



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106046007 B

(45)授权公告日 2019.02.05

(21)申请号 201610211659.0

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2016.04.07

C07D 487/04(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

C07D 491/056(2006.01)

申请公布号 CN 106046007 A

C07D 215/48(2006.01)

(43)申请公布日 2016.10.26

C07D 401/12(2006.01)

(66)本国优先权数据

C07D 401/04(2006.01)

201510161674.4 2015.04.07 CN

C07D 417/12(2006.01)

(73)专利权人 广东众生睿创生物科技有限公司

C07D 498/04(2006.01)

地址 523808 广东省东莞市东莞松山湖高

C07D 405/12(2006.01)

新技术产业开发区信息路5号融易大

C07D 405/14(2006.01)

厦主楼1701-1705室

C07F 9/60(2006.01)

(72)发明人 龙超峰 陈正霞 陈小新 张杨

A61K 31/675(2006.01)

刘卓伟 李鹏 陈曙辉 梁贵柏

A61K 31/506(2006.01)

谢诚 李正伟 付志飞 胡国平

A61P 35/00(2006.01)

黎健

A61K 31/4709(2006.01)

(74)专利代理机构 北京瑞恒信达知识产权代理

A61K 31/4355(2006.01)

事务所(普通合伙) 11382

A61K 31/5365(2006.01)

代理人 曹津燕 侯淑红

A61K 31/5377(2006.01)

A61K 31/496(2006.01)

审查员 李军勇

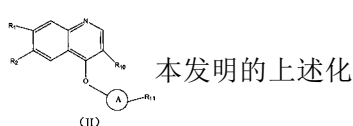
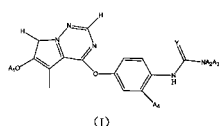
权利要求书1页 说明书207页

(54)发明名称

酪氨酸激酶抑制剂及包含该酪氨酸激酶抑制剂的药物组合物

(57)摘要

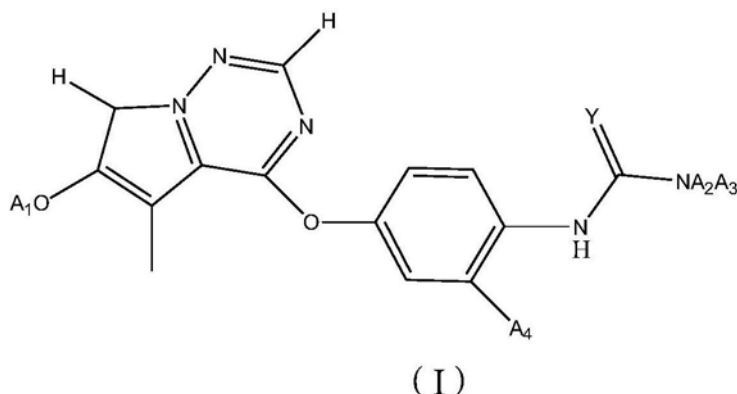
本发明涉及酪氨酸激酶抑制剂及包含该酪氨酸激酶抑制剂的药物组合物。本发明的酪氨酸激酶抑制剂具有下式(I)或(II)所示的结构：



本发明的上述化

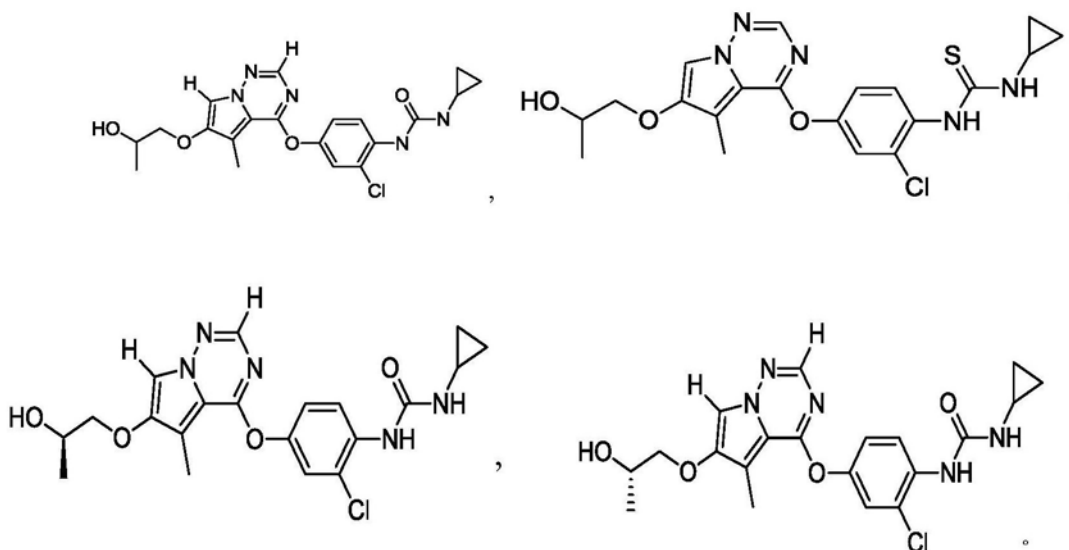
合物对VEGFR2、FGFR1、PDGFRB具有优异的抑制活性。

1. 式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐; 其中, 式 (I) 的结构式如下:



在上述通式 (I) 中, Y 为 O 或 S, A₁ 为羟基-C₁₋₆ 的烷基, A₂ 为 H, A₃ 为 C₃₋₆ 的环烷基, A₄ 为卤素。

2. 根据权利要求 1 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:



3. 一种药物组合物, 包括权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体。

4. 根据权利要求 3 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物为片剂、胶囊、糖衣剂、颗粒剂、干粉剂、口服溶液剂、注射用小针或大输液。

5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述片剂为栓剂、分散片、肠溶片、咀嚼片或口崩片。

6. 根据权利要求 4 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述干粉剂为注射用冻干粉针。

7. 根据权利要求 3 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述药学上可接受的载体包括下述的一种或多种: 稀释剂、增溶剂、崩解剂、悬浮剂、润滑剂、粘合剂、填充剂、矫味剂、甜味剂、抗氧化剂、表面活性剂、防腐剂、包裹剂、和色素。

8. 权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备调节蛋白激酶活性的药物中的应用。

9. 根据权利要求 8 所述的应用, 其中所述蛋白激酶为酪氨酸激酶, 选自 VEGFR2、FGFR1 和 PDGFRB。

酪氨酸激酶抑制剂及包含该酪氨酸激酶抑制剂的药物组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年4月7日递交的申请号为201510161674.4的中国专利申请的权益,在此将其全部内容引入作为参考。

技术领域

[0003] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一类酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐,以及包含所述酪氨酸激酶抑制剂的药物组合物。

背景技术

[0004] 蛋白酪氨酸激酶是一类将磷酸基团从ATP催化转移到位于蛋白质底物的酪氨酸残基的酶,其在正常细胞生长中起作用。许多生长因子受体蛋白通过酪氨酸激酶起作用,并且通过该过程影响信号,进而调节细胞生长。例如,FGFR(Fibroblast growth factor receptor,成纤维细胞生长因子受体)、VEGFR(Vascular endothelial growth factor receptor,血管内皮细胞生长因子受体)和PDGFR(Platelet-derived growth factor receptor,血小板衍生生长因子受体)。然而,在某些条件下,这些受体或者突变或者过量表达,变得异常,引起细胞繁殖不受控制,导致肿瘤生长,最终引发熟知的疾病——癌。生长因子受体蛋白酪氨酸激酶抑制剂通过抑制上述磷酸化过程,起到治疗癌和其他特征为非控制的或异常细胞生长的疾病。

[0005] 不受控制的血管生成是癌症的标志。在1971年Dr.Judah Folkman提出,肿瘤生长取决于血管生成,(参见Folkman,New England Journal of Medicine,285:1182-86(1971)。根据Dr.Judah Folkman在不生长另外的血管以滋养肿瘤的情况下,肿瘤仅能生长到一定的尺寸。在其最简单的表述中指出,一旦发生了肿瘤“成活”,肿瘤细胞群的每次增加必须由在肿瘤上会聚的新毛细管的增加来进行。目前理解的肿瘤的“成活”是指肿瘤生长的血管前相,其中占几个立方毫米体积并且不超过几百万个细胞的肿瘤细胞群可以存活于现存的宿主微脉管上。

[0006] 已经表明,可以通过抑制血管生成而不是抑制肿瘤细胞本身的增殖来治疗肿瘤。血管生成已经与大量不同类型的癌症相关,所述的癌症包括实体瘤和血液运载的肿瘤。与血管生成相关的实体瘤包括但不限于:横纹肌肉瘤,视网膜母细胞瘤,尤因肉瘤,成神经细胞瘤和骨肉瘤。血管生成与乳腺癌、前列腺癌、肺癌和结肠癌相关。血管生成还与血液运载的肿瘤相关,所述的血液运载的肿瘤如白血病,淋巴瘤,多发性骨髓瘤以及各种急性或慢性骨髓肿瘤疾病中的任何一种,其中发生白血细胞不受限制的增殖,通常伴随有贫血、削弱的血液凝固以及淋巴结、肝和脾的增大。还认为,血管生成在骨髓异常中起一定的作用,所述的异常引起白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤。

[0007] 血管生成在癌症的转移中起主要作用,如果能够抑制或消除血管源活性,那么尽管肿瘤存在也将不生长。在疾病状态下,防止血管生成可以减少由新微血管系统的侵入而导致的损伤。针对血管源性过程的控制的疗法可能导致这些疾病的去除或减轻。

[0008] 其中,FGFR(Fibroblast growth factor receptor,成纤维细胞生长因子受体)、VEGFR(Vascular endothelial growth factor receptor,血管内皮细胞生长因子受体)和PDGFR(Platelet-derived growth factor receptor,血小板衍生生长因子受体)抑制剂抑制血管生成研究越来越成熟。

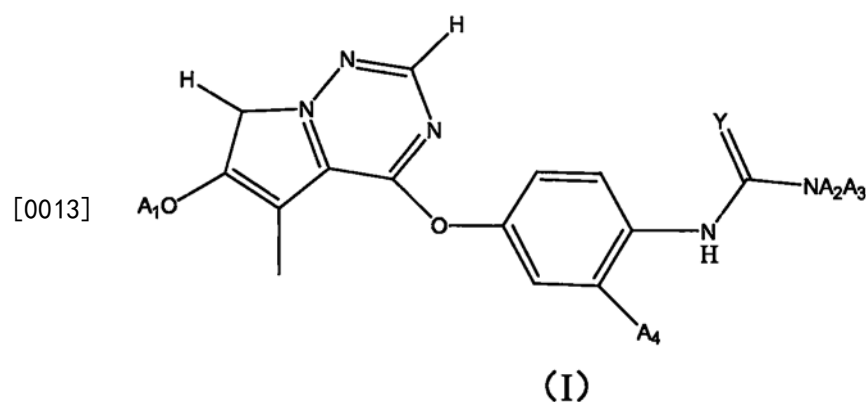
发明内容

[0009] 本发明提供一类酪氨酸激酶抑制剂或其药学上可接受的盐,以及包含所述酪氨酸激酶抑制剂的药物组合物。

[0010] 本发明的技术方案具体如下:

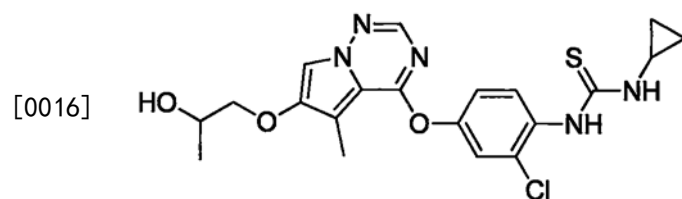
[0011] 本发明提供一种下式(I)或(II)所示的化合物或对映异构体、非对映异构体、几何异构体、溶剂化物或其药学上可接受的盐。

[0012] 其中,式(I)的结构式如下:

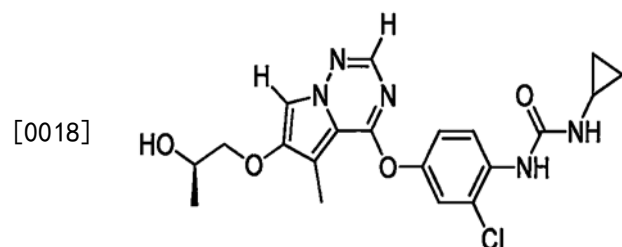


[0014] 在上述通式(I)中,Y为O或S,A₁为羟基-C₁₋₆的烷基,A₂和A₃各自独立地为H、C₁₋₆的链烷基、C₃₋₆的环烷基或者A₂和A₃形成一个3-6元饱和脂肪环,A₄为卤素、C₁₋₆的链烷基、C₃₋₆的环烷基。

[0015] 上述通式(I)的化合物的实例如下:

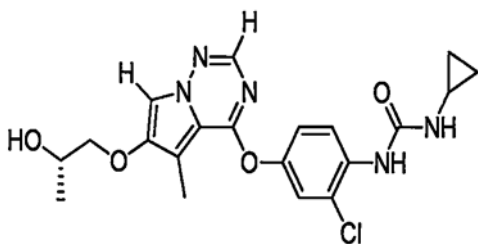


[0017] 实施例25



[0019] 实施例126

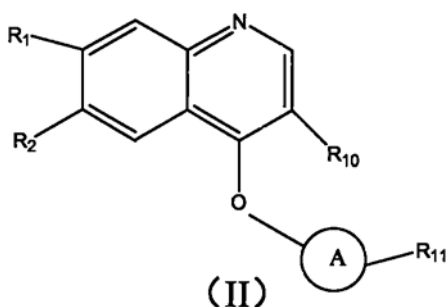
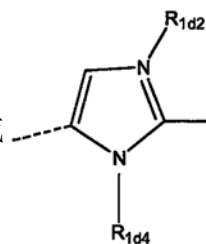
[0020]



[0021] 实施例127

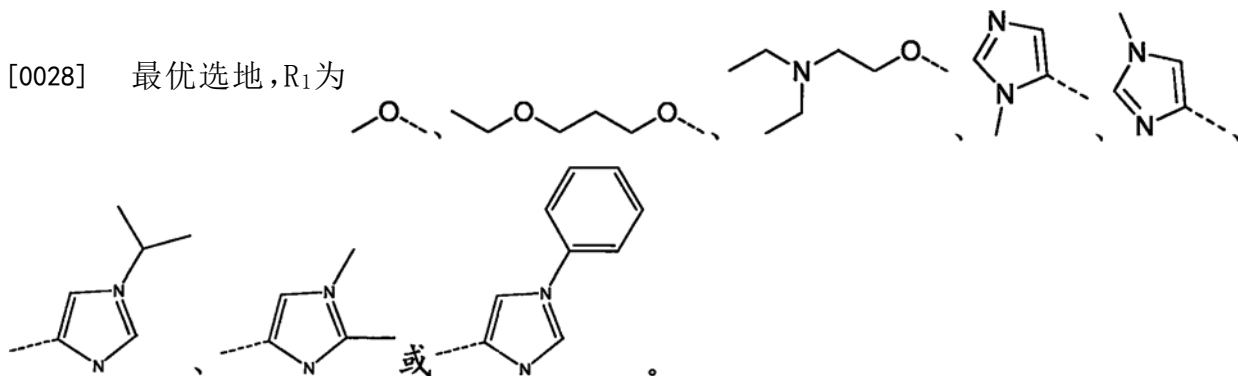
[0022] 其中,式(II)的结构式如下:

[0023]

[0024] R₁选自任选被取代的C₁₋₇杂烷基或5~6元杂芳基;[0025] 优选地,R₁选自任选被取代的C₁₋₆的烷氧基,C₁₋₆杂烷基-O-或咪唑基;[0026] 更优选地,R₁选自C₁₋₆的烷氧基,0(CH₂)_nR_{1d1}或

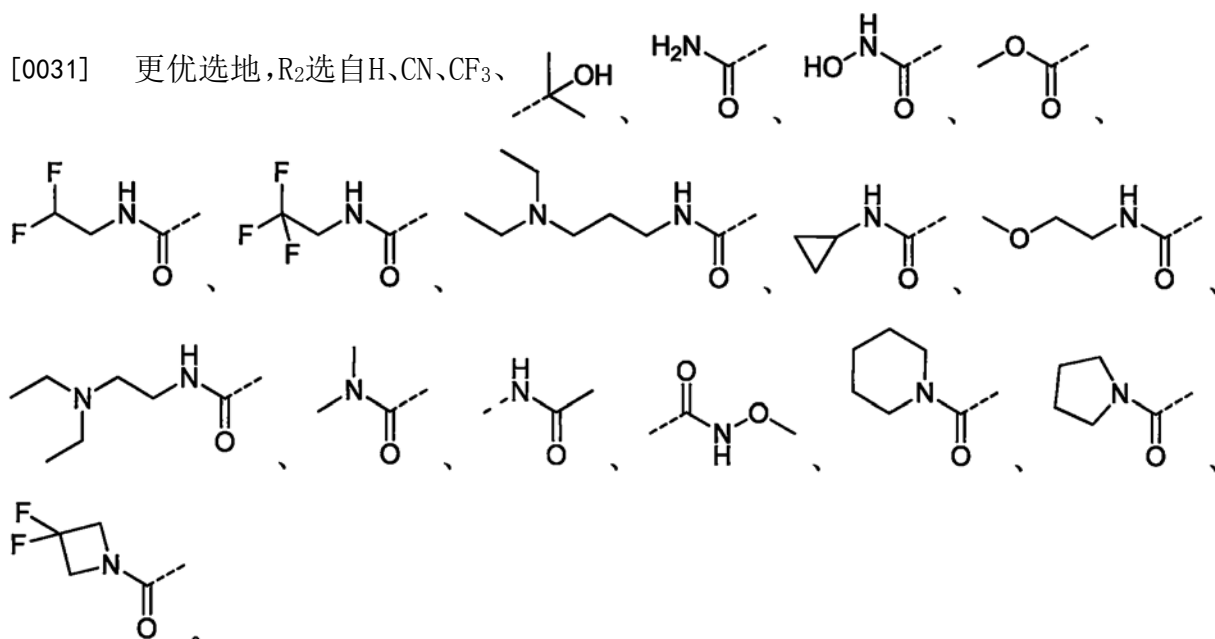
数,R_{1d1}为C₁₋₆的烷氧基或NR_{1d5}R_{1d6},其中R_{1d5}和R_{1d6}各自独立地为H或C₁₋₆的烷基(包括链烷基和环烷基),R_{1d2}、R_{1d3}和R_{1d4}各自独立地为H、C₁₋₆的烷基(包括链烷基和环烷基)或芳基(例如苯基);

[0027] 进一步优选地,R₁选自C₁₋₃的烷氧基,例如甲氧基;0(CH₂)_nR_{1d1},其中n为1-3的整数,R_{1d1}为C₁₋₃的烷氧基或NR_{1d5}R_{1d6},其中,R_{1d5}和R_{1d6}独立地为C₁₋₃的烷基;或者咪唑基;

[0028] 最优选地,R₁为

[0029] R₂选自H、OH、NH₂、卤素、CN、-C(=O)N(R_{2d1})(R_{2d2})、-N(R_{2d1})C(=O)R_{2d2}、-C(=O)OR_{2d3}、任选被取代的C₁₋₇烷基(包括链烷基和环烷基);

[0030] 优选地,R₂选自H,CN,卤代C₁₋₃烷基、羟C₁₋₃烷基、-C(=O)N(R_{2d1})(R_{2d2}),-N(R_{2d1})C(=O)R_{2d2},-C(=O)OR_{2d3};

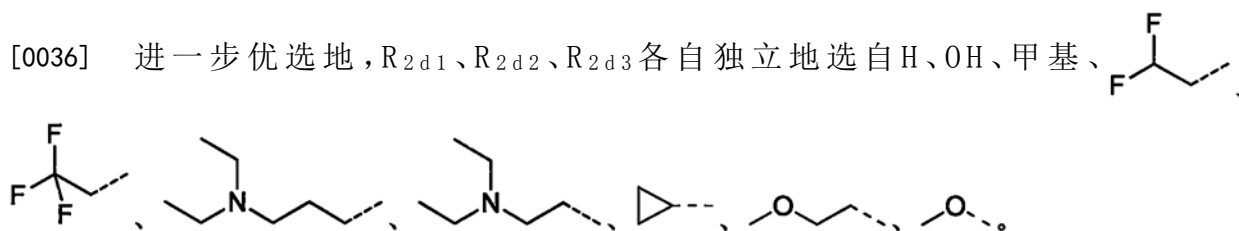


[0032] 其中, R_{2d1} 、 R_{2d2} 、 R_{2d3} 各自独立地选自H、OH、 NH_2 、CN或任选被取代的 C_{1-7} 链烷基、 C_{1-7} 杂烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基,或者, R_{d1} 和 R_{d2} 共同形成一个4~7元环;

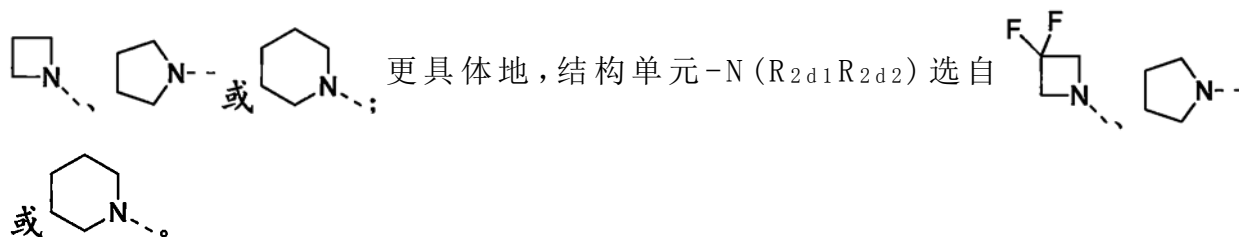
[0033] 优选地, R_{2d1} 、 R_{2d2} 各自独立地选自H、OH、卤素、任选被取代的 C_{1-7} 的烷基、 C_{1-7} 杂烷基、 C_{3-5} 的环烷基;或者, R_{d1} 和 R_{d2} 共同形成一个4~7元环;

[0034] 优选地, R_{2d1} 、 R_{2d2} 各自独立地选自H、OH、卤代烷基、 C_{1-6} 的链烷基、 C_{3-6} 的环烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、N,N-二(C_{1-6} 烷基)- C_{1-6} 烷基, R_{2d3} 为 C_{1-6} 的烷基;或者, R_{d1} 和 R_{d2} 共同形成一个4~7元环;

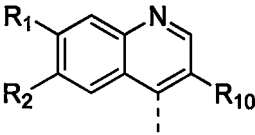
[0035] 更优选地, R_{2d1} 、 R_{2d2} 各自独立地选自H、OH、卤代烷基、 C_{1-3} 的烷基、 C_{3-6} 的环烷基、 C_{1-3} 的烷氧基、N,N-二(C_{1-3} 烷基)- C_{1-3} 烷基, R_{2d3} 为 C_{1-3} 的烷基;或者, R_{d1} 和 R_{d2} 共同形成一个4~6元环;

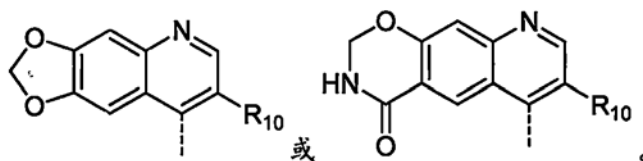


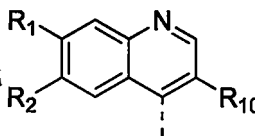
[0037] 在本发明的一些实施方案中, 结构单元-N($R_{2d1}R_{2d2}$)选自任选被取代的

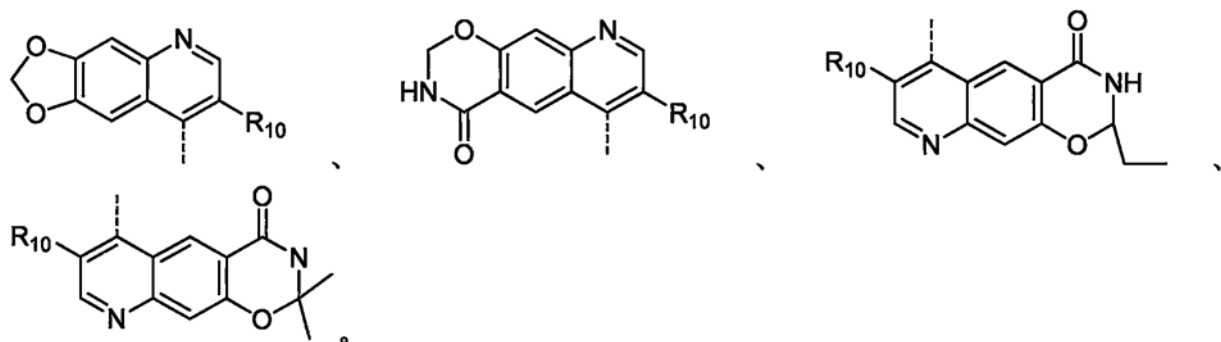


[0038] 或者, 在上述式(II)中, R_1 和 R_2 与苯环上的两个碳原子共同形成一个4~7元环; 优选地, R_1 、 R_2 与苯环上的两个碳原子共同形成一个任选被取代的5~6元环。

[0039] 在本发明的一些方案中,上述结构单元  选自任选被取代的:



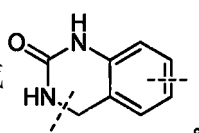
[0040] 在本发明的一些方案中,上述结构单元  选自:



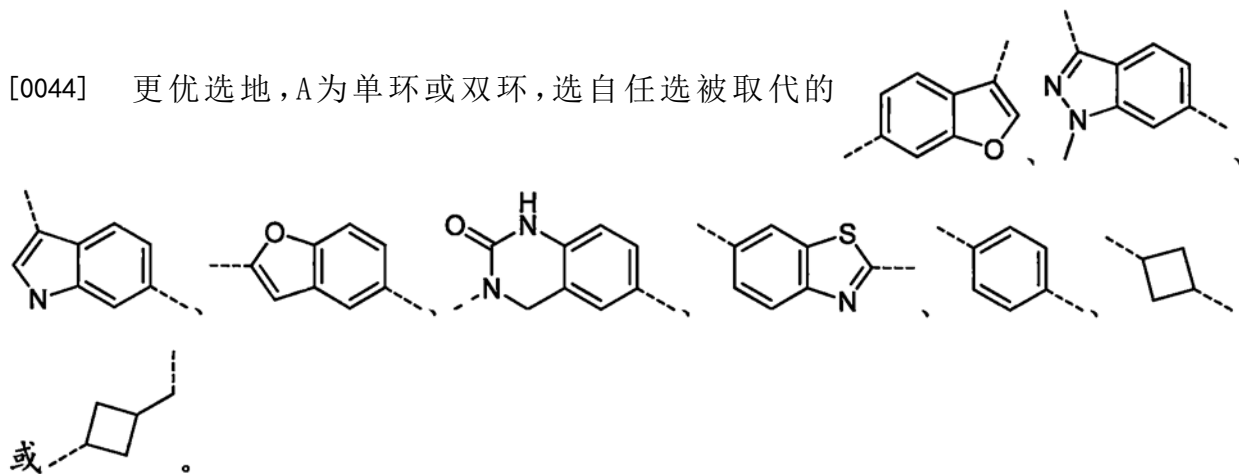
[0041] R_{10} 选自H、OH、 NH_2 、CN或卤素;优选为H或卤素。

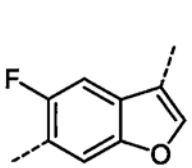
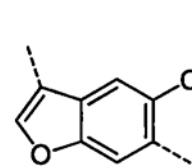
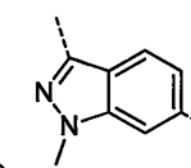
[0042] A为单环或多环,选自任选被取代的3~6元环烷基、3-6元环烷基-C1-3烷基、6~10元芳香环或6-10元杂芳香环;

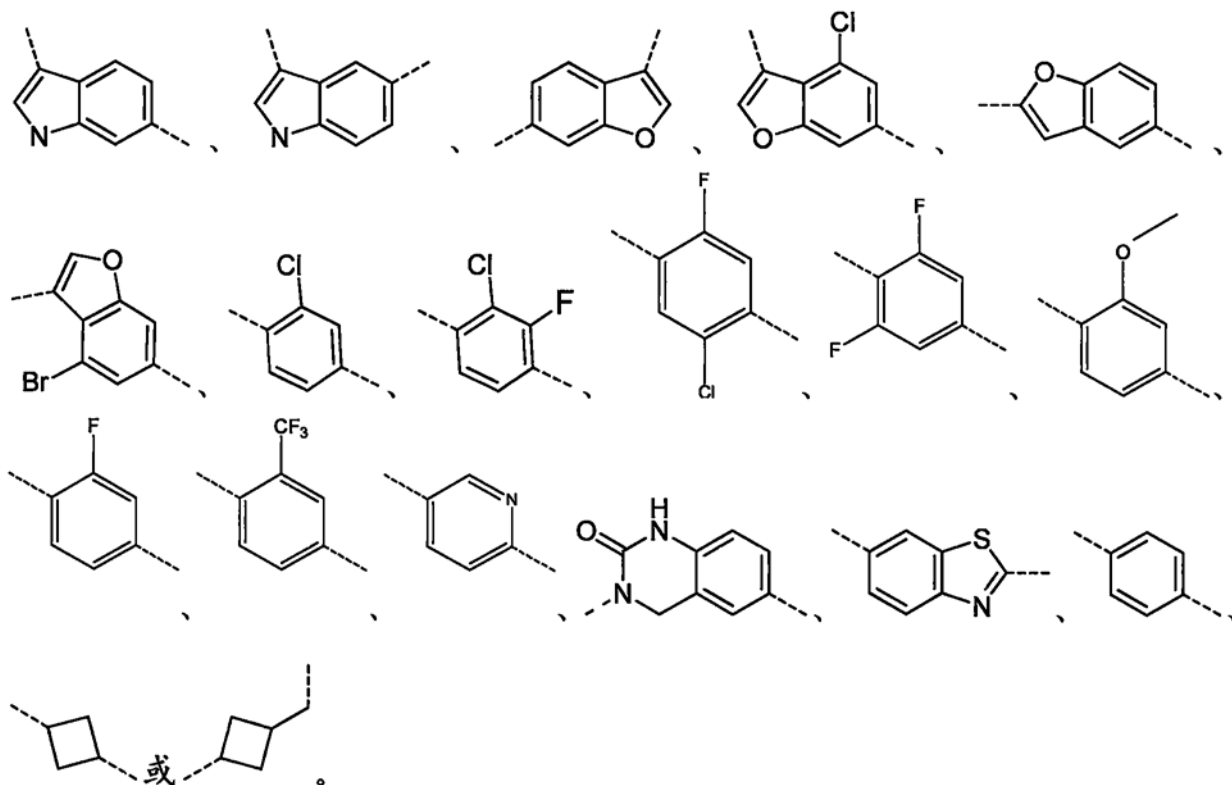
[0043] 优选地,A为单环或双环,选自任选被取代的苯基、苯并呋喃基、苯并吡唑基、吲哚

基、苯并噻唑基、环丁基、-环丁基-亚甲基-或 。

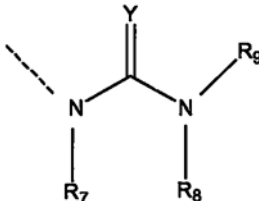
[0044] 更优选地,A为单环或双环,选自任选被取代的



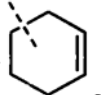
[0045] 进一步优选地,A选自 、、、

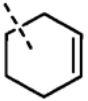


[0046] R_{11} 选自H、OH、NH₂、CN、卤素、或任选被取代的： C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 杂烷基、3~6元环烷基、

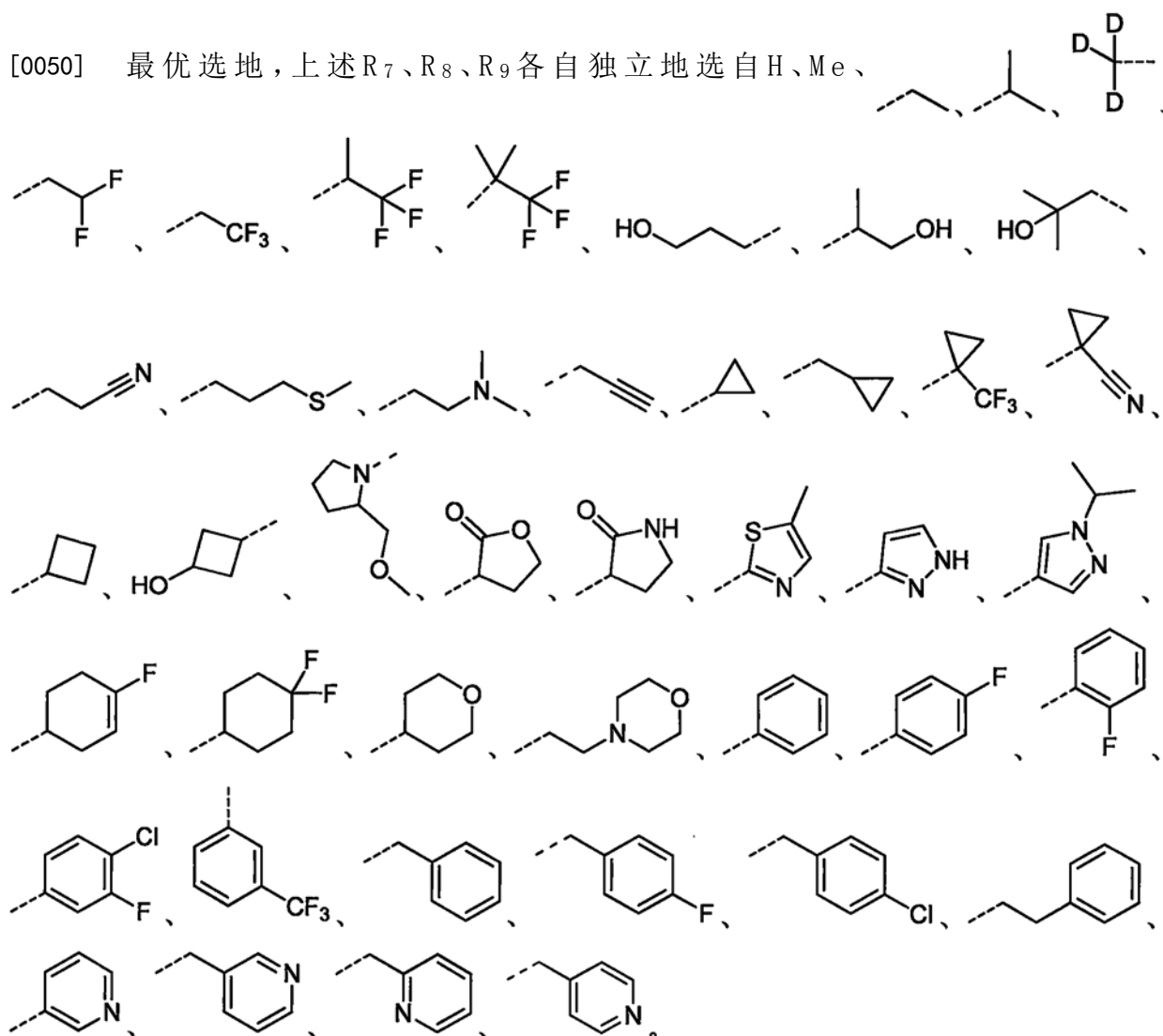
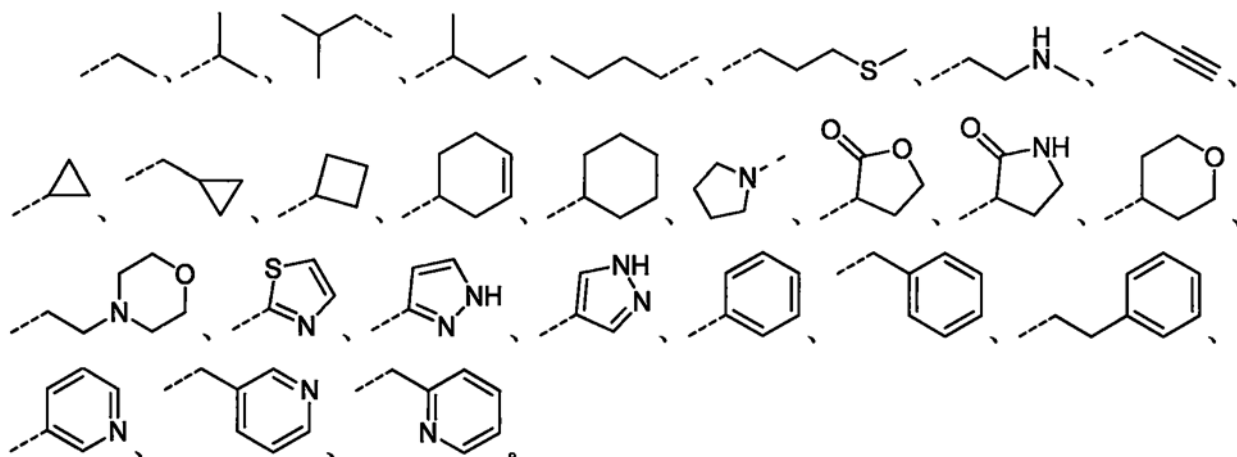
3~6元杂环烷基、5~6元芳基、5~6元杂芳基、
 (其中,Y为O或S, R_7 、 R_8 、 R_9

各自独立地选自H、或任选被取代的： C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 杂烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基、
 5~6元芳基、5~6元杂芳基、3~6元环烷基- C_{1-3} 烷基-、3~6元杂环烷基- C_{1-3} 烷基-、5~6元
 芳基- C_{1-3} 烷基-、 C_{2-7} 炔烃基、.

[0047] 优选地,上述 R_7 、 R_8 、 R_9 各自独立地选自H或任选被取代的： C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 杂烷基、3~
 6元环烷基、4~6元杂环烷基、6元芳基、5~6元杂芳基、3~6元环烷基- C_{1-2} 烷基-、3~6元杂
 环烷基- C_{1-2} 烷基-、6元芳基- C_{1-2} 烷基-、5~6元杂芳基- C_{1-2} 烷基-、 C_{3-6} 炔烃基、.

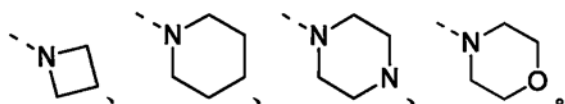
[0048] 更优选地,上述 R_7 、 R_8 、 R_9 各自独立地选自H或任选被取代的： C_{1-4} 烷基、 C_{1-2} 烷基-S-
 C_{1-3} 烷基-、 C_{1-2} 烷基-N- C_{1-3} 烷基-、 C_{1-2} 烷基-O- C_{1-3} 烷基-、3~6元环烷基、3~6元环烷基- C_{1-2}
 烷基-、吡咯烷酮基、5~6元环内酯基、吡咯烷基、哌啶基、四氢吡喃基、吗啉基、噻唑基、吡唑
 基、苯基、吡啶基、吗啉基- C_{1-2} 烷基-、苯基- C_{1-2} 烷基-、吡啶基- C_{1-2} 烷基-、 C_{0-2} 烷基-炔基- C_{1-2}
 烷基-、.

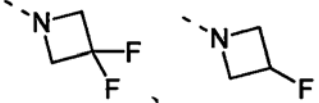
[0049] 进一步优选地,上述 R_7 、 R_8 、 R_9 各自独立地选自H或任选被取代的:Me、

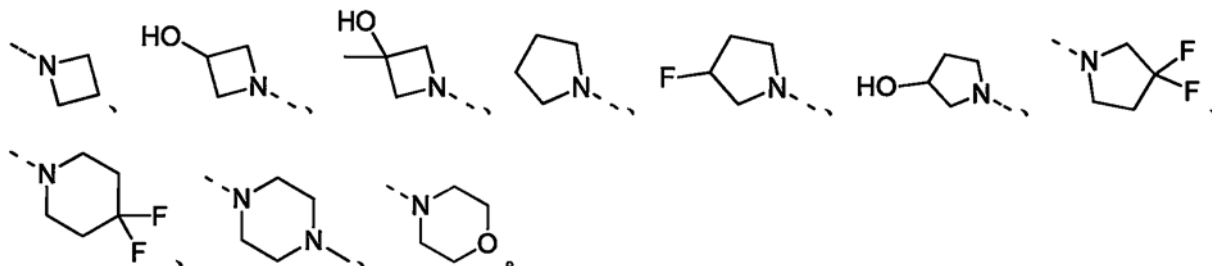


[0051] 优选地, 上述 R_8 、 R_9 共同形成一个任选被取代的 4~7 元环, 优选地, 上述 R_8 、 R_9 共同形成一个任选被取代的 4~6 元环, 本发明的一些方案中, 上述 R_8 、 R_9 共同形成一个任选被取代的 5 元环。

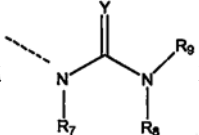
[0052] 本发明的一些方案中, 上述结构单元 选自任选被取代的 。

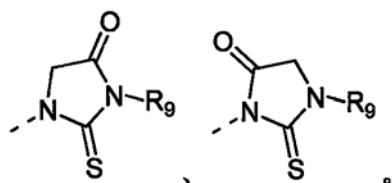


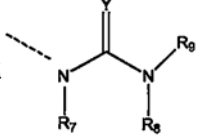
[0053] 本发明的一些方案中,上述结构单元  选自 .

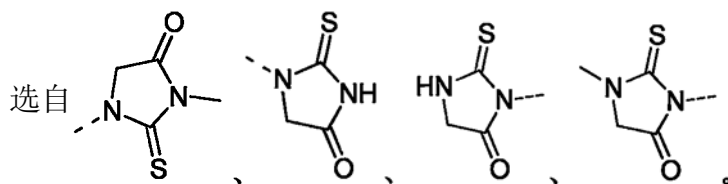


[0054] 优选地,上述R₇、R₈共同形成一个任选被取代的4~7元环,优选地,上述R₇、R₈共同形成一个任选被取代的4~6元环,本发明的一些方案中,上述R₇、R₈共同形成一个任选被取代的5元环。

[0055] 本发明的一些方案中,上述结构单元  选自任选被取代的:



[0056] 本发明的一些方案中,上述结构单元  选自

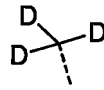
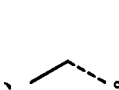


[0057] 或者,R₈可以与环A上相邻的两个碳原子形成4-7元环)、

[0058] -C(=O)N(R_{11d1})(R_{11d2})、-C₁₋₃烷基-C(=O)N(R_{11d1})(R_{11d2})、-NH-C(=O)N(R_{11d1})(R_{11d2})、-C₁₋₃烷基-NH-C(=O)N(R_{11d1})(R_{11d2})、-C₁₋₇烷基-N(R_{11d1})-S(=O)-N(R_{11d2})-、3~6元环烷基-N(R_{11d1})-P(=O)(OR_{11d2})-C₁₋₃烷基-

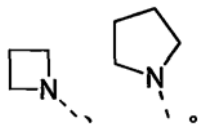
[0059] (其中,R_{11d1}、R_{11d2}各自独立地选自H、或任选被取代的C₁₋₇烷基、C₁₋₇杂烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基、5~6元芳基、5~6元杂芳基、5~6元芳基-C₁₋₃烷基-;或者任选地,R_{11d1}和R_{11d2}共同形成一个4~7元环;

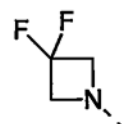
[0060] 优选地,上述R_{11d1}、R_{11d2}各自独立地选自H、OH、NH₂、CN、卤素、或任选被取代的C₁₋₃烷基、C₁₋₃杂烷基、C₃₋₅环烷基。

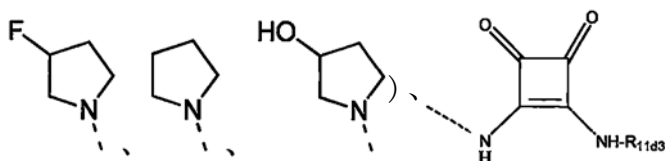
[0061] 优选地, 上述 R_{11d1} 、 R_{11d2} 各自独立地选自: H、Me、、、。

[0062] 优选地, 上述 R_{11d1} 、 R_{11d2} 共同形成一个任选被取代的4~5元环。

[0063] 本发明的一些方案中, 上述结构单元-N(R_{11d1})(R_{11d2})选自任选被取代的:

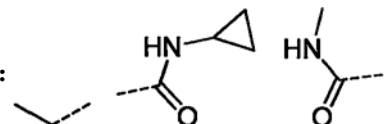


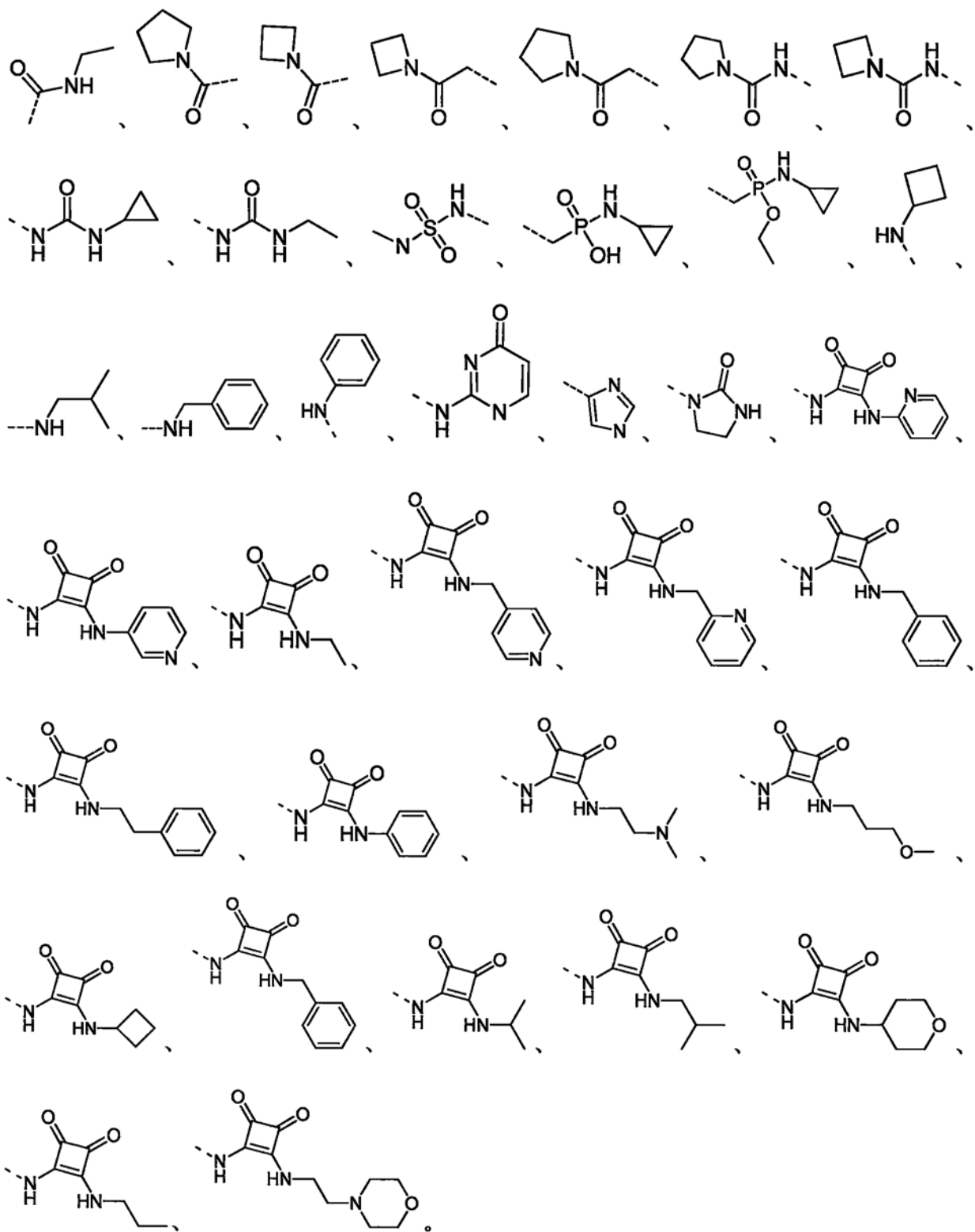
[0064] 本发明的一些方案中, 上述结构单元-N(R_{11d1})(R_{11d2})选自: 



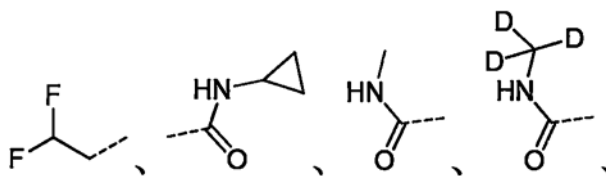
(其中, R_{11d3} 选自任选被取代的H、 C_{1-7} 烷基、

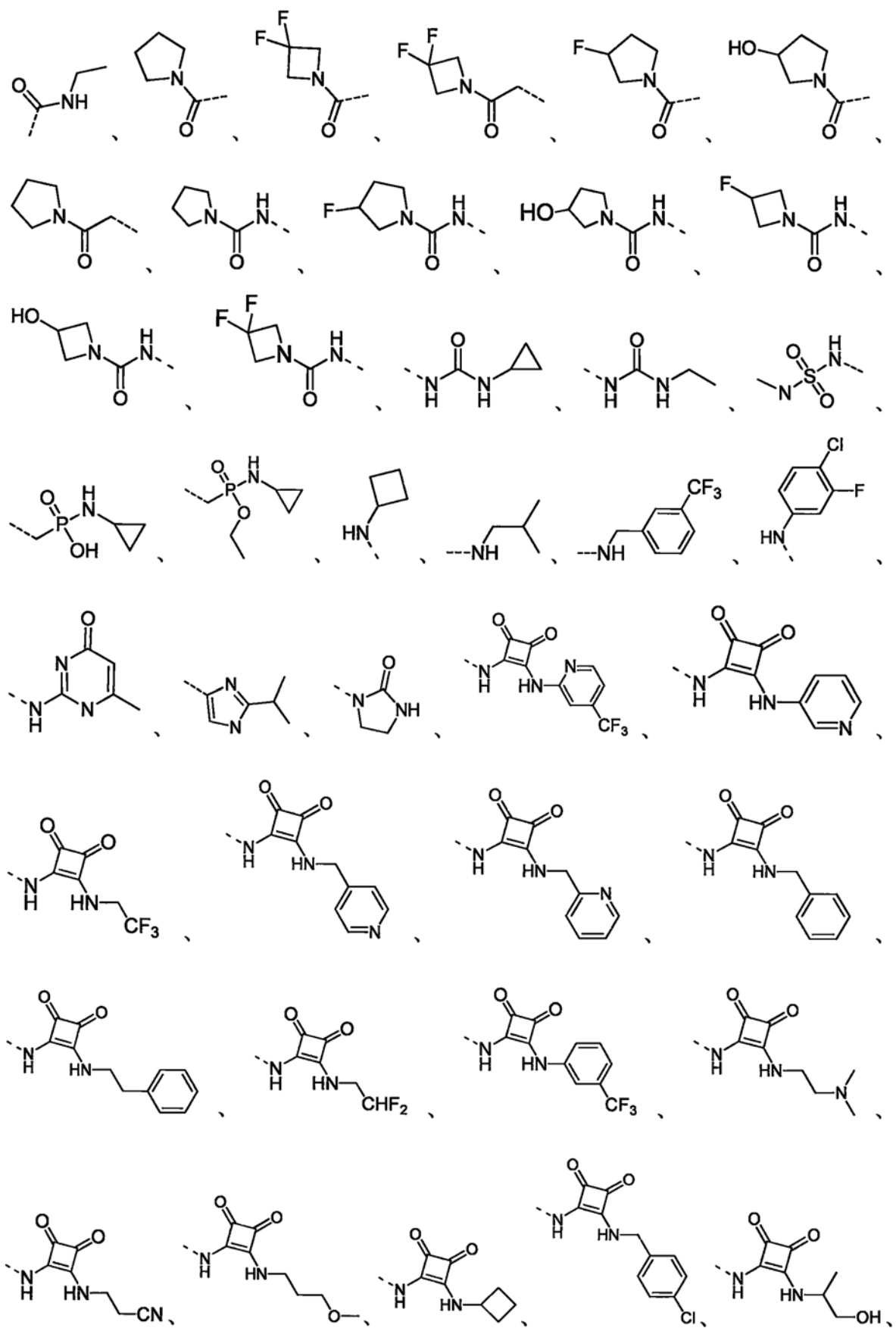
C_{1-7} 杂烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基、5~6元芳基、5~6元杂芳基、5~6元杂环烷基- C_{1-3} 烷基-、5~6元芳基- C_{1-3} 烷基-、5~6元杂芳基- C_{1-3} 烷基-)、3~6元杂环烷基氨基-、5~6元芳基氨基-、5~6元芳基- C_{1-3} 烷基氨基-;

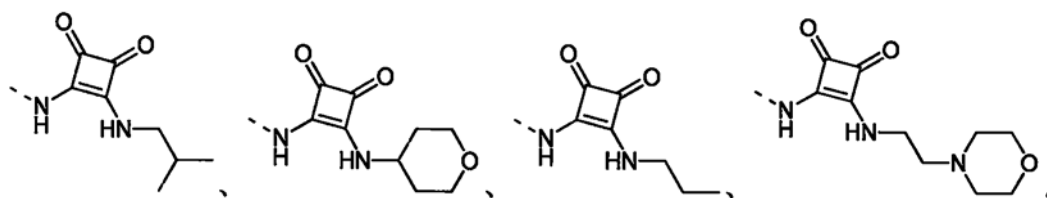
[0065] 优选地, 上述 R_{11} 选自H、CN、或任选被取代的: 



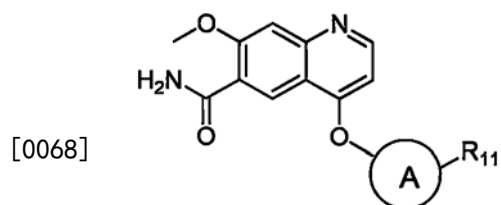
[0066] 更优选地, 上述R₁₁选自H、CN、







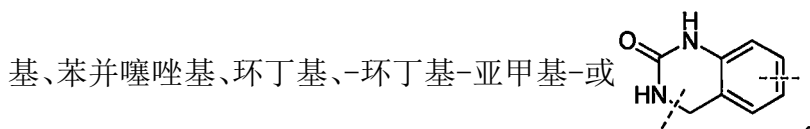
[0067] 优选地,式(II)具有下式(III)的通式结构:



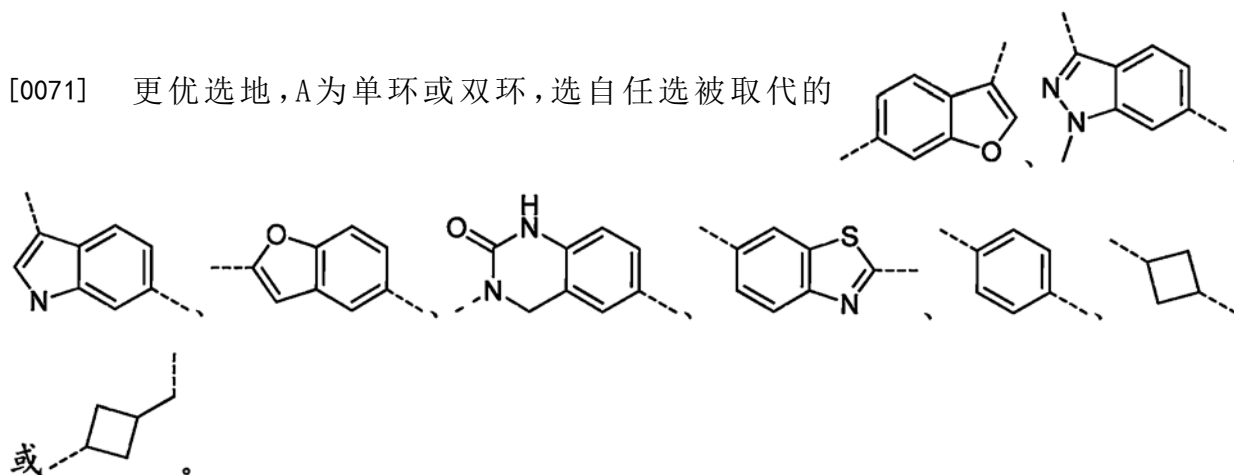
(III)

[0069] 其中,上述式(III)中,A为单环或多环,选自任选被取代的3~6元环烷基、3-6元环烷基-C₁₋₃烷基、6~10元芳香环或6-10元杂芳香环;

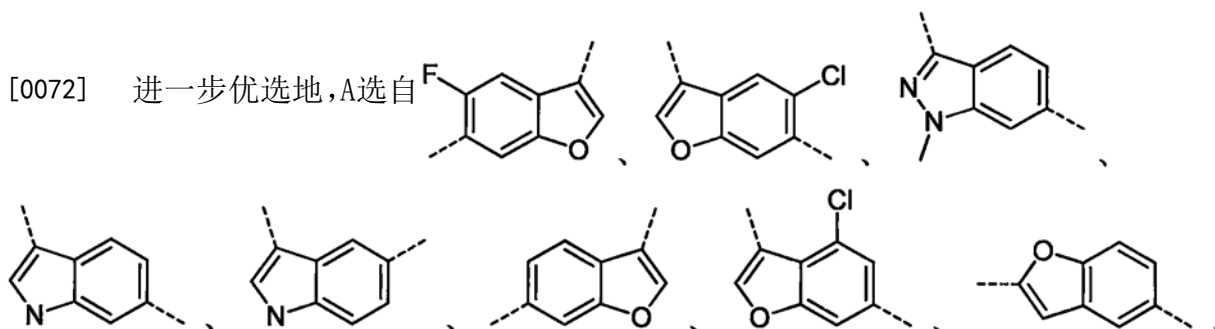
[0070] 优选地,A为单环或双环,选自任选被取代的苯基、苯并呋喃基、苯并吡唑基、吲哚

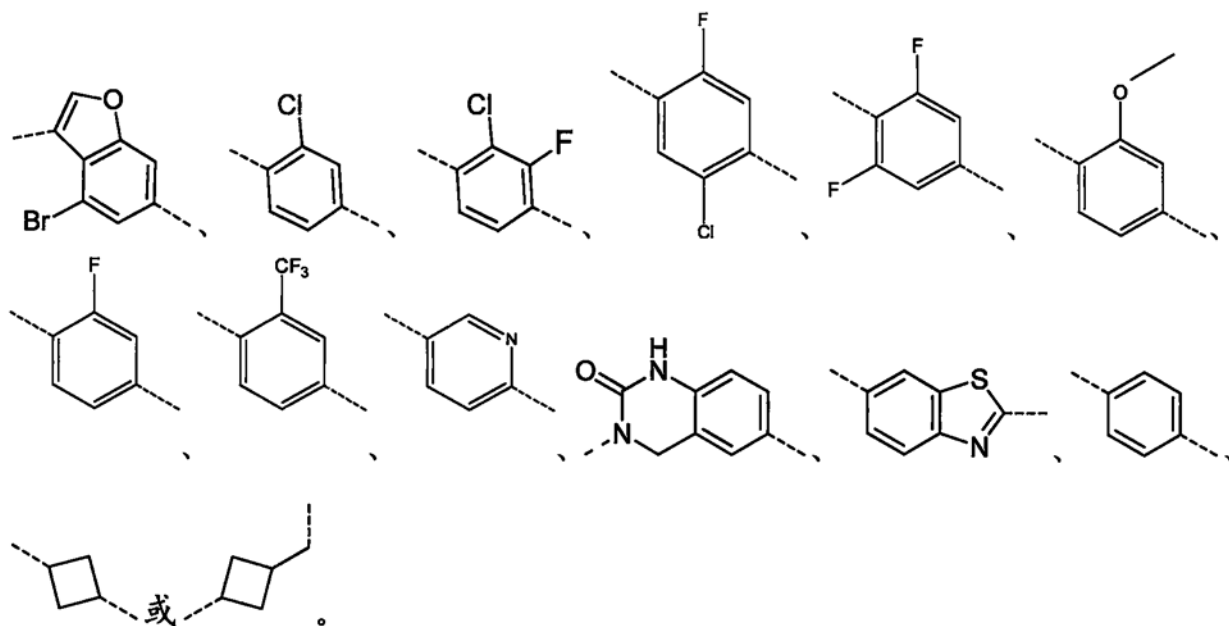


[0071] 更优选地,A为单环或双环,选自任选被取代的



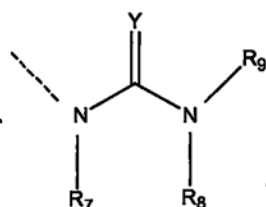
[0072] 进一步优选地,A选自



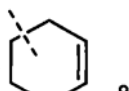


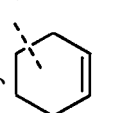
[0073] R_{11} 选自H、OH、NH₂、CN、卤素、或任选被取代的： C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 杂烷基、3~6元环烷基、

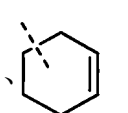
3~6元杂环烷基、5~6元芳基、5~6元杂芳基、



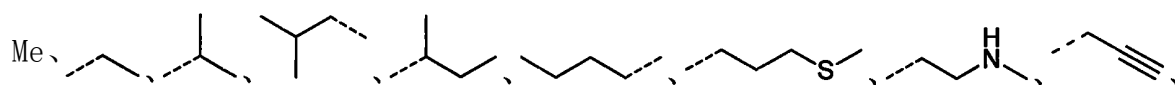
(其中,Y为O或S, R_7 、 R_8 、 R_9

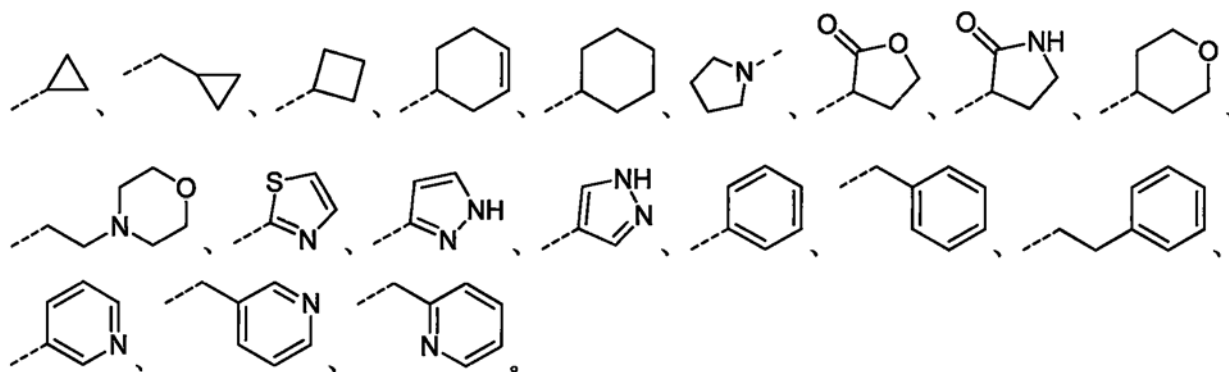
各自独立地选自H、或任选被取代的： C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 杂烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基、5~6元芳基、5~6元杂芳基、3~6元环烷基- C_{1-3} 烷基-、3~6元杂环烷基- C_{1-3} 烷基-、5~6元芳基- C_{1-3} 烷基-、 C_{2-7} 炔烃基、。

[0074] 优选地,上述 R_7 、 R_8 、 R_9 各自独立地选自H或任选被取代的： C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 杂烷基、3~6元环烷基、4~6元杂环烷基、6元芳基、5~6元杂芳基、3~6元环烷基- C_{1-2} 烷基-、3~6元杂环烷基- C_{1-2} 烷基-、6元芳基- C_{1-2} 烷基-、5~6元杂芳基- C_{1-2} 烷基-、 C_{3-6} 炔烃基、。

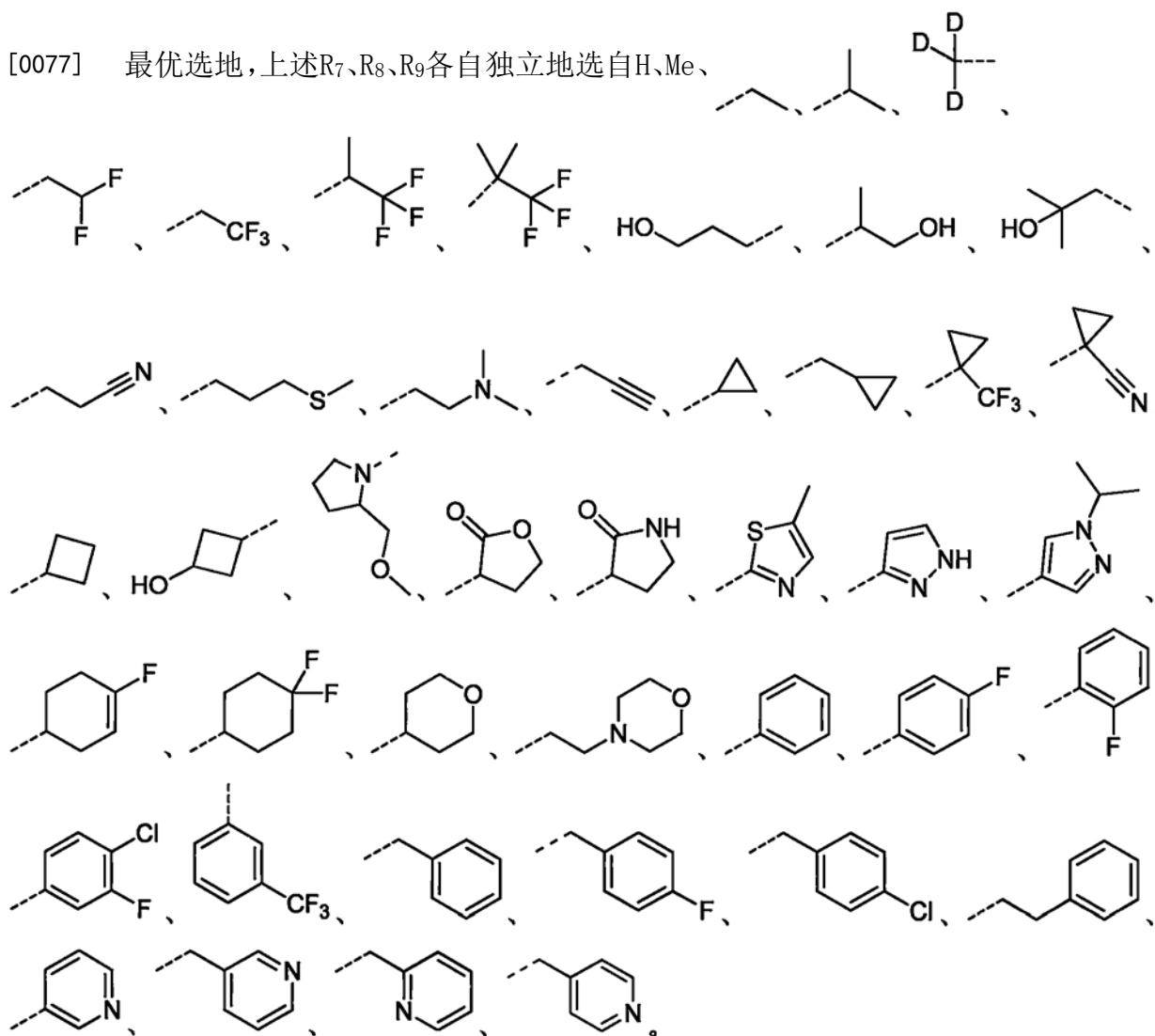
[0075] 更优选地,上述 R_7 、 R_8 、 R_9 各自独立地选自H或任选被取代的： C_{1-4} 烷基、 C_{1-2} 烷基-S- C_{1-3} 烷基-、 C_{1-2} 烷基-N- C_{1-3} 烷基-、 C_{1-2} 烷基-O- C_{1-3} 烷基-、3~6元环烷基、3~6元环烷基- C_{1-2} 烷基-、吡咯烷酮基、5~6元环内酯基、吡咯烷基、哌啶基、四氢吡喃基、吗啉基、噻唑基、吡啶基、苯基、吡啶基、吗啉基- C_{1-2} 烷基-、苯基- C_{1-2} 烷基-、吡啶基- C_{1-2} 烷基-、 C_{0-2} 烷基-炔基- C_{1-2} 烷基-、。

[0076] 进一步优选地,上述 R_7 、 R_8 、 R_9 各自独立地选自H或任选被取代的：

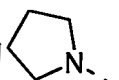


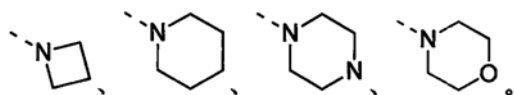


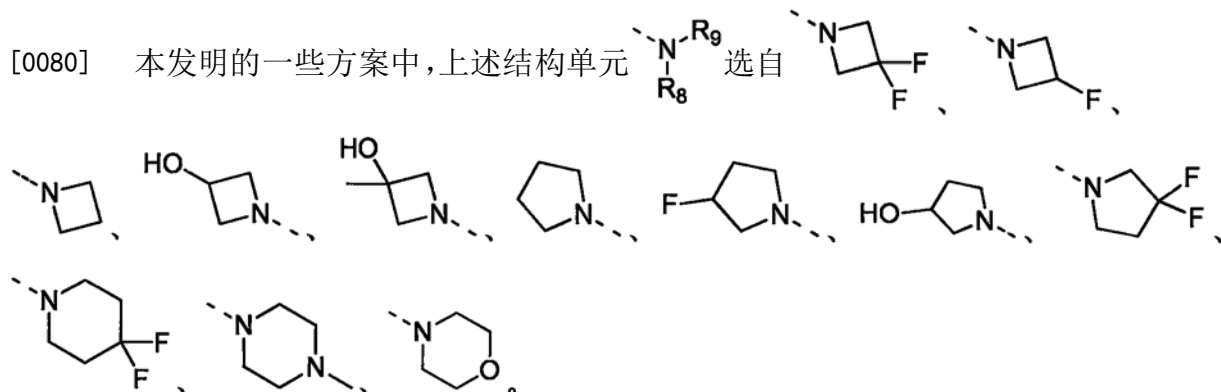
[0077] 最优选地, 上述R₇、R₈、R₉各自独立地选自H、Me、



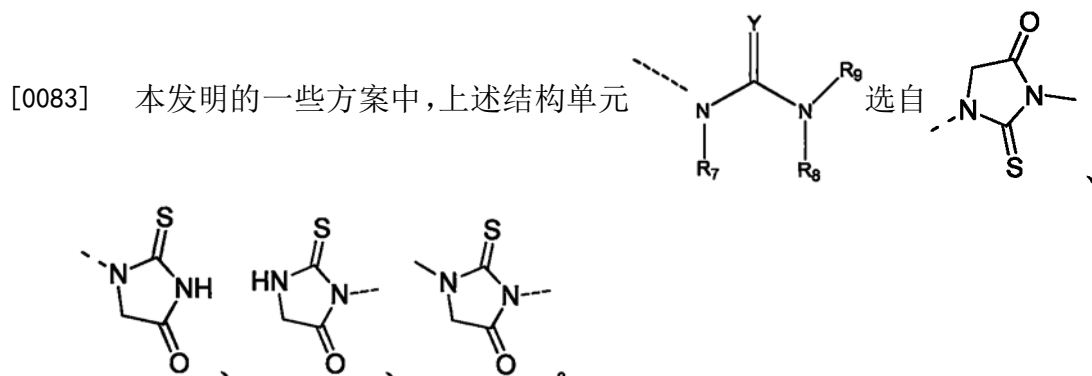
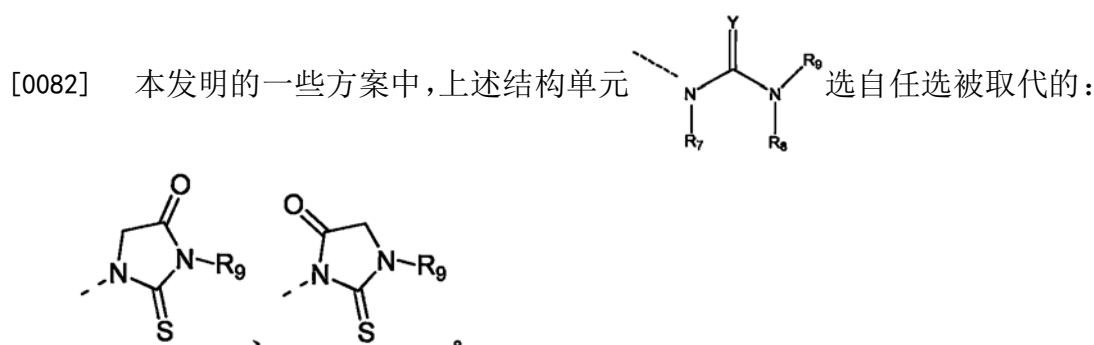
[0078] 优选地, 上述R₈、R₉共同形成一个任选被取代的4~7元环, 优选地, 上述R₈、R₉共同形成一个任选被取代的4~6元环, 本发明的一些方案中, 上述R₈、R₉共同形成一个任选被取代的5元环。

[0079] 本发明的一些方案中, 上述结构单元 $\begin{matrix} \text{R}_9 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}_8 \end{matrix}$ 选自任选被取代的 .





