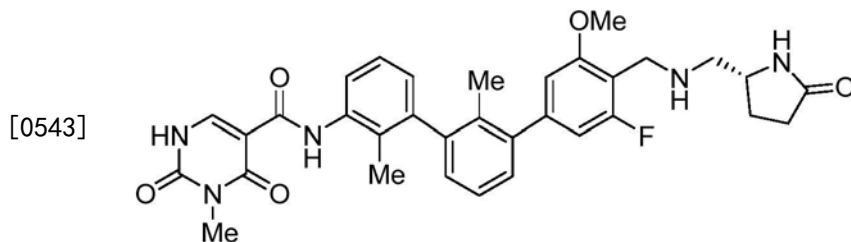
[0538] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2, 2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1, 1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.15 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.16 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.88 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.90 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.71-4.63 (m, 2H), 4.49-4.41 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值559.2, 实测值559.2。

[0539] 实施例114: (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



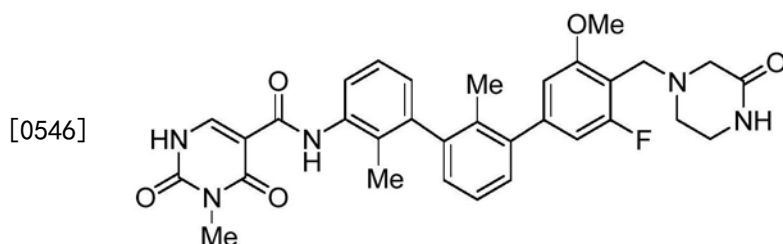
[0541] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2, 2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.17 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.15 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.01-6.85 (m, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.97-1.87 (m, 4H) 1.90-1.85 (m, 1H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值600.3, 实测值600.2。

[0542] 实施例115: (R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0544] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品 (R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.17 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.15 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.01-6.85 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 4H) 1.92-1.89 (m, 1H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值600.3, 实测值600.2。

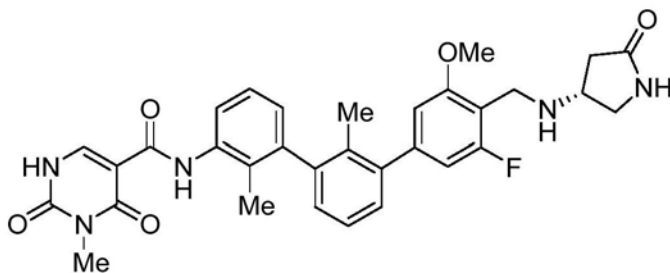
[0545] 实施例116: N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((3-氧代哌嗪-1-基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0547] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((3-氧代哌嗪-1-基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.15 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.04 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.16 (dd, J=1.5, 7.3Hz, 1H), 7.01-6.85 (m, 3H), 4.55 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.45-3.65 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值585.2, 实测值585.2。

[0548] 实施例117: (R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三联苯]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

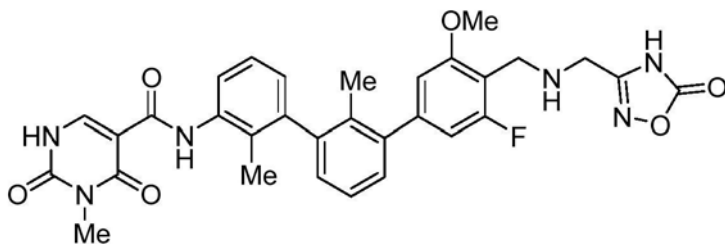
[0549]



[0550] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三联苯]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.15 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.15 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.01-6.85 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (dd, J=11.3, 7.4Hz, 1H), 3.56 (dd, J=11.7, 3.9Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.90 (dd, J=11.3, 7.4Hz, 1H), 2.53 (dd, J=18.0, 5.1Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值586.2, 实测值586.2。

[0551] 实施例118:N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-恶二唑-3-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

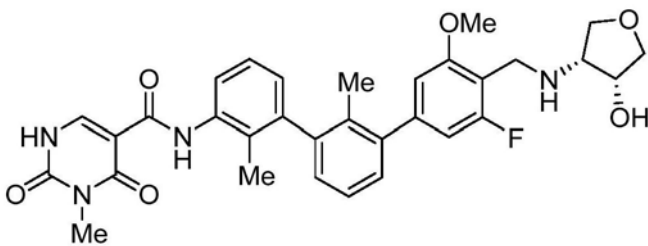
[0552]



[0553] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-恶二唑-3-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.17 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.15 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.01-6.85 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值601.2, 实测值601.2。

[0554] 实施例119:N-(3''-氟-4''-(((3R,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

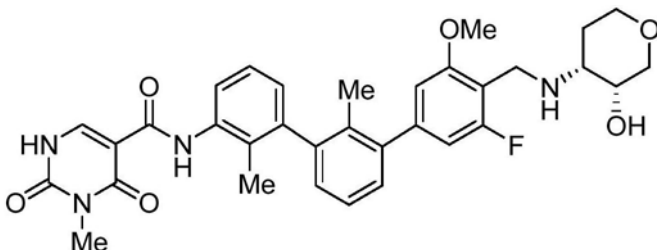
[0555]



[0556] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-(((3R,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) 11.15 (s,1H), 8.41 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.15 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.01-6.85 (m, 3H), 4.88-4.47 (m, 1H), 4.39 (dd, J=22.0, 13.4Hz, 2H), 4.20-4.05 (m, 2H), 4.01-3.95 (m, 4H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.60 (dd, J=9.8, 4.3Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值 589.2, 实测值589.2。

[0557] 实施例120:N-(3''-氟-4''-(((3R,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

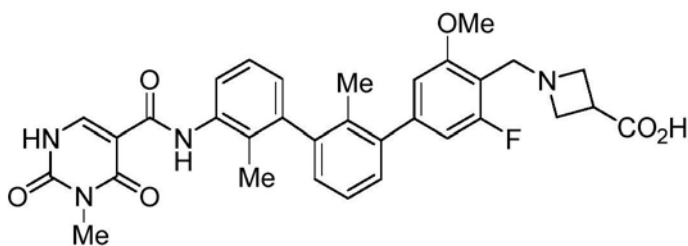
[0558]



[0559] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-4''-(((3R,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) 11.15 (s,1H), 8.41 (s,1H), 8.05 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.15 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.01-6.85 (m, 3H), 4.39 (d, J=13.7Hz, 1H), 4.29 (d, J=13.3Hz, 1H), 4.10-3.96 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.90-1.85 (m, 2H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值 603.3, 实测值603.2。

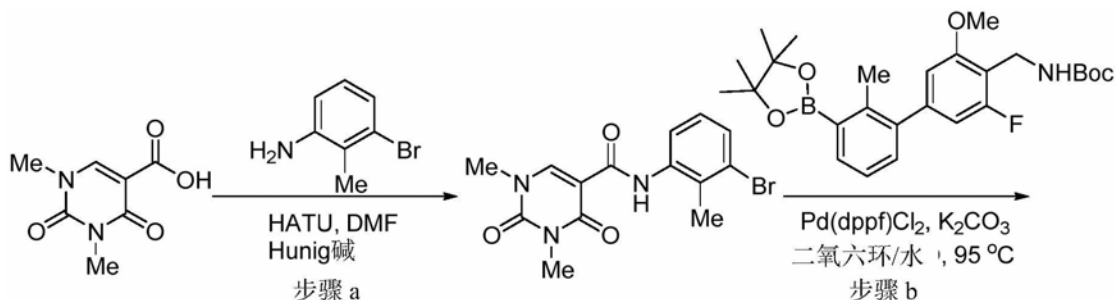
[0560] 实施例121:1-((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸

[0561]

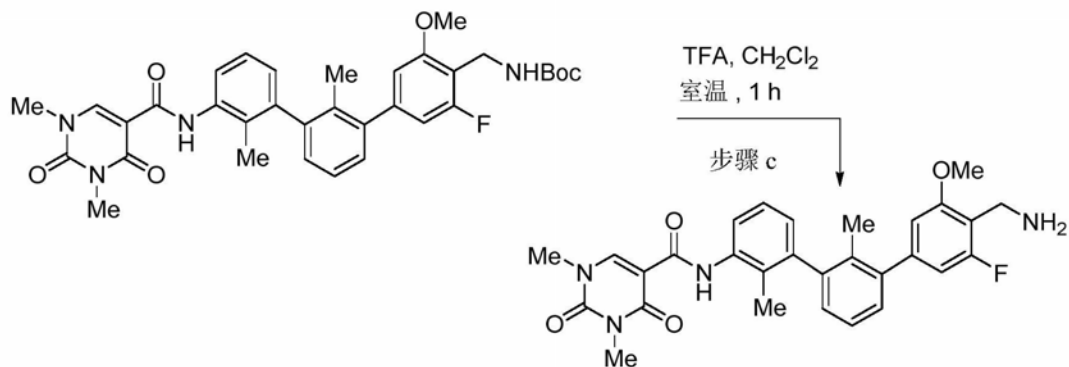


[0562] 该化合物使用类似实施例1步骤c的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品1-((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) 11.15(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.05(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.38-7.21(m, 3H), 7.16(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.01-6.85(m, 3H), 4.56(s, 2H), 4.42(t, J = 9.1Hz, 4H), 3.98(s, 3H), 3.71(s, 1H), 3.36(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.93(s, 3H)。S: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值589.2,实测值589.2。

[0563] 实施例122:N-(4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0564]



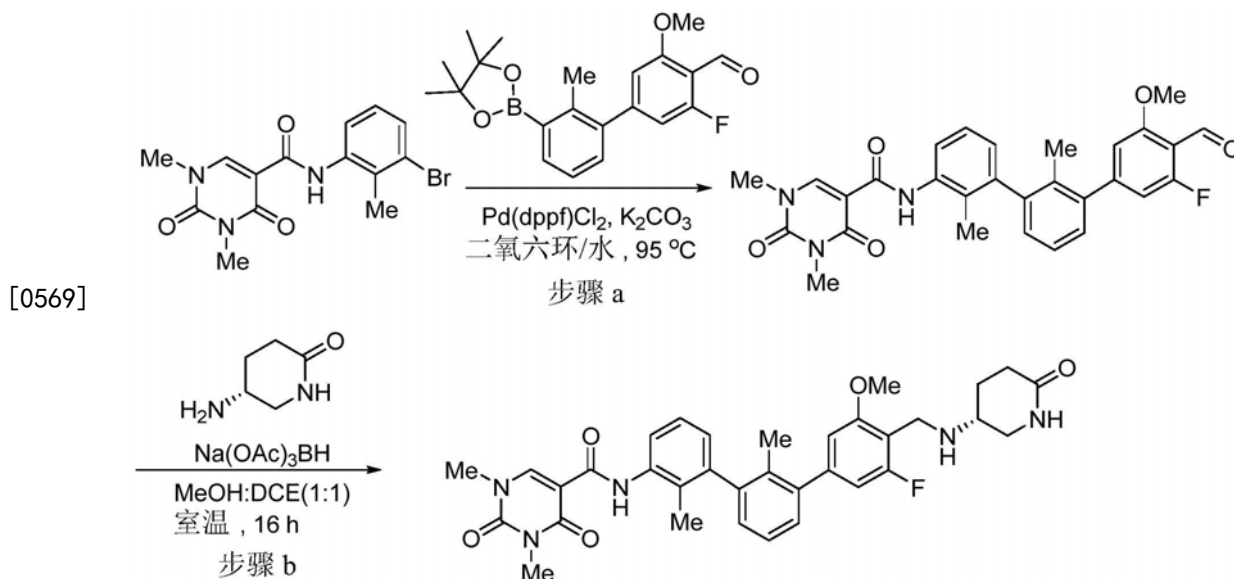
[0565] 步骤a:向1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(0.3g,2.35mmol)、3-溴-2-甲基苯胺(0.43g,2.35mmol)的DMF(8mL)溶液的混合物中加入 HATU(1.34g,3.52mmol)和二异丙基乙胺(0.75g,5.87mmol)。反应在室温下搅拌16小时。反应完成后,去除一半溶剂,用水(15mL)稀释。混合物搅拌20分钟,然后过滤固体,用水(10mL)洗涤并在真空下干燥,得到N-(3-溴-2-甲基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺。

[0566] 步骤b:向N-(3-溴-2-甲基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(100mg,0.31mmol)、叔丁基((3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3''-(4,4,5,5-四甲基-1,

3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)氨基甲酸酯(146mg,0.31mmol)和2M  $K_2CO_3$  (0.38mL,0.77mmol)的对二氧六环(4mL)溶液的混合物中加入Pd(dppf) $Cl_2$ 的二氯甲烷配合物(26mg,0.032mmol)。反应混合物脱气( $N_2$ )2分钟,在95℃、 $N_2$ 下搅拌4小时。反应混合物用EtOAc稀释,用硅藻土过滤,盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥。减压除去溶剂,用硅胶快速色谱法(5%-20%-60%乙酸乙酯/正己烷)纯化残留物,得到叔丁基((3''-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺)-3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基甲酸酯。

[0567] 步骤c:在室温下,向叔丁基((3''-(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺基)-3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基甲酸酯(75mg,0.123mmol)的无水二氯甲烷(2.5mL)溶液的搅拌溶液中滴加TFA(141mg,1.23mmol)5分钟。反应混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后,真空除去溶剂得到粘稠化合物,经HPLC(MeCN/水和0.1%TFA)纯化后,得到N-(4''-(氨基甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ ) 11.16(s,1H), 8.63(s,1H), 8.05(d,  $J=6.2$ Hz, 1H), 7.37-7.21(m,3H), 7.15(d,  $J=7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.01-6.85(m,3H), 4.22(s,2H), 3.97(s,3H), 3.55(s,3H), 3.39(s,3H), 2.09(s,3H), 1.93(s,3H)。MS: (ES) m/z  $C_{29}H_{30}FN_4O_4$  [M+H] $^+$  计算值517.2,实测值500.1[M-17]。

[0568] 实施例123: (R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((6-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



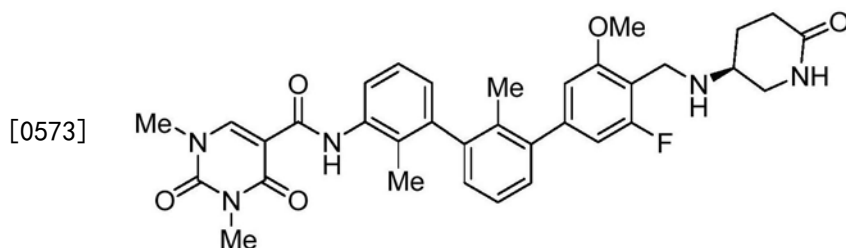
[0570] 步骤a:向N-(3-溴-2-甲基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(500mg,1.48mmol)、3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-甲醛(939mg,2.53mmol)和2M  $K_2CO_3$  (1.85mL,3.7mmol)的对二氧六环(10mL)溶液的混合物中加入Pd(dppf) $Cl_2$ 的二氯甲烷配合物(121mg,0.148mmol)。反应混合物脱气( $N_2$ )2分钟,在95℃、 $N_2$ 下搅拌5小时。反应混合物用EtOAc稀释,用硅藻土过滤,盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥。减压去除溶剂,残留物用硅胶快速色谱柱(5%-20%-40%乙酸乙酯/正己烷)纯化,得到N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三



苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺。MS: (ES) m/z  $C_{29}H_{27}FN_3O_5 [M+H]^+$  计算值516.2, 实测值516.2

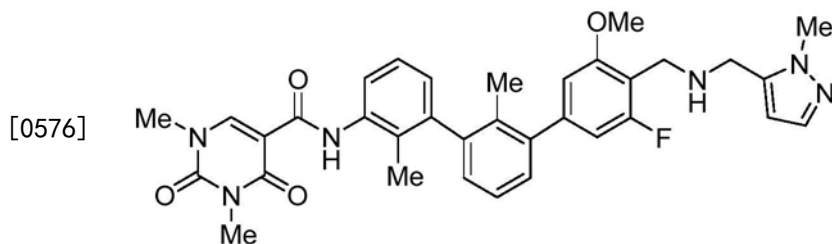
[0571] 步骤b: 向N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (40mg, 0.079mmol) 和(R)-5-氨基哌啶-2-酮 (20mg, 0.16mmol) 的MeOH:DCE (2mL) 溶液的搅拌溶液中加入NaBH(OAc)<sub>3</sub> (45mg, 0.16mmol) 和AcOH (4滴)。反应混合物在室温下搅拌2小时。减压脱除溶剂, 残留物用制备HPLC (0~40%~100% MeCN/ 水) 纯化, 得到(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((6-氧哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺, 为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.16 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.05 (d, J=6.2Hz, 1H), 7.37-7.21 (m, 3H), 7.15 (d, J=6.2Hz, 1H), 7.01-6.85 (m, 3H), 4.41 (dd, J=13.7, 5.1Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.77-3.55 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.31-3.29 (m, 1H), 2.50 (t, J=7.2Hz, 1H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z  $C_{34}H_{37}FN_5O_5 [M+H]^+$  计算值614.3, 实测值614.2。

[0572] 实施例124: (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((6-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



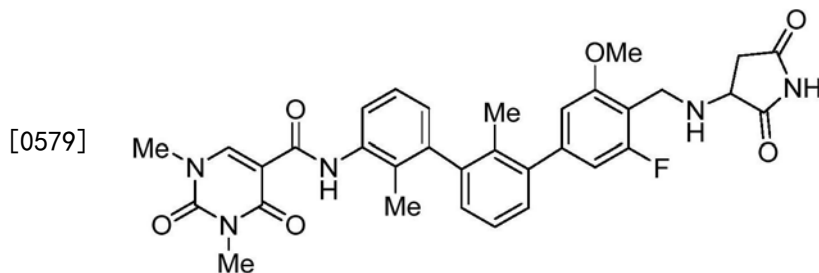
[0574] 该化合物使用类似实施例123步骤b的过程, 用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化, 得到所需的产品(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((6-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺, 为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.16 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.05 (d, J=6.2Hz, 1H), 7.37-7.21 (m, 3H), 7.15 (d, J=6.2Hz, 1H), 7.01-6.85 (m, 3H), 4.41 (dd, J=13.7, 5.1Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.77-3.55 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.50 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z  $C_{34}H_{37}FN_5O_5 [M+H]^+$  计算值614.3, 实测值614.2。

[0575] 实施例125: N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-氨基)-甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0577] 该化合物使用类似实施例123步骤b的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-氨基)-甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.15 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.54 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.14 (dd, J=7.4, 1.2Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.88 (d, J=9.7Hz, 1H), 6.56 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值611.3, 实测值611.2。

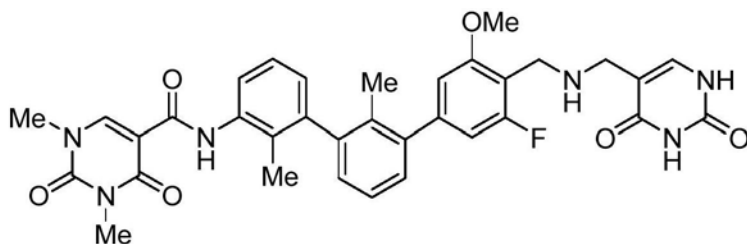
[0578] 实施例126:N-(4''-(((2,5-二氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0580] 该化合物使用类似实施例123步骤b的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(4''-(((2,5-二氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.16 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.04 (d, J=6.2Hz, 1H), 7.37-7.21 (m, 3H), 7.15 (d, J=6.2Hz, 1H), 7.01-6.85 (m, 3H), 4.68-4.59 (m, 2H), 4.43 (d, J=13.7Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.16 (dd, J=18.0, 9.0Hz, 1H), 2.80 (dd, J=18.0, 5.9Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值614.2, 实测值614.2。

[0581] 实施例127:N-(4''-(((2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)甲基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

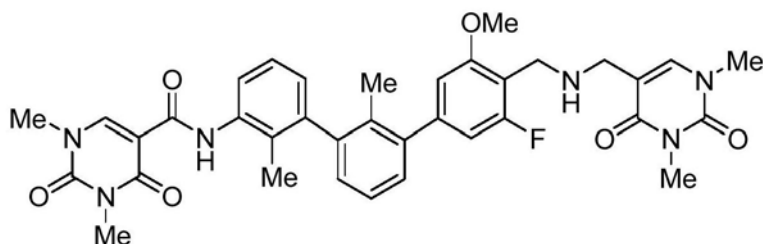
[0582]



[0583] 该化合物使用类似实施例123步骤b的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(4''-((((2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)甲基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.16 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.15 (d, J=6.2Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (d, J=10.2Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值 641.2, 实测值 641.2。

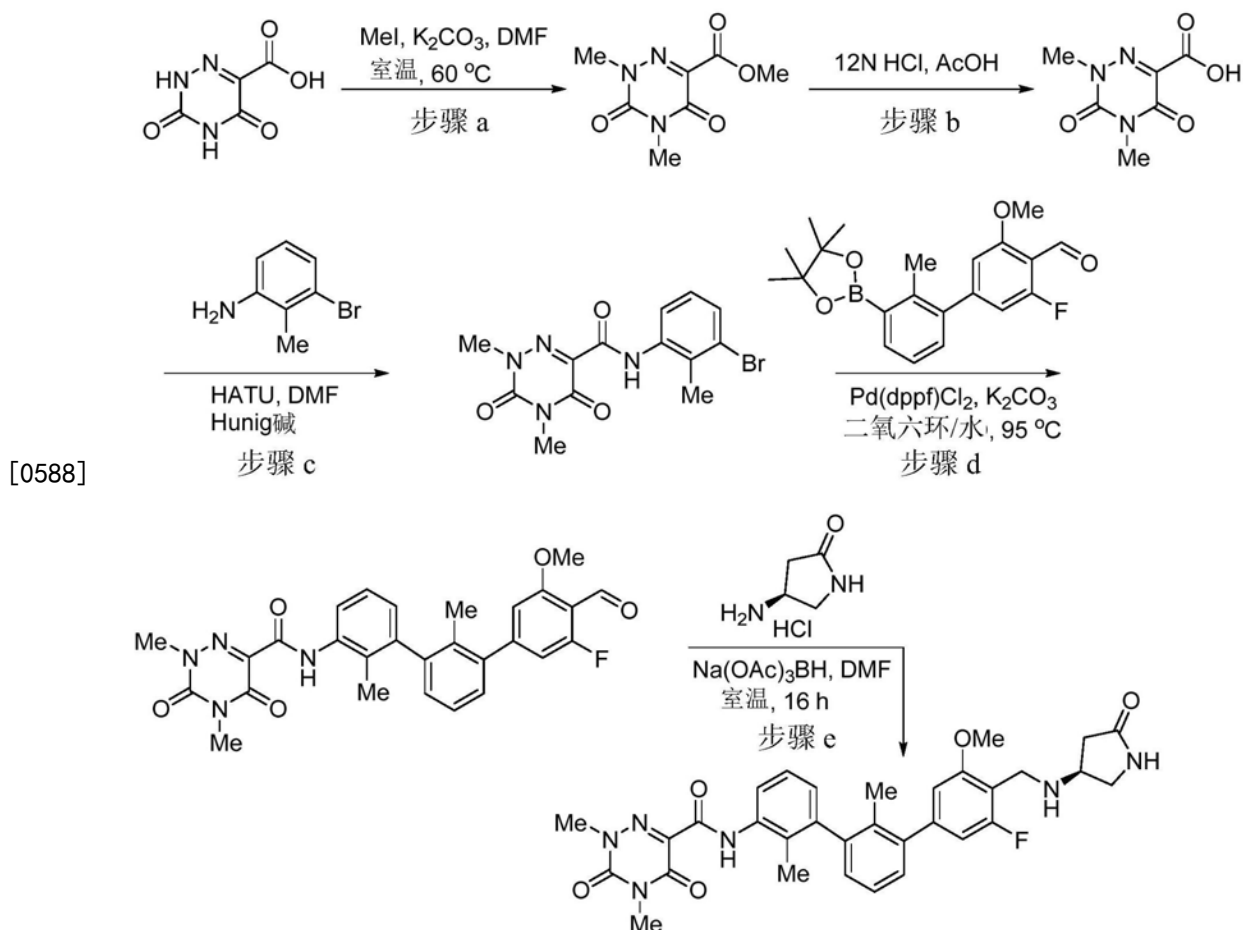
[0584] 实施例128: N-(4''-((((1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)甲基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

[0585]



[0586] 该化合物使用类似实施例123步骤b的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(4''-((((1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)甲基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.16 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.15 (d, J=6.2Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (d, J=10.2Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.30 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值669.3, 实测值669.2。

[0587] 实施例129: (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



[0589] 步骤a:在室温下,向3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸(380mg, 2.4 mmol)的无水DMF(7mL)溶液的搅拌溶液中加入碘甲烷(1.2mL, 19mmol)和碳酸钾(2.0g, 14mmol)。在 $60^\circ\text{C}$ 下搅拌2小时后,将混合物倒入水中(25mL),用60mL $\text{CHCl}_3$ :2-丙醇(2:1)萃取。粗品经硅胶色谱(45-60%乙酸乙酯/正己烷)纯化,得到所需产物2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸甲酯。

[0590] 步骤b:在室温下,向含有2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸甲酯(284mg, 1.4mmol)的小瓶中加入乙酸(2mL)和12M盐酸(2mL)。混合物在 $60^\circ\text{C}$ 下加热2小时,然后减压浓缩并真空干燥。剩余的2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸不经纯化而用于后续步骤。

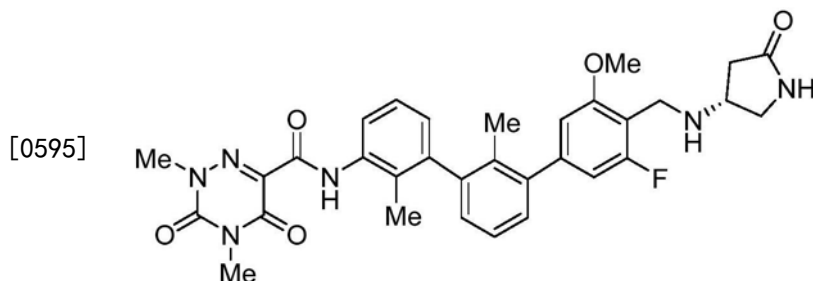
[0591] 步骤c:向2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸(238 mg, 1.28mmol)和3-溴-2-甲基苯胺(287mg, 1.54mmol)的DMF(6.0mL)溶液的混合溶液中加入HATU(730mg, 1.92mmol)和二异丙基乙胺(330mg, 2.56mmol)。反应在室温下搅拌16小时。反应完成后,除去一半溶剂,用水(15mL)稀释,混合物搅拌20分钟。过滤固体,用水(10mL)洗涤,真空干燥,得到N-(3-溴-2-甲基苯基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺,为白色固体。

[0592] 步骤d:向N-(3-溴-2-甲基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(450mg, 1.27mmol)、3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-甲醛(550mg, 1.27mmol)和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (500mg, 3.17 mmol)的对二氧六环/水(9:1mL)溶液的混合物中加入Pd(dppf) $\text{Cl}_2$ 的二氯甲烷配合物(120mg, 0.127mmol)。反应混

合物脱气(N<sub>2</sub>) 2分钟,在95℃、N<sub>2</sub>下搅拌5小时。反应混合物用EtOAc稀释,用硅藻土过滤,盐水洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥。减压去除溶剂,用硅胶快速色谱柱(20%-100%乙酸乙酯/正己烷)纯化残留物,得到N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺。MS:(ES)m/z C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值517.2,实测值517.2。

[0593] 步骤e:向N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(125mg, 0.32mmol)和(S)-4-氨基吡咯烷-2-酮-盐酸盐(23mg,0.155mmol)的MeOH:DCE (1:1mL)溶液的搅拌溶液中加入二异丙基乙胺(25mg,0.231mmol)、NaBH(OAc)<sub>3</sub>(49mg,0.231mmol)和AcOH(5滴)。反应混合物在室温下搅拌3小时。减压脱除溶剂,用制备型HPLC(0%~40%~100%MeCN/水)纯化残留物,得到(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ11.08(s, 1H), 8.07(d, J=8.2Hz, 1H), 7.37-7.29(m, 2H), 7.24(d, J=7.8Hz, 1H), 7.16(d, J=8.2Hz, 1H), 7.01(d, J=7.8Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 6.88(d, J=9.8Hz, 1H), 4.36(s, 2H), 4.26-4.20(m, 1H), 3.99(s, 3H), 3.87(dd, J=11.7, 7.8Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 3.56(dd, J=11.4, 4.0Hz, 1H), 3.38(s, 3H), 2.92(dd, J=18.6, 4.7Hz, 1H), 2.52(dd, J=18.0, 4.7Hz, 1H), 2.11(s, 3H), 1.94(s, 3H)。MS:(ES)m/z C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值601.3,实测值601.2。

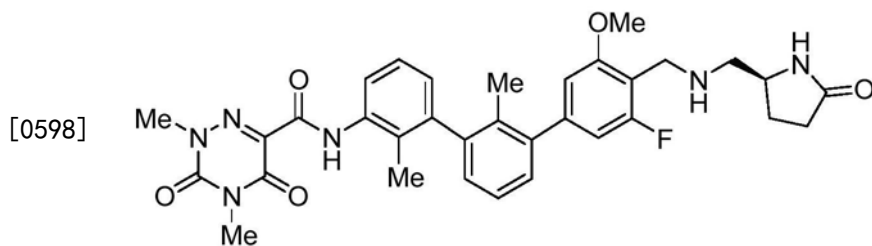
[0594] 实施例130:(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



[0596] 该化合物使用类似实施例129步骤e的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺和(S)-4-氨基吡咯烷-2-酮-盐酸盐-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ11.07(s, 1H), 8.05(t, J=7.8Hz, 1H), 7.37-7.29(m, 2H), 7.24(d, J=8.2Hz, 1H), 7.16(d, J=7.4Hz, 1H), 7.01(d, J=7.8Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 6.88(d, J=9.3Hz, 1H), 4.36(s, 2H), 4.26-4.20(m, 1H), 3.99(s, 3H), 3.92-3.85(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.60-3.50(m, 1H), 3.38(s, 3H), 2.92(dd, J=18.0, 9.0Hz, 1H), 2.60-2.52(m, 1H), 2.11(s, 3H), 1.94(s, 3H)。MS:(ES)m/z C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值601.3,实测值601.2。

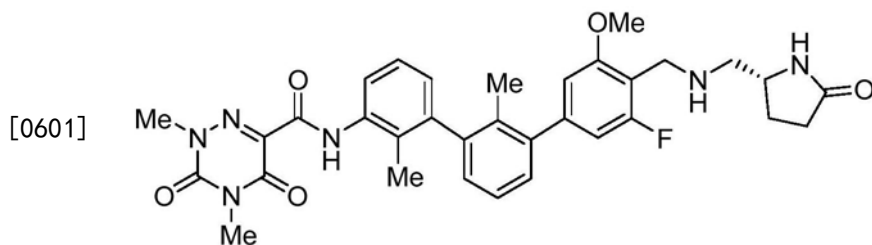
[0597] 实施例131:(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-2-

基) 甲基) 氨基) 甲基) - [1,1':3',1''-三苯基] -3-基) -2,4-二甲基-3,5- 二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



[0599] 该化合物使用类似实施例129步骤e的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺和(S)-5-(氨基甲基)吡咯烷-2-酮-盐酸盐制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ11.08(s,1H),8.07(t,J=7.8 Hz,1H),7.37-7.26(m,2H),7.24(d,J=8.2Hz,1H),7.16(d,J=7.8Hz,1H),7.01(d,J=7.2Hz,1H),6.95(s,1H),6.88(d,J=9.4Hz,1H),4.40(s,2H),4.10-4.02(m,1H),4.00(s,3H),3.77(s,3H),3.39(s,3H),3.30-3.25(m,2H),2.46-2.34(m,3H),2.11(s,3H),1.94(s,3H),1.92-1.89(m,1H)。MS:(ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>[M +H]<sup>+</sup>计算值615.3,实测值615.2。

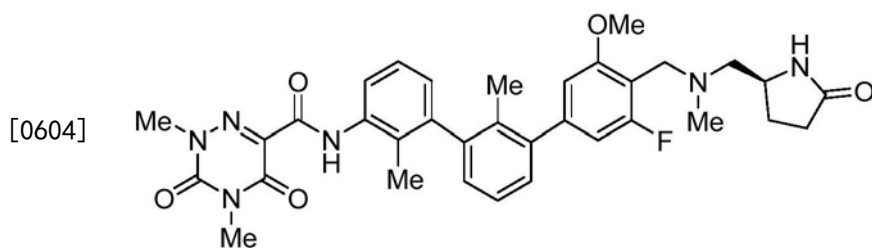
[0600] 实施例132:(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



[0602] 该化合物使用类似实施例129步骤e的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺和(R)-5-(氨基甲基)吡咯烷-2-酮-盐酸盐制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ11.08(s,1H),8.07(t,J=8.2 Hz,1H),7.37-7.26(m,2H),7.24(d,J=8.2Hz,1H),7.16(d,J=7.8Hz,1H),7.01(d,J=7.8Hz,1H),6.95(s,1H),6.88(d,J=9.0Hz,1H),4.39(s,2H),4.05-4.00(m,1H),3.99(s,3H),3.77(s,3H),3.38(s,3H),3.30-3.20(m,2H),2.46-2.34(m,3H),2.11(s,3H),1.94(s,3H),1.92-1.89(m,1H)。MS:(ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>[M +H]<sup>+</sup>计算值615.3,实测值615.2。

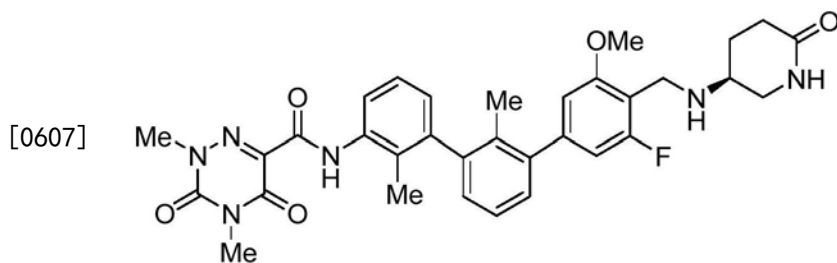
[0603] 实施例133:(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基((5-氧代吡咯烷-

2-基)-甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



[0605] 该化合物使用类似实施例129步骤e的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺和1-(4-氟苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((6-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.08 (s, 1H), 8.07 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.37-7.22 (m, 3H), 7.17 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.93 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 2H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.55-2.30 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.90-1.85 (m, 1H)。MS: (ES) m/z C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值629.3, 实测值629.2。

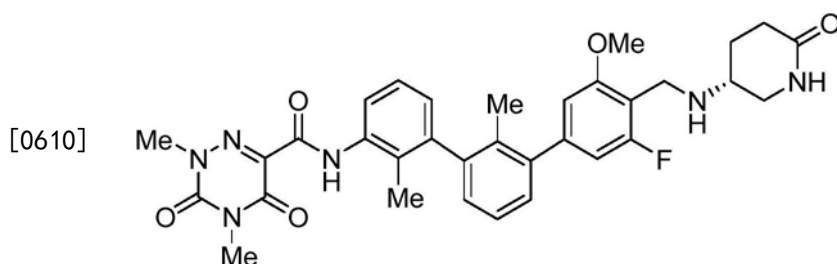
[0606] 实施例134: (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((6-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



[0608] 该化合物使用类似实施例129步骤e的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺和(S)-5-氨基哌啶-2-酮制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((6-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.09 (s, 1H), 8.07 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.88 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.41 (dd, J=18.4, 12.9Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.50 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.94 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值615.3, 实测值615.2。

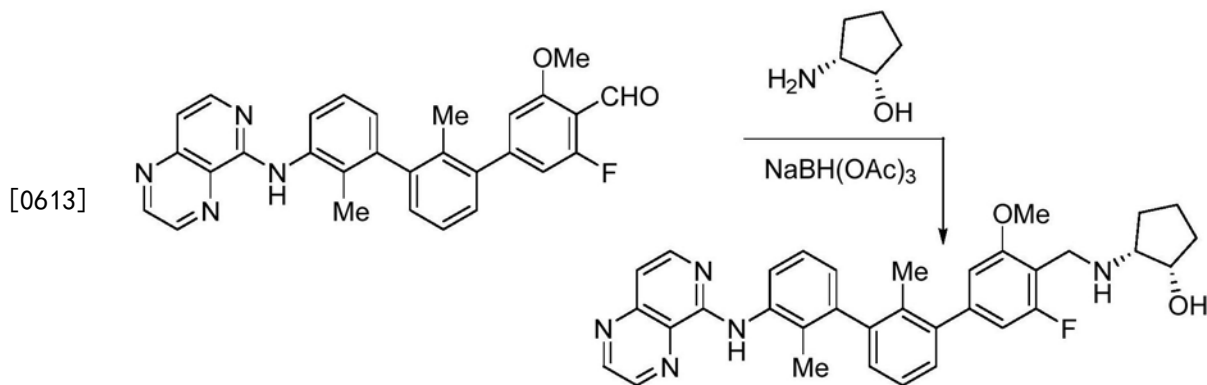
[0609] 实施例135: (R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((6-氧代哌啶-3-基)

氨基) 甲基) - [1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



[0611] 该化合物使用类似实施例129步骤e的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺和(R)-5-氨基吡啶-2-酮制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((6-氧代吡啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.09 (s, 1H), 8.06 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.88 (d, J=10.1Hz, 1H), 4.40 (dd, J=12.6, 5.4Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.50 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.94 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值615.3, 实测值615.2。

[0612] 实施例136: (1S,2R)-2-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三联苯基]-4-基)甲基)氨基)环戊烷-1-醇

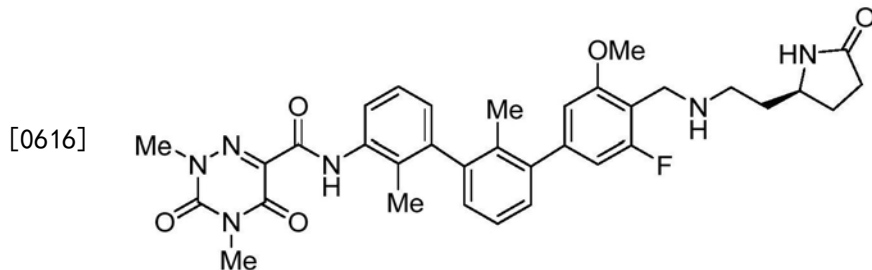


[0614] 将3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛(23mg,0.041mmol)、(1S,2R)-2-氨基环戊烷-1-醇盐酸盐(30 mg, 0.22mmol)、Et<sub>3</sub>N(15mg,0.15mmol)和HOAc(75mg,1.25mmol)的乙醇(1.5 mL)溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH(OAc)<sub>3</sub>(70 mg,0.33mmol)。在室温下搅拌30分钟后,真空浓缩混合物。所得残留物经 HPLC (MeCN/水和0.1%TFA) 纯化,得到(1S,2R)-2-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)环戊烷-1-醇(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.25 (d, J=2.0 Hz, 1H), 9.06 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.28 (dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.23 (dd, J=7.2, 1.2Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.86 (dd, J=9.6, 1.2Hz, 1H), 4.44-4.28 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.52-3.44 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H),



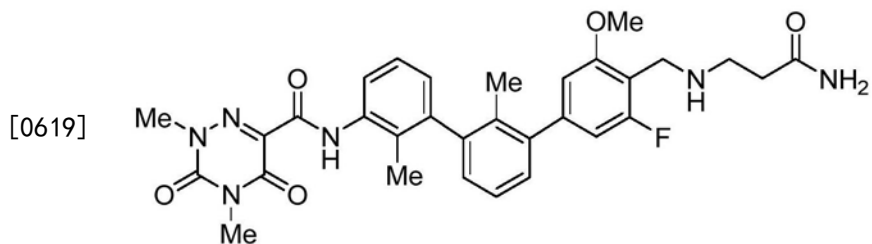
2.10 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00-1.77 (m, 4H), 1.62-1.74 (m, 1H)。MS: (ES) m/z  $C_{34}H_{35}FN_5O_2$  [M+H]<sup>+</sup> 计算值564.3, 实测值564.3。

[0615] 实施例137: (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((2-(5-氧代吡咯烷-2-基)乙基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



[0617] 该化合物使用类似实施例129步骤e的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺和(S)-5-(2-氨基乙基)吡咯烷-2-酮盐酸盐制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((2-(5-氧代吡咯烷-2-基)乙基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.08 (s, 1H), 8.07 (t, J=8.7Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.87 (d, J=10.2Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H)。MS: (ES) m/z  $C_{34}H_{38}FN_6O_5$  [M+H]<sup>+</sup> 计算值629.3, 实测值629.2。

