



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111170998 B

(45) 授权公告日 2023.04.11

(21) 申请号 201910180890.1

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2015.04.01

C07D 403/04 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07D 417/04 (2006.01)

申请公布号 CN 111170998 A

A61K 31/506 (2006.01)

(43) 申请公布日 2020.05.19

A61P 35/00 (2006.01)

(66) 本国优先权数据

A61P 35/02 (2006.01)

201410619334.7 2014.11.05 CN

(56) 对比文件

(62) 分案原申请数据

WO 2011140338 A1, 2011.11.10

201510152615.0 2015.04.01

CN 103702990 A, 2014.04.02

(73) 专利权人 益方生物科技(上海)股份有限公司

STN.STN.《STN》.2022,

地址 201203 上海市浦东新区张衡路1000
弄63号楼

M. Raymond V. Finlay et al.. Discovery
of a Potent and Selective EGFR Inhibitor
(AZD9291) of Both Sensitizing and T790M
Resistance Mutations That Spares the Wild
Type Form of the Receptor.《Journal of
Medicinal Chemistry》.2014, 第57卷

专利权人 贝达药业股份有限公司

审查员 王颖

(72) 发明人 江岳恒

权利要求书3页 说明书136页

(74) 专利代理机构 北京金信知识产权代理有限公司 11225

专利代理人 张皓 师杨

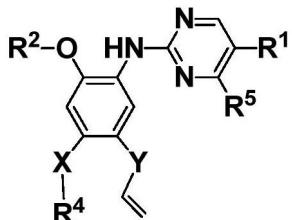
(54) 发明名称

嘧啶或吡啶类化合物、其制备方法和医药用途

(57) 摘要

本发明公开了一类嘧啶或吡啶化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药和溶剂合物，其制备方法、药物组合物以及医药用途。该类所述化合物可以对EGFR蛋白酶的变异形态产生抑制作用，因此能有效地抑制多种肿瘤细胞的生长，可用于制备抗肿瘤药物，用于很多不同的癌症的治疗、联合治疗或预防，并可以克服现有药物吉非替尼、厄洛替尼等第一代EGFR抑制剂诱发的耐药性。更特别地，该类化合物可用于制备用于治疗或预防由某些变异形态的表皮生长因子受体（例如L858R激活突变体、Exon19缺失激活突变体、和T790M抗性突变体）所介导的疾病、障碍、紊乱或病况的药物。

1. 一类如下式(I)所示的嘧啶化合物或者其药学上可接受的盐：



(I)

其中：

R¹是氢或氘；

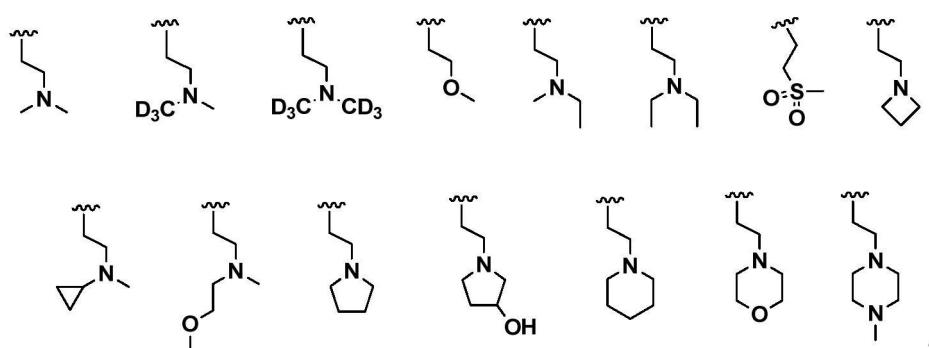
R²是C1-C6烷基、CD₃、或卤素取代的C1-C6烷基；

X是NR³或0；

Y是NHC(=O)；

R³是C1-C6烷基、CD₃；

R⁴是



R⁵选自如下基团：



其中，R⁶是氢、C1-C3烷基、CD₃、C1-C3烷基磺酰基、C3-C6环烷基、或者由氟取代的C1-C3烷基。

2. 根据权利要求1所述的嘧啶化合物或者其药学上可接受的盐，其中，R⁶是氢、甲基、CD₃、乙基、甲基磺酰基、C3-C6环烷基或者由氟取代的C1-C3烷基。

3. 根据权利要求1或2所述的嘧啶化合物或者其药学上可接受的盐，其中

R¹是氢或氘；

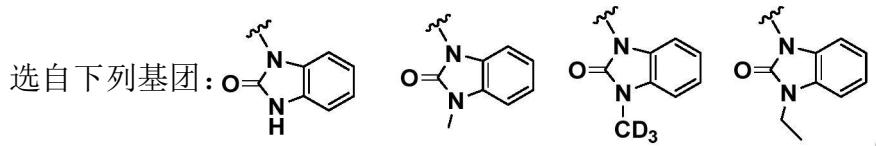
R²是C1-C3烷基、CD₃、或者由1至3个氟或氯取代的C1-C3烷基；

X是NR³或0；

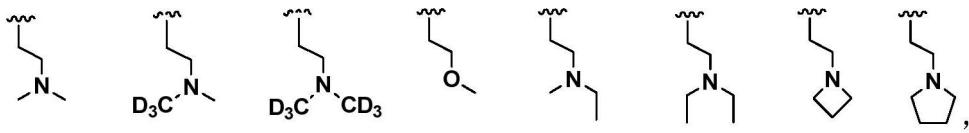
R³是C1-C3烷基或CD₃。

4. 根据权利要求1所述的嘧啶化合物或者其药学上可接受的盐，其中，

R¹是氢，R²是甲基或CD₃，X是NR³，R³是CH₃，CD₃、乙基或甲氧基乙基，R⁴是二甲胺基乙基，R⁵

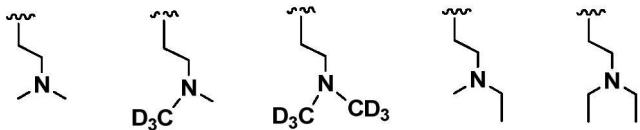


5. 根据权利要求1所述的嘧啶化合物或者其药学上可接受的盐,其中,
R¹是氢,R²是甲基或CD₃,X是NR³,R³是CD₃或乙基,R⁴选自下列基团:

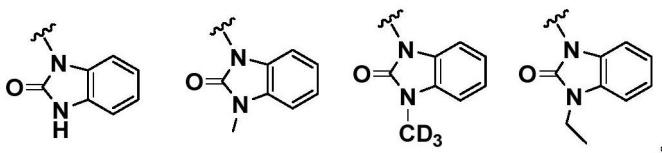


R⁵选自下列基团:

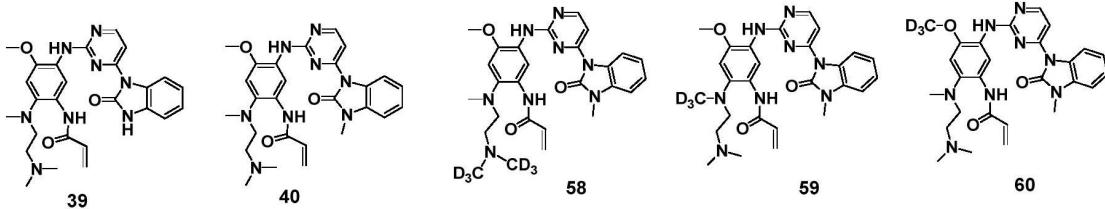
6. 根据权利要求1所述的嘧啶化合物或者其药学上可接受的盐,其中,
R¹是氢,R²是甲基或CD₃,X是NR³,R³是CD₃或乙基,R⁴选自下列基团:

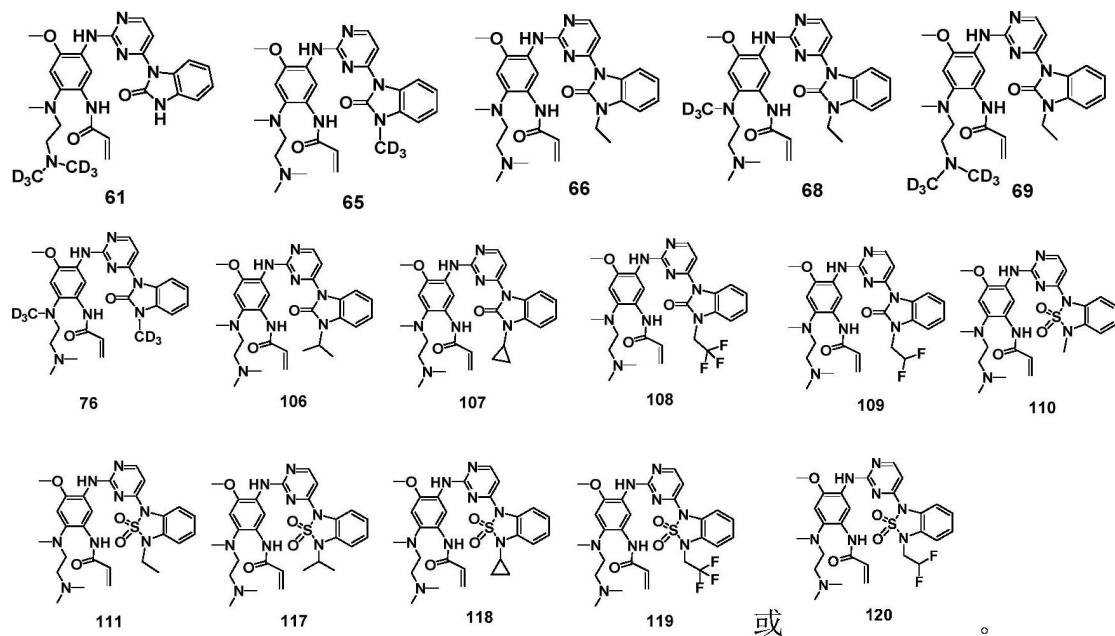


R⁵是选自下列基团:

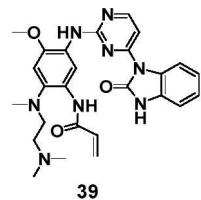


7. 根据权利要求1所述的嘧啶化合物或者其药学上可接受的盐,其中,所述化合物为

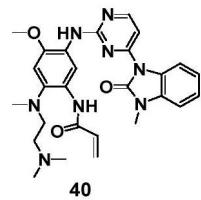




8. 根据权利要求7所述的嘧啶化合物或者其药学上可接受的盐,其中,所述化合物为



9. 根据权利要求7所述的嘧啶化合物或者其药学上可接受的盐,其中,所述化合物为



10. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的一种或多种选自权利要求1~9中任意一项所述的化合物和/或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学辅料。

11. 权利要求1~9中任意一项所述的化合物和/或其药学上可接受的盐在制备治疗或预防由激活或抗性突变体形式的EGFR介导的障碍或疾病的药物中的用途。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中,所述由激活或抗性突变体形式的EGFR介导的障碍或疾病为卵巢癌、宫颈癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝细胞癌、胃肠道基质瘤、甲状腺癌、胆管癌、子宫内膜癌、肾癌、多发性骨髓瘤或间皮瘤。

13. 根据权利要求12所述的用途,其中,所述胶质瘤为胶质母细胞瘤、所述白血病为急性髓细胞白血病,所述淋巴瘤为非霍奇金淋巴瘤或间变性大细胞淋巴瘤。

14. 根据权利要求11所述的用途,其中,所述障碍或疾病为非小细胞肺癌。

嘧啶或吡啶类化合物、其制备方法和医药用途

[0001] 本申请为分案申请,原申请的申请号为2015101526150、申请日为2015年4月1日、发明名称为“嘧啶或吡啶类化合物、其制备方法和医药用途”。

技术领域

[0002] 本发明属于化学医药领域,特别是涉及一类嘧啶或吡啶类化合物以及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药和溶剂合物,其制备方法、药物组合物以及医药用途。具体而言,本发明涉及一些嘧啶或吡啶化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药和溶剂合物,其制备方法,包含所述化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体、前药和/或溶剂合物(特别是这些化合物和盐的有用的多晶型)的药物组合物,和所述化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药和溶剂合物在制备用于治疗由各种不同形式(激活突变体和/或抗性突变体形式)的EGFR介导的疾病的药物中的用途。

背景技术

[0003] 癌症正在成为人类最为致命的“杀手”,近年来,中国每年死于癌症的总人口,接近200万人。虽然各种各样的治疗途径以及药物的发现对癌症患者带来了希望,但这些常规治疗存在诸多弊端,譬如副作用大,治疗效果不佳,肿瘤术后复发,转移等。迫切需要新的治疗技术来解决癌症治疗的低成功率的现状。最近出现的个体化化疗和靶向治疗给肺癌治疗带来了新的希望。肿瘤分子靶向治疗是基于对肿瘤生长密切相关的关键分子通过化学或生物学手段选择性杀伤肿瘤细胞的一种治疗方法。靶向治疗方法具有特异性高,选择性强,毒副作用较轻的特点。当靶向治疗与传统化疗、放疗或肿瘤免疫联合应用时,可大大加强疗效,减少术后复发。肿瘤靶向治疗在最近几年内得到了迅速发展,是肿瘤治疗的新兴领域和未来发展趋势。

[0004] 蛋白酪氨酸激酶(PTKs)是一类蛋白质酶,它们能够催化在多种重要蛋白质的酪氨酸残基上的酚羟基磷酸化反应,由此激活功能性蛋白的生物活性。这个过程在细胞内的信号传导通路中占据十分重要的地位,它调节着细胞体内生长、分化、死亡等一系列生理化学过程。蛋白酪氨酸激酶功能失调会引发生物体内的一系列疾病。研究表明,半数以上的癌症原基因和癌基因的激活都与蛋白酪氨酸激酶相关,蛋白酪氨酸激酶的异常表达可导致细胞增殖调节发生紊乱,进而导致肿瘤发生。此外,酪氨酸激酶的异常表达还与肿瘤的侵袭和转移,肿瘤新生血管的生成,肿瘤的化疗抗药性密切相关。酪氨酸激酶已经成为抗肿瘤药物研发为的很重要靶点。

[0005] 表皮生长因子受体(EGFR)是一种受体酪氨酸蛋白激酶,属于erbB受体家族中的一种跨膜蛋白。

[0006] EGFR调控了细胞的增殖,存活,粘连,迁移与分化,它在多种肿瘤细胞中过度活化或持续活化,比如肺癌,乳腺癌,前列腺癌等细胞中。EGFR的异常活化在肿瘤的转化与增长中起着关键性的作用。阻断EGFR的活化已被临床证明为有效的靶向治疗肿瘤细胞方法之一。EGFR在50%的NSCLC(非小型性细胞肺癌)病例中有表达。这使得EGFR及其家族成员成为

靶向治疗的主要候选者。吉非替尼(gefitinib)和厄洛替尼(erlotinib)是EGFR的第一代小分子抑制剂,主要用于治疗晚期NSCLC的药物。临床结果显示吉非替尼或厄洛替尼对大约10%的白人NSCLC和大约35%的亚裔NSCLC患者有疗效。分析表明多数具有EGFR活化突变的NSCLC患者对EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的反应率显著高于EGFR野生型的NSCLC患者。

[0007] 但是临床研究表明许多患者很快(12-14个月)就对这些EGFR的小分子抑制剂药物产生了抗药性,即获得性耐药性。看门残基(gatekeeper residue)T790M突变是EGFR20外显子中的一个突变点,是造成耐药的主要机制之一。针对这些EGFR突变的新一代抑制剂研究在进来获得了很大的成功。阿法替尼(Afatinib)是EGFR和人表皮生长因子受体2(HER2)酪氨酸激酶的强效、不可逆的双重抑制剂。其它类似的多靶点,高活性,不可逆的抑制剂,例如,卡奈替尼(canertinib),达克替尼(Dacomitinib)也正在后期临床试验中。这些新型的第二代不可逆的抑制剂对L858R及T790M突变的EGFR具有很强的抑制作用,对吉非替尼或厄洛替尼已经产生抗药性的癌症病人有着显著的疗效。可是这些第二代EGFR突变体抑制剂对野生型EGFR(WT-EGFR)也同样具有极强的抑制性。临床研究已经证明对野生型EGFR的抑制在大部分患者身上会导致药物毒性和副作用,譬如在人体中表现为皮疹或腹泻。

[0008] 要克服第二代EGFR抑制剂的毒性和副作用,就必须减少对野生型EGFR(WT-EGFR)的抑制作用。新一代的EGFR抑制剂应该保持对EGFR L858R激活突变体、Exon19缺失激活突变体和T790M抗性突变体有较强的抑制,同时对WT-EGFR及其它酪氨酸蛋白激酶受体显示相对较低的抑制作用。此类化合物可以用于治疗有EGFR L858R激活突变体、Exon19缺失激活突变体的癌症病人的治疗,以及对第一代EGFR抑制剂如吉非替尼、厄洛替尼或埃克替尼已经产生抗药性EGFR-T790M抗性突变体的癌症病人的治疗,而不用担心第二代EGFR突变体抑制剂如阿法替尼所带来的副作用。

[0009] 本发明显示了许多对EGFR突变体(一种或多种)具有高抑制活性,但对野生型EGFR只有相对较低的抑制性的嘧啶或吡啶化合物。本发明的化合物具有较好的物理化学性质和安全毒性参数。此类化合物在有EGFR激活突变体和/或EGFR的抗药性突变的癌症治疗中会有较好的效果。

[0010] 本发明涉及某些嘧啶或吡啶化合物及其药学上可接受的盐,其可用于由某些变异形态的表皮生长因子受体(例如L858R激活突变体、Exon19缺失激活突变体、和T790M抗性突变体)所介导的疾病或病况的治疗或预防。此类化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药和溶剂合物,可用于很多不同的癌症的治疗或预防。本发明还涉及包含所述化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药和溶剂合物(特别是这些化合物和盐的有用的多晶型)的药物组合物、所述化合物的制备中有用的中间体、和涉及利用所述化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药和溶剂合物治疗由激活和/或抗性突变体形式的EGFR所介导的疾病的方法。

[0011] 因此,迫切需要新类型的,尤其是新颖骨架的化合物来解决耐药性,选择性差等问题。在以下文献列表中引证与专利申请最接近的现有技术的专利或非专利文件(期刊、杂志、手册和书籍等):

[0012] 1、New England Journal of medicine, 2008, 第358卷, 第1160-1174页;

[0013] 2、Chemical and Biophysical Research Communications, 2004, 第319卷, 第1-11页;

- [0014] 3.Science,2004,第304卷,第1497-1500页;
- [0015] 4.New England Journal of medicine,2004,第350卷,第2129-2139页;
- [0016] 5.Molecular Cancer Therapeutics,2014,第13卷,第1468-1479页;
- [0017] 6.Journal of Medicinal Chemistry,2014,第57卷,第8249-8267页;
- [0018] 7.WO2013014448A1,对应于CN103702990A;
- [0019] 8.WO2013108754A1;
- [0020] 9.CN103374000A;
- [0021] 10.CN103804303A;
- [0022] 11.WO2013184766A1;
- [0023] 12.WO2009051822A1。
- [0024] 需要声明的是上述专利或非专利文件只是代表性的文献,并不是所有有关文献的完整列表。上述专利或非专利文件的全部公开内容在此通过引用并入本文,在存在矛盾或抵触的情况下,以本文中的描述为准。
- [0025] 目前的EGFR-TKI仍不能解决药物耐药性所引起的临床难题,而且现有的药物多是以喹唑啉或者喹啉胺类为基本母核的EGFR可逆或不可逆抑制剂,其对EGFR野生型细胞的选择性差带来的毒副作用仍然是不可避免的。因此,迫切需要新类型的,尤其是新颖骨架的化合物来解决耐药性,选择性差等问题。

发明内容

[0026] 本发明的一个目的是提供一类下面式(I)所示的嘧啶或吡啶化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药分子或溶剂合物。该类化合物可以对表皮生长因子受体(EGFR)蛋白激酶的变异形态产生抑制作用,因此可有效抑制多种肿瘤细胞的生长,可用于制备抗肿瘤药物,用于很多不同的癌症的治疗或预防,并可以克服现有药物吉非替尼,厄洛替尼等诱发的耐药性。更特别地,该类化合物可用于制备用于治疗或预防由某些变异形态的EGFR(例如L858R激活突变体、Exon19缺失激活突变体、和/或T790M抗性突变体)所介导的疾病、障碍、紊乱或病况的药物。

[0027] 本发明的另一目的是提供上述化合物的制备方法。

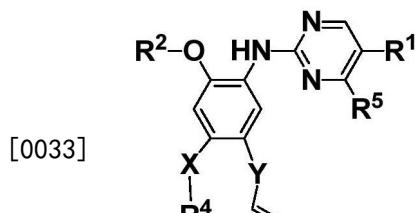
[0028] 本发明的又一目的是提供一种药物组合物,其包含选自上述嘧啶或吡啶化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体、前药分子和溶剂合物中的一种或多种,以及一种或多种药学辅料。

[0029] 本发明的又一目的是提供上述嘧啶或吡啶化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体、前药分子和/或溶剂合物以及上述药物组合物在制备用于治疗或预防由变异形态的EGFR所介导的疾病、障碍、紊乱或病况的药物中的用途,尤其是在制备用于治疗或预防一种或多种癌症的药物种的用途。

[0030] 本发明的又一目的是提供一种治疗或预防由变异形态的EGFR所介导的疾病、障碍、紊乱或病况,尤其是一种或多种癌症的方法。

[0031] 本发明的又一目的是提供一种癌症联合治疗方法,即将选自上述嘧啶或吡啶化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体、前药分子和溶剂合物中的一种或多种或根据本发明的药物组合物与常规的手术、放射疗法、化学疗法或肿瘤免疫疗法联合使用。

[0032] 在本发明的第一方面,提供了式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体、前药分子或溶剂合物:



(I)

[0034] 其中:

[0035] R^1 是氢、氘、卤素或氰基;

[0036] R^2 是C1-C6烷基、 CD_3 、或卤素取代的C1-C6烷基;

[0037] X是选自NR³或0;

[0038] Y是选自NHC(=0)或NHS(=0)₂,且NHC(=0)或NHS(=0)₂中的氮与式(I)中的苯环连接;

[0039] R^3 是C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、 CD_3 、C1~C6烷氧基C1-C6烷基;

[0040] R^4 是未取代的或者由1-3个取代基取代的C1-C3烷基,其中,所述的取代基为C1-C3烷基、 CD_3 、C1-C3烷氧基、甲磺酰基、 NR^7R^8 或者未取代的或由羟基或C1-C3烷基取代的含有1-2个选自N和O中的杂原子的3-6元杂环基;

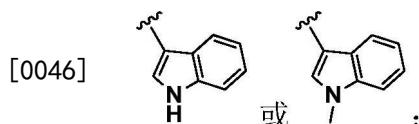
[0041] 或者, R^3 、 R^4 及其连接的氮原子形成一个含1-4个氮或氧的具有取代基的4-6元杂环,所述取代基为氨基、二甲基氨基、C1-C3烷氧基、或者未取代的或由C1-C3烷基取代的含有1-2个选自N和O中的杂原子的4-6元杂环基;

[0042] R^5 是由两个环形成的并环,所述由两个环形成的并环非必须地由1-3个取代基所取代,其中,所述形成并环的两个环各自独立地为苯、5-7元杂环或5-7元杂芳环,其中,所述5-7元杂环或5-7元杂芳环含有1-4个选自S、N或O中的杂原子,所述取代基为氧代基团(=0)或 R^6 ,

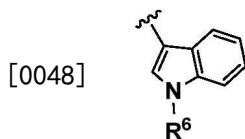
[0043] R^6 是氢、C1-C3烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基)、 CD_3 、C1-C3烷基磺酰基、C3-C6环烷基(例如,C3-C4环烷基)、4-6元杂环基、4-6元杂芳基、或者由卤素取代的C1-C3烷基(例如,由氟取代的C2-C3烷基),其中所述4-6元杂环基或4-6元杂芳基包含选自1-3个选自N、O和S中的杂原子且非必须地被C1-C2烷基所取代;优选地, R^6 是氢、C1-C3烷基、 CD_3 或C1-C3烷基磺酰基;

[0044] R^7 、 R^8 各自独立地为C1-C3烷基、 CD_3 、C1-C3烷氧基或C3-C5环烷基;

[0045] 并且,当 R^1 是氢, R^2 是甲基,X是NCH₃,Y是NHC(=0), R^4 是二甲胺基乙基时, R^5 不能为



[0047] 当 R^1 是氢, R^2 是甲基,X是NR³,Y是NHC(=0), R^3 是甲基, R^4 是二甲胺基乙基, R^5 是



[0049] R⁶是甲基时,R¹、R²、R³、R⁴和R⁶中不能有任何一个基团中有氢被氘取代。

[0050] 在本申请的优选方案中,

[0051] R¹是选自氢、氘、氟、氯或氰基;

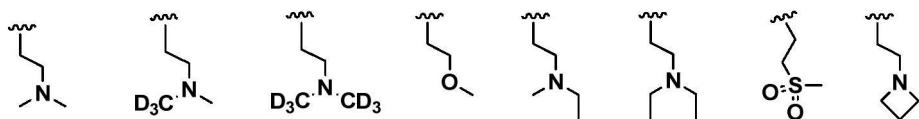
[0052] R²是选自C1-C3烷基、CD₃、或者由1至3个氟或氯取代的C1-C3烷基;

[0053] X是选自NR³或0;

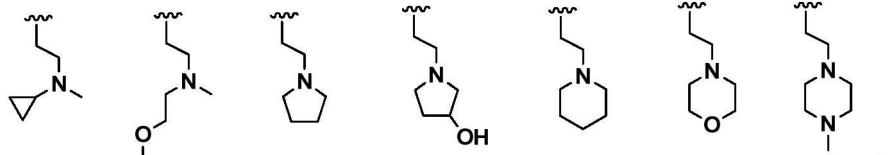
[0054] R³是选自C1-C3烷基、CD₃、或者C1-C3烷氧基C1-C3烷基;

[0055] Y是NHC(=O)或NHS(=O)₂;

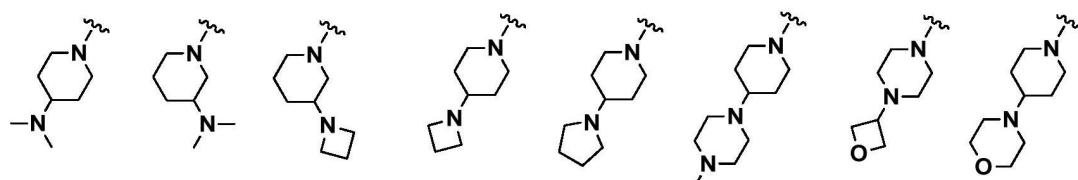
[0056] R⁴是选自下列基团:



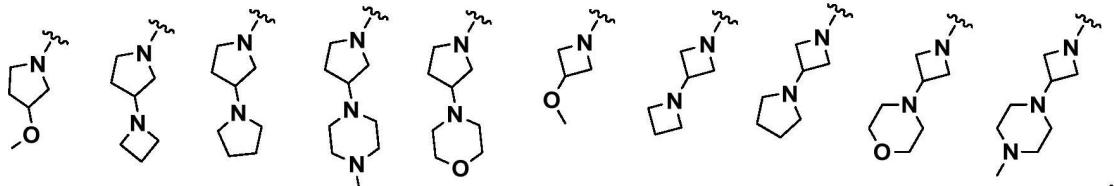
[0057]



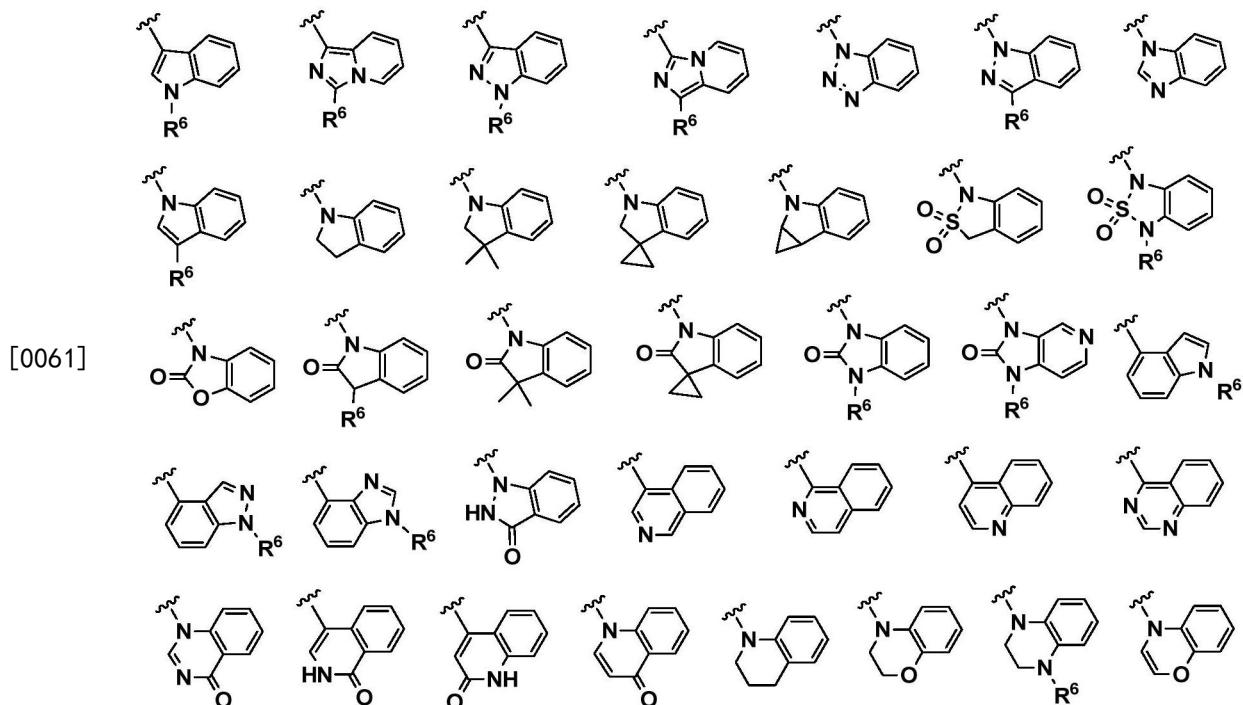
[0058] 或者,当X为NR³时,R³与R⁴及其连接的氮原子可以形成一个含氮的具有取代基的杂环,并选自以下杂环基团:



[0059]

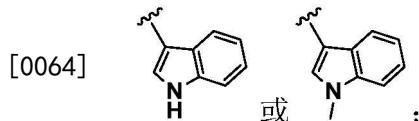


[0060] R⁵是选自以下基团:

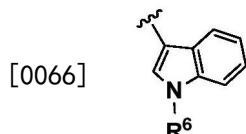


[0062] R^6 是选自氢、甲基、 CD_3 、乙基、甲基磺酰基、C3-C6环烷基(例如,C3-C4环烷基、环丙基)、或者由氟取代的C1-C3烷基(例如,2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基);优选地, R^6 是选自氢、甲基、 CD_3 、乙基或甲基磺酰基;

[0063] 并且,当 R^1 是氢, R^2 是甲基,X是 NCH_3 ,Y是 $NHC(=O)$, R^4 是二甲胺基乙基时, R^5 不能为

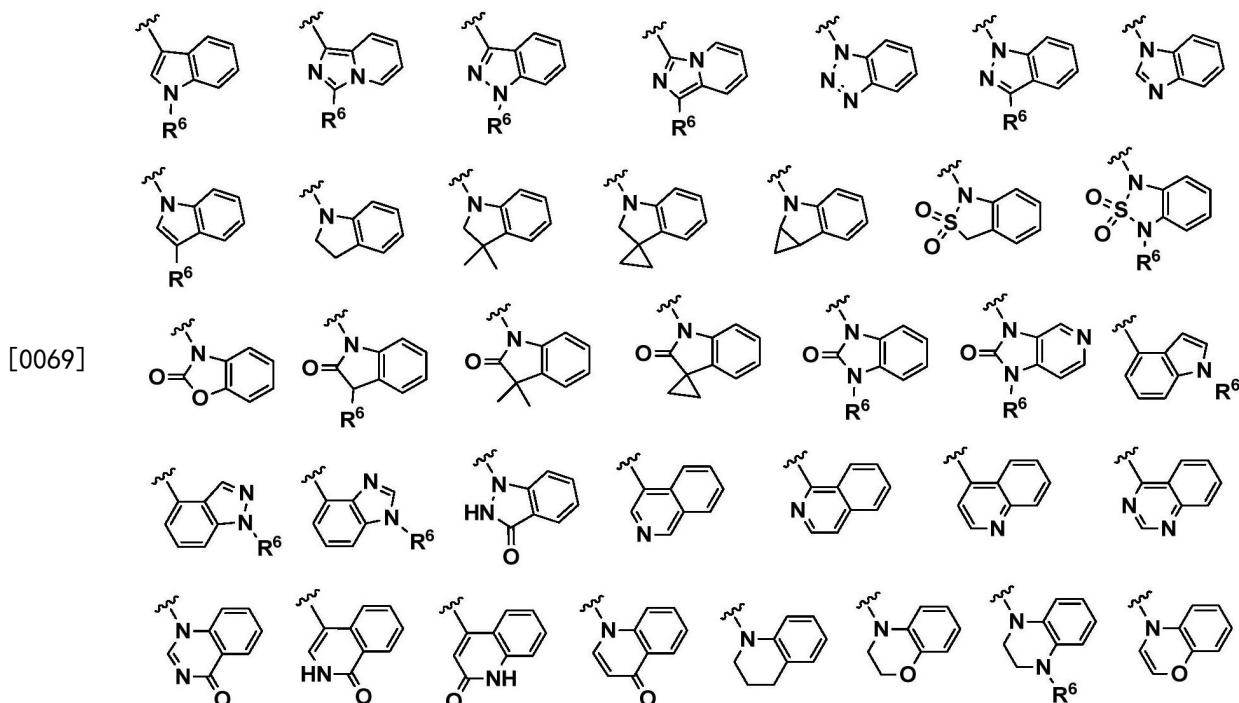


[0065] 当 R^1 是氢, R^2 是甲基,X是 NR^3 ,Y是 $NHC(=O)$, R^3 是甲基, R^4 是二甲胺基乙基, R^5 是



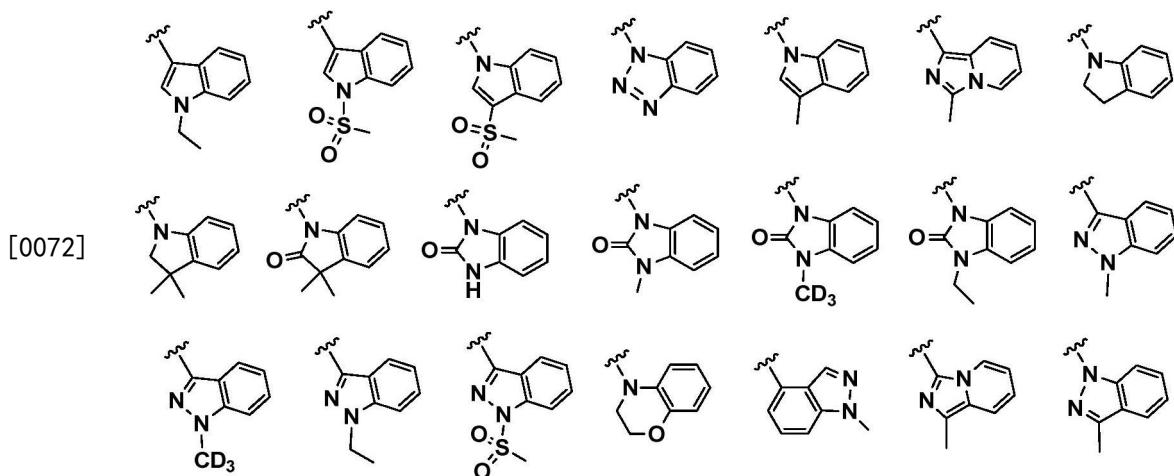
[0067] R^6 是甲基时, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 中不能有任何一个基团中有氢被氘取代。

[0068] 在本申请的另一优选方案中, R^1 是氢, R^2 是甲基或 CD_3 ,X是 NR^3 , R^3 是 CH_3 、 CD_3 、乙基或甲氧基乙基,Y是 $NHC(=O)$ 或 $NHS(=O)_2$, R^4 是二甲胺基乙基, R^5 是选自下列基团:

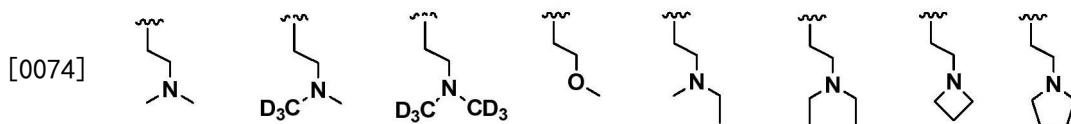


[0070] 其中, R^6 是氢、甲基、 CD_3 、乙基、甲基磺酰基、C3-C6环烷基(例如,C3-C4环烷基、环丙基)、或者由氟取代的C1-C3烷基(例如,2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基);优选地, R^6 是氢、甲基、 CD_3 、乙基、或甲基磺酰基。

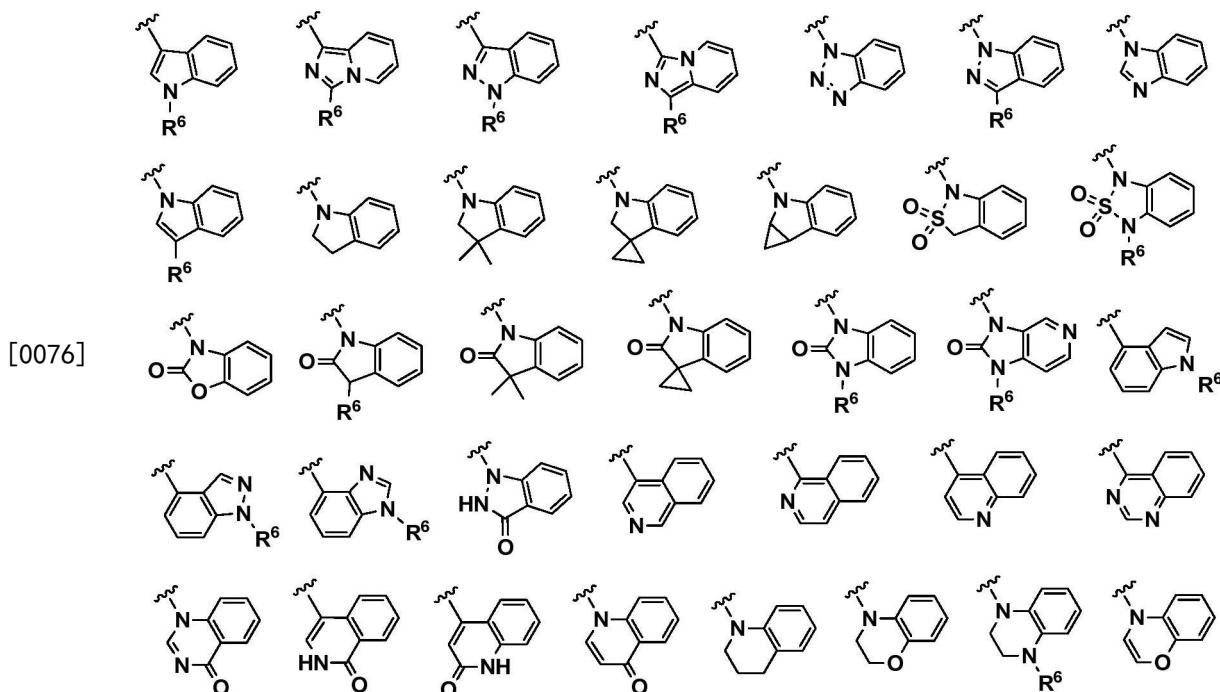
[0071] 在本申请的另一优选方案中, R^1 是氢, R^2 是甲基或 CD_3 ,X是 NR^3 , R^3 是 CH_3 、 CD_3 、乙基或甲氧基乙基,Y是NHC(=O)或NHS(=O)₂, R^4 是二甲胺基乙基, R^5 是选自下列基团:



[0073] 在本申请的另一优选方案中, R^1 是氢, R^2 是甲基或 CD_3 ,X是 NR^3 , R^3 是 CD_3 或乙基,Y是NHC(=O)或NHS(=O)₂, R^4 是选自下列基团:

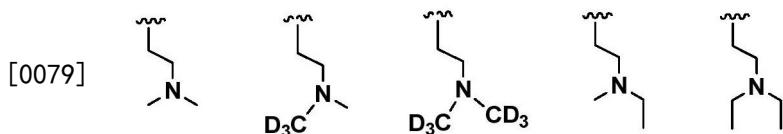


[0075] R^5 是选自下列基团:

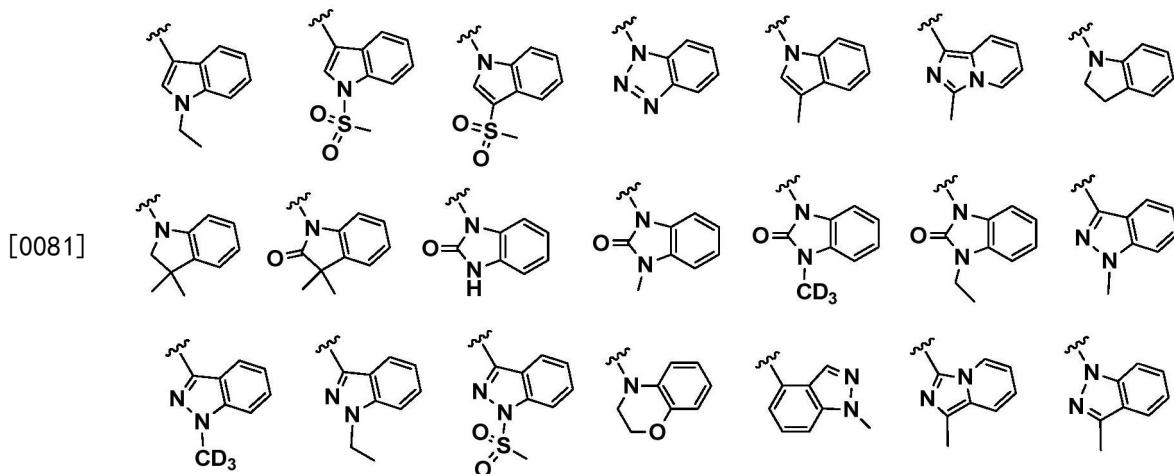


[0077] 其中, R^6 是选自氢、甲基、 CD_3 、乙基、甲基磺酰基、C3-C6环烷基(例如,C3-C4环烷基、环丙基)、或者由氟取代的C1-C3烷基(例如,2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基);优选地, R^6 是选自氢、甲基、 CD_3 、乙基、或甲基磺酰基。

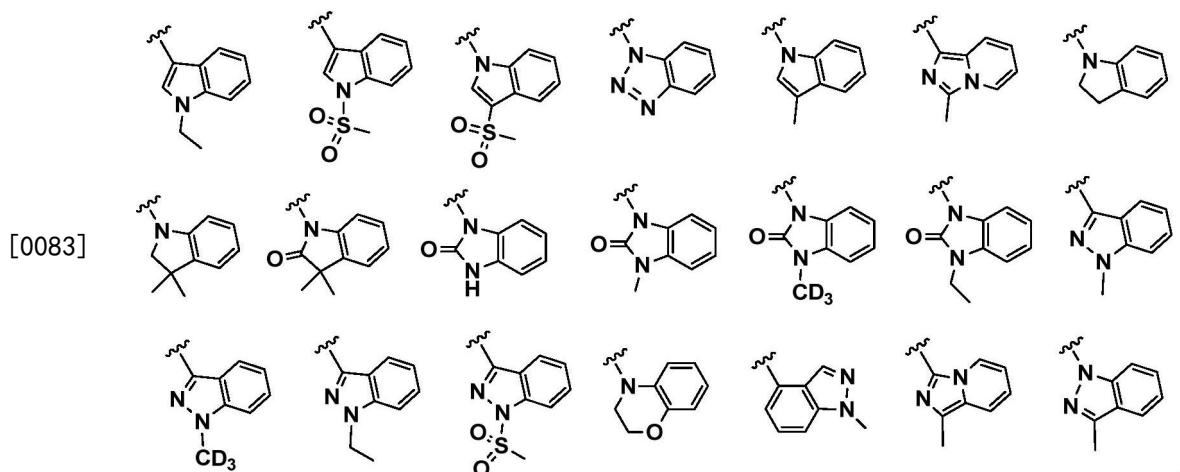
[0078] 在本申请的另一优选方案中, R^1 是氢, R^2 是甲基或 CD_3 ,X是 NR^3 , R^3 是 CD_3 或乙基,Y是 $NHC(=O)$ 或 $NHS(=O)_2$, R^4 是选自下列基团:



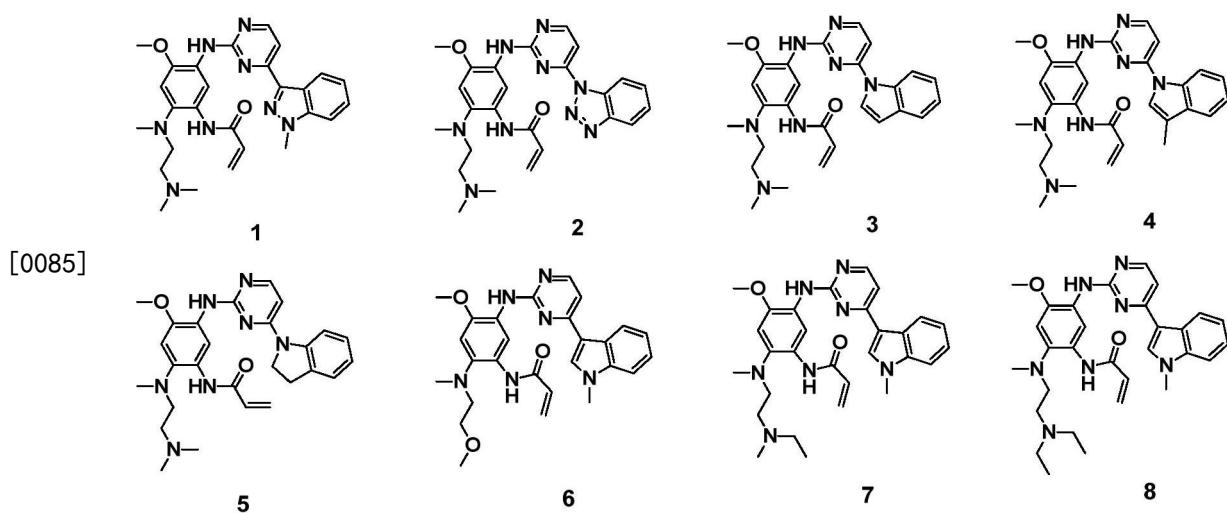
[0080] R^5 是选自下列基团:

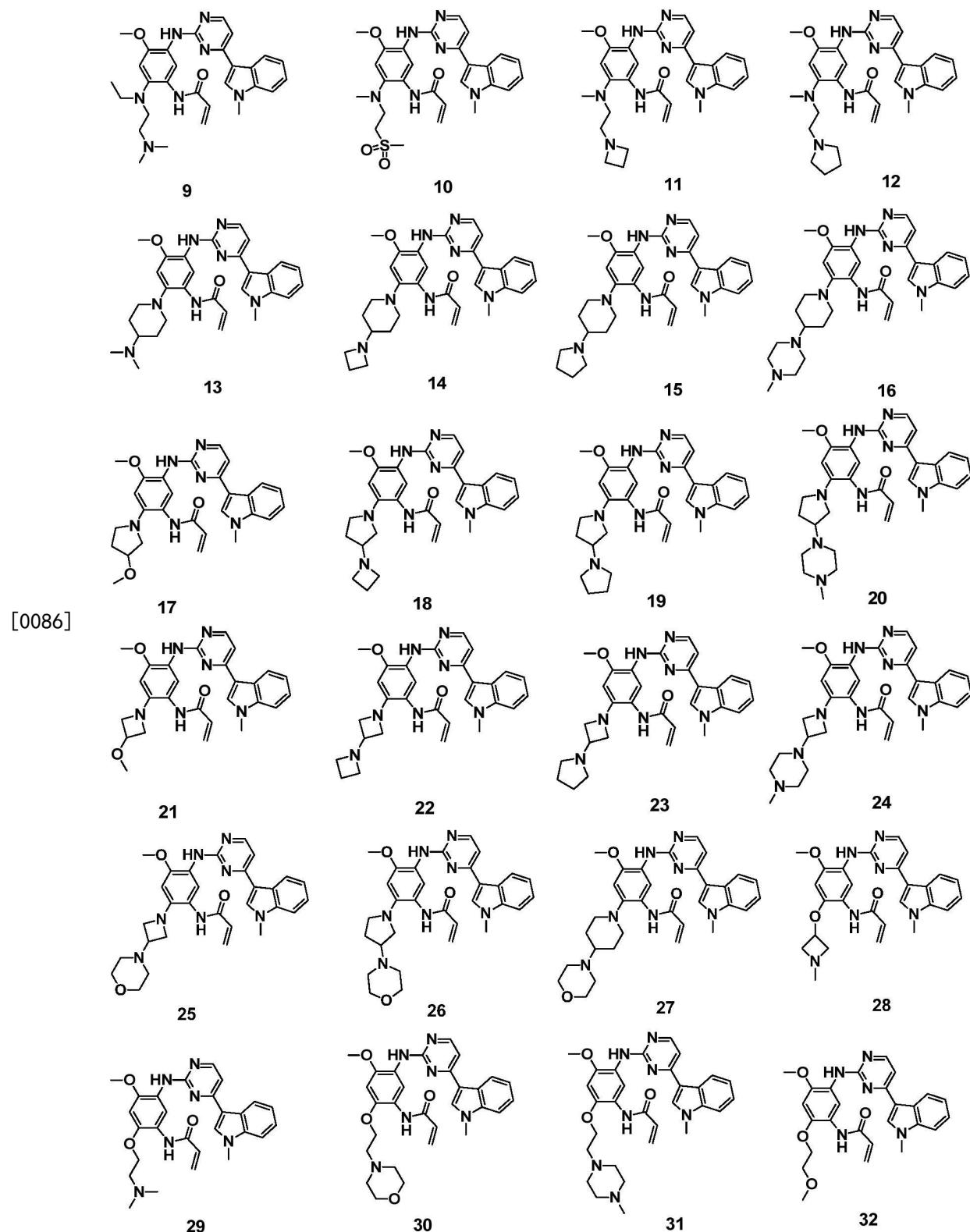


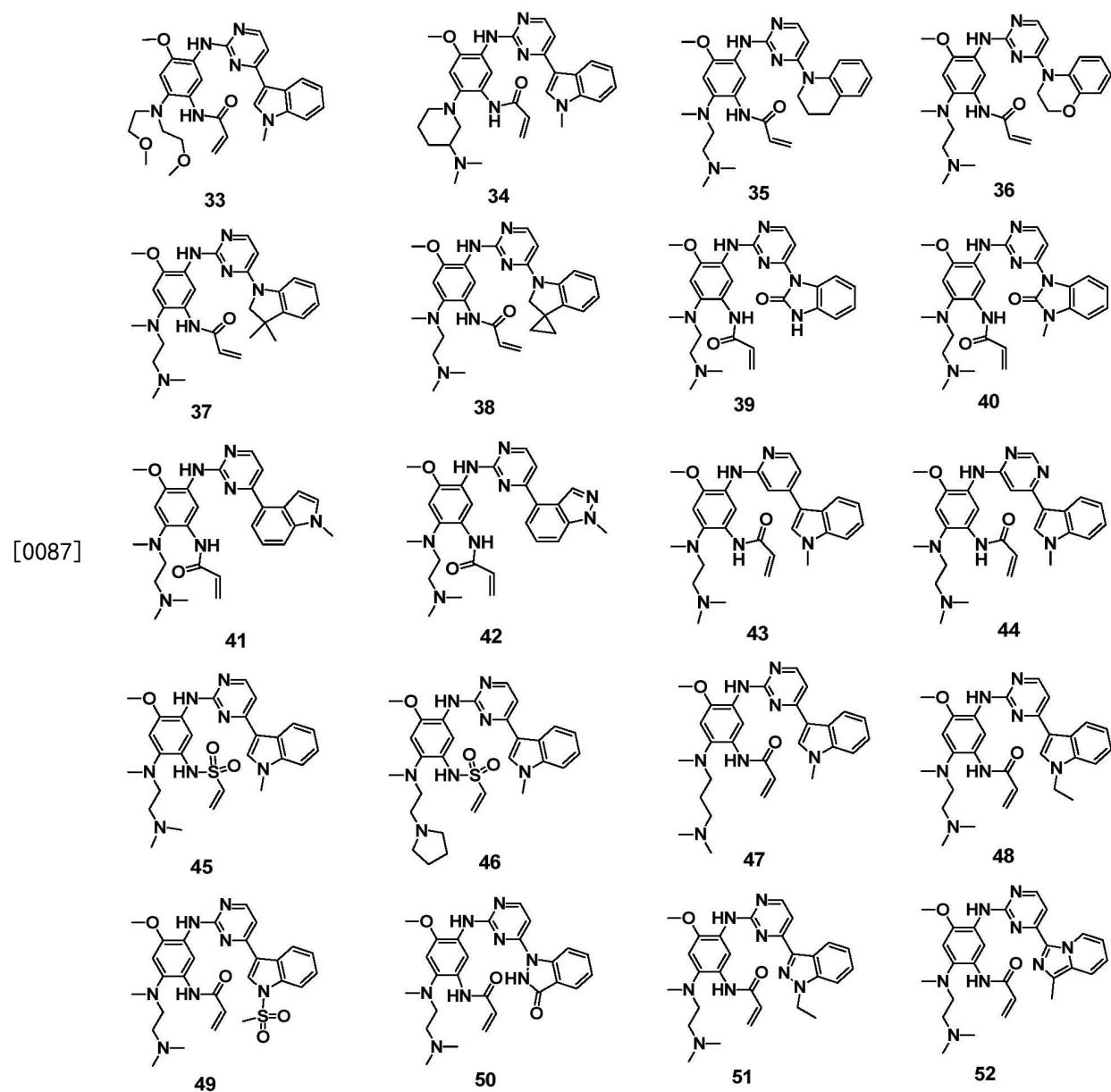
[0082] 在本申请的另一优选方案中, R^1 是氢, R^2 是甲基,X是 NCH_3 ,Y是 $NHC(=O)$ 或 $NHS(=O)_2$, R^4 是二甲胺基乙基, R^5 是选自下列基团:

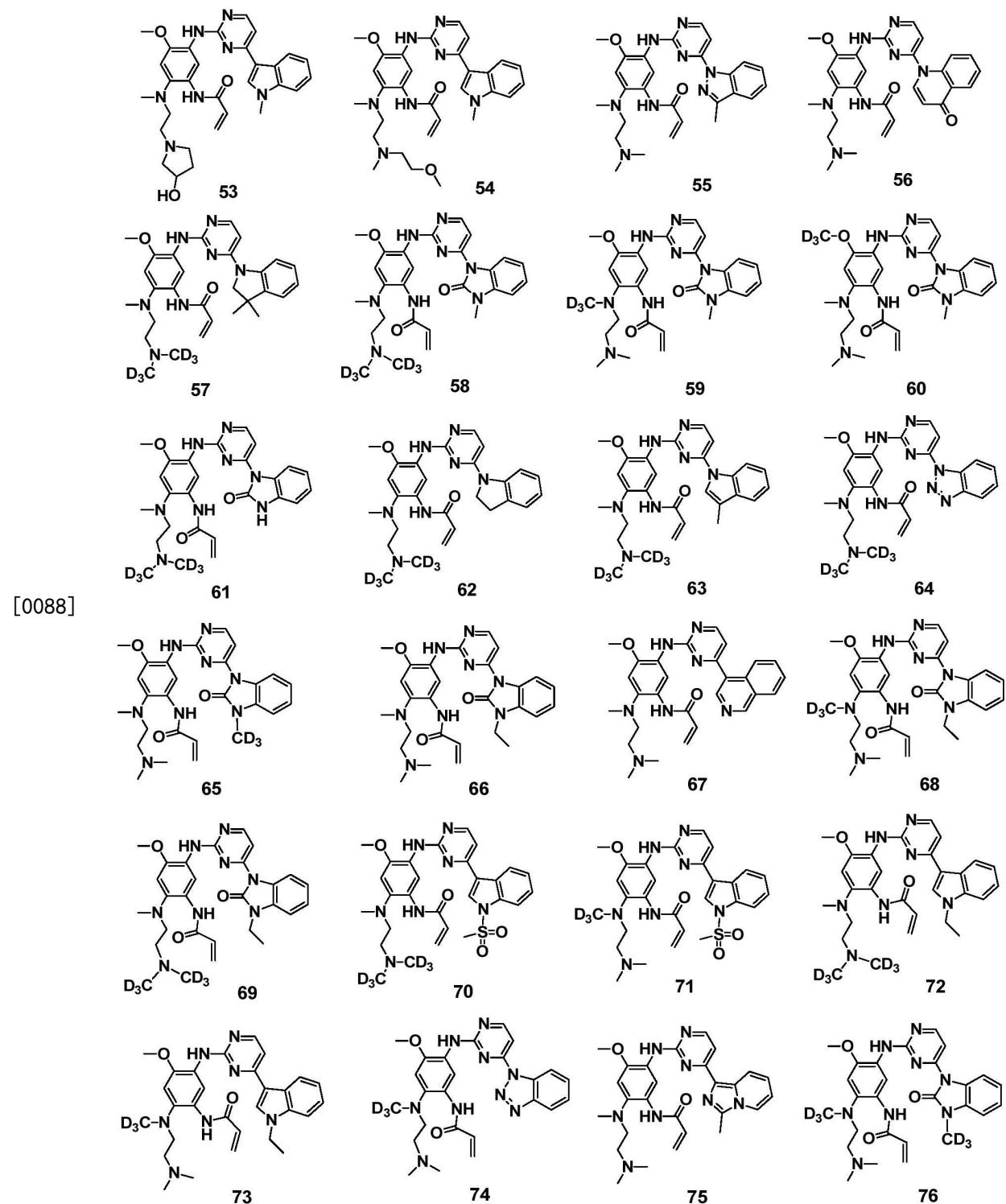


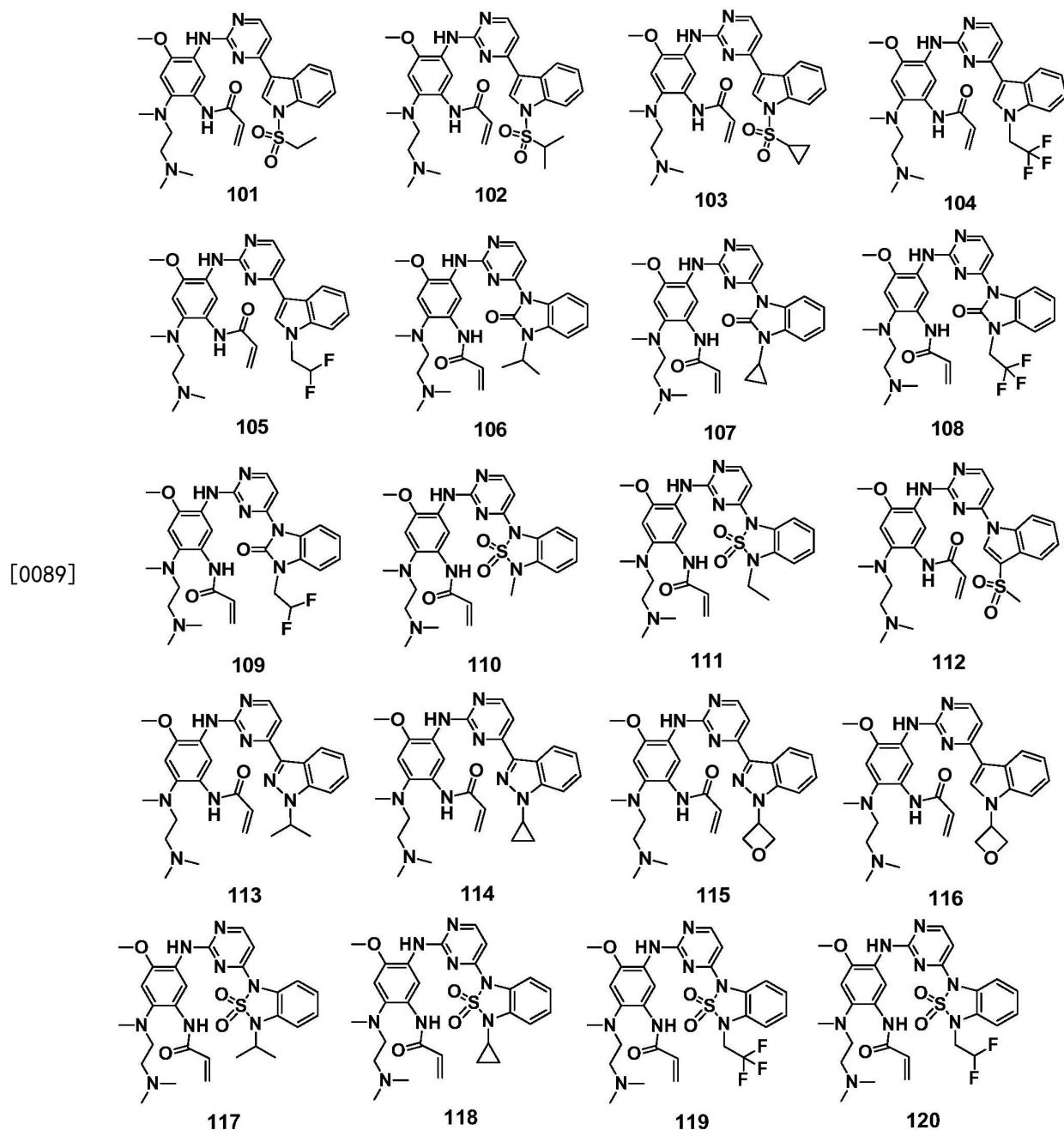
[0084] 在本申请的最优先的实施方案中,所述式(I)的化合物选自:



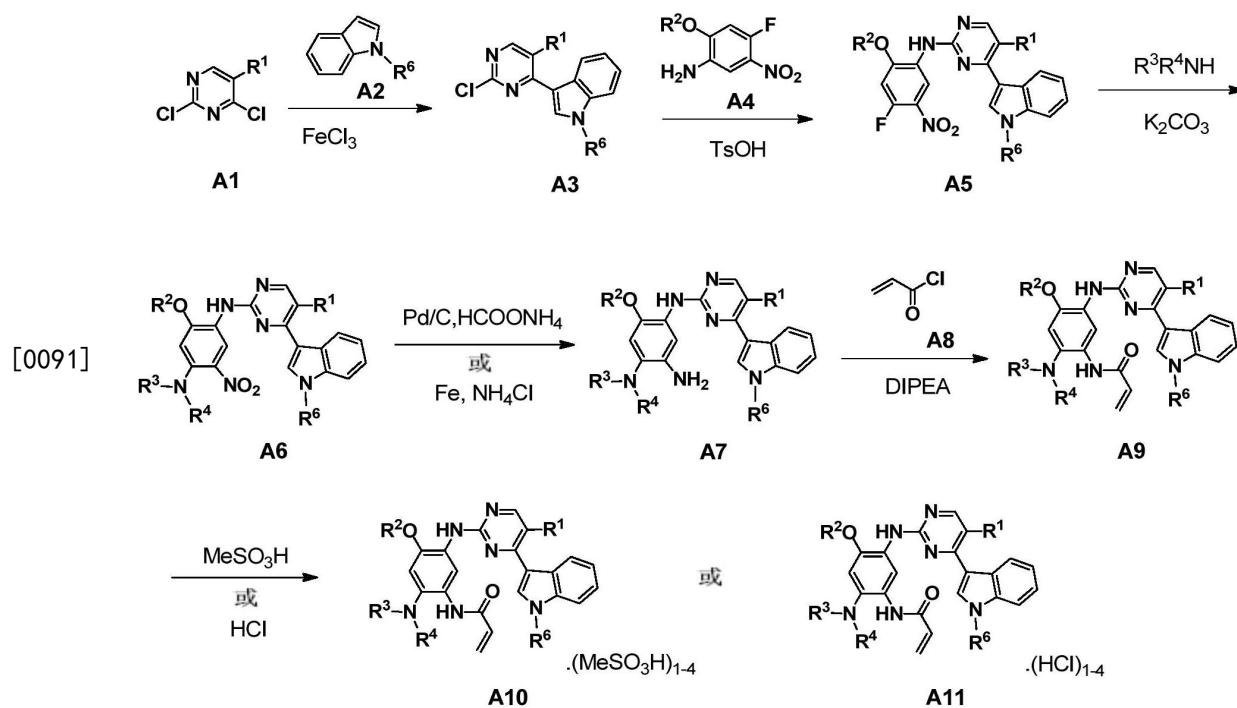






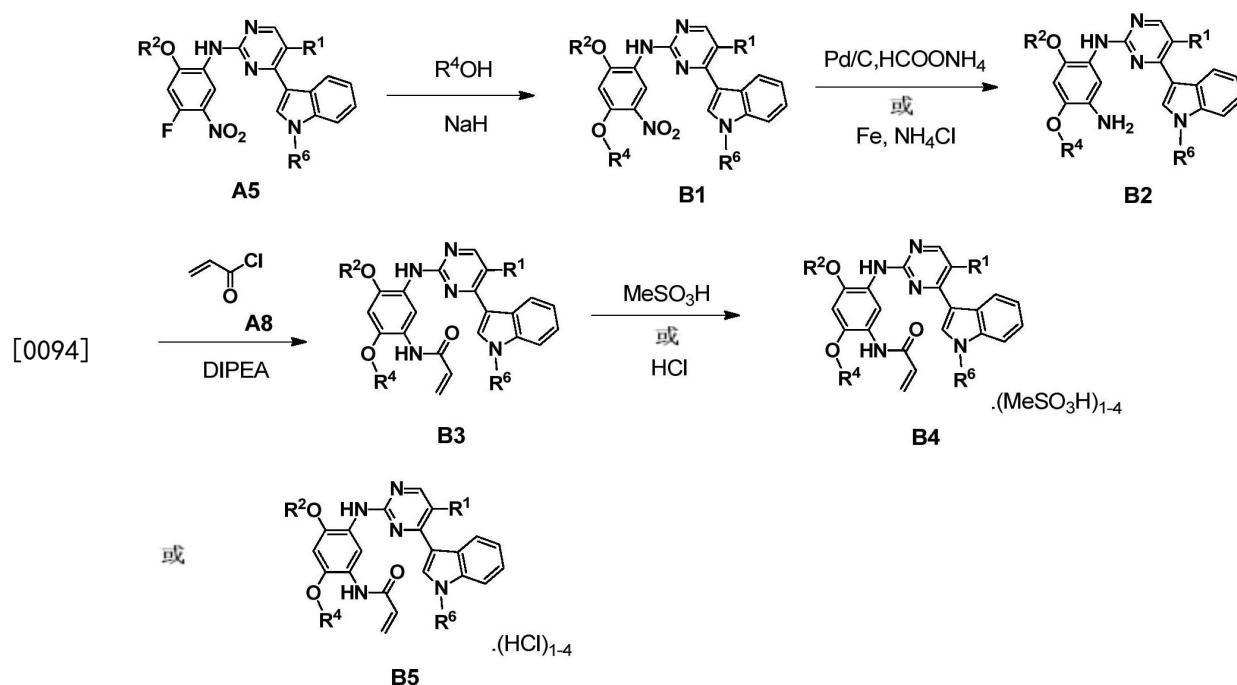


[0090] 本申请的第二方面,提供了制备上述式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐的方法,例如,所述方法可以用下列通用反应式所示的方法,其中某两步或多步反应顺序可以互相交换,不一定要与下列反应式所示的顺序完全一样。下列几个通用反应式中的化合物A1、A2、A4、D1、R³R⁴NH、R⁴OH、R⁵H及R⁵Z可以是市售的,或者可以根据本领域中已知的方法由从其他市售化合物制备。制备方法在实施例有详细的描述。



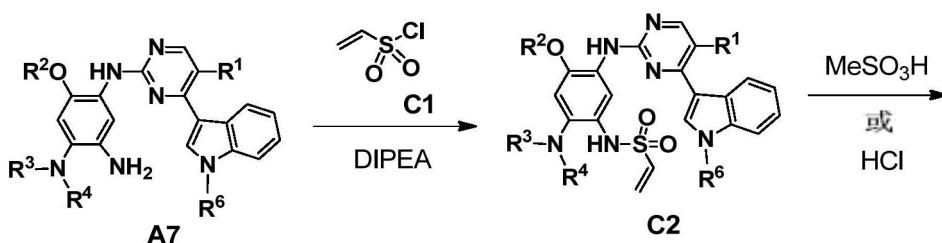
[0092] 其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^6 如前定义和优选,

[0093] 在上述通用反应序列中, 2,4-二氯嘧啶化合物A1在有氯化铁时和吲哚化合物A2反应生成化合物A3。在有对甲苯磺酸的条件下, 化合物A3和A4反应生成化合物A5。二级胺 R^3R^4NH 在有碳酸钾的条件下取代A5中的氟原子而得到产品A6。催化氢化或铁粉还原将硝基苯转化成苯胺A7。在和丙烯酰氯A8反应后, 苯胺生成最终产物A9。在加酸处理下, 产品A9可以转化为不同的盐, 譬如, 加甲磺酸处理后可以得到甲磺酸盐A10, 加盐酸处理后可以得到盐酸盐A11。这些盐中, 酸与化合物A9的比例因分子而异, 一个化合物A9可以和1-4个酸分子成盐, 其中以二酸盐或三酸盐居多。

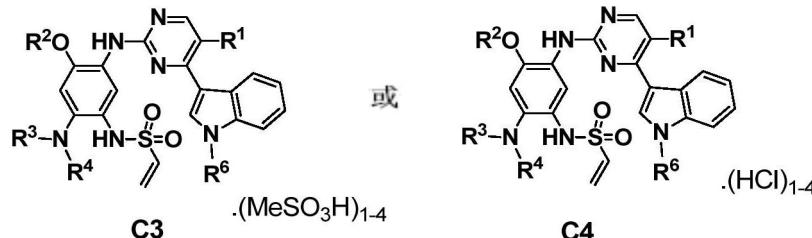


[0095] 其中, R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^6 如前定义和优选,

[0096] 在上述通用反应序列中,醇R⁴OH在钠氢存在下取代A5中的氟原子而得到产品B1。催化氢化或铁粉还原将硝基苯转化成苯胺B2。在和丙烯酰氯A8反应后,苯胺生成最终产物B3。在加酸处理下,产品B3可以转化为不同的盐,譬如,加甲磺酸处理后可以得到甲磺酸盐B4,加盐酸处理后可以得到盐酸盐B5。这些盐中,酸与化合物B3的比例因分子而异,一个化合物B3可以和1-4个酸分子成盐,其中以二酸盐或三酸盐居多。

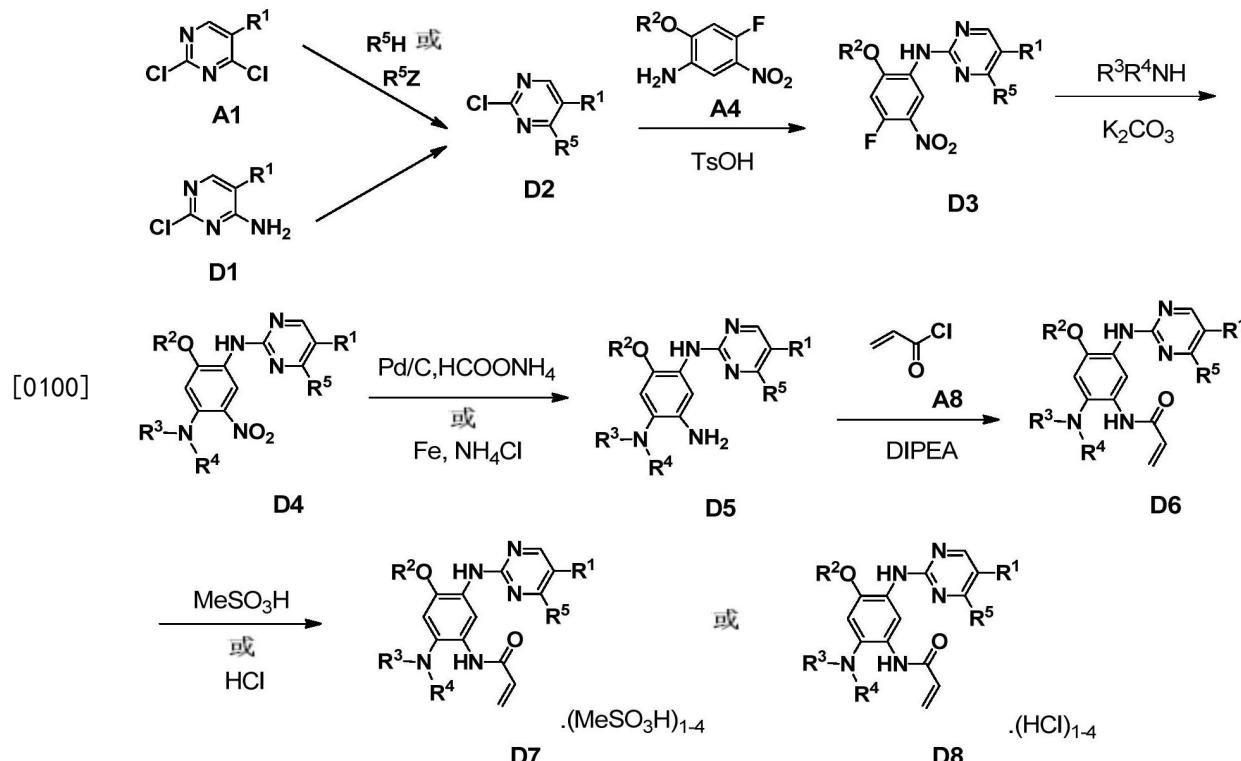


[0097]



[0098] 其中,R¹、R²、R³、R⁴和R⁶如前定义和优选,

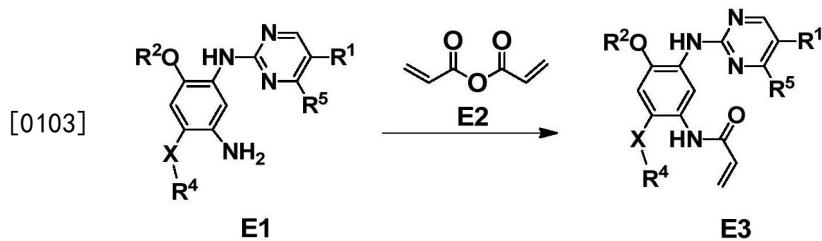
[0099] 在上述通用反应序列中,苯胺A7和乙烯磺酰氯C1反应后,生成最终产物C2。在加酸处理下,产品C2可以转化为不同的盐,譬如,加甲磺酸处理后可以得到甲磺酸盐C3,加盐酸处理后可以得到盐酸盐C4。这些盐中,酸与化合物C2的比例因分子而异,一个化合物C2可以和1-4个酸分子成盐,其中以二酸盐或三酸盐居多。



[0101] 其中,R¹、R²、R³、R⁴和R⁵如前定义和优选,其中Z是硼酸酯、锡取代基或锌取代基,

[0102] 在上述通用反应序列中,2,4-二氯嘧啶化合物A1在合适已知条件下和二元并环化

合物R⁵H进行取代反应,或与化合物R⁵Z进行催化偶联反应生成化合物D2。另外,化合物D1的胺基可以先和合适的试剂反应,然后在合适条件下成环形成D2中的二元并环取代基R⁵。在有对甲苯磺酸的条件下,化合物D2和A4反应生成化合物D3。二级胺R³R⁴NH在有碳酸钾的条件下取代D3中的氟原子而得到产品D4。催化氢化或铁粉还原将硝基苯转化成苯胺D5。在和丙烯酰氯A8反应后,苯胺生成最终产物D6。在加酸处理下,产品D6可以转化为不同的盐,譬如,加甲磺酸处理后可以得到甲磺酸盐D7,加盐酸处理后可以得到盐酸盐D8。这些盐中,酸与化合物D6的比例因分子而异,一个化合物D6可以和1-4个酸分子成盐,其中以二酸盐或三酸盐居多。



[0104] 其中,R¹、R²、R⁴、R⁵和X如前定义和优选,

[0105] 在上述几个通用反应序列中,从苯胺类中间体E1(A7,B2,D5)也可以通过与丙烯酸酐E2反应生成丙烯酰胺类化合物E3(A9,B3,D6)。

[0106] 本申请的第三方面,提供了一种药物组合物,其包含治疗有效量的选自上述式(I)中的一种或多种化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体、前药分子和/或溶剂合物以及一种或多种药学辅料。上述药物组合物为用于治疗或预防由激活突变体或抗性突变体形式EGFR介导的疾病、障碍、紊乱或病况,尤其是用于治疗或预防一种或多种癌症的药物。

[0107] 上述药物根据治疗目的可以选择多种药物制剂形式,一般包括:片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、混悬液、溶液、霜剂、软膏、粉剂、栓剂、气雾剂和注射剂等。

[0108] 本申请的第四方面,提供了上述式(I)所示化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体、前药分子和/或溶剂合物在制备治疗或预防由激活或抗性突变体形式的EGFR介导的障碍或疾病的药物中的用途。所述障碍或疾病包括但不限于:卵巢癌、宫颈癌、结肠直肠癌(例如,结肠腺癌)、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、肝细胞癌、胃肠道基质瘤(GIST)、甲状腺癌、胆管癌、子宫内膜癌、肾癌、间变性大细胞淋巴瘤、急性髓细胞白血病(AML)、多发性骨髓瘤或间皮瘤。

[0109] 在本发明中,所述激活突变体或抗性突变体形式的EGFR可以为例如L858R激活突变体、Exon19缺失激活突变体和/或T790M抗性突变体。因此,由激活突变体或抗性突变体形式的EGFR介导的疾病、障碍、紊乱或病况可以为例如L858R激活突变体、Exon19缺失激活突变体和/或T790M抗性突变体所介导的疾病、障碍、紊乱或病况。

[0110] 根据本发明的式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体、前药分子和溶剂合物或根据本发明的药物组合物尤其可以用于由激活突变体或抗性突变体形式的EGFR介导的疾病、障碍、紊乱或病况的预防或治疗,例如由L858R激活突变体、Exon19缺失激活突变体和/或T790M抗性突变体所介导的疾病、障碍、紊乱或病况的预防或治疗,比如可以用于对吉非替尼、厄洛替尼、或埃可替尼已经产生抗药性的癌症病人的预防或治疗。

[0111] 在本发明的又一方面,提供了一种癌症联合治疗方法,其包括给需要治疗的个体

施用治疗有效量的选自根据本发明的式(I)的嘧啶或吡啶化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体、前药分子和溶剂合物中的一种或多种或治疗有效量的根据本发明的药物组合物,同时联合使用常规的手术或放射疗法或化学疗法或免疫肿瘤疗法。

[0112] 所述的化学疗法或免疫肿瘤疗法与本发明化合物可以并列、同时地、序贯地、或分别地给药,并且可包含但不限于以下类型的抗肿瘤剂的一种或多种:烷化剂(例如卡铂、奥沙利铂、顺铂、环磷酰胺、亚硝基脲类、氮芥、美法仑),抗代谢药(例如吉西他滨),和抗叶酸剂(例如5-氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、羟基脲),拓扑异构酶抑制剂(例如依托泊苷、托泊替康、喜树碱),抗有丝分裂剂(例如长春新碱、长春碱、长春瑞滨,紫杉醇、泰索帝),抗肿瘤抗生素(例如阿霉素、博来霉素、多柔比星、道诺霉素、丝裂霉素C、放线菌素),抗雌激素药(例如他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬),抗雄激素药(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林、和布舍瑞林),芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑),CYP17裂解酶抑制剂(例如阿比特龙),抗erbB2抗体曲妥珠单抗[赫赛汀],抗EGFR抗体西妥昔单抗[Erbitux];酪氨酸激酶,丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂(例如伊马替尼和尼洛替尼、索拉非尼、trametinib、克唑替尼)细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如CDK4抑制剂palbociclib),抗人血管内皮细胞生长因子抗体贝伐珠单抗(阿瓦斯丁)以及VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂(阿帕替尼),免疫肿瘤治疗方法,例如抗PD-1抗体(pembrolizumab, nivolumab)、抗PD-L1抗体、抗LAG-3抗体、抗CTLA-4抗体、抗4-1BB抗体、抗GITR抗体、抗ICOS抗体、白细胞介素2。

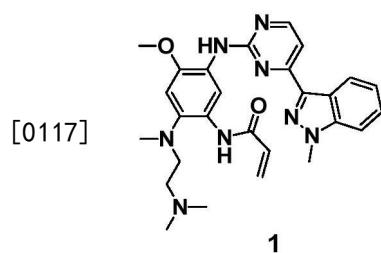
[0113] 有益效果

[0114] 本发明的式(I)的化合物展示了对EGFR激活突变体或抗性突变体形式(一种或多种)具有高抑制活性,但对野生型EGFR抑制相对较低的一类嘧啶或吡啶化合物。本发明的化合物具有较好的物理化学性质和安全毒性参数。此类化合物在由EGFR激活突变和/或抗药性突变介导的疾病(包括癌症)的治疗会有较好的临床效果。

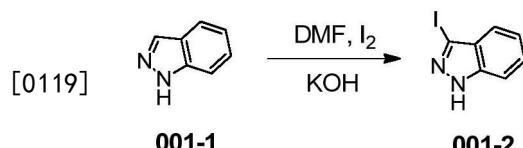
具体实施方式

[0115] 以下实施例对本发明做进一步的描述,但该实施例并非用于限制本发明的保护范围。

[0116] 实施例1



[0118] 1. 中间体001-2的合成

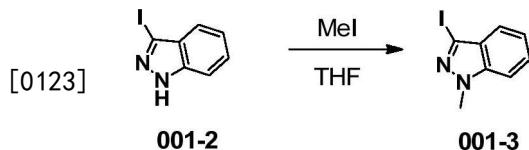


[0120] 在氮气(N_2)保护下,在室温下向1000毫升(mL)三口瓶中将原料001-1(10克(g),

84.7mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺(DMF) (500mL) 中,接着依次加入碘(I₂) (21.5g, 84.8毫摩尔(mmol)) ,氢氧化钾(KOH) (19g, 338.6mmol) ,室温下反应搅拌过夜。反应完全后,向反应混合物中加入200毫升10%的硫代硫酸钠(Na₂S₂O₃) 冰水淬灭反应,将混合物用500毫升乙酸乙酯(EA) 萃取3次,有机相合并后用500毫升饱和食盐水(NaCl) 洗涤1次,有机相用无水硫酸钠(Na₂SO₄) 干燥后浓缩得15.3g 001-2(74%) ,为类白色固体。

[0121] 液相色谱质谱(LCMS): 245.0。

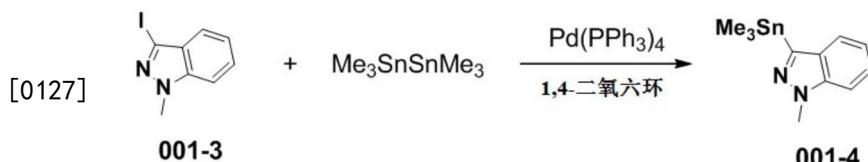
[0122] 2. 中间体001-3的合成



[0124] 在氮气保护下向250mL三口瓶中,在室温下将钠氢(NaH) (0.6g, 14.8mmol) 溶于100mL无水四氢呋喃(THF) 中,反应液用冰盐水降温至0℃,将001-2 (3.0g, 12.3mmol) 溶于10mL无水THF中并滴入至体系中。滴完后升温至室温并搅拌1小时(h)。再降温至0℃,滴加碘甲烷(MeI) (2g, 14.76mmol) ,滴完后室温反应3小时(h)。反应完全后,向混合物中加入200mL冰水淬灭反应,混合物用500毫升EA萃取3次,有机相合并,再将有机相用100mL饱和食盐水洗涤1次。有机相用无水硫酸钠干燥后旋干,剩余物用层析柱纯化(洗脱机为乙酸乙酯(EA):石油醚(PE)=1:5),收集产品浓干得到2.5g 001-3(79%) ,为类白色固体。

[0125] LCMS: 259.0。

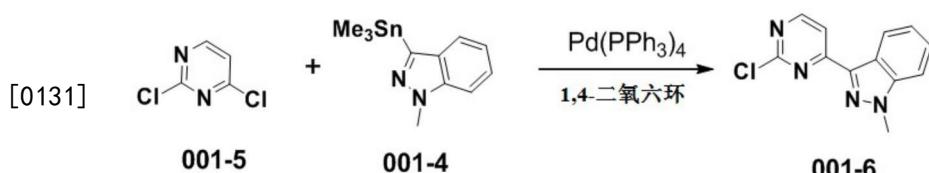
[0126] 3. 中间体001-4的合成



[0128] 在氮气保护下,向500mL四口瓶中在室温下将原料001-3 (2.5g, 9.69mmol) 溶于300毫升1,4-二氧六环中,再依次将六甲基二锡(Me₃SnSnMe₃) (6.0g, 18.3mmol) ,四三苯基磷钯(Pd(PPh₃)₄) (1.1g, 0.95mmol) 加入到反应体系中,升温到100℃,让反应搅拌过夜。反应完全后,将反应体系降至室温后向混合物中加入15mL 1摩尔浓度(M)的氟化钾(KF)溶液和50mLEA淬灭反应并常温搅拌30分钟(min)。混合物用100mL乙酸乙酯萃取3次,收集有机相,有机相合并后用100mL饱和食盐水洗涤1次,有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩至干,得到930毫克(mg) 001-4(33%) ,为黄色油。

[0129] LCMS: 297.0。

[0130] 4. 中间体001-6的合成

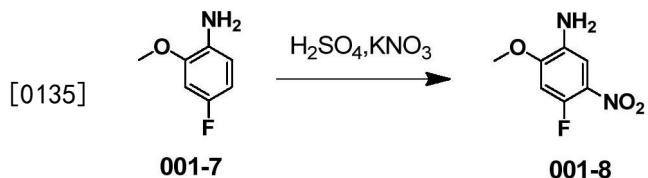


[0132] 在氮气保护下,向50mL单口瓶中在室温下将原料001-4 (0.93g, 3.15mmol) 溶于30mL 1,4-二氧六环中,再依次将2,4-二氯嘧啶(001-5) (0.47g, 3.15mmol) ,四三苯基磷钯(0.3g, 0.26mmol) 加入到反应体系中,升温到105℃后反应搅拌过夜。反应完全后,用冰水将

体系降温至室温,然后直接将混合物浓缩至干,混合物过层析柱纯化(洗脱液为EA:PE=1:10),得到480mg 001-6(62%),为黄色油。

[0133] LCMS:245.1。

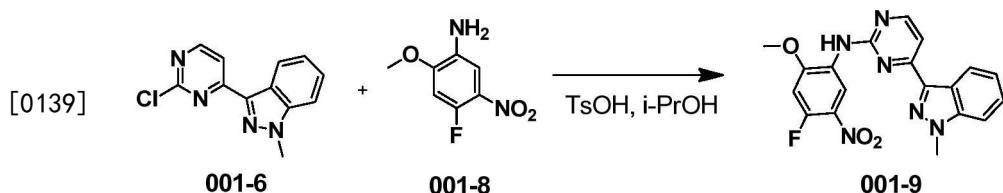
[0134] 5. 中间体001-8的合成



[0136] 在氮气保护下,向2000mL三口瓶中依次加入001-7(100g,708.5mmol)和800mL浓硫酸(H_2SO_4),降温至0℃,维持温度在0-10℃之间分批加入硝酸钾(KNO_3)(71.6g,708.19mmol),用时1h,最后在室温(rt)下反应过夜。反应结束后,向三口瓶中加入2升(L)冰水以淬灭反应。低温下将反应混合物用氨水调到pH为10,用1L二氯甲烷(DCM)萃取3次。有机相合并后,用3L饱和食盐水反洗3次,用无水硫酸钠干燥,旋干。所得粗产品经硅胶柱层析(洗脱剂乙酸乙酯(EA):石油醚(PE)=1:4-1:1),洗脱液旋干后得到79g 001-8(产率:60%),为黄色固体。

[0137] LCMS:187.0。

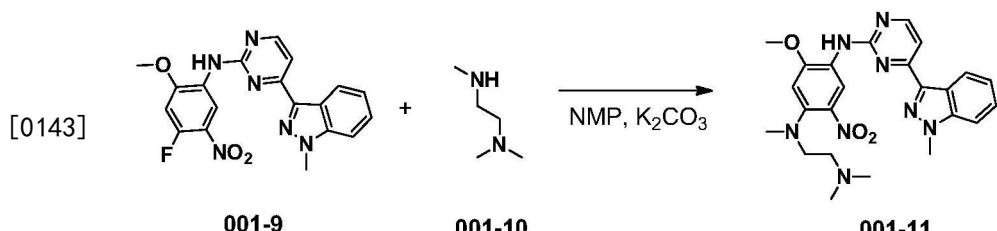
[0138] 6. 中间体001-9的合成



[0140] 向100mL单口瓶中,在室温下将原料001-6(480mg,1.96mmol)溶于50毫升异丙醇(i-PrOH)中,并依次加入001-8(365mg,1.96mmol),对甲苯磺酸(TsOH)(406mg,2.36mmol),加完后85℃反应过夜。反应完全后,用冰水将体系降温至室温,有固体析出,将混合物过滤,收集固体并用15mL异丙醇洗涤2次,所得固体烘干,得到450mg 001-9(58%),为黄色固体。

[0141] LCMS:395.1。

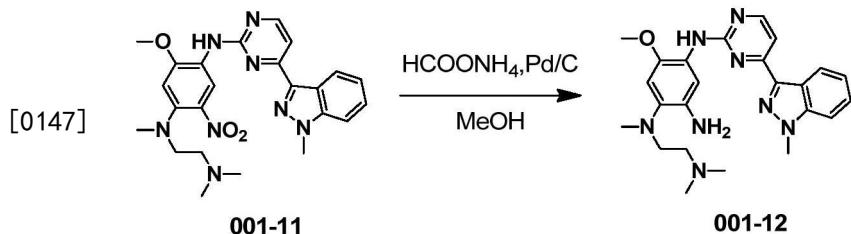
[0142] 7. 中间体001-11的合成



[0144] 在50mL单口瓶中,将原料001-9(100mg,0.25mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(NMP)(25mL)中,并依次加入1,1,4-N-三甲基乙二胺(001-10)(33.7mg,0.33mmol),碳酸钾(K_2CO_3)(103.5mg,0.75mmol)。升温至85℃下反应2h。反应完全后,将混合物降至室温,混合物加入70mL水稀释,固体析出,混合物过滤,收集固体并用15mL水洗涤3次,烘干得到180mg 001-11粗产品(crude)。

[0145] LCMS:477.2。

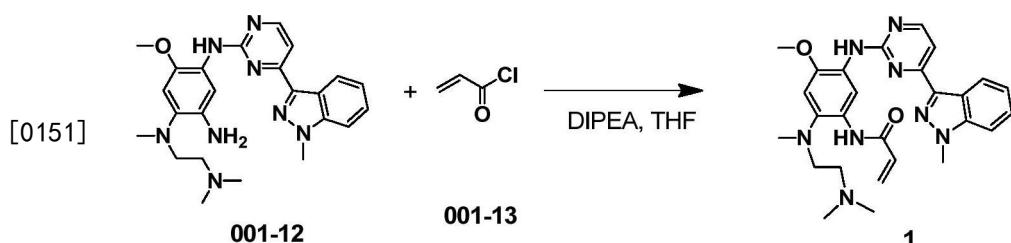
[0146] 8. 中间体001-12的合成



[0148] 在100mL单口瓶中,将001-11(180mg,0.38mmol)溶于30mL无水甲醇(MeOH)中,并依次加入有水钯碳(Pd/C)(180mg,含5%Pd),甲酸铵(HCOONH₄)(180mg)。室温下反应2.5h。反应完全后,将混合物过滤,将滤液旋干,再用40mL DCM溶解混合物,混合物用40mL饱和食盐水洗涤3次,有机相合并后用硫酸钠干燥,旋干得到157mg 001-12(93%),为黄色固体。

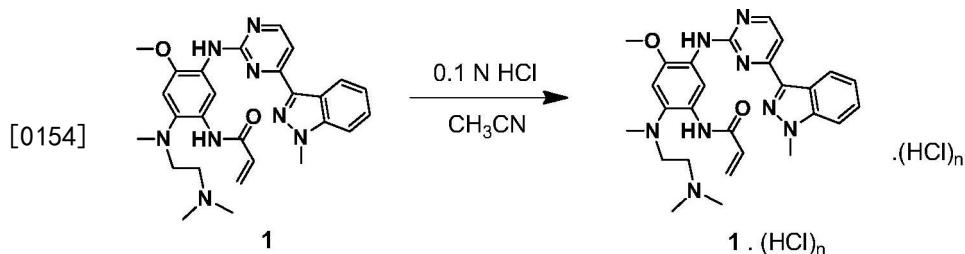
[0149] LCMS:447.3。

[0150] 9. 化合物1的合成



[0152] 在100mL三口瓶中,将001-12(157mg,0.32mmol)溶于25mL无水THF中,并加入二异丙基乙胺(DIPEA)(90.3mg,0.7mmol)。用冰水将体系降温至0℃,加入丙烯酰氯(31.7mg,0.35mmol),加完后室温搅拌30分钟(min)。反应完全后,向体系中加入2滴水淬灭反应,将混合物浓缩至干,残余物用高压制备液相色谱(Prep-HPLC)提纯(色谱柱:Waters Sunfire C18,19x 150mm,5(微米) um;流动相:乙腈(CH₃CN)/水(H₂O)(0.1%三氟乙酸(TFA));15%乙腈到35%乙腈;7min;15mL/min;检测波长:254nm),收集产品馏分浓缩至除去大部分乙腈,混合物用饱和碳酸氢钠(NaHCO₃)水溶液调节体系pH值到9~10,然后用100毫升DCM萃取2次,有机相合并后用无水硫酸钠干燥后旋干,得到产品1。

[0153] LCMS:501.3。

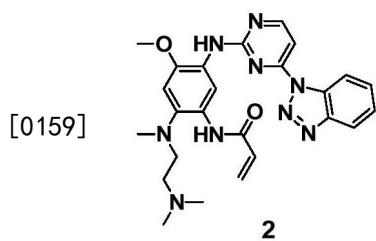


[0155] 将化合物1溶于10毫升0.1当量浓度(N)盐酸(HCl)中,冷冻干燥后得4mg 1的盐酸盐(1·(HCl)_n)(2%),为黄色固体。

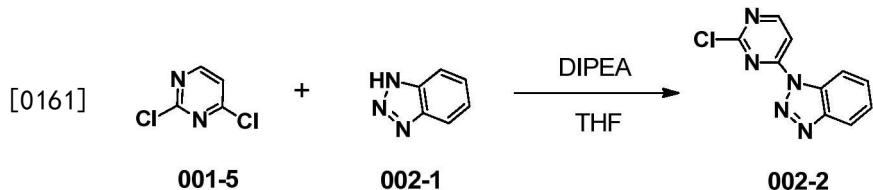
[0156] LRMS(母分子)C₂₇H₃₂N₈O₂: (ES, m/z) : 501 [M+H]⁺.

[0157] ¹H-NMR: (D₂O, 300MHz, ppm): 87.98-7.96 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.15-7.13 (m, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.58-6.49 (m, 1H), 6.30-6.24 (m, 1H), 5.88-5.84 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 6H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.75 (s, 3H)。

[0158] 实施例2



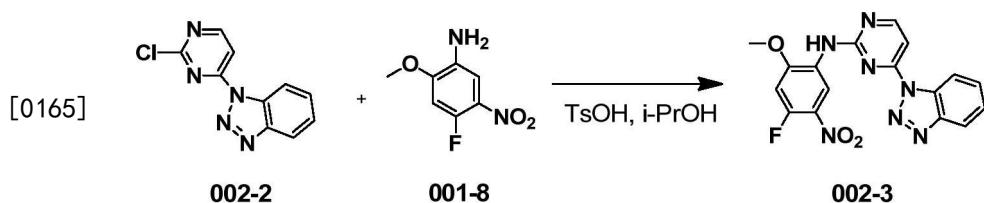
[0160] 1. 中间体002-2的合成



[0162] 氮气保护下,在250mL三口瓶中,室温下将原料001-5(5.0g,33.6mmol)溶于100毫升无水四氢呋喃THF中,再依次将002-1(3.0g,25.2mmol)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(8.6g,66.5mmol)加入到反应体系中,升温至70℃回流,反应搅拌过夜。次日检测反应完全后,将体系降至室温,反应液直接浓缩,所得粗产品用硅胶柱层析提纯(洗脱剂PE/EA=50:1-5:1),收集含产品部分旋干,得到2.4g 002-2(31%)为黄色固体。

[0163] LCMS:232.0。

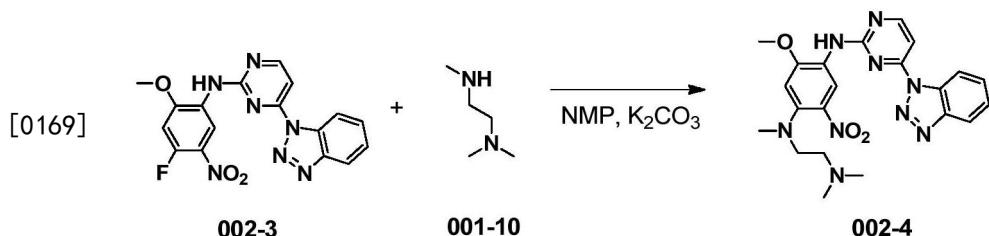
[0164] 2. 中间体002-3的合成



[0166] 在氮气保护下,在100mL单口瓶中,室温下将原料002-2(2.4g,10.4mmol)溶于20毫升异丙醇中,再依次将001-8(1.92g,10.3mmol)、对甲苯磺酸(TsOH)(2.14g,12.4mmol)加入到反应体系中,升温至105℃反应过夜。次日检测反应完全后,将体系冷却到室温,有固体析出。固体抽滤,收集滤饼,滤饼依次用10mL异丙醇和10mL乙腈洗涤1次。烘干得1.4g 002-3(35%),为黄色固体。

[0167] LCMS:382.1。

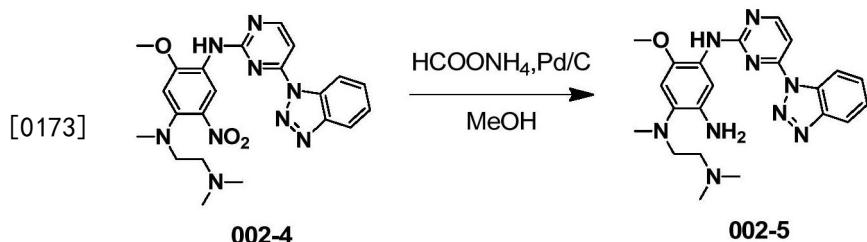
[0168] 3. 中间体002-4的合成



[0170] 在50mL单口瓶中,在室温下将原料002-3(1.0g,2.62mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(NMP)(20毫升)中,再依次将001-10(280mg,2.74mmol)、碳酸钾(K₂CO₃)(720mg,5.17mmol)加入到反应体系中,升温至105℃反应2小时。然后检测反应完全。将反应体系降至室温,将反

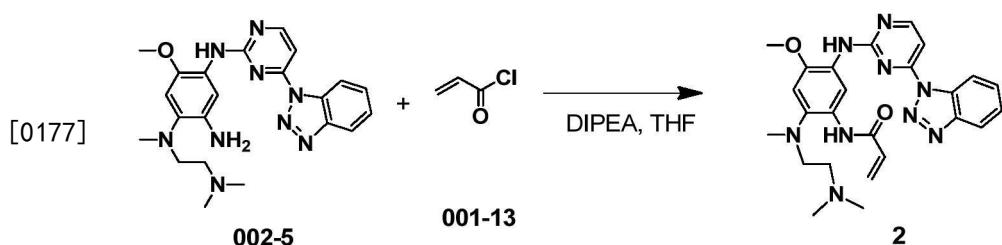
应液倒入50mL冰水中淬灭反应，体系用100mL乙酸乙酯萃取3次，合并有机相，有机相用100mL饱和食盐水洗涤1次。有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩。得到1.8g粗产品002-4，为红油。

- [0171] LCMS: 464.2。
[0172] 4. 中间体002-5的合成

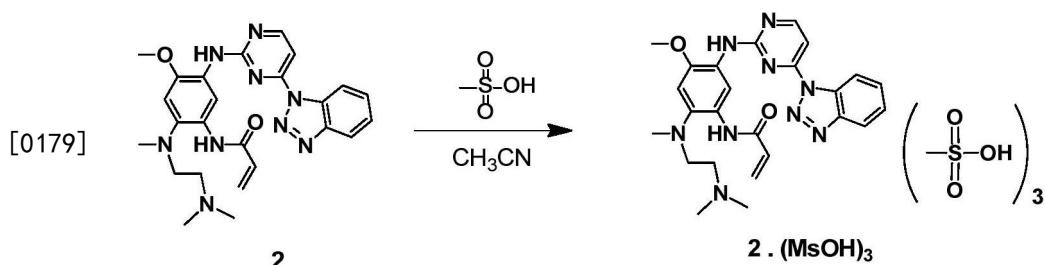


[0174] 在50mL单口瓶中，在室温下将原料002-4(1.8g, 3.88mmol)溶于200mL无水甲醇中，再依次将有水钯碳(Pd/C)(1.0g, 5%Pd)、甲酸铵(5.0g, 79.3mmol)加入到反应体系中，室温下反应2小时。然后检测反应完全。体系抽滤，滤除钯碳，收集滤液浓缩，粗产品用硅胶柱层析提纯(洗脱剂DCM/MeOH=50:1-5:1)。收集产品旋干，得到810mg002-5(48%)，为红色油状物。

- [0175] LCMS: 434.2。
[0176] 5. 化合物2的合成



[0178] 在氮气保护下，在50mL三口瓶中，在室温下将原料002-5(150mg, 0.35mmol)溶于8毫升无水THF中，加入DIPEA(89.2mg, 0.69mmol)，降温到0℃，在0℃下将丙稀酰氯(001-13)(28.2mg, 0.31mmol)的THF溶液2.0mL逐滴加入到反应体系中，加完后在0℃下反应10分钟。反应完全后将反应体系直接浓缩，粗产品用硅胶柱层析提纯(洗脱剂DCM/MeOH=20:1-5:1)，收集所得产品浓缩干燥后得化合物2。

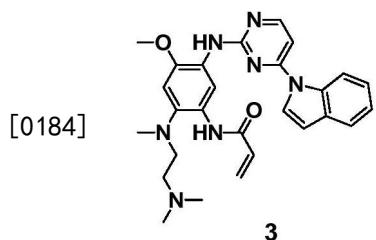


[0180] 将化合物2用3mL乙腈重新溶解，室温下滴加甲磺酸(MeSO₃H或MsOH)(100mg, 1.04mmol)，室温搅拌反应2小时，有固体析出。固体抽滤，收集滤饼，滤饼用5mL乙腈洗涤2次。冷冻干燥得到35.3mg 2的甲磺酸盐(13%)，为黄色固体。

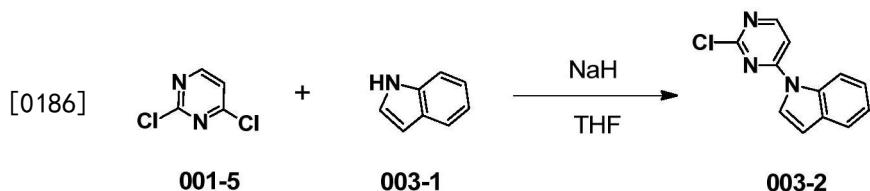
- [0181] LRMS(母分子) C₂₅H₂₉N₉O₂: (ES, m/z) : 488 [M+H]⁺。
[0182] ¹H-NMR: (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 9.56 (s, 1H), 9.25-9.21 (m, 2H), 8.61-8.60 (d, J =

5.4Hz, 1H), 8.55-8.46 (m, 1H), 8.23-8.15 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.71-6.62 (m, 1H), 6.31-6.30 (m, 2H), 5.80-5.77 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.34-3.31 (m, 4H), 2.84-2.82 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 6H), 2.77 (s, 3H), 2.36 (s, 9H)。

[0183] 实施例3



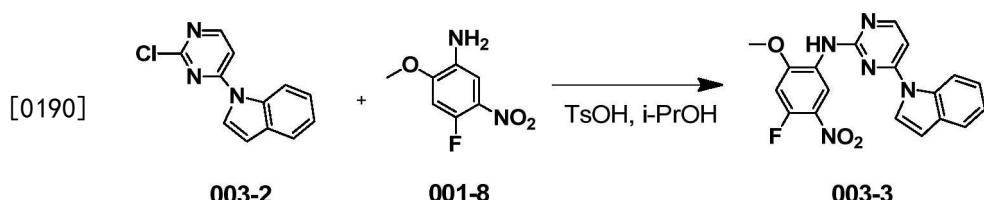
[0185] 1. 中间体003-2的合成



[0187] 在500mL三口瓶中氮气保护,室温下,将原料003-1 (3.0g, 25.6mmol) 溶于THF150mL中,降温到0℃,在0℃下将钠氢(NaH) (1.5g, 40.3mmol, 65%, 储于矿物质油中) 分批加入到体系中,反应20分钟后,0℃下再将001-5 (6.0g, 40.3mmol) 加入到反应体系中,0℃下反应2小时。然后检测反应完全。用200mL冰水淬灭反应,体系用200mL乙酸乙酯萃取3次,有机相合并后用200mL饱和食盐水洗涤1次。有机相用无水硫酸钠干燥后,浓缩至干。粗产品硅胶柱层析(洗脱剂EA/PE=1:50-1:5)后得到3.5g003-2 (38%) 黄色固体。

[0188] LCMS:230.0。

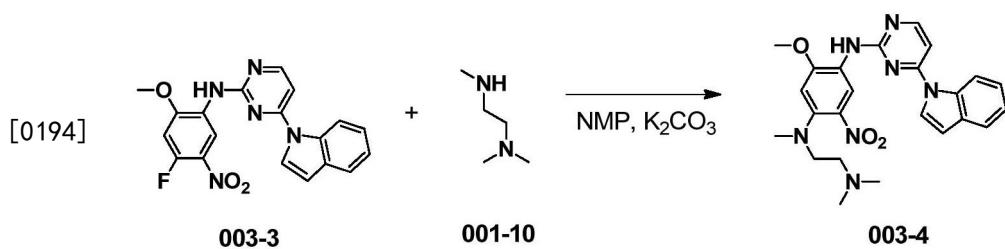
[0189] 2. 中间体003-3的合成



[0191] 在100mL单口瓶中氮气保护,室温下,将原料003-2 (3.5g, 15.2mmol) 溶于异丙醇20mL中,再将001-8 (2.84g, 15.3mmol)、TsOH (3.15g, 18.3mmol) 加入到反应体系中,升温到105℃,然后反应搅拌过夜。次日检测反应完全后,冷却到室温,有固体析出。抽滤,取滤饼,滤饼用10mL异丙醇洗涤1次,10mL乙腈洗涤1次。干燥后得到1.5g003-3 (26%),为黄色固体。

[0192] LCMS:380.1。

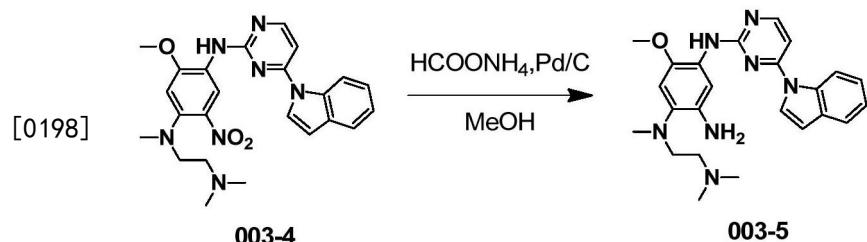
[0193] 3. 中间体003-4的合成



[0195] 在50mL单口瓶中,室温下将原料003-3 (1.5g, 3.95mmol) 溶于NMP (20mL) 中,再将001-10 (410mg, 4.01mmol)、 K_2CO_3 (1.1g, 7.90mmol) 加入到反应体系中,升温到105℃后反应2小时。然后检测反应完全。用50mL冰水淬灭反应,然后用100mL乙酸乙酯萃取3次,合并有机相。有机相用100mL饱和食盐水洗涤1次,用无水硫酸钠干燥,浓缩至干后得到0.6g 003-4 (33%) ,为红色油。

[0196] LCMS:462.2。

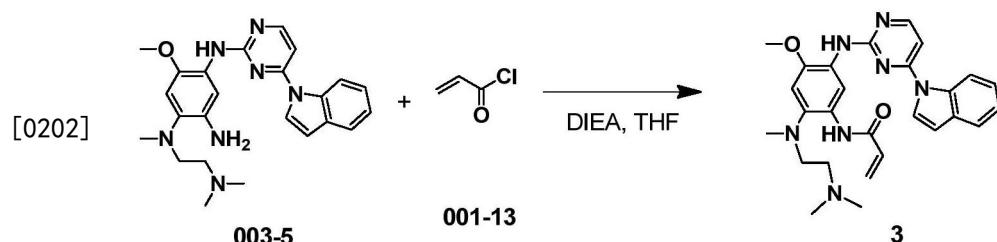
[0197] 4. 中间体003-5的合成



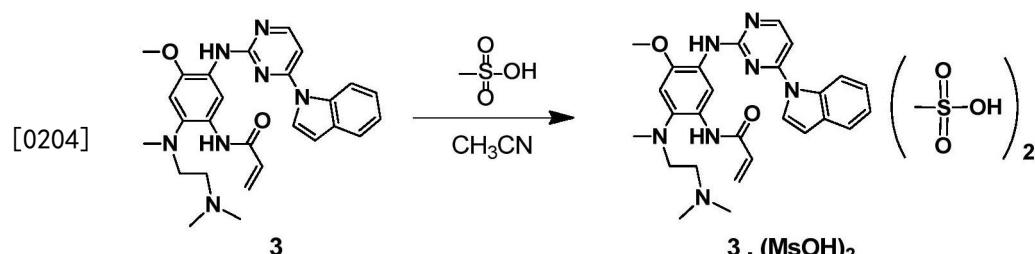
[0199] 在50mL单口瓶中,室温下将原料003-4 (600mg, 1.30mmol) 溶于100mL无水甲醇中,再将有水Pd/C (0.5g, 5% Pd)、甲酸铵 (2.0g, 31.7mmol) 加入到反应体系中,室温下反应2小时。2小时后检测反应完全。抽滤,取滤液并浓缩至干,粗产品硅胶柱层析 (洗脱剂DCM/MeOH = 50:1-5:1) 纯化后得200mg 003-5 (35%) ,为黄色油。

[0200] LCMS:432.2。

[0201] 5. 化合物3的合成



[0203] 在50mL三口瓶中,氮气保护,室温下将原料003-5 (110mg, 0.25mmol) 溶于THF (20mL) 中,DIPEA (65.8mg, 0.51mmol) 加入到反应体系中,降温到0℃,在0℃下将丙稀酰氯 (23.1mg, 0.26mmol) 的THF溶液 (2mL) 逐滴加入到反应体系中,加完后在0℃下反应10分钟。将反应液浓缩,粗产品硅胶柱层析 (洗脱剂DCM/MeOH = 20:1-5:1) 得到产品3。



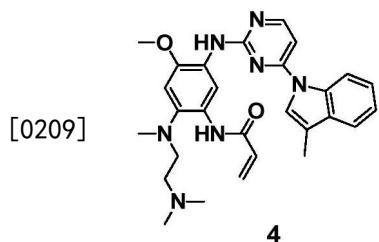
[0205] 产品3用3mL乙腈溶解,室温下滴加甲磺酸 (73.4mg, 0.76mmol) ,在室温下搅拌2小时,有固体析出。抽滤后取滤饼,滤饼用5mL乙腈洗涤2次。干燥后得到80mg 3的甲磺酸盐 (46%) ,为黄色固体。

[0206] LRMS (母分子) $C_{27}H_{31}N_7O_2$: (ES, m/z) : $[M+H]^+ = 486$ 。

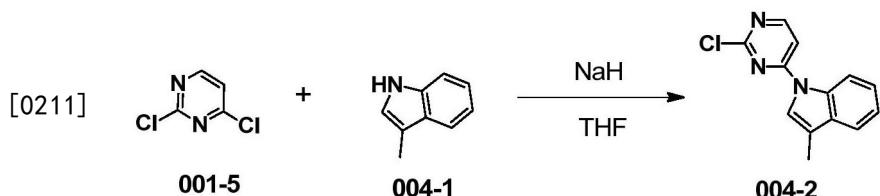
[0207] 1H -NMR (300MHz, DMSO- D_6 , ppm) : δ 9.50 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 8.47-8.43 (d, J =

12.9Hz, 1H), 8.19-8.18 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.73-6.67 (m, 1H), 6.30-6.24 (m, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.35 (s, 4H), 2.84 (s, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.37 (s, 6H)。

[0208] 实施例4



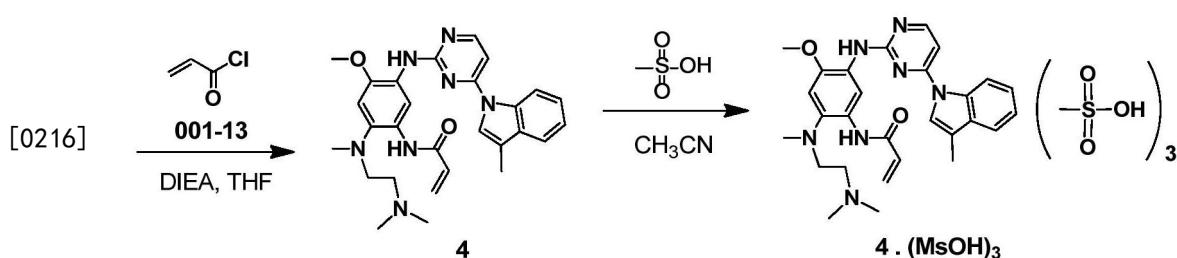
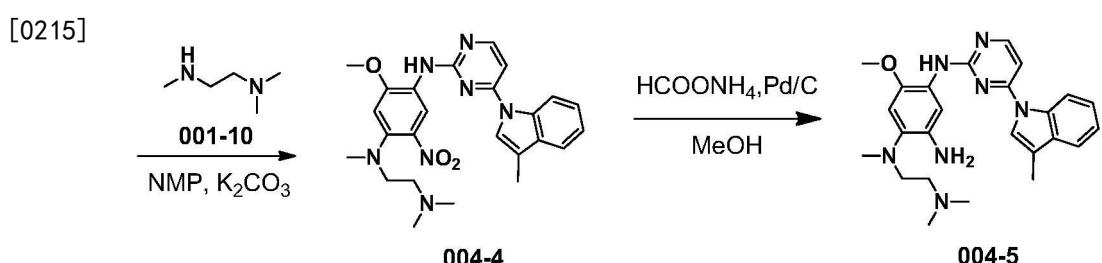
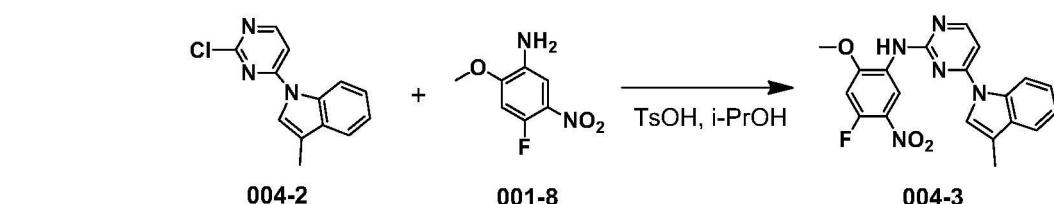
[0210] 1. 中间体004-2的合成



[0212] 在500mL三口瓶中,氮气保护,室温下,将原料001-5 (3.0g, 22.9mmol) 溶于150mL无水THF中,降温到0℃,在0℃下将NaH (65%分散在矿物质油中) (1.5g, 40.3mmol) 分批加入到体系中,反应20分钟后,0℃下再将004-1 (6.0g, 40.3mmol) 加入到反应体系中,在0℃下继续反应2小时。然后检测反应完全。将反应液缓慢倒入200mL冰水中淬灭反应。用200mL乙酸乙酯萃取三次。有机相再用100mL食盐水反洗一次,用硫酸钠干燥后旋干。粗产品用硅胶柱层析纯化(洗脱剂PE/EA=50/1-10/1)后得到3.5g004-2 (36%),为黄色固体。

[0213] LCMS:244.1。

[0214] 2. 化合物4的合成

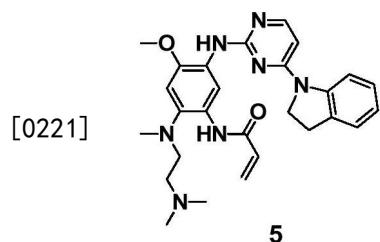


[0217] 从中间体004-2到化合物4及其甲磺酸盐4. (MsOH)₃的化学反应完全重复了实施例3中第二步到第五步的反应。最后得到26.8mg 4的甲磺酸盐,为黄色固体。

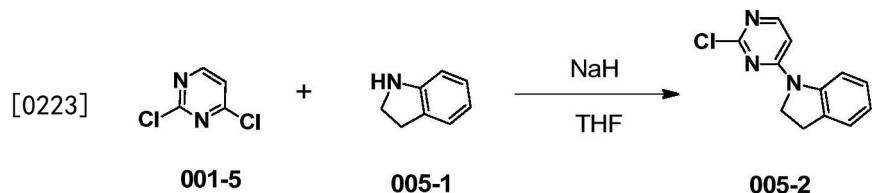
[0218] LRMS (母分子) : $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_2$ (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 500。

[0219] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-D_6 , ppm) δ 9.65 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.40-8.32 (m, 2H), 8.19 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.73-6.64 (s, 1H), 6.30-6.24 (m, 1H), 5.81-5.77 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (s, 4H), 2.84 (s, 6H), 2.83 (s, 3H), 2.35 (s, 10H), 2.23 (s, 3H)。

[0220] 实施例5



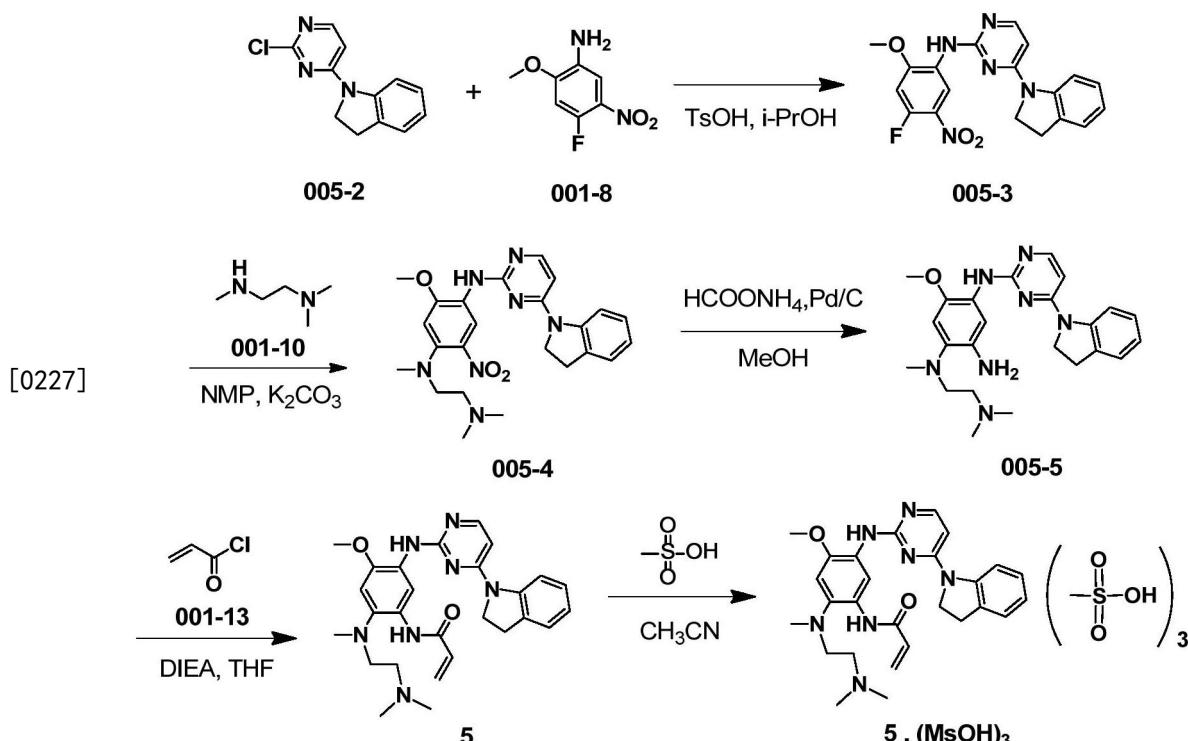
[0222] 1. 中间体005-2的合成



[0224] 在500mL三口瓶中,氮气保护,在室温下将原料001-5 (3.0g, 25.2mmol) 溶于无水THF 150mL中,降温到0℃,在0℃下将NaH(65% 65% 分散在矿物质油中) (1.5g, 40.3mmol) 分批加入到体系中,反应20分钟后,在0℃下再将005-1 (6.0g, 40.3mmol) 加入到反应体系中,在0℃下继续反应2小时。然后检测反应完全。将反应液缓慢倒入1.2L冰水中淬灭反应。用200mL乙酸乙酯萃取两次。有机相用200mL饱和食盐水反洗一次,无水硫酸钠干燥后旋干。粗产品硅胶柱层析纯化(洗脱剂PE/EA=50/1-5/1)得到3.8g005-2 (41%),为黄色固体。

[0225] LCMS: 230.0。

[0226] 2. 化合物5的合成

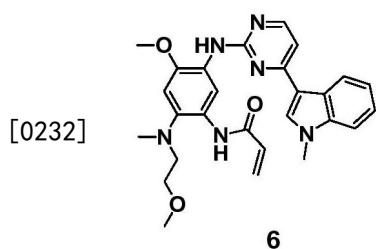


[0228] 从中间体005-2到化合物5及其甲磺酸盐5 .(MsOH)₃的化学反应完全重复了实施例3中第二步到第五步的反应。最后得到131.6mg 5的甲磺酸盐，为黄色固体。

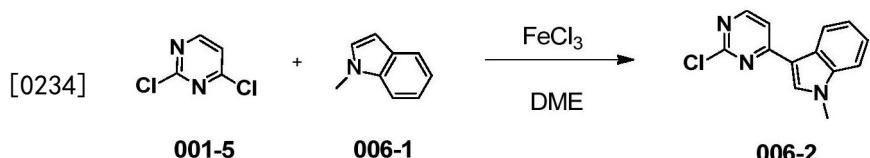
[0229] LRMS (母分子) C₂₇H₃₃N₇O₂: (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 488.

[0230] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-D₆, ppm) : δ 9.94 (s, 1H), 9.52 (s, 2H), 8.08 (s, 3H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.82-6.73 (m, 1H), 6.56-6.54 (m, 1H), 6.26-6.21 (m, 1H), 5.77-5.73 (m, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.48-3.41 (m, 4H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.37 (s, 9H).