[0081] 优选地,上述R₇、R₈共同形成一个任选被取代的4~7元环,优选地,上述R₇、R₈共同形成一个任选被取代的4~6元环,本发明的一些方案中,上述R₇、R₈共同形成一个任选被取代的5元环。

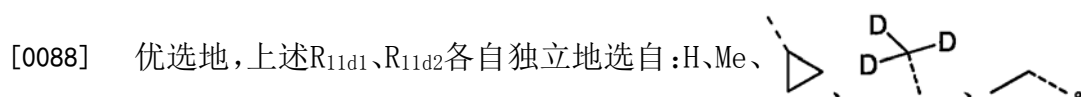


[0084] 或者,R₈可以与环A上相邻的两个碳原子形成4~7元环) 、

[0085] -C(=O)N(R_{11d1})(R_{11d2})、-C₁₋₃烷基-C(=O)N(R_{11d1})(R_{11d2})、-NH-C(=O)N(R_{11d1})(R_{11d2})、-C₁₋₃烷基-NH-C(=O)N(R_{11d1})(R_{11d2})、-C₁₋₇烷基-N(R_{11d1})-S(=O)-N(R_{11d2})-、3~6元环烷基-N(R_{11d1})-P(=O)(OR_{11d2})-C₁₋₃烷基-,

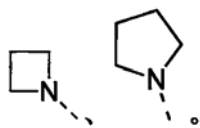
[0086] (其中,R_{11d1}、R_{11d2}各自独立地选自H、或任选被取代的C₁₋₇烷基、C₁₋₇杂烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基、5~6元芳基、5~6元杂芳基、5~6元芳基-C₁₋₃烷基-;或者任选地,R_{11d1}和R_{11d2}共同形成一个4~7元环;

[0087] 优选地,上述R_{11d1}、R_{11d2}各自独立地选自H、OH、NH₂、CN、卤素、或任选被取代的C₁₋₃烷基、C₁₋₃杂烷基、C₃₋₅环烷基。

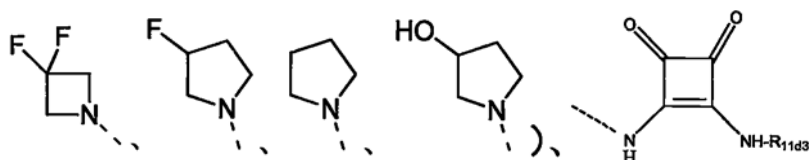


[0089] 优选地,上述 R_{11d1} 、 R_{11d2} 共同形成一个任选被取代的4~5元环。

[0090] 本发明的一些方案中,上述结构单元-N(R_{11d1}) (R_{11d2}) 选自任选被取代的:



[0091] 本发明的一些方案中,上述结构单元-N(R_{11d1}) (R_{11d2}) 选自:

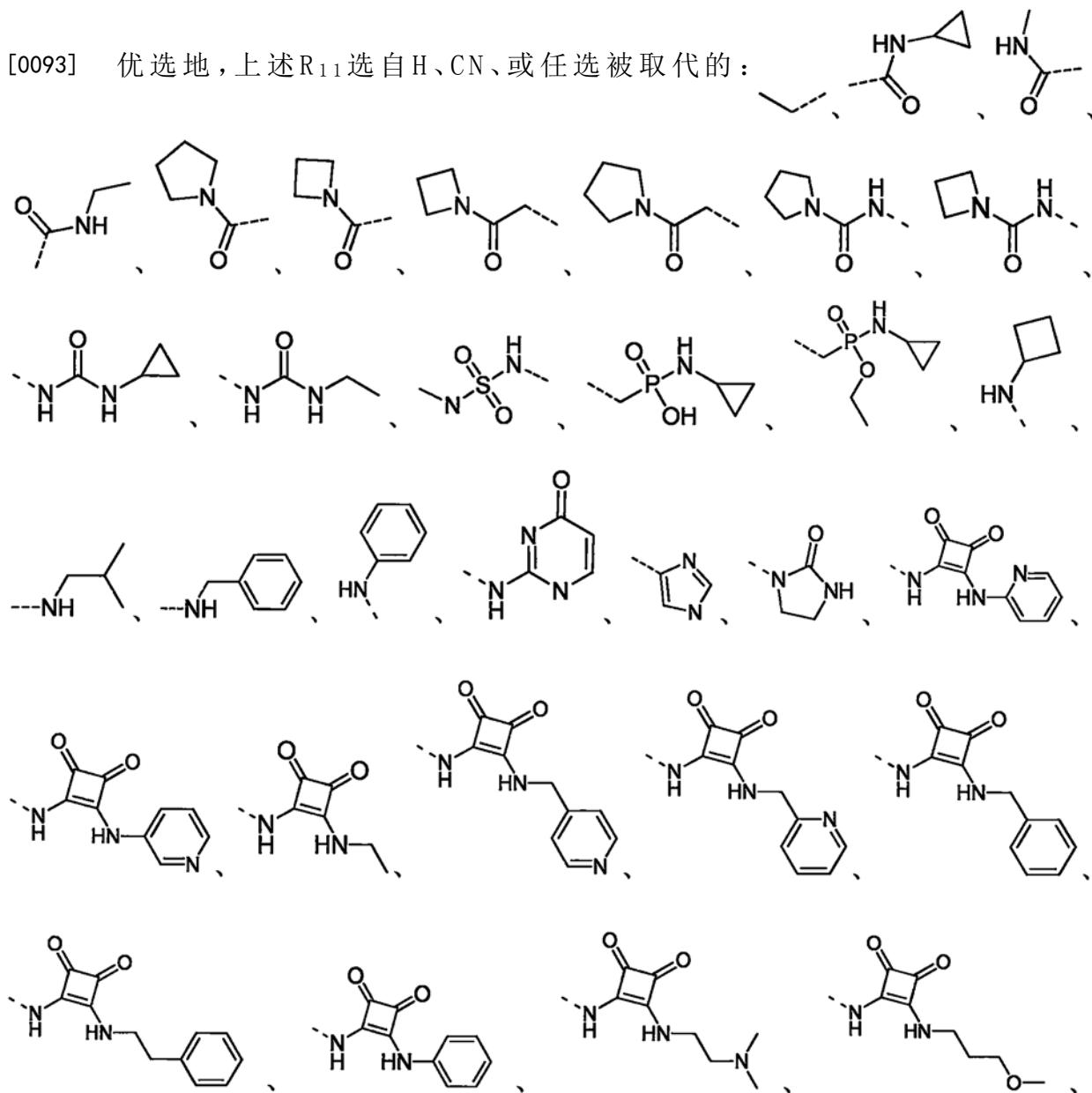


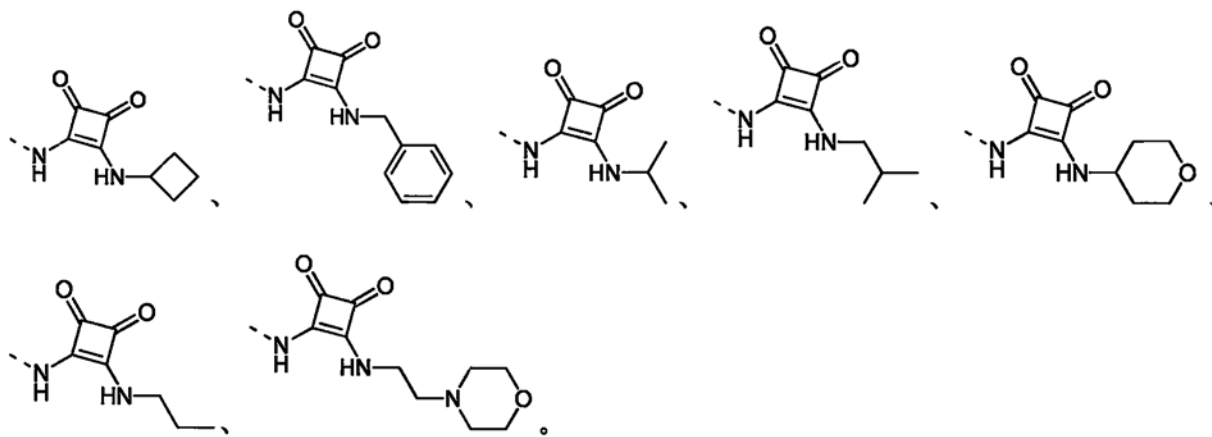
(其中, R_{11d3} 选自任选被取

代的H、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 杂烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基、5~6元芳基、5~6元杂芳基、5~6元杂环烷基- C_{1-3} 烷基-、5~6元芳基- C_{1-3} 烷基-、5~6元杂芳基- C_{1-3} 烷基-、

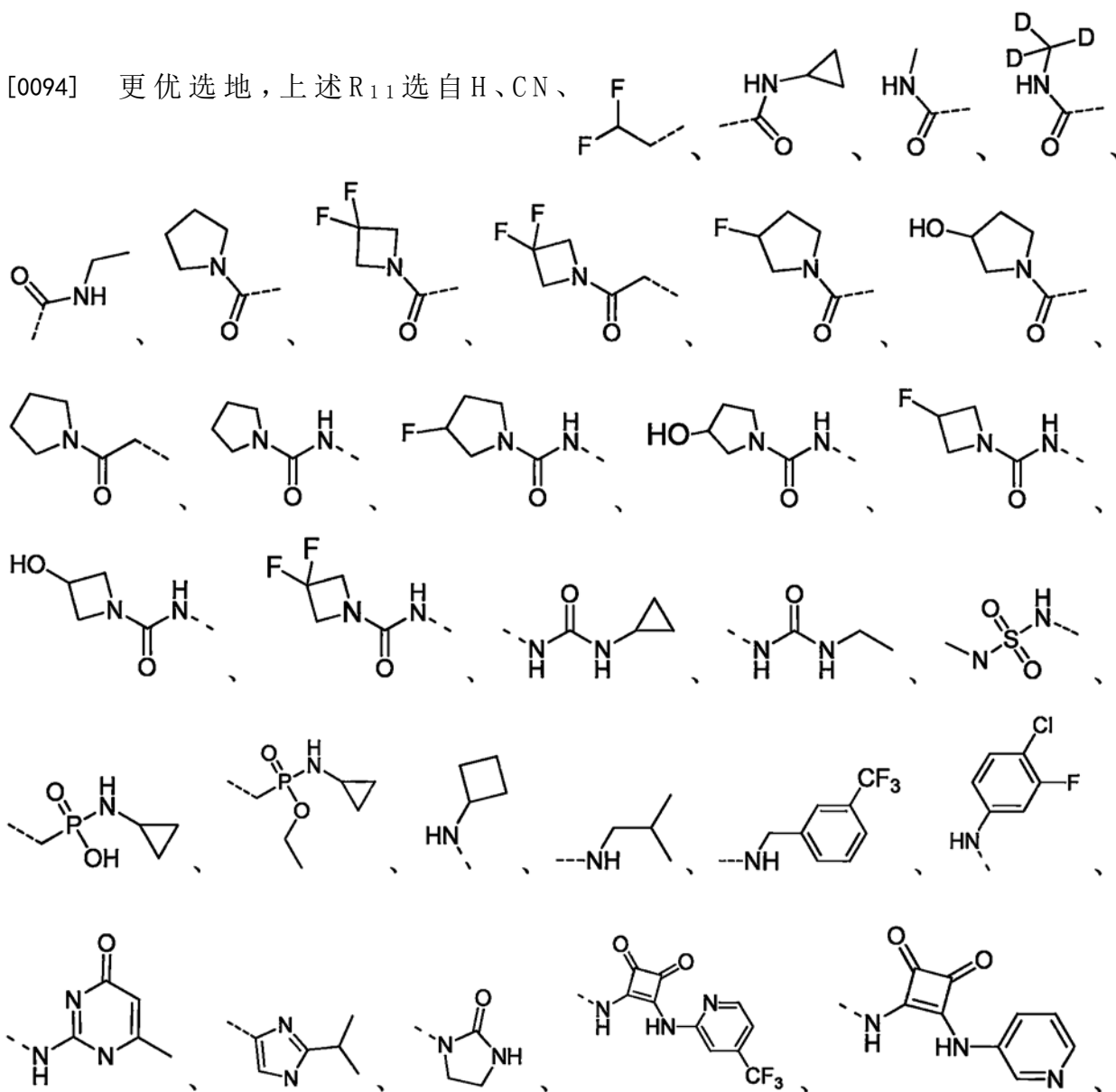
[0092] 3~6元杂环烷基氨基-、5~6元芳基氨基-、5~6元芳基- C_{1-3} 烷基氨基-;

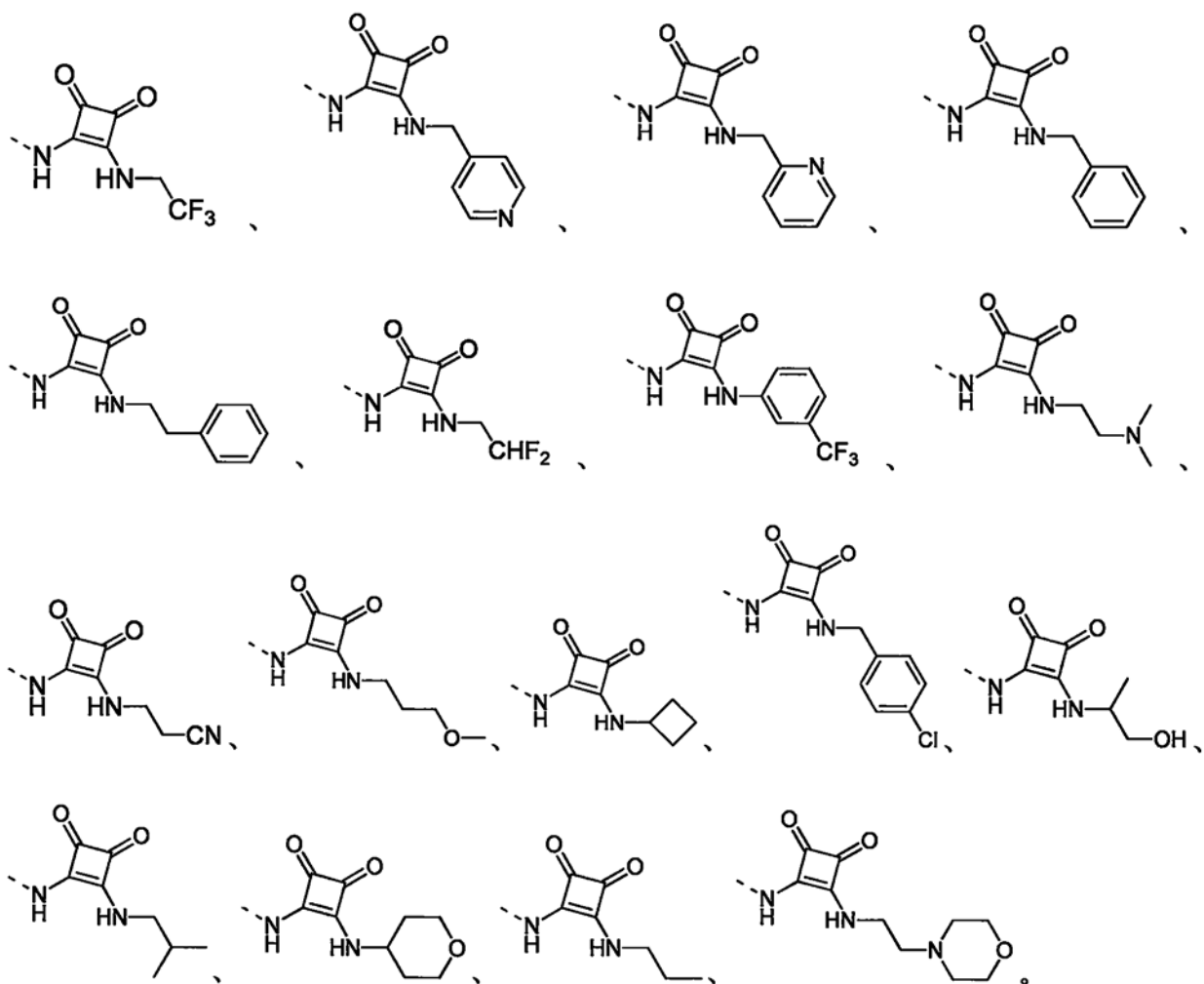
[0093] 优选地,上述 R_{11} 选自H、CN、或任选被取代的:



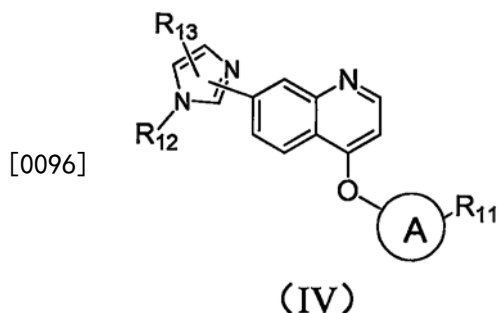


[0094] 更优选地, 上述R₁₁选自H、CN、



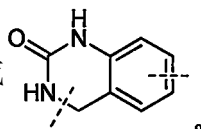


[0095] 优选地,式(II)具有下式(IV)的通式结构:

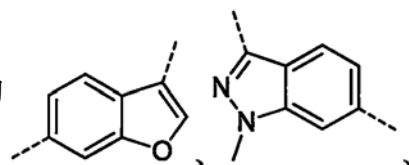


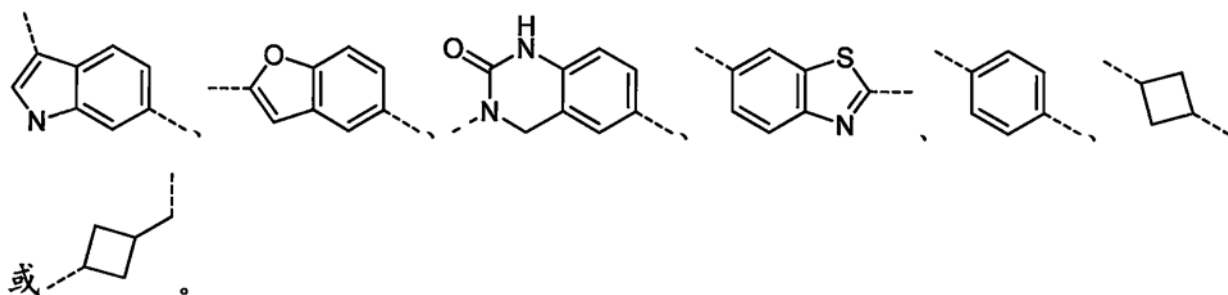
[0097] 其中,上述式(IV)中,A为单环或多环,选自任选被取代的3~6元环烷基、3-6元环烷基-C1-3烷基、6~10元芳香环或6-10元杂芳香环;

[0098] 优选地,A为单环或双环,选自任选被取代的苯基、苯并呋喃基、苯并吡啶基、吲哚基、苯并噻唑基、环丁基、-环丁基-亚甲基-或

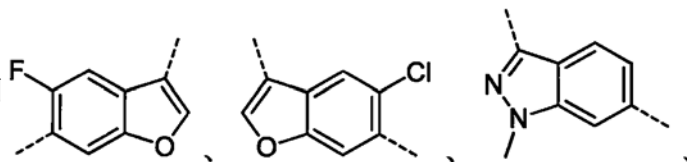


[0099] 更优选地,A为单环或双环,选自任选被取代的

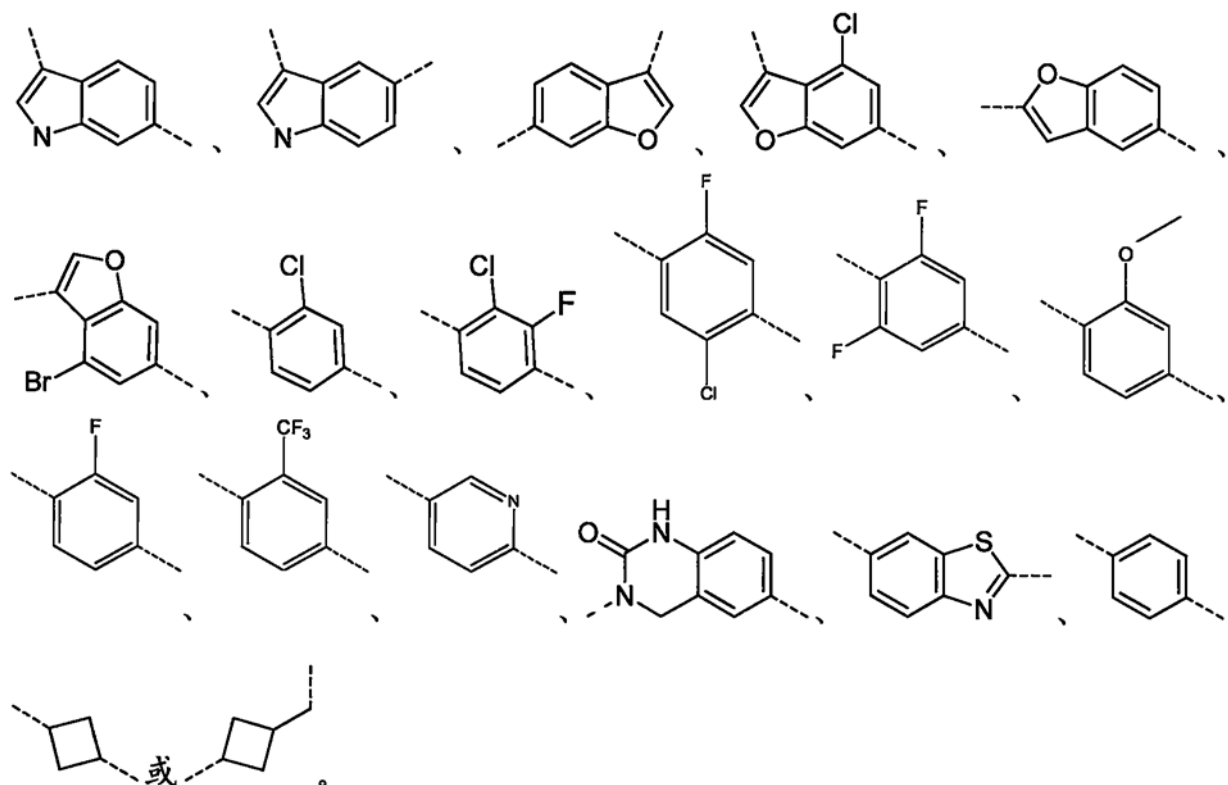




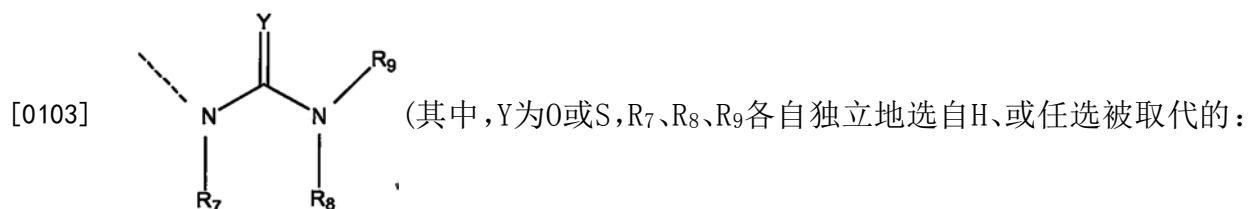
[0100] 进一步优选地, A选自



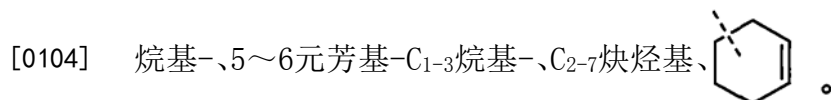
[0101]



[0102] R_{11} 选自H、OH、 NH_2 、CN、卤素、或任选被取代的： C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 杂烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基、5~6元芳基、5~6元杂芳基、



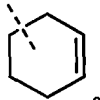
C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 杂烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基、5~6元芳基、5~6元杂芳基、3~6元环烷基- C_{1-3} 烷基-、3~6元杂环烷基- C_{1-3}



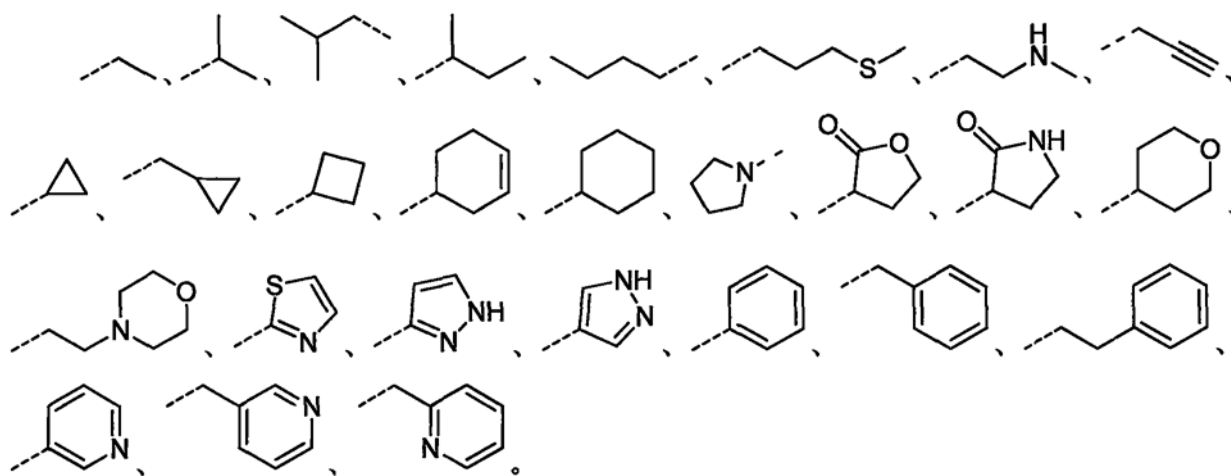
[0105] 优选地, 上述 R_7 、 R_8 、 R_9 各自独立地选自H或任选被取代的: C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 杂烷基、3~6元环烷基、4~6元杂环烷基、6元芳基、5~6元杂芳基、3~6元环烷基- C_{1-2} 烷基-、3~6元杂

环烷基- C_{1-2} 烷基-、6元芳基- C_{1-2} 烷基-、5~6元杂芳基- C_{1-2} 烷基-、 C_{3-6} 炔烃基、.

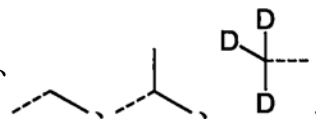
[0106] 更优选地, 上述 R_7 、 R_8 、 R_9 各自独立地选自H或任选被取代的: C_{1-4} 烷基、 C_{1-2} 烷基-S- C_{1-3} 烷基-、 C_{1-2} 烷基-N- C_{1-3} 烷基-、 C_{1-2} 烷基-O- C_{1-3} 烷基-、3~6元环烷基、3~6元环烷基- C_{1-2} 烷基-、吡咯烷酮基、5~6元环内酯基、吡咯烷基、哌啶基、四氢吡喃基、吗啉基、噻唑基、吡唑基、苯基、吡啶基、吗啉基- C_{1-2} 烷基-、苯基- C_{1-2} 烷基-、吡啶基- C_{1-2} 烷基-、 C_{0-2} 烷基-炔基- C_{1-2}

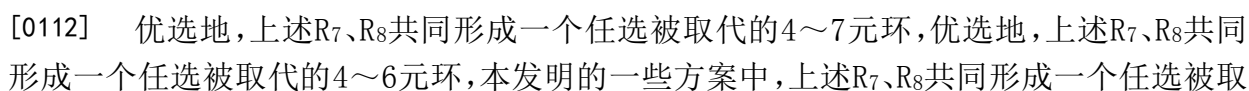
烷基-、.

[0107] 进一步优选地, 上述 R_7 、 R_8 、 R_9 各自独立地选自H或任选被取代的:Me、



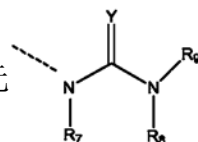
[0108] 最优选地, 上述 R_7 、 R_8 、 R_9 各自独立地选自H、Me、



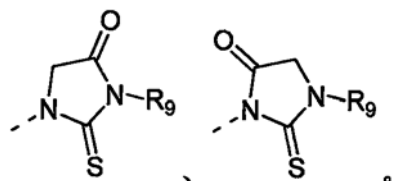


代的5元环。

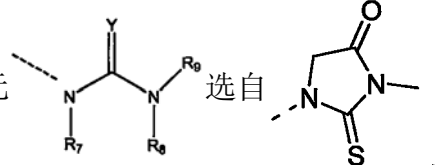
[0113] 本发明的一些方案中,上述结构单元



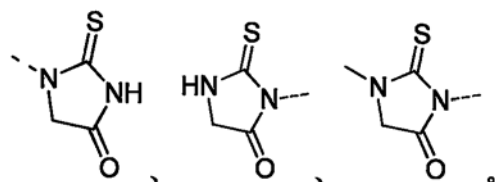
选自任选被取代的:



[0114] 本发明的一些方案中,上述结构单元



选自



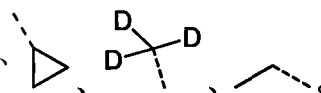
[0115] 或者, R_8 可以与环A上相邻的两个碳原子形成4-7元环)、

[0116] $-C(=O)N(R_{11d1})(R_{11d2})$ 、 $-C_{1-3}\text{烷基}-C(=O)N(R_{11d1})(R_{11d2})$ 、 $-NH-C(=O)N(R_{11d1})(R_{11d2})$ 、 $-C_{1-3}\text{烷基}-NH-C(=O)N(R_{11d1})(R_{11d2})$ 、 $-C_{1-7}\text{烷基}-N(R_{11d1})-S(=O)-N(R_{11d2})-$ 、3~6元环烷基- $N(R_{11d1})-P(=O)(OR_{11d2})-C_{1-3}\text{烷基}-$

[0117] (其中, R_{11d1} 、 R_{11d2} 各自独立地选自H、或任选被取代的 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 杂烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基、5~6元芳基、5~6元杂芳基、5~6元芳基- C_{1-3} 烷基-;或者任选地, R_{11d1} 和 R_{11d2} 共同形成一个4~7元环;

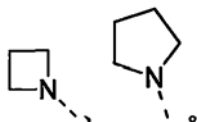
[0118] 优选地,上述 R_{11d1} 、 R_{11d2} 各自独立地选自H、OH、 NH_2 、CN、卤素、或任选被取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 杂烷基、 C_{3-5} 环烷基。

[0119] 优选地,上述 R_{11d1} 、 R_{11d2} 各自独立地选自:H、Me、

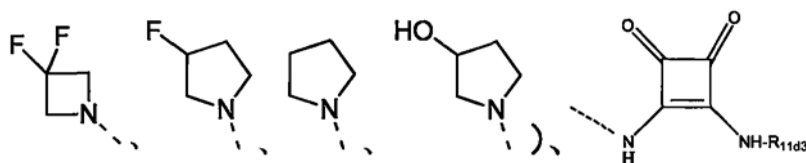


[0120] 优选地,上述 R_{11d1} 、 R_{11d2} 共同形成一个任选被取代的4~5元环。

[0121] 本发明的一些方案中,上述结构单元 $-N(R_{11d1})(R_{11d2})$ 选自任选被取代的:



[0122] 本发明的一些方案中,上述结构单元 $-N(R_{11d1})(R_{11d2})$ 选自:



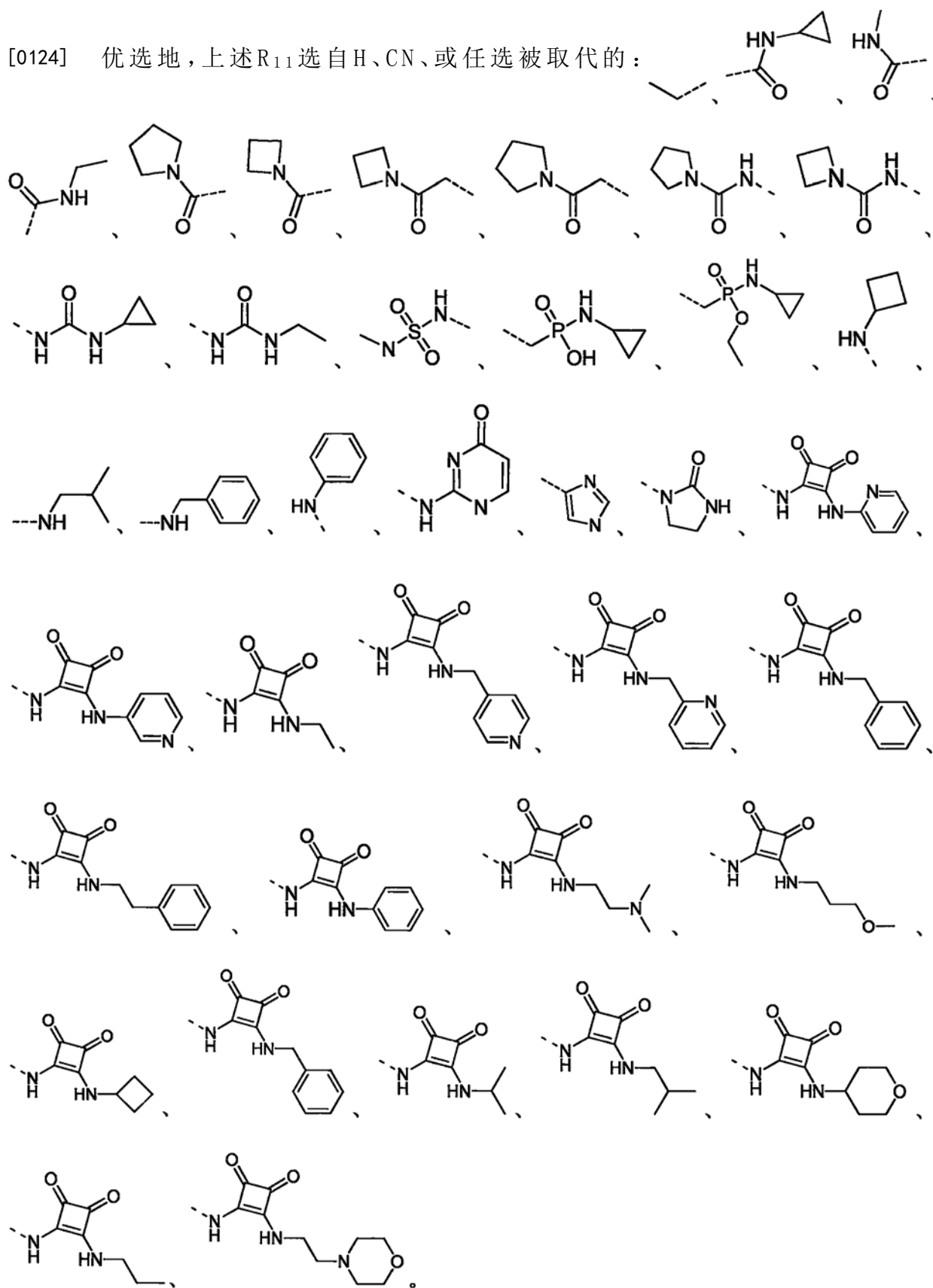
(其中, R_{11d3} 选自任选被取

代的H、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 杂烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基、5~6元芳基、5~6元杂芳基、5

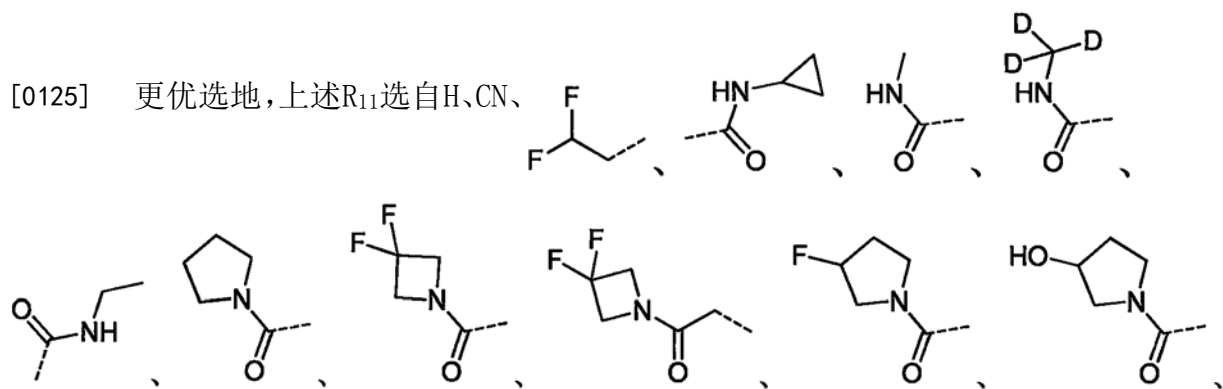
~6元杂环烷基-C₁₋₃烷基-、5~6元芳基-C₁₋₃烷基-、5~6元杂芳基-C₁₋₃烷基-)、

[0123] 3~6元杂环烷基氨基-、5~6元芳基氨基-、5~6元芳基-C₁₋₃烷基氨基-;

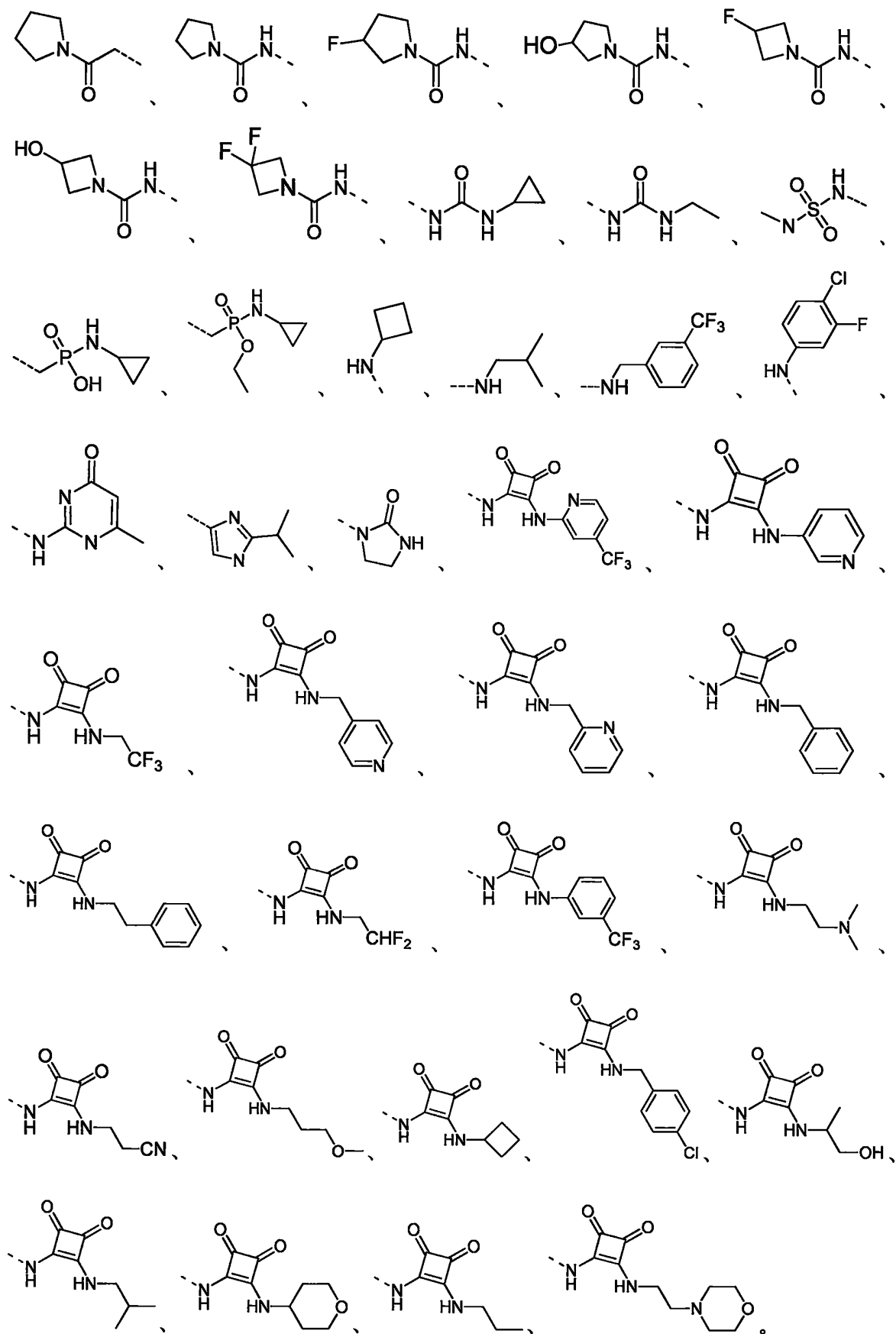
[0124] 优选地, 上述R₁₁选自H、CN、或任选被取代的:



[0125] 更优选地,上述R₁₁选自H、CN、



[0126]

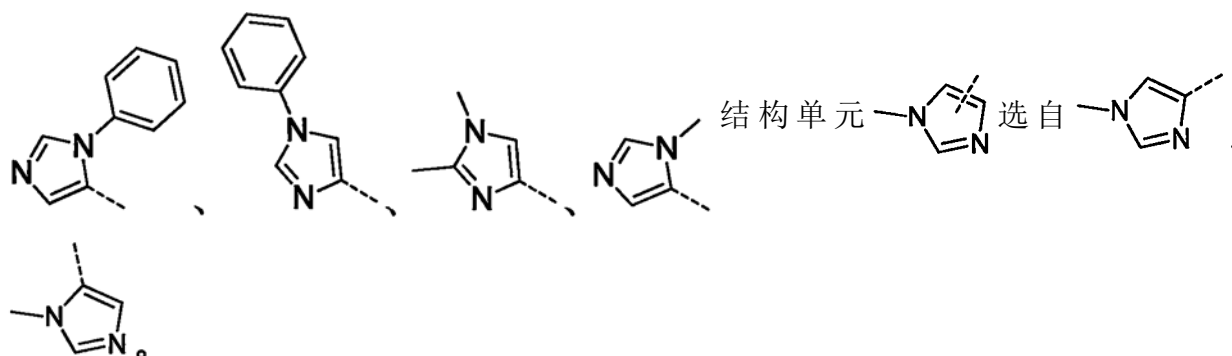
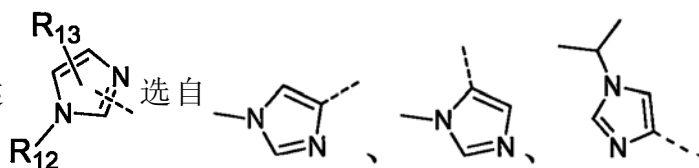


[0127] R₁₂、R₁₃各自独立地选自H、OH、NH₂、CN、或任选被取代的C₁₋₇烷基、C₁₋₇杂烷基、3~6元

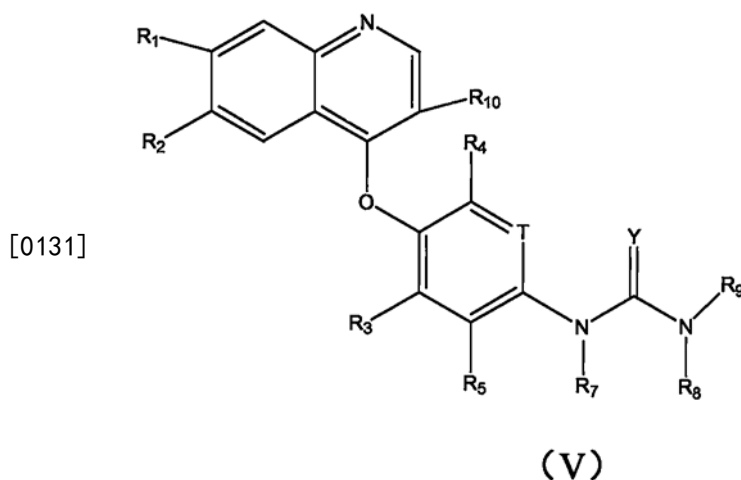
环烷基、3~6元杂环烷基、5~6元芳基、5~6元杂芳基；

[0128] 优选地，上述 R_{12} 、 R_{13} 各自独立地选自H、甲基、异丙基、苯基。

[0129] 本发明的一些方案中，上述



[0130] 上述式 (II) 可以为以下通式结构的化合物：



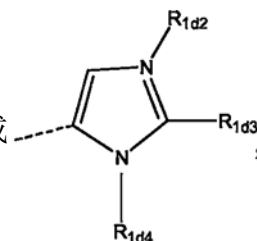
[0132] 其中，上述式 (V) 中，Y为O或S；

[0133] T选自N或C (R_6)；

[0134] R_1 选自任选被取代的 C_{1-7} 杂烷基或5~6元杂芳基；

[0135] 优选地， R_1 选自任选被取代的 C_{1-6} 的烷氧基， C_{1-6} 杂烷基-O-或咪唑基；

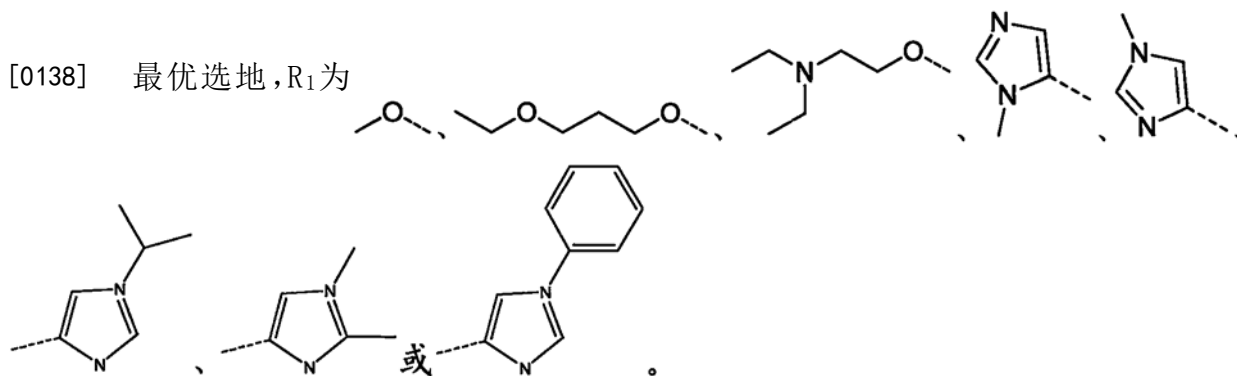
[0136] 更优选地， R_1 选自 C_{1-6} 的烷氧基， $O(CH_2)_n R_{1d1}$ 或



数， R_{1d1} 为 C_{1-6} 的烷氧基或 $NR_{1d5}R_{1d6}$ ，其中 R_{1d5} 和 R_{1d6} 各自独立地为H或 C_{1-6} 的烷基（包括链烷基和环烷基）， R_{1d2} 、 R_{1d3} 和 R_{1d4} 各自独立地为H、 C_{1-6} 的烷基（包括链烷基和环烷基）或芳基（例如苯基）；

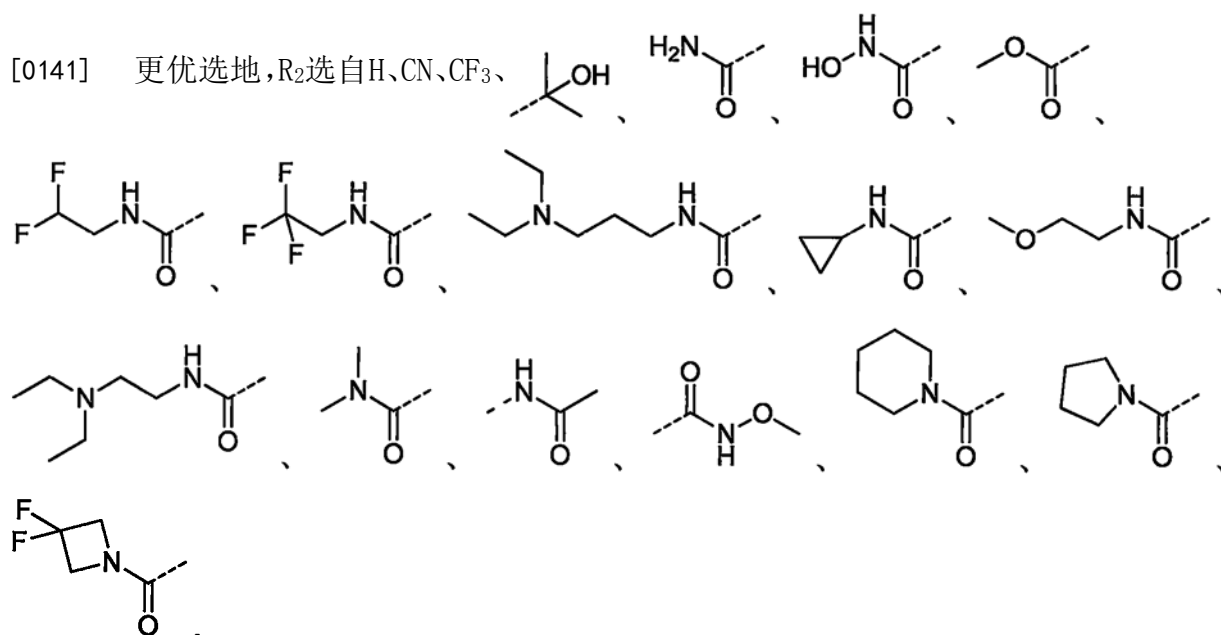
[0137] 进一步优选地， R_1 选自 C_{1-3} 的烷氧基，例如甲氧基； $O(CH_2)_n R_{1d1}$ ，其中n为1-3的整数， R_{1d1} 为 C_{1-3} 的烷氧基或 $NR_{1d5}R_{1d6}$ ，其中， R_{1d5} 和 R_{1d6} 独立地为 C_{1-3} 的烷基；或者咪唑基；

[0138] 最优选地, R_1 为



[0139] R_2 选自 H、OH、NH₂、卤素、CN、-C(=O)N(R_{2d1})(R_{2d2})、-N(R_{2d1})C(=O) R_{2d2} 、-C(=O) R_{2d3} 、任选被取代的 C₁₋₇ 烷基 (包括链烷基和环烷基)；

[0140] 优选地, R_2 选自 H、CN, 卤代 C₁₋₃ 烷基、羟 C₁₋₃ 烷基、-C(=O)N(R_{2d1})(R_{2d2})、-N(R_{2d1})C(=O) R_{2d2} 、-C(=O) R_{2d3} ；



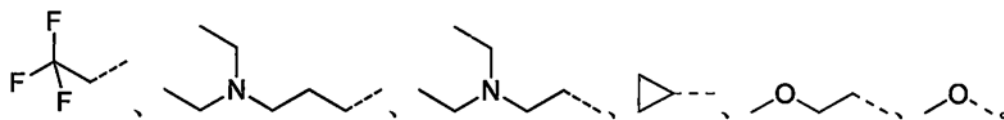
[0142] 其中, R_{2d1} 、 R_{2d2} 、 R_{2d3} 各自独立地选自 H、OH、NH₂、CN 或任选被取代的 C₁₋₇ 链烷基、C₁₋₇ 杂烷基、3~6 元环烷基、3~6 元杂环烷基, 或者, R_{d1} 和 R_{d2} 共同形成一个 4~7 元环；

[0143] 优选地, R_{2d1} 、 R_{2d2} 各自独立地选自 H、OH、卤素、任选被取代的 C₁₋₇ 的烷基、C₁₋₇ 杂烷基、C₃₋₅ 的环烷基；或者, R_{d1} 和 R_{d2} 共同形成一个 4~7 元环；

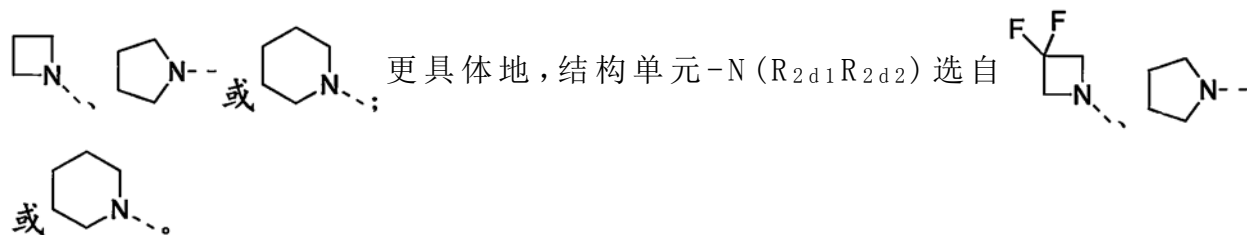
[0144] 优选地, R_{2d1} 、 R_{2d2} 各自独立地选自 H、OH、卤代烷基、C₁₋₆ 的链烷基、C₃₋₆ 的环烷基、C₁₋₆ 的烷氧基、N,N-二(C₁₋₆烷基)-C₁₋₆烷基, R_{2d3} 为 C₁₋₆ 的烷基；或者, R_{d1} 和 R_{d2} 共同形成一个 4~7 元环；

[0145] 更优选地, R_{2d1} 、 R_{2d2} 各自独立地选自 H、OH、卤代烷基、C₁₋₃ 的烷基、C₃₋₆ 的环烷基、C₁₋₃ 的烷氧基、N,N-二(C₁₋₃烷基)-C₁₋₃烷基, R_{2d3} 为 C₁₋₃ 的烷基；或者, R_{d1} 和 R_{d2} 共同形成一个 4~6 元环；

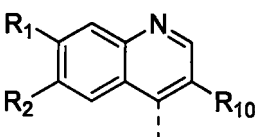
[0146] 进一步优选地, R_{2d1} 、 R_{2d2} 、 R_{2d3} 各自独立地选自 H、OH、甲基、

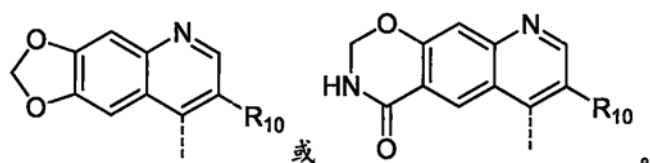


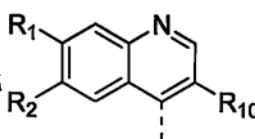
[0147] 在本发明的一些实施方案中,结构单元 $-N(R_{2d1}R_{2d2})$ 选自任选被取代的

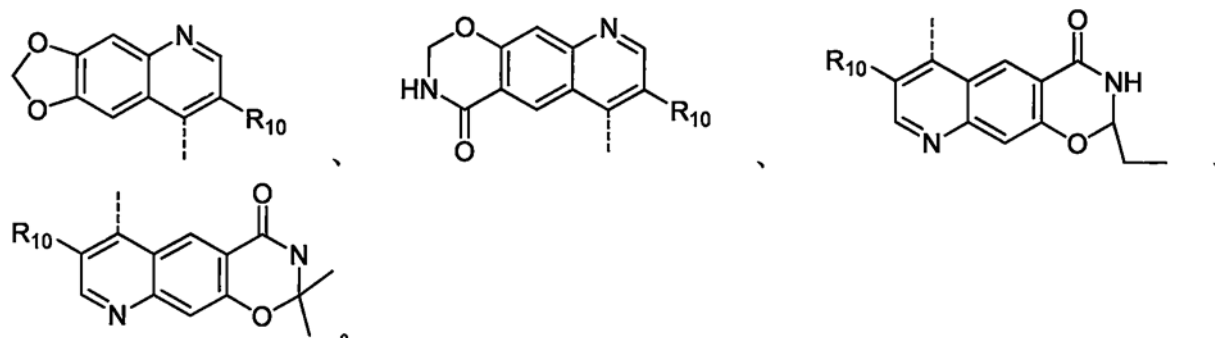


[0148] 或者,在上述式(II)中, R_1 和 R_2 与苯环上的两个碳原子共同形成一个4~7元环;优选地, R_1 、 R_2 与苯环上的两个碳原子共同形成一个任选被取代的5~6元环。

[0149] 在本发明的一些方案中,上述结构单元  选自任选被取代的:



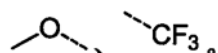
[0150] 在本发明的一些方案中,上述结构单元  选自:



[0151] R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 各自独立地选自H、OH、 NH_2 、CN、卤素、或任选被取代的: C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 杂烷基;

[0152] 优选地,上述 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 各自独立地选自H、OH、CN、 NH_2 、卤素、或任选被取代的: C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 杂烷基;

[0153] 更优选地,上述 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 、

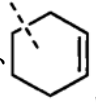


[0154] R_7 、 R_8 、 R_9 各自独立地选自H、或任选被取代的: C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 杂烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基、5~6元芳基、5~6元杂芳基、3~6元环烷基- C_{1-3} 烷基-、3~6元杂环烷基-

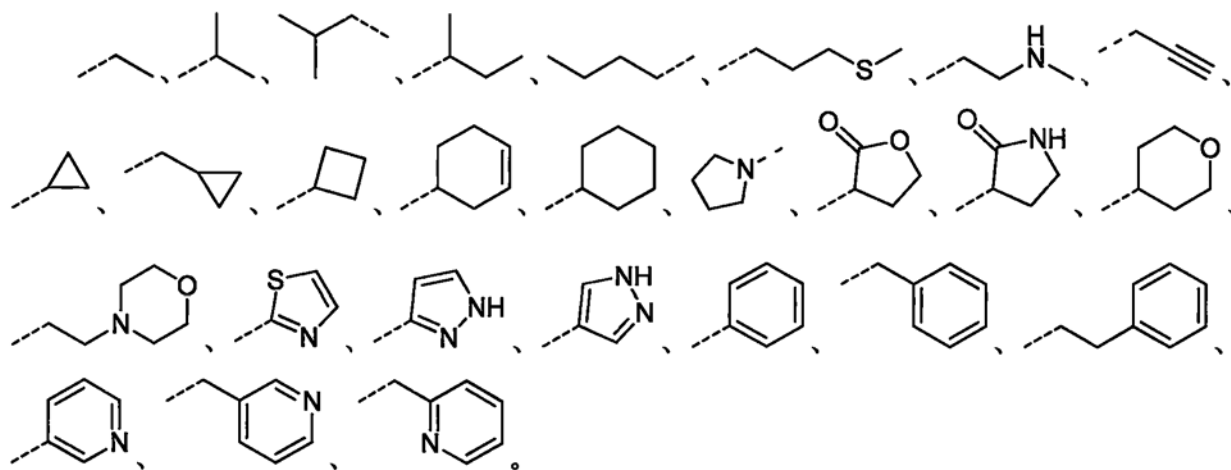
C₁₋₃烷基-、5~6元芳基-C₁₋₃烷基-、C₂₋₇炔烃基、。

[0155] 优选地,上述R₇、R₈、R₉各自独立地选自H或任选被取代的:C₁₋₅烷基、C₁₋₅杂烷基、3~6元环烷基、4~6元杂环烷基、6元芳基、5~6元杂芳基、3~6元环烷基-C₁₋₂烷基-、3~6元杂

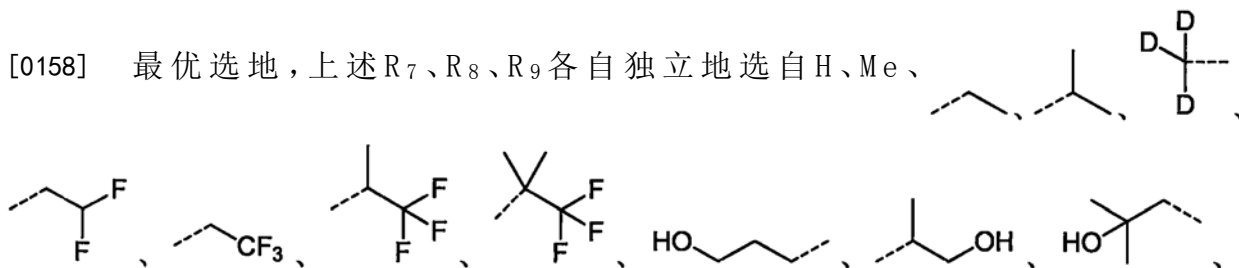
环烷基-C₁₋₂烷基-、6元芳基-C₁₋₂烷基-、5~6元杂芳基-C₁₋₂烷基-、C₃₋₆炔烃基、。

[0156] 更优选地,上述R₇、R₈、R₉各自独立地选自H或任选被取代的:C₁₋₄烷基、C₁₋₂烷基-S-C₁₋₃烷基-、C₁₋₂烷基-N-C₁₋₃烷基-、C₁₋₂烷基-O-C₁₋₃烷基-、3~6元环烷基、3~6元环烷基-C₁₋₂烷基-、吡咯烷酮基、5~6元环内酯基、吡咯烷基、哌啶基、四氢吡喃基、吗啉基、噻唑基、吡唑基、苯基、吡啶基、吗啉基-C₁₋₂烷基-、苯基-C₁₋₂烷基-、吡啶基-C₁₋₂烷基-、C₀₋₂烷基-炔基-C₁₋₂烷基-、。

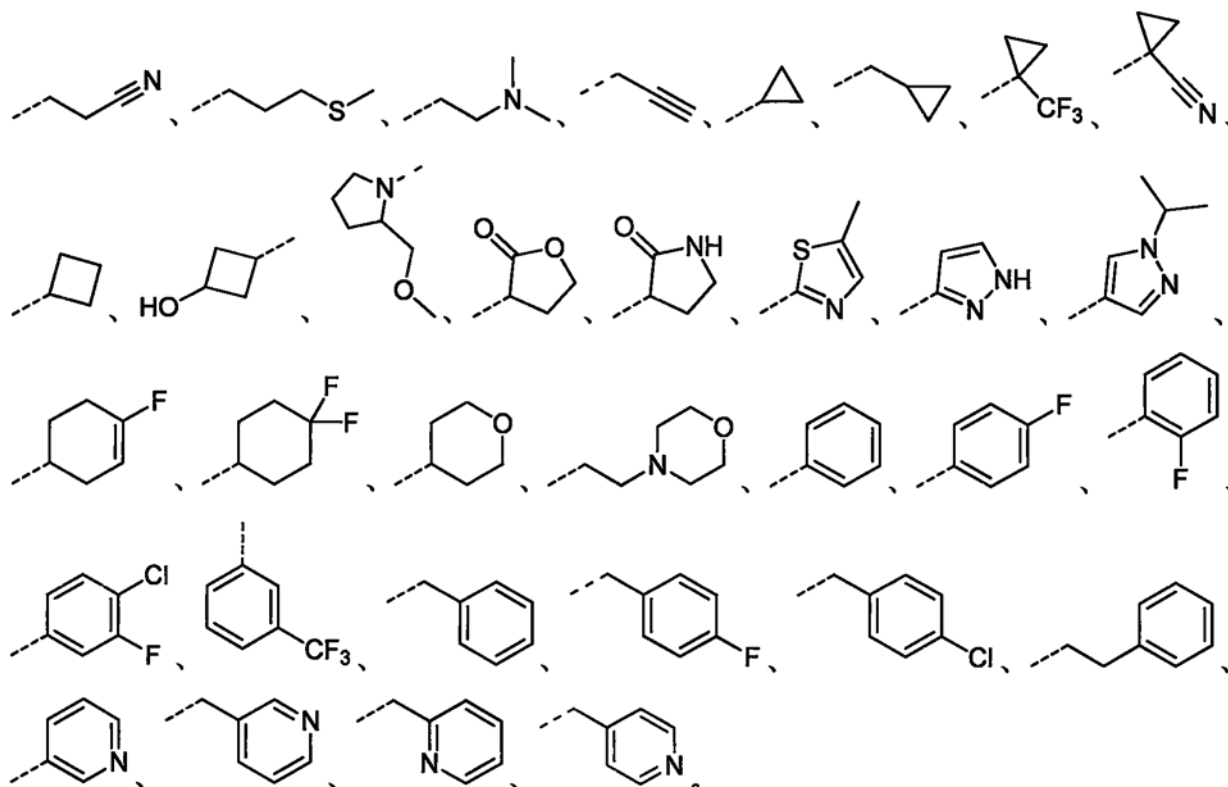
[0157] 进一步优选地,上述R₇、R₈、R₉各自独立地选自H或任选被取代的:Me、



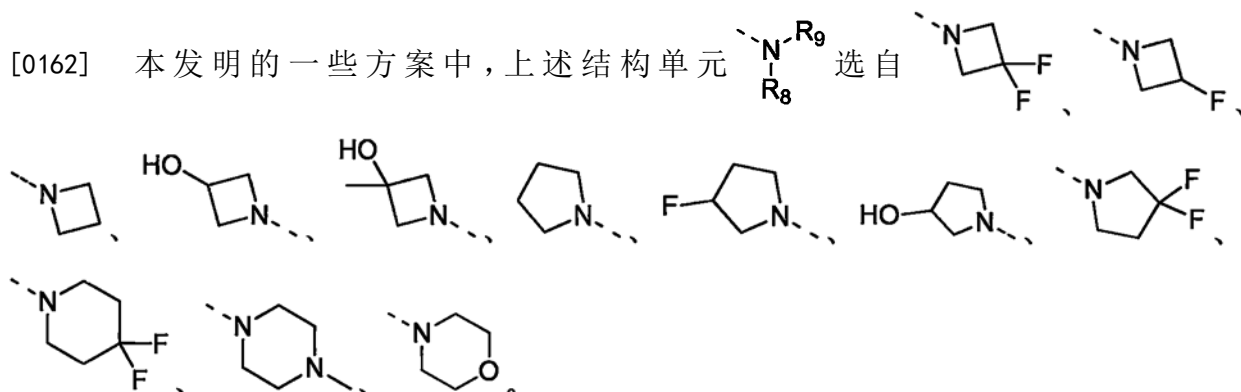
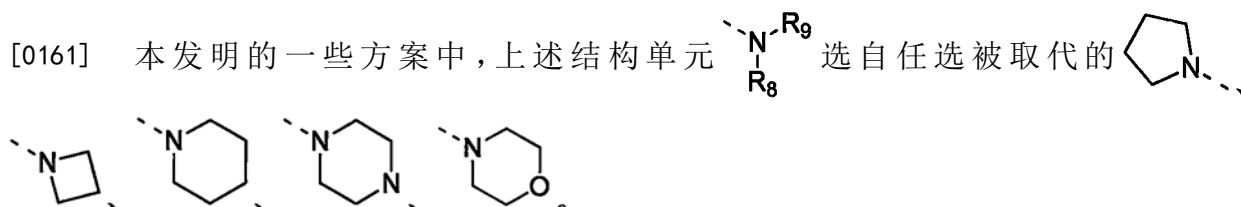
[0158] 最优选地,上述R₇、R₈、R₉各自独立地选自H、Me、



[0159]

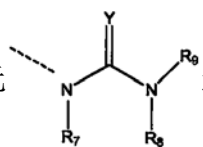


[0160] 优选地, 上述R₈、R₉共同形成一个任选被取代的4~7元环, 优选地, 上述R₈、R₉共同形成一个任选被取代的4~6元环, 本发明的一些方案中, 上述R₈、R₉共同形成一个任选被取代的5元环。

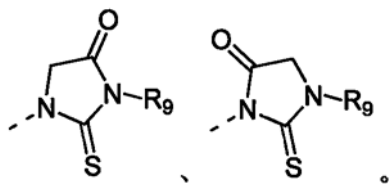


[0163] 优选地, 上述R₇、R₈共同形成一个任选被取代的4~7元环, 优选地, 上述R₇、R₈共同形成一个任选被取代的4~6元环, 本发明的一些方案中, 上述R₇、R₈共同形成一个任选被取代的5元环。

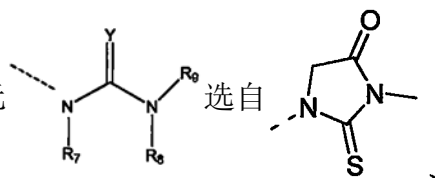
[0164] 本发明的一些方案中,上述结构单元



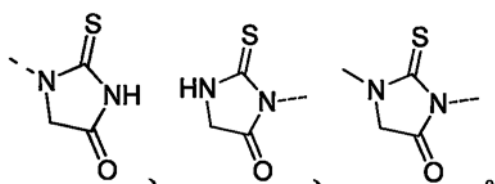
选自任选被取代的:



[0165] 本发明的一些方案中,上述结构单元

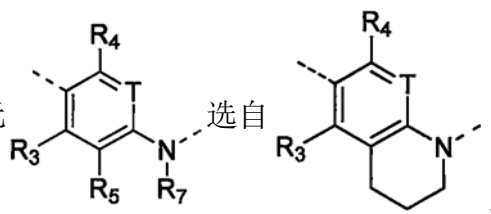


选自

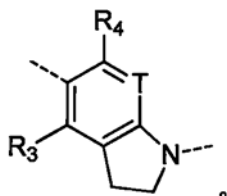


[0166] 或者, R_5 和 R_7 一起形成一个4-7元环;优选地, R_5 和 R_7 一起形成一个任选被取代的5~6元环。

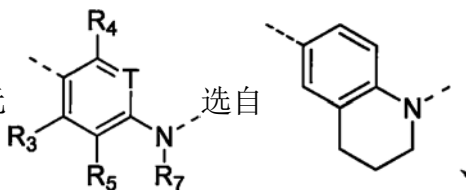
[0167] 本发明的一些方案中,上述结构单元



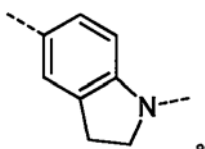
选自



[0168] 本发明的一些方案中,上述结构单元



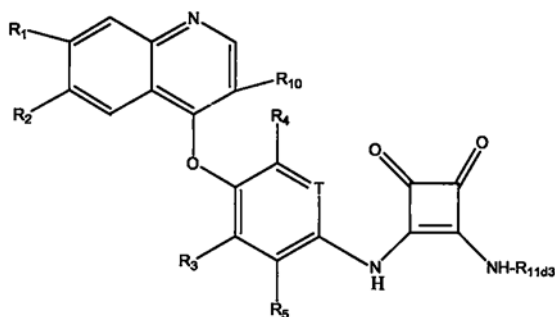
选自



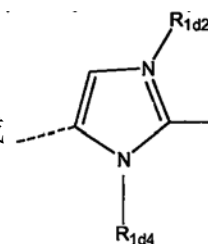
[0169] R_{10} 选自H、OH、 NH_2 、CN或卤素;优选为H或卤素。

[0170] 优选地,式(II)具有以下式(VI)所示的通式结构:

[0171]

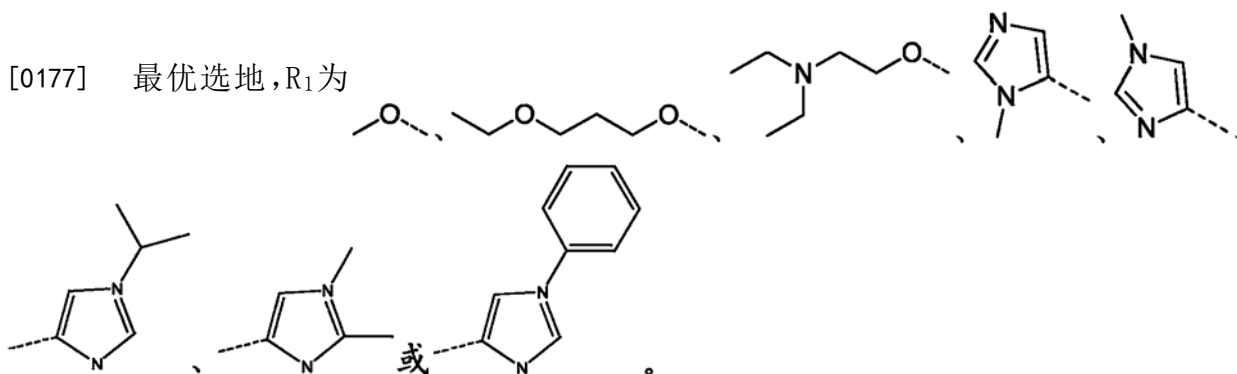


(VI)

[0172] 其中,上述式(VI)中,T选自N或C(R₆);[0173] R₁选自任选被取代的C₁₋₇杂烷基或5~6元杂芳基;[0174] 优选地,R₁选自任选被取代的C₁₋₆的烷氧基,C₁₋₆杂烷基-O-或咪唑基;[0175] 更优选地,R₁选自C₁₋₆的烷氧基,0(CH₂)_nR_{1d1}或

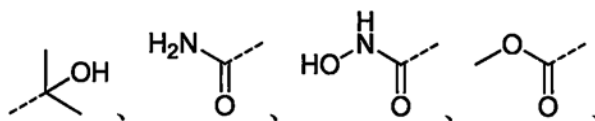
数,R_{1d1}为C₁₋₆的烷氧基或NR_{1d5}R_{1d6},其中R_{1d5}和R_{1d6}各自独立地为H或C₁₋₆的烷基(包括链烷基和环烷基),R_{1d2}、R_{1d3}和R_{1d4}各自独立地为H、C₁₋₆的烷基(包括链烷基和环烷基)或芳基(例如苯基);

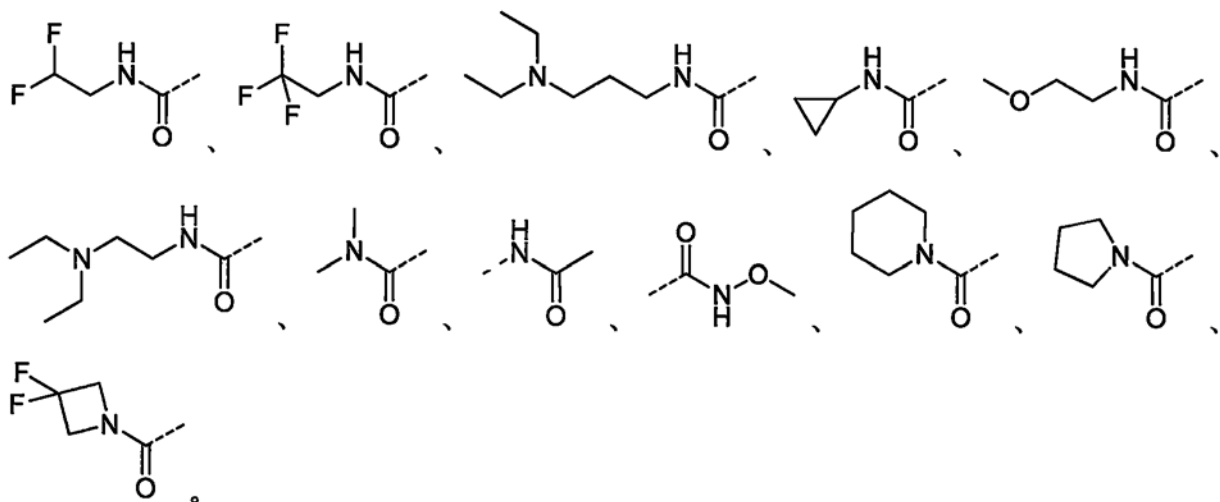
[0176] 进一步优选地,R₁选自C₁₋₃的烷氧基,例如甲氧基;0(CH₂)_nR_{1d1},其中n为1-3的整数,R_{1d1}为C₁₋₃的烷氧基或NR_{1d5}R_{1d6},其中,R_{1d5}和R_{1d6}独立地为C₁₋₃的烷基;或者咪唑基;

[0177] 最优选地,R₁为

[0178] R₂选自H、OH、NH₂、卤素、CN、-C(=O)N(R_{2d1})(R_{2d2}),-N(R_{2d1})C(=O)R_{2d2},-C(=O)OR_{2d3}、任选被取代的C₁₋₇烷基(包括链烷基和环烷基);

[0179] 优选地,R₂选自H,CN,卤代C₁₋₃烷基、羟C₁₋₃烷基、-C(=O)N(R_{2d1})(R_{2d2}),-N(R_{2d1})C(=O)R_{2d2},-C(=O)OR_{2d3};

[0180] 更优选地,R₂选自H、CN、CF₃、



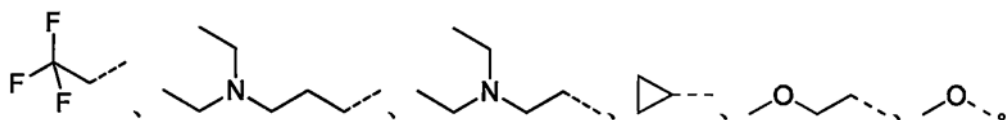
[0181] 其中, R_{2d1}、R_{2d2}、R_{2d3}各自独立地选自H、OH、NH₂、CN或任选被取代的C₁₋₇链烷基、C₁₋₇杂烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基,或者, R_{d1}和R_{d2}共同形成一个4~7元环;

[0182] 优选地, R_{2d1} 、 R_{2d2} 各自独立地选自H、OH、卤素、任选被取代的 C_{1-7} 的烷基、 C_{1-7} 杂烷基、 C_{3-5} 的环烷基;或者, R_{d1} 和 R_{d2} 共同形成一个4~7元环;

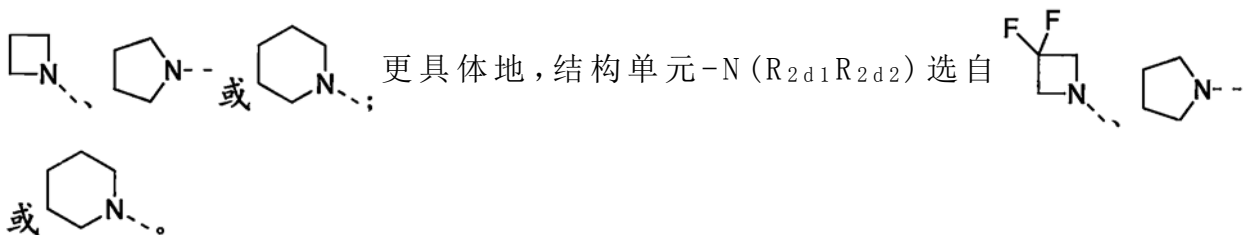
[0183] 优选地, R_{2d1} 、 R_{2d2} 各自独立地选自H、OH、卤代烷基、 C_{1-6} 的链烷基、 C_{3-6} 的环烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、N,N-二(C_{1-6} 烷基)- C_{1-6} 烷基, R_{2d3} 为 C_{1-6} 的烷基;或者, R_{d1} 和 R_{d2} 共同形成一个4~7元环;

[0184] 更优选地, R_{2d1}、R_{2d2}各自独立地选自H、OH、卤代烷基、C₁₋₃的烷基、C₃₋₆的环烷基、C₁₋₃的烷氧基、N,N-二(C₁₋₃烷基)-C₁₋₃烷基, R_{2d3}为C₁₋₃的烷基;或者, R_{d1}和R_{d2}共同形成一个4~6元环;

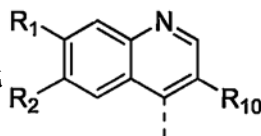
[0185] 进一步优选地, R_{2d1} 、 R_{2d2} 、 R_{2d3} 各自独立地选自 H、OH、甲基、



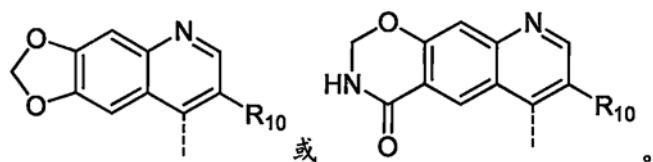
[0186] 在本发明的一些实施方案中, 结构单元-N(R_{2d1}R_{2d2})选自任选被取代的



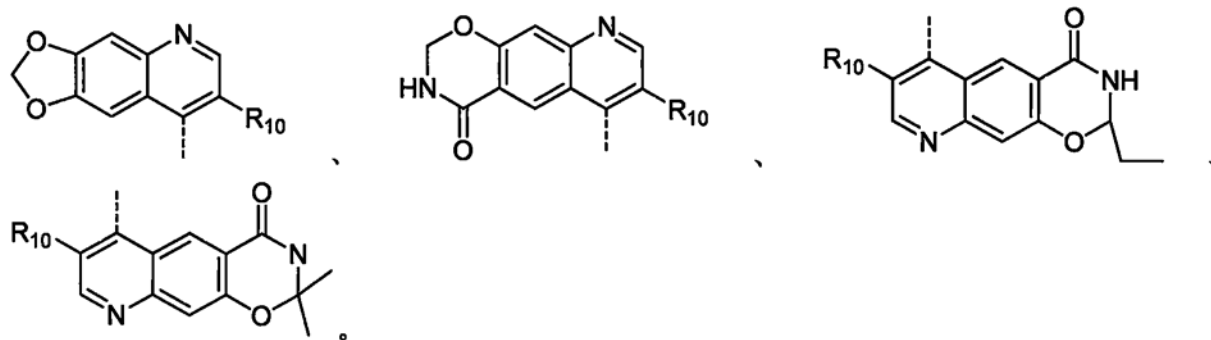
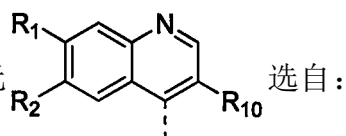
[0187] 或者,在上述式(II)中,R₁和R₂与苯环上的两个碳原子共同形成一个4~7元环;优选地,R₁、R₂与苯环上的两个碳原子共同形成一个任选被取代的5~6元环。



[0188] 在本发明的一些方案中,上述结构单元  选自任选被取代的:



[0189] 在本发明的一些方案中,上述结构单元



[0190] R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 各自独立地选自H、OH、 NH_2 、CN、卤素、或任选被取代的： C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 杂烷基；

[0191] 优选地,上述 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 各自独立地选自H、OH、CN、 NH_2 、卤素、或任选被取代的： C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基；

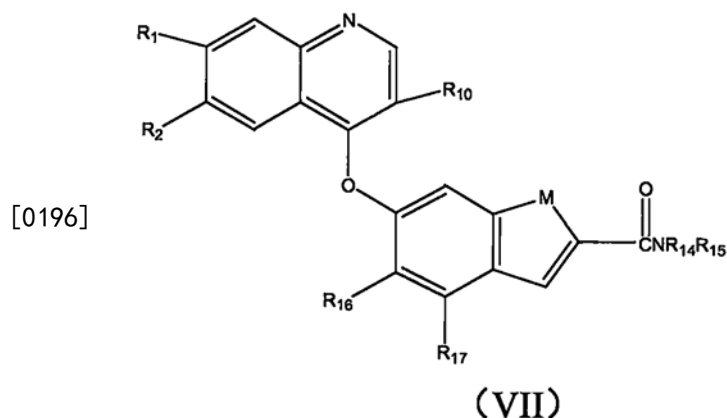
[0192] 更优选地,上述 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 、



[0193] R_{10} 选自H、OH、 NH_2 、CN或卤素；优选为H或卤素。

[0194] R_{11d3} 选自任选被取代的H、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 杂烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基、5~6元芳基、5~6元杂芳基、5~6元杂环烷基- C_{1-3} 烷基-、5~6元芳基- C_{1-3} 烷基-、5~6元杂芳基- C_{1-3} 烷基-。

[0195] 优选地,上述式(II)具有如下式(VII)的通式:

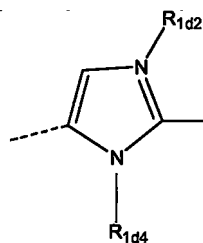


[0197] 其中,上述式(VII)中,M为O或N,

[0198] R_1 选自任选被取代的 C_{1-7} 杂烷基或5~6元杂芳基;

[0199] 优选地, R_1 选自任选被取代的 C_{1-6} 的烷氧基, C_{1-6} 杂烷基-0-或咪唑基;

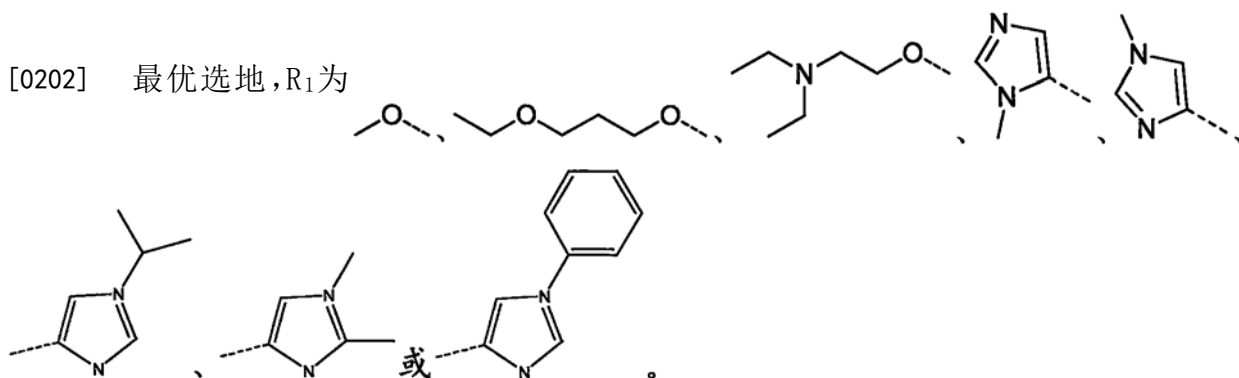
[0200] 更优选地, R_1 选自 C_{1-6} 的烷氧基, $O(CH_2)_n R_{1d1}$ 或