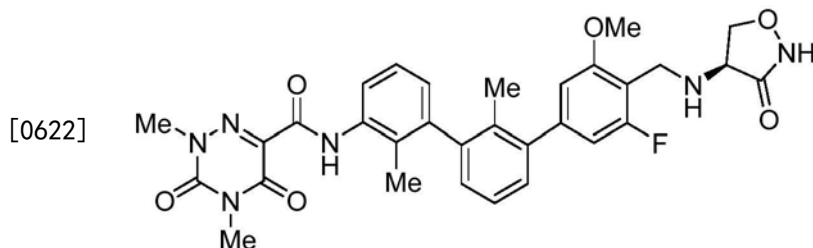
[0618] 实施例138: N-(4''-(((3-氨基-3-氧代丙基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



[0620] 该化合物使用类似实施例129步骤e的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺和3-氨基丙胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品N-(4''-(((3-氨基-3-氧代丙基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.09 (s, 1H), 8.08 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.25 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (d, J=10.2Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (s, 3H),

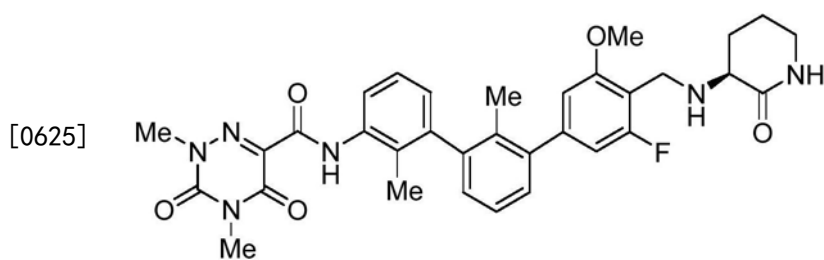
3.34-3.30 (m, 2H), 2.70 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。MS: (ES) m/z  $C_{31}H_{34}FN_6O_5$  [M+H]<sup>+</sup> 计算值 589.3, 实测值 589.2。

[0621] 实施例139: (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((3-氧代异恶唑烷-4-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



[0623] 该化合物使用类似实施例129步骤e的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺和(S)-4-氨基异恶唑烷-3-酮制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((3-氧代异恶唑烷-4-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.08 (s, 1H), 8.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.85 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.39 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。MS: (ES) m/z  $C_{31}H_{32}FN_6O_6$  [M+H]<sup>+</sup> 计算值 603.2, 实测值 603.2。

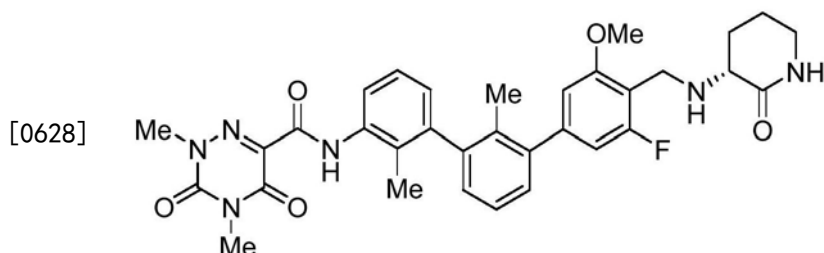
[0624] 实施例140: (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((2-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



[0626] 该化合物使用类似实施例129步骤e的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺和(S)-3-氨基哌啶-2-酮-盐酸盐制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((2-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.08 (s, 1H), 8.07 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.85 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.37-3.15 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.01-1.97 (m, 3H), 1.94 (s, 3H)。MS: (ES) m/z  $C_{33}H_{36}FN_6O_5$  [M+H]<sup>+</sup> 计算值 615.3,

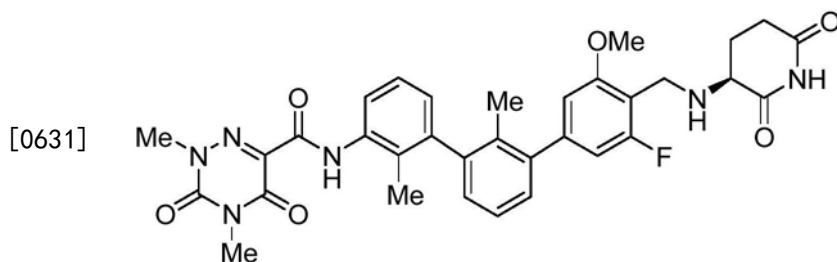
实测值615.2。

[0627] 实施例141: (R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((2-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



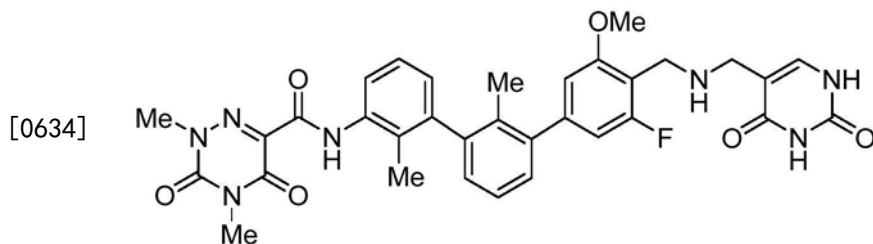
[0629] 该化合物使用类似实施例129步骤e的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺和(R)-3-氨基哌啶-2-酮-盐酸盐制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((2-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.08 (s, 1H), 8.07 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.15 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.85 (d, J=10.5Hz, 1H), 4.47 (d, J=13.5Hz, 1H), 4.37 (d, J=12.6Hz, 1H), 4.10-3.90 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.35-3.05 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.94 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值615.3, 实测值615.2。

[0630] 实施例142: (S)-N-(4''-(((2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



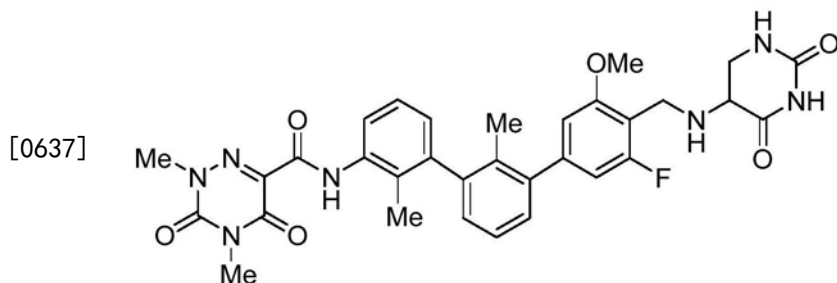
[0632] 该化合物使用类似实施例129步骤e的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺和3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(S)-N-(4''-(((2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.08 (s, 1H), 8.06 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.15 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d, J=10.1Hz, 1H), 4.55 (d, J=14.1Hz, 1H), 4.50-4.42 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值 629.2, 实测值629.1。

[0633] 实施例143:N-(4''-(((2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)甲基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



[0635] 该化合物使用类似实施例129步骤e的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺和5-(氨基甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(4''-(((2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)甲基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.08 (s, 1H), 8.07 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.30 (dd, J=17.2, 7.8Hz, 2H), 7.24 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (d, J=9.8Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值 642.2, 实测值642.1。

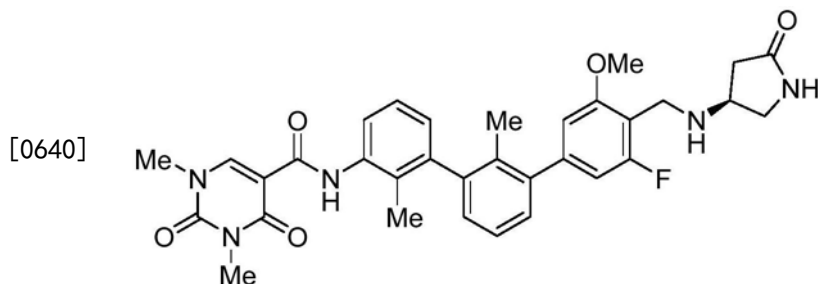
[0636] 实施例144:N-(4''-(((2,4-二氧代六氢嘧啶-5-基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



[0638] 该化合物使用类似实施例129步骤e的过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺和5-氨基二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。产物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化,得到所需的产品N-(4''-(((2,4-二氧代六氢嘧啶-5-基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.08 (s, 1H), 8.06 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.39-7.22 (m, 3H), 7.15 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.00 (d, J=6.2Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d, J=10.1Hz, 1H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.55-4.42 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.86-3.75 (m, 4H), 3.55 (t, J=12.2Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值630.2, 实测值630.2。

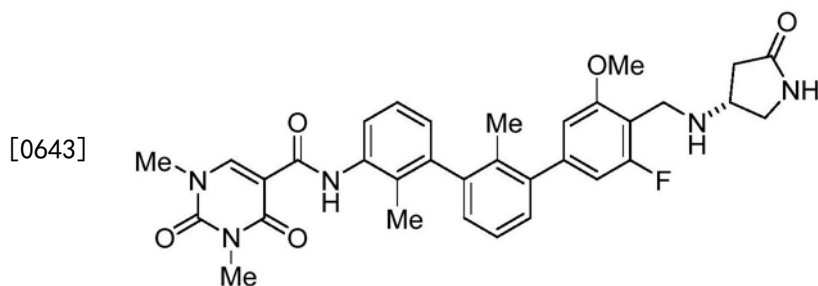
[0639] 实施例145:(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-

基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



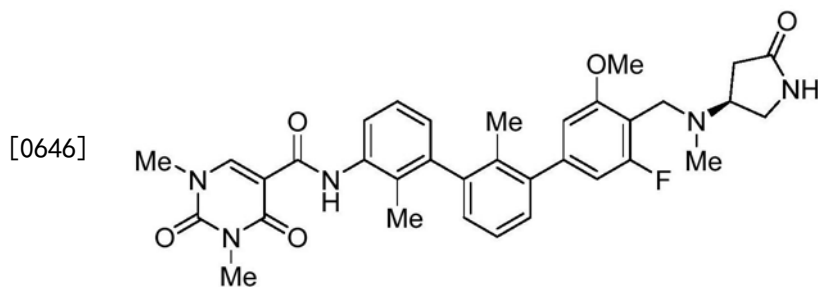
[0641] 向N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(46mg,0.089 mmol)的1:1MeOH:DCE(2mL)溶液中加入(S)-4-氨基吡咯烷-2-酮(28mg,0.28 mmol)。在室温下搅拌75分钟后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(82mg,0.39mmol)。真空浓缩反应混合物,粗品经HPLC(MeCN/水和0.1%TFA)纯化,得到(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ11.17(s,1H),8.63(s,1H),8.06(d,J=7.9Hz,1H),7.38-7.21(m,3H),7.16(d,J=7.7Hz,1H),7.00-6.86(m,3H),4.37(s,2H),4.23(m,1H),4.00(s,3H),3.88(dd,J=11.7,7.6Hz,1H),3.60-3.55(m,1H),3.55(s,3H),3.39(s,3H),2.91(dd,J=17.8,8.8Hz,1H),2.55(dd,J=17.8,4.7Hz,1H),2.09(s,3H),1.94(s,3H)。MS:(ES)m/zC<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值600.3,实测值600.3。

[0642] 实施例146:(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



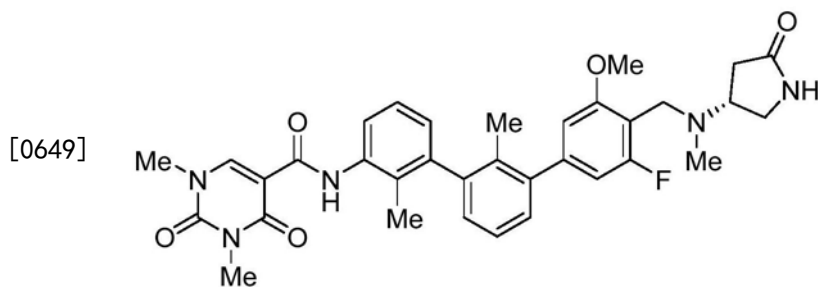
[0644] 该化合物使用类似实施例145过程,用N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ11.16(s,1H),8.63(s,1H),8.06(d,J=8.2Hz,1H),7.38-7.21(m,3H),7.16(d,J=7.5Hz,1H),7.00-6.86(m,3H),4.37(s,2H),4.23(m,1H),4.00(s,3H),3.88(dd,J=11.7,7.6 Hz,1H),3.60-3.55(m,1H),3.55(s,3H),3.39(s,3H),2.91(dd,J=17.8,8.8Hz,1H),2.55(dd,J=17.8,4.7Hz,1H),2.09(s,3H),1.94(s,3H)。MS:(ES)m/z C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值600.3,实测值600.2。

[0645] 实施例147: (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0647] 向(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(87mg, 0.15mmol)的1:1MeOH:DCE(2mL)溶液中加入37%福尔马林水溶液(210mg, 2.6mmol)。在室温下搅拌30分钟后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(128mg, 0.60mmol)。再搅拌18小时后,减压去除溶剂,用HPLC(MeCN/水和0.1%TFA)纯化残留物,得到(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.16(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.06(d, J=7.7Hz, 1H), 7.39-7.23(m, 3H), 7.21-7.13(m, 1H), 7.01-6.90(m, 3H), 4.47(s, 2H), 4.43-4.35(m, 1H), 4.01(s, 3H), 3.93(bs, 1H), 3.75(dd, J=11.6, 5.1Hz, 1H), 3.55(s, 3H), 3.39(s, 3H), 2.97-2.88(m, 1H), 2.91(s, 3H), 2.81(d, J=6.0Hz, 1H), 2.10(s, 3H), 1.95(s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值614.3, 实测值614.2。

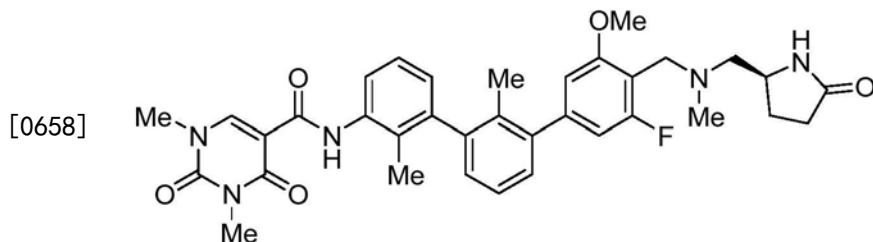
[0648] 实施例148: (R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0650] 该化合物使用类似实施例147过程,用(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。产物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到所需的产品(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.16(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.06(d, J=7.7Hz, 1H), 7.39-7.23(m, 3H), 7.21-7.13(m, 1H), 7.01-6.90(m, 3H), 4.47(s, 2H), 4.43-4.35(m, 1H), 4.01(s, 3H), 3.93(bs, 1H), 3.75(dd, J=11.6, 5.1Hz, 1H), 3.55(s, 3H), 3.39(s, 3H), 2.97-2.88(m, 1H), 2.91(s, 3H), 2.81(d, J=6.0Hz, 1H), 2.10(s, 3H), 1.95(s, 3H)。MS: (ES) m/z

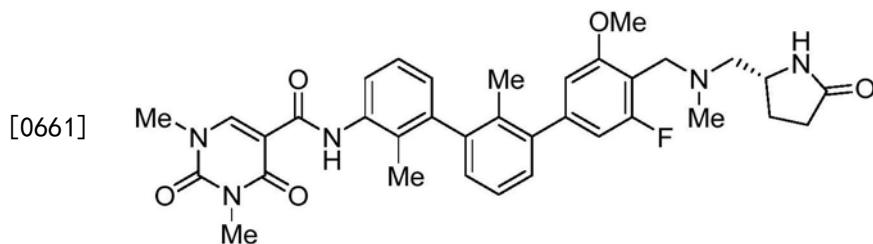


[0657] 实施例151: (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0659] 向N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(46mg,0.089mmol)的1:1MeOH:DCE(2mL)溶液中加入(5S)-5-[(甲基氨基)甲基]吡咯烷-2-酮盐酸盐(58mg,0.35mmol)和二异丙基乙胺(0.061mL,0.35mmol)。在室温下搅拌1小时后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(78mg,0.37mmol),并将反应混合物再搅拌2天。减压去除溶剂,用HPLC(MeCN/水和0.1%TFA)纯化残留物,得到(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ8.63(s,1H),8.08(d,J=7.5Hz,1H),7.34(t,J=7.6Hz,1H),7.30-7.25(m,2H),7.17(dd,J=7.4,1.5Hz,1H),7.02-6.92(m,3H),4.49(bs,2H),4.27(bs,1H),4.01(s,3H),3.55(s,3H),3.44(bs,2H),3.38(s,3H),2.95(s,3H),2.53-2.33(m,3H),2.10(s,3H),1.95(s,3H),1.94(bs,1H)。MS:(ES)m/z C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值628.3,实测值628.3。

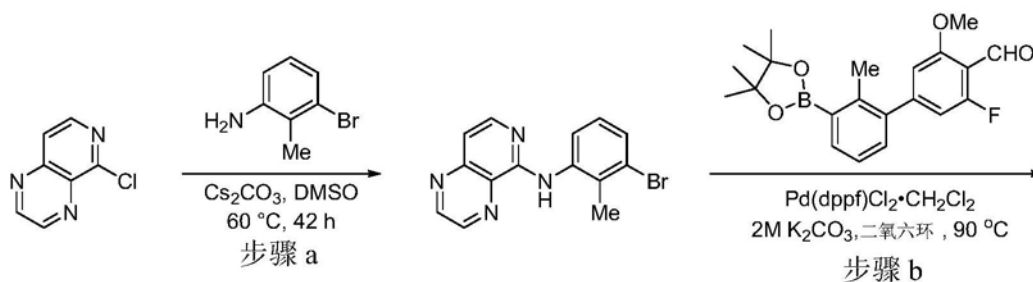
[0660] 实施例152: (R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



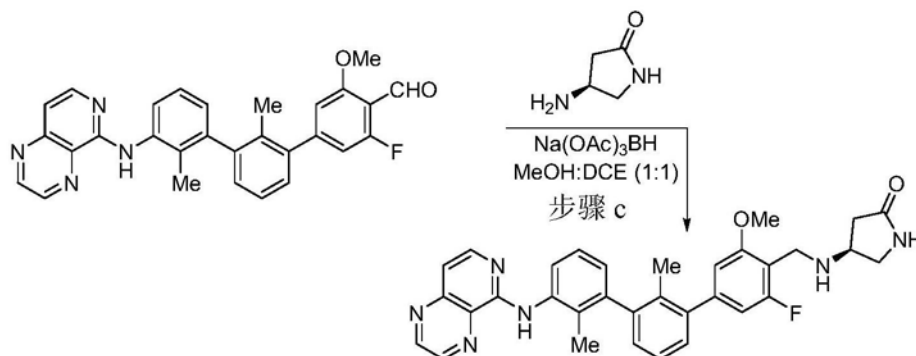
[0662] 该化合物使用类似实施例147过程,用(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺制备。残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到(R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺,为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ11.17(s,1H),8.63(s,1H),8.08(d,J=7.5Hz,1H),7.34(t,J=7.6Hz,1H),7.30-7.25(m,2H),7.17(dd,J=7.4,1.5Hz,1H),7.02-6.92(m,3H),4.49(bs,2H),4.27(bs,1H),4.01(s,3H),3.55(s,3H),3.44(bs,2H),3.38(s,3H),2.95(s,3H),2.53-2.33(m,3H),2.10(s,3H),1.95(s,3H),1.94(bs,1H)。MS:(ES)m/z C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值628.3,实测值628.3。



[0663] 实施例153: (S)-4-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)吡咯烷-2-酮



[0664]



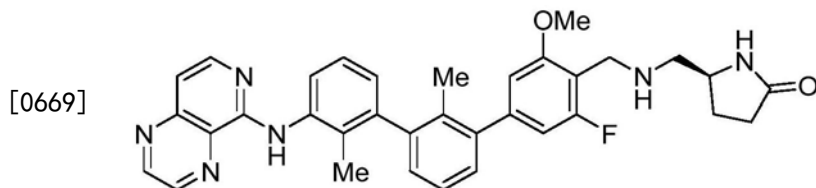
[0665] 步骤a: 在100毫升圆底烧瓶中加入5-氯吡啶并[3,4-b]吡嗪(1.1g, 6.6mmol)、3-溴-2-甲基苯胺(2.9g, 16mmol)、碳酸铯(6.6g, 20mmol)和DMSO(25mL)。混合物在60℃下搅拌42小时。冷却至室温后,将反应混合物倒入水中(100mL),用20%THF的EtOAc(3×200mL)溶液萃取。浓缩合并提取物,用硅胶快速色谱(6-25%乙酸乙酯/正己烷)纯化残留物,得到N-(3-溴-2-甲基苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺。

[0666] 步骤b: 向N-(3-溴-2-甲基苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺(700mg, 2.2mmol)、3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-甲醛(1.0g, 2.7mmol)和2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>加入(2.5mL, 5.0mmol)的对二氧六环(10mL)溶液的混合物中加入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>的二氯甲烷配合物(300mg, 0.37 mmol)。混合物在N<sub>2</sub>下脱气,然后在90℃下搅拌2小时。冷却至室温后,用乙酸乙酯和水稀释混合物。浓缩有机相并用硅胶快速色谱(16-100%乙酸乙酯/正己烷,然后10%MeOH/DCM)进行纯化,然后用第二次硅胶快速色谱(4-6%乙酸乙酯/DCM)纯化,得到所需的产物,3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛。

[0667] 步骤c: 在40mL圆底烧瓶中加入3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛(44mg, 0.092mmol)、(S)-4-氨基-2-吡咯烷酮(54mg, 0.54mmol)和1:1MeOH:DCE(2mL)。将混合物加热至完全溶解,然后在室温下搅拌30分钟。加入三乙酰氧基硼氢化钠(82mg, 0.39 mmol),混合物再搅拌1.5小时。减压脱除溶剂,用HPLC(MeCN/水和0.1%TFA)纯化残留物,得到(S)-4-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)吡咯烷-2-酮。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ9.23 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.04 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.57-7.48 (m, 1H), 7.42-7.20 (m, 5H), 6.98-6.86 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (dd, J=11.6, 7.6Hz, 1H), 3.58 (dd, J=11.6, 3.9Hz, 1H), 2.90 (dd, J=17.8, 8.8Hz, 1H), 2.56 (dd, J=17.8, 4.7Hz, 1H), 2.10

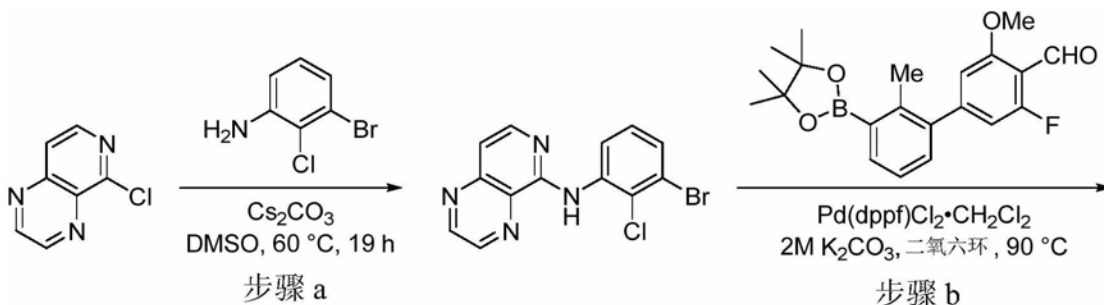
(s, 3H), 2.01 (s, 3H)。MS: (ES)  $m/z$   $C_{33}H_{32}FN_6O_2$   $[M+H]^+$  计算值563.3, 实测值563.3。

[0668] 实施例154: (S)-5-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)甲基吡咯烷-2-酮

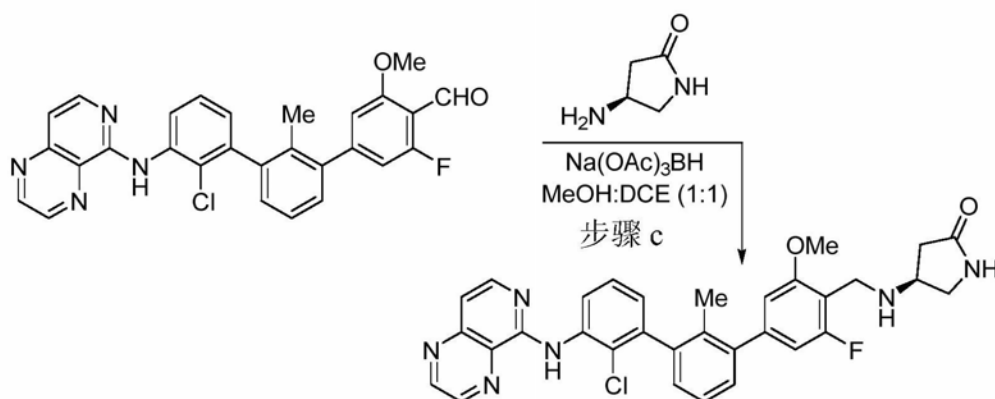


[0670] 该化合物使用类似实施例153步骤c的过程,用3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛和(S)-5-氨基甲基吡咯烷-2-酮盐酸盐制备。所得产品经HPLC (MeCN/水和0.1% TFA) 纯化,得到(S)-5-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)甲基吡咯烷-2-酮。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9.24 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 9.05 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 7.79 (d,  $J=7.1$ Hz, 1H), 7.64-7.49 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 3H), 7.26 (ddd,  $J=19.6, 7.6, 1.5$ Hz, 2H), 6.98-6.85 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.48-2.32 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 1H)。MS: (ES)  $m/z$   $C_{34}H_{34}FN_6O_2$   $[M+H]^+$  计算值577.3, 实测值577.2。

[0671] 实施例155: (S)-4-(((2''-氯-3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)吡咯烷-2-酮



[0672]

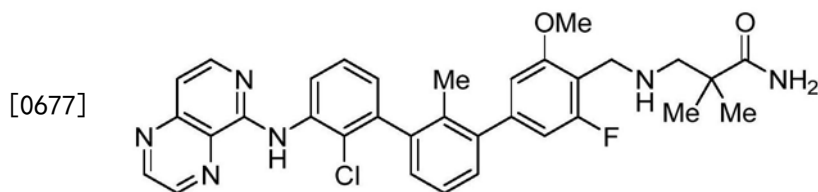


[0673] 步骤a: 将5-氯吡啶并[3,4-b]吡嗪(250mg, 1.5mmol)、3-溴-2-氯苯胺(800mg, 3.9mmol)和碳酸铯(900mg, 2.8mmol)的DMSO(2.5mL)溶液的混合物在60°C搅拌19小时。反应完成后,将混合物冷却并用乙酸乙酯和水稀释。有机相通过硅胶快速色谱(4-34% DCM/正己烷)分离和纯化,然后经硅胶快速色谱二次纯化(2-10%的MeOH/DCM),得到N-(3-溴-2-氯苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺。

[0674] 步骤b:向N-(3-溴-2-氯苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺(320mg,0.94mmol)、3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3''-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛(400mg,1.1mmol)和2M  $K_2CO_3$  (1.5mL,3.0mmol)的二氧六环(4mL)溶液的混合物中加入Pd(dppf) $Cl_2$ 的二氯甲烷配合物(220mg,0.27mmol)。混合物在  $N_2$  下脱气,在90℃下搅拌75min。反应完成后,用乙酸乙酯和水稀释混合物。有机相分离、干燥和浓缩,所得残留物用硅胶快速色谱(4-30%乙酸乙酯/正己烷,然后用2-5%的MeOH/DCM)纯化,得到2''-氯-3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛。

[0675] 步骤c:向2''-氯-3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛(40mg,0.084mmol)的1:1MeOH:DCE(2mL)溶液中加入(S)-4-氨基吡咯烷-2-酮(40mg,0.40mmol)。混合物在室温下搅拌1.5小时,加入三乙酰氧基硼氢化钠(123mg,0.58mmol)。混合物再搅拌20分钟。减压除去溶剂,残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%TFA)提纯,得到所需的产品(S)-4-(((2''-氯-3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3''-吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)吡咯烷-2-酮。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ 9.11(d,  $J=1.9$ Hz, 1H), 8.93(d,  $J=1.9$ Hz, 1H), 8.82-8.74(m, 1H), 8.27(d,  $J=6.3$ Hz, 1H), 7.51(t,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.38(dd,  $J=9.2, 6.8$ Hz, 2H), 7.33-7.21(m, 2H), 7.12(dd,  $J=7.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.98-6.87(m, 2H), 4.37(s, 2H), 4.24(m, 1H), 4.00(s, 3H), 3.88(dd,  $J=11.7, 7.6$ Hz, 1H), 3.57(dd,  $J=11.6, 3.9$ Hz, 1H), 2.91(dd,  $J=17.8, 8.8$ Hz, 1H), 2.55(dd,  $J=17.8, 4.6$ Hz, 1H), 2.03(s, 3H)。MS: (ES)  $m/z$   $C_{32}H_{29}FClN_6O_2[M+H]^+$  计算值583.2, 实测值583.1。

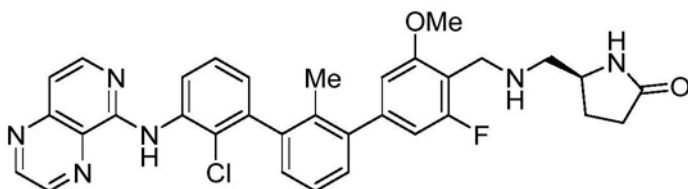
[0676] 实施例156:3-(((2''-氯-3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)-2,2-二甲基丙酰胺



[0678] 该化合物使用类似实施例155步骤c的过程,用2''-氯-3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛和3-氨基-2,2-二甲基丙酰胺制备。反应混合物经HPLC(MeCN/水和0.1%TFA)纯化,得到所需的产品3-(((2''-氯-3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)-2,2-二甲基丙酰胺。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ 9.11(d,  $J=1.9$ Hz, 1H), 8.94(d,  $J=1.9$ Hz, 1H), 8.72(d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 8.28-8.21(m, 1H), 7.51(t,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.42-7.21(m, 4H), 7.18-7.11(m, 1H), 6.94(s, 1H), 6.91-6.83(m, 1H), 4.34(s, 2H), 4.02(s, 3H), 3.14(s, 2H), 2.04(s, 3H), 1.34(s, 6H)。MS: (ES)  $m/z$   $C_{33}H_{33}FClN_6O_2[M+H]^+$  计算值599.2, 实测值599.1。

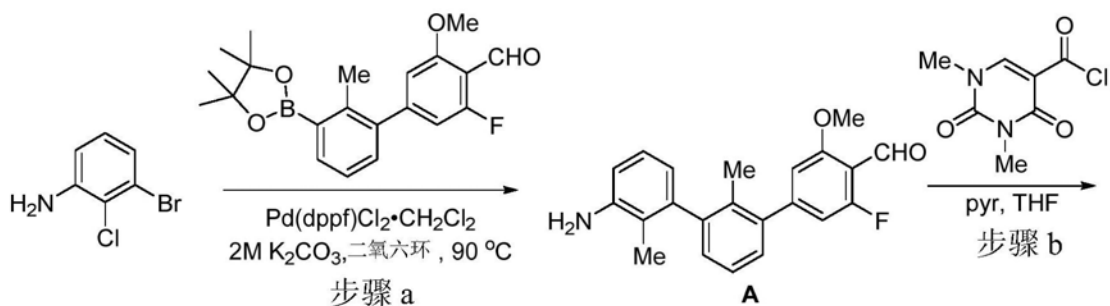
[0679] 实施例157:(S)-5-((((2''-氯-3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮

[0680]

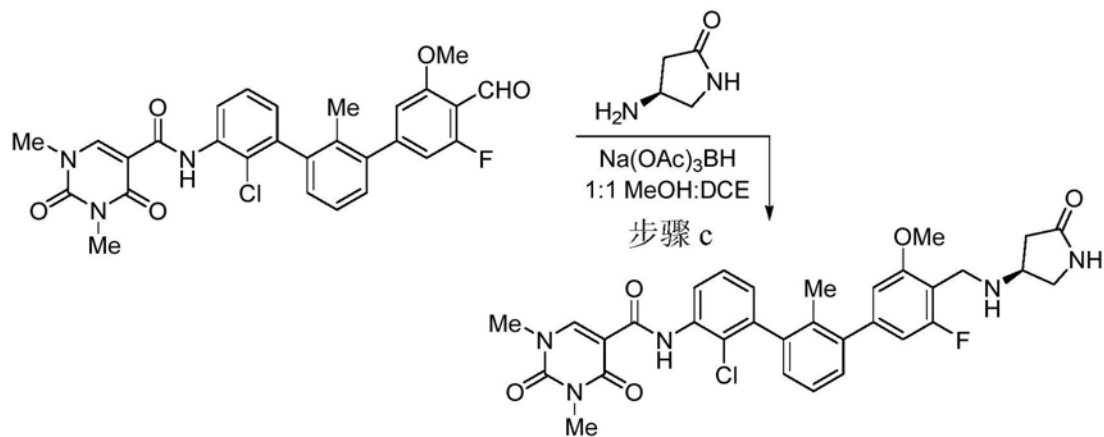


[0681] 该化合物使用类似实施例155步骤c的过程,用2''-氯-3'-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛和(S)-5-(氨基甲基)吡咯烷-2-酮盐酸盐制备。反应混合物经HPLC(MeCN/水和0.1%TFA)纯化,得到(S)-5-(((2''-氯-3'-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.13 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.95 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.66 (d, J= 8.3Hz, 1H), 8.22 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.38 (dd, J=11.7, 7.0Hz, 2H), 7.33-7.22 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.98-6.86 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.09-4.03 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.48-2.34 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 1H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>FC1N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值597.2,实测值597.2。

[0682] 实施例158: (S)-N-(2-氯-3''-氟-5''-甲氧基-2'-甲基-4''-((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0683]

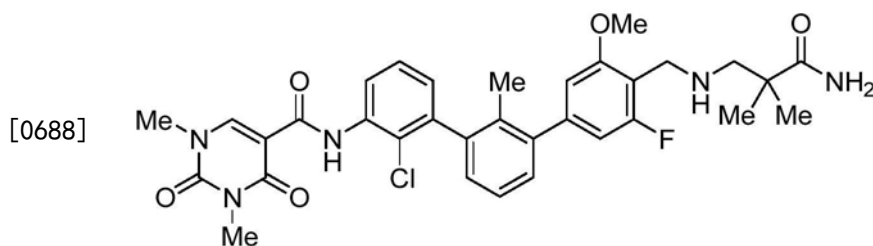


[0684] 步骤a:向3-溴-2-氯苯胺(240mg,1.2mmol)、3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3''-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-甲醛(370mg,1.0mmol)和2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.5mL,3.0mmol)的二氧六环(8mL)溶液的混合物中加入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>的二氯甲烷配合物(120mg,0.15mmol)。混合物用氮气脱气,在90℃下搅拌2.5h。反应物冷却至室温后,用乙酸乙酯和水稀释,有机相经硅胶快速色谱分离纯化,得到3''-氨基-3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛。

[0685] 步骤b:向1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酰氯的THF (4mL) 溶液中加入3"-氨基-3-氟-5-甲氧基-2',2"-二甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-4-甲醛 (200 mg, 0.54mmol) 和吡啶 (0.12mmol, 1.5mmol) 的溶液。对混合物进行超声处理,短暂加热,并在室温下静置4天。除去溶剂,得到N- (2-氯-3"-氟-4"-甲酰基-5"-甲氧基-2'-甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺。

[0686] 步骤c:将粗醛N- (2-氯-3"-氟-4"-甲酰基-5"-甲氧基-2'-甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (约0.11mmol) 和 (S)-4-氨基吡咯烷-2-酮 (36mg, 0.36mmol) 的1:1MeOH:DCE (1.4mL) 的溶液的混合物短暂加热,超声处理然后在室温下搅拌15分钟。加入三乙酰氧基硼氢化钠 (81mg, 0.38mmol), 在室温下再搅拌混合物15分钟。减压脱除溶剂,残留物经HPLC (MeCN/水和0.1% TFA) 纯化,得到 (S)-N- (2-氯-3"-氟-5"-甲氧基-2'-甲基-4"-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.68 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.44-7.24 (m, 3H), 7.19 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.97-6.85 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (dd, J=11.7, 7.7Hz, 1H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.91 (dd, J=17.6, 9.1Hz, 1H), 2.56 (dd, J=17.7, 4.6Hz, 1H), 1.98 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>FClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值620.2, 实测值620.1。

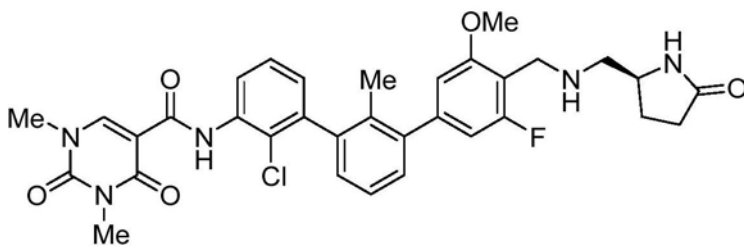
[0687] 实施例159:N- (4"-(((3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)氨基)甲基)-2-氯-3"-氟-5"-甲氧基-2'-甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0689] 该化合物使用类似实施例158步骤c的过程,用N- (2-氯-3"-氟-4"-甲酰基-5"-甲氧基-2'-甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺和3-氨基-2,2-二甲基丙酰胺制备。粗残留物用HPLC (MeCN/水和0.1% TFA) 纯化,得到N- (4"-(((3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)氨基)甲基)-2-氯-3"-氟-5"-甲氧基-2'-甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.63 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (dd, J=8.3, 1.6Hz, 1H), 7.39-7.20 (m, 3H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.01 (dd, J=7.2, 1.6Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.85-6.77 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.29 (s, 6H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>FClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值636.2, 实测值636.3。

[0690] 实施例160: (S)-N- (2-氯-3"-氟-5"-甲氧基-2'-甲基-4"-(((5-氧代吡咯烷-2-基)氨基)氨基)甲基)-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

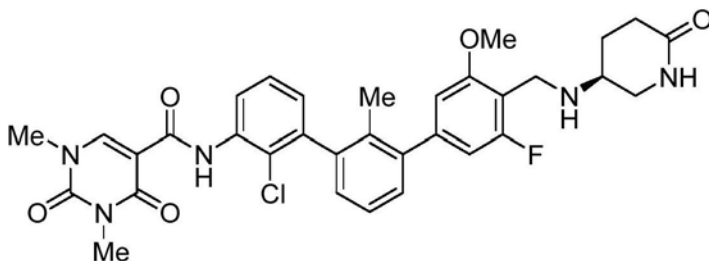
[0691]



[0692] 该化合物使用类似实施例158步骤c的过程,用N-(2-氯-3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2'-甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺和(S)-5-(氨基甲基)吡咯烷-2-酮制备。粗残留物用HPLC (MeCN/水和0.1% TFA) 纯化,得到(S)-N-(2-氯-3''-氟-5''-甲氧基-2'-甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.47-8.40 (m, 1H), 7.37-7.18 (m, 3H), 7.12 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.91-6.78 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.25-3.16 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.89-1.81 (m, 1H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值634.2, 实测值634.1。

