(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119894888 A
(43)申请公布日 2025.04.25

(21)申请号 202380063092.5
(22)申请日 2023.08.28
(30)优先权数据
63/401,877 2022.08.29 US
63/445,427 2023.02.14 US
63/472,494 2023.06.12 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.02.28
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/031285 2023.08.28
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/049760 EN 2024.03.07
(71)申请人 组装生物科学股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 H·帕乔赫什 M·钟 M·沃克 J·于 J·张 M·布雷斯
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 秦剑
(51)Int.Cl.
C07D 417/04(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 491/10(2006.01)
C07D 513/04(2006.01)
A61P 31/22(2006.01)

权利要求书8页 说明书186页

(54)发明名称

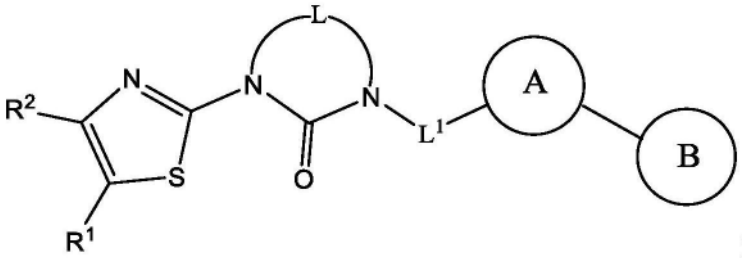
用于治疗HSV的环尿素噻唑基化合物

(57)摘要

本发明部分提供环尿素噻唑基化合物和其药物组合物,和治疗和预防HSV感染的方法。

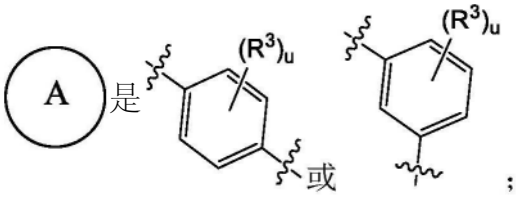
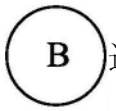
CN 119894888 A

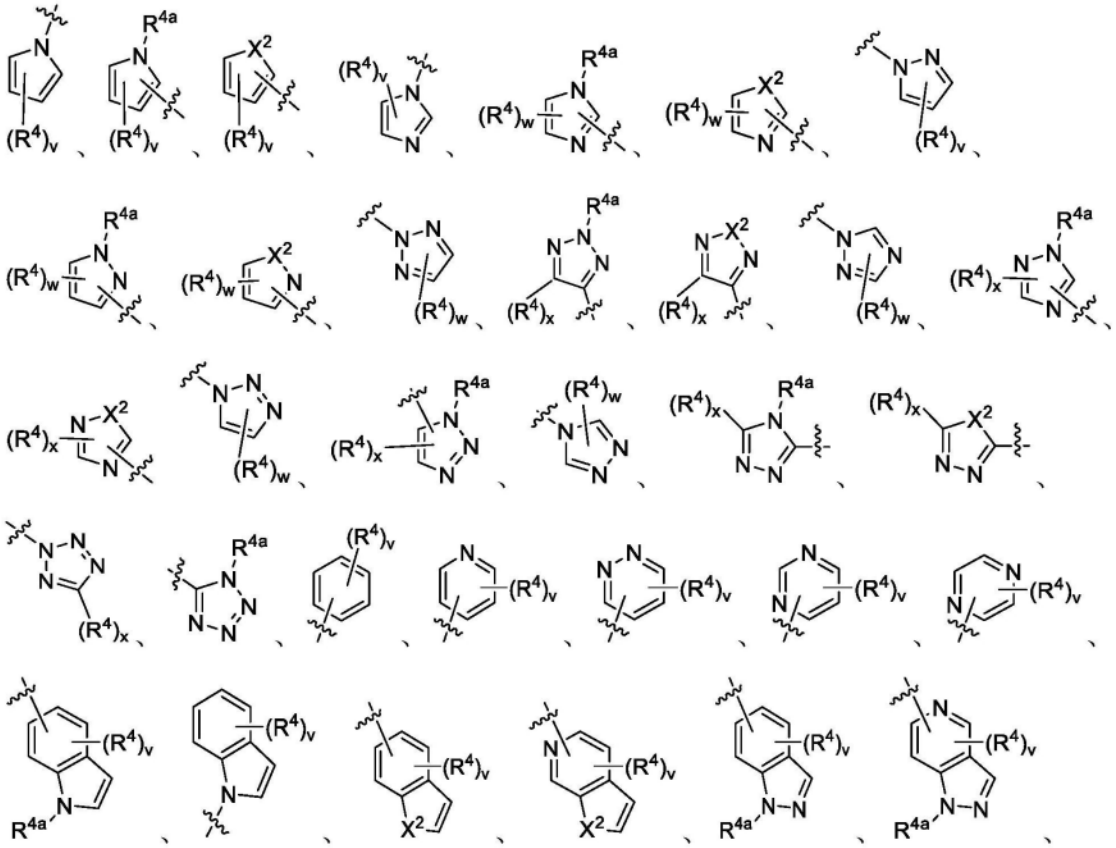
1.一种式I化合物，

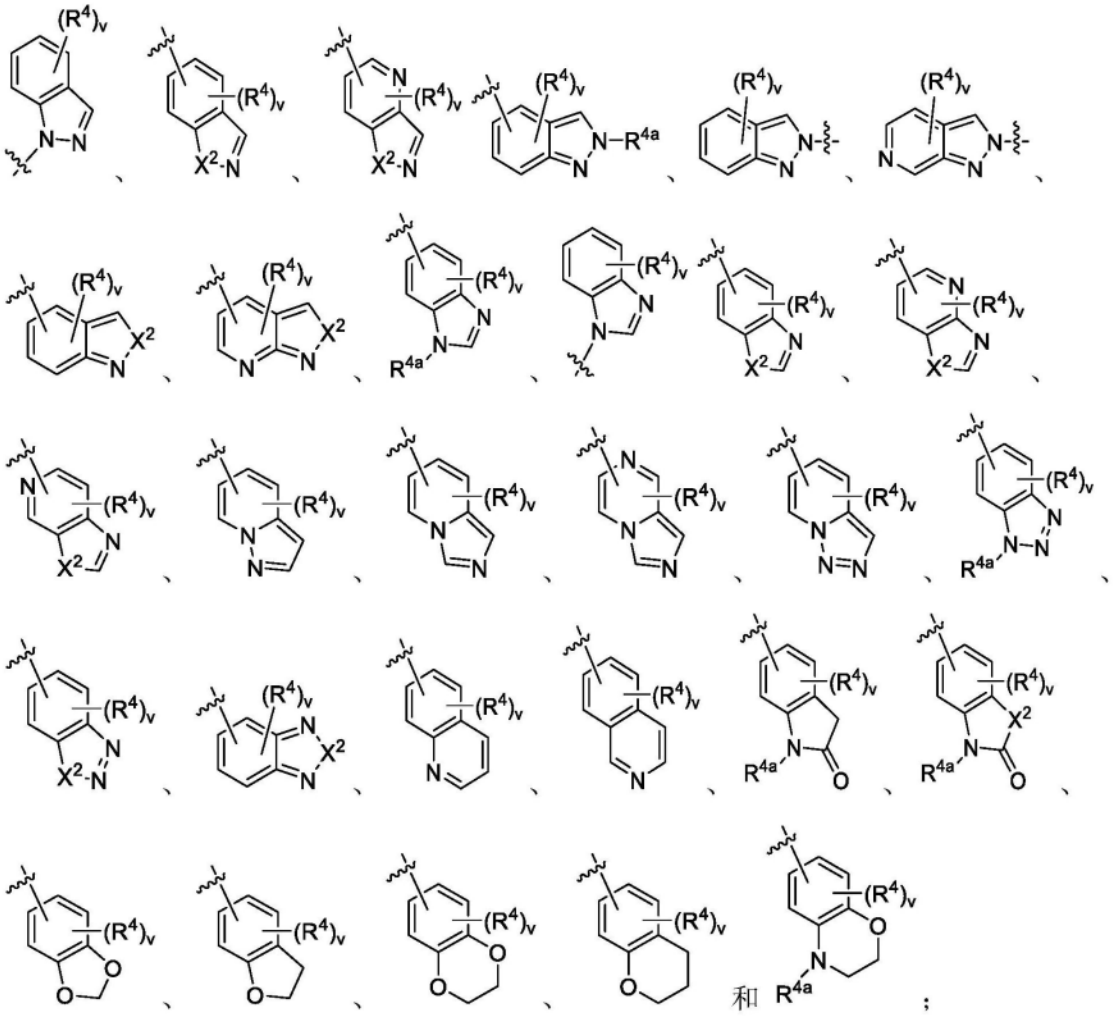


式 II

或其药学上可接受的盐，其中：

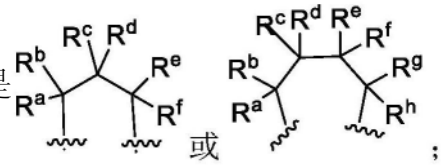

是
或
；选自由以下组成的群组：

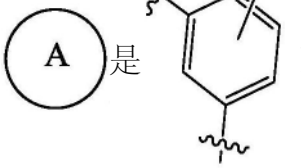




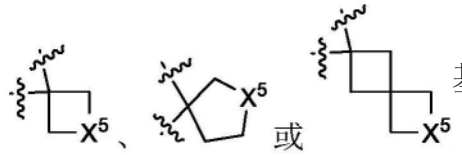
X^2和X^4独立地选自由O和S组成的群组；

X^5是CH_2、CF_2、O、S或NR^y，

L是；

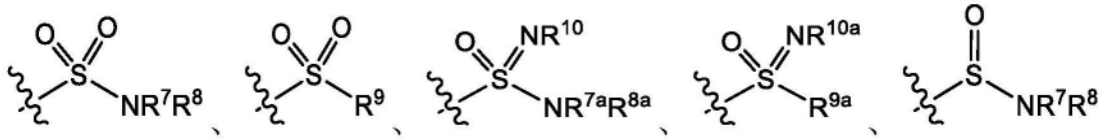
L^1是键；或当时，L^1是$-CH_2-$；

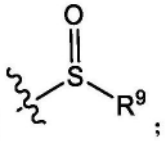
R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g和R^h独立地选自由以下组成的群组：氢、卤基、CN、OH、NR^nR^m、-C(O)OH、$-C(O)OC_{1-4}$烷基、$-C(O)NR^nR^m$、$-SO_2NR^nR^m$、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤基C_{1-4}烷基、羟基C_{1-4}烷基，和C_{1-4}烷氧基；或两个R基团连同其连接的碳原子一起形成C_{3-6}单环烷基、

基团；

R^n和R^m每次出现独立地选自由氢和C_{1-4}烷基组成的群组；

R^y是氢、C_{1-4}烷基或乙酰基；

R^1是 

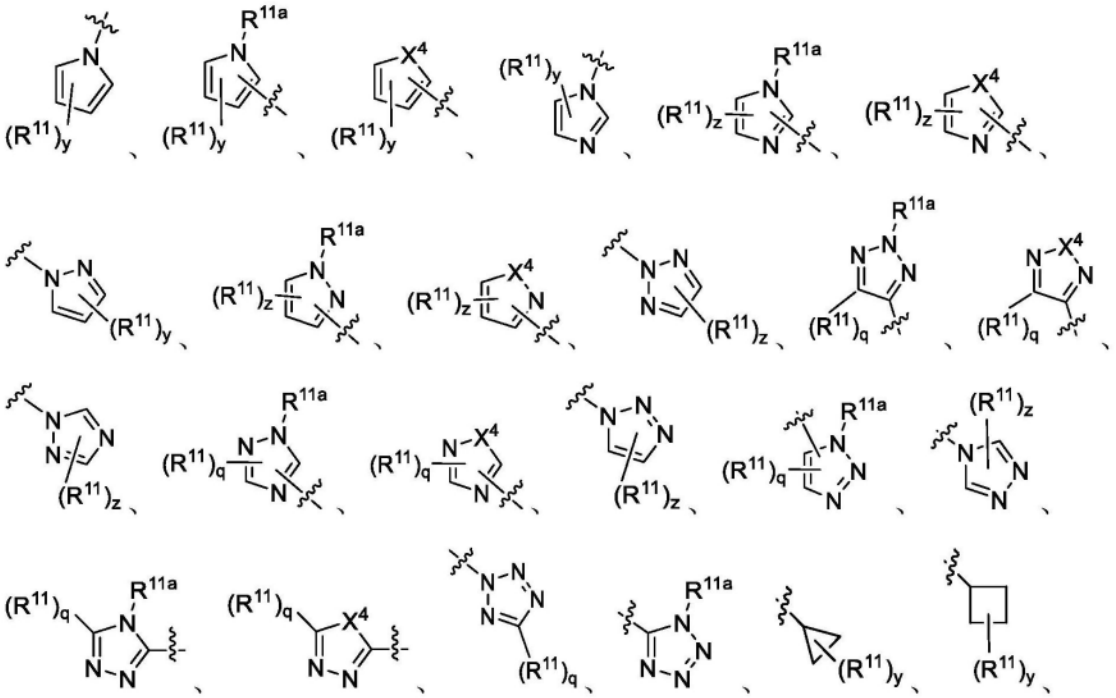
或 ；

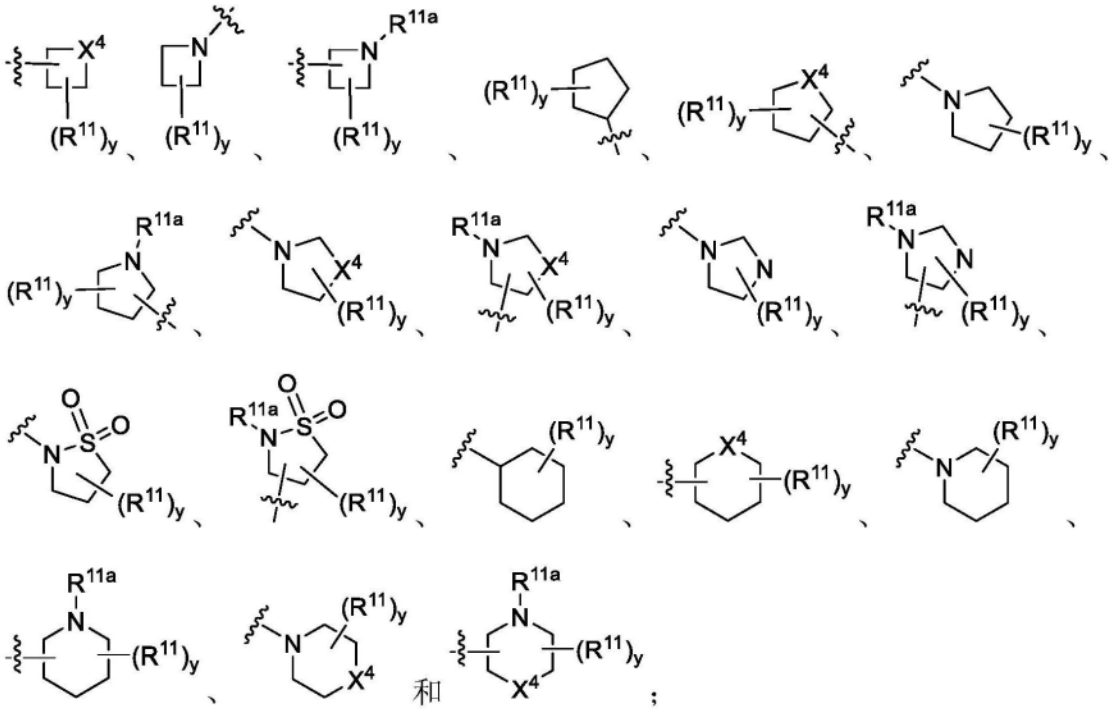
R^2是氢、卤基、CN、OH、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、羟基C_{1-4}烷基，或卤基C_{1-4}烷氧基；

R^4每次出现独立地选自由以下组成的群组：卤基、CN、OH、NR^nR^m、C_{1-4}烷基、卤基C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、视需要经羟基C_{1-3}烷基取代的C_{2-4}炔基、视需要经卤基或氰基取代的环丙基，和R^{4b}，限制条件为仅一个R^4基团可为R^{4b}；

R^{4a}是氢、C_{1-4}烷基、卤基C_{1-4}烷基和羟基C_{1-4}烷基；

R^{4b}选自由以下组成的群组：





R^7和R^8独立地选自由以下组成的群组:氢、OH、乙酰基、C_{1-10}烷基、卤基C_{1-10}烷基、羟基C_{1-10}烷基、C_{1-4}烷氧基C_{1-10}烷基、C_{3-6}单环烷基、苯基、吡啶基或吲哚基;或R^7和R^8连同其连接的N原子一起形成氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或硫吗啉基,其中所述氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基视需要经卤基、CN或OH取代;

R^{7a}和R^{8a}独立地选自由以下组成的群组:氢、C_{1-4}烷基和C_{3-6}单环烷基,或R^{7a}和R^{8a}连同其连接的N原子一起形成氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基,或哌啶基、吗啉基或硫吗啉基;

R^9和R^{9a}独立地选自由C_{1-4}烷基和卤基C_{1-4}烷基组成的群组;

R^{10}和R^{10a}独立地选自由氢和C_{1-4}烷基组成的群组;

R^{11}独立地选自由以下组成的群组:卤基、CN、OH、NR^nR^m、C_{1-4}烷基、卤基C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基,和C_{3-6}单环烷基;

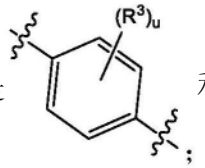
R^{11a}是氢、C_{1-4}烷基、卤基C_{1-4}烷基,和羟基C_{1-4}烷基;

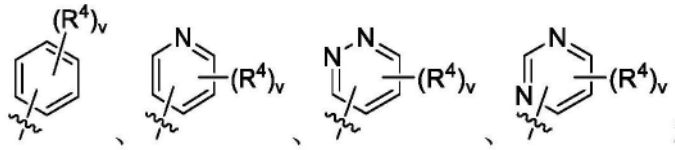
q和x独立地选自由0和1组成的群组;

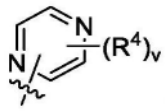
w和z独立地选自由0、1和2组成的群组;和

v和y独立地选自由0、1、2和3组成的群组。

2.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

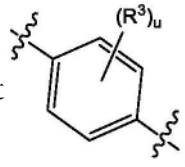
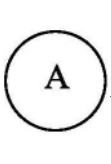
A是;

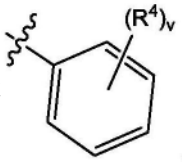
B选自由以下组成的群组:



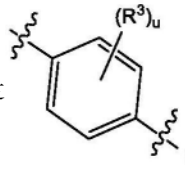
。

3.根据权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

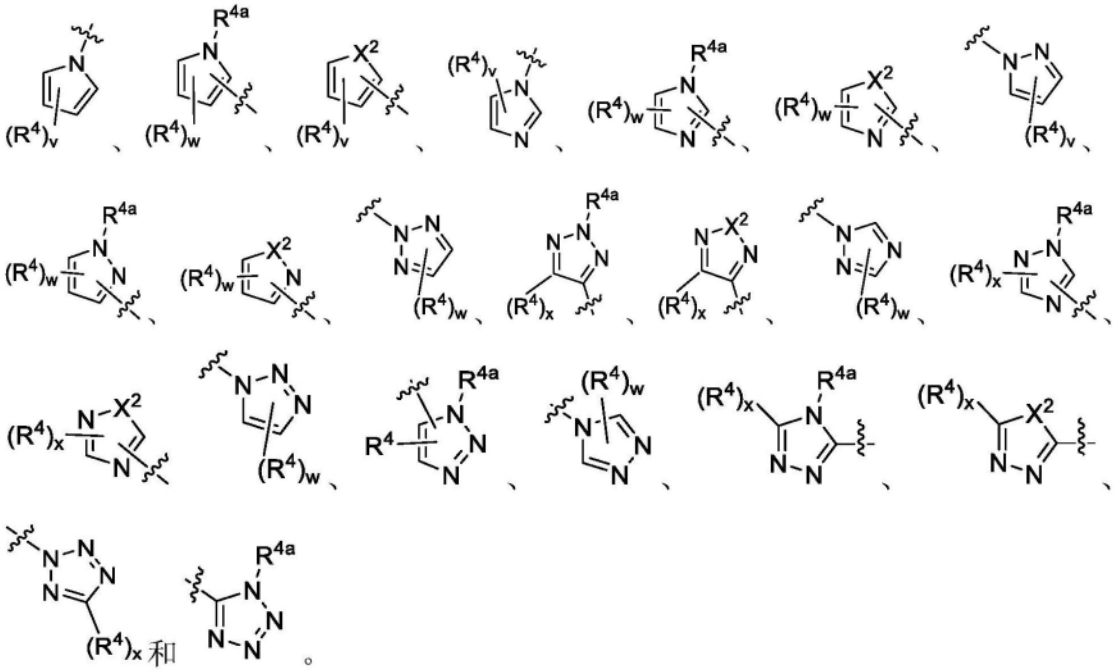
A是和;

B是。

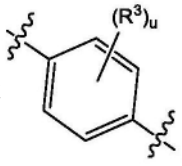
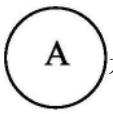
4.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

A是和;

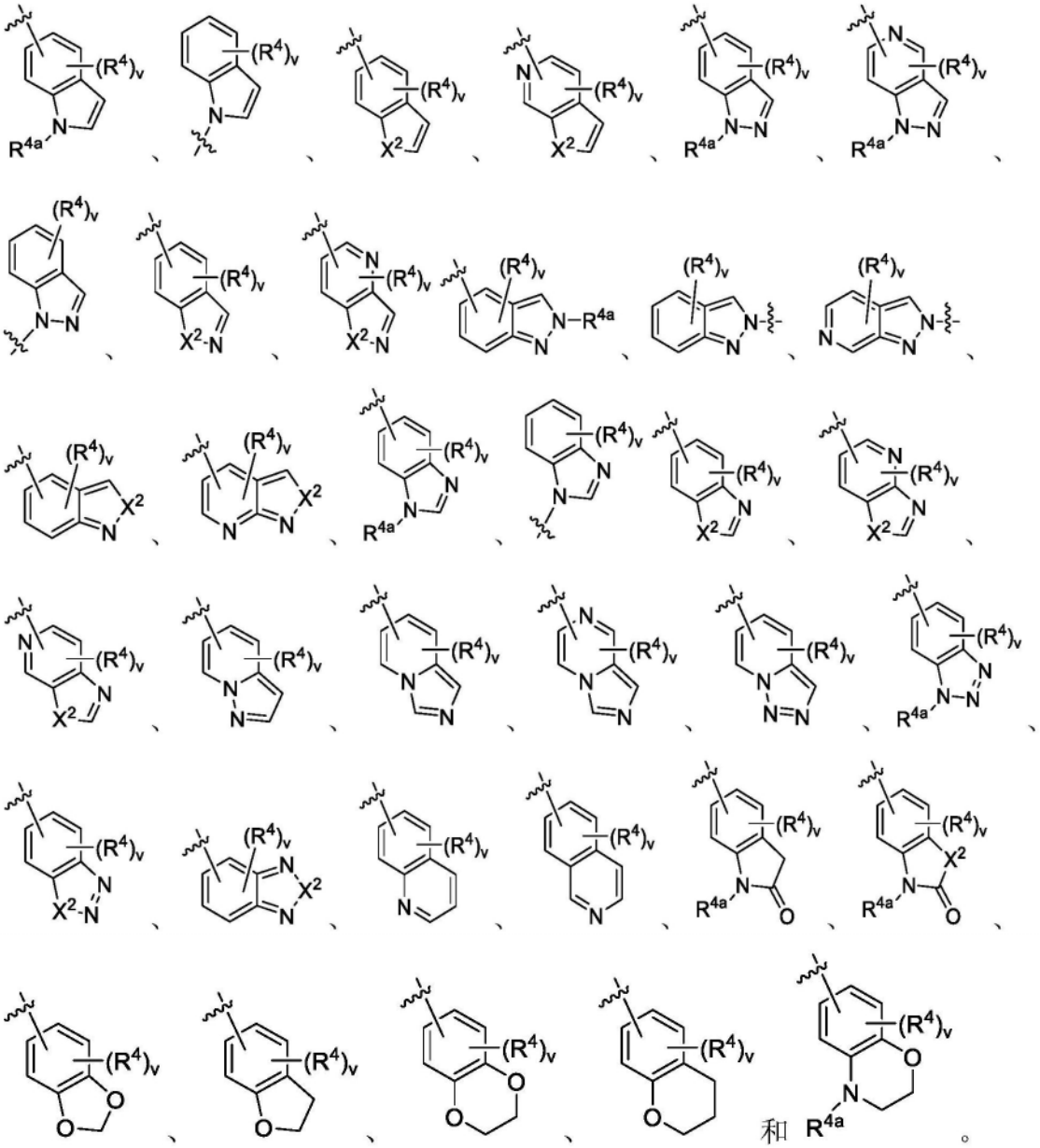
B选自由以下组成的群组:



5.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

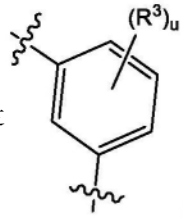
A是和;

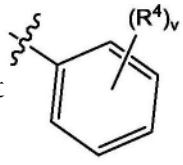
B选自由以下组成的群组：

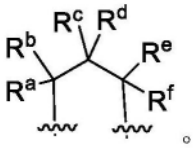


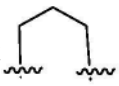
和 。

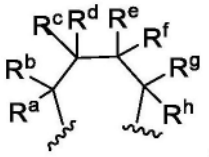
6.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

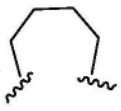
A是  和 ；

B是  。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:L是。

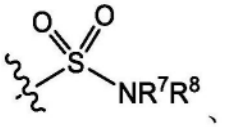
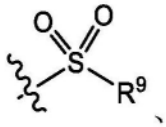
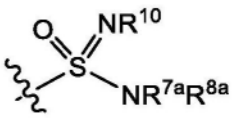
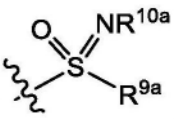
8.根据权利要求7所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:L是。

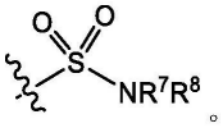
9.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:L是。

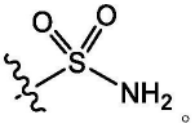
10.根据权利要求9所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:L是。

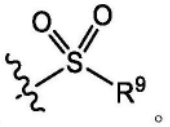
11.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:R^2是H、Cl、F、CH_3或CF_3。

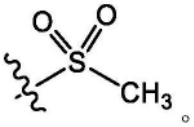
12.根据权利要求11所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:R^2是CH_3。

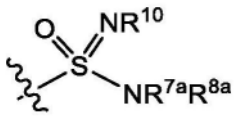
13.根据权利要求1至12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:R^1是、、或。

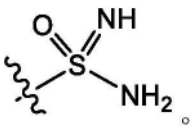
14.根据权利要求13所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:R^1是。

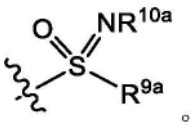
15.根据权利要求14所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:R^1是。

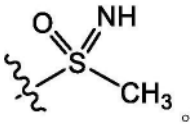
16.根据权利要求13所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:R^1是。

17.根据权利要求16所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:R^1是。

18.根据权利要求13所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:R^1是。

19.根据权利要求18所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:R^1是。

20.根据权利要求13所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:R^1是。

21.根据权利要求20所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:R^1是。

22.根据权利要求1至21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:R^3每次出现为卤基,和u是0、1、2或3。

23.根据权利要求22所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:u是0。

24.根据权利要求1至23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:R^4每次出现独立地选自由以下组成的群组:卤基、CN、甲基、CHF_2、CF_3、乙炔基和环丙基。

25.根据权利要求1至23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:R^4每次出现均独立地选自卤基。

26.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

27.一种用于治疗或预防有需要的受试者中HSV感染的方法,所述方法包括:对所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

28.一种用于治疗或预防有需要的受试者中HSV感染的方法,所述方法包括:对所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求26所述的药物组合物。

29.根据权利要求27或28所述的方法,其中感染是HSV-1感染。

30.根据权利要求27或28所述的方法,其中感染是HSV-2感染。

31.根据权利要求1至25中任一项所述的化合物,其用作药剂。

用于治疗HSV的环尿素噻唑基化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年8月29日提交的美国临时申请第63/401,877号、2023年2月14日提交的美国临时申请第63/445,427号以及2023年6月12日提交的美国临时申请第63/472,494号的权益,所述临时申请的内容特此以引用的方式并入本文中。

背景技术

[0003] 人类疱疹病毒是一种大包膜双股DNA病毒,其共享于人类中建立终身感染的特性。这由其以无症状的潜伏感染,其中所述病毒处于休眠,或在活化后以具有相关症状的溶解感染存在于宿主中的能力实现。这些病毒感染已于全球广泛流行,且值得注意所有人类中超过90%是长期感染多于一种人类疱疹病毒。

[0004] 人类疱疹病毒是基于其生物特性分类为三个子家族(即α、β和γ)且所述家族由八个成员组成,即单纯疱疹病毒亚型1型和2型(HSV1、HSV2)、水痘带状疱疹病毒(VZV)、艾司坦氏-巴尔氏病毒(Epstein-Barr virus,EBV)、巨细胞病毒(CMV)和人类疱疹病毒6至8(HHV 6至8)。

[0005] HSV1和2感染可导致免疫潜能个体患病。两种亚型均导致皮肤生殖器/肛门和口唇/鼻腔(唇疱疹)病变,然而HSV2更常见于前者和HSV1更常见于后者,使得据信>80%的生殖器感染由HSV2引起。全球超过5亿人患有生殖器疱疹感染。症状不同但通常在首次感染时最严重且可持续数周至数月。全世界约50至80%群体患有口唇HSV感染,其为唇疱疹的主要原因。HSV(且特别是HSV1)还可于手指(瘭疽(Whitlows))和皮肤的其它区域上引起病变。

[0006] 绝大多数感染HSV的个体将不经历任何明显的症状。然而,一些将经历感染的反复爆发。在美国,20至40%的群体将患有复发性唇HSV病变。值得注意地,口唇唇疱疹和瘭疽为将病毒传播给其它个体提供非常简单的途径,其可导致更罕见但严重得多的HSV相关病理。例如,HSV相关眼部角膜炎是导致失明的主要原因。HSV还可引起新生儿脑炎,其为危和生命的病症。还据信由HSV引起的其它疾患包括格斗者疱疹(herpes gladiatorum)、Mollaret氏脑膜炎和可能Bell氏麻痹。

[0007] 原发性感染或现有疱疹病毒感染的再活化可为免疫功能不全个体患病的主要原因。关键的高危免疫功能不全群体包括正经受实体器官或干细胞移植的患者、患有HIV/AIDS的个体和ICU患者。

[0008] 目前,仍无治愈HSV的方法。已开发在一定程度上可预防或缩短爆发的药物,但仍需用于治疗HSV感染和抑制病毒复制的经改进的疗法。

[0009] 当前,核苷酸类似物(例如阿昔洛韦(acyclovir)和其前药,例如伐昔洛韦(valacyclovir)和泛昔洛韦(famciclovir))用作抵抗疱疹病毒(例如HSV)的药剂。为发挥其作用,这些核苷酸类似物必须首先由病毒胸苷激酶(TK)磷酸化和然后随后由细胞激酶转化为抑制病毒DNA聚合酶的活性的三磷酸核苷。若所述病毒无功能活性TK,正如针对例如耐药性HHV1突变体或TK阴性病毒的情况,那么活性物质无法发挥其作用。

[0010] 核苷酸类似物在临床上以高达每天数百mg至数克的剂量且甚至以高剂量施用,和

在长治疗持续时间中,这些化合物不完全预防来自HSV感染的症状的复发性爆发。高剂量还导致不良反应的水平升高。

[0011] 病毒脱落(Viral shedding)还常见于HSV患者中且可无症状地促进将HSV传播给更多个体。核苷酸类似物对解决此问题几乎无作用且已显示长期抑制性治疗(例如,用伐昔洛韦)仅将传播风险降低46%。由于所述核苷酸类似物可经由宿主DNA聚合酶并入宿主的基因组DNA内,因此如针对核苷酸类似物(更昔洛韦(ganciclovir))证实,这些药剂的诱变性也成问题。

[0012] 鉴于现有治疗的不足,迫切需开发经改进的耐受性良好的抗疱疹治疗。

[0013] 正针对HSV治疗进行研究的一类化合物是解旋酶-引物酶抑制剂。解旋酶-引物酶抑制剂是针对HSV1和2具有新颖作用机制的抗病毒剂。其抑制由解旋酶、引物酶和具有病毒DNA复制必需的功能的辅因子次单元组成的病毒异源三聚体复合物。其不为核苷酸类似物且无需由TK磷酸化来抑制HSV复制且因此其对TK缺陷型HSV具有潜在活性,如上文描述,是对核苷酸类似物(例如阿昔洛韦)产生耐药性的主要机制。

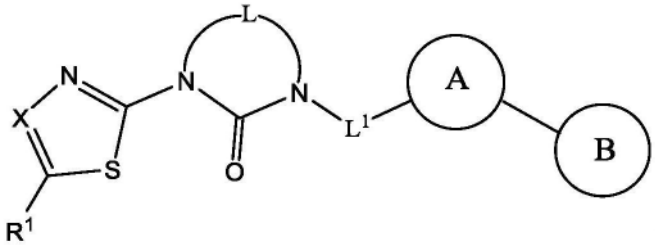
[0014] 解旋酶-引物酶抑制剂的两个实例是BILS-179BS和阿美那韦(amenamevir)(Katsumata等人,(2018)Biochem Pharm 158,第201至206页)。BILS-179BS已口服给药,但由于不良事件而暂停早期临床试验。

[0015] 解旋酶-引物酶抑制剂的一个实例是普瑞利韦(pritelivir),一种噻唑基酰胺衍生物,和化学名称为N-[5-(氨基磺酰基)-4-甲基-1,3-噻唑-2-基]-N-甲基-2-[4-(2-吡啶基)-苯基]乙酰胺。此化合物已公开于WO200053591中。WO2001047904公开噻唑基酰胺衍生物和其作为抗病毒药剂的用途。WO2000053591公开噻唑基衍生物和其作为抗病毒剂的利用率。WO2017174640公开适合作为抗病毒剂的氨基噻唑衍生物。WO2019068817公开作为抗病毒化合物的经取代的噻唑的对映体。

[0016] 仍需用于治疗和预防HSV感染的另外抗病毒化合物,其关于安全性、效价、选择性和/或生体可用率具有经改进的概况。

发明内容

[0017] 在一个实施例中,本发明提供一种式I化合物,

[0018] 

式 I

[0019] 或其药学上可接受的盐,其中变量如本文描述。

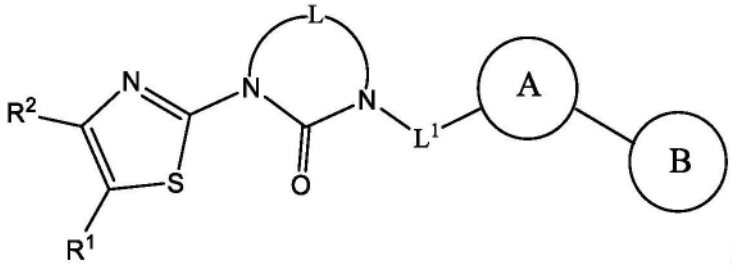
[0020] 在另一方面中,本发明提供药物组合物,其包含式I化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

[0021] 在另一方面中,本发明提供一种治疗有需要的受试者中HSV感染的方法,其包括对所述受试者施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0022] 在另一方面中,本发明提供一种治疗有需要的受试者中HSV感染的方法,其包括对

所述受试者施用一种药物组合物,其包含治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

[0023] 在另一方面中,本发明提供一种式II化合物,

[0024] 

式 II

[0025] 或其药学上可接受的盐,其中变量如本文描述。

[0026] 在另一方面中,本发明提供药物组合物,其包含式II化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

[0027] 在另一方面中,本发明提供一种治疗有需要的受试者中HSV感染的方法,其包括对所述受试者施用治疗有效量的式II化合物或其药学上可接受的盐。

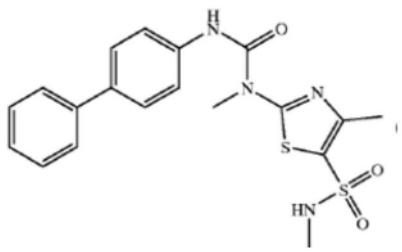
[0028] 在另一方面中,本发明提供一种治疗有需要的受试者中HSV感染的方法,其包括对所述受试者施用一种药物组合物,其包含治疗有效量的式II化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

具体实施方式

[0029] FDA批准的核苷药物(阿昔洛韦和其前药伐昔洛韦)多年来一直是HSV治疗的支柱。二十多年来,一直无监管部门批准用于治疗HSV的小分子药物,使得其为严重未满足医学需求的领域。

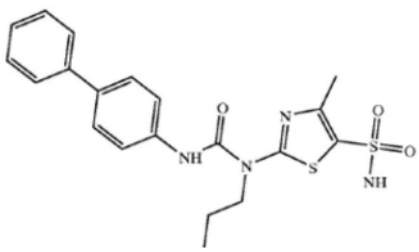
[0030] 普瑞利韦已由AiCuris进入治疗HSV的III期临床开发阶段。拜耳公司(Bayer)申请两种与普瑞利韦相关架构的专利申请。第一份申请WO200053591(2000年2月24日申请)涉及具有无环(acyclic)尿素核心的化合物。第二份申请WO2001047904(2000年12月12日申请)涉及具有无环酰胺核心的化合物,包括普瑞利韦。普瑞利韦(BAY 57-1293)的发现概述于G.Kleymann,“Discovery,SAR and Medicinal Chemistry of Herpesvirus Helicase Primase Inhibitors”,Curr.Med.Chem.-Anti-Infective Agents,2004,3,69-83中

[0031] 在WO200053591公开的227种示范性无环尿素化合物中,仅为以下四个实例提供体外HSV-1和HSV-2生物测定数据:43、123、94和2。下文显示实例123和152的结构:

[0032] 

实例 123

WO200053591

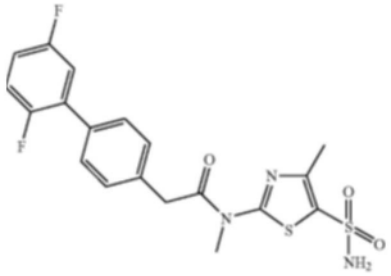


实例 152

WO200053591

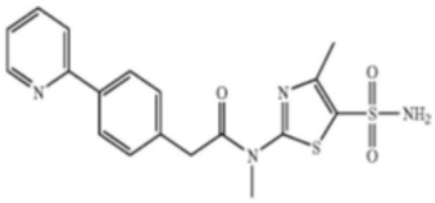
[0033] 同样,在WO2001047904公开的132种示范性无环酰胺化合物中,仅为以下七个实例

提供体外HSV-1和HSV-2生物测定数据:14、57、8、23、38、87和126。下文显示实例87和38的结构:

[0034] 

实例 87

WO2001047904



实例 38 (普瑞利韦)

WO2001047904

[0035] 本文描述的实例5是本发明的优选化合物。其在～pH 7.0的水中的溶解度(在室温下测量)小于5μg/ml。进行动物研究以测定实例5的半衰期和清除率。于大鼠、狗、猴和迷你猪中,分别以0.2mg/kg、0.15mg/kg、0.2mg/kg和0.25mg/kg的剂量静脉内给药化合物的溶液,产生下表中显示的终末半衰期和清除率:

[0036]

物种	半衰期(天)	清除率(L/hr/kg)
大鼠	0.8	0.02
狗	2.3	0.002
猴	3.0	0.004
迷你猪	5.6	0.0018

[0037] 基于上文多个物种中的药物动力学数据,并使用异速定标,所述化合物的预测人类生物终末半衰期为7.6天(182小时)和清除率为0.06L/hr。

[0038] 表1显示本发明的实例5与上文显示的四种现有技术化合物的比较生物测定数据,所述四种现有技术化合物于羰基与苯基部分(无环尿素)之间的尿素氮原子上缺乏取代基或于所述羰基与苯基部分(无环酰胺)之间的碳原子上缺乏取代基。所述现有技术化合物根据已知程序制备且表1中呈现的所有生物测定数据均使用本文描述生物测定获得。

[0039] 表1:实例5与现有技术中的无环尿素和酰胺化合物的生物活性比较

[0040]

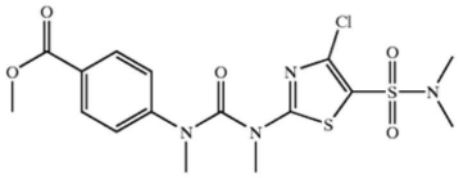
化合物	核心部分	HSV-1 EC50 (nM)	HSV-2 EC50 (nM)
实例 5	**环尿素**	**19**	**10**
WO200053591 中的实例 123	无环尿素	53	50
WO200053591 中的实例 152	无环尿素	未测试	132
WO2001047904 中的实例 87	无环酰胺	17	17
WO2001047904 中的实例 38 (普瑞利韦)	无环酰胺	70	40

[0041] 本发明的环尿素化合物并入这些现有技术化合物中缺乏的两种新颖的结构变化。首先,两个氮原子均已共价结合至碳原子使其成为经四取代的尿素。其次,连接至所述氮原子的N-烷基经连接以形成环。在上文提及的拜耳专利中未教示或建议这些特征。

[0042] WO200053591中仅一种无环尿素化合物(实例38)的特征在于经四取代的核心环

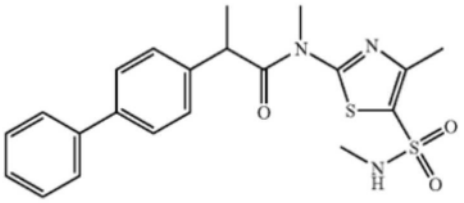
(即具有连接至两个尿素氮原子的取代基的核心环)。更确切地说,尽管所有示范性化合物均经携载噻唑杂环的氮上的取代基的多元化群体取代,但仅实例38是在相反尿素氮原子上经另外取代。同样,WO2001047904中仅一种化合物(实例45)于酰胺羰基旁的苯甲基碳原子上具有取代基,而酰胺氮上存在取代基的多元化组。

[0043]



实例 38

WO200053591



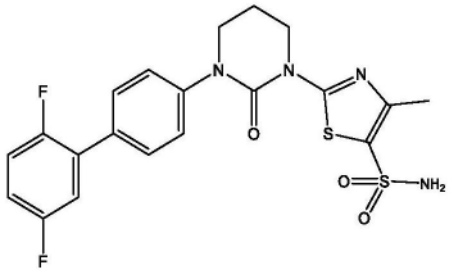
实例 45

WO2001047904

[0044] 未提供这些化合物中任一者的生物数据且无WO200053591或WO2001047904中列举的使尿素部分环化的教示、建议或动机。然而,申请人已发现本文描述的新颖环尿素化合物(特别是四氢嘧啶-2(1H)-酮)相对于其无环对应物具有令人惊讶的活性,且具有不同的物理和生物性质。

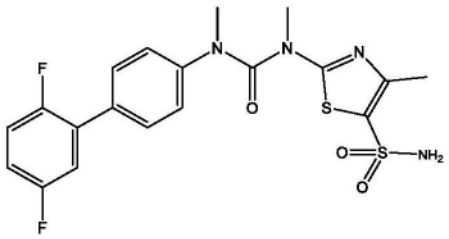
[0045] 由于现有技术中未提供上文讨论的实例38和45的生物数据,因此申请人制备新颖无环经四取代的尿素参考化合物A用于直接比较相对于实例5的生物活性。申请人注意到,由于末端苯基上存在甲基酯部分,因此与WO200053591的实例38的直接比较可导致不明确的结果。

[0046]



实例 5

(本发明的新颖化合物)



参考化合物 A

(为比较制备的新颖化合物)

[0047] 如表2中显示,在HSV-1测定中,参考化合物A的活性比实例5低44倍和在HSV-2测定中比实例5低92倍。申请人还注意到,相较于上文显示的无环酰胺类似物实例87,在HSV-1测定中,参考化合物A的活性低50倍和在HSV-2测定中活性低54倍。

[0048] 表2:本发明的实例5与BOTH尿素氮原子上经取代的新颖无环类似物的生物活性比较

[0049]

化合物	核心部分	HSV-1EC50(nM)	HSV-2EC50(nM)
实例5	环尿素	19	10
参考化合物A	无环尿素	844	925

[0050] 在无现有技术中的特定教示的情况下,不可能先验地预测尿素羰基与苯基之间的尿素氮原子的烷基化(如于参考化合物A中)对活性的影响。上文呈现的比较数据证实无环经四取代的尿素的生物活性显著降低。在无显示所述化合物与标靶结合的方式的结构信息

的情况下,不可能获知甲基化降低活性的原因。存在多种假设可解释此观察结果。不希望受理论束缚,这些包括下列:1)若尿素NH与标靶形成H键,那么甲基化将去除贡献H键的NH;2)所述标靶中可不存在足够的空间来容纳甲基;3)若尿素羰基与所述标靶形成H键,那么甲基化可在空间上干扰并减弱相互作用;4)甲基化可改变所述尿素的构象动力学,限制其形成有利的键构象的能力;5)甲基化将改变分子的物理性质,可降低其分配至抑制剂结合口袋内的倾向;和6)甲基化将改变所述分子的物理性质,可降低其进入细胞或一经进入所述细胞内部即进入所述标靶的能力。因此,自药物化学的角度可认为针对实例5观察到的行为(其中通过使尿素部分环化显著增加生物活性)是出乎意料且令人惊讶的。

