



(10) 授权公告号 CN 110996950 B

(45) 授权公告日 2023.04.04

(21) 申请号 201880050610.9

(22) 申请日 2018.06.08

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 110996950 A

(43) 申请公布日 2020.04.10

(30) 优先权数据  
62/517,211 2017.06.09 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2020.02.03(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2018/036631 2018.06.08(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/227065 EN 2018.12.13

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 N·R·伍兹 P·S·谢鲁德  
A·Q·维耶(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
专利代理师 郭杰(51) Int.Cl.  
A61K 31/45 (2006.01)  
C07D 211/76 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)

审查员 孟晋东

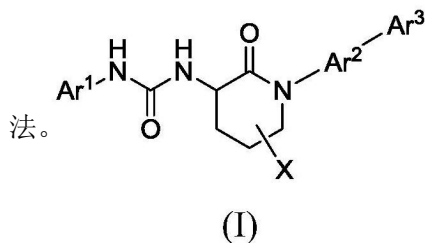
权利要求书6页 说明书139页

## (54) 发明名称

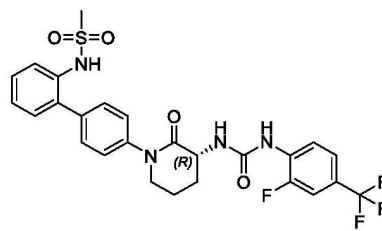
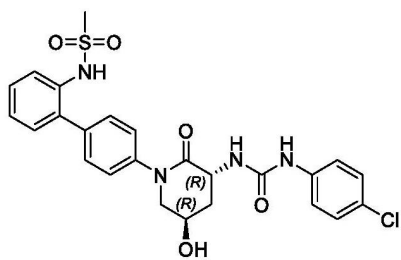
哌啶酮甲酰基肽2受体激动剂和甲酰基肽1  
受体激动剂

## (57) 摘要

本公开文本涉及作为甲酰基肽2 (FPR2) 受体激动剂和/或甲酰基肽1 (FPR1) 受体激动剂的式 (I) 的化合物。本公开文本还提供了组合物和使用所述化合物例如用于治疗动脉粥样硬化、心力衰竭、慢性阻塞性肺病 (COPD)、和相关疾病的方

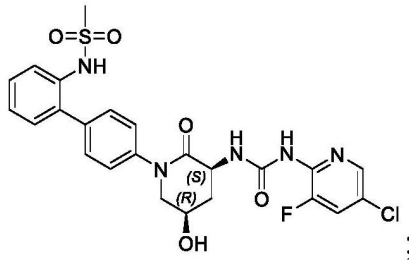
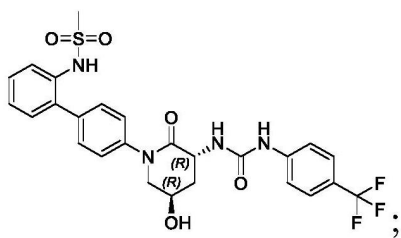


1. 一种化合物,其选自:

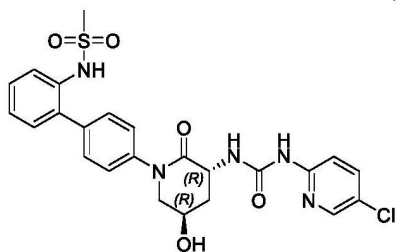


;

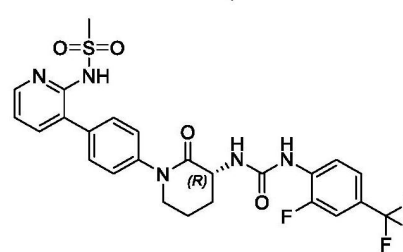
;



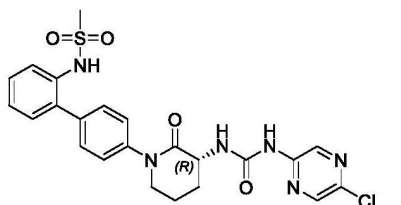
;



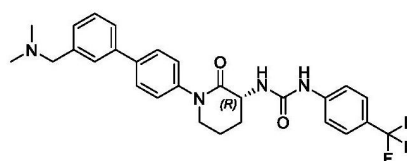
;



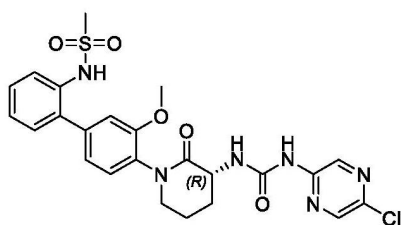
;



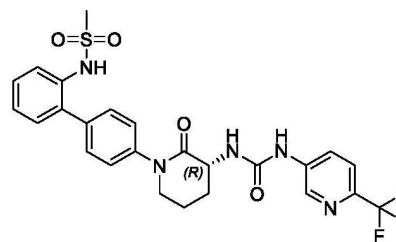
;



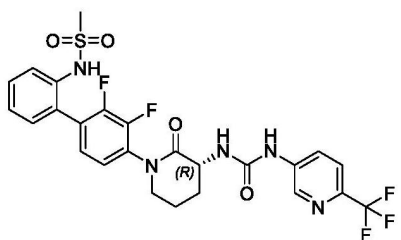
;



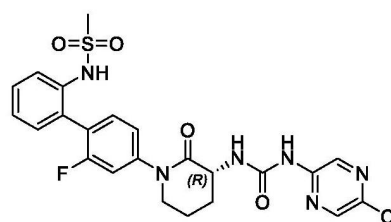
;



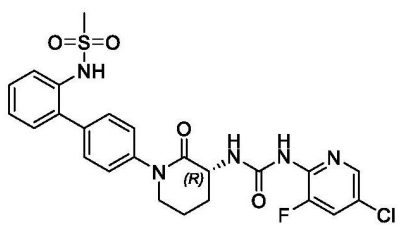
;



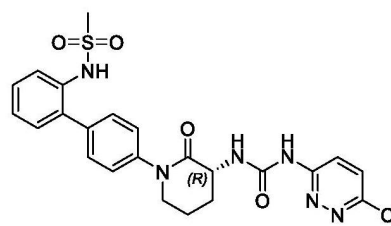
;



;

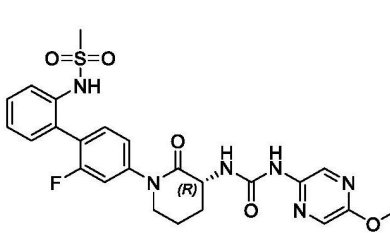
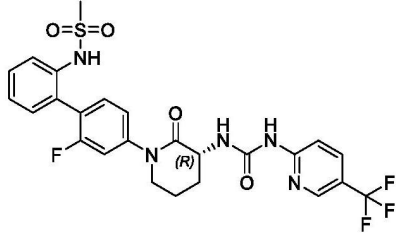
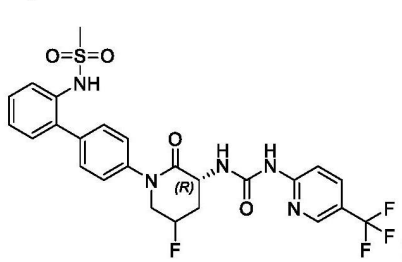
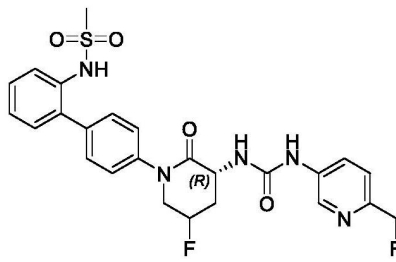
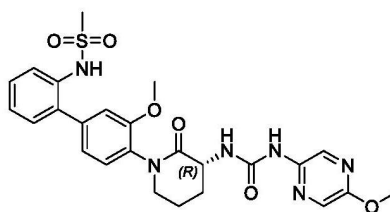
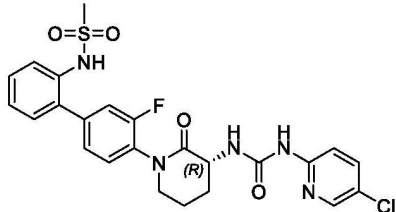
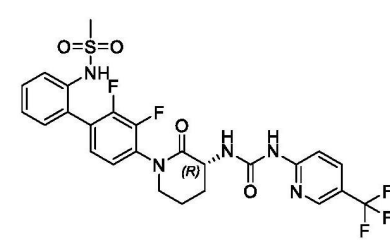
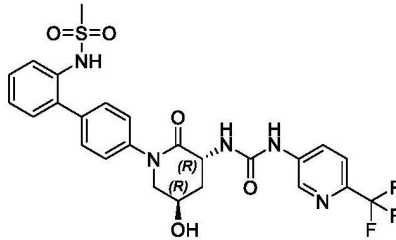
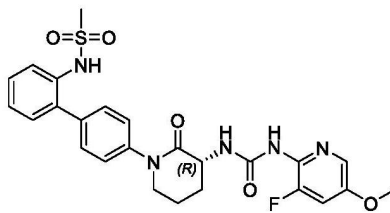
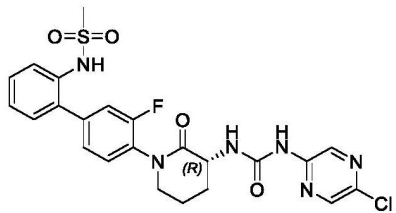
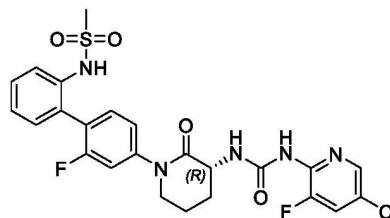
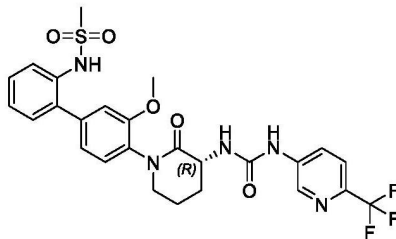
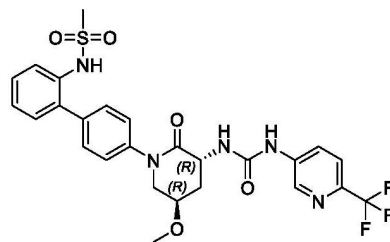
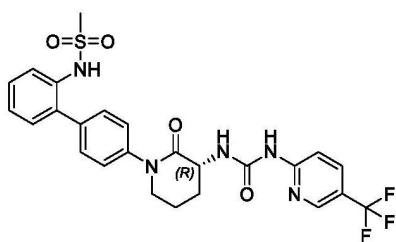


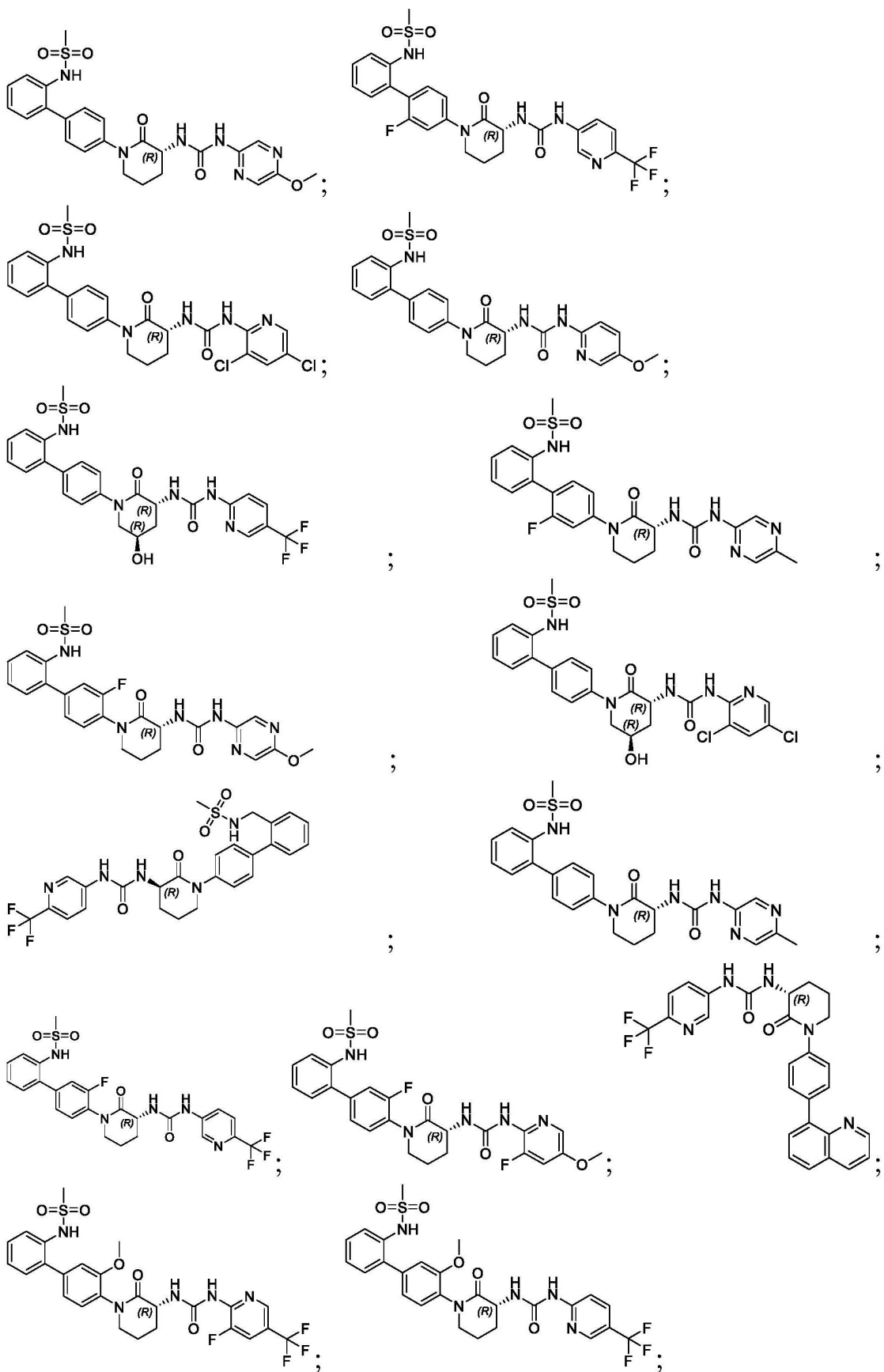
;

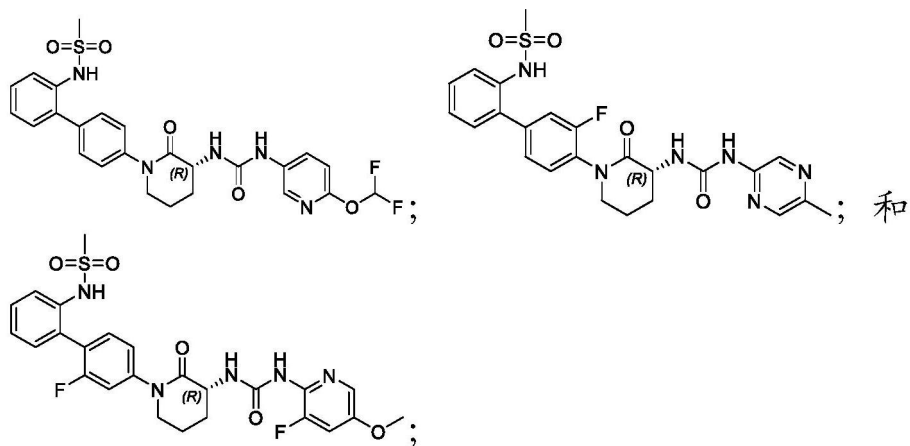


;



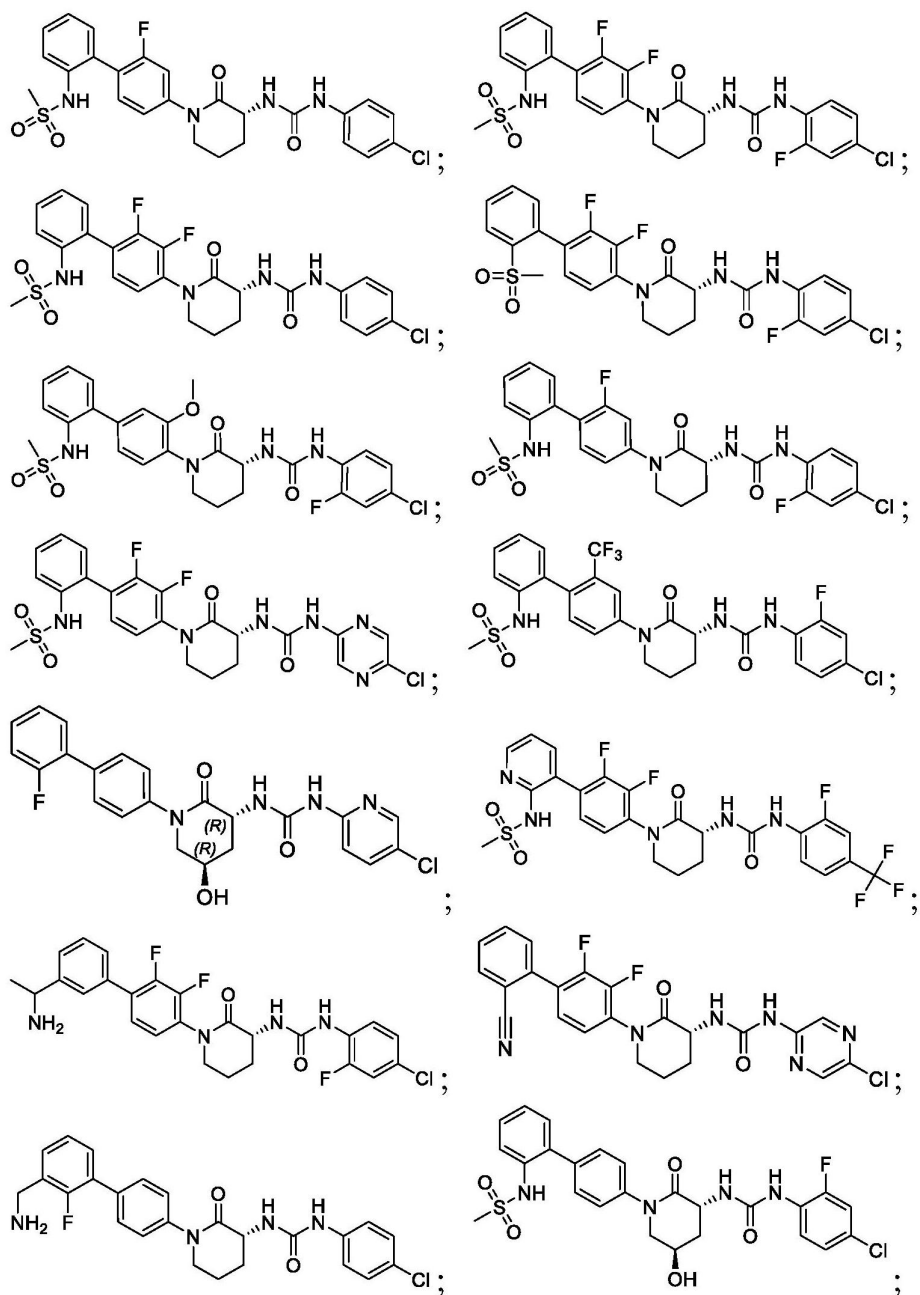


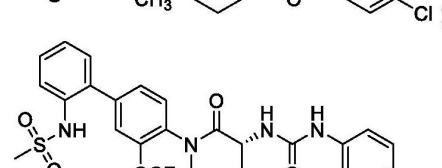
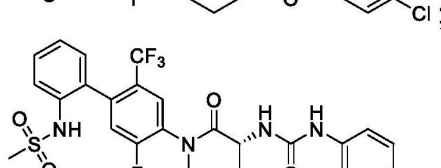
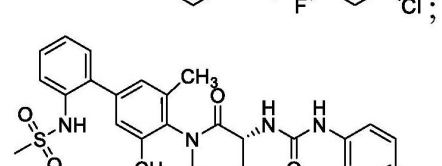
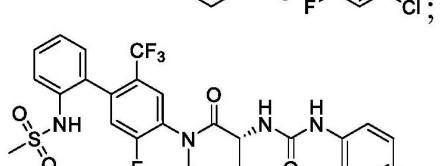
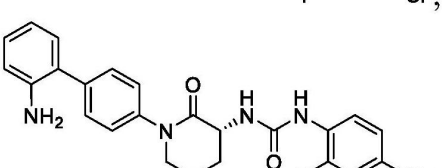
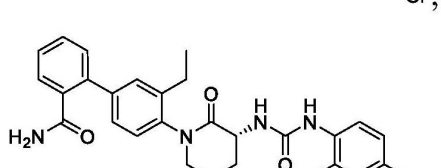
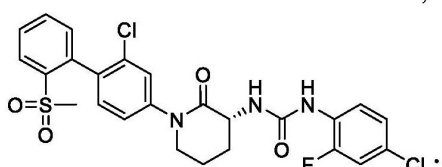
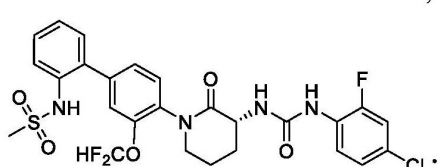
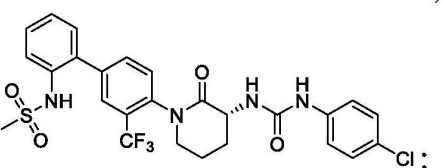
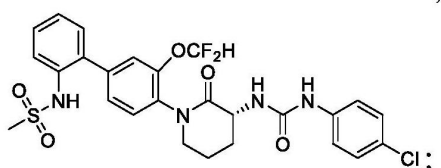
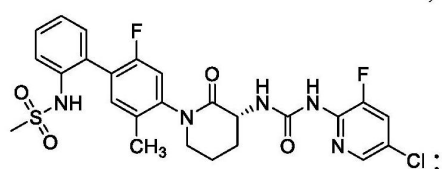
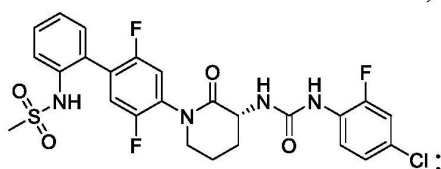
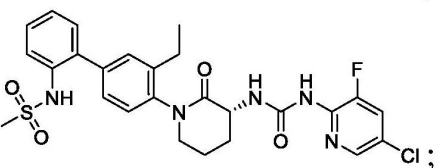
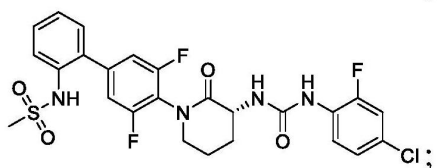
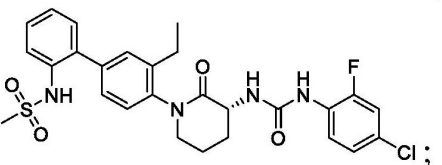
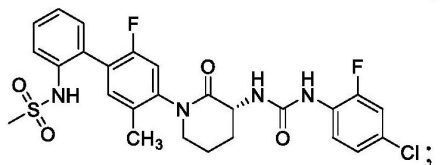
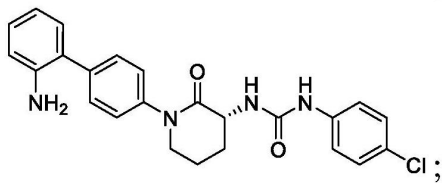
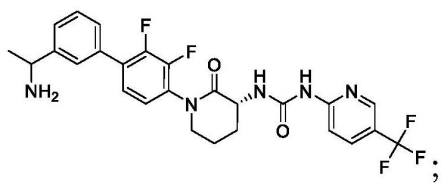
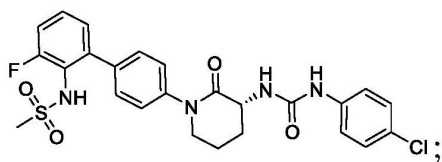
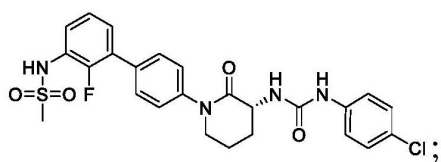


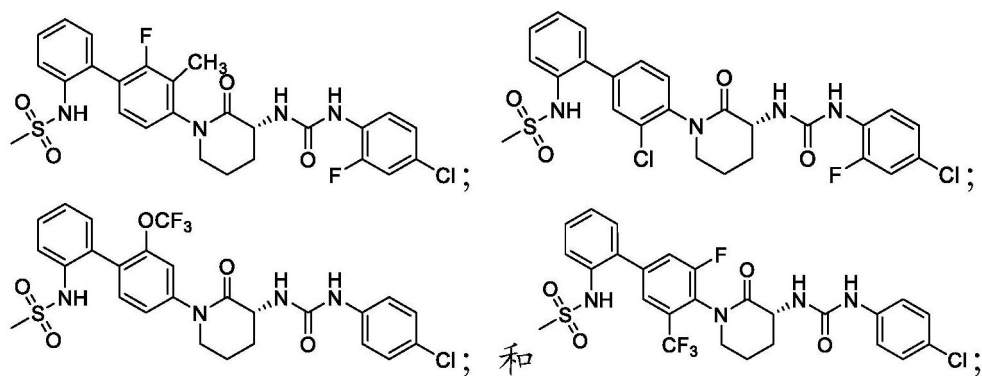


或其药学上可接受的盐。

2. 一种化合物, 其选自

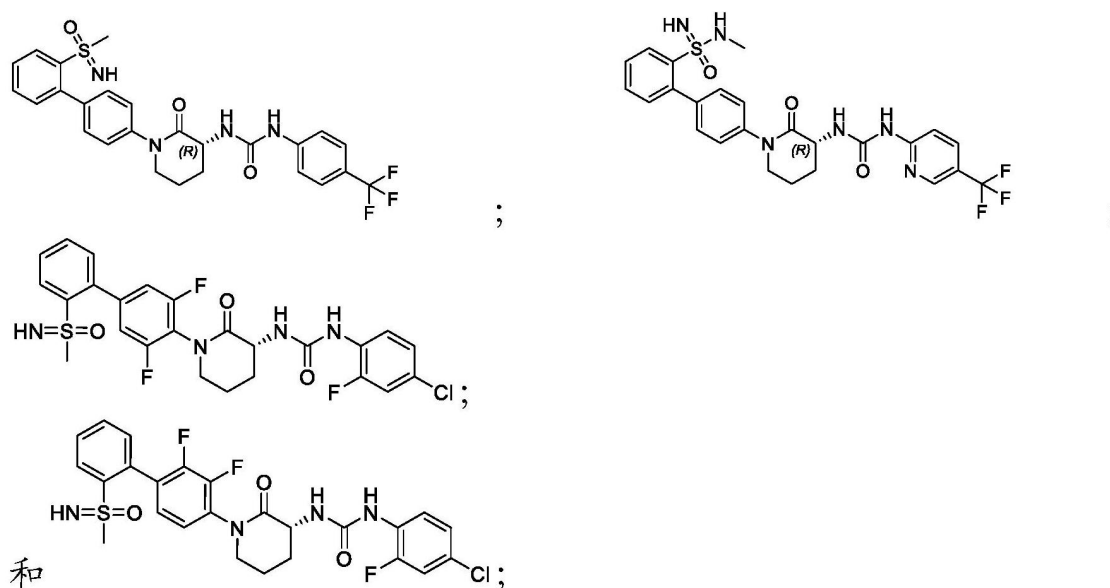






或其药学上可接受的盐。

3. 一种化合物, 其选自



或其药学上可接受的盐。

4. 一种组合物, 其包含根据权利要求1所述的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赋形剂。

5. 根据权利要求4所述的组合物, 其中所述药学上可接受的载体或赋形剂为稀释剂。

6. 一种组合物, 其包含根据权利要求2所述的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赋形剂。

7. 根据权利要求6所述的组合物, 其中所述药学上可接受的载体或赋形剂为稀释剂。

8. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或根据权利要求4至7中任一项所述的组合物在制备用于治疗心脏病的药物中的用途。

9. 根据权利要求8所述的用途, 其中所述心脏病选自心绞痛、心肌梗塞、心力衰竭和心脏医源性损害。

10. 根据权利要求8所述的用途, 其中所述心脏病为不稳定型心绞痛。

11. 根据权利要求8所述的用途, 其中所述心脏病为急性心力衰竭或慢性心力衰竭。

12. 根据权利要求8所述的用途, 其中所述心脏病为急性冠状动脉疾病。

13. 根据权利要求9至12中任一项所述的用途, 其中所述药物心肌梗塞后使用。

## 哌啶酮甲酰基肽2受体激动剂和甲酰基肽1受体激动剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年6月9日提交的美国临时申请序号62/517,211的权益,将其通过引用以其整体特此并入。

### 背景技术

[0003] 本发明涉及作为甲酰基肽2 (FPR2) 受体激动剂和/或甲酰基肽1 (FPR1) 受体激动剂的新型哌啶酮化合物,包含它们的组合物,以及使用它们例如用于治疗动脉粥样硬化、心力衰竭、慢性阻塞性肺病 (COPD)、和相关疾病的方法。

[0004] 甲酰基肽受体2 (FPR2) 属于七跨膜结构域G蛋白偶联受体的小组,所述G蛋白偶联受体主要由哺乳动物吞噬白细胞表达并且已知在宿主防御和炎症中很重要。FPR2与FPR1和FPR3共享显著的序列同源性。这些受体共同结合许多结构上多样的激动剂,包括充当化学引诱剂并且激活吞噬细胞的N-甲酰基肽和非甲酰基肽。内源性肽膜联蛋白A1及其N端片段也结合人FPR1和FPR2。重要的是,属于小型促消退介质 (SPM) 类别的类花生酸脂氧素A<sub>4</sub>已被确定为针对FPR2的特异性激动剂 (Ye RD., 等人, Pharmacol. Rev., 2009, 61, 119-61)。

[0005] 内源性FPR2促消退配体 (诸如脂氧素A<sub>4</sub>和膜联蛋白A1) 与受体结合,从而触发一系列广泛的细胞质级联反应,诸如Gi偶联、Ca<sup>2+</sup>动员和β-抑制蛋白募集。脂氧素A<sub>4</sub>激活FPR2会改变肽激动剂 (诸如血清淀粉样蛋白A (SAA)) 的作用,并且根据细胞类型对磷酸化途径具有替代作用。脂氧素调节天然免疫系统和适应性免疫系统的组分,包括中性粒细胞、巨噬细胞、T细胞和B细胞。在中性粒细胞中,脂氧素调节运动、细胞毒性和寿命。在巨噬细胞中,脂氧素阻止细胞凋亡并且增强胞葬作用。在大多数炎症细胞中,脂氧素还下调若干种促炎症细胞因子 (诸如IL-6、IL-1β和IL-8) 的表达,并且上调抗炎细胞因子IL-10的表达 (Chandrasekharan JA, Sharma-Walia N., J. Inflamm. Res., 2015, 8, 181-92)。脂氧素对中性粒细胞和巨噬细胞的主要作用是终止炎症和引发炎症消退。后者主要负责增强抗纤维化伤口的愈合和使受伤的组织恢复至稳态 (Romano M., 等人, Eur. J. Pharmacol., 2015, 5, 49-63)。

[0006] 慢性炎症是许多人类疾病发病机理途径的一部分,并且使用FPR2激动剂刺激消退途径可能具有保护作用 and 修复作用。局部缺血再灌注 (I/R) 损伤是若干种与高发病率和高死亡率相关的疾病 (诸如心肌梗塞和中风) 的共同特征。与局部缺血再灌注损伤引起的心肌细胞死亡和病理学重塑相关的非生产性伤口 (non-productive wound) 愈合会导致疤痕形成、纤维化、和心脏功能的逐步丧失。提出FPR2调节以增强损伤后的心肌伤口愈合并且减少不良的心肌重塑 (Kain V., 等人, J. Mol. Cell. Cardiol., 2015, 84, 24-35)。此外,中枢神经系统中的FPR2促消退激动剂可能是用于治疗各种临床I/R病症的有用治疗剂,所述临床I/R病症包括脑中风 (Gavins FN., Trends Pharmacol. Sci., 2010, 31, 266-76) 和I/R诱导的脊髓损伤 (Liu ZQ, 等人, Int. J. Clin. Exp. Med., 2015, 8, 12826-33)。

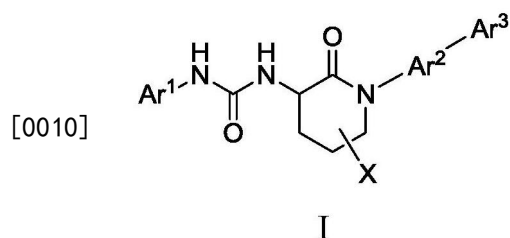
[0007] 除了用新型促消退激动剂靶向FPR2受体来治疗I/R诱导的损伤治疗剂的有益作用外,这些配体的效用也可应用于其他疾病。在心血管系统中,发现FPR2受体及其促消退激动

剂均负责致动脉粥样斑块稳定和愈合 (Petri MH., 等人, Cardiovasc. Res., 2015, 105, 65-74; 和 Fredman G., 等人, Sci. Trans. Med., 2015, 7 (275) ; 275ra20)。在慢性炎症人类疾病的临床前模型中, FPR2 激动剂也已被显示是有益的, 所述慢性炎症人类疾病包括: 感染性疾病、银屑病、皮炎、眼部炎症、败血症、疼痛、代谢疾病/糖尿病、癌症、COPD、哮喘和过敏性疾病、囊性纤维化、急性肺损伤和纤维化、类风湿性关节炎和其他关节疾病、阿尔茨海默病、肾脏纤维化、和器官移植 (Romano M., 等人, Eur. J. Pharmacol., 2015, 5, 49-63, Perrett, M., 等人, Trends in Pharm. Sci., 2015, 36, 737-755)。

## 发明内容

[0008] 本发明包括作为甲酰基肽2 (FPR2) 受体激动剂和/或甲酰基肽1 (FPR1) 受体激动剂的式I的化合物, 含有它们的组合物, 以及例如在动脉粥样硬化、心力衰竭、慢性阻塞性肺病 (COPD)、和相关疾病的治疗中使用它们的方法。

[0009] 本发明的一个方面是一种式I的化合物:



[0011] 其中:

[0012]  $Ar^1$  是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、异噻唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三嗪基、噁二唑基、噻二唑基、或苯并二氧基 (benzodioxyl), 并且被1-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、和  $SO_2R^6$  的取代基取代;

[0013]  $Ar^2$  是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、或吡嗪基, 并且被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代;

[0014]  $Ar^3$  是芳基或杂芳基, 并且被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、( $NR^1R^2$ ) 烷基、( $CO_2R^3$ ) 烷基、( $CONR^4R^5$ ) 烷基、( $SO_2R^6$ ) 烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、 $NR^1R^2$ 、 $CO_2R^3$ 、 $CONR^4R^5$ 、 $SO_2R^6$ 、氧代基、芳基、和杂芳基的取代基取代;

[0015]  $R^1$  是氢、烷基、烷基羰基、烷基磺酰基、或卤代烷基磺酰基;

[0016]  $R^2$  是氢或烷基;

[0017] 或  $NR^1R^2$  合起来选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、和吗啉基, 并且被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代; 并且

[0018]  $R^3$  是烷基或卤代烷基;

[0019]  $R^4$  是氢、烷基、或 ( $R^7R^8N$ ) 烷基;

[0020]  $R^5$  是氢或烷基;

[0021] 或  $NR^4R^5$  合起来选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、和吗啉基, 并且被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代;

[0022]  $R^6$  是烷基或  $R^7R^8N$ ;

[0023]  $R^7$  是氢或烷基;

- [0024]  $R^8$ 是氢或烷基；
- [0025] 或 $NR^7R^8$ 合起来选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、和吗啉基，并且被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代；并且
- [0026] X是氢、卤素、羟基、或烷氧基；
- [0027] 或其药学上可接受的盐。
- [0028] 本发明的另一方面是一种式I的化合物，其中
- [0029]  $Ar^1$ 是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、异噻唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三嗪基、噁二唑基、噻二唑基、或苯并二氧基(benzodioxyl)，并且被1-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、和 $SO_2R^6$ 的取代基取代；
- [0030]  $Ar^2$ 是被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代的苯基或吡啶基；
- [0031]  $Ar^3$ 是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶酮基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、异噻唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三嗪基、噁二唑基、噻二唑基、或苯并二氧基，并且被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、 $(NR^1R^2)$ 烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、 $NR^1R^2$ 、 $CO_2R^3$ 、 $CONR^4R^5$ 、和 $SO_2R^6$ 的取代基取代；
- [0032]  $R^1$ 是氢、烷基、烷基羰基、烷基磺酰基、或卤代烷基磺酰基；
- [0033]  $R^2$ 是氢或烷基；
- [0034] 或 $NR^1R^2$ 合起来选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、和吗啉基，并且被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代；
- [0035]  $R^3$ 是氢或烷基；
- [0036]  $R^4$ 是氢、烷基、或 $(R^7R^8N)$ 烷基；
- [0037]  $R^5$ 是氢或烷基；
- [0038] 或 $NR^4R^5$ 合起来选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、和吗啉基，并且被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代；
- [0039]  $R^6$ 是烷基或 $R^7R^8N$ ；
- [0040]  $R^7$ 是氢或烷基；
- [0041]  $R^8$ 是氢或烷基；
- [0042] 或 $NR^7R^8$ 合起来选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、和吗啉基，并且被0-3个选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代；并且
- [0043] X是氢、卤素、羟基、或烷氧基；
- [0044] 或其药学上可接受的盐。
- [0045] 本发明的另一方面是一种式I的化合物，其中 $Ar^1$ 是苯基、吡啶基、哒嗪基、噻唑基、或苯并二氧杂环戊烯基，并且被1-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、和烷硫基的取代基取代； $Ar^2$ 是苯基或吡啶基并且被0-3个选自氰基和卤素的取代基取代； $Ar^3$ 是苯基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、噻吩基、吡唑基、异噻唑基、苯并二氧杂环戊烯基并且被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、 $(NR^1R^2)$ 烷基、烷氧基、卤代烷氧基、 $NR^1R^2$ 、 $CO_2R^3$ 、 $CONR^4R^5$ 、和 $SO_2R^6$ 的取代基取代。
- [0046] 本发明的另一方面是一种式I的化合物，其中 $Ar^1$ 是苯基或吡啶基，并且被1-3个选