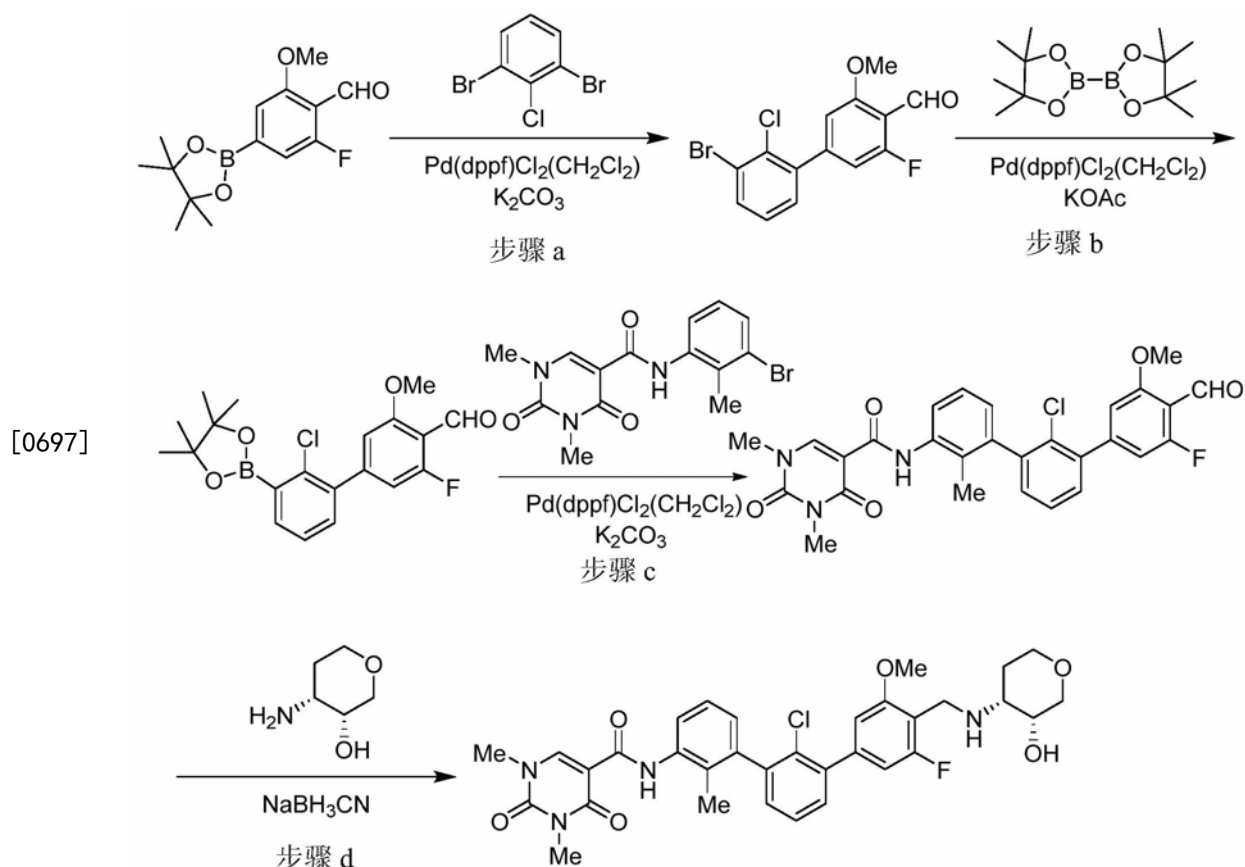
[0693] 实施例161: (S)-N-(2-氯-3''-氟-5''-甲氧基-2'-甲基-4''-(((6-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

[0694]



[0695] 该化合物使用类似实施例158步骤c的过程,用N-(2-氯-3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2'-甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺和(S)-5-氨基哌啶-2-酮制备。粗残留物用HPLC (MeCN/水和0.1% TFA) 纯化,得到(S)-N-(2-氯-3''-氟-5''-甲氧基-2'-甲基-4''-(((6-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.37-7.18 (m, 3H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.90-6.78 (m, 2H), 4.42-4.29 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.44 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.32 (bs, 1H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.92 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值634.2, 实测值634.2。

[0696] 实施例162: N-(2'-氯-3''-氟-4''-(((3R,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2-甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



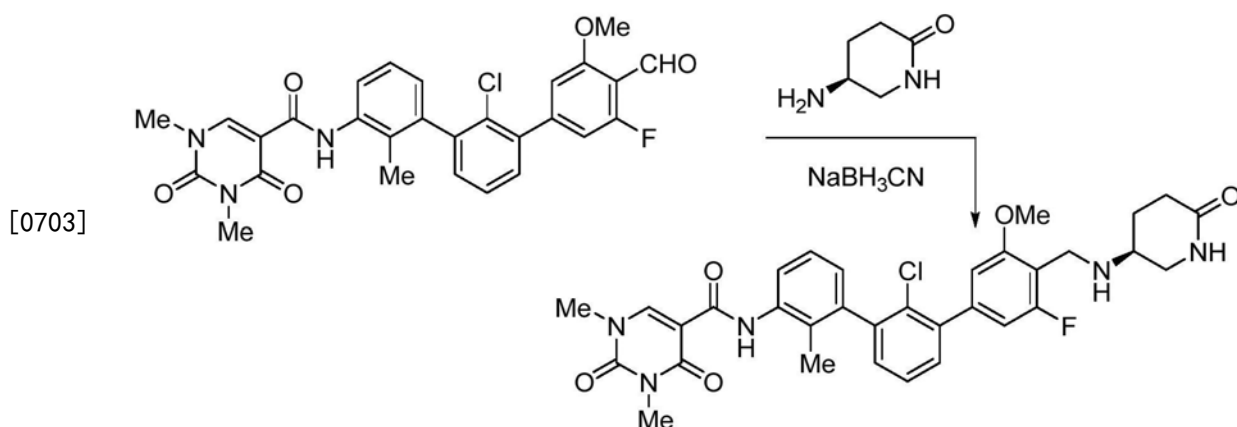
[0698] 步骤a: 向2-氟-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯甲醛 (511 mg, 1.82mmol)、1,3-二溴-2-氯苯 (750mg, 2.77mmol)、 $K_2CO_3$  (756mg, 5.48mmol) 和Pd (dppf)  $Cl_2$ 的二氯甲烷配合物 (200mg, 0.24mmol) 的二氧六环 (9mL) 和水 (1.3mL) 溶液的混合物在 $N_2$ 、95℃下搅拌8小时。将混合物冷却至室温,用硅胶快速色谱 (0-100%乙酸乙酯/正己烷) 纯化,得到3'-溴-2'-氯-3-氟-5-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲醛。MS: (ES) m/z  $C_{14}H_9BrClFO_2Na [M+Na]^+$  计算值365.0, 实测值365.0。

[0699] 步骤b: 将3'-溴-2'-氯-3-氟-5-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲醛 (330mg, 0.96mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-甲醛 (270mg, 1.06mmol)、KOAc (236mg, 2.40mmol) 和Pd (dppf)  $Cl_2$ 二氯甲烷配合物 (120mg, 0.15mmol) 的二氧六环 (5mL) 溶液的混合物在 $N_2$ 、95℃下搅拌5小时。将混合物冷却至室温,用硅胶快速色谱 (0-100%乙酸乙酯/正己烷) 纯化,得到2'-氯-3-氟-5-甲氧基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-甲醛。MS: (ES) m/z  $C_{20}H_{22}BClFO_4 [M+H]^+$  计算值391.1, 实测值391.0。

[0700] 步骤c: 将2'-氯-3-氟-5-甲氧基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-甲醛 (80mg, 0.20mmol)、N-(3-溴-2-甲基苯基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (70mg, 0.20mmol)、 $K_2CO_3$  (100 mg, 0.72mmol) 和Pd (dppf)  $Cl_2$ 二氯甲烷配合物 (45mg, 0.055mmol) 的二氧六环 (3mL) 和水 (0.45mL) 溶液的混合物在 $N_2$ 、95℃下搅拌2.5小时。将混合物冷却至室温,用硅胶快速色谱 (0-100%乙酸乙酯/正己烷) 纯化,得到N-(2'-氯-3'-氟-4"-甲酰基-5"-甲氧基-2-甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺。MS: (ES) m/z  $C_{28}H_{23}ClFN_3O_5 [M+H]^+$  计算值536.1, 实测值536.1。

[0701] 步骤d:将N-(2'-氯-3"-氟-4"-甲酰基-5"-甲氧基-2-甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(20mg,0.037mmol)、(3R,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐(12mg,0.078mmol)、Et<sub>3</sub>N(15mg,0.15 mmol)和HOAc(90mg,1.5mmol)的EtOH(1.5mL)溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH<sub>3</sub>CN(45mg,0.71mmol)。在0℃下搅拌3分钟后,混合物真空浓缩。所得残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到 N-(2'-氯-3"-氟-4"-(((3R,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-5"-甲氧基-2-甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) 8.62(s,1H),8.11(d,J=7.2Hz,1H),7.49(t,J=7.4Hz,1H),7.43(dd,J=7.2,2.0Hz,1H),7.34(dd,J=7.6,2.0Hz,1H),7.29(t,J=8.0Hz,1H),7.03(s,1H),7.05-6.97(m,2H),4.41(d,J=13.2Hz,1H),4.33(d,J=13.2Hz,1H),4.07(s,1H),3.99(s,3H),4.04-3.94(m,2H),3.55(s,3H),3.60-3.42(m,3H),3.39(s,3H),2.13(s,3H),2.17-2.05(m,1H),1.90-1.85(m,1H)。MS:(ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值637.2,实测值637.2。

[0702] 实施例163:(S)-N-(2'-氯-3"-氟-5"-甲氧基-2-甲基-4"-(((6-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

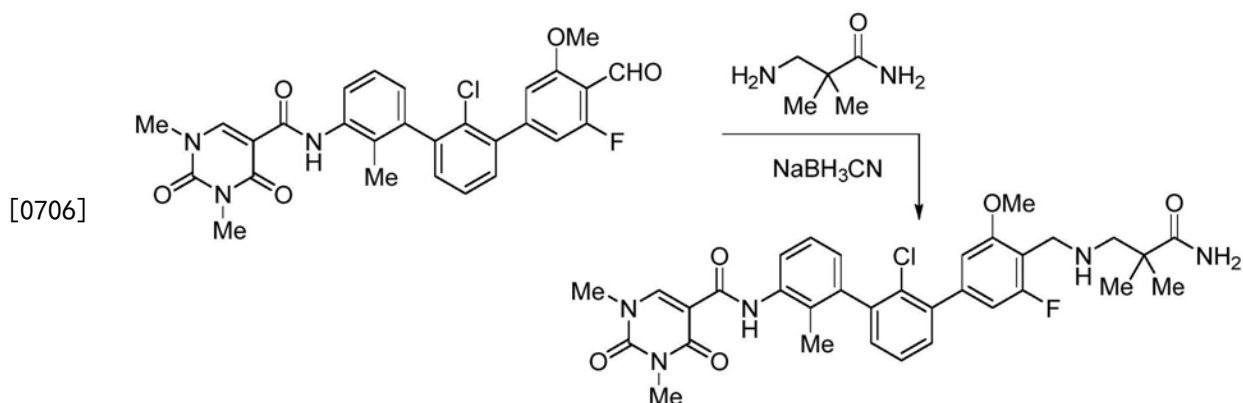


[0704] 将N-(2'-氯-3"-氟-4"-甲酰基-5"-甲氧基-2-甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(20mg,0.037mmol)、(S)-5-氨基哌啶-2-酮盐酸盐(10mg,0.066mmol)、Et<sub>3</sub>N(15mg,0.15mmol)和HOAc(75mg,1.25mmol)的EtOH(1.5mL)溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH<sub>3</sub>CN(45mg,0.71mmol)。在0℃下搅拌3分钟后,混合物真空浓缩。所得残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到(S)-N-(2'-氯-3"-氟-5"-甲氧基-2-甲基-4"-(((6-氧代哌啶-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) 11.17(s,1H),8.63(s,1H),8.09(d,J=7.6 Hz,1H),7.49(t,J=7.4Hz,1H),7.43(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),7.34(dd,J=7.2,2.0Hz,1H),7.29(t,J=8.0Hz,1H),7.05(s,1H),6.97-7.20(m,2H),4.47-4.37(m,2H),4.01(s,3H),3.80-3.72(m,2H),3.55(s,3H),3.50-3.42(m,1H),3.39(s,3H),2.53-2.47(m,2H),2.44-2.34(m,1H),2.13(s,3H),2.14-2.02(m,1H)。MS:(ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值634.2,实测值634.2。

[0705] 实施例164:N-(4"-(((3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)氨基)甲基)-2'-氯-3"-

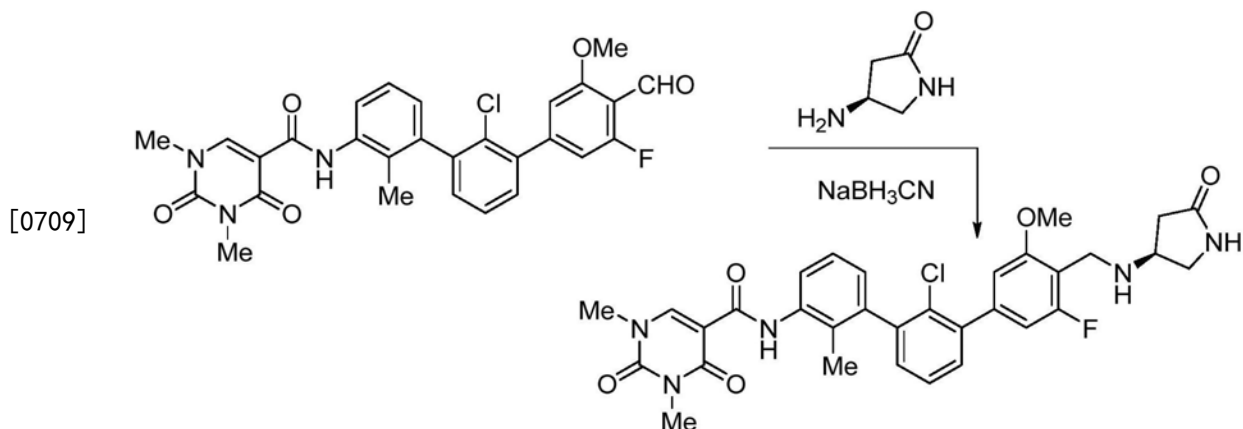


氟-5"-甲氧基-2-甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0707] 将N-(2'-氯-3"-氟-4"-甲酰基-5"-甲氧基-2-甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(25mg,0.046mmol)、3-氨基-2,2-二甲基丙酰胺(25mg,0.021mmol)和HOAc(120mg,2.0mmol)的乙醇(1.5 mL)溶液的混合物在70℃加热0.5小时。将混合物冷却至0℃,加入NaBH<sub>3</sub>CN(40 mg,0.63mmol)。在0℃下搅拌3分钟后,混合物真空浓缩。所得残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到N-(4"-(((3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)氨基)甲基)-2'-氯-3"-氟-5"-甲氧基-2-甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,CD<sub>3</sub>OD) 8.56(s,1H),8.05(d,J=8.0Hz,1H),7.43-7.34(m,2H),7.19-7.27(m,2H),6.93(d,J=7.2Hz,1H),6.87(s,1H),6.79(d,J=9.6,1H),5.43(s,1H),3.92(s,2H),3.88(s,3H),3.49(s,3H),3.32(s,3H),2.69(s,2H),2.07(s,3H),1.14(s,6H)。MS:(ES)m/z C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值636.2,实测值636.2。

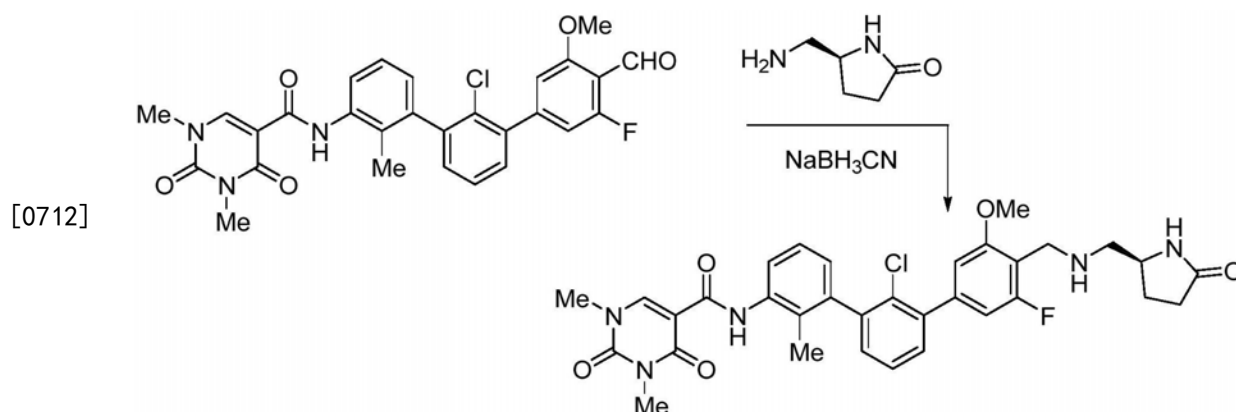
[0708] 实施例165: (S)-N-(2'-氯-3"-氟-5"-甲氧基-2-甲基-4"-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0710] 将N-(2'-氯-3"-氟-4"-甲酰基-5"-甲氧基-2-甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(19mg,0.035mmol)、(S)-4-氨基吡咯烷-2-酮(10mg,0.010mmol)和HOAc(60mg,1.0mmol)的乙醇(1.5mL)溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH<sub>3</sub>CN(40mg,0.63mmol)。在0℃下搅拌3分钟后,混合物真空浓缩。所得残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到(S)-N-(2'-氯-3"-

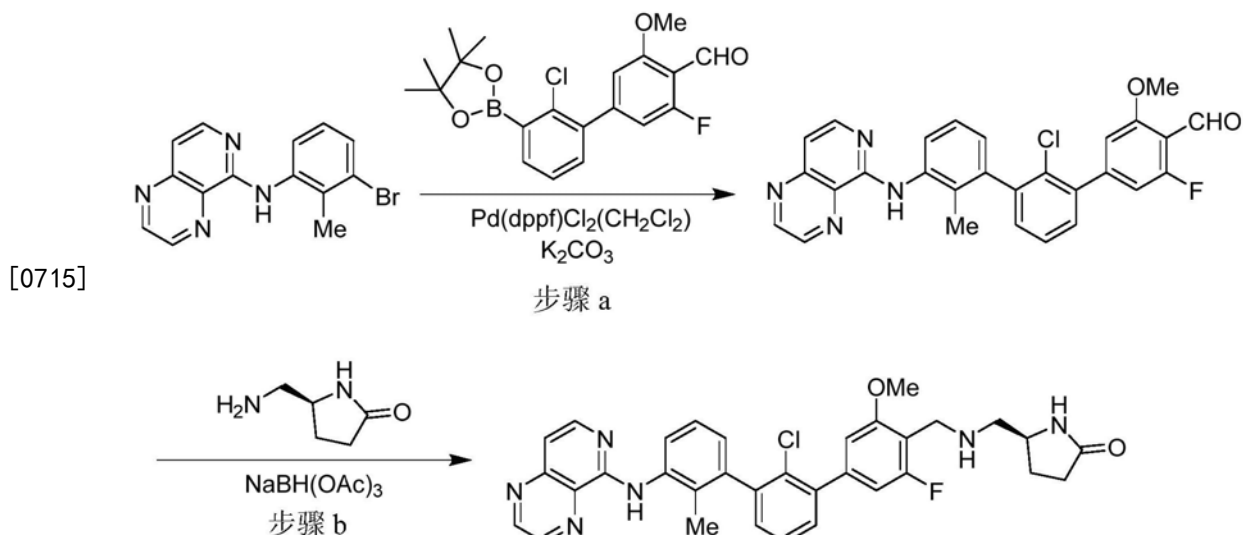
氟-5"-甲氧基-2-甲基-4"-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.10 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.05 (dd, J=7.2, 7.2Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.28 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.18 (bs, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.50 (d, J=18.0, 4.0Hz, 1H), 2.06 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值620.2, 实测值620.1。

[0711] 实施例166: (S)-N-(2'-氯-3"-氟-5"-甲氧基-2-甲基-4"-(((5-氧代吡咯烷-2-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0713] 将N-(2'-氯-3"-氟-4"-甲酰基-5"-甲氧基-2-甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(22mg, 0.040mmol)、(S)-5-(氨基甲基)吡咯烷-2-酮盐酸盐(15mg, 0.10mmol)、Et<sub>3</sub>N(15mg, 0.15 mmol)和HOAc(75mg, 1.25mmol)的EtOH(1.5mL)溶液的混合物在70℃加热 0.5h。将混合物冷却至0℃, 加入NaBH<sub>3</sub>CN(45mg, 0.71mmol)。在0℃下搅拌 3分钟后, 混合物真空浓缩。所得残留物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化, 得到(S)-N-(2'-氯-3"-氟-5"-甲氧基-2-甲基-4"-(((5-氧代吡咯烷-2-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 11.08 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.02 (t, J=7.0Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.25 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.10-3.93 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.90-1.78 (m, 1H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值634.2, 实测值634.2。

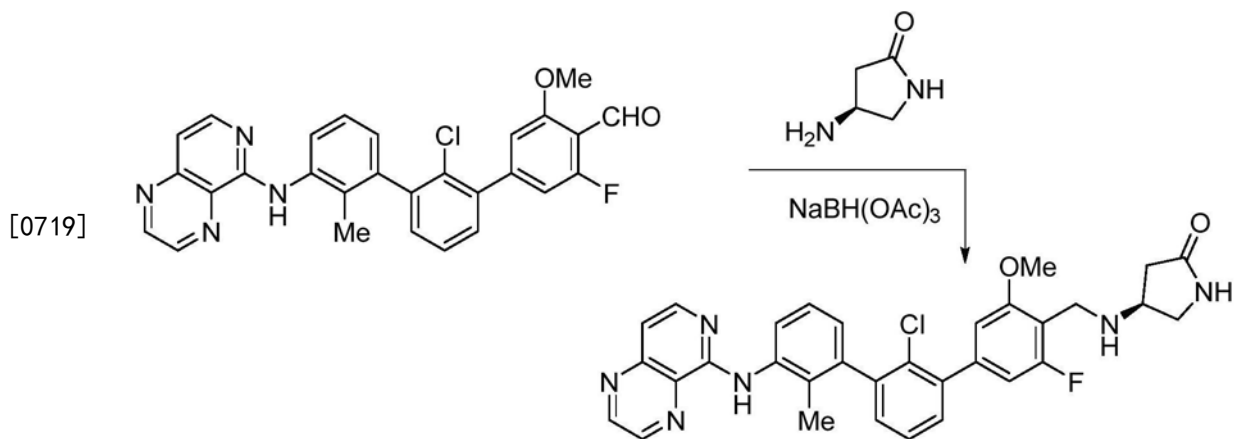
[0714] 实施例167: (S)-5-(((2'-氯-3-氟-5-甲氧基-2"-甲基-3"-((吡啶并[3,4-b] 吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1"-三苯基]-4-基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮



[0716] 步骤a:将2'-氯-3-氟-5-甲氧基-3''-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛(86mg,0.22mmol)、N-(3-溴-2-甲基苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺(70mg,0.22mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(92mg,0.67mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>的二氯甲烷配合物(45mg,0.049mmol)的二氧六环(3mL)和水(0.45mL)溶液的混合物在N<sub>2</sub>、95℃下搅拌2小时。将混合物冷却至室温,用硅胶快速色谱(0-100%乙酸乙酯/正己烷)纯化,得到2'-氯-3-氟-5-甲氧基-2''-甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛。MS:(ES)m/z C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值499.1,实测值499.0。

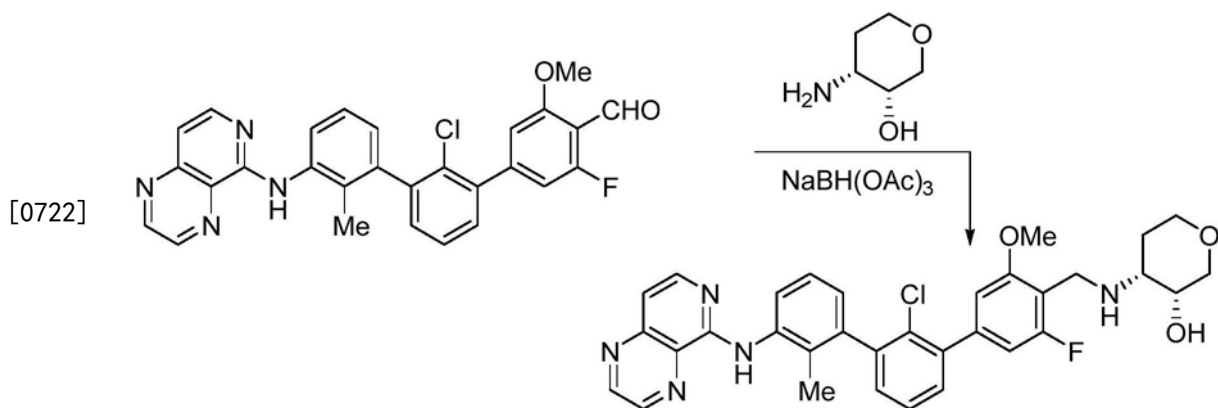
[0717] 步骤b:将2'-氯-3-氟-5-甲氧基-2''-甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛(20mg,0.040mmol)、(S)-5-(氨基甲基)吡咯烷-2-酮盐酸盐(11mg,0.073mmol)、Et<sub>3</sub>N(15mg,0.15mmol)和HOAc(90mg,1.5mmol)的乙醇(1.5mL)溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH(OAc)<sub>3</sub>(50mg,0.24mmol)。在0℃下搅拌5分钟后,混合物真空浓缩。所得残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到(S)-5-(((2'-氯-3-氟-5-甲氧基-2''-甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)吡咯烷-2-酮(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) 9.01(d,J=2.0Hz,1H),8.86(d,J=2.0Hz,1H),8.14(d,J=5.6Hz,1H),8.03(d,J=7.2,1H),7.50-7.40(m,2H),7.40-7.32(m,2H),7.20(d,J=6.0Hz,1H),7.05(d,J=6.8Hz,1H),6.91(s,1H),6.83(dd,J=10.0,1.6Hz,1H),3.91(s,3H),3.90(s,2H),3.88-3.78(m,1H),2.73-2.60(m,2H),2.38-2.20(m,3H),2.13(s,3H),1.82-1.70(m,1H)。MS:(ES)m/z C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值597.2,实测值597.2。

[0718] 实施例168:(S)-4-(((2'-氯-3-氟-5-甲氧基-2''-甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)吡咯烷-2-酮



[0720] 将2'-氯-3-氟-5-甲氧基-2''-甲基-3'''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛(26mg,0.052mmol)、(S)-4-氨基吡咯烷-2-酮(15mg,0.15 mmol)和HOAc(75mg,1.25mmol)的乙醇(1.5mL)溶液的混合物在70℃加热0.5 h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH(OAc)<sub>3</sub>(45mg,0.21mmol)。在0℃下搅拌 5分钟后,混合物真空浓缩。所得残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到(S)-4-(((2'-氯-3-氟-5-甲氧基-2''-甲基-3'''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)吡咯烷-2-酮(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ9.24(d,J=2.0Hz,1H),9.05(d,J=2.0Hz,1H),7.79(d,J=7.2Hz,1H),7.63(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),7.58-7.51(m,2H),7.48(dd,J=7.7,1.9Hz,1H),7.44-7.37(m,3H),7.05(s,1H),6.90(dd,J=10.4,1.2Hz,1H),4.37(s,2H),4.28-4.20(m,1H),4.00(s,3H),3.86-3.83(m,1H),3.58(dd,J=11.6,3.6 Hz,1H),2.94-2.86(m,1H),2.57(dd,J=18.0,4.8Hz,1H),2.15(s,3H)。MS:(ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值583.2,实测值583.2。

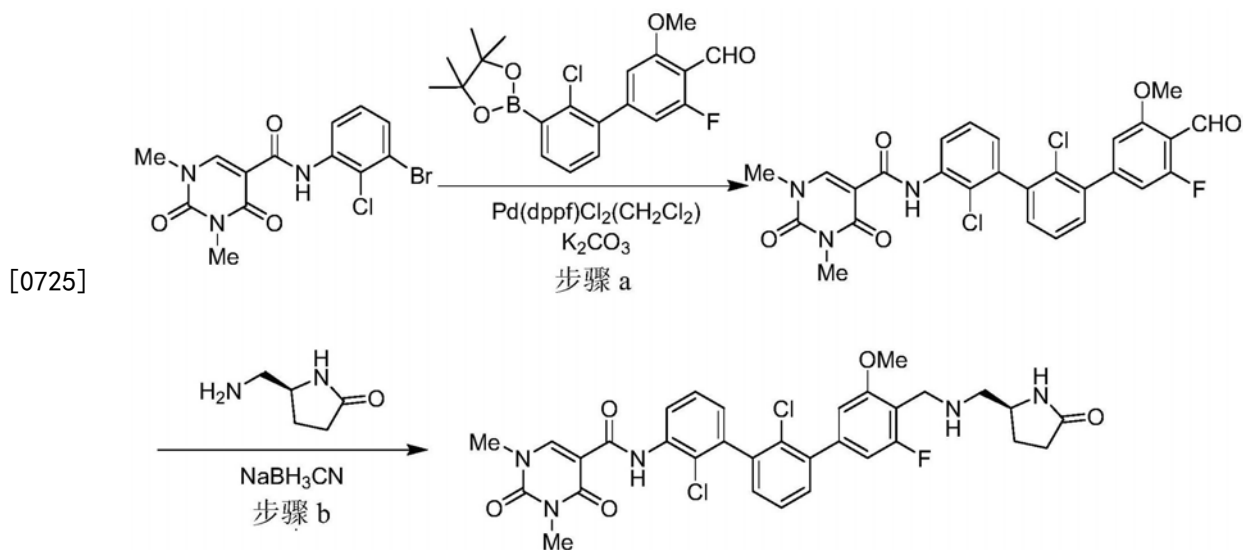
[0721] 实施例169:(3R,4R)-4-(((2'-氯-3-氟-5-甲氧基-2''-甲基-3'''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0723] 将2'-氯-3-氟-5-甲氧基-2''-甲基-3'''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛(20mg,0.04mmol)、(3R,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇(13mg,0.085mmol)、Et<sub>3</sub>N(15mg,0.15mmol)和HOAc(90mg,1.5mmol)的EtOH(1.5 mL)溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH(OAc)<sub>3</sub>(45 mg,0.21mmol)。在0℃下搅拌5分钟后,混合物真空浓缩。所得残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到(3R,4R)-4-(((2'-氯-3-氟-5-甲氧基-2''-甲基-3'''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇。

1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ9.24 (d, J= 2.0Hz, 1H), 9.05 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.48 (dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (dd, J=9.6Hz, 1H), 4.41 (d, J=13.6Hz, 1H), 4.32 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.10-3.94 (m, 3H), 3.60-3.40 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>[M-OH, +H]<sup>+</sup>计算值 583.2, 实测值583.1。

[0724] 实施例170: (S)-N-(2,2'-二氯-3''-氟-5''-甲氧基-4''-(((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

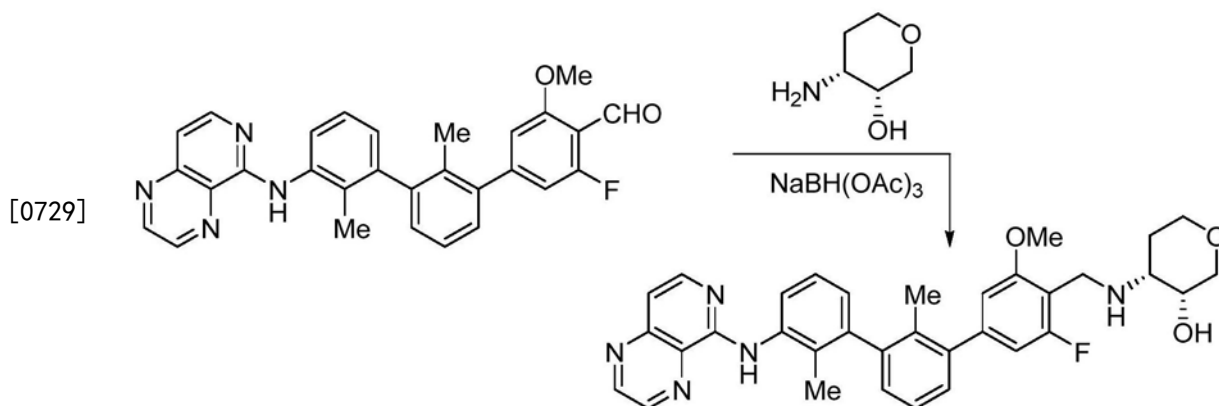


[0726] 步骤a: 将2'-氯-3-氟-5-甲氧基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-甲醛(110mg, 0.28mmol)、N-(3-溴-2-氯苯基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(110mg, 0.30mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(116 mg, 0.84mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>的二氯甲烷配合物(45mg, 0.055mmol)的二氧六环(3mL)和水(0.45mL)的溶液的混合物在N<sub>2</sub>、95℃下搅拌3小时。将混合物冷却至室温,用硅胶快速色谱(0-100%乙酸乙酯/正己烷)纯化,得到N-(2,2'-二氯-3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺。MS: (ES) m/z C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值556.1, 实测值556.0。

[0727] 步骤b: 向N-(2,2'-二氯-3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(20mg, 0.036mmol)、(S)-5-(氨基甲基)吡咯烷-2-酮盐酸盐(12mg, 0.080mmol)、Et<sub>3</sub>N(15mg, 0.15 mmol)和HOAc(90mg, 1.5mmol)的EtOH(1.5mL)溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH<sub>3</sub>CN(45mg, 0.71mmol)。在0℃下搅拌3分钟后,混合物真空浓缩。所得残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到(S)-N-(2,2'-二氯-3''-氟-5''-甲氧基-4''-(((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.57 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.88 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.20-

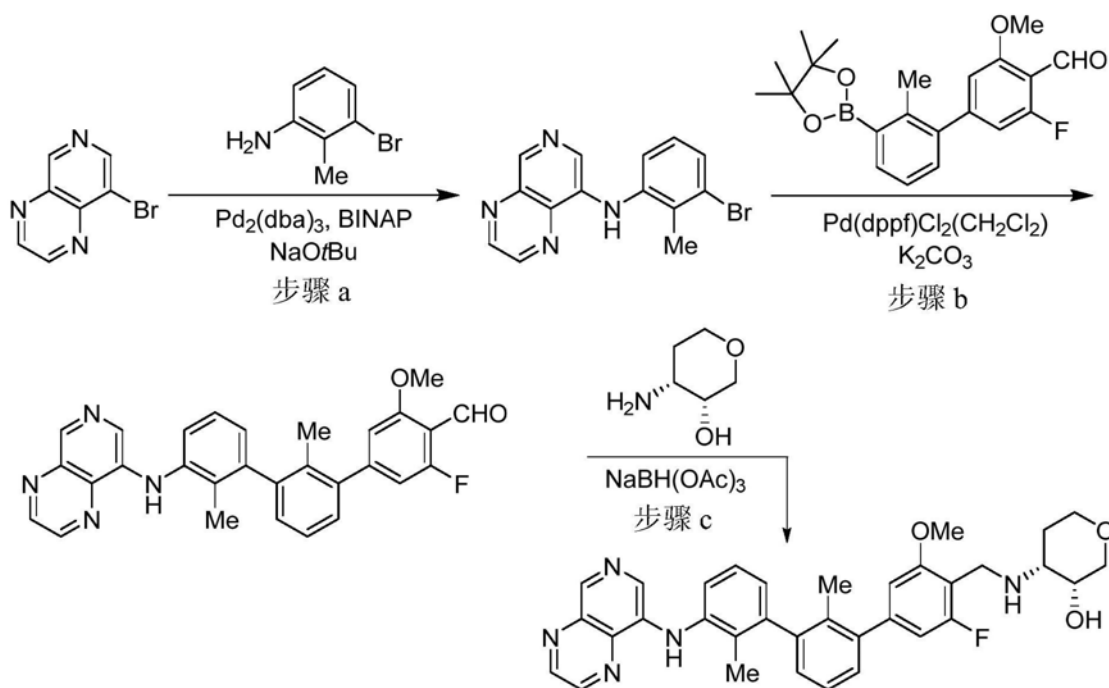
3.12 (m, 2H), 2.36-2.20 (m, 3H), 2.07-1.95 (m, 1H)。MS: (ES)  $m/z$   $C_{32}H_{31}Cl_2FN_5O_2$   $[M+H]^+$  计算值654.0, 实测值654.0。

[0728] 实施例171: (3R,4R)-4-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0730] 将3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛(20mg, 0.041mmol)、(3R,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇(10 mg, 0.065mmol)、 $Et_3N$ (15mg, 0.15mmol)和H0Ac(75mg, 1.25mmol)的EtOH(1.5 mL)溶液的混合物在70℃加热0.5h。化合物冷却至℃,加入 $NaBH(OAc)_3$ (45mg, 0.21mmol)。在0℃下搅拌5分钟后,混合物真空浓缩。所得残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到(3R,4R)-4-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(TFA盐)。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9.23(d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 9.04(s, 1H), 7.80(d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 7.60(d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 7.52(t,  $J=7.6$ , 2.0Hz, 1H), 7.40-7.33(m, 3H), 7.28(d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 7.23(d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 6.86(d,  $J=10$ Hz, 1H), 4.41(d,  $J=13.2$ Hz, 1H), 4.31(d,  $J=12.8$ Hz, 1H), 4.07(s, 1H), 3.98(s, 5H), 3.57(d,  $J=12.4$ Hz, 1H), 3.60-3.42(m, 2H), 2.20-2.04(m, 1H), 2.12(s, 3H), 2.02(s, 3H), 1.86-1.80(m, 1H)。MS: (ES)  $m/z$   $C_{34}H_{35}FN_5O_3$   $[M+H]^+$  计算值580.3, 实测值580.2。

[0731] 实施例172: (3R,4R)-4-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇



[0732]

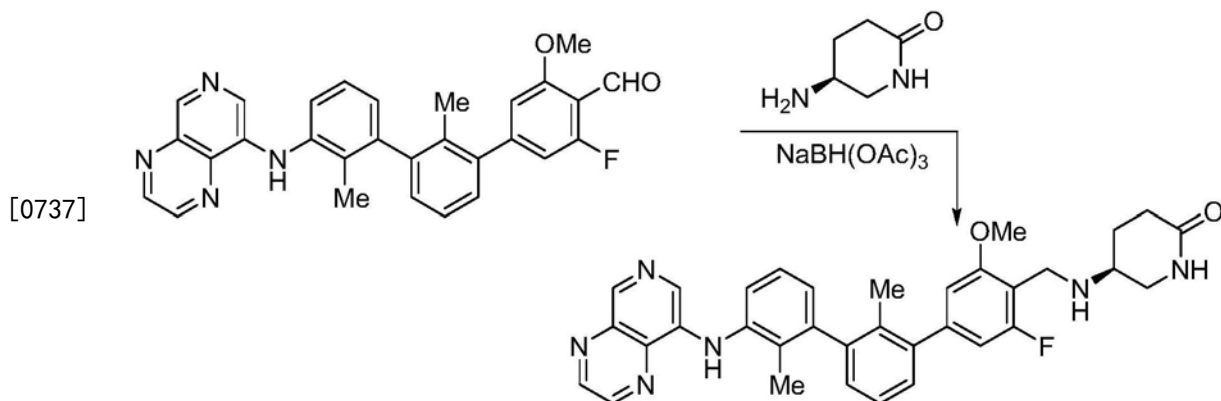
[0733] 步骤a:将8-溴吡啶并[3,4-b]吡嗪(450mg,2.14mmol)、3-溴-2-甲基苯胺(437 mg, 2.35mmol)、NaOtBu(514mg,5.35mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(195mg,0.21mmol)和外消旋BINAP(266mg,0.43mmol)的甲苯(8mL)溶液的混合物在100℃、N<sub>2</sub>下搅拌4小时。将混合物冷却至室温,用硅胶快速色谱(0-100%乙酸乙酯/正己烷)纯化,得到N-(3-溴-2-甲基苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-胺。MS:(ES)m/z C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值315.0,实测值315.0。

[0734] 步骤b:将N-(3-溴-2-甲基苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-胺(480mg,1.52mmol)、3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3''-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-甲醛(540mg,1.45mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(600mg,4.35mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>的二氯甲烷配合物(142mg,0.17mmol)的二氧六环(7mL)和水(1.0mL)溶液的混合物在N<sub>2</sub>、95℃下搅拌1.5小时。将混合物冷却至室温,用硅胶快速色谱(0-100%乙酸乙酯/正己烷)纯化,得到3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛。

[0735] 步骤c:将3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛(25mg,0.051mmol)、(3R,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇(12mg,0.078mmol)、Et<sub>3</sub>N(15mg,0.15mmol)和HOAc(75mg,1.25mmol)的乙醇(1.5mL)溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH(OAc)<sub>3</sub>(45mg,0.21mmol)。在0℃下搅拌5分钟后,混合物真空浓缩。所得的残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%TFA)纯化,然后用硅胶快速色谱(0-100%MeOH/DCM)纯化,得到(3R,4R)-4-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ9.04(s,2H),8.74(s,1H),7.94(s,1H),7.46(d,J=8.4Hz,1H),7.40-7.28(m,2H),7.23(d,J=7.2 Hz,1H),7.17(d,J=7.6Hz,1H),7.08(d,J=7.6Hz,1H),6.81(s,1H),6.74(d,J=10.4Hz,1H),3.91(s,3H),4.06-3.82(m,5H),3.54-3.38(m,2H),2.96(d,J=10.4 Hz,1H),2.03(s,3H),1.98(s,3H),1.94-1.82(m,1H),1.72(d,J=12.4Hz,1H)。MS:(ES)m/z C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值580.3,实测值580.2。

