



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111386118 B

(45) 授权公告日 2023. 05. 09

(21) 申请号 201880076451.X

(22) 申请日 2018.09.28

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 111386118 A

(43) 申请公布日 2020.07.07

(30) 优先权数据  
62/566,159 2017.09.29 US  
62/566,160 2017.09.29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2020.05.26

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2018/053361 2018.09.28

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02019/067864 EN 2019.04.04

(73) 专利权人 英安塔制药有限公司  
地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 布赖恩·C·舒克 金寅钟  
托马斯·P·布莱斯德尔 于建明  
约瑟夫·帕纳雷塞 林凯  
马克尔·H·J·罗丁  
妮可·V·麦卡利斯特 柯日新

(74) 专利代理机构 成都超凡明远知识产权代理有限公司 51258  
专利代理师 王晖 许洪洁

(51) Int.Cl.  
A61K 31/55 (2006.01)  
A61K 31/551 (2006.01)  
A61K 31/5513 (2006.01)  
C07D 243/14 (2006.01)  
C07D 243/18 (2006.01)  
C07D 243/20 (2006.01)

(56) 对比文件  
US 2017022221 A1,2017.01.26  
US 2017022221 A1,2017.01.26  
US 2007142403 A1,2007.06.21  
H. Fernandez et al..Ribavirin : A Clinical Overview.《European Journal of Epidemiology》.1986,第2卷(第1期),摘要.  
H. Fernandez et al..Ribavirin : A Clinical Overview.《European Journal of Epidemiology》.1986,第2卷(第1期),摘要.(续)

审查员 霍春芳

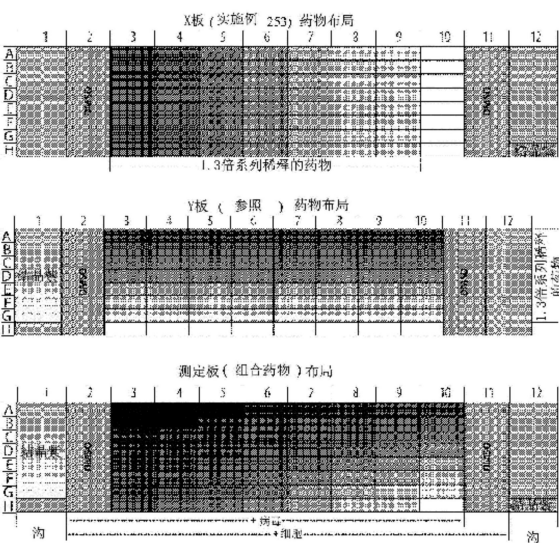
权利要求书1页 说明书294页 附图2页

(54) 发明名称

作为RSV抑制剂的组合药物剂

(57) 摘要

本发明涉及组合或连续地向受试者给药的用于治疗呼吸道合胞病毒(RSV)感染的药物剂,其中治疗包括给药有效抑制RSV功能的化合物以及具有抗RSV活性的另外的化合物或化合物的组合。



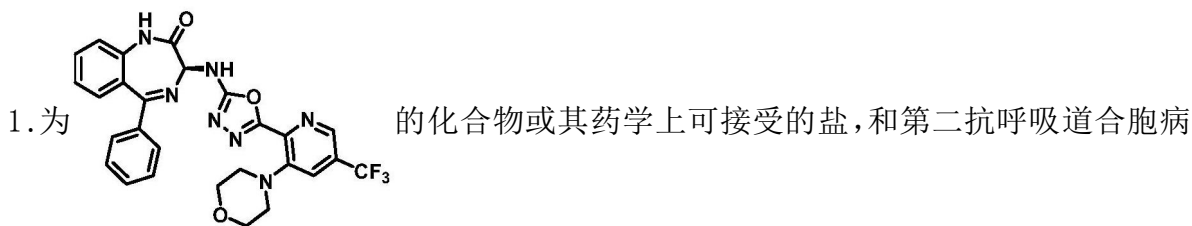
[接上页]

**(56) 对比文件**

DANIEL S. STEIN et al..Oral Ribavirin  
Treatment of Influenza A and B.  
《Antimicrobial Agents and Chemotherapy》  
.1987,第31卷(第8期),全文.

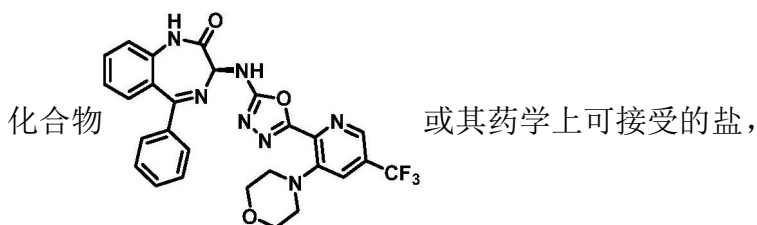
DANIEL S. STEIN et al..Oral Ribavirin  
Treatment of Influenza A and B.  
《Antimicrobial Agents and Chemotherapy》  
.1987,第31卷(第8期),全文.





毒剂制备用于治疗呼吸道合胞病毒感染的药物的用途, 其中所述第二抗呼吸道合胞病毒剂选自自由ALS-8112、AZ-27、GS-5806和帕利珠单抗组成的组。

2. 根据权利要求1所述的用途, 其中, 所述第二抗呼吸道合胞病毒剂是ALS-8112。
3. 根据权利要求1所述的用途, 其中, 所述第二抗呼吸道合胞病毒剂是AZ-27。
4. 根据权利要求1所述的用途, 其中, 所述第二抗呼吸道合胞病毒剂是GS-5806。
5. 根据权利要求1所述的用途, 其中, 所述第二抗呼吸道合胞病毒剂是帕利珠单抗。
6. 一种药物组合物, 包含



第二抗呼吸道合胞病毒剂, 所述第二抗呼吸道合胞病毒剂选自自由ALS-8112、AZ-27、GS-5806和帕利珠单抗组成的组; 以及  
药学上可接受的载体或赋形剂。

7. 根据权利要求6所述的药物组合物, 其中, 所述第二抗呼吸道合胞病毒剂是ALS-8112。
8. 根据权利要求6所述的药物组合物, 其中, 所述第二抗呼吸道合胞病毒剂是AZ-27。
9. 根据权利要求6所述的药物组合物, 其中, 所述第二抗呼吸道合胞病毒剂是GS-5806。
10. 根据权利要求6所述的药物组合物, 其中, 所述第二抗呼吸道合胞病毒剂是帕利珠单抗。

## 作为RSV抑制剂的组合药物剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2017年9月29日提交的美国临时申请No.62/566,159和于2017年9月29日提交的美国临时申请No.62/566,160的权益。上述申请的全部教导通过引用并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明一般地涉及用作呼吸道合胞病毒 (Respiratory Syncytial Virus) (RSV) 抑制剂的化合物和药物组合物。具体地,本发明涉及可与用于治疗RSV感染的其他药物剂组合使用的苯二氮草衍生物。

### 背景技术

[0004] 人呼吸道合胞病毒 (Human respiratory syncytial virus) (HRSV) 是一种负义单链RNA副粘病毒 (KM.Empey, 等人, Rev. Anti-Infective Agents, 2010, 50 (1May), 1258-1267)。RSV是急性下呼吸道感染 (ALRI) 的主要病因并影响各个年龄段的患者。成人的症状通常并不严重,并通常类似于轻度感冒。然而,在婴儿和幼儿中,该病毒可引起下呼吸道感染,包括细支气管炎或肺炎,其中他们中的许多人需要住院治疗。几乎所有的儿童都在3岁之前被感染。感染有RSV的已知的高危人群更可能发展为ALRI。早产儿和/或患有肺部疾病或心脏疾病的婴儿患ALRI的风险最高。另外的高危人群包括老年人、患有慢性心脏病和/或肺部疾病的成年人、干细胞移植患者和免疫抑制患者。

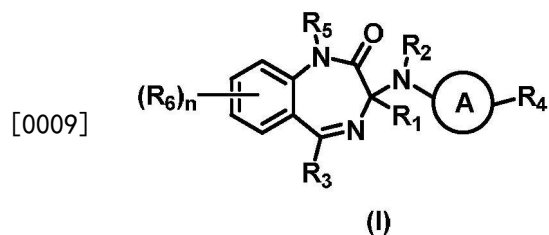
[0005] 当前,没有可用于预防HRSV感染的疫苗。帕利珠单抗是一种用于预防性地预防高危婴儿 (例如早产儿以及患有心脏疾病和/或肺部疾病的婴儿) 中HRSV感染的单克隆抗体。帕利珠单抗治疗的高成本限制了其一般目的的用途。利巴韦林也已用于治疗HRSV感染,但其效力有限。对于一般可用于所有人群类型和年龄的新的且有效的HRSV治疗存在重大的医学需求。

[0006] 在以下出版物中已经公开了几种RSV融合抑制剂: W02010/103306、W02012/068622、W02013/096681、W02014/060411、W02013/186995、W02013/186334、W02013/186332、W02012/080451、W02012/080450、W02012/080449、W02012/080447、W02012/080446和 J. Med. Chem. 2015, 58, 1630-1643。在以下出版物中已经公开了用于治疗HRSV的其他N蛋白抑制剂的实例: W02004/026843、J. Med. Chem. 2006, 49, 2311-2319以及 J. Med. Chem. 2007, 50, 1685-1692。在以下出版物中已经公开了用于HRSV的L蛋白抑制剂的实例: W02011/005842、W02005/042530、Antiviral Res. 2005, 65, 125-131以及 Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 23, 6789-6793。在以下出版物中已经公开了核苷/聚合酶抑制剂的实例: W02013/242525以及 J. Med. Chem. 2015, 58, 1862-1878。

[0007] 需要开发用于HRSV的有效疗法。本发明已经鉴定出为氨基杂芳基取代的苯二氮草类的且抑制HRSV的化合物。本发明包括制备化合物的方法以及使用这些化合物治疗疾病的方法。

## 发明内容

[0008] 本发明提供了可用于治疗或预防病毒(特别是HRSV)感染的由式(I)表示的化合物及其药学上可接受的盐,其酯或前药:



[0010] 其中:

[0011]  $R_1$ 选自由以下组成的组:

[0012] 1) 氢;

[0013] 2) 卤素;

[0014] 3) CN;

[0015] 4) 任选经取代的 $-C_1-C_8$ 烷基;以及

[0016] 5) 任选经取代的 $-C_1-C_8$ 烷基- $O-R_{11}$ ;

[0017]  $R_2$ 和 $R_5$ 各自独立地选自由以下组成的组:

[0018] 1) 氢;以及

[0019] 2) 任选经取代的 $-C_1-C_8$ 烷基;

[0020] A选自由以下组成的组:

[0021] 1) 任选经取代的 $-C_3-C_{12}$ 环烷基;

[0022] 2) 任选经取代的 $-C_3-C_{12}$ 环烯基;

[0023] 3) 任选经取代的3至12元杂环烷基;

[0024] 4) 任选经取代的芳基;以及

[0025] 5) 任选经取代的杂芳基;

[0026]  $R_3$ 为氢或 $R_{11}$ ;

[0027]  $R_4$ 选自由以下组成的组:

[0028] 1) 氢;

[0029] 2) 任选经取代的 $-C_1-C_8$ 烷基;

[0030] 3) 任选经取代的 $-C_2-C_8$ 烯基;

[0031] 4) 任选经取代的 $-C_2-C_8$ 炔基;

[0032] 5) 任选经取代的 $-C_3-C_{12}$ 环烷基;

[0033] 6) 任选经取代的 $-C_3-C_{12}$ 环烯基;

[0034] 7) 任选经取代的3至12元杂环基;

[0035] 8) 任选经取代的芳基;

[0036] 9) 任选经取代的杂芳基;

[0037] 10)  $-NR_{13}R_{14}$ ;

[0038] 11)  $-CO-NR_{13}R_{14}$ ;以及

[0039] 12)  $-SO_2-NR_{13}R_{14}$ ;

[0040] 各 $R_6$ 相同或不同,并且独立地选自卤素、羟基、经保护的羟基、氰基、氨基、经保护

的氨基、硝基、任选经取代的 $-C_1-C_8$ 烷基、任选经取代的 $-C_1-C_8$ 烷氧基、任选经取代的 $-NHC_1-C_8$ 烷基、任选经取代的 $-S-(-C_1-C_8$ 烷基)、任选经取代的 $-SO_2-(-C_1-C_8$ 烷基)、任选经取代的 $-SO_2-NH-(-C_1-C_8$ 烷基)、任选经取代的 $-NH-SO_2-(-C_1-C_8$ 烷基)、 $-CCO_2R_{12}$ 和 $-NR_{13}R_{14}$ 以及 $-CO-NR_{13}R_{14}$ ;

[0041]  $R_{11}$ 和 $R_{12}$ 各自独立地选自由以下组成的组:

[0042] 1) 任选经取代的 $-C_1-C_8$ 烷基;

[0043] 2) 任选经取代的 $-C_2-C_8$ 烯基;

[0044] 3) 任选经取代的 $-C_2-C_8$ 炔基;

[0045] 4) 任选经取代的 $-C_3-C_8$ 环烷基;

[0046] 5) 任选经取代的 $-C_3-C_8$ 环烯基;

[0047] 6) 任选经取代的3至8元杂环烷基;

[0048] 7) 任选经取代的芳基;以及

[0049] 8) 任选经取代的杂芳基;

[0050]  $R_{13}$ 和 $R_{14}$ 各自独立地选自氢、任选经取代的 $-C_1-C_8$ -烷基、任选经取代的 $-C_2-C_8$ -烯基、任选经取代的 $-C_2-C_8$ -炔基、任选经取代的 $-C_3-C_8$ -环烷基、任选经取代的 $-C_1-C_8$ 烷氧基、 $-C(O)R_{12}$ 、 $-S(O)_2R_{12}$ 和 $-S(O)_2NHR_{12}$ ;可替换地, $R_{13}$ 和 $R_{14}$ 与其所连接的氮原子一起形成任选经取代的杂环;以及n为0、1、2、3或4。

[0051] 上述各优选基团可以与其他优选基团中的一个、任一个或所有组合使用。

## 附图说明

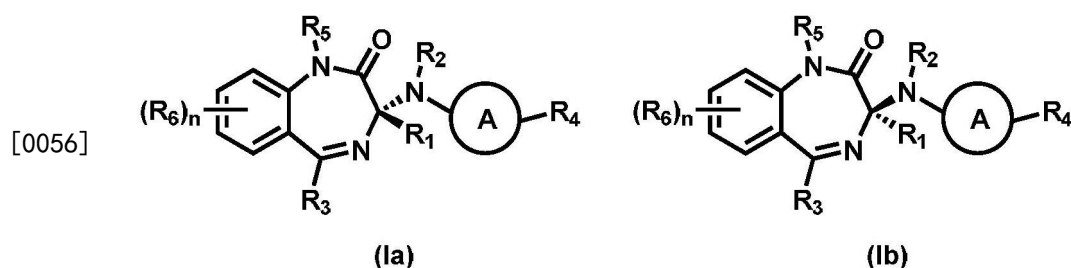
[0052] 图1是如实施例描述的96孔板上的药物布局 and 化合物组合的图示。

[0053] 图2是在如实施例描述的在所测试的每个单独浓度或组合浓度下,化合物或化合物的组合的病毒抑制百分比的图示。

## 具体实施方式

[0054] 在本发明的一种实施方式中是如上所述的由式(I)表示的化合物,或其药学上可接受的盐,其酯或前药。

[0055] 本发明化合物的苯二氮草环系统的3位的碳原子是手性的。因此,本发明的化合物可以具有式(Ia)或(Ib)所示的立体化学:



[0057] 其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、A和n如先前所限定。本发明的组合物可包含作为式Ia和式Ib的外消旋混合物、式Ia或式Ib的纯对映异构体或相对于另一种过量的一种对映异构体的本发明的化合物。例如,组合物可包含对映异构体过量至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的化合物。在一种实施方式中,对映异构体过量为至少95%。

在具有两个或更多个手性原子的本发明化合物中,这样的化合物可以作为纯的立体异构体或立体异构体的混合物(例如外消旋混合物)或非对映异构体的混合物存在于组合物中。在一种实施方式中,本发明的组合物包含外消旋混合物、单一立体异构体或对映异构体,其中对映异构体过量为至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。

[0058] 在一种优选的实施方式中,本发明的化合物由式(Ib)表示。本发明的组合物优选包含基本上纯的式(Ib)的化合物,或式(Ib)的化合物与相应的式(Ia)的化合物的混合物,其中式(Ib)化合物的对映异构体过量为以上所讨论的。

[0059] 在某些实施方式中,本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中 $R_1$ 不是氢。在另一些实施方式中, $R_1$ 为氢、任选经取代的 $-C_1-C_8$ 烷氧基或任选经取代的 $CH_3$ 。在某些实施方式中,本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中 $R_1$ 为任选经取代的 $-C_1-C_8$ 烷氧基或任选经取代的 $CH_3$ ,诸如例如 $CF_3$ 。

[0060] 在某些实施方式中,本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中 $R_2$ 为氢或任选经取代的 $CH_3$ 。

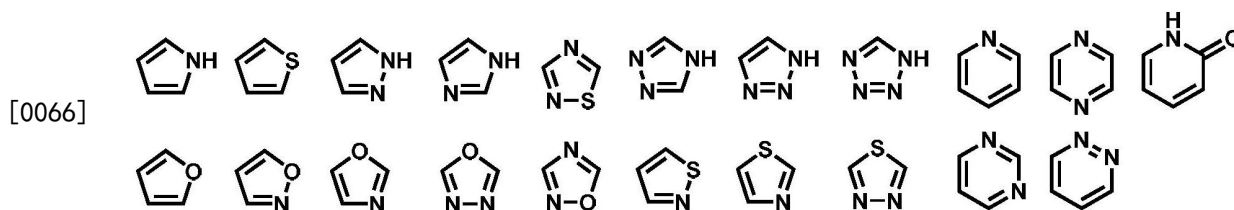
[0061] 在某些实施方式中,本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中 $R_5$ 为氢或任选经取代的 $CH_3$ 。

[0062] 在某些实施方式中,本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中 $R_1$ 为氢或任选经取代的 $CH_3$ , $R_2$ 为氢且 $R_5$ 为氢。

[0063] 在某些实施方式中,本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中 $R_3$ 为任选经取代的芳基或杂芳基。优选地, $R_3$ 为苯基,并且任选地用一至三个选自氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-SO_2Me$ 以及氰基组成的组的取代基所取代。

[0064] 在某些实施方式中,本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中A为任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的 $-C_3-C_8$ 环烷基或任选经取代的3至8元杂环基。优选地,A为任选经取代的芳基或任选经取代的杂芳基。更优选地,A为任选地取代的单环5元杂芳基、单环6元杂芳基或8-10元稠合的杂芳基。在一种实施方式中,A为五元含氮杂芳基。

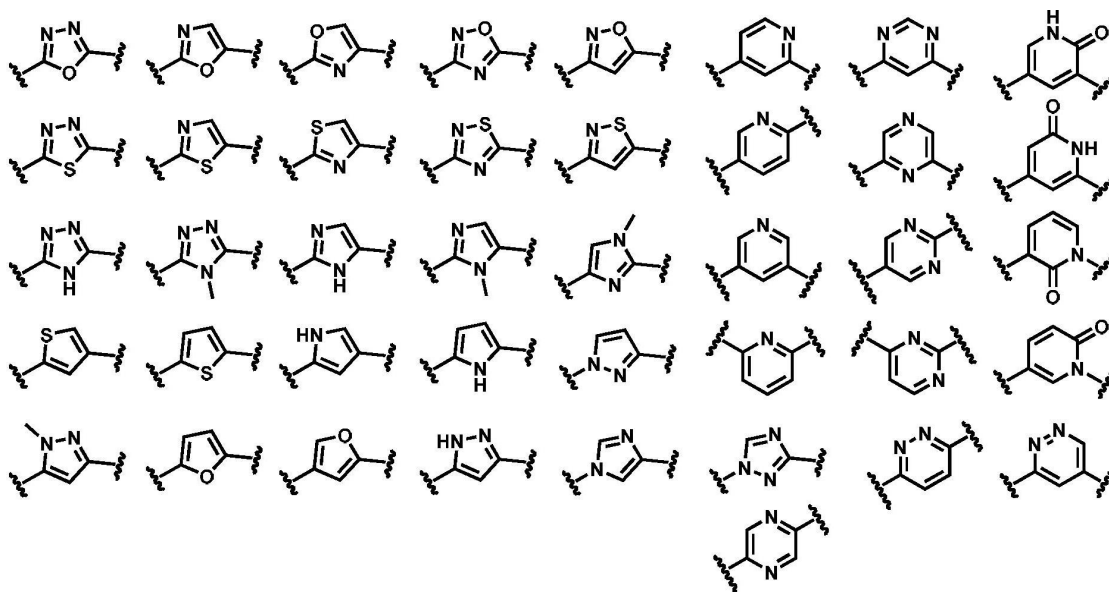
[0065] 在其他实施方式中,本发明涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中A通过除去两个氢原子来自以下之一:



[0067] ,其中在可能的情况下,各以上所示单环杂芳基任选地被取代。

[0068] 在某些实施方式中,A选自但不限于以下列出的基团,其中所示化合价中一个是杂芳基与 $R_4$ 的连接点,另一个是与氨基氮原子的连接点。在可能的情况下,这些基团中的每一个任选地另外被取代。将A与 $R_4$ 连接的A的原子可以是碳原子,或在可能的情况下为氮原子:

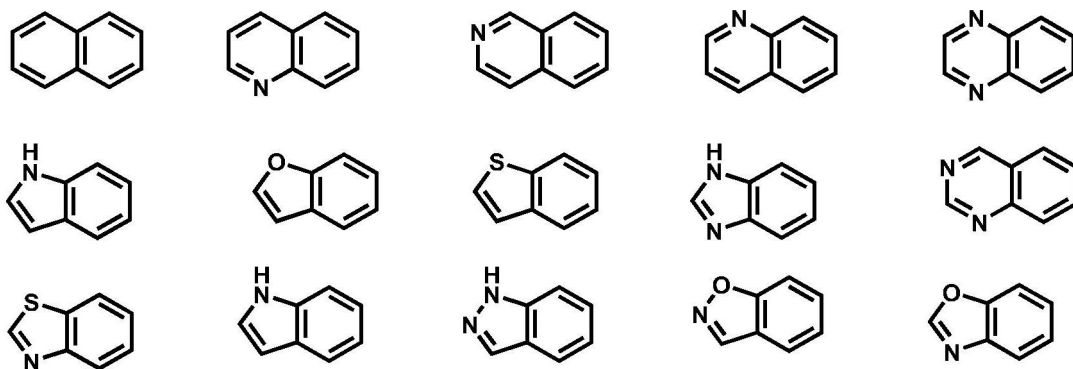
[0069]



[0070] 优选地,任选的取代基独立地选自卤素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、任选经取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -烷氧基以及 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 。应理解,取决于杂芳基,可以有0、1、2或3个取代基。在优选的实施方式中,有0至2个取代基,以及更优选0或1个取代基。

[0071] 在其他特定的实施方式中,本发明涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中A通过除去两个氢原子来自选自由以下之一组成的组的耦合双环基团。

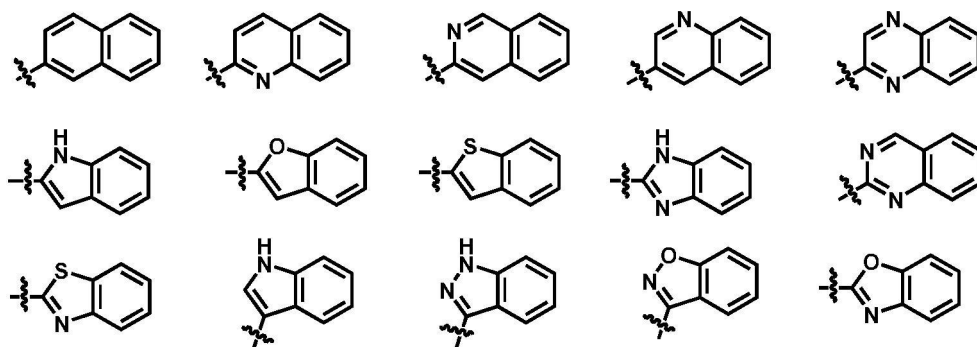
[0072]



[0073] 在该实施方式中,A通过任何可用的环原子与氨基氮原子和 $\text{R}_4$ 连接。在5/6稠合环中,A优选通过5元环中的可用的原子与氨基氮原子连接。在6/6稠合环中,A优选通过含氮环的碳原子与氨基氮原子连接。

[0074] 在某些实施方式中,A选自以下列出的基团:

[0075]

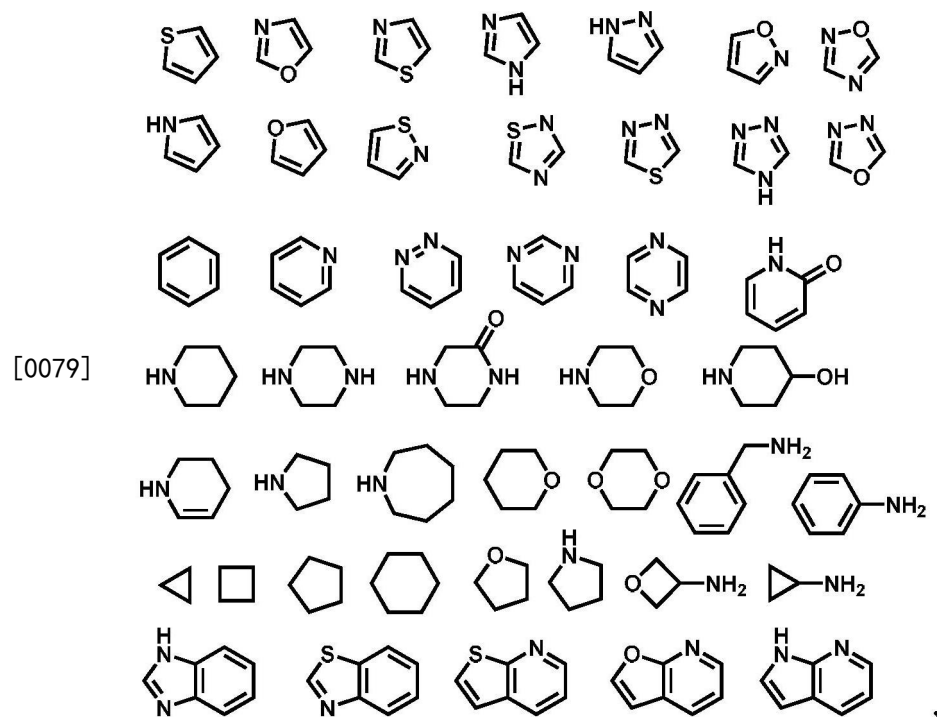


[0076] 其中示出了与氨基氮原子的连接点,并且 $\text{R}_4$ 连接于任何其他可用的环位置,并且

优选为氢。在一种实施方式中,  $R_4$  与苯并环的原子连接。当A为萘基时,  $R_4$  和氨基氮原子优选与来自不同环的碳原子连接。各以上所示基团均任选地被取代, 并且优选地任选的取代基独立地选自卤素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基以及 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ -烷氧基。优选地, 除了 $R_4$ 之外, 还有0、1、2或3个取代基, 更优选0、1或2个取代基, 并且更优选0或1个取代基。

[0077] 在本发明化合物的某些实施方式中,  $R_4$  不为氢。在本发明化合物的某些实施方式中,  $R_4$  为任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的3至12元杂环烷基、任选经取代的 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -环烷基、任选经取代的 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烯基、任选经取代的芳基-0-、任选经取代的杂芳基-0-、任选经取代的芳基- $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基或任选经取代的杂芳基- $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基。在某些实施方式中,  $R_4$  为苯基、萘基、5-元杂芳基或6-元杂芳基, 其各自任选地被取代。在某些实施方式中,  $R_4$  是与6元芳基、杂芳基、碳环或杂环稠合的任选经取代的5元或6元杂芳基, 例如苯并稠合的5元或6元杂芳基或吡啶并稠合的5或6元杂芳基。

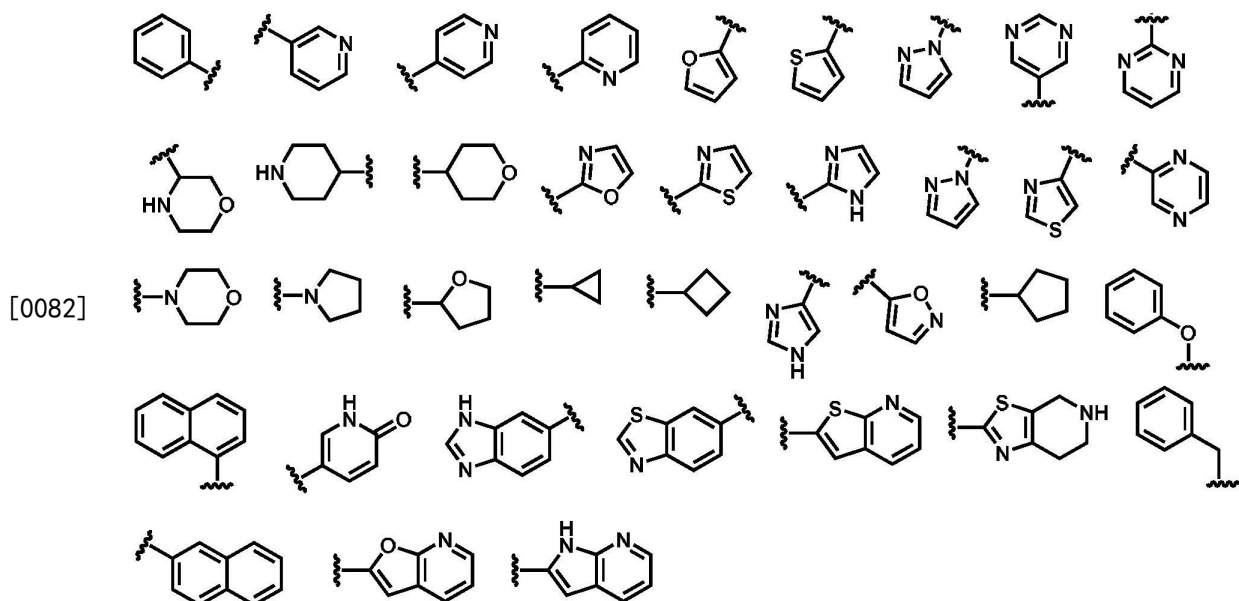
[0078] 在本发明化合物的某些实施方式中,  $R_4$  是通过除去一个氢原子来自以下之一的基团:



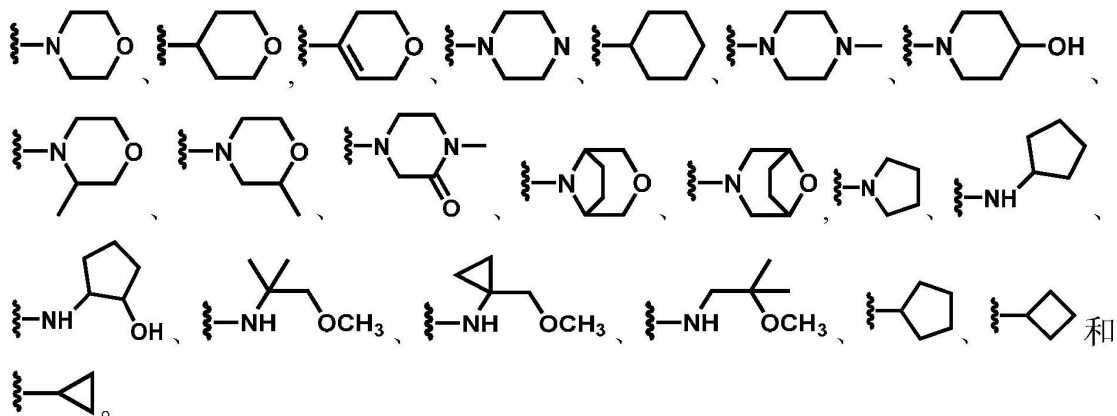
[0080] 其中, 在可能的情况下, 各以上所示任选地被取代。



[0081] 在某些实施方式中,  $R_4$  选自以下所示的组的基团, 每个基团任选地被取代,

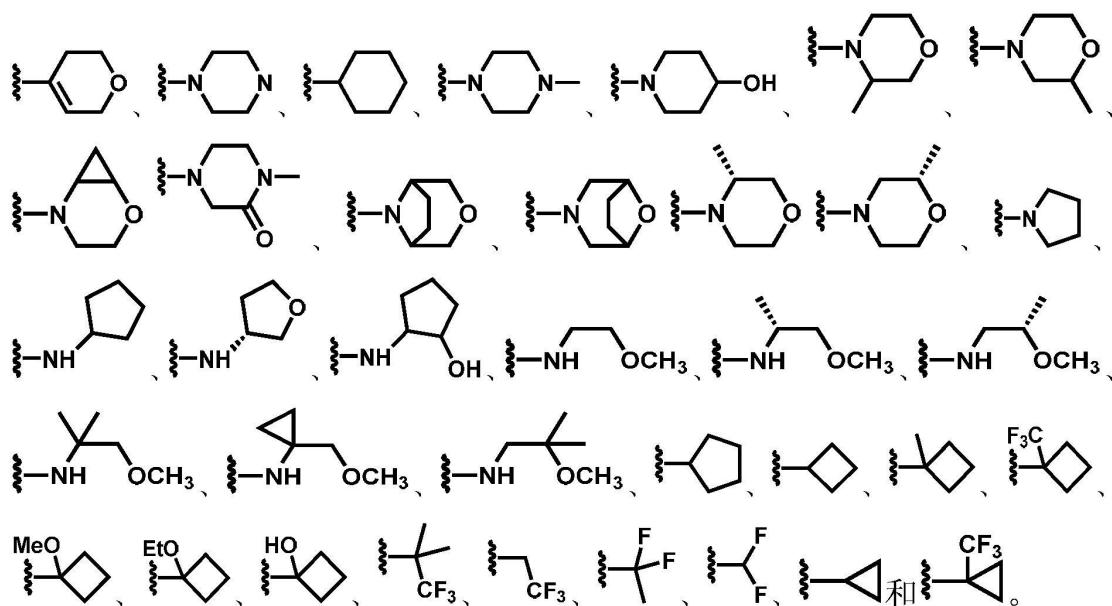




[0083] 在某些实施方式中,  $R_4$  任选地被独立地选自以下的一个或多个取代基所取代: 卤素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、任选经取代的 $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、任选经取代的 $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基、任选经取代的 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、任选经取代的 $-\text{SO}_2-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、任选经取代的 $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、任选经取代的3至12元杂环烷基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、任选经取代 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烯基、任选经取代的 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ -环烷基、任选经取代的 $-\text{C}_3-\text{C}_8$ -环烯基以及任选经取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷氧基。在其他实施方式中, 取代基独立地选自 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CN}$ 、氟、氯、 $\text{CH}_3\text{O}-$ 、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 、



[0084] 在其他实施方式中,取代基独立地选自 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CN}$ 、氟、氯、 $\text{CH}_3\text{O}-$ 、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 、 



[0085] 在某些实施方式中,有0至4、0至3、0至2、1或0个取代基。优选地,有0至2个取代基,且更优选地,0或1个取代基。更优选地,任选经取代的基团可以多于一个。

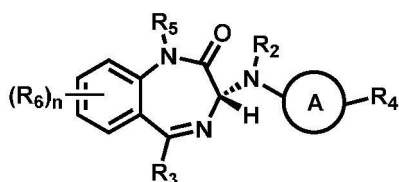
[0086] 在本发明化合物的某些实施方式中,A为任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或任选经取代的3至8元杂环基,如上所述。在该实施方式中,R<sub>4</sub>为任选经取代的芳基、杂芳基、3至12元杂环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、芳基-0-、杂芳基-0-、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基或杂芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基,如上所述。在该实施方式中,R<sub>4</sub>优选为任选经取代的芳基、杂芳基、3至12元杂环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基。

[0087] 在本发明化合物的某些实施方式中,各R<sub>6</sub>独立地为卤素、任选经取代的甲基、CN或CF<sub>3</sub>。在某些实施方式中,n为0至3、0至2、1或0。更优选地,n为0。

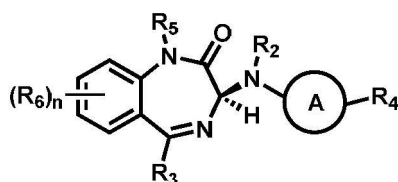
[0088] 在本发明化合物的某些实施方式中,A为单环5元杂芳基,任选地被独立地选自由以下组成的组的一至二个取代基所取代:卤素、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>Me、氰基、任选地经取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基以及任选经取代的甲基;R<sub>1</sub>为氢或任选经取代的甲基;R<sub>2</sub>为氢;R<sub>3</sub>为任选经取代的芳基;R<sub>4</sub>为任选经取代的芳基或任选经取代的杂芳基;R<sub>5</sub>为氢;n为0。优选地,A为任选经取代的三唑、任选经取代的噁二唑基、任选经取代的噁唑基或任选经取代的噻二唑基。

[0089] 在本发明化合物的某些实施方式中,A为任选地独立地被选自由以下的组成的组的一至两个取代基取代的单环6元杂芳基:卤素、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>Me、氰基、任选经取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基以及任选经取代的甲基;R<sub>1</sub>为氢或任选经取代的甲基;R<sub>2</sub>为氢;R<sub>3</sub>为任选经取代的芳基;R<sub>4</sub>为任选经取代的芳基或任选经取代的杂芳基;R<sub>5</sub>为氢;R<sub>6</sub>为氢。优选地,A为任选经取代的吡啶基或任选经取代的嘧啶基。

[0090] 在本发明的其他实施方式中是由式(IIa-1)、式(IIa-2)、式(IIb-1)和式(IIb-2)之一表示的化合物或其药学上可接受的盐,其酯或前药:

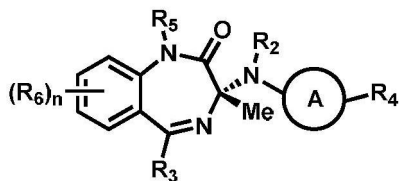


(IIa-1)

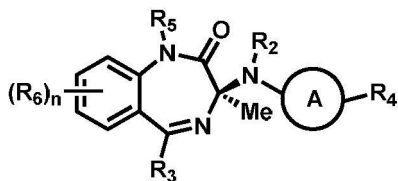


(IIb-1)

[0091]



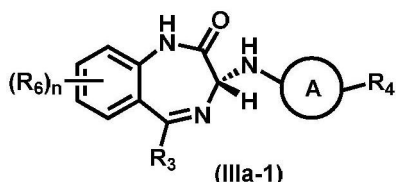
(IIa-2)



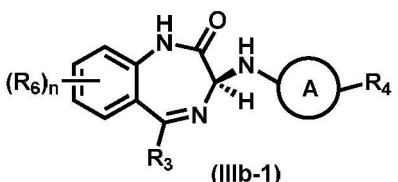
(IIb-2)

[0092] 其中 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、A和n如先前所限定。

[0093] 在本发明的其他实施方式中是由式(IIIa-1)、式(IIIa-2)、(IIIb-1)和(IIIb-2)之一表示的化合物或其药学上可接受的盐,其酯或前药:

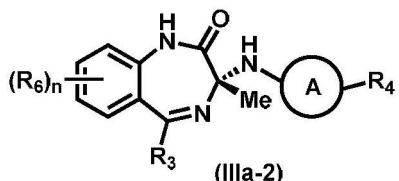


(IIIa-1)

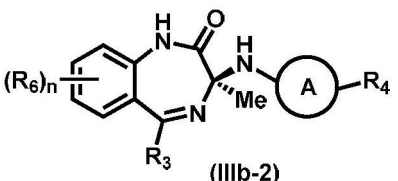


(IIIb-1)

[0094]



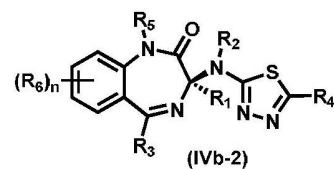
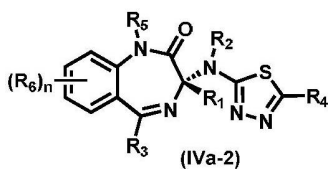
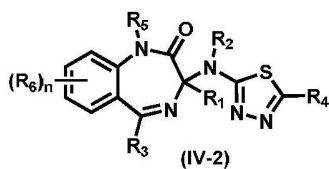
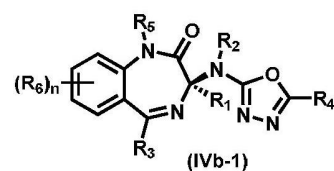
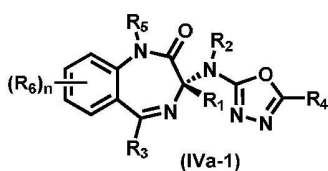
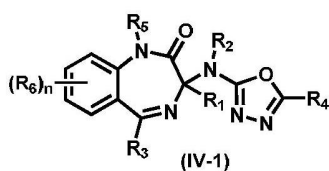
(IIIa-2)



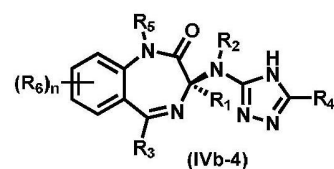
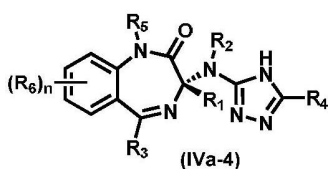
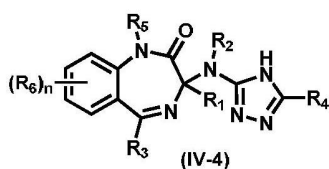
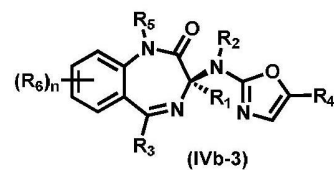
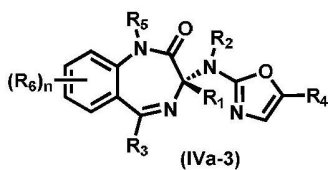
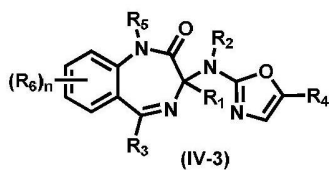
(IIIb-2)

[0095] 其中 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、A和n如先前所限定。

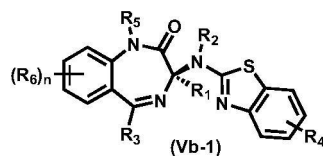
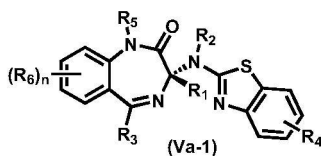
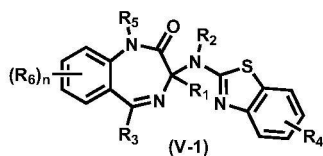
[0096] 在本发明的其他实施方式中是式(IV-1)~(IV-4)、式(IVa-1)~(IVa-4)和式(IVb-1)~(IVb-4)之一表示的化合物,或其药学上可接受的盐,其酯或前药:



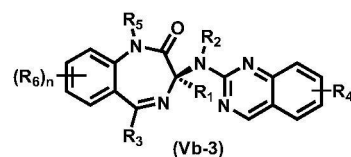
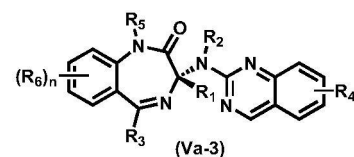
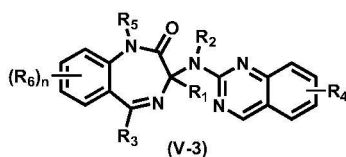
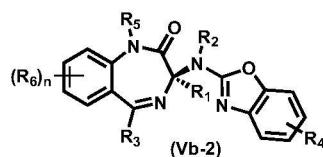
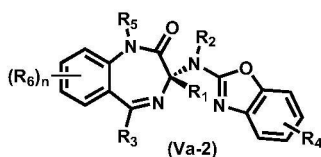
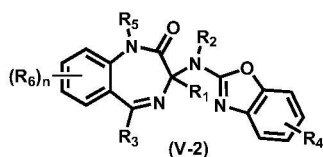
[0097]

[0098] 其中,  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 和 $n$ 如先前所限定。

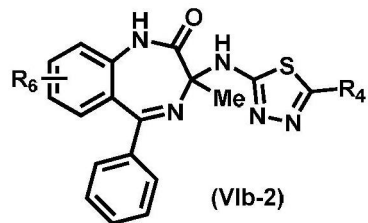
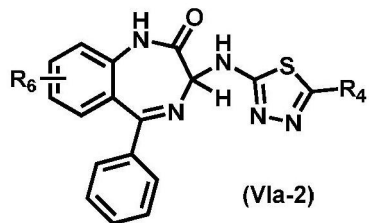
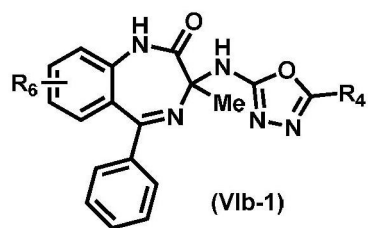
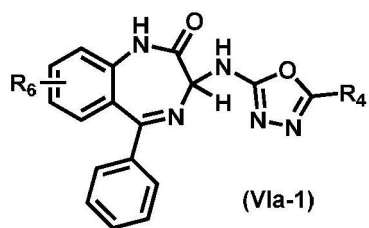
[0099] 在本发明的其他实施方式中是由式(V-1)~(V-3)、式(Va-1)~(Va-3)和式(Vb-1)~(Vb-3)之一表示的化合物,或其药学上可接受的盐,其酯或前药:



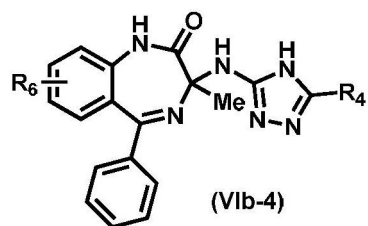
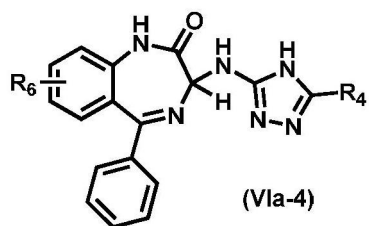
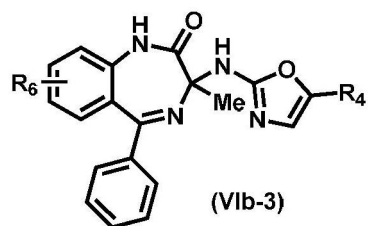
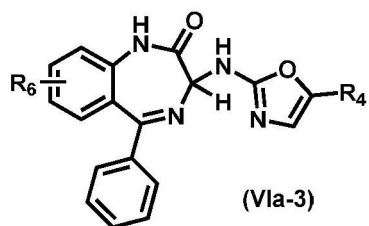
[0100]

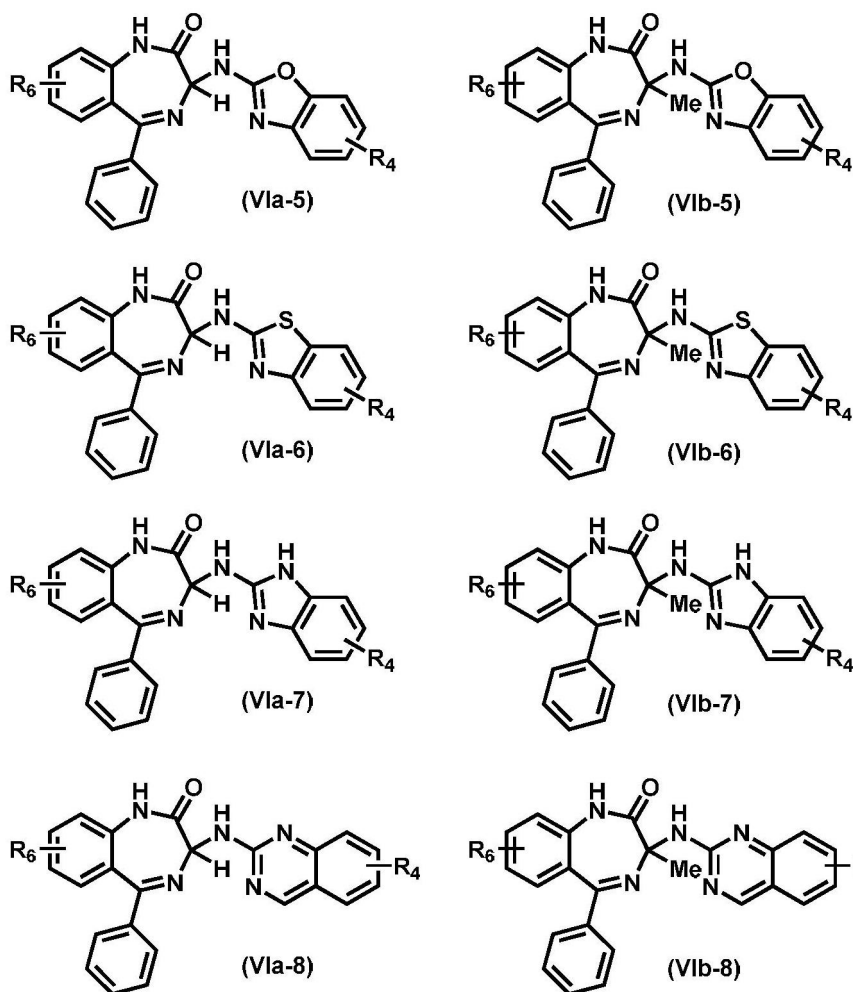
[0101] 其中,  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 和 $n$ 如先前所限定。

[0102] 在本发明的其他实施方式中是由式(VIa-1)~(VIa-8)和式(VIb-1)~(VIb-8)之一表示的化合物,或其药学上可接受的盐,其酯或前药:



[0103]





[0104]

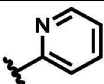
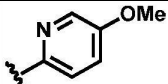
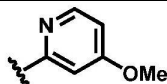
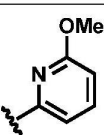
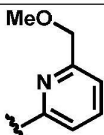
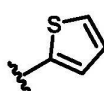
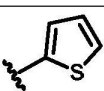
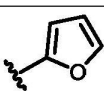
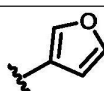
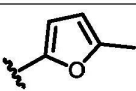
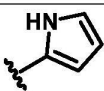
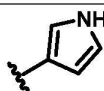
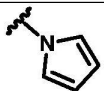
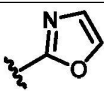
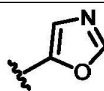
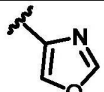
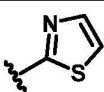
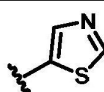
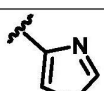
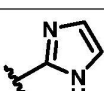
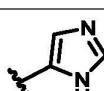
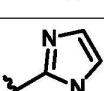

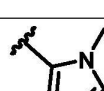

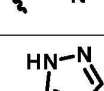
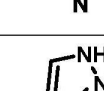
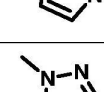
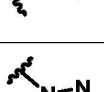
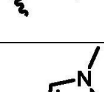
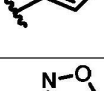
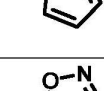
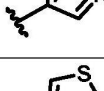
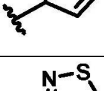
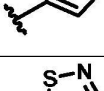
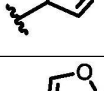
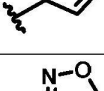
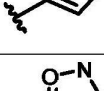
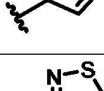
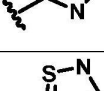
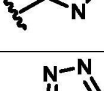
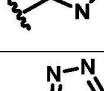
[0105] 其中 $R_6$ 和 $R_4$ 如先前所限定,不同之处在于 $R_6$ 可以不存在,对应于式(I)中的 $n=0$ 。优选地, $R_6$ 为不存在、卤素、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、任选经取代的甲氧基或任选经取代的甲基;更优选地 $R_6$ 不存在。在式(VIa-5)至(VIa-8)以及式(VIb-5)至(VIb-8)的化合物中, $R_4$ 可与任何可用的环原子连接,并且优选与苯并环的碳原子连接。在特定的实施方式中,各式(VIa-1)~(VIa-8)、(VIb-1)~(VIb-8)的 $R_4$ 选自表1中列出的基团,并且可以进一步任选地被取代(表1中的条目1至条目184)。

[0106] 表1

条目	$R_4$	条目	$R_4$	条目	$R_4$
1		2		3	
4		5		6	

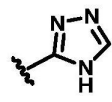
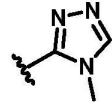
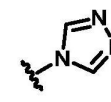
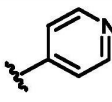
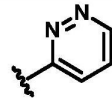
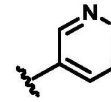
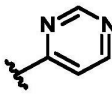
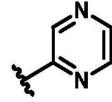
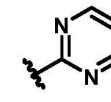
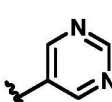
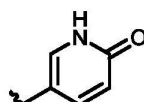
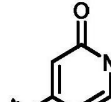
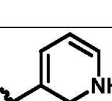
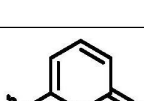
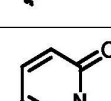
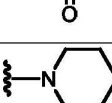
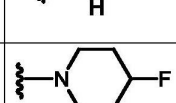
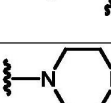
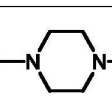
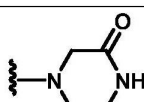
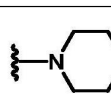
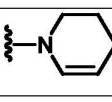
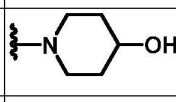
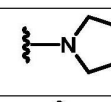
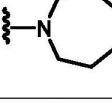
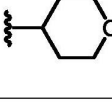
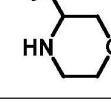
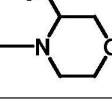
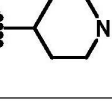
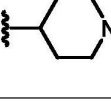
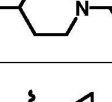
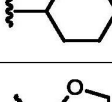
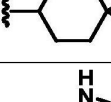
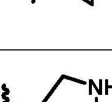
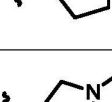

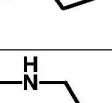
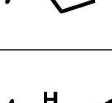

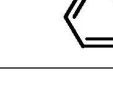

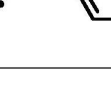
[0107]

[0108]

7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	



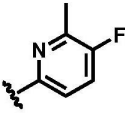
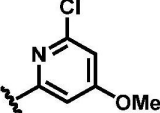
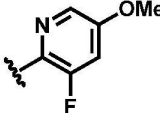
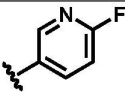
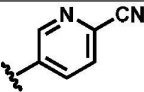
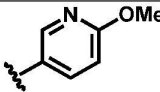

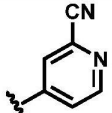
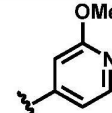
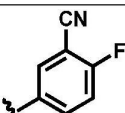
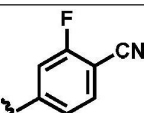
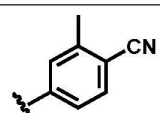
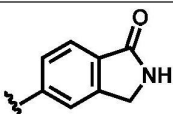
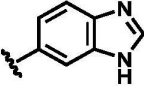
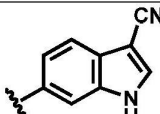
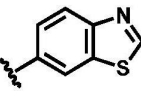
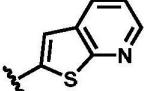
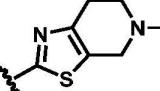
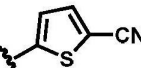
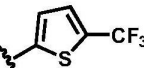
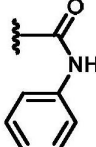
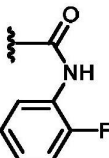
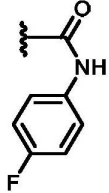
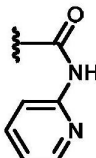
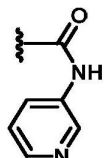
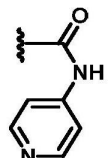
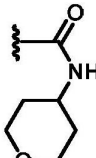
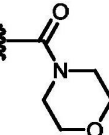
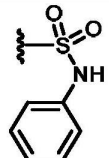
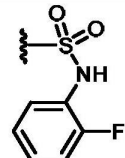
[0109]

49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	
85		86		87	
88		89		90	

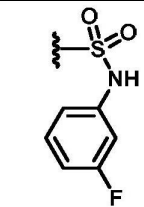
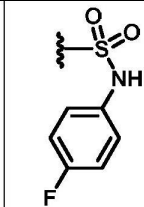
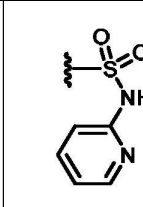
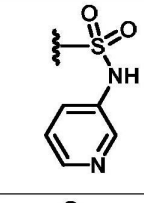
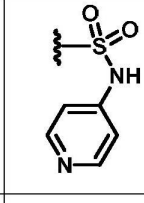
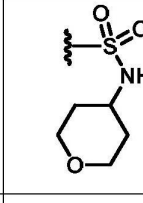
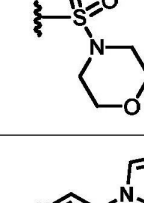
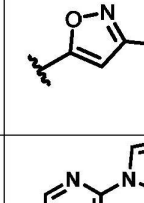
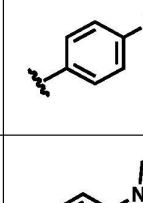
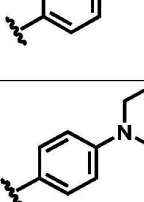
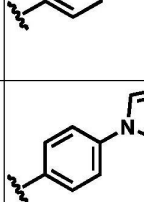
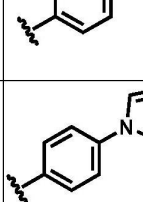
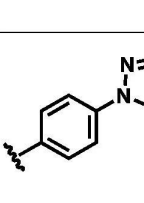
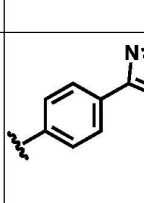
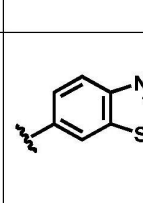
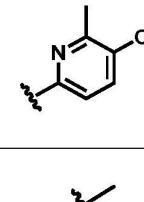
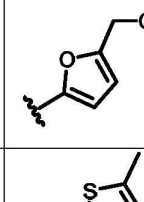
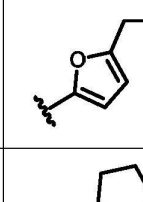
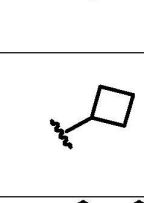
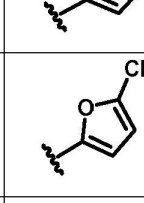
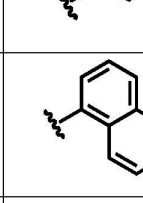
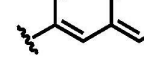


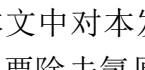
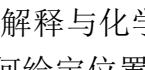
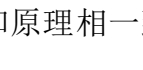
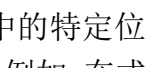
[0110]

91		92		93	
94		95		96	
97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	
109		110		111	
112		113		114	
115		116		117	
118		119		120	
121		122		123	
124		125		126	

[0111]

127		128		129	
130		131		132	
133		134		135	
136		137		138	
139		140		141	
142		143		144	
145		146		147	
148		149		150	
151		152		153	
154		155		156	

[0112]

157		158		159	
160		161		162	
163		164		165	
166		167		168	
169		170		171	
172		173		174	
175		176		177	
178		179		180	
181		182		183	
184					

[0113] 应理解,本文中对本发明的描述应被解释与化学键合的规律和原理相一致。在某些情况下,可能有必要除去氢原子以使得在任何给定位置容纳取代基。

[0114] 旨在分子中的特定位置上的任何取代基或变量(例如, $R_1$ 、 $R_2$ 等)的定义独立于其在分子中别处的定义。例如,在式(V-1)中,当n为2时,两个 $R_6$ 基团各自可以相同或不同。

[0115] 仍应理解,本发明的化合物可含有一个或多个不对称碳原子,并且可以外消旋、非对映异构和光学活性形式存在。仍应理解,本发明的某些化合物可以以不同的互变异构形式存在。所有互变异构体均涵盖在本发明的范围内。

[0116] 在某些实施方式中,本发明提供了用于预防或治疗RSV活性和用于治疗受试者RSV感染的方法。所述方法包括给药治疗有效量的式(I)的化合物。

[0117] 本发明还提供式(I)化合物在制备用于预防或治疗RSV的药物中的用途。

[0118] 因此,在一种实施方式中,将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与甾体抗炎化合物组合,例如布地奈德或氟替卡松。在优选的实施方式中,以低剂量将甾体给药以使免疫抑制作用最小化。在其他实施方式中,将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与非甾体抗炎化合物组合,例如白三烯拮抗剂如Singulair (Merck) 或安可来 (Astra Zeneca)、磷酸二酯酶4抑制剂如罗氟司特 (Altana)、TNF $\alpha$ 抑制剂如Enbrel (Amgen)、Remicade (Centocor)、Humira (Abbott) 或CDP870 (Celltech) 或NSAIDs。在其他实施方式中,式(I)的化合物与白介素8或白介素9抑制剂组合。因此,本发明还涉及包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及抗炎化合物的产品以在RSV治疗中同时、分别或相继使用。

[0119] 本发明还涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与抗流感化合物的组合,以及这种组合在治疗并发的RSV和流感感染中的用途。因此,本发明还涉及包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及抗流感化合物的产品以在并发的RSV和流感感染治疗中同时、分别或相继使用。本发明的化合物可以多种剂型给药。因此,它们可以例如以片剂、糖锭、锭剂、水性或油性混悬剂、可分散的散剂或颗粒剂的形式经口给药。本发明的化合物还可以经肠胃外给药,无论是皮下、静脉内、肌内、胸骨内、透皮或通过输注技术。所述化合物也可以作为栓剂给药。

[0120] 在某些实施方式中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种另外的剂在单一药物组合物中一起给药。在某些实施方式中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种另外的剂作为两种或更多种单独的药物组合物给药。例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以在一种药物组合物中给药,并且至少一种另外的剂可以在第二药物组合物中给药。如果存在至少两种另外的剂,则一种或多种另外的剂可以在包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的第一药物组合物中,以及至少一种另外的剂可以在第二种药物组合物中。

[0121] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种另外的剂的给药顺序可以改变。在某些实施方式中,在所有另外的剂之前给药式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些其他实施方式中,在至少一种另外的剂之前给药式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一些其他实施方式中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种另外的剂同时给药。在再一些其他实施方式中,在给药至少一种另外的剂之后给药式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方式中,在给药所有另外的剂之后给药式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0122] 一段时间后,感染剂(例如RSV)可能对一种或多种治疗剂产生抗性。在某些实施方式中,向感染有对一种或多种不同的抗RSV剂(例如,利巴韦林)有抗性的RSV的受试者给药式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方式中,与对其他RSV药物有抗性的RSV毒株的发展相比,当用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐治疗受试者时,抗性RSV毒株

的发展延迟。

[0123] 在实施方式中,通过鼻内或支气管内给药来给药本发明的化合物。本发明还提供了含有药物的吸入器或喷雾器,所述药物包含(a)如上所限定的式(I)的苯二氮草衍生物或其药学上可接受的盐,以及(b)药学上可接受的载体或稀释剂。

[0124] 本发明还提供了含有式I化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或稀释剂的药物组合物。在某些实施方式中,本发明提供了包含式I的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种另外的抗RSV剂(例如本文中公开的抗RSV剂)的药物组合物。优选地,本发明的组合制剂包含式I化合物或其药学上可接受的盐以及通过相同的给药途径可生物利用的一种或多种另外的抗RSV剂。在优选的实施方式中,式I化合物或其药学上可接受的盐和另外的抗RSV剂(一种或多种)是可口服的,并且药物组合物为适合于用于口服给药的形式。

[0125] 本发明的化合物及组合通常配制成用于与药学上可接受的载体或稀释剂一起给药。例如,固体口服形式与活性化合物一起含有稀释剂,例如乳糖、右旋糖、蔗糖、纤维素、玉米淀粉或马铃薯淀粉;润滑剂,例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁或硬脂酸钙和/或聚乙二醇;粘合剂;例如淀粉、阿拉伯树胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮;分解剂,例如淀粉、藻酸、藻酸盐或淀粉羟乙酸钠;起泡混合物;染料;甜味剂;润湿剂,例如卵磷脂、聚山梨酯、十二烷基硫酸盐;以及通常用于药物制剂的无毒且无药理活性的物质。这样的药物制剂可以以已知的方式例如通过混合、制粒、压片、糖包衣或膜包衣工艺来制备。

[0126] 用于口服给药的液体分散剂可以是糖浆剂、乳剂和混悬剂。糖浆剂可包含例如蔗糖或蔗糖与甘油和/或甘露醇和/或山梨糖醇作为载体。

[0127] 混悬剂和乳剂可包含作为载体,例如天然树胶、琼脂、藻酸钠、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯醇。用于肌肉注射的混悬剂或溶液剂可与活性化合物一起包含药学上可接受的载体,例如无菌水、橄榄油、油酸乙酯、乙二醇,例如丙二醇,如果需要的话,可包含适量的盐酸利多卡因。

[0128] 用于注射或输注的溶液剂可包含作为载体,例如,无菌水或者优选地其可以是无菌的等渗盐水溶液的形式。

[0129] 本发明还涉及如上所限定的新的化合物;或其药学上可接受的盐,用于治疗人或动物体的方法。本发明还涉及包含如上限定的新的化合物以及药学上可接受的稀释剂或载体的药物组合物。优选地,药物组合物包含如上限定的新的化合物的药学上可接受的盐。药学上可接受的盐如上文所限定。本发明的新的化合物通常以如上限定的方式给药,并且所述化合物通常以如上限定的方式配制用于给药。

[0130] 优选地,药物组合物包含本发明的新的化合物的光学活性异构体。因此,例如,优选的仅含有一个手性中心的本发明的新的化合物包括基本上纯的形式的R对映异构体、基本上纯的形式的S对映异构体以及包含过量的R对映异构体或过量的S对映异构体的对映异构体混合物。特别优选地,药物组合物含有基本上为纯的光学异构体的本发明的化合物。为了避免疑问,如果需要的话,本发明的新的化合物可以溶剂化物的形式使用。

[0131] 本发明的其他方面是使用本文中所述的任何合成方法制备本文所述的任何化合物的方法。

### [0132] 定义

[0133] 下面列出了用于描述本发明的各种术语的定义。这些定义适用于整个说明书和权利要求书中使用的术语,除非在特定情况下单独或者作为较大基团的一部分另有限制。

[0134] 本文中所用的术语“烷基”是指饱和的一价直链或支链烃基。优选的烷基包括 $C_1-C_6$ 烷基和 $C_1-C_8$ 烷基。 $C_1-C_6$ 烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、新戊基、正己基;以及 $C_1-C_8$ 烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、新戊基、正己基、庚基和辛基。

[0135] 本文中所用的术语“烯基”是指通过除去单个氢原子而具有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基。优选的烯基包括 $C_2-C_6$ 烯基和 $C_2-C_8$ 烯基。烯基包括但不限于例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、庚烯基、辛烯基等。

[0136] 本文中所用的术语“炔基”是指通过除去单个氢原子而具有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基。优选的炔基包括 $C_2-C_6$ 炔基和 $C_2-C_8$ 炔基。代表性的炔基包括但不限于例如乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、庚炔基、辛炔基等。

[0137] 应理解,本文中所述的任何烷基、烯基、炔基和环烷基部分也可以是脂族基团、脂环族基团或杂环基团。“脂族”基团是非芳族部分,其可包含碳原子、氢原子、卤素原子、氧、氮或其他原子的任何组合,并且任选地包含一个或更多个不饱和单元,例如,双键和/或三键。脂族基团可以是直链的、支链的或环状的,并且优选包含约1个至约24个碳原子,更通常包含约1个至约12个碳原子。除脂族烃基外,脂族基团还包括例如聚烷氧基烷基,诸如例如聚亚烷基二醇、聚胺和聚亚胺。此类脂族基团可以被进一步取代。

[0138] 如本文所用的术语“脂环族”表示通过除去单个氢原子衍生自单环或双环饱和碳环化合物的单价基团。实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环[2.2.1]庚基和双环[2.2.2]辛基。此类脂环族基团可以被进一步取代。

[0139] 术语“亚炔基”是指从该其中除去了另外的氢原子以形成双自由基的炔基。亚炔基包括但不限于,例如,亚乙炔基、亚丙炔基、丁炔基、1-甲基-2-丁炔-1-烯基、亚庚炔基、亚辛炔基等。

[0140] 术语“碳环”是指含有零个杂原子环原子的饱和(例如,“环烷基”)、部分饱和(例如,“环烯基”或“环炔基”)或完全不饱和(例如,“芳基”)的环系统。“环原子”或“环成员”是结合在一起形成一个或多个环的原子。当碳环基团是连接所示化学结构中两个其他元素的二价部分时,该碳环基团可以通过任何两个可取代的环原子连接至两个其他元素。 $C_4-C_6$ 碳环具有4-6个环原子。

[0141] 如本文所用的术语“环烷基”是指单环或多环饱和碳环化合物,并且碳原子可以任选地被氧代取代。多环环烯基可包含稠合环。优选的环烷基包括 $C_3-C_8$ 环烷基和 $C_3-C_{12}$ 环烷基。 $C_3-C_8$ -环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基;以及 $C_3-C_{12}$ -环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环[2.2.1]庚基和双环[2.2.2]辛基。

[0142] 如本文所用的术语“环烯基”是指具有至少一个碳-碳双键并且碳原子可任选地被氧代取代的单环或多环碳环化合物。多环环烯基可以包含稠合环、共价连接的环或其组合。优选的环烯基包括 $C_3-C_8$ 环烯基和 $C_3-C_{12}$ 环烯基。 $C_3-C_8$ -环烯基的实例包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基等;以及 $C_3-C_{12}$ -环烯基的实例包括



但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基等。

[0143] 术语“杂环烷基”和“杂环的”可互换使用并且是指非芳族的3、4、5、6、7或8或9-12元环或双环或三环基团稠合的或桥接的或螺环系统,其中:(i)每个环包含一至三个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,(ii)每个5元环具有0至1个双键,且每个6-、7-、8-或9-12元环具有0至2个双键,(iii)氮和硫杂原子可任选被氧化,(iv)氮杂原子可任选被季铵化,(v)以上任何环可与苯环稠合,以及(vi)其余的环原子是可任选被氧取代的碳原子。代表性的杂环烷基包括但不限于[1,3]二氧戊环、吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、噁唑烷基、异噁唑啉基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、喹啉基、哒嗪酮基、2-氮杂双环[2.2.1]庚基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、5-氮杂螺[2.5]辛基、1-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基和四氢呋喃基。这样的杂环基可以进一步被取代以得到经取代的杂环。杂芳基或杂环基团可以是C-连接或N-连接的(在可能的情况下)。

[0144] 如本文所用的术语“芳基”是指包含至少一个芳环的单环或多环碳环系统,所述芳环包括但不限于苯基、萘基、四氢萘基、茚满基、茚基等。多环芳基是包含至少一个芳环的多环系统。多环芳基可包含稠合环、共价连接的环或其组合。

[0145] 本文所用的术语“杂芳基”是指具有一个或多个选自S、O和N的环原子的单环或多环芳族基团;以及剩余的环原子是碳,其中环中包含的任何N或S都可以被任选地氧化。优选的杂芳基是单环或双环。杂芳基基团包括但不限于吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、喹啉基等。多环杂芳基可包含稠合环、共价连接的环或其组合。

[0146] 根据本发明,芳族基团可以被取代或未被取代。

[0147] 如本文所用的术语“芳基烷基”是指其中亚烷基链连接至芳基的官能团。实例包括但不限于苄基、苯乙基等。术语“经取代的芳基烷基”是指其中芳基被取代的芳基烷基官能团。类似地,术语“杂芳基烷基”是指其中亚烷基链连接至杂芳基的官能团。实例包括但不限于吡啶基甲基、嘧啶基乙基等。术语“经取代的杂芳基烷基”是指杂芳基被取代的杂芳基烷基官能团。

[0148] 除非另有说明,否则单独或与其他术语组合使用的术语“烷氧基”是指具有指定数量的碳原子通过氧原子与分子的其余部分连接的烷基,诸如例如甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基(异丙氧基)以及更高同系物和异构体。优选的烷氧基是(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基。

[0149] 本文所用的术语“卤代”或“卤素”单独或作为另一取代基的一部分,是指氟、氯、溴或碘原子。

[0150] 术语“氢”包括氢和氘。另外,原子的列举包括该原子的其他同位素,只要所得化合物是药学上可接受的即可。

[0151] 如本文所用的术语“经取代的”是指用包括但不限于以下的取代基独立地取代其上的一个、两个、三个或更多个氢原子:氘、氚、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、经保护的羟基、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NH<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、经保护的氨基、烷氧基、硫代烷氧基、氧代、硫代、-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、-卤-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烷基、-卤-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-烯基、-卤-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-炔基、-卤-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烷基、-NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-烯基、-NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-炔基、-NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、-NH-芳基、-NH-杂芳基、-NH-杂环烷基、-二烷基氨基、-二芳基氨基、-二杂芳基氨基、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-

烷基、-O-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-烯基、-O-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-炔基、-O-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、-O-芳基、-O-杂芳基、-O-杂环烷基、-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烷基、-C(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-烯基、-C(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-炔基、-C(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-杂芳基、-C(O)-杂环烷基、-CONH<sub>2</sub>、-CONH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烷基、-CONH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-烯基、-CONH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-炔基、-CONH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、-CONH-芳基、-CONH-杂芳基、-CONH-杂环烷基、-OCO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烷基、-OCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-烯基、-OCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-炔基、-OCO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、-OCO<sub>2</sub>-芳基、-OCO<sub>2</sub>-杂芳基、-OCO<sub>2</sub>-杂环烷基、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烷基、-OCONH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-烯基、-OCONH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-炔基、-OCONH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、-OCONH-芳基、-OCONH-杂芳基、-OCONH-杂环烷基、-NHC(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烷基、-NHC(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-烯基、-NHC(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-炔基、-NHC(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、-NHC(O)-芳基、-NHC(O)-杂芳基、-NHC(O)-杂环烷基、-NHCO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烷基、-NHCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-烯基、-NHCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-炔基、-NHCO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、-NHCO<sub>2</sub>-芳基、-NHCO<sub>2</sub>-杂芳基、-NHCO<sub>2</sub>-杂环烷基、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烷基、-NHC(O)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-烯基、-NHC(O)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-炔基、-NHC(O)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、-NHC(O)NH-芳基、-NHC(O)NH-杂芳基、-NHC(O)NH-杂环烷基、NHC(S)NH<sub>2</sub>、-NHC(S)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烷基、-NHC(S)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-烯基、-NHC(S)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-炔基、-NHC(S)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、-NHC(S)NH-芳基、-NHC(S)NH-杂芳基、-NHC(S)NH-杂环烷基、-NHC(NH)NH<sub>2</sub>、-NHC(NH)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烷基、-NHC(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-烯基、-NHC(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-炔基、-NHC(NH)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、-NHC(NH)NH-芳基、-NHC(NH)NH-杂芳基、-NHC(NH)NH-杂环烷基、-NHC(NH)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烷基、-NHC(NH)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-烯基、-NHC(NH)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-炔基、-NHC(NH)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、-NHC(NH)-芳基、-NHC(NH)-杂芳基、-NHC(NH)-杂环烷基、-C(NH)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烷基、-C(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-烯基、-C(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-炔基、-C(NH)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、-C(NH)NH-芳基、-C(NH)NH-杂芳基、-C(NH)NH-杂环烷基、-S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烷基、-S(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-烯基、-S(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-炔基、-S(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、-S(O)-芳基、-S(O)-杂芳基、-S(O)-杂环烷基、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-烯基、-SO<sub>2</sub>NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-炔基、-SO<sub>2</sub>NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、-SO<sub>2</sub>NH-芳基、-SO<sub>2</sub>NH-杂芳基、-SO<sub>2</sub>NH-杂环烷基、-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烷基、-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-烯基、-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-炔基、-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、-NHSO<sub>2</sub>-芳基、-NHSO<sub>2</sub>-杂芳基、-NHSO<sub>2</sub>-杂环烷基、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-芳基、-芳烷基、-杂芳基、-杂芳基烷基、-杂环烷基、-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、聚烷氧基烷基(polyalkoxyalkyl)、聚烷氧基、甲氧基甲氧基、-甲氧基乙氧基、-SH、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-烷基、-S-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-烯基、-S-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-炔基、-S-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基、-S-芳基、-S-杂芳基、-S-杂环烷基、甲硫基甲基或-L'-R'，其中L'为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烯基或C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚炔基，以及R'为芳基、杂芳基、杂环基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基。可以理解的是，芳基、杂芳基、烷基等可被进一步取代。在一些情况下，取代部分中的各个取代基还任选被一个或多个基团取代，每个基团独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NO<sub>2</sub>、-CN或-NH<sub>2</sub>。

[0152] 如本文所用的术语“任选地被取代”是指所提及的基团可以被取代或未被取代。在一种实施方式中,提及的基团任选被零个取代基取代,即,提及的基团是未经取代的。在其他实施方式中,提及的基团任选地被一个或多个单独地和独立地选自本文所述的基团的另外的基团所取代。

[0153] 根据本发明,本文中所述的任何芳基、经取代的芳基、杂芳基和经取代的杂芳基可以是任何芳族基团。芳族基团可以是经取代的或未经取代的。

[0154] 应理解,本文中所述的任何烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环和环烯基部分也可以是脂族基团或脂环族基团。

[0155] “脂族”基团是由碳原子、氢原子、卤素原子、氧、氮或其他原子的任何组合组成的非芳族部分,并且任选地包含一个或多个不饱和单元,例如,双键和/或三键。脂族基团的实例是官能团,例如烷基、烯基、炔基、 $-O$ 、 $-OH$ 、 $-NH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)$ 、 $-S(O)_2$ 、 $-C(O)O$ 、 $-C(O)NH$ 、 $-OC(O)O$ 、 $-OC(O)NH$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)C(O)NH$ 、 $-NHS(O)_2NH$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NHS(O)_2$ 、 $-C(O)NHS(O)_2NH$ 或 $-C(O)NHS(O)_2NH_2$ 等,包含一个或多个官能团非芳族烃(任选经取代的)的基团以及其中一个或多个非芳族烃(任选经取代的)的碳被官能团取代的基团。脂族基团的碳原子可任选被氧取代。脂族基团可以是直链的、支链的、环状的或其组合,并且优选地包含约1个至约24个之间的碳原子,更典型地约1个至约12个之间的碳原子。除本文中所用的脂族烃基外,脂族基团还明确包括例如烷氧基烷基、聚烷氧基烷基例如聚亚烷基二醇、聚胺和聚亚胺。脂族基团可以任选地被取代。

[0156] 如本文所用的术语“脂环族”是指通过除去单个氢原子衍生自单环或多环饱和碳环化合物的单价基团。实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环[2.2.1]庚基和双环[2.2.2]辛基。此类脂环族基团可以被进一步取代。

[0157] 应理解,当用作连接两个或更多个基团或取代基(其可以在相同或不同原子上)的连接键时,本文所述的任何烷基、烯基、炔基、脂环族、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环、脂族基团等也可以是二价或多价基团。本领域技术人员可以容易地从其存在的上下文确定任何这样的基团的化合价。

[0158] 如本文所用的术语“羟基活化基团”是指本领域已知的活化羟基以使其在合成过程例如在取代或消除反应中脱离的不稳定化学部分。羟基活化基团的实例包括但不限于甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、对硝基苯甲酸酯、磷酸酯等。

[0159] 如本文所用的术语“活化的羟基”是指被如上定义的羟基活化基团活化的羟基,包括例如甲磺酸根、甲苯磺酸根、三氟甲磺酸根、对硝基苯甲酸酯基、磷酸酯基。

[0160] 如本文所用的术语“经保护的羟基”是指被如上所限定的羟基保护基团保护的羟基,包括例如苯甲酰基、乙酰基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、甲氧基甲基。

[0161] 如本文所用的术语“羟基保护基团”是指在本领域中已知在合成过程中保护羟基免于不希望的反应的不稳定的化学部分。在所述合成过程(个或多个)之后,可选择性地除去本文所述的羟基保护基团。本领域已知的羟基保护基团一般在T.H.Greene和P.G., S.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley&Sons, New York (1999) 中描述。羟基保护基团的实例包括苄氧基羰基、4-硝基苄氧基羰基、4-溴苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、甲氧基羰基、叔丁氧基羰基、异丙氧基羰基、二苯基甲氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基羰基、2-糠基氧基羰基、烯丙基氧基羰基、乙酰基、甲酰基、氯乙酰基、三氟乙酰基、甲氧基乙酰基、苯氧基乙酰基、苯甲酰基、甲基、叔丁基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、苄基、对甲氧基苄基二苯甲基、三苯甲基(三苯基)、四氢呋喃基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、苄氧基甲基、2,2,2-三乙氧基乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、甲磺酰基、对甲苯磺酰基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基等。用于本发明的优选的羟基保护基是乙酰基(Ac或 $-C(O)CH_3$ )、苯甲酰基(Bz或 $-C(O)C_6H_5$ )和三甲基甲硅烷基(TMS或 $-Si(CH_3)_3$ )等。

[0162] 如本文所用的术语“羟基前药基团”是指本领域已知的通过覆盖或掩蔽羟基以瞬

时方式改变母体药物的物理化学性质并因此改变其母体药物的生物学特性的前部分基团 (promoiety group)。在所述合成过程 (一个或多个) 之后, 本文中所述的羟基前药基团必须能够在体内还原为羟基。本领域已知的羟基前药基团在 Kenneth B. Sloan, Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery, (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; 第53卷), Marcel Dekker, Inc., New York (1992) 中有一般性描述。

[0163] 如本文所用的术语“氨基保护基团”是指在本领域中已知在合成过程中保护氨基免于不希望的反应的不稳定的化学部分。在所述合成过程 (一个或多个) 之后, 可以选择性地除去本文所述的氨基保护基团。本领域已知的氨基保护基团在 T.H. Greene 和 G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons, New York (1999) 中有一般性描述。氨基保护基团的实例包括但不限于甲氧羰基、叔丁氧羰基、9-苄基-甲氧羰基、苄氧羰基等。

[0164] 如本文所用的术语“经保护的氨基”是指被如上所限定的氨基保护基团保护的氨基。

[0165] 术语“离去基团”是指可以在取代反应如亲核取代反应中被其他官能团或原子取代的官能团或原子。举例来说, 代表性的离去基团包括氯基、溴基和碘基; 磺酸酯基例如甲磺酸根、甲苯磺酸根、溴磺酸根、硝基苯磺酸根 (nosylate) 等; 以及酰氧基, 例如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等。

[0166] 本文所述的化合物含有一个或多个不对称中心, 因此产生对映异构体、非对映异构体和其他立体异构形式, 这些形式可以按照绝对立体化学的方式定义为 (R) - 或 (S) -, 或对于氨基酸定义为 (D) - 或 (L) -。本发明旨在包括所有这些可能的异构体以及其外消旋和光学纯形式。可以通过上述步骤由其各自的光学活性前体或者通过拆分外消旋混合物来制备光学异构体。拆分可以在拆分剂存在下, 通过色谱法或通过重复结晶或通过本领域技术人员已知的这些技术的某些组合来进行。可以在以下中找到有关拆分的更多详细信息 Jacques, 等人, Enantiomers, Racemates, and Resolutions (John Wiley & Sons, 1981)。当本文中所述的化合物包含烯烃双键或其他几何不对称中心时, 除非另有说明, 否则该化合物旨在包括 E 和 Z 几何异构体。同样, 也旨在包括所有互变异构形式。除非本文如此指出, 否则本文中出现的任何碳-碳双键的构型仅是为了方便起见而选择, 而不是旨在指定特定的构型; 因此, 在本文中任意描述为反式的碳-碳双键可以是顺式、反式或两者以任何比例的混合物。

[0167] 本发明的某些化合物还可以以可分离的不同的稳定构象形式存在。由于围绕不对称单键的有限旋转而引起的扭转不对称, 例如由于空间位阻或环应变, 可允许分离不同的构象异构体。本发明包括这些化合物的每种构象异构体及其混合物。

[0168] 如本文所用的术语“受试者”是指哺乳动物。因此, 受试者是指例如狗、猫、马、牛、猪、豚鼠等。优选地, 受试者是人类。当受试者是人类时, 该受试者在本文中 can 称为患者。

[0169] 如本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指通过本发明的方法形成的化合物的那些盐, 其在合理的医学判断范围内适用于与人和低等动物的组织接触而没有不适当的毒性、刺激性、过敏响应等, 并且与合理的获益/风险比相称。药学上可接受的盐是本领域公知的。

[0170] Berge, 等人在 J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977) 中详细描述了药学上

可接受的盐。这些盐可以在本发明化合物的最终分离和纯化过程中原位制备,或者通过使游离碱官能团与合适的有机酸反应而单独制备。药学上可接受的盐的实例包括但不限于无毒酸加成盐,例如氨基与无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或与有机酸例如乙酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸或通过使用本领域中使用的其他方法例如离子交换形成的盐。其他药学上可接受的盐包括但不限于己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。在适当时,另外的药学上可接受的盐包括使用抗衡离子形成的无毒的铵、季铵和胺阳离子,所述抗衡离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有1个至6个碳原子的烷基、磺酸根和芳基磺酸根。

[0171] 药学上可接受的盐还可以通过用合适的碱使母体化合物去质子化,从而形成母体化合物的阴离子共轭碱来制备。在这些盐中,抗衡离子是阳离子。合适的阳离子包括铵和金属阳离子,例如碱金属阳离子,包括 $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 和 $\text{Cs}^+$ ,以及碱土金属阳离子,例如 $\text{Mg}^{2+}$ 和 $\text{Ca}^{2+}$ 。

[0172] 如本文所用的术语“药学上可接受的酯”是指通过本发明的方法形成的在体内水解的化合物的酯并且包括在人体内容易分解而留下母体化合物或其盐的那些。合适的酯基包括例如衍生自药学上可接受的脂族羧酸特别是链烷酸、链烯酸、环链烷酸和链烷二酸的那些,其中每个烷基或烯基部分有利地具有不超过6个碳原子。特定酯的实例包括但不限于甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和琥珀酸乙酯。

[0173] 如本文所用的术语“药学上可接受的前药”是指通过本发明的方法形成的化合物的那些前药,其在合理的医学判断范围内适用于与人和低等动物的组织接触而具有不当的毒性、刺激性、过敏性响应等,与合理的受益/风险比相称,并且对于其预期用途有效并且在可能的情况下,为本发明化合物的两性离子形式。本文所用的“前药”是指这样的化合物,其通过代谢手段(例如通过水解)在体内可转化以提供由本发明的式所描绘的任何化合物。各种形式的前药在本领域中是已知的,例如,在Bundgaard, (编辑), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, 等 (编辑), Methods in Enzymology, 第4卷, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, 等., (编辑). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, 第5章, 113-191 (1991); Bundgaard, 等., Journal of Drug Deliver Reviews, 8:1-38 (1992); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); Higuchi 和 Stella (编辑) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975); 以及 Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology," John Wiley and Sons, Ltd. (2002) 中所讨论的。

[0174] 还包括其他类型的前药。例如,游离羧基可以被衍生为酰胺或烷基酯。可使用包括但不限于半琥珀酸酯、琥珀酸乙酯、磷酸酯、二甲基氨基乙酸酯和磷酰氧基甲基氧羰基的基

团将游离羟基进行衍生化,如在Advanced Drug Delivery Reviews,1996,19,115中所述。还包括羟基和氨基的氨基甲酸酯前药,如羟基的碳酸酯前药、磺酸酯和硫酸酯。还包括将羟基衍生为(酰氧基)甲基和(酰氧基)乙基醚,其中所述酰基可以是烷基酯,任选地被包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团取代,或者其中所述酰基是如上所述的氨基酸酯。这种类型的前药描述于J.Med.Chem.1996,39,10中。游离胺也可以衍生为酰胺、磺酰胺或膦酰胺。所有这些前药部分可以并入包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团。在某些实施方式中,本发明的化合物可以并入两个或更多个在体内被代谢除去以产生活性母体化合物的基团。例如,其中R<sub>1</sub>是氨基酸残基的式I化合物也可以例如在糖残基的羟基处被酯化以形成具有可以在体内被除去以产生活性化合物的两个基团的化合物。

[0175] 本文所用的术语“治疗”是指缓解、减轻、减少、消除、调节或改善,即引起疾病状态或病症的消退。治疗还可以包括抑制(即,阻止现有疾病状态或病症的发展)和缓解或改善(即例如当疾病状态或病症可能已经存在时,引起现有疾病状态或病症的消退)。

[0176] 如本文所用的术语“预防”是指完全或几乎完全阻止疾病状态或病症在患者或受试者中发生,尤其是当患者或受试者易患这种疾病或处于患上疾病或病症的危险时。

[0177] 术语“治疗有效量”和“有效量”用于表示引起指示的生物响应或药物响应的活性化合物或药物剂的量。在联合治疗(即,两种或更多种活性药物剂的给药)的情况下,治疗有效量是指组合引起所期望响应的每种剂的量,即使组合中任何一种剂的量本身不足以提供这样的响应的情况下也是如此。例如,化合物或化合物的组合的治疗有效量是预防、治疗、减轻或改善一种或多种疾病的症状或病症或延长所治疗的受试者的存活所需的所述化合物或化合物组合的量。该响应可以发生在组织、系统、动物或人中,并且包括减轻所治疗疾病的体征或症状。鉴于本文中提供的公开内容,确定化合物或两种或更多种化合物的组合的有效量完全在本领域技术人员的能力范围内。作为剂量所需的本文中公开的化合物的治疗有效量将取决于给药途径、所治疗的动物(包括人)的类型以及所考虑的具体动物的身体特征。可以调整剂量以获得期望的效果,但是将取决于例如体重、饮食、同时用药以及医学领域技术人员将认识到的其他因素之类的因素。

[0178] 用于确定治疗病毒感染(例如副粘病毒)的方法的有效性的各种指标是本领域技术人员已知的。合适指标的实例包括但不限于病毒载量减少、病毒复制减少、病毒RNA减少、血清转化时间减少(患者血清中无法检测到病毒)、临床结果中发病率或死亡率降低和/或疾病响应的其他指标。

[0179] 在一些实施方式中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的有效量是有效降低病毒滴度到基本上检测不到或非常低的水平的量,例如,小于1.7Log<sub>10</sub>噬菌斑形成单位当量(PFUe)/mL,或小于0.3Log<sub>10</sub>噬菌斑形成单位当量(PFUe)/mL。在一些实施方式中,与给药组合之前的病毒载量相比,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以降低病毒载量(例如,在接受组合的初始剂量后60小时)。在一些实施方式中,本文中所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐可将病毒载量降低至低于1.7Log<sub>10</sub>(PFUe)/mL,或低于0.3Log<sub>10</sub>(PFUe)/mL。在一些实施方式中,与给药组合之前的病毒载量相比,本文中所述的化合物的组合可实现将受试者血清中病毒滴度从约1.5-log降低至约2.5-log,从约3-log降低至约4-log,或降低大于约5-log。例如,在给药组合之前以及在接受组合的初始剂量后数小时(例如,在接受组合的初始剂量后60小时)测量病毒载量。

[0180] 如本文所用的术语“抗性”是指对治疗剂(一种或多种)显示出延迟、减轻和/或无效响应的病毒株。例如,在用抗病毒剂治疗后,与感染有非抗性毒株的受试者所表现出的病毒载量的降低的量相比,感染有抗性病毒的受试者的病毒载量可减少的程度较小。

[0181] 另外,本发明的化合物(包括化合物的盐)可以以水合或非水合(无水)形式或作为与其他溶剂分子的溶剂化物形式存在。水合物的非限制性实例包括一水合物、二水合物等。溶剂化物的非限制性实例包括乙醇溶剂合物、丙酮溶剂合物等。

[0182] “溶剂化物”是指包含化学计量或非化学计量的溶剂的溶剂添加形式。一些化合物倾向于以晶体固态捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂化物。如果溶剂是水,则形成的溶剂化物是水合物,当溶剂是醇时,形成的溶剂化物是醇化物。水合物是由一个或多个水分子与其中水保持其分子状态为 $H_2O$ 的物质之一结合而形成的,这种结合能够形成一种或多种水合物。

[0183] 如本文所用的术语“类似物”是指在结构上与另一种相似但组成略有不同的化学化合物(如一个原子被不同元素的原子替换或存在特定官能团的情况下,或将一个功能基团替换为另一个功能基团)。因此,类似物是在功能和外观上与参考化合物相似或相当的化合物。

[0184] 如本文所用的术语“非质子溶剂”是指对质子活性相对惰性的溶剂,即,不充当质子的供体。实例包括但不限于烃类如己烷和甲苯,例如卤代烃,诸如例如,二氯甲烷、氯乙烯、氯仿等,杂环化合物,诸如例如四氢呋喃和N-甲基吡咯烷酮,以及醚,诸如乙醚、双甲氧基甲基醚。这样的溶剂是本领域技术人员熟知的,并且对于特定的化合物和反应条件,单个的溶剂或其混合物可能是优选的,这取决于例如试剂的溶解度、试剂的反应性和优选的温度范围等因素。非质子溶剂的进一步讨论可以在有机化学教科书或专门的专著中找到,例如:Techniques of Chemistry Series, John Wiley&Sons, NY, 1986中,由John A. Riddick等人编辑的Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 第4版, 第II卷。

[0185] 本文所用的术语“质子有机溶剂”或“质子溶剂”是指倾向于提供质子的溶剂,诸如醇,例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇等。这样的溶剂是本领域技术人员所熟知的,并且对于特定的化合物和反应条件,单个的溶剂或其混合物可能是优选的,这取决于例如试剂的溶解度、试剂的反应性和优选的温度范围等因素。关于质子溶剂的进一步讨论可以在有机化学教科书或专门的专著中找到,例如:Techniques of Chemistry Series, John Wiley&Sons, NY, 1986中,由John A. Riddick等人编辑的Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 第4版, 第II卷。

[0186] 本发明所设想的取代基和变量的组合仅是那些导致形成稳定化合物的那些。如本文所用的术语“稳定的”是指具有足以允许制备的稳定性并且将所述化合物的完整性维持足够长的时间以用于本文详述的目的(例如,向受试者治疗性或预防性给药)的化合物。

[0187] 合成的化合物可以从反应混合物中分离并通过例如柱色谱法、高压液相色谱法或重结晶的方法进一步纯化。此外,各种合成步骤可以以交替的顺序或次序进行以得到所期望的化合物。此外,本文中描述的溶剂、温度、反应持续时间等仅出于说明的目的,并且反应条件的变化可以产生本发明所需的桥接大环产物。可用于合成本文中所述化合物的合成化学转化和保护基团方法(保护和脱保护)包括,例如在以下中描述的哪些:R. Larock,



Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第2版., John Wiley 和 Sons (1991); L. Fieser 和 M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley 和 Sons (1994); 以及 L. Paquette, 编辑., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)。

[0188] 可以通过本文所述的合成方法通过附加各种官能团来修饰本发明的化合物,以增强选择性生物学特性。这样的修饰包括那些增加进入给定的生物系统(例如,血液、淋巴系统、中枢神经系统)的生物渗透、增加口服利用率、增加溶解度以允许通过注射给药、改变代谢和改变排泄率的修饰。

[0189] 药物组合物

[0190] 本发明的药物组合物包含治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或者治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐以及与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的至少一种另外的抗-RSV剂。如本文所用的术语“药学上可接受的载体”是指无毒的惰性固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、包封材料或任何类型的制剂助剂。可以用作药学上可接受的载体的材料的一些实例是糖例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;黄耆胶粉末;麦芽;明胶;滑石;赋形剂例如可可脂和栓剂蜡;油例如花生油、棉籽油等;红花油;芝麻油;橄榄油;玉米油和大豆油;二醇;例如丙二醇;酯例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂例如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇和磷酸盐缓冲溶液,以及其他无毒的相容性润滑剂如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁,以及根据配方师的判断,组合物中还可存在着着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。本发明的药物组合物可以通过口服、直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过散剂、软膏剂或滴剂)、经颊或口服或经鼻喷雾剂向人和其他动物给药。

[0191] 本发明的药物组合物可以口服、胃肠外、通过吸入喷雾、局部、直肠、鼻、颊、阴道或经植入的储存器(贮存容器)给药,优选通过口服给药或通过注射给药。本发明的药物组合物可包含任何常规的无毒的药学上可接受的载体、佐剂或载剂。在某些情况下,可以用药学上可接受的酸、碱或缓冲剂调节制剂的pH以增强配制的化合物或其递送形式的稳定性。如本文所用的术语肠胃外包括皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内和颅内注射或输注技术。

[0192] 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除活性化合物外,液体剂型还可包含本领域常用的惰性稀释剂,诸如例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨醇脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物还可包含佐剂,例如湿润剂、乳化剂和悬浮剂,甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0193] 可根据已知技术使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制可注射制剂,例如无菌的可注射水性或油质悬浮剂。无菌注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液剂、混悬剂或乳剂,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的载剂和溶剂是水、林格氏溶液、U.S.P以及等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发油通

常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,在注射剂的制备中使用脂肪酸例如油酸。

[0194] 可注射制剂可例如通过细菌截留过滤器过滤或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌,所述无菌固体组合物可在使用前溶解或分散在无菌水或其他无菌可注射介质中。

[0195] 为了延长药物的作用,通常需要减缓药物从皮下或肌内注射的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体混悬液来实现。药物的吸收速率则取决于其溶解速率,而溶解速率又取决于晶体尺寸和晶形。可替换地,通过将药物溶解或悬浮在油性载剂中来实现肠胃外给药的药物形式的延迟吸收。通过在可生物降解的聚合物(例如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成药物的微胶囊基质来制备可注射的积存(储库/储存)形式。根据药物与聚合物的比例和所用特定聚合物的性质,可以控制药物的释放速率。其他可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还可以通过将药物截留在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备积存可注射制剂。

[0196] 用于直肠或阴道给药的组合物优选是栓剂,其可以通过将本发明的化合物与合适的无刺激性的赋形剂或载体(例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡)混合而制备,该栓剂在环境温度下为固体,但在体温下为液体。因此在直肠或阴道腔中融化并释放出活性化合物。

[0197] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在此类固体剂型中,活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体(例如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下混合:a)填充剂或增量剂例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅胶,b)粘合剂诸如例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c)润湿剂例如甘油,d)崩解剂例如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,e)溶液阻滞剂例如石蜡,f)吸收促进剂例如季铵化合物,g)润湿剂诸如例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,h)吸收剂例如高岭土和膨润土,以及i)润滑剂例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。

[0198] 相似类型的固体组合物还可以用作软硬填充明胶胶囊中的填充剂,所述胶囊使用例如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[0199] 活性化合物还可以与一种或多种如上所述的赋形剂以微囊形式存在。片剂、糖衣丸(dragees)、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和壳例如肠溶衣、控释包衣以及药物配制领域已知的其他包衣来制备。在这样的固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。按照常规做法,这些剂型还可包含除惰性稀释剂以外的其他物质,例如压片润滑剂和其他压片助剂例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。它们可以任选地包含遮光剂,并且还可以是这样的组合物,其仅在或任选地以延迟方式优先在肠道的某些部分中释放活性成分(一种或多种)。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。

[0200] 用于局部或透皮给药本发明化合物的剂型包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、散剂、溶液剂、喷雾剂、吸入剂或贴剂。活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何可能需要的防腐剂或缓冲剂混合。眼用制剂、滴耳剂、眼药膏、散剂和溶液剂也涵盖在本发明的范围内。

[0201] 除本发明的活性化合物外,软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂还可包含赋形剂,例如动植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物。

[0202] 除了本发明的化合物外,散剂和喷雾剂还可包含赋形剂,例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂还可以包含常规推进剂例如氯氟烃。

[0203] 透皮贴剂具有提供将化合物向身体的受控递送的附加优点。这样的剂型可以通过将化合物溶解或分散在合适的介质中来制备。吸收强化剂也可用于增加化合物穿过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

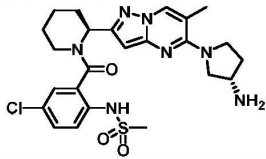
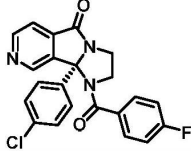
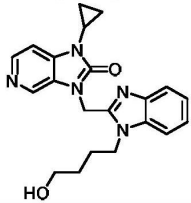
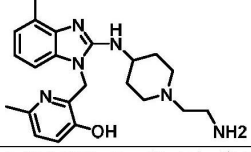

