



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102786525 B

(45) 授权公告日 2014. 12. 17

(21) 申请号 201210280123. 6

A61P 9/10(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 08. 08

A61P 3/10(2006. 01)

(73) 专利权人 中山大学

A61P 3/04(2006. 01)

地址 510275 广东省广州市海珠区新港西路  
135 号

A61P 25/28(2006. 01)

(72) 发明人 万一千 罗海彬 黄漫娜 刘培庆  
邵咏贤 朱新海 蔡颖红 刘雨果

(56) 对比文件

CN 102260266 A, 2011. 11. 30, 权利要求 1-6  
及说明书第 4-5 页反应式.

(74) 专利代理机构 广州科粤专利商标代理有限  
公司 44001

CN 102036991 A, 2011. 04. 27, 说明书第 11  
页方案 1.

代理人 莫瑶江

CN 101983199 A, 2011. 03. 02, 第 93-94 页化  
合物 197、199.

(51) Int. Cl.

审查员 李冰

C07D 487/04(2006. 01)

A61K 31/519(2006. 01)

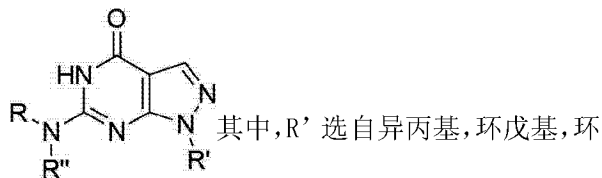
权利要求书1页 说明书40页

(54) 发明名称

N-取代吡唑并[3,4-d]嘧啶酮类化合物、其  
制备方法及其应用

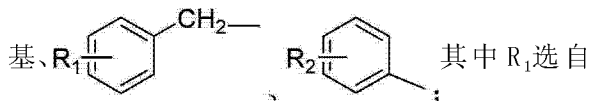
(57) 摘要

本发明公开了式(I)表示的N-取代吡唑  
并[3,4-d]嘧啶酮类化合物、其制备方法及其  
作为磷酸二酯酶 IX (PDEIX) 的抑制剂的应用。



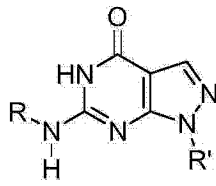
(I)

己基, 异丁基; R'' = CH<sub>3</sub> 时, R 代表苄基; R'' = H 时, R  
选自 3-甲基吡啶、1-苄基乙基、1-(4-氯苄基)乙



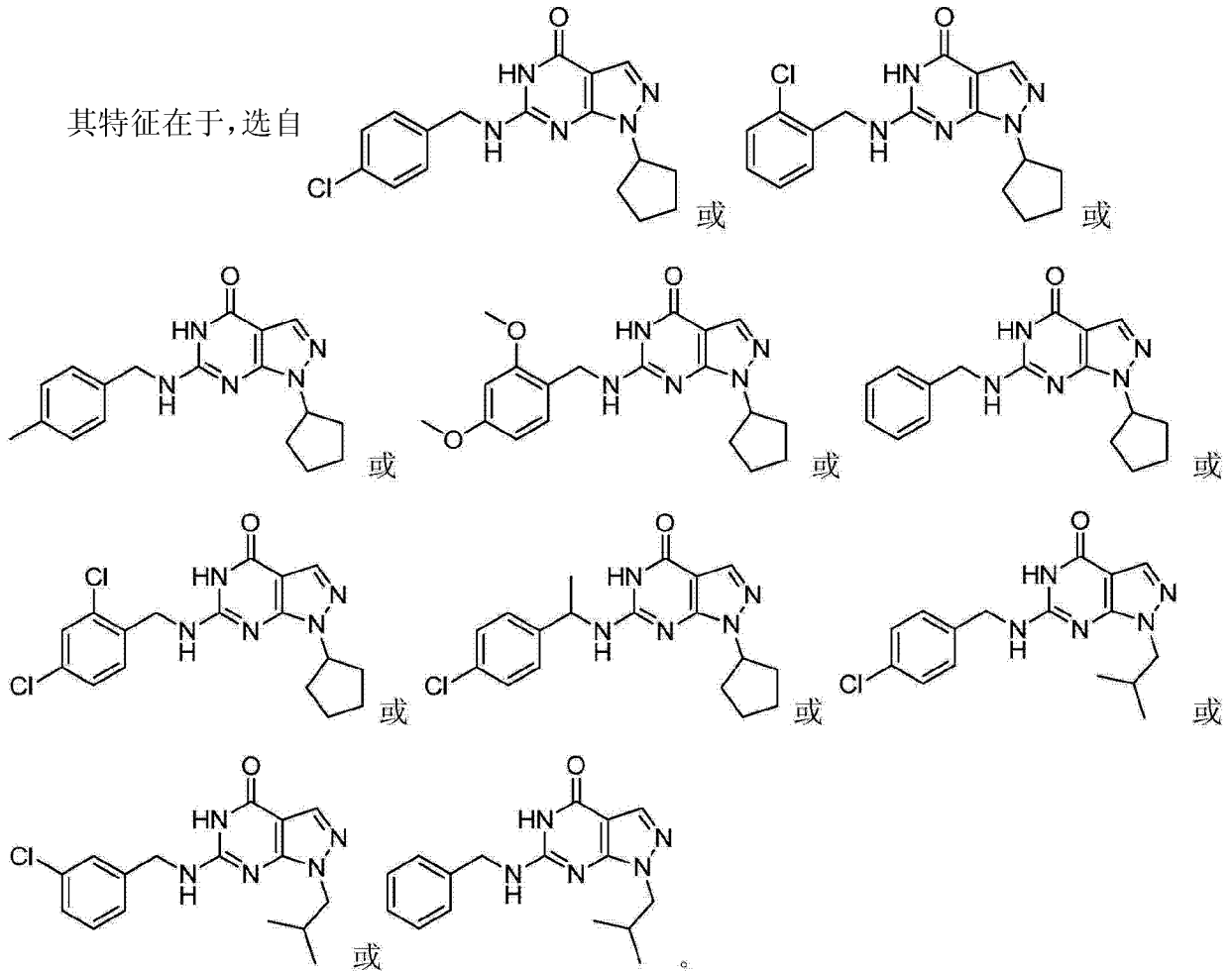
氢、氯、甲氧基、甲基、三氟甲基、二甲氧基、亚甲二  
氧基、二氯, R<sub>2</sub> 选自氢、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、  
甲基、二甲氧基、2-甲基-4-甲氧基。

1. 式 (I) 表示的 N-取代吡唑并 [3,4-d] 嘧啶酮类化合物：



(I)

其特征在于,选自



2. 权利要求 1 所述的 N-取代吡唑并 [3,4-d] 嘧啶酮类化合物制备作为磷酸二酯酶 IX 抑制剂药物的应用。

## N-取代吡唑并[3,4-d]嘧啶酮类化合物、其制备方法及其应用

### 技术领域：

[0001] 本发明涉及一类磷酸二酯酶IX (PDEIX)的抑制剂,具体涉及一类新型的N-取代的吡唑并[3,4-d]嘧啶酮类化合物,其制备方法及其应用。

### 背景技术：

[0002] 磷酸二酯酶(PDEs)是一类蛋白酶,能选择性的降解体内重要的第二信使环磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP)到相应的单磷酸腺苷而发挥重要的生理作用。迄今已报道的磷酸二酯酶有11个家族,其中磷酸二酯酶IX(PDEIX)能高特异性地水解cGMP,且在人体中广泛分布(J Bio Chem, 1998, 273(25):15559-15564)。

[0003] PDEIX抑制剂能抑制PDEIX对cGMP的酶解作用,使cGMP的水平提高,从而放大NO和胰岛素的作用,产生扩张动脉血管、加速代谢和抗动脉粥样硬化作用(WO 03037432)。另外研究表明,cGMP对人的认知能力的提高起到重要的作用。这些特点使得磷酸二酯酶IX可以成为治疗糖尿病、肥胖、心血管疾病以及改善注意力、认知能力、学习和记忆力的新一代靶点。

[0004] 2005年, Frank Wunder(Mol Pharmacol, 2005, 68:1775-1781)报道了第一个PDEIX选择性抑制剂BAY 73-6691。这一发现促进了人们致力于PDEIX选择性抑制剂的研究。近年来发现的磷酸二酯酶IX抑制剂在人体及老鼠体内都能较好的抑制磷酸二酯酶IX,并能取得较好的药理活性。国际专利WO 2003037899、WO 2004096811、WO 2012020022公开了吡唑嘧啶酮为母体的PDEIX抑制剂及其制备方法;WO 2004113306公开了氰基嘧啶酮为母体的PDEIX抑制剂及其制备方法;WO 2004096811、WO 2012040230公开了咪唑并三氮杂酮为母体的PDEIX抑制剂及其制备方法;WO 2012004900公开了噻吩嘧啶酮为母体的PDEIX抑制剂及其制备方法;WO 2012033101、WO 2012033144公开了咪唑喹啉酮为母体的PDEIX抑制剂及其制备方法;WO 2004096811还公开了以其他酮类化合物为母体的PDEIX抑制剂及其制备方法,包括咪唑嘧啶酮、恶唑嘧啶酮、噻唑嘧啶酮。2011年,我们课题组也公开了6位N-取代的吡唑嘧啶酮为母体的具有较好抑制活性的PDEIX抑制剂及其制备方法(CN 102260266A)。

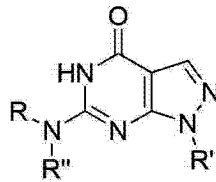
### 发明内容：

[0005] 本发明的目的是提供一类高活性、高选择性的新型磷酸二酯酶IX抑制剂,并提供了该N-取代的吡唑并[3,4-d]嘧啶酮类化合物、其制备方法及其应用。

[0006] 本发明是通过以下技术方案予以实现的：

[0007] 本发明提供了如式(I)所示结构的N-取代吡唑并[3,4-d]嘧啶酮类化合物：

[0008]

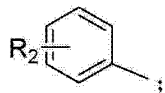


(I)

[0009] 其中, R' 选自异丙基, 环戊基, 环己基, 异丁基;

[0010] R''=CH<sub>3</sub> 时, R 代表苄基;

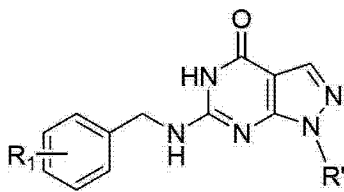
[0011] R''=H 时, R 选自 3- 甲基吡啶、1- 苄基乙基、1- (4- 氯苯基) 乙基、R<sub>1</sub>



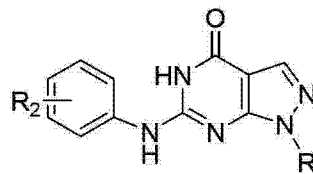
[0012] 其中 R<sub>1</sub> 选自氢、氯、甲氧基、甲基、三氟甲基、二甲氧基、亚甲二氧基、二氯;

[0013] R<sub>2</sub> 选自氢、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、甲基、二甲氧基、2- 甲基-4 甲氧基。优选为, R''=H 时, 式 (II)、(III)、(IV)、(V) 所示的化合物;

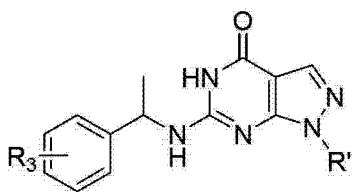
[0014]



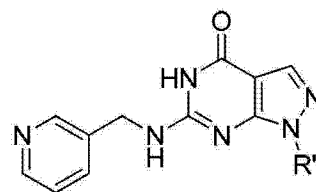
(II)



(III)



(IV)



(V)

[0015] 其中, R' 选自异丙基, 环戊基, 环己基, 异丁基;

[0016] 式 (II) 中 R<sub>1</sub> 选自氢、甲基、甲氧基、2, 4- 二甲氧基、3, 4- 亚甲二氧基、氯、2, 4- 二氯、三氟甲基;

[0017] 式 (III) 中 R<sub>2</sub> 选自氢、甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、2- 甲基-4- 甲氧基、2, 5- 二甲氧基;

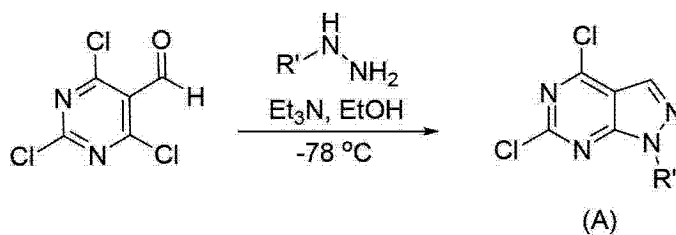
[0018] 式 (IV) 中 R<sub>3</sub> 选自氢、氯。

[0019] 本发明的化合物 N- 取代吡啶并 [3, 4-d] 嘧啶酮类化合物的制备方法, 包括以下步骤:

[0020] (1) 以 2, 4, 6- 三氯嘧啶甲醛和带取代基的肼为原料, 以三乙胺作碱, 以乙醇作溶剂, 在 -78℃ 反应得到化合物 (A); 所述 2, 4, 6- 三氯嘧啶甲醛、肼和三乙胺的摩尔比为 1:

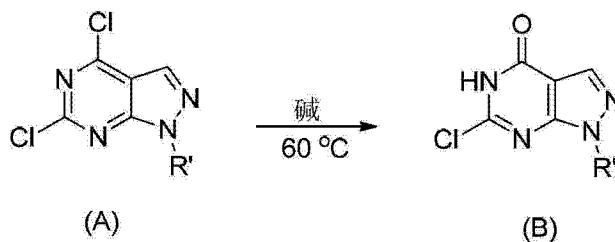
1~1.1:2~3;所述 2,4,6-三氯嘧啶甲醛的浓度为 0.05-1.0mol/L。

[0021]



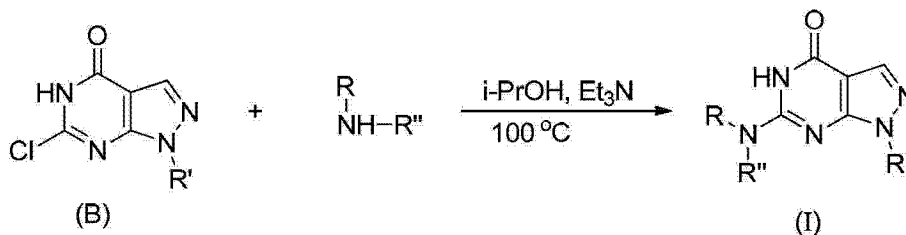
[0022] (2) 将化合物 A 在碱性条件下水解,所述碱包括氢氧化钠或氢氧化钾,所述 A 与碱的摩尔比为 1:10~40,所述 A 的浓度为 0.05-0.5mol/L,得到化合物 B。

[0023]



[0024] (3) 将化合物 B 在以三乙胺为碱的条件下与胺类化合物反应,得到目标化合物 I,所述 B、三乙胺和胺类化合物的摩尔比为 1:1.3:1.2-3,所述 B 的浓度为 0.05-0.5mol/L。

[0025]



[0026] 本发明所述的 N-取代的吡唑并[3,4-d]嘧啶酮类化合物对磷酸二酯酶 IX 具有较好的抑制作用,可作为磷酸二酯酶的选择性抑制剂。

[0027] 本发明所提供的制备方法具有快速、方便、成本低等优点。

### 具体实施方式：

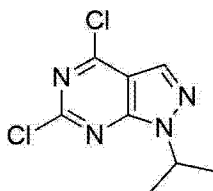
[0028] 以下是对本发明的进一步说明,而不是对本发明的限制。

[0029] 一、仪器与药品

[0030] 本发明的核磁图谱(NMR)由德国 Bruker 公司生产的 AVANCE 400 仪器测定,溶剂峰做内标;本发明的质谱由日本岛津公司生产的 LCMS-2010A (ESI 源)测定;化学试剂购自广州艾尔路化学品公司, J&K 公司, Alfar-Aser 公司,阿拉丁化学试剂公司等;柱层析用硅胶购自青岛海洋化工厂。

[0031] 实施例 1:结构式如式(M-1)所示的化合物 M-1 的合成

[0032]

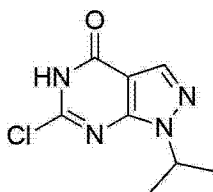


M-1

[0033] 将 2,4,6-三氯嘧啶甲醛(424mg, 2mmol), 异丙基胍盐酸盐(221mg, 2mmol), 三乙胺(505mg, 5mmol)在  $-78^{\circ}\text{C}$  条件下, 在乙醇(40mL)中反应 2 小时, 升到室温, 反应 8 小时, 旋干溶剂, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸掉溶剂, 用快速柱层析分离提纯, 得白色固体 323mg, 收率 70%。MS (ESI<sup>+</sup>): m/z: 231 ([M+H]<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.13(s, 1H), 5.16(hept, J=6.8Hz, 1H), 1.57(d, J=6.7Hz, 6H)。

[0034] 实施例 2: 结构式如式(M-2)所示的化合物 M-2 的合成

[0035]

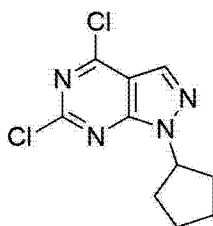


M-2

[0036] 在  $60^{\circ}\text{C}$  条件下, 将实施例 1 化合物 M-1 (231mg, 1mmol) 加入到 20mL 1mol/LNaOH 水溶液中, 搅拌 1 小时。反应完毕, 用冰醋酸调 PH=5-6, 析出白色固体, 抽滤, 水洗, 干燥, 得到白色固体 162mg, 收率 76%。MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 211 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.12(s, 1H), 5.01(hept, J=6.7Hz, 1H), 1.54(d, J=6.7Hz, 6H)。

[0037] 实施例 3: 结构式如式(M-3)所示的化合物 M-3 的合成

[0038]

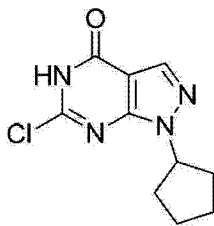


M-3

[0039] 合成方法如实施例 1 化合物 M-1, 2,4,6-三氯嘧啶甲醛(424mg, 2mmol), 环戊基胍盐酸盐(300mg, 2.2mmol), 三乙胺(404mg, 4mmol), 乙醇(2mL) 分离提纯得到白色固体 374mg, 收率 73%。MS (ESI<sup>+</sup>): m/z: 231 ([M+H]<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.14(s, 1H), 5.36 - 5.26(m, 1H), 2.25 - 2.07(m, 4H), 2.05 - 1.94(m, 2H), 1.82 - 1.71(m, 2H)。

[0040] 实施例 4: 结构式如式(M-4)所示的化合物 M-4 的合成

[0041]



M-4

[0042] 合成方法如实施例 2 化合物 M-2, 化合物 M-3(257mg, 1mmol), 2mL 5mol/L NaOH 水溶液, 得到白色固体 410mg, 收率 86%。MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 237 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (s, 1H), 5.15 (p, J=7.5Hz, 1H), 2.20-2.04 (m, 4H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.72 (ddd, J=11.2, 7.8, 3.2Hz, 2H)。

[0043] 实施例 5: 结构式如式 (M-5) 所示的化合物 M-5 的合成

[0044]

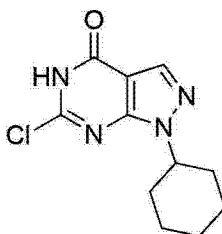


M-5

[0045] 合成方法如实施例 1 化合物 M-1, 2, 4, 6-三氯嘧啶甲醛(424mg, 2mmol), 环己基胍盐酸盐(301mg, 2mmol), 三乙胺(606mg, 6mmol), 乙醇(10mL) 分离提纯得到白色固体 690mg, 收率 64%。MS (ESI<sup>+</sup>): m/z: 271 ([M+H]<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (s, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 6H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 1H)。

[0046] 实施例 6: 结构式如式 (M-6) 所示的化合物 M-6 的合成

[0047]

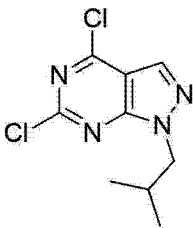


M-6

[0048] 合成方法如实施例 2 化合物 M-2, 化合物 M-5(271mg, 1mmol), 5mL 2mol/L NaOH 水溶液, 得到白色固体 318mg, 收率 63%。MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 251 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.13 (brs, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.55-4.39 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 6H), 1.68 (d, J=12.6Hz, 1H), 1.53-1.38 (m, 2H), 1.24 (ddd, J=12.8, 9.5, 3.2Hz, 1H)。

[0049] 实施例 7: 化合物 M-7 的合成

[0050]

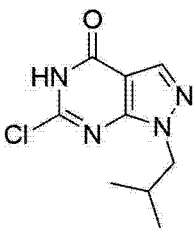


M-7

[0051] 合成方法如如实施例 1 化合物 M-1, 2, 4, 6-三氯嘧啶甲醛(424mg, 2mmol), 异丁基胍盐酸盐(249mg, 2mmol), 三乙胺(505mg, 5mmol), 乙醇(25mL) 分离提纯得到棕色固体 378mg, 收率 77%。MS (ESI<sup>+</sup>): m/z: 231 ([M+H]<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (s, 1H), 4.26 (d, J=7.3Hz, 2H), 2.38 (dp, J=13.8, 6.9Hz, 1H), 0.93 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0052] 实施例 8: 化合物 M-8 的合成

[0053]

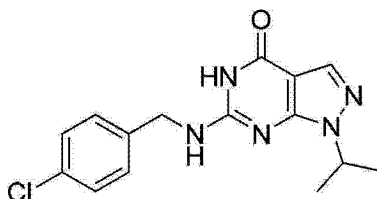


M-8

[0054] 合成方法如实施例 2 化合物 M-2, 化合物 M-7 (245mg, 1mmol), 10mL 4mol/L NaOH 水溶液得到白色固体 350mg, 收率 77%。MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 225 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.45 (brs, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.13 (d, J=7.4Hz, 2H), 2.33 (dp, J=13.8, 6.9Hz, 1H), 0.92 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0055] 实施例 9: 化合物 WYQ-1 的合成

[0056]



[0057] WYQ-1

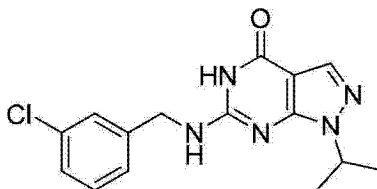
[0058] 将实施例 2 化合物 M-2 (64mg, 0.3mmol), 4-氯苄胺(51mg, 0.36mmol), 三乙胺(40mg, 0.4mmol), 异丙醇(2mL) 加入到反应管, 封管, 100℃ 条件下, 反应 1 小时。反应完毕, 旋干溶剂, 柱层析分离提纯(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=20:1), 得到淡黄色固体(83mg, 87%)。

[0059] MS (ESI<sup>+</sup>): m/z: 318 ([M+H]<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.97 (brs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 4H), 6.89 (t, J=5.1Hz, 1H), 4.85 (hept, J=6.7Hz, 1H), 4.62 (d, J=5.2Hz, 2H), 1.49 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0060] 实施例 10: 化合物 WYQ-2 的合成

[0061]



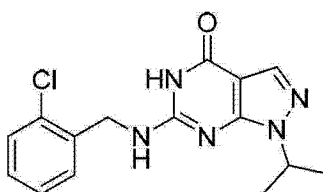


WYQ-2

[0062] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2 (64mg, 0.3mmol), 3-氯苄胺 (51mg, 0.36mmol), 异丙醇 (6mL), 分离纯化得到淡黄色固体 (90mg, 94%)。MS (ESI<sup>+</sup>): m/z: 318 ([M+H]<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (d, J=2.5Hz, 2H), 6.85 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.92-4.81 (m, 1H), 4.63 (d, J=5.7Hz, 2H), 1.49 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0063] 实施例 11: 化合物 WYQ-3 的合成

[0064]



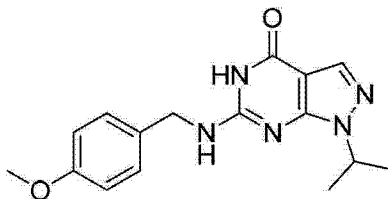
WYQ-3

[0065] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2 (64mg, 0.3mmol), 2-氯苄胺 (51mg, 0.36mmol), 异丙醇 (3mL), 分离纯化得到白色固体 (80mg, 84%)。

[0066] MS (ESI<sup>+</sup>): m/z: 318 ([M+H]<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.87 (brs, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.89 (hept, J=6.7Hz, 1H), 4.76 (d, J=5.8Hz, 2H), 1.49 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0067] 实施例 12: 化合物 WYQ-4 的合成

[0068]



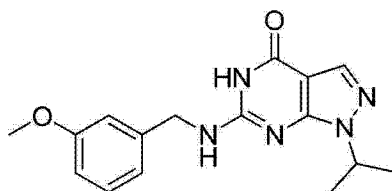
WYQ-4

[0069] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2 (64mg, 0.3mmol), 4-甲氧基苄胺 (83mg, 0.6mmol), 异丙醇 (1mL), 分离纯化得到白色固体 (85mg, 90%)。

[0070] MS (ESI<sup>+</sup>): m/z: 314 ([M+H]<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.82 (brs, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 3H), 4.89 (hept, J=6.7Hz, 1H), 4.58 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.50 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0071] 实施例 13: 化合物 WYQ-5 的合成

[0072]



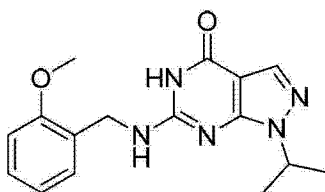
WYQ-5

[0073] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2 (64mg, 0.3mmol), 3-甲氧基苄胺 (83mg, 0.6mmol), 异丙醇 (2mL), 分离纯化得到淡黄色固体 (87mg, 92%)。

[0074] MS (ESI<sup>+</sup>): m/z: 314 ([M+H]<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.91 (brs, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 3H), 6.87 (dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H), 4.90 (hept, J=6.7Hz, 1H), 4.65 (d, J=5.3Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.51 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0075] 实施例 14: 化合物 WYQ-6 的合成

[0076]