[0051] 申请人进一步指出一般于药物化学中,无环部分的环化导致活性降低,因为旋转自由度仅限于一种构象体,其在统计学上不太可能是结合位点处的优选确认。不希望受理论束缚,本文呈现的令人惊讶的结果的另外潜在解释包括(但不限于):

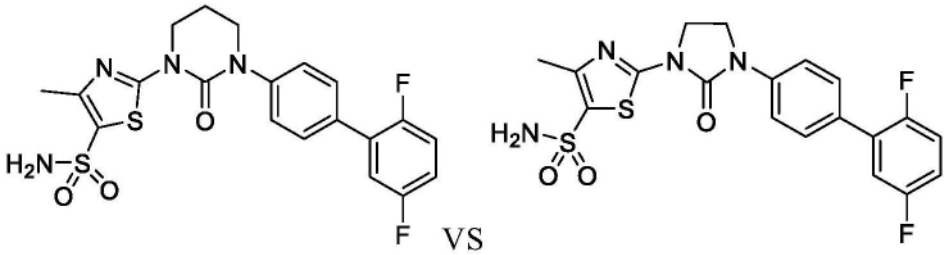
[0052] 1.构象偏好:化合物5的环化可导致与标靶结合位点更有利对齐的特定构象,容许更强的相互作用和增加的生物活性。此优选构象可增强结合亲和力和效用。

[0053] 2.结构刚性:化合物5的环形形式可显示更大的结构刚性,导致稳定性改进和结合的熵值成本降低。此可促进更最优选化的结合几何结构并增强标靶接合。

[0054] 3.空间限制:环化使得化合物可采纳与标靶的结合口袋互补的三维形状,导致经改进的分子识别和增强的生物活性。

[0055] 申请人已进一步发现在本发明的新颖环尿素中,6元核心环(即,四氢-2(1H)-嘧啶酮)一般比相应的5元核心环(即2-咪唑烷酮)更具有活性。考虑下列两组化合物:具有下列结构的实例5/104和实例259/324:

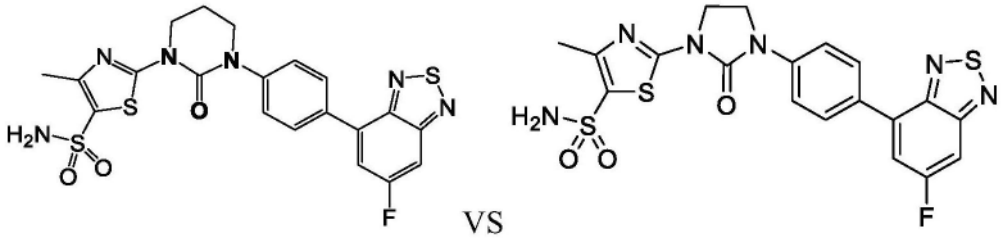
[0056]



实例 5 VS 实例 104

(本发明的化合物) (本发明的化合物)

[0057]



实例 259 VS 实例 314

(本发明的化合物) (本发明的化合物)

[0058] 如表3中显示,在HSV-1测定中,实例5的活性比实例104(5元环类似物)高91倍和在HSV-2测定中,活性高>200倍。类似地,实例259的活性比实例314(5元环类似物)高4倍。

[0059] 表3:具有5和6元环尿素核心的化合物的生物活性比较

[0060]

化合物	核心环尺寸	HSV-1EC50(nM)	HSV-2EC50(nM)
实例5	6元环	19	10
实例104	5元环	1740	>2000>2
实例259	6元环	10	7
实例314	5元环	未测试	28

[0061] 此趋势背后的特定原因仍未知且将需详细测定化合物与标靶的相互作用,包括构象灵活性、结合亲和力和空间效应中的潜在差异。不希望受理论束缚,相较于5元核心环,6元核心环的较大尺寸可有助于改进结合相互作用和增强效价,此可为所述6元环可接近的构象空间增加的结果。

[0062] 现将更特定描述本发明的特征和其它细节。在进一步描述本发明之前,此处收集本说明书、实例和随附权利要求书中采用的某些术语。这些定义应鉴于本发明的其余部分加以阅读且如所属领域的技术人员了解。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语均具有与普通技术人员通常了解的含义相同的含义。

[0063] 定义

[0064] 如本文使用的术语“烷基”是指饱和直链或支链烃。示范性烷基包括(但不限于)1至6或1至4个碳原子的直链或支链烃,本文中分别称为C_{1-6}烷基和C_{1-4}烷基。实例包括(但不限于)甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-2-丁基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基和正己基。

[0065] 如本文使用的术语“亚烷基”是指双基烷基。

[0066] 如本文使用的术语“烯基”是指具有至少一个碳碳双键的不饱和直链或支链烃。示范性烯基包括(但不限于)2至6个碳原子的直链或支链基团,本文中称为C_{2-6}烯基。实例包括(但不限于)乙烯基、烯丙基、丁烯基和戊烯基。

[0067] 如本文使用的术语“炔基”是指具有至少一个碳碳三键的不饱和直链或支链烃。示范性炔基包括(但不限于)2至6个碳原子的直链或支链基团,本文中称为C_{2-6}炔基。实例包括(但不限于)乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基和甲基丙炔基。

[0068] 如本文使用的术语“烷氧基”是指连接至氧的直链或支链烷基(即烷基-O-)。示范性烷氧基包括(但不限于)1至6或1至4个碳原子的烷氧基,本文中分别称为C_{1-6}烷氧基和C_{1-4}烷氧基。实例包括(但不限于)甲氧基、乙氧基和异丙氧基。

[0069] 如本文使用的术语“烷氧基烷基”是指经烷氧基取代的烷基。示范性烷氧基烷基包括(但不限于)经C_{1-3}烷氧基或C_{1-4}烷氧基取代的C_{1-6}烷基,本文中分别称为C_{1-3}烷氧基C_{1-6}烷基和C_{1-4}烷氧基C_{1-6}烷基。实例包括(但不限于)$CH_3CH_2OCH_2$-、$CH_3OCH_2CH_2$-和CH_3OCH_2-。

[0070] 如本文使用的术语“氰基”是指CN。

[0071] 如本文使用的术语“单环烷基”是指(例如)3至6个碳的饱和单环烃基,本文中称为C_{3-6}单环烷基。实例包括(但不限于)环辛基、环庚基、环己基、环戊烯基、环丁基和环丙基。

[0072] 如本文使用的术语“卤基”或“卤素”是指F、Cl、Br或I。

[0073] 如本文使用的术语“卤烷基”是指经一个或多个卤素原子取代的烷基。示范性卤烷基包括(但不限于)经一个或多个卤基取代的C_{1-6}烷基或C_{1-4}烷基,本文中分别称为卤基C_{1-6}烷基和卤基C_{1-4}烷基。例如,卤基C_{1-6}烷基是指经一个或多个卤素原子取代的1至6个碳原子的直链或支链烷基。实例包括(但不限于)-CH_2F、-$CHCl_2$、-CHF_2、-CF_3、CF_3CH_2-、CH_3CF_2-、CF_3CCl_2-和CF_3CF_2-。

[0074] 如本文使用的术语“卤烷氧基”是指经一个或多个卤素原子取代的烷氧基。示范性烷氧基包括(但不限于)经一个或多个卤基取代的C_{1-6}烷氧基或C_{1-4}烷氧基,本文中分别称为卤基C_{1-6}烷氧基和卤基C_{1-4}烷氧基。实例包括(但不限于)CCl_3O-、CF_3O-、CHF_2O-CF_3CH_2O-和CF_3CF_2O-。

[0075] 如本文使用的术语“羟基(hydroxy和hydroxyl)”是指OH。

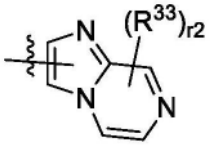
[0076] 如本文使用的术语“羟基烷基”是指经一个或多个羟基取代的烷基。示范性羟基烷基包括(但不限于)经一个或多个羟基取代的C_{1-6}烷基或C_{1-4}烷基,本文中分别称为羟基C_{1-6}烷基和羟基C_{1-4}烷基。实例包括(但不限于)$HOCH_2$-、$HOCH_2CH_2$-、$CH_3CH(OH)CH_2$-、$(CH_3)_2C(OH)CH_2$-和$HOCH_2CH(OH)CH_2$-。

[0077] 如本文使用的术语“羟基烷氧基”是指经一个或多个羟基取代的烷氧基。示范性羟基烷氧基包括(但不限于)经一个或多个羟基取代的C_{1-6}烷氧基或C_{1-4}烷氧基,本文中分别称为羟基C_{1-6}烷氧基和羟基C_{1-4}烷氧基。实例包括(但不限于)$HOCH_2O$-、$HOCH_2CH_2O$-、$CH_3CH(OH)CH_2O$-、$(CH_3)_2C(OH)CH_2O$-和$HOCH_2CH(OH)CH_2O$-。

[0078] 如本文使用的术语“R^nR^mN烷基-”是指经R^nR^mN-(如本文定义)取代的烷基。示范性R^nR^mN烷基-基团包括(但不限于)经一个或多个R^nR^mN-基团取代的C_{1-6}烷基或C_{1-4}烷基,本文中分别称为$R^nR^mNC_{1-6}$烷基和$R^nR^mNC_{1-4}$烷基。实例包括(但不限于)NH_2CH_2-、$NH(CH_3)CH_2$-、$N(CH_3)_2CH_2CH_2$-和$CH_3CH(NH_2)CH_2$-。

[0079] 如本文使用的术语“R^nR^mN烷氧基”是指经R^nR^mN-(如本文定义)取代的烷氧基。示范性R^nR^mN烷氧基包括(但不限于)经一个或多个R^nR^mN-基团取代的C_{1-6}烷氧基或C_{1-4}烷氧基,本文中分别称为$R^nR^mNC_{1-6}$烷氧基和$R^nR^mNC_{1-4}$烷氧基。实例包括(但不限于)NH_2CH_2-、$NH(CH_3)CH_2O$-、$N(CH_3)_2CH_2CH_2O$-和$CH_3CH(NH_2)CH_2O$-。

[0080] 如本文使用,当显示双环具有浮动连接点和/或浮动取代基时,例如如于



中,其意谓所述双环可经由任一环上的碳原子连接,且所述取代基(例如,R^{33}基团)可独立地连接至任一环或两个环。

[0081] 术语“个体”、“患者”或“受试者”可互换使用且包括任何动物,包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其它啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物,且最优选人类。本发明的化合物或药物组合物可对哺乳动物(例如人类)施用,但还可对其它哺乳动物施用,例如需兽医治疗的动物,例如,家畜(例如,狗、猫,和类似物)、农场动物(例如,乳牛、绵羊、猪、马,和类似物)和实验室动物(例如,大鼠、小鼠、豚鼠、狗、灵长类动物,和类似物)。期望本发明的方法中治疗的哺乳动物是需治疗HSV感染的哺乳动物。

[0082] 术语“调节”包括拮抗作用(例如,抑制)、促效作用、部分拮抗作用和/或部分促效作用。

[0083] 术语“药学上可接受”包括当视需要对动物或人类施用时,不产生不利、过敏或其它不良反应的分子实体和组合物。针对人类施用,制剂应符合如美国食品药品监督管理局生物制品办公室标准(FDA Office of Biologics standards)要求的无菌性、热原性和一般安全性和纯度标准。

[0084] 如本文使用的术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”是指可与医药施用相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣剂、等渗和吸收延迟剂、填充剂,和类似物。这些介质和药剂于医药活性物质的用途为所属领域中熟知。组合物还可含有提供补充、另外或增强的治疗功能的其它活性化合物。

[0085] 如本文使用的术语“药物组合物”是指包含至少一种如本文公开的化合物连同一种或多种药学上可接受的赋形剂一起调配的组合物。

[0086] 如本文使用的术语“药学上可接受的盐”是指具有可存在于组合物中使用的化合物中的酸性或碱性基团的盐。本发明组合物中所包括的性质上呈碱性的化合物可与各种无机和有机酸形成范围广泛的盐。可用于制备这些碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是那些形成无毒酸加成盐者,即含有药学上可接受的阴离子的盐,包括(但不限于)苹果酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸性磷酸盐、异烟碱酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、焦谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(即1,1’-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。本发明组合物中所包括的性质上呈酸性的化合物可与各种药学上可接受的阳离子形成碱盐。这些盐的实例包括碱金属或碱土金属盐,特别是钙盐、镁盐、钠盐、锂盐、辛盐、钾盐和铁盐。本发明组合物中所包括的含有碱性或酸性部分的化合物还可与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。本发明的化合物可含有酸性和碱性基团两者;例如,一个氨基和一个羧酸基团。在此情况下,所述化合物可以酸加成盐、两性离子或碱盐的形式存在。

[0087] 如本文使用的术语“治疗有效量”或“有效量”是指将引起研究员、兽医、医生或其它临床医师正寻求的组织、系统或动物(例如,哺乳动物或人类)的生物或医学反应的标的化合物的量。本发明的化合物或药物组合物以治疗有效量施用以治疗疾病。或者,治疗有效量的化合物是实现所需治疗和/或预防效应所需的量。

[0088] 术语“治疗”包括导致疾病改善的任何效应,例如,减轻、减少、调节或消除病毒感染。

[0089] 本发明的化合物可含有一个或多个手性中心,且因此以立体异构体的形式存在。当本文使用术语“立体异构体”时,由所有对映体或非对映异构体组成。这些化合物可由符号“(+)”、“(-)”、“R”或“S”指定,取决于立体异构源碳原子周围的取代基的构型,但熟练技术人员将认知结构可隐含地表示手性中心。本发明包含这些化合物和其混合物的各种立体异构体。对映体或非对映异构体的混合物可以命名法指定为“(±)”,但熟练技术人员将认知结构可隐含地指示手性中心。

[0090] 本发明的化合物可含有一个或多个双键,且因此以由碳碳双键周围的取代基的布置产生的几何异构体的形式存在。符号═表示可为如本文描述的单键、双键或三键的键。碳碳双键周围的取代基是指定为“Z”或“E”构型,其中术语“Z”和“E”根据IUPAC标准使用。除

非另有规定,否则绘示双键的结构包含“E”和“Z”异构体两者。或者,碳碳双键周围的取代基可称为“顺式”或“反式”,其中“顺式”表示取代基位于所述双键的同侧和“反式”表示取代基位于所述双键的对侧。

[0091] 本发明的化合物可含有碳环或杂环形环,且因此以由所述环周围的取代基的布置产生的几何异构体的形式存在。碳环或杂环形环周围的取代基的布置是指定为“Z”或“E”构型,其中术语“Z”和“E”根据IUPAC标准使用。除非另有规定,否则绘示碳环或杂环形环的结构包含“Z”和“E”异构体两者。碳环或杂环形环周围的取代基还可称为“顺式”或“反式”,其中术语“顺式”表示取代基位于所述环平面的同侧和术语“反式”表示取代基位于所述环平面的对侧。其中所述取代基布置于所述环平面的同侧和对侧上的化合物的混合物指定为“顺式/反式”。

[0092] 本发明的化合物的个别对映体和非对映异构体可由含有不对称或立体异构源中心的市售起始材料合成,或通过制备外消旋混合物,接着进行普通技术人员熟知的拆分方法进行制备。这些拆分方法由以下例示:(1)对映体混合物连接至手性助剂,通过重结晶或色谱术分离非对映异构体的所得混合物并自所述助剂释放光学纯产物,(2)采用光学活性拆分剂形成盐,(3)于手性液相色谱柱上直接分离光学对映体的混合物,或(4)使用立体选择性化学或酶促试剂的动力学拆分。外消旋混合物还可通过众所周知的方法(例如手性相液相色谱术或于手性溶剂中使所述化合物结晶)拆分成其组分对映体。所属领域中熟知立体选择性合成,一种化学或酶促反应,其中单一反应物在产生新立体中心期间或在转化预先存在的立体中心期间形成立体异构体的不等混合物。立体选择性合成包含对映体和非对映体选择性转化两者且可涉和手性助剂的使用。例如,参见Carreira和Kvaerno,Classics in Stereoselective Synthesis,Wiley-VCH:Weinheim,2009。

[0093] 本文公开的化合物可与药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇,和类似物)以溶剂化和非溶剂化形式存在,且预期本发明包含溶剂化和非溶剂化形式两者。在一个实施例中,所述化合物是非晶型的。在一个实施例中,所述化合物是单一多晶型。在另一实施例中,所述化合物是多晶型的混合物。在另一实施例中,所述化合物呈结晶形式。

[0094] 本发明还包含本发明的经同位素标记的化合物,其与那些本文列举者相同,只是一个或多个原子经具有与自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子质量或质量数的原子置换。可并入本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,例如分别为^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。例如,本发明的化合物可具有一个或多个经氘置换的H原子。

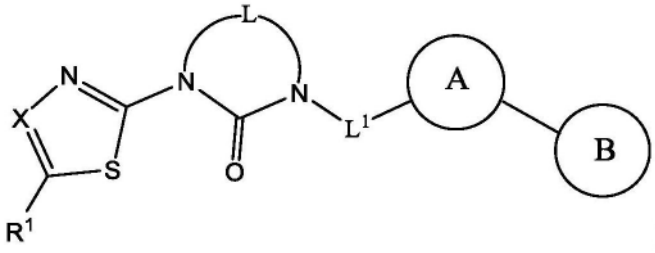
[0095] 某些经同位素标记的本发明公开的化合物(例如,那些用^{3}H和^{14}C标记者)适用于化合物和/或底物组织分布测定中。氚化(即^{3}H)和碳-14(即^{14}C)同位素由于其容易制备和可检测性而特别佳。另外,用较重的同位素例如氘(即^{2}H)取代可提供由较大的代谢稳定性(例如,增加的体内半衰期或减少的剂量需求)产生的某些治疗优势且因此在一些情况下可为优选的。本发明的经同位素标记的化合物一般可通过与本文实例中公开的那些类似的下列程序通过用经同位素标记的试剂取代未经同位素标记的试剂制备。

[0096] 术语“前药”是指体内转化以产生本发明公开的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的化合物。所述转化可通过各种机制(例如通过酯酶、酰胺酶、磷酸酶、氧化和或还原代谢)于各种位置(例如于肠腔中或在肠、血液或肝中运输时)发生。

前药为所属领域中熟知(例如,参见Rautio,Kumpulainen等人,Nature Reviews Drug Discovery 2008,7,255)。

[0097] 环尿素噻唑基化合物

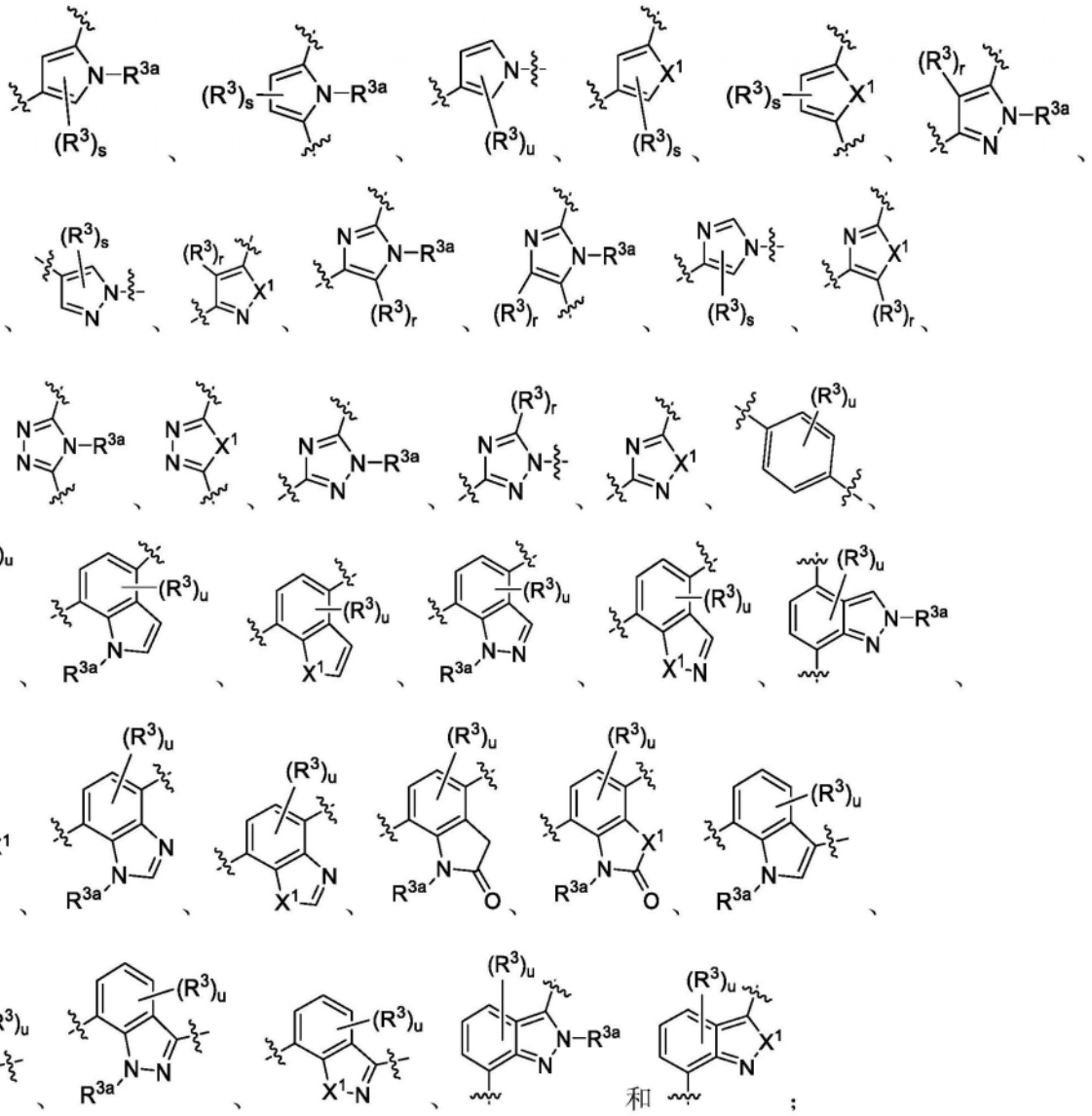
[0098] 在一个方面中,本发明提供一种式I化合物,

[0099] 

式 I

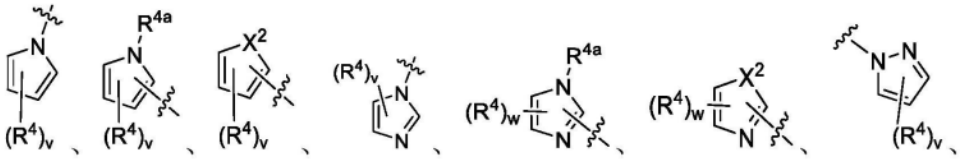
[0100] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0101] A选自由以下组成的群组:

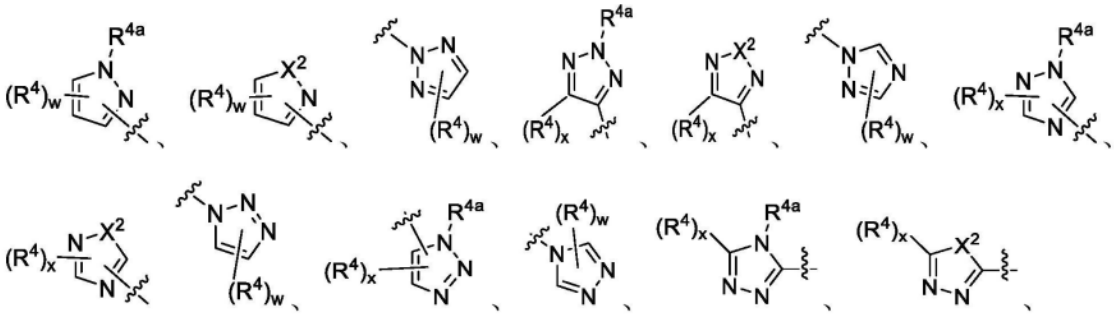
[0102] 

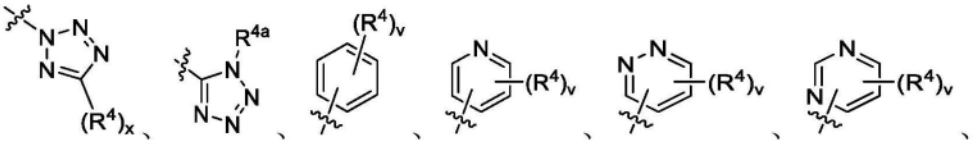
和 ;

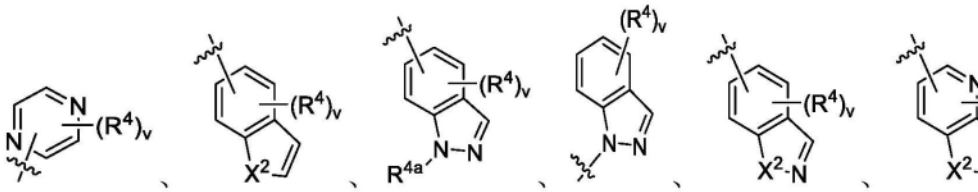
[0104] B选自由以下组成的群组：

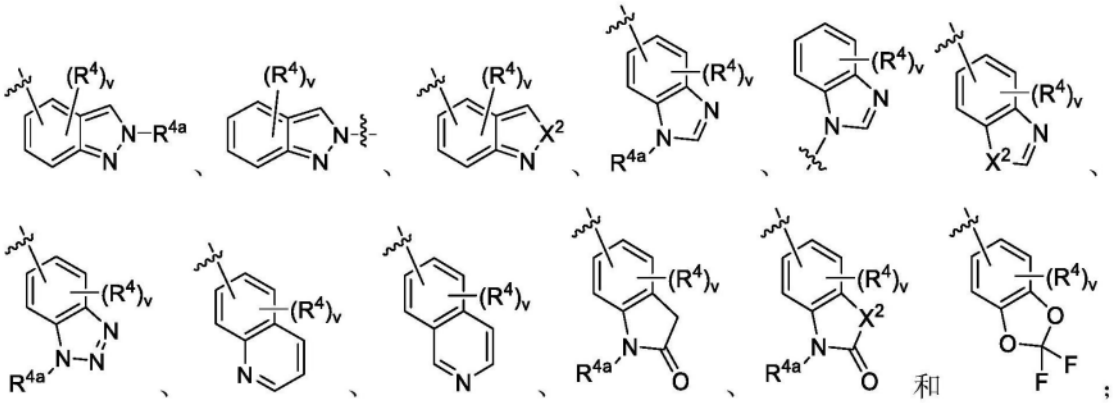


[0105]









和

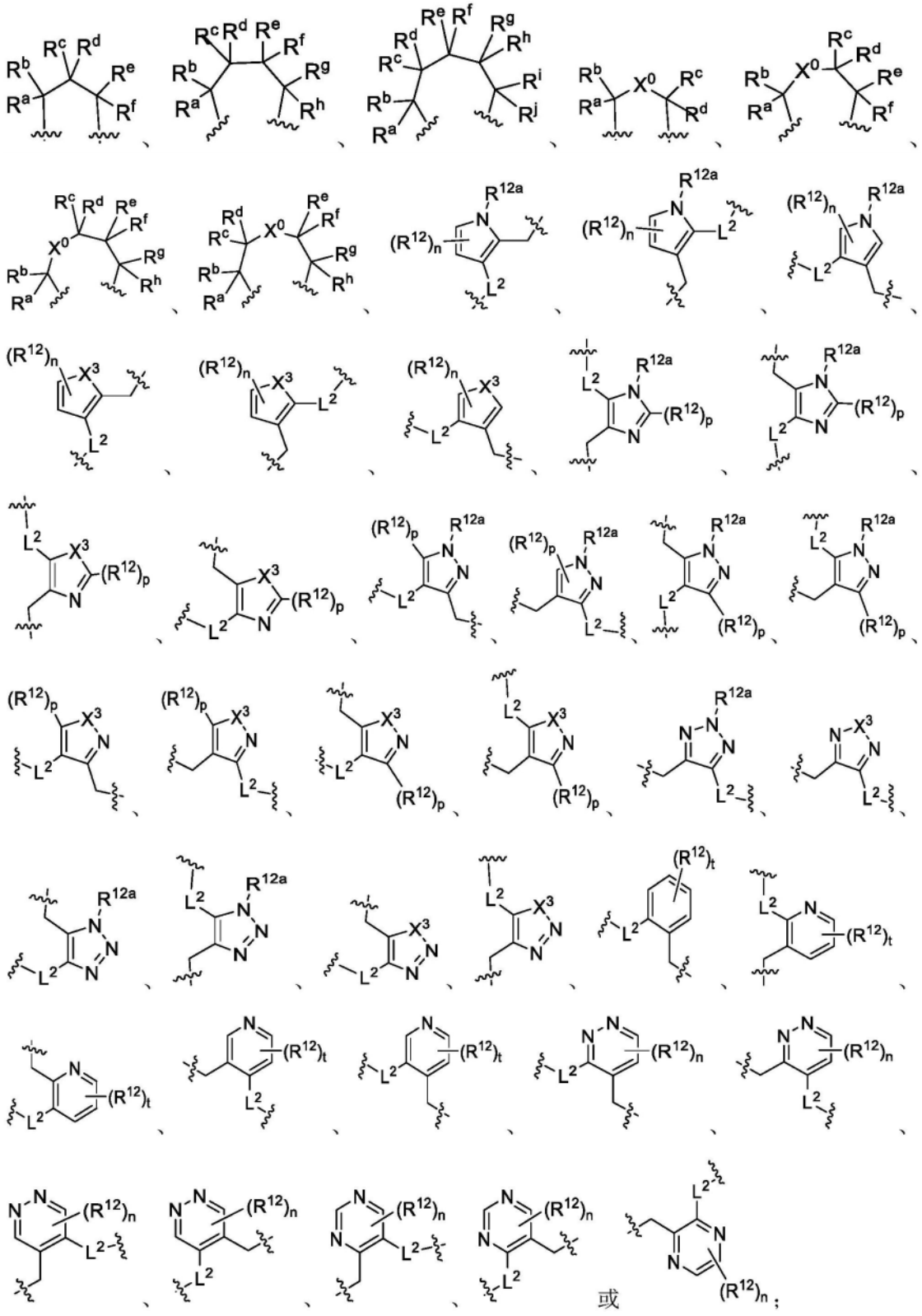
[0107] X是CR^2或N；

[0108] X^0是O、S或NR^x；

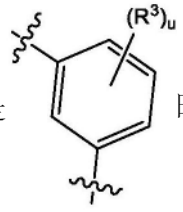
[0109] X^1、X^2、X^3、X^4和X^6独立地选自由O和S组成的群组；

[0110] X^5是CH_2、CF_2、O、S或NR^y，

[0111] L是

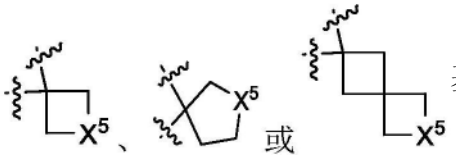


或

[0113] L^1是键;或当 A 是  时,L^1是-CH_2-或$CH(CH_3)$-;

[0114] L^2是-CH_2-、-CH_2CH_2-或-$CH_2CH_2CH_2$-；

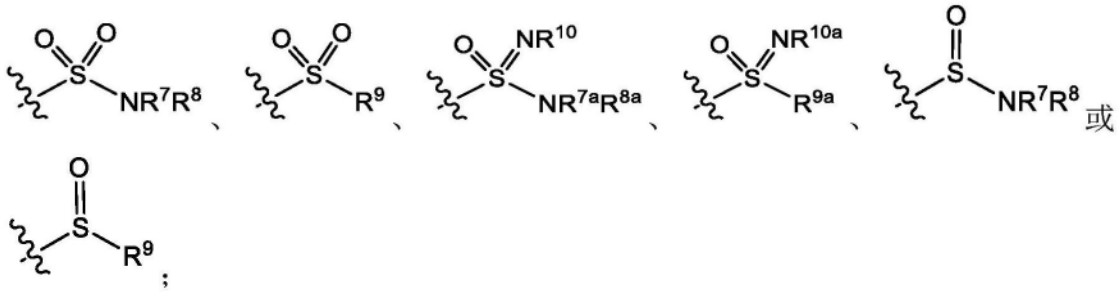
[0115] R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、R^i和R^j独立地选自由以下组成的群组：氢、卤基、氰基、OH、NR^nR^m、-C(O)OH、-C(O)OC_{1-4}烷基、-C(O)NR^nR^m、-$SO_2NR^nR^m$、C_{1-4}烷基、卤基C_{1-4}烷基、羟基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基和R^{13}，限制条件为R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、R^i和R^j中的仅一者可为R^{13}；或两个R基团连同其连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、



或 基团；

[0116] R^x和R^y独立地选自由以下组成的群组：氢、C_{1-4}烷基和乙酰基；

[0117] R^1是



；

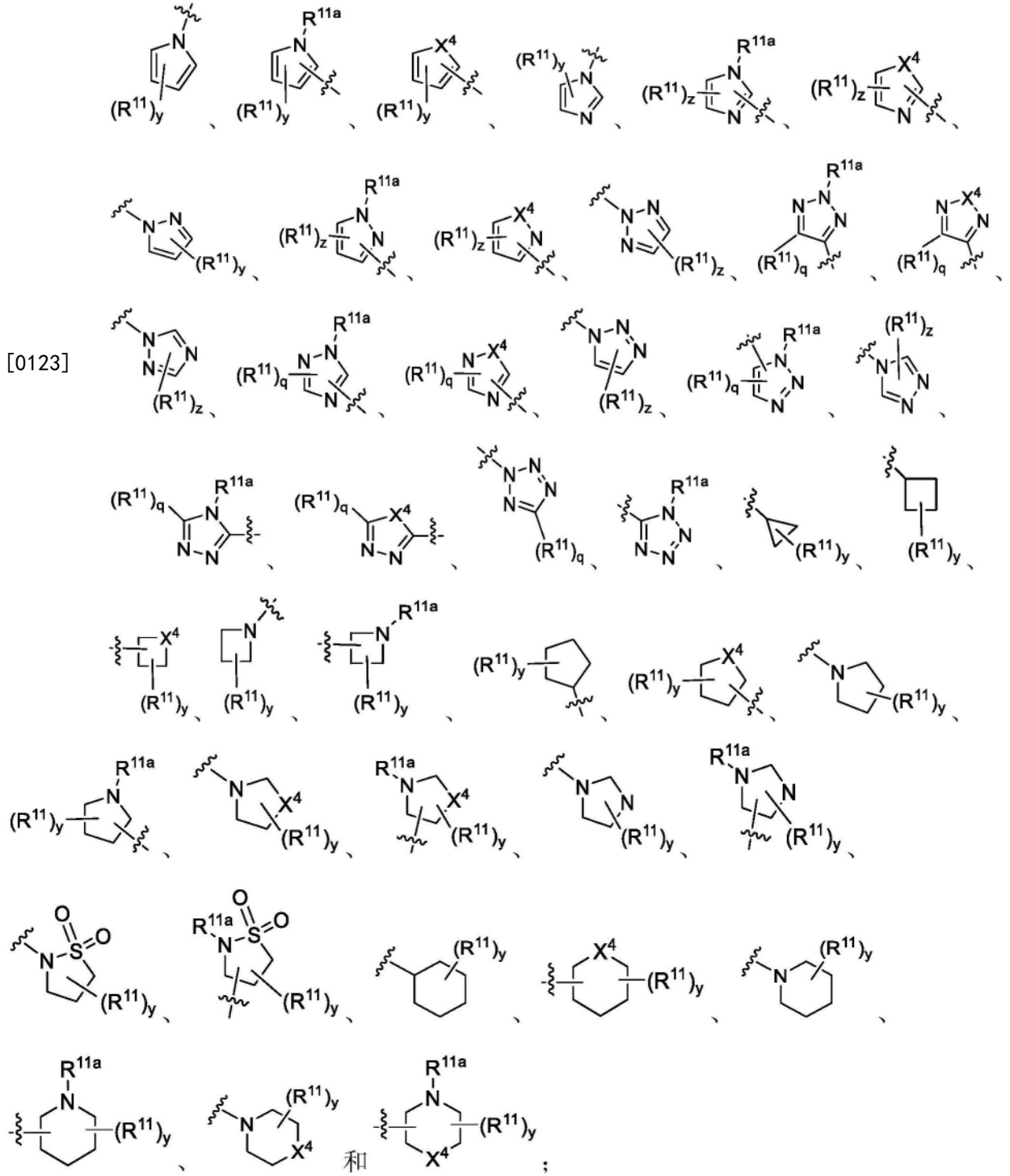
[0118] R^2是氢、卤基、C_{1-4}烷基、卤基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基或卤基C_{1-4}烷氧基；

[0119] R^3每次出现独立地选自由卤基和氰基组成的群组；

[0120] R^{3a}、R^{4a}、R^{11a}、R^{12a}和R^{14a}独立地选自由以下组成的群组：氢、C_{1-4}烷基、卤基C_{1-4}烷基和羟基C_{1-4}烷基；

[0121] R^4每次出现独立地选自由以下组成的群组：卤基、CN、OH、NR^nR^m、C_{1-4}烷基、卤基C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、视需要经羟基C_{1-3}烷基取代的C_{2-4}炔基、视需要经卤基或氰基取代的环丙基，和R^{4b}，限制条件为仅一个R^4基团可为R^{4b}；

[0122] R^{4b}选自由以下组成的群组：

[0123] 

[0124] R^7和R^8独立地选自由以下组成的群组:氢、C_{1-4}烷基、乙酰基、C_{3-6}单环烷基、苯基和吡啶基;或R^7和R^8连同其连接的N原子一起形成氮丙啶基(arizidinyl)、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或硫吗啉基;

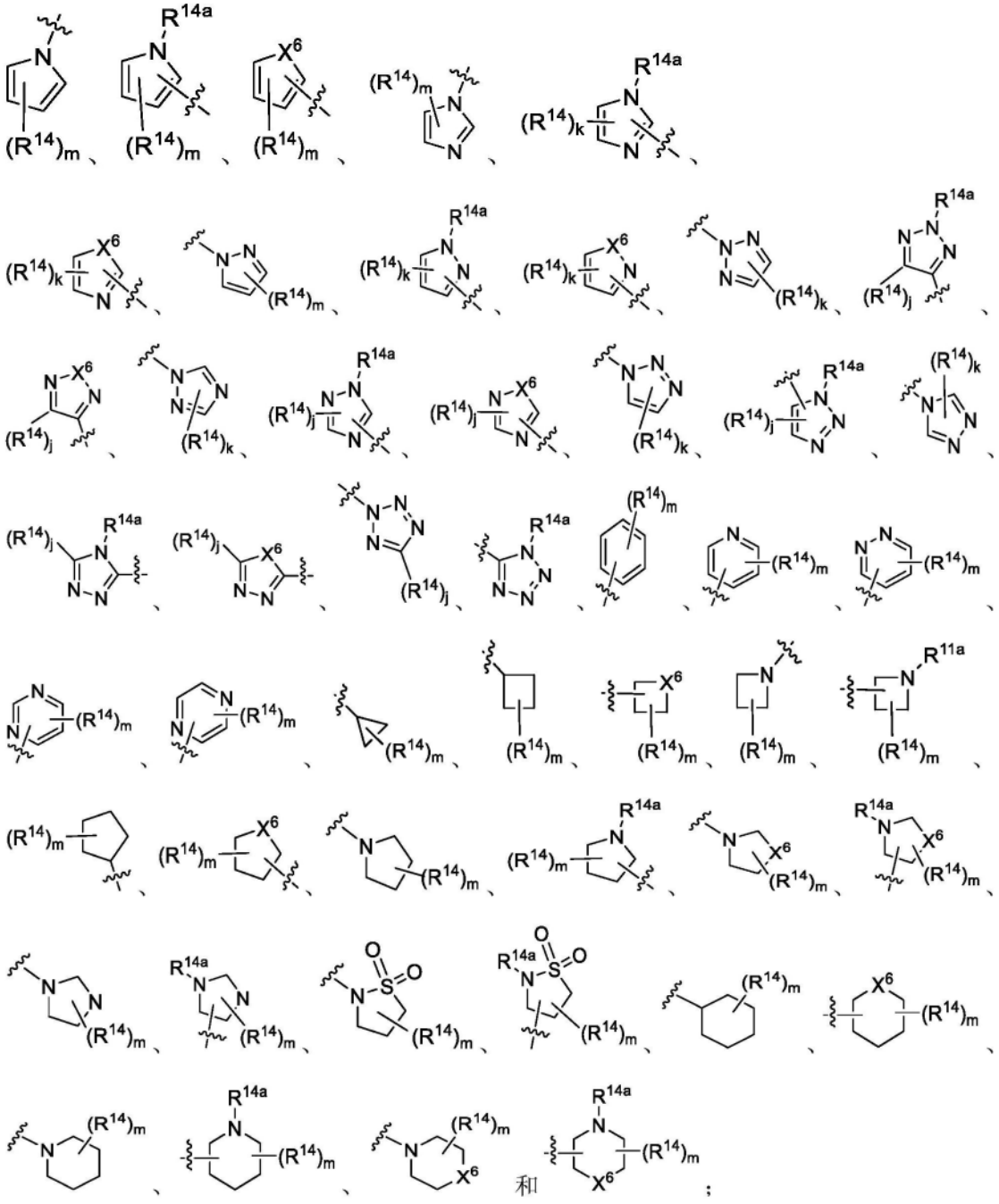
[0125] R^{7a}和R^{8a}独立地选自由以下组成的群组:氢、C_{1-4}烷基和C_{3-6}单环烷基,或R^{7a}和R^{8a}连同其连接的N原子一起形成氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基、吗啉基或硫吗啉基;

[0126] R^9和R^{9a}独立地选自由C_{1-4}烷基和卤基C_{1-4}烷基组成的群组;

[0127] R^{10}和R^{10a}独立地选自由氢和C_{1-4}烷基组成的群组;

[0128] R^{11}、R^{12}和R^{14}每次出现独立地选自由以下组成的群组:卤基、CN、OH、NR^nR^m、C_{1-4}烷基、卤基C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基和环丙基;

[0129] R^{13}选自由以下组成的群组:



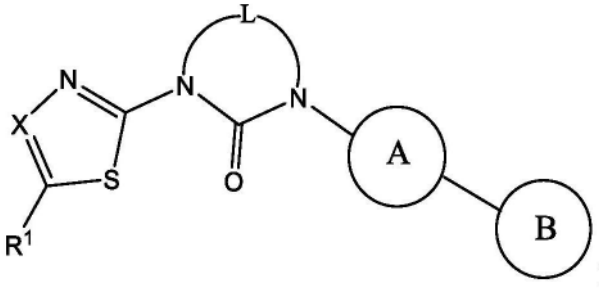
[0131] R^n和R^m每次出现独立地选自由氢和C_{1-4}烷基组成的群组;

[0132] j、p、q、r和x独立地选自由0和1组成的群组;

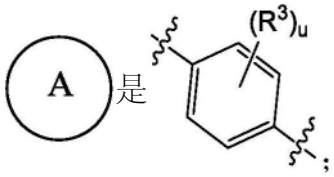
[0133] k、n、s、w和z独立地选自由0、1和2组成的群组;和

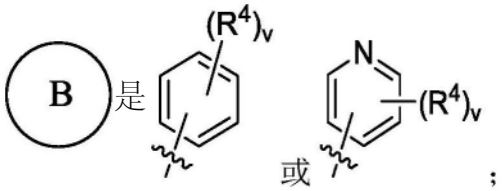
[0134] m、t、u、v和y独立地选自由0、1、2和3组成的群组。

[0135] 在另一方面中,本发明提供一种式Ia化合物,

[0136] 
式 Ia

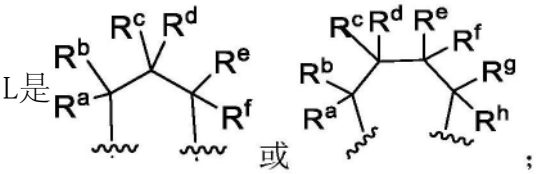
[0137] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0138] 
;

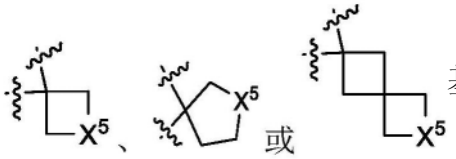
[0139] 
;

[0140] X是CR^2或N;

[0141] X^5是CH_2、CF_2、O、S或NR^y;

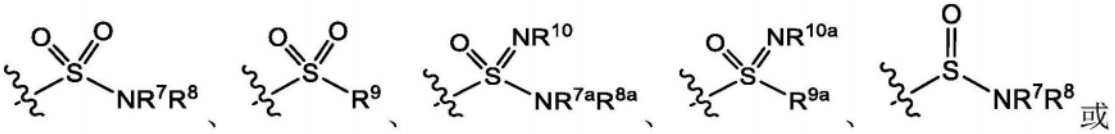
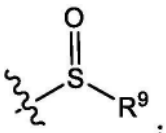
[0142] L是
;

[0143] R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g和R^h独立地选自由以下组成的群组:氢、卤基、氰基、OH、NR^nR^m、-C(O)OH、-C(O)OC_{1-4}烷基、-C(O)NR^nR^m、-$SO_2NR^nR^m$、C_{1-4}烷基、卤基C_{1-4}烷基、羟基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基和R^{13},限制条件为R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g和R^h中的仅一者可为R^{13};或两个R基团连同其连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、


基团;

[0144] R^y是氢、C_{1-4}烷基或乙酰基;

[0145] R^1是



;

[0146] R^2是氢、卤基、C_{1-4}烷基、卤基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基或卤基C_{1-4}烷氧基;