自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或烷硫基的取代基取代。

[0047] 本发明的另一方面是一种式I的化合物,其中 $\text{Ar}^1$ 是苯基或吡啶基,并且相对于与 $\text{Ar}^1$ 附接的氮被1个卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或烷硫基取代基-1,4-取代,并且还被0-2个氟取代基取代。

[0048] 本发明的另一方面是一种式I的化合物,其中 $\text{Ar}^2$ 是苯基或吡啶基,并且被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代。

[0049] 本发明的另一方面是一种式I的化合物,其中相对于氮和与其附接的 $\text{Ar}^3$ , $\text{Ar}^2$ 是-1,4-取代的。

[0050] 本发明的另一方面是一种式I的化合物,其中 $\text{Ar}^2$ 是苯基或吡啶基,并且相对于氮和与其附接的 $\text{Ar}^3$ 被-1,4-取代,并且被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代。

[0051] 本发明的另一方面是一种式I的化合物,其中 $\text{Ar}^2$ 是苯基或吡啶基,并且相对于氮和与其附接的 $\text{Ar}^3$ 被-1,4-取代,并且被0-3个选自氰基和卤素的取代基取代。

[0052] 本发明的另一方面是一种式I的化合物,其中 $\text{Ar}^3$ 是苯基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、噻吩基、吡唑基、异噻唑基、苯并二氧杂环戊烯基,并且被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、 $(\text{NR}^1\text{R}^2)$ 烷基、烷氧基、卤代烷氧基、 $\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、和 $\text{SO}_2\text{R}^6$ 的取代基取代。

[0053] 本发明的另一方面是一种式I的化合物,其中 $\text{Ar}^3$ 是苯基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、噻吩基、吡唑基、异噻唑基、苯并二氧杂环戊烯基,并且被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、 $(\text{NR}^1\text{R}^2)$ 烷基、烷氧基、卤代烷氧基、 $\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、和 $\text{SO}_2\text{R}^6$ 的取代基取代。

[0054] 本发明的另一方面是一种式I的化合物,其中 $\text{Ar}^3$ 是苯基或吡啶基,并且被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、 $(\text{NR}^1\text{R}^2)$ 烷基、烷氧基、卤代烷氧基、 $\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、和 $\text{SO}_2\text{R}^6$ 的取代基取代。

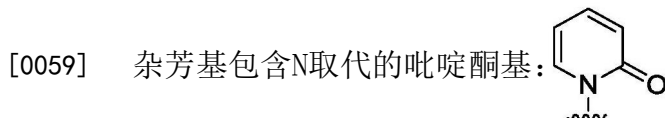
[0055] 本发明的另一个方面是一种式I的化合物,其中X是氢。

[0056] 本发明的另一个方面是一种式I的化合物,其中X是卤素或羟基。

[0057] 对于式I的化合物,可变取代基(包括 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、X、 $\text{Ar}^1$ 、 $\text{Ar}^2$ 、和 $\text{Ar}^3$ )的任何例子的范围可以独立于可变取代基的任何其他例子的范围来使用。因此,本发明包括不同方面的组合。

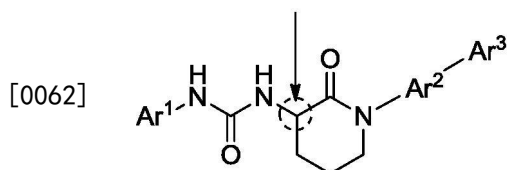
[0058] 除非另有说明,这些术语具有以下含义。“烷基”意指由1至6个碳构成的直链或支链烷基。“烯基”意指具有至少一个双键的由2至6个碳构成的直链或支链烷基。“炔基”意指具有至少一个三键的由2至6个碳构成的直链或支链烷基。“环烷基”意指由3至7个碳构成的单环的环体系。具有烃部分的术语(例如,烷氧基)包括对于烃部分的直链和支链异构体。“卤素”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”和“卤代烷氧基”包括从单卤代到全卤代的所有卤代异构体。“芳基”意指具有6至12个碳原子的单环或双环芳族烃基团,或其中一个或两个环是芳族的双环稠环体系。双环稠环体系由与四元至七元芳族或非芳族碳环的环稠合的苯基组成。芳基的代表性例子包括但不限于苯基、茚满基、茚基、萘基、和四氢萘基。“杂芳基”意指具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5至7元单环的或8至11元双环的芳族环体系。如果不指定键合附接位置,那么所述键合可以在如本领域从业者所理解的任何适当的位置

附接。取代基和键合模式的组合只是产生如本领域从业者所理解的稳定化合物的那些组合。括号中的和多重括号中的术语旨在向本领域技术人员阐明键合关系。例如，术语如(R)烷基)意指烷基取代基进一步被R取代基取代。



[0060] 本发明包括所述化合物的所有药学上可接受的盐形式。药学上可接受的盐是其中抗衡离子不显著促进所述化合物的生理活性或毒性并因此起药理学等效物作用的那些盐。这些盐可以根据常用的有机技术采用可商购的试剂来制备。一些阴离子盐形式包括乙酸盐、醋硬脂酸盐、苯磺酸盐、溴化物、氯化物、柠檬酸盐、富马酸盐、葡糖醛酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、碘化物、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和昔萘酸盐(xinofate)。一些阳离子盐形式包括铵、铝、苯苄生(benzathine)、铋、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、锂、镁、葡甲胺、4-苯基环己胺、哌嗪、钾、钠、氨丁三醇和锌。

[0061] 一些本发明的化合物以立体异构形式存在，包括以下具有所指示的碳的结构。本发明包括所述化合物的所有立体异构形式，包括对映异构体和非对映异构体。制造和分离立体异构体的方法在本领域是已知的。本发明包括所述化合物的所有互变异构形式。本发明包括阻转异构体和旋转异构体。



[0063] 本发明旨在包括在所述化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括那些原子数相同但质量数不同的原子。作为一般例子而非限制，氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括<sup>13</sup>C和<sup>14</sup>C。本发明的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过本文所述那些类似的方法，使用适当的同位素标记的试剂代替原本采用的未经标记的试剂来制备。此类化合物可以具有多种潜在用途，例如在确定生物活性中用作标准品和试剂。在稳定同位素的情况下，此类化合物可以具有有利地改变生物学、药理学或药物动力学特性的潜力。

#### [0064] 生物学方法

[0065] N-甲酰基肽受体(FPR)是一类化学引诱剂受体，其可促进炎症过程中的白细胞反应。FPR属于七跨膜G蛋白偶联受体超家族，并且与抑制性G蛋白(Gi)相关。已在人类中鉴定出三个家族成员(FPR1、FPR2和FPR3)，并且主要以不同的分布存在于骨髓细胞中，并且也已报道在多个器官和组织中。激动剂结合后，FPR激活多种生理途径，诸如细胞内信号转导、Ca<sup>2+</sup>动员和转录。所述家族与一组多样的配体相互作用，所述配体包括激活促炎症和促消退下游反应的蛋白质、多肽和脂肪酸代谢物。

[0066] FPR2受体结合多个配体，以引起炎症反应和抗炎反应。据报道，由FPR2释放的炎症介质由诸如血清淀粉样蛋白A(SAA)和淀粉样蛋白β(1-42)的内源性蛋白质配体促进，而炎症的消退则由配体诱导的，所述配体包括花生四烯酸代谢产物脂氧素A4(LXA4)和Epi-脂

氧素 (ATL) 以及二十二碳六烯酸代谢产物消退素D1 (RvD1)。促消退脂肪酸代谢产物通过刺激巨噬细胞对凋亡的中性粒细胞的吞噬作用来经由FPR2受体介导炎症的抑制和消退。去除凋亡的中性粒细胞诱导激活促消退途径的细胞因子的释放。

[0067] FPR1受体最初是作为针对含有N-甲酰基甲硫氨酸的肽 (诸如N-甲酰基甲硫氨酸-亮氨酸-苯丙氨酸 (FMLP)) 的高亲和力受体分离的。所述蛋白将哺乳动物的吞噬细胞和血液白细胞引导到入侵的病原体或发炎的组织部位并且激活这些细胞以杀死病原体或清除细胞碎片。

[0068] FPR2和FPR1环腺苷一磷酸 (cAMP) 测定。将毛喉素 (对于FPR2为最终5 $\mu$ M或对于FPR1为最终10 $\mu$ M) 和IBMX (最终200 $\mu$ M) 的混合物添加到预先用在DMSO中的测试化合物 (最终1%) 以在0.020nM至100 $\mu$ M范围内的最终浓度点样的384孔Proxiplate (Perkin-Elmer) 中。在补充有10% 合格FBS、250 $\mu$ g/ml博莱霉素和300 $\mu$ g/ml潮霉素 (Life Technologies) 的F-12 (Ham's) 培养基中培养过表达人FPR1或人FPR2受体的中国仓鼠卵巢细胞 (CHO)。通过在补充有0.1% BSA (Perkin-Elmer) 的达尔伯克PBS (Dulbecco's PBS) (含钙和镁) (Life Technologies) 中添加2,000个人FPR2细胞/孔或4,000个人FPR1细胞/孔来开始反应。将反应混合物在室温下孵育30min。根据制造商的说明,使用HTRF HiRange cAMP测定试剂盒 (Cisbio) 确定细胞内cAMP的水平。分别在提供的裂解缓冲液中制备缀合穴状物的抗cAMP和d2荧光团标记的cAMP的溶液。反应完成后,将细胞用等体积的d2-cAMP溶液和抗cAMP溶液裂解。室温孵育1h后,使用Envision (Perkin-Elmer) 在400nm激发下以及在590nm和665nm处的双重发射下测量时间分辨的荧光强度。用浓度在从1 $\mu$ M至0.1pM范围内的外部cAMP标准品通过绘制从665nm发射的荧光强度与从590nm发射的荧光强度比率与cAMP浓度的关系曲线来构建校准曲线。然后通过从cAMP水平与化合物浓度的关系图拟合4参数逻辑斯谛方程来确定化合物抑制cAMP产生的效力和活性。

[0069] 以下公开的实施例在上述FPR2和FPR1 cAMP测定中进行测试,并且发现具有FPR2和/或FPR1激动剂活性。在其中一种测定中观察到IC<sub>50</sub>值的范围为 $\leq$ 1 $\mu$ M (1000nM)。下表1列出了针对以下实施例测量的在FPR2和FPR1 cAMP测定中的EC<sub>50</sub>值。

[0070] 表1.

[0071]

实施例	hFPR2 cAMP EC50 ( uM )	hFPR1 cAMP EC50 ( uM )
15	0.0084	0.20
16	0.0093	0.39
17	0.010	0.17
26	0.38	0.21
27	0.40	0.95
28	0.56	1.2
36	0.0097	0.28
47	0.33	1.6
48	0.56	0.93
49	0.85	2.1
58	0.0092	0.28
66	0.00032	0.10
76	0.00081	0.010
77	0.00068	0.0088
78	0.00089	0.042
82	0.011	0.014
86	0.00014	0.032
125	0.0090	0.33
129	0.0094	0.17
139	0.010	0.15
145	0.00036	0.015
166	0.0080	0.33
174	0.45	0.90

[0072]

实施例	hFPR2 cAMP EC50 ( $\mu\text{M}$ )	hFPR1 cAMP EC50 ( $\mu\text{M}$ )
175	0.52	2.6
176	0.78	1.2
177	0.84	1.7
183	0.00046	0.00056
184	0.0081	1.5
188	0.00013	0.025
197	0.00076	0.22
199	0.00028	0.14
211	0.00035	0.027
212	0.00063	0.12
213	0.00075	0.11
214	0.00224	0.16
215	0.002	0.26
255	0.017	3.3
256	0.017	1.4
257	0.017	3.5
258	0.020	> 10
259	0.022	2.0
260	0.00059	0.21
276	0.0085	0.68
277	0.00017	0.0084
299	0.0055	0.13

[0073] 在上述hFPR2测定中测试以下实施例,并且发现所述实施例具有 $\text{EC}_{50}$ 值 $\leq 0.005\mu\text{M}$  (5nM)的hFPR2激动剂活性:1、4、5、6、7、8、9、10、11、12、29、30、31、33、51、54、56、57、61、67、68、69、70、72、79、80、81、88、91、93、98、105、106、107、108、109、111、112、113、115、116、118、121、122、133、136、137、138、141、143、146、150、151、152、154、155、163、164、165、168、171、172、173、182、186、187、190、191、194、196、202、206、207、210、216-225、261-268、270-272、274、275、278、279、281-298、和301。

[0074] 在上述hFPR2测定中测试以下实施例,并且发现所述实施例具有 $\text{EC}_{50}$ 值在 $0.005\mu\text{M}$

与0.040 $\mu$ M之间的hFPR2激动剂活性:2、13、14、18、19、20、32、34、35、37、38、39、52、55、59、63、64、71、73、74、83、84、85、89、92、96、97、102、103、104、110、114、119、120、123、124、128、131、132、135、140、142、149、156、158、167、169、178、185、192、193、195、198、200、201、203、204、205、208、209、226-254、269、273、280、和300。

[0075] 在上述hFPR2测定中测试以下实施例,并且发现所述实施例具有EC<sub>50</sub>值在0.04 $\mu$ M与1 $\mu$ M之间的hFPR2激动剂活性:3、21、22、23、24、25、40、41、42、43、44、45、46、50、53、60、62、65、75、87、90、94、95、99、100、101、117、126、127、130、134、144、147、148、157、159、160、161、162、170、179、180、181、和189。

[0076] 药物组合物和使用方法

[0077] 可以将本发明的化合物给予哺乳动物、优选人以治疗多种病症和障碍,包括动脉粥样硬化,心力衰竭,包括哮喘、COPD、囊性纤维化在内的肺部疾病,包括多发性硬化在内的神经炎症疾病,阿尔茨海默病,和中风;和诸如炎症性肠病、类风湿性关节炎、银屑病、败血症和肾脏纤维化的慢性炎症疾病。

[0078] 除非另有说明,否则以下术语具有所叙述的含义。术语“受试者”是指可以从用FPR2和/或FPR1激动剂的治疗中潜在受益的任何人或其他哺乳动物物种,如本领域从业者所理解的。一些受试者包括具有心血管疾病风险因素的任何年龄的人类。常见风险因素包括年龄,性别,体重,家族史,睡眠呼吸暂停,饮酒或吸烟,缺乏运动性心律不齐,或胰岛素抵抗迹象,诸如黑棘皮病、高血压、血脂异常、或多囊卵巢综合征(PCOS)。术语“患者”意指如由本领域从业者确定的适合于疗法的人。“治疗”(Treating或treatment)包括对患者或受试者的治疗,如本领域从业者所理解的。“预防”(Preventing或prevention)包括对患者或受试者的亚临床疾病状态的预防性治疗(即,预防和/或降低风险),目的在于降低临床疾病状态发生的可能性,如本领域从业者所理解的。基于已知与普通群体相比增加患上临床疾病状态的风险的因素,选择患者进行预防性疗法。“治疗有效量”意指如本领域从业者所理解的有效量的化合物的量。

[0079] 本发明的另一方面是药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的式I的化合物与药物载体的组合。

[0080] 本发明的另一方面是药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的式I的化合物与至少一种其他治疗剂和药物载体的组合。

[0081] “药物组合物”意指这样的组合物,所述组合物包含本发明的化合物与至少一种另外的药学上可接受的载体的组合。“药学上可接受的载体”是指本领域中普遍接受的用于向动物(特别是哺乳动物)递送生物活性剂的介质,包括即佐剂、赋形剂或媒介物,诸如稀释剂、防腐剂、填充剂、流量调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂,取决于给予方式和剂型的性质。

[0082] 药学上可接受的载体是根据本领域普通技术人员认知范围内的许多因素来配制。这些包括但不限于所配制的活性剂的类型和性质;待给予含有所述药剂的组合物的受试者;所述组合物的预期给予途径;以及目标治疗适应症。药学上可接受的载体包括水性和非水性液体介质两者、以及各种固体和半固体剂型。此类载体还可以包括除活性剂之外的许多不同的成分和添加剂,此类另外的成分出于本领域普通技术人员熟知的多种原因(例如,活性剂、粘结剂等的稳定化)被包含在配制品中。合适的药学上可接受的载体以及其选择中

涉及的因素的描述可在多种可易获得的来源例如像Allen, L.V., Jr. 等人, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 第22版, Pharmaceutical Press (2012) 中找到。

[0083] 特别是当作为单一剂量单位提供时, 组合的活性成分之间存在化学相互作用的可能性。出于这种原因, 当将本发明的化合物和第二治疗剂以单一剂量单位组合时, 将它们配制成使得尽管活性成分以单一剂量单位组合, 但活性成分之间的物理接触是最小化的 (也就是说, 减少的)。例如, 一种活性成分可以是肠溶包衣的。通过对活性成分之一进行肠溶包衣, 不仅可以使组合的活性成分之间的接触最小化, 而且还可以控制这些组分之一在胃肠道中的释放, 使得这些组分之一不在胃中释放, 而是在肠道中释放。也可以将活性成分之一用一种材料包衣, 所述材料在整个胃肠道中影响持续释放并且还用于使组合的活性成分之间的物理接触最小化。此外, 可以将持续释放的组分另外进行肠溶包衣, 使得此组分的释放仅在肠道中发生。再另一种方法涉及配制组合产品, 其中将一种组分用持续释放和/或肠溶释放聚合物包衣, 并且也将另一种组分用聚合物 (诸如低粘度级羟丙基甲基纤维素 (HPMC)) 或如本领域中已知的其他适当材料包衣, 以进一步将活性组分分开。聚合物包衣用于形成针对与另一种组分相互作用的另外的屏障。

[0084] 本发明的另一方面是一种用于治疗心脏病的方法, 所述方法包括将治疗有效量的式I的化合物给予患者。

[0085] 本发明的另一方面是一种用于治疗心脏病的方法, 其中所述心脏病选自心绞痛、不稳定型心绞痛、心肌梗塞、心力衰竭、急性冠状动脉疾病、急性心力衰竭、慢性心力衰竭和心脏医源性损害。

[0086] 本发明的另一方面是一种用于治疗心脏病的方法, 其中所述治疗是在心肌梗塞后进行的。

[0087] 本发明的另一方面是一种用于治疗心脏病的方法, 所述方法包括将治疗有效量的式I的化合物与其他治疗剂联合给予患者。

[0088] 可以通过任何合适的方式给予本发明的化合物, 所述方式例如口服, 诸如片剂、胶囊剂 (其中的每一种包含持续释放或定时释放配制品)、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、酞剂、酞剂、悬浮剂 (包括纳米悬浮剂、微悬浮剂、喷雾干燥的分散体)、糖浆和乳液; 舌下地; 经颊地; 肠胃外地, 诸如通过皮下、静脉内、肌肉内或胸骨内注射或输注技术 (例如, 作为无菌可注射水性或非水性溶液或悬浮液); 鼻内地, 包括给予至鼻膜, 诸如通过吸入喷雾; 局部地, 诸如以乳膏或软膏的形式; 或直肠地, 诸如以栓剂的形式。可以单独给予它们, 但通常将与基于所选择的给予途径和标准药学实践而选择的药物载体一起给予。

[0089] 当然, 本发明的化合物的给药方案将根据已知因素而变化, 所述已知因素诸如特定药剂的药效学特征及其给予方式和途径; 接受者的物种、年龄、性别、健康、医疗状况和体重; 症状的性质和程度; 同期治疗的种类; 治疗频率; 给予途径、患者的肾和肝功能以及所希望的作用。

[0090] 作为一般指导, 当用于所指示的作用时, 每种活性成分的每日口服剂量的范围将在约0.01至约5000mg/天之间、优选在约0.1至约1000mg/天之间、并且最优选在约0.1至约250mg/天之间。静脉内地, 在恒定速率输注期间, 最优选的剂量的范围将为从约0.01至约10mg/kg/分钟。可以将本发明的化合物以单一日剂量给予, 或者可以将每日总剂量以每日

两次、三次或四次的分剂量给予。

[0091] 适用于给予的剂型(药物组合物)可以含有从约1毫克至约2000毫克活性成分/剂量单位。在这些药物组合物中,活性成分将通常以基于组合物的总重量按重量计约0.1%-95%的量存在。用于口服给予的典型胶囊含有至少一种本发明的化合物(250mg)、乳糖(75mg)和硬脂酸镁(15mg)。使混合物通过60目筛并且装入1号明胶胶囊中。通过将至少一种本发明的化合物(250mg)无菌放入小瓶中、无菌冷冻干燥和密封来生产典型的可注射制剂。使用时,将小瓶中的内容物与2mL生理盐水混合以生产可注射制剂。

[0092] 本发明的化合物可以与可用于治疗上述疾病或障碍的其他合适治疗剂组合使用,所述其他合适治疗剂包括:抗动脉粥样硬化药剂、抗血脂异常药剂、抗糖尿病药剂、抗高血糖药剂、抗高胰岛素血症药剂、抗血栓形成药剂、抗视网膜病变药剂、抗神经病药剂、抗肾病药剂、抗局部缺血药剂、抗高血压药剂、抗肥胖症药剂、抗血脂过多药剂、抗高甘油三酯血症药剂、抗高胆固醇血症药剂、抗再狭窄药剂、抗胰腺药剂、降血脂药剂、厌食药剂、记忆增强药剂、抗痴呆药剂、认知促进药剂、食欲抑制剂、用于治疗心力衰竭的药剂、用于治疗外周动脉疾病的药剂、用于治疗恶性肿瘤的药剂、以及抗炎症药剂。

[0093] 本发明的化合物可与以下至少一种心力衰竭药剂一起使用,所述心力衰竭药剂选自髓祥利尿剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素II受体阻滞剂(ARB)、血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、 $\beta$ 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂、硝酰基供体、RXFP1激动剂、APJ激动剂和强心剂。这些药剂包括但不限于呋塞米、布美他尼、托拉塞米、沙库必曲-缬沙坦(sacubitril-valsartan)、噻嗪类利尿剂、卡托普利、依那普利、赖诺普利、卡维地洛、美托洛尔、比索洛尔、serelaxin、螺旋内酯甾酮、依普利酮、伊伐布雷定、坎地沙坦、依普沙坦、irbestarin、氯沙坦、奥美沙坦、替米沙坦、和缬沙坦。

[0094] 可以在治疗动脉粥样硬化中将本发明的化合物与以下治疗剂中的至少一种组合使用:抗高脂血症药剂、血浆HDL升高药剂、抗高胆固醇药剂、胆固醇生物合成抑制剂(诸如HMG CoA还原酶抑制剂)、LXR激动剂、普罗布考、雷洛昔芬、烟酸、烟酰胺、胆固醇吸收抑制剂、胆汁酸螯合剂(诸如阴离子交换树脂、或季胺(例如,消胆胺或考来替泊))、低密度脂蛋白受体诱导剂、氯贝特、非诺贝特、苯扎贝特(benzofibrate)、环丙贝特(cipofibrate)、吉非罗齐(gemfibrozil)、维生素B<sub>6</sub>、维生素B<sub>12</sub>、抗氧化维生素、 $\beta$ -阻断剂、抗糖尿病药剂、血管紧张素II拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血小板凝集抑制剂、纤维蛋白原受体拮抗剂、阿司匹林和纤维酸衍生物。

[0095] 可以在治疗中将本发明的化合物与以下治疗剂中的至少一种组合使用:胆固醇生物合成抑制剂,特别是HMG-CoA还原酶抑制剂。合适的HMG-CoA还原酶抑制剂的例子包括但不限于洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、和罗舒伐他汀。

[0096] 可以将本发明的化合物与以下抗糖尿病药剂中的至少一种组合使用,取决于所希望的目标疗法。研究表明,通过向治疗方案中添加第二药剂可以进一步改善糖尿病和高脂血症调节。抗糖尿病药剂的例子包括但不限于磺酰脲类(诸如氯磺丙脲、甲苯磺丁脲、乙酰苯磺酰环己脲、妥拉磺脲、格列本脲(glyburide)、格列齐特、glinase、格列美脲、和格列吡嗪),双胍类(诸如二甲双胍),噻唑烷二酮(诸如环格列酮、吡格列酮、曲格列酮、和罗格列酮),以及相关的胰岛素增敏剂(诸如PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta$ 和PPAR $\gamma$ 的选择性和非选择性激发剂);脱氢表雄酮(也称为DHEA或其共轭硫酸酯、DHEA-SO<sub>4</sub>);抗糖皮质激素;TNF $\alpha$ 抑制剂;二肽基



肽酶IV (DPP4) 抑制剂 (诸如西他列汀、沙格列汀), GLP-1激动剂或类似物 (诸如艾塞那肽),  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂 (诸如阿卡波糖、米格列醇、和伏格列波糖), 普兰林肽 (人激素胰淀素的合成类似物), 其他胰岛素促分泌剂 (诸如瑞格列奈、格列喹酮、和那格列奈), 胰岛素, 以及以上讨论的用于治疗动脉粥样硬化的治疗剂。

[0097] 可以将本发明的化合物与选自以下的至少一种抗肥胖症药剂组合使用: 苯丙醇胺、苯丁胺、安非拉酮、马吲哚、苯氟拉明、右芬氟拉明、phentiramine、 $\beta_3$ -肾上腺素能受体激动剂; 西布曲明、胃肠脂肪酶抑制剂 (诸如奥利司他)、和瘦蛋白。用于治疗肥胖症或肥胖症相关的障碍的其他药剂包括神经肽Y、肠抑素、胆囊收缩素、铃蟾肽、胰淀素、组胺 $H_3$ 受体、多巴胺 $D_2$ 受体调节剂、黑素细胞刺激激素、促肾上腺皮质激素释放因子、甘丙肽和  $\gamma$  氨基丁酸 (GABA)。

[0098] 本发明的化合物在涉及FPR2的测试或测定中也可用作标准或参比化合物, 例如作为质量标准或对照。可以将此类化合物以商业试剂盒提供, 例如用于在涉及FPR2活性的药物研究中使用。例如, 可以将本发明的化合物在测定中用作参比, 以将其已知活性与具有未知活性的化合物进行比较。这将确保实验者正确地进行测定, 并且提供比较基础, 特别是如果测试化合物是参比化合物的衍生物。当开发新的测定或方案时, 可以使用根据本发明的化合物来测试它们的有效性。本发明化合物也可用于涉及FPR2的诊断测定。

[0099] 本发明还包括制品。如本文所用, 制品旨在包括但不限于试剂盒和包装。本发明的制品包含: (a) 第一容器; (b) 位于第一容器内的药物组合物, 其中所述组合物包含第一治疗剂, 所述第一治疗剂包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐形式; 以及 (c) 包装说明书, 其说明所述药物组合物可以用于治疗血脂异常及其后遗症。在另一个实施方案中, 所述包装说明书说明所述药物组合物可以与用于治疗血脂异常及其后遗症的第二治疗剂组合 (如先前所定义) 使用。所述制品还可以包含: (d) 第二容器, 其中组分 (a) 和 (b) 位于第二容器内, 并且组分 (c) 位于第二容器内或外。位于第一容器和第二容器内意指相应的容器将物品保持在其边界内。第一容器是用于保持药物组合物的接收容器。此容器可以用于制造、储存、运输和/或单独/批量销售。第一容器旨在涵盖瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管 (例如, 用于乳膏制剂), 或用于制造、保持、储存或分配药物产品的任何其他容器。第二容器是用于保持第一容器和任选地包装说明书的容器。第二容器的例子包括但不限于盒 (例如, 纸板或塑料)、板条箱、纸箱、袋 (例如, 纸或塑料袋)、小袋和包。所述包装说明书可以通过胶带、胶水、订书钉或其他附接方法物理地附接到第一容器的外侧, 或者它可以静置在第二容器内侧而无需与第一容器附接的任何物理装置。可替代地, 所述包装说明书位于第二容器的外侧。当位于第二容器外侧时, 优选的是, 所述包装说明书通过胶带、胶水、订书钉或其他附接方法物理地附接。可替代地, 它可以与第二容器外侧相邻或接触, 而不是物理附接。所述包装说明书是标签 (label)、签条 (tag)、标记 (marker) 等, 其列举了与位于第一容器内的药物组合物有关的信息。所列举的信息将通常由管理其中销售制品的地方的管理机构 (例如, United States Food and Drug Administration) 来确定。优选地, 所述包装说明书具体列举了已被批准药物组合物所针对的适应症。所述包装说明书可以由人可以阅读其中或其上所含信息的任何材料制成。优选地, 所述包装说明书是可印刷材料 (例如, 纸、塑料、硬纸板、箔、背胶纸或塑料等), 在其上已形成 (例如, 印刷或施加) 所希望的信息。

[0100] 化学方法

[0101] 将如本文所用的缩写定义如下：“1x”表示一次，“2x”表示两次，“3x”表示三次，“°C”表示摄氏度，“aq”表示水性，“Col”表示柱，“eq”表示一个或多个当量，“g”表示克，“mg”表示毫克，“L”表示升，“mL”表示毫升，“μL”表示微升，“N”表示当量浓度，“M”表示摩尔，“nM”表示纳摩尔，“mol”表示摩尔，“mmol”表示毫摩尔，“min”表示分钟，“h”表示小时，“rt”表示室温，“RT”表示保留时间，“ON”表示过夜，“atm”表示大气压，“psi”表示磅/平方英寸，“conc.”表示浓缩的，“aq”表示“水性”，“sat”或“sat’d”表示饱和的，“MW”表示分子量，“mw”或“μ波”表示微波，“mp”表示熔点，“Wt”表示重量，“MS”或“Mass Spec”表示质谱，“ESI”表示电喷雾电离质谱，“HR”表示高分辨率，“HRMS”表示高分辨率质谱，“LCMS”表示液相色谱质谱，“HPLC”表示高压液相色谱，“RP HPLC”表示反相HPLC，“TLC”或“tlc”表示薄层色谱，“NMR”表示核磁共振光谱，“n0e”表示核欧弗豪塞(Overhauser)效应光谱，“<sup>1</sup>H”表示质子，“δ”表示德尔塔，“s”代表单峰，“d”表示二重峰，“t”表示三重峰，“q”表示四重峰，“m”表示多重峰，“br”表示宽峰，“Hz”表示赫兹，并且“α”、“β”、“R”、“S”、“E”和“Z”是本领域技术人员熟悉的立体化学名称。

[0102]

Ac	乙酸的
AcOH	乙酸
ACN ( 或 MeCN )	乙腈
APF	氨基苯基荧光素
BINAP	2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘
BISPIN	双(频那醇合)二硼
Bn	苄基
Boc	叔丁基羰基
Boc <sub>2</sub> O	二碳酸二-叔丁酯
Bu	丁基
dba ( Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> )	二亚苄基丙酮
CMBP	氰基亚甲基三丁基正膦

[0103]

DCM	二氯甲烷
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
二酰胺	<i>N,N,N',N'</i> -四甲基偶氮二甲酰胺(1,1'-偶氮双( <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺))
DIEA	二异丙基乙胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DME	二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
(DtBPF)PdCl <sub>2</sub>	1.1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钯
Et	乙基
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
HATU	2-(7-氮杂-1 <i>H</i> -苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
HBTU	2-(1 <i>H</i> -苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
<i>i</i> -Bu	异丁基
<i>i</i> -Pr	异丙基
LAH	氢化铝锂
Me	甲基
MeOH	甲醇
NMM	<i>N</i> -甲基吗啉
NMP	<i>N</i> -甲基吡咯烷酮
PCC	氯铬酸吡啶鎓
Ph	苯基
Pr	丙基
rt	室温
RT	保留时间

[0104]

<i>t</i> -Bu	叔丁基
TBDMS-Cl	叔丁基二甲基氯硅烷
TBDMS	叔丁基二甲基甲硅烷基
TBDPS	叔丁基二苯基甲硅烷基
TBDPS-Cl	叔丁基二苯基氯硅烷
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TMAD	<i>N,N,N',N'</i> -四甲基偶氮二甲酰胺(1,1'-偶氮双( <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺))
Ts	甲苯磺酰基

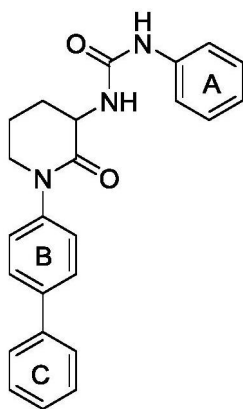
[0105] 本发明的化合物可以通过本领域已知的多种方法来制备,包括以下方案和具体实施方案部分中的那些方法。合成方案中所示的结构编号和变量编号不同于权利要求书或说明书其余部分中的结构或变量编号,并且不应与其混淆。方案中的变量仅意图说明如何制备本发明的一些化合物。

[0106] 本公开文本并不限于前述说明性实施例,并且所述实施例在所有方面中都应视为说明性而不是限制性的,并且因此意图包含在权利要求的等效内容的含义和范围内的所有变化。

[0107] 还将认识到,在此领域的任何合成途径的规划中的另一个主要考虑因素是明智地选择用于保护本发明中所述化合物中存在的反应性官能团的保护基团。向训练有素的从业者描述的权威性报道是Greene, T.W. 等人, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley (2007)。

[0108] 具有其中A、B和C分别如上定义为Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>和Ar<sup>3</sup>的通式(I)的化合物可以通过以下一种或多种合成方案制备。

[0109]



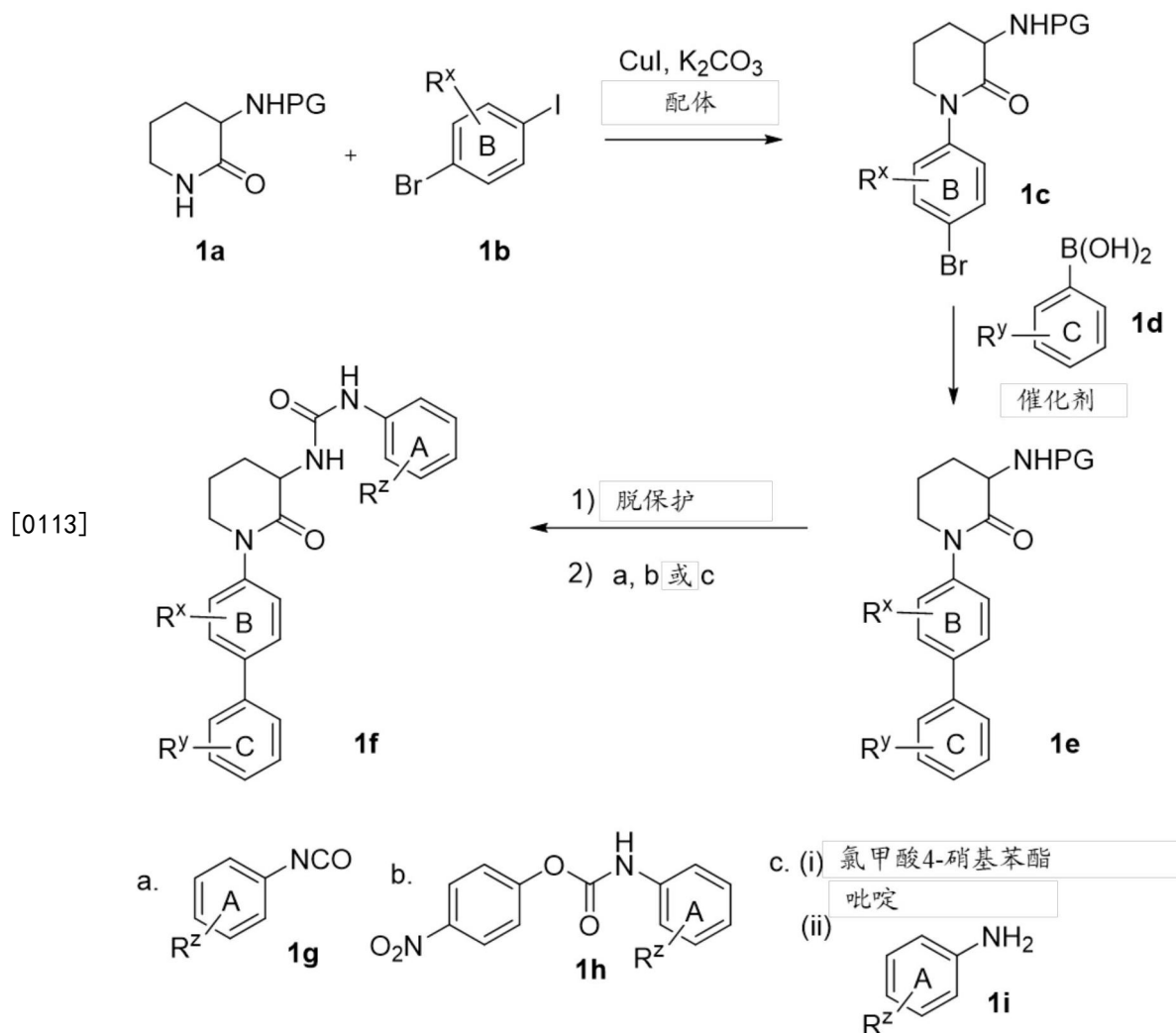
[0110]