数, R_{1d1} 为 C_{1-6} 的烷氧基或 $NR_{1d5}R_{1d6}$, 其中 R_{1d5} 和 R_{1d6} 各自独立地为 H 或 C_{1-6} 的烷基 (包括链烷基和环烷基), R_{1d2} 、 R_{1d3} 和 R_{1d4} 各自独立地为 H、 C_{1-6} 的烷基 (包括链烷基和环烷基) 或芳基 (例如苯基);

[0201] 进一步优选地, R_1 选自 C_{1-3} 的烷氧基, 例如甲氧基; $O(CH_2)_n R_{1d1}$, 其中 n 为 1-3 的整数, R_{1d1} 为 C_{1-3} 的烷氧基或 $NR_{1d5}R_{1d6}$, 其中, R_{1d5} 和 R_{1d6} 独立地为 C_{1-3} 的烷基; 或者咪唑基;

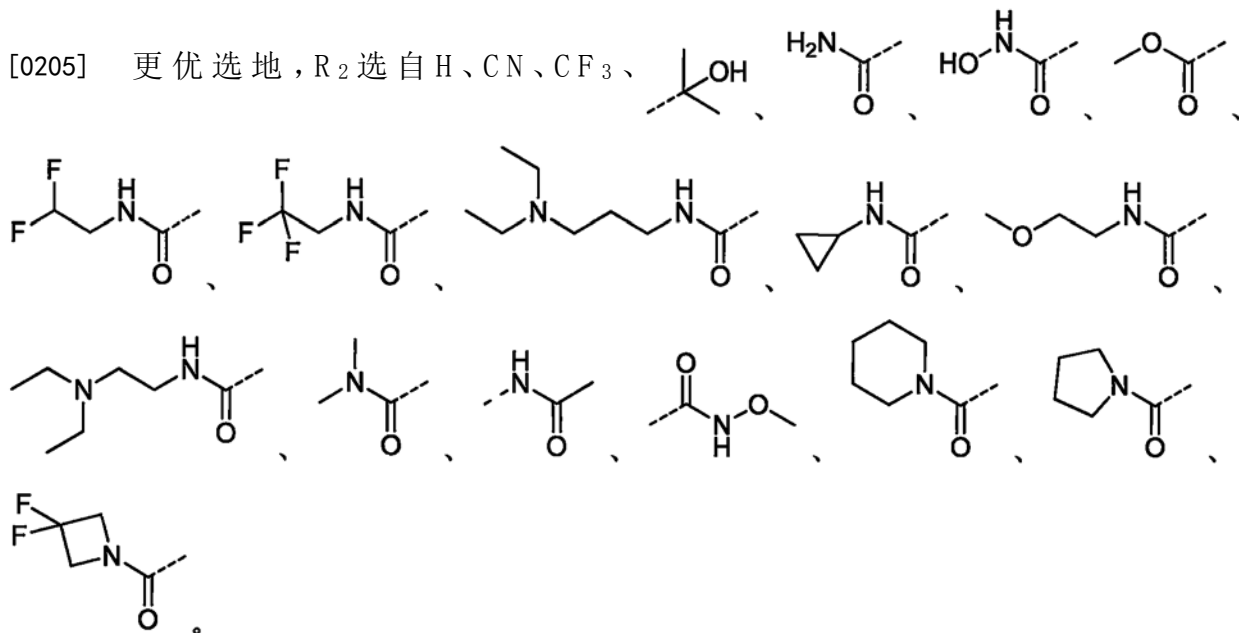
[0202] 最优选地, R_1 为



[0203] R_2 选自 H、OH、 NH_2 、卤素、CN、 $-C(=O)N(R_{2d1})(R_{2d2})$ 、 $-N(R_{2d1})C(=O)R_{2d2}$ 、 $-C(=O)OR_{2d3}$ 、任选被取代的 C_{1-7} 烷基 (包括链烷基和环烷基);

[0204] 优选地, R_2 选自 H、CN, 卤代 C_{1-3} 烷基、羟 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)N(R_{2d1})(R_{2d2})$ 、 $-N(R_{2d1})C(=O)R_{2d2}$ 、 $-C(=O)OR_{2d3}$;

[0205] 更优选地, R_2 选自 H、CN、 CF_3 、



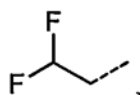
[0206] 其中, R_{2d1} 、 R_{2d2} 、 R_{2d3} 各自独立地选自 H、OH、 NH_2 、CN 或任选被取代的 C_{1-7} 链烷基、 C_{1-7} 杂烷基、3~6 元环烷基、3~6 元杂环烷基, 或者, R_{d1} 和 R_{d2} 共同形成一个 4~7 元环;

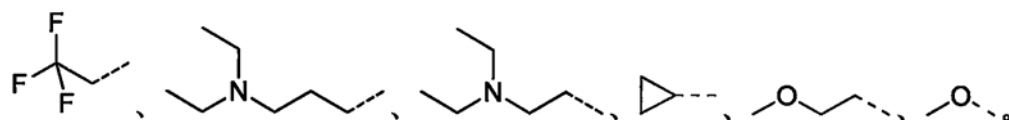
[0207] 优选地, R_{2d1} 、 R_{2d2} 各自独立地选自 H、OH、卤素、任选被取代的 C_{1-7} 的烷基、 C_{1-7} 杂烷

基、C₃₋₅的环烷基;或者,R_{d1}和R_{d2}共同形成一个4~7元环;

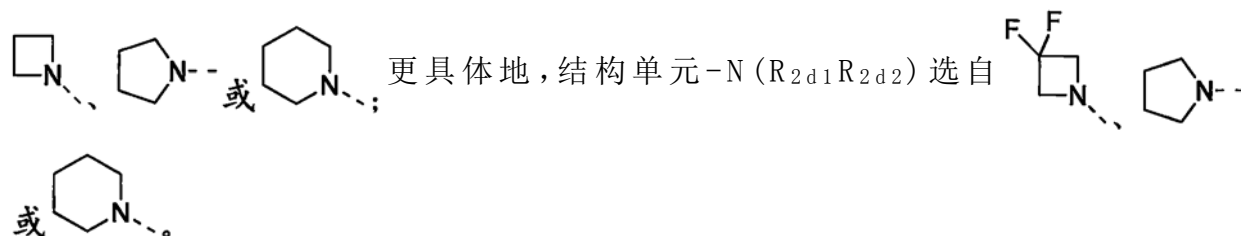
[0208] 优选地,R_{2d1}、R_{2d2}各自独立地选自H、OH、卤代烷基、C₁₋₆的链烷基、C₃₋₆的环烷基、C₁₋₆的烷氧基、N,N-二(C₁₋₆烷基)-C₁₋₆烷基,R_{2d3}为C₁₋₆的烷基;或者,R_{d1}和R_{d2}共同形成一个4~7元环;

[0209] 更优选地,R_{2d1}、R_{2d2}各自独立地选自H、OH、卤代烷基、C₁₋₃的烷基、C₃₋₆的环烷基、C₁₋₃的烷氧基、N,N-二(C₁₋₃烷基)-C₁₋₃烷基,R_{2d3}为C₁₋₃的烷基;或者,R_{d1}和R_{d2}共同形成一个4~6元环;

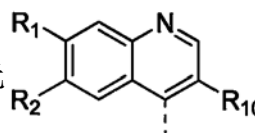
[0210] 进一步优选地,R_{2d1}、R_{2d2}、R_{2d3}各自独立地选自H、OH、甲基、、

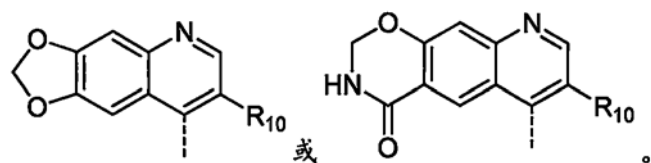


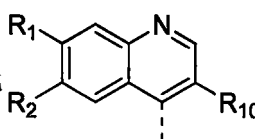
[0211] 在本发明的一些实施方案中,结构单元-N(R_{2d1}R_{2d2})选自任选被取代的

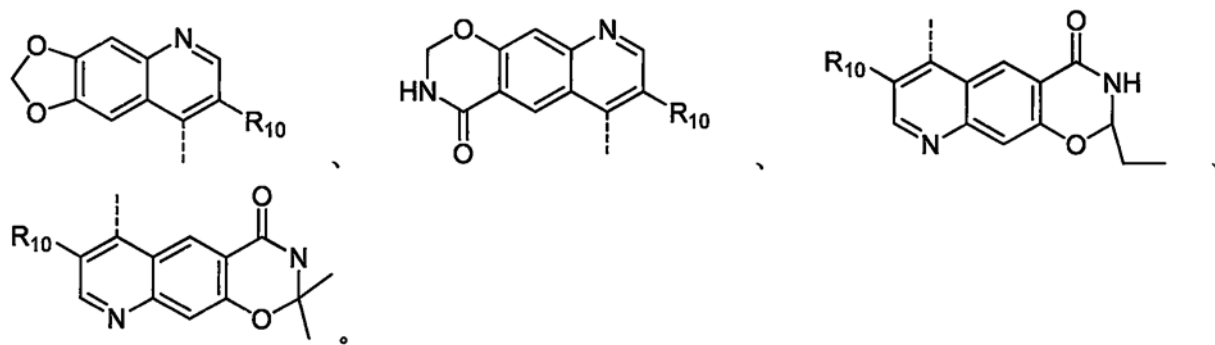


[0212] 或者,在上述式(II)中,R₁和R₂与苯环上的两个碳原子共同形成一个4~7元环;优选地,R₁、R₂与苯环上的两个碳原子共同形成一个任选被取代的5~6元环。

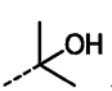
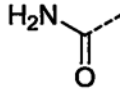
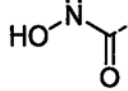
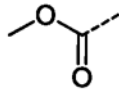
[0213] 在本发明的一些方案中,上述结构单元  选自任选被取代的:



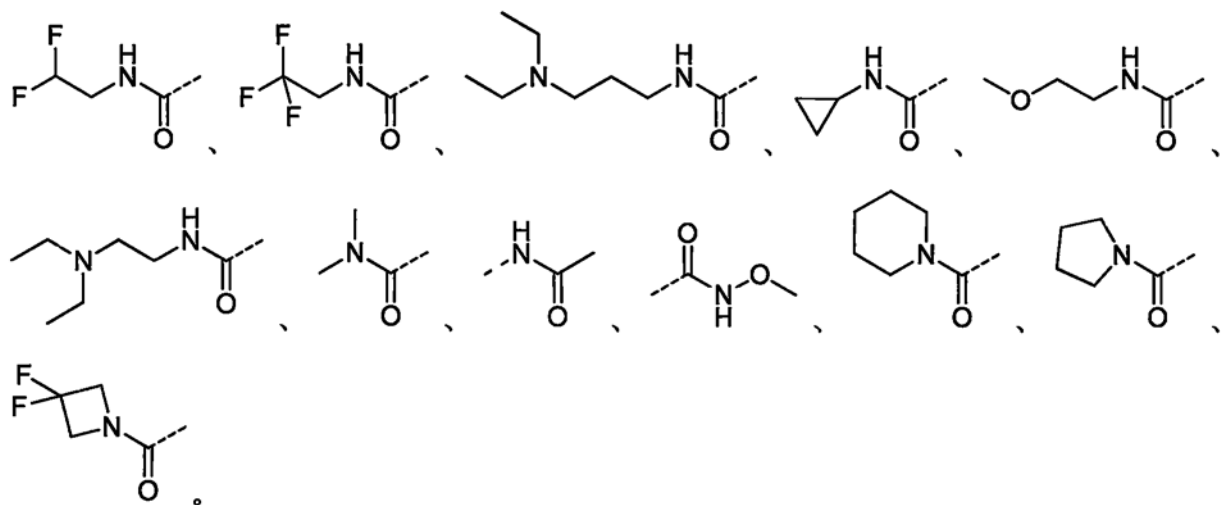
[0214] 在本发明的一些方案中,上述结构单元  选自:



[0215] R₁₀选自H、OH、NH₂、CN或卤素;优选为H或卤素。

[0228] 更优选地, R_2 选自H、CN、 CF_3 、、、、、

[0229]

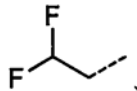


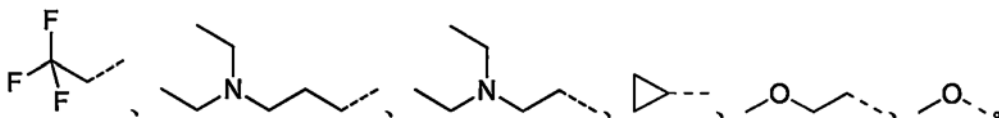
[0230] 其中, R_{2d1} 、 R_{2d2} 、 R_{2d3} 各自独立地选自H、OH、 NH_2 、CN或任选被取代的 C_{1-7} 链烷基、 C_{1-7} 杂烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基,或者, R_{d1} 和 R_{d2} 共同形成一个4~7元环;

[0231] 优选地, R_{2d1} 、 R_{2d2} 各自独立地选自H、OH、卤素、任选被取代的 C_{1-7} 的烷基、 C_{1-7} 杂烷基、 C_{3-5} 的环烷基;或者, R_{d1} 和 R_{d2} 共同形成一个4~7元环;

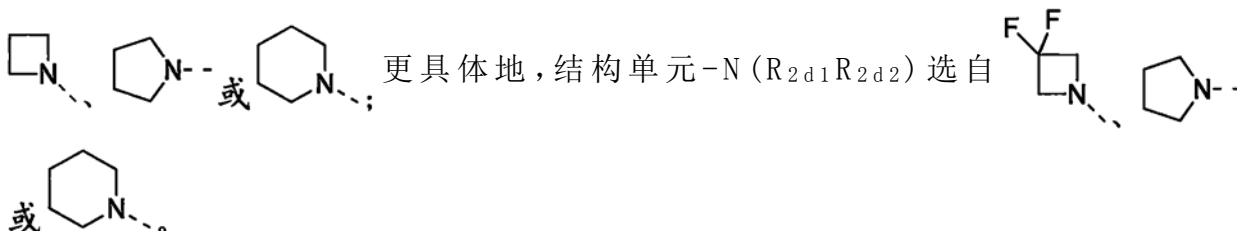
[0232] 优选地, R_{2d1} 、 R_{2d2} 各自独立地选自H、OH、卤代烷基、 C_{1-6} 的链烷基、 C_{3-6} 的环烷基、 C_{1-6} 的烷氧基、N,N-二(C_{1-6} 烷基)- C_{1-6} 烷基, R_{2d3} 为 C_{1-6} 的烷基;或者, R_{d1} 和 R_{d2} 共同形成一个4~7元环;

[0233] 更优选地, R_{2d1} 、 R_{2d2} 各自独立地选自H、OH、卤代烷基、 C_{1-3} 的烷基、 C_{3-6} 的环烷基、 C_{1-3} 的烷氧基、N,N-二(C_{1-3} 烷基)- C_{1-3} 烷基, R_{2d3} 为 C_{1-3} 的烷基;或者, R_{d1} 和 R_{d2} 共同形成一个4~6元环;

[0234] 进一步优选地, R_{2d1} 、 R_{2d2} 、 R_{2d3} 各自独立地选自H、OH、甲基、、

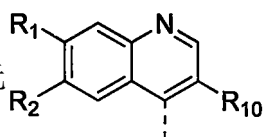


[0235] 在本发明的一些实施方案中, 结构单元-N(R_{2d1} R_{2d2})选自任选被取代的

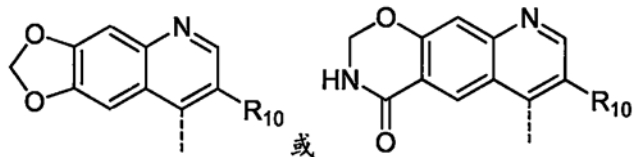


[0236] 或者, 在上述式(II)中, R_1 和 R_2 与苯环上的两个碳原子共同形成一个4~7元环; 优选地, R_1 、 R_2 与苯环上的两个碳原子共同形成一个任选被取代的5~6元环。

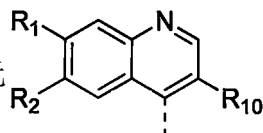
[0237] 在本发明的一些方案中,上述结构单元



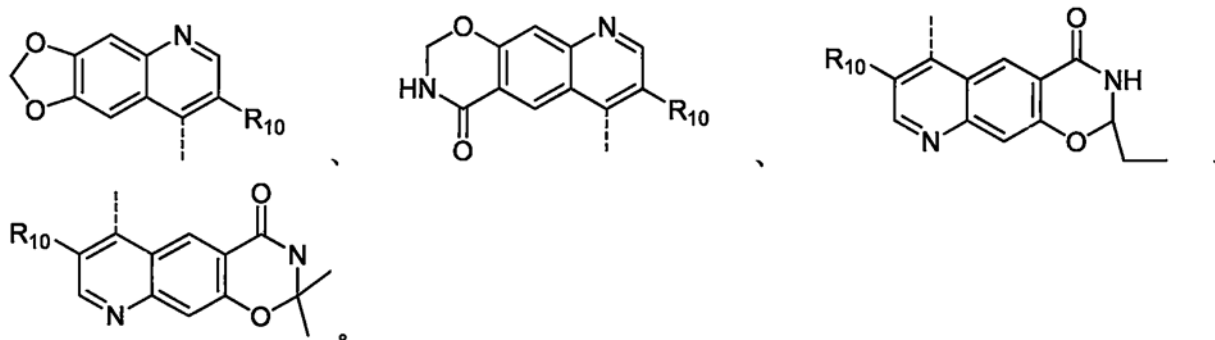
选自任选被取代的:



[0238] 在本发明的一些方案中,上述结构单元



选自:

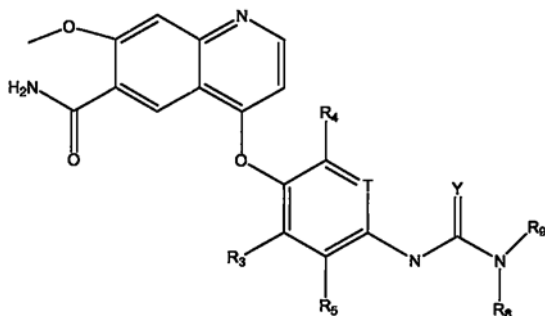


[0239] R_{10} 选自H、OH、 NH_2 、CN或卤素;优选为H或卤素。

[0240] R_{14} 和 R_{15} 各自独立地为H、 C_{1-6} 的链烷基、 C_{3-6} 的环烷基、卤代烷基,或者 R_{14} 和 R_{15} 可以形成一个4-7元环,优选为3-6元环,该环可以被卤素等基团取代;

[0241] R_{16} 和 R_{17} 各自独立地为H、 C_{1-6} 的烷基、卤素;

[0242] 上述式(II)可以为以下通式结构的化合物:



[0243]

(IX)

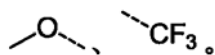
[0244] 其中,上述式(IX)中,Y为O或S;

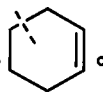
[0245] T选自N或C(R_6);

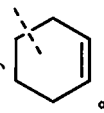
[0246] R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 各自独立地选自H、OH、 NH_2 、CN、卤素、或任选被取代的: C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 杂烷基;

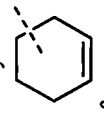
[0247] 优选地,上述 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 各自独立地选自H、OH、CN、 NH_2 、卤素、或任选被取代的: C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基;

[0248] 更优选地,上述 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 、

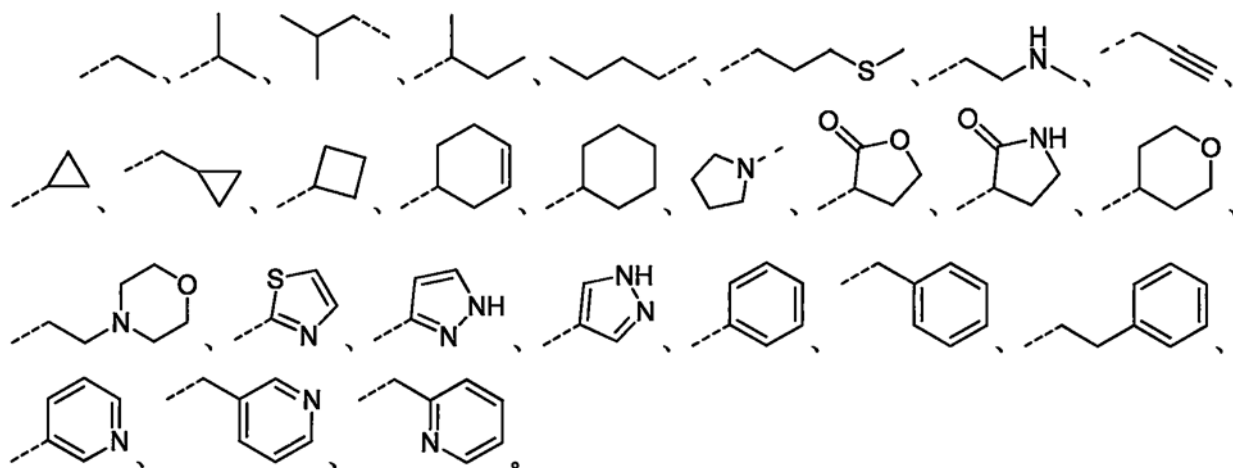


[0249] R_7 、 R_8 、 R_9 各自独立地选自H、或任选被取代的： C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 杂烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基、5~6元芳基、5~6元杂芳基、3~6元环烷基- C_{1-3} 烷基-、3~6元杂环烷基- C_{1-3} 烷基-、5~6元芳基- C_{1-3} 烷基-、 C_{2-7} 炔烃基、.

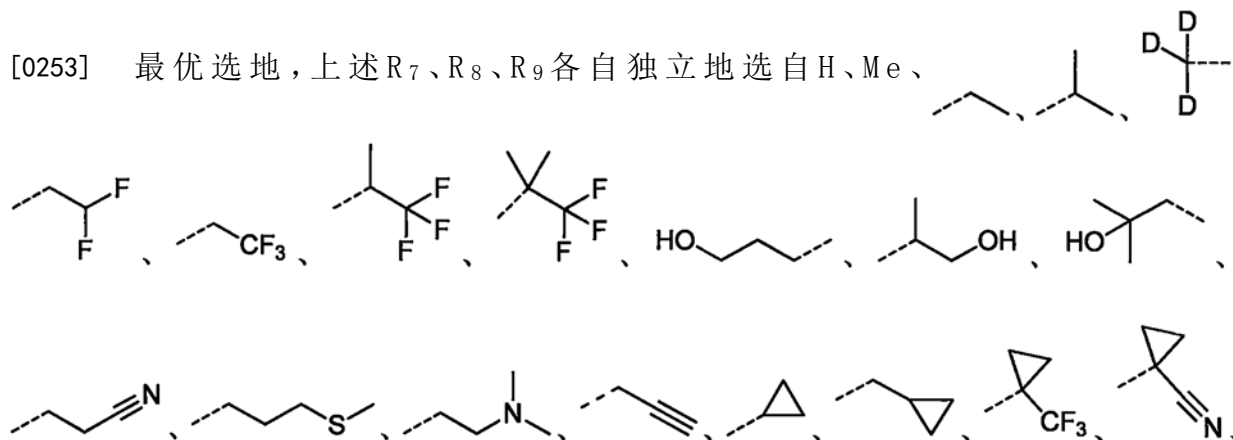
[0250] 优选地，上述 R_7 、 R_8 、 R_9 各自独立地选自H或任选被取代的： C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 杂烷基、3~6元环烷基、4~6元杂环烷基、6元芳基、5~6元杂芳基、3~6元环烷基- C_{1-2} 烷基-、3~6元杂环烷基- C_{1-2} 烷基-、6元芳基- C_{1-2} 烷基-、5~6元杂芳基- C_{1-2} 烷基-、 C_{3-6} 炔烃基、.

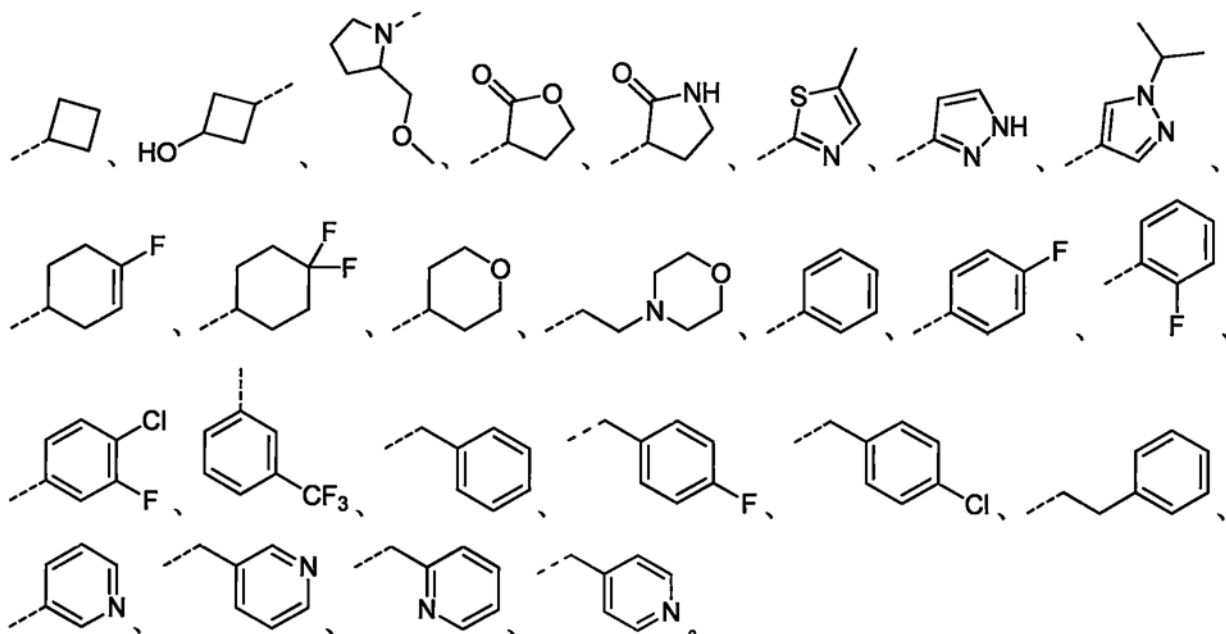
[0251] 更优选地，上述 R_7 、 R_8 、 R_9 各自独立地选自H或任选被取代的： C_{1-4} 烷基、 C_{1-2} 烷基-S- C_{1-3} 烷基-、 C_{1-2} 烷基-N- C_{1-3} 烷基-、 C_{1-2} 烷基-O- C_{1-3} 烷基-、3~6元环烷基、3~6元环烷基- C_{1-2} 烷基-、吡咯烷酮基、5~6元环内酯基、吡咯烷基、哌啶基、四氢吡喃基、吗啉基、噻唑基、吡唑基、苯基、吡啶基、吗啉基- C_{1-2} 烷基-、苯基- C_{1-2} 烷基-、吡啶基- C_{1-2} 烷基-、 C_{0-2} 烷基-炔基- C_{1-2} 烷基-、.

[0252] 进一步优选地，上述 R_7 、 R_8 、 R_9 各自独立地选自H或任选被取代的：Me、



[0253] 最优选地，上述 R_7 、 R_8 、 R_9 各自独立地选自H、Me、





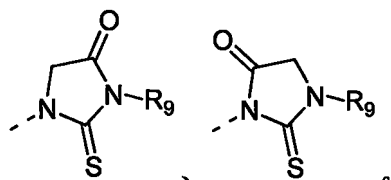
[0254] 优选地,上述R₈、R₉共同形成一个任选被取代的4~7元环,优选地,上述R₈、R₉共同形成一个任选被取代的4~6元环,本发明的一些方案中,上述R₈、R₉共同形成一个任选被取代的5元环。

[0255] 本发明的一些方案中,上述结构单元 $\begin{matrix} \text{---} & \text{N} & \text{---} \\ & \text{R}_8 & \\ & \text{R}_9 & \end{matrix}$ 选自任选被取代的 。

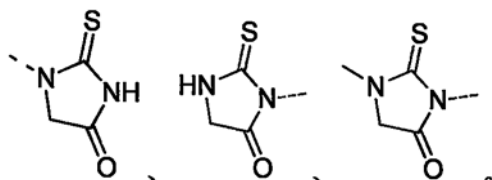
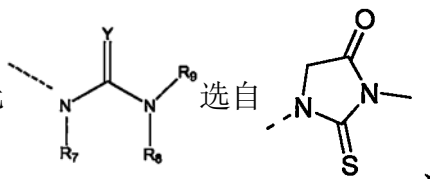
[0256] 本发明的一些方案中,上述结构单元 $\begin{matrix} \text{---} & \text{N} & \text{---} \\ & \text{R}_8 & \\ & \text{R}_9 & \end{matrix}$ 选自 。

[0257] 优选地,上述R₇、R₈共同形成一个任选被取代的4~7元环,优选地,上述R₇、R₈共同形成一个任选被取代的4~6元环,本发明的一些方案中,上述R₇、R₈共同形成一个任选被取代的5元环。

[0258] 本发明的一些方案中,上述结构单元 $\begin{matrix} & \text{Y} & \\ & \parallel & \\ \text{---} & \text{N} & \text{---} \\ & \text{R}_7 & \\ & \text{R}_8 & \end{matrix}$ 选自任选被取代的:

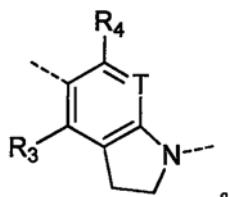
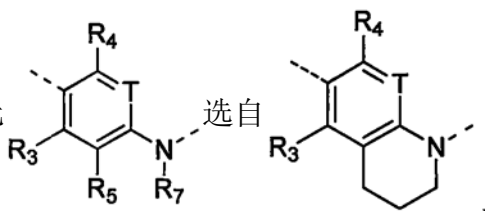


[0259] 本发明的一些方案中,上述结构单元

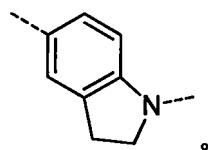
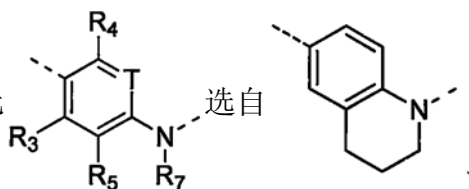


[0260] 或者, R_5 和 R_7 一起形成一个4-7元环;优选地, R_5 和 R_7 一起形成一个任选被取代的5~6元环。

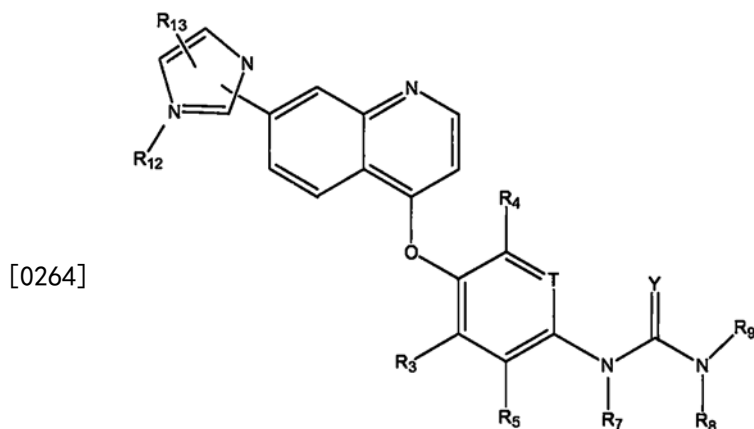
[0261] 本发明的一些方案中,上述结构单元



[0262] 本发明的一些方案中,上述结构单元



[0263] 上述式 (II) 可以为以下通式结构的化合物:



(X)

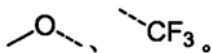
[0265] 其中,上述式(X)中,Y为O或S;

[0266] T选自N或C(R₆);

[0267] R₃、R₄、R₅、R₆各自独立地选自H、OH、NH₂、CN、卤素、或任选被取代的:C₁₋₇烷基、C₁₋₇杂烷基;

[0268] 优选地,上述R₃、R₄、R₅、R₆各自独立地选自H、OH、CN、NH₂、卤素、或任选被取代的:C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基;

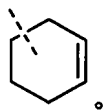
[0269] 更优选地,上述R₃、R₄、R₅、R₆各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、



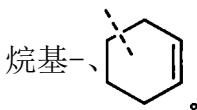
[0270] R₇、R₈、R₉各自独立地选自H、或任选被取代的:C₁₋₇烷基、C₁₋₇杂烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基、5~6元芳基、5~6元杂芳基、3~6元环烷基-C₁₋₃烷基-、3~6元杂环烷基-C₁₋₃烷基-、5~6元芳基-C₁₋₃烷基-、C₂₋₇

炔烃基、。

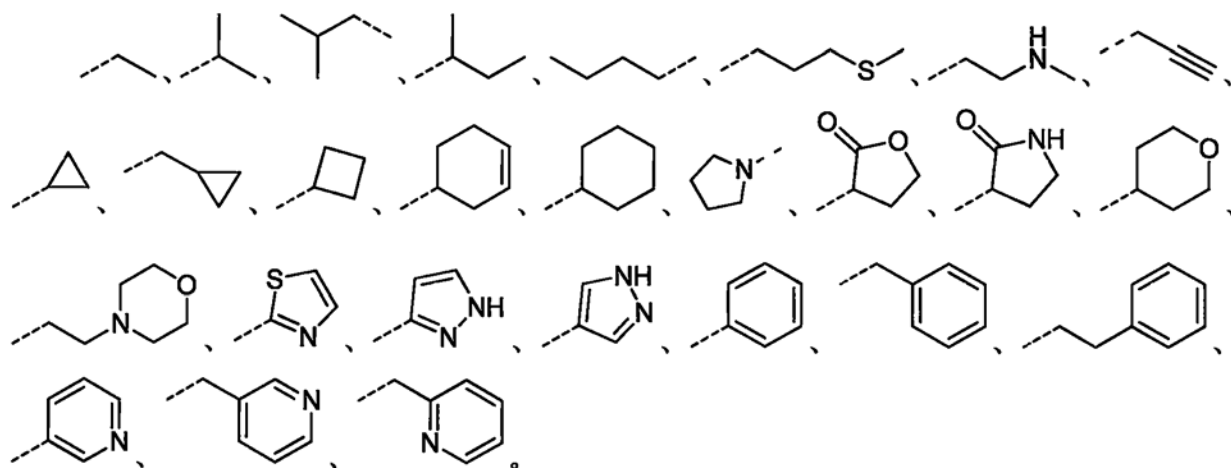
优选地,上述R₇、R₈、R₉各自独立地选自H或任选被取代的:C₁₋₅烷基、C₁₋₅杂烷基、3~6元环烷基、4~6元杂环烷基、6元芳基、5~6元杂芳基、3~6元环烷基-C₁₋₂烷基-、3~6元杂环烷基-C₁₋₂烷基-、6元芳基-C₁₋₂烷基-、5~6元杂芳基-C₁₋₂烷基-、C₃₋₆炔烃基、



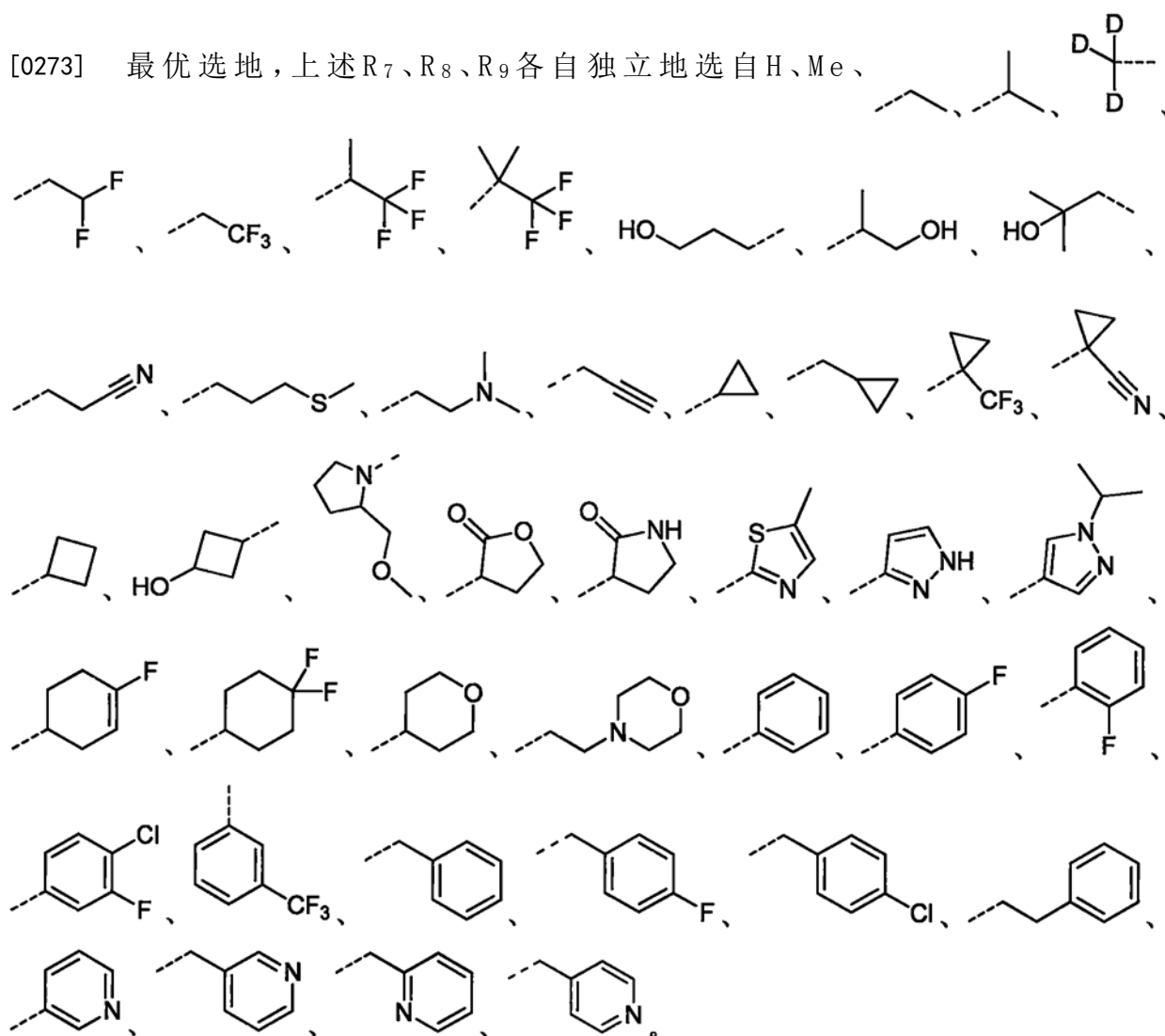
[0271] 更优选地,上述R₇、R₈、R₉各自独立地选自H或任选被取代的:C₁₋₄烷基、C₁₋₂烷基-S-C₁₋₃烷基-、C₁₋₂烷基-N-C₁₋₃烷基-、C₁₋₂烷基-O-C₁₋₃烷基-、3~6元环烷基、3~6元环烷基-C₁₋₂烷基-、吡咯烷酮基、5~6元环内酯基、吡咯烷基、哌啶基、四氢吡喃基、吗啉基、噻唑基、吡唑基、苯基、吡啶基、吗啉基-C₁₋₂烷基-、苯基-C₁₋₂烷基-、吡啶基-C₁₋₂烷基-、C₀₋₂烷基-炔基-C₁₋₂



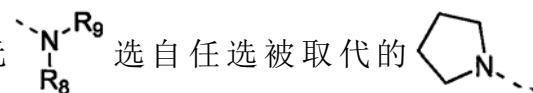
[0272] 进一步优选地,上述R₇、R₈、R₉各自独立地选自H或任选被取代的:Me、

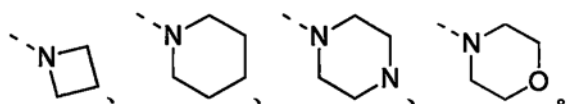


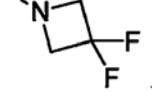
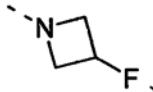
[0273] 最优选地, 上述R₇、R₈、R₉各自独立地选自H、Me、

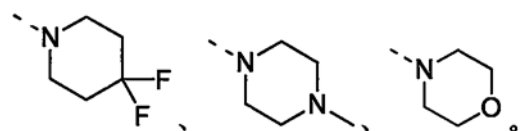
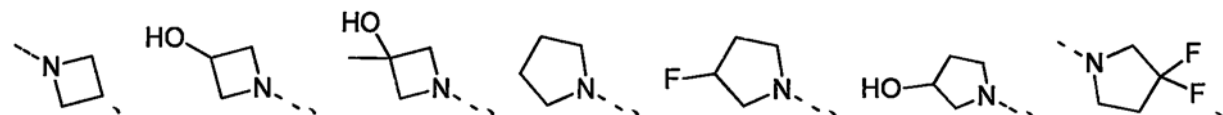


[0274] 优选地, 上述R₈、R₉共同形成一个任选被取代的4~7元环, 优选地, 上述R₈、R₉共同形成一个任选被取代的4~6元环, 本发明的一些方案中, 上述R₈、R₉共同形成一个任选被取代的5元环。

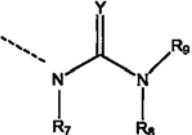
[0275] 本发明的一些方案中, 上述结构单元  选自任选被取代的

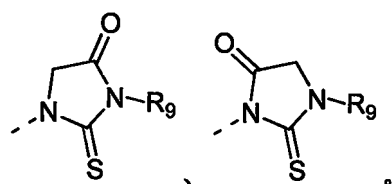


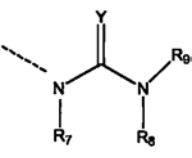
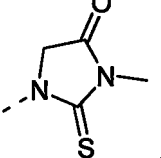
[0276] 本发明的一些方案中,上述结构单元  选自 、、

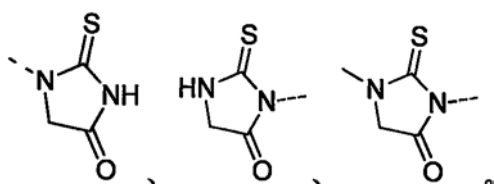


[0277] 优选地,上述R₇、R₈共同形成一个任选被取代的4~7元环,优选地,上述R₇、R₈共同形成一个任选被取代的4~6元环,本发明的一些方案中,上述R₇、R₈共同形成一个任选被取代的5元环。

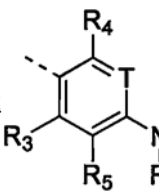
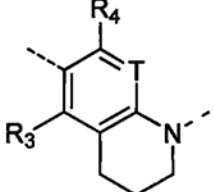
[0278] 本发明的一些方案中,上述结构单元  选自任选被取代的:

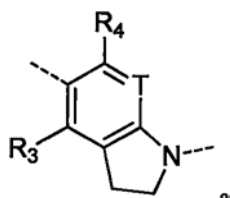


[0279] 本发明的一些方案中,上述结构单元  选自 、

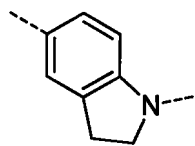
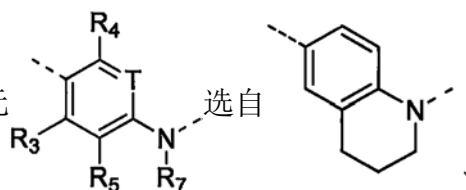


[0280] 或者,R₅和R₇一起形成一个4-7元环;优选地,R₅和R₇一起形成一个任选被取代的5~6元环。

[0281] 本发明的一些方案中,上述结构单元  选自 、



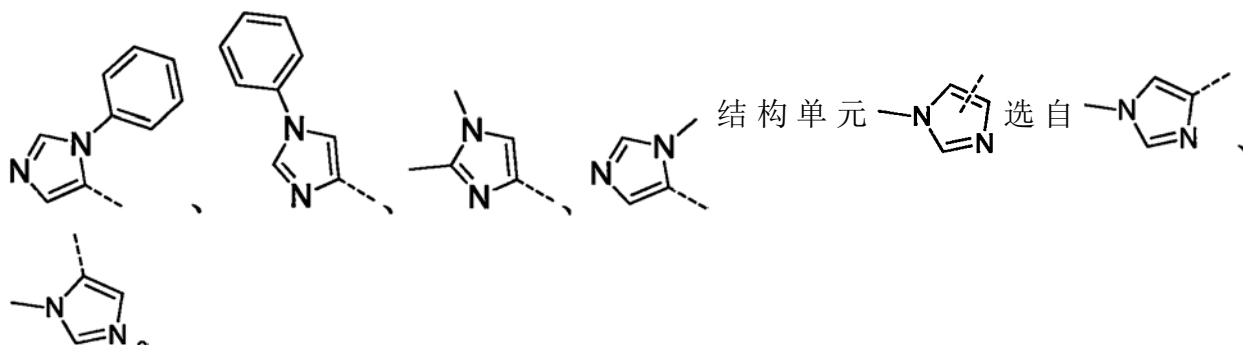
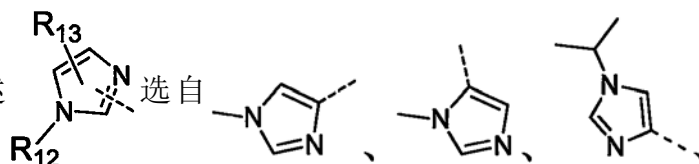
[0282] 本发明的一些方案中,上述结构单元



[0283] R_{12} 、 R_{13} 各自独立地选自H、OH、 NH_2 、CN、或任选被取代的 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 杂烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基、5~6元芳基、5~6元杂芳基;

[0284] 优选地,上述 R_{12} 、 R_{13} 各自独立地选自H、甲基、异丙基、苯基。

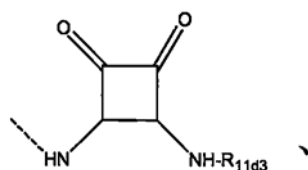
[0285] 本发明的一些方案中,上述



[0286] 本发明的“杂”代表杂原子或杂原子团,选自-O-、-N-、-S-、=O、=S、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-或-S(=O)₂-;

[0287] 杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自1、2、3或4。

[0288] 本发明的一些方案中,上述 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 杂烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基、5~6元芳基、5~6元杂芳基、3~6元环烷基- C_{1-3} 烷基-、3~6元杂环烷基- C_{1-3} 烷基-、5~6元芳基- C_{1-3} 烷基-、5~6元杂芳基- C_{1-3} 烷基-、6~10元芳基、6~10元杂芳基、-C(=O)N(R_{2d1})(R_{2d2})、-N(R_{2d1})C(=O) R_{2d2} 、-C(=O)O R_{2d3} 、-C(=O)N(R_{11d1})(R_{11d2})、- C_{1-3} 烷基-C(=O)N(R_{11d1})(R_{11d2})、-NH-C(=O)N(R_{11d1})(R_{11d2})、- C_{1-3} 烷基-NH-C(=O)N(R_{11d1})(R_{11d2})、 C_{1-7} 烷基-N(R_{11d1})-S(=O)-N(R_{11d2})-、3~6元环烷基-N(R_{11d1})-P(=O)(O R_{11d2})- C_{1-3} 烷基-、



5~6元杂环烷基氨基-、5~6元芳基氨基-、5~6元芳基- C_{1-3} 烷基氨基-

基-、 C₂₋₇炔烃基、咪唑基的取代基独立地选自OH、CN、NH₂、卤素,或选自任选被卤代或羟代或氨代的:C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、3~7元环烷基、3~7元杂环烷基、5~7元芳基或5~7元杂芳基;

[0289] 所述取代基的数目选自0、1、2、3、或4。

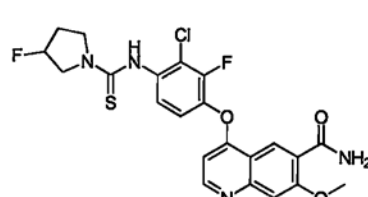
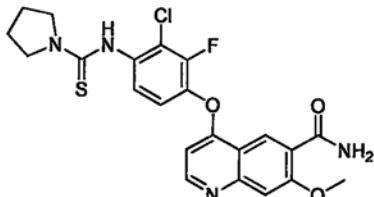
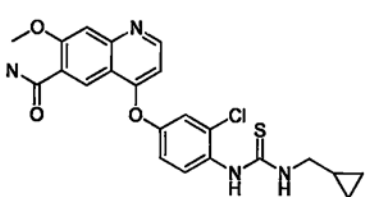
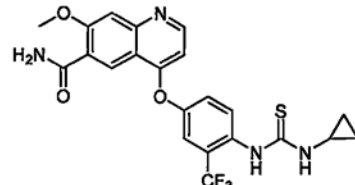
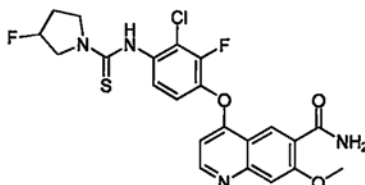
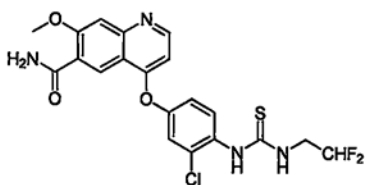
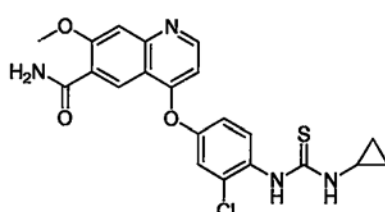
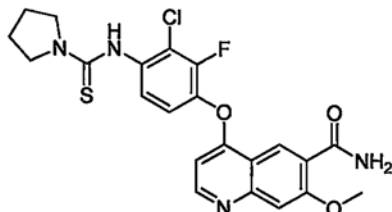
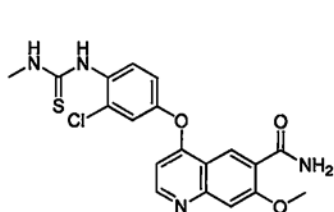
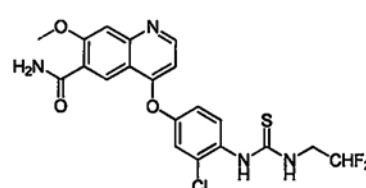
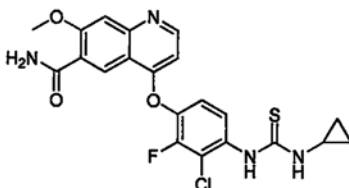
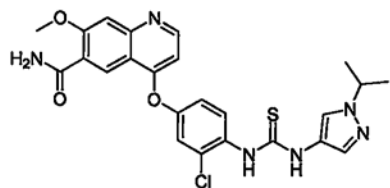
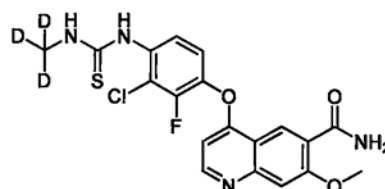
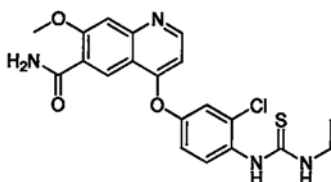
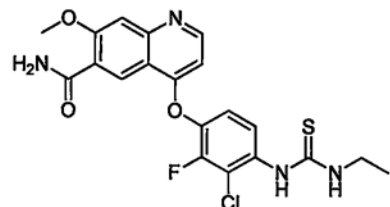
[0290] 本发明的一些方案中,所述取代基选自F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、C₁₋₅烷基、C₁₋₅卤代烷基、C₁₋₅烷氧基、C₁₋₂烷基-O-C₁₋₂烷基-

[0291] 本发明的一些方案中,上述取代基选自F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、Me、-CF₃、

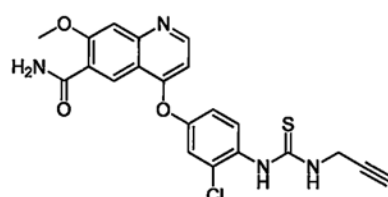
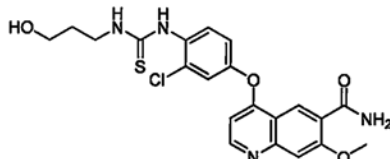
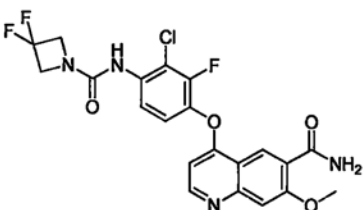
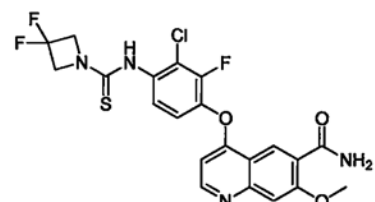
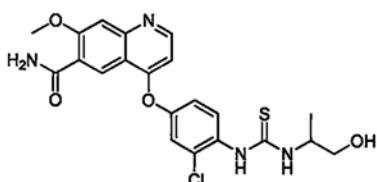
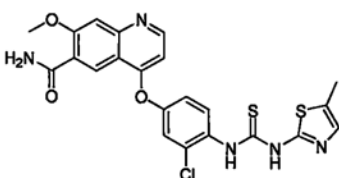
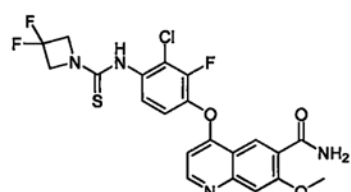
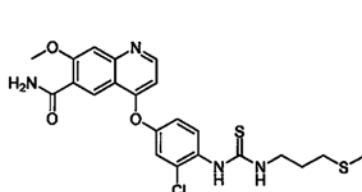
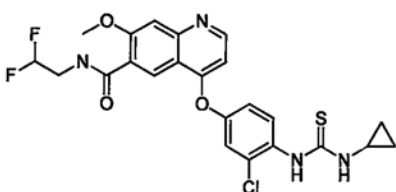
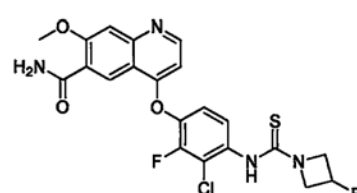
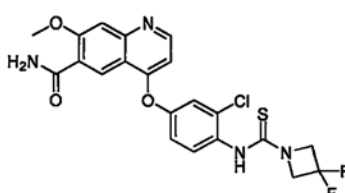
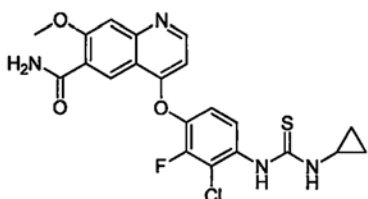
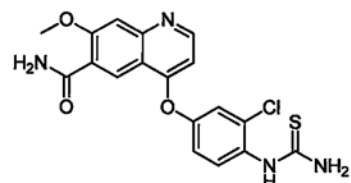
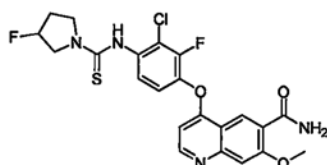
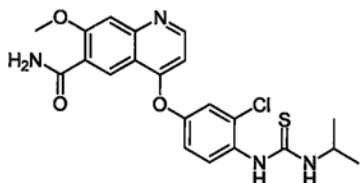
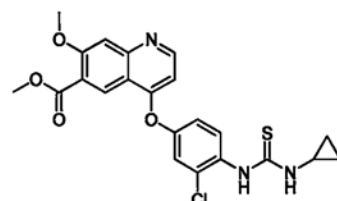
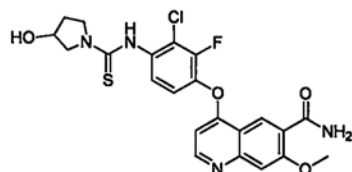
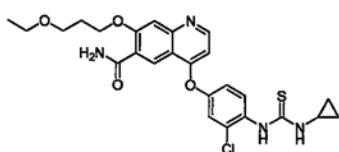
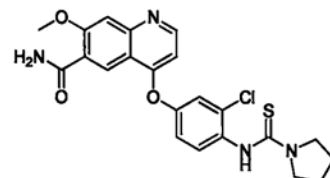
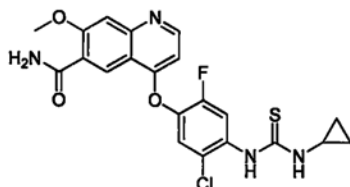
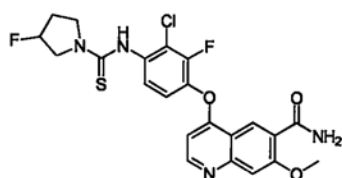
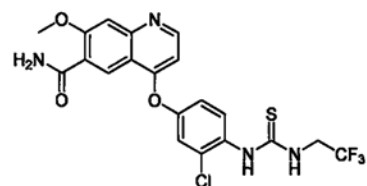
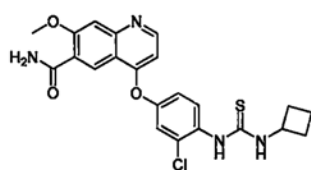
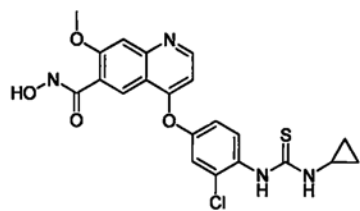


[0292] 具体地,本发明的化合物选自:

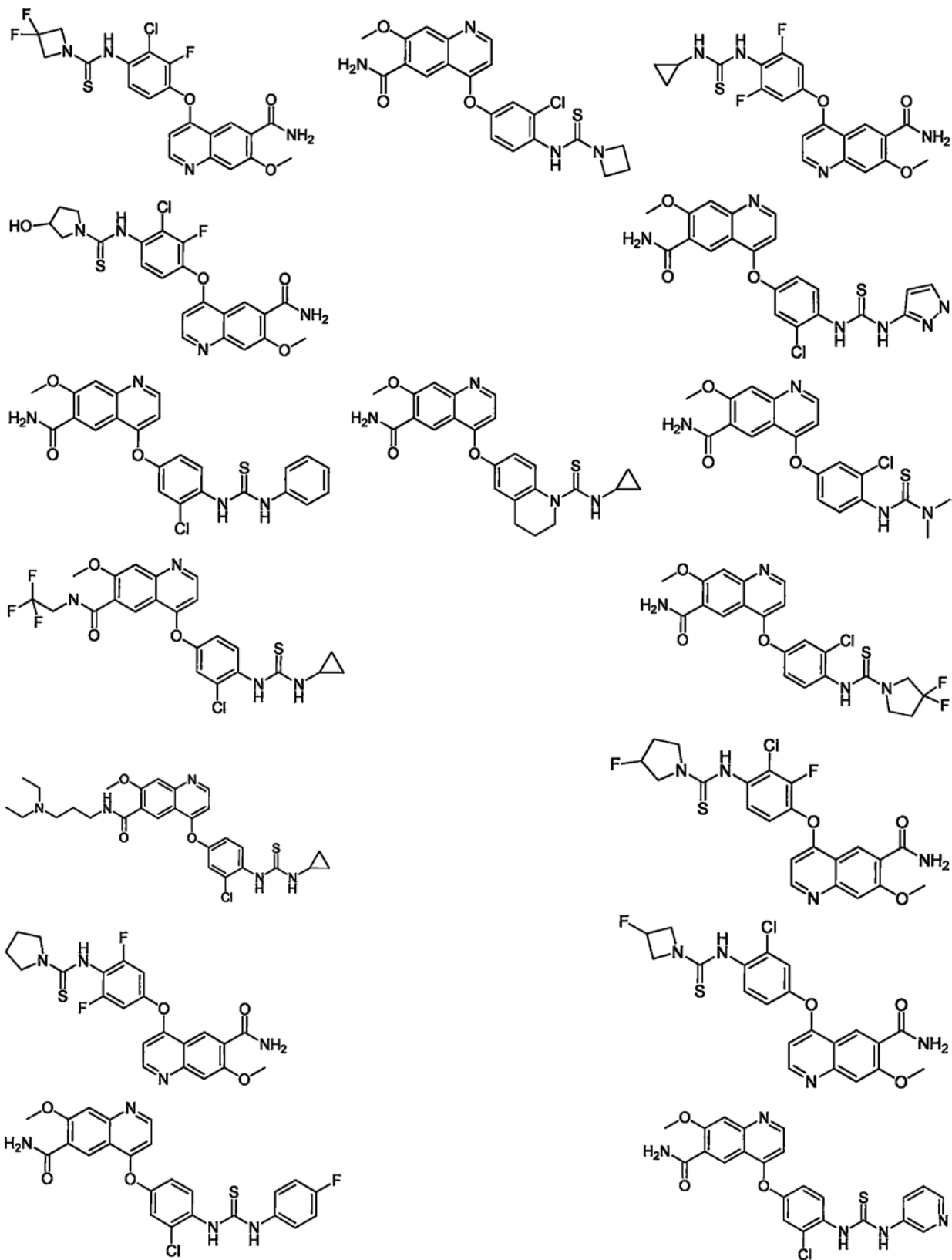
[0293]



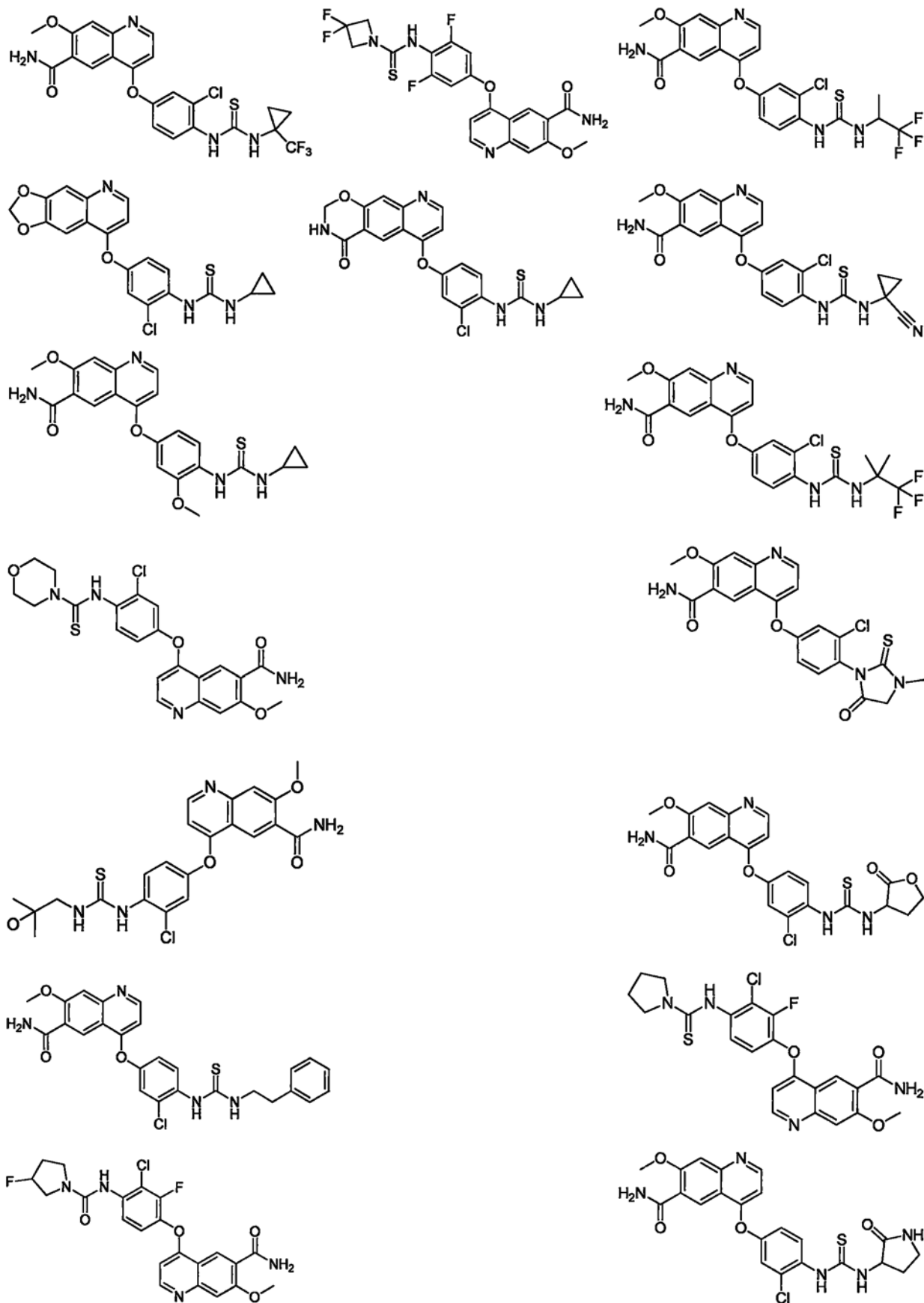
[0294]



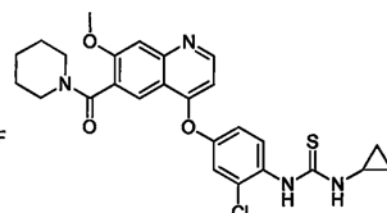
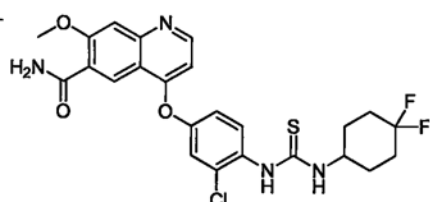
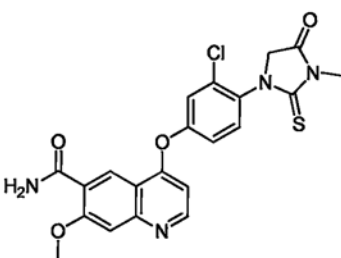
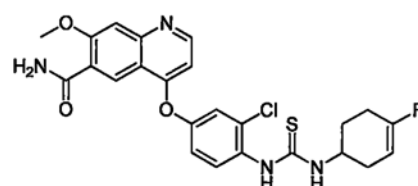
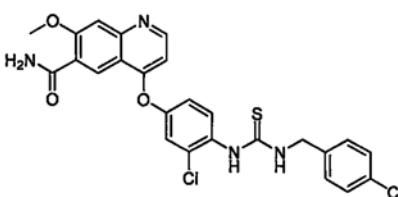
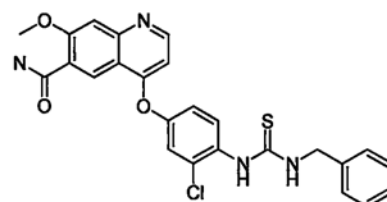
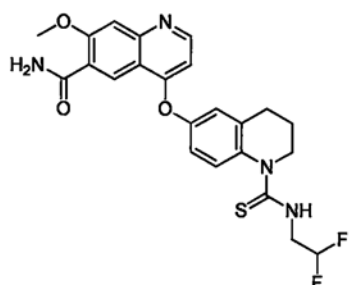
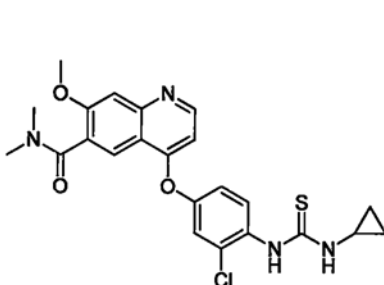
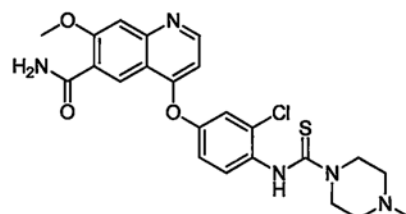
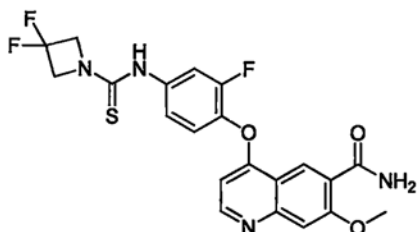
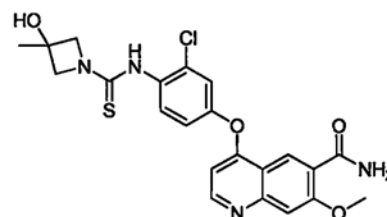
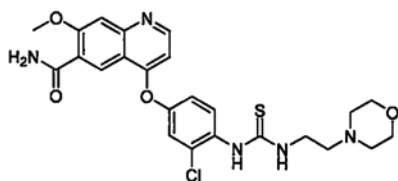
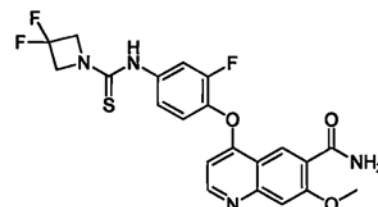
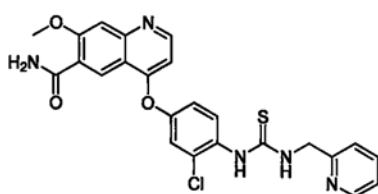
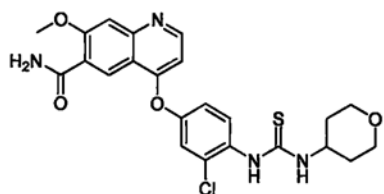
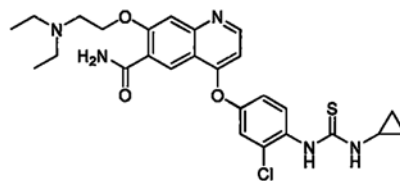
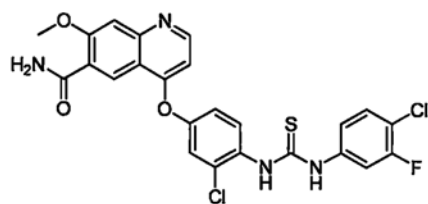
[0295]



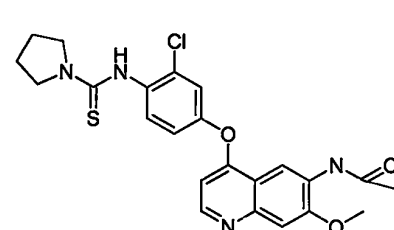
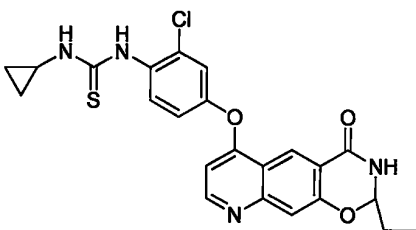
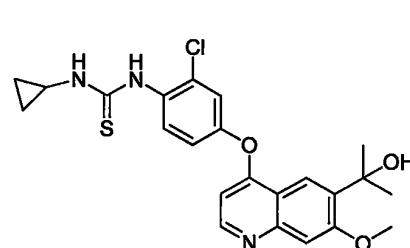
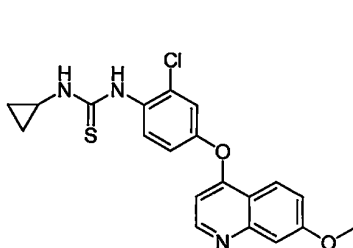
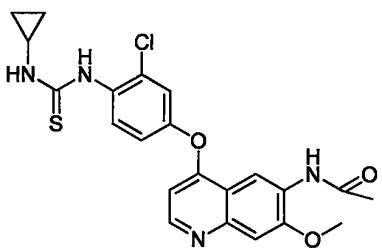
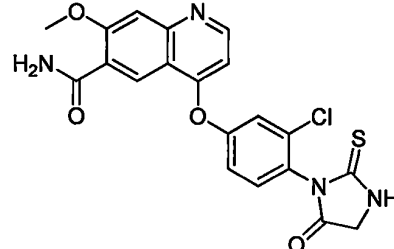
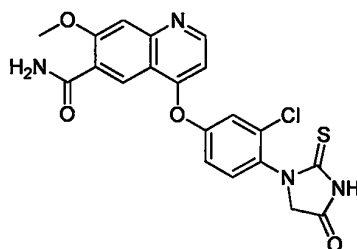
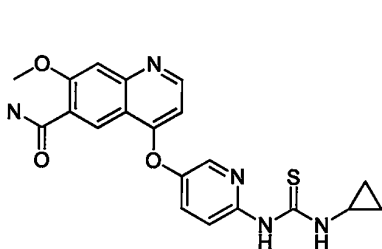
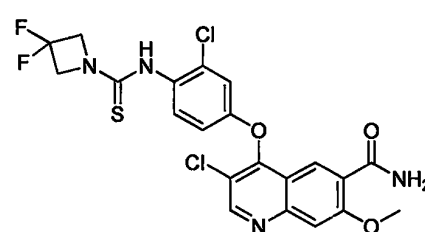
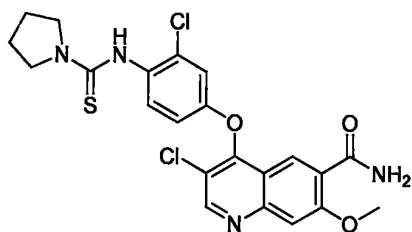
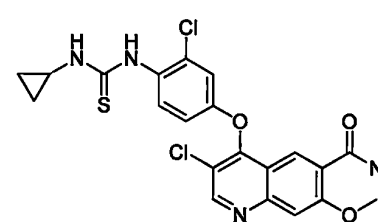
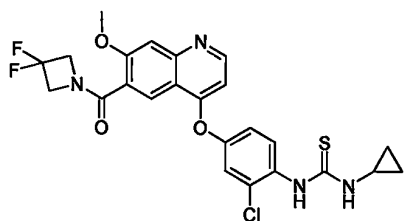
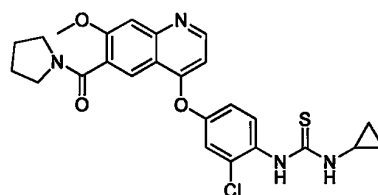
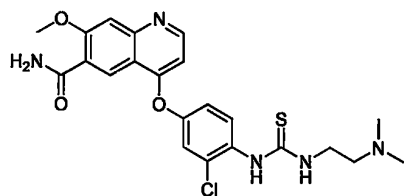
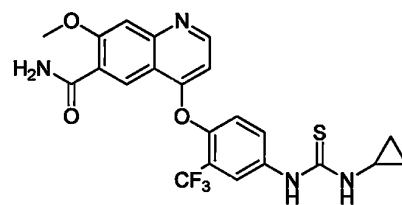
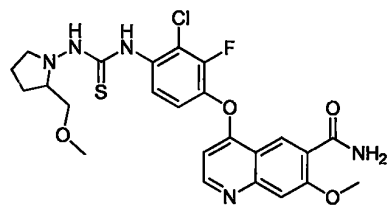
[0297]



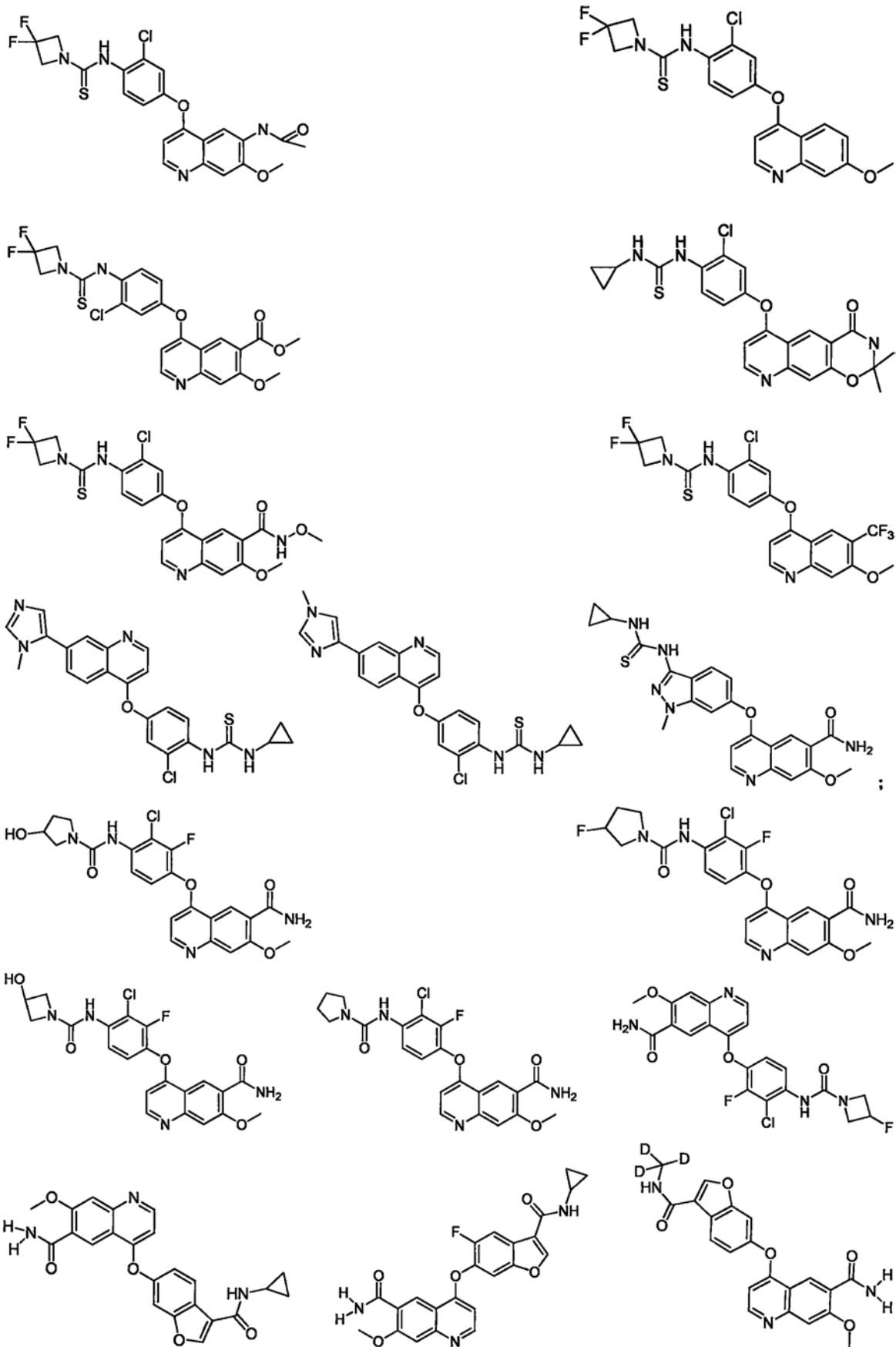
[0298]