[0147] R^3每次出现独立地选自由卤基和氰基组成的群组；

[0148] R^4每次出现独立地选自由以下组成的群组：卤基、CN、OH、NR^nR^m、C_{1-4}烷基、卤基C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、视需要经羟基C_{1-3}烷基取代的C_{2-4}炔基和视需要经卤基或氰基取代的环丙基；

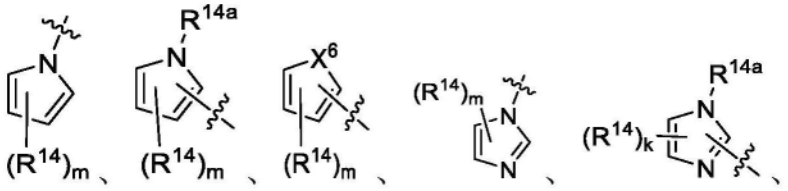
[0149] R^7和R^8独立地选自由以下组成的群组：氢、C_{1-4}烷基、乙酰基、C_{3-6}单环烷基、苯基和吡啶基；或R^7和R^8连同其连接的N原子一起形成氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或硫吗啉基；

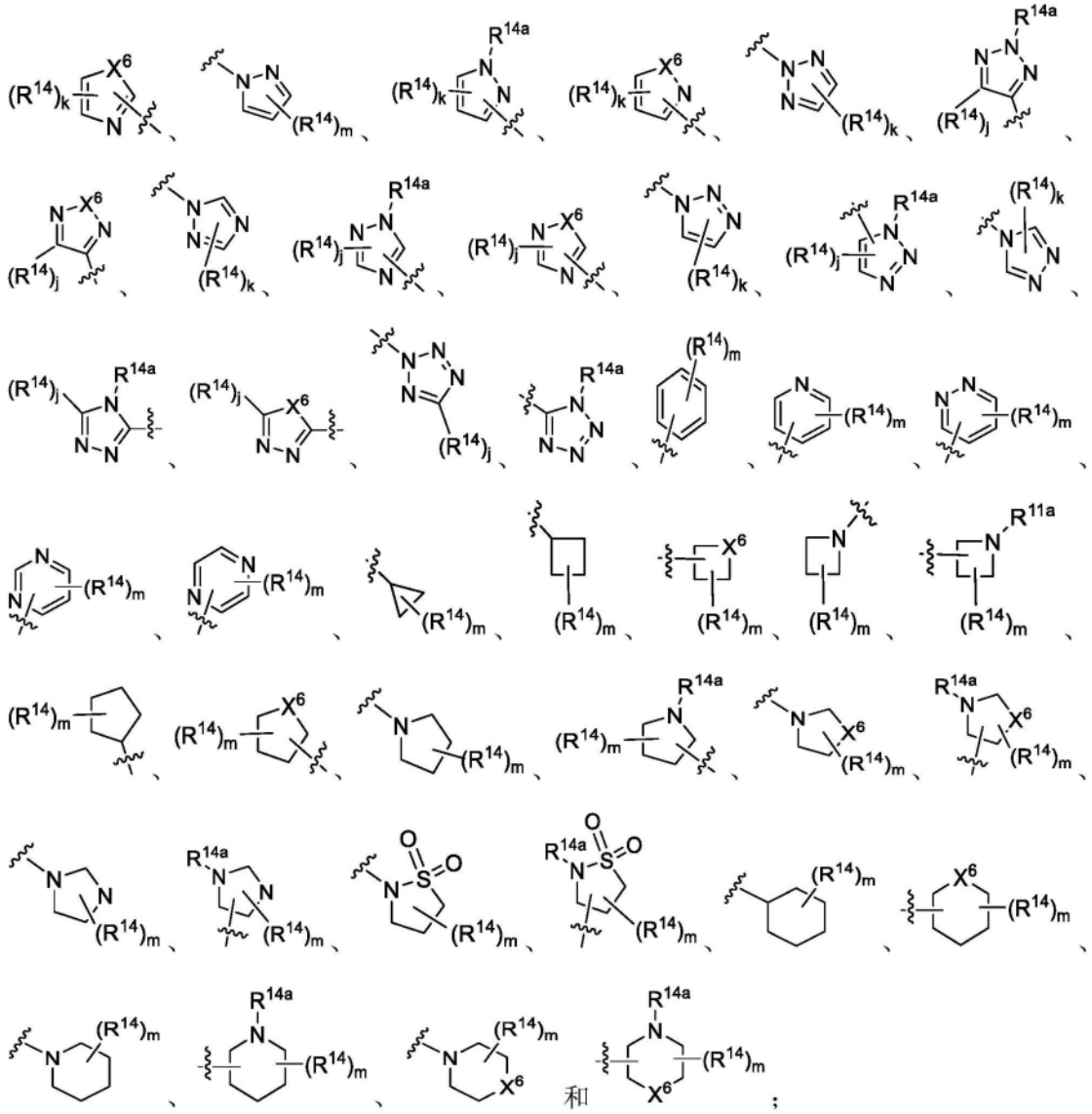
[0150] R^{7a}和R^{8a}独立地选自由以下组成的群组：氢、C_{1-4}烷基和C_{3-6}单环烷基，或R^{7a}和R^{8a}连同其连接的N原子一起形成氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基、吗啉基或硫吗啉基；

[0151] R^9和R^{9a}独立地选自由C_{1-4}烷基和卤基C_{1-4}烷基组成的群组；

[0152] R^{10}和R^{10a}独立地选自由氢和C_{1-4}烷基组成的群组；

[0153] R^{13}选自由以下组成的群组：





[0154] R^{14}每次出现独立地选自由以下组成的群组:卤基、CN、OH、NR^nR^m、C_{1-4}烷基、卤基C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基和环丙基;

[0155] R^{14a}选自由以下组成的群组:氢、C_{1-4}烷基、卤基C_{1-4}烷基和羟基C_{1-4}烷基;

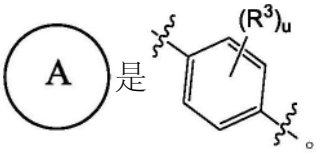
[0156] R^n和R^m每次出现独立地选自由氢和C_{1-4}烷基组成的群组;

[0157] j选自由0和1组成的群组;

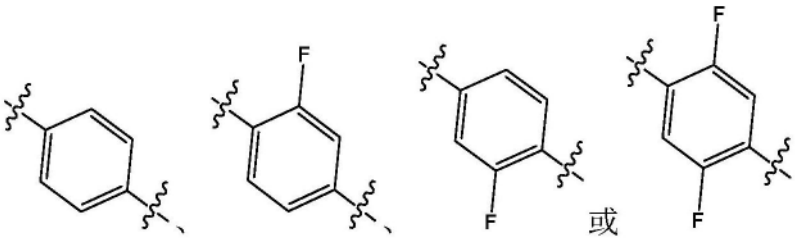
[0158] k选自由0、1和2组成的群组;和

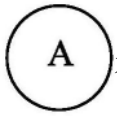
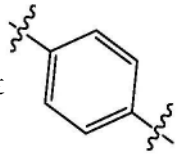
[0159] m、u和v独立地选自由0、1、2和3组成的群组。

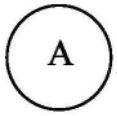
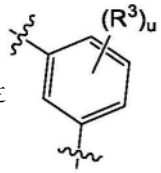
[0160] 下列实施例进一步描述一种式I、式Ia化合物或其药学上可接受的盐。将认知本文描述的实施例的所有化学上容许的组合经设想为本发明的其它实施例。

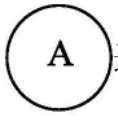
[0161] 在某些实施例中,是。

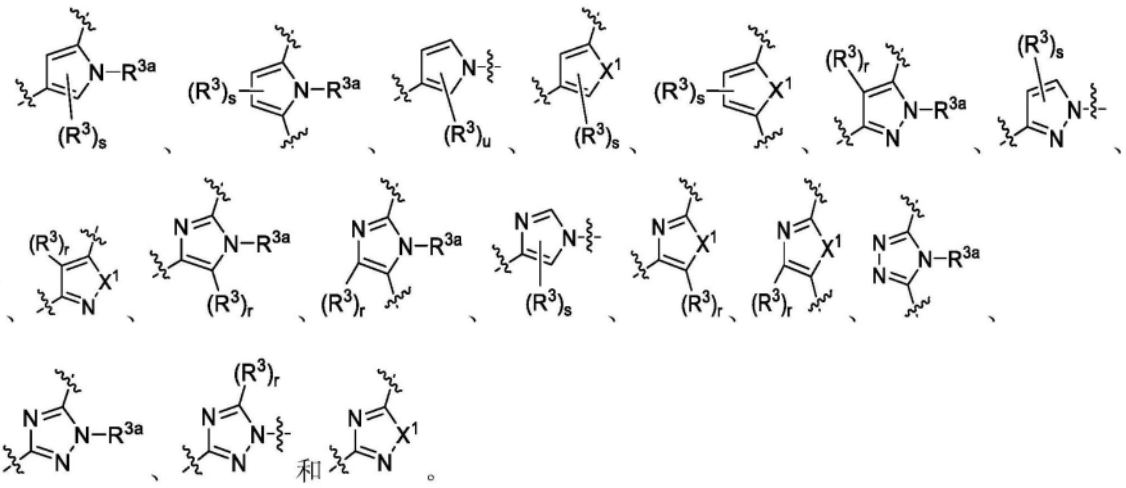
[0162] 在某些实施例中，是



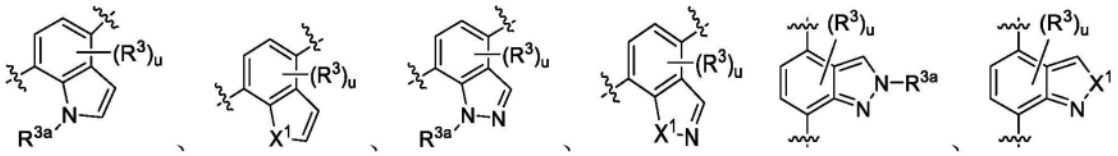
[0163] 在某些实施例中，是。

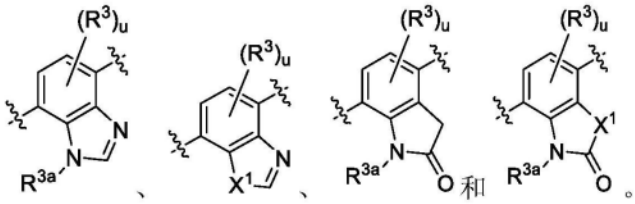
[0164] 在某些实施例中，是。

[0165] 在某些实施例中，选自由以下组成的群组：

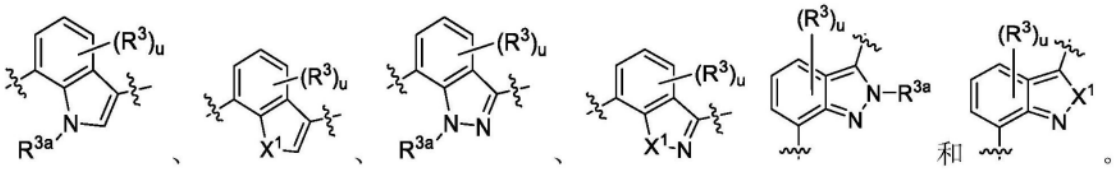
[0166] 

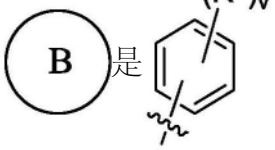
[0167] 在某些实施例中，选自由以下组成的群组：

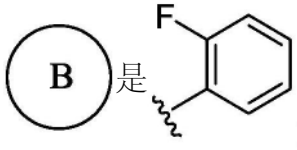
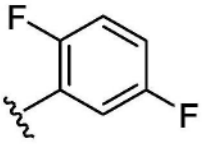


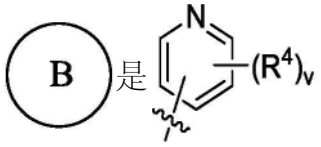
[0168] 

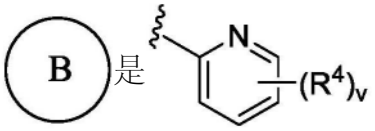
[0169] 在某些实施例中，选自由以下组成的群组：

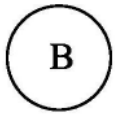
[0170] 

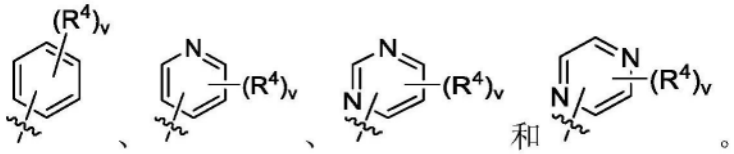
[0171] 在某些实施例中，是。

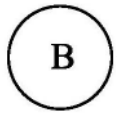
[0172] 在某些实施例中，是或。

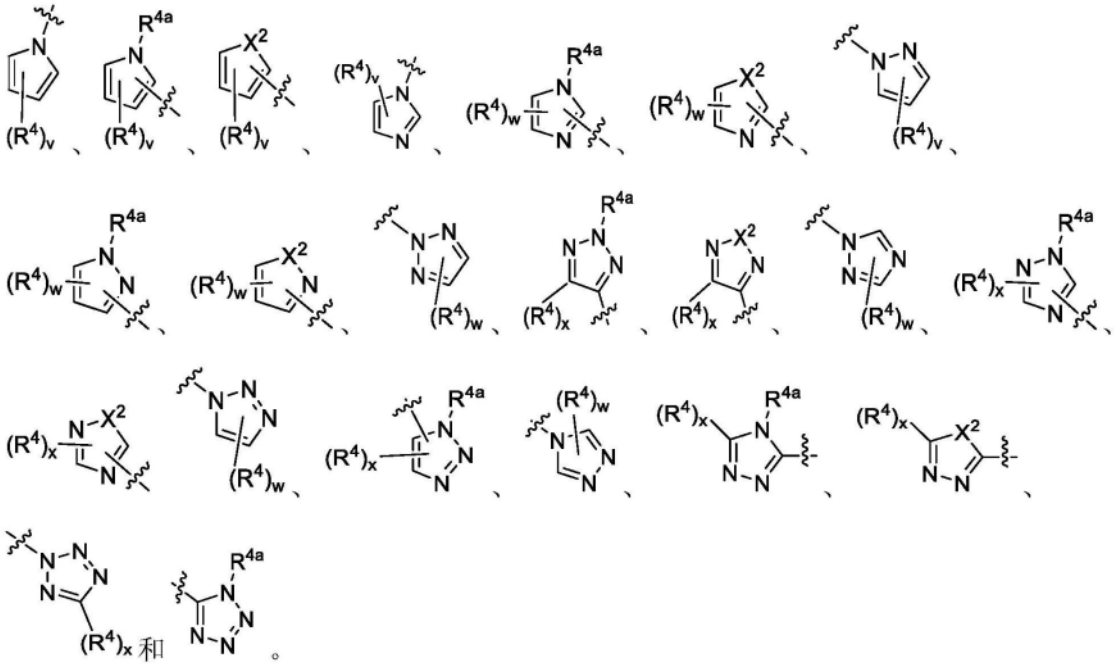
[0173] 在某些实施例中，是。

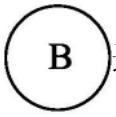
[0174] 在某些实施例中，是。

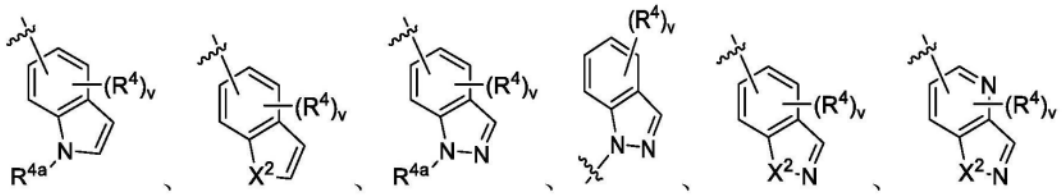
[0175] 在某些实施例中，选自由以下组成的群组：

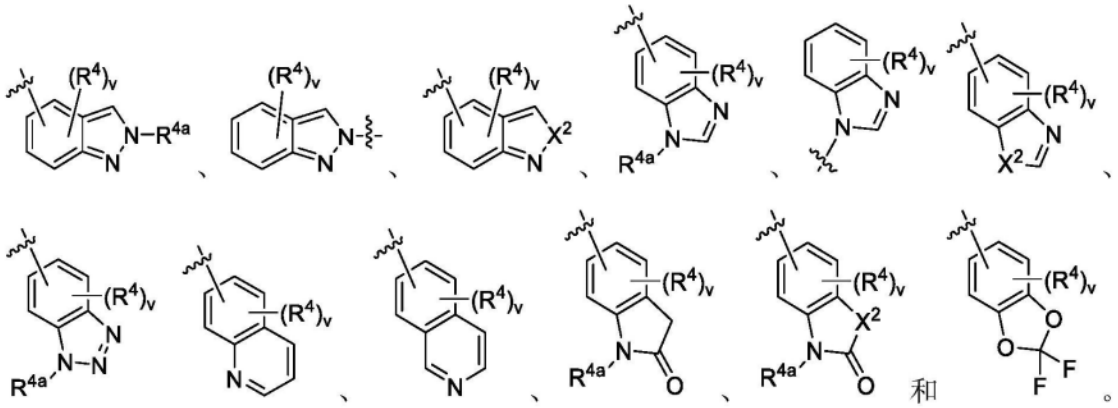
[0176] 

[0177] 在某些实施例中，选自由以下组成的群组：

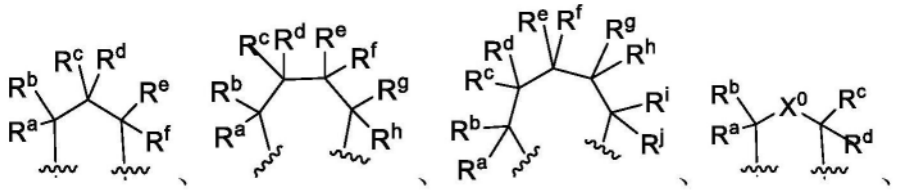
[0178] 

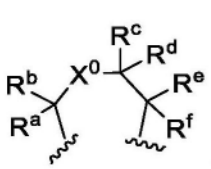
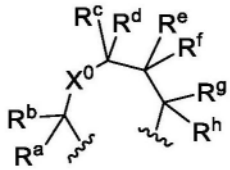
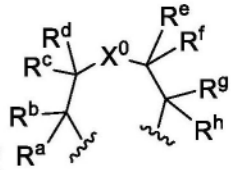
[0179] 在某些实施例中，选自由以下组成的群组：

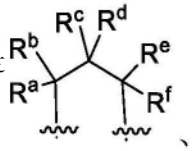
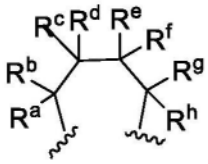
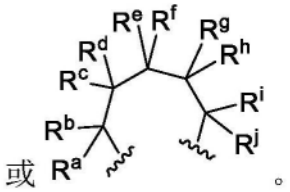


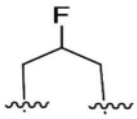
[0180] 

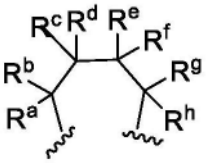
[0181] 在某些实施例中，L是



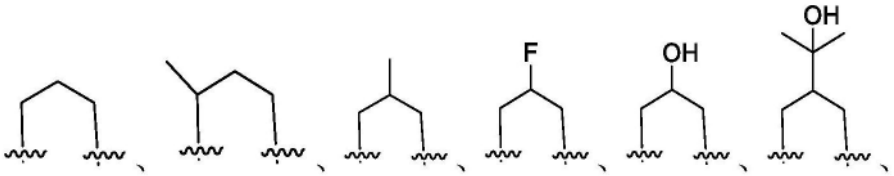
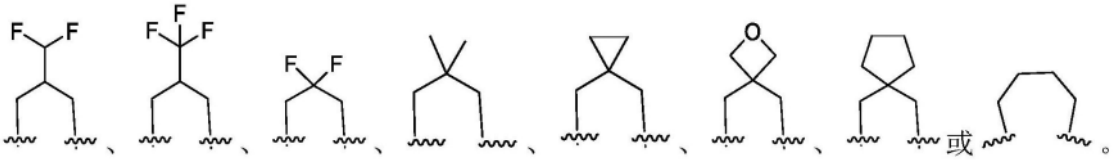

、

或

。

[0182] 在某些实施例中,L是

、

或

。

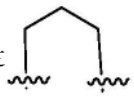
[0183] 在某些实施例中,L是

。

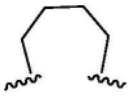
[0184] 在某些实施例中,L是

。

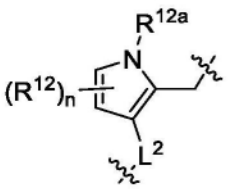
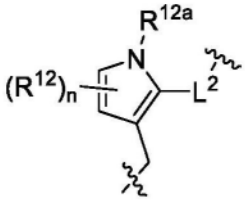
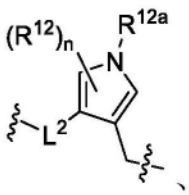
[0185] 在某些实施例中,L是

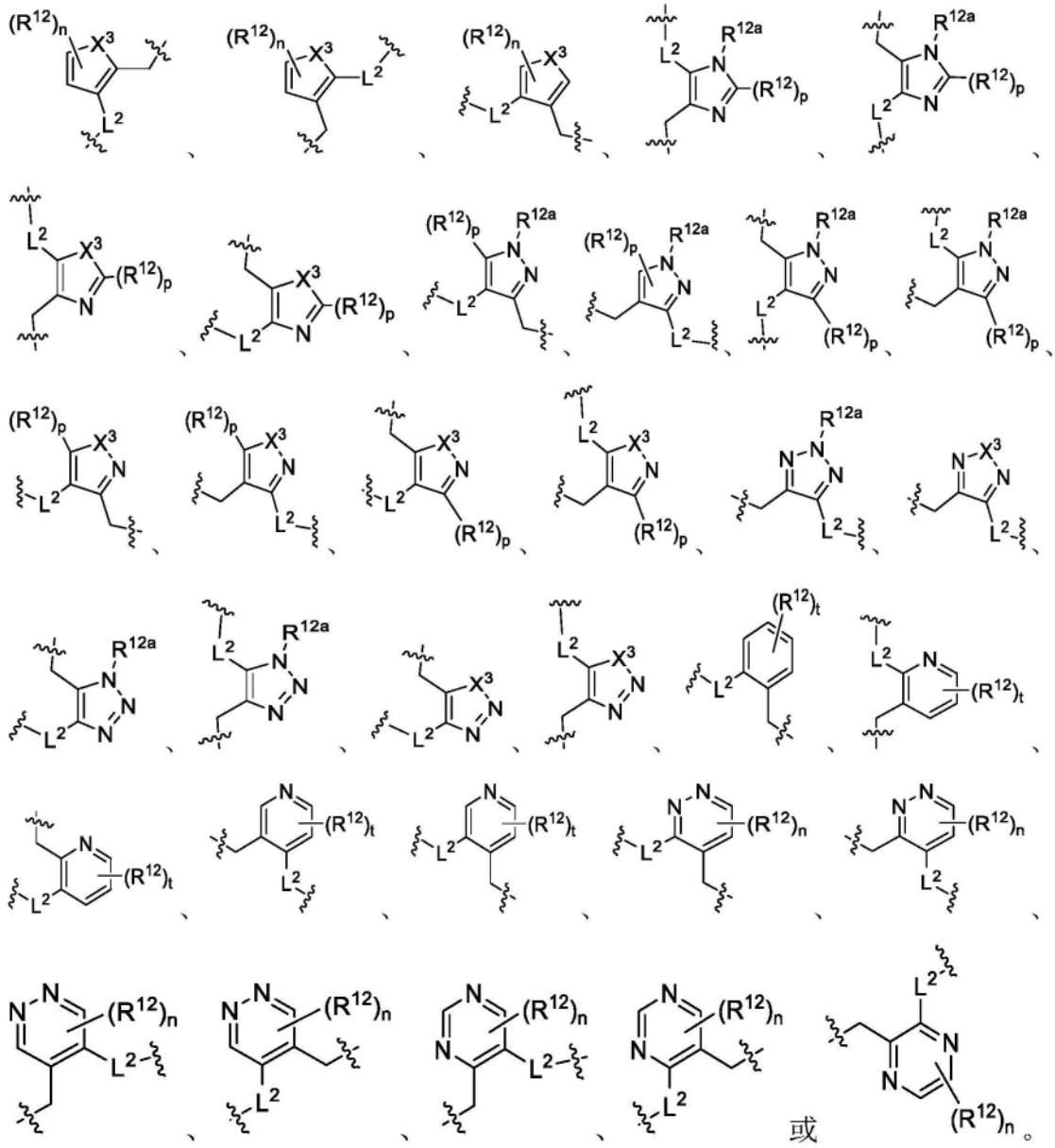

、

或

。

[0186] 在某些实施例中,L是

。

[0187] 在某些实施例中,L是

。

[0188] 在某些实施例中,L是

、

、

、

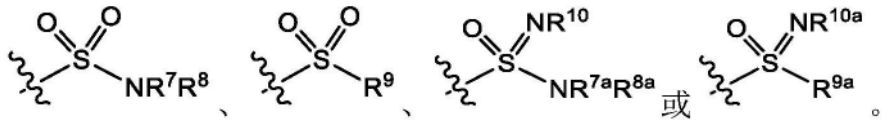


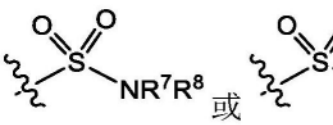
[0189] 在某些实施例中,X是CR^2。

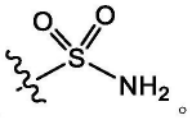
[0190] 在某些实施例中,X是CR^2和R^2是Cl、F、CH_3或CF_3。

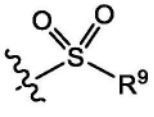
[0191] 在某些实施例中,X是CR^2和R^2是CH_3。

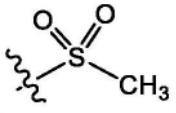
[0192] 在某些实施例中,R^1是

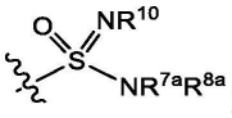
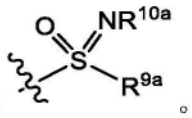


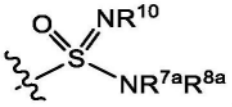
[0193] 在某些实施例中,R^1是

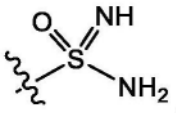
[0194] 在某些实施例中,R^1是。

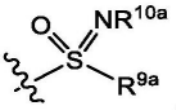
[0195] 在某些实施例中，R^1是。

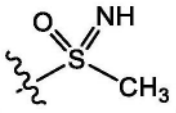
[0196] 在某些实施例中，R^1是。

[0197] 在某些实施例中，R^1是或。

[0198] 在某些实施例中，R^1是。

[0199] 在某些实施例中，R^1是。

[0200] 在某些实施例中，R^1是。

[0201] 在某些实施例中，R^1是。

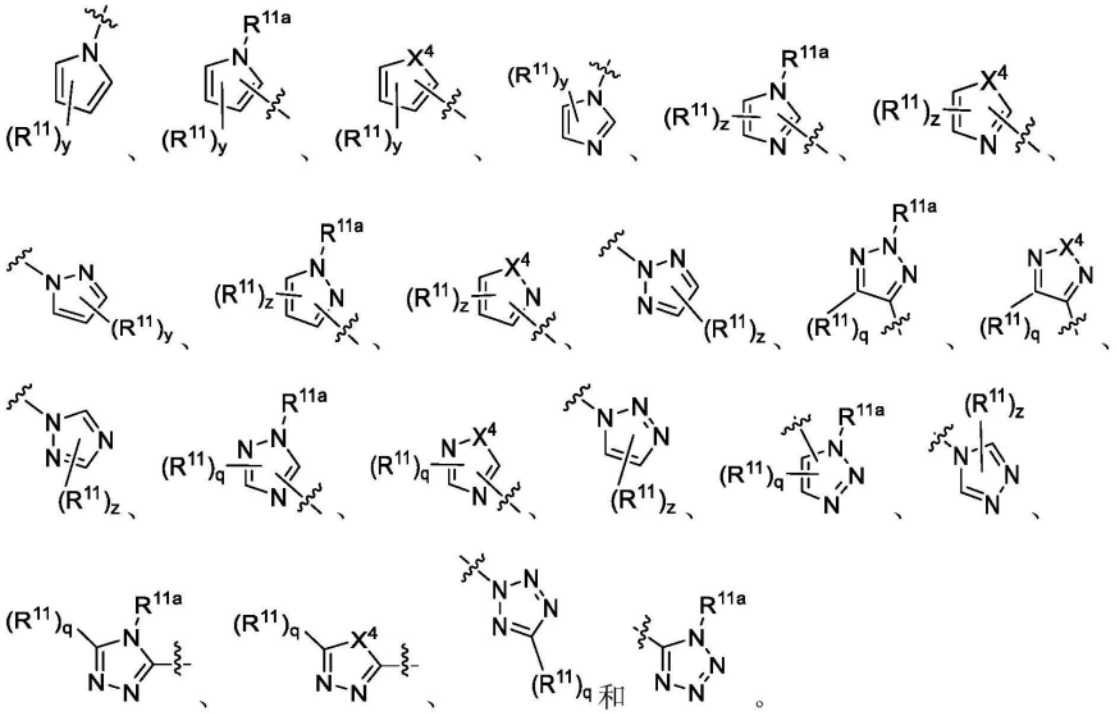
[0202] 在某些实施例中，R^3每次出现均为卤基和u是1、2或3。

[0203] 在某些实施例中，R^3每次出现均为F和u是1、2或3。

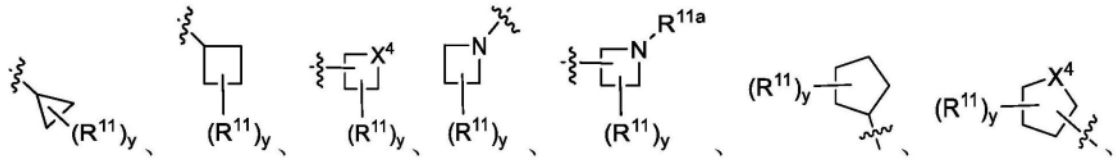
[0204] 在某些实施例中，R^4每次出现独立地选自由以下组成的群组：卤基、CN、甲基、CHF_2、CF_3、乙炔基和环丙基。

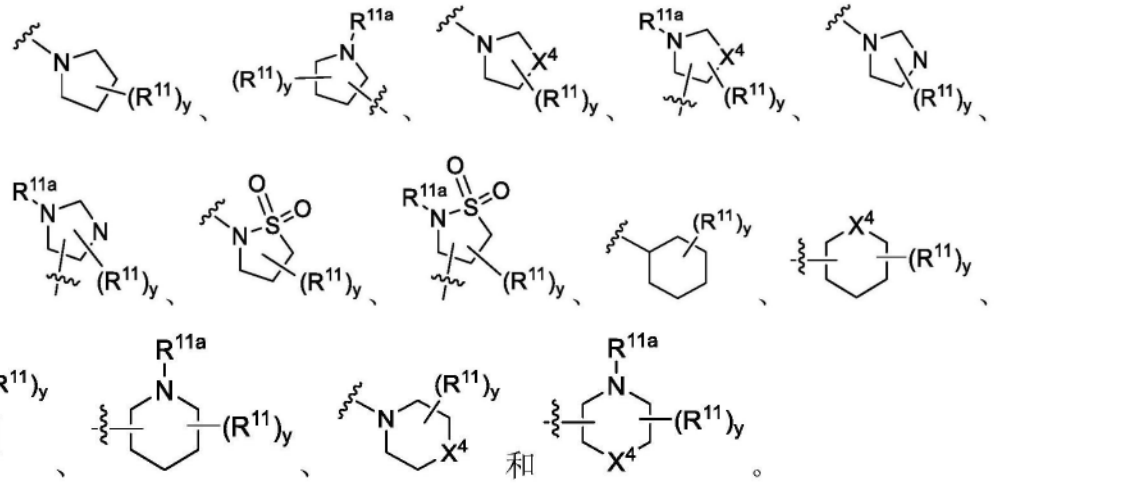
[0205] 在某些实施例中，R^4每次出现独立地选自由以下组成的群组：卤基、CN、OH、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、C_{1-4}烷基、卤基C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、视需要经羟基C_{1-3}烷基取代的C_{2-4}炔基和视需要经卤基或氰基取代的环丙基。

[0206] 在某些实施例中，R^{4b}选自由以下组成的群组：

[0207] 

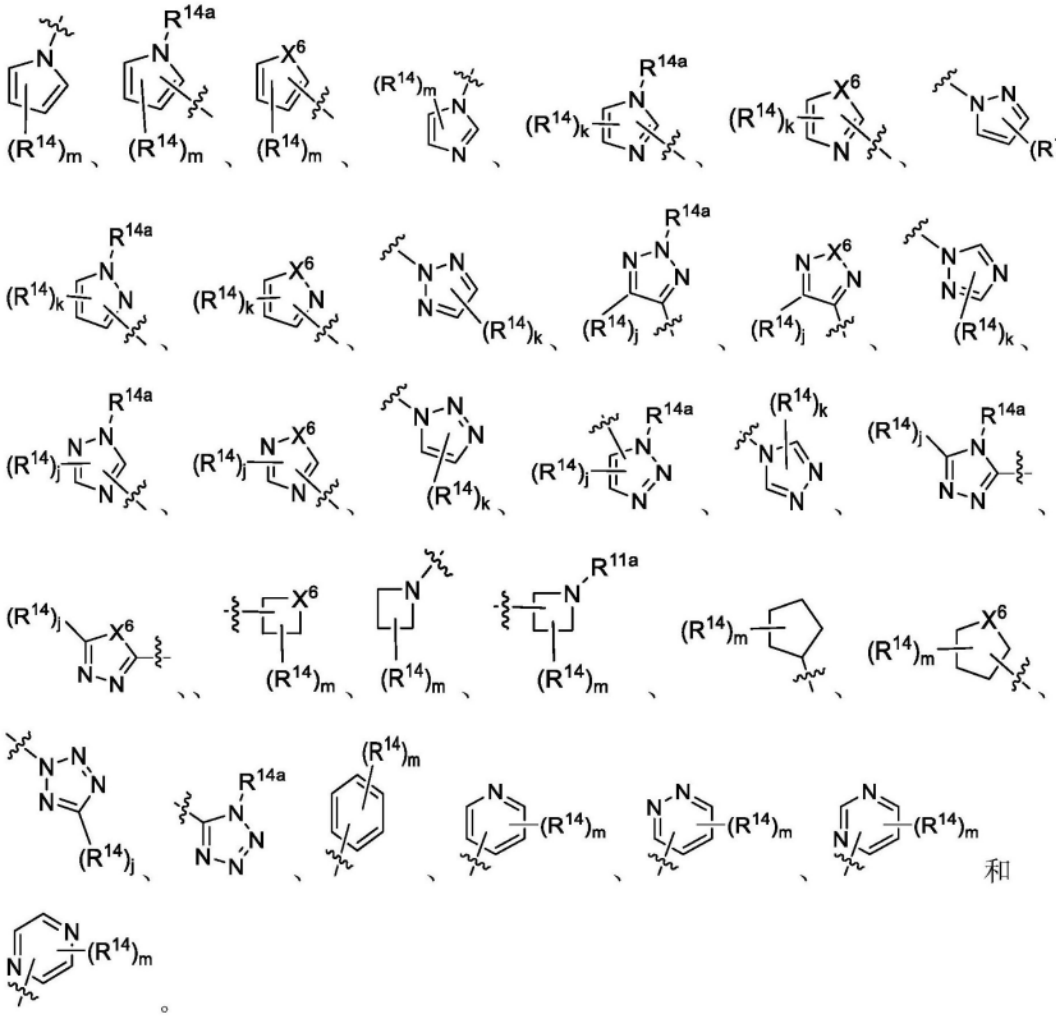
[0208] 在某些实施例中，R^{4b}选自由以下组成的群组：



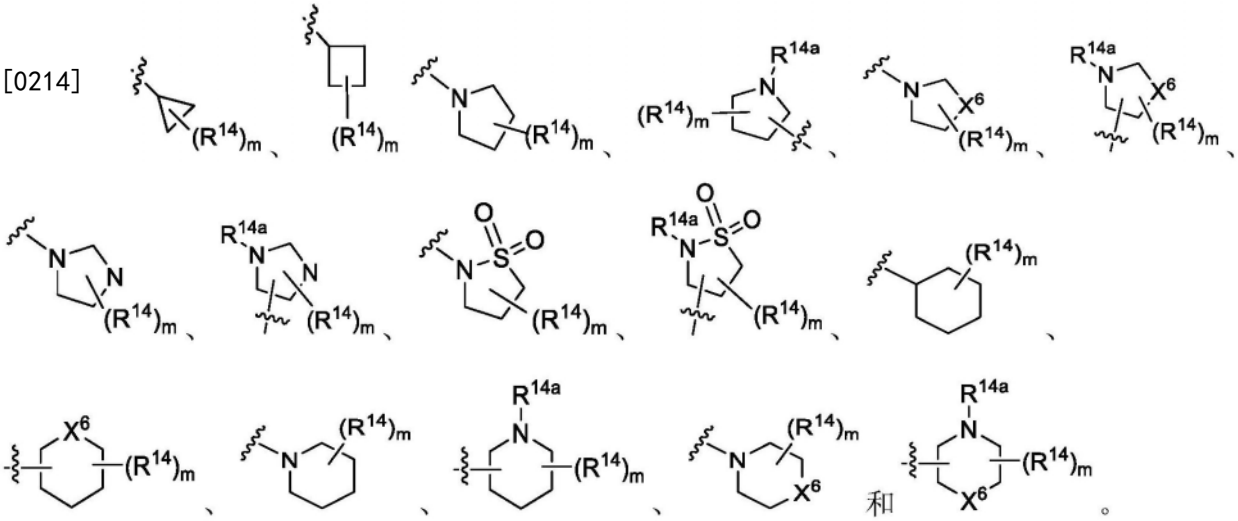
[0209] 

[0210] 在某些实施例中，R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、R^i和R^j独立地选自由以下组成的群组：氢、卤基、氰基、OH、NH_2、$NH(CH_3)$、$N(CH_3)_2$、$-C(O)OH$、$-C(O)OC_{1-4}$烷基、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(CH_3)$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-SO_2NH_2$、$-SO_2NH(CH_3)$、$-SO_2N(CH_3)_2$、C_{1-4}烷基、卤基C_{1-4}烷基、羟基C_{1-4}烷基和C_{1-4}烷氧基。

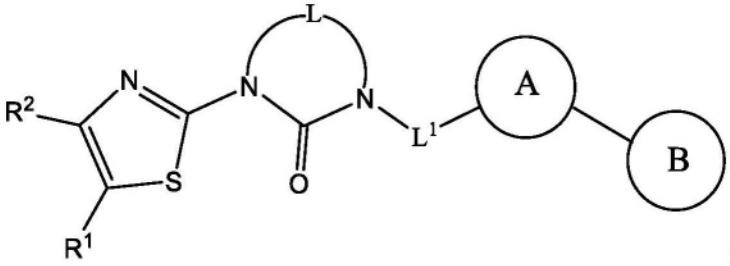
[0211] 在某些实施例中，R^{13}选自由以下组成的群组：

[0212] 

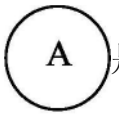
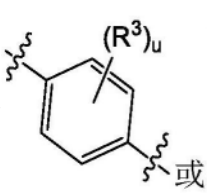
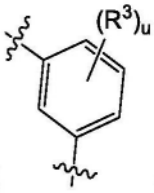
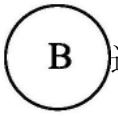
[0213] 在某些实施例中,R^{13}选自由以下组成的群组:

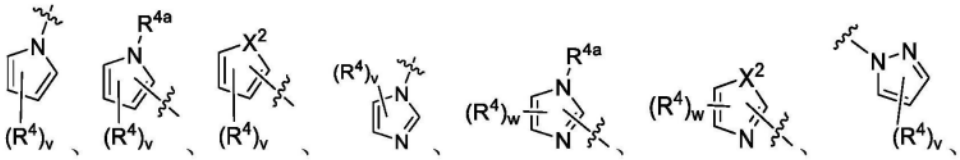
[0214] 

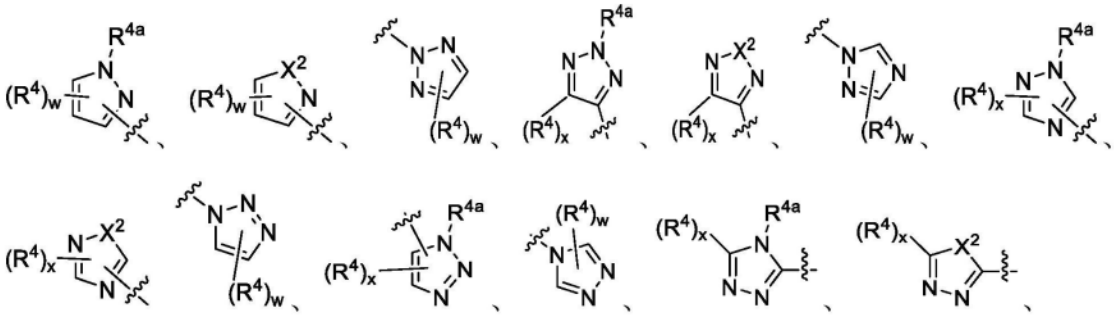
[0215] 在另一方面中,本发明提供一种式II化合物,

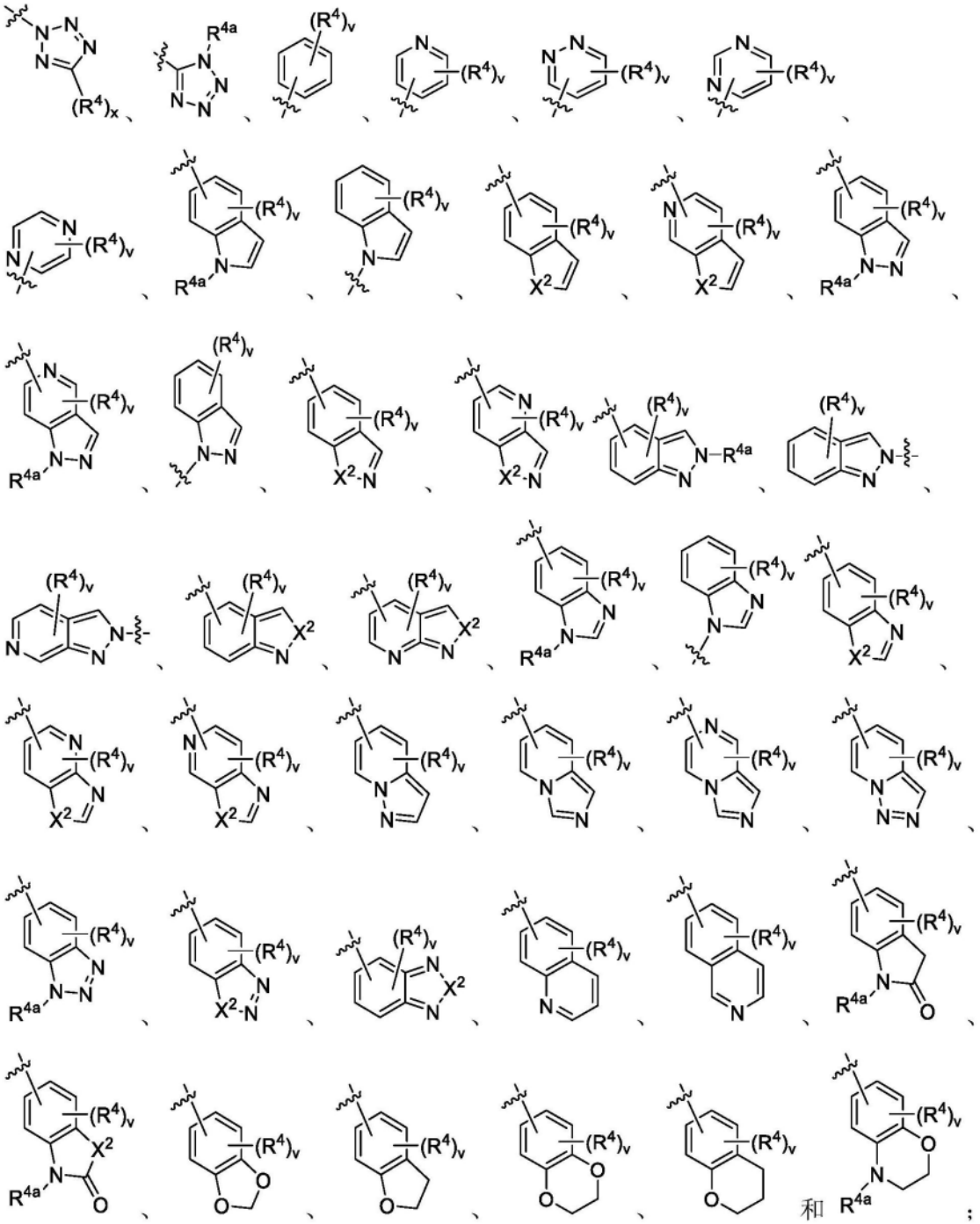
[0216] 

式 II

[0217] 或其药学上可接受的盐，其中： 是  或  ； 选自由以下组成的群组：



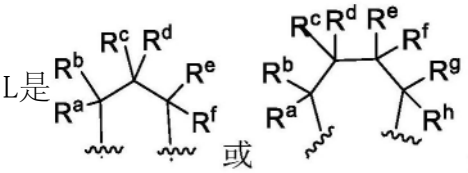
[0218] 

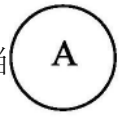
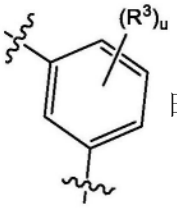