[0204] 对于本领域技术人员而言显而易见的是,待给药的有用体内剂量和特定的给药方式将取决于年龄、体重、疾病的严重程度和所治疗的哺乳动物种类、所用的具体化合物以及使用这些化合物的具体用途。本领域技术人员可以使用常规方法例如人类临床试验和体外研究来确定有效剂量水平(即达到期望结果所需的剂量水平)。

[0205] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语均与本领域普通技术人员通常已知的含义相符。本文中提及的所有出版物、专利、公开的专利申请和其他参考文献均通过引用整体并入本文。

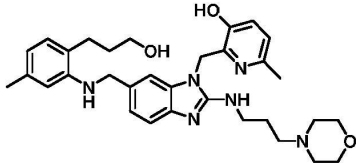
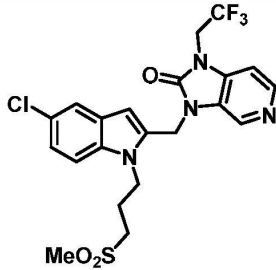
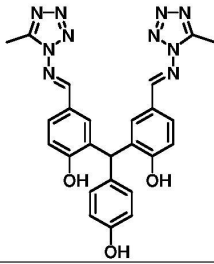
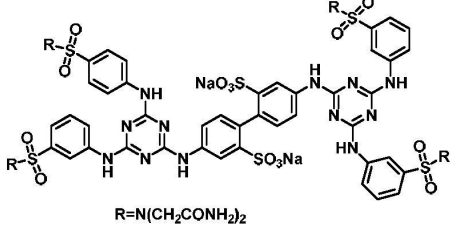
[0206] 用于RSV的组合和交替疗法

[0207] 在某些方面,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或包括本文中所述的化合物的药物组合物与一种或多种另外药剂组合使用。在某些实施方式中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种目前用于治疗RSV的常规护理标准中的剂组合使用。例如,另外的剂可以是利巴韦林、帕利珠单抗和RSV-IGIV。对于RSV的治疗,另外的抗RSV剂包括但不限于抗RSV抗体、融合蛋白抑制剂、N蛋白抑制剂、RSV聚合酶抑制剂、IMPDH抑制剂、干扰素和其他抑制RSV病毒的化合物,或上述任何药物的药学上可接受的盐。本文提供了另外的剂的实例的非限制性列表。

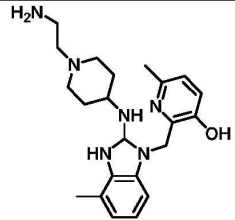
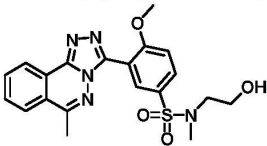
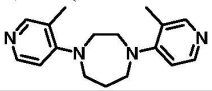
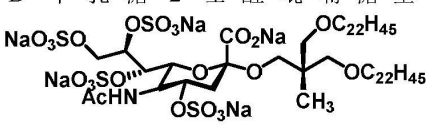
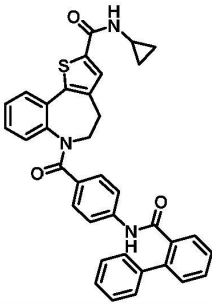
[0208]

药物名称	药物类别	制药公司	IUPAC名称或结构
GS-5806	融合抑制剂	Gilead	N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-甲基吡唑[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羰基)-4-氯苯基)甲磺酰胺 
BTA9881	融合抑制剂	Aviragen	(R)-9b-(4-氯苯基)-1-(4-氟苯甲酰基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1',2':1,2]吡咯并[3,4-c]吡啶-5(9bH)-酮 
BMS-433771	融合抑制剂	Bristol-Myers Squibb	1-环丙基-3-[[1-(4-羟丁基)苯并咪唑-2-基]甲基]咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 
JNJ-2408068	融合抑制剂	Janssen	2-[[2-[[1-(2-氨基乙基)-4-哌啶基]氨基]-4-甲基-1H-苯并咪唑-1-基]-6-甲基-3-吡啶醇 
TMC-353121	融合抑制剂	Janssen	2-[[6-[[[2-(3-羟丙基)-5-甲基苯基]氨基]甲基]-2-[[3-(吗啉-4-基)丙基]氨基]苯并咪唑-1-基]甲 

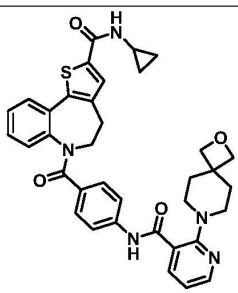
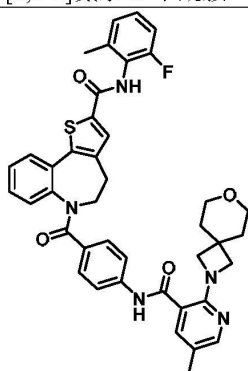
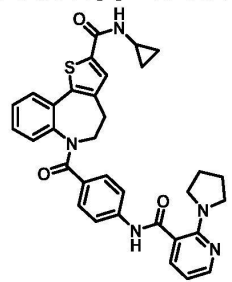
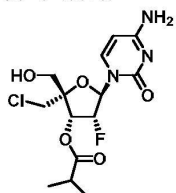
[0209]

			基]-6-甲基吡啶-3-醇 
JNJ-53718678	融合抑制剂	Janssen	
VP-14637 (MDT-637)	融合抑制剂	MicroDose	5,5'-双[1-(((5-氨基-1H-四唑基)亚氨基)甲基)]2,2',4'- 亚甲基三苯酚 
AK0529	融合抑制剂	Ark Biosciences	
RV521	融合抑制剂	Reviral	
MIV-323	融合抑制剂	Medivir	
RFI-641	融合抑制剂		4,4'-双-[4,6-双-[3-(双氨甲酰基甲基-氨磺酰基)-苯 基氨基]-(1,3,5)三嗪-2-基氨基]-联苯-2,2'-二磺酸  $R=N(CH_2CONH_2)_2$
CL387626	融合抑制剂		4,4'-双[4,6-二[3-氨基苯基-N,N-双(2-氨甲酰基乙基)- 磺酰亚氨基]-1,3,5-三嗪-2-基氨基]-联苯-2,2'-二磺酸 二钠盐
R170591	融合抑制剂		2-((2-((1-(2-氨基乙基)哌啶-4-基)氨基)-4-甲基-1H- 苯并[d]咪唑-1-基)甲基))-6-甲基吡啶-3-醇

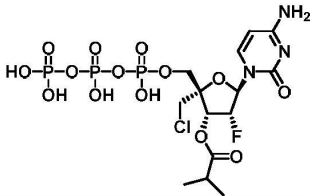
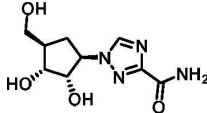
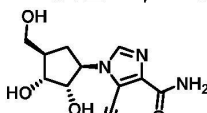
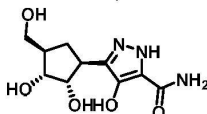
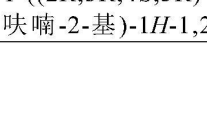
[0210]

			
P13	融合抑制剂		N-(2-羟乙基)-4-甲氧基-N-甲基-3-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[3,4-a]嘧啶-3-基)苯磺酰胺 
C15	融合抑制剂		1,4-双(3甲基吡啶-4-yl)-1,4-高哌嗪 
MBX-300	融合抑制剂		[2,2-双(二十二烷基氧基甲基)丙基-5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-4,7,8,9-四-O-(氧基磺酰基钠)-D-甘油-D-半乳糖-2-壬醛吡喃糖基]甲酸酯 
BTA585	融合抑制剂	Aviragen (Biota)	
T-67	肽融合抑制剂		具有序列 DEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDLL 的肽
T118	肽融合抑制剂		具有序列 FDASISQVNEKINQSLAFIRKSDLLHNVNAGKST 的肽
YM-53403	L 聚合酶抑制剂	Yamanouchi	6-{4-[[[(联苯基-2-基羰基)氨基]苯甲酰基]-N-环丙基-5,6-二氢-4H-噻吩并[3,2-d][1]苯并氮杂-2-甲酰胺 
AZ-27	L 聚合酶抑制剂	Astra Zeneca	6-(4-(2-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺基)苯甲酰基)-N-环丙基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并

[0211]

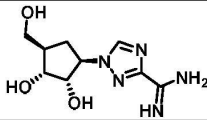

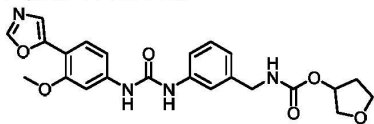
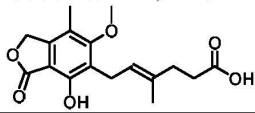
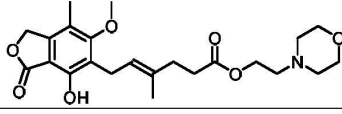
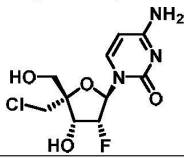
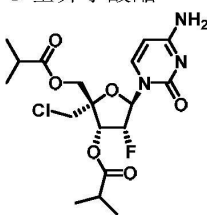
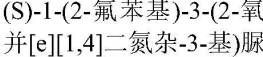
			 <p>[2,3-d]氮杂-2-甲酰胺</p>
PC786	L 聚合酶抑制剂	Pulmocide	
JNJ-64417184	L 聚合酶抑制剂	Janssen	
	L 聚合酶抑制剂		<p>N-环丙基-5-(4-(2-(吡咯烷-1-基)苯甲酰胺基)苯甲酰基)-5,6,7, 10-四氢苯并[b]c 环戊氮杂-9-甲酰胺</p> 
	L 聚合酶抑制剂		<p>6-(4-(2-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)烟酰胺基)苯甲酰基)-N-环丙基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[2,3-d]氮杂-2-甲酰胺</p>
	L 聚合酶抑制剂		<p>4-氨基-8-(3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙氨基丙基]-6,6-二甲基-2-(4-甲基-3-硝基苯基)-1<i>H</i>-咪唑并[4,5-<i>N</i>-异喹啉-7,9(6<i>H</i>,8<i>H</i>)-二酮 (CAS注册号 851658-10-1)</p>
	L 聚合酶抑制剂		<p>(2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>R</i>)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2<i>H</i>)-基)-2-(氯甲基)-4-氟-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-基异丁酸酯</p> 

[0212]

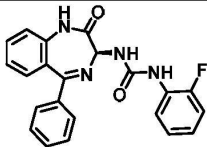
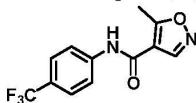
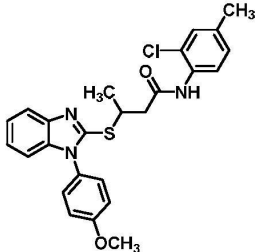
	L 聚合酶抑制剂		<p>((2R,3R,4R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(氯甲基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)三磷酸甲酯</p> 
莫他珠单抗 (MEDI-524)	靶向融合蛋白的抗 RSV 抗体	MedImmune, Astra Zeneca	
帕利珠单抗 (Synagis®)	抗 RSV 抗体	MedImmune	
RSV-IGIV (RespiGam®)	抗 RSV 抗体	MedImmune	
MEDI-8897	靶向融合蛋白的抗 RSV 抗体		
REGN2222	靶向融合蛋白的抗 RSV 抗体		
ALX-0171	靶向融合蛋白的抗 RSV 抗体: 抗 RSV 纳米抗体	Ablynx	
MK-1654	靶向融合蛋白的抗 RSV 抗体	Merck	
利巴韦林			<p>1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)氧杂环戊烷-2-基]-1<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-甲酰胺</p> 
EICAR	IMPDH 抑制剂		<p>5-乙炔基-1-β-D-呋喃核糖基咪唑-4-甲酰胺</p> 
吡唑啉	IMPDH 抑制剂		<p>4-羟基-3-β-D-呋喃核糖基咪唑-5-甲酰胺</p> 
达巴韦林 (塔利韦林)	IMPDH 抑制剂		<p>1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-1<i>H</i>-1,2,4-三唑-3-羧酰肼</p> 



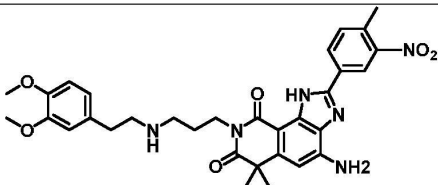
[0213]

			
LY253963	IMPDH 抑制剂		1,3,4-噻二唑-2-基胍胺 
VX-497	IMPDH 抑制剂	Vertex	四氢呋喃-3-基-3-(3-(3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基)脲基)氨基甲酸苄酯 
霉酚酸	IMPDH 抑制剂		(4E)-6-(4-羟基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)-4-甲基己基-4-烯酸 
吗替麦考酚酯	IMPDH 抑制剂		2-吗啉-4-基乙基-(E)-6-(4-羟基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1H-2-苯并呋喃-5-基)-4-甲基己基-4-烯酸酯 
1 型干扰素	干扰素		
2 型干扰素	干扰素		
3 型干扰素	干扰素		
IFN-α	干扰素		
IFN-β	干扰素		
IFN-λ	干扰素		
PEGASYS®	干扰素		聚乙二醇化干扰素-α-2a
PEG-INTRON®	干扰素		聚乙二醇化干扰素-α-2b
INFERGEN®	干扰素		复合α干扰素
ALS-8112	核苷抑制剂	Alios BioPharma	4-氨基-1-((2R,3R,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮 
ALS-8176	核苷抑制剂	Alios BioPharma	(2R,3R,4R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(氯甲基)-4-氟-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-基异丁酸酯 
RSV-604	N-蛋白抑		(S)-1-(2-氟苯基)-3-(2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3-基)脲 

[0214]

	制剂		
iKT-041	N-蛋白抑制剂	Inhibikase	
SRI 29365	G蛋白抑制剂	ChemBridge	
mAb 131-2 g	抗G蛋白的非中和mAb		
ALN-RSV01	siRNA 靶向RSV	Alnylam Pharmaceuticals	具有正义链序列 (5' 至 3') GGCUCUUAGCAAAGUCAAGdTdT (SEQ ID NO. 3) 和反义链序列 (5' 至 3') CUUGACUUUGCUAAGAGCCdTdT (SEQ ID NO. 4) 的 siRNA 试剂
ALN-RSV02		Alnylam Pharmaceuticals	
STP-92	通过基于纳米颗粒的递送系统递送的 siRNA	Sirnaomics	
Medi-559			
Medi-557			
Medi-534			
来氟米特 (leflumomide)			5-甲基-N-[4-(三氟甲基)苯基]-噁唑-4-甲酰胺 
JMN3-003			N-(2-氯-4-甲基苯基)-2-((1-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑并[1,2-b]噻唑-5-基)硫代)丙酰胺 
RI-001		ADMA Biologics Inc.	高滴度的人免疫球蛋白
CG-100			重组人CC10的气管内制剂
CAS No.851685-10-1			CAS No.851685-10-1 4-氨基-8-(3-([2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]氨基)丙基)-6,6-二甲基-2-(4-甲基-3-硝基苯基)-1H-咪唑并[4,5-h]-异喹啉-7,9(6H,8H)-二酮

[0215]

			
--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------

[0216] 可以与式(I)的化合物或其药学上可接受的盐组合使用的化合物的其他实例包括以下中提供的那些:2013年12月19日公开的W0 2013/186333;2013年12月19日公开的W0

2013/186332;2013年12月19日公开的W0 2013/186335;2013年12月19日公开的W0 2013/186334;2012年6月21日公开的W0 2012/080447;2012年6月21日公开的W0 2012/080449;2012年6月21日公开的W0 2012/080450;2012年6月21日公开的W0 2012/080451;2012年6月21日公开的W0 2012/080446;2010年9月16日公开的W0 2010/103306;2012年5月31日公开的W0 2012/068622;2005年5月12日公开的W0 2005/042530;2006年12月28日公开的W0 2006/136561;2005年6月30日公开的W0 2005/058869;2013年4月11日公开的U.S.2013/0090328;2014年1月16日公开的W0 2014/009302;2011年1月13日公开的W0 2011/005842;2013年10月17日公开的U.S.2013/0273037;2013年6月27日公开的U.S.2013/0164280;2014年3月13日公开的U.S.2014/0072554;2014年2月27日公开的W0 2014/031784和2015年2月26日公开的W0 2015/026792,通过引用将其全部并入本文。

[0217] 在联合疗法中,可以按已证明对那些另外的剂有效的量来给药另外的剂。这样的量是本领域已知的;可替换地,可以使用上述“有效量”的参数从病毒载量或复制研究而获得。可替换地,所使用的量可以小于此类另外的剂的有效单一疗法量。例如,所使用的量可以在该量的90%至5%之间,例如90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%或5%,或这些点之间的中间值。

[0218] 将式(I)化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种另外的剂(包括其药学上可接受的盐和前药)组合使用的潜在优势可以是,与当在没有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的情况下给药上述一种或多种化合物(包括在表中列出的那些),包括其药学上可接受的盐时所实现有效治疗本文中所公开的疾病病症(例如RSV)相同治疗结果所需的量相比,可减少一种或多种上述化合物(包括表中所列的化合物)包括药学上可接受的盐和前药的所需量(一种或多种)。例如,当作为单一疗法给药时,与上述化合物(包括其药学上可接受的盐和前药)的量相比,实现相同的病毒载量减少时所需的化合物(包括其药学上可接受的盐和前药)的量可以更少。

[0219] 将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种上述(包括表中)所述的另外的剂(包括其药学上可接受的盐和前药)组合使用的另一潜在优势是:与将化合物作为单一疗法给药相比,使用两种或更多种具有不同作用机理的化合物可对抗性毒株的发展产生更高的屏障。

[0220] 将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种上述(包括表中)所述的另外的剂(包括其药学上可接受的盐和前药)组合使用的另外的优势可能包括在式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与上述一种或多种另外的剂(包括其药学上可接受的盐和前药)之间极少有至没有交叉抗性;式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及上述一种或多种另外的剂包括其药学上可接受的盐和前药对于消除作用的不同途径;式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与上述一种或多种另外的剂(包括其药学上可接受的盐和前药)之间极少有至几乎没有重叠毒性;对细胞色素P450极少有至几乎没有显著影响;和/或式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与上述一种或多种另外的剂(包括其药学上可接受的盐和前药)之间的药代动力学相互作用很少有至几乎没有。

[0221] 应理解,本发明的期望的另外的特征是:本发明的组合的给药可以单个患者包装或每种制剂的患者包装来进行,所述患者包装含有指导患者正确使用本发明的包装说明书(package insert)。

[0222] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语均符合本领域普通技术人员通常已知的含义。本文中提及的所有出版物、专利、公开的专利申请和其他参考文献均通过引用整体并入本文。

[0223] 缩写

[0224] 在以下方案的描述和实施例中使用的缩写为:

[0225] ACN表示乙腈;

[0226] BAST表示双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫;

[0227] BME表示2-巯基乙醇;

[0228] BOP表示苯并三唑-1-基氧基-三(二甲氨基)六氟磷酸磷;

[0229] BTC表示双(三氯甲基)碳酸酯;三光气;

[0230] BzCl表示苯甲酰氯;

[0231] CDI表示羰基二咪唑;

[0232] COD表示环辛二烯;

[0233] DABCO表示1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷;

[0234] DAST表示二乙氨基三氟化硫;

[0235] DABCYL表示6-(N-4'-羧基-4-(二甲氨基)偶氮苯)-氨基己基-;

[0236] 1-O-(2-氰基乙基)-(N,N-二异丙基)-亚磷酰胺;

[0237] DBU表示1,8-二氮杂双环十一-7-烯;

[0238] DCC表示N,N'-二环己基碳二亚胺;

[0239] DCM表示二氯甲烷;

[0240] DIAD表示偶氮二甲酸二异丙酯;

[0241] DIBAL-H表示二异丁基氢化铝;

[0242] DIPEA表示二异丙基乙胺;

[0243] DMAP表示N,N-二甲氨基吡啶;

[0244] DMA表示N,N-二甲基乙酰胺;

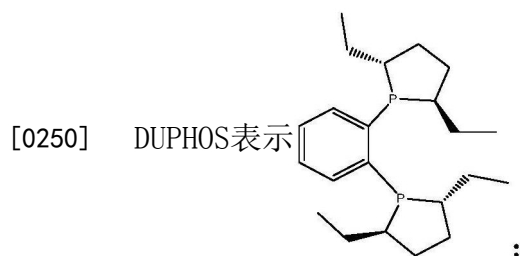
[0245] DME表示乙二醇二甲醚;

[0246] DMEM表示Dulbecco改良的Eagles培养基;

[0247] DMF表示N,N-二甲基甲酰胺;

[0248] DMSO表示二甲基亚砷;

[0249] DSC表示N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯;



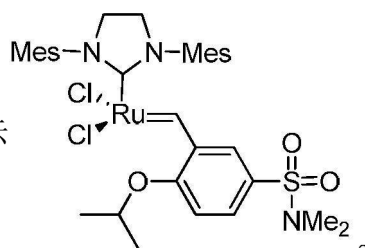
[0251] EDANS表示5-(2-氨基-乙基氨基)-萘-1-磺酸;

[0252] EDCI或EDC表示1-(3-二乙基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐;

[0253] EtOAc或EA表示乙酸乙酯;

- [0254] EtOH表示乙醇；
- [0255] HATU表示O(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐；
- [0256] HCl表示盐酸；
- [0257] Hoveyda的目录表示二氯(邻-异丙氧基苯基亚甲基)(三环己基膦)钌(II)；
- [0258] In表示铟；
- [0259] KHMDS为双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾；
- [0260] Ms表示甲磺酰基；
- [0261] NMM表示N-4-甲基吗啉；
- [0262] NMI表示N-甲基咪唑；
- [0263] NMO表示N-4-甲基吗啉-N-氧化物；
- [0264] PyBrOP表示溴-三吡咯烷基-磷六氟磷酸酯；
- [0265] PE表示石油醚；
- [0266] Ph表示苯基；
- [0267] RCM表示闭环复分解；
- [0268] RT表示逆转录；
- [0269] RT-PCR表示逆转录聚合酶链反应；
- [0270] TBME表示叔丁基甲基醚；
- [0271] TCDI表示1,1'-硫代羰基二咪唑；
- [0272] TEA表示三乙胺；
- [0273] Tf<sub>2</sub>O表示三氟甲磺酸酐；
- [0274] TFA表示三氟乙酸；
- [0275] THF表示四氢呋喃；
- [0276] TLC表示薄层色谱法；
- [0277] (TMS)<sub>2</sub>NH表示六甲基二硅氮烷；
- [0278] TMSOTf表示三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯；
- [0279] TBS表示叔丁基二甲基甲硅烷基；
- [0280] TMS表示三甲基甲硅烷基；
- [0281] TPAP表示四丙基过钨酸铵；
- [0282] TPP或PPh<sub>3</sub>表示三苯基膦；
- [0283] TrCl表示三苯甲基氯；
- [0284] DMTrCl表示4,4'-二甲氧基三苯甲基氯；
- [0285] tBOC或Boc表示叔丁氧基羰基；
- [0286] 咕吨膦(Xantphos)表示4,5-双-二苯基膦基-9,9-二甲基-9H-氧杂蒽；以及

[0287] Zhan 1B表示

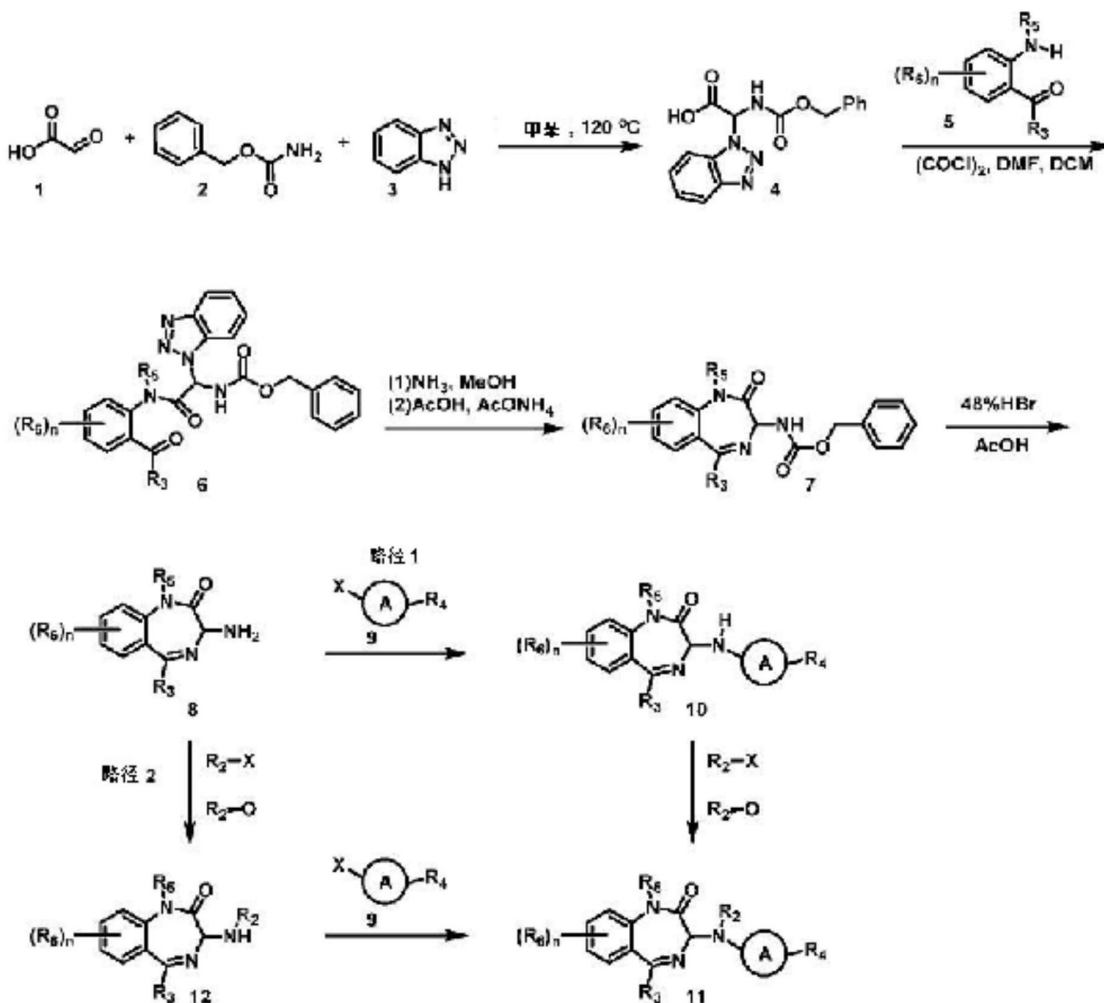


[0288] 合成方法

[0289] 结合以下合成方案将更好地理解本发明的化合物和方法,所述合成方案说明了可以制备本发明的化合物的方法,其旨在仅作为说明而不限制本发明的范围。对所公开的实施方式的各种改变和修改对于本领域技术人员将是明显的,并且可以在不脱离本发明的精神和所附权利要求的范围的情况下进行这样的改变和修改,包括但不限于与本发明的化学结构、取代基、衍生物和/或方法有关的那些。

[0290] 如方案1中所示,从化合物1、2和3开始制备式10或11的化合物的新RSV类似物。按照类似于Sherrill和Sugg (J.Org.Chem. 1995, 60, 730-734) 所描述的过程来获得具有式8的中间体。首先,将1、2和3在适当的溶剂(例如但不限于甲苯)中加热以形成化合物4。使用适当的条件,将化合物4转化为相应的酰氯,然后使其与5(其中 $n$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 如前所述限定)反应以形成化合物6。使化合物6与氨反应,随后与乙酸铵在乙酸中反应以形成化合物7。使用在乙酸中的HBr除去7中的Cbz基团以提供中间体胺8。化合物8是常用的中间体,其以各种方式使用以获得式(10或11)的化合物。沿着路径1,使用Pd或Cu催化剂通过卤素(X)的置换或通过合适的偶联条件使8与9反应以提供式10的化合物,其中A和 $R_4$ 如前所述限定。化合物10可用试剂(例如但不限于烷基卤化物、甲磺酸酯和甲苯磺酸酯)通过烷基化或用醛和酮通过还原胺化进一步反应来添上 $R_2$ (其中 $R_2$ 如前所述限定)以得到式11的化合物。沿着路径2,通过用试剂(例如但不限于烷基卤化物、甲磺酸酯和甲苯磺酸酯)使8烷基化,或通过用醛和酮的还原胺化以添上 $R_2$ (其中 $R_2$ 如前所述限定)来颠倒反应顺序以得到12,将其通过置换或Pd/Cu催化反应进一步与9反应,以得到式11化合物。

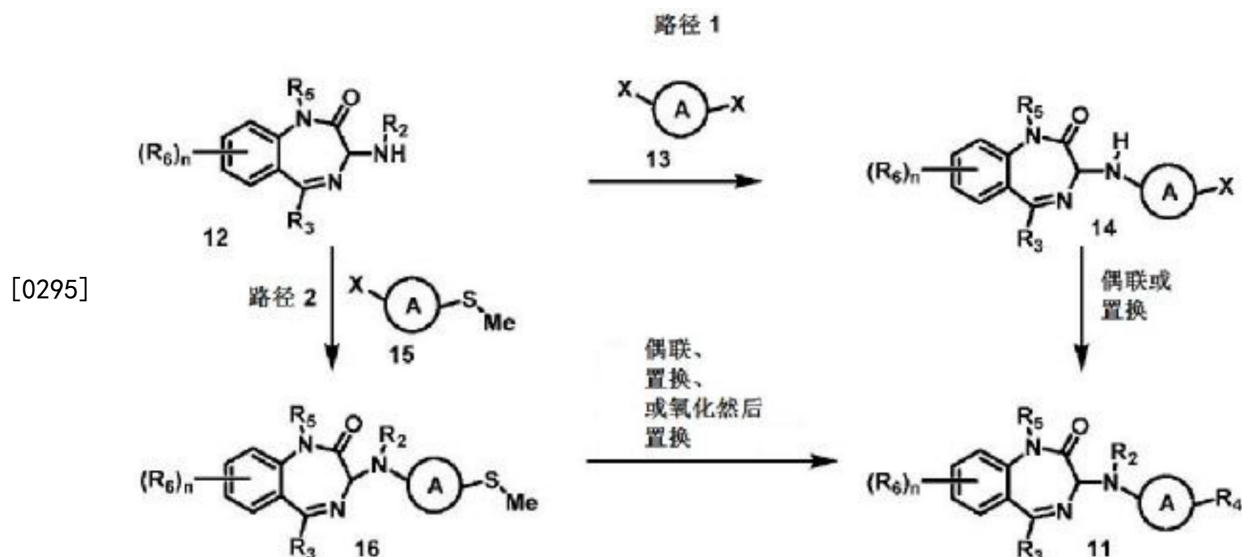
[0291] 方案1



[0292]

[0293] 方案2示出了制备式(11)的化合物可替换的方法,其中 $n$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 和A如前所述限定。沿着路径1,通过置换卤素(X)或通过使用Pd或Cu催化剂的合适偶联条件,使化合物12与二卤化物13反应(其中X是可能相同或不同的卤素)以提供式14的化合物。化合物14与合适的偶联配体(其选自但不限于硼酸、硼酸酯、有机锡试剂、有机锌试剂、有机镁试剂、有机硅试剂、胺和醇)进一步反应,并与适当的Pd、Ni或Cu催化剂组合以提供式11的化合物。上述反应也可在一氧化碳气氛中进行以提供式11的相应的酮、酰胺和酯。化合物14还可以通过置换反应与适当的胺、醇或硫醇反应以形成11。沿着路径2,通过卤素(X)的置换或通过使用Pd或Cu催化剂的合适的偶联条件,使12与卤化物15反应以提供式16的化合物。将化合物16进一步与选自但不限于硼酸、硼酸酯、有机锡试剂和有机锌试剂与噻吩-2-甲酸铜(I)(CuTC)和适当的Pd、Ni或Cu催化剂组合的合适的偶联配体反应以提供式11的化合物。可替换地,可以使用合适的氧化剂(例如但不限于 $m$ -CPBA、 $H_2O_2$ 或过硫酸氢钾(Oxone))将化合物16氧化成相应的亚砷或砷,然后用合适的胺、醇或硫醇置换以形成11。

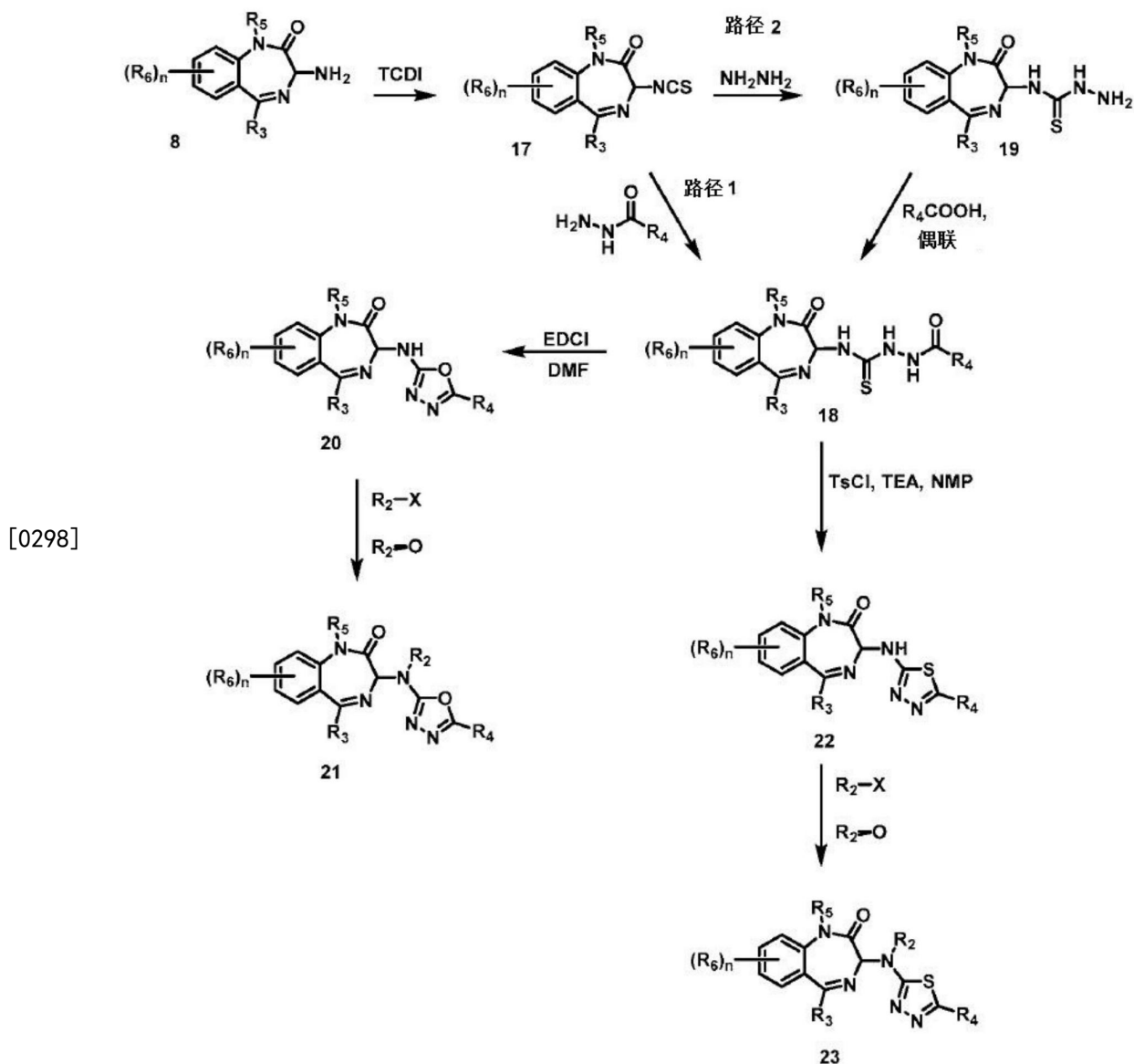
[0294] 方案2



[0296] 方案3示出了制备式20、21、22和23的化合物的方法，其中 $n$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 如前所述限定。沿着路径1，使胺8与1,1'-硫代羰基二咪唑 (TCDI) 反应以生成中间体17，该中间体直接与酰肼反应以提供式18的化合物。式18的化合物可以与1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺 (EDCI) 反应以得到式20的二噁唑。化合物20可以进一步通过烷基化或还原胺化反应以添上 $R_2$  (其中 $R_2$ 如前所述限定) 以得到式21的化合物。式18的化合物还可以与甲苯磺酰氯 (TsCl) 反应以提供式22的噻二唑，其可通过与试剂 (例如但不限于烷基卤化物、甲磺酸酯和甲苯磺酸酯) 的烷基化反应或通过与醛和酮的还原胺化反应进一步反应以添上 $R_2$  (其中 $R_2$ 如前所述限定) 以得到式23的化合物。沿着路径2，中间体17直接与肼反应以形成化合物19。然后使用合适的偶联试剂 (例如但不限于EDCI与HOBt或HATU) 将化合物19与羧酸偶联以提供化合物18，其被转化为如上所述的化合物20、21、22和23。

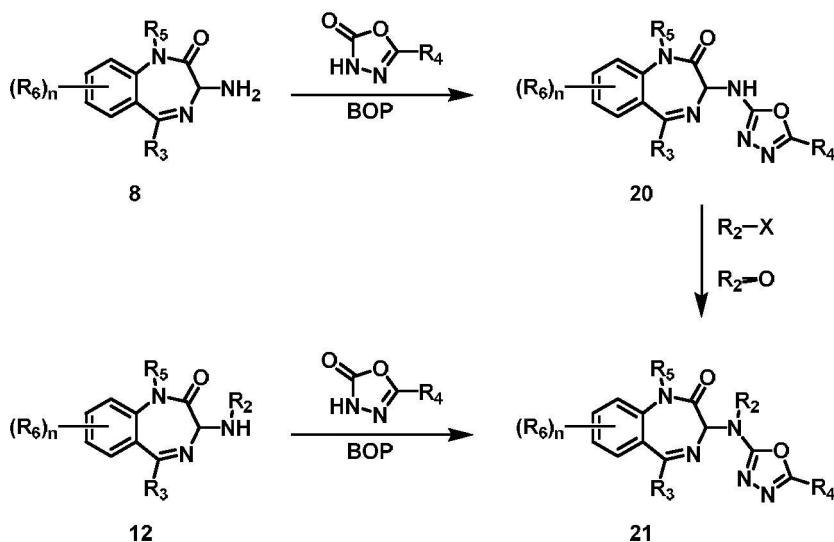
[0297] 方案3





[0299] 方案4示出了制备式20和(21)的化合物的方法,其中 $n$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 和 $\text{R}_6$ 如前所述限定。化合物8可在偶联试剂(例如但不限于(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)六氟磷酸磷(BOP))的存在下与噁二唑酮反应以提供式20的化合物,并且可以用试剂(例如但不限于烷基卤化物、甲磺酸酯和甲苯磺酸酯)通过烷基化或用醛和酮通过还原胺化进一步反应以添上 $\text{R}_2$ (其中 $\text{R}_2$ 如前所述限定)以得到式21的化合物。可替换地,化合物12可在(BOP)的存在下与噁二唑酮反应以提供式21的化合物。

[0300] 方案4

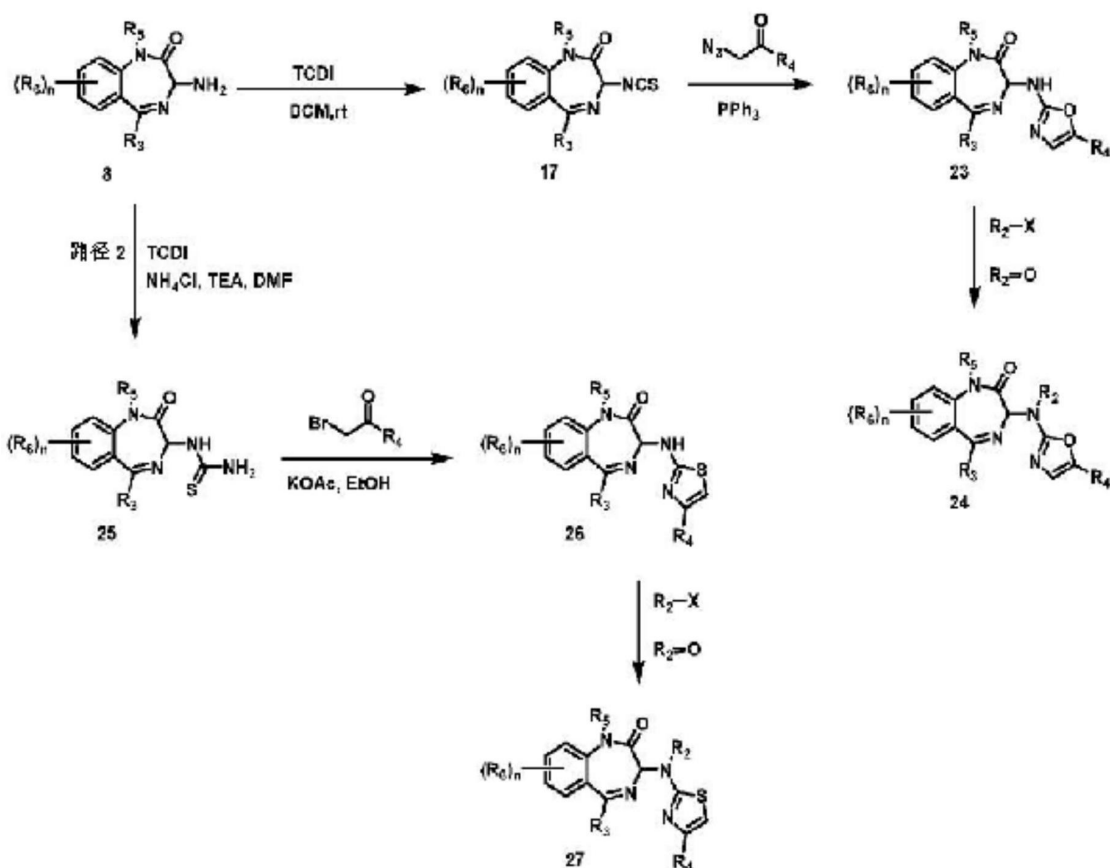


[0301]

[0302] 方案5示出了制备式23、24、26和27的化合物的方法,其中 $n$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 如前所述限定。沿着路径1,胺8与TCDI反应以生成中间体17,该中间体与 $\alpha$ -叠氮酮反应以生成噁唑23。化合物23可以与试剂(例如但不限于烷基卤化物、甲磺酸酯和甲苯磺酸酯)通过烷基化或与醛和酮的通过还原胺化进一步反应以添上 $R_2$ (其中 $R_2$ 如前所述限定)以得到式24的化合物。沿着路径2,8与TCDI反应以生成中间体硫脲25,该中间体与 $\alpha$ -溴酮进一步反应以形成具有如式26的噻唑,其可以与试剂(例如但不限于烷基卤化物、甲磺酸酯和甲苯磺酸酯)通过烷基化或与醛和酮通过还原胺化而进一步反应以添上 $R_2$ (其中 $R_2$ 如前所述限定)以得到式27的化合物。

[0303] 方案5

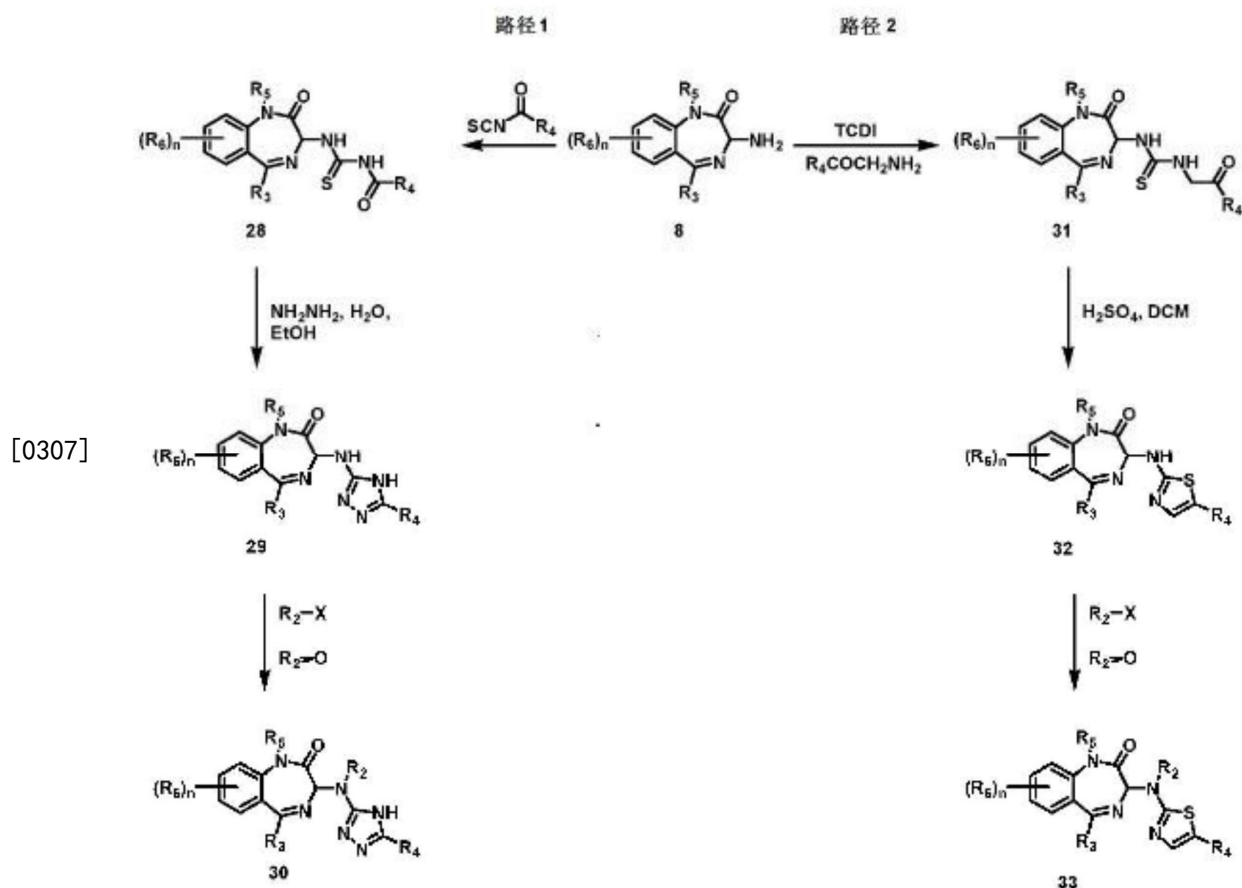
路径1



[0304]

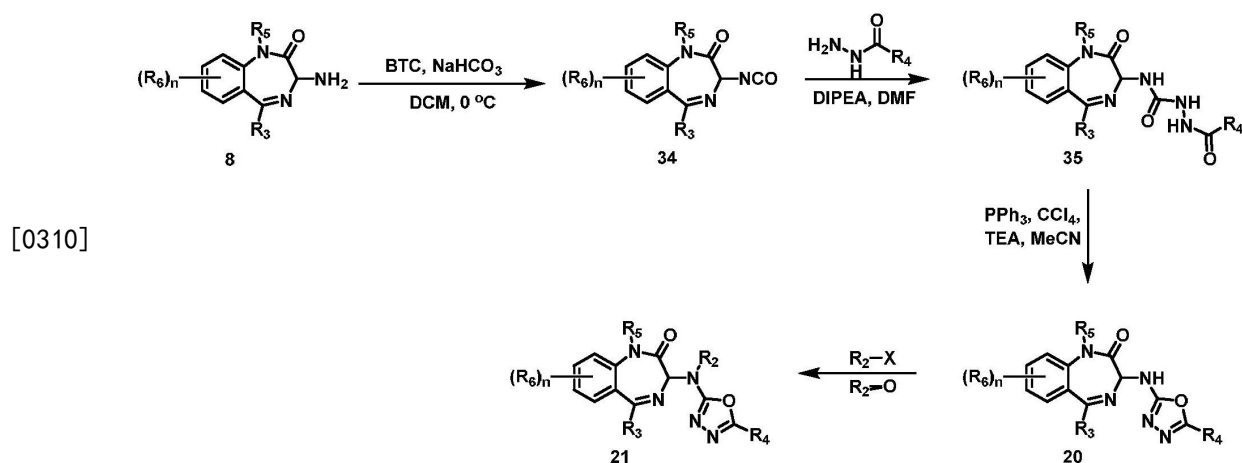
[0305] 方案6示出了制备式29、30、32和33的化合物的方法,其中 $n$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 如前所述限定。沿着路径1,胺8与异硫氰酸酯反应以得到中间体(28),该中间体与肼进一步反应以得到具有式29的三唑。化合物29可以通过用试剂(例如但不限于烷基卤化物、甲磺酸酯和甲苯磺酸酯)烷基化或通过用醛和酮还原胺化而进一步反应以添上 $R_2$ (其中 $R_2$ 如前所述限定)以得到式30的化合物。沿着路径2,(8)与TCDI反应,然后与 $\alpha$ -氨基酮反应以得到硫脲31。31与硫酸反应提供具有式32的噻唑,其可以通过用试剂(例如但不限于烷基卤化物、甲磺酸酯和甲苯磺酸酯)通过烷基化或用醛和酮通过还原胺化进一步反应以添上 $R_2$ (其中 $R_2$ 如前所述限定)以得到式33的化合物。

[0306] 方案6



[0308] 方案7示出了制备式20和21的化合物的方法,其中 $n$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 如前所述限定。胺8与BTC反应以得到中间体异氰酸酯34,其进一步与酰肼反应以得到中间体35。35与 $PPh_3$ 和 $CCl_4$ 反应提供噁二唑20,然后其可以通过用试剂(例如但不限于烷基卤化物、甲磺酸酯和甲苯磺酸酯)通过烷基化或用醛和酮通过还原胺化进一步反应以添上 $R_2$ (其中 $R_2$ 如前所述限定)以得到式33的化合物。

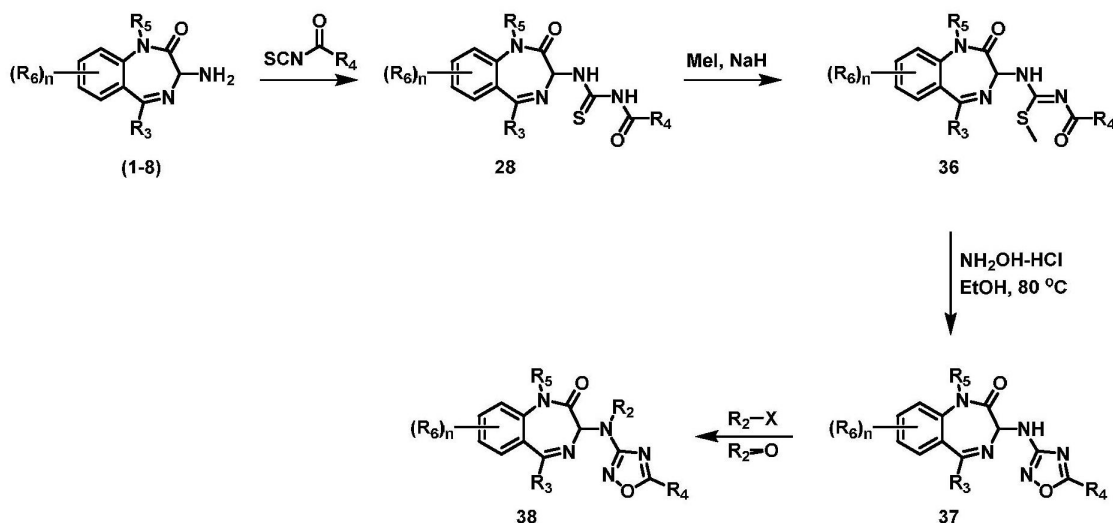
[0309] 方案7



[0311] 方案8示出了制备式37和38的化合物的方法,其中 $n$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 如前所述限定。胺8与异硫氰酸酯反应以得到中间体28,其与甲基碘进一步反应以得到中间体36。36与羟胺-HCl盐反应提供1,2,4-噁二唑37,其然后可以用试剂(例如但不限于烷基卤化物、甲磺酸酯和甲苯磺酸酯)通过烷基化或用醛和酮通过还原胺化以添上 $R_2$ (其中 $R_2$ 如前所述限定)

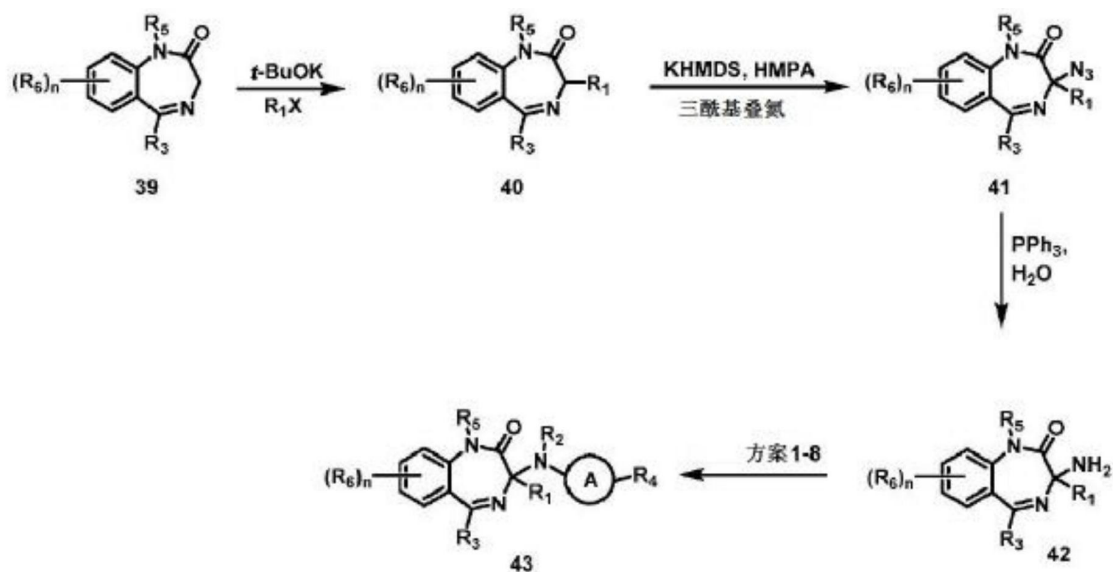
以得到式38的化合物。

[0312] 方案8



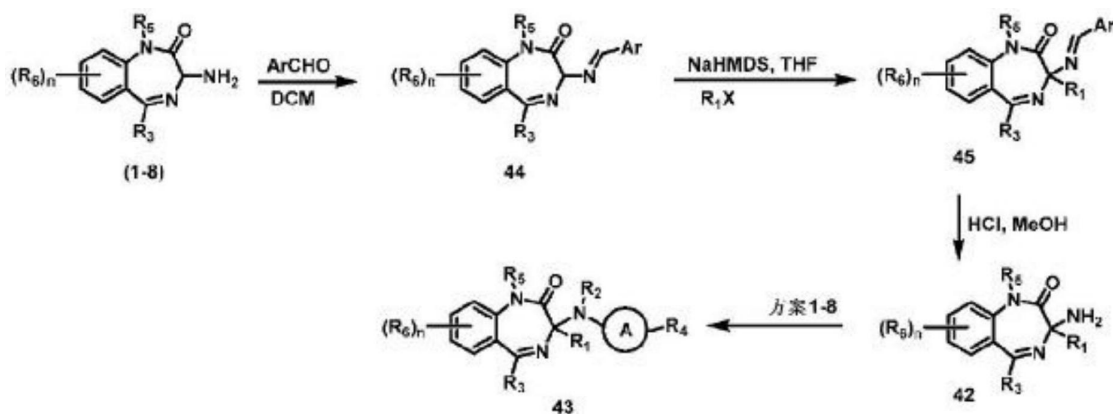
[0314] 方案9示出了制备式43的化合物的方法,其中 $n$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 如前所述限定。化合物39在碱性条件下与烷基卤化物反应以得到化合物40。化合物40在碱性条件下再次与亲电子叠氮化物源(如三酰基叠氮)反应以提供中间体叠氮化物41。用 $\text{PPh}_3$ 或某些其他合适的还原剂还原41以得到的胺42,其可与方案1-8中所述类似地进行反应以提供目标化合物43。

[0315] 方案9



[0317] 方案10示出了制备式43的化合物的方法,其中 $n$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 如前所述限定。胺8与芳基醛缩合得到相应的亚胺44。亚胺44在碱性条件下与烷基卤化物反应以得到化合物45。亚胺45在酸性条件下水解提供胺42,其可与方案1-8中所述类似地进行反应以提供目标化合物43。

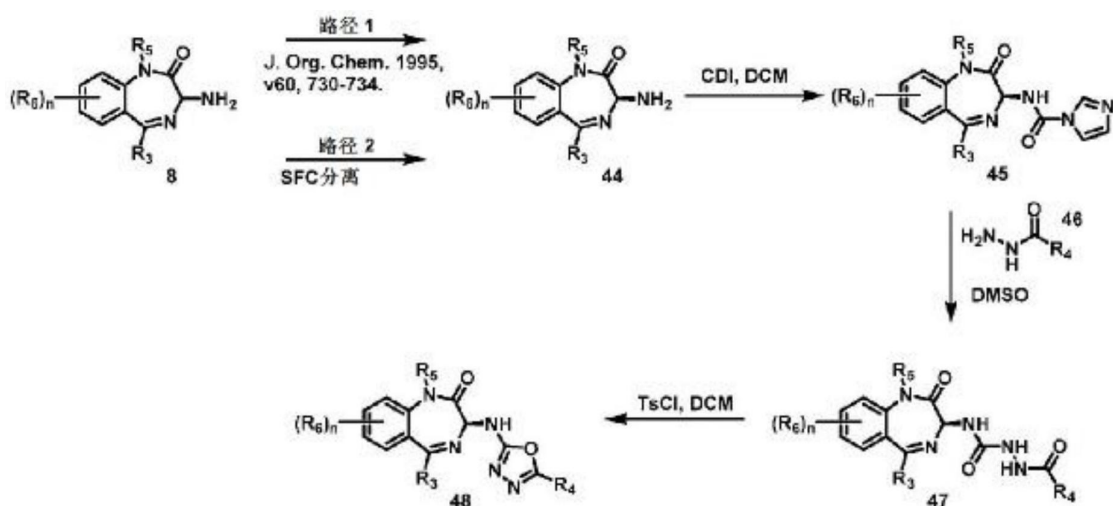
[0318] 方案10



[0319]

[0320] 方案11示出了制备式48化合物的方法,其中 $n$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 和 $R_6$ 如前所述限定。外消旋胺8通过两种不同的路径1和2转化为对映异构体纯的胺44。沿着路径1,使用Sherrill和Sugg (J.Org.Chem.1995,60,730-734)描述的方法以获得手性胺44。可替换地,可以通过SFC分离外消旋胺8来获得手性胺44。使44与CDI反应以提供中间体45,其与酰肼46进一步反应以得到相应的氨基氨基脒47。可以使用TsCl、POCl<sub>3</sub>和相关的活化剂将氨基氨基脒47环化为相应的噁二唑48。

[0321] 方案11

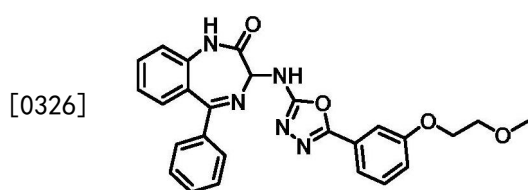


[0322]

[0323] 实施例

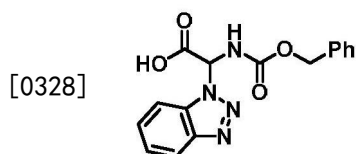
[0324] 结合以下实施例将更好地理解本发明的化合物和方法,这些实施例仅旨在作为举例说明而非限制本发明的范围。对于所公开的实施方式的各种改变和修改对本领域技术人员将是明显的,并且可以在不脱离本发明的精神和所附权利要求的范围的情况下进行这样的改变和修改,包括但不限于与本发明的化学结构、取代基、衍生物、制剂和/或方法有关的那些。除非另有说明,否则以下实施例的每种化合物是作为外消旋混合物或者非对映异构体混合物(可能的话)制备并测试的。

[0325] 实施例1:



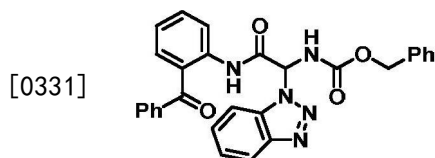
[0326]

[0327] 实施例1步骤a:



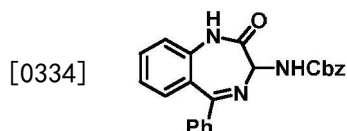
[0329] 向配备有机械搅拌的250mL烧瓶中添加2-氧乙酸水合物(9.2g,0.1mol)、氨基甲酸苄酯(15.1g,0.1mol)和1H-苯并[d][1,2,3]三唑(9.2g,0.1mol)以及甲苯(300mL)。将所得溶液在油浴中于120℃搅拌2h。过滤所得混合物,并将固体残余物用石油醚(3×)洗涤,并真空干燥以得到为白色固体的2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-2-((苄氧羰基氨基)乙酸(28.6g,87%),其无需进一步纯化即可使用。ESI-MS  $m/z$ :327[M+H]<sup>+</sup>。

[0330] 实施例1步骤b:



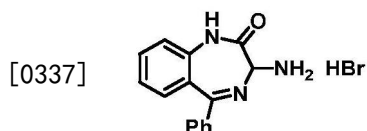
[0332] 向500mL 3颈圆底烧瓶中添加2-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)-2-[[[(苄氧基)羰基]氨基]乙酸(46.3g,91.94mmol)和四氢呋喃(200mL)。将反应混合物冷却至0℃,并滴加草酰氯(17.6g,1.00当量)在四氢呋喃(40mL)中的溶液,然后添加DMF(8mL)。将所得溶液在0℃下搅拌2h,然后在0℃下分批用N-甲基吗啉(28.6g,280.7mmol)和2-苯甲酰苯胺(22.3g,80.0mmol)的THF溶液(160mL)处理。移走冷浴,并将所得溶液在室温下搅拌30min。滤掉固体,并将滤液蒸发至干燥以提供为黄色油状物的N-[[[(2-苯甲酰苯基)氨基甲酰基](1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)甲基]氨基甲酸苄酯(40.4g,87%),其无需进一步纯化即可使用。ESI-MS  $m/z$ :504[M-H]<sup>-</sup>。

[0333] 实施例1步骤c:



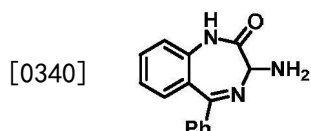
[0335] 向250mL圆底烧瓶中添加N-[[[(2-苯甲酰苯基)氨基甲酰基](1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)甲基]氨基甲酸苄酯(40.4g,80.00mmol)、甲醇(200mL)和氨(200mL)。将反应混合物在室温下搅拌3h,真空浓缩,并将残余物用EtOAc(200mL)稀释。所得溶液用1M氢氧化钠(2×100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤。将滤液真空浓缩以得到为黄色油状物的N-[氨基[[[(2-苯甲酰苯基)氨基甲酰基]甲基]氨基甲酸苄酯(30.2g,93%),其无需进一步纯化即可使用。向500mL的圆底烧瓶中添加N-[氨基[[[(2-苯甲酰苯基)氨基甲酰基]甲基]氨基甲酸苄酯(30.2g,74.8mmol)、乙酸(200mL)和CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub>(28.00g,363.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h,真空浓缩,并将残余物用EtOAc:乙醚=1:3(100mL)稀释。用1M氢氧化钠将溶液的pH值调节至8,并通过过滤收集沉淀物以提供为粉红色固体的(Z)-苄基2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3-基氨基甲酸酯(14.5g,50%),无需进一步纯化即可使用。ESI-MS  $m/z$ :386[M+H]<sup>+</sup>。

[0336] 实施例1步骤d:



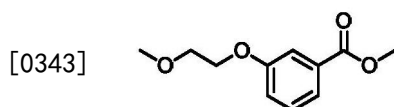
[0338] 将(Z)-苄基2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3-基氨基甲酸酯(300mg, 0.60mmol)、HBr/HOAc (20mL) 放入50mL圆底烧瓶中。将所得溶液在油浴中于70℃搅拌30min。将所得溶液用20mL的乙醚稀释。通过过滤收集固体以得到270mg (粗品) 的为黄色固体的(Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-(3H)-酮氢溴酸盐, 其无需进一步纯化即可使用。ESI-MS  $m/z$ : 252 [M+H]<sup>+</sup>。

[0339] 实施例1步骤e:



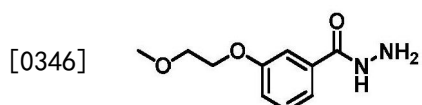
[0341] 将来自步骤d的粗品(Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮氢溴酸盐(38.7g)溶于50mL水中, 然后在冰水浴中缓慢添加NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O以将PH调节至14。将固体过滤并用少量水洗涤。收集固体并在真空下干燥, 以提供为黄色固体的(Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮(16.8g), 其无需进一步纯化即可使用。ESI-MS  $m/z$ : 252 [M+H]<sup>+</sup>。

[0342] 实施例1步骤f:



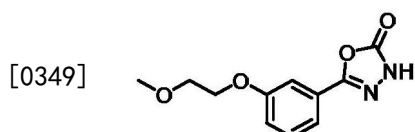
[0344] 将3-羟基苯甲酸甲酯(4g, 26.3mmol)、2-溴乙基甲基醚(7.3g, 52.6mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>在丙酮(50mL)中的溶液回流16小时, 将混合物冷却至室温并过滤。将滤液浓缩, 溶于DCM中, 并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(×2)洗涤。将有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、浓缩, 并通过柱色谱法(二氧化硅, 石油醚:EtOAc)纯化以得到为浅黄色油状物的期望的化合物(3.3g, 59.6%)。ESI-MS  $m/z$ : 252.2 [M+MeCN+H]<sup>+</sup>。

[0345] 实施例1步骤g:



[0347] 将来自步骤f的化合物(3.3g, 15.7mmol)在EtOH(20mL)和NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O(2mL)中的溶液回流48小时。浓缩混合物, 用乙醚(100mL)稀释, 并通过过滤收集所得沉淀物以得到为白色固体的期望的化合物(2.6g, 79%), 其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。ESI-MS  $m/z$ : 211.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0348] 实施例1的步骤h:



[0350] 在0℃下向Et<sub>3</sub>N(1.7mL, 12.4mmol)和来自步骤g的化合物(1.3g, 6.2mmol)在THF



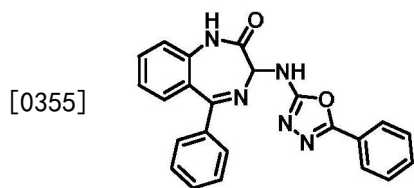
(30mL) 中的溶液中滴加在 THF (10mL) 中的三光气 (3.7g, 12.4mmol), 并将其加热至回流 16 小时。将反应用水淬灭并浓缩, 并将所得残余物溶于 EtOAc。将有机层用水洗涤、干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、浓缩以得到为黄色固体的 5-(3-(2-甲氧基乙氧基) 苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮 (600mg, 41%), 其无需进一步纯化即可使用。ESI-MS  $m/z$ : 237.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0351] 实施例 1 步骤 i:



[0353] 将 (Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮 (149mg, 0.59mmol)、DIPEA (305mg, 2.37mmol) 和来自步骤 h 的化合物 (350mg, 1.48mmol)、BOP (654mg, 1.48mmol) 在 DMF (3mL) 中的溶液在室温下搅拌 36 小时。然后通过制备型 HPLC 纯化反应混合物以得到为白色固体的标题化合物 (10mg, 4%)。ESI-MS  $m/z$ : 470.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.33 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 4.11-4.21 (m, 2H), 5.16 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.22-7.57 (m, 9H), 7.61-7.71 (m, 1H), 9.12 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 11.00 (s, 1H)。

[0354] 实施例 2:



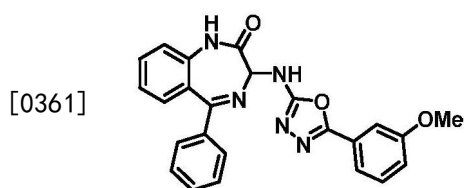
[0356] 使用类似于用于制备实施例 1 的过程制备实施例 2, 其中使用 5-苯基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮代替 5-(3-(2-甲氧基乙氧基) 苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。ESI-MS  $m/z$ : 396.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0357] 实施例 3:



[0359] 使用类似于用于制备实施例 1 的过程制备实施例 3, 其中使用 5-(3-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮代替 5-(3-(2-甲氧基乙氧基) 苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。ESI-MS  $m/z$ : 414.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0360] 实施例 4:



[0362] 使用类似于用于制备实施例 1 的过程制备实施例 4, 其中使用 5-(3-甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮代替 5-(3-(2-甲氧基乙氧基) 苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。

ESI-MS  $m/z$ : 426.2  $[M+H]^+$ 。

[0363] 实施例5:



[0365] 使用类似于用于制备实施例1的过程制备实施例5,其中使用5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮代替5-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。ESI-MS  $m/z$ : 360.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.78-0.93 (m, 2H), 1.02 (dt,  $J=8.3, 3.2$ Hz, 2H), 2.05 (tt,  $J=8.4, 5.0$ Hz, 1H), 5.04 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.20-7.38 (m, 3H), 7.39-7.61 (m, 5H), 7.67 (ddd,  $J=8.4, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.67 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 10.93 (s, 1H)。

[0366] 实施例6:



[0368] 使用类似于用于制备实施例1的过程制备实施例6,其中使用5-(2-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮代替5-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。ESI-MS  $m/z$ : 414.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.19 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.25-7.55 (m, 10H), 7.58-7.72 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 9.23 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[0369] 实施例7:



[0371] 使用类似于用于制备实施例1的过程制备实施例7,其中使用5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮代替5-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。ESI-MS  $m/z$ : 414.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.17 (dd,  $J=8.2, 5.2$ Hz, 1H), 7.23-7.60 (m, 10H), 7.69 (ddd,  $J=8.5, 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.89 (ddd,  $J=7.0, 5.4, 2.8$ Hz, 2H), 9.17 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.89 (s, 1H)。

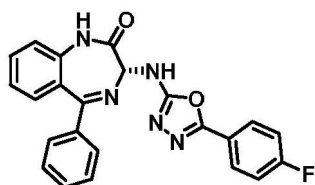
[0372] 实施例7a:



[0374] 使用反相手性柱(Gemini-NX C18 110A)将实施例7a与外消旋实施例7分离。ESI-MS  $m/z$ : 414.2  $[M+H]^+$ 。

[0375] 实施例7b:

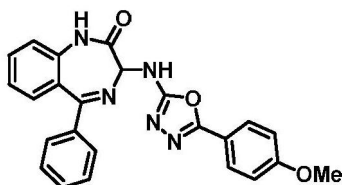
[0376]



[0377] 使用反相手性柱(Gemini-NX C18 110A)将实施例7b与外消旋实施例7分离。ESI-MS  $m/z$ :414.2  $[M+H]^+$ 。

[0378] 实施例8:

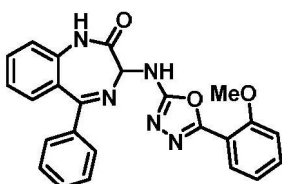
[0379]



[0380] 使用类似于用于制备实施例1的过程制备实施例8,其中使用5-(4-甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮代替5-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。ESI-MS  $m/z$ :426.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 5.16 (d,  $J$ =8.4Hz, 1H), 7.09-7.19 (m, 2H), 7.24-7.42 (m, 3H), 7.43-7.60 (m, 5H), 7.69 (ddd,  $J$ =8.6, 7.1, 1.8Hz, 1H), 7.75-7.85 (m, 2H), 9.02 (d,  $J$ =8.6Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[0381] 实施例9:

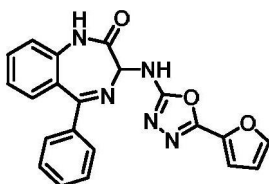
[0382]



[0383] 使用类似于用于制备实施例1的过程制备实施例9,其中使用5-(2-甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮代替5-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。ESI-MS  $m/z$ :426.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 3.84 (s, 3H), 5.14 (d,  $J$ =8.5Hz, 1H), 7.08 (t,  $J$ =7.5Hz, 1H), 7.15-7.40 (m, 4H), 7.42-7.58 (m, 6H), 7.67 (td,  $J$ =7.4, 1.7Hz, 2H), 8.98 (d,  $J$ =8.6Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[0384] 实施例10:

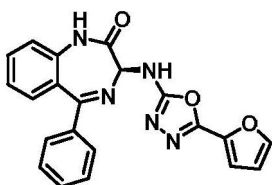
[0385]



[0386] 使用类似于用于制备实施例1的过程制备实施例10,其中使用5-(呋喃-2-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮代替5-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。ESI-MS  $m/z$ :386.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 5.14 (d,  $J$ =8.4Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J$ =3.5, 1.8Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J$ =3.5, 0.8Hz, 1H), 7.22-7.40 (m, 3H), 7.40-7.61 (m, 5H), 7.66 (ddd,  $J$ =8.5, 7.0, 1.8Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J$ =1.8, 0.8Hz, 1H), 9.21 (d,  $J$ =8.5Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[0387] 实施例10a:

[0388]

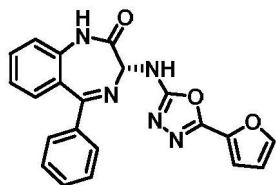


[0389] 使用反相手性柱 (Gemini-NX C18 110A) 将实施例10a与外消旋实施例10分离。

ESI-MS  $m/z$ : 386.2  $[M+H]^+$ 。

[0390] 实施例10b:

[0391]

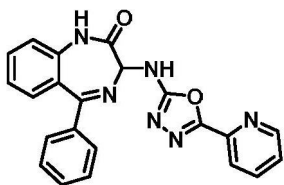


[0392] 使用反相手性柱 (Gemini-NX C18 110A) 将实施例10b与外消旋实施例10分离。

ESI-MS  $m/z$ : 386.2  $[M+H]^+$ 。

[0393] 实施例11:

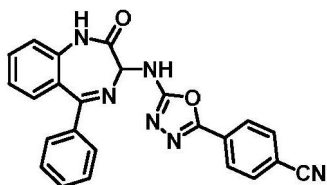
[0394]



[0395] 使用类似于用于制备实施例1的过程制备实施例11,其中使用5-(吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮代替5-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。ESI-MS  $m/z$ : 397.1  $[M+H]^+$ 。  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.20 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 6.99 (d,  $J=2.3$ Hz, 1H), 7.12 (d,  $J=2.2$ Hz, 1H), 7.22-7.33 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.42-7.60 (m, 5H), 7.69 (ddd,  $J=8.5, 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.94-8.05 (m, 2H), 8.71 (dt,  $J=4.7, 1.4$ Hz, 1H), 9.32 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[0396] 实施例12:

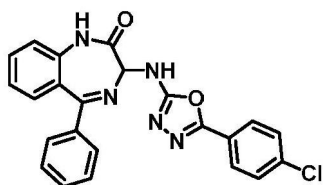
[0397]



[0398] 使用类似于用于制备实施例1的过程制备实施例12,其中使用4-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苄腈代替5-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。ESI-MS  $m/z$ : 421.2  $[M+H]^+$ 。  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.21 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 7.23-7.42 (m, 3H), 7.42-7.61 (m, 5H), 7.69 (ddd,  $J=8.5, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.95-8.09 (m, 4H), 9.37 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 11.02 (s, 1H)。

[0399] 实施例13:

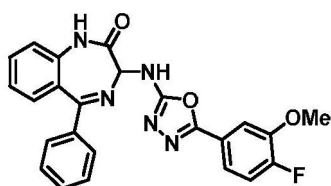
[0400]



[0401] 使用类似于用于制备实施例1的过程制备实施例13,其中使用5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮代替5-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。ESI-MS  $m/z$ : 430.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.18 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.23-7.41 (m, 3H), 7.41-7.60 (m, 5H), 7.61-7.75 (m, 3H), 7.79-7.89 (m, 2H), 9.20 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[0402] 实施例14:

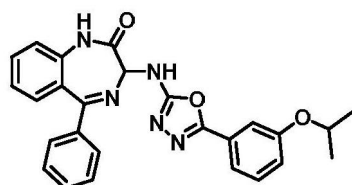
[0403]



[0404] 使用类似于用于制备实施例1的过程制备实施例14,其中使用5-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮代替5-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。ESI-MS  $m/z$ : 444.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.94 (s, 3H), 5.18 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.23-7.63 (m, 11H), 7.69 (ddd,  $J=8.4, 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 9.12 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[0405] 实施例15:

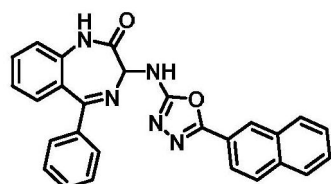
[0406]



[0407] 使用类似于用于制备实施例1的过程制备实施例15,其中使用5-(3-异丙氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮代替5-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。ESI-MS  $m/z$ : 454.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.30 (d,  $J=5.9$ Hz, 6H), 4.68 (p,  $J=6.0$ Hz, 1H), 5.17 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.10 (ddd,  $J=8.2, 2.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 3H), 7.42-7.58 (m, 6H), 7.68 (ddd,  $J=8.3, 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 9.09 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[0408] 实施例16:

[0409]



[0410] 使用类似于用于制备实施例1的过程制备实施例16,其中使用5-(萘-2-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮代替5-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。ESI-MS  $m/z$ : 446.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.22 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.24-7.42 (m, 3H),

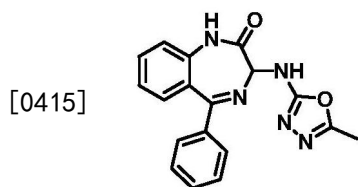
7.44-7.60 (m, 5H), 7.60-7.76 (m, 3H), 7.92-8.07 (m, 2H), 8.11 (dd,  $J=8.0, 4.9$  Hz, 2H), 8.34-8.45 (m, 1H), 9.21 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 11.03 (s, 1H)。

[0411] 实施例17:



[0413] 使用类似于用于制备实施例1的过程制备实施例17,其中使用5-(萘-1-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮代替5-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。ESI-MS  $m/z$ : 446.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.25 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.24-7.43 (m, 3H), 7.43-7.61 (m, 5H), 7.60-7.77 (m, 4H), 8.07 (td,  $J=7.6, 1.7$  Hz, 2H), 8.15 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 9.02-9.13 (m, 1H), 9.23 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 11.03 (s, 1H)。

[0414] 实施例18:



[0416] 使用类似于用于制备实施例1的过程制备实施例18,其中使用5-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮代替5-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。ESI-MS  $m/z$ : 334.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.32 (s, 3H), 5.03 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.20-7.37 (m, 3H), 7.38-7.60 (m, 5H), 7.65 (ddd,  $J=8.6, 7.0, 1.8$  Hz, 1H), 8.73 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 10.92 (s, 1H)。

[0417] 实施例19:



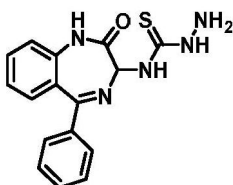
[0419] 使用类似于用于制备实施例1的过程制备实施例19,其中使用5-(5-甲基噻吩-2-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮代替5-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。ESI-MS  $m/z$ : 416.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.52 (s, 3H), 5.14 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J=3.6, 1.3$  Hz, 1H), 7.23-7.61 (m, 9H), 7.68 (m, 1H), 9.11 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[0420] 实施例20:



[0422] 实施例20步骤a:

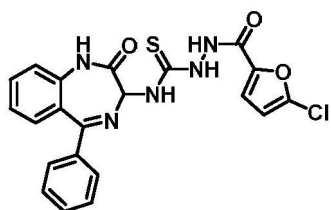
[0423]



[0424] 将(Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮(5.1g,20.3mmol)、1,1'-硫代羰基二咪唑(5.4g,30.3mmol)在DMF(20mL)中的溶液搅拌20分钟,然后添加水合肼(2mL)。将混合物搅拌30分钟,用EtOAc稀释,并用水( $\times 2$ )洗涤。将有机层干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并浓缩以得到为浅黄色固体的期望的化合物(5g,76%),其无需进一步纯化即可使用。ESI-MS  $m/z$ :326.1[M+H] $^+$ 。

[0425] 实施例20步骤b:

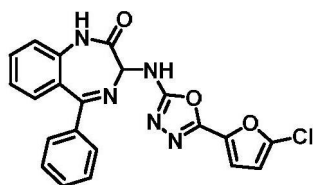
[0426]



[0427] 将HOBt(61mg,0.48mmol)、EDCI(86mg,0.45mmol)和来自步骤a的化合物(100mg,0.3mmol)、5-氯呋喃-2-羧酸(54mg,0.4mmol)在DMF(2mL)中的溶液搅拌2小时。通过反相C18柱色谱法(MeCN:H<sub>2</sub>O)纯化混合物以得到为白色固体的期望的化合物(110mg,80%)。ESI-MS  $m/z$ :454.2[M+H] $^+$ 。

[0428] 实施例20步骤c:

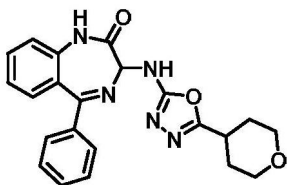
[0429]



[0430] 将EDCI(70mg,0.36mmol)和来自步骤b的化合物(110mg,0.24mmol)在DMF(5mL)中的溶液在60℃下搅拌30分钟。通过制备型HPLC纯化以得到为黄色固体的标题化合物(27mg,27%)。ESI-MS  $m/z$ :420.2[M+H] $^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 5.15(d,J=8.4Hz,1H),6.79(d,J=3.6Hz,1H),7.17(d,J=3.6Hz,1H),7.23-7.39(m,3H),7.50(m,5H),7.62-7.72(m,1H),9.28(d,J=8.4Hz,1H),10.99(s,1H)。

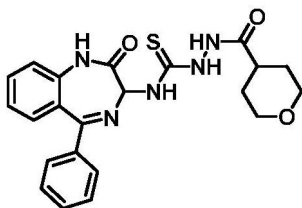
[0431] 实施例21:

[0432]



[0433] 实施例21步骤a:

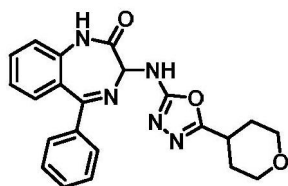
[0434]



[0435] 将(Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮(200mg,0.8mmol)、1,1'-硫代羰基二咪唑(178mg,1.0mmol)在DMF(3mL)中溶液搅拌20分钟,然后添加四氢-2H-吡喃-4-碳酰肼(159mg,1.1mmol)。将所得混合物搅拌30分钟,并直接用于下一步骤。ESI-MS  $m/z$ :438.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0436] 实施例21步骤b:

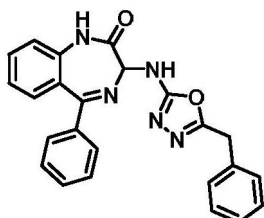
[0437]



[0438] 将EDCI(192mg,1.0mmol)和来自步骤a的化合物(350mg,0.8mmol)在DMF(3mL)中的溶液在60℃下搅拌60分钟。通过制备型HPLC直接纯化以得到为白色固体的标题化合物(54mg,17%)。ESI-MS  $m/z$ :404.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ1.69(tdd,J=13.2,10.9,5.5Hz,2H),1.80-1.95(m,2H),3.09(tt,J=10.9,4.0Hz,1H),3.45(td,J=11.3,2.3Hz,2H),3.88(dt,J=11.6,3.6Hz,2H),5.07(d,J=8.2Hz,1H),7.21-7.40(m,3H),7.41-7.61(m,5H),7.67(ddd,J=8.5,7.0,1.8Hz,1H),8.81(d,J=8.7Hz,1H),10.95(s,1H)。

[0439] 实施例22:

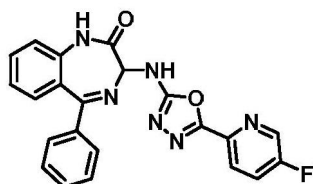
[0440]



[0441] 使用类似于用于制备实施例21的过程制备实施例22,其中使用2-苯乙酰肼代替四氢-2H-吡喃-4-碳酰肼。ESI-MS  $m/z$ :410.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ4.11(s,2H),5.05(d,J=8.6Hz,1H),7.23-7.41(m,8H),7.43-7.57(m,5H),7.67(ddd,J=8.5,6.9,1.9Hz,1H),8.78(d,J=8.7Hz,1H),10.85-11.02(m,1H)。

[0442] 实施例23:

[0443]

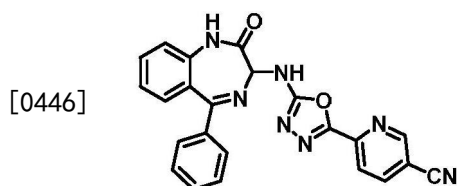


[0444] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例23,其中使用5-氟吡啶甲酸代替5-氯吡啶-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :415.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ5.20(d,J=7.9Hz,1H),7.24-7.61(m,8H),7.69(m,1H),7.94(m,1H),8.09(dd,J=8.8,4.4Hz,1H),8.74(d,J=



2.8Hz, 1H), 9.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 10.96 (s, 1H)。

[0445] 实施例24:



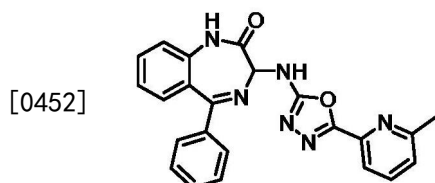
[0447] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例24,其中使用5-氰基吡啶甲酸代替5-氯吡喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 422.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.23 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.24-7.42 (m, 3H), 7.52 (dq, J=12.0, 6.8, 5.5Hz, 5H), 7.70 (t, J=7.3Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.48 (dd, J=8.3, 2.1Hz, 1H), 9.13-9.22 (m, 1H), 9.58 (d, J=8.3Hz, 1H), 11.04 (s, 1H)。

[0448] 实施例25:



[0450] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例25,其中使用5-(三氟甲基)吡啶甲酸代替5-氯吡喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 465.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.21 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.22-7.41 (m, 3H), 7.39-7.60 (m, 5H), 7.68 (m, 1H), 8.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.38 (m, 1H), 9.11 (m, 1H), 9.52 (d, J=8.3Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[0451] 实施例26:



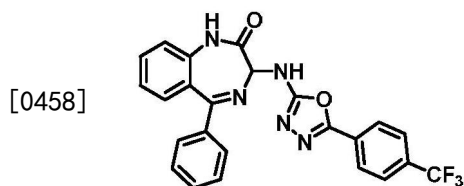
[0453] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例26,其中使用6-甲基吡啶甲酸代替5-氯吡喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 411.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.54 (s, 3H), 5.18 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.21-7.75 (m, 10H), 7.74-7.92 (m, 2H), 9.27 (d, J=8.5Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[0454] 实施例27:



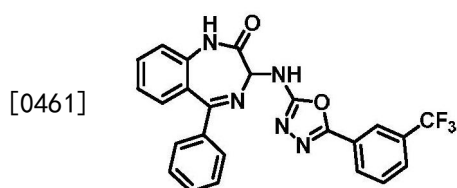
[0456] 使用类似于用于制备实施例21的过程制备实施例27,其中使用4-(甲基磺酰基)苯甲酰胺代替四氢-2H-吡喃-4-碳酰肼。ESI-MS  $m/z$ : 474.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.21 (s, 1H), 7.23-7.43 (m, 3H), 7.43-7.61 (m, 5H), 7.69 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.7Hz, 1H), 8.02-8.19 (m, 4H), 9.37 (s, 1H), 10.96 (s, 1H)。

[0457] 实施例28:



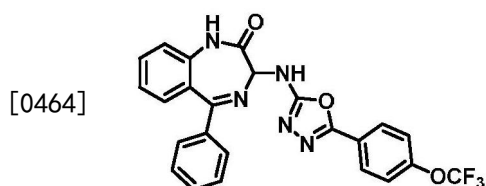
[0459] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例28,其中使用4-(三氟甲基)苯甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 464.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.19 (d,  $J=11.2$ Hz, 1H), 7.20-7.60 (m, 8H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.90-8.00 (m, 2H), 8.00-8.10 (m, 2H), 9.34 (d,  $J=11.2$ Hz, 1H), 11.02 (s, 1H)。

[0460] 实施例29:



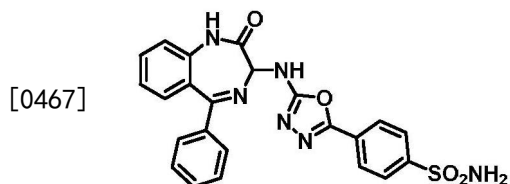
[0462] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例29,其中使用3-(三氟甲基)苯甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 464.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.19 (d,  $J=11.2$ Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 3H), 7.40-7.60 (m, 5H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.90-8.00 (m, 2H), 8.00-8.10 (m, 2H), 9.30-9.40 (d,  $J=11.6$ Hz, 1H), 11.02 (s, 1H)。

[0463] 实施例30:



[0465] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例30,其中使用4-(三氟甲氧基)苯甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 480.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.17 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.22-7.61 (m, 11H), 7.67 (m, 1H), 7.88-8.00 (m, 2H), 9.23 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

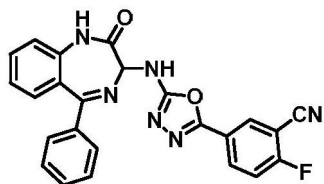
[0466] 实施例31:



[0468] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例31,其中使用4-氨磺酰苯甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 475.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.19 (s, 1H), 7.20-7.80 (m, 12H), 7.90-8.10 (m, 4H), 9.20-9.60 (m, 1H)。

[0469] 实施例32:

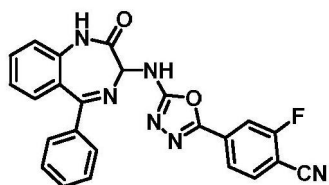
[0470]



[0471] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例32,其中使用3-氰基-4-氟苯甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 439.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.18 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 7.26-7.60 (m, 8H), 7.71 (dt,  $J=14.3, 7.9$ Hz, 2H), 8.17 (m, 1H), 8.30 (dd,  $J=6.0, 2.3$ Hz, 1H), 9.30 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 11.02 (s, 1H)。

[0472] 实施例33:

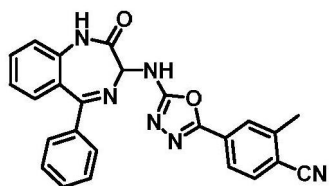
[0473]



[0474] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例33,其中使用4-氰基-3-氟苯甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 439.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.19 (s, 1H), 7.22-7.59 (m, 9H), 7.67 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.12 (dd,  $J=8.1, 6.7$ Hz, 1H), 9.49 (s, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[0475] 实施例34:

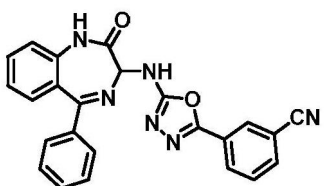
[0476]



[0477] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例34,其中使用4-氰基-3-甲基苯甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 435.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.57 (s, 3H), 5.19 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.23-7.60 (m, 8H), 7.62-7.81 (m, 2H), 7.87-8.00 (m, 2H), 9.36 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 11.03 (s, 1H)。

[0478] 实施例35:

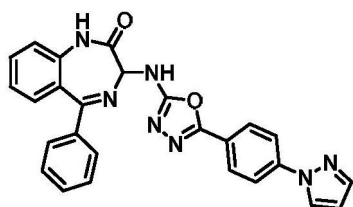
[0479]



[0480] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例35,其中使用3-氰基苯甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 421.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.20 (s, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.37 (dd,  $J=8.1, 2.2$ Hz, 2H), 7.43-7.60 (m, 5H), 7.69 (ddd,  $J=8.4, 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.79 (t,  $J=7.9$ Hz, 1H), 8.03 (dt,  $J=7.7, 1.4$ Hz, 1H), 8.14 (dt,  $J=8.0, 1.4$ Hz, 1H), 8.20 (t,  $J=1.6$ Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 11.03 (s, 1H)。

[0481] 实施例36:

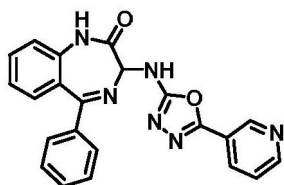
[0482]



[0483] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例36,其中使用4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 462.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.19 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 6.62 (t,  $J=2.2$ Hz, 1H), 7.24-7.42 (m, 3H), 7.43-7.62 (m, 5H), 7.70 (ddd,  $J=8.4, 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.83 (d,  $J=1.7$ Hz, 1H), 7.89-8.01 (m, 2H), 8.02-8.12 (m, 2H), 8.63 (d,  $J=2.6$ Hz, 1H), 9.18 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[0484] 实施例37:

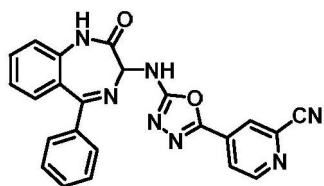
[0485]



[0486] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例37,其中使用烟酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 397.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.19 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.23-7.74 (m, 10H), 8.14-8.23 (m, 1H), 8.72 (d,  $J=4.7$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.26 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[0487] 实施例38:

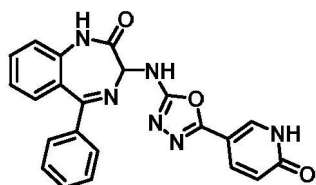
[0488]



[0489] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例38,其中使用2-氰基异烟酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 422.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.24 (s, 1H), 7.16-7.43 (m, 3H), 7.52 (hept,  $J=7.6, 7.0$ Hz, 5H), 7.70 (t,  $J=7.3$ Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J=5.1, 1.8$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.50 (s, 0H), 8.93 (d,  $J=5.2$ Hz, 1H), 9.61 (s, 1H), 11.09 (s, 1H)。

[0490] 实施例39:

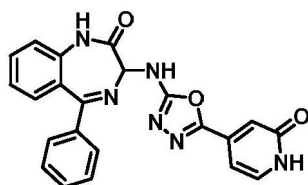
[0491]



[0492] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例39,其中使用6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 413.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.13 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 6.45-6.53 (m, 1H), 7.24-7.39 (m, 3H), 7.42-7.59 (m, 5H), 7.68 (m, 1H), 7.76-7.84 (m, 2H), 9.00 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 11.01 (s, 1H), 12.05 (s, 1H)。

[0493] 实施例40:

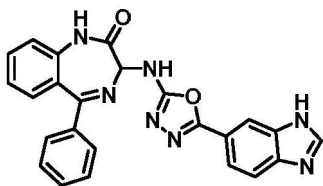
[0494]



[0495] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例40,其中使用2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :413.2 $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.18 (s, 1H), 6.53-6.63 (m, 2H), 7.24-7.40 (m, 3H), 7.42-7.59 (m, 6H), 7.68 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 11.39 (s, 2H)。

[0496] 实施例41:

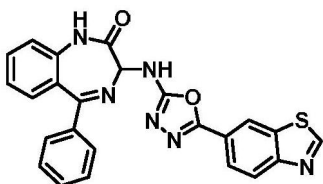
[0497]



[0498] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例41,其中使用1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :436.3 $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.17 (d,  $J=11.6$ Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 3H), 7.40-7.60 (m, 5H), 7.60-7.85 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.06 (d,  $J=11.6$ Hz, 1H), 11.02 (s, 1H)。

[0499] 实施例42:

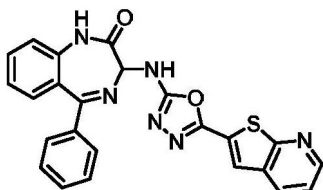
[0500]



[0501] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例42,其中使用苯并[d]噻唑-6-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :453.2 $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.21 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.24-7.62 (m, 9H), 7.70 (ddd,  $J=8.5, 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J=8.6, 1.8$ Hz, 1H), 8.25 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 8.69 (d,  $J=1.7$ Hz, 1H), 9.26 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 9.54 (s, 1H), 11.02 (s, 1H)。

[0502] 实施例43:

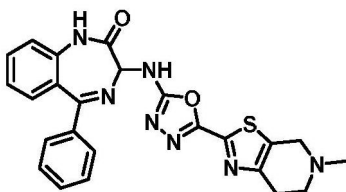
[0503]



[0504] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例43,其中使用噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :453.1 $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.53 (s, 2H), 5.19 (d,  $J=6.3$ Hz, 1H), 7.21-7.59 (m, 9H), 7.68 (ddd,  $J=8.4, 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.92-8.01 (m, 2H), 8.55 (d,  $J=5.5$ Hz, 1H), 9.33 (t,  $J=0.9$ Hz, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.03 (s, 1H)。

[0505] 实施例44:

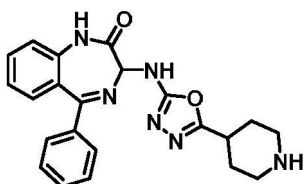
[0506]



[0507] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例44,其中使用5-甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-2-羧酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 472.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.40 (s, 3H), 2.81 (dt,  $J=28.9, 5.9$ Hz, 4H), 3.68 (s, 2H), 5.17 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.22-7.60 (m, 8H), 7.65-7.70 (m, 1H), 9.44 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[0508] 实施例45:

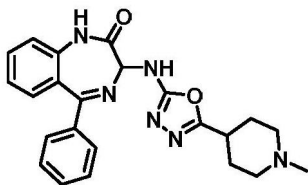
[0509]



[0510] 使用类似于用于制备实施例21的过程制备实施例45,其中使用哌啶-4-碳酰肼代替四氢-2H-吡喃-4-碳酰肼。ESI-MS  $m/z$ : 403.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.75-1.93 (m, 2H), 2.04-2.18 (m, 2H), 3.04 (q,  $J=11.2$ Hz, 2H), 3.20 (tt,  $J=10.9, 4.0$ Hz, 1H), 3.33 (d,  $J=13.2$ Hz, 2H), 5.07 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.23-7.41 (m, 3H), 7.41-7.60 (m, 5H), 7.67 (ddd,  $J=8.4, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.55 (d,  $J=10.8$ Hz, 1H), 8.87 (d,  $J=8.7$ Hz, 2H), 10.97 (s, 1H)。

[0511] 实施例46:

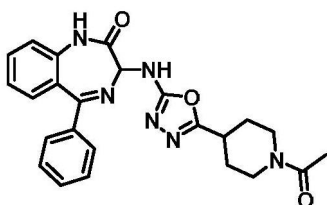
[0512]



[0513] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例46,其中使用1-甲基哌啶-4-羧酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 417.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.58-1.76 (m, 2H), 1.85-1.97 (m, 2H), 1.97-2.11 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.77 (td,  $J=10.9, 5.3$ Hz, 3H), 5.06 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.18-7.40 (m, 3H), 7.41-7.60 (m, 5H), 7.67 (ddd,  $J=8.5, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.75 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 10.94 (s, 1H)。

[0514] 实施例47:

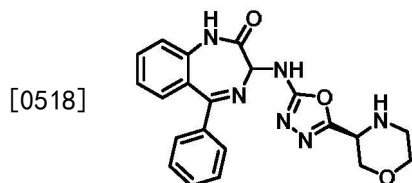
[0515]



[0516] 使用类似于用于制备实施例21的过程制备实施例47,其中使用1-乙酰基哌啶-4-碳酰肼代替四氢-2H-吡喃-4-碳酰肼。ESI-MS  $m/z$ : 445.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.26-1.26 (m, 2H), 1.92-2.09 (m, 4H), 2.72-2.88 (m, 1H), 3.03-3.28 (m, 2H), 4.25 (d,  $J=$

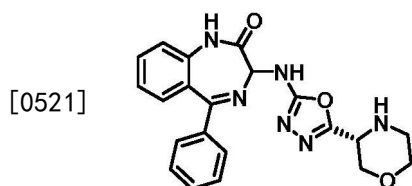
13.3Hz, 1H), 5.07 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.31 (dtd, J=15.2, 7.9, 5.4Hz, 2H), 7.40-7.61 (m, 4H), 7.67 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.8Hz, 1H), 8.83 (d, J=8.7Hz, 1H), 10.95 (s, 1H)。

[0517] 实施例48:



[0519] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例48,其中使用(S)-4-(叔丁氧基羰基)吗啉-3-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。将经Boc保护的中间体(126mg, 0.5mmol)溶于DCM(20mL)中,然后向混合物中添加HCl(气体)饱和的二氧六环(10mL),并在室温下搅拌2h。添加固体K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>以中和HCl,并滤掉固体。浓缩滤液,并通过制备型HPLC纯化所得残余物以得到为白色固体的标题化合物(49mg, 48%)。ESI-MS m/z: 405.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.70-2.81 (m, 1H), 2.83-2.95 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.97 (dd, J=8.3, 3.2Hz, 1H), 5.07 (dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 7.23-7.38 (m, 3H), 7.41-7.58 (m, 5H), 7.66 (m, 1H), 8.86 (dd, J=8.7, 1.7Hz, 1H), 10.94 (s, 1H)。

[0520] 实施例49:



[0522] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例49,其中使用(R)-4-(叔丁氧基羰基)吗啉-3-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。用类似于实施例48中所述的过程将经Boc保护的中间体去保护。ESI-MS m/z: 405.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.66-2.81 (m, 1H), 2.86 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.41-3.71 (m, 3H), 3.79-3.90 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 7.20-7.38 (m, 3H), 7.38-7.58 (m, 5H), 7.65 (m, 1H), 8.45 (s, 0.23H), 8.79-8.89 (m, 1H), 10.94 (d, J=6.0Hz, 1H)。

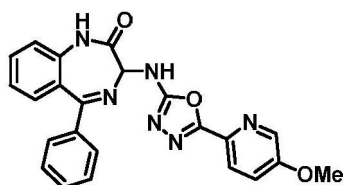
[0523] 实施例50:



[0525] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例50,其中使用2,4-二氟苯甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS m/z: 432.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20-7.61 (m, 10H), 7.61-7.77 (m, 1H), 7.92 (td, J=8.6, 6.3Hz, 1H), 9.22 (d, J=8.5Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[0526] 实施例51:

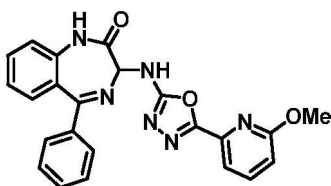
[0527]



[0528] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例51,其中使用5-甲氧基吡啶甲酸代替5-氯吡喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 427.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.91 (s, 3H), 5.17 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.22-7.61 (m, 9H), 7.68 (m, 1H), 7.95 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 8.41 (d,  $J=2.9$ Hz, 1H), 9.18 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[0529] 实施例52:

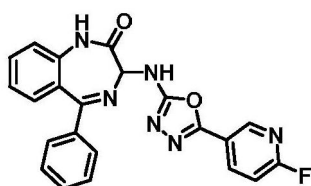
[0530]



[0531] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例52,其中使用6-甲氧基吡啶甲酸代替5-氯吡喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 427.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.91 (s, 3H), 5.18 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J=8.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.21-7.73 (m, 10H), 7.87 (dd,  $J=8.4, 7.4$ Hz, 1H), 9.28 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[0532] 实施例53:

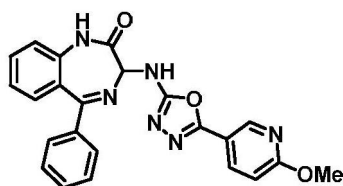
[0533]



[0534] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例53,其中使用6-氟吡喃酸代替5-氯吡喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 415.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.17 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.22-7.59 (m, 9H), 7.67 (m, 1H), 8.21 (s, 0.518H), 8.37 (m, 1H), 8.66 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H), 9.28 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[0535] 实施例54:

[0536]

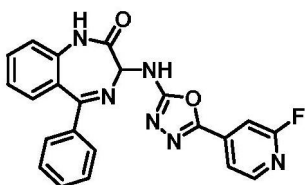


[0537] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例54,其中使用6-甲氧基吡啶甲酸代替5-氯吡喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 427.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.93 (s, 3H), 5.16 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 7.01 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.22-7.59 (m, 8H), 7.65-7.70 (m, 1H), 8.10 (dd,  $J=8.7, 2.5$ Hz, 1H), 8.61 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H), 9.14 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.97 (s, 1H)。

[0538] 实施例55:



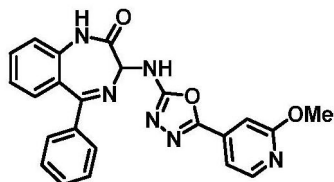
[0539]



[0540] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例55,其中使用2-氟异烟酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 415.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.20 (s, 1H), 7.22-7.76 (m, 11H), 8.44 (d,  $J=5.2$ Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[0541] 实施例56:

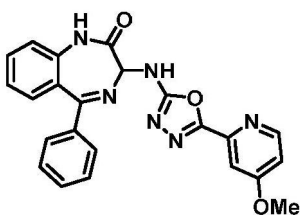
[0542]



[0543] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例56,其中使用2-甲氧基异烟酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 427.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.91 (s, 3H), 5.18 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 7.07 (t,  $J=1.0$ Hz, 1H), 7.22-7.59 (m, 9H), 7.67 (ddd,  $J=8.4, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.34 (d,  $J=5.3$ Hz, 1H), 9.38 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 11.02 (s, 1H)。

[0544] 实施例57:

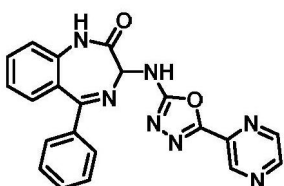
[0545]



[0546] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例57,其中使用4-甲氧基吡啶甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 427.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.91 (s, 3H), 5.19 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J=5.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.22-7.59 (m, 9H), 7.68 (m, 1H), 8.51 (d,  $J=5.7$ Hz, 1H), 9.27 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.97-11.04 (m, 1H)。

[0547] 实施例58:

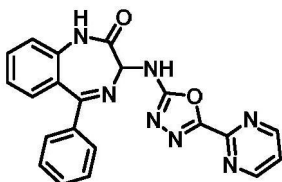
[0548]



[0549] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例58,其中使用吡嗪-2-羧酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 398.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.20 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 7.22-7.59 (m, 8H), 7.67 (m, 1H), 8.72-8.82 (m, 2H), 9.19 (d,  $J=1.3$ Hz, 1H), 9.46 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[0550] 实施例59:

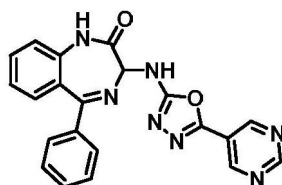
[0551]



[0552] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例59,其中使用嘧啶-2-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 398.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.23 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.23-7.43 (m, 3H), 7.43-7.62 (m, 5H), 7.60-7.77 (m, 2H), 8.98 (d,  $J=4.9$ Hz, 2H), 9.47 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[0553] 实施例60:

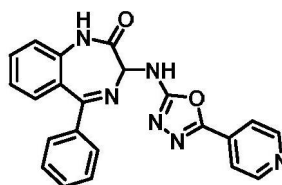
[0554]



[0555] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例60,其中使用嘧啶-5-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 398.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.20 (d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 7.21-7.59 (m, 8H), 7.67 (m, 1H), 9.17 (s, 2H), 9.35 (d,  $J=19.3$ Hz, 2H), 11.00 (s, 1H)。

[0556] 实施例61:

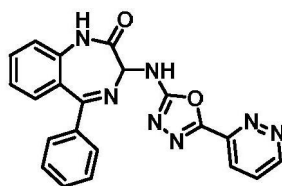
[0557]



[0558] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例61,其中使用异烟酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 397.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.21 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.24-7.61 (m, 8H), 7.63-7.80 (m, 3H), 8.73-8.88 (m, 2H), 9.41 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 11.02 (s, 1H)。

[0559] 实施例62:

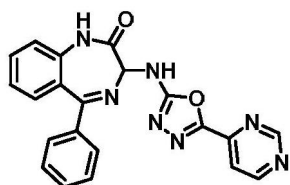
[0560]



[0561] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例62,其中使用吡嗪-3-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 398.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.24 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 7.24-7.43 (m, 3H), 7.43-7.62 (m, 5H), 7.70 (ddd,  $J=8.4, 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J=8.6, 5.0$ Hz, 1H), 8.25 (dd,  $J=8.6, 1.6$ Hz, 1H), 9.36 (dd,  $J=5.0, 1.6$ Hz, 1H), 9.55 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 11.04 (s, 1H)。

[0562] 实施例63:

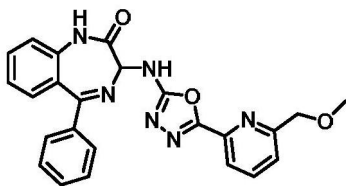
[0563]



[0564] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例63,其中使用嘧啶-4-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 398.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.23 (s, 1H), 7.24-7.62 (m, 8H), 7.69 (m, 1H), 8.02 (dd,  $J=5.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.99 (d,  $J=5.3$ Hz, 1H), 9.34 (d,  $J=1.4$ Hz, 1H), 9.60 (s, 1H), 11.03 (s, 1H)。

[0565] 实施例64:

[0566]



[0567] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例64,其中使用6-(甲氧基甲基)吡啶甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 441.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.40 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 5.19 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.22-7.59 (m, 10H), 7.68 (m, 1H), 7.86-8.05 (m, 2H), 9.29 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[0568] 实施例65:

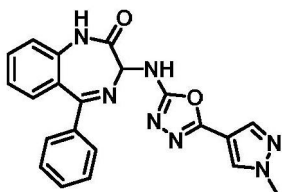
[0569]



[0570] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例65,其中使用1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 400.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.11 (s, 3H), 5.17 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 6.74 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 7.22-7.74 (m, 10H), 9.24 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[0571] 实施例66:

[0572]



[0573] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例66,其中使用1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 400.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.92 (s, 3H), 5.12 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.21-7.60 (m, 8H), 7.67 (m, 1H), 7.84 (d,  $J=0.8$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.92 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.96 (s, 1H)。

[0574] 实施例67:

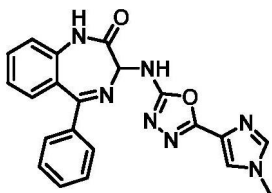
[0575]



[0576] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例67,其中使用1-甲基-1H-咪唑-2-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 400.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.92 (s, 3H), 5.15 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 7.09 (d,  $J=1.1$ Hz, 1H), 7.21-7.59 (m, 9H), 7.67 (m, 1H), 9.24 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.96 (s, 1H)。

[0577] 实施例68:

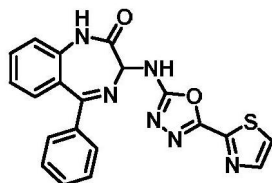
[0578]



[0579] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例68,其中使用1-甲基-1H-咪唑-4-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 400.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.72 (s, 3H), 5.12 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.21-7.59 (m, 8H), 7.60-7.79 (m, 3H), 8.91 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 10.97 (s, 1H)。

[0580] 实施例69:

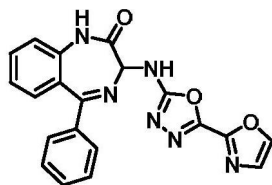
[0581]



[0582] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例69,其中使用噻唑-2-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 403.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.20 (s, 1H), 7.23-7.61 (m, 8H), 7.69 (m, 1H), 7.99-8.15 (m, 2H), 9.50 (s, 1H), 11.02 (s, 1H)。

[0583] 实施例70:

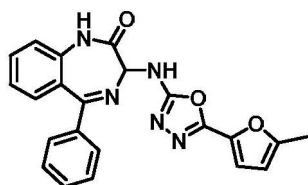
[0584]



[0585] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例70,其中使用噻唑-2-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 387.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.34 (d,  $J=14.0$ Hz, 1H), 5.20 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.22-7.62 (m, 10H), 7.69 (ddd,  $J=8.4, 7.1, 1.8$ Hz, 1H), 8.41 (d,  $J=0.8$ Hz, 1H), 9.61 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 11.03 (s, 1H)。

[0586] 实施例71:

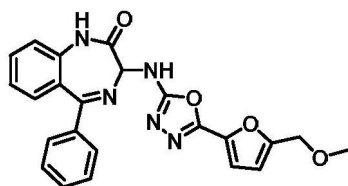
[0587]



[0588] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例71,其中使用5-甲基咪喃-2-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 400.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.39 (s, 3H), 5.14 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 6.36 (dd,  $J=3.3, 1.2$ Hz, 1H), 6.95 (d,  $J=3.3$ Hz, 1H), 7.23-7.61 (m, 8H), 7.68 (m, 1H), 9.13 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[0589] 实施例72:

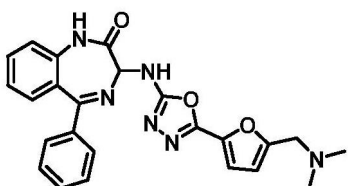
[0590]



[0591] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例72,其中使用5-(甲氧基甲基)咪喃-2-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 430.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.28 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 6.68 (d,  $J=3.5$ Hz, 1H), 7.02 (d,  $J=3.4$ Hz, 1H), 7.21-7.59 (m, 8H), 7.67 (m, 1H), 9.26 (s, 2H)。

[0592] 实施例73:

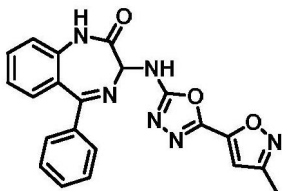
[0593]



[0594] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例73,其中使用5-((二甲基氨基)甲基)咪喃-2-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 443.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.79 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 5.15 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 6.94 (d,  $J=3.5$ Hz, 1H), 7.13 (d,  $J=3.5$ Hz, 1H), 7.22-7.60 (m, 8H), 7.61-7.74 (m, 1H), 9.30 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.33 (s, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[0595] 实施例74:

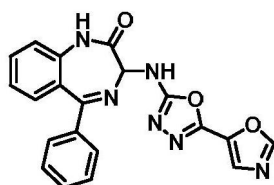
[0596]



[0597] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例74,其中使用3-甲基异噁唑-5-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 401.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.34 (s, 3H), 5.16 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.23-7.36 (m, 3H), 7.43-7.56 (m, 5H), 7.66 (t,  $J=7.4$ Hz, 1H), 9.76 (s, 1H), 10.89 (s, 1H)。

[0598] 实施例75:

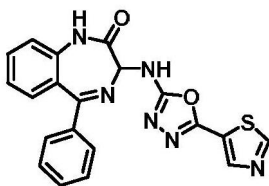
[0599]



[0600] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例75,其中使用噻唑-5-羧酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :387.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 5.17 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.23-7.43 (m, 3H), 7.43-7.63 (m, 5H), 7.69 (td, J=7.7, 7.0, 1.8Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[0601] 实施例76:

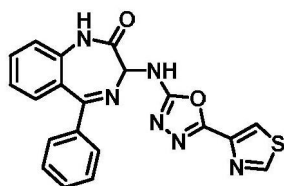
[0602]



[0603] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例76,其中使用噻唑-5-羧酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :403.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 5.15 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.21-7.59 (m, 8H), 7.66 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.27 (d, J=7.9Hz, 2H), 10.99 (s, 1H)。

[0604] 实施例77:

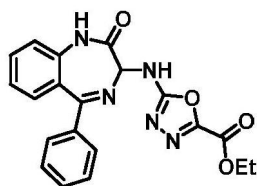
[0605]



[0606] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例77,其中使用噻唑-4-羧酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :403.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 5.18 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.20-7.43 (m, 3H), 7.42-7.61 (m, 5H), 7.69 (ddd, J=8.5, 7.0, 1.7Hz, 1H), 8.33 (d, J=1.9Hz, 1H), 9.20 (d, J=8.5Hz, 1H), 9.30 (d, J=1.9Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[0607] 实施例78:

[0608]



[0609] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例78,其中使用2-乙氧基-2-氧乙酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :392.21[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 1.31 (t, J=7.1Hz, 3H), 4.36 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.18 (s, 1H), 7.22-7.40 (m, 3H), 7.40-7.60 (m, 5H), 7.64-7.70 (m, 1H), 9.70 (s, 1H), 11.04 (s, 1H)。

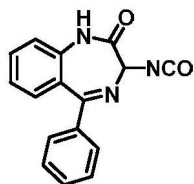
[0610] 实施例79:

[0611]



[0612] 实施例79步骤a:

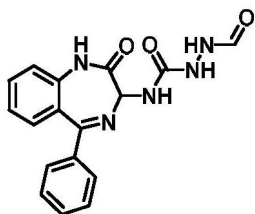
[0613]



[0614] 将(Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮(300mg,1.195mmol)、BTC(116.7mg,0.394mmol)和饱和的 $\text{NaHCO}_3$ (3mL)在DCM(10mL)中的溶液在0℃下搅拌30分钟。用水稀释,用DCM( $\times 2$ )萃取。将有机层干燥,浓缩以得到为橙色固体的期望的化合物(331mg,100%),其无需进一步纯化即可使用。ESI-MS  $m/z$ :278.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0615] 实施例79步骤b:

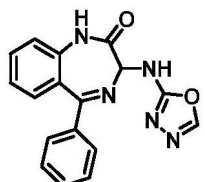
[0616]



[0617] 将DIPEA(1mL)和来自步骤a的异氰酸酯(331mg,1.20mmol)、甲酰肼(108mg,1.79mmol)在DMF(5mL)中的溶液搅拌2小时。通过反相C18柱色谱法( $\text{MeCN:H}_2\text{O}$ )纯化反应混合物以得到为白色固体的期望的化合物(220mg,55%)。ESI-MS  $m/z$ :338.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0618] 实施例79步骤c:

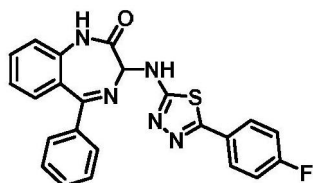
[0619]



[0620] 将 $\text{PPh}_3$ (443mg,1.69mmol)、 $\text{CCl}_4$ (0.4mL)、TEA(0.5mL)和来自步骤b的化合物(190mg,0.56mmol)在MeCN(5mL)中的溶液搅拌30分钟。添加水,并用EtOAc( $\times 2$ )萃取水相,并将有机物干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、浓缩,并通过制备型HPLC纯化以得到为黄色固体的标题化合物(12mg,7%)。ESI-MS  $m/z$ :320.3[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 5.08(d, $J=8.6\text{Hz}$ ,1H), 7.18-7.78(m,9H), 8.57(s,1H), 8.94(d, $J=8.6\text{Hz}$ ,1H), 10.96(s,1H)。

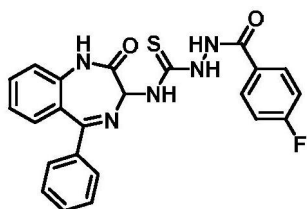
[0621] 实施例80:

[0622]



[0623] 实施例80步骤a:

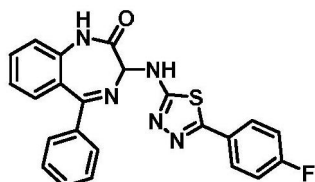
[0624]



[0625] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例80,其中使用4-氟苯甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。标题化合物也用于制备实施例7。

[0626] 实施例80步骤b:

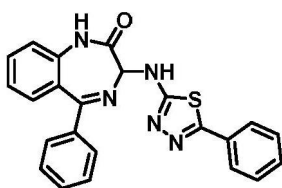
[0627]



[0628] 向步骤a中制备的2-(4-氟苯甲酰基)-N-(2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3-基)肼-1-硫代甲酰胺(447mg,1.0mmol)的NMP溶液(3mL)中添加TEA(0.28mL,2.0mmol),然后添加TsCl(229mg,1.2mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。添加DCM,并将混合物用水和盐水洗涤。将有机相干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、浓缩并通过制备型HPLC纯化至浅黄色固体的期望的化合物(142mg,33%)。ESI-MS  $m/z$ :430.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$ -NMR(300MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$  5.37(d, $J=7.6\text{Hz}$ ,1H),7.23-7.39(m,5H),7.44-7.55(m,5H),7.68(m,1H),7.82(dd, $J=8.7,5.5\text{Hz}$ ,2H),9.16(d, $J=7.7\text{Hz}$ ,1H),10.98(s,1H)。

[0629] 实施例81:

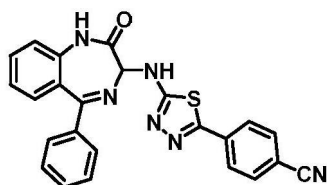
[0630]



[0631] 使用类似于用于制备实施例80的过程制备实施例81,其中使用苯甲酸代替4-氟苯甲酸。ESI-MS  $m/z$ :412.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$  5.40(d, $J=7.6\text{Hz}$ ,1H),7.34(dd, $J=19.8,7.9\text{Hz}$ ,3H),7.42-7.64(m,8H),7.63-7.74(m,1H),7.73-7.94(m,2H),9.16(d, $J=7.7\text{Hz}$ ,1H),10.98(s,1H)。

[0632] 实施例82:

[0633]

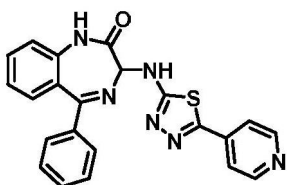


[0634] 使用类似于用于制备实施例80的过程制备实施例82,其中使用4-氰基苯甲酸代替4-氟苯甲酸。ESI-MS  $m/z$ :437.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,CD3OD:CDCl3=2:1) $\delta$  5.46(s,1H),7.20-7.35(m,2H),7.35-7.50(m,3H),7.50-7.60(m,3H),7.60-7.70(m,1H),7.75-7.95(m,2H),7.95-8.10(m,2H)。

[0635] 实施例83:



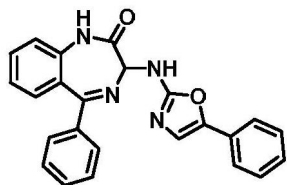
[0636]



[0637] 使用类似于用于制备实施例80的过程制备实施例83,其中使用异烟酸代替4-氟苯甲酸。ESI-MS  $m/z$ : 413.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.41 (d,  $J=7.4$ Hz, 1H), 7.24-7.46 (m, 5H), 7.47-7.62 (m, 5H), 7.63-7.79 (m, 3H), 8.63-8.72 (m, 2H), 9.42 (d,  $J=7.5$ Hz, 1H), 11.03 (s, 1H)。

[0638] 实施例84:

[0639]



[0640] 实施例84步骤a:

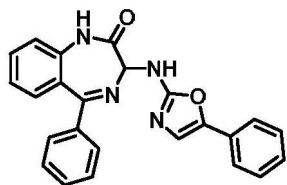
[0641]



[0642] 在0℃下向 (Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮 (251mg, 1.0mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液中添加二(1H-咪唑-1-基)甲烷硫酮 (178mg, 1.0mmol)。除去冷棒,并将反应在室温下搅拌30分钟。向混合物中添加水,并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤、干燥 ( $Na_2SO_4$ ) 并浓缩以提供为黄色泡沫状物的期望的产物 (320mg), 其无需进一步纯化即可直接使用。ESI-MS  $m/z$ : 294.2  $[M+H]^+$ 。

[0643] 实施例84步骤b:

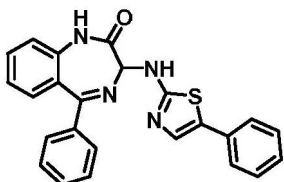
[0644]



[0645] 向来自步骤a的化合物 (293mg, 1.0mmol) 在二氧六环 (10mL) 中的溶液中添加2-叠氮基-1-苯基乙酮 (161mg, 1.0mmol) 和  $PPh_3$  (262mg, 1.0mmol)。在  $N_2$  下将混合物加热至90℃30分钟。浓缩反应混合物,并通过制备型HPLC纯化残余物以提供为白色固体的标题产物 (20mg, 5%)。ESI-MS  $m/z$ : 395.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.19 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.12-7.31 (m, 3H), 7.31-7.58 (m, 11H), 7.66 (m, 1H), 8.65 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 10.83-11.08 (m, 1H)。

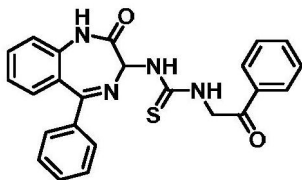
[0646] 实施例85:

[0647]



[0648] 实施例85步骤a:

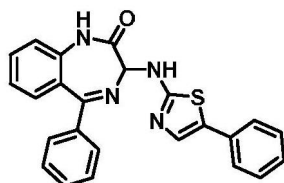
[0649]



[0650] 在0℃下在(Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮(251mg, 1.0mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加二(1H-咪唑-1-基)甲烷硫酮(214mg, 1.2mmol)。搅拌30分钟后,添加为HCl盐的2-氨基-1-苯基乙酮(342mg, 2.0mmol)以及TEA(303mg, 3.0mmol)。将该混合物在室温下搅拌30分钟,然后通过反相C18柱色谱法(MeCN:H<sub>2</sub>O)纯化以提供为黄色固体的产物(180mg, 42%)。ESI-MS m/z: 429.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0651] 实施例85步骤b:

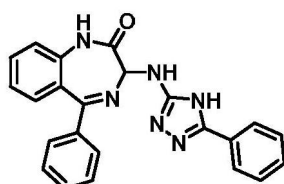
[0652]



[0653] 在0℃下在来自步骤a的化合物(80mg, 0.18mmol)在5mL DCM中的溶液中添加50mg H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(98%)。搅拌30分钟后,将其用DCM稀释并用水洗涤、干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、浓缩,并通过制备型HPLC纯化以提供为白色固体的标题产物(35mg, 46%)。ESI-MS m/z: 411.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.37 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.10-7.59 (m, 14H), 7.66 (m, 1H), 8.94 (d, J=8.0Hz, 1H), 10.90 (s, 1H)。

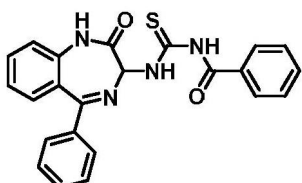
[0654] 实施例86:

[0655]



[0656] 实施例86步骤a:

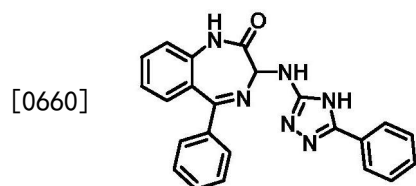
[0657]



[0658] 将(Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮(200mg, 0.80mmol)、苯甲酰基异硫氰酸酯(0.11mL, 0.80mmol)在DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。将反应混合物浓缩,并通过柱色谱法(二氧化硅,石油醚:EtOAc)纯化所得残余物以得到为黄色固

体的期望的化合物(390mg,100%)。ESI-MS  $m/z$ :415.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0659] 实施例86步骤b:



[0661] 将NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (0.1mL) 和来自步骤a的化合物(300mg,0.73mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液在60℃下搅拌3小时。将反应混合物浓缩,用水稀释,用EtOAc (×4) 萃取,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物以得到为粉红色固体的标题化合物(30mg,10%)。ESI-MS  $m/z$ :395.3[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ5.20 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.21-7.72 (m, 13H), 7.78-7.88 (m, 2H), 8.37 (s, 0.185H), 10.94 (s, 1H)。

[0662] 实施例87:

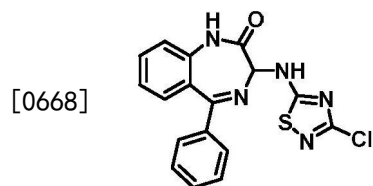


[0664] 向20mL小瓶中放入在DMF (2.5mL) 中的 (Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮(141mg,0.56mmol)、5-氯-3-苯基-1,2,4-噻二唑(100mg,0.51mmol) 和TEA (0.14mL,1.02mmol), 并将所得混合物加热至70℃过夜。将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 浓缩,并通过柱色谱法(二氧化硅,己烷:EtOAc) 纯化以得到为灰白色固体的标题化合物(35mg,15%)。ESI-MS  $m/z$ :412.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0665] 实施例88:



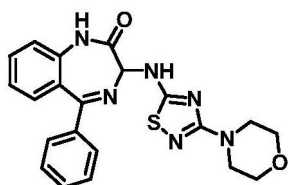
[0667] 实施例88步骤a:



[0669] 向20mL的小瓶中放入在DMF (5mL) 中的 (Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮(324mg,1.29mmol)、3,5-二氯1,2,4-噻二唑(200mg,1.29mmol) 和Et<sub>3</sub>N (0.36mL,2.58mmol), 并将所得混合物加热至40℃保持5h。将混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 浓缩,并通过柱色谱法(二氧化硅,己烷:EtOAc) 纯化以得到为黄色固体的标题化合物(190mg,40%)。ESI-MS  $m/z$ :370.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0670] 实施例88步骤b:

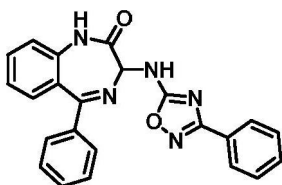
[0671]



[0672] 向20mL小瓶中放入在二氧六环(0.75mL)中的吗啉(0.16mL, 1.9mmol)和来自步骤a的化合物(35mg, 0.10mmol), 并将所得混合物加热至80℃保持16h。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 浓缩, 并通过柱色谱法(二氧化硅, 己烷:EtOAc)纯化以得到为黄色固体的标题化合物(17mg, 43%)。ESI-MS  $m/z$ : 421.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0673] 实施例89:

[0674]



[0675] 使用类似于用于制备实施例87的过程制备实施例89, 其中使用5-氯-3-苯基-1,2,4-噁二唑代替5-氯-3-苯基-1,2,4-噻二唑。ESI-MS  $m/z$ : 396.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0676] 实施例90:

[0677]



[0678] 实施例90步骤a:

[0679]



[0680] 向在DMF(30mL)中的(Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮(251mg, 1.0mmol)添加二(1H-咪唑-1-基)甲烷硫酮固体(196mg, 1.1mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。向混合物中添加 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 固体(1.6g, 30mmol)和TEA(5.1g, 50mmol), 并在室温下搅拌3h。将反应混合物倒入水中, 并用EtOAc( $\times 3$ )萃取。将有机层干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并浓缩以得到为褐色固体的粗产物(250mg, 81%), 其无需进一步纯化即可使用。ESI-MS  $m/z$ : 311.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0681] 实施例90步骤b:

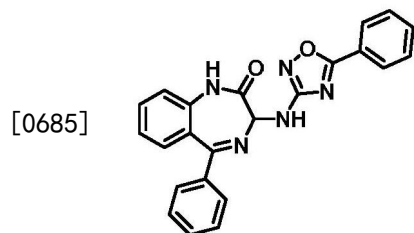
[0682]



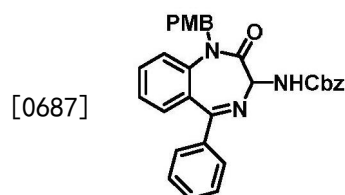
[0683] 向在EtOH(20mL)中的2-溴-1-苯基乙酮(158mg, 0.8mmol)和AcOK(94mg, 0.96mmol)

添加来自步骤a的化合物(248mg, 0.8mmol)的溶液。将混合物在80℃下搅拌1h, 然后将其倒入水中。将混合物用EtOAc( $\times 3$ )萃取, 并将有机层干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、浓缩, 并通过反相C18柱色谱法(MeCN:H<sub>2</sub>O)纯化所得残余物以得到为浅黄色固体的标题化合物(142mg, 43%)。ESI-MS  $m/z$ : 411.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.40 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.10-7.60 (m, 12H), 7.63-7.75 (m, 3H), 8.74 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 10.95 (s, 1H)。

[0684] 实施例91:

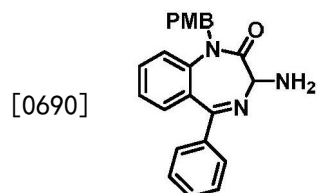


[0686] 实施例91步骤a:



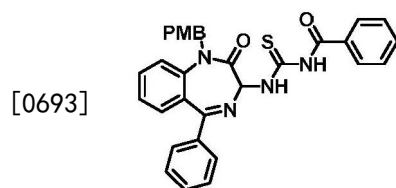
[0688] 将(Z)-苄基2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3-基氨基甲酸酯(6.0g, 7.8mmol; 来自实施例1步骤c)、PMBCl(3.7g, 23.4mmol)和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (4.3g, 31.2mmol)在DMF(100mL)中的溶液加热至50℃过夜。将该溶液倒入水中并用EtOAc萃取。将有机层干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、浓缩, 并通过柱色谱法(二氧化硅, 石油醚:EtOAc)纯化以得到为黄色固体的期望的产物(5.0g, 64%)。ESI-MS  $m/z$ : 506.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0689] 实施例91的步骤b:



[0691] 将来自步骤a的化合物(5.8g, 11.5mmol)在48% HBr/AcOH(50mL)中的溶液加热至70℃保持30分钟。向该溶液添加乙醚, 并通过过滤收集所得固体。向饱和 $\text{NaHCO}_3$ 中添加收集的固体并用EtOAc萃取。将有机层干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、浓缩, 并通过柱色谱法(二氧化硅, DCM:MeOH)纯化残余物以得到为黄色泡沫状物的3-氨基-1-(4-甲氧基苄基)-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮(2.4g, 56%)。ESI-MS  $m/z$ : 372.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

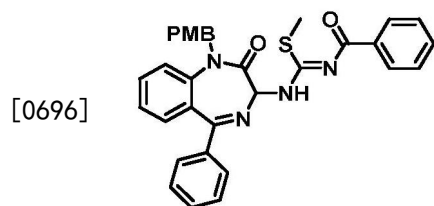
[0692] 实施例91步骤c:



[0694] 将苯甲酰基异硫氰酸酯(82mg, 0.5mmol)和来自步骤b的(Z)-3-氨基-1-(4-甲氧基

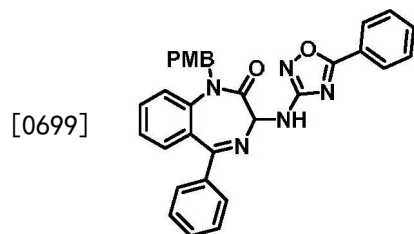
苄基)-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮(185mg,0.5mmol)在DCM(20mL)中的溶液在室温下搅拌2h。将反应混合物浓缩,并通过反相C18柱色谱法(MeCN:H<sub>2</sub>O)纯化以获得为黄色固体的期望的产物(155mg,58%)。ESI-MS  $m/z$ :535.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0695] 实施例91的步骤d:



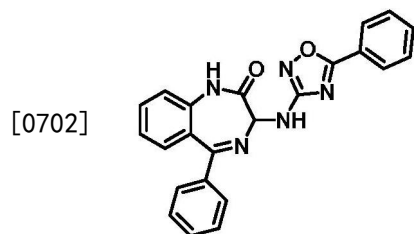
[0697] 在0℃下向在THF(20ml)中的来自步骤c的化合物(155mg,0.29mmol)中添加NaH固体(15mg,0.58mmol)。搅拌30分钟后,添加纯的MeI(82mg,0.58mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。除去溶剂,残余物直接用于下一步骤。ESI-MS  $m/z$ :549.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0698] 实施例91的步骤e:



[0700] 将来自步骤d的粗化合物溶于乙醇(5mL)中。添加盐酸羟胺(40mg,0.58mmol),并将混合物在75℃加热3h。将所得混合物在真空下浓缩并且添加水。滤出所得沉淀物以得到为浅黄色固体的期望的化合物(100mg,67%)。ESI-MS  $m/z$ :516.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0701] 实施例91的步骤f:



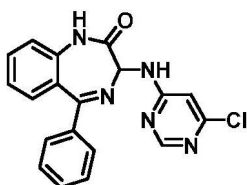
[0703] 向在MeCN(10mL)和水(10mL)中的来自步骤e的化合物(100mg,0.19mmol)添加CAN(153mg,0.28mmol)。将所得溶液在室温下搅拌4h。将该溶液用20mL的EtOAc稀释,用水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),浓缩并通过制备型HPLC纯化以获得为白色固体的标题产物(27mg,19%)。ESI-MS  $m/z$ :396.3[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 5.06(d,J=8.7Hz,1H),7.20-7.80(m,12H),7.93-8.14(m,3H),10.96(s,1H)。

[0704] 实施例92:



[0706] 实施例92步骤a:

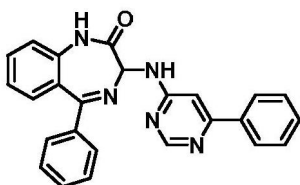
[0707]



[0708] 向 (Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮 (1.0g, 4.0mmol) 在  $i$ PrOH (60mL) 中的溶液中添加 4,6-二氯嘧啶 (1.2g, 2.0mmol) 和 DIPEA (1.3g, 2.5mmol)。将混合物在 90℃ 下搅拌 18h。将反应浓缩, 并将残余物用 Et<sub>2</sub>O (20mL) 和 H<sub>2</sub>O (3mL) 研磨, 并在真空下干燥以得到为白色固体的期望的化合物 (800mg, 55%)。ESI-MS  $m/z$ : 364.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0709] 实施例92步骤b:

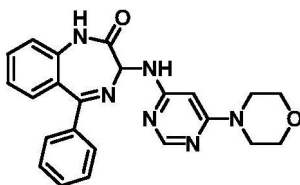
[0710]



[0711] 向 H<sub>2</sub>O (1mL) 和来自步骤a的化合物 (109mg, 0.30mmol) 在二氧六环 (4mL) 的溶液中添加苯硼酸 (73.2mg, 0.60mmol)、Pd (dtbpf) Cl<sub>2</sub> (20mg, 0.03mmol) 和 KF (174mg, 3.0mmol)。将混合物在微波中加热至 100℃ 保持 1h。通过反相 C18 柱色谱法 (MeCN:H<sub>2</sub>O) 直接纯化反应混合物以得到为白色固体的期望的化合物 (22mg, 18%)。ESI-MS  $m/z$ : 406.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  5.65 (d,  $J$ =7.6Hz, 1H), 7.23-7.61 (m, 12H), 7.68 (m, 1H), 7.96-8.11 (m, 2H), 8.47 (d,  $J$ =1.1Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 10.90-10.97 (m, 1H)。

[0712] 实施例93:

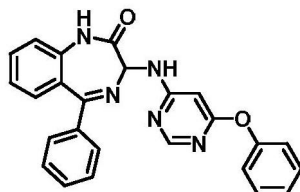
[0713]



[0714] 向来自实施例92步骤a的化合物 (182mg, 0.5mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中添加 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138mg, 1.0mmol) 和吗啉 (2mL)。将混合物在微波中加热至 140℃ 保持 1h, 然后将其倒入水中并用 EtOAc ( $\times$ 3) 萃取。将有机层干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 浓缩, 并通过反相 C18 柱色谱法 (MeCN:H<sub>2</sub>O) 纯化以得到为白色固体的标题化合物 (63mg, 30%)。ESI-MS  $m/z$ : 415.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  3.43 (m, 4H), 3.68 (dd,  $J$ =5.8, 3.9Hz, 4H), 5.59 (d,  $J$ =8.1Hz, 1H), 6.05-6.12 (m, 1H), 7.20-7.60 (m, 8H), 7.66 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 10.86 (s, 1H)。

[0715] 实施例94:

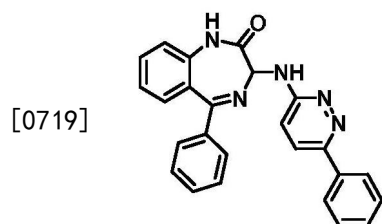
[0716]



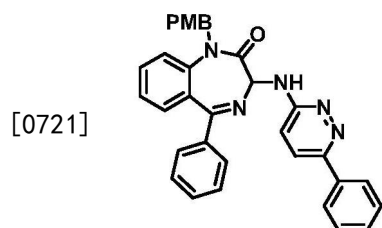
[0717] 向来自实施例92步骤a的化合物 (182mg, 0.5mmol) 在 DMF (6mL) 中的溶液中添加 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414mg, 3.0mmol) 和苯酚 (282mg, 3.0mmol)。将该混合物在微波中于 130℃ 加热 3h。通过反相 C18 柱色谱法 (MeCN:H<sub>2</sub>O) 直接纯化反应混合物以得到为白色固体的期望的化合物

(20mg, 10%)。ESI-MS  $m/z$ : 415.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.56 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 7.10-7.37 (m, 6H), 7.37-7.57 (m, 7H), 7.64 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.86 (s, 1H)。

[0718] 实施例95:

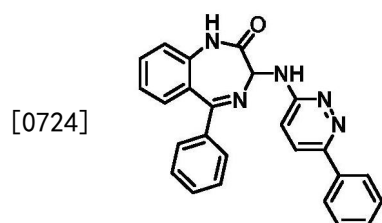


[0720] 实施例95步骤a:



[0722] 将3-氯-6-苯基吡嗪 (257mg, 1.35mmol)、Brettphos (72mg, 0.14mmol)、 $K_2CO_3$  (372mg, 2.70mmol) 和来自实施例91步骤b的3-氨基-1-(4-甲氧基苄基)-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮 (500mg, 1.35mmol) 在t-BuOH (5mL) 中的溶液在室温在氮气下搅拌30分钟, 然后添加第3代Brettphos预催化剂 (122mg, 0.14mmol)。将反应在90℃下搅拌12小时。将混合物用EtOAc稀释, 用水( $\times 2$ )洗涤, 干燥 ( $Na_2SO_4$ ), 浓缩, 并通过反相C18柱色谱法 (MeCN:H<sub>2</sub>O) 纯化以得到为浅黄色固体的期望的化合物 (100mg, 14%)。ESI-MS  $m/z$ : 526.4  $[M+H]^+$ 。

[0723] 实施例95步骤b:



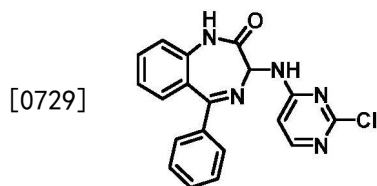
[0725] 向来自步骤a的化合物 (87mg, 0.17mmol) 在苯甲醚 (5mL) 中的溶液中添加  $AlCl_3$  (220mg, 1.65mmol), 并将混合物在70℃下搅拌3小时。通过制备型HPLC直接纯化反应混合物以得到为白色固体的标题化合物 (31mg, 47%)。ESI-MS  $m/z$ : 406.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.69 (d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 7.25-7.70 (m, 13H), 7.91-7.98 (m, 3H), 8.12 (d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 10.92 (s, 1H)。

[0726] 实施例96:



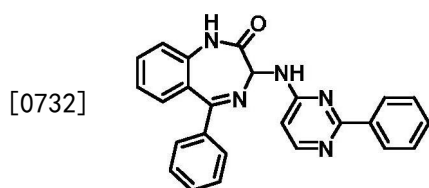


[0728] 实施例96步骤a:



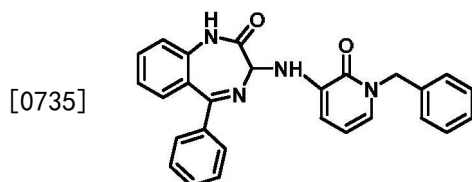
[0730] 将(Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮(500mg, 2.0mmol)、2,4-二氯嘧啶(600mg, 4.0mmol)、DIEA(1.5mL, 9.0mmol)在<sup>i</sup>PrOH(60mL)中的溶液加热至90℃过夜。将反应混合物冷却至室温,用DCM稀释,并用水(×2)洗涤。将有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),浓缩,并通过反相C18柱色谱法(MeCN:H<sub>2</sub>O)纯化以得到为米色固体的期望的化合物(530mg, 41%)。ESI-MS m/z: 364.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0731] 实施例96步骤b:

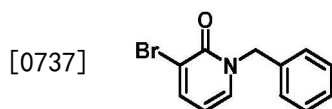


[0733] 将苯硼酸(300mg, 2.46mmol)、Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub>(80mg, 0.06mmol)、KF(500mg, 8.2mmol)、来自步骤a的化合物(200mg, 0.55mmol)在H<sub>2</sub>O(1mL)和1,4-二氧六环(5mL)中的溶液在微波中加热至100℃保持1.5小时。通过制备型HPLC纯化反应混合物以得到为白色固体的标题化合物(26mg, 11%)。ESI-MS m/z: 406.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) δ 5.80 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.28-7.58 (m, 21H), 7.70 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.6Hz, 2H), 8.11 (d, J=7.6Hz, 3H), 8.25 (d, J=6.1Hz, 2H)。

[0734] 实施例97:

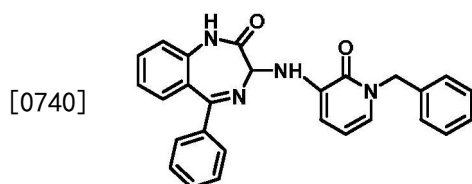


[0736] 实施例97步骤a:



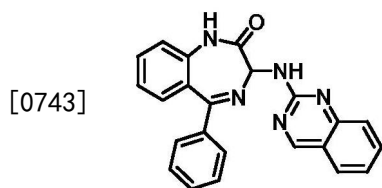
[0738] 将3-溴-2-羟基吡啶(2.0g, 12mmol)、苄基溴(1.9g, 12mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.9g, 36mmol)在DMF(100mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。将反应混合物用水稀释并用EtOAc(×3)萃取。将有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),浓缩,并通过柱色谱法(二氧化硅,石油醚:EtOAc)纯化以得到为黄色油状物的期望的化合物(3g, 95%)。ESI-MS m/z: 264.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0739] 实施例97的步骤b:



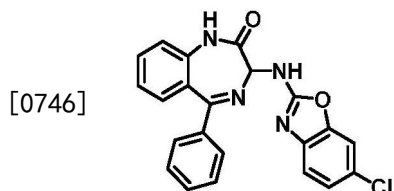
[0741] 将(Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮(100mg,0.40mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(11mg,0.05mmol)、CsCO<sub>3</sub>(220mg,0.66mmol)和来自步骤a的化合物(87mg,0.33mmol)在DMF(5mL)中的溶液在120℃下搅拌5h。通过制备型HPLC直接纯化混合物以得到为白色固体的标题化合物(5mg,4%)。ESI-MS m/z:435.3[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.08(s,1H),8.48(s,1H),7.64(m,1H),7.56-7.21(m,14H),7.12(dd,J=5.9,2.6Hz,1H),6.58(d,J=6.9Hz,1H),6.20-6.07(m,2H),5.17(s,2H),4.91(d,J=6.9Hz,1H)。

[0742] 实施例98:



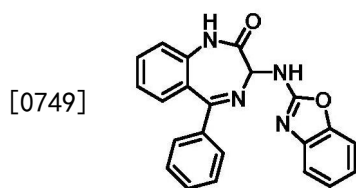
[0744] 向(Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮(502mg,2.0mmol)在<sup>i</sup>PrOH(20mL)中的溶液中添加2-氯喹唑啉(164mg,1.0mmol)和TsOH(1.0mmol)。将混合物在80℃下搅拌24h。将反应混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到为白色固体的期望的化合物(17mg,4%)。ESI-MS m/z:445.1[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ5.63(d,J=7.9Hz,1H),7.24-7.59(m,10H),7.59-7.80(m,3H),7.87(d,J=8.0Hz,1H),8.48(s,1H),9.23(s,1H),10.92(s,1H)。

[0745] 实施例99:



[0747] 向(Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮(502mg,2.0mmol)在DMF(8mL)中的溶液中添加2,6-二氯苯并[d]噁唑(449mg,2.4mmol)和TEA(404mg,2mmol)。将混合物在60℃下搅拌1h,然后倒入水中。将混合物用EtOAc(×3)萃取,将有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物以得到为白色固体的期望的化合物(500mg,62%)。ESI-MS m/z:403.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ5.31(d,J=8.3Hz,1H),7.12-7.76(m,12H),9.50(d,J=8.3Hz,1H),10.98(s,1H)。

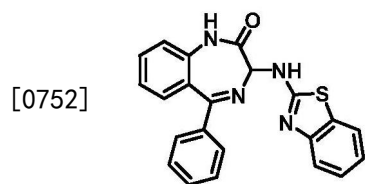
[0748] 实施例100:



[0750] 使用类似于用于制备实施例99的过程制备实施例100,其中使用2-氯苯并[d]噁唑

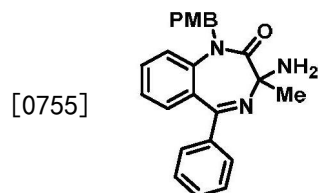
代替2,6-二氯苯并[d]噻唑。ESI-MS  $m/z$ :369.1  $[M+H]^+$ 。

[0751] 实施例101:

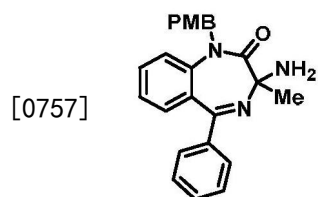


[0753] 向(Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮(50mg,0.2mmol)在DMSO(1mL)中的溶液中添加1-碘-2-异硫氰酸苯(46mg,0.3mmol)、 $^n\text{Bu}_4\text{NBr}$ (91mg,0.3mmol)和CuBr(7mg,0.05mmol),并将所得混合物在60℃下搅拌2h。通过制备型HPLC纯化反应混合物以得到为浅黄色固体的期望的化合物(12mg,17%)。ESI-MS  $m/z$ :385.2  $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 5.52(d, $J$ =7.9Hz,1H),7.05(m,1H),7.14-7.61(m,10H),7.64-7.77(m,2H),9.26(d, $J$ =7.9Hz,1H),10.96(s,1H)。

[0754] 实施例102:

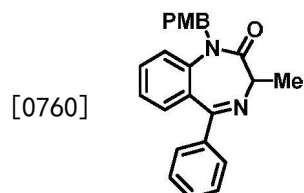


[0756] 实施例102步骤a:



[0758] 向100mL的圆底烧瓶中添加5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮(1.05g,4.4mmol)和DMF(40mL),并冷却至0℃。将反应混合物用油中的NaH60%(213mg,5.3mmol)处理,搅拌20min,使其升温至室温,用PMB-Cl(0.72mL,5.3mmol)处理,并搅拌3.5小时。将反应冷却至0℃,通过添加饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液(10mL)淬灭,用乙酸乙酯-MTBE(100mL)稀释并过滤。将滤液用 $\text{H}_2\text{O}$ (3×30mL)和盐水洗涤。经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并蒸发至干燥。通过柱色谱法(二氧化硅,己烷:EtOAc)纯化残余物以得到为无色固体的标题化合物(1.262g)。ESI MS  $m/z$ =357.16  $[M+H]^+$ 。

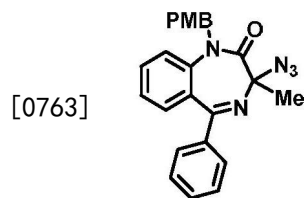
[0759] 实施例102步骤b:



[0761] 向25mL圆底烧瓶中添加THF(8mL)和来自步骤a的化合物(0.569g,1.0当量,1.6mmol),并冷却至-65℃。将反应混合物用 $t\text{-BuOK}$ (1.68mL,THF中1M,1.7mmol)处理,并搅拌30min。通过套管向反应中添加在THF(2mL)中的碘甲烷(0.109mL,1.8mmol),使其缓慢升

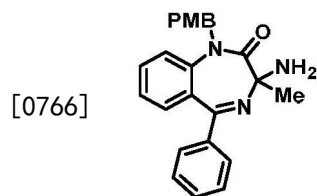
温至2℃保持1.5小时,并在室温下搅拌15min。将反应冷却至0℃,通过添加饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液(2mL)淬灭,用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发至干燥。通过柱色谱法(二氧化硅,己烷:丙酮)纯化残余物以得到为无色固体的标题化合物(519.6mg)。ESI MS  $m/z=371.17 [M+H]^+$ 。

[0762] 实施例102步骤c:



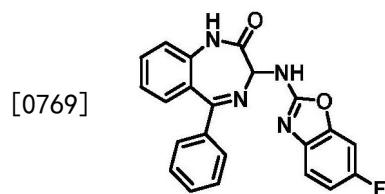
[0764] 向25mL的圆底烧瓶中添加DME (6mL) - THF (1mL)、HMPA (0.28mL, 1.62mmol)、来自步骤b的化合物(0.1g, 1.0当量, 0.27mmol)并冷却至-40℃。将反应混合物用KHMDS (mL, 甲苯中0.5M, 1.08mmol)处理,并搅拌100min。然后,通过套管向反应中添加在THF (1.5mL)中的三酰基叠氮(570mg, 1.84mmol),并搅拌2小时。将反应混合物用AcOH (0.28mL, 4.86mmol)处理,并缓慢升温至室温保持100min。然后,将反应用乙酸乙酯稀释,用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液、H<sub>2</sub>O和盐水洗涤。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发至干燥。通过柱色谱法(二氧化硅,己烷:丙酮)纯化残余物以得到为无色固体的标题化合物(~60%纯度)。ESI MS  $m/z=412.17 [M+H]^+$ 。

[0765] 实施例102的步骤d:



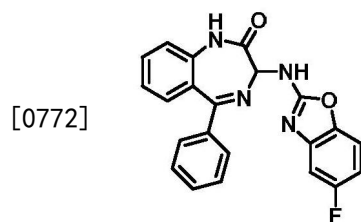
[0767] 向H<sub>2</sub>O (1滴)和来自步骤c的化合物(62mg, ~60%纯度)在THF (0.9mL)中的混合物中添加PPh<sub>3</sub> (200mg, 0.76mmol),在60℃加热2小时并蒸发至干燥。通过柱色谱法(二氧化硅, DCM:MeOH)纯化残余物以得到为无色固体的标题化合物(14mg)。ESI MS  $m/z=386.19 [M+H]^+$ 。

[0768] 实施例103:



[0770] 使用类似于用于制备实施例99的过程制备实施例103,其中使用2-氯-6-氟苯并[d]噁唑代替2,6-二氯苯并[d]噁唑。ESI-MS  $m/z:387.1 [M+H]^+$ 。

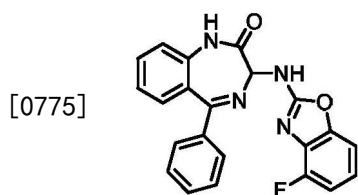
[0771] 实施例104:



[0773] 使用类似于用于制备实施例99的过程制备实施例104,其中使用2-氯-5-氟苯并

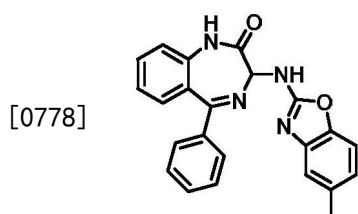
[d]噁唑代替2,6-二氯苯并[d]噁唑。ESI-MS  $m/z$ :387.1  $[M+H]^+$ 。

[0774] 实施例105:



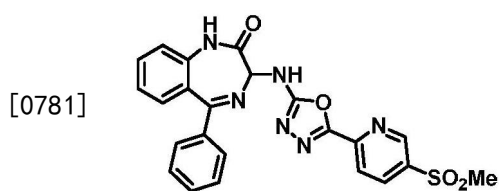
[0776] 使用类似于用于制备实施例99的过程制备实施例105,其中使用2-氯-4-氟苯并[d]噁唑代替2,6-二氯苯并[d]噁唑。ESI-MS  $m/z$ :387.1  $[M+H]^+$ 。

[0777] 实施例106:



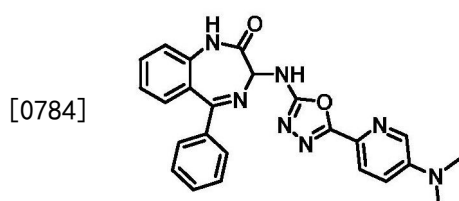
[0779] 使用类似于用于制备实施例99的过程制备实施例106,其中使用2-氯-5-甲基苯并[d]噁唑代替2,6-二氯苯并[d]噁唑。ESI-MS  $m/z$ :383.1  $[M+H]^+$ 。

[0780] 实施例107:



[0782] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例107,其中使用5-(甲基磺酰基)吡啶甲酸代替5-氯吡啶-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :475.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 3.41 (s, 3H), 5.23 (d,  $J$ =6.3Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 2H), 7.43-7.59 (m, 6H), 7.70 (td,  $J$ =7.7, 7.0, 1.8Hz, 1H), 8.25 (d,  $J$ =8.4Hz, 1H), 8.49 (dd,  $J$ =8.4, 2.4Hz, 1H), 9.19 (d,  $J$ =2.1Hz, 1H), 9.59 (s, 1H), 11.04 (s, 1H)。

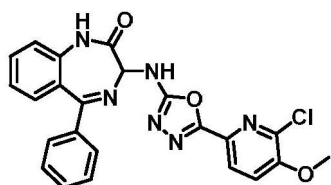
[0783] 实施例108:



[0785] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例108,其中使用5-(二甲基氨基)吡啶甲酸代替5-氯吡啶-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :440.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 3.02 (s, 6H), 5.14 (d,  $J$ =8.6Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.23-7.39 (m, 3H), 7.42-7.57 (m, 5H), 7.62-7.79 (m, 2H), 8.16 (d,  $J$ =3.0Hz, 1H), 9.03 (d,  $J$ =8.7Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[0786] 实施例109:

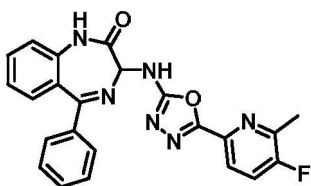
[0787]



[0788] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例109,其中使用6-氯-5-甲氧基吡啶甲酸代替5-氯吡喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 461.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.97 (s, 3H), 5.16 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.22-7.40 (m, 3H), 7.42-7.57 (m, 5H), 7.61-7.79 (m, 2H), 7.98 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 9.27 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[0789] 实施例110:

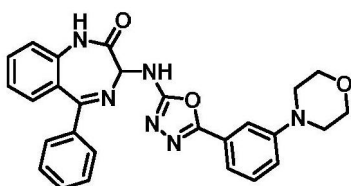
[0790]



[0791] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例110,其中使用5-氟-6-甲基吡啶甲酸代替5-氯吡喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 429.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.50 (s, 3H), 5.17 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.22-7.41 (m, 3H), 7.42-7.59 (m, 5H), 7.67 (ddd,  $J=8.4, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.81 (t,  $J=8.9$ Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J=8.6, 3.9$ Hz, 1H), 9.28 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[0792] 实施例111:

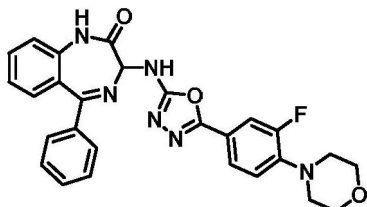
[0793]



[0794] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例111,其中使用3-吗啉代苯甲酸代替5-氯吡喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 481.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.15 (t,  $J=4.9$ Hz, 4H), 3.75 (dd,  $J=6.0, 3.6$ Hz, 4H), 5.10-5.19 (m, 1H), 7.08-7.73 (m, 14H), 7.82 (s, 1H), 8.99-9.09 (m, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[0795] 实施例112:

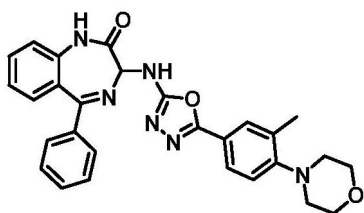
[0796]



[0797] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例112,其中使用3-氟-4-吗啉代苯甲酸代替5-氯吡喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 499.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.11 (t,  $J=4.7$ Hz, 4H), 3.75 (dd,  $J=6.0, 3.3$ Hz, 4H), 5.10-5.17 (m, 1H), 7.12-7.40 (m, 4H), 7.41-7.73 (m, 8H), 9.07 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[0798] 实施例113:

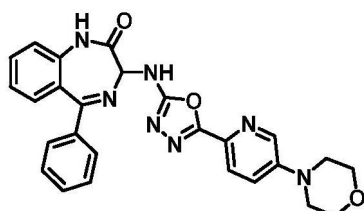
[0799]



[0800] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例113,其中使用3-甲基-4-吗啉代苯甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 440.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.33 (s, 3H), 2.81-2.99 (m, 4H), 3.71-3.84 (m, 4H), 5.15 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.16 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.25-7.39 (m, 3H), 7.43-7.57 (m, 5H), 7.59-7.73 (m, 3H), 9.03 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[0801] 实施例114:

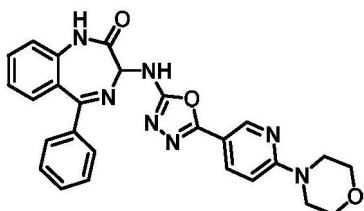
[0802]



[0803] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例114,其中使用5-吗啉代吡啶甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 482.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.31 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 5.17 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.21-7.87 (m, 11H), 8.41 (d,  $J=2.9$ Hz, 1H), 9.13 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[0804] 实施例115:

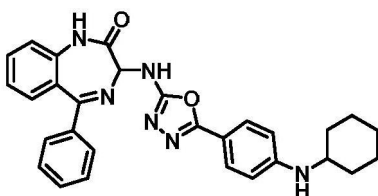
[0805]



[0806] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例115,其中使用6-吗啉代烟酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 482.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.52-3.60 (m, 4H), 3.70 (dd,  $J=5.8, 3.8$ Hz, 4H), 5.13 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 7.22-7.38 (m, 3H), 7.41-7.57 (m, 5H), 7.66 (ddd,  $J=8.5, 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J=9.0, 2.4$ Hz, 1H), 8.44-8.58 (m, 1H), 8.98 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[0807] 实施例116:

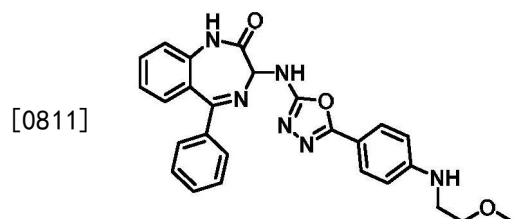
[0808]



[0809] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例116,其中使用4-(环己基氨基)苯甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 493.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.48-1.05 (m, 5H), 1.60 (d,  $J=12.5$ Hz, 1H), 1.84-1.65 (m, 2H), 1.92 (d,  $J=12.0$ Hz, 2H), 3.20 (m,

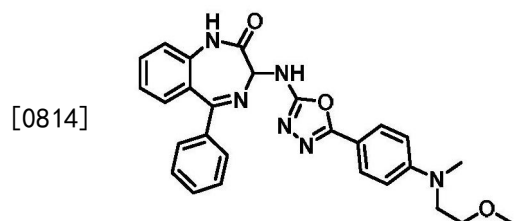
1H), 5.11 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.14 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.72-6.50 (m, 2H), 7.38-7.22 (m, 3H), 7.56-7.41 (m, 7H), 7.66 (m, 1H), 8.79 (d, J=8.8Hz, 1H), 10.95 (s, 1H)。

[0810] 实施例117:



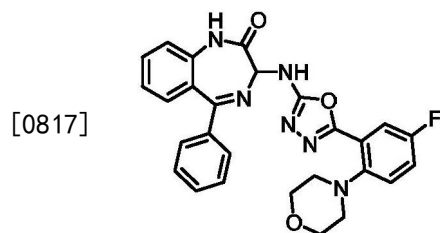
[0812] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例117,其中使用4-((2-甲氧基乙基)氨基)苯甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 469.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.27 (d, J=6.8Hz, 5H), 3.49 (t, J=5.6Hz, 2H), 5.11 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.34 (t, J=5.6Hz, 1H), 6.75-6.60 (m, 1H), 7.40-7.20 (m, 3H), 7.58-7.40 (m, 7H), 7.66 (ddd, J=8.6, 7.0, 1.7Hz, 1H), 8.83 (d, J=8.8Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[0813] 实施例118:



[0815] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例118,其中使用4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 483.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.98 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.64-3.43 (m, 4H), 5.12 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.89-6.63 (m, 2H), 7.39-7.20 (m, 3H), 7.56-7.39 (m, 5H), 7.72-7.55 (m, 3H), 8.86 (d, J=8.7Hz, 1H), 10.97 (s, 1H)。

[0816] 实施例119:

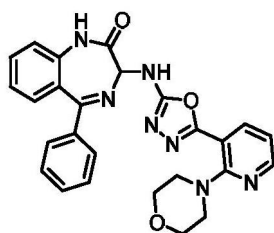


[0818] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例119,其中使用5-氟-2-吗啉代苯甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 499.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.75-2.97 (m, 4H), 3.56-3.84 (m, 4H), 5.17 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.19-7.41 (m, 5H), 7.42-7.57 (m, 6H), 7.67 (ddd, J=8.4, 7.0, 1.7Hz, 1H), 9.17 (d, J=8.6Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[0819] 实施例120:



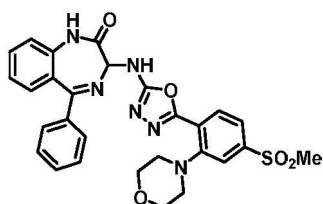
[0820]



[0821] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例120,其中使用2-吗啉代烟酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 482.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.07-3.20 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 5.15 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J=7.6, 4.8$ Hz, 1H), 7.24-7.38 (m, 3H), 7.41-7.60 (m, 5H), 7.67 (ddd,  $J=8.5, 7.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.96 (dd,  $J=7.6, 1.9$ Hz, 1H), 8.35 (dd,  $J=4.8, 1.9$ Hz, 1H), 9.16 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[0822] 实施例121:

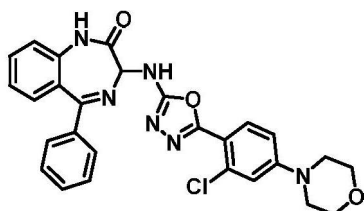
[0823]



[0824] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例121,其中使用4-(甲基磺酰基)-2-吗啉代苯甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 559.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.86-3.07 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.72 (t,  $J=4.7$ Hz, 4H), 5.18 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.24-7.39 (m, 3H), 7.42-7.71 (m, 8H), 7.92 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 9.31 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[0825] 实施例122:

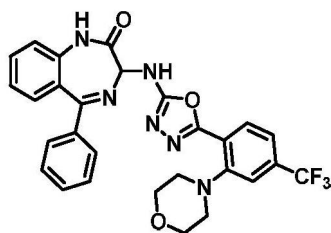
[0826]



[0827] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例122,其中使用2-氯-4-吗啉代苯甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 515.5  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.72 (t,  $J=4.8$ Hz, 4H), 5.14 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 6.99-7.16 (m, 2H), 7.19-7.60 (m, 8H), 7.58-7.79 (m, 2H), 9.01 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[0828] 实施例123:

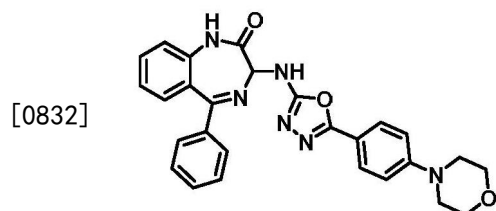
[0829]



[0830] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例123,其中使用2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 549.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )

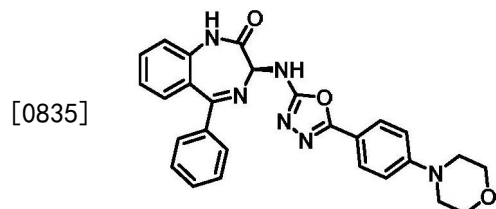
$\delta$ 2.97 (s, 3H) , 5.18 (d, J=8.3Hz, 1H) , 7.13-7.82 (m, 11H) , 8.22 (d, J=1.9Hz, 1H) , 9.47 (d, J=8.4Hz, 1H) , 11.00 (s, 1H) 。

[0831] 实施例124:



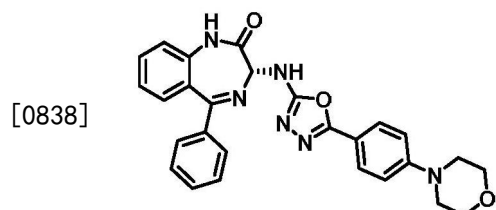
[0833] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例124,其中使用4-吗啉代苯甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :481.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 3.22-3.24 (m, 4H) , 3.73-3.75 (m, 4H) , 5.12-5.14 (d, J=8.0Hz, 1H) , 7.06-7.08 (m, 2H) , 7.26-7.29 (m, 1H) , 7.33-7.36 (m, 2H) , 7.44-7.49 (m, 5H) , 7.51-7.77 (m, 1H) , 8.93-8.95 (d, J=8.0Hz, 1H) 10.98 (s, 1H) 。

[0834] 实施例124a:



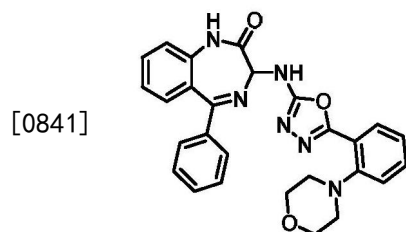
[0836] 使用Chiralpak IC2\*25cm, 5 $\mu$ m Chiral-P (IC) 004S90IC0SCJ-QF001柱将实施例124a与外消旋实施例7分离。ESI-MS  $m/z$ :481.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0837] 实施例124b:



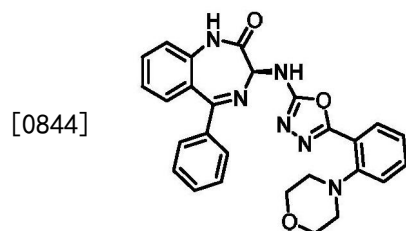
[0839] 使用Chiralpak IC2\*25cm, 5 $\mu$ m Chiral-P (IC) 004S90IC0SCJ-QF001柱将实施例124b与外消旋实施例7分离。ESI-MS  $m/z$ :481.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0840] 实施例125:



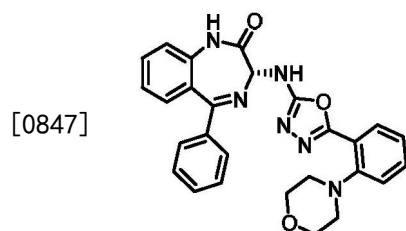
[0842] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例125,其中使用2-吗啉代苯甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :481.3[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 2.90 (dd, J=5.7, 3.4Hz, 4H) , 3.71 (t, J=4.6Hz, 4H) , 5.18 (d, J=8.7Hz, 1H) , 7.08-7.24 (m, 2H) , 7.24-7.42 (m, 3H) , 7.42-7.61 (m, 6H) , 7.61-7.83 (m, 2H) , 9.10 (d, J=8.8Hz, 1H) , 10.99 (s, 1H) 。

[0843] 实施例125a:



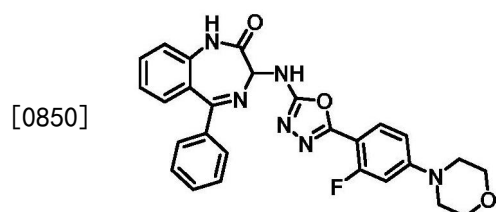
[0845] 使用Chiralpak IC2\*25cm, 5 $\mu$ m Chiral-P (IC) 004S90IC0SCJ-QF001柱将实施例125a与外消旋实施例7分离。ESI-MS  $m/z$ : 481.3  $[M+H]^+$ 。

[0846] 实施例125b:



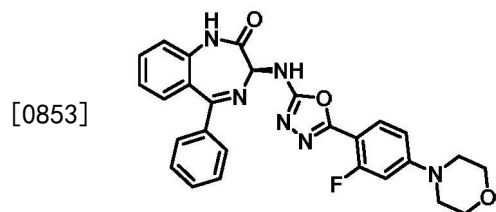
[0848] 使用Chiralpak IC2\*25cm, 5 $\mu$ m Chiral-P (IC) 004S90IC0SCJ-QF001柱将实施例125b与外消旋实施例7分离。ESI-MS  $m/z$ : 481.3  $[M+H]^+$ 。

[0849] 实施例126:



[0851] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例126, 其中使用2-氟-4-吗啉代苯甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 499.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.90 (t,  $J=4.5$ Hz, 4H), 3.69 (td,  $J=4.2, 2.0$ Hz, 4H), 5.16 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 6.92-7.03 (m, 2H), 7.24-7.39 (m, 3H), 7.42-7.59 (m, 5H), 7.63-7.74 (m, 2H), 9.11 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

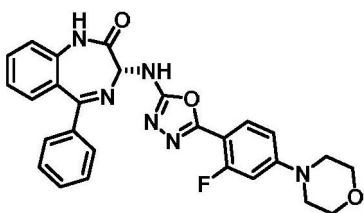
[0852] 实施例126a:



[0854] 使用Chiralpak IB-3 100\*3mm, 3 $\mu$ m柱将实施例126a与外消旋实施例7分离。ESI-MS  $m/z$ : 499.2  $[M+H]^+$ 。

[0855] 实施例126b:

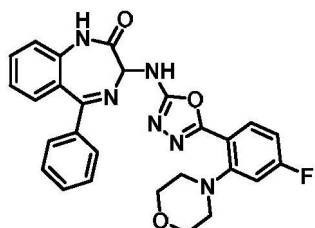
[0856]



[0857] 使用Chiralpak IB-3 100\*3mm, 3 $\mu$ m柱将实施例126b与外消旋实施例7分离。ESI-MS  $m/z$ : 499.2  $[M+H]^+$ 。

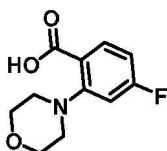
[0858] 实施例127:

[0859]



[0860] 实施例127步骤a:

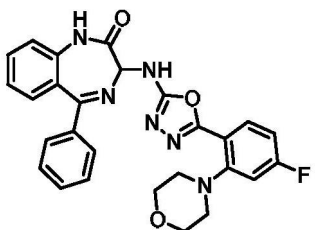
[0861]



[0862] 将化合物2-氯-4-氟苯甲酸 (5.2g, 30mmol)、CuI (570mg, 3mmol)、 $K_2CO_3$  (1.8g, 90mmol) 和吗啉 (10mL) 在DMF (100mL) 中的溶液在90℃下搅拌2小时。将混合物浓缩, 并通过反相C18柱色谱法 (MeCN:H<sub>2</sub>O) 纯化以得到为白色固体的4-氟-2-吗啉代苯甲酸 (900mg, 13%)。ESI-MS  $m/z$ : 226.0  $[M+H]^+$ 。

[0863] 实施例127的步骤b:

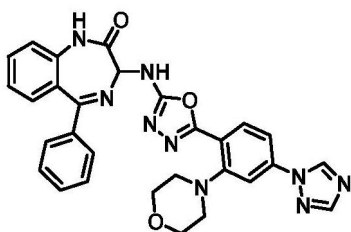
[0864]



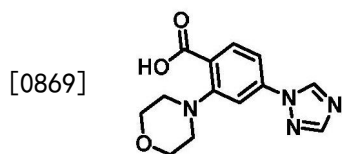
[0865] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例127, 其中使用4-氟-2-吗啉代苯甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 499.2  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.92 (d,  $J$  = 4.6Hz, 4H), 3.71 (m, 4H), 5.17 (d,  $J$  = 8.7Hz, 1H), 6.91-7.06 (m, 2H), 7.23-7.41 (m, 3H), 7.42-7.62 (m, 5H), 7.63-7.77 (m, 2H), 9.13 (d,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[0866] 实施例128:

[0867]



[0868] 实施例128步骤a:



[0870] 将2-氯-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸(300mg,1.34mmol)在吗啉(5mL)中的溶液在120℃下搅拌2小时。向混合物中添加水(20mL),并用EtOAc( $\times 3$ )萃取。将有机层干燥,并通过反相C18柱色谱法纯化以得到为灰白色固体的2-氯-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸(200mg,54%)。ESI-MS  $m/z$ :275.1  $[M+H]^+$ 。

[0871] 实施例128步骤b:



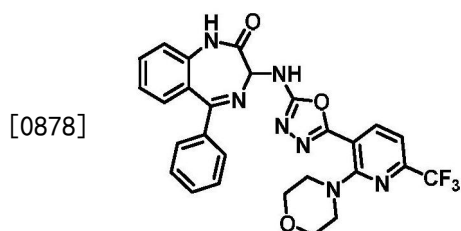
[0873] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例128,其中使用2-氯-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :548.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 2.97-2.99(m,4H),3.74(s,4H),5.16-5.18(d, $J=8.0$ Hz,1H),7.26-7.28(m,1H),7.30-7.34(m,2H),7.36-7.48(m,5H),7.51-7.53(m,3H),7.54-7.60(m,1H),8.29(s,1H),9.17-9.19(m,1H),9.44(s,1H)10.99(s,1H)。

[0874] 实施例129:



[0876] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例129,其中使用2-吗啉代-4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酸(其类似于来自实施例128步骤a的2-氯-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸而制备)代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :547.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 2.96-2.98(m,4H),3.73(s,4H),5.16-5.18(d, $J=8.0$ Hz,1H),6.59-6.60(m,1H),7.26-7.36(m,2H),7.44-7.48(m,2H),7.51-7.54(m,6H),7.58-7.59(m,2H),7.60-7.69(m,1H),7.77-7.80(m,2H),8.64(s,1H),9.12-9.14(m,1H),9.44(s,1H)10.99(s,1H)。

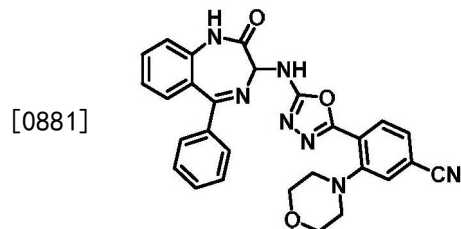
[0877] 实施例130:



[0879] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例130,其中使用的2-吗啉代-6-

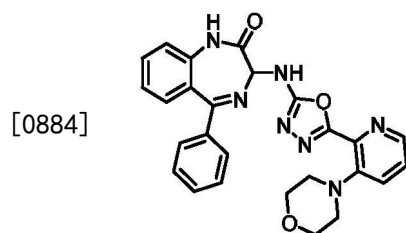
(三氟甲基)烟酸(其类似于来自实施例128步骤a的2-氯-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸而制备)代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 550.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.18-3.22 (m, 4H), 3.66-3.72 (m, 4H), 5.16-5.18 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.36-7.48 (m, 6H), 7.50-7.70 (m, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 9.33-9.35 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[0880] 实施例131:

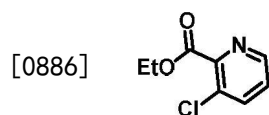


[0882] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例131,其中使用4-氰基-2-吗啉代苯甲酸(其类似于来自实施例128步骤a的2-氯-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸而制备)代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 506.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.92-2.94 (m, 4H), 3.71-3.75 (m, 4H), 5.17-5.19 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.35-7.48 (m, 7H), 7.50-7.59 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 9.29-9.31 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[0883] 实施例132:

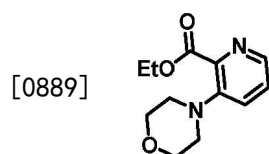


[0885] 实施例132步骤a:



[0887] 将3-氯吡啶甲酸(1g, 6.37mmol)和 $H_2SO_4$  (1mL)在EtOH (20mL)中的溶液回流3小时。将其浓缩并通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $H_2O$ )纯化以得到为黄色油状物的3-氯吡啶甲酸乙酯(0.85g, 72%)。ESI-MS  $m/z$ : 186.0  $[M+H]^+$ 。

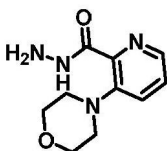
[0888] 实施例132步骤b:



[0890] 将3-氯吡啶甲酸乙酯(400mg, 2.16mmol)在吗啉(纯)(2mL)中的溶液在120℃下搅拌过夜。将其真空浓缩,并通过制备型TLC(PE/EtOAc=2/1)纯化粗产物以得到为黄色固体的3-吗啉代吡啶甲酸乙酯(0.17g, 35%)。ESI-MS  $m/z$ : 237.1  $[M+H]^+$ 。

[0891] 实施例132步骤c:

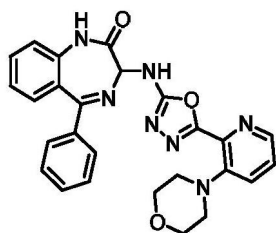
[0892]



[0893] 将3-吗啉代吡啶甲酸乙酯 (0.17g, 0.72mmol) 和  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1mL) 在 EtOH (10mL) 中的溶液回流过夜。通过反相C18柱色谱法 (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) 纯化粗产物以得到为黄色油状物的3-吗啉代吡啶并酰肼 (0.11g, 80%)。ESI-MS  $m/z$ : 223.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0894] 实施例132的步骤d:

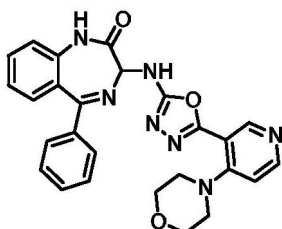
[0895]



[0896] 使用类似于用于制备实施例21的过程制备实施例132, 其中使用3-吗啉代吡啶并酰肼代替四氢-2H-吡喃-4-碳酰肼。ESI-MS  $m/z$ : 482.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.87-3.08 (m, 4H), 3.71 (dd,  $J=5.7, 3.2\text{Hz}$ , 4H), 5.20 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.24-7.42 (m, 3H), 7.43-7.61 (m, 6H), 7.62-7.75 (m, 2H), 8.35 (dd,  $J=4.5, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 9.21 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 11.00 (s, 1H)。

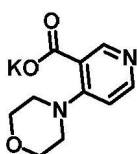
[0897] 实施例133:

[0898]



[0899] 实施例133步骤a:

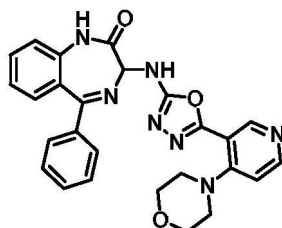
[0900]



[0901] 将4-氯烟酸 (1.00g, 6.0mmol)、吗啉 (1.26g, 14.0mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.33g, 9.6mmol) 在 DMSO (5mL) 中的溶液在  $120^\circ\text{C}$  下搅拌12小时。将其用 EtOH 稀释, 将固体滤出。将滤液浓缩, 并通过添加 MeCN (20mL) 使其沉淀以得到白色固体 1.06g (71%)。ESI-MS  $m/z$ : 208.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0902] 实施例133步骤b:

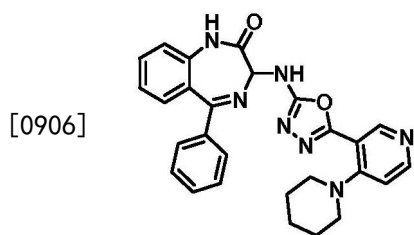
[0903]



[0904] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例133, 其中使用4-吗啉代烟酸钾

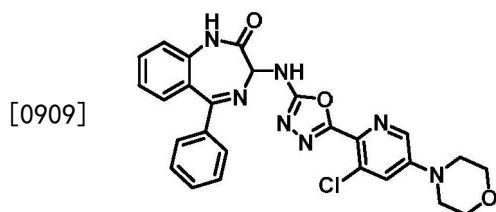
代替5-氯吡啶-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 482.3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.03 (s, 4H), 3.69 (s, 4H), 5.15 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.03 (d,  $J=5.7$ Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.39-7.62 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[0905] 实施例134:

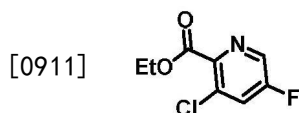


[0907] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例134, 其中使用4-(哌啶-1-基)烟酸钾(其类似于来自实施例133步骤a中的4-吗啉代烟酸钾而制备)代替5-氯吡啶-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 480.4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.57 (s, 4H), 3.15 (s, 4H), 5.15 (d, 1H), 7.15 (d,  $J=6.5$ Hz, 1H), 7.19-7.40 (m, 3H), 7.40-7.60 (m, 5H), 7.62-7.71 (m, 1H), 8.35 (d,  $J=6.5$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.21 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[0908] 实施例135:

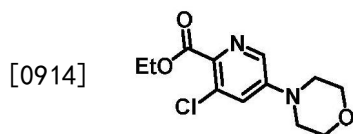


[0910] 实施例135步骤a:



[0912] 将3-氯-5-氟吡啶甲酸(500mg, 2.85mmol)、 $H_2SO_4$  (1mL) 在EtOH (5mL) 中的溶液在80℃下搅拌4小时。然后向混合物中添加 $H_2O$  (20mL), 并用EtOAc ( $\times 3$ ) 萃取。将有机层干燥, 并通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $H_2O$ ) 以得到为灰白色固体的3-氯-5-氟吡啶甲酸乙酯(400mg, 69%)。ESI-MS  $m/z$ : 203.9  $[M+H]^+$ 。

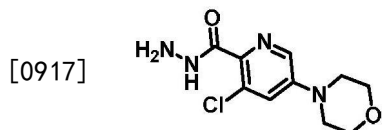
[0913] 实施例135步骤b:



[0915] 将3-氯-5-氟吡啶甲酸乙酯(100mg, 0.49mmol)、吗啉(43mg, 0.49mmol)、 $K_2CO_3$  (135mg, 0.98mmol) 在DMSO (5mL) 中的溶液在100℃下搅拌2小时。然后向混合物中添加 $H_2O$  (20mL), 并用EtOAc ( $\times 3$ ) 萃取。将有机层干燥, 并通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $H_2O$ ) 纯化以得到为灰白色固体状的3-氯-5-吗啉代吡啶甲酸乙酯(120mg, 91%)。ESI-MS  $m/z$ : 270.9  $[M+H]^+$ 。

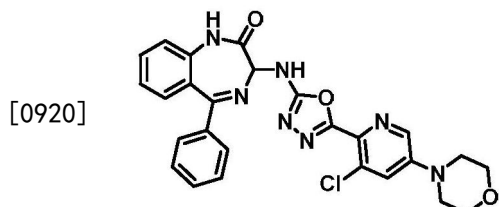
[0916] 实施例135步骤c:





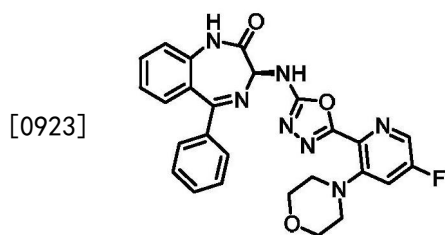
[0918] 将3-氯-5-吗啉代吡啶甲酸乙酯(120mg, 0.44mmol)、水合肼(1mL)在EtOH(3mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。将溶液浓缩,并通过反相C18柱色谱法(MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化以得到为灰白色固体的3-氯-5-吗啉代吡啶并酰肼(100mg, 89%)。ESI-MS  $m/z$ : 279.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0919] 实施例135的步骤d:

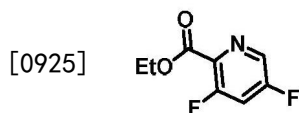


[0921] 使用类似于用于制备实施例21的过程制备实施例135,其中使用3-氯-5-吗啉代吡啶并酰肼代替四氢-2H-吡喃-4-碳酰肼。ESI-MS  $m/z$ : 516.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3.28-3.38 (m, 4H), 3.73-3.75 (m, 4H), 5.15-5.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.44-7.55 (m, 6H), 7.66-7.69 (m, 1H), 8.40-8.41 (m, 1H), 9.15-9.17 (m, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[0922] 实施例136:

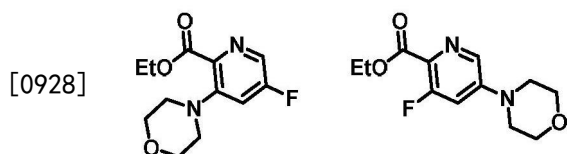


[0924] 实施例136步骤a:



[0926] 将3,5-二氟吡啶甲酸(3.3g, 20.75mmol)、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(5mL)在EtOH(20mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。然后除去溶剂。将残余物用EtOAc稀释,并将其用盐水(×2)洗涤。将有机层浓缩以得到为淡黄色固体的3,5-二氟吡啶甲酸乙酯(3.44g, 88%)。ESI-MS  $m/z$ : 188.0[M+H]<sup>+</sup>。

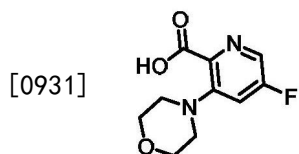
[0927] 实施例136步骤b:



[0929] 将3,5-二氟吡啶甲酸乙酯(3.1g, 16.6mmol)、吗啉(1.44g, 16.6mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.87g, 49.8mmol)在DMF(4mL)和DMSO(6mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将其倒入水中并用EtOAc萃取。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩以得到为浅黄色固体的5-氟-3-吗啉代吡啶甲

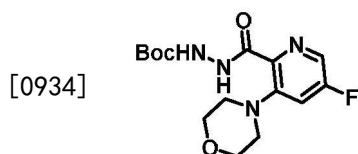
酸乙酯和3-氟-5-吗啉代吡啶甲酸乙酯异构体的混合物(3.37g)。ESI-MS  $m/z$ :255.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0930] 实施例136步骤c:



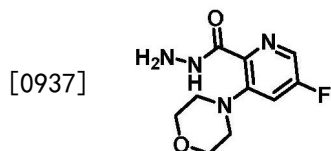
[0932] 将NaOH(796mg, 19.9mmol)和来自步骤b的异构体(3.37g, 13.3mmol)的混合物在THF(10mL)和H<sub>2</sub>O(15mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。用HCl将其pH调节至2-3,并通过制备型HPLC(MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化以得到817mg为白色固体的期望的化合物5-氟-3-吗啉代吡啶甲酸。ESI-MS  $m/z$ :227.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0933] 实施例136的步骤d:



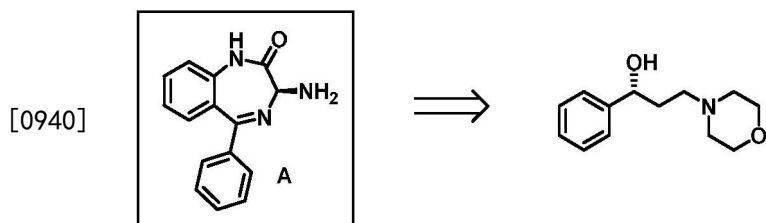
[0935] 将5-氟-3-吗啉代吡啶甲酸(817mg, 3.62mmol)和NH<sub>2</sub>NHBoc(956mg, 7.24mol)、DIPEA(934mg, 7.24mol)和HATU(1.44g, 3.80mol)在DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌半小时。将其用H<sub>2</sub>O(×3)稀释,用EtOAc萃取,并通过反相C18柱色谱法纯化(MeCN/H<sub>2</sub>O)以得到需要量的为白色固体的2-(5-氟-3-吗啉代吡啶并)肼-1-羧酸叔丁酯。ESI-MS  $m/z$ :341.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0936] 实施例136步骤e:



[0938] 在2-(5-氟-3-吗啉代吡啶并)肼-1-羧酸叔丁酯在EA(10mL)中的溶液中添加HCl(3mL, 浓缩)。然后在室温下搅拌半小时。除去溶剂,并通过反相C18柱色谱法(MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化残余物以得到为浅黄色固体的5-氟-3-吗啉代吡啶并酰肼(293mg)。ESI-MS  $m/z$ :241.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0939] 实施例136步骤f:

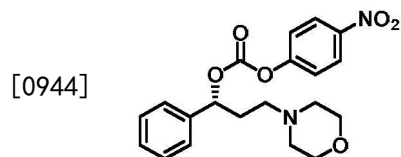


[0941] 上述化合物(S)-3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮(A)有几种方法来制造,包括Sherrill和Sugg(J.Org.Chem.1995,60,730-734),Rittle和Evans(Tetrahedron Lett.1987,28,521-522)描述的过程以及下面描述的方法。

[0942] 将纯的(R)-3-氯-1-苯基丙-1-醇(12.6g, 73.8mmol)溶于吗啉(60mL)中,并将混合物加热至80℃过夜。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,并用水和盐水洗涤。将有机层干燥

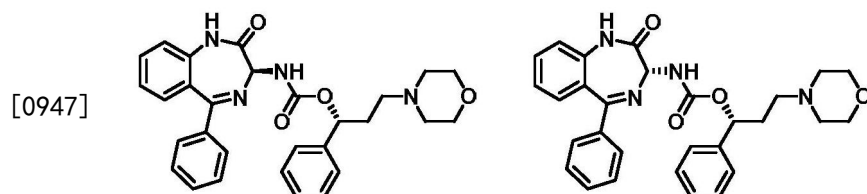
( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 浓缩, 并在高真空下抽吸3h。物质(R)-3-吗啉代-1-苯基丙-1-醇(14.0g, 86%)无需进一步纯化即可直接使用。

[0943] 实施例136的步骤g:



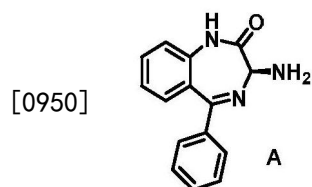
[0945] 向(R)-3-吗啉代-1-苯基丙-1-醇(7.0g, 31.6mmol)和*i*-Pr<sub>2</sub>NEt(8.3mL, 47.4mmol)的DCM溶液(200mL)中添加对硝基苯氯甲酸酯固体(6.4g, 41.1mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用DCM稀释, 并用水和盐水洗涤, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 浓缩, 并通过柱色谱法纯化以得到为黄色胶状物的期望物质(R)-3-吗啉代-1-苯基丙基(4-硝基苯基)碳酸酯(10.2g, 84%), 将其直接用于下一步骤。

[0946] 实施例136步骤h:



[0948] 向(R)-3-吗啉代-1-苯基丙基(4-硝基苯基)碳酸酯(6.9g, 17.9mmol)和外消旋胺(Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮(4.5g, 17.9mmol)的DMF溶液(140mL)中添加纯的*i*-Pr<sub>2</sub>NEt(4.1mL, 23.2mmol), 并将混合物加热至60℃过夜。将混合物冷却至室温, 用EtOAc稀释, 并用水和盐水洗涤, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 浓缩, 并通过柱色谱法纯化(0-100%EtOAc/己烷)以得到为浅黄色固体的(R)-3-吗啉代-苯基丙基((S)-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3-基)氨基甲酸酯(3.92g, 44%产率, 第一和较少的极性斑点)和(R)-3-吗啉代-1-苯基丙基((R)-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3-基)氨基甲酸酯(3.56g, 40%产率, 第二或更多极性斑点)。对于(R)-3-吗啉代-1-苯基丙基((S)-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3-基)氨基甲酸酯, ESI MS  $m/z=499.2395[\text{M}+\text{H}]^+$ , 以及对于(R)-3-吗啉代-1-苯基丙基((R)-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3-基)氨基甲酸酯,  $m/z=499.2379[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

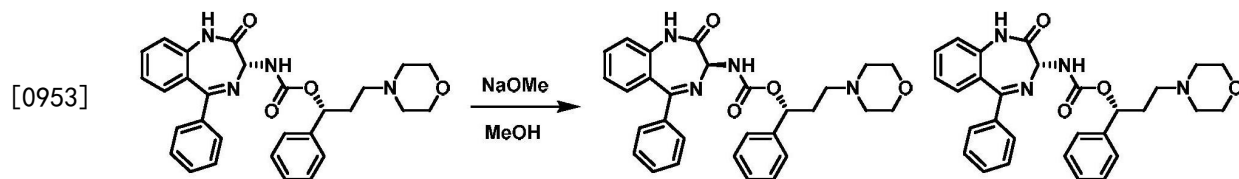
[0949] 实施例136步骤i:



[0951] 将纯的(R)-3-吗啉代-1-苯基丙基((S)-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3-基)氨基甲酸酯(4.4g, 8.8mmol)溶于33% HBr的AcOH(30mL)中, 并将混合物在室温下搅拌。2h后, 混合物变得不均匀, 将溶液用冰浴冷却, 并通过滴加饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液将调节至pH~8。过夜后, 沉淀出白色固体, 将其过滤, 用冷水、冷MeOH洗涤, 并在高真空下干燥以提供为白色固体的纯的(S)-3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮

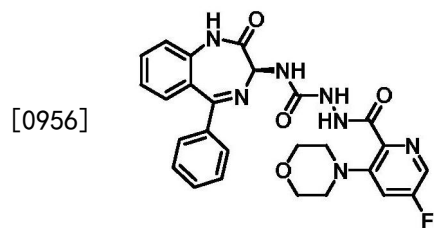
(A) (2.81g, 79%产率)。ESI MS  $m/z = 252.1529 [M+H]^+$ 。ee% = 98.4% (保留时间9.39min, 方法A);  $[\alpha]_D = -195.56$  ( $c = 0.19$ , MeOH)。

[0952] 实施例136步骤j:



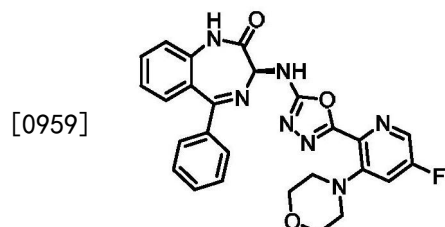
[0954] 将化合物(R)-3-吗啉代-1-苯基丙基((R)-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3-基)氨基甲酸酯(2.0g, 4.0mmol)溶于MeOH(40mL)中,然后缓慢添加MeOH(2.2mL)中的25%wt NaOMe。将所得混合物在室温下搅拌20小时,并通过<sup>1</sup>H NMR确认非对映异构体的比例接近1:1。用EtOAc稀释,用盐水洗涤,干燥并蒸发。通过combiflash用0-10% MeOH/DCM洗脱纯化残余物以获得(R)-3-吗啉代-1-苯基丙基((S)-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3-基)氨基甲酸酯(0.90g, 45%产率)和回收的(R)-3-吗啉代-1-苯基丙基((R)-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3-基)氨基甲酸酯(0.84g, 42%产率)。(R)-3-吗啉代-1-苯基丙基((S)-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3-基)氨基甲酸酯重新进行实施例136的步骤i以获得所期望的(S)-3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮。

[0955] 实施例136的步骤k:



[0957] 向(S)-3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮(A)(276mg, 1.1mmol)在MeCN(3mL)和DMF(0.6mL)中的溶液中添加CDI(196mg, 1.2mmol),然后在室温下搅拌1小时。添加来自步骤e的化合物(293mg, 1.2mmol),然后搅拌48小时。通过反相C18柱色谱法(MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化粗产物以得到为浅黄色固体的(S)-2-(5-氟-3-吗啉代吡啶并)-N-(2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3-基)肼-1-甲酰胺(371mg)。ESI-MS  $m/z: 518.3 [M+H]^+$ 。

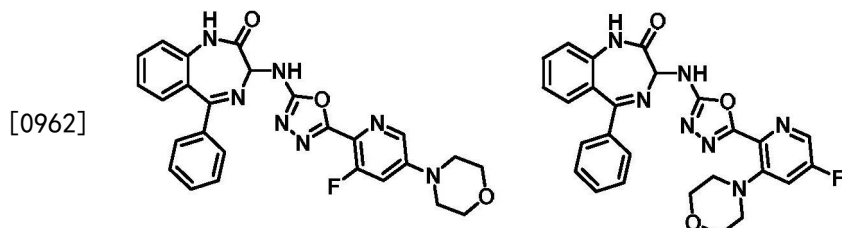
[0958] 实施例136步骤l:



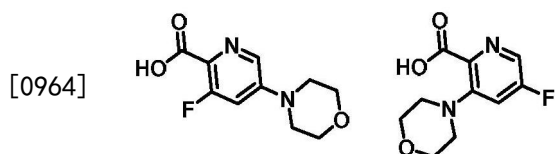
[0960] (S)-2-(5-氟-3-吗啉代吡啶并)-N-(2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3基)肼-1-甲酰胺(371mg, 0.72mmol)、DMAP(20mg)和TEA(181mg, 1.78mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TsCl(204mg, 1.07mmol)。将其搅拌1小时,然后浓缩。通过制备型HPLC

(MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化粗产物以得到为白色固体的 (S) -3-((5-(5-氟-3-吗啉并吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-酰基)氨基)-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮 (122mg, 34%)。ESI-MS  $m/z$ : 500.4 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.07 (s, 1H), 2.85-3.07 (m, 4H), 3.61-3.78 (m, 4H), 5.17 (d, 1H), 7.06-7.81 (m, 9H), 8.34 (d, 1H), 9.21 (d, 1H), 10.97 (s, 1H)。

[0961] 实施例137和138:

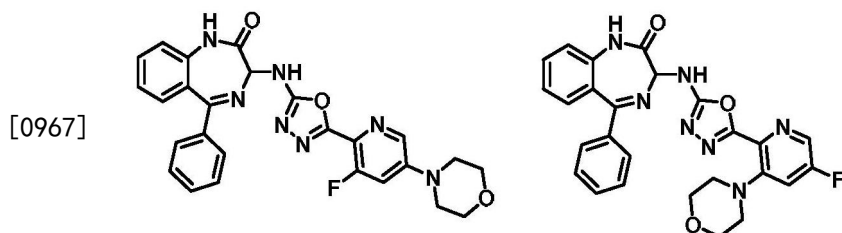


[0963] 实施例137和138步骤a:



[0965] 将3,5-二氟吡啶甲酸 (1.60g, 10.0mmol)、吗啉 (0.870g, 10.0mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.42g, 176mmol) 在DMSO (15mL) 中的溶液在100℃下搅拌1小时。将其通过反相C18柱色谱法 (MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化以得到为黄色固体的3-氟-5-吗啉吡啶甲酸和5-氟-3-吗啉吡啶甲酸的混合物 (1.90g, 84%)。ESI-MS  $m/z$ : 226.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0966] 实施例137和138步骤b:

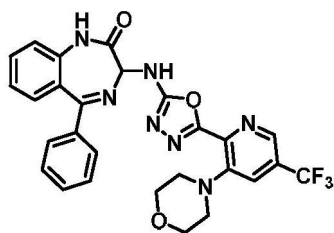


[0968] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例137和138, 其中分别使用3-氟-5-吗啉吡啶甲酸和5-氟-3-吗啉吡啶甲酸代替5-氯吡啶-2-羧酸。

[0969] 实施例137: ESI-MS  $m/z$ : 500.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3.32 (t, J=4.9Hz, 4H), 3.76 (t, J=4.9Hz, 4H), 5.17 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.61-7.17 (m, 9H), 7.82-7.62 (m, 1H), 8.36-8.22 (m, 1H), 9.18 (d, J=8.6Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。实施例138: ESI-MS  $m/z$ : 500.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3.10-2.88 (m, 4H), 3.71 (dd, J=5.9, 3.3Hz, 4H), 5.19 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.44-7.23 (m, 3H), 7.76-7.44 (m, 7H), 8.36 (d, J=2.3Hz, 1H), 9.25 (d, J=8.6Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[0970] 实施例139:

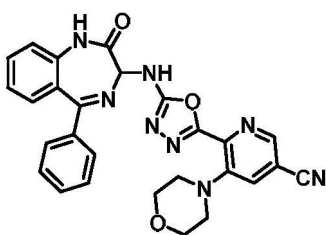
[0971]



[0972] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例139,其中使用3-吗啉代-5-(三氟甲基)吡啶甲酸(其类似于来自实施例128步骤a的2-氯-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸而制备)代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 550.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.09 (d,  $J=4.6$ Hz, 4H), 3.73 (d,  $J=4.6$ Hz, 3H), 5.22 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.22-7.44 (m, 3H), 7.44-7.65 (m, 5H), 7.66-7.80 (m, 1H), 7.91 (d,  $J=1.9$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.43 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[0973] 实施例140:

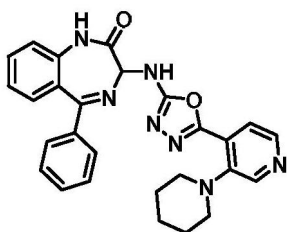
[0974]



[0975] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例140,其中使用5-氰基-3-吗啉吡啶甲酸(其类似于来自实施例128步骤a的2-氯-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸而制备)代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 507.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.02-3.04 (m, 4H), 3.71-3.73 (m, 4H), 5.19-5.21 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 5H), 7.42-7.90 (m, 1H), 8.00-8.13 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.42-9.44 (m, 2H), 10.99 (s, 1H)。

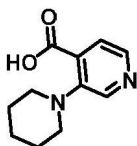
[0976] 实施例141:

[0977]



[0978] 实施例141步骤a:

[0979]



[0980] 将3-氟异烟酸(1.30g, 1.0mol)、哌啶(1.16g, 13.3mol)和 $K_2CO_3$ (2.25g, 17.6mol)在DMSO(15mL)中的溶液在120℃下搅拌1小时。将其通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $H_2O$ )纯化以得到为白色固体的3-(哌啶-1-基)异烟酸(1.12g, 49%)。ESI-MS  $m/z$ : 207.1  $[M+H]^+$ 。

[0981] 实施例141步骤b:

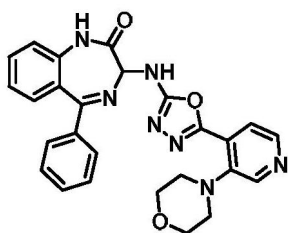
[0982]



[0983] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例141,其中使用3-(哌啶-1-基)异烟酸代替5-氯吡喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 480.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.97 (s, 3H), 5.18 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.13-7.82 (m, 11H), 8.22 (d,  $J=1.9$ Hz, 1H), 9.47 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[0984] 实施例142:

[0985]



[0986] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例142,其中使用3-吗啉代异烟酸(其类似于来自实施例141步骤a的3-(哌啶-1-基)异烟酸而制备)代替5-氯吡喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 482.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.05 (t,  $J=4.4$ Hz, 4H), 3.75 (t,  $J=4.5$ Hz, 4H), 5.22 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.43-7.18 (m, 2H), 7.51 (ddt,  $J=14.6, 9.1, 5.2$ Hz, 5H), 7.85-7.65 (m, 2H), 8.49 (d,  $J=37.4$ Hz, 2H), 9.46 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 11.04 (s, 1H)。

[0987] 实施例143:

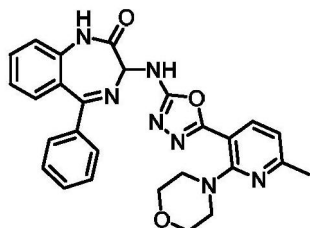
[0988]



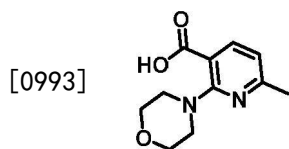
[0989] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例143,其中使用3-吗啉吡嗪-2-羧酸(其类似于来自实施例141步骤a的3-(哌啶-1-基)异烟酸而制备)代替5-氯吡喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 483.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.27-3.33 (m, 4H), 3.67-3.70 (m, 4H), 5.17-5.19 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.44-7.55 (m, 5H), 8.22-8.23 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.33-9.35 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[0990] 实施例144:

[0991]

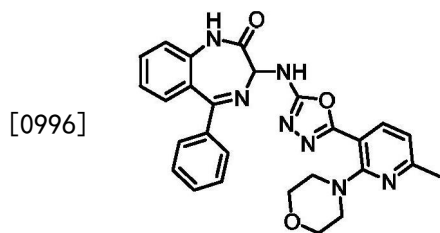


[0992] 实施例144步骤a:



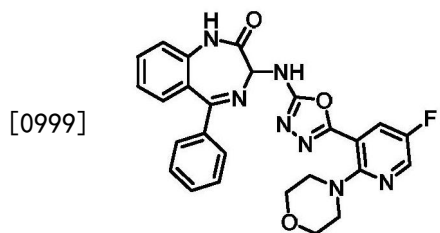
[0994] 将2-氯-6-甲基烟酸(855mg, 5mmol)、 $K_2CO_3$  (1.38g, 10mmol) 和吗啉 (2mL) 在DMF (20mL) 中的溶液在130℃下搅拌3小时。滤出固体并除去溶剂, 并用 $Et_2O$  (50mL) 洗涤残余物以得到为白色固体的6-甲基-2-吗啉代烟酸(666mg, 60%)。ESI-MS  $m/z$ : 223.1  $[M+H]^+$ 。

[0995] 实施例144的步骤b:

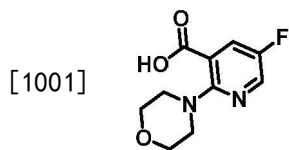


[0997] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例144, 其中使用6-甲基-2-吗啉代烟酸代替5-氯吡啶-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 496.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.43 (s, 3H), 3.14 (m, 4H), 3.64-3.74 (m, 4H), 5.16 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 6.92 (d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 7.24-7.41 (m, 3H), 7.41-7.62 (m, 5H), 7.69 (m, 1H), 7.86 (d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 9.14 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[0998] 实施例145:

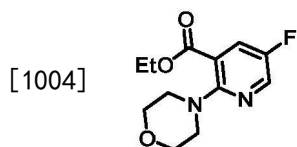


[1000] 实施例145步骤a:



[1002] 将2-氯-5-氟烟酸(1050mg, 6mmol) 和吗啉 (3mL) 在DMF (15mL) 中的溶液在120℃下搅拌1小时。除去溶剂以得到为白色固体的5-氟-2-吗啉代烟酸(904mg, 67%)。ESI-MS  $m/z$ : 227.1  $[M+H]^+$ 。

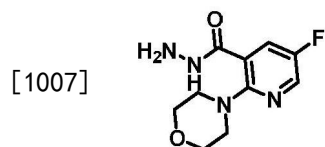
[1003] 实施例145步骤b:



[1005] 将5-氟-2-吗啉代烟酸(904mg, 4mmol) 和 $H_2SO_4$  (2mL) 在 $EtOH$  (50mL) 中的溶液在80℃下搅拌18小时。然后将其调节至 $PH=9$ , 用 $EtOAc$  (3 $\times$ ) 萃取, 经 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤以得到为白色固体的5-氟-2-吗啉代烟酸乙酯(762mg, 75%)。ESI-MS  $m/z$ : 255.1  $[M+H]^+$ 。

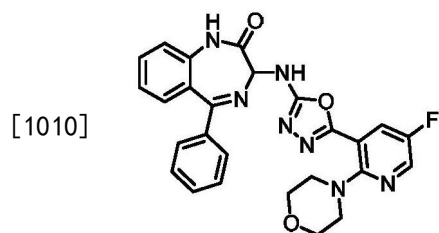


[1006] 实施例145步骤c:



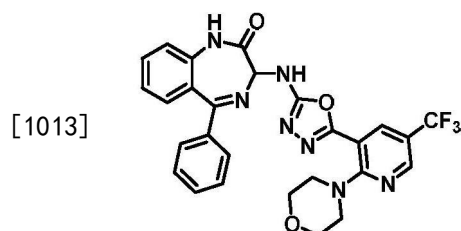
[1008] 将5-氟-2-吗啉代烟酸乙酯 (762mg, 3mmol) 和  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (3mL) 在 EtOH (10mL) 中的溶液在  $80^\circ\text{C}$  下搅拌18小时。除去溶剂, 将其用  $\text{Et}_2\text{O}$  (20mL) 洗涤以得到为白色固体的5-氟-2-吗啉代烟酰胺 (480mg, 67%)。ESI-MS  $m/z$ : 241.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1009] 实施例145的步骤d:



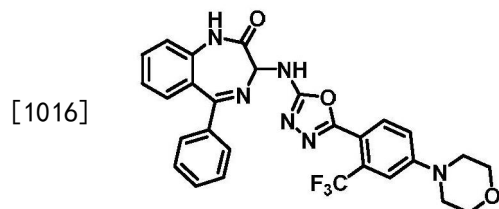
[1011] 使用类似于用于制备实施例21的过程制备实施例145, 其中使用5-氟-2-吗啉代烟酰胺代替四氢-2H-吡喃-4-碳酰胺。ESI-MS  $m/z$ : 500.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.09 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 5.18 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.24-7.45 (m, 3H), 7.42-7.75 (m, 6H), 7.94 (m, 1H), 8.43 (d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H), 9.29 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 11.01 (s, 1H)。

[1012] 实施例146:

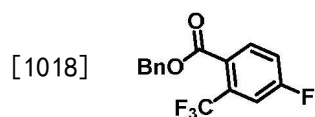


[1014] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例146, 其中使用2-吗啉代-5-(三氟甲基)烟酸 (其类似于来自实施例141步骤a的3-(哌啶-1-基)异烟酸而制备) 代替5-氯咪唑-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 550.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.31 (d,  $J=3.7\text{Hz}$ , 4H), 3.68 (m, 4H), 5.14 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 7.19-7.39 (m, 3H), 7.41-7.57 (m, 5H), 7.66 (m, 1H), 8.15 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.66 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 10.97 (s, 1H)。

[1015] 实施例147:

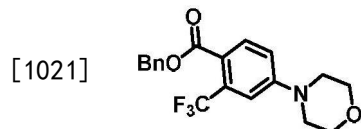


[1017] 实施例147步骤a:



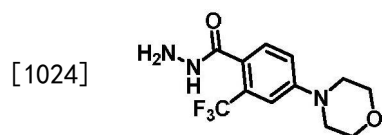
[1019] 将4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸(500mg, 2.5mmol)、HATU(1.90g, 5mmol), DIPEA(650mg, 5mmol)和BnOH(200uL)在DMF(10mL)中的溶液搅拌0.5小时。向其中添加水, 用EtOAc萃取以得到300mg(粗品)的为黄色油状物的4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸苄酯, 将其直接用于下一步骤。

[1020] 实施例147步骤b:



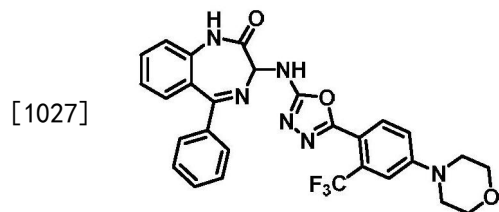
[1022] 将4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸苄酯(300mg, 粗品)在吗啉(5mL)中的溶液在100℃下搅拌1小时。向混合物中添加水, 并通过EA萃取以得到为黄色油状物的期望的化合物4-吗啉代-2-(三氟甲基)苯甲酸苄酯(1.07g, 粗品)。ESI-MS  $m/z$ : 366.2  $[M+H]^+$ 。

[1023] 实施例147步骤c:



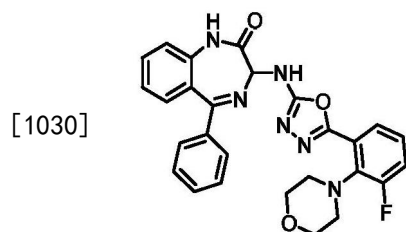
[1025] 将4-吗啉代-2-(三氟甲基)苯甲酸苄酯(1.07g, 粗品)、 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (10ml)在EtOH(10mL)中的溶液在80℃搅拌1小时。除去溶剂, 并通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $H_2O$ )纯化粗产物以得到为白色固体的期望的化合物4-吗啉代-2-(三氟甲基)苯并酰肼(139mg)。ESI-MS  $m/z$ : 290.1  $[M+H]^+$ 。

[1026] 实施例147的步骤d:

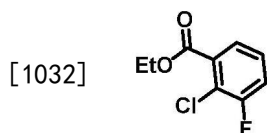


[1028] 使用类似于用于制备实施例21的过程制备实施例147, 其中使用4-吗啉代-2-(三氟甲基)苯并酰肼代替四氢-2H-吡喃-4-碳酰肼。ESI-MS  $m/z$ : 549.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 3.32-3.34(m, 4H), 3.65-3.82(m, 4H), 5.13(d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.23-7.41(m, 5H), 7.41-7.61(m, 5H), 7.67(m, 1H), 7.75(d,  $J=9.4$ Hz, 1H), 9.07(d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.99(s, 1H)。

[1029] 实施例148:

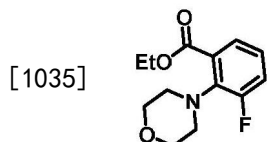


[1031] 实施例148步骤a:



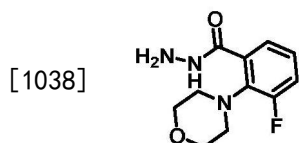
[1033] 将2-氯-3-氟苯甲酸(1g, 5.75mmol)和 $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1mL)在EtOH(10mL)中的溶液回流16小时。将其浓缩并通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ )纯化以得到为黄色油状物的2-氯-3-氟苯甲酸乙酯(1.1g, 95%)。ESI-MS  $m/z$ : 202.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1034] 实施例148步骤b:



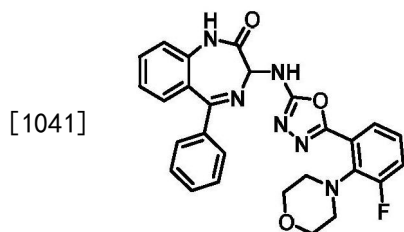
[1036] 将2-氯-3-氟苯甲酸乙酯(1.1g, 5.44mmol)在吗啉(纯)(6mL)中的溶液在120℃下搅拌过夜。将其真空浓缩并通过制备型TLC(PE/EA=2/1)纯化粗产物以得到为黄色固体的3-氟-2-吗啉代苯甲酸乙酯(0.25g, 18%)。ESI-MS  $m/z$ : 254.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1037] 实施例148步骤c:



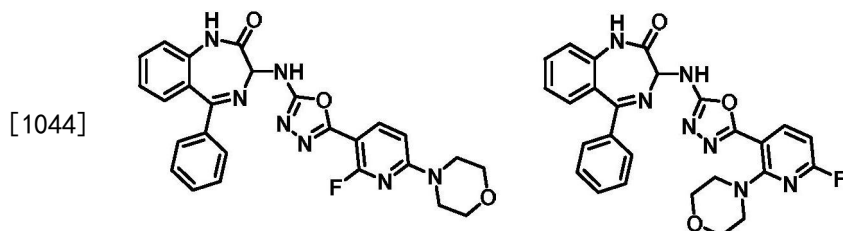
[1039] 将3-氟-2-吗啉代苯甲酸乙酯(0.25g, 0.99mmol)和 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1mL)在EtOH(10mL)中的溶液回流过夜。通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ )纯化粗产物以得到为白色固体的3-氟-2-吗啉代苯并酰肼(0.16g, 68%)。ESI-MS  $m/z$ : 240.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1040] 实施例148的步骤d:



[1042] 使用类似于用于制备实施例21的过程制备实施例148,其中使用3-氟-2-吗啉代苯并酰肼代替四氢-2H-吡喃-4-碳酰肼。ESI-MS  $m/z$ : 499.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.02 (m, 4H), 3.55-3.73 (m, 4H), 5.19 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.24-7.62 (m, 11H), 7.62-7.74 (m, 1H), 9.18 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 11.02 (s, 1H)。

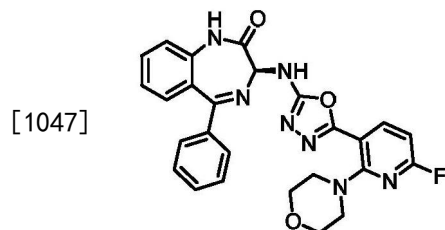
[1043] 实施例149和150:



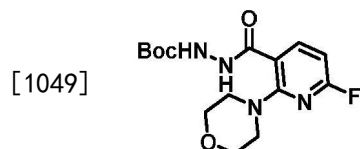
[1045] 使用类似于制备实施例20的过程制备实施例149和150,其中分别使用2-氟-6-吗

啉代烟酸和6-氟-2-吗啉代吡啶甲酸(其类似于实施例137和138中的3-氟-5-吗啉代吡啶甲酸和5-氟-3-吗啉代吡啶甲酸而制备)代替5-氯呋喃-2-羧酸。实施例137:ESI-MS  $m/z$ : 500.5  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.58 (d,  $J=4.8$ Hz, 4H), 3.69 (m, 4H), 5.13 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 6.87 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 7.21-7.39 (m, 3H), 7.41-7.57 (m, 5H), 7.58-7.74 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 9.02 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.97 (s, 1H)。实施例138:ESI-MS  $m/z$ : 500.5  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.09-3.23 (m, 4H), 3.66 (m, 4H), 5.14 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.21-7.40 (m, 3H), 7.39-7.59 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.45 (s, 0.35H), 9.15 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.94 (s, 1H)。

[1046] 实施例151:

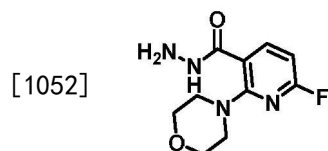


[1048] 实施例151步骤a:



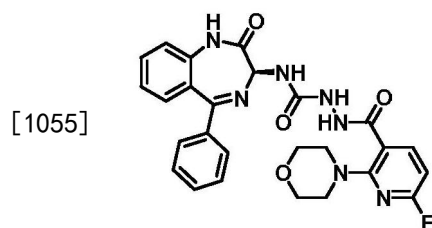
[1050] 将使用类似于制备实施例145步骤a中所述的5-氟-2-吗啉代烟酸而制备的6-氟-2-吗啉代烟酸(280mg, 1.22mmol)、肼甲酸叔丁酯(161mg, 1.22mmol)、HATU(464mg, 1.22mmol)和DIPEA(0.34mL, 2.04mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $H_2O$ )纯化以得到为白色固体的2-(6-氟-2-吗啉代烟酰基)肼-1-羧酸叔丁酯(400mg, 96%)。ESI-MS  $m/z$ : 341.2  $[M+H]^+$ 。

[1051] 实施例151步骤b:



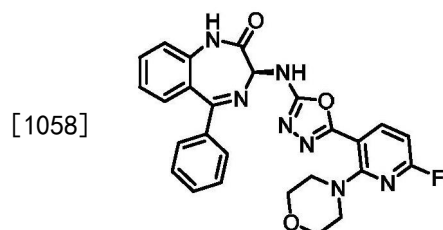
[1053] 将2-(6-氟-2-吗啉代烟酰基)肼-1-羧酸叔丁酯(400mg, 1.18mmol)和浓HCl(0.4mL)在EA(2mL)中的溶液搅拌1小时。将其浓缩,用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液调节至 $PH=7-8$ 。通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $H_2O$ )纯化粗产物以得到为浅黄色固体的6-氟-2-吗啉代烟酰肼(210mg, 75%)。ESI-MS  $m/z$ : 241.2  $[M+H]^+$ 。

[1054] 实施例151步骤c:



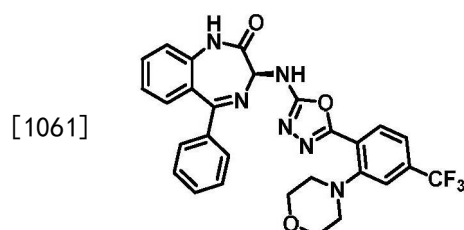
[1056] 向来自实施例136的步骤f和/或i的(S)-3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮(A) (242mg, 0.96mmol) 在MeCN (3mL) 和DMF (0.6mL) 中的溶液中添加CDI (160mg, 0.96mmol), 然后在室温下搅拌1小时。然后添加6-氟-2-吗啉代烟酰肼 (210mg, 0.88mmol), 然后在室温下搅拌48小时。通过反相C18柱色谱法 (MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化粗产物以得到为浅黄色固体的(S)-2-(6-氟-2-吗啉代烟酰基)-N-(2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3-基) 肼-1-甲酰胺 (300mg)。ESI-MS  $m/z$ : 518.2[M+H]<sup>+</sup>。

[1057] 实施例151的步骤d:

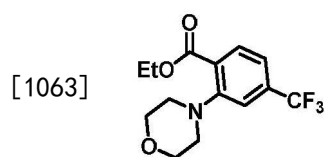


[1059] 将(S)-2-(6-氟-2-吗啉代烟酰基)-N-(2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3基) 肼-1-甲酰胺 (300mg, 0.58mmol)、TsCl (166mg, 0.87mmol) 和TEA (117mg, 1.16mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液搅拌1小时, 然后浓缩。通过制备型HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化粗产物以得到为白色固体的(S)-3-((5-(6-氟-2-吗啉代吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 氨基)-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮 (59mg, 20%)。ESI-MS  $m/z$ : 500.3[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.11-3.23 (m, 4H), 3.66 (m, 4H), 5.14 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.18-7.38 (m, 3H), 7.41-7.59 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 9.14 (d, J=8.6Hz, 1H), 10.96 (s, 1H)。

[1060] 实施例152:



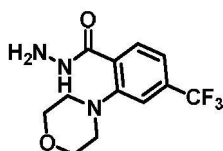
[1062] 实施例152步骤a:



[1064] 将2-吗啉代-4-(三氟甲基) 苯甲酸 (1.0g, 0.35mol)、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3mL) 在EtOH (10mL) 中的溶液在80℃下搅拌4小时。将其用水稀释, 用EA (×3) 萃取, 用盐水 (×2) 洗涤。将有机层干燥并浓缩以得到为黄色油状物的869mg (粗品) 的2-吗啉代-4-(三氟甲基) 苯甲酸乙酯, 将其直接用于下一步骤。ESI-MS  $m/z$ : 304.2[M+H]<sup>+</sup>。

[1065] 实施例152步骤b:

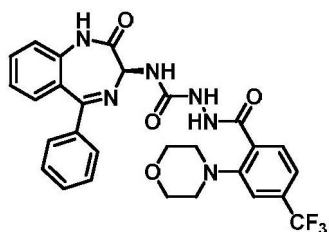
[1066]



[1067] 将 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (5mL) 和来自步骤1的化合物 (869mg, 2.87mmol) 在EtOH (15mL) 中的溶液回流13小时。通过反相C18柱色谱法 (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) 纯化粗产物以得到为白色固体的期望的化合物 (651mg, 78%)。ESI-MS  $m/z$ : 290.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1068] 实施例152步骤c:

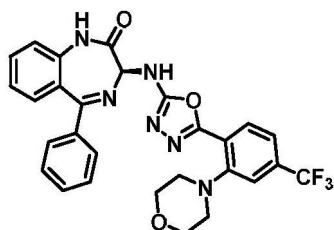
[1069]



[1070] 向来自实施例136的步骤f和/或i的(S)-3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮 (A) (200mg, 0.80mmol) 在MeCN (3mL) 和DMF (0.6mL) 中的溶液中添加CDI (180mg, 0.80mmol), 然后搅拌1小时。添加来自步骤b的化合物 (315mg, 1.10mmol), 然后搅拌72小时。通过反相C18柱色谱法 (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) 纯化粗产物以得到为浅黄色固体的期望的化合物 (283mg, 63%)。ESI-MS  $m/z$ : 567.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1071] 实施例152的步骤d:

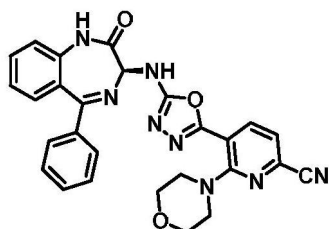
[1072]



[1073] 将TsCl (285mg, 0.75mmol)、TEA (0.5mL) 和来自步骤c的化合物 (283mg, 0.50mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液搅拌16小时, 然后浓缩。通过制备型HPLC (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) 纯化粗产物以得到为浅黄色固体的标题化合物 (205mg, 75%)。ESI-MS  $m/z$ : 549.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.95 (dd,  $J=6.3, 3.0\text{Hz}$ , 4H), 3.71 (dd,  $J=5.7, 3.5\text{Hz}$ , 4H), 5.18 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.18-7.63 (m, 10H), 7.67 (ddd,  $J=8.5, 7.1, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.86-7.98 (m, 1H), 9.26 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 10.97 (s, 1H)。

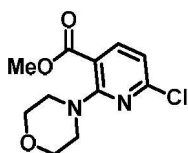
[1074] 实施例153:

[1075]



[1076] 实施例153步骤a:

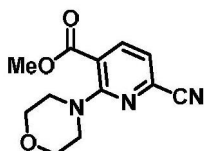
[1077]



[1078] 向在DMF (100mL) 中的2,6-二氯烟酸甲酯 (2g, 9.8mmol) 中滴加在DMF (20mL) 中的吗啉溶液 (0.85g, 9.8mmol)。将其在室温下搅拌1小时。用水稀释混合物, 用EA (×3) 萃取, 并用盐水 (×2) 洗涤。将有机层干燥并浓缩。对残余物进行色谱分离 (硅胶, PE:EA=10:1) 以得到为浅黄色固体的6-氯-2-吗啉代烟酸甲酯 (0.6g, 24%)。ESI-MS  $m/z$ : 257.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[1079] 实施例153步骤b:

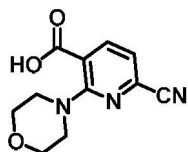
[1080]



[1081] 将6-氯-2-吗啉代烟酸甲酯 (0.6g, 2.34mmol)、Zn (CN)<sub>2</sub> (0.54g, 4.68mmol)、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.53g, 0.46mmol) 在DMF (30mL) 中的溶液在氮气下在80℃下搅拌2小时。将其用EA稀释并用水 (×2) 洗涤。将有机层干燥, 浓缩并通过制备型TLC (PE/EA=3:1) 纯化以得到6-氰基-2-吗啉代烟酸甲酯。ESI-MS  $m/z$ : 248.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[1082] 实施例153步骤c:

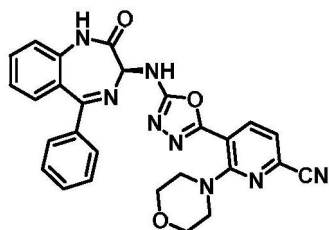
[1083]



[1084] 将6-氰基-2-吗啉代烟酸甲酯、LiOH (0.1g, 2.68mmol) 在THF (5mL) 和水 (2mL) 中的溶液在室温下搅拌5小时。除去溶剂, 并将粗产物通过反相C18柱色谱法 (MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化以得到为白色固体的6-氰基-2-吗啉代烟酸 (0.4g)。ESI-MS  $m/z$ : 234.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[1085] 实施例153的步骤d:

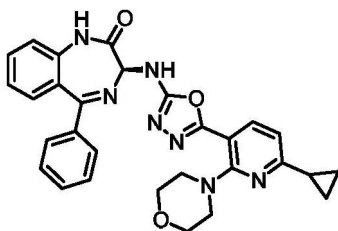
[1086]



[1087] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例153, 其中使用6-氰基-2-吗啉代烟酸代替6-氯-2-吗啉代烟酸。ESI-MS  $m/z$ : 507.4 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.21 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 5.19 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.50 (m, 5H), 7.62 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.16 (d, J=7.7Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 10.91 (s, 1H)。

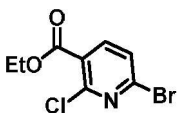
[1088] 实施例154:

[1089]



[1090] 实施例154步骤a:

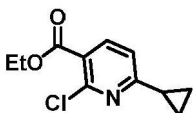
[1091]



[1092] 将化合物1 (940mg, 4mmol) 和 $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2mL) 在EtOH (20mL) 中的溶液在80℃下搅拌18小时, 然后将PH调至8~9, 用EA (3×) 萃取经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并浓缩以得到为白色固体的期望的化合物 (1052mg, 100%)。ESI-MS  $m/z$ :  $\text{X}[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1093] 实施例154步骤b:

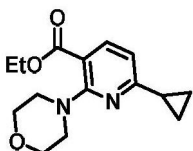
[1094]



[1095] 将环丙基硼酸 (860mg, 10mmol)、Pd (dppf)  $\text{Cl}_2$  (146mg, 0.2mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (550mg, 4mmol) 和来自步骤a的化合物 (526mg, 2mmol) 在二氧六环 (12mL) 中的溶液通过微波加热至70℃保持1.5小时。然后将其倒入水中, 并用EA (3×) 萃取。通过反相C18柱色谱法 (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) 纯化残余物以得到为褐色油状物的期望的化合物 (315mg, 70%)。ESI-MS  $m/z$ : 225.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1096] 实施例154步骤c:

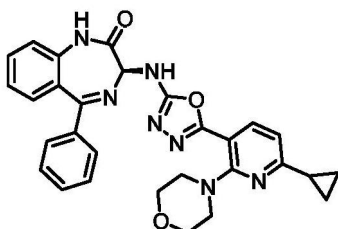
[1097]



[1098] 将来自步骤b的化合物 (315mg, 1.4mmol) 在吗啉 (10mL) 中的溶液在80℃下搅拌2小时。除去溶剂, 并通过反相C18柱色谱法 (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) 纯化以得到为褐色油状物的期望的化合物 (331mg, 86%)。ESI-MS  $m/z$ : 277.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1099] 实施例154的步骤d:

[1100]



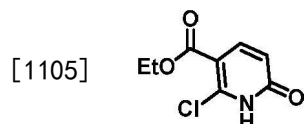
[1101] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例154, 其中使用6-环丙基-2-吗啉代烟酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 522.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  0.87-1.13 (m, 4H), 2.04 (m, 1H), 3.22 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 4.82 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 6.92 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.22-7.71 (m, 9H), 7.87 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H)。



[1102] 实施例155:

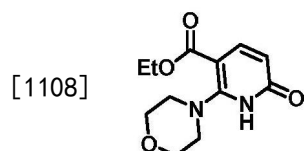


[1104] 实施例155步骤a:



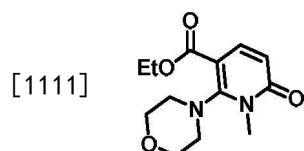
[1106] 将2-氯-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(1.0g, 5.78mmol)、 $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5mL) 在EtOH (20mL) 中的溶液在80℃下搅拌4小时。然后向混合物中添加 $\text{H}_2\text{O}$  (100mL), 并用EA( $\times 3$ ) 萃取。将有机层干燥并通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) 纯化以得到为黄色油状物的2-氯-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(950mg, 81%)。ESI-MS  $m/z$ : 201.9[M+H] $^+$ 。

[1107] 实施例155步骤b:



[1109] 将2-氯-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(402mg, 2.0mmol) 在吗啉(5mL) 中的溶液在100℃下搅拌2小时。然后向混合物中添加 $\text{H}_2\text{O}$  (20mL), 并用EA( $\times 3$ ) 萃取。将有机层干燥, 并通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) 纯化以得到为黄色油状物的2-吗啉代-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(450mg, 89%)。ESI-MS  $m/z$ : 253.0[M+H] $^+$ 。

[1110] 实施例155步骤c:



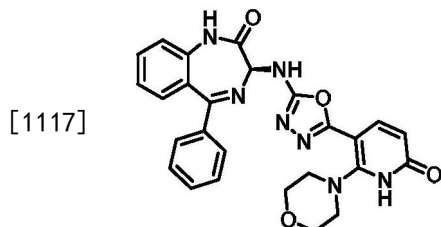
[1112] 将2-吗啉代-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(400mg, 1.58mmol)、碘甲烷(1127mg, 7.93mmol)、t-BuONa(303mg, 3.16mmol) 在DMF(10mL) 中的溶液在室温下搅拌2小时。然后向混合物中添加 $\text{H}_2\text{O}$  (20mL), 并用EA( $\times 3$ ) 萃取。将有机层干燥并通过闪蒸(flash) 纯化以得到为黄色油状物的1-甲基-2-吗啉代-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(320mg, 76%)。ESI-MS  $m/z$ : 267.0[M+H] $^+$ 。

[1113] 实施例155的步骤d:

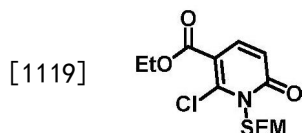


[1115] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例155,其中使用1-甲基-2-吗啉代-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 512.3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.21-3.23 (d,  $J=6.0$ Hz, 4H), 3.67-3.70 (m, 4H), 3.88 (s, 1H), 5.12-5.15 (d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 6.40-6.42 (d,  $J=6.0$ Hz, 1H), 7.26-7.37 (m, 3H), 7.44-7.57 (m, 5H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.70-7.86 (m, 1H), 9.01-9.04 (m, 1H), 10.96 (s, 1H)。

[1116] 实施例156:

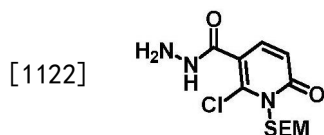


[1118] 实施例156步骤a:



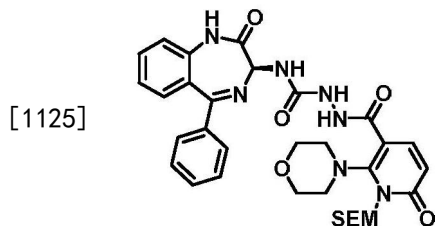
[1120] 将来自实施例155步骤b的2-吗啉代-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸乙酯 (500mg, 1.98mmol) 溶于DMF (10mL) 中,并在冰浴中冷却。添加NaH (105mg, 2.62mmol),然后添加SEMC1 (420mg, 2.52mmol)。将该混合物升温至室温并搅拌2小时。添加水 (10mL),并将混合物用EA (20mL  $\times$  3) 萃取。将合并的有机相经无水 $Na_2SO_4$ 干燥并浓缩以得到为黄色油状物的2-氯-6-氧-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸乙酯 (510mg, 67%)。ESI-MS  $m/z$ : 383.2  $[M+H]^+$ 。

[1121] 实施例156步骤b:



[1123] 将2-氯-6-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸乙酯 (510mg, 1.33mmol) 和 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$  (10mL) 在EtOH (10mL) 中的溶液回流5小时。然后将混合物冷却至室温并浓缩。通过反相C18柱色谱法 (MeCN/ $H_2O$ ) 纯化残余物以得到为黄色固体的2-氯-6-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-碳酰肼 (300mg, 61%)。ESI-MS  $m/z$ : 369.2  $[M+H]^+$ 。

[1124] 实施例156步骤c:



[1126] 向来自实施例136的步骤f和/或i的(S)-3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e]

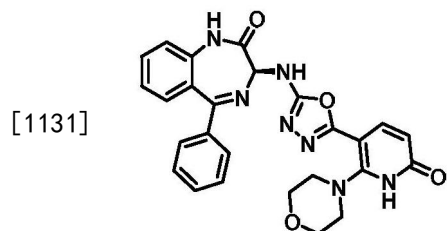
[1,4]二氮杂-2-酮(A) (186mg, 0.74mmol) 在MeCN (3mL) 和DMF (0.6mL) 中的溶液中添加CDI (132mg, 0.81mmol), 然后搅拌1小时。然后添加2-氯-6-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-碳酰肼 (300mg, 0.81mmol), 然后搅拌72小时, 然后通过反相C18柱色谱法 (MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化以得到为灰白色固体的(S)-2-(2-吗啉代-6-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羰基)-N-(2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3-基)肼-1-甲酰胺 (300mg, 63%)。ESI-MS  $m/z$ : 646.4[M+H]<sup>+</sup>。

[1127] 实施例156的步骤d:



[1129] 将(S)-2-(2-吗啉代-6-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羰基)-N-(2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3-基)肼-1-甲酰胺 (300mg, 0.46mmol)、TsCl (132.8mg, 0.69mmol)、DMAP (20mg) 和TEA (0.5mL) 在DCM (5mL) 中的溶液搅拌2小时, 然后浓缩。通过反相C18柱色谱法 (MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化粗产物以得到为黄色固体的(S)-3-((5-(2-吗啉代-6-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮 (200mg, 69%)。ESI-MS  $m/z$ : 628.4[M+H]<sup>+</sup>。

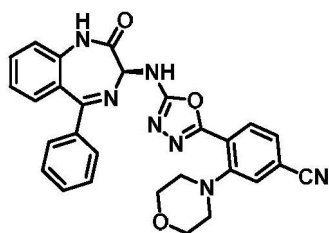
[1130] 实施例156步骤e:



[1132] 将(S)-3-((5-(2-吗啉代-6-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮 (200mg, 0.32mmol) 溶于DCM (8mL) 中并冷却至0℃, 并添加TFA (4mL)。将混合物在室温下搅拌1小时, 然后浓缩。将残余物溶于DCM中, 然后浓缩, 进行两个循环。通过制备型HPLC纯化残余物以得到为白色固体的(S)-3-((5-(2-吗啉代-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮 (51mg, 32%)。ESI-MS  $m/z$ : 498.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.12 (t, J=4.7Hz, 4H), 3.65 (t, J=4.6Hz, 4H), 5.12 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.21-7.39 (m, 3H), 7.39-7.59 (m, 5H), 7.60-7.78 (m, 2H), 8.96 (d, J=8.7Hz, 1H), 10.96 (s, 1H), 11.12 (s, 1H)。

[1133] 实施例157:

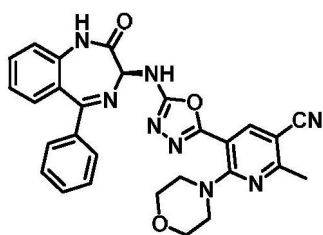
[1134]



[1135] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例157,其中使用实施例131中制备的4-氰基-2-吗啉代苯甲酸代替6-氟-2-吗啉代烟酸。ESI-MS  $m/z$ : 506.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.94-2.97 (m, 4H), 3.67-3.74 (m, 4H), 5.20 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.34-7.75 (m, 11H), 7.86 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 9.31 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

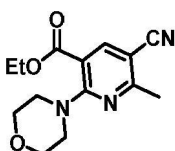
[1136] 实施例158:

[1137]



[1138] 实施例158步骤a:

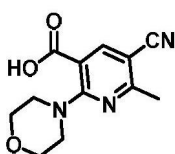
[1139]



[1140] 将2-氯-5-氰基-6-甲基烟酸乙酯 (1g, 4.5mmol) 和  $K_2CO_3$  (1.24g, 9mmol) 在吗啉 (5mL) 中的溶液在100℃下搅拌3小时。用水稀释并用EA ( $\times 3$ ) 萃取。浓缩有机层,通过硅胶色谱法用EtOAc/PE纯化残余物以得到970mg为黄色固体的期望的化合物。ESI-MS  $m/z$ : 276.2  $[M+H]^+$ 。

[1141] 实施例158步骤b:

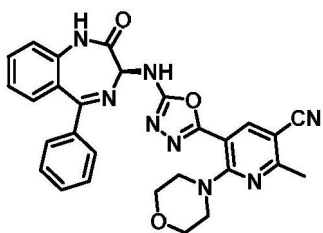
[1142]



[1143] 将LiOH· $H_2O$  (31mg, 0.73mmol)、来自步骤1的化合物 (100mg, 0.36mmol) 在THF (5mL) 和水 (2mL) 中的溶液在室温下搅拌过夜。然后通过0.5M HCl将pH调节至2。除去溶剂。通过反相C18柱色谱法 (MeCN/ $H_2O$ ) 纯化粗产物以得到为粉红色固体的期望的化合物 (80mg, 89%)。ESI-MS  $m/z$ : 248.2  $[M+H]^+$ 。

[1144] 实施例158步骤c:

[1145]

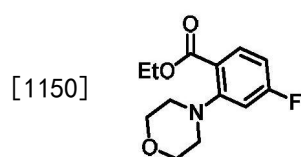


[1146] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例158,其中使用5-氰基-6-甲基-2-吗啉代烟酸代替6-氟-2-吗啉代烟酸。ESI-MS  $m/z$ : 521.5  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.55 (s, 3H), 3.33-3.40 (m, 4H), 3.66 (m, 4H), 5.14 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.21-7.42 (m, 3H), 7.39-7.59 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.17 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[1147] 实施例159:



[1149] 实施例159步骤a:



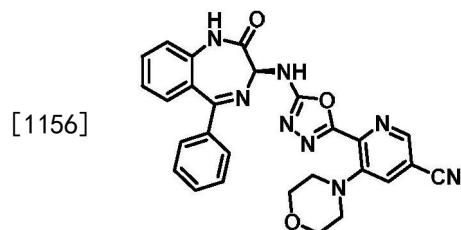
[1151] 将实施例127步骤a中制备的4-氟-2-吗啉代苯甲酸 (2.25g, 10mmol) 和  $H_2SO_4$  (10mL) 在 EtOH (50mL) 中的溶液在  $80^\circ C$  下搅拌18小时。除去溶剂, 添加  $H_2O$  (100mL) 并用 EA (3 $\times$ ) 萃取。将水层的PH调至9~10, 用 EA (3 $\times$ ) 萃取。将有机层合并并浓缩以得到为白色固体的4-氟-2-吗啉代苯甲酸乙酯 (1270mg, 50%)。ESI-MS  $m/z$ : 254.1  $[M+H]^+$ 。

[1152] 实施例159步骤b:



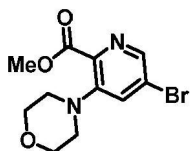
[1154] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例159,其中使用4-氟-2-吗啉代苯甲酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 499.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  2.94-3.04 (m, 4H), 3.77-3.87 (m, 4H), 5.30 (s, 1H), 6.82-7.02 (m, 2H), 7.23-7.83 (m, 10H)。

[1155] 实施例160:



[1157] 实施例160步骤a:

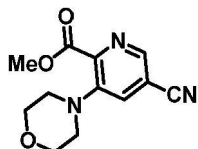
[1158]



[1159] 将5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯(1.0g, 4.29mmol)、 $K_2CO_3$ (1.2g, 8.58mmol)在吗啉(10mL)中的溶液在120℃下搅拌2小时。然后将混合物中添加 $H_2O$ (150mL),并用EA( $\times 3$ )萃取。将有机层干燥,并通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $H_2O$ )纯化以得到为黄色油状物的期望的化合物(950mg, 74%)。ESI-MS  $m/z$ : 300.9  $[M+H]^+$ 。

[1160] 实施例160步骤b:

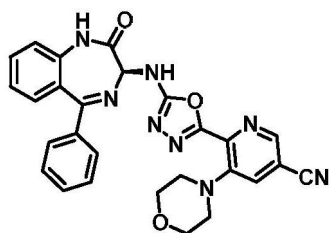
[1161]



[1162] 将 $Pd(PPh_3)_4$ (693mg, 0.60mmol)、 $Zn(CN)_2$ (696mg, 6.00mmol)、来自步骤a的化合物(900mg, 3.00mmol)在DMF(5mL)中的溶液在120℃下搅拌2小时。然后向混合物中添加 $H_2O$ (20mL)并用EA( $\times 3$ )萃取。将有机层干燥并通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $H_2O$ )纯化以得到为黄色油状物的期望的化合物(330mg, 44%)。ESI-MS  $m/z$ : 248.2  $[M+H]^+$ 。

[1163] 实施例160步骤c:

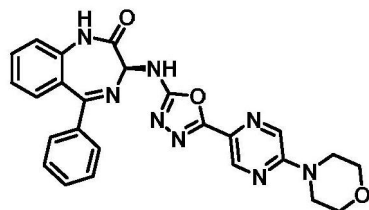
[1164]



[1165] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例160,其中使用5-氰基-3-吗啉代甲基吡啶甲酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 507.2  $[M+H]^+$ 。  
 $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  3.02-3.04 (m, 4H), 3.71-3.73 (m, 4H), 5.19-5.21 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.44-7.55 (m, 5H), 7.65-7.70 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.42-9.45 (m, 1H), 10.98 (s, 1H)。

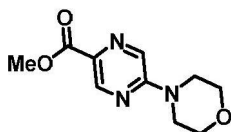
[1166] 实施例161:

[1167]



[1168] 实施例161步骤a:

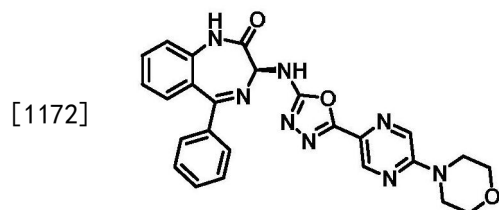
[1169]



[1170] 在5-氯吡啶-2-羧酸甲酯(1.0g, 5.79mmol)和吗啉(756mg, 8.69mmol)在DMSO

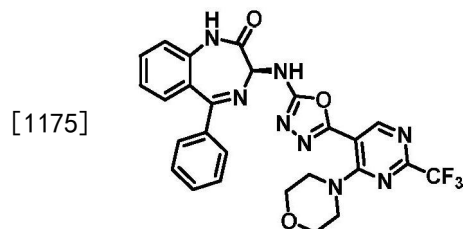
(10mL) 中的溶液中添加  $K_2CO_3$  (2.4g, 17.4mmol)。将混合物加热至  $100^\circ C$  保持 4 小时, 然后冷却至室温。添加水 (20mL) 并将混合物用 EA (20mL  $\times$  3) 萃取。将合并的有机相用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤。然后将其用无水  $Na_2SO_4$  干燥并浓缩以得到为黄色固体的期望的产物 (850mg), 将其直接用于下一步骤。ESI-MS  $m/z$ : 224.1  $[M+H]^+$ 。

[1171] 实施例161步骤b:

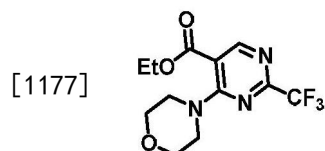


[1173] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例161, 其中使用 5-吗啉代吡嗪-2-羧酸甲酯代替 2-吗啉代-4-(三氟甲基) 苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 483.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  3.62-3.79 (m, 8H), 5.17 (d,  $J=7.8Hz$ , 1H), 7.18-7.80 (m, 9H), 8.42 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.13 (d,  $J=8.2Hz$ , 1H), 10.83-10.93 (m, 1H)。

[1174] 实施例162:

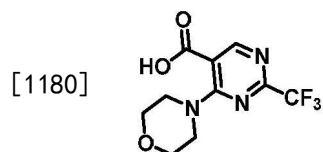


[1176] 实施例162步骤a:



[1178] 将 4-氯-2-(三氟甲基) 嘧啶-5-羧酸乙酯 (0.5g, 1.97mmol) 在吗啉 (5mL) 中的溶液在室温下搅拌 1 小时。将混合物浓缩。通过制备型 TLC (PE:EA=2:1) 纯化残余物以得到为浅黄色固体的期望的化合物 (0.6g, 100%)。ESI-MS  $m/z$ : 306.2  $[M+H]^+$ 。

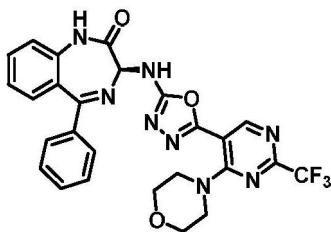
[1179] 实施例162步骤b:



[1181] 将 LiOH (189mg, 7.88mmol)、来自步骤1的化合物 (600mg, 1.97mmol) 在 THF (5mL) 和水 (5mL) 中的溶液在  $70^\circ C$  下搅拌 3 小时。除去溶剂, 并将通过反相 C18 柱色谱法 (MeCN/ $H_2O$ ) 纯化粗产物以得到为白色固体的期望的化合物 (0.45g, 82%)。ESI-MS  $m/z$ : 278.1  $[M+H]^+$ 。

[1182] 实施例162步骤c:

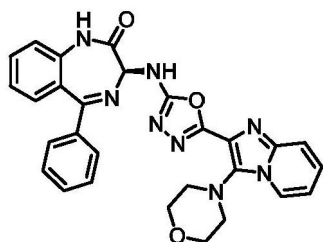
[1183]



[1184] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例162,其中使用4-吗啉代-2-(三氟甲基)嘧啶-5-羧酸代替6-氟-2-吗啉代烟酸。ESI-MS  $m/z$ : 551.6  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.50 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 5.18 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22-7.42 (m, 3H), 7.42-7.62 (m, 5H), 7.68 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.31 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 11.02 (s, 1H)。

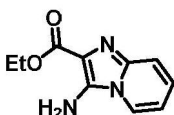
[1185] 实施例163:

[1186]



[1187] 实施例163步骤a:

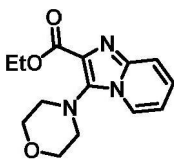
[1188]



[1189] 将2-氨基吡啶 (940mg, 10mmol) 和乙二醛乙酯溶液 (甲苯中50%溶液) (2mL, 10mmol) 的混合物在室温下搅拌2min。随后添加THF (20mL) 和DABCO (1.12g, 10mmol)。将反应混合物冷却至0-5℃, 然后添加TMSCN (1.25mL, 1mmol)。将混合物在微波辐射下于120℃加热。反应完成后 (通过TLC监测, 15min), 在真空下蒸发溶剂。通过反相C18柱色谱法 (MeCN/ $H_2O$ ) 纯化残余物以得到为黄色油状物的期望的化合物 (600mg)。ESI-MS  $m/z$ : 206.0  $[M+H]^+$ 。

[1190] 实施例163步骤b:

[1191]

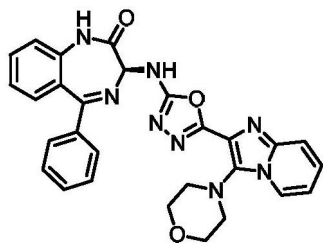


[1192] 将1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷 (1.01g, 4.39mmol)、 $Cs_2CO_3$  (2.85g, 8.76mmol) 和来自步骤a的化合物 (600mg, 2.92mmol) 在DMA (20mL) 中的溶液在120℃下搅拌4小时。通过反相C18柱色谱法 (MeCN/ $H_2O$ ) 纯化粗产物以得到为黄色固体的期望的化合物 (500mg)。ESI-MS  $m/z$ : 276.2  $[M+H]^+$ 。

[1193] 实施例163步骤c:



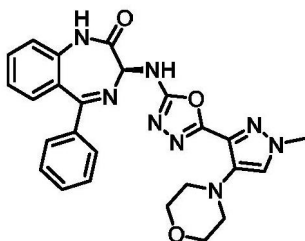
[1194]



[1195] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例163,其中使用3-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 521.5  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  3.90 (t,  $J=4.6$ Hz, 4H), 5.34 (s, 1H), 7.08 (td,  $J=6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.34-7.70 (m, 10H), 8.46 (dt,  $J=7.0, 1.2$ Hz, 1H)。

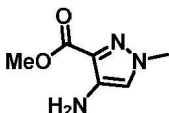
[1196] 实施例164:

[1197]



[1198] 实施例164步骤a:

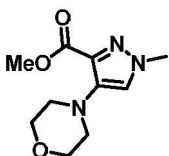
[1199]



[1200] 将1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(1.0g, 5.41mmol)和Pd/C (200mg)在MeOH (60mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。滤出Pd/C,将滤液浓缩以得到为白色固体的期望的化合物(800mg, 95%)。

[1201] 实施例164步骤b:

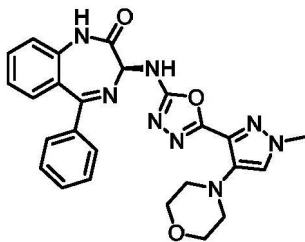
[1202]



[1203] 将1-氯-2-(2-氯乙氧基)乙烷(1420mg, 10mmol)、KI (1660mg, 10mmol)、 $K_2CO_3$  (2070mg, 15mmol)和来自步骤a的化合物(775mg, 5mmol)在DMF (60mL)中的溶液在120℃下搅拌3小时。除去溶剂,并将其通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $H_2O$ )纯化以得到为浅黄色固体的期望的化合物(450mg, 40%)。ESI-MS  $m/z$ : 226.0  $[M+H]^+$ 。

[1204] 实施例164步骤c:

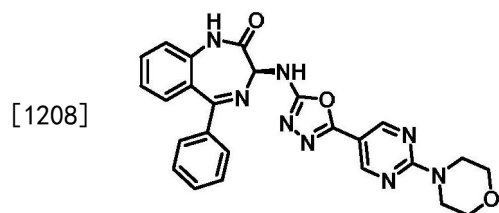
[1205]



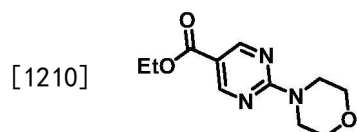
[1206] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例164,其中使用1-甲基-4-吗啉

代-1H-吡唑-3-羧酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 485.4  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.94 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 3.86 (d,  $J=2.2$ Hz, 3H), 5.09-5.19 (m, 1H), 7.23-7.41 (m, 3H), 7.38-7.75 (m, 7H), 9.05 (m, 1H), 10.91 (s, 1H)。

[1207] 实施例165:

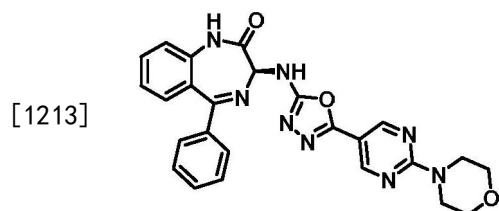


[1209] 实施例165步骤a:



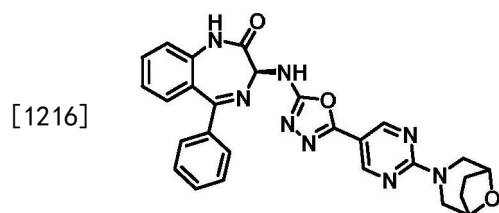
[1211] 将4-氯嘧啶-5-羧酸乙酯 (0.90g, 5.0mmol) 在吗啉 (5mL) 中的溶液在室温下搅拌1小时。将混合物浓缩。通过制备型TLC (PE:EA=2:1) 纯化残余物以得到为浅黄色固体的期望的化合物 (869mg, 74%)。ESI-MS  $m/z$ : 238.1  $[M+H]^+$ 。

[1212] 实施例165步骤b:



[1214] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例165, 其中使用2-吗啉代嘧啶-5-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 483.1  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.69 (d,  $J=4.9$ Hz, 4H), 3.81 (t,  $J=4.8$ Hz, 4H), 5.14 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.21-7.42 (m, 3H), 7.42-7.61 (m, 5H), 7.61-7.75 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 9.05 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

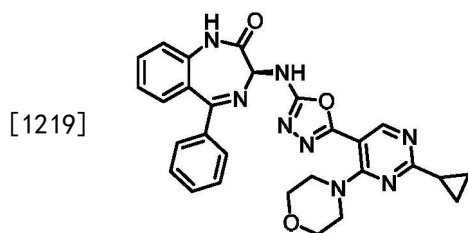
[1215] 实施例166:



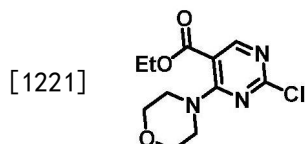
[1217] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例166, 其中使用2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)嘧啶-5-羧酸乙酯(其类似于实施例165步骤a中的2-吗啉基嘧啶-5-羧酸乙酯而制备)代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 509.2  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.66 (t,  $J=6.6$ Hz, 2H), 1.84 (dd,  $J=8.5, 4.3$ Hz, 2H), 3.16 (dd,  $J=13.4, 2.5$ Hz, 2H), 4.29 (d,  $J=13.0$ Hz, 2H), 4.37-4.55 (m, 2H), 5.14 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.24-7.40 (m, 3H), 7.43-7.58 (m, 5H), 7.68 (ddd,  $J=8.4, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.06

(d, J=8.5Hz, 1H), 10.82-11.07 (m, 1H)。

[1218] 实施例167:

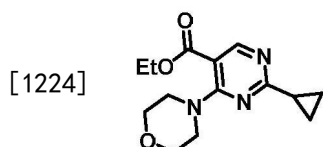


[1220] 实施例167步骤a:



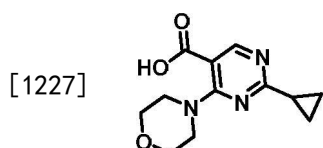
[1222] 向在DMF (100mL) 中的2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯 (2g, 9.1mmol) 中滴加在DMF (20mL) 中的吗啉溶液 (0.79g)。将其在室温下搅拌1小时。将混合物用水稀释, 用EA (×3) 萃取, 用盐水 (×2) 洗涤。将有机层干燥并浓缩。对残余物进行色谱分离 (硅胶, PE:EA=10:1) 以得到为浅黄色固体的期望的化合物 (1.0g, 41%)。ESI-MS m/z: 272.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[1223] 实施例167步骤b:



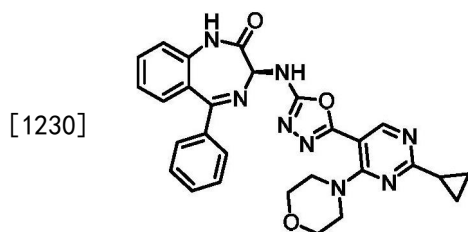
[1225] 将环丙基硼酸 (360mg, 4.2mmol)、Pd (DtBPF) Cl<sub>2</sub> (196mg, 0.3mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.47g, 4.5mmol) 和来自步骤a的化合物 (0.8g, 3.0mmol) 在二氧六环 (30mL) 中的溶液在氮气下在 100℃ 下搅拌3小时。将其用EA稀释, 用水 (×2) 洗涤。将有机层干燥, 浓缩并通过制备型TLC (PE/EA=3:1) 纯化以得到为黄色固体的期望的化合物 (420mg, 50%)。ESI-MS m/z: 278.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[1226] 实施例167步骤c:



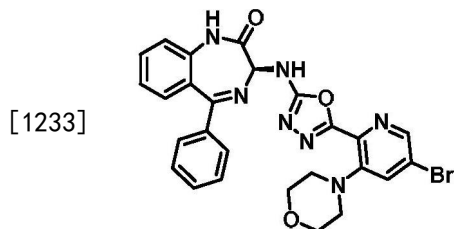
[1228] 将LiOH (140mg, 5.78mmol)、来自步骤b的化合物 (400mg, 1.44mmol) 在MeOH (2mL) 和水 (2mL) 中的溶液在室温下搅拌5小时。除去溶剂, 并通过反相C18柱色谱法 (MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化粗产物以得到为白色固体的期望的化合物 (200mg, 50%)。ESI-MS m/z: 250.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[1229] 实施例167的步骤d:



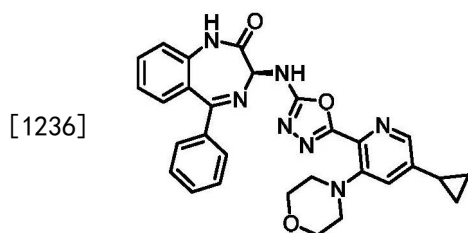
[1231] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例167,其中使用2-环丙基-4-吗啉代嘧啶-5-羧酸代替6-氟-2-吗啉代烟酸。ESI-MS  $m/z$ : 523.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85-1.10 (m, 4H), 2.06 (m, 1H), 3.37 (q,  $J=3.6$ Hz, 4H), 3.64 (m, 4H), 5.13 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.22-7.41 (m, 3H), 7.41-7.60 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.11 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[1232] 实施例168:

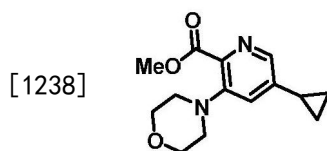


[1234] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例168,其中使用实施例160步骤a中制备的5-溴-3-吗啉代吡啶甲酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 560.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.03 (t,  $J=4.6$ Hz, 4H), 3.72 (t,  $J=4.6$ Hz, 4H), 5.20 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.25-7.60 (m, 8H), 7.69 (m, 1H), 7.86 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 8.46 (d,  $J=1.8$ Hz, 1H), 9.27 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.99 (d,  $J=12.7$ Hz, 1H)。

[1235] 实施例169:

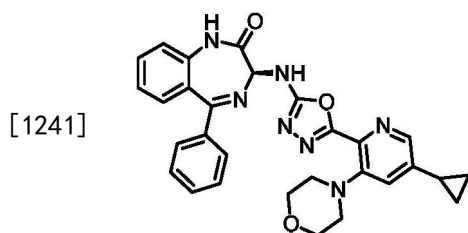


[1237] 实施例169步骤a:



[1239] 将在实施例160步骤a中制备的5-溴-3-吗啉代吡啶甲酸甲酯(753mg, 2.5mmol)、 $K_2CO_3$  (1.73g, 12.5mmol)、环丙基硼酸(1.07g, 12.5mmol)和Pd(dppf) $Cl_2$  (183mg, 0.25mmol)在二氧六环(10mL)中的溶液在微波中在80℃下搅拌1小时。将其真空浓缩并用水(100mL)稀释。用EA(100mL $\times$ 3)萃取所得溶液。将有机层干燥并浓缩以得到1.0g(粗品)的期望的化合物,将其直接用于下一步骤。ESI-MS  $m/z$ : 263.0  $[M+H]^+$ 。

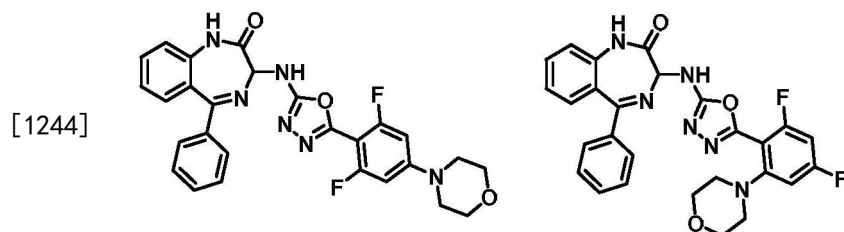
[1240] 实施例169步骤b:



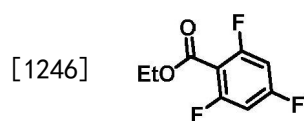
[1242] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例169,其中使用5-环丙基-3-吗

啉代吡啶甲酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 522.4  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89 (dt,  $J=6.8, 3.3$ Hz, 2H), 1.07 (dt,  $J=8.6, 3.2$ Hz, 2H), 2.04 (tt,  $J=8.7, 5.0$ Hz, 1H), 2.98 (t,  $J=4.6$ Hz, 4H), 3.70 (t,  $J=4.5$ Hz, 4H), 5.19 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.22-7.41 (m, 4H), 7.44-7.58 (m, 5H), 7.69 (ddd,  $J=8.5, 7.1, 1.8$ Hz, 1H), 8.15 (d,  $J=1.8$ Hz, 1H), 9.13 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 10.96 (s, 1H)。

[1243] 实施例170和171:

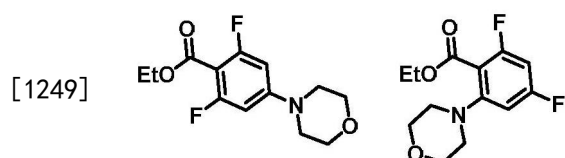


[1245] 实施例170和171步骤a:



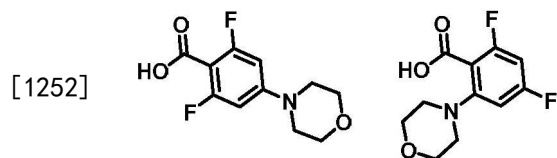
[1247] 将2,4,6-三氟苯甲酸 (2.00g, 10.1mmol)、 $H_2SO_4$  (3mL, 6mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液在80℃下搅拌12小时。将其用水稀释, 用EA ( $\times 3$ ) 萃取, 用盐水 ( $\times 2$ ) 洗涤。将有机层干燥并浓缩以得到2.34g (粗品) 为黄色油状物的期望的化合物, 将其直接用于下一步骤。ESI-MS  $m/z$ : need  $[M+H]^+$ 。

[1248] 实施例170和171步骤b:



[1250] 将2,4,6-三氟苯甲酸乙酯 (2.34g, 11.5mmol)、吗啉 (999mg, 11.5mmol) 和 $K_2CO_3$  (2.76g, 20.0mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液在100℃下搅拌12小时。将其用水稀释, 用EA ( $\times 3$ ) 萃取, 用盐水 ( $\times 2$ ) 洗涤。将有机层干燥并浓缩以得到2.31g (粗品) 为黄色油状物的期望的化合物, 将其直接用于下一步骤。ESI-MS  $m/z$ : 272.1  $[M+H]^+$ 。

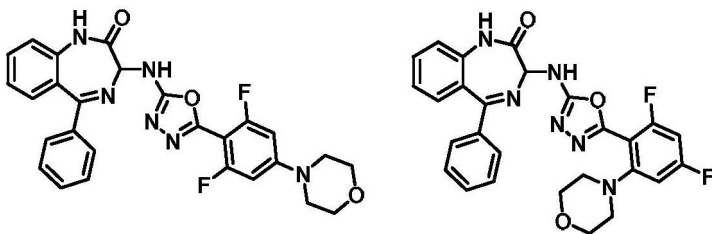
[1251] 实施例170和171步骤c:



[1253] 将NaOH (500mg) 和来自步骤b的化合物 (2.31g, 2.94mmol) 在MeOH (5mL) 和水 (5mL) 中的溶液搅拌5小时。通过反相C18柱色谱法 (MeCN/ $H_2O$ ) 纯化粗产物以得到为白色固体的期望的化合物 (1.79g, 86%)。ESI-MS  $m/z$ : 244.1  $[M+H]^+$ 。

[1254] 实施例170和171步骤d:

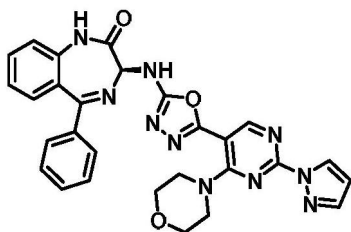
[1255]



[1256] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例170和171,其中分别使用2,6-二氟-4-吗啉代苯甲酸和2,4-二氟-6-吗啉代苯甲酸代替6-氟代-2-吗啉代烟酸。实施例170:ESI-MS  $m/z$ :517.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 3.30 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 5.15 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 6.85 (d,  $J=12.9$ Hz, 2H), 7.25-7.38 (m, 3H), 7.43-7.58 (m, 5H), 7.68 (ddd,  $J=8.4, 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 9.10 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。实施例171:ESI-MS  $m/z$ :517.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 2.91 (t,  $J=4.6$ Hz, 4H), 3.61 (q,  $J=3.9$ Hz, 4H), 5.16 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 6.75-7.12 (m, 2H), 7.21-7.42 (m, 3H), 7.42-7.61 (m, 5H), 7.64-7.77 (m, 1H), 9.17 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。

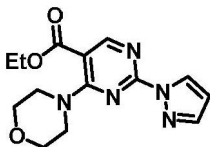
[1257] 实施例172:

[1258]



[1259] 实施例172步骤a:

[1260]



[1261] 将类似于实施例145中所述的方法制备的2-氯-4-吗啉基嘧啶-5-羧酸乙酯 (0.54g, 2mmol)、1H-吡唑 (0.27g, 4mmol) 和  $CS_2CO_3$  (1.30g, 4mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液在室温下将搅拌1小时。用水稀释并用EA ( $\times 3$ ) 萃取。将有机层浓缩以得到黄色固体 (0.6g, 99%)。ESI-MS  $m/z$ :304.1  $[M+H]^+$ 。

[1262] 实施例172步骤b:

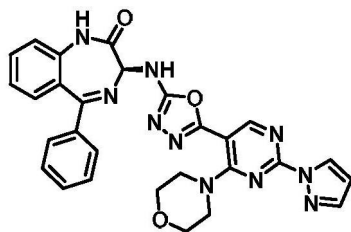
[1263]



[1264] 将LiOH (71mg, 2.97mmol)、来自步骤a的化合物 (0.6g, 1.98mmol) 在THF (10mL) 和水 (2mL) 中的溶液在室温下搅拌16小时。除去溶剂,并将通过反相C18柱色谱法 (MeCN/ $H_2O$ ) 纯化粗产物以得到为白色固体的期望的化合物 (200mg, 37%)。ESI-MS  $m/z$ :276.2  $[M+H]^+$ 。

[1265] 实施例172步骤c:

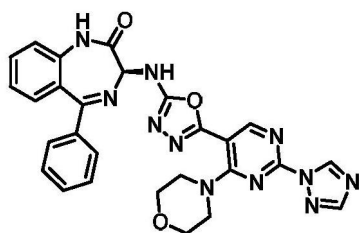
[1266]



[1267] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例172,其中使用4-吗啉代-2-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-5-羧酸代替6-氟-2-吗啉代烟酸。ESI-MS  $m/z$ : 549.5  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.53 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 5.16 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 6.55-6.67 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 5H), 7.63-7.73 (m, 1H), 7.86 (d,  $J=1.6$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.68 (d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 9.19 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[1268] 实施例173:

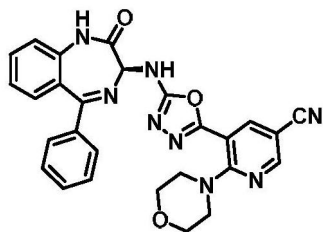
[1269]



[1270] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例173,其中使用4-吗啉代-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)嘧啶-5-羧酸(其类似于实施例172步骤b中描述的4-吗啉代-2-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-5-羧酸而制备)代替6-氟-2-吗啉代烟酸。ESI-MS  $m/z$ : 550.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.55 (m, 4H), 3.69 (d,  $J=4.7$ Hz, 4H), 5.16 (d,  $J=3.8$ Hz, 1H), 7.19-7.41 (m, 3H), 7.42-7.62 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 10.91 (s, 1H)。

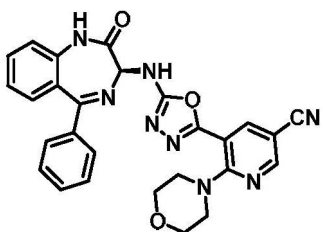
[1271] 实施例174:

[1272]



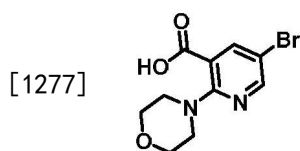
[1273] 实施例174步骤a:

[1274]



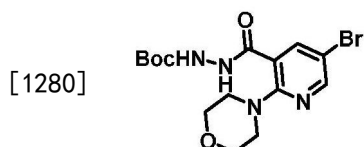
[1275] 将5-溴-2-氯烟酸甲酯 (5.0g, 20.0mmol) 在吗啉 (20mL) 中的溶液在120℃下搅拌1小时。将其浓缩并通过反相C18柱色谱法 (MeCN/ $H_2O$ ) 纯化以得到为黄色固体的期望的化合物 (5.4g, 90%)。ESI-MS  $m/z$ : 302.9  $[M+H]^+$ 。

[1276] 实施例174步骤b:



[1278] 将LiOH(517mg, 21.6mmol)、来自步骤a的化合物(1.3g, 4.3mmol)在THF/H<sub>2</sub>O(10mL)(1/1)中的溶液在室温下搅拌过夜。用3N HCl将溶液的pH值调节至4,并用EA萃取。将溶液浓缩,并通过反相C18柱色谱法(MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化以得到为灰白色固体的期望的产物(1.1g, 88%)。ESI-MS m/z: 287.0[M+H]<sup>+</sup>。

[1279] 实施例174步骤c:



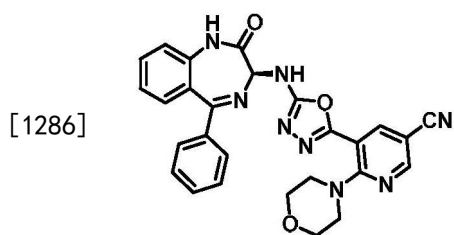
[1281] 将肼甲酸叔丁酯(607mg, 4.59mmol)、HATU(1.75g, 4.60mmol)、DIPEA(1.48g, 11.49mmol)、来自步骤b的化合物(1.1g, 3.83mmol)在DMF(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。通过反相C18柱色谱法(MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化溶液以得到为灰白色固体的期望的产物(1.3g, 85%)。ESI-MS m/z: 403.2[M+H]<sup>+</sup>。

[1282] 实施例174的步骤d:



[1284] 将Zn(CN)<sub>2</sub>(752mg, 6.28mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(750mg, 0.62mmol)、来自步骤c的化合物(1.3g, 3.24mmol)在DMF(20mL)中的溶液在120℃下搅拌1小时。通过反相C18柱色谱法(MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化溶液以得到为灰白色固体的2-(5-氰基-2-吗啉代烟酰基)肼-1-羧酸叔丁酯(1.0g, 89%)。ESI-MS m/z: 348.3[M+H]<sup>+</sup>。

[1285] 实施例174步骤e:

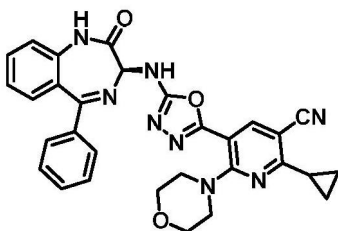


[1287] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例174。使用2-(5-氰基-2-吗啉代烟酰基)肼-1-羧酸叔丁酯代替2-(6-氟-2-叔丁基)-吗啉代烟酰基)肼-1-羧酸叔丁酯。ESI-MS m/z: 507.4[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.30-3.40(m, 4H), 3.65-3.67(m, 4H), 5.14-5.16(d, J=6.0Hz, 1H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.33-7.36(m, 2H), 7.44-7.55(m, 5H), 7.65-7.69(m, 1H), 8.25(m, 1H), 8.69-8.70(m, 1H), 9.22-9.24(d, J=8.0Hz, 1H), 10.99(s, 1H)。

[1288] 实施例175:

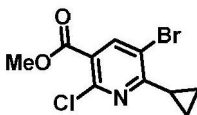


[1289]



[1290] 实施例175步骤a:

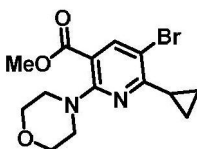
[1291]



[1292] 将5-溴-2-氯烟酸甲酯(1.2g, 4.8mmol)和环丙基三氟硼酸钾(2.13g, 14.4mmol)溶于AcOH (30mL) 和水(30mL)中。添加TFA (0.36mL, 4.8mmol)。将混合物在室温下搅拌20分钟。添加 $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (11.6g, 43.2mmol) 并将混合物在 $\text{N}_2$ 气氛下加热至70℃。48小时后, 将混合物冷却至室温, 添加饱和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 溶液, 然后滤出固体。用EA (200mL  $\times$  3) 萃取滤液。将合并的有机相用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(PE:EA=100:1至50:1)纯化残余物以得到为白色固体的期望的产物(269mg)和起始原料(696mg)。ESI-MS  $m/z$ : 292.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1293] 实施例175步骤b:

[1294]



[1295] 将来自步骤a的化合物(269mg, 0.92mmol)溶于吗啉(3mL)中, 并将其加热至100℃保持1小时。添加水(10mL)并将混合物用EA (20mL  $\times$  3) 萃取, 将合并的有机相干燥并浓缩以得到为黄色油状物的期望的产物(400mg)。ESI-MS  $m/z$ : 343.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1296] 实施例175步骤c:

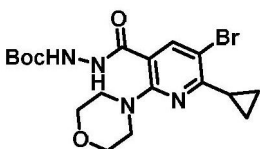
[1297]



[1298] 将来自步骤b的化合物(400mg, 1.17mmol)溶于THF (3mL) 和水(1mL)中。添加LiOH (56mg, 2.34mmol) 并将混合物加热至50℃过夜。将混合物冷却至室温, 并添加6M HCl溶液以将pH调节至3, 然后浓缩。通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ )纯化残余物以得到为黄色固体的期望的产物(300mg, 78%)。ESI-MS  $m/z$ : 327.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1299] 实施例175的步骤d:

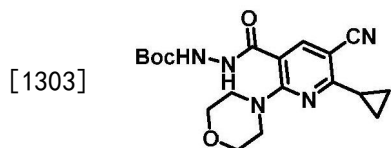
[1300]



[1301] 将来自步骤c的化合物(300mg, 0.92mmol)溶于DMF (5mL) 中, 并添加BocNHNH<sub>2</sub> (242mg, 1.83mmol)。添加HATU (697mg, 1.83mmol) 和DIPEA (0.3mL)。将混合物在室温下搅拌2小时。添加水(10mL)并将混合物用EA (15mL  $\times$  3) 萃取。将合并的有机相经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并

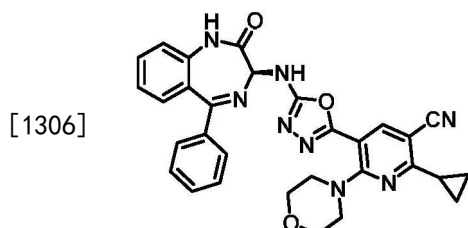
浓缩。通过凝胶色谱法 (PE/EA=3/1) 纯化残余物以得到为黄色固体的期望的产物 (350mg, 86%)。ESI-MS  $m/z$ : 441.0  $[M+H]^+$ 。

[1302] 实施例175步骤e:



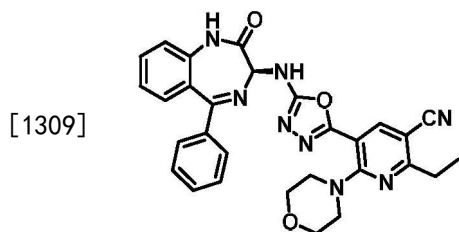
[1304] 向  $Zn(CN)_2$  (183mg, 1.58mmol) 和来自步骤4的化合物 (350mg, 0.79mmol) 在 DMF (5mL) 中的搅拌溶液中添加  $Pd(PPh_3)_4$  (183.28mg, 0.158mmol)。将混合物在  $N_2$  气氛下加热至 120℃ 保持1小时。然后将其冷却至室温, 添加饱和的  $FeSO_4$  溶液, 混合物用 EA (50mL  $\times$  3) 萃取。将合并的有机相用水、盐水洗涤, 并用无水  $Na_2SO_4$  干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物以得到为黄色固体的期望的化合物 (290mg, 95%)。ESI-MS  $m/z$ : 388.4  $[M+H]^+$ 。

[1305] 实施例175步骤f:



[1307] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例175。使用2-(5-氰基-6-环丙基-2-吗啉代烟酰基) 胍-1-羧酸叔丁酯代替2-(6-氟-2-吗啉代烟酰基) 胍-1-羧酸叔丁酯。ESI-MS  $m/z$ : 547.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0.95-1.23 (m, 4H), 2.24-2.48 (m, 1H), 3.18-3.43 (m, 4H), 3.64 (t,  $J=4.8$ Hz, 4H), 5.15 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 7.22-7.61 (m, 8H), 7.68 (ddd,  $J=8.5, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 9.17 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

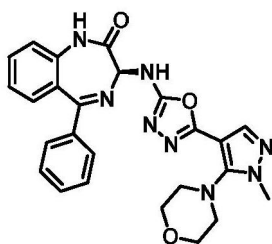
[1308] 实施例176:



[1310] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例176。使用2-(5-氰基-6-乙基-2-吗啉代烟酰基) 胍-1-羧酸叔丁酯 (其类似于实施例175步骤e中所述的2-(5-氰基-6-环丙基-2-吗啉代烟酰基) 胍-1-羧酸叔丁酯而制备) 代替2-(6-氟-2-吗啉代烟酰基) 胍-1-羧酸叔丁酯。ESI-MS  $m/z$ : 535.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1.23 (m, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 5.12 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.20-7.39 (m, 3H), 7.40-7.59 (m, 5H), 7.65 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 9.17 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

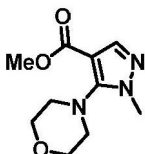
[1311] 实施例177:

[1312]



[1313] 实施例177步骤a:

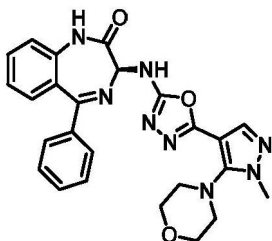
[1314]



[1315] 将5-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(1.69g, 10mmol)、1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(3.45g, 15mmol)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (9.77g, 30mmol)在DMA(30mL)中的溶液在120℃下搅拌过夜。通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ )纯化粗产物以得到期望的化合物700mg(粗品)。ESI-MS  $m/z$ : 240.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1316] 实施例177步骤b:

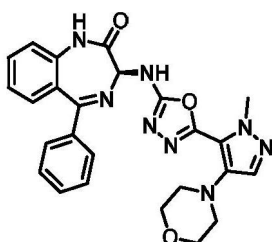
[1317]



[1318] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例177, 其中使用1-甲基-5-吗啉代-1H-吡唑-4-羧酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 485.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  3.19(dd,  $J=5.7, 3.5\text{Hz}$ , 4H), 3.83(d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 7H), 5.29(s, 1H), 7.26-7.39(m, 2H), 7.39-7.48(m, 3H), 7.49-7.59(m, 3H), 7.64-7.69(m, 1H), 7.83(s, 1H)。

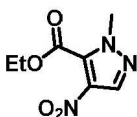
[1319] 实施例178:

[1320]



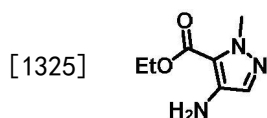
[1321] 实施例178步骤a:

[1322]



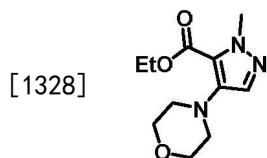
[1323] 将1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-羧酸(1.03g, 6mmol)、EtBr(3mL)和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.66g, 12mmol)在DMF(30mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。然后将其倒入水中, 并用EA(3×)萃取以得到为浅黄色固体的期望的化合物(995mg, 83%)。ESI-MS  $m/z$ : 200.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1324] 实施例178步骤b:



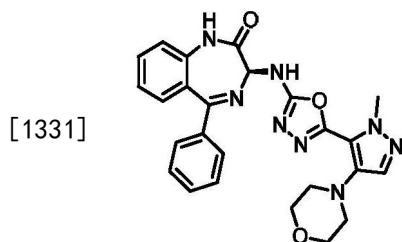
[1326] 将Pd/C (200mg) 和来自步骤a的化合物 (995mg, 5mmol) 在EtOH (50mL) 中的溶液在25℃下搅拌3小时。滤出Pd/C, 浓缩滤液以得到为浅褐色固体的期望的化合物 (845mg, 100%)。ESI-MS  $m/z$ : 170.2  $[M+H]^+$ 。

[1327] 实施例178的步骤c:



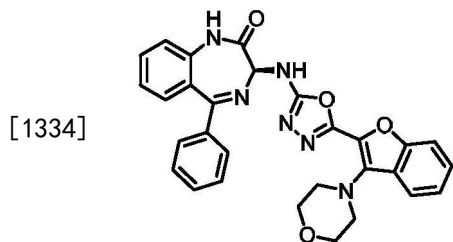
[1329] 将1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷 (2.3g, 10mmol)、NaI (1.5g, 10mmol)、 $K_2CO_3$  (2.8g, 20mmol) 和来自步骤b的化合物 (845mg, 5mmol) 在DMA (50mL) 中的溶液在120℃下搅拌3小时。除去溶剂, 通过反相C18柱色谱法 (MeCN/ $H_2O$ ) 纯化残余物以得到为褐色油状物的期望的化合物 (720mg, 60%)。ESI-MS  $m/z$ : 240.2  $[M+H]^+$ 。

[1330] 实施例178的步骤d:

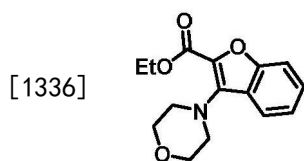


[1332] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例178, 其中使用1-甲基-4-吗啉代-1H-吡唑-5-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 485.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  2.84-2.93 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 5.16 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.24-7.62 (m, 9H), 7.63-7.75 (m, 1H), 9.26 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[1333] 实施例179:



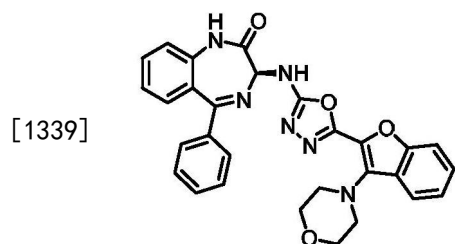
[1335] 实施例179步骤a:



[1337] 将3-氨基苯并呋喃-2-羧酸乙酯 (1.03g, 5mmol) 和NaH (480mg, 12mmol) 在DMF (30mL) 中的溶液在0℃下搅拌0.5小时。然后向混合物中添加1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷

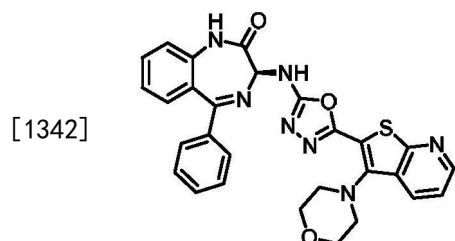
(1.38g, 6mmol), 并在室温下搅拌1小时。添加H<sub>2</sub>O (50mL) 并用EA (3×) 萃取。将有机层浓缩, 并通过反相C18柱色谱法 (MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化以得到为浅褐色油状物的期望的化合物 (530mg, 40%)。ESI-MS  $m/z$ : 276.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[1338] 实施例179步骤b:

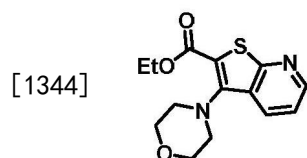


[1340] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例179, 其中使用3-吗啉代苯并咪唑-2-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 521.4 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.32 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 5.17 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.22-7.75 (m, 12H), 7.86-8.00 (m, 1H), 9.31 (d, J=8.5Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[1341] 实施例180:

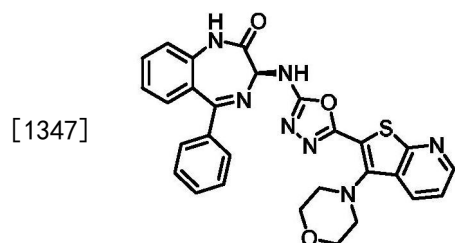


[1343] 实施例180步骤a:



[1345] 将3-氨基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯 (500mg, 2.25mmol)、1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷 (1.38g, 6mmol) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.63g, 5mmol) 在DMA (30mL) 中的溶液在80℃下搅拌3小时。添加H<sub>2</sub>O (50mL) 并用EA (3×) 萃取。将有机层浓缩, 并通过反相C18柱色谱法 (MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化以得到为浅褐色油状物的期望的化合物 (500mg, 76%)。ESI-MS  $m/z$ : 293.2 [M+H]<sup>+</sup>。

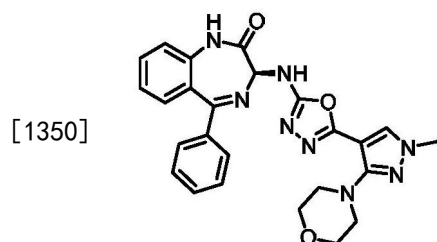
[1346] 实施例180步骤b:



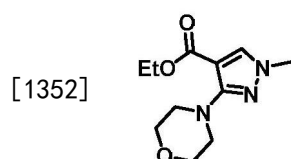
[1348] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例180, 其中使用3-吗啉代噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 538.4 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.30-3.17 (m, 4H), 3.77 (d, J=6.8Hz, 4H), 5.19 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.61-7.42 (m, 6H), 7.68 (t, J=

7.6Hz, 1H), 8.34 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.66 (d, J=4.6Hz, 1H), 9.40 (d, J=8.1Hz, 1H), 11.03 (s, 1H)。

[1349] 实施例181:

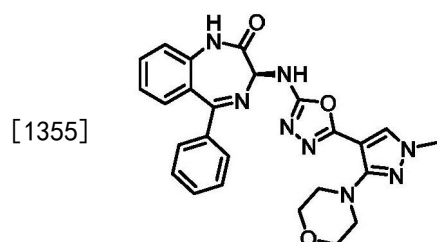


[1351] 实施例181步骤a:



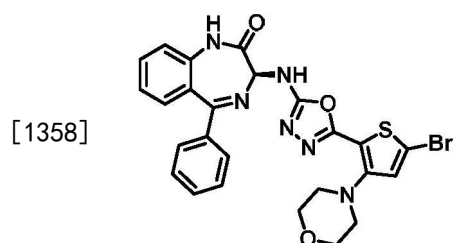
[1353] 将3-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(500mg, 2.95mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.9g, 8.87mmol)、1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(1.37g, 5.90mmol)在DMA(10mL)中的溶液在120℃下搅拌过夜。然后向混合物中添加H<sub>2</sub>O(20mL)并用EA(×3)萃取。将有机层干燥并通过闪蒸纯化以得到为黄色油状物的期望的化合物(610mg, 87%)。ESI-MS m/z: 240.0[M+H]<sup>+</sup>。

[1354] 实施例181步骤b:



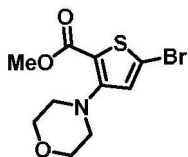
[1356] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例181,其中使用1-甲基-3-吗啉代-1H-吡唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS m/z: 485.4[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.14-3.15 (m, 4H), 3.65-3.67 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 5.07-5.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 3H), 7.45-7.51 (m, 6H), 8.04 (s, 1H), 8.90-8.93 (m, 1H), 10.86-11.07 (m, 1H)。

[1357] 实施例182:



[1359] 实施例182步骤a:

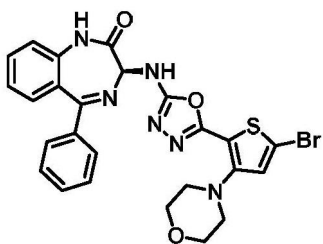
[1360]



[1361] 将3-氨基-5-溴噻吩-2-羧酸甲酯(880mg, 3.72mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3.64g, 11.16mmol)、1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(1.73g, 7.45mmol)在DMA (10mL)中的溶液在80℃下搅拌过夜。然后向混合物中添加 $\text{H}_2\text{O}$  (20mL)并用EA( $\times 3$ )萃取。将有机层干燥,并通过反相C18柱色谱法纯化(MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ )以得到为黄色油状物的期望的化合物(540mg, 48%)。ESI-MS  $m/z$ : 307.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1362] 实施例182步骤b:

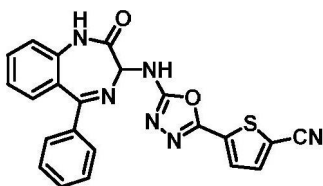
[1363]



[1364] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例182,其中使用5-溴-3-吗啉代噻吩-2-羧酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 566.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.06-3.07 (m, 4H), 3.64-3.70 (m, 4H), 5.09-5.11 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 5H), 7.51-7.68 (m, 1H), 9.11-9.13 (m, 1H), 10.94-10.99 (m, 1H)。

[1365] 实施例183:

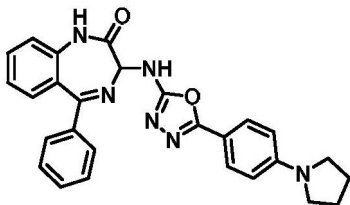
[1366]



[1367] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例183,其中使用5-氰基噻吩-2-羧酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 427.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1368] 实施例184:

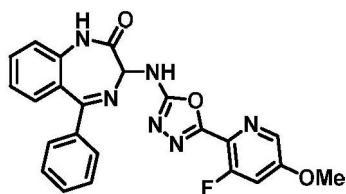
[1369]



[1370] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例184,其中使用4-(吡咯烷-1-基)苯甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 465.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.98 (q,  $J=4.7, 3.1\text{Hz}$ , 4H), 3.35 (q,  $J=4.7, 3.1\text{Hz}$ , 4H), 5.13 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.32-6.78 (m, 2H), 7.22-7.42 (m, 3H), 7.42-7.59 (m, 5H), 7.58-7.77 (m, 3H), 8.85 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 10.98 (s, 1H)。

[1371] 实施例185:

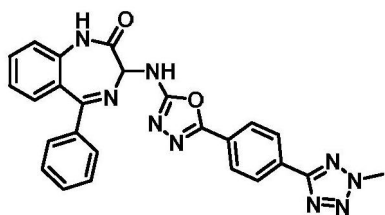
[1372]



[1373] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例185,其中使用3-氟-5-甲氧基吡啶甲酸代替5-氯吡喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 455.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.93 (s, 3H), 5.17 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.22-7.39 (m, 3H), 7.40-7.58 (m, 5H), 7.60-7.72 (m, 2H), 8.32 (m, 1H), 9.26 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[1374] 实施例186:

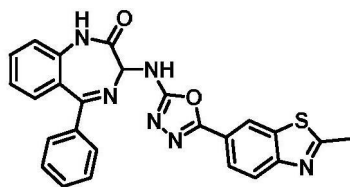
[1375]



[1376] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例186,其中使用4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯甲酸代替5-氯吡喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 478.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.45 (s, 3H), 5.18 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.24-7.40 (m, 3H), 7.41-7.59 (m, 5H), 7.63-7.73 (m, 1H), 8.00 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 8.23 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 9.27 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 11.02 (s, 1H)。

[1377] 实施例187:

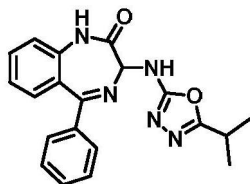
[1378]



[1379] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例187,其中使用2-甲基苯并[d]噻唑-6-羧酸代替5-氯吡喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 467.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.02 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.53 (d,  $J=1.7$ Hz, 1H), 8.04 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J=8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.66 (ddd,  $J=8.4, 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.59-7.40 (m, 5H), 7.39-7.20 (m, 3H), 5.16 (s, 1H), 2.83 (s, 3H)。

[1380] 实施例188:

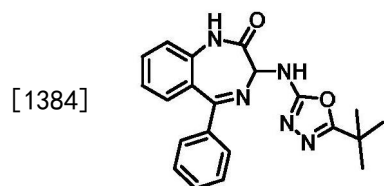
[1381]



[1382] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例188,其中使用异丁酸代替5-氯吡喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 362.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.23 (d,  $J=6.9$ Hz, 6H), 3.02 (hept,  $J=6.9$ Hz, 1H), 5.04 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.19-7.41 (m, 3H), 7.38-7.58 (m, 5H), 7.65 (ddd,  $J=8.4, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.71 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 10.93 (s, 1H)。

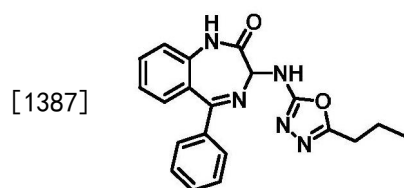


[1383] 实施例189:



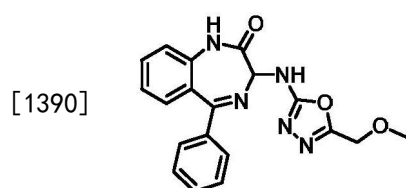
[1385] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例189,其中使用新戊酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 376.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.29 (s, 9H), 5.03 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.19-7.37 (m, 3H), 7.39-7.58 (m, 5H), 7.65 (ddd,  $J=8.4, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.68 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.93 (s, 1H)。

[1386] 实施例190:



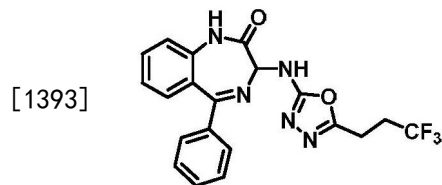
[1388] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例190,其中使用丁酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 362.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92 (t,  $J=7.4$ Hz, 3H), 1.64 (h,  $J=7.4$ Hz, 2H), 2.64 (t,  $J=7.3$ Hz, 2H), 5.03 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.19-7.58 (m, 8H), 7.65 (ddd,  $J=8.4, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.72 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.94 (s, 1H)。

[1389] 实施例191:



[1391] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例191,其中使用2-甲氧基乙酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 364.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.29 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 5.08 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.20-7.38 (m, 3H), 7.38-7.59 (m, 5H), 7.63-7.68 (m, 1H), 9.01 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.96 (s, 1H)。

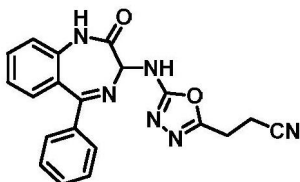
[1392] 实施例192:



[1394] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例192,其中使用4,4,4-三氟丁酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 416.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.58-2.81 (m, 2H), 2.98 (dd,  $J=8.7, 6.5$ Hz, 2H), 5.05 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.19-7.38 (m, 3H), 7.38-7.60 (m, 5H), 7.63-7.68 (m, 1H), 8.85 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 10.95 (s, 1H)。

[1395] 实施例193:

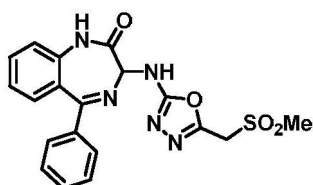
[1396]



[1397] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例193,其中使用3-氰基丙酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 373.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.89 (t,  $J=6.8$ Hz, 2H), 3.07 (t,  $J=7.2$ Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 7.18-7.37 (m, 3H), 7.38-7.58 (m, 5H), 7.62-7.67 (m, 1H), 8.88 (d,  $J=4.9$ Hz, 1H), 10.94 (s, 1H)。

[1398] 实施例194:

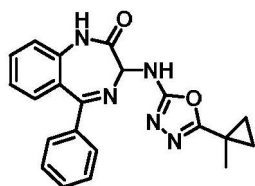
[1399]



[1400] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例194,其中使用2-(甲基磺酰基)乙酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 412.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.13 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 5.09 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 3H), 7.38-7.59 (m, 5H), 7.63-7.68 (m, 1H), 9.17 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.97 (s, 1H)。

[1401] 实施例195:

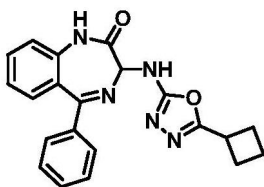
[1402]



[1403] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例195,其中使用1-甲基环丙烷-1-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 374.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.77-0.92 (m, 2H), 1.00-1.10 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 5.00 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.18-7.58 (m, 8H), 7.61-7.67 (m, 1H), 8.62 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 10.94 (s, 1H)。

[1404] 实施例196:

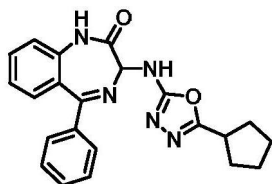
[1405]



[1406] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例196,其中使用环丁烷羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 374.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.79-2.12 (m, 2H), 2.13-2.39 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 5.05 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.19-7.58 (m, 8H), 7.65 (m, 1H), 8.75 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 10.94 (s, 1H)。

[1407] 实施例197:

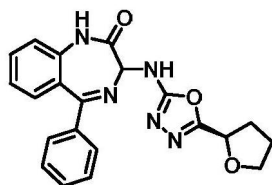
[1408]



[1409] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例197,其中使用环戊烷羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :388.3 $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.52-1.83 (m, 6H), 1.87-2.07 (m, 2H), 3.08-3.25 (m, 1H), 5.03 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.19-7.37 (m, 3H), 7.38-7.58 (m, 5H), 7.65 (m, 1H), 8.69 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 10.93 (s, 1H)。

[1410] 实施例198:

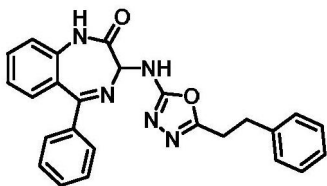
[1411]



[1412] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例198,其中使用(R)-四氢咪喃-2-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :390.3 $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.82-2.30 (m, 4H), 3.74-3.86 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 5.06 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.18-7.38 (m, 3H), 7.38-7.71 (m, 6H), 8.93 (m, 1H), 10.96 (s, 1H)。

[1413] 实施例199:

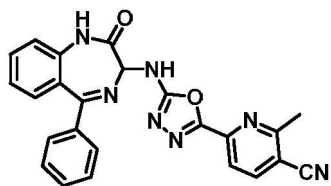
[1414]



[1415] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例199,其中使用3-苯基丙酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :424.4 $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 2.90-3.09 (m, 4H), 5.02 (s, 1H), 7.14-7.71 (m, 14H), 8.73 (s, 1H), 10.95 (s, 1H)。

[1416] 实施例200:

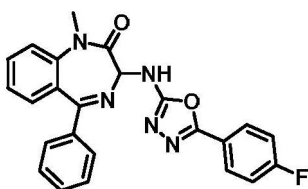
[1417]



[1418] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例200,其中使用5-氰基-6-甲基吡啶甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :436.3 $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 2.73 (s, 3H), 5.20 (d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 7.21-7.40 (m, 3H), 7.40-7.59 (m, 5H), 7.67 (ddd,  $J=8.5, 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.96 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 8.38 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 9.52 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[1419] 实施例201:

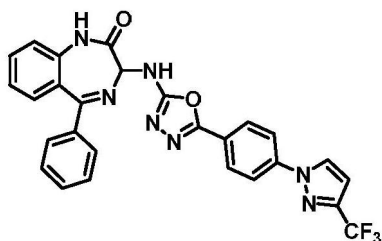
[1420]



[1421] 实施例7 (0.2g, 0.48mmol)、 $K_2CO_3$  (0.13g, 0.96mmol)、MeI (68mg, 0.48mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌6小时, 将其用EA稀释并用盐水洗涤。将有机相干燥并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物以得到为白色固体的期望的产物 (31.2mg, 15.2%)。ESI-MS  $m/z$ : 428.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  3.44 (s, 3H), 5.23 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.36-7.62 (m, 9H), 7.77 (m, 2H), 7.83-7.96 (m, 2H), 9.22 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H)。

[1422] 实施例202:

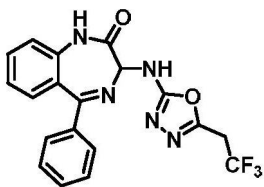
[1423]



[1424] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例202, 其中使用4-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲酸代替5-氯咪唑-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 530.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  5.19 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.19-7.59 (m, 9H), 7.61-7.76 (m, 3H), 7.94-8.06 (m, 3H), 9.29 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[1425] 实施例203:

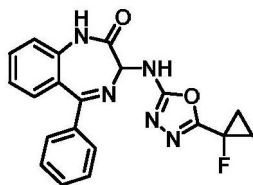
[1426]



[1427] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例203, 其中使用3,3,3-三氟丙酸代替5-氯咪唑-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 402.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  4.11 (q,  $J=10.7$ Hz, 2H), 5.07 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.20-7.59 (m, 8H), 7.65 (ddd,  $J=8.4, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 9.13 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.96 (s, 1H)。

[1428] 实施例204:

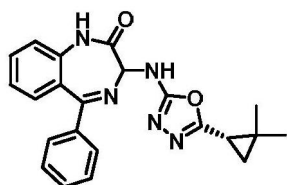
[1429]



[1430] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例204, 其中使用1-氟环丙烷-1-羧酸代替5-氯咪唑-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 370.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1.19-1.34 (m, 2H), 1.49-1.63 (m, 2H), 5.10 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.23-7.39 (m, 3H), 7.42-7.62 (m, 6H), 7.67 (m, 1H), 9.18 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[1431] 实施例205:

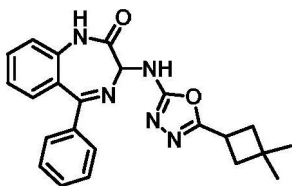
[1432]



[1433] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例205,其中使用(S)-2,2-二甲基环丙烷-1-羧酸代替5-氯咪唑-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 388.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.94-1.00 (m, 5H), 1.18 (s, 3H), 1.86-1.90 (m, 1H), 5.03-5.05 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 3H), 7.44-7.55 (m, 5H), 7.64-7.68 (m, 1H), 8.70-8.73 (m, 1H), 10.93 (s, 1H)。

[1434] 实施例206:

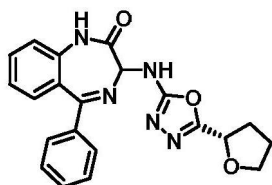
[1435]



[1436] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例206,其中使用3,3-二甲基环丁烷-1-羧酸代替5-氯咪唑-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 402.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.10 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.99-2.16 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 5.06 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.22-7.38 (m, 3H), 7.41-7.58 (m, 5H), 7.66 (m, 1H), 8.75 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 10.95 (s, 1H)。

[1437] 实施例207:

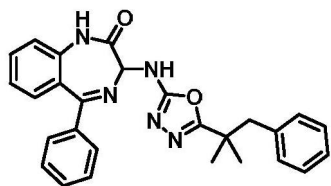
[1438]



[1439] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例207,其中使用(S)-四氢咪唑-2-羧酸代替5-氯咪唑-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 390.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.93-2.01 (m, 2H), 2.15-2.22 (m, 2H), 3.79-3.83 (m, 2H), 4.93-5.08 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.44-7.53 (m, 5H), 7.64-7.68 (m, 1H), 8.93-8.96 (m, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[1440] 实施例208:

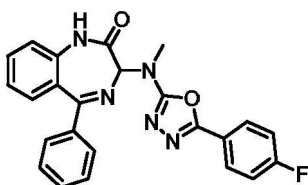
[1441]



[1442] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例208,其中使用2,2-二甲基-3-苯基丙酸代替5-氯咪唑-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 452.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.22-1.30 (m, 6H), 2.91 (s, 2H), 5.05 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 6.95-7.02 (m, 2H), 7.15-7.38 (m, 6H), 7.42-7.60 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 8.73 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 10.96 (s, 1H)。

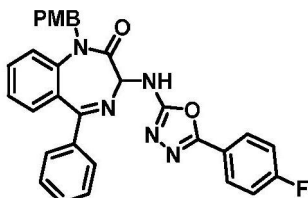
[1443] 实施例209:

[1444]



[1445] 实施例209步骤a:

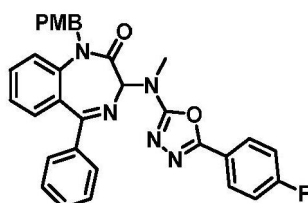
[1446]



[1447] 将TCDI (196mg, 1.1mmol)、来自实施例91步骤b的3-氨基-1-(4-甲氧基苄基)-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮 (0.37g, 1mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液搅拌0.5小时。添加4-氟苯甲酰肼 (169mg, 1.1mmol), 然后搅拌3小时。添加EDCI (764mg, 4mmol), 然后在60℃下搅拌1小时。然后通过闪蒸纯化以提供为白色固体的产物 (0.3g, 56%)。ESI-MS  $m/z$ : 534.3  $[M+H]^+$ 。

[1448] 实施例209的步骤b:

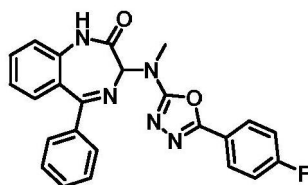
[1449]



[1450] 来自步骤a的化合物 (0.3g, 0.56mmol)、 $K_2CO_3$  (0.15g, 1.12mmol) MeI (95mg, 0.68mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌6小时, 将其用EA稀释并用盐水洗涤。将有机相干燥并浓缩以提供为黄色固体的产物 (0.3g, 98%)。ESI-MS  $m/z$ : 548.5  $[M+H]^+$ 。

[1451] 实施例209的步骤c:

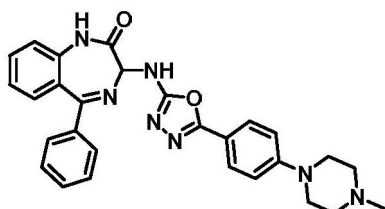
[1452]



[1453] 将 $AlCl_3$  (490mg, 3.7mmol) 和来自步骤b的化合物 (200mg, 0.37mmol) 在苯甲醚 (5mL) 中的混合物在 $N_2$ 下加热至70℃保持3小时。除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物以提供为浅黄色固体的产物 (79.6mg, 50.4%)。ESI-MS  $m/z$ : 428.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  3.55 (s, 3H), 5.49 (s, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H), 7.46-7.64 (m, 5H), 7.65-7.77 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 11.06 (s, 1H)。

[1454] 实施例210:

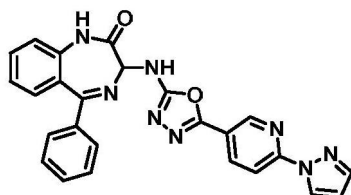
[1455]



[1456] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例210,其中使用4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :494.3 $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.15 (t,  $J=4.9$ Hz, 4H), 3.75 (dd,  $J=6.0, 3.6$ Hz, 4H), 5.10-5.19 (m, 1H), 7.08-7.73 (m, 14H), 7.82 (s, 1H), 8.99-9.09 (m, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[1457] 实施例211:

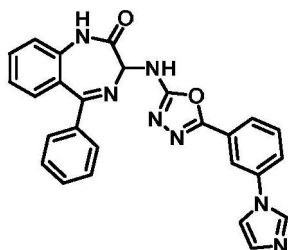
[1458]



[1459] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例211,其中使用6-(1H-吡唑-1-基)烟酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :482.3 $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.18 (d,  $J=6.6$ Hz, 1H), 6.64 (dd,  $J=2.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.22-7.59 (m, 8H), 7.67 (ddd,  $J=8.4, 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J=1.6, 0.7$ Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J=8.6, 0.9$ Hz, 1H), 8.36 (dd,  $J=8.7, 2.3$ Hz, 1H), 8.68 (dd,  $J=2.6, 0.7$ Hz, 1H), 8.86 (dd,  $J=2.3, 0.8$ Hz, 1H), 9.28 (d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[1460] 实施例212:

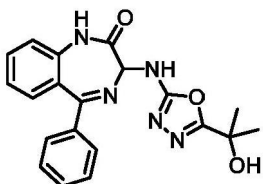
[1461]



[1462] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例212,其中使用3-(1H-咪唑-1-基)苯甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :462.1 $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.21 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.24-7.61 (m, 8H), 7.63-7.90 (m, 5H), 7.98-8.11 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.23 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 11.02 (s, 1H)。

[1463] 实施例213:

[1464]



[1465] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例213,其中使用4-(1H-咪唑-1-基)苯甲酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ :378.1 $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.49 (s, 6H), 2.44 (s, 1H), 5.07 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 7.22-7.43 (m, 3H), 7.41-

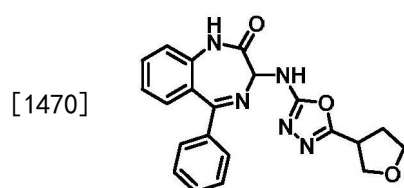
7.61 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 8.82 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 10.92-10.99 (s, 1H)。

[1466] 实施例214:



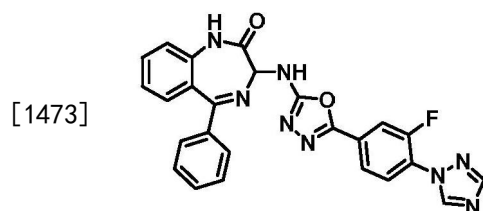
[1468] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例214,其中使用3,3-二氟环丁烷-1-羧酸代替5-氯咪唑-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 410.1  $[M+H]^+$ 。H-NMR-PH-ETA-A1-426-0:  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.75-3.17 (m, 4H), 3.55 (dddd,  $J=11.1, 9.3, 5.3, 3.8\text{Hz}$ , 1H), 5.06 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.38 (m, 3H), 7.38-7.59 (m, 5H), 7.65 (ddd,  $J=8.5, 7.0, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.89 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 10.95 (s, 1H)。

[1469] 实施例215:



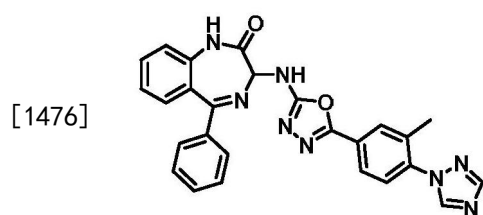
[1471] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例215,其中使用四氢咪唑-3-羧酸代替5-氯咪唑-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 390.1  $[M+H]^+$ 。H NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.03-2.31 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.70-3.91 (m, 3H), 3.97 (m, 1H), 5.07 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.22-7.40 (m, 3H), 7.41-7.61 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 8.51 (s, 0.2H), 8.83 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 10.97 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H)。

[1472] 实施例216:



[1474] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例216,其中使用3-氟-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸代替5-氯咪唑-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 481.3  $[M+H]^+$ 。H NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.19 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.22-7.59 (m, 8H), 7.67 (ddd,  $J=8.5, 7.0, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.78-7.94 (m, 2H), 8.03 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.36 (s, 1H), 9.11 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 9.32 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 11.02 (s, 1H)。

[1475] 实施例217:

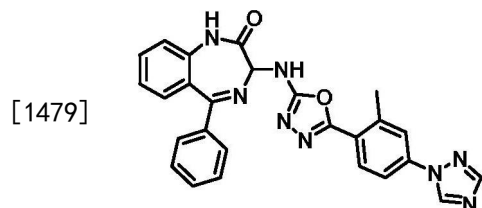


[1477] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例217,其中使用3-甲基-4-(1H-1,



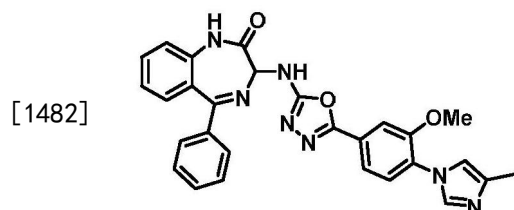
2,4-三唑-1-基) 苯甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 477.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.30 (s, 3H), 5.19 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 7.22-7.74 (m, 10H), 7.80 (dd,  $J=8.4$ , 1.9Hz, 1H), 7.91 (t,  $J=1.2$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.23 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[1478] 实施例218:



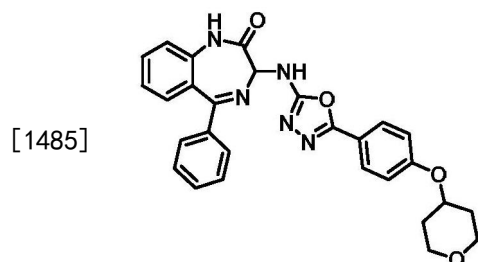
[1480] 使用类似于用于制备实施例20的方法制备实施例218,其中使用2-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 苯甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 477.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.67 (s, 3H), 5.20 (d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.24-7.43 (m, 3H), 7.44-7.64 (m, 5H), 7.64-7.78 (m, 1H), 7.95 (d,  $J=16.1$ Hz, 3H), 8.31 (s, 1H), 9.19 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[1481] 实施例219:



[1483] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例219,其中使用3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 506.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.18 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.19 (d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.19-7.81 (m, 13H), 7.89 (d,  $J=1.4$ Hz, 1H), 9.19 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 11.03 (s, 1H)。

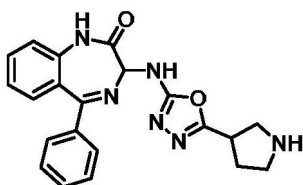
[1484] 实施例220:



[1486] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例220,其中使用4-((四氢-2H-吡喃-4-基) 氧基) 苯甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 496.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.62 (dtd,  $J=13.3, 9.0, 4.1$ Hz, 2H), 1.91-2.09 (m, 2H), 3.51 (ddd,  $J=11.7, 9.5, 2.8$ Hz, 2H), 3.88 (dt,  $J=11.4, 4.6$ Hz, 2H), 4.70 (td,  $J=8.9, 4.5$ Hz, 1H), 5.16 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.16 (d,  $J=8.8$ Hz, 2H), 7.24-7.43 (m, 3H), 7.42-7.62 (m, 5H), 7.63-7.84 (m, 3H), 9.02 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[1487] 实施例221:

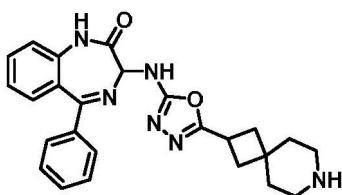
[1488]



[1489] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例221,其中使用吡咯烷-3-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 489.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.98 (dt,  $J=12.8, 7.0$ Hz, 1H), 2.12 (ddd,  $J=12.9, 8.7, 6.4$ Hz, 1H), 2.99 (q,  $J=8.2, 6.8$ Hz, 3H), 3.27 (dd,  $J=11.1, 7.8$ Hz, 1H), 3.43 (q,  $J=7.7$ Hz, 1H), 5.04-5.10 (m, 1H), 7.24-7.39 (m, 3H), 7.43-7.59 (m, 5H), 7.67 (ddd,  $J=8.4, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.80 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H)。

[1490] 实施例222:

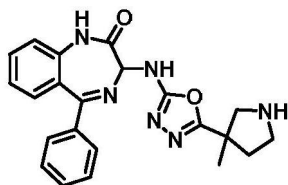
[1491]



[1492] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例222,其中使用7-氮杂螺并[3.5]壬烷-2-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 443.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.63 (q,  $J=5.1$ Hz, 2H), 1.75 (dd,  $J=7.2, 3.9$ Hz, 2H), 2.03 (ddd,  $J=12.6, 8.3, 2.2$ Hz, 2H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.86 (dt,  $J=34.9, 5.5$ Hz, 4H), 3.59 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 5.05 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.22-7.40 (m, 3H), 7.42-7.59 (m, 5H), 7.66 (ddd,  $J=8.5, 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.77 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H)。

[1493] 实施例223:

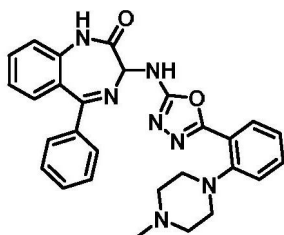
[1494]



[1495] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例223,其中使用3-甲基吡咯烷-3-羧酸代替5-氯咪喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 403.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.40 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.88 (d,  $J=11.2$ Hz, 1H), 2.94-3.16 (m, 3H), 3.23 (d,  $J=11.2$ Hz, 1H), 5.07 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.22-7.40 (m, 3H), 7.41-7.61 (m, 5H), 7.61-7.73 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.78 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 11.10 (s, 1H)。

[1496] 实施例224:

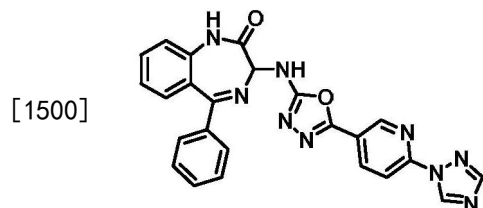
[1497]



[1498] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例224,其中使用2-(4-甲基哌嗪-

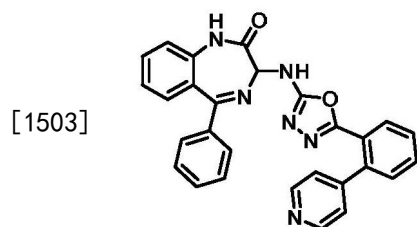
1-基) 苯甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 494.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.18 (s, 3H), 2.38 (d,  $J=5.4$ Hz, 4H), 2.89 (t,  $J=4.6$ Hz, 4H), 5.18 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.06-7.22 (m, 2H), 7.23-7.41 (m, 3H), 7.41-7.59 (m, 6H), 7.59-7.75 (m, 2H), 9.03 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[1499] 实施例225:



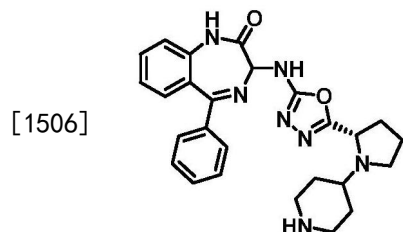
[1501] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例225, 其中使用6-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 烟酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 464.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.17 (s, 1H), 7.20-7.39 (m, 3H), 7.39-7.61 (m, 5H), 7.60-7.72 (m, 1H), 8.05 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 8.34-8.53 (m, 2H), 8.93 (d,  $J=2.3$ Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 11.03 (s, 1H)。

[1502] 实施例226:



[1504] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例226, 其中使用2-(吡啶-4-基) 苯甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 473.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.94 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.21-7.37 (m, 5H), 7.38-7.58 (m, 6H), 7.66 (tdd,  $J=6.8, 3.6, 1.7$ Hz, 3H), 7.84 (dd,  $J=7.3, 1.9$ Hz, 1H), 8.46-8.56 (m, 2H), 8.98 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.93 (s, 1H)。

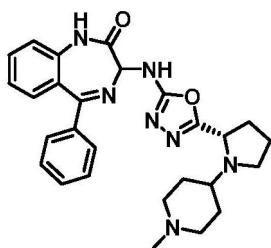
[1505] 实施例227:



[1507] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例227, 其中使用哌啶丁-4-基-L-脯氨酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 472.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.42 (m, 2H), 1.82 (m, 6H), 2.09 (m, 1H), 2.62-2.79 (m, 2H), 2.85 (s, 1H), 3.00 (m, 4H), 4.06-4.16 (m, 1H), 5.07 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.22-7.40 (m, 3H), 7.51 (q,  $J=7.9, 6.9$ Hz, 5H), 7.61-7.74 (m, 1H), 8.37-8.44 (s, 1H), 8.82 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 10.92 (s, 1H)。

[1508] 实施例228:

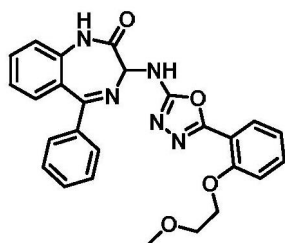
[1509]



[1510] 将实施例227 (188mg, 0.4mmol)、HCHO (0.5mL)、NaBH(OAc)<sub>3</sub> (212mg, 1.0mmol) 在THF (20mL) 中的溶液在50℃下搅拌1小时。用EA (3×) 萃取, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并通过制备型HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化以得到为黄色固体的期望的化合物 (10mg, 26%)。ESI-MS *m/z*: 486.4 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.22-1.46 (m, 2H), 1.63-1.96 (m, 8H), 2.10 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.68 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 7.22-7.39 (m, 3H), 7.40-7.73 (m, 6H), 8.78 (m, 1H), 10.94 (s, 1H)。

[1511] 实施例229:

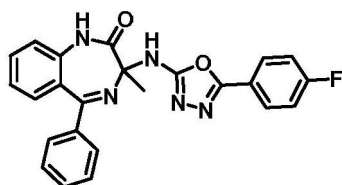
[1512]



[1513] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例229, 其中使用2-(2-甲氧基乙氧基) 苯甲酸代替5-氯吡喃-2-羧酸。ESI-MS *m/z*: 470.4 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.27 (s, 3H), 3.61-3.72 (m, 2H), 4.18 (dd, *J*=5.6, 3.8Hz, 2H), 5.15 (d, *J*=8.5Hz, 1H), 7.08 (td, *J*=7.5, 1.0Hz, 1H), 7.16-7.39 (m, 4H), 7.41-7.57 (m, 6H), 7.67 (ddd, *J*=8.4, 5.0, 1.8Hz, 2H), 9.00 (d, *J*=8.6Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

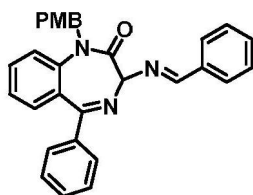
[1514] 实施例230:

[1515]



[1516] 实施例230步骤a:

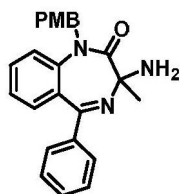
[1517]



[1518] 将苯甲醛 (314mg, 2.96mmol)、4A分子筛 (10g)、MgSO<sub>4</sub> (10g) 和来自实施例91步骤b中的3-氨基-1-(4-甲氧基苄基)-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮 (1.0g, 2.70mmol) 在50mL DCM中的溶液在N<sub>2</sub>下在室温下搅拌过夜。然后将固体滤出并将滤液浓缩以提供粗产物, 将其直接用于下一步骤。ESI-MS *m/z*: 460.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[1519] 实施例230步骤b:

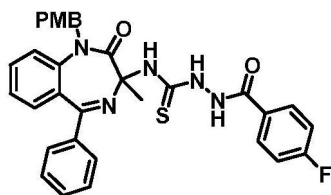
[1520]



[1521] 在 $N_2$ 下于 $-70^\circ\text{C}$ 向在THF (5mL) 中的NaHMDS (2.4mL) 中添加来自步骤a的化合物 (1.0g, 2.18mmol) 在THF (20mL) 中的溶液。搅拌5min后, 添加MeI (340mg, 2.40mmol)。将混合物在 $-70^\circ\text{C}$ 下搅拌2小时, 然后将其升温至室温并搅拌过夜。将其用盐水淬灭并除去溶剂。将残余物溶于2N HCl (10mL) 和MeOH (5mL) 中。将混合物搅拌30min, 用2N NaOH碱化并用EtOAc萃取。将其硅胶柱纯化以提供为褐色固体的产物 (160mg)。ESI-MS  $m/z$ : 386.1  $[M+H]^+$ 。

[1522] 实施例230的步骤c:

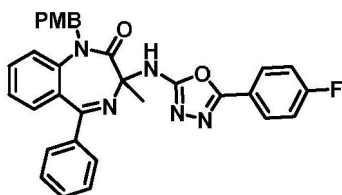
[1523]



[1524] 在 $0^\circ\text{C}$ 下在 $\text{Et}_3\text{N}$  (79mg, 0.78mmol) 和来自步骤b的化合物 (150mg, 0.39mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中添加硫光气 (49mg, 0.43mmol)。在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌2小时后, 添加4-氟苯甲酰肼 (200mg, 1.3mmol)。将其再搅拌一小时, 然后浓缩。通过反相C18柱色谱法 (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) 纯化残余物以提供为黄色固体的产物 (70mg)。ESI-MS  $m/z$ : 582.4  $[M+H]^+$ 。

[1525] 实施例230的步骤d:

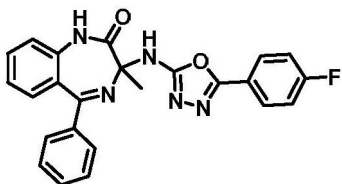
[1526]



[1527] 将EDCI (44mg, 0.24mmol) 和来自步骤c的化合物 (70mg, 0.12mmol) 在DMF (2mL) 中的混合物加热至 $60^\circ\text{C}$ 保持1小时。然后将其通过反相C18柱色谱法 (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) 纯化以提供为黄色固体的产物 (48mg)。ESI-MS  $m/z$ : 548.4  $[M+H]^+$ 。

[1528] 实施例230的步骤g:

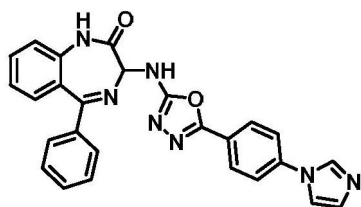
[1529]



[1530] 将 $\text{AlCl}_3$  (200mg, 1.5mmol) 和来自步骤d的化合物 (48mg, 0.087mmol) 在苯甲醚 (5mL) 中的混合物在 $N_2$ 下加热至 $70^\circ\text{C}$ 保持5小时。除去溶剂。通过制备型TLC纯化残余物以提供为黄色固体的产物 (6mg)。ESI-MS  $m/z$ : 428.0  $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.25 (s, 3H), 7.05-7.31 (m, 3H), 7.34-7.62 (m, 8H), 7.75-7.90 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 11.02 (s, 1H)。

[1531] 实施例231:

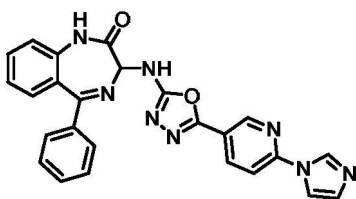
[1532]



[1533] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例231,其中使用4-(1H-咪唑-1-基)苯甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 462.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.15 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 3H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.67-7.69 (m, 3H), 7.86-7.89 (m, 2H), 7.93-7.95 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 11.03-11.04 (s, 1H)。

[1534] 实施例232:

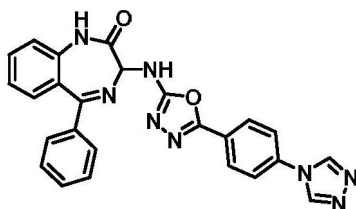
[1535]



[1536] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例232,其中使用6-(1H-咪唑-1-基)烟酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 463.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.23 (s, 1H), 5.19 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.14-7.74 (m, 11H), 7.97-8.07 (m, 2H), 8.36 (dd,  $J=8.6$ , 2.3Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.89 (d,  $J=2.2$ Hz, 1H), 9.28 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 11.02 (s, 1H)。

[1537] 实施例233:

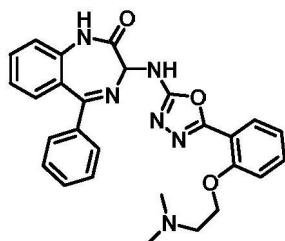
[1538]



[1539] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例233,其中使用4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 463.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$ -NMR-PH-ETA-A1-433-0:  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.18 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22-7.60 (m, 8H), 7.68 (ddd,  $J=8.4$ , 7.1, 1.7Hz, 1H), 7.86-8.04 (m, 4H), 9.23 (s, 3H), 11.01 (s, 1H)。

[1540] 实施例234:

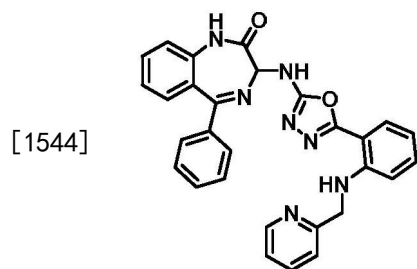
[1541]



[1542] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例234,其中使用2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 483.5  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.18 (s, 6H), 2.63 (t,  $J=5.9$ Hz, 2H), 4.13 (t,  $J=5.9$ Hz, 2H), 5.14 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H),

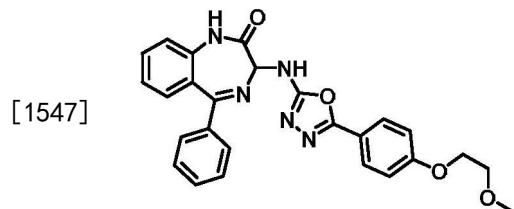
7.07 (td,  $J=7.5, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.16-7.59 (m, 10H), 7.61-7.73 (m, 2H), 8.96 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 10.97 (s, 1H)。

[1543] 实施例235:

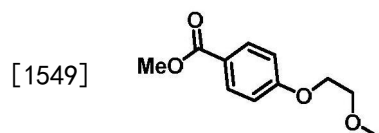


[1545] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例235,其中使用2-((吡啶-2-基甲基)氨基)苯甲酸代替5-氯吡喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 496.2  $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.60 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 2H), 5.17 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.68-6.83 (m, 2H), 7.22-7.81 (m, 14H), 8.02 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 8.46 (s, 1H), 8.51-8.60 (m, 1H), 9.15 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 11.01 (s, 1H)。

[1546] 实施例236:

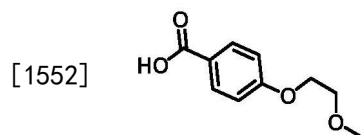


[1548] 实施例236步骤a:



[1550] 将4-羟基苯甲酸甲酯(1.52g, 10mmol)、2-甲氧基乙醇(1.52g, 20mmol)、DIAD(5mL)和 $\text{PPh}_3$ (5mL)在THF(50mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将其直接用于下一步骤。ESI-MS  $m/z$ : 211.2  $[M+H]^+$ 。

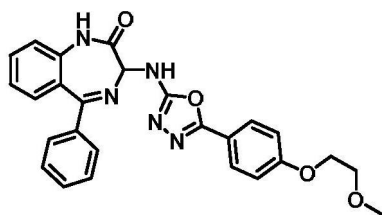
[1551] 实施例236步骤b:



[1553] 向步骤a中反应混合物中添加NaOH(50mL, 3.0M),然后在室温下搅拌4小时。将其浓缩,并用EA( $\times 3$ )萃取,并用盐水( $\times 2$ )洗涤。合并水层,并用HCl将pH调节至1-2,然后用EA( $\times 3$ )萃取,并用盐水( $\times 2$ )洗涤。将有机层合并,浓缩以得到为白色固体的期望的化合物(900mg, 46%)。ESI-MS  $m/z$ : 196.8  $[M+H]^+$ 。

[1554] 实施例236:

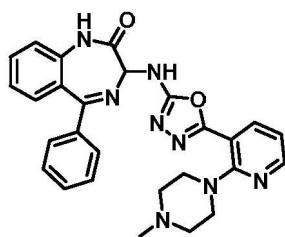
[1555]



[1556] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例236,其中使用4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸代替5-氯咪唑-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 470.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.31 (s, 3H), 3.58-3.73 (m, 2H), 4.08-4.24 (m, 2H), 5.14 (d, 1H), 7.05-7.18 (d, 2H), 7.18-7.38 (m, 3H), 7.40-7.57 (m, 5H), 7.56-7.87 (m, 3H), 9.03 (d, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[1557] 实施例237:

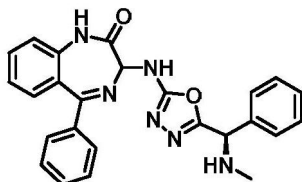
[1558]



[1559] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例237,其中使用2-(4-甲基哌嗪-1-基)烟酸代替5-氯咪唑-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 495.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.16 (s, 6H), 2.36 (t,  $J=4.7$ Hz, 4H), 3.15 (dd,  $J=5.6, 3.7$ Hz, 4H), 5.15 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J=7.6, 4.8$ Hz, 1H), 7.22-7.60 (m, 8H), 7.67 (ddd,  $J=8.5, 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J=7.6, 1.9$ Hz, 1H), 8.32 (dd,  $J=4.8, 1.9$ Hz, 1H), 9.12 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[1560] 实施例238:

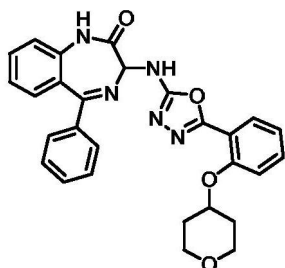
[1561]



[1562] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例238,其中使用(R)-2-(甲基氨基)-2-苯基乙酸代替5-氯咪唑-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 439.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.24 (s, 3H), 4.84 (s, 1H), 5.03 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.19-7.58 (m, 13H), 7.65 (ddd,  $J=8.4, 6.9, 1.9$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.82 (dd,  $J=8.7, 2.4$ Hz, 1H)。

[1563] 实施例239:

[1564]

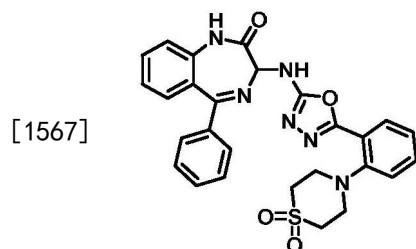


[1565] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例239,其中使用2-((四氢-2H-吡



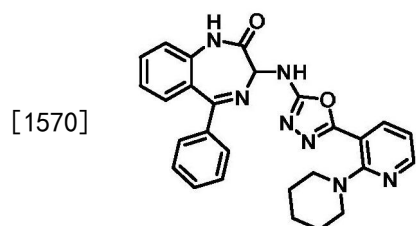
喃-4-基) 氧基) 苯甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 496.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.62 (ddt,  $J=11.6, 7.9, 4.7$ Hz, 2H), 1.88 (dd,  $J=12.4, 6.4$ Hz, 2H), 3.38-3.51 (m, 2H), 3.81 (dt,  $J=10.2, 4.6$ Hz, 2H), 4.71 (tt,  $J=7.4, 3.7$ Hz, 1H), 5.14 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.07 (t,  $J=7.4$ Hz, 1H), 7.22-7.59 (m, 10H), 7.60-7.74 (m, 2H), 9.05 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[1566] 实施例240:



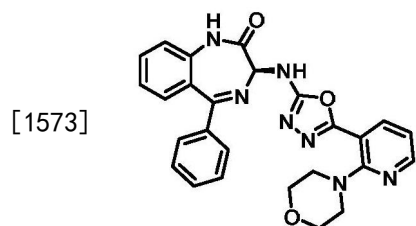
[1568] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例240, 其中使用2-(1,1-二氧化硫代吗啉代) 苯甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 529.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.31 (s, 4H), 3.38 (d,  $J=4.9$ Hz, 4H), 5.17 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.19-7.39 (m, 5H), 7.42-7.58 (m, 6H), 7.64-7.81 (m, 2H), 9.27 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[1569] 实施例241:



[1571] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例241, 其中使用2-(哌啶-1-基) 烟酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 480.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.54 (d,  $J=7.4$ Hz, 6H), 3.10 (d,  $J=5.5$ Hz, 4H), 5.15 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J=7.6, 4.8$ Hz, 1H), 7.21-7.39 (m, 3H), 7.40-7.59 (m, 5H), 7.67 (ddd,  $J=8.3, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J=7.6, 1.9$ Hz, 1H), 8.29 (dd,  $J=4.8, 1.9$ Hz, 1H), 9.11 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

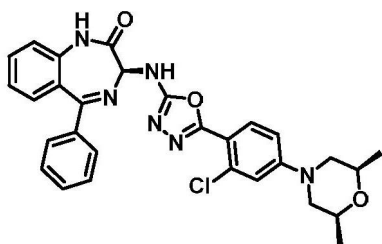
[1572] 实施例242:



[1574] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例242, 其中使用2-吗啉代烟酸乙酯(其类似于实施例132步骤b中的3-吗啉代吡啶甲酸乙酯而制备)代替2-吗啉代-4-(三氟甲基) 苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 482.1980  $[M+H]^+$ 。

[1575] 实施例243:

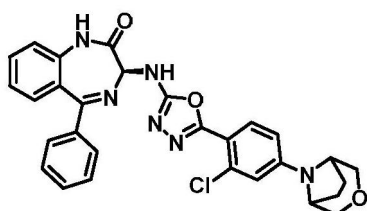
[1576]



[1577] 使用类似于用于制备实施例161的过程制备实施例243,其中分别使用顺式2,6-二甲基吗啉和2-氯-4-氟苯甲酸乙酯代替吗啉和5-氯吡嗪-2-羧酸甲酯。ESI-MS  $m/z$ :543.3  $[M+H]^+$ 。

[1578] 实施例244:

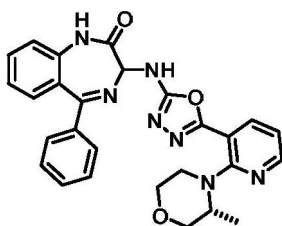
[1579]



[1580] 使用类似于用于制备实施例161的过程制备实施例244,其中分别使用 (1R,5S)-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷和2-氯-4-氟苯甲酸乙酯代替吗啉和5-氯吡嗪-2-羧酸甲酯。ESI-MS  $m/z$ :541.3  $[M+H]^+$ 。

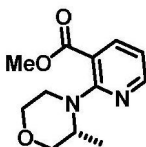
[1581] 实施例245:

[1582]



[1583] 实施例245步骤a:

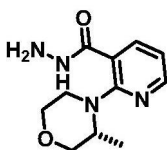
[1584]



[1585] 将2-氟烟酸甲酯 (1g, 6.5mmol)、(R)-3-甲基吗啉 (722mg, 7.2mmol) 和  $K_2CO_3$  (1.79g, 13.0mmol) 在DMSO (5mL) 中的溶液在100℃下搅拌1小时。将其用水稀释,用EA ( $\times 3$ ) 萃取,用盐水 ( $\times 2$ ) 洗涤,将有机层合并,干燥,浓缩以得到1.2g (粗品) 为无色油状物的期望的化合物,将其直接用于下一步骤。ESI-MS  $m/z$ :237.1  $[M+H]^+$ 。

[1586] 实施例245步骤b:

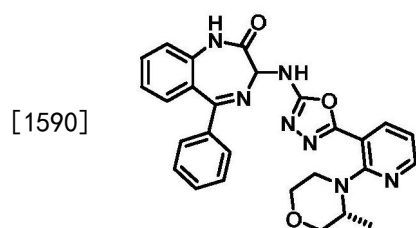
[1587]



[1588] 将  $NH_2NH_2 \cdot H_2O$  (5mL) 和来自步骤a的化合物 (1.2g, 5.0mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液回流2小时。将其浓缩并通过制备型HPLC纯化 (MeCN/ $H_2O$ ) 以得到为白色固体的期望的化合物。

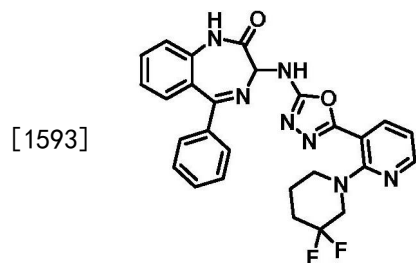
物(1g, 83%)。ESI-MS  $m/z$ : 237.1  $[M+H]^+$ 。

[1589] 实施例245步骤c:



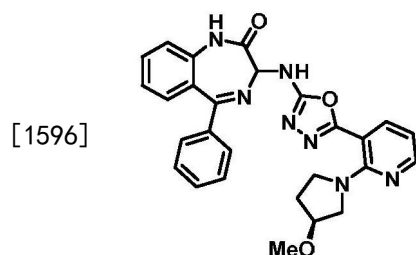
[1591] 使用类似于用于制备实施例21的过程制备实施例245, 其中使用(R)-2-(3-甲基吗啉代)烟酰胺代替四氢-2H-吡喃-4-碳酰胺。ESI-MS  $m/z$ : 496.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.00 (m, 3H), 3.03-3.04 (m, 1H), 3.24-3.25 (m, 1H), 3.38-3.79 (m, 5H), 5.15 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.41-7.60 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.33-8.41 (m, 1H), 9.15 (m, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[1592] 实施例246:



[1594] 使用类似于用于制备实施例245的过程制备实施例246, 其中使用3,3-二氟哌啶代替(R)-3-甲基吗啉。ESI-MS  $m/z$ : 516.5  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.83 (d,  $J=7.3$ Hz, 2H), 1.93-2.14 (m, 2H), 3.18 (d,  $J=6.1$ Hz, 2H), 3.43-3.58 (m, 2H), 5.16 (d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.22-7.61 (m, 8H), 7.62-7.74 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 9.13 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

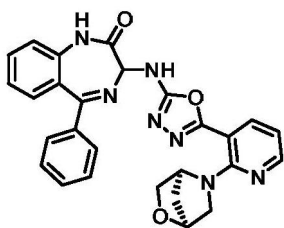
[1595] 实施例247:



[1597] 使用类似于用于制备实施例245的过程制备实施例247, 其中使用(S)-3-甲氧基吡咯烷代替(R)-3-甲基吗啉。ESI-MS  $m/z$ : 496.5  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.84-2.01 (m, 2H), 3.10-3.50 (m, 7H), 3.96 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 7.21-7.39 (m, 3H), 7.39-7.60 (m, 5H), 7.60-7.77 (m, 2H), 8.26 (m, 1H), 9.01 (m, 1H), 10.95 (s, 1H)。

[1598] 实施例248:

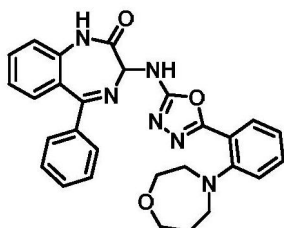
[1599]



[1600] 使用类似于用于制备实施例245的过程制备实施例248,其中使用(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷代替(R)-3-甲基吗啉。ESI-MS  $m/z$ : 494.5  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.78 (s, 2H), 2.68 (m, 1H), 3.27-3.40 (m, 1H), 3.70-3.83 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.21-7.39 (m, 3H), 7.49 (m, 5H), 7.66 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 9.03 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.96 (s, 1H)。

[1601] 实施例249:

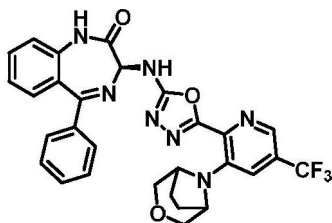
[1602]



[1603] 使用类似于用于制备实施例245的过程制备实施例249,其中使用1,4-氧杂庚烷代替(R)-3-甲基吗啉。ESI-MS  $m/z$ : 496.5  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.83 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.53-3.64 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 5.13 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.21-7.39 (m, 3H), 7.40-7.59 (m, 5H), 7.66 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 9.02 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.96 (s, 1H)。

[1604] 实施例250:

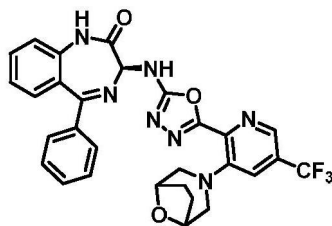
[1605]



[1606] 使用类似于用于制备实施例160的过程制备实施例250,其中分别使用3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉和5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。ESI MS  $m/z=576.2$   $[M+H]^+$ 。

[1607] 实施例251:

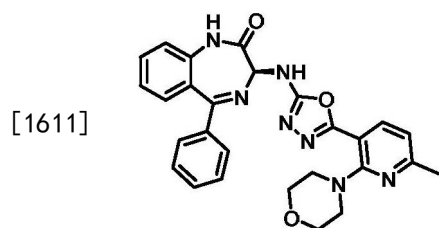
[1608]



[1609] 使用类似于用于制备实施例160的过程制备实施例251,其中分别使用8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉和5-溴-3-氟吡啶甲酸

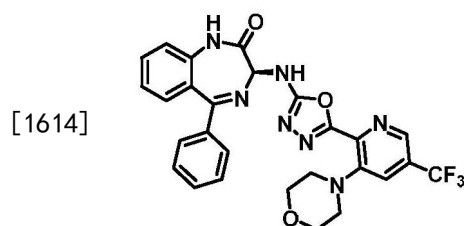
甲酯。ESI MS  $m/z = 576.2 [M+H]^+$ 。

[1610] 实施例252:



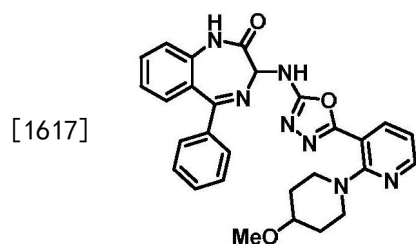
[1612] 使用类似于用于制备实施例160的过程制备实施例252,其中使用2-氯-6-甲基烟酸甲酯代替5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。ESI MS  $m/z = 496.2 [M+H]^+$ 。

[1613] 实施例253:



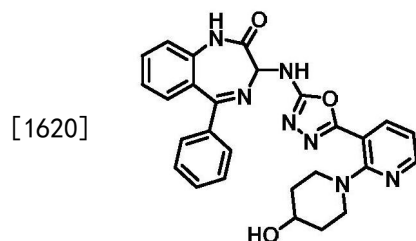
[1615] 使用类似于用于制备实施例160的过程制备实施例253,其中使用3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。ESI-MS  $m/z: 550.2 [M+H]^+$ 。

[1616] 实施例254:



[1618] 使用类似于用于制备实施例245的方法制备实施例254,其中使用4-甲氧基哌啶代替(R)-3-甲基吗啉。ESI-MS  $m/z: 510.5 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.53 (m, 2H), 1.85 (s, 1H), 2.85-2.99 (m, 2H), 3.23 (s, 6H), 5.15 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.21-7.59 (m, 8H), 7.67 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 9.12 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 10.97 (s, 1H)。

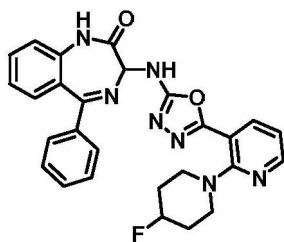
[1619] 实施例255:



[1621] 使用类似于用于制备实施例245的过程制备实施例255,其中使用哌啶-4-醇代替(R)-3-甲基吗啉。ESI-MS  $m/z: 496.4 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.47 (m, 2H), 1.68-1.81 (m, 2H), 2.83-2.97 (m, 2H), 3.57-3.70 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 5.15 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.21-7.40 (m, 3H), 7.39-7.59 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 9.10 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 10.97 (s, 1H)。

[1622] 实施例256:

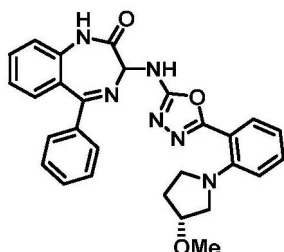
[1623]



[1624] 使用类似于用于制备实施例245的过程制备实施例256,其中使用4-氟哌啶代替(R)-3-甲基吗啉。ESI-MS  $m/z$ : 498.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.72-1.88 (m, 4H), 1.94 (d,  $J=19.8$ Hz, 4H), 3.11 (m, 4H), 4.75 (m, 1H), 5.15 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.32 (m, 6H), 7.39-7.62 (m, 10H), 7.67 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 8.33 (m, 2H), 9.15 (d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 10.97 (s, 2H)。

[1625] 实施例257:

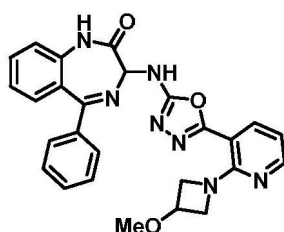
[1626]



[1627] 使用类似于用于制备实施例245的过程制备实施例257,其中使用(R)-3-甲氧基吡咯烷代替(R)-3-甲基吗啉。ESI-MS  $m/z$ : 496.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.94 (m, 2H), 3.09-3.50 (m, 7H), 3.96 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 7.21-7.39 (m, 3H), 7.39-7.60 (m, 5H), 7.60-7.77 (m, 2H), 8.26 (m, 1H), 9.01 (m, 1H), 10.97 (s, 1H)。

[1628] 实施例258:

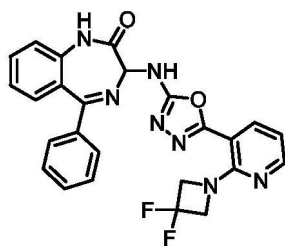
[1629]



[1630] 使用类似于用于制备实施例245的过程制备实施例258,其中使用3-甲氧基氮杂环丁烷代替(R)-3-甲基吗啉。ESI-MS  $m/z$ : 482.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.19 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 4.02-4.26 (m, 3H), 5.15 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.21-7.40 (m, 3H), 7.39-7.60 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 7.79 (dd,  $J=7.6, 1.9$ Hz, 1H), 8.28 (m, 1H), 9.09 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.97 (s, 1H)。

[1631] 实施例259:

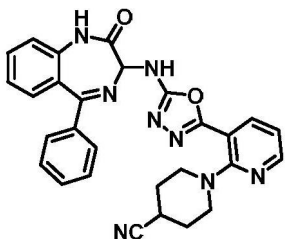
[1632]



[1633] 使用类似于用于制备实施例245的过程制备实施例259,其中使用3,3-二氟氮杂环丁烷代替(R)-3-甲基吗啉。ESI-MS  $m/z$ : 488.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.41 (m, 4H), 5.18 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.21-7.78 (m, 9H), 7.97 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 9.20 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[1634] 实施例260:

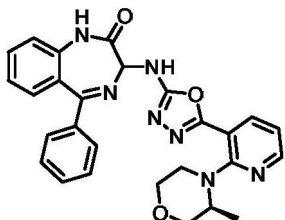
[1635]



[1636] 使用类似于用于制备实施例245的过程制备实施例260,其中使用哌啶-4-腈代替(R)-3-甲基吗啉。ESI-MS  $m/z$ : 505.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.77-2.03 (m, 4H), 3.03 (m, 3H), 3.31 (d,  $J=6.8$ Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.22-7.40 (m, 3H), 7.40-7.60 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.80 (s, 1H)。

[1637] 实施例261:

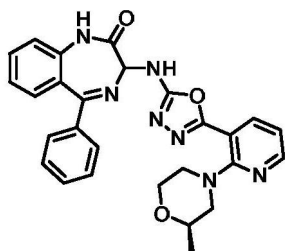
[1638]



[1639] 使用类似于用于制备实施例245的过程制备实施例261,其中使用(S)-3-甲基吗啉代替(R)-3-甲基吗啉。ESI-MS  $m/z$ : 496.5  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.02 (m, 3H), 2.99-3.09 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.52-3.82 (m, 4H), 5.18 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.43-7.59 (m, 5H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 9.13-9.34 (m, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[1640] 实施例262:

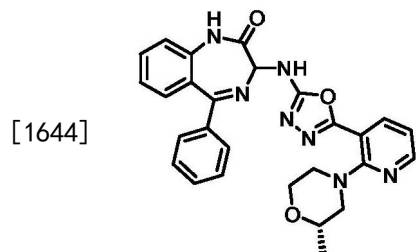
[1641]



[1642] 使用类似于用于制备实施例245的过程制备实施例262,其中使用(R)-2-甲基吗啉

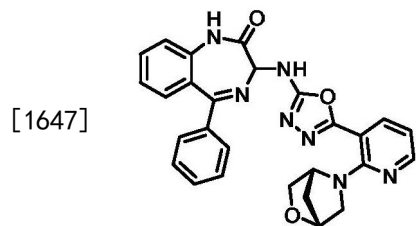
代替(R)-3-甲基吗啉。ESI-MS  $m/z$ : 496.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.06 (d,  $J=6.1$ Hz, 3H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.55-3.70 (m, 2H), 3.76 (s, 1H), 5.12-5.18 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.22-7.41 (m, 3H), 7.42-7.57 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.25-8.36 (m, 1H), 9.09-9.20 (m, 1H)。

[1643] 实施例263:



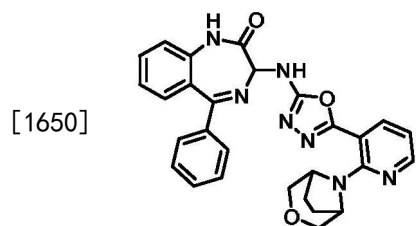
[1645] 使用类似于用于制备实施例245的过程制备实施例263,其中使用(S)-2-甲基吗啉代替(R)-3-甲基吗啉。ESI-MS  $m/z$ : 496.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.08 (d,  $J=6.2$ Hz, 3H), 2.57 (d,  $J=10.1$ Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.58-3.93 (m, 3H), 5.18 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.68 (m, 1H), 7.97 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 8.27-8.51 (m, 1H), 9.18 (m, 1H), 10.83-11.23 (m, 1H)。

[1646] 实施例264:



[1648] 使用类似于用于制备实施例245的过程制备实施例264,其中使用(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷代替(R)-3-甲基吗啉。ESI-MS  $m/z$ : 494.5  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.79 (s, 2H), 2.71 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.70-3.90 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.24-7.41 (m, 3H), 7.44-7.60 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 9.03 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

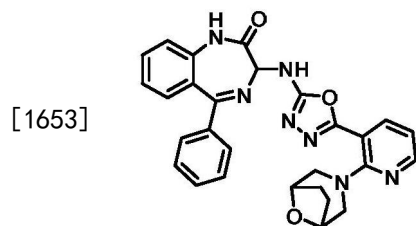
[1649] 实施例265:



[1651] 使用类似于用于制备实施例245的过程制备实施例265,其中使用3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷代替(R)-3-甲基吗啉。ESI-MS  $m/z$ : 508.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.72-1.79 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 2H), 3.48-3.50 (m, 2H), 3.73-3.78 (m, 2H), 3.96-4.03 (m, 2H), 5.14-5.16 (d,  $J=8.0$ , 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.44-7.53 (m, 5H), 7.54-7.55 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.89-7.92 (m, 1H), 8.29-8.30-9.42 (m, 1H), 9.14-9.16 (d,  $J=8.0$ , 1H), 10.97 (s, 1H)。

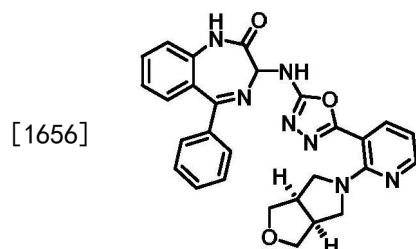


[1652] 实施例266:



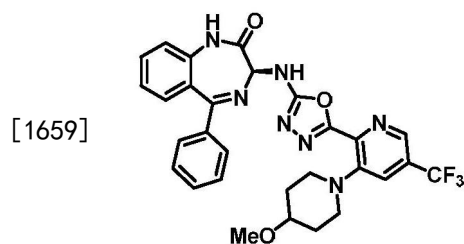
[1654] 使用类似于用于制备实施例245的过程制备实施例266,其中使用8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷代替(R)-3-甲基吗啉。ESI-MS  $m/z$ : 508.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.63-1.80 (m, 2H), 1.89 (dd,  $J=7.4, 4.6$ Hz, 2H), 3.01 (dt,  $J=12.5, 2.2$ Hz, 2H), 3.28 (dd,  $J=11.4, 3.3$ Hz, 2H), 4.28 (dd,  $J=4.4, 2.3$ Hz, 2H), 5.15 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J=7.6, 4.7$ Hz, 1H), 7.32 (ddd,  $J=18.4, 7.4, 1.3$ Hz, 3H), 7.41-7.60 (m, 5H), 7.67 (ddd,  $J=8.4, 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.85 (dd,  $J=7.6, 1.9$ Hz, 1H), 8.32 (dd,  $J=4.8, 1.9$ Hz, 1H), 9.12 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.97 (s, 1H)。

[1655] 实施例267:



[1657] 使用类似于用于制备实施例245的过程制备实施例267,其中使用(3aR,6aS)-六氢-1H-呋喃[3,4-c]吡咯代替(R)-3-甲基吗啉。ESI-MS  $m/z$ : 508.5  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.90 (dq,  $J=7.5, 4.1$ Hz, 2H), 3.16 (ddd,  $J=10.8, 5.9, 3.1$ Hz, 2H), 3.37-3.60 (m, 4H), 3.80 (dd,  $J=8.7, 6.2$ Hz, 2H), 5.17 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J=7.5, 4.8$ Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J=18.6, 7.8$ Hz, 3H), 7.42-7.63 (m, 5H), 7.63-7.84 (m, 2H), 8.30 (dd,  $J=4.7, 1.8$ Hz, 1H), 9.07 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

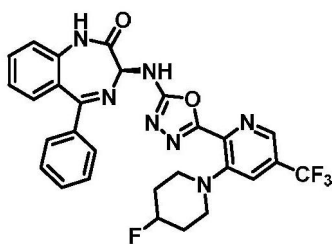
[1658] 实施例268:



[1660] 使用类似于用于制备实施例160的过程制备实施例268,其中分别使用4-甲氧基哌啶和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉和5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。ESI-MS  $m/z$ : 578.2  $[M+H]^+$ 。

[1661] 实施例269:

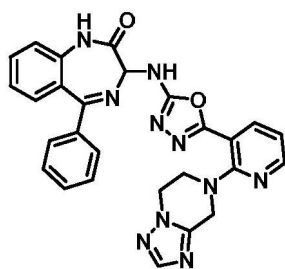
[1662]



[1663] 使用类似于用于制备实施例160的过程制备实施例269,其中分别使用4-氟哌啶和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉和5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。ESI-MS  $m/z$ : 566.2  $[M+H]^+$ 。

[1664] 实施例270:

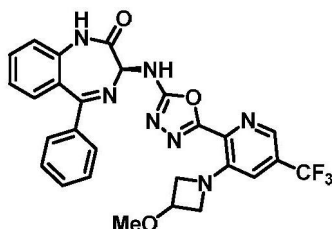
[1665]



[1666] 使用类似于用于制备实施例245的过程制备实施例270,其中使用5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪代替(R)-3-甲基吗啉。ESI-MS  $m/z$ : 519.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.68 (q,  $J=4.6$ Hz, 2H), 4.30 (t,  $J=5.4$ Hz, 2H), 4.59 (d,  $J=2.6$ Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 7.12-7.74 (m, 10H), 7.96 (s, 1H), 8.08 (dd,  $J=7.7, 1.9$ Hz, 1H), 8.41 (dd,  $J=4.8, 1.9$ Hz, 1H), 9.17 (s, 1H)。

[1667] 实施例271:

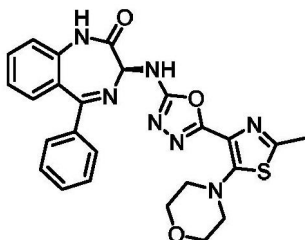
[1668]



[1669] 使用类似于用于制备实施例160的过程制备实施例271,其中分别使用3-甲氧基氮杂环丁烷和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉和5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。ESI MS  $m/z=550.1830$   $[M+H]^+$ 。

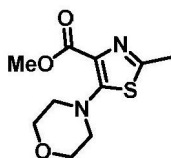
[1670] 实施例272:

[1671]



[1672] 实施例272步骤a:

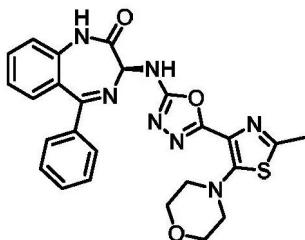
[1673]



[1674] 在经烘箱干燥的小瓶中,将2-甲基-5-溴噻唑-4-羧酸甲酯(0.5g,2.12mmol)溶于吗啉(4ml,46.4mmol)中并密封。将反应加热至60℃并搅拌过夜。将反应混合物浓缩,除去过量的吗啉。将粗产物添加至硅胶柱并用乙酸乙酯/己烷0%至100%洗脱以得到为白色固体的2-甲基-5-吗啉代噻唑-4-羧酸甲酯(0.126g,25%产率)。ESI MS  $m/z=243.1[M+H]^+$ 。

[1675] 实施例272步骤b:

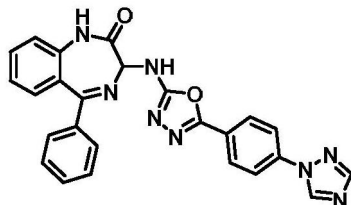
[1676]



[1677] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例272,其中使用2-甲基-5-吗啉代噻唑-4-羧酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z=502.2[M+H]^+$ 。

[1678] 实施例273:

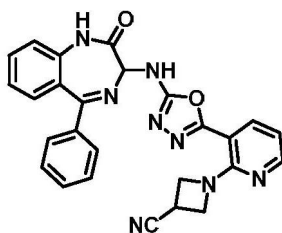
[1679]



[1680] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例273,其中使用4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲酸代替5-氯吡喃-2-羧酸。ESI MS  $m/z=463.2[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 5.18-5.20(d,J=8.0,1H),7.27-7.29(m,1H),7.31-7.35(m,2H),7.37-7.45(m,2H),7.47-7.51(m,3H),7.53-7.56(m,1H),7.66-7.70(m,2H),7.71-7.99(m,2H),8.00-8.09(m,1H),9.22-9.24(m,1H),9.42(s,1H),11.00(s,1H)。

[1681] 实施例274:

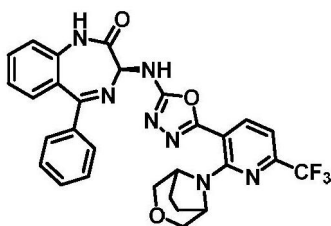
[1682]



[1683] 使用类似于用于制备实施例245的过程制备实施例274,其中使用氮杂环丁烷-3-腈代替(R)-3-甲基吗啉。ESI-MS  $m/z:477.2[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR(300MHz,Methanol- $d_4$ )  $\delta$ 3.69(tt,J=8.9,6.0Hz,1H),4.22(ddd,J=8.4,6.2,1.5Hz,2H),4.35(td,J=8.8,2.4Hz,2H),5.30(s,1H),6.95(dd,J=7.7,4.9Hz,1H),7.23-7.72(m,10H),7.98(dd,J=7.7,1.8Hz,1H),8.32(dd,J=4.9,1.8Hz,1H),8.52(s,2H)。

[1684] 实施例275:

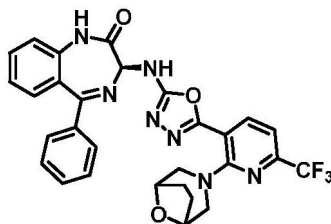
[1685]



[1686] 使用类似于用于制备实施例160的过程制备实施例275,其中分别使用3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷和2-氯-6-(三氟甲基)烟酸乙酯代替吗啉和5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。ESI-MS  $m/z$ : 576.3  $[M+H]^+$ 。

[1687] 实施例276:

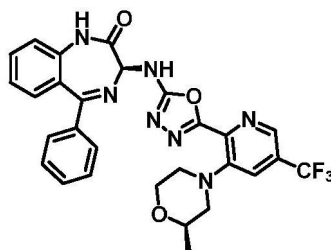
[1688]



[1689] 使用类似于用于制备实施例160的过程制备实施例276,其中分别使用3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷和2-氯-6-(三氟甲基)烟酸乙酯代替吗啉和5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。ESI-MS  $m/z$ : 576.3  $[M+H]^+$ 。

[1690] 实施例277:

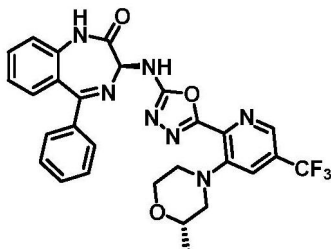
[1691]



[1692] 使用类似于用于制备实施例160的过程制备实施例277,其中分别使用(R)-2-甲基吗啉和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉和5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。ESI-MS  $m/z$ : 564.3  $[M+H]^+$ 。

[1693] 实施例278:

[1694]

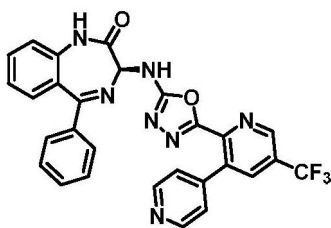


[1695] 使用类似于用于制备实施例160的过程制备实施例278,其中分别使用(S)-2-甲基吗啉和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉和5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。ESI-MS  $m/z$ : 564.3  $[M+H]^+$ 。

[1696] 实施例279:

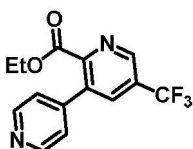


[1706]



[1707] 实施例282步骤a:

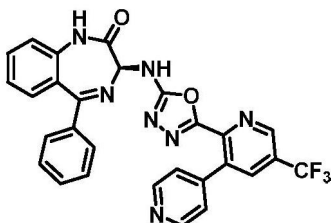
[1708]



[1709] 将3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯(1g, 4.0mmol)、吡啶-4-基硼酸(583mg, 4.7mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(1.8g, 2.2mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(848mg, 8.0mmol)在DMF(5mL)中的溶液在130℃下搅拌1小时。将其通过反相C18柱色谱法(MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化以得到为白色固体的5-(三氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-2-羧酸乙酯(513mg, 43%)。ESI-MS m/z: 297.0[M+H]<sup>+</sup>。

[1710] 实施例282步骤b:

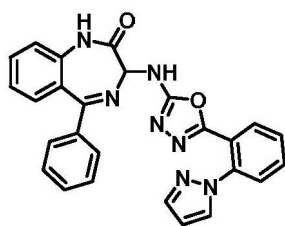
[1711]



[1712] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例282,其中使用5-(三氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-2-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS m/z: 542.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.07(d, J=7.8Hz, 1H), 7.21-7.36(m, 3H), 7.37-7.58(m, 6H), 7.65(m, 1H), 8.31-8.38(m, 1H), 8.55-8.63(m, 2H), 9.21(m, 1H), 9.42(d, J=8.4Hz, 1H), 10.93(s, 1H)。

[1713] 实施例283:

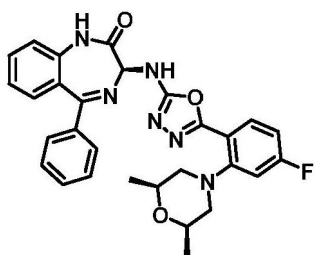
[1714]



[1715] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例283,其中使用2-(1H-吡唑-1-基)苯甲酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS m/z: 462.4[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.89(d, J=8.6Hz, 1H), 6.13-6.19(m, 1H), 7.24-7.78(m, 13H), 7.81-7.91(m, 1H), 7.95-8.05(m, 1H), 8.91(d, J=8.6Hz, 1H), 10.94(s, 1H)。

[1716] 实施例284:

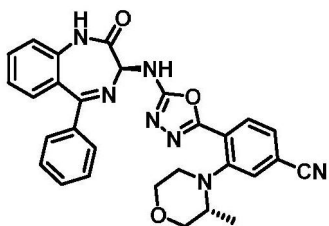
[1717]



[1718] 使用类似于用于制备实施例159的过程制备实施例284,其中使用2-(顺式-2,6-二甲基吗啉代)-4-氟苯甲酸乙酯代替4-氟-2-吗啉代苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 527.2  $[M+H]^+$ 。

[1719] 实施例285:

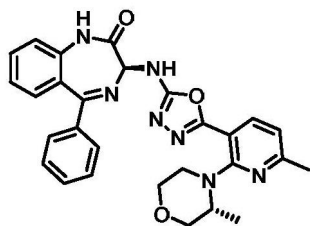
[1720]



[1721] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例285,其中使用(R)-4-氰基-2-(3-甲基吗啉代)苯甲酸(其类似于实施例131中的4-氰基-2-吗啉代苯甲酸而制备)代替6-氟-2-吗啉代烟酸。ESI-MS  $m/z$ : 520.6  $[M+H]^+$ 。

[1722] 实施例286:

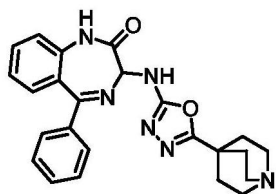
[1723]



[1724] 使用类似于用于制备实施例160的过程制备实施例286,其中分别使用(R)-3-甲基吗啉和2-氯-6-甲基烟酸甲酯代替吗啉和5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。ESI-MS  $m/z$ : 510.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.99-1.01 (m, 3H), 2.50-2.51 (m, 3H), 3.03-3.07 (m, 1H), 3.22-3.26 (m, 1H), 3.33-3.46 (m, 1H), 3.50-3.53 (m, 1H), 3.57-3.69 (m, 1H), 3.73-3.78 (m, 2H), 5.14-5.16 (d,  $J=8.0$ , 1H), 6.89-6.91 (d,  $J=8.0$ , 1H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.44-7.55 (m, 5H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 9.08-9.11 (d,  $J=12.0$ , 1H), 10.98 (s, 1H)。

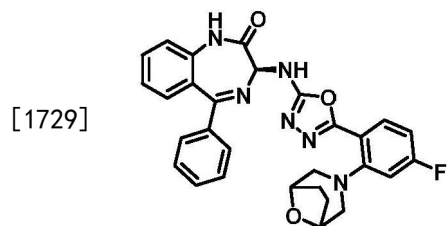
[1725] 实施例287:

[1726]



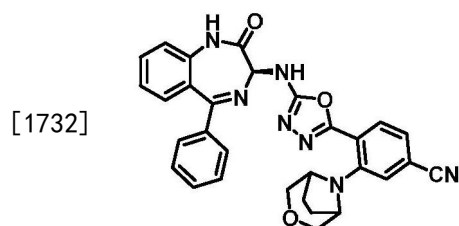
[1727] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例287,其中使用奎宁环烷-4-羧酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 390.1  $[M+H]^+$ 。H NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.69 (m, 6H), 2.76-2.88 (m, 6H), 5.03 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.19-7.37 (m, 3H), 7.38-7.59 (m, 5H), 7.65 (m, 1H), 8.72 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 10.88 (s, 1H)。

[1728] 实施例288:



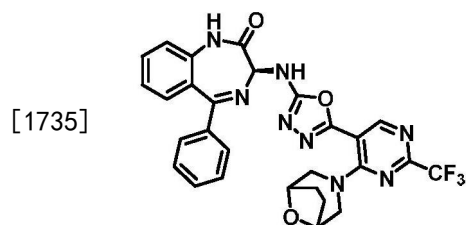
[1730] 使用类似于用于制备实施例159的过程制备实施例288,其中使用2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-氟苯甲酸乙酯代替4-氟-2-吗啉代苯甲酸酯乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 525.2  $[M+H]^+$ 。

[1731] 实施例289:



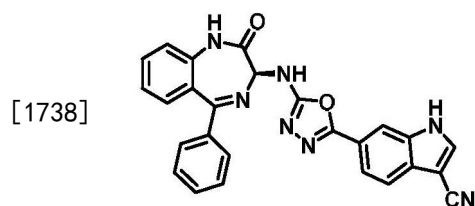
[1733] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例289,其中使用2-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-4-氰基苯甲酸(其类似于实施例131中的4-氰基-2-吗啉代苯甲酸而制备)代替6-氟-2-吗啉代烟酸。ESI-MS  $m/z$ : 532.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.82-1.85 (m, 4H), 3.45-3.48 (m, 2H), 3.69-3.80 (m, 4H), 5.15-5.17 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 4.53-4.54 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.46-7.55 (m, 6H), 7.65-7.74 (m, 2H), 9.24-9.26 (d,  $J=8.0$ , 1H), 10.97 (s, 1H)。

[1734] 实施例290:



[1736] 使用类似于用于制备实施例162的过程制备实施例290,其中使用8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷代替吗啉。ESI-MS  $m/z$ : 551.6  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.69 (m, 4H), 3.22 (d,  $J=12.9$ Hz, 2H), 3.67 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 5.15 (d,  $J=6.9$ Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.34 (d,  $J=8.2$ Hz, 2H), 7.48 (m, 5H), 7.65 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.24 (d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[1737] 实施例291:

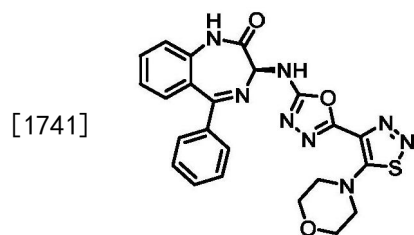


[1739] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例291,其中使用3-氰基-1H-吡啶-



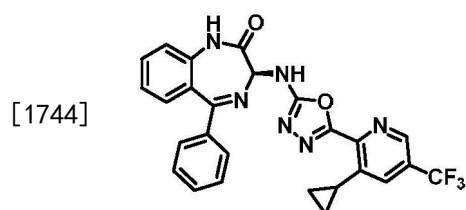
6-羧酸代替5-氯呋喃-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 460.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.19 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.24-7.89 (m, 11H), 7.96-8.03 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.16 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 11.02 (s, 1H), 12.52 (s, 1H)。

[1740] 实施例292:



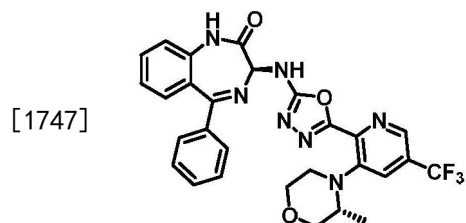
[1742] 使用类似于用于制备实施例272的过程制备实施例292。ESI-MS  $m/z$ : 489.1  $[M+H]^+$ 。

[1743] 实施例293:



[1745] 使用类似于用于制备实施例282的过程制备实施例293。ESI-MS  $m/z$ : 505.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92 (m, 2H), 1.10 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 5.20-5.23 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.25-7.37 (m, 3H), 7.37-7.56 (m, 5H), 7.65 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.41 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[1746] 实施例294:



[1748] 使用类似于用于制备实施例160的过程制备实施例294,其中分别使用(R)-3-甲基吗啉和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉和5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。ESI-MS  $m/z$ : 564.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.80 (d,  $J=6.3$ Hz, 3H), 2.71-2.83 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 5.20 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.22-7.38 (m, 3H), 7.40-7.58 (m, 5H), 7.61-7.75 (m, 1H), 8.04 (d,  $J=1.9$ Hz, 1H), 8.45 (s, 0.29H), 8.72-8.78 (m, 1H), 9.37 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.97 (s, 1H)。

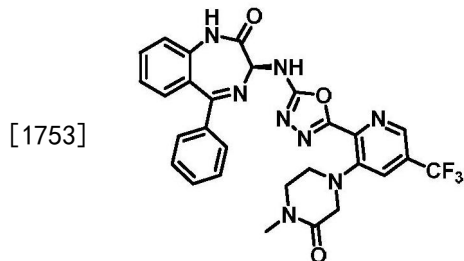
[1749] 实施例295:



[1751] 使用类似于用于制备实施例160的过程制备实施例295,其中使用2-氯-6-甲氧基

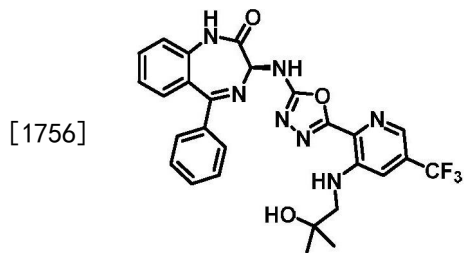
烟酸甲酯代替5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。ESI-MS  $m/z$ : 512.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.11-3.27 (m, 4H), 3.62 (s, 4H), 3.87 (s, 3H), 5.13 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 6.40 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.18-7.40 (m, 3H), 7.40-7.58 (m, 5H), 7.61-7.74 (m, 1H), 7.83 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 9.00 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 10.88 (s, 1H)。

[1752] 实施例296:



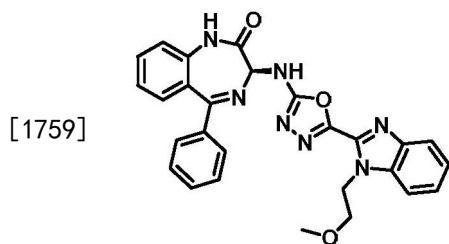
[1754] 使用类似于用于制备实施例160的过程制备实施例296,其中分别使用1-甲基哌嗪-2-酮和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉和5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。ESI-MS  $m/z$ : 577.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.86 (s, 3H), 3.34 (d,  $J=4.6$ Hz, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 5.19 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 7.22-7.39 (m, 3H), 7.40-7.57 (m, 5H), 7.61-7.71 (m, 1H), 7.93 (d,  $J=1.9$ Hz, 1H), 8.66-8.78 (m, 1H), 9.39 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 10.97 (s, 1H)。

[1755] 实施例297:

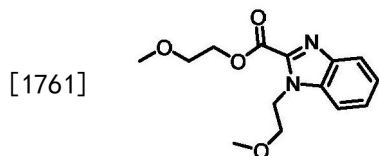


[1757] 使用类似于制备实施例151的过程制备实施例297。ESI-MS  $m/z$ : 552.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.18 (s, 6H), 3.25 (d,  $J=5.2$ Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 5.20 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 3H), 7.40-7.62 (m, 6H), 7.67 (ddd,  $J=8.5, 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.92 (t,  $J=5.2$ Hz, 1H), 8.21 (dd,  $J=1.8, 0.8$ Hz, 1H), 9.48 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[1758] 实施例298:



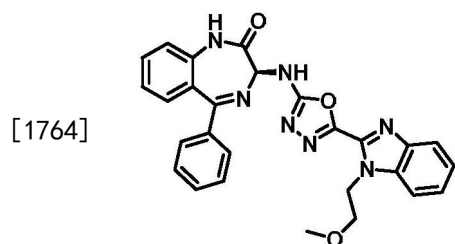
[1760] 实施例298步骤a:



[1762] 将1H-苯并[d]咪唑-2-羧酸 (500mg, 3.086mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷 (852mg,

6.17mmol) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3.02g, 9.258mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液在  $60^\circ\text{C}$  下搅拌 3 小时。将其用水稀释, 用 EA ( $\times 3$ ) 萃取, 用盐水 ( $\times 2$ ) 洗涤, 将有机层干燥, 浓缩以得到 750mg (粗品) 为黄色油状物的期望的化合物, 将其直接用于下一步骤。ESI-MS  $m/z$ : 279.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1763] 实施例 298 的步骤 b:



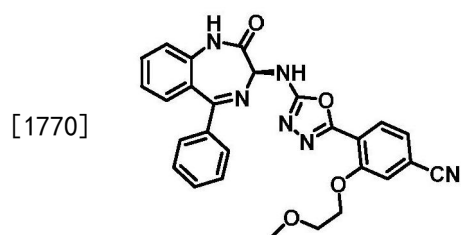
[1765] 使用类似于用于制备实施例 152 的过程制备实施例 298, 其中使用 2-甲氧基乙基 1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-羧酸酯代替 2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 494.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.16 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 4.85 (m, 2H), 5.23 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.23-7.42 (m, 5H), 7.43-7.61 (m, 3H), 7.64-7.82 (m, 3H), 9.47-9.64 (m, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[1766] 实施例 299:

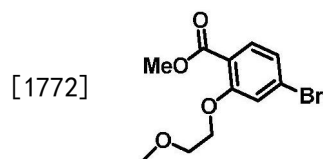


[1768] 使用类似于用于制备实施例 151 的过程制备实施例 299, 其中使用 3-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氟吡啶甲酸 (其类似于实施例 136 中的 5-氟-3-吗啉代吡啶甲酸而制备) 代替 6-氟-2-吗啉代烟酸。ESI-MS  $m/z$ : 526.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.71 (m, 2H), 1.92-2.11 (m, 2H), 2.94 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 5.17 (d, 1H), 7.17-7.78 (m, 10H), 8.30 (m, 1H), 9.19 (d, 1H), 10.96 (s, 1H)。

[1769] 实施例 300:



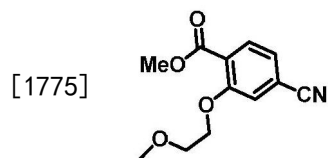
[1771] 实施例 300 步骤 a:



[1773] 向 4-溴-2-羟基苯甲酸甲酯 (1.5g, 6.49mmol)、KI (108mg, 0.65mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.69g, 19.47mmol) 在 DMF (30mL) 中的搅拌溶液中添加 1-溴-2-甲基乙烷 (902mg,

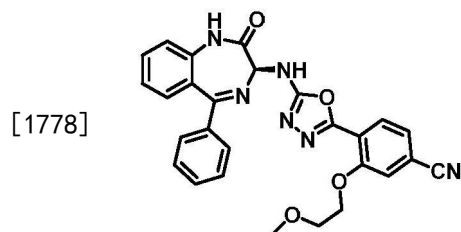
6.49mmol)。将该混合物加热至80℃过夜,并添加水(150mL)。将混合物用EA(150mL×3)萃取,并将合并的有机相用水、盐水洗涤,并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(PE/EA=5/1)纯化残余物以得到为黄色固体的期望的化合物(1.7g,90%)。ESI-MS  $m/z$ :289.1[M+H]<sup>+</sup>。

[1774] 实施例300步骤b:



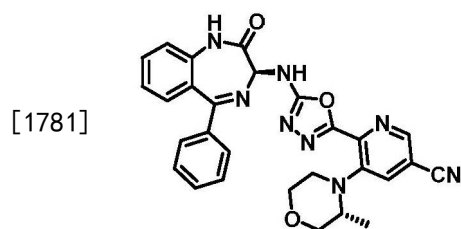
[1776] 向Zn(CN)<sub>2</sub>(1.36g,11.76mmol)和来自步骤a的化合物(1.7g,5.88mmol)在DMF(30mL)中的搅拌溶液中添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.36g,1.18mmol)。将混合物在N<sub>2</sub>气氛下加热至120℃保持2小时。将混合物冷却至室温,并添加饱和的FeSO<sub>4</sub>溶液。用EA(100mL×3)萃取混合物,并将合并的有机相用水、盐水洗涤,并用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过凝胶色谱纯化残余物以得到为白色固体的标题化合物(1.2g,78%)。ESI-MS  $m/z$ :263.0[M+H]<sup>+</sup>。

[1777] 实施例300步骤c:



[1779] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例300,其中使用4-氰基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ :495.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ3.27(s,3H),3.67(dd,J=5.5,3.7Hz,2H),4.28(dd,J=5.5,3.8Hz,2H),5.17(d,J=8.0Hz,1H),7.18-7.59(m,9H),7.58-7.77(m,2H),7.87(d,J=8.0Hz,1H),9.20(d,J=8.4Hz,1H),10.97(s,1H)。

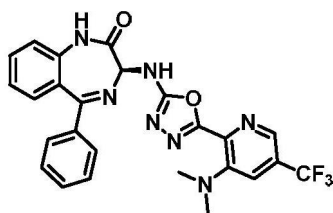
[1780] 实施例301:



[1782] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例301,其中用(R)-5-氰基-3-(3-甲基吗啉代)吡啶甲酸(其类似于实施例140中的5-氰基-3-吗啉代吡啶甲酸而制备)代替6-氟-2-吗啉代烟酸。ESI-MS  $m/z$ :521.4[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ0.81(d,J=6.3Hz,3H),2.65-2.76(m,1H),3.40-3.51(m,3H),3.54-3.68(m,1H),3.78(m,2H),5.20(d,J=8.3Hz,1H),7.23-7.38(m,3H),7.41-7.58(m,5H),7.67(m,1H),8.26(d,J=1.8Hz,1H),8.78(d,J=1.7Hz,1H),9.41(d,J=8.5Hz,1H),10.98(s,1H)。

[1783] 实施例302:

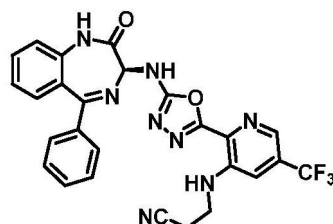
[1784]



[1785] 使用类似于用于制备实施例136的过程制备实施例302,其中分别使用二甲胺和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉和3,5-二氟吡啶甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 508.3  $[M+H]^+$ 。

[1786] 实施例303:

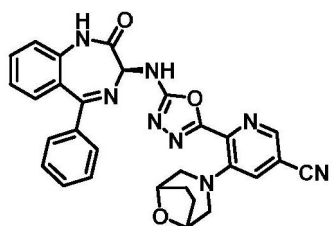
[1787]



[1788] 使用类似于用于制备实施例136的过程制备实施例303,其中分别使用3-氨基丙腈和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉和3,5-二氟吡啶甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 533.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.85 (t,  $J=6.5$ Hz, 2H), 3.74 (q,  $J=6.4$ Hz, 2H), 5.20 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.22-7.60 (m, 8H), 7.61-7.78 (m, 2H), 7.89 (t,  $J=6.2$ Hz, 1H), 8.27-8.34 (m, 1H), 9.51 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[1789] 实施例304:

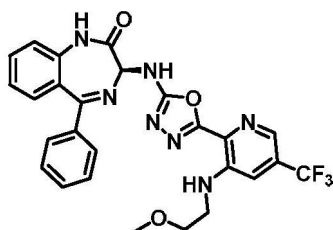
[1790]



[1791] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例304,其中用3-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氰基吡啶甲酸(其类似于实施例140中的5-氰基-3-吗啉代吡啶甲酸而制备)代替6-氟-2-吗啉代烟酸。ESI-MS  $m/z$ : 533.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.71 (s, 2H), 2.07-2.11 (m, 2H), 2.94-3.05 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 5.19-5.21 (d,  $J=8.0$ , 1H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.44-7.55 (m, 5H), 7.65-7.69 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.68-8.69 (d,  $J=4.0$ , 1H), 9.40-9.42 (d,  $J=8.0$ , 1H), 11.00 (s, 1H)。

[1792] 实施例305:

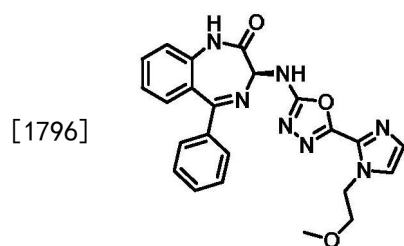
[1793]



[1794] 使用类似于用于制备实施例136的过程制备实施例305,其中分别使用2-甲氧基乙烷-1-胺和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉和3,5-二氟吡啶甲酸乙酯。ESI-MS

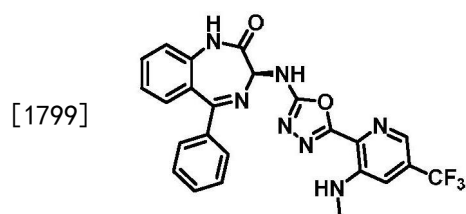
$m/z$ : 538.5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.28 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 5.20 (d, 1H), 7.22-7.40 (m, 3H), 7.40-7.60 (m, 6H), 7.68 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.22-8.28 (s, 1H), 9.50 (d, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[1795] 实施例306:



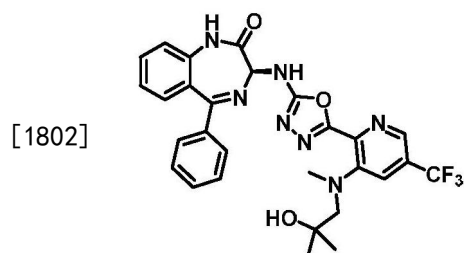
[1797] 使用类似于用于制备实施例298的过程制备实施例306, 其中使用1H-咪唑-2-羧酸代替1H-苯并[d]咪唑-2-羧酸。ESI-MS  $m/z$ : 444.3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.20 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 4.54 (m, 2H), 5.15 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.10 (d,  $J=1.1$ Hz, 1H), 7.21-7.38 (m, 2H), 7.40-7.57 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 9.29 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[1798] 实施例307:



[1800] 使用类似于用于制备实施例136的过程制备实施例307, 其中分别使用甲胺和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉和3,5-二氟吡啶甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 494.3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.97 (s, 3H), 5.18 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.13-7.82 (m, 11H), 8.22 (d,  $J=1.9$ Hz, 1H), 9.47 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

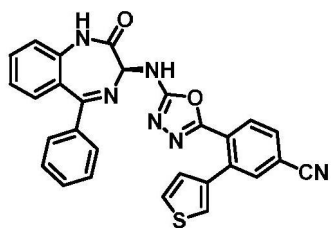
[1801] 实施例308:



[1803] 使用类似于用于制备实施例136的过程制备实施例308, 其中分别使用2-甲氧基-N-甲氧基乙烷-1-胺和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉和3,5-二氟吡啶甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 566.3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.04 (s, 6H), 2.85 (s, 3H), 3.31 (d,  $J=2.2$ Hz, 2H), 4.39 (s, 1H), 5.20 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.20-7.42 (m, 3H), 7.41-7.61 (m, 5H), 7.68 (ddd,  $J=8.4, 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.96-8.10 (m, 1H), 8.36-8.47 (m, 1H), 9.26 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。

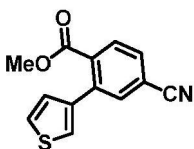
[1804] 实施例309:

[1805]



[1806] 实施例309步骤a:

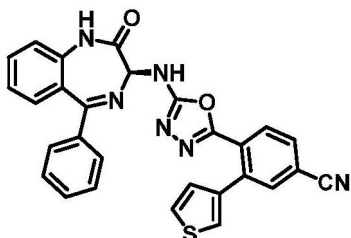
[1807]



[1808] 将2-溴-4-氰基苯甲酸甲酯(480mg, 2.0mmol)、噻吩-3-基硼酸(307mg, 2.4mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(146mg, 0.2mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(552mg, 4.0mmol)在二氧六环(10mL)和H<sub>2</sub>O(2mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。用EA(3×)萃取, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并过滤以得到为褐色固体的期望的化合物(389mg, 80%)。ESI-MS m/z: 无信号。

[1809] 实施例309步骤b:

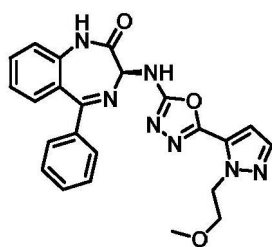
[1810]



[1811] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例309, 其中使用4-氰基-2-(噻吩-3-基)苯甲酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS m/z: 503.3[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ4.96(m, 1H), 6.98-7.07(m, 1H), 7.24-7.80(m, 1H), 7.90-8.06(m, 3H), 9.11(m, 1H), 10.96(s, 1H)。

[1812] 实施例310:

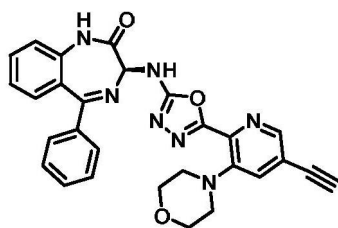
[1813]



[1814] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例310, 其中使用1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS m/z: 444.3[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ3.16(s, 3H), 3.69(m, 2H), 4.67(m, 2H), 5.15(d, J=8.4Hz, 1H), 6.73(d, J=2.0Hz, 1H), 7.20-7.39(m, 3H), 7.41-7.59(m, 5H), 7.59-7.73(m, 2H), 9.27(d, J=8.4Hz, 1H), 11.00(s, 1H)。

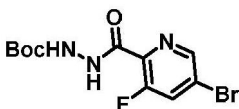
[1815] 实施例311:

[1816]



[1817] 实施例311步骤a:

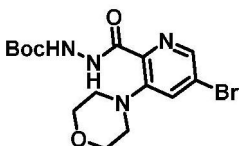
[1818]



[1819] 将5-溴-3-氟吡啶甲酸(1.0g, 4.57mmol)的溶液溶于DMF(15mL)中,并添加BocNHNH<sub>2</sub>(1.2g, 9.14mmol)。添加HATU(1.8g, 4.80mmol)和Et<sub>3</sub>N(5mL)。将混合物在室温下搅拌1小时。添加水(20mL)并将混合物用EA(25mL×3)萃取。合并的有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(PE/EA=3/1)纯化残余物以得到为白色固体的期望的产物(1.3g, 83%)。

[1820] 实施例311步骤b:

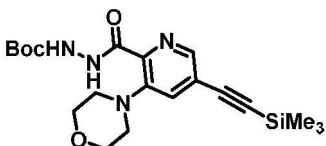
[1821]



[1822] 将吗啉(658mg, 7.56mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.3g, 9.45mmol)和来自步骤a的化合物(1.3g, 3.78mmol)在DMSO(10mL)中的溶液在100℃下搅拌过夜。将其用H<sub>2</sub>O稀释,用EA(×3)萃取,并用盐水(×2)洗涤。将有机层合并并浓缩以得到1.2g(81%)白色产物。ESI-MS m/z: 401.2[M+H]<sup>+</sup>。

[1823] 实施例311步骤c:

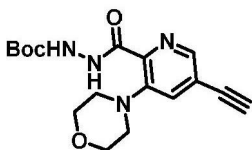
[1824]



[1825] 向乙炔基三甲基硅烷(368mg, 3.75mmol)和来自步骤b的化合物(500mg, 1.25mmol)在i-Pr<sub>2</sub>NH(6mL)中的溶液中添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(88mg, 0.13mmol)和CuI(24mg, 0.13mmol)。将该混合物加热至80℃保持3小时,然后冷却至室温。将其过滤并浓缩,然后通过反相C18柱色谱法(MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化以得到为黄色固体的期望的产物(451mg, 86%)。ESI-MS m/z: 419.4[M+H]<sup>+</sup>。

[1826] 实施例311步骤d:

[1827]

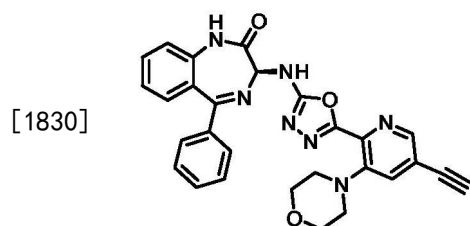


[1828] 将K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(298mg, 2.16mmol)和来自步骤c的化合物(451mg, 1.08mmol)在MeOH(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将其通过硅胶柱(PE/EA=3:1-1:1)纯化以得到为黄色固体



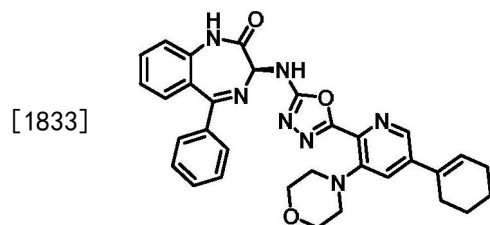
的2-(5-乙炔基-3-吗啉代吡啶甲酰基)胍-1-羧酸叔丁酯(348mg,93%)。ESI-MS  $m/z$ :347.3  $[M+H]^+$ 。

[1829] 实施例311步骤e:

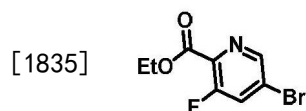


[1831] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例311,其中使用2-(5-乙炔基-3-吗啉代吡啶甲酰基)胍-1-羧酸叔丁酯代替6-氟-2-吗啉代烟酰胍。ESI-MS  $m/z$ :506.4  $[M+H]^+$ 。  
 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 2.99 (d, 4H), 3.70 (d, 4H), 4.61 (s, 1H), 5.19 (d, 1H), 7.16-7.39 (m, 3H), 7.39-7.60 (m, 4H), 7.59-7.73 (m, 2H), 8.41 (d, 1H), 9.28 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.97 (s, 1H)。

[1832] 实施例312:

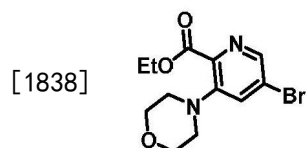


[1834] 实施例312步骤a:



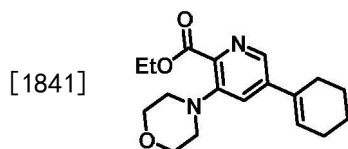
[1836] 将5-溴-3-氟吡啶甲酸(4.0g,18.26mmol)和 $H_2SO_4$ (10mL)在EtOH(25mL)中的溶液加热至80℃过夜,然后冷却至室温。将其浓缩,用 $H_2O$ 稀释,并用EA( $\times 3$ )萃取,并用盐水( $\times 2$ )洗涤。将有机层合并并浓缩以得到为黄色油状物的期望的化合物(4.45g,95%)。ESI-MS  $m/z$ :247.8  $[M+H]^+$ 。

[1837] 实施例312步骤b:



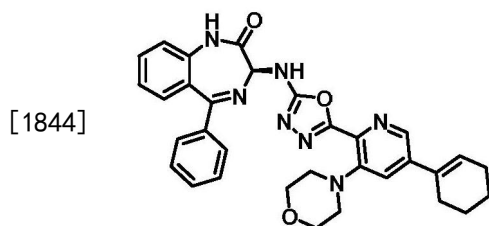
[1839] 将 $K_2CO_3$ (7.46g,54.06mmol)和来自步骤a的化合物(4.45g,18.02mmol)在吗啉(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将其浓缩,用 $H_2O$ 稀释,用EA( $\times 3$ )萃取,并用盐水( $\times 2$ )洗涤。将有机层合并并浓缩,然后通过硅胶柱(PE/EA=5:1)纯化以得到为黄色固体的期望的化合物(4.79g,85%)。ESI-MS  $m/z$ :315.2  $[M+H]^+$ 。

[1840] 实施例312步骤c:



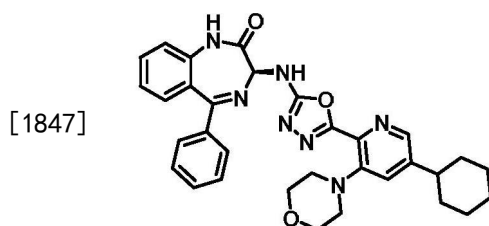
[1842] 将环己烯基硼酸(481mg, 3.82mmol)、 $K_2CO_3$  (878mg, 6.36mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$  (367mg, 0.318mmol) 和来自步骤b的化合物(1.5g, 3.18mmol) 在DMF (8mL) 中的溶液搅拌过夜。将其过滤并通过制备型HPLC (MeCN/ $H_2O$ ) 纯化以得到为黄色油状物的5-(环己-1-烯-1-基)-3-吗啉代吡啶甲酸乙酯(440mg, 44%)。ESI-MS  $m/z$ : 317.3  $[M+H]^+$ 。

[1843] 实施例312的步骤d:

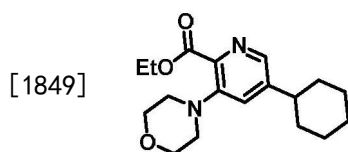


[1845] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例312, 其中使用5-(环己-1-烯-1-基)-3-吗啉代吡啶甲酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 562.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1.51-1.67 (m, 2H), 1.67-1.84 (m, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.84-3.13 (m, 4H), 3.70 (d, 4H), 5.18 (d, 1H), 6.36-6.51 (m, 1H), 7.23-7.40 (m, 3H), 7.41-7.57 (m, 6H), 7.67 (m, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.15 (d, 1H), 10.95 (s, 1H)。

[1846] 实施例313:



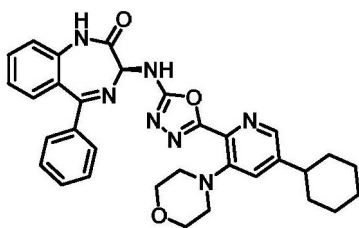
[1848] 实施例313步骤a:



[1850] 将Pd-C (100mg) 和来自实施例312步骤c的5-(环己-1-烯-1-基)-3-吗啉代吡啶甲酸乙酯(460mg, 1.45mmol) 在10mL MeOH中的溶液在室温下在 $H_2$ 下搅拌3个小时。滤出Pd/C, 浓缩滤液以提供为黄色油状物的5-环己基-3-吗啉代吡啶甲酸乙酯(500mg)。ESI-MS  $m/z$ : 319.3  $[M+H]^+$ 。