[0231] 实施例6



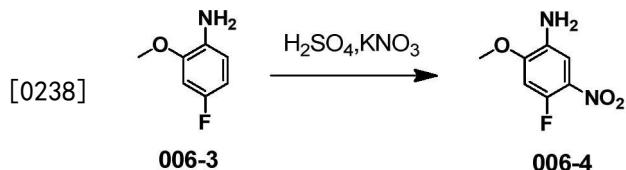
[0233] 1. 中间体006-2的合成



[0235] 在氮气保护下,向100mL三口瓶中依次加入001-5 (1.3g, 8.73mmol)、13mLDME、FeCl₃ (1.414g, 8.72mmol) 和006-1 (974mg, 7.43mmol),在油浴64℃下反应过夜。反应结束后,将反应混合物冷却到室温,过滤,滤饼用20mL甲醇洗3次,有机相合并,浓缩至干,干燥得1.0g 006-2 (47%),为黄色固体。

[0236] LC-MS:244.1。

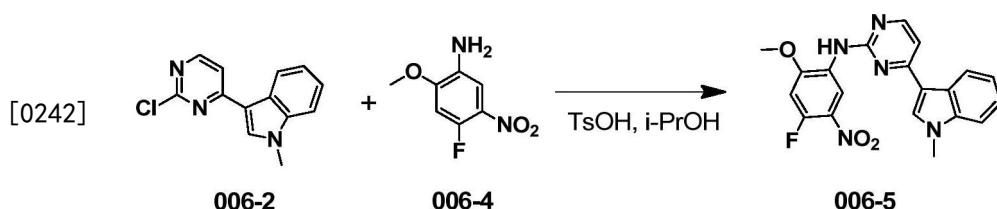
[0237] 2. 中间体006-4的合成



[0239] 在氮气保护下,向2000mL三口瓶中依次加入006-3(100g,708.5mmol)和800mL浓硫酸(H₂SO₄),降温至0℃,在0-10℃分批加入硝酸钾(KNO₃)(71.6g,708.2mmol),用时1h,最后在室温(rt)下反应过夜。反应结束后,向三口瓶中加入2000mL冰水以淬灭反应。低温下将反应混合物用氨水调到pH为10,用1L二氯甲烷(DCM)萃取3次。有机相合并后,用3000mL饱和食盐水反洗3次,用无水硫酸钠干燥,旋干。所得粗产品经硅胶柱层析(洗脱剂:乙酸乙酯(EA):石油醚(PE)=1:4-1:1)纯化,洗脱液旋干后得到79g 006-4(60%),为黄色固体。

[0240] LC-MS:187.0。

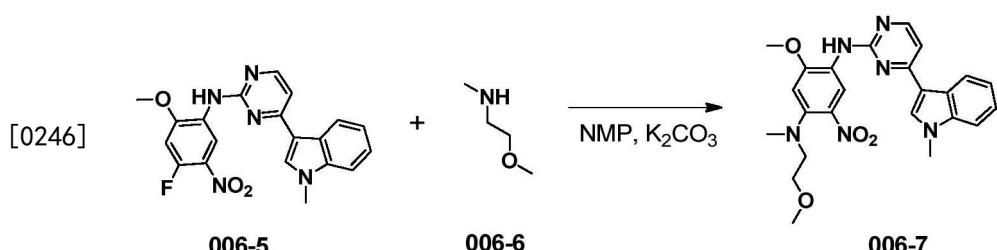
[0241] 3. 中间体006-5的合成



[0243] 在氮气保护下,向2L四口瓶中依次加入006-2(75g,307.8mmol),006-4(57.4g,308.4mmol),异丙醇975mL,对甲苯磺酸(63.7g,369.9mmol)。加热到105℃下反应5h。将反应冷却到室温,过滤,滤饼用750mL异丙醇洗3次。滤饼用750mL乙腈洗3次,干燥得75g 006-5(62%),为黄色固体。

[0244] LC-MS:394.1。

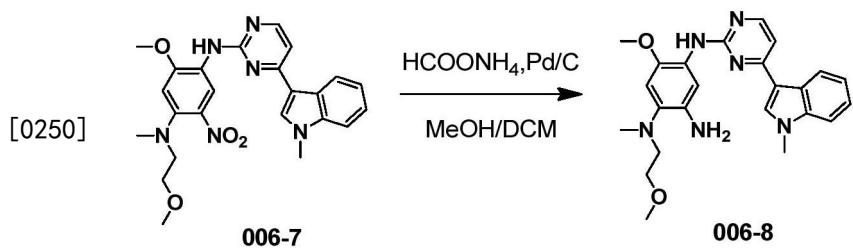
[0245] 4. 中间体006-7的合成



[0247] 在室温下将006-5(500mg,1.27mmol)、006-6(147mg,1.65mmol)、K₂CO₃(526g,3.81mmol)加入到50mL单口瓶中,加入NMP(20mL),在氮气保护下将油浴升温至100℃,反应2h后,冷却降温至室温,将反应液滴入100mL冰水混合物中,抽滤,收集滤饼,滤饼用50mL水洗3次,然后烘干得430mg 006-7(68%),为红色固体。

[0248] LC-MS:463.2。

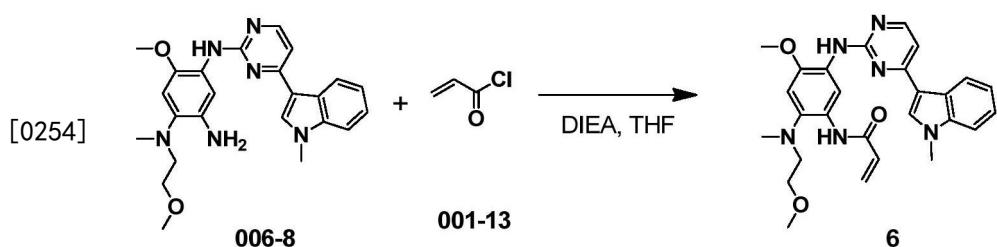
[0249] 5. 中间体006-8的合成



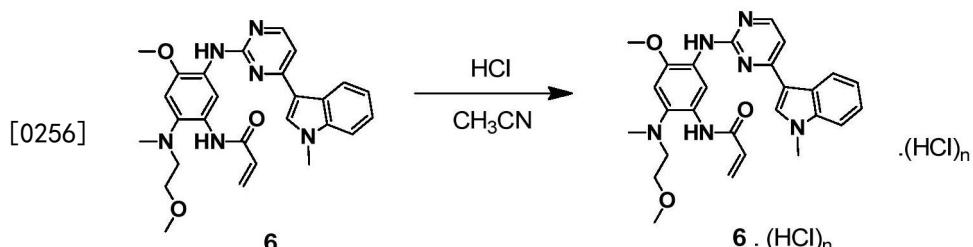
[0251] 在室温下将DCM:MeOH=1:1 (20mL) 加入到250mL单口瓶中,然后依次加入006-7 (400mg, 0.86mmol)、甲酸铵 (400mg, 6.34mmol)、有水钯炭 (400mg, 5%Pd) 室温下反应3h后过滤,收集滤液,并将滤液旋干,得粗产品,粗产品用硅胶柱层析纯化(洗脱剂DCM),洗脱液旋干后,得350mg 006-8 (94%),为淡红色固体。

[0252] LC-MS:433.2。

[0253] 6.终产物6的合成



[0255] 在室温下将无水THF (20mL) 加入到100mL三口瓶中,加入006-8 (340mg, 0.787mmol)、DIPEA (203mg, 1.57mmol),冰水浴降温至0℃,滴入丙烯酰氯 (70mg, 0.787mmol),在0℃下反应2h。然后加入2mL水淬灭反应,反应液旋干得粗产品,粗产品用硅胶柱层析(洗脱剂DCM:MeOH=30:1)纯化,洗脱液旋干后得化合物6。

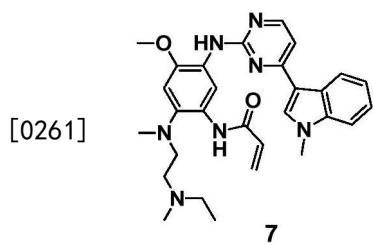


[0257] 将产品6用4mL乙腈溶解,滴入过量浓盐酸后将反应体系直接浓缩,并冷冻干燥后得26.3mg 6的盐酸盐 (6%),为黄色固体。

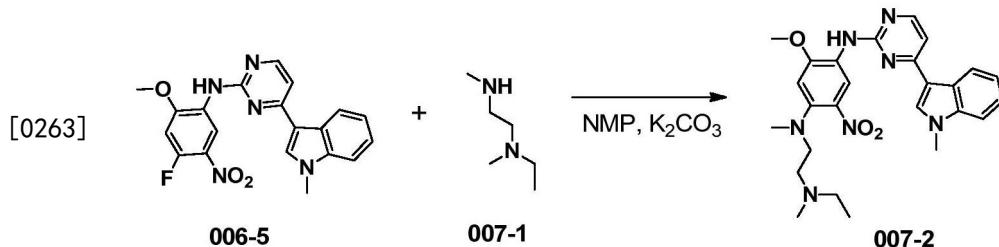
[0258] LRMS (母分子) $C_{27}H_{30}N_6O_3$ (ES, m/z) : $[M+H]^+ = 487$ 。

[0259] 1H -NMR (300MHz, D₂O, ppm) δ 3.13 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.32-3.78 (m, 7H), 3.89 (s, 3H), 5.87-5.90 (d, J=11.4Hz, 1H), 6.32-6.41 (m, 2H), 6.74-6.77 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.91-6.94 (m, 1H), 7.13-7.27 (m, 3H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)。

[0260] 实施例7



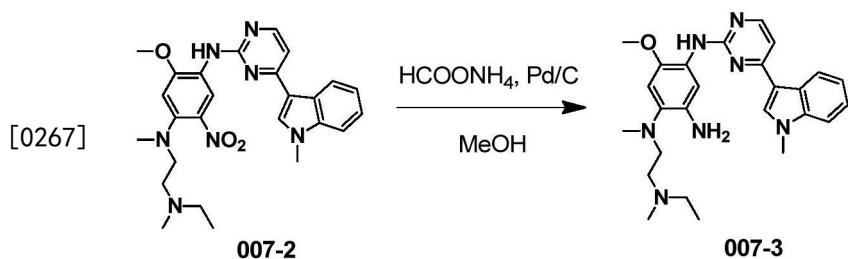
[0262] 1. 中间体007-2的合成



[0264] 在100 mL单口瓶中加入006-5 (700mg, 1.78 mmol), NMP (30 mL), 碳酸钾 (0.5g, 3.56 mmol), 007-1 (0.268 g, 2.31 mmol), 在100℃下反应2 h。在冰水浴中降温至室温后加水70 mL淬灭反应并稀释体系, 有固体析出, 将固体抽滤, 并收集滤饼, 用20 mL水洗涤滤饼3次, 然后将滤饼烘干得600 mg 007-2 (69%), 为红色固体。

[0265] LC-MS: 490.2。

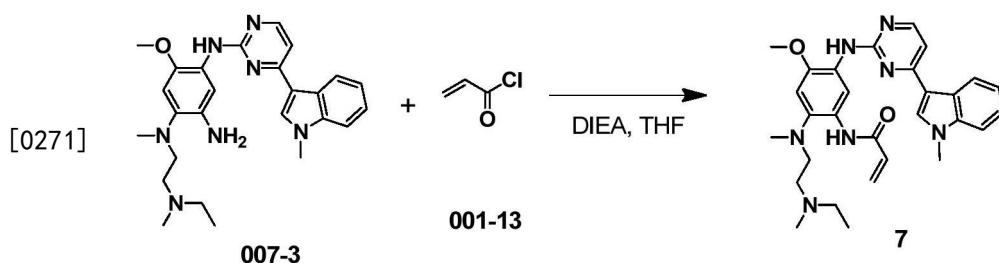
[0266] 2. 中间体007-3的合成



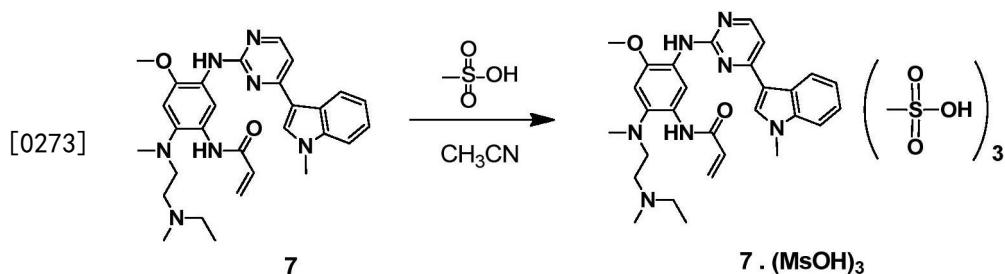
[0268] 在250 mL单口瓶中依次加入007-2 (600 mg, 1.22 mmol), 无水甲醇 (100 mL), 有水钯碳 (600 mg, 5%Pd) 和甲酸铵 (600 mg), 在室温下搅拌反应3 h。然后将反应混合物过滤, 收集滤液并旋干。将粗产品加入150 mL DCM中溶解后用50 mL饱和氯化钠溶液洗2次, 有机相用硫酸钠干燥后旋干, 得400 mg 007-3 (71%), 为浅黄色固体。

[0269] LC-MS: 460.3。

[0270] 3. 化合物7的合成



[0272] 在100 mL三口瓶中, 室温下依次加入007-3 (400 mg, 0.871 mmol), 无水THF (40mL), DIPEA (0.224 g, 1.74 mmol)。然后冷却到0℃并加入001-13 (78 mg, 0.871mmol), 让反应升温到室温, 并搅拌反应30 min。加3滴水淬灭反应后将体系直接旋干, 粗产品用高压液相色谱制备提纯(Prep-HPLC): (色谱柱, Waters Sunfire C18, 19 x 150mm, 5um; 流动相, 乙腈/水 (0.1%三氟乙酸(TFA)), 15%到35%, 7min; 流速20mL/min; 检测波长, 254nm)。收集含产品峰, 浓缩得产品7。

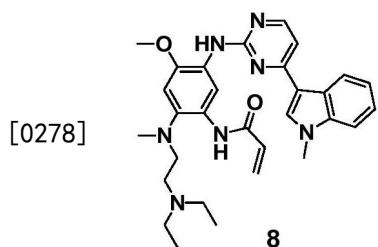


[0274] 将产品7溶于15mL乙腈中,加入甲磺酸(35mg,2.6mmol),室温下搅拌反应2h后,析出固体,将混合物抽滤,收集固体滤饼并干燥,得产品7的甲磺酸盐49.8mg(7%),为黄色固体。

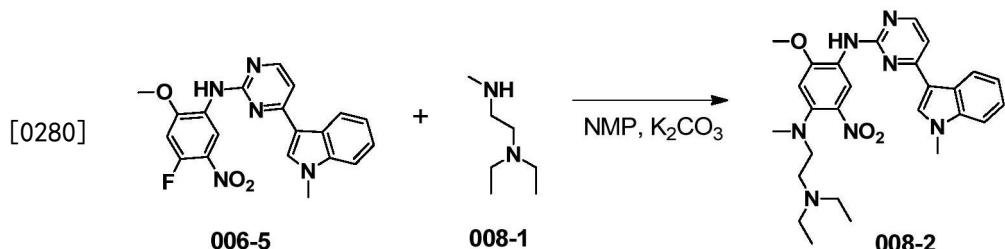
[0275] LRMS (母分子) C₂₉H₃₅N₇O₂ (ES, m/z) [M+1]⁺: 514。

[0276] ¹H-NMR (D₂O, 300MHz, ppm) δ 1.15-1.20 (m, 3H), 2.68-2.79 (m, 16H), 3.11-3.18 (m, 3H), 3.33-3.38 (m, 5H), 3.84 (s, 5H), 5.87-5.91 (d, J=10.8Hz, 1H), 6.25-6.31 (d, J=16.8Hz, 1H), 6.54-6.60 (m, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.78 (m, 2H)。

[0277] 实施例8

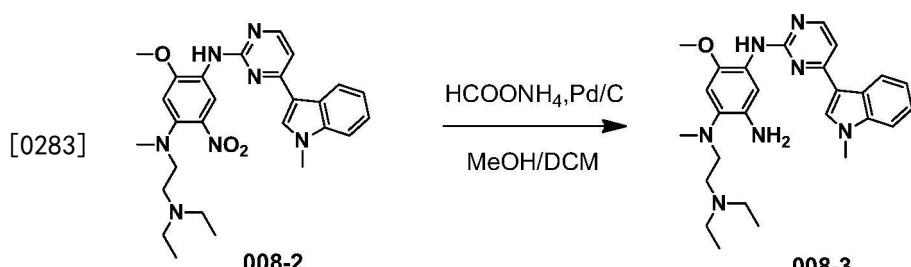


[0279] 1. 中间体008-2的合成



[0281] 在室温下依次将006-5(1.0g,2.54mmol)、008-1(0.430g,3.31mmol)和K₂CO₃(1.05g,7.63mmol)加入到50mL单口瓶中,然后加入NMP溶剂(20mL),在氮气保护下将油浴升温至100℃,反应搅拌2h。然后将反应冷却降温至室温,将反应液滴入100mL冰水混合物中。将所得混合物抽滤,并收集滤饼,将滤饼用50mL水洗3次后烘干得0.8g红色固体粗产品008-2。

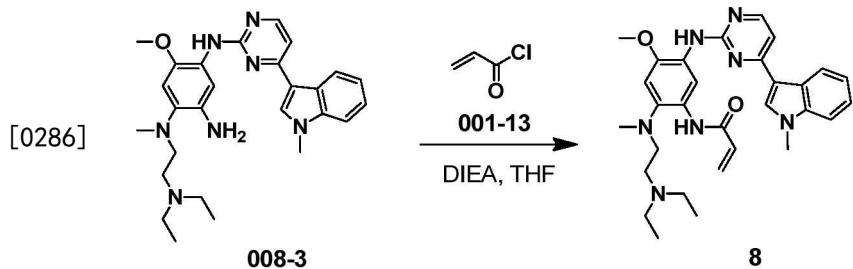
[0282] 2. 中间体008-3的合成



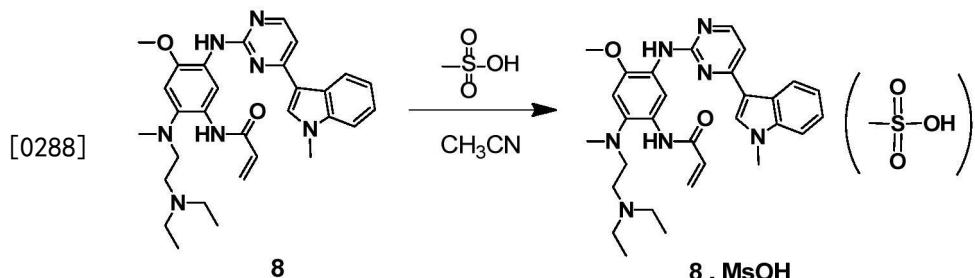
[0284] 在室温下将DCM/MeOH(1:1,20mL)加入到250mL单口瓶中,然后依次加入008-2

(800mg, 2.38mmol)、甲酸铵 (800mg, 12.7mmol) 和有水钯炭 (0.800g, 5%Pd)。在室温下搅拌反应3h。将反应混合物过滤，并将收集到的滤液旋干得到粗产品。将粗产品用硅胶柱层析提纯(洗脱剂:DCM/MeOH=30:1), 将有产品峰洗脱液合并, 旋干, 得到0.650g 008-3 (86%), 为淡红色固体。

[0285] 3. 化合物8的合成



[0287] 室温下将无水THF (20mL) 加入到100mL三口瓶中, 然后加入008-3 (300mg, 0.63mmol) 和DIPEA (163mg, 1.27mmol), 用冰水浴将反应降温至0℃, 滴入丙烯酰氯 (56mg, 0.6mmol) 的溶液 (在2mL的无水THF中), 将反应在0℃下搅拌1h。加入2mL水淬灭反应, 将反应混合物旋干得到粗产品。粗产品用硅胶柱层析提纯 (洗脱剂DCM/MeOH=30:1), 将有产品峰洗脱液合并, 浓缩旋干, 得到产品8。

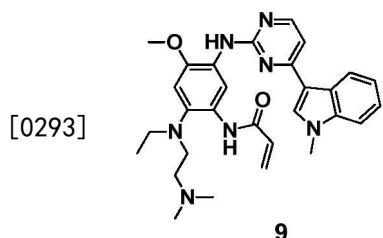


[0289] 将产品8溶解在4mL无水乙腈中, 往其中滴入甲磺酸 (65.6mg, 6.8mmol) 溶液 (在2mL无水乙腈中), 室温下反应2h后, 有黄色固体析出, 将混合物抽滤, 收集滤饼并干燥, 得到53mg 8的甲磺酸盐, 为黄色固体。

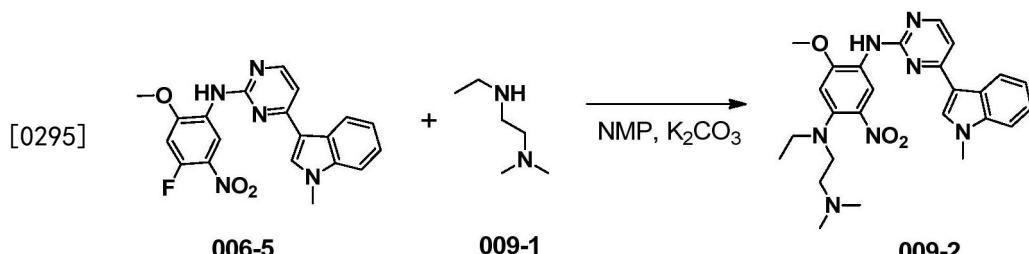
[0290] LRMS (母分子) $C_{30}H_{37}N_7O_2$ (ES, m/z) : $[M+H]^+ = 528$ 。

[0291] 1H -NMR (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 9.85-9.86 (m, 1H), 9.55-9.64 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.26 (s, 3H), 7.57-7.60 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.37-7.39 (m, 2H), 7.29-7.28 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.82-6.95 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.75-5.79 (d, J=12.3Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.27 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.17-1.22 (m, 6H)。

[0292] 实施例9



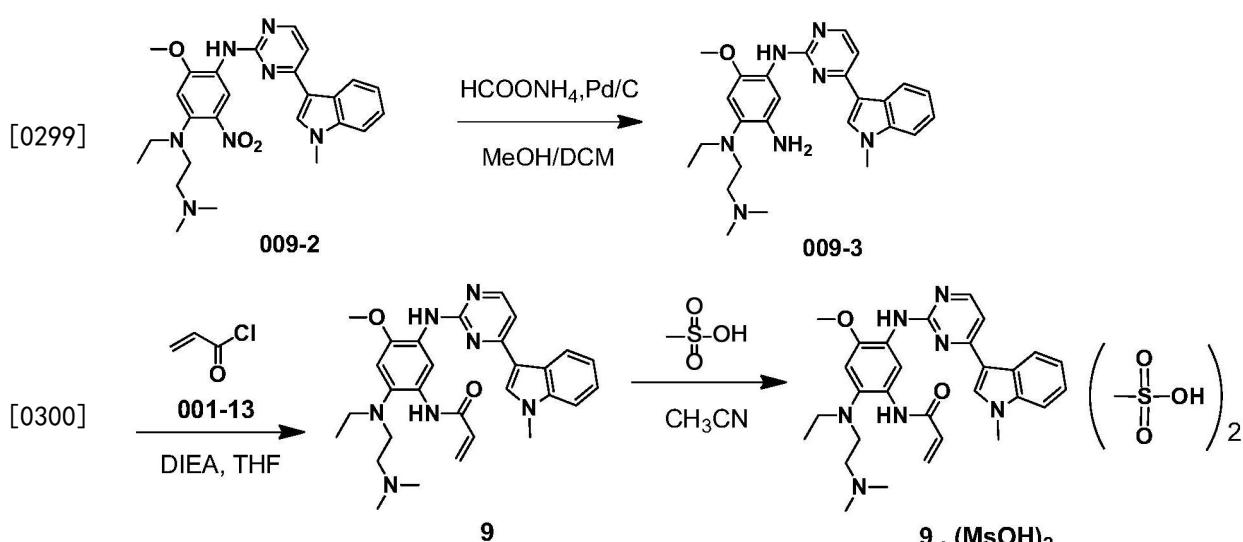
[0294] 1. 中间体009-2的合成



[0296] 在室温下将006-5 (1.0g, 2.54mmol)、009-1 (0.383g, 3.31mmol) 和 K_2CO_3 (1.05g, 7.63mmol) 加入到50mL单口瓶中,加入NMP溶剂(20mL),在氮气保护下将油浴升温至100℃反应2h。将反应降温至室温,将反应液滴入100mL冰水混合物中,然后将反应混合物抽滤并收集滤饼,滤饼用50mL水洗3次并烘干得650mg 009-2 (35%),为红色固体。

[0297] LC-MS:490.3。

2. 化合物9的合成

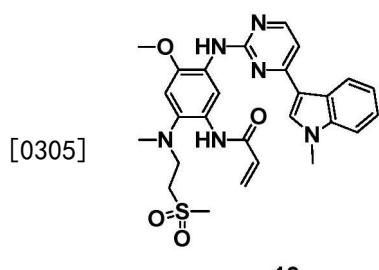


[0301] 从中间体009-2到化合物9及其甲磺酸盐9. (MsOH)₂的化学反应完全重复了实施例8中第二步和第三步的反应。最后得到29.3mg 9 的甲磺酸盐 (13%),为黄色固体。

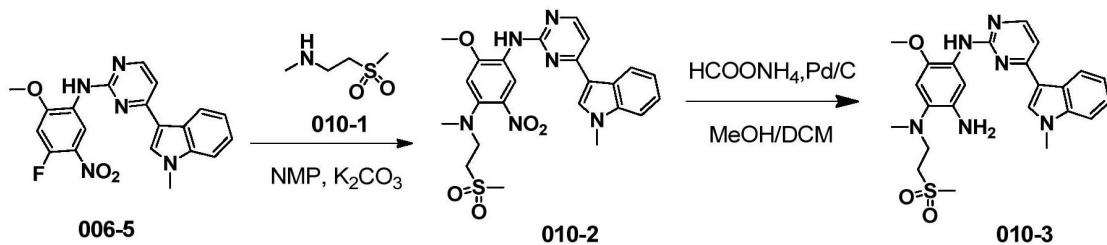
[0302] LRMS (母分子) $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_2$ (ES, m/z) : (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514$ 。

[0303] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-D_6 , ppm) δ 0.95-1.00 (m, 3H), 2.27-2.34 (m, 6H), 2.81-2.82 (m, 6H), 3.0-3.07 (m, 2H), 3.23-3.31 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.80 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 6.27-6.32 (d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H), 6.69-6.78 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.41-7.43 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.61 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.25-8.29 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.42-9.43 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H)。

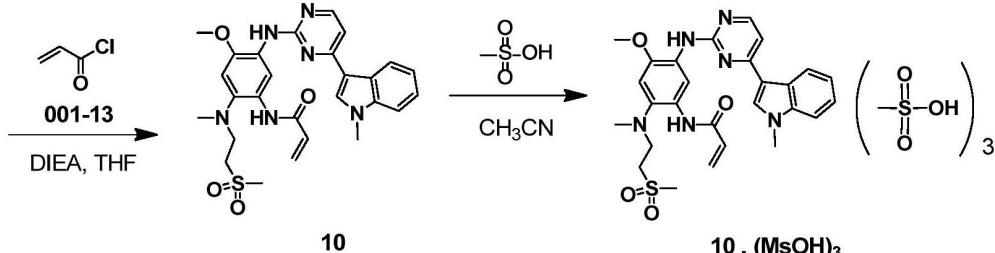
实施例10



[0306] 1. 化合物10的合成



[0307]

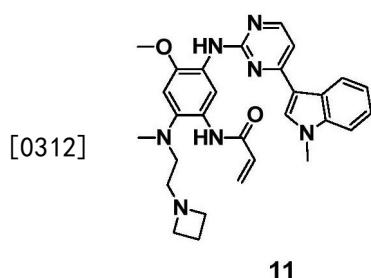


[0308] 合成化合物10及其甲磺酸盐 $10 \cdot (\text{MsOH})_3$ 的实验步骤及反应条件与实施例8中第一步至第三步的化学反应完全一样,唯一不同的是这里第一步中的原料010-1取代了实施例8第一步中的原料008-1。最后得到64mg 10的甲磺酸盐,为黄色固体。

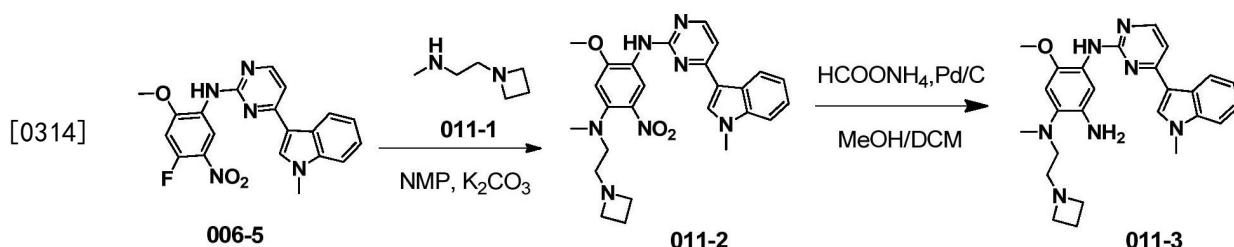
[0309] LRMS (母分子) $C_{27}H_{30}N_6O_4S$ (ES, m/z) : (ES, m/z) : 535 [M+1]⁺。

[0310] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D₆, ppm) δ 2.34 (s, 9H), 2.74 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.48-3.29 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.76-5.72 (m, 1H), 6.24-6.18 (m, 1H), 6.66-6.57 (m, 1H), 7.29-7.15 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 8.40-8.20 (m, 2H), 8.48-8.40 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 10.14 (s, 1H)。

[0311] 实施例11

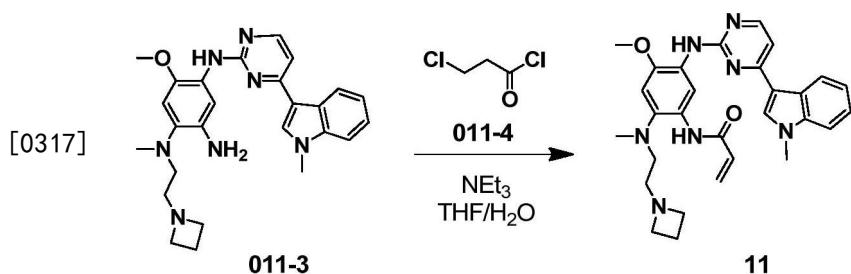


[0313] 1. 中间体011-3的合成

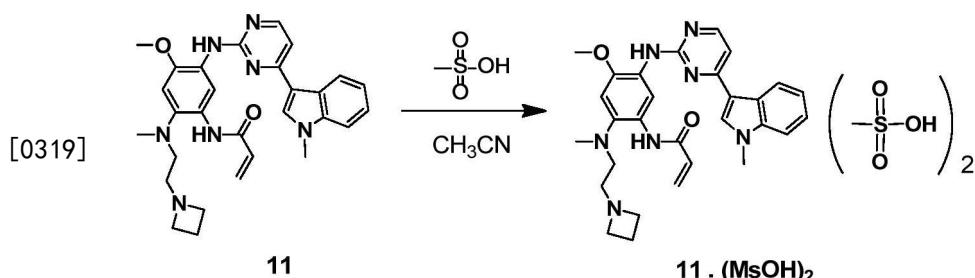


[0315] 合成化合物011-3的实验步骤及反应条件与实施例8中第一步至第二步的化学反应完全一样,唯一不同的是这里第一步中的原料011-1取代了实施例8第一步中的原料008-1。最后得到011-3,为红色固体。

[0316] 2. 化合物11的合成



[0318] 在室温下依次将THF (20mL), H₂O (2mL), 011-3 (200mg, 0.44mmol) 加入到250mL单口瓶中, 将反应体系冷却到0℃后加入3-氯丙酰氯 (66.7mg, 0.53mmol), 然后升温到室温, 反应搅拌1h后, 用50mL EA萃取2次, 收集有机相, 将有机相用30mL碳酸氢钠 (NaHCO₃) 洗1次, 用40mL饱和食盐水洗2次。有机相浓缩干燥后用乙腈 (20mL) 溶解于250mL单口瓶中, 将三乙胺 (Et₃N) (132mg, 1.30mmol) 加入, 然后加热回流2h。反应液冷却后浓缩去掉乙腈, 粗产品用高压制备提纯: (色谱柱: WatersX-Bridge RP18, 19 x 150mm, 5μm; 洗脱剂: A相: 水 (0.05% TFA), B相: 乙腈; 洗脱梯度: 15% B-45% B, 7min; 流速: 20mL/min; 检测波长254nm), 收集产品, 浓缩除去大部分乙腈, 然后冻干得产品20mg 11。

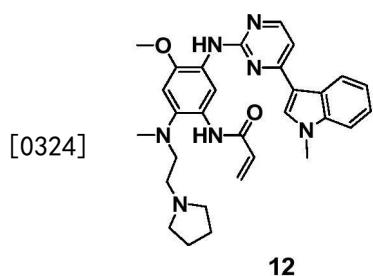


[0320] 将产品11 (20mg) 用乙腈 (2mL) 溶解, 滴入甲磺酸 (75.0mg) 的乙腈溶液 (2mL), 在室温下搅拌2h后, 黄色固体析出, 抽滤并收集滤饼, 滤饼用蒸馏水重新溶解后冻干得23.1mg 11的甲磺酸盐, 为黄色固体。

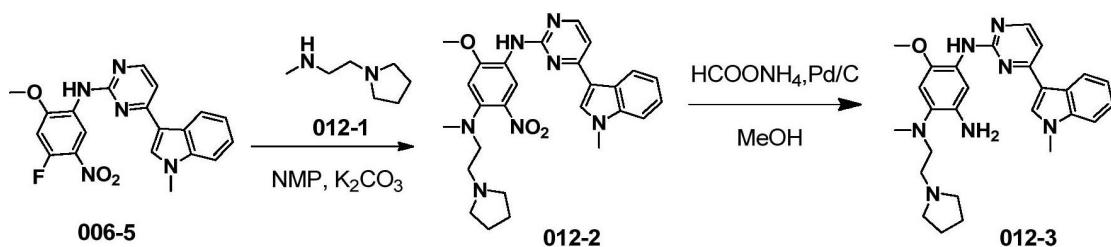
[0321] LRMS (母分子) C₂₉H₃₃N₇O₂ (ES, m/z) : (ES, m/z) : 512 [M+H]⁺。

[0322] ¹H-NMR: (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 2.32 (s, 6H), 2.63 (s, 3H), 3.18-3.20 (m, 2H), 3.37-3.39 (m, 2H), 3.87-3.92 (s, 3H), 3.95-3.98 (s, 3H), 4.05-4.14 (m, 4H), 5.81-5.84 (d, J = 9Hz, 1H), 6.30-6.35 (d, J = 17.1Hz, 1H), 6.72-6.31 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 2H), 7.56-7.59 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.28 (br s, 2H), 8.51 (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 9.70-9.73 (m, 1H)。

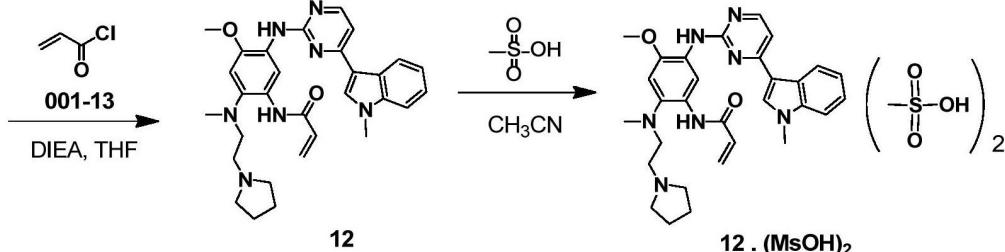
[0323] 实施例12



[0325] 1. 化合物12的合成



[0326]

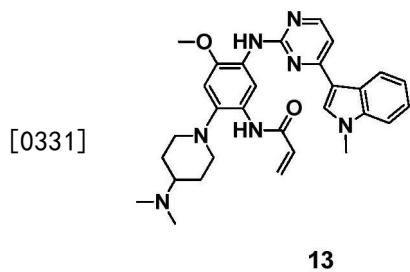


[0327] 合成化合物12及其甲磺酸盐 $12 \cdot (\text{MsOH})_2$ 的实验步骤及反应条件与实施例7中第一步至第三步的化学反应基本一样,唯一不同的是这里第一步中的原料012-1取代了实施例7第一步中的原料007-1。最后得到180mg 12的甲磺酸盐,为黄色固体。

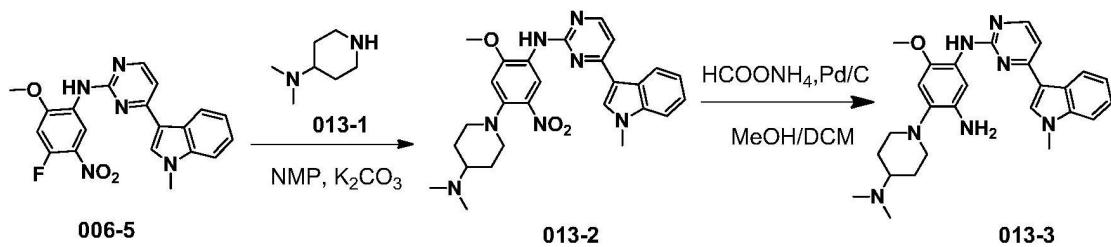
[0328] LRMS (母分子) $C_{30}H_{35}N_7O_2$ (ES, m/z) : 526 [M+1]⁺。

[0329] $^1\text{H-NMR}$: (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 1.91-2.01 (m, 4H), 2.33 (s, 7H), 2.73-2.71 (m, 3H), 3.01-3.08 (m, 2H), 3.57-3.35 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.83-5.79 (m, 1H), 6.30-6.24 (m, 1H), 6.73-6.65 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 8.30-8.23 (m, 3H), 8.76 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.63 (s, 1H)。

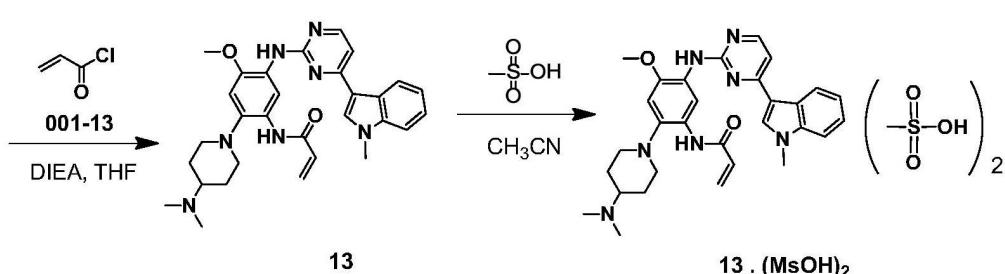
[0330] 实施例13



[0332] 1. 化合物13的合成



[0333]

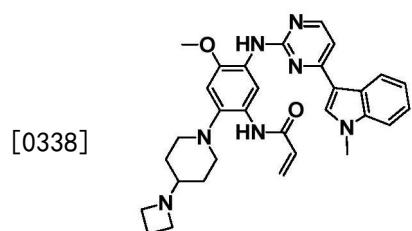


[0334] 合成化合物13及其甲磺酸盐13. (MsOH)₂的实验步骤及反应条件与实施例8中第一步至第三步的化学反应基本一样,唯一不同的是这里第一步中的原料013-1取代了实施例8第一步中的原料008-1。最后得到97.5mg 13的磺酸盐13. (MsOH)₂,为黄色固体。

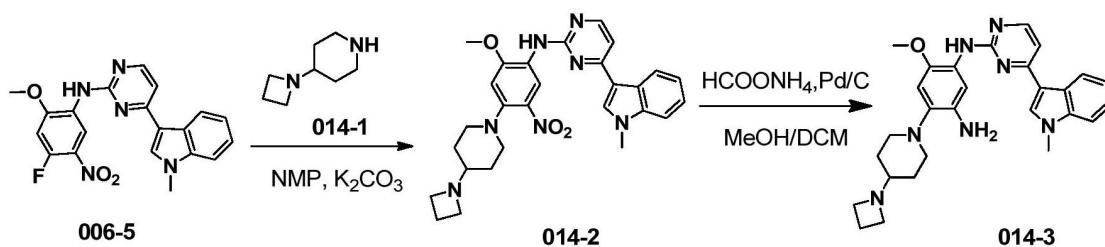
[0335] LRMS (母分子) C₃₀H₃₅N₇O₂ (ES, m/z) : [M+H]⁺=526。

[0336] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 2.00-2.15 (m, 4H), 2.498 (m, 6H), 2.74-2.81 (m, 6H), 2.87 (s, 1H), 3.12-3.43 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.73-5.77 (d, J=11.4Hz, 1H), 6.20-6.26 (m, 1H), 6.70-6.79 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.42-7.44 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.59-7.62 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.23 (s, 3H), 8.84 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.43 (s, 1H)。

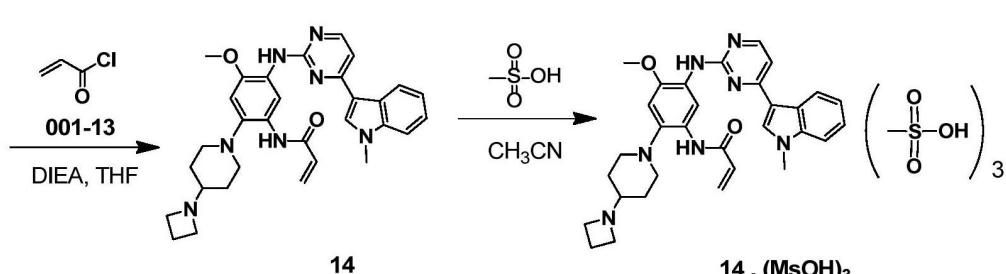
[0337] 实施例14



[0339] 1. 化合物14的合成



[0340]

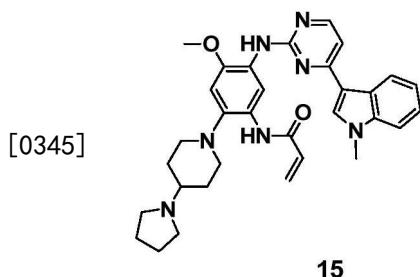


[0341] 合成化合物14及其甲磺酸盐14. (MsOH)₂的实验步骤及反应条件与实施例8中第一步至第三步的化学反应基本一样,唯一不同的是这里第一步中的原料014-1取代了实施例8第一步中的原料008-1。最后得到0.125g 14的甲磺酸盐,为黄色固体。

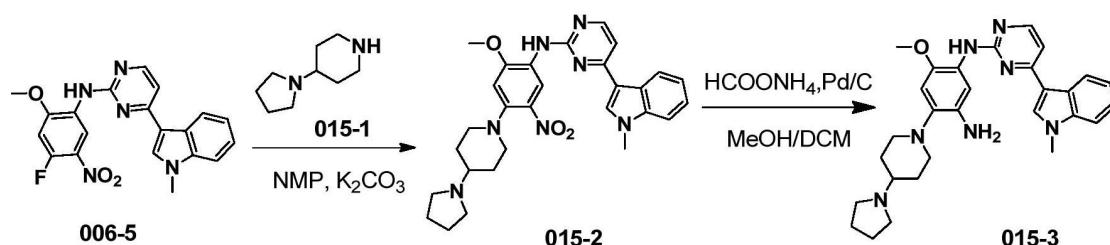
[0342] LRMS (母分子) C₃₁H₃₅N₇O₂ (ES, m/z) : [M+H]⁺=538。

[0343] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 10.01 (m, 2H), 9.19 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.22 (s, 3H), 7.62-7.59 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.43-7.41 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.69-6.59 (m, 1H), 6.25-6.19 (m, 1H), 5.77-5.73 (d, J=10.2Hz, 1H), 4.21-4.04 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.51 (s, 9H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.23 (s, 1H)。

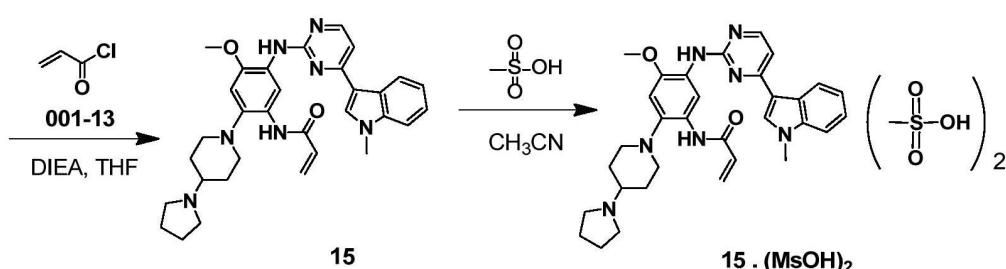
[0344] 实施例15



[0346] 1. 化合物15的合成



[0347]

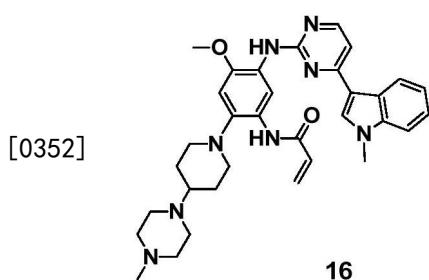


[0348] 合成化合物15及其甲磺酸盐15 · (MsOH)₂的实验步骤及反应条件与实施例8中第一步至第三步的化学反应基本相同,唯一不同的是这里第一步中的原料015-1取代了实施例8第一步中的原料008-1。最后得到139.7mg 15的甲磺酸盐,为棕色固体。

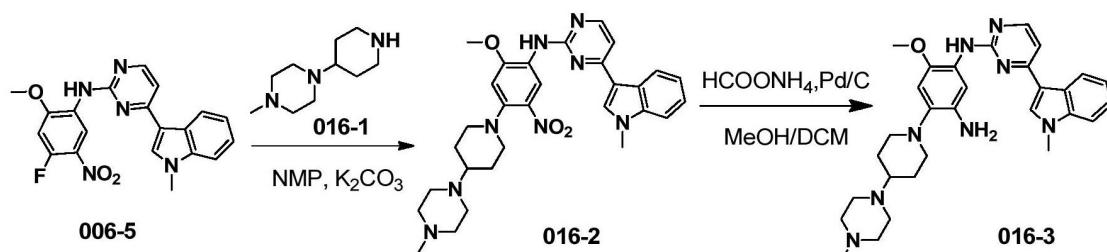
[0349] LRMS (母分子) C₃₂H₃₇N₇O₂ (ES, m/z) : (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 552。

[0350] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 1.90-1.99 (m, 4H), 2.05-2.10 (m, 2H), 2.15-2.19 (m, 2H), 2.27-2.32 (m, 7H), 2.72-2.83 (m, 2H), 3.09-3.21 (m, 4H), 3.26-3.29 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.93 (s, 1H), 5.74-5.78 (m, 1H), 6.21-6.26 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.60-6.69 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.58-7.61 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.22-8.33 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.64 (s, 1H)。

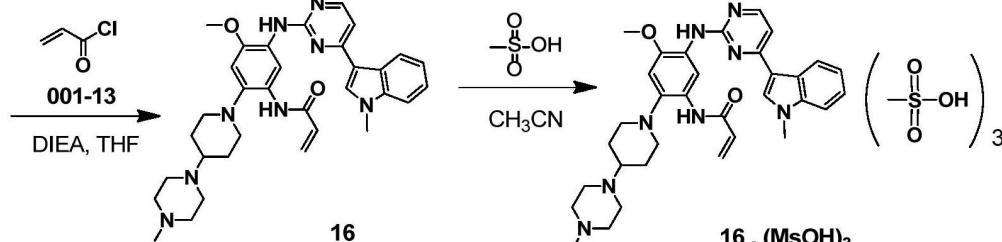
[0351] 实施例16



[0353] 1. 化合物16的合成



[0354]

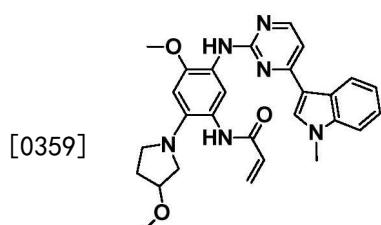


[0355] 合成化合物16及其甲磺酸盐 $16 \cdot (\text{MsOH})_3$ 的实验步骤及反应条件与实施例8中第一步至第三步的化学反应基本相同,唯一不同的是这里第一步中的原料016-1取代了实施例8第一步中的原料008-1。最后得到67.3mg 16的甲磺酸盐,为黄色固体。

[0356] LRMS (母分子) $C_{33}H_{40}N_8O_2$ (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 581$ 。

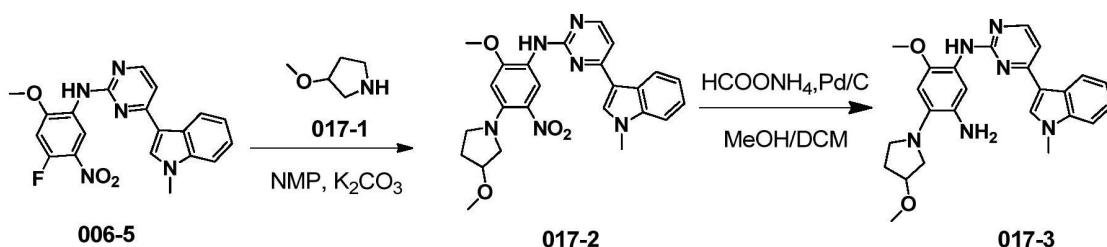
[0357] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, D_2O , ppm) δ 1.89-1.92 (m, 2H), 2.25-2.28 (m, 2H), 2.74 (s, 9H), 2.79-2.87 (m, 2H), 2.96-3.00 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.45-3.66 (m, 4H), 3.66 (m, 10H), 3.80 (s, 3H), 5.86-5.91 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 6.23-6.29 (d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H), 76.48-6.57 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.35 (br s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.90 (br s, 2H)。

[0358] 实施例17

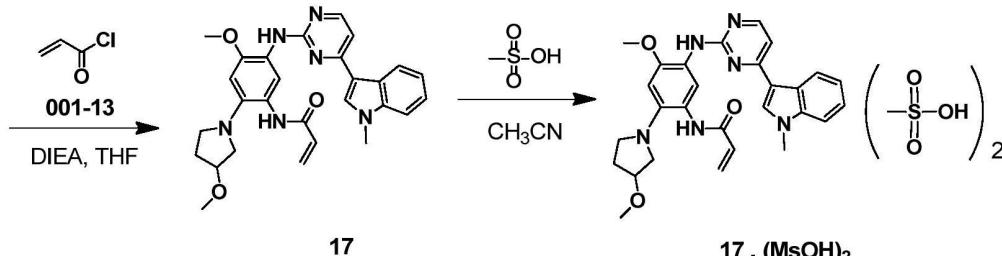


17

[0360] 1. 化合物17的合成



[0361]

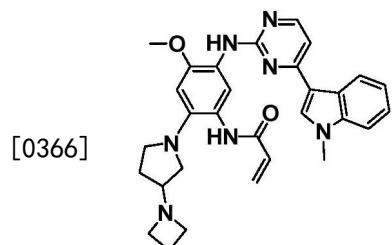


[0362] 合成化合物17及其甲磺酸盐17. (MsOH)₂的实验步骤及反应条件与实施例8中第一步至第三步的化学反应基本相同,唯一不同的是这里第一步中的原料017-1取代了实施例8第一步中的原料008-1。最后得到130.7mg 17的甲磺酸盐,为黄色固体。

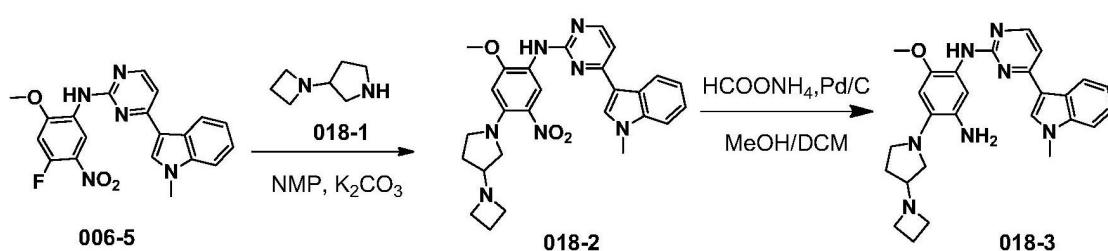
[0363] LRMS (母分子) C₂₈H₃₀N₆O₃ (ES, m/z) : [M+H]⁺=499。

[0364] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 2.08 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 3.22 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.42-3.60 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.06 (s, 1H), 5.69-5.72 (d, J=10.2Hz, 1H), 6.17-6.22 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.47-6.57 (m, 2H), 7.26-7.49 (m, 4H), 7.60-7.62 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.51 (s, 1H)。

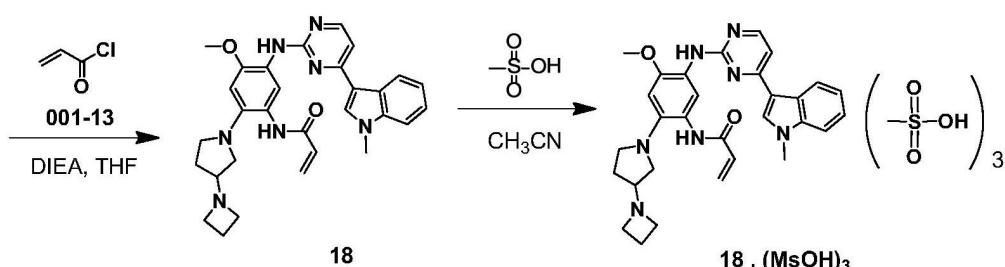
[0365] 实施例18



[0367] 1. 化合物18的合成



[0368]

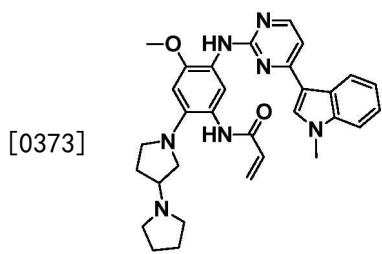


[0369] 合成化合物18及其甲磺酸盐18. (MsOH)₃的实验步骤及反应条件与实施例8中第一步至第三步的化学反应基本相同,唯一不同的是这里第一步中的原料018-1取代了实施例8第一步中的原料008-1。

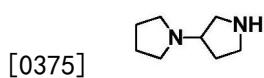
[0370] LRMS (母分子) C₃₀H₃₃N₇O₂ (ES, m/z) : (ES, m/z) : [M+H]⁺=524。

[0371] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 11.29 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.618-7.59 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.41-7.39 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.23-6.17 (m, 1H), 5.72-5.68 (m, 1H), 4.16-4.18 (m, 2H), 4.08-4.03 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.67-3.35 (m, 1H), 3.25-3.31 (m, 1H), 2.76-72.72 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.33 (s, 9H), 2.27-2.26 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 2H)。

[0372] 实施例19



[0374] 1. 化合物19的合成

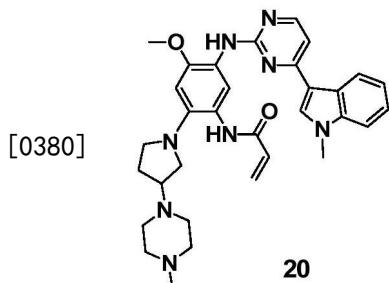


[0376] 合成化合物19及其甲磺酸盐19.MsOH的实验步骤及反应条件与实施例8中第一步至第三步的化学反应基本相同。不同的是这里第一步中的原料019-1取代了实施例8第一步中的原料008-1。

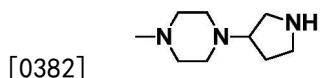
[0377] LRMS (母分子) $C_{31}H_{35}N_7O_2$ (ES, m/z) : (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 538。

[0378] 1H -NMR (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 11.15 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.37-8.03 (m, 2H), 7.61-7.58 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.61-7.24 (m, 3H), 7.04-6.95 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.22-6.17 (d, J=13.2Hz, 1H), 5.71-5.67 (d, J=12.3Hz, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.62-3.52 (m, 5H), 3.14-3.10 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.49 (s, 5H), 2.06-1.96 (m, 4H)。

[0379] 实施例20



[0381] 1. 化合物20的合成

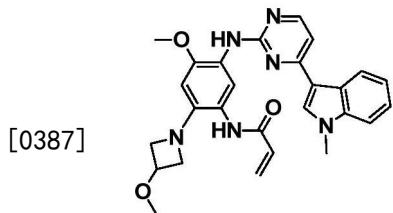


[0383] 合成化合物20及其甲磺酸盐20.(MsOH)₄的实验步骤及反应条件与实施例8中第一步至第三步的化学反应基本相同。不同的是这里第一步中的原料020-1取代了实施例8第一步中的原料008-1。

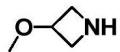
[0384] LRMS (母分子) $C_{32}H_{38}N_8O_2$ (ES, m/z) : (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 567。

[0385] 1H -NMR (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 2.36 (s, 1H), 2.58 (s, 12H), 2.89 (s, 3H), 3.25-3.22 (m, 2H), 3.57-3.46 (m, 5H), 3.72-3.70 (m, 8H), 3.84 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.72-5.68 (m, 1H), 6.22-6.17 (m, 1H), 6.79-6.71 (m, 2H), 7.39-7.23 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 8.23-8.15 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.53 (s, 1H)。

[0386] 实施例21

**21**

[0388] 1. 化合物21的合成

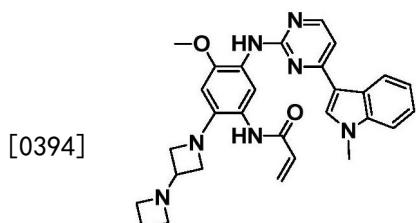
**021-1**

[0390] 合成化合物21及其甲磺酸盐21·(MsOH)₂的实验步骤及反应条件与实施例8中第一步至第三步的化学反应基本相同。不同的是这里第一步中的原料021-1取代了实施例8第一步中的原料008-1。

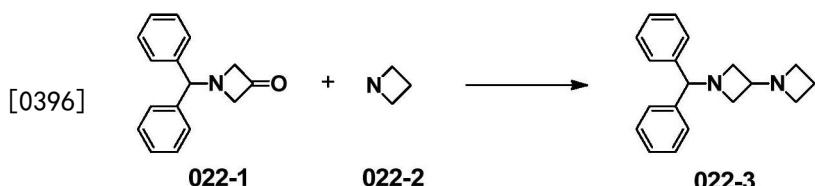
[0391] LRMS (母分子) C₂₇H₂₈N₆O₃ (ES, m/z) : (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 485

[0392] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-D₆, D₂O, ppm) δ 2.37 (m, 6H), 3.25 (s, 3H), 3.70-3.75 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.14-4.19 (m, 2H), 4.25-4.32 (m, 1H), 5.76-5.72 (m, 1H), 6.15-6.23 (m, 2H), 6.2 (s, 1H), 6.45-6.50 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 4H), 7.60-7.63 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.74 (s, 1H)。

[0393] 实施例22

**22**

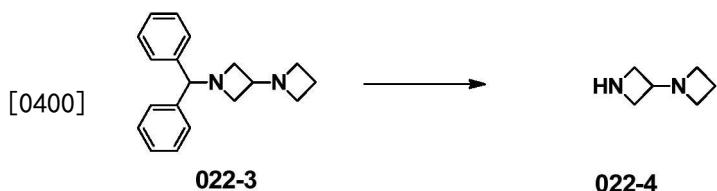
[0395] 1. 中间体022-3的合成



[0397] 在氮气保护下,向250mL三口瓶中在室温下,将原料022-1 (10g, 42.1mmol) 溶于100mL二氯甲烷中,加入环丁胺盐酸盐 (4.7g, 50.2mmol),加完后在室温下反应1h,将混合物降至0℃度,将三乙酰氧基硼氢化钠 (13.4g, 63.2mmol) 分批量加入到反应体系中,加完后升温到室温,反应搅拌过夜。次日,将反应体系用无水碳酸钠水溶液调pH至8-9,混合物用200mL二氯甲烷萃取3次,有机相合并后用300毫升饱和食盐水洗涤1次,有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩,粗产品用硅胶柱层析提纯(洗脱液EA/PE=1:5),得到4.7g 022-3,为黄色油。

[0398] LCMS: 279.2。

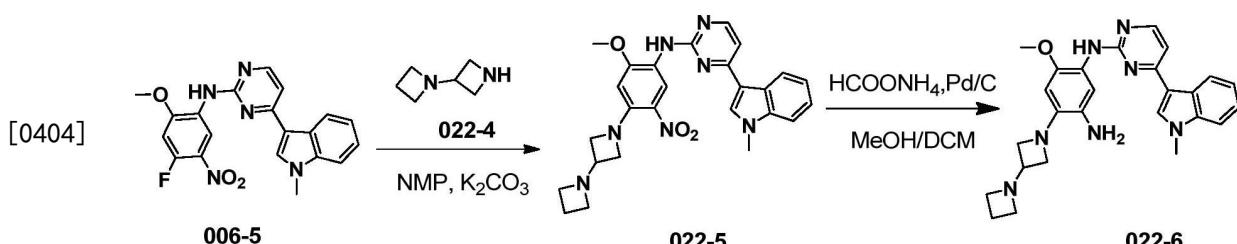
[0399] 2. 中间体022-4的合成



[0401] 向100mL单口瓶中,室温下,将原料022-3(3g,10.8mmol)溶于30mL无水甲醇中,加入含水钯碳(3g,5%Pd),将体系用氢气置换三次,在氢气下室温反应过夜。反应完全后,混合物抽滤,收集滤液,浓缩得到1.2g 022-4粗产品,为黄色油。

[0402] LCMS-113 1.

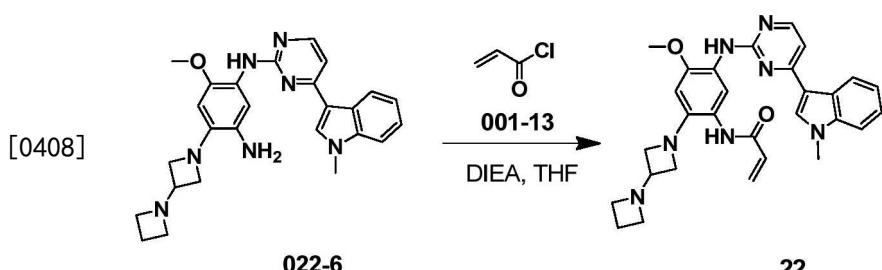
[0403] 3. 中间体022-6的合成



[0405] 合成化合物022-6的实验步骤及反应条件与实施例8中第一步至第二步的化学反应基本相同,唯一不同的是这里第一步中的原料022-4取代了实施例8第一步中的原料008-1。

[0406] LCMS:445 3.