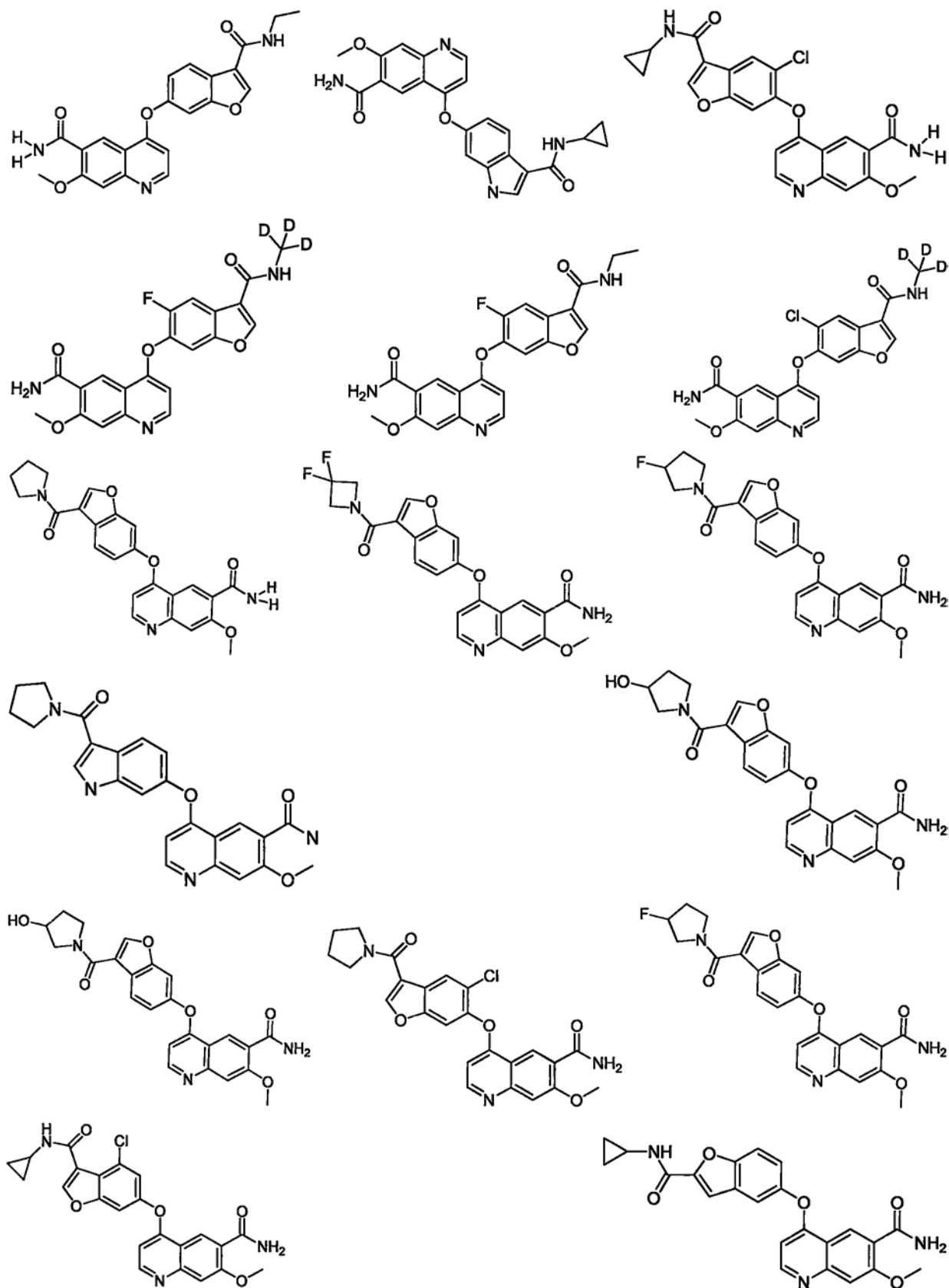
[0299]



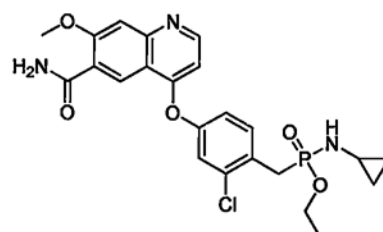
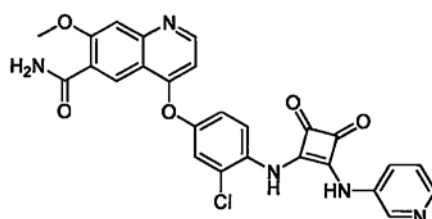
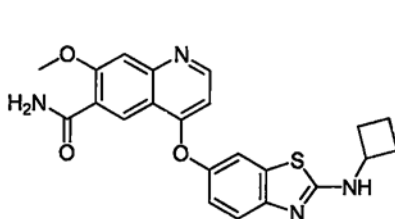
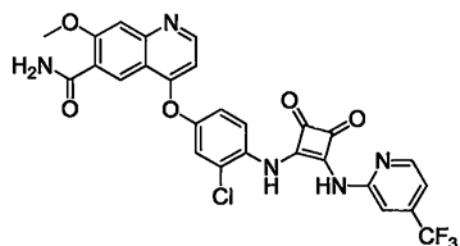
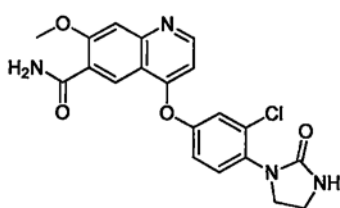
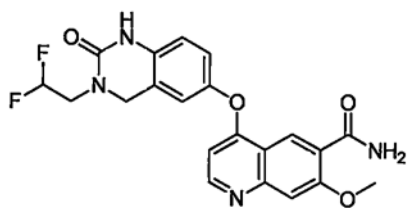
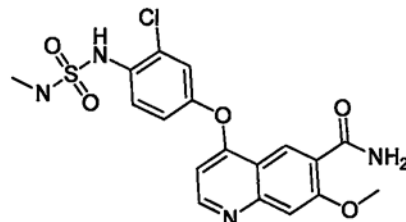
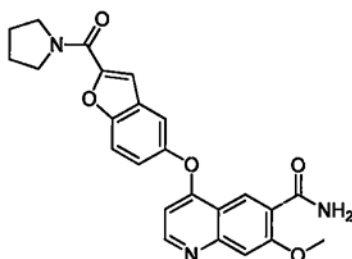
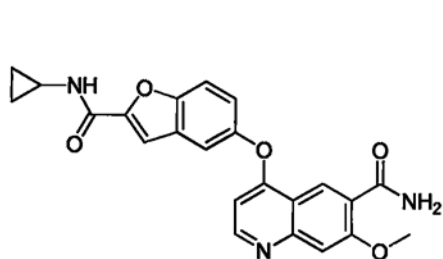
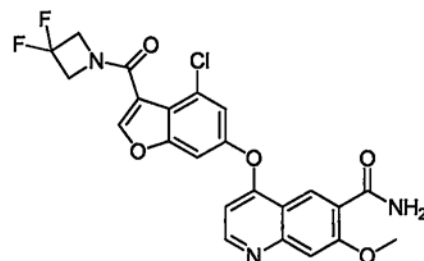
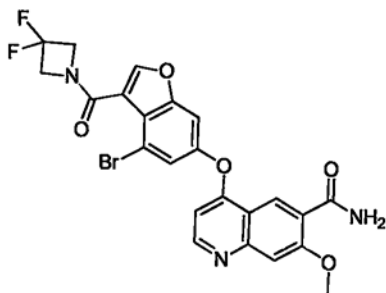
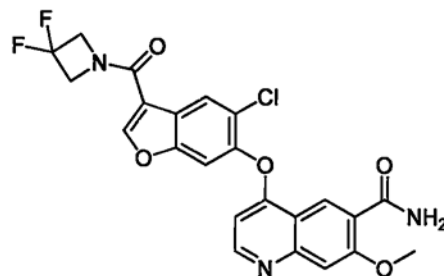
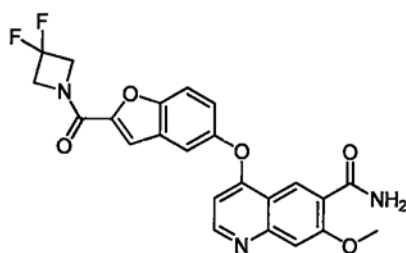
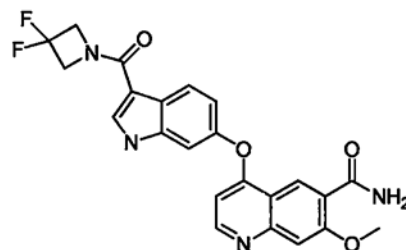
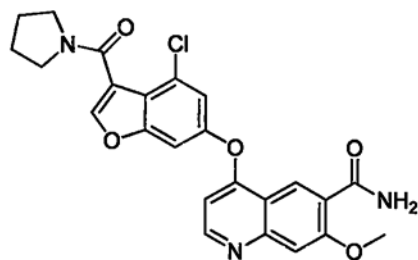
[0300]



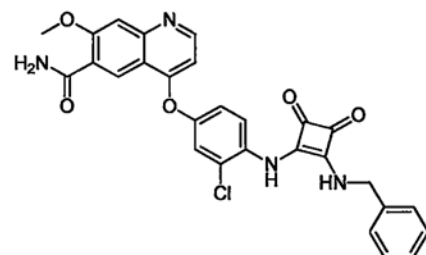
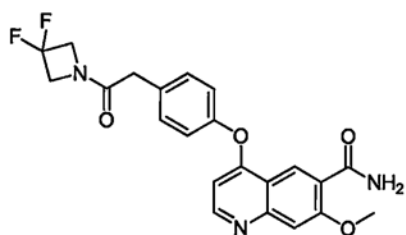
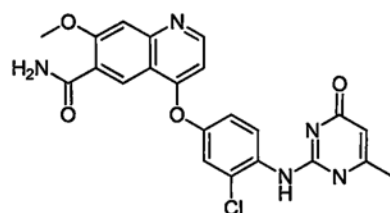
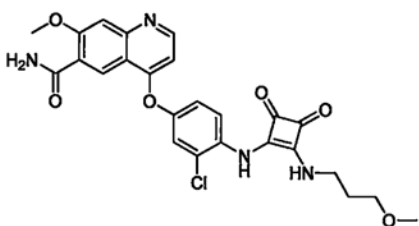
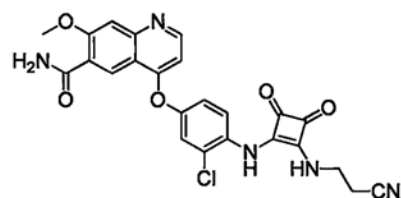
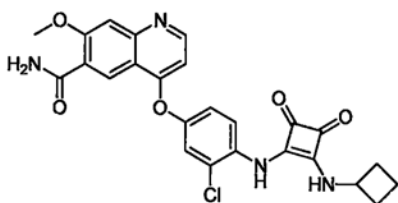
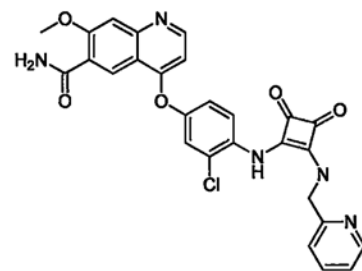
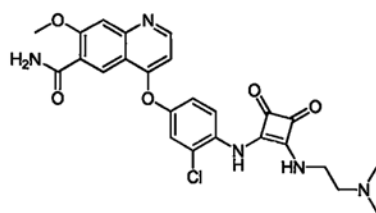
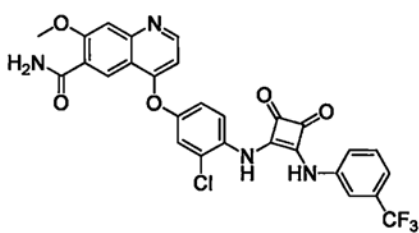
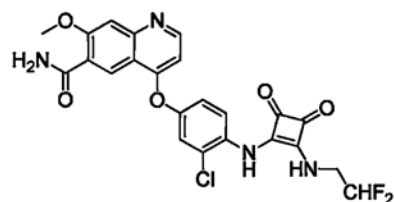
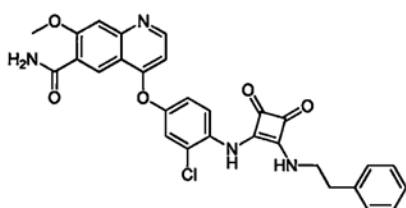
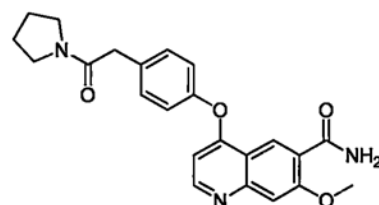
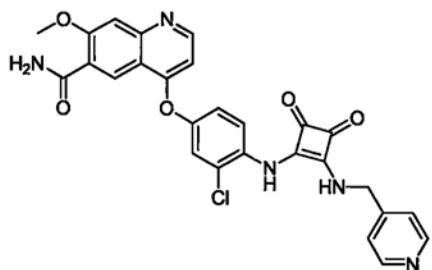
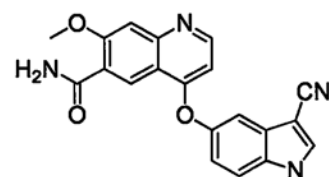
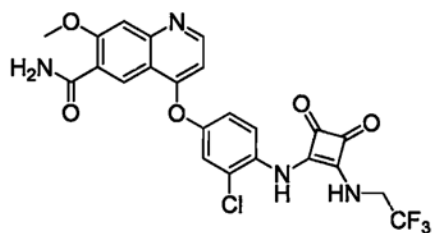
[0301]



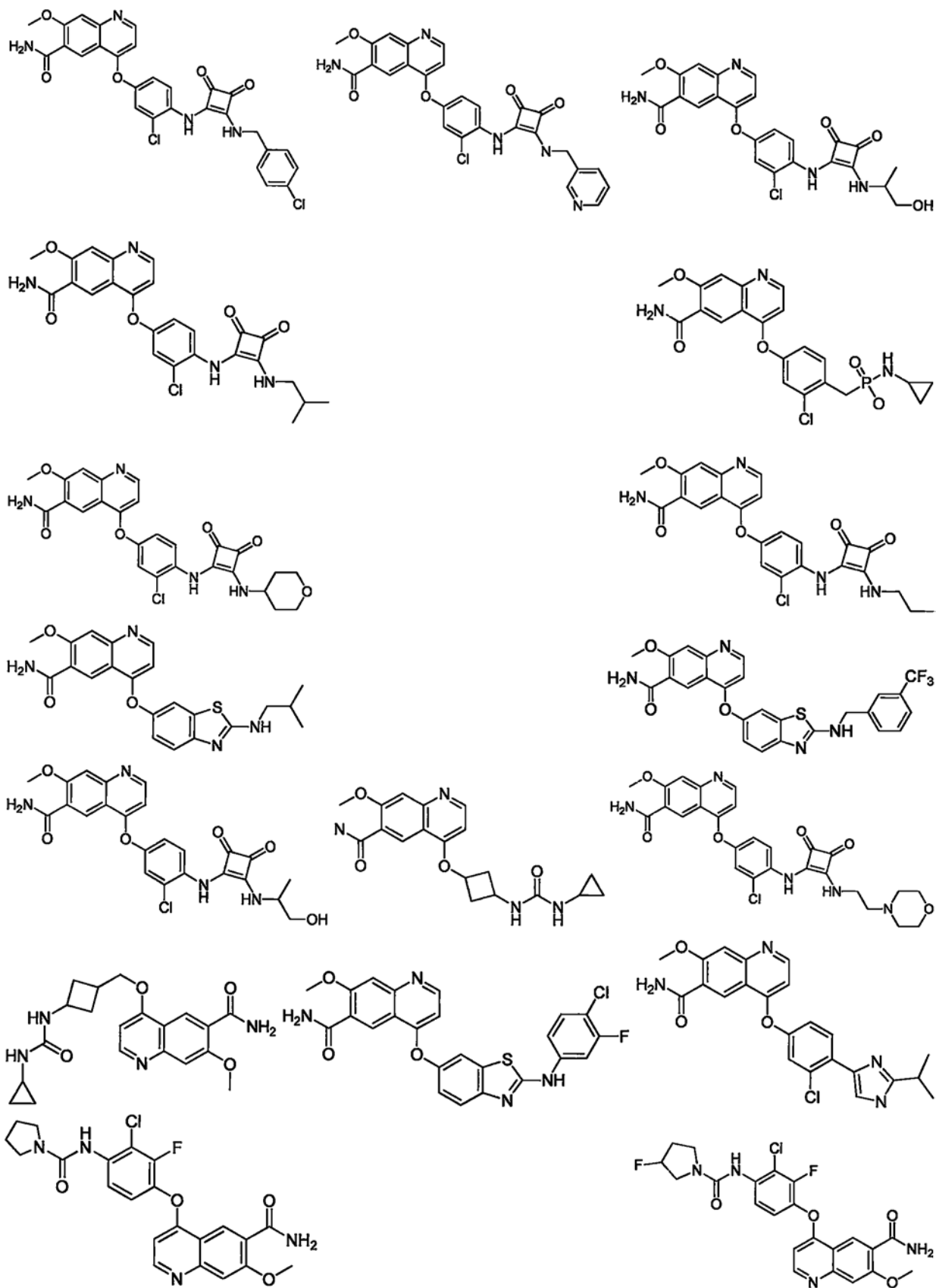
[0302]



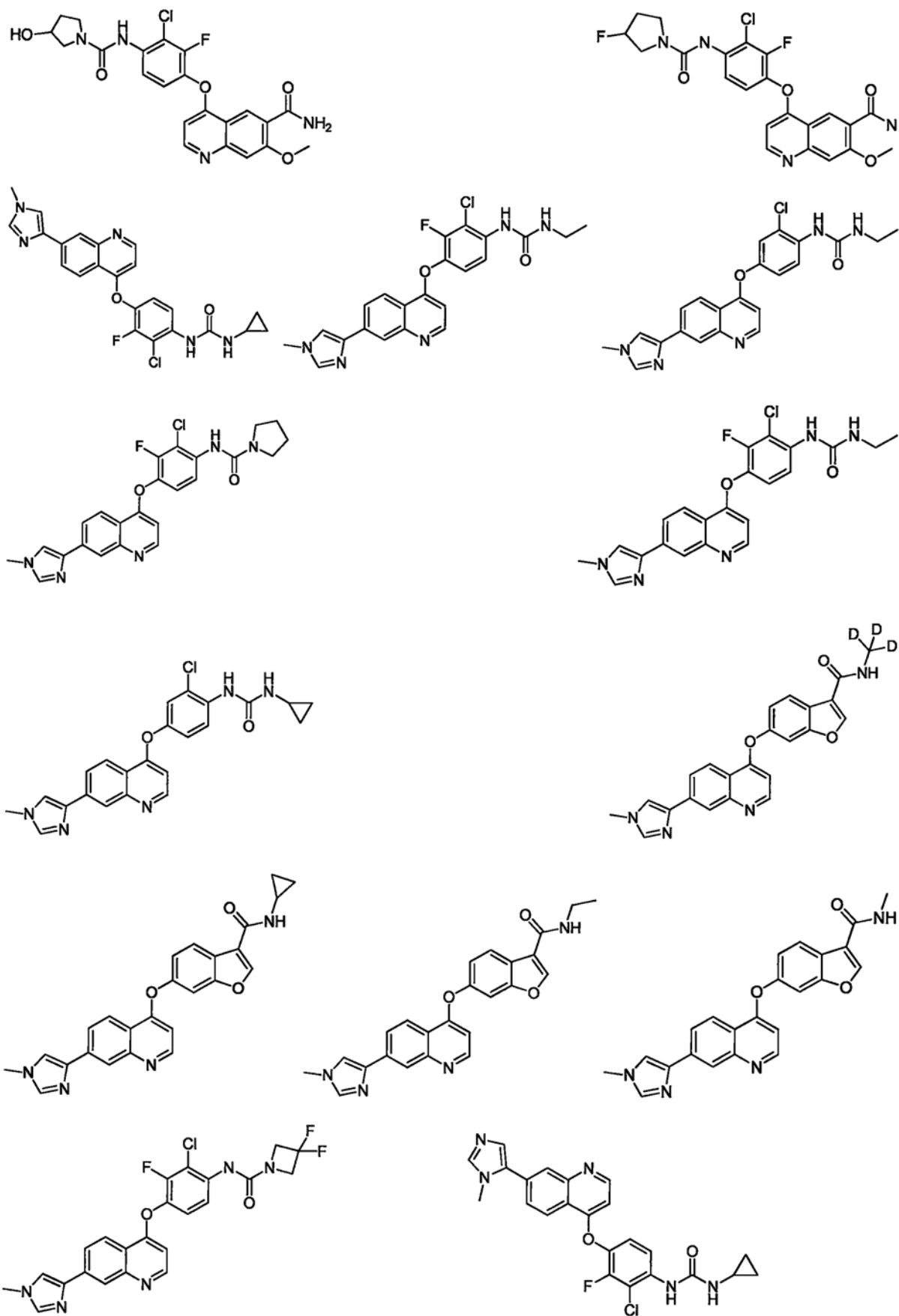
[0303]



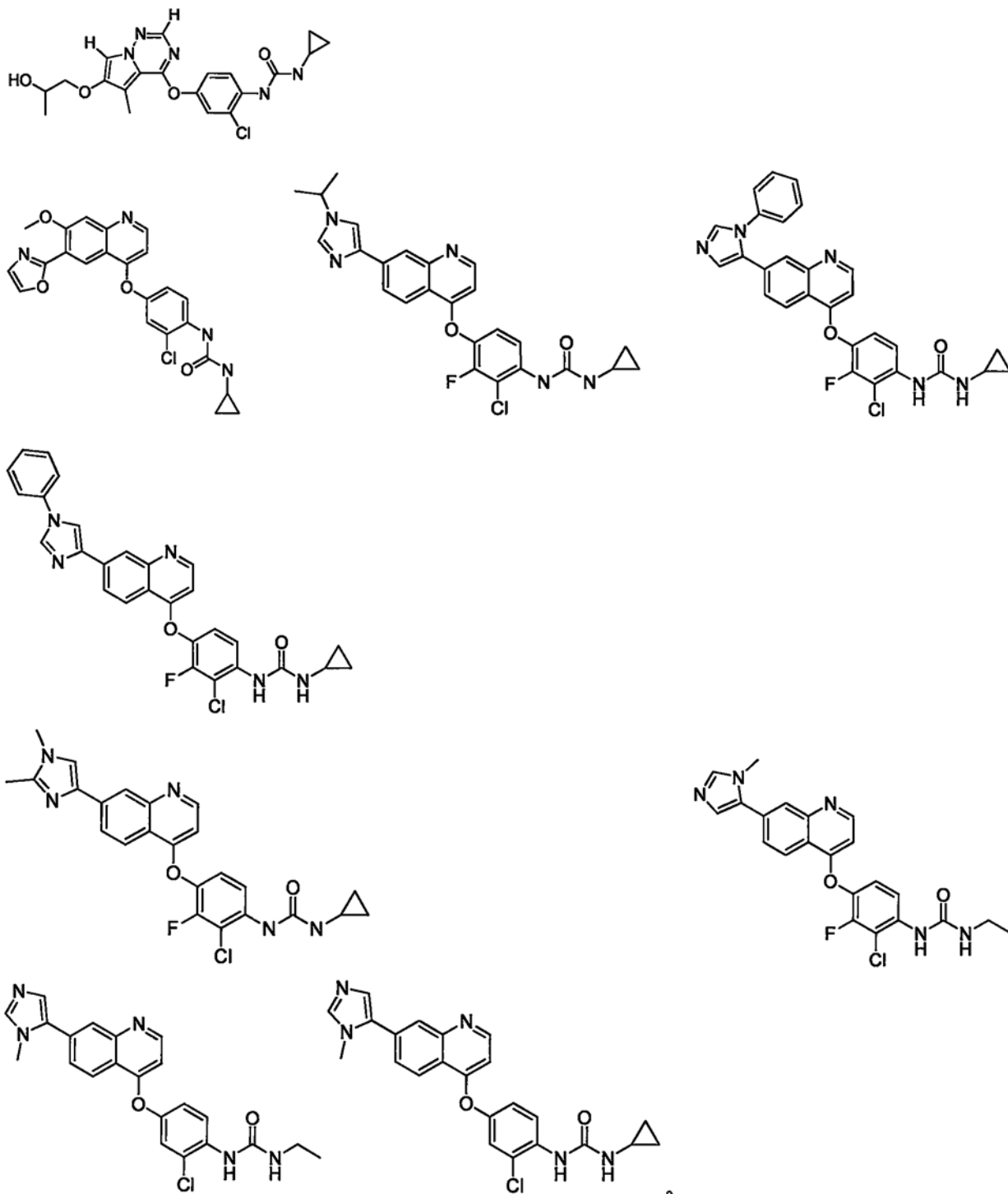
[0304]



[0305]



[0306]



[0307] 定义和说明

[0308] 除非另有说明,本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的,而应该按照普通的含义去理解。当本文中出现商品名时,意在指代其对应的商品或其活性成分。

[0309] C₁₋₇选自C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆或C₇;3~6元选自3、4、5或6元。

[0310] 这里所采用的术语“药学上可接受的”,是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言,它们在可靠的医学判断的范围之内,适用于与人类和动物的组织接触使用,而没有

过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

[0311] 术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐,由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氨或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐,所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸,碳酸氢根,磷酸、磷酸氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等;以及有机酸盐,所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸;还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐,以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐(参见Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19(1977))。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团,从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

[0312] 优选地,以常规方式使盐与碱或酸接触,再分离母体化合物,由此再生化合物的中性形式。化合物的母体形式与其各种盐的形式不同之处在于某些物理性质,例如在极性溶剂中的溶解度不同。

[0313] 本文所用的“药学上可接受的盐”属于本发明化合物的衍生物,其中,通过与酸成盐或与碱成盐的方式修饰所述母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于:碱基比如胺的无机酸或有机酸盐、酸根比如羧酸的碱金属或有机盐等等。药学上可接受的盐包括常规的无毒性的盐或母体化合物的季铵盐,例如无毒的无机酸或有机酸所形成的盐。常规的无毒性的盐包括但不限于那些衍生自无机酸和有机酸的盐,所述的无机酸或有机酸选自2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢根、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸盐、羟基、羟萘、羟乙磺酸、乳酸、乳糖、十二烷基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛、丙酸、水杨酸、硬脂酸、亚乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、单宁、酒石酸和对甲苯磺酸。

[0314] 本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下,这样的盐的制备方法是:在水或有机溶剂或两者的混合物中,经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。一般地,优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

[0315] 除了盐的形式,本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转成本发明的化合物。此外,前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

[0316] 本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在,包括水合物形式。一般而言,溶剂化形式与非溶剂化的形式相当,都包含在本发明的范围之内。本发明的某些化合物可以以多晶或无定形形式存在。

[0317] 本发明的某些化合物可以具有不对称碳原子(光学中心)或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

[0318] 本文中消旋体、ambiscalemic and scalemic或者对映体纯的化合物的图示法来自Maehr, J.Chem.Ed.1985,62:114-120。1985年,62:114-120。除非另有说明,用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心,除非另有规定,它们包括E、Z几何异构体。同样地,所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

[0319] 本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物,包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体,及其外消旋混合物和其他混合物,例如对映异构体或非对映体富集的混合物,所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物,均包括在本发明的范围之内。

[0320] 可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及D和L异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体,可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备,其中将所得非对映体混合物分离,并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者,当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时,与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐,然后通过本领域所公知的分步结晶法或色谱法进行非对映异构体拆分,然后回收得到纯的对映体。此外,对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的,所述色谱法采用手性固定相,并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

[0321] 本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氚(^3H),碘-125 (^{125}I) 或C-14 (^{14}C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。

[0322] 术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。关于载体的其他信息,可以参考Remington:The Science and Practice of Pharmacy,21st Ed., Lippincott,Williams&Wilkins (2005),该文献的内容通过引用的方式并入本文。

[0323] 术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

[0324] 针对药物或药理学活性剂而言,术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型,组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异,取决于受体的年龄和一般情况,也取决于具体的活性物质,个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

[0325] 术语“活性成分”、“治疗剂”,“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体,它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

[0326] 术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,包括重氢和氢的变体,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基(即=O)时,意味着两个氢原子被取代。酮取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代,也可以不被取代,除非另有规定,取代基的种类和数目在化学上可以

实现的基础上可以是任意的。

[0327] 当任何变量(例如R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。因此,例如,如果一个基团被0-2个R所取代,则所述基团可以任选地至多被两个R所取代,并且每种情况下的R都有独立的选项。此外,取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

[0328] 当其中一个变量选自单键时,表示其连接的两个基团直接相连,比如A-L-Z中L代表单键时表示该结构实际上是A-Z。

[0329] 当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个原子时,这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到化学结构通式中包括但未具体提及的化合物时,这种取代基可以通过其任何原子相键合。取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

[0330] 例如,结构单元 或  表示其可在环己基或者环基二烯上的任意一个位置发生取代。

[0331] 烷基和杂烷基原子团的取代基一般被称为“烷基取代基”,它们可以选自但不限于下列基团中的一个或多个: $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $NR'C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR''''-C(NR'R''R''')=NR''''$ 、 $NR''''C(NR'R'')=NR''''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $NR''SO_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 和氟代(C_1-C_4)烷基,取代基的数目为 $0\sim(2m'+1)$,其中 m' 是这类原子团中碳原子的总数。 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 各自独立地优选氢、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基(例如被1~3个卤素取代芳基)、被取代或未被取代的烷基、烷氧基、硫代烷氧基基团或芳烷基。当本发明的化合物包括一个以上的R基团时,例如,每一个R基团是独立地加以选择的,如同当存在一个以上的 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 基团时的每个这些基团。当 R' 和 R'' 附着于同一个氮原子时,它们可与该氮原子结合形成5-, 6-或7-元环。例如, $-NR'R''$ “意在包括但不限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。根据上述关于取代基的讨论中,本领域技术人员可以理解,术语“烷基”意在包括碳原子键合于非氢基团所构成的基团,如卤代烷基(例如 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$)和酰基(例如 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ 等)。

[0332] 与烷基原子团所述取代基相似,芳基和杂芳基取代基一般统称为“芳基取代基”,选自例如 $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $NR'C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR''''-C(NR'R''R''')=NR''''$ 、 $NR''''C(NR'R'')=NR''''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $NR''SO_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、氟(C_1-C_4)烷氧基和氟(C_1-C_4)烷基等,取代基的数量为0到芳香环上开放化合价的总数之间;其中 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 独立地优选自氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基和被取代或未被取代的杂芳基。当本发明的化合物包括一个以上的R基团时,例如,每个R基团是独立地加以选择的,如同当存在一个以上 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 基团时的每个这些基团。

[0333] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可以任选地被通式为 $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ 的取代基所取代,其中T和U独立地选自 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'-$ 或单键,q是0到3的整

数。作为替代选择,芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可以任选地被通式为 $-A(CH_2)_r-B-$ 的取代基所取代,其中A和B独立的选自 $-CRR'-$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ 或单键, r 是1~4的整数。任选地,由此形成的新环上的一个单键可以替换为双键。作为替代选择,芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可以任选地被通式为 $-A(CH_2)_r-B-$ 的取代基所取代,其中s和d分别独立的选自0~3的整数,X是 $-O-$ 、 $-NR'$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2NR'-$ 。取代基R、R'、R"和R'''分别独立地优选自氢和被取代或未被取代的(C₁-C₆)烷基。

[0334] 除非另有规定,术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外,术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤代(C₁-C₄)烷基”意在包括但不仅限于三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基和3-溴丙基等等。

[0335] 卤代烷基的实例包括但不限于:三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基,和五氯乙基。“烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基。C₁₋₆烷氧基包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于:甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和S-戊氧基。“环烷基”包括饱和环基,如环丙基、环丁基或环戊基。3-7环烷基包括C₃、C₄、C₅、C₆和C₇环烷基。“链烯基”包括直链或支链构型的烃链,其中该链上任何的稳定位点上存在一个或多个碳-碳双键,例如乙烯基和丙烯基。

[0336] 术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0337] 除非另有规定,术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的原子团),包括碳(C)和氢(H)以外的原子以及含有这些杂原子的原子团,例如包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、硅(Si)、锗(Ge)、铝(Al)、硼(B)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$,以及任选被取代的 $-C(=O)N(H)-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-S(=O)_2N(H)-$ 或 $-S(=O)N(H)-$ 。

[0338] 除非另有规定,“环”表示被取代或未被取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基、芳基或杂芳基。所谓的环包括单环、联环、螺环、并环或桥环。环上原子的数目通常被定义为环的元数,例如,“5~7元环”是指环绕排列5~7个原子。除非另有规定,该环任选地包含1~3个杂原子。因此,“5~7元环”包括例如苯基、吡啶和哌啶基;另一方面,术语“5~7元杂环烷基环”包括吡啶基和哌啶基,但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系,其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

[0339] 除非另有规定,术语“杂环”或“杂环基”意指稳定的含杂原子或杂原子团的单环、双环或三环,它们可以是饱和的、部分不饱和的或不饱和的(芳族的),它们包含碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的环杂原子,其中上述任意杂环可以稠合到一个苯环上形成双环。氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p)。氮原子可以是被取代的或未取代的(即N或NR,其中R是H或本文已经定义过的其他取代基)。该杂环可以附着到任何杂原子或碳原子的侧基上从而形成稳定的结构。如果产生的化合物是稳定的,本文所述的杂环可以发生碳位或氮位上的取代。杂环中的氮原子任选地被季铵化。一个优选方案是,当杂环中S及O原子的总数超过1时,这些杂原子彼此不相邻。另一个优选方案是,杂环中S及O原子的总数不超过1。如本文所用,术语“芳族杂环基团”或“杂芳基”意指稳定的5、6、7元单环或双环或7、8、9或10元双环杂环基的芳香环,它包含碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的环杂原子。氮

原子可以是被取代的或未取代的(即N或NR,其中R是H或本文已经定义过的其他取代基)。氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p)。值得注意的是,芳香杂环上S和O原子的总数不超过1。桥环也包含在杂环的定义中。当一个或多个原子(即C、O、N或S)连接两个不相邻的碳原子或氮原子时形成桥环。优选的桥环包括但不限于:一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子和一个碳-氮基。值得注意的是,一个桥总是将单环转换成三环。桥环中,环上的取代基也可以出现在桥上。

[0340] 杂环化合物的实例包括但不限于：吡啶基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并恶唑基、苯并恶唑啉基、苯并噁唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异恶唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑啉基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、苯并二氢吡喃基、色烯、噌啉基十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、吡咯烯基、二氢吡咯基、中氮茛萘基、吡咯基、3H-吡咯基、isatino基、异苯并呋喃基、吡喃、异吡喃基、异二氢吡喃基、异吡喃基、吡喃基、异噻啉基、异噻唑基、异恶唑基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、蔡啶基，八氢异噻啉基、恶二唑基、1,2,3-恶二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,2,5-恶二唑基、1,3,4-恶二唑基、恶唑烷基、恶唑基、异恶唑基、羟吡喃基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪、吩噻嗪、苯并黄嘌呤基、酚恶嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并恶唑、吡啶并咪唑、吡啶并噁唑、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、吡唑基、噻唑啉基、噻啉基、4H-噻嗪基、噻喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异噻啉基、四氢噻啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、异噻唑基噻吩基、噻吩基、噻吩并恶唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。还包括稠环和螺环化合物。

[0341] 除非另有规定,术语“烃基”或者其下位概念(比如烷基、烯基、炔基、苯基等等)本身或者作为另一取代基的一部分表示直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合,可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的,可以是单取代、二取代或多取代的,可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基),可以包括二价或多价原子团,具有指定数量的碳原子(如C₁-C₁₀表示1至10个碳)。“烃基”包括但不限于脂肪烃基和芳香烃基,所述脂肪烃基包括链状和环状,具体包括但不限于烷基、烯基、炔基,所述芳香烃基包括但不限于6-12元的芳香烃基,例如苯、萘等。在一些实施例中,术语“烃基”表示直链的或支链的原子团或它们的组合,可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的,可以包括二价和多价原子团。饱和烃原子团的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、异丁基、环己基、(环己基)甲基、环丙基甲基,以及正戊基、正己基、正庚基、正辛基等原子团的同系物或异构体。不饱和烷基具有一个或多个双键或三键,其实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基,3-丁炔基,以及更高级的同系物和异构体。

[0342] 除非另有规定,术语“杂烷基”或者其下位概念(比如杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基等等)本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合,有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一些实施例中,术语“杂烷基”本身或者与

另一术语联合表示稳定的直链的、支链的烃原子团或其组合物,有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一个典型实施例中,杂原子选自B、O、N和S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮杂原子任选地被季铵化。杂原子或杂原子团可以位于杂烃基的任何内部位置(包括该烃基附着于分子其余部分的位置)。实例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 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 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 。

[0343] 术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)属于惯用表达,是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。

[0344] 除非另有规定,术语“环烃基”、“杂环烃基”或者其下位概念(比如芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基等等)本身或与其他术语联合分别表示环化的“烃基”、“杂烃基”。此外,就杂烃基或杂环烃基(比如杂烷基、杂环烷基)而言,杂原子可以占据该杂环附着于分子其余部分的位置。环烷基的实例包括但不限于环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环基的非限制性实例包括1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃吡啶-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基和2-哌嗪基。

[0345] 除非另有规定,术语“芳基”表示多不饱和的芳族烃取代基,可以是单取代、二取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价,它可以是单环或多环(比如1至3个环;其中至少一个环是芳族的),它们稠合在一起或共价连接。术语“杂芳基”是指含有一至四个杂原子的芳基(或环)。在一个示范性实例中,杂原子选自B、N、O和S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基或杂芳基的非限制性实施例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。上述任意一个芳基和杂芳基环系的取代基选自下文所述的可接受的取代基。

[0346] 为简便起见,芳基在与其他术语联合使用时(例如芳氧基、芳硫基、芳烷基)包括如上定义的芳基和杂芳基环。因此,术语“芳烷基”意在包括芳基附着于烷基的那些原子团(例如苄基、苄乙基、吡啶基甲基等),包括其中碳原子(如亚甲基)已经被例如氧原子代替的那些烷基,例如苯氧基甲基、2-吡啶氧甲基3-(1-萘氧基)丙基等。

[0347] 术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应(例如亲和取代反应)所取代的官能团或原子。例如,代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯;氯、溴、碘;磺酸酯基,如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等;酰氧基,如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

[0348] 术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于:甲酰基;酰基,例如链烷酰基(如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基);烷氧基羰基,如叔丁氧基羰基(Boc);芳基甲氧羰基,如苄氧羰基(Cbz)和9-芴甲氧羰基(Fmoc);芳基

甲基,如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基;甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于:烷基,如甲基、乙基和叔丁基;酰基,例如链烷酰基(如乙酰基);芳基甲基,如苄基(Bn),对甲氧基苄基(PMB)、9-芴基甲基(Fm)和二苯基甲基(二苯甲基,DPM);甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。

[0349] 本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

[0350] 本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词:aq代表水;HATU代表O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐;EDC代表N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐;m-CPBA代表3-氯过氧苯甲酸;eq代表当量、等量;CDI代表羰基二咪唑;DCM代表二氯甲烷;PE代表石油醚;DIAD代表偶氮二羧酸二异丙酯;DMF代表N,N-二甲基甲酰胺;DMSO代表二甲亚砜;EtOAc代表乙酸乙酯;EtOH代表乙醇;MeOH代表甲醇;CBz代表苄氧羰基,是一种胺保护基团;BOC代表叔丁基羰基是一种胺保护基团;HOAc代表乙酸;NaCNBH₃代表氰基硼氢化钠;r.t.代表室温;O/N代表过夜;THF代表四氢呋喃;Boc₂O代表二-叔丁基二碳酸酯;TFA代表三氟乙酸;DIPEA代表二异丙基乙基胺;SOCl₂代表氯化亚砷;CS₂代表二硫化碳;TsOH代表对甲苯磺酸;NFSI代表N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺;NCS代表1-氯吡咯烷-2,5-二酮;n-Bu₄NF代表氟化四丁基铵;iPrOH代表2-丙醇;mp代表熔点;LDA代表二异丙基胺基锂。

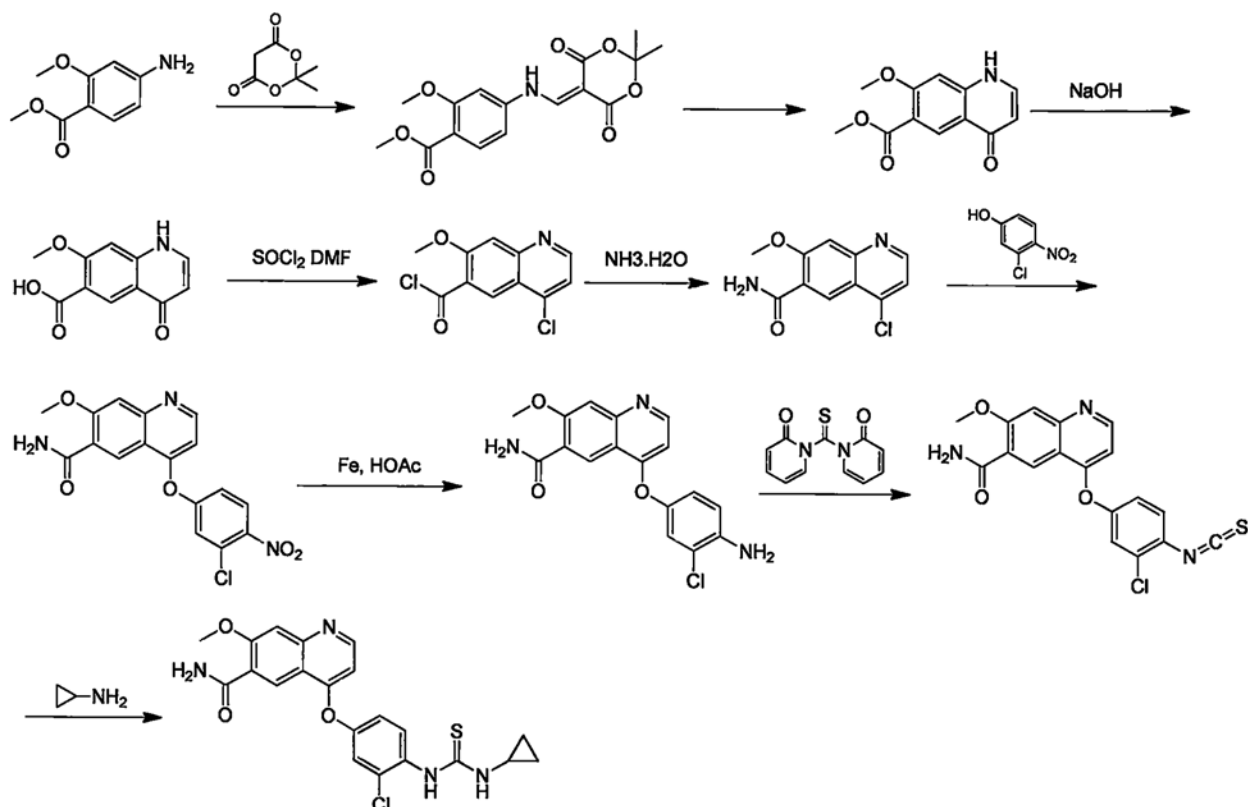
[0351] 化合物经手工或者**ChemDraw®**软件命名,市售化合物采用供应商目录名称。

具体实施方式

[0352] 下面结合具体实施方式对本发明进行进一步的详细描述,给出的实施例仅为了阐明本发明,而不是为了限制本发明的范围。

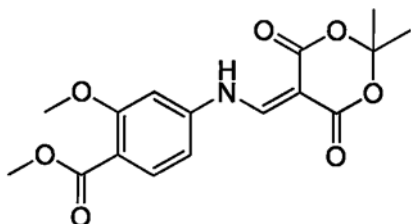
[0353] 流程A

[0354]



[0355] 化合物1A

[0356]

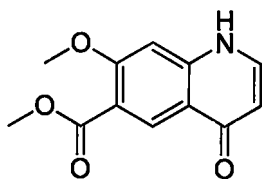


[0357] 2-甲氧基-4-氨基-苯甲酸甲酯 (500.00克, 2.76摩尔), 2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮 (397.73克, 2.76摩尔) 和原甲酸三甲酯 (292.84克, 2.76摩尔) 加入到异丙醇 (5.00升)。反应液升至90度外温回流反应1小时。TLC检测反应完全。反应液冰浴降至20度外温后过滤。固体用MTBE (300毫升*2) 洗尽后水浴浓缩至干。共得到化合物1A (873.00克, 2.47摩尔, 收率89.62%, 纯度95%), 性状是浅红色粉末状。NMR (DMSO) 证明产物是对的。

[0358] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ppm 1.67 (s, 6H) 3.76 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) 7.19 (dd, $J=8.41, 1.63\text{Hz}$, 1H) 7.43 (d, $J=1.25\text{Hz}$, 1H) 7.71 (d, $J=8.28\text{Hz}$, 1H) 8.69 (d, $J=10.04\text{Hz}$, 1H) 11.25 (d, $J=9.03\text{Hz}$, 1H)

[0359] 化合物1B

[0360]

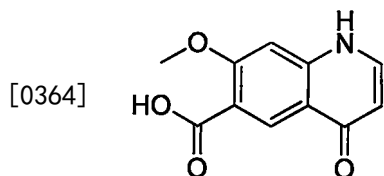


[0361] 化合物1A (270.00克, 805.23毫摩尔) 加入到二苯醚 (2.70升) 中。体系升到220度外温回流反应半小时。TLC检测反应完全。反应液自然冷却到140℃后缓慢滴加甲基叔丁基醚

(1L)。之后反应液静置12个小时降温至30度。反应液过滤，固体用甲基叔丁基醚(300毫升*3)洗后油泵拉干。共得到化合物1B(160.00克,583.14毫摩尔,收率72.42%,纯度85%),性状是灰色固体。NMR(DMSO)判断产物是对的。

[0362] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) ppm 3.81(s,3H) 3.90(s,3H) 5.99(d, $J=7.28\text{Hz}$,1H) 7.02(s,1H) 7.84-7.92(m,1H) 8.43(s,1H) 11.72(d, $J=3.76\text{Hz}$,1H)

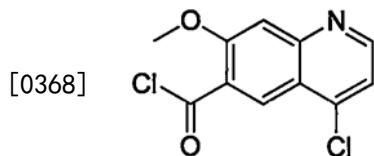
[0363] 化合物1C



[0365] 氢氧化钠(233.60克,5.84摩尔)溶于自来水(1.50升)后加入到化合物1B(680.00克,2.92摩尔)的甲醇(1.50升)溶液中。反应液在30度外温条件下搅拌两小时。TLC检测反应完全。反应液用水泵拉干。残渣加水(1L)后加盐酸(3当量,1.5升)到pH=3。溶液过滤后固体用水(300毫升*2)和甲基叔丁基醚(300毫升*2)洗。之后固体用甲苯(300毫升*3)带水拉干。共得到化合物1C(650.00克,粗品),形状是黄色固体。NMR(DMSO)判断是对的产物。

[0366] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) ppm 3.89(s,3H) 6.22(d, $J=7.28\text{Hz}$,1H) 7.14(s,1H) 8.04(d, $J=7.28\text{Hz}$,1H) 8.42(s,1H)

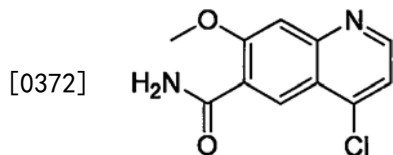
[0367] 化合物1D



[0369] 化合物1C(140.00克,638.72毫摩尔)和N,N-二甲基甲酰胺(9.34克,127.74毫摩尔)加入到1,2-二氯乙烷(500.00毫升)中。之后氯化亚砷(379.94克,3.19摩尔)加入到上述反应体系中。反应液氮气保护后升至110度外温回流反应两小时。体系逐渐由灰色浑浊体系变成黑色均一状。TLC检测反应完全。反应液水泵拉干后直接用于下一步反应。共得到化合物1D(140.00克,粗品),性状是灰色固体。

[0370] LCMS(ESI) m/z : 252 ($M+1$)⁺

[0371] 化合物1E

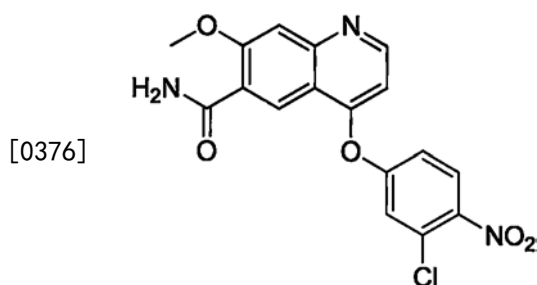


[0373] 化合物1D(300.00克,1.17摩尔)用二氯甲烷(750.00毫升)溶散后加入到氨水(1.03千克,5.85摩尔),冰浴控温在0-5度。反应液在25度下搅拌半小时。TLC检测反应完全。之后浑浊状的液体过滤。固体水洗(50毫升)后拉干。滤液则用二氯甲烷和异丙醇的混合液(3:1,100毫升*3)萃取干。有机相用食盐水(50毫升)洗,硫酸钠干燥后水泵拉干。残渣用二氯甲烷和乙酸乙酯的混合液(1:1,20毫升)打浆15小时后过滤旋干。共得到化合物1E(176.00克,669.34毫摩尔,收率57.21%,纯度90%),性状是灰色固体。

[0374] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) ppm 4.02(s,3H) 7.58(s,1H) 7.64(d, $J=4.77\text{Hz}$,1H)

7.77-7.93 (m, 2H) 8.48 (s, 1H) 8.81 (d, $J=5.02\text{Hz}$, 1H)

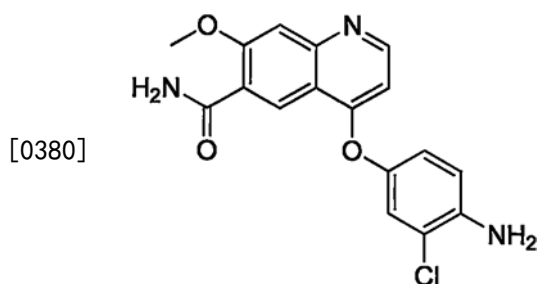
[0375] 化合物1F



[0377] 向4-氯-6-酰胺-7-甲氧基-喹啉(5克, 0.021摩尔)的甲苯(100毫升)溶液中加入3-氯-4-硝基-苯酚(4.5克, 0.026摩尔), 在140℃下搅拌12小时后, 薄层制备层析板检测显示4-氯-6-酰胺-7-甲氧基-喹啉已经反应完全。反应液冷却至22℃, 减压浓缩得到残余物, 残余物通过柱层分析(先用乙酸乙酯然后用二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化得到化合物1F(淡黄色固体, 5克, 70%产率)。

[0378] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) 9.02-9.11 (m, 1H), 8.89-8.98 (m, 1H), 7.64-7.78 (m, 2H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.45 (dd, $J=2.64, 8.66\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=6.78\text{Hz}$, 1H), 4.23 (s, 3H)

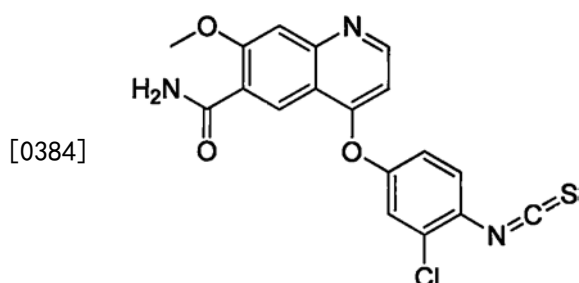
[0379] 化合物1G



[0381] 向化合物1F(5克, 13.4毫摩尔)的乙醇(50毫升)溶液中加铁粉(3.8克, 66.9毫摩尔)和醋酸(10毫升), 在80℃下搅拌16小时后, 薄层制备层析板检测显示反应完全。反应液冷却至22℃, 减压浓缩得到残余物, 残余物通过柱层分析(二氯甲烷/甲醇=40~20/1)纯化得到化合物1G(黄色固体, 2.1克, 46%产率)。

[0382] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) 8.97 (s, 1H), 8.62 (d, $J=5.27\text{Hz}$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.20 (d, $J=2.01\text{Hz}$, 1H), 6.94-7.03 (m, 2H), 6.56 (d, $J=5.52\text{Hz}$, 1H), 4.14 (s, 3H)

[0383] 化合物1H

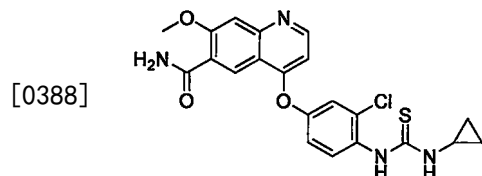


[0385] 将1,1'-硫代羰基二-2(1H)吡啶酮(760毫克, 3.3毫摩尔)加入到化合物1G(1.03克, 3毫摩尔)的1,4-二氧六环(2.5毫升)溶液中。反应液在15℃下搅拌1小时然后加热到回流反应12小时。减压旋蒸蒸去溶剂, 残渣用柱层析色谱(乙酸乙酯, $R_f=0.24$)分离得到化合

物1H(淡黄色固体,810毫克,收率70%)。LCMS (ESI) m/z : 385.9 (M+1)⁺

[0386] ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 9.22 (s, 1H), 8.74 (d, J=5.02Hz, 1H), 7.83 (br.s., 1H), 7.58 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.11 (dd, J=2.51, 8.78Hz, 1H), 6.55 (d, J=5.02Hz, 1H), 4.16 (s, 3H)

[0387] 实施例1

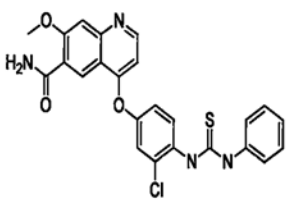
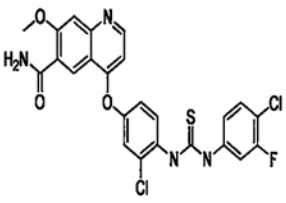
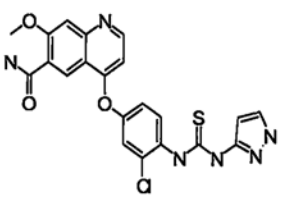


[0389] 在室温氮气保护下往1H(500毫克,1.3毫摩)的20毫升四氢呋喃溶液中一次性加入环丙胺(222.65毫克,3.9毫摩),然后室温搅拌16小时,35度减压蒸出溶剂,残留物用制备HPLC纯化得到实施例1(黄色固体,90毫克,收率:15.63%)。LCMS (ESI) m/z : 443.0 (M+1)⁺

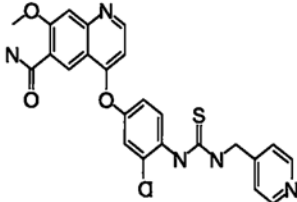
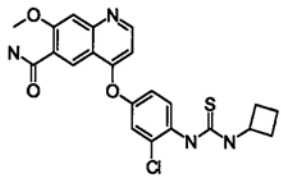
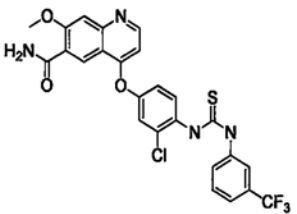
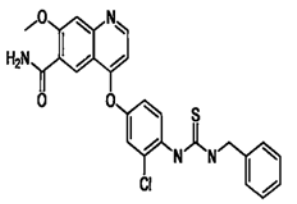
[0390] ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) 9.03 (s, 1H), 8.93 (d, J=6.78Hz, 1H), 7.91 (br.s., 1H), 7.57-7.68 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.78Hz, 1H), 7.21 (br.s., 1H), 4.22 (s, 3H), 2.73 (br.s., 1H), 0.53-1.09 (m, 4H)

[0391] 还使用类似于制备上述实施例1的方法制备了下列化合物

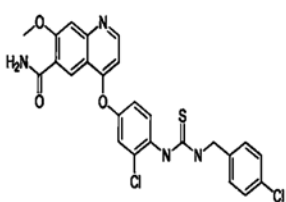
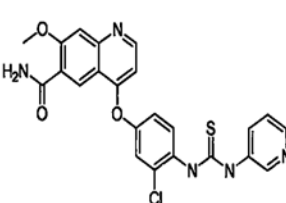
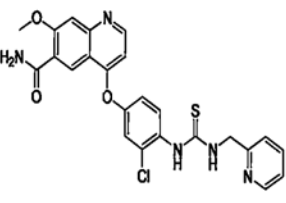
[0392]

实施例	结构	核磁	LCMS (ESI) m/z: (M+1) ⁺ .
实施例 2		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) ppm 4.16 - 4.33 (m, 3 H) 7.20 (d, <i>J</i> =7.03 Hz, 1 H) 7.25 - 7.34 (m, 1 H) 7.36 - 7.49 (m, 3 H) 7.50 - 7.55 (m, 2 H) 7.61 (s, 1 H) 7.65 (d, <i>J</i> =2.51 Hz, 1 H) 7.93 (d, <i>J</i> =8.53 Hz, 1 H) 8.95 (d, <i>J</i> =7.03 Hz, 1 H) 9.05 (s, 1 H)	479.1
实施例 3		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) ppm 4.23 (s, 3 H) 7.18 (d, <i>J</i> =7.03 Hz, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 1 H) 7.38 - 7.48 (m, 2 H) 7.60 (s, 1 H) 7.67 (d, <i>J</i> =2.51 Hz, 1 H) 7.76 (dd, <i>J</i> =6.53, 2.51 Hz, 1 H) 7.92 (d, <i>J</i> =9.03 Hz, 1 H) 8.94 (d, <i>J</i> =7.03 Hz, 1 H) 9.06 (s, 1 H)	531.0
实施例 4		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) 9.07 (s, 1H), 8.95 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> =2.26 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> =2.51, 8.78 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 6.09	469.1

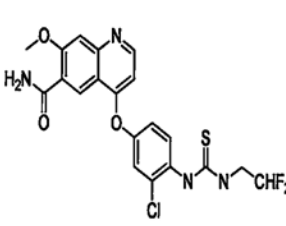
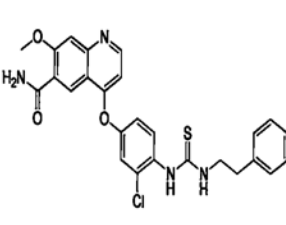
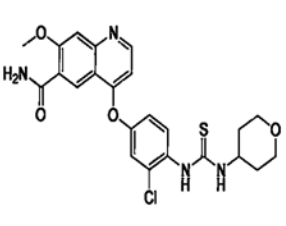
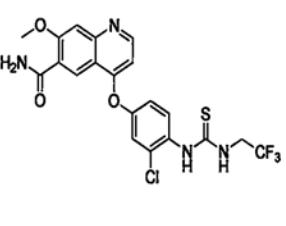
[0393]

		(d, $J=2.26$ Hz, 1H), 4.24 (s, 3H)	
实施例 5		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 9.06 (s, 1H), 8.96 (d, $J=6.78$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J=6.53$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J=6.02$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J=8.78$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=2.26$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (dd, $J=2.51, 8.78$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=6.78$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.24 (s, 3H)	494.0
实施例 6		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 8.97 (s, 1H), 8.69 (d, $J=5.27$ Hz, 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, $J=2.51$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=2.51, 8.78$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=5.27$ Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 2.43 (br. s., 2H), 2.31 (s, 1H), 1.78	457.0
实施例 7		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) ppm 4.23 (s, 3 H) 7.15 (d, $J=6.53$ Hz, 1 H) 7.41 (dd, $J=8.53, 2.51$ Hz, 1 H) 7.50 - 7.55 (m, 1 H) 7.57 - 7.63 (m, 2 H) 7.67 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.93 (d, $J=6.53$ Hz, 1 H) 9.05 (s, 1 H)	547.1
实施例 8		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) ppm 4.17 - 4.21 (m, 1 H) 4.23 (s, 4 H) 4.17 - 4.23 (m, 3 H) 7.19 (d, $J=6.53$ Hz, 1 H) 7.31 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H)	593.1

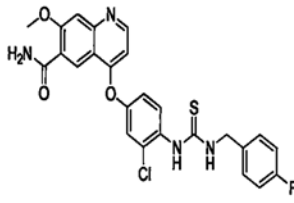
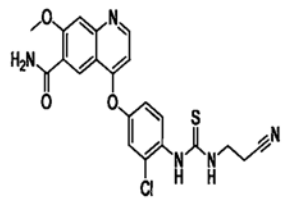
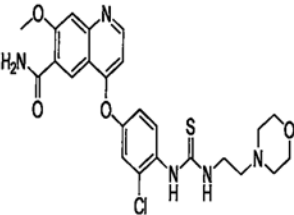
[0394]

		7.35 - 7.45 (m, 5 H) 7.60 (s, 1 H) 7.64 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 7.97 - 8.04 (m, 1 H) 8.94 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 9.06 (s, 1 H)	
实施例 9		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) ppm 4.23 (s, 3 H) 7.17 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 7.34 - 7.44 (m, 5 H) 7.60 (s, 1 H) 7.64 (d, $J=3.01$ Hz, 1 H) 7.96 (br. s., 1 H) 8.93 (d, $J=6.53$ Hz, 1 H) 9.05 (s, 1 H)	527.1
实施例 10		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) ppm 4.24 (s, 3 H) 7.19 (d, $J=6.78$ Hz, 1 H) 7.48 (dd, $J=8.78$, 2.51 Hz, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.73 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 7.95 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 8.09 (dd, $J=8.41$, 5.90 Hz, 1 H) 8.62 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 8.76 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 8.97 (d, $J=6.78$ Hz, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 9.62 (s, 1 H)。	480.0
实施例 11		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) ppm 4.24 (s, 3 H) 5.09 (s, 2 H) 7.24 (d, $J=6.78$ Hz, 1 H) 7.44 (dd, $J=8.66$, 2.64 Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.70 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 8.12 (dd, $J=7.78$, 6.02 Hz, 1 H) 8.72 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 8.80 (d, $J=5.77$ Hz, 1 H) 8.93 (s, 1 H) 8.96 (d, $J=6.78$ Hz, 1 H) 9.05 (s, 1 H)	494.1

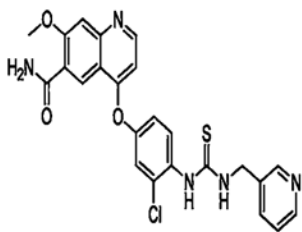
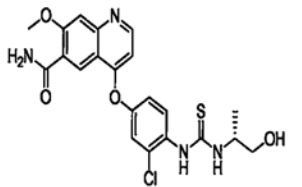
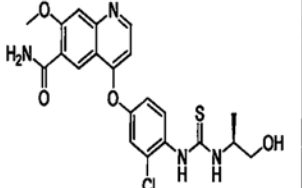
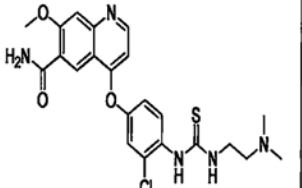
[0395]

实施例 12		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) ppm 4.05 (td, <i>J</i> =14.56, 4.02 Hz, 8 H) 4.23 (s, 13 H) 6.01 (t, <i>J</i> =4.14 Hz, 1 H) 6.15 (t, <i>J</i> =4.02 Hz, 2 H) 6.29 (t, <i>J</i> =4.14 Hz, 1 H) 7.18 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1 H) 7.41 (dd, <i>J</i> =8.78, 2.76 Hz, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.66 (d, <i>J</i> =2.51 Hz, 1 H) 7.97 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1 H) 8.95 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 。	467.2
实施例 14		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) ppm 3.00 (t, <i>J</i> =7.28 Hz, 2 H) 3.87 (br. s., 2 H) 4.22 (s, 3 H) 7.13 (d, <i>J</i> =6.27 Hz, 1 H) 7.17 - 7.26 (m, 1 H) 7.27 - 7.38 (m, 5 H) 7.61 (s, 2 H) 7.87 (d, <i>J</i> =8.03 Hz, 1 H) 8.92 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1 H) 9.04 (s, 1 H)	507.0
实施例 15		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) ppm 1.63 (d, <i>J</i> =9.79 Hz, 1 H) 2.08 (d, <i>J</i> =11.80 Hz, 2 H) 3.56 (t, <i>J</i> =11.29 Hz, 2 H) 4.00 (d, <i>J</i> =11.29 Hz, 2 H) 4.23 (s, 3 H) 7.19 (d, <i>J</i> =6.02 Hz, 1 H) 7.38 (d, <i>J</i> =7.78 Hz, 1 H) 7.63 (br. s., 2 H) 8.03 (br. s., 1 H) 8.94 (d, <i>J</i> =6.53 Hz, 1 H) 9.05 (s, 1 H)	487.0
实施例 16		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) ppm 4.14 - 4.32 (m, 3 H) 4.52 (q, <i>J</i> =9.29 Hz, 2 H) 7.09 - 7.24 (m, 1 H) 7.33 - 7.44 (m, 1 H) 7.58 - 7.70 (m, 2 H)	485.0

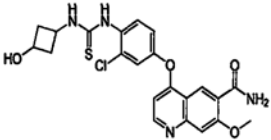
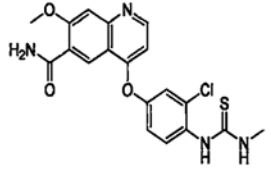
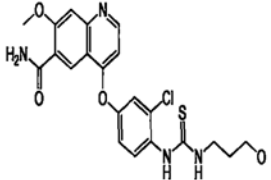
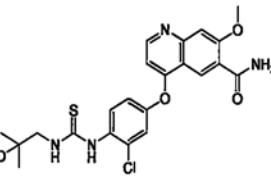
[0396]

		7.98 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 8.86 - 8.98 (m, 1 H) 9.05 (s, 1 H)	
实施例 17		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) ppm 4.23 (s, 3 H) 4.86 (br. s., 2 H) 7.10 (t, $J=8.78$ Hz, 2 H) 7.15 (d, $J=6.53$ Hz, 1 H) 7.38 (dd, $J=8.78$, 2.51 Hz, 1 H) 7.44 (dd, $J=8.16$, 5.65 Hz, 2 H) 7.61 (s, 1 H) 7.63 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 7.96 (br. s., 1 H) 8.92 (d, $J=6.78$ Hz, 1 H) 9.05 (s, 1 H)	511.0
实施例 18		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) ppm 2.63 (t, $J=6.53$ Hz, 1 H) 2.93 (t, $J=6.53$ Hz, 1 H) 3.90 (t, $J=6.53$ Hz, 2 H) 4.23 (s, 3 H) 7.16 - 7.23 (m, 1 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.66 (dd, $J=8.03$, 2.51 Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 8.95 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 9.06 (s, 1 H)	455.9
实施例 19		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) ppm 3.22 - 3.30 (m, 2 H) 3.51 (t, $J=6.02$ Hz, 2 H) 3.70 (d, $J=12.05$ Hz, 2 H) 3.87 (t, $J=12.30$ Hz, 2 H) 4.05 - 4.17 (m, 4 H) 4.24 (s, 3 H) 7.29 (d, $J=6.53$ Hz, 1 H) 7.44 (dd, $J=8.78$, 2.26 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.69 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 8.97 (d, $J=6.53$ Hz, 1 H) 9.06 (s, 1 H)	516.1

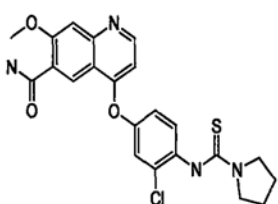
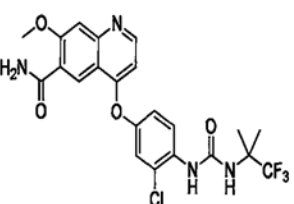
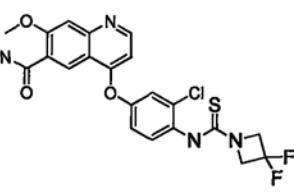
[0397]

实施例 20		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) ppm 4.24 (s, 3 H) 5.09 (s, 2 H) 7.24 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1 H) 7.44 (dd, <i>J</i> =8.66, 2.64 Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.70 (d, <i>J</i> =2.51 Hz, 1 H) 7.87 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1 H) 8.12 (dd, <i>J</i> =7.78, 6.02 Hz, 1 H) 8.72 (d, <i>J</i> =8.28 Hz, 1 H) 8.80 (d, <i>J</i> =5.77 Hz, 1 H) 8.93 (s, 1 H) 8.96 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1 H) 9.05 (s, 1 H)	494.1
实施例 21		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) ppm 1.30 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 3 H) 3.67 (d, <i>J</i> =4.77 Hz, 2 H) 4.19 - 4.27 (m, 4 H) 7.19 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1 H) 7.37 (dd, <i>J</i> =8.78, 2.51 Hz, 1 H) 7.60 - 7.66 (m, 3 H) 8.04 (br. s., 1 H) 8.95 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1 H) 9.05 (s, 1 H)	483.1 (M+23)
实施例 22		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) ppm 1.30 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 3 H) 3.67 (d, <i>J</i> =4.77 Hz, 2 H) 4.19 - 4.28 (m, 4 H) 7.20 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1 H) 7.37 (dd, <i>J</i> =8.91, 2.64 Hz, 1 H) 7.60 - 7.65 (m, 2 H) 8.04 (br. s., 1 H) 8.94 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1 H) 9.03 - 9.08 (m, 1 H)	461.1
实施例 23		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) ppm 2.99 - 3.05 (m, 6 H) 3.49 (t, <i>J</i> =6.15 Hz, 2 H) 4.09 (t, <i>J</i> =6.15 Hz, 2 H) 4.24 (s, 3 H) 7.26 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1	474.1

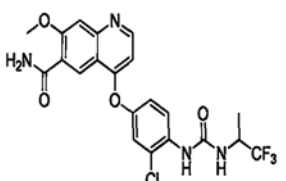
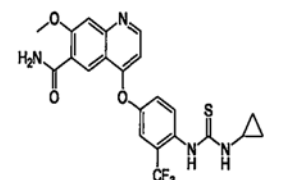
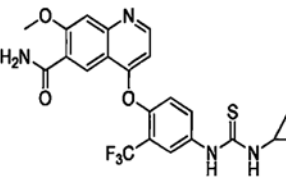
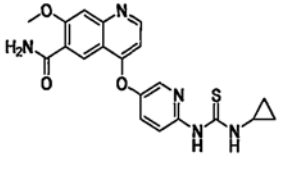
[0398]

		H) 7.43 (dd, $J=8.66, 2.64$ Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.69 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 7.89 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 8.96 (d, $J=6.78$ Hz, 1 H) 9.06 (s, 1 H)	
实施例 27		N/A	473.0
实施例 28		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.95 (s, 3 H) 4.09 (s, 3 H) 6.98 (s, 1 H) 7.42 (d, $J=8.02$ Hz, 1 H) 7.74 (d, $J=16.00$ Hz, 2 H) 7.83 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 8.95 (d, $J=6.03$ Hz, 1 H) 9.50 (s, 1 H)	417.0
实施例 29		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) = 9.49 (s, 1H), 9.01 – 9.02 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.71 – 8.72 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.32-8.33 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89-7.93 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.40-7.43 (dd, $J_1=2.4$ Hz, $J_2=8.8$ Hz, 1H), 6.98-7.00 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.48 (s, 4H), 2.80-2.85 (m, 1H), 1.67 – 1.72 (m, 2H)	461.1
实施例 30		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) = 9.64 (s, 1H), 9.00 – 9.02 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.32-8.33 (m, 1H), 8.01-8.05 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71-7.72 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.40-7.43 (dd,	475.1

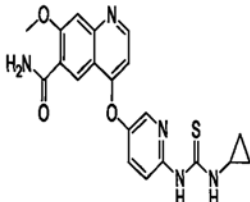
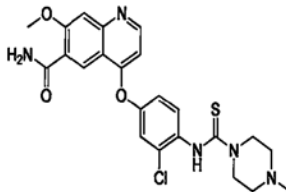
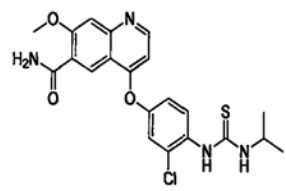
[0399]

		$J_1=2.8$ Hz, $J_2=8.8$ Hz, 1H), 6.96-6.97 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.08(s, 3H) , 3.50 (s, 2H), 1.16 – 1.19 (d, $J=12.4$ Hz, 6H)	
实施例 32		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.01 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 2.6, 8.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.65-3.75 (m, 3H), 1.77-2.14 (m, 5H).	456.9
实施例 33		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9.33-9.40 (m, 1H), 8.71-8.77 (m, 1H), 8.62-8.66 (m, 1H), 8.30-8.36 (m, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 7.73-7.82 (m, 2H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.24-7.31 (m, 1H), 6.58-6.65 (m, 1H), 4.03-4.08 (m, 3H), 1.76-1.86 (m, 6H).	497.2
实施例 35		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.43 (s, 1H), 8.82 - 8.72 (m, 1H), 7.74 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (dd, $J=2.4, 8.7$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J=11.9$ Hz, 4H), 4.23 (s, 3H),	479.0

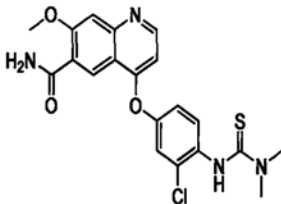
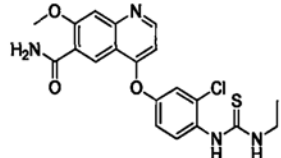
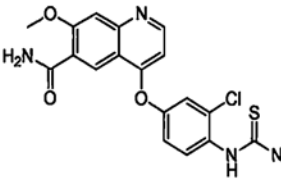
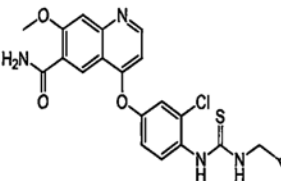
[0400]

实施例 36		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 9.70 (br. s., 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 8.84-8.94 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.99 (br. s., 1H), 7.84-7.95 (m, 2H), 7.66-7.78 (m, 2H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 5.28-5.46 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	483.1
实施例 41		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9.08 (br. s., 1H), 8.96 (d, <i>J</i> =6.02 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> =16.56 Hz, 2H), 7.57-7.76 (m, 2H), 7.24 (br. s., 1H), 4.24 (br. s., 3H), 2.74 (br. s., 1H), 2.57-3.05 (m, 1H), 0.94 (br. s., 2H), 0.86-1.10 (m, 1H), 0.76 (br. s., 2H)	477.9
实施例 42		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 8.93-9.07 (m, 2H), 8.18 (br. s., 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =8.03 Hz, 1H), 7.52-7.69 (m, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> =6.53 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.86 (br. s., 1H), 0.93 (d, <i>J</i> =5.02 Hz, 2H), 0.74 (br. s., 2H)	477.3
实施例 43		¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) = 9.05 (s, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> =6.5 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> =2.8, 9.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 0.95 - 0.90 (m, 2H), 0.77 - 0.67	410.0

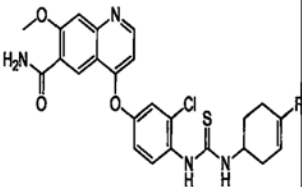
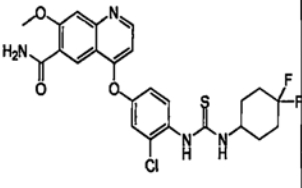
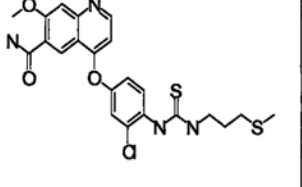
[0401]

		(m, 2H).	
实施例 43		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.05 (s, 1H), 8.87 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J=2.8, 9.0$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.24 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 0.95 - 0.90 (m, 2H), 0.77 - 0.67 (m, 2H).	410.0
实施例 51		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 10.93-11.09 (m, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.96-9.04 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.96-8.03 (m, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.48-7.56 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 1H), 6.77-6.88 (m, 1H), 4.82-4.98 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.60-3.63 (m, 2H), 3.02-3.15 (m, 4H), 2.83 (br. s., 3H).	486.1
实施例 52		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 9.25 (br. s., 1H), 8.99 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.19-8.32 (m, 1H), 7.99 (br. s., 2H), 7.91 (br. s., 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=2.6, 8.9$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.33-4.44 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 1.20 (d, $J=6.2$ Hz, 6H).	445.1

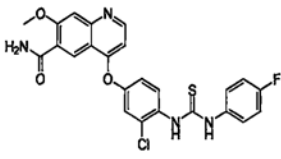
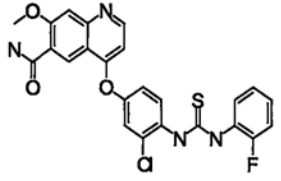
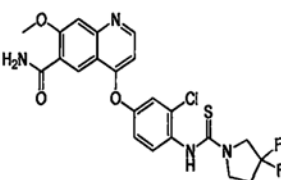
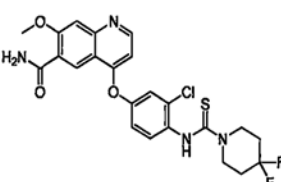
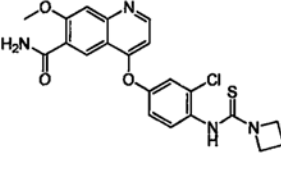
[0402]

实施例 55		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 9.10 (s, 1H), 9.03 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.99 (br. s., 1H), 7.92 (br. s., 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.32 (s, 6H).	431.1
实施例 56		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) ppm 1.25 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 1 H) 3.64 (m, 2 H) 4.15 (s, 3 H) 7.16 - 7.23 (m, 1 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.66 (dd, <i>J</i> =8.03, 2.51 Hz, 1 H) 7.94 (d, <i>J</i> =8.53 Hz, 1 H) 8.95 (d, <i>J</i> =7.03 Hz, 1 H) 9.00 (s, 1 H)	431.9
实施例 57		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 9.55-9.64 (m, 1H), 9.02 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.87-8.08 (m, 3H), 7.76-7.86 (m, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 2.2, 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H).	402.9
实施例 59		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 9.35 (br. s., 1H), 8.96 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 7.97 (br. s., 2H), 7.89 (br. s., 1H), 7.64-7.74 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.84-6.98 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.52-2.54 (m, 2H), 1.04-1.14 (m, 1H), 0.48 (d,	457.0

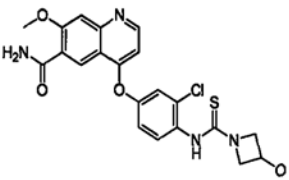
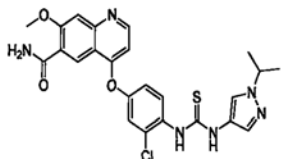
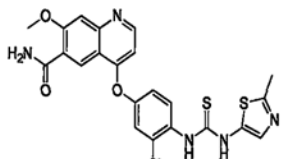
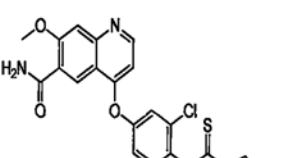
[0403]

		$J = 6.8 \text{ Hz, 1H), 0.26 (d, } J = 4.5 \text{ Hz, 2H).$	
实施例 60		$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO-}d_6) \quad 9.21-9.42 \text{ (m, 1H), 8.69-8.76 (m, 1H), 8.61-8.67 (m, 1H), 8.27-8.39 (m, 1H), 7.80-7.92 (m, 2H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 1H), 6.58-6.64 (m, 1H), 5.17-5.28 (m, 1H), 4.32-4.50 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 3H), 2.22-2.40 (m, 3H), 1.94-2.08 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 1H)}$	501.1
实施例 61		$^1\text{H NMR (DMSO-}d_6, 400\text{MHz): } = 9.17-9.26 \text{ (m, 1H), 8.71-8.78 (m, 1H), 8.61-8.67 (m, 1H), 8.13-8.23 (m, 1H), 7.70-7.91 (m, 3H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 1H), 6.59-6.67 (m, 1H), 4.19-4.37 (m, 1H), 4.03-4.06 (m, 3H), 1.91-2.10 (m, 6H), 1.52-1.66 ppm (m, 2H)}$	521.0
实施例 63		$^1\text{H NMR (400 MHz, METHANOL-}d_4) \quad 9.06 \text{ (s, 1H), 8.95 (d, } J=7.03 \text{ Hz, 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.59-7.68 (m, 2H), 7.39 (dd, } J=2.76, 8.78 \text{ Hz, 1H), 7.20 (d, } J=6.53 \text{ Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.74 (br. s., 2H), 2.61 (t, } J=7.03 \text{ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.98 (quin, } J=6.90 \text{ Hz, 2H)}$	490.9