和 ；

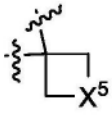
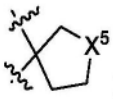
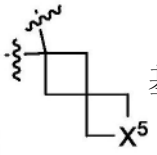
[0220] X^2和X^4独立地选自由O和S组成的群组；

[0221] X^5是CH_2、CF_2、O、S或NR^y，

[0222] L是  或 ；

[0223] L^1是键;或当是时,L^1是-CH_2-;

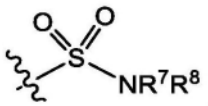
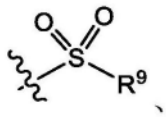
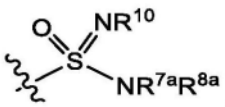
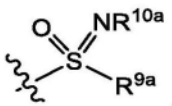
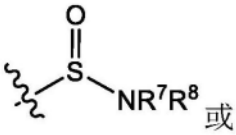
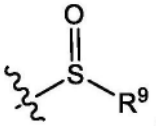
[0224] R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g和R^h独立地选自由以下组成的群组:氢、卤基、CN、OH、NR^nR^m、-C(O)OH、-C(O)OC_{1-4}烷基、-C(O)NR^nR^m、-$SO_2NR^nR^m$、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤基C_{1-4}烷基、羟基C_{1-4}烷基和C_{1-4}烷氧基;或两个R基团连同其连接的碳原子一起形成C_{3-6}单环烷基、

、或基团;

[0225] R^n和R^m每次出现独立地选自由氢和C_{1-4}烷基组成的群组;

[0226] R^y是氢、C_{1-4}烷基或乙酰基;

[0227] R^1是

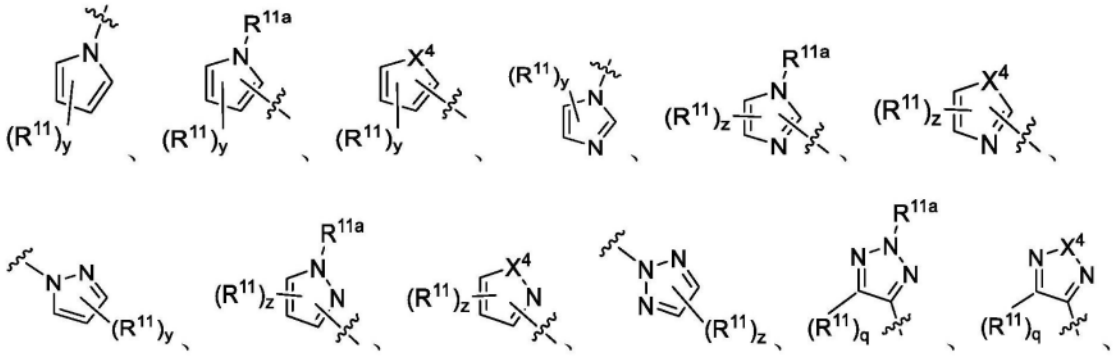
、、、、或;

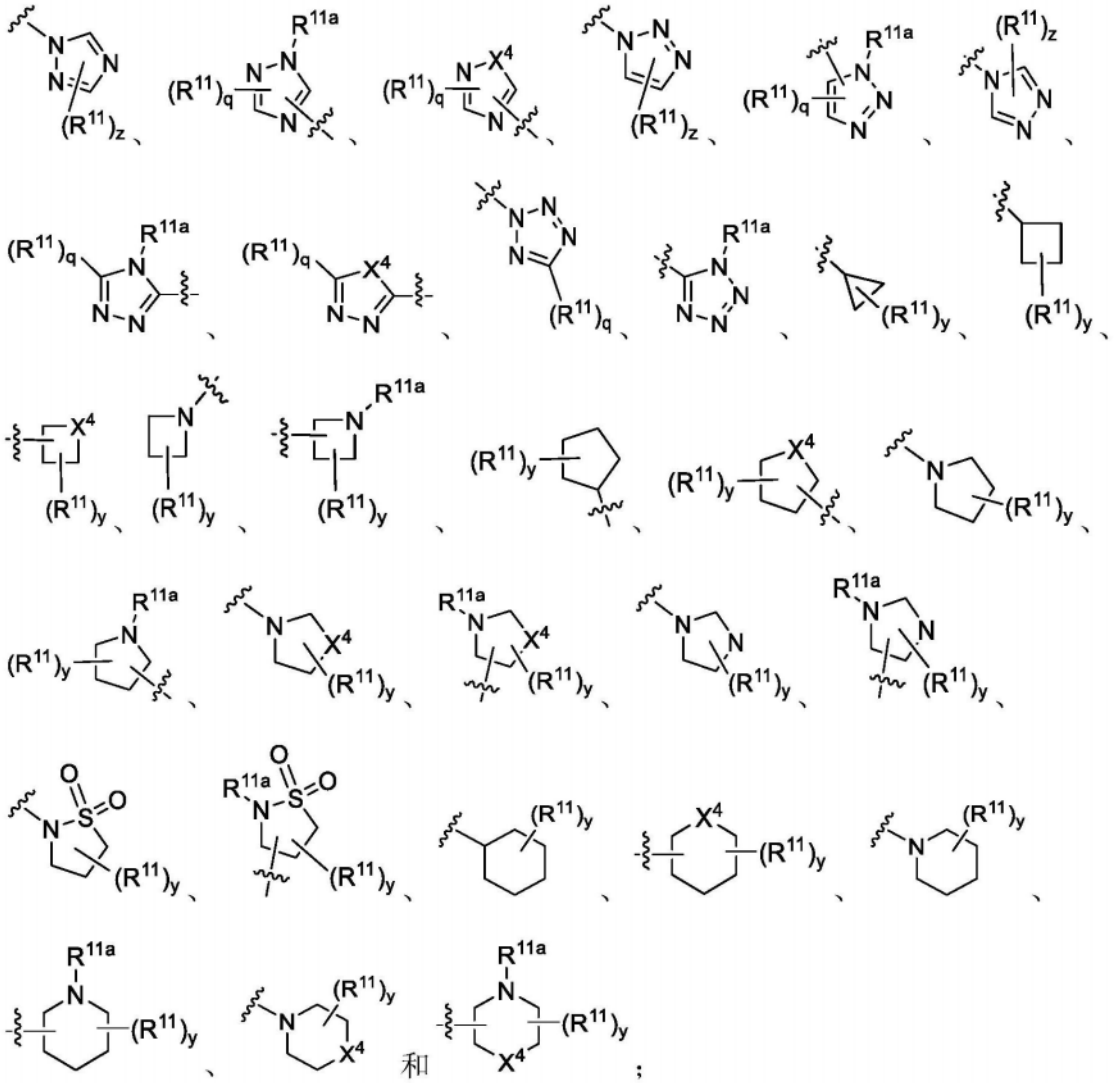
[0228] R^2是氢、卤基、CN、OH、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、卤基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、羟基C_{1-4}烷基或卤基C_{1-4}烷氧基;

[0229] R^4每次出现独立地选自由以下组成的群组:卤基、CN、OH、NR^nR^m、C_{1-4}烷基、卤基C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、视需要经羟基C_{1-3}烷基取代的C_{2-4}炔基、视需要经卤基或氰基取代的环丙基,和R^{4b},限制条件为仅一个R^4基团可为R^{4b};

[0230] R^{4a}是氢、C_{1-4}烷基、卤基C_{1-4}烷基和羟基C_{1-4}烷基;

[0231] R^{4b}选自由以下组成的群组:

[0232] 



[0234] R^7和R^8独立地选自由以下组成的群组:氢、OH、乙酰基、C_{1-10}烷基、卤基C_{1-10}烷基、羟基C_{1-10}烷基、C_{1-4}烷氧基C_{1-10}烷基、C_{3-6}单环烷基、苯基、吡啶基或吲哚基;或R^7和R^8连同其连接的N原子一起形成氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或硫吗啉基,其中所述氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基视需要经卤基、CN或OH取代;

[0235] R^{7a}和R^{8a}独立地选自由以下组成的群组:氢、C_{1-4}烷基和C_{3-6}单环烷基,或R^{7a}和R^{8a}连同其连接的N原子一起形成氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基、吗啉基或硫吗啉基;

[0236] R^9和R^{9a}独立地选自由C_{1-4}烷基和卤基C_{1-4}烷基组成的群组;

[0237] R^{10}和R^{10a}独立地选自由氢和C_{1-4}烷基组成的群组;

[0238] R^{11}独立地选自由以下组成的群组:卤基、CN、OH、NR^nR^m、C_{1-4}烷基、卤基C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基和C_{3-6}单环烷基;

[0239] R^{11a}是氢、C_{1-4}烷基、卤基C_{1-4}烷基和羟基C_{1-4}烷基;

[0240] q和x独立地选自由0和1组成的群组;

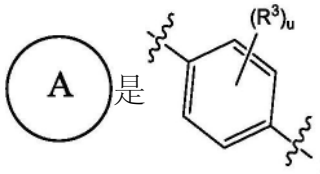
[0241] w和z独立地选自由0、1和2组成的群组;和

[0242] v和y独立地选自由0、1、2和3组成的群组。

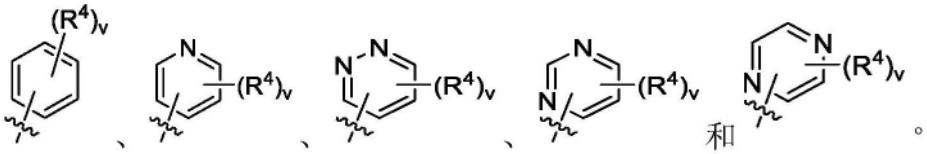
[0243] 下列实施例进一步描述一种式II化合物或其药学上可接受的盐。将认知本文描述

的实施例的所有化学上容许的组合经设想为本发明的其它实施例。

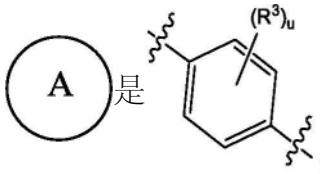
[0244] 在某些实施例中：

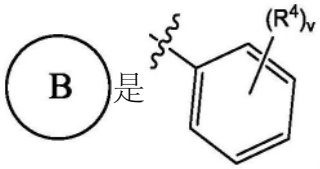
[0245] A是；和

[0246] B选自由以下组成的群组：

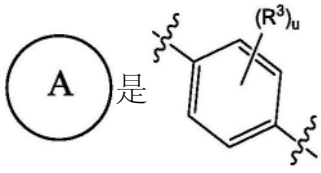


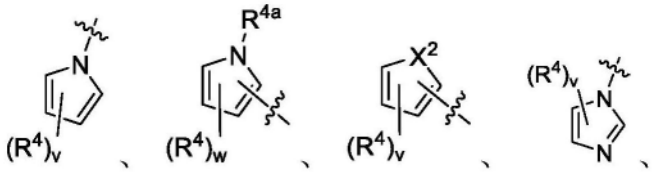
[0247] 在某些实施例中：

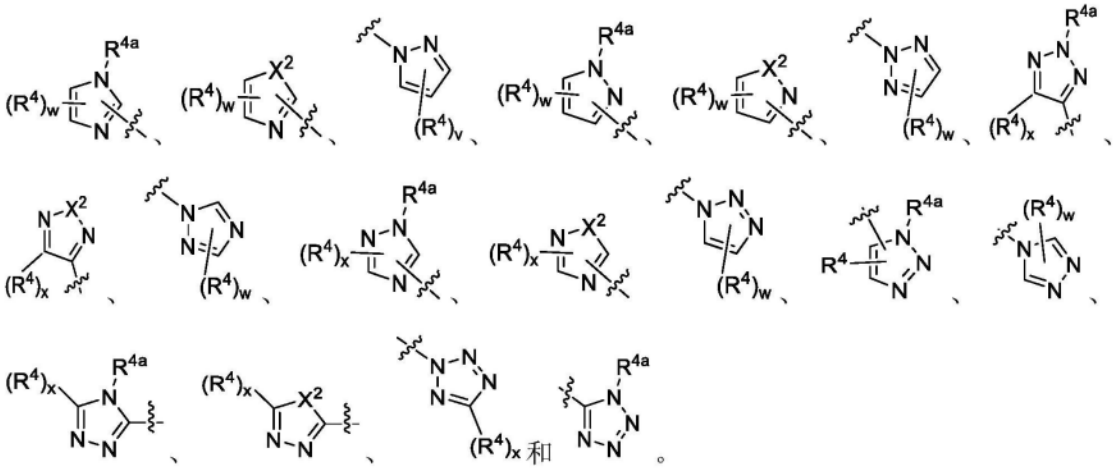
[0248] A是；和

[0249] B是。

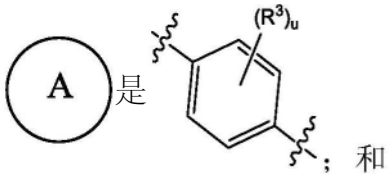
[0250] 在某些实施例中：

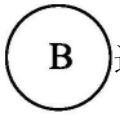
[0251] A是；和

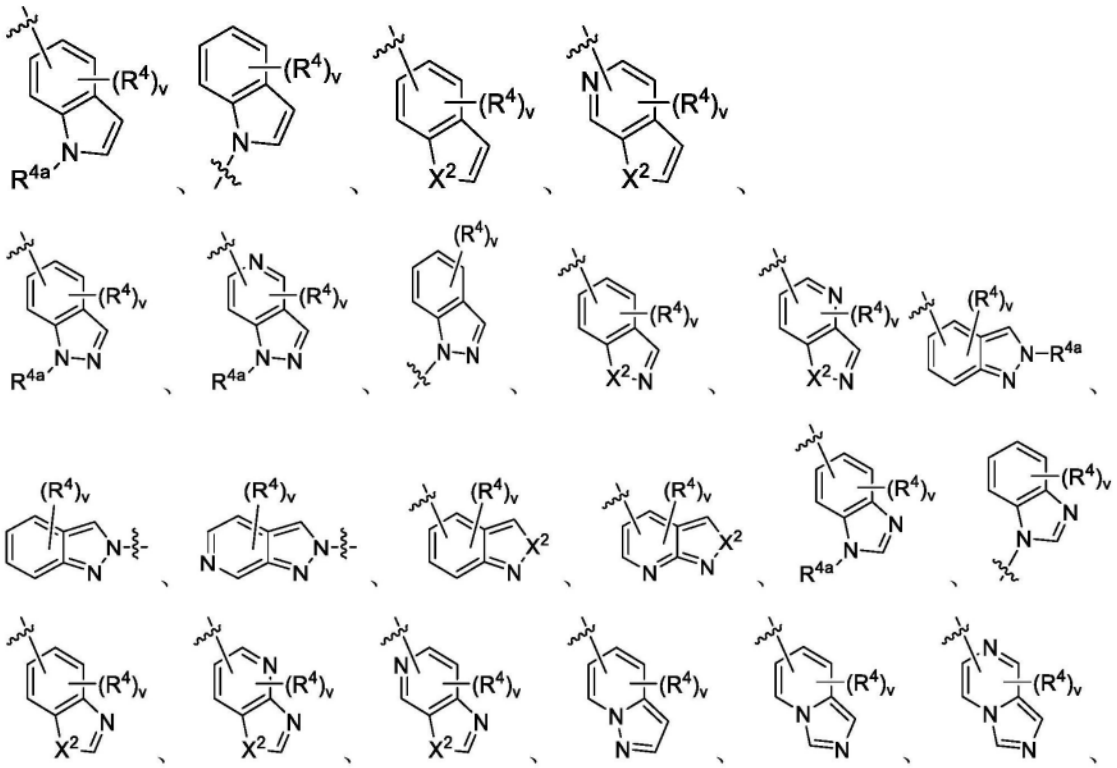
[0252] B选自由以下组成的群组：

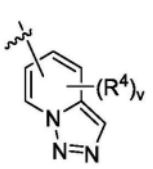
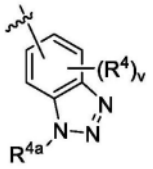
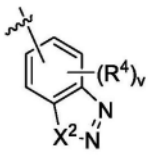
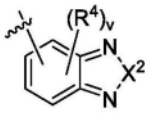
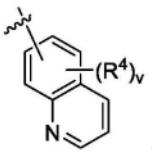
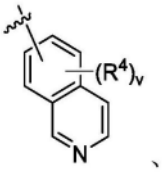
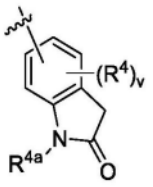
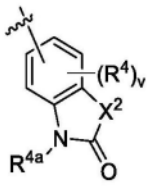
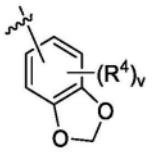
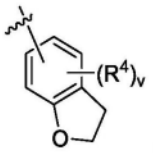
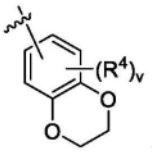
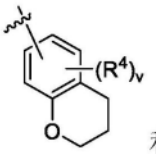
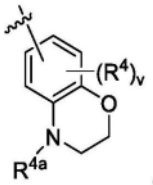


[0253] 在某些实施例中：

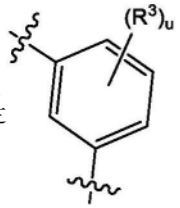
[0254]  是 ；和

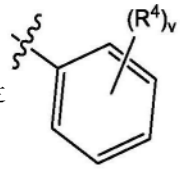
[0255]  选自由以下组成的群组：

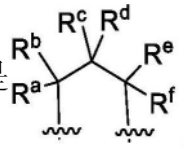


、、、、、、、、、、、和。

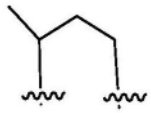
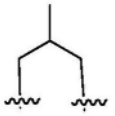
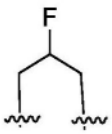
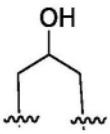
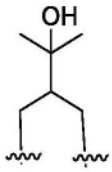
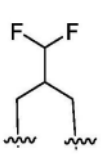
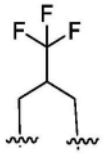
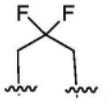
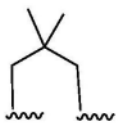
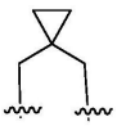
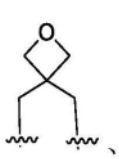
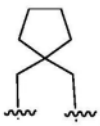
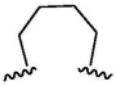
[0256] 在某些实施例中：

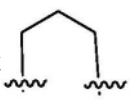
[0257] A是；和

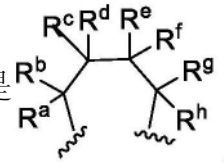
[0258] B是。

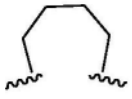
[0259] 在某些实施例中:L是。

[0260] 在某些实施例中,L是

、、、、、、、、、、、、或。

[0261] 在某些实施例中,L是。

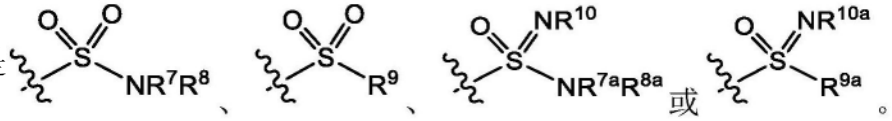
[0262] 在某些实施例中:L是。

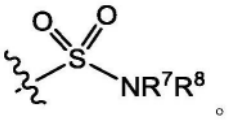
[0263] 在某些实施例中,L是。

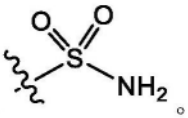
[0264] 在某些实施例中:R^2是H、Cl、F、CH_3或CF_3。

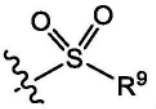
[0265] 在某些实施例中:R^2是CH_3。

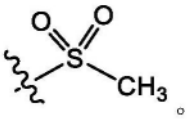
[0266] 在某些实施例中:

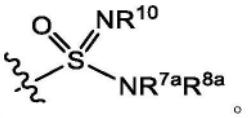
[0267] R^1是。

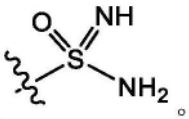
[0268] 在某些实施例中:R^1是。

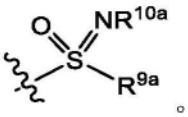
[0269] 在某些实施例中:R^1是。

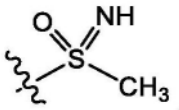
[0270] 在某些实施例中:R^1是。

[0271] 在某些实施例中:R^1是。

[0272] 在某些实施例中:R^1是。

[0273] 在某些实施例中:R^1是。

[0274] 在某些实施例中:R^1是。

[0275] 在某些实施例中:R^1是。

[0276] 在某些实施例中:R^3每次出现均为卤基且u是0、1、2或3。

[0277] 在某些实施例中:u是0。

[0278] 在某些实施例中:R^4每次出现独立地选自由以下组成的群组:卤基、CN、甲基、CHF_2、CF_3、乙炔基和环丙基。

[0279] 在某些实施例中:R^4每次出现均独立地选自卤基。

[0280] 使用方法

[0281] 根据本发明的化合物适用于治疗和预防由疱疹病毒(特定地说单纯疱疹病毒)引起的疾患。

[0282] 在一项方面中,本发明提供一种用于治疗或预防有需要的受试者中HSV感染的方法,所述方法包括:对所述受试者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

[0283] 在一些实施例中,感染是单纯疱疹感染。

[0284] 在一些实施例中,感染是HSV-1感染。

[0285] 在一些实施例中,感染是HSV-2感染。

[0286] 在一些实施例中,感染是单纯疱疹感染且受试者显示例如唇疱疹、生殖器疱疹、HSV相关角膜炎、脑炎或肺炎的症状。

[0287] 在另一实施例中,感染是单纯疱疹感染且受试者显示例如经抑制的免疫系统(例如AIDS患者、癌症患者、遗传性免疫缺陷患者、移植患者)的症状。

[0288] 在另一实施例中,感染是单纯疱疹感染,且受试者为新生儿或婴儿。

[0289] 在另一方面中,本发明提供一种用于抑制有需要的受试者中HSV症状的复发或爆发的方法,所述方法包括:对所述受试者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

[0290] 在一些实施例中,感染是单纯疱疹感染。

[0291] 在一些实施例中,感染是HSV-1感染。

[0292] 在一些实施例中,感染是HSV-2感染。

[0293] 在一些实施例中,受试者是疱疹阳性患者。

[0294] 在一些实施例中,受试者是单纯疱疹阳性患者。

[0295] 在另一方面中,本发明提供一种用于治疗或预防有需要的受试者中HSV感染的方法,所述方法包括:对所述受试者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,其中:所述感染对核苷抗病毒疗法耐药。

[0296] 在一个实施例中,感染是单纯疱疹感染。

[0297] 在一些实施例中,感染是单纯疱疹感染。

[0298] 在另一实施例中,受试者是疱疹阳性患者。

[0299] 在另一实施例中,核苷抗病毒疗法选自由以下组成的群组:阿昔洛韦、喷昔洛韦(penciclovir)、泛昔洛韦、更昔洛韦和伐昔洛韦。

[0300] 在另一方面中,本发明提供一种用作药剂的化合物。

[0301] 组合疗法

[0302] 根据本发明的化合物还适用于与其它活性成分组合来治疗和预防由疱疹病毒(特定地说单纯疱疹病毒)引起的疾患。

[0303] 在一项方面中,本发明提供一种用于治疗或预防有需要的受试者中HSV感染的方法,所述方法包括:对所述受试者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,与抗病毒剂组合。

[0304] 在一些实施例中,抗病毒剂选自由以下组成的群组:阿昔洛韦、喷昔洛韦、泛昔洛

韦、更昔洛韦和伐昔洛韦、膦甲酸(foscarnet)和三氟尿苷。

[0305] 在一些实施例中,感染是单纯疱疹感染。

[0306] 在一些实施例中,感染是HSV-1感染。

[0307] 在一些实施例中,感染是HSV-2感染。

[0308] 在一些实施例中,感染是单纯疱疹感染且所述受试者显示例如唇疱疹、生殖器疱疹、HSV相关角膜炎、脑炎或肺炎的症状。

[0309] 在另一实施例中,感染是单纯疱疹感染且所述受试者显示例如经抑制的免疫系统(例如AIDS患者、癌症患者、遗传性免疫缺陷患者、移植患者)的症状。

[0310] 在另一实施例中,感染是单纯疱疹感染,且受试者为新生儿或婴儿。

[0311] 在另一方面中,本发明提供一种用于抑制有需要的受试者中HSV症状的复发或爆发,所述方法包括:对所述受试者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,与抗病毒剂组合。

[0312] 在一些实施例中,抗病毒剂选自由以下组成的群组:阿昔洛韦、喷昔洛韦、泛昔洛韦、更昔洛韦和伐昔洛韦、膦甲酸和三氟尿苷。

[0313] 在一些实施例中,感染是单纯疱疹感染。

[0314] 在一些实施例中,感染是HSV-1感染。

[0315] 在一些实施例中,感染是HSV-2感染。

[0316] 在一些实施例中,受试者是疱疹阳性患者。

[0317] 在一些实施例中,受试者是单纯疱疹阳性患者。

[0318] 在另一方面中,本发明提供一种用作药剂的化合物。

[0319] 在另一方面中,本发明提供一种用于治疗或预防有需要的受试者中HSV感染的方法,所述方法包括:对所述受试者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,与皮质类固醇组合。

[0320] 在一些实施例中,感染是单纯疱疹感染。

[0321] 在一些实施例中,感染是HSV-1感染。

[0322] 在一些实施例中,感染是HSV-2感染。

[0323] 在一些实施例中,感染是单纯疱疹感染且所述受试者显示例如唇疱疹、生殖器疱疹、HSV相关角膜炎、脑炎或肺炎的症状。

[0324] 在另一实施例中,感染是单纯疱疹感染且所述受试者显示例如经抑制的免疫系统(例如AIDS患者、癌症患者、遗传性免疫缺陷患者、移植患者)的症状。

[0325] 在另一实施例中,感染是单纯疱疹感染,且受试者为新生儿或婴儿。

[0326] 在另一方面中,本发明提供一种用于抑制有需要的受试者中HSV症状的复发或爆发的方法,所述方法包括:对所述受试者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,与皮质类固醇组合。

[0327] 在一些实施例中,感染是单纯疱疹感染。

[0328] 在一些实施例中,感染是HSV-1感染。

[0329] 在一些实施例中,感染是HSV-2感染。

[0330] 在一些实施例中,受试者是疱疹阳性患者。

[0331] 在一些实施例中,受试者是单纯疱疹阳性患者。

[0332] 在另一方面中,本发明提供一种用作药剂的化合物。

[0333] 调配物和施用

[0334] 本发明的化合物可使用惰性、无毒、医药上合适的载体和溶剂以已知方式转化为常规调配物,例如片剂、糖衣锭、药丸、颗粒、气雾剂、糖浆、乳液、悬浮液和溶液。此处,治疗活性化合物在各情况下均应以总混合物的约0.5至90重量%的浓度,即以足以实现本文指示的剂量范围的量存在。

[0335] 调配物例如通过用溶剂和/或赋形剂扩展活性化合物制备,视需要使用乳化剂和/或分散剂,例如,若使用的稀释剂为水,那么可能视需要使用有机溶剂作为辅助溶剂。

[0336] 施用以常规方式进行,包括口服、肠胃外、局部、经舌(perlingually)或静脉内。

[0337] 在肠胃外施用的情况下,可采用使用合适的液体载体和赋形剂的活性化合物的溶液或悬浮液。

[0338] 一般来说,已证实在静脉内施用的情况下,施用体重的约0.001至20mg/kg,优选约0.01至10mg/kg的量来实现有效结果是有利的,和在口服施用的情况下,所述剂量是体重的约0.01至30mg/kg,优选0.1至20mg/kg。

[0339] 在一些情况下,可有必要偏离本文提及的量,即取决于体重或施用途径的类型、个体对药剂的反应、其调配方式和施用发生的时间或间隔。因此,在一些情况下,用低于上文提及的最小量进行即可足够,而在其它情况下,必须超过本文提及的上限。在以相对大量施用的情况下,可建议将此分为于一天中数次单独施用。

[0340] 视需要,组合根据本发明的化合物与其它活性物质(特定地说抗病毒活性物质)可能是有用的。

[0341] 本发明中使用的化合物可呈药学上可接受的盐、共晶或溶剂化物的形式。术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒碱或酸(包括无机碱或酸和有机碱或酸)制备的盐。在本发明的化合物含有一个或多个酸性或碱性基团的情况下,本发明还可包含其相应的医药上或毒理学可接受的盐,特定地说其医药上可利用的盐。因此,含有酸性基团的本发明的化合物可根据本发明例如以碱金属盐、碱土金属盐或铵盐的形式使用。这些盐的更精确实例包括钠盐、钾盐、钙盐、镁盐或与氨或有机胺(例如,例如乙胺、乙醇胺、三乙醇胺或氨基酸)的盐。含有一个或多个碱性基团(即可质子化的基团)的本发明的化合物可根据本发明以其与无机或有机酸的加成盐的形式使用。合适的酸的实例包括氯化氢、溴化氢、磷酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、萘二磺酸、草酸、乙酸、酒石酸、乳酸、水杨酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、苹果酸、氨基磺酸、苯基丙酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、异烟碱酸、柠檬酸、己二酸,和所属领域的技术人员已知的其它酸。若本发明的化合物的分子中同时含有酸性和碱性基团,那么除本文提及的盐形式外,本发明还可包括内盐或甜菜碱(两性离子)。对应盐可通过所属领域的技术人员已知的常规方法获得,例如,例如通过使这些与有机或无机酸或碱于溶剂或分散剂中接触,或通过与其它盐进行阴离子交换或阳离子交换。本发明还包括本发明的化合物的所有盐,所述盐由于低生理相容性,而不直接适用于药物中,但其可(例如)用作用于化学反应或用于制备药学上可接受的盐的中间物。

[0342] 取决于取代模式,根据本发明的化合物可以立体异构体形式存在,其表达为图像和镜像(对映体),或其不表达为图像和镜像(非对映异构体)。本发明涉及对映体或非对映

异构体和其对应混合物两者。与非对映异构体一样,外消旋形式可以已知方式分离成立体异构体均匀的组分。

[0343] 本发明的范围包括那些一经进入体内即仅转化为式I的实际活性化合物的化合物(所谓的前药)。

[0344] 在实际使用中,本发明中使用的化合物可根据常规医药化合技术作为活性成分与医药载体组合于紧密混合物中。所述载体可采取范围广泛的形式,取决于施用所需的制剂形式,例如,口服或肠胃外(包括静脉内)。在针对口服剂型制备组合物时,可采用常用医药介质中的任一者,例如,例如水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂和类似物,在口服液体制剂的情况下,例如,例如悬浮液、酏剂和溶液;或载体,例如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂和类似物,在口服固体制剂的情况下,例如,例如粉末、硬质和软质胶囊和片剂,和所述固体口服制剂优于所述液体制剂。

[0345] 片剂和胶囊由于其方便施用而表示最有利的口服剂量单元形式,在此情况下显然采用固体医药载体。视需要,片剂可通过标准水性或非水性技术包覆。这些组合物和制剂应含有至少0.1百分比的活性化合物。当然,这些组合物中活性化合物的百分比可变化且可便利地介于所述单元重量的约2百分比至约60百分比之间。这些治疗有用的组合物中活性化合物的量使得将获得有效剂量。所述活性化合物还可经鼻施用,例如,液滴或喷雾或作为滴眼液。

[0346] 片剂、药丸、胶囊,和类似物还可含有粘合剂例如羟基丙基甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮;稀释剂或填充剂,例如微晶纤维素、磷酸二钙、乳糖或甘露醇;崩解剂,例如交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮或淀粉乙醇酸钠;润滑剂,例如富马酸硬脂酸镁或硬脂酸钠;助流剂,例如二氧化硅;和甜味剂,例如蔗糖或糖精。当剂量单元形式是胶囊时,除上文类型的材料外,其还可含有液体载体,例如脂肪油。

[0347] 各种其它材料可作为包衣剂存在或用于修饰剂量单元的物理形式。例如,片剂可用虫胶、糖或两者包覆。除活性成分外,糖浆或酏剂还可含有蔗糖作为甜味剂,对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯作为防腐剂,染料和调味剂,例如樱桃或柳丁口味。

[0348] 本发明中使用的化合物还可肠胃外施用。这些活性化合物的溶液或悬浮液可适当地与表面活性剂(例如羟基丙基纤维素、十二烷基硫酸钠或聚山梨醇酯)混合制备于水中。分散体还可于甘油、液体聚乙二醇和其混合物于油中制备。在存储和使用的一般条件下,这些制剂含有防腐剂以预防微生物的生长。

[0349] 适用于可注射用途的医药形式包括无菌水溶液或分散体和用于实时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。在所有情况下,所述形式均必须为无菌且必须在一定程度上流动以便于注射。其必须在制造和存储的条件下稳定且必须预防微生物(例如细菌和真菌)的污染作用。载体可为溶剂或分散介质,含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、其合适的混合物和植物油。

[0350] 任何合适的施用途径均可用于为哺乳动物(尤其人类)提供有效剂量的本发明的化合物。例如,可采用口服、经直肠、局部、肠胃外(包括静脉内)、经眼、经肺、经鼻,和类似物。剂型包括片剂、糖锭、分散体、悬浮液、溶液、胶囊、乳膏、软膏、气雾剂,和类似物。本发明的化合物可口服或作为滴眼液施用。本发明的化合物还可口服施用。采用的活性成分的有效剂量可根据采用的特定化合物、施用模式、治疗中的病症和治疗中的病症的严重程度而

变化。此剂量可由所属领域的技术人员容易确定。

[0351] 本发明的化合物还可与另外活性成分,特定地说,与一种或多种在治疗如本文描述的疾患或疾病的任一者中显示有利效应的活性成分组合。本发明的化合物可与至少一种有效治疗与病毒感染相关联的疾病或疾患,优选与由疱疹病毒,例如特定地说由单纯疱疹病毒引起的病毒感染相关联的疾病或疾患的另一活性物质(抗病毒活性化合物)组合存在于组合物中(即组合疗法)。所述至少一种有效治疗与病毒感染相关联的疾病或疾患的另一活性物质(抗病毒活性化合物)优选选自由核苷药物,例如阿昔洛韦、伐昔洛韦、喷昔洛韦、更昔洛韦、泛昔洛韦和三氟尿苷,和化合物,例如膦甲酸和西多福韦(cidofovir)组成的群组。

[0352] 因此,本发明进一步涉及一种药物组合物,其包含如本文描述的化合物中的一者或多者和至少一种药学上可接受的载体和/或赋形剂和/或至少一种有效治疗与病毒感染相关联的疾病或疾患的另一活性物质(抗病毒活性化合物)。

[0353] 新颖活性化合物可以已知方式转化为常规调配物,例如片剂、胶囊、糖衣锭、药丸、颗粒、气雾剂、糖浆、医药上合适的载体和溶剂。因此,治疗活性化合物在各情况下均应以总混合物的约0.1至90重量%的浓度,即以足以实现本文指示的剂量范围的量存在。

[0354] 调配物例如通过用溶剂和/或赋形剂扩展活性化合物制备,视需要使用乳化剂和/或分散剂,例如,若使用的稀释剂为水,那么可能视需要使用有机溶剂作为辅助溶剂。

[0355] 施用以常规方式进行,优选口服、肠胃外或局部,特定地说经舌或静脉内。

[0356] 在肠胃外施用的情况下,可采用使用合适的液体载体材料的活性化合物的溶液或悬浮液。

[0357] 一般来说,已证实在静脉内施用的情况下,施用体重的约0.001至20mg/kg,优选约0.01至10mg/kg的量来实现有效结果是有利的,和在口服施用的情况下,所述剂量是体重的约0.01至30mg/kg,优选0.1至20mg/kg。

[0358] 尽管如此,视需要,可有必要偏离本文提及的量,即取决于体重或施用途径的类型、个体对药剂的反应、其调配方式和施用发生的时间或间隔。因此,在一些情况下,用低于上文提及的最小量进行即可足够,而在其它情况下,必须超过本文提及的上限。在以相对大量施用的情况下,可建议将此分为于一天中数次单独施用。

[0359] 实例

[0360] 基于本文中含有的教示和所属领域中已知的合成程序,本文描述的化合物可以数种方式制备。在下文描述的合成方法的描述中,应了解除非另有指示,否则所有建议的反应条件,包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后过程均可选择为所述反应的标准条件。有机合成领域的技术人员将了解,分子的各种部分上存在的官能团应可与建议的试剂和反应相容。所属领域的技术人员将显而易见不与所述反应条件相容的取代基,并因此指示替代方法。用于实例的起始材料可购买获得或通过标准方法自已知材料容易制备。

[0361] 经审慎考虑本文中鉴别为“中间物”的化合物中的至少一些是本发明的化合物。

[0362] 缩写:

[0363] AcOH 乙酸

[0364] ACN 乙腈

[0365] Boc_2O 二碳酸二叔丁酯

[0366] nBuLi 正丁基锂

[0367] DCM 二氯甲烷

[0368] DIAD 偶氮二甲酸二异丙酯

[0369] DIEA 二异丙基乙胺

[0370] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0371] DMSO 二甲基亚砜

[0372] DPPF 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁

[0373] EtOAc 乙酸乙酯

[0374] Et_3N 三乙胺

[0375] HATU 六氟磷酸盐氮杂苯并三唑四甲基脲鎓

[0376] h、hr 小时

[0377] HPLC 高效液相色谱术

[0378] LCMS 液相色谱术-质谱术

[0379] MeOH 甲醇

[0380] NMO/NMMO N-甲基吗啉-N-氧化物

[0381] NBS N-溴琥珀酰亚胺

[0382] PE 石油醚

[0383] iPrOH 异丙醇

[0384] rt、r.t. 室温

[0385] SFC 超临界流体色谱术

[0386] TEA 三乙胺

[0387] TBAI 四丁基碘化铵

[0388] TBAB 四丁基溴化铵

[0389] TFA 三氟乙酸

[0390] THF 四氢呋喃

[0391] TLC 薄层色谱术

[0392] XPhos 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯

[0393] 下列LCMS方法已用于测定最终化合物:

[0394] 方法A:X-Bridge BEH C-18(3x50 mmx2.5 mm);流动相A:0.025%甲酸于H_2O中;B:CH_3CN;注射体积:2μL;流动速率:1.2mL/min,柱温度:50℃;梯度程序:于2.2min内2% B至98% B,保持3min,于3.2min,B浓度在2%下保持4min。

[0395] 方法B:X-select CSH 18(3x50 mmx2.5 mm);流动相A:0.025%甲酸于H_2O中;B:CH_3CN;注射体积:2μL;流动速率:1.2mL/min,柱温度:50℃;梯度程序:于2min内0% B至98% B,保持3min,于3.2min,B浓度在0%下保持4min。

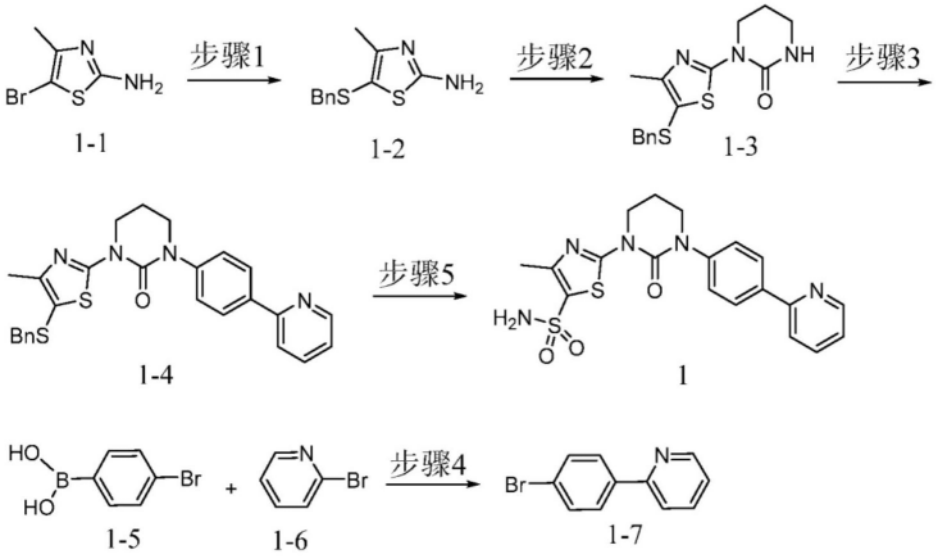
[0396] 方法C:X-select CSH 18(3x50 mmx2.5 mm);流动相A:0.05%甲酸于H_2O:CH_3CN(95:5)中;B:0.05%甲酸于CH_3CN中;注射体积:2μL;流动速率:1.2mL/min,柱温度:50℃;梯度程序:于2min内0% B至98% B,保持3min,于3.2min,B浓度在0%下保持4min。

[0397] 方法D:X-select CSH C18(3x50 mmx2.5μm);流动相A:2mM于碳酸氢铵中;B:

CH_3CN;注射体积:2μL;流动速率:1.2mL/min,柱温度:50℃;梯度程序:于2min内0% B至98% B,保持3min,于3.2min,B浓度在0%下保持4min。

[0398] 方法E:X-select CSH 18(3x50 mmx2.5 mm);流动相A:0.05%甲酸于H_2O中;B:CH_3CN;注射体积:2μL;流动速率:1.5mL/min,柱温度:50℃;梯度程序:于1.5min内0% B至100% B,保持2.2min,于2.6min,B浓度在0%下保持3min。

[0399] 实例1.4-甲基-2-(2-氧代-3-(4-(吡啶-2-基)苯基)四氢嘧啶-1(2H)-基)噻唑-5-磺酰胺(1)

[0400] 

方案1

[0401] 步骤1.5-(苯甲硫基)-4-甲基噻唑-2-胺(1-2)的合成

[0402] 在0℃下将苯甲硫醇(15.8mL,134.70mmol)滴加至1-1(20g,103.62mmol)于乙醇(200mL)中的搅拌溶液。使所得反应混合物缓慢升温至室温并在80℃下搅拌3h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。将所得残余物溶解于EtOAc中并用水清洗有机层。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗产物通过CombiFlash色谱术(用10至20% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈深棕色粘稠固体的1-2(25g,93.9%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{11}H_{12}N_2S_2$计算值:236.04;实测值:236.95$[M+1]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.35-7.17(m,3H),7.12(dd,J=1.6,7.8Hz,2H),7.06(s,2H),3.77(s,2H),1.73(s,3H)ppm。

[0403] 步骤2.1-(5-(苯甲硫基)-4-甲基噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(1-3)的合成

[0404] 在65℃下将1-氯-3-异氰酸丙烷(1.29g,10.847mmol)和化合物1-2(2g,8.474mmol)于THF(100mL)中的混合物加热7h。将TBAI(0.15g,0.423mmol)和K_2CO_3(1.43g,11.016mmol)逐份添加至所得溶液同时维持相同温度并在65℃下继续搅拌16h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用60至70% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的1-3(1.3g,48.1%)。TLC:70% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{15}H_{17}N_3OS_2$计算值:319.08;实测值:320.10$[M+1]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.45(br s,1H),7.30 -7.20(m,3H),7.19-7.03(m,2H),3.93(t,J=5.6Hz,2H),3.84(s,2H),3.23-3.17(m,2H),1.89(s,3H)ppm。

[0405] 步骤3.1-(5-(苯甲硫基)-4-甲基噻唑-2-基)-3-(4-(吡啶-2-基)苯基)四氢嘧啶-

2(1H)-酮(1-4)的合成

[0406] 向1-3(0.8g,2.50mmol)于1,4-二噁烷(12mL)中的搅拌溶液添加化合物1-7(0.6g,2.75mmol)、K_2CO_3(0.7g,5.00mmol)和1,2-二甲基乙二胺(0.11g,1.25mmol)。在氮下将所述反应混合物吹扫10min。然后在氮气氛下添加CuI(0.095g,0.50mmol)。在100℃下将所述反应混合物加热16h。使所述反应混合物滤过Celite床并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取,其用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过反相CombiFlash色谱术(用25% ACN于0.01M HCOOH中于水中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的1-4(0.5g,42.3%)。TLC:80% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{26}H_{24}N_4OS_2$计算值:472.14;实测值:473.2$[M+1]^+$。