[0407] 4. 化合物22的合成

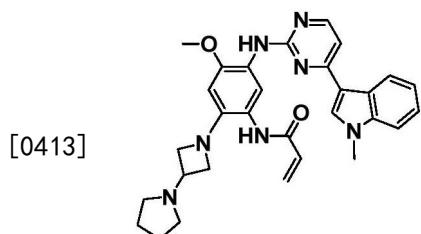


[0409] 在氮气保护下,向100mL单口瓶中在室温下,将原料022-6(250mg,0.55mmol)溶于50毫升无水THF中,加入N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(141.8mg,1.10mmol),将混合物降温至0℃,在0℃下再将丙烯酰氯(48.9mg,0.540mmol)滴加到反应体系中,升温到室温,然后搅拌反应1h。反应完全后,加入2mL水淬灭反应,混合物浓缩至干,所得剩余物用高压制备(Prep-HPLC)(色谱柱:Xbridge Prep RP18,5um,C18,19x 150mm;流动相:水(0.05%氨水+10毫摩尔碳酸氢铵)/乙腈;77%乙腈到81%乙腈,4min;5mL/min;检测波长:254nm)纯化,浓缩,冷冻干燥得到9.8mg产品22(4%),为黄色固体。

[0410] LRMS (母分子) C₂₀H₂₁N₇O₂: (ES, m/z) : 510 [M+H]⁺。

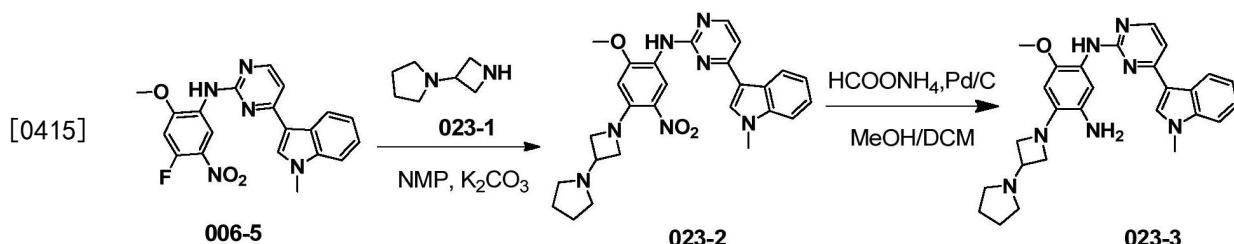
[0411] $^1\text{H-NMR}$: (DMSO-D_6 , 300MHz, ppm) δ 9.29 (s, 1H), 8.34-8.32 (m, 2H), 8.26-8.24 (d, J =5.4Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.13~7.12 (d, J =5.1Hz, 2H), 6.55-6.46 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.17-6.16 (d, J =2.1Hz, 1H), 5.70-5.66 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.60-3.3.55 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.17-3.13 (t, J =6.9Hz, 4H), 2.00-1.95 (m, 2H)。

[0412] 实施例23



23

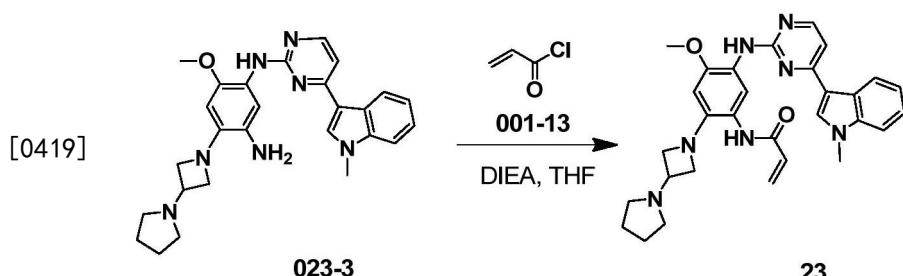
[0414] 1. 中间体023-3的合成



[0416] 合成化合物023-3的实验步骤及反应条件与实施例8中第一步至第二步的化学反应基本相同,不同的是这里第一步中的原料023-1取代了实施例8第一步中的原料008-1。

[0417] LCMS: 470.3。

[0418] 2. 化合物23的合成

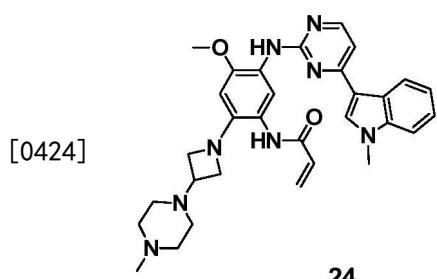


[0420] 合成化合物23的实验步骤及反应条件与实施例22中第四步化学反应基本相同。

[0421] LRMS (母分子) $C_{30}H_{33}N_7O_2$: (ES, m/z) : 524 [M+H]⁺。

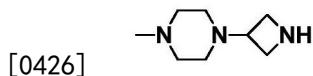
[0422] 1H -NMR: (DMSO-D₆, 300MHz, ppm) δ 9.32 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 2H), 8.25-8.23 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.51-7.48 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.23-7.11 (m, 3H), 6.56-6.47 (m, 1H), 6.25-6.17 (m, 2H), 5.70-5.67 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.87-3.84 (d, J=8.7Hz, 6H), 3.66 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 4H), 1.71 (s, 4H), 1.23 (s, 1H)。

[0423] 实施例24



24

[0425] 1. 化合物24的合成

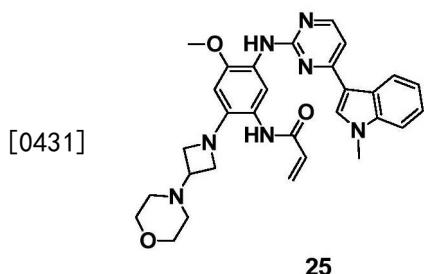
**024-1**

[0427] 合成化合物24及其甲磺酸盐24. (MsOH)₃的实验步骤及反应条件与实施例8中第一步至第三步的化学反应基本相同。不同的是这里第一步中的原料024-1取代了实施例8第一步中的原料008-1。

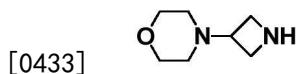
[0428] LRMS (母分子) C₃₁H₃₆N₈O₂ (ES, m/z) : (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 553。

[0429] ¹H-NMR (300MHz, D₂O, ppm) δ 2.68-2.76 (m, 11H), 2.91 (s, 3H), 2.98-3.10 (m, 3H), 3.36-3.56 (m, 8H), 3.70 (s, 1H), 3.74-3.90 (m, 5H), 4.12-4.17 (m, 2H), 5.90-5.94 (d, J=10.8Hz, 1H), 6.30-6.35 (m, 2H), 6.45-6.54 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.68-7.72 (m, 2H)。

[0430] 实施例25



[0432] 1. 化合物25的合成

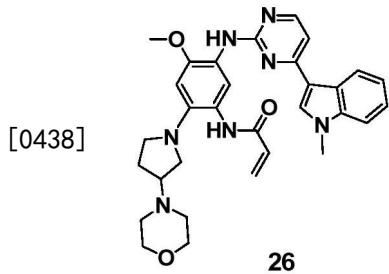
**025-1**

[0434] 合成化合物25及其甲磺酸盐25. (MsOH)₂的实验步骤及反应条件与实施例8中第一步至第三步的化学反应基本相同。不同的是这里第一步中的原料025-1取代了实施例8第一步中的原料008-1。

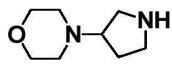
[0435] LRMS (母分子) C₃₀H₃₃N₇O₃ (ES, m/z) : (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 540。

[0436] ¹H-NMR (300MHz, D₂O, ppm) δ 2.72 (s, 6H), 3.20-3.28 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.93-4.02 (m, 6H), 4.09-4.11 (m, 1H), 4.21-4.27 (m, 2H), 5.87-5.91 (d, J=11.4Hz, 1H), 6.28-6.51 (m, 3H), 6.84-6.86 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.23-7.34 (m, 2H), 7.37-7.60 (m, 1H), 7.88-7.95 (m, 2H)。

[0437] 实施例26



[0439] 1. 化合物26的合成



[0440]

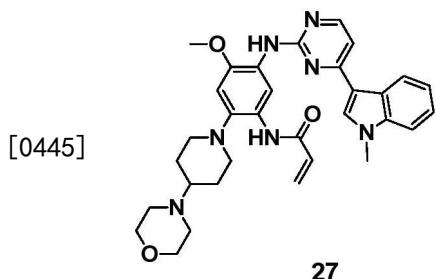
026-1

[0441] 合成化合物26及其甲磺酸盐26·(MsOH)₂的实验步骤及反应条件与实施例8中第一步至第三步的化学反应基本相同。不同的是这里第一步中的原料026-1取代了实施例8第一步中的原料008-1。

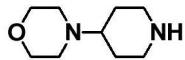
[0442] LCMS C₃₁H₃₅N₇O₃: (ES, m/z) : 554 [M+H]⁺。

[0443] $^1\text{H-NMR}$: (300MHz, D₂O, ppm) δ 2.12-2.17 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.50-2.56 (m, 1H), 3.25-3.27 (m, 2H), 3.36-3.39 (m, 2H), 3.53-3.55 (m, 1H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.78-3.84 (m, 2H), 3.85 (s, 3H) 3.93 (s, 3H), 4.04-4.08 (m, 4H), 5.71-5.75 (d, J=12Hz, 1H), 6.18-6.24 (d, J=17.4Hz, 1H), 6.53-6.63 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.23-7.39 (m, 3H), 7.59-7.61 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.10-8.31 (m, 2H), 8.76 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 10.10-10.12 (br s, 1H)。

[0444] 实施例27



[0446] 1. 化合物27的合成



[0447]

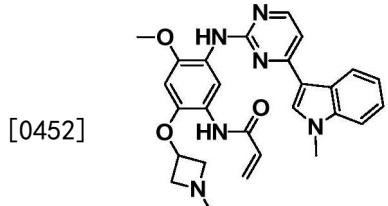
027-1

[0448] 合成化合物27及其甲磺酸盐27·(MsOH)₃的实验步骤及反应条件与实施例8中第一步至第三步的化学反应基本相同。不同的是这里第一步中的原料027-1取代了实施例8第一步中的原料008-1。

[0449] LCMS C₃₂H₃₇N₇O₃: (ES, m/z) : 568 [M+H]⁺。

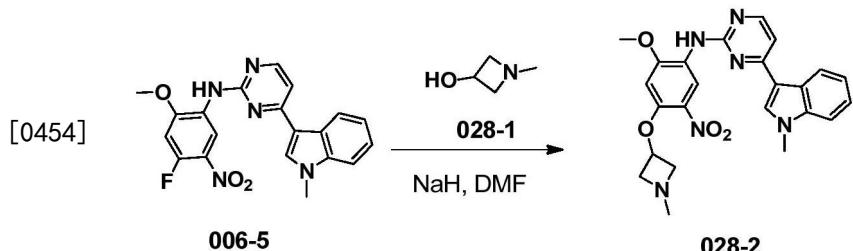
[0450] $^1\text{H-NMR}$: (300MHz, D_2O , ppm) δ 1.84-1.98 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 2H), 2.76 (s, 9H), 2.80-2.84 (m, 2H), 3.17-3.28 (m, 4H), 3.38 (s, 1H), 3.48-3.58 (m, 5H), 3.78-3.86 (m, 5H), 4.12-4.16 (m, 2H), 5.86-5.89 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 6.22-6.27 (m, 1H), 6.46-6.55 (m, 1H), 6.67-6.69 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.02 (br s, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.40-7.43 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.879-7.99 (m, 2H).

[0451] 实施例28



28

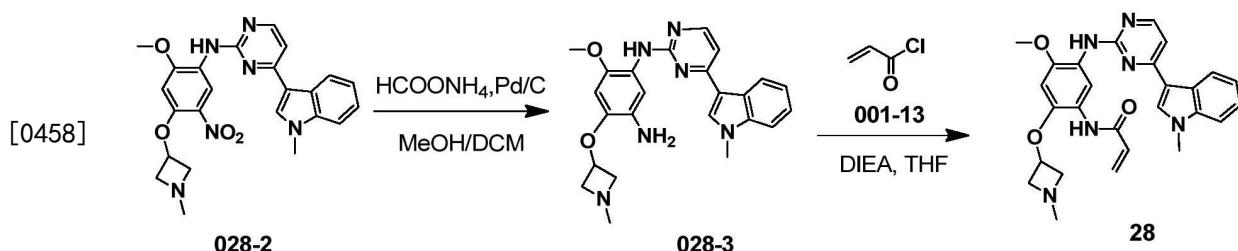
[0453] 1. 中间体028-2的合成



[0455] 在氮气保护下,将无水N,N-二甲基甲酰胺(DMF) (150mL)加入到250mL单口瓶中,加入028-1 (375.5mg, 3.05mmol),用冰水浴降温至0℃,分批加入钠氢(NaH) (65%,矿物油混合物) (564mg, 15.2mmol),添加完毕后升温至室温反应0.5h,加入006-5 (1.0g, 2.54mmol),在室温下反应过夜。反应完全后降温至0℃,加2mL MeOH淬灭反应,旋干,粗产品硅胶柱层析提纯(洗脱液DCM/MeOH=8:1-6:1),旋干得0.8g 028-2 (68%),为黄色固体。

[0456] LCMS: 461.2。

[0457] 2. 化合物28的合成



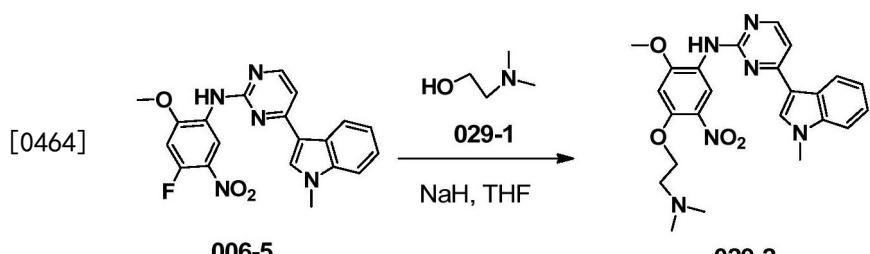
[0459] 上述合成化合物28的两个实验步骤及反应条件分别与实施例8中第二步以及实施例22中第四步的化学反应相同。

[0460] LRMS (母分子) $C_{27}H_{28}N_6O_3$: (ES, m/z) : 485 [M+H]⁺。

[0461] 1H -NMR (300MHz, DMSO-D₆, ppm) : δ 2.32 (s, 3H), 3.07-3.11 (dd, J=6.9Hz, J=13.2Hz, 2H), 3.76-3.80 (dd, J=8.1Hz, J=14.4Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.83-4.87 (m, 2H), 5.70-5.74 (d, J=12Hz, 1H), 6.20-6.26 (d, J=16.8Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.65-6.76 (m, 1H), 7.12-7.26 (m, 2H), 7.49-7.52 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.26-8.30 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.28 (s, 1H)。

[0462] 实施例29

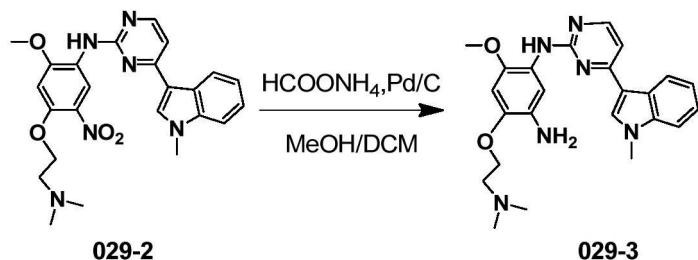
[0463] 1. 中间体029-2的合成



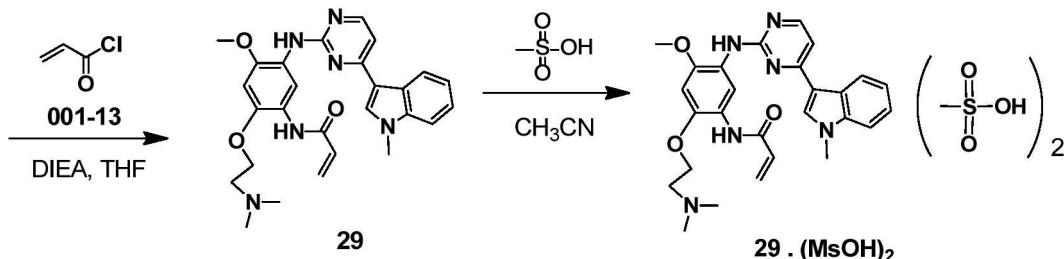
[0465] 合成化合物029-2的实验步骤及反应条件与实施例28中第一步的化学反应基本相同,唯一不同处是这里用的是无水四氢呋喃作溶剂,而实施例28中第一步中用的是无水DMF作溶剂。

[0466] LCMS: 463.2。

[0467] 2. 化合物29的合成



[0468]

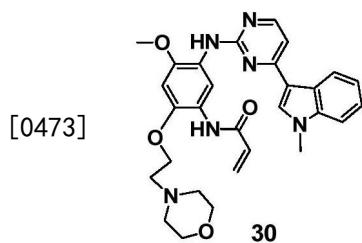


[0469] 合成化合物29及其甲磺酸盐29 · (MsOH)₂的实验步骤及反应条件与实施例8中第二步和第三步的化学反应相同。

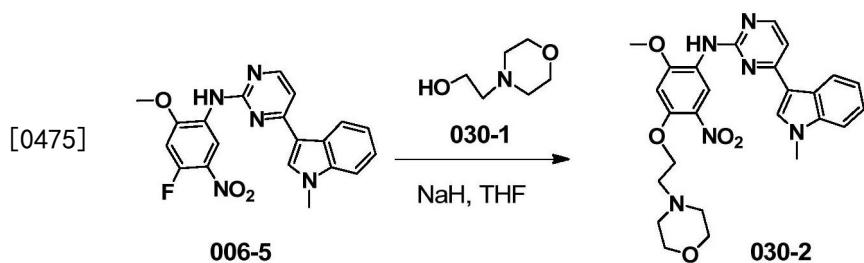
[0470] LRMS (母分子) C₂₇H₃₀N₆O₃: (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 487.

[0471] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 2.28-2.36 (m, 6H), 2.95-3.05 (m, 6H), 3.65-3.73 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 5.75-5.78 (d, J=10.1Hz, 1H), 6.21-6.27 (d, J=16.8Hz, 1H), 6.62-6.71 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.28-7.33 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.37-7.39 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.58-7.61 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.17-8.18 (br s, 1H), 8.33-8.76 (m, 2H), 9.41 (s, 1H), 9.61 (br s, 1H)。

[0472] 实施例30



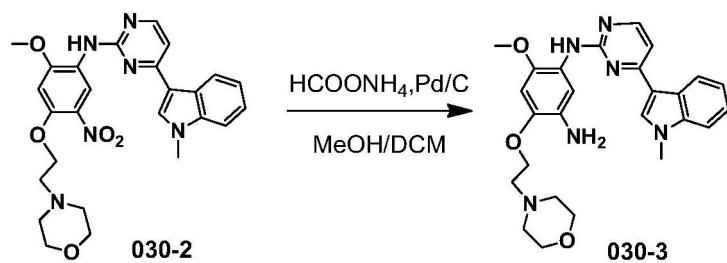
[0474] 1. 中间体030-2的合成



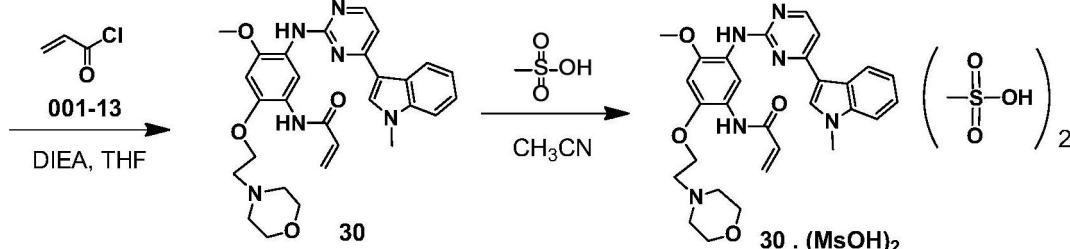
[0476] 合成化合物030-2的实验步骤及反应条件与实施例28中第一步的化学反应相同。唯一不同处是这里的溶剂是无水四氢呋喃。

[0477] LCMS: 505.2。

[0478] 2. 化合物30的合成



[0479]

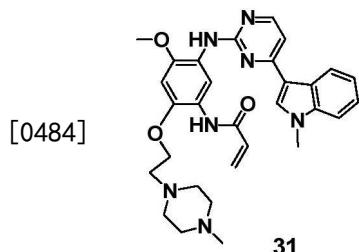


[0480] 合成化合物30及其甲磺酸盐 $30 \cdot (\text{MsOH})_2$ 的实验步骤及反应条件与实施例8中第二步和第三步的化学反应相同。

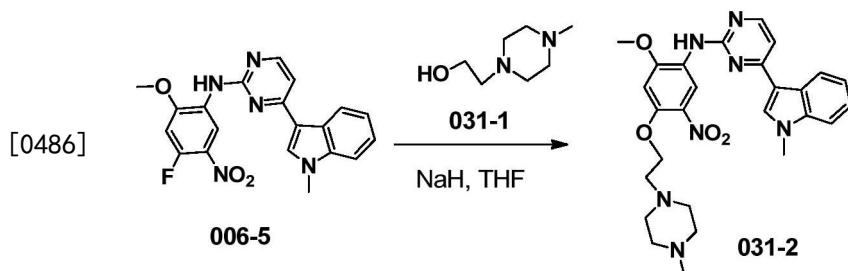
[0481] LRMS (母分子) $C_{29}H_{32}N_6O_4$: (ES, m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 529$ 。

[0482] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, D_2O , ppm) δ 2.73 (s, 6H), 3.23-3.60 (m, 9H), 3.80 (s, 3H), 3.91-4.25 (m, 4H), 4.36-4.38 (m, 2H), 5.87-5.90 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 6.28-6.34 (d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 6.45-6.51 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.90 (br s, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.25 (br s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.70 (br s, 2H)。

[0483] 实施例31



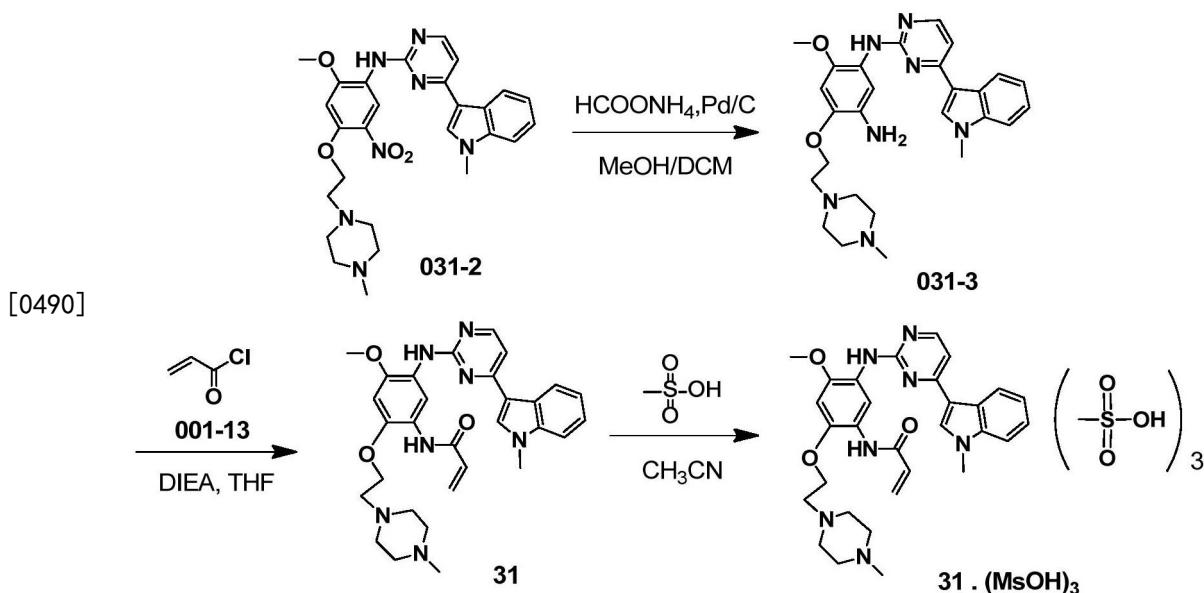
[0485] 1. 中间体031-2的合成



[0487] 合成化合物030-2的实验步骤及反应条件与实施例28中第一步的化学反应相同。唯一不同处是这里的溶剂是无水四氢呋喃。

[0488] LCMS: 518.2。

[0489] 2. 化合物31的合成

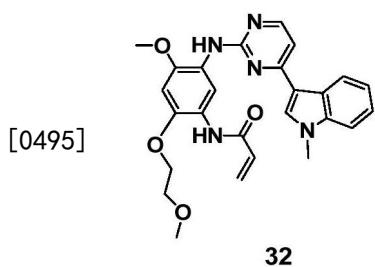


[0490] [0491] 合成化合物31及其甲磺酸盐31·(MsOH)₃的实验步骤及反应条件与实施例8中第二步和第三步的化学反应相同。

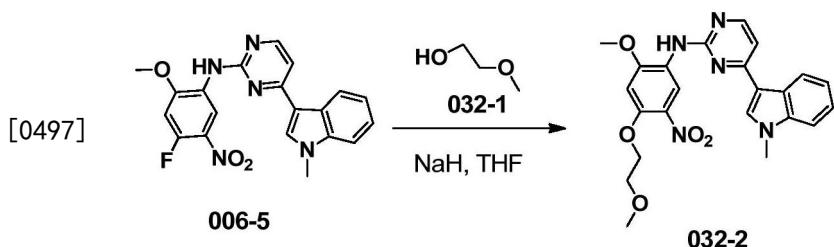
[0492] LRMS (母分子) C₃₀H₃₅N₇O₃: (ES, m/z) : [M+H]⁺=542。

[0493] ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD, ppm) δ2.74 (9H), 3.07 (s, 3H), 3.62-3.91 (m, 1 OH), 3.97 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.83-5.86 (d, J=11.7Hz, 1H), 6.37-6.43 (d, J=18.3Hz, 1H), 6.68-6.73 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.26-7.39 (m, 3H), 7.53-7.56 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.95-7.97 (d, J=6.6Hz, 1H), 8.14 (br s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H)。

[0494] 实施例32



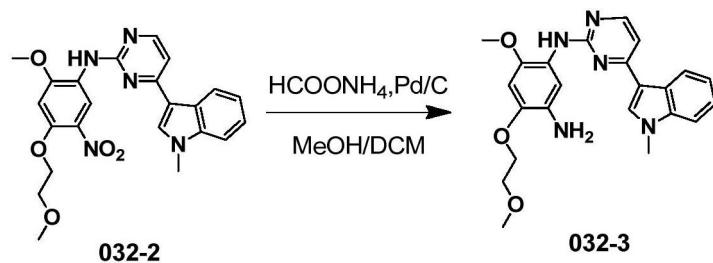
[0495] [0496] 1. 中间体032-2的合成



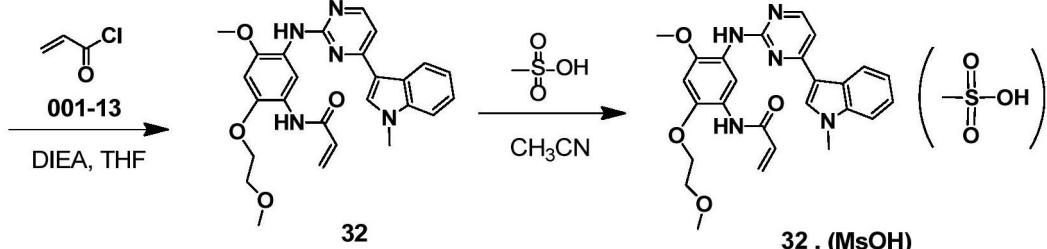
[0497] [0498] 合成化合物030-2的实验步骤及反应条件与实施例28中第一步的化学反应相同。唯一不同处是这里的溶剂是无水四氢呋喃。

[0499] LCMS:450.2。

[0500] 2. 化合物32的合成



[0501]

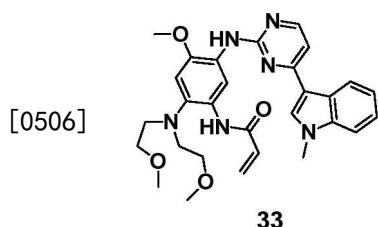


[0502] 合成化合物32及其甲磺酸盐32.(MsOH)的实验步骤及反应条件与实施例8中第二步和第三步的化学反应相同。

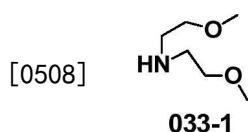
[0503] LRMS (母分子) $C_{26}H_{27}N_5O_4$: (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 474。

[0504] 1H -NMR (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 2.27 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.75-3.78 (dd, J=4.8Hz, J=9.3Hz, 2H), 3.83-3.88 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.30-4.33 (dd, J=4.5Hz, J=9.3Hz, 2H), 5.70-5.73 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.17-6.22 (d, J=17.1Hz, 1H), 6.61-6.70 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.20-7.39 (m, 3H), 7.59-7.61 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.16-8.27 (br s, 3H), 8.77 (s, 1H), 9.29 (s, 1H)。

[0505] 实施例33



[0507] 1. 中间体052-1的合成

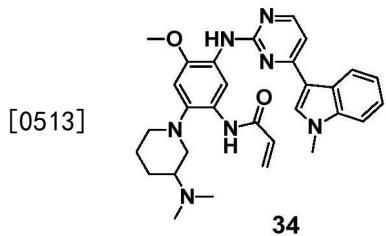


[0509] 合成化合物33及其盐酸盐33.HCl的实验步骤及反应条件与实施例6中第四步至第六步的化学反应基本相同。不同的是在这里原料033-1取代了实施例6第四步中的原料006-6。

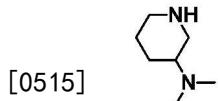
[0510] LRMS (母分子) $C_{29}H_{34}N_6O_4$: (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 531。

[0511] 1H -NMR (300MHz, D₂O, ppm) δ 3.07-3.20 (m, 4H), 3.24 (m, 8H), 3.31-3.40 (m, 5H), 3.73-3.77 (m, 3H), 5.71-5.74 (m, 1H), 5.90-6.01 (m, 1H), 6.23-6.32 (m, 2H), 6.70-6.87 (m, 2H), 6.93-6.95 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.12-7.20 (d, J=22.8Hz, 2H), 7.74-7.87 (m, 1H), 8.09-8.17 (m, 1H)。

[0512] 实施例34



[0514] 1. 化合物34的合成



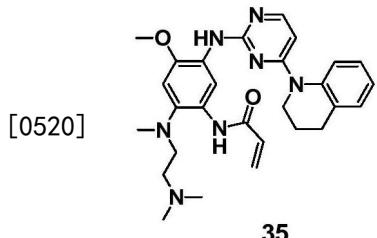
034-1

[0516] 合成化合物34及其甲磺酸盐34·(MsOH)₃的实验步骤及反应条件与实施例8中第一步至第三步的化学反应基本相同。不同的是这里第一步中的原料034-1取代了实施例8第一步中的原料008-1。

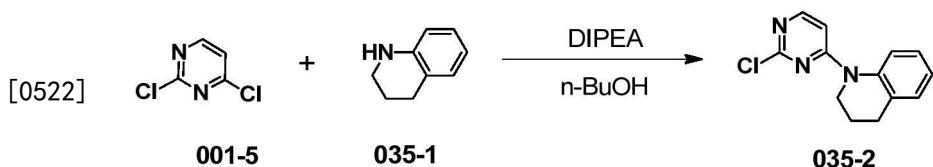
[0517] LRMS (母分子) C₃₀H₃₅N₇O₂: (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 526。

[0518] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 1.82-1.86 (m, 3H), 2.09 (s, 1H), 2.73 (s, 9H), 2.85-2.91 (d, J=15.6Hz, 8H), 3.08-3.14 (m, 1H), 3.29-3.33 (m, 1H), 3.52 (s, 4H), 3.82 (s, 3H), 5.88-5.91 (d, J=10.5Hz, 1H), 6.26-6.31 (d, J=17.4Hz, 1H), 6.54-6.63 (m, 1H), 6.71-6.74 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.19-7.45 (m, 2H), 7.46 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.89-7.93 (m, 2H)。

[0519] 实施例35



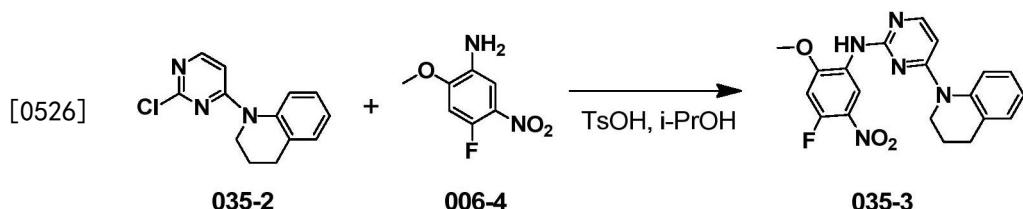
[0521] 1. 中间体035-2的合成



[0523] 在100mL单口瓶中,依次加入001-5 (3g, 0.02mol),正丁醇30mL,035-1 (1.8g, 0.013mol)和DIPEA (3.35g, 0.026mol),然后升温至105C度反应2.5h。将反应冷却至室温,反应混合物旋干,粗产品过硅胶柱层析提纯(洗脱剂EA:PE=1:15),得1.6g 035-2 (48%),为白色固体。

[0524] LCMS:246.1。

[0525] 2. 中间体035-3的合成

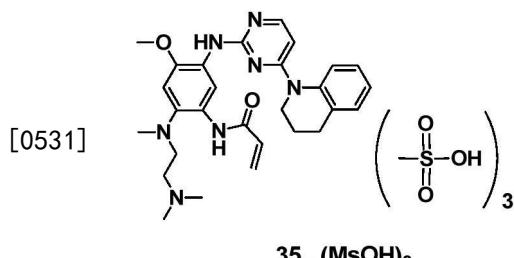


[0527] 合成中间体035-3的实验步骤及反应条件与实施例6中第三步的化学反应相同。唯一不同处是这里的反应起始物035-2取代了实施例6中的006-2。

[0528] LCMS: 396.1.

[0529] 3. 化合物35的合成

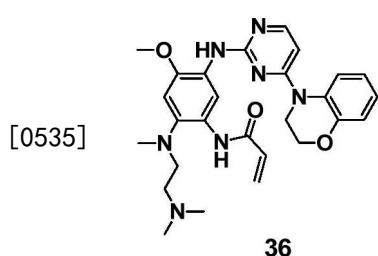
[0530] 从中间体035-3合成化合物35及其甲磺酸盐35·(MsOH)₃的实验步骤及反应条件与实施例7中第一步至第三步的化学反应基本相同。不同的是这里中间体035-3取代了实施例7第一步中的中间体006-5，而且化合物001-10取代了实施例7第一步中的原料007-1。甲磺酸盐35·(MsOH)₃的分析数据：



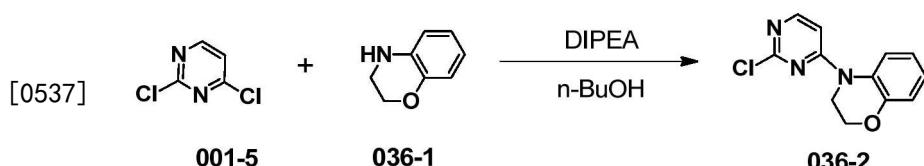
[0532] LRMS (母分子) C₂₈H₃₅N₇O₂: (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 502。

[0533] ¹H-NMR (300MHz, D₂O, ppm) δ 1.75-1.90 (m, 2H), 2.46-2.51 (m, 2H), 2.69-2.76 (m, 18H), 3.19 (m, 2H), 3.42-3.46 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 5.86-5.89 (d, J=10.5Hz, 1H), 6.23-6.29 (m, 1H), 6.51-6.54 (m, 2H), 6.97-7.11 (m, 5H), 7.5-8.2 (m, 2H)。

[0534] 实施例36

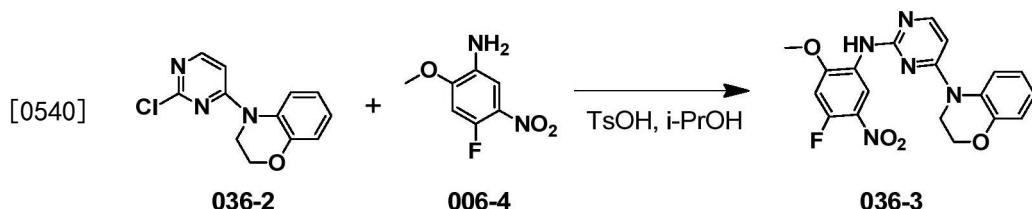


[0536] 1. 中间体036-2的合成



[0538] 合成中间体036-2的实验步骤及反应条件与实施例35中第一步的化学反应相同。LCMS: 248.1。

[0539] 2. 中间体036-3的合成



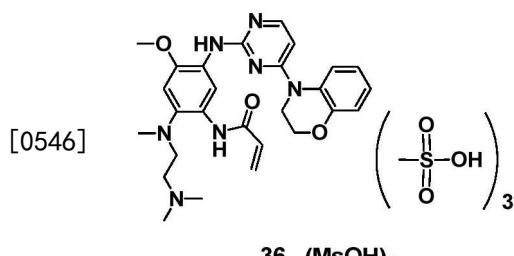
[0541] 合成中间体036-3的实验步骤及反应条件与实施例6中第三步的化学反应相同。唯一不同处是这里的反应起始物036-2取代了实施例6中的006-2。

[0542] LCMS: 398.1。

3. 化合物036的合成

[0544] 从中间体036-3合成化合物36及其甲磺酸盐36·(MsOH)₃的实验步骤及反应条件与实施例7中第一步至第三步的化学反应基本相同。不同的是这里中间体036-3取代了实施例7第一步中的中间体006-5，而且化合物001-10取代了实施例7第一步中的原料007-1。

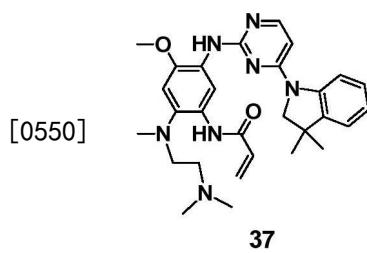
[0545] 甲磺酸盐36·(MsOH)₃的分析数据：



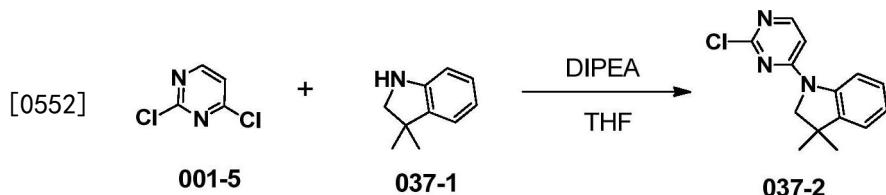
[0547] LRMS (母分子) C₂₇H₃₃N₇O₃: (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 504 [M+1]⁺。

[0548] ¹H-NMR (300MHz, D₂O, ppm) δ 2.63 (s, 3H), 2.70 (s, 12H), 2.78 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.96 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 5.84-5.87 (d, J=10.8Hz, 1H), 6.22-6.27 (m, 1H), 6.41-6.50 (m, 1H), 6.82-6.93 (m, 4H), 7.06 (br s, 1H), 7.73-7.85 (m, 2H)。

实施例37



1. 中间体037-2的合成

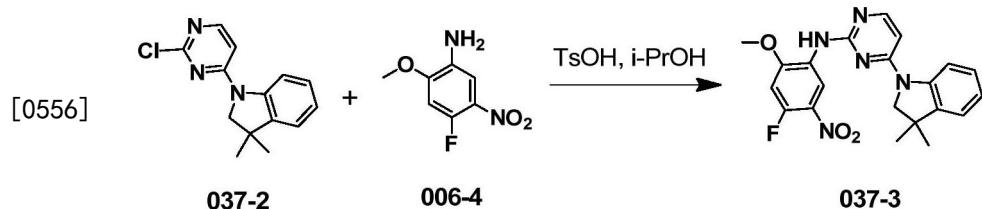


[0553] 向100mL单口瓶中，依次加入001-5 (2.22g, 14.9mmol)，无水THF (25mL)，037-1 (1.5g, 10.2mmol)，DIPEA (2.58g, 20.0mmol)，加完后，将反应升温至75℃，搅拌反应2.5h。然后冷却至室温，将反应混合物旋干，粗产品过硅胶柱层析提纯 (洗脱剂EA:PE = 1:15)，得

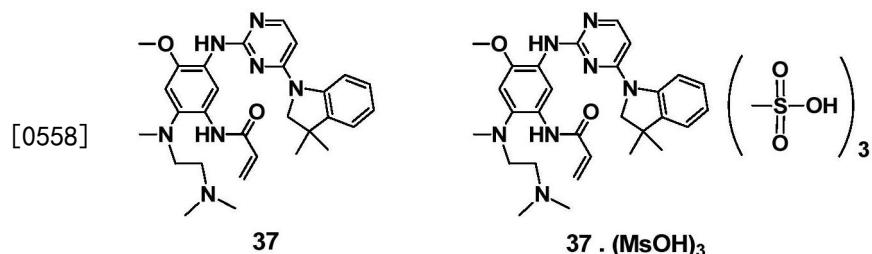
1.5g 037-2 (57%) ,为白色固体。

[0554] LCMS: 260.1。

[0555] 2. 中间体037-3的合成



[0557] 3. 化合物37的合成

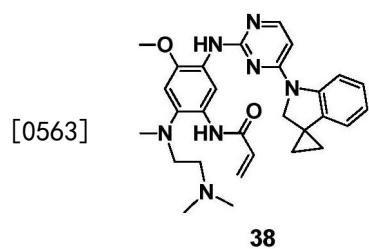


[0559] 从中间体037-3合成化合物37及其甲磺酸盐37 .(MsOH)₃的实验步骤及反应条件与实施例3中第三步至第五步的化学反应基本相同。不同的是这里中间体037-3取代了实施例3第三步中的中间体003-3。甲磺酸盐37 .(MsOH)₃的分析数据:

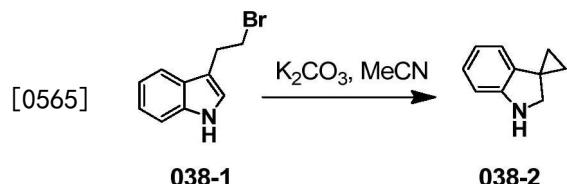
[0560] LRMS (母分子) C₂₉H₃₇N₇O₂: (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 516。

[0561] ¹H-NMR (300MHz, D₂O, ppm) δ 1.03-1.12 (s, 6H), 2.70-2.79 (m, 18H), 3.24-3.26 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.78-5.82 (d, J=10.5Hz, 1H), 6.16-6.22 (m, 2H), 6.38-6.44 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.61-7.78 (m, 3H)。

[0562] 实施例38



[0564] 1. 中间体038-2的合成

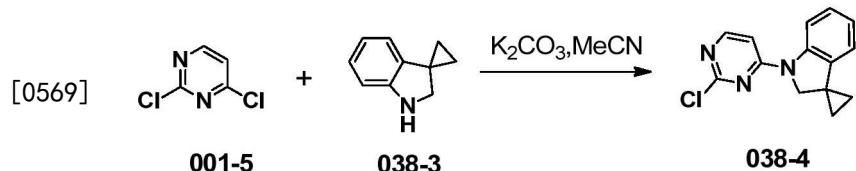


[0566] 在氮气保护下,向100mL三口瓶中,室温下,将原料038-1 (3g, 13.4mmol) 溶于30mL无水乙腈中,加入无水碳酸钾 (5.57g, 40.0mmol),将反应体系升温至60℃反应搅拌过夜。次日,将体系降至室温,混合物过滤,滤饼用10mL无水乙醇洗1次,收集滤液,将滤液降至0℃,批量加入硼氢化钠 (511mg, 13.9mmol),加毕,升温到室温继续反应2h。反应完全后,加入1mL水淬灭反应,浓缩反应混合物,粗产品用硅胶柱层析提纯 (洗脱液EA/PE=1:10-1:3),得到

1.45g 038-2(75%)，为黄色油。

[0567] LCMS:146.1。

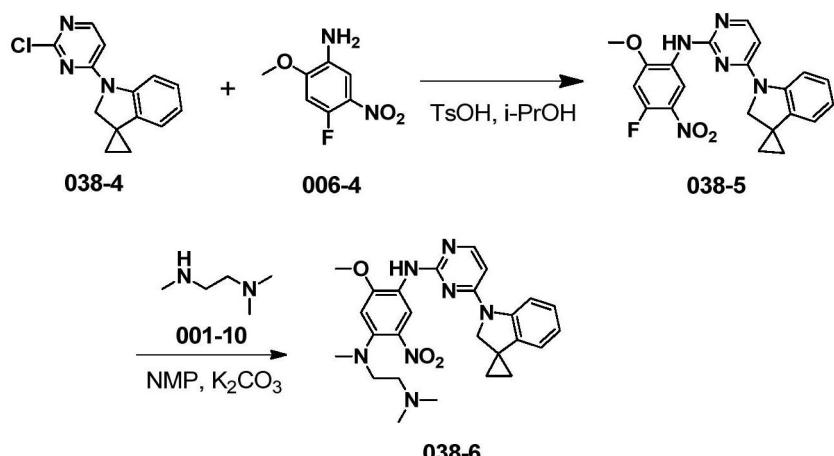
[0568] 2. 中间体038-4的合成



[0570] 氮气保护下,向100mL三口瓶中,室温下,将原料038-3(1.45g,9.99mmol)溶于30mL无水乙腈中,加入无水碳酸钾(4.14g,29.7mmol),2,4-二氯嘧啶(1.48g,9.93mmol),并将反应升温至60℃,搅拌反应过夜。次日,反应完全后,将体系降至室温,用100mL水稀释,用100mL二氯甲烷萃取3次,合并有机相,用100mL饱和食盐水反洗有机相3次,有机相用无水硫酸钠干燥,然后浓缩,粗产品用硅胶柱层析提纯(EA/PE=1:10-1:3),得到0.9g 038-4(35%),为白色固体。

[0571] LCMS:258.1。

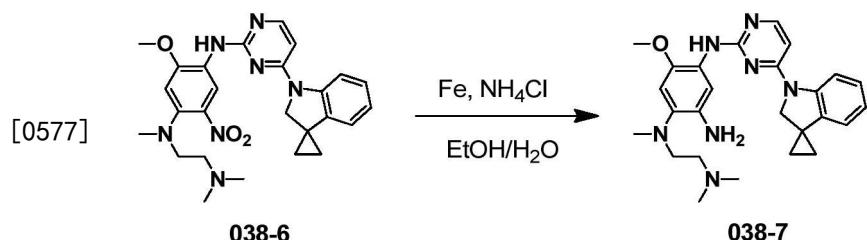
[0572] 3. 中间体038-6的合成



[0574] 合成中间体038-6的实验步骤及反应条件与实施例1中第六步及第七步的化学反应相同。

[0575] LCMS:490.2

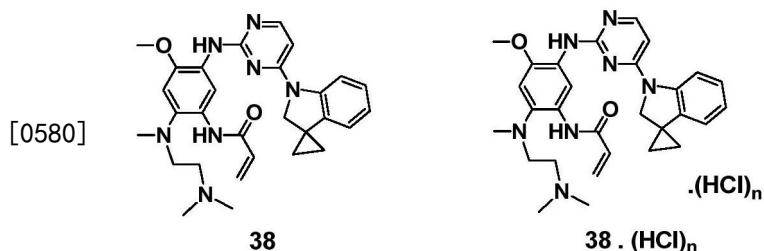
[0576] 4. 中间体038-7的合成



[0578] 向100mL单口瓶中,室温下,将原料038-6(700mg,1.43mmol)溶于30mL无水乙醇和10mL水中,再依次将铁粉(481mg,8.61mmol),氯化铵(53mg,0.99mmol)加入到反应体系中,加完后升温至85℃,反应过夜。反应完全后,降至室温,混合物过滤,收集滤液,滤液浓缩至干,所得剩余物用Prep-HPLC(色谱柱:C18silica gel;流动相:乙腈/水(0.05%三氟乙酸);30%乙腈到50%乙腈;5min;检测波长:254nm)纯化,得到600mg 038-7(73%),为黄色固体。

LCMS: 460.3。

[0579] 5. 化合物38的合成

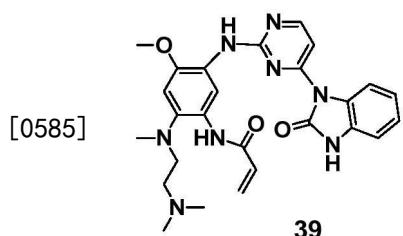


[0581] 从中间体038-7合成化合物38及其盐酸盐38 · (HCl)_n的实验步骤及反应条件与实施例1中第九步的化学反应相同。盐酸盐38 · (HCl)_n的分析数据:

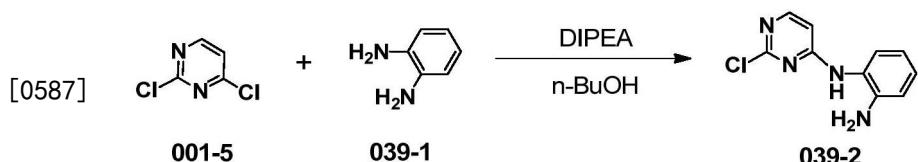
[0582] LRMS (母分子) C₂₉H₃₅N₇O₂: (ES, m/z) : 514 [M+H]⁺.

[0583] ¹H-NMR: (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 1.09-1.21 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.27-3.35 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 5.67-5.71 (m, 1H), 6.16-6.22 (m, 1H), 6.87-6.88 (m, 1H), 7.02 (m, 3H), 7.14-7.22 (m, 1H), 8.03-8.17 (m, 2H), 9.94 (br s, 1H), 10.60 (br s, 1H)。

[0584] 实施例39



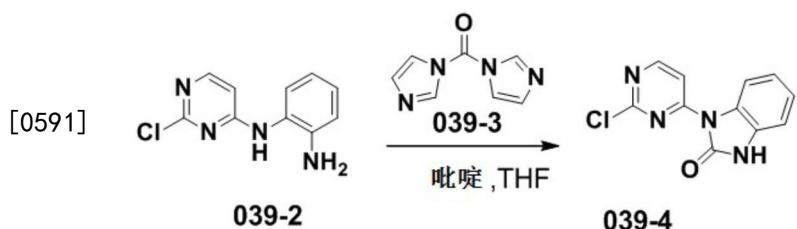
[0586] 1. 中间体039-2的合成



[0588] 在氮气保护下,向250mL单口瓶中依次加入001-5 (8.8g, 59.1mmol), 039-1 (7.06g, 65.4mmol), 正丁醇(70mL), 最后加入DIPEA (15.4g, 119.2mmol)。然后将反应体系升温至110℃, 反应搅拌过夜。将反应冷却至室温后将反应体系直接旋干, 加入0.1M盐酸(HCl)溶液(300mL), 有固体析出, 将混合物过滤, 收集滤饼, 并用无水乙醚(100mL)洗涤滤饼3次。将滤饼烘干得到5.0g粗产品039-2 (38%), 白色固体。

[0589] LCMS: 221.1。

[0590] 2. 中间体039-4的合成

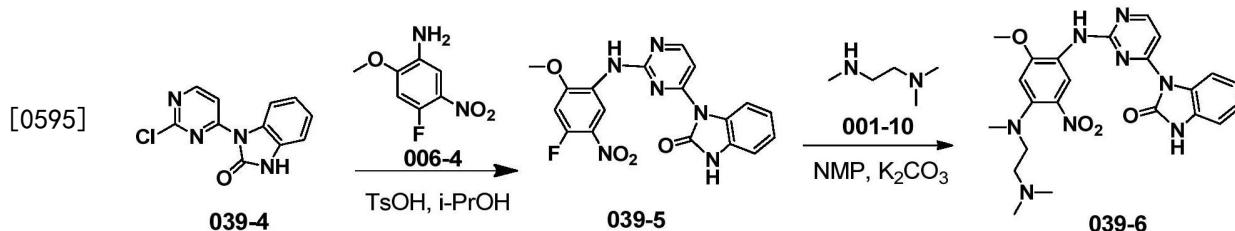


[0592] 在氮气保护下,向250mL三口瓶中依次加入039-2 (5.0g, 22.7mmol), 无水

THF100mL,二咪唑羰基(CDI)(039-3)(7.37g,45.5mmol),吡啶(3.59g,45.4mmol)。添加完毕后将反应体系升温至64℃,搅拌反应2h。将反应冷却到室温,加500mL冰水淬灭反应。析出固体,将混合物过滤,收集滤饼,并烘干得4.1g粗产品039-4(73%),为白色固体产品。

[0593] LCMS:247.0。

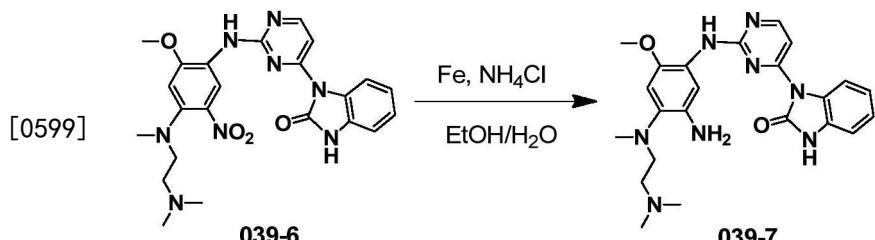
[0594] 3. 中间体039-6的合成



[0596] 合成中间体039-6的实验步骤及反应条件与实施例1中第六步及第七步的化学反应相同。

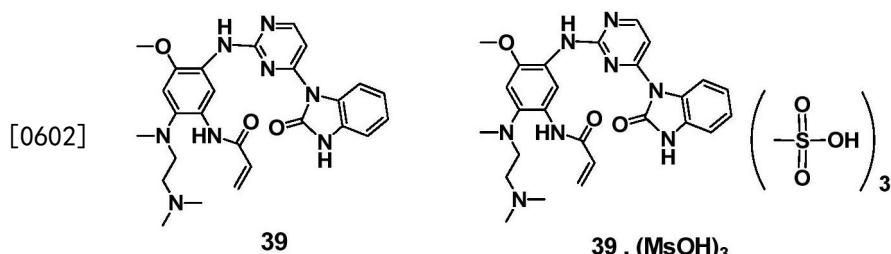
[0597] LCMS:479.2

[0598] 4. 中间体039-7的合成



[0600] 合成中间体039-7的实验步骤及反应条件与实施例38中第四步的化学反应相同。
LCMS:449.2。

[0601] 5. 化合物39的合成

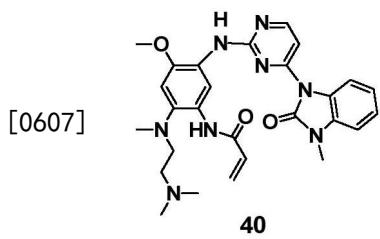


[0603] 从中间体039-7合成化合物39及其甲磺酸盐39.(MsOH)3的实验步骤及反应条件与实施例1中第九步的化学反应相同。甲磺酸盐39.(MsOH)3的分析数据:

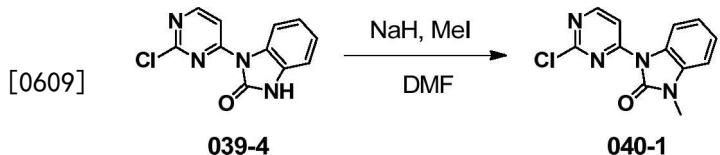
[0604] LRMS(母分子) $C_{26}H_{30}N_8O_3$: (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 503.

[0605] 1H -NMR(300MHz, D₂O, ppm) δ 2.66(s, 3H), 2.71(s, 9H), 2.81(s, 6H), 3.27-3.38(m, 4H), 3.74(s, 3H), 5.82-5.85(d, J=10.5Hz, 1H), 6.22-6.28(d, J=17.1Hz, 1H), 6.44-6.53(m, 1H), 6.64-6.67(m, 1H), 6.87-7.02(m, 3H), 7.45(m, 1H), 7.66-7.74(m, 2H), 8.03-8.06(m, 1H)。

[0606] 实施例40

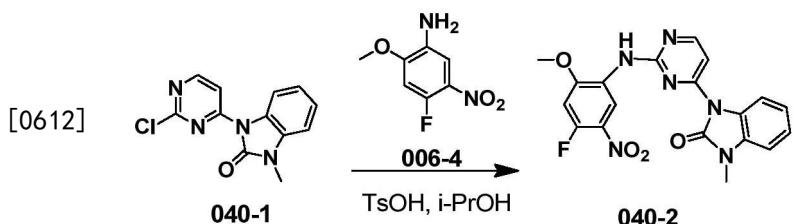


[0608] 1. 中间体040-1的合成



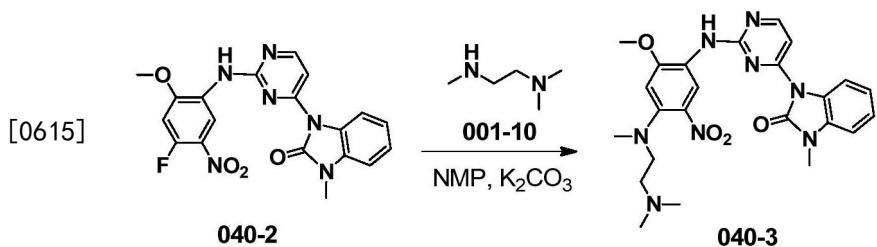
[0610] 在氮气保护下,向100mL三口瓶中依次加入039-4(1.5g,6.08mmol),无水N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(30mL),降温至0℃,分批加入钠氢(NaH)(220mg,9.17mmol),用时10min;在0℃下保温反应1h;避光下加入碘甲烷(1.37g,9.65mmol),避光室温下反应进行4h后加入400mL冰水淬灭反应,析出固体,过滤反应混合物,收集滤饼,将滤饼烘干得1.5g粗产品040-1(95%),为白色固体。

[0611] 2. 中间体040-2的合成



[0613] 在氮气保护下,向100mL单口瓶中依次加入040-1(1.5g,5.75mmol),006-4(1.07g,5.76mmol),异丙醇(30mL),对甲苯磺酸(1.19g,6.92mmol)。添加完毕后升温至105℃,反应搅拌过夜。将反应体系冷却到室温,将混合物过滤,收集滤饼,滤饼用50mL异丙醇洗涤3次,再用100mL乙腈洗3次。将滤饼烘干得1.3g粗产品040-2(55%),为黄色固体。LCMS:411.1。

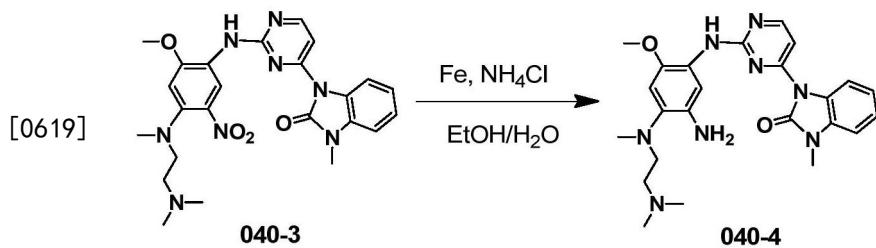
[0614] 3. 中间体040-3的合成



[0616] 在氮气保护下,向100mL单口瓶中依次加入无水NMP(20mL),040-2(1.3g,3.17mmol),001-10(485mg,4.75mmol),无水K₂CO₃(1.31g,9.43mmol)。将反应体系升温至100℃,反应搅拌5h后,冷却降温至室温,加冰水500mL淬灭反应。将反应混合物过滤,收集滤饼,滤饼用50mL乙醚洗3次。所得滤饼烘干得1.2g粗产品040-3(77%),为红色固体。

[0617] LCMS:493.2.

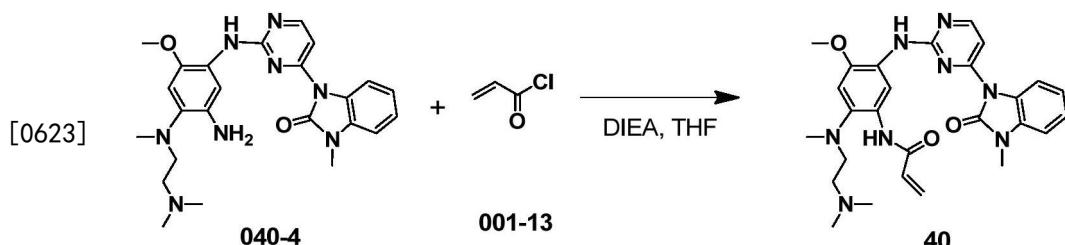
[0618] 4. 中间体040-4的合成



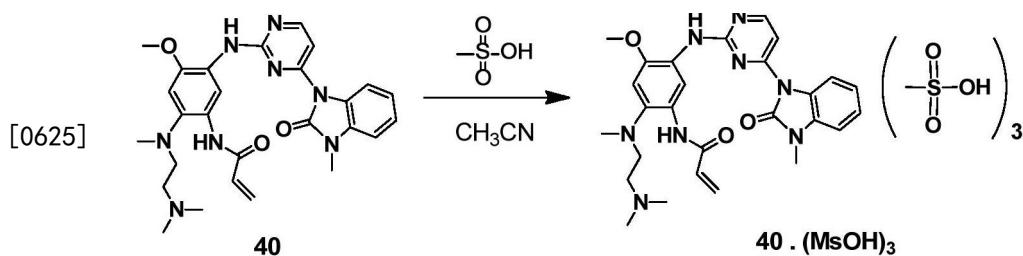
[0620] 在氮气保护下,向500mL单口瓶中依次加入无水乙醇(180mL),水(60mL),040-3(1.2g,2.44mmol),铁粉(Fe)(820mg,14.7mmol),氯化铵(91mg,1.70mmol),添加完毕后升温至85℃,反应搅拌过夜。将反应混合物过滤,滤液浓缩干燥,粗产品用高压液相色谱(Prep-HPLC)提纯(柱子型号:Waters X-bridge RP18,19x 150mm,5um;流动相:乙腈/水(0.05%TFA),33%乙腈到37%乙腈,5min,流速:20mL/min;检测波长:254nm)。收集产品浓缩干燥。得0.7g粗产品040-4(62%),为灰色固体。

[0621] LCMS:463.2。

5. 化合物40的合成



[0624] 在氮气保护下,向50mL三口瓶中依次加入040-4(300mg,0.65mmol),无水THF(20mL),DIPEA(167.6mg,1.30mmol)。将反应体系降温到0℃后,加入001-13(53mg,0.59mmol),在0℃下保温反应1h。然后将反应液旋干,粗产品用高压液相色谱(Prep-HPLC)提纯(柱子型号:Waters X-bridge RP18,19x 150mm,5um;流动相:水(0.05%氨水)/乙腈,50%乙腈到55%乙腈,5min,流速:20mL/min;检测波长:254nm),收集产品浓缩干燥得120mg产品40。

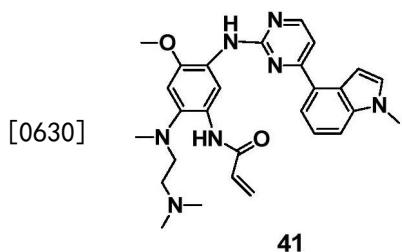


[0626] 将120mg产品溶于乙腈50mL,加入甲基磺酸67mg,室温搅拌1h,过滤,收集滤饼并烘干得到0.156g 40的甲基磺酸盐40·(MsOH)3(30%),为黄色固体.

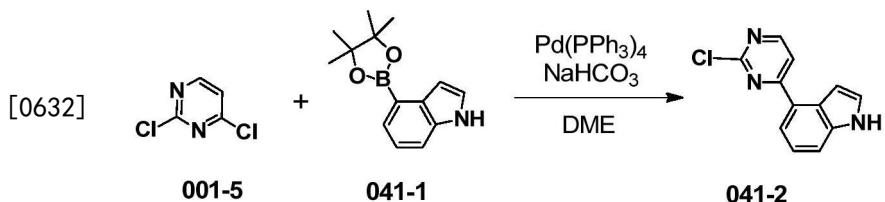
[0627] LRMS(母分子) $C_{27}H_{32}N_8O_3$: (ES, m/z) : $[M+H]^+ = 517$ 。

[0628] 1H -NMR (300MHz, D2O, ppm) δ 2.66 (s, 3H), 2.71 (s, 9H), 2.82 (s, 6H), 3.04 (s, 3H), 3.29-3.38 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 5.83-5.86 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 6.24-6.30 (d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 6.46-6.61 (m, 2H), 6.80-6.82 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 8.03 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H).

[0629] 实施例41

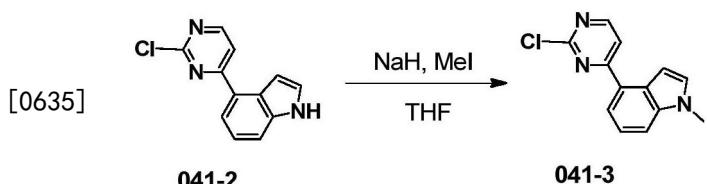


[0631] 1. 中间体041-2的合成



[0633] 在氮气保护下,在250mL三口瓶中,将001-5(2.0g,13.4mmol)溶于DME(100mL)中,再依次加入041-1(2.96g,12.2mmol),四三苯基磷钯(1.0g,2.68mmol),碳酸氢钠(40mL,1.0M水溶液)。添加完毕后,在氮气保护下加热回流3个小时。反应完全后,加100mL冰水淬灭反应,体系用200mL乙酸乙酯萃取2次,将有机相合并,用100mL饱和食盐水反洗2次,硅胶柱层析提纯(100-200目硅胶,洗脱液PE:EA=100:1),得到1.9g产品041-2(62%),为黄色固体。LCMS:230.0

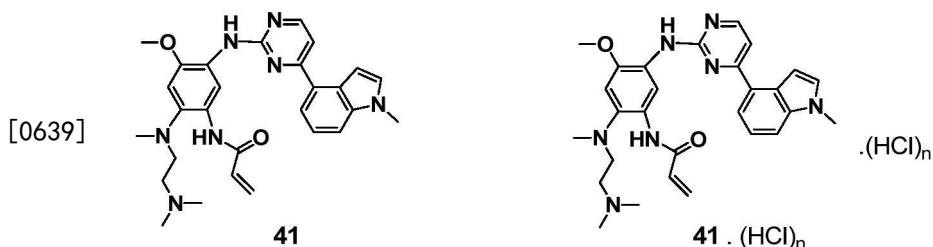
[0634] 2. 中间体041-3的合成



[0636] 在氮气保护下,在50mL三口瓶中,将041-2 (1.9g, 8.29mmol) 溶于50mL无水四氢呋喃中,维持温度在0-10℃下分批加入钠氢(NaH) (60%分散在矿物油中) (829mg, 20.7mmol), 加完后在0℃搅拌30分钟后加入碘甲烷(MeI) (1.4g, 10.3mmol), 然后升温到室温, 反应继续进行2小时。反应完全后, 加入20mL冰水淬灭反应, 混合物用50mL乙酸乙酯萃取2次, 将有机相合并, 用50mL饱和食盐水反洗2次, 用无水硫酸钠干燥后浓缩至干燥, 得到1.1g粗产品041-3 (55%), 为黄色固体。

[0637] LCMS: 244.1_o

[0638] 3. 化合物41的合成

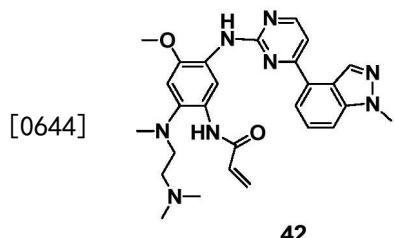


[0640] 从中间体041-3合成化合物41及其盐酸盐41·(HCl)_n的实验步骤及反应条件与实施例1中第六步至第九步的化学反应相同。盐酸盐41·(HCl)_n的分析数据:

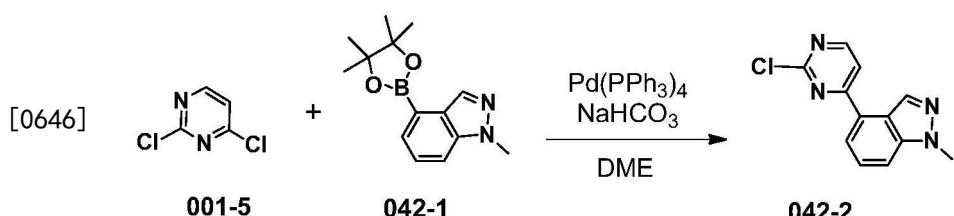
[0641] LRMS (母分子) $C_{28}H_{33}N_7O_2$: (ES, m/z) : $[M+H]^+ = 500$ 。

[0642] $^1\text{H-NMR}$: (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 2.64 (s, 3H), 2.74-2.76 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 6H), 3.23-3.32 (m, 4H), 3.71-3.85 (m, 3H), 3.87-3.91 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 3H), 5.68-5.73 (m, 1H), 6.23-6.30 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.70 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.89 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.45-8.49 (m, 2H), 9.82 (s, 1H), 10.34-10.37 (m, 1H)。

[0643] 实施例42



[0645] 1. 中间体042-2的合成



[0647] 合成中间体042-2的实验步骤及反应条件与实施例41中第一步的化学反应相同。

[0648] LCMS: 245.1。

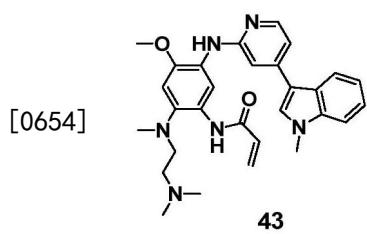
[0649] 2. 化合物42的合成

[0650] 从中间体042-2合成化合物42及其盐酸盐42.(HCl)_n的实验步骤及反应条件与实施例38中第三步至第五步的化学反应相同。盐酸盐42.(HCl)_n的分析数据:

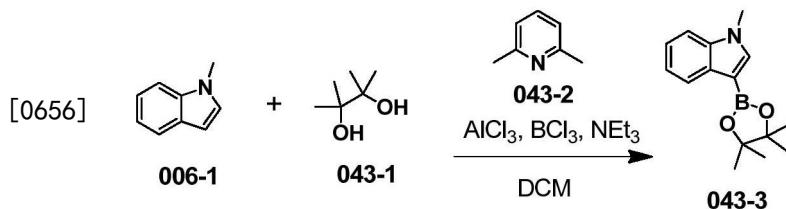
[0651] LRMS (母分子) C₂₇H₃₂N₈O₂: (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 501.