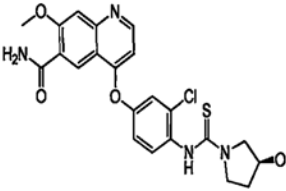
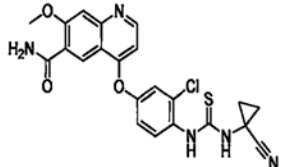
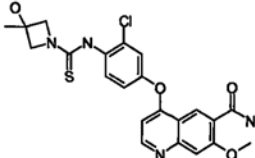
[0404]

实施例 64		9.05 (br. s., 1H), 8.94 (br. s., 1H), 7.89 (br. s., 1H), 7.64 (d, $J=15.56$ Hz, 2H), 7.51 (br. s., 2H), 7.42 (br. s., 1H), 7.18 (d, $J=6.53$ Hz, 3H), 4.23 (br. s., 3H)	498.2
实施例 65		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 9.06 (s, 1H), 8.95 (d, $J=6.53$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J=7.28$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=12.05$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=7.03$ Hz, 1H), 7.34 (br. s., 1H), 7.16-7.29 (m, 3H), 4.24 (s, 3H)	519.1
实施例 66		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.33 (s, 1H), 8.95-9.05 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.94-8.02 (m, 1H), 7.83-7.93 (m, 1H), 7.65-7.77 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.38-7.48 (m, 1H), 6.77-6.87 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 5H), 3.88 (s, 2H), 2.56-2.66 (m, 2H).	493.0
实施例 67		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.62 (s, 1H), 8.98 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.97 (br. s., 1H), 7.89 (br. s., 1H), 7.63-7.72 (m, 2H), 7.53 (d, J $= 8.8$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 2.6, 8.6$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.09 (s, 7H), 2.04-2.17 (m, 4H).	529.1 (MS+23)
实施例 68		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.16 (s, 1H), 8.98 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.96-8.01 (m, 1H), 7.87-7.91 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.61 (d,	443.0

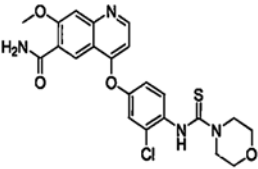
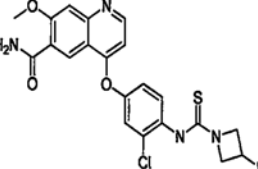
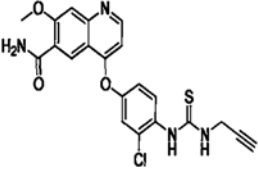
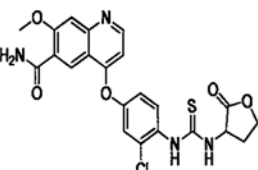
[0405]

		$J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.06-4.13 (m, 7H), 2.17-2.25 (m, 2H).	
实施例 69		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.25 (s, 1H), 9.01 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.96-8.01 (m, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.47-4.51 (m, 1H), 4.27-4.35 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.86 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H).	459.1
实施例 70		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 9.06 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 6.53 \text{ Hz}$, 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.98 (d, $J = 8.53 \text{ Hz}$, 1H), 7.59-7.79 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 8.53 \text{ Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J = 6.53 \text{ Hz}$, 1H), 4.51-4.65 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 6.78 \text{ Hz}$, 6H)	511.2
实施例 71		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) d 9.06 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 6.53 \text{ Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J = 8.53 \text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 2.51 \text{ Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (dd, $J = 2.76, 8.78 \text{ Hz}$, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 6.53 \text{ Hz}$, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)	500.1
实施例 73		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.04 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.90-9.01 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.99 (br. s., 1H), 7.92 (br. s., 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 2.5$	472.9

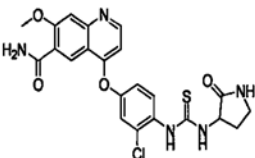
[0406]

		Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39-7.49 (m, 1H), 6.84 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.39-4.51 (m, 1H), 4.25-4.34 (m, 1H), 4.08 (s, 4H), 3.68-3.70 (m, 2H), 1.81-2.14 (m, 2H).	
实施例 74		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.04 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.92-9.01 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.99 (br. s., 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.42-4.55 (m, 1H), 4.28-4.38 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 4H), 3.80-3.84 (m, 2H), 1.81-2.19 (m, 2H).	472.9
实施例 75		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 11.07 (s, 1H), 8.99-9.00 (d, J =6.4 Hz, 1H), 8.71 (s., 1H), 7.81-7.99 (m, 3H), 7.77-7.75 (m, 1H) 7.61-7.60 (m, 1H), 7.46-7.17 (m, 1H), 6.94-6.93 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.64-1.55(m, 4H)	490.8 (MS+23)
实施例 85		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.06 (s, 1H), 8.97 (d, J =6.5 Hz, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.55 (dt, J =2.5, 8.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.089-4.154(m,4H),1.553(s,3H).	473.1

[0407]

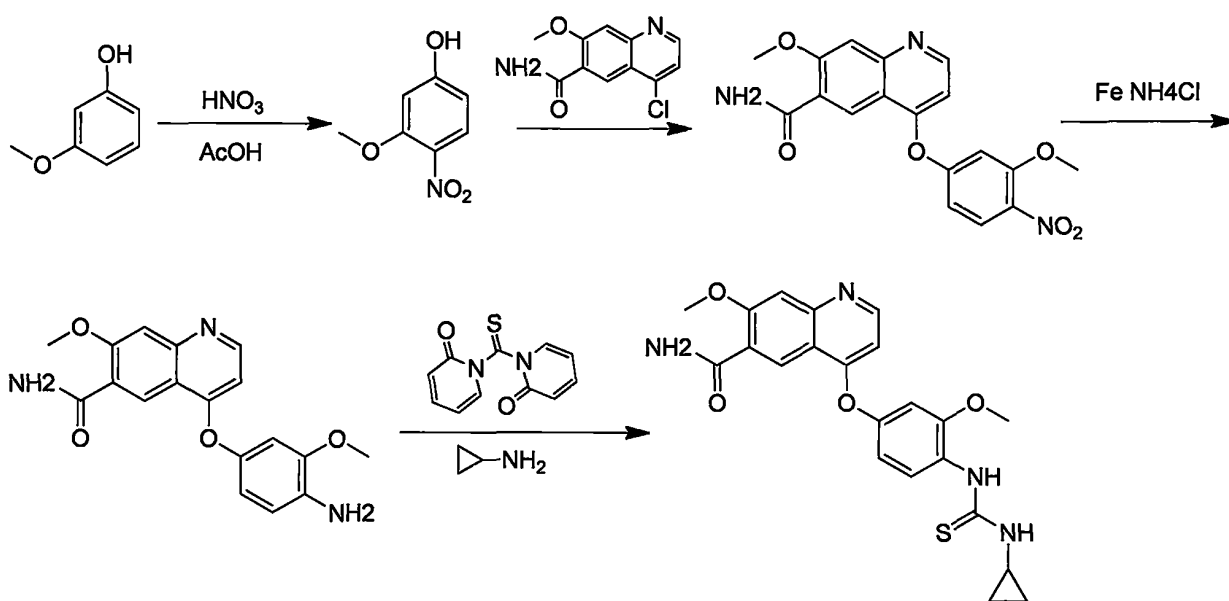
实施例 86		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.06 (s, 1H), 8.97 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.55 (dt, $J=2.5$, 8.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.237 (s, 3H), 4.12-4.01(m,4H) ,3.82-3.725 (m,4H)	495.0
实施例 87		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) ppm 4.21 (s, 3 H) 4.22-4.28 (m, 2 H) 4.49-4.51 (m, 2 H) 5.25-5.56(m,1H) 7.16 - 7.23 (m, 1 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.66 (dd, $J=8.03$, 2.51 Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 8.95 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 9.00 (s, 1 H)	425.1
实施例 92		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.06 - 9.03 (m, 1H), 8.95 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.55 (dd, $J=2.8$, 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 5.64 - 5.61 (m, 1H), 5.54 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.40 (d, $J=1.3$ Hz, 1H)	441.0
实施例 93		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.06 (s, 1H), 8.97 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.55 (dt, $J=2.5$, 8.3 Hz, 1H),	487.1

[0408]

		7.21 - 7.15 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 2.31 - 1.97 (m, 2H)	
实施例 94		¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) = 8.97 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> =2.8, 9.0 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 4.64 - 4.64 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.41 (dd, <i>J</i> =4.0, 9.5 Hz, 2H), 2.79 (d, <i>J</i> =3.8 Hz, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H)	486.0

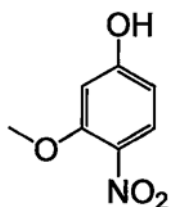
[0409] 流程B

[0410]



[0411] 化合物72A

[0412]

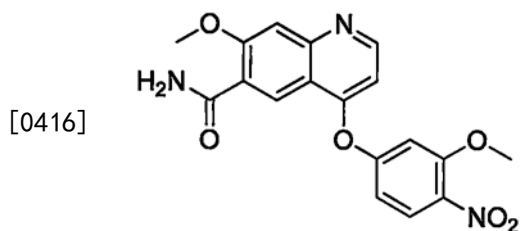


[0413] 向三甲氧基苯酚(100毫克,805.54微摩尔)的醋酸(2mL)溶液中加入浓硝酸(55.83毫克,886.09微摩尔),在0℃下搅拌3小时,水相用乙酸乙酯(20mL*2)的萃取,合并的有机层用盐水(20mL*2)洗涤后,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到化合物

72A (48毫克, 35.23%)。

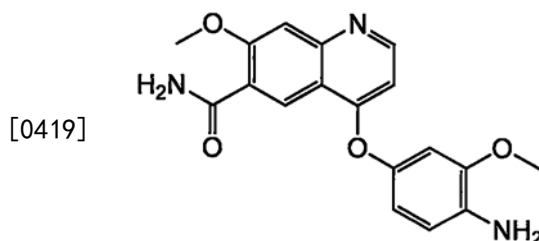
[0414] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 10.914 (s, 1H), 7.901–7.887 (d, 1H), 6.614–6.609 (d, 1H), 6.50–6.48 (m, 1H), 3.875 (s, 3H)

[0415] 化合物72B



[0417] 向化合物72A (428.81毫克, 2.54毫摩尔) 的氯苯 (10mL) 溶液中加入化合物1E (600毫克, 2.54毫摩尔), 在130℃下搅拌16小时, 经真空旋干后, 残余物用乙酸乙酯 (30毫升) 洗涤后得到化合物72B (820毫克)。LCMS (ESI) m/z : 370 (M+1)。

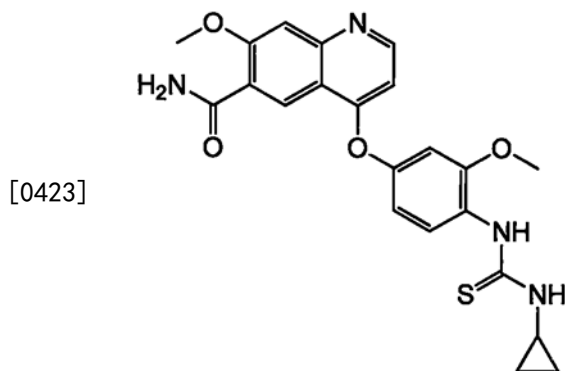
[0418] 化合物72C



[0420] 向化合物72C (900毫克, 2.44毫摩尔) 的乙醇/水=8.5/1.5 (20mL) 的溶液中加入还原铁粉 (1.36克, 24.40毫摩尔), 氯化铵 (1.30克, 24.37毫摩尔)。在100℃下反应1小时。加入水 (20mL), 用乙醇/二氯甲烷=3/1 (50mL*3) 的溶液萃取, 将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到化合物72C (700毫克) 可直接用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0421] LCMS (ESI) m/z : 340 (M+1)

[0422] 实施例72



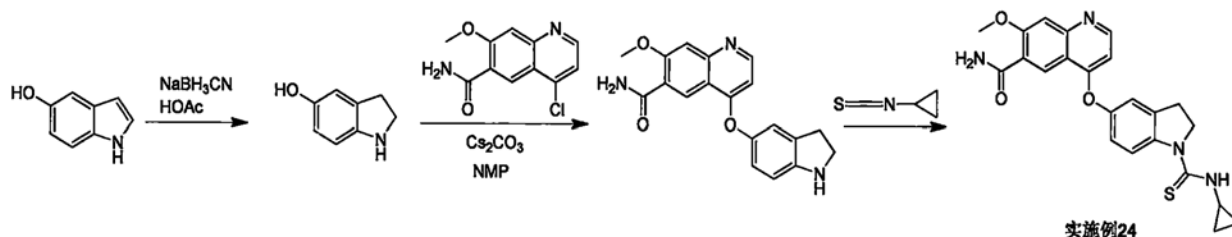
[0424] 向化合物72C (450毫克, 1.33毫摩尔) 的二氧六环 (10mL) 溶液中加入1,1'-硫代羰基二-2(1H)吡啶酮 (116.85毫克, 503.09微摩尔), 在120℃氮气保护下反应2小时, 冷却到28℃后, 向此反应液中加入环丙胺 (1.14克, 19.95毫摩尔), 在28℃下搅拌2小时, 真空除去溶液, 残余物通过制备型HPLC纯化得到实施例72 (120mg, 20.58%收率)。LCMS (ESI) m/z : 439 (M+1)

[0425] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.43 (s, 1H), 8.88–8.70 (m, 1H), 7.91 (br. s., 1H),

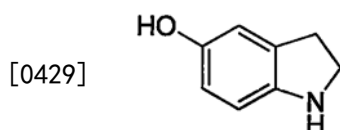
7.68-7.50 (m, 2H), 7.38 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.06 (m, 1H), 4.31-4.15 (m, 3H), 3.95-3.75 (s, 3H), 1.02-0.62 (m, 4H)

[0426] 流程C

[0427]



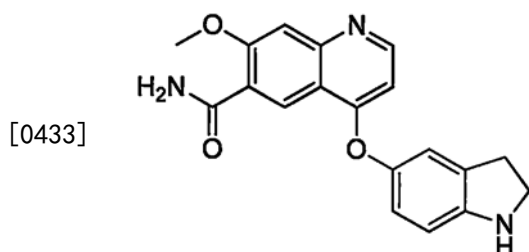
[0428] 化合物24A



[0430] 将氰基硼氢化钠(4.72克, 75.1毫摩尔)分批加入到5-羟基-1-氢-吲哚(4克, 30毫摩尔)的醋酸(120毫升)溶液。反应液在25℃搅拌12小时。然后旋蒸蒸去溶剂,用乙酸乙酯(200毫升)溶解,饱和碳酸氢钠洗涤。水层再用乙酸乙酯萃取3x150毫升。合并有机层,有机层再用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸干溶剂。残渣用柱层析色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1, $R_f=0.3$)纯化得到化合物24A(米白色固体, 1.3克, 32%)。

[0431] ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) = 6.69 (s, 1H), 6.59-6.49 (m, 2H), 3.55 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 3.01 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 2.20 (s, 1H)

[0432] 化合物24B

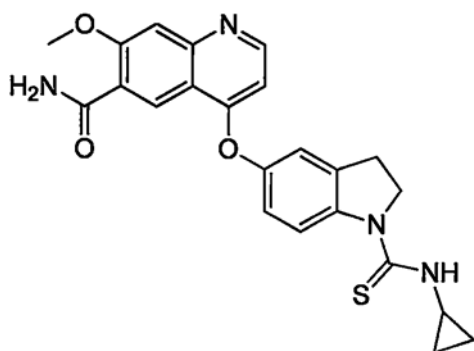


[0434] 将实施例1E(100毫克, 423微摩尔)、化合物24A(63毫克, 465微摩尔)和碳酸铯(303毫克, 930微摩尔)加入到NMP(1毫升)中。反应液加热到120℃搅拌2小时。然后加水萃灭反应,乙酸乙酯萃取3X10毫升。有机层用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸干溶剂。残渣用硅胶板层析(二氯甲烷/甲醇=10/1, $R_f=0.2$)纯化得到化合物24B(黄色固体, 80毫克, 57%)。

[0435] LCMS (ESI) m/z : 336.1 ($M+1$)⁺

[0436] 实施例24

[0437]

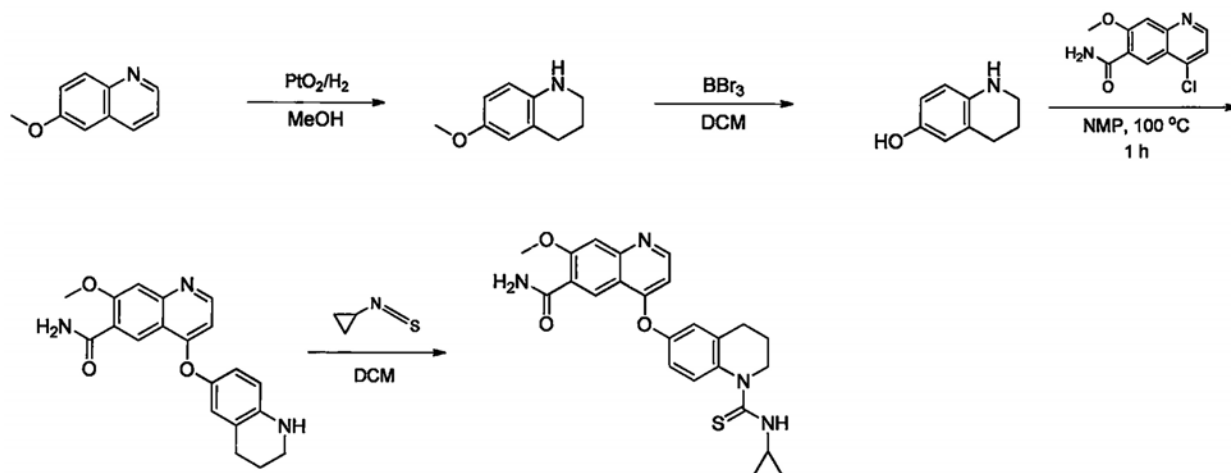


[0438] 化合物24B (25毫克, 75微摩尔) 和环丙基异硫氰酸酯 (15毫克, 150微摩尔) 加入到四氢呋喃 (2毫升) 中。反应液在25℃搅拌15小时。减压旋蒸蒸去溶剂, 残渣用制备HPLC分离得到实施例24 (黄色固体, 18毫克, 49%)。LCMS (ESI) m/z : 435.1 (M+1)⁺

[0439] ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) 9.06 (s, 1H), 8.88 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.75 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (dd, J=2.5, 9.0Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.27-4.21 (m, 5H), 3.21 (t, J=8.3Hz, 2H), 3.08 (br. s., 1H), 0.88 (d, J=5.5Hz, 2H), 0.76-0.70 (m, 2H)

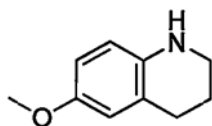
[0440] 流程D

[0441]



[0442] 化合物26A

[0443]

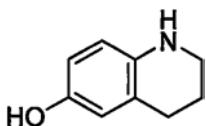


[0444] 将6-甲氧基喹啉 (3.0克, 18.85毫摩尔) 和PtO₂ (0.2g, 0.8毫摩尔) 溶于甲醇 (20毫升) 中, 加热到45℃搅拌24小时。反应过程由TLC检测, 等反应冷却到室温后, 真空旋干溶剂后经硅胶柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 得到化合物26A (淡黄色油, 1.2克, 产率39%)。

[0445] ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.51-6.66 (m, 2H), 6.45 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.76 (t, J=6.5Hz, 2H), 1.86-1.98 (m, 2H)。

[0446] 化合物26B

[0447]

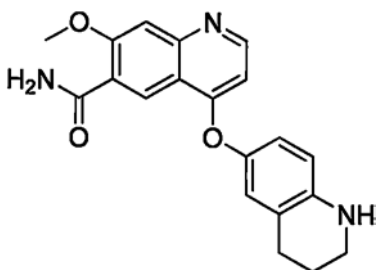


[0448] 化合物26A (3.00g, 18.38mmol) 溶于50毫升二氯甲烷, 0℃加入BBr₃ (13.81g, 55.14mmol), 然后再在15℃搅拌2小时, 反应液浓缩, 5毫升甲醇淬灭反应, 加入饱和的碳酸氢钠溶液 (20毫升), 搅拌30min, 然后用20毫升乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠, 干燥浓缩得到粗品, 硅胶柱过柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯从3/1到1/1) 给出化合物26B (1.95g, 产率71.11%)。

[0449] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.24 (s, 1H), 6.22–6.35 (m, 3H), 4.93 (br. s., 1H), 3.02–3.10 (m, 2H), 2.57 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.67–1.80 (m, 2H)。

[0450] 化合物26C

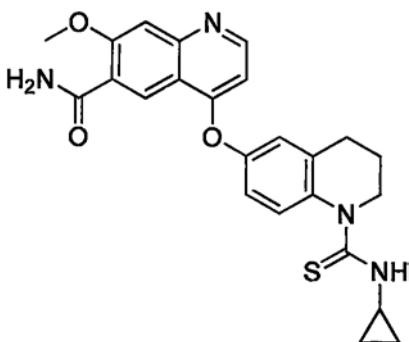
[0451]



[0452] 化合物26C如化合物24B中描述的类似方法制备。区别在于该化合物合成用到的原料是5-羟基四氢喹啉来制备。

[0453] 实施例26

[0454]

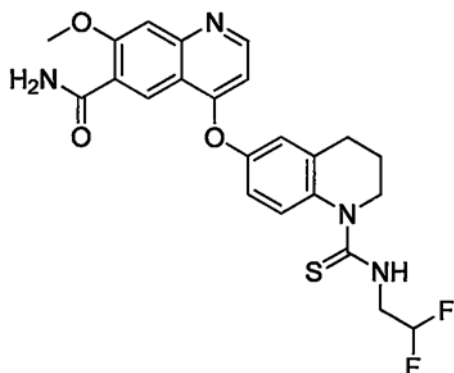


[0455] 将化合物26C (90毫克, 257.6微摩尔) 溶解于四氢呋喃 (5毫升) 中, 室温加入环丙基硫氰酸酯 (51.1毫克, 515.2微摩尔), 氮气保护下, 室温搅拌12小时。反应液真空旋干, HPLC (盐酸) 制备分离, 冻干得到实施例26 (黄色固体, 65毫克, 产率56.2%)。

[0456] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (d, J=6.5Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.81 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.18 (dd, J=2.5, 8.8Hz, 1H), 7.00 (d, J=6.5Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.98–3.98 (m, 1H), 4.01 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.06 (br. s., 1H), 2.76 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.91 (quin, J=6.4Hz, 2H), 0.66–0.77 (m, 2H), 0.56–0.66 (m, 2H)。

[0457] 实施例34

[0458]

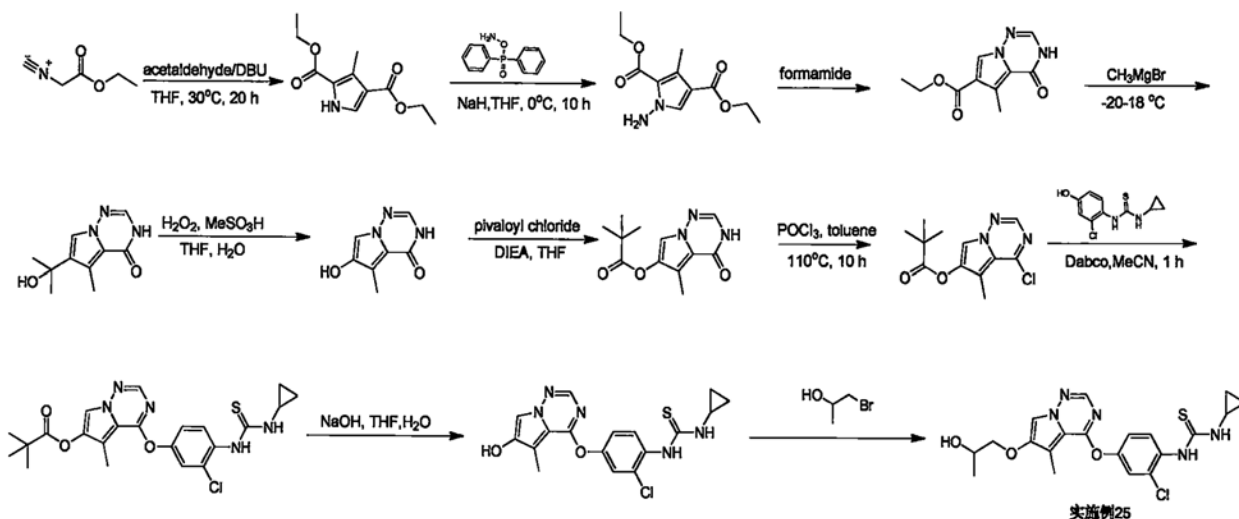


[0459] 这个实施例如实施例26中描述的类似方法制备。

[0460] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=2.5, 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 6.37-6.42 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.10-6.14 (m, 1H), 4.05-4.13 (m, 5H), 3.93-4.01 (m, 2H), 2.76 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.93 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H)。

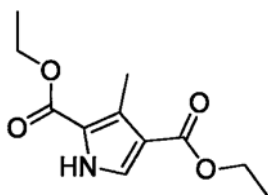
[0461] 流程E

[0462]



[0463] 化合物25A

[0464]

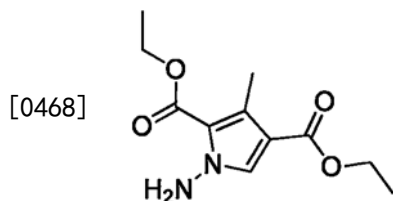


[0465] 异氰酸乙酯 (9.06克, 80.13毫摩尔) 和 DBU (12.20克, 80.13毫摩尔) 的 120 毫升四氢呋喃溶液加热到 50 度。然后把乙醛 (4.42g, 100.43毫摩尔) 的 40 毫升四氢呋喃溶液用 30 分钟滴加到该溶液中。得到的混合溶液在 50 度继续搅拌一个小时。冷却到室温, 用醋酸中和然后旋转蒸发, 得到的残渣用 300 毫升乙酸乙酯溶解, 然后依次用 1 摩的盐酸, 饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤旋转蒸发, 残渣用柱色谱纯化得到淡黄色化合物 25A 固体 (3.7 克, 收率: 20.5%)

[0466] ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ 9.38 (br. s., 1H), 7.50 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 4.36

(q, J=7.0Hz, 2H), 4.30 (q, J=7.3Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.40 (t, J=6.3Hz, 3H), 1.38-1.32 (m, 3H)

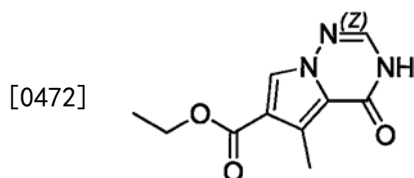
[0467] 化合物25B



[0469] 将60%氢化钠(550毫克, 13.75毫摩)悬浮在150毫升干燥四氢呋喃中, 冷却到0度。然后向此悬浮液中先后加入化合物25A(2.2克, 9.77毫摩)和O-(二苯基膦)羟胺(3.3克, 14.15毫摩)。然后此混合物在0度搅拌2小时。把混合物倒入200毫升饱和氯化铵水溶液中, 然后用100毫升乙酸乙酯萃取, 有机层用100毫升饱和食盐水洗涤, 然后无水硫酸钠干燥, 过滤旋转蒸发得到化合物25B(黄色, 3.38克粗品), 直接用于下一步。

[0470] ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) = 7.50 (s, 1H), 5.65 (br. s., 2H), 4.37 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.35 (t, J=7.2Hz, 3H)

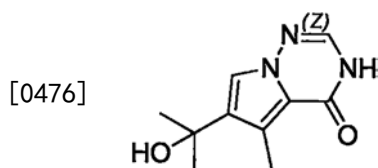
[0471] 化合物25C



[0473] 化合物25B(1.55克, 6.45毫摩)溶于甲酰胺(16.98克, 377毫摩)中置于微波管中, 然后在微波反应器中180度反应30分钟。冷却到80度后, 混合物倒入100毫升水中, 过滤, 滤饼用200毫升水洗, 然后干燥得到灰色化合物25C(固体, 1.38克, 收率96.72%)

[0474] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) = 11.63 (br. s., 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.22 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.0Hz, 3H).

[0475] 化合物25D

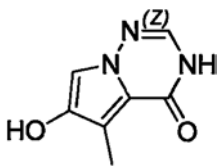


[0477] 在干冰浴中, 氮气保护下向化合物25C(3.5克, 15.82毫摩)的50毫升四氢呋喃溶液用十分钟滴加3摩甲基溴化镁27毫升。然后该混合物升温到18到20度, 然后在此温度下搅拌六小时。反应用饱和氯化铵溶液缓慢淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取50毫升*3, 合并的萃取液用饱和食盐水洗涤20毫升*2, 然后无水硫酸钠干燥, 过滤旋转蒸发得到黄色化合物25D固体粗品3.2克, 直接用于下一步。

[0478] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) = 11.28 (br. s., 1H), 7.71-7.57 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.45 (s, 6H)

[0479] 化合物25E

[0480]

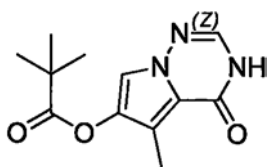


[0481] 在冷却中向化合物25D (7.2克, 34.74毫摩) 溶于50毫升四氢呋喃中, 冷却到零下15度, 然后加入的30%过氧化氢溶液 (39.38克, 347.4毫摩)。将冰冷的甲烷磺酸 (33.39克, 347.4毫摩) 用10毫升水稀释, 在零下20到15度之间滴加到前一溶液中, 然后此混合溶液在零下15到10度搅拌4小时。然后在0度滴加入冷的饱和亚硫酸钠淬灭反应, 然后再用28%氨水碱化。用乙酸乙酯萃取100mL*3, 合并的有机层溶液用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋转蒸发得到800毫克黄色半液半固的化合物25E粗品, 直接用于下一步。

[0482] LCMS (ESI) m/z : 165.8 (M+1)⁺

[0483] 化合物25F

[0484]

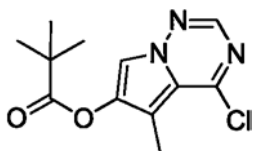


[0485] 化合物25E (2.5克, 15.15毫摩) 和4-二甲氨基吡啶 (55.49毫克, 0.454毫摩) 悬浮于50毫升四氢呋喃中, 然后冷却到0度, 然后在用3分钟左右加入特戊酰氯。然后此混合物在18度搅拌十八小时。加入100毫升饱和碳酸氢钠溶液, 然后用乙酸乙酯萃取100毫升*3, 合并的有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋转蒸发得到黄色化合物25F固体粗品 (3.2克), 直接用于下一步。

[0486] ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) = 10.59 (br. s., 1H), 7.52 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)

[0487] 化合物25G

[0488]

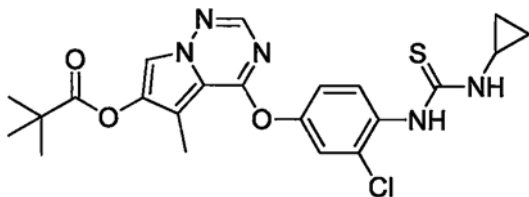


[0489] 化合物25F (3.5克, 14.04毫摩) 悬浮于80毫升甲苯中。然后加入三氯氧磷 (17克, 110.87毫摩) 和二异丙基乙基胺 (2.18克, 16.85毫摩)。此混合物加热到110度搅拌17小时, 冷却到19度, 旋转蒸发, 残渣用磷酸氢二钠溶液洗涤, 然后用乙酸乙酯萃取50毫升*3。有机层合并, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤旋转蒸发, 残渣用柱色谱纯化得到黄色化合物25G固体 (3.1克, 收率82.48%)

[0490] LCMS (ESI) m/z : 267.9 [M+1]⁺

[0491] 化合物25H

[0492]

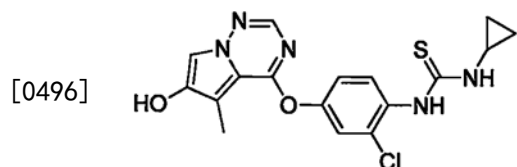


[0493] 化合物25G (118毫克, 0.44毫摩), 2-氯-4-羟基苯酚环丙基硫脲 (117毫克, 0.729毫摩)

摩)和三乙烯二胺(140毫克,1.25毫摩)溶解于8毫升乙腈中,然后在氮气保护下18度搅拌1小时。混合物分散于10毫升水和30毫升乙酸乙酯中,分液得到有机层,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤旋转蒸发,残渣用薄层层析纯化得到油状浅黄色化合物25H(160mg,收率:76.58%)

[0494] ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) = 8.54 (br.s., 1H), 8.30 (br.s., 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (dd, $J=2.5, 9.0\text{Hz}$, 1H), 2.76 (br.s., 1H), 2.49-2.40 (m, 3H), 1.49-1.37 (m, 9H), 1.01 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 0.89 (br.s., 2H)

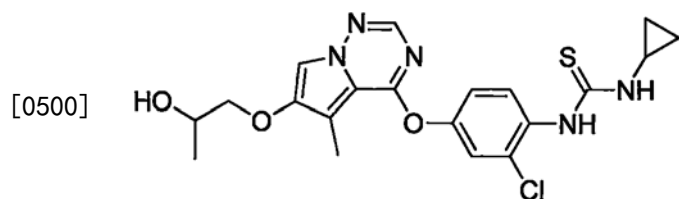
[0495] 化合物25I



[0497] 化合物25H(160毫克,0.337毫摩)溶于2毫升甲醇和2毫升四氢呋喃溶液中,然后在17度加入4摩的氢氧化钠溶液0.17毫升。继续搅拌1.5小时,用1摩盐酸处理反应液到pH等于3,然后用乙酸乙酯萃取,10毫升*3,合并的有机层用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤旋转蒸发得到固体的黄色化合物25I粗品(150毫克),直接用于下一步。

[0498] LCMS (ESI) m/z : 389.9 $[M+1]^+$

[0499] 实施例25



[0501] 实施例25I(80毫克,0.205毫摩),1-溴异丙醇(324毫克,2.33毫摩)和碳酸铯(200毫克,0.613毫摩)溶于5毫升乙醇中,然后加热到50度搅拌2小时,再加入1-溴异丙醇(324毫克,2.33毫摩)和碳酸铯(200毫克,0.613毫摩),然后室温搅拌过夜,再加入1-溴异丙醇(324毫克,2.33毫摩)和碳酸铯(200毫克,0.613毫摩),然后再加热到50度搅拌2小时。往混合物中加入50毫升二氯甲烷和10毫升水,分液得到有机层,旋转蒸发,残渣用制备HPLC纯化得到实施例25(20.8毫克,收率26.16%)

[0502] LCMS (ESI) m/z : 448.1 $[M+1]^+$

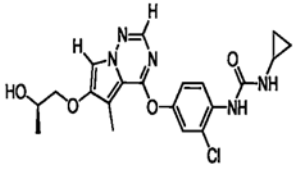
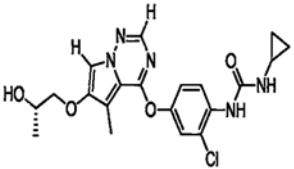
[0503] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 7.86-7.78 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.60-7.41 (m, 2H), 4.36-4.08 (m, 1H), 3.64-3.43 (m, 1H), 3.31-3.15 (m, 1H), 2.90 (dd, $J=3.5, 7.0\text{Hz}$, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.43-1.24 (m, 3H), 1.08-0.83 (m, 4H)

[0504] 还使用类似于制备上述实施例25的方法制备了下列化合物

[0505]

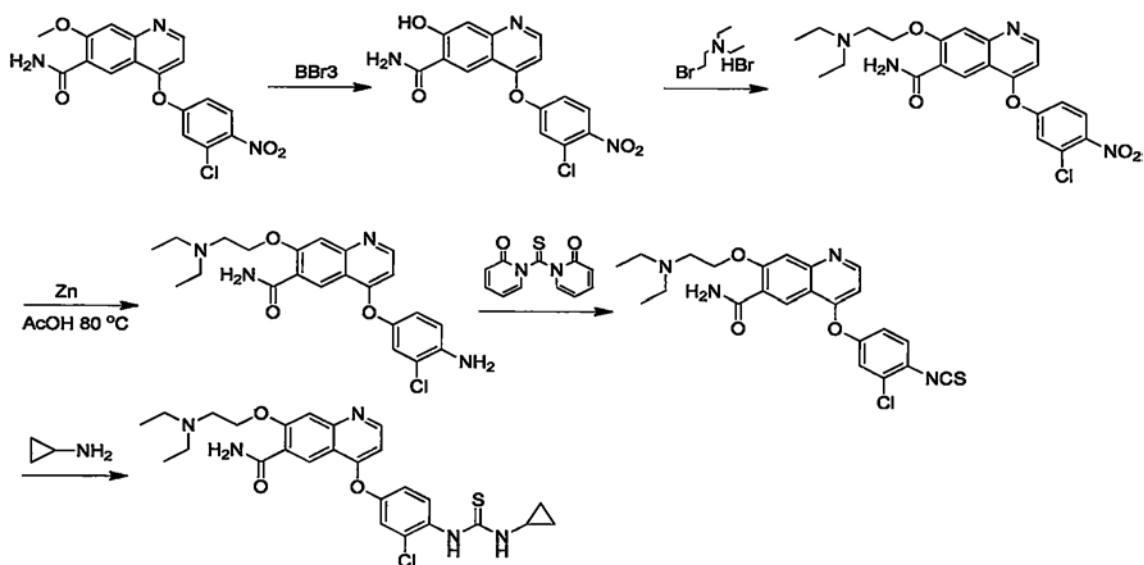
实施例	结构	核磁	LCMS (ESI)
-----	----	----	------------

[0506]

			m/z: (M+1) ⁺
实施例 126		¹ H NMR (Methanol- <i>d</i> ₄ , Bruker Avance 400 MHz): δ 8.15 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.40 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 7.20 (dd, <i>J</i> =8.0, 2.0 Hz, 1 H), 4.22–4.12 (m, 1 H), 3.98–3.90 (m, 2 H), 2.70–2.60 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 1.31 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 3 H), 0.84–0.74 (m, 2 H), 0.64–0.52 (m, 2 H).	432.1
实施例 127		¹ H NMR (Methanol- <i>d</i> ₄ , Bruker Avance 400 MHz): δ 8.15 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.40 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 7.20 (dd, <i>J</i> =8.0, 2.0 Hz, 1 H), 4.22–4.12 (m, 1 H), 3.98–3.90 (m, 2 H), 2.70–2.60 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 1.31 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 3 H), 0.84–0.74 (m, 2 H), 0.64–0.52 (m, 2 H).	432.1

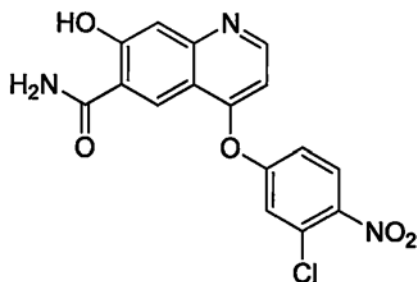
[0507] 流程F

[0508]



[0509] 化合物31A

[0510]

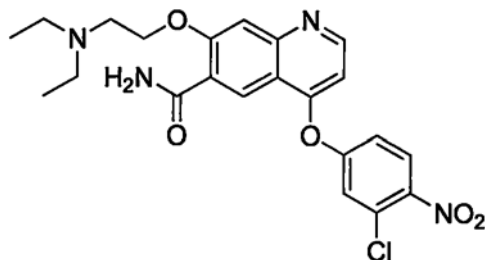


[0511] 在零下65度时,用10分钟往实施例1F (2克,5.35毫摩)的20毫升溶液中,滴加入三溴化硼 (15.6克,62.27毫摩),30分钟升到20度,然后在此温度下搅拌16小时。反应用20毫升甲醇淬灭,再加入100毫升饱和碳酸氢钠,再用二氯甲烷/甲醇 (5/1) 混合溶剂萃取,合并有机层,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩得到黄色化合物31A固体粗品1.69克,直接用于下一步。

[0512] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) = 13.02 (br. s., 1H), 8.91 (s, 1H), 8.77 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 8.27 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 7.86 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=2.5$, 9.0Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 6.86 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

[0513] 化合物31B

[0514]

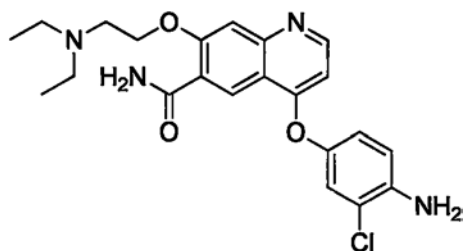


[0515] 往化合物31A (100毫克,0.278毫摩)和2-溴-N,N-二乙基乙胺氢溴酸盐 (87.07毫克,0.333毫摩)的4毫升DMF中,加入碳酸钾 (115.26毫克,0.834毫摩)。氮气保护下,加热到80度搅拌16小时,倒入40毫升水中,搅拌20分钟,水层用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 混合溶剂萃取30毫升*3。有机层合并,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩得到油状化合物31B粗品127.57毫克,直接用于下一步。

[0516] LCMS (ESI) m/z : 459.0 $[M+1]^+$

[0517] 化合物31C

[0518]

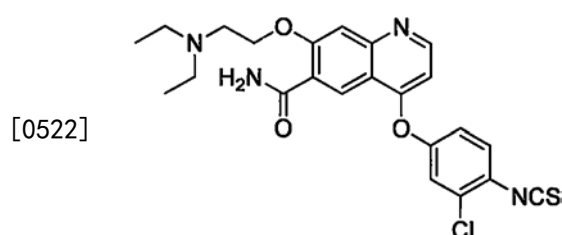


[0519] 往化合物31B (127.57毫克,0.278毫摩)和醋酸 (166.94毫克,2.78毫摩)的5毫升乙醇溶液中,加入锌粉 (181.78毫克,2.78毫摩),然后在氮气保护下加热到80度搅拌16小时。冷却后,用10毫升饱和碳酸氢钠碱化,再用20毫升乙醇稀释,过滤,滤液浓缩,残余物用制备HPLC纯化得到黄色化合物31C固体 (33.3毫克,收率:28%)。

[0520] ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) = 9.29-9.21 (m, 1H), 8.82 (br. s., 1H), 8.65 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.14 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.95-6.83 (m, 2H), 6.46 (d, $J=5.3\text{Hz}$,

1H), 5.89–5.76 (m, 1H), 4.41–4.30 (m, 2H), 3.01–2.91 (m, 2H), 2.71–2.57 (m, 4H), 1.13–1.00 (m, 6H)

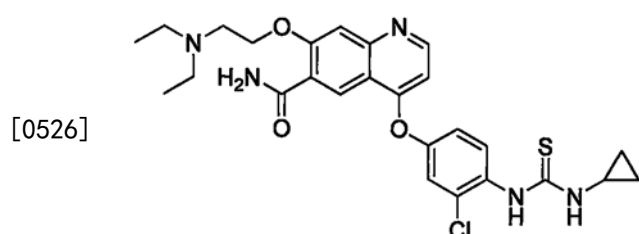
[0521] 化合物31D



[0523] 往化合物31C (50毫克, 0.1166毫摩) 的二氧六环1.5毫升溶液中加入1,1'-硫代羰基二-2(1H)吡啶酮 (29.53毫克, 0.128毫摩), 然后在氮气保护下加热到80–100度下搅拌16小时。混合物旋转蒸发得到的残余物通过制备薄层色谱纯化得到油状黄色化合物31D (40毫克, 收率: 72.86%)

[0524] LCMS (ESI) m/z : 471.0 $[M+1]^+$

[0525] 实施例31



[0527] 往化合物31D (40毫克, 0.08493毫摩) 的2毫升四氢呋喃中加入环丙胺 (164毫克, 2.87毫摩), 然后在20度搅拌16小时, 最后混合物用制备HPLC纯化得到油状白色实施例31 (15毫克, 收率29.39%)。LCMS (ESI) m/z : 528.0 $[M+1]^+$

[0528] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 8.99 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (br. s., 1H), 7.41 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.86–4.75 (m, 2H), 3.83 (br. s., 2H), 3.49–3.39 (m, 4H), 2.14–2.03 (m, 1H), 1.45 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 6H), 0.94 (br. s., 2H), 0.78 (br. s., 2H)

[0529] 还使用类似于制备上述实施例31的方法制备了下列化合物

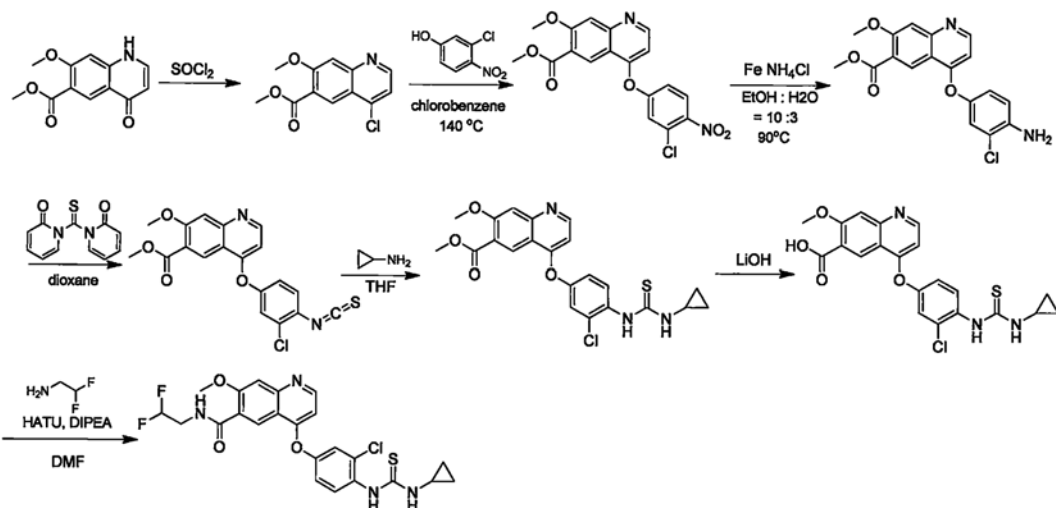
[0530]

实施例	结构	核磁	LCMS (ESI) m/z: (M+1) ⁺ .
实施例 58		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 9.30 (br. s., 1H), 9.00 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.45-8.67 (m, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (br. s., 1H), 4.34 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.58-3.61 (m, 2H), 3.42-3.44 (m, 2H), 2.99 (br. s., 1H), 2.12 (quin, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 1.11 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 0.77 (br. s., 2H), 0.60 (br. s., 2H).	515.1

[0531]

实施例 174		¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) = 9.12 (s, 1H), 8.94 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.65 (s, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> =6.5 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 4.63 - 4.50 (m, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.94 - 2.63 (m, 1H), 1.04 - 0.58 (m, 4H)	487.2
------------	--	---	-------

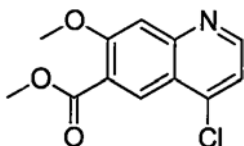
[0532] 流程G



[0533]

[0534] 化合物37A

[0535]

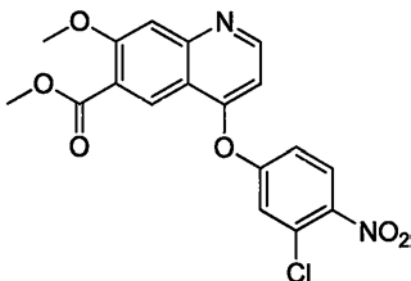


[0536] 化合物1B (3.00克, 12.86毫摩尔) 加入到氯化亚砷中 (30.00毫升) .N,N-二甲基甲酰胺 (93.99毫克, 1.29毫摩尔) 随后加入到反应体系中. 反应液氮气保护后升到90度外温回流反应1小时. TLC检测反应完全. 合并有机相浓缩干. 残渣溶到冰水中 (50毫升) 后乙酸乙酯萃取 (20毫升*2) . 水相用二氯甲烷萃取 (30毫升*5) . 二氯甲烷相食盐水洗 (20毫升*2) , 硫酸钠干燥后水泵拉干. 共得到化合物37A (2.60克, 9.81毫摩尔, 收率76.32%, 纯度95%), 性状是灰色固体.

[0537] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ppm 3.87 (s, 3H) 3.98 (s, 3H) 7.60 (s, 1H) 7.66 (d, $J=4.77\text{Hz}$, 1H) 8.41 (s, 1H) 8.83 (d, $J=4.77\text{Hz}$, 1H)

[0538] 化合物37B

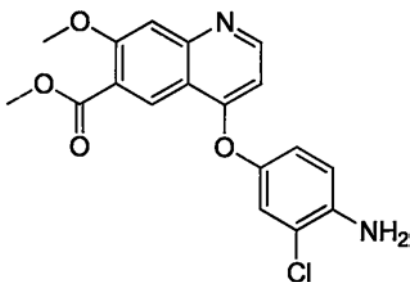
[0539]



[0540] 化合物37A (5.00克, 19.87毫摩尔) 和3-氯-4-硝基-苯酚 (3.45克, 19.87毫摩尔) 加入到氯苯 (50毫升) 中. 反应液氮气保护后140度外温回流反应15小时. TLC检测反应完全. 反应液油泵真空旋干. 残渣用硅胶柱跑柱纯化 (流动相是乙酸乙酯: 甲醇=10:1) . 共得到化合物37B (4.90克, 收率63.43%) .

[0541] 化合物37C

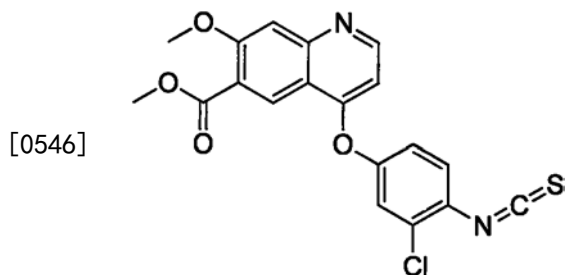
[0542]



[0543] 化合物37B (1.60克, 4.12毫摩尔) , 铁粉 (230.08毫克, 4.12毫摩尔) 和氯化铵 (220.38毫克, 4.12毫摩尔) 加入到乙醇 (20毫升) 和水 (6毫升) 的混合溶液中. 反应液升至90度外温回流反应2小时. TLC检测反应完全. 反应液通过硅藻土过滤, 滤液直接旋干. 快速色谱法硅胶柱纯化 (流动相是乙酸乙酯: 甲醇=10:1) . 共得到37C (1.20克, 3.34毫摩尔, 收率81.18%) .

[0544] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) 8.75 (s, 1H) , 8.63 (d, $J=5.52\text{Hz}$, 1H) , 7.47 (s, 1H) , 7.21 (d, $J=2.26\text{Hz}$, 1H) , 6.94-7.03 (m, 2H) , 6.55 (d, $J=5.52\text{Hz}$, 1H) , 4.05 (s, 3H) , 3.96 (s, 3H)

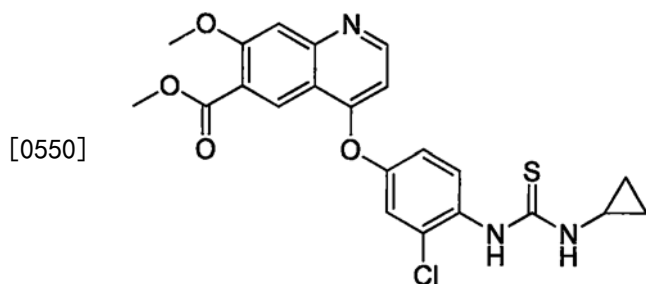
[0545] 化合物37D



[0547] 化合物37C (1.20克, 3.34毫摩尔) 和1,1'-硫代羰基二-2(1H)-吡啶酮 (1.16克, 5.01毫摩尔) 加入到二氧六环 (15毫升) 后氮气保护后25度搅拌半小时。反应液120度回流12小时。TLC检测反应完全。反应液真空水泵旋干。残渣用硅胶柱过柱纯化 (流动相是乙酸乙酯: 甲醇=10:1)。共得到化合物37D (610.00毫克, 1.52毫摩尔, 收率45.56%)。

[0548] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) 7.13-7.20 (m, 2H), 5.95-6.05 (m, 3H), 5.77 (dd, $J=2.51, 8.53\text{Hz}$, 1H), 5.15 (d, $J=5.02\text{Hz}$, 1H), 5.03 (d, $J=9.03\text{Hz}$, 1H), 4.89 (t, $J=6.78\text{Hz}$, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)

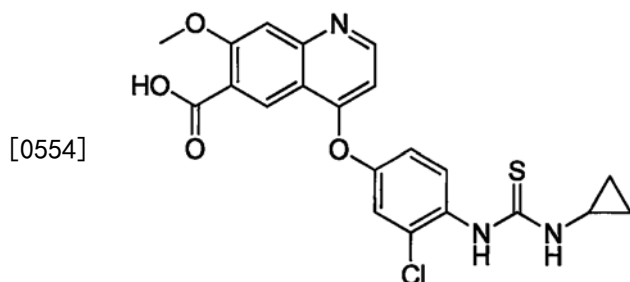
[0549] 化合物37E



[0551] 化合物37D (280.00毫克, 698.53微摩尔) 和环丙胺 (39.88毫克, 698.53微摩尔) 加入到四氢呋喃 (5毫升) 中后25度外温搅拌2小时。TLC检测反应完全。反应液真空旋干。残渣用HPLC机分纯化。共得到化合物37E (230.00毫克, 502.26微摩尔, 收率71.90%)。

[0552] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) 8.76 (s, 1H), 8.69 (d, $J=5.52\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.28 (dd, $J=2.38, 8.66\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=5.27\text{Hz}$, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.79 (br. s., 1H), 0.92 (br. s., 3H), 0.77 (br. s., 3H)

[0553] 化合物37F

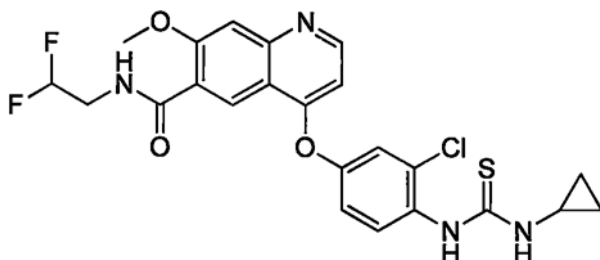


[0555] 化合物37E (230.00毫克, 502.26微摩尔) 和氢氧化锂 (120.29毫克, 5.02毫摩尔) 加入到四氢呋喃 (3毫升), 甲醇 (2毫升) 和水 (1毫升) 的混合液中。反应液在25度下搅拌2小时。TLC检测反应完全。反应液用饱和柠檬酸 (5ml) 调pH=5。体系用二氯甲烷和异丙醇的混合液 (16毫升, 3:1比例) 萃取。有机相旋干。共得到化合物37F (195.00毫克, 439.29微摩尔, 收率87.46%)。

[0556] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) 9.04 (s, 1H), 8.98 (d, $J=6.53\text{Hz}$, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 8.01 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, $J=9.03\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=6.53\text{Hz}$, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.86 (br. s., 1H), 0.93 (d, $J=5.02\text{Hz}$, 2H), 0.74 (br. s., 2H)

[0557] 实施例37

[0558]

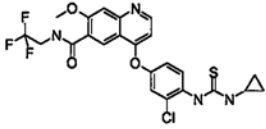
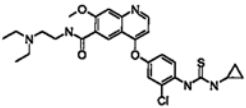


[0559] 化合物37F (20.00毫克, 45.06微摩尔), 2,2-二氟乙胺 (6.00毫克, 74.02微摩尔), 四甲基脒六氟磷酸酯 (17.13毫克, 45.06微摩尔) 和二异丙基乙胺 (5.82毫克, 45.06微摩尔) 加入到N,N-二甲基甲酰胺 (1毫升) 的小封管中。反应液在25度搅拌15小时。LCMS检测反应完全。反应液加到水中 (4毫升) 后二氯甲烷 (10ml) 萃取。有机相旋干。残渣溶在N,N-二甲基甲酰胺 (3毫升) 后送HPLC (盐酸体系)。共得到实施例37 (4.80毫克, 9.47微摩尔, 收率 21.01%)。

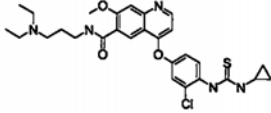
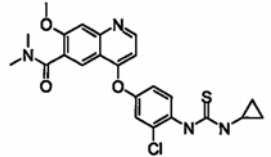
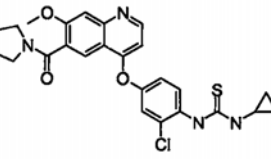
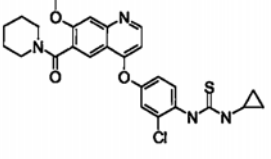
[0560] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) 7.34-7.45 (m, 2H), 6.37 (br. s., 1H), 6.02-6.13 (m, 2H), 5.84 (d, $J=9.03\text{Hz}$, 1H), 5.66 (br. s., 1H), 4.69 (t, $J=3.76\text{Hz}$, 1H), 4.55 (t, $J=4.02\text{Hz}$, 1H), 4.41 (t, $J=3.76\text{Hz}$, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.32 (dt, $J=3.51, 15.06\text{Hz}$, 2H), 1.17 (br. s., 1H), -0.61 (br. s., 2H), -0.76 (br. s., 2H)。

[0561] 还使用类似于制备上述实施例37的方法制备了下列化合物

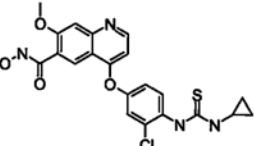
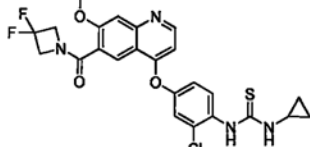
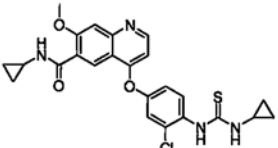
[0562]

实施例	结构	核磁	LCMS (ESI) m/z: [M+1] ⁺
实施例 38		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 8.88-9.02 (m, 2H), 7.93 (br. s., 1H), 7.65 (s, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> =5.77 Hz, 1H), 4.14-4.30 (m, 5H), 2.77 (br. s., 1H), 0.94 (br. s., 2H), 0.78 (br. s., 2H)	525.0
实施例 39		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9.10 (s, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> =6.53 Hz, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.59-7.73 (m, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> =7.53 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> =5.02 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.90 (t, <i>J</i> =6.02 Hz, 2H), 3.49 (t, <i>J</i> =6.27 Hz, 2H), 3.39 (dd, <i>J</i> =3.51, 7.03 Hz, 4H), 2.74 (d, <i>J</i> =12.55 Hz, 1H), 1.42 (t, <i>J</i> =7.28 Hz, 6H), 0.94 (br. s., 2H), 0.79 (br. s., 2H)	542.1

[0563]

实施例 40		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 8.88-9.01 (m, 2H), 7.94 (br. s., 1H), 7.58-7.74 (m, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> =7.78 Hz, 1H), 7.15-7.28 (m, 1H), 4.17-4.32 (m, 3H), 3.61 (t, <i>J</i> =6.40 Hz, 2H), 3.25-3.32 (m, 6H), 2.62-2.92 (m, 1H), 2.06-2.22 (m, 2H), 1.29-1.47 (m, 6H), 0.94 (br. s., 2H), 0.78 (br. s., 2H)	556.2
实施例 47		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 8.94 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.92 (br. s., 1H), 7.57-7.68 (m, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> =6.02 Hz, 1H), 4.11-4.26 (m, 3H), 3.13-3.26 (m, 3H), 2.90-3.02 (m, 3H), 2.62-2.88 (m, 1H), 0.94 (br. s., 2H), 0.78 (br. s., 2H)	471.3
实施例 48		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 8.94 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.92 (br. s., 1H), 7.64 (s, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> =7.03 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> =6.27 Hz, 1H), 4.11-4.23 (m, 3H), 3.68 (t, <i>J</i> =6.78 Hz, 2H), 3.35 (br. s., 2H), 2.76 (br. s., 1H), 2.88 (s, 1H), 1.90-2.13 (m, 4H), 0.94 (br. s., 2H), 0.78 (br. s., 2H)	497.2
实施例 49		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 8.93 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.92 (br. s., 1H), 7.63 (d, <i>J</i> =11.04 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> =7.03 Hz, 1H), 7.23 (d,	533.2

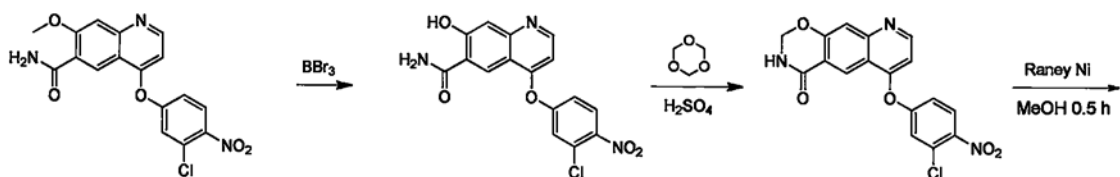
[0564]

		$J=5.77$ Hz, 1H), 4.12-4.22 (m, 3H), 3.70-3.90 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 2H), 2.76 (br. s., 1H), 1.74 (br. s., 4H), 1.60 (br. s., 2H), 0.94 (br. s., 2H), 0.78 (br. s., 2H)	
实施例 50		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 8.87-8.99 (m, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.54-7.69 (m, 2H), 7.40 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 7.23 (br. s., 1H), 4.09-4.28 (m, 3H), 2.76 (br. s., 1H), 0.94 (br. s., 2H), 0.78 (br. s., 2H)	459.2
实施例 53		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 8.95 (d, $J=6.53$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.40 (d, $J=8.03$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=5.52$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J=12.05$ Hz, 2H), 4.49 (t, $J=11.80$ Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 2.62-2.86 (m, 1H), 0.94 (br. s., 2H), 0.78 (br. s., 2H)	519.1
实施例 54		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 8.94 (d, $J=6.78$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.64 (d, $J=2.01$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.24 (d, $J=5.02$ Hz, 1H), 4.14-4.24 (m, 3H), 2.96 (tt, $J=3.76$, 7.28 Hz, 1H), 2.77 (br. s., 1H), 0.85-1.01 (m, 4H), 0.65-0.83 (m, 4H)	483.1

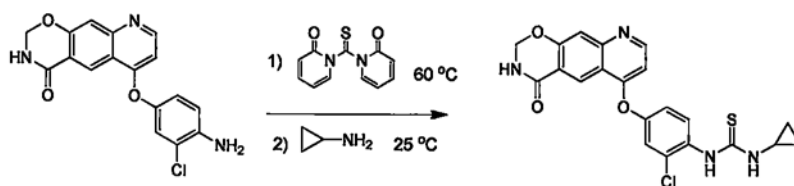
[0565]

实施例 62		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) ppm 0.61-1.10 (m, 4 H) 3.44 (s, 3H) 4.15 (m, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 7.16 - 7.23 (m, 1 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.66 (dd, <i>J</i> =8.03, 2.51 Hz, 1 H) 7.94 (d, <i>J</i> =8.53 Hz, 1 H) 8.95 (d, <i>J</i> =7.03 Hz, 1 H) 9.00 (s, 1 H)	501.1
实施例 183		¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) = 8.99 - 8.81 (m, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 4.61 (t, <i>J</i> =11.9 Hz, 4H), 4.22 - 4.16 (m, 3H), 3.89 (s, 2H)	546.2

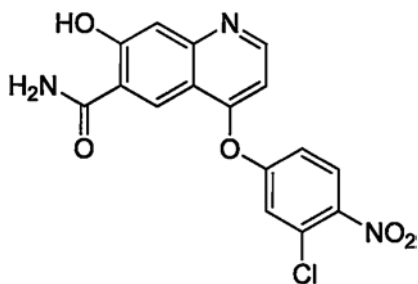
[0566] 流程H



[0567]



[0568] 化合物45A



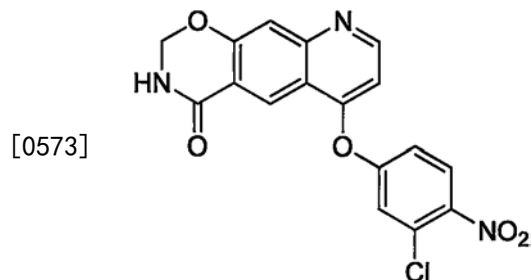
[0569]

[0570] 在零下65度时,用10分钟往化合物1F中(2克,5.35毫摩)的20毫升溶液中,滴加入三溴化硼(15.6克,62.27毫摩),30分钟升到20度,然后在此温度下搅拌16小时。反应用20毫

升甲醇淬灭,再加入100毫升饱和碳酸氢钠,再用二氯甲烷/甲醇(5/1)混合溶剂萃取,合并有机层,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩得到黄色化合物45A固体粗品1.69克,直接用于下一步。

[0571] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) = 13.02 (br. s., 1H), 8.91 (s, 1H), 8.77 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 8.27 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 7.86 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=2.5$, 9.0Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 6.86 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

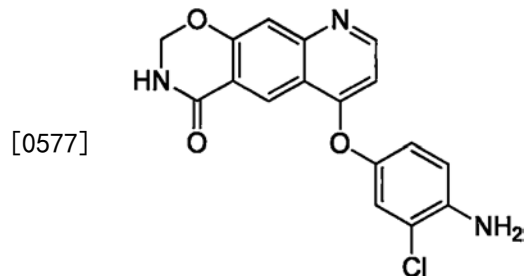
[0572] 化合物45B



[0574] 往化合物45A(500毫克,1.39毫摩)和三聚甲醛(313.03毫克,3.47毫摩)的100毫升氯仿溶液中,滴加20滴浓硫酸,然后加热到65-70度搅拌2.5小时。冷却到25度,用50毫升饱和碳酸氢钠碱化,再加入25毫升乙醇,分液得到有机层,浓缩,残余物用制备HPLC纯化得到黄色化合物45B固体(120毫克,收率:23.22%)

[0575] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 8.94 (s, 1H), 8.80 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (dd, $J=2.5$, 9.0Hz, 1H), 6.88 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 5.36 (s, 2H)

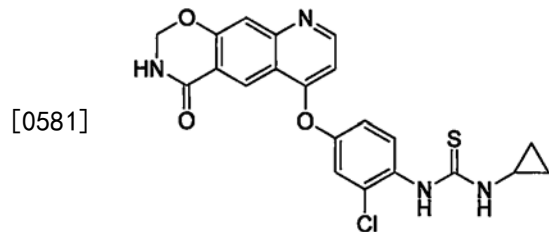
[0576] 化合物45C



[0578] 往化合物45B(35毫克,0.094毫摩)的20毫升甲醇溶液中加入雷尼镍(5毫克),然后在15psi氢气下25-28度搅拌半小时,过滤,滤液浓缩得到黄色油状化合物45C粗品(30毫克),直接用于下一步。

[0579] LCMS (ESI) m/z : 341.9 $[M+1]^+$

[0580] 实施例45



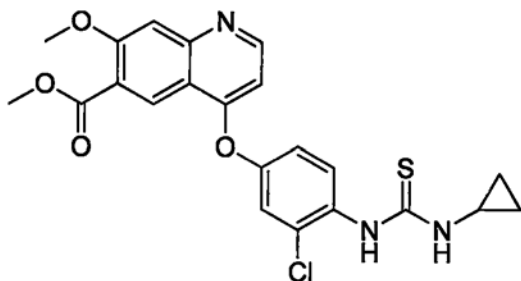
[0582] 往化合物45C(30毫克,0.8779毫摩)的3毫升二氧六环溶液中加入1,1'-硫代羰基二-2(1H)吡啶酮(30毫克,129.04微摩),加热到60-70度搅拌1小时,冷却到25度,加入环丙

胺 (82毫克, 1.44毫摩), 25-28度搅拌1小时。反应液浓缩, 残余物用制备HPLC纯化得到黄色实施例45固体 (12毫克, 收率: 26.83%) LCMS (ESI) m/z : 440.9 $[M+1]^+$

[0583] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.21 (s, 1H), 9.04-8.95 (m, 1H), 7.96 (br. s., 1H), 7.68 (s, 2H), 7.42 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.27 (br. s., 1H), 5.49 (s, 2H), 2.75 (br. s., 1H), 0.94 (br. s., 2H), 0.79 (br. s., 2H)

[0584] 实施例46

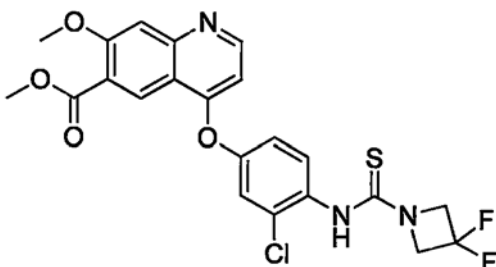
[0585]



[0586] 这个实施例跟化合物37E结构是同一化合物。

[0587] 实施例178

[0588]

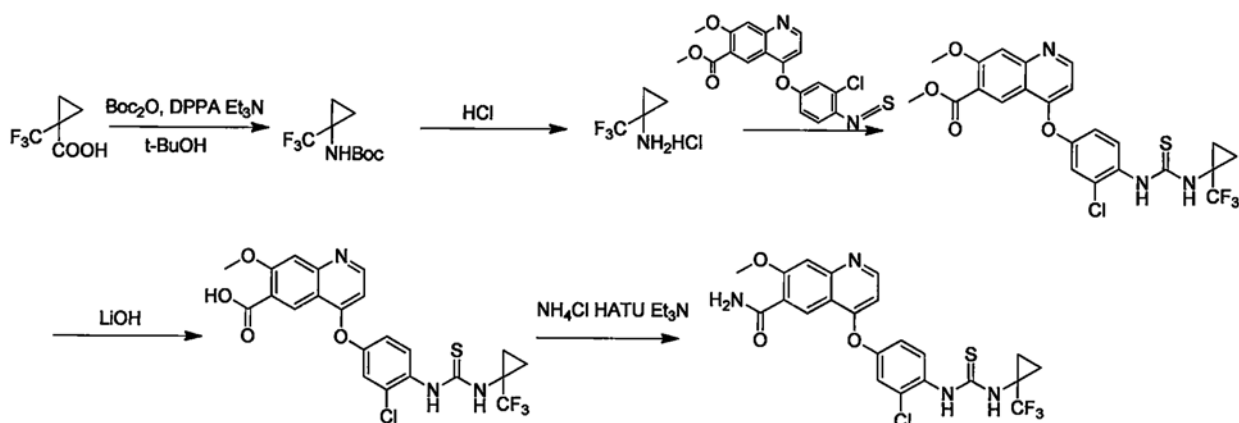


[0589] 这个实施例如化合物37E中描述的方法制备。

[0590] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) 8.88-8.98 (m, 1H), 7.75 (d, $J=8.53\text{Hz}$, 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (d, $J=7.03\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=7.03\text{Hz}$, 1H), 4.62 (t, $J=11.80\text{Hz}$, 4H), 4.16 (s, 3H), 4.00 (s, 3H)

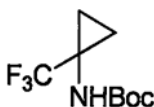
[0591] 流程I

[0592]



[0593] 化合物76A

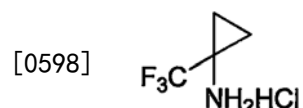
[0594]



[0595] 1-(三氟甲基)环丙基甲酸(300.00毫克,1.95毫摩尔)和三乙胺(197.32毫克,1.95毫摩尔)和二碳酸二叔丁酯叔丁基碳酸盐(851.18毫克,3.90毫摩尔)在25度下加入到叔丁醇(5毫升)。 $[\text{叠氮(苯氧基)磷酰基}]$ 氧基苯(590.30毫克,2.15毫摩尔)缓慢加入到反应体系中。反应液氮气保护100度回流18小时。TLC检测反应完全。反应液旋干。残渣溶于甲基叔丁基醚(8毫升)后水洗(3毫升)。水相用乙酸乙酯(5毫升*3)萃取。合并有机相用柠檬酸洗(1N, 3毫升),饱和碳酸钠(3毫升)和饱和氯化钠(3毫升)。有机相旋干。共得到化合物76A(350.00毫克,1.55毫摩尔,收率79.70%),性状是白色固体。

[0596] ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 1.45 (br. s., 9H), 1.27 (br. s., 2H), 1.12 (br. s., 2H)

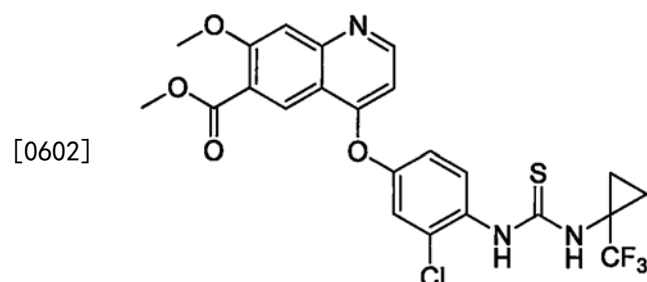
[0597] 化合物76B



[0599] 化合物76A(100.00毫克,444.03微摩尔)和盐酸(5.10克,139.88毫摩尔)加入水中(5毫升)后氮气保护。反应液120度回流2小时后25度搅12小时。TLC判断反应完全。反应液旋干。残渣加丙酮(2毫升*2)后再次旋干。共得到化合物76B(50.00毫克,粗品),性状是白色固体。

[0600] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) 2.17 (br. s., 2H), 2.14 (br. s., 2H), 1.95-2.01 (m, 1H), 1.83 (br. s., 1H)

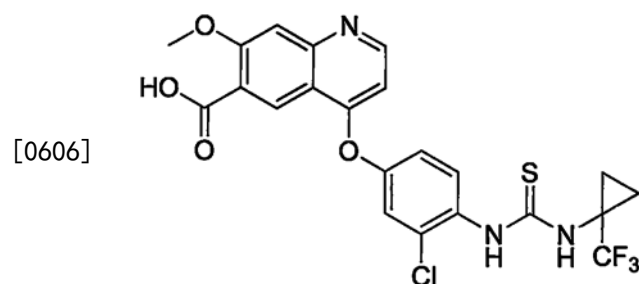
[0601] 化合物76C



[0603] 实施例37D(100.00毫克,249.48微摩尔)和1-(三氟甲基)环丙胺(50毫克,粗品),三乙胺(75.73毫克,748.44微摩尔)加入到四氢呋喃(2毫升)的封管中在25度搅拌2小时。LCMS判断有反应但是不纯。反应液浓缩至干。残渣溶于N,N-二甲基甲酰胺(0.2毫升)和乙腈(3毫升)用制备HPLC(TFA)纯化。共得到化合物76C(70.00毫克,粗品),性状是白色固体。

[0604] LCMS (ESI) m/z : 526.2 $[M+1]^+$.

[0605] 化合物76D

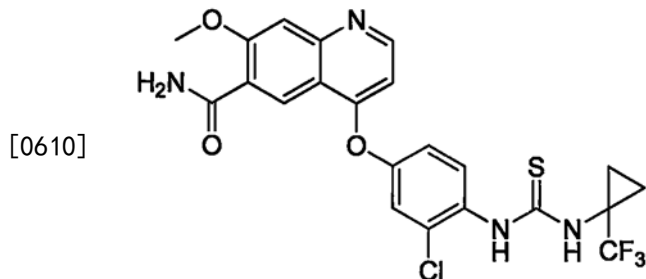


[0607] 化合物76C(52.60毫克,100.01微摩尔)加入到四氢呋喃(1.5毫升),甲醇(1毫升)

和水 (0.5毫升) 的混合液中。氢氧化锂 (23.95毫克, 1.00毫摩尔) 在25度下加入反应体系中并在此温度下搅拌2小时。LCMS检测反应完全。反应液用柠檬酸酸化 (1N, 5毫升) 后用二氯甲烷和异丙醇的混合液萃取 (3:1比例, 10毫升*5)。合并后的有机相饱和食盐水洗 (5毫升), 硫酸钠干燥, 过滤后旋干。残渣用石油醚和乙酸乙酯的混合液 (5:1, 5毫升) 洗涤。共得到化合物76D (100.00毫克, 粗品), 性状是黄色固体。

[0608] LCMS (ESI) m/z : 511.9 $[M+1]^+$.