(I)

[0111] 其中环A、B和C是经取代的苯基环的本发明的1-芳基哌啶酮化合物可通过方案1所

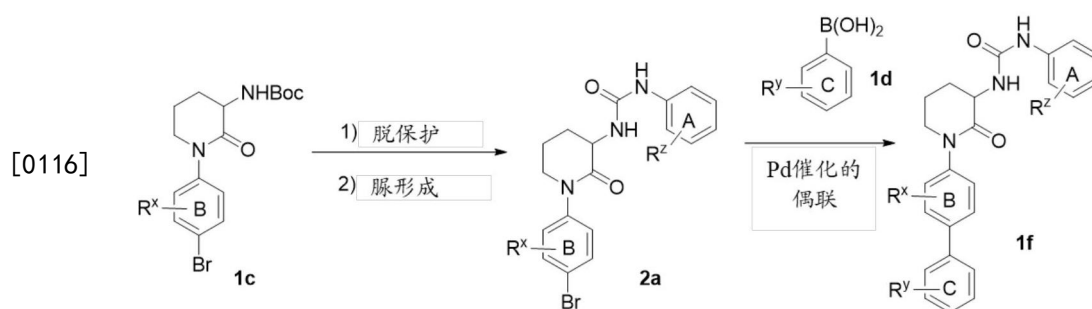
示的通用途径,从适当保护的3-氨基哌啶-2-酮1a(其中PG是保护基团,诸如Boc或Cbz)开始制备。在碱诸如碳酸钾和合适的配体诸如N,N'-二甲基乙二胺的存在下,在合适的溶剂诸如丁醇或二噁烷中,1a与经取代的碘苯1b或其他合适的卤代芳基或杂芳基化合物的铜催化偶联可以得到1-苯基哌啶酮1c。用于这种转化的另外方法包括根据环B的性质,Ullmann、Goldberg和Buchwald铜催化的酰胺化或Buchwald Pd催化的酰胺化的其他变化,其中使用本领域技术人员已知的用于这些类型的偶联的方法(参见例如Yin&Buchwald *Organic Lett.* 2000, 2, 1101; Klapars等人 *JACS*, 2001, 123, 7727; Klapars等人 *JACS*, 2002, 124, 7421; Yin&Buchwald *JACS*. 2002, 124, 6043; Kiyomori, Madoux&Buchwald, *Tet. Lett.*, 1999, 40, 2657)。随后钯催化的1c与经适当取代的苯基硼酸1d或者类似的硼酸酯或三氟硼酸酯试剂的偶联可以提供联芳基化合物1e。从1e上除去Boc或Cbz保护基团,然后将所得游离胺与经适当取代的异氰酸苯基酯1g或苯基氨基甲酸4-硝基苯酯1h缩合,可以提供脲1f。合适的异氰酸酯或氨基甲酸4-硝基苯基酯是可商购的,或者可以通过本领域技术人员已知的方法容易地从相应的苯胺获得。可替代地,可以通过用氯甲酸4-硝基苯酯处理脱保护的3-氨基哌啶酮中间体以形成氨基甲酸酯,然后与经适当取代的苯胺1j缩合来获得脲1f。本领域技术人员还将认识到,也可以使用方案1中概述的方法通过用适当的杂芳基碘或杂芳基溴取代1b,用杂芳基硼酸或硼酸酯取代1d以及用杂芳基胺、异氰酸酯或氨基甲酸对硝基苯酯取代1e来制备其中环A、B或C是杂芳基环(诸如吡啶、嘧啶、噻唑等)的本发明的另外的化合物。

[0112] 方案1



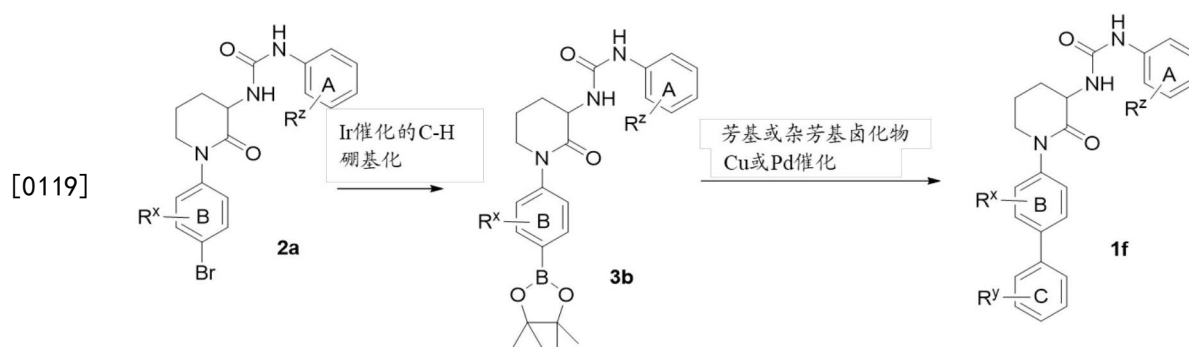
[0114] 可替代地如方案2中所述,可以通过以下方法由中间体1c制备本发明的化合物:首先使用上述将1e转化为1f的条件将胺脱保护并且形成与环A连接的脲键以提供化合物2a。然后可以在如方案1中将1c转化为1e所示的Pd催化条件下,将化合物2a与适当的硼酸或硼酸酯偶联。

[0115] 方案2



[0117] 另外,可以通过以下方式从中间体2a制备本发明的化合物:根据Suzuki和Miyaura的方法使用铱催化的C-H硼基化通过转化为硼酸酯3b,然后使用钯或铜催化的方法将所得频哪醇合硼物质与芳基或杂芳基卤化物偶联以提供化合物1f。

[0118] 方案3



[0120] 在为说明本发明并且不旨在限制本发明而给出的示例性实施方案的以下描述过程中,本发明的其他特征将变得显而易见。

[0121] 除了在另有说明的情况下,在示例性实施例中使用以下方法。中间体和最终产物的纯化通过正相或反相色谱法进行。除非另有指示,否则使用预填充的 $\text{SiO}_2$ 柱用己烷和乙酸乙酯或DCM和MeOH的梯度洗脱进行正相色谱法。使用C18柱用UV 220nm或制备型LCMS检测进行反相制备型HPLC,其中用溶剂A (90%水、10% MeOH、0.1% TFA) 和溶剂B (10%水、90% MeOH、0.1% TFA) 的梯度进行洗脱,或用溶剂A (95%水、5% ACN、0.1% TFA) 和溶剂B (5%水、95% ACN、0.1% TFA) 的梯度进行洗脱,或用溶剂A (95%水、2% ACN、0.1% HCOOH) 和溶剂B (98% ACN、2%水、0.1% HCOOH) 的梯度进行洗脱,或用溶剂A (95%水、5% ACN、10mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ) 和溶剂B (98% ACN、2%水、10mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ) 的梯度进行洗脱,或用溶剂A (98%水、2% ACN、0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) 和溶剂B (98% ACN、2%水、0.1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) 的梯度进行洗脱。

[0122] 用于表征实施例的LC/MS方法。反相分析型HPLC/MS在与Waters MICROMASS® ZQ质谱仪偶联的Waters Acquity系统上进行。

[0123] 方法A:在3min内0至100%B的线性梯度,在100%B下的保持时间为0.75min;

[0124] 在220nm处的UV可视化

[0125] 柱:Waters BEH C18 2.1x 50mm

[0126] 流速:1.0mL/min

[0127] 溶剂A:0.1% TFA、95%水、5%乙腈

[0128] 溶剂B:0.1% TFA、5%水、95%乙腈

[0129] 方法B:在3min内0至100%B的线性梯度,在100%B下的保持时间为0.75min;

[0130] 在220nm处的UV可视化

[0131] 柱:Waters BEH C18 2.1x 50mm

[0132] 流速:1.0mL/min

[0133] 溶剂A:10mM乙酸铵、95%水、5%乙腈

[0134] 溶剂B:10mM乙酸铵、5%水、95%乙腈

[0135] 分析型HPLC:用于表征实施例的方法

[0136] 通过反相分析型HPLC分析产物:在Shimadzu分析型HPLC上进行:系统运行Discovery VP软件。RT=保留时间。

[0137] 方法A:SunFire C18柱(3.5 $\mu\text{m}$  C18,3.0 $\times$ 150mm)。使用在12min内从10%-100%溶剂B并且然后在3min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05% TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05% TFA,UV 220nm。

[0138] 方法B:XBridgePhenyl柱(3.5 $\mu$ m C18,3.0 $\times$ 150mm)。使用在12min内从10%-100%溶剂B并且然后在3min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05%TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05%TFA,UV 220nm。

[0139] 方法C:Ascentis Express C18,2.1 $\times$  50mm,2.7- $\mu$ m颗粒;溶剂A:95%水、5%乙腈、0.05%TFA;溶剂B:95%乙腈、5%水、0.1%TFA;温度:50 $^{\circ}$ C;梯度:在4分钟内0-100%B,然后在100%B下保持1分钟;流量:1.1mL/min。

[0140] 方法D:Ascentis Express C18,2.1 $\times$  50mm,2.7- $\mu$ m颗粒;溶剂A:95%水、5%乙腈,含10mM乙酸铵;溶剂B:95%乙腈、5%水,含10mM乙酸铵;温度:50 $^{\circ}$ C;梯度:在4分钟内0-100%B,然后在100%B下保持1分钟;流量:1.1mL/min。

[0141] 方法E:Ascentis Express C18,2.1 $\times$  50mm,2.7- $\mu$ m颗粒;溶剂A:95%水、5%乙腈、0.05%TFA;溶剂B:95%乙腈、5%水、0.1%TFA;温度:50 $^{\circ}$ C;梯度:在3分钟内0-100%B,然后在100%B下保持1分钟;流量:1.1mL/min。

[0142] 方法F:Ascentis Express C18,2.1 $\times$  50mm,2.7- $\mu$ m颗粒;溶剂A:95%水、5%乙腈,含10mM乙酸铵;溶剂B:95%乙腈、5%水,含10mM乙酸铵;温度:50 $^{\circ}$ C;梯度:在3分钟内0-100%B,然后在100%B下保持1分钟;流量:1.1mL/min。

[0143] 方法G:SunFire C18柱(3.5 $\mu$ m C18,3.0 $\times$ 150mm)。使用在25min内从10%-100%溶剂B并且然后在5min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05%TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05%TFA,UV 220nm。

[0144] 方法H:XBridgePhenyl柱(3.5 $\mu$ m C18,3.0 $\times$ 150mm)。使用在25min内从10%-100%溶剂B并且然后在5min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05%TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05%TFA,UV 220nm。

[0145] 方法I:SunFire C18柱(3.5 $\mu$ m,4.6 $\times$ 150mm)。使用在12min内从10%-100%溶剂B并且然后在3min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05%TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05%TFA,UV 220nm。

[0146] 方法J:XBridge Phenyl柱(3.5 $\mu$ m,4.6 $\times$ 150mm)。使用在12min内从10%-100%溶剂B并且然后在3min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05%TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05%TFA,UV 220nm。

[0147] 方法K:SunFire C18柱(3.5 $\mu$ m,4.6 $\times$ 150mm)。使用在25min内从10%-100%溶剂B并且然后在5min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05%TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05%TFA,UV 220nm。

[0148] 方法L:XBridge Phenyl柱(3.5 $\mu$ m,4.6 $\times$ 150mm)。使用在25min内从10%-100%溶剂B并且然后在5min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05%TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05%TFA,UV 220nm。

[0149] 方法M:SunFire C18柱(3.5 $\mu$ m,4.6 $\times$ 150mm)。使用在18min内从10%-100%溶剂B并且然后在5min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05%TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05%TFA,UV 220nm。

[0150] 方法N:XBridge Phenyl柱(3.5 $\mu$ m,4.6 $\times$ 150mm)。使用在18min内从10%-100%溶剂B并且然后在5min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05%TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05%TFA,UV 220nm。



[0151] SFC和手性纯度方法

[0152] 方法I:Chiralpak AD-H,250 x 4.6mm,5.0- $\mu$ m颗粒;%CO<sub>2</sub>:60%,%助溶剂:40%{在IPA中的0.2%DEA:A CN(1:1)},总流量:4.0g/min,背压:100巴,温度:25℃,UV:218nm。

[0153] 方法II:Chiralpak OD-H,250 x 4.6mm,5.0- $\mu$ m颗粒;%CO<sub>2</sub>:60%,%助溶剂:40%{在IPA中的0.2%DEA:A CN(1:1)},总流量:4.0g/min,背压:104巴,温度:24.9℃,UV:287nm。

[0154] 方法III:Chiralpak OJ-H,250 x 4.6mm,5.0- $\mu$ m颗粒;%CO<sub>2</sub>:60%,%助溶剂:30%(在甲醇中的0.3%DEA),总流量:4.0g/min,背压:101巴,温度:23.6℃,UV:272nm。

[0155] 方法IV:Chiralpak AS-H,250 x 4.6mm,5.0- $\mu$ m颗粒;%CO<sub>2</sub>:60%,%助溶剂:40%(在甲醇中的0.3%DEA),总流量:4.0g/min,背压:102巴,温度:25.4℃,UV:272nm。

[0156] 方法V:Chiralcel OJ-H,250 x 4.6mm,5.0- $\mu$ m颗粒;%CO<sub>2</sub>:60%,%助溶剂:40%(在甲醇中的0.2%DEA),总流量:4.0g/min,背压:102巴,温度:24.6℃,UV:272nm。

[0157] 方法VI:Luxcellulose-2,250 x 4.6mm,5.0- $\mu$ m颗粒;%CO<sub>2</sub>:60%,%助溶剂:35%(在甲醇中的0.2%DEA),总流量:3.0g/min,背压:101巴,温度:23.6℃,UV:260nm。

[0158] 方法VII:Chiralcel AS-H,250 x 4.6mm,5.0- $\mu$ m颗粒;%CO<sub>2</sub>:60%,%助溶剂:40%(在甲醇中的0.2%DEA),总流量:4.0g/min,背压:101巴,温度:24.4℃,UV:270nm。

[0159] 方法VIII:Chiralpak IC,250 x 4.6mm,5.0- $\mu$ m颗粒;%CO<sub>2</sub>:60%,%助溶剂:40%(在甲醇中的0.2%DEA),总流量:4.0g/min,背压:101巴,温度:24.4℃,UV:270nm。

[0160] 方法IX:柱:chiralpakIF(250 X 4.6mm),5微米,流动相:-在乙醇中的0.2%DEA,流量:1.0ml/min。

[0161] 方法X:柱:LUX AMYLOSE 2(250X 4.6mm),5微米,流动相:在正己烷中的0.2%DEA:乙醇:5:95,流量:1.0ml/min。

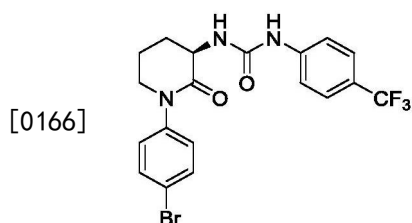
[0162] 方法XI:柱:CHIRALCEL OD-H(250 X 4.6mm),5微米,流动相:-在正己烷中的0.2%DEA:乙醇:70:30,流量:1.0ml/min。

[0163] 方法XII:柱:CHIRAL PAK ID 250 X 4.6mm),5微米,流动相:-在甲醇中的0.1%DEA,流量:1.0ml/min。

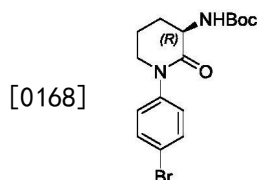
[0164] 用于表征实施例的NMR。使用在以下频率下运行的Bruker或JEOL®傅立叶变换光谱仪获得<sup>1</sup>H NMR光谱:<sup>1</sup>H NMR:400MHz (Bruker或JEOL®) 或500MHz (Bruker或JEOL®)。

<sup>13</sup>C NMR:100MHz (Bruker或JEOL®)。光谱数据以以下格式报告:化学位移(多重性、偶合常数、氢数)。化学位移在四甲基硅烷内标物的低场以ppm指定( $\delta$ 单位,四甲基硅烷=0ppm)和/或参考溶剂峰,所述溶剂峰在<sup>1</sup>H NMR光谱中出现在对于CD<sub>2</sub>HSOCD<sub>3</sub>的2.49ppm处、对于CD<sub>2</sub>HOD的3.30ppm处、对于CD<sub>3</sub>CN的1.94处和对于CHCl<sub>3</sub>的7.24ppm处,并且在<sup>13</sup>C NMR光谱中出现在对于CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>的39.7ppm处、对于CD<sub>3</sub>OD的49.0ppm处和对于CDCl<sub>3</sub>的77.0ppm处。所有的<sup>13</sup>C NMR光谱都是质子去耦的。

[0165] 中间体1:(R)-1-(1-(4-溴苯基)-2-氧代哌啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲



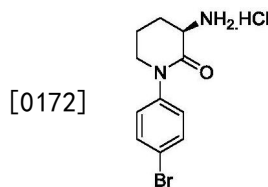
[0167] 中间体1a: (R) - (1 - (4 - 溴苯基) - 2 - 氧代哌啶 - 3 - 基) 氨基甲酸叔丁酯



[0169] 在1L密封管中,向(R)-叔丁基(2-氧代哌啶-3-基)氨基甲酸酯(23g,110mmol)在1,4-二噁烷(300mL)中的溶液中添加1,4-二溴苯(28g,120mmol)、磷酸三钾(34g,160mmol)、碘化亚铜(8.2g,43mmol)、N,N'-二甲基乙二胺(4.7mL,43mmol)。将反应混合物用氩气吹扫10-15分钟,并且然后加热至60℃过夜。将反应混合物用乙酸乙酯(250mL)稀释,并且用盐水溶液(200mL)洗涤。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且浓缩以产生粗产物。将粗化合物通过330g二氧化硅柱纯化,并且用乙酸乙酯:石油醚(40:60)洗脱以得到(1-(4-溴苯基)-2-氧代哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯灰白色固体(20g)。纯化产物的手性SFC分析显示约10%的差向异构化。然后将所述化合物经由SFC纯化以得到呈白色固体的中间体1a(15g,40mmol,38%产率)。MS (ESI) m/z: 369.0/371.0 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δppm 7.48 (d, J=4.8Hz, 2H), 7.11 (d, J=4.8Hz, 2H), 5.48 (br-s, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> (c=0.1, MeOH): +30.0。手性纯度(SFC): 99.9%, 保留时间=4.15min (峰-01的时间(0.105%)=3.03min并且峰-02的保留时间(99.9%)=4.15min; 助溶剂: 在甲醇中的0.2% DEA; 柱: Whelk-01 (R,R) (250X 4.6) mm 5μ; 柱温: 24.5; 总流量: 3; CO<sub>2</sub>流速: 1.8; 助溶剂流速: 1.2; 助溶剂% 40; 背压100。)

[0170] 制备型SFC条件: 柱/尺寸: Whelk (R,R) (250X 30) mm, 5μ; CO<sub>2</sub>%: 70%; 助溶剂%: 30% (在甲醇中的0.2% DEA); 总流量: 120g/min; 背压: 100巴; 温度: 30℃; UV: 240nm。峰-01的保留时间=3.20min并且峰-02的保留时间=4.60min;

[0171] 中间体1b: (R) - 3-氨基-1-(4-溴苯基)哌啶-2-酮盐酸盐

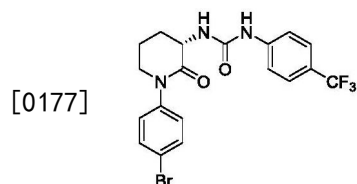


[0173] 向中间体1a(400mg,1.1mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的冷却溶液中添加在1,4-二噁烷(5.2mL)中的4N HCl,并且在室温搅拌两小时。将溶剂蒸发,并且将残余物在减压下干燥以获得胶状固体。将固体进一步与乙醚(2x 20mL)一起研磨并且干燥以得到呈灰白色固体的中间体1b(300mg,0.98mmol,91%产率)。MS (ESI) m/z: 271.0 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.36 (br.s., 3H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 1H)。

[0174] 中间体1

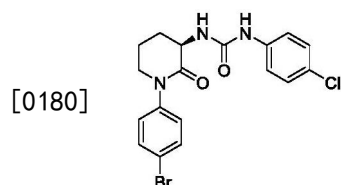
[0175] 向中间体1b(R)-3-氨基-1-(4-溴苯基)哌啶-2-酮(300mg,1.1mmol)在THF(10mL)中的冷却溶液中添加TEA(0.47mL,3.3mmol)和1-异氰酰基-4-(三氟甲基)苯(210mg,1.1mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌15小时。将混合物在减压下浓缩以得到粗化合物,将其与乙醚一起研磨以得到呈浅棕色固体的中间体1(450mg,0.99mmol,88%产率)。MS(ESI)m/z:458.0(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ9.28(s,1H),7.62-7.55(m,6H),7.31-7.26(m,2H),6.71(d,J=6.5Hz,1H),4.37-4.23(m,1H),3.75-3.59(m,2H),2.29-2.25(m,1H),2.03-1.93(m,2H),1.87-1.75(m,1H)。

[0176] 中间体2:(S)-1-(1-(4-溴苯基)-2-氧代哌啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲



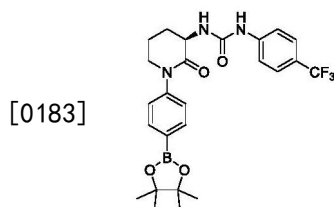
[0178] 以与中间体1b类似的方式合成(S)-3-氨基-1-(4-溴苯基)哌啶-2-酮。向(S)-3-氨基-1-(4-溴苯基)哌啶-2-酮盐酸盐(300mg,1.1mmol)在THF(10mL)中的冷却溶液中添加TEA(0.39mL,2.8mmol)和1-异氰酰基-4-(三氟甲基)苯(210mg,1.1mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌15小时。将混合物在减压下浓缩以得到粗化合物,将其与乙醚一起研磨以得到呈灰白色固体的中间体2(300mg,0.66mmol,59%产率)。MS(ESI)m/z:459.0(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ9.21(s,1H),7.64-7.54(m,6H),7.29(d,J=9.0Hz,2H),6.67(d,J=7.0Hz,1H),4.38-4.28(m,1H),3.75-3.60(m,2H),2.36-2.22(m,1H),2.05-1.91(m,2H),1.87-1.73(m,1H)。

[0179] 中间体3:(R)-1-(1-(4-溴苯基)-2-氧代哌啶-3-基)-3-(4-氯苯基)脲



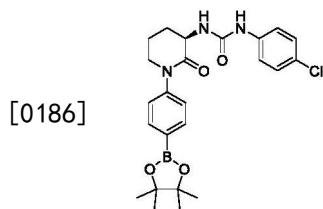
[0181] 向(R)-3-氨基-1-(4-溴苯基)哌啶-2-酮(350mg,1.3mmol)在THF(10mL)中的冷却溶液中添加TEA(0.45mL,2.6mmol)和1-氯-4-异氰酰基苯(200mg,1.3mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌15小时。将混合物在减压下浓缩以给出粗产物,将其与乙醚一起研磨以得到呈浅棕色固体的中间体3(400mg,0.95mmol,72%产率)。MS(ESI)m/z:423.0(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ8.90(s,1H),7.58(d,J=9.0Hz,2H),7.42(d,J=8.5Hz,2H),7.27(dd,J=8.5,6.0Hz,4H),6.54(d,J=6.5Hz,1H),4.37-4.24(m,1H),3.75-3.58(m,2H),2.31-2.22(m,1H),2.04-1.93(m,2H),1.85-1.72(m,1H)。

[0182] 中间体4:(R)-1-(2-氧代-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲



[0184] 向中间体1 (1.0g, 2.2mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液中添加BISPIN (0.84g, 3.3mmol) 和乙酸钾 (0.43g, 4.4mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5min, 并且装填Pd (dppf) Cl<sub>2</sub>·DCM加合物 (0.18g, 0.22mmol)。将反应混合物再次用氮气吹扫3min 并且在60℃下加热16h。将反应混合物冷却, 通过硅藻土垫过滤, 并且用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤。将滤液在减压下浓缩, 并且将粗化合物通过柱色谱法纯化以得到呈淡棕色固体的中间体4 (0.70g, 1.4mmol, 64% 产率)。MS (ESI) m/z: 504 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.2 (s, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 4H), 7.36-7.28 (m, 2H), 6.71-6.63 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.78-3.61 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.29 (s, 12H)。

[0185] 中间体5: (R) - 1- (4-氯苯基) - 3- (2-氧代-1- (4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) 哌啶-3-基) 脲



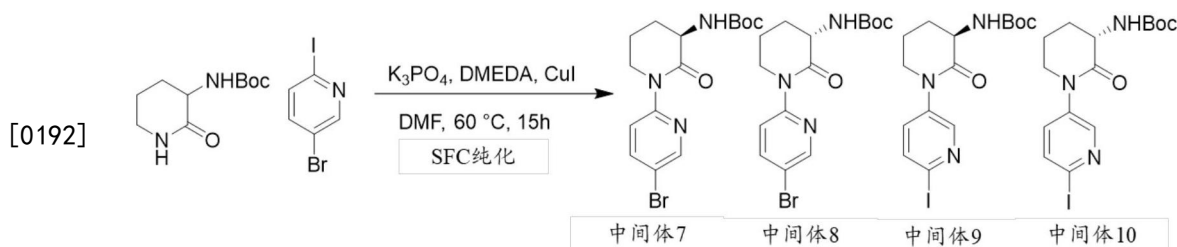
[0187] 向中间体3 (0.50g, 1.2mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液中添加BISPIN (0.45g, 1.8mmol) 和乙酸钾 (0.23g, 2.4mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5min, 并且装填Pd (dppf) Cl<sub>2</sub>·DCM加合物 (0.097g, 0.12mmol)。将反应混合物再次用氮气吹扫3min 并且在60℃下加热16h。将反应混合物冷却, 通过硅藻土垫过滤, 并且用乙酸乙酯 (50mL x 2) 洗涤。将滤液在减压下浓缩, 并且将粗化合物通过柱色谱法纯化以得到呈淡棕色固体的中间体5 (0.50g, 1.1mmol, 90% 产率)。MS (ESI) m/z: 470.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.90 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.68 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.57-6.51 (m, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 3.77-3.62 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.29 (s, 12H)。

[0188] 中间体6: (R) - (1- (5-溴吡啶-2-基) - 2-氧代哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯

[0189] 中间体7: (S) - (1- (5-溴吡啶-2-基) - 2-氧代哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯

[0190] 中间体8: (R) - (1- (6-碘吡啶-3-基) - 2-氧代哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯

[0191] 中间体9: (S) - (1- (6-碘吡啶-3-基) - 2-氧代哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯



[0193] 向在干DMF (10mL) 中含有 (2-氧代哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (4.0g, 19mmol) 的溶

液中添加5-溴-2-碘吡啶(5.3g,19mmol)和磷酸三钾(7.9g,37mmol)。将反应混合物用氮气吹扫30min,并且装填碘化铜(I)(0.36g,1.9mmol)和N,N'-二甲基乙二胺(0.33g,3.7mmol)。将反应混合物再次用氮气吹扫10min并且在60℃下加热15h。将反应混合物冷却,通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯(50mL)洗涤并且将滤液在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化以得到2.3g外消旋混合物,使其进一步经受使用超临界流体色谱法(SFC)的对映异构体分离(方法I)以提供作为单一对映异构体的中间体7-10。

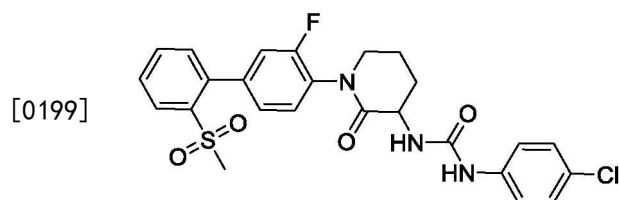
[0194] 中间体7(1.5g,4.1mmol,22%产率)。MS(ESI)  $m/z$ :372(M+H);  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.44(dd,  $J=2.3, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.85-7.81(m, 1H), 7.81-7.76(m, 1H), 5.48(br.s., 1H), 4.47-4.33(m, 2H), 3.75-3.66(m, 1H), 2.61-2.56(m, 1H), 2.07-1.98(m, 2H), 1.70-1.62(m, 1H), 1.48(s, 9H);通过单一分子晶体结构确认中间体7的绝对立体化学。

[0195] 中间体8(0.90g,2.4mmol,13%产率)。MS(ESI)  $m/z$ :372(M+H);  $\delta$ 8.44(dd,  $J=2.3, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.85-7.81(m, 1H), 7.81-7.76(m, 1H), 5.48(br.s., 1H), 4.47-4.33(m, 2H), 3.75-3.66(m, 1H), 2.61-2.56(m, 1H), 2.07-1.98(m, 2H), 1.70-1.62(m, 1H), 1.48(s, 9H)。

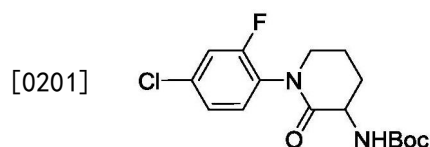
[0196] 中间体9(1.9g,4.6mmol,24%产率)。MS(ESI)  $m/z$ :418(M+H);  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.59(dd,  $J=2.3, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.95(dd,  $J=8.8, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.75(dd,  $J=8.8, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 5.49(br.s., 1H), 4.47-4.33(m, 2H), 3.73-3.66(m, 1H), 2.63-2.53(m, 1H), 2.07-1.98(m, 2H), 1.70-1.60(m, 1H), 1.48(s, 9H)。

[0197] 中间体10(2.2g,5.3mmol,28%产率)。MS(ESI)  $m/z$ :418(M+H);  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.59(dd,  $J=2.3, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.95(dd,  $J=8.8, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.75(dd,  $J=8.8, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 5.49(br.s., 1H), 4.47-4.33(m, 2H), 3.73-3.66(m, 1H), 2.63-2.53(m, 1H), 2.07-1.98(m, 2H), 1.70-1.60(m, 1H), 1.48(s, 9H)。

[0198] 实施例1.1-(4-氯苯基)-3-(1-(3-氟-2'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)脲



[0200] 实施例1A.(1-(4-氯-2-氟苯基)-2-氧代哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



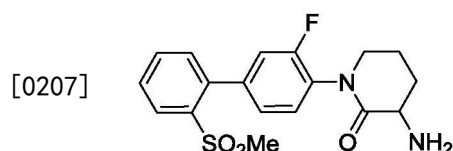
[0202] 将4-氯-2-氟-1-碘苯(5.3g,21mmol)、(2-氧代哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g,9.3mmol)、N,N'-二甲基-1,2-乙二胺(0.25g,2.8mmol)、CuI(0.89g,4.7mmol)和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (6.5g,47mmol)在n-BuOH(20mL)中的混合物用氮气脱气并且加热至100℃过夜。将冷却的反应混合物通过硅藻土垫过滤并且用EtOAc洗涤。将反应溶液浓缩,并且将残余物用EtOAc稀释,用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液洗涤,然后用盐水洗涤。将有机物经 $\text{MgSO}_4$ 干燥并且浓缩以给出粗产物。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题化合物(1.2g,37%产率)。观察到立体中心的部分外消旋。MS(ESI)  $m/z$  343.1(M+H)。

[0203] 实施例1B. (1-(3-氟-2'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯



[0205] 将实施例1A (150mg, 0.44mmol)、(2-(甲基磺酰基)苯基) 硼酸 (260mg, 1.3mmol)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (230mg, 2.2mmol) 和氯 (2-二环己基磷基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基) [2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)] 钯 (II) (47mg, 0.066mmol) 在甲苯 (2.0mL)、EtOH (2.0mL) 和  $\text{H}_2\text{O}$  (0.20mL) 中的混合物用氩气吹扫并且在密封的小瓶中在  $150^\circ\text{C}$  下通过微波辐照加热 1h。将反应混合物浓缩, 并且通过柱色谱法纯化以给出实施例1B (160mg, 79% 产率)。MS (ESI)  $m/z$  463.2 ( $M+H$ )。

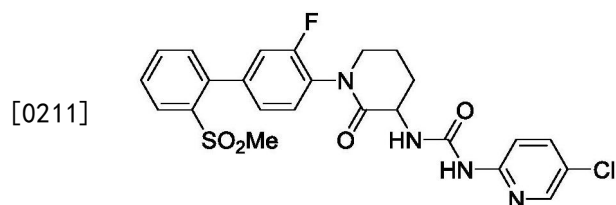
[0206] 实施例1C. 3-氨基-1-(3-氟-2'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基) 哌啶-2-酮



[0208] 向实施例1B (160mg, 0.35mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0mL) 中的溶液中添加在二噁烷中的 HCl (0.87mL, 3.5mmol)。在室温搅拌 6h 后, 将反应混合物浓缩以给出粗产物 (125mg, 99%)。MS (ESI)  $m/z$  363.1 ( $M+H$ )。

[0209] 实施例1. 向实施例1C (30mg, 0.075mmol) 在 DMF (1.0mL) 中的溶液中添加 1-氯-4-异氰酰基苯 (12mg, 0.075mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.11mL, 0.75mmol)。在室温搅拌 1h 后, 将反应混合物过滤, 并且将产物通过反相制备型 HPLC 纯化以给出标题化合物 (55mg, 60% 产率)。MS (ESI)  $m/z$  516.1 ( $M+H$ )。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.50 (s, 1H), 8.25 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 8.05-7.63 (m, 9H), 7.16-6.97 (m, 3H), 6.72 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 4.33-4.10 (m, 1H), 4.04-3.84 (m, 2H), 2.35 (t,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 2.18 (d,  $J=9.8\text{Hz}$ , 2H), 2.04-1.86 (m, 1H)。分析型 HPLC: RT = 1.74min (方法B)。

[0210] 实施例2. 1-(5-氯吡啶-2-基)-3-(1-(3-氟-2'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基) 脒

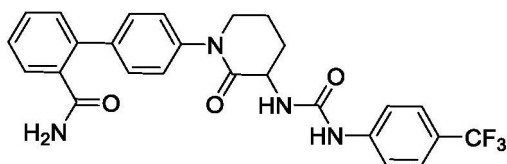


[0212] 向 5-氯吡啶-2-胺 (10mg, 0.078mmol) 在 DCM (0.50mL) 中的溶液中添加吡啶 (0.025mL, 0.31mmol)。搅拌 5min 后, 添加氯甲酸 4-硝基苯酯 (17mg, 0.086mmol), 并且将混合物在室温搅拌过夜。向反应混合物中添加 1C (28mg, 0.078mmol), 然后添加 TEA (0.050mL), 并且将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物浓缩以给出粗产物, 将其通过反相制备型 HPLC 纯化以提供标题化合物 (19mg, 46% 产率)。MS (ESI)  $m/z$  517.0 ( $M+H$ )。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.47 (s, 1H), 8.22 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.84-7.75

(m, 2H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.58 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.36 (d, J=11.0Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.51-4.35 (m, 1H), 3.80-3.56 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.33 (dd, J=11.6, 5.8Hz, 1H), 2.03 (d, J=5.5Hz, 2H), 1.89-1.83 (m, 1H)。分析型HPLC: RT=1.60min (方法A)。

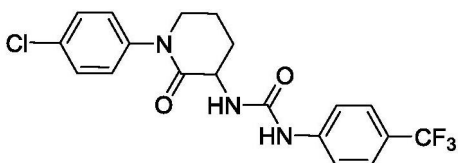
[0213] 实施例3.4'- (2-氧代-3- (3- (4- (三氟甲基) 苯基) 脲基) 哌啶-1-基) - [1,1'-联苯基]-2-甲酰胺

[0214]



[0215] 实施例3A.1- (1- (4-氯苯基) -2-氧代哌啶-3-基) -3- (4- (三氟甲基) 苯基) 脲

[0216]



[0217] 使用实施例1A和1C中所述的方法,由1-氯-4-碘苯合成实施例3A.1. MS (ESI) m/z 412.3 (M+H)。

[0218] 实施例3. 向实施例3A (25mg, 0.061mmol)、(2-氨基甲酰基苯基) 硼酸 (30mg, 0.18mmol) 和CsF (46mg, 0.30mmol) 在CH<sub>3</sub>CN (1.3mL) 和H<sub>2</sub>O (0.20mL) 中的溶液中添加二氯双(三环己基磷) 钯(II) (9.0mg, 0.012mmol)。将反应混合物用氮气吹扫,并且在密封的小瓶中在150℃下通过微波辐照加热0.5h。将反应混合物过滤,并且经由制备型反相HPLC纯化产物以给出标题化合物 (2.1mg, 6.7% 产率)。MS (ESI) m/z 497.3 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.26 (s, 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.49-7.23 (m, 9H), 6.74 (d, J=6.7Hz, 1H), 4.42-4.30 (m, 1H), 3.72 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.52 (br. s., 1H), 2.28 (br. s., 1H), 2.00 (br. s., 2H), 1.82 (br. s., 1H)。分析型HPLC: RT=1.649min (方法B)。

[0219] 以下是使用上述方法或本领域技术人员已知的其变型制备的本发明的式(I)的化合物的另外的实施例。

[0220] 使用实施例1所述的通用程序类似地制备以下实施例4-30。

[0221] 实施例4.4'- (3- (3- (4-氯苯基) 脲基) -2-氧代哌啶-1-基) - [1,1'-联苯基]-2-甲酰胺

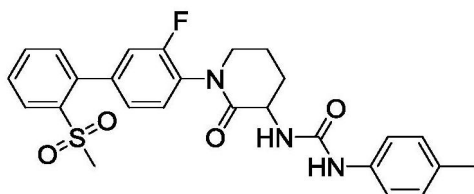
[0222]