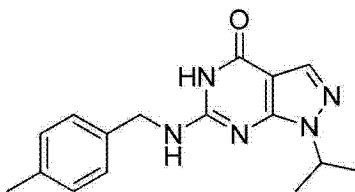
WYQ-6

[0077] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2 (64mg, 0.3mmol), 2-甲氧基苄胺 (83mg, 0.6mmol), 异丙醇 (2mL), 分离纯化得到淡黄色固体 (89mg, 95%)。

[0078] MS (ESI<sup>+</sup>): m/z: 314 ([M+H]<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.98 (brs, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.91 (ddd, J=8.2, 7.4, 3.4Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.92 (hept, J=6.7Hz, 1H), 4.63 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.52 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0079] 实施例 15: 化合物 WYQ-7 的合成

[0080]



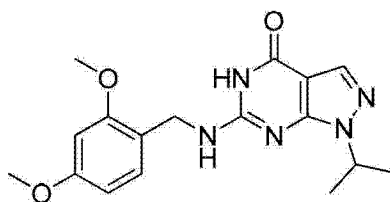
WYQ-7

[0081] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2 (64mg, 0.3mmol), 4-甲基苄胺 (73mg, 0.6mmol), 异丙醇 (6mL), 分离纯化得到淡黄色固体 (81mg, 91%)。

[0082] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 296 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.84 (brs, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.15 (d, J=7.3Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.89 (dt, J=12.5, 6.1Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.50 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0083] 实施例 16 : 化合物 WYQ-8 的合成

[0084]



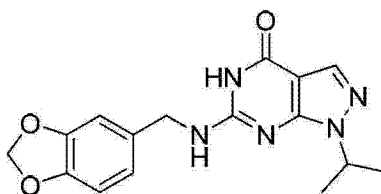
WYQ-8

[0085] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2(64mg, 0.3mmol), 2,4-二甲氧基苄胺(100mg, 0.6mmol), 异丙醇(0.6mL), 分离纯化得到淡黄色固体(86mg, 83%)。

[0086] MS(ESI<sup>-</sup>): m/z: 342 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.93(brs, 1H), 7.63(s, 1H), 7.30(d, J=8.2Hz, 1H), 6.70(t, J=5.2Hz, 1H), 6.48-6.40(m, 2H), 4.92(hept, J=6.7Hz, 1H), 4.55(d, J=5.7Hz, 2H), 3.79(d, J=1.9Hz, 6H), 1.52(d, J=6.7Hz, 6H)。

[0087] 实施例 17 : 化合物 WYQ-9 的合成

[0088]



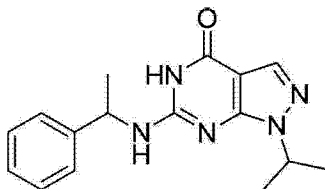
WYQ-9

[0089] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2(64mg, 0.3mmol), 3,4-亚甲二氧基苄胺(68mg, 0.45mmol), 异丙醇(6mL), 分离纯化得到淡黄色固体(96mg, 98%)。

[0090] MS(ESI<sup>-</sup>): m/z: 326 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.90(brs, 1H), 7.45(s, 1H), 6.91(brs, 1H), 6.89-6.83(m, 2H), 6.77(d, J=7.9Hz, 1H), 5.94(s, 2H), 4.89(hept, J=6.7Hz, 1H), 4.55(d, J=4.4Hz, 2H), 1.50(d, J=6.7Hz, 6H)。

[0091] 实施例 18 : 化合物 WYQ-10 的合成

[0092]



WYQ-10

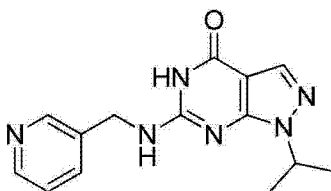
[0093] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2(64mg, 0.3mmol), α-甲基苄胺(73mg, 0.6mmol), 异丙醇(5mL), 分离纯化得到淡黄色固体(83mg, 93%)。

[0094] MS(ESI<sup>-</sup>): m/z: 296 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.70(brs, 1H), 7.59(s, 1H), 7.45(d, J=7.3Hz, 2H), 7.36(t, J=7.4Hz, 2H), 7.31-7.27(m, 1H), 7.21(d, J=6.9Hz, 1H), 5.2

6 (p, J=6.6Hz, 1H), 4.91 - 4.79 (m, 1H), 1.67 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.49 (dd, J=21.9, 6.7Hz, 6H)。

[0095] 实施例 19 : 化合物 WYQ-11 的合成

[0096]



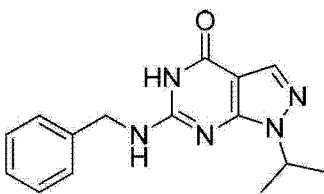
WYQ-11

[0097] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2 (64mg, 0.3mmol), 3-吡啶基苄胺 (65mg, 0.6mmol), 异丙醇 (1mL), 分离纯化得到白色固体 (80mg, 92%)。

[0098] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 283 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.97 (brs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49 (dd, J=4.7, 1.2Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.23 (dd, J=7.8, 4.9Hz, 1H), 6.92 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.88 - 4.76 (m, 1H), 4.63 (d, J=5.6Hz, 2H), 1.45 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0099] 实施例 20 : 化合物 WYQ-12 的合成

[0100]



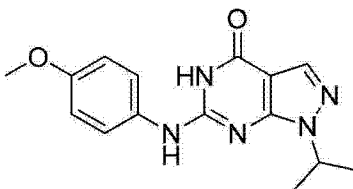
WYQ-12

[0101] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2 (64mg, 0.3mmol), α-甲基苄胺 (48mg, 0.45mmol), 异丙醇 (3mL), 分离纯化得到白色固体 (82mg, 96%)。

[0102] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 282 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.93 (brs, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 6H), 7.01 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.88 (hept, J=6.7Hz, 1H), 4.66 (d, J=3.8Hz, 2H), 1.49 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0103] 实施例 21 : 化合物 WYQ-13 的合成

[0104]



WYQ-13

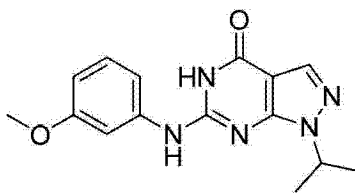
[0105] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2 (64mg, 0.3mmol), 4-甲氧基苄胺 (111mg, 0.9mmol), 异丙醇 (2mL), 分离纯化得到灰白色固体 (78mg, 87%)。

[0106] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 298 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.61 (brs, 1H), 8.85 (brs, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.9Hz, 2H), 4.95 - 4.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H)。

H), 1.53(d, J=6.7Hz, 6H)。

[0107] 实施例 22 : 化合物 WYQ-14 的合成

[0108]



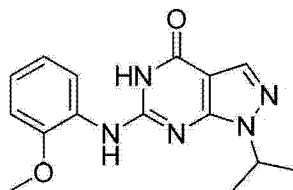
WYQ-14

[0109] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2 (64mg, 0.3mmol), 3- 甲氧基苯胺 (111mg, 0.9mmol), 异丙醇 (2mL), 分离纯化得到白色固体 (57mg, 63%)。

[0110] MS(ESI<sup>-</sup>): m/z: 298 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.35 (brs, 1H), 8.91 (brs, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53 (t, J=2.2Hz, 1H), 7.25 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.05 (ddd, J=8.1, 2.0, 0.7Hz, 1H), 6.64 (ddd, J=8.3, 2.5, 0.7Hz, 1H), 4.80 (hept, J=6.7Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0111] 实施例 23 : 化合物 WYQ-15 的合成

[0112]



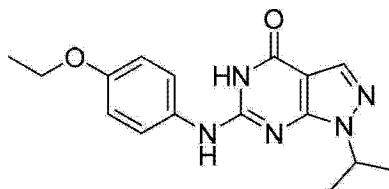
WYQ-15

[0113] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2 (64mg, 0.3mmol), 2- 甲氧基苯胺 (111mg, 0.9mmol), 异丙醇 (4mL), 分离纯化得到白色固体 (40mg, 44%)。

[0114] MS(ESI<sup>-</sup>): m/z: 298 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.06 (brs, 1H), 8.55 (brs, 1H), 8.46 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.14 - 6.96 (m, 3H), 4.91 - 4.74 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0115] 实施例 24 : 化合物 WYQ-16 的合成

[0116]



WYQ-16

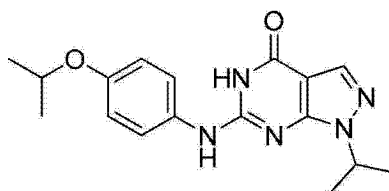
[0117] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2 (64mg, 0.3mmol), 4- 乙氧基苯胺 (123mg, 0.9mmol), 异丙醇 (2mL), 分离纯化得到灰白色固体 (89mg, 95%)。

[0118] MS(ESI<sup>-</sup>): m/z: 312 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.62 (brs, 1H), 8.80 (brs, 1

H), 7.87 (s, 1H), 7.55 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.92 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.89 (hept, J=6.7Hz, 1H), 4.05 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.52 (d, J=6.7Hz, 6H), 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0119] 实施例 25 : 化合物 WYQ-17 的合成

[0120]



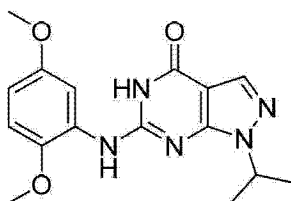
WYQ-17

[0121] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2(64mg, 0.3mmol), 4-异丙氧基苯胺(136mg, 0.9mmol), 异丙醇(2mL), 分离纯化得到白色固体(87mg, 89%)。

[0122] MS(ESI<sup>-</sup>): m/z: 326 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.29 (brs, 1H), 8.67 (brs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.91 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.78 (hept, J=6.7Hz, 1H), 4.55 (hept, J=6.0Hz, 1H), 1.41 (d, J=6.7Hz, 6H), 1.25 (d, J=6.0Hz, 6H)。

[0123] 实施例 26 : 化合物 WYQ-18 的合成

[0124]



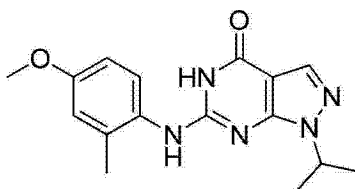
WYQ-18

[0125] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2(64mg, 0.3mmol), 2,5-二甲氧基苯胺(138mg, 0.9mmol), 异丙醇(4mL), 分离纯化得到白色固体(30mg, 30%)。

[0126] MS(ESI<sup>-</sup>): m/z: 328 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 11.11 (brs, 1H), 8.59 (brs, 1H), 8.26 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.99 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.59 (dd, J=8.9, 3.1Hz, 1H), 4.81 (hept, J=6.7Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0127] 实施例 27 : 化合物 WYQ-19 的合成

[0128]



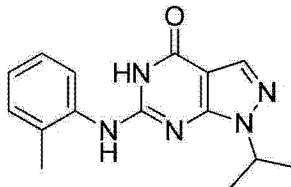
WYQ-19

[0129] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2(64mg, 0.3mmol), 2-甲基-4-甲氧基苯胺(123mg, 0.9mmol), 异丙醇(4mL), 分离纯化得到白色固体(77mg, 80%)。

[0130] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:312([M-H]<sup>-</sup>);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.41(brs, 1H), 7.80(brs, 1H), 7.76(s, 1H), 7.52(d, J=8.4Hz, 1H), 6.84-6.76(m, 2H), 4.79(hept, J=6.6Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 2.32(s, 3H), 1.46(d, J=6.7Hz, 6H)。

[0131] 实施例 28 :化合物 WYQ-20 的合成

[0132]



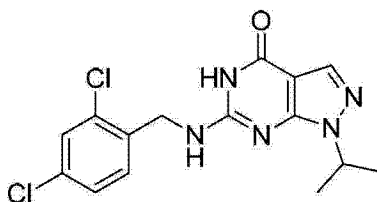
WYQ-20

[0133] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2 (64mg, 0.3mmol), 2-甲基苯胺 (96mg, 0.9mmol), 异丙醇 (3mL), 分离纯化得到白色固体 (22mg, 26%)。

[0134] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:282([M-H]<sup>-</sup>);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.76(brs, 1H), 8.12(brs, 1H), 7.97(d, J=8.0Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.24(t, J=7.7Hz, 2H), 7.09-7.03(m, 1H), 4.70(hept, J=6.7Hz, 1H), 2.28(s, 3H), 1.39(d, J=6.7Hz, 6H)。

[0135] 实施例 29 :化合物 WYQ-21 的合成

[0136]



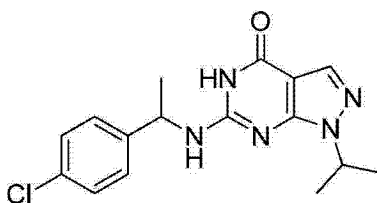
WYQ-21

[0137] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2 (64mg, 0.3mmol), 2,4-二氯苯胺 (132mg, 0.75mmol), 异丙醇 (3mL), 分离纯化得到白色固体 (80mg, 75%)。

[0138] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:350([M-H]<sup>-</sup>);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.03(brs, 1H), 7.70(s, 1H), 7.43(d, J=8.2Hz, 1H), 7.39(d, J=2.0Hz, 1H), 7.19(dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.97(brs, 1H), 4.86(dt, J=13.3, 6.7Hz, 1H), 4.70(d, J=4.0Hz, 2H), 1.49(d, J=6.7Hz, 6H)。