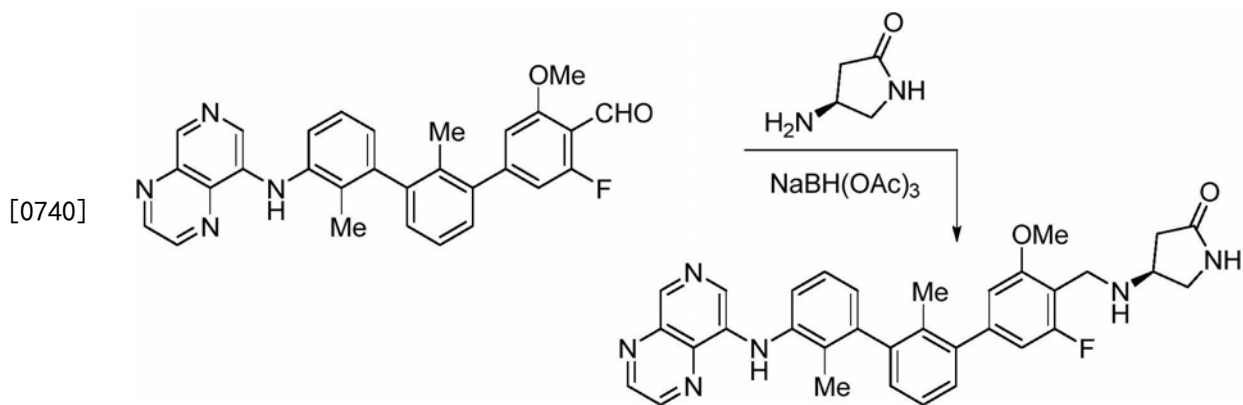
[0736] 实施例173:(S)-5-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-

8-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)哌啶-2-酮



[0738] 将3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛(25mg,0.052mmol)、(S)-5-氨基哌啶-2-酮(15mg,0.10 mmol)和HOAc(60mg,1.0mmol)的EtOH(1.5mL)溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH(OAc)<sub>3</sub>(45mg,0.21mmol)。在0℃下搅拌5分钟后,混合物真空浓缩。所得的残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%TFA)纯化,然后用硅胶快速色谱(0-100%MeOH/DCM)纯化,得到(S)-5-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)哌啶-2-酮(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ9.03(s, 2H), 8.74(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.45(d, J=8.0Hz, 1H), 7.40-7.28(m, 2H), 7.23(d, J=6.8Hz, 1H), 7.16(d, J=7.6Hz, 1H), 7.08(d, J=8.0Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 6.73(d, J=10.0Hz, 1H), 3.96(s, 2H), 3.91(s, 3H), 3.51(dd, J=12.4, 3.6Hz, 1H), 3.20-3.10(m, 1H), 3.04(bs, 1H), 2.50-2.40(m, 1H), 2.38-2.27(m, 1H), 2.13-2.03(m, 1H), 2.03(s, 3H), 1.98(s, 3H), 1.86-1.74(m, 1H)。MS:(ES)m/z C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值577.3,实测值577.2。

[0739] 实施例174:(S)-4-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)吡咯烷-2-酮

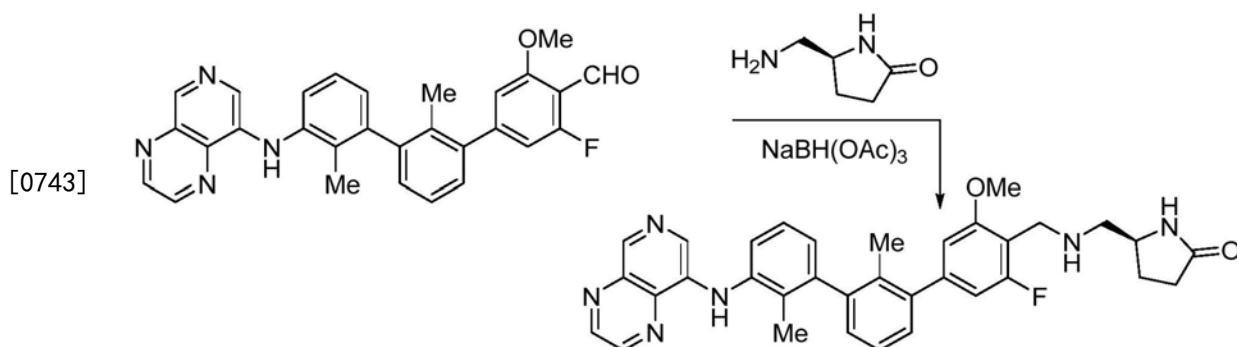


[0741] 将3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛(25mg,0.052mmol)、(S)-5-氨基哌啶-2-酮(15mg,0.10 mmol)和HOAc(45mg,0.75mmol)的EtOH(1.5mL)溶液的混合物在70℃加热 0.5h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH(OAc)<sub>3</sub>(45mg,0.21mmol)。在0℃下搅拌5分钟后,混合物真空浓缩。所得的残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%TFA)纯化,然后用硅胶快速色谱(0-100%MeOH/DCM)纯化,得到(S)-4-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基氨基)-[1,1':



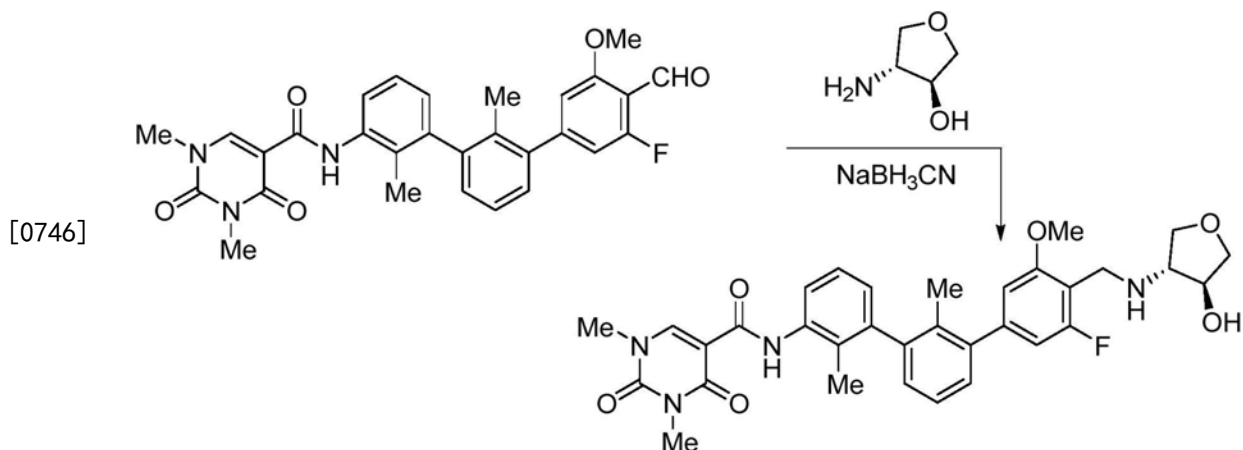
3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)吡咯烷-2-酮(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ9.03 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 2H), 7.23 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.73 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.24 (dd, J=17.2, 4.8Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值563.3, 实测值563.3。

[0742] 实施例175: (S)-5-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮



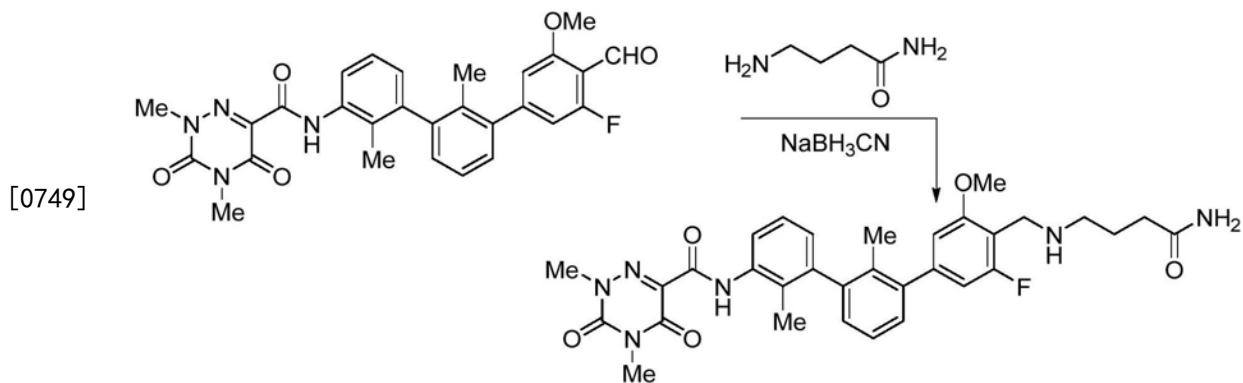
[0744] 将3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛(30mg, 0.065mmol)、(S)-5-((氨基甲基)吡咯烷-2-酮)盐酸盐(15mg, 0.15mmol)、Et<sub>3</sub>N(15mg, 0.15mmol)和HOAc(75mg, 1.25mmol)的EtOH(1.5mL)溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH(OAc)<sub>3</sub>(45mg, 0.21mmol)。在0℃下搅拌5分钟后,混合物真空浓缩。所得的残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%TFA)纯化,然后用硅胶快速色谱(0-100%MeOH/DCM)纯化,得到(S)-5-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ9.04 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.23 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.18 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.77 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.94-3.89 (m, 1H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.94-1.88 (m, 1H)。MS: (ES) m/z C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值577.3, 实测值577.2。

[0745] 实施例176: N-(3''-氟-4''-(((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0747] 将N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(25mg,0.048mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢呋喃-3-醇(20mg,0.020mmol)和HOAc(75mg,1.25mmol)的乙醇(1.5mL)溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH<sub>3</sub>CN(40mg,0.63mmol)。在0℃下搅拌3分钟后,混合物真空浓缩。所得残余物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到N-(3''-氟-4''-(((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ11.14(s,1H),8.61(s,1H),8.07(dd,J=7.2,7.2Hz,1H),7.36-7.22(m,3H),7.15(d,J=6.8Hz,1H),6.98-6.92(m,2H),6.87(d,J=9.6Hz,1H),4.53(bs,1H),4.48-4.34(m,2H),4.20-4.08(m,2H),4.20-3.98(m,1H),3.99(s,3H),3.71(s,1H),3.60(dd,J=9.6,4Hz,1H),3.54(s,3H),3.37(s,3H),2.09(s,3H),1.93(s,3H)。MS:(ES)m/z C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值603.3,实测值603.2。

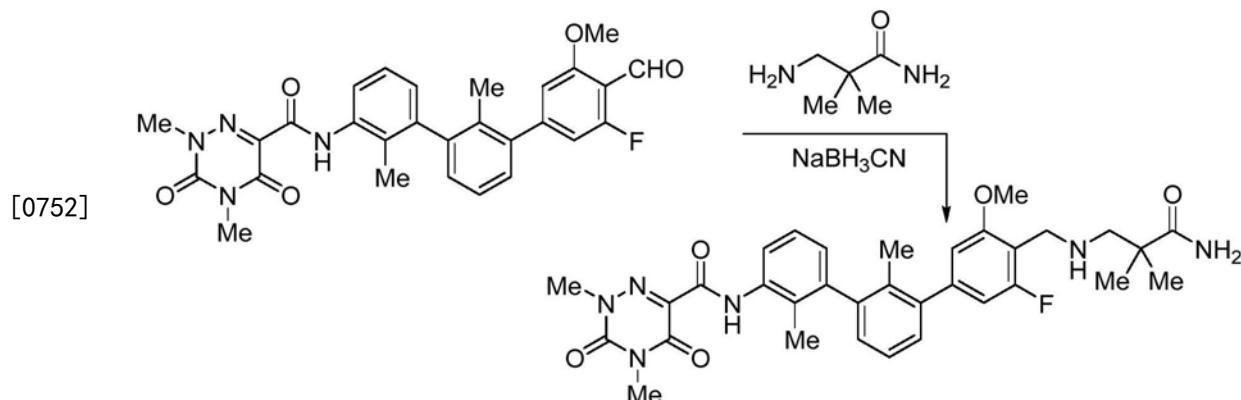
[0748] 实施例177:N-(4''-(((4-氨基-4-氧代丁基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



[0750] 将N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(22mg,0.042mmol)、4-氨基丁胺盐酸盐(15mg,0.11mmol)、Et<sub>3</sub>N(15mg,0.15mmol)和HOAc(90mg,1.5mmol)的EtOH(1.5mL)溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH<sub>3</sub>CN(40mg,0.63mmol)。在0℃下搅拌5分钟后,混合物真空浓缩。所得的残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到N-(4''-(((4-氨基-4-氧代丁基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二

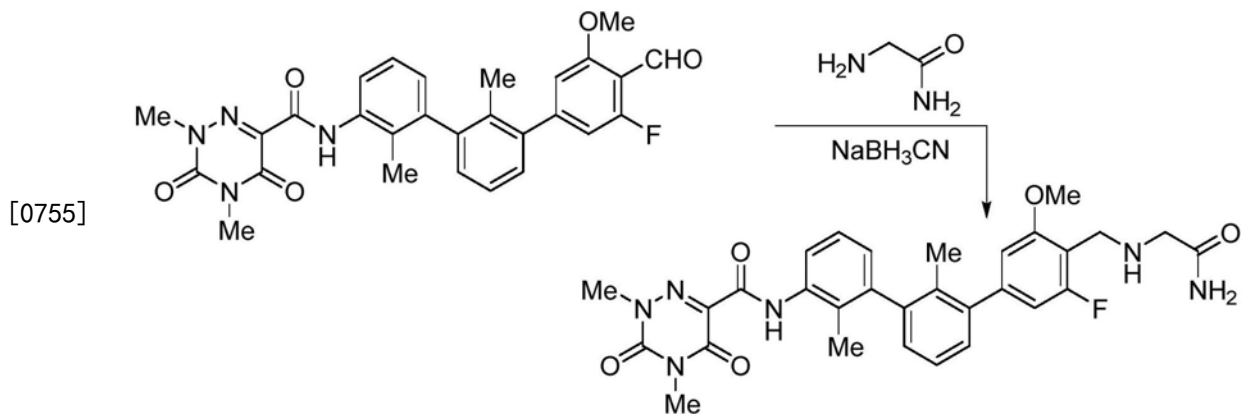
甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.86 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.15 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.43 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.94 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值603.3, 实测值603.2。

[0751] 实施例178:N-(4''-(((3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



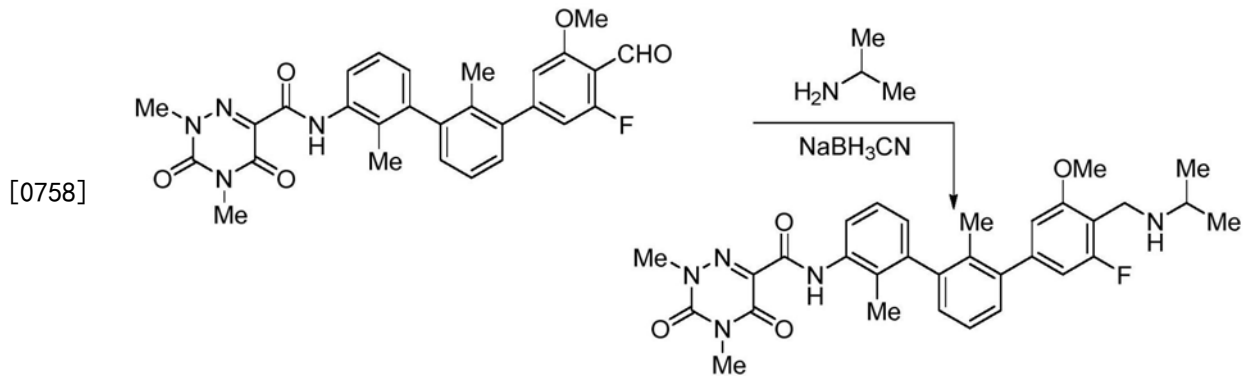
[0753] 将N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (22mg, 0.042mmol)、3-氨基-2,2-二甲基丙胺 (30mg, 0.26mmol) 和H<sub>2</sub>OAc (90mg, 1.5mmol) 的乙醇 (1.5mL) 溶液的混合物在70℃加热0.5小时。将混合物冷却至0℃, 加入NaBH<sub>3</sub>CN (40mg, 0.63mmol)。在0℃下搅拌5分钟后, 混合物真空浓缩。所得的残留物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化, 然后用硅胶快速色谱 (0-100% MeOH/DCM) 纯化, 得到N-(4''-(((3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.24 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.70 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.18 (s, 6H)。MS: (ES) m/z C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值617.3, 实测值617.3。

[0754] 实施例179:N-(4''-(((2-氨基-2-氧代乙基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



[0756] 将N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (23mg, 0.044mmol)、2-氨基乙酰胺盐酸盐 (30mg, 0.27mmol)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (20mg, 0.20mmol) 和  $\text{HOAc}$  (120 mg, 2.0mmol) 的  $\text{EtOH}$  (1.5mL) 溶液的混合物在  $70^\circ\text{C}$  加热 0.5h。将混合物冷却至  $0^\circ\text{C}$ ，加入  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (40mg, 0.63mmol)。在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌 5 分钟后，混合物真空浓缩。所得的残留物经 HPLC (MeCN/水和 0.1% 的 TFA) 纯化，得到 N-(4''-((2-氨基-2-氧代乙基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (TFA 盐)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  11.08 (s, 1H), 8.07 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.25 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.02 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H), 4.38 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。MS: (ES)  $m/z$   $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  计算值 575.2, 实测值 575.1。

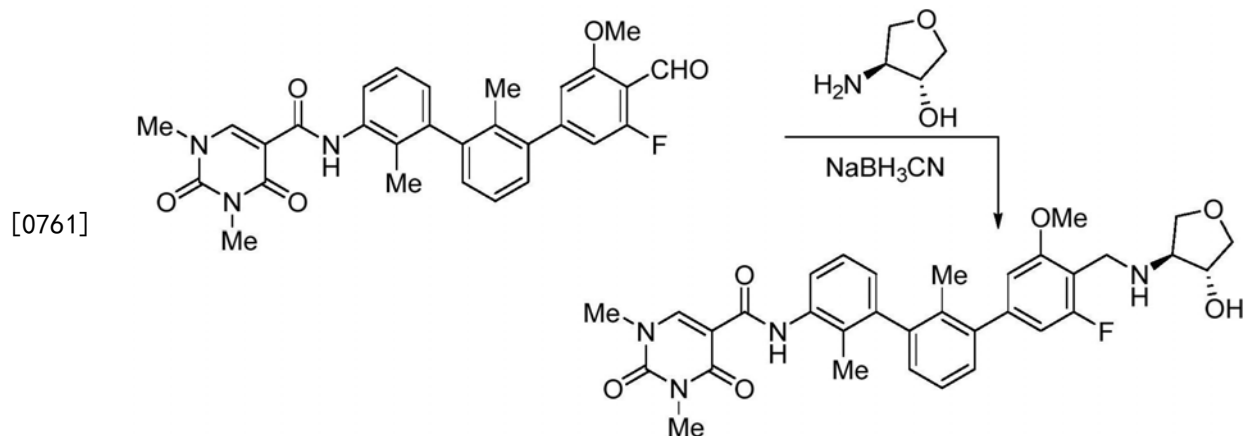
[0757] 实施例 180: N-(3''-氟-4''-(异丙氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



[0759] 将N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (23mg, 0.044mmol)、丙烷-2-胺 (60mg, 1.0mmol) 和  $\text{HOAc}$  (120mg, 2.0mmol) 的乙醇 (1.5mL) 溶液的混合物在  $70^\circ\text{C}$  加热 0.5 小时。将混合物冷却至  $0^\circ\text{C}$ ，加入  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (40mg, 0.63 mmol)。在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌 5 分钟后，混合物真空浓缩。所得的残留物经 HPLC (MeCN/水和 0.1% 的 TFA) 纯化，得到 N-(3''-氟-4''-(异丙氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (TFA 盐)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.24 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.15 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.01 (d,  $J=$

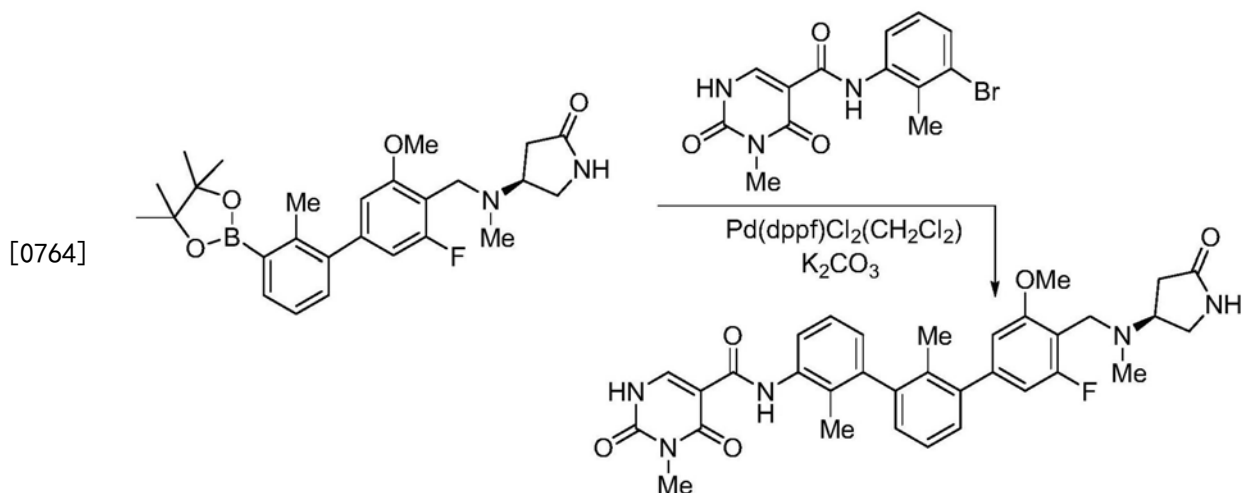
7.2Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.86 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)。MS: (ES) m/z  $C_{31}H_{35}FN_5O_4$  [M+H]<sup>+</sup> 计算值560.3, 实测值560.2。

[0760] 实施例181: N-(3''-氟-4''-(((3S, 4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



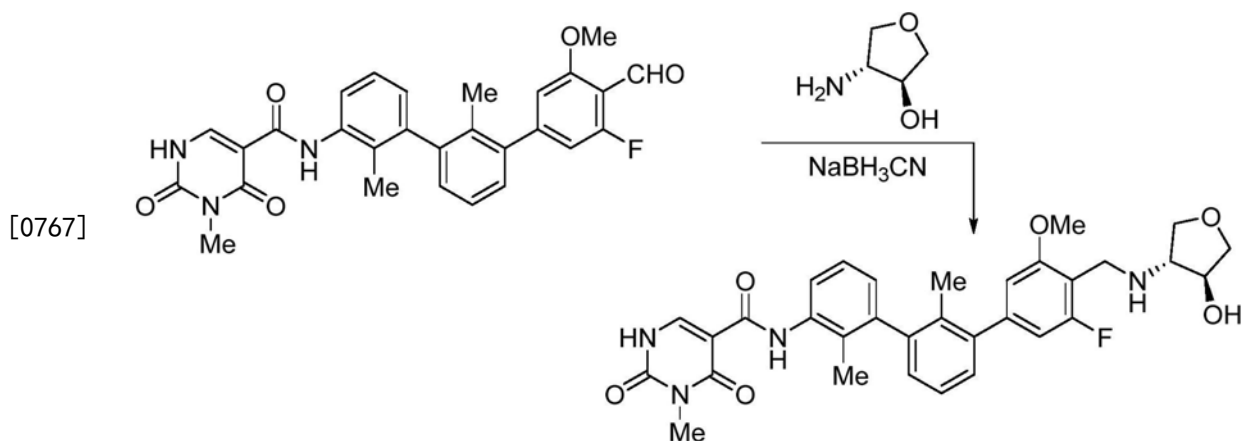
[0762] 将N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (25mg, 0.048mmol)、(3R, 4S)-4-氨基四氢呋喃-3-醇 (15mg, 0.015mmol) 和HOAc (60mg, 1.0mmol) 的乙醇 (1.5mL) 溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃, 加入 NaBH<sub>3</sub>CN (45mg, 0.71mmol)。在0℃下搅拌3分钟后, 混合物真空浓缩。所得残余物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化, 得到N-(3''-氟-4''-(((3S, 4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.15 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.07 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 3H), 7.15 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.87 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.53 (bs, 1H), 4.48-4.34 (m, 2H), 4.20-4.08 (m, 2H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.60 (dd, J=9.6, 4.4Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z  $C_{33}H_{36}FN_4O_6$  [M+H]<sup>+</sup> 计算值603.2, 实测值 603.2。

[0763] 实施例182: (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0765] 将(S)-4-(((3-氟-5-甲氧基-2'-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)(甲基)氨基)吡咯烷-2-酮(40mg,0.085mmol)、N-(3-溴-2-甲基苯基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(29mg,0.085mmol)、 $K_2CO_3$ (41mg,0.30mmol)和Pd(dppf) $Cl_2$ 的二氯甲烷配合物(25 mg,0.030mmol)的二氧六环(2mL)和水(0.30mL)溶液的混合物在 $N_2$ 、95℃下搅拌4小时。将混合物冷却至室温,用硅胶快速色谱(0-100%MeOH/DCM)纯化,然后用HPLC(MeCN/水和0.1%TFA)纯化,得到(S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((甲基(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(TFA盐)。 $^1H$  NMR(400MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 11.15(s,1H),8.41(s,1H),8.05(d,J=8.0Hz,1H),7.38-7.22(m,3H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),6.98(s,1H),6.96-6.90(m,2H),4.50-4.32(m,3H),4.00(s,3H),3.92(bs,1H),3.78-3.71(m,1H),3.35(s,3H),2.94-2.88(m,1H),2.90(s,3H),2.78(dd,J=17.2,6.0Hz,1H),2.10(s,3H),1.94(s,3H)。MS:(ES)m/z  $C_{33}H_{35}FN_5O_5$ [M+H] $^+$ 计算值600.3,实测值600.2。

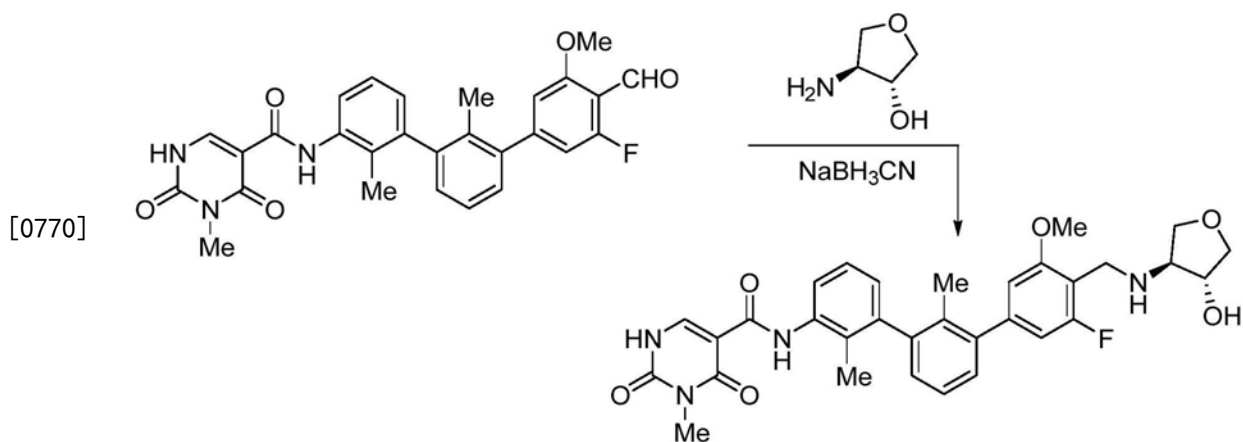
[0766] 实施例183:N-(3''-氟-4''-(((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0768] 将N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(23mg,0.046mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢呋喃-3-醇(12mg,0.012mmol)和HOAc(60mg,1.0mmol)的乙醇(1.5 mL)溶液的混合物在

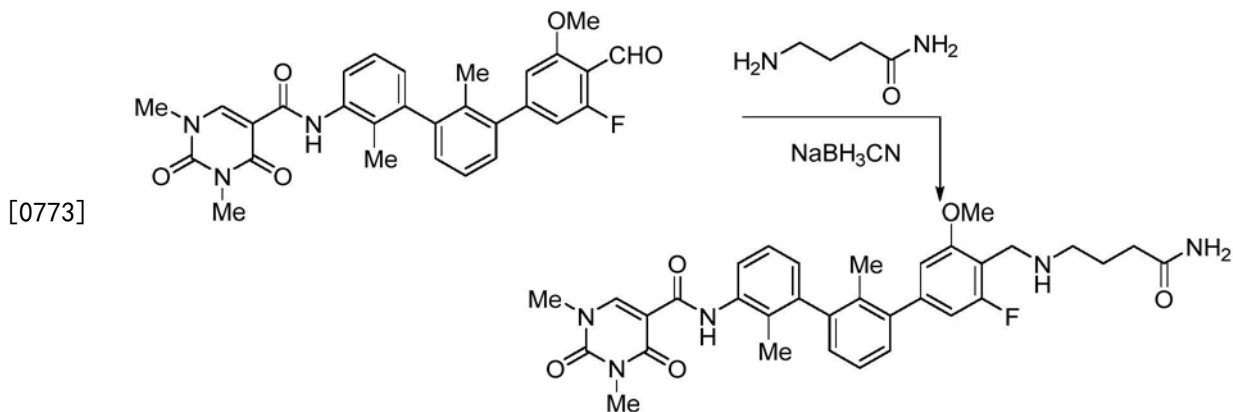
70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH<sub>3</sub>CN (45mg, 0.71mmol)。在0℃下搅拌3分钟后,混合物真空浓缩。所得残余物经HPLC (MeCN/ 水和0.1%的TFA) 纯化,得到N-(3''-氟-4''-(((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.13 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.06 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 3H), 7.14 (d, J =7.2Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.87 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.53 (bs, 1H), 4.48-4.34 (m, 2H), 4.19-4.08 (m, 2H), 4.20-3.97 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.60 (dd, J=9.6, 4.0Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值589.3, 实测值589.3。

[0769] 实施例184:N-(3''-氟-4''-(((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



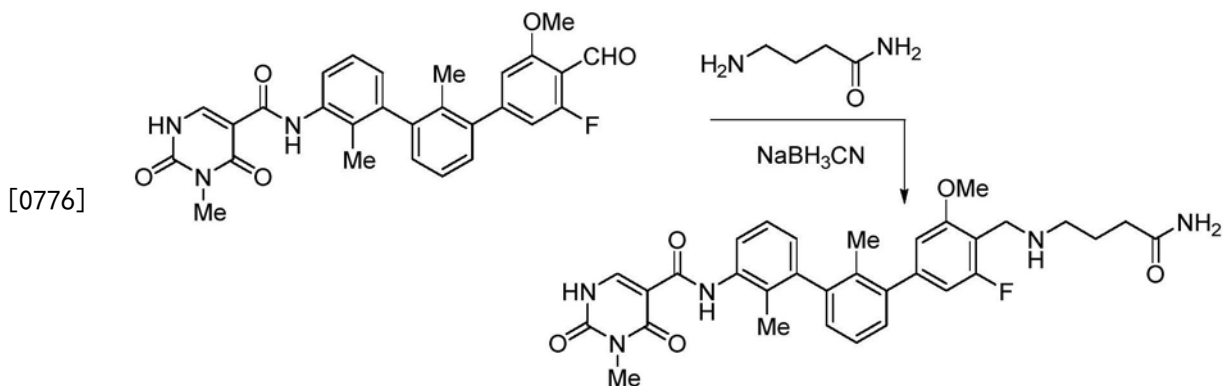
[0771] 将N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(23mg, 0.046mmol)、(3R,4S)-4-氨基四氢呋喃-3-醇(12mg, 0.012mmol)和HOAc (60mg, 1.0mmol)的乙醇(1.5 mL)溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH<sub>3</sub>CN (45mg, 0.71mmol)。在0℃下搅拌3分钟后,混合物真空浓缩。所得残余物经HPLC (MeCN/ 水和0.1%的TFA) 纯化,得到N-(3''-氟-4''-(((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.13 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.06 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 3H), 7.14 (d, J =7.2Hz, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.87 (d, J=10Hz, 1H), 4.54 (bs, 1H), 4.48-4.34 (m, 2H), 4.19-4.08 (m, 2H), 4.20-3.97 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.71 (bs, 1H), 3.60 (dd, J=10, 4.4Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值589.2, 实测值589.2。

[0772] 实施例185:N-(4''-(((4-氨基-4-氧代丁基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0774] 将N-(3'-氟-4'-甲酰基-5'-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(28mg,0.054mmol)、4-氨基丁胺盐酸盐(15mg,0.11mmol)、Et<sub>3</sub>N(15mg,0.15mmol)和HOAc(90mg,1.5mmol)的EtOH(1.5mL)溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH<sub>3</sub>CN(45mg,0.71mmol)。在0℃下搅拌5分钟后,混合物真空浓缩。所得的残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到N-(4''-(((4-氨基-4-氧代丁基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ11.15(s,1H),8.61(s,1H),8.07(t,J=7.2Hz,1H),7.36-7.22(m,3H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.96(d,J=7.6Hz,1H),6.92(s,1H),6.85(d,J=10Hz,1H),4.31(s,2H),3.98(s,3H),3.54(s,3H),3.37(s,3H),3.15(t,J=5.8Hz,2H),2.43(t,J=6.6Hz,2H),2.09(s,3H),2.03-1.94(m,2H),1.93(s,3H)。MS:(ES)m/z C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值602.3,实测值602.2。

[0775] 实施例186:N-(4''-(((4-氨基-4-氧代丁基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

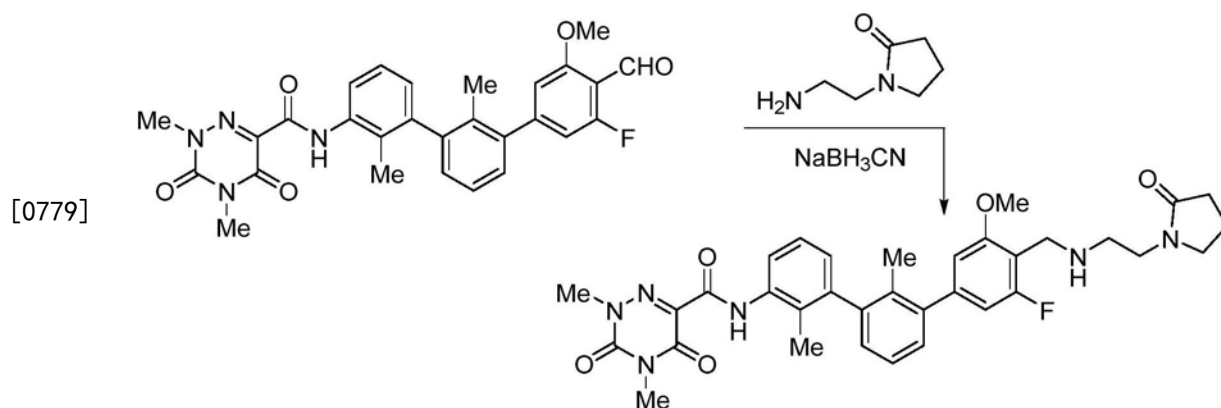


[0777] 将N-(3'-氟-4'-甲酰基-5'-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(25mg,0.050mmol)、4-氨基丁胺盐酸盐(15mg,0.11mmol)、Et<sub>3</sub>N(15mg,0.15mmol)和HOAc(90mg,1.5mmol)的EtOH(1.5mL)溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH<sub>3</sub>CN(45mg,0.71mmol)。在0℃下搅拌5分钟后,混合物真空浓缩。所得的残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到N-(4''-(((4-氨基-4-氧代丁基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,



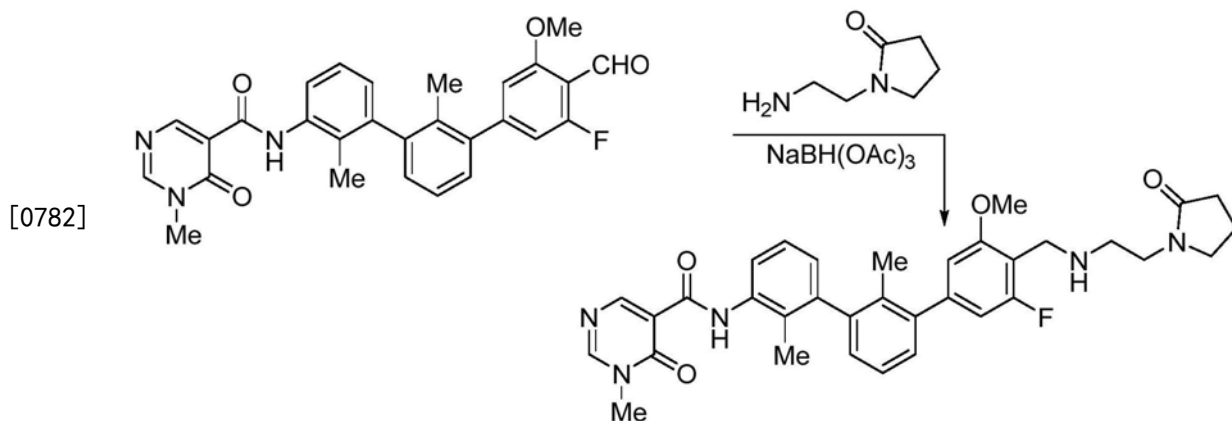
$\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 11.14 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.36-7.22 (m, 3H), 7.15 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.92 (s, 1H), 6.86 (d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H), 4.31 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.16 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.44 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.09 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES)  $m/z$   $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  计算值588.3, 实测值588.2。

[0778] 实施例187: N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



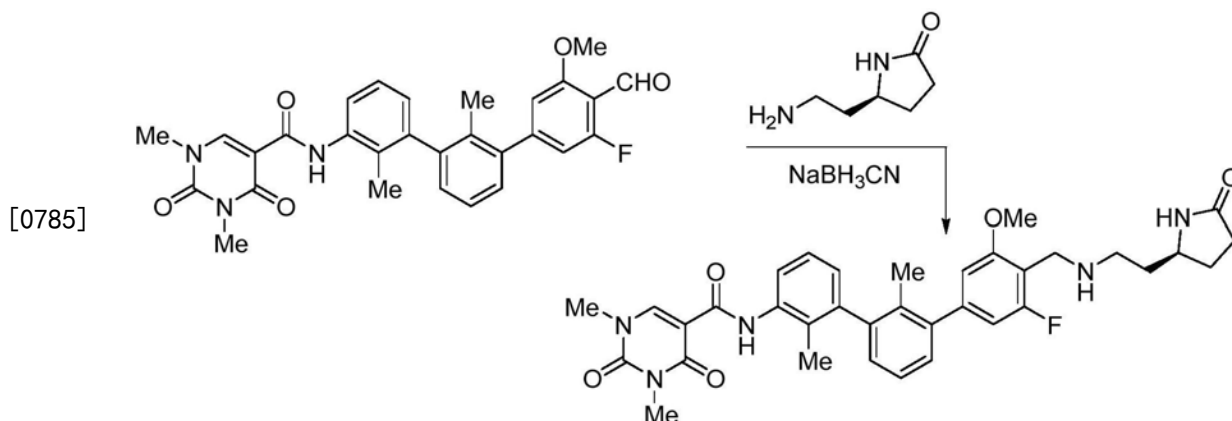
[0780] 将N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(10mg, 0.019mmol)、1-(2-氨基乙基)吡咯烷-2-酮(25mg, 0.020mmol)和HOAc(75mg, 1.25mmol)的乙醇(1.5mL)溶液的混合物在70℃加热0.5小时。将混合物冷却至0℃,加入  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (40mg, 0.63mmol)。在0℃下搅拌5分钟后,混合物真空浓缩。所得的残留物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-2,4-二甲基-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(TFA盐)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 11.08 (s, 1H), 8.07 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.25 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.02 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H), 4.39 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.52 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.39 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.94 (s, 3H)。MS: (ES)  $m/z$   $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{FN}_6\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  计算值629.3, 实测值629.2。

[0781] 实施例188: N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺



[0783] 将N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺(30mg,0.061mmol)、1-(2-氨基乙基)吡咯烷-2-酮(30mg,0.024mmol)和H<sub>2</sub>OAc(75mg,1.25mmol)的乙醇(1.5mL)溶液的混合物在70℃加热0.5小时。将混合物冷却至0℃,加入NaBH(OAc)<sub>3</sub>(50mg,0.23 mmol)。在0℃下搅拌5分钟后,混合物真空浓缩。所得的残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ 11.41(s,1H), 8.92(s,1H), 8.67(s,1H), 8.12(t,J=7.4Hz,1H), 7.37-7.23(m,3H), 7.16(d,J=8.0Hz,1H), 6.99(d,J=7.6Hz,1H), 6.94(s,1H), 6.88(d,J=10Hz,1H), 4.39(s,2H), 3.99(s,3H), 3.66(s,3H), 3.67-3.62(m,2H), 3.52(t,J=7.0Hz,2H), 3.36-3.30(m,2H), 2.42(t,J=8.2Hz,2H), 2.12(s,3H), 2.15-2.04(m,2H), 1.94(s,3H)。MS:(ES) m/z C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值598.3,实测值598.2。