[0223] MS (ESI) m/z 462.9 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.94 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54-7.23 (m, 13H), 6.58 (d, J=6.6Hz, 1H), 4.42-4.25 (m, 1H), 3.83-3.60 (m, 2H), 2.34-2.20 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.90-1.69 (m, 1H)。分析型HPLC: RT=1.48min (方法B)。

[0224] 实施例5.1- (1- (3-氟-2'- (甲基磺酰基) - [1,1'-联苯基]-4-基) -2-氧代哌啶-3-基) -3- (对甲苯基) 脲

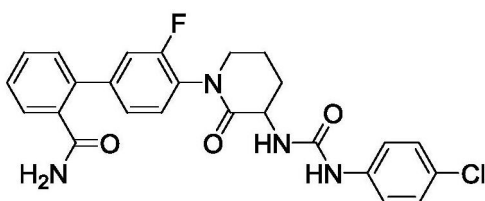
[0225]



[0226] MS (ESI)  $m/z$  495.9 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.60 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.33 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 7.03 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 6.46 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.39-4.27 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.25 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 2.20 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.83 (m, 1H)。分析型HPLC:RT=1.61min(方法B)。

[0227] 实施例6.4'- (3- (3- (4-氯苯基) 脲基) -2-氧代哌啶-1-基) -3'-氟-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺

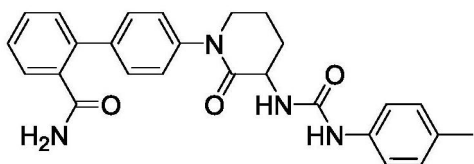
[0228]



[0229] MS (ESI)  $m/z$  481.1 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56-7.38 (m, 8H), 7.34-7.19 (m, 4H), 6.59 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 4.40-4.28 (m, 1H), 3.69-3.49 (m, 2H), 2.27 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 1H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.83 (m, 1H)。分析型HPLC:RT=1.59min(方法B)。

[0230] 实施例7.4'- (2-氧代-3- (3- (对甲苯基) 脲基) 哌啶-1-基) -[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺

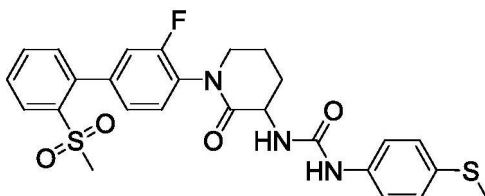
[0231]



[0232] MS (ESI)  $m/z$  443 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.67 (s, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.54-7.23 (m, 11H), 7.04 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 6.48 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.36-4.22 (m, 1H), 3.78-3.63 (m, 1H), 2.27 (m, 5H), 1.98 (m, 2H), 1.85-1.66 (m, 1H)。分析型HPLC:RT=1.39min(方法B)。

[0233] 实施例8.1- (1- (3-氟-2'- (甲基磺酰基) -[1,1'-联苯基]-4-基) -2-氧代哌啶-3-基) -3- (4- (甲硫基) 苯基) 脲

[0234]

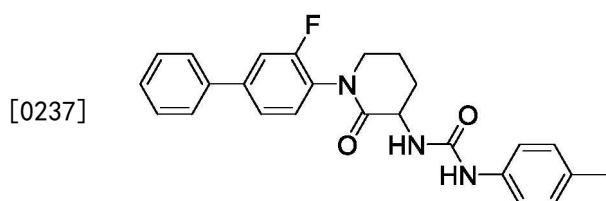


[0235] MS (ESI)  $m/z$  528.1 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.74 (s, 1H), 8.09 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.26 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 6.52 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 4.39-4.27 (m, 1H),



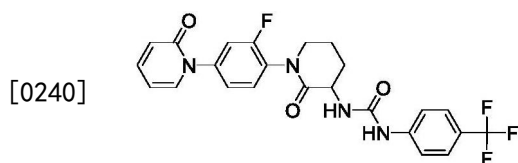
3.65-3.55 (m, 2H) , 2.88 (s, 3H) , 2.39 (s, 3H) , 2.26 (m, 1H) , 2.08-1.96 (m, 2H) , 1.84 (m, 1H) 。  
分析型HPLC:RT=1.65min(方法B)。

[0236] 实施例9.1- (1- (3-氟-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)-3-(对甲苯基)脲



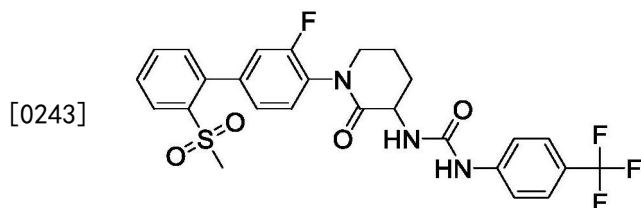
[0238] MS (ESI) m/z 418.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.63 (s, 1H) , 7.84-7.35 (m, 8H) , 7.27 (d, J=8.2Hz, 2H) , 7.04 (d, J=8.1Hz, 2H) , 6.49 (d, J=6.9Hz, 1H) , 4.42-4.27 (m, 1H) , 3.74-3.60 (m, 1H) , 3.57-3.45 (m, 1H) , 2.29 (m, 1H) , 2.21 (s, 3H) , 2.01 (m, 2H) , 1.82 (m, 1H) 。分析型HPLC:RT=2.06min(方法B)。

[0239] 实施例10.3- {1-[2-氟-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-1-基)苯基]-2-氧代哌啶-3-基}-1-[4-(三氟甲基)苯基]脲



[0241] MS (ESI) m/z 488.8 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.18 (s, 1H) , 7.76-7.44 (m, 8H) , 7.30 (d, J=8.2Hz, 1H) , 6.72 (d, J=7.2Hz, 1H) , 6.51 (d, J=9.2Hz, 1H) , 6.37 (t, J=6.6Hz, 1H) , 4.45-4.28 (m, 1H) , 3.80-3.64 (m, 2H) , 2.26 (d, J=5.3Hz, 1H) , 2.02 (m, 2H) , 1.87 (m, 1H) 。分析型HPLC:RT=1.55min(方法B)。

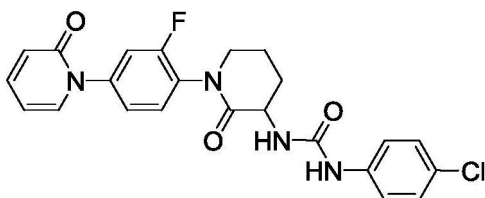
[0242] 实施例11.1- (1- (3-氟-2'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲



[0244] MS (ESI) m/z 550.1 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.19 (s, 1H) , 8.11 (d, J=7.7Hz, 1H) , 7.78 (t, J=7.3Hz, 1H) , 7.71 (t, J=7.6Hz, 1H) , 7.64-7.55 (m, 4H) , 7.51-7.44 (m, 2H) , 7.37 (d, J=11.0Hz, 1H) , 7.29 (d, J=7.9Hz, 1H) , 6.73 (d, J=6.9Hz, 1H) , 4.44-4.32 (m, 1H) , 3.78-3.62 (m, 2H) , 2.90 (s, 3H) , 2.31 (m, 1H) , 2.04 (m, 2H) , 1.93-1.79 (m, 1H) 。分析型HPLC:RT=1.86min(方法A)。

[0245] 实施例12.1- (4-氯苯基)-3-{1-[2-氟-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-1-基)苯基]-2-氧代哌啶-3-基}脲

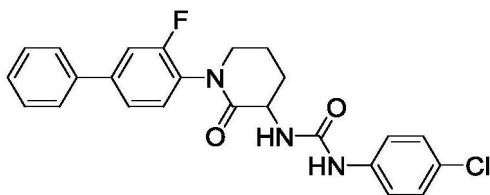
[0246]



[0247] MS (ESI)  $m/z$  455.2 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.87 (s, 1H), 7.65 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.57-7.37 (m, 5H), 7.32-7.17 (m, 3H), 6.59 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (s, 1H), 6.37 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.56-4.29 (m, 1H), 3.85-3.62 (m, 2H), 2.26 (m, 5.6Hz, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.85 (m, 1H). 分析型HPLC: RT=1.47min (方法A)。

[0248] 实施例13.1- (4-氯苯基)-3- (1- (3-氟-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基) 脲

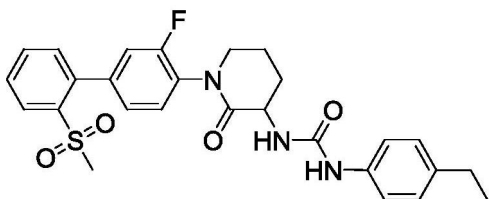
[0249]



[0250] MS (ESI)  $m/z$  438.2 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.90 (s, 1H), 7.81-7.38 (m, 10H), 7.32-7.21 (m, 2H), 6.59 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 4.40-4.27 (m, 1H), 3.67-3.41 (m, 2H), 2.28 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.84 (m, 1H). 分析型HPLC: RT=2.02min (方法A)。

[0251] 实施例14.1- (4-乙基苯基)-3- (1- (3-氟-2'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基) 脲

[0252]



[0253] MS (ESI)  $m/z$  510.3 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.37 (d,  $J=10.9\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 3H), 7.06 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 6.48 (m, 1H), 4.42-4.28 (m, 1H), 3.76-3.60 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.14 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H). 分析型HPLC: RT=1.79min (方法B)。

[0254] 实施例15.1- (4-乙基苯基)-3- (1- (3-氟-2'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基) 脲

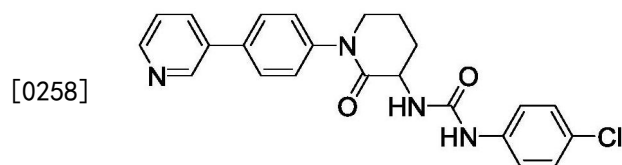
[0255]



[0256] MS (ESI)  $m/z$  400.9 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.92 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (d,  $J=4.1\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.60-7.41 (m, 3H), 7.29 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.49 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 4.56-4.17 (m, 1H), 3.89-3.64 (m, 2H), 2.30 (dd,  $J=11.9, 5.8\text{Hz}$ , 1H), 2.22 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.86-

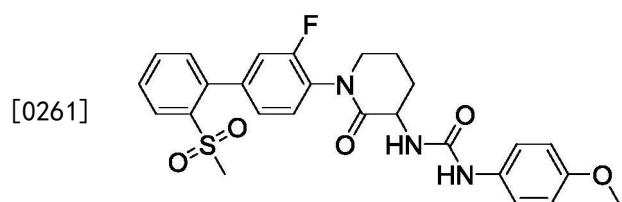
1.68 (m, 1H)。分析型HPLC:RT=1.47min(方法B)。

[0257] 实施例16.1-(4-氯苯基)-3-(2-氧代-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)哌啶-3-基)脲



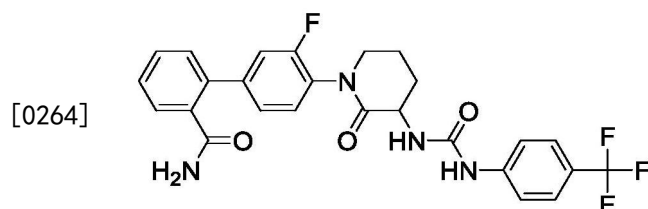
[0259] MS (ESI)  $m/z$  421.1 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.93 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.11 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.55-7.39 (m, 5H), 7.27 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 6.58 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.39-4.20 (m, 1H), 3.82-3.62 (m, 2H), 2.29 (m, 5.8Hz, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.85-1.67 (m, 1H)。分析型HPLC:RT=1.56min(方法B)。

[0260] 实施例17.1-(1-(3-氟-2'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)-3-(4-甲氧基苯基)脲



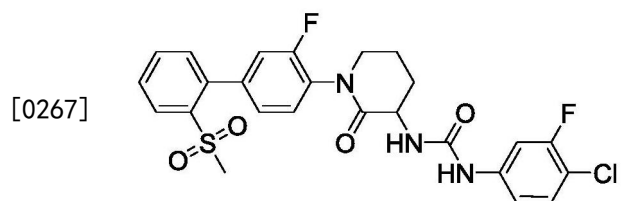
[0262] MS (ESI)  $m/z$  511.8 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.53 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.36 (d,  $J=10.9\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 3H), 6.82 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.42 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 4.42-4.28 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 4H), 3.48-3.34 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.83 (m, 1H)。分析型HPLC:RT=1.46min(方法B)。

[0263] 实施例18.3'-氟-4'-(2-氧代-3-(3-(4-(三氟甲基)苯基)脲基)哌啶-1-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺



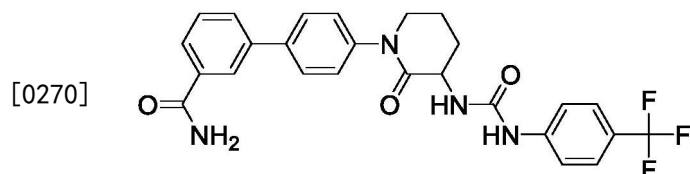
[0265] MS (ESI)  $m/z$  515.2 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.20 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (s, 4H), 7.51-7.38 (m, 6H), 7.34-7.21 (m, 2H), 6.71 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.42-4.24 (m, 1H), 3.76-3.48 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.85 (m, 1H)。分析型HPLC:RT=1.73min(方法B)。

[0266] 实施例19.1-(4-氯-3-氟苯基)-3-(1-(3-氟-2'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)脲



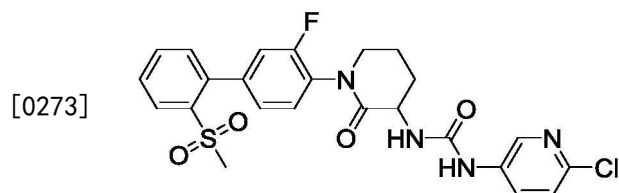
[0268] MS (ESI)  $m/z$  534.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.12 (s, 1H), 8.09 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.85-7.59 (m, 3H), 7.51-7.24 (m, 5H), 7.08 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 6.68 (d,  $J=7.1$ Hz, 1H), 4.42-4.28 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.91-1.54 (m, 1H)。分析型HPLC: RT=1.93min (方法B)。

[0269] 实施例20.4'- (2-氧代-3- (3- (4- (三氟甲基) 苯基) 脲基) 哌啶-1-基) - [1,1'-联苯基]-3-甲酰胺



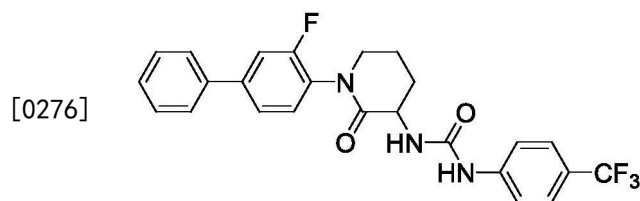
[0271] MS (ESI)  $m/z$  497.3 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.24 (s, 1H), 8.21-8.11 (m, 2H), 7.83 (d,  $J=7.5$ Hz, 2H), 7.74 (d,  $J=8.2$ Hz, 2H), 7.65-7.52 (m, 5H), 7.41 (d,  $J=7.7$ Hz, 3H), 6.75 (d,  $J=6.6$ Hz, 1H), 4.40-4.21 (m, 1H), 3.71 (br. s., 2H), 2.26 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.84 (m, 1H)。分析型HPLC: RT=1.68min (方法B)。

[0272] 实施例21.1- (6-氯吡啶-3-基) -3- (1- (3-氟-2'- (甲基磺酰基) - [1,1'-联苯基]-4-基) -2-氧代哌啶-3-基) 脲



[0274] MS (ESI)  $m/z$  517.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.12 (s, 1H), 8.41 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H), 8.11 (d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J=8.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.83-7.67 (m, 2H), 7.51-7.24 (m, 5H), 6.77 (d,  $J=7.0$ Hz, 1H), 4.45-4.23 (m, 1H), 3.75-3.56 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.40-2.26 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 1H)。分析型HPLC: RT=1.64min (方法A)。

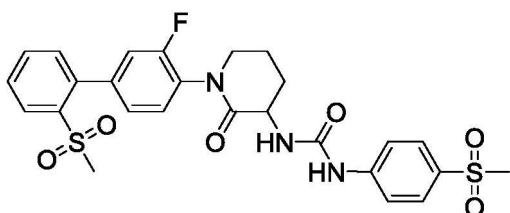
[0275] 实施例22.1- (1- (3-氟- [1,1'-联苯基]-4-基) -2-氧代哌啶-3-基) -3- (4- (三氟甲基) 苯基) 脲



[0277] MS (ESI)  $m/z$  472.2 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.22 (s, 1H), 7.72 (d,  $J=7.5$ Hz, 2H), 7.65-7.54 (m, 6H), 7.51-7.28 (m, 3H), 6.74 (d,  $J=6.8$ Hz, 1H), 4.44-4.30 (m, 1H), 3.73-3.58 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.86 (m, 1H)。分析型HPLC: RT=2.18min (方法B)。

[0278] 实施例23.1- (1- (3-氟-2'- (甲基磺酰基) - [1,1'-联苯基]-4-基) -2-氧代哌啶-3-基) -3- (4- (甲基磺酰基) 苯基) 脲

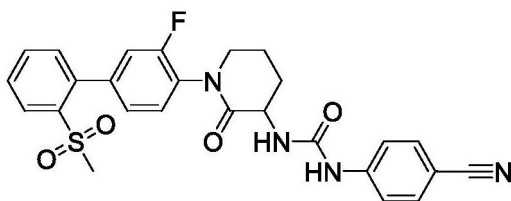
[0279]



[0280] MS (ESI)  $m/z$  560.2 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.34 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.85-7.58 (m, 6H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.38-7.22 (m, 2H), 6.79 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 4.46-4.29 (m, 1H), 3.82-3.46 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.95-2.85 (m, 3H), 2.29 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 2.04 (br. s., 2H), 1.89 (s, 1H). 分析型HPLC: RT=1.46min (方法B)。

[0281] 实施例24.1- (4-氰基苯基)-3-(1-(3-氟-2'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)脲

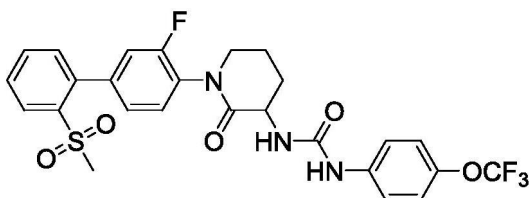
[0282]



[0283] MS (ESI)  $m/z$  507.2 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.53 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.36 (d,  $J=10.9\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 3H), 6.82 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.42 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 4.42-4.28 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.83 (m, 1H). 分析型HPLC: RT=1.57min (方法B)。

[0284] 实施例25.1- (1-(3-氟-2'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲

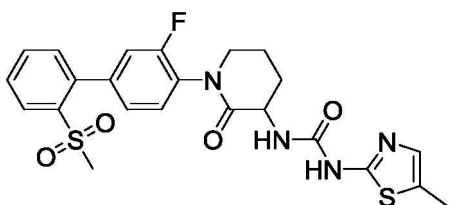
[0285]



[0286] MS (ESI)  $m/z$  566.3 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.96 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.37 (d,  $J=10.9\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 6.60 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 4.42-4.31 (m, 1H), 3.76-3.59 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 1H). 分析型HPLC: RT=1.88min (方法A)。

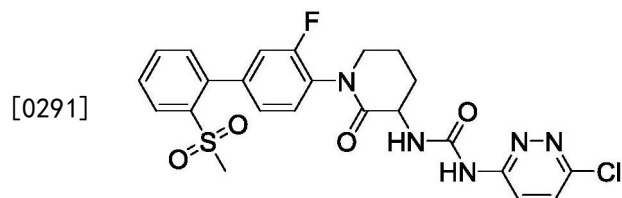
[0287] 实施例26.1- (1-(3-氟-2'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)脲

[0288]



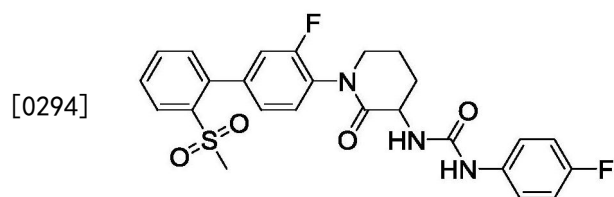
[0289] MS (ESI)  $m/z$  502.8 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.11 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.83-7.69 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.39-7.25 (m, 2H), 7.08-6.93 (m, 2H), 4.47-4.23 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.29 (s, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H)。分析型HPLC: RT=1.32min (方法A)。

[0290] 实施例27.1- (6-氯吡嗪-3-基)-3- (1- (3-氟-2'- (甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基) 脲



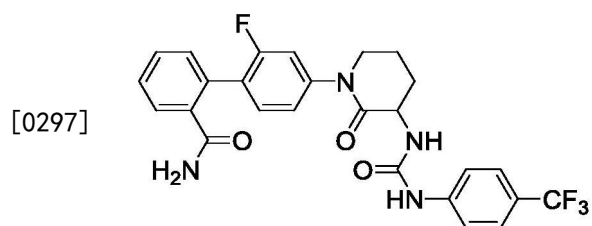
[0292] MS (ESI)  $m/z$  518.2 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (s, 1H), 8.22-7.98 (m, 2H), 7.88-7.63 (m, 4H), 7.51-7.39 (m, 2H), 7.32-7.18 (m, 2H), 4.67-4.32 (m, 1H), 3.69 (br. s., 2H), 2.89 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.89 (m, 1H)。分析型HPLC: RT=1.46min (方法A)。

[0293] 实施例28.1- (1- (3-氟-2'- (甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)-3- (4-氟苯基) 脲



[0295] MS (ESI)  $m/z$  500 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.76 (s, 1H), 8.09 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 3H), 7.26 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (m, 2H), 6.51 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 4.40-4.28 (m, 1H), 3.67-3.52 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.84 (m, 1H)。分析型HPLC: RT=1.54min (方法B)。

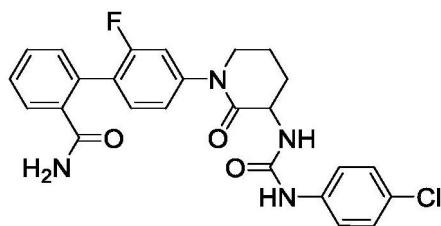
[0296] 实施例29.2'-氟-4'- (2-氧代-3- (3- (4- (三氟甲基) 苯基) 脲基) 哌啶-1-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺



[0298] MS (ESI)  $m/z$  515 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.30 (s, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.63-7.11 (m, 12H), 6.77 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 4.50-4.30 (m, 1H), 3.75 (d,  $J=19.2\text{Hz}$ , 2H), 2.38-2.20 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 1H)。分析型HPLC: RT=1.64min (方法A)。

[0299] 实施例30.4'- (3- (3- (4-氯苯基) 脲基)-2-氧代哌啶-1-基)-2'-氟-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺

[0300]

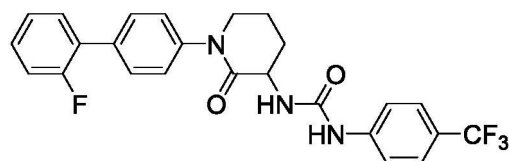


[0301] MS (ESI)  $m/z$  481 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.97 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59-7.10 (m, 12H), 6.59 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.44-4.31 (m, 1H), 3.85-3.67 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.80 (m, 1H)。分析型HPLC: RT=1.63min (方法A)。

[0302] 使用上实施例2或3所述的程序类似地制备实施例31-53。

[0303] 实施例31.1- (1- (2'-氟-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)-3- (4- (三氟甲基) 苯基) 脲

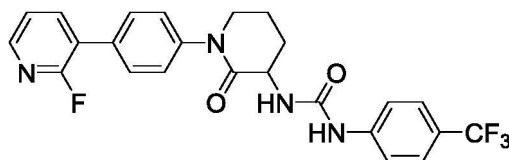
[0304]



[0305] MS (ESI)  $m/z$  472.3 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.19 (s, 1H), 7.73-7.49 (m, 7H), 7.40 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 3H), 7.32-7.19 (m, 2H), 6.70 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.42-4.23 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 2H), 2.33-2.19 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.84 (m, 1H)。分析型HPLC: RT=2.14min (方法B)。

[0306] 实施例32.1- (1- (4- (2-氟吡啶-3-基) 苯基)-2-氧代哌啶-3-基)-3- (4- (三氟甲基) 苯基) 脲

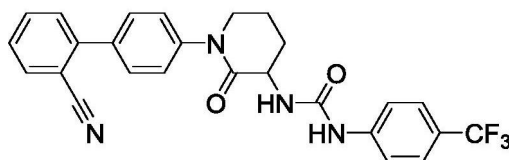
[0307]



[0308] MS (ESI)  $m/z$  473 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.22 (s, 1H), 8.32-8.04 (m, 2H), 7.75-7.55 (m, 6H), 7.49-7.32 (m, 3H), 6.71 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 4.48-4.29 (m, 1H), 3.82-3.62 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.88-1.64 (m, 1H)。分析型HPLC: RT=1.91min (方法B)。

[0309] 实施例33.1- (1- (2'-氰基-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)-3- (4- (三氟甲基) 苯基) 脲

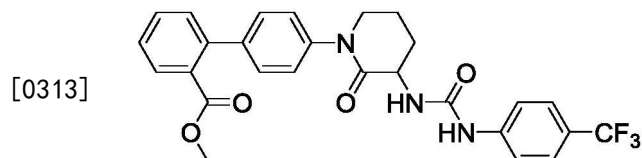
[0310]



[0311] MS (ESI)  $m/z$  479.2 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.23 (s, 1H), 7.94 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.83-7.74 (m, 1H), 7.68-7.54 (m, 8H), 7.48 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 6.72 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 4.45-4.25 (m, 1H), 3.92-3.68 (m, 2H), 2.28 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.65 (s, 1H)。分析型HPLC: RT=1.89min (方法A)。

[0312] 实施例34.4'- (2-氧代-3- (3- (4- (三氟甲基) 苯基) 脲基) 哌啶-1-基)-[1,1'-联苯

基]-2-甲酸甲酯



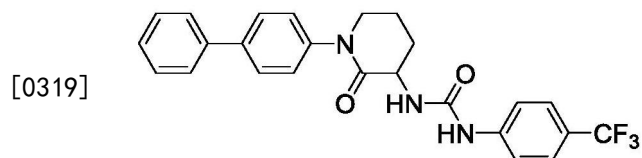
[0314] MS (ESI)  $m/z$  512 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.21 (s, 1H), 7.73 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.63-7.55 (m, 5H), 7.50-7.25 (m, 6H), 6.69 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 4.42-4.24 (m, 1H), 3.75 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.60 (s, 3H), 2.29 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 1.79 (m, 2H), 1.44-1.07 (m, 1H). 分析型HPLC: RT=2.09min (方法A)。

[0315] 实施例35.1-(2-氧代-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)哌啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲



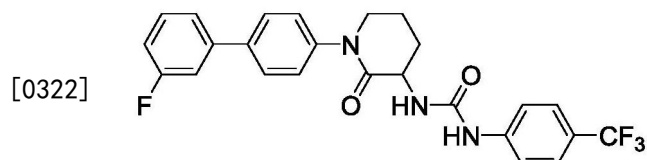
[0317] MS (ESI)  $m/z$  455.1 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.23 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.57 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.63-7.32 (m, 7H), 6.71 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.44-4.31 (m, 1H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 1H). 分析型HPLC: RT=1.37min (方法A)。

[0318] 实施例36.1-(1-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲



[0320] MS (ESI)  $m/z$  454.3 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.21 (s, 1H), 7.74-7.55 (m, 8H), 7.50-7.32 (m, 5H), 6.70 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 4.44-4.28 (m, 1H), 3.81-3.54 (m, 2H), 2.28 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.88-1.72 (m, 1H). 分析型HPLC: RT=2.12min (方法A)。

[0321] 实施例37.1-(1-(3'-氟-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲



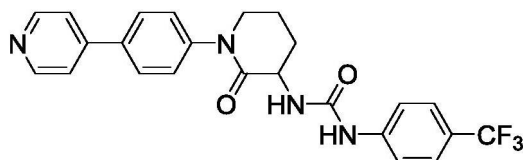
[0323] MS (ESI)  $m/z$  472.2 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.20 (s, 1H), 7.72 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.62-7.36 (m, 9H), 7.18 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 3.78-3.56 (m, 2H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.84 (m, 1H). 分析型HPLC: RT=2.1min (方法A)。

[0324] 实施例38.1-(2-氧代-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)哌啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲



基) 脲

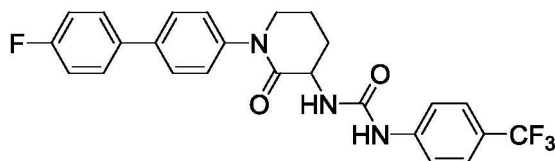
[0325]



[0326] MS (ESI)  $m/z$  454.9 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.19 (s, 1H), 8.61 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 2H), 7.82 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.72 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 7.58 (s, 4H), 7.45 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.70 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 4.44-4.30 (m, 1H), 3.83-3.66 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.85 (m, 1H). 分析型HPLC: RT=1.67min (方法B)。

[0327] 实施例39.1-(1-(4'-氟-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲

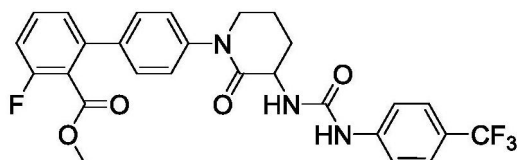
[0328]



[0329] MS (ESI)  $m/z$  472 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.22 (s, 1H), 7.81-7.52 (m, 8H), 7.39 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.29 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 6.70 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 4.47-4.28 (m, 1H), 3.82-3.59 (m, 2H), 2.38-2.21 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.84 (m, 1H). 分析型HPLC: RT=2.04min (方法A)。

[0330] 实施例40.3-氟-4'-(2-氧代-3-(3-(4-(三氟甲基)苯基)脲基)哌啶-1-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯

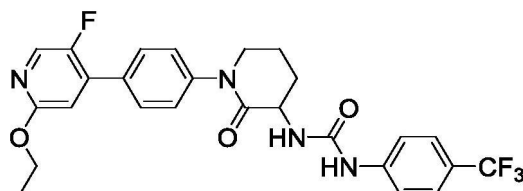
[0331]



[0332] MS (ESI)  $m/z$  530.4 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.38 (s, 1H), 7.70-7.53 (m, 5H), 7.42-7.29 (m, 6H), 6.90 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 4.45-4.29 (m, 1H), 3.86-3.71 (m, 1H), 3.67-3.37 (m, 4H), 2.11-1.62 (m, 3H), 1.41-1.05 (m, 1H). 分析型HPLC: RT=2.15min (方法B)。

[0333] 实施例41.1-(1-(4-(2-乙氧基-5-氟吡啶-4-基)苯基)-2-氧代哌啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲

[0334]



[0335] MS (ESI)  $m/z$  517.3 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75-7.55 (m, 6H), 7.46 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.98 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 6.73 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.45-4.25 (m, 3H), 3.91-3.68 (m, 2H), 3.54-3.41 (m, 3H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.85 (m, 1H). 分析型HPLC: RT=2.17min (方法B)。

[0336] 实施例42.4'-(2-氧代-3-(3-(4-(三氟甲基)苯基)脲基)哌啶-1-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯

基]-2-羧酸

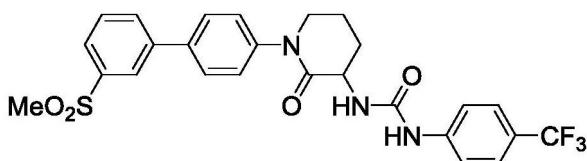
[0337]



[0338] MS (ESI)  $m/z$  498.1 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.51 (s, 1H), 7.78-7.53 (m, 5H), 7.47-7.17 (m, 7H), 6.99 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 4.43-4.24 (m, 1H), 3.75-3.57 (m, 2H), 2.29 (d,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 1.98 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H), 1.86-1.63 (m, 1H). 分析型HPLC: RT=1.92min (方法A)。

[0339] 实施例43.1- (1- (3'- (甲基磺酰基) -[1,1'-联苯基]-4-基) -2-氧代哌啶-3-基) -3- (4- (三氟甲基) 苯基) 脲

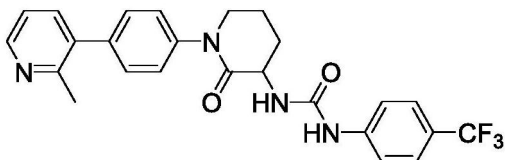
[0340]



[0341] MS (ESI)  $m/z$  532.1 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.77-7.69 (m, 3H), 7.58 (s, 4H), 7.45 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.74 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 4.33 (d,  $J=11.6\text{Hz}$ , 1H), 3.88-3.66 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.26 (d,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.82 (s, 1H). 分析型HPLC: RT=1.78min (方法B)。

[0342] 实施例44.1- (1- (4- (2-甲基吡啶-3-基) 苯基) -2-氧代哌啶-3-基) -3- (4- (三氟甲基) 苯基) 脲

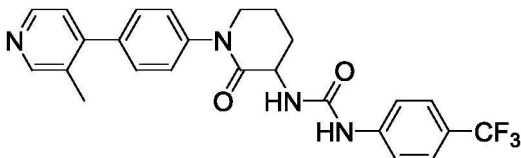
[0343]



[0344] MS (ESI)  $m/z$  468.9 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.24 (s, 1H), 8.66 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.61-7.34 (m, 8H), 6.73 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 4.48-4.33 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 2H), 2.66-2.54 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.87 (m, 1H). 分析型HPLC: RT=1.9min (方法B)。

[0345] 实施例45.1- (1- (4- (3-甲基吡啶-4-基) 苯基) -2-氧代哌啶-3-基) -3- (4- (三氟甲基) 苯基) 脲

[0346]

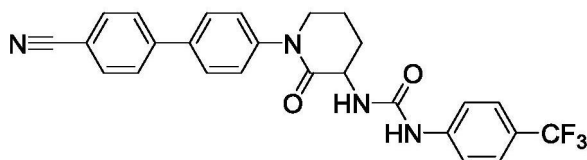


[0347] MS (ESI)  $m/z$  469.1 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.28 (s, 1H), 8.62-8.37 (m, 2H), 7.71-7.52 (m, 4H), 7.45 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 4H), 7.26 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 4.42-4.29 (m, 1H), 3.86-3.66 (m, 2H), 2.28 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 1H). 分析型HPLC: RT=1.76min (方法B)。

[0348] 实施例46.1- (1- (4'-氰基-[1,1'-联苯基]-4-基) -2-氧代哌啶-3-基) -3- (4- (三

氟甲基) 苯基) 脲

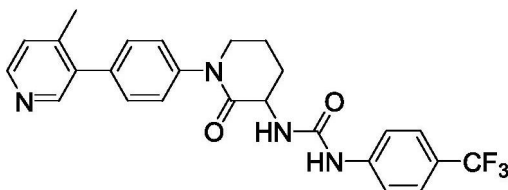
[0349]



[0350] MS (ESI)  $m/z$  479.2 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.24 (s, 1H), 8.03-7.86 (m, 4H), 7.78 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.65-7.53 (m, 4H), 7.46 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 6.73 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 4.47-4.28 (m, 1H), 3.81-3.62 (m, 1H), 3.55-3.32 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.92-1.64 (m, 1H). 分析型HPLC: RT=2min (方法A)。

[0351] 实施例47.1- (1- (4- (4-甲基吡啶-3-基) 苯基) -2-氧代哌啶-3-基) -3- (4- (三氟甲基) 苯基) 脲

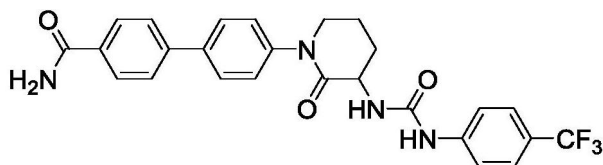
[0352]



[0353] MS (ESI)  $m/z$  468.9 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.26 (s, 1H), 8.55-8.37 (m, 2H), 7.59 (s, 4H), 7.49-7.40 (m, 4H), 7.26 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 6.74 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 4.44-4.25 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.71-3.50 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.89-1.56 (m, 2H). 分析型HPLC: RT=1.83min (方法B)。

[0354] 实施例48.4'- (2-氧代-3- (3- (4- (三氟甲基) 苯基) 脲基) 哌啶-1-基) -[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺

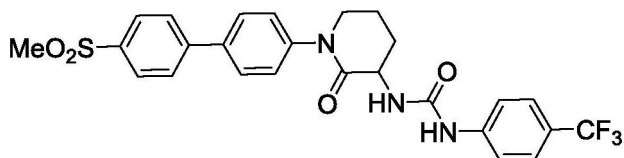
[0355]



[0356] MS (ESI)  $m/z$  497.1 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.24 (s, 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.96 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.83-7.72 (m, 4H), 7.68-7.54 (m, 4H), 7.47-7.35 (m, 3H), 6.72 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 4.46-4.33 (m, 1H), 3.88-3.65 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.84 (m, 1H). 分析型HPLC: RT=1.61min (方法B)。

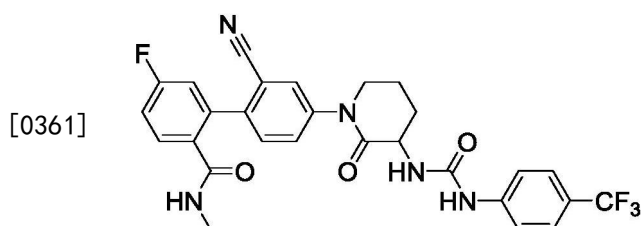
[0357] 实施例49.1- (1- (4'- (甲基磺酰基) -[1,1'-联苯基]-4-基) -2-氧代哌啶-3-基) -3- (4- (三氟甲基) 苯基) 脲