[0139] 实施例 30 :化合物 WYQ-22 的合成

[0140]



WYQ-22

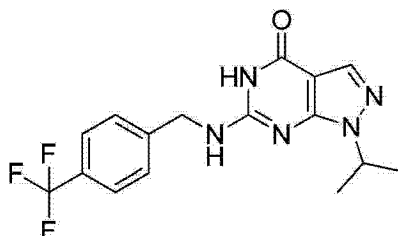
[0141] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2 (64mg, 0.3mmol), 1-(4-氯苯基)

乙胺(93mg, 0.6mmol), 异丙醇(3mL), 分离纯化得到白色固体(69mg, 69%)。

[0142] MS(ESI<sup>-</sup>): m/z: 330 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.70 (brs, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.14 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.18 (p, J=6.9Hz, 1H), 4.77 (dt, J=13.5, 6.7Hz, 1H), 1.61 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.48 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.41 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0143] 实施例 31 : 化合物 WYQ-23 的合成

[0144]



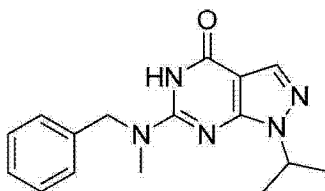
WYQ-23

[0145] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2(64mg, 0.3mmol), 4-三氟甲基苄胺(105mg, 0.6mmol), 异丙醇(1mL), 分离纯化得到白色固体(100mg, 95%)。

[0146] MS(ESI<sup>-</sup>): m/z: 350 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO) δ 10.62 (brs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.09 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.68 (dt, J=13.4, 6.7Hz, 1H), 4.61 (d, J=5.8Hz, 2H), 1.32 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0147] 实施例 32 : 化合物 WYQ-24 的合成

[0148]



WYQ-24

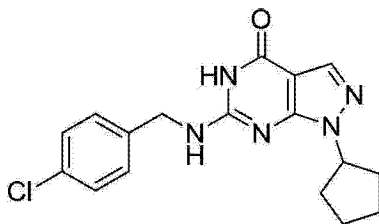
[0149] 合成方法如实施例 9 化合物 WYQ-1, 化合物 M-2 (64mg, 0.3mmol), N-甲基苄胺(73mg, 0.6mmol), 异丙醇(2mL), 分离纯化得到白色固体(72mg, 80%)。

[0150] MS(ESI<sup>-</sup>): m/z: 296 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO) δ 10.66 (brs, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.27 (dd, J=14.0, 7.2Hz, 3H), 4.82 (s, 2H), 4.74 (dt, J=13.4, 6.7Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.37 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0151] 实施例 33 : 化合物 WYQ-25 的合成

[0152]





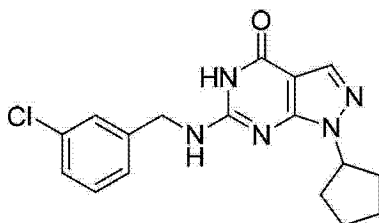
WYQ-25

[0153] 将实施例 4 化合物 M-4 (71mg, 0.3mmol), 4-氯苄胺(85mg, 0.6mmol), 三乙胺(40mg, 0.4mmol), 异丙醇(1mL)加入到反应管, 封管, 100℃条件下, 反应 1 小时。反应完毕, 旋干溶剂, 柱层析分离提纯(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=20:1), 得到白色固体(81mg, 79%)。

[0154] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z : 342 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.00 (brs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 4H), 6.86 (brs, 1H), 4.99 (p, J=7.5Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 2.06 (dd, J=12.7, 6.9Hz, 4H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 2H)。

[0155] 实施例 34 : 化合物 WYQ-26 的合成

[0156]



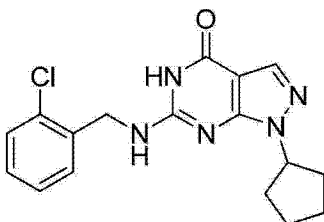
WYQ-26

[0157] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4 (71mg, 0.3mmol), 3-氯苄胺(85mg, 0.6mmol), 异丙醇(2mL), 分离纯化得到白色固体(84mg, 82%)。

[0158] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z : 342 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.02 (brs, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 5.00 (p, J=7.1Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 2.08 (s, 4H), 1.94 (s, 2H), 1.70 (d, J=4.3Hz, 2H)。

[0159] 实施例 35 : 化合物 WYQ-27 的合成

[0160]



WYQ-27

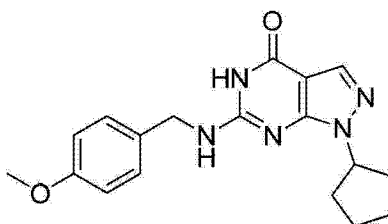
[0161] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4 (71mg, 0.3mmol), 2-氯苄胺(85mg, 0.6mmol), 异丙醇(6mL), 分离纯化得到白色固体(81mg, 79%)。

[0162] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z : 342 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.54 (brs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.03 (t, J=5.8Hz

, 1H), 4.88 (p, J=7.6Hz, 1H), 4.60 (d, J=5.8Hz, 2H), 1.97 - 1.83 (m, 4H), 1.82 - 1.73 (m, 2H-), 1.59 (dt, J=8.4, 3.8Hz, 2H)。

[0163] 实施例 36 : 化合物 WYQ-28 的合成

[0164]



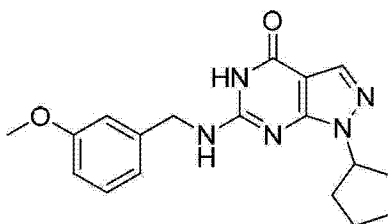
WYQ-28

[0165] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4(71mg, 0.3mmol), 4- 甲氧基苄胺 (83mg, 0.6mmol), 异丙醇 (4mL), 分离纯化得到白色固体 (81mg, 80%)。

[0166] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 338 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.86 (brs, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.89-6.85 (m, 2H), 5.02 (p, J=7.6Hz, 1H), 4.58 (d, J=4.1Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 4H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.69 (dd, J=10.3, 5.6Hz, 2H)。

[0167] 实施例 37 : 化合物 WYQ-29 的合成

[0168]



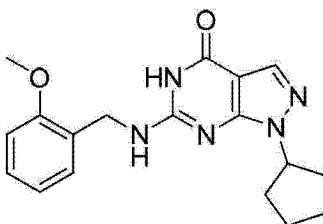
WYQ-29

[0169] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4(71mg, 0.3mmol), 3- 甲氧基苄胺 (83mg, 0.6mmol), 异丙醇 (3mL), 分离纯化得到白色固体 (86mg, 84%)。

[0170] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 338 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.92 (brs, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 6.84 (dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 5.01 (p, J=7.6Hz, 1H), 4.63 (d, J=4.9Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 4H-), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 2H)。

[0171] 实施例 38 : 化合物 WYQ-30 的合成

[0172]



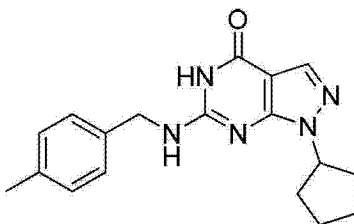
WYQ-30

[0173] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4(71mg, 0.3mmol), 2- 甲氧基苄胺 (83mg, 0.6mmol), 异丙醇 (2mL), 分离纯化得到白色固体 (100mg, 98%)。

[0174] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:338([M-H]<sup>-</sup>);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.98(brs, 1H), 7.60(s, 1H), 7.39(dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.30-7.24(m, 1H), 6.94-6.86(m, 2H), 6.76(t, J=5.2Hz, 1H), 5.05(p, J=7.6Hz, 1H), 4.64(d, J=5.8Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 2.14-2.06(m, 4H), 1.99-1.91(m, 2H), 1.72(dd, J=7.3, 4.6Hz, 2H)。

[0175] 实施例 39 : 化合物 WYQ-31 的合成

[0176]



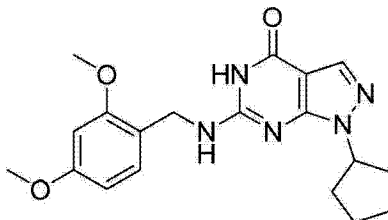
WYQ-31

[0177] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4 (71mg, 0.3mmol), 4- 甲基苄胺 (109mg, 0.9mmol), 异丙醇 (4mL), 分离纯化得到白色固体 (70mg, 72%)。

[0178] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:322([M-H]<sup>-</sup>);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.89(brs, 1H), 7.35(s, 1H), 7.28(d, J=7.9Hz, 2H), 7.14(d, J=7.8Hz, 2H), 6.89(brs, 1H), 5.02(p, J=7.5Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 2.34(s, 3H), 2.07(dd, J=7.1, 5.5Hz, 4H), 1.94(dd, J=9.3, 5.7Hz, 2H), 1.75-1.64(m, 2H)。

[0179] 实施例 40 : 化合物 WYQ-32 的合成

[0180]



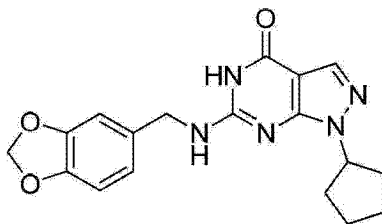
WYQ-32

[0181] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4(71mg, 0.3mmol), 2,5- 二甲氧苄胺 (100mg, 0.6mmol), 异丙醇 (3mL), 分离纯化得到白色固体 (91mg, 82%)。

[0182] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:368([M-H]<sup>-</sup>);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.93(brs, 1H), 7.62(s, 1H), 7.29(d, J=8.2Hz, 1H), 6.66(brs, 1H), 6.47-6.40(m, 2H), 5.06(p, J=7.6Hz, 1H), 4.55(d, J=5.6Hz, 2H), 3.79(d, J=1.9Hz, 6H), 2.14-2.07(m, 4H), 2.01-1.93(m, 2H), 1.76-1.68(m, 2H)。

[0183] 实施例 41 : 化合物 WYQ-33 的合成

[0184]



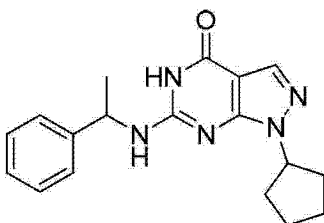
WYQ33

[0185] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4(71mg, 0.3mmol), 3, 4- 亚甲二氧基苯胺(68mg, 0.45mmol), 异丙醇(5mL), 分离纯化得到白色固体(86mg, 81%)。

[0186] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 352 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.85 (brs, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 2H), 6.77 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.02 (p, J=7.6Hz, 1H), 4.55 (d, J=3.0Hz, 2H), 2.08 (dt, J=7.1, 6.3Hz, 4H), 1.94 (dd, J=9.2, 5.9Hz, 2H), 1.69 (dd, J=10.3, 5.6Hz, 2H)。

[0187] 实施例 42: 化合物 WYQ-34 的合成

[0188]



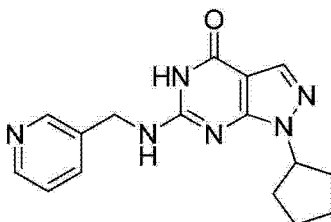
WYQ-34

[0189] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4 (71mg, 0.3mmol), α 甲基苯胺(73mg, 0.6mmol), 异丙醇(0.6mL), 分离纯化得到白色固体(78mg, 80%)。

[0190] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 322 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.70 (brs, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.34 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.13 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.25 (p, J=6.8Hz, 1H), 4.96 (p, J=7.6Hz, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 1.65 (d, J=6.9Hz, 3H)。

[0191] 实施例 43: 化合物 WYQ-35 的合成

[0192]



WYQ-35

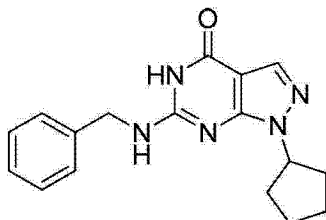
[0193] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4(71mg, 0.3mmol), 3- 吡啶基苯胺(65mg, 0.6mmol), 异丙醇(0.8mL), 分离纯化得到白色固体(77mg, 83%)。

[0194] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 309 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.02 (brs, 1H), 8.69 (s, 1H)

, 8.54 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.28 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.92 (t, J=5.5Hz, 1H), 5.00 (p, J=7.4Hz, 1H), 4.68 (d, J=5.3Hz, 2H), 2.07 (d, J=3.8Hz, 4H), 1.94 (s, 2H), 1.70 (d, J=4.5Hz, 2H)。

[0195] 实施例 44 : 化合物 WYQ-36 的合成

[0196]



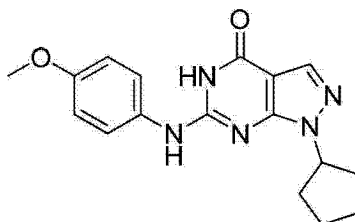
WYQ-36

[0197] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4 (71mg, 0.3mmol), 苄胺 (64mg, 0.6mmol), 异丙醇 (1mL), 分离纯化得到白色固体 (82mg, 88%)。

[0198] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 308 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.93 (brs, 1H), 7.42-7.27 (m, 6H), 5.01 (p, J=7.6Hz, 1H), 4.66 (d, J=4.9Hz, 2H), 2.13-2.01 (m, 4H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H)。