[0609] 实施例76

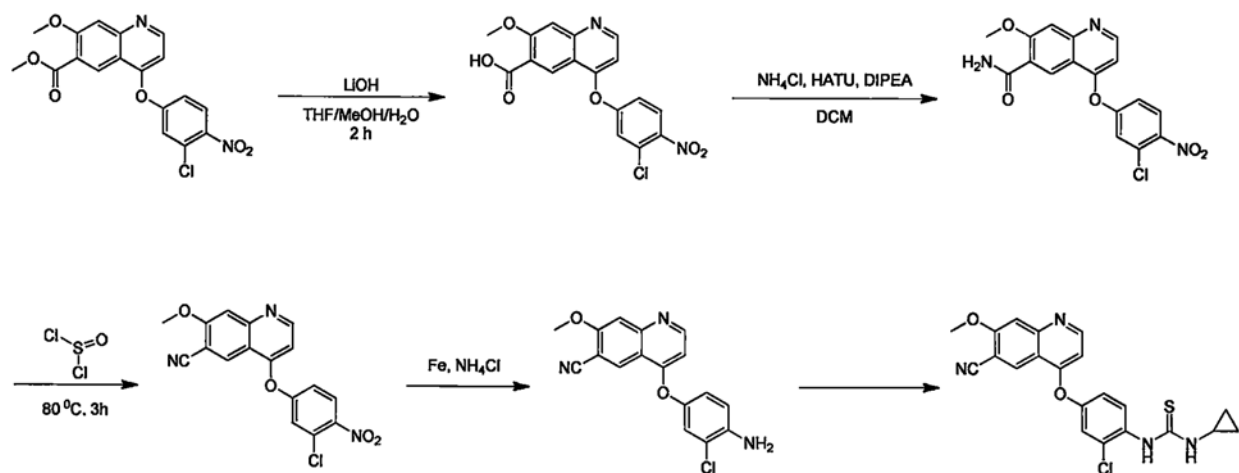


[0611] 化合物76D (50.00毫克, 97.68微摩尔), 三乙胺 (29.65毫克, 293.04微摩尔) 和HATU (44.57毫克, 117.22微摩尔) 加入到二氯甲烷 (3毫升) 的封管中。氯化铵 (7.84毫克, 146.52微摩尔) 随后加入到反应体系中。反应液在25度下搅拌12小时。LCMS检测有反应但不完全。反应液旋干。残渣溶于N,N-二甲基甲酰胺 (0.2毫升) 和乙腈 (3毫升) 用HPLC (盐酸) 机分纯化。共得到实施例76 (5.90毫克, 收率11.82%), 性状是白色固体。

[0612] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) 9.06 (s, 1H), 8.95 (d, $J=7.03\text{Hz}$, 1H), 7.81 (br. s., 1H), 7.66 (d, $J=2.51\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.41 (dd, $J=2.26, 8.78\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=6.53\text{Hz}$, 1H), 4.23 (s, 3H), 1.53 (br. s., 2H), 1.44 (br. s., 2H)

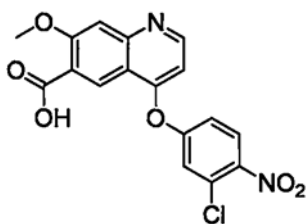
[0613] 流程J

[0614]



[0615] 化合物80A

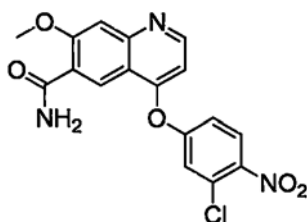
[0616]



[0617] 向化合物37B (500.00毫克, 1.29毫摩尔) 溶解在四氢呋喃 (6毫升) 的溶液中加入氢氧化锂 (308.96毫克, 12.90毫摩尔), 在20℃下搅拌4小时, 反应液变为黄色澄清液。LCMS显示反应完全。反应液加柠檬酸 (1摩尔/升) 调至pH=5~6, 然后用二氯甲烷和异丙醇的混合液 (3:1, 25毫升), 有机相用饱和食盐水 (10mL*1) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物80A (淡黄色固体, 390毫克, 粗品)。LCMS (ESI) m/z: 375.0 [M+1]⁺。

[0618] 化合物80B

[0619]

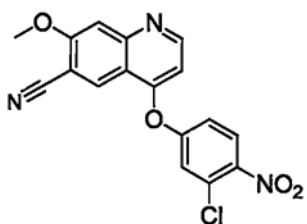


[0620] 向化合物80A (350毫克, 934.01微摩尔) 溶解在二氯甲烷 (6毫升) 的溶液中加入 DIEA (21.84毫克, 168.96微摩尔), HATU (426.16毫克, 1.12毫摩尔) 和氯化铵 (74.94毫克, 1.40毫摩尔), 反应液在20℃下搅拌12小时, LCMS显示反应基本完全。反应液加水 (5毫升) 淬灭, 然后用乙酸乙酯 (15毫升*3) 萃取, 有机相有饱和食盐水 (10mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到残余物, 残余物通过制备HPLC (含0.1% HCl) 纯化得到化合物80B (黄色固体, 12毫克, 42.53%产率)。

[0621] LCMS (ESI) m/z: 374.0 [M+1]⁺

[0622] 化合物80C

[0623]

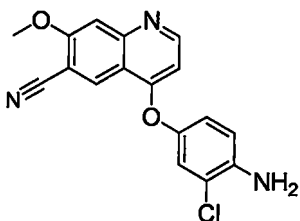


[0624] 化合物80B (100.00毫克, 267.56微摩尔) 溶解在二氯亚砷 (2毫升) 的溶液中, 在25℃下搅拌10分钟, 然后加热到80℃搅拌3小时, LCMS显示反应完全。反应液减压浓缩得到残余物, 残余物取通过薄层色谱分离纯化得到化合物80C (黄色固体, 85毫克, 71.44%产率)。

[0625] LCMS (ESI) m/z: 355.9 [M+1]⁺

[0626] 化合物80D

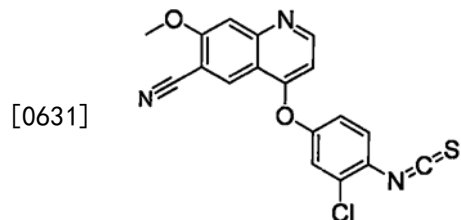
[0627]



[0628] 向化合物80C (100毫克, 281.11微摩尔) 溶解在乙醇和水 (6毫升) 的混合溶液中加入铁粉 (36.11毫克, 646.55微摩尔), 氯化铵 (85.71毫克, 1.60毫摩尔), 反应液在90℃下搅拌2小时, LCMS显示反应基本完全。反应液通过硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得到化合物80D (黄色固体, 72.00毫克, 粗品)。

[0629] LCMS (ESI) m/z : 325.9 $[M+1]^+$

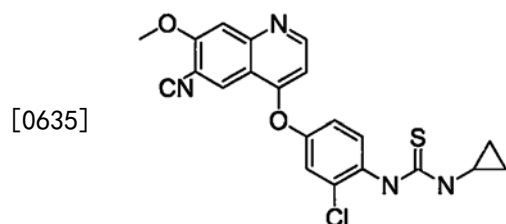
[0630] 化合物80E



[0632] 向化合物80D (72.00毫克, 221.03微摩尔) 溶解在二氧六环 (3毫升) 的溶液中加入1,1'-硫代羰基二-2(1H)吡啶酮 (102.67毫克, 442.06毫摩尔), 反应液在10℃下搅拌10分钟, 然后反应温度加热到110℃, 反应在110℃搅拌2小时。LCMS显示反应完全。反应液加水 (10毫升) 淬灭, 然后用乙酸乙酯 (30毫升*3) 萃取, 有机相有饱和食盐水 (10mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到化合物80E (淡黄色固体, 72毫克, 粗品)。

[0633] LCMS (ESI) m/z : 367.8 $[M+1]^+$

[0634] 实施例80

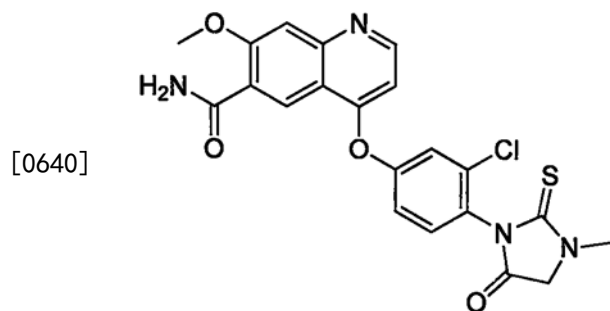


[0636] 向化合物80E (50.00毫克, 135.94微摩尔) 溶解在二氧六环 (3毫升) 的溶液中加入环丙胺 (15.52毫克, 271.88微摩尔), 在20℃下搅拌2小时, LCMS显示反应完全。反应液减压浓缩得到残余物, 残余物通过制备HPLC (含0.5% HCl, v/v) 纯化得到实施例80 (黄色固体, 8毫克, 13.85%产率)。

[0637] LCMS (ESI) m/z : 425.1 $[M+1]^+$

[0638] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) ppm 0.61-1.10 (m, 3H) 4.25 (s, 3H) 7.16-7.23 (m, 1H) 7.28-7.35 (m, 1H) 7.40 (dd, $J=8.03, 2.51\text{Hz}$, 1H) 7.61 (s, 1H) 7.66 (m, 1H) 9.00 (d, $J=7.03\text{Hz}$, 1H) 9.01 (s, 1H) LCMS (ESI) m/z : 431.9 (M+1).

[0639] 实施例81

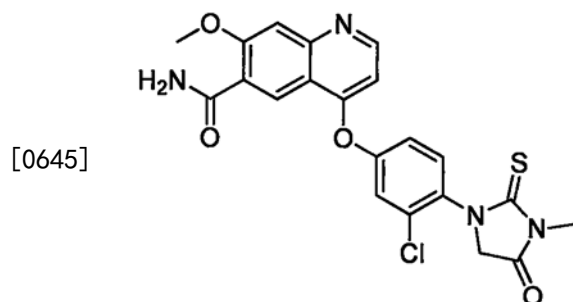


[0641] 将化合物1H (60毫克, 155微摩尔) 加入1,2-二氯乙烷 (2毫升) 中, 加入2-甲胺基乙酸 (27.71毫克, 311.02微摩尔) 和三乙胺 (47毫克, 466微摩尔), 在120度微波条件下反应20分钟。反应液浓缩成固体粗品, 用制备HPLC (含0.5% HCl, v/v) 得到实施例81 (15毫克, 收率19.16%) 黄色粉末。

[0642] LCMS (ESI) m/z : 457.1 $[M+1]^+$

[0643] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 8.98 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.94–8.03 (m, 1H), 7.87 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 2H), 7.62–7.73 (m, 2H), 7.54–7.61 (m, 1H), 6.91 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 4.48–4.67 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.32 (s, 3H) .

[0644] 实施例82



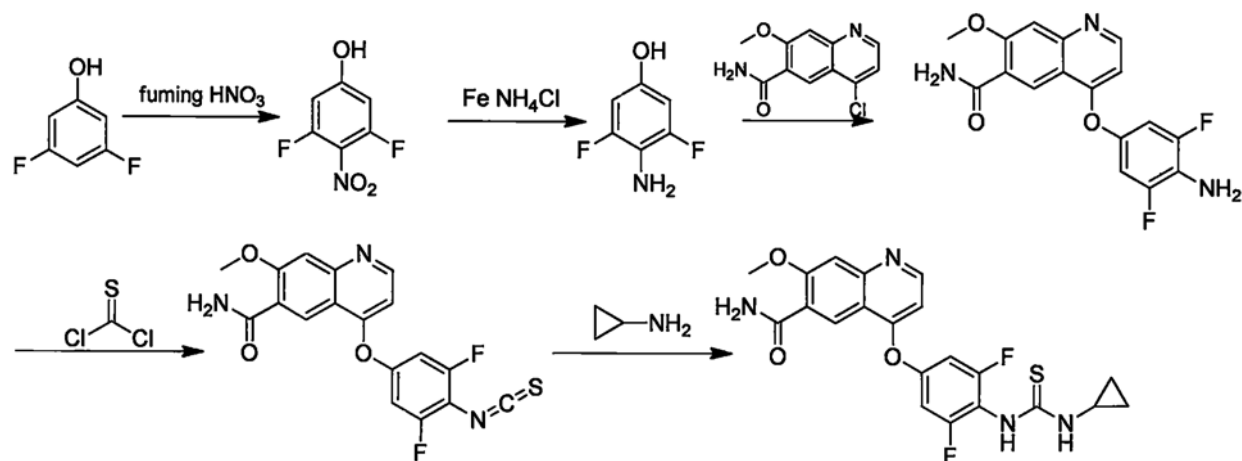
[0646] 化合物1H (100毫克, 249微摩尔)、乙二醇 (5毫升)、碳酸钾 (86毫克, 624微摩尔) 和氯乙酰氯 (112.71毫克, 997.95微摩尔) 在80度搅拌反应1小时。过滤, 母液浓缩得到粗品。然后用制备HPLC (含0.5% HCl, v/v) 纯化得到实施例82 (12.00毫克, 收率9.75%) 黄色粉末。

[0647] LCMS (ESI) m/z : 478.9 $[M+1]^+$

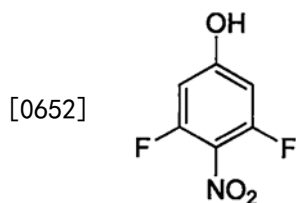
[0648] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 8.90–8.98 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.92–8.03 (m, 1H), 7.83–7.92 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.37–7.46 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.85–6.93 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.22 (s, 3H) .

[0649] 流程K

[0650]



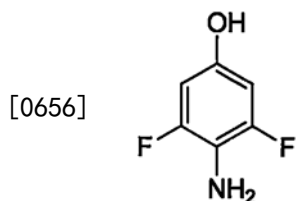
[0651] 化合物83A



[0653] 3,5-二氟对硝基苯酚 (1.00克, 7.69毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (10毫升), 氮气保护后再0度搅拌十分钟。浓硝酸 (538.39毫克, 7.69毫摩尔) 缓慢加入到反应体系中后在0度下搅拌2小时。TLC判断反应完全。反应液加冰水 (10毫升) 后用二氯甲烷萃取 (5毫升*5)。合并有机相用饱和食盐水洗 (5毫升), 硫酸钠干燥, 过滤后旋干。残渣用快速色谱法硅胶柱纯化 (流动相是石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1)。共得到化合物83A (580.00毫克, 3.31毫摩尔, 收率43.08%), 性状是红色油状物。

[0654] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) 6.61 (s, 1H), 6.58 (s, 1H)

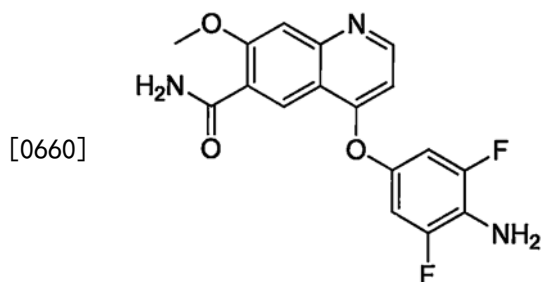
[0655] 化合物83B



[0657] 化合物83A (580.00毫克, 3.31毫摩尔) 溶于乙醇 (5毫升) 和水 (1.5毫升) 的混合液中。铁粉 (425.19毫克, 7.61毫摩尔) 和氯化铵 (1.01克, 18.87毫摩尔) 在25度下加入反应体系中。反应液加热到90度回流2小时。TLC判断反应完全。反应液硅藻土过滤。滤液旋干。快速色谱法硅胶柱纯化 (流动相是石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1)。共得到化合物83B (413.00毫克, 2.70毫摩尔, 收率81.69%, 纯度95%), 性状是灰色固体。

[0658] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 9.22 (s, 1H), 6.28–6.39 (m, 2H), 4.37 (s, 2H)

[0659] 化合物83C

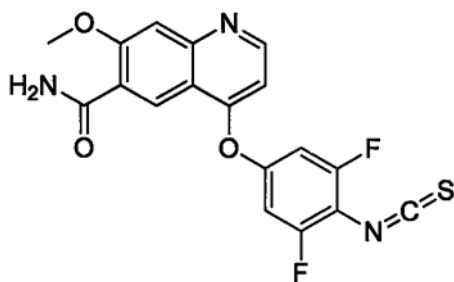


[0661] 化合物83B (534.00毫克, 3.68毫摩尔) 和实施例1E (1.05克, 4.42毫摩尔) 加入到N-甲基吡咯烷酮 (3毫升) 的封管中。反应液搅五分钟后加入碳酸铯 (2.40克, 7.36毫摩尔)。反应液加热到140度微波反应2小时。LCMS检测反应完全。反应液加水 (15毫升) 后用二氯甲烷和异丙醇的混合液萃取 (3:1比例, 10毫升*3)。体系很难分层。反应液通过硅藻土过滤后分离完全。有机相用饱和食盐水洗 (5毫升), 硫酸钠干燥, 过滤后旋干。得到灰色油状物化合物83C, 直接用于下一步反应。

[0662] LCMS (ESI) m/z : 345.9 $[M+1]^+$

[0663] 化合物83D

[0664]

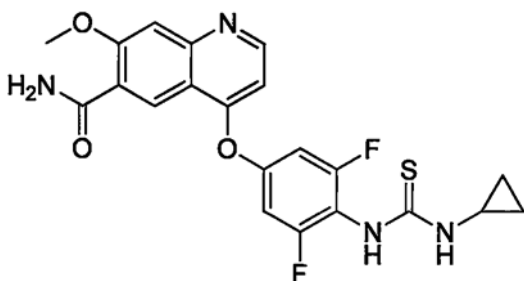


[0665] 化合物83C (150.00毫克, 434.40微摩尔) 和碳酸钠 (101.29毫克, 955.68微摩尔) 加入到四氢呋喃 (3毫升)。在0度搅拌十分钟。硫光气 (54.94毫克, 477.84微摩尔) 在0度下缓慢加入到反应体系中。之后反应液在25度下搅拌2小时。LCMS判断反应完全。反应体系加水 (10毫升) 后乙酸乙酯萃取 (5毫升*3)。有机相用饱和食盐水洗 (3毫升), 硫酸钠干燥, 过滤旋干。共得到化合物83D (150.00毫克, 粗品), 性状是黑色油状物。LCMS判断产物是对的。

[0666] LCMS (ESI) m/z : 388.1 $[M+1]^+$

[0667] 实施例83

[0668]



[0669] 实施例83D (150.00毫克, 387.24微摩尔) 加入到四氢呋喃 (3毫升)。环丙胺 (66.32毫克, 1.16毫摩尔) 随后加入到反应体系中。反应液氮气保护后20度搅拌1小时。LCMS判断反应完全。反应液加水 (10毫升) 后乙酸乙酯萃取 (8毫升*3)。合并有机相饱和食盐水洗, 硫酸钠干燥, 过滤后旋干。残渣溶于N,N-二甲家甲酰胺 (0.2毫升) 和乙腈 (3毫升) 后送HPLC (盐酸) 机分纯化共得到实施例83 (19.50毫克, 43.64微摩尔, 收率11.27%, 纯度99.472%), 性状是灰色固体。

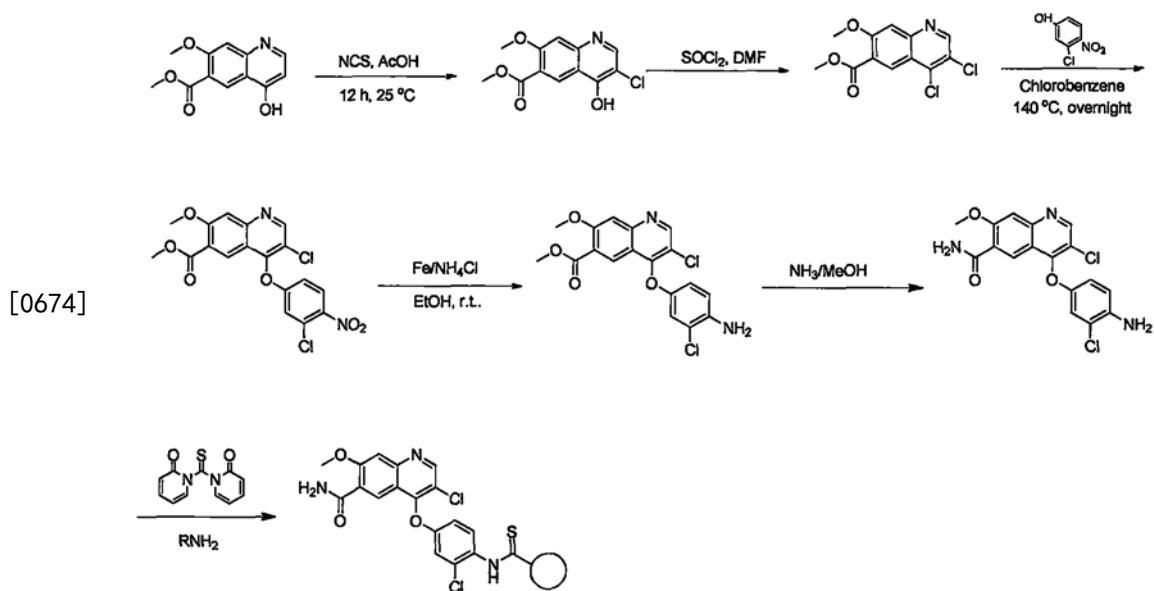
[0670] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) 8.95-9.10 (m, 2H), 7.67 (br. s., 1H), 7.29 (d, J = 7.03Hz, 3H), 4.24 (br. s., 3H), 2.73 (br. s., 1H), 0.94 (br. s., 2H), 0.76 (br. s., 2H)

[0671] 还使用类似于制备上述实施例83的方法制备了下列化合物

[0672]

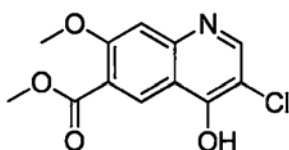
实施例	结构	核磁	LCMS (ESI) m/z: (M+1) ⁺
实施例 90		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9.01 (s, 1H), 8.94 (d, J=6.53 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.27 (d, J=7.53 Hz, 2H), 7.18 (d, J=6.53 Hz, 1H), 4.62 (t, J=11.80 Hz, 4H), 4.22 (s, 3H)	481.1
实施例 91		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.03 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.79 (d, J=6.53 Hz, 1H), 5.74 (d, J=7.03 Hz, 2H), 2.63-2.77 (m, 3H), 2.26-2.44 (m, 2H), 2.08-2.25 (m, 2H), 0.66 (br. s., 2H), 0.43-0.58 (m, 2H)	459.2

[0673] 流程L



[0675] 化合物84A

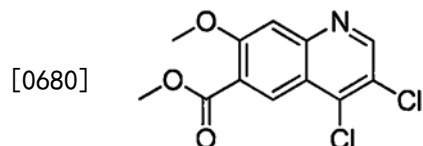
[0676]



[0677] 往实施例1B(1克,4.29毫摩尔)的15毫升醋酸溶液中,加入N-氯代丁二酰亚胺(916.08毫克,6.86毫摩尔),然后在25度搅拌12小时,过滤,滤饼用20毫升甲醇二氯甲烷(3:1)混合溶剂洗涤,再用石油醚20毫升洗涤干燥得到灰白色化合物84A固体(800毫克,收率62.70%)。

[0678] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) = 12.22 (br, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)

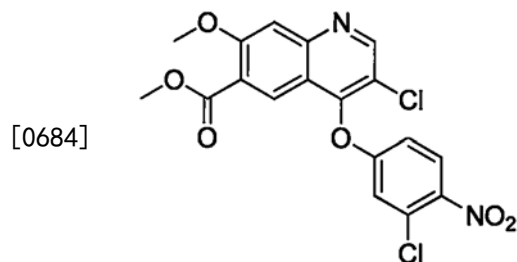
[0679] 化合物84B



[0681] 化合物84A(800毫克,2.99毫摩尔)溶于10毫升二氯亚砷中,然后加入DMF(65.56毫克,897.00微摩尔),加热到120度搅拌2.5小时。浓缩然后柱色谱纯化得到橙色化合物84B固体(500毫克,收率58.45%)

[0682] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) = 9.02 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)

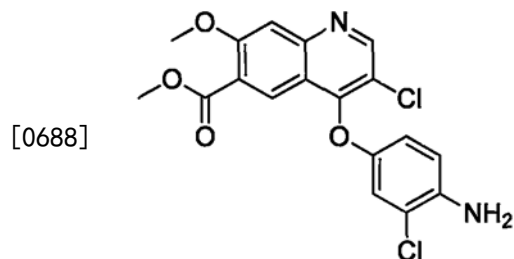
[0683] 化合物84C



[0685] 往化合物84B(300.42毫克,1.05毫摩尔)的20毫升氯苯溶液中一次性加入3-氯-4-硝基苯酚(273.34毫克,1.58毫摩尔)。然后此混合物在氮气保护下加热到130-140度搅拌96小时。旋转蒸发,然后残渣用制备HPLC纯化得到黄色化合物84C固体(200毫克,收率:45.01%)

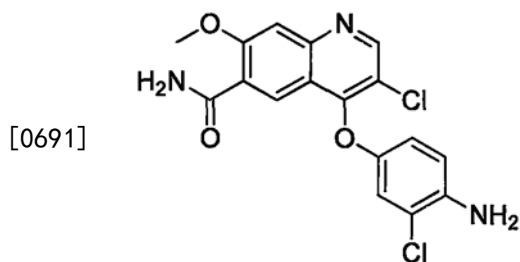
[0686] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) = 9.09 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.15 (dd, $J=2.8, 9.3\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)

[0687] 化合物84D



[0689] 往化合物84C(200毫克,0.472毫摩尔)的40毫升乙醇溶液中加入氯化铵(252.79毫克,4.73毫摩尔)和铁粉(395.91毫克,7.09毫摩尔),氮气保护下加热到70度搅拌16小时,过滤,滤液旋转蒸发得到灰色化合物84D固体粗品400毫克,直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z : 393.1 $[\text{M}+1]^+$

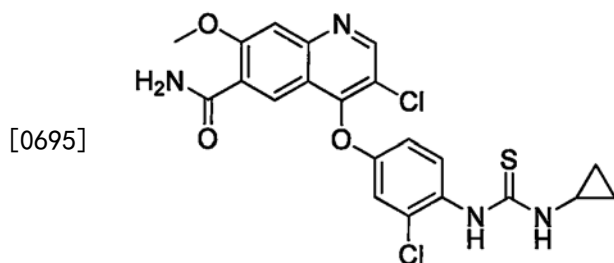
[0690] 化合物84E



[0692] 往7.86%的氨甲醇溶液(94.22克,434.87毫摩尔)中一次性加入化合物84D(360毫克,457.76毫摩尔),然后在20到29度下搅拌16小时,旋转蒸发,然后往残余物中加入15毫升(5比1)二氯甲烷和甲醇的混合溶液。然后用4毫升水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩得到灰白色化合物84E固体(100毫克,收率:57.76%),直接用于下一步。

[0693] LCMS (ESI) m/z : 377.9 $[M+1]^+$

[0694] 实施例84

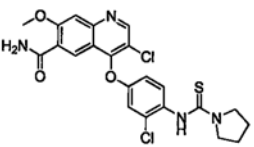
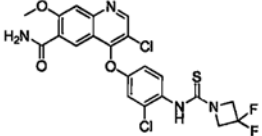


[0696] 往化合物84E(38毫克,0.1毫摩尔)的3.8毫升二氧六环的溶液中加入1,1'-硫代羰基二-2(1H)吡啶酮(70.01毫克,0.301毫摩尔),然后加热到60-70度搅拌2小时,冷却到20度后加入环丙胺(41毫克,0.718毫摩尔),然后在25-28度搅拌16小时。冷却旋转蒸发,残余物用制备HPLC纯化得到黄色实施例84固体(20毫克,收率35.95%) LCMS (ESI) m/z : 477.0 $[M+1]^+$

[0697] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.24-9.08 (m, 1H), 8.87-8.57 (m, 1H), 7.70-7.49 (m, 2H), 7.33-7.14 (m, 1H), 6.98-6.86 (m, 1H), 4.22-4.06 (m, 3H), 2.89-2.66 (m, 1H), 0.98-0.59 (m, 4H)

[0698] 还使用类似于制备上述实施例84的方法制备了下列化合物

[0699]

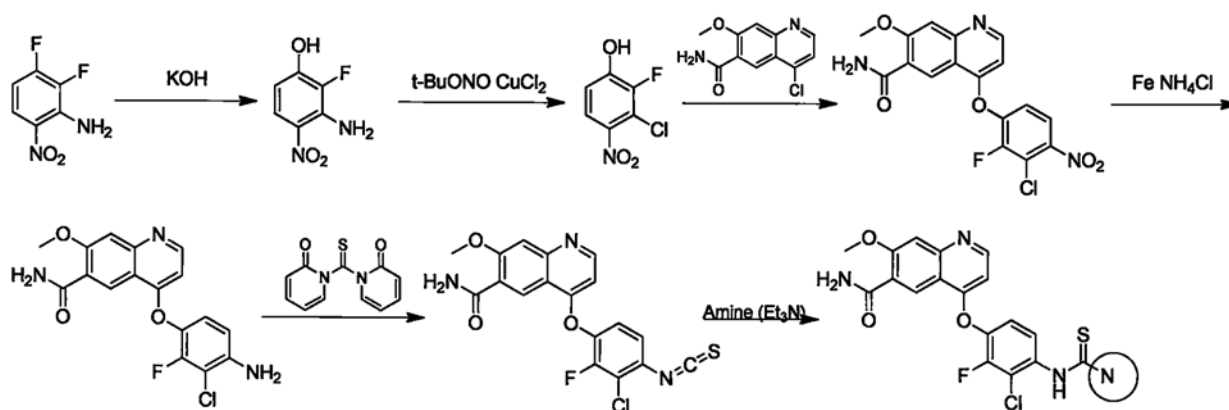
实施例	结构	核磁	LCMS (ESI) m/z: (M+1) ⁺
实施例 88		¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) = 9.18 - 9.03 (m, 1H), 8.91 - 8.56 (m, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 1H), 6.95 - 6.68 (m, 2H), 4.28 - 4.03 (m, 3H), 3.77 (br. s., 4H), 2.26 - 1.87 (m, 4H)	491.1
实施例 89		¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) = 9.11 (s, 1H), 8.64 - 8.53 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=2.8, 8.8 Hz, 1H), 4.53	535.1 [M+23] ⁺

[0700]

		(t, J=11.9 Hz, 4H), 4.16 (s, 3H)	
--	--	----------------------------------	--

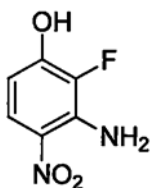
[0701] 流程M

[0702]



[0703] 化合物95A

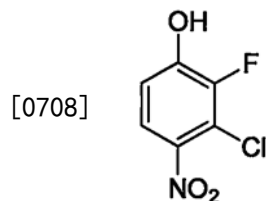
[0704]



[0705] 2,3-二氟-6-硝基-苯胺(4.80克,27.57毫摩尔)加入到二氧六环(75.00毫升)。氢氧化钾(6.19克,110.28毫摩尔)溶于水(20.00毫升)加入到反应体系中。反应液加热到100度搅拌15小时。TLC判断反应完全。反应液加水(20毫升)后乙酸乙酯萃取(20毫升*3)。有机相水洗(10毫升),食盐水洗(10毫升),硫酸钠干燥,过滤后旋干。残渣用乙酸乙酯和石油醚的混合液(5:1比例,20毫升)重结晶。共得到化合物95A(3.50克,20.34毫摩尔,收率73.76%),性状是黄色固体。

[0706] ^1H NMR(400MHz,CHLOROFORM-d) 7.94 (dd, $J=1.88, 9.66\text{Hz}$, 1H), 6.34-6.47 (m, 1H), 6.16 (br. s., 3H)

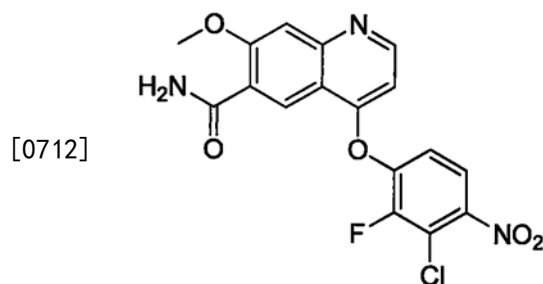
[0707] 化合物95B



[0709] 化合物95A(1.00克,5.81毫摩尔)加入到乙腈(6.00毫升)。氯化亚铜(898.69毫克,8.71毫摩尔)随后加入到反应体系中。体系氮气保护后冰浴至0度。之后亚硝酸叔丁酯(898.69毫克,8.71毫摩尔)在0-10℃下缓慢加入到反应体系中。反应液在0度搅拌1小时后在25度下搅拌5小时。TLC判断反应基本结束反应也加水(5毫升)后乙酸乙酯萃取(10毫升*3)。合并有机相水洗(5毫升),硫酸钠干燥,过滤后旋干。快速色谱法硅胶柱纯化(流动相是石油醚:乙酸乙酯=10:1)。共得到化合物95B(390.00毫克,1.73毫摩尔,收率29.79%,纯度85%),性状是黄色固体。

[0710] ^1H NMR(400MHz,METHANOL-d₄) 7.86 (dd, $J=1.51, 9.03\text{Hz}$, 1H), 7.01 (t, $J=8.78\text{Hz}$, 1H)

[0711] 化合物95C

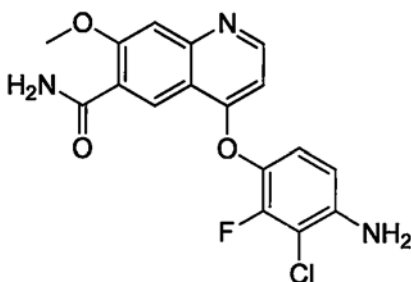


[0713] 化合物95B(350.00毫克,1.83毫摩尔)和4-氯-7-甲氧基-喹啉-6-甲酰胺(476.38毫克,2.01毫摩尔)加入到氯苯(5.00毫升)。反应液氮气保护后140度反应15小时。LCMS检测有反应但没反应完全。反应液直接旋干。快速色谱法硅胶柱纯化(流动相是二氯甲烷:甲醇=5:1)。共得到化合物95C(200.00毫克,362.49微摩尔,收率19.81%,纯度71%),性状是黄色固体。

[0714] ^1H NMR(400MHz,METHANOL-d₄) 8.95 (s, 1H), 8.75-8.80 (m, 1H), 8.07 (d, $J=8.28\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.66 (m, 2H), 6.85 (d, $J=5.02\text{Hz}$, 1H), 4.15-4.21 (m, 3H)

[0715] 化合物95D

[0716]

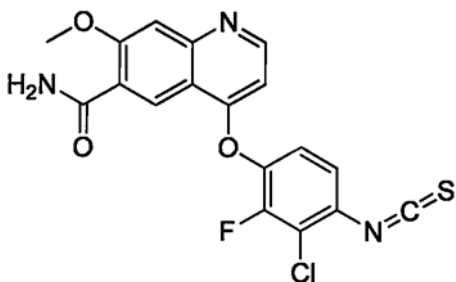


[0717] 化合物95C (350.00毫克, 893.45微摩尔), 铁粉 (114.77毫克, 2.05毫摩尔) 和氯化铵 (272.41毫克, 5.09毫摩尔) 在30度下加入到乙醇 (5.00毫升) 和水 (1.50毫升) 的混合液中。反应液加热到90度回流5小时。LCMS判断反应完全。反应液通过硅藻土过滤。滤液直接旋干。快速色谱法硅胶柱纯化 (流动相是乙酸乙酯:石油醚=1:1)。共得到化合物95D (199.00毫克, 390.57微摩尔, 收率43.72%, 纯度71%), 性状是棕色固体。

[0718] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) 8.99 (s, 1H), 8.65 (d, $J=5.27\text{Hz}$, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.11 (t, $J=8.66\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=9.03\text{Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=5.27\text{Hz}$, 1H), 4.15 (s, 3H)

[0719] 化合物95E

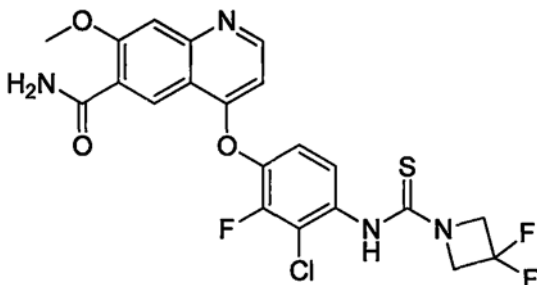
[0720]



[0721] 化合物95D (200.00毫克, 552.87微摩尔) 和1,1'-硫代羰基二-2 (1H)-吡啶酮 (154.09毫克, 663.44微摩尔) 加入到二氧六环 (3.00毫升) 中。反应液在28度下搅拌小时。反应液100度搅拌1小时。LCMS检测显示有反应但是没有反应完全。补加1,1'-硫代羰基二-2 (1H)-吡啶酮 (154.09毫克, 663.44微摩尔) 后再搅拌半小时。LCMS检测只剩下很少原料。再补加1,1'-硫代羰基二-2 (1H)-吡啶酮 (154.09毫克, 663.44微摩尔) 后再反应半小时。LCMS判断反应基本完全。反应液旋干, 得到化合物95E残渣直接用于下一步反应。LCMS (ESI) m/z : 403.8 $[M+1]^+$

[0722] 实施例95

[0723]



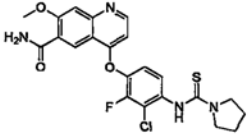
[0724] 化合物95E (100.00毫克, 247.64微摩尔), 3,3-二氟环丁烷盐酸盐 (64.16毫克, 495.28微摩尔) 和三乙胺 (50.12毫克, 495.28微摩尔) 加入到四氢呋喃中 (2.00毫升)。反应液在28度下搅拌1小时。LCMS判断反应完全。反应液旋干。残渣溶于N,N-二甲基甲酰胺 (0.5毫升) 和乙腈 (3毫升) 后送HPLC (盐酸) 机分纯化。共得到实施例95 (14.00毫克, 28.18微摩

尔, 收率11.38%, 纯度100%), 性状是白色固体。

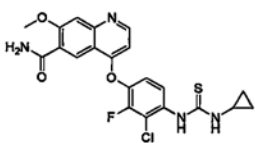
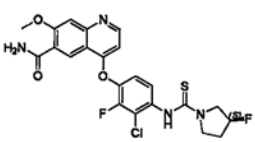
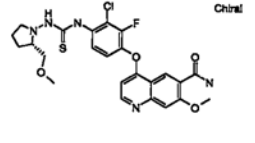
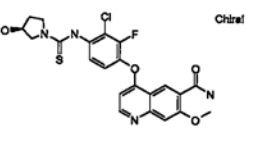
[0725] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) 9.05 (s, 1H), 8.95 (d, $J=6.53\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.19 (d, $J=6.53\text{Hz}$, 1H), 4.63 (t, $J=11.80\text{Hz}$, 4H), 4.23 (s, 3H)

[0726] 还使用类似于制备上述实施例95的方法制备了下列化合物

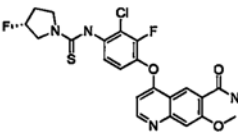
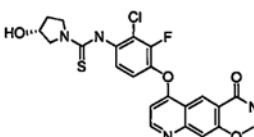
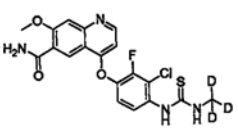
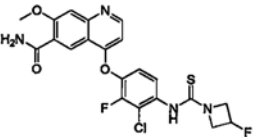
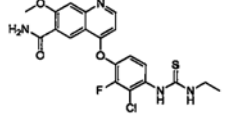
[0727]

实施例	结构	核磁	LCMS (ESI) m/z: 448.1 $[\text{M}+1]^+$
实施例 98		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 8.84-9.19 (m, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.52 (br. s., 2H), 7.32 (br. s., 1H), 4.23 (br. s., 3H), 3.59-3.99 (m, 4H), 1.90-2.31 (m, 4H)	475.1

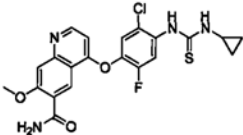
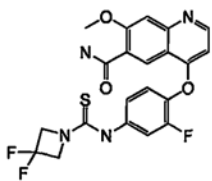
[0728]

实施例 78		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) 9.05 (s, 1H), 8.95 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.86-7.72 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 4.22 (s, 3H), 2.76 (m, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.79 (m, 2H).	461.0
实施例 103		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9.06 (s, 1H), 9.02 (d, <i>J</i> =6.53 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 5.26-5.53 (m, 1H), 4.10-4.37 (m, 4H), 3.76-4.04 (m, 3H), 2.43 (br. s., 2H)	493.1
实施例 105		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9.07 (s, 1H), 9.00 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (t, <i>J</i> =8.78 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.51 (d, <i>J</i> =4.52 Hz, 2H), 3.35 (br. s., 4H), 3.14 (br. s., 1H), 2.84-2.93 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 1.87-1.97 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 1H)	534.2
实施例 106		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9.06 (s, 1H), 9.02 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 4.46-4.69 (m, 1H), 4.19-4.29 (m, 2H), 3.64-4.05 (m, 3H), 1.99-2.35 (m, 2H)	491.1

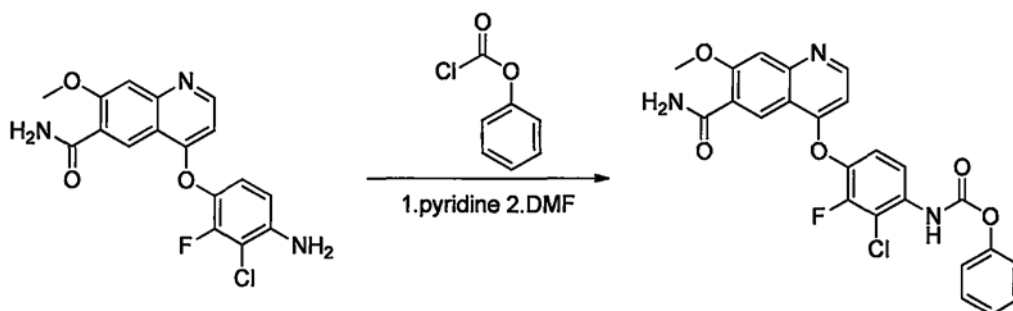
[0729]

实施例 108		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 8.97 (s, 1H), 8.68 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.52 (br. s., 1H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 6.75 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 5.58 - 5.25 (m, 1H), 4.14 (br. s., 3H), 3.97 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.90 - 3.73 (m, 2H), 2.41 (br. s., 2H)	493.0
实施例 111		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 8.99 (s, 1H), 8.73 - 8.66 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 6.78 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.73 - 4.40 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.84 (br. s., 2H), 3.73 - 3.59 (m, 1H), 2.39 - 2.06 (m, 2H)	491.2
实施例 112		^1H -NMR (CD_3OD 400 MHz) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.68 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 6.73 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.15 (s, 3H).	438.0
实施例 123		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) ppm 4.15 (s, 3 H) 4.23 - 4.37 (m, 2 H) 4.49 - 4.66 (m, 2 H) 5.32 - 5.56 (m, 1 H) 6.74 (d, $J=5.27$ Hz, 1 H) 7.39 - 7.51 (m, 2 H) 7.54 - 7.60 (m, 1 H) 8.67 - 8.73 (m, 1 H) 8.99 (s, 1 H)	479.1
实施例 124		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) ppm 1.26 (br. s., 3 H) 3.66 (br. s., 2 H) 4.15 (s, 3 H) 6.74 (d, $J=4.02$ Hz, 1 H) 7.41 (t, $J=8.41$ Hz, 1 H) 7.51 - 7.70	449.3

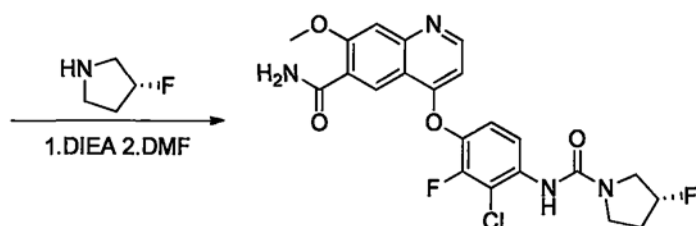
[0730]

		(m, 2 H) 8.69 (d, $J=5.27$ Hz, 1 H) 8.99 (s, 1 H)	
实施例 77		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 9.03 (s, 1H), 8.93 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.22-8.04 (m, 1H), 7.84 -7.76 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 0.95 (m, 2H), 0.80 (m, 2H).	460.9
实施例 101		^1H NMR (400MHz, METHANOL-d_4) d = 9.06 (s, 1H), 8.90 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.04 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.67 - 4.53 (m, 4H), 4.22 (s, 3H) LCMS (ESI) m/z: 463 (M+1)	463.1

[0731] 流程N

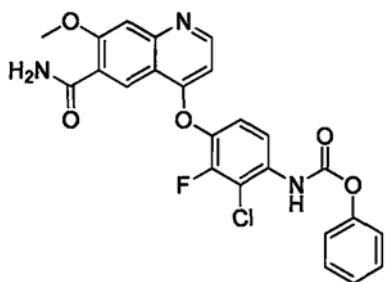


[0732]



[0733] 化合物113A

[0734]

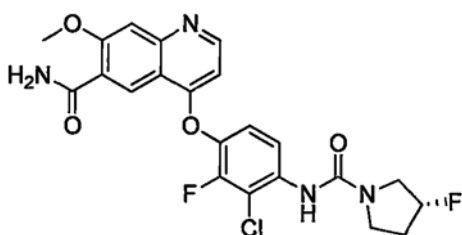


[0735] 28℃氮气保护下,将化合物95D (600毫克,1.66毫摩尔),吡啶 (131.20毫克,1.66毫摩尔) 加入到N,N-二甲基甲酰胺 (2毫升) 中,然后加入氯甲酸苯酯 (389.53毫克,2.49毫摩尔),氮气保护下28℃搅拌2小时。蒸干得到化合物113A (799毫克),产物无需纯化直接用于下一步。

[0736] LCMS (ESI) m/z : 482.1 $[M+1]^+$

[0737] 实施例113

[0738]

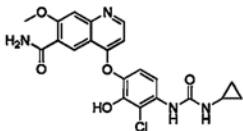
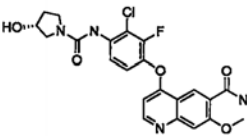
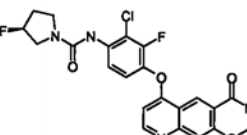


[0739] 28℃氮气保护下,将N,N-二异丙基乙基胺 (100毫克,276.43微摩尔), (3R)-3-氟吡咯盐酸盐 (21.87毫克,276.44微摩尔) 加入到N,N-二甲基甲酰胺 (0.3毫升) 中,然后加入化合物113A (95.44毫克,552.86微摩尔) 融入N,N-二甲基甲酰胺 (2毫升) 的混合液,氮气保护下28℃搅拌1小时。溶液过滤经液相色谱纯化得到实施例113 (黄色固体,30毫克,22.53%产率) LCMS (ESI) m/z : 477.2 $[M+1]^+$

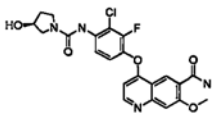
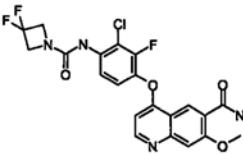
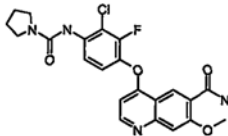
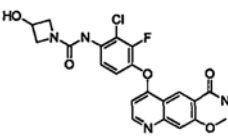
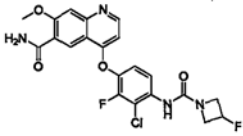
[0740] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.00 (s, 1H), 8.68 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J=1.8, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 5.46-5.29 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.89-3.58 (m, 4H), 2.43-2.14 (m, 2H), 1.31 (s, 5H), 0.91 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 3H)

[0741] 还使用类似于制备上述实施例113的方法制备了下列化合物

[0742]

实施例	结构	核磁	LCMS (ESI) m/z: [M+1]
实施例 107		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.11 (s, 1H), 9.01 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.67 (tt, $J=3.7, 7.0$ Hz, 1H), 0.81 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 0.58 (br. s., 2H)	448.1
实施例 115		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 8.99 (s, 1H), 8.68 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=1.8, 9.0$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.72 - 3.61 (m, 3H), 3.53 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.22 - 2.05 (m, 2H)	475.2
实施例 117		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 8.97 (s, 1H), 8.67 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=1.8, 9.0$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 5.47 - 5.27 (m, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 3H), 3.91 - 3.72 (m, 2H), 3.71 - 3.57 (m, 1H), 2.42 - 2.14 (m, 2H)	477.1

[0743]

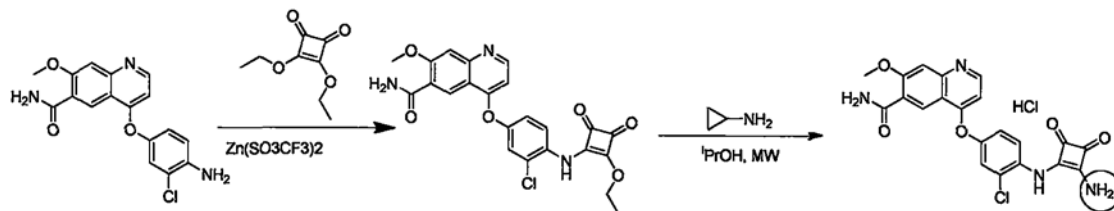
实施例 118		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 8.99 (s, 1H), 8.67 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.65 - 4.49 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.73 - 3.61 (m, 3H), 3.53 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 2H)	475.3
实施例 119		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 8.98 (br. s., 1H), 8.68 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.71 - 7.51 (m, 2H), 7.41 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J=12.2$ Hz, 4H), 4.15 (br. s., 3H)	481.0
实施例 120		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 8.99 (s, 1H), 8.68 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 3H), 3.55 (br. s., 4H), 2.04 (br. s., 4H)	459.1
实施例 121		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 8.99 (s, 1H), 8.68 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 2H), 4.18 - 4.13 (m, 3H), 3.95 (dd, $J=4.4, 8.9$ Hz, 2H)	461
实施例 122		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) ppm 4.15 - 4.32 (m, 5 H) 4.37 - 4.54 (m, 2 H) 5.30 - 5.56 (m, 1 H)	463.1

[0744]

		6.64 (br. s., 1 H) 7.40 (d, $J=7.78$ Hz, 1 H) 7.51 - 7.69 (m, 2 H) 8.68 (br. s., 1 H) 8.99 (br. s., 1 H)	
实施例 125		^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.70 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.00 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.31 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.08-7.12 (m, 2 H), 6.98 (dd, $J=7.2, 1.6$ Hz, 1 H), 2.53-2.55 (m, 1 H), 0.64 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 0.41 (brs, 2 H).	386.0
实施例 128		^1H NMR (DMSO- d_6): 8.92 (s, 1 H), 8.71 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 6.97 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 4.29 (d, $J=4.8$ Hz, 2 H), 4.13 (s, 3 H), 2.47 - 2.68 (m, 4 H), 1.97 - 2.10 (m, 2 H), 0.68 - 0.77 (m, 2 H), 0.42 - 0.54 (m, 2 H).	385.2
实施例 129		^1H NMR (MeOD- d_4): 8.86 - 9.01 (m, 2 H), 7.59 (brs., 1 H), 7.22 - 7.37 (m, 1 H), 5.47 (brs., 0.7 H), 5.11 (brs., 0.3 H), 4.57 (brs., 0.7 H), 4.07 - 4.27 (m, 3.3 H), 3.19 (brs., 0.7 H), 2.74 - 2.91 (m, 3.3 H), 2.56 (brs., 2 H), 0.77 - 0.85 (m, 2 H), 0.52 - 0.63 (m, 2 H)	371.3

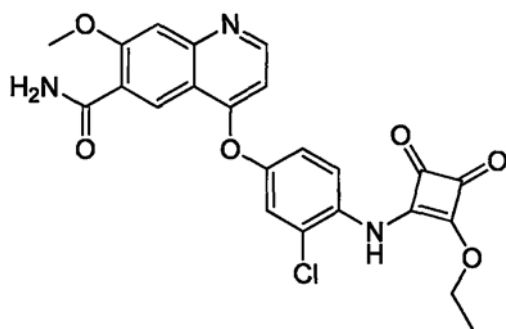
[0745] 流程0

[0746]



[0747] 化合物130A

[0748]

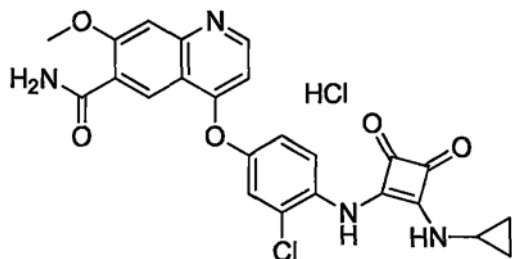


[0749] 向化合物1G (1.5克, 4.36毫摩尔) 和3,4-二乙氧基环丁-3-烯-1,2,-二酮 (2.3克, 13.06毫摩尔) 的乙醇 (20毫升) 溶液中加入三氟甲磺酸锌 (1.59克, 4.36毫摩尔), 在23℃下搅拌3天后, 有黄色固体析出, 过滤, 滤饼用乙醇 (20毫升) 洗涤得到化合物130A (黄色固体, 1.02克, 50%产率)。

[0750] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) ppm 1.20 (t, $J=7.15\text{Hz}$, 3H) 1.51 (t, $J=7.03\text{Hz}$, 2H) 3.63 (q, $J=7.03\text{Hz}$, 2H) 4.18-4.28 (m, 3H) 7.10 (d, $J=6.78\text{Hz}$, 1H) 7.45 (dd, $J=8.66$, 2.64Hz, 1H) 7.57-7.61 (m, 1H) 7.66-7.73 (m, 2H) 8.92-8.97 (m, 1H) 9.06 (s, 1H)

[0751] 实施例130

[0752]



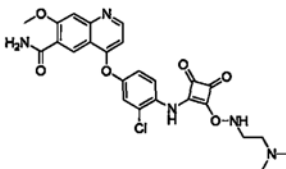
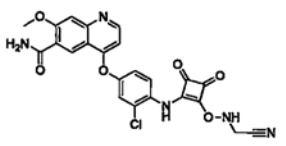
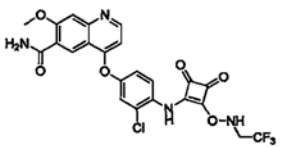
[0753] 21℃下, 向化合物130A (40毫克, 0.085毫摩尔) 的异丙醇 (5毫升) 溶液中加入环丙胺 (5毫克, 0.085毫摩尔), 然后反应液在130℃下微波4分钟, 反应通过制备HPLC (0.5% HCl) 纯化得到实施例130

[0754] (黄色固体, 5.6毫克, 8%产率)。LCMS (ESI) m/z : 479.0 ($M+1$)⁺

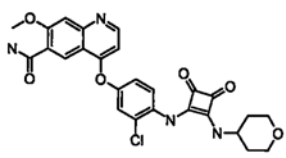
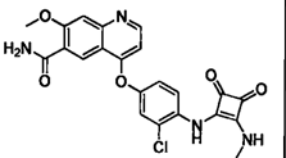
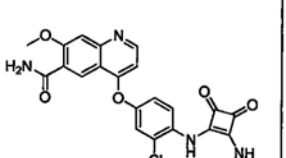
[0755] ^1H NMR (Methanol- d_4 , Bruker Avance 400MHz): 89.05 (s, 1H), 8.93 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.42 (dd, $J=8.9, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.27-3.19 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.86-0.73 (m, 2H) .

[0756] 还使用类似于制备上述实施例130的方法制备了下列化合物

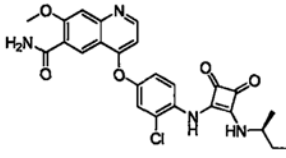
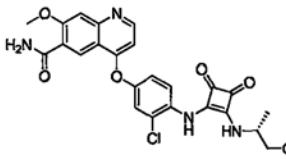
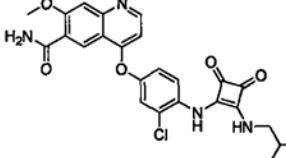
[0757]

No.	结构	核磁	LCMS (ESI) m/z: [M+1]
实施例 136		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 9.05 (s, 1H), 8.94 (d, $J=6.53$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=11.04$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=7.53$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=6.53$ Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.18 (d, $J=10.29$ Hz, 2H), 3.53 (br. s., 2H), 3.00-3.08 (m, 6H)	510.1
实施例 137		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 9.06 (s, 1H), 8.93 (d, $J=6.78$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.78$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=2.51$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (dd, $J=2.64$, 8.91 Hz, 1H), 7.13 (d, $J=6.78$ Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 3.99-4.02 (m, 1H), 2.91 (t, $J=6.27$ Hz, 2H)	492.1
实施例 138		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 9.06 (s, 1H), 8.94 (d, $J=6.78$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.78$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=2.76$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (dd, $J=2.64$, 8.91 Hz, 1H), 7.13 (d, $J=6.78$ Hz, 1H)	521.0

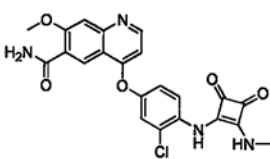
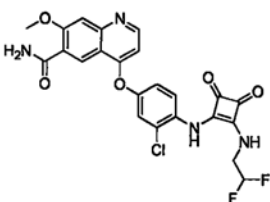
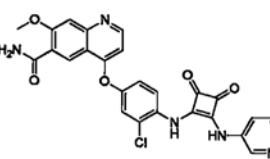
[0758]

		Hz, 1H), 4.49 (q, $J=9.03$ Hz, 2H), 4.23 (s, 3H)	
实施例 139		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 9.05 (s, 1H), 8.92 (d, $J=6.78$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=9.03$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=2.51$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (dd, $J=2.64$, 8.91 Hz, 1H), 7.10 (d, $J=6.53$ Hz, 1H), 4.26-4.34 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.03 (d, $J=12.05$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J=10.79$ Hz, 2H), 2.08 (d, $J=12.30$ Hz, 2H), 1.70 (dd, $J=3.14$, 11.67 Hz, 2H)	523.0
实施例 140		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 9.05 (s, 1H), 8.94 (d, $J=6.53$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=11.04$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=7.53$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=6.53$ Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.74 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.06 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)	481.1
实施例 141		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 9.05 (s, 1H), 8.94 (d, $J=6.53$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=11.04$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=7.53$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=6.53$ Hz, 1H), 4.23 (s,	511.2

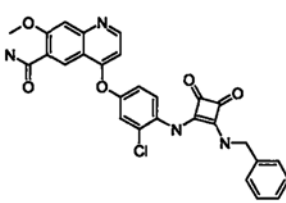
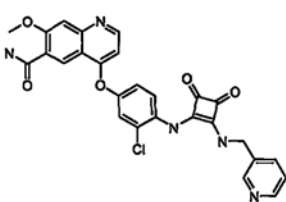
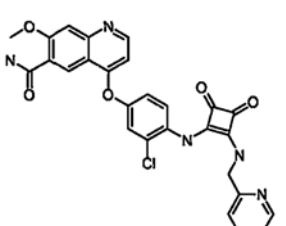
[0759]

		3H), 3.87(t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.96 (m, 2H)	
实施例 142		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 9.05 (s, 1H), 8.94 (d, $J=6.53$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=11.04$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=7.53$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=6.53$ Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.75(m, 1H), 3.53 (m, 1H), 1.35 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)	497.1
实施例 143		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 9.05 (s, 1H), 8.94 (d, $J=6.53$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=11.04$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=7.53$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=6.53$ Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.75(m, 1H), 3.53 (m, 1H), 1.35 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)	497.1
实施例 144		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) 9.05 (s, 1H), 8.94 (d, $J=6.53$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=11.04$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=7.53$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=6.53$ Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.62(d, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.05 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)	495.0

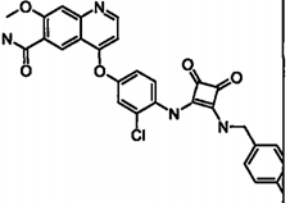
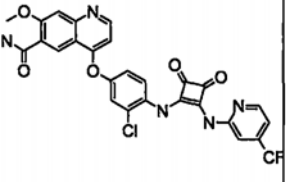
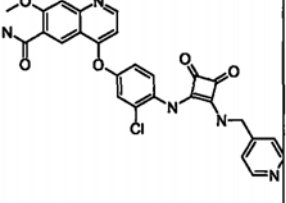
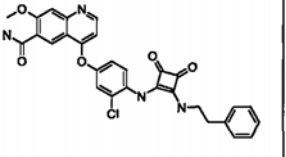
[0760]

实施例 145		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9.05 (s, 1H), 8.94 (d, <i>J</i> =6.53 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =8.53 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> =11.04 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> =7.53 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> =6.53 Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.47(m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.73 (m, 2H)	493.1
实施例 146		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9.05 (s, 1H), 8.94 (d, <i>J</i> =6.53 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =8.53 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> =11.04 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> =7.53 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> =6.53 Hz, 1H), 6.12 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.16(m, 2H)	510.1
实施例 147		¹ H NMR (Methanol-d ₄ , Bruker Avance 400 MHz): 9.29 (d, <i>J</i> =2.51 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.94 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 8.59 (dd, <i>J</i> =2.13, 8.16 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> =5.52 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> =5.77, 8.78 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =9.03 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> =2.76 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> =2.76, 9.03 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H)	516.7

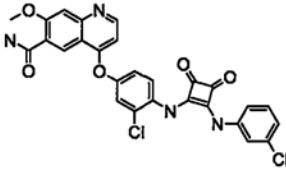
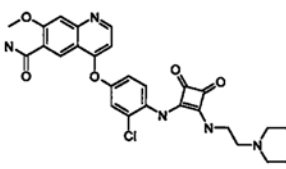
[0761]

实施例 148		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9.02 (s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =9.03 Hz, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.35-7.47 (m, 6H), 7.09 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 4.93 (br. s., 2H), 4.21 (s, 3H)	528.9
实施例 149		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> =7.03 Hz, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> =5.77 Hz, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> =8.28 Hz, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> =6.02, 8.03 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> =7.03 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.22 (s, 3H)	529.9
实施例 150		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9.03 (s, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1H), 8.62 (t, <i>J</i> =7.78 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> =8.03 Hz, 1H), 8.01 (t, <i>J</i> =6.65 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =2.51 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> =2.76, 9.03 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.22 (s, 3H)	529.9

[0762]

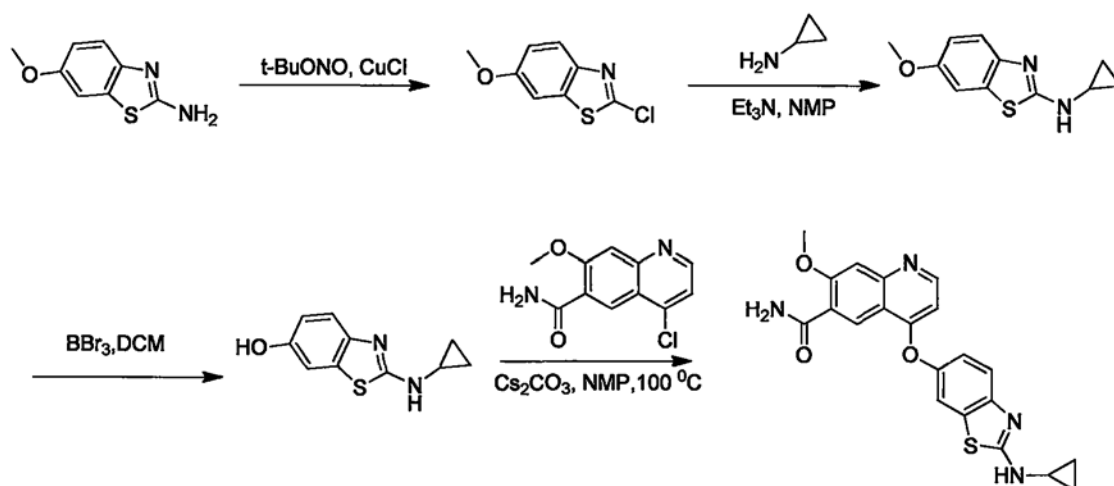
实施例 151		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9.03 (s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 5H), 7.24-7.34 (m, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 4.92 (br. s., 2H), 4.21 (s, 3H)	563.4
实施例 152		-	583.1
实施例 153		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9.04 (s, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> =6.53 Hz, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> =6.53 Hz, 2H), 8.18 (d, <i>J</i> =6.27 Hz, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> =9.03 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =2.51 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> =2.64, 8.91 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.22 (s, 3H)	529.9
实施例 154		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9.03 (s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.37 (dd, <i>J</i> =2.76, 9.03 Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 4H), 7.23 (t, <i>J</i> =6.27 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.02 (t, <i>J</i> =6.65 Hz, 2H), 3.00 (t, <i>J</i> =6.90 Hz, 2H)	542.9

[0763]

实施例 155		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9.00-9.05 (m, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 7.93-8.01 (m, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.28 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> =2.51 Hz, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> =6.53 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H)	582.9
实施例 160		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9.03 (s, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> =6.53 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> =8.53 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 4.14-4.25 (m, 5H), 4.09 (d, <i>J</i> =11.29 Hz, 2H), 3.89 (t, <i>J</i> =12.05 Hz, 2H), 3.66 (d, <i>J</i> =12.30 Hz, 2H), 3.54 (br. s., 2H)	551.2

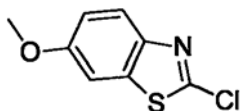
[0764] 流程P

[0765]



[0766] 化合物131A

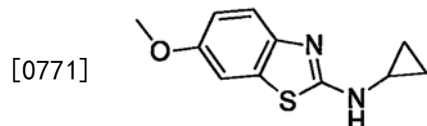
[0767]



[0768] 25度,将6甲氧基苯并噻唑-2-胺(30克,0.17摩尔)缓慢分批加入到亚硝酸叔丁酯(27.8克,0.27摩尔)和氯化亚铜(19.8g,0.20mol)的乙腈(300mL)混合溶液中。滴加完毕,反应液在25度下继续搅拌2个小时。将反应液倒入盐酸(6摩尔每升,600毫升)溶液中,搅拌10分钟。过滤,滤液用乙酸乙酯萃取(50毫升x3),合并有机相,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩得粗产品。通过柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=40/1-10/1)得到黄色固体化合物131A(13.8g,41.4%收率)。

[0769] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 7.82 (d, $J=9.00\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J=2.35, 9.00\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 4H)

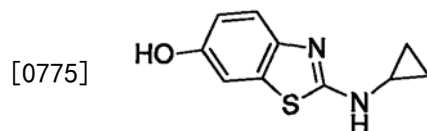
[0770] 化合物131B



[0772] 将化合物131A(13.8克,0.069摩尔),环丙胺(7.9克,0.138摩尔),和三乙胺(28.8毫升,0.21摩尔)加入倒NMP(160毫升)中,氮气保护下加热至100度搅拌18个小时。反应完毕,冷至室温,往体系中加入水(100毫升),乙酸乙酯萃取(120毫升x3),合并有机相,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩得粗产品。通过柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=20/1-2/1)得到黄色固体化合物131B(10.8g,71%收率)。

[0773] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 7.43 (d, $J=8.61\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 6.83-7.01 (m, 2H), 3.82 (s, 4H), 2.70 (tt, $J=3.42, 6.55\text{Hz}$, 1H), 0.81-0.89 (m, 2H), 0.68-0.77 (m, 2H)

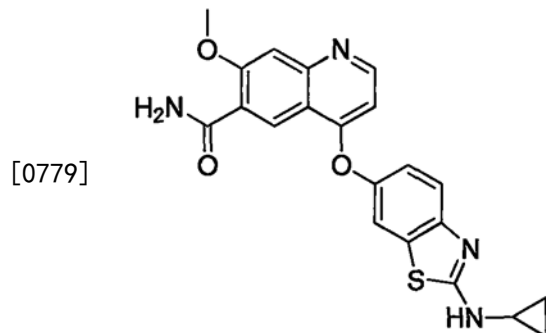
[0774] 化合物131C



[0776] 将化合物131B(9克,41毫摩尔)溶解在无水二氯甲烷(100毫升)中,0度下,滴加三溴化硼(14mL,82mmol)。滴加完毕,反应液在10-15度搅拌过夜。反应完毕,反应液用冰水萃灭,用15%氢氧化钠溶液调节pH至中性,乙酸乙酯萃取(100毫升x4),合并有机相,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩得黄色固体化合物131C(5.3g,63%)。

[0777] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, Bruker Avance 400MHz): δ 9.13 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.68 (dd, $J=2.5, 8.5\text{Hz}$, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 0.76-0.68 (m, 2H), 0.56-0.49 (m, 2H)

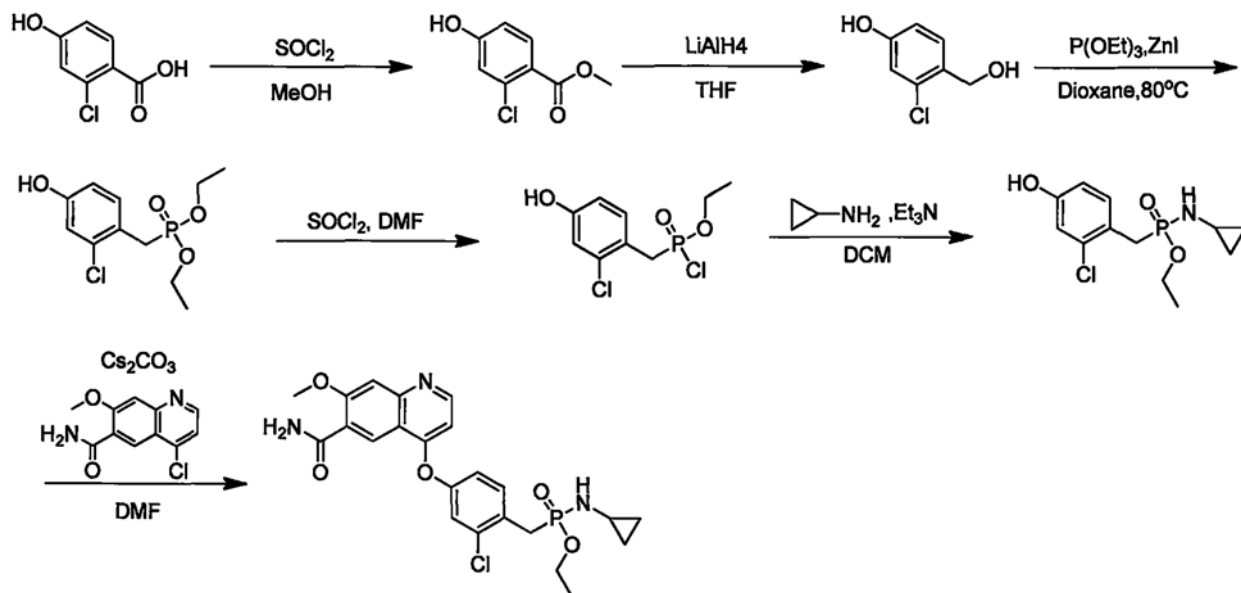
[0778] 实施例131



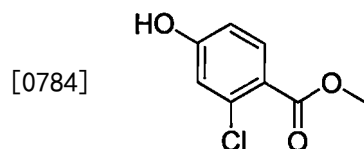
[0780] 往25毫升NMP中加入化合物131C (1.5克, 7.28毫摩尔), 实施例1E (2.1g, 8.74mmol), 碳酸铯 (4.7克, 14.56毫摩尔)。混合物加热到100度氮气保护下搅拌过夜。往体系中加入水 (15毫升), 乙酸乙酯萃取 (30毫升x3), 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗产品。通过色谱柱制备分离得白色固体实施例131 (340毫克, 11.5%)。

[0781] 流程Q

[0782]



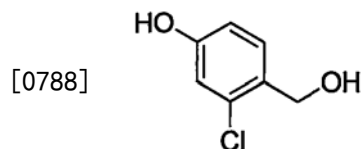
[0783] 化合物132A



[0785] 向2-氯-4-羟基-苯甲酸 (5克, 0.03毫摩尔) 的甲醇 (10毫升) 溶液中加入SOCl₂ (1.5毫升), 混合物由室温慢慢升温至回流, 反应液回流12小时, 反应液减压浓缩得到化合物132A (红色固体, 5.4克, 100%产率)。

[0786] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 10.71 (s, 1H), 7.84–7.71 (m, 1H), 6.91 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.82 (dd, J=2.4, 8.7Hz, 1H), 3.79 (s, 3H)。

[0787] 化合物132B



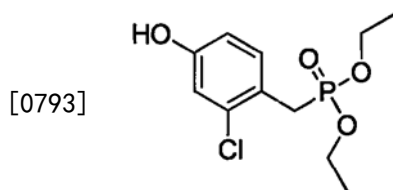
[0789] 在0℃, 向四氢锂铝 (255毫克, 6.70毫摩尔) 的10毫升四氢呋喃溶液中慢慢加入化合物132A

[0790] (500毫克, 2.68毫摩尔)。反应液室温搅拌过夜。反应液加水 (0.26毫升) 和10%氢氧化钠 (0.26) 萃灭, 然后再加水 (0.78毫升)。混合液室温搅拌30分钟, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物132B (400毫克, 收率: 94%)。

[0791] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 9.93–9.55 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.85–6.65

(m, 2H), 5.14 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.44 (d, J=5.4Hz, 2H) .

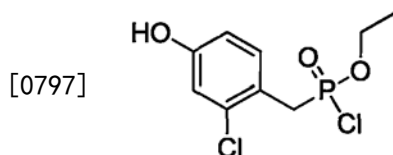
[0792] 化合物132C



[0794] 将化合物132B (100毫克, 0.63毫摩尔), 三乙氧基磷 (300毫克, 1.9毫摩尔), 碘化锌 (302毫克, 0.95毫摩尔) 溶解在二氧六环 (10mL) 中, 混合物在80℃下搅拌14小时。加水 and 乙酸乙酯稀释, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到残渣, 残渣通过制备薄层色谱纯化得到化合物132C (110毫克, 72%)。

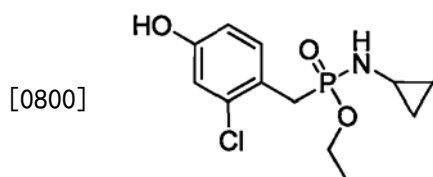
[0795] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 9.82 (s, 1H), 7.21 (dd, J=2.6, 8.5Hz, 1H), 6.88-6.78 (m, 1H), 6.72 (dd, J=2.3, 8.3Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.94 (m, 4H), 1.17 (t, J=7.1Hz, 6H) .

[0796] 化合物132D



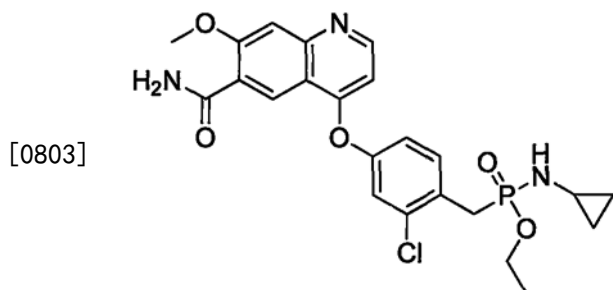
[0798] 向化合物132C (100毫克, 0.36毫摩尔) 的二氯亚砷 (3毫升) 溶液中滴加1滴DMF, 反应液加热回流12小时, 反应液减压浓缩得到化合物粗品132D。

[0799] 化合物132E



[0801] 将化合物132D (100毫克, 粗品), 三乙胺 (202毫克, 2毫摩尔) 和环丙胺 (100毫克, 1.8毫摩尔) 溶解在二氯甲烷 (3毫升) 溶液中, 混合物常温搅拌2小时。加入水和二氯甲烷稀释, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到残余物, 残余物通过制备薄层色谱纯化得到化合物132E (50毫克, 49%产率)。LCMS (ESI) m/z: 290 [M+1]⁺

[0802] 实施例132



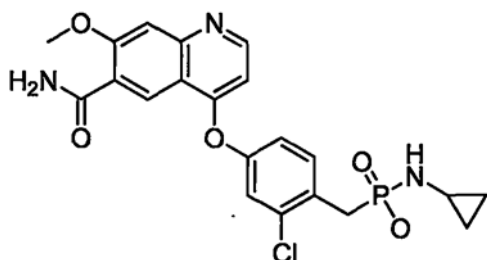
[0804] 将化合物132E (100毫克, 0.34毫摩尔), 实施例1E (81毫克, 0.34毫摩尔), 碳酸铯 (318毫克, 0.98毫摩尔) 溶解在DMF (4mL) 中, 混合物在80℃下搅拌12小时。混合物溶解在甲醇中, 通过制备型HPLC纯化得到实施例132 (20毫克, 产率12%)。LCMS (ESI) m/z: 490 [M+1]⁺

[0805] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.71 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.87 (s, 1H),

7.76 (s, 1H), 7.62 (dd, $J=2.4, 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J=2.4, 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 5.18 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.95–3.81 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.27 (s, 1H), 1.27–1.14 (m, 3H), 0.57–0.45 (m, 2H), 0.43–0.31 (m, 2H).

[0806] 实施例133

[0807]



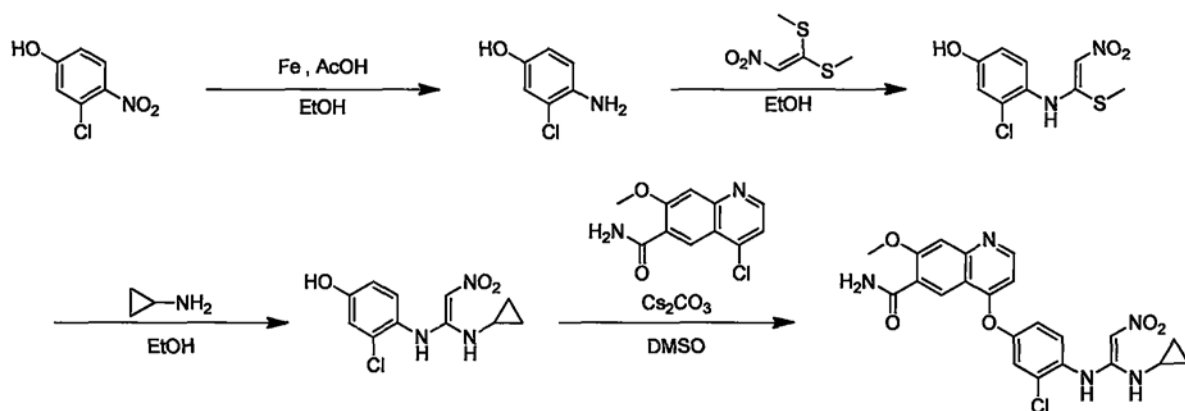
[0808] 将氢氧化锂(100毫克, 2.38毫摩尔)加入到实施例132中(150毫克, 0.31毫摩尔)的四氢呋喃(5毫升)和水(1毫升)混合溶液中, 加热到50摄氏度搅拌12小时。反应完成后, 反应液用水和乙酸乙酯稀释, 分层后经制备高效液相分离得到实施例133(30毫克, 产率21%)。

[0809] LCMS (ESI) m/z : 462 $[M+1]^+$

[0810] ^1H NMR (400MHz, $\text{METHANOL}-d_4$) δ : 9.06–8.89 (m, 1H), 8.65 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.76 (dd, $J=2.3, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.15 (dd, $J=2.3, 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.28 (d, $J=19.4\text{Hz}$, 2H), 2.45–2.33 (m, 1H), 0.50–0.38 (m, 4H).