[0407] 步骤4.2-(4-溴苯基)吡啶(1-7)的合成

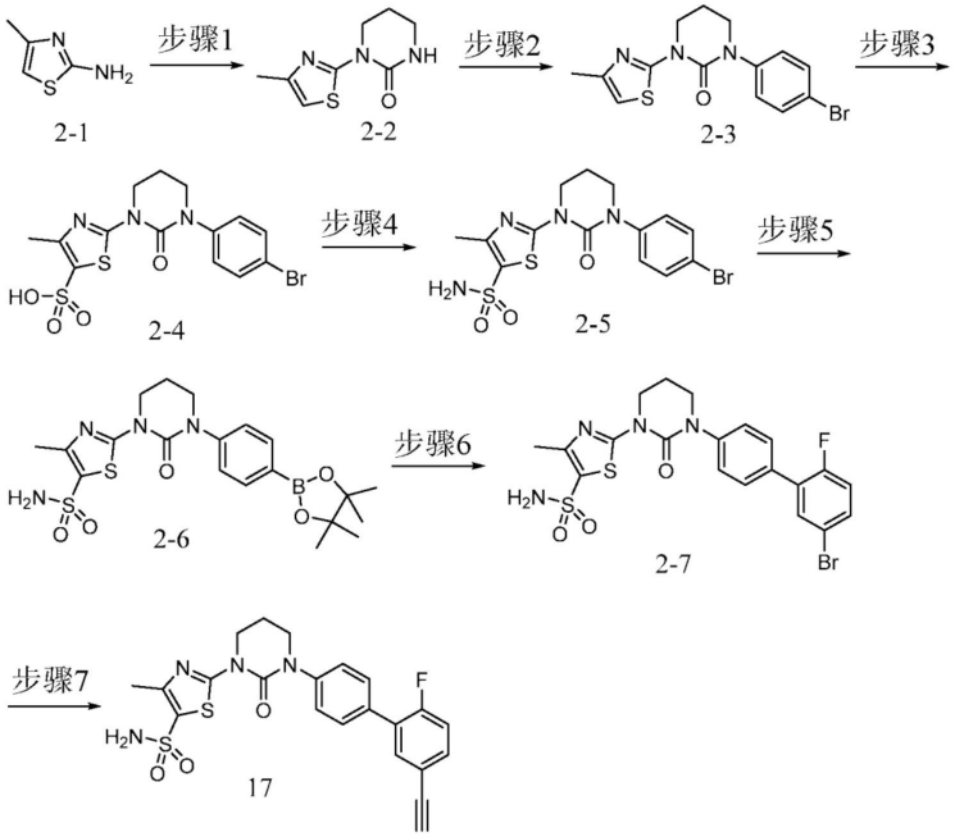
[0408] 向2-溴吡啶1-6(3g,18.987mmol)于甲苯:H_2O:EtOH(1:1:0.2,150mL)中的搅拌溶液添加(4-溴苯基)硼酸1-5(4.9g,24.683mmol)和Na_2CO_3(14.90g,140.50mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加$Pd(PPh_3)_4$(0.66g,0.576mmol)。在100℃下将所述反应混合物加热16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,滤过Celite垫并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用20至30% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的1-7(2g,45%)。TLC:30% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{11}H_8BrN$计算值:232.98;实测值:235.98$[M+2]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ 8.69(d,J=4.8Hz,1H),7.92-7.84(m,2H),7.80-7.73(m,1H),7.73-7.69(m,1H),7.63-7.57(m,2H),7.30-7.23(m,1H)ppm。

[0409] 步骤5.4-甲基-2-(2-氧代-3-(4-(吡啶-2-基)苯基)四氢嘧啶-1(2H)-基)噻唑-5-磺酰胺(1)的合成

[0410] 向1-4(0.3g,0.635mmol)于AcOH/H_2O(2.8/0.15mL)中的搅拌溶液添加NCS(0.31g,2.38mmol),并在室温下将所述反应混合物搅拌15min。在所述反应完成后(通过TLC监测),在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。将残余物溶解于THF(5mL)中并添加氨水(3mL)同时在室温下再继续搅拌4h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。将残余物溶解于DCM中并用水清洗有机层。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过反相CombiFlash色谱术(用10% ACN于0.01M HCOOH中于水中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的1(26mg,9.5%)。TLC:100% EtOAc(R_f:0.5)。

[0411] 实例2.2-(3-(5'-乙炔基-2'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(17)

[0412]



方案2

[0413] 步骤1.1-(4-甲基噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(2-2)的合成

[0414] 在70℃下将2-1(10g,87.71mmol)和1-氯-3-异氰酸丙烷(15.5g,131.57mmol)于THF(150mL)中的混合物加热6h。向所得溶液逐份添加TBAB(1.4g,4.38mmol)和K_2CO_3(15.73g,114.02mmol),维持相同温度并在70℃下继续搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用60至70% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的2-2(10g,57.6%)。TLC:70% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_8H_{11}N_3OS$计算值:197.06;实测值:198.17$[M+1]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.30(s,1H),6.60(s,1H),3.99(t,J=5.4Hz,2H),3.20-3.19(m,2H),2.28(s,3H),1.99-1.89(m,2H)ppm。

[0415] 步骤2.1-(4-溴苯基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(2-3)的合成

[0416] 向2-2(5g,25.25mmol)于1,4-二噁烷(200mL)中的搅拌溶液添加1-溴-4-碘苯(14g,50.5mmol)、K_2CO_3(6.9g,50.5mmol)和1,2-二甲基乙二胺(1g,12.62mmol),在氮下将所述反应混合物吹扫10min,在氮气氛下添加CuI(0.95g,5.05mmol)。在100℃下将所述反应混合物加热16h。使所述反应混合物滤过Celite床并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用50至70% EtOAc于庚烷中)纯化以提供呈灰白色固体的2-3(2.5g,28.4%)。TLC:60% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{14}H_{14}BrN_3OS$计算值:351.00;实测值:354.09$[M+2]^+$。

[0417] 步骤3.2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(2-4)

的合成

[0418] 在0℃下于惰性气氛中向2-3(2g,5.68mmol)于无水DCM(20mL)中的搅拌溶液添加氯磺酸(1.3g,11.363mmol)和将所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用冰冷的水淬灭并搅拌5至10min。通过过滤收集沉淀出的固体并于真空中干燥以提供呈灰白色固体的2-4(2g,81.9%)。TLC:5%MeOH/DCM(R_f:0.5),其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。MS(ESI):针对$C_{14}H_{14}BrN_3O_4S_2$计算值:430.96;实测值:434.00$[M+2]^+$。

[0419] 步骤4.2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(2-5)的合成

[0420] 使2-4(1g,2.315mmol)和$POCl_3$(10mL)的混合物在100℃搅拌12h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。将残余物溶解于THF(10mL)中并在0℃添加氨水(20mL)同时在室温再继续搅拌4h。所述反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用30至40% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化,提供呈灰白色固体的2-5(0.8g,80.8%)。TLC:50%EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{14}H_{15}BrN_4O_3S_2$计算值:429.98;实测值:431.1$[M+1]^+$。

[0421] 步骤5.4-甲基-2-(2-氧代-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基)四氢嘧啶-1(2H)-基)噻唑-5-磺酰胺(2-6)的合成

[0422] 向2-5(0.6g,1.392mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌溶液添加双(频哪醇)二硼烷(0.53g,2.088mmol)和KOAc(0.27g,2.784mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加$PdCl_2$(dppf)(0.1g,0.14mmol)。将所述反应混合物在120℃加热16h。在所述反应完成(通过TLC监测)后,将所述反应混合物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用30至40% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化,提供呈灰白色固体的2-6(0.8g,80.8%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{20}H_{27}BN_4O_5S_2$计算值:478.15;实测值:479.2$[M+1]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.70(d,J=7.8Hz,2H),7.55(s,2H),7.42-7.38(m,2H),4.17-4.09(m,2H),3.82-3.74(m,2H),2.44(s,3H),2.26-2.15(m,2H),1.30(s,9H)ppm。

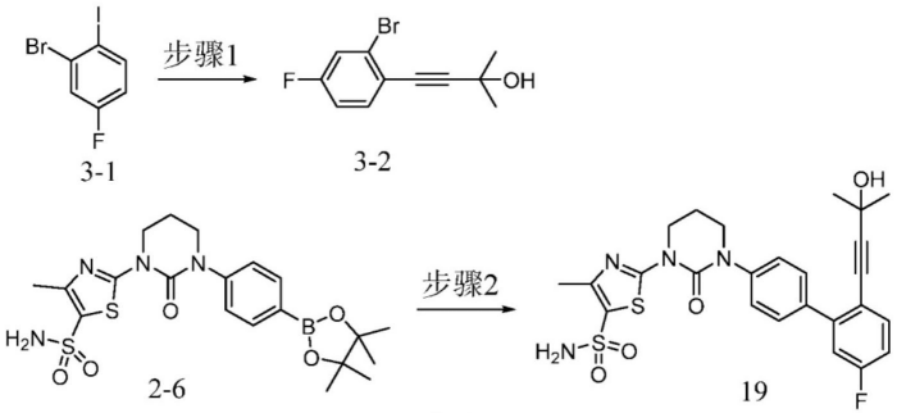
[0423] 步骤6.2-(3-(5'-溴-2'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(2-7)的合成

[0424] 向2-6(0.4g,0.836mmol)于1,4-二噁烷和水(16:4mL)中的搅拌溶液添加4-溴-1-氟-2-碘苯(0.25g,0.836mmol)和Na_2CO_3(0.17g,1.673mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加Pd(dppf)Cl_2(61mg,0.083mmol)并将所述反应混合物在100℃加热12h。在所述反应完成(通过TLC监测)后,将所述反应混合物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用30至40% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化,提供呈灰白色固体的2-7(0.2g,45.5%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{20}H_{18}BrFN_4O_3S_2$计算值:524.00;实测值:525.00$[M+1]^+$。

[0425] 步骤7.2-(3-(5'-乙炔基-2'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(17)的合成

[0426] 向2-7(0.1g,0.190mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液添加三乙胺(0.1mL,0.571mmol)和CuI(4mg,0.019mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(27mg,0.038mmol)和乙炔基三甲基硅烷(56mg,0.571mmol)和然后在120℃下将所述反应混合物加热12h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的17(5mg,5.61%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0427] 实例3.2-(3-(5'-氟-2'-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(19)

[0428] 

方案3

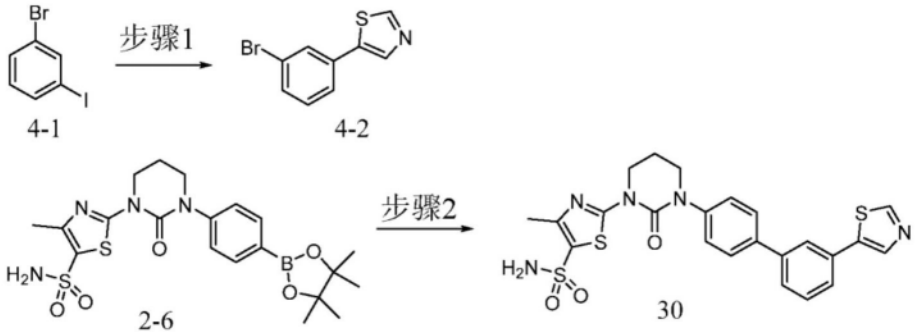
[0429] 步骤1.4-(2-溴-4-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(3-2)的合成

[0430] 向化合物3-1(1g,3.323mmol)于DIPEA(10mL)中的搅拌溶液添加2-甲基丁-3-炔-2-醇(0.49g,4.984mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下向此所得反应混合物添加CuI(63mg,0.332mmol)和$Pd(dppf)Cl_2$(0.11g,0.166mmol)。在室温下将所述反应混合物搅拌16h。使所述反应混合物滤过Celite床并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用5至10% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈棕色油3-2(0.8g,94.1%)。TLC:10% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0431] 步骤2.2-(3-(5'-氟-2'-(3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(19)的合成

[0432] 向2-6(0.2g,0.418mmol)于1,4-二噁烷:水(4:1,10mL)中的搅拌溶液添加4-(2-溴-4-氟苯基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇(0.1g,0.418mmol),接着添加Na_2CO_3(88mg,0.836mmol)并在氮下将所得反应混合物吹扫20min。在氮气氛下向此所得反应混合物添加$Pd(dppf)Cl_2$(30mg,0.0418mmol)并在100℃下将所述反应混合物加热16h。使所述反应混合物滤过Celite床并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的19(10mg,4.5%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0433] 实例4.4-甲基-2-(2-氧代-3-(3'-(噻唑-5-基)-[1,1'-联苯]-4-基)四氢嘧啶-1(2H)-基)噻唑-5-磺酰胺(30)



[0434]

方案4

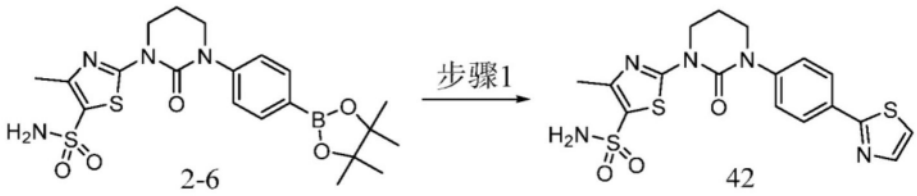
[0435] 步骤1.2-(3-溴苯基)噻唑(4-2)的合成

[0436] 向4-1(1g,6.097mmol)于1,4-二噁烷:水(4:1,15mL)中的搅拌溶液添加(3-溴苯基)硼酸(1.34g,6.707mmol),接着添加K_3PO_4(3.18g,15.242mmol)并在氮下将所得反应混合物吹扫20min。在氮气氛下向此所得反应混合物添加Pd(dppf)Cl_2(0.445g,0.6097mmol)并在100℃下将所述反应混合物加热16h。使所述反应混合物滤过Celite床并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗产物通过CombiFlash色谱术(用2至3% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的4-2(0.2g,13.7%)。TLC:10% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0437] 步骤2.4-甲基-2-(2-氧代-3-(3'-(噻唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)四氢嘧啶-1(2H)-基)噻唑-5-磺酰胺(30)的合成

[0438] 向8(0.2g,0.418mmol)于1,4-二噁烷:水(4:1,10mL)中的搅拌溶液添加2-(3-溴苯基)噻唑(0.1g,0.418mmol),接着添加K_3PO_4(0.221g,1.04mmol)并在氮下将所得反应混合物吹扫20min。在氮气氛下向此所得反应混合物添加Pd(dppf)Cl_2(30.6mg,0.041mmol)并在100℃下将所述反应混合物加热16h。使所述反应混合物滤过Celite床并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的30(14mg,6.5%)。TLC:80% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0439] 实例5.4-甲基-2-(2-氧代-3-(4-(噻唑-2-基)苯基)四氢嘧啶-1(2H)-基)噻唑-5-磺酰胺(42)



[0440]

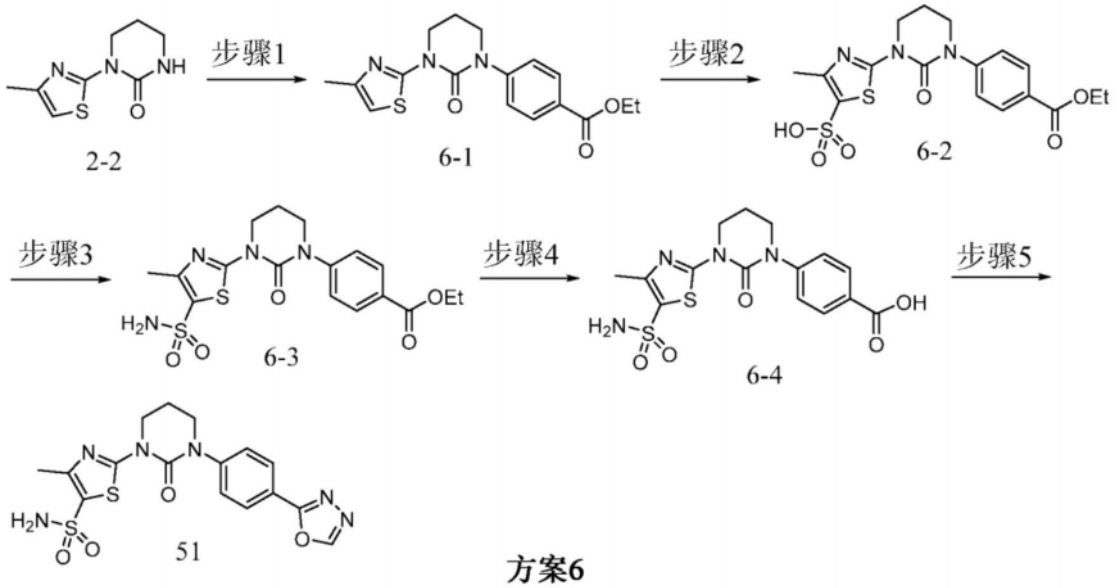
方案5

[0441] 步骤1.4-甲基-2-(2-氧代-3-(4-(噻唑-2-基)苯基)四氢嘧啶-1(2H)-基)噻唑-5-磺酰胺(42)的合成

[0442] 向2-6(0.15g,0.313mmol)于1,4-二噁烷和水(8:2mL)中的搅拌溶液添加2-溴噻唑(0.1g,0.626mmol)和K_3PO_4(0.13g,0.626mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加Pd(dppf)Cl_2(23mg,0.0313mmol)。在100℃下将所述反应混合物加热16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc萃取,然

后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的42(20mg,15.4%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0443] 实例6.2-(3-(4-(苯并[d]噻唑-4-基)苯基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(51)

[0444] 

方案6

[0445] 步骤1.4-(3-(4-甲基噻唑-2-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯甲酸乙酯(6-1)的合成

[0446] 向2-2(3.1g,15.656mmol)于1,4-二噁烷(100mL)中的搅拌溶液添加4-碘苯甲酸乙酯(4.3g,15.656mmol)、K_2CO_3(4.3g,3.131mmol)和1,2-二甲基乙二胺(0.7g,1.269mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。随后在氮气氛下向此所得反应混合物添加CuI(0.6g,3.131mmol)并在100℃下将所得反应混合物加热24h。在所述反应完成后,使所述反应混合物滤过Celite床并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用50至70% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的6-1(3g,57.6%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{17}H_{19}N_3O_3S$计算值:345.1;实测值:346.1$[M+1]^+$。

[0447] 步骤2.2-(3-(4-(乙氧基羰基)苯基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(6-2)的合成

[0448] 在0℃下于惰性气氛中向6-1(3g,8.695mmol)于无水DCM(50mL)中的搅拌溶液添加氯磺酸(2g,17.39mmol)并使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用冰冷的水淬灭并搅拌5至10min。通过过滤收集获得的沉淀出的固体并于真空中干燥以提供呈灰白色固体的6-2(3g,粗)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5),其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。MS(ESI):针对$C_{17}H_{19}N_3O_6S_2$计算值:425.1;实测值:426.1$[M+1]^+$。

[0449] 步骤3.4-(3-(4-甲基-5-胺磺酰基噻唑-2-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯甲酸乙酯(6-3)的合成

[0450] 容许在100℃下将6-2(0.5g,1.176mmol)和$POCl_3$(5mL)的混合物搅拌16h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。将残余物溶解于THF(5mL)中并在0℃下添加氨水(8mL)同

时在室温下再继续搅拌4h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用冰冷的水淬灭并搅拌5至10min。通过过滤收集获得的沉淀出的固体并于真空中干燥以提供呈灰白色固体的6-3(0.3g,粗)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5),其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。MS(ESI):针对$C_{17}H_{20}N_4O_5S_2$计算值:424.09;实测值:424.92$[M+1]^+$。

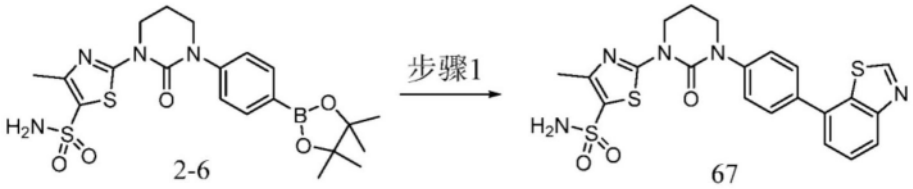
[0451] 步骤4.4-(3-(4-甲基-5-胺磺酰基噻唑-2-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯甲酸(6-4)的合成

[0452] 在0℃下向6-3(0.2g,0.471mmol)于THF:MeOH:H_2O(8:1:1mL)中的搅拌溶液逐份添加单水合氢氧化锂(39mg,0.943mmol)。使所得反应混合物缓慢升温至室温并容许搅拌3h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。残余物用饱和$KHSO_4$溶液处理并通过过滤收集获得的沉淀出的固体和于真空中干燥以提供呈灰白色固体的6-4(0.2g,粗),其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5);MS(ESI):针对$C_{15}H_{16}N_4O_5S_2$计算值:396.06;实测值:397.2$[M+1]^+$。

[0453] 步骤5.2-(3-(4-(1,3,4-恶二唑-2-基)苯基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(51)的合成

[0454] 向6-4(0.2g,0.505mmol)于DCM/EtOH(10/10mL)中的搅拌溶液添加(N-异氰基亚氨基)三苯基膦烷(0.30g,1.010mmol)并容许在室温下将所得反应混合物搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所得反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的51(36mg,16.9%)。

[0455] 实例7.2-(3-(4-(苯并[d]噻唑-7-基)苯基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(67)

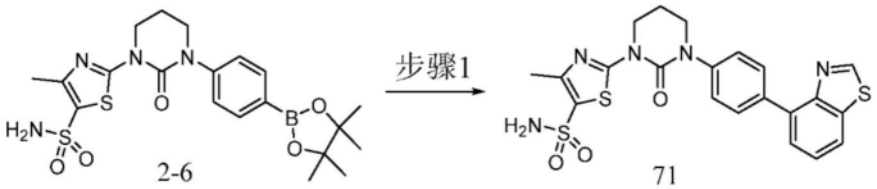
[0456] 

方案7

[0457] 步骤1.2-(3-(4-(苯并[d]噻唑-7-基)苯基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(67)的合成

[0458] 向2-6(0.2g,0.418mmol)于1,4-二噁烷和水(5/0.5mL)中的搅拌溶液添加7-溴苯并[d]噻唑(0.18g,0.836mmol),接着添加K_2CO_3(0.17g,0.836mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下向此所得溶液添加Pd(dppf)Cl_2(30mg,0.041mmol)并在120℃下将所述反应混合物加热16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的67(10mg,5%)。TLC:60% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0459] 实例8.2-(3-(4-(苯并[d]噻唑-4-基)苯基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(71)

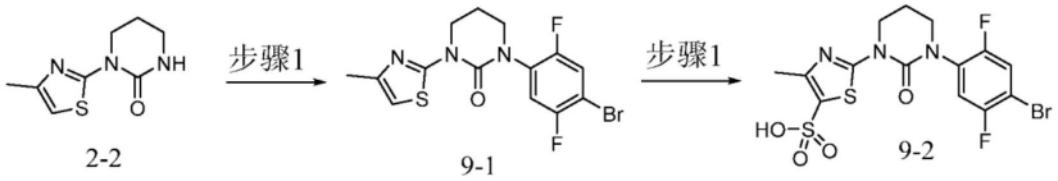
[0460] 

方案8

[0461] 步骤1.2-(3-(4-(苯并[d]噻唑-4-基)苯基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(71)的合成

[0462] 向2-6(0.2g,0.418mmol)于1,4-二噁烷和水(4:1,10mL)中的搅拌溶液添加4-溴苯并[d]噻唑(0.13g,0.627mmol)和Na_2CO_3(88mg,0.836mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下向此所得溶液添加Pd(dppf)Cl_2(30mg,0.0406mmol)并在100℃下将所述反应混合物加热12h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的71(30mg,15%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0463] 实例9.2-(3-(2,5-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(99)

[0464] 



方案9

[0465] 步骤1.1-(4-溴-2,5-二氟苯基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(9-1)的合成

[0466] 向2-2(1.5g,7.614mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的搅拌溶液添加1,4-二溴-2,5-二氟苯(3.10g,11.42mmol)、K_2CO_3(2.1g,15.228mmol)和1,2-二甲基乙二胺(0.27g,3.045mmol),在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下向此所得反应混合物添加CuI(0.3g,1.522mmol)。在120℃下将所述反应混合物加热24h。使所述反应混合物滤过Celite®545床并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用50至70% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的9-1(0.8g,27.1%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{14}H_{12}BrF_2N_3OS$计算值:386.99;实测值:390.0$[M+2]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.86(dd,J=6.4,9.3Hz,1H),7.67(d,J=2.4Hz,1H),6.72(s,1H),4.16(t,J=5.9Hz,2H),3.69(t,J=5.4Hz,2H),2.25(s,3H),2.23-2.17(m,2H)ppm。

[0467] 步骤2.2-(3-(4-溴-2,5-二氟苯基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(9-2)的合成

[0468] 在0℃下于惰性气氛中向9-1(0.89g,2.294mmol)于无水DCM(20mL)中的搅拌溶液添加氯磺酸(0.38g,5.734mmol)且使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌12h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用冰冷的水淬灭并搅拌5至10min。通过过滤收集获得的沉淀出的固体并于真空中干燥以提供呈灰白色固体的9-2(0.75g,粗)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5),其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。MS(ESI):针对$C_{14}H_{12}BrF_2N_3O_4S_2$计算值:466.94;实测值:469.85$[M+2]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ7.87(t,J=7.1Hz,1H),7.69(t,J=7.1Hz,1H),5.79(br.s,1H),4.22-3.98(m,2H),3.73-3.59(m.2H).2.32(s,3H),2.27-2.09(m,2H)ppm。

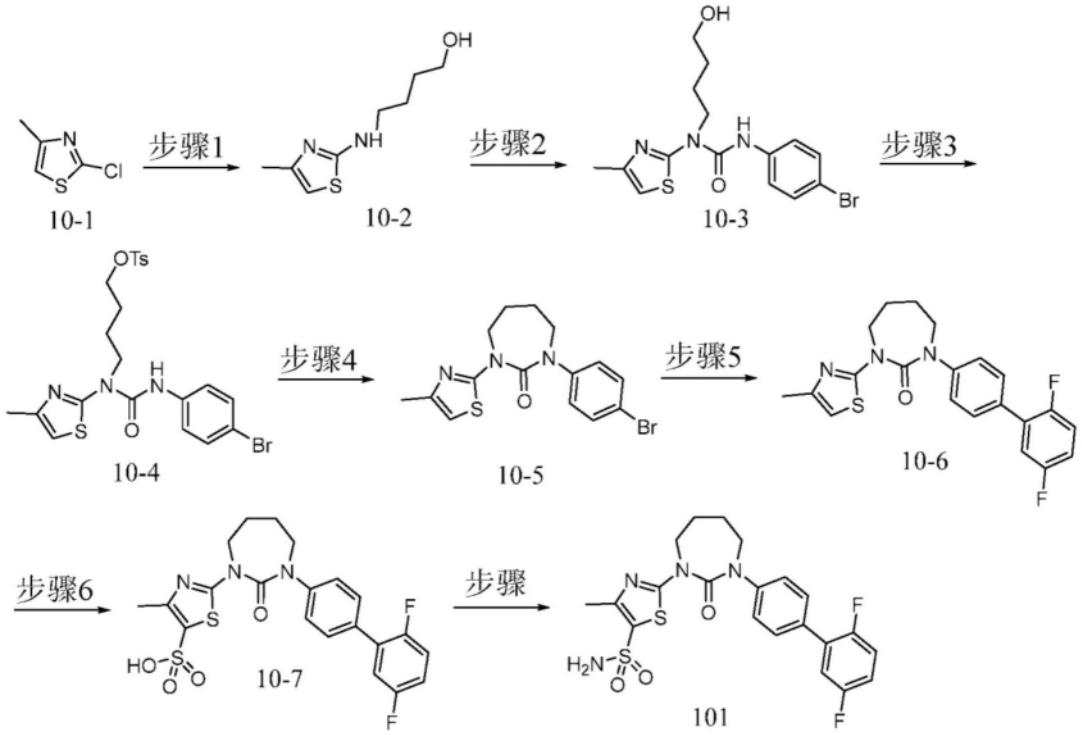
[0469] 步骤3.2-(3-(4-溴-2,5-二氟苯基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(9-3)的合成

[0470] 容许在100℃下将9-2(1g,2.136mmol)和$POCl_3$(10mL)的混合物搅拌12h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。将残余物溶解于THF(5mL)中并在0℃下添加氨水(5mL)同时在室温下再继续搅拌2h。所述反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用30至40% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的9-3(0.8g,80.8%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{14}H_{13}BrF_2N_4O_3S_2$计算值:465.96;实测值:467.0$[M+1]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ7.93-7.85(m,1H),7.70(t,J=7.8Hz,1H),7.57(br.s,2H),4.21-4.12(m,2H),3.77-3.67(m,2H),2.44(s,3H),2.27-2.17(m,2H)ppm。

[0471] 步骤4.2-(3-(2,5-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(99)的合成

[0472] 向9-3(0.2g,0.428mmol)于1,4-二噁烷和水(4:1mL)中的搅拌溶液添加苯基硼酸(78mg,0.642mmol)和Na_2CO_3(90mg,0.856mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加Pd(dppf)Cl_2(31mg,0.043mmol)。在110℃下将所述反应混合物加热12h。使所述反应混合物滤过Celite床并用乙酸乙酯清洗,在减压下浓缩所得滤液。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用80至90% EtOAc于庚烷中)纯化以提供呈灰白色固体的99(0.12g,60.6%)。TLC:30% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0473] 实例10.2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,3-二氮杂环庚烷-1-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(101)

[0474] 

方案10

[0475] 步骤1.4-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)丁-1-醇(10-2)的合成

[0476] 向10-1(5g,37.593mmol)于DMSO(50mL)中的搅拌溶液添加K_2CO_3(7.78g,56.390mmol)、4-氨基丁-1-醇(6.66g,75.186mmol),接着添加CuI(0.71g,3.759mmol)。在100℃下将所得反应混合物加热12h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,滤过Celite®545垫并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗产物通过CombiFlash柱色谱术[用20至30% EtOAc于庚烷中洗脱]纯化以提供呈浅棕色油的10-2(4g,28.7%)。TLC:20% EtOAc/庚烷(R_f:0.2)。MS(ESI):针对$C_8H_{14}N_2OS$计算值:186.27;实测值:187.0[M+1]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.37(br s,1H),6.10(s,1H),4.40(t,J=4.6Hz,1H),3.45-3.35(m,2H),3.21-3.09(m,2H),2.07(s,3H),1.60-1.41(m,4H)ppm。

[0477] 步骤2.3-(4-溴苯基)-1-(4-羟基丁基)-1-(4-甲基噻唑-2-基)尿素(10-3)的合成

[0478] 向10-2(1.5g,8.064mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的搅拌溶液添加化合物1-溴-4-异氰酸基苯(1.6g,8.064mmol)。容许在室温下将所得反应混合物搅拌12h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗产物通过CombiFlash柱色谱术[用30至40% EtOAc于庚烷中洗脱]纯化以提供呈灰白色固体的10-3(1.1g,38.8%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.2)。MS(ESI):针对$C_{15}H_{18}BrN_3O_2S$计算值:383.03;实测值:386[M+2]$^+$。

[0479] 步骤3.4-甲基苯磺酸4-(3-(4-溴苯基)-1-(4-甲基噻唑-2-基)脲基)丁酯(10-4)的合成

[0480] 在0℃下向10-3(1.0g,2.604mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液添加三乙胺(0.55mL,3.906mmol),接着添加对甲苯磺酰氯(0.6g,3.125mmol)。使所得反应混合物缓慢升温至室温并容许搅拌12h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用水稀释

并用DCM萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。粗产物通过CombiFlash柱色谱术[用30至40% EtOAc于庚烷中洗脱]纯化以提供呈灰白色固体的10-4(1g,71.4%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{22}H_{24}BrN_3O_4S_2$计算值:537.04;实测值:538.14$[M+1]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.05(s,1H),7.75(d,J=8.3Hz,2H),7.55-7.46(m,4H),7.46-7.41(m,2H),6.78(s,1H),4.15-4.03(m,4H),2.39(s,3H),2.27(s,3H),1.66-1.58(m,4H)ppm。

[0481] 步骤4.1-(4-溴苯基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)-1,3-二氮杂环庚烷-2-酮(10-5)的合成

[0482] 在0℃下在氮气氛下向10-4(1g,1.858mmol)于无水DMF(10mL)中的搅拌溶液以小部分添加NaH(60%w/w于矿物油中,0.134g,2.788mmol)且使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌4h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用冰冷的水淬灭并搅拌15min。通过过滤收集获得的沉淀固体并于真空中干燥以提供呈灰白色固体的10-5(0.6g,88.2%)。TLC:30% EtOAc/庚烷(R_f:0.5),其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。MS(ESI):针对$C_{15}H_{16}BrN_3OS$计算值:365.02;实测值:368$[M+2]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.55(d,J=8.8Hz,2H),7.31(d,J=8.8Hz,2H),6.66(s,1H),4.24-4.16(m,2H),3.73-3.64(m,2H),2.24(s,3H),1.96-1.86(m,2H),1.84-1.74(m,2H)ppm。

[0483] 步骤5.1-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)-1,3-二氮杂环庚烷-2-酮(10-6)的合成

[0484] 向10-5(0.6g,1.639mmol)于1,4-二噁烷:H_2O(4:1、20mL)中的搅拌溶液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(0.38g,2.46mmol)和Cs_2CO_3(1g,3.278mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.12g,3.278mmol)。在100℃下将所述反应混合物加热12h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,滤过Celite垫并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用0至30%EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈黄色固体的10-6(0.6g,92.3%)。TLC:30%EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{21}H_{19}F_2N_3OS$计算值:399.12;实测值:400.05$[M+1]^+$。^1HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.60(d,J=7.8Hz,2H),7.47(d,J=7.8Hz,3H),7.44-7.34(m,1H),7.34-7.19(m,1H),6.69(s,1H),4.28-4.20(m,2H),3.82-3.75(m,2H),2.26(s,3H),2.00-1.90(m,2H),1.87-1.77(m,2H)ppm。

[0485] 步骤6.2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,3-二氮杂环庚烷-1-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(10-7)的合成

[0486] 在-5℃下于惰性气氛中向10-6(0.3g,0.751mmol)于无水DCM(10mL)中的搅拌溶液添加氯磺酸(0.15mL,2.255mmol)且使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌12h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用冰冷的水淬灭并搅拌5至10min。通过过滤收集获得的沉淀出的固体并于真空中干燥以提供呈灰白色固体的10-7(0.6g,88.2%),其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。TLC:30% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{21}H_{19}F_2N_3O_4S_2$计算值:479.08;实测值:480.21$[M+1]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.60(d,J=7.8Hz,2H),7.48(d,J=8.3Hz,3H),7.44-7.33(m,1H),7.33-7.19(m,1H),6.10(br s,1H),4.23-4.13(m,2H),3.82-3.73(m,2H),2.34(s,3H),2.00-1.89(m,2H),1.88-1.75(m,

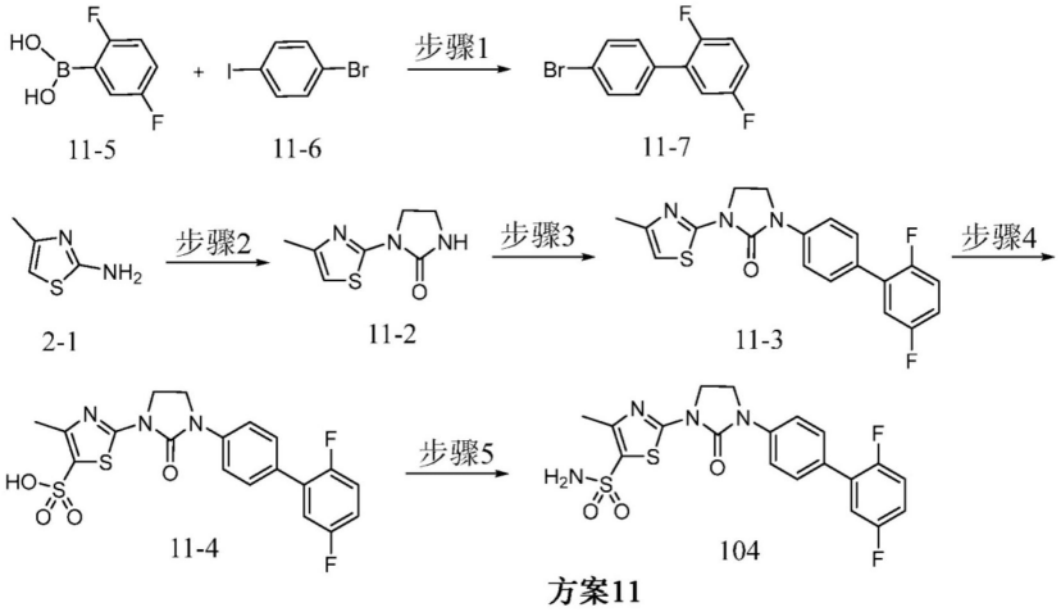
2H)ppm。

[0487] 步骤7.2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,3-二氮杂环庚烷-1-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(101)的合成

[0488] 在-10℃下于惰性气氛中向2-7(0.2g,0.417mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液添加草酰氯(0.1mL,1.252mmol),接着添加DMF(催化剂)。使所得反应混合物缓慢升温至室温并容许在60℃下搅拌2h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。将所得残余物溶解于THF(5mL)中并在0℃下添加氨水(5mL)同时在室温下再继续搅拌1h。所述反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用30至40% EtOAc于庚烷中洗脱),接着制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的101(40mg,20%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0489] 实例11.2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(104)

[0490]



方案11

[0491] 步骤1.4'-溴-2,5-二氟-1,1'-联苯(11-7)的合成

[0492] 向11-6(5g,17.674mmol)于1,4-二噁烷/H_2O(50mL/5mL)中的搅拌溶液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(11-5)(3.07g,19.441mmol)和K_3PO_4(7.5g,35.348mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加$PdCl_2$(dppf)(1.29g,1.767mmol)。在80℃下将所述反应混合物加热1h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,滤过Celite®545垫并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用100%庚烷洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的11-7(2.3g,48.6%)。TLC:100%庚烷(R_f:0.5)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.58(d,J=8.3Hz,2H),7.40(d,J=7.3Hz,2H),7.15-7.06(m,2H),7.05-6.97(m,1H)ppm。

[0493] 步骤2.1-(4-甲基噻唑-2-基)咪唑烷-2-酮(11-2)的合成

[0494] 在65℃下将2-1(5g,43.859mmol)和1-氯-2-异氰酸基乙烷(6.9g,65.79mmol)于THF(100mL)中的混合物加热5h。向此所得溶液逐份添加TBAB(0.7g,2.192mmol)和K_2CO_3(12.10g,87.718mmol),维持相同温度并在65℃下继续搅拌16h。所述反应混合物用水稀释

并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用60至70% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的11-2(6g,75%)。TLC:70% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_7H_9N_3OS$计算值:183.05;实测值:184.00$[M+1]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.52(br s,1H),6.65(s,1H),4.00(t,J=7.8Hz,2H),3.48(t,J=8.1Hz,2H),2.21(s,3H)ppm。

[0495] 步骤3.1-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)咪唑烷-2-酮(11-3)的合成

[0496] 向11-2(2g,10.752mmol)于1,4-二噁烷(50mL)中的搅拌溶液添加11-7(5.7g,21.505mmol)、K_2CO_3(2.96g,21.505mmol)和1,2-二甲基乙二胺(0.47g,5.376mmol)。在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下向此所得反应混合物添加CuI(0.4g,2.150mmol)。在100℃下将所述反应混合物加热16h。使所述反应混合物滤过Celite床并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用50至70% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的11-3(0.35g,17.5%)。TLC:60%EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{19}H_{15}F_2N_3OS$计算值:371.09;实测值:372.35$[M+1]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.77(d,J=8.3Hz,2H),7.69-7.57(m,2H),7.49-7.30(m,2H),7.30-7.19(m,1H),6.79(s,1H),4.21-4.05(m,4H),2.28(s,3H)ppm。

[0497] 步骤4.2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(11-4)的合成

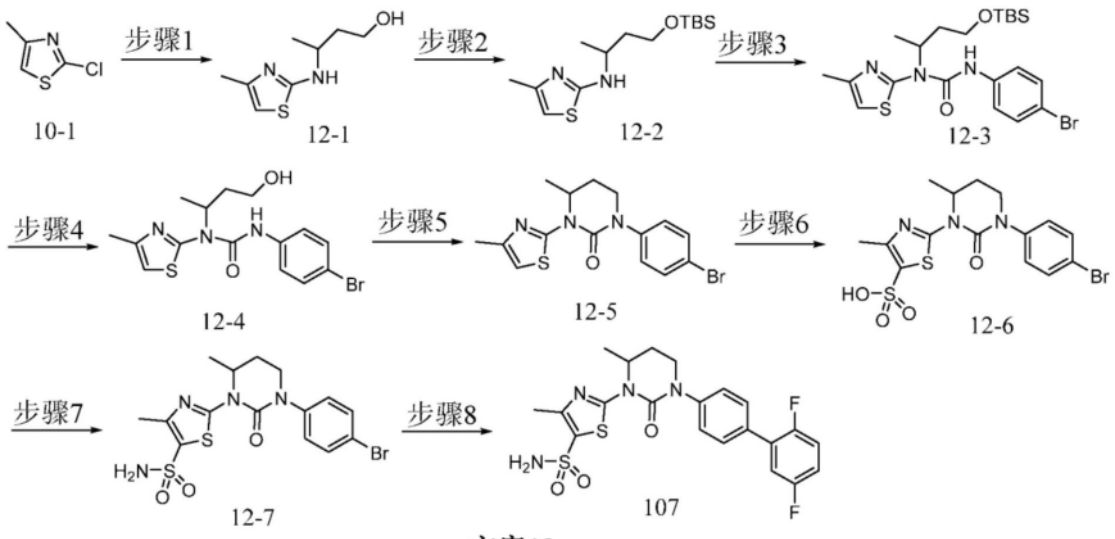
[0498] 在0℃下于惰性气氛中向11-3(0.3g,0.808mmol)于无水DCM(5mL)中的搅拌溶液添加氯磺酸(0.16mL,2.425mmol)且使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用冰冷的水淬灭并搅拌5至10min。通过过滤收集获得的沉淀出的固体并于真空中干燥以提供呈灰白色固体的11-4(0.2g,66.6%)。TLC:5% MeOH/DCM(R_f:0.5),其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[0499] 步骤5.2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(104)的合成

[0500] 在0℃下于惰性气氛中向11-4(0.2g,0.442mmol)于DCM(5mL)中的搅拌溶液添加草酰氯(0.1mL,1.327mmol),接着添加DMF(催化剂)。使所得反应混合物缓慢升温至室温并容许在50℃下搅拌2h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。将所得残余物溶解于THF(2mL)中并在0℃下添加氨水(5mL)同时在室温下再继续搅拌1h。所述反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用0至1% MeOH于DCM中洗脱),接着制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的104(8mg,4.2%)。

[0501] 实例12.2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-6-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(107)

[0502]



方案12

[0503] 步骤1.3-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)丁-1-醇(12-1)的合成

[0504] 向10-1(1g,7.518mmol)于DMSO(10mL)中的搅拌溶液添加3-氨基丁-1-醇(1.0g,11.278mmol),接着添加K_2CO_3(2.5g,18.795mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下向此所得反应混合物添加CuI(0.142g,0.751mmol)并在120℃下将所述反应混合物加热16h。使所述反应混合物滤过Celite床并用乙酸乙酯清洗。在减压下浓缩滤液。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用30至70% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的12-1(0.35g,25%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0505] 步骤2.N-(4-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丁-2-基)-4-甲基噻唑-2-胺(12-2)的合成

[0506] 在0℃下在氮气氛下向12-1(1.5g,8.064mmol)于无水DCM(20mL)中的搅拌溶液以小部分添加咪唑(1.09g,16.128mmol)并在相同温度下将所得反应混合物搅拌10至15min。在0℃下向此反应混合物添加叔丁基二甲基硅基氯化物(1.38g,8.870mmol)和然后使所述反应混合物缓慢升温至室温并搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),在减压下浓缩所述反应混合物。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用30至40% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈黄色油的12-2(1g,41.6%)。TLC:30% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0507] 步骤3.3-(4-溴苯基)-1-(4-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丁-2-基)-1-(4-甲基噻唑-2-基)尿素(12-3)的合成

[0508] 在0℃下于惰性气氛中向12-2(1g,3.333mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的搅拌溶液添加1-溴-4-异氰酸基苯(0.78g,4.00mmol)且使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌4h。在所述反应完成后(通过TLC监测),在减压下浓缩所述反应混合物。粗产物通过CombiFlash柱色谱术[用30至40% EtOAc于庚烷中洗脱]纯化以提供呈灰白色固体的12-3(1g,62.5%)。TLC:30% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0509] 步骤4.3-(4-溴苯基)-1-(4-羟基丁-2-基)-1-(4-甲基噻唑-2-基)尿素(12-4)的合成

[0510] 在0℃下在氮气氛下向12-3(1g,2.012mmol)于无水THF(5mL)中的搅拌溶液滴加四丁基氟化铵(于THF中的1M溶液,4.02mL,4.024mmol)。使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌4h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用冰冷的水淬灭并用EtOAc萃

取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用20至30% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈浅黄色油的12-4(0.5g,粗)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0511] 步骤5.1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(12-5)的合成

[0512] 在0℃下向12-4(0.5g,1.305mmol)于甲苯(5mL)中的搅拌溶液添加三苯基膦(0.68g,2.610mmol),接着添加DEAD(0.52g,2.61mmol)。使所得反应混合物缓慢升温至室温并在100℃下搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),在减压下浓缩所述反应混合物。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用20至30% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈浅黄色油的12-5(0.3g,62.8)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0513] 步骤6.2-(3-(4-溴苯基)-6-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(12-6)的合成

[0514] 在0℃下于惰性气氛中向12-5(0.3g,0.821mmol)于无水DCM(5mL)中的搅拌溶液添加氯磺酸(0.19g,1.643mmol),且使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。获得的粗残余物通过用乙醚研磨纯化。滤除获得的固体并于真空中干燥以提供呈灰白色固体的12-6(0.25g,粗),TLC:40% EtOAc/庚烷(R_f:0.3),其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

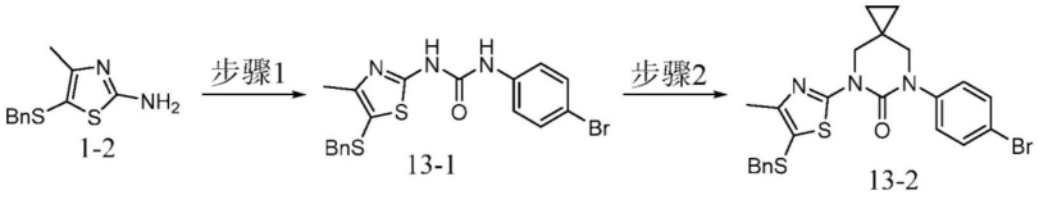
[0515] 步骤7.2-(3-(4-溴苯基)-6-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(12-7)的合成