[0199] 实施例 45 : 化合物 WYQ-37 的合成

[0200]



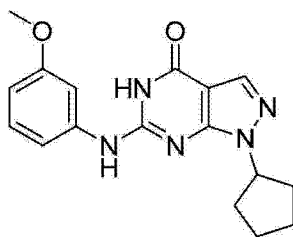
WYQ-37

[0201] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4 (71mg, 0.3mmol), 4-甲氧基苯胺 (111mg, 0.9mmol), 异丙醇 (2mL), 分离纯化得到白色固体 (65mg, 67%)。

[0202] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 324 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.30 (brs, 1H), 8.69 (brs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.95 (d, J=9.0Hz, 2H), 5.00-4.89 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.10-1.91 (m, 4H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.66 (dt, J=8.8, 4.0Hz, 2H)。

[0203] 实施例 46 : 化合物 WYQ-38 的合成

[0204]



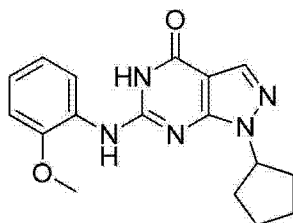
WYQ-38

[0205] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4(71mg, 0.3mmol), 3- 甲氧基苯胺 (111mg, 0.9mmol), 异丙醇 (1mL), 分离纯化得到白色固体 (40mg, 41%)。

[0206] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 324 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.75 (brs, 1H), 8.98 (brs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (t, J=2.1Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.12 (dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 6.69 (dd, J=8.1, 2.1Hz, 1H), 5.05 (p, J=7.5Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.13 (dt, J=7.1, 3.7Hz, 4H), 1.96 (dd, J=10.1, 5.9Hz, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H)。

[0207] 实施例 47: 化合物 WYQ-39 的合成

[0208]



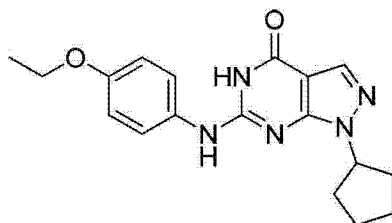
WYQ-39

[0209] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4(71mg, 0.3mmol), 2- 甲氧基苯胺 (111mg, 0.9mmol), 异丙醇 (1mL), 分离纯化得到白色固体 (40mg, 41%)。

[0210] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 324 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.06 (brs, 1H), 8.55br (s, 1H), 8.46 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.12 - 6.97 (m, 3H), 5.04 - 4.94 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.14 - 1.93 (m, 4H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 2H)。

[0211] 实施例 48: 化合物 WYQ-40 的合成

[0212]



WYQ-40

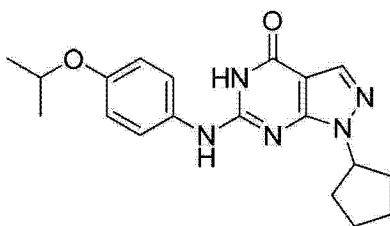
[0213] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4(71mg, 0.3mmol), 4- 乙氧基苯胺 (123mg, 0.9mmol), 异丙醇 (3mL), 分离纯化得到白色固体 (70mg, 70%)。

[0214] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 338 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.56 (brs, 1H), 8.75 (brs, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 6.95-6.89 (m, 2H), 5.01 (p, J=7.5Hz, 1H),

4.05 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.11 (ddd, J=7.4, 6.4, 2.6Hz, 4H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0215] 实施例 49 : 化合物 WYQ-41 的合成

[0216]



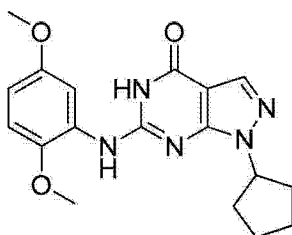
WYQ-41

[0217] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4(71mg, 0.3mmol), 4-异丙氧基苯胺(136mg, 0.9mmol), 异丙醇(3mL), 分离纯化得到白色固体(75mg, 71%)。

[0218] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 352 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.54 (brs, 1H), 8.71 (brs, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.02 (p, J=7.4Hz, 1H), 4.53 (hept, J=6.0Hz, 1H), 2.12 (d, J=5.4Hz, 4H), 1.94 (d, J=6.4Hz, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.36 (d, J=6.0Hz, 6H)。

[0219] 实施例 50 : 化合物 WYQ-42 的合成

[0220]



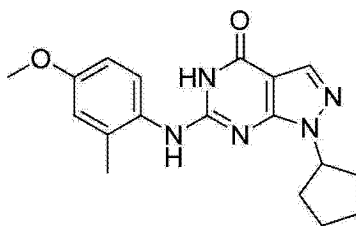
WYQ-42

[0221] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4(71mg, 0.3mmol), 2,5-二甲氧基苯胺(138mg, 0.9mmol), 异丙醇(4mL), 分离纯化得到白色固体(27mg, 27%)。

[0222] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 354 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.09 (brs, 1H), 8.58 (brs, 1H), 8.27 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.98 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.58 (dd, J=8.9, 3.1Hz, 1H), 4.97 (p, J=7.3Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.12 - 1.96 (m, 4H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H)。

[0223] 实施例 51 : 化合物 WYQ-43 的合成

[0224]



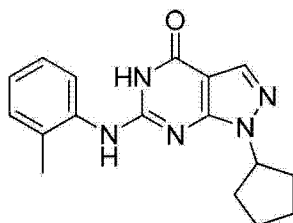
WYQ-43

[0225] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4(71mg, 0.3mmol), 2-甲基-4-甲氧基苯胺(123mg, 0.9mmol), 异丙醇(4mL), 分离纯化得到白色固体(77mg, 75%)。

[0226] MS(ESI<sup>-</sup>): m/z: 338 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO) δ 10.55(brs, 1H), 8.04(brs, 1H), 7.78(s, 1H), 7.62(d, J=8.7Hz, 1H), 6.84(d, J=2.8Hz, 1H), 6.80(dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 4.80(dt, J=14.6, 7.4Hz, 1H), 3.27(s, 3H), 2.22(s, 3H), 1.99-1.88(m, 4H), 1.79(dd, J=12.8, 9.6Hz, 2H), 1.63-1.53(m, 2H)。

[0227] 实施例 52: 化合物 WYQ-44 的合成

[0228]



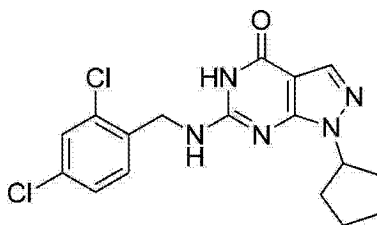
WYQ-44

[0229] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4(71mg, 0.3mmol), 2-甲基苯胺(96mg, 0.9mmol), 异丙醇(5mL), 分离纯化得到白色固体(14mg, 15%)。

[0230] MS(ESI<sup>-</sup>): m/z: 308 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.79(brs, 1H), 8.15(brs, 1H), 7.95(d, J=7.9Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.23(t, J=7.8Hz, 2H), 7.06(dd, J=11.1, 3.7Hz, 1H), 4.90-4.79(m, 1H), 2.26(s, 3H), 1.96(dtd, J=18.8, 12.6, 6.1Hz, 4H), 1.79(dd, J=9.0, 5.7Hz, 2H), 1.59(dd, J=9.8, 5.3Hz, 2H)。

[0231] 实施例 53: 化合物 WYQ-45 的合成

[0232]



WYQ-45

[0233] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4(71mg, 0.3mmol), 2,4-二氯苯胺(106mg, 0.6mmol), 异丙醇(4mL), 分离纯化得到白色固体(75mg, 66%)。

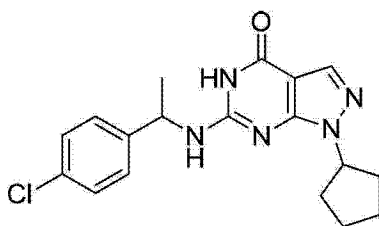
[0234] MS(ESI<sup>-</sup>): m/z: 376 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.61(brs, 1H), 7.73(s, 1H)



, 7.62 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.42 (dt, J=8.3, 5.2Hz, 2H), 7.08 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.93-4.77 (m, 1H), 4.57 (d, J=5.8Hz, 2H), 1.98 - 1.71 (m, 6H), 1.65 - 1.54 (m, 2H)。

[0235] 实施例 54 : 化合物 WYQ-46 的合成

[0236]



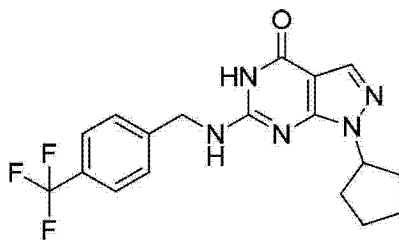
WYQ-46

[0237] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4(71mg, 0.3mmol), 1-(4-氯苯基)乙胺(93mg, 0.6mmol), 异丙醇(5mL), 分离纯化得到白色固体(49mg, 46%)。

[0238] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z : 356 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.72 (brs, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.07 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.18 (p, J=6.9Hz, 1H), 4.90 (p, J=7.5Hz, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 1.97 (dd, J=8.6, 5.2Hz, 2H), 1.90 (ddd, J=14.2, 9.4, 4.1Hz, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.61 (d, J=7.0Hz, 3H)。

[0239] 实施例 55 : 化合物 WYQ-47 的合成

[0240]



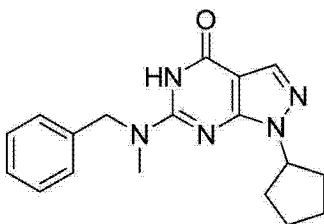
WYQ-47

[0241] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4(71mg, 0.3mmol), 4-三氟甲基苯胺(105mg, 0.6mmol), 异丙醇(5mL), 分离纯化得到白色固体(92mg, 81%)。

[0242] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z : 376 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.65 (brs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.10 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.89 - 4.79 (m, 1H), 4.61 (d, J=5.8Hz, 2H), 1.96-1.73 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 2H)。

[0243] 实施例 56 : 化合物 WYQ-48 的合成

[0244]



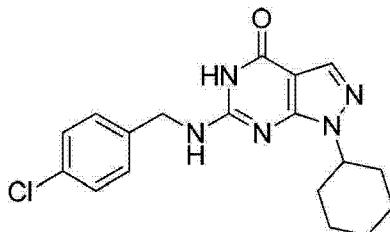
WYQ-48

[0245] 合成方法如实施例 33 化合物 WYQ-25, 化合物 M-4 (71mg, 0.3mmol), N- 甲基苄胺 (73mg, 0.6mmol), 异丙醇 (3mL), 分离纯化得到白色固体 (45mg, 46%)。

[0246] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 322 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.76 (s, 1H), 7.39 - 7.23 (m, 5H), 4.96 - 4.86 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.03 - 1.76 (m, 6H), 1.60 (dd, J=9.9, 5.3Hz, 2H)。

[0247] 实施例 57: 化合物 WYQ-49 的合成

[0248]



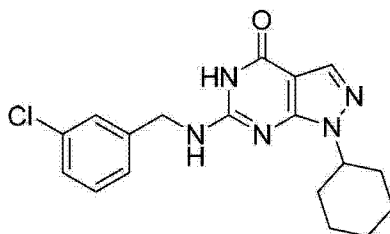
WYQ-49

[0249] 将实施例 6 化合物 M-6 (76mg, 0.3mmol), 4- 氯苄胺 (85mg, 0.6mmol), 三乙胺 (40mg, 0.4mmol), 异丙醇 (6mL) 加入到反应管, 封管, 100°C 条件下, 反应 1 小时。反应完毕, 旋干溶剂, 柱层析分离提纯 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=20:1), 得到白色固体 (76mg, 71%)。

[0250] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 356 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.04 (brs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (q, J=8.5Hz, 4H), 6.87 (brs, 1H), 4.62 (d, J=4.4Hz, 2H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 1.97 - 1.69 (m, 7H), 1.49-1.27 (m, 3H)。

[0251] 实施例 58: 化合物 WYQ-50 的合成

[0252]



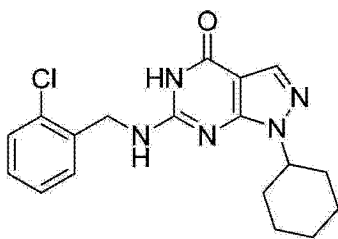
WYQ-50

[0253] 合成方法如实施例 57 化合物 WYQ-49, 化合物 M-6 (76mg, 0.3mmol), 3- 氯苄胺 (85mg, 0.6mmol), 异丙醇 (1mL), 分离纯化得到白色固体 (82mg, 77%)。

[0254] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 356 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.61 (brs, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.08 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.48 (d, J=5.9 Hz, 2H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 1.83 - 1.63 (m, 7H), 1.41 - 1.16 (m, 3H)。

[0255] 实施例 59: 化合物 WYQ-51 的合成

[0256]