[0652] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 2.66 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.30-3.38 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.67-5.70 (m, 1H), 6.12-6.25 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.75-7.77 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 7.95-7.96 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.12-8.15 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.50-8.52 (m, 1H), 9.90 (s, 1H), 10.15 (br s, 1H), 10.86 (br s, 1H)。

[0653] 实施例43



[0655] 1. 中间体043-3的合成



[0657] 在氮气保护下,向1000mL三口瓶中在室温下将三氯化铝(5.9g,69.5mmol)溶于二氯甲烷中(DCM)(134mL),室温下,依次加入043-2(4.9mL),三氯化硼(BCl₃)(40mL,1M二氯甲烷溶液),加完后在室温下反应0.5h,然后加入006-1(5g,38.1mmol),在室温下继续反应2h,接着将混合物降至0℃,将043-1溶液(9.96g,83.0mmol,溶于84.2mL纯三乙胺(NEt₃,或TEA))滴入,滴完后在室温下继续反应2h。反应完全后,向反应混合物中加入200mL冰水淬灭反应,混合物用200mL二氯甲烷萃取3次,有机相合并后用100毫升饱和食盐水洗涤3次,有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩至干燥,粗产品用硅胶柱层析提纯(EA/PE=1:50-1:20),得到7g产品043-3(71%),为棕色油。

[0658] LCMS:258.0。

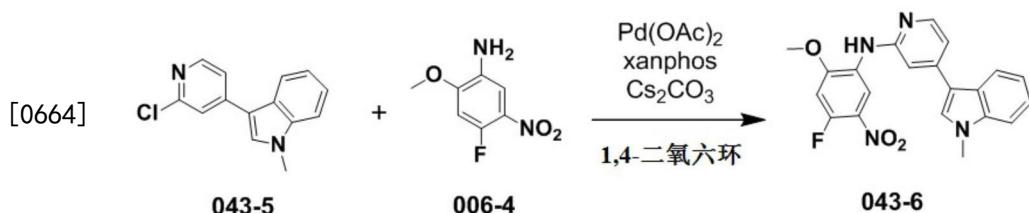
[0659] 2. 中间体043-5的合成



[0661] 在氮气保护下,室温下向100mL三口瓶中,将043-4(1.19g,6.18mmol)溶于5mL甲苯和2.5mL水中,再依次加入043-3(1.6g,6.22mmol),Pd(PhP₃)₄(245mg,0.31mmol),磷酸钾(K₃PO₄)(3.96g,18.7mmol),加完后将反应升温至95℃反应过夜。反应完全后,将混合物降温至室温,向反应混合物中加入100mL冰水淬灭反应,混合物用100mL二氯甲烷萃取3次,有机相合并后用300毫升饱和食盐水洗涤3次,有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩至干燥,粗产品用硅胶柱层析提纯(EA/PE=1:10-1:3),得到0.7g产品043-5(47%),为绿色固体。

[0662] LCMS:243.0。

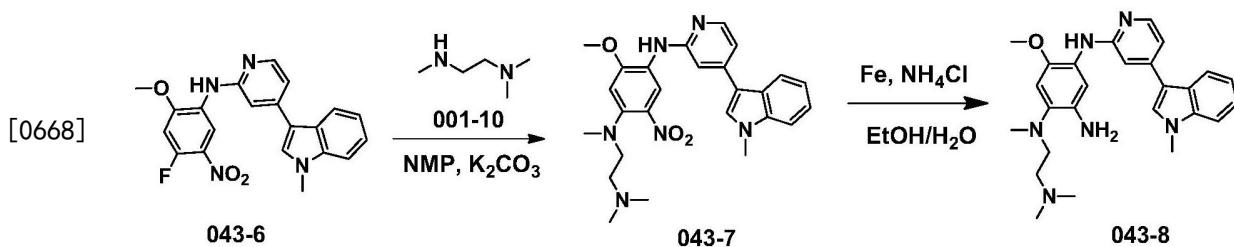
[0663] 3. 中间体043-6的合成



[0665] 在氮气保护下,向100mL三口瓶中,将原料043-5(700mg,2.88mmol)溶于1,4-二氧六环(dioxane)(10mL)中,再依次将006-4(538mg,2.89mmol),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(xantphos)(167mg,0.29mmol),碳酸铯(Cs₂CO₃)(1.89g,5.77mmol),醋酸钯(Pd(OAc)₂)(32.4mg,0.14mmol)加入到反应体系中,将反应升温到100℃后继续进行5h。反应完全后,将混合物冷却到室温,向混合物中加入100mL冰水淬灭反应,混合物用100毫升二氯甲烷萃取3次,有机相合并后用300毫升饱和食盐水洗涤3次,有机相用无水硫酸钠干燥,混合物浓缩至干,得到0.4g产品043-6(36%),为黄色油。

[0666] LCMS: 389.0。

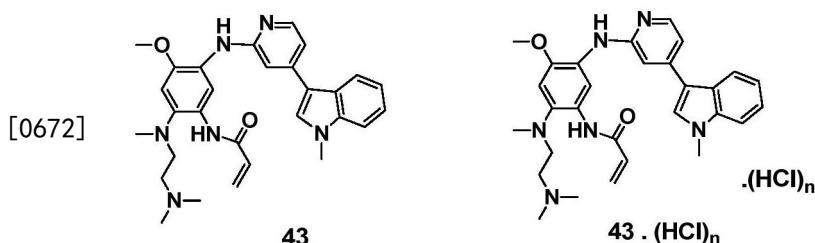
[0667] 4. 中间体043-8的合成



[0669] 从中间体043-6合成中间体043-8的实验步骤及反应条件与实施例40中第三步及第四步的化学反应相同。

[0670] LCMS: 445.0。

[0671] 5. 化合物43的合成

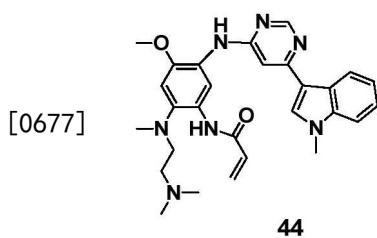


[0673] 从中间体043-8合成化合物43及其盐酸盐43 · (HCl)_n的实验步骤及反应条件与实施例1中第九步的化学反应相同。盐酸盐43 · (HCl)_n的分析数据:

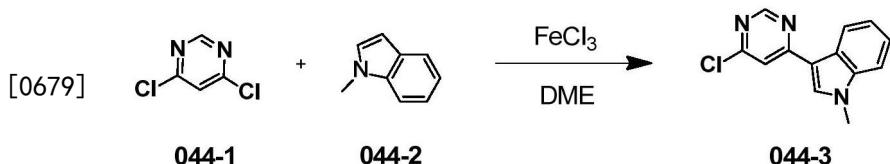
[0674] LRMS (母分子) C₂₉H₃₄N₆O₂: (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 499.

[0675] ¹H-NMR: (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 10.68 (br s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00-8.02 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.84-7.86 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.63-7.55 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.22-7.38 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.22-6.28 (m, 1H), 5.70-5.74 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.36 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 82.65 (s, 3H)。

[0676] 实施例44



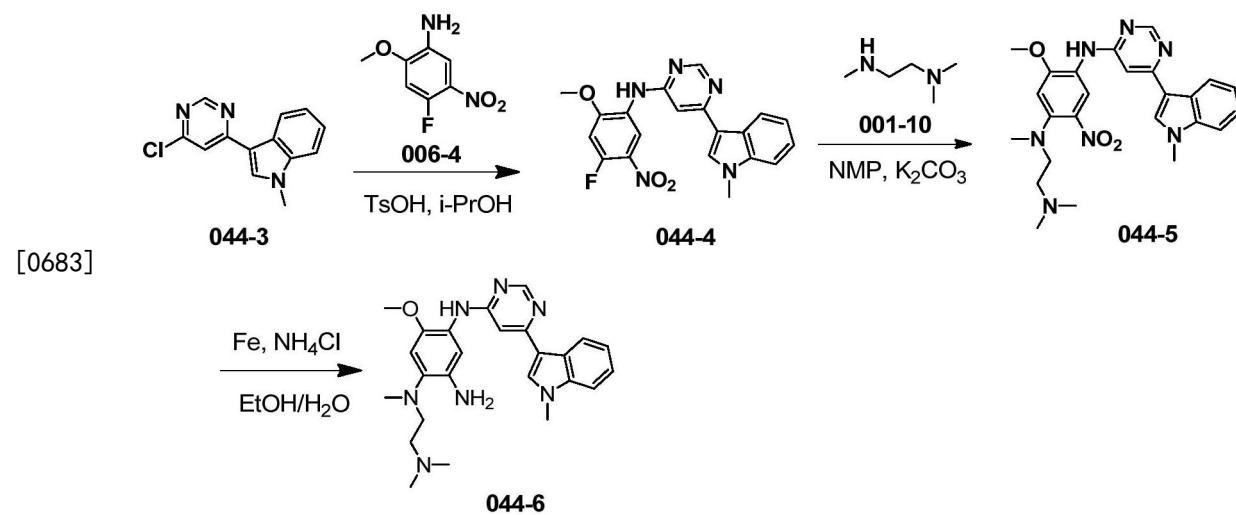
[0678] 1. 中间体044-3的合成



[0680] 合成中间体044-3的实验步骤及反应条件与实施例6中第一步的化学反应相同。

[0681] LCMS: 244.1。

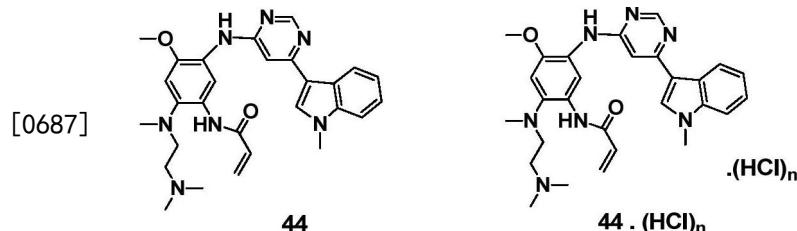
[0682] 2. 中间体044-6的合成



[0684] 从中间体044-3合成中间体044-6的实验步骤及反应条件与实施例38中第三步及第四步的化学反应相同。

[0685] LCMS: 446.3。

[0686] 3. 化合物44的合成

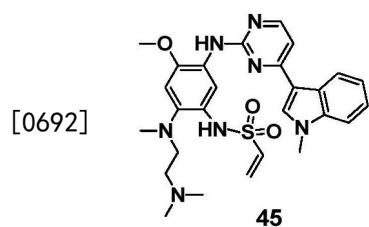


[0688] 从中间体044-6合成化合物44及其盐酸盐44 . (HCl)_n的实验步骤及反应条件与实施例1中第九步的化学反应相同。盐酸盐44 . (HCl)_n的分析数据：

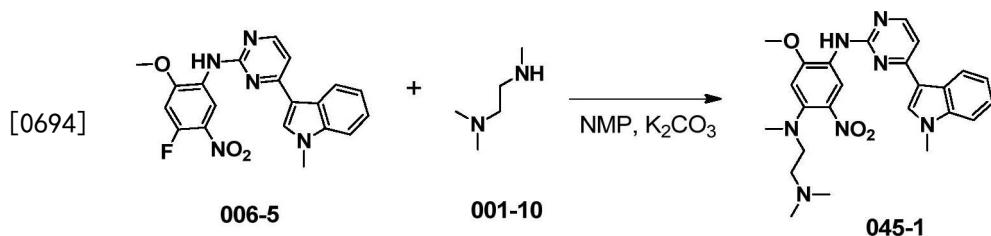
[0689] LRMS (母分子) C₂₈H₃₃N₇O₂: (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 500。

[0690] ¹H-NMR: (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 2.51 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.32-3.36 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.70-5.74 (m, 1H), 6.21-6.28 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.12-7.21 (m, 1H), 7.35-7.52 (m, 2H), 7.68-7.70 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.05-8.06 (m, 1H), 8.30-8.41 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 10.49-10.51 (m, 2H)。

[0691] 实施例45

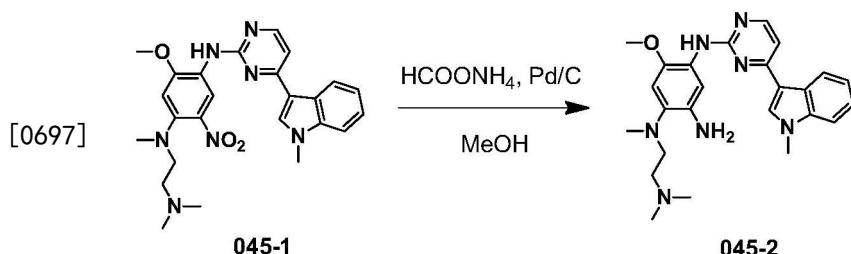


[0693] 1. 中间体045-1的合成



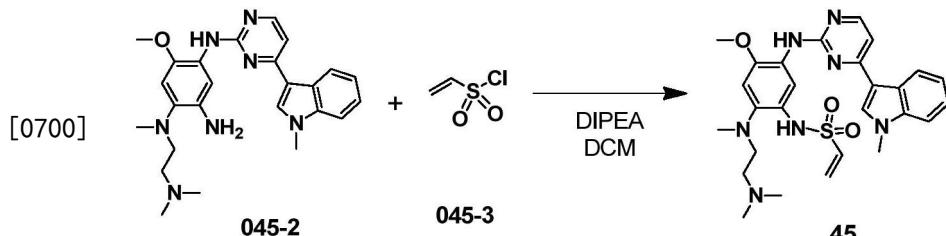
[0695] 在室温下,在50mL单口瓶中,将原料006-5 (1.0g, 2.54mmol) 溶于NMP (20mL) 中,再依次将001-10 (250mg, 2.45mmol) 、 K_2CO_3 (1.04g, 7.38mmol) 加入到反应体系中,然后升温至105℃,搅拌反应2小时。反应完全后,冷却至室温,加50mL冰水淬灭反应,将混合物抽滤,收集滤饼,然后滤饼用200mL二氯甲烷溶解,有机相用100mL饱和食盐水洗涤1次,无水硫酸钠干燥后浓缩,粗产品用硅胶柱层析提纯(二氯甲烷/甲醇=100/1-50/1),得到805mg 045-1 (67%),为红色固体。LCMS:476.2。

[0696] 2. 中间体045-2的合成

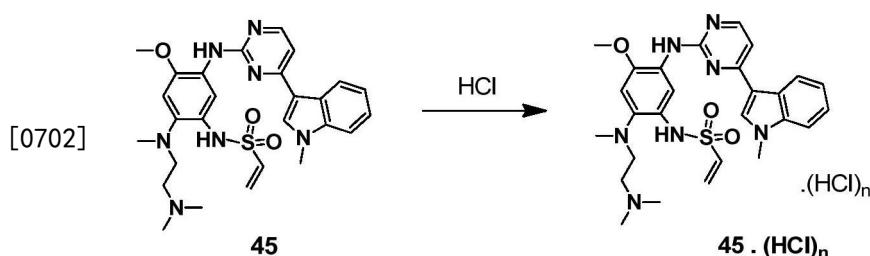


[0698] 从中间体045-1合成中间体045-2的实验步骤及反应条件与实施例1中第八步的化学反应相同。LCMS:446.3。

[0699] 3. 化合物45的合成



[0701] 在氮气保护下,在100mL三口瓶中室温下将原料045-2 (350mg, 0.79mmol) 溶于二氯甲烷 (50mL) 中,加入DIPEA (202mg, 1.56mmol),然后将反应体系降温到0℃,在0℃下将乙稀磺酰氯045-3 (99mg, 0.78mmol) 逐滴加入到反应体系中,加完后在0℃下继续反应30分钟。反应完全后将混合物浓缩至干燥,粗产品用硅胶柱层析提纯(二氯甲烷/甲醇=100:1-50:1),收集产品浓缩得到产品45。

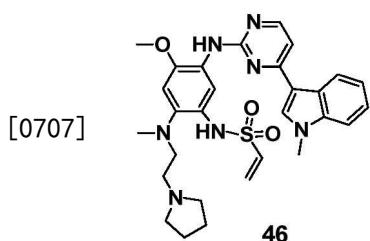


[0703] 将产品45加入3mL盐酸水溶液 (2M) 中溶解,室温下搅拌反应30分钟,冷冻干燥,得到47.8mg盐酸盐45 · (HCl)_n (10%),为黄色固体。

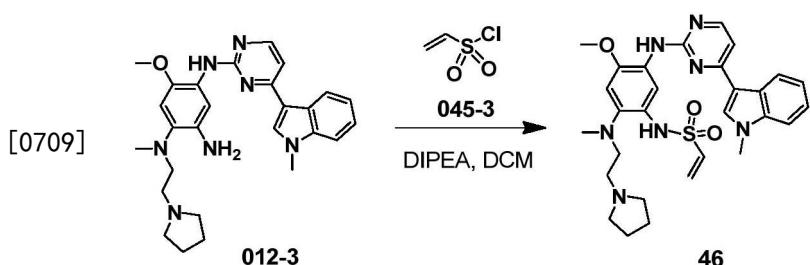
[0704] LRMS (母分子) $C_{27}H_{33}N_7O_3S$: (ES, m/z) : $[M+H]^+=536$ 。

[0705] 1H -NMR: (DMSO-D₆, 300MHz, ppm) δ 10.30-10.23 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.21-8.16 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.42-7.40 (d, J=6Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.93-6.84 (m, 1H), 6.12-6.09 (d, J=9Hz, 1H), 5.96-5.93 (d, J=9Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 4H), 2.79 (s, 6H), 2.63 (s, 3H)。

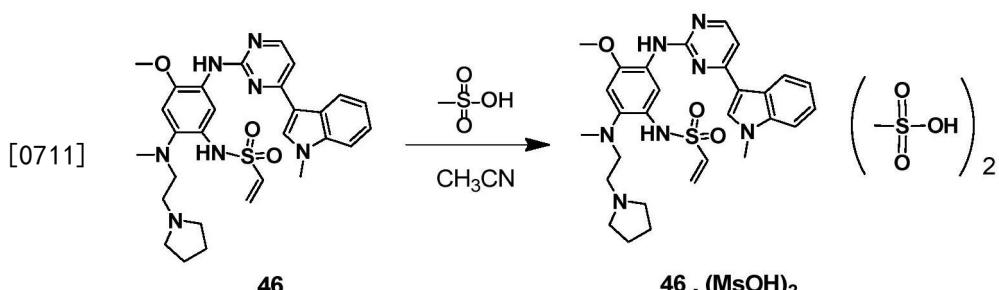
[0706] 实施例46



[0708] 1. 化合物46的合成



[0710] 从中间体012-3合成化合物46的实验步骤及反应条件与实施例45中第三步的化学反应相同。

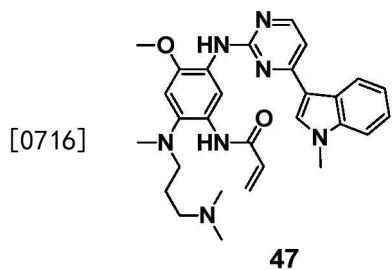


[0712] 所得产品46用5mL的乙腈溶解,加入甲磺酸(115.3mg, 1.20mmol),室温下搅拌反应2小时,将反应体系直接冷冻干燥,得到108.5mg 46的甲磺酸盐46. (MsOH)₂(23%),为黄色固体。

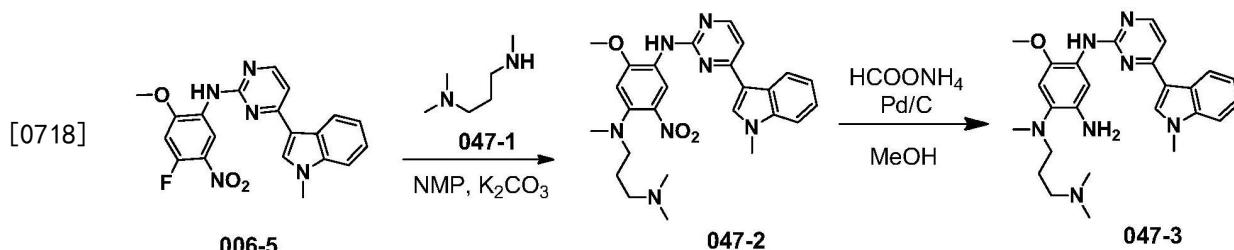
[0713] LRMS (母分子) $C_{29}H_{35}N_7O_3S$: (ES, m/z) : $[M+H]^+=562$ 。

[0714] 1H -NMR: (DMSO-D₆, 300MHz, ppm) δ 88.69 (s, 1H), 8.29-8.19 (m, 1H), 7.61-7.58 (d, J=9Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.90-6.82 (m, 1H), 6.18-6.12 (d, J=12Hz, 1H), 6.01-5.98 (d, J=6Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.81-3.32 (m, 6H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.27-1.98 (m, 4H)。

[0715] 实施例47

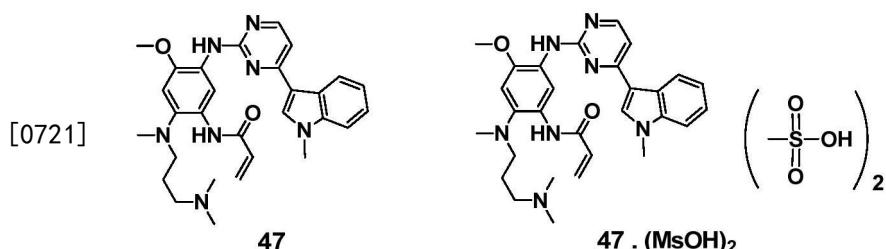


[0717] 1. 中间体047-3的合成



[0719] 从中间体006-5及047-1合成中间体047-3的实验步骤及反应条件与实施例7中第一、二步的化学反应相同。LCMS:460.3。

[0720] 2. 化合物47的合成

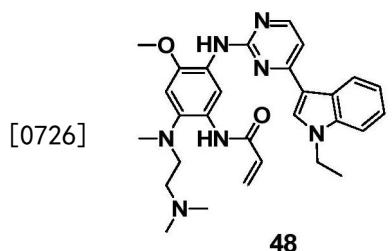


[0722] 从中间体047-3合成化合物47及其甲磺酸盐47 · (MeSO)2的实验步骤及反应条件与实施例7中第三步的化学反应相同。

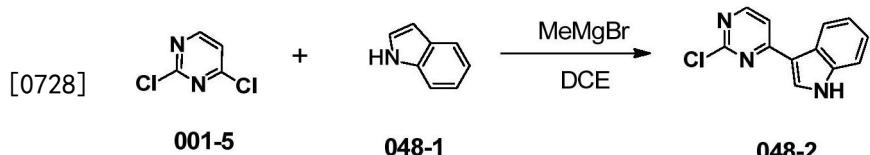
[0723] LRMS (母分子) $C_{29}H_{35}N_7O_2$: (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 514。

[0724] 1H -NMR: (DMSO-D₆, 300MHz, ppm) δ 9.25 (m, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.39-8.24 (m, 2H), 7.60-7.58 (d, J=6Hz, 1H), 7.40-7.38 (d, J=6Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.75-6.66 (m, 1H), 6.27-6.20 (d, J=9Hz, 1H), 5.77-5.74 (d, J=9Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.14-3.11 (m, 2H), 3.09-3.07 (m, 2H), 2.97 (s, 9H), 2.32 (s, 6H), 1.88-1.83 (m, 2H)。

[0725] 实施例48



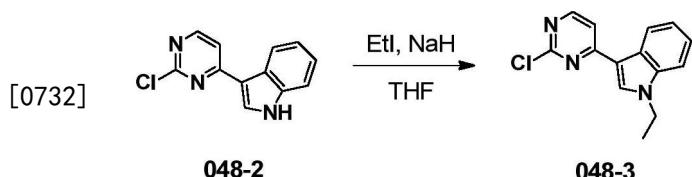
[0727] 1. 中间体048-2的合成



[0729] 氮气保护下,向100mL三口瓶中在室温下,将原料048-1 (3.0g, 25.6mmol) 溶于50mL 1,2-二氯乙烷(DCE) 中,将混合物降至0℃,在0℃下将乙基溴化镁(8.5mL, 25.6mmol)逐滴加入到反应体系中,加完后恒温继续反应30min,0℃下再将001-5 (5.4g, 36.3mmol)加入到反应体系中,室温反应过夜。反应完全后,向反应混合物中加入100毫升冰水淬灭反应,混合物用100mL二氯甲烷萃取3次,有机相合并后用100毫升饱和食盐水洗涤3次,用无水硫酸钠干燥后浓缩,粗品用硅胶柱层析提纯(EA/PE=1:10-1:5),得到2.0g 048-2 (34%),为黄色固体。

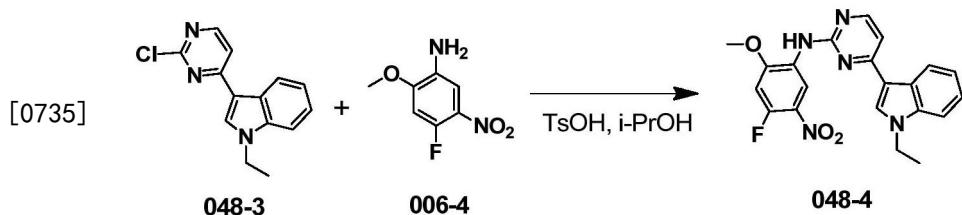
[0730] LCMS:229.0。

2. 中间体048-3的合成



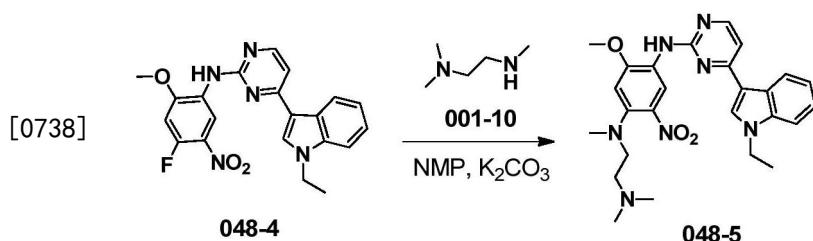
[0733] 在氮气保护下,在50mL三口瓶中,将048-2 (2.0g, 8.7mmol)溶于无水四氢呋喃中(80mL),然后冷却到0-10℃后分批加入NaH(60%分散在矿物油中)(200mg, 8.33mmol),添加完毕后,在0℃下搅拌30分钟后加入碘乙烷(1.6g, 10.3mmol),然后升温到室温,继续反应2小时。反应完全后,加20mL冰水淬灭反应,体系用50mL乙酸乙酯萃取2次,有机相合并,用50mL饱和食盐水反洗2次,用无水硫酸钠干燥后浓缩,得到2.0g 048-3 (89%),为黄色固体。LCMS:258.1。

3. 中间体048-4的合成



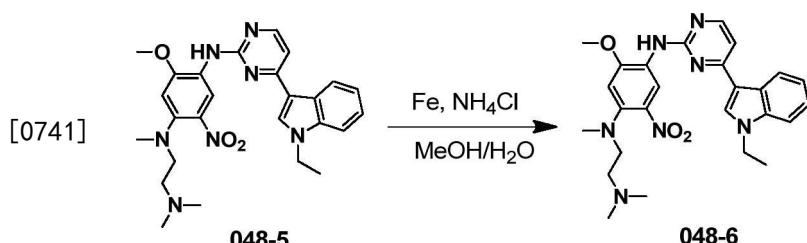
[0736] 在氮气保护室温下,在250mL单口瓶中将原料048-3 (2.0g, 7.76mmol)溶于异丙醇(20mL)中,依次加入006-4 (1.72mL, 9.24mmol),对甲苯磺酸(1.44g, 8.36mmol),然后将反应升温至105℃,继续反应2.5h。反应完全后,降到室温,将混合物抽滤,收集滤饼,滤饼依次用20mL异丙醇洗1次,20mL乙腈洗一次。将滤饼烘干得1.9g 048-4 (60%),为黄色固体。LCMS:408.1。

4. 中间体048-5的合成



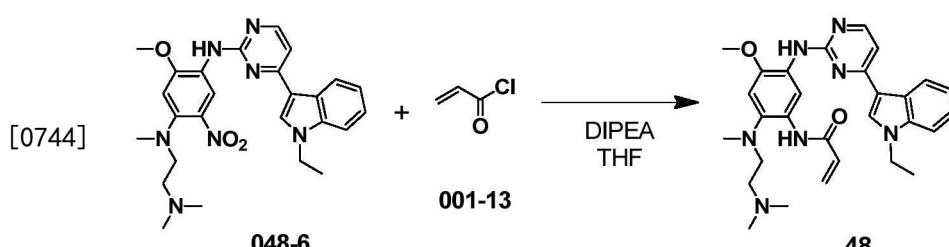
[0739] 在氮气保护下,在50mL单口瓶中将原料048-4 (1.0g, 2.54mmol) 溶于NMP (20mL) 中,依次加入无水碳酸钾 (1.01g, 7.36mmol), 001-10 (322mg, 3.15mmol), 将反应升温至105℃下反应2h。反应完全后,冷却降温至室温。加冰水20mL淬灭反应。固体抽滤,收集滤饼,滤饼用20mL水洗1次,烘干得0.9g粗产品048-5 (75%), 为红色固体产品。LCMS: 490.2。

[0740] 5. 中间体048-6的合成

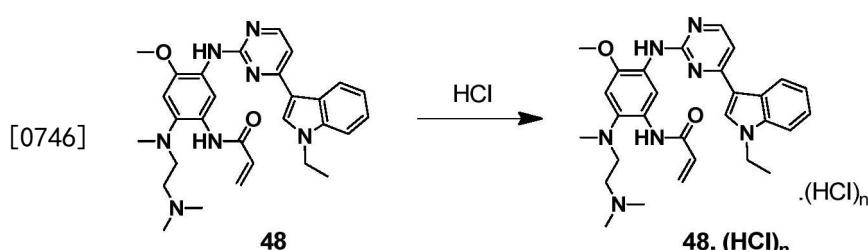


[0742] 在100mL单口瓶中,将原料048-5 (900mg, 1.84mmol) 溶于10mL水和30mL甲醇中,依次加入铁粉 (0.618g, 11.1mmol), 氯化铵 (68mg, 1.27mmol), 将反应升温至85℃下反应2h。反应完全后,冷却降至室温,滤除掉铁粉,收集滤液,旋干去除大部分甲醇,然后用50mL DCM萃取2次,合并有机相并浓缩得0.25g粗产品048-6 (30%) 黄色固体产品。

[0743] 6. 化合物48的合成



[0745] 在氮气保护下,在250mL三口瓶中将原料048-6 (250mg, 0.54mmol), 溶于50毫升THF中,加入DIPEA (140mg, 1.08mmol)。冷却降温到0℃,滴加丙烯酰氯 (48mg, 0.54mmol), 滴加完毕后室温下反应1h。反应完全后,加冰水2mL淬灭反应。然后将反应混合物浓缩。粗产品用高压液相层析提纯(柱子型号:Waters X-bridge RP18, 19x 150mm, 5um; 流动相:水 (0.05%氨水)/乙腈, 20%乙腈到25%乙腈, 5min, 15mL/min; 检测波长:254nm)。收集产品并浓缩干燥得到48。



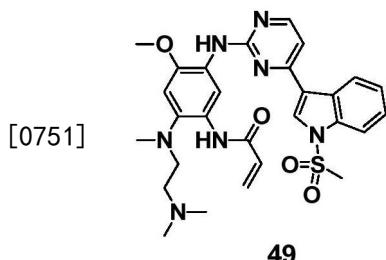
[0747] 将产品48溶于过量稀HCl (10mL, 0.1M) 中,冷冻干燥得48.5m g 48的盐酸盐48.

(HCl)_n (16%)，为黄色固体。

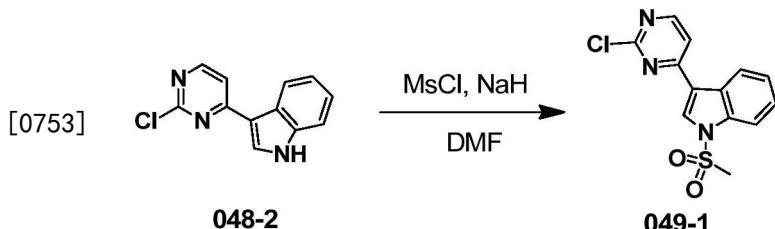
[0748] LRMS (母分子) C₂₉H₃₆C1N₇O₂: (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 550。

[0749] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- D_6 , ppm) δ 1.34-1.47 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.74-2.76 (d, J =4.8Hz, 6H), 3.33-3.40 (d, J =22.5Hz, 4H), 3.72-3.87 (d, J =45.6Hz, 3H), 4.30-4.37 (m, 2H), 5.68-5.73 (m, 1H), 6.20-6.26 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.16-7.29 (m, 3H), 7.35-7.37 (t, J =6.3Hz, 1H), 7.60-7.63 (t, J =8.1Hz, 1H), 8.27-8.29 (d, J =5.1Hz, 2H), 8.57-8.62 (d, J =14.7Hz, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 10.59 (s, 1H).

[0750] 实施例49

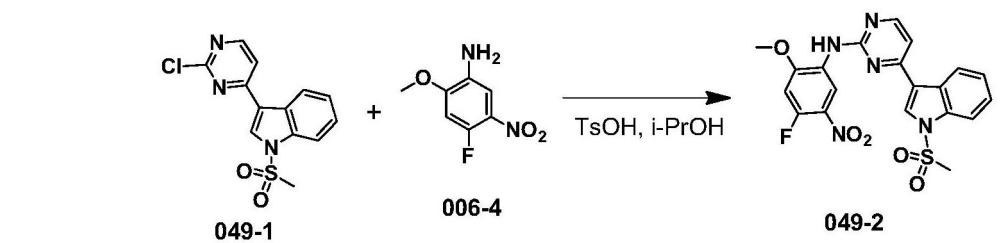


[0752] 1. 中间体049-1的合成

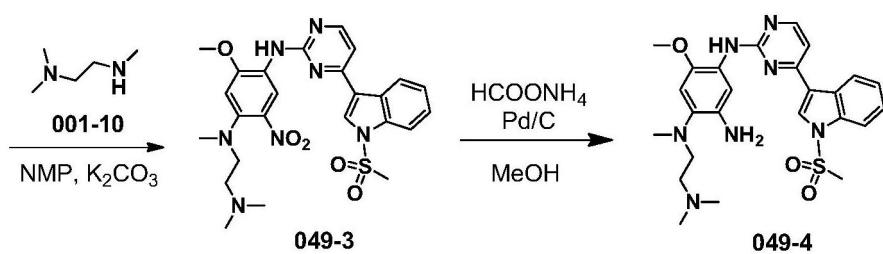


[0754] 在氮气保护下,在250mL三口瓶中室温下将钠氢(60%分散在矿物油中)(400mg,16.7mmol)溶于无水DMF(80mL)中,冰水浴降温到0摄氏度,将原料048-2(1.5g,6.53mmol)加入到反应体系中,0℃下搅拌反应30分钟,再将甲基磺酰氯(MsCl)(1.1g,9.60mmol)逐滴加入到反应体系中,室温下继续反应2小时。反应完全后加入200mL冰水淬灭反应,用100mL乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,有机相依次用100mL水洗2次,100mL食盐水洗1次,然后用无水硫酸钠干燥后浓缩,粗产品用硅胶柱层析提纯(洗脱剂EA/PE=1:501:5),得到0.8g 049-1(40%),为黄色固体。

[0755] 2. 中间体049-4的合成

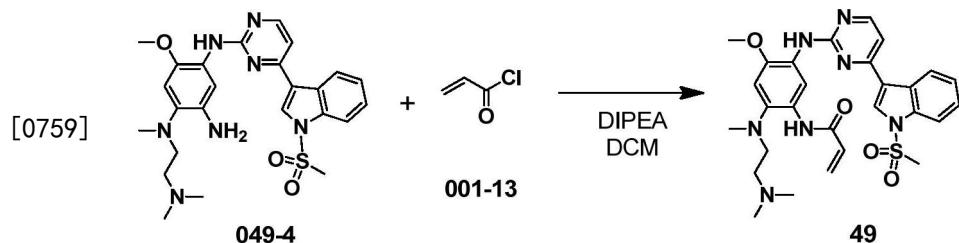


[0756]

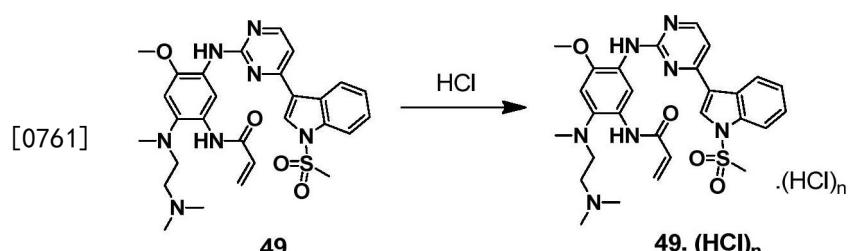


[0757] 从中间体049-1合成中间体049-4的实验步骤及反应条件与实施例3中第二步至第四步的化学反应相同。LCMS (049-4) : 510.2。

[0758] 3. 化合物49的合成



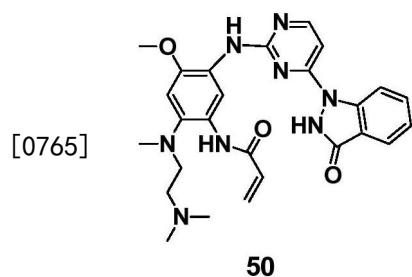
[0760] 在氮气保护下,在100mL三口瓶中,室温下将原料049-4 (500mg, 0.98mmol) 溶于二氯甲烷 (50mL) 中,加入DIPEA (255mg, 1.97mmol),冷却降温到0℃,在0℃下将丙稀酰氯 (89mg, 0.98mmol) 逐滴加入到反应体系中,加完后在0℃下继续反应20分钟。反应完全后将体系浓缩,粗产品用硅胶柱层析提纯,收集产品浓缩至干燥得到产品49。



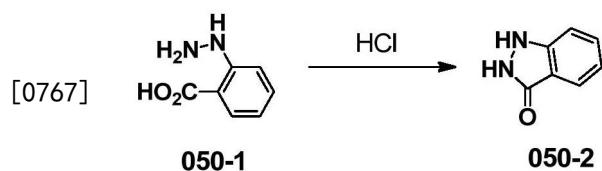
[0762] 将所得产品49溶于3mL (0.1M) 的盐酸水溶液中,室温下搅拌反应1小时,冷冻干燥后得到108mg 49的盐酸盐49. (HCl)_n (18%),为黄色固体。LRMS (母分子) C₂₈H₃₃N₇O₄S: (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 564。

[0763] ¹H-NMR: (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 10.38 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.75-8.74 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.56-8.39 (m, 3H), 7.91-7.88 (d, J=9Hz, 1H), 7.51-7.33 (m, 3H), 7.14-7.05 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.23-6.17 (d, J=10Hz, 1H), 5.71-5.67 (d, J=4.5Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 6.98 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.32 (s, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.51 (s, 1H)。

[0764] 实施例50



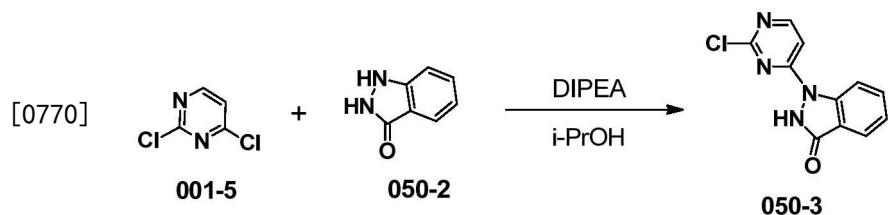
[0766] 1. 中间体050-2的合成



[0768] 在氮气保护下,向500mL单口瓶中依次加入浓盐酸200mL及050-1 (2.0g, 13.1mmol),然后将反应体系升温至85℃下反应过夜。反应完全后,冷却至室温,将反应体系

直接浓缩干燥。得到1.3g 050-2(74%)白色固体产品。LCMS:135.0

[0769] 2. 中间体050-3的合成



[0771] 在氮气保护下,向50mL单口瓶中依次加入异丙醇25mL,001-5(1.3g,9.69mmol),050-2(718mg,4.82mmol),DIPEA(5.0g,38.7mmol),加热到45℃后反应过夜。反应完全后降至室温,加100mL冰水淬灭反应,用200mL二氯甲烷萃取三次,有机相合并后用500mL饱和食盐水反洗三次,无水硫酸钠干燥,浓缩干燥得到粗产品,粗产品用硅胶柱层析提纯(洗脱剂:DCM/MeOH=3:1-1:1)。收集产品浓缩至干燥得0.650g 050-3(27%),为黄色固体。LCMS:247.0。

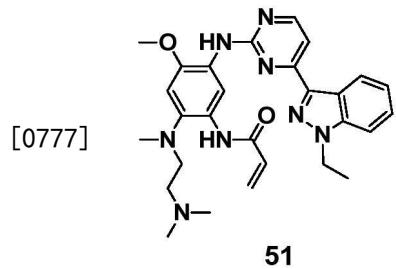
[0772] 3. 化合物50的合成

[0773] 从中间体050-3合成化合物50及其盐酸盐50.(HCl)_n的实验步骤及反应条件与实施例48中第三步至第六步的化学反应相同,不同的是这里用中间体050-3取代了实施例48中的中间体048-3。盐酸盐50.(HCl)_n的分析数据:

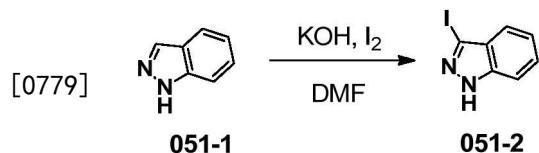
[0774] LRMS(母分子)C₂₆H₃₀N₈O₃: (ES,m/z): [M+H]⁺=503。

[0775] ¹H-NMR: (300MHz,DMSO-d₆,ppm) δ2.67(s,3H),2.75(s,3H),2.76(s,3H),3.29-3.36(m,4H),3.83(s,3H),4.08(s,3H),5.66-5.70(m,1H),6.15-6.21(m,1H),7.02(s,1H),7.14-7.24(m,2H),7.35-7.39(m,1H),7.53-7.55(m,1H),7.82-7.84(d,J=7.5Hz,1H),8.21(s,1H),8.28-8.30(m,1H),9.97(s,1H),10.63-10.65(br s,1H)。

[0776] 实施例51



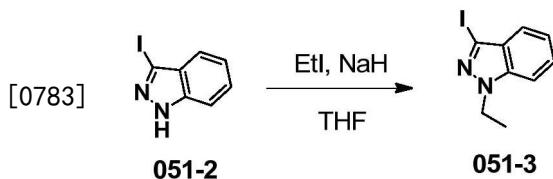
[0778] 1. 中间体051-2的合成



[0780] 在氮气保护下,向1000mL四口瓶中室温下,将原料051-1(10.0g,54.7mmol)溶于DMF(500mL)中,接着将氢氧化钾(19.0g,338.6mmol)、单质碘(21.5g,84.8mmol)依次加入到反应体系中,加完后室温下反应过夜。反应完全后,向反应混合物中加入500毫升10%的硫代硫酸钠水溶液淬灭反应,混合物用500mL乙酸乙酯萃取3次,有机相合并后用500毫升饱和食盐水洗涤1次,然后用无水硫酸钠干燥后浓缩,得到15.3g粗产品051-2(74%),为类白色固体。

[0781] LCMS:245.0。

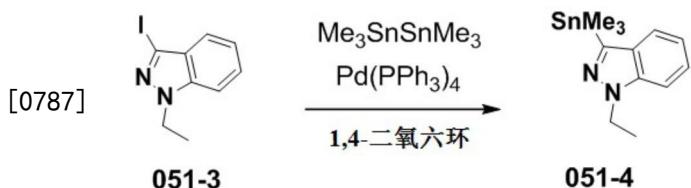
[0782] 2. 中间体051-3的合成



[0784] 向250mL三口瓶中,在室温下将原料051-2 (4.0g, 16.4mmol) 溶于60mL无水四氢呋喃中,用冰盐将反映体系降温至0-5℃,加入钠氢(720mg, 30.0mmol),加完后维持体系内温在0-5℃并搅拌1h。之后在0-5℃下,将碘乙烷(3.1g, 19.9mmol)加入到体系中。加完后室温搅拌3h。反应完全后,向反应混合物中加入100毫升水淬灭,混合物用150mL乙酸乙酯萃取3次,有机相合并后用无水硫酸钠干燥,浓缩至干,粗产品用硅胶柱层析提纯(洗脱剂为EA:PE=1:50)得到3.6g 051-3 (81%),为浅黄色油。

[0785] LCMS:273.0

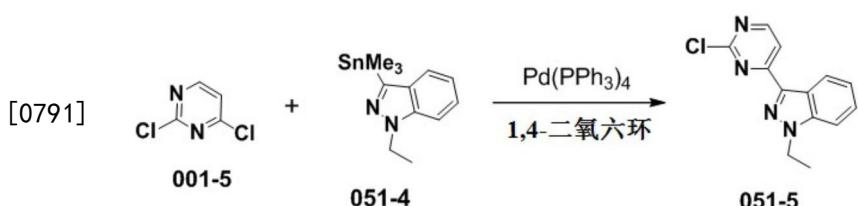
[0786] 3. 中间体051-4的合成



[0788] 在氮气保护下,向250mL三口瓶中室温下将原料051-3 (3.6g, 13.2mmol)溶于1,4-二氧六环(dioxane) (50mL)中,再依次将六甲基二锡(5.19g, 15.84mmol),四三苯基磷钯(1.5g, 1.30mmol)加入到反应体系中,升温到105℃后反应过夜。反应完全后,将体系用冰水降温至25℃,混合物浓缩至干,所得残余物用硅胶柱层析提纯(洗脱液为:PE/EA=60:1),得到1.9g 051-4 (46%),为黄色油。

[0789] LCMS:311.0。

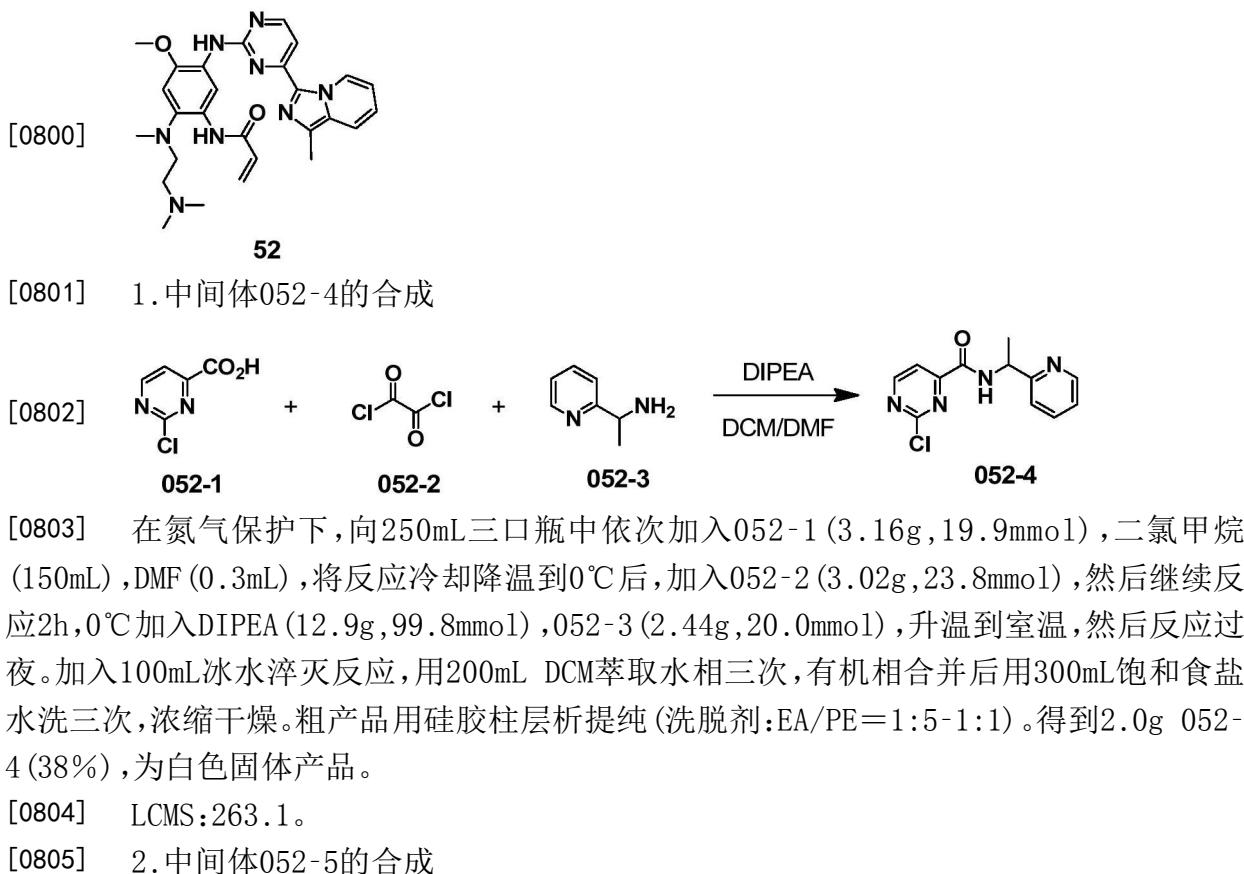
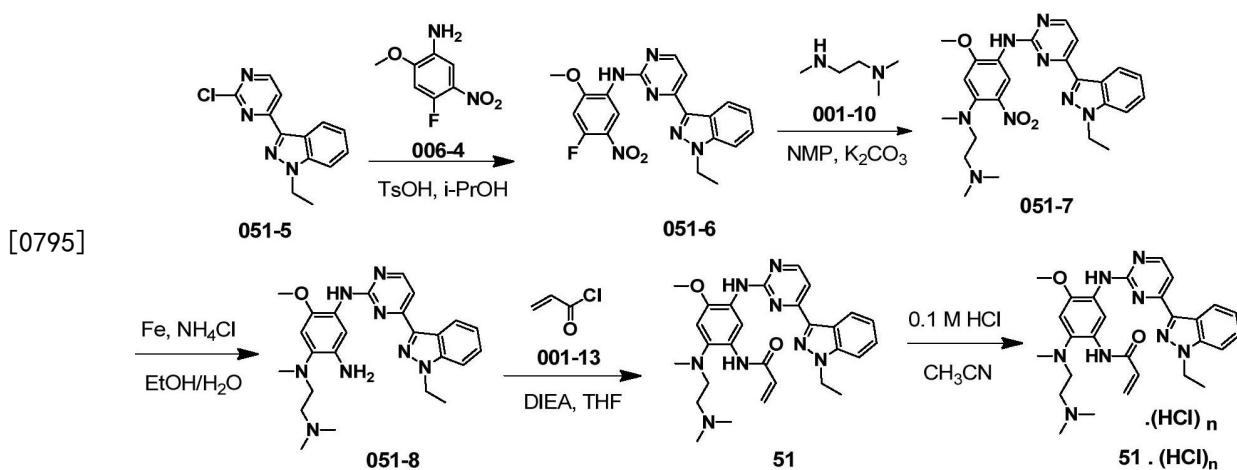
[0790] 4. 中间体051-5的合成

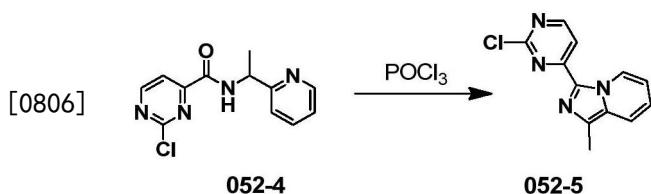


[0792] 在氮气保护下,向100mL三口瓶中温下,将原料001-5 (1.9g, 6.15mmol)溶于30mL 1,4-二氧六环(dioxane)中,再依次将051-4 (0.9g, 6.04mmol),四三苯基磷钯(0.71g, 0.61mmol)加入到反应体系中,升温到105℃反应过夜。反应完全后,将体系用冰水降温至25℃,混合物浓缩至干燥,所得残余物用硅胶柱层析提纯(洗脱剂为:PE:EA=25:1)纯化,得到680mg 051-5 (43%),为黄色固体。

[0793] LCMS:259.1。

[0794] 5. 化合物51的合成

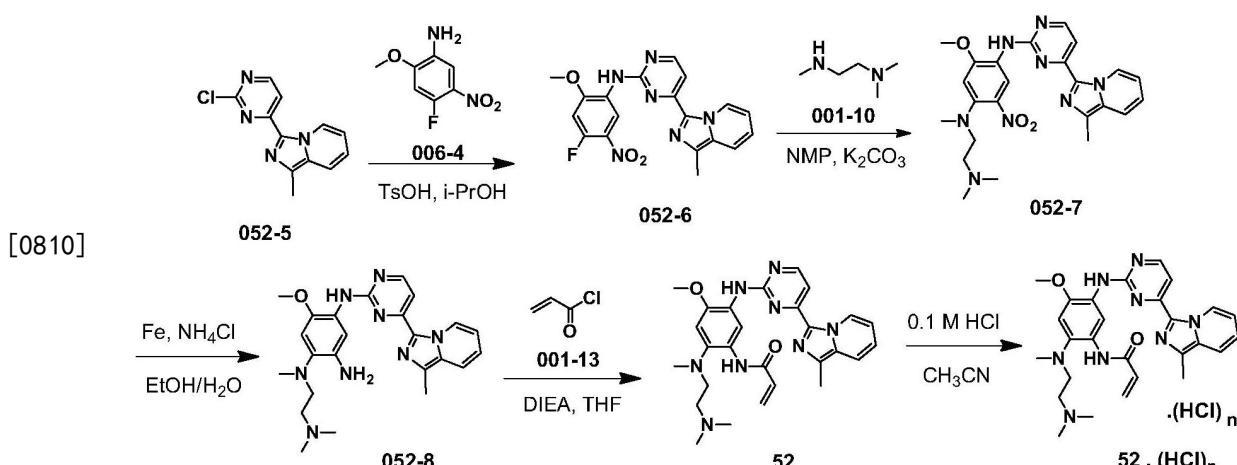




[0807] 在氮气保护下,向100mL单口瓶中室温下依次加入30mL三氯氧磷,052-4(2.0g,7.61mmol),然后升温至110℃反应过夜。将反应冷却至室温后加入100mL冰水淬灭反应,用100mL二氯甲烷萃取三次,有机相合并后用200mL饱和食盐水反洗三次,无水硫酸钠干燥,浓缩干燥,粗产品用硅胶柱层析提纯(洗脱剂:DCM/MeOH=20:1-10:1)。得1.14g 052-5(61%),为白色固体产品。

[0808] LCMS:245.1_o

[0809] 3. 化合物52的合成

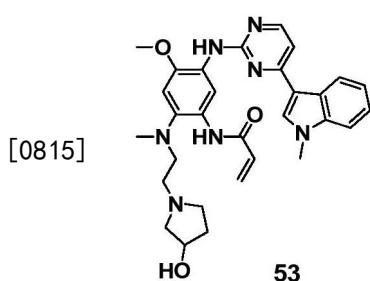


[0811] 从中间体052-5合成最终化合物52及其盐酸盐52·(HCl)_n的实验步骤及反应条件与实施例1中第六步至第九步的化学反应相同,不同的是这里用中间体052-5取代了实施例1中的中间体001-6。盐酸盐52·(HCl)_n的分析数据:

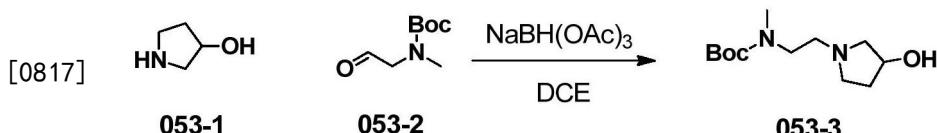
[0812] LRMS (母分子) C₆₇H₁₂₀N₆O₆ (ES, m/z) : [M+H]⁺ = 501。

[0813] $^1\text{H-NMR}$: (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 2.58 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.26-3.48 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 5.15-5.69 (m, 1H), 6.15-6.21 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.14-7.33 (m, 3H), 7.55-7.58 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.96-7.99 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 8.23-8.25 (m, 2H), 9.70-9.78 (br s, 1H), 10.00 (s, 1H), 10.25-10.29 (m, 1H), 10.72 (br s, 1H)。

[0814] 实施例53

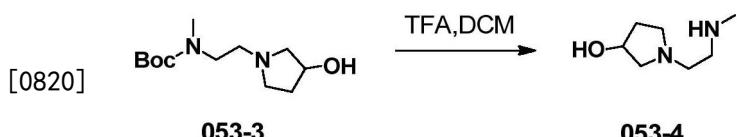


[0816] 1. 中间体053-3的合成



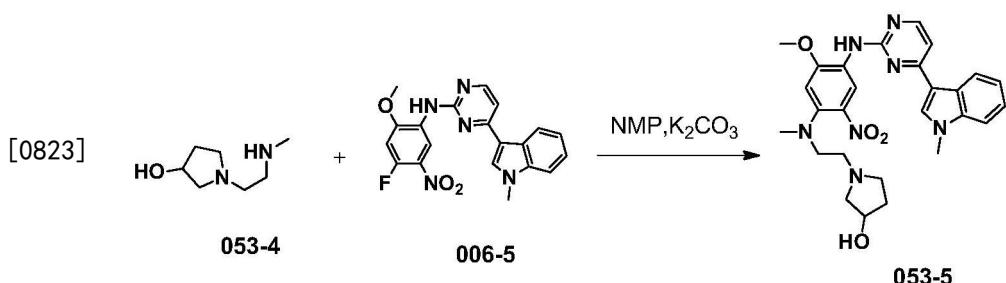
[0818] 向100mL三口瓶中,室温下,将原料053-1(2.47g,20.0mmol)溶于30mL 1,2-二氯乙烷(DCE)中,然后加入053-2(2.60g,15.0mmol),接着常温下分批加入三乙酸硼氢化钠(NaBH(OAc)₃)。室温下搅拌3h。反应完全后,混合物过滤,将滤液旋干,将得到的混合物用30mL乙酸乙酯萃取3次,有机相合并后用硫酸钠干燥,旋干。将所得剩余物用Pre-HPLC(色谱柱:C18silica gel;流动相:乙腈/水(5%三氟乙酸);10%乙腈到50%乙腈;30min;检测波长:220nm)纯化,得到3.0g 053-3(61%)为黄色油。LCMS:245.2。

[0819] 2. 中间体053-4的合成



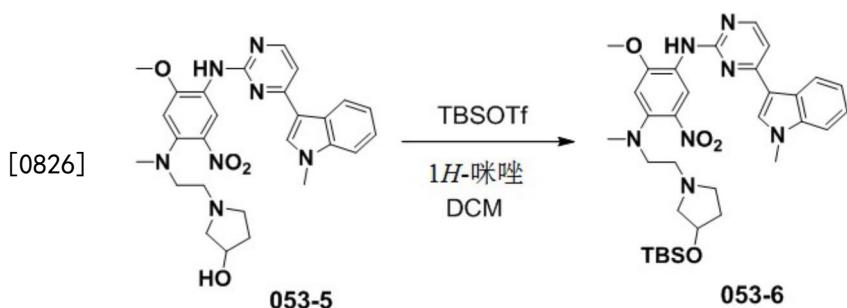
[0821] 向250mL单口瓶中,室温下,将原料053-3(3.0g,12.3mmol)溶于100mL二氯甲烷中,再加入3mL三氟乙酸(TFA)到体系中,室温下反应2h。反应完全后,将体系旋干,得到2.0g 053-4(67%),为棕色油。LCMS:145.1。

[0822] 3. 中间体053-5的合成



[0824] 向50mL单口瓶中,室温下,将原料053-4(1.2g,4.95mmol)溶于20毫升NMP中,再依次将006-5(19.5g,49.6mmol),无水碳酸钾(2.06g,14.9mmol)加入到反应体系中,升温到100℃反应2h。反应完全后,向混合物中加入100mL冰水淬灭反应,有固体析出,收集固体,用200毫升二氯甲烷溶解,再用100毫升饱和氯化钠溶液洗涤一次,有机相用硫酸钠干燥后旋干得到1.2g 053-5(47%),为棕色固体。LCMS:518.2。

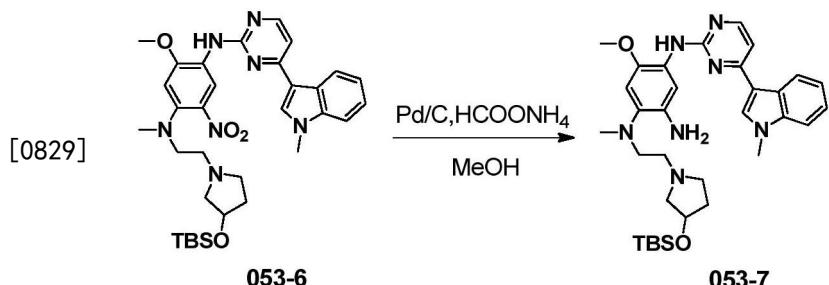
[0825] 4. 中间体053-6的合成



[0827] 向100mL单口瓶中,室温下,将原料053-5(0.50g,0.97mmol)溶于40mL二氯甲烷中,再加入咪唑(528mg,7.76mmol),将反映体系降温至0℃,加入叔丁基二甲硅基三氟甲磺酸酯(TBSOTf)(2.56g,9.68mmol),加完后室温搅拌过夜。反应完全后,混合物加入100毫升为氯

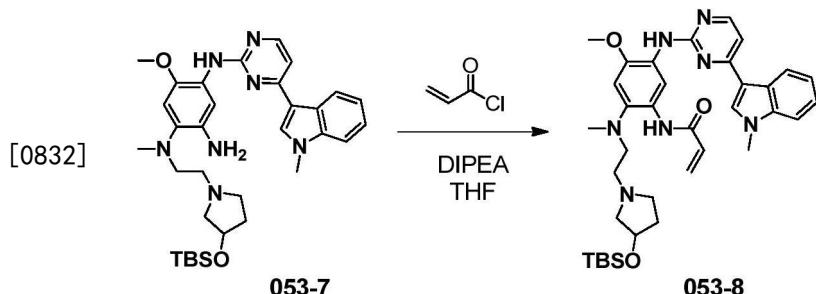
甲烷稀释,有机相分别用40mL饱和碳酸氢钠溶液和30毫升饱和氯化钠液各洗涤3次和2次,有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩至干燥,所得剩余物用硅胶层析柱(洗脱机为EA:PE=1:1)纯化,得到210mg 053-6 (34%) ,为红色色固体。LCMS:632.3。