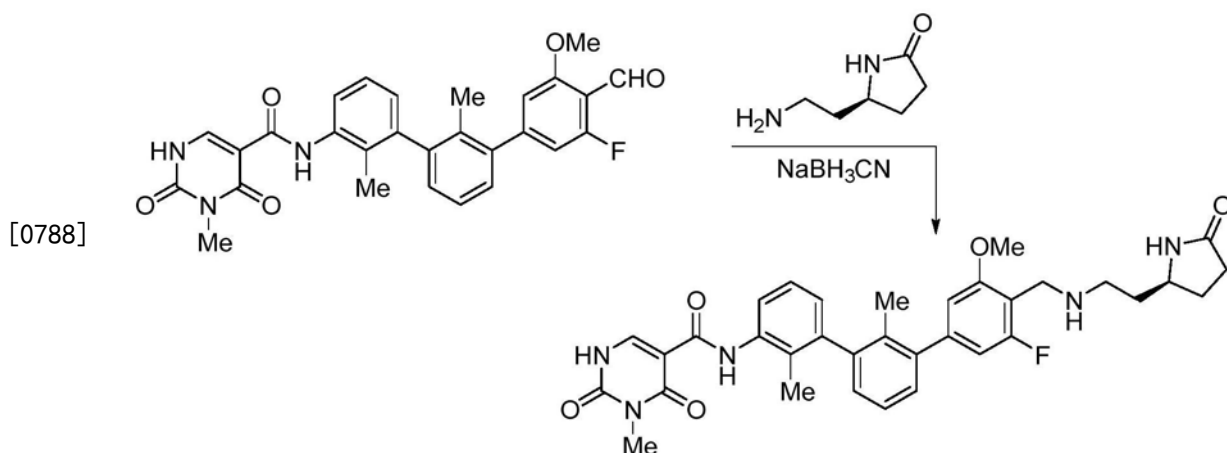
[0784] 实施例189: (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((2-(5-氧代吡咯烷-2-基)乙基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0786] 将N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(25mg,0.048mmol)、(S)-5-(2-氨基乙基)吡咯烷-2-酮盐酸盐(15mg,0.091mmol)、Et<sub>3</sub>N(15mg,0.15 mmol)和H<sub>2</sub>OAc(90mg,1.5mmol)的EtOH(1.5mL)溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH<sub>3</sub>CN(50mg,0.78mmol)。在0℃下搅拌5分钟后,混合物真空浓缩。所得的残留物经硅胶快速色谱(0-100%MeOH/DCM)纯化,然后经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到(S)-N-(3''-氟-

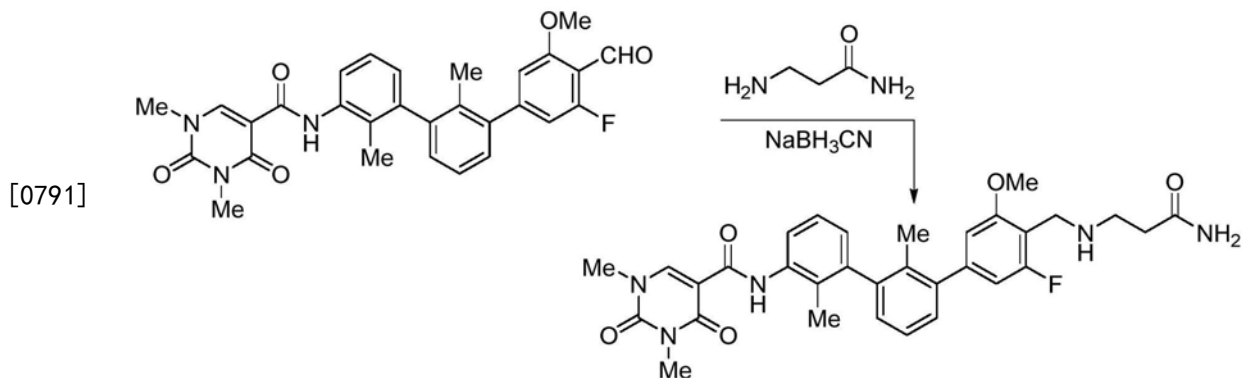
5"-甲氧基-2, 2'-二甲基-4"-(((2-(5-氧代吡咯烷-2-基)乙基)氨基)甲基)-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.16 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.07 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 3H), 7.16 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.88 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.24-3.10 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H)。MS: (ES) m/z C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值628.3, 实测值628.2。

[0787] 实施例190: (S)-N-(3"-氟-5"-甲氧基-2,2'-二甲基-4"-(((2-(5-氧代吡咯烷-2-基)乙基)氨基)甲基)-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



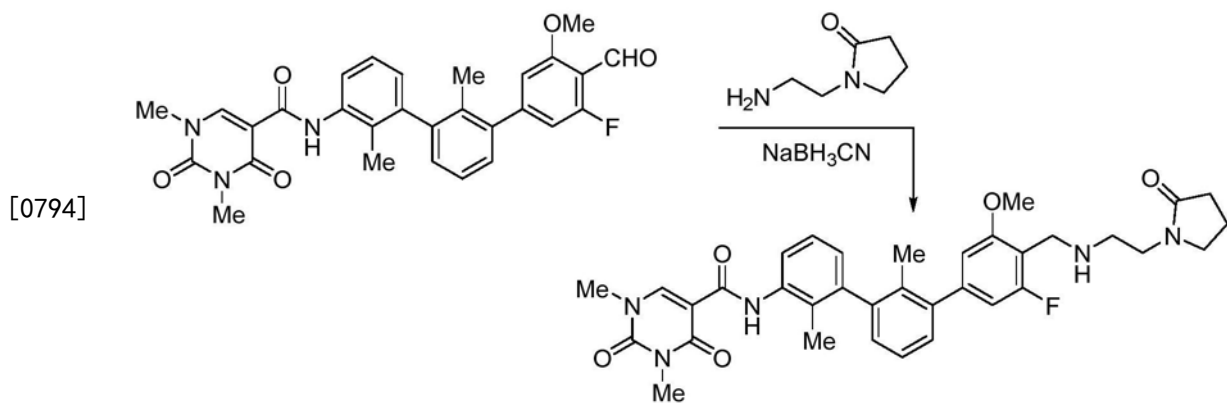
[0789] 将N-(3"-氟-4"-甲酰基-5"-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(25mg, 0.050mmol)、(S)-5-(2-氨基乙基)吡咯烷-2-酮盐酸盐(15mg, 0.091mmol)、Et<sub>3</sub>N(15mg, 0.15mmol)和HOAc(90mg, 1.5mmol)的EtOH(1.5mL)溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃, 加入NaBH<sub>3</sub>CN(50mg, 0.78mmol)。在0℃下搅拌5分钟后, 混合物真空浓缩。所得的残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化, 然后经硅胶快速色谱(0-100%MeOH/DCM)纯化, 得到(S)-N-(3"-氟-5"-甲氧基-2, 2'-二甲基-4"-(((2-(5-氧代吡咯烷-2-基)乙基)氨基)甲基)-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.42 (s, 1H), 8.07 (dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 3H), 7.14 (dd, J=7.2, 1.2Hz, 1H), 6.95 (dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.81 (dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.92-1.72 (m, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值614.3, 实测值614.2。

[0790] 实施例191: N-(4"-(((3-氨基-3-氧代丙基)氨基)甲基)-3"-氟-5"-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0792] 将N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1'']-三苯基)-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (25mg, 0.048mmol)、3-氨基丙胺 (30mg, 0.37mmol) 和HOAc (60mg, 1.0mmol) 的乙醇 (1.5mL) 溶液的混合物在 70℃加热0.5小时。将混合物冷却至0℃, 加入NaBH<sub>3</sub>CN (50mg, 0.78mmol)。在0℃下搅拌5分钟后, 混合物真空浓缩。所得的残留物经HPLC (MeCN/水和 0.1%的TFA) 纯化, 得到N-(4''-((3-氨基-3-氧代丙基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1'']-三苯基)-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.16 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.07 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 3H), 7.15 (dd, J=7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=7.6, 0.8Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (dd, J=10.0, 0.8Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.36-3.28 (m, 2H), 2.71 (t, J= 6.4Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值588.3, 实测值588.2。

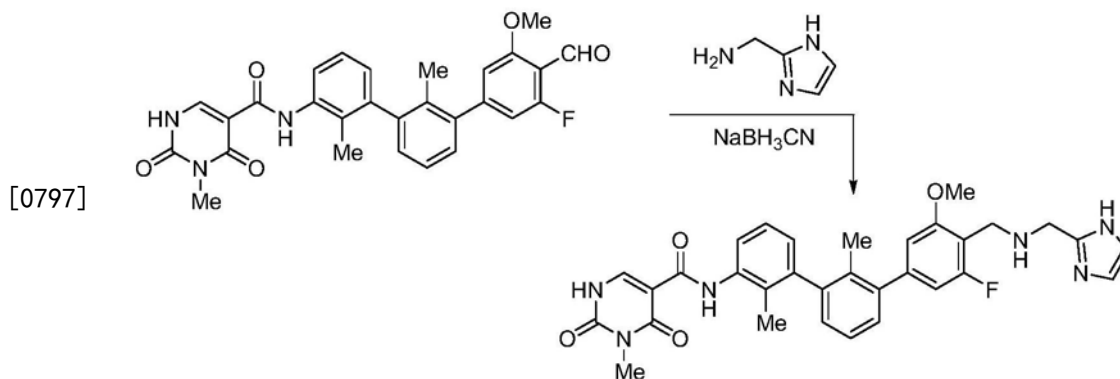
[0793] 实施例192:N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)氨基)甲基)-[1,1':3',1'']-三苯基)-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0795] 将N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1'']-三苯基)-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (23mg, 0.044mmol)、1-(2-氨基乙基)吡咯烷-2-酮 (25mg, 0.20mmol) 和HOAc (60mg, 1.0mmol) 的乙醇 (1.5mL) 溶液的混合物在 70℃加热0.5小时。将混合物冷却至0℃, 加入NaBH<sub>3</sub>CN (45mg, 0.63mmol)。在0℃下搅拌5分钟后, 混合物真空浓缩。所得的残留物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化, 得到N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-((2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)氨基)甲基)-[1,1':3',1'']-三苯基)-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ11.16 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.06 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.36-7.22 (m,

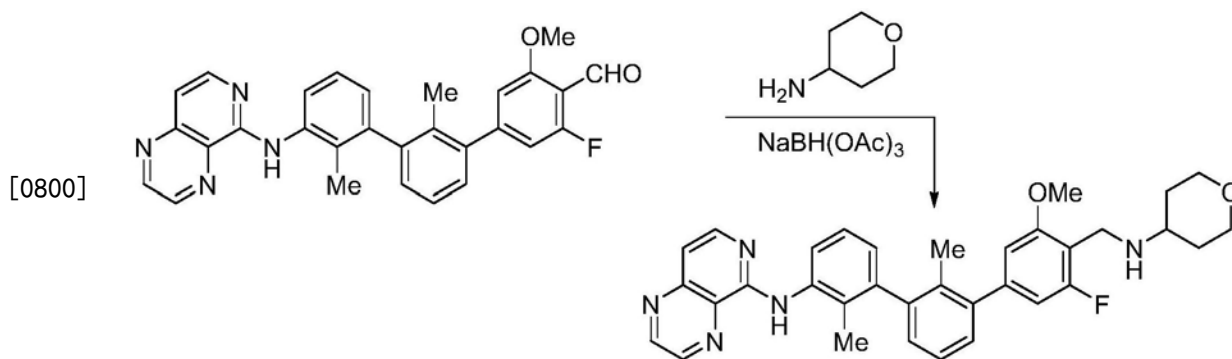
3H), 7.16 (dd,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (dd,  $J=6.8, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.94 (s, 1H), 6.87 (dd,  $J=10.4, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 4.38 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.65 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.55 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.34-3.00 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。MS: (ES)  $m/z$   $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{FN}_5\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  计算值628.3, 实测值628.2。

[0796] 实施例193: N-(4''-(((1H-咪唑-2-基)甲基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0798] 将N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (25mg, 0.050mmol)、(1H-咪唑-2-基)甲胺盐酸盐 (28mg, 0.16mmol)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (25mg, 0.25mmol) 和  $\text{HOAc}$  (120mg, 2.0mmol) 的  $\text{EtOH}$  (1.5mL) 溶液的混合物在  $70^\circ\text{C}$  加热 0.5h。将混合物冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 加入  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (45mg, 0.71mmol)。在室温下搅拌 25 分钟后, 混合物真空浓缩。所得的残留物经 HPLC ( $\text{MeCN}/\text{水}$  和 0.1% 的  $\text{TFA}$ ) 纯化, 得到 N-(4''-(((1H-咪唑-2-基)甲基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (TFA 盐)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  11.15 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.04 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (s, 2H), 7.35-7.22 (m, 3H), 7.15 (dd,  $J=7.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (dd,  $J=7.2, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 6.88 (s, 1H), 6.82 (dd,  $J=10.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 4.40 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES)  $m/z$   $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  计算值583.2, 实测值583.2。

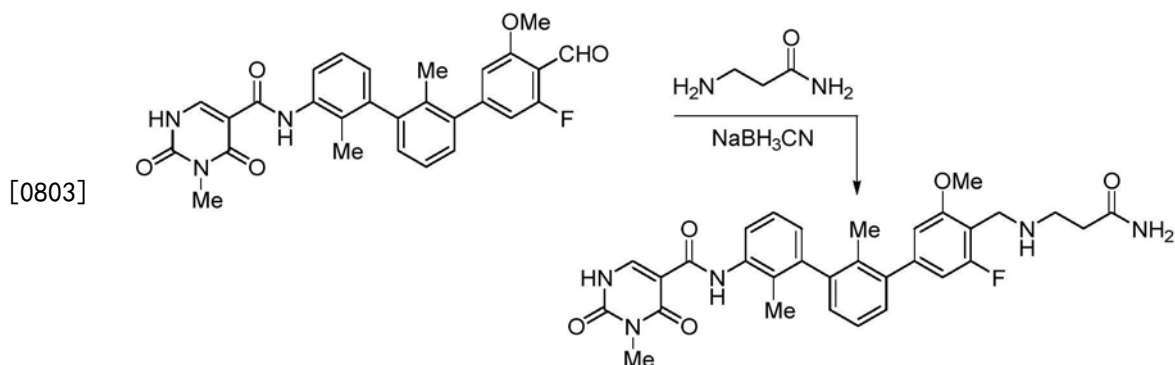
[0799] 实施例194: N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺



[0801] 将3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛 (25mg, 0.052mmol)、四氢代-2H-吡喃-4-胺 (18mg, 0.18mmol) 和

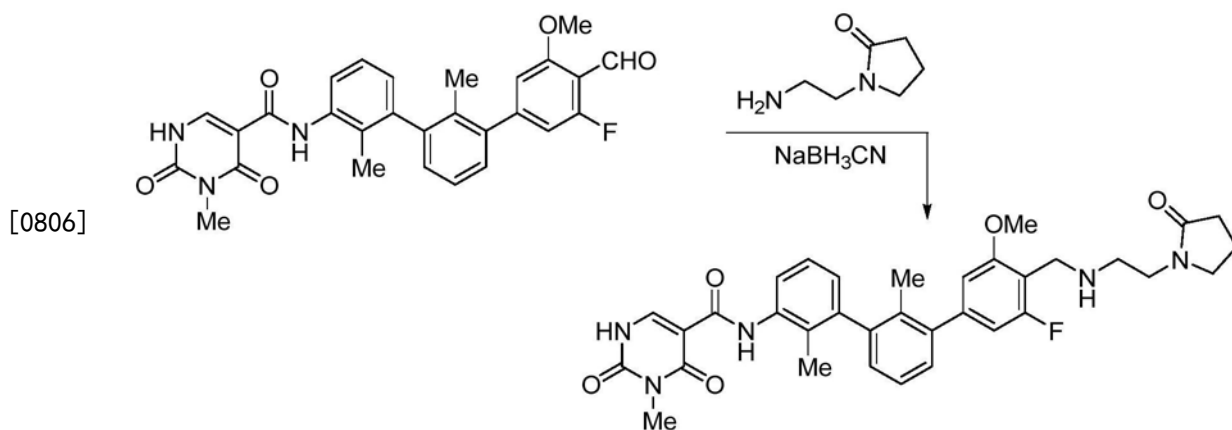
H<sub>2</sub>OAc (60mg, 1.0mmol) 的 EtOH (1.5mL) 溶液的混合物在 70℃ 加热 0.5h。将混合物冷却至 0℃, 加入 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (45mg, 0.21mmol)。在 0℃ 下搅拌 5 分钟后, 混合物真空浓缩。所得的残留物经 HPLC (MeCN/水和 0.1% 的 TFA) 纯化, 得到 N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((4-氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺 (TFA 盐)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.23 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.04 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.28 (dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.88 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.06 (dd, J=11.2, 4.4Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.52-3.44 (m, 3H), 2.18-2.12 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.80-1.68 (m, 2H)。MS: (ES) m/z C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值 564.3, 实测值 564.2。

[0802] 实施例 195: N-(4''-(((3-氨基-3-氧代丙基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



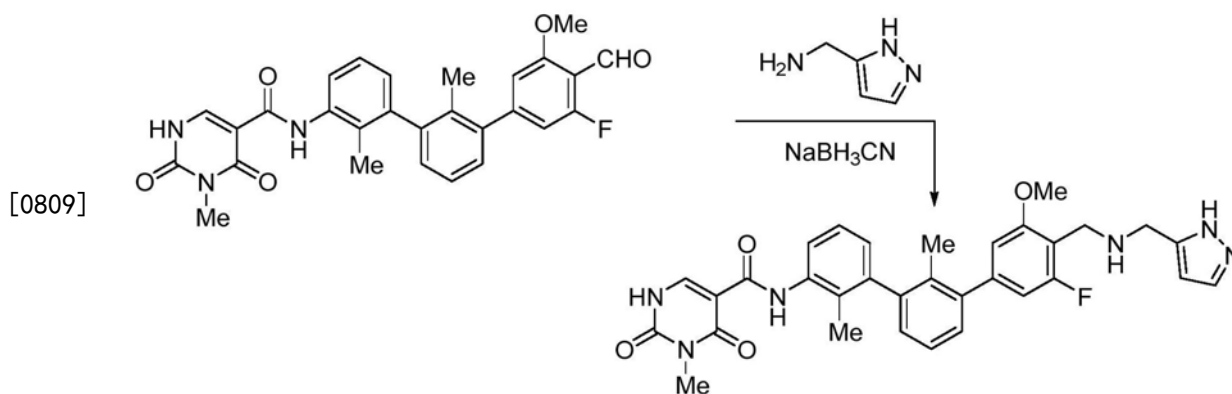
[0804] 将 N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (25mg, 0.050mmol)、3-盐酸氨基丙酰胺 (30mg, 0.24mmol)、Et<sub>3</sub>N (20mg, 0.20mmol) 和 H<sub>2</sub>OAc (105mg, 1.75 mmol) 的 EtOH (1.5mL) 溶液的混合物在 70℃ 加热 0.5h。将混合物冷却至 0℃, 加入 NaBH<sub>3</sub>CN (45mg, 0.79mmol)。在 0℃ 下搅拌 5 分钟后, 混合物真空浓缩。所得的残留物经 HPLC (MeCN/水和 0.1% 的 TFA) 纯化, 得到 N-(4''-(((3-氨基-3-氧代丙基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (TFA 盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.14 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.35-7.23 (m, 3H), 7.15 (dd, J=7.2, 1.2Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.34-3.30 (m, 2H), 2.71 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值 574.2, 实测值 574.2。

[0805] 实施例 196: N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0807] 将N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (24mg, 0.046mmol)、1-(2-氨基乙基)吡咯烷-2-酮 (30mg, 0.23mmol) 和HOAc (60mg, 1.0mmol) 的乙醇 (1.5mL) 溶液的混合物在70℃加热0.5小时。将混合物冷却至0℃, 加入NaBH<sub>3</sub>CN (45mg, 0.63mmol)。在0℃下搅拌5分钟后, 混合物真空浓缩。所得的残留物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化, 得到N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.15 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.15 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.65 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.52 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.34-3.30 (m, 2H), 2.42 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.15-2.16 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值614.3, 实测值614.2。

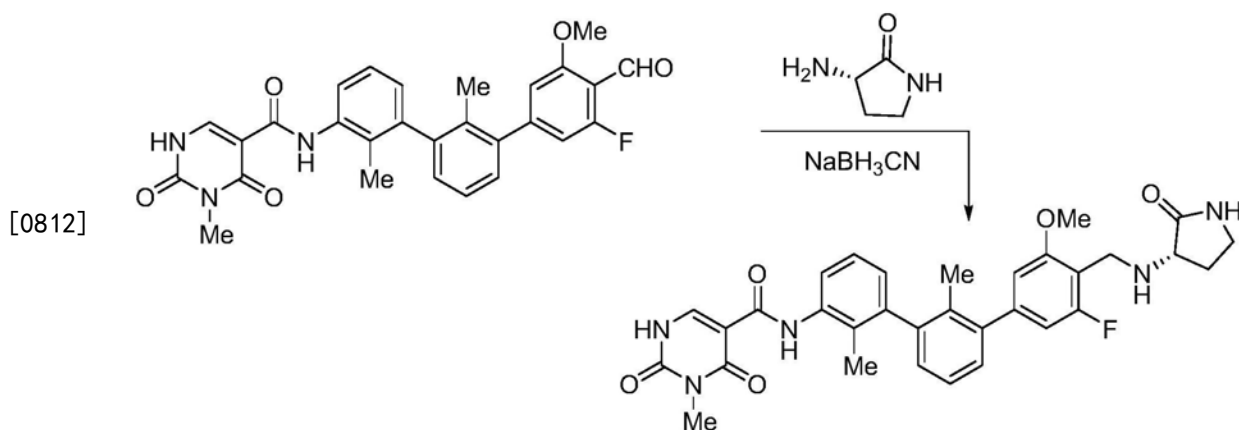
[0808] 实施例197: N-(4''-(((1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0810] 将N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (25mg, 0.048mmol)、(1H-吡唑-5-基)甲胺盐酸盐 (25mg, 0.19mmol)、Et<sub>3</sub>N (15mg, 0.15mmol) 和HOAc (90mg, 1.5mmol) 的EtOH (1.5mL) 溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃, 加入NaBH<sub>3</sub>CN (45mg, 0.70mmol)。在0℃下搅拌5分钟后, 混合物真空浓缩。所得的残留物经HPLC (MeCN/水和0.1%的TFA) 纯化, 得到 N-(4''-(((1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)甲基)-3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-

二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (TFA 盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.15 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 3H), 7.15 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.84 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.50 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.30 (s, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值 583.2, 实测值 583.2。

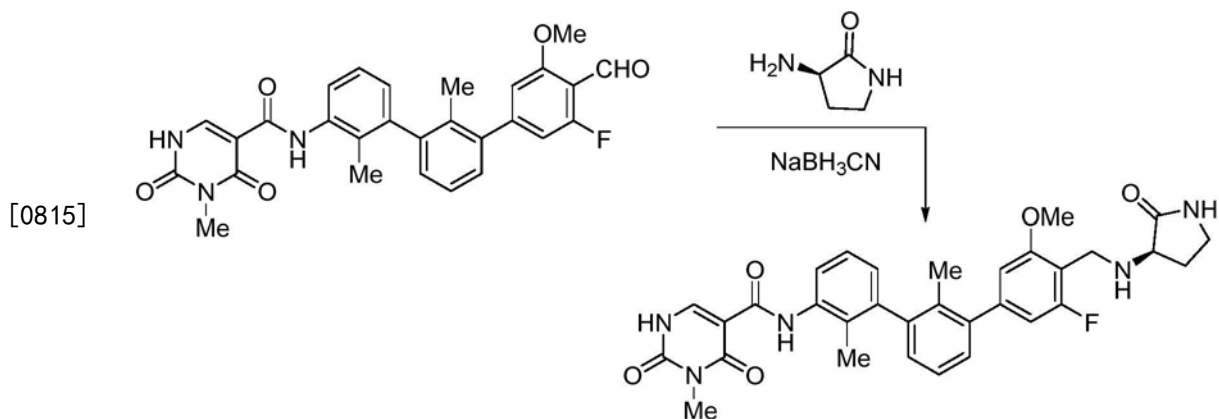
[0811] 实施例198: (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0813] 将N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (22mg, 0.042mmol)、(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮盐酸盐 (15mg, 0.11mmol)、Et<sub>3</sub>N (15mg, 0.15mmol) 和 HOAc (90mg, 1.5mmol) 的 EtOH (1.5mL) 溶液的混合物在 70℃ 加热 0.5h。将混合物冷却至 0℃, 加入 NaBH<sub>3</sub>CN (50mg, 0.78mmol)。在 0℃ 下搅拌 5 分钟后, 混合物真空浓缩。所得的残留物经 HPLC (MeCN/水和 0.1% 的 TFA) 纯化, 得到 (S)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺 (TFA 盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.15 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.23-7.36 (m, 3H), 7.16 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.63 (d, J=13.6Hz, 1H), 4.39 (d, J=12.8Hz, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值 586.2, 实测值 586.2。

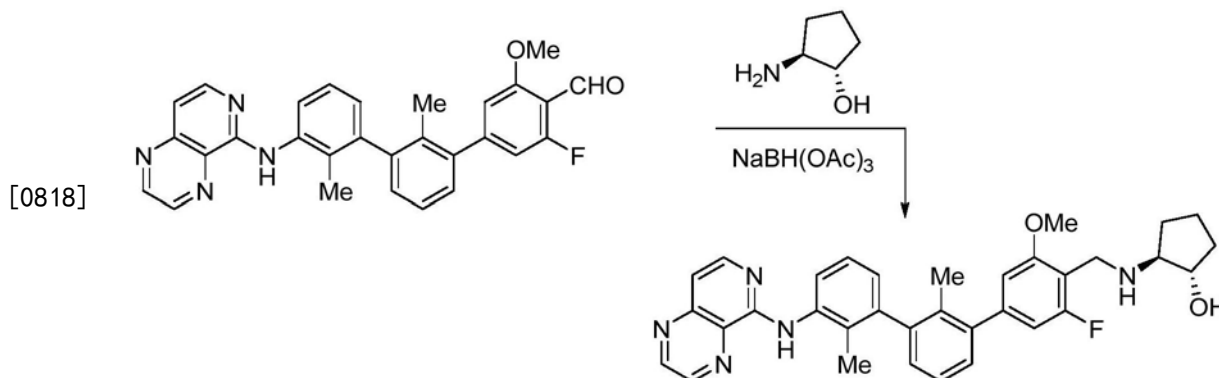
[0814] 实施例199: (R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺





[0816] 将N-(3'-氟-4'-甲酰基-5'-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(23mg,0.044mmol)、(R)-3-氨基吡咯烷-2-酮盐酸盐(15mg,0.11mmol)、Et<sub>3</sub>N(15mg,0.15mmol)和H<sub>3</sub>Ac(90mg,1.5mmol)的EtOH(1.5mL)溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH(OAc)<sub>3</sub>(60mg,0.28mmol)。在室温下搅拌25分钟后,混合物真空浓缩。所得的残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到(R)-N-(3'-氟-5'-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((2-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-3-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ11.15(s,1H),8.41(s,1H),8.06(t,J=7.4Hz,1H),7.36-7.23(m,3H),7.16(d,J=7.6Hz,1H),6.97(d,J=7.6Hz,1H),6.93(s,1H),6.87(d,J=10.4Hz,1H),4.63(d,J=13.6Hz,1H),4.39(d,J=12.8 Hz,1H),4.24-4.18(m,1H),3.99(s,3H),3.50-3.40(m,2H),3.36(s,3H),2.67-2.58(m,1H),2.28-2.16(m,1H),2.10(s,3H),1.94(s,3H)。MS:(ES)m/z C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>计算值586.2,实测值586.2。

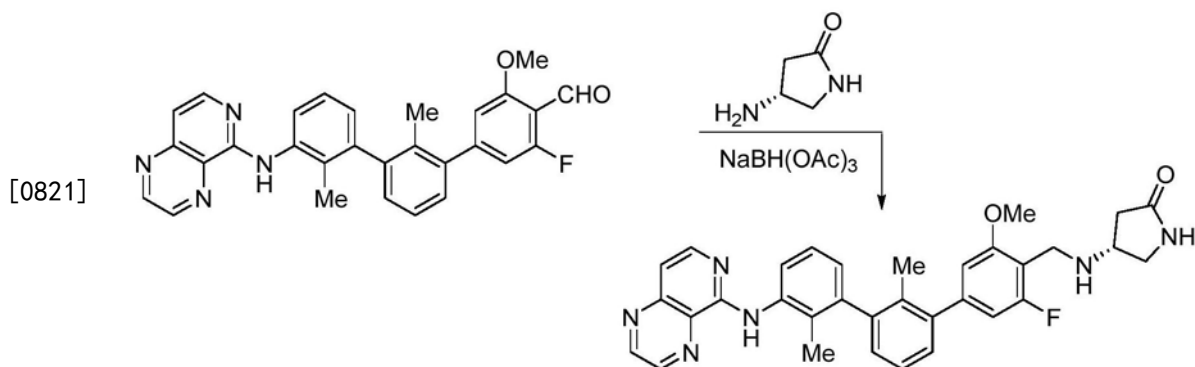
[0817] 实施例200:(1S,2S)-2-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)环戊烷-1-醇



[0819] 将3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲酰(25mg,0.045mmol)、(1S,2S)-2-氨基环戊烷-1-醇盐酸盐(15 mg,0.11mmol)、Et<sub>3</sub>N(15mg,0.15mmol)和H<sub>3</sub>Ac(90mg,1.5mmol)的EtOH(1.5 mL)溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH(OAc)<sub>3</sub>(60 mg,0.28mmol)。在室温下搅拌30分钟后,真空浓缩混合物。所得残留物经 HPLC(MeCN/水和0.1%TFA)纯化,得到(1S,2S)-2-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)环戊烷-1-醇(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ9.23(d,J=2.0Hz,1H),9.04(d,J=2.0Hz,1H),7.80(d,J=7.2Hz,1H),7.61(d,J=7.6Hz,1H),7.53(t,J=

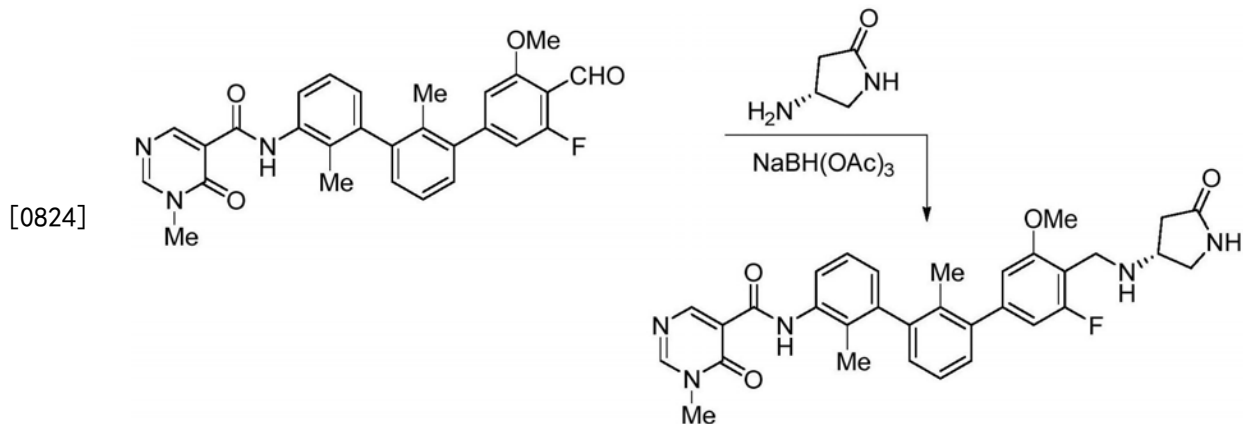
7.6Hz, 1H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.28 (dd,  $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J=7.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d,  $J=10.0$ Hz, 1H), 4.49 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J=13.2$ Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.45-3.38 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.90-1.62 (m, 4H)。MS: (ES)  $m/z$   $C_{34}H_{35}FN_5O_2$   $[M+H]^+$  计算值564.3, 实测值564.2。

[0820] 实施例201: (R)-4-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)吡咯烷-2-酮



[0822] 将3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛 (23mg, 0.041mmol)、(R)-4-氨基吡咯烷-2-酮盐酸盐 (18mg, 0.13mmol)、Et<sub>3</sub>N (15mg, 0.15mmol) 和HOAc (90mg, 1.5mmol) 的EtOH (1.5mL) 溶液的混合物在70℃加热0.5h。将混合物冷却至0℃, 加入NaBH(OAc)<sub>3</sub> (60mg, 0.28mmol)。在室温下搅拌20分钟后, 混合物真空浓缩。所得残留物经HPLC (MeCN/水和0.1% TFA) 纯化, 得到(R)-4-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)吡咯烷-2-酮(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9.24 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 9.05 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H), 7.79 (d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.53 (t,  $J=7.6$ Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.28 (dd,  $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J=7.6, 1.2$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.88 (dd,  $J=9.6, 1.2$ Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.58 (dd,  $J=17.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。MS: (ES)  $m/z$   $C_{33}H_{32}FN_6O_2$   $[M+H]^+$  计算值563.3, 实测值563.3。

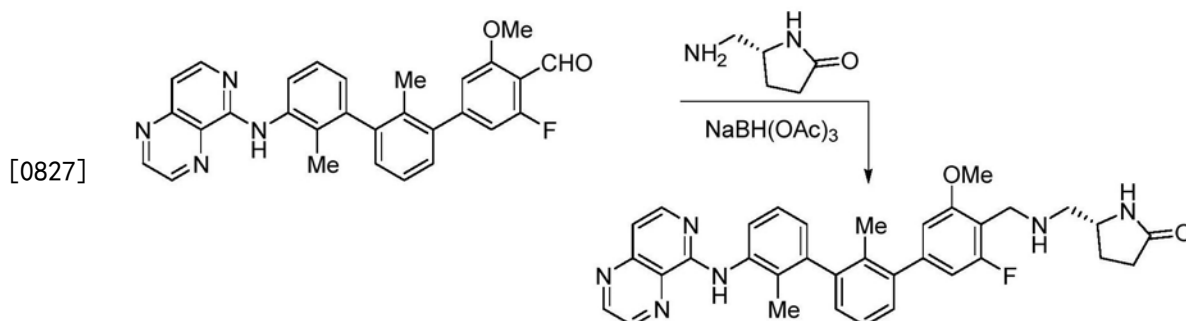
[0823] 实施例202: (R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺



[0825] 将N-(3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)

-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺 (22mg, 0.045mmol)、(R)-4-氨基吡咯烷-2-酮盐酸盐 (15mg, 0.11mmol)、Et<sub>3</sub>N (15mg, 0.15mmol) 和 HOAc (90mg, 1.5mmol) 的 EtOH (1.5mL) 溶液的混合物在 70℃ 加热 0.5h。将混合物冷却至 0℃, 加入 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (50mg, 0.23mmol)。在室温下搅拌 20 分钟后, 混合物真空浓缩。所得的残留物经 HPLC (MeCN/水和 0.1% 的 TFA) 纯化, 得到 (R)-N-(3''-氟-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺 (TFA 盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.41 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.12 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.17 (dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.0, 0.8Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (dd, J=10.0, 1.2Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.27-4.20 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.60-3.55 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.56 (dd, J=18.0, 4.8Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值 570.2, 实测值 570.2。

[0826] 实施例 203: (R)-5-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮



[0828] 将 3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-甲醛 (23mg, 0.035mmol)、(R)-5-(氨基甲基)吡咯烷-2-酮盐酸盐 (20mg, 0.13mmol)、Et<sub>3</sub>N (15mg, 0.15mmol) 和 HOAc (90mg, 1.5mmol) 的 EtOH (1.5mL) 溶液的混合物在 70℃ 加热 0.5h。将混合物冷却至 0℃, 加入 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (50mg, 0.24mmol)。在室温下搅拌 20 分钟后, 混合物真空浓缩。所得残留物经 HPLC (MeCN/水和 0.1% TFA) 纯化, 得到 (R)-5-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3''-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮 (TFA 盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.24 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.05 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.60 (dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.28 (dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.0, 0.8Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.88 (dd, J=9.6, 1.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.46-2.33 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98-1.85 (m, 1H)。MS: (ES) m/z C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 计算值 577.3, 实测值 577.2。

[0829] 实施例 204: N-(3''-氟-4''-(((1S,2S)-2-羟基环戊基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酰胺



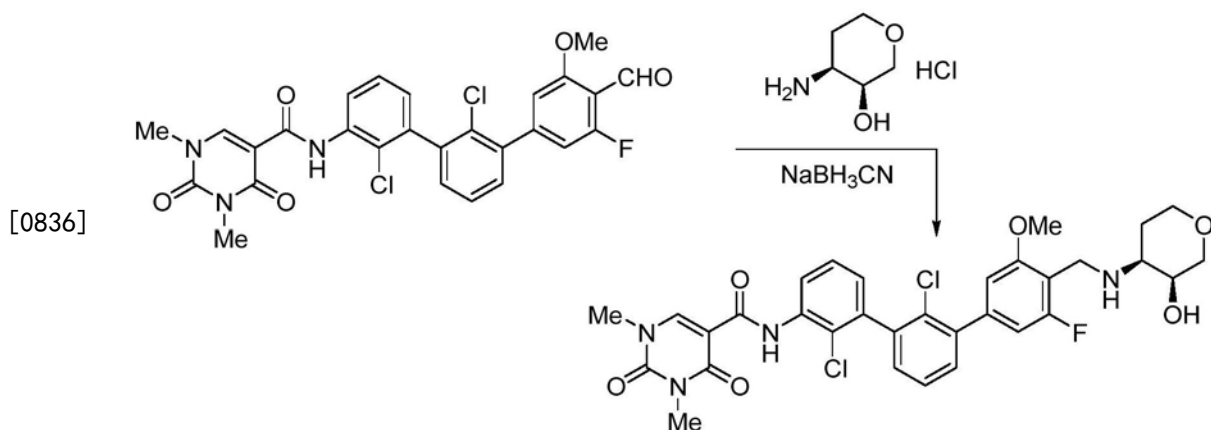
[0832] 实施例205: (1S,2R)-2-(((3-氟-5-甲氧基-2',2''-二甲基-3'''-(1,2,3,4-四氢吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基)氨基)-[1,1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)环戊烷-1-醇



144

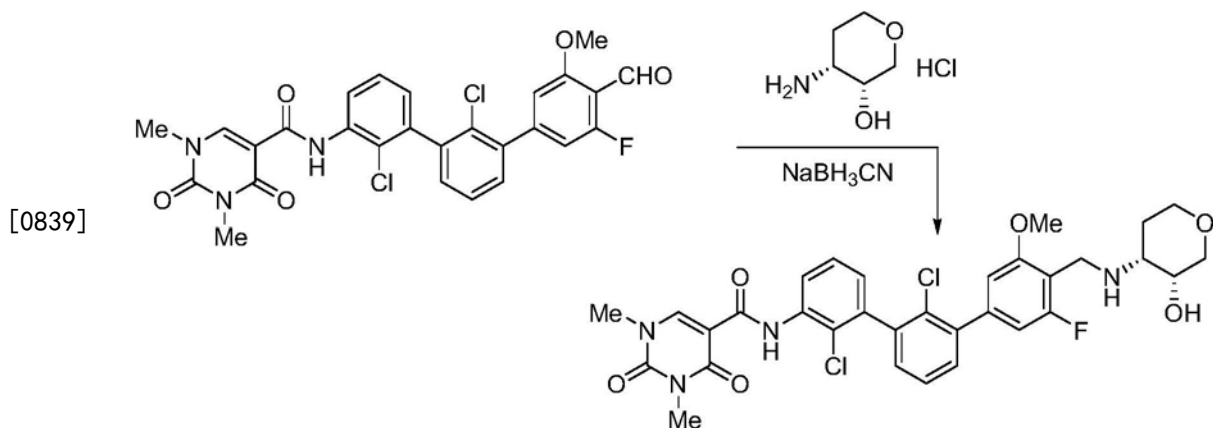
[1, 1':3',1''-三苯基]-4-基)甲基)氨基)环戊烷-1-醇(TFA盐)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.39-7.31 (m, 2H), 7.25 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 6.85 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.34 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.42-4.28 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 3H), 3.35-3.28 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95-1.77 (m, 4H), 1.74-1.62 (m, 1H)。MS: (ES) m/z C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值568.3, 实测值568.3。