[0516] 容许在80℃下将12-6(0.25g,0.327mmol)和$POCl_3$(3mL)的混合物搅拌12h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。将所得残余物溶解于THF(3mL)中并在0℃下添加氨水(5mL)同时在室温下再继续搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),在减压下浓缩所述反应混合物。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用40至50% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的12-7(0.15g,78%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

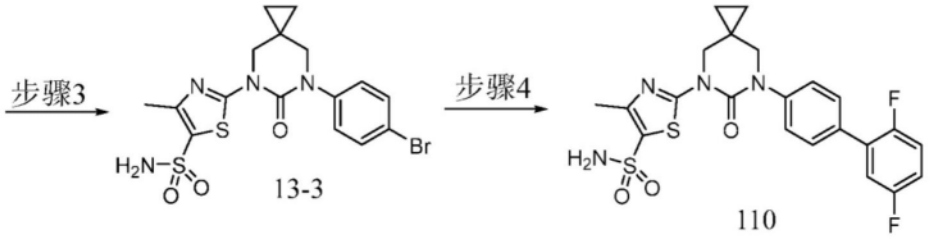
[0517] 步骤8.2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-6-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(107)的合成

[0518] 向12-7(0.15g,0.337mmol)于1,4-二噁烷:H_2O(4:1,10mL)中的搅拌溶液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(0.8g,0.506mmol)和K_3PO_4(0.143g,0.674mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加Pd(dppf)Cl_2(24.7mg,0.0337mmol)并在100℃下将所述反应混合物加热4h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,滤过Celite®545垫并用乙酸乙酯清洗。在减压下浓缩滤液。粗化合物通过CombiFlash色谱术,接着制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的107(90mg,55.9%)。TLC:50%EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0519] 实例13.2-(7-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-6-氧代-5,7-二氮杂螺[2.5]辛-5-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(110)



[0520]



方案13

[0521] 步骤1.1-(5-(苯甲硫基)-4-甲基噻唑-2-基)-3-(4-溴苯基)尿素(13-1)的合成

[0522] 在0℃下于惰性气氛中向1-2(2.5g,10.593mmol)于1,4-二噁烷(25mL)中的搅拌溶液添加1-溴-4-异氰酸基苯(2.08g,10.593mmol)且使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌4h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用冰冷的水淬灭并搅拌5至10min。通过过滤收集获得的沉淀出的固体并于真空中干燥以提供呈灰白色固体的13-1(2g,44.7%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5),其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.56(br s,1H),9.11(s,1H),7.47(s,4H),7.31-7.20(m,3H),7.11(d,J=6.8Hz,2H),3.87(s,2H),1.86(s,3H)ppm。

[0523] 步骤2.5-(5-(苯甲硫基)-4-甲基噻唑-2-基)-7-(4-溴苯基)-5,7-二氮杂螺[2.5]辛-6-酮(13-2)的合成

[0524] 在0℃下在氮气氛下向13-1(1.5g,3.464mmol)于无水DMF(30mL)中的搅拌溶液以小部分添加Cs_2CO_3(3.37g,10.392mmol)并在室温下将所得反应混合物搅拌30min。在0℃下向此反应混合物添加1,1-双(溴甲基)环丙烷(0.79g,3.464mmol)和然后使所述反应混合物缓慢升温至室温并在100℃下搅拌12h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用冰冷的水淬灭并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用30至40% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的13-2(0.4g,23.5%)。TLC:30% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{23}H_{22}BrN_3OS_2$计算值:499.04;实测值:500.1[M+1]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.58(d,J=7.8Hz,2H),7.32(d,J=8.3Hz,2H),7.28-7.21(m,3H),7.16-7.07(m,2H),3.93(s,2H),3.85(s,2H),3.59(s,2H),1.91(s,3H),0.80-0.71(m,4H)ppm。

[0525] 步骤3.2-(7-(4-溴苯基)-6-氧代-5,7-二氮杂螺[2.5]辛-5-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(13-3)的合成

[0526] 向13-2(0.1g,0.200mmol)于AcOH/H_2O(2mL/0.2mL)中的搅拌溶液添加NCS(0.1g,0.751mmol),并在室温下将所述反应混合物搅拌30min。在所述反应完成后(通过TLC监测),在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。将所得残余物溶解于THF(1mL)中并在0℃下添加氨水(2mL)同时在相同温度下再继续搅拌16h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。所得反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用1至2% MeOH于DCM中洗脱)纯化以提

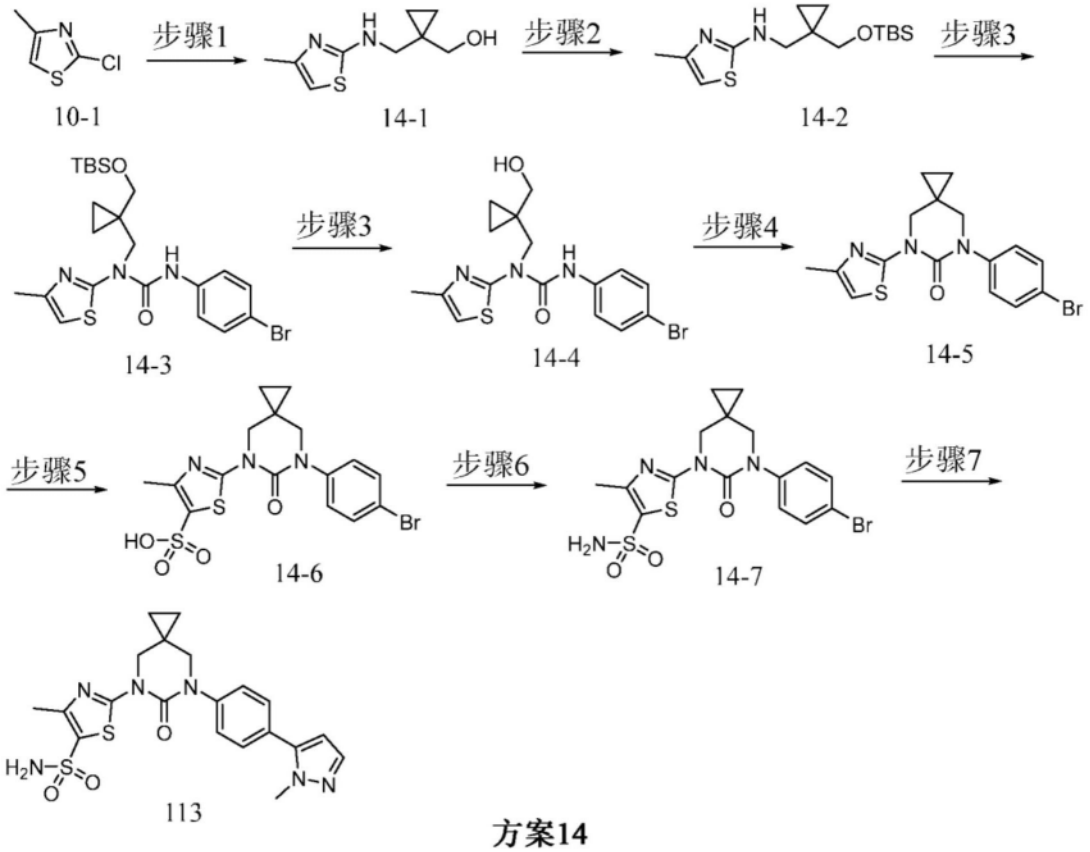
供呈灰白色固体的13-3(0.1g,55%)。TLC:5% MeOH/DCM(R_f:0.3)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.62-7.54(m,4H),7.34(d,J=7.8Hz,2H),3.98(s,2H),3.62(s,2H),2.41(s,3H),0.78(d,J=6.4Hz,4H)ppm。

[0527] 步骤4.2-(7-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-6-氧代-5,7-二氮杂螺[2.5]辛-5-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(110)的合成

[0528] 向13-3(90mg,0.197mmol)于1,4-二噁烷和水(2:0.4mL)中的搅拌溶液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(46.74mg,0.296mmol)和K_3PO_4(0.10g,0.492mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加Pd(dppf)Cl_2(14mg,0.0197mmol)。在80℃下将所述反应混合物加热12h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的110(10mg,10.3%)。TLC:5% MeOH/DCM(R_f:0.3)。

[0529] 实例14.4-甲基-2-(7-(4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-6-氧代-5,7-二氮杂螺[2.5]辛-5-基)噻唑-5-磺酰胺(113)

[0530]



方案14

[0531] 步骤1.(1-(((4-甲基噻唑-2-基)氨基)甲基)环丙基)甲醇(14-1)的合成

[0532] 向10-1(3g,22.455mmol)于DMSO(50mL)中的搅拌溶液添加化合物2(3.4g,33.682mmol mmol),接着添加K_2CO_3(4.65g,33.682mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下向此所得反应混合物添加CuI(0.43g,2.245mmol)并在120℃下将所述反应混合物加热16h。使所述反应混合物滤过Celite床并用乙酸乙酯清洗。在减压下浓缩滤液。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用10至20至70% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的14-1(0.8g,18%)。TLC:20% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对

$C_9H_{14}N_2OS$计算值:198.08;实测值:199.1$[M+1]^+$。

[0533] 步骤2.N-((1-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)环丙基)甲基)-4-甲基噻唑-2-胺(14-2)的合成

[0534] 在0℃下在氮气氛下向14-1(0.4g,2.020mmol)于无水DCM(20mL)中的搅拌溶液以小部分添加咪唑(0.20g,3.030mmol)并在相同温度下将所得反应混合物搅拌10至15min。在0℃下向此反应混合物添加叔丁基二甲基硅基氯化物(0.36g,2.424mmol)和然后使所述反应混合物缓慢升温至室温并搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),在减压下浓缩所述反应混合物。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用30至40% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈黄色油的14-2(0.7g,55.5%)。TLC:20% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0535] 步骤3.3-(4-溴苯基)-1-((1-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)环丙基)甲基)-1-(4-甲基噻唑-2-基)尿素(14-3)的合成

[0536] 在0℃下于惰性气氛中向14-2(0.35g,1.121mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的搅拌溶液添加1-溴-4-异氰酸基苯(0.22g,1.121mmol)且使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌12h。在所述反应完成后(通过TLC监测),在减压下浓缩所述反应混合物。粗产物通过CombiFlash柱色谱术[用30至40% EtOAc于庚烷中洗脱]纯化以提供呈灰白色固体的14-3(0.5g,43.8%)。TLC:20至30% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{22}H_{32}BrN_3O_2SSi$计算值:509.12;实测值:512.13$[M+2]^+$。

[0537] 步骤4.3-(4-溴苯基)-1-((1-(羟基甲基)环丙基)甲基)-1-(4-甲基噻唑-2-基)尿素(14-4)的合成

[0538] 在0℃下在氮气氛下向14-3(0.25g,0.490mmol)于无水THF(5mL)中的搅拌溶液滴加四丁基氟化铵(于THF中的1M溶液,1mL,0.980mmol)。使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌4h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用冰冷的水淬灭并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用20至30% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的14-4(0.4g,粗)。TLC:30% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{22}H_{32}BrN_3O_2SSi$计算值:395.03;实测值:396.1$[M+1]^+$。

[0539] 步骤5.5-(4-溴苯基)-7-(4-甲基噻唑-2-基)-5,7-二氮杂螺[2.5]辛-6-酮(14-5)的合成

[0540] 在0℃下向14-4(0.2g,0.506mmol)于甲苯(5mL)中的搅拌溶液添加三苯基膦(0.2g,0.759mmol),接着添加DEAD(0.13g,0.759mmol)。使所得反应混合物缓慢升温至室温并在100℃下搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),在减压下浓缩所述反应混合物。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用20至30% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的14-5(0.24g,63.1%)。TLC:30% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{16}H_{16}BrN_3OS$计算值:377.02;实测值:377.90$[M+1]^+$。

[0541] 步骤6.2-(7-(4-溴苯基)-6-氧代-5,7-二氮杂螺[2.5]辛-5-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(14-6)的合成

[0542] 在0℃下于惰性气氛中向14-5(0.12g,0.317mmol)于无水DCM(10mL)中的搅拌溶液添加氯磺酸(0.11g,0.952mmol),且使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌16h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。获得的粗残余物通过用乙醚研磨纯化。滤除获得的固体

并于真空中干燥以提供呈灰白色固体的14-6(0.15g,粗)。TLC:30% EtOAc/庚烷(R_f:0.3),其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。MS(ESI):针对$C_{16}H_{16}BrN_3O_4S_2$计算值:456.98;实测值:459.7[M+2]$^+$。

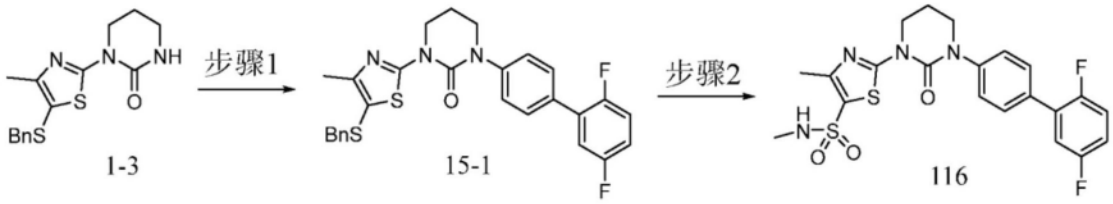
[0543] 步骤7.2-(7-(4-溴苯基)-6-氧代-5,7-二氮杂螺[2.5]辛-5-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(14-7)的合成

[0544] 容许在100℃下将14-6(0.15g,0.327mmol)和$POCl_3$(1.5mL)的混合物搅拌12h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。将所得残余物溶解于THF(3mL)中并在0℃下添加氨水(5mL)同时在室温下再继续搅拌1h。在减压下浓缩所述反应混合物。获得的粗残余物通过用乙醚研磨纯化。滤除获得的固体并于真空中干燥以提供呈浅棕色固体的14-7(0.1g,粗)。TLC:30% EtOAc/庚烷(R_f:0.3),其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。MS(ESI):针对$C_{16}H_{17}BrN_4O_3S_2$计算值:455.99;实测值:458.7[M+2]$^+$。

[0545] 步骤8.4-甲基-2-(7-(4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-6-氧代-5,7-二氮杂螺[2.5]辛-5-基)噻唑-5-磺酰胺(113)的合成

[0546] 向14-7(0.1g,0.218mmol)于1,4-二噁烷:H_2O(4:1,10mL)中的搅拌溶液添加1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吡唑(75mg,0.327mmol)和Na_2CO_3(47mg,0.436mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加Pd(dppf)Cl_2(16mg,0.0218mmol)并在100℃下将所述反应混合物加热12h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,滤过Celite垫并用乙酸乙酯清洗。在减压下浓缩滤液。粗化合物通过CombiFlash色谱术,接着制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的113(20mg,20%)。TLC:30% EtOAc/庚烷(R_f:0.3)。

[0547] 实例15.2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-N,4-二甲基噻唑-5-磺酰胺(116)

[0548] 

方案15

[0549] 步骤1.1-(5-(苯甲硫基)-4-甲基噻唑-2-基)-3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(15-1)的合成

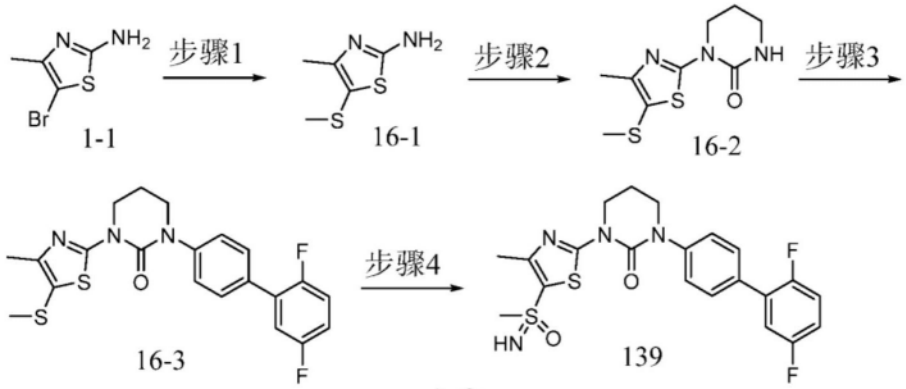
[0550] 向1-3(0.5g,1.567mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的搅拌溶液添加化合物11-7(0.46g,1.724mmol)、K_2CO_3(0.43g,3.134mmol)和1,2-二甲基乙二胺(69mg,0.783mmol),在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下向此所得反应混合物添加CuI(60mg,0.313mmol)。在100℃下将所述反应混合物加热16h。使所述反应混合物滤过Celite床并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用50至70% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的15-1(0.25g,31.6%)。TLC:60% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对化学式$C_{27}H_{23}F_2N_3OS_2$计算值:507.13;实测值:508.44[M+1]$^+$。

[0551] 步骤2.2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-N,

4-二甲基噻唑-5-磺酰胺(116)的合成

[0552] 向15-1(0.15g,0.295mmol)于AcOH:H_2O(1.5:0.1mL)中的搅拌溶液添加NCS(0.15g,1.10mmol),并在室温下将所述反应混合物搅拌30min。在所述反应完成后(通过TLC监测),在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。将所得残余物溶解于THF(2mL)中,在0℃下向此所得溶液添加甲胺(于甲醇中的33重量%溶液,3mL)并在室温下再继续搅拌1h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。将所得残余物溶解于乙酸乙酯中并用水清洗有机层。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的116(15mg,10.6%)。TLC:5% MeOH/DCM(R_f:0.5)。

[0553] 实例16.1-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(4-甲基-5-(S-甲基磺酰亚氨基)噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(139)

[0554] 

方案16

[0555] 步骤1.4-甲基-5-(甲硫基)噻唑-2-胺(16-1)的合成

[0556] 在0℃下向1-1(1g,5.181mmol)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液滴加甲硫醇钠(0.544g,7.77mmol)。使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌16h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。将所得残余物溶解于EtOAc中并用水清洗有机层。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗产物通过CombiFlash色谱术(用10至20% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的16-1(0.6g,72.3%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_5H_8N_2S_2$计算值:160.01;实测值:160.75$[M+1]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.08(br s,2H),2.21(s,3H),2.12(s,3H)。

[0557] 步骤2.1-(4-甲基-5-(甲硫基)噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(16-2)的合成

[0558] 在65℃下将16-1(0.6g,3.75mmol)和1-氯-3-异氰酸丙烷(0.58g,4.87mmol)于THF(12mL)中的混合物加热5h。向此所得溶液逐份添加TBAI(69mg,0.187mmol)和K_2CO_3(0.77g,5.62mmol),维持相同温度并在65℃下继续搅拌16h。所述反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用60至70% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的16-2(0.5g,54.8%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_9H_{13}N_3OS_2$计算值:174.03;实测值:174.77$[M+1]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.44(s,1H),4.00-3.92(m,2H),3.25-3.17(m,2H),2.29(s,3H),2.28(s,3H),2.00-1.89(m,2H)ppm。

[0559] 步骤3.1-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(4-甲基-5-(甲硫基)噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(16-3)的合成

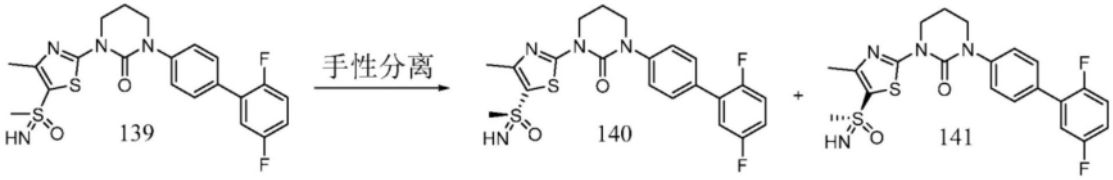
[0560] 向16-2(0.5g,2.057mmol)于1,4-二噁烷(6mL)中的搅拌溶液添加11-7(0.66g,

2.47mmol)、K_2CO_3(0.57g,4.11mmol)和1,2-二甲基乙二胺(90mg,1.028mmol),在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下向此所得反应混合物添加CuI(78mg,0.41mmol)。在110℃下将所述反应混合物加热16h。使所述反应混合物滤过Celite床并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用50至70% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的16-3(0.4g,45%)。TLC:50%EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{21}H_{19}F_2N_3OS_2$计算值:431.09;实测值:432.1$[M+1]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.63-7.59(m,2H),7.51-7.34(m,4H),7.30-7.24(m,1H),4.17-4.08(m,2H),3.86-3.78(m,2H),2.34-2.26(m,6H),2.26-2.17(m,2H)ppm。

[0561] 步骤4.1-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(4-甲基-5-(S-甲基磺酰亚氨基)噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(139)的合成

[0562] 向16-3(0.1g,0.23mmol)于ACN:MeOH(2:2mL)中的搅拌溶液添加胺甲酸铵(0.054g,0.69mmol)和$PhI(OAc)_2$(0.34g,0.92mmol)。容许在室温下将所得反应混合物搅拌2h。在所述反应完成后(通过TLC监测),在减压下浓缩所述反应混合物。将获得的粗残余物溶解于乙酸乙酯中并用水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用0至70% EtOAc于庚烷中洗脱),接着制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的139(15mg,14%)。TLC:80% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0563] 实例17.(R)-1-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(4-甲基-5-(S-甲基磺酰亚氨基)噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(140)和(S)-1-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(4-甲基-5-(S-甲基磺酰亚氨基)噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(141)。

[0564] 

方案17

[0565] 化合物139在下文条件下手性分离提供呈灰白色固体的140和141。

[0566] 用于140的手性分离条件

[0567] 手性HPLC:Rt 14.02min,100%

[0568] 手性PAK IC(150x4.6 mm,3μm);流动相A:正己烷;流动相B:DCM:MEOH(50:50);程序-AB 40:60;流动速率:1.0mL/min。

[0569] 用于141的手性分离条件

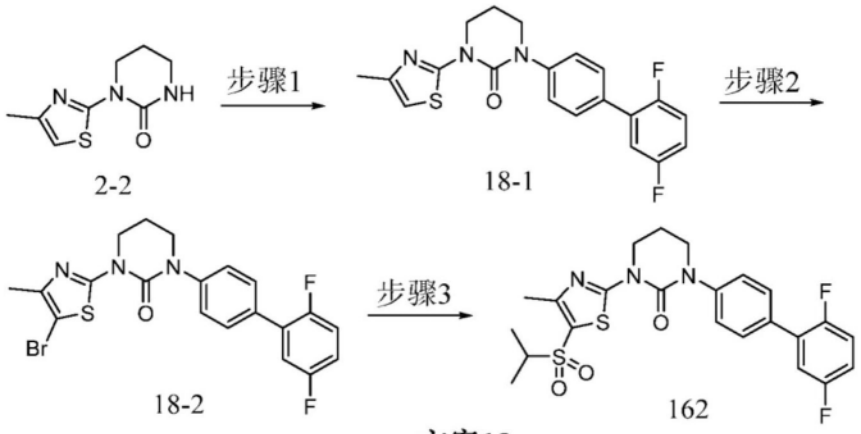
[0570] 手性HPLC:Rt 16.02min,99.05%

[0571] 手性PAK IC(150x4.6 mm,3μm);流动相A:正己烷;流动相B:DCM:MEOH(50:50);程序-AB 40:60;流动速率:1.0mL/min。

[0572] 分别任意指定140和141的立体化学。

[0573] 实例18.1-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(5-(异丙基磺酰基)-4-甲基噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(162)

[0574]



方案18

[0575] 步骤1.1-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(18-1)的合成

[0576] 向2-2(5g,25.380mmol)于1,4-二噁烷(100mL)中的搅拌溶液添加4'-溴-2,5-二氟-1,1'-联苯(8.16g,30.456mmol)、K_2CO_3(8.75g,63.45mmol),接着添加CuI(0.96g,5.076mmol)并在氮下将所得反应混合物吹扫20min。在氮气氛下向此所得反应混合物添加1,2-二甲基乙二胺(0.9g,10.152mmol)。于密封管中在120℃下将所述反应混合物加热16h。使所述反应混合物滤过Celite床并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用30至40% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的18-1(4.1g,41.9%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{20}H_{17}F_2N_3OS$计算值:385.11;实测值:385.90$[M+1]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.61(d,J=7.8Hz,2H),7.54-7.35(m,4H),7.35-7.21(m,1H),6.70(s,1H),4.17(t,J=5.6Hz,2H),3.81(t,J=4.9Hz,2H),2.26(s,3H),2.24-2.21(m,2H)ppm。

[0577] 步骤2.1-(5-溴-4-甲基噻唑-2-基)-3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(18-2)的合成

[0578] 向18-1(1g,2.597mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液添加NBS(0.6g,3.37mmol)并在室温下将所得反应混合物搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用30至40% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的18-2(0.7g,58.3%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{20}H_{16}BrF_2N_3OS$计算值:463.02;实测值:466.0$[M+2]^+$。

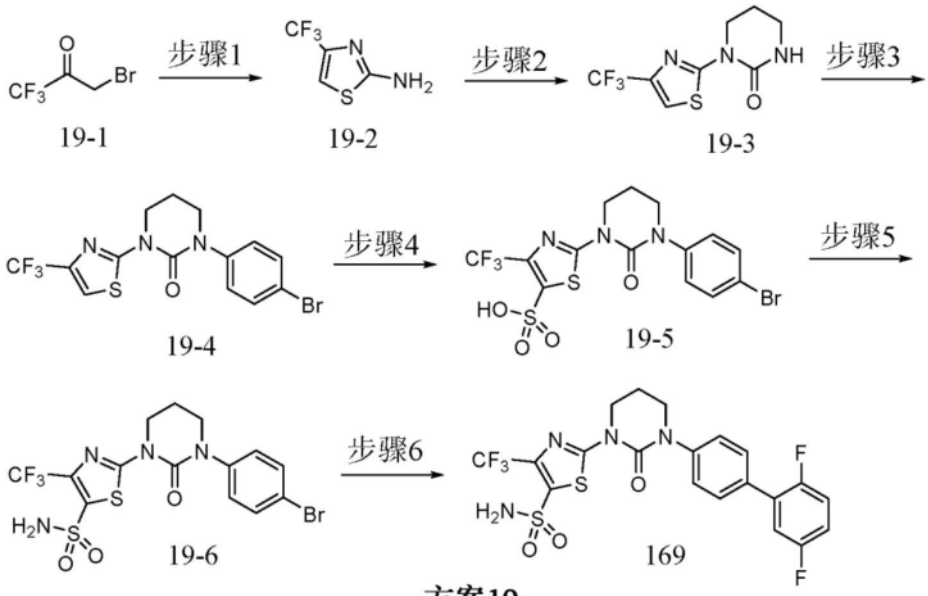
[0579] 步骤3.1-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(5-(异丙基磺酰基)-4-甲基噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(162)的合成

[0580] 向18-2(0.5g,1.079mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液添加丙烷-2-亚磺酸钠盐(0.56g,4.319mmol)和CS_2CO_3(0.87g,2.69mmol)和然后随后添加CuI(21mg,0.1079mmol),接着添加L-脯氨酸(25mg,0.216mmol)。在80℃下将所得反应混合物加热12h。所述反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的162(8mg,1.5%)。

[0581] 实例19.2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-

(三氟甲基)噻唑-5-磺酰胺(169)

[0582]



方案19

[0583] 步骤1.4-(三氟甲基)噻唑-2-胺(19-2)的合成

[0584] 向19-1(2.7g,14.210mmol)于乙醇(50mL)中的搅拌溶液添加硫脲(2.16g,28.42mmol)并在60℃下将所得反应混合物搅拌2h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用20至30% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈粘稠液体的19-2(3g,粗)。TLC:20% EtOAc/庚烷(R_f:0.2)。MS(ESI):针对$C_4H_3F_3N_2S$计算值:168.00;实测值:169.00$[M+1]^+$。

[0585] 步骤2.1-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(19-3)的合成

[0586] 向19-2(4g,23.809mmol)和1-氯-3-异氰酸丙烷(4.2g,35.714mmol)于THF(60mL)中的混合物逐份添加TBAI(0.38g,1.190mmol)和K_2CO_3(4.28g,30.951mmol),在70℃下将所得反应混合物搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用30至40% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的19-3(2.7g,45.2%)。TLC:40% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_8H_8F_3N_3OS$计算值:251.03;实测值:251.80$[M+1]^+$。

[0587] 步骤3.1-(4-溴苯基)-3-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(19-4)的合成

[0588] 向19-3(2.7g,10.756mmol)于ACN(50mL)中的搅拌溶液添加1-溴-4-碘苯(3.65g,12.908mmol)、CS_2CO_3(6.99g,21.512mmol),接着添加CuI(0.81g,4.302mmol)并在氮下将所得反应混合物吹扫10min。在氮气氛下向此所得反应混合物添加1,2-二甲基乙二胺(0.378g,4.302mmol)。于密封管中在100℃下将所述反应混合物加热16h。使所述反应混合物滤过Celite床并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用30至40% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的19-4(2g,45.9%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{14}H_{11}BrF_3N_3OS$计算值:404.98;实测值:405.80$[M+1]^+$。

[0589] 步骤4.2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-磺酸(19-5)的合成

[0590] 在0℃下于惰性气氛中向19-4(0.5g,1.234mmol)于无水DCM(8mL)中的搅拌溶液添加氯磺酸(0.4mL,4.938mmol)且使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌48h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。获得的粗残余物通过用乙醚研磨纯化。滤除获得的固体并于真空中干燥以提供呈灰白色固体的19-5(0.5g,粗)。TLC:30% EtOAc/庚烷(R_f:0.3)。MS(ESI):针对$C_{14}H_{11}BrF_3N_3O_4S_2$计算值:484.93;实测值:485.65[M+1]$^+$。

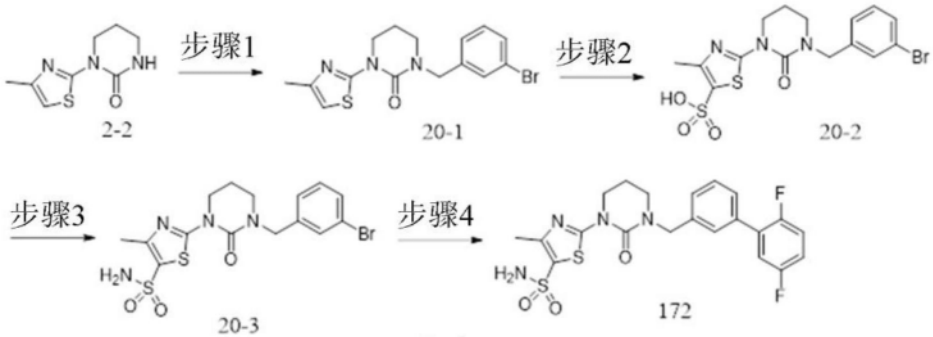
[0591] 步骤5.2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-磺酰胺(19-6)的合成

[0592] 容许在100℃下将19-5(0.5g,1.030mmol)于$POCl_3$(6mL)中的搅拌溶液搅拌2h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。将所得残余物溶解于THF(3mL)中并在0℃下添加氨水(6mL)同时在室温下再继续搅拌16h。所述反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用30至40% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的19-6(0.2g,40.1%)。MS(ESI):针对$C_{14}H_{12}BrF_3N_4O_3S_2$计算值:483.95;实测值:484.85[M+1]$^+$。

[0593] 步骤6.2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-磺酰胺(169)的合成

[0594] 向19-6(0.2g,0.413mmol)于1,4-二噁烷:H_2O(5:1mL)中的搅拌溶液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(0.1g,0.619mmol)和K_3PO_4(0.21g,1.032mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加Pd(dppf)Cl_2(30mg,0.041mmol)。在100℃下将所述反应混合物加热4h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,滤过Celite垫并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用10至30% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的169(25mg,11.6%)。TLC:30% EtOAc/庚烷(R_f:0.3)。

[0595] 实例20.2-(3-((2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(172)

[0596] 

方案20

[0597] 步骤1.1-(3-溴苯甲基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(20-1)的合成

[0598] 在0℃下在氮气氛下向2-2(4g,20.304mmol)于无水THF(80mL)中的搅拌溶液以小部分添加NaH(60%w/w于矿物油中,1.21g,30.456mmol)并在相同温度下将所得反应混合物搅拌30min。在0℃下向此反应混合物添加1-溴-4-(溴甲基)苯(6g,24.36mmol)并在相同温度下将所得反应混合物搅拌2h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用冰冷

的水淬灭并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(使用50至60% EtOAc于庚烷中的梯度方法)纯化以提供呈灰白色固体的20-1(5.21g,70.3%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{15}H_{16}BrN_3OS$计算值:365.02;实测值:368[M+2]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.51-7.46(m,2H),7.36-7.27(m,2H),6.66(s,1H),4.57(s,2H),4.07(t,J=5.6Hz,2H),3.36-3.33(m,2H),2.23(s,3H),2.06-1.99(m,2H)ppm。

[0599] 步骤2.2-(3-(3-溴苯甲基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(20-2)的合成

[0600] 在0℃下于惰性气氛中向20-1(1g,2.739mmol)于无水DCM(10mL)中的搅拌溶液添加氯磺酸(0.63g,5.48mmol)且使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用冰冷的水淬灭并搅拌5至10min。通过过滤收集获得的沉淀出的固体并于真空中干燥以提供呈灰白色固体的20-2(1.02g,粗)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.2),其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。MS(ESI):针对$C_{15}H_{16}BrN_3O_4S_2$计算值:444.98;实测值:446[M+1]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.52-7.45(m,2H),7.35-7.28(m,2H),4.57(s,2H),4.04-3.97(m,2H),3.41-3.25(m,2H),2.32(s,3H),2.08-1.96(m,2H)ppm。

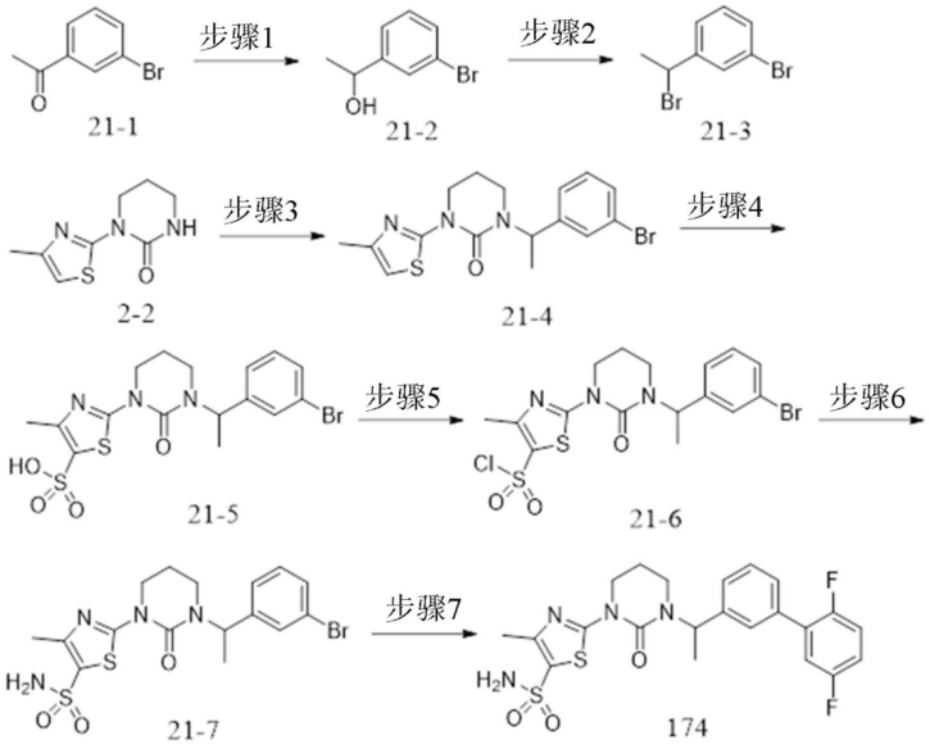
[0601] 步骤3.2-(3-(3-溴苯甲基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(20-3)的合成

[0602] 容许在80℃下将20-2(1g,2.242mmol)于$POCl_3$(10mL)中的搅拌溶液搅拌12h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。将所得残余物溶解于THF(5mL)中并在0℃下添加氨水(10mL)同时在室温下再继续搅拌12h。所述反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(使用1至2% MeOH于DCM中的梯度方法)纯化以提供呈灰白色固体的20-3(0.60g,60.6%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{15}H_{17}BrN_4O_3S_2$计算值:443.99;实测值:447.1[M+2]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.55-7.50(m,4H),7.31(s,2H),4.58(s,2H),4.11-4.00(m,2H),3.39-3.33(m,2H),2.42(s,3H),2.10-2.01(m,2H)ppm。

[0603] 步骤4.2-(3-((2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(172)的合成

[0604] 向20-3(0.3g,0.677mmol)于1,4-二噁烷和水(4:1.5mL)中的搅拌溶液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(0.16g,1.015mmol)和K_3PO_4(0.36g,1.692mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加Pd(dppf)Cl_2(50mg,0.0677mmol)。在80℃下将所述反应混合物加热2h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用1至2% MeOH于DCM中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的172(0.14g,45.6%)。TLC:5% MeOH/DCM(R_f:0.5)。

[0605] 实例21.2-(3-(1-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)乙基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(174)

[0606] 

方案21

[0607] 步骤1.1-(3-溴苯基)乙-1-醇(21-2)的合成

[0608] 在0℃下在氮气氛下向21-1(5g,25.119mmol)于甲醇(35mL)中的搅拌溶液以小部分添加$NaBH_4$(1.43g,37.68mmol)和然后使所述反应混合物缓慢升温至室温并搅拌3h。在所述反应完成后(通过TLC监测),在减压下浓缩所述反应混合物。使所得残余物悬浮于冰冷的水中并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以提供呈黄色粘稠固体的21-2(4.5g,粗),其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[0609] 步骤2.1-溴-3-(1-溴乙基)苯(21-3)的合成

[0610] 在0℃下于惰性气氛中向21-2(4.5g,22.38mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液滴加三溴化磷(2.13mL,22.38mmol)并在相同温度下将所述反应混合物搅拌4h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以提供呈淡绿色固体的21-3(4g,粗),其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。TLC:10% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0611] 步骤3.1-(1-(3-溴苯基)乙基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(21-4)的合成

[0612] 在0℃下在氮气氛下向2-2(0.8g,4.060mmol)于无水DMF(8mL)中的搅拌溶液以小部分添加NaH(60%w/w于矿物油中,0.24g,6.091mmol)并在相同温度下将所得反应混合物搅拌15min。在0℃下向此反应混合物添加21-3(1.6g,6.091mmol)和然后使所述反应混合物缓慢升温至室温并在50℃下搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用冰冷的水淬灭并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用20至30% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈黄色固体的21-4(1.2g,77.9%)。TLC:40% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{16}H_{18}BrN_3OS$计算值:379.04;实测值:379.9$[M+1]^+$。

[0613] 步骤4.2-(3-(1-(3-溴苯基)乙基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(21-5)的合成

[0614] 在0℃下于惰性气氛中向21-4(1.2g,3.165mmol)于无水DCM(12mL)中的搅拌溶液添加氯磺酸(0.42mL,6.331mmol)且使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌16h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。获得的粗残余物通过用乙醚研磨纯化。滤除获得的固体并于真空中干燥以提供呈浅棕色固体的21-5(0.8g,粗)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.3)。MS(ESI):针对$C_{16}H_{18}BrN_3O_4S_2$计算值:458.99;实测值:461.7$[M+2]^+$。

[0615] 步骤5.2-(3-(1-(3-溴苯基)乙基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰氯(21-6)的合成

[0616] 容许在80℃下将21-5(0.8g,1.742mmol)于$POCl_3$(8mL)中的搅拌溶液搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩以提供呈橙色固体的21-6(0.7g,粗),其无需进一步纯化即可使用。

[0617] 步骤6.2-(3-(1-(3-溴苯基)乙基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(21-7)的合成

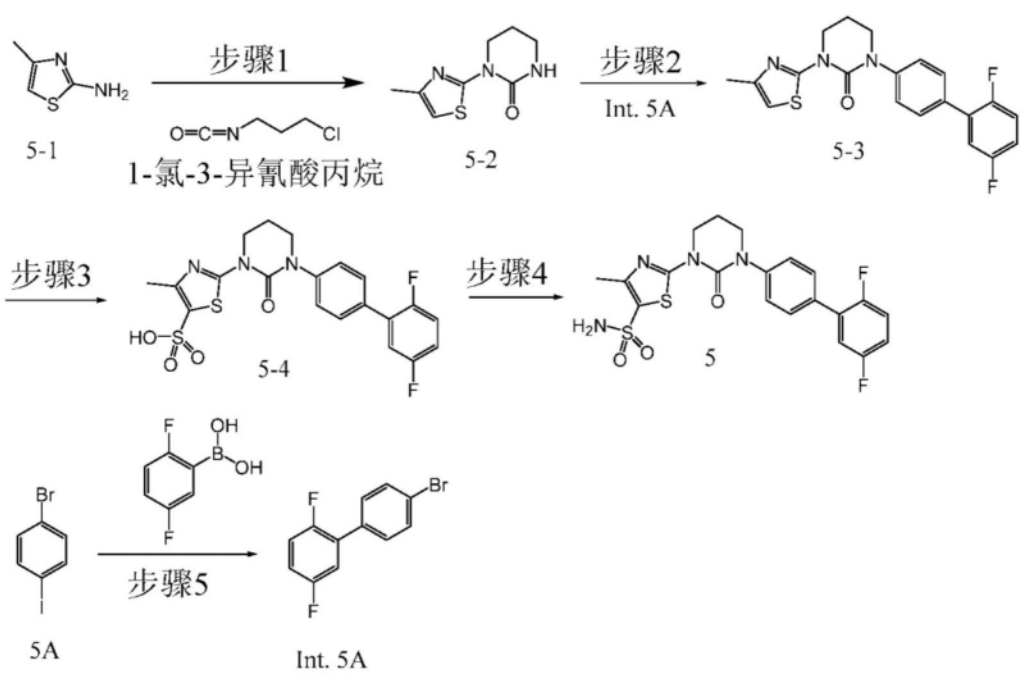
[0618] 在0℃下向21-6(0.6g 1.257mmol)于THF(6mL)中的搅拌溶液滴加氨水(1mL)。使所得反应混合物缓慢升温至室温并容许搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗产物通过CombiFlash色谱术(用20至50% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物21-7(0.16g,29.8%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.3)。MS(ESI):针对$C_{16}H_{19}BrN_4O_3S_2$计算值:458.01;实测值:460.7$[M+2]^+$。

[0619] 步骤7.2-(3-(1-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)乙基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(174)的合成

[0620] 向21-7(0.15g,0.327mmol)于1,4-二噁烷和水(2.5:0.5mL)中的搅拌溶液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(0.13g,0.818mmol)和K_3PO_4(0.17g,0.818mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加Pd(dppf)Cl_2(25mg,0.038mmol)。在80℃下将所述反应混合物加热10h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的174(80mg)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0621] 实例22.2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(5)的合成

[0622]



方案22

[0623] 步骤1.1-(4-甲基噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(5-2)的合成

[0624] 在70℃下将化合物5-1(6g,52.632mmol)和1-氯-3-异氰酸丙烷(6.26g,52.632mmol)于THF(60mL)中的混合物加热6h。向所得溶液逐份添加TBAB(1.7g,5.263mmol)和K_2CO_3(18.15g,131.58mmol),维持相同温度并在70℃下继续搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用60至70% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物5-2(5.1g,49.2%)。TLC:70%EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_8H_{11}N_3OS$计算值:197.06;实测值:198.17$[M+1]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.30(s,1H),6.60(s,1H),3.99(t,J=5.4Hz,2H),3.20-3.19(m,2H),2.28(s,3H),1.99-1.89(m,2H)ppm。

[0625] 步骤2.1-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(5-3)的合成

[0626] 向化合物5-2(5g,25.380mmol)于1,4-二噁烷(100mL)中的搅拌溶液添加Int#5A(8.16g,30.456mmol)、K_2CO_3(8.75g,63.45mmol),接着添加CuI(0.96g,5.076mmol)并在氮下将所得反应混合物吹扫20min。在氮气氛下向此所得反应混合物添加1,2-二甲基乙二胺(0.9g,10.152mmol)。于密封管中在120℃下将所述反应混合物加热24h。使所述反应混合物滤过Celite床并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释,并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用30至40% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物5-3(4.1g,41.9%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。MS(ESI):针对$C_{20}H_{17}F_2N_3OS$计算值:385.11;实测值:385.90$[M+1]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.61(d,J=7.8Hz,2H),7.54-7.35(m,4H),7.35-7.21(m,1H),6.70(s,1H),4.17(t,J=5.6Hz,2H),3.81(t,J=4.9Hz,2H),2.26(s,3H),2.24-2.21(m,2H)ppm。

[0627] 步骤3.2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(5-4)的合成

[0628] 在0℃下于惰性气氛中向化合物5-3(4g,10.389mmol)于无水DCM(40mL)中的搅拌溶液添加氯磺酸(2.07mL,31.168mmol)且使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌12h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。获得的粗残余物通过用乙醚研磨纯化。滤除获得的固体并于真空中干燥以提供呈灰白色固体的标题化合物5-4(3.35g,粗)。TLC:100% EtOAc(R_f:0.2)。MS(ESI):针对$C_{20}H_{17}F_2N_3O_4S_2$计算值:465.06;实测值:466$[M+1]^+$。

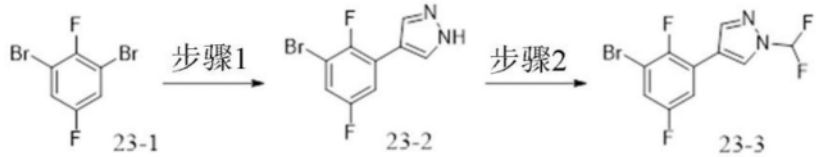
[0629] 步骤4.2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(5)的合成