[0358]



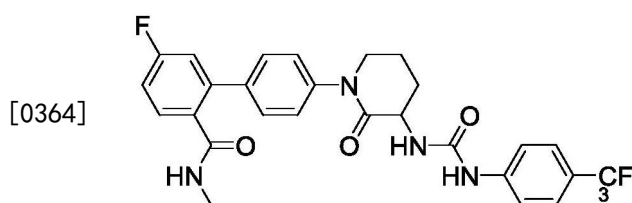
[0359] MS (ESI)  $m/z$  532 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.59 (br. s., 1H), 8.09-7.94 (m, 4H), 7.80 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.70-7.43 (m, 6H), 7.10 (br. s., 1H), 4.41-4.28 (m, 1H), 3.94-3.63 (m, 2H), 2.63-2.49 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 1H). 分析型HPLC: RT=1.71min (方法A)。

[0360] 实施例50.2'-氰基-5-氟-N-甲基-4'-(2-氧代-3-(3-(4-(三氟甲基)苯基)脲基)哌啶-1-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺



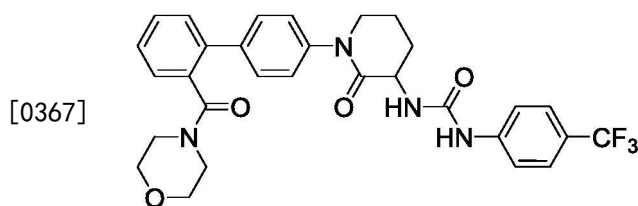
[0362] MS (ESI)  $m/z$  554 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.15 (d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.66 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.55 (dd,  $J=8.4, 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.35-7.23 (m, 1H), 7.20 (dd,  $J=9.8, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.99-6.79 (m, 2H), 6.32 (s, 2H), 4.32 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 3.14 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 2.58 (d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 3H), 2.03-1.59 (m, 4H). 分析型HPLC: RT=1.74min (方法A)。

[0363] 实施例51.5-氟-N-甲基-4'-(2-氧代-3-(3-(4-(三氟甲基)苯基)脲基)哌啶-1-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺



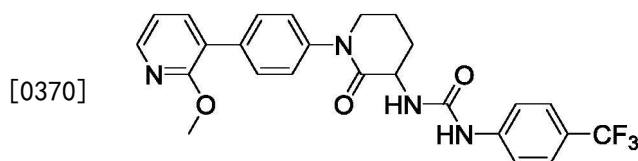
[0365] MS (ESI)  $m/z$  528.8 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.22 (s, 1H), 8.15 (d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (s, 4H), 7.49-7.09 (m, 7H), 6.69 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.44-4.24 (m, 1H), 3.86-3.53 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.28 (dd,  $J=12.1, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.86-1.69 (m, 1H). 分析型HPLC: RT=1.69min (方法B)。

[0366] 实施例52.1-(1-(2'-(吗啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲



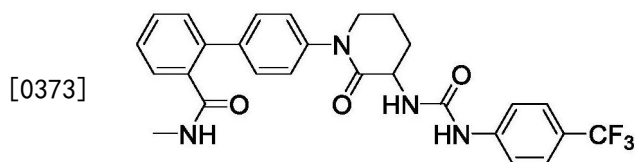
[0368] MS (ESI)  $m/z$  567.2 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.22 (s, 1H), 7.68-7.26 (m, 12H), 6.81-6.59 (m, 1H), 4.34 (br. s., 1H), 3.74-3.49 (m, 2H), 3.31-3.05 (m, 2H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.80-2.63 (m, 2H), 2.42 (d,  $J=11.4\text{Hz}$ , 1H), 2.28 (d,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.89-1.72 (m, 2H). 分析型HPLC: RT=1.88min (方法B)。

[0369] 实施例53.1-(1-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯基)-2-氧代哌啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲

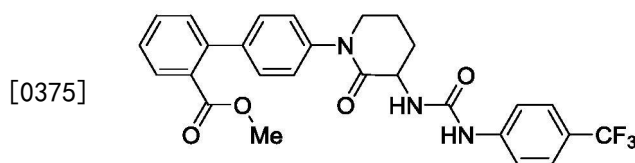


[0371] MS (ESI)  $m/z$  484.9 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.21 (s, 1H), 8.26-8.10 (m, 1H), 7.85-7.72 (m, 1H), 7.66-7.52 (m, 6H), 7.35 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.15-6.94 (m, 1H), 6.77-6.63 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73-3.58 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.87-1.68 (m, 1H)。分析型HPLC: RT=2.01min (方法B)。

[0372] 实施例54.N-甲基-4'-(2-氧代-3-(3-(4-(三氟甲基)苯基)脲基)哌啶-1-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺

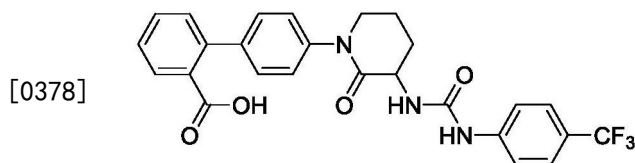


[0374] 实施例54A.4'-(2-氧代-3-(3-(4-(三氟甲基)苯基)脲基)哌啶-1-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯



[0376] 由实施例3A和2-(甲氧基羰基)苯基)硼酸以与制备实施例3中所述的途径类似的途径合成实施例54A。MS (ESI)  $m/z$  512.5 (M+H)。

[0377] 实施例54B.4'-(2-氧代-3-(3-(4-(三氟甲基)苯基)脲基)哌啶-1-基)-[1,1'-联苯基]-2-羧酸



[0379] 向实施例54A (100mg, 0.20mmol) 在THF (1.0mL)、MeOH (1.0mL) 和H<sub>2</sub>O (0.20mL) 中的溶液中添加LiOH·H<sub>2</sub>O (41mg, 0.98mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应溶液用EtOAc和1N HCl稀释, 分离各层, 并且将水层用EtOAc (2x) 萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并且浓缩以给出粗产物 (80mg, 0.16mmol)。MS (ESI)  $m/z$  498.4 (M+H)。

[0380] 实施例54. 将实施例54B (40mg, 0.080mmol)、甲胺 (0.015mL, 0.40mmol)、HATU (61mg, 0.16mmol) 和Et<sub>3</sub>N (0.11mL, 0.80mmol) 在DMF (1.0mL) 中的混合物在室温下搅拌5h。将反应溶液过滤, 并且经由反相制备型HPLC纯化产物以给出标题化合物 (2.0mg, 0.0038mmol)。MS (ESI)  $m/z$  511.0 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.29 (s, 1H), 8.18-8.07 (m, 1H), 7.61 (m, 5H), 7.36 (m, 7H), 6.86-6.65 (m, 1H), 4.46-4.31 (m, 1H), 3.81-3.63 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.01 (m, 2H)。分析型HPLC: RT=1.649min (方法A)。

[0381] 实施例55.N,N-二甲基-4'-(2-氧代-3-(3-(4-(三氟甲基)苯基)脲基)哌啶-1-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺

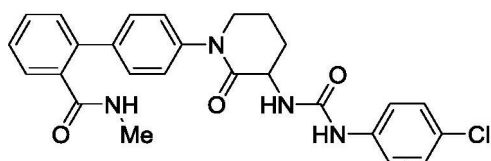
[0382]



[0383] 使用实施例54中所述的程序合成实施例55。MS (ESI)  $m/z$  525.2 (M+H)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.58 (s, 1H), 7.79-7.29 (m, 12H), 7.10 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.46-4.28 (m, 1H), 3.80-3.57 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.27 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 2.00 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 1H)。分析型HPLC: RT=1.76min (方法A)。

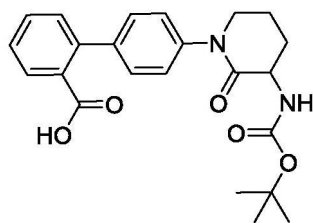
[0384] 实施例56.4'- (3- (3- (4-氯苯基) 脲基) -2-氧代哌啶-1-基) -N-甲基- [1,1'-联苯基] -2-甲酰胺

[0385]



[0386] 实施例56A.4'- (3- ((叔丁氧基羰基) 氨基) -2-氧代哌啶-1-基) - [1,1'-联苯基] -2-羧酸

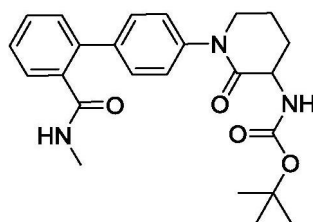
[0387]



[0388] 由1-氯-4-碘苯和2-硼苯甲酸以与制备实施例1A和实施例1B中所述的途径类似的途径制备实施例56A。MS (ESI)  $m/z$  411.3 (M+H)。

[0389] 实施例56B. (1- (2'- (甲基氨基甲酰基) - [1,1'-联苯基] -4-基) -2-氧代哌啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯

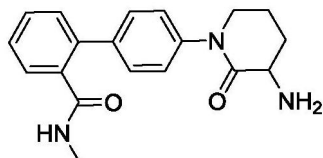
[0390]



[0391] 使用制备实施例4中所述的酰胺偶联条件,从实施例56A制备实施例56B。MS (ESI)  $m/z$  424.3 (M+H)。

[0392] 实施例56C.4'- (3-氨基-2-氧代哌啶-1-基) -N-甲基- [1,1'-联苯基] -2-甲酰胺

[0393]

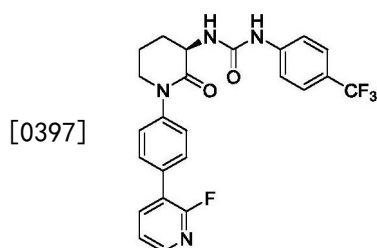


[0394] 使用制备实施例1C中所述的脱保护条件,从实施例56B制备实施例56C。MS (ESI)  $m/z$  324.1 (M+H)。

[0395] 使用制备实施例1中所述的条件,由实施例5C和1-氯-4-异氰酰基苯制备实施例

56。MS (ESI)  $m/z$  477.4 (M+H)。

[0396] 实施例57: (R)-1-(1-(4-(2-氟吡啶-3-基)苯基)-2-氧代哌啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲



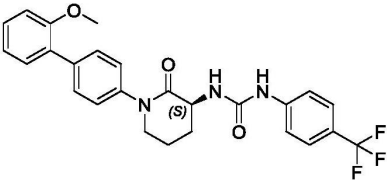
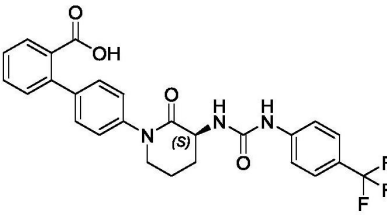
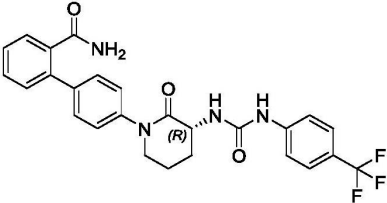
[0398] 向中间体1在1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加磷酸三钾 (23mg, 0.13mmol) 和 (2-氟吡啶-3-基) 硼酸 (11mg, 0.079mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5min, 并且装填Pd (dppf)  $Cl_2$ .DCM加合物 (5.4mg, 6.6 $\mu$ mol)。将反应混合物再次用氮气吹扫3min, 并且在60℃下加热15h。将混合物冷却, 通过硅藻土垫过滤, 并且将滤液在减压下浓缩以得到粗产物, 将其通过反相色谱法纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物 (11mg, 34%, 0.023mmol)。MS (ESI)  $m/z$ : 473.1 (M+H);  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.22 (s, 1H), 8.25 (d,  $J=5.14$ Hz, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 7.68-7.56 (m, 6H), 7.51-7.44 (m, 3H), 6.70 (d,  $J=6.60$ Hz, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 1H)。分析型HPLC: RT = 2.08min, (方法F)。

[0399] 通过使用适当的硼酸, 使用与实施例57中所示的程序类似的程序从中间体1-3制造表2中的以下实施例。

[0400] 表2.

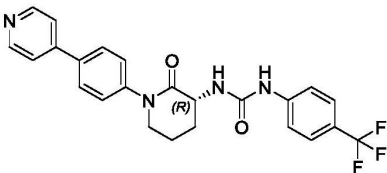
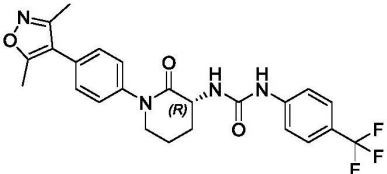
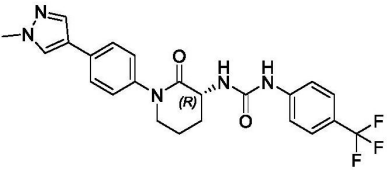
实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	$^1H$ NMR
[0401]  58		484.2	方法E, RT = 1.80 min, 97.6%	$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9.23 (s, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 5H), 7.44 - 7.29 (m, 6H), 7.24 (dd, $J=7.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 5.14 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.45 - 4.30 (m, 3H), 3.83 - 3.68 (m, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.89 - 1.75 (m, 1H)

[0402]

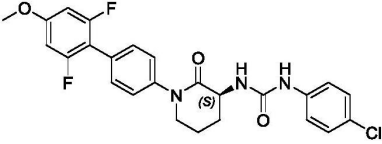
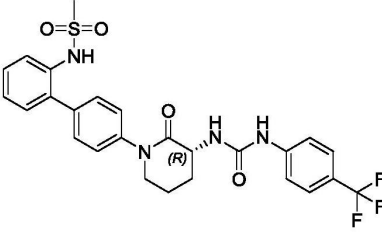
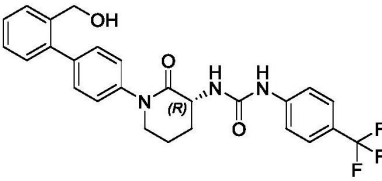
实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
59		484.2	方法E, RT = 2.12 min, 96.3%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.22 (s, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 4H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 4H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 5H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.89 - 1.72 (m, 1H)
60		498.2	方法E, RT = 1.79 min, 98%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.50 (br. s., 1H), 7.65 - 7.50 (m, 5H), 7.46 - 7.27 (m, 6H), 6.99 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.72 (br. s., 1H), 6.31 - 6.30 (m, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 1H)
61		497.1	方法F, RT = 1.811 min, 99.2%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.23 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 4H), 7.51-7.29 (m, 9H), 6.69 (d, <i>J</i> = 6.60 Hz, 1H), 4.39-4.33 (s, 1H), 3.79-3.69 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 1H)。



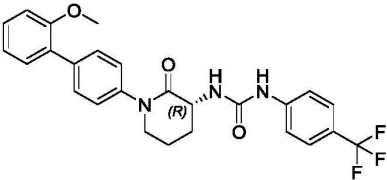
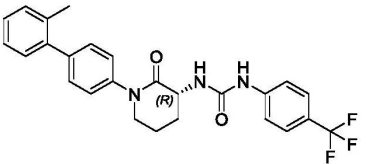
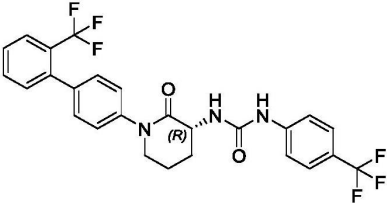
[0403]

实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
62		455.2	方法F, RT = 1.664 min, 99.8%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.26 (s, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> = 6.40 Hz, 2H), 8.15 (d, <i>J</i> = 6.40 Hz, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 2H), 7.63-7.59 (m, 4H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 3.84-3.71 (m, 2H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 1H)。
63		473.1	方法F, RT = 2.072 min, 95.2%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.21 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 4 H), 7.42 (s, 4 H), 6.68 (d, <i>J</i> = 6.85 Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.80-3.67 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.95 - 2.05 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 1H)。
64		458.1	方法F, RT = 1.858 min, 99.1%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.54 - 7.64 (m, 6 H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.56 Hz, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 6.60 Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.03 -1.94 (m, 2H), 1.86 -1.74 (m, 1H)。

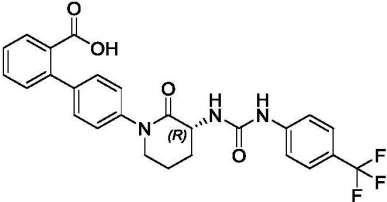
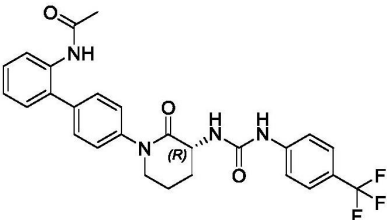
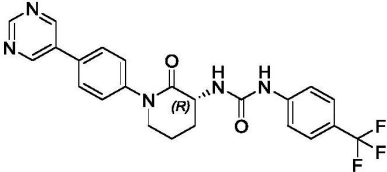
[0404]

实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
65		486.0	方法F, RT = 2.284 min, 99.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.94 - 8.91 (m, 1H) 7.46 - 7.38 (m, 6H) 7.30 - 7.24 (m, 2H) 6.90 - 6.83 (m, 2H) 6.59 - 6.54 (m, 1H) 4.38 - 4.29 (m, 1H) 4.06 - 4.03 (s, 3H) 3.80 - 3.66 (m, 2H) 2.35 - 2.24 (m, 1H) 2.05 - 1.96 (m, 2H) 1.88 - 1.74 (m, 1H)
66		547.2	方法F, RT = 1.83 min, 96.8%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.22 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 3H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 7H), 6.70 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.82 - 3.67 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.84 (m, 1H)。
67		484.2	方法F, RT = 1.804 min, 98.6%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.23 (s, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 5H), 7.45 - 7.30 (m, 6H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 5.18 - 5.11 (m, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 3H), 3.83 - 3.68 (m, 2H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 1H)

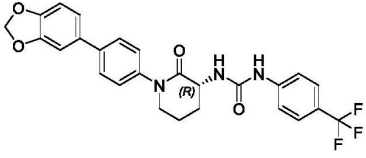
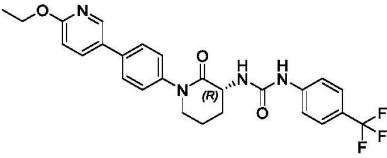
[0405]

实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
68		484.2	方法E, RT = 2.132 min, 94.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.22 (s, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 4H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 4H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 3.80 - 3.67 (m, 5H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.83 (m, 1H)
69		468.2	方法E, RT = 2.227 min, 98.4%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.23 (s, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 4H), 7.41 - 7.34 (m, 4H), 7.32 - 7.18 (m, 4H), 6.70 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.83 - 3.66 (m, 2H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.84 (m, 1H)
70		522.2	方法F, RT = 2.25 min, 96.6%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 7.78 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 5H), 7.41 - 7.33 (m, 5H), 4.45 (dd, <i>J</i> = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.73 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 1H)

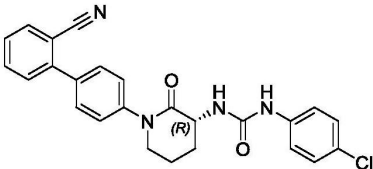
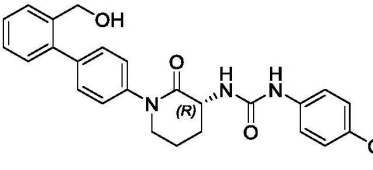
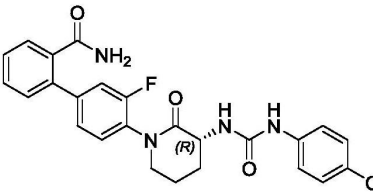
[0406]

实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
71		498.2	方法F, RT = 1.286 min, 94.9%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 7.67 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 4H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.30 (m, 4H), 4.45 (dd, <i>J</i> = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 3.88 - 3.70 (m, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.98 (m, 1H)
72		511.2	方法F, RT = 1.712 min, 93.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.31 (s, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 5H), 7.47 - 7.24 (m, 8H), 6.80 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 3.73 (tq, <i>J</i> = 12.1, 6.0 Hz, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 4H)。
73		456.2	方法E, RT = 1.532 min, 97.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.24 - 9.14 (m, 3H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.65 - 7.54 (m, 4H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 6.70 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.84 (m, 1H)

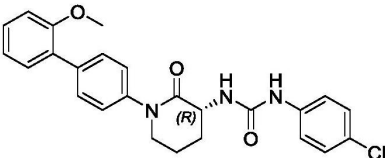
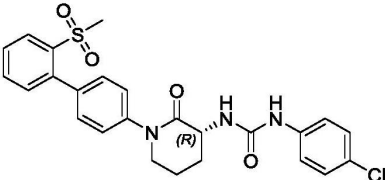
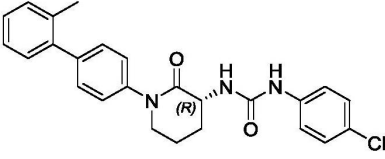
[0407]

实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
74		498.2	方法F, RT = 2.064 min, 91.9%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.21 (s, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 6H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 3.71 (dt, <i>J</i> = 16.6, 6.5 Hz, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.82 (m, 1H)
75		499.2	方法E, RT = 1.975 min, 97.8%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.22 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 4H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 3H), 3.81 - 3.64 (m, 2H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.37 - 1.30 (m, 3H)

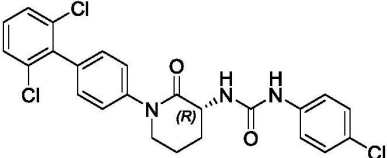
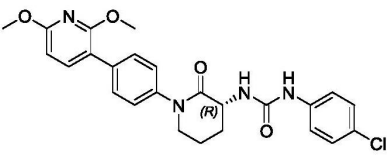
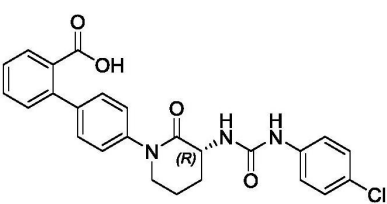
[0408]

实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
76		445.2	方法C, RT = 1.85 min, 96.9%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.92 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 4H), 7.51 - 7.39 (m, 4H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 6.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.84 - 3.65 (m, 2H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 1H)
77		450.2	方法D, RT = 1.67 min, 98.1%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.93 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 8H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 6.57 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 1H)
78		481.1	方法E, RT = 1.708 min, 100.0%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.92 - 8.87 (m, 1H) 7.80 - 7.76 (m, 1H) 7.53 - 7.36 (m, 8 H) 7.35 - 7.24 (m, 4 H) 6.60 - 6.55 (m, 1H) 4.39 - 4.31 (m, 1H) 3.68 - 3.60 (m, 2H) 2.35 - 2.26 (m, 1H) 2.05 - 1.97 (m, 2H) 1.88 - 1.76 (m, 1H)

[0409]

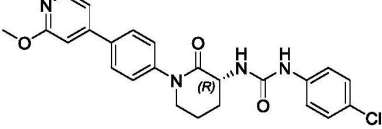
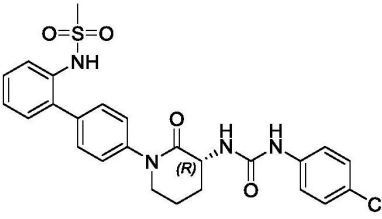
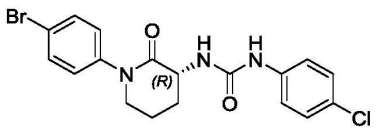
实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
79		450.4	方法C, RT = 2.007 min, 96.3%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.93 (s, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 4H), 7.38 - 7.23 (m, 6H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.03 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 1H)
80		498.2	方法D, RT = 1.673 min, 94.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.96 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 7H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 3.84 - 3.69 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.83 (m, 1H)
81		434.2	方法D, RT = 2.12 min, 96.8%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.92 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 4H), 7.31 - 7.17 (m, 6H), 6.56 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 2.31 - 2.26 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 1H)

[0410]

实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
82		489.1	方法D, RT = 2.173 min, 96.9%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.93 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 5H), 7.32 - 7.23 (m, 4H), 6.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.84 - 3.69 (m, 2H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 1H)
83		481.2	方法D, RT = 2.097 min, 97.1%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.92 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 6.55 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 3.90 (d, <i>J</i> = 1 Hz, 6H), 3.77 - 3.63 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 1H)
84		464.1	方法C, RT = 1.658 min, 97.6%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.01 (s, 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.51 (br. s., 1H), 7.47 - 7.31 (m, 8H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.64 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 1H)



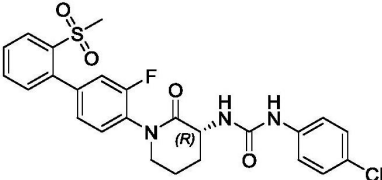
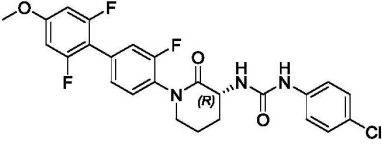
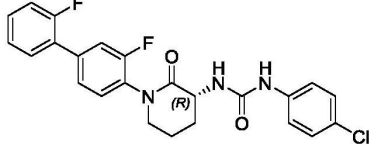
[0411]

实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
85		451.2	方法C, RT = 1.537 min, 96.8%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.93 (s, 1H), 8.24 (dd, <i>J</i> = 5.5, 0.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 4H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 5.5, 1.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 1.6, 0.6 Hz, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 - 3.66 (m, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 1H)
86		513.1	方法D, RT = 1.705 min, 97.4%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.19 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.72 - 7.47 (m, 10H), 6.83 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.06 (m, 1H)
87		423.9	方法F, RT = 1.975 min, 100.0%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.92 - 8.88 (m, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 4 H), 6.57 - 6.51 (m, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 3.75 - 3.59 (m, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 1H)。

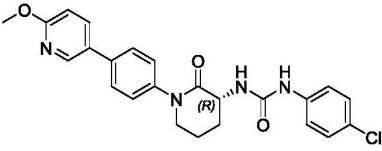
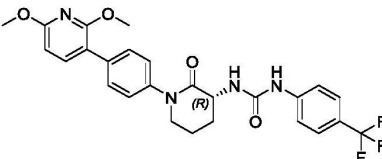
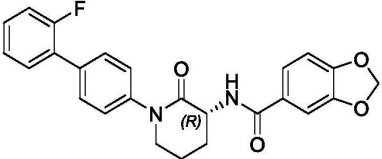
[0412]

实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
88		477.2	方法D, RT = 1.565 min, 97.8%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.32 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.49 - 7.22 (m, 12H), 6.64 - 6.55 (m, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 3.74 (dq, <i>J</i> = 12.0, 6.1 Hz, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.87 - 1.73 (m, 1H)
89		422.2	方法D, RT = 1.369 min, 97.1%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.20 - 9.12 (m, 3H), 8.92 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.51 - 7.38 (m, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 6.56 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 1H)
90		520.1	方法E, RT = 2.413 min, 96.7%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.24 (s, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 4H), 7.46 - 7.37 (m, 4H), 6.92 - 6.82 (m, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 1H)。

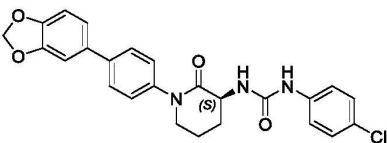
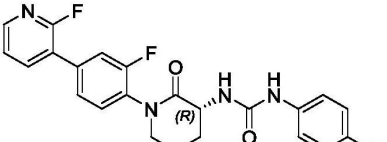
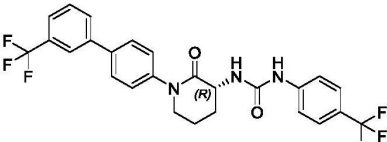
[0413]

实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
91		516.0	方法F, RT = 1.939 min, 97.7%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.91 - 8.86 (m, 1H) 8.14 - 8.08 (m, 1H) 7.82 - 7.67 (m, 2H) 7.51 - 7.34 (m, 5 H) 7.32 - 7.24 (m, 3H) 6.60 - 6.55 (m, 1H) 4.41 - 4.31 (m, 1H) 3.75 - 3.62 (m, 2H) 2.93 (s, 3H) 2.34 - 2.24 (m, 1H) 2.08 - 1.97 (m, 2H) 1.90 - 1.77 (m, 1H)。
92		504.0	方法E, RT = 2.374 min, 95.2%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.94 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 5 H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 6.59 - 6.54 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 2.35 - 2.44 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 1H)
93		456.0	方法E, RT = 2.277 min, 93.7%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.94 (s, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 6 H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 6.59 - 6.54 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 1H)

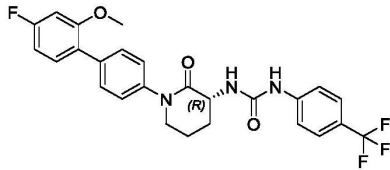
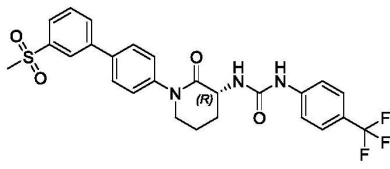
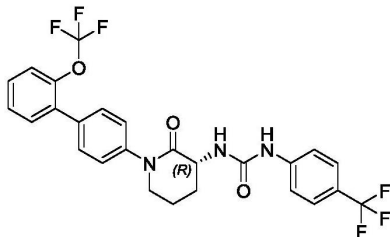
[0414]

实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
94		451.2	方法D, RT = 1.817 min, 95.7%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.96 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 4H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 - 3.63 (m, 2H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 1H)
95		515.3	方法E, RT = 2.185 min, 95.6%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.64 (d, <i>J</i> = 8.1Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 6H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.42 (d, <i>J</i> = 8.1Hz, 1H), 4.44 (dd, <i>J</i> = 11.2, 6.1Hz, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 6H), 3.88 - 3.69 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 1H)
96		433.2	方法F, RT = 1.784 min, 97.8%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 8.1Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 3H), 7.49 - 7.37 (m, 5H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.3Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 3.84 - 3.63 (m, 2H), 2.15 - 1.97 (m, 4H)

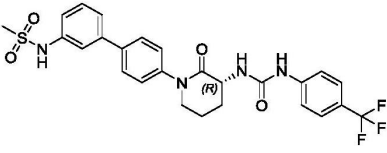
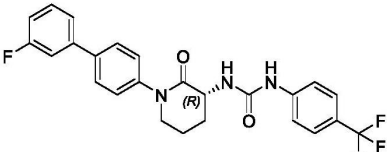
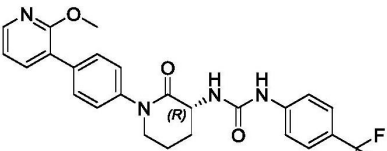
[0415]

实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
97		464.2	方法D, RT = 1.938 min, 94.6%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.91 (s, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 3H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 1H)
98		457.0	方法F, RT = 1.981 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.90 (s, 1H), 8.29 - 8.25 (m, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 4H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 6.61 - 6.56 (m, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 1H)
99		522.2	方法E, RT = 2.29 min, 95.8%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.48 (s, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.91 - 7.80 (m, 4H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 4.12 - 3.90 (m, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.11 (m, 1H)

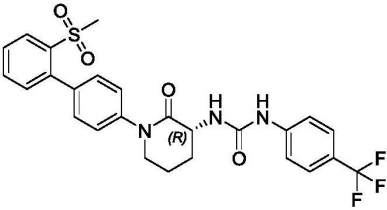
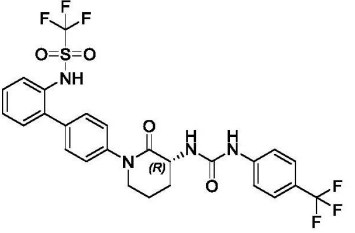
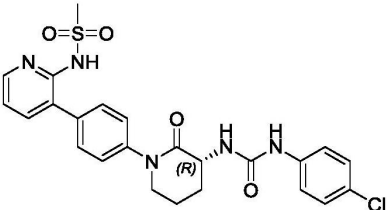
[0416]

实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
100		502.2	方法F, RT = 2.15 min, 97.4%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.48 (s, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 4H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 11.5, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (td, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.61 (dd, <i>J</i> = 11.4, 6.2 Hz, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 3H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.08 (m, 1H)
101		532.2	方法F, RT = 1.79 min, 99.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.48 (s, 1H), 8.43 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.31 (dt, <i>J</i> = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 8.17 (dt, <i>J</i> = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 8.10 - 7.97 (m, 3H), 7.91 - 7.79 (m, 4H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 1H), 4.11 - 3.90 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 1H)
102		538.2	方法F, RT = 2.29 min, 98.7%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.47 (s, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 5H), 7.79 - 7.72 (m, 5H), 7.71 - 7.67 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 2.09 (m, 1H)

[0417]

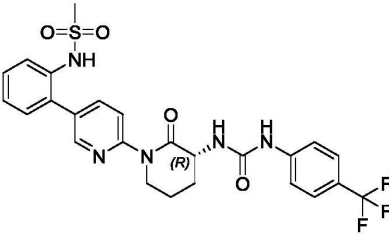
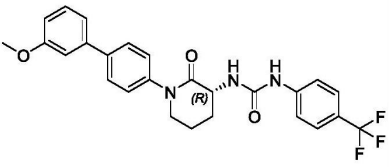
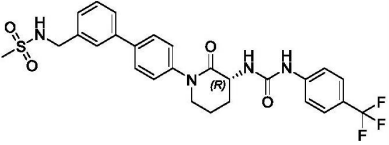
实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
103		547.2	方法E, RT = 1.8 min, 97.7%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.08 (br. s., 1H), 9.47 (s, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 6H), 7.76 - 7.61 (m, 5H), 7.47 (dt, <i>J</i> = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.54 (m, 1H), 4.08 - 3.89 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 3H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 1H)
104		472.2	方法F, RT = 2.14 min, 96.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.47 (s, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.95 - 7.71 (m, 7H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.51 - 7.38 (m, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 1H), 4.09 - 3.89 (m, 2H), 2.58 - 2.49 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 1H)
105		485.2	方法E, RT = 1.94 min, 99.3%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.48 (s, 1H), 8.44 (dd, <i>J</i> = 4.9, 2.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 6H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.07 - 3.91 (m, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.17 - 2.02 (m, 1H)

[0418]

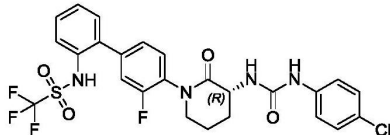
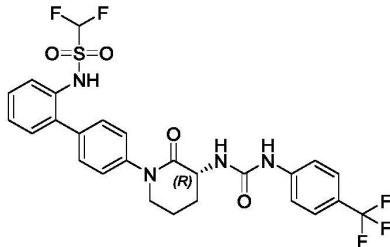
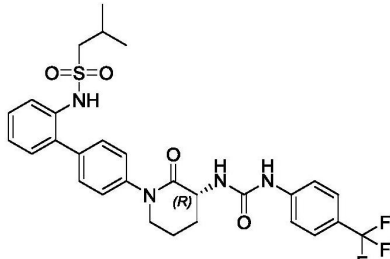
实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
106		532.2	方法F, RT = 1.8 min, 99.3%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.47 (s, 1H), 8.40 - 8.33 (m, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 4H), 7.74 - 7.62 (m, 5H), 6.95 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 4.11 - 3.92 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 1H)
107		601.0	方法F, RT = 2.215 min, 97.05%,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.24 - 9.19 (m, 1H) 7.64 - 7.55 (m, 4 H) 7.49 - 7.33 (m, 8 H) 6.72 - 6.66 (m, 1H) 4.42 - 4.31 (m, 1H) 3.81 - 3.67 (m, 2H) 2.37 - 2.26 (m, 1H) 2.06 - 1.97 (m, 2H) 1.89 - 1.74 (m, 1H)
108		514.1	方法F, RT = 2.022 min, 98.77%,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.6 (bs, 1H) 8.97 - 8.87 (m, 2H) 7.47 - 7.39 (m, 4 H) 7.31 - 7.24 (m, 6 H) 6.61 - 6.54 (m, 1H) 4.39 - 4.29 (m, 1H) 4.06 - 4.03 (m, 2H) 3.0 (s, 3H) 2.35 - 2.26 (m, 1H) 2.03 - 1.96 (m, 2H) 1.86 - 1.75 (m, 1H)



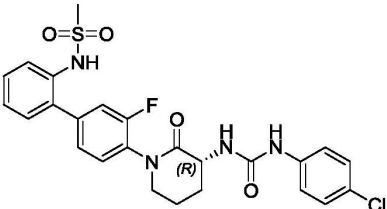
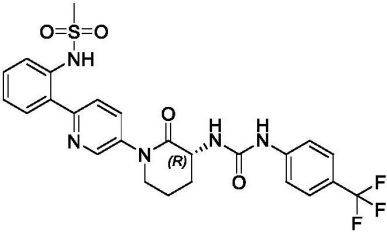
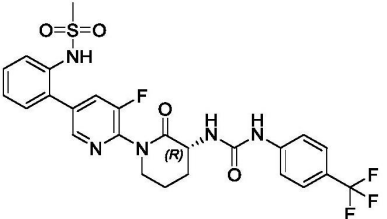
[0419]

实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
109		548.1	方法E, RT = 2.25 min, 96.0%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.28 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.88-7.87 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 4H), 7.47-7.39 (m, 4H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H) 3.89- 3.80 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.79- 1.77 (m, 1H)
110		484.2	方法E, RT = 2.11 min, 94.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.23 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.65 - 7.54 (m, 4H), 7.44 - 7.34 (m, 4H), 7.28 - 7.16 (m, 1H), 6.94 (dt, <i>J</i> = 8.2, 1.3Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 1H)
111		561.2	方法E, RT = 1.812 min, 98.1%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.23 (s, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 3H), 7.63 - 7.53 (m, 6H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.24 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.83 - 3.66 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 1H)