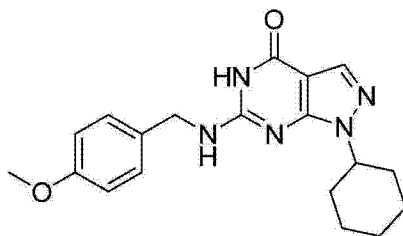
WYQ-51

[0257] 合成方法如实施例 57 化合物 WYQ-49, 化合物 M-6 (76mg, 0.3mmol), 2-氯苄胺 (85mg, 0.6mmol), 异丙醇 (6mL), 分离纯化得到白色固体 (75mg, 70%)。

[0258] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 356 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.15 (brs, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.09 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.59 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.36-4.21 (m, 1H), 1.81-1.61 (m, 7H), 1.41-1.14 (m, 3H)。

[0259] 实施例 60: 化合物 WYQ-52 的合成

[0260]



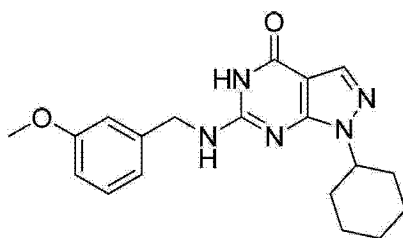
WYQ-52

[0261] 合成方法如实施例 57 化合物 WYQ-49, 化合物 M-6 (76mg, 0.3mmol), 4-甲氧基苄胺 (50mg, 0.36mmol), 异丙醇 (0.6mL), 分离纯化得到白色固体 (76mg, 72%)。

[0262] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 352 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.95 (brs, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.58 (d, J=3.1Hz, 2H), 4.51-4.40 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.02-1.68 (m, 7H), 1.49-1.25 (m, 3H)。

[0263] 实施例 61: 化合物 WYQ-53 的合成

[0264]



WYQ-53

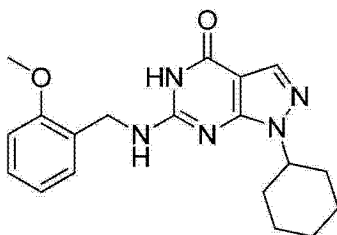
[0265] 合成方法如实施例 57 化合物 WYQ-49, 化合物 M-6 (76mg, 0.3mmol), 3-甲氧基苄胺 (50mg, 0.36mmol), 异丙醇 (2mL), 分离纯化得到白色固体 (78mg, 74%)。

[0266] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 352 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.46 (brs, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.24 (dd, J=11.6, 4.3Hz, 1H), 6.97 (d, J=1.4Hz, 2H), 6.85-6.79 (m, 1H), 4.47 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.33 (ddd, J=15.2, 10.0, 5.2Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.88-1.60 (m, 7H), 1.45-

1. 13 (m, 3H)。

[0267] 实施例 62 : 化合物 WYQ-54 的合成

[0268]



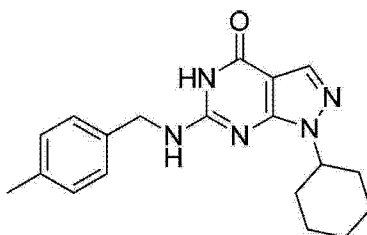
WYQ-54

[0269] 合成方法如实施例 57 化合物 WYQ-49, 化合物 M-6 (76mg, 0.3mmol), 2- 甲氧基苄胺 (50mg, 0.36mmol), 异丙醇 (2mL), 分离纯化得到白色固体 (77mg, 73%)。

[0270] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 352 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.95 (brs, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 6.90 (ddd, J=8.2, 6.7, 2.9Hz, 2H), 4.63 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.03 - 1.69 (m, 7H), 1.54 - 1.28 (m, 3H)。

[0271] 实施例 63 : 化合物 WYQ-55 的合成

[0272]



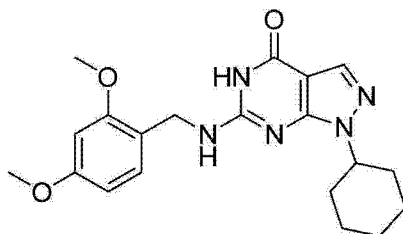
WYQ-55

[0273] 合成方法如实施例 57 化合物 WYQ-49, 化合物 M-6 (76mg, 0.3mmol), 4- 甲基苄胺 (73mg, 0.6mmol), 异丙醇 (1mL), 分离纯化得到白色固体 (78mg, 77%)。

[0274] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 336 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.86 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.14 (d, J=7.9Hz, 2H), 4.60 (d, J=4.8Hz, 2H), 4.52-4.38 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.02 - 1.68 (m, 7H), 1.48 - 1.26 (m, 3H)。

[0275] 实施例 64 : 化合物 WYQ-56 的合成

[0276]



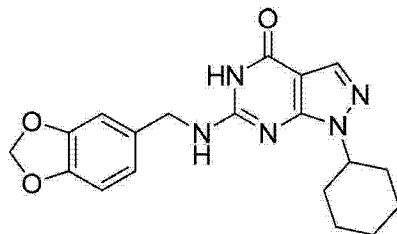
WYQ-56

[0277] 合成方法如实施例 57 化合物 WYQ-49, 化合物 M-6 (76mg, 0.3mmol), 2,5- 二甲氧基苄胺 (100mg, 0.6mmol), 异丙醇 (4mL), 分离纯化得到白色固体 (85mg, 74%)。

[0278] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:382([M-H]<sup>-</sup>);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.89(brs, 1H), 7.62(s, 1H), 7.31(d, J=8.2Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 6.51-6.34(m, 2H), 4.55(d, J=5.2Hz, 2H), 4.48(dd, J=14.6, 7.0Hz, 1H), 3.78(s, 6H), 2.01-1.73(m, 7H), 1.37(dd, J=44.9, 32.2Hz, 3H)。

[0279] 实施例 65:化合物 WYQ-57 的合成

[0280]



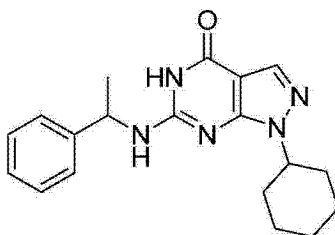
WYQ-57

[0281] 合成方法如实施例 57 化合物 WYQ-49, 化合物 M-6(76mg, 0.3mmol), 3,4-亚甲二氧基苯胺(68mg, 0.45mmol), 异丙醇(2mL), 分离纯化得到白色固体(82mg, 74%)。

[0282] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:366([M-H]<sup>-</sup>);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.44(brs, 1H), 7.71(s, 1H), 6.98(d, J=1.1Hz, 1H), 6.93-6.82(m, 2H), 6.85(brs, 1H), 5.97(s, 2H), 4.39(d, J=5.7Hz, 2H), 4.37-4.28(m, 1H), 1.86-1.62(m, 7H), 1.45-1.17(m, 3H)。

[0283] 实施例 66:化合物 WYQ-58 的合成

[0284]



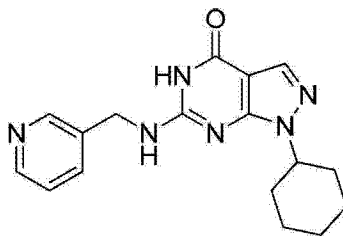
WYQ-58

[0285] 合成方法如实施例 57 化合物 WYQ-49, 化合物 M-6(76mg, 0.3mmol), α-甲基苯胺(73mg, 0.6mmol), 异丙醇(3mL), 分离纯化得到白色固体(72mg, 71%)。

[0286] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:336([M-H]<sup>-</sup>);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.70(brs, 1H), 7.60(s, 1H), 7.47-7.41(m, 2H), 7.35(dd, J=10.2, 4.7Hz, 2H), 7.28-7.23(m, 1H), 7.21(d, J=6.7Hz, 1H), 5.21(p, J=6.8Hz, 1H), 4.44-4.32(m, 1H), 2.01-1.7-4(m, 7H), 1.66(d, J=6.9Hz, 3H), 1.50-1.28(m, 3H)。

[0287] 实施例 67:化合物 WYQ-59 的合成

[0288]



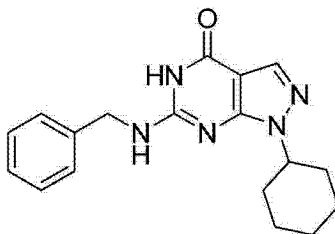
WYQ-59

[0289] 合成方法如实施例 57 化合物 WYQ-49, 化合物 M-6(76mg, 0.3mmol), 3-吡啶基苄胺(65mg, 0.6mmol), 异丙醇(6mL), 分离纯化得到白色固体(61mg, 63%)。

[0290] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:323([M-H]<sup>-</sup>);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.04(brs, 1H), 8.69(s, 1H), 8.53(d, J=4.0Hz, 1H), 7.74(d, J=7.8Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 6.84(t, J=5.7Hz, 1H), 4.66(d, J=5.6Hz, 2H), 4.46-4.33(m, 1H), 1.84(p, J=12.6Hz, 7H), 1.37(ddd, J=61.4, 19.9, 11.1Hz, 3H)。

[0291] 实施例 68: 化合物 WYQ-60 的合成

[0292]



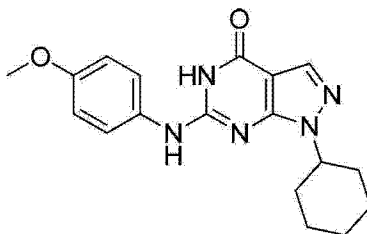
WYQ-60

[0293] 合成方法如实施例 57 化合物 WYQ-49, 化合物 M-6(76mg, 0.3mmol), 苄胺(64mg, 0.6mmol), 异丙醇(5mL), 分离纯化得到白色固体(69mg, 71%)。

[0294] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:322([M-H]<sup>-</sup>);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.97(brs, 1H), 7.45-7.30(m, 6H), 6.95(brs, 1H), 4.68(d, J=4.6Hz, 2H), 4.53-4.40(m, 1H), 2.01-1.72(m, 7H), 1.52-1.31(m, 3H)。

[0295] 实施例 69: 化合物 WYQ-61 的合成

[0296]



物 WYQ-61

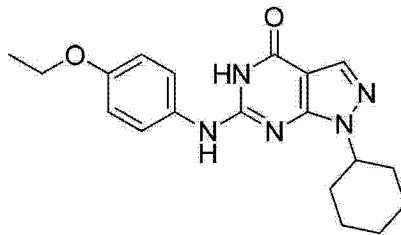
[0297] 合成方法如实施例 57 化合物 WYQ-49, 化合物 M-6(76mg, 0.3mmol), 4-甲氧基苄胺(111mg, 0.9mmol), 异丙醇(3mL), 分离纯化得到白色固体(76mg, 74%)。

[0298] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:338([M-H]<sup>-</sup>);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.52(brs, 1H), 8.67(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.60-7.52(m, 2H), 6.94(d, J=9.0Hz, 2H), 4.51-4.39(m, 1H), 3.84(s, 3H), 2.0

1-1.72 (m, 7H), 1.48-1.27 (m, 3H)。

[0299] 实施例 70 : 化合物 WYQ-62 的合成

[0300]



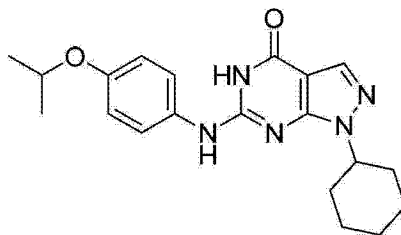
WYQ-62

[0301] 合成方法如实施例 57 化合物 WYQ-49, 化合物 M-6(76mg, 0.3mmol), 4-乙氧基苯胺(123mg, 0.9mmol), 异丙醇(2mL), 分离纯化得到白色固体(74mg, 70%)。

[0302] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 352 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.56 (brs, 1H), 8.75 (brs, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.91 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.49 - 4.37 (m, 1H), 4.05 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.01 - 1.72 (m, 7H), 1.45 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.47 - 1.25 (m, 3H)。

[0303] 实施例 71 : 化合物 WYQ-63 的合成

[0304]



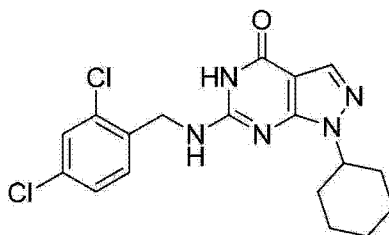
WYQ-63

[0305] 合成方法如实施例 57 化合物 WYQ-49, 化合物 M-6(76mg, 0.3mmol), 4-异丙氧基苯胺(136mg, 0.9mmol), 异丙醇(5mL), 分离纯化得到白色固体(84mg, 76%)。

[0306] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 366 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.47 (brs, 1H), 8.62 (brs, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.54 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.93 (d, J=9.0Hz, 2H), 4.54 (dt, J=12.1, 6.1Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 2.02-1.73 (m, 17H), 1.36 (d, J=6.1Hz, 6H), 1.47-1.26 (m, 3H)。

[0307] 实施例 72 : 化合物 WYQ-64 的合成

[0308]



WYQ-64

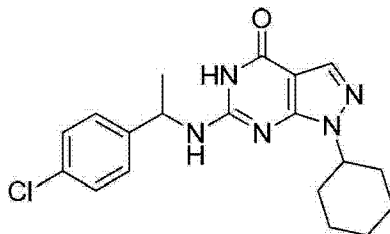
[0309] 合成方法如实施例 57 化合物 WYQ-49, 化合物 M-6(76mg, 0.3mmol), 2,4-二氯苯胺