[0630] 容许在90℃下将化合物5-4(3.3g,7.096mmol)于$POCl_3$(33mL)中的搅拌溶液搅拌5h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。将所得残余物溶解于THF(66mL)中,并在-5℃下添加氨水(33mL),同时在室温下再继续搅拌12h。所述反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用100% EtOAc洗脱)纯化以提供呈白色固体的所需产物5(1.1g,44.6%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.65-7.59(m,2H),7.55(br s,2H),7.53-7.48(m,2H),7.48-7.36(m,2H),7.31-7.25(m,1H),4.17(t,J=6.1Hz,2H),3.82(t,J=5.6Hz,2H),2.45(s,3H),2.29-2.18(m,2H)ppm。

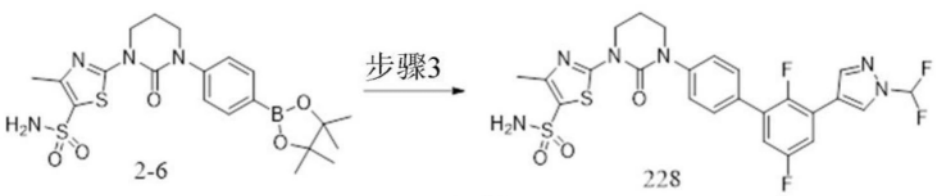
[0631] 步骤5.4'-溴-2,5-二氟-1,1'-联苯(Int.5A)的合成

[0632] 向化合物5A(5g,17.674mmol)于1,4-二噁烷:H_2O(50:5mL)中的搅拌溶液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(3.07g,19.441mmol)和K_3PO_4(7.5g,35.348mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加Pd(dppf)Cl_2(1.29g,1.767mmol)。在80℃下将所述反应混合物加热1h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,滤过Celite垫并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用100%庚烷洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物Int.5A(2.3g,48.6%)。TLC:100%庚烷(R_f:0.5)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.58(d,J=8.3Hz,2H),7.40(d,J=7.3Hz,2H),7.15-7.06(m,2H),7.05-6.97(m,1H)ppm。

[0633] 实例23.2-(3-(3'-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(228)的合成



[0634]



方案23

[0635] 4-(3-溴-2,5-二氟苯基)-1H-吡唑(23-2)的合成

[0636] 向1,3-二溴-2,5-二氟苯(23-1)(1215mg,4.47mmol)和(1H-吡唑-4-基)硼酸(500mg,4.47mmol)于DME(10mL)中的搅拌溶液添加水(4.00mL)、K_2CO_3(1.853g,13.41mmol)和Pd(dppfcl2)DCM(365mg,0.447mmol)并用氮吹扫10min。在80℃下将所述反应混合物加热3h。通过UPLC监测反应。完成后,所述反应混合物用冷水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2X 15mL)萃取。合并的有机层用盐水(1X 15mL)清洗,经无水硫酸钠干燥,并在减压下于旋转蒸发器(浴温45℃)上浓缩以提供呈粗化合物的4-(3-溴-2,5-二氟苯基)-1H-吡唑(23-2)(200mg,0.749mmol,16.7%产率)。LCMS:1.704min,97.65%,259.0(M+H)$^+$,(柱:Atlantis dC18(50*4.6)5μm),流动相A:0.1%甲酸于H_2O中,流动相B:ACN,流动速率:1.5ml/min)。

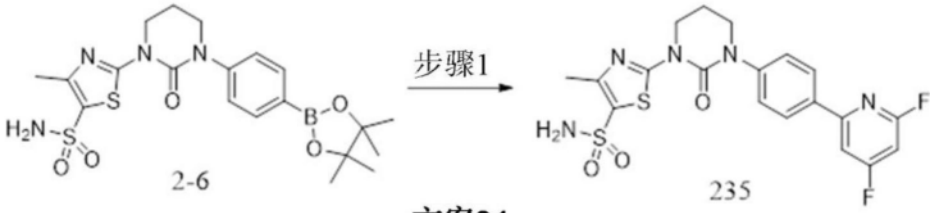
[0637] 4-(3-溴-2,5-二氟苯基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑(23-3)的合成

[0638] 向4-(3-溴-2,5-二氟苯基)-1H-吡唑(23-2)(200mg,0.772mmol)和氟化钾(90mg,1.544mmol)于乙腈(10mL)中的搅拌溶液添加(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(0.275mL,1.544mmol)并在室温下将所述反应混合物搅拌16h。完成后,所述反应混合物用冷水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2X 15mL)萃取。合并的有机层用盐水(1X 15mL)清洗,经无水硫酸钠干燥,并在减压下于旋转蒸发器(浴温45℃)上浓缩以提供粗产物。获得的粗产物通过Isolera柱色谱技术使用230~400硅胶纯化,于20%乙酸乙酯:石油醚中洗脱。组合的纯洗脱份是在减压下于旋转蒸发器上浓缩以提供呈浅黄色液体的纯4-(3-溴-2,5-二氟苯基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑(23-3)(20mg,0.062mmol,8%产率)。LCMS:2.044min,97.65%,310.9(M+H)$^+$,(柱:XBridge C18(50x4.6 mm)3.5μm,流动相A:0.1% TFA于H_2O中,流动相B:ACN,流动速率:2.0ml/min)。

[0639] 2-(3-(3'-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(228)的合成

[0640] 向4-(3-溴-2,5-二氟苯基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑(23-3)(20mg,0.065mmol)和4-甲基-2-(2-氧代-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基)四氢嘧啶-1(2H)-基)噻唑-5-磺酰胺(2-6)(31.0mg,0.065mmol)于THF(10mL)、水(4.00mL)中的搅拌溶液添加K_2CO_3(26.8mg,0.194mmol)和XPhos Pd G2(5.09mg,6.47μmol)并用氮吹扫10min。在80℃下将所述反应混合物加热3h。通过LCMS监测反应。所述反应混合物用水稀释(5ml)并用乙酸乙酯(2x5 ml)萃取。合并的有机层用水(5ml),接着盐水溶液清洗,经硫酸钠干燥,并浓缩。所得粗化合物通过制备型HPLC(FA方法)纯化以提供呈灰白色固体的2-(3-(3'-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(228)(4.25mg,7.25μmol,11.2%产率)。

[0641] 实例24:2-(3-(4-(4,6-二氟吡啶-2-基)苯基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(235)的合成

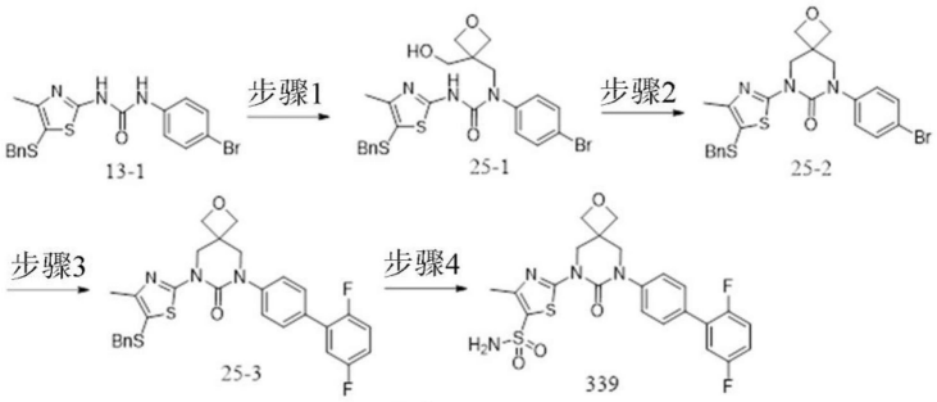
[0642] 

方案24

[0643] 2-(3-(4-(4,6-二氟吡啶-2-基)苯基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(235)的合成

[0644] 向化合物2-6(0.18g,0.386mmol)于1,4-二噁烷和水(4:1mL)中的搅拌溶液添加2-溴-4,6-二氟吡啶(50mg,0.257mmol),接着添加K_3PO_4(0.10g,0.515mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下向此所得溶液添加$PdCl_2$(dppf)(19mg,0.0257mmol)并在110℃下将所述反应混合物加热16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物235(20mg,16.5%)。

[0645] 实例25:2-(8-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-7-氧代-2-氧杂-6,8-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(339)的合成

[0646] 

方案25

[0647] 3-(5-(苯甲硫基)-4-甲基噻唑-2-基)-1-(4-溴苯基)-1-((3-(羟基甲基)氧杂环丁烷-3-基)甲基)尿素(25-1)的合成

[0648] 在0℃下向化合物13-1(4g,9.259mmol)于DMF(40mL)中的搅拌溶液添加CS_2CO_3(7.54g,23.147mmol),接着添加(3-(溴甲基)氧杂环丁烷-3-基)甲醇(2.51g,13.888mmol)。使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过Combi Flash色谱术(用40至50% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈浅黄色固体的标题化合物25-1(1g,20.2%)。

[0649] 6-(5-(苯甲硫基)-4-甲基噻唑-2-基)-8-(4-溴苯基)-2-氧杂-6,8-二氮杂螺[3.5]壬-7-酮(25-2)的合成

[0650] 在0℃下向化合物25-1(0.9g,1.70mmol)于甲苯(10mL)中的搅拌溶液添加三苯基膦(0.66g,2.50mmol)和DEAD(0.44g,2.50mmol)。使所得反应混合物缓慢升温至室温并在100℃下搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过Combi Flash色谱术(用40至50% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈浅黄色固体的标题化合物25-2(0.55g,63%)。

[0651] 6-(5-(苯甲硫基)-4-甲基噻唑-2-基)-8-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧杂-6,8-二氮杂螺[3.5]壬-7-酮(25-3)的合成

[0652] 向化合物25-2(0.5g,0.968mmol)于1,4-二噁烷:H_2O(7:2mL)中的搅拌溶液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(0.23g,1.45mmol),接着添加K_3PO_4(0.4g,1.94mmol)并在氮下将所述

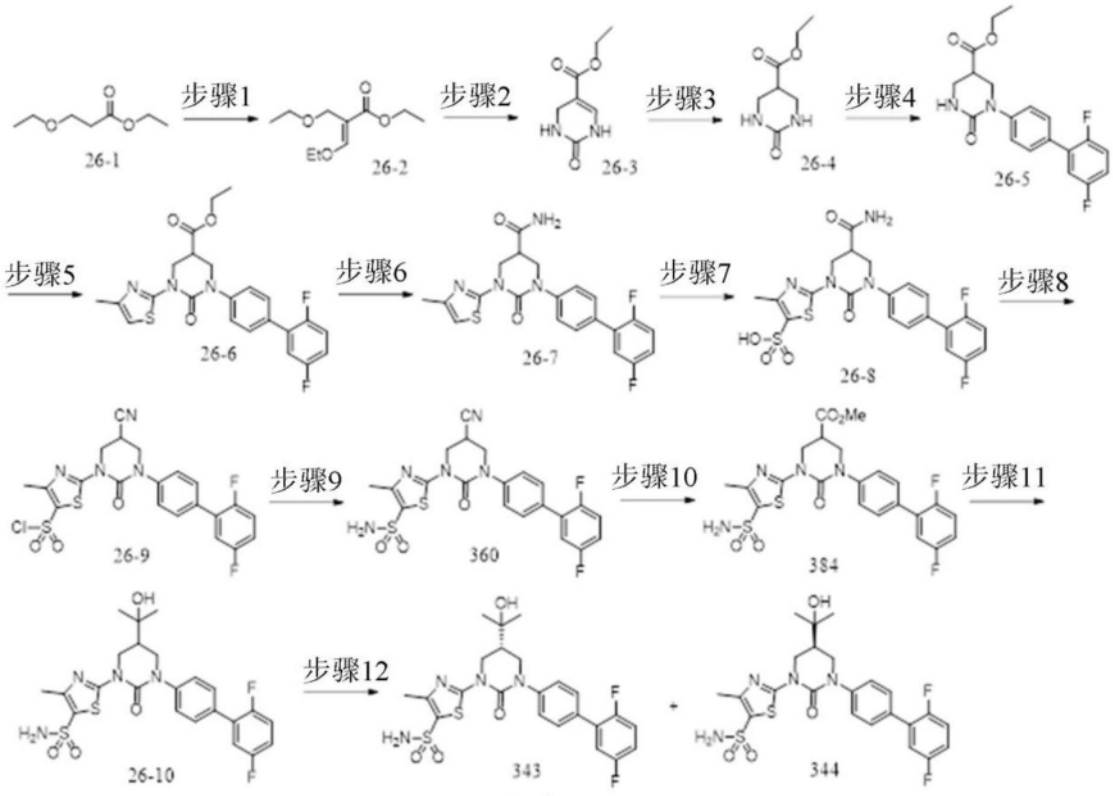
反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加$PdCl_2$(dppf)(35mg,0.0484mmol)。在100℃下将所述反应混合物加热16h。使所述反应混合物滤过Celite床并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过Combi Flash色谱术(用50至60% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物25-3(0.11g,21.6%)。

[0653] 2-(8-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-7-氧代-2-氧杂-6,8-二氮杂螺[3.5]壬-6-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(339)的合成

[0654] 向化合物25-3(0.110g,0.200mmol)于AcOH:H_2O(3:0.1mL)中的搅拌溶液添加N-氯琥珀酰亚胺(93mg,0.701mmol)和然后在室温下将所述反应混合物搅拌30min。在所述反应完成后(通过TLC监测),在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。将所得残余物溶解于THF(1mL)并在0℃下添加氨水(2mL)同时在室温下再继续搅拌1h。所述反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤。获得的粗化合物通过Combi Flash色谱术(用70至80% EtOAc于庚烷中洗脱),接着制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物339(13mg,13%)。

[0655] 实例26.(S)-2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-5-(2-羟基丙-2-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(343)和(R)-2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-5-(2-羟基丙-2-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(344)的合成

[0656]



方案26

[0657] (E)-3-乙氧基-2-(乙氧基甲基)丙烯酸乙酯(26-2)的合成

[0658] 在0℃下在氮气氛下向化合物26-1(10g,68.493mmol)于甲苯(120mL)中的搅拌溶液添加乙醇钠(9.3g,136.98mmol)和甲酸乙酯(10g,136.98mmol),并在相同温度下将所得

反应混合物搅拌2h。在0℃下向此反应混合物添加硫酸二甲酯(13mL,136.98mmol)和然后使所述反应混合物缓慢升温至室温并在50℃下搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以提供呈黄色油的标题化合物26-2(11g,粗)。TLC:20% EtOAc/庚烷(R_f:0.2)。

[0659] 2-氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(26-3)的合成

[0660] 向化合物26-2(11g,54.455mmol)于乙醇(120mL)中的搅拌溶液添加尿素(3.2g,54.455mmol),接着添加浓HCl(2.4mL)并在80℃下将所得反应混合物加热16h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。获得的粗残余物通过用乙醇研磨纯化。滤除获得的固体并于真空中干燥以提供呈灰白色固体的标题化合物26-3(2.0g,粗)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.3),其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[0661] 2-氧代六氢嘧啶-5-羧酸乙酯(26-4)的合成

[0662] 在高压釜中装入化合物26-3(1.6g,9.090mmol)于乙醇(50mL)中的溶液并在氮气氛下将所述溶液吹扫10min。在室温下在惰性气氛下添加10% Pd/C(0.6g)。在室温下在氢气氛下在100Psi下将所得反应混合物搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),使所述反应混合物滤过Celite垫并用EtOAc清洗。在减压下将滤液浓缩至干燥以提供呈灰白色固体的标题化合物26-4(1.2g,粗)。TLC:70% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0663] 1-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代六氢嘧啶-5-羧酸乙酯(26-5)的合成

[0664] 向化合物26-4(1.2g,6.976mmol)于甲苯(20mL)中的搅拌溶液添加4'-溴-2,5-二氟-1,1'-联苯(1.5g,5.581mmol)和K_2CO_3(2.4g,17.44mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加XPhos(0.66g,1.395mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.63g,0.697mmol)。在110℃下将所述反应混合物加热16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用60至80% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物26-5(0.7g,28%)。TLC:70% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0665] 1-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)-2-氧代六氢嘧啶-5-羧酸乙酯(26-6)的合成

[0666] 向化合物26-5(0.7g,1.944mmol)于甲苯(12mL)中的搅拌溶液添加2-溴-4-甲基噻唑(0.27g,1.555mmol)和K_2CO_3(0.64g,4.86mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加XPhos(0.37g,0.777mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.35g,0.388mmol)。在110℃下将所述反应混合物加热16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用10至40% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物26-6(0.5g,62.5%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0667] 1-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)-2-氧代六氢嘧啶-5-甲酰胺(26-7)的合成

[0668] 在70℃下将化合物26-6(0.2g,0.437mmol)于7M氨中于甲醇(10mL)中的溶液加热16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),在减压下浓缩所述反应混合物。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用60至80% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的标题

化合物26-7(0.14g,74.8%)。TLC:70% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0669] 2-(5-胺甲酰基-3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(26-8)的合成

[0670] 在0℃下于惰性气氛中向化合物26-7(0.2g,0.467mmol)于无水DCM(5mL)中的搅拌溶液添加氯磺酸(0.1g,0.934mmol),且使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌16h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。获得的粗残余物通过用乙醚研磨纯化。滤除获得的固体并于真空中干燥以提供呈灰白色固体的标题化合物26-8(0.13g,粗)。TLC:70% EtOAc/庚烷(R_f:0.3),其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[0671] 2-(5-氰基-3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰氯(26-9)的合成

[0672] 向化合物26-8(0.1g,0.196mmol)于1,2-二氯乙烷(2mL)中的搅拌溶液添加$POCl_3$(1mL)并在80℃下将所得反应混合物搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥以提供呈棕色油的标题化合物26-9(0.1g,粗)。TLC:70% EtOAc于庚烷中(R_f:0.5)。此化合物无需进一步纯化即可原样使用。

[0673] 2-(5-氰基-3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(360)的合成

[0674] 在0℃下向化合物26-9(0.1g 0.196mmol)于THF(2mL)中的搅拌溶液滴加氨水(1mL)。使所得反应混合物缓慢升温至室温并容许搅拌2h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物360(15mg,15.6%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0675] 1-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(4-甲基-5-(甲基磺酰基)噻唑-2-基)-2-氧代六氢嘧啶-5-羧酸甲酯(384)的合成

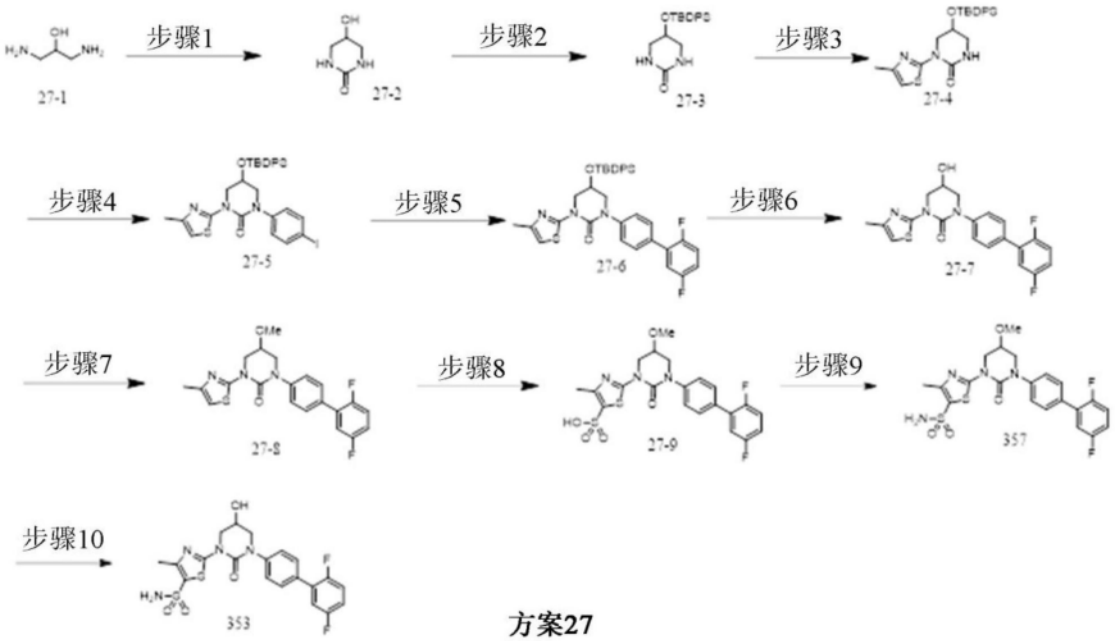
[0676] 向化合物360(0.2g,0.409mmol)于MeOH:H_2O(4:1mL)中的搅拌溶液添加H_2SO_4(2mL)并在100℃下将所得反应混合物加热16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用0至80% EtOAc于庚烷中洗脱),接着制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物384(0.15g,70.4%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0677] (R)-2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-5-(2-羟基丙-2-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(343)和(R)-2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-5-(2-羟基丙-2-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(344)的合成

[0678] 在-78℃下在氩气氛下向化合物384(0.15g,0.287mmol)于无水THF(5mL)中的搅拌溶液滴加甲基锂溶液(1.6M于乙醚中,0.89mL,1.436mmol)并在相同温度下将所述反应混合物搅拌1h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用饱和NH_4Cl溶液淬灭并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用0至70% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以产生26-10。26-10的制备型HPLC和SFC手性分离分别提供呈灰白色固体的化合物343(0.13g,86.6%)和化合物344。任意指定立体化学。TLC:70% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0679] 实例27.2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-5-羟基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(353)的合成

[0680]



方案27

[0681] 5-羟基四氢嘧啶-2(1H)-酮(27-2)的合成

[0682] 在0℃下于惰性气氛中向化合物27-1(10g,111.11mmol)于1,5,7-三氮杂双环癸-5-烯(0.77g,5.555mmol)中的搅拌溶液添加碳酸二乙酯(1.57g,133.33mmol),且使所得反应混合物缓慢升温至室温并在130℃下搅拌1h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。获得的粗残余物通过用DCM研磨纯化并搅拌1h。滤除获得的固体并于真空中干燥以提供呈灰白色固体的标题化合物27-2(5g,粗)。TLC:100% EtOAc(R_f:0.2)。

[0683] 5-((叔丁基二苯基硅基)氧基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(27-3)的合成

[0684] 在0℃下在氮气氛下向化合物27-2(5g,43.103mmol)于DMF(80mL)中的搅拌溶液以小部分添加咪唑(5.8g,86.206mmol)并在相同温度下将所得反应混合物搅拌10至15min。在0℃下向此反应混合物添加叔丁基(氯)二苯基硅烷(17.7g,64.654mmol)和然后使所述反应混合物缓慢升温至室温并搅拌16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),在减压下浓缩所述反应混合物。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用40至50% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物27-3(10g,65.5%)。TLC:50%EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0685] 5-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-(4-甲基噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(27-4)的合成

[0686] 向化合物27-3(3.7g,10.451mmol)于甲苯(10mL)中的搅拌溶液添加2-溴-4-甲基噻唑(1.67g,9.406mmol),接着添加K_2CO_3(3.6g,26.127mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加$Pd_2(dba)_3$(0.95g,1.045mmol)和Xphos(0.24g,0.522mmol)并在110℃下将所述反应混合物加热24h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,滤过Celite垫并用乙酸乙酯清洗。在减压下浓缩滤液。粗产物通过CombiFlash色谱术(用40至50% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物27-4(1g,21.2%)。TLC:30% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0687] 5-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-1-(4-碘苯基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氢嘧啶-2

(1H)-酮(27-5)的合成

[0688] 向化合物27-4(1.0g,2.217mmol)于1,4-二噁烷(15mL)中的搅拌溶液添加1-溴-4-碘苯(0.941g,3.325mmol)、K_2CO_3(0.61g,4.434mmol)和1,2-二甲基乙二胺(0.039g,0.443mmol),在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下向此所得反应混合物添加CuI(42mg,0.221mmol)。在100℃下将所述反应混合物加热16h。使所述反应混合物滤过Celite床并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用20至30% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物27-5(1.0g,68.96%)。TLC:30% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0689] 5-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-1-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(27-6)的合成

[0690] 向化合物27-5(1g,1.531mmol)于1,4-二噁烷和水(15:4mL)中的搅拌溶液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(0.36g,2.296mmol)和K_3PO_4(0.811g,3.827mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加$PdCl_2$(dppf)(0.11g,0.153mmol)。在110℃下将所述反应混合物加热16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用20至30% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物27-6(0.7g,71.5%)。TLC:30% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0691] 1-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-5-羟基-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(27-7)的合成

[0692] 在0℃下在氮气氛下向化合物27-6(0.7g,1.095mmol)于无水THF(10mL)中的搅拌溶液滴加四丁基氟化铵(于THF中的1M溶液,0.572mL,2.190mmol)。使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌2h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用冰冷的水淬灭并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用20至30% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物27-7(0.4g,91.1%)。TLC:30% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0693] 1-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-5-甲氧基-3-(4-甲基噻唑-2-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(27-8)的合成

[0694] 在0℃下在氮气氛下向化合物27-7(0.4g,0.997mmol)于THF(5mL)中的搅拌溶液以小部分添加NaH(60%w/w于矿物油中,79.8mg,1.995mmol)并在相同温度下将所得反应混合物搅拌5至10min。在0℃下向此反应混合物添加甲基碘(0.28g,1.995mmol)和然后使所述反应混合物缓慢升温至室温并搅拌2h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用20至30% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物27-8(0.2g,48.3%)。TLC:30% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0695] 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-5-甲氧基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(27-9)的合成

[0696] 在0℃下于惰性气氛中向化合物27-8(0.15g,0.361mmol)于无水DCM(4mL)中的搅拌溶液添加氯磺酸(84mg,0.722mmol),且使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌16h。在

所述反应完成后(通过TLC监测),在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。获得的粗残余物通过用乙醚研磨纯化。滤除获得的固体并于真空中干燥以提供呈灰白色固体的标题化合物27-9(0.15g,粗)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.3),其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

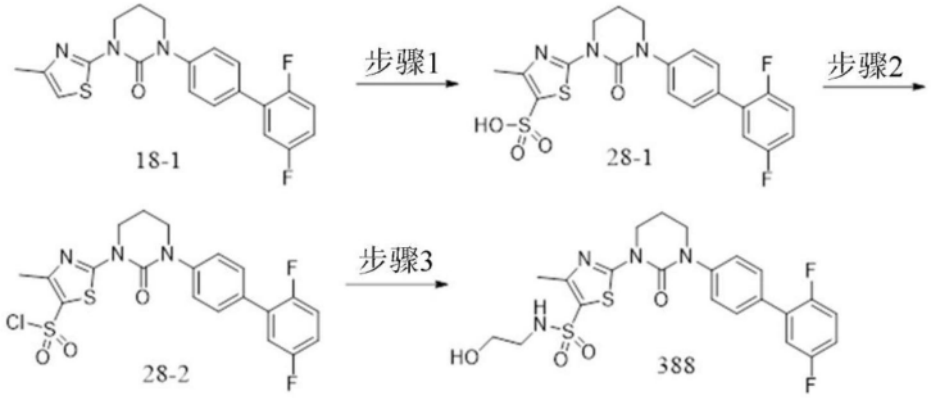
[0697] 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-5-甲氧基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(357)的合成

[0698] 容许在90℃下将化合物27-9(0.15g,0.303mmol)和$POCl_3$(2mL)的混合物搅拌6h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。将所得残余物溶解于THF(1mL)中并在0℃下添加氨水(2mL)同时在室温下再继续搅拌16h。所述反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物357(12mg,8%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0699] 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-5-羟基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(353)的合成

[0700] 在0℃下在氮气氛下向357(0.32g,0.646mmol)于DMF(1mL)中的搅拌溶液滴加三溴化硼溶液(1.0M于DCM中,10mL,10.343mmol)。使所得反应混合物缓慢升温至室温并在100℃下搅拌48h。在所述反应完成后(通过TLC监测),在减压下浓缩所述反应混合物。粗化合物通过CombiFlash色谱术(用2至5% MeOH于DCM中洗脱),接着制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物353(10mg,3.2%)。TLC:5% MeOH/DCM(R_f:0.3)。

[0701] 实例28:2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-N-(2-羟基乙基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(388)的合成

[0702] 

方案28

[0703] 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酸(28-1)的合成

[0704] 在0℃下于惰性气氛中向化合物18-1(4g,10.389mmol)于无水DCM(40mL)中的搅拌溶液添加氯磺酸(2.07mL,31.168mmol)且使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌12h。在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。获得的粗残余物通过用乙醚研磨纯化。滤除获得的固体并于真空中干燥以提供呈灰白色固体的标题化合物28-1(3.35g,粗)。TLC:100% EtOAc(R_f:0.2)。

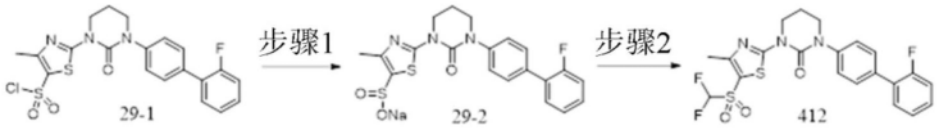
[0705] 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-磺酰氯(28-2)的合成

[0706] 容许在100℃下将化合物28-1(4g,8.602mmol)于$POCl_3$(20mL)中的搅拌溶液搅拌12h。在所述反应完成后(通过TLC监测),在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥以提供呈棕色固体的标题化合物28-2(3.5g,粗)。TLC:50% EtOAc于庚烷中(R_f:0.5)。此化合物无需进一步纯化即可原样用于下一步骤。

[0707] 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-N-(2-羟基乙基)-4-甲基噻唑-5-磺酰胺(388)的合成

[0708] 在0℃下向化合物28-2(0.6g,1.242mmol)于THF(6mL)中的搅拌溶液添加DIPEA(0.65mL,3.726mmol),接着添加2-氨基乙-1-醇(0.14g,1.863mmol)。使所得反应混合物缓慢升温至室温并搅拌1h。在所述反应完成后(通过TLC监测),所述反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用50至60% EtOAc于庚烷中洗脱),接着制备型HPLC纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物388(16mg,2.5%)。TLC:50% EtOAc/庚烷(R_f:0.5)。

[0709] 实例29:1-(5-((二氟甲基)磺酰基)-4-甲基噻唑-2-基)-3-(2'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(412)的合成

[0710] 

方案29

[0711] 2-(3-(2'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基噻唑-5-亚磺酸钠(29-2)的合成

[0712] 在室温下将亚硫酸钠(62.1mg,0.483mmol)于水(10ml)中的搅拌溶液搅拌10分钟。添加碳酸氢钠(83mg,0.966mmol),并在50℃下将所得溶液搅拌1h。将化合物29-1(300mg,0.483mmol)逐份添加至所述溶液并在50℃下将所述反应混合物继续搅拌16h。在所述反应完成后,如通过TLC监测,在真空下浓缩所述反应混合物以去除溶剂。向残余物添加甲醇(5ml)并搅拌30分钟。通过过滤去除形成的固体,并在真空下浓缩滤液以提供呈黄色固体的化合物29-2的钠盐(300mg,90%)。

[0713] LCMS:1.26min,66.06%,433.0$[M+H]^+$,(柱:Acquity BEH C18(50x2.1 mm)1.7μm),流动相A:0.1%甲酸于H_2O中,流动相B:0.05%甲酸于ACN中,流动速率:1.0mL/min。

[0714] 注意:通过LCMS观察磺酸质量。

[0715] 1-(5-((二氟甲基)磺酰基)-4-甲基噻唑-2-基)-3-(2'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(412)的合成

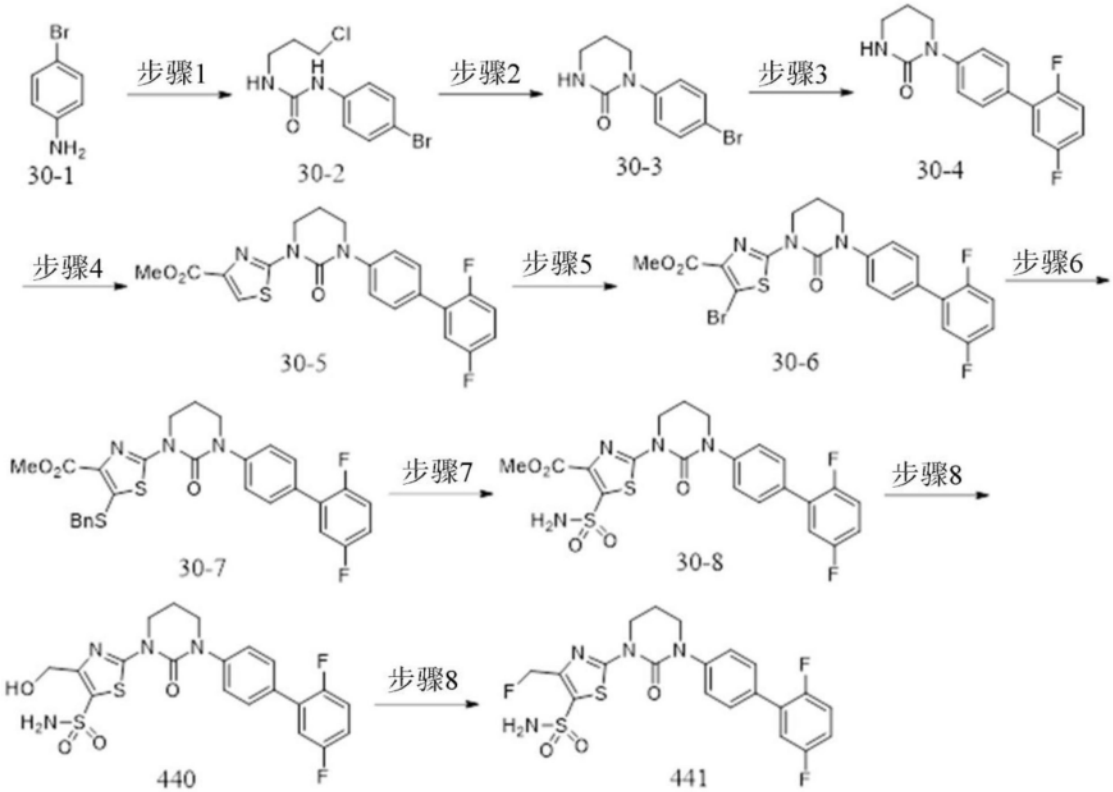
[0716] 向KOH(247mg,4.41mmol)于水(3.00mL)中的搅拌溶液添加于乙腈(3mL)中的化合物29-2(100mg,0.221mmol)。然后将所述反应混合物冷却至0至5℃并剧烈搅拌10分钟且容许在室温下将(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(177mg,0.662mmol)和所述反应混合物搅拌16h。通过TLC监测反应。所述反应混合物用水稀释(10mL)并用EtOAc(2X 20mL)萃取。组合的有机萃取物用盐水溶液(20mL)清洗,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。粗产物通过制备型HPLC(ABC方法)纯化以提供呈灰白色固体的化合物412(1.9mg,1.8%)。

[0717] LCMS:2.22min,98.02%,482.0$(M+H)^+$,(柱:XBridge C8(50x4.6 mm)3.5μm,流动相A:0.1% TFA于H_2O中,流动相B:乙腈,流动速率:2.0ml/min)

[0718] HPLC:6.86min,98.90%,(柱:XBridge C8(50x4.6 mm)3.5μm,流动相A:5mM乙酸铵于H_2O中,流动相B:乙腈,流动速率:2.0ml/min)

[0719] 实例30:2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-(氟甲基)噻唑-5-磺酰胺(441)的合成

[0720]



方案30

[0721] 1-(4-溴苯基)-3-(3-氯丙基)尿素(30-2)的合成

[0722] 在0℃下在氮气氛下向化合物30-1(5g,28.089mmol)于THF(80mL)中的搅拌溶液添加1-氯-3-异氰酸丙烷(5g,42.134mmol)并使所得反应混合物缓慢升温至室温和在85℃下搅拌16h。所述反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以提供呈灰白色固体的标题化合物30-2(6g,粗),其无需进一步纯化即可用于下一步骤中。

[0723] 1-(4-溴苯基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(30-3)的合成

[0724] 向化合物30-2(6g,20.689mmol)于乙腈(90mL)中的搅拌溶液添加K_2CO_3(5.7g,41.379mmol),接着添加TBAB(3.3g,10.344mmol)。在90℃下将所得反应混合物加热16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗产物通过CombiFlash色谱术(用70至80% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物30-3(4g,76.9%)。

[0725] 1-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(30-4)的合成

[0726] 向化合物30-3(2.7g,11.00mmol)于1,4-二噁烷:H_2O(20:5mL)中的搅拌溶液添加(2,5-二氟苯基)硼酸(2g,13.00mmol),接着添加K_3PO_4(6.7g,32mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加$PdCl_2$(dppf)(0.81g,1.1mmol)。在100℃下将所述反应

混合物加热12h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,滤过Celite垫并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗产物通过CombiFlash柱色谱术[用70至80% EtOAc于庚烷中洗脱]纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物30-4(1g,33%)。

[0727] 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)噻唑-4-羧酸甲酯(30-5)的合成

[0728] 向化合物30-4(2g,6.937mmol)于1,4-二噁烷(40mL)中的搅拌溶液添加化合物7(2.31g,10.41mmol),接着添加CS_2CO_3(5.65g,17.34mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加Xantphos(0.4g,0.693mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.6g,0.693mmol)。在120℃下将所述反应混合物加热16h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,滤过Celite垫并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用50至100% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物30-5(1.55g,52%)。

[0729] 5-溴-2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)噻唑-4-羧酸甲酯(30-6)的合成

[0730] 向化合物30-5(1.5g,3.50mmol)于DCM(30mL)中的搅拌溶液添加N-溴琥珀酰亚胺(1.3g,7.00mmol)。在55℃下将所得反应混合物加热2h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,用水稀释,并用DCM萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗产物通过CombiFlash色谱术(用40至50%EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物30-6(1.60g,90%)。

[0731] 5-(苯甲硫基)-2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)噻唑-4-羧酸甲酯(30-7)的合成

[0732] 向化合物30-6(1.5g,3.00mmol)于1,4-二噁烷(25mL)中的搅拌溶液添加苯基甲硫醇(0.92g,7.4mmol),接着添加DIPEA(1.2g,8.90mmol)并在氮下将所述反应混合物吹扫10min。在氮气氛下添加Xantphos(0.18g,0.30mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.14g,0.15mmol)。在110℃下将所述反应混合物加热36h。在所述反应完成后(通过TLC监测),将所述反应混合物冷却至室温,滤过Celite垫并用乙酸乙酯清洗。滤液用水稀释并用EtOAc萃取,然后用盐水清洗。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。获得的粗化合物通过CombiFlash色谱术(用60至70% EtOAc于庚烷中洗脱)纯化以提供呈黄色固体的标题化合物30-7(1.4g,86%)。

[0733] 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-5-胺磺酰基噻唑-4-羧酸甲酯(30-8)的合成

[0734] 向化合物30-7(1g,1.80mmol)于AcOH:H_2O(8:0.1mL)中的搅拌溶液添加N-氯琥珀酰亚胺(0.75g,5.40mmol)和然后将所述反应混合物在室温搅拌30min。在所述反应完成(通过TLC监测)后,在减压下将所述反应混合物浓缩至干燥。将所得残余物溶解于THF(20mL)中并在0℃添加氨水(10mL)同时在室温再继续搅拌2h。所述反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,提供呈灰白色固体的标题化合物30-8(0.5g,54%)。

[0735] 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-(羟基甲基)噻唑-5-磺酰胺(440)的合成

[0736] 在0℃在氮气氛下向化合物30-8(0.15g,0.295mmol)于THF(4mL)中的搅拌溶液添加硼氢化锂(14mg,0.590mmol)。将所得反应混合物在相同温度搅拌5至10min和然后使所述反应混合物缓慢升温至室温并搅拌2h。在所述反应完成(通过TLC监测)后,所述反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过制备型HPLC纯化,提供呈灰白色固体的标题化合物440(10mg,7%)。

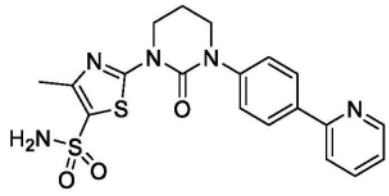
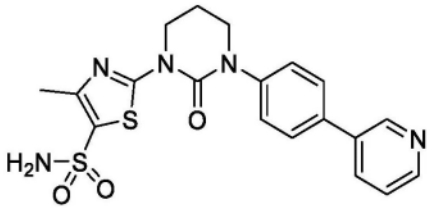
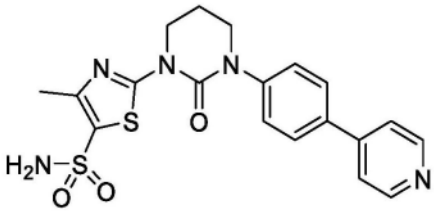
[0737] 2-(3-(2',5'-二氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-(氟甲基)噻唑-5-磺酰胺(441)的合成

[0738] 在0℃在氮气氛下向化合物440(0.2g,0.416mmol)于DCM(7mL)中的搅拌溶液添加DAST(0.21g,1.249mmol)。将所得反应混合物在相同温度搅拌5至10min和然后使所述反应混合物缓慢升温至室温并搅拌2h。在所述反应完成(通过TLC监测)后,所述反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗化合物通过制备型HPLC纯化,提供呈灰白色固体的标题化合物441(10mg,4.9%)。

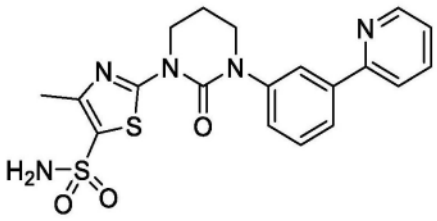
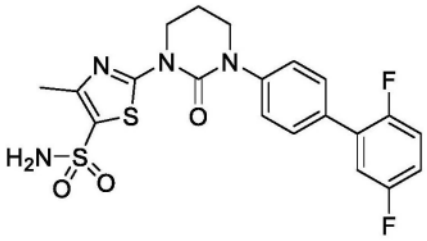
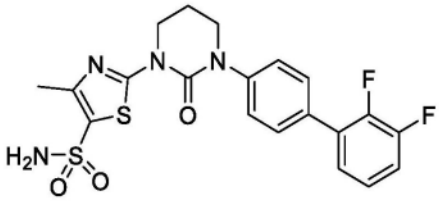
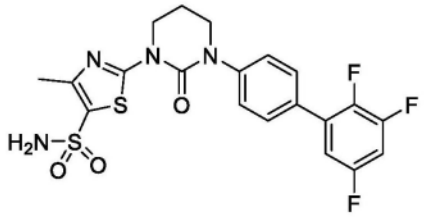
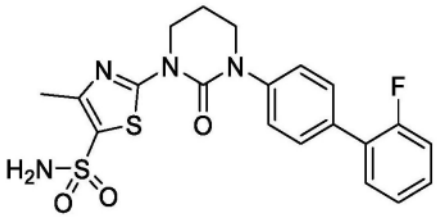
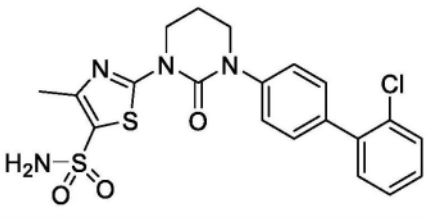
[0739] 表1显示本发明的代表性示范性化合物的结构和测定数据。这些化合物可根据上文描述的合成方案和使用普通技术人员已知的程序制备。

[0740] 表1:本发明的代表性示范性化合物

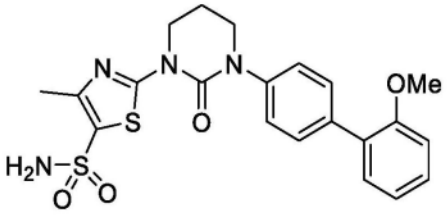
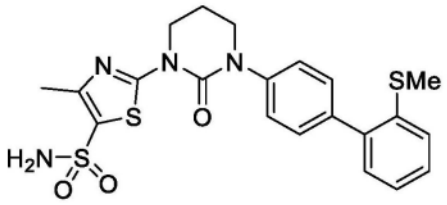
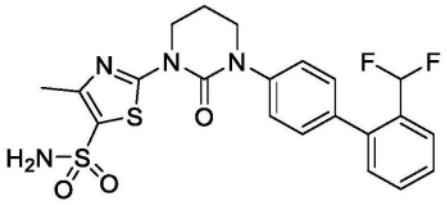
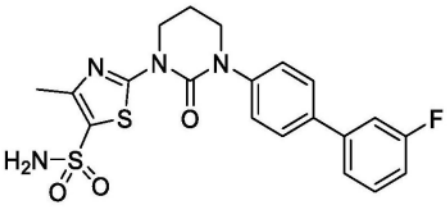
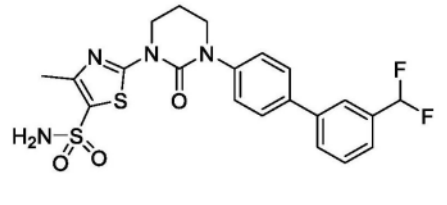
[0741]

化合物编号	结构	MS $[M+1]^+$	^1H NMR
1		429.9	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.65-8.64 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.97-7.83 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.31 (m, 1H), 4.15-4.14 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.2-0 (m, 2 H) ppm
2		430.0	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.92 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 3H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H) ppm
3		429.9	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.69 - 8.60 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 - 7.68 (m, 2H), 7.61 - 7.49 (m, 4H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H) ppm