[0835] 实施例206:N-(2,2'-二氯-3''-氟-4''-(((3S,4S)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



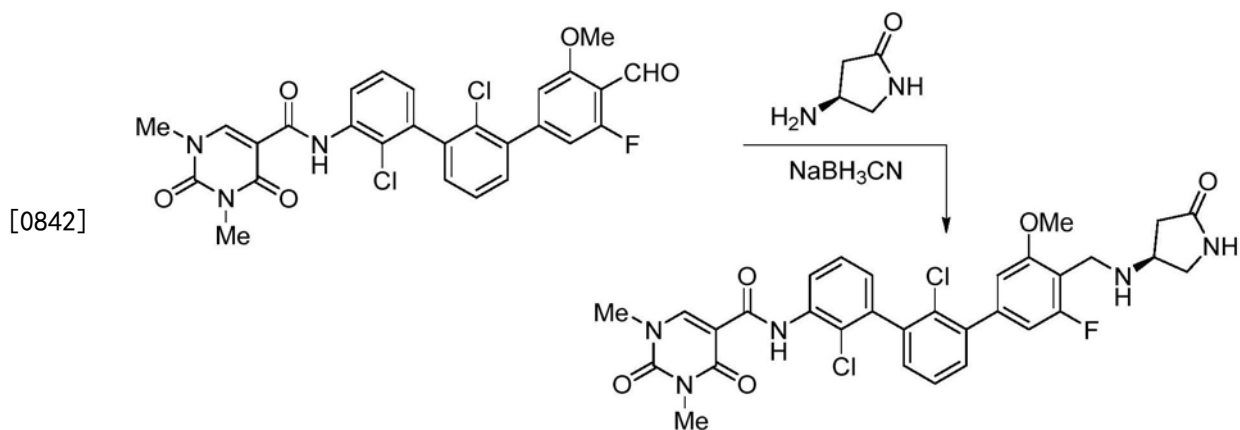
[0837] 将N-(2,2'-二氯-3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(25mg, 0.045mmol)、(3S,4S)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇氯化氢(12mg, 0.078mmol)、TEA(60mg, 0.60mmol)和HOAc(120mg, 2.0mmol)的EtOH(2mL)溶液的混合物在70℃加热0.5小时。将混合物冷却至0℃,加入NaBH<sub>3</sub>CN(40mg, 0.56mmol)。在0℃下搅拌5分钟后,混合物真空浓缩。残留物经HPLC(MeCN/水和0.1%的TFA)纯化,得到N-(2,2'-二氯-3''-氟-4''-(((3S,4S)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.08 (dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (dd, J=9.6, 1.2Hz, 1H), 4.41 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.30 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.10-3.95 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值657.2, 实测值657.0。

[0838] 实施例207:N-(2,2'-二氯-3''-氟-4''-(((3R,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



[0840] 将N-(2,2'-二氯-3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(200mg,0.36mmol)、(3R,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇氯化氢(66mg,0.43mmol)、TEA(0.12mL,0.86mmol)和HOAc(0.10mL,1.7mmol)的EtOH(4mL)溶液的混合物在70℃加热1小时。将混合物冷却至0℃,加入NaBH<sub>3</sub>CN(36mg,0.57mmol)。在0℃下搅拌10分钟后,用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭混合物,并用DCM萃取。分离有机层,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩,用硅胶层析柱纯化,用0-100%EtOAc/DCM洗脱,然后用0-50%MeOH/EtOAc洗脱,得到白色固体。在0℃下,用HCl(1mL,1M/乙醚)的甲醇(4mL)和DCM(4mL)溶液处理固体,然后真空浓缩,得到N-(2,2'-二氯-3''-氟-4''-(((3R,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)-5''-甲氧基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺的盐酸盐。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ11.68(s,1H),8.66(s,1H),8.53(d,J=8.4,1H),7.53-7.45(m,2H),7.43-7.35(m,2H),7.08(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),7.03(s,1H),6.98(dd,J=9.6,1.2Hz,1H),4.42(d,J=13.6Hz,1H),4.32(d,J=12.8Hz,1H),4.10-3.95(m,4H),4.00(s,3H),3.60-3.54(m,1H),3.55(s,3H),3.52-3.42(m,2H),3.38(s,3H),2.17-2.05(m,1H),1.90-1.83(m,1H)。MS:(ES)m/z C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值657.2,实测值657.2。

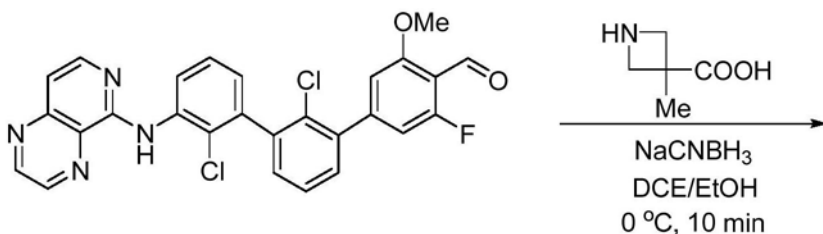
[0841] 实施例208:(S)-N-(2,2'-二氯-3''-氟-5''-甲氧基-4''-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



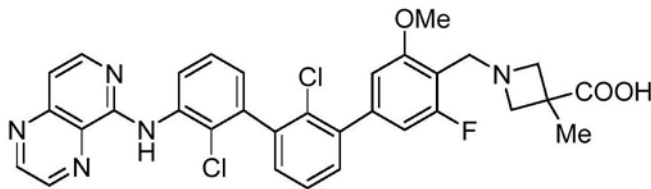
[0843] 将N-(2,2'-二氯-3''-氟-4''-甲酰基-5''-甲氧基-[1,1':3',1''-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(3.90g,7.0mmol)、(S)-4-氨基吡咯

烷-2-酮(0.70g, 7.0mmol)和HOAc(0.84mg, 14mmol)的乙醇(30mL)和DCM(60mL)溶液的混合物在70℃加热1h。将混合物冷却至0℃,加入NaBH<sub>3</sub>CN(656mg, 10.5mmol)。在0℃下搅拌30分钟后,用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭混合物,并用DCM萃取。分离有机层,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩,用硅胶层析柱纯化,用0-100%EtOAc/DCM洗脱,然后用0-80%MeOH/EtOAc洗脱,得到白色固体。在0℃下,用HCl(14mL, 1M/乙醚)的甲醇(40mL)和DCM(40mL)溶液处理固体,然后真空浓缩,得到(S)-N-(2,2'-二氯-3'-氟-5"-甲氧基-4"-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1"-三苯基]-3-基)-1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺的盐酸盐。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 11.69(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.53(d, J=8.4Hz, 1H), 7.54-7.45(m, 2H), 7.43-7.35(m, 2H), 7.08(dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.00(d, J=10Hz, 1H), 4.37(s, 2H), 4.28-4.20(m, 1H), 4.01(s, 3H), 3.92-3.85(m, 1H), 3.60-3.55(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.38(s, 3H), 2.95-2.87(m, 1H), 2.56(dd, J=17.6, 4.8Hz, 1H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值640.2, 实测值640.0。

[0844] 实施例209: 1-((2', 2"-二氯-3-氟-5-甲氧基-3"- (吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1"-三苯基]-4-基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-羧酸的合成



[0845]



[0846] 向2', 2"-二氯-3-氟-5-甲氧基-3"- (吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1"-三苯基]-4-甲醛(40mg, 0.077mmol)和3-甲基氮杂环丁烷-3-羧酸(18mg, 0.154 mmol)的二氯甲烷(2mL)和乙醇(1mL)的溶液的搅拌溶液中加入三乙胺(2滴),然后加入乙酸(2滴)。反应混合物在70℃下搅拌1小时。然后将混合物冷却至 0℃和缓慢加入NaCNBH<sub>3</sub>(10mg, 0.154mmol)。混合物在0℃搅拌10分钟。混合物通过注射过滤器,然后用制备HPLC纯化(0~40%~100%乙腈/水),得到1-((2', 2"-二氯-3-氟-5-甲氧基-3"- (吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基氨基)-[1,1':3',1"-三苯基]-4-基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-羧酸。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.11(s, 1H), 8.93(d, J=1.8Hz, 1H), 8.80(d, J=8.5Hz, 1H), 8.26(d, J=6.3Hz, 1H), 7.57-7.36(m, 5H), 7.20-7.13(m, 1H), 7.09-6.98(m, 2H), 4.56(d, J=17.3Hz, 4H), 4.13(d, J=11.1Hz, 2H), 4.00(s, 3H), 3.34-3.28(m, 13H), 3.25(s, 1H), 1.60(s, 3H)。MS: (ES) m/z C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup>计算值618.2, 实测值618.2。

[0847] 表征条件

[0848] 用于表1中保留时间测定的反相HPLC条件:

[0849] 柱: ZORBAX (SB-C18 2.1x 50mm, 5μm)

[0850] 流动相A:95% $H_2O$ ,5%MeCN(含0.1%甲酸)

[0851] 流动相B:5% $H_2O$ ,95%MeCN(含0.1%甲酸)

[0852] 流速:1.0ml/min

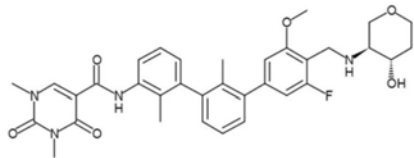
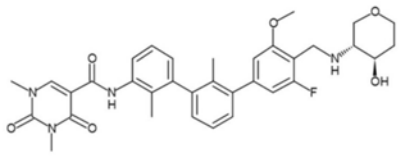
[0853] 梯度:0-100%的B相在4.5分钟内(方法A)或20-100%的B相在3.5分钟内(方法B)

[0854] 生物的实施例:酶联免疫吸附试验-ELISA

[0855] 在96个孔板上涂覆1 $\mu$ g/mL人PD-L1的PBS溶液(从R&D购得),在4 $^{\circ}C$ 下过夜。在37 $^{\circ}C$ 下,用含有0.05%吐温-20的2%牛血清白蛋白的PBS溶液(W/V) 封闭孔1小时。用PBS/0.05%吐温-20洗涤孔板3次,将化合物在稀释培养基中连续稀释(1:5)并添加到ELISA平板中。加入人PD-1和0.3 $\mu$ g/mL生物素(ACRO 生物系统)在37 $^{\circ}C$ 孵育1h,然后用PBS/0.05%吐温-20洗涤3次。用2%BSA的 PBS(W/V)/0.05%吐温-20在37 $^{\circ}C$ 下第二次封闭10min,孔板用PBS/0.05%吐温-20洗涤3次。在37 $^{\circ}C$ 下添加链霉亲和素-HRP 1小时,然后用PBS/0.05%吐温-20 清洗平板3次。加入TMB底物,在37 $^{\circ}C$ 下反应20分钟。加入终止溶液(2N水性  $H_2SO_4$ )。用微板分光光度计在450nm处读取吸光度。结果如表1所示:IC<sub>50</sub>值如下所示:1000~10,000nM(+);从10~1000nM(++);小于10nM(+++)。

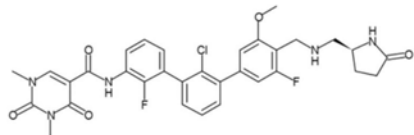
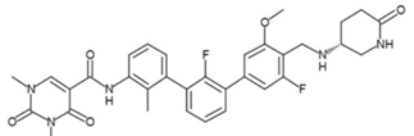
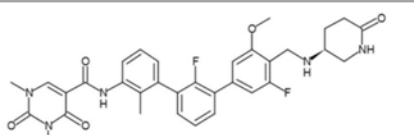
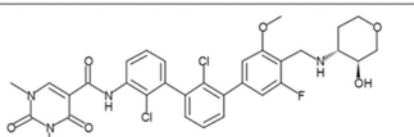
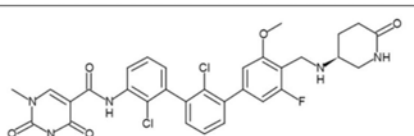
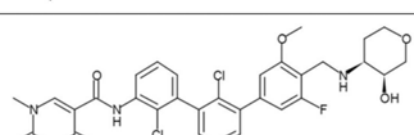
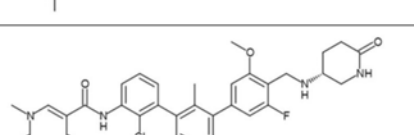
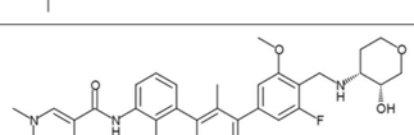
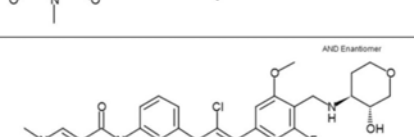
[0856] 表1

[0857]

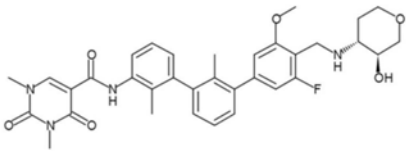
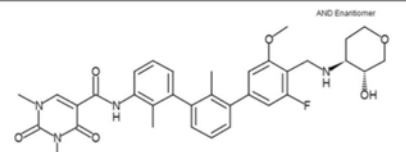
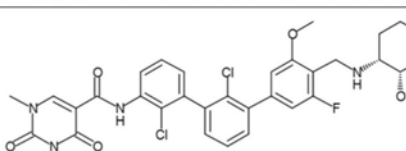
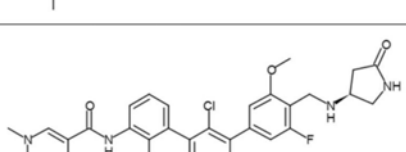
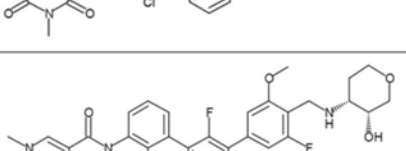
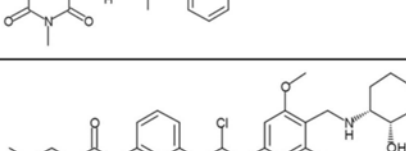
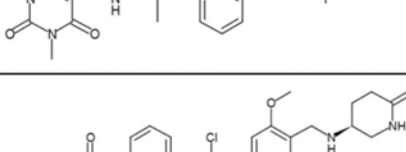
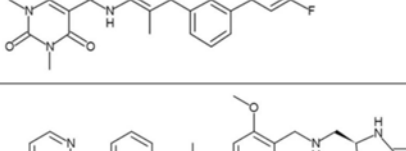
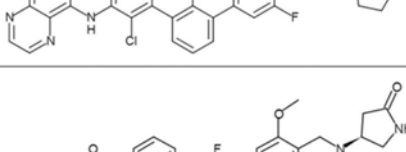
化合物 编号	结构	ELISA IC <sub>50</sub> (nm)	m/z[M+H] <sup>+</sup>	HPLC RT (min)	HPLC 法
1.001		+++	617.2	2.9	A
1.002		+++	617.2	2.9	A



[0858]

1.003		+++	639.2	2.1	B
1.004		+++	618.3	2.1	B
1.005		+++	618.3	2.1	B
1.006		+++	657.0	2.9	A
1.007		+++	654.0	2.7	A
1.008		+++	657.0	2.8	A
1.009		+++	634.3	2.4	B
1.010		+++	637.2	2.6	B
1.011		+++	637.2	3.0	A

[0859]

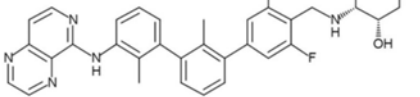
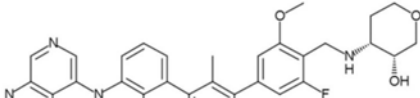
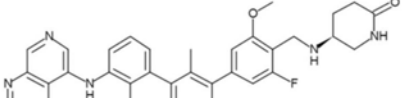
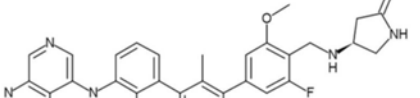
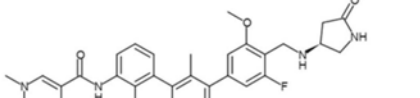
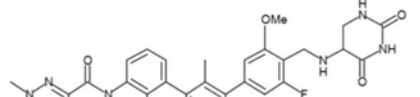
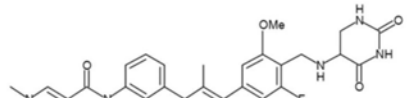

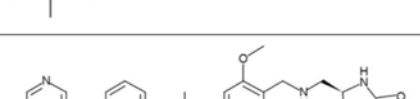
1.012		+++	617.3	2.2	B
1.013		+++	617.3	2.2	B
1.014		+++	658.2	2.6	B
1.015		+++	641.1	2.1	B
1.016		+++	621.3	2.2	B
1.017		+++	637.2	2.8	A
1.018		+++	634.2	2.7	A
1.019		+++	597.2	2.4	B
1.020		+++	604.3	2.2	B



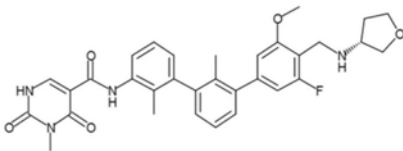
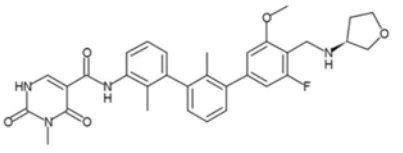
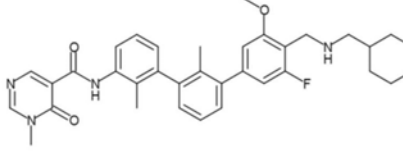
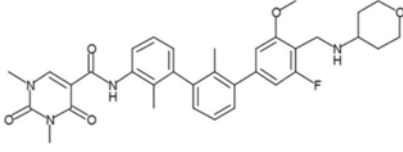
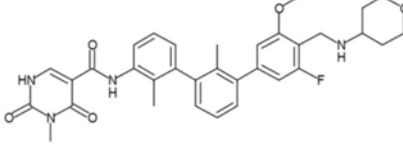
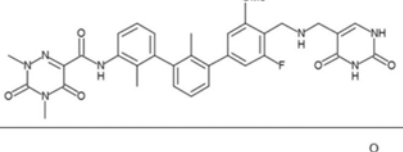
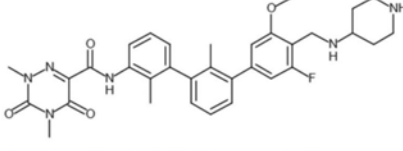
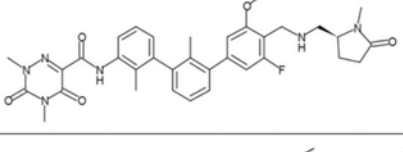
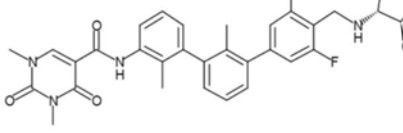
[0861]

1.031		+++	654.0	2.8	A
1.032		+++	636.1	2.5	B
1.033		+++	620.3	2.4	B
1.034		+++	636.2	2.9	A
1.035		+++	620.1	2.7	A
1.036		+++	634.2	2.8	A
1.037		+++	618.2	2.3	B
1.038		+++	587.3	2.0	B
1.039		+++	587.3	2.0	B

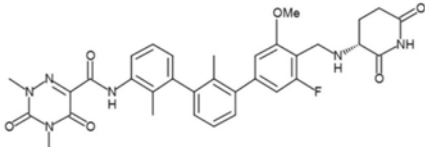
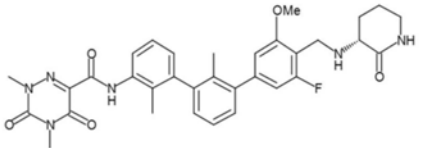
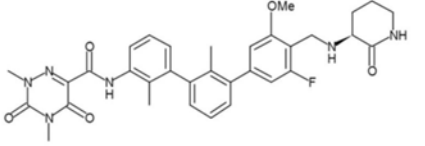
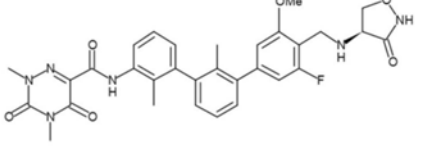
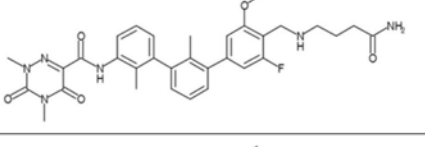
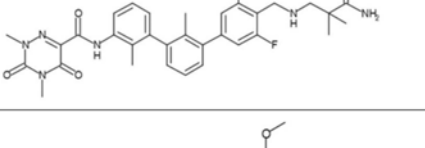
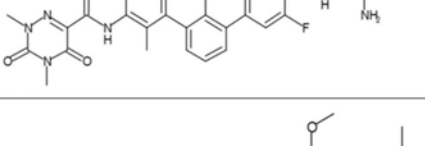
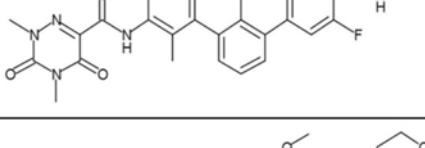
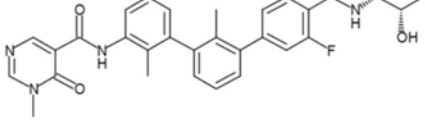
[0862]

1.040		+++	580.2	2.8	A
1.041		+++	580.2	2.9	A
1.042		+++	577.2	2.8	A
1.043		+++	563.3	2.8	A
1.044		++	604.2	2.1	B
1.045		++	630.2	2.7	A
1.046		++	629.1	2.8	A
1.047		+++	620.1	2.2	B
1.048		+++	577.2	2.8	A

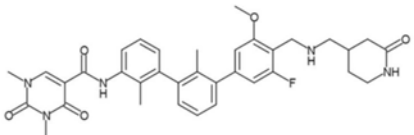
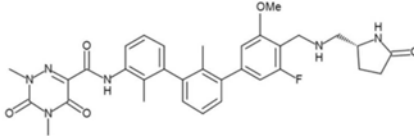
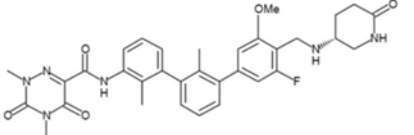
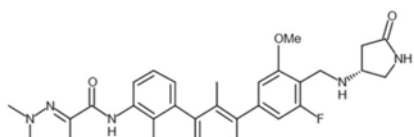
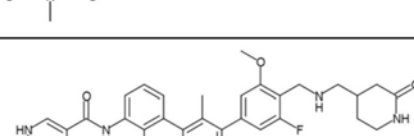
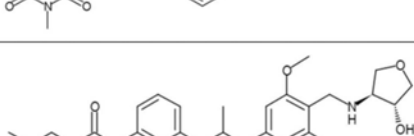
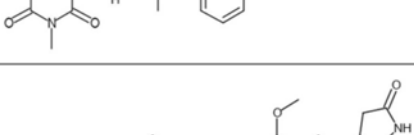
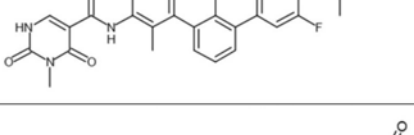
[0863]

1.049		+++	573.3	2.4	B
1.050		+++	573.3	2.2	B
1.051		+++	598.3	1.9	B
1.052		+++	601.3	2.7	B
1.053		+++	587.3	2.5	B
1.054		+++	642.2	2.7	A
1.055		+++	615.3	2.1	B
1.056		+++	629.3	2.1	B
1.057		+++	603.2	2.8	A

[0864]

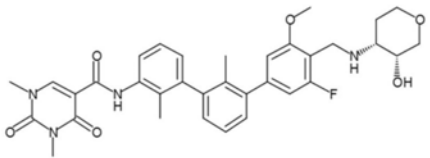
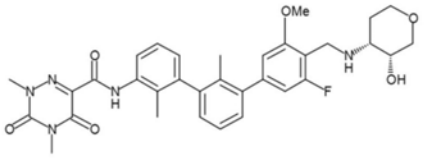
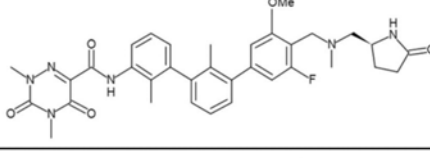
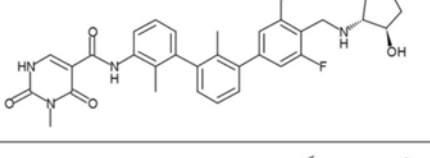
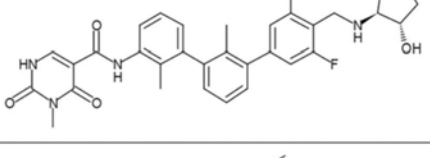
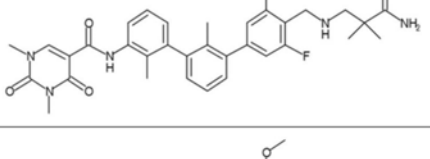
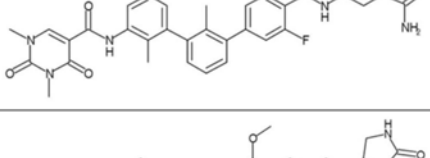
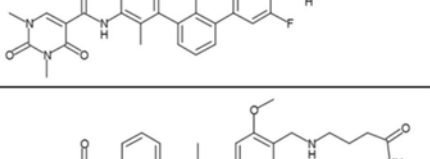

1.058		++	629.1	2.8	A
1.059		++	615.2	2.5	A
1.060		++	615.2	2.9	A
1.061		+++	629.2	2.8	A
1.062		+++	603.2	2.8	A
1.063		+++	617.3	2.9	A
1.064		+++	575.1	2.9	A
1.065		+++	560.2	3.0	A
1.066		+++	587.3	2.1	B

[0865]

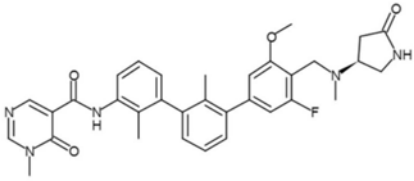
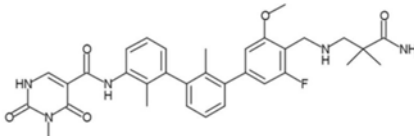
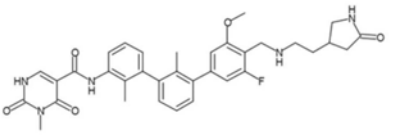
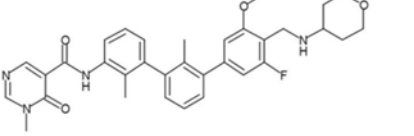
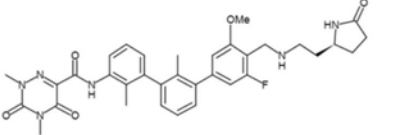
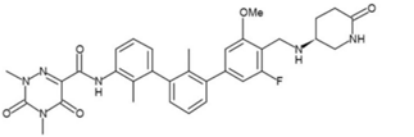
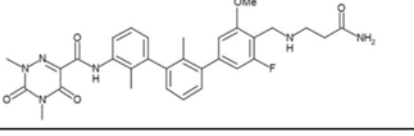
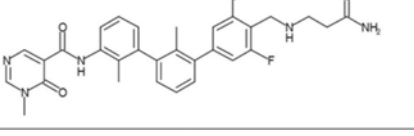
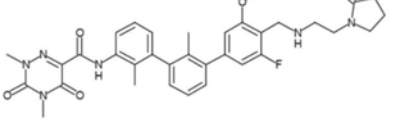
1.067		+++	628.2	2.2	B
1.068		+++	615.2	2.7	A
1.069		+++	615.2	2.7	A
1.070		+++	601.2	2.6	A
1.071		+++	614.2	2.1	B
1.072		+++	603.2	2.9	A
1.073		++	600.2	2.8	A
1.074		++	583.3	2.3	B



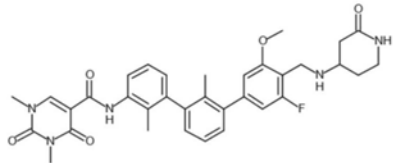
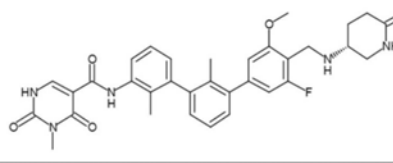
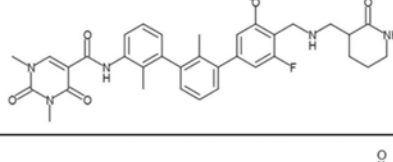
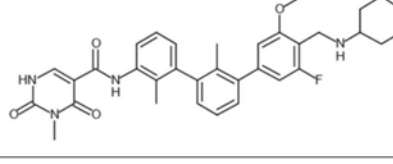
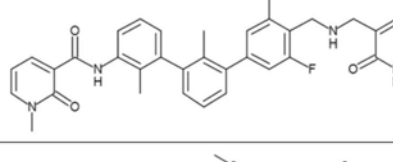
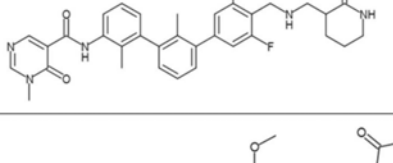
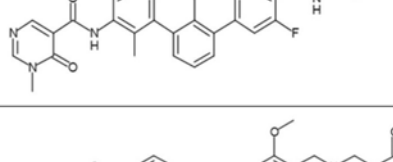
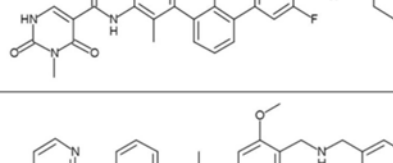
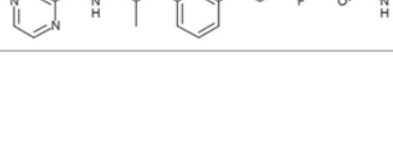
[0866]

1.075		+++	618.3	2.4	B
1.076		+++	618.2	2.7	A
1.077		+++	629.2	2.7	A
1.078		+++	589.3	2.6	A
1.079		+++	589.2	2.7	A
1.080		+++	616.3	2.2	B
1.081		+++	602.2	2.8	A
1.082		+++	628.2	2.8	A
1.083		+++	588.2	2.7	A

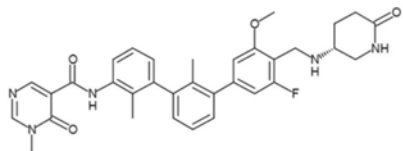
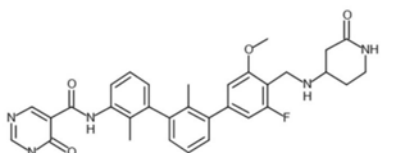
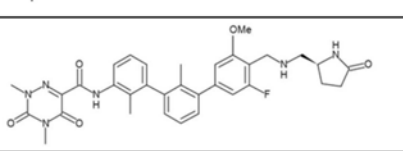
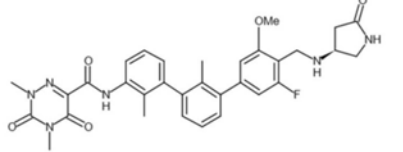
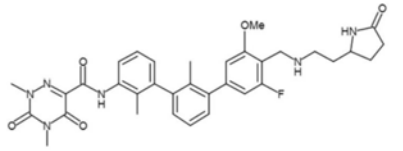
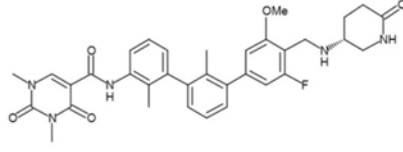
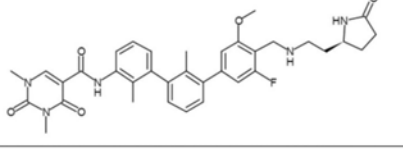
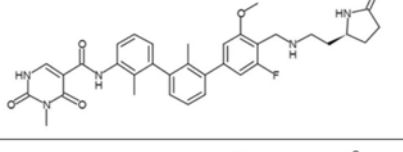
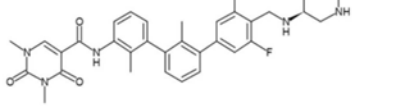
[0867]

1.084		++	584.3	2.0	B
1.085		+++	602.3	2.2	B
1.086		+++	614.2	2.7	A
1.087		+++	571.3	2.4	B
1.088		+++	629.2	2.6	A
1.089		+++	615.2	2.6	A
1.090		+++	589.2	2.7	A
1.091		+++	558.3	2.2	B
1.092		+++	629.2	2.8	A

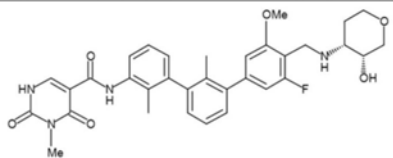
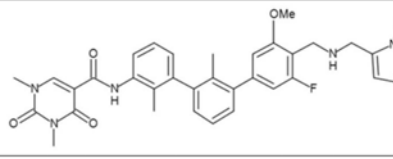
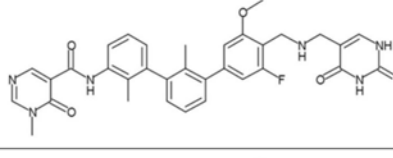
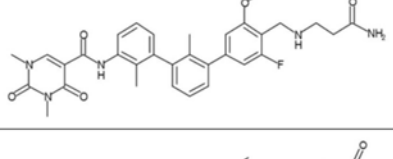
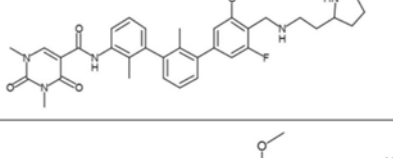
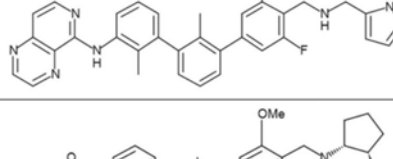
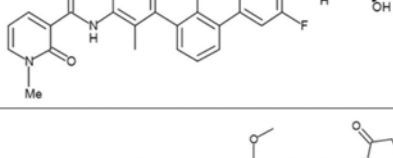
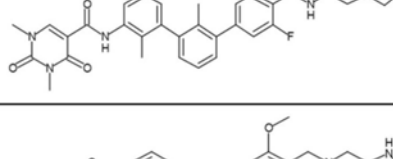
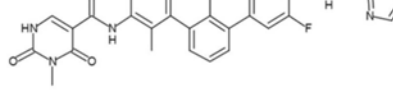
[0868]

1.093		+++	614.3	2.1	B
1.094		+++	600.3	2.1	B
1.095		+++	628.3	2.2	B
1.096		+++	600.3	2.1	B
1.097		++	610.2	2.8	A
1.098		+++	598.3	2.2	B
1.099		+++	598.2	2.8	A
1.100		+++	614.2	2.8	A
1.101		++	604.3	2.3	B

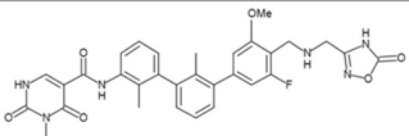
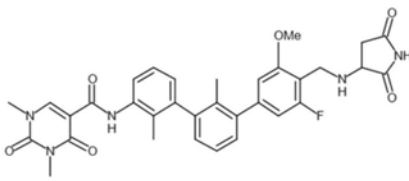
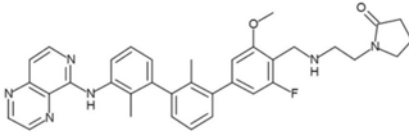
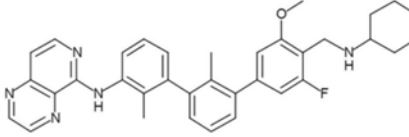
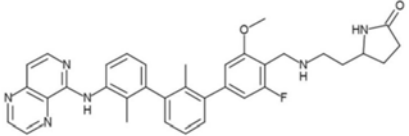
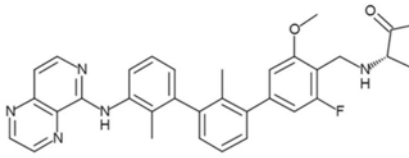
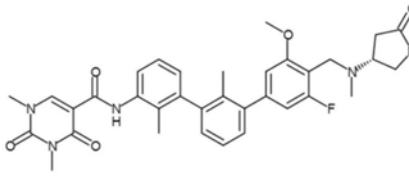
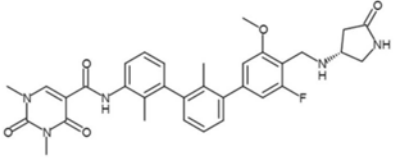
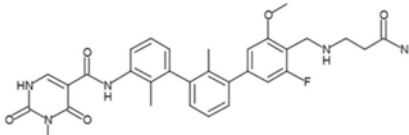
[0869]

1.102		+++	584.3	2.0	B
1.103		+++	584.3	2.0	B
1.104		+++	615.2	2.7	A
1.105		+++	601.2	2.6	A
1.106		+++	629.2	2.6	A
1.107		+++	614.2	2.7	A
1.108		+++	628.2	2.8	A
1.109		+++	614.2	2.7	A
1.110		+++	614.2	2.7	A

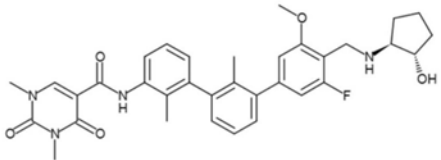
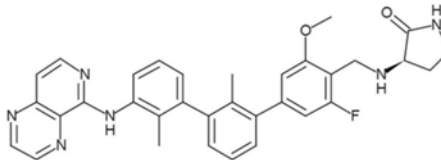
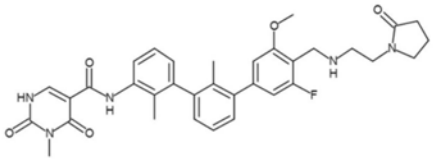
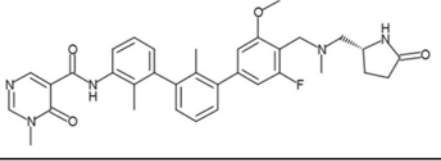
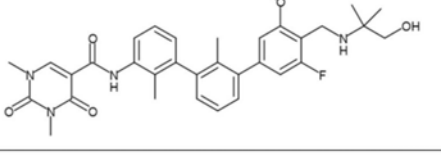
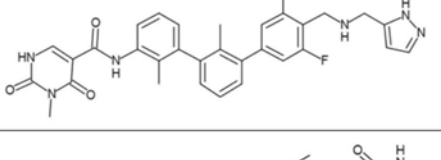
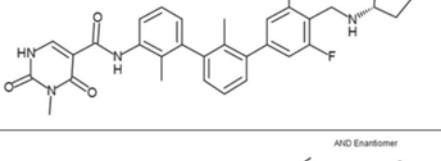
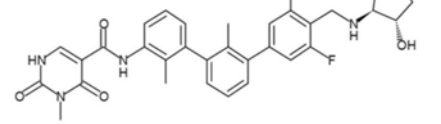
[0870]

1.111		+++	603.2	2.7	A
1.112		++	611.1	2.8	A
1.113		+++	611.2	2.1	B
1.114		+++	588.2	2.7	A
1.115		+++	628.2	2.8	A
1.116		++	560.3	2.6	B
1.117		+++	570.2	2.9	A
1.118		+++	628.2	2.9	A
1.119		++	583.2	2.6	A

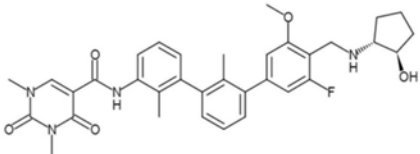
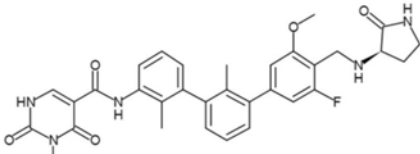
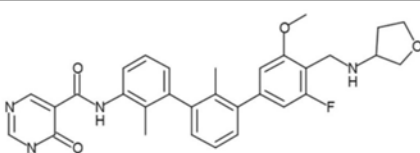
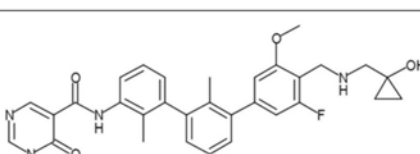
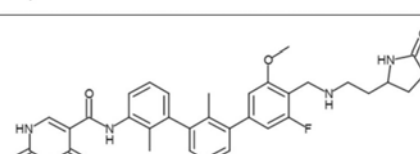
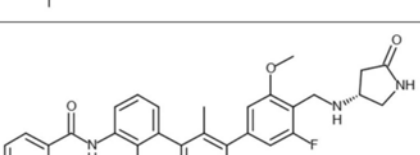
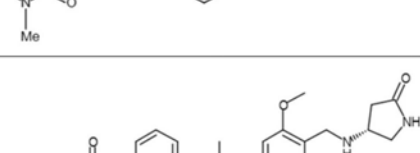
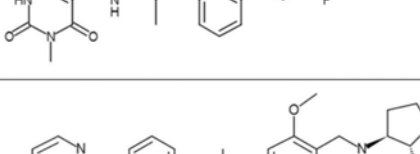
[0871]