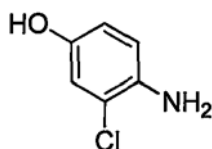
[0811] 流程R

[0812]



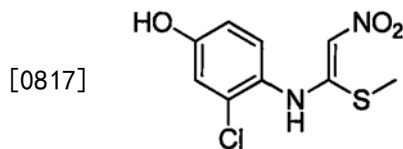
[0813] 化合物134A

[0814]



[0815] 26℃下, 3-氯-4-硝基苯酚(5.0克, 28.8毫摩尔)加入到乙醇(50毫升)中, 然后加入铁粉(9.6克, 172.9毫摩尔), 醋酸(10毫升), 溶液在80℃搅拌16小时。然后冷却到15℃, 溶液浓缩得经柱层析纯化得到化合物134A(淡红色固体, 3.6克, 88%收率)。

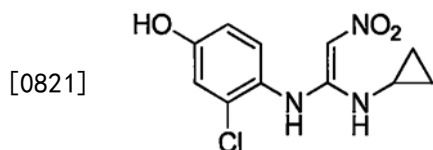
[0816] 化合物134B



[0818] 15℃下将化合物134A (1.5克, 10.4毫摩尔) 加入到乙醇 (15毫升) 溶液中, 然后加入 (2-硝基-1,1位)-反式-甲流基 (3.4克, 20.8毫摩尔), 80℃搅拌16小时。然后冷却至12℃, 溶液浓缩得经柱层析纯化得到化合物134B (黄色固体, 1.1毫克, 41%收率)。

[0819] ^1H NMR (DMSO- d_6 , Bruker Avance 400MHz): δ 11.25 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.3Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.7, 2.4Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.43 (s, 3H)。

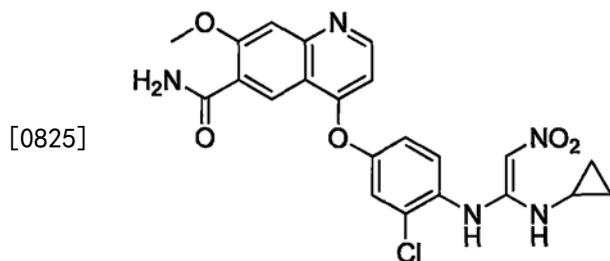
[0820] 化合物134C



[0822] 12℃下将化合物134B (1.1克, 4.22毫摩尔) 加入到乙醇 (15毫升) 溶液中, 然后加入环丙胺 (481毫克, 8.44毫摩尔), 80℃搅拌16小时。然后冷却至15℃, 溶液浓缩得经柱层析纯化得到化合物134C (淡黄色固体, 845毫克, 74%收率)。

[0823] ^1H NMR (DMSO- d_6 , Bruker Avance 400MHz): δ 10.57-9.68 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.3Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.5, 2.3Hz, 1H), 2.74-2.55 (m, 1H), 1.00-0.61 (m, 4H)。

[0824] 化合物134

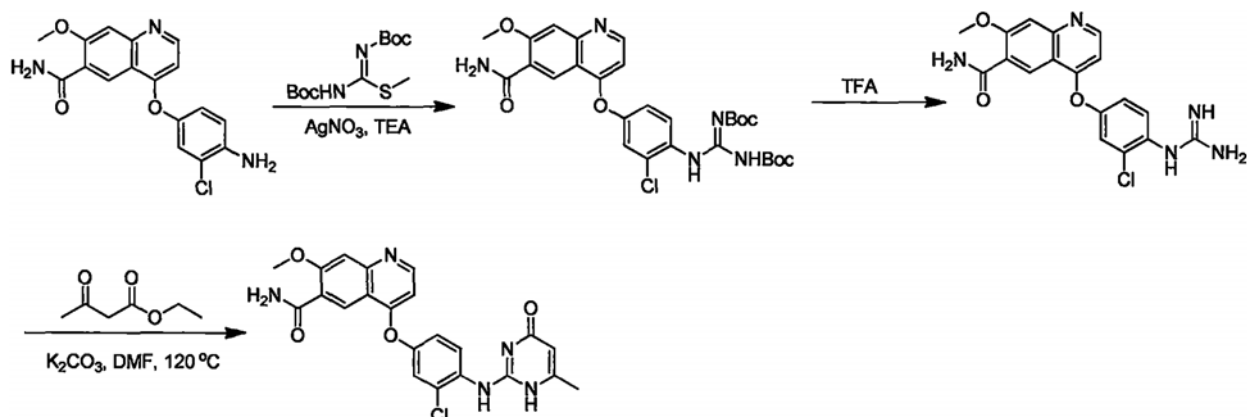


[0826] 15℃下将化合物134C (845毫克, 3.13毫摩尔) 加入到二甲基亚砜 (5毫升) 溶液中, 然后加入实施例1E (247毫克, 1.04毫摩尔), 碳酸铯 (678毫克, 2.08毫摩尔), 氮气保护下80℃搅拌16小时。溶液经高效液相色谱纯化得到化合物134 (黄色固体, 112毫克, 21%收率)。LCMS (ESI) m/z : 470 ($M+1$)。

[0827] ^1H NMR (Methanol- d_4 , Bruker Avance 400MHz): δ 9.12 (d, J = 6.3Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.05-7.87 (m, 4H), 7.74-7.53 (m, 2H), 7.22-7.06 (m, 1H), 2.82-2.60 (m, 1H), 1.07-0.67 (m, 4H)。

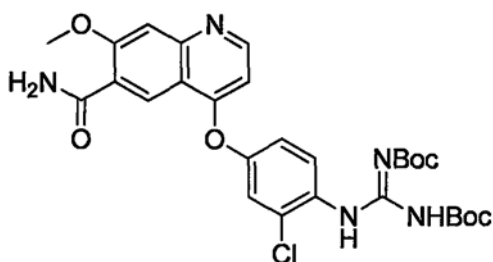
[0828] 流程S

[0829]



[0830] 化合物135A

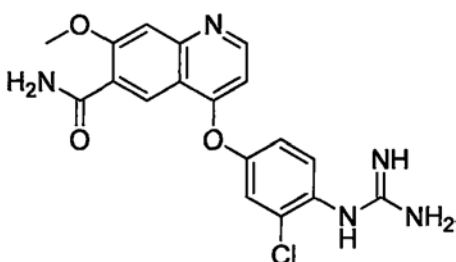
[0831]



[0832] 向实施例1G (343毫克, 1.00毫摩尔), 三乙胺 (500毫克, 5.0毫摩尔) 的N,N-二甲基甲酰胺/二氯甲烷 (10毫升/10毫升) 溶液中加入1,3-二叔丁氧羰基-2-甲基异硫脲硫酸盐 (580毫克, 2.0毫摩尔), 硝酸银 (850毫克, 5.0毫摩尔), 在12℃下搅拌12小时后, 过滤, 滤液加入乙酸乙酯 (50毫升) 和水 (50毫升), 萃取分液, 有机层用水洗 (30毫升x3), 将有机层用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇: 500/1-20/1) 得到化合物135A (白色固体, 300毫克, 51%产率)。H NMR (DMSO-d₆): (s, 1H), (s, 1H), (d, J=5.2Hz, 1H), (s, 1H), (d, J=9.2Hz, 1H), (s, 1H), (s, 1H), (s, 1H), (s, 1H), (m, 1H), (d, J=5.2Hz, 3H), (s, 3H), (s, 9H), (s, 9H)。

[0833] 化合物135B

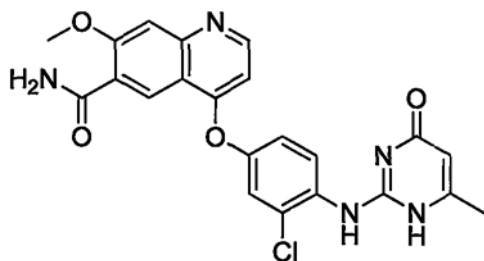
[0834]



[0835] 0℃下, 向化合物135A (300毫克, 0.5毫摩尔) 的二氯甲烷溶液 (2毫升) 中加入三乙胺 (2毫升), 混合物在14℃反应2小时。减压蒸干溶剂得到化合物135B (320毫克, 黑色油状物) 可直接用于下一步骤而无需进一步纯化。LCMS (ESI) m/z: 386.10 (M+1)

[0836] 实施例135

[0837]



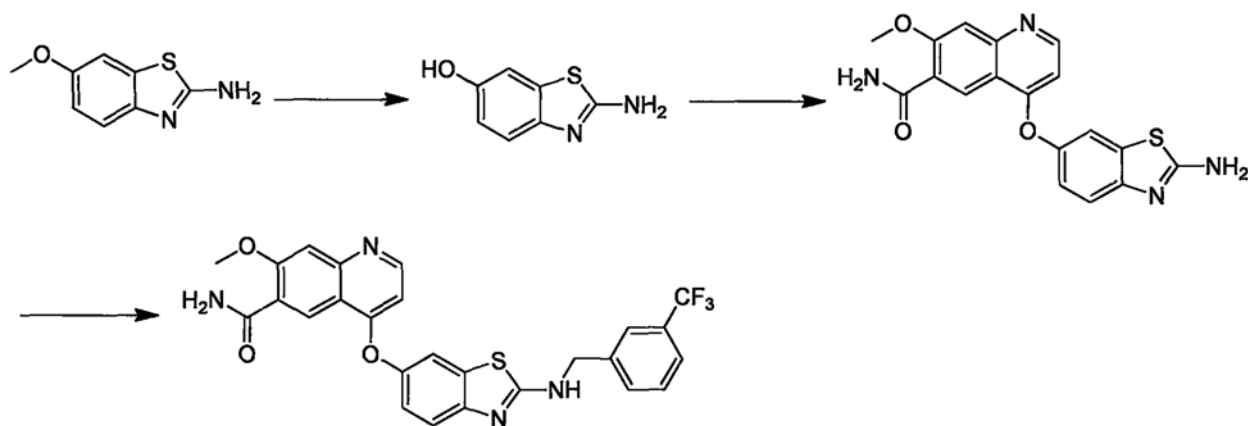
[0838] 向化合物135B (200毫克), 碳酸钾 (280毫克, 2毫摩尔) 的DMF (5mL) 混合物中加入化合物5 (130毫克, 1毫摩尔)。混合物在140℃下搅拌2小时, 过滤, 滤液加入乙酸乙酯 (20毫升) 和水 (20毫升), 萃取分液, 有机层用水洗 (20毫升x3), 将有机层用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通制备高效液相色谱纯化 (5%oHCl as additive) 得到实施例135 (白色固体, 1.2毫克) LCMS (ESI) m/z : 452.0 (M+1)

[0839] LCMS (ESI) m/z : 452.0 (M+1)

[0840] ^1H NMR (DMSO- d_6): (s, 1H), (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), (s, 1H), (s, 1H), (m, 1H), (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), (s, 1H), (s, 3H), (s, 3H).

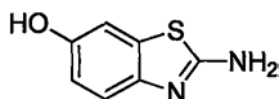
[0841] 流程T

[0842]



[0843] 化合物161A

[0844]

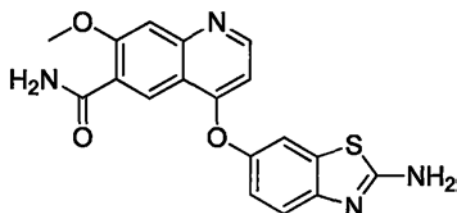


[0845] 用15分钟往带有机械搅拌的250毫升圆底烧瓶中加入氢溴酸 (208.60克, 1.3摩), 再加入2-氨基-5-甲氧基苯并噻唑 (17克, 94.32毫摩)。加热回流搅拌4小时, 冷却到0-5度, 固体析出。0-5度, 搅拌半小时, 减压抽滤, 固体转入1升的圆底烧瓶, 然后在机械搅拌下, 慢慢加入饱和碳酸钠溶液, 调节pH到6.5到7, 室温搅拌0.5小时, 过滤, 滤饼用300毫升水洗涤, 然后50度真空干燥得到灰色化合物161A固体 (11.7克, 收率74.64%)

[0846] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) = 9.11 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.03 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.65 (dd, $J=2.3, 8.5\text{Hz}$, 1H)

[0847] 化合物161B

[0848]

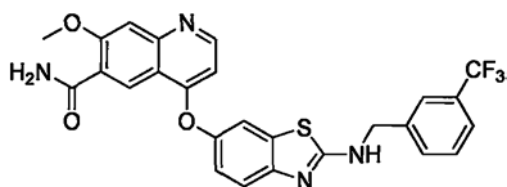


[0849] 化合物161A (105.34毫克, 0.634毫摩), 实施例1E (100毫克, 0.422毫摩) 和碳酸铯 (275.36毫克, 0.845毫摩) 和2.5毫升DMF混合, 然后置于微波反应仪中100度搅拌30分钟, 冷却到室温, 倒入20毫升水中, 过滤, 滤饼再用水洗, 最后干燥得到黄色化合物161B固体粗品 (70毫克), 直接用于下一步。

[0850] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) = 8.92 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 8.78-8.72 (m, 1H), 8.50-8.13 (m, 2H), 7.98 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.82 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J=2.1, 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 4.09 (s, 3H)

[0851] 实施例161

[0852]

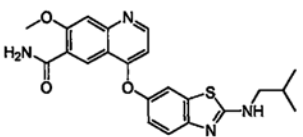
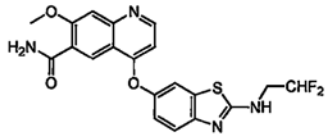


[0853] 化合物161B (35毫克, 0.0955毫摩) 溶于2毫升干燥DMF中加入间三氟甲基苯甲醛 (24.95毫克, 143.29微摩), 室温搅拌10分钟。加入三乙酰基硼氢化钠 (60.74毫克, 286.59微摩), 然后室温搅拌过夜。然后加热到100-110度搅拌三小时, 再往混合物中加入间三氟甲基苯甲醛 (24.95毫克, 143.29微摩) 和三乙酰基硼氢化钠 (60.74毫克, 286.59微摩), 然后加热到90-110度搅拌过夜。最后此混合物直接用制备HPLC纯化得到黄色实施例161固体 (5毫克, 收率8.2%)

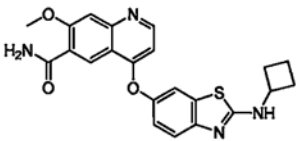
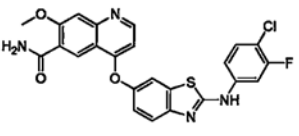
[0854] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.08 (s, 1H), 8.84 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.78-7.68 (m, 3H), 7.65-7.55 (m, 4H), 7.29 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.22 (s, 3H) LCMS: 525 [M+1]

[0855] 如下实施例如实施例161中描述的方法制备:

[0856]

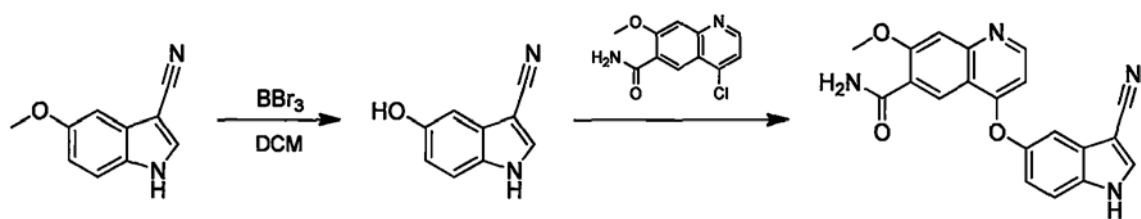
实施例	结构	核磁	LCMS (ESI) m/z: (M+1)
实施例 156		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : 9.26-9.50 (m, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.29-3.35 (m, 2H), 1.90-2.05 (m, 1H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).	423.1
实施例 157		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 11.01-11.14 (m, 1H), 8.92-9.00 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.16-8.22 (m, 1H), 7.99-8.04 (m, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.89-7.96 (m, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63-7.71 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 6.91 (s, 1H),	430.9

[0857]

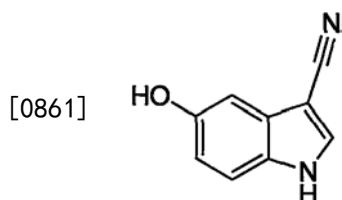
		4.08 (s, 3H).	
实施例 158		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 9.18-9.52 (m, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.45-4.45 (m, 1H), 4.37 (br. s., 1H), 4.09 (s, 3H), 2.39 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.04 (quin, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 1.64-1.82 (m, 2H).	421.1
实施例 159		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 11.01-11.14 (m, 1H), 8.92-9.00 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.16-8.22 (m, 1H), 7.99-8.04 (m, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.89-7.96 (m, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63-7.71 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.08 (s, 3H).	495.1

[0858] 流程U

[0859]



[0860] 化合物162A

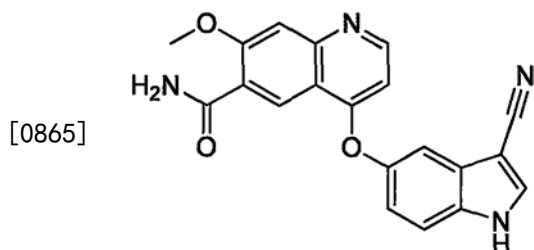


[0861]

[0862] 在0℃下往5-甲基-3-腈基-1-氢-吲哚 (220毫克, 1.28毫摩尔) 的二氯甲烷 (3毫升) 滴加三溴化硼的二氯甲烷溶液 (2摩尔/升, 1.92毫升)。反应液在0℃搅拌2小时后加入甲醇萃灭。溶液用甲基叔丁基醚萃取3X30毫升。有几层用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥, 过滤后旋干溶剂。残渣用柱层析色谱 (石油醚/乙酸乙酯=3/1, R_f=0.3) 分离得到化合物 162A (灰色固体, 544毫克, 43%)。

[0863] ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) 7.84 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.78Hz, 1H), 7.00 (d, J=2.26Hz, 1H), 6.84 (dd, J=2.26, 8.78Hz, 1H)

[0864] 实施例162



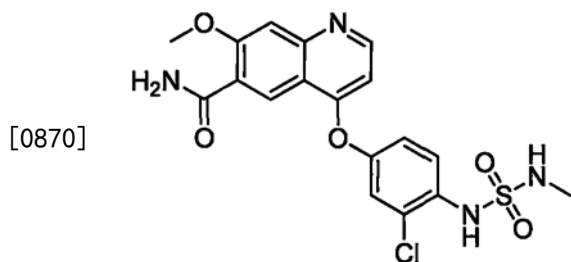
[0865]

[0866] 将化合物162A (62毫克, 392毫摩尔), 化合物1E (111毫克, 470微摩尔) 和碳酸铯 (383毫克, 1.81毫摩尔) 加入到NMP (2毫升) 溶液中。反应液用微波加热到110℃反应30分钟, 过滤后采用制备HPLC分离得到实施例162 (黄色固体, 18毫克, 13%)。

[0867] LCMS (ESI) m/z: 359.0 (M+1)

[0868] ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) 9.12 (s, 1H), 8.84 (d, J=6.53Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.78Hz, 1H), 7.73 (d, J=2.01Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (dd, J=2.26, 8.78Hz, 1H), 6.93 (d, J=6.78Hz, 1H), 4.23 (s, 3H)

[0869] 实施例163



[0870]

[0871] 在零下10度氮气保护下, 往化合物1G (30毫克, 87.27微摩尔) 和吡啶 (490.00毫克,

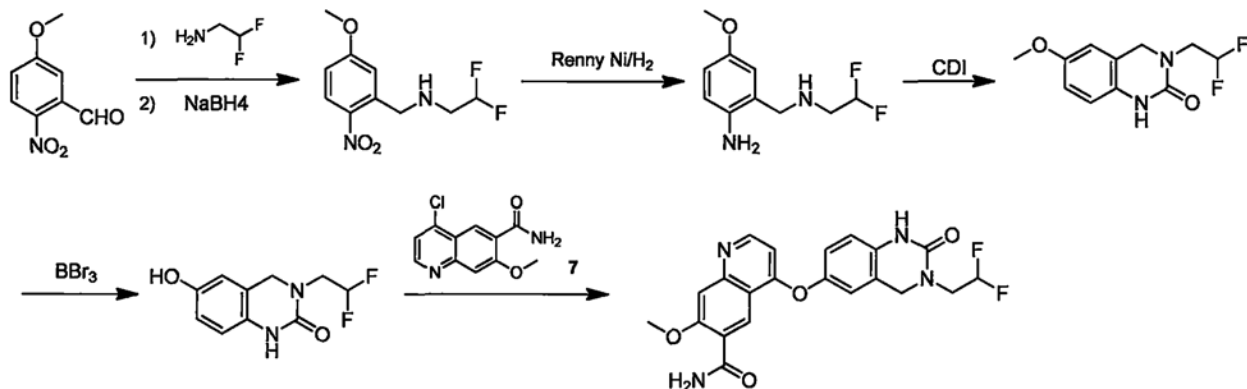
6.19毫摩尔)的2毫升氮甲基吡咯烷酮的溶液中滴加入甲基磺酰氯(45微克,0.35微摩尔),期间保持温度零下5度以下。滴加完毕,反应液升温到20度然后在此温度下搅拌18小时。最后混合物直接用制备HPLC碱性条件下纯化得到实施例163(5毫克,收率13.11%)

[0872] LCMS (ESI) m/z : 437.0 (M+1)

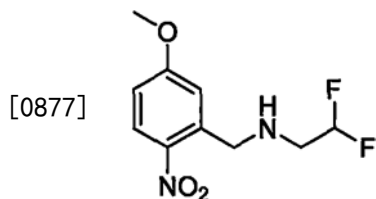
[0873] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 8.97 (s, 1H), 8.68 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.59–7.52 (m, 1H), 7.46 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.26 (dd, $J=2.8, 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)

[0874] 流程V

[0875]



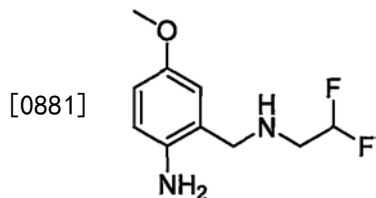
[0876] 化合物164A



[0878] 将5-甲氧基-2-硝基-苯甲醛(500.00mg, 2.76mmol)和2,2-二氟乙胺(223.74mg, 2.76mmol)溶解于二氯甲烷(7mL),反应液在20℃搅拌2小时。然后,加入硼氢化钠(114.85mg, 3.04mmol),反应液在18℃搅拌16小时。减压蒸去溶剂,得到的剩余物用快速硅胶柱分离(洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯,乙酸乙酯的含量0–15%)得到化合物164A(微黄色油状物,150.00mg,收率:22.07%)。

[0879] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.50–7.45 (m, 2H), 7.15–7.12 (m, 1H), 5.99–5.71 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.02–2.93 (m, 2H)。

[0880] 化合物164B

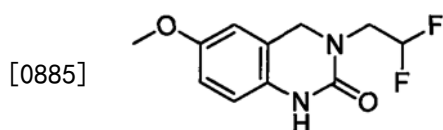


[0882] 将化合物164A(150.00mg, 609.24μmol)溶解于甲醇(5mL)中,加入雷尼镍(35.76mg)。反应物在20℃, 15个psi的氢气环境下搅拌1小时后,过滤,滤液减压蒸馏,得到化合物164B(黄色油状物,120.00mg,收率:91.09%)。

[0883] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 6.92 (dd, $J=6.0, 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.26–6.23 (m, 2H), 6.26–5.68

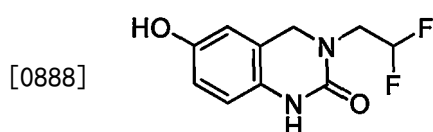
(m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.01–2.91 (m, 2H) .

[0884] 化合物164C



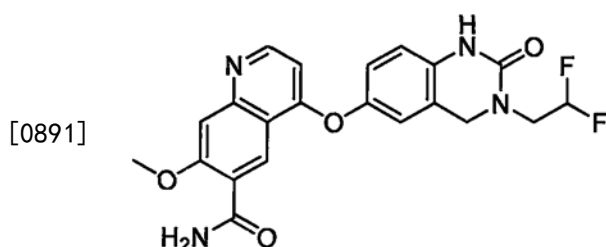
[0886] 将化合物164B (100.00mg, 462.47 μ mol) 和羰基二咪唑 (112.48mg, 693.71 μ mol) 溶解于DMF (6mL) 中, 反应液在70 $^{\circ}$ C下搅拌16小时。加入水 (10mL), 用乙酸乙酯 (10mL $\times$ 2) 萃取。合并有机相分别用水The combined organic (10mL), 饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸馏得到化合物164C粗品 (黄色油状物, 120.00mg), 直接用于下一步反应。

[0887] 化合物164D



[0889] 将化合物164C (100.00mg, 412.85 μ mol) 溶解于DCM (5mL) 中, 冷却到-78 $^{\circ}$ C, 缓慢滴加三溴化硼 (517.14mg, 2.06mmol)。滴加完毕后, 反应液在-78 $^{\circ}$ C反应半小时, 然后加热到20 $^{\circ}$ C反应5小时。反应液用干冰-丙酮浴冷却下滴加水, 分离出有机层, 用饱和食盐水 (10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 加压蒸馏得到化合物164D粗品 (淡黄色油状物, 100.00mg), 直接用于下一步反应。

[0890] 实施例164



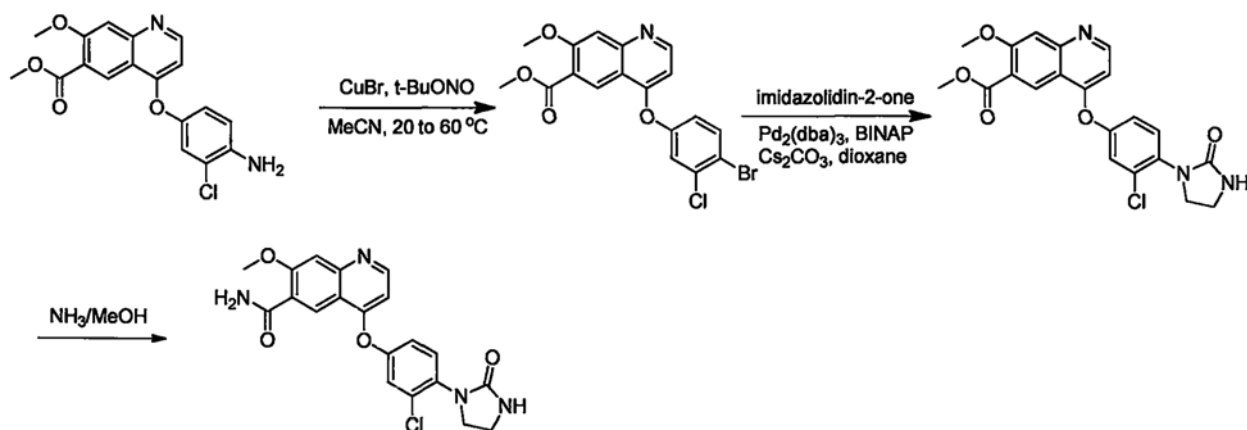
[0892] 将化合物164D (40.00mg, 175.28 μ mol) 和实施例1E (41.48mg, 175.28 μ mol) 溶解于氮-甲基吡咯烷酮 (3mL), 加入碳酸铯 (85.66mg, 262.92 μ mol)。反应物在100 $^{\circ}$ C下微波反应1.5小时后, 过滤, 直接用制备色谱分离 (DIKMA Diamonsil C18 200 $\times$ 25 $\times$ 5 μ m, 三氟乙酸), 得到实施例164 (9.00mg, 收率11.99%)。

[0893] LCMS (ESI) m/z: 429.0 (M+1)

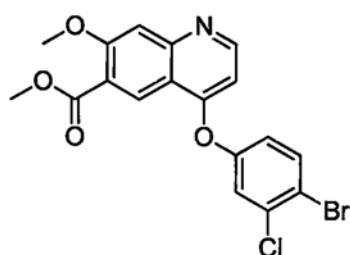
[0894] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 9.04 (s, 1H), 8.86 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.98–6.96 (m, 2H), 6.82 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.26–5.98 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.86–3.78 (m, 2H) .

[0895] 流程W

[0896]



化合物 16A

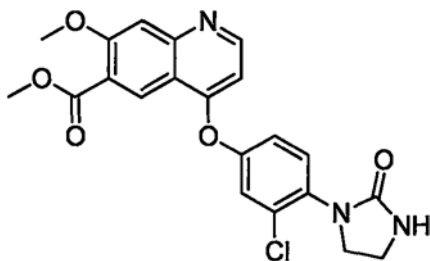


[0897] 将实施例84D (200.00毫克, 557.44微摩) 溶在乙腈 (10mL) 中加入溴化亚铜 (159.93毫克, 1.11毫摩尔), 然后加入亚硝基叔丁酯 (114.97毫克, 1.11毫摩尔), 在20度搅拌2小时, 然后在70度保持1小时, 混合物加入甲醇 (10毫升) 和二氯甲烷 (20毫升), 过滤, 滤液浓缩, 用制备分离板分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯比例: 2/1) 给出化合物16A (110.00毫克, 粗品) 黄色粉末。

[0898] LCMS (ESI) m/z : 423.7 (M+2)

[0899] 化合物16B

[0900]

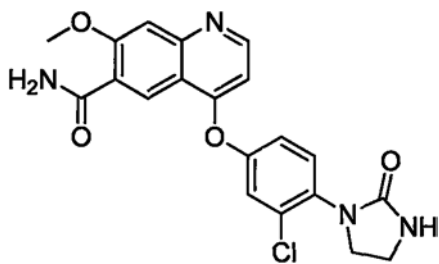


[0901] 将化合物16A (50.00毫克, 118.30微摩尔) 的二氧六环 (5毫升) 溶液加入咪唑啉酮 (20.37毫克, 236.60微摩尔), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21.67毫克, 23.66微摩尔), BINAP (44.20毫克, 70.98微摩尔) 和碳酸铯 (77.09毫克, 236.60微摩尔), 混合物在120度下搅拌反应12小时。反应液降温, 加入乙酸乙酯 (20毫升) 和水 (20毫升), 分层, 干燥, 浓缩得粗品, 用制备分离板纯化 (第一次PE/EA=1/1, 第二次DCM/MeOH=10/1), 得到化合物16B (40.00毫克), 黄色粉末。

[0902] LCMS (ESI) m/z : 428.0 (M+1)

[0903] 实施例165

[0904]

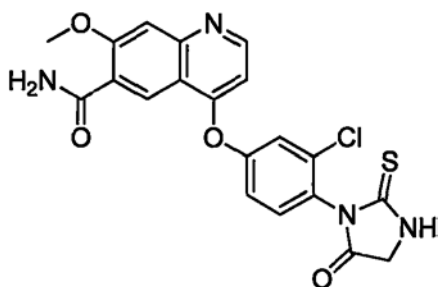


[0905] 将化合物16B (40.00毫克, 93.49微摩) 在10毫升甲醇中加入饱和的氨的甲醇溶液 (5毫升), 在20度时搅拌24小时, 混合物浓缩的粗品, 用制备HPLC (HCl体系) 得到实施例165 (8毫克, 收率19.05%) 白色粉末。LCMS (ESI) m/z : 413.2 (M+2)

[0906] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 8.96 (d, $J=6.02\text{Hz}$, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.99 (br. s., 1H), 7.92 (br. s., 1H), 7.74 (d, $J=2.51\text{Hz}$, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.53\text{Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J=2.51, 9.03\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=6.53\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.81–3.86 (m, 2H), 3.50 (br. s., 2H).

[0907] 实施例166

[0908]



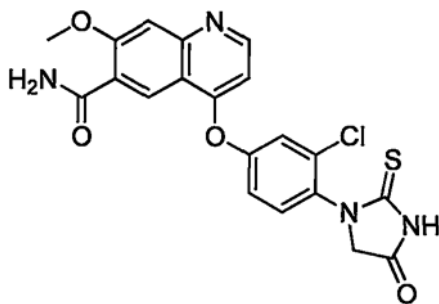
[0909] 将实施例1G (60.00毫克, 155.51微摩) 在DCE (2毫升) 加入2-氨基乙酸 (23.35毫克, 311.02微摩) 和三乙胺 (47.21毫克, 466.53微摩), 混合物在微波条件下120度反应15分钟, 用10毫升甲醇和10毫升二氯甲烷, 稀释反应液, 浓缩得粗品, 用制备分离板纯化 (DCM/MeOH = 10/1) 得到二次粗品, 然后用prep-HPLC (HCl体系) 得到纯品实施例166 (5.00毫克, 收率6.71%) 白色粉末。

[0910] LCMS (ESI) m/z : 443.1 (M+1)

[0911] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 10.56–10.64 (m, 1H), 8.88–8.96 (m, 1H), 8.66–8.73 (m, 1H), 7.90–7.98 (m, 1H), 7.79–7.89 (m, 2H), 7.59–7.67 (m, 2H), 7.48–7.56 (m, 1H), 6.81–6.88 (m, 1H), 4.34–4.51 (m, 2H), 4.03–4.11 (m, 3H).

[0912] 实施例167

[0913]



[0914] 标题化合物由实施例166类似的方法得到白色固体, 收率: 6.5%。

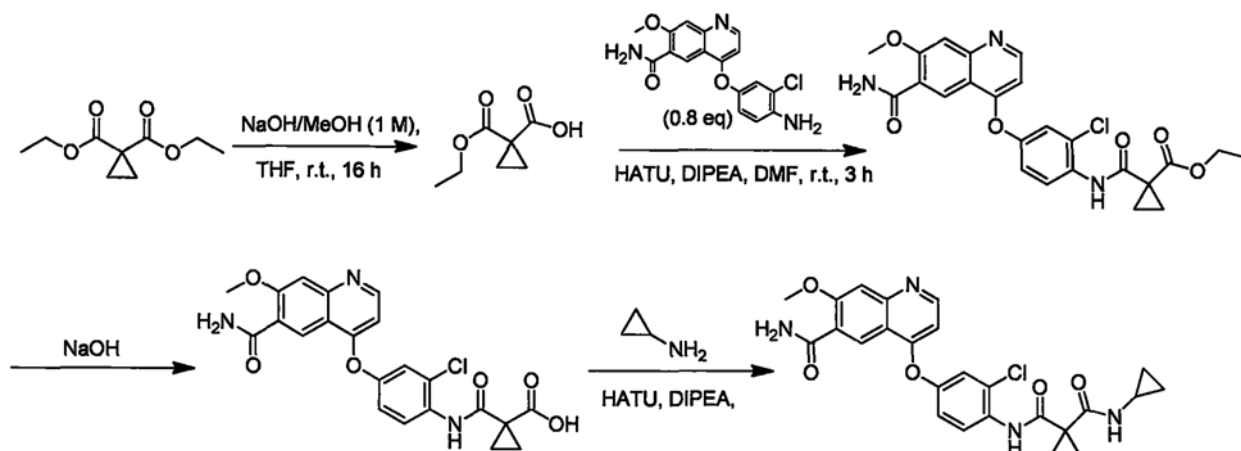
[0915] LCMS (ESI) m/z : 443.0 (M+1)

[0916] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 8.69–8.74 (m, 1H), 8.65–8.69 (m, 1H), 7.85–7.91 (m, 1H),

7.73–7.78 (m, 1H), 7.55–7.59 (m, 1H), 7.52–7.55 (m, 1H), 7.25–7.33 (m, 1H), 7.14–7.24 (m, 1H), 6.56–6.62 (m, 1H), 3.98–4.09 (m, 5H) .

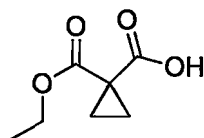
[0917] 流程X

[0918]



[0919] 化合物168A

[0920]

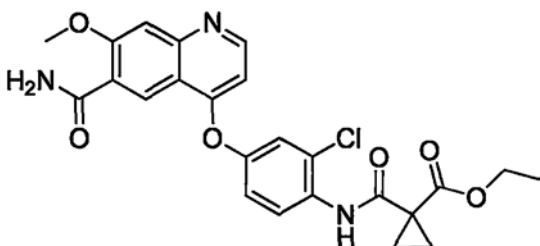


[0921] 25℃氮气保护下,将1,1环丙基二碳酸乙酯(1.0克,5.37毫摩尔)加入到四氢呋喃(3毫升)中,然后加入氢氧化钠/甲醇(1摩尔/升,5.37毫升)混合溶液,氮气保护下25℃搅拌16小时。溶液30℃下减压浓缩后加入水(20毫升)中,水相用乙酸乙酯(20毫升*两次)洗涤。水相用盐酸(2摩尔/升)调节至pH值等于2,并用乙酸乙酯(20毫升*两次)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥过滤浓缩得到化合物168A(米白色固体,500毫克,64.6%收率)。

[0922] ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 3.79 (s, 3H), 1.80–1.88 (m, 2H), 1.72–1.79 (m, 2H)

[0923] 化合物168B

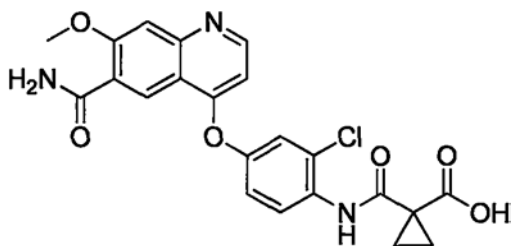
[0924]



[0925] 25℃氮气保护下将化合物1G(400.68毫克,2.78毫摩尔)加入到N,N-二甲基甲酰胺(20毫升)溶液中,加入HATU(2.11克,5.56毫摩尔),DIPEA(1.44克,11.12毫摩尔),然后加入化合物168A(955.65毫克,2.78毫摩尔),溶液在25℃搅拌16小时,将反应液加入到水(200毫升)中,水相用乙酸乙酯(100毫升*3次)萃取,有机相用饱和食盐水(100毫升*2次)洗涤,再用盐酸(2摩尔/升,50毫升*2次)洗涤,无水硫酸钠干燥过滤浓缩得到化合物168B(黄色固体,710毫克,54.35%收率)。LCMS S (ESI) m/z : 470 (M+1) .

[0926] 化合物168C

[0927]

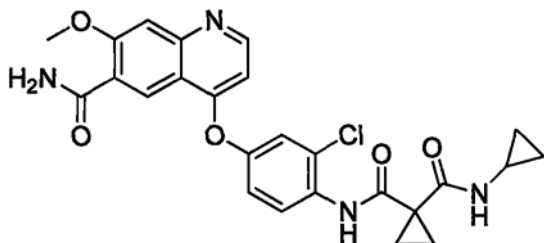


[0928] 25℃下将化合物168B(710毫克,1.51毫摩尔)加入到四氢呋喃(5毫升)溶液中,然后加入氢氧化钠溶液(2摩尔/升,3.78毫升),溶液在25℃搅拌3小时。溶液调酸至pH值等于2。水相过滤,滤饼用水(20毫升*2次),干燥浓缩得到化合物168C(白色固体,650毫克,94.43%收率)。

[0929] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 11.70 (s, 1H), 8.96 (d, $J=6.02\text{Hz}$, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.47 (d, $J=9.03\text{Hz}$, 1H), 7.86–8.06 (m, 2H), 7.77 (br. s., 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=6.02\text{Hz}$, 1H), 4.10 (s, 3H), 1.65 (d, $J=10.29\text{Hz}$, 4H)

[0930] 实施例168

[0931]

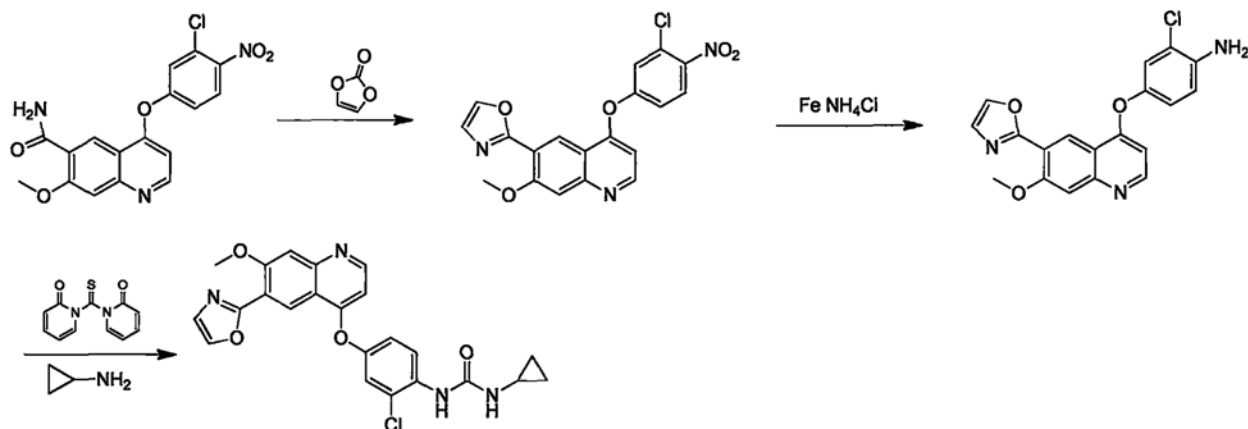


[0932] 25℃氮气保护下将化合物168C(100毫克,219.37微摩尔),环丙胺(37.57毫克,658.11微摩尔)加入到N,N-二甲基甲酰胺(3毫升)溶液中,然后加入HATU(166.82毫克,438.74微摩尔),氮气保护下25℃搅拌3小时。溶液30℃下减压浓缩经高效液相色谱纯化得到实施例168(白色固体,1.2毫克,1.03%收率)。

[0933] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 9.05 (s, 1H), 8.91–8.90 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 8.49–8.46 (d, 1H), 7.65–7.64 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39–7.36 (dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=9.2$, 1H), 7.05–7.03 (s, 1H), 2.73–2.70 (s, 1H), 1.70–1.67 (m, 2H), 1.52–1.49 (m, 2H), 0.79–0.76 (m, 2H), 0.59–0.55 (m, 2H)

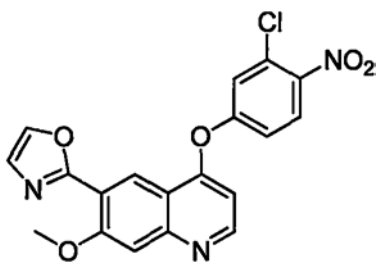
[0934] 流程Y

[0935]



[0936] 化合物169A

[0937]

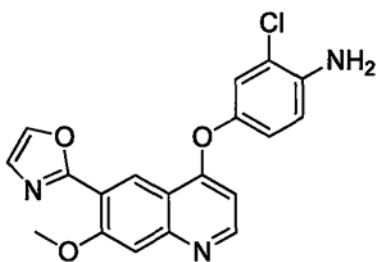


[0938] 化合物1F (400毫克, 1.07毫摩) 和1,2-亚乙烯基碳酸二酯 (150毫克, 1.74毫摩) 搅拌在多聚磷酸 (4.6克, 1.07毫摩) 中, 氮气保护下加热到180-190度搅拌30分钟。冷却到60度, 倒入100毫升水中, 用饱和碳酸氢钠碱化, 再用二氯甲烷/甲醇 (6/1) 的混合溶剂萃取30毫升*3, 合并的有机层用10毫升饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋转蒸发, 残余物用制备薄层色谱纯化得到紫色化合物169A固体 (20毫克, 收率4.7%) LCMS (ESI) m/z : 398.0 (M+1)⁺

[0939] ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) = 8.85 (s, 1H), 8.77 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.18 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (dd, J=2.5, 9.0Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.88 (d, J=5.0Hz, 2H), 4.14 (s, 3H)

[0940] 化合物169B

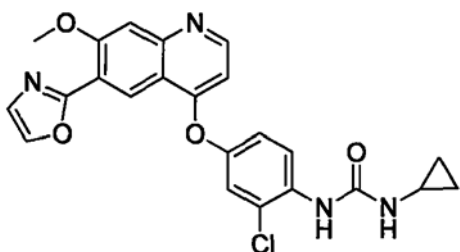
[0941]



[0942] 往化合物169A (20毫克, 50.28微摩) 的8.5毫升乙醇和1.5毫升水的混合溶液中, 加入铁粉 (60毫克, 1.07毫摩) 和氯化铵 (26.89毫克, 502.80微摩), 然后在氮气保护下加热到75-80度搅拌一小时, 过滤, 往滤液中加入二氯甲烷100毫升和水10毫升, 分液得到有机层, 用无水硫酸钠干燥浓缩得到紫色化合物169B固体粗品18.49毫克, 直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z : 368.0 (M+1)⁺

[0943] 实施例169

[0944]

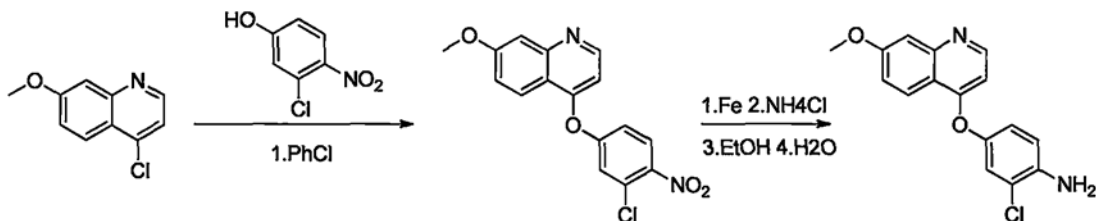


[0945] 实施例169由化合物169B通过制备实施例45的类似方法得到黄色固体, 收率: 19.55%

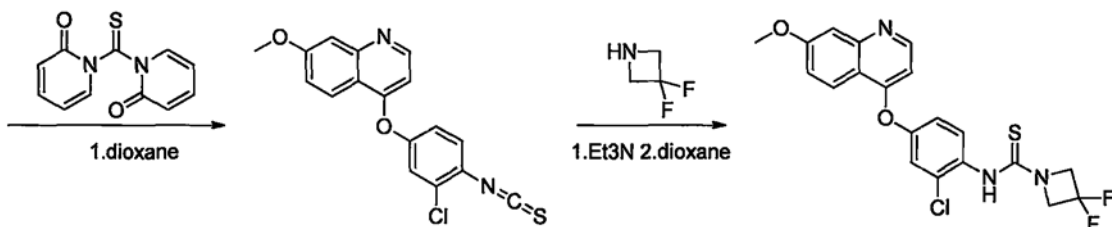
[0946] LCMS (ESI) m/z : 467.0 (M+1)⁺

[0947] ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) = 9.15 (s, 1H), 8.95 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00-7.82 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.24 (d, J=6.5Hz, 1H), 4.33-4.17 (m, 4H), 2.88-2.65 (m, 1H), 1.08-0.64 (m, 4H)

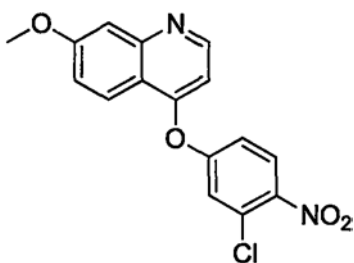
[0948] 流程Z



[0949]



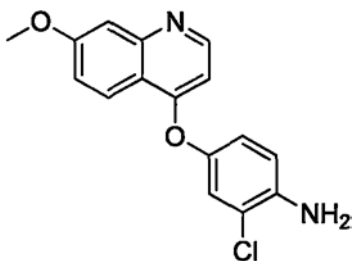
[0950] 化合物171A



[0951]

[0952] 24℃氮气保护下,将4-氯-7-甲氧基喹啉(508毫克,2.62毫摩尔),3-氯-4-硝基苯酚(682.98毫克,3.94毫摩尔)加入到氯苯(20毫升)溶液中,氮气保护下在130℃下搅拌18小时后,将混合物冷却至25℃并过滤,滤饼用甲苯(10毫升)洗涤后用石油醚(10毫升)洗涤一次。滤饼在45℃下蒸干得到化合物171A(黄色固体,570毫克,粗品)。产品无需纯化直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z : 331 (M+1)。

[0953] 化合物171B

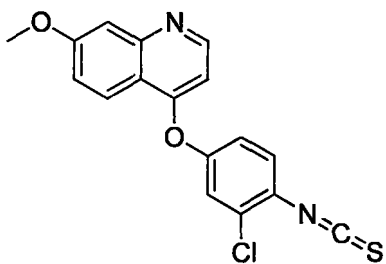


[0954]

[0955] 将化合物171A(570毫克,1.72毫摩尔)氯化铵(921.91毫克,17.24毫摩尔),铁粉(962.58毫克,17.24毫摩尔)加入到乙醇和水的混合溶液中,氮气保护下在100℃搅拌1小时。将溶液冷却至25℃并过滤,滤液蒸干得到化合物171B(黄色固体,300毫克,粗品),产品无需纯化直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z : 301 (M+1)。

[0956] 化合物171C

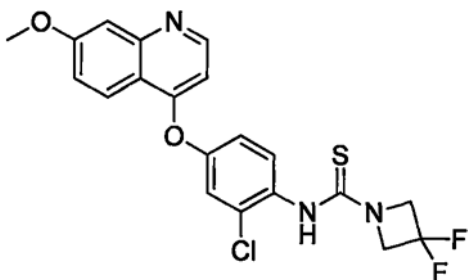
[0957]



[0958] 化合物171B (100毫克332.51微摩尔) 加入二氧六环 (5毫升) 中, 然后加入1,1'-硫代羰基二-2 (1H) 吡啶酮 (115.84毫克, 498.77毫克), 80℃-100℃搅拌18小时。将混合物浓缩至无液体滴出, 得到化合物171C (黄色固体, 100毫克, 粗品), 产物无需纯化直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z : 343 (M+1)⁺

[0959] 实施例171

[0960]

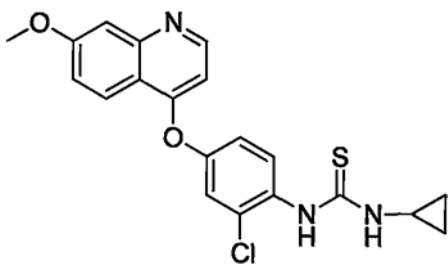


[0961] 将2-氟环丁胺 (15.07毫克, 161.9微摩尔), 三乙胺 (22.44微升) 加入到二氧六环中 (5毫升), 氮气保护下25℃搅拌50分钟, 然后加入化合物171C (37毫克, 107.93微摩尔), 氮气保护下25℃搅拌30分钟, 将混合物浓缩, 固体用高效液相色谱 (酸性) 分离得到实施例171 (黄色固体, 20毫克, 41%产率) LCMS (ESI) m/z : 436.0 (M+1)⁺

[0962] ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) = 8.89-8.83 (m, 1H), 8.58 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.50 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.40 (dd, J=2.6, 8.7Hz, 1H), 7.14 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.62 (t, J=11.9Hz, 4H), 4.12 (s, 3H)

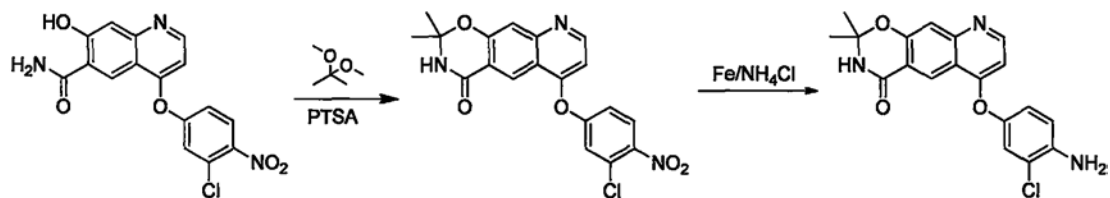
[0963] 实施例170

[0964]

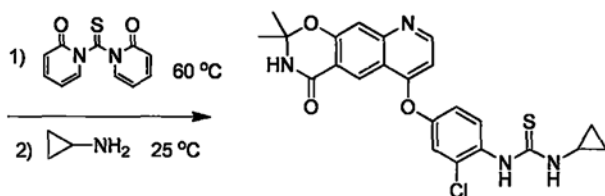


[0965] 将化合物171C (15.07毫克, 161.9微摩尔), 环丙胺 (22.44微升) 加入到二氧六环中 (5毫升), 氮气保护下26℃搅拌30分钟, 将混合物浓缩, 固体用高效液相色谱 (酸性) 分离得到实施例170 (黄色固体, 20毫克, 33%产率) LCMS (ESI) m/z : 400 (M+1)⁺.

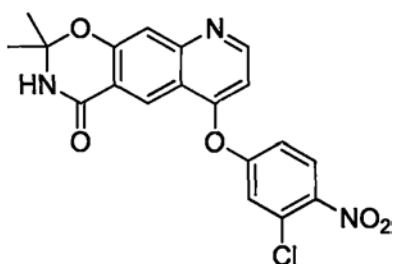
[0966] 流程AA



[0967]



[0968] 化合物172A

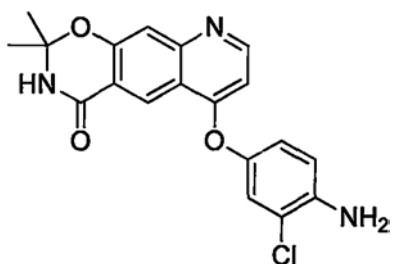


[0969]

[0970] 化合物31A (100毫克, 277.99微摩) 和2,2-二甲氧基丙烷 (5克, 48.01毫摩) 的20毫升甲苯溶剂中加入对甲苯磺酸 (47.87毫克, 277.99微摩), 然后加热回流14小时。冷却, 旋转蒸发, 往残余物中加入10毫升饱和碳酸氢钠, 再用5比1的二氯甲烷甲醇混合溶液萃取10毫升*3, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到黄色化合物172A固体粗品 (110.1毫克), 直接用于下一步。

[0971] LCMS (ESI) m/z : 400 ($M+1$)⁺.

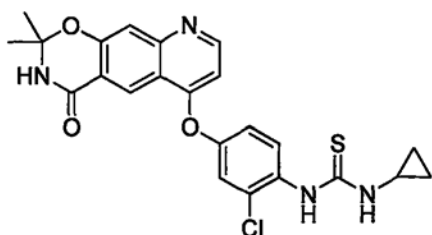
[0972] 化合物172B



[0973]

[0974] 化合物172B由实施例172A通过制备化合物171B的类似方法得到黄色固体粗品, 直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z : 370.0 ($M+1$)⁺.

[0975] 化合物172C



[0976]

[0977] 化合物172C由实施例172B通过制备实施例171的类似方法得到黄色固体, 收率:

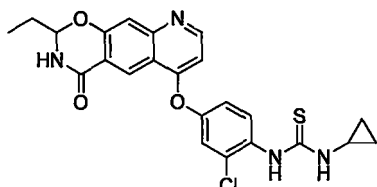
15.17%

[0978] LCMS (ESI) m/z : 469.0 (M+1)⁺.

[0979] ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) = 9.17 (s, 1H), 8.95 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.66 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.21 (d, J=6.0Hz, 1H), 2.98-2.68 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 6H), 1.02-0.69 (m, 4H)

[0980] 实施例173

[0981]



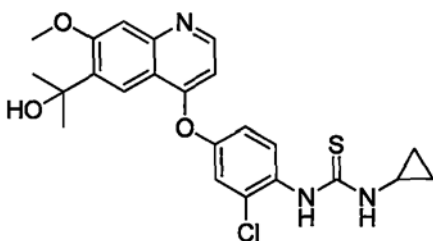
[0982] 实施例173通过制备实施例172的类似方法得到黄色固体, 收率: 12.18%.

[0983] LCMS (ESI) m/z : 490.9 (M+23)

[0984] ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) = 9.19 (s, 1H), 8.99 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.66 (s, 2H), 7.42 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.24 (br. s., 1H), 5.59 (t, J=5.1Hz, 1H), 2.76 (br. s., 1H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.20 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.00-0.65 (m, 4H)

[0985] 实施例175

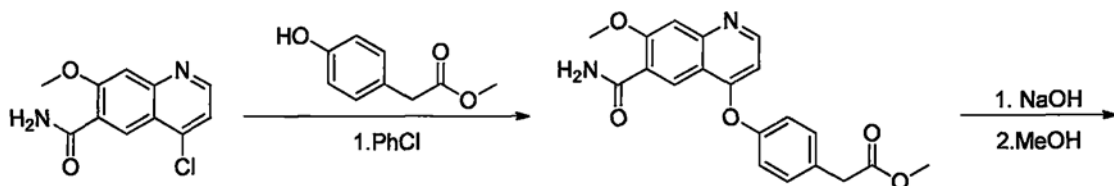
[0986]



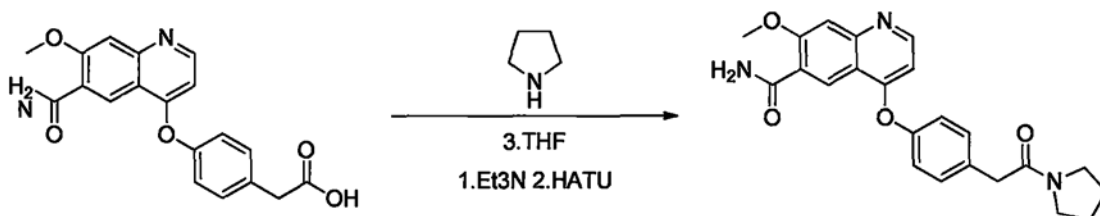
[0987] 氮气保护下将实施例46 (130毫克, 55.7毫摩尔) 加入到四氢呋喃 (10毫升) 溶液中, 氮气保护下降温至 -20℃, 然后慢慢加入甲基溴化镁 (3M, 1.89毫升)。氮气保护下 26℃ 搅拌 18 小时。将混合溶液缓慢导入冰的饱和氯化铵 (50毫升) 搅拌十分钟, 水相用乙酸乙酯 (50ml*3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50毫升) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥后浓缩经高效液相色谱分离得到实施例175 (黄色固体, 14毫克, 9.9%收率)。LCMS (ESI) m/z : 495 (M+1)。

[0988] ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) = 8.82 (s, 1H), 8.78 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.59 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.08 (br. s., 1H), 4.15 (s, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.68 (s, 1H), 1.71 (s, 6H), 0.94 (br. s., 2H), 0.78 (br. s., 1H)

[0989] 流程AB

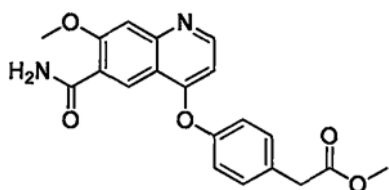


[0990]



[0991] 化合物176A

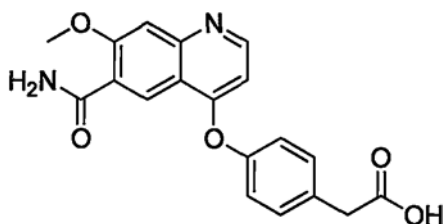
[0992]



[0993] 氮气保护下,将1E (500毫克,2.11毫摩尔),对羟基苯乙酸甲酯(525毫克,3.17毫摩尔)加入到氯苯(15毫升)溶液中,氮气保护下130℃搅拌18小时。将反应液冷却至25℃,经柱分离分得到化合物176A(黄色固体,450毫克)。LCMS (ESI) m/z: 367 (M+1) .

[0994] 化合物176B

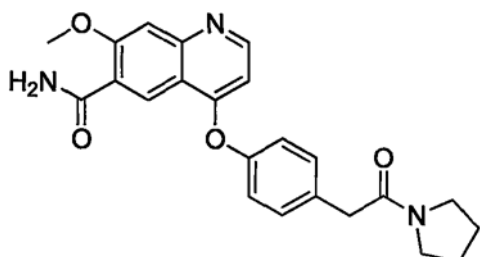
[0995]



[0996] 将化合物176A (220毫克,600.49微摩尔) 加入到甲醇(15毫升) 溶液中,然后加入2摩尔每升氢氧化钠(750.61微升) 溶液,26℃下搅拌18小时。混合物在100℃反应16小时。反应液在40℃蒸至无液体滴出,加入水(50毫升),水相用乙酸乙酯(50毫升) 洗涤两次,水相用1摩尔每升的盐酸溶液调至pH等于6,水相用二氯甲烷(100毫升) 三次,合并有机相用饱和食盐水(50毫升) 洗涤一次,无水硫酸钠干燥,过滤蒸发,得到化合物176B (110毫克),可直接用于下一步骤而无需进一步纯化。LCMS (ESI) m/z: 353 (M+1)

[0997] 实施例176

[0998]

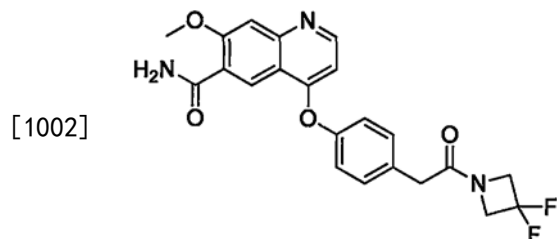


[0999] 25℃氮气保护下,将化合物176B (50毫克,141.91微摩尔),吡咯(12.11毫克,170.29微摩尔) 加入到THF (10mL) 溶液中,然后加入三乙胺(17.23毫克,170.29微摩尔),

HATU (64.75毫克, 170.29微摩尔), 氮气保护下26℃搅拌3小时。反应液蒸发经高效液相色谱分离得到实施例176 (黄色固体, 14毫克, 19.6%收率)。LCMS (ESI) m/z : 406 (M+1)

[1000] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.05 (s, 1H), 8.89 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.36 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.04 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.64 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.49 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.09–2.00 (m, 2H), 1.99–1.89 (m, 2H)

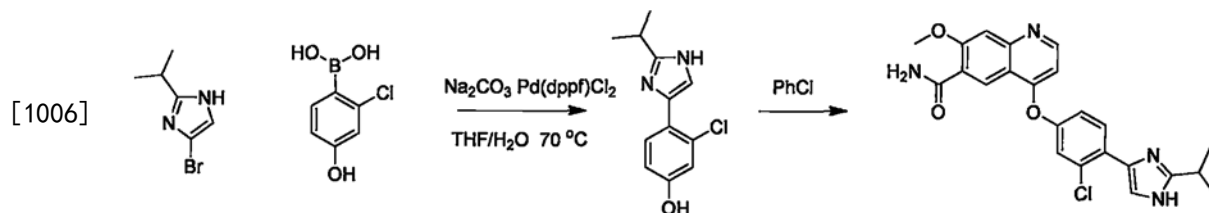
[1001] 实施例177



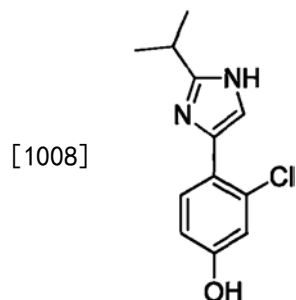
[1003] 这个实施例如实施例176中描述的方法制备。LCMS (ESI) m/z : 428 (M+1)

[1004] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.05 (s, 1H), 8.89 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.02 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.73 (t, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 4.39 (t, $J=12.3\text{Hz}$, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.75 (s, 2H)

[1005] 流程AC



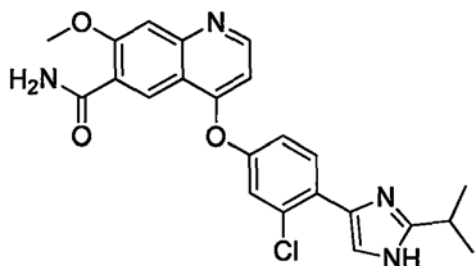
[1007] 化合物179A



[1009] 2-氯-4羟基-苯硼酸 (150毫克, 870.22微摩), 2-异丙基-5-溴咪唑 (82.26毫克, 435.11微摩), 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钾 (31.84毫克, 435.11微摩) 和碳酸钠 (92.23毫克, 870.22微摩) 于5毫升四氢呋喃和0.5毫升水中搅拌。然后在氮气保护下加热到70度搅拌16小时。冷却后用水10毫升稀释, 然后用乙酸乙酯萃取20毫升*3, 合并有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到深黄绿色的化合物179A固体粗品150毫克, 直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z : 236.9 [M+1]⁺.

[1010] 实施例179

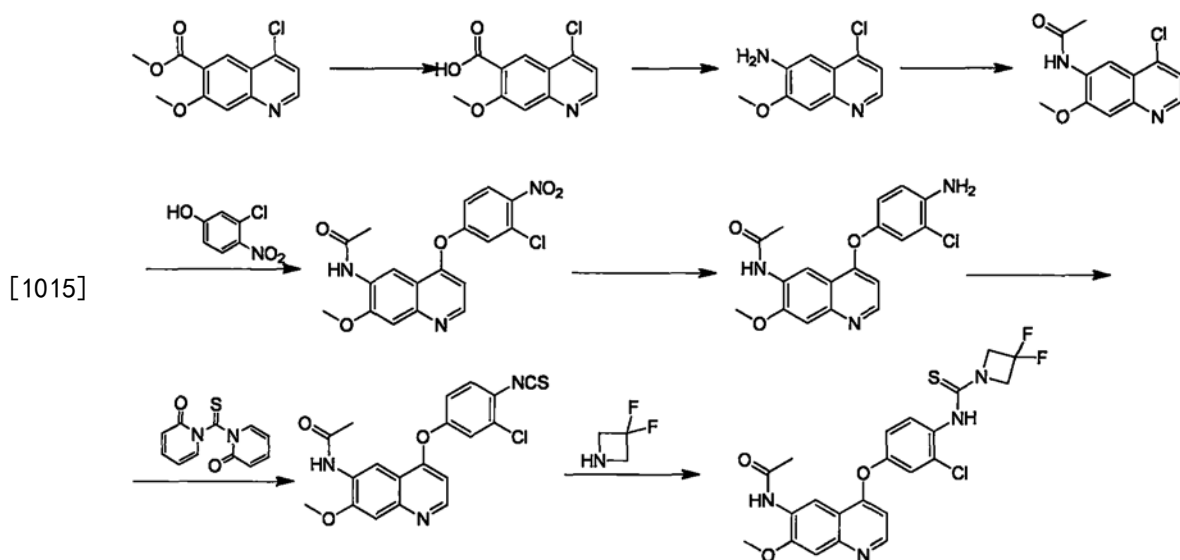
[1011]



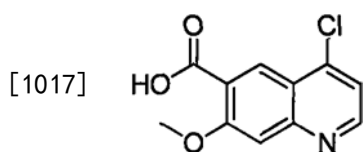
[1012] 往化合物179A (150毫克, 633.71微摩) 的2毫升氯苯溶液中, 加入实施例1E (149.97毫克, 633.71微摩), 然后在氮气保护下加热到130度搅拌16小时。冷却后, 混合物直接用制备HPLC纯化得到浅黄色实施例179固体 (4毫克, 收率: 1.12%) LCMS (ESI) m/z : 436.9 $[M+1]^+$

[1013] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.19–9.07 (m, 1H), 8.28–8.16 (m, 1H), 7.97–7.90 (m, 1H), 7.84–7.74 (m, 2H), 7.66–7.62 (m, 1H), 7.04 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.93 (dd, $J=2.5, 8.5\text{Hz}$, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.07–2.99 (m, 1H), 1.41 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.34–1.26 (m, 3H)

[1014] 流程AD

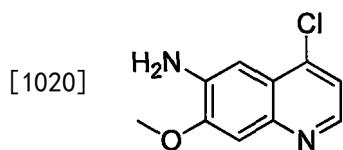


[1016] 化合物180A



[1018] 向化合物37A (8g, 31.79毫摩尔) 的四氢呋喃/甲醇/水=3/2/1 (80mL) 溶液中加入氢氧化锂 (3.81g, 158.95毫摩尔), 在28℃下搅拌3小时。用稀盐酸调节pH到3–4, 水相用异丙醇/二氯甲烷=3/1 (200mL*2) 的萃取, 合并的有机层用盐水 (50mL*2) 洗涤后, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到化合物180A (8克, 粗品) 可直接用于下一步骤而无需进一步纯化。LCMS (ESI) m/z : 238 (M+1)

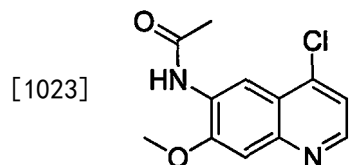
[1019] 化合物180B



[1021] 向化合物180A (2.00g, 8.42毫摩尔), 三乙胺 (1.28g, 12.62毫摩尔) 的DMF (10mL) 中

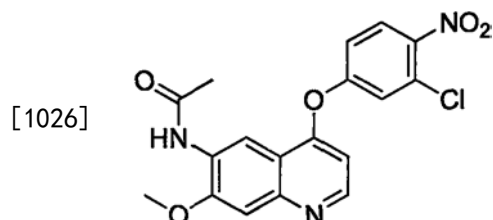
加入DPPA (3.47g, 12.62毫摩尔)。在28℃氮气保护下搅拌3小时。加入20毫升水,加热到100℃反应1小时。水相用乙酸乙酯 (50mL*3) 萃取合并的有机层用盐水 (50mL*2) 洗涤后,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到化合物180B (260毫克,收率:14.80) LCMS (ESI) m/z : 209 (M+1)

[1022] 化合物180C



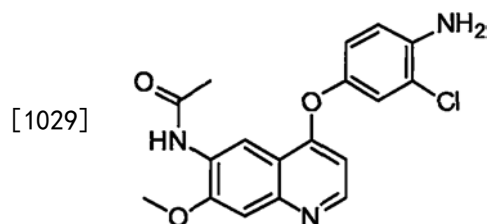
[1024] 向化合物180B (220毫克, 1.05毫摩尔), 三乙胺 (320.10毫克, 3.16毫摩尔) 的二氟甲烷 (3mL) 加入醋酸酐 (214.39毫克, 2.1毫摩尔)。在40℃下搅拌16小时。加入15mL水, 用二氯甲烷 (20毫升×3) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到化合物180C (267毫克), 可直接用于下一步骤而无需进一步纯化。LCMS (ESI) m/z : 251 (M+1)

[1025] 化合物180D



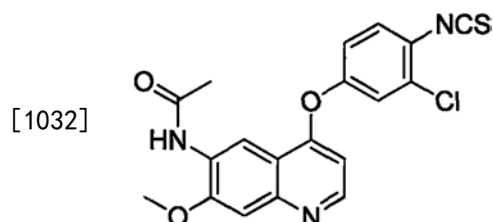
[1027] 向化合物180C (267毫克, 1.07毫摩尔) 的氯苯溶液中加入3-氯-4-硝基苯酚 (277.27毫克, 1.60毫摩尔), 在130℃氮气保护下搅拌16小时, 在60℃下旋干, 残留物用乙酸乙酯 (10mL) 洗涤得到化合物180D (300毫克) 可直接用于下一步骤而无需进一步纯化。LCMS (ESI) m/z : 388 (M+1)

[1028] 化合物180E



[1030] 向化合物180D (300毫克, 773.65毫摩尔) 的乙醇/水=8.5/1.5 (30mL) 的溶液中加入还原铁粉 (432.08毫克, 7.74毫摩尔), 氯化铵 (413.83毫克, 7.74毫摩尔)。在100℃下反应1小时。加入水 (20mL), 用乙醇/二氯甲烷=3/1 (50mL*3) 的溶液萃取, 将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到化合物E (267毫克), 可直接用于下一步骤而无需进一步纯化。LCMS (ESI) m/z : 358 (M+1)

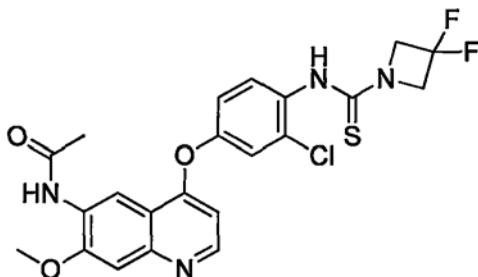
[1031] 化合物180F



[1033] 向化合物180E (150毫克, 419微摩尔) 的二氧六环 (8mL) 溶液中加入1,1'-硫代羰基二-2 (1H) 吡啶酮 (116.85毫克, 503.09微摩尔), 在120℃氮气保护下反应2小时, 有化合物180E剩余, 补加1,1'-硫代羰基二-2 (1H) 吡啶酮 (116.85毫克, 503.09微摩尔) 后在120℃下反应12小时得到化合物180F。此反应液可直接用于下一步骤而无需进一步纯化。LCMS (ESI) m/z : 400 (M+1)

[1034] 实施例180

[1035]



[1036] 向化合物180F (50毫克, 125.05微摩尔) 的二氧六环 (3mL) 溶液中加入3,3-二氟环丁胺 (161.99毫克, 1.25毫摩尔) 和三乙胺 (151.85毫克, 1.50毫摩尔), 在28℃下搅拌16小时, 真空除去溶剂, 残余物通过制备型HPLC纯化得到实施例180 (11.70mg, 17.50%)。 ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.43 (s, 1H), 8.82-8.72 (m, 1H), 7.74 (d, J =8.5Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (dd, J =2.4, 8.7Hz, 1H), 7.15 (d, J =6.8Hz, 1H), 4.62 (t, J =11.9Hz, 4H), 4.23 (s, 3H), 2.32 (s, 3H) LCMS (ESI) m/z : 493 (M+1)

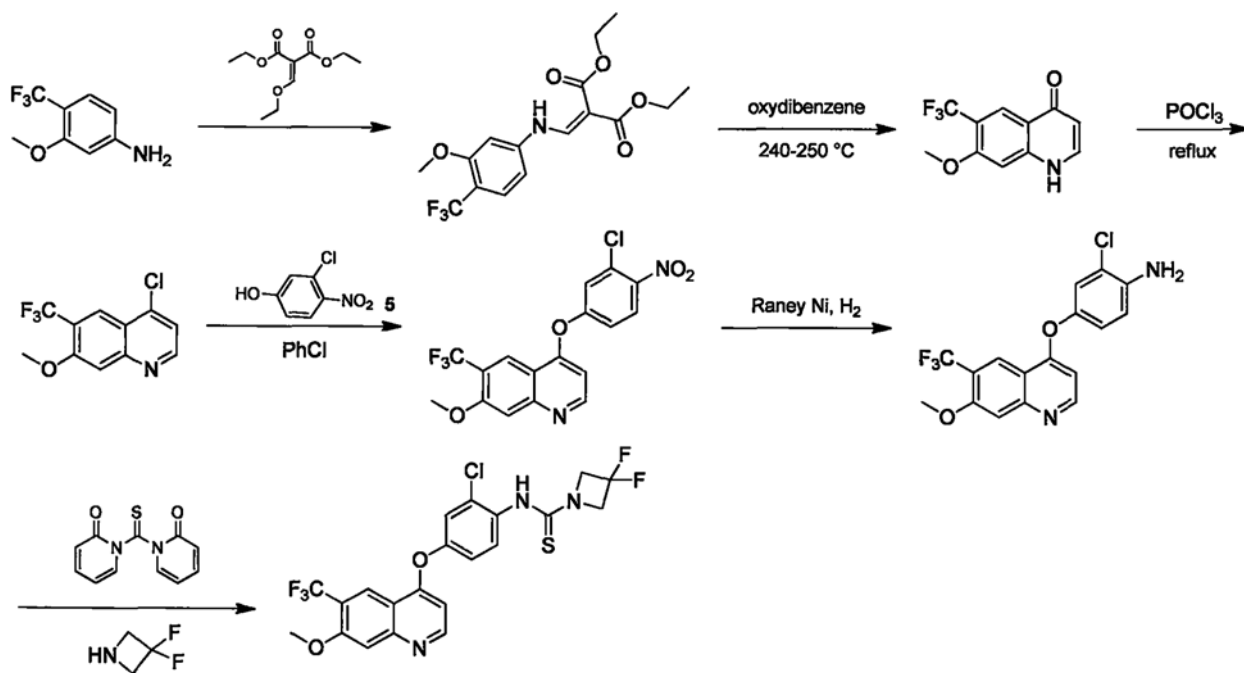
[1037] 还使用类似于制备上述实施例180的方法制备了下列化合物

[1038]

实施例	结构	核磁	LCMS (ESI) m/z : (M+1) $^+$
实施例 181		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.45 - 9.41 (m, 1H), 8.78 (d, J =6.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J =2.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (dd, J =2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J =6.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.93 - 3.64 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.21 - 2.00 (m, 4H)	471
实施例 182		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.43 (s, 1H), 8.88 - 8.70 (m, 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.68 - 7.50 (m, 2H), 7.38 (d, J =6.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.06 (m, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 3H), 2.40 - 2.23 (m, 3H), 1.02 - 0.62 (m, 4H)	457

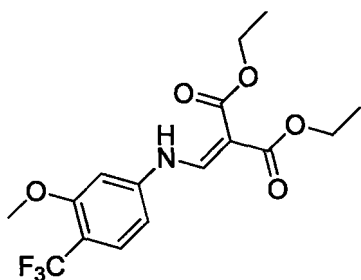
[1039] 流程AE

[1040]



[1041] 化合物184A

[1042]

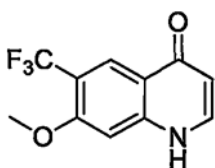


[1043] 将3-甲氧基,4-三氟甲基苯胺(1.00g,5.23mmol,1.00eq)溶解在乙氧基甲叉丙二酸二乙酯(3.39g,15.69mmol,3.00eq)中.反应在110℃回流12小时.LCMS检测反应完成.反应液在60℃浓缩得到化合物184A的粗品(1.80g,黄色固体),粗品未经纯化直接进入下一步.

[1044] LCMS-ESI: m/z 362.1 (M+1)⁺.

[1045] 化合物184B

[1046]

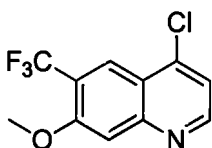


[1047] 化合物184A(1.80g,4.98mmol,1.00eq)溶于二苯醚(10mL)中,加热到240-250℃回流1.5小时.LCMS检测完成.将反应物冷却到30℃,然后倒入正己烷(50mL)中,搅拌10分钟,大量的固体析出、过滤得到化合物184B的粗品(1.50g,黑色固体),粗品未经纯化,直接进行下一步.

[1048] LCMS-ESI: m/z 244.0 (M+H)⁺.

[1049] 化合物184C

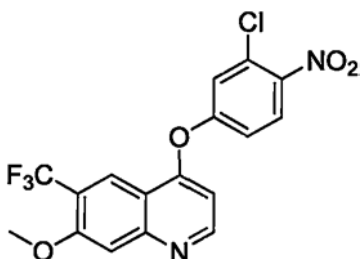
[1050]



[1051] 将化合物184B (1.50g, 6.17mmol, 1.00eq) 溶解在三氯氧磷 (10mL) 中, 反应在106℃回流5小时. LCMS检测反应完成. 反应液被浓缩, 除去三氯氧磷, 粗品经快速层析柱纯化 (eluting with 0-10% 甲醇/二氯甲烷) 得到化合物184C (250.00mg, 590.53umol, 9.57% 收率, 61.8% 纯度). LCMS-ESI: m/z 262.0 (M+H)⁺.

[1052] 化合物184D

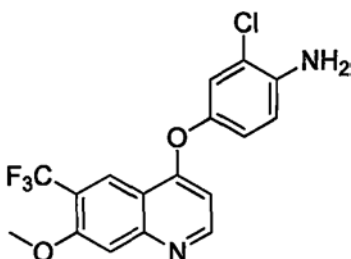
[1053]



[1054] 将化合物184C (250.00mg, 955.55umol, 1.00eq) 溶在氯苯 (5.00mL) 中, 加入3-氯-4-硝基苯酚 (199.00mg, 1.15mmol, 1.20eq). 混合物在氮气保护下131℃回流12小时. LCMS检测反应完成. 反应浓缩, 粗品经快速层析柱纯化 (洗脱剂0-10% 甲醇/二氯甲烷) 得到化合物184D (10.00mg, 17.81umol, 1.86% 收率, 71% 纯度). LCMS-ESI: m/z 399.0 (M+H)⁺.

[1055] 化合物184E

[1056]

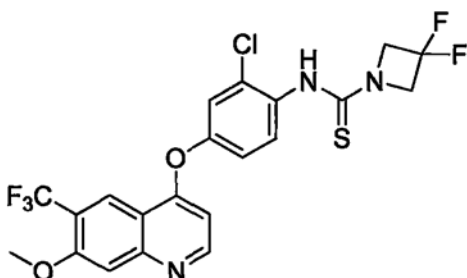


[1057] 将化合物184D (30.00mg, 75.24umol, 1.00eq) 溶在甲醇 (3.00mL) 中, 氮气保护下加入钼尼镍 (10%, 0.005g). 反应液用氢气置换数次, 反应在25℃, 15psi 氢气压下反应0.5小时. LCMS检测完成. 反应被过滤, 浓缩得到化合物184E的粗品 (25.00mg, 灰色固体).

[1058] LCMS-ESI: m/z 369.1 (M+H)⁺.