(106mg, 0.6mmol), 异丙醇(4mL), 分离纯化得到白色固体(90mg, 77%)。

[0310] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:390([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.59(brs, 1H), 7.71(s, 1H), 7.59(d, J=2.1Hz, 1H), 7.47(d, J=8.3Hz, 1H), 7.37(dd, J=8.3, 2.1Hz, 1H), 7.12(t, J=5.7Hz, 1H), 4.56(d, J=5.8Hz, 2H), 4.32-4.20(m, 1H), 1.80-1.62(m, 7H), 1.35(dd, J=9.2, 3.3Hz, 2H), 1.16(d, J=13.8Hz, 1H)。

[0311] 实施例 73: 化合物 WYQ-65 的合成

[0312]



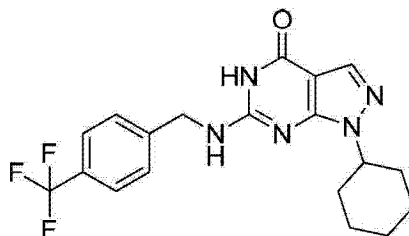
WYQ-65

[0313] 合成方法如实施例 57 化合物 WYQ-49, 化合物 M-6(76mg, 0.3mmol), 1-(4-氯苯基)乙胺(93mg, 0.6mmol), 异丙醇(3mL), 分离纯化得到白色固体(63mg, 57%)。

[0314] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:370([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.76(brs, 1H), 7.67(s, 1H), 7.36-7.32(m, 2H), 7.30-7.26(m, 2H), 6.98(d, J=6.6Hz, 1H), 5.12(p, J=6.8Hz, 1H), 4.30(t, J=9.5, 4.6Hz, 1H), 1.93-1.76(m, 7H), 1.61(d, J=7.0Hz, 3H), 1.44-1.27(m, 3H)。

[0315] 实施例 74: 化合物 WYQ-66 的合成

[0316]



WYQ-66

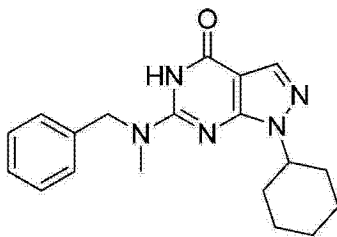
[0317] 合成方法如实施例 57 化合物 WYQ-49, 化合物 M-6(76mg, 0.3mmol), 4-三氟甲基苯胺(105mg, 0.6mmol), 异丙醇(1mL), 分离纯化得到白色固体(40mg, 34%)。

[0318] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:390([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.68(brs, 1H), 7.70(s, 1H), 7.68(d, J=8.1Hz, 2H), 7.58(d, J=8.1Hz, 2H), 7.13(t, J=5.7Hz, 1H), 4.59(d, J=5.7Hz, 2H), 4.28-4.15(m, 1H), 1.81-1.61(m, 7H), 1.35-1.12(m, 3H)。

[0319] 实施例 75: 化合物 WYQ-67 的合成

[0320]





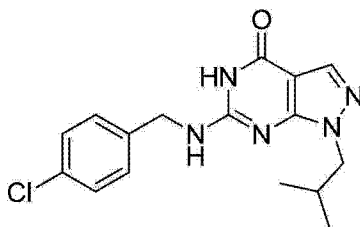
WYQ-67

[0321] 合成方法如实施例 57 化合物 WYQ-49, 化合物 M-6 (76mg, 0.3mmol), N- 甲基苄胺 (73mg, 0.6mmol), 异丙醇 (2mL), 分离纯化得到白色固体 (62mg, 61%)。

[0322] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 336 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.29 (brs, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 5H), 4.86 (s, 2H), 4.43 (dt, J=15.6, 8.7Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.99-1.68 (m, 7H), 1.46-1.26 (m, 3H)。

[0323] 实施例 76 : 化合物 WYQ-68 的合成

[0324]



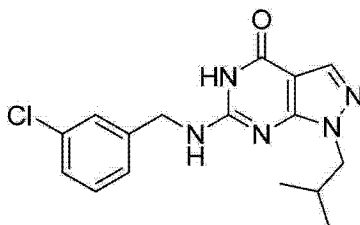
WYQ-68

[0325] 将实施例 8 化合物 M-8 (68mg, 0.3mmol), 4- 氯苄胺 (85mg, 0.6mmol), 三乙胺 (40mg, 0.4mmol), 异丙醇 (4mL) 加入到反应管, 封管, 100°C 条件下, 反应 1 小时。反应完毕, 旋干溶剂, 柱层析分离提纯 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=20:1), 得到白色固体 (66mg, 66%)。

[0326] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 330 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.59 (brs, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 4H), 7.03 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.49 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.85 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.07 (dp, J=13.6, 6.8Hz, 1H), 0.76 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0327] 实施例 77 : 化合物 WYQ-69 的合成

[0328]



WYQ-69

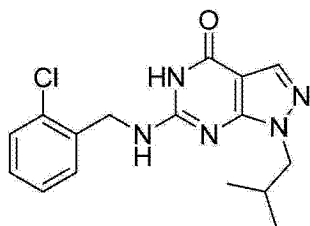
[0329] 合成方法如实施例 76 化合物 WYQ-68, 化合物 M-8 (68mg, 0.3mmol), 3- 氯苄胺 (85mg, 0.6mmol), 异丙醇 (2mL), 分离纯化得到白色固体 (70mg, 70%)。

[0330] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 330 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.62 (brs, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.07 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.49 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.86 (d

, J=7. 2Hz, 2H), 2. 09 (dp, J=13. 7, 6. 8Hz, 1H), 0. 76 (d, J=6. 7Hz, 6H)。

[0331] 实施例 78 : 化合物 WYQ-70 的合成

[0332]



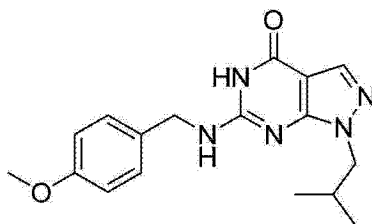
WYQ-70

[0333] 合成方法如实施例 76 化合物 WYQ-68, 化合物 M-8 (68mg, 0. 3mmol), 2- 氯苄胺 (85mg, 0. 6mmol), 异丙醇 (2mL), 分离纯化得到白色固体 (64mg, 64%)。

[0334] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 330 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 10. 53 (brs, 1H), 7. 74 (s, 1H), 7. 45 (ddd, J=7. 2, 4. 1, 2. 7Hz, 2H), 7. 32 - 7. 25 (m, 2H), 7. 08 (t, J=5. 8Hz, 1H), 4. 59 (d, J=5. 9Hz, 2H), 3. 86 (d, J=7. 1Hz, 2H), 2. 06 (dp, J=13. 7, 6. 8Hz, 1H), 0. 74 (d, J=6. 7Hz, 6H)。

[0335] 实施例 79 : 化合物 WYQ-71 的合成

[0336]



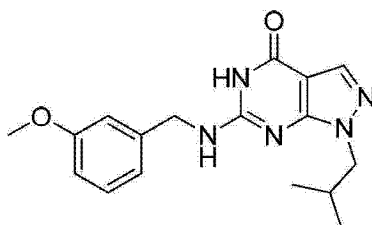
WYQ-71

[0337] 合成方法如实施例 76 化合物 WYQ-68, 化合物 M-8 (68mg, 0. 3mmol), 4- 甲氧基苄胺 (83mg, 0. 6mmol), 异丙醇 (5mL), 分离纯化得到白色固体 (74mg, 75%)。

[0338] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 326 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10. 89 (brs, 1H), 7. 37 (s, 1H), 7. 34-7. 29 (m, 2H), 6. 91-6. 85 (m, 2H), 6. 79 (brs, 1H), 4. 57 (d, J=5. 1Hz, 2H), 4. 00 (d, J=7. 2 Hz, 2H), 3. 80 (s, 3H), 2. 28 (dp, J=13. 7, 6. 8Hz, 1H), 0. 91 (d, J=6. 7Hz, 6H)。

[0339] 实施例 80 : 化合物 WYQ-72 的合成

[0340]



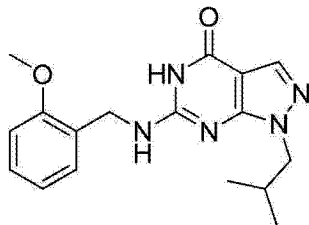
WYQ-72

[0341] 合成方法如实施例 76 化合物 WYQ-68, 化合物 M-8 (68mg, 0. 3mmol), 3- 甲氧基苄胺 (83mg, 0. 6mmol), 异丙醇 (4mL), 分离纯化得到白色固体 (66mg, 67%)。

[0342] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 326 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.91 (brs, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.85 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J=4.9 Hz, 2H), 3.99 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.27 (dp, J=13.7 - 6.8 Hz, 1H), 0.89 (d, J=6.7 Hz, 6H)。

[0343] 实施例 81: 化合物 WYQ-73 的合成

[0344]



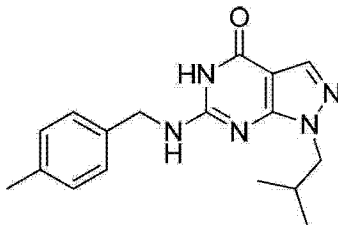
WYQ-73

[0345] 合成方法如实施例 76 化合物 WYQ-68, 化合物 M-8 (68mg, 0.3mmol), 2-甲氧基苄胺 (83mg, 0.6mmol), 异丙醇 (3mL), 分离纯化得到白色固体 (71mg, 72%)。

[0346] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 326 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.91 (brs, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (dd, J=7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 6.91 (ddd, J=8.2, 6.6, 2.9 Hz, 2H), 4.63 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.03 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.31 (dp, J=13.7, 6.9 Hz, 1H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 6H)。

[0347] 实施例 82: 化合物 WYQ-74 的合成

[0348]



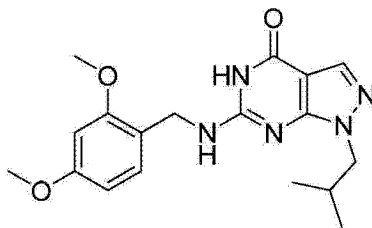
WYQ-74

[0349] 合成方法如实施例 76 化合物 WYQ-68, 化合物 M-8 (68mg, 0.3mmol), 4-甲基苄胺 (73mg, 0.6mmol), 异丙醇 (3mL), 分离纯化得到白色固体 (70mg, 75%)。

[0350] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 310 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.45 (brs, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.26 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.93 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.88 (d, J=7.1 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (dp, J=13.6, 6.8 Hz, 1H), 0.80 (d, J=6.7 Hz, 6H)。

[0351] 实施例 83: 化合物 WYQ-75 的合成

[0352]



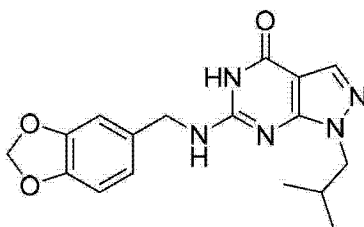
WYQ-75

[0353] 合成方法如实施例 76 化合物 WYQ-68, 化合物 M-8(68mg, 0.3mmol), 2,5-二甲氧基苯胺(100mg, 0.6mmol), 异丙醇(2mL), 分离纯化得到白色固体(74mg, 69%)。

[0354] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:356([M-H]<sup>-</sup>);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.92(brs, 1H), 7.63(s, 1H), 7.30(d, J=8.2Hz, 1H), 6.72(brs, 1H), 6.49-6.39(m, 2H), 4.55(d, J=5.8Hz, 2H), 4.03(d, J=7.2Hz, 2H), 3.80(d, J=5.1Hz, 6H), 2.31(dp, J=13.6, 6.8Hz, 1H), 0.94(d, J=6.7Hz, 6H)。

[0355] 实施例 84: 化合物 WYQ-76 的合成

[0356]



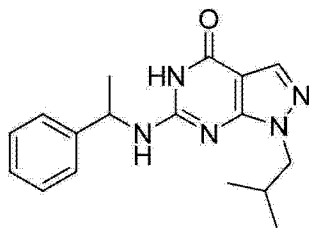
WYQ-76

[0357] 合成方法如实施例 76 化合物 WYQ-68, 化合物 M-8(68mg, 0.3mmol), 3,4-亚甲二氧基苯胺(68mg, 0.45mmol), 异丙醇(2mL), 分离纯化得到白色固体(73mg, 72%)。

[0358] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:3406([M-H]<sup>-</sup>);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.45(brs, 1H), 7.74(s, 1H), 6.96(s, 1H), 6.91(t, J=5.5Hz, 1H), 6.88-6.82(m, 2H), 5.97(s, 2H), 4.40(d, J=5.8Hz, 2H), 3.90(d, J=7.1Hz, 2H), 2.13(dp, J=13.6, 6.8Hz, 1H), 0.81(d, J=6.7Hz, 6H)。

[0359] 实施例 85: 化合物 WYQ-77 的合成

[0360]