1.120		++	601.2	2.8	A
1.121		++	614.2	2.8	A
1.122		+++	592.3	2.3	B
1.123		+++	564.2	2.7	A
1.124		+++	592.3	2.0	B
1.125		++	563.3	2.1	B
1.126		++	614.2	1.8	B
1.127		+++	600.2	1.9	B
1.128		+++	574.2	2.7	A

[0872]

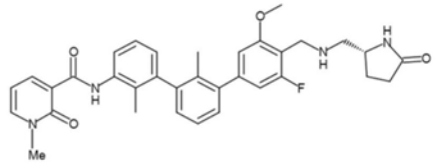
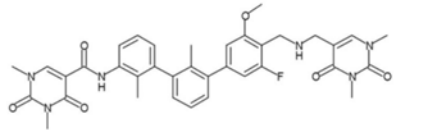
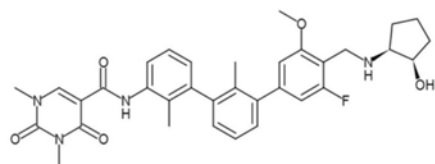
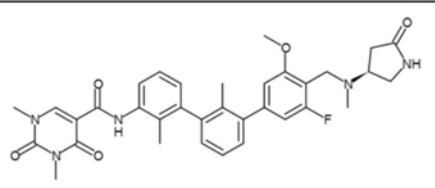
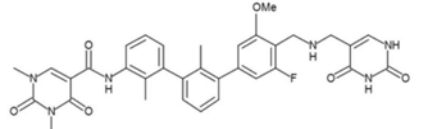
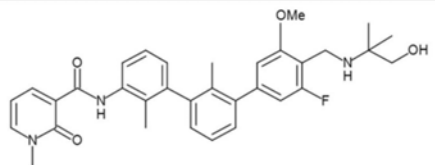
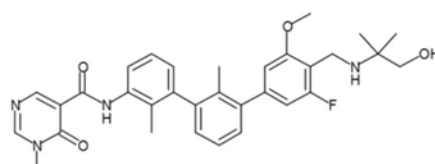
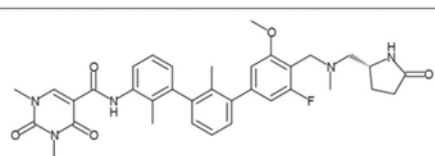
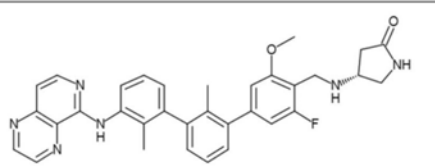
1.129		+++	601.3	2.3	B
1.130		++	563.3	2.0	B
1.131		+++	614.2	2.8	A
1.132		++	598.3	2.3	B
1.133		+++	589.3	2.2	B
1.134		+++	583.2	2.8	A
1.135		++	586.2	2.7	A
1.136		+++	589.2	2.7	A

[0873]

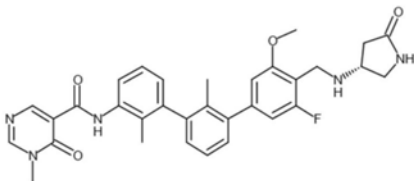
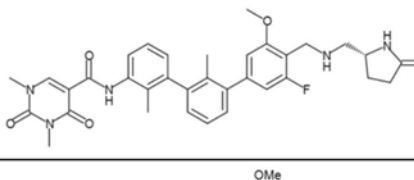
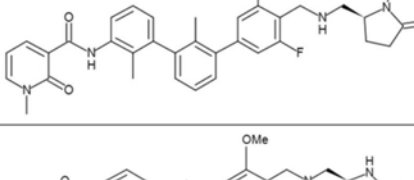
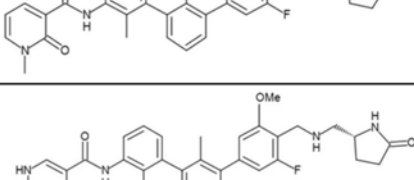
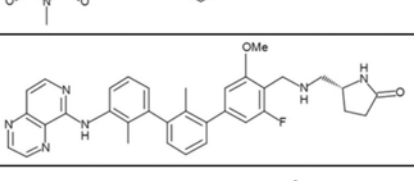
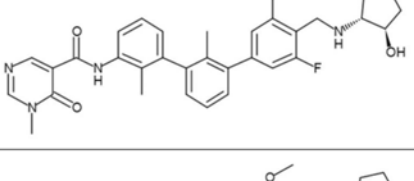
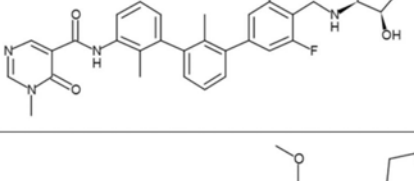
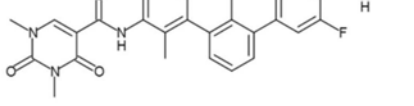

1.137		+++	601.3	2.2	B
1.138		++	586.2	2.7	A
1.139		+++	557.3	2.0	B
1.140		+++	557.3	2.4	B
1.141		+++	614.2	2.7	A
1.142		+++	569.3	3.3	A
1.143		+++	586.2	2.9	A
1.144		+++	564.2	2.7	A



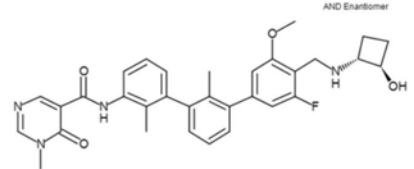
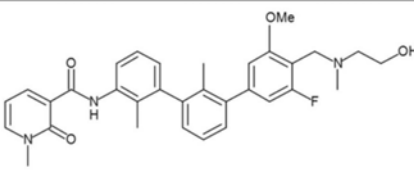
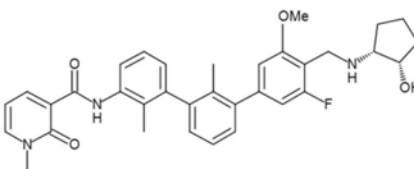
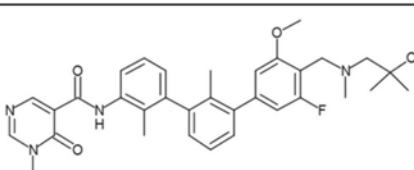
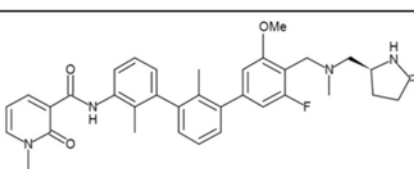
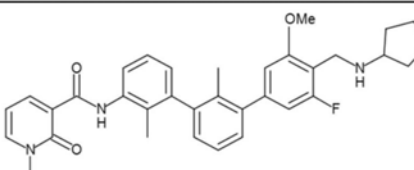
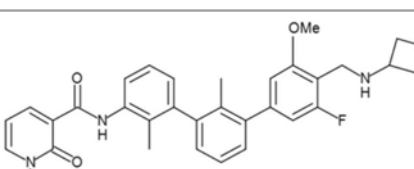
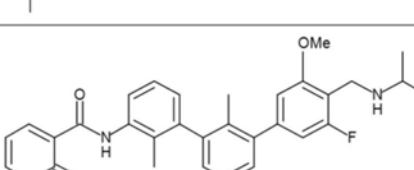
[0874]

1.145		+++	583.2	3.0	A
1.146		+++	669.2	3.1	A
1.147		+++	601.3	1.6	B
1.148		+++	614.2	1.9	B
1.149		+++	641.2	3.1	A
1.150		+++	558.2	3.1	A
1.151		+++	559.3	2.4	B
1.152		++	628.3	2.0	B
1.153		+++	563.3	2.8	A

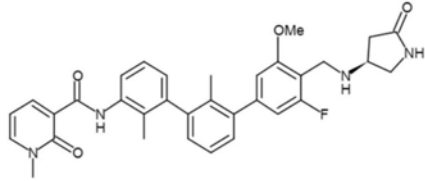
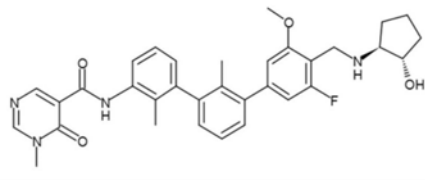
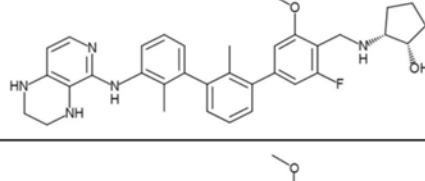
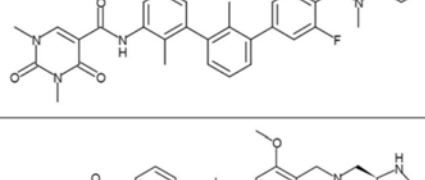
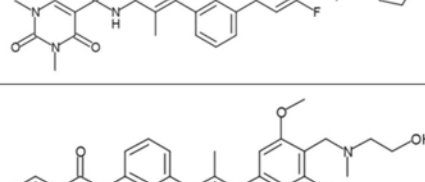
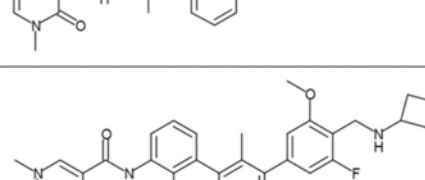
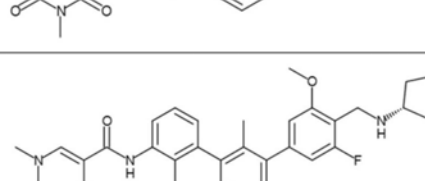

[0875]

1.154		+++	570.2	2.9	A
1.155		+++	614.2	2.5	B
1.156		+++	597.2	3.0	A
1.157		+++	583.2	3.0	A
1.158		+++	600.2	2.9	A
1.159		+++	577.3	3.2	A
1.160		+++	571.2	3.2	A
1.161		+++	571.2	3.2	A
1.162		+++	587.2	2.3	B

[0876]

1.163	 <small>AND Enantiomer</small>	+++	557.3	2.6	A
1.164		+++	544.2	3.2	A
1.165		+++	570.2	3.2	A
1.166		++	573.3	2.5	B
1.167		+++	597.2	3.1	A
1.168		+++	556.2	3.1	A
1.169		++	542.2	3.2	A
1.170		+++	528.2	3.2	A

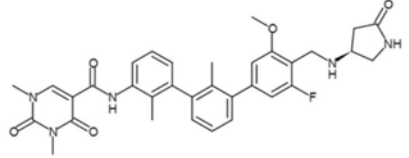
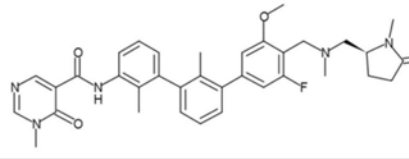
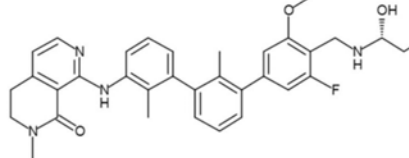
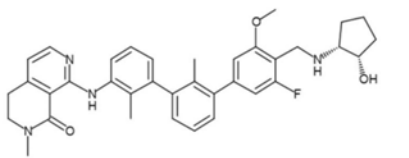
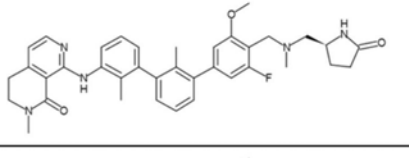
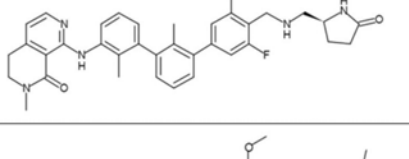
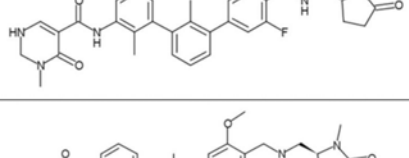
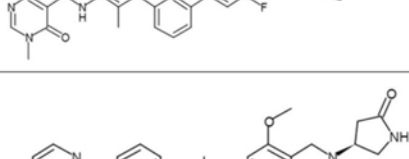
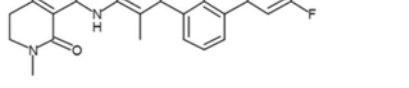
[0877]

1.171		+++	569.3	3.0	A
1.172		+++	571.2	3.2	A
1.173		++	568.3	2.6	A
1.174		+++	275.2	2.2	B
1.175		+++	628.2	2.5	B
1.176		+++	545.3	2.2	B
1.177		+++	573.3	2.1	B
1.178		+++	601.2	2.6	B

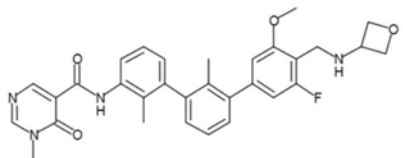
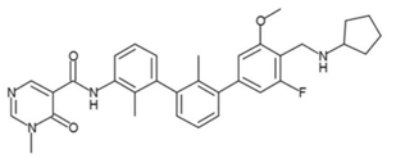
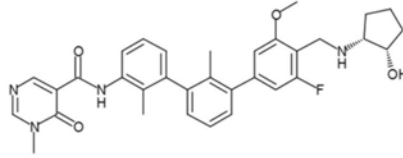
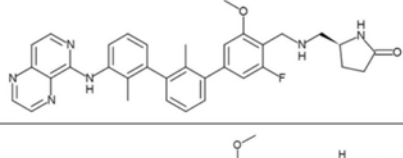
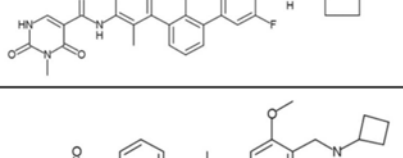
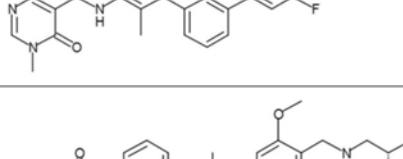
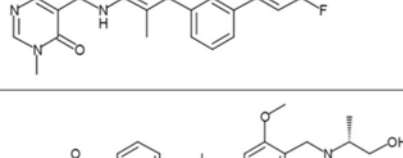
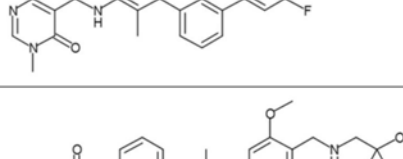
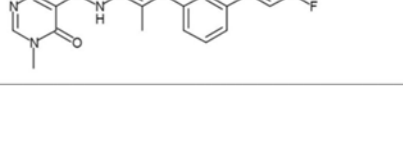
[0878]

1.179		+++	561.2	2.7	B
1.180		+++	564.3	2.9	A
1.181		+++	522.3	3.0	A
1.182		+	570.2	3.0	A
1.183		+	586.2	3.0	A
1.184		++	553.2	3.1	A
1.185		++	569.3	3.1	A
1.186		+++	584.3	2.2	B
1.187		+++	614.2	2.1	B

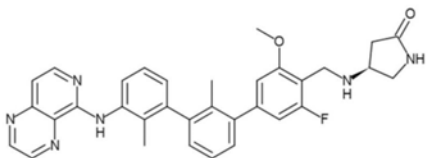
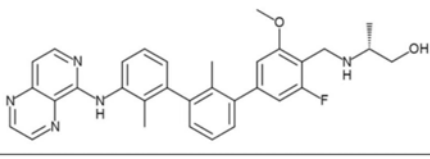
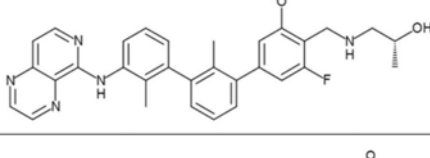
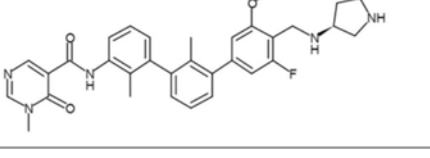
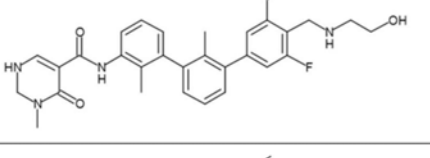
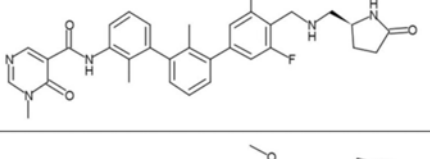
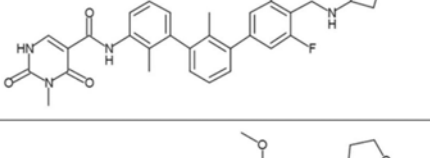
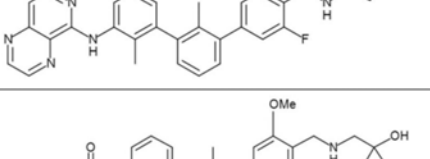
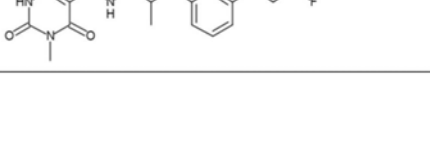
[0879]

1.188		+++	600.3	1.9	B
1.189		++	612.3	2.3	B
1.190		+++	569.3	2.9	A
1.191		+++	595.3	2.9	A
1.192		++	622.3	2.8	A
1.193		+++	608.3	2.8	A
1.194		++	600.3	2.0	B
1.195		+++	598.3	2.2	B
1.196		++	594.2	3.1	A

[0880]

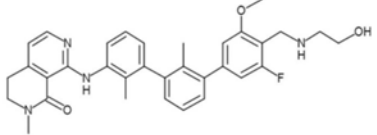
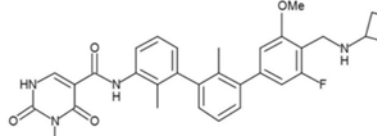
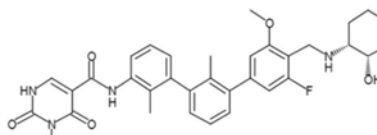
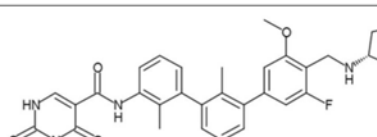
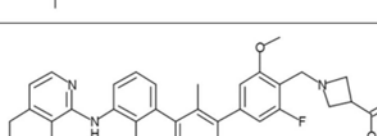
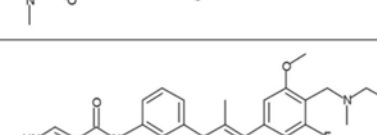

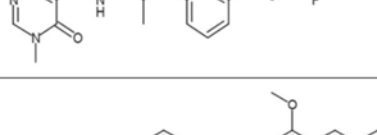
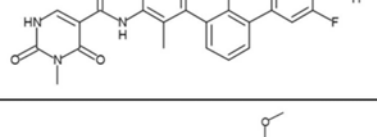
1.197		+++	543.3	2.3	B
1.198		+++	555.3	2.9	B
1.199		+++	571.3	2.5	B
1.200		+++	577.2	2.1	B
1.201		+++	600.2	3.0	A
1.202		+++	541.3	2.8	B
1.203		+++	545.3	2.4	B
1.204		+++	545.3	2.3	B
1.205		+++	559.3	2.5	B

[0881]

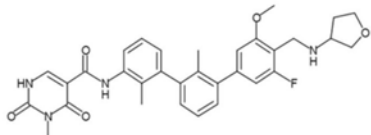
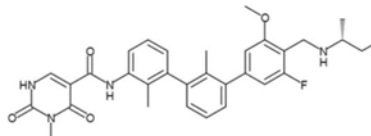
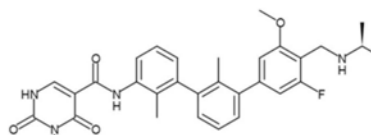
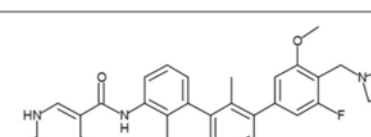
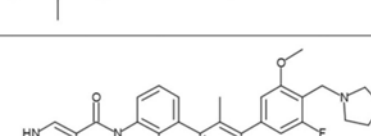

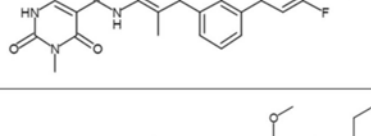
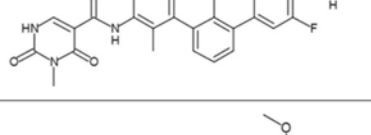
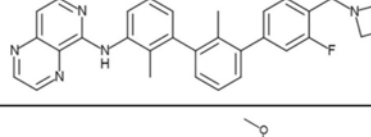
1.206		+++	563.3	1.9	B
1.207		+++	538.2	2.0	B
1.208		+++	538.2	2.0	B
1.209		+++	570.2	2.6	B
1.210		+++	533.3	1.9	B
1.211		+++	584.5	2.2	B
1.212		++	558.3	2.2	B
1.213		+++	550.2	2.0	B
1.214		+++	573.2	3.1	A



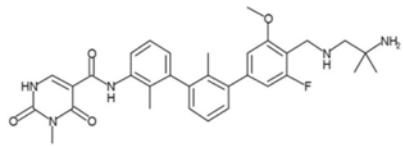
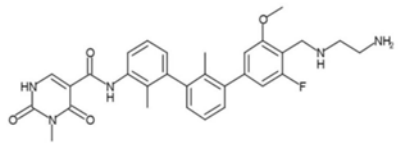
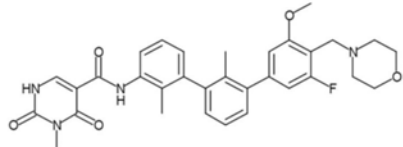
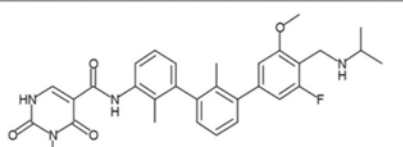
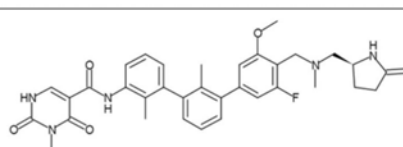
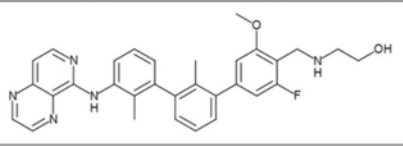
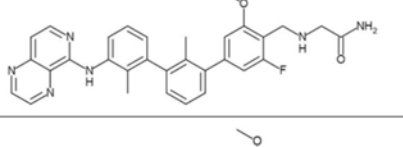
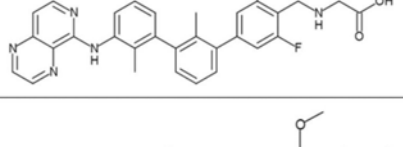
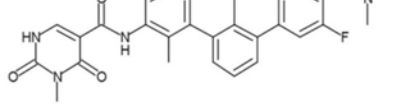
[0882]

1.215		++	555.3	2.9	A
1.216		++	559.3	2.8	A
1.217		+++	601.3	2.6	B
1.218		+++	587.3	2.3	B
1.219		++	637.3	3.7	A
1.220		+++	561.2	3.0	A
1.221		+++	531.2	2.3	B
1.222		+++	561.3	2.3	B
1.223		+++	561.2	3.0	A

[0883]

1.224		+++	573.2	3.0	A
1.225		+++	561.2	2.1	B
1.226		+++	561.2	2.1	B
1.227		+++	558.2	2.8	A
1.228		++	572.3	2.8	A
1.229		+++	586.3	2.0	B
1.230		+++	600.3	2.1	B
1.231		+++	536.2	2.0	B
1.232		+++	575.3	2.3	B

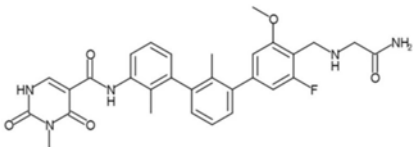
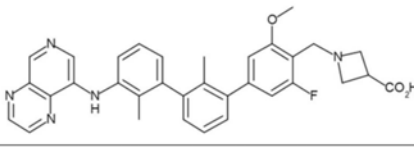
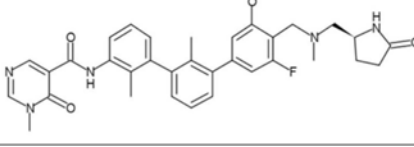
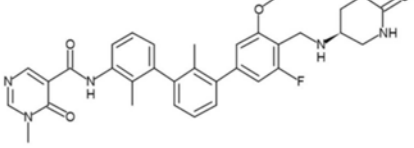
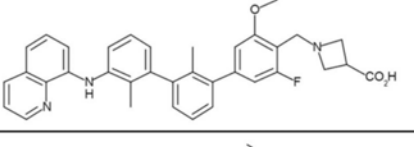
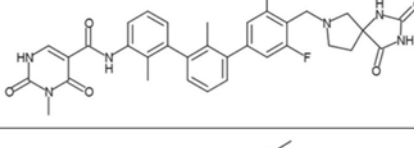
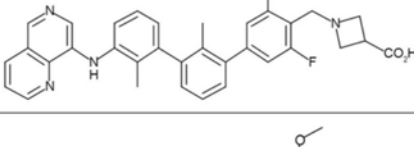
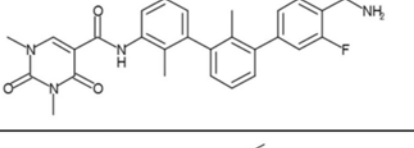
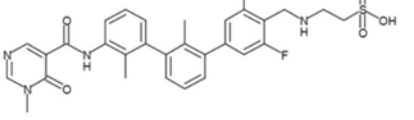
[0884]

1.233		++	575.3	2.5	B
1.234		+++	546.2	2.8	A
1.235		++	573.2	3.1	A
1.236		+++	545.3	2.4	B
1.237		++	612.3	2.1	B
1.238		+++	524.3	2.2	B
1.239		++	537.2	2.1	B
1.240		+++	538.2	1.9	B
1.241		+++	531.2	3.2	A

[0885]

1.242		++	627.3	2.2	B
1.243		+	564.3	3.0	B
1.244		++	569.3	2.6	A
1.245		+++	564.3	2.4	A
1.246		++	563.3	3.5	B
1.247		++	589.2	2.5	B
1.248		++	563.3	3.9	B
1.249		++	552.2	2.9	A
1.250		++	580.2	3.6	A
1.251		++	574.2	2.1	B

[0886]

1.252		++	560.2	2.1	B
1.253		+++	564.2	3.2	A
1.254		+++	596.3	2.2	B
1.255		+++	584.3	2.1	B
1.256		++	562.2	3.6	A
1.257		++	641.3	2.1	B
1.258		++	564.3	2.9	B
1.259		+++	500.1	3.0	A
1.260		+++	595.2	2.8	A

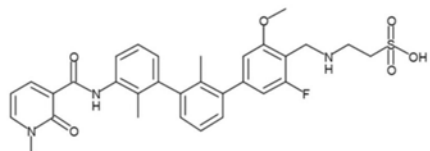
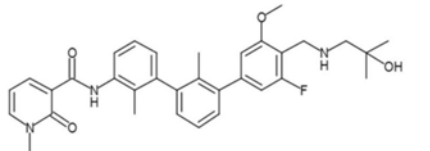
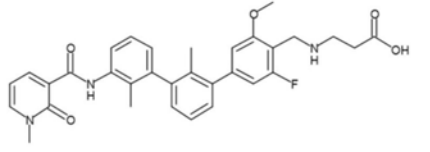
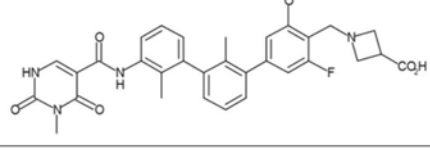
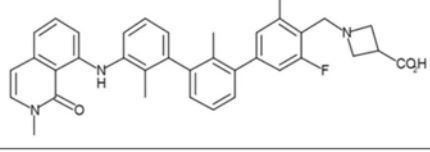
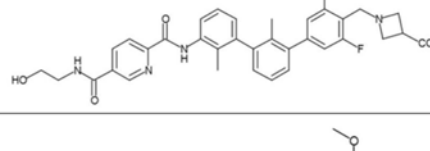
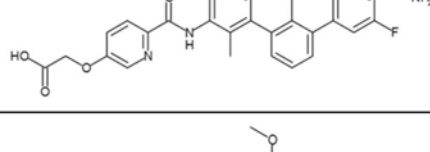
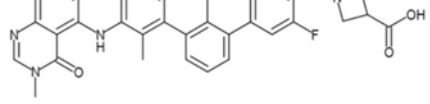
[0887]

1.261		+++	561.2	2.1	B
1.262		+	562.3	2.1	B
1.263		++	563.3	3.2	A
1.264		++	581.3	0.8	B
1.265		+++	595.2	2.8	A
1.266		+++	559.3	2.2	B
1.267		+++	545.3	2.1	B
1.268		+++	573.3	2.1	B
1.269		+++	625.3	2.1	B
1.270		+++	547.2	2.8	A

[0888]

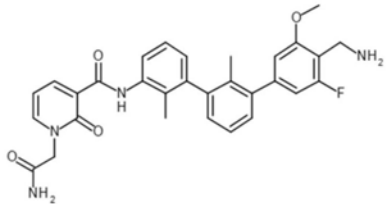
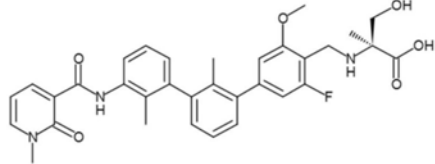
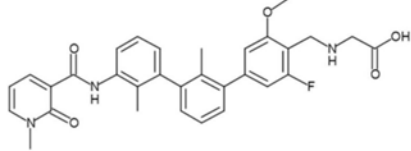
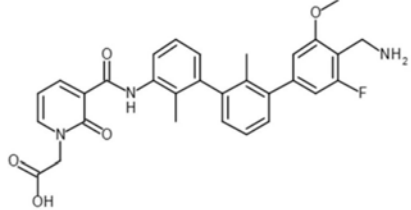
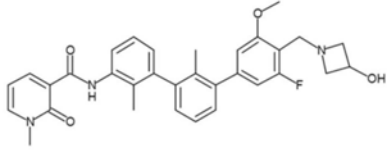
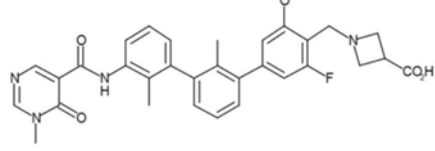
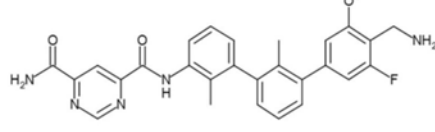
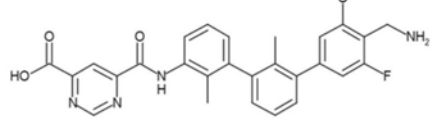
1.271		+++	559.2	2.8	A
1.272		++	571.2	2.5	A
1.273		+++	564.2	2.7	A
1.274		+++	486.1	2.6	A
1.275		++	598.2	2.8	A
1.276		+++	600.2	1.5	B
1.277		+++	600.3	2.1	B
1.278		+++	593.3	2.4	A
1.279		+++	572.3	2.6	A

[0889]

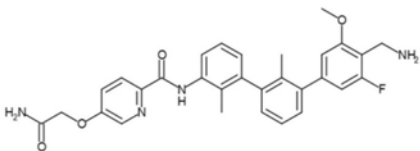
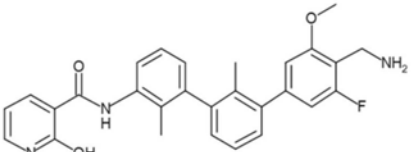
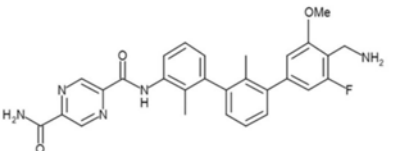
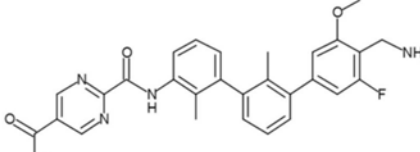
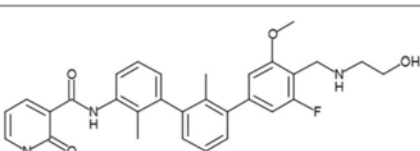
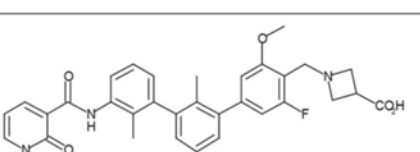
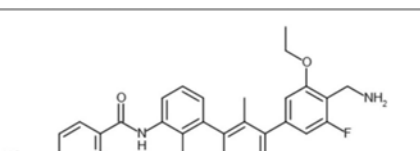

1.280		+++	594.2	2.7	A
1.281		+++	558.3	2.3	B
1.282		+++	558.3	2.4	B
1.283		+++	587.3	2.6	A
1.284		++	592.2	3.2	A
1.285		+++	627.3	2.5	A
1.286		+++	513.2	2.6	A
1.287		+++	593.3	3.0	A



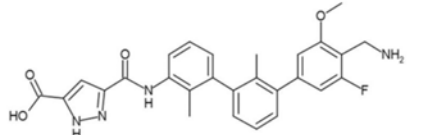
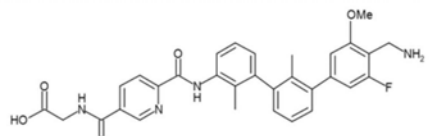
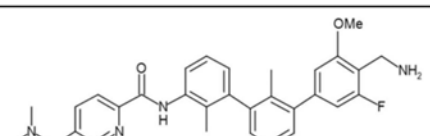
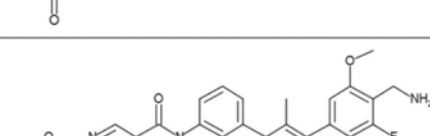
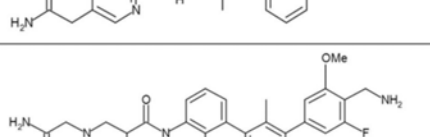
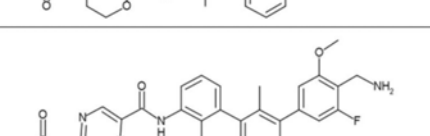
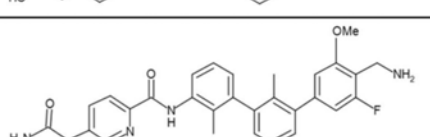
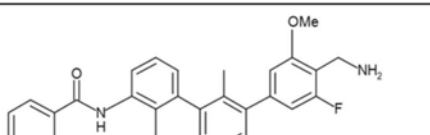
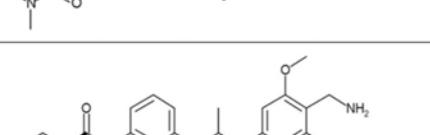
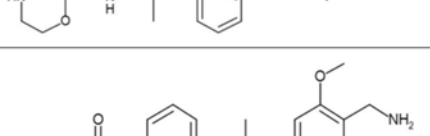
[0890]

1.288		++	512.3	1.8	B
1.289		++	588.3	2.1	B
1.290		+++	544.3	2.1	B
1.291		+	513.2	2.0	B
1.292		+++	571.2	1.7	B
1.293		+++	572.3	1.9	B
1.294		+++	472.2	2.3	A
1.295		++	484.2	2.4	A

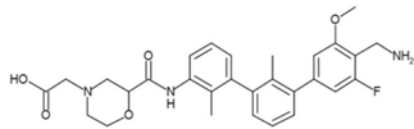
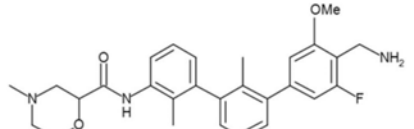
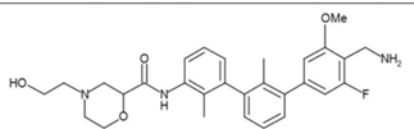
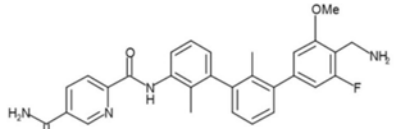
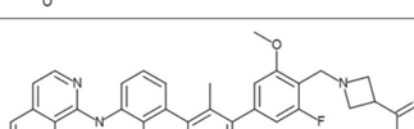
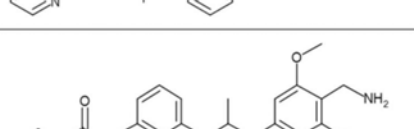
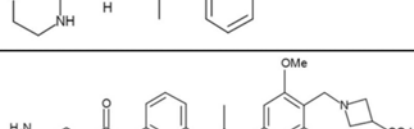
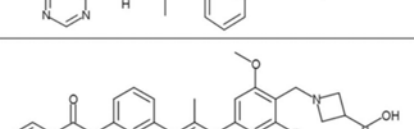
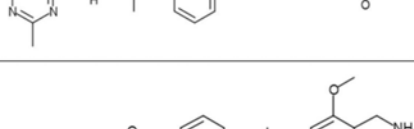
[0891]

1.296		+++	529.2	2.4	A
1.297		++	472.9	2.1	B
1.298		+++	483.1	2.5	A
1.299		+++	500.3	2.5	A
1.300		+++	530.2	2.7	B
1.301		+++	570.3	2.5	B
1.302		+	497.1	2.7	A
1.303		++	511.2	3.0	A

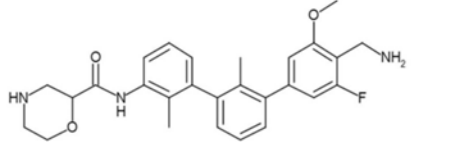
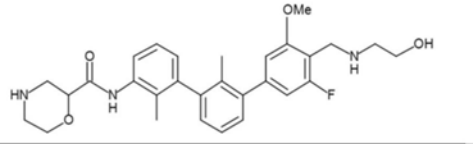
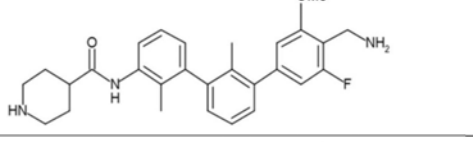
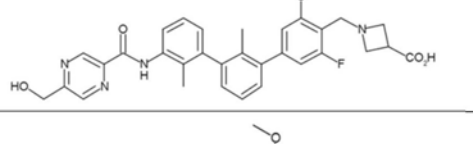
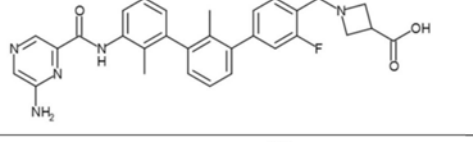
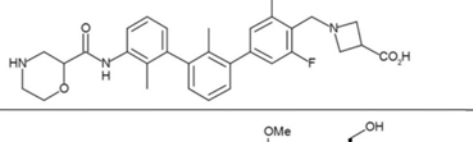
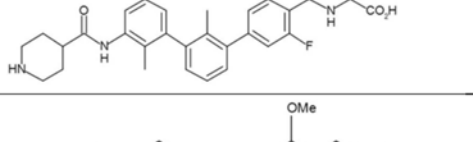
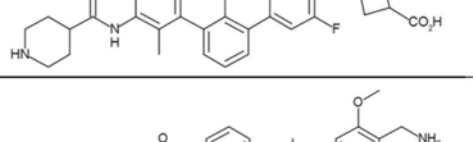
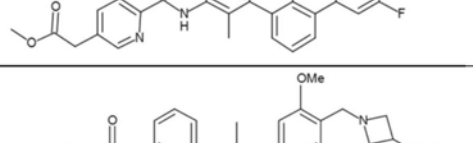

[0892]