[1059] 实施例184

[1060]



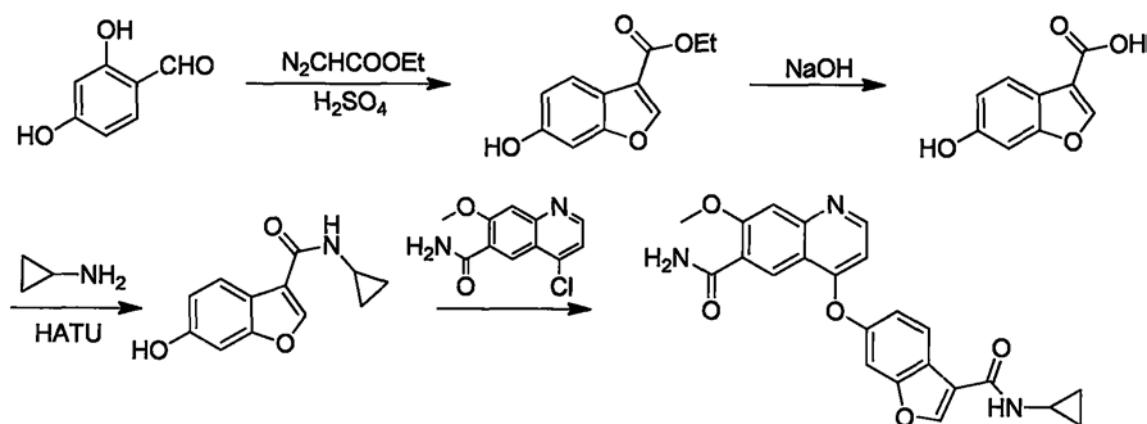
[1061] 将化合物184E (25.00mg, 67.80umol, 1.00eq) 溶在二氧六环 (2.00mL) 中, 加入1,1'-硫代羰基二-2 (1H) 吡啶酮 (23.62mg, 101.70umol, 1.50eq). 反应在101℃回流2小时, LCMS检测反应未完成. 补加20mg的1,1'-硫代羰基二-2 (1H) 吡啶酮, 继续回流1小时, LCMS检测到

41%化合物7没反应,10%硫异氰酸酯形成.反应停止,将反应液冷却到25℃.氮气保护下,加入3,3-二氟环丁胺(6.31mg,67.80 μ mol,1.00eq)和DIEA(8.76mg,67.80 μ mol,1.00eq).反应在25℃下搅拌12小时.LCMS检测反应完成.反应液被浓缩,粗品经制备HPLC分离纯化(Gemini 150*25mm 10 μ ,HCl)得到实施例184(1.00mg,1.98 μ mol,2.93%收率).LCMS-ESI:
m/z 504.1 (M+H)⁺.

[1062] ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) 7.42 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.20 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.15-6.04 (m, 2H), 5.94-5.81 (m, 1H), 5.70-5.53 (m, 1H), 3.07 (t, J=12.0Hz, 4H), 2.66 (s, 3H)

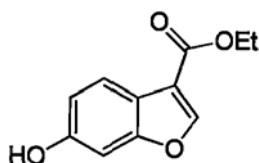
[1063] 流程AF

[1064]



[1065] 化合物185A

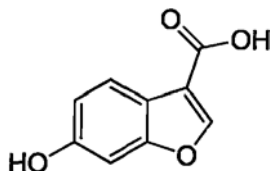
[1066]



[1067] 28℃氮气保护下,将2,4-二羟基苯甲醛(10克,72.4毫摩尔),加入到二氯甲烷(100毫升)中,然后加入三氟化硼乙醚(1.17克,7.24毫摩尔),慢慢滴入用二氯甲烷(50毫升)稀释的重氮乙酸乙酯(33.04克,289.6毫摩尔),控制温度低于36℃待无气体放出,28℃下搅拌30分钟,溶液浓缩至剩余体积为20毫升,慢慢滴入浓硫酸(7.1克,72.4毫摩尔)。28℃下继续搅拌2小时。将深红色反应液用二氯甲烷(100毫升),用碳酸氢钠固体中和过量的硫酸,过滤经柱分离得到化合物185A(黄色固体,4.3克,23.04%收率)。

[1068] 化合物185B

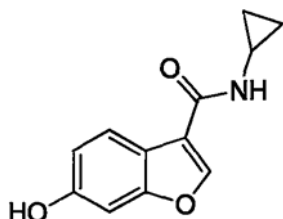
[1069]



[1070] 22℃氮气保护下,将化合物185A(4.3克,20.85毫摩尔),加入到四氢呋喃(20毫升)中,然后加入氢氧化钠(4摩尔/升,15.64毫升),氮气保护下22℃搅拌16小时。将反应液用水(100毫升)稀释用乙酸乙酯(30毫升)洗涤一次,水相用盐酸(2摩尔/升)调至pH为5,用乙酸乙酯(60毫升*3)萃取,有机相经饱和食盐水(50毫升)洗涤无水硫酸钠干燥后得到化合物185B(1.5毫克)。产物无需纯化直接用于下一步。

[1071] 化合物185C

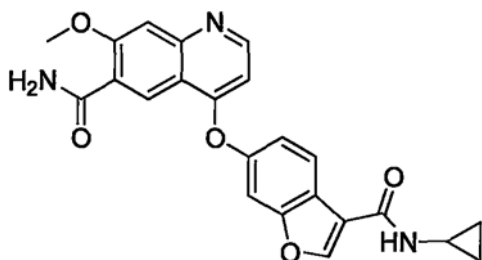
[1072]



[1073] 22℃氮气保护下,将化合物185B(120毫克,673.63微摩尔),环丙胺盐酸盐(38.46毫克,673.63毫摩尔)加入到N,N-二甲基甲酰胺(3毫升)中,然后加入HATU(256.13毫克,673.63毫摩尔),N,N-二异丙基乙胺(435.3毫克,3.37毫摩尔),氮气保护下22℃搅拌1.5小时。将反应液加入水(20毫升)中并用乙酸乙酯用乙酸乙酯(50毫升*3)萃取,有机相经饱和食盐水(100毫升)洗涤无水硫酸钠干燥得到化合物185C(146毫克)。LCMS (ESI) m/z : 218 ($M+1$) .

[1074] 实施例185

[1075]



[1076] 22℃氮气保护下,化合物1E(105.46毫克,445.63微摩尔),实施例185C(121毫克,557.04微摩尔),叔丁醇钠(22.48毫克,233.96毫摩尔)加入到二甲基亚砜(2毫升)中,氮气保护下100℃反应16小时。溶液冷却至室温,加入到水(20毫升)中,用乙酸乙酯(80毫升*3次),有机相用饱和食盐水(100毫升)洗涤一次,浓缩过滤经液相色谱纯化得到实施例185(黄色固体,30毫克,13.77%产率)

[1077] LCMS (ESI) m/z : 418 ($M+1$) .

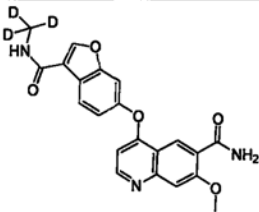
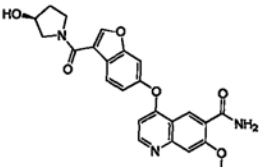
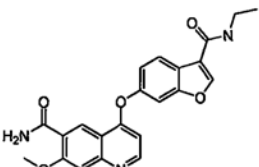
[1078] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.03 (s, 1H) , 8.65 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H) , 8.38 (s, 1H) , 8.22 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) , 7.59-7.54 (m, 2H) , 7.31 (dd, $J=2.1, 8.4\text{Hz}$, 1H) , 6.59 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H) , 4.16 (s, 3H) , 2.89 (m, 1H) , 0.89-0.83 (m, 2H) , 0.71-0.66 (m, 2H)

[1079] 如下实施例采用制备实施例185中描述的类似方法制备:

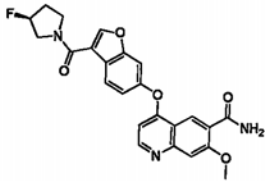
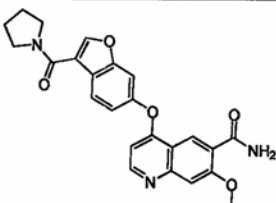
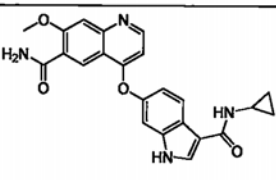
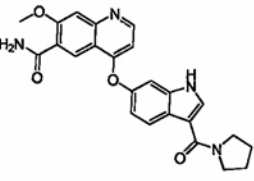
[1080]

实施例	结构	核磁	LCMS (ESI) m/z: (M+1)
实施例 201		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD 400 MHz) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.43-8.37 (m, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.76-3.68 (m, 4H), 2.15-2.07 (m, 2H).	448.1
实施例 202		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD 400 MHz) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.51 - 8.31 (m, 1H), 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.66 - 7.47 (m, 2H), 7.31 (dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.49 - 5.29 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.09 - 3.74 (m, 4H), 2.49 - 2.15 (m, 2H)	449.9
实施例 187		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD 400 MHz) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (dd, $J =$	454.1

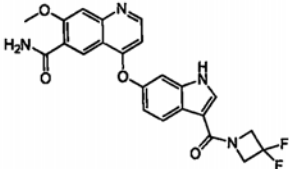
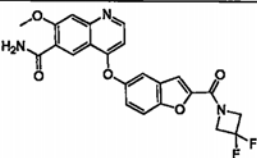
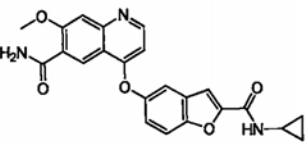
[1081]

		8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.82-4.76 (m, 4H), 4.15 (s, 3H).	
实施例 200		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD 400 MHz) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 6.59 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 4.15 (s, 3H).	395.1
实施例 203		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.38-8.32 (m, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 6.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.85-3.64 (m, 5H), 2.12-2.03 (m, 2H).	448.1
实施例 210		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.02 (s, 1H), 8.63 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.30 (dd, $J=2.1, 8.7$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 3H), 3.46 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 3H)	406

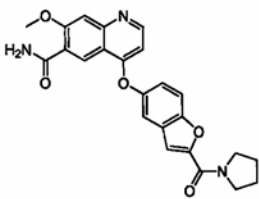
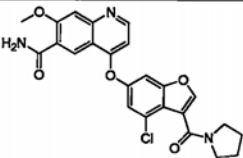
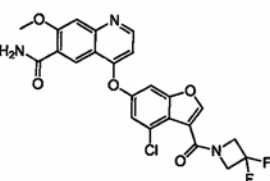
[1082]

实施例 205		^1H NMR (CD_3OD 400 MHz) δ ppm 8.90 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.42-8.37 (m, 1H), 8.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.44-5.30 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.03-3.75 (m, 4H), 2.36-2.14 (m, 2H).	450.1
实施例 206		^1H -NMR (CD_3OD 400 MHz) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.30 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.83 - 3.64 (m, 4H), 2.05 (m, 4H)	431.9
实施例 186		^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ ppm 11.54 (m, 0.6 H), 9.11 (s, 1 H), 8.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.48-7.47 (m, 1 H), 7.17-7.14 (m, 1 H), 6.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.23 (s, 3H), 2.88-2.84 (m, 1H), 0.86-0.81 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H).	417.1
实施例 188		^1H -NMR (CD_3OD 400 MHz) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (m, 1H),	431.1

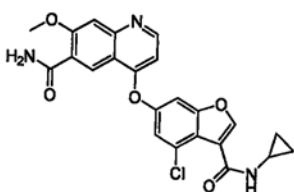
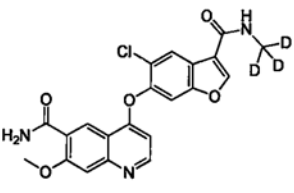
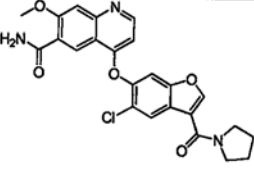
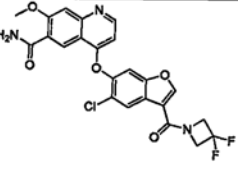
[1083]

		7.03 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.78-3.66 (m, 4H), 1.99 (m, 4H).	
实施例 189		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD 400 MHz) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.70-4.67 (m, 4H), 4.14 (s, 3H).	453.1
实施例 190		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD 400 MHz) δ ppm 9.11 (s, 1H), 8.91-8.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 6.99-6.97 (d, $J = 6.8$, 1H), 5.14 (br, 2H), 4.62 (br, 2H), 4.24 (s, 3H).	454.1
实施例 191		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD 400 MHz) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.64-8.63 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55-7.54 (d, $J = 1.2$, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.95-2.91 (m, 1H), 0.90-0.72 (m, 4H)	418.1

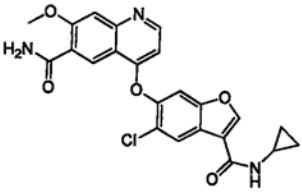
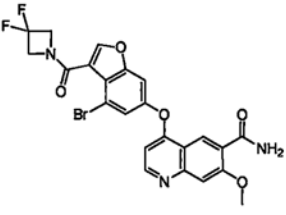
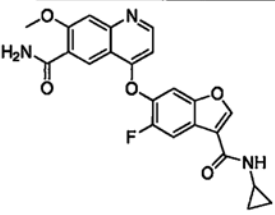
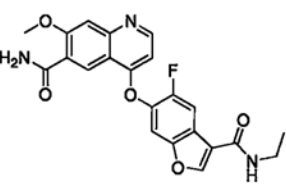
[1084]

实施例 192		^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) δ ppm 9.34 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.43 (br, 1H), 6.01 (br, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.98 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H).	432.1
实施例 194		^1H -NMR (CD_3OD 400 MHz) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.99 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.13-2.05 (m, 4H).	466.2
实施例 195		^1H -NMR (CD_3OD 400 MHz) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 6.0$ Hz, 4H), 4.15 (s, 3H).	488.0

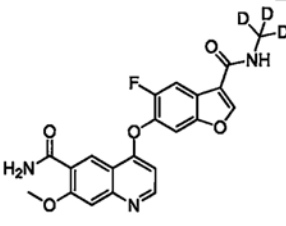
[1085]

实施例 196		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD 400 MHz) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 0.87-0.83 (m, 2H), 0.71-0.68 (m, 2H).	452.0
实施例 211		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{METHANOL-}d_4$) = 9.06 (s, 1H), 8.64 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.47 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H)	429
实施例 197		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.75 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.04-1.97 (m, 4H).	466.0
实施例 198		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz) δ ppm 9.09 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.87 (m, 4H), 4.21 (s, 3H).	488.0

[1086]

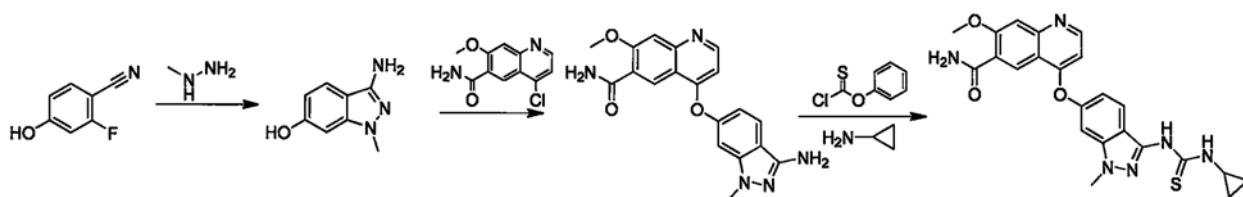
实施例 199		^1H NMR (CD_3OD 400 MHz) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.89-2.85 (m, 1H), 0.87-0.82 (m, 2H), 0.68-0.65 (m, 2H).	452.1
实施例 204		^1H NMR (CD_3OD 400 MHz) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.55-4.51 (m, 4H), 4.11 (s, 3H).	531.9
实施例 207		^1H NMR (400MHz, METHANOL-d_4) = 9.04 (s, 1H), 8.66 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.59 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.89 (td, $J=3.5, 7.3$ Hz, 1H), 0.89 - 0.83 (m, 2H), 0.71 - 0.65 (m, 2H)	435.9, (M+1), 457.9 (M+23)
实施例 208		^1H NMR (400MHz, METHANOL-d_4) = 9.04 (s, 1H), 8.66 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.50 - 8.43 (m, 1H), 8.03 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.59 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.46 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J=7.4$ Hz,	445.9

[1087]

		2H)	
实施例 209		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.04 (s, 1H), 8.66 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.59 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H)	413.1

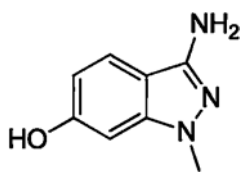
[1088] 流程AG

[1089]



[1090] 化合物193A

[1091]

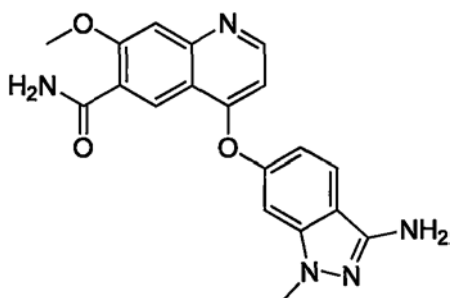


[1092] 将2-氟-4羟基苯乙腈(3克,22毫摩尔)溶解于甲基肼(30克,260毫摩尔)中。反应液加热到90℃反应16小时。减压旋蒸蒸干溶剂,残渣用色谱柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1, $R_f=0.2$)分离得到化合物193A(黄色固体,1.1克,31%)。

[1093] ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) 7.35 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), 6.58-6.62 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.74 (s, 3H)

[1094] 实施例193B

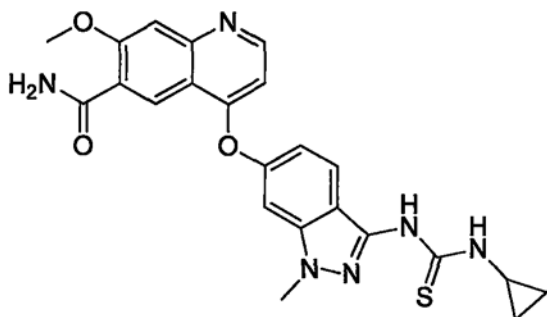
[1095]



[1096] 将化合物193A(300毫克,1.84毫摩尔),实施例1E(218毫克,0.92毫摩尔)和碳酸铯(899毫克,2.76毫摩尔)加入到二甲亚砜(4毫升)溶液中。反应液用加热到100℃反应14小时。反应液用水稀释,二氯甲烷/异丙醇(3/1)混合溶液萃取3X10毫升。有机层用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥后过滤,旋干,残渣采用柱层析色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1, $R_f=0.3$)得到化合物193B(黄棕色油状液体,190毫克,34%)。LCMS (ESI) m/z : 364.1 (M+1)

[1097] 实施例193

[1098]



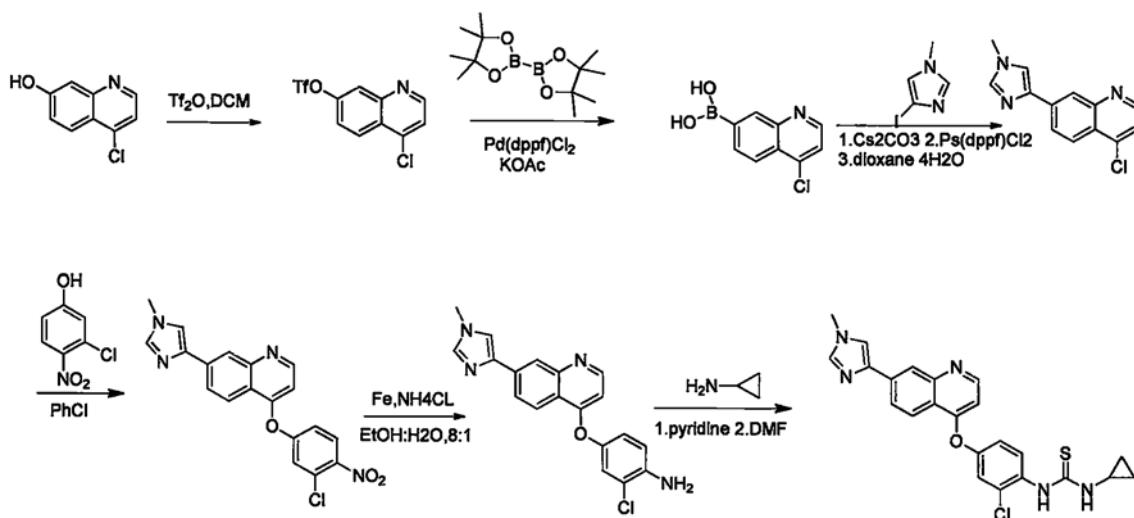
[1099] 将吡啶 (46毫克, 575微摩尔) 加入到实施例193B (317毫克, 523微摩尔), 硫代氯甲酸苯酯 (135毫克, 784微摩尔) 的DMF (2毫升) 溶液中。反应液在30℃搅拌2小时。然后将环丙胺 (60毫克, 1.05毫摩尔) 和N', N' 二异丙基乙胺 (135毫克, 1.05毫摩尔) 加入到反应液中继续搅拌30分钟。反应液用水稀释, 二氯甲烷/异丙醇 (3/1) 混合溶液萃取3X5毫升。有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后过滤, 旋干, 残渣采用制备HPLC分离得到实施例193 (红棕色固体, 6毫克, 2%)。

[1100] LCMS (ESI) m/z : 463.1 (M+1)

[1101] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) 9.11 (s, 1H), 8.90 (d, $J=7.03\text{Hz}$, 1H), 8.19–8.26 (m, 1H), 7.62–7.65 (m, 1H), 7.16 (d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=6.78\text{Hz}$, 1H), 4.24–4.25 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 0.73–1.02 (m, 3H)

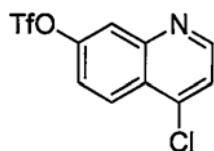
[1102] 流程AH

[1103]



[1104] 化合物212A

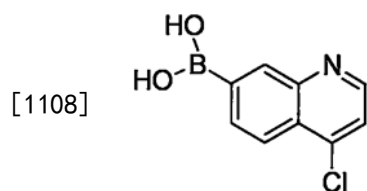
[1105]



[1106] 28℃氮气保护下, 将4-氯-7-羟基喹啉 (500毫克, 2.78毫摩尔), 吡啶 (484.47毫克, 6.12毫摩尔) 加入到二氯甲烷 (50毫升) 中, 然后在0℃慢慢滴入三氟甲磺酸酐 (1.18克, 4.17毫摩尔), 28℃下搅拌2小时, 溶液用氯化铵饱和溶液淬灭二氯甲烷萃取 (100毫升*2), 有机相用饱和食盐水 (100毫升) 洗涤干燥过滤得到化合物212A (300毫克) 产物无需再纯化直接

用于下一步。LCMS (ESI) m/z : 312 (M+1) .

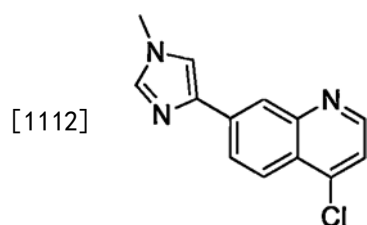
[1107] 化合物212B



[1109] 28℃氮气保护下,将化合物212A (200毫克,641.72微摩尔),双联频呐醇硼酸酯 (195.55毫克,770.07微摩尔),二茂铁二氯化钡 (140.87毫克,192.52微摩尔),醋酸钾 (188.94毫克,1.93毫摩尔) 加入到1,4-二氧六环 (2毫升) 中,溶液加热到80℃氮气保护下搅拌16小时。溶液冷却至室温,用乙酸乙酯 (50毫升) 稀释过滤,加入水 (50毫升),分液,水相用乙酸乙酯萃取 (50毫升*2),合并有机相,用饱和食盐水 (100毫升) 洗涤一次干燥蒸干得到化合物212B (50毫克)。产品无需再纯化直接用于下一步。

[1110] LCMS (ESI) m/z : 208 (M+1) .

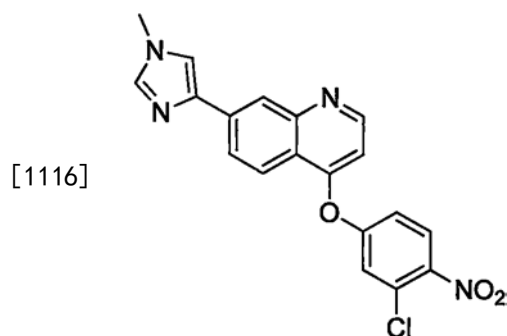
[1111] 化合物212C



[1113] 28℃氮气保护下,将化合物212B (120毫克,578.54微摩尔),4-碘-1甲基咪唑 (144.4毫克,694.24微摩尔) 加入到1,4-二氧六环 (1.5毫升) 中,然后加入碳酸铯 (565.5毫克,1.74毫摩尔),二茂铁二氯化钡 (84.66毫克,115.71微摩尔),氮气保护下100℃搅拌16小时。反应液过滤蒸干得到化合物212C (120毫克)。产品无需再纯化直接用于下一步。

[1114] LCMS (ESI) m/z : 244 (M+1) .

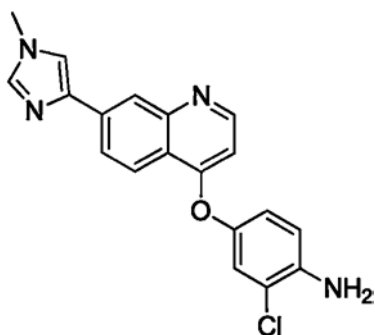
[1115] 化合物212D



[1117] 22℃氮气保护下,化合物212C (222.52毫克,940.3微摩尔),3-氯-4-硝基-苯酚 (215毫克,940.3微摩尔) 加入到氯苯 (5毫升) 中,氮气保护下140℃反应16小时。溶液冷却至室温60℃蒸干用水 (30毫升) 稀释,用二氯甲烷萃取 (50毫升*3),有机相用饱和食盐水 (100毫升) 洗涤一次干燥蒸干得到化合物212D (152毫克)。LCMS (ESI) m/z : 381 (M+1) .

[1118] 化合物212E

[1119]

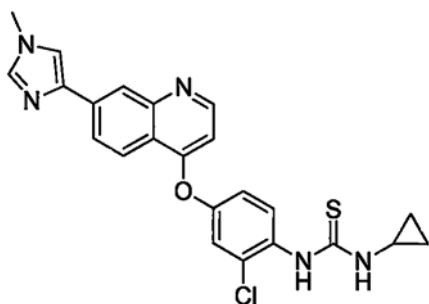


[1120] 22℃氮气保护下,化合物212D(222.52毫克,940.3微摩尔),加入乙醇(8毫升)水(1毫升)的混合物中,然后加入氯化铵(323.09,6.04毫摩尔),二铁粉(337.35毫克,6.04毫摩尔),氮气保护下80℃反应2小时。溶液冷却至室温过滤45℃蒸干用水(100毫升),二氯甲烷(100毫升)分液,水相用二氯甲烷淬取(100毫升*2),有机相用饱和食盐水(60毫升)洗涤一次干燥蒸干得到化合物212E(180毫克)。

[1121] LCMS (ESI) m/z : 351 (M+1) .

[1122] 实施例212

[1123]



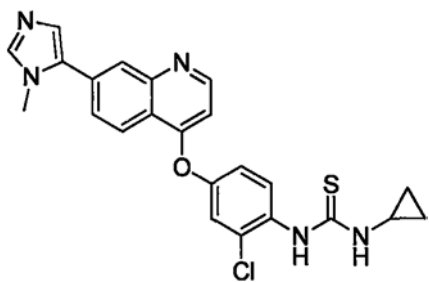
[1124] 22℃氮气保护下,化合物212E(50毫克,142.53微摩尔),吡啶(56.37毫克,712.65毫摩尔),加入N,N-二甲基甲酰胺(2毫升)中,然后加入ES891-99(98.42毫克,570.12微摩尔),氮气保护下24℃反应2小时。然后加入环丙胺(32.55毫克,570.12微摩尔),氮气保护下24℃反应0.5小时。反应液经液相色谱分离得到实施例212(黄色固体,3毫克,4.2%收率)。

[1125] LCMS S (ESI) m/z : 450 (M+1) .

[1126] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.22 (s, 1H) , 9.14 (d, J=6.8Hz, 1H) , 8.87 (d, J=8.8Hz, 1H) , 8.49 (s, 1H) , 8.23 (d, J=8.8Hz, 1H) , 8.11 (s, 1H) , 7.96 (br. s., 1H) , 7.69 (s, 1H) , 7.44 (d, J=7.3Hz, 2H) , 4.10 (s, 3H) , 2.92-2.67 (m, 1H) , 0.95 (br. s., 2H) , 0.78 (br. s., 2H)

[1127] 实施例213

[1128]



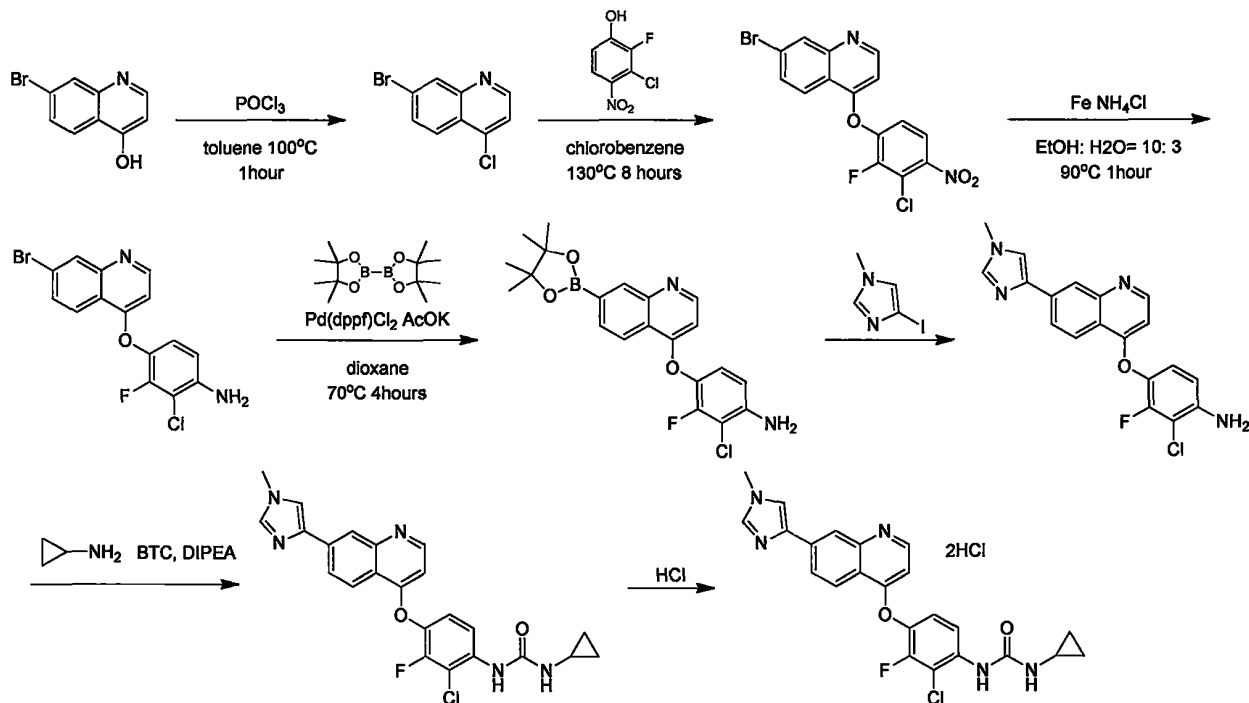
[1129] 这个实施例如实施例212中描述的方法制备。

[1130] LCMS (ESI) m/z : 450 (M+1)

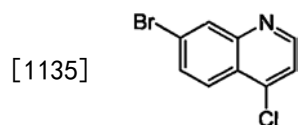
[1131] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 8.96 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 8.70 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.39 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 0.94 (br. s., 2H), 0.77 (s, 1H)

[1132] 流程AI

[1133]



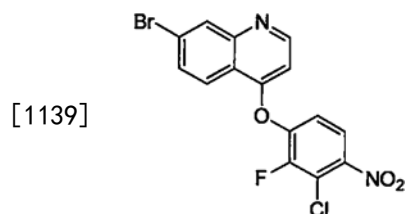
[1134] 化合物214A



[1136] 30℃下,向4-氯-7-溴-喹啉(60克,267.8毫摩尔)的二氧六环(660毫升)溶液中分批加入三氯氧磷(106.76克,696.28毫摩尔),在100℃下搅拌40分钟后,薄层制备层析板检测显示4-氯-7-溴-喹啉已经反应完全。反应液加水(200毫升)淬灭,然后用乙酸乙酯(200毫升*2)萃取,有机相有饱和食盐水(100毫升*2)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到化合物214A(淡黄色固体,59克,81.77%产率)。

[1137] LCMS (ESI) m/z : 243.8 (M+1) .

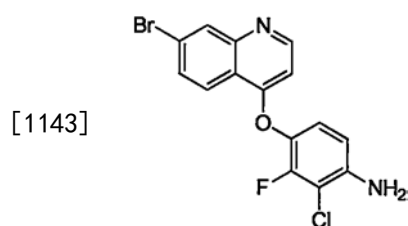
[1138] 化合物214B



[1140] 化合物214A(25克,103.09毫摩尔),2-氟-3-氯-4-硝基-苯酚(39.49克,206.19毫摩尔)的氯苯(250毫升)混合液在130℃反应12小时。薄层制备层析板检测显示化合物216A已经反应完全,反应液冷却至室温,有黄色固体产生,过滤得到化合物214B可直接用于下一步骤而无需进一步纯化。

[1141] LCMS (ESI) m/z : 396.8 (M+1)

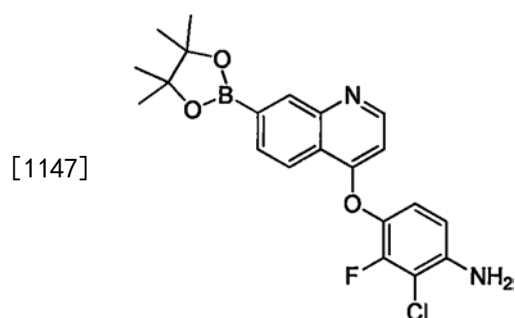
[1142] 化合物214C



[1144] 20℃下,向化合物214B(18克,45.27毫摩尔)的乙醇(18毫升)和水(2毫升)的混合溶液中加入氯化铵(9.69克,181.10毫摩尔)和还原铁粉(7.59克,135.82毫摩尔),在90℃下搅拌2小时后,薄层制备层析板检测显示化合物214B已经反应完全。反应液通过硅藻土过滤,滤液减压浓缩得到残余物,向残余物中加入水(10毫升)然后用二氯甲烷(150毫升*2)萃取,有机相用氢氧化钠(0.5摩尔/升,50毫升*2)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到化合物214C(棕红色固体,6.20克,29.81%产率)。

[1145] LCMS (ESI) m/z : 368.8 (M+1) .

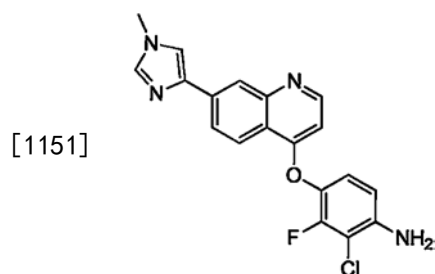
[1146] 化合物214D



[1148] 在氮气保护下,向化合物214C(6克,16.32毫摩尔)的二氧六环(60毫升)溶液中,加入醋酸钾(4.81克,48.97毫摩尔),Pd(dppf)Cl₂(1.19克,1.63毫摩尔),置换三次氮气,反应液在70℃下搅拌4小时后,薄层制备层析板检测显示化合物216B已经反应完全。反应液加水(20毫升)淬灭,然后用乙酸乙酯(50毫升*2)萃取,有机相有饱和食盐水(20毫升*2)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到化合物214D(淡黄色固体,6.50克,81.64%产率)。

[1149] LCMS (ESI) m/z : 243.8 (M+1) .

[1150] 化合物214E

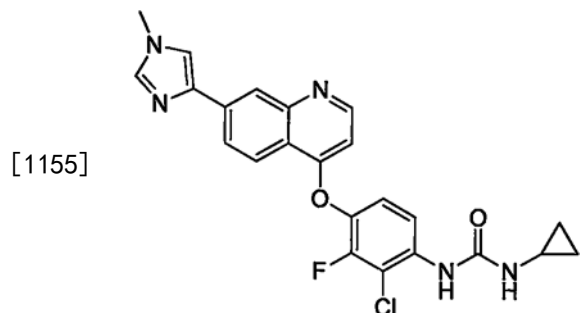


[1152] 在氮气保护下,向化合物214D(1克,2.41毫摩尔)的N,N'-二甲基甲酰胺(6毫升)和水(2毫升)的混合溶液中,加入4-碘-1-甲基-咪唑(651.66毫克,3.13毫摩尔),碳酸钾(1克,7.23毫摩尔),置换三次氮气,反应液在110℃下,微波反应30分钟。薄层制备层析板检测显示化合物214D已经反应完全。反应液加水(10毫升)淬灭,然后用乙酸乙酯(20毫升*3)萃取,

有机相有饱和食盐水(10毫升*2)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到残余物,残余物用柱层析法纯化得到化合物214E(淡黄色固体,300毫克,29.03%产率)。LCMS (ESI) m/z : 369.0 (M+1)。

[1153] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ppm 3.75 (s, 3H) 5.83 (s, 2H) 6.47–6.56 (m, 1H) 6.73 (d, $J=9.03\text{Hz}$, 1H) 7.11–7.25 (m, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.91 (s, 1H) 8.08 (d, $J=8.03\text{Hz}$, 1H) 8.29 (d, $J=8.53\text{Hz}$, 1H) 8.32–8.38 (m, 1H) 8.60–8.67 (m, 1H)

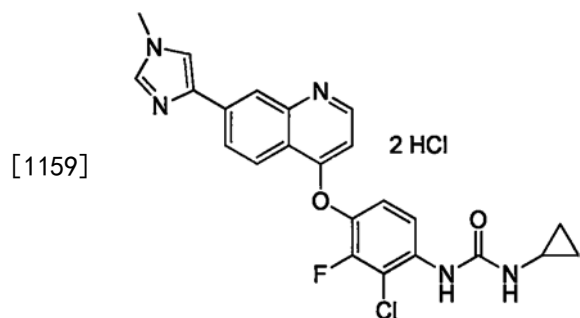
[1154] 化合物214F



[1156] 冰浴下,将三光气(160.93毫克,542.31微摩尔)加入到在冰浴下搅拌10分钟的化合物214E(200.00毫克,542.31微摩尔)和N,N-二异丙基乙胺(350.44毫克,2.71微摩尔)的四氢呋喃(20.00毫升)溶液中,并搅拌3小时。之后将环丙胺(619.21毫克,10.85毫摩尔)加入到反应溶液中继续搅拌1小时。LC-MS检测反应完成后,反应液用水(15.00毫升)淬灭,此时出现白色固体,过滤,得到化合物214F(210.00毫克,464.73微摩尔,产率85.69%)。LCMS (ESI) m/z : 452.1 (M+1)。

[1157] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) ppm 0.58 (br. s., 2H) 0.81 (d, $J=5.77\text{Hz}$, 2H) 2.66 (m, 1H) 3.85 (s, 3H) 6.63 (d, $J=4.77\text{Hz}$, 1H) 7.36 (t, $J=8.78\text{Hz}$, 1H) 7.77 (d, $J=3.51\text{Hz}$, 2H) 8.09 (d, $J=7.78\text{Hz}$, 2H) 8.33–8.39 (m, 1H) 8.39–8.45 (m, 1H) 8.58–8.73 (m, 1H)

[1158] 实施例214



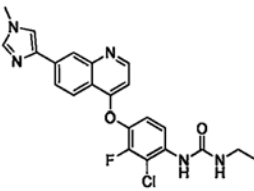
[1160] 将化合物214F(643毫克,1.42毫摩尔)加入到甲醇(33毫升)中,然后将反应液加热至回流,回流状态下滴加稀盐酸(1摩尔/升,30滴)至溶液澄清。反应液冷却至室温,旋蒸旋去溶液至10毫升,然后加入乙酸乙酯(100毫升)。大量白色固体析出,过滤,固体用乙酸乙酯洗涤,真空干燥得到实施例214(白色固体,560毫克,产率74.7%)。LCMS (ESI) m/z : 452.1 (M+1)。

[1161] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 9.24 (s, 1H), 9.11 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 8.85 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.51 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 0.81 (d, $J=5.5\text{Hz}$,

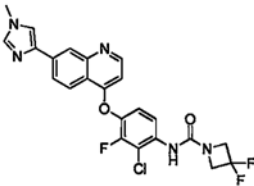
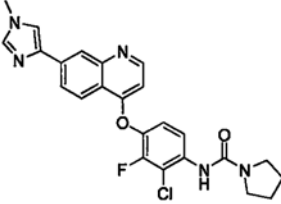
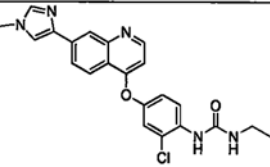
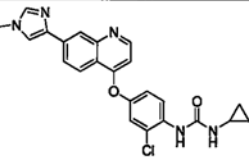
2H), 0.59 (br.s., 2H)

[1162] 如下实施例采用制备实施例214中描述的类似方法制备:

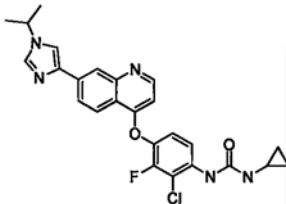
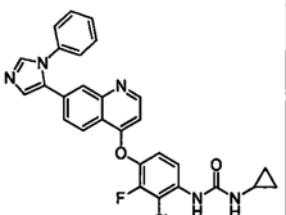
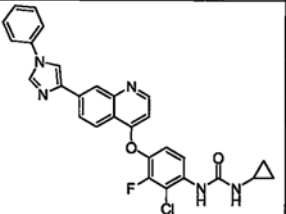
[1163]

实施例	结构	核磁	LCMS (ESI) m/z: (M+1)
实施例 216		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.21 (t, <i>J</i> =7.28 Hz, 3 H) 3.25 - 3.31 (m, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 6.60 - 6.65 (m, 1 H) 7.31 - 7.39 (m, 1 H) 7.74 - 7.79 (m, 2 H) 8.04 - 8.13 (m, 2 H) 8.34 - 8.39 (m, 1 H) 8.39 - 8.44 (m, 1 H) 8.61 - 8.67 (m, 1 H)	440.1

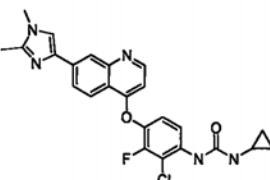
[1164]

实施例 218		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 3.86 (s, 3 H) 4.44 - 4.57 (m, 4 H) 6.65 - 6.71 (m, 1 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H) 7.60 - 7.66 (m, 1 H) 7.75 - 7.81 (m, 1 H) 7.82 - 7.88 (m, 1 H) 8.06 - 8.13 (m, 1 H) 8.34 - 8.39 (m, 1 H) 8.39 - 8.47 (m, 1 H) 8.62 - 8.72 (m, 1 H).	488.2; 510.2 [M+1; M+23]
实施例 219		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.97 - 2.10 (m, 4 H) 3.50 - 3.60 (m, 4 H) 3.88 (s, 3 H) 6.71 - 6.77 (m, 1 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.67 - 7.74 (m, 1 H) 7.82 - 7.86 (m, 1 H) 7.91 - 7.96 (m, 1 H) 8.09 - 8.16 (m, 1 H) 8.36 - 8.41 (m, 1 H) 8.43 - 8.49 (m, 1 H) 8.67 - 8.72 (m, 1 H)	466.2
实施例 220		¹ H NMR (400MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.63 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.40 - 8.32 (m, 2H), 8.18 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=1.4, 8.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H)	422
实施例 221		¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.63 (d, J=5.27 Hz, 1H), 8.32-8.43 (m, 2H), 8.21 (d, J=9.03 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.78 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.53 Hz,	433.9

[1165]

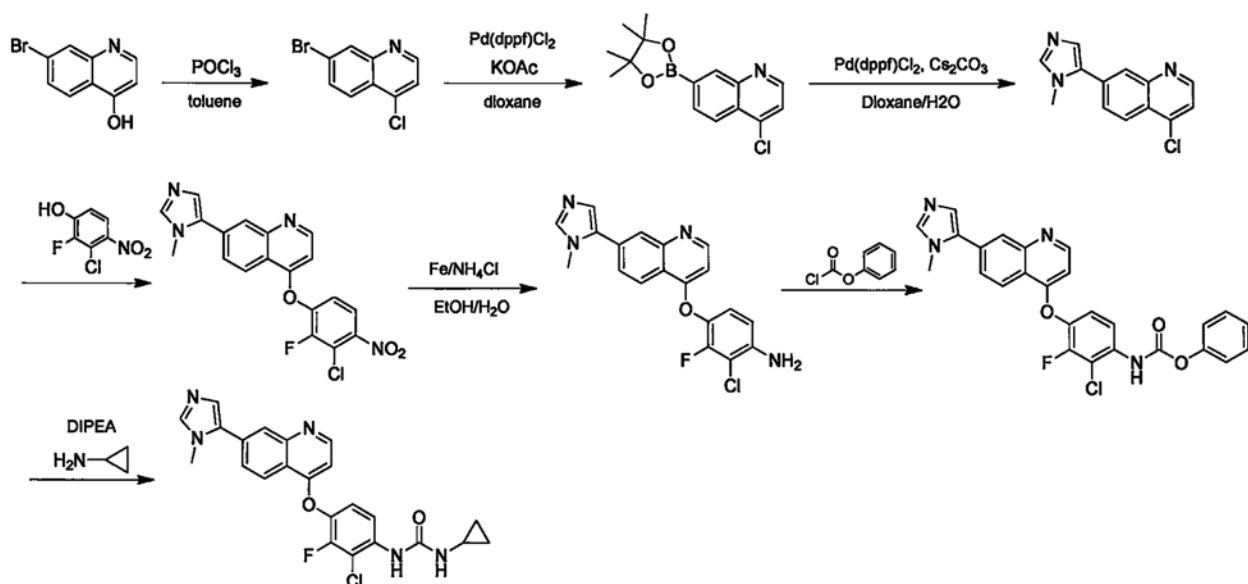
		2H), 7.40 (d, $J=2.26$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=2.38$, 8.91 Hz, 1H), 6.65 (d, $J=5.27$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.65 (tt, $J=3.61$, 6.81 Hz, 1H), 0.80 (d, $J=5.77$ Hz, 2H), 0.58 (br. s., 2H)	
实施例 226		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 0.58 (br. s., 2 H) 0.81 (d, $J=5.77$ Hz, 2 H) 1.60 (d, $J=6.53$ Hz, 6 H) 2.66 (tt, $J=6.87$, 3.54 Hz, 1 H) 4.57 (dt, $J=13.30$, 6.65 Hz, 1 H) 6.60 - 6.67 (m, 1 H) 7.31 - 7.42 (m, 1 H) 7.87 - 7.95 (m, 2 H) 8.06 - 8.16 (m, 2 H) 8.35 - 8.39 (m, 1 H) 8.39 - 8.45 (m, 1 H) 8.61 - 8.67 (m, 1 H)	514.1
实施例 227		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 0.50 - 0.66 (m, 2 H) 0.74 - 0.84 (m, 2 H) 2.59 - 2.71 (m, 1 H) 6.64 (d, $J=5.27$ Hz, 1 H) 7.32 (t, $J=8.91$ Hz, 1 H) 7.35 - 7.40 (m, 2 H) 7.47 - 7.56 (m, 5 H) 7.77 - 7.84 (m, 1 H) 8.00 - 8.06 (m, 1 H) 8.06 - 8.13 (m, 1 H) 8.28 - 8.34 (m, 1 H) 8.56 - 8.63 (m, 1 H)	514.1
实施例 228		^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 0.58 (br. s., 2 H) 0.81 (d, $J=5.52$ Hz, 2 H) 2.66 (dt, $J=6.78$, 3.39 Hz, 1 H) 6.61 - 6.69 (m, 1 H) 7.33 - 7.41 (m, 1 H) 7.44 - 7.52 (m, 1 H) 7.56 - 7.65 (m, 2 H) 7.68 - 7.75 (m, 2 H) 8.06 - 8.14 (m, 1 H) 8.16 - 8.24 (m, 1 H) 8.27	514.1

[1166]

		- 8.34 (m, 2 H) 8.41 - 8.48 (m, 1 H) 8.48 - 8.53 (m, 1 H) 8.61 - 8.70 (m, 1 H)	
实施例 229		¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) ppm 0.53 - 0.62 (m, 2 H) 0.76 - 0.86 (m, 2 H) 2.48 (s, 3 H) 2.63 - 2.70 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 6.59 - 6.64 (m, 1 H) 7.32 - 7.40 (m, 1 H) 7.62 - 7.67 (m, 1 H) 8.02 - 8.12 (m, 2 H) 8.29 - 8.35 (m, 1 H) 8.35 - 8.43 (m, 1 H) 8.60 - 8.66 (m, 1 H)	466.1

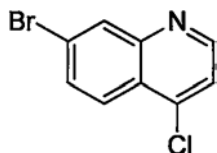
[1167] 流程AJ

[1168]



[1169] 化合物215A

[1170]

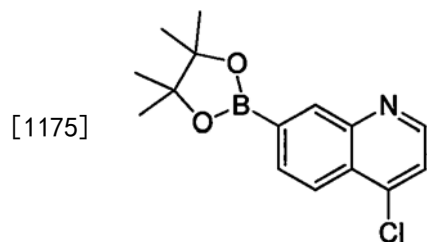


[1171] 在30℃下10分钟内将三氯氧磷(35.6克,232毫摩尔)滴加到7-溴-4-羟基喹啉(20克,89.3毫摩尔)的甲苯(220毫升)中。反应液加热到100℃反应40分钟。旋蒸蒸去过量的三氯氧磷,残渣加入到二氯甲烷(200毫升)中,水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸干溶剂,残渣用柱层析色谱(二氯甲烷,R_f=0.5)分离得到化合物215A(米白色固体,12克,55%)。

[1172] LCMS (ESI) m/z: 243.8 (M+1)

[1173] ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 7.53 (d, $J=4.77\text{Hz}$, 1H) 7.76 (dd, $J=9.03$, 1.76Hz, 1H) 8.13 (d, $J=9.03\text{Hz}$, 1H) 8.34 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H) 8.80 (d, $J=4.77\text{Hz}$, 1H)

[1174] 化合物215B

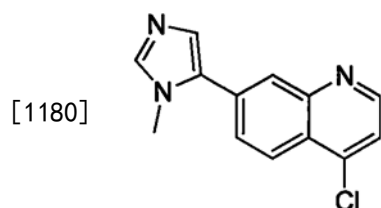


[1176] 将化合物215A (12克, 49.5毫摩尔)、1,1-双(三苯基磷)二茂铁二氯化钯 (3.62克, 4.95毫摩尔)、噻哪醇硼酸酯 (18.85克, 74.2毫摩尔) 和醋酸钾 (14.6克, 148.4毫摩尔) 加入到1,4-二氧六环 (120毫升) 溶液中。往反应液中充入氮气脱气3分钟, 然后在氮气保护下加热到70℃反应3小时。加入50毫升水淬灭反应, 反应液用乙酸乙酯萃取2X200毫升。有机层合并, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸干溶剂, 残渣用柱层析色谱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1到5/1, $R_f=0.5$) 分离得到化合物215B (白色固体, 11克, 69%)。

[1177] LCMS (ESI) m/z : 290.1 (M+1)

[1178] ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) 8.89-8.77 (m, 1H), 8.67-8.57 (m, 1H), 8.29-8.15 (m, 1H), 8.07-7.94 (m, 1H), 7.59-7.47 (m, 1H), 1.42 (s, 10H)

[1179] 化合物215C



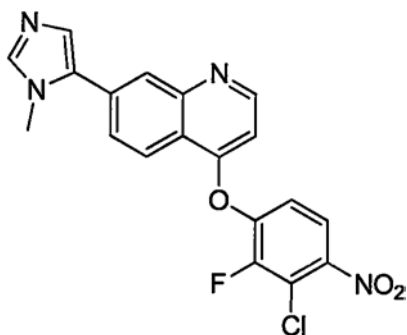
[1181] 将化合物215B (710毫克, 2.45毫摩尔)、5-碘-1-甲基-咪唑 (561毫克, 2.7毫摩尔)、1,1-双(三苯基磷)二茂铁二氯化钯 (359毫克, 490微摩尔) 和碳酸铯 (2.4克, 7.36毫摩尔) 加入到1,4-二氧六环 (6毫升) 和水 (6毫升) 的混合溶液中。反应液在氮气保护下加热到100℃反应16小时。反应液用水稀释 (5毫升), 乙酸乙酯萃取3X5毫升。有机层合并, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 蒸干溶剂, 残渣用柱层析色谱 (二氯甲烷/甲醇=20/1, $R_f=0.4$) 分离得到化合物215C (黄色固体, 350毫克, 59%)。

[1182] LCMS (ESI) m/z : 243.9 (M+1)

[1183] ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) = 8.84 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.54 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.41 (br. s., 1H), 3.86 (s, 3H)

[1184] 化合物215D

[1185]

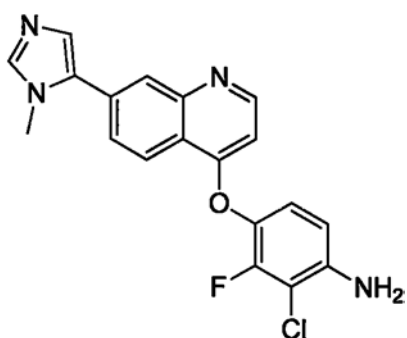


[1186] 将化合物215C (350毫克, 1.44毫摩尔) 和化合物95B (414毫克, 2.16毫摩尔) 加入到氯苯 (8毫升)。反应液加热到140℃反应14小时。旋蒸蒸干溶剂, 残渣用柱层析色谱 (二氯甲烷/甲醇=20/1, $R_f=0.4$) 分离得到化合物215D (黄色有状物, 150毫克, 26%)。

[1187] LCMS (ESI) m/z : 399.1 (M+1)

[1188] 化合物215E

[1189]

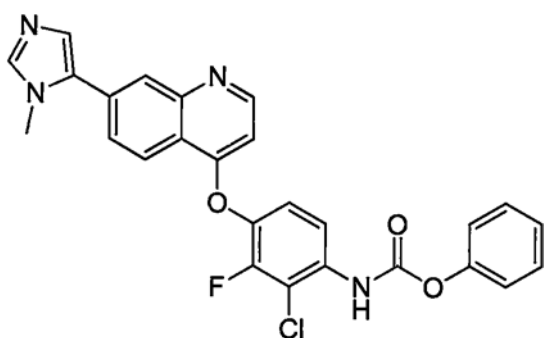


[1190] 将铁粉 (63毫克, 1.13毫摩尔) 和氯化铵 (81毫克, 1.5毫摩尔) 加入到化合物215D (150毫克, 376微摩尔) 的乙醇 (2毫升) 和水 (0.2毫升) 的混合溶液中。反应液加热到80℃反应15分钟, 过滤。旋蒸蒸干溶剂得到化合物215E (棕色胶状物, 50毫克, 36%), 粗品直接用于下步反应。

[1191] LCMS (ESI) m/z : 369.0 (M+1)

[1192] 化合物215F

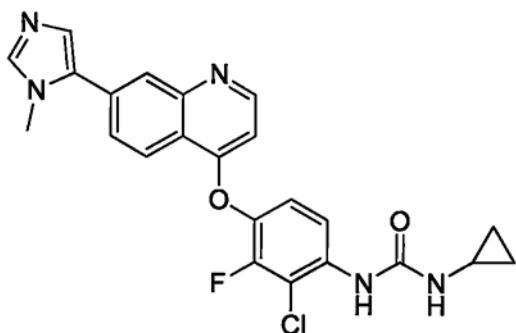
[1193]



[1194] 将化合物215E (50毫克, 136微摩尔), 氯甲酸苯酯 (21毫克, 136微摩尔) 和吡啶 (11毫克, 136微摩尔) 加入到无水DMF (1毫升) 中。反应液在25℃反应2小时。反应完毕后反应液直接用于下步反应。LCMS (ESI) m/z : 489.1 (M+1)

[1195] 实施例215

[1196]



[1197] 将环丙胺 (7毫克, 123微摩尔) 和N,N-二异丙基乙胺 (16毫克, 123微摩尔) 加入到化合物215F (粗品直接用于此步反应) 的DMF溶液中。反应液在在25℃反应1小时。加入水 (3毫升) 萃取反应, 乙酸乙酯萃取3X5毫升。有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后过滤, 旋干, 残渣采用制备HPLC分离得到实施例215 (黄色固体, 11毫克, 18%)。

[1198] LCMS (ESI) m/z : 452.0 (M+1)

[1199] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) 8.72 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.52 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.90–7.83 (m, 2H), 7.40–7.36 (m, 1H), 7.34 (br. s., 1H), 6.73 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.67 (td, $J=3.5, 6.8\text{Hz}$, 1H), 0.84–0.49 (m, 4H)

[1200] 如下实施例采用制备实施例215中描述的类似方法制备:

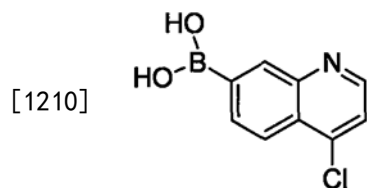
[1201]

实施例	结构	核磁	LCMS (ESI) m/z : (M+1)
实施例 230		^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) ppm 1.21 (t, $J=7.28\text{Hz}$, 3 H) 3.24 - 3.31 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 6.72 (d, $J=5.52\text{Hz}$, 1 H) 7.31 - 7.40 (m, 2 H) 7.83 - 7.91 (m, 2 H) 8.05 - 8.12 (m, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.52 (d, $J=8.53\text{Hz}$, 1 H) 8.72 (d, $J=5.52\text{Hz}$, 1 H)	440.1
实施例 231		^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) ppm 1.17 - 1.24 (m, 3 H) 3.25 - 3.31 (m, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 6.75 (d, $J=5.27\text{Hz}$, 1 H) 7.23 (dd, $J=9.03, 2.76\text{Hz}$, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.41 (d, $J=2.76\text{Hz}$, 1 H) 7.80 - 7.88 (m,	421.9

用于下一步。

[1208] LCMS (ESI) m/z : 312 (M+1) .

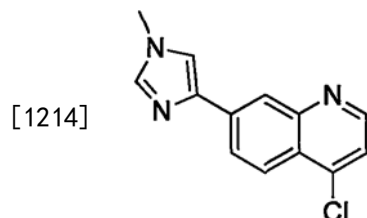
[1209] 化合物222B



[1211] 28℃氮气保护下,将化合物222A (200毫克,641.72微摩尔),双联频呐醇硼酸酯 (195.55毫克,770.07微摩尔),二茂铁二氯化钯 (140.87毫克,192.52微摩尔),醋酸钾 (188.94毫克,1.93毫摩尔) 加入到1,4-二氧六环 (2毫升) 中,溶液加热到80℃氮气保护下搅拌16小时。溶液冷却至室温,用乙酸乙酯 (50毫升) 稀释过滤,加入水 (50毫升),分液,水相用乙酸乙酯萃取 (50毫升*2),合并有机相,用饱和食盐水 (100毫升) 洗涤一次干燥蒸干得到化合物222B (50毫克)。产品无需再纯化直接用于下一步。

[1212] LCMS (ESI) m/z : 208 (M+1) .

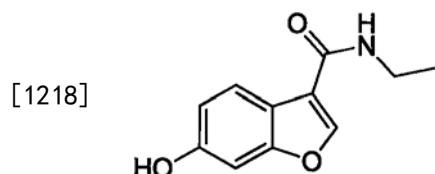
[1213] 化合物222C



[1215] 28℃氮气保护下,将化合物222B (120毫克,578.54微摩尔),4-碘-1甲基咪唑 (144.4毫克,694.24微摩尔) 加入到1,4-二氧六环 (1.5毫升) 中,然后加入碳酸铯 (565.5毫克,1.74毫摩尔),二茂铁二氯化钯 (84.66毫克,115.71微摩尔),氮气保护下100℃搅拌16小时。反应液过滤蒸干得到化合物222C (120毫克)。产品无需再纯化直接用于下一步。

[1216] LCMS (ESI) m/z : 244 (M+1) .

[1217] 化合物222D

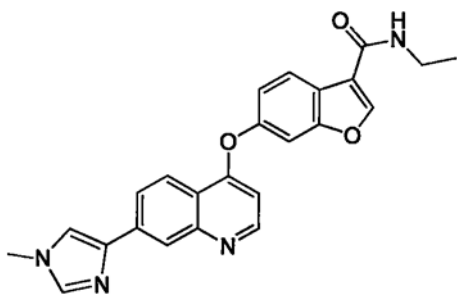


[1219] 22℃氮气保护下,将化合物185B (100毫克,561.36微摩尔),乙胺盐酸盐 (45.77毫克,561.36微摩尔) 加入到N,N-二甲基甲酰胺 (2毫升) 中,然后加入HATU (213.45毫克,561.36毫摩尔),N,N-二异丙基乙胺 (362.75毫克,2.81毫摩尔),氮气保护下22℃搅拌2小时。将反应液加入水 (100毫升) 中并用乙酸乙酯用乙酸乙酯 (50毫升*3) 萃取,有机相经饱和食盐水 (115毫升) 洗涤无水硫酸钠干燥得到化合物222D (200毫克)。

[1220] LCMS (ESI) m/z : 206 (M+1) .

[1221] 实施例222

[1222]



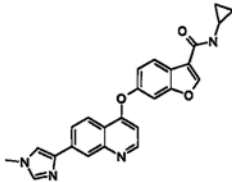
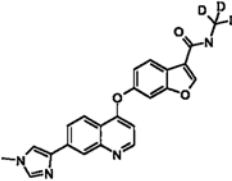
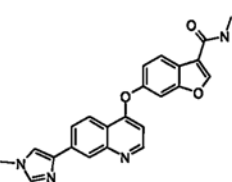
[1223] 22℃氮气保护下,化合物222C(163.88毫克,672.48微摩尔),化合物222D(138毫克,672.48微摩尔),碳酸铯(438.21毫克,1.88毫摩尔)加入到N,N-二甲基甲酰胺(2毫升)中,微波条件下120℃反应1小时。溶液过滤经液相色谱纯化得到实施例222(黄色固体,46毫克,15.92%产率)

[1224] LCMS (ESI) m/z : 413 (M+1) .

[1225] ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) = 8.61-8.54 (m, 1H) , 8.40-8.30 (m, 3H) , 8.16 (d, J=8.3Hz, 1H) , 8.01 (d, J=8.5Hz, 1H) , 7.78-7.65 (m, 2H) , 7.47 (d, J=1.5Hz, 1H) , 7.23 (dd, J=1.6, 8.4Hz, 1H) , 6.56 (d, J=5.3Hz, 1H) , 3.82 (s, 3H) , 3.45 (q, J=7.1Hz, 2H) , 1.30-1.28 (m, 1H) , 1.27 (t, J=7.2Hz, 3H)

[1226] 使用类似于制备上述实施例223的方法制备了下列化合物

[1227]

实施例	结构	核磁	LCMS (ESI) m/z: (M+1) ⁺
实施例 223		¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) = 8.61 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.39 - 8.34 (m, 2H), 8.22 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=1.8, 8.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 3H), 7.64 (dd, J=3.3, 5.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=2.0, 8.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 4H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 0.85 - 0.83 (m, 2H), 0.69 (dd, J=2.1, 3.9 Hz, 2H)	425
实施例 224		¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) = 8.59 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.47 - 8.31 (m, 3H), 8.18 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J=15.3 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H)	402
实施例 225		¹ H NMR (400MHz, METHANOL-d ₄) = 8.58 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.40 - 8.32 (m, 3H), 8.18 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=1.6, 8.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.51 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=2.3, 8.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.97 (s, 3H)	399

[1228] 实验例1:本发明化合物的体外酶活性测试

[1229] 实验目的

[1230] 通过Z'-LYTE™ Detection Kinase Assay检测酶活性,以化合物的IC₅₀值为指标,来评价化合物对VEGFR2,FGFR1,PDGFRB三种激酶的抑制作用。

[1231] 实验材料

[1232] 重组人源VEGFR2和FGFR1蛋白酶购自Life technology,PDGFRB蛋白酶购自Millipore。

[1233] Z-LYTE™ Kit Tyr1和Tyr4购自Life technology。使用多联酶标仪Envision (PerkinElmer) 读板。

[1234] 实验方法

[1235] 将测试化合物进行3倍浓度梯度稀释,终浓度为10uM到0.17nM 11个浓度,每个浓度两个复孔;DMSO在检测反应中的含量为1%。

[1236] VEGFR2酶反应:

[1237] 3nM VEGFR2蛋白激酶,2uM Tyr1 peptide,100uM ATP,50mM HEPES (pH 7.5),10mM MgCl₂,1mM EGTA,0.01%BRIJ-35。检测板为Black Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer),室温反应60分钟,反应体系为10ul。

[1238] FGFR1酶反应:

[1239] 1nM FGFR1蛋白激酶,2uM Tyr4 peptide,25uM ATP,50mM HEPES (pH 7.5),10mM MgCl₂,1mM EGTA,0.01%BRIJ-35,2mM MnCl₂,1mM DTT。检测板为Black Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer),室温反应60分钟,反应体系为10ul。

[1240] PDGFRB酶反应:

[1241] 40nM PDGFRB蛋白激酶,2uM Tyr4 peptide,100uM ATP,50mM HEPES (pH 7.5),10mM MgCl₂,1mM EGTA,0.01%BRIJ-35,2mM MnCl₂,1mM DTT。检测板为Black Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer),室温反应60分钟,反应体系为10ul。

[1242] 反应检测:

[1243] 激酶反应液中添加5ul DV reagent B(1:128)终止反应并于23℃孵育60分钟,Envision仪器读板。

[1244] 数据分析

[1245] 将数据转化为磷酸化率和抑制率,4参数曲线拟合 (Model 205 in XLFIT5,iDBS) 得到化合物IC₅₀数据。

[1246] 实验结果见表1:

[1247] 表1 Z'-LYTE™检测IC₅₀测试结果

[1248]

供试样品 (标题化合物)	VEGFR2	FGFR1	PDGFRB
实施例 1	AAA	A	AA
实施例 2	AA	A	AA
实施例 3	A	A	A
实施例 4	AA	A	A
实施例 5	AA	A	AA
实施例 6	AAA	A	AA
实施例 7	AA	A	A
实施例 8	A	A	A
实施例 9	A	A	AAA
实施例 10	AA	A	AA
实施例 11	A	A	AA
实施例 12	AAA	AA	AA
实施例 14	A	A	AA
实施例 15	A	A	AA
实施例 16	AAA	A	AA
实施例 17	A	A	AA
实施例 18	A	A	A
实施例 19	A	A	AAA
实施例 20	AA	A	AAA
实施例 21	AAA	A	AA
实施例 22	AA	A	AA

[1249]

实施例 23	A	A	AA
实施例 27	AA	A	AA
实施例 28	AAA	AA	AAA
实施例 29	AA	A	AA
实施例 30	A	A	A
实施例 32	AAA	A	A
实施例 33	A	A	AA
实施例 35	AAA	AA	AA
实施例 36	A	A	A
实施例 41	AAA	A	A
实施例 42	A	A	A
实施例 43	A	A	AAA
实施例 43	A	A	AAA
实施例 51	A	A	AA
实施例 52	AAA	A	AA
实施例 55	AA	AA	A
实施例 56	AAA	AA	AAA
实施例 57	AAA	A	AA
实施例 59	AAA	A	AA
实施例 60	A	A	A
实施例 61	A	A	AA
实施例 63	AA	A	AAA
实施例 64	AA	A	AAA
实施例 65	AA	A	AAA
实施例 66	AA	A	A
实施例 67	AA	A	A
实施例 68	AA	AA	AA
实施例 69	AA	A	AA

[1250]

实施例 70	AAA	A	AAA
实施例 71	AA	A	AA
实施例 73	AA	A	A
实施例 74	AA	A	A
实施例 75	A	A	A
实施例 85	A	A	A
实施例 86	A	A	A
实施例 87	AA	A	A
实施例 92	AA	A	AA
实施例 93	A	A	A
实施例 94	A	A	A
实施例 72	AA	A	AA
实施例 24	A	A	A
实施例 26	AA	A	A
实施例 34	A	A	AA
实施例 25	A	A	A
实施例 126	AAA	N/A	N/A
实施例 127	AAA	N/A	N/A
实施例 31	A	A	A
实施例 58	AAA	A	AA
实施例 174	AAA	A	AAA
实施例 37	AAA	A	AA
实施例 178	A	A	A
实施例 38	AA	A	A
实施例 39	AA	A	AA
实施例 40	AA	A	AA
实施例 47	A	A	A
实施例 48	A	A	AA

[1251]

实施例 49	A	A	AA
实施例 50	AAA	A	AA
实施例 53	A	A	AA
实施例 54	AA	A	A
实施例 62	AA	A	A
实施例 183	A	A	A
实施例 45	A	A	A
实施例 76	A	A	A
实施例 80	AA	A	A
实施例 81	A	A	AA
实施例 82	A	A	AA
实施例 83	AA	A	AA
实施例 90	A	AA	A
实施例 91	AA	A	A
实施例 84	A	A	A
实施例 88	A	A	A
实施例 89	A	A	A
实施例 95	AAA	AA	AA
实施例 98	AAA	AAA	AA
实施例 78	AAA	AA	AAA
实施例 103	AAA	AA	A
实施例 105	A	A	A
实施例 106	AAA	AA	A
实施例 108	AA	AA	A
实施例 111	AA	AA	A
实施例 112	AAA	AAA	AAA
实施例 123	AAA	AAA	AA
实施例 124	AAA	AAA	AAA

[1252]

实施例 77	AAA	A	AA
实施例 101	A	A	AA
实施例 113	A	A	A
实施例 107	AAA	A	AA
实施例 115	A	A	A
实施例 117	AA	A	AA
实施例 118	AA	A	AA
实施例 119	AA	A	AAA
实施例 120	AA	A	AA
实施例 121	AA	A	A
实施例 122	AA	A	AAA
实施例 125	A	N/A	N/A
实施例 128	A	N/A	N/A
实施例 129	A	N/A	N/A
实施例 130	A	N/A	N/A
实施例 136	A	A	A
实施例 137	A	A	A
实施例 138	A	A	A
实施例 139	A	A	A
实施例 140	A	A	A
实施例 141	A	A	A
实施例 142	A	A	A
实施例 143	A	A	A
实施例 144	A	A	A
实施例 145	A	A	AAA
实施例 146	A	A	A
实施例 147	A	A	A
实施例 148	A	A	AAA

[1253]

实施例 149	A	A	A
实施例 150	A	A	AAA
实施例 151	A	A	AAA
实施例 152	A	A	A
实施例 153	A	A	A
实施例 154	A	A	A
实施例 155	A	A	AAA
实施例 160	A	A	A
实施例 131	A	N/A	N/A
实施例 132	A	N/A	N/A
实施例 133	A	N/A	N/A
实施例 134	A	N/A	N/A
实施例 135	A	N/A	N/A
实施例 161	A	A	A
实施例 156	A	A	A
实施例 157	A	A	A
实施例 158	A	A	A
实施例 159	A	N/A	N/A
实施例 162	A	A	A
实施例 164	A	A	A
实施例 165	A	A	A
实施例 166	AAA	A	AA
实施例 167	AAA	A	AAA
实施例 168	A	A	A
实施例 169	AA	A	AA
实施例 171	A	A	A
实施例 170	AAA	A	A
实施例 172	A	A	A

[1254]

实施例 173	A	A	A
实施例 175	A	A	A
实施例 176	A	A	A
实施例 177	A	A	AA
实施例 179	A	N/A	N/A
实施例 180	A	A	A
实施例 181	A	A	A
实施例 182	AA	A	A
实施例 184	A	A	A
实施例 185	AAA	AA	A
实施例 201	A	A	A
实施例 202	A	A	A
实施例 187	A	A	A
实施例 200	AAA	AA	AAA
实施例 203	A	A	AA
实施例 210	AAA	A	AAA
实施例 205	A	A	A
实施例 206	A	A	A
实施例 186	AAA	A	A
实施例 188	A	A	A
实施例 189	A	A	A
实施例 190	A	A	A
实施例 191	A	A	A
实施例 192	A	N/A	N/A
实施例 194	A	A	A
实施例 195	A	A	A
实施例 196	A	A	A
实施例 211	AA	A	AAA

[1255]

实施例 197	A	A	A
实施例 198	A	A	A
实施例 199	AA	A	AAA
实施例 204	A	A	A
实施例 207	AAA	A	AAA
实施例 208	AA	A	AAA
实施例 209	AA	AA	AAA
实施例 193	A	A	AA
实施例 212	AAA	A	AAA
实施例 213	AAA	AA	AA
实施例 214	AAA	AAA	AA
实施例 216	AAA	AAA	AA
实施例 218	AAA	AA	AAA
实施例 219	AAA	AAA	AA
实施例 220	AAA	AAA	AA
实施例 221	AAA	AAA	AA
实施例 226	AAA	AAA	AA
实施例 227	AA	A	A
实施例 228	A	A	A
实施例 229	AAA	AAA	AAA
实施例 215	AAA	AA	AA
实施例 222	AAA	AAA	AA
实施例 223	AAA	AAA	AA
实施例 224	AAA	AAA	AAA
实施例 225	AAA	AAA	AA

[1256] 注: VEGFR2: $200\text{nM} \leq A < 1\mu\text{M}$, $50\text{nM} \leq AA < 200\text{nM}$, $AAA < 50\text{nM}$, N/A, 表示未测。

[1257] FGFR1: $200\text{nM} \leq A < 1\mu\text{M}$, $50\text{nM} \leq AA < 200\text{nM}$, $AAA < 50\text{nM}$, N/A, 表示未测

[1258] PDGFRB: $200\text{nM} \leq A < 1\mu\text{M}$, $50\text{nM} \leq AA < 200\text{nM}$, $AAA < 50\text{nM}$, N/A, 表示未测

[1259] 结论: 本发明化合物对 VEGFR2, FGFR1, PDGFRB 的有优异的体外抑制活性, 其中,

[1260] 1. 通过如下比较: 实施例 122 与实施例 123, 实施例 113 与实施例 108, 实施例 115 与

实施例111,实施例117与实施例103,实施例118与实施例106,实施例119与实施例95,实施例120与实施例98,发现硫脲结构比脲结构能够大大提高其对VEGFR2和FGFR1激酶抑制活性;

[1261] 2.通过如下比较:实施例1与实施例78,实施例28与实施例112,实施例32与实施例98,实施例56与实施例124,实施例74与实施例106,实施例87与实施例123,发现在苯环上氯的临位加入氟能够大大提高其FGFR1激酶抑制活性;

[1262] 3.通过实施例77与实施例78比较,氟和氯同侧比异侧能够大大提高其FGFR1激酶抑制活性。

[1263] 实验例2:本发明化合物的体外细胞学抑制活性

[1264] 实验目的

[1265] 通过CellTiter-**Glo®** Luminescent Cell Viability Assay检测细胞内ATP变化,以化合物的IC₅₀值为指标,来评价化合物对体外细胞HUVEC的抑制作用。

[1266] 实验材料

[1267] HUVEC细胞株(ATCC),EGM-2 BulletKit(Lonza),hVEGF-165(Cell Signaling),胰酶(Invitrogen),DPBS(Hyclone),384细胞板(Greiner),384化合物板(Greiner),CO₂培养箱(Thermo),离心机(Eppendorf),Vi-cell 细胞计数仪(Beckman Coulter),Bravo自动液体工作站(Agilent),Envision(Perkin Elmer)

[1268] 实验方法

[1269] A细胞复苏,生长。

[1270] B细胞铺板:用饥饿培养基(仅含2%FBS和0.1%GA-1000)重悬HUVEC细胞,稀释到浓度为20,000/mL,将稀释好的细胞加入到384板(Greiner),50μl/孔。将细胞板放置于37℃、5%CO₂培养箱过夜。

[1271] C药物加入:待测化合物做4倍梯度稀释,获得终浓度从10uM到0.038nM 10个剂量浓度,两复孔。中间板每孔加47.6uL饥饿培养基,从梯度稀释化合物板转移2.4μl化合物至中间板,混合充分。再从中间板取5μl液体转至细胞板,37℃、5%CO₂培养箱孵育1小时后,加入5μl含有终浓度为20ng/ml hVEGF-165和终浓度为1ng/mL的Heparin的饥饿培养基中,37℃、5%CO₂培养箱中继续培养72小时。

[1272] D72小时后,加入30μl检测试剂。室温孵育10-30分钟,Envision读板。

[1273] 数据处理

[1274] 通过下列公式将读数转化成抑制率(%) $(\text{Max-Sample}) / (\text{Max-Min}) * 100\%$ 。参数曲线拟合(Model 205 in XLFIT5,iDBS)测得IC₅₀数据

[1275] 实验结果见表2:

[1276] 表2 CellTiter-**Glo®**检测IC₅₀测试结果

[1277]

供试样品 (标题化合物)	HUVEC
实施例 1	AA
实施例 2	AA
实施例 6	AA
实施例 12	AA
实施例 16	AA
实施例 21	AA
实施例 28	AA
实施例 50	A
实施例 55	A

[1278]

实施例 56	AA
实施例 58	A
实施例 59	A
实施例 70	AA
实施例 78	AA
实施例 95	A
实施例 98	A
实施例 103	A
实施例 107	AA
实施例 112	AA
实施例 123	A
实施例 124	AA
实施例 127	AA
实施例 130	A
实施例 131	A
实施例 174	AA
实施例 185	AA
实施例 190	A
实施例 191	A
实施例 200	AA
实施例 207	A
实施例 209	A
实施例 210	AA
实施例 212	A
实施例 214	AA
实施例 215	AA
实施例 216	AA
实施例 218	A

[1279]

实施例 219	AA
实施例 220	AA
实施例 221	AA
实施例 222	AA
实施例 223	AA
实施例 224	AA
实施例 225	AA

[1280] 注: $AA < 100\text{nM}$, $100\text{nM} \leq A < 1\mu\text{M}$ 。

[1281] 结论: 本发明化合物对HUVEC的有优异的抑制活性。

[1282] 实验例3: 肿瘤生长抑制 (TGI) 分析

[1283] 肿瘤的演化生长势通过肿瘤体积与时间的关系来进行评价的。皮下肿瘤的长轴 (L) 和短轴 (W) 通过测径器每周测定两次, 肿瘤的体积 (TV) 通过公式 $((L \times W^2) / 2)$ 进行计算。TGI由溶剂组小鼠肿瘤体积的中值和药物组组小鼠肿瘤体积中值得差值来进行计算, 以溶剂对照组肿瘤体积中值得百分比来表示,

[1284] 通过下述公式进行计算:

[1285] $\%TGI = ((\text{中间肿瘤体积 (对照)} - \text{中间肿瘤体积 (给药组)}) / \text{中间肿瘤体积 (对照组)}) \times 100\%$

[1286] 原始统计分析是通过重复方差测定分析来完成。接下来通过Scheffe psot hoc实验方法进行多重比较。单独溶剂 (0.5%甲基纤维素+0.2%吐温水溶液) 为阴性对照。

[1287] 实验结果见表3:

[1288] 表3 小鼠体内抗肿瘤活性试验结果

[1289]

	Calu 6移植模型	TGI% (末次给药)
实施例1	50mg/kg, QD	57
实施例200	100mg/kg, QD	59
实施例216	10mg/kg, QD	83

[1290] 本发明化合物优异的体外VEGFR2, FGFR1, PDGFRB三激酶抑制活性和HUVEC细胞抑制活性, 可以作为小分子的络氨酸激酶抑制剂, 具有抑制细胞增殖及血管生成的作用, 具有优良的抗肿瘤活性, 对于治疗各种哺乳动物 (包括人类) 的肿瘤性疾病有优良的效果。