[1851] 实施例313步骤b:

[1852]



[1853] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例313,其中使用5-环己基-3-吗啉代吡啶甲酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 564.3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.39 (m, 5H), 1.76 (m, 5H), 2.52-2.71 (m, 1H), 2.97 (s, 4H), 3.69 (s, 4H), 5.17 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J=18.4, 7.8$ Hz, 3H), 7.40-7.61 (m, 6H), 7.67 (t,  $J=7.5$ Hz, 1H), 8.23 (d,  $J=1.7$ Hz, 1H), 9.14 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.96 (s, 1H)。

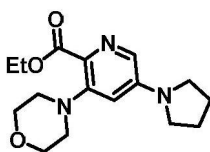
[1854] 实施例314:

[1855]



[1856] 实施例314步骤a:

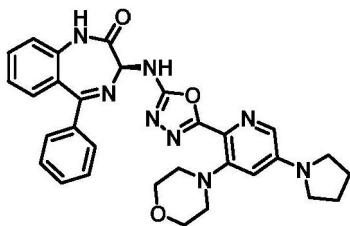
[1857]



[1858] 将吡咯烷 (362mg, 5.1mmol)、CuI (242mg, 1.3mmol)、L-脯氨酸 (147mg, 1.3mmol)、 $K_2CO_3$  (704mg, 5.1mmol) 和来自实施例160步骤a的化合物5-溴-3-吗啉代吡啶甲酸甲酯 (800mg, 2.55mmol) 在DMSO (6mL) 中的溶液在室温下搅拌2小时。将其过滤, 然后通过制备型 HPLC (MeCN/ $H_2O$ ) 纯化以得到为黄色油状物的3-吗啉代-5-(吡咯烷-1-基)吡啶甲酸乙酯 (376mg, 48%)。ESI-MS  $m/z$ : 306.2  $[M+H]^+$ 。

[1859] 实施例314步骤b:

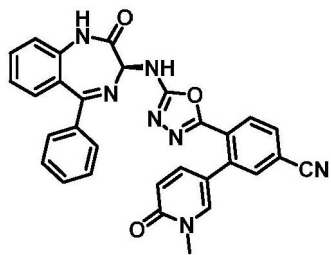
[1860]



[1861] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例314,其中使用3-吗啉代-5-(吡咯烷-1-基)吡啶甲酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 551.4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.87-2.10 (m, 4H), 2.79-3.14 (m, 4H), 3.25-3.52 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 5.16 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 7.24-7.32 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.42-7.59 (m, 5H), 7.68 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.94 (d, 1H), 10.96 (s, 1H)。

[1862] 实施例315:

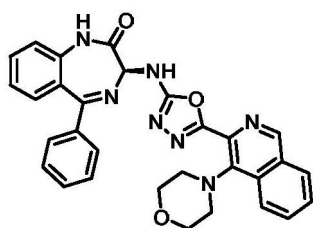
[1863]



[1864] 使用类似于用于制备实施例309的过程制备实施例315,其中5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮代替噻吩-3-基硼酸。ESI-MS  $m/z$ :528.4[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 3.47 (s, 3H), 5.12 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.34 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.23-7.40 (m, 4H), 7.50 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 7.90 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.99 (d, J=4.0Hz, 3H), 9.27 (d, J=8.4Hz, 1H), 10.97 (s, 1H)。

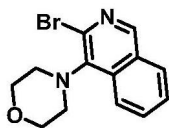
[1865] 实施例316:

[1866]



[1867] 实施例316步骤a:

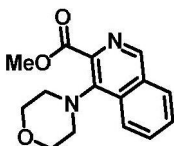
[1868]



[1869] 将3-溴异喹啉-4-胺(980mg, 4.4mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.3g, 13.2mmol)、1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(1.5g, 6.7mmol)在DMA(20mL)中的溶液在120℃下搅拌过夜。然后向混合物中添加H<sub>2</sub>O(20mL),并用EA(×3)萃取。将有机层干燥,并通过反相C18柱色谱法(MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化以得到为褐色固体的期望的化合物(500mg, 39%)。ESI-MS  $m/z$ :293.2[M+H]<sup>+</sup>。

[1870] 实施例316步骤b:

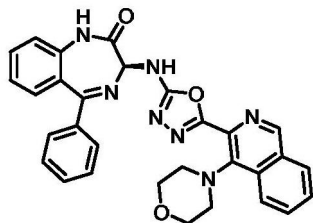
[1871]



[1872] Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(200mg, 0.245mmol)、TEA(2mL)和来自步骤a的化合物(470mg, 1.6mmol)在MeOH(10mL)中的溶液。将该溶液在100℃于20atm下的CO(g)中搅拌过夜。滤出固体。将滤液在真空下浓缩,并通过反相C18柱色谱法(MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化以得到为黑色固体的4-吗啉代异喹啉-3-羧酸甲酯(1.0g)。ESI-MS  $m/z$ :273.3[M+H]<sup>+</sup>。

[1873] 实施例316步骤c:

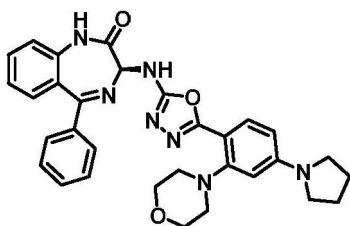
[1874]



[1875] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例316,其中使用4-吗啉代异噻啉-3-羧酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 532.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.02 (d,  $J=6.0$ Hz, 4H), 3.78 (t,  $J=4.5$ Hz, 4H), 5.22 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.22-7.60 (m, 8H), 7.68 (ddd,  $J=8.4, 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.87 (dddd,  $J=32.0, 8.0, 6.9, 1.2$ Hz, 2H), 8.18-8.30 (m, 1H), 8.37 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 9.21 (d,  $J=9.6$ Hz, 2H), 10.99 (s, 1H)。

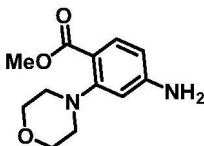
[1876] 实施例317:

[1877]



[1878] 实施例317步骤a:

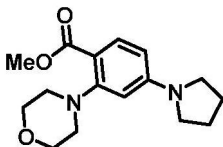
[1879]



[1880] 将4-氨基-2-氟苯甲酸甲酯 (1.0g, 5.9mmol) 和  $K_2CO_3$  (1.6g, 11.8mmol) 在吗啉 (4mL) 中的溶液加热至100℃过夜,然后冷却至室温。添加水 (10mL),并将混合物用EA (10mL  $\times$  3) 萃取。将合并的有机相经无水  $Na_2SO_4$  干燥并浓缩。对残余物进行色谱分离 (硅胶, PE:EA=2:1) 以得到为粉红色固体的期望的化合物 (990mg, 71%)。ESI-MS  $m/z$ : 237.2  $[M+H]^+$ 。

[1881] 实施例317步骤b:

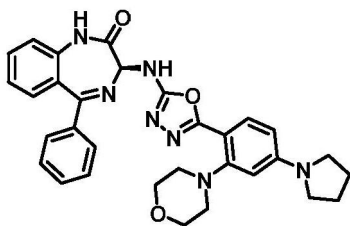
[1882]



[1883] 在  $Cs_2CO_3$  (2.05g, 6.3mmol) 和来自步骤a的化合物 (990mg, 4.2mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中添加1,4-二溴丁烷 (898mg, 4.2mmol)。将该混合物加热至80℃保持24小时,然后冷却至室温。添加水 (10mL),并将混合物用EA (10mL  $\times$  3) 萃取。将合并的有机相用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤,然后经无水  $Na_2SO_4$  干燥并浓缩。对残余物进行色谱分离 (硅胶, PE:EA=5:1) 以得到为粉红色固体的2-吗啉代-4-(吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯 (200mg, 16%)。ESI-MS  $m/z$ : 291.3  $[M+H]^+$ 。

[1884] 实施例317步骤c:

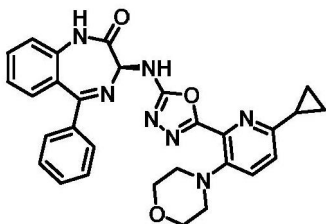
[1885]



[1886] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例317,其中使用2-吗啉代-4-(吡咯烷-1-基)苯甲酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ :550.3[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 1.91-2.01 (m, 4H), 2.88 (m, 4H), 3.24-3.30 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 5.12 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.15 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.29 (m, 1H), 7.24-7.41 (m, 3H), 7.41-7.57 (m, 6H), 7.66 (m, 1H), 8.80 (d, J=8.9Hz, 1H), 10.94 (s, 1H)。

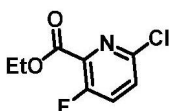
[1887] 实施例318:

[1888]



[1889] 实施例318步骤a:

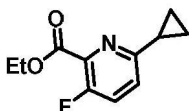
[1890]



[1891] 将6-氯-3-氟吡啶甲酸 (525mg, 3.0mmol) 和H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1mL) 在EtOH (20mL) 中的溶液在80℃下搅拌2小时。然后将pH调节至8~9,用EA (3×) 萃取,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以得到为白色固体的期望的化合物 (610mg, 100%)。ESI-MS  $m/z$ :204.2[M+H]<sup>+</sup>。

[1892] 实施例318步骤b:

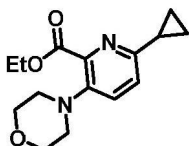
[1893]



[1894] 将环丙基硼酸 (860mg, 10.0mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (146mg, 0.2mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (978mg, 3.0mmol) 和来自步骤a的化合物 (406mg, 2.0mmol) 在二噁烷 (20mL) 中的溶液加热至120℃保持2小时。然后将其倒入水中,并用EA (3×) 萃取以得到为褐色油状物的期望的粗化合物 (1g)。ESI-MS  $m/z$ :209.9[M+H]<sup>+</sup>。

[1895] 实施例318步骤c:

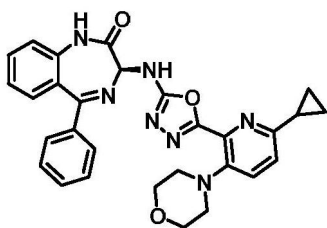
[1896]



[1897] 将来自步骤b的化合物 (1g, 粗品) 在吗啉 (30mL) 中的溶液在110℃下搅拌3小时。除去溶剂,并用EA (3×) 萃取以得到为褐色油状物的期望的粗6-环丙基-3-吗啉代吡啶甲酸乙酯 (1.2g)。ESI-MS  $m/z$ :277.3[M+H]<sup>+</sup>。

[1898] 实施例318步骤d:

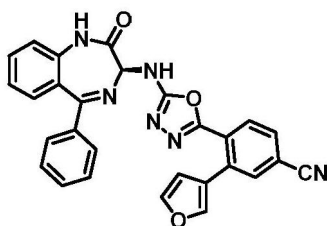
[1899]



[1900] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例318,其中使用6-环丙基-3-吗啉代吡啶甲酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 522.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  1.01 (d,  $J=5.8$ Hz, 4H), 2.14 (m, 1H), 3.08 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 5.39 (s, 1H), 7.26-7.79 (m, 11H)。

[1901] 实施例319:

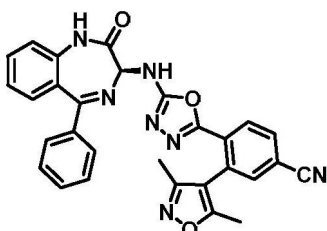
[1902]



[1903] 使用类似于用于制备实施例309的过程制备实施例319,其中使用呋喃-3-基硼酸代替噻吩-3-基硼酸。ESI-MS  $m/z$ : 487.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.09 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 6.37-6.60 (m, 1H), 7.23-7.41 (m, 3H), 7.42-7.58 (m, 5H), 7.61-7.75 (m, 2H), 7.88-8.02 (m, 3H), 8.08 (d,  $J=1.5$ Hz, 1H), 9.19 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[1904] 实施例320:

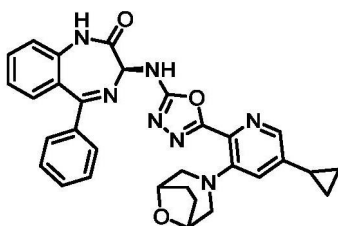
[1905]



[1906] 使用类似于用于制备实施例309的过程制备实施例320,其中使用(3,5-二甲基异噁唑-4-基)硼酸代替噻吩-3-基硼酸。ESI-MS  $m/z$ : 516.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.91 (d,  $J=3.2$ Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 5.08 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 7.22-7.37 (m, 3H), 7.41-7.60 (m, 5H), 7.60-7.71 (m, 1H), 7.98 (d,  $J=1.7$ Hz, 1H), 8.02-8.15 (m, 2H), 9.33 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[1907] 实施例321:

[1908]



[1909] 使用类似于用于制备实施例169的过程制备实施例321,其中使用3-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-溴吡啶甲酸甲酯(其类似于实施例160中的5-溴-3-吗啉代吡

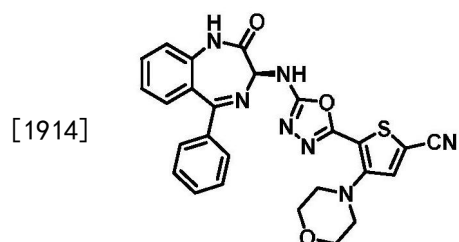
啉甲酸甲酯而制备)代替5-溴-3-吗啉代吡啉甲酸甲酯。ESI-MS  $m/z$ : 548.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.18 (s, 2H), 1.6 (s, 2H), 2.15 (d, 1H), 4.25-5.15 (m, 3H), 7.14-8.27 (m, 11H), 9.15 (d, 1H), 11.15 (d, 1H)。

[1910] 实施例322:

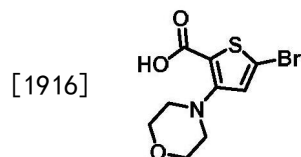


[1912] 使用类似于用于制备实施例316的过程制备实施例322,其中使用2-溴喹啉-3-胺代替3-溴异喹啉-4-胺。ESI-MS  $m/z$ : 532.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.94-3.12 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 5.22 (d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.41-7.58 (m, 5H), 7.66 (m, 3H), 7.97 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 9.33 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.89 (s, 1H)。

[1913] 实施例323:

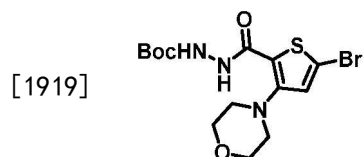


[1915] 实施例323步骤a:



[1917] 在实施例182步骤a中制备的5-溴-3-吗啉代噻吩-2-羧酸甲酯(900mg, 2.9mmol)在THF/ $H_2O$  (10mL/3mL)中的溶液中添加NaOH(1.18mg, 29.4mmol)。将混合物加热至50℃过夜。将混合物冷却至室温,并通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $H_2O$ )纯化以得到为黄色油状物的期望的化合物(400mg, 47%)。ESI-MS  $m/z$ : 291.8  $[M+H]^+$ 。

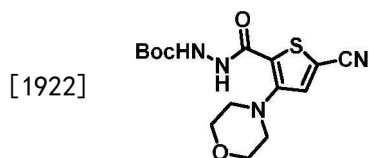
[1918] 实施例323步骤b:



[1920] 在BocNHNH<sub>2</sub> (362.1mg, 2.74mmol)和来自步骤a的化合物(400mg, 1.37mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加HATU(1.04g, 2.74mmol)和DIPEA(0.5mL)。将混合物在室温下搅拌1小时。添加水(5mL),并将混合物用EA(20mL×3)萃取。将合并的有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(PE/EA=10/1)纯化残余物以得到为黄色油状物的期望的化合物(230mg, 41%)。ESI-MS  $m/z$ : 408.1  $[M+H]^+$ 。

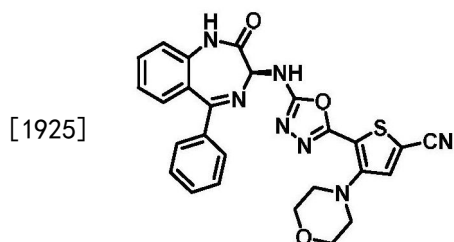
[1921] 实施例323步骤c:





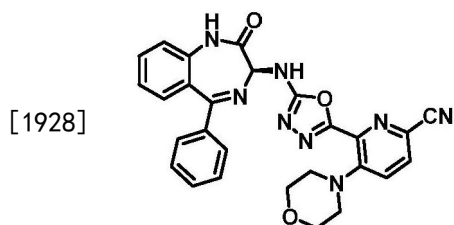
[1923] 在 $N_2$ 气氛下,将来自步骤b的化合物(230mg,0.57mmol)溶于DMF(4mL)和 $Pd(PPh_3)_4$ (131mg,0.11mmol)中,并添加 $Zn(CN)_2$ (131mg,1.13mmol)。将混合物加热至120℃保持2小时。添加 $FeSO_4$ 溶液(20mL),并将混合物用EA(20mL×3)萃取。将合并的有机相用水洗涤,经无水 $Na_2SO_4$ 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(PE/EA=5/1)纯化残余物以得到为黄色油状物的2-(5-氰基-3-吗啉代噻吩-2-羰基)胍-1-羧酸叔丁酯(128mg,64%)。ESI-MS  $m/z$ :353.1[M+H]<sup>+</sup>。

[1924] 实施例323步骤d:

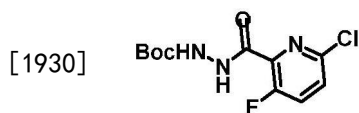


[1926] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例323,其中使用2-(5-氰基-3-吗啉代噻吩-2-羰基)胍-1-羧酸叔丁酯代替6-氟-2-吗啉代烟碱酰胍。ESI-MS  $m/z$ :512.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 3.02-3.12(m,4H),3.61-3.71(m,4H),5.13(d,J=8.3Hz,1H),7.21-7.39(m,3H),7.39-7.60(m,5H),7.67(ddd,J=8.5,7.0,1.8Hz,1H),7.92(s,1H),9.36(d,J=8.4Hz,1H),10.99(s,1H)。

[1927] 实施例324:

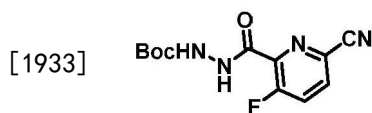


[1929] 实施例324步骤a:



[1931] 将6-氯-3-氟吡啶甲酸(1.40g,8mmol)、胍羧酸叔丁酯(1.32g,10mmol)、DIPEA(3mL)和HATU(3.80g,10mmol)在DMF(50mL)中的溶液在25℃下搅拌0.5小时。然后将其用 $H_2O$ 淬灭,用EA(3×)萃取,经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $H_2O$ )纯化以得到为白色固体的期望的化合物(1.74g,75%)。ESI-MS  $m/z$ :600.9[2M+Na]<sup>+</sup>。

[1932] 实施例324步骤b:



[1934] 将  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (580mg, 5mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (580mg, 0.5mmol) 和来自步骤a的化合物 (725mg, 2.5mmol) 在DMA (20mL) 中的溶液在微波中加热至140℃保持1小时。将混合物过滤, 用EA (3×) 萃取, 除去溶剂, 并通过反相C18柱色谱法 (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) 纯化以得到为黄色固体的期望的产物 (224mg, 32%)。ESI-MS  $m/z$ : 302.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1935] 实施例324步骤c:



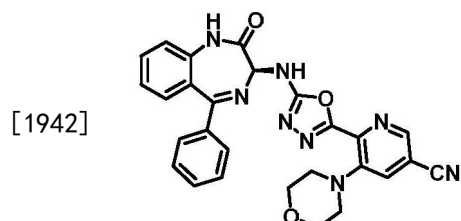
[1937] 将来自步骤b的化合物 (224mg, 0.8mmol) 在吗啉 (10mL) 中的溶液在80℃下搅拌1小时。除去溶剂, 并通过反相C18柱色谱法 (MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) 纯化以得到为黄色固体的2-(6-氰基-3-吗啉代吡啶甲酰基) 胍-1-羧酸叔丁酯 (208mg, 75%)。ESI-MS  $m/z$ : 348.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1938] 实施例324的步骤d:



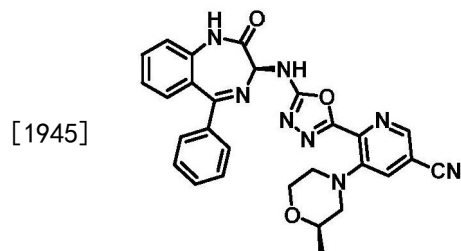
[1940] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例324, 其中使用2-(6-氰基-3-吗啉代吡啶甲酰基) 胍-1-羧酸叔丁酯代替6-氟-2-吗啉代烟碱酰胍。ESI-MS  $m/z$ : 507.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。  
 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.08 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 5.18 (s, 1H), 7.20-7.58 (m, 8H), 7.67 (m, 2H), 8.01 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 9.34-9.42 (m, 1H), 10.90 (s, 1H)。

[1941] 实施例325:



[1943] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例325, 其中使用实施例140中制备的5-氰基-3-吗啉代吡啶甲酸代替6-氟-2-吗啉代烟碱酸。ESI-MS  $m/z$ : 507.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

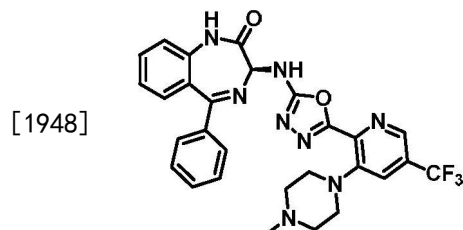
[1944] 实施例326:



[1946] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例326, 其中使用(R)-5-氰基-3-(2-甲基吗啉代)吡啶甲酸(其类似于实施例140中的5-氰基-3-吗啉代吡啶甲酸而制备)代

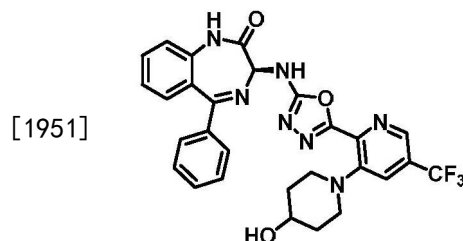
替6-氟-2-吗啉代烟酸。ESI-MS  $m/z$ : 521.5  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.08 (d, 3H),  $\delta$  2.54-2.62 (d, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.57-3.74 (m, 2H), 3.74-3.89 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 7.25-7.42 (m, 3H), 7.43-7.59 (m, 5H), 7.69 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.43 (d, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[1947] 实施例327:



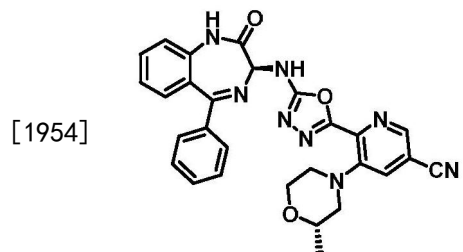
[1949] 使用类似于用于制备实施例160的过程制备实施例327,其中分别使用1-甲基哌嗪和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉和5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。ESI-MS  $m/z$ : 563.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.19 (s, 3H), 2.49-2.50 (m, 4H), 3.05 (s, 4H), 5.19-5.21 (d,  $J=8.0$ , 1H), 7.28-7.37 (m, 8H), 7.44-7.54 (m, 1H), 7.66-7.85 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.35-9.37 (d,  $J=8.0$ , 1H), 10.99 (s, 1H)。

[1950] 实施例328:



[1952] 使用类似于用于制备实施例160的过程制备实施例328,其中分别使用哌啶-4-醇和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉和5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。ESI-MS  $m/z$ : 564.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.54-1.61 (m, 2H), 1.79-1.82 (m, 2H), 2.82-2.87 (m, 2H), 3.21-3.24 (m, 2H), 3.60-3.65 (m, 1H), 4.66-4.67 (d,  $J=4.0$ , 1H), 5.19-5.21 (d,  $J=4.0$ , 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 2H), 7.44-7.55 (m, 5H), 7.65-7.66 (m, 1H), 7.67-7.69 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.31-9.33 (d,  $J=8.0$ , 1H), 10.97 (s, 1H)。

[1953] 实施例329:

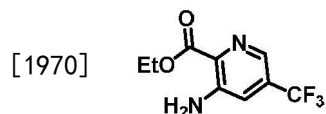


[1955] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例329,其中使用(S)-5-氰基-3-(2-甲基吗啉代)吡啶甲酸(其类似于实施例140中的5-氰基-3-吗啉代吡啶甲酸而制备)代替6-氟-2-吗啉代烟酸。ESI-MS  $m/z$ : 521.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.08 (d, 3H), 2.54-2.64 (m, 1H), 2.71-2.93 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.61-3.91 (m, 3H), 5.22 (d, 1H), 7.22-7.41 (m, 3H), 7.43-7.61 (m, 5H), 7.69 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.43 (d, 1H), 11.00



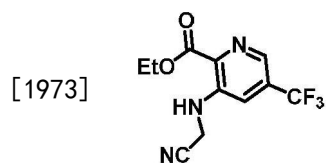
36mol) 在DMSO (50mL) 中的溶液在110℃下搅拌18小时。将其通过反相C18柱色谱法 (MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化以得到为浅黄色固体的期望的化合物 (1.4g, 27%)。

[1969] 实施例331步骤b:



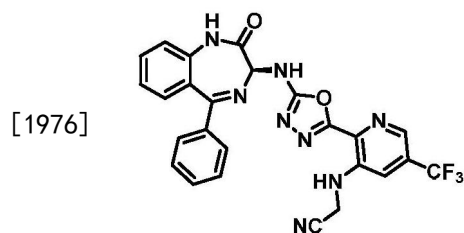
[1971] 将TFA (5mL) 和来自步骤a的化合物 (1.06g, 3mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液在室温下搅拌1小时。通过反相C18柱色谱法 (MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化粗产物以得到为浅黄色固体的期望的化合物 (585mg, 83%)。ESI-MS m/z: 235.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[1972] 实施例331步骤c:



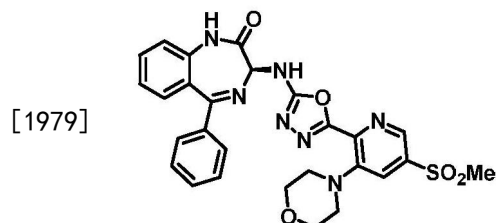
[1974] 将TMCSN (1.78g, 18mmol)、(CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> (540mg, 18mmol) 和来自步骤b的化合物 (421mg, 1.8mmol) 在MeCN (15mL) 中的溶液在90℃下搅拌18小时。通过反相C18柱色谱法 (MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化粗产物以得到为褐色油状物的3-((氰基甲基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯 (328mg, 67%)。ESI-MS m/z: 274.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[1975] 实施例331d:

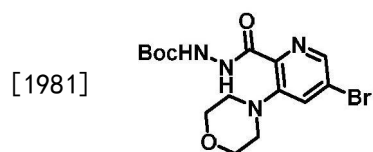


[1977] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例331, 其中使用3-((氰基甲基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS m/z: 519.4 [M+H]<sup>+</sup>。H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.76 (d, J=6.4Hz, 2H), 5.23 (s, 1H), 7.19-7.61 (m, 8H), 7.63-7.83 (m, 2H), 8.03 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 9.56 (s, 1H), 10.96 (s, 1H)。

[1978] 实施例332:

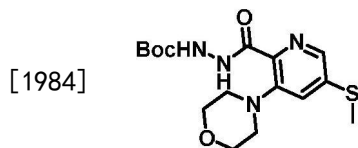


[1980] 实施例332步骤a:



[1982] 将实施例311步骤b中制备的2-(5-溴-3-吗啉代吡啶甲酰基)胍-1-羧酸叔丁酯溶液(2.0g, 6.0mmol)溶于DMSO(20mL)中,然后添加吗啉(1.04g, 12.0mmol)和 $K_2CO_3$ (2.48g, 18.0mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将其浓缩,用 $H_2O$ 稀释,并用EA( $\times 3$ )萃取,并用盐水( $\times 2$ )洗涤。将有机层合并并浓缩,然后通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $H_2O$ )纯化以得到为浅灰色固体的期望的化合物(1.96g, 82%)。ESI-MS  $m/z$ : 401.1  $[M+H]^+$ 。

[1983] 实施例332步骤b:



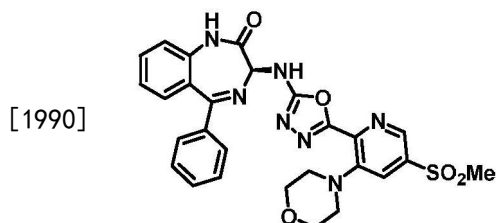
[1985] 将来自步骤a的化合物(700mg, 1.8mmol)的溶液溶于1-甲基吡咯烷-2-酮(6mL)中,然后添加 $NaSCH_3$ (245mg, 3.5mmol)和 $K_2CO_3$ (725mg, 5.3mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。添加水(10mL),并通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $H_2O$ )纯化以得到为褐色固体的期望的产物(515mg, 80%)。ESI-MS  $m/z$ : 369.1  $[M+H]^+$ 。

[1986] 实施例332步骤c:



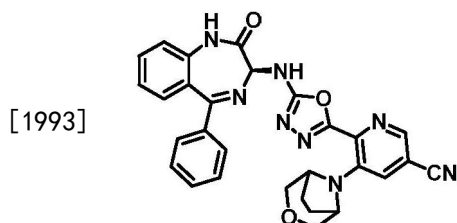
[1988] 将过硫酸氢钾(1.22g, 2.0mmol)和来自步骤b的化合物(495mg, 1.4mmol)在MeOH(3mL)、丙酮(3mL)和 $H_2O$ (3mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。将其浓缩,并用EA( $\times 3$ )萃取,并用盐水( $\times 2$ )洗涤。将有机层合并并浓缩以得到254mg (47%)为黄色产物的2-(5-(甲基磺酰基)-3-吗啉基吡啶甲酰基)胍-1-羧酸叔丁基酯。ESI-MS  $m/z$ : 401.2  $[M+H]^+$ 。

[1989] 实施例332:



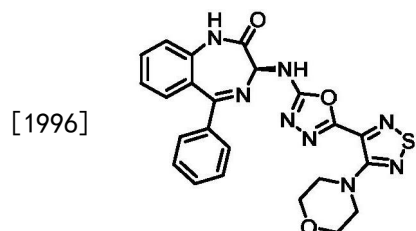
[1991] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例332,其中使用2-(5-(甲基磺酰基)-3-吗啉代吡啶甲酰基)胍-1-羧酸叔丁基酯代替6-氟-2-吗啉代烟酰胍。ESI-MS  $m/z$ : 560.5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.09 (s, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.75 (s, 4H), 5.22 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.41-7.60 (m, 5H), 7.63-7.75 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.44 (d, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[1992] 实施例333:



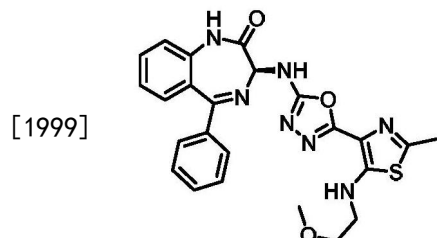
[1994] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例333,其中使用3-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氰基吡啶甲酸(其类似于实施例140中的5-氰基-3-吗啉代吡啶甲酸而制备)代替6-氟-2-吗啉代烟酸。ESI-MS  $m/z$ : 533.5  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.86 (s, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.84-3.97 (d, 2H), 5.21 (d, 1H), 7.23-7.40 (m, 3H), 7.40-7.60 (m, 5H), 7.68 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.39 (d, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[1995] 实施例334:

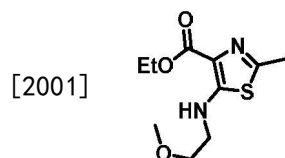


[1997] 使用类似于用于制备实施例272的过程制备实施例334,其中使用4-溴-1,2,5-噻二唑-3-羧酸甲酯代替2-甲基-5-溴噻唑-4-羧酸甲酯。ESI-MS  $m/z$ : 560.5  $[M+H]^+$ 。

[1998] 实施例335:

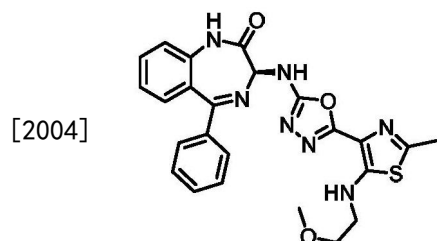


[2000] 实施例335步骤a:



[2002] 将5-氨基-2-甲基噻唑-4-羧酸乙酯(1.7g, 9.0mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(1.2g, 9.0mmol)和 $Cs_2CO_3$ (4.4g, 13.5mmol)在DMF(10mL)中的溶液加热至50℃保持7小时,然后冷却至室温。通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $H_2O$ )纯化粗产物以得到为橙色油状物的5-((2-甲氧基乙基)氨基)-2-甲基噻唑-4-羧酸乙酯(850mg, 3.48mmol, 39%)。ESI-MS  $m/z$ : 245.2  $[M+H]^+$ 。

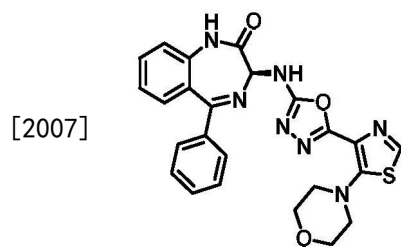
[2003] 实施例335步骤b:



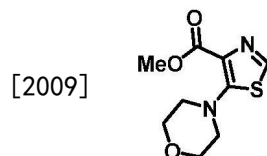
[2005] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例335,其中使用5-((2-甲氧基乙基)氨基)-2-甲基噻唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI-MS  $m/z$ : 490.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.52 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.38 (d,  $J=5.4$ Hz, 2H), 3.52 (m, 2H), 5.11 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.22-7.37 (m, 3H), 7.40-7.58 (m, 5H),

7.67 (m, 1H), 8.89 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 10.95 (s, 1H)。

[2006] 实施例336:

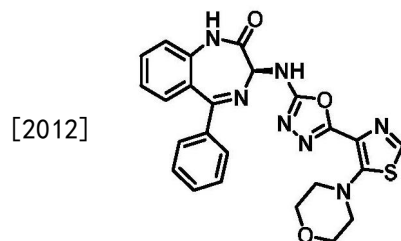


[2008] 实施例336步骤a:



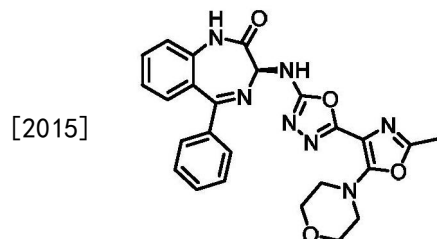
[2010] 在经烘箱干燥的小瓶中,将5-溴噻唑-4-羧酸甲酯(200mg, 0.90mmol)溶于MeCN (2.4mL)中。依次向小瓶中添加吗啉(87 $\mu$ L, 0.99mmol)和DBU(0.2mL, 1.35mmol)。将小瓶密封并加热至80℃保持5小时。将小瓶冷却至室温,然后用水淬灭。用EtOAc萃取水层(3 $\times$ )。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。在硅胶(己烷/EtOAc:0%至80%)上纯化粗产物以提供为白色固体的5-吗啉代噻唑-4-羧酸甲酯(120mg, 58%)。ESI MS  $m/z=229.1$  [M+H]<sup>+</sup>。

[2011] 实施例336步骤b:



[2013] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例336,其中使用5-吗啉代噻唑-4-羧酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z=488.1537$  [M+H]<sup>+</sup>。

[2014] 实施例337:

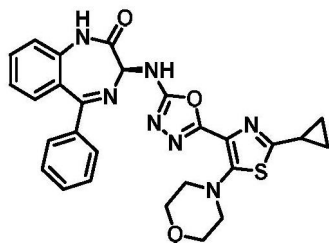


[2016] 使用类似于用于制备实施例272的过程制备实施例337,其中使用5-溴噻唑-4-羧酸乙酯代替2-甲基-5-溴噻唑-4-羧酸甲酯。ESI MS  $m/z=486.2$  [M+H]<sup>+</sup>。

[2017] 实施例338:

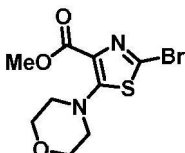


[2018]



[2019] 实施例338步骤a:

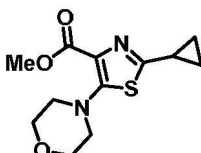
[2020]



[2021] 在经烘箱干燥的小瓶中,将在实施例336中制备的5-吗啉代噻唑-4-羧酸甲酯(247mg, 1.08mmol)溶于MeCN(5.4mL)中。在室温下,将NBS(208mg, 1.17mmol)一次性添加到小瓶中。使反应在室温下搅拌直至原料耗尽。将反应混合物浓缩,并在硅胶(己烷/EtOAc: 0%至80%)上纯化以提供为白色固体的2-溴-5-吗啉代噻唑-4-羧酸甲酯(256mg, 77%)。ESI MS  $m/z = 309.0 [M+H]^+$ 。

[2022] 实施例338步骤b:

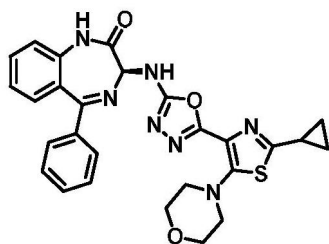
[2023]



[2024] 向小瓶中添加2-溴-5-吗啉代噻唑-4-羧酸甲酯(212mg, 0.69mmol)、环丙基硼酸(65mg, 0.76mmol)、 $K_2CO_3$ (286mg, 2.07mmol)和 $Pd(PPh_3)_4$ (40mg, 0.04mmol)。将小瓶密封并用氮气抽真空。用注射器向小瓶中添加甲苯(2.9mL)和水(0.6mL)。将反应混合物加热至80℃,并在该温度下搅拌20小时。将小瓶冷却至室温,并用水淬灭。水层用EtOAc萃取(3×)。有机层用 $NaSO_4$ 干燥,过滤并浓缩。将粗产物添加至硅胶柱,并用乙酸乙酯/己烷0%至100%洗脱以得到为固体的2-环丙基-5-吗啉代噻唑-4-羧酸甲酯(76mg, 41%)。

[2025] 实施例338步骤c:

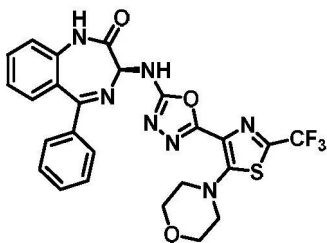
[2026]



[2027] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例338,其中使用2-环丙基-5-吗啉代噻唑-4-羧酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z = 528.4 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0.72-1.00 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.82-3.16 (m, 4H), 3.54-3.90 (m, 4H), 5.14 (d,  $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.22-7.41 (m, 3H), 7.41-7.60 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 9.07 (d,  $J = 8.4$ Hz, 1H), 10.97 (s, 1H)。

[2028] 实施例339:

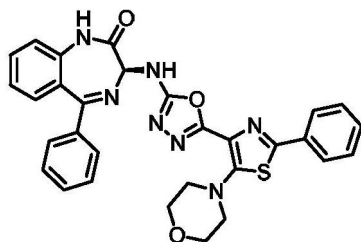
[2029]



[2030] 使用类似于用于制备实施例272的过程制备实施例339,其中使用5-溴-2-(三氟甲基)噻唑-4-羧酸乙酯代替2-甲基-5-溴噻唑-4-羧酸甲酯。ESI-MS  $m/z$ : 556.1  $[M+H]^+$ 。

[2031] 实施例340:

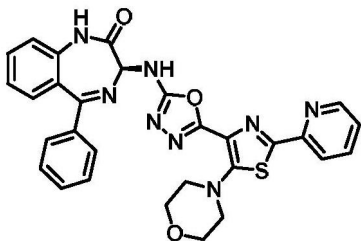
[2032]



[2033] 使用类似于用于制备实施例338的过程制备实施例340,其中使用苯基硼酸代替环丙基硼酸。ESI MS  $m/z$  = 564.1823  $[M+H]^+$ 。

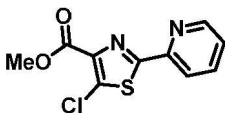
[2034] 实施例341:

[2035]



[2036] 实施例341步骤a:

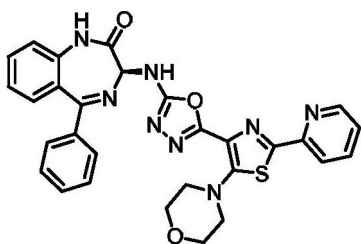
[2037]



[2038] 向经烘箱干燥的小瓶中,添加2-溴-5-氯噻唑-4-羧酸甲酯(200mg, 0.78mmol)和Pd(PH<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(90mg, 0.08mmol)。将小瓶密封并抽真空,并重新充入氮气(3×)。向密封的小瓶中依次添加THF(3.9mL)和吡啶-2-基锌(II)溴化物(1.9mL, 0.94mmol)。将小瓶加热至65℃过夜。使反应混合物冷却,然后用水和EtOAc稀释。将水层用EtOAc萃取两次。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将粗产物添加硅胶柱并用乙酸乙酯/己烷0%至100%洗脱以得到为固体的5-氯-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-羧酸甲酯(106mg, 53%产率)。ESI MS  $m/z$  = 255.0  $[M+H]^+$ 。

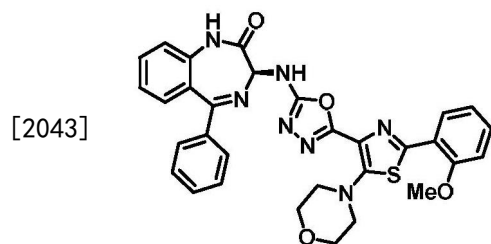
[2039] 实施例341步骤b:

[2040]

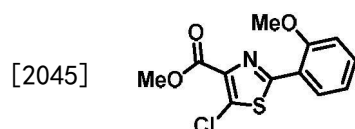


[2041] 使用类似于用于制备实施例272的过程制备实施例341,其中使用5-氯-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-羧酸甲酯代替2-甲基-5-溴噻唑-4-羧酸甲酯。ESI MS  $m/z=565.3[M+H]^+$ 。

[2042] 实施例342:

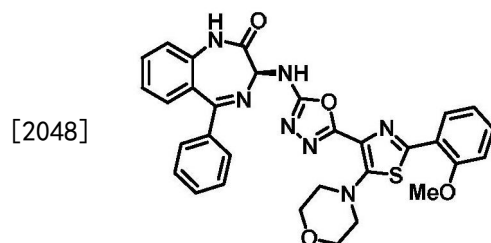


[2044] 实施例342步骤a:



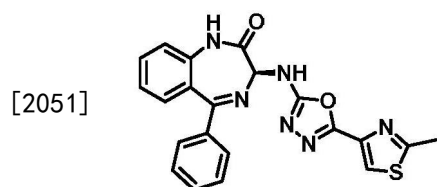
[2046] 向小瓶中添加2-溴-5-氯噻唑-4-羧酸甲酯(200mg,0.78mmol)、(2-甲氧基苯基)硼酸(142mg,0.94mmol)、 $Pd(Ph_3P)_4$ (90mg,0.08mmol)和 $K_2CO_3$ (323mg,2.34mmol)。将小瓶密封并用氮气(3×)抽真空。将向密封的小瓶中添加甲苯(3.2mL)和水(650μL)。将小瓶加热至80℃并搅拌过夜。将反应混合物用水和EtOAc稀释。将水层用EtOAc萃取两次。有机层用 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并浓缩。将粗产物添加至硅胶柱,并用乙酸乙酯/己烷0%至50%洗脱以得到为白色固体的5-氯-2-(2-甲氧基苯基)噻唑-4-羧酸甲酯(150mg,68%产率)。ESI MS  $m/z=284.0[M+H]^+$ 。

[2047] 实施例342步骤b:



[2049] 使用类似于用于制备实施例272的过程制备实施例342,其中使用5-氯-2-(2-甲氧基苯基)噻唑-4-羧酸甲酯代替2-甲基-5-溴噻唑-4-羧酸甲酯。ESI MS  $m/z=594.3[M+H]^+$ 。

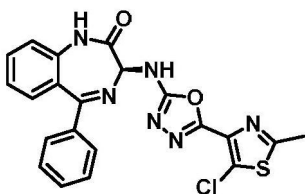
[2050] 实施例343:



[2052] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例343,其中使用2-甲基噻唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z=417.1[M+H]^+$ 。

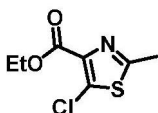
[2053] 实施例344:

[2054]



[2055] 实施例344步骤a:

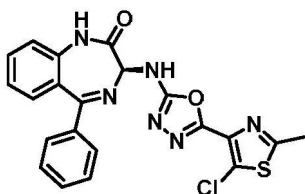
[2056]



[2057] 向经烘箱干燥的小瓶中,将2-甲基噻唑-4-羧酸乙酯(1.0g,5.84mmol)溶于对空气开放的DMF(29mL)中以得到黄色溶液。向该溶液中添加1,3,5-三氯-1,3,5-三嗪烷-2,4,6-三酮(1.1g,4.67mmol)并在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。有机层用NaSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将粗产物添加至硅胶柱,并用乙酸乙酯/己烷0%至20%洗脱以得到为油状物的5-氯-2-甲基噻唑-4-羧酸乙酯(257mg,21%产率)。ESI MS  $m/z$  = 206.0  $[M+H]^+$ 。

[2058] 实施例344:

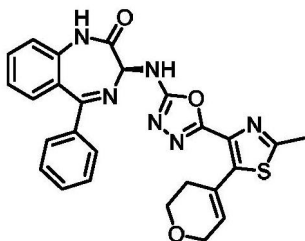
[2059]



[2060] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例344,其中使用5-氯-2-甲基噻唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z$  = 451.1  $[M+H]^+$ 。

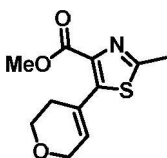
[2061] 实施例345:

[2062]



[2063] 实施例345步骤a:

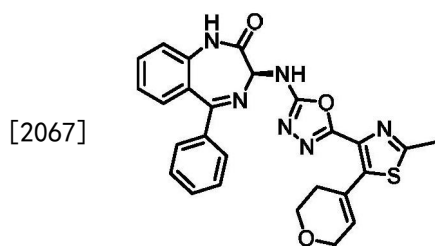
[2064]



[2065] 向经烘箱干燥的小瓶中,在氮气下,将5-溴-2-甲基噻唑-4-羧酸甲酯(600mg,2.54mmol)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(587mg,2.80mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O(1.5g,6.61mmol)和SPhos Pd G3(66mg,0.08mmol)溶于DMF(4.4ml)和水(436μl)中以得到黄色混悬液。将所得混合物在100℃下加热24小时。将反应混合物冷却至室温,并用EtOAc稀释。水层用EtOAc(2×10mL)萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将粗产物添加至硅胶柱并用乙酸乙酯/己烷0%至40%洗脱以得到为白色固体的5-(3,6-二

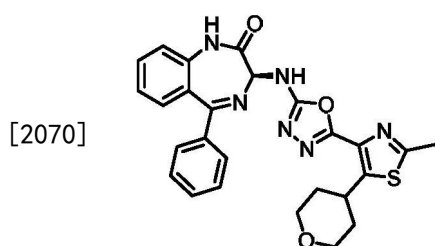
氢-2H-吡喃-4-基)-2-甲基噻唑-4-羧酸甲酯(170mg,,28%产率)。

[2066] 实施例345步骤b:



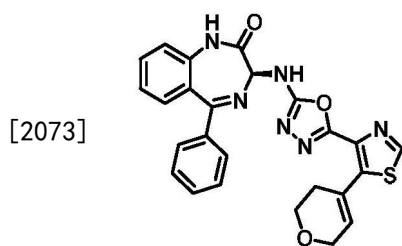
[2068] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例345,其中使用5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-甲基噻唑-4-羧酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z=499.2[M+H]^+$ 。

[2069] 实施例346:



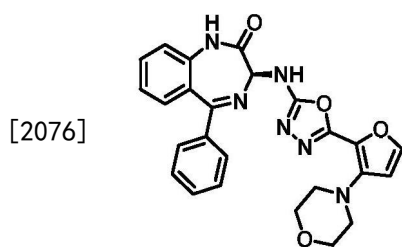
[2071] 向圆底烧瓶中,将(S)-3-((5-(5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-甲基噻唑-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮(实施例345)(23mg,0.05mmol)溶于MeOH(2mL)中以得到澄清溶液。向反应混合物中一次性添加钯碳(5mg,0.05mmol)。将烧瓶密封并用氢气球抽真空。将反应在氢气下搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应混合物,用EtOAc洗涤并浓缩以提供为白色固体的(S)-3-((5-(2-甲基-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮(17mg,74%产率)。ESI MS  $m/z=501.2[M+H]^+$ 。

[2072] 实施例347:

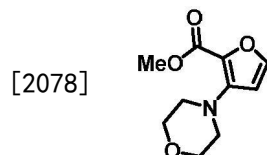


[2074] 使用类似于用于制备实施例345的过程制备实施例347,其中使用5-溴噻唑-4-羧酸甲酯代替5-溴-2-甲基噻唑-4-羧酸甲酯。ESI MS  $m/z=485.1[M+H]^+$ 。

[2075] 实施例348:

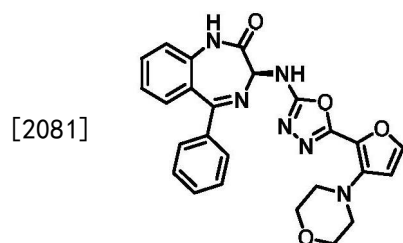


[2077] 实施例348步骤a:



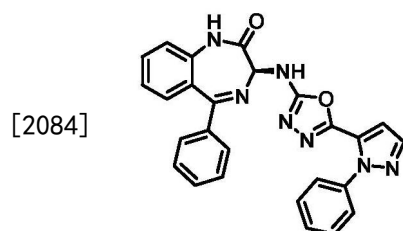
[2079] 在经烤箱干燥的圆底烧瓶中,在氮气下,将碘化钾(706mg,4.25mmol)、碳酸钾(588mg,4.25mmol)和3-氨基呋喃-2-羧酸甲酯(300mg,2.13mmol)溶于DMA(6.0mL)中以得到澄清的混悬液。将烧瓶密封,并通过注射器向反应混合物中添加1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(542mg,2.34mmol)。将烧瓶加热至120℃并搅拌过夜。将烧瓶冷却至室温并用水稀释。水层用DCM萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将粗产物添加至硅胶柱,并用乙酸乙酯/己烷0%至100%洗脱以得到为白色固体的3-吗啉呋喃-2-羧酸甲酯(257mg,57%产率)。ESI MS m/z=212.1[M+H]<sup>+</sup>。

[2080] 实施例348步骤b:

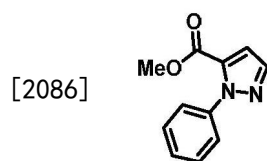


[2082] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例348,其中使用3-吗啉呋喃-2-羧酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS m/z=471.2[M+H]<sup>+</sup>。

[2083] 实施例349:



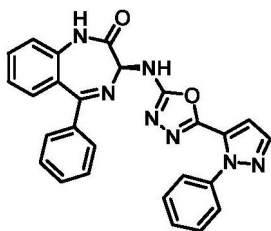
[2085] 实施例349步骤a:



[2087] 在装有冷凝器的圆底烧瓶中,将1-苯基-1H-吡唑-5-羧酸(1g,5.31mmol)溶于甲醇(13mL)中。将烧瓶冷却至0℃,并逐滴添加SOCl<sub>2</sub>(1.2mL,16.47mmol)。将烧瓶温热至60℃并搅拌过夜。将烧瓶冷却至室温,并用水淬灭。水层用饱和NaHCO<sub>3</sub>碱化,并用EtOAc萃取。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。分离到为白色固体的1-苯基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(0.93g,87%产率)。ESI MS m/z=203.1[M+H]<sup>+</sup>。

[2088] 实施例349步骤b:

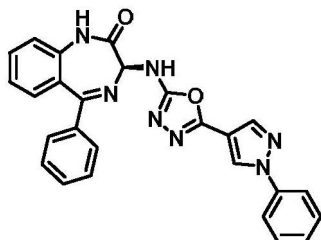
[2089]



[2090] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例349,其中使用1-苯基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z=462.2[M+H]^+$ 。

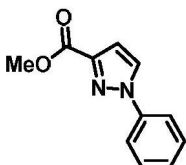
[2091] 实施例350:

[2092]



[2093] 实施例350步骤a:

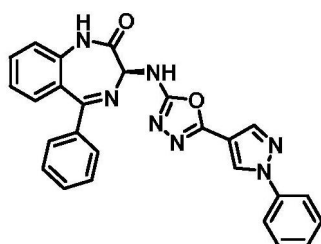
[2094]



[2095] 在装有冷凝器的圆底烧瓶中,将1-苯基-1H-吡唑-3-羧酸(0.25g,1.33mmol)溶于甲醇(6mL)中。将烧瓶冷却至0℃,并向烧瓶中滴加三甲基甲硅烷基重氮甲烷(2.7mL,5.32mmol,2M)。将烧瓶温热至室温并搅拌2小时。将反应混合物浓缩并溶于EtOAc和水中。水层用EtOAc(3×)萃取。有机层用NaSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将粗产物添加至硅胶柱,并用乙酸乙酯/己烷0%至50%洗脱以提供为白色固体的1-苯基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(136mg,51%产率)。ESI MS  $m/z=203.1[M+H]^+$ 。

[2096] 实施例350步骤b:

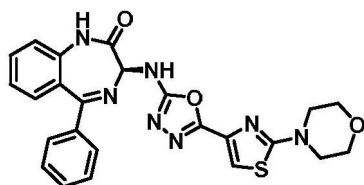
[2097]



[2098] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例350,其中使用1-苯基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z=462.2[M+H]^+$ 。

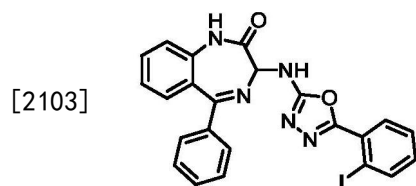
[2099] 实施例351:

[2100]



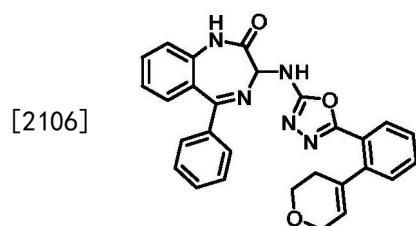
[2101] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例351,其中使用2-吗啉代噻唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z=488.2[M+H]^+$ 。

[2102] 实施例352:



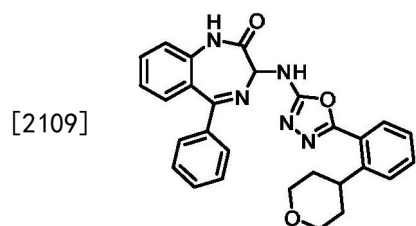
[2104] 使用类似于用于制备实施例20的过程制备实施例352,其中使用2-碘苯甲酸代替5-氯咪唑-2-羧酸。ESI MS  $m/z=522.0[M+H]^+$ 。

[2105] 实施例353:



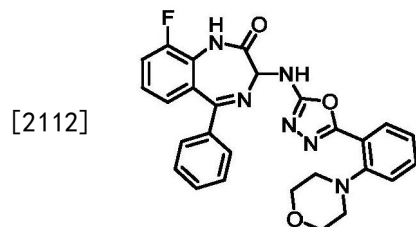
[2107] 使用类似于用于制备实施例345的过程制备实施例353,其中使用3-((5-(2-碘苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮代替5-溴-2-甲基噻唑-4-羧酸甲酯。ESI MS  $m/z=478.2[M+H]^+$ 。

[2108] 实施例354:



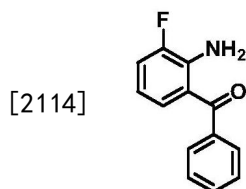
[2110] 使用类似于用于制备实施例346的过程制备实施例354,其中使用3-((5-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮代替(S)-3-((5-(5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-甲基噻唑-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮。ESI MS  $m/z=480.3[M+H]^+$ 。

[2111] 实施例355:



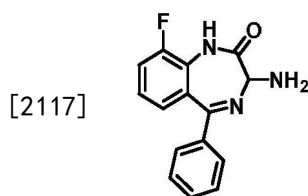
[2113] 实施例355步骤a:





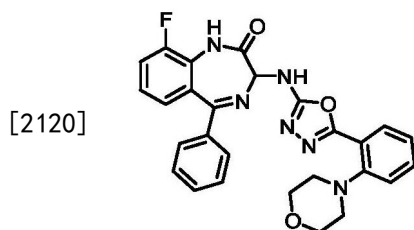
[2115] 在0℃在N<sub>2</sub>下向2-氨基-3-氟苄腈(25g,0.18mol)在THF(400mL)中的溶液中滴加PhMgBr(120mL,3M)超过30min。将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后添加HCl/H<sub>2</sub>O(400mL,6M),并将反应混合物在室温下搅拌0/N。LCMS显示反应完成。除去有机层,残余物相用EA(×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并通过硅胶色谱法(PE/EA=1/0-10/1)纯化以得到为黄色固体的期望的化合物(31.5g,78%)。ESI-MS m/z:216.0[M+H]<sup>+</sup>。

[2116] 实施例355步骤b:



[2118] 使用类似于用于制备实施例1中的(Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮的过程制备3-氨基-9-氟-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮,其中使用(2-氨基-3-氟苯基)(苯基)甲酮代替2-苯甲酰苯胺。ESI-MS m/z:270.1[M+H]<sup>+</sup>。

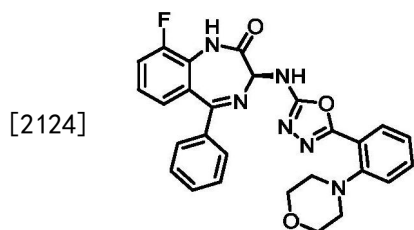
[2119] 实施例355步骤c:



[2121] 使用类似于用于制备实施例21的过程制备实施例355,其中分别使用3-氨基-9-氟-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮和2-吗啉代苯并酰肼代替(Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮和四氢-2H-吡喃-4-碳酰肼。ESI-MS m/z:499.4[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ2.83-2.93(m,4H),3.69(dd,J=5.4,3.4Hz,4H),5.15-5.24(m,1H),7.11-7.18(m,3H),7.25-7.32(m,1H),7.40-7.72(m,8H),9.02(d,J=7.9Hz,1H),10.92(t,J=13.9Hz,1H)。

[2122] 通过手性分离纯化实施例355(300mg,0.60mmol)以得到为浅黄色固体的产物355a(102mg,33%)和为浅黄色固体的355b(103mg,35%)。

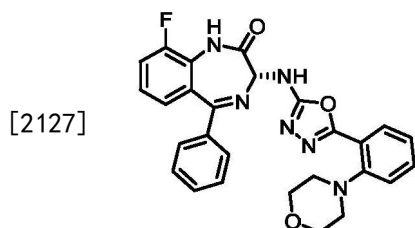
[2123] 实施例355a:



[2125] ESI-MS m/z:499.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ2.88(dd,J=5.6,3.5Hz,

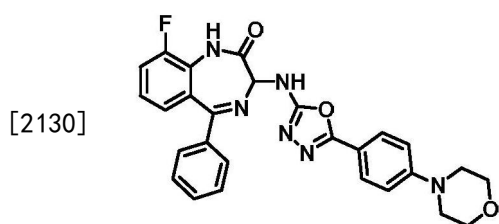
4H), 3.70 (dd,  $J=5.6, 3.5\text{Hz}$ , 4H), 5.25 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.07-7.24 (m, 3H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.41-7.72 (m, 8H), 9.13 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 10.96 (s, 1H)。

[2126] 实施例355b:



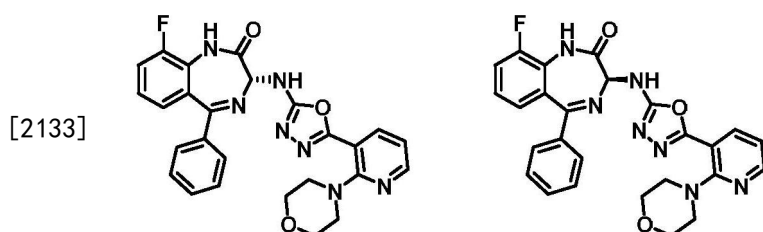
[2128] ESI-MS  $m/z$ : 499.1  $[M+H]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.83-2.93 (m, 4H), 3.65-3.75 (m, 4H), 5.25 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.07-7.24 (m, 3H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.41-7.72 (m, 8H), 9.13 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 10.96 (s, 1H)。

[2129] 实施例356:



[2131] 使用类似于用于制备实施例355的过程制备实施例355,其中使用4-吗啉代苯并酰肼代替2-吗啉代苯并酰肼。ESI-MS  $m/z$ : 499.4  $[M+H]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.23 (t,  $J=4.9\text{Hz}$ , 4H), 3.74 (dd,  $J=6.1, 3.6\text{Hz}$ , 4H), 5.21 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.01-7.13 (m, 2H), 7.18 (dd,  $J=8.0, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (td,  $J=8.0, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 7.40-7.72 (m, 8H), 8.96 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 10.93 (s, 1H)。

[2132] 实施例357和358:

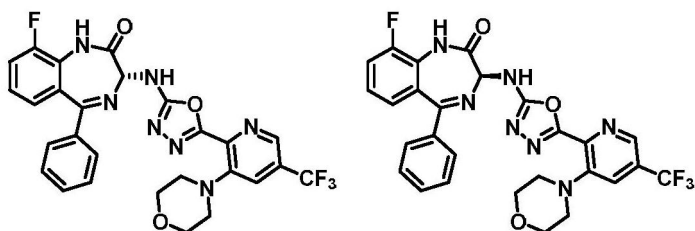


[2134] 使用类似于用于制备实施例355的过程制备实施例357和358,其中使用2-吗啉代烟碱酰肼代替2-吗啉代苯并酰肼,然后进行手性分离。

[2135] 实施例357: ESI-MS  $m/z$ : 500.2  $[M+H]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.15 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 3.68 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 4H), 5.25 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.99-7.09 (m, 1H), 7.18 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.26-7.40 (m, 1H), 7.48-7.65 (m, 6H), 7.97 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 8.35 (d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 9.19 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 10.96 (s, 1H)。实施例358: ESI-MS  $m/z$ : 500.2  $[M+H]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.14 (s, 4H), 3.69 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 4H), 5.25 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.98-7.09 (m, 1H), 7.18 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.65 (m, 6H), 7.97 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 8.35 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 9.20 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 10.96 (s, 1H)。

[2136] 实施例359和360:

[2137]



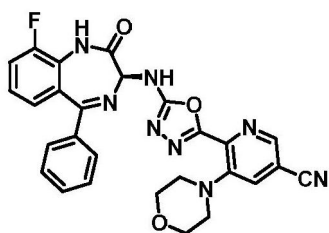
[2138] 使用类似于用于制备实施例355的过程制备实施例359和360,其中使用3-吗啉代-5-(三氟甲基)吡啶甲酰胺代替2-吗啉代苯并酰胺,然后进行手性分离。

[2139] 实施例359:ESI-MS  $m/z$ :568.4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 3.07 (dd,  $J=5.7, 3.2$ Hz, 4H), 3.61-3.77 (m, 4H), 5.30 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 7.19 (d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.41-7.75 (m, 6H), 7.89 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.43 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 10.90 (s, 1H)。

[2140] 实施例360:ESI-MS  $m/z$ :568.4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 3.02-3.12 (m, 4H), 3.72 (dd,  $J=5.9, 3.2$ Hz, 4H), 5.29 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J=7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.41-7.70 (m, 6H), 7.89 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.43 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.92 (s, 1H)。

[2141] 实施例361:

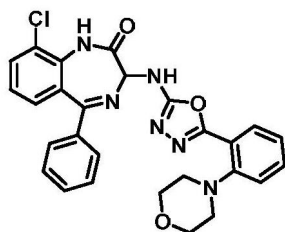
[2142]



[2143] 使用类似于用于制备实施例325的过程制备实施例361,不同之处在于使用(S)-3-氨基-9-氟-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮代替(S)-3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮(A)。以与(S)-3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮(A)类似的方式制备(S)-3-氨基-9-氟-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮。ESI-MS  $m/z$ :525.3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 3.03 (s, 4H), 3.72-3.80 (m, 4H), 5.23-5.31 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.45-7.66 (m, 6H), 8.13-8.14 (m, 1H), 8.73 (m, 1H), 9.41-9.49 (m, 1H), 10.96 (s, 1H)。

[2144] 实施例362:

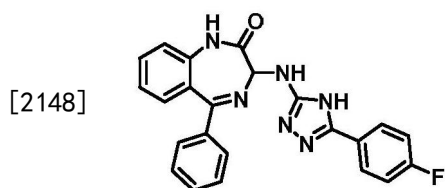
[2145]



[2146] 使用类似于用于制备实施例355的过程制备实施例355,其中使用2-氨基-3-氯苄腈代替2-氨基-3-氟苄腈。ESI-MS  $m/z$ :499.4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 2.83-2.93 (m, 4H), 3.62-3.77 (m, 4H), 5.18 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.07-7.22 (m, 2H), 7.33 (d,  $J=4.6$ Hz, 2H), 7.41-7.61 (m, 6H), 7.67 (dd,  $J=7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.85 (q,  $J=4.2$ Hz, 1H), 9.13 (d,  $J=$

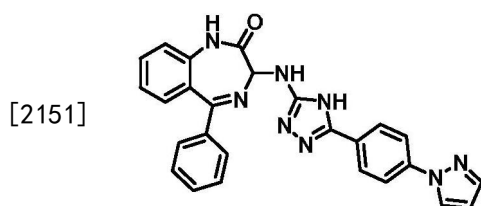
8.7Hz, 1H), 10.64 (s, 1H)。

[2147] 实施例363:

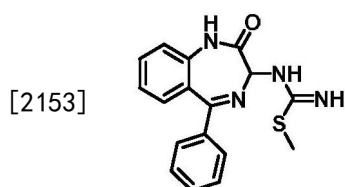


[2149] 使用类似于用于制备实施例86的过程制备实施例363, 其中使用4-氟苯甲酰基异硫氰酸酯代替苯甲酰基异硫氰酸酯。ESI-MS  $m/z$ : 413.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.19 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 7.15-7.72 (m, 12H), 7.79-7.93 (m, 2H), 10.97 (s, 1H), 12.26 (s, 1H)。

[2150] 实施例364:

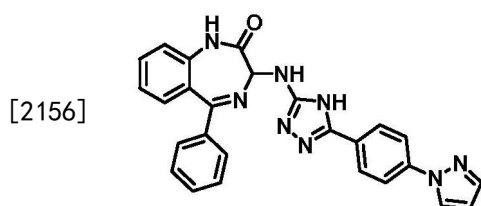


[2152] 实施例364步骤a:



[2154] 将MeI (577mg, 4.1mmol) 和来自实施例90步骤a的1-(2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-3-基)硫脲 (1.2g, 3.9mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液回流1小时。将其浓缩以得到1.4g (粗品) 的为橙色固体的期望的化合物, 其直接用于下一步骤。ESI-MS  $m/z$ : 325.0  $[M+H]^+$ 。

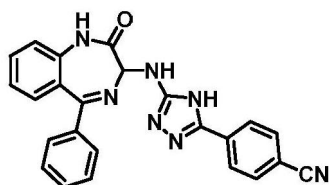
[2155] 实施例364步骤b:



[2157] 将4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酰肼 (103mg, 0.51mmol)、来自步骤a的化合物 (150mg, 0.463mmol) 在吡啶 (5mL) 中的溶液在油浴中回流1小时。通过制备型HPLC (MeCN/ $H_2O$ ) 纯化粗产物以得到为白色固体的标题化合物 (27mg, 13%)。ESI-MS  $m/z$ : 461.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.21 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 7.22-7.58 (m, 9H), 7.57-7.82 (m, 2H), 7.90 (m, 4H), 8.51 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 10.97 (s, 1H), 12.40 (s, 1H)。

[2158] 实施例365:

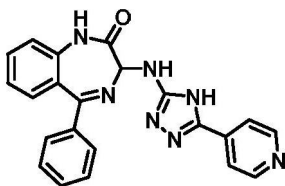
[2159]



[2160] 使用类似于用于制备实施例364的过程制备实施例365,其中使用4-氰基苯并酰肼代替4-(1H-吡唑-1-基)苯并酰肼。ESI-MS  $m/z$ : 420.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.21 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.20-7.37 (m, 3H), 7.38-7.55 (m, 5H), 7.66 (m, 2H), 7.84 (d,  $J=8.3$ Hz, 2H), 7.93-8.08 (m, 2H), 10.97 (s, 1H), 12.66 (s, 1H)。

[2161] 实施例366:

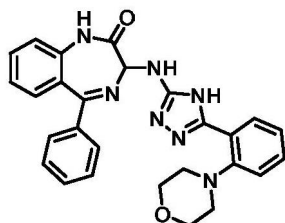
[2162]



[2163] 使用类似于用于制备实施例364的过程制备实施例366,其中使用异烟酰肼代替4-(1H-吡唑-1-基)苯并酰肼。ESI-MS  $m/z$ : 396.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.23 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.20-7.54 (m, 8H), 7.57-7.84 (m, 4H), 8.51-8.69 (m, 2H), 10.98 (d,  $J=11.8$ Hz, 1H), 12.62 (s, 1H)。

[2164] 实施例367:

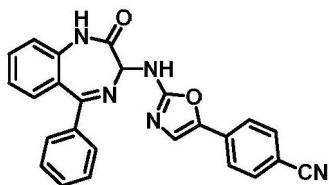
[2165]



[2166] 使用类似于用于制备实施例364的过程制备实施例367,其中使用2-吗啉代苯并酰肼代替4-(1H-吡唑-1-基)苯并酰肼。ESI-MS  $m/z$ : 480.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.77 (m, 4H), 3.62 (s, 4H), 5.21 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.46 (m, 5H), 7.59-7.68 (m, 2H), 10.89 (s, 1H), 12.80 (s, 1H)。

[2167] 实施例368:

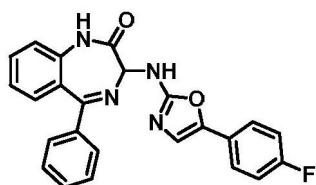
[2168]



[2169] 使用类似于用于制备实施例84的过程制备实施例368,其中使用4-(2-叠氮基乙酰基)苄腈代替2-叠氮基-1-苯基乙酮。ESI-MS  $m/z$ : 410.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.20 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 6H), 7.51-7.55 (m, 3H), 7.64-7.86 (m, 2H), 9.00 (s, 1H), 10.95 (s, 1H)。

[2170] 实施例369:

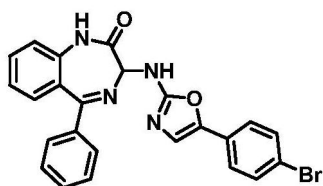
[2171]



[2172] 使用类似于用于制备实施例84的过程制备实施例369,其中使用2-叠氮基-1-(4-氟苯基)乙-1-酮代替2-叠氮基-1-苯基乙酮。ESI-MS  $m/z$ : 413.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.17-5.19 (d,  $J=8.0$ , 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.27-7.36 (m, 3H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.51-7.57 (m, 7H), 7.65-7.69 (m, 1H), 8.70-8.73 (m, 1H), 10.95 (s, 1H)。

[2173] 实施例370:

[2174]



[2175] 使用类似于用于制备实施例84的过程制备实施例370,其中使用2-叠氮基-1-(4-溴苯基)乙-1-酮代替2-叠氮基-1-苯基乙酮。ESI-MS  $m/z$ : 475.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.17-5.19 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 7H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.61-7.68 (m, 1H), 8.75-8.77 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 10.93 (s, 1H)。

[2176] 实施例371:

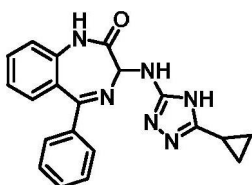
[2177]



[2178] 使用类似于用于制备实施例95的过程制备实施例371,其中使用2-氯-5-苯基嘧啶代替3-氯-6-苯基吡嗪。ESI-MS  $m/z$ : 406.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.56 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.47 (m, 10H), 7.62-7.77 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.20 (d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.95 (s, 1H)。

[2179] 实施例372:

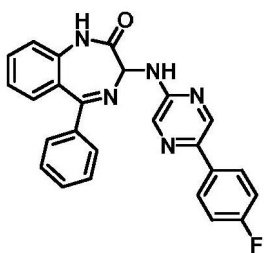
[2180]



[2181] 使用类似于用于制备实施例86的过程制备实施例372,其中使用环丙烷羰基异硫氰酸酯代替苯甲酰基异硫氰酸酯。ESI-MS  $m/z$ : 359.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.77 (d,  $J=35.3$ Hz, 4H), 1.77 (m, 1H), 5.03 (d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 7.19-7.37 (m, 3H), 7.39-7.55 (m, 5H), 7.63 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 10.86 (s, 1H)。

[2182] 实施例373:

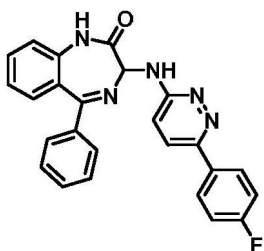
[2183]



[2184] 使用类似于用于制备实施例95的过程制备实施例373,其中使用2-氯-5-(4-氟苯基)吡嗪代替3-氯-6-苯基吡嗪。ESI-MS  $m/z$ :424.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.52 (d,  $J=7.7$ Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.42-7.60 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 7.90-8.03 (m, 2H), 8.30-8.46 (m, 2H), 8.48-8.58 (m, 1H), 10.76-11.18 (m, 1H)。

[2185] 实施例374:

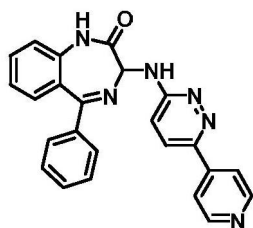
[2186]



[2187] 使用类似于用于制备实施例95的过程制备实施例374,其中使用3-氯-6-(4-氟苯基)吡嗪代替3-氯-6-苯基吡嗪。ESI-MS  $m/z$ :424.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.64 (d,  $J=6.2$ Hz, 1H), 7.23-7.40 (m, 5H), 7.41-7.61 (m, 6H), 7.68 (m, 1H), 7.94-8.18 (m, 3H), 8.79 (s, 1H), 11.02 (s, 1H)。

[2188] 实施例375:

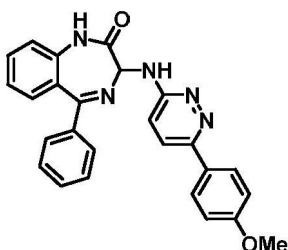
[2189]



[2190] 使用类似于用于制备实施例95的过程制备实施例375,其中使用3-氯-6-(吡啶-4-基)吡嗪代替3-氯-6-苯基吡嗪。ESI-MS  $m/z$ :407.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.73 (d,  $J=7.5$ Hz, 1H), 7.24-7.43 (m, 4H), 7.43-7.62 (m, 5H), 7.69 (m, 1H), 7.93-8.02 (m, 2H), 8.06 (d,  $J=9.4$ Hz, 1H), 8.38 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 8.62-8.72 (m, 2H), 10.93 (s, 1H)。

[2191] 实施例376:

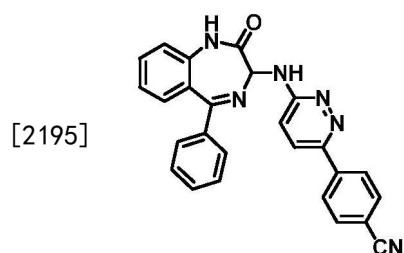
[2192]



[2193] 使用类似于用于制备实施例95的过程制备实施例376,其中使用3-氯-6-(4-甲氧基苯基)吡嗪代替3-氯-6-苯基吡嗪。ESI-MS  $m/z$ :436.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$

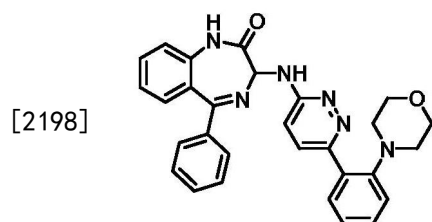
3.79 (s, 3H) , 5.68 (d, J=7.8Hz, 1H) , 6.96-7.07 (m, 2H) , 7.28 (m, 2H) , 7.36 (m, 2H) , 7.43-7.53 (m, 4H) , 7.67 (m, 1H) , 7.83-7.95 (m, 3H) , 8.03 (d, J=7.9Hz, 1H) , 8.44 (s, 1H) , 10.92 (s, 1H) 。

[2194] 实施例377:



[2196] 使用类似于用于制备实施例95的过程制备实施例377,其中使用4-(6-氯吡嗪-3-基)苄腈代替3-氯-6-苯基吡嗪。ESI-MS  $m/z$ : 431.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.74 (d, J=7.4Hz, 1H) , 7.27-7.43 (m, 4H) , 7.44-7.59 (m, 5H) , 7.66-7.75 (m, 1H) , 7.92-8.01 (m, 2H) , 8.03-8.12 (m, 1H) , 8.16-8.26 (m, 2H) , 8.37 (d, J=7.4Hz, 1H) , 10.96 (s, 1H) 。

[2197] 实施例378:

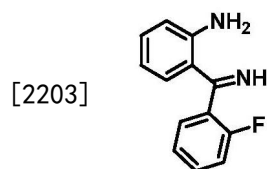


[2199] 使用类似于用于制备实施例95的过程制备实施例378,其中使用4-(2-(6-氯吡嗪-3-基)苯基)吗啉代替3-氯-6-苯基吡嗪。ESI-MS  $m/z$ : 491.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.66-2.84 (m, 4H) , 3.49-3.66 (m, 4H) , 5.70 (m, 1H) , 7.07-7.19 (m, 2H) , 7.19-7.31 (m, 2H) , 7.35 (m, 3H) , 7.43-7.57 (m, 6H) , 7.67 (m, 1H) , 7.96 (m, 1H) , 8.08 (d, J=7.9Hz, 1H) , 10.68 (s, 1H) 。

[2200] 实施例379:



[2202] 实施例379步骤a:

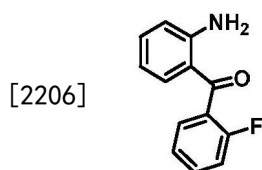


[2204] 将苯胺 (4.65g, 50mmol) 在DCE (100mL) 中的溶液在0℃下搅拌10分钟。然后缓慢添加BCl<sub>3</sub> (55mL, 55mmol, 在DCM中1M) , 然后将其在0℃下搅拌30分钟。添加2-氟苄腈 (12g, 100mmol) 和AlCl<sub>3</sub> (7.38g, 55mmol) , 并将混合物加热至80℃过夜。滤出固体并将滤液在真空下浓缩, 将其用水 (100mL) 稀释并用EA (3×100mL) 萃取。将有机相在真空下浓缩。粗产物直



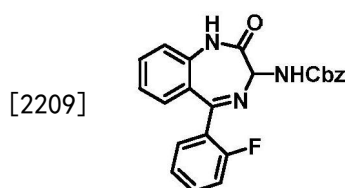
接用于下一步骤。ESI-MS  $m/z$ : 215.1  $[M+H]^+$ 。

[2205] 实施例379步骤b:



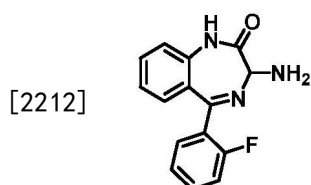
[2207] 将来自步骤a的化合物 (8.79g, 41.8mmol) 在HCl (60mL) 中的溶液在0℃下搅拌40分钟, 然后将溶液加热到80℃保持1小时。通过闪蒸 (MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化粗产物以得到为黄色固体的期望的化合物 (2.3g, 27%)。ESI-MS  $m/z$ : 216.1  $[M+H]^+$ 。

[2208] 实施例379步骤c:



[2210] 在0℃下, 向在实施例1步骤a中制备的2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-2-(苄氧基羰基氨基)乙酸 (3.6g, 11mmol) 和DMF (0.5mL) 在THF (100mL) 中的溶液中滴加(COCl)<sub>2</sub> (1.85g, 14.2mmol) 的溶液, 并搅拌1小时, 然后在0℃下向混合物中添加(2-氨基苯基)(2-氟苯基)甲酮 (1.08g, 5.0mmol) 和NMM (1.01g, 10.0mmol), 并在室温下搅拌1小时。过滤并添加在MeOH (50mL) 中的NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (7N) 并搅拌2小时, 用EA (100mL×3) 萃取, 用NaOH水溶液 (1N, 200mL) 洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 浓缩并通过HOAc (50mL) 溶解, 然后添加NH<sub>4</sub>OAc (4.37g, 31.0mmol), 并在室温下搅拌18小时。除去溶剂, 将其PH调节至9~10, 用Et<sub>2</sub>O (50mL) 洗涤以提供为灰白色固体的期望的化合物 (940mg, 47%)。ESI-MS  $m/z$ : 404.1  $[M+H]^+$ 。

[2211] 实施例379步骤d:



[2213] 将来自步骤c的化合物 (940mg, 2.3mmol) 溶于HBr/HOAc (3mL) 中, 并在70℃下搅拌30min。将反应混合物在0℃下冷却, 并添加Et<sub>2</sub>O (30mL), 过滤以提供为黄色固体的期望的化合物 (142mg, 23%)。ESI-MS  $m/z$ : 270.1  $[M+H]^+$ 。

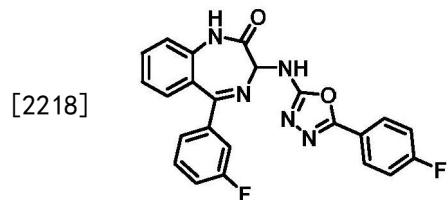
[2214] 实施例379步骤e:



[2216] 将TEA (1mL)、TCDI (140mg, 0.79mmol) 和来自步骤d的化合物 (142mg, 0.53mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液在25℃下搅拌1小时。然后向混合物中添加4-氟苯甲酰肼 (120mg, 0.78mmol) 和EDCI (764mg, 4mmol), 并在60℃下搅拌2h。将混合物冷却至0℃, 并添加H<sub>2</sub>O

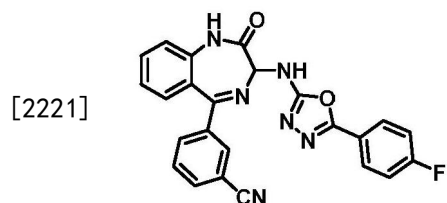
(60mL)。收集固体,并通过制备型HPLC纯化(MeCN/H<sub>2</sub>O)以提供为浅黄色固体的标题化合物(21mg,9%)。ESI-MS  $m/z$ :432.3[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ5.17 (d,J=8.6Hz,1H), 7.15-7.48 (m,7H), 7.50-7.71 (m,3H), 7.80-7.94 (m,2H), 9.17 (d,J=8.6Hz,1H), 11.08 (s, 1H)。

[2217] 实施例380:



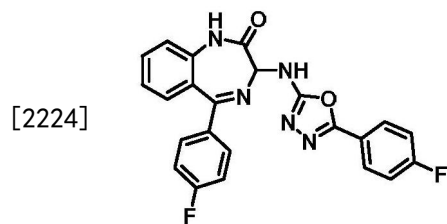
[2219] 使用类似于用于制备实施例379的过程制备实施例380,其中使用3-氟苄腈代替2-氟苄腈。ESI-MS  $m/z$ :432.1[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ5.18 (d,J=8.3Hz,1H), 7.22-7.48 (m,8H), 7.49-7.58 (m,1H), 7.70 (t,J=7.4Hz,1H), 7.81-7.96 (m,2H), 9.18 (d,J=8.4Hz,1H), 11.06 (s,1H)。

[2220] 实施例381:



[2222] 使用类似于用于制备实施例379的方法制备实施例381,其中使用间苯二甲腈代替2-氟苄腈。ESI-MS  $m/z$ :439.3[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ5.18 (d,J=8.3Hz,1H), 7.22-7.48 (m,8H), 7.49-7.58 (m,1H), 7.70 (t,J=7.4Hz,1H), 7.81-7.96 (m,2H), 9.18 (d,J=8.4Hz,1H), 11.06 (s,1H)。

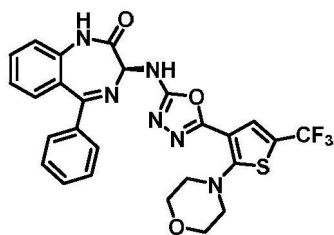
[2223] 实施例382:



[2225] 使用类似于用于制备实施例379的过程制备实施例382,其中使用4-氟苄腈代替2-氟苄腈。ESI-MS  $m/z$ :432.3[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ5.16 (d,J=8.5Hz,1H), 7.24-7.50 (m,7H), 7.51-7.64 (m,2H), 7.70 (m,1H), 7.82-7.95 (m,2H), 9.16 (d,J=8.5Hz,1H), 11.02 (s,1H)。

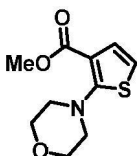
[2226] 实施例383:

[2227]



[2228] 实施例383步骤a:

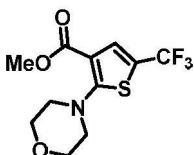
[2229]



[2230] 将2-氨基噻吩-3-羧酸甲酯(6.0g, 38.4mmol)的溶液溶于DMA(40mL)中,然后添加1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(26.5g, 115mmol)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (37.5g, 115.0mmol)。将混合物在80℃下搅拌5小时。将其用 $\text{H}_2\text{O}$ 稀释,用EA( $\times 3$ )萃取,并用盐水( $\times 2$ )洗涤。将有机层合并并浓缩,然后通过反相C18柱色谱法( $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ )纯化以得到为褐色液体的期望的化合物(8.0g)。ESI MS  $m/z = 227.9 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2231] 实施例383步骤b:

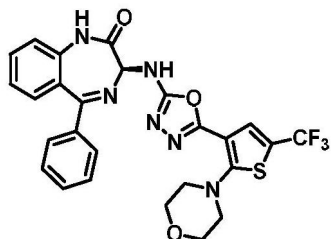
[2232]



[2233] 向 $\text{TMSCF}_3$ (2.13g, 15mmol)、KF(870mg)和来自步骤a的化合物(1.14g, 5mmol)在DMSO(40mL)中溶液添加碘代异苯二乙酸酯(4.83g, 15mmol),在室温下搅拌0.5小时。将其用 $\text{H}_2\text{O}$ (50mL)淬灭,并用DCM( $3\times$ )萃取, $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤以得到为褐色油状物的粗品2-吗啉代-5-(三氟甲基)噻吩-3-羧酸甲酯(5g)。ESI MS  $m/z = 296.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2234] 实施例383步骤c:

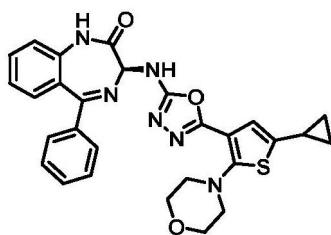
[2235]



[2236] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例404,其中使用2-吗啉代-5-(三氟甲基)噻吩-3-羧酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z = 555.4 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.11-3.21(m, 4H), 3.67-3.77(m, 4H), 5.12(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.38(m, 3H), 7.38-7.58(m, 5H), 7.59-7.72(m, 2H), 9.06(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 10.97(s, 1H)。

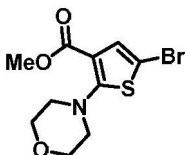
[2237] 实施例384:

[2238]



[2239] 实施例384步骤:

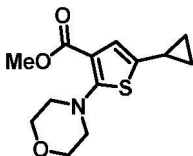
[2240]



[2241] 将来自383步骤a的2-吗啉代噻吩-3-羧酸甲酯(5.0g, 22mmol)、HBr (2mL) 和DMSO (2mL) 在EA (4mL) 中的溶液在室温下搅拌1小时。用水稀释所得溶液, 并用EA (×3) 萃取。将有机相浓缩, 并通过反相C18柱色谱法 (MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化以得到为褐色固体的期望的产物 (1.6g, 24%)。ESI MS  $m/z = 306.2 [M+H]^+$ 。

[2242] 实施例384步骤b:

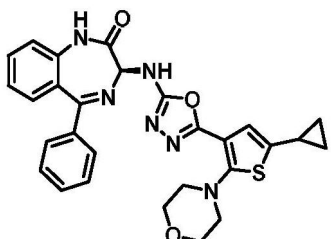
[2243]



[2244] 将环丙基硼酸 (276mg, 3.2mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (72mg, 0.32mmol)、Pcy<sub>3</sub>·HBF<sub>4</sub> (118mg, 0.32mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (680mg, 3.2mmol) 和来自步骤a的化合物 (488mg, 1.6mmol) 在H<sub>2</sub>O (2mL) 和甲苯 (10mL) 中的溶液在100℃下搅拌1小时。将其浓缩, 并用EA稀释。滤出固体。将滤液用盐水 (×2) 洗涤。将有机层合并并浓缩, 并通过反相C18柱色谱法 (MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化以得到660mg为褐色油状物的5-环丙基-2-吗啉代噻吩-3-羧酸甲酯。ESI MS  $m/z = 268.3 [M+H]^+$ 。

[2245] 实施例384步骤c:

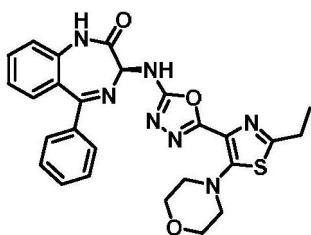
[2246]



[2247] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例384, 其中使用5-环丙基-2-吗啉代噻吩-3-羧酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z = 527.2 [M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.60-0.75 (m, 2H), 0.84-1.02 (m, 2H), 2.01-2.16 (ddt, J=13.3, 8.5, 4.8Hz, 1H), 2.93-3.02 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 4H), 5.08-5.18 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.86-6.93 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.23-7.40 (m, 3H), 7.41-7.60 (m, 5H), 7.62-7.74 (ddd, J=8.5, 7.0, 1.8Hz, 1H), 8.92-9.01 (d, J=8.6Hz, 1H), 10.95-11.02 (s, 1H)。

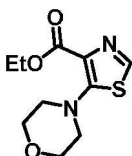
[2248] 实施例385:

[2249]



[2250] 实施例385步骤a:

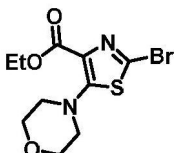
[2251]



[2252] 将2-溴-5-吗啉代噻唑-4-羧酸乙酯(10.0g, 42.6mmol)和吗啉(4.076g, 46.86mmol)的溶液溶于MeCN(100mL)中,然后添加DBU(9.712g, 63.9mmol)。将该混合物在80℃下搅拌1小时。将其浓缩,并通过硅胶柱以PE:EA=1:1纯化以得到为黄绿色固体的目标化合物(6.17g, 60%)。ESI MS  $m/z$  = 243.2  $[M+H]^+$ 。

[2253] 实施例385步骤b:

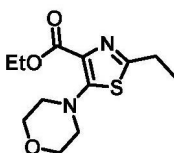
[2254]



[2255] 将NBS(4.9g, 27.55mmol)和来自步骤a的化合物(6.17g, 25.51mmol)的溶液溶于MeCN(100mL)中,将混合物在室温下搅拌1小时。将其浓缩,并通过硅胶色谱法以PE:EA=3:1纯化以得到为浅黄色固体的2-溴-5-吗啉代噻唑-4-羧酸乙酯(7.53g, 92%)。ESI MS  $m/z$  = 320.9  $[M+H]^+$ 。

[2256] 实施例385步骤c:

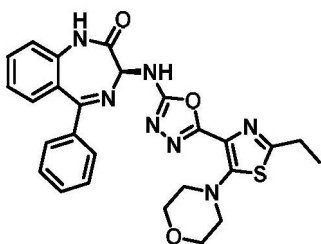
[2257]



[2258] 在氮气下向2-溴-5-吗啉代噻唑-4-羧酸乙酯(300mg, 0.97mmol)和ZnEt<sub>2</sub>(229mg, 1.87mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(30mg, 0.010mmol)。将混合物回流过夜,然后浓缩。将反应混合物倒入饱和冰水中,用EA(3×100mL)萃取。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。通过闪蒸色谱法(MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化残余物以得到为黄色固体的2-乙基-5-吗啉基噻唑-4-羧酸乙酯(320mg)。ESI MS  $m/z$  = 271.2  $[M+H]^+$ 。

[2259] 实施例385步骤d:

[2260]

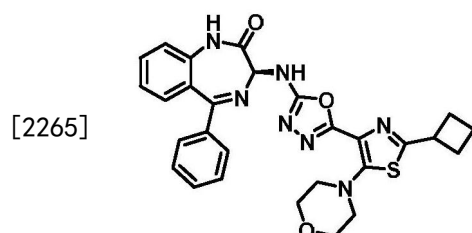


[2261] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例385,其中使用2-乙基-5-吗啉代噻唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z=548.2[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.30 (3H, t), 2.95 (2H, t), 3.07 (4H, m), 3.72 (4H, dd), 5.15 (1H, d), 7.34 (3H, m), 7.52 (5H, m), 7.68 (1H, m), 9.07 (1H, d), 10.96 (1H, s)。

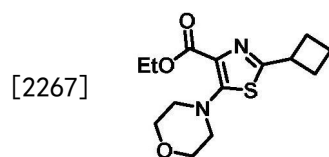
[2262] 实施例386:



[2264] 实施例387:

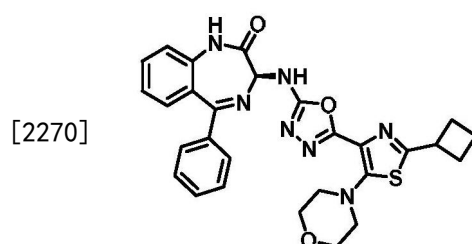


[2266] 实施例387步骤a:



[2268] 在 $N_2$ 下于0℃向Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (361mg, 0.031mmol) 和实施例385中制备的2-溴-5-吗啉基噻唑-4-羧酸乙酯 (1g, 3.1mmol) 在THF (10mL) 中的溶液滴加环丁基溴化锌 (II) (7.6mL, 3.8mmol)。将混合物在回流下搅拌16小时。用水淬灭溶液, 浓缩, 用EA (×3) 萃取。将有机层合并, 干燥, 浓缩。通过硅胶色谱法 (PE-EA) 纯化粗产物以得到为黄色油状物的2-环丁基-5-吗啉基噻唑-4-羧酸乙酯 (740mg, 81%)。ESI MS  $m/z=297.3[M+H]^+$ 。

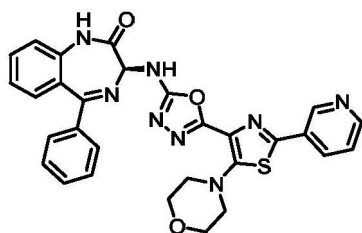
[2269] 实施例387步骤b:



[2271] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例387,其中使用2-环丁基-5-吗啉代噻唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z=542.4[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.89 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 3.66-3.75 (m, 4H), 3.75-3.83 (m, 1H), 5.15 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.25-7.40 (m, 3H), 7.51 (m, 5H), 7.68 (m, 1H), 9.07 (d, J=8.7Hz, 1H), 10.88-11.03 (m, 1H)。

[2272] 实施例388:

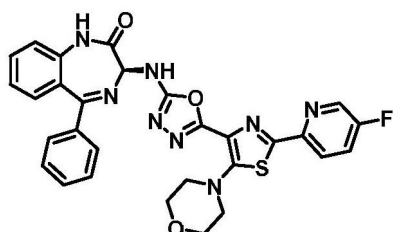
[2273]



[2274] 使用类似于用于制备实施例338的过程制备实施例388,其中使用3-吡啶基硼酸代替环丙基硼酸。ESI MS  $m/z = 565.3 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.19-3.21 (m, 4H), 3.74-3.76 (m, 4H), 5.15-5.17 (d,  $J=8.0$ , 1H), 7.27-7.37 (m, 5H), 7.45-7.57 (m, 6H), 7.66-7.69 (m, 1H), 8.21-8.24 (m, 1H), 8.65-8.67 (m, 1H), 9.06-9.77 (m, 1H), 9.18-9.20 (m, 1H), 10.98 (s, 1H)。

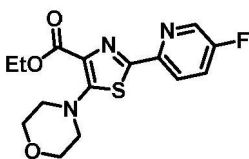
[2275] 实施例389:

[2276]



[2277] 实施例389步骤a:

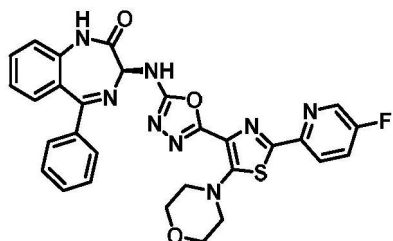
[2278]



[2279] 将实施例385中制备的2-溴-5-吗啉基噻唑-4-羧酸乙酯 (1.0g, 3.10mmol)、(5-氟吡啶-2-基) 溴化锌 (II) (1488mg, 6.20mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$  (340mg, 0.31mmol) 在THF (25mL) 中的溶液在65℃下搅拌5小时。然后向混合物中添加 $H_2O$  (20mL), 并用EA ( $\times 3$ ) 萃取。将有机层干燥, 并通过反相C18柱色谱法纯化以得到为黄色固体的2-(5-氟吡啶-2-基)-5-吗啉基噻唑-4-羧酸乙酯 (110mg, 11%)。

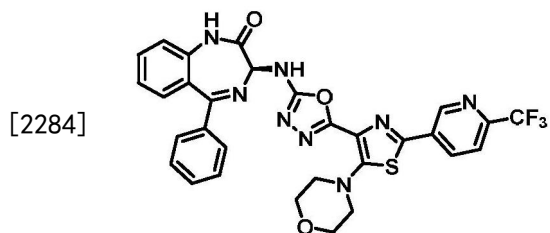
[2280] 实施例389步骤b:

[2281]

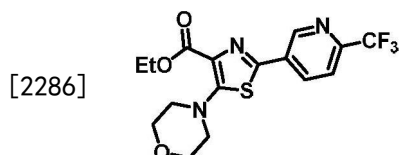


[2282] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例389,其中使用2-(5-氟吡啶-2-基)-5-吗啉代噻唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z = 583.2 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.32-3.34 (m, 4H), 3.74-3.75 (m, 4H), 5.16-5.18 (d,  $J=8.0$ , 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 5H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.93-7.94 (m, 1H), 8.07-8.11 (m, 1H), 8.65-8.66 (m, 1H), 9.17-9.18 (d,  $J=8.0$ , 1H), 10.99 (s, 1H)。

[2283] 实施例390:

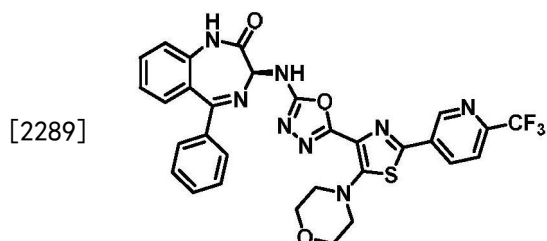


[2285] 实施例390步骤a:



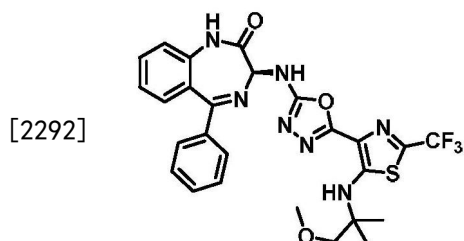
[2287] 将实施例385中制备的2-溴-5-吗啉基噻唑-4-羧酸乙酯(700mg, 2.18mmol)、6-(三氟甲基)吡啶-3-基硼酸(460mg, 2.40mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(320mg, 0.43mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.42g, 4.37mmol)的溶液在90℃下于DMF(30mL)中搅拌2小时。通过硅胶色谱法(PE:EA=5:1)纯化以得到为黄色固体的5-吗啉代-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)噻唑-4-羧酸乙酯(460mg, 54%)。ESI MS m/z=388.2[M+H]<sup>+</sup>。

[2288] 实施例390步骤b:



[2290] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例390, 其中使用5-吗啉代-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)噻唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS m/z=633.4[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ3.26(d, J=4.6Hz, 4H), 3.77(t, J=4.3Hz, 4H), 5.18(d, J=8.5Hz, 1H), 7.34(m, J=18.2, 7.8Hz, 3H), 7.43-7.58(m, 5H), 7.63-7.75(m, 1H), 8.06(d, J=8.3Hz, 1H), 8.45-8.53(m, 1H), 9.19-9.27(m, 2H), 10.99(s, 1H)。

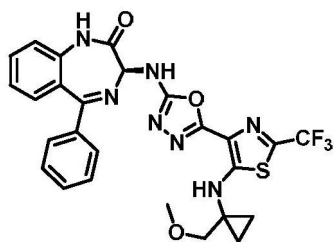
[2291] 实施例391:



[2293] 实施例392:

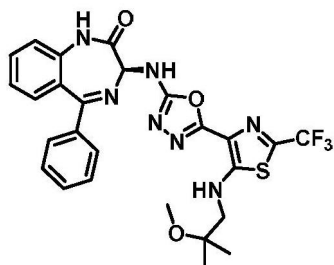


[2294]



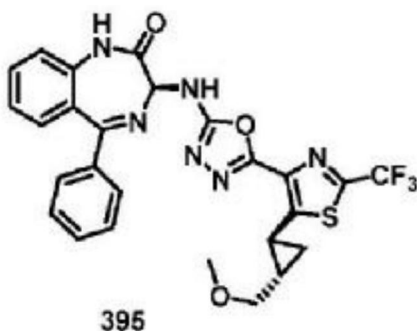
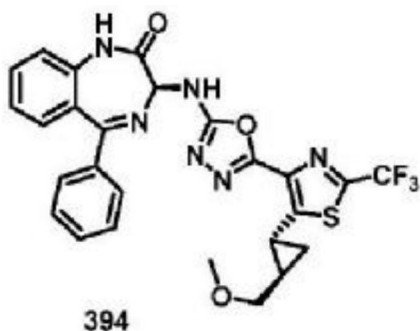
[2295] 实施例393:

[2296]



[2297] 实施例394和395:

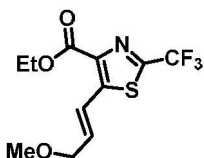
[2298]



异构体394和395的相对  
反式立体化学混合物

[2299] 实施例394和395步骤a:

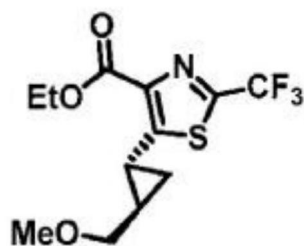
[2300]



[2301] 向小瓶中添加5-溴-2-(三氟甲基)噻唑-4-羧酸乙酯(516mg, 1.70mmol)、 $K_2CO_3$ (352mg, 2.55mmol)和 $Pd(Ph_3P)_4$ (392mg, 0.34mmol)。抽真空并重新充入 $N_2$ 并密封。通过注射器添加甲苯(8mL)、乙醇(8mL)和水(4mL)。通过注射器添加(E)-2-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(0.432mL, 2.036mmol)。将小瓶加热至80℃,并搅拌过夜。用水稀释并用EtOAc(3×)萃取。将有机层干燥,过滤并浓缩。将粗产物加至硅胶柱,并用乙酸乙酯/己烷0%至50%洗脱以得到为油状物的(E)-5-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)-2-(三氟甲基)噻唑-4-羧酸乙酯(264mg, 53%产率)。

[2302] 实施例394和395步骤b:

[2303]

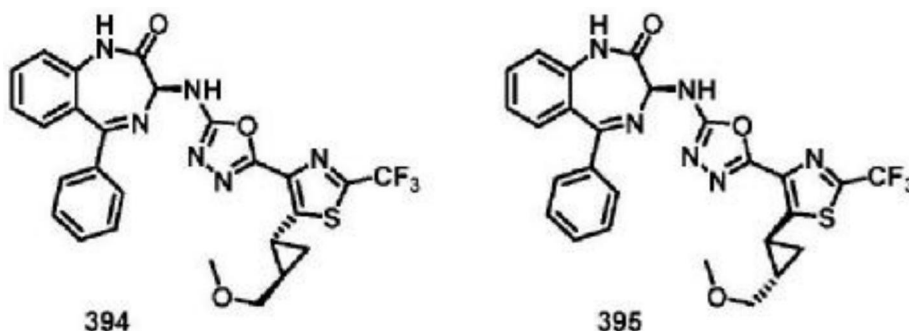


## 相对立体化学

[2304] 向经烤箱干燥的小瓶中,添加(E)-4-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)-2-(三氟甲基)噻唑-5-羧酸乙酯(264mg,0.894mmol)和DCM(12.8mL)。冷却至-10℃。依次添加二乙基锌(4.5mL,4.47mmol)和二碘甲烷(0.721mL,8.94mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌2天。在0℃下添加二乙基锌(4.5mL,4.47mmol)和二碘甲烷(0.72mL,8.94mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌3天。约5天后,将反应混合物用10%HC1水溶液淬灭,并用DCM(3×)萃取。将有机层干燥,过滤并浓缩。将粗产物添加至硅胶柱并用乙酸乙酯/己烷0%至50%洗脱以得到为油状物的4-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-2-(三氟甲基)噻唑-5-羧酸乙酯(51mg,18%产率)。

[2305] 实施例394和395步骤c:

[2306]

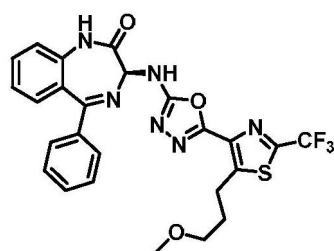


异构体394和395的相对  
反式立体化学混合物

[2307] 使用类似于用于制备实施例21的过程制备实施例394和395,其中类似于如实施例152的步骤b中所述,将4-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-2-(三氟甲基)噻唑-5-羧酸乙酯转化为其相应的酰肼,并代替四氢-2H-吡喃-4-碳酰肼使用。通过手性分离纯化外消旋混合物以得到相对于环丙烷为反式异构体的混合物的期望的化合物。(柱=YMC CHIRAL Cellulose-SB,250\*20mm(5μm);流动相=50%EtOH/50%己烷;流速=20mL/min)。ESI MS  $m/z$ =555.1  $[M+H]^+$ 。

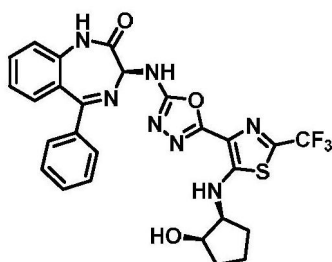
[2308] 实施例396:

[2309]



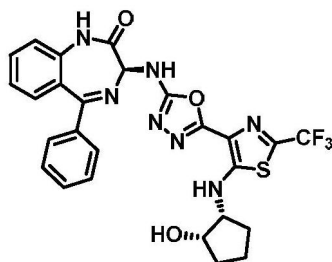
[2310] 实施例397:

[2311]



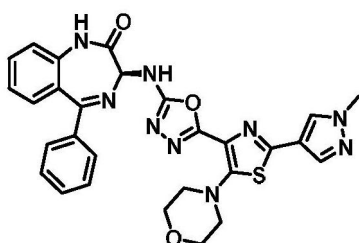
[2312] 实施例398:

[2313]



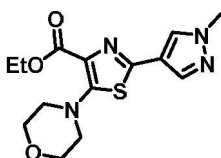
[2314] 实施例399:

[2315]



[2316] 实施例399步骤a:

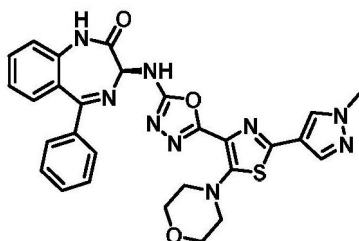
[2317]



[2318] 将实施例385中制备的2-溴-5-吗啉基噻唑-4-羧酸乙酯(1.0g, 3.13mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-基硼酸(976mg, 4.69mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (863mg, 6.25mmol)和Pd(dppf) $\text{Cl}_2$ (511mg, 0.63mmol)的溶液溶于DMF(20mL)中,然后将混合物在90℃下搅拌过夜。将其浓缩,并通过硅胶色谱法以PE:EA=1:1纯化以获得为浅黄色固体的2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-吗啉基噻唑-4-羧酸乙酯(211mg, 21%)。ESI MS  $m/z=323.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2319] 实施例399步骤b:

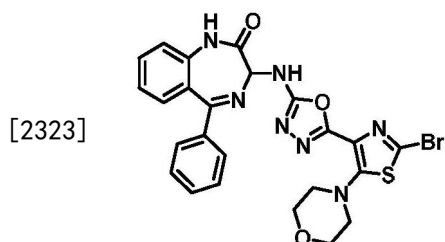
[2320]



[2321] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例399,其中使用2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-吗啉基噻唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)-苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z=568.5[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 3.17-3.02(m, 4H), 3.77-3.67(m, 4H), 3.91

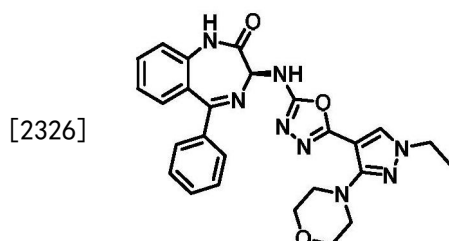
(s, 3H), 5.16 (d, 1H), 7.40-7.23 (m, 3H), 7.59-7.40 (m, 5H), 7.69 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[2322] 实施例400:

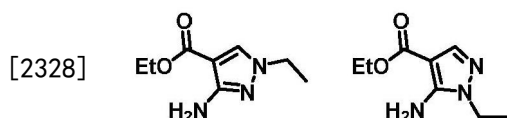


[2324] 使用类似于用于制备实施例21的过程制备实施例400,其中类似于实施例152步骤b中所述,将2-溴-5-吗啉代噻唑-4-羧酸乙酯转化成相应的酰肼,并代替四氢-2H-吡喃-4-碳酰肼使用。ESI MS  $m/z = 568.3 [M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.13 (m, 4H), 3.71 (d, 4H), 5.15 (d, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.59-7.42 (m, 5H), 7.68 (m, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.97 (s, 1H)。

[2325] 实施例401:

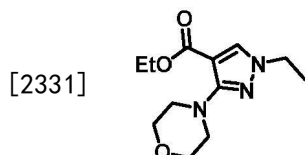


[2327] 实施例401步骤a:



[2329] 在0℃下向3-氨基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (2g, 0.013mol) 在MeCN (30mL) 中的溶液中添加NaH (360mg, 0.015mol)。将混合物在0℃下搅拌20分钟。添加溴乙烷 (1.67g, 0.015mol), 并将混合物搅拌过夜。将溶液用水淬灭, 浓缩。通过硅胶色谱法 (DCM-MeOH) 纯化粗产物以得到为黄色油状物的混合物 (1.25g, 53%)。ESI MS  $m/z = 184.3 [M+H]^+$ 。

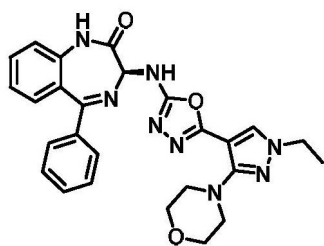
[2330] 实施例401步骤b:



[2332] 将1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷 (3.1g, 13.6mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.44g, 13.6mmol)、来自步骤1的混合物 (1.25g, 6.8mmol) 在DMA (20mL) 中的溶液在100℃下搅拌过夜。将混合物用水稀释, 用EA (×3) 萃取。将有机层合并, 并用盐水 (×2) 洗涤, 干燥并浓缩。通过反相C18柱色谱法 (MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化残余物以得到为白色固体的1-乙基-3-吗啉代-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (580mg, 34%)。ESI MS  $m/z = 254.3 [M+H]^+$ 。

[2333] 实施例401步骤c:

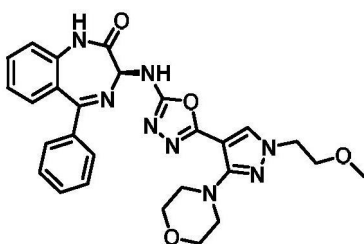
[2334]



[2335] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例401,其中使用1-乙基-3-吗啉代-1H-吡唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z=499.4[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.36 (m, 3H), 3.17 (d,  $J=5.3$ Hz, 4H), 3.61-3.74 (m, 4H), 4.07 (m, 2H), 5.07-5.14 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.50 (m, 5H), 7.68 (m, 1H), 8.09 (d,  $J=2.3$ Hz, 1H), 8.91 (m, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[2336] 实施例402:

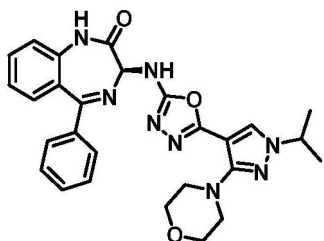
[2337]



[2338] 使用类似于用于制备实施例401的过程制备实施例402,其中使用1-溴-2-甲氧基乙烷代替溴乙烷。ESI MS  $m/z=529.5[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.17 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.67 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 5.10 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.25-7.39 (m, 3H), 7.42-7.58 (m, 5H), 7.68 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.91 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 10.96 (s, 1H)。

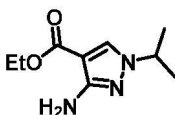
[2339] 实施例403:

[2340]



[2341] 实施例403步骤a:

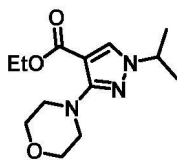
[2342]



[2343] 将3-氨基-1-异丙基-1H-吡唑-4-羧酸(1g, 6mmol)和 $H_2SO_4$  (2mL)在EtOH (5mL)中的溶液回流5小时。将溶液浓缩,用饱和 $Na_2CO_3$ 水溶液调节pH=8,用EA( $\times 3$ )萃取。将有机层合并,干燥,浓缩以得到期望的为橙色油状物的1.09g(粗产物),将其直接用于下一步骤。ESI MS  $m/z=198.3[M+H]^+$ 。

[2344] 实施例403步骤b:

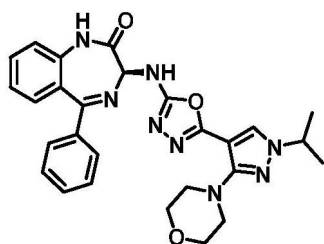
[2345]



[2346] 将1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(2.5g,11mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (3.6g,11mmol)和来自步骤a的化合物(1.09g,5.5mmol)在DMA(10mL)中的溶液在100℃下搅拌过夜。将溶液用水稀释,用EA( $\times 3$ )萃取,用盐水( $\times 2$ )洗涤。将有机层干燥,浓缩。通过硅胶色谱法(PE-EA)纯化残余物以得到为橙色油状物的1-异丙基-3-吗啉代-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(1g,67%)。ESI MS  $m/z = 268.4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2347] 实施例403步骤c:

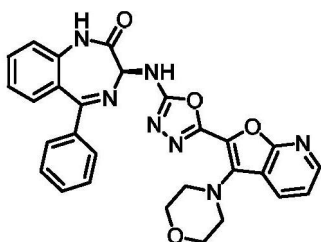
[2348]



[2349] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例403,其中使用1-异丙基-3-吗啉代-1H-吡唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z = 513.4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.41(d, $J=6.6\text{Hz}$ ,6H),3.10-3.19(m,4H),3.67(m,4H),4.43(m,1H),5.10(d, $J=8.7\text{Hz}$ ,1H),7.25-7.37(m,3H),7.43-7.56(m,5H),7.67(m,1H),8.07(s,1H),8.87(d, $J=8.7\text{Hz}$ ,1H),10.96(s,1H)。

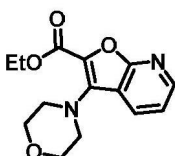
[2350] 实施例404:

[2351]



[2352] 实施例404步骤a:

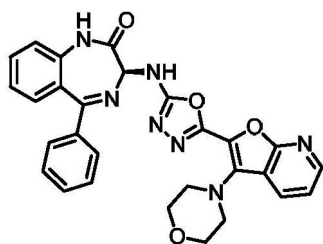
[2353]



[2354] 在3-氨基咪唑[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯(500mg,2.42mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加NaH(387mg,9.68mmol)。将其在室温下搅拌10分钟,然后添加1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(1.67g,7.28mmol)。将溶液在室温下搅拌2小时。然后向混合物中添加 $\text{H}_2\text{O}$ (20mL),并用EA( $\times 3$ )萃取。将有机层干燥,并通过反相C18柱色谱法纯化以得到为黄色固体的3-吗啉代咪唑并[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯(310mg,46%)。ESI MS  $m/z = 276.9$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2355] 实施例404步骤b:

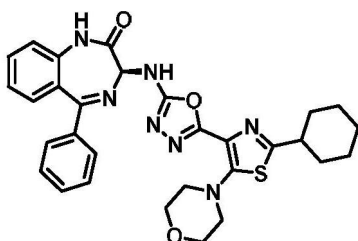
[2356]



[2357] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例404,其中使用3-吗啉代呋喃并[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z=522.2[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.36-3.39 (m, 4H), 3.73-3.76 (m, 4H), 5.18-5.20 (d,  $J=8.0$ , 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 3H), 7.67-7.71 (m, 1H), 8.42-8.46 (m, 2H), 9.39-9.41 (d,  $J=8.0$ , 1H), 11.02 (s, 1H)。

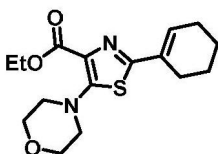
[2358] 实施例405:

[2359]



[2360] 实施例405步骤a:

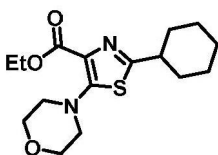
[2361]



[2362] 将实施例385中制备的2-溴-5-吗啉基噻唑-4-羧酸乙酯(700mg, 2.19mmol)、环己烯基硼酸(303mg, 2.41mmol)、 $K_2CO_3$  (604mg, 4.38mmol) 和Pd(dppf) $Cl_2$  (160mg, 0.219mmol) 的溶液溶于DMF (5mL) 中,然后将混合物在100℃下搅拌过夜。将其浓缩,并通过硅胶色谱法以PE:EA=5:1纯化以获得黄色油状物(571mg, 81%)。ESI MS  $m/z=322.6[M+H]^+$ 。

[2363] 实施例405步骤b:

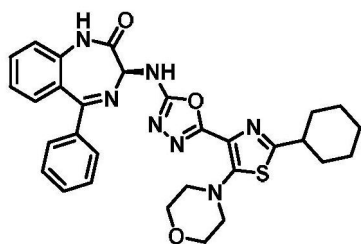
[2364]



[2365] 将环己烯基硼酸(303mg, 2.41mmol)、 $K_2CO_3$  (604mg, 4.38mmol)、Pd(dppf) $Cl_2$  (160mg, 0.22mmol) 和来自步骤a的化合物(700mg, 2.19mmol) 溶于DMF (5mL) 中,然后将混合物在100℃下搅拌过夜。将其浓缩,并通过硅胶柱以PE:EA=5:1纯化以获得为黄色油状物的2-环己基-5-吗啉基噻唑-4-羧酸乙酯(571mg, 81%)。ESI MS  $m/z=324.6[M+H]^+$ 。

[2366] 实施例405步骤c:

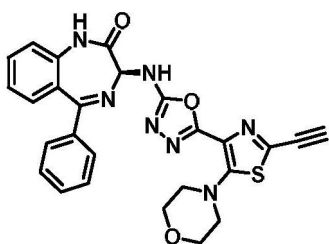
[2367]



[2368] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例405,其中使用2-环己基-5-吗啉代噻唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z=570.5[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.55-1.16 (m, 5H), 1.90-1.63 (m, 3H), 2.04 (d, 2H), 3.15-3.00 (m, 4H), 3.82-3.61 (m, 4H), 5.15 (d, 1H), 7.43-7.23 (m, 3H), 7.62-7.43 (m, 5H), 7.68 (m, 1H), 9.08 (d, 1H), 10.97 (s, 1H)。

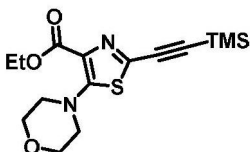
[2369] 实施例406:

[2370]



[2371] 实施例406步骤a:

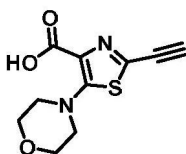
[2372]



[2373] 将来自乙炔基三甲基硅烷 (1420mg, 12.50mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (439mg, 0.62mmol)、PPh<sub>3</sub> (3.28g, 12.50mmol)、TEA (5mL) 和步骤a的化合物 (2.0g, 6.25mmol) 在THF (50mL) 中的溶液在室温下搅拌20分钟。然后向溶液中添加CuI (2.4g, 12.50mmol), 并在65℃下搅拌2小时。然后向混合物中添加H<sub>2</sub>O (20mL), 并用EA(×3)萃取。将有机层干燥并通过反相C18柱色谱法纯化以得到为黄色油状物的期望的化合物 (1.25g, 59%)。ESI MS  $m/z=339.0[M+H]^+$ 。

[2374] 实施例406步骤b:

[2375]

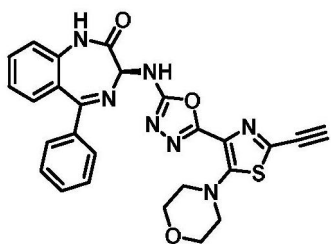


[2376] 将LiOH (444mg, 18.49mmol)、来自步骤a的化合物 (1.25g, 3.70mmol) 在H<sub>2</sub>O (10mL)、THF (10mL) 中的溶液在室温下搅拌5小时, 并将溶液的pH值调节至10。将其通过反相C18柱色谱法纯化以得到为黄色固体的期望的化合物 (580mg, 66%)。ESI MS  $m/z=238.9[M+H]^+$ 。

[2377] 实施例406步骤c:



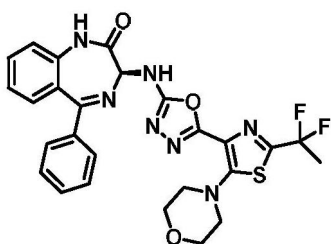
[2378]



[2379] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例406,其中使用2-乙炔基-5-吗啉代噻唑-4-羧酸代替6-氟-2-吗啉代烟酸。ESI MS  $m/z=512.1 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 3.17-3.20 (m, 4H), 3.71-3.73 (m, 4H), 4.91 (s, 1H), 5.14-5.16 (d,  $J=8.0$ , 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 3H), 7.65-7.69 (m, 1H), 9.17-9.19 (d,  $J=8.0$ , 1H), 10.97 (s, 1H)。

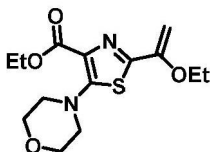
[2380] 实施例407:

[2381]



[2382] 实施例407步骤a:

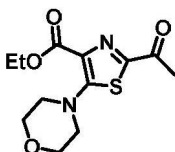
[2383]



[2384] 在室温和氮气下,向实施例385中制备的2-溴-5-吗啉代噻唑-4-羧酸乙酯(400mg, 1.25mmol)在甲苯(10mL)中的搅拌溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(905mg, 2.5mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(40mg, 0.001mmol)。将混合物在氮气下于110℃回流2.5小时,然后浓缩。将反应混合物倒入水中,并用EA(3×100mL)萃取。有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。通过硅胶色谱法(PE/EA=3/1)纯化残余物以得到为白色固体的期望的化合物(300mg, 77%)。ESI MS  $m/z=313.2 [M+H]^+$ 。

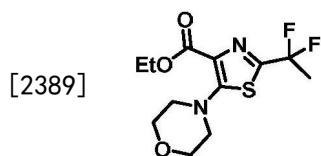
[2385] 实施例407步骤b:

[2386]



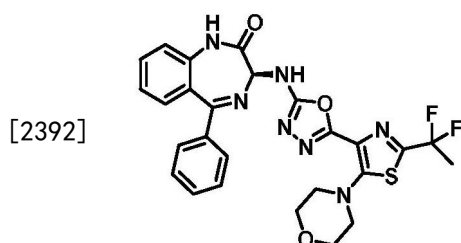
[2387] 在室温下向在二氧六环(8mL)中的HCl(5mL)中添加来自步骤a的化合物(300mg, 0.96mmol)的溶液。将所得溶液在室温下搅拌5小时。将反应混合物倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>液体中,并用EA(3×100mL)萃取。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并纯化以得到为白色固体的期望的化合物产物(150mg, 54%)。ESI MS  $m/z=285.4 [M+H]^+$ 。

[2388] 实施例407步骤c:



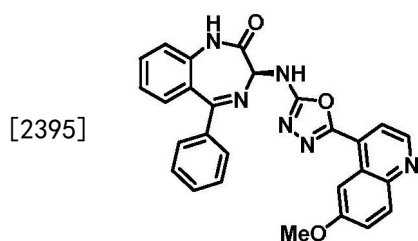
[2390] 在室温下向BAST (2mL, 1.04mmol) 在DCM (5mL) 中的搅拌溶液中添加来自步骤b的化合物 (150mg, 0.52mmol)。将所得溶液在室温下搅拌3天。在此期间, 添加了另外的BAST (5mL)。将反应混合物倒入冰水中, 并用DCM (3×100mL) 萃取。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并通过硅胶色谱法 (PE/EA=1/1) 纯化以得到为黄色固体的2-(1,1-二氟乙基)-5-吗啉基噻唑-4-羧酸乙酯 (160mg, 100%)。ESI MS  $m/z$  = 307.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[2391] 实施例407步骤d:

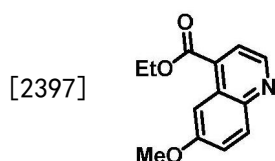


[2393] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例407, 其中使用2-(1,1-二氟乙基)-5-吗啉代噻唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z$  = 552.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.24 (1H, s), 2.12 (3H, t), 3.20 (4H, m), 3.74 (4H, m), 5.15 (1H, d), 7.32 (3H, m), 7.50 (5H, m), 7.67 (1H, m), 9.20 (1H, d), 10.98 (1H, s)。

[2394] 实施例408:



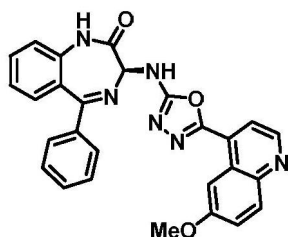
[2396] 实施例408步骤a:



[2398] 在80℃下将6-甲氧基喹啉-4-羧酸 (500mg, 2.46mmol) 和H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2mL) 在EtOH (10mL) 中的溶液搅拌2小时。然后向混合物中添加H<sub>2</sub>O (20mL), 并用EA (×3) 萃取。将有机层用NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤, 并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥以得到为黄色固体的6-甲氧基喹啉-4-羧酸乙酯 (450mg, 79%)。ESI MS  $m/z$  = 231.9 [M+H]<sup>+</sup>。

[2399] 实施例408步骤b:

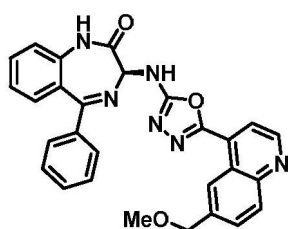
[2400]



[2401] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例408,其中使用6-甲氧基喹啉-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z=477.1[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.91 (s, 3H), 5.26 (s, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 2H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.51-7.54 (m, 4H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.85-7.86 (m, 1H), 8.04-8.06 (m, 1H), 8.56-8.57 (m, 1H), 8.91-8.93 (m, 1H), 9.52 (m, 1H), 10.93-10.94 (s, 1H)。

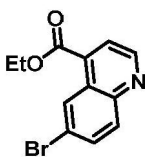
[2402] 实施例409:

[2403]



[2404] 实施例409步骤a:

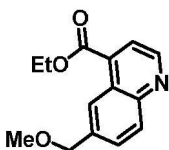
[2405]



[2406] 将6-溴喹啉-4-羧酸(500mg, 2.0mmol)、EtOH(10mL)和 $H_2SO_4$ (2mL)的溶液在80℃下搅拌4小时。将其用 $H_2O$ 稀释,并用EA( $\times 3$ )萃取,并用盐水( $\times 2$ )洗涤。将有机层合并并浓缩以得到褐色固体产物(420mg, 75%),其无需进一步纯化即可使用。ESI MS  $m/z=280.2[M+H]^+$ 。

[2407] 实施例409步骤b:

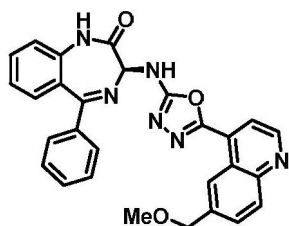
[2408]



[2409] 将三氟(甲氧基甲基)硼酸钾(1.25g, 8.25mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (123mg, 0.55mmol)、RuPhos(513mg, 1.1mmol)、 $Cs_2CO_3$ (2.68g, 8.25mmol)和来自步骤a(767mg, 2.75mmol)的溶液溶于经脱气的CPME(4.0mL)和 $H_2O$ (1.0mL)中,然后将混合物在 $N_2$ 下于100℃搅拌过夜。将其浓缩,并通过硅胶色谱法以PE:EA=5:1纯化以得到为橙色油状物的6-(甲氧基甲基)喹啉-4-羧酸乙酯(206mg, 30%)。ESI MS  $m/z=245.5[M+H]^+$ 。

[2410] 实施例409步骤c:

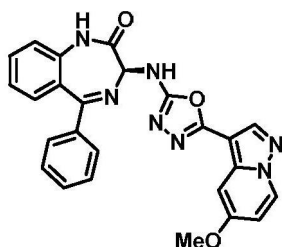
[2411]



[2412] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例409,其中使用6-(甲氧基甲基)喹啉-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z=491.4[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.33 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 5.28 (d, 1H), 7.28-7.44 (m, 2H), 7.44-7.60 (m, 6H), 7.71 (m, 1H), 7.82-7.90 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 9.01-9.14 (m, 2H), 9.54 (d, 1H), 11.06 (s, 1H)。

[2413] 实施例410:

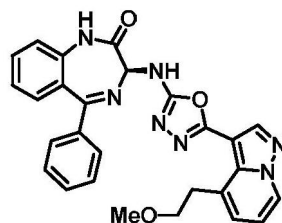
[2414]



[2415] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例410,其中使用5-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z=466.2[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.92 (s, 3H), 5.16 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 6.80 (dd,  $J=7.6$ , 2.7Hz, 1H), 7.29 (t,  $J=7.6$ Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 3H), 7.44-7.58 (m, 5H), 7.66-7.70 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.73 (d,  $J=7.6$ Hz, 1H), 8.94 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

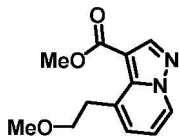
[2416] 实施例411:

[2417]



[2418] 实施例411步骤a:

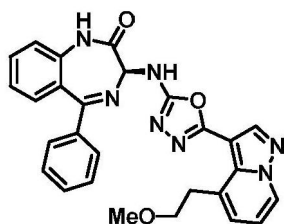
[2419]



[2420] 将4-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸甲酯(500mg, 1.97mmol)、三氟(2-甲氧基乙基)硼酸钾(490mg, 1.28mmol)、RuPhos(734mg, 1.58mmol)、Pd(OAc) $_2$ (177mg, 0.79mmol)和Cs $_2$ CO $_3$ (1.92g, 5.91mmol)在CPME(8mL)和水(2mL)中的溶液在N $_2$ 下于100℃下搅拌5小时。将混合物用水稀释,用EA( $\times$ 3)萃取,将有机层干燥,浓缩。通过硅胶色谱法(PE-EA)纯化粗产物以得到为黄色固体的期望的化合物(140mg, 30%)。ESI MS  $m/z=235.3[M+H]^+$ 。

[2421] 实施例411步骤b:

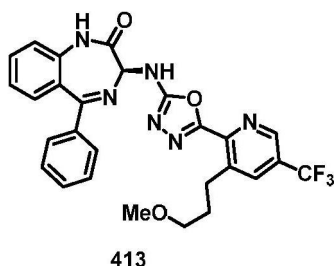
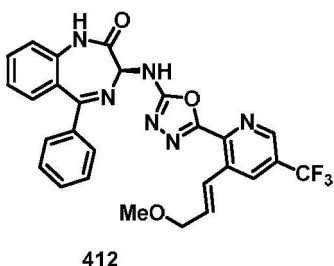
[2422]



[2423] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例411,其中使用4-(2-甲氧基乙基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-羧酸甲酯代替2-吗啉代4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z = 494.4 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.15 (s, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 5.16 (d,  $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.43-7.63 (m, 5H), 7.68 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.94-9.06 (m, 1H), 10.99 (s, 1H)。

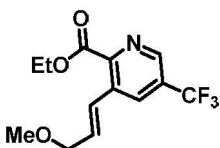
[2424] 实施例412和413:

[2425]



[2426] 实施例412和413步骤a:

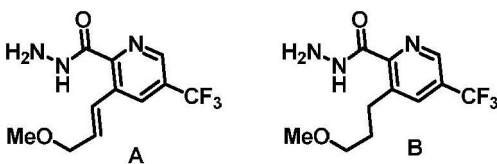
[2427]



[2428] 在室温在 $N_2$ 下,向在DMF (30mL) 中的3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯 (1.64g, 6.47mmol)、 $CS_2CO_3$  (2.7g, 8.6mmol) 和 (E)-3-甲氧基丙-1-烯基硼酸 (0.5g, 4.3mmol) 添加Pd (dppf)  $Cl_2$  (0.7g, 2.15mmol)。将混合物在100℃下搅拌2小时。溶液用EA稀释,用盐水洗涤。有机相经无水 $Na_2SO_4$ 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法 (PE-EA) 纯化粗产物以得到为黄色固体的期望的化合物 (0.53g, 43%)。ESI MS  $m/z = 290.0 [M+H]^+$ 。

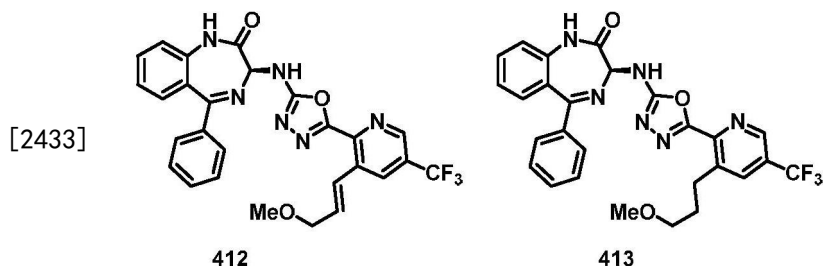
[2429] 实施例412和413步骤b:

[2430]



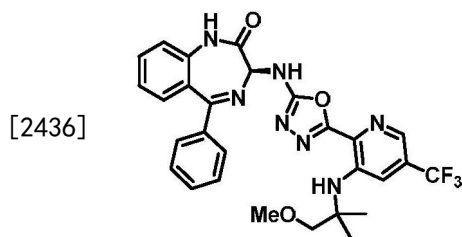
[2431] 将 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$  (2mL) 和来自步骤a的化合物 (300mg, 1.0mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液回流2小时。通过反相C18柱色谱法 (MeCN/ $H_2O$ ) 纯化粗产物以得到为黄色固体的A和B的混合物 (~20%的烯烃被还原为A) (200mg, 70%)。A ESI MS  $m/z = 276.3 [M+H]^+$ 。B ESI MS  $m/z = 278.3 [M+H]^+$ 。

[2432] 实施例412和413步骤c:

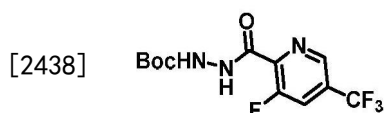


[2434] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例412和413,其中使用(E)-3-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶并酰肼和3-(3-甲氧基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶并酰肼代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯并酰肼。实施例418ESI MS  $m/z=535.4[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ3.32(s,3H),4.11(m,2H),5.22(d,J=8.4Hz,1H),6.75(m,1H),7.27-7.33(m,1H),7.36(m,2H),7.44-7.50(m,2H),7.50-7.63(m,4H),7.69(m,1H),8.57(d,J=2.1Hz,1H),8.95-9.10(m,1H),9.50(d,J=8.4Hz,1H),11.01(s,1H)。实施例419ESI MS  $m/z=537.1[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ1.72-1.96(m,2H),3.11-3.25(m,4H),3.33(s,3H),5.22(d,J=7.9Hz,1H),7.25-7.32(m,1H),7.33-7.41(m,2H),7.43-7.50(m,2H),7.50-7.60(m,3H),7.68(m,1H),8.27(d,J=2.1Hz,1H),8.88-9.10(m,1H),9.47(d,J=8.4Hz,1H),10.99(s,1H)。

[2435] 实施例414:

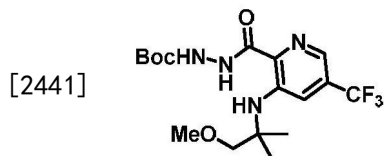


[2437] 实施例414步骤a:



[2439] 将化合物3-氟-5-(三氟甲基)吡啶甲酸(2.0g, 9.56mmol)溶于DMF(8mL)中,并添加BocNHNH<sub>2</sub>(2.5g, 19.12mmol),然后添加DIPEA(2.5g, 19.12mmol)以及添加HATU(3.8g, 10.04mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。添加水(30mL)并将混合物用EA(50mL×3)萃取。将合并的有机相用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过反相C18柱色谱法纯化残余物以得到为黄色固体的期望的产物(2.0g, 65%)。

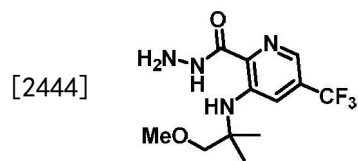
[2440] 实施例414步骤b:



[2442] 将1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-胺(191mg, 1.8mmol)和在步骤a中制备的2-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶甲酰基)胍羧酸叔丁酯(400mg, 1.24mmol)的溶液溶于DMSO(10mL)中。将混合物在100℃下搅拌4小时。添加水(10mL), 并将其通过反相C18柱色谱法(MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化以

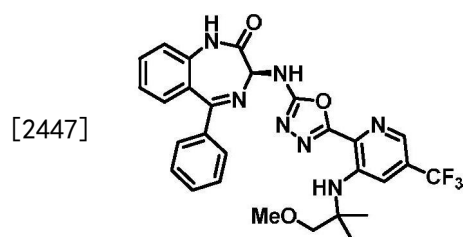
得到为黄色固体的期望的产物(340mg,68%)。ESI MS  $m/z=406.6[M+H]^+$ 。

[2443] 实施例414步骤c:



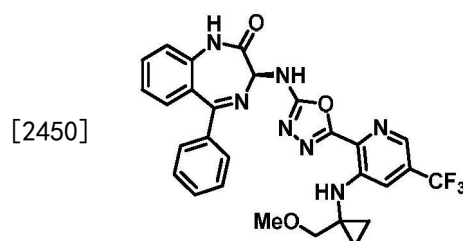
[2445] 将 $ZnBr_2$  (371mg, 1.67mmol) 和来自步骤b的化合物 (340mg, 0.84mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液在室温下搅拌1小时。将其浓缩,用150mL的EA稀释,并用水( $\times 3$ )洗涤。将有机层浓缩以得到1.65g黄色油状物。将其通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $H_2O$ )纯化以得到200mg的3-((1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶并酰胺。ESI MS  $m/z=306.5[M+H]^+$ 。

[2446] 实施例414步骤d:



[2448] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例414,其中使用3-((1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶并酰胺代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酰胺。ESI MS  $m/z=566.5[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.29-1.47 (s, 6H), 3.30-3.32 (s, 3H), 3.43-3.53 (s, 2H), 5.18-5.26 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 7.27-7.42 (m, 3H), 7.45-7.64 (m, 5H), 7.66-7.77 (m, 2H), 8.00-8.09 (s, 1H), 8.23-8.33 (d,  $J=1.7$ Hz, 1H), 9.48-9.57 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 10.96-11.11 (s, 1H)。

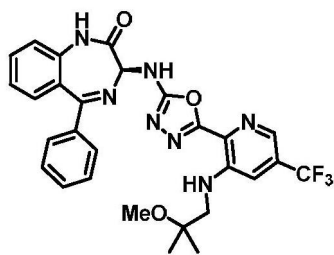
[2449] 实施例415:



[2451] 使用类似于用于制备实施例414的过程制备实施例415,其中使用1-(甲氧基甲基)环丙烷-1-胺代替1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-胺。ESI MS  $m/z=564.2[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.38 (3H, d), 2.97 (4H, dd), 3.69 (4H, t), 5.12 (1H, d), 6.90 (1H, d), 7.41 (3H, m), 7.67 (5H, m), 8.96 (1H, d), 10.96 (1H, s)。

[2452] 实施例416:

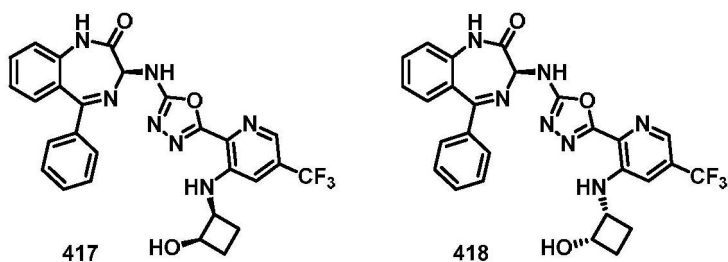
[2453]



[2454] 使用类似于用于制备实施例414的过程制备实施例416,其中使用2-甲氧基-2-甲基丙-1-胺代替1-甲氧基-2-甲基丙-2-胺。ESI MS  $m/z=555.4[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.18 (s, 6H), 3.09 (s, 2H), 3.34 (d,  $J=4.7$ Hz, 2H), 5.19 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.21-7.59 (m, 9H), 7.60-7.85 (m, 2H), 8.22 (d,  $J=1.8$ Hz, 1H), 9.49 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 10.99 (s, 1H)。

[2455] 实施例417和418:

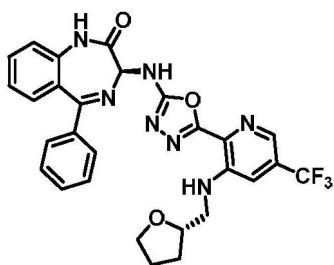
[2456]



[2457] 使用类似于用于制备实施例414的过程制备实施例417和418,其中使用(顺式)-2-氨基环丁醇盐酸盐代替1-甲氧基-2-甲基丙-2-胺。通过反相C18柱色谱法和制备型HPLC纯化粗产物以得到为黄色固体的417 (14mg) 和为黄色固体的418 (14mg)。实施例417ESI MS  $m/z=550.4[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.60-1.82 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.16 (d, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.51 (d, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.43-7.61 (m, 5H), 7.69 (m, 1H), 8.21-8.38 (m, 2H), 9.49 (d, 1H), 11.02 (s, 1H)。实施例418ESI MS  $m/z=550.4[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.72 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.05-2.27 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.51 (d, 1H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 1H), 7.43-7.62 (m, 7H), 7.70 (m, 1H), 8.13-8.55 (m, 2H), 9.50 (d, 1H), 11.00 (s, 1H)。

[2458] 实施例419:

[2459]

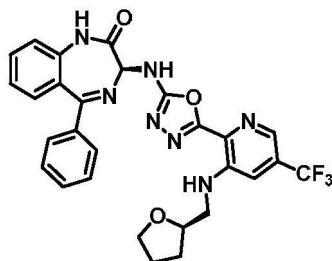


[2460] 使用类似于用于制备实施例414的过程制备实施例419,其中使用(S)-(四氢呋喃-2-基)甲胺代替1-甲氧基-2-甲基丙-2-胺。ESI MS  $m/z=564.2[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.60-1.64 (m, 1H), 1.81-1.88 (m, 2H), 1.97-2.01 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.51-3.54 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 4.06-4.09 (m, 1H), 5.20-5.22 (d,  $J=8.0$ , 1H), 7.27-7.29 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 5H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.61-7.86 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.51-9.54 (d,  $J=12.0$ , 1H), 10.99 (s, 1H)。



[2461] 实施例420:

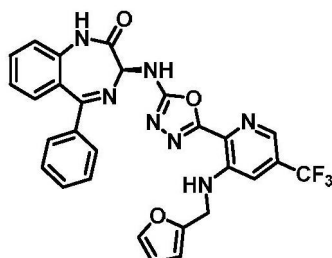
[2462]



[2463] 使用类似于用于制备实施例414的过程制备实施例420,其中使用(R)-(四氢呋喃-2-基)甲胺代替1-甲氧基-2-甲基丙-2-胺。ESI MS  $m/z=564.3[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.60-1.64 (m, 1H), 1.81-1.88 (m, 2H), 1.97-2.01 (m, 1H), 3.34-3.37 (m, 1H), 3.52-3.55 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 4.06-4.09 (m, 1H), 5.20-5.22 (d,  $J=8.0$ , 1H), 7.27-7.29 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 5H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.61-7.86 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.51-9.53 (d,  $J=8.0$ , 1H), 11.02 (s, 1H)。

[2464] 实施例421:

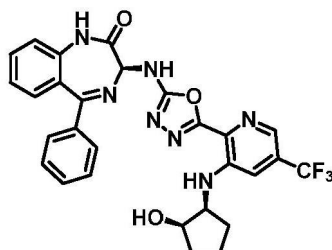
[2465]



[2466] 使用类似于用于制备实施例414的过程制备实施例421,其中使用呋喃-2-基甲胺代替1-甲氧基-2-甲基丙-2-胺。ESI MS  $m/z=560.2[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.66-4.68 (d,  $J=8.0$ , 1H), 5.18-5.20 (d,  $J=8.0$ , 1H), 6.40-6.42 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 5H), 7.43-7.70 (m, 3H), 7.99-7.02 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.51-9.54 (d,  $J=12.0$ , 1H), 11.01 (s, 1H)。

[2467] 实施例422:

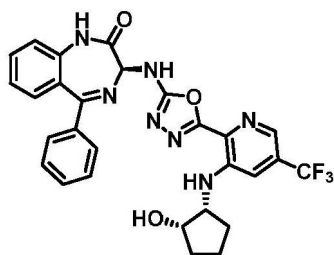
[2468]



[2469] 使用类似于用于制备实施例414的过程制备实施例422,其中使用(1R,2S)-2-氨基环戊烷-1-醇代替1-甲氧基-2-甲基丙-2-胺。ESI MS  $m/z=564.4[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.37-1.94 (m, 5H), 1.99-2.16 (m, 1H), 3.84-4.00 (m, 1H), 4.06-4.18 (dt,  $J=7.6$ , 3.6Hz, 1H), 4.94-5.03 (d,  $J=4.5$ Hz, 1H), 5.16-5.25 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.23-7.44 (m, 3H), 7.41-7.61 (m, 6H), 7.63-7.75 (ddd,  $J=8.3$ , 7.1, 1.7Hz, 1H), 8.03-8.12 (d,  $J=7.4$ Hz, 1H), 8.18-8.25 (m, 1H), 9.43-9.52 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 10.99-11.05 (s, 1H)。

[2470] 实施例423:

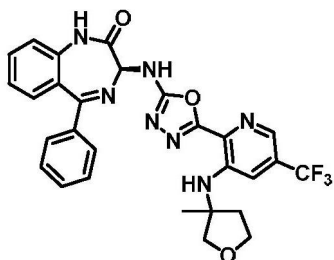
[2471]



[2472] 使用类似于用于制备实施例414的过程制备实施例423,其中使用(1S,2R)-2-氨基环戊烷-1-醇代替1-甲氧基-2-甲基丙-2-胺。ESI MS  $m/z=564.4[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.40-1.70 (m, 3H), 1.74-1.80 (s, 1H), 1.80-1.87 (s, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 3.86-3.97 (t,  $J=6.3$ Hz, 1H), 4.07-4.16 (d,  $J=5.4$ Hz, 1H), 4.94-5.03 (d,  $J=4.5$ Hz, 1H), 5.16-5.25 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.24-7.42 (m, 3H), 7.42-7.61 (m, 6H), 7.63-7.76 (ddd,  $J=8.6, 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.04-8.13 (d,  $J=7.5$ Hz, 1H), 8.18-8.25 (d,  $J=1.7$ Hz, 1H), 9.42-9.51 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 10.98-11.04 (s, 1H)。

[2473] 实施例424:

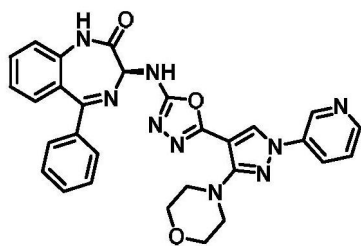
[2474]



[2475] 使用类似于用于制备实施例414的过程制备实施例424,其中使用3-甲基四氢呋喃-3-胺代替1-甲氧基-2-甲基丙-2-胺。ESI MS  $m/z=564.2[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.54 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 3.68 (d,  $J=9.3$ Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 5.20 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.25-7.40 (m, 3H), 7.43-7.63 (m, 6H), 7.69 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.32 (d,  $J=1.8$ Hz, 1H), 9.58 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 11.02 (s, 1H)。

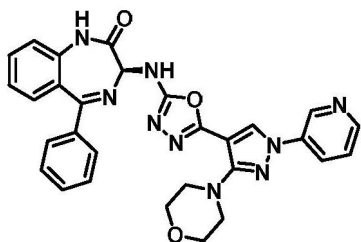
[2476] 实施例425:

[2477]



[2478] 实施例425步骤a:

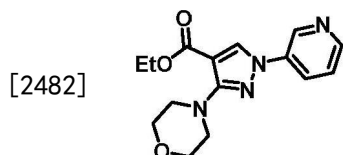
[2479]



[2480] 在0℃下向3-胍基吡啶二盐酸盐(1.5g, 8.2mmol)和NaOEt-EtOH(10.5g, 32.4mmol)

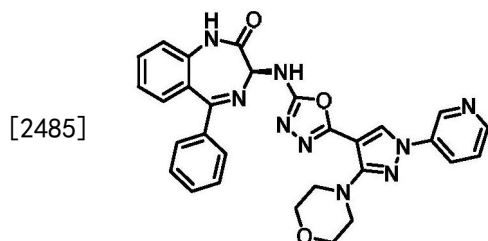
的溶液中滴加在THF (10mL) 中的 (E)-2-氰基-3-乙氧基丙烯酸乙酯 (1.37g, 8.1mmol)。将混合物在0℃下搅拌90分钟。添加在1,4-二氧六环中的4M HCl (8.1mL, 32.4mmol), 并将溶液回流2小时。将溶液浓缩, 用1M NaOH调节pH=10-13, 用EA (×3) 萃取。将有机层合并, 干燥并浓缩。通过反相C18柱色谱法 (MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化粗产物以得到为橙色固体的期望的化合物 (360mg, 19%)。ESI MS  $m/z$  = 233.3  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.31 (m, 3H), 4.27 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 7.51 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.07 (d, J=2.6Hz, 1H)。

[2481] 实施例425步骤b:



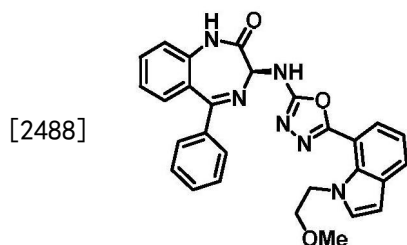
[2483] 在0℃下向来自步骤a的化合物 (340mg, 1.47mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中添加NaH (88mg, 2.21mmol)。将混合物在0℃下搅拌40分钟。添加1-溴-2-(2-溴乙氧基) 乙烷 (674mg, 2.93mmol), 然后将溶液在室温下搅拌3小时。用水淬灭该溶液, 用EA (×3) 萃取, 用盐水 (×2) 洗涤。将有机层干燥, 浓缩。通过硅胶色谱法 (PE-EA) 纯化残余物以得到为黄色固体的3-吗啉代-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (180mg, 41%)。ESI MS  $m/z$  = 303.3  $[M+H]^+$ 。

[2484] 实施例425步骤c:



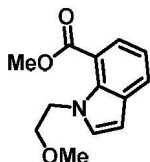
[2486] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例425, 其中使用3-吗啉代-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-乙基(三氟甲基) 苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z$  = 548.4  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3.25-3.34 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 5.14 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.26-7.44 (m, 3H), 7.45-7.62 (m, 6H), 7.69 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.03-9.17 (m, 2H), 10.99 (s, 1H)。

[2487] 实施例426:



[2489] 实施例426步骤a:

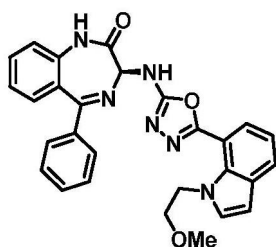
[2490]



[2491] 在0℃下向1H-吡啶-7-羧酸甲酯(1g, 5.71mmol)在DMF(30mL)中的溶液添加NaH(274mg, 6.86mmol)。搅拌45分钟后,添加1-溴-2-甲氧基乙烷(946mg, 6.86mmol),并在室温下搅拌16小时。将其用水淬灭,用EA(×3)萃取,用盐水(×2)洗涤。将有机层干燥,并浓缩以得到为黄色油状物的粗品的1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-7-羧酸甲酯(680mg, 51%)。ESI MS  $m/z$  = 233.9  $[M+H]^+$ 。

[2492] 实施例426步骤b:

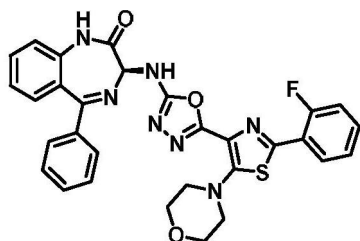
[2493]



[2494] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例426,其中使用1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-7-羧酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z$  = 493.4  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.08 (s, 3H), 3.37 (d,  $J$  = 5.2Hz, 2H), 4.54 (t,  $J$  = 5.3Hz, 2H), 5.20 (d,  $J$  = 8.6Hz, 1H), 6.61 (d,  $J$  = 3.2Hz, 1H), 7.19 (t,  $J$  = 7.6Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.34-7.57 (m, 9H), 7.69 (m,  $J$  = 8.4, 7.1, 1.7Hz, 1H), 7.80 (m,  $J$  = 7.9, 1.2Hz, 1H), 9.14 (d,  $J$  = 8.6Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。

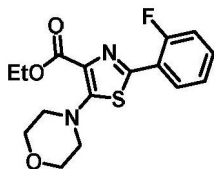
[2495] 实施例427:

[2496]



[2497] 实施例427步骤a:

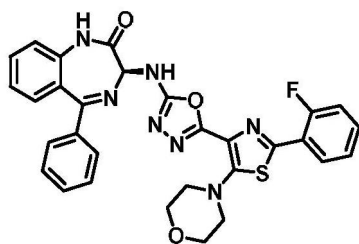
[2498]



[2499] 将2-氟苯基硼酸(530mg, 3.51mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(188mg, 0.23mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1395mg, 4.68mmol)和来自实施例385中制备的2-溴-5-吗啉代噻唑-4-羧酸乙酯的化合物(750mg, 2.34mmol)在DMF(10mL)中的溶液在80℃下搅拌4小时。然后向混合物中添加H<sub>2</sub>O(20mL),并用EA(×3)萃取。将有机层干燥并通过反相C18柱色谱法纯化以得到黄色油状物的2-(2-氟苯基)-5-吗啉代噻唑-4-羧酸乙酯(680mg, 87%)。ESI MS  $m/z$  = 358.5  $[M+H]^+$ 。

[2500] 实施例427步骤b:

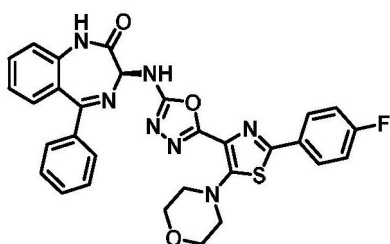
[2501]



[2502] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例427,其中使用2-(2-氟苯基)-5-吗啉代噻唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z=582.3$   $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.21-3.23 (m, 4H), 3.73-3.75 (m, 4H), 5.16-5.18 (d,  $J=8.0$ , 1H), 7.34-7.39 (m, 11H), 7.46-7.53 (m, 1H), 8.10-8.20 (m, 1H), 9.16-9.18 (d,  $J=8.0$ , 1H), 10.99 (s, 1H)。

[2503] 实施例428:

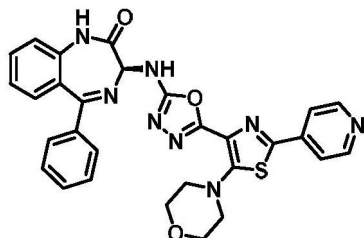
[2504]



[2505] 使用类似于用于制备实施例390的过程制备实施例428,其中使用4-氟苯基硼酸代替6-(三氟甲基)吡啶-3-基硼酸。ESI MS  $m/z=582.2$   $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.16-3.18 (m, 4H), 3.73-3.75 (m, 4H), 5.15-5.17 (d,  $J=8.0$ , 1H), 7.34-7.38 (m, 5H), 7.46-7.48 (m, 6H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.90-7.94 (m, 2H), 9.15-9.17 (d,  $J=8.0$ , 1H), 10.99 (s, 1H)。

[2506] 实施例429:

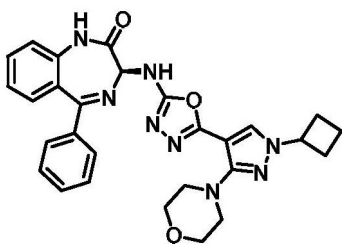
[2507]



[2508] 使用类似于用于制备实施例390的过程制备实施例429,其中使用4-吡啶基硼酸代替6-(三氟甲基)吡啶-3-基硼酸。ESI MS  $m/z=565.2$   $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.23-3.26 (m, 4H), 3.75-3.76 (m, 4H), 5.16-5.19 (d,  $J=12.0$ , 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.52-7.54 (m, 5H), 7.80 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.70-8.72 (m, 2H), 9.20-9.30 (m, 1H), 10.99 (s, 1H)。

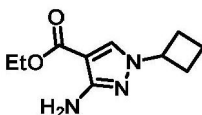
[2509] 实施例430:

[2510]



[2511] 实施例430步骤a:

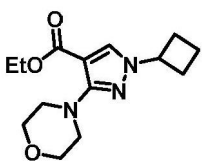
[2512]



[2513] 在0℃下向3-氨基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(1.25g, 0.009mol)在DMF(5mL)中的溶液中添加NaH(421mg, 0.011mol)。将该混合物在0℃下搅拌1小时。添加溴环丁烷(2.16g, 0.016mol), 并将混合物在50℃下搅拌过夜。将溶液用水淬灭, 用EA(×3)萃取, 用盐水(×2)洗涤, 将有机层干燥, 浓缩。通过硅胶色谱法(PE-EA)纯化粗产物以得到为无色油状物的期望的化合物(600mg, 33%)。ESI MS  $m/z = 210.3 [M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.24 (m, 3H), 1.73 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.34-2.50 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.95 (s, 1H)。

[2514] 实施例430步骤b:

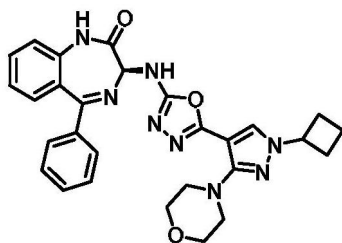
[2515]



[2516] 将1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(1.32g, 5.74mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.87g, 5.74mmol)、来自步骤a的化合物(600mg, 2.87mmol)在DMA(10mL)中的溶液在100℃下搅拌过夜。将该混合物用水稀释, 用EA(×3)萃取。将有机层合并, 并用盐水(×2)洗涤, 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(PE-EA)纯化残余物以得到为黄色油状物的1-环丁基-3-吗啉代-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(590mg, 74%)。ESI MS  $m/z = 280.3 [M+H]^+$ 。

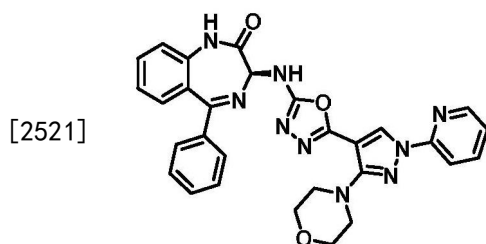
[2517] 实施例430步骤c:

[2518]



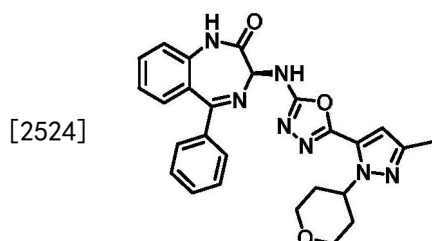
[2519] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例430, 其中使用1-环丁基-3-吗啉代-1H-吡唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z = 525.5 [M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.75 (m, 2H), 2.28-2.37 (m, 2H), 2.42-2.48 (m, 2H), 3.13-3.21 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 4.79 (m, 1H), 5.10 (d,  $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.44-7.56 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.89 (d,  $J = 8.7$ Hz, 1H), 10.96 (s, 1H)。

[2520] 实施例431:

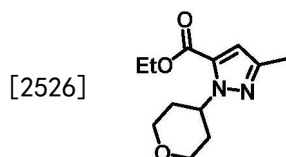


[2522] 使用类似于用于制备实施例430的过程制备实施例431,其中使用2-胍基吡啶二盐酸盐代替3-胍基吡啶二盐酸盐。ESI MS  $m/z = 548.3 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.32-3.40 (m, 4H), 5.14 (d,  $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.24-7.39 (m, 4H), 7.42-7.57 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.45-8.51 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.02 (d,  $J = 8.5$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[2523] 实施例432:

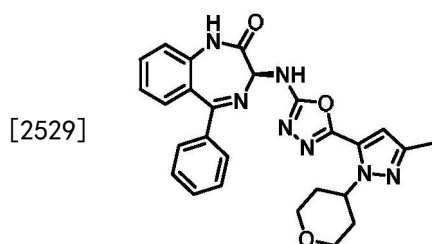


[2525] 实施例432步骤a:



[2527] 向3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(770mg, 5mmol)和 $Cs_2CO_3$ 在DMF (30mL)中添加化合物4-碘-四氢-2H-吡喃(3.18g, 15mmol)的溶液,在60℃下搅拌18小时。将其用 $H_2O$  (50mL)淬灭,并用EA (3×)萃取, $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并通过反相C18柱色谱法(MeCN/ $H_2O$ )纯化以得到为褐色油状物的3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯。(143mg, 12%)。

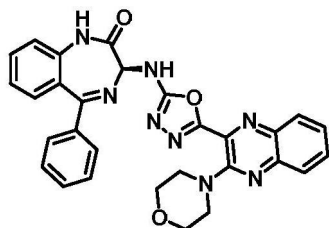
[2528] 实施例432步骤b:



[2530] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例432,其中使用3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z = 484.2 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  1.88-2.02 (m, 2H), 2.14-2.35 (m, 5H), 3.58 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 5.19-5.36 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.25-7.62 (m, 8H), 7.68 (m, 1H)。

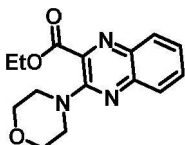
[2531] 实施例433:

[2532]



[2533] 实施例433步骤a:

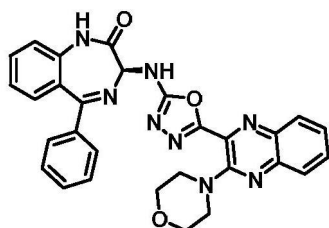
[2534]



[2535] 将3-氯喹啉-2-羧酸乙酯(500mg, 2.12mmol)在吗啉(5mL)中的溶液在100℃下搅拌1小时。将其用水稀释,用EA(×3)萃取,用盐水(×2)洗涤。将有机层干燥并浓缩以得到450mg(粗品)的为黄色油状物的期望的化合物,其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。ESI MS  $m/z=287.5[M+H]^+$ 。

[2536] 实施例433步骤b:

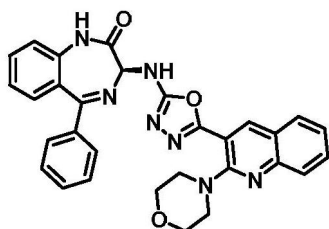
[2537]



[2538] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例433,其中使用3-吗啉代喹啉-2-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z=533.4[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 3.33-3.49(m, 4H), 3.76(t,  $J=4.6$ Hz, 4H), 5.25(d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.25-7.43(m, 3H), 7.44-7.63(m, 5H), 7.63-7.77(m, 2H), 7.77-7.91(m, 2H), 7.98-8.06(m, 1H), 9.54(d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 11.02(s, 1H)。

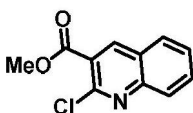
[2539] 实施例434:

[2540]



[2541] 实施例434步骤a:

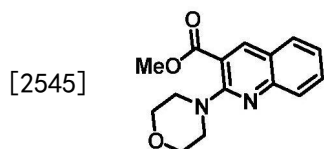
[2542]



[2543] 将化合物2-氯喹啉-3-羧酸(414mg, 2mmol)在MeOH(20mL)和H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(1mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时。在0℃下,将其用H<sub>2</sub>O(30mL)淬灭,并将pH调节至8~9,用EA(3×)萃取,Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤以得到为黄色固体的期望的化合物(354mg, 80%)。ESI MS  $m/z=222.2[M+H]^+$ 。

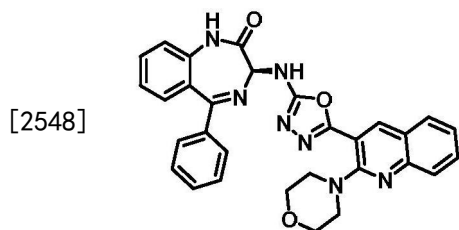


[2544] 实施例435步骤b:



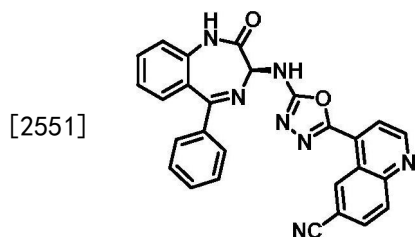
[2546] 将来自步骤a的化合物 (1.06g, 3mmol) 在吗啉 (20mL) 中的溶液在100℃下搅拌1小时。用EA (3×) 萃取, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤以得到为浅黄色固体的期望的化合物 (326mg, 75%)。ESI MS  $m/z = 273.3 [M+H]^+$ 。

[2547] 实施例434步骤c:

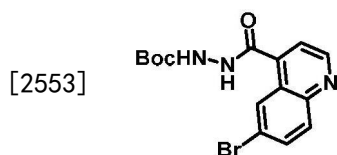


[2549] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例434, 其中使用2-吗啉代喹啉-3-羧酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z = 532.3 [M+H]^+$ 。H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3.12-3.30 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 5.18 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.21-7.59 (m, 9H), 7.60-7.80 (m, 3H), 7.94 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.58 (s, 1H), 9.24 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 10.98 (s, 1H)。

[2550] 实施例435:

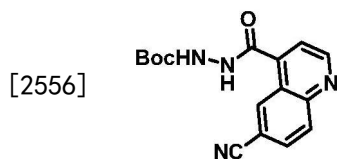


[2552] 实施例435步骤a:



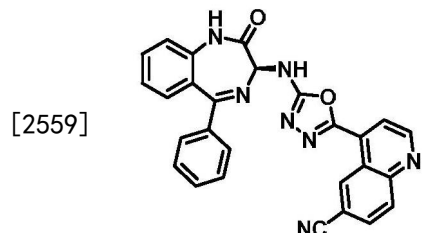
[2554] 将在DMF (5mL) 中的6-溴喹啉-4-羧酸 (502mg, 2.0mmol)、肼甲酸叔丁酯 (528mg, 4.0mmol)、HATU (836mg, 2.2mmol)、DIPEA (774mg, 6.0mmol) 在室温下搅拌6小时。将该溶液用水淬灭, 用EA (×3) 萃取, 用盐水 (×2) 洗涤, 将有机层干燥, 浓缩。通过硅胶色谱法 (PE-EA) 纯化粗产物以得到为黄色固体的期望的化合物 (680mg, 93%)。ESI MS  $m/z = 367.9 [M+H]^+$ 。

[2555] 实施例435步骤b:



[2557] 将 $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (432mg, 3.72mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (215mg, 0.18mmol)、来自步骤a的化合物 (680mg, 1.86mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液在120℃下搅拌2个小时。将该混合物用水稀释, 用EA (×3) 萃取。将有机层合并, 并用盐水 (×2) 洗涤, 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法 (PE-EA) 纯化残余物以得到为黄色油状物的2-(6-氰基喹啉-4-羰基) 胍-1-羧酸叔丁酯 (435mg, 75%)。ESI MS  $m/z = 313.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2558] 实施例435步骤c:



[2560] 使用类似于用于制备实施例151的过程制备实施例435, 其中使用2-(6-氰基喹啉-4-羰基) 胍-1-羧酸叔丁酯代替2-(6-氟-2-吗啉代烟酰基) 胍-1-羧酸叔丁酯。ESI MS  $m/z = 472.3 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  5.26-5.29 (d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.28-7.39 (m, 3H), 7.44-7.56 (m, 5H), 7.67-7.72 (m, 1H), 8.01-8.03 (m, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.28-8.31 (m, 1H), 9.24-9.26 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 9.61-9.66 (m, 2H), 11.06 (s, 1H)。

[2561] 实施例436:

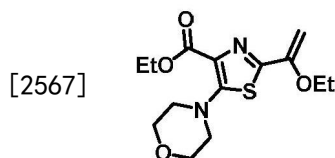


[2563] 使用类似于用于制备实施例420的过程制备实施例436, 其中使用反式-4-甲氧基四氢呋喃-3-胺代替1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-胺。ESI MS  $m/z = 580.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.35 (3H, s), 3.69 (2H, m), 3.88 (2H, m), 4.05 (1H, dd), 4.33 (1H, d), 5.20 (1H, d), 7.32 (3H, m), 7.51 (5H, m), 7.67 (2H, d), 7.80 (1H, d), 8.35 (1H, d), 9.58 (1H, d), 11.02 (1H, s)。

[2564] 实施例437:

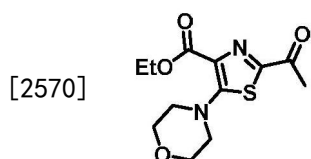


[2566] 实施例437步骤a:



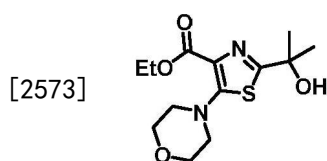
[2568] 在室温下在氮气下,向实施例385中制备的2-溴-5-吗啉代噻唑-4-羧酸乙酯(400mg,1.25mmol)在甲苯(10mL)中的搅拌溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(905mg,2.5mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(40mg,0.001mmol)。将混合物在氮气下于110℃下回流2.5小时,然后浓缩。将反应混合物倒入水中,并用EA(3×100mL)萃取。有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。通过硅胶色谱法(PE/EA=3/1)纯化残余物以得到为白色固体的期望的化合物(300mg,77%)。ESI MS m/z=313.2[M+H]<sup>+</sup>。

[2569] 实施例437步骤b:



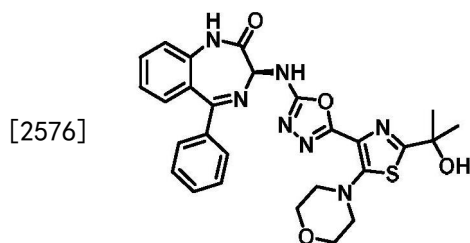
[2571] 在室温下,向在二氧六环(8mL)中的HCl(5mL)中添加来自步骤a的化合物(300mg,0.96mmol)的溶液。将所得溶液在室温下搅拌5小时。将反应混合物倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>液体中,并用EA(3×100mL)萃取。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并纯化以得到为白色固体的期望的化合物产物(150mg,55%)。ESI MS m/z=285.4[M+H]<sup>+</sup>。

[2572] 实施例437步骤c:



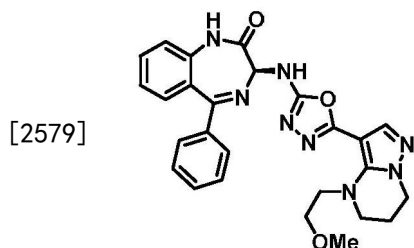
[2574] 向来自步骤b的化合物(200mg,0.7mmol)在THF(6mL)中的搅拌溶液中添加MeMgCl(0.27ml,0.77mmol)。在氮气下在室温下,将混合物搅拌2.5小时,然后浓缩。将反应混合物倒入冰水中,并用EA(3×60mL)萃取。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并通过反相C18柱色谱法(ACN/H<sub>2</sub>O=1/5)纯化以得到为灰白色固体的期望的化合物(175mg,83%)。ESI MS m/z=301.1[M+H]<sup>+</sup>。

[2575] 实施例437步骤d:

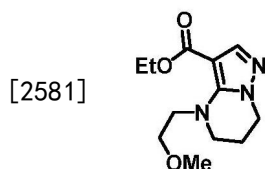


[2577] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例437,其中使用2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-吗啉代噻唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)乙酯)苯甲酸乙酯。ESI MS m/z=456.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ1.48(4H,s),3.02(3H,d),3.67(3H,d),5.12(1H,s),7.32(2H,d),7.49(5H,d),8.35(1H,d)。

[2578] 实施例438:

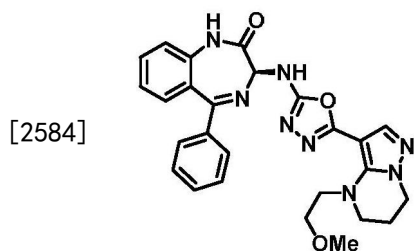


[2580] 实施例438步骤a:



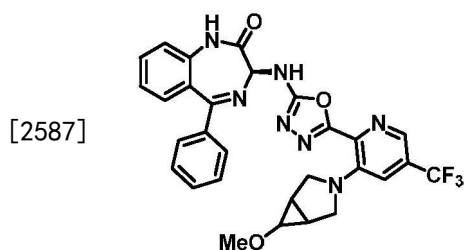
[2582] 在0℃下向4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(250mg,1.28mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加NaH(61.5mg,1.54mol)。将混合物在0℃下搅拌1小时。添加1-溴-2-甲氧基乙烷(353mg,2.56mmol),并将混合物搅拌过夜。将溶液用水淬灭,用EA(×3)萃取,用盐水(×2)洗涤,将有机层干燥,浓缩。通过硅胶色谱法(PE-EA)纯化粗产物以得到为黄色油状物的期望的化合物(260mg,80%)。ESI MS  $m/z=254.3[M+H]^+$ 。

[2583] 实施例438步骤b:



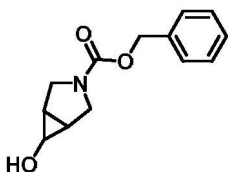
[2585] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例438,其中使用4-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z=499.5[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 2.03(m,2H),3.18(s,3H),3.37(s,2H),3.41(m,2H),3.79(m,2H),4.02(m,2H),5.09(d,J=8.7Hz,1H),7.24-7.32(m,1H),7.34(m,2H),7.43-7.58(m,6H),7.67(m,1H),8.76(d,J=8.7Hz,1H),10.95(s,1H)。

[2586] 实施例439:



[2588] 实施例439步骤a:

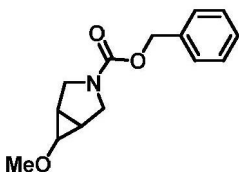
[2589]



[2590] 将3-氮杂双环[3.1.0]己-6-醇(220mg, 1.62mmol)溶于THF(5mL)中,并添加 $K_2CO_3$ (289.8mg, 2.1mmol)。然后添加CbzCl(360mg, 2.1mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。添加水,并将混合物用EA萃取。合并的有机相经无水 $Na_2SO_4$ 干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(PE:EA=10:1)纯化残余物以得到为白色固体的期望的产物(250mg, 66%)。ESI MS  $m/z$ =234.2  $[M+H]^+$ 。

[2591] 实施例439步骤b:

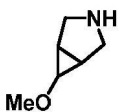
[2592]



[2593] 将来自步骤a的化合物(250mg, 1.07mmol)溶于DCM(8mL)中,并用冰浴冷却。添加质子海绵(689mg, 3.21mmol),然后添加三甲基氧鎢四氟硼酸盐(238mg, 1.6mmol)。将该混合物温热至室温并搅拌过夜。添加水,并将混合物用EA萃取。合并的有机相经无水 $Na_2SO_4$ 干燥并浓缩。通过制备型TLC(PE:EA=2:1)纯化残余物以得到为黄色油状物的期望的产物(121mg, 46%)以及起始原料(50mg, 0.21mmol)。ESI MS  $m/z$ =248.3  $[M+H]^+$ 。

[2594] 实施例439步骤c:

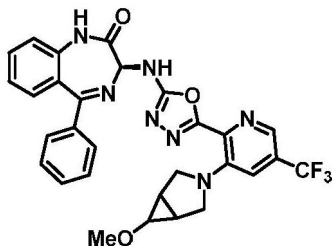
[2595]



[2596] 将来自步骤b的化合物(121mg, 0.49mmol)溶于MeOH(10mL)中,并添加Pd/C(20mg)。将混合物用 $H_2$ 交换三次,然后搅拌过夜。将混合物过滤,并将滤液浓缩以得到为白色固体的6-甲氧基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷(30mg, 55%)。产物在LCMS上没有信号。

[2597] 实施例439的步骤d:

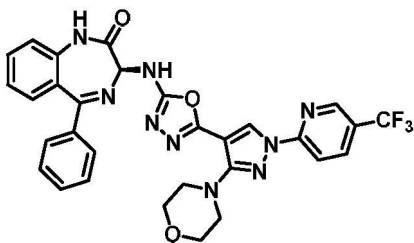
[2598]



[2599] 使用类似于用于制备实施例414的过程制备实施例439,其中使用6-甲氧基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷代替1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-胺。ESI MS  $m/z$ =576.5  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  3.24 (s, 3H), 3.26-3.31 (m, 2H), 5.20 (d,  $J$ =8.4Hz, 1H), 7.18-7.40 (m, 3H), 7.40-7.61 (m, 6H), 7.68 (t,  $J$ =7.9Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.26 (d,  $J$ =8.5Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

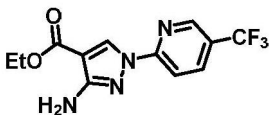
[2600] 实施例440:

[2601]



[2602] 实施例440步骤a:

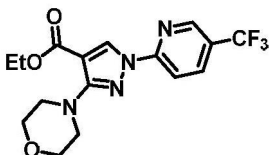
[2603]



[2604] 将3-氨基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(1.55g, 0.01mol)、2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(2.25g, 0.01mol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (6.52g, 0.02mol)在DMF(20mL)中的溶液在100℃下搅拌1小时。将该混合物用水稀释,用EA( $\times 3$ )萃取。将有机层合并,并用盐水( $\times 2$ )洗涤,干燥,浓缩。通过硅胶色谱法(PE-EA)纯化粗产物以得到为黄色固体的期望的化合物(1.95g, 65%)。ESI MS  $m/z = 301.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.31 (m, 3H), 4.14-4.40 (m, 2H), 5.96 (d,  $J = 4.0\text{Hz}$ , 2H), 7.86 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.74 (d,  $J = 3.7\text{Hz}$ , 1H), 8.83 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H)。

[2605] 实施例440步骤b:

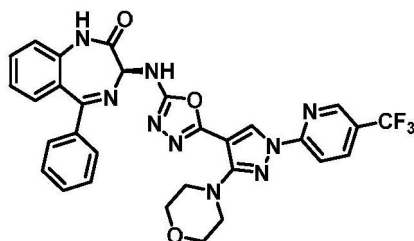
[2606]



[2607] 在0℃下向1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(1.645g, 7.2mmol)和来自步骤a的化合物(1.95g, 6.5mmol)在DMF(20mL)中的溶液添加NaH(360mg, 0.015mol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水淬灭,用EA( $\times 3$ )萃取。将有机层合并,并用盐水( $\times 2$ )洗涤,干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(PE-EA)纯化粗产物以得到为黄色固体的期望的化合物(350mg, 15%)。ESI MS  $m/z = 371.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2608] 实施例440步骤c:

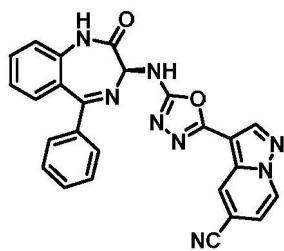
[2609]



[2610] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例440,其中使用3-吗啉代-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z = 616.4 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.39 (m, 4H), 3.67-3.85 (m, 4H), 5.16 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.25-7.40 (m, 3H), 7.45-7.62 (m, 5H), 7.65-7.73 (m, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.41 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.88-8.96 (m, 1H), 9.10 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 11.01 (s, 1H)。

[2611] 实施例441:

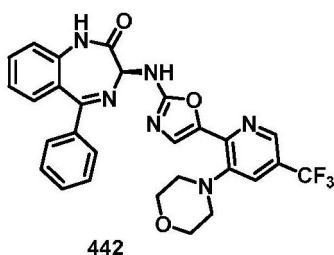
[2612]



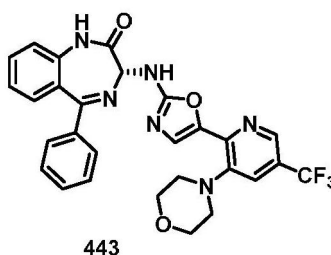
[2613] 使用类似于用于制备实施例435的过程制备实施例441,其中使用5-溴吡啶并[1,5-a]吡啶-3-羧酸代替6-溴喹啉-4-羧酸。ESI MS  $m/z = 461.3 [M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.18-5.20 (d,  $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.27-7.39 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 6H), 7.66-7.71 (m, 1H), 8.64-8.70 (m, 2H), 9.01-9.11 (m, 2H), 10.70 (s, 1H)。5-溴吡啶并[1,5-a]吡啶-3-羧酸。

[2614] 实施例442和443:

[2615]



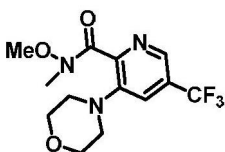
442



443

[2616] 实施例442和443步骤a:

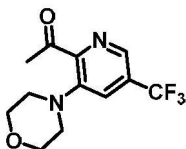
[2617]



[2618] 向N,0-二甲基羟胺盐酸盐(4.3g,44.40mmol)在DCM(30mL)中的混合物中添加三甲基铝在己烷中的2M溶液(23mL,44.40mmol),并将反应混合物在0℃下搅拌40分钟。添加3-吗啉代-5-(三氟甲基)吡啶甲酸(9g,29.60mmol)在DCM(20mL)中的溶液,并将反应混合物在40℃下搅拌2小时。冷却至室温后,将混合物小心地用1N HCl淬灭,并用DCM稀释。30分钟后,分离搅拌层,并将有机层用盐水洗涤,经无水 $Na_2SO_4$ 干燥并浓缩以得到为黄色固体的期望的化合物(9g,95%)。ESI MS  $m/z = 320.3 [M+H]^+$ 。

[2619] 实施例442和443步骤b:

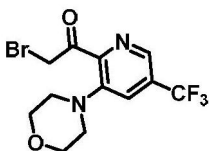
[2620]



[2621] 在0℃在 $N_2$ 下,向在THF中的来自步骤a的化合物(9g,28.20mmol)滴加(3M) MeMgCl(10.3mL,31mmol)在己烷中的溶液。将其在0℃下搅拌2小时。将混合物用EA稀释,并用饱和 $NH_4Cl$ 淬灭,将有机层用盐水洗涤,经无水 $Na_2SO_4$ 干燥并浓缩以得到为黄色油状物的期望的化合物(7.2g,93%)。ESI MS  $m/z = 275.2 [M+H]^+$ 。

[2622] 实施例442和443步骤c:

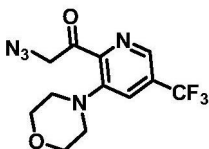
[2623]



[2624] 向来自步骤b的化合物 (7.20g, 26.3mmol) 在AcOH (20mL) 中的溶液中添加HBr-AcOH, 然后在室温添加三溴化吡啶鎓 (9.20g, 28.9mmol)。将其在室温下搅拌2小时并过滤。将固体用AcOH洗涤, 并在EA/饱和NaHCO<sub>3</sub>之间分配, 将有机层用盐水洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩以得到为黄色固体的期望的化合物 (6.1g, 66%)。ESI MS m/z=355.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[2625] 实施例442和443步骤d:

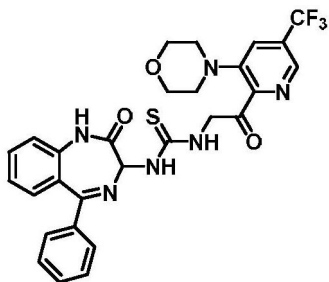
[2626]



[2627] 将 $\text{NaN}_3$  (0.61g, 9.38mmol)、来自步骤3的化合物 (3g, 8.52mmol) 在丙酮/ $\text{H}_2\text{O}$  = 2/1 (15mL) 中的溶液在室温下搅拌1小时。将混合物用EA稀释, 用盐水洗涤。有机相经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并在EA中浓缩至10ml。将它直接用于下一步骤。ESI MS  $m/z$  = 316.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2628] 实施例442和443步骤e:

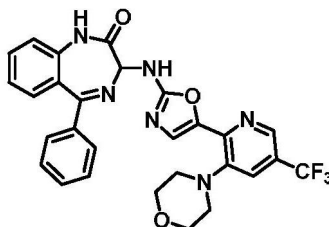
[2629]



[2630] 向化合物(Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-2(3H)-酮(2.14g, 8.52mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加TCDI(1.97g, 11.08mmol)。将其搅拌20分钟。将混合物用DCM稀释,用盐水洗涤。有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩以得到异硫氰酸酯中间体。在N<sub>2</sub>下,向异硫氰酸酯和PPh<sub>3</sub>(2.70g, 10.20mmol)在二氧六环中添加来自步骤d的化合物在EA中的溶液。将混合物在90℃下搅拌40分钟,然后在室温下搅拌过夜。除去溶剂,并通过反相C18柱色谱法(MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化以得到为黄色固体的期望的化合物(230mg, 4%)。ESI MS m/z = 583.4[M+H]<sup>+</sup>。

[2631] 实施例442和443步骤f:

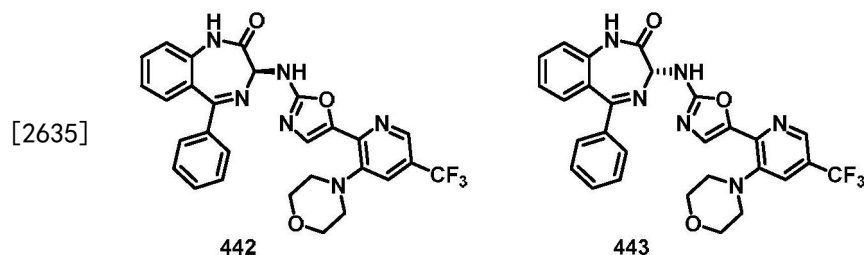
[2632]



[2633] 向来自步骤e的化合物(230mg, 0.34mmol)在DMF中溶液中添加EDCI(260mg, 1.37mmol)。将其在90℃下搅拌5小时。通过制备型HPLC(MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化粗产物以得到为黄色固体的期望的化合物(70mg, 38%)。ESI MS  $m/z$  = 549.4 [M+H]<sup>+</sup>。

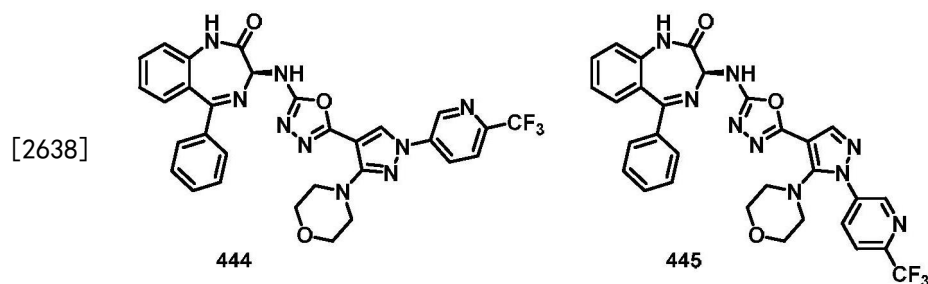


[2634] 实施例442和443步骤g:

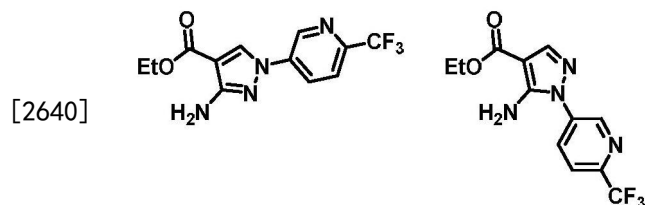


[2636] 通过制备型手性HPLC纯化来自步骤f的化合物(70mg, 0.13mmol)以得到为黄色固体的标题化合物442(21mg, 29%) 和为黄色固体的443(22mg, 31%)。实施例442ESI MS  $m/z = 549.4 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.94 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 5.26 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.42-7.60 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 7.84 (d,  $J=2.1$ Hz, 2H), 8.58-8.71 (m, 1H), 9.20 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.93 (s, 1H)。实施例443ESI MS  $m/z = 549.4 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.94 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 5.26 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.41-7.58 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 7.84 (d,  $J=2.0$ Hz, 2H), 8.63 (m, 1H), 9.20 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 10.93 (s, 1H)。

[2637] 实施例444和445:

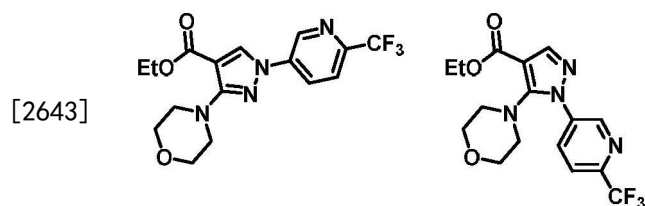


[2639] 实施例444和445步骤a:



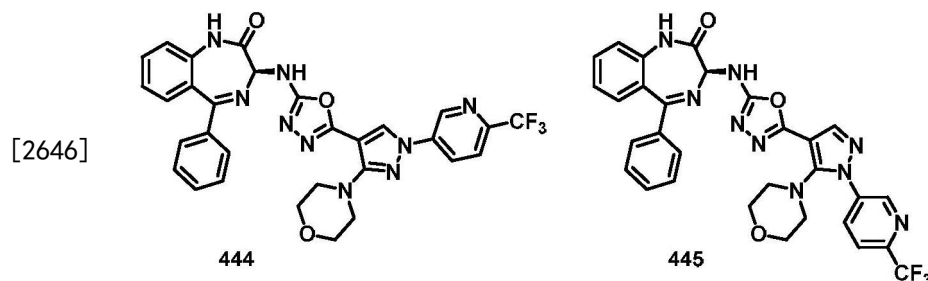
[2641] 将3-氨基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(1.55g, 0.01mol)、5-氟-2-(三氟甲基)吡啶(1.65g, 0.01mol)、 $CS_2CO_3$ (4.89g, 0.015mol)在DMF(8mL)中的溶液在100℃下搅拌1小时。将该混合物用水稀释,用EA( $\times 3$ )萃取。将有机层合并,并用盐水( $\times 2$ )洗涤,干燥,浓缩。通过硅胶色谱法(PE-EA)纯化粗产物以得到为黄色固体的期望的化合物的混合物(1.04g, 35%)。ESI MS  $m/z = 301.1 [M+H]^+$ 。

[2642] 实施例444和445步骤b:



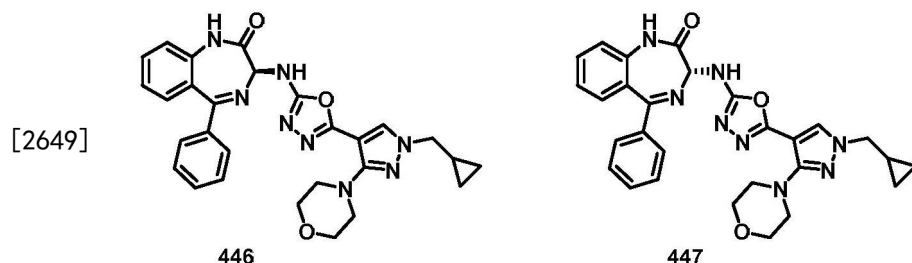
[2644] 在0℃下向1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(966mg, 4.2mmol)和来自步骤a的化合物(1.04g, 3.5mmol)在DMF(20mL)中的溶液中添加NaH(168mg, 4.2mmol)。将混合物搅拌过夜。将混合物用水淬灭, 用EA(×3)萃取。将有机层合并, 并用盐水(×2)洗涤, 干燥, 浓缩。通过硅胶色谱法(PE-EA)纯化粗产物以得到为白色固体的期望的化合物的混合物(280mg, 22%)。ESI MS  $m/z=371.2[M+H]^+$ 。

[2645] 实施例444和445步骤c:

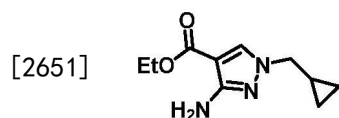


[2647] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例444和445, 其中使用3-吗啉代-1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯和5-吗啉代-1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。通过制备型HPLC(MeCN/H<sub>2</sub>O/0.1%FA)分离异构体。实施例444ESI MS  $m/z=616.5[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.31(m, 4H), 3.74(m, 4H), 5.16(d, J=8.5Hz, 1H), 7.25-7.42(m, 3H), 7.51(m, J=5H), 7.65-7.74(m, 1H), 8.07(d, J=8.7Hz, 1H), 8.51(m, 1H), 9.09-9.16(m, 2H), 9.32(d, J=2.5Hz, 1H), 11.00(s, 1H)。实施例445ESI MS  $m/z=616.5[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.14(m, 4H), 3.59(m, 4H), 5.17(d, J=8.4Hz, 1H), 7.26-7.41(m, 3H), 7.44-7.61(m, 5H), 7.64-7.73(m, 1H), 8.11-8.20(m, 2H), 8.50(m, 1H), 9.12-9.21(m, 2H), 11.01(s, 1H)。

[2648] 实施例446和447:



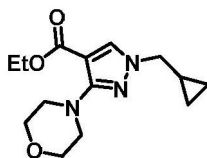
[2650] 实施例446和447步骤a:



[2652] 在0℃下, 向3-氨基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(3.10g, 0.02mol)在DMF(25mL)中的溶液中添加NaH(1.6g, 0.04mol)。然后添加(溴甲基)环丙烷(2.68g, 0.02mol)。将混合物在室温下搅拌3小时。将溶液用水淬灭, 用EA(×3)萃取, 用盐水(×2)洗涤, 将有机层干燥, 浓缩。通过硅胶色谱法(PE-EA)纯化粗产物以得到为黄色油状物的期望的化合物(1.81g, 43%)。ESI MS  $m/z=209.9[M+H]^+$ 。

[2653] 实施例446和447步骤b:

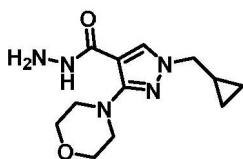
[2654]



[2655] 将1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(6.0g, 25.98mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (5.64g, 17.32mmol)和来自步骤a的化合物(1.81g, 8.66mmol)在DMA(20mL)中的溶液在100℃下搅拌4小时。将该混合物用水稀释,用EA( $\times 3$ )萃取。将有机层合并,并用盐水( $\times 2$ )洗涤,干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(PE-EA)纯化残余物以得到为灰白色固体的期望的化合物(1.08g, 45%)。ESI MS  $m/z = 280.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2656] 实施例446和447步骤c:

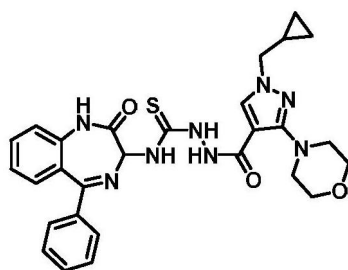
[2657]



[2658] 将 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10mL)和来自步骤b的化合物(1.08g, 3.87mmol)在EtOH(20mL)中的溶液回流3小时。通过制备型HPLC纯化粗产物( $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ )以得到为黄色油状物的期望的化合物(810mg, 79%)。ESI MS  $m/z = 260.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2659] 实施例446和447步骤d:

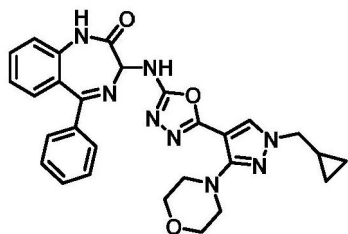
[2660]



[2661] 在0℃下将(Z)-3-氨基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂-2(3H)-酮(753mg, 3.0mmol)和二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮(1.6g, 9.0mmol)在DMF(10mL)中的溶液搅拌1小时,然后向该溶液中添加来自步骤c的化合物(810mg, 3.05mmol),并在室温下搅拌2小时。通过制备型HPLC( $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ )纯化残余物以得到为黄色固体的期望的化合物(950mg, 57%)。ESI MS  $m/z = 559.3 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2662] 实施例446和447步骤e:

[2663]

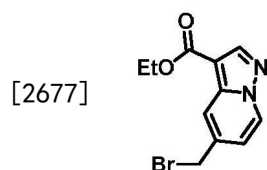


[2664] 向来自步骤d的化合物(950mg, 1.70mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加EDCI(980mg, 5.10mmol)。将混合物在60℃下搅拌2小时。将混合物用水稀释,用DCM( $\times 3$ )萃取。将有机层合并并干燥,浓缩。然后通过制备型TLC(EA)和制备型HPLC( $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}/0.1\% \text{FA}$ )纯化残余物以得到为黄色固体的期望的化合物(500mg, 56%)。ESI MS  $m/z = 525.3 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。



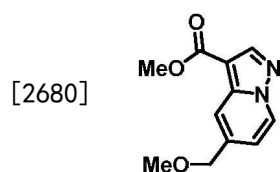
7.46mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(545mg, 0.746mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.42g, 7.46mmol)的溶液溶于DMF(5.0mL)中,然后将混合物在100℃搅拌2小时。将其浓缩,并通过硅胶色谱法以PE:EA=5:1纯化以获得为橙色固体的期望的化合物(589mg, 77%)。ESI MS  $m/z$ =204.5[M+H]<sup>+</sup>。

[2676] 实施例449步骤b:



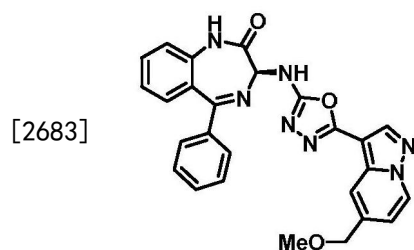
[2678] 将BP0(515mg, 2.13mmol)、NBS(398mg, 2.24mmol)和来自步骤a的化合物(434mg, 2.13mmol)的溶液在室温下溶于CCl<sub>4</sub>(6mL)中,然后在78℃下搅拌混合物保持1小时。完成后,将混合物用水淬灭,并用EA(20mL×2)萃取,将有机层合并,依次用水、NaHCO<sub>3</sub>饱和溶液(15mL)和盐水(15mL)洗涤,然后用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩以获得黄色固体(415mg, 69%),其无需进一步纯化即可使用。ESI MS  $m/z$ =282.3[M+H]<sup>+</sup>。

[2679] 实施例449步骤c:



[2681] 在0℃下,将NaH(96mg, 3.99mmol)在MeOH(5mL)中的混合物搅拌5分钟,然后向该混合物中添加来自步骤b的化合物(375mg, 1.33mmol)。将其加热至50℃保持1小时。完成后,将混合物倒入冰醋酸的冰水溶液中并用EA(25mL×2)萃取,将有机层合并,用盐水(15mL)洗涤,然后用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩以获得为浅黄色固体的5-(甲氧基甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸甲酯,其无需进一步纯化即可使用。ESI MS  $m/z$ =220.5[M+H]<sup>+</sup>。

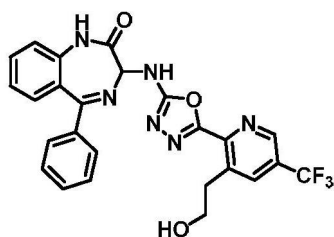
[2682] 实施例449的步骤d:



[2684] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例449,其中使用5-(甲氧基甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z$ =480.3[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.38(s, 3H), 4.56(s, 2H), 5.17(d, 1H), 7.04(m, 1H), 7.25-7.33(m, 1H), 7.37(m, 2H), 7.42-7.58(m, 5H), 7.69(m, 1H), 7.95-8.04(m, 1H), 8.42(s, 1H), 8.84(d, 1H), 8.98(d, 1H), 10.90(s, 1H)。

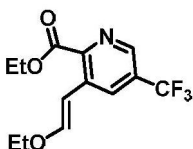
[2685] 实施例450:

[2686]



[2687] 实施例450步骤a:

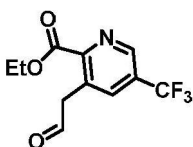
[2688]



[2689] 将3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸乙酯(700mg, 2.76mmol)、2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(545mg, 2.75mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(197mg, 0.27mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.7g, 8.29mmol)在1,4-二氧六环(15mL)和水(5mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。然后通过添加水稀释反应物。将所得溶液用EA萃取。通过反相C18柱色谱法纯化粗产物以得到为灰白色油状物的期望的化合物(550mg, 69%)。ESI MS m/z=290.1[M+H]<sup>+</sup>。

[2690] 实施例450步骤b:

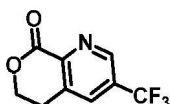
[2691]