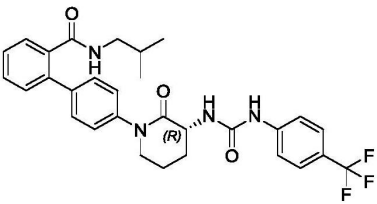
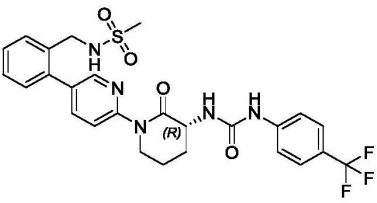
[0420]

实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
112		585.0	方法F, RT = 1.891 min, 98.6%,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.89 (s, 1H) 7.49 - 7.37 (m, 8 H) 7.33 - 7.24 (m, 4 H) 6.58 (s, 1H) 4.41 - 4.31 (m, 1H) 3.66 (d, <i>J</i> = 4.22Hz, 2H) 2.37 - 2.28 (m, 1H) 2.08 - 1.98 (m, 2H) 1.88 - 1.74 (m, 1H)
113		583.0	方法F, RT = 2.022 min, 98.6%,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.45 (s, 1H) 9.22 (s, 1H) 7.60 (d, <i>J</i> = 5.26 Hz, 4 H) 7.51 - 7.34 (m, 8 H) 6.88 - 6.56 (m, 2H) 4.45 - 4.31 (m, 1H) 3.74 (m, 2H) 2.37 - 2.26 (m, 1H) 2.02 (br. s., 2H) 1.89 - 1.74 (m, 1H)
114		589.1	方法F, RT = 2.365 min, 99.1%,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.24 - 9.2 (m, 1H) 8.97 - 8.93 (m, 1H) 7.64 - 7.55 (m, 4 H) 7.51 - 7.46 (m, 2H) 7.42 - 7.31 (m, 6 H) 6.72 - 6.67 (m, 1H) 4.41 - 4.30 (m, 1H) 3.79 - 3.67 (m, 2H) 2.69 - 2.63 (m, 2H) 2.37 - 2.24 (m, 1H) 2.05 - 1.89 (m, 3H) 1.87 - 1.76 (m, 1H) 0.92 - 0.84 (m, 6 H)

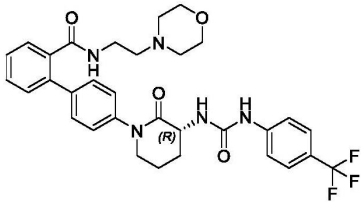
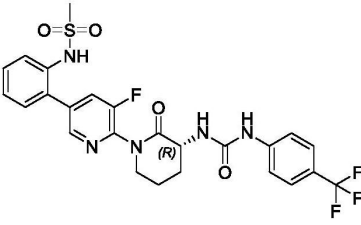
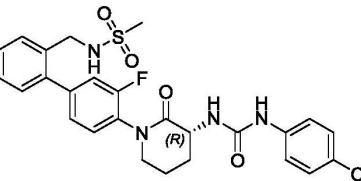
[0421]

实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
115		531.0	方法D, RT = 1.993 min, 97.56%,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.18 - 9.08 (m, 1H) 8.88 (s, 1H) 7.51 - 7.23 (m, 11H) 6.58 (d, <i>J</i> = 6.91Hz, 1H) 4.41 - 4.34 (m, 1H) 3.83 - 3.72 (m, 2H) 2.79 (s, 3H) 2.36 - 2.27 (m, 1H) 2.08 - 1.99 (m, 2H) 1.92 - 1.75 (m, 1H)。
116		548.1	方法E, RT = 1.91 min, 94.30%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.26 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.2Hz, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.67 - 7.56 (m, 4H), 7.50 - 7.28 (m, 4H), 6.73 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 4.29 (dt, <i>J</i> = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 2H)。 1.78-1.73 (m, 1H)。
117		566.0	方法F, RT = 1.94 min, 96.6%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 9.20 (s, 1H) 8.40 (d, <i>J</i> = 0.98 Hz, 1H) 7.91 (dd, <i>J</i> = 10.88, 1.83Hz, 1H) 7.55 - 7.64 (m, 5 H) 7.42 - 7.51 (m, 3H) 7.31 - 7.38 (m, 1H) 6.71 (d, <i>J</i> = 7.09 Hz, 1H) 4.42 - 4.51 (m, 1H) 3.68 - 3.77 (m, 2H) 2.84 (s, 3H) 2.27 - 2.36 (m, 1H) 2.01 - 2.11 (m, 2H) 1.83 - 1.95 (m, 1H)

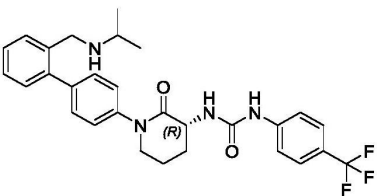
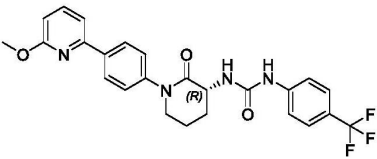
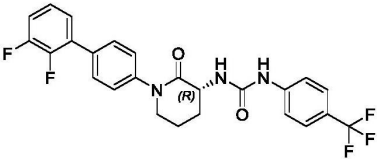
[0422]

实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
118		553.2	方法F, RT = 1.934 min, 97.8%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.22 (s, 1H), 8.15 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 4H), 7.54 - 7.37 (m, 6H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.41 - 4.26 (m, 1H), 3.77 - 3.62 (m, 2H), 2.88 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 0.71 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H)
119		562.1	方法E, RT = 1.94 min, 94.30%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.25 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 5H), 7.51 - 7.38 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 4.11 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 1H)。

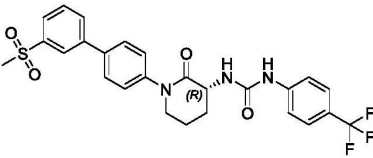
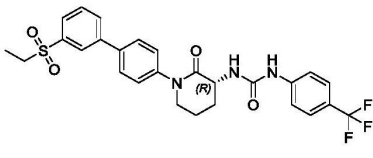
[0423]

实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
120		610.3	方法F, RT = 1.649 min, 98.1%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.23 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 4H), 7.49 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 5H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.73 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 4H), 3.19 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 4H), 2.31 - 2.20 (m, 5H), 2.00 (m, 2H), 1.89 - 1.86 (m, 1H)
121		566.0	方法F, RT = 1.95 min, 96.6%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 9.20 (s, 1H) 8.40 (d, <i>J</i> = 0.98 Hz, 1H) 7.91 (dd, <i>J</i> = 10.88, 1.83Hz, 1H) 7.55 - 7.64 (m, 5 H) 7.42 - 7.51 (m, 3H) 7.31 - 7.38 (m, 1H) 6.71 (d, <i>J</i> = 7.09 Hz, 1H) 4.42 - 4.51 (m, 2H) 3.68 - 3.77 (m, 1H) 2.84 (s, 3H) 2.27 - 2.36 (m, 1H) 2.01 - 2.11 (m, 2H) 1.83 - 1.95 (m, 1H)
122		545	方法F, RT = 2.096 min, 94.83%,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.90 - 8.87 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 5H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 4H), 6.60 - 6.55 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 3H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.19 - 3.13 (m, 3H), 2.85 - 2.78 (m, 4H)

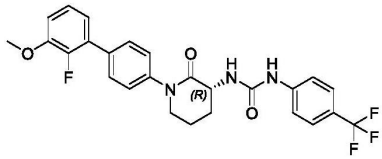
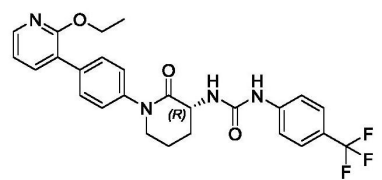
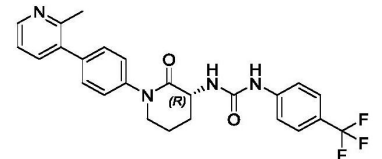
[0424]

实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
123		525.2	方法E, RT = 1.697 min, 99.02%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.24 (s, 1H), 8.67 (br. s., 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 4H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 5H), 6.73 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.10 (br. s., 2H), 3.83 - 3.68 (m, 2H), 3.22- 3.21 (m, 1H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H)。
124		485.2	方法E, RT = 2.073 min, 97.8%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.23 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 5H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.1Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 3.97 (d, <i>J</i> = 6.1Hz, 3H), 3.85 - 3.66 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.84 (m, 1H)
125		490.2	方法F, RT = 2.167 min, 93.0%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.23 (s, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 6H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 3H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.38 (d, <i>J</i> = 5.1Hz, 1H), 3.85 - 3.68 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.84 (m, 1H)

[0425]

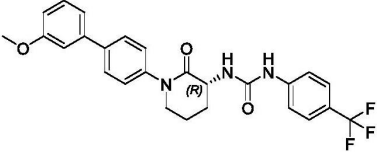
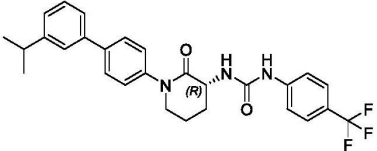
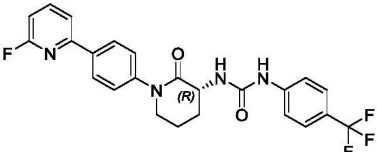
实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
126		532.2	方法F, RT = 1.8 min, 95.8%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.22 (s, 1H), 8.17 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 9.5, 1.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.72 (m, 3H), 7.65 - 7.55 (m, 4H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 6.70 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.84 - 3.66 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.85 (m, 1H)
127		546.2	方法F, RT = 1.89 min, 95.9%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.23 (s, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 2H), 7.89 (br. s., 1H), 7.84 - 7.74 (m, 3H), 7.60 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 4H), 7.49 (s, 2H), 6.72 (br. s., 1H), 4.40 (m, 1H), 3.84 - 3.66 (m, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)

[0426]

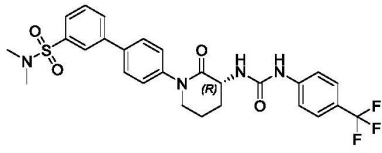
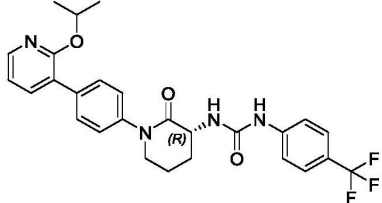
实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
128		502.2	方法F, RT = 2.103 min, 98.6%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.22 (s, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 6H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 2H), 7.06 (td, <i>J</i> = 7.2, 2.3Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 - 3.66 (m, 2H), 2.31 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 1H)
129		499.2	方法E, RT = 2.073 min, 94.9%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.23 (s, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 4.9, 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 6H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.3Hz, 2H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 3H), 3.82 - 3.66 (m, 2H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.38 - 1.27 (m, 3H)
130		469.0	方法F, RT = 1.96 min, 98.3%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.24 (s, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 5H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 4H), 6.71 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.85 - 3.69 (m, 2H), 2.57 (m, 3H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.92 - 1.78 (m, 1H)



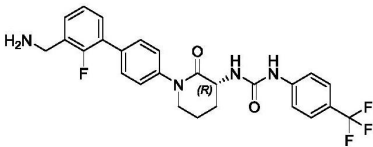
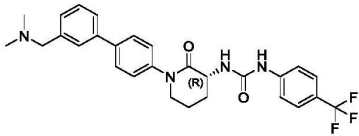
[0427]

实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
131		498.1	方法F, RT = 2.48 min, 96.2%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.23 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 4H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 1H)
132		496.2	方法E, RT = 2.715 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.23 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 3H), 7.26 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 3.84 - 3.65 (m, 2H), 2.98 (dt, <i>J</i> = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 6H)
133		473.2	方法F, RT = 1.95 min, 95.2%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.24 (s, 1H), 8.10 (s, 3H), 7.97 (br. s., 1H), 7.65 - 7.56 (m, 4H), 7.47 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.15 (br. s., 1H), 6.72 (br. s., 1H), 4.36 (m, 1H), 3.84 - 3.64 (m, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 1H)

[0428]

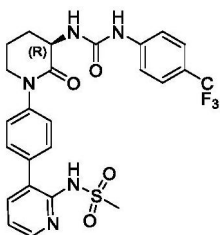
实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
134		561.1	方法E, RT = 2.21 min, 94.9%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.23 (s, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 4H), 7.65 - 7.55 (m, 4H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.85 - 3.67 (m, 2H), 2.71 - 2.64 (m, 6H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.85 (m, 1H)
135		513.1	方法F, RT = 2.47 min, 96.7%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.22 (s, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 6H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 5.37 (quin, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 2H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H)

[0429]

实施例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
136		501.1	方法F, RT = 1.67 min, 97.8%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.25 (s, 1H), 7.67 - 7.47 (m, 7H), 7.46 - 7.38 (m, 3H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.76 (ddt, <i>J</i> = 18.7, 12.3, 6.3 Hz, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 1H)
137		511.3	方法F, RT = 1.7 min, 97.3%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.22 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 6H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 3H), 7.31 (s, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 3.81 - 3.66 (s, 2H), 2.58 - 2.53 (s, 6H), 2.31 - 2.15 (m, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.85 (m, 1H)

[0430] 实施例138: (R)-N-(3-(4-(2-氧代-3-(3-(4-(三氟甲基)苯基)脲基)吡啶-1-基)苯基)吡啶-2-基)甲磺酰胺

[0431]

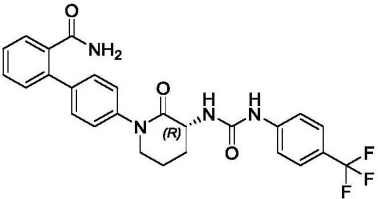
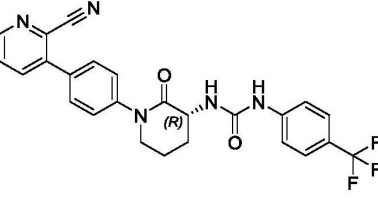


[0432] 向中间体4 (0.050g, 0.099mmol) 在1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加N-(3-溴吡啶-2-基)甲磺酰胺 (0.025g, 0.099mmol) 和磷酸三钾 (0.042g, 0.20mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5min, 并且装填Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM加合物 (8.1mg, 9.9μmol)。将反应混合物再次用氮气吹扫3min 并且在60℃下加热16h。将反应混合物冷却, 通过硅藻土垫过滤, 并且将滤液在减压下浓缩。将粗产物通过RP-HPLC纯化以得到 (19mg, 0.035mmol, 35% 产率)。MS (ESI) *m/z*: 548 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.67 (s, 1H), 9.26-9.19 (s, 1H), 8.41-8.35 (m, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 6H), 7.54-7.4 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 1H), 6.73-6.66

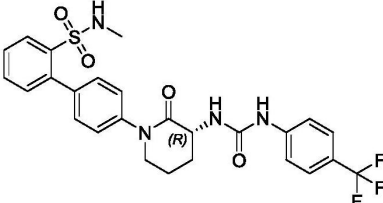
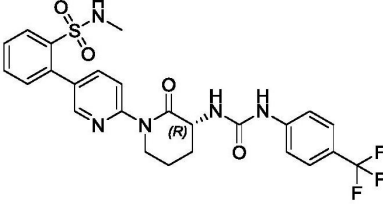
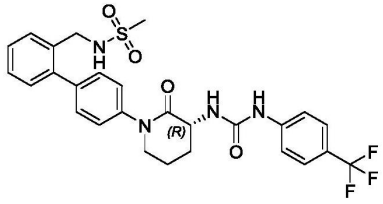
(m, 1H), 4.45-4.31 (m, 1H), 3.82-3.7 (m, 2H), 3.0-2.8 (m, 4H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 1H)。RT=1.859min(方法F)。

[0433] 使用如实施例138中所示的类似程序从中间体4或5制造表3中的以下实施例。

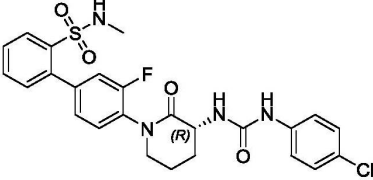
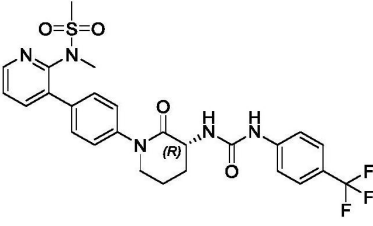
[0434] 表3.

实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方法, RT (min.) 和 纯度	<sup>1</sup> H NMR
139		497.1	方法E, RT = 1.810 min, 97.6%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.26 - 9.20 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.59 (d, J = 4.95 Hz, 4 H), 7.52 - 7.28 (m, 9 H), 6.73 - 6.66 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 1H)。
140		480.2	方法F, RT = 1.765 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.26 - 9.21 (m, 1H) 8.79 - 8.74 (m, 1H) 8.19 - 8.10 (m, 1H) 7.86 - 7.8 (m, 1H) 7.73 - 7.67 (m, 2H) 7.64 - 7.49 (m, 6 H) 6.73 - 6.68 (m, 1H) 4.44 - 4.33 (m, 1H) 3.86 - 3.69 (m, 2H) 2.35 - 2.26 (m, 1H) 2.06 - 1.97 (m, 2H) 1.91 - 1.77 (m, 1H)

[0436]

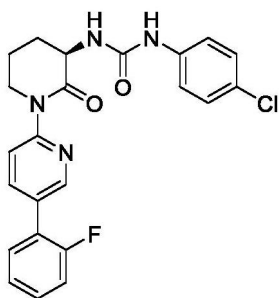
实施例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方法, RT (min.) 和 纯度	<sup>1</sup> H NMR
141		547.0	方法F, RT = 2.106 min, 95.9%,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.24 - 9.19 (s, 1H) 7.67 - 7.54 (m, 7 H) 7.32 - 7.43 (m, 5 H) 7.0 (bs, 1H) 6.65 - 6.72 (m, 1H) 3.76 - 3.62 (m, 2H) 2.40 - 2.35 (m, 4 H) 2.06 - 1.98 (m, 2H) 1.83 - 1.81 (m, 1H)
142		548.1	方法E, RT = 1.98 min, 98.0%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.26 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.81-7.78(m,1H), 7.74 - 7.56 (m, 6H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.3Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 2.40 (d, <i>J</i> = 5.1Hz, 3H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 1H)。
143		561.1	方法F, RT = 2.059 min, 97.96%,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.24 - 9.18 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 5H), 7.47 - 7.33 (m, 7H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 6.73 - 6.66 (m, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 1H)

[0437]

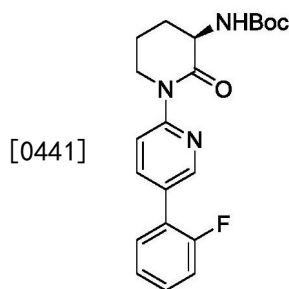
实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方法, RT (min.) 和 纯度	<sup>1</sup> H NMR
144		531.0	方法F, RT = 1.99 min, 94.37%,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.96 - 8.88 (m, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 4H), 7.33 - 7.22 (m, 5H), 6.62 - 6.55 (m, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 1H)
145		562.0	方法F, RT = 2.041 min, 97.41%,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.25 - 9.19 (m, 1H), 8.54 - 8.49 (m, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.65 - 7.49 (m, 7H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.84 - 3.68 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 1H)

[0438] 实施例146: (R)-1-(4-氯苯基)-3-(1-(5-(2-氟苯基)吡啶-2-基)-2-氧代哌啶-3-基)脲

[0439]

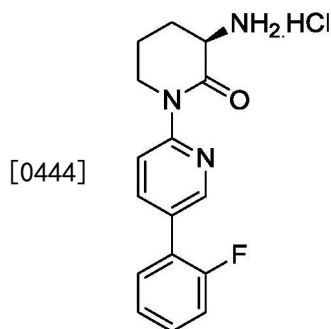


[0440] 实施例146a: (R)-1-(5-(2-氟苯基)吡啶-2-基)-2-氧代哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[0442] 向中间体7 (150mg, 0.41mmol) 在1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加磷酸三钾 (170mg, 0.81mmol) 和 (2-氟苯基) 硼酸 (57mg, 0.41mmol)。将反应混合物用氮气吹扫5min, 并且装填Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM加合物 (33mg, 0.041mmol)。将反应混合物再次用氮气吹扫3min, 并且在60℃下加热15h。将反应混合物冷却, 通过硅藻土垫过滤, 并且用乙酸乙酯 (20mL) 洗涤。将滤液在减压下浓缩, 并且将残余物通过柱色谱法纯化以得到呈棕色固体的实施例146a (120mg, 0.31mmol, 77%产率)。MS (ESI) m/z: 386 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.61 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.43-7.51 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.08 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.76-3.85 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 2H), 1.89-1.73 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。

[0443] 实施例146B: (R)-3-氨基-1-(5-(2-氟苯基)吡啶-2-基)哌啶-2-酮盐酸盐



[0445] 向实施例146A (120mg, 0.31mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 中的冷却溶液中添加在1,4-二噁烷 (1.6mL) 的4N HCl, 并且在室温搅拌两小时。将溶剂蒸发, 并且将混合物与乙醚 (10mL x 2) 一起研磨以得到呈浅棕色固体的实施例146B (80mg, 0.25mmol, 80%产率)。MS (ESI) m/z: 286.2 (M+H)。

[0446] 实例146:

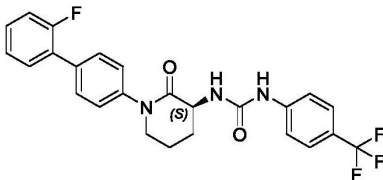
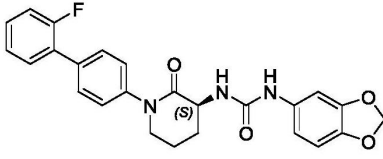
[0447] 向实施例146B (40mg, 0.12mmol) 在THF (5mL) 中的冷却溶液中添加TEA (0.052mL, 0.37mmol) 和1-氯-4-异氰酰基苯 (19mg, 0.12mmol), 并且将反应混合物在室温搅拌15小时。将溶剂在减压下蒸发, 并且将粗化合物通过RP-HPLC纯化为实施例146 (10mg, 18%产率)。MS (ESI) m/z: 439 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.94 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.89 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.62 (td, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.60 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.48 (dt, J=12.0, 6.9Hz, 1H), 4.26 (dt, J=13.0, 6.5Hz, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 1H)。RT=2.116min (方法E)。

[0448] 通过使用如实施例146中所示的类似方法从中间体1a ((R)-(1-(4-溴苯基)-2-氧代哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (在中间体1a的合成过程中获得)) 或中间体7-10开始制造表

4中的以下实施例。

[0449] 表4.

[0450]

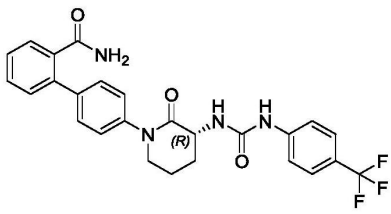
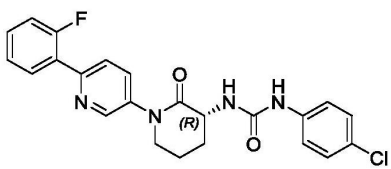
实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
147		472.2	方法F, RT = 2.121 min, 100.0%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.22 (s, 1H), 7.53 - 7.64 (m, 7 H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.56 Hz, 3H), 7.27 - 7.37 (m, 2H), 6.70 (d, <i>J</i> = 6.85 Hz, 1H), 4.31 - 4.42 (m, 1H), 3.68 - 3.83 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 1.97 - 2.06 (m, 2H), 1.76 - 1.90 (m, 1H).
148		448.8	方法E, RT = 1.76 min, 96.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.68 (s, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 3H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 6.69 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2Hz, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 5.97 - 5.93 (m, 2H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.80 (m, 1H)



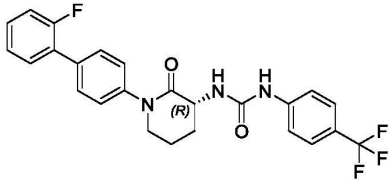
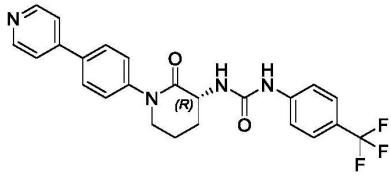
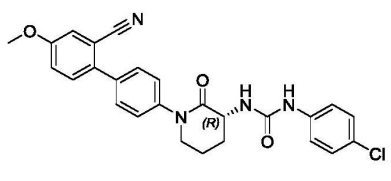
[0451]

实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
149		422.1	方法F, RT = 2.080 min, 95.4%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.81 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.45-7.37 (m, 5H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.51 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 2H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 1H)。
150		463.0	方法F, RT = 1.654 min, 98.1%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.94 (s, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 8 H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 6.60 - 6.54 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 1H)
151		439.0	方法F, RT = 1.900 min, 99.3%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.94 (s, 1H), 8.25 - 8.24 (d, <i>J</i> = 4.89 Hz, 1H), 8.17-8.12 (ddd, <i>J</i> = 10.09, 7.76, 1.96 Hz, 1H), 7.66-7.63 (dd, <i>J</i> = 8.56, 1.47 Hz, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 5 H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 6.58 - 6.57 (d, <i>J</i> = 6.60 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 1H)。

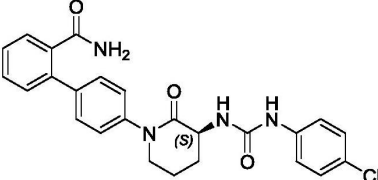
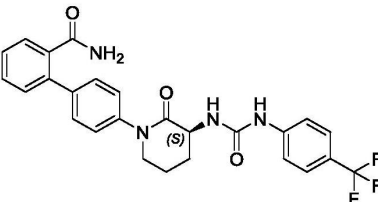
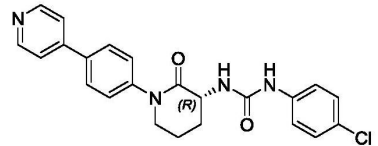
[0452]

实施例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
152		497.1	方法F, RT = 1.813 min, 99.1%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.24 (s, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.62 - 7.60 (dd, <i>J</i> = 4.40 Hz, 4 H), 7.52 - 7.30 (m, 9 H), 6.72 - 6.67 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.89 - 1.74 (m, 1H)
154		439.0	方法F, RT = 2.103 min, 98.9%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 6.61 (d, <i>J</i> = 7.09 Hz, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.27 (dt, <i>J</i> = 12.72, 6.36 Hz, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 1H)

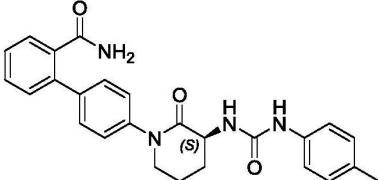
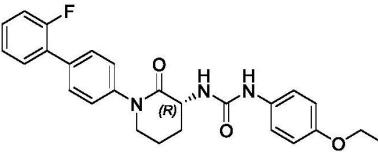
[0453]

实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
155		472.0	方法F, RT = 2.464 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.73 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.00 Hz, 2H), 7.45 (t, <i>J</i> = 8.00 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 3H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 2H), 5.90 (t, <i>J</i> = 5.60 Hz, 1H), 4.33 - 4.30 (m, 1H), 3.15 - 3.10 (m, 2H), 1.98 - 1.93 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 3H)。
156		455.2	方法F, RT = 1.665 min, 95.3%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.22 (s, 1H), 8.68 (m, 2H), 7.92 - 7.77 (m, 4H), 7.67 - 7.56 (m, 4H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 1H), 3.85 - 3.66 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 1H)。
157		475.1	方法F, RT = 2.126 min, 99.7%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.93 (s, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 4H), 7.48 - 7.40 (m, 4H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 6.57 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 - 3.67 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.82 - 1.80 (m, 1H)

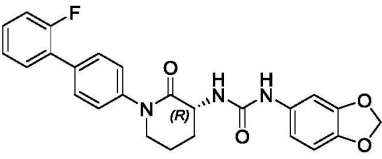
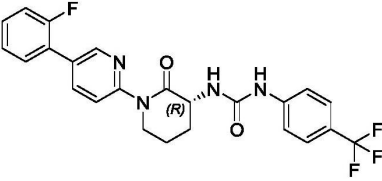
[0454]

实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
158		463.0	方法F, RT = 1.668 min, 97.7%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.93 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 - 7.23 (m, 13H), 6.56 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 3.72 (tq, <i>J</i> = 12.5, 6.3Hz, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 1H)。
159		497.2	方法F, RT = 1.590 min, 99.0%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.22 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 4H), 7.52 - 7.27 (m, 9H), 6.69 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 3.73 (tq, <i>J</i> = 12.7, 6.2Hz, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 1H)。
160		421.2	方法F, RT = 1.506 min, 96.8%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.93 (s, 1H), 8.69 - 8.60 (m, 2H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 4H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 6.57 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 3.83 - 3.63 (m, 2H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 1H)。

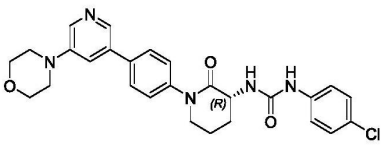
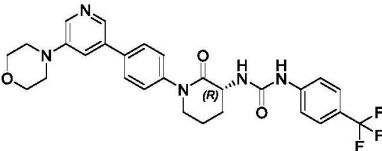
[0455]

实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
161		443.2	方法F, RT = 1.346 min, 99.8%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.65 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52 - 7.23 (m, 11H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.46 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.78 (m, 1H).
162		448.3	方法F, RT = 1.9 min, 96.9%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.55 (s, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 3H), 7.00 (br. s., 1H), 6.83 - 6.76 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.95 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 1H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)

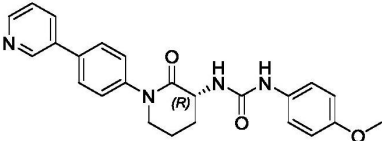
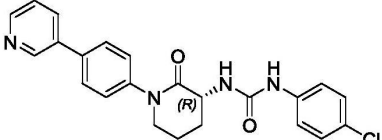
[0456]

实施例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
163		448.2	方法F, RT = 1.768 min, 93.22%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.66 (s, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.81 - 6.75 (m, 1H), 6.68 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 3.82 - 3.64 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.80 (m, 1H)
164		473.1	方法E, RT = 2.292 min, 93.7%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.23 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 5H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 1H)

[0457]

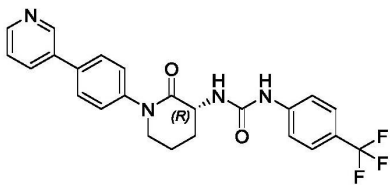
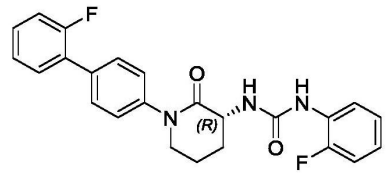
实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
165		506.3	方法F, RT = 1.783 min, 98.3%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.93 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 5H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 6.57 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 6H), 3.29 - 3.23 (m, 4H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.82 (m, 1H)
166		540.1	方法F, RT = 1.929 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.23 (s, 1H), 8.32 (dd, <i>J</i> = 11.0, 2.2Hz, 2H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.64 - 7.51 (m, 5H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 6H), 3.30 - 3.23 (m, 4H), 2.31 (dd, <i>J</i> = 11.9, 6.7 Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 1H)

[0458]

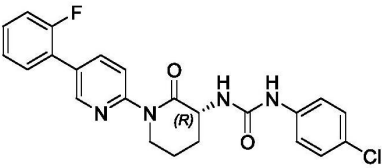
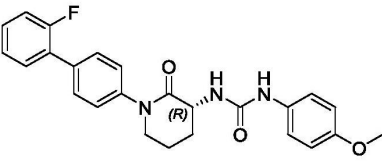
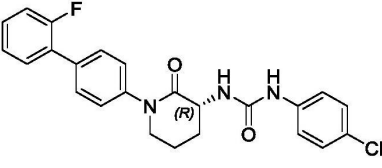
实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
167		417.1	方法F, RT = 1.485 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.90 (d, <i>J</i> = 2.00 Hz, 1H), 8.57-8.56 (m, 2H), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 5.20 Hz, 2H), 6.41 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.36-2.20 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.74-1.72 (m, 1H)。
168		421.1	方法F, RT = 1.739 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.93-8.91 (m, 2H), 8.58-8.56 (m, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 2H), 7.51-7.41 (m, 5H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.80 Hz, 2H), 6.58 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 1H)。



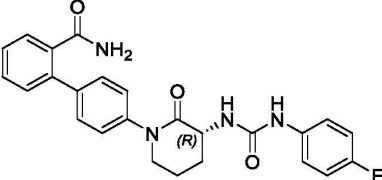
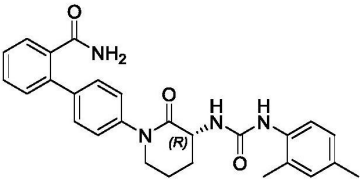
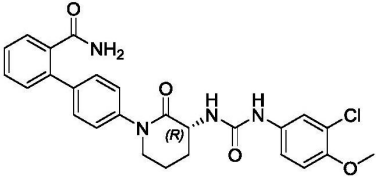
[0459]

实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
169		455	方法F, RT = 1.897 min, 98.2%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.23 (s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 2.00 Hz, 1H), 8.58-8.56 (m, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.40 Hz, 2H), 7.62-7.57 (m, 4H), 7.51-7.44 (m, 3H), 6.70 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 2H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 1H)。
170		422.2	方法E, RT = 1.906 min, 98.4%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 9.04 (br. s., 1H), 8.60 (br. s., 2H), 8.21 - 8.09 (m, 2H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.94 (br. s., 1H), 6.53 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.83 - 3.66 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.80 (m, 1H)

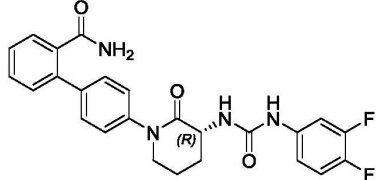
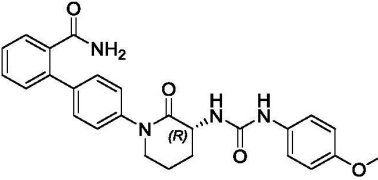
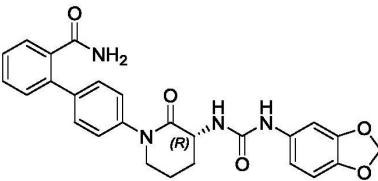
[0460]

实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
171		439	方法E, RT = 2.116 min, 94.95%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.94 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (td, <i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 6.60 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.48 (dt, <i>J</i> = 12.0, 6.9 Hz, 1H), 4.26 (dt, <i>J</i> = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 1H)。
172		434.2	方法F, RT = 1.778 min, 98.8%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.55 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.34-7.28 (m, 4H), 6.83 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 2H), 6.40 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.01-1.99 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 1H)。
173		438	方法F, RT = 2.252 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.93 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.45-7.41 (m, 5H), 7.34-7.26 (m, 4H), 6.57 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 1H), 4.40-4.28 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 2H), 2.34-2.33 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 1H)。

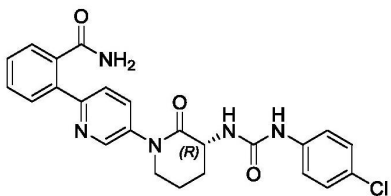
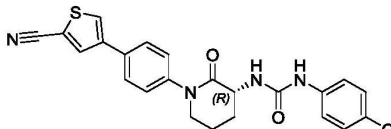
[0461]

实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
174		447.2	方法E, RT = 1.292 min, 99.3%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 7.59 - 7.50 (m, 4H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 4H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 4.44 (dd, <i>J</i> = 11.5, 6.5 Hz, 1H), 3.90 - 3.70 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 2.01 (m, 1H)
175		457.3	方法E, RT = 1.406 min, 98.6%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 7.60 - 7.49 (m, 4H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 11.3, 6.3Hz, 1H), 3.88 - 3.69 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 1H)
176		493.2	方法E, RT = 1.384 min, 97.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 7.59 - 7.49 (m, 5H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 3.89 - 3.70 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 1H)

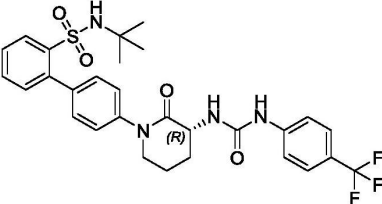
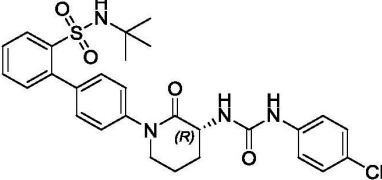
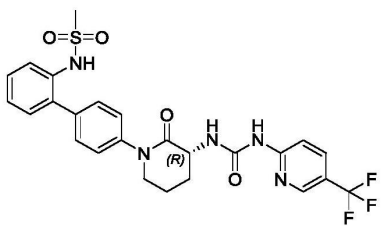
[0462]

实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
177		469.3	方法E, RT = 1.406 min, 97.3%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ): δ 7.60 - 7.49 (m, 5H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 3.91 - 3.70 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.99 (m, 1H)
178		459.2	方法E, RT = 1.223 min, 98.13%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ): δ 7.58 - 7.48 (m, 4H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 4.41 (dd, <i>J</i> = 11.3, 6.8 Hz, 1H), 3.86 - 3.68 (m, 5H), 2.38 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.97 (m, 1H)
179		473.3	方法E, RT = 1.221 min, 98.8%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ): δ 7.58 - 7.48 (m, 4H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.73 - 6.65 (m, 2H), 5.89 (s, 2H), 4.40 (dd, <i>J</i> = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 3.86 - 3.67 (m, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 1H)