[0828] 5. 中间体053-7的合成



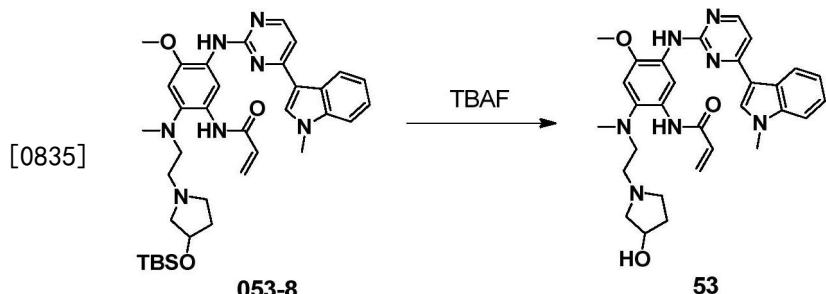
[0830] 在50mL单口瓶中,将原料053-6 (210mg, 0.33mmol) 溶于30mL无水甲醇中,并依次加入甲酸铵 (210mg,) ,钯碳 (210mg, 5%Pd) ,室温反应3h。反应完全后,将混合物过滤,滤液旋干,得到的混合物用50mL二氯甲烷溶解,将此混合物用30mL饱和食盐水洗涤2次,有机相用硫酸钠干燥后浓缩至干,得到195mg 053-7 (97%) ,为黄色固体。LCMS:602.4。

[0831] 6. 中间体053-8的合成



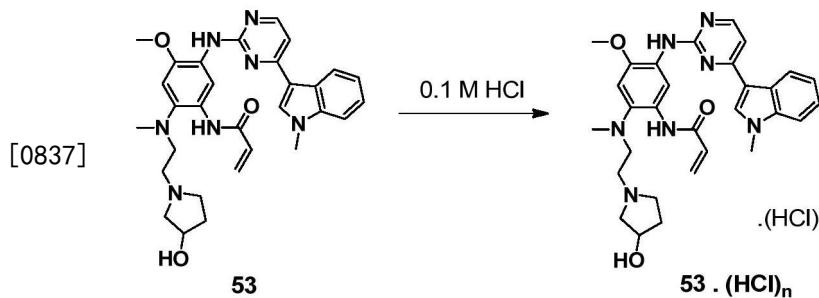
[0833] 在50mL三口瓶中,将原料将053-7 (195mg, 0.32mmol) 溶于30mL THF中,并加入DIPEA (83mg, 0.64mmol) 。用冰水将体系降温至0℃,加入丙烯酰氯 (29.2mg, 0.32mmol) ,加完后室温搅拌30min。反应完全后,向体系中加入2滴水淬灭,旋干后得到300mg粗产品053-8。LCMS:656.4。

[0834] 7. 化合物53的合成



[0836] 向100mL三口瓶中,室温下,将原料053-8 (0.3g, 0.46mmol) 溶于40mL THF中,然后加入四丁基氟化铵 (360mg, 13.1mmol) ,加完后室温搅拌2.5h。反应完全后,将混合物旋干。将所得剩余物用高压制备Prep-HPLC(色谱柱:Waters Sunfire C18, 19x 150mm, 5um;流动相:乙腈/水 (0.05% 三氟乙酸);12%乙腈到40%乙腈;7min;15mL/min;检测波长:254nm) 纯化,收集产品馏分浓缩至除去大部分乙腈,混合物用饱和碳酸氢钠水溶液调节体系pH值到9~10,混合物用100毫升DCM萃取2次,有机相合并后用无水硫酸钠干燥后旋干,得到产品53。

LCMS: 541.64。

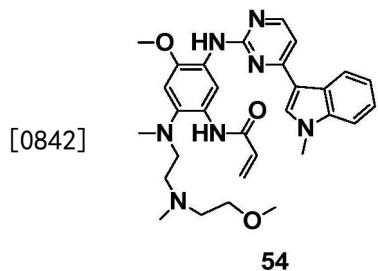


[0838] 将53溶于10毫升0.1N的盐酸中,冷冻干燥后得到8.3mg53的盐酸盐53. (HCl)_n(3%) ,为黄色固体。

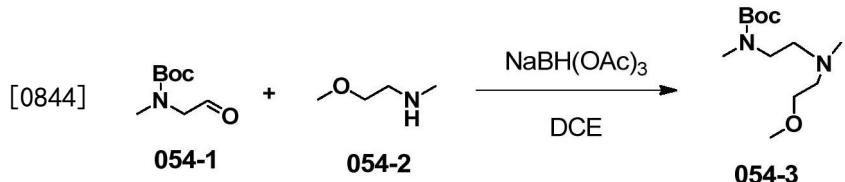
[0839] LRMS (母分子) C₃₀H₃₅N₇O₃: (ES, m/z) : 542.6 [M+H]⁺。

[0840] ¹H-NMR: (300MHz, D₂O, ppm) δ 7.91 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.66-7.45 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.72-6.60 (m, 1H), 6.58-6.55 (m, 1H), 6.30 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.88 (d, J=10.5Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83-3.60 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.39 (s, 5H), 3.27-3.07 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.64-1.99 (m, 2H)。

[0841] 实施例54

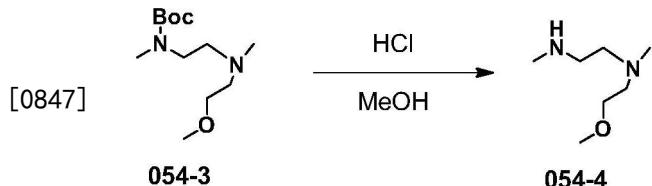


[0843] 1. 中间体054-3的合成



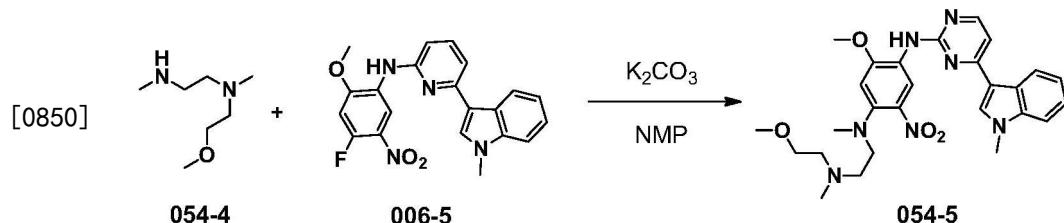
[0845] 氮气保护下,在50ml三口瓶中,0℃条件下,将原料N-BOC-(甲胺基)乙醛(054-1)(1.039g, 6.00mmol)溶于30毫升DCE中,加入N-(2-甲氧乙基)甲胺(054-2)(534mg, 5.99mmol),加完毕后0℃下搅拌30分钟,然后将NaBH(OAc)₃(1.908g, 6.00mmol,)缓慢批量加入到反应体系中,0℃反应1小时后升温至25℃继续反应8小时。反应完全后,加入50毫升冰水淬灭反应,混合物每次用20毫升乙酸乙酯萃取3次,有机相合并后用20毫升饱和食盐水洗涤1次,无水硫酸钠干燥后浓缩至干。得到0.7g 054-3(47%),为黄色油状粗品。LCMS: 246.3。

[0846] 2. 中间体054-4的合成



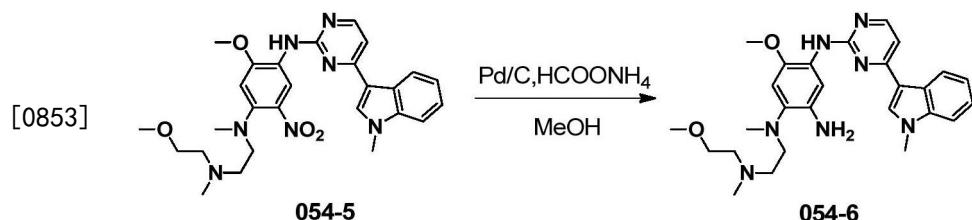
[0848] 室温下,在50ml单口瓶中,将054-3 (700mg, 2.84mmol) 溶于20毫升无水甲醇中,冰浴下,缓慢将3毫升浓盐酸加入到反应体系中,加完毕后室温下反应2小时。反应完全后,体系浓缩至干燥。得到0.4g粗产品054-4,为黄色固体。LCMS:182.6。

[0849] 3. 中间体054-5的合成



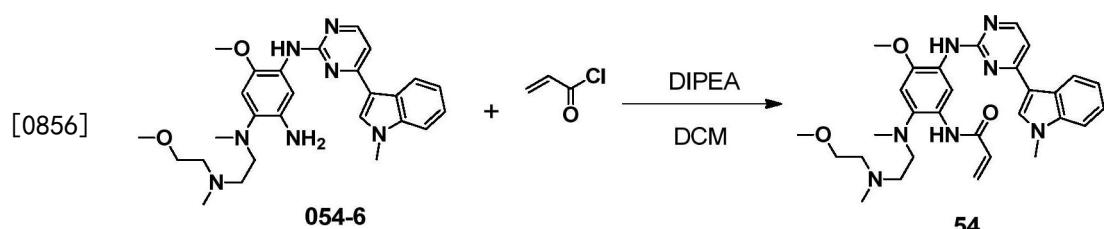
[0851] 在氮气保护室温下,在100mL三口瓶中,将原料054-4 (400mg, 1.02mmol) 溶于5毫升NMP中,再依次将006-5 (400mg, 2.37mmol), K_2CO_3 (907mg, 6.56mmol) 加入到反应体系中,升温至105℃反应2小时。反应完全后,降至室温,加入30毫升水淬灭反应,混合物用30毫升乙酸乙酯萃取3次,有机相合并后用30毫升饱和食盐水洗涤3次,无水硫酸钠干燥后浓缩至干,残余物用硅胶柱层析(洗脱剂:DCM/MeOH=15:1)纯化,得到100mg 054-5 (19%),为白色固体。LCMS:519.6。

[0852] 4. 中间体054-6的合成

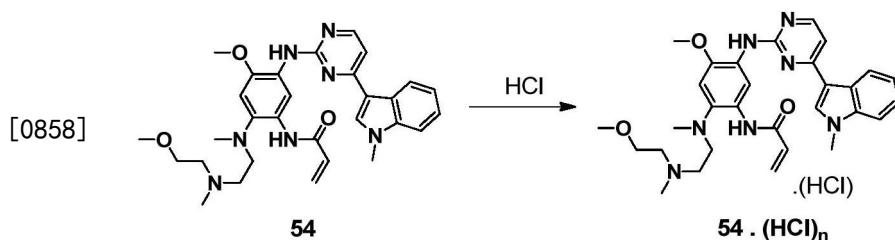


[0854] 室温下,在50mL单口瓶中,将054-5 (100mg, 0.19mmol) 溶于10毫升无水甲醇中,再依次将有水Pd/C (200mg, 5%Pd)、甲酸铵 (200mg, 0.38mmol) 加入到反应体系中,室温下反应2小时。反应完全后,将混合物抽滤,收集滤液浓缩至干,得到80mg054-6 (85%),为白色固体。LCMS:489.6。

[0855] 5. 化合物54的合成



[0857] 在50mL单口瓶中,-5℃下将原料054-6 (80mg, 0.16mmol) 溶于10毫升二氯甲烷中,随后加入DIPEA (62mg, 0.48mmol),将稀丙酰氯 (13mg, 0.14mmol) 逐滴加入到反应体系中,加完后0℃下反应2小时。反应完全后将体系加1毫升水淬灭,将混合物浓缩至干,残余物进行高压制备Prep-HPLC(色谱柱:Waters X-bridge RP18, 19x 150mm, 5um; 流动相:水 (10mM NH4HC03+0.05%氨水)/乙腈, 56%乙腈到61%乙腈, 7min, 20mL/min; 检测波长:254nm)纯化,将所得有机相旋干,得到产品54。

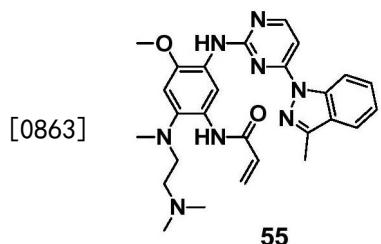


[0859] 将化合物54加入盐酸水溶液(1M)溶解,室温下搅拌反应30分钟,冻干,得到12.3mg 54(13%)的盐酸盐,为黄色固体。

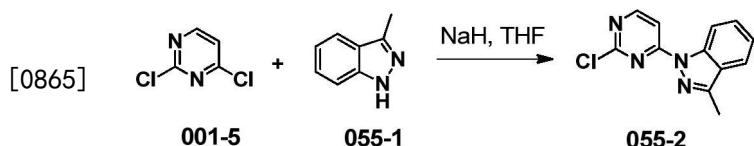
[0860] LRMS(母分子) $C_{30}H_{37}N_7O_3$: (ES, m/z) : 544 [M+H]⁺。

[0861] 1H -NMR: (DMSO-D₆, 300MHz, ppm) δ 10.34-10.31 (m, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.39-8.23 (m, 3H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.20-7.33 (m, 2H), 7.03-7.13 (m, 2H), 6.20-6.25 (m, 1H), 5.70-5.74 (m, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.85 (s, 4H), 3.70 (s, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)。

[0862] 实施例55

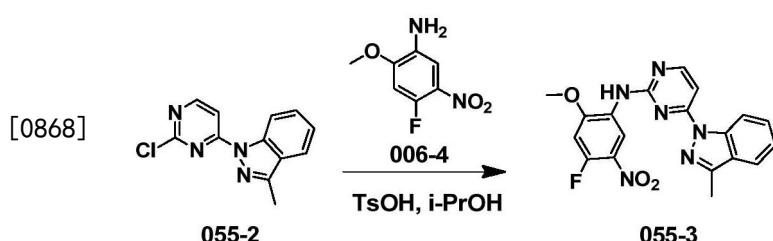


[0864] 1. 中间体055-2的合成



[0866] 在氮气保护下,向250mL三口瓶中,室温下将055-1(2g,15.13mmol)溶于100mL四氢呋喃(THF)中,室温下,分批加入NaH(65%)(620mg,25.83mmol),加毕,室温反应1h,将混合物降至0℃,0℃下加入001-5(3.36g,22.55mmol),0℃反应2h。反应完全后,向反应混合物中加入100mL冰水淬灭反应,混合物用100mL乙酸乙酯萃取3次,有机相合并后用50毫升饱和食盐水洗涤3次,有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩,粗品硅胶柱层析(EA/PE=1:10-1:3),得到1.5g 055-2(41%)为淡黄色固体。LCMS:245.0。

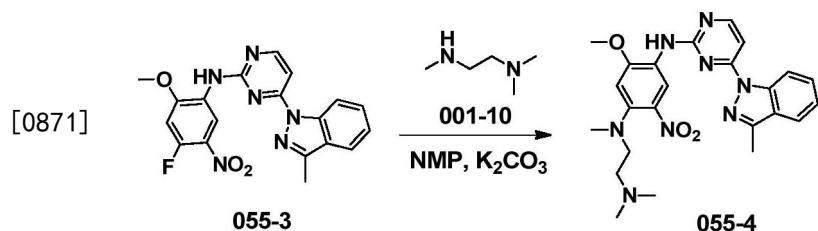
[0867] 2. 中间体055-3的合成



[0869] 在氮气保护下,向250mL三口瓶中,将原料055-2(1.5g,6.13mmol)溶于150mL异丙醇中,再依次将006-4(1.13g,6.07mmol),对甲苯磺酸(1.13g,6.07mmol)加入到反应体系中,升温到105℃反应2h。反应完全后,降温到室温,混合物抽滤,收集滤饼,滤饼依次用30mL

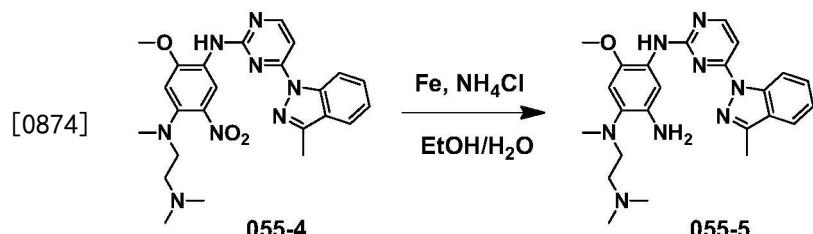
水洗涤2次,30mL正己烷洗涤2次,烘干得到2g 055-3 (83%) ,为黄色固体。LCMS:381.0。

[0870] 3. 中间体055-4的合成



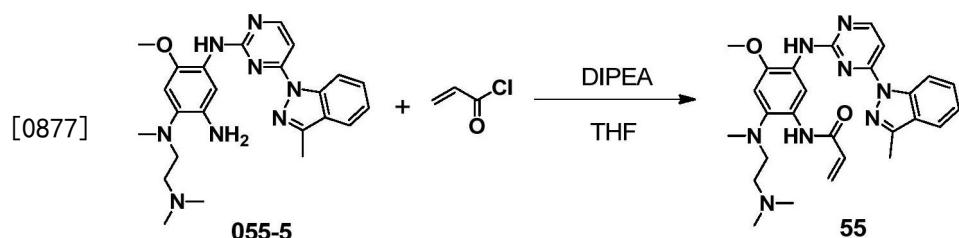
[0872] 在氮气保护下,向100mL三口瓶中,室温下将原料055-3 (2.0g, 5.07mmol) 溶于60毫升NMP中,再依次将N,N,N'-三甲基乙二胺(680mg, 6.66mmol),无水碳酸钾(2.1g, 15.2mmol)加入到反应体系中,升温到100℃反应2h。反应完全后,降温到室温,向混合物中加入200mL冰水淬灭反应,混合物抽滤,收集滤饼,滤饼依次用50mL水洗涤2次,50mL正己烷洗涤2次,烘干得到1.2g 055-4 (50%),为棕色固体。LCMS:477.0。

[0873] 4. 中间体055-5的合成

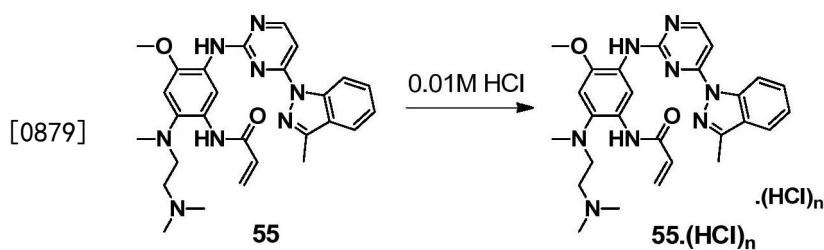


[0875] 在氮气保护,室温下向50mL三口瓶中,依次加入12毫升乙醇,4毫升水,原料055-4 (1.2g, 2.52mmol),铁粉(853mg, 15.3mmol),氯化铵(93mg, 1.74mmol),加毕,80℃下反应过夜。反应完全后,将反应体系降至室温,混合物抽滤,收集滤液,浓缩至干,粗品用快速色谱过柱仪(Flash Chromatography)色谱柱:C18silica gel;流动相:乙腈/水(0.05%三氟乙酸);35%乙腈到50%乙腈;15min;检测波长:254nm)纯化,得到1.02g 055-5 (72%),为黄色固体。LCMS:447.0。

[0876] 5. 化合物55的合成



[0878] 在氮气保护,室温下向100mL三口瓶中,将原料055-6 (280mg, 0.50mmol)溶于20毫升无水THF中,加入N,N-二异丙基乙胺(DIPEA) (193.5mg, 1.50mmol),将混合物降温至0℃,0℃下再将丙烯酰氯(40.5mg, 0.45mmol)溶于2mL四氢呋喃中滴加到反应体系中,0℃下搅拌反应1h。反应完全后,混合物用1mL水淬灭反应,剩余物浓缩至干,粗品用高压制备HPLC(色谱柱:Waters X-bridge RP18, 19x 150mm, 5μm;流动相:水(10mM NH4HC03+0.05%氨水)/乙腈,50%乙腈到57%乙腈,5min,20mL/min;检测波长:254nm)纯化。将所得有机相旋干,得到产品55。LCMS:501.0。

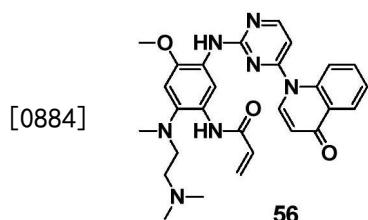


[0880] 将55溶于7.2毫升0.01M盐酸水溶液中,冷冻干燥后得20mg55的盐酸盐55.(HCl)_n,为黄色固体。

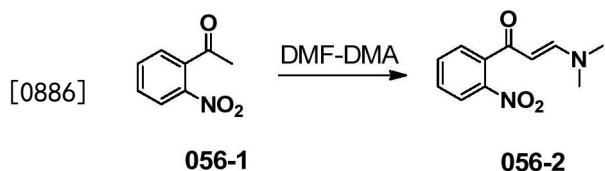
[0881] LRMS(母分子) C₂₇H₃₂N₈O₂: (ES, m/z) : 501 [M+H]⁺.

[0882] ¹H-NMR: (DMSO-D₆, 300MHz, ppm) : 11.09-11.17 (m, 1H), 10.82 (br s, 1H), 10.14 (br s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.12-8.15 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.92-7.94 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 6.10-6.16 (m, 1H), 5.62-5.66 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)。

[0883] 实施例56

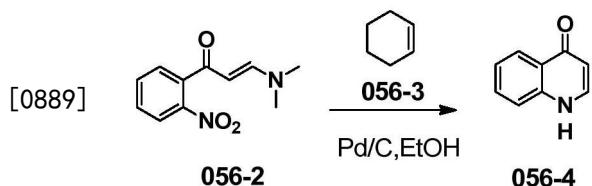


[0885] 1. 中间体056-2的合成



[0887] 氮气保护下,在250mL三口瓶中,室温下将2-硝基苯乙酮056-1((8.5g, 51.47mmol)加入到80毫升DMF中,再将DMF-DMA(8.0g, 67.2mmol)加入到反应体系中,升温至110度反应2h。检测反应完全后,降温至室温,用100毫升冰水溶液淬灭反应,用100毫升乙酸乙酯萃取3次,收集有机相,用饱和食盐水3次,无水硫酸钠干燥后浓缩,将残余物用200毫升正己烷洗一次,抽滤,收集滤饼,烘干得到7.6g 056-2(67%)为黄色固体。LCMS:166.0。

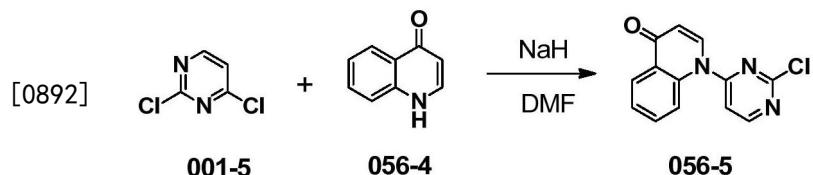
[0888] 2. 中间体056-4的合成



[0890] 在250mL单口瓶中,室温下将原料056-2(7.6g, 34.5mmol)溶于100毫升无水乙醇中,室温下将环己烯(056-3)(14.2g, 172.9mmol),含水钯碳(18.7g, 10%Pd)加入到反应体系中,加毕升温至回流反应2h。检测反应完全后,降温至室温,混合物抽滤,收集滤液,绿叶浓缩至干,将残余物用100毫升混合溶剂(EA/PE=1:2)洗一次,固体抽滤,收集滤饼烘干得

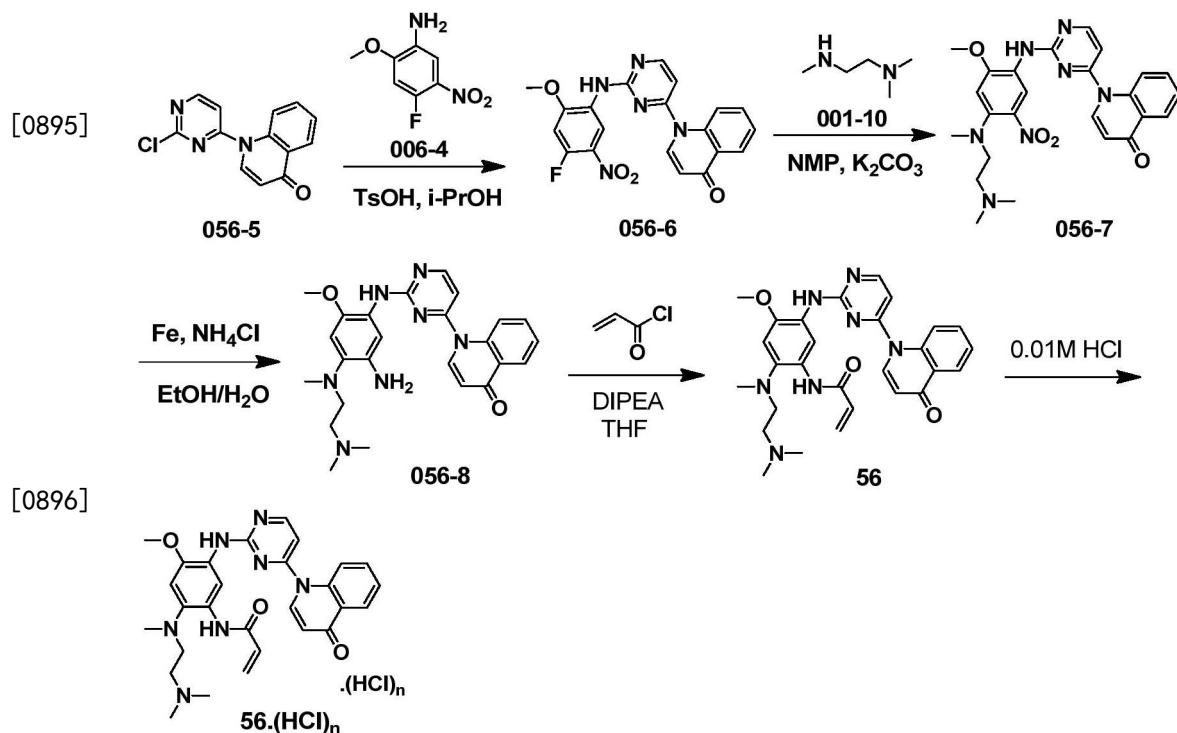
到4.2g 056-4(84%)，为黄色固体。LCMS:146.1。

[0891] 3. 中间体056-5的合成



[0893] 氮气保护下,在100mL单口瓶中,在室温下将原料056-4(3.0g,20.7mmol)溶于50毫升N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中,降温至0℃,批量加入NaH(65%,分散在矿物油中)(2.3g,95.8mmol),0℃加毕,保持0度反应30min。再将2,4-二氯嘧啶(001-5)(6.0g,40.3mmol)溶于50毫升N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中,在0℃下滴加到体系中,保持0℃反应2h。然后检测反应完全。将反应液倒入100mL饱和氯化铵水溶液中淬灭,体系用100mL乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,有机相用100mL饱和食盐水洗涤3次。有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩。将粗产品用快速柱层析仪提纯(色谱柱:silica gel;流动相:乙酸乙酯/石油醚;50%乙酸乙酯到85%乙酸乙酯;30min;检测波长:254nm)纯化,得到1g 056-5(19%),为白色固体。LCMS:258.0。

[0894] 4. 化合物56的合成



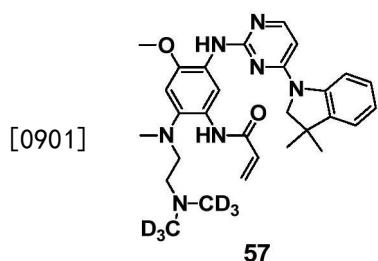
[0897] 从中间体056-5合成最终化合物56及其盐酸盐56.(HCl)_n的实验步骤及反应条件与实施例55中第二步和第三步的化学反应相同,不同的是这里用中间体056-5取代了实施例55中的中间体055-3。盐酸盐56.(HCl)_n的分析数据:

[0898] LRMS (母分子) C₂₈H₃₁N₇O₃: (ES, m/z) : 514 [M+H]⁺。

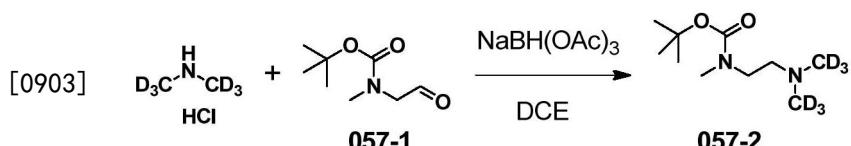
[0899] $^1\text{H-NMR}$: (300MHz, DMSO- D_6 , ppm) δ 10.45 (br s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.67-8.65 (d, J =5.1Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, J =7.8Hz, 1H), 8.21-8.19 (d, J =7.5Hz, 1H) 7.71-7.64 (m, 2H), 7.47-7.7.42 (m, 4H), 7.17-7.02 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.28-6.22 (m, 2H), 5.73-5.60 (dd, J =10.2Hz, 2.1Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 327 (m, 4H), 2.72-2.71 (d, J =

4.8Hz, 6H), 2.65 (s, 3H)。

[0900] 实施例57

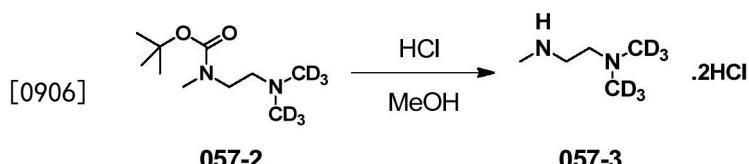


[0902] 1. 中间体057-2的合成



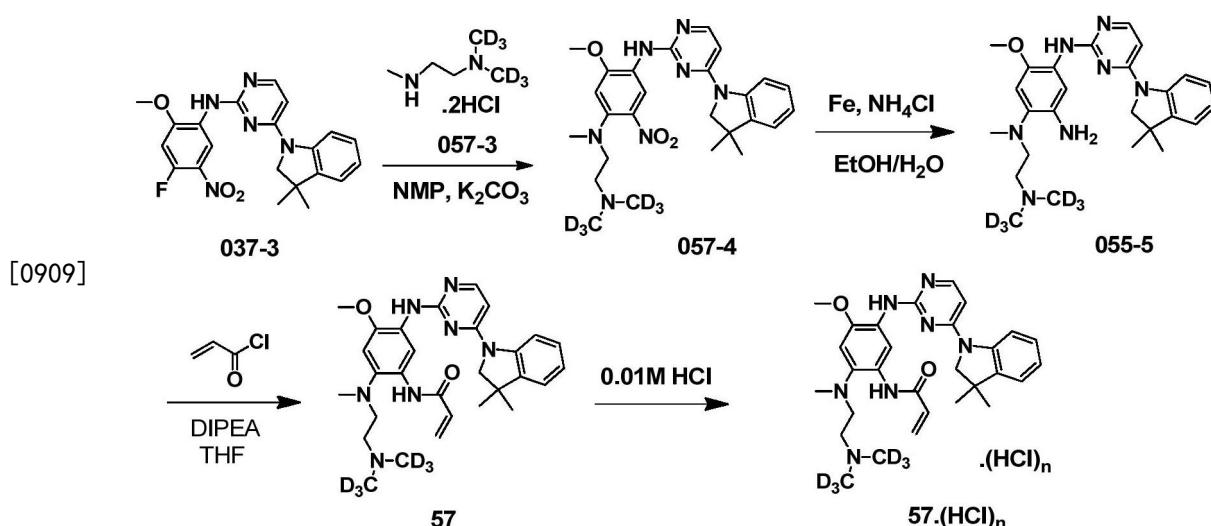
[0904] 氮气保护下,在100mL三口瓶中,室温下将氘代二甲胺盐酸盐(1.5g,17.2mmol)加入到50毫升1,2-二氯乙烷中,再将057-1(3.0g,17.3mmol)加入到反应体系中,室温下反应2h。降温至0℃,批量加入三乙酰氧基硼氢化钠(5.5g,26.0mmol),添加完毕后将反应从0℃升温到室温,反应搅拌过夜。次日检测反应完全后,用100毫升饱和氯化铵水溶液淬灭反应,用100毫升二氯甲烷萃取两次,收集水相,用饱和碳酸钠水溶液调pH至9,水相用100毫升二氯甲烷萃取3次,合并有机相,用100毫升饱和食盐水反洗1次,无水硫酸钠干燥后浓缩至干,得到0.80g 057-2(22%),为黄色油。LCMS:209.2。

[0905] 2. 中间体057-3的合成



[0907] 在50mL单口瓶中,室温下将原料057-2(800mg,3.85mmol)溶于10毫升无水甲醇中,室温下将10毫升浓盐酸加入到反应体系中,室温反应5h。检测反应完全后,将混合物直接浓缩得0.60g 057-3(87%),为白色固体。LCMS:109.2。

[0908] 3. 化合物57的合成

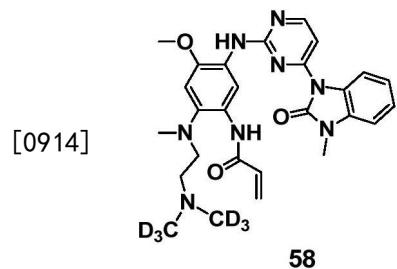


[0910] 从中间体037-3和057-3合成最终化合物57及其盐酸盐57. (HCl)_n的实验步骤及反应条件与实施例55中第二步至第五步的化学反应相同,不同的是这里用中间体037-3取代了实施例55中的中间体055-3,用中间体057-3取代了实施例55中的中间体001-10。盐酸盐57. (HCl)_n的分析数据:

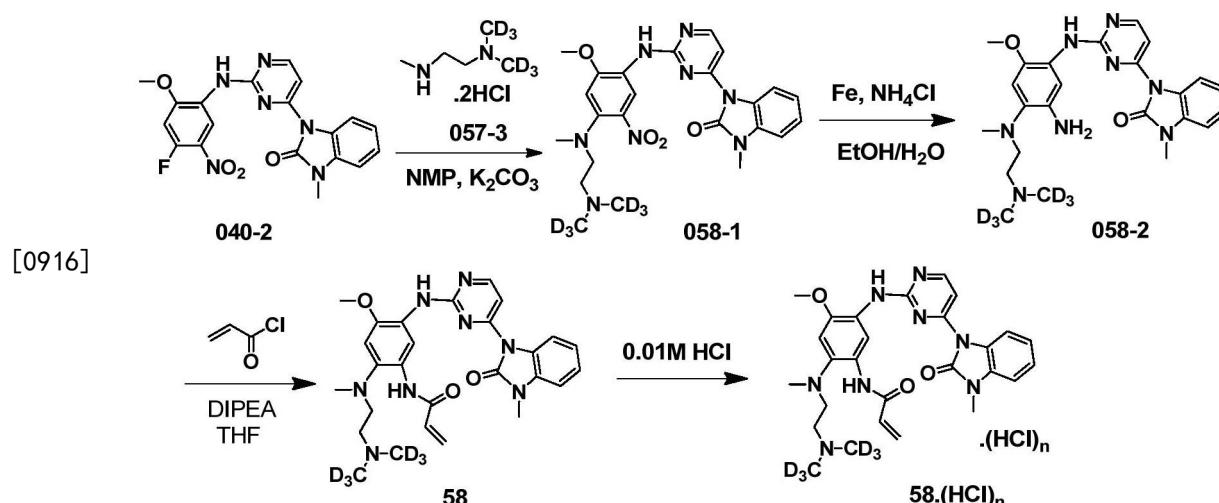
[0911] LRMS (母分子) C₂₉H₃₁D₆N₇O₂: (ES, m/z) : 522.3 [M+H]⁺。

[0912] ¹H-NMR: (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 10.06 (br s, 1H) 9.92-9.97 (m, 2H), 8.08-8.24 (m, 3H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.11-7.26 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.17-6.23 (br s, 1H), 5.67-5.71 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.35 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 1.33 (s, 6H)。

[0913] 实施例58



[0915] 1. 化合物58的合成

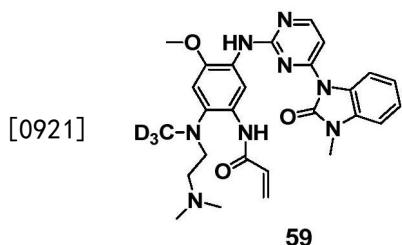


[0917] 从中间体040-2和057-3合成最终化合物58及其盐酸盐58. (HCl)_n的实验步骤及反应条件与实施例55中第三步至第五步的化学反应相同,不同的是这里用中间体040-3取代了实施例55中的中间体055-3,用中间体057-3取代了实施例55中的中间体001-10。盐酸盐58. (HCl)_n的分析数据:

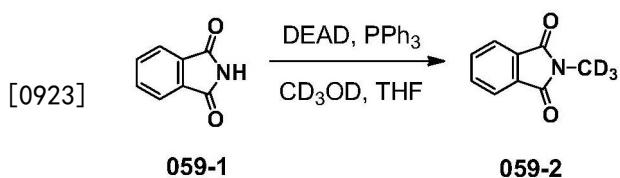
[0918] LRMS (母分子) C₂₇H₂₆D₆N₈O₃: (ES, m/z) : 523.3 [M+H]⁺。

[0919] ¹H-NMR: (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 10.47 (br s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.29-9.42 (m, 1H), 8.43-8.45 (d, J=6Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.83-7.51 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.10-7.25 (m, 3H), 6.99-7.04 (m, 2H), 6.17-6.23 (m, 1H), 5.67-5.71 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.33 (m, 4H), 2.73 (s, 3H)。

[0920] 实施例59

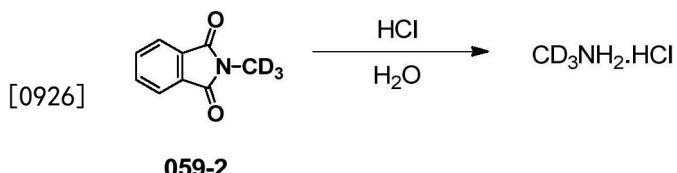


[0922] 1. 中间体059-2的合成



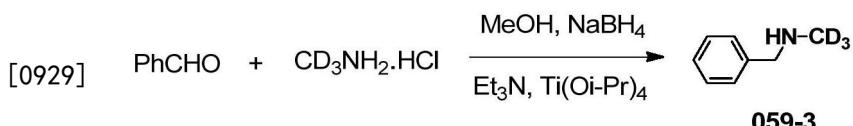
[0924] 在氮气保护下,向3000mL四口瓶中依次加入059-1 (90g, 611.7mmol), 1500mLTHF, 三苯基膦(PPh_3) (176.4g, 672.6mmol), 四氘代甲醇(CD_3OD) (22.5g, 642.9mmol)。降温至零度,滴加DEAD(117g, 671.8mmol), 1h内滴加完毕。室温下反应过夜。反应完全后将反应液加入5000mL冰水淬灭反应,用3000mL乙酸乙酯萃取3次,有机相合并。用3000mL饱和食盐水反洗3次。无水硫酸钠干燥后旋干。粗产品用硅胶柱层析提纯(洗脱剂EA:PE=1:10-1:5),得到55g 059-2 (55%),为白色固体。

[0925] 2. 中间体氘代甲胺的合成



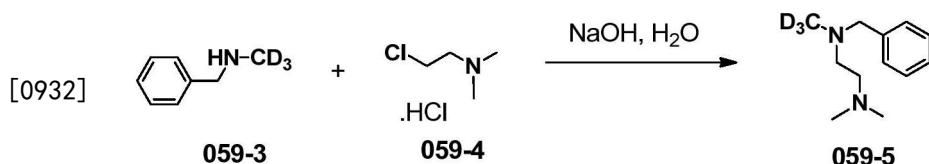
[0927] 在2000mL单口瓶中依次加入059-2 (55g, 335.0mmol), 水(440mL), 浓盐酸(HCl) (440mL)。加热到105℃后反应48h。反应完全后,降到室温,滤除固体,收集滤液浓缩到干,将粗产品加入100mL乙醇,加热到75℃下回流1h,降到室温,固体抽滤,收集滤饼,烘干得到12g 氦代甲胺的盐酸盐(51%),为白色固体。

[0928] 3. 中间体059-3合成



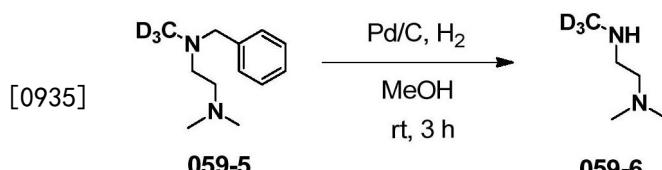
[0930] 在氮气保护下,向250mL三口瓶中依次加入氘代甲胺盐酸盐(2.6g, 36.86mmol), 50mL甲醇,三乙基胺(Et_3N) (3.8g, 37.6mmol), 苯甲醛(2g, 18.9mmol), 降温至零度,滴加原钛酸四异丙酯($\text{Ti}(\text{O}-\text{i-Pr})_4$) (10.8g, 38.0mmol), 滴完后,室温下反应过夜。次日,零度下批量加入硼氢化钠(NaBH_4) (1.4g, 37.0mmol), 在零度下反应2h。反应完全后加20mL水淬灭,滤除固体,收集滤液,浓缩。粗品用Combi-FLASH(快速层析过柱仪)纯化(Column, C18silica gel;流动相:water (0.05% TFA) / $\text{CH}_3\text{CN}=5\%-15\%$, 12min, 检测波长:200nm)。收集产品浓缩。将所得产品加100mL水溶解, NaHCO_3 调pH至9, 100mL氯仿萃取3次, 合并有机相, 100mL饱和 NaCl 反洗1次, 无水 Na_2SO_4 干燥后浓缩得到600mg 059-3 (26%), 为无色油。LCMS:125.1。

[0931] 4. 中间体059-5合成



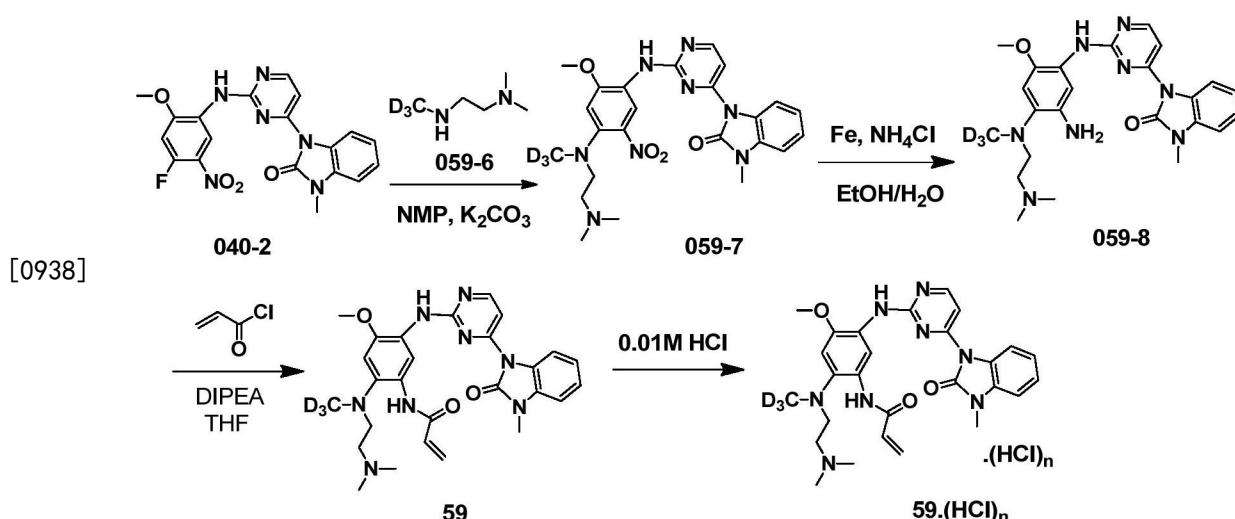
[0933] 在30mL单口瓶中依次加入氢氧化钠(NaOH)(580mg, 14.5mmol), H₂O(10mL), 二甲氨基-2-氯乙烷盐酸盐005-4(1.4g, 9.79mmol), 室温下反应5min。加入059-3(600mg, 4.83mmol), 室温反应2h。反应完全后用50mL氯仿萃取3次, 合并有机相, 50mL饱和NaCl溶液反洗1次, 无水Na₂SO₄干燥, 浓缩得到300mg黄色油。LCMS: 196.2。

[0934] 5. 中间体059-6合成



[0936] 在100mL单口瓶中, 依次加入059-5(300mg, 1.54mmol), 30mL甲醇, 含水Pd/C(1.0g, 5%Pd), 通入氢气。室温(rt)下反应3h。反应完全后滤除钯碳, 收集滤液, 浓缩得到100mg 059-6, 为黄色油。LCMS: 106.2。

[0937] 6. 化合物59的合成

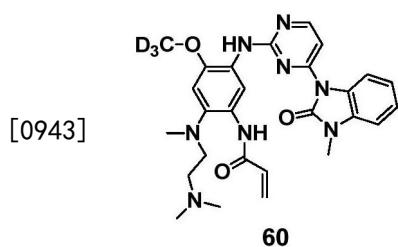


[0939] 从中间体040-2和059-6合成最终化合物59及其盐酸盐59.(HCl)_n的实验步骤及反应条件与实施例55中第三步至第五步的化学反应相同, 不同的是这里用中间体040-2取代了实施例55中的中间体055-3, 用中间体059-6取代了实施例55中的中间体001-10。盐酸盐59.(HCl)_n的分析数据:

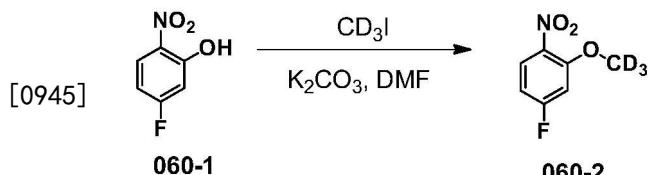
[0940] LRMS C₂₇H₂₉D₃N₈O₃: (ES, m/z) : 520 [M+H]⁺.

[0941] ¹H-NMR: (DMSO-D₆, 300MHz, ppm) δ 10.03-10.31 (m, 1H), 9.78-9.87 (s, 1H), 9.00-9.21 (m, 1H), 8.43-8.45 (d, J=6Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 2H), 6.99-7.09 (m, 3H), 6.19-6.25 (m, 1H), 5.69-5.72 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.76 (s, 3H)。

[0942] 实施例60

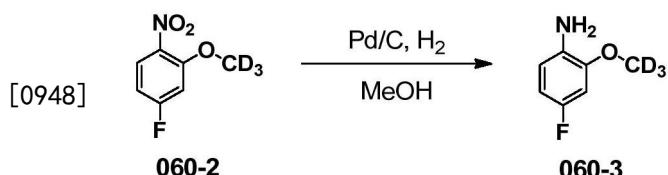


[0944] 1. 中间体060-2的合成



[0946] 在氮气保护下,向250mL三口瓶中依次加入060-1(10g,63.7mmol),100mL无水DMF,K₂CO₃(1.3g,9.34mmol),氘代碘甲烷(11g,75.9mmol),然后在油浴中加热到50℃后反应2h。将反应降温到室温,用100mL冰水淬灭,100mL EA萃取三次,过滤,有机相用200mL饱和食盐水洗3次。无水硫酸钠干燥,浓缩干燥,得9.7g 060-2(88%),为黄色固体产品。

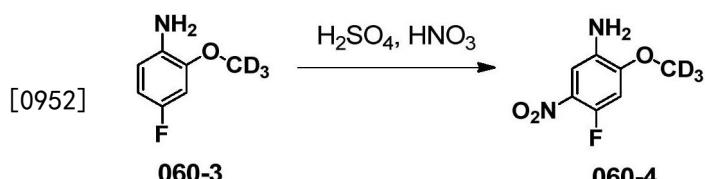
[0947] 2. 中间体060-3的合成



[0949] 向500mL单口瓶中依次加入060-2(9.7g,55.7mmol),240mL甲醇,钯碳(12g,5%),置换三次氢气,室温下过夜反应。过滤掉钯碳,滤液浓缩干燥,得7.2g 060-3(90%),为浅色液体。

[0950] LC-MS:145.1。

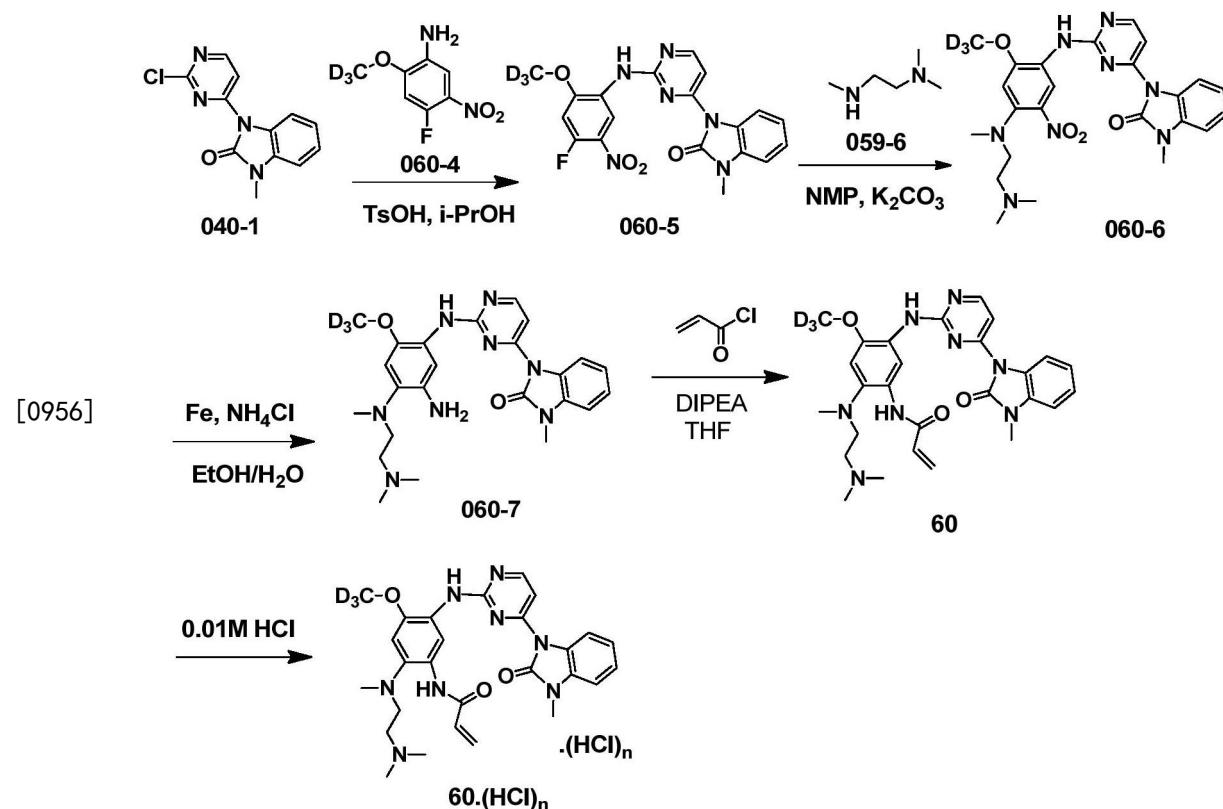
[0951] 3. 中间体060-4的合成



[0953] 在氮气保护下,向250mL三口瓶中依次加入060-3(7.2g,49.9mmol),64mL浓硫酸,冷却到0-10℃后分批加入浓硝酸(HNO₃)(5.05g,50.0mmol),用15min加完。室温下反应过夜。将反应混合物加入到500mL冰水中淬灭反应,用氨水调pH为10,用100mL EA萃取三次,再用200mL饱和食盐水洗3次。无水硫酸钠干燥后,浓缩干燥,得到5.1g 060-4(54%),为黄色固体。

[0954] LC-MS:190.1。

[0955] 4. 化合物60的合成

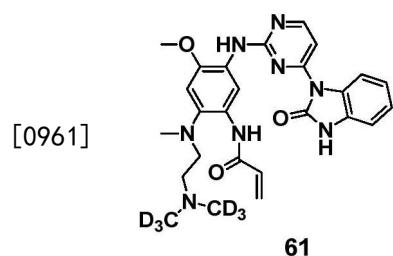


[0957] 从中间体040-1和060-4合成最终化合物60及其盐酸盐60.(HCl)_n的实验步骤及反应条件与实施例55中第二步至第五步的化学反应相同,不同的是这里用中间体040-1取代了实施例55中的中间体055-2,用中间体060-4取代了实施例55中的中间体006-4。盐酸盐60.(HCl)_n的分析数据:

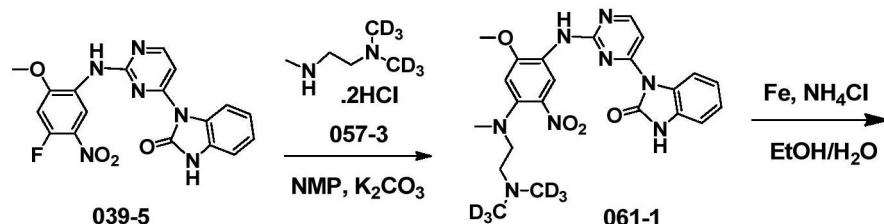
[0958] LRMS (母分子) C₂₇H₂₉D₃N₈O₃: (ES, m/z) : 520.3 [M+H]⁺。

[0959] ¹H-NMR: (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 10.21 (br s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.00-9.03 (m, 1H), 8.43-8.47 (d, J=14.4Hz, 1H), 8.12-8.17 (m, 1H), 7.75-7.77 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 6.98-7.06 (m, 3H), 6.19-6.25 (m, 1H), 5.69-5.73 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)。

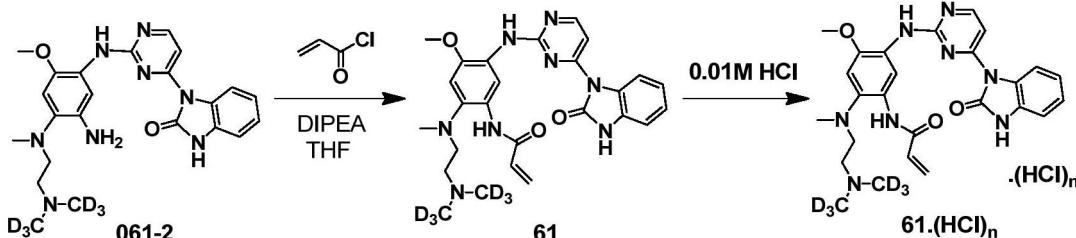
[0960] 实施例61



[0962] 1. 化合物61的合成



[0963]

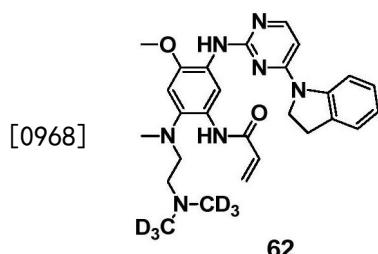


[0964] 从中间体039-5和057-3合成最终化合物61及其盐酸盐61.(HCl)_n的实验步骤及反应条件与实施例55中第三步至第五步的化学反应相同,不同的是这里用中间体039-5取代了实施例55中的中间体055-3,用中间体057-3取代了实施例55中的中间体001-10。盐酸盐61.(HCl)_n的分析数据:

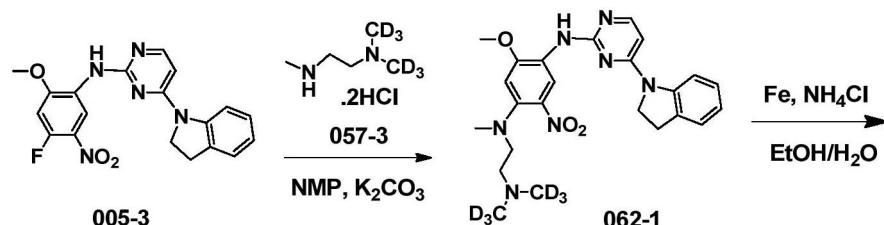
[0965] LRMS(母分子) C₂₆H₂₄D₆N₈O₃: (ES, m/z) : 509.3 [M+H]⁺。

[0966] ¹H-NMR: (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 11.49 (s, 1H), 10.33 (br, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.40-8.42 (d, J=6Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.79-7.81 (d, J=6.3Hz, 1H), 6.92-7.14 (m, 5H), 6.18-6.24 (m, 1H), 5.68-5.72 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 2.64 (s, 3H)。

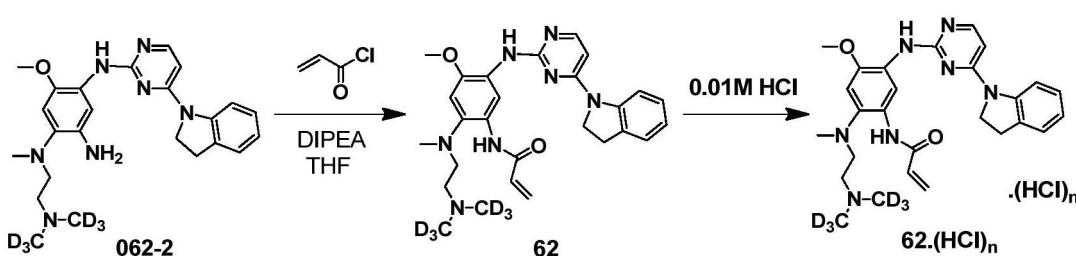
[0967] 实施例62



[0968] 1. 化合物62的合成



[0969]



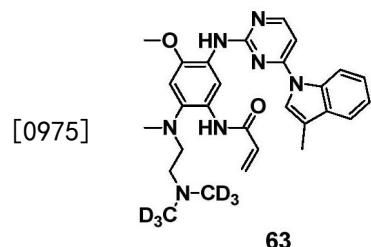
[0970] 从中间体005-3和057-3合成最终化合物62及其盐酸盐62.(HCl)_n的实验步骤及反应条件与实施例55中第三步至第五步的化学反应相同,不同的是这里用中间体005-3取代

了实施例55中的中间体055-3,用中间体057-3取代了实施例55中的中间体001-10。盐酸盐62.(HCl)_n的分析数据:

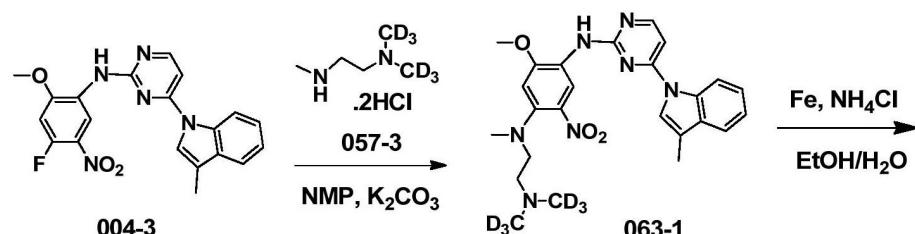
[0972] LRMS (母分子) C₂₇H₂₇D₆N₇O₂: (ES, m/z) : 494.3 [M+H]⁺。

[0973] ¹H-NMR: (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 10.50 (br, 1H), 9.89-9.96 (m, 2H), 8.04-8.15 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.02-7.20 (m, 4H), 6.54 (br s, 1H), 6.16-6.22 (m, 1H), 5.66-5.70 (m, 1H), 4.17-4.23 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.21-3.26 (m, 2H), 2.66 (s, 3H)。

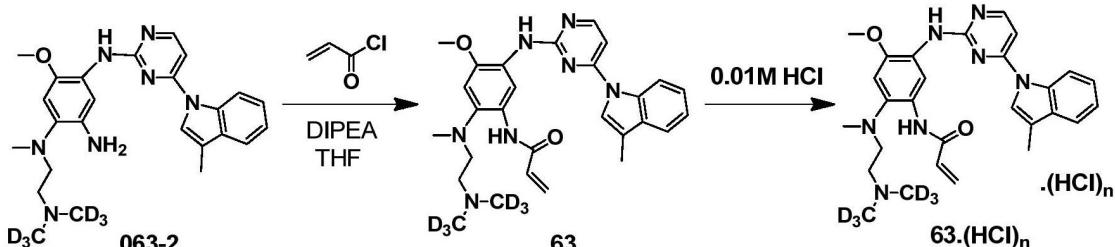
[0974] 实施例63



[0976] 1. 化合物63的合成



[0977]

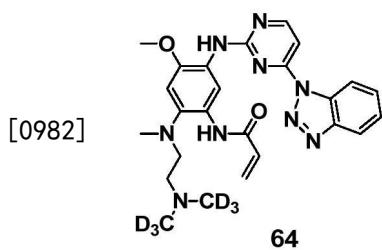


[0978] 从中间体004-3和057-3合成最终化合物63及其盐酸盐63.(HCl)_n的实验步骤及反应条件与实施例55中第三步至第五步的化学反应相同,不同的是这里用中间体004-3取代了实施例55中的中间体055-3,用中间体057-3取代了实施例55中的中间体001-10。盐酸盐63.(HCl)_n的分析数据:

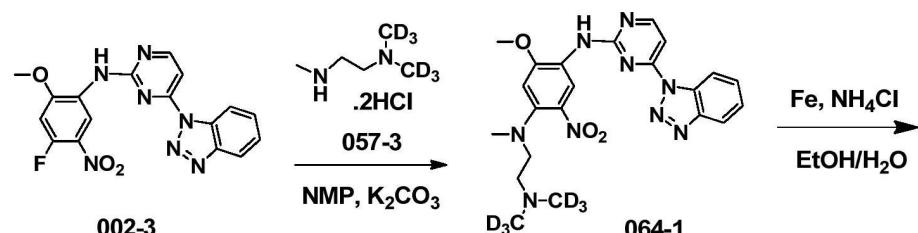
[0979] LRMS (母分子) C₂₈H₂₇D₆N₇O₂: (ES, m/z) : 506 [M+H]⁺。

[0980] ¹H-NMR: (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 10.37 (br s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.44-8.30 (m, 3H), 8.01 (m, 1H), 7.58-7.57 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.24-7.07 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 6.25-6.19 (dd, J=17.1Hz, 2.1Hz, 1H), 5.72-5.68 (dd, J=9.9Hz, 2.1Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.34-3.26 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

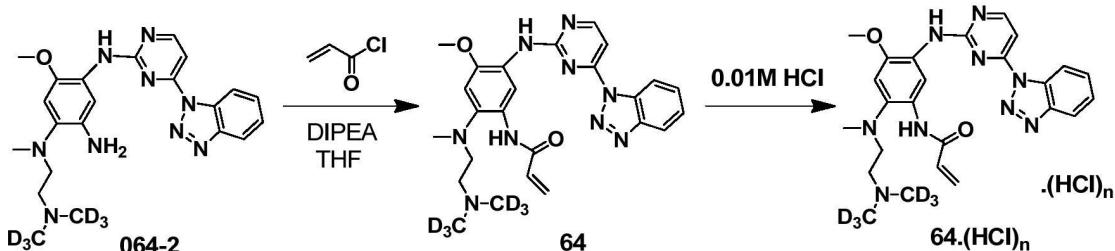
[0981] 实施例64



[0983] 1. 化合物64的合成



[0984]

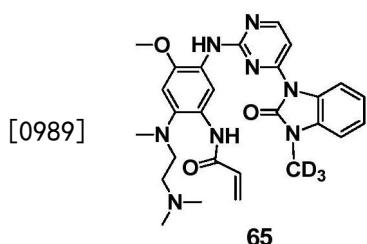


[0985] 从中间体002-3和057-3合成最终化合物64及其盐酸盐64.(HCl)_n的实验步骤及反应条件与实施例55中第三步至第五步的化学反应相同,不同的是这里用中间体002-3取代了实施例55中的中间体055-3,用中间体057-3取代了实施例55中的中间体001-10。盐酸盐64.(HCl)_n的分析数据:

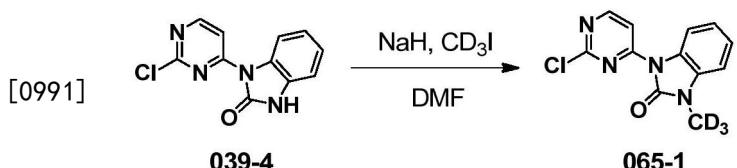
[0986] LRMS (母分子) C₂₅H₂₃D₆N₉O₂: (ES, m/z) : 494.3 [M+H]⁺。

[0987] ¹H-NMR: (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 10.26 (br, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.18-9.21 (s, 1H), 8.59-8.61 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.18-8.24 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.00-7.12 (m, 2H), 6.17-6.23 (m, 1H), 5.68-5.72 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.31-3.34 (m, 4H), 2.65 (s, 3H)。

[0988] 实施例65



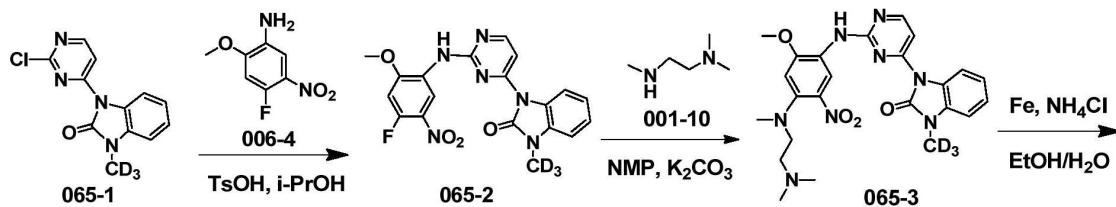
[0990] 1. 中间体065-1的合成



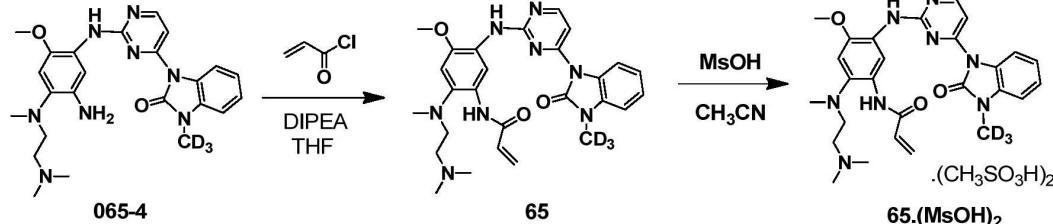
[0992] 从中间体039-4合成中间体065-1的实验步骤及反应条件与实施例40中第一步的

化学反应相同,不同的是这里用氘代碘甲烷(CD_3I)取代了实施例40中的碘甲烷。LCMS: 264.1。

[0993] 2. 化合物65的合成



[0994]



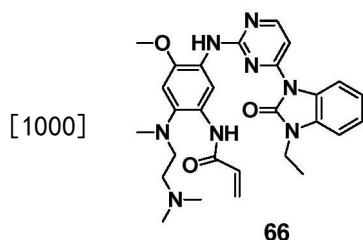
[0995] 从中间体065-1和006-4合成最终化合物65及其甲磺酸盐65. $(\text{MsOH})_2$ 的实验步骤及反应条件与实施例40中第二步至第五步的化学反应相同,不同的是这里用中间体065-1取代了实施例55中的中间体040-1。化合物65的分析数据:

[0996] LRMS(母分子) $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{D}_3\text{N}_8\text{O}_3$: (ES, m/z) : 520 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。

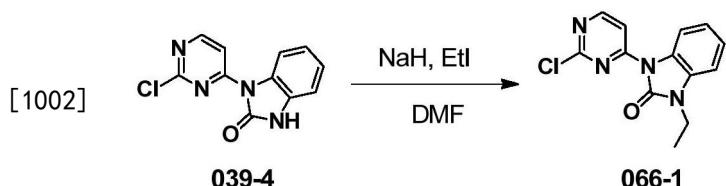
[0997] $^1\text{H-NMR}$ (母分子): (300MHz, DMSO- D_6 , ppm) 810.09 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.42-8.44 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H), 7.68-7.70 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 6.35-6.44 (m, 1H), 6.15-6.22 (m, 1H), 5.70-7.74 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.89-2.92 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.32-2.36 (m, 2H), 2.21 (s, 6H)。

[0998] $^1\text{H-NMR}$ (甲磺酸盐): (300MHz, DMSO- D_6 , ppm) 89.24 (s, 1H), 9.15 (br s, 2H), 8.45 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 8.15-8.11 (m, 2H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.18-6.96 (m, 2H), 6.70-6.61 (m, 1H), 6.30-6.24 (m, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.33 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

[0999] 实施例66



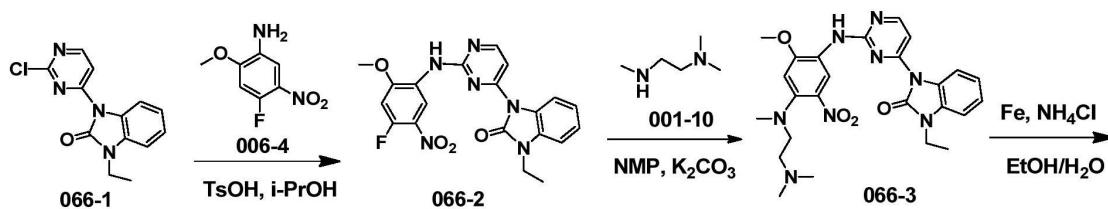
[1001] 1. 中间体066-1的合成



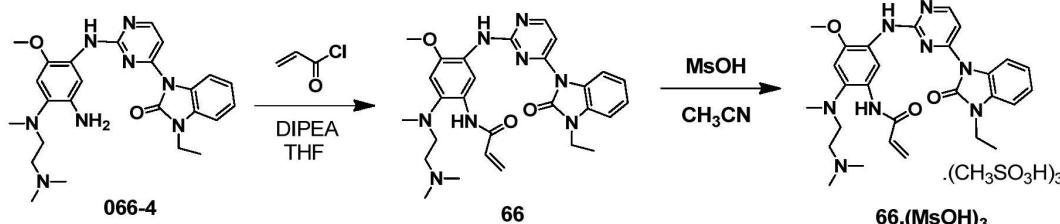
[1003] 氮气保护下,在250mL三口瓶中,室温下将原料039-4(3.7g,15.0mmol)溶于150毫升无水DMF中,降温到0℃,分批加入钠氢(540mg,22.5mmol),加料完毕后将体系在0℃下保

温反应1h,然后在0℃下,加入碘乙烷(3.51g,22.5mmol),加料完毕后,室温反应过夜。检测反应完全后,将反应液倒入500mL冰水中淬灭反应,将混合物抽滤,收集滤饼,滤饼烘干后得到2.8g产品066-1(68%),为白色固体。LCMS:275.1。

[1004] 2. 化合物66的合成



[1005]



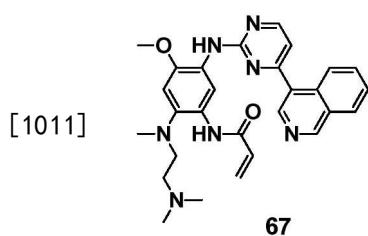
[1006] 从中间体066-1和006-4合成最终化合物66及其甲磺酸盐66.(HC1)_n的实验步骤及反应条件与实施例40中第二步至第五步的化学反应相同,不同的是这里用中间体066-1取代了实施例40中的中间体040-1。化合物66的分析数据:

[1007] LRMS(母分子)C₂₈H₃₄N₈O₃: (ES, m/z) : 531 [M+H]⁺。

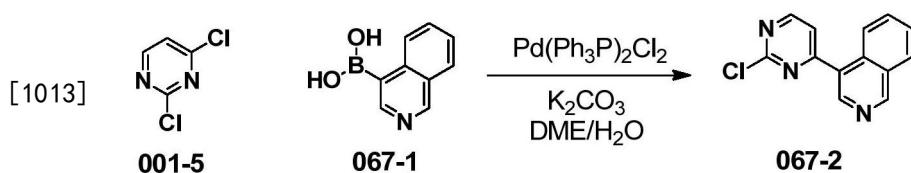
[1008] ¹H-NMR(母分子): (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 10.09 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.42-8.44 (m, 2H), 8.08-8.11 (m, 1H), 7.67-7.69 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 6.35-6.44 (m, 1H), 6.15-6.22 (m, 1H), 5.70-5.74 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.88-2.92 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.34-2.36 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.21-1.26 (m, 3H)。

[1009] ¹H-NMR(甲磺酸盐): (300MHz, DMSO-D₆, ppm) : δ 9.49 (br s, 2H), 9.28 (br s, 1H), 8.46 (d, J=6.3Hz, 1H), 2.89-2.82 (s, 6H), 8.14-8.10 (m, 2H), 7.90 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.73-6.64 (m, 1H), 6.30-6.18 (m, 1H), 5.87-5.76 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.38 (s, 9H), 1.27-1.25 (m, 3H)。

[1010] 实施例67

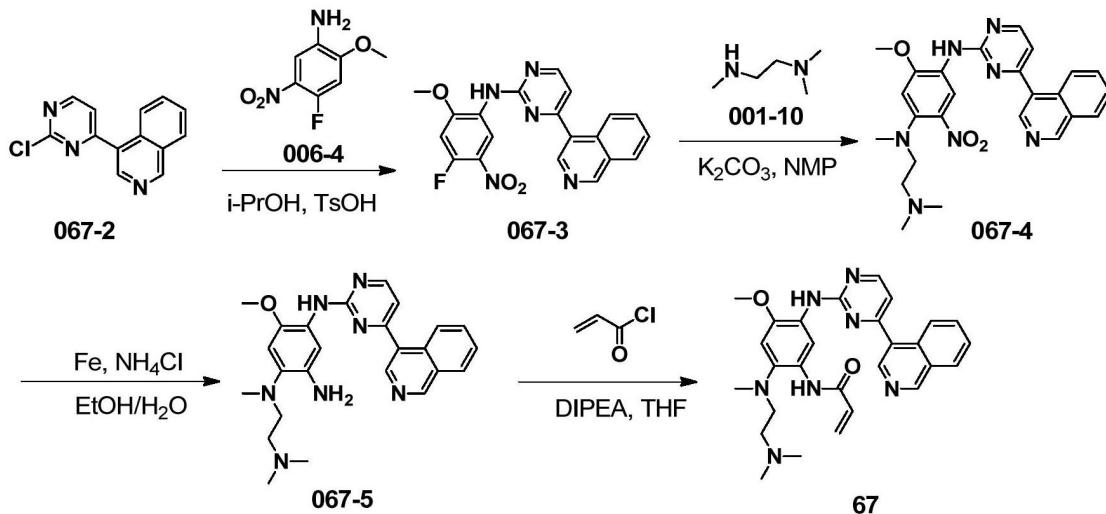


[1012] 1. 中间体067-2的合成



[1014] 氮气保护下,在250mL三口瓶中,室温下将原料067-1(1.1g,6.36mmol)和2,4-二氯嘧啶溶于80毫升DME/H₂O(3:1)的混合溶剂中,再依次将碳酸钾(2.9g,20.8mmol)、二氯二(三苯基磷)钯(470mg,0.67mmol)加入到反应体系中,加料完毕后,将体系升温至90℃反应过夜。次日检测反应完全后,将体系降至室温,抽滤,收集滤液,将滤液直接浓缩至干,所得粗产品用30mL无水乙醚洗1次,将混合物抽滤,收集滤饼,烘干,得到1.25g产品067-2(77%),为棕色固体。LCMS:242.0。

[1015] 2. 化合物67的合成



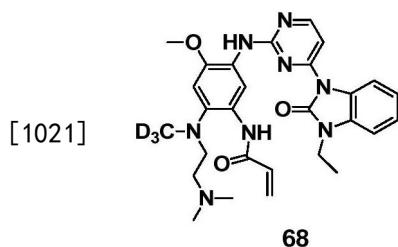
[1016]

[1017] 从中间体067-2和006-4合成最终化合物67的实验步骤及反应条件与实施例40中第二步至第五步的化学反应相同,不同的是这里用中间体067-2取代了实施例40中的中间体040-1,化合物67的分析数据:

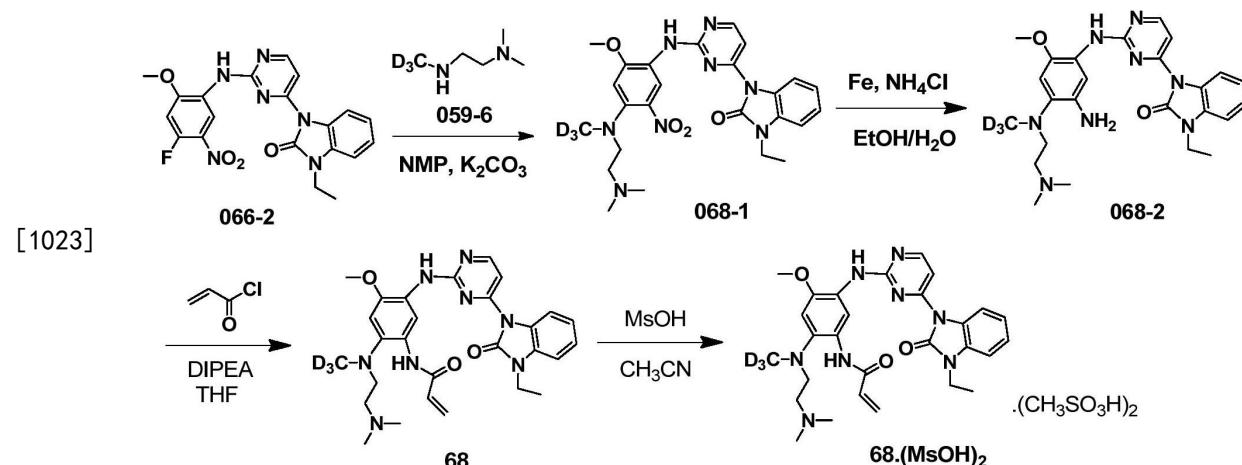
[1018] LRMS(母分子): C₂₈H₃₁D₆N₇O₂: (ES, m/z): 498 [M+H]⁺。

[1019] ¹H-NMR: (300MHz, DMSO-D₆, ppm) δ 10.04 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.58-8.57 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45-8.35 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.85-7.70 (m, 1H), 7.16 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.45-6.30 (m, 1H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)。

[1020] 实施例68



[1021] [1022] 化合物68及其甲磺酸盐合成的实验步骤及反应条件与上述实施例40中第三步至第五步的化学反应相同。不同的是这里用中间体066-2取代了实施例40中的中间体040-2,用中间体059-6取代了实施例40中的中间体001-10。

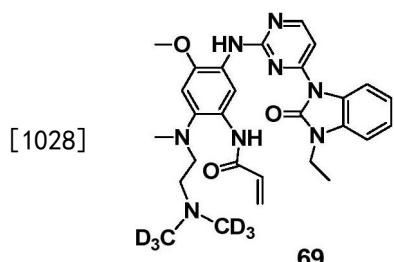


[1024] 化合物68的分析数据：

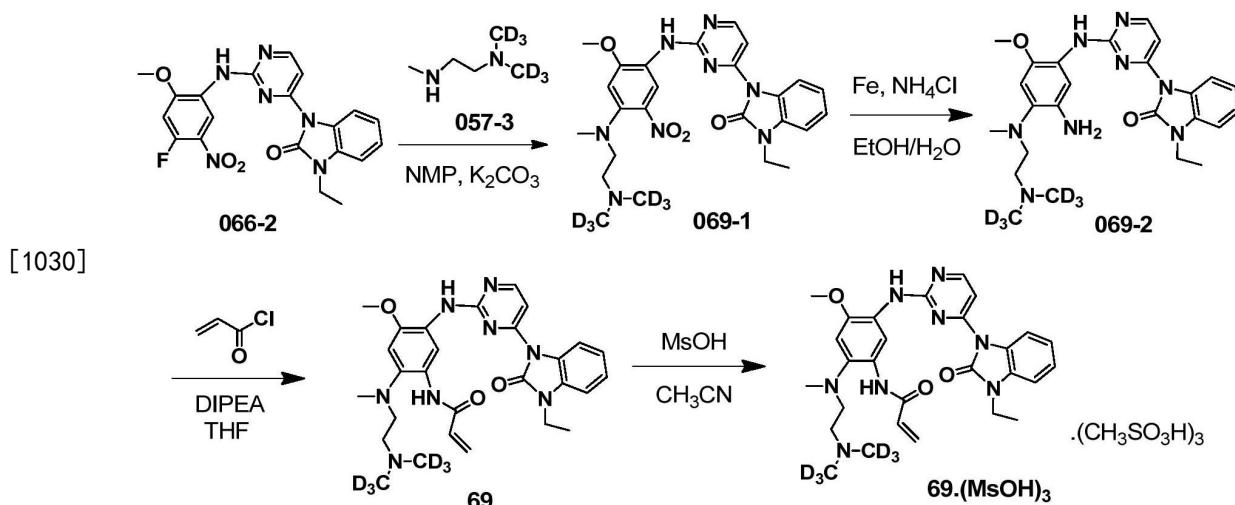
[1025] LRMS (母分子) $C_{28}H_{31}D_3N_8O_3$: (ES, m/z) : 534.3 [M+H]⁺。

[1026] 1H -NMR (甲磺酸盐) : (300MHz, DMSO-D₆, ppm) : δ 89.51 (s, 1H), 9.12 (br s, 2H), 8.45 (d, J=6Hz, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.80 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 6.70-6.61 (m, 1H), 6.30-6.25 (m, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 1.27-1.22 (m, 3H)。

[1027] 实施例69



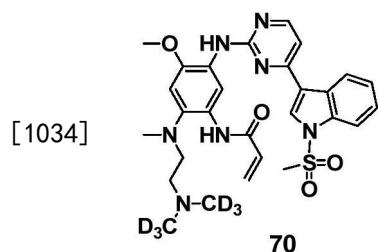
[1029] 化合物69及其甲磺酸盐合成的实验步骤及反应条件与上述实施例40中第三步至第五步的化学反应相同。不同的是这里用中间体066-2取代了实施例40中的中间体040-2，用中间体057-3取代了实施例40中的中间体001-10。



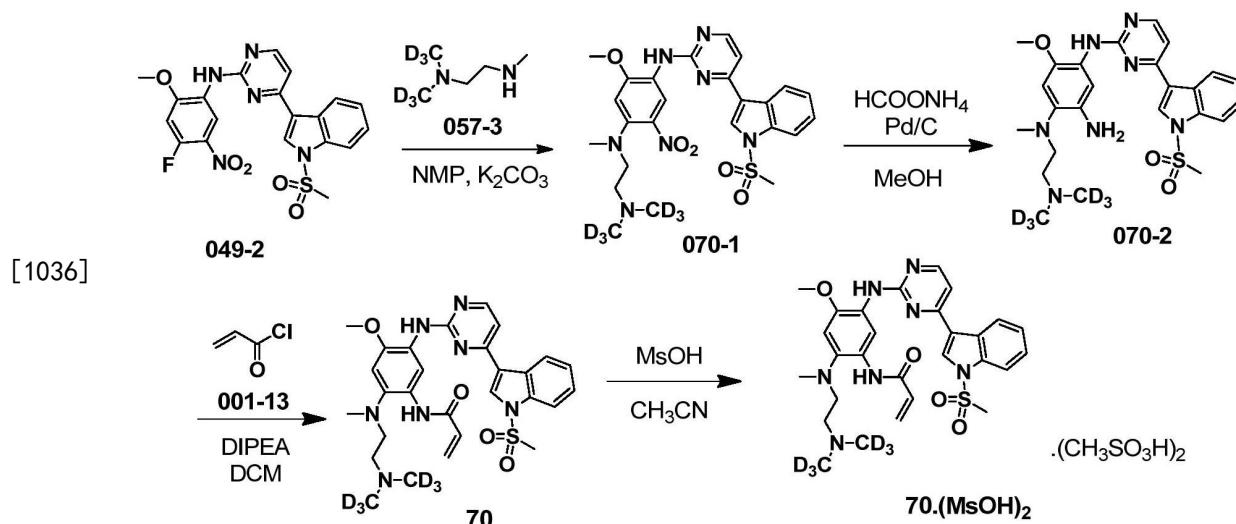
[1031] 化合物69的分析数据：

[1032] LRMS (母分子) $C_{28}H_{28}D_6N_8O_3$: (ES, m/z) : 537.3 [M+H]⁺. 1H -NMR (甲磺酸盐) : (300MHz, DMSO-D₆, ppm) : 89.54 (s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 8.46-8.44 (m, 1H), 8.18-8.11 (m, 2H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.69-6.60 (m, 1H), 6.31-6.25 (m, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 3.95-3.82 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.30 (s, 9H), 1.27-1.22 (m, 3H)。

[1033] 实施例70



[1035] 化合物70及其甲磺酸盐合成的实验步骤及反应条件与上述实施例40中第三步至第五步的化学反应相同。不同的是这里用中间体049-2取代了实施例40中的中间体040-2，用中间体057-3取代了实施例40中的中间体001-10。

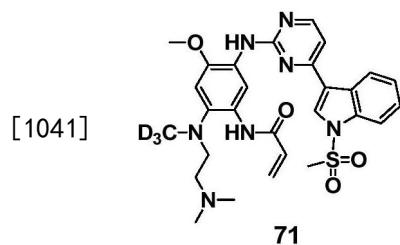


[1037] 化合物70的分析数据:

[1038] LRMS (母分子) $C_{28}H_{27}D_6N_7O_4S$: (ES, m/z) : 570.3 [M+H]⁺.

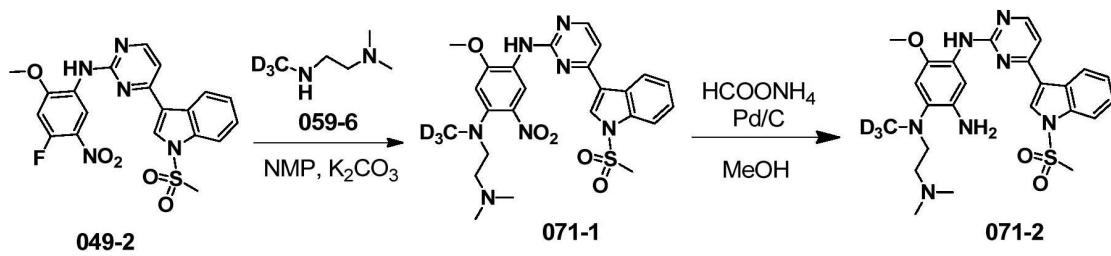
[1039] 1H -NMR (甲磺酸盐) : (300MHz, DMSO-D₆, ppm) : 89.56 (s, 1H), 9.26 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.48-8.41 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.57 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.71-6.61 (m, 1H), 6.31-6.26 (m, 1H), 5.81-5.77 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.30-3.32 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.34 (s, 6H)。

[1040] 实施例71

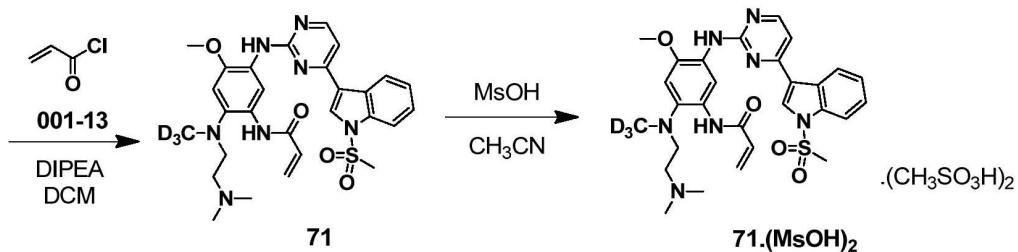


[1042] 化合物71及其甲磺酸盐合成的实验步骤及反应条件与上述实施例40中第三步至

第五步的化学反应相同。不同的是这里用中间体049-2取代了实施例40中的中间体040-2，用中间体059-6取代了实施例40中的中间体001-10。



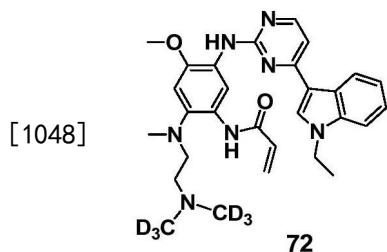
[1043]



[1044] 化合物71的分析数据：

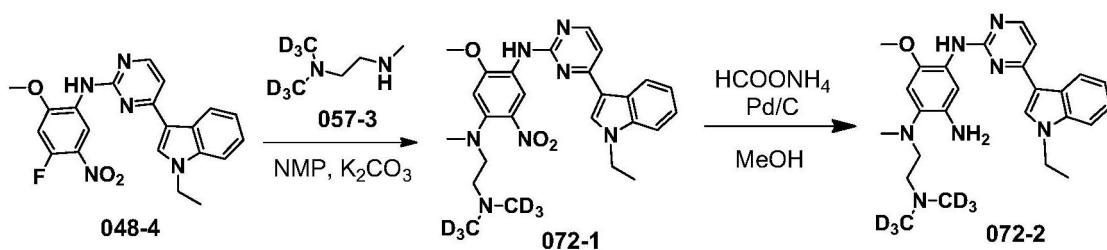
[1045] LRMS (母分子) $C_{28}H_{30}D_3N_7O_4S$: (ES, m/z) : 567.3 $[M+H]^+$ 。[1046] 1H -NMR (甲磺酸盐): (300MHz, DMSO- D_6 , ppm) : δ9.56 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.47-8.41 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.15-8.11 (m, 2H), 7.91 (d, $J=8.4Hz$, 1H), 7.60 (d, $J=5.7Hz$, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.18-6.96 (m, 2H), 6.72-6.63 (m, 1H), 6.31-6.25 (m, 1H), 5.80-5.77 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

[1047] 实施例72

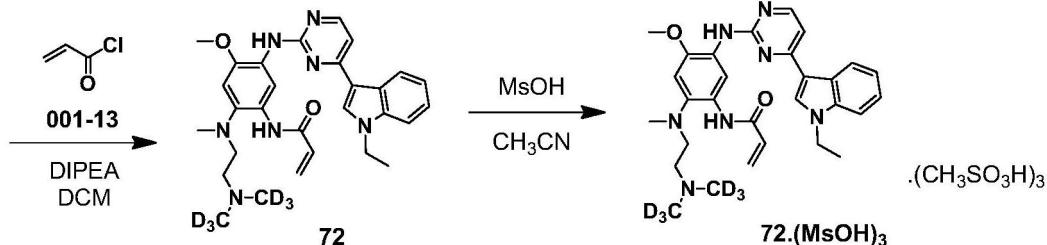


[1048]

[1049] 化合物72及其甲磺酸盐合成的实验步骤及反应条件与上述实施例40中第三步至第五步的化学反应相同。不同的是这里用中间体048-4取代了实施例40中的中间体040-2，用中间体057-3取代了实施例40中的中间体001-10。



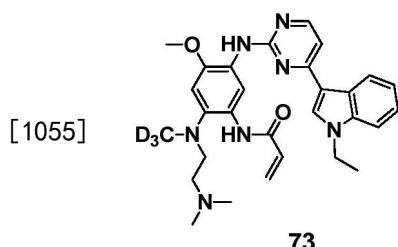
[1050]



[1051] 化合物72的分析数据：

[1052] LRMS (母分子) $C_{29}H_{29}D_6N_7O_2$: (ES, m/z) : 520.3 [M+H]⁺。[1053] 1H -NMR (甲磺酸盐): (300MHz, DMSO-D₆, ppm) : 89.52 (s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.43-8.42 (br s, 1H), 8.27-8.25 (m, 2H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.42 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.77-6.68 (m, 1H), 6.32-6.25 (m, 1H), 5.81-5.77 (m, 1H), 4.38-4.24 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.33 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.32 (s, 9H), 1.48-1.43 (m, 3H)。

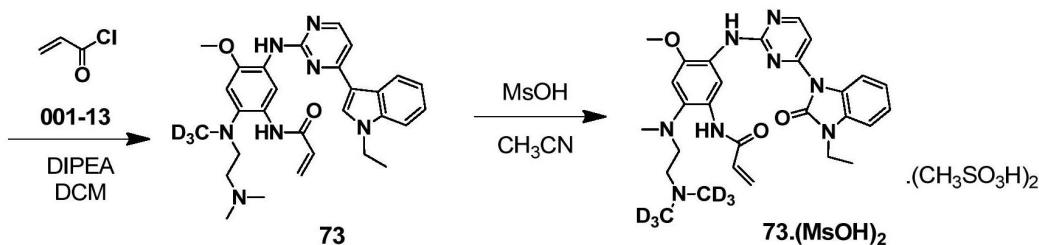
[1054] 实施例73



[1055] 化合物73及其甲磺酸盐合成的实验步骤及反应条件与上述实施例40中第三步至第五步的化学反应相同。不同的是这里用中间体048-4取代了实施例40中的中间体040-2，用中间体059-6取代了实施例40中的中间体001-10。



[1057]

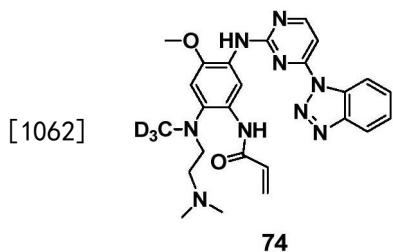


[1058] 化合物73的分析数据:

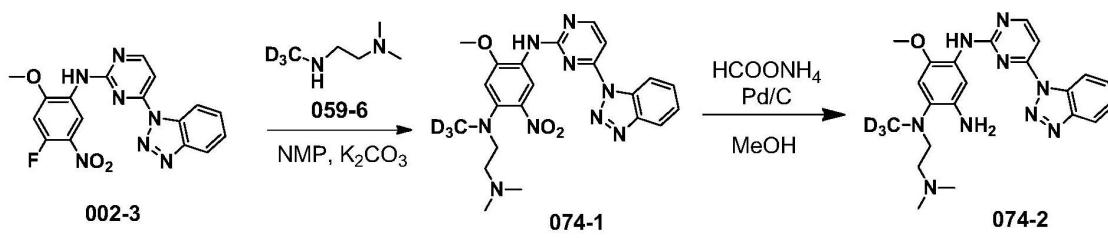
[1059] LRMS (母分子) $C_{29}H_{32}D_3N_7O_2$: (ES, m/z) : 517.3 [M+H]⁺。

[1060] 1H -NMR (甲磺酸盐): (300MHz, DMSO-D₆, ppm) : 89.51 (s, 1H), 9.33 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.36-8.24 (br s, 3H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.18-6.96 (m, 2H), 6.70-6.61 (m, 1H), 6.31-6.25 (m, 1H), 5.81-5.77 (m, 1H), 4.38-4.25 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.37-3.33 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 1.49-1.44 (m, 3H)。

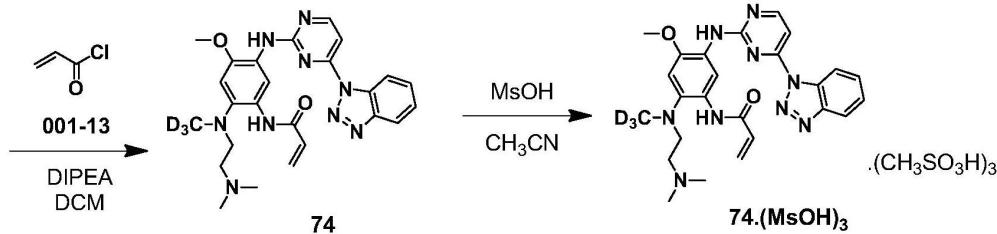
[1061] 实施例74



[1063] 化合物74及其甲磺酸盐合成的实验步骤及反应条件与上述实施例40中第三步至第五步的化学反应相同。不同的是这里用中间体002-3取代了实施例40中的中间体040-2，用中间体059-6取代了实施例40中的中间体001-10。



[1064]

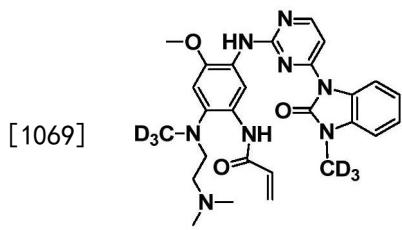


[1065] 化合物74的分析数据:

[1066] LRMS (母分子) $C_{29}H_{32}D_3N_7O_2$: (ES, m/z) : 491.3 [M+H]⁺。

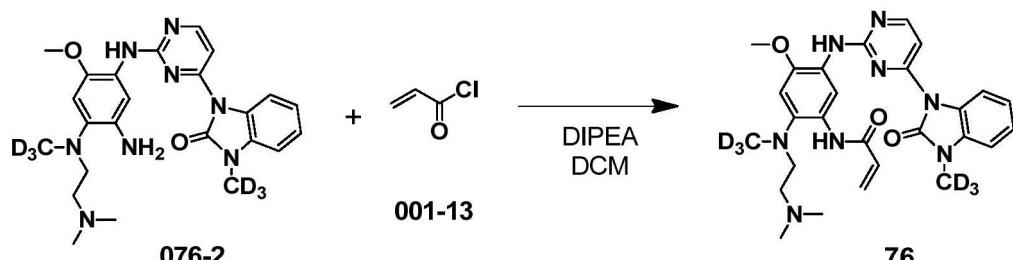
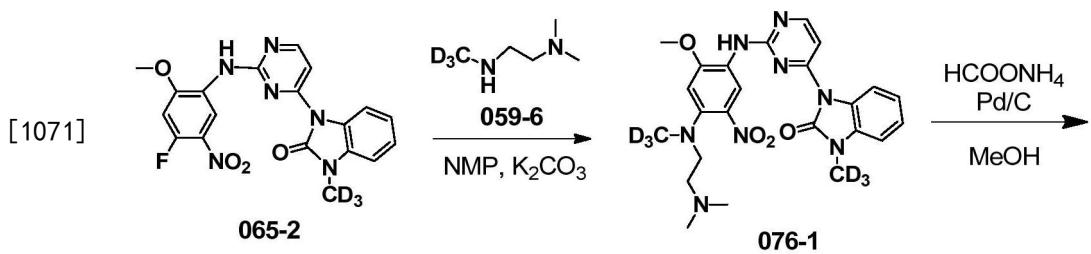
[1067] 1H -NMR (甲磺酸盐): (300MHz, DMSO-D₆, ppm) : 89.55 (s, 1H), 9.25 (br s, 2H), 8.60-8.62 (m, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.16-8.23 (m, 2H), 7.52-7.66 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.59-6.73 (m, 1H), 6.24-6.30 (m, 1H), 5.76-5.80 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.38 (s, 9H)。

[1068] 实施例76

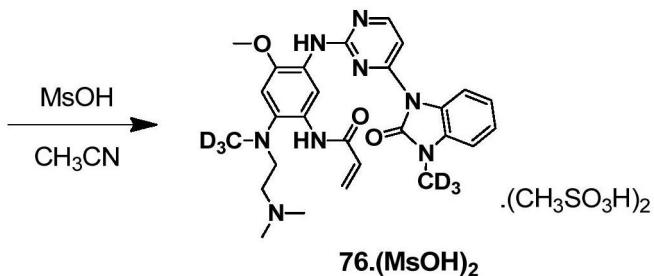


76

[1070] 化合物76及其甲磺酸盐合成的实验步骤及反应条件与上述实施例40中第三步至第五步的化学反应相同。不同的是这里用中间体065-2取代了实施例40中的中间体040-2，用中间体059-6取代了实施例40中的中间体001-10。



[1072]



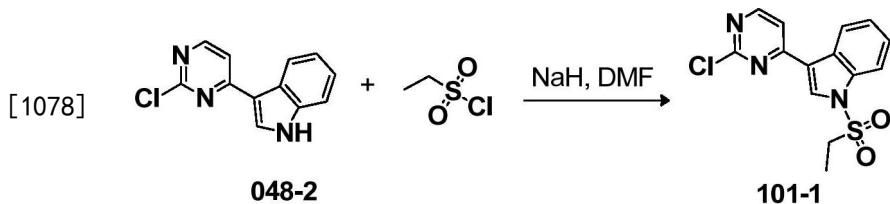
[1073] 化合物76的分析数据:

[1074] LRMS (母分子) $C_{27}H_{26}D_6N_8O_3$: (ES, m/z) : 523.5 [M+H]⁺。

[1075] $^1\text{H-NMR}$ (甲磺酸盐) : (300MHz, DMSO- D_6 , ppm) : 89.51 (s, 1H), 9.24-9.25 (br s, 2H), 8.44 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.10-8.15 (m, 2H), 7.81 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 6.98-7.04 (m, 2H), 6.61-6.70 (m, 1H), 6.24-6.30 (m, 1H), 5.76-5.79 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.34 (s, 6H)。

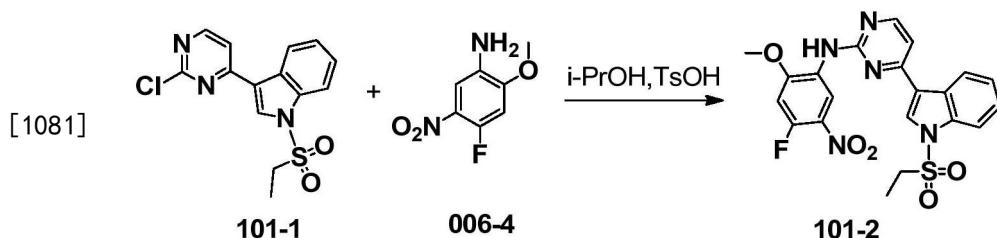
[1076] 实施例101

[1077] 1. 中间体101-1的合成



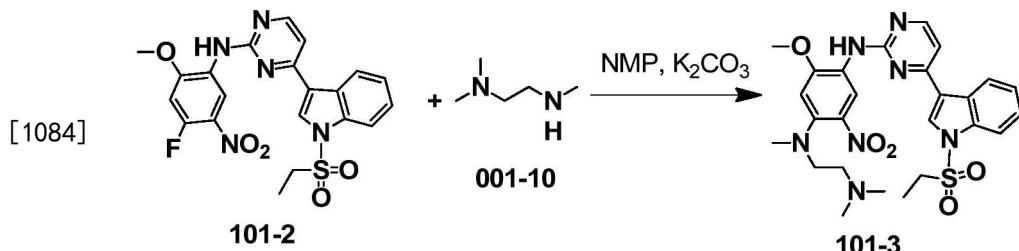
[1079] 氮气保护下,在100mL三口瓶中,室温下将原料048-2(1.5g,6.53mmol)溶于20毫升无水DMF中,将反应体系降温到0℃,分批加入氢化钠(393mg,9.82mmol),添加完毕后0℃反应0.5h。在0℃,加入乙基碘酰氯(1.08g,8.41mmol),加料完毕后室温反应2h。检测反应完全后,将反应液倒入10mL冰水中淬灭,所得混合物用100毫升乙酸乙酯(EA)萃取2次,收集有机相并用100毫升食盐水洗2次,有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩至干,所得残余物用硅胶柱层析(洗脱剂:石油醚(PE):乙酸乙酯(EA)=10:1)纯化,收集产品浓缩得到2.0g(95%)产品101-1,为红色固体。LCMS:322。

[1080] 2. 中间体101-2的合成



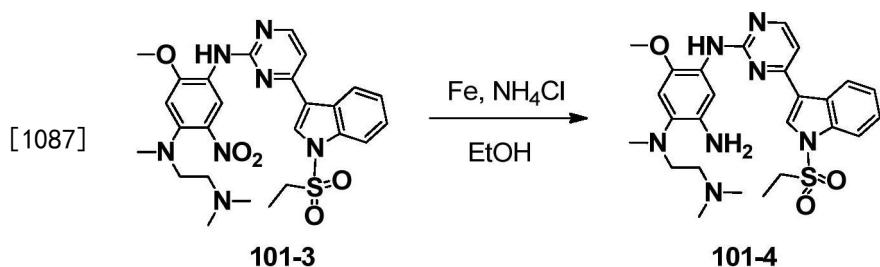
[1082] 氮气保护下,在100mL单口瓶中,室温下依次加入,异丙醇20mL,101-1(2.0g,6.22mmol),001-1(1.15g,6.18mmol),对甲苯磺酸(1.39g,8.07mmol),添加完毕后将反应体系升温到105℃反应2h。检测反应完全后,将反应体系降至室温,向体系加入100mL冰水淬灭反应,将混合物过滤,收集固体,烘干得2.1g 101-2,为红色固体。LCMS:472。

[1083] 3. 中间体101-3的合成



[1085] 氮气保护下,在100mL单口瓶中,室温下将原料141-2(2.1g,4.45mmol)溶于20毫升NMP中,再依次将N,N,N',N'-三甲基乙二胺(682mg,6.67mmol),无水碳酸钾(1.85g,13.4mmol)加入到反应体系中,添加完毕后将反应体系升温到30℃反应24h。然后检测反应完全,将反应体系降至室温,将反应液倒入200mL冰水中淬灭,有固体析出,将混合物抽滤,收集固体并烘干,得到2g 101-3,为红色固体。LCMS:554。

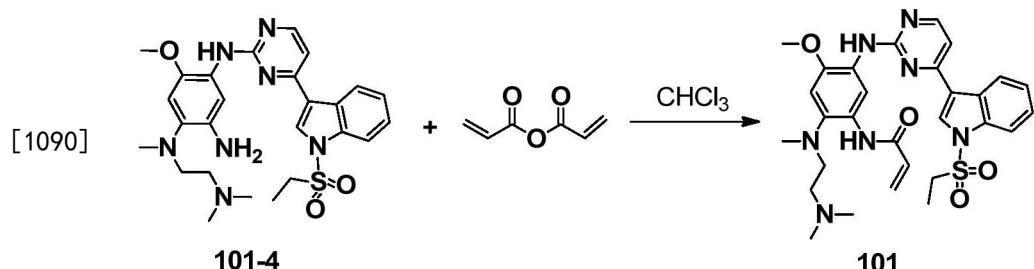
[1086] 4. 中间体101-4的合成



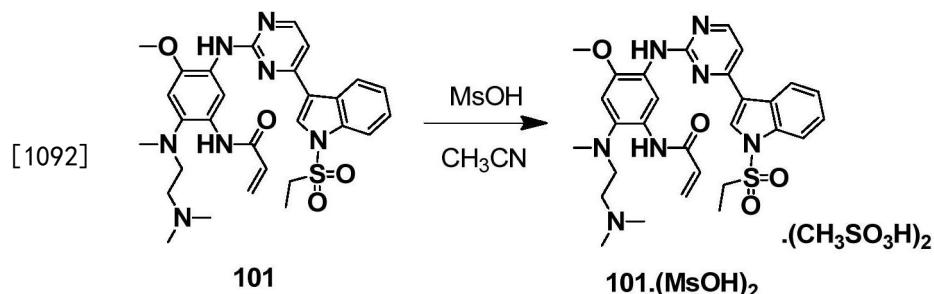
[1088] 氮气保护下,在100mL单口瓶中,室温下依次加入乙醇30mL,水10mL,原料101-3(2.0g,3.36mmol),铁粉(1.21g,21.61mmol),氯化铵(134mg,2.51mmol),添加完毕后将反应体系升温至85℃反应3h。检测反应完全后,将反应体系降至室温,将所得混合物抽滤,收集

滤液并浓缩至干。所得残余物用制备HPLC(色谱柱:C18 silica gel;流动相:乙腈/水(0.05%三氟乙酸);35%乙腈到50%乙腈;15min;70mL/min;检测波长:254nm)纯化,收集产品,混合物用饱和碳酸氢钠溶液调体系PH=8,混合物用200毫升二氯甲烷萃取3次,收集有机相,有机相合并后用无水硫酸钠干燥后浓缩至干,得到1.3g(69%)101-4,为绿色固体。LCMS:524。

[1089] 5. 化合物101的合成



[1091] 氮气保护下,在50mL单口瓶中,室温下将原料101-4(400mg,0.76mmol)溶于10mL氯仿中,再将丙烯酸酐(125mg,0.99mmol)加入到反应体系中,加完后在室温下反应2h。检测反应完全后,反应体系用2mL冰水淬灭反应,浓缩至干。将所得残余物用高压制备HPLC(色谱柱:Waters X-bridge C18,19*150mm;流动相:水(0.05%氨水)/乙腈,40%乙腈到85%乙腈,9min,15mL/min;检测波长:254nm)纯化,收集产品浓缩至干,得到化合物101。



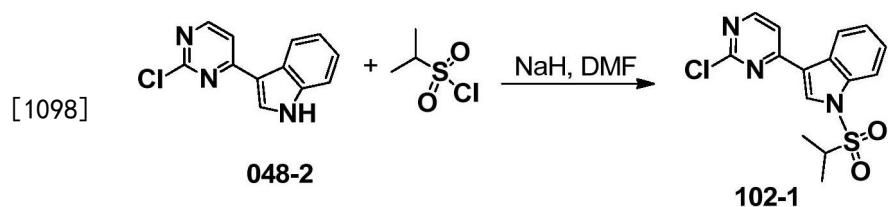
[1093] 将化合物101溶于2mL乙腈中,加入甲磺酸(2.0eq),将混合物冷冻干燥后得73.8mg(13%)101的甲磺酸盐,为黄色固体。

[1094] LCMS(母分子) $C_{29}H_{35}S N_7O_4$: (ES, m/z) : 578 [$M+H$]⁺。

[1095] 1H -NMR(甲磺酸盐):(300MHz,DMSO-D₆,ppm): 89.56(s,1H), 9.25(br s,1H), 8.65(s,1H), 8.48-8.41(m,2H), 8.31(s,1H), 7.91(d,J=8.1Hz,1H), 7.59(d,J=5.1Hz,1H), 7.47-7.42(m,2H), 7.05(s,1H), 6.71-6.61(m,1H), 6.326-6.26(m,1H), 5.81-5.77(m,1H), 3.85-3.81(s,3H), 3.78-3.73(s,2H), 3.32(m,4H), 2.83-2.82(s,6H), 2.65(s,3H), 2.27-2.50(s,6H), 1.08-1.23(m,3H)。

[1096] 实施例102

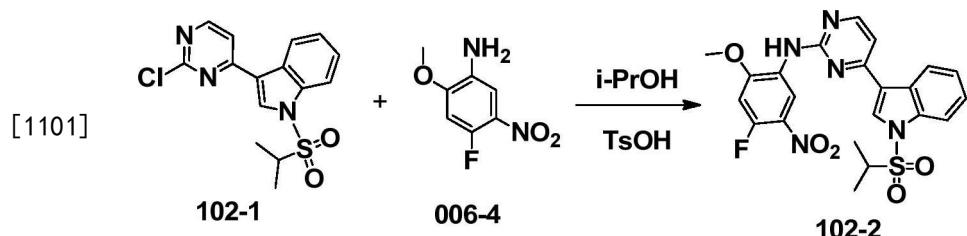
[1097] 1. 中间体102-1的合成



[1099] 合成化合物102-1的实验步骤及反应条件与上述实施例101中第一步的化学反应

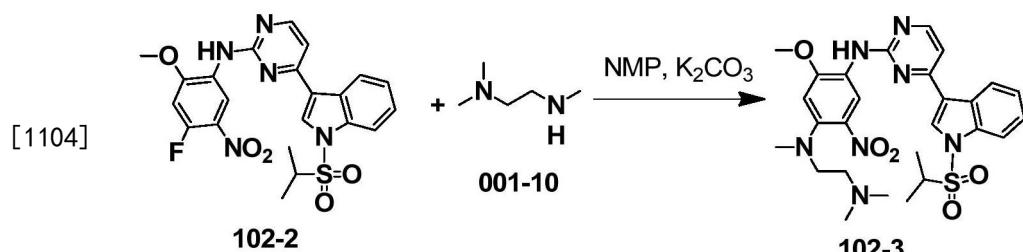
相同。不同的是这里用异丙基磺酰氯取代了实施例101中的乙基磺酰氯。LCMS:336。

[1100] 2. 中间体102-2的合成



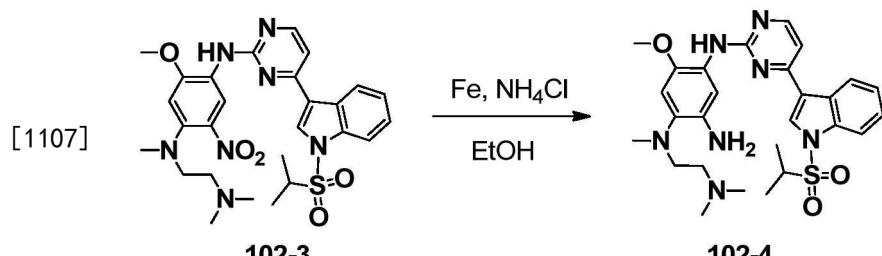
[1102] 氮气保护下,在100mL单口瓶中,室温下依次加入,异丙醇20mL,102-1(2.2g,6.55mmol),006-4(1.2g,6.45mmol),对甲苯磺酸(1.47g,8.52mmol),添加完毕后将反应体系升温到105℃反应2h。检测反应完全后,将反应体系降至室温,向体系加入100ml冰水淬灭,将混合物过滤,收集固体,烘干得2.1g产品102-2,为红色固体。LCMS:486。

[1103] 3. 中间体102-3的合成



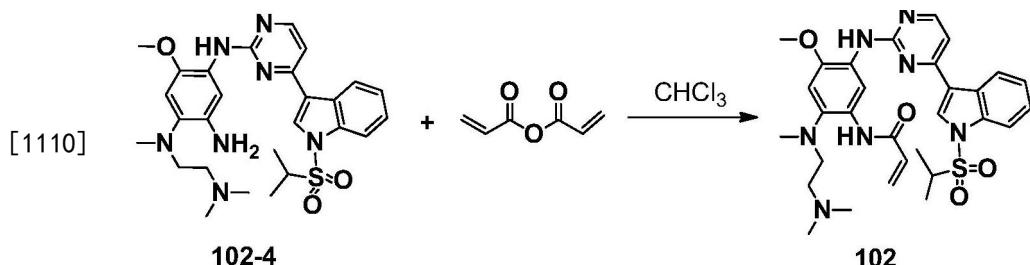
[1105] 氮气保护下,在100mL单口瓶中,室温下将原料102-3(2.1g,4.33mmol)溶于20毫升NMP中,再依次将N,N,N',N'-四甲基乙二胺(662mg,6.48mmol),无水碳酸钾(1.80,13.82mmol)加入到反应体系中,添加完毕后将反应体系升温到30℃反应24h。24h后检测反应完全,将反应体系降至室温,将反应液倒入200mL冰水中淬灭,将混合物过滤,收集固体烘干得到2g(81%)产品102-3,为红色固体。LCMS:568。

[1106] 4. 中间体102-4的合成

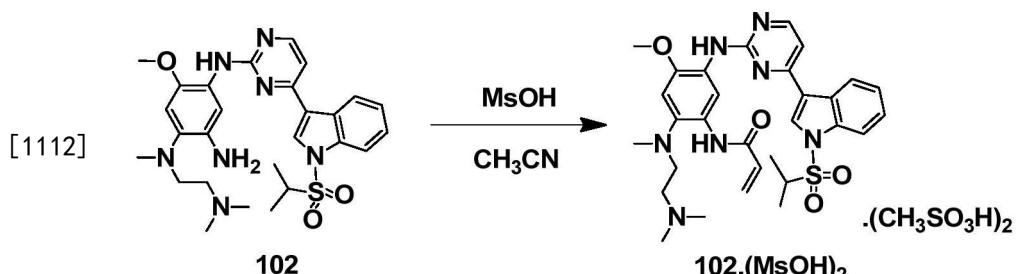


[1108] 氮气保护下,在100ml单口瓶中,室温下依次加入乙醇30mL,水10mL,原料102-3(2g,3.52mmol),铁粉(1.18g,21.1mmol),氯化铵(143mg,2.67mmol),添加完毕后将反应体系升温至85℃反应3h。检测反应完全后,将反应体系降至室温,将所得混合物抽滤,收集滤液并浓缩至干。将所得残余物用Comi-Flash-HPLC(色谱柱:C18silicagel;流动相:乙腈/水(0.05%三氟乙酸);35%乙腈到50%乙腈;15min;70mL/min;检测波长:254nm)纯化,收集产品,混合物用饱和碳酸氢钠溶液调节体系PH=8,混合物用200毫升二氯甲烷萃取3次,收集有机相,有机相合并后用无水硫酸钠干燥后浓缩至干,得到1.1g(58%)产品102-4,为绿色固体。LCMS:538。

[1109] 5. 化合物102的合成



[1111] 在50mL单口瓶中,在室温下将原料102-4 (400mg, 0.74mmol) 溶于10mL氯仿中,再将丙烯酸酐 (122mg , 0.97mmol) 加入到反应体系中,加完后在室温下反应2h。检测反应完全后,反应体系用2mL冰水淬灭并浓缩至干。将所得残余物用高压制备Prep-HPLC(色谱柱:Waters X-bridge C18, 19*150mm; 流动相:0.05%氨水/乙腈, 40%乙腈到85%乙腈, 9min, 15mL/min; 检测波长:254nm) 纯化, 收集产品浓缩至干, 得到化合物102。



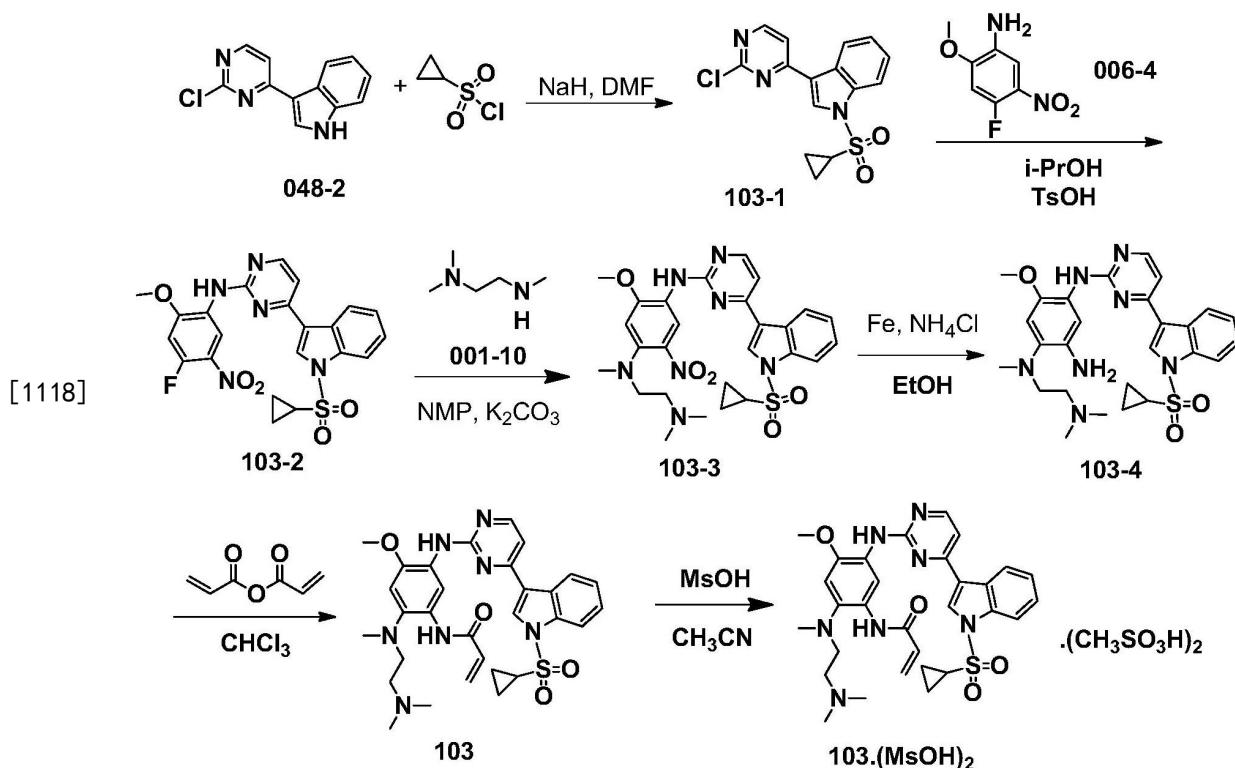
[1113] 将化合物102溶于2mL乙腈中,加入甲磺酸(2.0eq),将混合物冷冻干燥后得25.7mg (4%) 102的甲磺酸盐,为黄色固体。

[1114] LCMS (母分子) $C_{30}H_{37}S\ N_7O_4$: (ES, m/z) : 592 [M+H]⁺。

[1115] ¹H-NMR (甲磺酸盐): (300MHz, DMSO-D₆, ppm): δ 89.56 (s, 1H), 9.25 (br s, 1), 8.65 (s, 1H), 8.48-8.41 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.59 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.71-6.61 (m, 1H), 6.32-6.26 (m, 1H), 5.81-5.77 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 2.83-2.82 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.34-2.21 (s, 6H), 1.26-1.12 (m, 6H)。

[1116] 实施例103

[1117] 1. 化合物103的合成



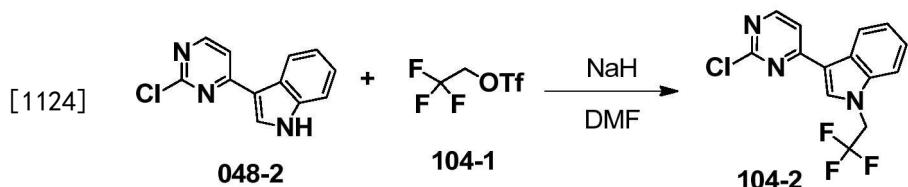
[1119] 化合物103及其甲磺酸盐合成的实验步骤及反应条件与上述实施例102中第一步至第五步的化学反应相同。不同的是在第一步中,这里用中间体环丙基磺酰氯取代了实施例102中的异丙基磺酰氯。

[1120] LCMS(母分子) $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{S N}_7\text{O}_4$: (ES, m/z): 590 [M+H^+]⁺。

[1121] $^1\text{H-NMR}$ (甲磺酸盐): (300MHz, DMSO- D_6 , ppm): 89.56 (s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.43-8.41 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.31 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.72-6.63 (m, 1H), 6.28 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 5.78 (d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.41-3.20 (m, 5H), 2.82 (s, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 1.36-1.23 (m, 2H), 1.16-1.05 (m, 2H)。

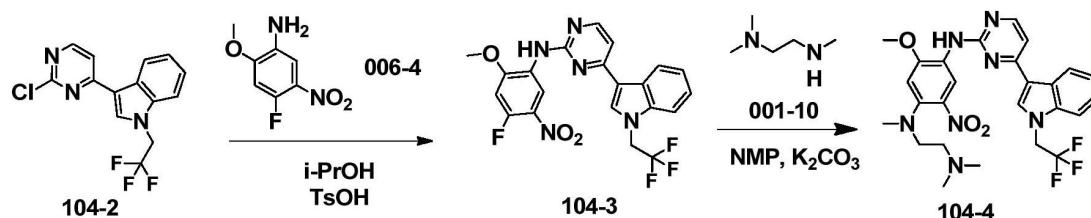
[1122] 实施例104

[1123] 1. 中间体104-1的合成

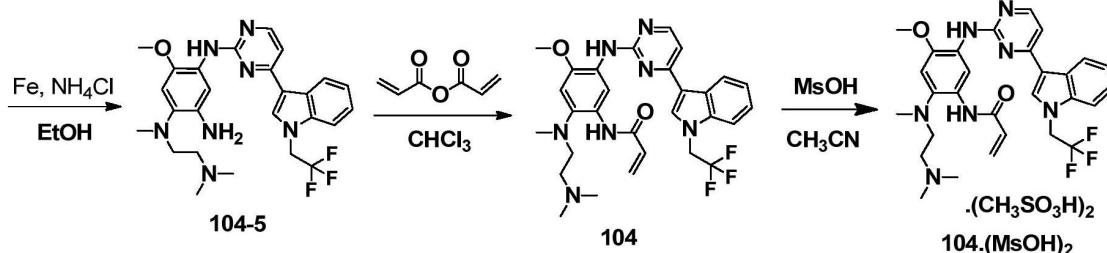


[1125] 氮气保护下,在100mL三口瓶中,室温下将原料048-2 (3.0g, 13mmol) 溶于30毫升N,N-二甲基甲酰胺中,加料完毕后将反应体系降温到0℃,然后分批加入氢化钠(786mg, 18.5mmol),0℃反应0.5小时后加入三氟甲磺酸三氟乙酯104-1 (3.65g, 15mmol),加料完毕回至室温反应2小时,检测反应完全。将反应液倒入200mL冰水中淬灭,有红色固体析出,将所得混合物过滤,收集固体,烘干得4.2g产品104-2,为红色固体。LCMS:312.0。

[1126] 2. 化合物104的合成



[1127]



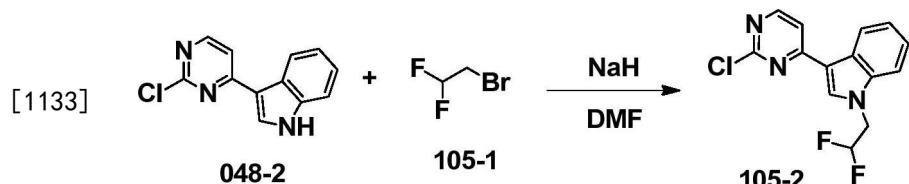
[1128] 化合物104及其甲磺酸盐合成的实验步骤及反应条件与上述实施例101中第二步至第五步的化学反应相同。不同的是这里用中间体104-2取代了实施例101中的中间体101-1。

[1129] LCMS (母分子) $C_{29}H_{32}F_3N_7O_2$: (ES, m/z) : 568 [M+H]⁺。

[1130] ¹H-NMR (甲磺酸盐) : (300MHz, DMSO-D₆, ppm) : 89.51 (s, 1H), 9.35-9.27 (br s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.45-8.30 (m, 3H), 7.78 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.44 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.18-7.08 (s, 1H), 6.76-6.67 (m, 1H), 6.29 (d, J=16.8Hz, 1H), 5.80 (d, J=10.8Hz, 1H), 5.42-5.33 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.50-3.33 (m, 4H), 2.83 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.50 (s, 6H)。

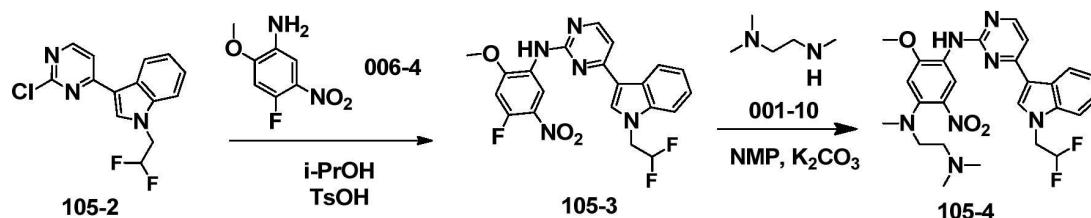
[1131] 实施例105

[1132] 1. 中间体105-2的合成

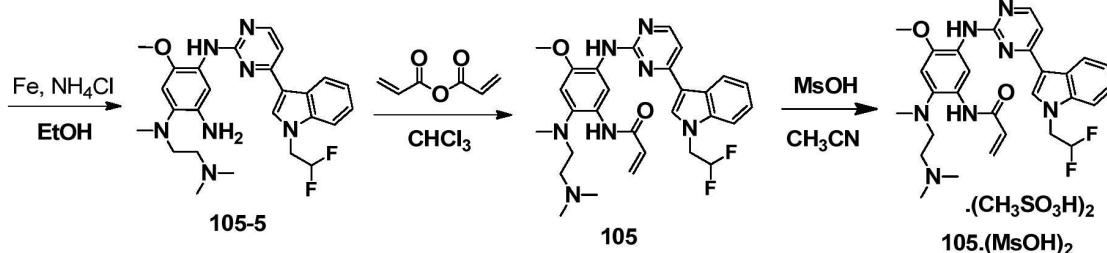


[1134] 氮气保护下,在100mL三口瓶中,室温下将原料048-2 (4.0g, 17.4mmol) 溶于40毫升N,N-二甲基甲酰胺中,加料完毕后将反应体系降温到0℃,分批加入氢化钠(900mg, 37.5mmol),加料完毕后0℃反应0.5小时。在0℃下加入1,1-二氟-2-溴乙烷(4.8g, 33.5mmol),加料完毕后室温反应2小时,检测反应完全。向反应液中加入100mL冰水淬灭反应,所得混合物用100mL EA萃取两次,有机相合并后干燥浓缩至干,所得残余物用硅胶柱层析(洗脱剂(PE:EA=10:1-5:1))纯化,收集产品浓缩至干,得到1.6g (31%) 105-2,为红色固体。LCMS:294.0。