1.304		+	489.1	2.4	A
1.305		+++	557.3	2.4	A
1.306		+++	527.2	2.6	A
1.307		+++	514.2	2.4	A
1.308		++	522.3	1.7	B
1.309		+++	515.1	2.5	A
1.310		+++	513.2	2.4	A
1.311		+++	486.2	2.5	A
1.312		++	465.1	2.0	A
1.313		+++	465.1	1.9	A

[0893]

1.314		++	522.2	2.1	A
1.315		++	478.3	1.5	B
1.316		++	509.3	1.6	B
1.317		+++	482.1	2.4	A
1.318		++	563.3	2.3	A
1.319		++	464.2	2.0	A
1.320		+++	556.5	2.5	A
1.321		+++	555.2	2.7	A
1.322		+++	501.4	2.4	A

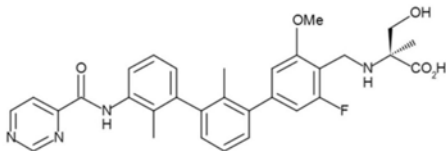
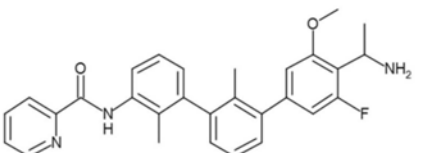
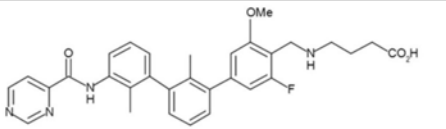
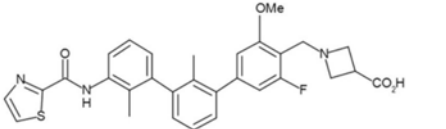
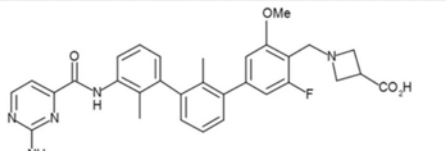
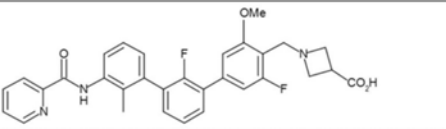
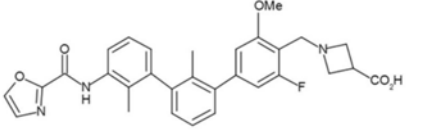
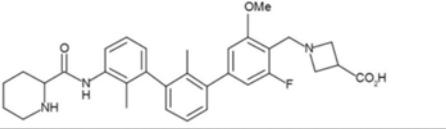
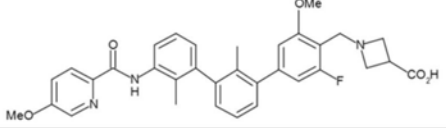
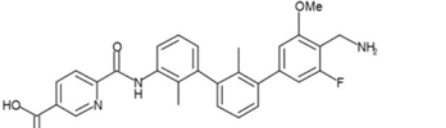
[0894]

1.323		++	465.4	2.0	A
1.324		++	508.3	1.7	B
1.325		++	463.3	1.5	B
1.326		+++	571.5	2.5	A
1.327		+++	556.5	2.5	A
1.328		++	549.3	1.6	B
1.329		+	565.3	1.4	B
1.330		++	547.3	1.5	B
1.331		+++	528.4	3.2	A
1.332		+++	556.5	2.5	A

[0895]

1.333		++	544.5	2.5	A
1.334		++	558.5	2.8	A
1.335		++	514.3	2.6	A
1.336		+	551.3	3.1	A
1.337		+++	513.5	2.6	A
1.338		+++	501.5	2.5	A
1.339		++	515.5	2.6	A
1.340		+++	555.3	2.4	B
1.341		++	533.3	3.2	A
1.342		+++	570.5	2.6	A

[0896]

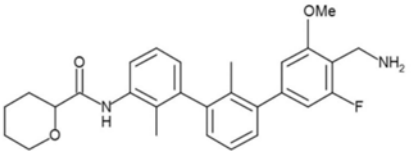
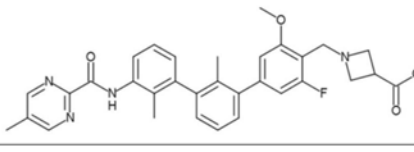
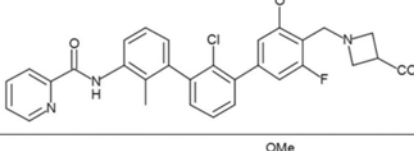
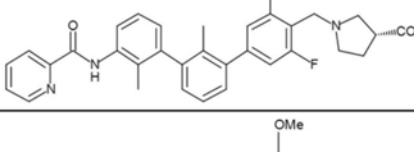
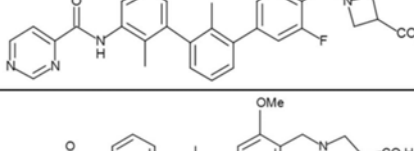
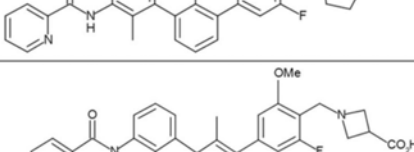
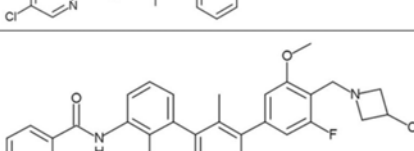
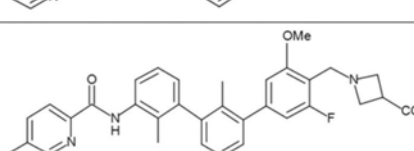
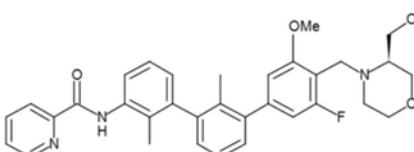

1.343		++	560.3	2.3	B
1.344		++	470.5	2.8	A
1.345		+++	542.7	2.6	A
1.346		++	546.2	2.9	A
1.347		++	556.3	2.7	A
1.348		++	544.2	2.5	B
1.349		++	530.1	2.5	A
1.350		+	546.0	2.6	A
1.351		+++	570.2	2.8	A
1.352		++	483.1	2.6	A

[0897]

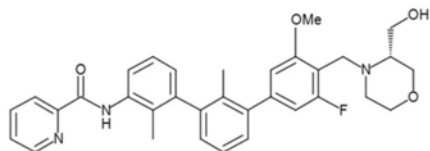
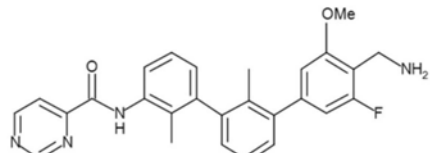
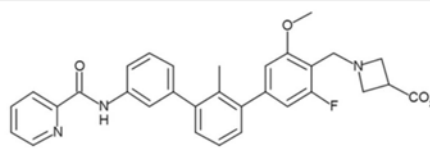
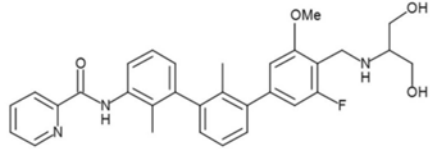
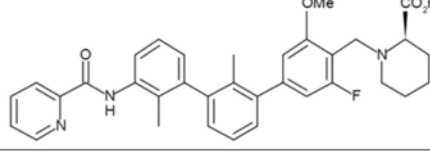
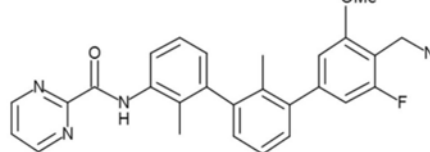
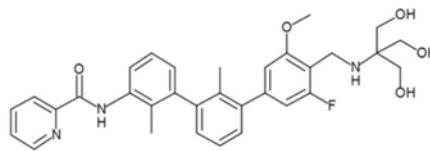
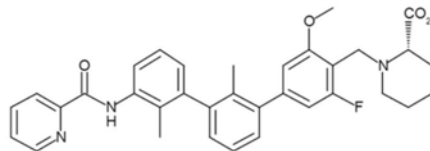
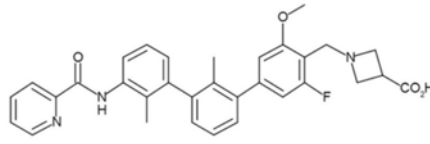
1.353		++	497.1	2.9	A
1.354		++	568.3	3.3	B
1.355		++	568.3	2.6	B
1.356		++	551.1	2.5	A
1.357		+++	541.2	2.6	A
1.358		++	568.3	2.9	B
1.359		++	558.0	2.9	A
1.360		+++	554.3	2.3	B
1.361		+++	458.1	2.5	A
1.362		++	594.3	2.7	B



[0898]

1.363		++	463.2	2.5	A
1.364		++	555.2	2.2	B
1.365		+++	560.1	2.8	A
1.366		+++	554.3	2.3	B
1.367		+++	541.2	2.6	A
1.368		++	554.3	2.4	B
1.369		++	574.0	3.0	A
1.370		++	544.0	2.9	A
1.371		+++	554.1	2.9	A
1.372		++	578.3	2.6	B

[0899]

1.373		++	578.3	2.7	B
1.374		+++	467.1	2.6	A
1.375		++	526.1	2.8	A
1.376		++	530.3	2.6	B
1.377		+	568.3	2.6	B
1.378		+++	458.1	2.3	A
1.379		+++	560.2	2.7	A
1.380		++	568.2	3.1	A
1.381		+++	540.2	2.8	A



1.391		+++	530.0	2.1	B
1.392		++	463.2	2.1	A
1.393		++	506.2	2.0	A
1.394		+	462.1	2.0	A
1.395		++	550.2	2.0	A
1.396		+++	500.0	2.3	B
1.397		++	506.1	2.4	A
1.398		+++	579.2	1.4	B
1.399		+++	637.2	2.2	A
1.400		+++	609.2	1.4	B

[0902]

1.401		+++	615.2	2.2	A
1.402		+++	689.1	2.3	A
1.403		+++	607.2	1.6	B
1.404		+++	573.2	2.2	A

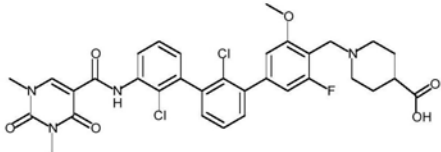
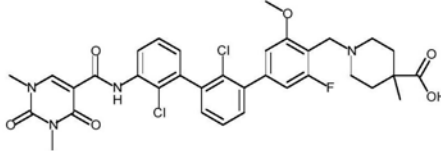
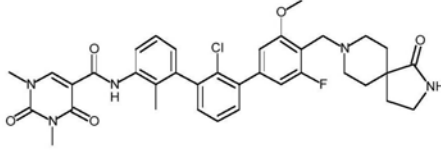
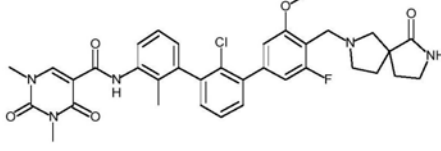
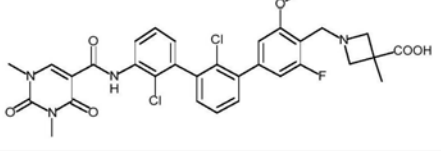
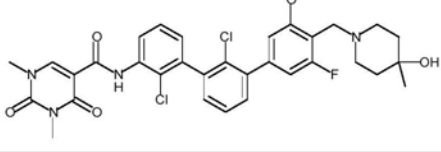
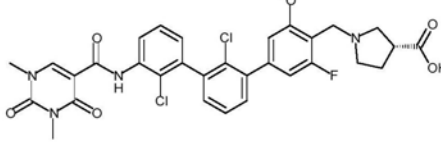
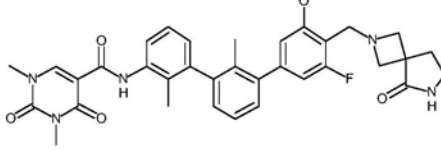
[0903] 使用上述实施例中描述的方法,制备表2中的化合物,并使用上述ELISA 方法测试生物活性。 $IC_{50}$ 值提供如下:1000~10,000nM(+);从10~1000nM(++);小于10nM(+++)。

[0904] 表2

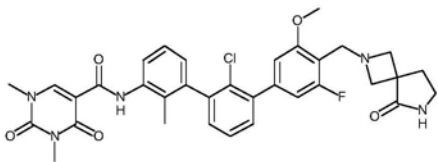
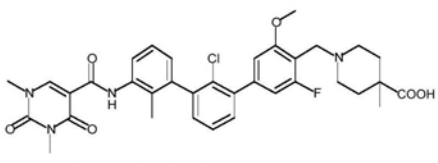
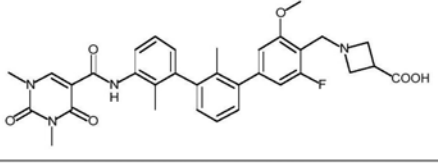
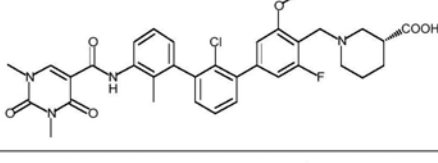
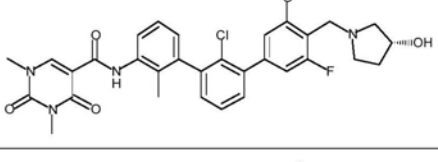
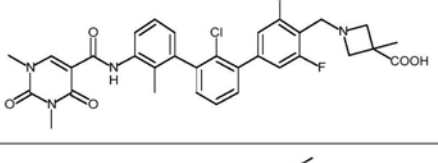
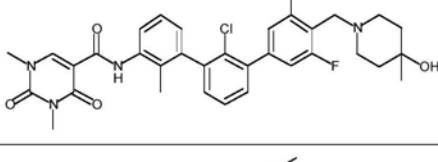
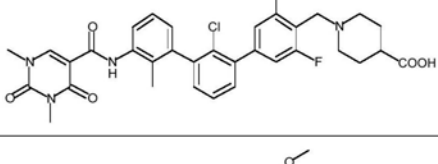
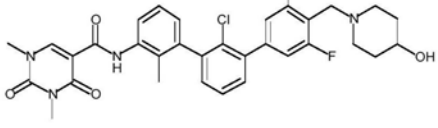
化合物 编号	结构	ELISA $IC_{50}$ (nm)	$m/z[M+H]^+$	HPLC RT (min)	HPLC 法
2.001		+++	654.5	3.3	B
2.002		+++	666.2	3.6	A
2.003		+++	669.2	3.4	B

[0905]

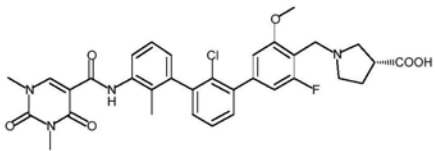
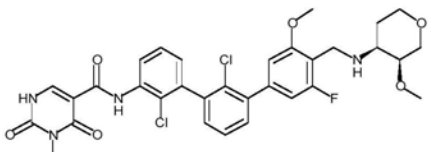
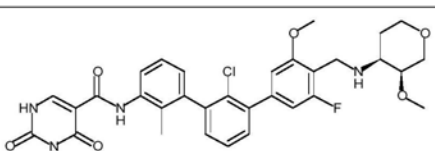
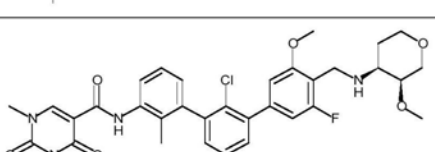
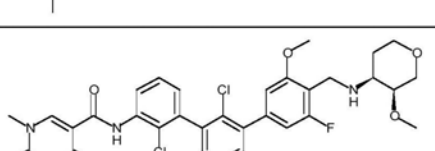
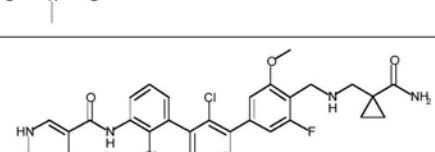
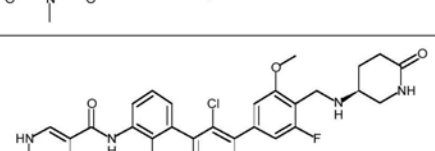
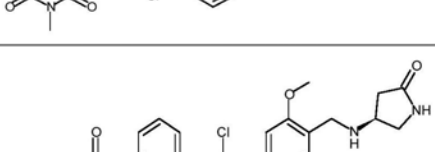
[0906]

2.004		+++	669.0	3.3	B
2.005		+++	683.2	3.2	B
2.006		++	674.3	2.9	A
2.007		+++	660.2	2.8	A
2.008		+++	655.1	3.4	A
2.009		+++	655.0	3.3	B
2.010		+++	655.0	3.4	B
2.011		+++	626.2	2.7	A

[0907]

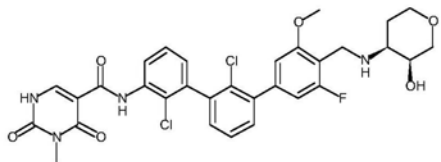
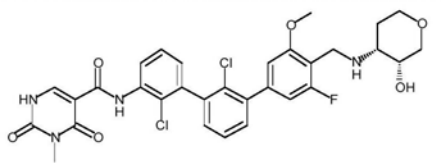
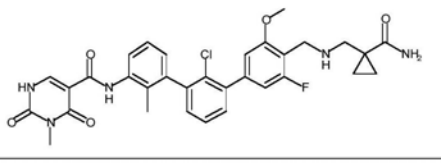
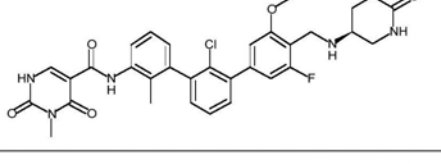
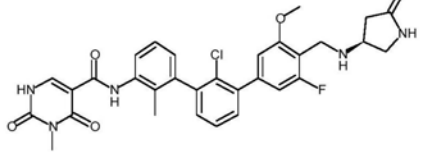
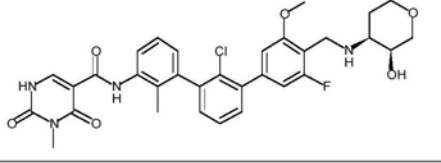
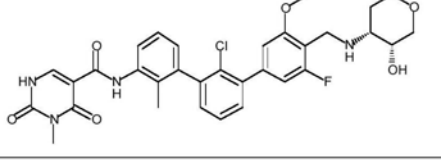
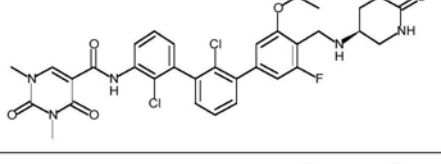
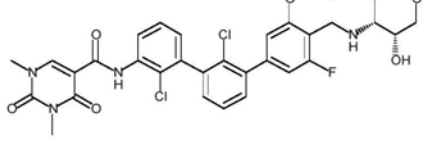
2.012		+++	646.2	2.4	A
2.013		+++	663.2	3.4	A
2.014		+++	601.2	3.1	A
2.015		+++	649.2	3.2	A
2.016		+++	607.2	3.1	A
2.017		+++	635.2	3.0	A
2.018		+++	635.2	3.0	A
2.019		+++	649.2	3.3	A
2.020		+++	621.2	2.9	A

[0908]

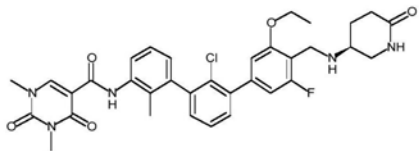
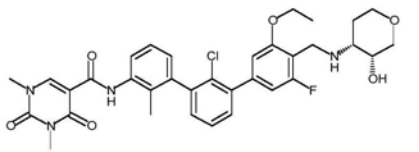
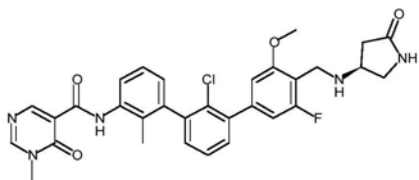
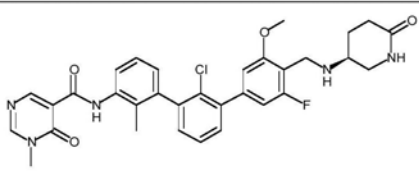
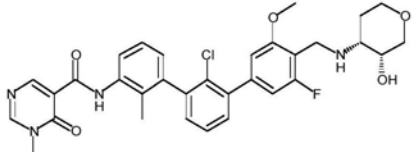
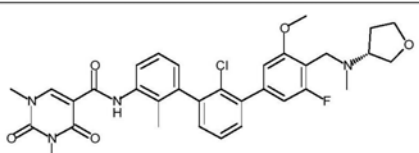
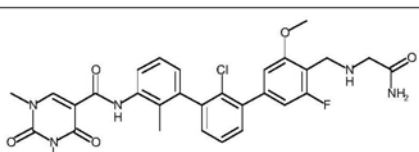
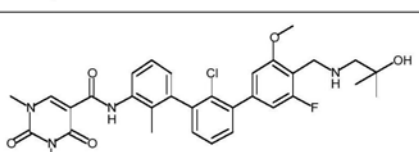
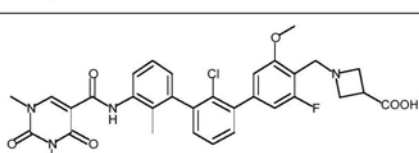
2.021		+++	635.2	3.1	A
2.022		+++	657.2	2.72	B
2.023		+++	637.2	3.05	B
2.024		+++	651.2	3.13	B
2.025		+++	671.1	3.15	B
2.026		+++	640.2	2.0	A
2.027		+++	640.2	2.2	A
2.028		+++	624.2	2.3	A



[0909]

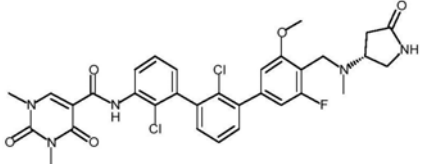
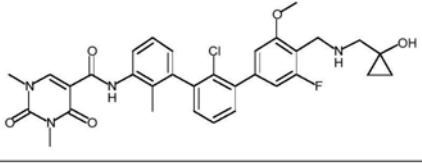
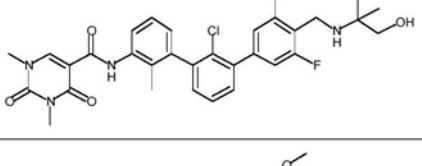
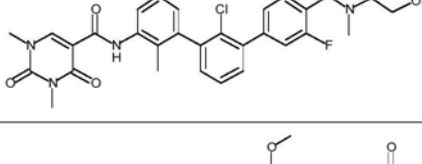
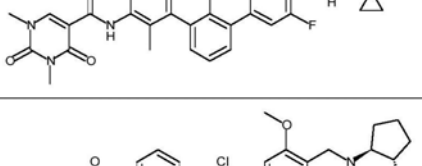
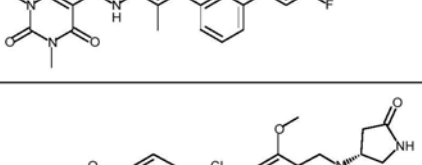
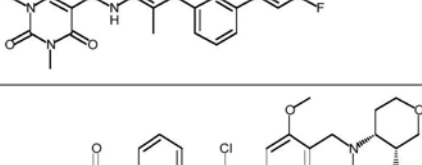
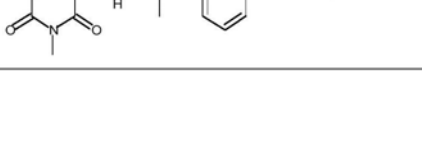
2.029		+++	643.2	2.2	A
2.030		+++	643.2	2.1	A
2.031		+++	620.2	2.1	A
2.032		+++	620.2	2.0	A
2.033		+++	606.2	1.9	A
2.034		+++	623.2	2.0	A
2.035		+++	623.2	2.0	A
2.036		+++	668.2	2.95	B
2.037		+++	671.3	3.03	B

[0910]

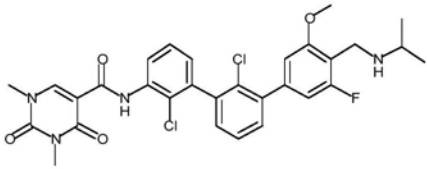
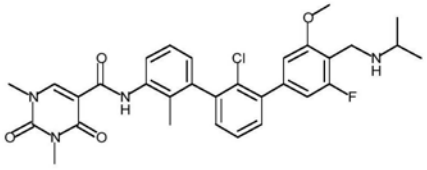
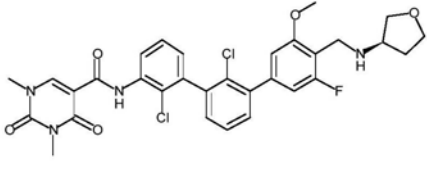
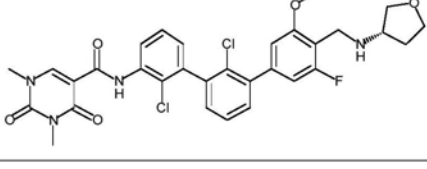
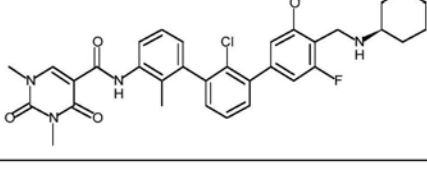
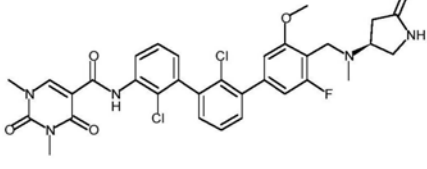
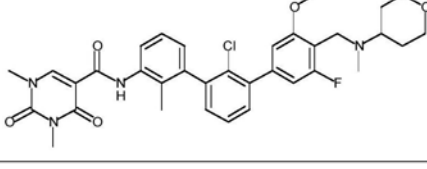
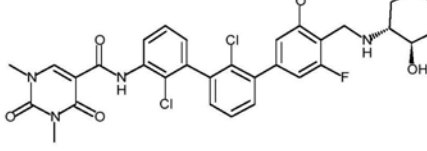
2.038		++	648.3	2.88	B
2.039		+++	651.3	2.98	B
2.040		+++	591.2	1.93	A
2.041		+++	604.3	2.06	A
2.042		+++	607.2	1.96	A
2.043		+++	621.3	2.60	A
2.044		+++	694.3	2.88	B
2.045		+++	609.3	2.3	A
2.046		+++	621.2	2.3	A



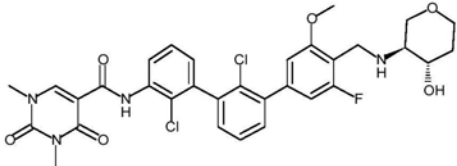
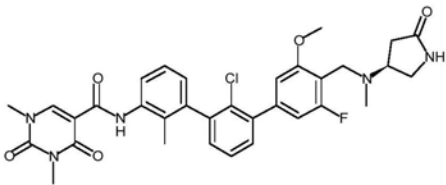
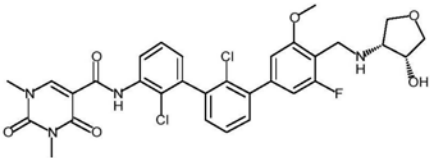
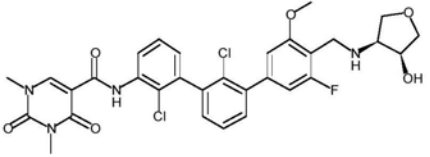
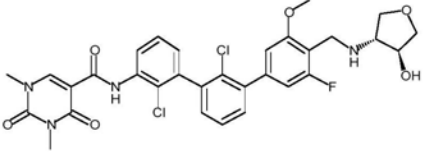
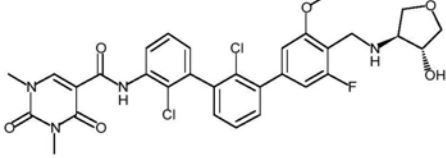
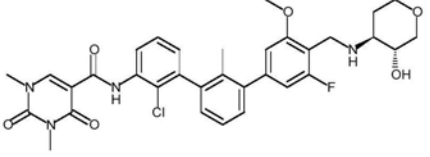
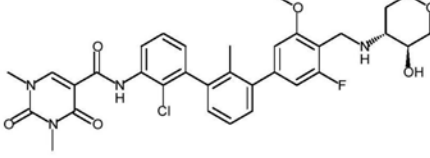
[0912]

2.055		++	654.2	2.13	A
2.056		+++	607.2	2.3	A
2.057		+++	609.3	2.3	A
2.058		+++	595.2	2.1	A
2.059		+++	634.3	2.23	A
2.060		+++	621.3	2.4	A
2.061		++	634.3	2.18	A
2.062		+++	651.3	2.92	B

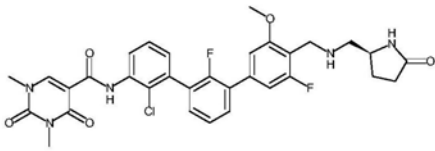
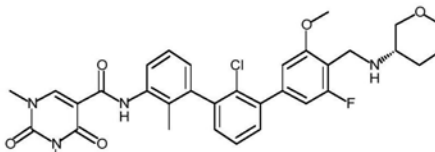
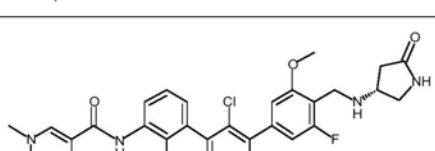
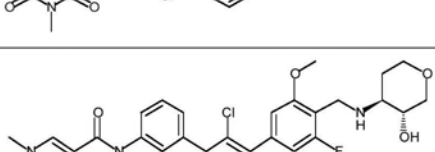
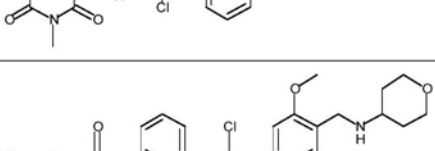
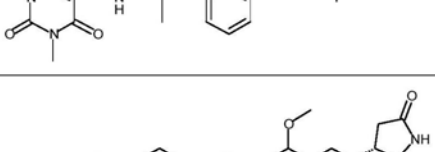
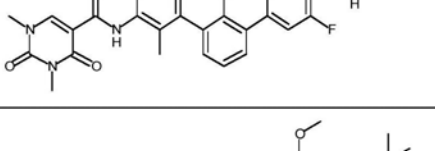
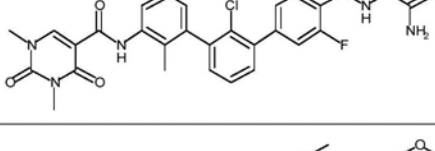
[0913]

2.063		+++	599.2	2.6	A
2.064		+++	579.2	2.95	B
2.065		+++	627.2	2.5	A
2.066		+++	627.2	2.4	A
2.067		+++	621.3	2.99	B
2.068		+++	654.2	1.94	A
2.069		+++	635.3	2.56	A
2.070		+++	657.2	2.3	A

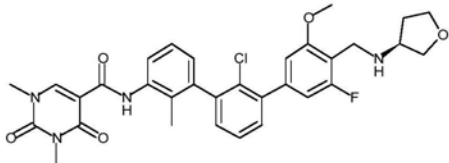
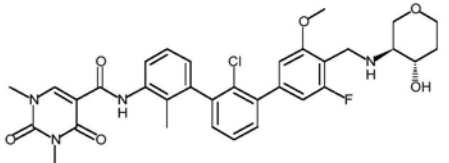
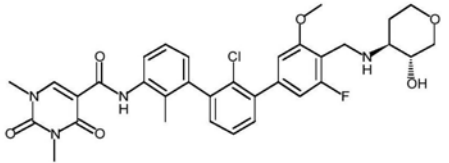
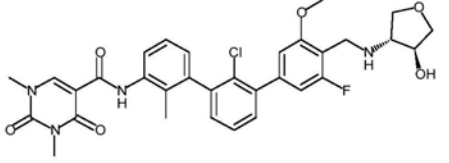
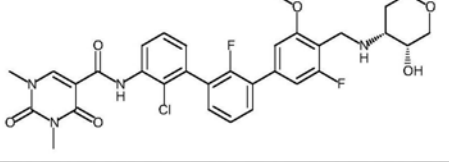
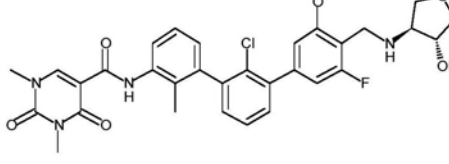
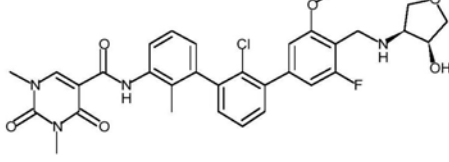
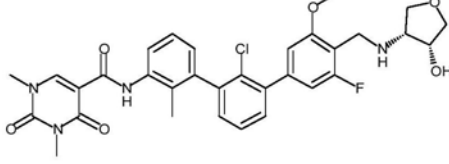
[0914]

2.071		+++	657.2	2.3	A
2.072		+++	634.3	1.93	A
2.073		+++	643.2	2.2	A
2.074		+++	643.2	2.2	A
2.075		+++	643.2	2.2	A
2.076		+++	643.2	2.2	A
2.077		+++	637.1	2.9	B
2.078		+++	637.0	2.0	A

[0915]

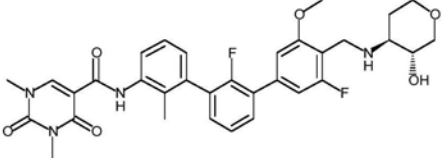
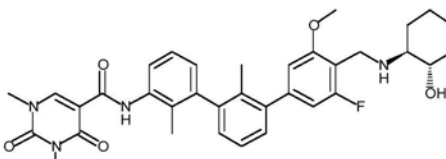
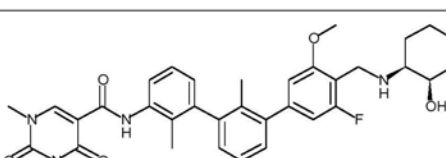
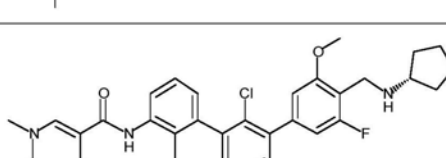
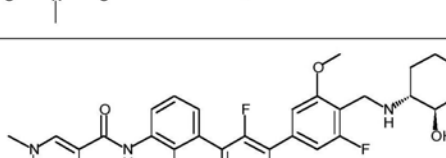
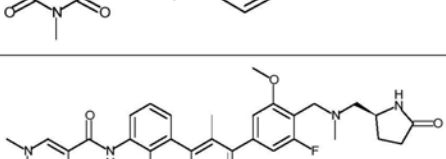
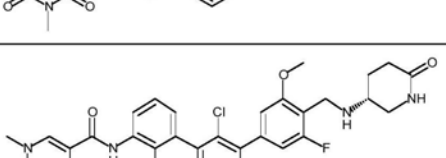
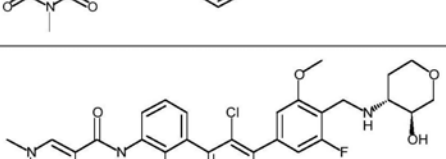
2.079		+++	638.1	2.8	B
2.080		+++	621.2	2.50	A
2.081		+++	640.2	2.48	B
2.082		+++	657.3	2.87	B
2.083		+++	621.2	2.87	B
2.084		+++	620.3	1.97	A
2.085		++	622.0	2.80	B
2.086		+++	637.2	2.06	A

[0916]

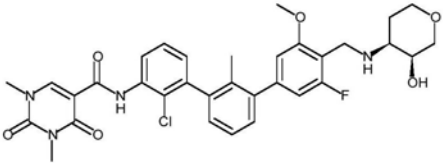
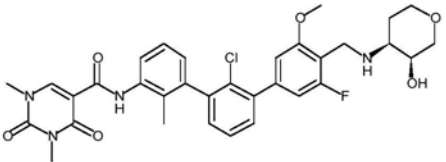
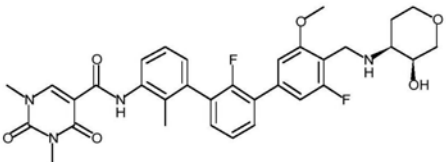
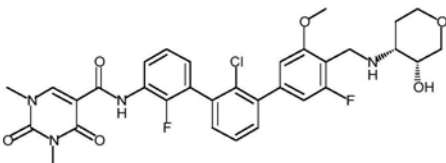
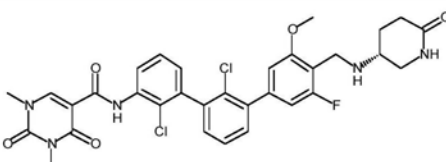
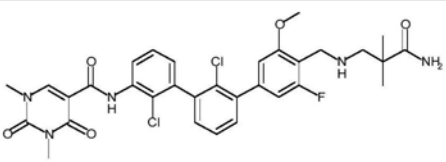
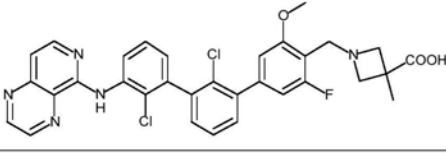
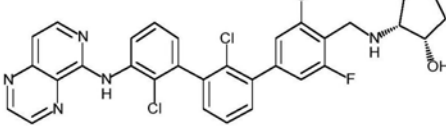
2.087		+++	607.0	2.84	B
2.088		+++	637.3	1.91	A
2.089		+++	637.3	2.34	A
2.090		+++	623.3	2.73	B
2.091		+++	641.1	2.8	B
2.092		+++	623.1	2.83	B
2.093		+++	623.3	2.85	B
2.094		+++	623.3	2.80	B



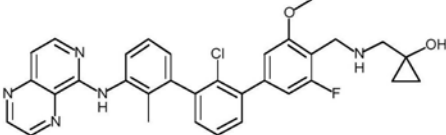
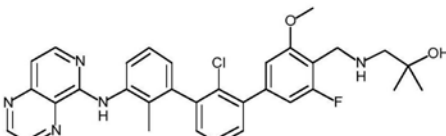
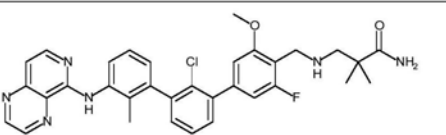
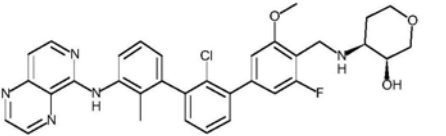
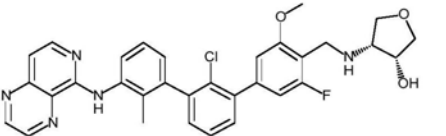
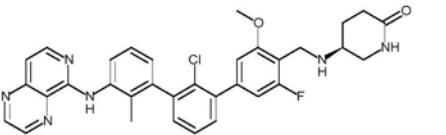
[0917]

2.095		+++	621.3	2.15	A
2.096		+++	617.3	2.11	A
2.097		+++	617.3	2.64	A
2.098		+++	607.0	2.83	B
2.099		+++	621.3	2.43	A
2.100		+++	648.2	2.4	A
2.101		+++	634.1	2.68	B
2.102		+++	637.0	2.79	B

[0918]

2.103		+++	637.5	2.5	A
2.104		+++	637.3	2.90	B
2.105		+++	621.3	2.16	A
2.106		+++	641.2	2.42	A
2.107		+++	654.0	2.68	B
2.108		+++	656.1	2.93	B
2.109		+++	618.2	3.9	A
2.110		+++	608.2	2.8	A

[0919]

2.111		+++	570.2	1.9	A
2.112		+++	572.2	1.8	A
2.113		+++	599.3	2.9	B
2.114		+++	600.3	1.8	A
2.115		+++	586.2	2.0	A
2.116		+++	597.2	1.6	A

[0920] 本发明描述了特定实施方式,包括发明人已知的用于实施本发明的最佳方式。在阅读前述说明后,所公开的实施方案的变化对于本领域的技术人员而言将变得显而易见,并且预期这些技术人员可以适当地采用这样的变化。因此,本发明旨在以不同于本文具体描述的方式来实施,并且本发明包括适用法律允许的所附权利要求书中所述主题的所有修改和等同物。此外,除非本文另有说明或者与上下文明显矛盾,否则本发明涵盖上述要素在其所有可能变型中的任何组合。

[0921] 本说明书中引用的所有出版物、专利申请、登录号和其他参考文献都通过引用并入本文,如同每个单独的出版物或专利申请被具体地和单独地指出通过引用并入。