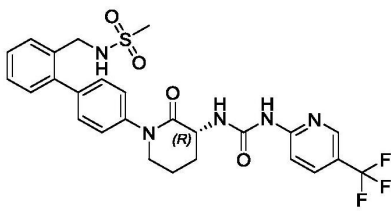
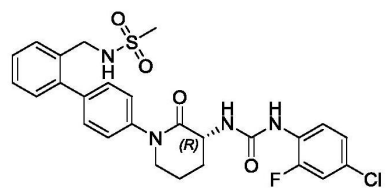
[0463]

实施例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
180		464.0	方法F, RT = 1.570 min, 97.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.97 (s, 1H), 8.47 - 8.42 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.77 (br. s., 1H), 7.57 - 7.42 (m, 4H), 7.37 (br. s., 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 6.61 (d, <i>J</i> = 7.09 Hz, 1H) 4.55 - 4.43 (m, 1H), 4.29 (dd, <i>J</i> = 13.0, 5.9 Hz, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 1H)
181		451.3	方法F, RT = 2.095 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.93 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 14.1, 8.7 Hz, 4H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.56 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 3.82 - 3.60 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.81 (m, 1H)

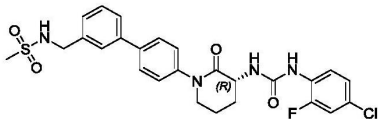
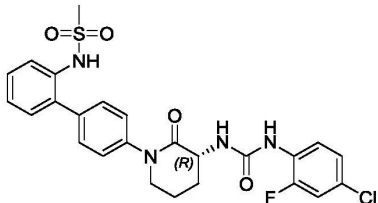
[0464]

实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
182		589.6	方法F, RT = 2.498 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.23 (s, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.2Hz, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 6H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 6.70 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.01 (s, 9H)
183		555.5	方法F, RT = 2.105 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.93 (s, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.2Hz, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 4H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.60 - 6.49 (m, 2H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 3.83 - 3.67 (m, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 1H), 1.00 (s, 9H)
184		548.0	方法F, RT = 1.96 min, 98.67%,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.86 (s, 1H), 9.01 - 8.96 (m, 1H), 8.58 - 8.52 (m, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 6H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 3.85 - 3.66 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 1H)

[0465]

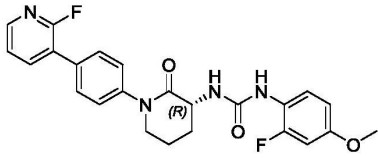
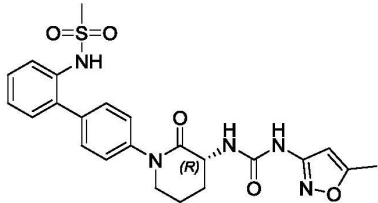
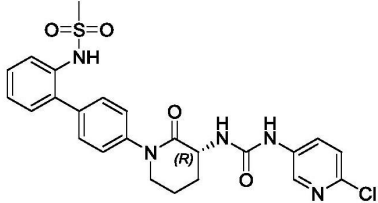
实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
185		562.0	方法F, RT = 1.97 min, 96.7%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.82 (s, 1H) 9.48 (br. s., 1H) 8.56 (s, 1H) 8.18 (br. s., 1H) 8.06 (dd, <i>J</i> = 8.80, 2.45 Hz, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.72 (d, <i>J</i> = 9.05 Hz, 1H) 7.59 (d, <i>J</i> = 7.83Hz, 1H) 7.29 - 7.49 (m, 3H) 7.20 - 7.27 (m, 1H) 7.03 - 7.11 (m, 2H) 4.40 - 4.50 (m, 1H) 4.12 (d, <i>J</i> = 6.36 Hz, 2H) 3.69 - 3.85 (m, 2H) 2.79 (s, 3H) 2.32 - 2.39 (m, 1H) 1.98 - 2.08 (m, 2H) 1.78 - 1.91 (m, 1H)
186		545.0	方法F, RT = 2.01 min, 97.9%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.71 (s, 1H) 8.16 (t, <i>J</i> = 9.05 Hz, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.59 (d, <i>J</i> = 7.83Hz, 1H) 7.30 - 7.49 (m, 3H) 7.25 (d, <i>J</i> = 7.58 Hz, 1H) 7.18 (d, <i>J</i> = 9.05 Hz, 1H) 7.04 - 7.14 (m, 4 H) 6.51 (s, 1H) 4.32 - 4.41 (m, 1H) 4.12 (d, <i>J</i> = 6.11Hz, 2H) 3.67 - 3.81 (m, 2H) 2.79 (s, 3H) 2.32 (m, 1H) 1.96 - 2.05 (m, 2H) 1.74 - 1.86 (m, 1H)

[0466]

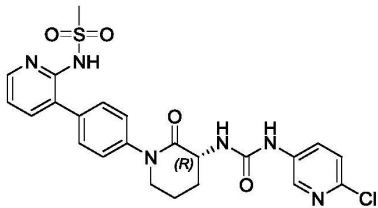
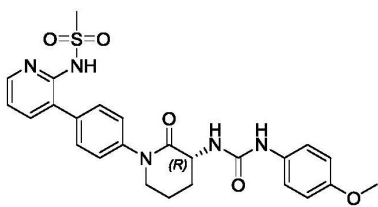
实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
187		545.1	方法F, RT = 1.968 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.71 (s, 1H), 8.16 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 3H), 7.59 (d, <i>J</i> = 6.1Hz, 2H), 7.49 - 7.32 (m, 5H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.24 (d, <i>J</i> = 6.1Hz, 2H), 3.73 (tt, <i>J</i> = 12.4, 6.1Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 1H)
188		531.0	方法F, RT = 1.985 min, 96%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.99 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.15 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.1Hz, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 7H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 3.82 - 3.64 (m, 2H), 2.75 - 2.70 (m, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 1H)



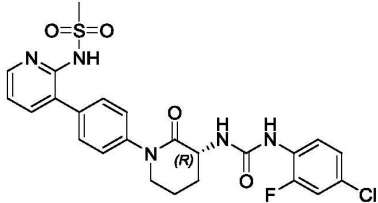
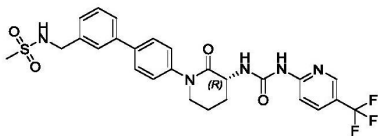
[0467]

实施例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
189		453.1	方法F, RT = 1.728 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.14 (ddd, <i>J</i> = 10.1, 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 6.90 - 6.81 (m, 2H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.82 - 3.67 (m, 5H), 2.30 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 1H)
190		484.0	方法F, RT = 1.607 min, 97%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.50 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 6H), 7.00 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 3H), 2.35 - 2.23 (m, 4H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.81 (m, 1H)
191		514.0	方法F, RT = 1.677 min, 96%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.13 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 8H), 6.73 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 2H), 2.74 - 2.69 (m, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.84 (m, 1H)

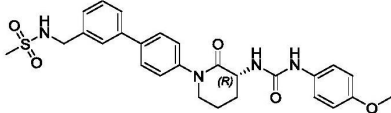
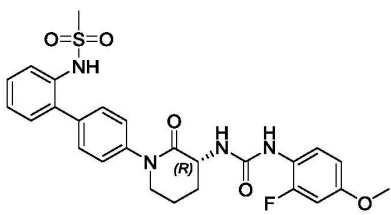
[0468]

实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
192		516.9	方法F, RT = 1.41 min, 94.7%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.14 (s, 1H) 8.40 (d, <i>J</i> = 2.69 Hz, 1H) 8.21 (br. s., 1H) 7.93 (dd, <i>J</i> = 8.68, 2.81Hz, 1H) 7.72 (dd, <i>J</i> = 7.34, 1.71Hz, 1H) 7.54 (d, <i>J</i> = 8.56 Hz, 2H) 7.33 - 7.43 (m, 4 H) 7.12 (br. s., 1H) 6.74 (d, <i>J</i> = 6.85 Hz, 1H) 4.30 - 4.38 (m, 1H) 3.67 - 3.79 (m, 2H) 3.21 (s, 3H) 2.23 - 2.35 (m, 1H) 1.95 - 2.03 (m, 2H) 1.75 - 1.88 (m, 1H)
193		510.0	方法F, RT = 1.43 min, 99.1%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.65 (br. s, 1H) 8.55 (s, 1H) 8.33 (br. s., 1H) 7.93 (s, 1H) 7.74 (d, <i>J</i> = 7.09 Hz, 1H) 7.52 (d, <i>J</i> = 7.82Hz, 2H) 7.39 (d, <i>J</i> = 7.82Hz, 2H) 7.28 (d, <i>J</i> = 9.05 Hz, 2H) 6.82 (d, <i>J</i> = 9.05 Hz, 2H) 6.41 (d, <i>J</i> = 6.60 Hz, 1H) 4.28 - 4.37 (m, 1H) 3.70 - 3.79 (m, 2H) 3.68 (s, 3H) 3.30 (s, 3H) 2.28 (m, 1H) 1.95 - 2.04 (m, 2H) 1.72 - 1.84 (m, 1H)

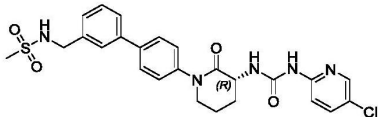
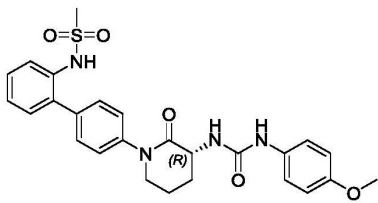
[0469]

实施例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
194		532.0	方法F, RT = 1.74 min, 98.2%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.70 (s, 1H) 8.13 (t, <i>J</i> = 8.93Hz, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.74 (d, <i>J</i> = 7.09 Hz, 1H) 7.53 (d, <i>J</i> = 7.83Hz, 2H) 7.34 - 7.43 (m, 3H) 7.17 (d, <i>J</i> = 9.29 Hz, 1H) 7.10 (d, <i>J</i> = 7.09 Hz, 1H) 4.31 - 4.40 (m, 1H) 3.68 - 3.79 (m, 5 H) 2.30 (m, 1H) 1.95 - 2.04 (m, 2H) 1.73 - 1.86 (m, 1H)
195		562.0	方法F, RT = 1.928 min, 94%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.81 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 4H), 7.59 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.31 (m, 4H), 4.49 - 4.37 (m, 1H), 4.24 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.85 - 3.65 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 3H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.86 (m, 1H)

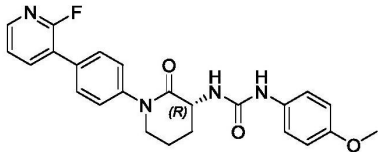
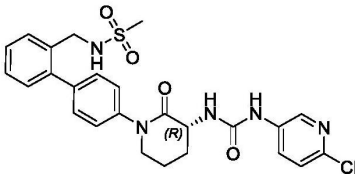
[0470]

实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
196		523.1	方法F, RT = 1.665 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.56 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 3H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.49 - 7.25 (m, 6H), 6.86 - 6.77 (m, 2H), 6.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 4.24 (d, <i>J</i> = 6.1Hz, 2H), 3.81 - 3.66 (m, 5H), 2.88 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 1H)
197		527.1	方法F, RT = 1.737 min, 95%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.99 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 6H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 5H), 2.72 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 1H)

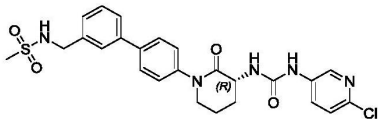
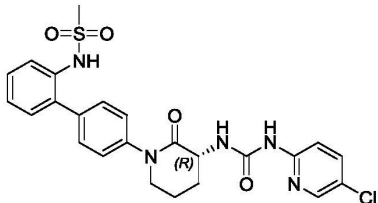
[0471]

实施例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
198		528.1	方法F, RT = 1.816 min, 97%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.48 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 3H), 7.63 - 7.55 (m, 3H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.3Hz, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.24 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.83 - 3.65 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 1H)
199		509.1	方法F, RT = 1.674 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.98 (br. s., 1H), 8.59 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.3Hz, 2H), 7.45 - 7.26 (m, 8H), 6.86 - 6.78 (m, 2H), 6.43 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 5H), 2.72 (s, 3H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 1H)

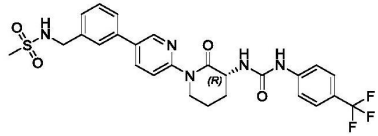
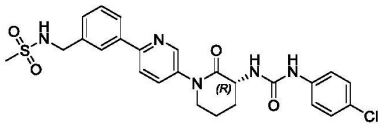
[0472]

实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
200		435.0	方法F, RT = 1.647 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.56 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> = 10.0, 8.1Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.1Hz, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.41 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 5H), 2.30 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 1H)
201		528.0	方法F, RT = 1.69 min, 95.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.14 (s, 1H) 8.41 (d, <i>J</i> = 2.69 Hz, 1H) 7.95 (dd, <i>J</i> = 8.80, 2.69 Hz, 1H) 7.59 (d, <i>J</i> = 7.34 Hz, 1H) 7.33 - 7.48 (m, 8 H) 7.25 (d, <i>J</i> = 7.34 Hz, 1H) 6.74 (d, <i>J</i> = 6.85 Hz, 1H) 4.31 - 4.40 (m, 1H) 4.12 (d, <i>J</i> = 5.87 Hz, 2H) 3.69 - 3.81 (m, 2H) 2.80 (s, 3H) 2.30 (m, 1H) 1.96 - 2.06 (m, 2H) 1.76 - 1.89 (m, 1H)

[0473]

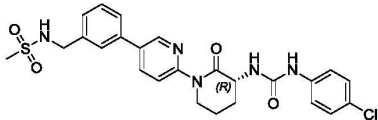
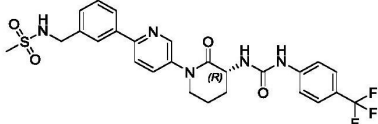
实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
202		528.1	方法F, RT = 1.646 min, 98%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.14 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 3H), 7.59 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 7.50 - 7.30 (m, 5H), 6.74 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.24 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.82 - 3.64 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.84 (m, 1H)
203		539.9	方法F, RT = 1.79 min, 95.46%,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.86 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.58 - 8.52 (m, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 6H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 3.85 - 3.66 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 1H)

[0474]

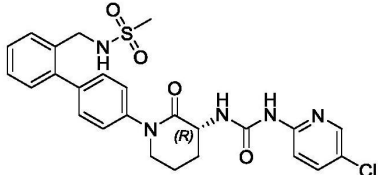
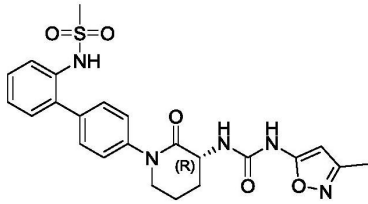
实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
204		562.1	方法E, RT = 1.916 min, 97.167%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.24 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 6H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 3H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 1H)。
205		528.1	方法E, RT = 1.761 min, 98.58%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.95 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 3H), 7.51 - 7.37 (m, 4H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 3H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 1H)。



[0475]

实施例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
206		528.1	方法E, RT = 1.758 min, 97.024%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.95 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.37 (m, 7H), 7.28 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.60 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 3H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 2.91 - 2.86 (m, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 1H)。
207		562.1	方法E, RT = 1.914 min, 97.60%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.24 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.55 (m, 7H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 3H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 1H)。

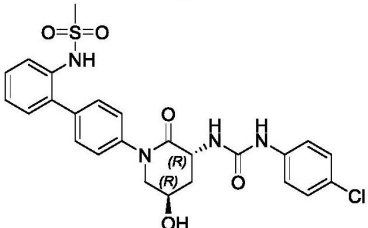
[0476]

实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
208		528.0	方法F, RT = 1.85 min, 94.9%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.49 (s, 1H) 8.22 (d, <i>J</i> = 2.45 Hz, 1H) 8.01 (m, 1H) 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.93, 2.81Hz, 1H) 7.56 - 7.63 (m, 2H) 7.33 - 7.48 (m, 6 H) 7.25 (d, <i>J</i> = 7.58 Hz, 1H) 6.51 (s, 1H) 4.37 - 4.47 (m, 1H) 4.12 (d, <i>J</i> = 5.87 Hz, 2H) 3.65 - 3.83 (m, 2H) 2.79 (s, 3H) 2.29 - 2.38 (m, 1H) 1.97 - 2.06 (m, 2H) 1.77 - 1.88 (m, 1H)
209		484.0	方法F, RT = 1.606 min, 99%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.22 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.3Hz, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 7H), 6.82 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 3.82 - 3.63 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 1H)

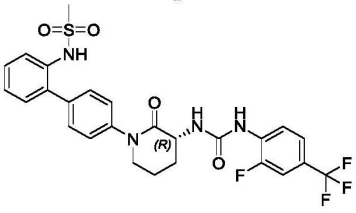
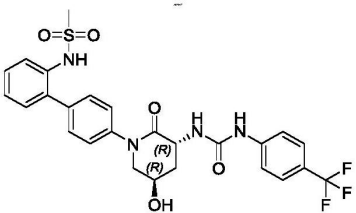
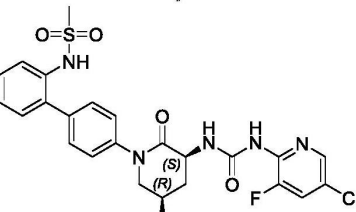
实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0477]  210		548.0	方法F, RT = 1.875 min, 99%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.44 (s, 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 6H), 6.85 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 3.81 - 3.62 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 1H)

[0478] 使用前述实施例中所述的程序或有机合成领域的技术人员已知的其变型的组合制造表5中所示的本发明化合物的另外的实施例。

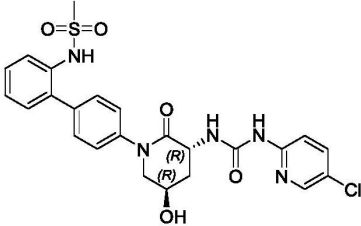
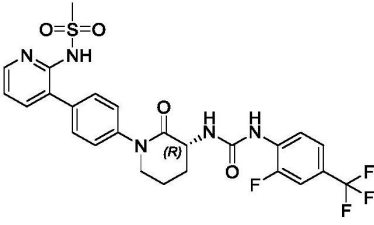
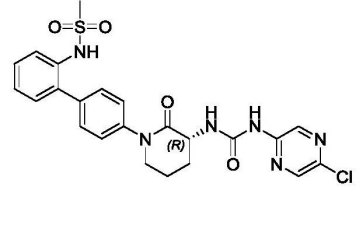
[0479] 表5

实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
[0480]  211		529.2	方法F, RT = 1.414 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.94 (br. s., 1H), 8.89 (s, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 8H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.53 - 6.45 (m, 1H), 5.39 (d, <i>J</i> =3.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.52 (m, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 3.93 (dd, <i>J</i> =12.6, 4.0 Hz, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H)。

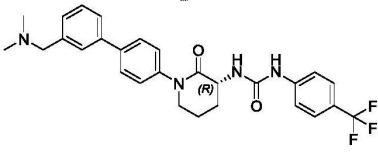
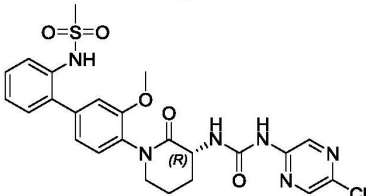
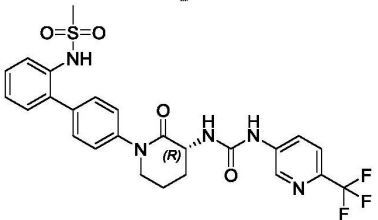
[0481]

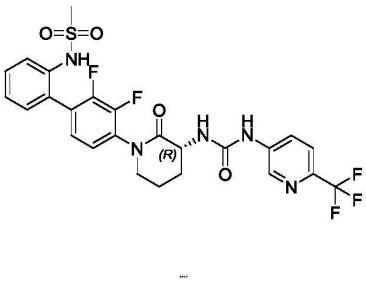
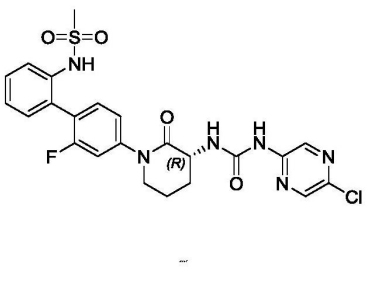
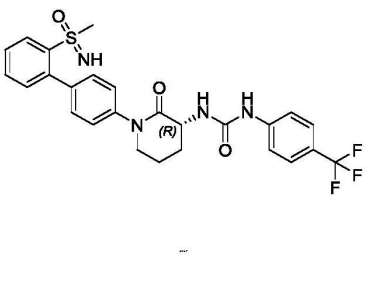
实施例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
212		565	方法F, RT = 2.190 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.00 (s, 1H), 8.42 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> =11.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 3H), 7.45 - 7.33 (m, 7H), 7.29 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.33 (dd, <i>J</i> =11.6, 7.0 Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 1H)。
213		563.2	方法F, RT = 1.546 min, 96.8%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.21 (s, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 4H), 7.49 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 7.43 - 7.24 (m, 7H), 6.65 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 5.40 (d, <i>J</i> =3.2 Hz, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.94 (dd, <i>J</i> =12.8, 4.0 Hz, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.26 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 2.08 (m, 1H)。
214		548.2	方法F, RT = 1.212 min, 99.3%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.30 (s, 1H), 8.94 (br. s., 1H), 8.85 (br. s., 1H), 8.14 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> =10.3, 2.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.28 (m, 6H), 5.53 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 4.28 - 4.20 (m, H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.31 - 2.28 m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H)。

[0482]

实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
215		530.2	方法F, RT = 1.436 min, 98.9%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.46 (s, 1H), 9.00 (br. s., 1H), 8.22 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 7.44 - 7.26 (m, 6H), 5.50 (d, <i>J</i> =3.4 Hz, 1H), 4.74 - 4.65 (m, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> =3.4 Hz, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.31 - 2.27 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H)。
216		566	方法F, RT = 1.974 min, 99.2%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ ppm 9.66 (br. s., 1 H), 9.00 (d, <i>J</i> =2.69 Hz, 1 H), 8.33 - 8.45 (m, 2 H), 7.75 (br. s., 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> =11.74 Hz, 1 H), 7.56 - 7.48 (m, 3 H), 7.46 - 7.40 (m, 2 H), 7.29 (d, <i>J</i> =6.85 Hz, 2 H), 4.35 - 4.44 (m, 1 H), 3.70 - 3.80 (m, 2 H), 2.53 (s., 3 H), 2.28 - 2.37 (m, 2 H), 1.97 - 2.06 (m, 2 H), 1.75 - 1.87 (m, 1 H)。
217		515.2	方法F, RT = 1.467min, 97.8%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.76 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 3H), 7.45 - 7.26 (m, 6H), 4.52 - 4.33 (m, 1H), 3.83 - 3.65 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.74 (m, 1H)。

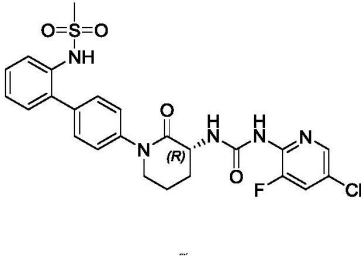
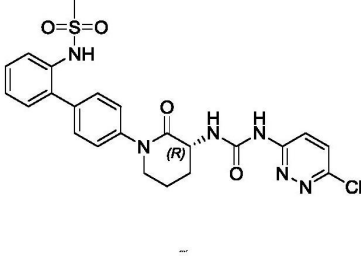
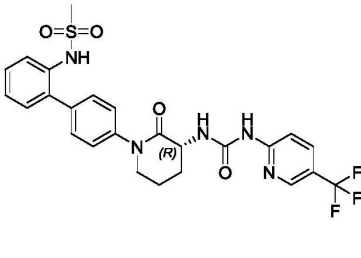
[0483]

实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
218		511.3	方法F, RT = 1.7 min, 97.26%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.22 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 6H), 7.41 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 3H), 7.31 (s, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 3.81 - 3.64 (m, 2H), 3.3 (s, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.85 (s, 1H)。
219		545.2	方法F, RT = 1.522 min, 98.9%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.70 (s, 1H), 8.98 (br. s., 1H), 8.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 4H), 7.26 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.37 - 2.34 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.80 - 1.75 (m, 1H)。
220		548.1	方法F, RT = 1.875 min, 99.1%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.44 (s, 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.68 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 6H), 6.85 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 3.81 - 3.62 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 1H)。

实施例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
221		584.2	方法F, RT = 1.643 min, 94.9%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.40 (s, 1H), 9.13 (br. s., 1H), 8.68 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 2H), 7.41 - 7.25 (m, 3H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 4.43 - 4.37 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 1H)。
222		533.2	方法F, RT = 1.497 min, 98.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.72 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.51 - 7.32 (m, 8H), 4.44 (dt, <i>J</i> =12.2, 6.4 Hz, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 1H)。
223		531.2	方法F, RT = 1.576 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.26 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.53 (m, 6H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.22 (m, 3H), 6.73 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.30 (br. s., 1H), 3.86 - 3.70 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 1H)。

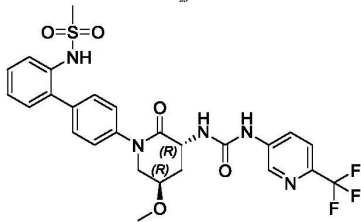
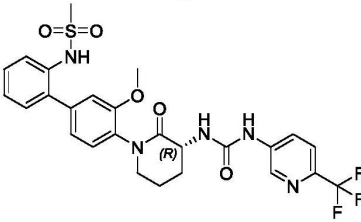
[0484]

[0485]

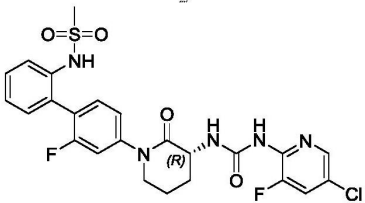
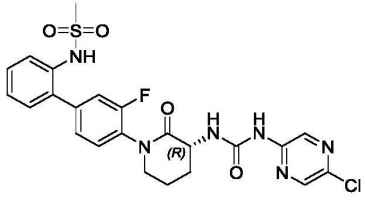
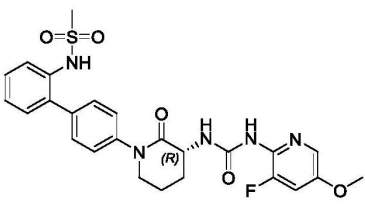
实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
224		532.1	方法F, RT = 1.597 min, 94.4%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.37 (s, 1H), 8.98 (br. s., 1H), 8.87 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, <i>J</i> =10.3, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 6H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 3.82 - 3.64 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 1H).
225		515.1	方法F, RT = 1.393 min, 97.9%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.0 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 7.88 - 7.65 (m, 2H), 8.58 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 2.27 (m, 6H), 4.52 - 4.35 (m, 1H), 3.84 - 3.65 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.78 (m, 1H).
226		548.1	方法F, RT = 1.965 min, 98.7%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.86 - 9.78 (m, 1H), 9.01 - 8.96 (m, 1H), 8.58 - 8.52 (m, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 6H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 3.85 - 3.66 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 1H).



[0486]

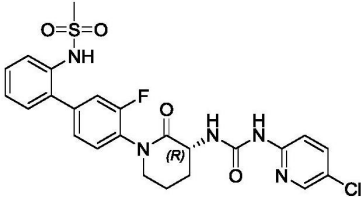
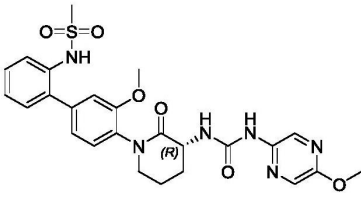
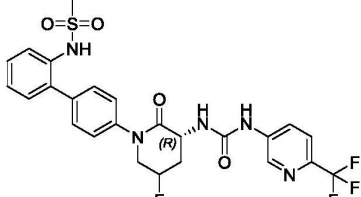
实施例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
227		578.2	方法F, RT = 1.559 min, 99.4%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.53 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 7.45 - 7.29 (m, 6H), 6.85 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 4.52 (dt, <i>J</i> =12.5, 6.5 Hz, 1H), 4.00 (dd, <i>J</i> =12.7, 3.9 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.73 (dd, <i>J</i> =12.7, 2.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 1H).
228		578.2	方法F, RT = 1.639 min, 99.8%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.42 (s, 1H), 8.99 (br. s., 1H), 8.68 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.32 (m, 4H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 4.33 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.43 - 2.38 (m, 1H), 2.04 - 2.01 m, 2H), 1.82 - 1.76 (m, 1H).

[0487]

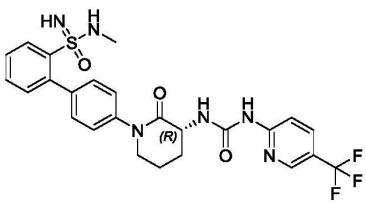
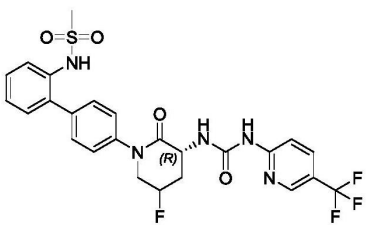
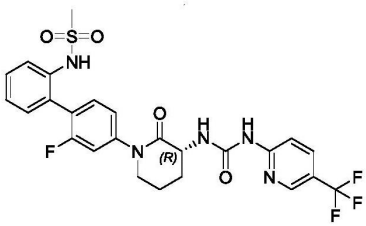
实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
229		550.1	方法F, RT = 1.633 min, 99.4%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.38 (s, 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.82 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.54 - 7.27 (m, 7H), 4.57 - 4.40 (m, 1H), 3.76 - 3.57 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.96 - 1.78 (m, 1H)。
230		533.2	方法F, RT = 1.499 min, 96.8%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.72 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.55 - 7.36 (m, 7H), 7.33 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 1H)。
231		528.2	方法F, RT = 1.478 min, 99.6%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.88 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.28 (m, 6H), 4.52 - 4.36 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 - 3.63 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 1H)。



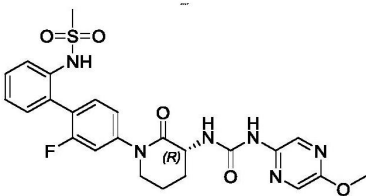
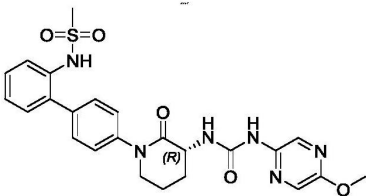
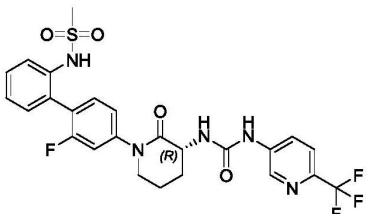
[0489]

实施例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
234		532.2	方法F, RT = 1.692 min, 99.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.48 (s, 1H), 9.15 (br. s., 1H), 8.23 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.81 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.27 (m, 6H), 4.53 - 4.37 (m, 1H), 3.81 - 3.56 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.14 - 1.95 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 1H)。
235		541.2	方法F, RT = 1.450 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.19 (s, 1H), 8.98 (br. s., 1H), 8.57 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.50 - 7.28 (m, 5H), 7.25 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 4.35 (br. s., 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.72 - 3.56 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 1H)。
236		566.2	方法F, RT = 1.557 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.57 (s, 1H), 9.12 (br. s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 7.44 - 7.23 (m, 6H), 6.88 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 5.4 - 5.2 (m, 1 H), 4.57 (dt, <i>J</i> =12.8, 6.4 Hz, 1H), 4.16 (dd, <i>J</i> =15.9, 10 Hz, 1H), 3.89 (t, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 1H)。

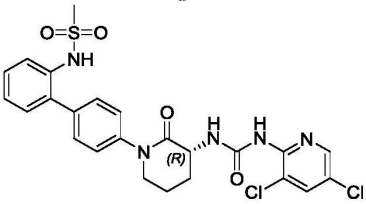
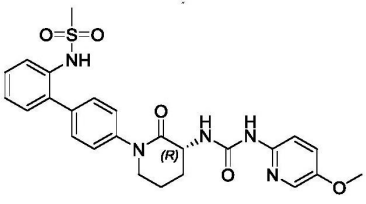
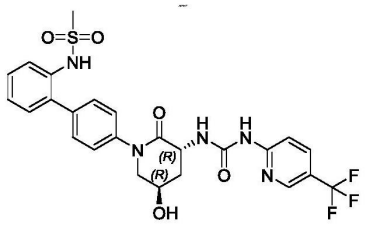
[0490]

实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
237		547.2	方法F, RT = 1.539 min, 97.7%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.83 (br. s., 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 7.39 - 7.24 (m, 3H), 6.26 (br. s., 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 3.94 (br. s., 1H), 3.84 - 3.68 (m, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 4H), 2.11 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.74 (m, 1H)。
238		566.2	方法F, RT = 1.648 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.87 (s, 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 6H), 5.4 - 5.2 (m, 1 H), 4.71 - 4.55 (m, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H)。
239		566.2	方法F, RT = 1.733 min, 98.1%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.77 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 7H), 4.45 (dt, <i>J</i> =12.2, 6.3 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.84 - 3.68 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 1H)。

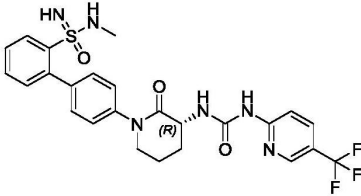
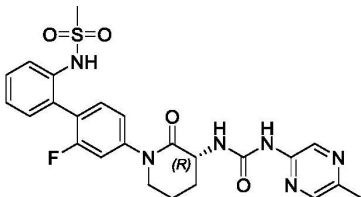
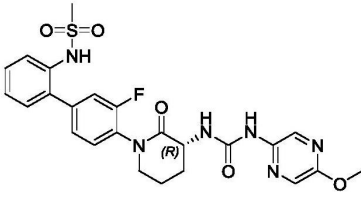
[0491]

实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
240		529.2	方法F, RT = 1.426 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.21 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.36 (m, 3H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.71 - 3.66 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 1H)。
241		511.2	方法F, RT = 1.39 min, 99.7%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.24 (s, 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.59 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.20 (m, 7H), 4.51 - 4.30 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 - 3.60 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 1H)。
242		566.2	方法F, RT = 1.616 min, 98.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.44 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> =8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 3H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.23 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.29 (m, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 1H)。

[0492]

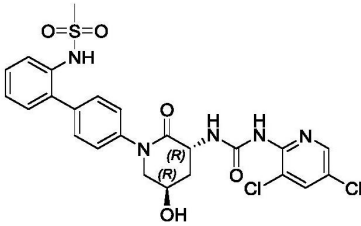
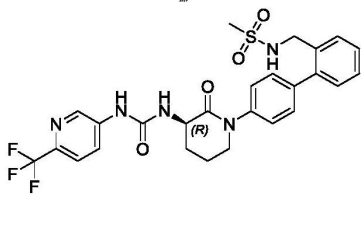
实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
243		548.1	方法F, RT = 1.706 min, 98.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.99 (br. s., 1H), 8.95 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 4H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 4.55 - 4.39 (m, 1H), 3.84 - 3.65 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.43 - 2.38 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 1H)。
244		510.2	方法F, RT = 1.444 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.15 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.28 (br. s., 1H), 7.89 (t, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.24 (m, 8H), 4.52 - 4.33 (m, 1H), 3.83 - 3.63 (m, 5H), 2.73 (s, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.12 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 1H)。
245		564.2	方法F, RT = 1.486 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.80 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> =8.9, 2.3 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.25 (m, 6H), 6.65 (br. s., 1H), 5.38 (d, <i>J</i> =3.4 Hz, 1H), 4.82 - 4.66 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 3.97 (dd, <i>J</i> =12.8, 4.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, <i>J</i> =12.8, 3.8 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 1H)。

[0493]

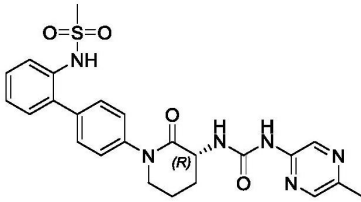
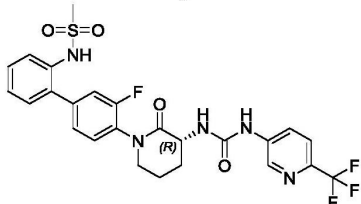
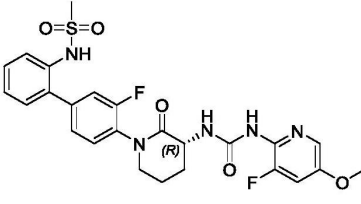
实施例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
246		547.2	方法F, RT = 1.539 min, 93.7%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17 (br. s., 1H), 8.06 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.26 (m, 3H), 6.26 (br. s., 1H), 4.51 - 4.36 (m, 1H), 3.95 (br. s., 1H), 3.85 - 3.69 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 4H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 1H)。
247		513.2	方法F, RT = 1.349 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.43 (s, 1H), 9.23 (br. s., 1H), 8.81 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.51 - 7.30 (m, 7H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 1H)。
248		529.2	方法F, RT = 1.424 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.20 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51 - 7.22 (m, 8H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65 - 3.52 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.33 - 2.29 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 2H), 1.87 - 1.82 (s, 1H)。