[1135] 2. 化合物105的合成



[1136]

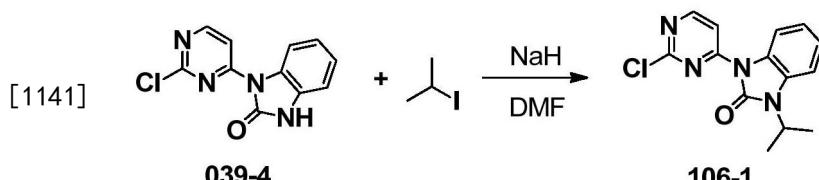


[1137] 化合物105及其甲磺酸盐合成的实验步骤及反应条件与上述实施例101中第二步至第五步的化学反应相同。不同的是这里用中间体105-2取代了实施例101中的中间体101-1。

[1138] LCMS (母分子) $C_{29}H_{33}F_2N_7O_2$: (ES, m/z) : 550 [M+H]⁺。

[1139] ¹H-NMR (甲磺酸盐): (300MHz, DMSO-D₆, ppm): 89.51 (s, 1H), 9.30 (br s, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.37-8.29 (m, 3H), 7.71 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.25 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.28 (d, J=17.4Hz, 1H), 5.79 (d, J=10.5Hz, 1H), 4.92-4.81 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.34-3.31 (m, 4H), 2.83 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.50 (s, 6H)。

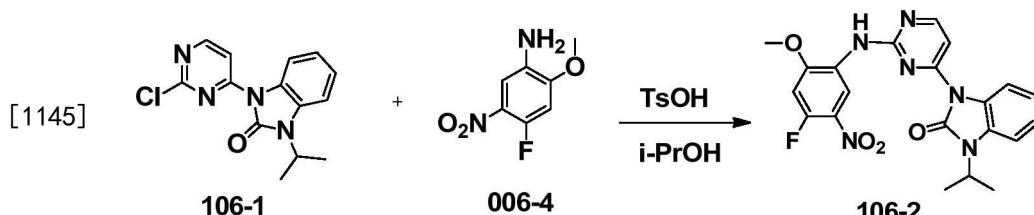
[1140] 实施例106



[1142] 1中间体106-1的合成

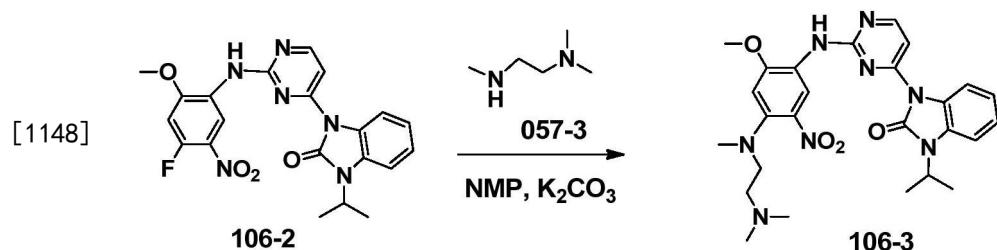
[1143] 氮气保护下,在250mL单口瓶中,室温下将原料039-4 (5.0g, 20.3mmol) 溶于100mL无水DMF中,加料完毕后将反应体系降温至0℃,在0℃下分批加入NaH (731mg, 30.5mmol),用时10min,加料完毕后在0℃下反应1h,1h后加入碘代异丙烷 (5.18g, 30.5mmol),加料完毕后室温反应过夜,检测反应完全。将反应体系用400ml冰水淬灭,所得混合物用200mL二氯甲烷萃取3次,合并有机相,有机相用600mL饱和食盐水洗涤3次,有机相用无水硫酸钠干燥后,浓缩至干。所得残余物用硅胶柱层析 (洗脱剂:EA/PE = 1:10-1:5) 收集产品并浓缩至干,得3.0g (51%) 产品106-1,为白色固体产品。LCMS: 289.1。

[1144] 2. 中间体106-2的合成



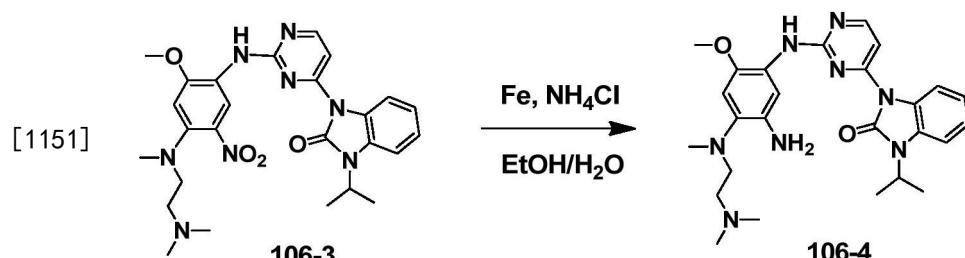
[1146] 氮气保护下,在100mL单口瓶中,室温下将原料106-1(1.5g,5.20mmol)溶于20mL异丙醇中,再依次将006-4(969mg,5.20mmol),对甲苯磺酸(1.08g,6.24mmol)加入到反应体系中,加料完毕后将反应体系升温至105℃反应过夜。检测反应完全后将反应体系降到室温,混合物过滤,收集滤饼,滤饼用10mL异丙醇淋洗3次,固体烘干得1.3g(57%)产品106-2,为黄色固体产品。LCMS:439.1。

[1147] 3. 中间体106-3的合成



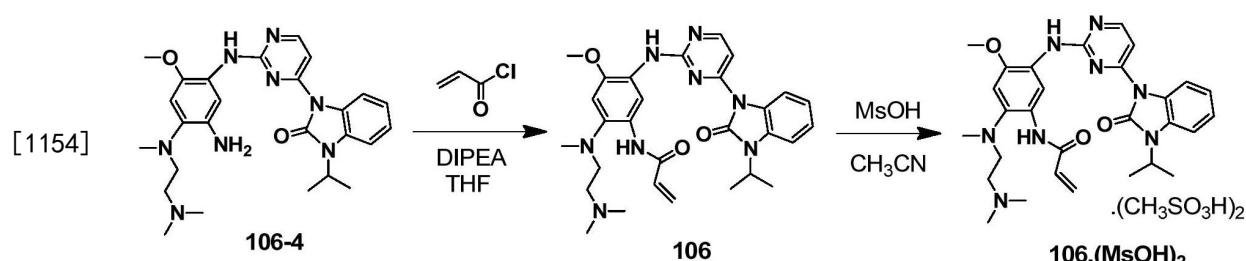
[1149] 氮气保护下,在100mL单口瓶中,室温下将原料106-2(1.3g,2.97mmol)溶于10mLNMP中,再依次将N,N-三甲基乙二胺(454mg,4.44mmol),无水碳酸钾(1.23g,8.83mmol)加入到反应体系中,加料完毕后将反应体系升温到100℃反应3h。3h后检测反应完全,将反应体系降至室温,将反应液倒入500mL冰水中淬灭,所得混合物过滤,收集滤饼并烘干,得到1.4g(91%)产品106-3,为红色固体。LCMS:521.3。

[1150] 4. 中间体106-4的合成



[1152] 氮气保护下,在500mL单口瓶中,室温下,依次加入乙醇210mL,水70mL,原料106-3(1.4g,2.69mmol),铁粉(905mg,16.2mmol),氯化铵(99.8mg,1.87mmol),加料完毕后将反应体系升温至85℃,反应过夜,检测反应完全。将反应体系降至室温,反应体系抽滤,收集滤液,浓缩至干。所得残余物用Comi-Flash-HPLC(色谱柱:C18silicagel;流动相:乙腈/水(0.05%三氟乙酸);35%乙腈到50%乙腈;15min;70mL/min;检测波长:254nm)纯化,将所得产品有机相浓缩至干。得到1.1g(68%)106-4,为黄色固体。LCMS:521.3。

[1153] 5. 化合物106的合成



[1155] 氮气保护下,在100mL三口瓶中,室温下将原料106-4(604mg,1.00mmol)溶于10mL无水四氢呋喃中,加入DIPEA(387mg,2.99mmol),降温到0℃,在0℃下将丙烯酰氯(90mg,0.99mmol)加入到反应体系中,加完后在室温下反应1h。检测反应完全后,反应体系用50mL

冰水淬灭反应，体系用100mL二氯甲烷萃取3次，合并有机相，有机相用300mL饱和食盐水洗涤3次，有机相用无水硫酸钠干燥后，浓缩至干。所得残余物用高压制备Prep-HPLC(色谱柱：Waters X-bridge RP18, 19*150mm, 5um；流动相：水(10mM NH₄HCO₃+0.05%NH₃.H₂O)/乙腈，60%乙腈到75%乙腈，8min, 20mL/min；检测波长：254nm)纯化。将所得产品有机相浓缩至干，得到化合物106。

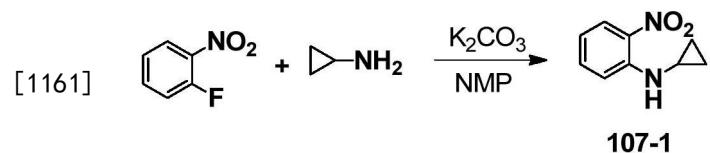
[1156] 将化合物106于10mL乙腈中，加入甲磺酸(2.0eq)，将所得混合物冷冻干燥后得85.0mg(12%)106的甲磺酸盐，为黄色固体。

[1157] LRMS(母分子) C₂₉H₃₆N₈O₃: (ES, m/z) : 545.3 [M+H]⁺。

[1158] ¹H-NMR(甲磺酸盐)：(300MHz, DMSO-D₆, ppm) : δ 9.50 (br s, 2H), 9.30 (br s, 1H), 8.45 (d, J=6.3Hz, 1H), 8.14 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.74-6.65 (m, 1H), 6.30-6.24 (m, 1H), 5.87-5.76 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.33 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H)。

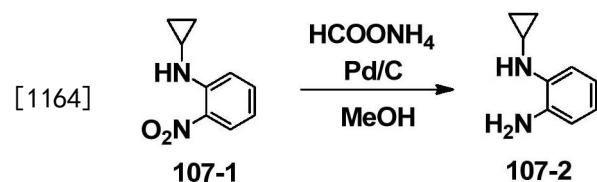
[1159] 实施例107

[1160] 1. 中间体107-1的合成



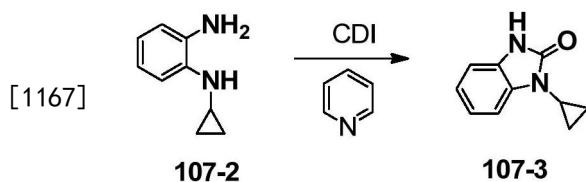
[1162] 氮气保护下，在500mL单口瓶中，室温下将原料邻硝基氟苯(15g, 106mmol)溶于150mL NMP中，再依次将环丙胺(9.10g, 159mmol)，无水碳酸钾(44g, 316mmol)加入到反应体系中，加料完毕后将反应体系升温到100℃反应3h。3h后检测反应完全。将反应体系降至室温，将反应液倒入150mL冰水中淬灭，体系用150mL二氯甲烷萃取3次，合并有机相，有机相用500mL饱和食盐水洗涤3次，有机相用无水硫酸钠干燥后，浓缩至干。得到16g(84%)107-1，为黄色油状。LCMS:179.1。

[1163] 2. 中间体107-2的合成



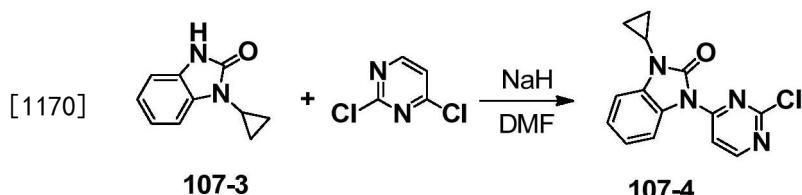
[1165] 氮气保护下，在500mL单口瓶中，室温下将原料107-1(16g, 89.8mmol)溶于160mL无水甲醇中，再依次将Pd/C(16g, 5%按重量)，甲酸铵(16g, 254mmol)加入到反应体系中，加料完毕后室温反应过夜。次日检测反应完全，将反应混合物过滤，收集绿叶，浓缩至干，所得残余物用硅胶柱层析(洗脱剂：EA/PE(1:10-1:5))纯化，收集产品浓缩至干，得到12g(90%)107-2，为无色油状。LCMS:149.1。

[1166] 3. 中间体107-3的合成



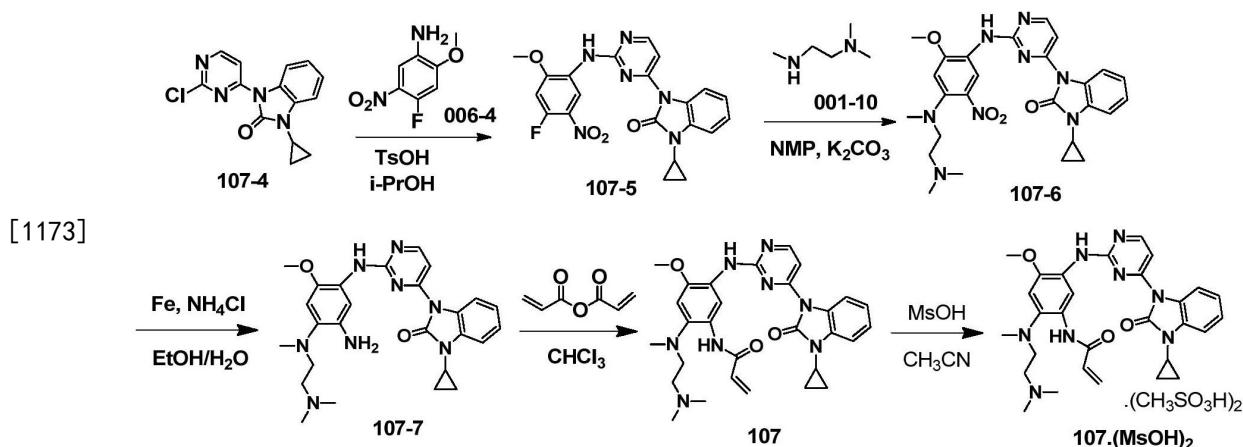
[1168] 氮气保护下,在250mL单口瓶中,室温下将原料107-2(8.0g,54.0mmol)溶于100mL无水四氢呋喃中,再依次将碳酰二咪唑CDI(19.7g,108mmol),吡啶(8.54g,108mmol)加入到反应体系中,加料完毕后将反应体系升温到65℃,反应3h,3h后检测反应完全。将反应体系降到室温,将反应液倒入100mL冰水中淬灭,体系用100mL二氯甲烷萃取3次,合并有机相,有机相用300mL饱和食盐水洗涤3次,有机相用无水硫酸钠干燥后,浓缩至干。所得残余物用硅胶柱层析(洗脱剂:EA/PE(1:10-1:5))纯化,收集产品浓缩至干,得到4.2g(45%)107-3,为白色固体。LCMS:175.1。

[1169] 4. 中间体107-4的合成



[1171] 氮气保护下,在250mL三口瓶中,室温下将原料107-3(4.2g,24.1mmol)溶于50mL无水DMF中,降温至0℃分批加入NaH(869mg,36.2mmol),用时10min,加料完毕后0℃下反应1h,1h后加入2,4-二氯嘧啶(5.36g,36.0mmol),加料完毕后室温反应过夜,次日检测反应完全。将反应体系用100mL冰水淬灭,体系用100mL二氯甲烷萃取3次,合并有机相,有机相用300mL饱和食盐水洗涤3次,有机相用无水硫酸钠干燥后,浓缩至干,所得残余物用硅胶柱层析(洗脱剂:EA/PE=1:10-1:5)纯化,收集产品浓缩至干,得4g(58%)107-4,为白色固体产品。LCMS:287.1。

[1172] 5. 化合物107的合成



[1174] 从中间体107-4合成化合物107及其甲磺酸盐的实验步骤及反应条件与上述实施例101中第二步至第五步的化学反应相同。不同的是这里用中间体107-4取代了实施例101中的中间体101-1。

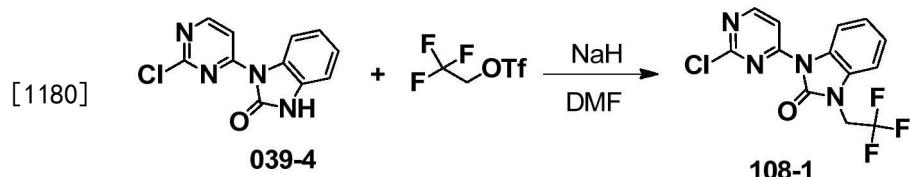
[1175] 化合物107的数据:

[1176] LRMS(母分子) $C_{29}H_{34}N_8O_3$: (ES, m/z): 543.3 [M+H]⁺。

[1177] $^1\text{H-NMR}$ (甲磺酸盐) : (300MHz, DMSO- D_6 , ppm) : δ 9.49-9.26 (m, 3H), 8.44 (d, J =6.3Hz, 1H), 8.10 (br s, 2H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.31-7.19 (m, 2H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.72-6.64 (m, 1H), 6.29-6.24 (m, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.33 (m, 4H), 2.95-2.93 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.37 (s, 6H), 1.10-1.08 (m, 2H), 0.93 (m, 2H)。

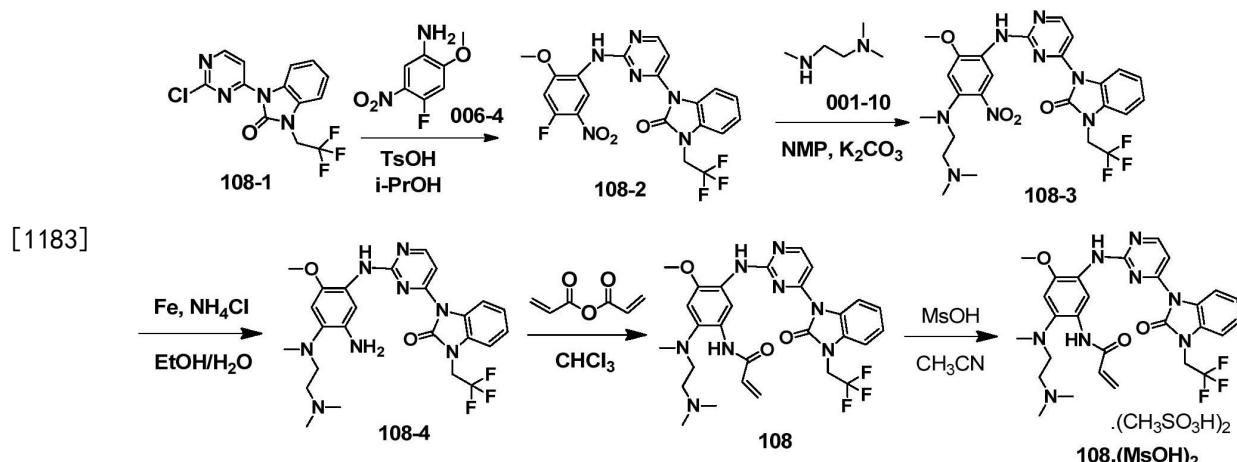
[1178] 实施例108

[1179] 1. 中间体108-1的合成



[1181] 氮气保护下,在100mL三口瓶中,室温下将原料039-4 (3.0g, 12mmol) 溶于30毫升N,N-二甲基甲酰胺中,加料完毕后将反应体系降温到0℃,分批加入氢化钠(731mg, 18.2mmol),加料完毕后0℃反应0.5小时。0.5小时后在0℃下加入三氟甲磺酸三氟乙酯(3.39g, 14.6mmol),加料完毕后室温反应2小时,检测反应完全。将反应液倒入200mL冰水中淬灭,有红色固体析出,将混合物过滤,收集固体,烘干得3.5g产品108-1,为红色固体。LCMS:329.0。

[1182] 2. 化合物108的合成



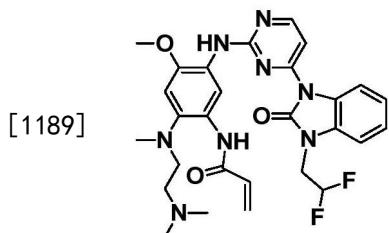
[1184] 从中间体108-1合成化合物108及其甲磺酸盐的实验步骤及反应条件与上述实施例101中第二步至第五步的化学反应相同。不同的是这里用中间体108-1取代了实施例101中的中间体101-1。

[1185] 化合物108的数据:

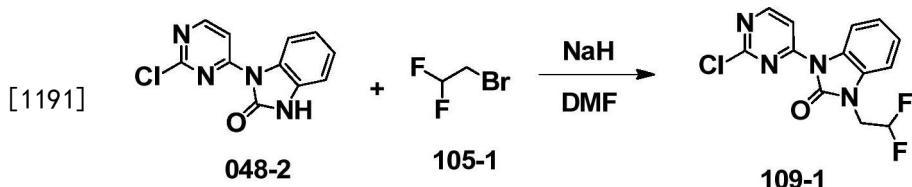
[1186] LCMS(母分子) $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_3$: (ES, m/z) : 585.2 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1187] $^1\text{H-NMR}$ (甲磺酸盐) : (300MHz, DMSO- D_6 , ppm) : δ 9.50 (s, 1H), 9.25 (br s, 2H), 8.49 (d, J =6.0Hz, 1H), 7.74 (d, J =6.0Hz, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.78-6.63 (m, 1H), 6.27 (d, J =17.1Hz, 1H), 5.78 (d, J =10.5Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.50-3.20 (m, 4H), 2.83-2.73 (m, 6H), 2.67 (s, 3H), 2.37 (s, 6H)。

[1188] 实施例109

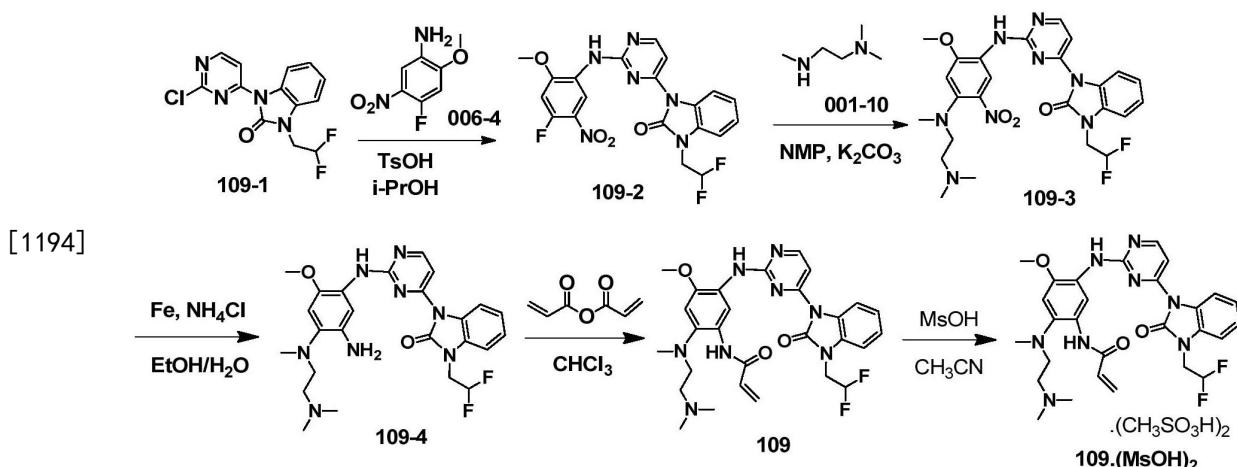


[1190] 1. 中间体109-1的合成



[1192] 氮气保护下,在100mL三口瓶中,室温下将原料048-2 (3.0g, 12.2mmol) 溶于30mL N,N-二甲基甲酰胺中,加料完毕后将反应体系降温到0℃,分批加入氢化钠(731mg, 18.2mmol),加料完毕后0℃反应0.5小时。然后在0℃下加入1,2-二氟-2-溴乙烷(3.48g, 20.0mmol),加料完毕后室温下反应2小时,检测反应完全。将反应液倒入100mL冰水中淬灭,所得混合物每次用100mL乙酸乙酯萃取2次,有机相合并后用100mL饱和食盐水反洗2次,有机相干燥后浓缩至干,所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:EA:PE=0-20%),收集产品馏份浓缩至干,得1.23g (33%) 产品109-1,为红色固体。LCMS:311.0。

[1193] 2. 化合物109的合成



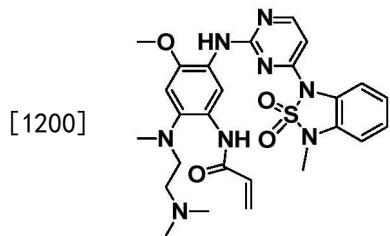
[1195] 从中间体109-1合成化合物109及其甲磺酸盐的实验步骤及反应条件与上述实施例101中第二步至第五步的化学反应相同。不同的是这里用中间体109-1取代了实施例101中的中间体101-1。

[1196] 化合物109的数据:

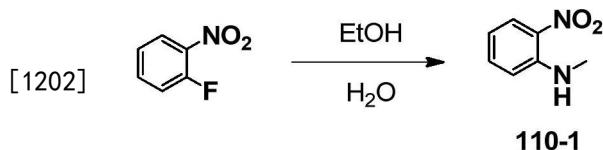
[1197] LCMS (母分子) $C_{28}H_{32}F_2N_8O_3$: (ES, m/z) : 567.2 [M+H]⁺。

[1198] 1H -NMR (甲磺酸盐): (300MHz, DMSO-D₆, ppm): 89.50 (s, 1H), 9.26 (br s, 2H), 8.49-8.47 (d, J=6Hz, 1H), 8.16-8.11 (m, 2H), 7.78-7.76 (d, J=6Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.78-6.63 (m, 1H), 6.30-6.24 (m, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.50-3.20 (m, 4H), 2.83-2.73 (m, 6H), 2.67 (s, 3H), 2.37 (s, 6H)。

[1199] 实施例110

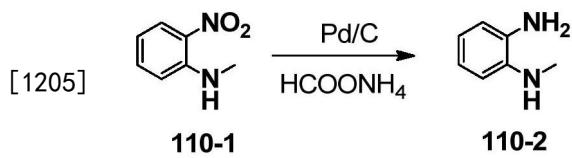


[1201] 1. 中间体110-1的合成



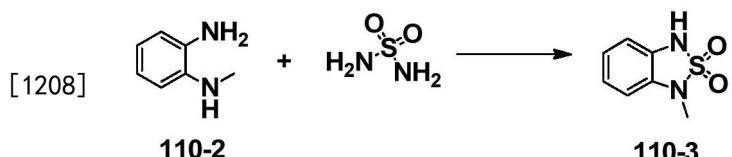
[1203] 氮气保护下,在1000mL三口瓶中,室温下将原料2-硝基氟苯(20g,141mmol)溶于500mL无水乙醇中,再将甲胺盐酸盐(28.5g,422mmol),水50mL加入到反应体系中,加料完毕后升温到100℃反应过夜,次日检测反应完全。将反应体系降至室温,浓缩至干,所得残余物用硅胶柱层析(洗脱剂:PE:EA=5:1)纯化,收集产品浓缩至干,得到18.0g 110-1(83%),为黄色固体。LCMS:153.0。

[1204] 2. 中间体110-2的合成



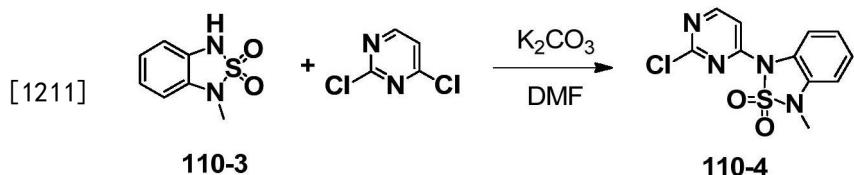
[1206] 在1000mL三口瓶中,室温下将原料110-1(15.0g,98.6mmol)溶于500mL甲醇中,依次将有水钯碳(5.0g,9.86mmol),甲酸铵(30.0g,476mmol)加入到反应瓶中,加料完毕后室温下反应2小时,2小时后检测反应完全。将反应体系抽滤,收集滤液,浓缩至干,向残余物中加入200mL水,用100mL的二氯甲烷萃取三次,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,浓缩至干,得到10.0g 110-2(83%),为黄色固体。LCMS:123.0。

[1207] 3. 中间体110-3的合成



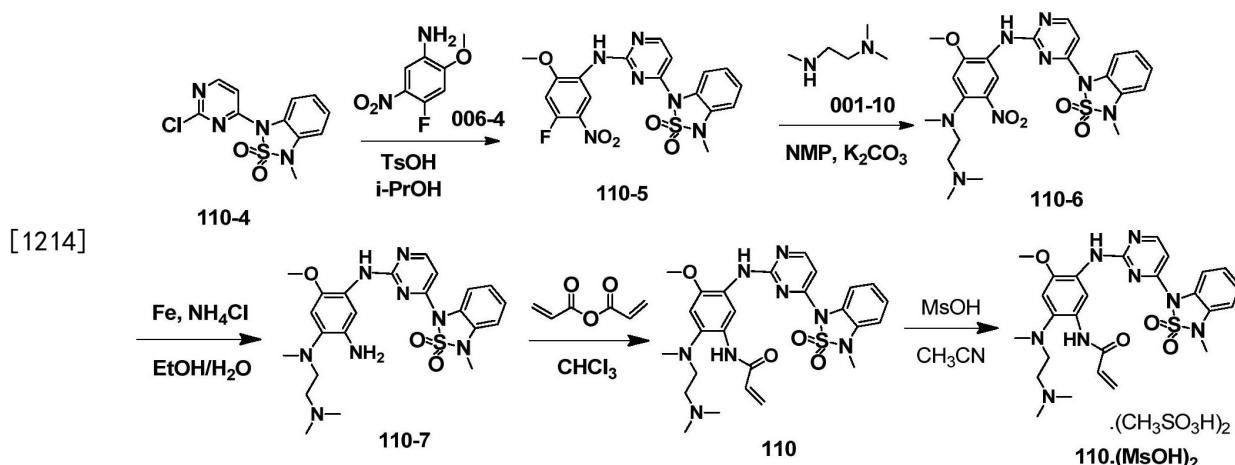
[1209] 氮气保护下,在1000mL三口瓶中,室温下将原料110-2(10.0g,81.9mmol)溶于500mL吡啶中,再将磺酰胺(7.8g,81.2mmol)加入到反应瓶中,加料完毕后将反应体系升温到120℃反应1小时,1小时后检测反应完全。将反应体系降至室温,将反应混合物浓缩至干,所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:PE:EA=10:1-1:1),收集产品浓缩至干,得到8.5g 110-3(56%),为棕色固体。LCMS:185.0。

[1210] 4. 中间体110-4的合成



[1212] 氮气保护下,在500mL三口瓶中,室温下将原料110-3 (3.2g,17.4mmol) 溶于200mL无水DMF中,再依次将无水碳酸钾 (6.8g,49.2mmol),2,4-二氯嘧啶 (2.5g,16.8mmol) 加入到反应瓶中,加料完毕后将反应体系升温到100℃反应过夜,次日检测反应完全。将反应体系降至室温,向体系中加入500ml冰水淬灭反应,用200ml的二氯甲烷萃取三次,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,浓缩至干,所得残余物用硅胶柱层析(洗脱剂:PE:EA=10:1-1:1)纯化,收集产品浓缩至干,得到1.5g 110-4 (29%),为黄色固体。LCMS:297.0。

[1213] 5. 化合物110的合成



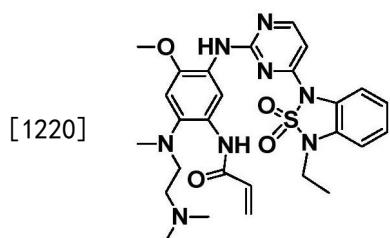
[1215] 从中间体110-4合成化合物110及其甲磺酸盐的实验步骤及反应条件与上述实施例101中第二步至第五步的化学反应相同。不同的是这里用中间体110-4取代了实施例101中的中间体101-1。

[1216] 化合物110的数据:

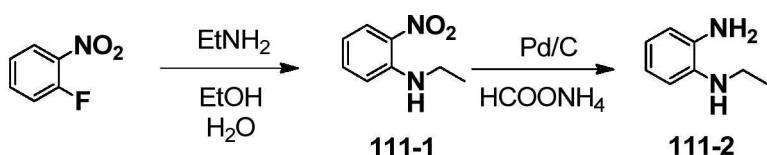
[1217] LCMS (母分子) $C_{26}H_{32}N_8O_4S$: (ES, m/z) : 553 [M+H]⁺。

[1218] 1H -NMR (甲磺酸盐): (300MHz, DMSO-D₆, ppm) : δ 9.50 (s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.46 (d, J=6Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.01-6.89 (m, 3H), 6.70-6.60 (m, 1H), 6.28 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.78 (d, J=11.1Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.33-3.29 (m, 7H), 2.82 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.15 (s, 6H)。

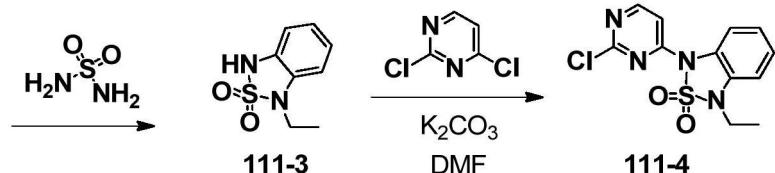
[1219] 实施例111



[1221] 1. 中间体111-4的合成

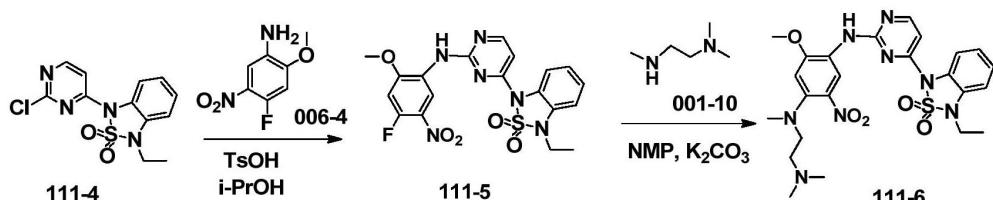


[1222]

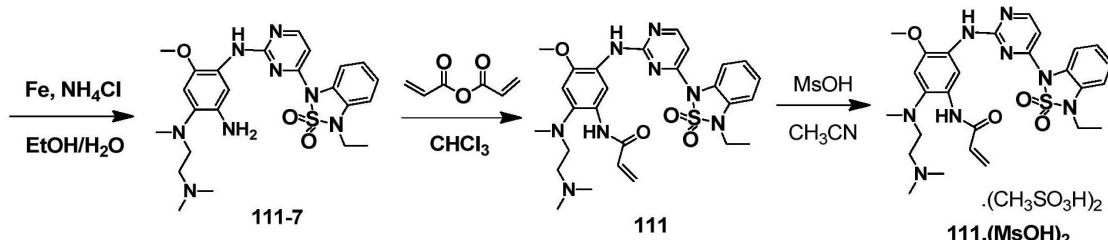


[1223] 从原料2-硝基氟苯合成中间体111-4的实验步骤及反应条件与上述实施例110中第一步至第四步的化学反应相同。不同的是这里用乙胺取代了实施例110中的甲胺。中间体111-4的LCMS:311.0。

[1224] 2. 化合物111的合成



[1225]

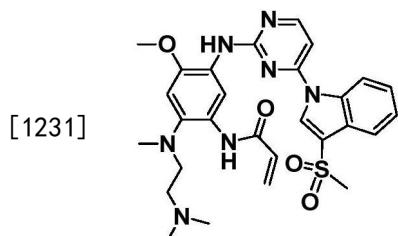


[1226] 从中间体111-4合成化合物111及其甲磺酸盐的实验步骤及反应条件与上述实施例101中第二步至第五步的化学反应相同。不同的是这里用中间体111-4取代了实施例101中的中间体101-1。

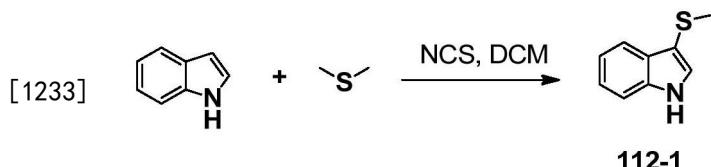
[1227] 化合物111的数据:

[1228] LCMS(母分子) C₂₇H₃₄N₈O₄S: (ES, m/z) : 567 [M+H]⁺。[1229] ¹H-NMR: (300MHz, DMSO-D₆, ppm): δ 9.55 (s, 1H), 9.24 (br s, 1H), 9.07 (br s, 1H), 8.45 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 2H), 7.02-6.86 (m, 3H), 6.71-6.62 (m, 1H), 6.28 (d, J=16.5Hz, 1H), 5.78 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.31-3.20 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.45 (s, 6H), 1.34-1.23 (m, 3H)。

[1230] 实施例112

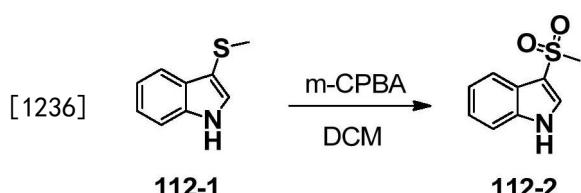


[1232] 1. 中间体112-1的合成



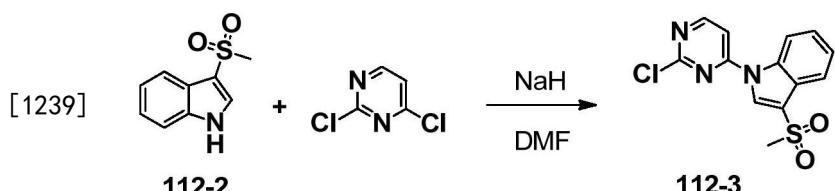
[1234] 氮气保护下,在1000mL四口瓶中,室温下将二甲硫醚(11g,177mmol)溶于500mL二氯甲烷中,降温到0℃,0℃下将N-氯代丁二酰亚胺(23g,172mmol)加入到反应体系中,加料完毕后将反应体系降温到-20℃,然后将原料吲哚(20g,171mmol)加入到反应体系中,加料完毕后将反应体系缓慢升温到室温,反应1小时。反应完全后,将反应混合物浓缩至干,将所得残余物溶于200mL的对二甲苯中,升温至回流反应30分钟。反应完全后,将反应体系降温到室温,将反应混合物浓缩至干,残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:EA/PE=1:30-1:5),收集产品浓缩至干,得到11.0g 112-1(39%),为黄色固体。LCMS:163.2。

[1235] 2. 中间体112-2的合成



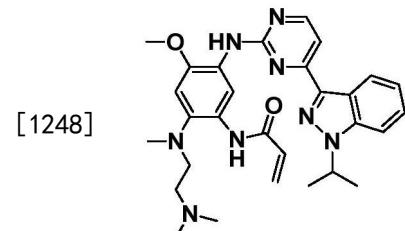
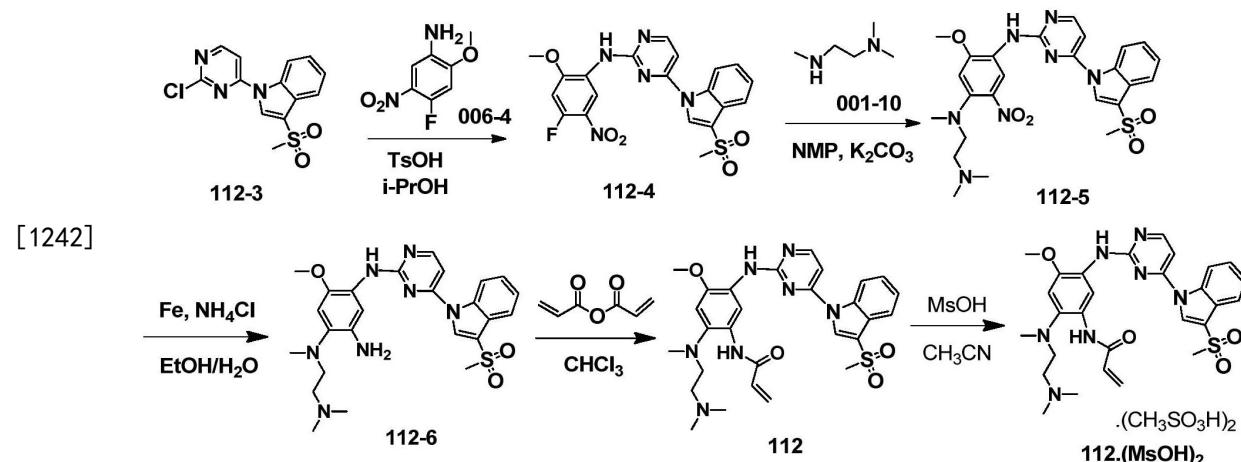
[1237] 氮气保护下,在1000mL的四口瓶中,将原料112-1(10g,61.3mmol)溶于500mL二氯甲烷中,再将间氯过氧苯甲酸(m-CPBA)(26g,150.67mmol)加入到反应体系中,加料完毕后室温下反应过夜。反应完全后,将反应混合物直接浓缩至干,所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:EA:PE=1:10-1:3),收集产品,浓缩至干,得到3.5g 112-2(29%),为黄色固体。LCMS:195.2。

[1238] 3. 中间体112-3的合成

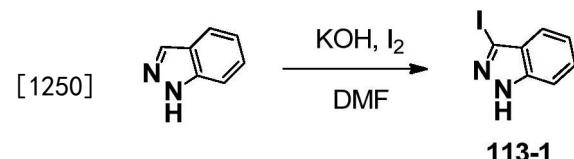


[1240] 氮气保护下,在500mL三口瓶中,室温下将原料112-2(3.5g,17.9mmol)溶于150mL的无水DMF中,加料完毕后将混合物降温至0℃,0℃下分批加入氢化钠(60%)(800mg,21mmol),加料完毕后0℃下反应10分钟,再将2,4-二氯嘧啶(2.6g,20.1mmol)加入到反应体系中,加料完毕后将反应体系升温到室温,反应2小时。反应完全后,反应体系倒入500mL冰水中淬灭反应,所得混合物用200mL乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,有机相用200mL饱和食盐水洗涤1次,有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩至干,所得残余物用硅胶柱层析纯化(EA:PE=1:20-1:5),收集产品有机相,浓缩至干,得到1.2g 112-3(22%),为黄色固体。LCMS:307.8。

[1241] 4. 化合物112的合成

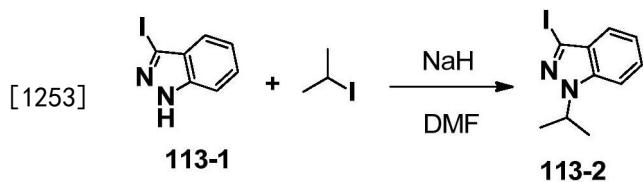


[1249] 1. 中间体113-1的合成



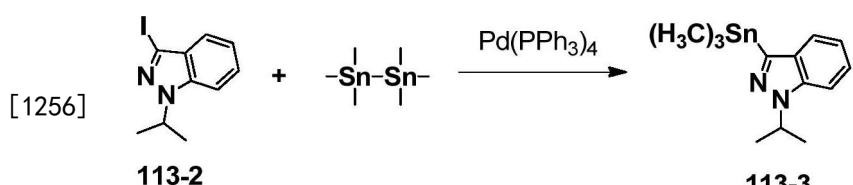
[1251] 氮气保护下,在1000mL单口瓶中,室温下将原料吲唑(20g,169mmol)溶于500mL无水DMF中,依次加入碘(43g,169mmol),氢氧化钾(38g,677mmol),加料完毕后室温反应过夜。检测反应完全后将反应体系用300ml冰水淬灭,所得混合物用300mL二氯甲烷萃取3次,合并有机相,有机相用300mL饱和食盐水洗涤3次,有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩至干,所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:EA/PE(1:10-1:5))收集产品有机相,浓缩至干。得30g(73%)113-1,为白色固体产品。LCMS:244.9。

[1252] 2中间体113-2的合成



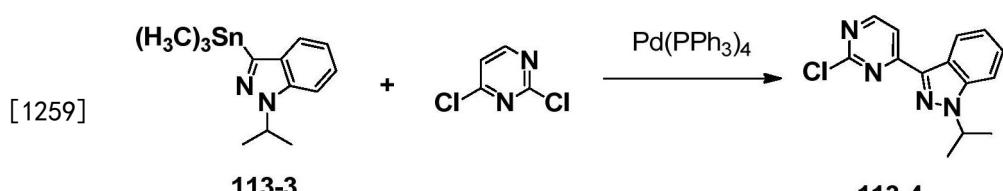
[1254] 氮气保护下,在1000mL三口瓶中,室温下将原料113-1(15g,61.5mmol)溶于500mL无水DMF中,将体系降温至0℃,0℃下分批加入NaH(2.2g,92.2mmol),用时10min,加料完毕后0℃反应1h,1h后加入碘代异丙烷(15.7g,92.4mmol),加料完毕后将反应体系升温至100℃反应过夜。检测反应完全后,将反应体系降到室温,用500ml冰水淬灭反应,所得混合物用500mL二氯甲烷萃取3次,合并有机相,有机相用1000mL饱和食盐水洗涤3次,有机相用无水硫酸钠干燥后,浓缩至干,所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:EA/PE(1:10-1:5)),收集产品有机相,浓缩至干。得13g(74%)113-2,为黄色固体产品。LCMS:287.0。

[1255] 3. 中间体113-3的合成



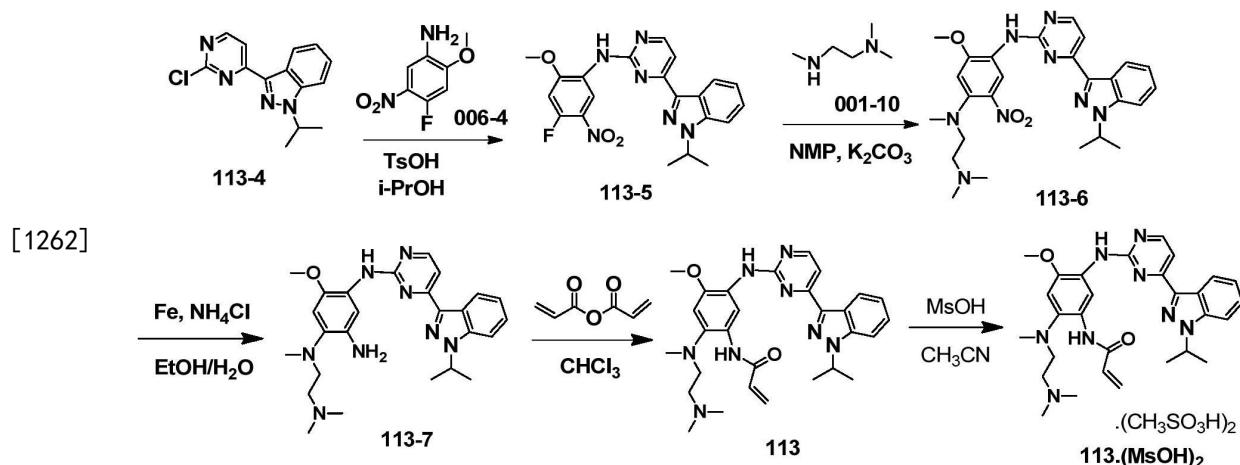
[1257] 氮气保护下,在250mL三口瓶中,室温下将原料113-2(3.0g,10.5mmol)溶于100mL1,4-二氧六环中,依次加入六甲基二锡(4.15g,12.7mmol),四(三苯基)钯(1.21g,1.05mmol),加料完毕后将反应体系升温至105℃反应过夜。检测反应完全后将反应体系降到室温,所得混合物直接用于下一步反应。

[1258] 4. 中间体113-4的合成



[1260] 氮气保护下,在500mL三口瓶中,室温下将上步反应混合物(113-3)约100mL的溶液(3.40g,10.5mmol)溶于100mL1,4-二氧六环中,依次加入2,4-二氯嘧啶(1.7g,11.4mmol),四(三苯基)钯(1.21g,1.05mmol),加料完毕后将反应体系升温至105℃反应过夜。检测反应完全后,将反应体系降到室温,反应混合物用200ml冰水淬灭,所得混合物用200mL二氯甲烷萃取2次,合并有机相,有机相用400mL饱和食盐水洗涤3次,有机相用无水硫酸钠干燥后,浓缩至干,所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:EA/PE(1:10-1:3)),收集产品有机相,浓缩至干。得1.9g(66%)113-4,为白色固体产品。LCMS:273.1。

[1261] 5. 化合物113的合成



[1262] 从中间体113-4合成化合物113及其甲磺酸盐的实验步骤及反应条件与上述实施例101中第二步至第五步的化学反应相同。不同的是这里用中间体113-4取代了实施例101中的中间体101-1。

[1263] 化合物113的数据：

[1264] LRMS (母分子) C₂₉H₃₆N₈O₂: (ES, m/z) : 529.3 [M+H]⁺。

[1265] ¹H-NMR (甲磺酸盐) : (300MHz, DMSO-D₆, ppm) : 89.59 (s, 1H), 9.26 (br s, 2H), 8.45 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.57 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.72-6.64 (m, 1H), 6.28 (d, J=16.2Hz, 1H), 5.78 (d, J=11.1Hz, 1H), 5.20-5.11 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.32-3.45 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)。

[1266] 实验实施例

[1267] 细胞生长抑制实验：

[1268] 用测定细胞的生长的方法来鉴定优先靶向针对某些变异形态的EGFR,而对野生型EGFR的活性相对较弱的化合物。NCI-H1975细胞株是含有T790M和L858R EGFR突变的人类非小细胞肺癌细胞,该细胞生长在含10%胎牛血清(FBS)的RPMI-1640培养基(GIBCO)中。LoVo细胞株是一个野生型EGFR的人结肠腺癌细胞,该细胞生长在含有10%FBS的F-12K培养基(GIBCO)中。NCI-H2073细胞株是一个野生型EGFR的人非小细胞肺癌细胞,该细胞生长在含有10%FBS的ACL-4培养基中。NCI-H1975、LoVo和NCI-H2073细胞的生长快慢由Cell Titer-Glo发光活力测定法(Promega公司#G7572)来检测。

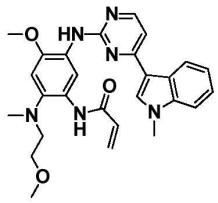
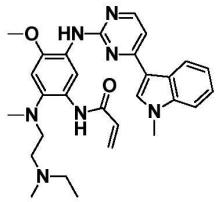
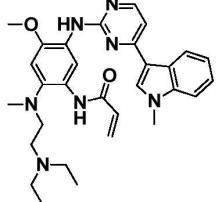
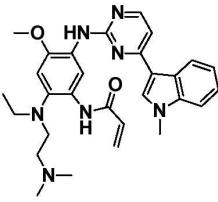
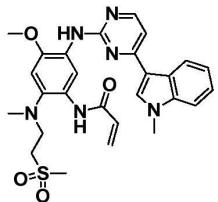
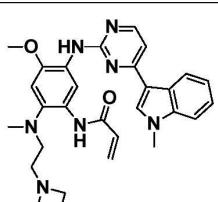
[1269] 简要地说,用胰蛋白酶来消化在对数生长期的细胞,并以每孔5000个LoVo或NCI-H2073,2500-3000个NCI-H1975细胞接种到96孔板中,并孵育在37℃,有5%CO₂的湿润的培养箱内,同时设不接种细胞仅加入营养液的空白对照孔。24小时后,将不同化合物的DMSO溶液用细胞培养基液体从高到低稀释到不同浓度,每次用3.16倍稀释,共有8个不同浓度。NCI-H1975细胞中测试药物的浓度从0.03nM-100nM,LoVo和NCI-H2073细胞中测试药物的浓度从3nM-10μM。然后将不同化合物的细胞培养基液体加入到有细胞的96孔细胞板中,同时设一个仅含有DMSO的细胞培养基液体的细胞对照孔。在药物处理72小时后,将细胞板从培养箱中取出并放置在室温下30分钟。然后加Cell Titer-Glo试剂到孔中,并将96孔细胞板在室温下摇晃10分钟,以诱导细胞裂解。再将96孔细胞板放在实验台上2分钟,让发光信号稳定。最后将96孔细胞板放入EnVision多标记微孔板检测仪(PerkinElmer)中,用0.5秒的

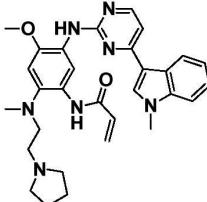
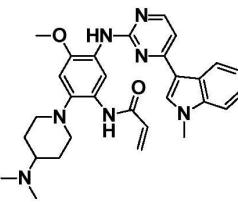
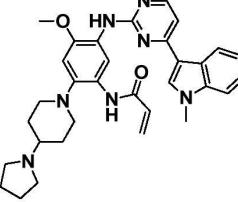
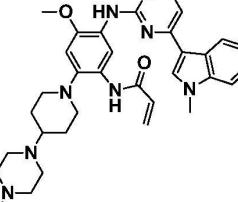
积分时间来读取信号。

- [1271] 计算公式为：
- [1272] 细胞生长抑制百分比% = (最大信号-化合物信号) / (最大信号最小信号)*100%
- [1273] 最大信号由没有化合物的DMSO对照处理的细胞对照孔中获得；
- [1274] 化合物信号由加入化合物的药物处理的细胞孔中获得
- [1275] 最小信号由没有细胞的，只有营养液的空白对照孔中获得。
- [1276] 通过GraphPad Prism V5.0软件计算出细胞生长抑制曲线，并基于此数据计算出获得50%抑制效果所需的化合物浓度，即化合物IC₅₀。
- [1277] 所得结果列在下表1中。
- [1278] 表1：化合物活性实验结果

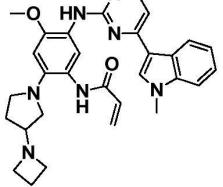
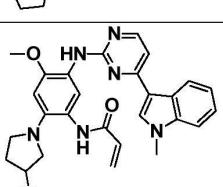
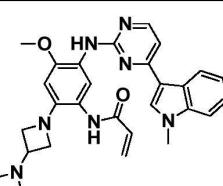
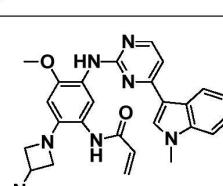
化合物# 或其盐 #	母分子结构	NCI-H1975 IC ₅₀ (nM)	Lovo IC ₅₀ (nM)	NCI-H2073 IC ₅₀ (nM)
1.(HCl) _n		5.4	2257	230
2.(MsOH) ₃		6.1	2297	474
3.(MsOH) ₂		6.2	3086	295
4.(MsOH) ₃		8.6	2573	500
5.(MsOH) ₃		5.4	4230	335

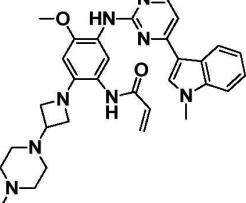
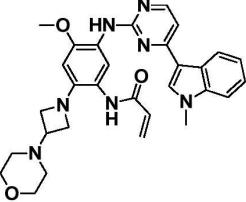
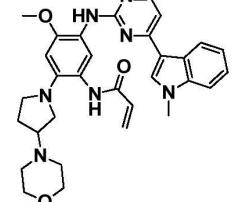
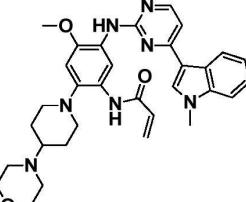
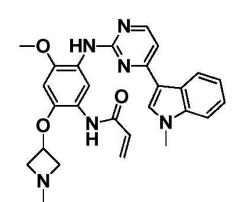
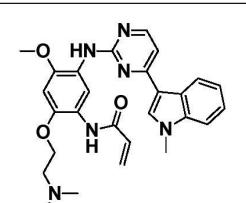
[1279]

		>100	4978	
		9.9	2168	760
[1280]		113	1937	870
		13.0	2065	1130
		>100	3019	
		35.4	1272	

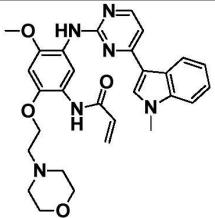
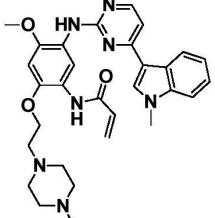
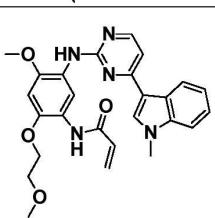
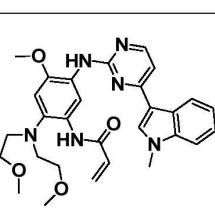
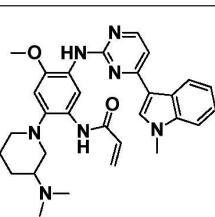
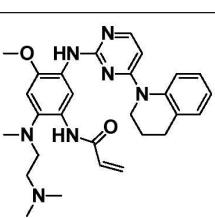
[1281]	12.(MsOH)₂		35.2	1718	
	13.(MsOH)₂		>100	444	
	14.(MsOH)₂		>100	481	
	15.(MsOH)₂		>100	333	
	16.(MsOH)₂		82.2	569	
	17.(MsOH)₂		>100	>10000	

[1282]

18.(MsOH)₃		43.6	520	
19.MsOH		48.5	955	
20.(MsOH)₄		>100	954	
21.(MsOH)₂		>100	>10,000	
22		20.5	>10000	>10000
23		90.8	2284	

		>100	2579	
		>100	5247	
		>100	5128	
[1283]		84.0	1812	
		>100	538	
		13.0	2519	2520

[1284]

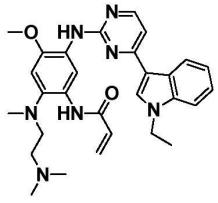
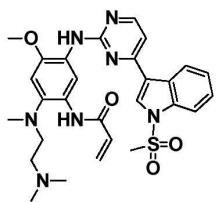
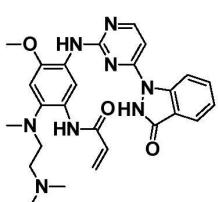
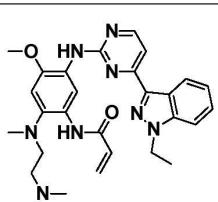
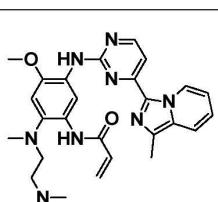
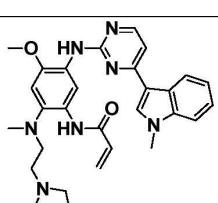
30.(MsOH)₂		>100	2551	
31.(MsOH)₃		>100	846	
32.(MsOH)		>100	>10000	
33.HCl		>100	1432	
34.(MsOH)₃		39.9	446	
35.(MsOH)₃		48.4	912	

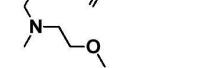
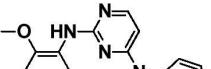
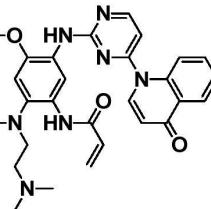
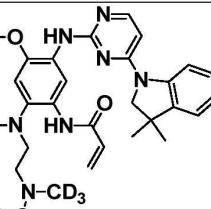
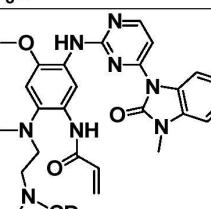
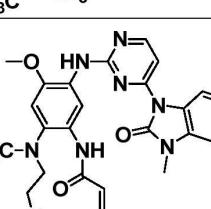
[1285]

36.(MsOH) ₃		15.0	4328	410
37.(MsOH) ₃		8.1	4658	260
38.(HCl) _n		8.2	2990	476
39.(MsOH) ₃		0.8	3388	18
40.(MsOH) ₃		1.3	6093	183
41.(HCl) _n		7.4	>10000	340

[1286]

42.(HCl) _n		7.1	7095	490
43.(HCl) _n		18.1	2171	
44.(HCl) _n		14.0	870	280
45.(HCl) _n		>100	1090	
46.(MsOH) ₂		155	1166	
47.(MsOH) ₂		134	1625	

		5.5	2344	435
		0.7	2263	135
[1287]		9.2	>10000	290
		2.6	1276	325
		5.2	6103	220
		14.0	2860	690

54.(HCl)_n		38.2	738	
55.(HCl)_n		>100	3227	
56.(HCl)_n		36.0	4180	>10000
57.(HCl)_n		8.2		280
58.(HCl)_n		1.6		116
59.(HCl)_n		1.3	4180	120

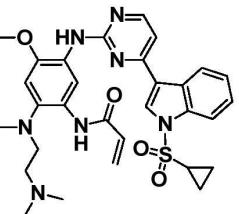
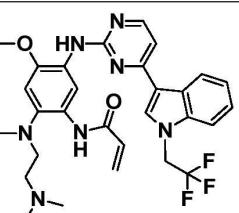
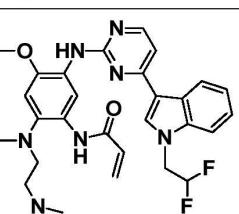
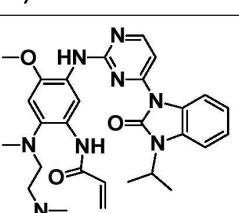
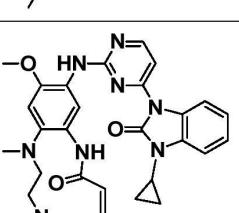
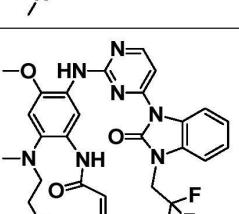
[1289]

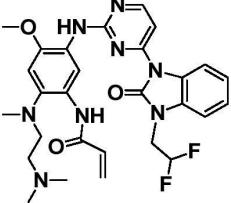
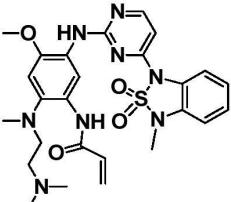
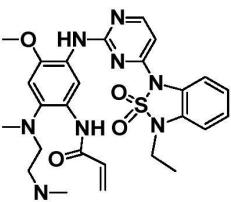
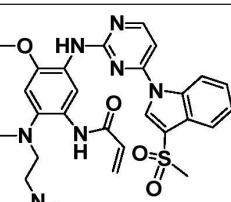
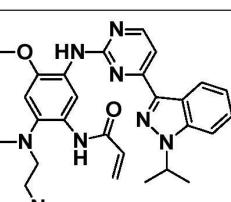
60.(HCl) _n		1.4	4070	110
61.(HCl) _n		1.5		29
62.(HCl) _n		3.2		270
63.(HCl) _n		4.8		410
64.(HCl) _n		6.0		310
65.(MsOH) ₂		1.9		151

	66.(MsOH)₃		3.6		201
	67		81.7		4098
[1290]	68.(MsOH)₂		0.4		43
	69.(MsOH)₃		0.8		63
	70.(MsOH)₂		0.5		46
	71.(MsOH)₂		0.4		64

[1291]

72.(MsOH) ₃		2.7		282
73.(MsOH) ₂		1.7		179
74.(MsOH) ₃		14.4		463
76.(MsOH) ₂		1.0		56
101.(MsOH) ₂		5.5		193
102.(MsOH) ₂		6.4		170

		13.1		300
		16.5		977
[1292]		15.7		543
		4.7		155
		7.4		185
		5.9		253

	109.(MsOH)₂		4.5		268
	110.(MsOH)₂		2.9		103
[1293]	111.(MsOH)₂		2.7		49
	112.(MsOH)₂		100		5425
	113.(MsOH)₂		26.5		595