WYQ-77

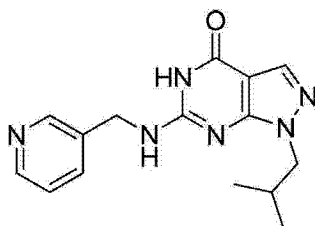
[0361] 合成方法如实施例 76 化合物 WYQ-68, 化合物 M-8(68mg, 0.3mmol), α-甲基苯胺(73mg, 0.6mmol), 异丙醇(6mL), 分离纯化得到白色固体(52mg, 54%)。

[0362] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:310([M-H]<sup>-</sup>);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.66(brs, H), 7.48(s, H), 7.43-7.39(m, 2H), 7.36-7.29(m, 2H), 7.29-7.21(m, 1H), 7.16(d, J=6.9Hz, 1H), 5.20(p, J=6.8Hz, 1H), 4.00-3.88(m, 2H), 2.28-2.11(m, 1H), 1.64(d, J=6.9Hz, 3H), 0.85(dd, J=28.4, 6.7

Hz, 6H)。

[0363] 实施例 86 : 化合物 WYQ-78 的合成

[0364]



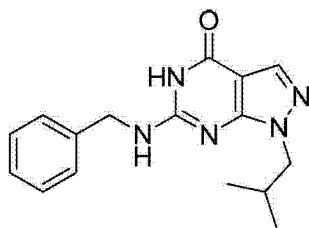
WYQ-78

[0365] 合成方法如实施例 76 化合物 WYQ-68, 化合物 M-8 (68mg, 0.3mmol), 3-吡啶基苄胺 (65mg, 0.6mmol), 异丙醇 (0.6mL), 分离纯化得到白色固体 (54mg, 60%)。

[0366] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 297 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.64 (brs, 1H), 8.61 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.45 (dd, J=4.7, 1.3Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.34 (dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H), 7.09 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.51 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.86 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.07 (dp, J=13.7, 6.9Hz, 1H), 0.76 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0367] 实施例 87 : 化合物 WYQ-79 的合成

[0368]



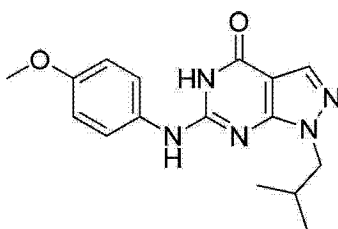
WYQ-79

[0369] 合成方法如实施例 76 化合物 WYQ-68, 化合物 M-8 (68mg, 0.3mmol), 苄胺 (64mg, 0.6mmol), 异丙醇 (4mL), 分离纯化得到白色固体 (58mg, 65%)。

[0370] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 296 ([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.50 (brs, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.25 (ddd, J=7.1, 3.8, 1.4Hz, 1H), 7.00 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.51 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.88 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.11 (dp, J=13.7, 6.8Hz, 1H), 0.79 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0371] 实施例 88 : 化合物 WYQ-80 的合成

[0372]



WYQ-80

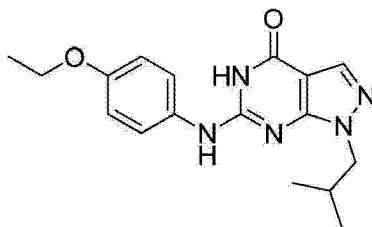
[0373] 合成方法如实施例 76 化合物 WYQ-68, 化合物 M-8 (68mg, 0.3mmol), 4-甲氧基

(111mg, 0.9mmol), 异丙醇(1mL), 分离纯化得到白色固体(75mg, 80%)。

[0374] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:312([M-H]<sup>-</sup>);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.55(d, J=8.4Hz, 2H), 6.94(d, J=8.2Hz, 2H), 4.04(d, J=6.8Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 2.36-2.28(m, 1H), 0.96(d, J=6.6Hz, 6H)。

[0375] 实施例 89 :化合物 WYQ-81 的合成

[0376]



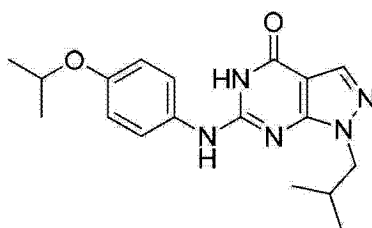
WYQ-81

[0377] 合成方法如实施例 76 化合物 WYQ-68, 化合物 M-8 (68mg, 0.3mmol), 4-乙氧基(123mg, 0.9mmol), 异丙醇(2mL), 分离纯化得到白色固体(60mg, 60%)。

[0378] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:326([M-H]<sup>-</sup>);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.60(brs, 1H), 8.69(brs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.55(d, J=8.9Hz, 2H), 6.92(d, J=8.9Hz, 2H), 4.09-3.97(m, 4H), 2.31(dp, J=13.4, 6.7Hz, 1H), 1.44(t, J=7.0Hz, 3H), 0.95(d, J=6.7Hz, 6H)。

[0379] 实施例 90 :化合物 WYQ-82 的合成

[0380]



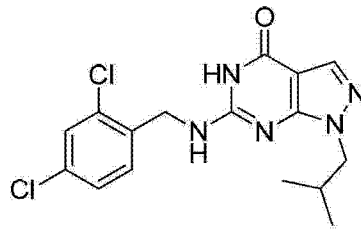
WYQ-82

[0381] 合成方法如实施例 76 化合物 WYQ-68, 化合物 M-8 (68mg, 0.3mmol), 4-异丙氧基(136mg, 0.9mmol), 异丙醇(2mL), 分离纯化得到白色固体(70mg, 68%)。

[0382] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:340([M-H]<sup>-</sup>);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.51(brs, 1H), 8.69(brs, 1H), 7.89(s, 1H), 7.53(d, J=8.5Hz, 2H), 6.92(d, J=8.4Hz, 2H), 4.54(dt, J=12.0, 6.0Hz, 1H), 4.03(d, J=7.1Hz, 2H), 2.32(dt, J=13.6, 6.8Hz, 1H), 1.36(d, J=6.0Hz, 6H), 0.95(d, J=6.6Hz, 6H)。

[0383] 实施例 91 :化合物 WYQ-83 的合成

[0384]



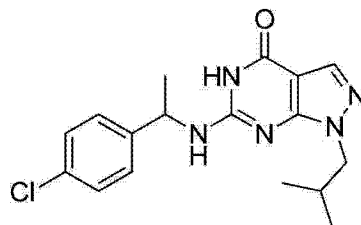
WYQ-83

[0385] 合成方法如实施例 76 化合物 WYQ-68, 化合物 M-8(68mg, 0.3mmol), 2,4-二氯苄胺(132mg, 0.75mmol), 异丙醇(1mL), 分离纯化得到白色固体(74mg, 67%)。

[0386] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:364([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.46(brs, 1H), 7.74(s, 1H), 7.59(d, J=2.1Hz, 1H), 7.46(d, J=8.3Hz, 1H), 7.38(dd, J=8.3, 2.1Hz, 1H), 7.13(t, J=5.8Hz, 1H), 4.56(d, J=5.8Hz, 2H), 3.84(d, J=7.1Hz, 2H), 2.03(dp, J=13.7, 6.8Hz, 1H), 0.73(d, J=6.7Hz, 6H)。

[0387] 实施例 92: 化合物 WYQ-84 的合成

[0388]



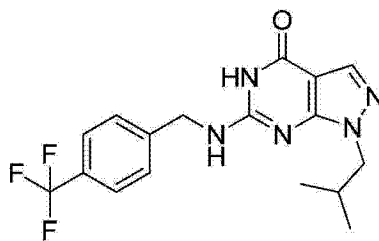
WYQ-84

[0389] 合成方法如实施例 76 化合物 WYQ-68, 化合物 M-8(68mg, 0.3mmol), 1-(4-氯苯基)乙胺(93mg, 0.6mmol), 异丙醇(2mL), 分离纯化得到白色固体(61mg, 58%)。

[0390] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:344([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.79(brs, 1H), 7.65(s, 1H), 7.31(td, J=8.6, 6.5Hz, 4H), 6.88(d, J=6.7Hz, 1H), 5.13(p, J=6.8Hz, 1H), 3.96-3.85(m, 2H), 2.21-2.10(m, 1H), 1.61(d, J=7.0Hz, 3H), 0.87(d, J=6.7Hz, 3H), 0.79(d, J=6.7Hz, 3H)。

[0391] 实施例 93: 化合物 WYQ-85 的合成

[0392]



WYQ-85

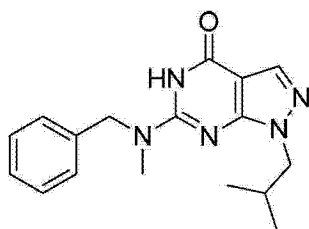
[0393] 合成方法如实施例 76 化合物 WYQ-68, 化合物 M-8(68mg, 0.3mmol), 4-三氟甲基苄胺(105mg, 0.6mmol), 异丙醇(5mL), 分离纯化得到白色固体(59mg, 54%)。

[0394] MS(ESI<sup>-</sup>):m/z:364([M-H]<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.73(brs, 1H), 7.74(s, 1H)

, 7.67 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.16 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.58 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.80 (d, J=7.2Hz, 2H), 1.98 (dt, J=13.6, 6.8Hz, 1H), 0.67 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0395] 实施例 94 : 化合物 WYQ-86 的合成

[0396]



WYQ-86

[0397] 合成方法如实施例 76 化合物 WYQ-68, 化合物 M-8 (68mg, 0.3mmol), N-甲基苄胺 (73mg, 0.6mmol), 异丙醇 (4mL), 分离纯化得到白色固体 (39mg, 42%)。

[0398] MS (ESI<sup>-</sup>): m/z: 310 ([M-H]<sup>-</sup>)<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.78 (s, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 5H), 4.80 (s, 2H), 3.88 (d, J=7.1Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.11 (dp, J=13.6, 6.8Hz, 1H), 0.79 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0399] 测定了本发明的全部 N-取代吡啶并 [3, 4-d] 嘧啶酮类化合物对磷酸二酯酶 IX 的抑制活性, IC<sub>50</sub> 值为抑制率达到 50% 时的抑制剂浓度。结果如下表:

[0400]

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)	化合物	IC <sub>50</sub> (nM)	化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
WYQ-1	19	WYQ-2	47	WYQ-3	50
WYQ-4	121	WYQ-5	140	WYQ-6	83
WYQ-7	42	WYQ-8	70	WYQ-9	40
WYQ-10	111	WYQ-11	114	WYQ-12	78
WYQ-13	690	WYQ-14	162	WYQ-15	400
WYQ-16	607	WYQ-17	584	WYQ-18	319



	<b>WYQ-19</b>	695	<b>WYQ-20</b>	235	<b>WYQ-21</b>	25
	<b>WYQ-22</b>	23	<b>WYQ-23</b>	120	<b>WYQ-24</b>	105
	<b>WYQ-25</b>	4	<b>WYQ-26</b>	20	<b>WYQ-27</b>	14
	<b>WYQ-28</b>	20	<b>WYQ-29</b>	52	<b>WYQ-30</b>	25
	<b>WYQ-31</b>	14	<b>WYQ-32</b>	15	<b>WYQ-33</b>	29
	<b>WYQ-34</b>	39	<b>WYQ-35</b>	33	<b>WYQ-36</b>	17
	<b>WYQ-37</b>	84	<b>WYQ-38</b>	98	<b>WYQ-39</b>	148
	<b>WYQ-40</b>	380	<b>WYQ-41</b>	292	<b>WYQ-42</b>	179
	<b>WYQ-43</b>	253	<b>WYQ-44</b>	125	<b>WYQ-45</b>	8
	<b>WYQ-46</b>	6	<b>WYQ-47</b>	40	<b>WYQ-48</b>	20
[0401]	<b>WYQ-49</b>	23	<b>WYQ-50</b>	18	<b>WYQ-51</b>	28
	<b>WYQ-52</b>	39	<b>WYQ-53</b>	28	<b>WYQ-54</b>	39
	<b>WYQ-55</b>	43	<b>WYQ-56</b>	36	<b>WYQ-57</b>	29
	<b>WYQ-58</b>	54	<b>WYQ-59</b>	26	<b>WYQ-60</b>	19
	<b>WYQ-61</b>	193	<b>WYQ-62</b>	908	<b>WYQ-63</b>	303
	<b>WYQ-64</b>	76	<b>WYQ-65</b>	79	<b>WYQ-66</b>	163
	<b>WYQ-67</b>	58	<b>WYQ-68</b>	15	<b>WYQ-69</b>	17
	<b>WYQ-70</b>	19	<b>WYQ-71</b>	46	<b>WYQ-72</b>	25
	<b>WYQ-73</b>	44	<b>WYQ-74</b>	53	<b>WYQ-75</b>	43
	<b>WYQ-76</b>	32	<b>WYQ-77</b>	80	<b>WYQ-78</b>	45
[0402]						

---

<b>WYQ-79</b>	12	<b>WYQ-80</b>	1055	<b>WYQ-81</b>	743
<b>WYQ-82</b>	560	<b>WYQ-83</b>	21	<b>WYQ-84</b>	47
<b>WYQ-85</b>	121	<b>WYQ-86</b>	37		

---

[0403] 由上述结果可以看出本发明的 N-取代吡唑并 [3, 4-d] 嘧啶酮类化合物对磷酸二酯酶 IX 具有抑制作用, 可以用作磷酸二酯酶 IX 的抑制剂, 具有广阔的应用前景。