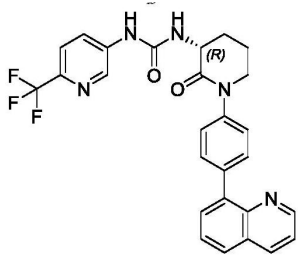
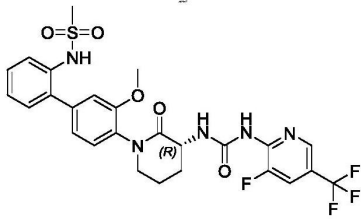
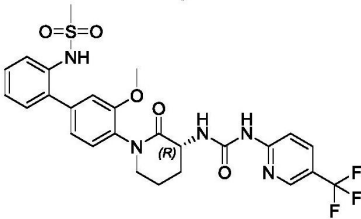
[0494]

实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
249		566.1	方法F, RT = 1.457 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.97 (br. s., 1H), 8.87 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.25 (m, 6H), 5.36 (d, <i>J</i> =3.4 Hz, 1H), 4.84 - 4.61 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 3.96 (dd, <i>J</i> =12.7, 3.7 Hz, 1H), 3.60 (dd, <i>J</i> =12.7, 4.2 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H)。
250		562	方法F, RT = 1.895 min, 97.9%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.69 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 8.16 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.59 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1 H), 7.34 - 7.47 (m, 8 H), 7.25 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1 H), 6.86 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1 H), 4.34 - 4.42 (m, 1 H), 4.12 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 2 H), 3.68 - 3.82 (m, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 2.27 - 2.36 (m, 1 H), 1.98 - 2.06 (m, 2 H), 1.79 - 1.91 (m, 1 H)。

[0495]

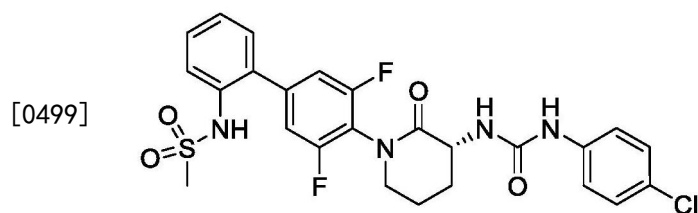
实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
251		495.2	方法F, RT = 1.317 min, 99.8%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.44 (s, 1H), 9.23 (br. s.; 1H), 8.95 (bs, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.8 (bs, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 6H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 3.88 - 3.87 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 1H)。
252		566.2	方法F, RT = 1.617 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.42 (s, 1H), 8.95 (br. s., 1H), 8.68 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.29 (m, 7H), 6.88 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.31 (m, 1H), 3.77 - 3.55 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 2.14 - 1.97 (m, 2H), 1.95 - 1.77 (m, 1H)。
253		546.2	方法F, RT = 1.513 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.10 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.57 (br. s., 1H), 7.84 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.27 (m, 8H), 4.54 - 4.33 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 - 3.56 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.13 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 1H)。

[0496]

实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT ( min. ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
254		506.2	方法F, RT = 1.71 min, 95%	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.48 - 9.47 (m, 1H), 8.93 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.02 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.73 - 7.67 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.93 (m, 1H), 4.46 - 4.30 (m, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 1H)
255		596.2	方法F, RT = 1.753 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.75 (s, 1H), 9.26 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.17 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.31 (m, 4H), 7.27 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.05 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.09 - 1.90 (m, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 1H)。
256		578.2	方法F, RT = 1.749 min, 98.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.77 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.06 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.76 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.32 (m, 4H), 7.27 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.41 - 2.34 (m, 1H), 2.08 - 2.19 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 1H)。

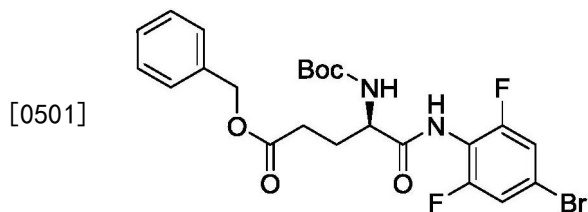
实施 例	结构	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC方 法, RT (min.) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
257		546.2	方法F, RT = 1.545 min, 99.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.99 (s, 3H), 8.27 (d, <i>J</i> =3.2 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =11.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 7H), 7.01 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 2H), 2.01 (m, 1H)。
258		513.2	方法F, RT = 1.350 min, 99.9%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.43 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 6H), 7.33 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.90 - 1.72 (m, 1H)。
259		546.2	方法F, RT = 1.505 min, 95.4%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.10 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.58 (br. s., 1H), 7.84 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.34 (m, 8H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 1H)。

[0498] 实施例260: (R)-N-(4'-(3-(3-(4-氯苯基)脲基)-2-氧代哌啶-1-基)-3',5'-二氟-[1,1'-联苯基]-2-基)甲磺酰胺



[0500] 实施例260A: (R)-5-((4-溴-2,6-二氟苯基)氨基)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-

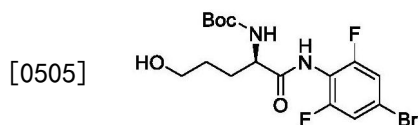
氧代戊酸苄酯



[0502] 将4-溴-2,6-二氟苯胺(390mg,1.9mmol)、(R)-5-(苄氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氧代戊酸(600mg,1.8mmol)、HATU(810mg,2.1mmol)和DIPEA(0.93mL,5.3mmol)在ACN(5mL)中的混合物在60℃下加热过夜。将粗材料用EtOAc洗涤稀释,用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且浓缩以得到粘性的粗混合物。将此混合物溶解在最少量的DCM中,并且经由柱色谱法纯化(0-100%EtOAc/己烷)以得到呈白色固体的260A(600mg,1.8mmol,30%)。

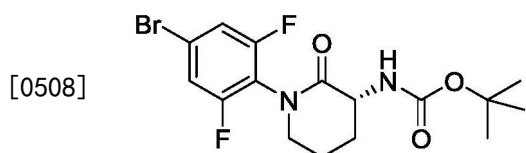
[0503] <sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.07(br s,1H),7.41-7.33(m,5H),7.16(s,2H),5.37(br d,J=7.7Hz,1H),5.21-5.02(m,2H),2.60-2.40(m,2H),2.33-2.15(m,2H),1.50(s,9H)。

[0504] 实施例260B:(R)-(1-((4-溴-2,6-二氟苯基)氨基)-5-羟基-1-氧代戊烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯



[0506] 向260A(290mg,0.54mmol)在ACN(2mL)和THF(3mL)中的溶液中添加NaBH<sub>4</sub>(82mg,2.2mmol)。将混合物在室温下搅拌15h。将粗反应用EtOAc稀释,用1N HCl和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且浓缩。将粗产物经由柱色谱法用EtOAc/己烷纯化以得到呈白色固体的260B(170mg,0.40mmol,74%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.28(br s,1H),7.21-7.14(s,2H),3.84-3.67(m,2H),2.09-2.01(m,2H),1.83-1.72(m,2H),1.48(s,9H)。

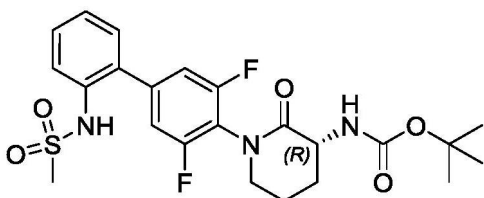
[0507] 实施例260C:(R)-(1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-2-氧代哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[0509] 向偶氮二甲酸二叔丁酯(130mg,0.53mmol)在DCE(2mL)中的溶液中添加三苯基膦(140mg,0.53mmol)。将混合物在室温搅拌10min,然后将上述反应混合物添加到260B(150mg,0.35mmol)在THF(1mL)中的溶液中。将所得混合物在60℃下加热1h。将混合物浓缩并且经由柱色谱法纯化(0-25%EtOAc/己烷)以得到呈白色固体的260C(120mg,0.30mmol,84%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.34(s,2H),4.39-4.36(m,1H),4.36-4.19(m,2H),2.66-2.55(m,2H),2.21-1.98(m,2H),1.52-1.46(m,9H)。

[0510] 实施例260D:(R)-(1-(3,5-二氟-2'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

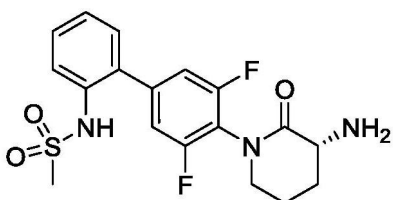
[0511]



[0512] 向260C (120mg, 0.30mmol) 在1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加 (2-(甲基磺酰胺基) 苯基) 硼酸 (96mg, 0.44mmol) 和磷酸三钾 (190mg, 0.89mmol)。将反应混合物用氮气脱气 15min。之后, 将第二代Xphos预催化剂 (23mg, 0.030mmol) 添加到反应混合物中。将混合物脱气, 并且然后在80℃下加热过夜。将反应混合物冷却至室温并且通过硅藻土垫过滤。将滤液合并, 浓缩, 并且经由柱色谱法纯化 (EtOAc/己烷, 0-100%) 以得到呈粘性固体的260D (45mg, 0.091mmol, 31%产率)。

[0513] 实施例260E: (R)-N-(4'-(3-氨基-2-氧代哌啶-1-基)-3',5'-二氟-[1,1'-联苯基]-2-基) 甲磺酰胺

[0514]



[0515] 向260D (45mg, 0.091mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液中添加TFA (1mL)。将反应混合物在室温搅拌1h并且蒸发以得到呈TFA盐的260E (36mg, 0.091mmol, 100%产率)。

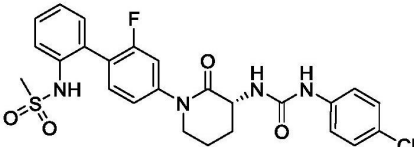
[0516] 实施例260: (R)-N-(4'-(3-(3-(4-氯苯基) 脲基)-2-氧代哌啶-1-基)-3',5'-二氟-[1,1'-联苯基]-2-基) 甲磺酰胺

[0517] 向260E (18mg, 0.046mmol) 在DMSO (1mL) 中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19mg, 0.14mmol) 和1-氯-4-异氰酰基苯 (7.0mg, 0.046mmol)。将反应混合物在室温搅拌15h。将粗材料用以下条件经由制备型LC/MS纯化: 柱: XBridge C18, 200mm x 19mm, 5-μm颗粒; 流动相A: 5:95乙腈: 含10-mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈: 含10-mM乙酸铵的水; 梯度: 在27%B下保持0分钟, 经20分钟27%-67%B, 然后在100%B下保持4分钟; 流速: 20mL/min; 柱温: 25℃。通过MS信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并, 并且经由离心蒸发干燥。产物的产率是7.1mg。MS (ESI) m/z 549.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.84 (s, 1H), 7.46-7.26 (m, 10H), 6.63 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.03 (d, J=5.5Hz, 2H), 1.87-1.82 (m, 1H)。分析型HPLC: RT=1.83min (方法D)。

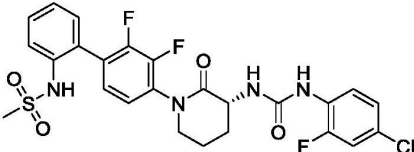
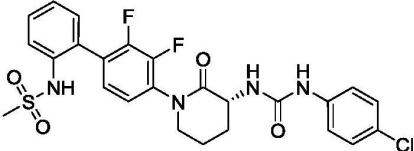
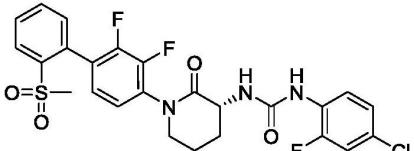
[0518] 使用前述实施例中所所述的程序或有机合成领域的技术人员已知的其变型的组合制造表6中所示的本发明化合物的另外的实施例。

[0519] 表6

[0520]

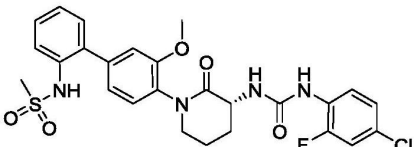
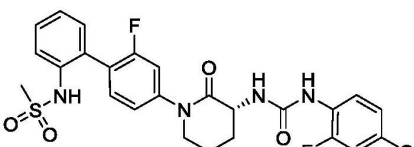
实施 例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT ( min ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
261	 <p>(R)-N-(4'-(3-(3-(4-氯苯基)哌基)-2-氧代吡啶-1-基)-2'-氯-[1,1'-联苯基]-2-基)甲磺酰胺</p>	531.2	方法F, RT = 1.932 min, 99.6%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.07 (s, 1H), 8.93 - 8.85 (m, 1H), 7.54 - 7.32 (m, 9H), 7.32 - 7.17 (m, 2H), 6.60 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 1H), 3.75 - 3.57 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.14 - 1.95 (m, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 1H)。

[0521]

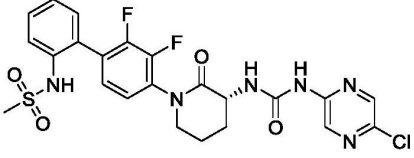
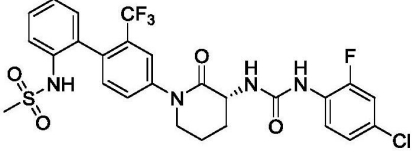
实施 例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
262	 <p>(R)-N-(4'-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)脲基)-2-氧代吡啶-1-基)-2',3'-二氟-[1,1'-联苯基]-2-基)甲基磺酰胺</p>	576.2	方法F, RT = 1.818 min, 99.5%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.00 (s, 1H), 8.70 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.17 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 7.28 - 7.05 (m, 3H), 4.49 - 4.35 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.16 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 1H)。
263	 <p>(R)-N-(4'-(3-(3-(4-氯苯基)脲基)-2-氧代吡啶-1-基)-2',3'-二氟-[1,1'-联苯基]-2-基)甲基磺酰胺</p>	549.1	方法F, RT = 1.821 min, 99.8%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.18 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 4H), 7.41 - 7.12 (m, 6H), 6.62 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 3.83 - 3.60 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 2.14 - 1.95 (m, 2H), 1.86 - 1.80 (m, 1H)。
264	 <p>(R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-(1-(2,3-二氟-2'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代吡啶-3-基)脲</p>	552.2	方法F, RT = 1.792 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.70 (s, 1H), 8.25 - 8.08 (m, 2H), 7.94 - 7.72 (m, 2H), 7.51 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=11.2, 2.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.05 (m, 2H), 4.51 - 4.30 (m, 1H), 3.86 - 3.61 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.18 - 1.97 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 1H)。

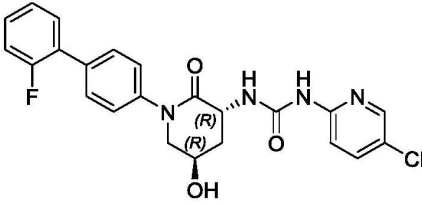
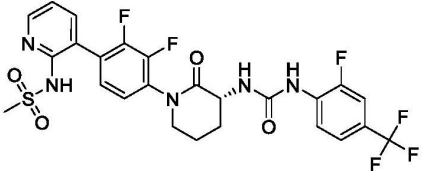


[0522]

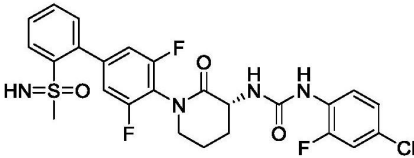
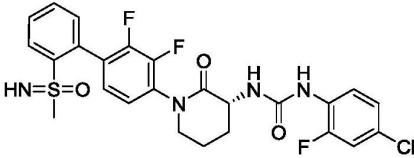
实施 例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT ( min ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
265	 <p>(R)-N-(4'-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)哌基)-2-氧代 哌啶-1-基)-3'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-2-基)甲 磺酰胺</p>	561.2	方法F, RT = 1.838 min, 99.9%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.06 (s, 1H), 8.71 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.18 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.32 (m, 5H), 7.32 - 7.10 (m, 4H), 7.07 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.25 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.62 - 3.48 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.77 - 1.70 (m, 1H)。
266	 <p>(R)-N-(4'-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)哌基)-2-氧代 哌啶-1-基)-2'-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)甲磺酰 胺</p>	549.2	方法F, RT = 1.788 min, 99.8%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.06 (s, 1H), 8.70 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.18 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.27 (m, 8H), 7.24 - 7.09 (m, 2H), 4.45 - 4.31 (m, 1H), 3.67 (d, J=5.9 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 1H)。

[0523]

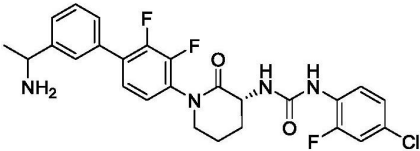
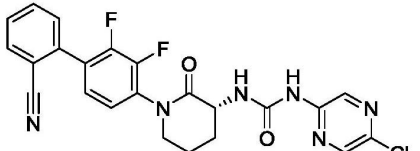
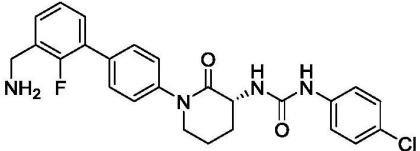
实施 例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
267	 <p>(R)-N-(4'-(3-(3-(5-氯吡嗪-2-基)脲基)-2-氧代 哌啶-1-基)-2',3'-二氟-[1,1'-联苯基]-2-基)甲 磺酰胺</p>	551.2	方法F, RT = 1.608 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.73 (s, 1H), 9.13 - 9.09 (m, 1H), 8.82 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.24 (m, 3H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.33 - 2.29 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 1H)。
268	 <p>(R)-N-(4'-(3-(3-(4-氯-2-氟苯基)脲基)-2-氧代 哌啶-1-基)-2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-2-基) 甲磺酰胺</p>	599.2	方法F, RT = 1.889 min, 96.7%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.17 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.19 (ddd, J=8.8, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 4.49 - 4.32 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.88 - 3.67 (m, 2H), 2.85 - 2.71 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 2.15 - 1.92 (m, 4H), 1.91 - 1.77 (m, 1H)。

实施 例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT ( min ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
269	 <p>1-(5-氯吡啶-2-基)-3-((3R,5R)-1-(2'-氟-[1,1'-联苯基]-4-基)-5-羟基-2-氧代哌啶-3-基)脲</p>	455.2	方法F, RT = 1.699 min, 98.5%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.47 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> =8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 4H), 7.48 - 7.37 (m, 3H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 5.41 (d, <i>J</i> =3.2 Hz, 1H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.97 (dd, <i>J</i> =12.5, 3.9 Hz, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H)。
270	 <p>(R)-N-(3-(2,3-二氟-4-(3-(3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)脲基)-2-氧代哌啶-1-基)苯基)吡啶-2-基)甲磺酰胺</p>	602.2	方法F, RT = 1.764min, 99.6%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.98 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 8.75 - 8.70 (m, 1H), 8.42 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> =11.7 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 3.71 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.16 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 1H)。

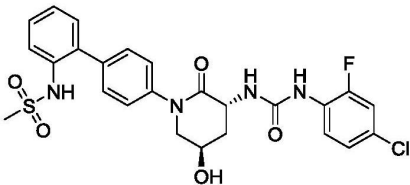
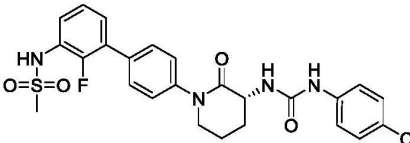
[0525]

实施 例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
271	 <p>1-(4-氯-2-氟苯基)-3-((3R)-1-(3,5-二氟-2'-(S-甲基亚磺亚胺基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)脲</p>	551.2	方法F, RT = 1.649 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.64 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.24 - 8.09 (m, 2H), 7.76 - 7.62 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.07 (m, 2H), 4.50 - 4.34 (m, 2H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 2.85 (d, J=1.2 Hz, 3H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.16 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 1H)。
272	 <p>1-(4-氯-2-氟苯基)-3-((3R)-1-(2,3-二氟-2'-(S-甲基亚磺亚胺基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)脲</p>	551.2	方法F, RT = 1.637 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.72 - 8.69 (m, 1H), 8.17 (t, J=9.0 Hz, 2H), 7.80 - 7.66 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.19 (d, J=10.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.41 (dt, J=11.8, 6.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.21 (m, 1H), 3.71 (d, J=5.6 Hz, 2H), 2.85 (d, J=1.2 Hz, 3H), 2.32 - 2.28 (m, 1H), 2.15 - 1.95 (m, 2H), 1.87 - 1.84 (m, 1H)。

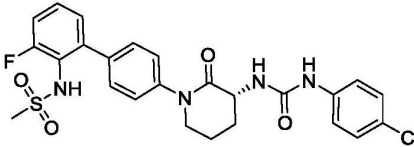
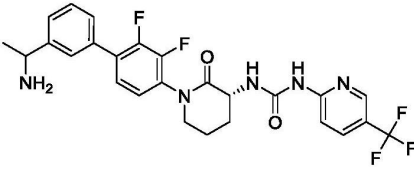
[0526]

实施 例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
274	 <p>1-((3R)-1-(3'-(1-氨基乙基)-2,3-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)-3-(4-氯-2-氟苯基)脲</p>	517.2	方法F, RT = 1.560 min, 98.6%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.68 (s, 1H), 8.15 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.47 - 7.23 (m, 4H), 7.20 - 7.06 (m, 2H), 4.47 - 4.36 (m, 1H), 4.26 - 4.24 (m, 1H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 2.32-2.29 (m, 1H), 2.15 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.41 (d, J=6.8 Hz, 3H)。
275	 <p>(R)-1-(5-氯吡嗪-2-基)-3-(1-(2'-氰基-2,3-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)脲</p>	483	方法F, RT = 1.738 min, 98.1%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.75 (s, 1H), 8.87 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 2H), 7.50 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 4.54 - 4.42 (m, 1H), 3.85 - 3.62 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.17 - 1.98 (m, 2H), 1.91 - 1.88 (m, 1H)。
276	 <p>(R)-1-(1-(3'-(氨基甲基)-2'-氟-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)-3-(4-氯苯基)脲</p>	467.2	方法F, RT = 1.448 min, 95.4%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.98 (s, 1H), 7.63 - 7.35 (m, 7H), 7.35 - 7.17 (m, 4H), 6.61 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.27 (m, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.90 (m, 1H)。

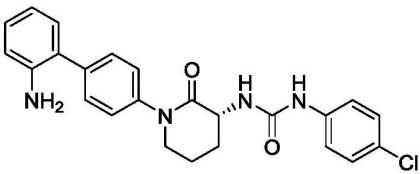
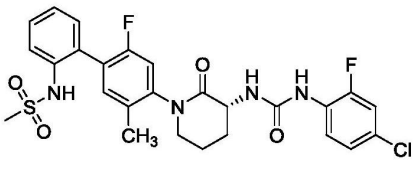
[0527]

实施 例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT ( min ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
277	 <p>N-(4'-((3R,5R)-3-(3-(4-氯-2-氟苯基)脲基)-5-羟基-2-氧代哌啶-1-基)-[1,1'-联苯基]-2-基)甲磺酰胺</p>	547.2	方法F, RT = 1.530 min, 99.6%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.00 (s, 1H), 8.73 – 8.67 (m, 1H), 8.17 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.46 - 7.27 (m, 7H), 7.19 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.35 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.58 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 3.95 (dd, J=12.5, 4.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, J=12.5, 4.2 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.10 - 2.06 (m, 1H)。
278	 <p>(R)-N-(4'-(3-(3-(4-氯苯基)脲基)-2-氧代哌啶-1-基)-2-氟-[1,1'-联苯基]-3-基)甲磺酰胺</p>	531.2	方法F, RT = 1.729 min, 97.2%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.73 - 9.69 (m, 1H), 8.97 - 8.93 (m, 1H), 7.57 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.51 - 7.34 (m, 6H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 6.65 - 6.53 (m, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.83 - 3.68 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.30 (dd, J=12.3, 6.2 Hz, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 1H)。

[0528]

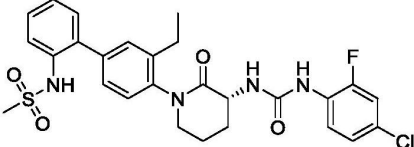

实施 例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT ( min ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
279	 <p>(R)-N-(4'-(3-(3-(4-氯苯基)丙基)-2-氧代哌啶-1-基)-3-氟-[1,1'-联苯基]-2-基)甲磺酰胺</p>	531.1	方法F, RT = 1.706 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.27 - 9.23 (m, 1H), 8.95 8.90 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 5H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 6.58 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 3.83 - 3.68 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.08 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 1H)。
280	 <p>1-((3R)-1-(3'-(1-氨基乙基)-2,3-二氟-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代哌啶-3-基)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲</p>	534.3	方法F, RT = 1.640 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.83 - 9.79 (m, 1H), 8.57 - 8.54 (m, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> =8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.64 - 8.60 (m, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 3H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.19 - 4.17 (m, 1H), 3.83 - 3.68 (m, 2H), 2.34 - 2.30 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.38 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H)。

[0529]

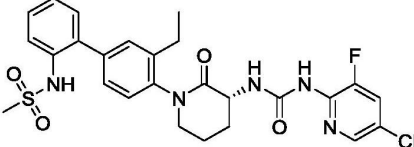
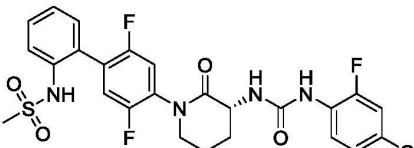
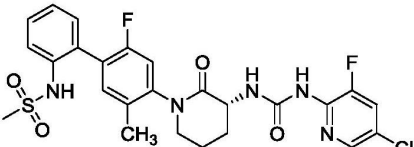
实施 例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT ( min ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
281	 <p>3-[(3R)-1-{2'-氨基-[1,1'-联苯基]-4-基}-2-氧代哌啶-3-基]-1-(4-氯苯基)脲</p>	435.2	方法A, RT = 7.42 min, 95.0%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.86 (s, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 6H), 7.20 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.70 (dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.50 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.26 (m, 6.4 Hz, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.17 (s, 1H)。
282	 <p>1-(4-氯苯基)-3-[(3R)-1-{2-氟-2'-甲磺酰氨基-5-甲基-[1,1'-联苯基]-4-基}-2-氧代哌啶-3-基]脲</p>	545.5	方法D, RT = 1.86 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.94 - 8.83 (m, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 4H), 7.37 - 7.24 (m, 5H), 7.20 (d, J=10.4 Hz, 1H), 6.66 - 6.50 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 3.17 (d, J=5.2 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 1H)



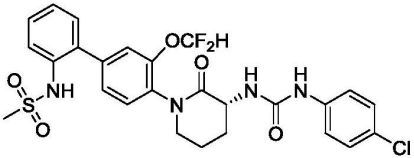
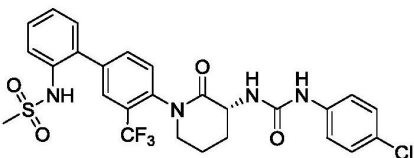
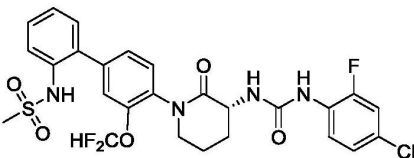
[0530]

实施 例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT ( min ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
283	 <p>1-(4-氯-2-氟苯基)-3-[(3R)-1-{3-乙基-2'-甲磺酰胺基-[1,1'-联苯基]-4-基}-2-氧代哌啶-3-基]脲</p>	559.1	方法D, RT = 2.01 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.93 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 7H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 2.67 (d, J=9.2 Hz, 3H), 2.47 - 2.45 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.89 - 1.68 (m, 1H), 1.18 - 1.08 (m, 3H)
284	 <p>3-(4-氯-2-氟苯基)-1-[(3R)-1-{3,5-二氟-2'-甲磺酰胺基-[1,1'-联苯基]-4-基}-2-氧代哌啶-3-基]脲</p>	567.3	方法C, RT = 1.96 min, 99.1%	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 8.15 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.27 (m, 7H), 7.18 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.36 (m, 1H), 3.73 - 3.58 (m, 2H), 3.53 - 3.40 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.35 (br dd, J=12.2, 6.1 Hz, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 1H)。

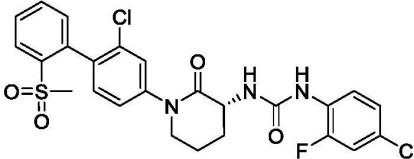
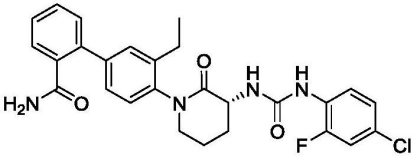
[0531]

实施 例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
285	 <p>1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-[(3R)-1-{3-乙基-2'-甲磺酰胺基-[1,1'-联苯基]-4-基}-2-氧代哌啶-3-基]脲</p>	560.4	方法C, RT = 1.85 min, 98.7%	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.94 - 8.82 (m, 1H), 8.12 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 7H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.23 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 5H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.25 - 1.11 (m, 4H)
286	 <p>1-(4-氯苯基)-3-[(3R)-1-{2,5-二氟-2'-甲磺酰胺基-[1,1'-联苯基]-4-基}-2-氧代哌啶-3-基]脲</p>	548.9	方法D, RT = 1.91 min, 98.3%	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.89 (s, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 5H), 7.36 - 7.21 (m, 5H), 6.59 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 1H)
287	 <p>1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-[(3R)-1-{2-氟-2'-甲磺酰胺基-5-甲基-[1,1'-联苯基]-4-基}-2-氧代哌啶-3-基]脲</p>	564.4	方法D, RT = 1.78 min, 96.0%	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.18 (s, 1H), 8.76 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=10.2, 1.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 7.20 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 1H)

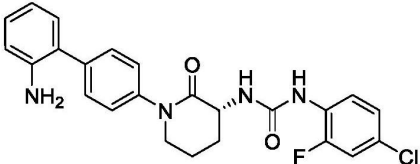
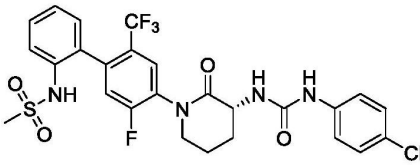
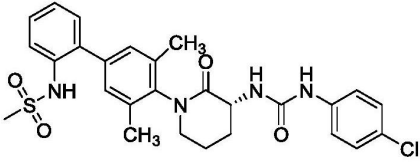
[0532]

实施 例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
288	 <p>1-(4-氯苯基)-3-[(3R)-1-[3-(二氟甲氧基)-2'-甲磺酰胺基-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]哌</p>	579.2	方法D, RT = 1.93 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.92 (s, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 9H), 7.27 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.09 (t, J=73.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.17 (d, J=4.9 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 1H)
289	 <p>1-(4-氯苯基)-3-[(3R)-1-[2'-甲磺酰胺基-3-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]哌</p>	581.2	方法D, RT = 1.93 min, 99.0%	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.95 - 8.88 (m, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 6H), 7.28 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.59 - 6.48 (m, 1H), 4.48 - 4.16 (m, 1H), 3.55 (d, J=6.1 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 1H)
290	 <p>1-(4-氯-2-氟苯基)-3-[(3R)-1-[3-(二氟甲氧基)-2'-甲磺酰胺基-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]哌</p>	597.3	方法D, RT = 2.03 min, 97.2%	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.72 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 9H), 7.18 (d, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 4.36 (d, J=4.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.17 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.02 (d, J=5.2 Hz, 2H), 1.86 - 1.68 (m, 1H)

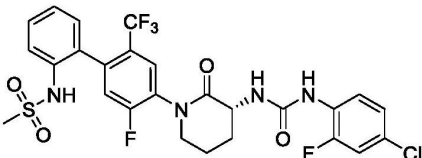
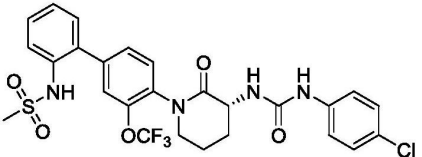
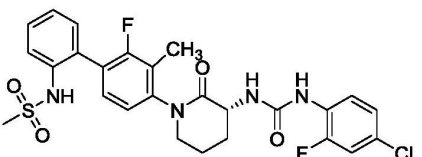
[0533]

实施 例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT ( min ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
291	 <p>1-[(3R)-1-{2-氯-2'-甲磺酰基-[1,1'-联苯基]-4-基}-2-氧代哌啶-3-基]-3-(4-氯-2-氟苯基)脲</p>	550.2	方法D, RT = 1.88 min, 97.6%	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.62 (s, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.17 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 3.85 - 3.69 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 1H)。
292	 <p>4'-{3-[(4-氯-2-氟苯基)氨基甲酰基]氨基}-2-氧代哌啶-1-基}-3'-乙基-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺</p>	509.1	方法D, RT = 1.80 min, 99.0%	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.70 (br s, 1H), 8.14 (q, J=9.2 Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 5H), 7.31 (br d, J=8.9 Hz, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 4.32 (br dd, J=10.8, 6.0 Hz, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.45 (br s, 2H), 2.30 (br dd, J=12.4, 5.3 Hz, 1H), 2.01 (br s, 2H), 1.27 - 1.09 (m, 3H)。

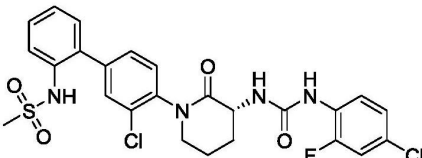
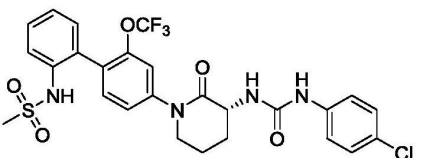
[0534]

实施 例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
293	 <p>3-[(3R)-1-{2'-氨基-[1,1'-联苯基]-4-基}-2-氧代哌啶-3-基]-1-(4-氯-2-氟苯基)脲</p>	453.2	方法A, RT = 7.67 min, 94.0%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.64 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.10 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 5H), 7.14 - 6.91 (m, 4H), 6.70 (dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.57 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 1H)。
294	 <p>1-(4-氯苯基)-3-[(3R)-1-[5-氟-2'-甲磺酰胺基-2-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]脲</p>	599.1	方法D, RT = 2.06 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.81 (s, 1H), 7.90 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.38 (m, 4H), 7.38 - 7.14 (m, 5H), 6.55 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.05 (d, J=5.6 Hz, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 1H)
295	 <p>1-(4-氯苯基)-3-[(3R)-1-{2'-甲磺酰胺基-3,5-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-基}-2-氧代哌啶-3-基]脲</p>	541.3	方法D, RT = 1.90 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.91 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 4H), 7.33 (d, J=4.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 6.62 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 1H)

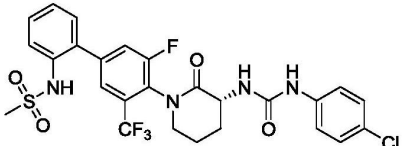
[0535]

实施 例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT (min) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
296	 <p>1-(4-氯-2-氟苯基)-3-[(3R)-1-[5-氟-2'-甲磺酰氨基-2-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]脲</p>	617.3	方法D, RT = 2.12 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.58 (s, 1H), 8.10 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.37 - 7.24 (m, 3H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 7.05 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.78 - 3.63 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 1H)
297	 <p>1-(4-氯苯基)-3-[(3R)-1-[2'-甲磺酰氨基-3-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]脲</p>	597.2	方法D, RT = 1.97 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.85 (s, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 3H), 7.50 - 7.37 (m, 6H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.52 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.80 (m, 1H)
298	 <p>1-(4-氯-2-氟苯基)-3-[(3R)-1-[2-氟-2'-甲磺酰氨基-3-甲基-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]脲</p>	563.3	方法D, RT = 2.00 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.59 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 7.24 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.01 (m, 3H), 4.44 - 4.28 (m, 1H), 3.79 - 3.44 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 1.90 (m, 1H)

[0536]

实施 例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT ( min ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
299	 <p>1-[(3R)-1-{3-氯-2'-甲磺酰氨基-[1,1'-联苯基]-4-基}-2-氧代哌啶-3-基]-3-(4-氯-2-氟苯基)脲</p>	565	方法D, RT = 1.89 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.67 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.17 - 8.02 (m, 1H), 7.64 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.43 (br s, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.17 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 1H), 4.46 - 4.23 (m, 1H), 3.72 - 3.44 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.37 - 2.19 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.90 - 1.65 (m, 1H)。
300	 <p>1-(4-氯苯基)-3-[(3R)-1-[2'-甲磺酰氨基-2-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]脲</p>	597.2	方法D, RT = 1.98 min, 98.6%	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.94 - 8.83 (m, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 7H), 7.32 (dt, J=7.6, 4.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 3H), 6.58 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 3.91 - 3.68 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.25 (br dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 1H)

[0537]

实施 例	结构	LCMS (M+H) +	HPLC方 法, RT ( min ) 和纯度	<sup>1</sup> H NMR
301	 <p>1-(4-氯苯基)-3-[(3R)-1-[3-氟-2'-甲磺酰胺基-5-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基]-2-氧代哌啶-3-基]脲</p>	599.1	方法D, RT = 1.91 min, 100%	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.88 - 8.77 (m, 1H), 7.79 (br d, J=10.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.41 (br d, J=8.9 Hz, 3H), 7.26 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.68 - 6.50 (m, 1H), 4.50 - 4.26 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.94 - 1.62 (m, 1H)

[0538] 对于本领域技术人员来说应清楚的是,本公开文本并不限于前述说明性实施例,并且其可以在不背离本公开文本的基本属性的情况下体现为其他具体形式。因此,希望所述实施例在所有方面都被视为说明性的而非限制性的,参考所附的权利要求而不是前述实施例,并且因此落入权利要求的等同内容的含义和范围内的所有变化均旨在包含在其中。