[2692] 将HCl-二噁烷(2mL, 4N)、来自步骤a的化合物(400mg, 1.38mmol)在二氧六环(2mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。然后通过添加NaHCO<sub>3</sub>淬灭反应,并用DCM萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,真空浓缩以得到为黄色油状物的期望的化合物(388mg, 107%),其无需进一步纯化即可使用。ESI MS m/z=262.0[M+H]<sup>+</sup>。

[2693] 实施例450步骤c:

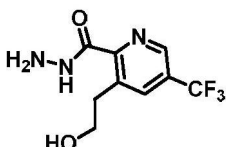
[2694]



[2695] 在0℃下,向来自步骤b的化合物(380mg, 1.45mmol)在THF(6mL)中的溶液中逐滴添加BH<sub>3</sub>·THF(2.9mL, 2.9mmol)。将其在0℃下搅拌30分钟。然后通过添加水淬灭反应,并用DCM萃取。将有机层合并并在真空下浓缩。通过硅胶柱纯化有机层以得到160mg为灰白色油状物的期望的化合物。ESI MS m/z=264.1[M+H]<sup>+</sup>。

[2696] 实施例450步骤d:

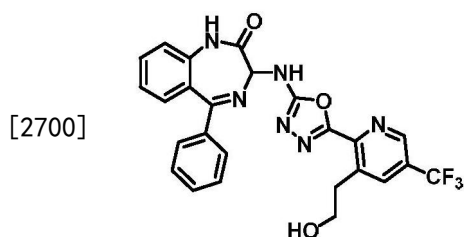
[2697]



[2698] 将NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O(2mL)、来自步骤c的化合物(160mg, 0.61mmol)在EtOH(2mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。然后通过添加水洗涤反应物,并用DCM萃取。将有机层合并并真空浓缩以得到为灰白色油状物的3-(2-羟乙基)-5-(三氟甲基)吡啶并酰肼(100mg, 66%)。ESI MS

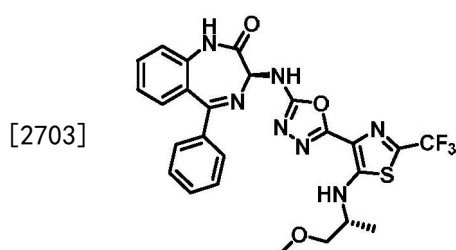
$m/z = 250.0 [M+H]^+$ 。

[2699] 实施例450步骤e:



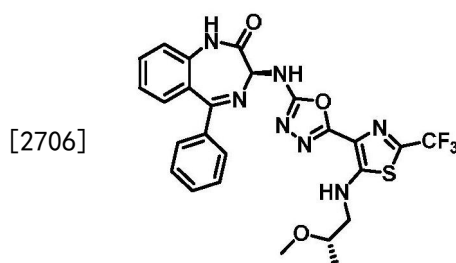
[2701] 使用类似于用于制备实施例21的过程制备实施例450,其中使用3-(2-羟乙基)-5-(三氟甲基)吡啶并酰肼代替四氢-2H-吡喃-4-羧酰肼。ESI MS  $m/z = 509.2 [M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.30 (d, J=6.1Hz, 2H), 3.70 (q, J=5.8, 5.8, 5.6Hz, 2H), 4.69 (t, J=5.3, 5.3Hz, 1H), 5.21 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.23-7.41 (m, 3H), 7.43-7.59 (m, 5H), 7.63-7.79 (m, 1H), 8.25 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.92-9.05 (m, 1H), 9.38-9.56 (m, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[2702] 实施例451:



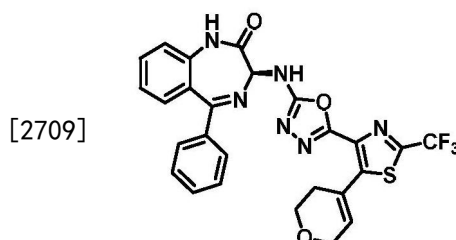
[2704] 使用类似于用于制备实施例339的过程制备实施例451,其中使用(R)-1-甲氧基丙烷-2-胺代替吗啉。ESI MS  $m/z = 558.2 [M+H]^+$ 。

[2705] 实施例452:

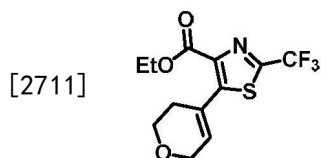


[2707] 使用类似于用于制备实施例339的过程制备实施例452,其中使用(S)-2-甲氧基丙烷-1-胺代替吗啉。ESI MS  $m/z = 558.2 [M+H]^+$ 。

[2708] 实施例453:

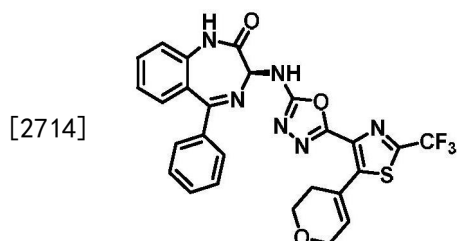


[2710] 实施例453步骤a:



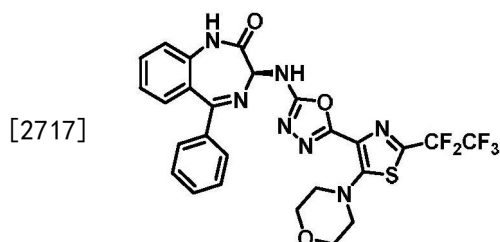
[2712] 使用类似于用于制备实施例345的过程制备实施例453步骤a,其中使用5-溴-2-(三氟甲基)噻唑-4-羧酸乙酯代替5-溴-2-甲基噻唑-4-羧酸甲酯。

[2713] 实施例453步骤b:

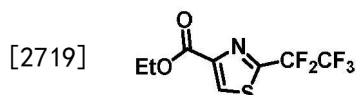


[2715] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例453步骤b,其中使用5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-(三氟甲基)噻唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z = 553.1 [M+H]^+$ 。

[2716] 实施例454:

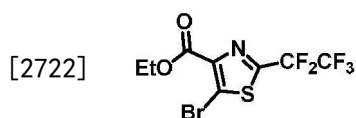


[2718] 实施例454步骤a:



[2720] 在氮气下,向经烤箱干燥的圆底烧瓶中,将2,2,3,3,3-五氟丙酰胺(2g, 12.27mmol)溶于THF(29.9mL)中以得到彩色溶液。向反应混合物中添加劳森(Lawesson)试剂(2.98g, 7.36mmol)。将反应容器在80℃下搅拌过夜。使反应混合物冷却,并添加3-溴-2-氧代丙酸乙酯(1.92mL, 15.33mmol)。将烧瓶再次加热至80℃并搅拌过夜。将混合物倒入水中,并用EtOAc萃取水层。将有机层干燥,过滤并浓缩。将粗产物添加至硅胶柱,并用乙酸乙酯/己烷0%至50%洗脱以得到白色固体的2-(全氟乙基)噻唑-4-羧酸乙酯(1.29g, 38%产率)。

[2721] 实施例454步骤b:

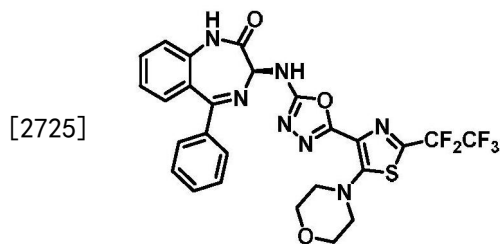


[2723] 在-78℃下在N<sub>2</sub>下,向在THF(32.0mL)中的LDA(2.93mL, 5.86mmol)中添加2-(全氟乙基)噻唑-4-羧酸乙酯(1.29g, 4.69mmol)在THF(10.7mL)中的溶液。将混合物在相同温度下搅拌45分钟。向其中滴加1,2-二溴四氯乙烷(2.29g, 7.03mmol)在THF(10.7mL)中的溶液,



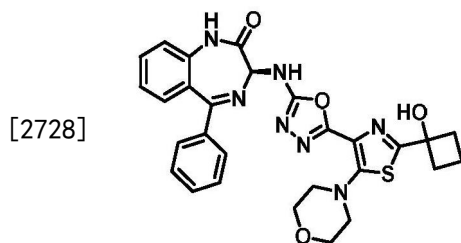
并温热至室温超过2小时。将反应用饱和氯化铵溶液淬灭。添加水,并用乙酸乙酯(3×)萃取混合物。将有机层合并,干燥并浓缩。将粗产物加到硅胶柱上,并用乙酸乙酯/己烷0%至50%洗脱以得到为白色固体的5-溴-2-(全氟乙基)噻唑-4-羧酸乙酯(0.894g,54%产率)。

[2724] 实施例454步骤c:

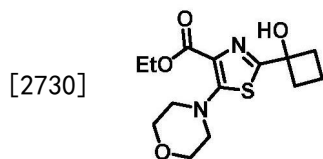


[2726] 使用类似于用于制备实施例272的过程制备实施例454,其中使用5-溴-2-(全氟乙基)噻唑-4-羧酸乙酯代替2-甲基-5-溴噻唑-4-羧酸甲酯。ESI-MS  $m/z$ : 606.1  $[M+H]^+$ 。

[2727] 实施例455:

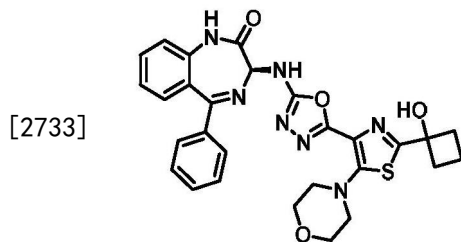


[2729] 实施例455步骤a:



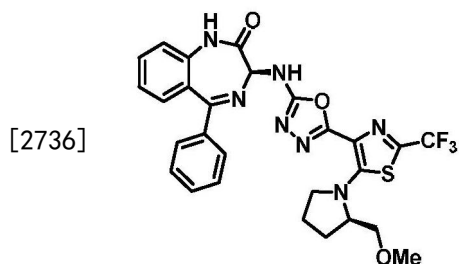
[2731] 向5-吗啉代噻唑-4-羧酸乙酯(0.5g, 2.06mmol)在THF(5.2mL)中的冷(-78℃)溶液中滴加n-BuLi(1.29mL, 2.06mmol)。将反应搅拌15分钟, 并通过注射器添加环丁酮(0.15mL, 2.06mmol)。将反应搅拌1小时, 然后通过添加饱和碳酸氢盐溶液淬灭。除去冷浴, 并将反应物温热至室温。添加乙酸乙酯, 并分离各层。用另外的乙酸乙酯(2×)萃取水层。将合并的有机物用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩以得到粗品标题化合物。将粗产物添加至硅胶柱, 并用乙酸乙酯/己烷0%至50%洗脱以得到为黄色固体的2-(1-羟基环丁基)-5-吗啉代噻唑-4-羧酸乙酯(427mg, 66%产率)。

[2732] 实施例455步骤b:



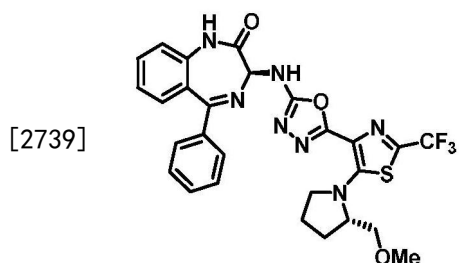
[2734] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例455,其中使用2-(1-羟基环丁基)-5-吗啉代噻唑-4-羧酸乙酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z$  = 558.2  $[M+H]^+$ 。

[2735] 实施例456:



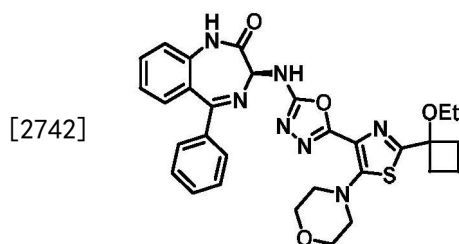
[2737] 使用类似于用于制备实施例21的过程制备实施例456,其中将(R)-5-(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)-2-(三氟甲基)噻唑-4-羧酸乙酯(其类似于实施例339中的5-吗啉代-2-(三氟甲基)噻唑-4-羧酸乙酯而制备)转化为相应的酰肼,并代替四氢-2H-吡喃-4-羧酰肼使用。通过手性分离纯化外消旋混合物。(柱=YMC CHIRAL Cellulose-SB,250\*20mm (5 $\mu$ m);流动相=50% iPrOH/50%己烷;流速=20mL/min)。ESI MS  $m/z$ =584.2[M+H]<sup>+</sup>。

[2738] 实施例457:

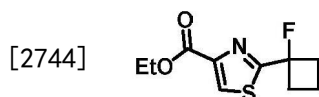


[2740] 使用类似于制备实施例21的过程制备实施例457,其中将(S)-5-(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)-2-(三氟甲基)噻唑-4-羧酸乙酯(其类似于实施例339中的5-吗啉代-2-(三氟甲基)噻唑-4-甲酸乙酯而制备)转化为相应的酰肼并代替四氢-2H-吡喃-4-羧酰肼使用。通过手性分离纯化外消旋混合物。(柱=YMC CHIRAL Cellulose-SB,250\*20mm (5 $\mu$ m);流动相=50% iPrOH/50%己烷;流速=20mL/min)。ESI MS  $m/z$ =584.2[M+H]<sup>+</sup>。

[2741] 实施例458:

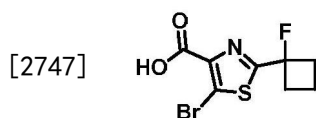


[2743] 实施例458步骤a:



[2745] 使用类似于用于制备实施例454的过程制备实施例458步骤a,其中使用1-氟环丁烷-1-甲酰胺代替2,2,3,3,3-五氟丙酰胺以得到2-(1-氟环丁基噻唑-4-羧酸乙酯)。

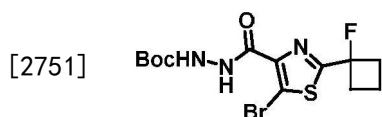
[2746] 实施例458步骤b:



[2748] 将2-(1-氟环丁基)噻唑-4-甲酸乙酯(230mg, 1.0mmol)溶于MeOH(2mL)和1M NaOH(2mL)中,并在室温下搅拌30分钟。浓缩反应混合物,水层用EtOAc萃取3×。将有机层干燥,过滤并浓缩。分离出为白色固体的2-(1-氟环丁基)噻唑-4-羧酸(197mg, 98%产率)。

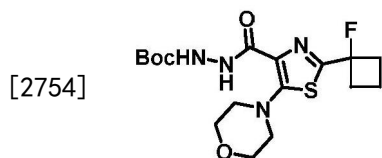
[2749] 将2-(1-氟环丁基)噻唑-4-羧酸(197mg, 0.98mmol)在四氢呋喃(11.5mL)中的溶液在氩气下冷却至-78℃,并用正丁基锂(1.29mL, 2.06mmol)处理。使反应混合物温热至室温超过15分钟,然后再次冷却至-78℃。添加溴(55μL, 1.08mmol)在己烷(0.5mL)中的溶液。使反应混合物温热至室温,然后通过添加1N HCl淬灭。将混合物用二氯甲烷萃取三次,并将合并的有机层经硫酸钠干燥并蒸发。将粗产物添加至硅胶柱,并用0%至10%的甲醇/二氯甲烷洗脱以得到为白色固体的5-溴-2-(1-氟环丁基)噻唑-4-羧酸(219mg, 80%产率)。

[2750] 实施例458步骤c:



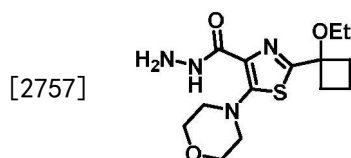
[2752] 向小瓶中,将5-溴-2-(1-氟环丁基)噻唑-4-羧酸(218mg, 0.78mmol)、HATU(355mg, 0.93mmol)和胍甲酸叔丁酯(123mg, 0.93mmol)溶于对空气开放的DMF(7.2mL)中以得到黄色溶液。向反应混合物中一次性添加DIPEA(272μL, 1.56mmol)。在室温下搅拌2小时。浓缩反应混合物并将粗反应混合物加载到硅胶塞上。将粗产物添加至硅胶柱,并用乙酸乙酯/己烷0%至50%洗脱以得到为白色固体的2-(5-溴-2-(1-氟环丁基)噻唑-4-羧基)胍-羧酸叔丁酯(270mg, 88%产率)。

[2753] 实施例458步骤d:



[2755] 向经烘箱干燥的小瓶中,将2-(5-溴-2-(1-氟环丁基)噻唑-4-羧基)胍-1-羧酸叔丁酯(270mg, 0.69mmol)溶于对空气开放的吗啉(1370μL)中以得到有色混悬液。向反应混合物中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(189mg, 1.37mmol)。在80℃下搅拌3小时。过滤并用DCM洗涤并浓缩有机层。将粗产物加到硅胶柱上,并用乙酸乙酯/己烷0%至50%洗脱以得到为白色固体的2-(2-(1-(氟环丁基)-5-吗啉代噻唑-4-羧基)胍-1-羧酸叔丁酯(198mg, 72%产率)。

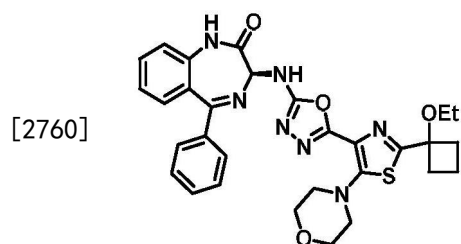
[2756] 实施例458步骤e:



[2758] 将2-(2-(1-(氟环丁基)-5-吗啉代噻唑-4-羧基)胍-1-羧酸叔丁酯(198mg, 0.49mmol)和盐酸37%(1.12mL)在EtOH(11.2mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液将其调节至pH=7-8。用DCM(3×)萃取。干燥并浓缩有机层。将粗产物添加至

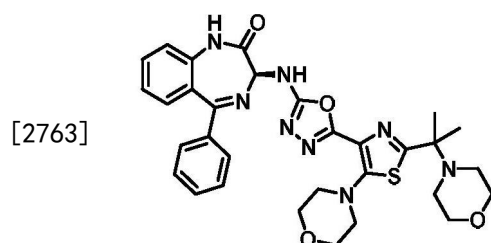
硅胶柱,并用甲醇/二氯甲烷0%至10%洗脱以得到为白色固体的2-(1-乙氧基环丁基)-5-吗啉代噻唑-4-碳酰肼(51mg,32%产率)。

[2759] 实施例458步骤f:



[2761] 使用类似于用于制备实施例21的过程制备实施例458,其中使用2-(1-乙氧基环丁基)-5-吗啉代噻唑-4-碳酰肼代替四氢-2H-吡喃-4-碳酰肼。通过手性分离纯化外消旋混合物。(柱=YMC CHIRAL Cellulose-SB,250\*20mm(5uM);流动相=50%i-PrOH/50%己烷;流速=20mL/min)。ESI MS  $m/z$ =586.2[M+H]<sup>+</sup>。

[2762] 实施例459:

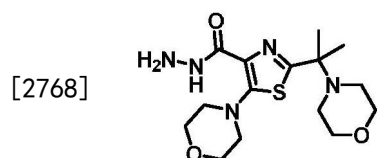


[2764] 实施例459步骤a:



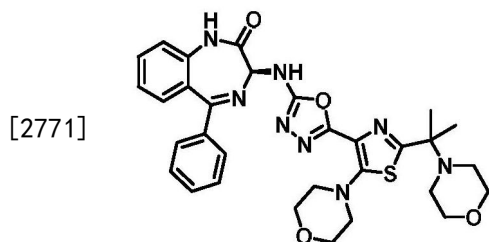
[2766] 向经烘箱干燥的小瓶中,将2-(5-溴-2-(2-氟丙烷-2-基)噻唑-4-羰基)肼-1-羧酸叔丁酯(166mg,0.43mmol)溶于对空气开放的吗啉中(0.87mL)以得到黄色混悬液。向反应混合物中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(120mg,0.87mmol),并在90℃下搅拌4小时。将反应混合物过滤并用DCM洗涤。浓缩滤液。将粗产物添加至硅胶柱,并用乙酸乙酯/己烷0%至50%洗脱以得到为白色固体的2-(5-吗啉代-2-(2-吗啉代丙烷-2-基)噻唑-4-羰基)肼-1-羧酸叔丁酯(180mg,91%产率)。

[2767] 实施例459步骤b:



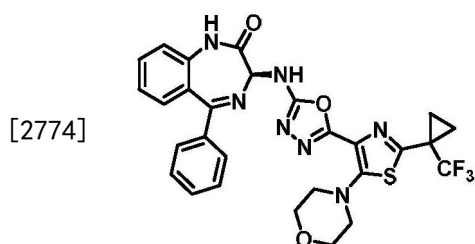
[2769] 向小瓶中,将2-(5-吗啉代-2-(2-吗啉代丙烷-2-基)噻唑-4-羰基)肼-1-羧酸叔丁酯(180mg,0.395mmol)溶于DCM(0.6mL)和TFA(0.6mL)中。在室温下搅拌反应1小时。将反应混合物浓缩并溶于DCM和饱和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)水溶液中。用DCM(2×)萃取水层。将有机层干燥、过滤并浓缩。5-吗啉代-2-(2-吗啉代丙烷-2-基)噻唑-4-碳酰肼(135mg,96%产率)不经纯化直接使用。

[2770] 实施例459步骤c:



[2772] 使用类似于用于制备实施例21的过程制备实施例459,其中使用5-吗啉代-2-(2-吗啉代丙烷-2-基)噻唑-4-碳酰肼代替四氢-2H-吡喃-4-碳酰肼。通过手性分离纯化外消旋混合物。(柱=YMC CHIRAL Cellulose-SB,250\*20mm (5uM);流动相=50% i-PrOH/50% 己烷;流速=20mL/min)。ESI MS  $m/z=528.2[M-C_4H_9NO]^+$ 。

[2773] 实施例460:

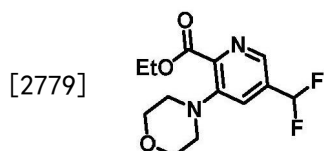


[2775] 使用类似于458的过程制备实施例460的步骤a,其中使用1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酰胺代替1-氟环丁烷-1-甲酰胺。通过手性分离纯化外消旋混合物。(柱=YMC CHIRAL Cellulose-SB,250\*20mm (5uM);流动相=50%乙醇/50%己烷;流速=20mL/min)。ESI MS  $m/z=596.2[M+H]^+$ 。

[2776] 实施例461:



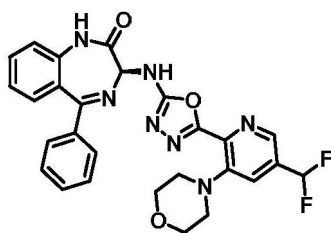
[2778] 实施例461步骤a:



[2780] 在经烘箱干燥的小瓶中装入5-溴-3-吗啉代吡啶甲酸甲酯(340mg,1.13mmol)、氟化铯(858mg,5.65mmol)和碘化铜(I)(1402mg,11.29mmol)。用氮气吹扫小瓶,然后通过注射器添加NMP(20mL)。向该混合物中添加(二氟甲基)三甲基硅烷(1402mg,11.29mmol)。将反应混合物在120℃下加热24小时。冷却至室温后,将反应混合物通过硅胶垫过滤,并用EtOAc(50mL)洗涤。浓缩滤液,并通过RP-HPLC(30-95%MeCN:水)纯化以提供为黄色油状物的5-(二氟甲基)-3-吗啉代吡啶甲酸甲酯(30mg,10%产率)。ESI MS  $m/z=273.1[M+H]^+$ 。

[2781] 实施例461步骤b:

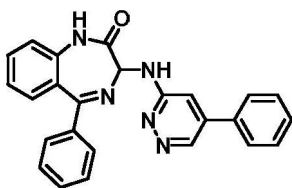
[2782]



[2783] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例461,其中使用5-(二氟甲基)-3-吗啉代甲基吡啶甲酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z=596.2$   $[M+H]^+$ 。

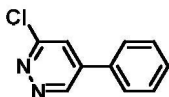
[2784] 实施例462:

[2785]



[2786] 实施例462步骤a:

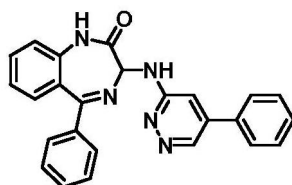
[2787]



[2788] 在经烘箱干燥的小瓶中装入3,5-二氯哒嗪(100mg,0.67mmol)、苯基硼酸(82mg,0.671mmol)、氟化钾(97mg,1.68mmol)、乙酸钾(8mg,0.034mmol)和Q-Phos(24mg,0.034mmol)。用氮气吹扫小瓶,然后通过注射器添加甲苯(5mL)和水(1.2mL)。将反应混合物在70℃下加热22小时。冷却至室温后,将反应混合物用EtOAc(4mL)稀释。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并浓缩。在硅胶上(0-100%EtOAc:己烷)纯化残余物以提供为黄褐色固体的3-氯-5-苯基哒嗪(110mg,86%产率)。ESI MS  $m/z=191.1$   $[M+H]^+$ 。

[2789] 实施例462步骤b:

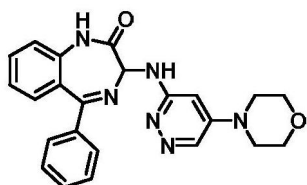
[2790]



[2791] 在经烘箱干燥的小瓶中装入3-氯-5-苯基哒嗪(80mg,0.420mmol)、3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮(158mg,0.629mmol)、叔丁醇钾(141mg,1.259mmol)、SPhos(17mg,0.042mmol)和SPhos-钯G3(33mg,0.042mmol)。用氮气吹扫小瓶,然后添加叔丁醇(10mL)。将反应混合物在60℃下加热90min。冷却至室温后,将反应混合物通过硅胶垫过滤并浓缩。在硅胶(0-10%MeOH:DCM)上纯化残余物以提供为黄褐色固体的产物(25mg,15%产率)。ESI MS  $m/z=406.1$   $[M+H]^+$ 。

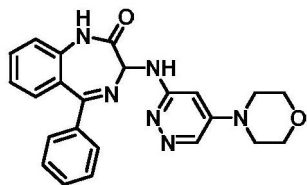
[2792] 实施例463:

[2793]



[2794] 实施例463步骤a:

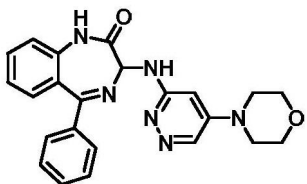
[2795]



[2796] 在经烘箱干燥的小瓶中装入3,5-二氯吡嗪 (115mg, 0.772mmol)。用氮气吹扫小瓶, 然后通过注射器添加MeCN (5mL)。在0℃下, 滴加吗啉 (0.22mL, 2.57mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h, 然后浓缩。通过RP-HPLC (60-100% MeCN: 水) 纯化残余物以提供为黄色油状物的4-(6-氯吡嗪-4-基)吗啉 (115mg, 75%产率)。ESI MS  $m/z = 200.2 [M+H]^+$ 。

[2797] 实施例463步骤b:

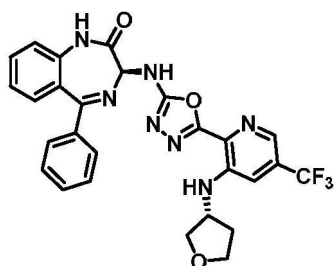
[2798]



[2799] 在经烘箱干燥的小瓶中装入4-(6-氯吡嗪-4-基)吗啉 (120mg, 0.601mmol)、3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]二氮杂-2-酮 (76mg, 0.301mmol)、叔丁醇钾 (101mg, 0.902mmol) 和SPhos-钯G3 (12mg, 0.015mmol)。用氮气吹扫小瓶, 然后添加叔丁醇 (5mL)。将反应混合物在80℃加热20小时。冷却至室温后, 将反应混合物通过硅胶垫过滤并浓缩。通过RP-HPLC (30-100% MeCN: 水) 纯化残余物以提供为黄褐色固体的产物 (20mg, 16%产率)。ESI MS  $m/z = 415.1 [M+H]^+$ 。

[2800] 实施例464:

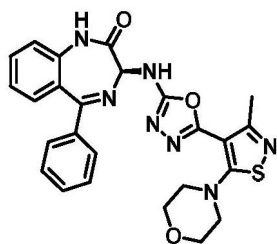
[2801]



[2802] 使用类似于用于制备实施例160的过程制备实施例464, 其中分别使用(R)-四氢呋喃-3-胺和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉和5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。ESI MS  $m/z = 550.1 [M+H]^+$ 。

[2803] 实施例465:

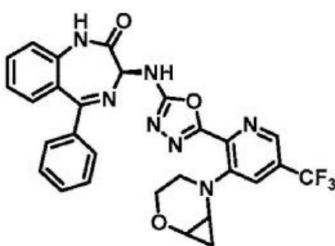
[2804]



[2805] 使用类似于用于制备实施例430的过程制备实施例465,其中使用5-氨基-3-甲基异噻唑-4-羧酸乙酯代替3-氨基-1-环丁基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯。ESI MS  $m/z=502.1 [M+H]^+$ 。

[2806] 实施例466:

[2807]

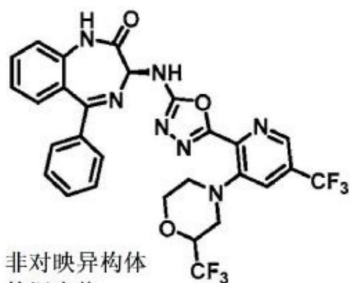


非对映异构体  
的混合物

[2808] 使用类似于实施例160的过程制备实施例466,其中分别使用2-氧杂-5-氮杂双环[4.1.1.0]庚烷和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉和5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。ESI MS  $m/z=562.1 [M+H]^+$ 。

[2809] 实施例467:

[2810]

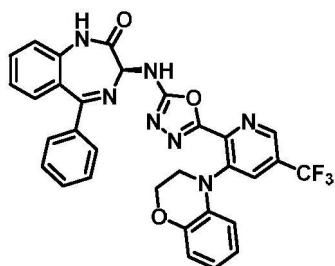


非对映异构体  
的混合物

[2811] 使用类似于实施例160的过程制备实施例467,其中分别使用2-(三氟甲基)吗啉和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉和5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。ESI MS  $m/z=618.1 [M+H]^+$ 。

[2812] 实施例468:

[2813]

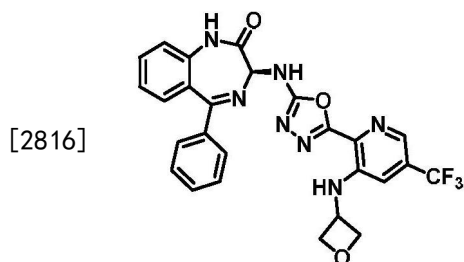


[2814] 使用类似于实施例160的过程制备实施例468,其中分别使用3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉和5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。



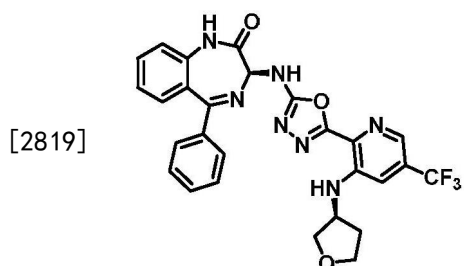
ESI MS  $m/z=598.1 [M+H]^+$ 。

[2815] 实施例469:



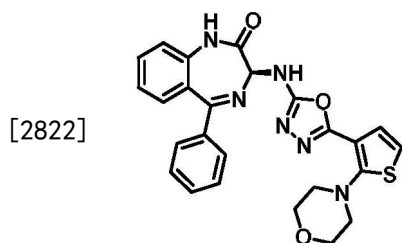
[2817] 使用类似于实施例160的过程制备实施例469,其中分别使用氧杂环丁烷-3-胺和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉代替5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。ESI MS  $m/z=536.1 [M+H]^+$ 。

[2818] 实施例470:



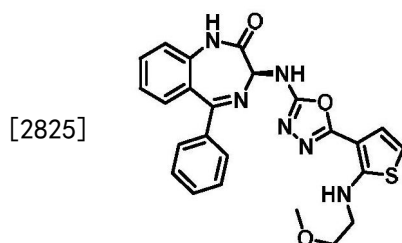
[2820] 使用类似于实施例160的过程制备实施例470,其中分别使用(S)-四氢呋喃-3-胺和3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酸乙酯代替吗啉和5-溴-3-氟吡啶甲酸甲酯。ESI MS  $m/z=550.1 [M+H]^+$ 。

[2821] 实施例471:



[2823] 使用类似于用于制备实施例430的过程制备实施例471,其中使用2-氨基噻吩-3-羧酸乙酯代替3-氨基-1-环丁基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯。ESI MS  $m/z=487.1 [M+H]^+$ 。

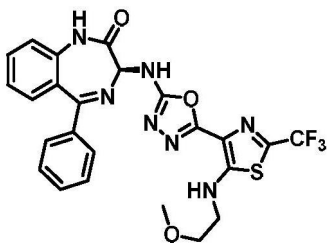
[2824] 实施例472:



[2826] 使用类似于用于制备实施例471的过程制备实施例472,其中使用1-溴-2-甲氧基乙烷代替1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷。ESI MS  $m/z=475.1 [M+H]^+$ 。

[2827] 实施例473:

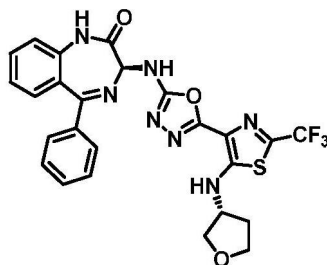
[2828]



[2829] 使用类似于用于制备实施例339的过程制备实施例473,其中使用2-甲氧基乙烷-1-胺代替吗啉。ESI MS  $m/z=544.1 [M+H]^+$ 。

[2830] 实施例474:

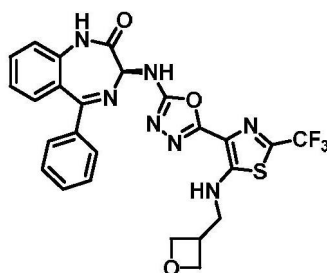
[2831]



[2832] 使用类似于用于制备实施例339的过程制备实施例474,其中使用(R)-四氢呋喃-3-胺代替吗啉。ESI MS  $m/z=556.1 [M+H]^+$ 。

[2833] 实施例475:

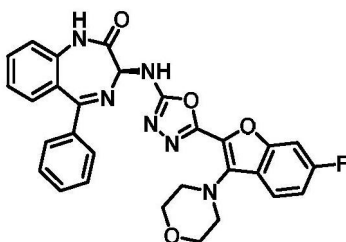
[2834]



[2835] 使用类似于制备实施例339的过程制备实施例475,其中使用氧杂环丁-3-基甲胺代替吗啉。ESI MS  $m/z=556.1 [M+H]^+$ 。

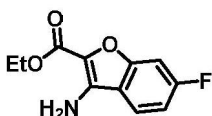
[2836] 实施例476:

[2837]



[2838] 实施例476步骤a:

[2839]



[2840] 向8mL的小瓶中,将4-氟-2-羟基苄腈(150mg,1.094mmol)溶于丙酮(2188μL)中。向该溶液中添加2-溴乙酸乙酯(121μL,1.094mmol),然后添加碳酸钾(151mg,1.094mmol)。将小瓶用绝缘带密封并加热至40℃保持12h。使反应冷却至室温,并添加水(2mL)和EtOAc

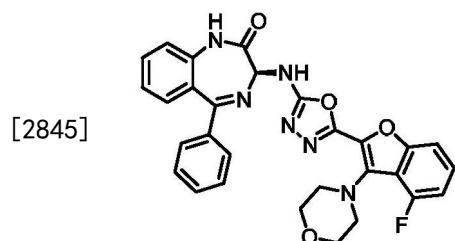
(2mL)。分离有机层,并用EtOAc (2×2mL)洗涤水层。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过硅胶色谱法 (80:20Hex/EtOAc) 纯化粗反应混合物。获得为白色固体的期望的产物3-氨基-6-氟苯并呋喃-2-羧酸乙酯 (186mg, 76%产率)。

[2841] 实施例476步骤b:



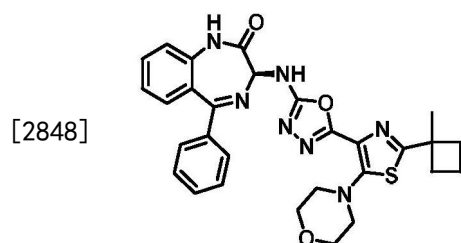
[2843] 使用类似于用于制备实施例430的过程制备实施例476,其中使用3-氨基-6-氟苯并呋喃-2-羧酸乙酯代替3-氨基-1-环丁基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯。ESI MS  $m/z = 539.2 [M+H]^+$ 。

[2844] 实施例477:



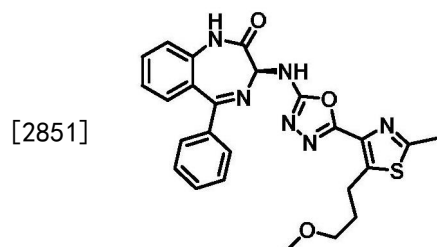
[2846] 使用类似于用于制备实施例476的过程制备实施例477,其中使用2-氟-6-羟基苄腈代替4-氟-2-羟基苄腈。ESI MS  $m/z = 539.2 [M+H]^+$ 。

[2847] 实施例478:



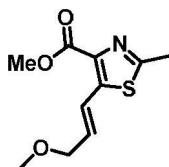
[2849] 使用类似于458的过程制备实施例478,其中使用1-甲基环丁烷-1-甲酰胺代替1-氟环丁烷-1-甲酰胺。通过手性分离纯化外消旋混合物。(柱=YMC CHIRAL Cellulose-SB, 250\*20mm (5uM);流动相=50%乙醇/50%己烷;流速=20mL/min)。ESI MS  $m/z = 556.3 [M+H]^+$ 。

[2850] 实施例479:



[2852] 实施例479步骤a:

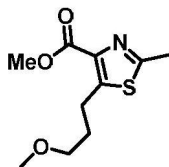
[2853]



[2854] 向5-溴-2-甲基噻唑-4-羧酸甲酯(0.5g, 2.012mmol)、(E)-2-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(1.068mL, 5.03mmol)和磷酸钾(1.525g, 7.04mmol)在无水THF(20mL)中的氮气鼓泡溶液中添加四(三苯基膦)钯(0)(0.470g, 0.402mmol)。再鼓泡2min后,将混合物在66℃下搅拌16h,然后将其用水(20mL)稀释,并用乙酸乙酯萃取3×。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。将所得残余物在硅胶上进行闪蒸色谱纯化以提供为浅黄色油状物的(E)-5-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)-2-甲基噻唑-4-羧酸甲酯(310.1mg, 1.364mmol, 67.8%产率)(TLC30%EtOAc在己烷中, rf~0.2)。

[2855] 实施例479步骤b:

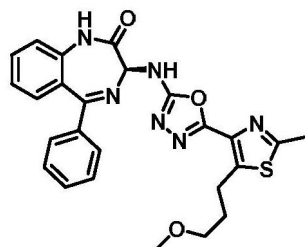
[2856]



[2857] 在经烘箱干燥的20mL小瓶中装入(E)-5-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)-2-甲基噻唑-4-羧酸甲酯(257mg, 1.131mmol)、碳载钯(120mg, 0.113mmol)和无水MeOH(11.308mL)。然后用氢气吹扫烧瓶,然后在氢气大气压下于室温搅拌过夜。蒸发溶剂,并将粗残余物通过硅胶塞使用1:1EtOAc:己烷作为洗脱剂过滤。然后,通过柱色谱纯化粗残余物以得到为无色油状物的5-(3-甲氧基丙基)-2-甲基噻唑-4-羧酸甲酯(195.1mg, 0.851mmol, 75%产率)。

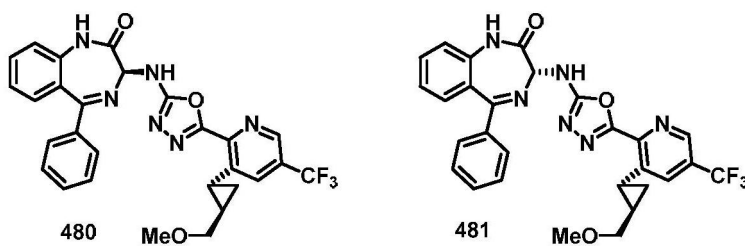
[2858] 实施例479步骤c:

[2859]

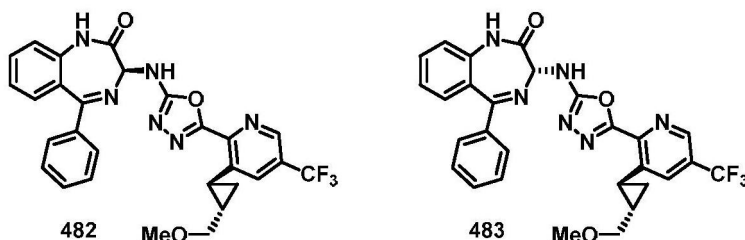


[2860] 使用类似于用于制备实施例152的过程制备实施例479,其中使用5-(3-甲氧基丙基)-2-甲基噻唑-4-羧酸甲酯代替2-吗啉代-4-(三氟甲基)苯甲酸乙酯。ESI MS  $m/z = 489.2 [M+H]^+$ 。

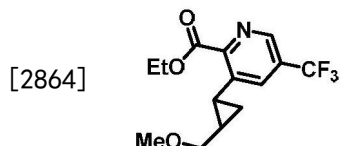
[2861] 实施例480、481、482和483:



[2862]

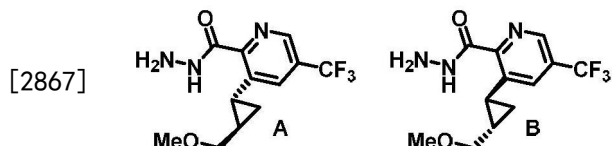


[2863] 实施例480、481、482和483步骤a:



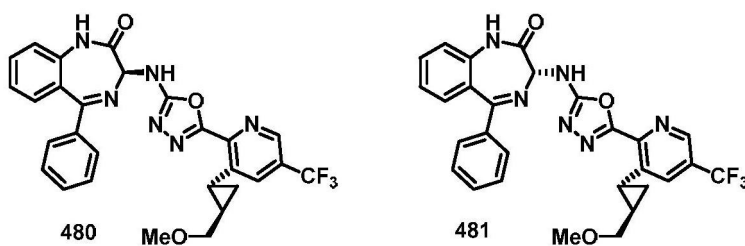
[2865] 在0℃下,向PH-ETA-A1-770-1 (0.3g, 1.04mmol) 中添加Et<sub>2</sub>Zn (1M于己烷中) (10.4mL, 10.4mmol), 然后在N<sub>2</sub>下添加CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (5.6g, 20.8mmol)。将混合物在室温下搅拌1天。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭,并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶色谱法 (PE-EA) 和手性-制备型-HPLC纯化粗产物以得到为黄色油状物的期望的化合物 (0.23g, 73%)。ESI MS m/z=304.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[2866] 实施例480、481、482和483步骤b:

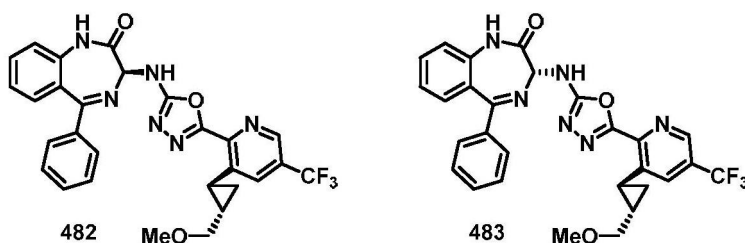


[2868] 将NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (2mL) 和来自步骤a的化合物 (230mg, 0.76mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液在室温下搅拌1小时,通过闪蒸-制备型HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O) 纯化粗产物以得到为黄色油状物的期望的化合物的混合物 (150mg, 68%)。通过手性-制备型-HPLC分离混合物以得到A (67mg, 45%) 和B (70mg, 47%)。A:ESI MS m/z=290.3 [M+H]<sup>+</sup>。B:ESI MS m/z=290.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[2869] 实施例480、481、482和483步骤c:

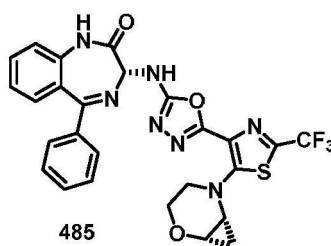
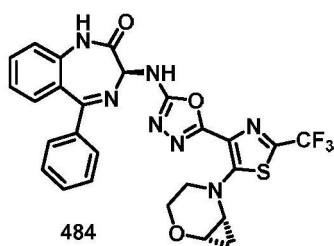


[2870]

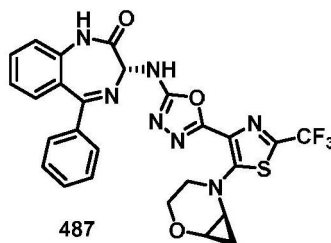
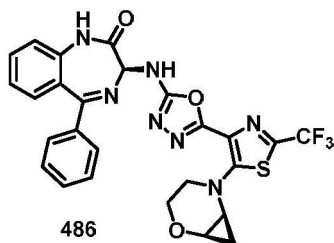


[2871] 使用类似于用于制备实施例21的过程制备实施例480和481(使用来自步骤b的酰肼A)和482和483(使用来自步骤b的酰肼B),其中使用酰肼A和酰肼B代替四氢-2H-吡喃-4-碳酰肼。通过手性-制备型-HPLC分离化合物481和482。通过手性-制备型-HPLC分离化合物483和484。实施例480:ESI MS  $m/z=549.5[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.05 (m, 1H), 1.19 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.28 (d,  $J=6.5$ Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 5.22 (d,  $J=8.2$ Hz, 1H), 7.24-7.42 (m, 3H), 7.41-7.61 (m, 5H), 7.68 (m, 1H), 7.83-7.93 (m, 1H), 8.83-9.04 (m, 1H), 9.44 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。实施例481:ESI MS  $m/z=549.4[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.05 (m, 1H), 1.13-1.28 (m, 1H), 1.51-1.67 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.26-3.31 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 5.22 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.24-7.41 (m, 3H), 7.42-7.60 (m, 5H), 7.68 (m, 1H), 7.88 (d,  $J=2.2$ Hz, 1H), 8.84-9.08 (m, 1H), 9.44 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。实施例482:ESI MS  $m/z=549.4[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.05 (m, 1H), 1.13-1.27 (m, 1H), 1.50-1.67 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 5.22 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.25-7.40 (m, 3H), 7.43-7.58 (m, 5H), 7.68 (m, 1H), 7.82-7.94 (m, 1H), 8.91 (m, 1H), 9.45 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 11.01 (s, 1H)。实施例483:ESI MS  $m/z=549.5[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 0.98-1.10 (m, 1H), 1.19 (m, 1H), 1.50-1.65 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 5.22 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.24-7.40 (m, 3H), 7.42-7.58 (m, 5H), 7.68 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.91 (m, 1H), 9.45 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 11.00 (s, 1H)。

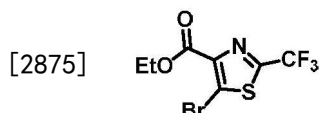
[2872] 实施例484、485、486和487:



[2873]

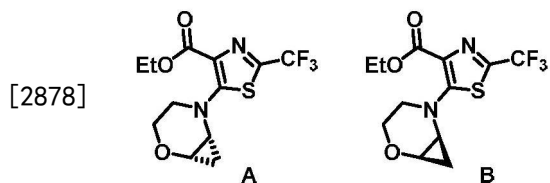


[2874] 实施例484、485、486和487步骤a:



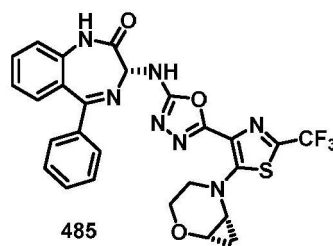
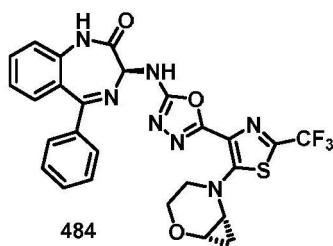
[2876] 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下在 $\text{N}_2$ 下,向LDA (5.8mL, 11.56mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中滴加2-(三氟甲基)噻唑-4-羧酸乙酯 (1.3g, 5.78mmol) 在THF (5mL) 中的溶液。将混合物在相同温度下搅拌45分钟。向其中,滴加1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷 (5.58g, 17.34mmol) 在THF (5mL) 中的溶液,并温热至室温,搅拌2小时。将反应用饱和氯化铵溶液淬灭。加水,并将混合物用EA ( $\times 3$ ) 萃取。将有机层合并,干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚-乙酸乙酯)纯化残余物以得到为黄色油状物的期望的化合物 (900mg, 51%) ESI MS  $m/z = 549.5 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2877] 实施例484、485、486和487步骤b:

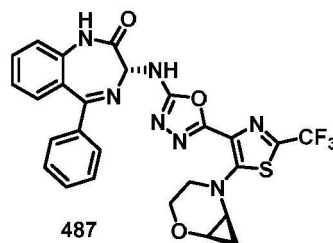
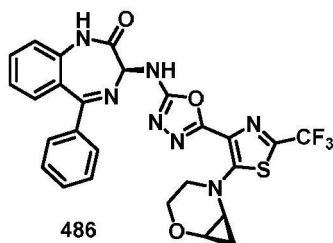


[2879] 将2-氧杂-5-氮杂双环[4.1.0]庚烷盐酸盐 (535mg, 3.96mmol)、DIPEA (0.8mL) 和来自步骤a的化合物 (800mg, 2.64mmol) 在DMSO (4mL) 中的溶液在 $80^{\circ}\text{C}$ 下搅拌过夜。将其用EA (25mL  $\times 2$ ) 萃取,将有机层合并,并用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,然后浓缩,并通过硅胶柱纯化以得到为橙色油状物的对映异构体的混合物 (443mg, 52%)。通过手性-制备型-HPLC纯化混合物以得到A (200mg, 42%) 和B (210mg, 44%)。ESI MS  $m/z = 549.5 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2880] 实施例484、485、486和487步骤c:

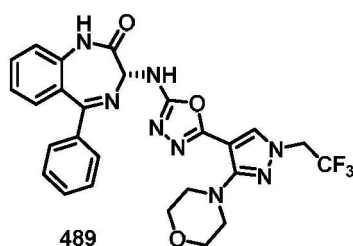
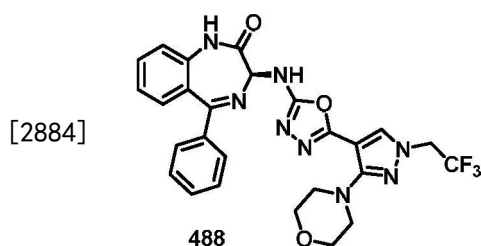


[2881]

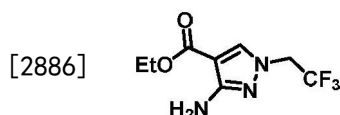


[2882] 使用类似于用于制备实施例480、481、482和483的过程制备实施例484和485 (使用来自步骤b的酯A) 以及486和487 (使用来自步骤b的酯B)。实施例484: ESI MS  $m/z = 568.4 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.81 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 3.56-3.83 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 5.15 (d, 1H), 7.13-7.41 (m, 3H), 7.41-7.61 (m, 5H), 7.61-7.83 (m, 1H), 9.14 (d, 1H), 10.97 (s, 1H)。实施例485: ESI MS  $m/z = 568.4 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82 (s, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.57-4.02 (m, 4H), 5.15 (d, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.51 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 9.14 (d, 1H), 10.97 (s, 1H)。实施例486: ESI MS  $m/z = 568.4 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.73-0.92 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.67-3.82 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 5.15 (d, 1H), 7.19-7.39 (m, 3H), 7.39-7.59 (m, 5H), 7.68 (m, 1H), 9.14 (d, 1H), 10.97 (s, 1H)。实施例487: ESI MS  $m/z = 568.4 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.68-3.81 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 5.15 (d, 1H), 7.14-7.40 (m, 3H), 7.40-7.59 (m, 5H), 7.68 (m, 1H), 9.14 (d, 1H), 10.97 (s, 1H)。

[2883] 实施例488和489:



[2885] 实施例488和489步骤a:

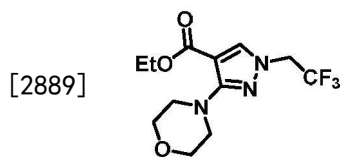


[2887] 在室温下,向3-氨基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (4g, 0.025mol) 在DMF (50mL) 中的搅拌溶液中添加 $CS_2CO_3$  (8.2g, 0.025mol) 和1,1,1-三氟-2-碘乙烷 (10.5g, 0.055mol)。将混合物在70℃搅拌过夜,然后浓缩。过滤反应混合物,并将滤液倒入水中,并用EA (3×150mL) 萃取。有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥。通过硅胶色谱法 (石油醚-乙酸乙酯) 纯化残余物以得到为黄色固体的



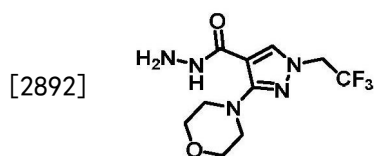
期望的化合物 (2.5g, 44%)。ESI MS  $m/z = 238.2 [M+H]^+$ 。

[2888] 实施例488和489步骤b:



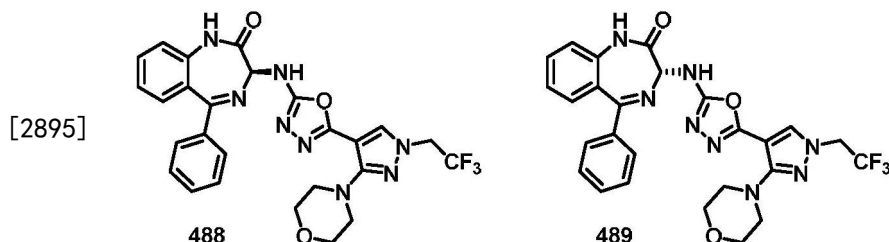
[2890] 在室温下,向来自步骤1的化合物 (2.5g, 0.011mol) 在DMA (30mL) 中的搅拌溶液中添加1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷 (5.82g, 0.025mol) 和 $Cs_2CO_3$  (5.5g, 0.017mol)。将所得溶液在100℃下搅拌6小时,然后浓缩。将反应混合物倒入水中,并用EA (3×150ml) 萃取。有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥。通过硅胶色谱法(石油醚-乙酸乙酯)纯化残余物以得到为黄色固体的期望的产物 (700mg, 21%)。ESI MS  $m/z = 308.4 [M+H]^+$ 。

[2891] 实施例488和489步骤c:



[2893] 在室温下,向来自步骤2的化合物 (700mg, 3.74mmol) 在EtOH (5mL) 中的搅拌溶液中添加 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$  (4mL)。将所得溶液在室温下搅拌5小时。通过反相C18柱色谱法( $MeCN:H_2O$ ) ( $MeCN/H_2O$ ) 纯化反应混合物以得到为黄色固体的期望的产物 (300mg, 27%)。ESI MS  $m/z = 294.1 [M+H]^+$ 。

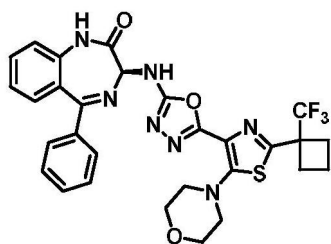
[2894] 实施例488和489步骤d:



[2896] 使用类似于用于制备实施例21的过程制备实施例488和489,其中使用3-吗啉代-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-碳酰肼代替四氢-2H-吡喃-4-碳酰肼。通过手性-制备型-HPLC分离实施例488和489。实施例488:ESI MS  $m/z = 553.0 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  3.12-3.23 (dd,  $J = 6.1, 3.4$ Hz, 4H), 3.61-3.82 (m, 4H), 5.00-5.23 (m, 3H), 7.26-7.39 (m, 3H), 7.39-7.59 (m, 5H), 7.64-7.76 (m,  $J = 8.5, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.16-8.32 (s, 1H), 8.93-9.12 (d,  $J = 8.7$ Hz, 1H), 10.90-11.12 (s, 1H)。实施例489:ESI MS  $m/z = 553.0 [M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  3.10-3.26 (dd,  $J = 6.1, 3.4$ Hz, 4H), 3.61-3.78 (m, 4H), 5.00-5.18 (dd,  $J = 8.8, 3.4$ Hz, 3H), 7.13-7.38 (m, 3H), 7.39-7.62 (m, 5H), 7.65-7.76 (m,  $J = 8.5, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.16-8.29 (s, 1H), 8.95-9.10 (d,  $J = 8.6$ Hz, 1H), 10.83-11.10 (s, 1H)。

[2897] 实施例490:

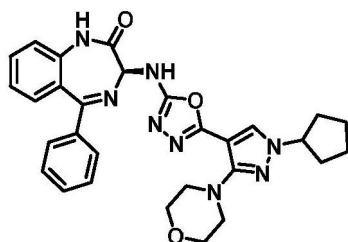
[2898]



[2899] 使用类似于458的过程制备实施例490,其中使用1-(三氟甲基)环丁烷-1-甲酰胺代替1-氟环丁烷-1-甲酰胺。通过手性分离纯化外消旋混合物。(柱=YMC CHIRAL Cellulose-SB, 250\*20mm (5 $\mu$ M); 流动相=50%乙醇/50%己烷; 流速=20mL/min)。ESI MS  $m/z=610.2[M+H]^+$ 。

[2900] 实施例491:

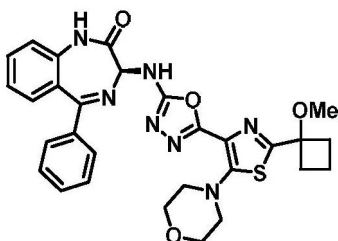
[2901]



[2902] 使用类似于430的过程制备实施例491,其中使用溴环戊烷代替溴环丁烷。ESI MS  $m/z=539.5[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.55-1.69 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.84-1.96 (m, 2H), 1.96-2.10 (m, 2H), 3.02-3.26 (m, 4H), 3.66 (m, 4H), 4.63 (m, 1H), 5.10 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.23-7.39 (m, 3H), 7.41-7.58 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.85 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 10.96 (s, 1H)。

[2903] 实施例492:

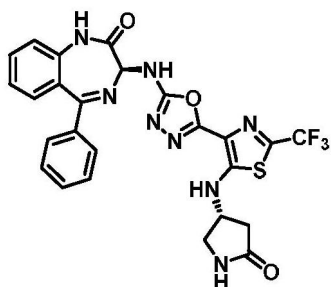
[2904]



[2905] 使用类似于458的过程制备实施例492,其中在步骤e中使用MeOH代替EtOH。通过手性分离纯化外消旋混合物。(柱=YMC CHIRAL Cellulose-SB, 250\*20mm (5 $\mu$ M); 流动相=50%乙醇/50%己烷; 流速=20mL/min)。ESI MS  $m/z=572.2[M+H]^+$ 。

[2906] 实施例493:

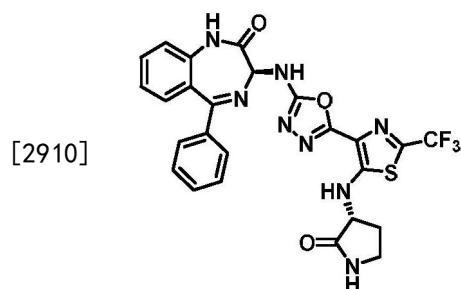
[2907]



[2908] 使用类似于制备实施例21的过程制备实施例493,其中将(R)-5-((5-氧代吡咯烷-

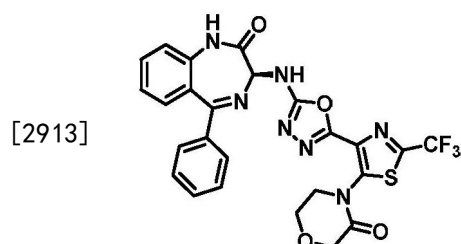
3-基)氨基)-2-(三氟甲基)噻唑-4-羧酸乙酯(其类似于实施例339中的5-吗啉代-2-(三氟甲基)噻唑-4-羧酸乙酯而制备)转化为相应的酰肼并代替四氢-2H-吡喃-4-羧酰肼使用。通过手性分离纯化外消旋混合物。(柱=YMC CHIRAL Cellulose-SB, 250\*20mm (5 $\mu$ m); 流动相=50% iPrOH/50% 己烷; 流速=20mL/min)。ESI MS  $m/z$ =569.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 2.33 (dd,  $J$ =16.7, 5.3Hz, 1H), 2.69 (dd,  $J$ =16.7, 7.9Hz, 1H), 3.28 (dd,  $J$ =10.2, 4.5Hz, 1H), 3.70 (dd,  $J$ =10.1, 7.0Hz, 1H), 4.23 (q,  $J$ =6.1, 6.1, 6.0Hz, 1H), 5.15 (d,  $J$ =8.4Hz, 1H), 7.24-7.39 (m, 3H), 7.42-7.58 (m, 5H), 7.68 (ddd,  $J$ =8.4, 7.0, 1.8Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 9.15 (d,  $J$ =8.6Hz, 1H), 10.95 (s, 1H)。

[2909] 实施例494:

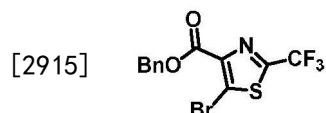


[2911] 使用类似于制备实施例21的过程制备实施例494, 其中将(R)-5-((2-氧吡咯烷-3-基)氨基)-2-(三氟甲基)噻唑-4-羧酸乙酯(其类似于实施例339中的5-吗啉代-2-(三氟甲基)噻唑-4-羧酸乙酯而制备)转化为相应的酰肼, 并代替四氢-2H-吡喃-4-羧酰肼使用。通过手性分离纯化外消旋混合物。(柱=YMC CHIRAL Cellulose-SB, 250\*20mm (5 $\mu$ m); 流动相=50% iPrOH/50% 己烷; 流速=20mL/min)。ESI MS  $m/z$ =569.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 2.03 (dq,  $J$ =12.2, 9.6, 9.6, 9.6Hz, 1H), 2.62 (dt,  $J$ =12.6, 6.6, 6.6Hz, 1H), 3.30 (d,  $J$ =3.4Hz, 2H), 4.26 (t,  $J$ =9.3, 9.3Hz, 1H), 5.16 (d,  $J$ =8.4Hz, 1H), 7.19-7.43 (m, 3H), 7.40-7.76 (m, 7H), 8.21 (s, 1H), 9.14 (d,  $J$ =8.5Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[2912] 实施例495:



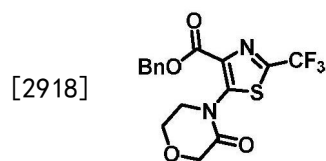
[2914] 实施例495步骤a:



[2916] 将5-溴-2-(三氟甲基)噻唑-4-羧酸乙酯(500mg, 1.65mmol)、LiOH(198mg, 8.25mmol)在THF(5mL)和H<sub>2</sub>O(2mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。用3N HCl调节pH值至4, 并通过闪蒸(MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化以得到为黄色固体的所需的酸(410mg, 90.3%)。将在DMF(5mL)中的酸(410mg, 1.49mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(411mg, 2.98mmol)、BnBr(507mg, 2.98mmol)在室温下搅拌1小时, 然后通过闪蒸(MeCN/H<sub>2</sub>O)纯化以得到为黄色固体的期望的化合物(505mg, 92.8%)。该

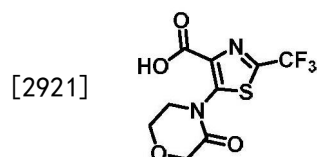
化合物在LCMS上没有信号。

[2917] 实施例495步骤b:



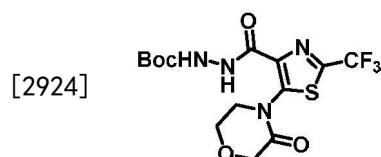
[2919] 将吗啉-3-酮(481mg, 4.76mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (164mg, 0.15mmol)、Xantphos(184mg, 0.31mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (1.03g, 3.18mmol)、来自步骤1的化合物(580mg, 1.59mmol)在1,4-二氧六环(10mL)中的溶液在100℃下搅拌2小时。将溶液浓缩并通过TLC纯化以得到为黄色固体的期望的产物(140mg, 22.81%)。ESI MS  $m/z = 409.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2920] 实施例495步骤c:



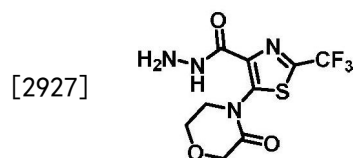
[2922] 将Pd/C(50mg)、来自步骤2的化合物(140mg, 0.36mmol)在MeOH(10mL)中的溶液在室温下在 $\text{H}_2$ 下搅拌2小时。滤出固体并浓缩以得到为黄色固体的5-(3-氧代吗啉代)-2-(三氟甲基)噻唑-4-羧酸(70mg, 65.69%)。ESI MS  $m/z = 297.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2923] 实施例495步骤d:



[2925] 将胍甲酸叔丁酯(62mg, 0.46mmol)、HATU(131mg, 0.34mmol)、DIPEA(0.5mL)、来自步骤3的化合物(70mg, 0.23mmol)在DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。通过闪蒸( $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ )纯化溶液以得到为黄色油状物的期望的产物(50mg, 53.02%)。ESI MS  $m/z = 354.9 [\text{M}-\text{t-Bu}]^+$ 。

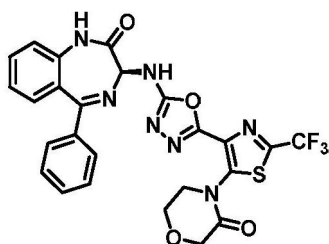
[2926] 实施例495步骤e:



[2928] 将TFA(2mL)、来自步骤4的化合物(50mg, 0.12mmol)在DCM(16mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液将溶液的pH值调节至10,并通过闪蒸( $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ )纯化以得到为黄色固体的5-(3-氧代吗啉代)-2-(三氟甲基)噻唑-4-碳酰肼(25mg, 67.56%)。ESI MS  $m/z = 310.5 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2929] 实施例495步骤f:

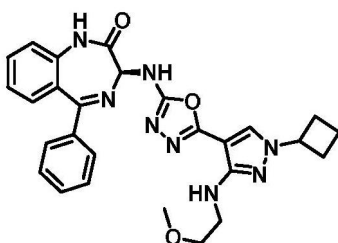
[2930]



[2931] 使用类似于用于制备实施例21的过程制备实施例495,其中使用5-(3-氧代吗啉代)-2-(三氟甲基)噻唑-4-碳酰肼代替四氢-2H-吡喃-4-碳酰肼。通过手性分离纯化外消旋混合物。(柱=YMC CHIRAL Cellulose-SB,250\*20mm (5uM);流动相=50% iPrOH/50% 己烷;流速=20mL/min)。ESI MS  $m/z=570.1[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 3.82-3.84 (m, 2H), 3.99-4.03 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 5.16-5.19 (d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 3H), 7.43-7.53 (m, 5H), 7.64-7.67 (m, 1H), 9.43-9.46 (d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 10.98 (s, 1H)。

[2932] 实施例496:

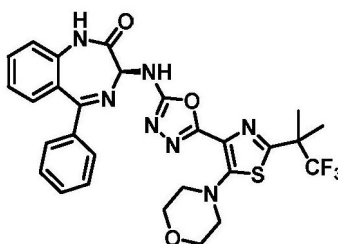
[2933]



[2934] 使用类似于用于制备实施例430的过程制备实施例496,其中使用1-溴-2-甲氧基乙烷代替1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷。ESI MS  $m/z=513.4[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.65-1.84 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 5.10 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.43-7.57 (m, 5H), 7.67 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.85 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 10.97 (s, 1H)。

[2935] 实施例497:

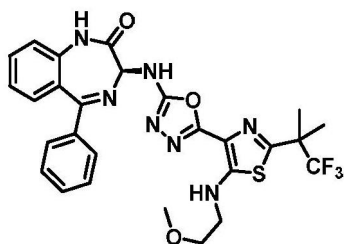
[2936]



[2937] 使用类似于458的过程制备实施例497,其中使用3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酰胺代替1-氟环丁烷-1-甲酰胺。通过手性分离纯化外消旋混合物。(柱=YMC CHIRAL Cellulose-SB,250\*20mm (5uM);流动相=50% 乙醇/50% 己烷;流速=20mL/min)。ESI MS  $m/z=598.2[M+H]^+$ 。

[2938] 实施例498:

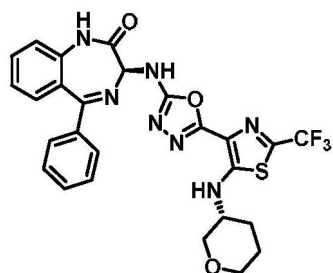
[2939]



[2940] 使用类似于458的过程制备实施例498,其中分别使用3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酰胺和2-甲氧基乙烷-1-胺代替1-氟环丁烷-1-甲酰胺和吗啉。通过手性分离纯化外消旋混合物。(柱=YMC CHIRAL Cellulose-SB,250\*20mm (5 $\mu$ M);流动相=50%乙醇/50%己烷;流速=20mL/min)。ESI MS  $m/z$ =586.2[M+H]<sup>+</sup>。

[2941] 实施例499:

[2942]



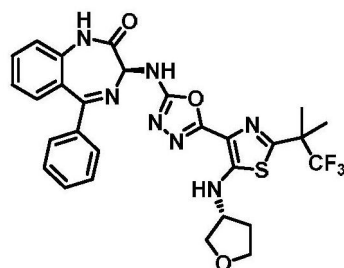
[2943] 使用类似于用于制备实施例21的过程制备实施例499。其中使用(R)-5-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)-2-(三氟甲基)噻唑-4-羧酸乙酯(其类似于实施例339中的5-吗啉代-2-(三氟甲基)噻唑-4-羧酸乙酯而制备)转化为相应的酰肼,并代替四氢-2H-吡喃-4-碳酰肼使用。通过手性分离纯化外消旋混合物。(柱=YMC CHIRAL Cellulose-SB,250\*20mm (5 $\mu$ M);流动相=50% iPrOH/50%己烷;流速=20mL/min)。ESI MS  $m/z$ =570.1[M+H]<sup>+</sup>。

[2944] 实施例500-518

[2945] 根据实施例430、458和499中所述的一般方法制备以下化合物。

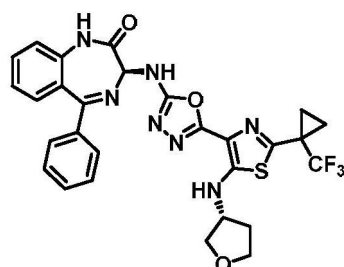
[2946] 实施例500:

[2947]



[2948] 实施例501:

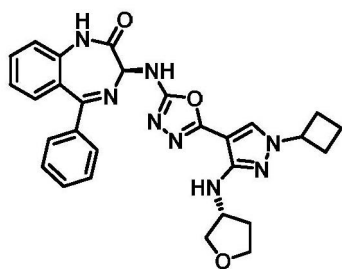
[2949]



[2950] 实施例502:

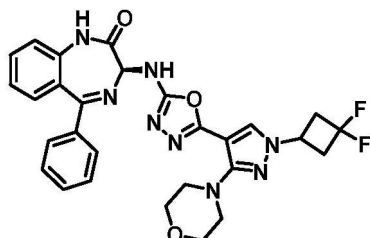


[2961]



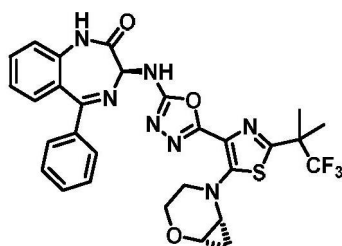
[2962] 实施例508:

[2963]



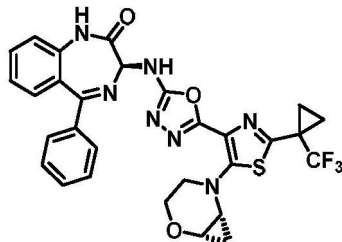
[2964] 实施例509:

[2965]



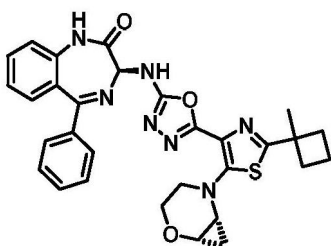
[2966] 实施例510:

[2967]



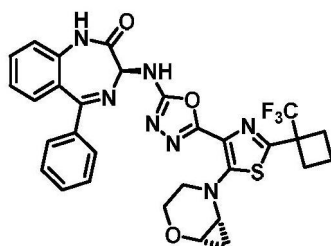
[2968] 实施例511:

[2969]



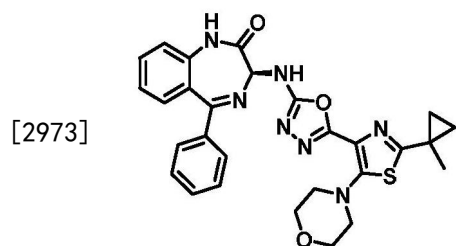
[2970] 实施例512:

[2971]

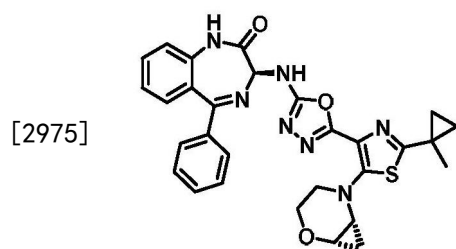




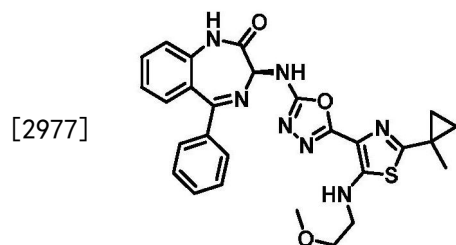
[2972] 实施例513:



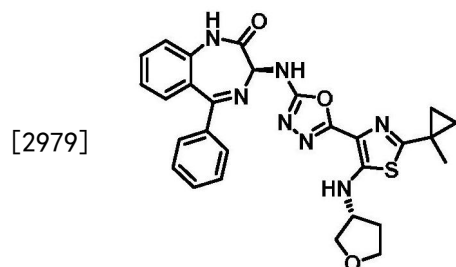
[2974] 实施例514:



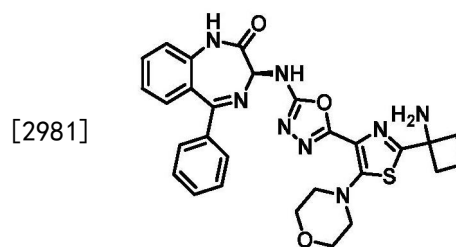
[2976] 实施例515:



[2978] 实施例516:

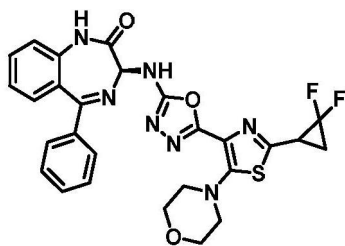


[2980] 实施例517:



[2982] 实施例518:

[2983]



[2984] 测定

[2985] 用于RSV-A测定的方法

[2986] 使用HEp-2细胞(最初来自经辐射-皮质醇化的断奶大鼠中生长的肿瘤,该大鼠已经注射了来自56岁男性喉部的表皮样癌组织,但后来经PCR DNA分析发现与HeLa细胞难以区分)用于培养基因型A、“长”毒株RSV。一旦细胞病变效应(cytopathic effect) (CPE) 大于90%时,用RSV接种烧瓶并收集病毒原液(viral stock)。使用液氮将在25%蔗糖培养基中的病毒原液速冻以提高病毒稳定性。使用每孔8,000个细胞和在96孔板上3倍的病毒稀释液(培养4天)通过组织培养感染剂量50%(TCID<sub>50</sub>)对病毒原液滴度定量。如在别处所描述的,还通过噬菌斑形成单位测定法对病毒原液滴度进行定量。

[2987] 经过广泛的参数测试后,最终测定如下进行:使用生长培养基(不含酚红的DMEM, 1%L-谷氨酸,1%Penn/Strep,1%非必需氨基酸,10%热灭活的FBS),将HEp-2细胞以50μL的体积计,以每孔8,000个细胞接种到96孔板的内部60孔中。将对照和测试化合物的2倍系列稀释液以25μL的总体积一式两份添加到孔中。然后将病毒原液以感染复数(MOI)为0.1的量(体积为25μL)添加到孔中,使每个孔的总体积达到100μL。MOI是使用PFU/mL计算的,或者TCID<sub>50</sub>(如果前者不可用的话)。每个96孔板都有一个其中含有细胞和病毒但没有化合物的6孔的对照柱(阴性对照,最大CPE),含有细胞但没有化合物或病毒的柱(阳性对照,最小CPE)以及没有细胞或病毒或化合物的柱(背景板/试剂对照)。向含有细胞但无病毒的对照孔提供额外的25μL生长培养基,其中含有与接受病毒原液的那些孔相同量的蔗糖,以便使培养基和体积条件保持一致。板的外部孔中充满125μL的沟培养基(moat media) (DMEM,1% Penn/Strep)以充当测试孔周围的发热和蒸发沟。孵育5天后,使用ATPlite(每孔添加50μL)读取板,其将各孔中存在的ATP量(细胞健康状况的量度)进行定量。使用Envision发光计读取测定板。同时,在以相同方式处理但用25μL病毒原液代替25μL生长培养基的另外的96孔板上检查细胞毒性。这些数据用于计算每种化合物的EC<sub>50</sub>和CC<sub>50</sub>(表2)。EC<sub>50</sub>范围如下:A<0.4 μM;B 0.4-0.8μM;C>0.8μM,以及CC<sub>50</sub>范围如下:A>50μM;B 10-50μM;C<10μM。

[2988] 表2 RSV-A的活性汇总

[2989]

实施例	人 RSV-A (“长”毒株) EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub> ATPlite	实施例	人 RSV-A (“长”毒株) EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub> ATPlite
1	C	A	2	C	A
3	C	A	4	C	A

[2990]

5	C	A	6	C	A
7a	B	A	7b	C	B
8	C	A	9	C	A
10a	B	A	10b	C	C
11	B	A	12	B	A
13	A	A	14	A	B
15	B	A	16	B	A
17	C	A	18	C	A
19	C	A	20	C	A
21	C	A	22	C	A
23	C	A	24	B	-
25	C	A	26	C	A
27	C	A	28	C	A
29	C	A	30	C	A
31	B	A	32	B	A
33	C	A	34	B	A
35	C	A	36	B	B
37	C	A	38	C	A
39	C	A	40	C	A
41	C	A	42	B	A
43	C	A	44	C	A
45	C	A	46	C	A
47	C	A	48	C	A
49	C	A	50	C	A
51	B	A	52	A	A
53	B	A	54	A	A
55	A	A	56	C	-
57	C	A	58	C	A
59	C	A	60	C	A
61	B	A	62	C	A
63	C	A	64	C	A
65	C	A	66	B	A
67	C	A	68	C	A
69	C	A	70	C	A
71	C	A	72	C	A
73	C	A	74	C	A
75	C	A	76	C	A
77	B	A	78	C	-
79	C	A	80	C	A
81	C	A	82	B	A
83	C	A	84	C	B
85	C	-	86	C	A
87	C	B	88	C	B
89	C	B	90	C	C
91	C	-	92	C	B
93	C	B	94	C	B
95	B	-	96	C	B
97	C	A	98	C	A

[2991]

99	C	B	100	C	B
101	C	B	102	C	-
103	C	B	104	C	B
105	C	A	106	C	C
107	C	-	108	C	-
109	C	-	110	C	-
111	C	-	112	C	-
113	B	-	114	C	-
115	A	-	116	C	-
117	C	-	118	C	-
119	B	-	120	A	-
121	C	-	122	C	-
123	A	-	124a	A	-
124b	C	-	125a	A	-
125b	C	-	126a	A	-
126b	C	-	127	A	-
128	B	-	129	A	-
130	B	-	131	A	-
132	A	-	133	B	-
134	C	-	135	C	-
136	A	-	137	C	-
138	A	-	139	A	-
140	A	-	141	C	-
142	B	-	143	A	-
144	A	-	145	B	-
146	C	-	147	C	-
148	C	-	149	B	-
150	A	-	151	A	-
152	A	-	153	A	-
154	A	-	155	A	-
156	C	-	157	A	-
158	A	-	159	A	-
160	A	-	161	C	-
162	A	-	163	C	-
164	A	-	165	B	-
166	C	-	167	A	-
168	A	-	169	A	-
170	C	-	171	C	-
172	C	-	173	C	-
174	A	-	175	A	-
176	A	-	177	C	-
178	B	-	179	A	-
180	A	-	181	A	-
182	A	-	183	A	-
184	B	-	185	C	-
186	C	-	187	B	-
188	C	-	189	C	-
190	C	-	191	C	-

[2992]

192	C	-	193	C	-
194	C	-	195	C	-
196	C	-	197	C	-
198	C	-	199	C	-
200	B	-	201	C	-
202	C	-	203	C	-
204	C	-	205	C	-
206	C	-	207	C	-
208	C	-	209	C	-
210	C	-	211	C	-
212	C	-	213	C	-
214	C	-	215	C	-
216	B	-	217	B	-
218	C	-	219	C	-
220	C	-	221	C	-
222	C	-	223	C	-
224	C	-	225	C	-
226	C	-	227	C	-
228	C	-	229	C	-
230	C	-	231	A	-
232	C	-	233	C	-
234	C	-	235	C	-
236	C	-	237	C	-
238	C	-	239	C	-
240	C	-	241	C	-
242	A	-	243	C	-
244	C	-	245	A	-
246	C	-	247	C	-
248	C	-	249	C	-
250	A	-	251	A	-
252	A	-	253	A	-
254	C	-	255	C	-
256	C	-	257	C	-
258	C	-	259	C	-
260	C	-	261	C	-
262	C	-	263	B	-
264	C	-	265	C	-
266	B	-	267	C	-
268	C	-	269	C	-
270	C	-	271	C	-
272	A	-	273	B	-
274	C	-	275	C	-
276	B	-	277	A	-
278	A	-	279	A	-
280	A	-	281	A	-
282	C	-	283	C	-
284	C	-	285	A	-
286	A	-	287	C	-

[2993]

288	B	-	289	A	-
290	C	-	291	C	-
292	A	-	293	C	-
294	A	-	295	A	-
296	C	-	297	A	-
298	C	-	299	A	-
300	A	-	301	A	-
302	C	-	303	A	-
304	A	-	305	A	-
306	C	-	307	C	-
308	C	-	309	C	-
310	C	-	311	A	-
312	B	-	313	A	-
314	A	-	315	C	-
316	C	-	317	A	-
318	A	-	319	C	-
320	C	-	321	A	-
322	A	-	323	A	-
324	A	-	325	A	-
326	B	-	327	B	-
328	C	-	329	A	-
330	A	-	331	C	-
332	C	-	333	B	-
334	A	-	335	A	-
336	A	-	337	A	-
338	A	-	339	A	-
340	A	-	341	A	-
342	A	-	343	C	-
344	C	-	345	A	-
346	A	-	347	A	-
348	A	-	349	C	-
350	B	-	351	B	-
352	-	-	353	C	-
354	C	-	355a	A	-
355b	C	-	356	B	-
357	C	-	358	A	-
359	A	-	360	A	-
361	A	-	362	C	-
363	C	-	364	A	-
365	B	-	366	C	-
367	C	-	368	B	-
369	C	-	370	C	-
371	C	-	372	C	-
373	C	-	374	C	-
375	C	-	376	C	-
377	A	-	378	C	-
379	C	-	380	B	-
381	C	-	382	C	-

[2994]

383	A	-	384	A	-
385	A	-	387	A	-
388	A	-	389	A	-
390	A	-	393	-	-
394	C	-	395	C	-
396	C	-	399	A	-
400	A	-	401	A	-
402	A	-	403	A	-
404	A	-	405	A	-
406	A	-	407	A	-
408	C	-	409	C	-
410	C	-	411	C	-
412	C	-	413	C	-
414	C	-	415	C	-
416	C	-	417	C	-
418	C	-	419	B	-
420	A	-	421	C	-
422	B	-	423	B	-
424	C	-	425	A	-
426	C	-	427	A	-
428	A	-	429	A	-
430	A	-	431	A	-
432	C	-	433	A	-
434	A	-	435	C	-
436	A	-	437	A	-
438	B	-	439	C	-
440	B	-	441	C	-
442	A	-	443	C	-
444	A	-	445	B	-
446	A	-	447	B	-
448	A	-	449	C	-
450	C	-	451	B	-
452	A	-	453	A	-
454	A	-	455	A	-
456	C	-	457	C	-
458	A	-	459	A	-
460	A	-	461	A	-
462	C	-	463	C	-
464	A	-	465	B	-
466	A	-	467	A	-
468	C	-	469	A	-
470	C	-	471	A	-
472	C	-	473	A	-
474	A	-	475	B	-
476	B	-	477	A	-
478	A	-	479	C	-
480	C	-	481	C	-
482	C	-	483	C	-

[2995]	484	A	-	485	C	-
	486	C	-	487	C	-
	488	A	-	489	C	-
	490	A	-			

[2996] 用于RSV-B测定的方法

[2997] 使用HEp-2细胞(最初来自经辐射-皮质醇化的断奶大鼠中生长的肿瘤,该大鼠已经注射了来自56岁男性喉部的表皮样癌组织,但后来经PCR DNA分析发现与HeLa细胞难以区分)用于培养基型B,毒株9320。一旦细胞病变效应(CPE)大于90%,在烧瓶中接种RSV-B,并收集病毒原液。使用液氮将在25%蔗糖培养基中的病毒原液速冻以提高病毒稳定性。使用每孔8,000个细胞和在96孔板上5倍的病毒稀释液(培养4天)通过组织培养感染剂量50%(TCID<sub>50</sub>)将病毒原液滴度定量。如在别处所描述的,还通过噬菌斑形成单位测定法对病毒原液滴度进行定量。

[2998] 测定按如下方式进行:使用A549生长培养基(F-12K培养基,1%Penn/Strep,1%非必需氨基酸,10%热灭活的FBS)将A549细胞(最初是通过来自58岁的男性癌性肺组织的外植体培养获得)以50μL的体积计,以每孔3,000个细胞接种到96孔板的内部60孔中。将对照和测试化合物的2倍系列稀释液以25μL的总体积一式两份添加到孔中。然后将病毒原液以感染复数(MOI)为0.5的量(体积为25μL)添加到孔中,使每个孔的总体积达到100μL。MOI是使用PFU/mL计算的,或者TCID<sub>50</sub>(如果前者不可用的话)。每个96孔板都有一个其中含有细胞和病毒但没有化合物的6孔的对照柱(阴性对照,最大CPE),含有细胞但没有化合物或病毒的柱(阳性对照,最小CPE),以及没有细胞或病毒或化合物的柱(背景板/试剂对照)。向含有细胞但无病毒的对照孔提供额外的25μL生长培养基,其中含有与接受病毒原液的那些孔相同量的蔗糖,以便使培养基和体积条件保持一致。板的外部孔中充满125μL的沟培养基(DMEM,1%Penn/Strep)以充当测试孔周围的发热和蒸发沟。感染后6天,使用qPCR或ATPlite(每孔添加50μL)读取板,其将各孔中存在的ATP量(细胞健康状况的度量)进行定量。使用Envision发光计读取经ATPlite处理的测定板。这些数据用于计算每种化合物的EC<sub>50</sub>(表3)。EC<sub>50</sub>范围如下:A<0.4μM;B 0.4-0.8μM;C>0.8μM。

[2999] 表3RSV-B的活性汇总



[3000]

实施例	人 RSV-B EC <sub>50</sub>	实施例	人 RSV-B EC <sub>50</sub>
7a	C	95	C
108	C	120	B
123	B	124	A
125	B	127	A
129	A	131	A
136	A	139	A
144	A	153	A
155	A	158	A
160	A	168	A
169	A	175	B
179	A	224	A
242	A	245	B
250	A	251	A
252	A	253	A
263	B	268	B
269	B	272	A
276	C	277	A
278	A	300	A
303	A	304	A
322	A	334	A
336	A	338	A
339	A	340	A
341	A	351	B

[3001]

355a	A	358	A
364	B	377	A
385	A	387	A
388	A	403	A
407	A	429	A

[3002] 用于组合测试的方法

[3003] 使用Well-Pro机器,在96孔板的7列或7行中,将化合物在DMSO中连续稀释1.3倍。通过使用1.3倍稀释液,抑制曲线的基数(约3%病毒抑制)位于稀释板的一端,而稀释板的另一端接近90%病毒抑制点。这样可以在分析中获得最大的分辨率。

[3004] 图1和表4分别示出了如该测定中使用的每种药物的板布局 and 浓度。图1是在96孔板上的药物布局 and 化合物组合的图形表示。X板和Y板详细说明了在DMSO中稀释的单个化合物的布局,而测定板则描绘了化合物的组合,因为它们在最终测定板中的存在位置,包括病毒感染和对照的位置。

[3005] 表4: 药物浓度方案

		Ex. 253	AZ-27	GS-5806	ALS-8112	帕利珠单抗	利巴韦林
		[ $\mu$ M]	[ $\mu$ M]	[nM]	[ $\mu$ M]	[ $\mu$ M]	[ $\mu$ M]
[3006]	顶部	0.100	0.020	0.975	3.750	0.520	12.000
		0.077	0.015	0.750	2.885	0.400	9.231
		0.059	0.012	0.577	2.219	0.308	7.101
		0.046	0.009	0.444	1.707	0.237	5.462
		0.035	0.007	0.341	1.313	0.182	4.202
		0.027	0.005	0.263	1.010	0.140	3.232
	底部	0.021	0.004	0.202	0.777	0.108	2.486
		0	0	0	0	0	0

[3007] 将HEp-2细胞以8,000个细胞/孔,在50 $\mu$ L的生长培养基(不含酚红的DMEM,1%L-Glut、1%Penn/Strep、1%非必需氨基酸、10%热灭活的FBS)中接种到测定板的孔中。通过首先在生长培养基中稀释各化合物,然后针对每种化合物将12.5 $\mu$ L稀释的化合物添加到母板中(总量为25 $\mu$ L),将来自X板和各Y板的化合物和DMSO添加到测定板。这表示化合物从DMSO板到测定板的稀释度为400倍。然后将病毒原液以0.1的感染复数(MOI)以25 $\mu$ L的体积添加到孔中,使每孔的总体积达到100 $\mu$ L。使用PFU/mL计算MOI。每个96孔板都有8孔的对照柱,其中含有细胞和病毒但不含化合物(阴性对照,最大CPE),和含有细胞但不含化合物或病毒的柱(阳性对照,最小CPE)。向含有细胞但无病毒的对照孔提供额外的25 $\mu$ L生长培养基,其中含有与接受病毒原液的那些孔相同量的蔗糖,以便使培养基和体积条件保持一致(因为我们的病毒原液悬浮在25%的蔗糖中)。板的外部孔中填充了125 $\mu$ L的沟培养基(DMEM,1%Penn/Strep)以充当测试孔周围的发热和蒸发沟。每种药物组合一式四份地在4 $\times$ 96孔板上运行。在37 $^{\circ}$ C CO<sub>2</sub>湿润的培养箱中孵育5天后,使用ATPlite(每孔添加50 $\mu$ L)读取板,其定量每个孔中存在的ATP量(细胞健康的量度)。使用Envision发光计读取测定板。同时以相同方式处理但用25 $\mu$ L病毒原液代替25 $\mu$ L生长培养基的另外的96孔板上检查细胞毒性。使用Loewe可加性模型分析组合的拮抗性、叠加性或协同作用,并使用来自Biosoft的CalcuSyn软件通过组合指数(CI)进行定量。

[3008] 图2是所测试的每个单独浓度或组合浓度下化合物或化合物组合的病毒抑制百分比的图示。在未提供任何化合物时,则病毒抑制为0%,而组合给出的最高浓度化合物达到或接近100%病毒抑制。这些数据用于计算组合指数,其使用Loewe可加性模型确定化合物是否是拮抗、相加还是协同作用。结果列于表5。

[3009] 表5: 组合指数值

	化合物	平均组合指数(CI)于				
		EC <sub>50</sub>	EC <sub>75</sub>	EC <sub>90</sub>	EC <sub>95</sub>	Avg.
[3010]	实施例 253 + 实施例 253	0.8	0.8	0.9	0.9	<b>0.9</b>
	实施例 253 + ALS-8112	0.7	0.6	0.5	0.4	<b>0.6</b>
	实施例 253 + AZ-27	0.8	0.6	0.5	0.4	<b>0.6</b>
	实施例 253 + GS5806	0.9	0.7	0.6	0.5	<b>0.7</b>
[3011]	实施例 253 + 利巴韦林	0.9	1.0	1.1	1.2	<b>1.0</b>
	实施例 253 + 帕利珠单抗	0.8	0.8	0.7	0.6	<b>0.7</b>
	CI<0.9 =协同作用    CI>1.1 =拮抗作用    CI 0.9-1.1 =相加作用					

[3012] 实施例253与帕利珠单抗、利巴韦林、GS-5806、AZ-27或ALS-8112的组合具有相加作用至中等协同作用。

[3013] 尽管已经参考本发明的优选实施方式具体示出和描述了本发明,但是本领域技术人员将理解,在不脱离所附权利要求书所涵盖的本发明范围的情况下,可以在形式和细节上进行各种改变。

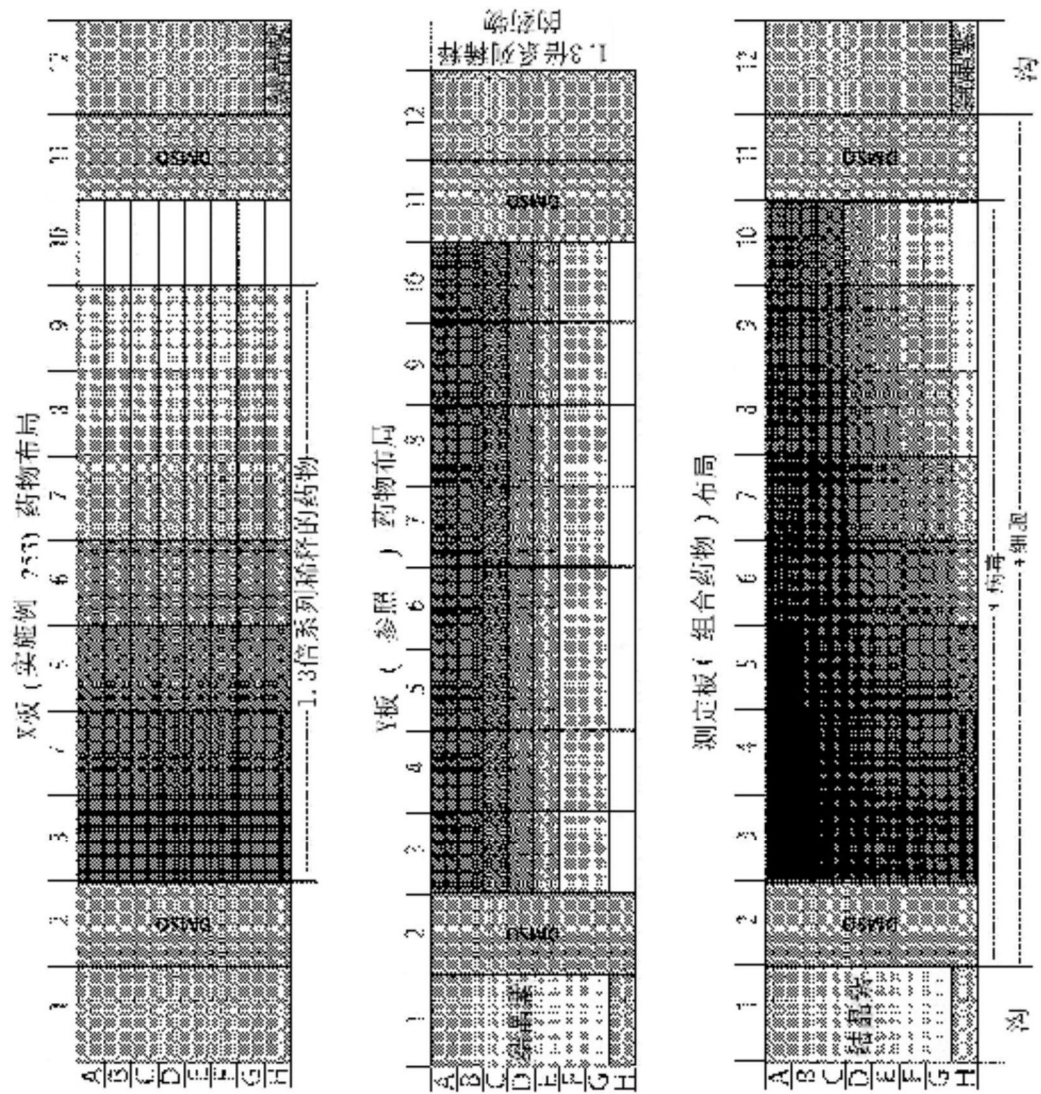


图1

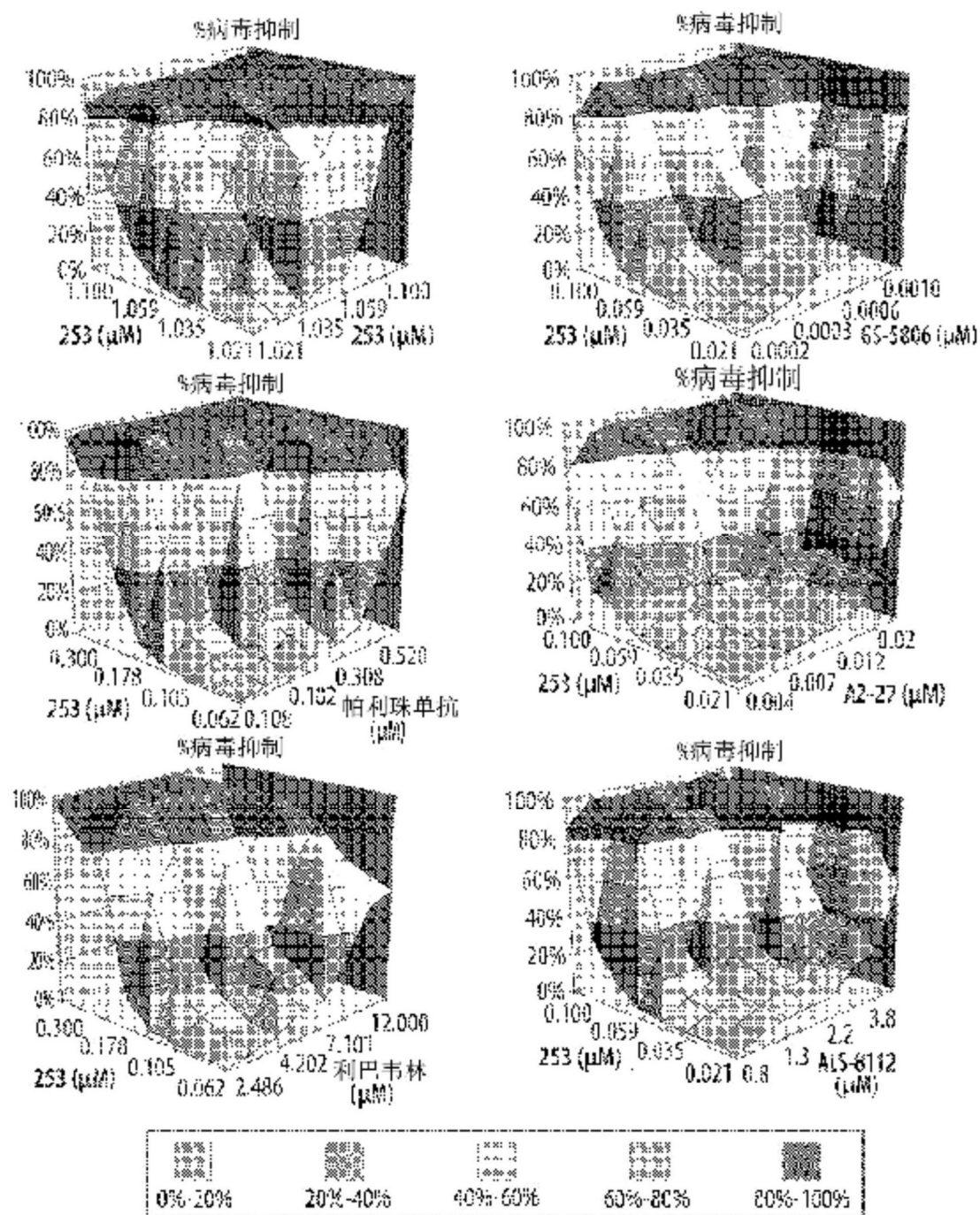


图2