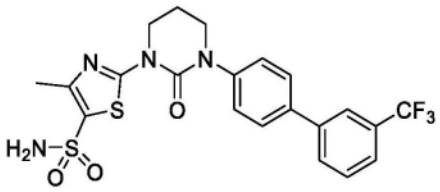
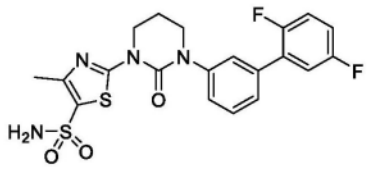
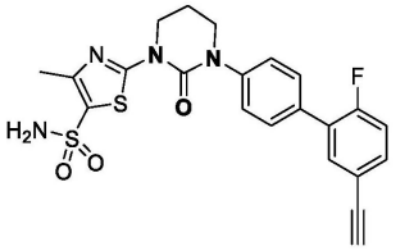
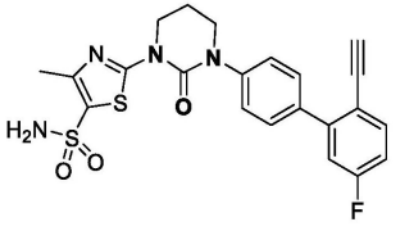
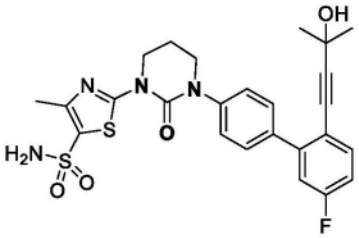
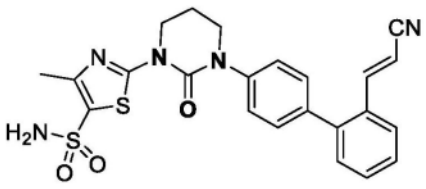
[0742]

4		430.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.68 (dd, J = 0.8, 4.8 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 3H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H) ppm
5		464.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.55 (br s, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 2H) ppm
6		465.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 4H), 7.48 - 7.29 (m, 3H), 4.23 - 4.09 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H) ppm
7		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.63 - 7.49 (m, 5H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H) ppm
8		446.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 - 7.53 (m, 5H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H) ppm
9		463.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 - 7.55 (m, 3H), 7.52 - 7.37 (m, 7H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.16 (m, 2H) ppm

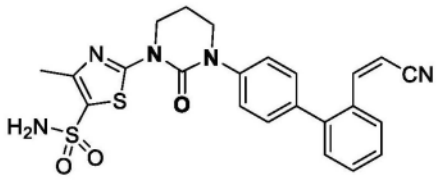
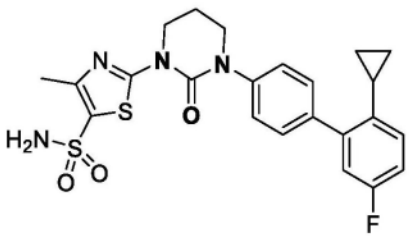
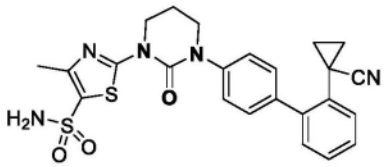
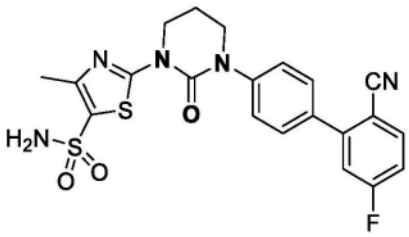
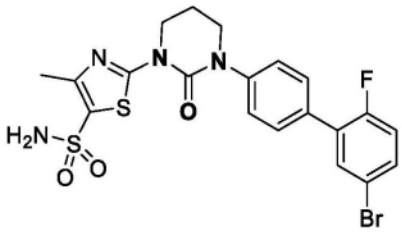
[0743]

10		459.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.57 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 4H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 - 3.80 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.26 - 2.19 (m, 2H) ppm
11		475.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.57 (s, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 6H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H) ppm
12		479.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 4H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 6.98 - 6.64 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H) ppm
13		446.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 - 7.44 (m, 7H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H) ppm
14		479.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 3H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.10 (t, J = 56 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H) ppm

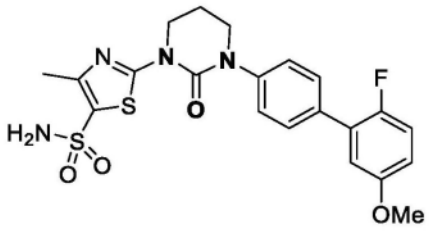
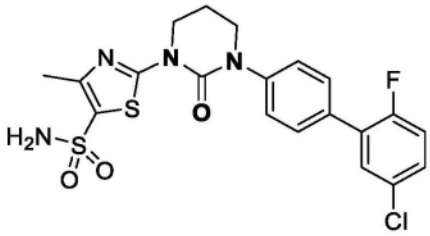
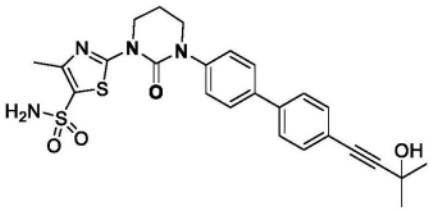
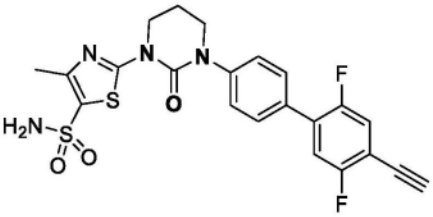
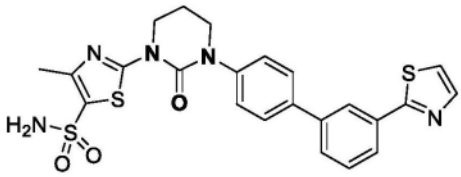
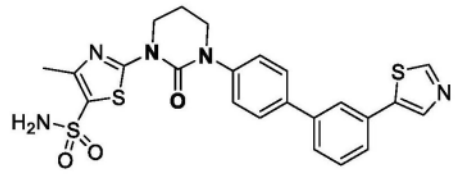
[0744]

15		497.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04 - 7.97 (m, 2H), 7.82 - 7.78 (m, 2H), 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 2H) ppm
16		464.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 (s, 1H), 7.58 - 7.36 (m, 7H), 7.36 - 7.22 (m, 1H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.92 - 3.75 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H) ppm
17		471.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.67 - 7.58 (m, 3H), 7.57 - 7.48 (m, 5H), 7.37 (dd, J = 8.5, 10.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
18		471.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.70 - 7.61 (m, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 3H), 3.83 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H) ppm
19		527.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.76 - 7.61 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 3H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 1.36 (s, 6H) ppm
20		480.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.42 (m, 7H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 6.48 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 3.91 - 3.79 (m, 2H),

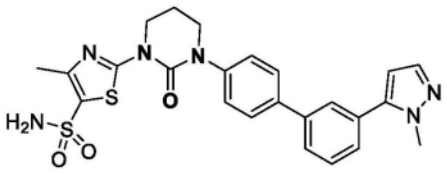
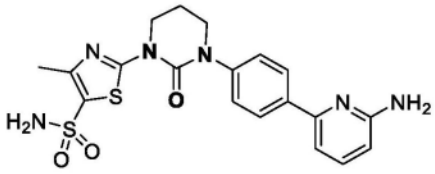
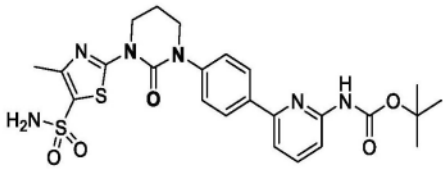
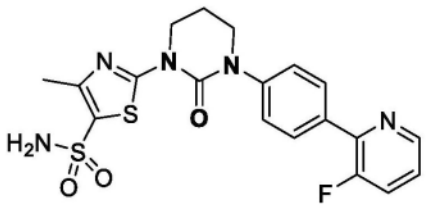
[0745]

			2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.16 (m, 2H) ppm
21		480.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 4H), 7.52 - 7.47 (m, 3H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 5.94 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H) ppm
22		487.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.55 (s, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 4H), 7.14 - 7.00 (m, 3H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 0.88 - 0.81 (m, 2H), 0.69 - 0.64 (m, 2H) ppm
23		494.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 - 7.30 (m, 10H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 1.50 - 1.39 (m, 2H), 1.24 - 1.10 (m, 2H) ppm
24		472.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.08 (dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 5H), 7.53 - 7.43 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H) ppm
25		526.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.74 (dd, J = 2.5, 6.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.9, 10.4 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.15 (m, 2H) ppm

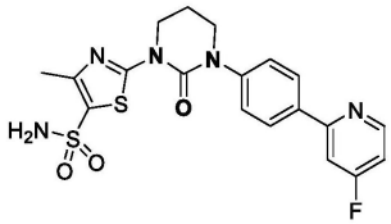
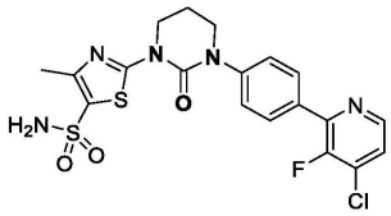
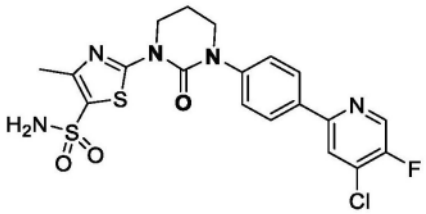
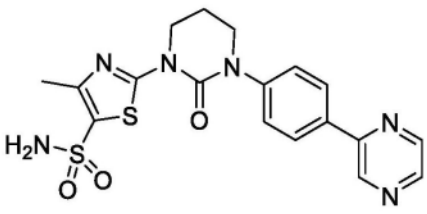
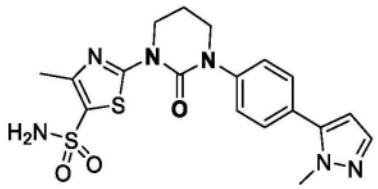
[0746]

26		477.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm
27		481.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 7.56 (brs, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm
28		510.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.75 - 7.68 (m, 4H), 7.55 (s, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 4H), 5.48 (s, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 2H), 1.48 (s, 6H) ppm
29		489.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.55 - 7.49 (m, 3H), 4.68 (s, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26 - 2.21 (m, 2H) ppm
30		512.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.20 (s, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.86 - 7.77 (m, 4H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 4H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H) ppm
31		512.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.13 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.60 - 7.47 (m, 5H), 4.17 (t, J =

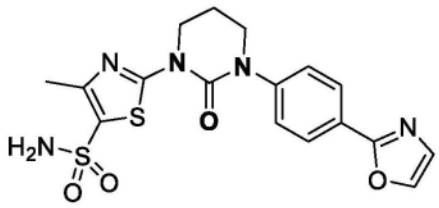
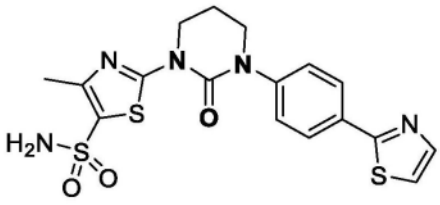
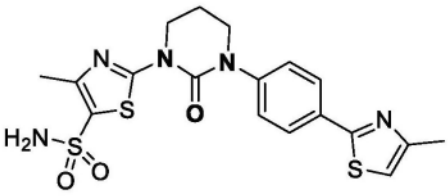
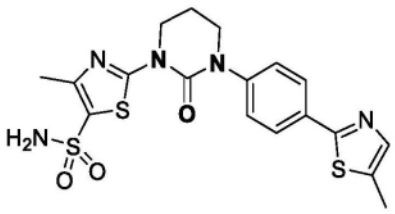
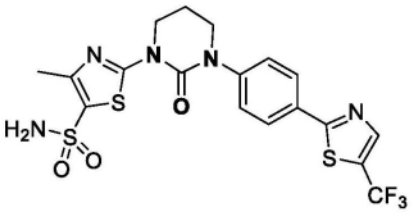
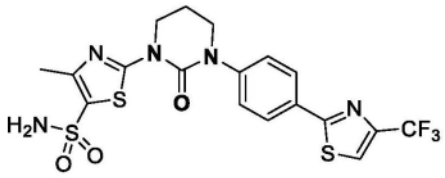
[0747]

			5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H) ppm
32		509.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.81 - 7.73 (m, 4H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 3H), 7.52 - 7.46 (m, 3H), 6.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H) ppm
33		445.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4): δ 7.99 (dd, J = 7.4, 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.40 - 2.28 (m, 2H) ppm
34		545.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.76 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 1.49 (s, 9H) ppm
35		448.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.57-8.55 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 1.4, 8.6 Hz, 2H), 7.92 - 7.78 (m, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 5H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H) ppm

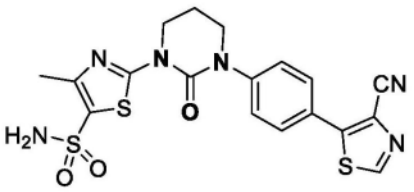
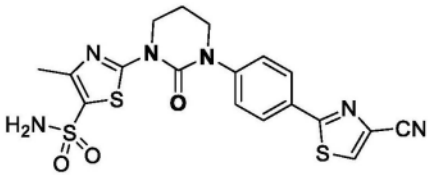
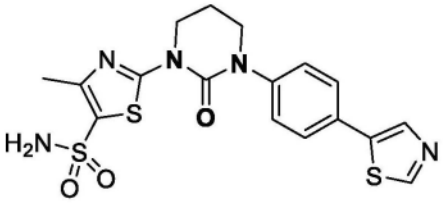
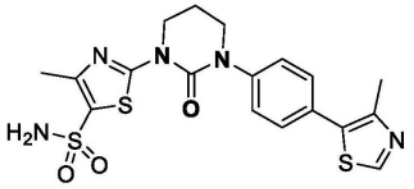
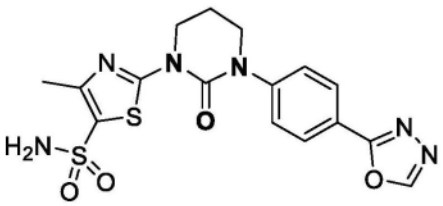
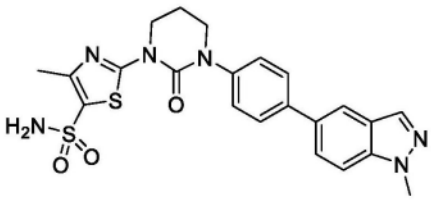
[0748]

36		448.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.70 (dd, J = 5.6, 9.1 Hz, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 2H), 7.95 (dd, J = 2.4, 11.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 4H), 7.32-7.27 (m, 1H), 4.16 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.23 (五重峰, J = 5.8 Hz, 2H) ppm
37		481.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H) ppm(注意：未观察到-NH_2)
38		481.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.79 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm. (注意：未观察到-NH_2)
39		431.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.28 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 4H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H) ppm
40		433.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.60 - 7.55 (m, 4H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 6.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm

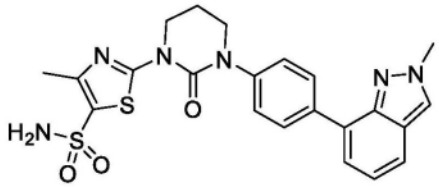
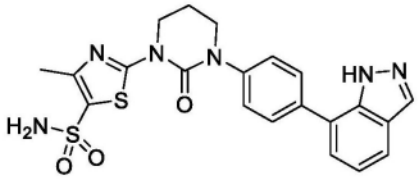
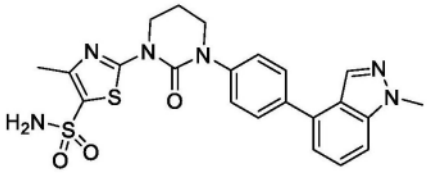
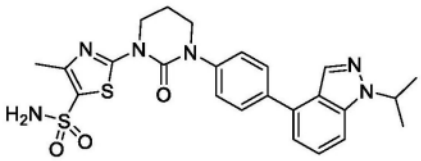
[0749]

41		420.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.23 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.61 - 7.52 (m, 4H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
42		435.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.00 - 7.97 (m, 2H), 7.94 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 4H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
43		450.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.33 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H) ppm
44		450.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H) ppm (注意：-3H 并入溶剂峰中)
45		503.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 4H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H) ppm
46		504.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.56 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 4H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H),

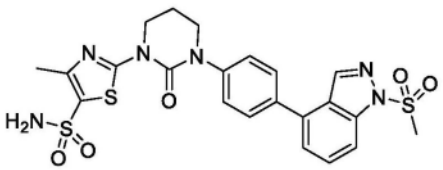
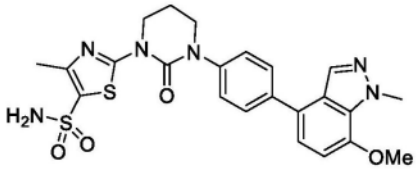
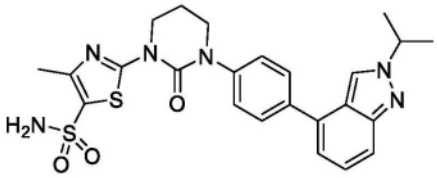
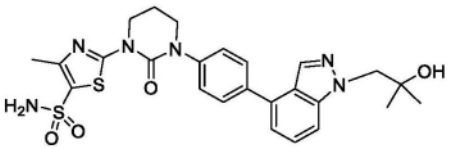
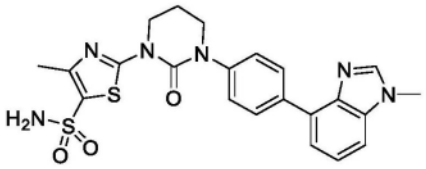
[0750]

			3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.18 (m, 2H) ppm
47		460.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.28 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (brs, 2H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H) ppm
48		460.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.91 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm (注意：未观察到-NH_2)
49		436.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.09 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H) ppm
50		450.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.01 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 4H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H) ppm
51		421.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.35 (s, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 2H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 4.16 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H) ppm
52		483.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.17 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 5H), 7.35 - 7.24 (m, 1H), 4.18 (t, J =

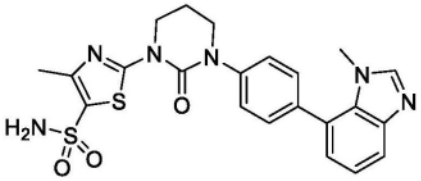
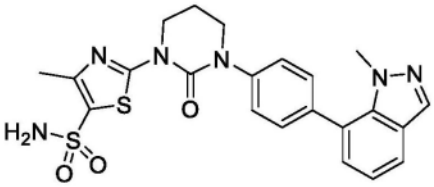
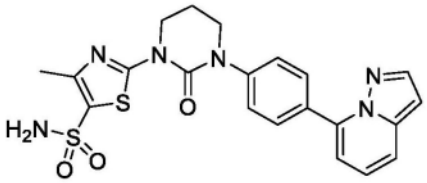
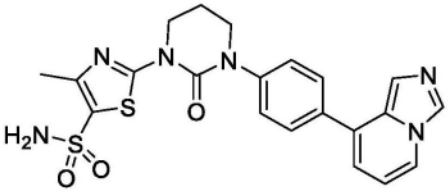
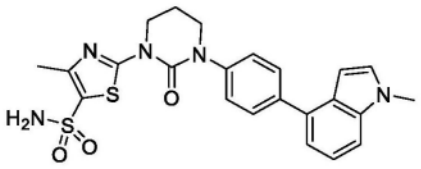
[0751]

			5.9 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 2H) ppm
53		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.44 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H) ppm
54		469.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.24 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 3H), 7.59 - 7.51 (m, 4H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H) ppm
55		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 5H), 7.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H) ppm
56		511.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.18 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 4H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm

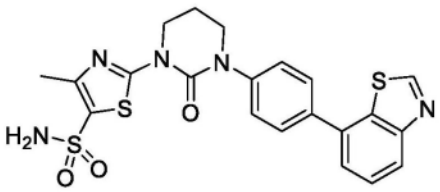
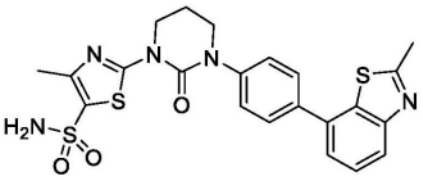
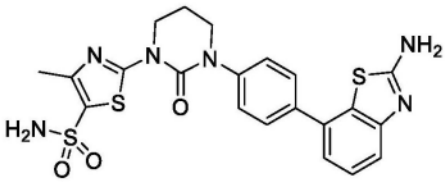
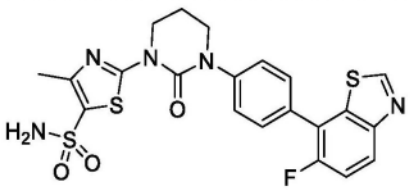
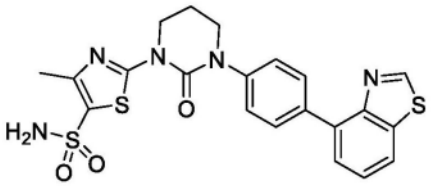
[0752]

57		547.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.72 (s, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 3H), 7.62 - 7.52 (m, 5H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H) ppm
58		513.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.09 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.55 (br.s, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
59		511.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.56 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.18 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.91 - 4.84 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm
60		541.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.20 - 8.16 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 4H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 1.16 (s, 6H) ppm
61		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.26 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 - 7.52 (m, 3H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 -

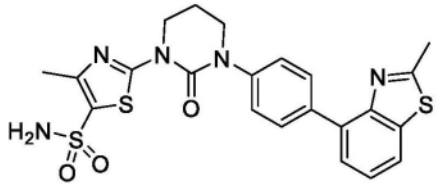
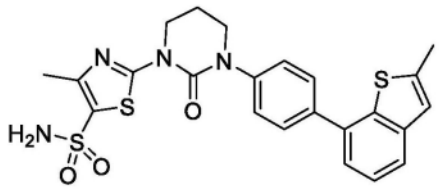
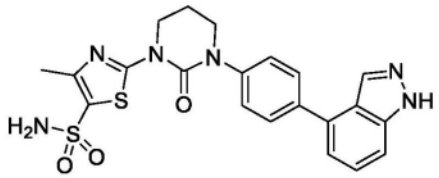
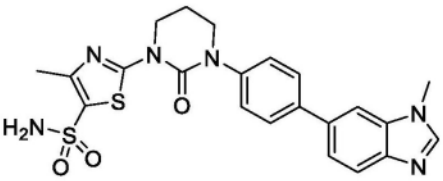
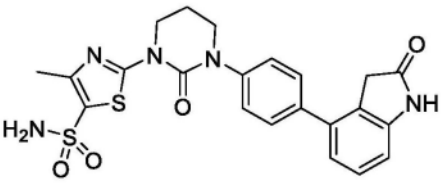
[0753]

			3.81 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.18 (m, 2H) ppm
62		483.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.92 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 4H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 2H) ppm
63		483.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.15 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 1.8, 7.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 4H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 2H) ppm
64		469.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.09 - 7.92 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 4H), 7.40 - 7.25 (m, 1H), 7.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 - 2.17 (m, 2H) ppm
65		469.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.51 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 5H), 6.92 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H) ppm
66		482.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.58 - 6.55 (m, 1H), 4.18 (t,

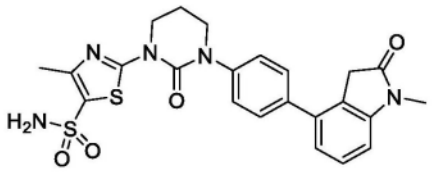
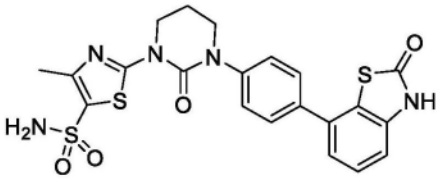
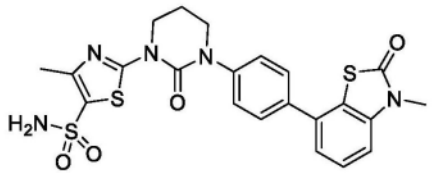
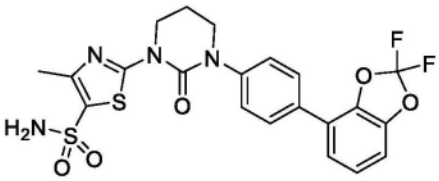
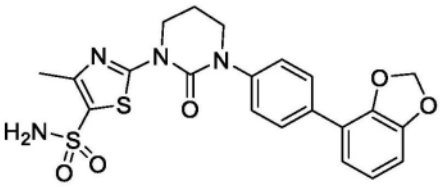
[0754]

			J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H) ppm
67		486.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.48 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 5H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H) ppm
68		500.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.94 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.64 - 7.49 (m, 6H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H) ppm
69		501.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 4H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 2.6, 6.1 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H) ppm
70		504.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.41 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 2.5, 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 - 7.48 (m, 5H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 2H) ppm
71		484.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.44 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 3H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 -

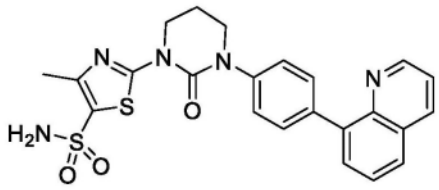
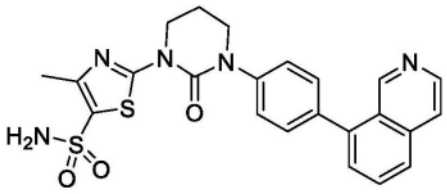
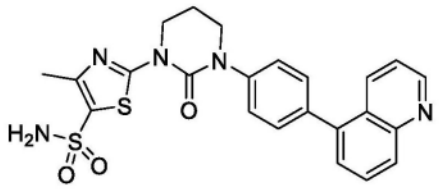
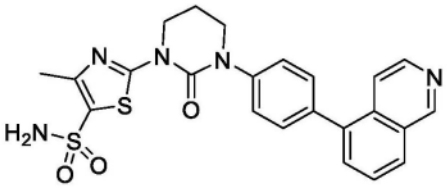
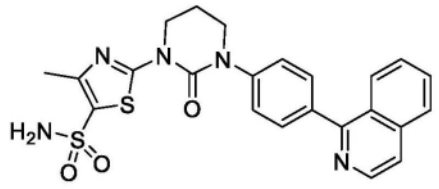
[0755]

			2.22 (m, 2H) ppm
72		499.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 3H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H) ppm
73		499.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.59 - 7.52 (m, 4H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H) ppm
74		469.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 5H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.26 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H) ppm
75		483.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 5H), 7.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H) ppm
76		484.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.47 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.38 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.43 (s, 3H),

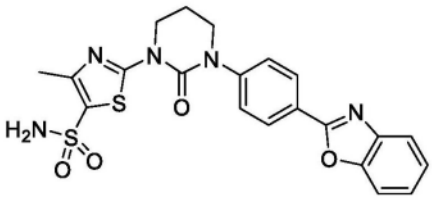
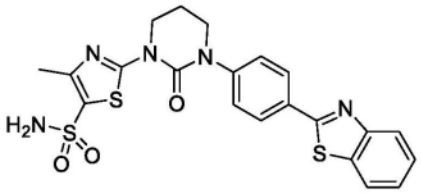
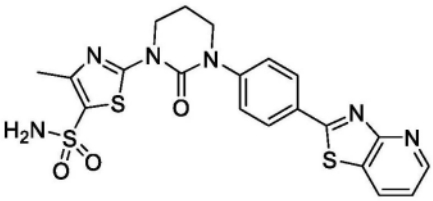
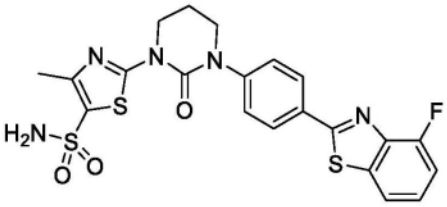
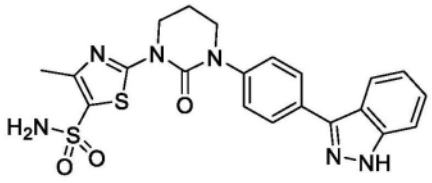
[0756]

			2.26 - 2.17 (m, 2H) ppm
77		498.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.66 - 7.61 (m, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm
78		502.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.04 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 4H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 0.9, 7.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 0.9, 7.9 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm
79		516.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 5H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm
80		508.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 - 7.48 (m, 5H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
81		473.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.86 - 7.65 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.85 (m, 2H), 6.08 (s, 2H), 4.15 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.83 - 3.78 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H) ppm

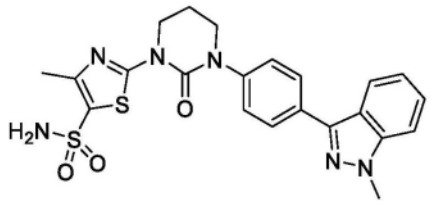
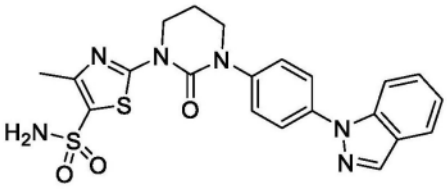
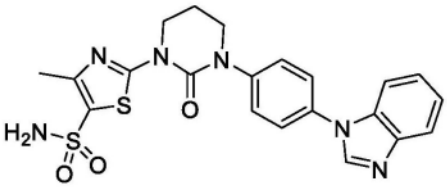
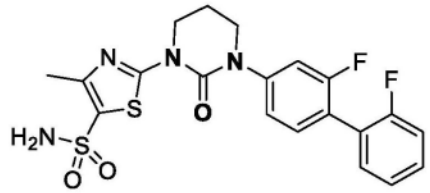
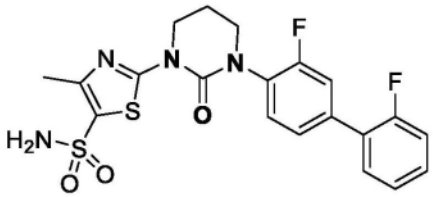
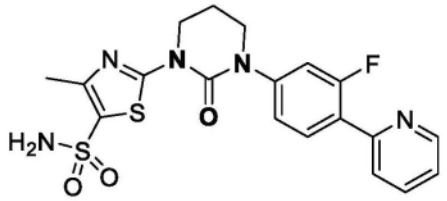
[0757]

82		480.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 3H), 7.63 - 7.54 (m, 3H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 4.19 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 2H) ppm
83		480.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.21 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.68 - 7.52 (m, 7H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 2H) ppm
84		480.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.98 - 8.93 (m, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 8H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H) ppm
85		480.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.41 (s, 1H), 8.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 2.7, 6.7 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.57 (s, 6H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33 - 2.21 (m, 2H) ppm
86		480.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.68-8.52 (m, 1H), 8.08 (br s, 2H), 7.94 - 7.77 (m, 2H), 7.76 - 7.65 (m, 3H), 7.63 - 7.47 (m, 4H), 4.33 - 4.09 (m, 2H), 3.98 - 3.79 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 2H) ppm

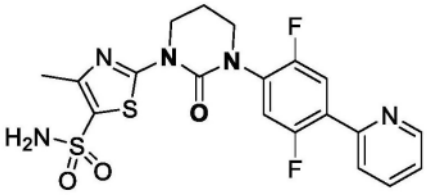
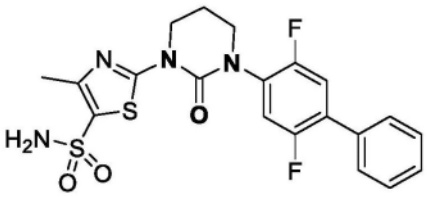
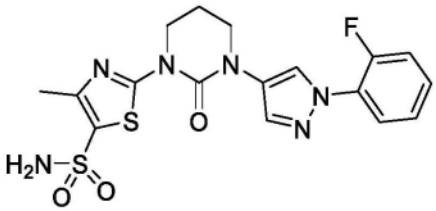
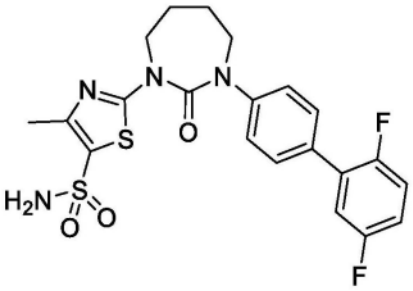
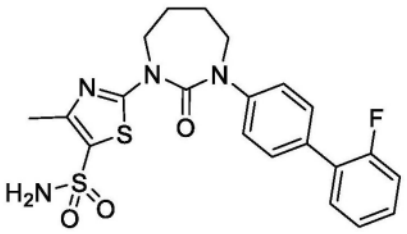
[0758]

87		470.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H) ppm
88		486.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.19 - 8.11 (m, 3H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 5H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H) ppm
89		487.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.72 (dd, J = 1.6, 4.6 Hz, 1H), 8.69 - 8.63 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 2H) ppm
90		504.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.00 (dd, J = 0.8, 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.19 (m, 2H) ppm
91		469.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.26 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.66 - 7.49 (m, 6H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.90 - 3.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H) ppm

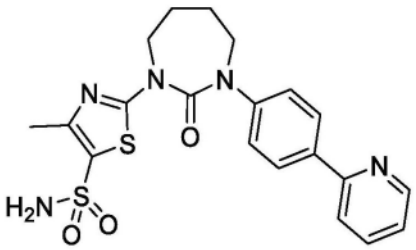
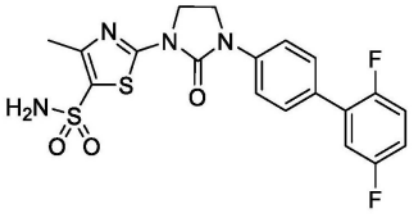
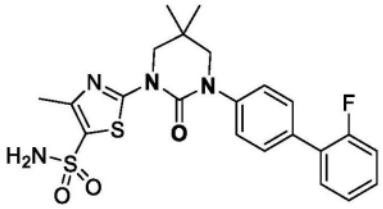
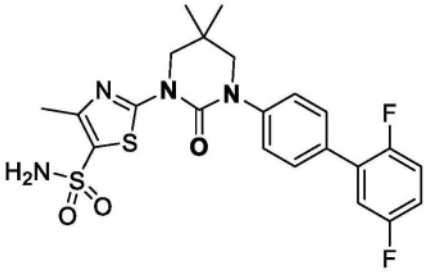
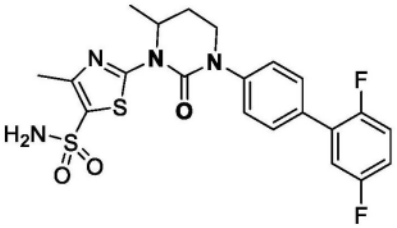
[0759]

92		483.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 5H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.84 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H) ppm
93		469.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.39 (s, 1H), 7.94 - 7.77 (m, 4H), 7.62 - 7.45 (m, 5H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.31 - 2.17 (m, 2H) ppm
94		469.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.61 (s, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.69 - 7.61 (m, 3H), 7.57 (s, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.34 - 2.21 (m, 2H) ppm
95		465.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.58 (s, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 4H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm
96		465.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.63 - 7.54 (m, 5H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 2H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
97		447.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 2H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28-

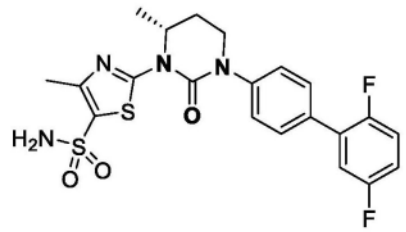
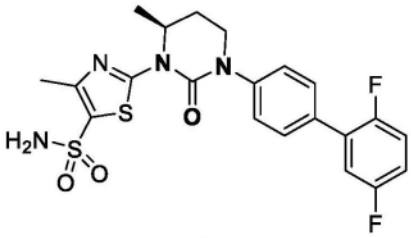
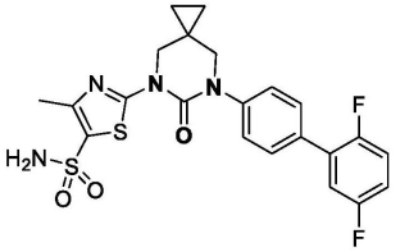
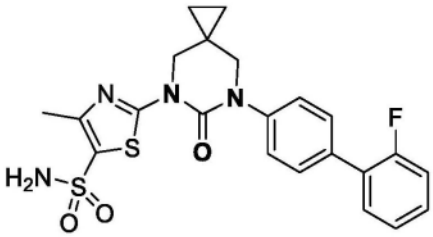
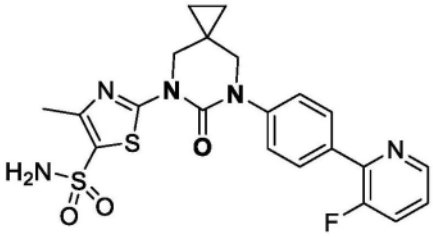
[0760]

			2.19 (m, 2H) ppm
98		466.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.77 - 8.73 (m, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 6.3, 11.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H) ppm
99		465.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.64 - 7.43 (m, 9H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H) ppm
100		437.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.51 - 7.34 (m, 3H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 2H) ppm
101		479.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.53 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 2H) ppm
102		461.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.62 - 7.53 (m, 5H), 7.52 - 7.38 (m, 3H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H) ppm

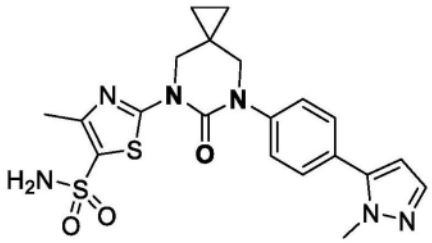
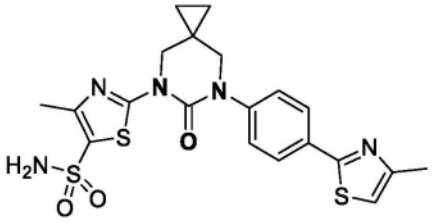
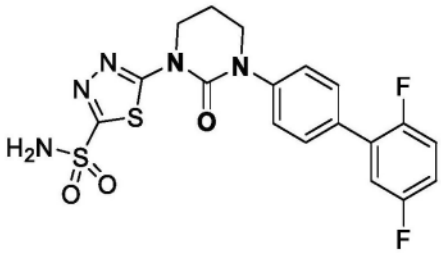
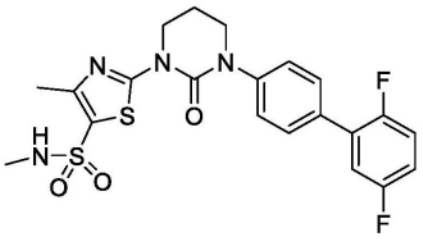
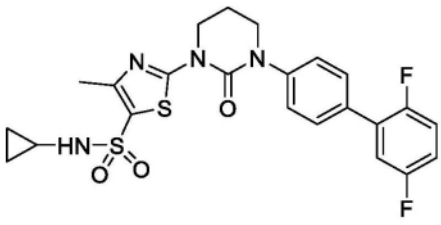
[0761]

103		444.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 1H), 7.56 (br s, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.27 (m, 1H), 4.32 - 4.17 (m, 2H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H) ppm
104		450.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.77 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 1.4, 8.7 Hz, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 6.16 (br.s, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 4H), 2.40 (s, 3H) ppm
105		475.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.62 - 7.53 (m, 5H), 7.52 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.17 (s, 6H) ppm
106		493.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.17 (s, 6H) ppm
107		479.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 4H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 5.17 - 5.08 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm

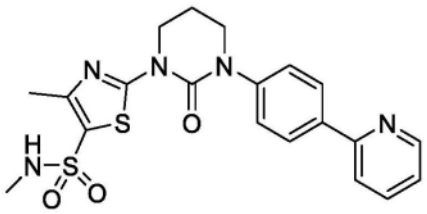
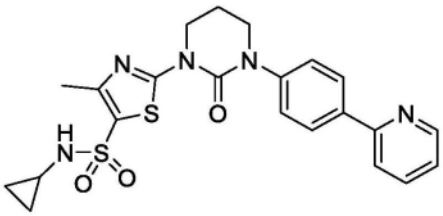
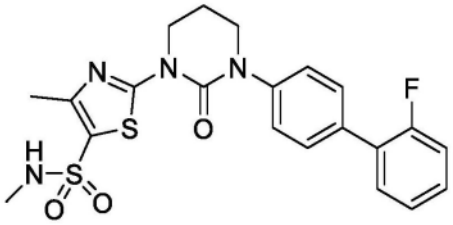
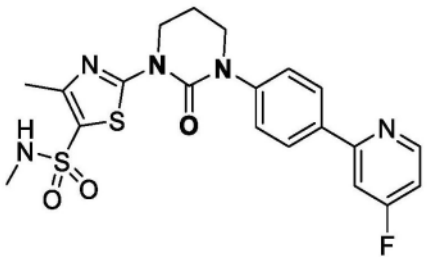
[0762]

108	 单一对映体，任意指定的立体化学	479.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.63 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 4H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 5.16 - 5.07 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm
109	 单一对映体，任意指定的立体化学	478.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 4H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm
110		490.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 0.81 (d, J = 4.9 Hz, 4H) ppm
111		473.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.61 - 7.49 (m, 5H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 0.79 (d, J = 5.9 Hz, 4H) ppm.
112		473.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.56 (br s, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.91 - 7.79 (m, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 5H), 4.02 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 0.86 - 0.77 (m, 4H) ppm

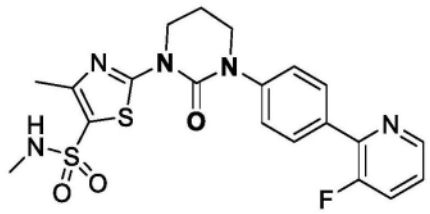
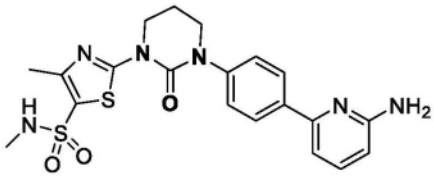
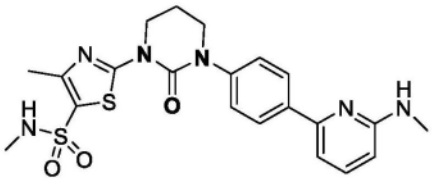
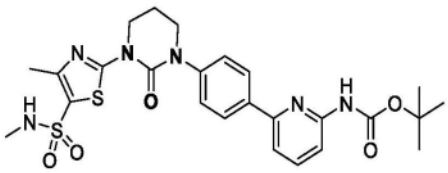
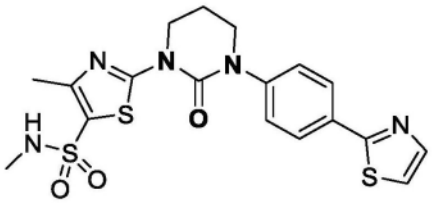
[0763]

113		459.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.60 - 7.53 (m, 4H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 6.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 0.87 - 0.75 (m, 4H) ppm
114		476.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.45-2.42 (m, 6H), 0.80 (d, J = 5.4 Hz, 4H) ppm
115		452.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.22 (br s, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 2H) ppm
116		479.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.65 - 7.56 (m, 3H), 7.54 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.50-2.47 (m, 3H)并入溶剂峰中，2.45 (s, 3H), 2.54-2.21 (m, 2H) ppm
117		505.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.03 (brs, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 3H), 0.59 - 0.45 (m, 2H), 0.45 - 0.40 (m, 2H) ppm

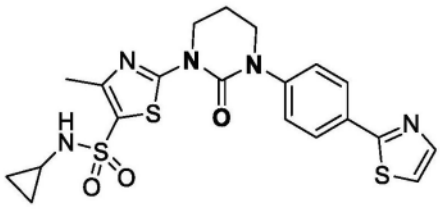
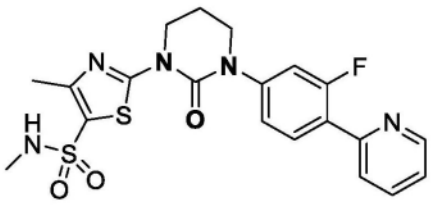
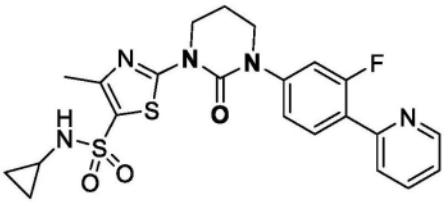
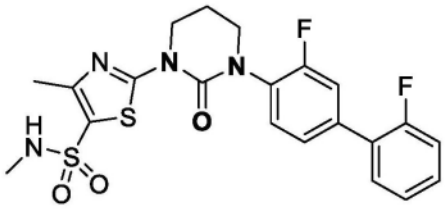
[0764]

118		444.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.70 - 8.65 (m, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.26 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 2.48-2.44 (m, 6H), 2.28 - 2.21 (m, 2H) ppm
119		470.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.68 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.83 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 - 7.26 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 3H), 0.59 - 0.45 (m, 2H), 0.45 - 0.40 (m, 2H) ppm
120		461.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.63 - 7.53 (m, 4H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.48 - 2.47 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H) ppm
121		462.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.70 (dd, J = 5.6, 9.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (dd, J = 2.3, 11.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49-2.47 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H) ppm

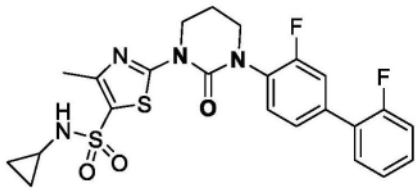
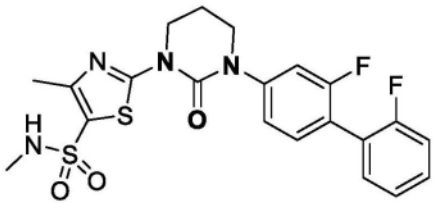
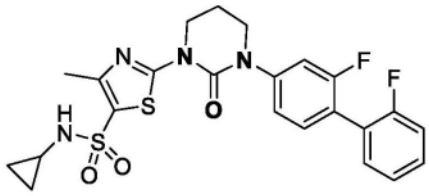
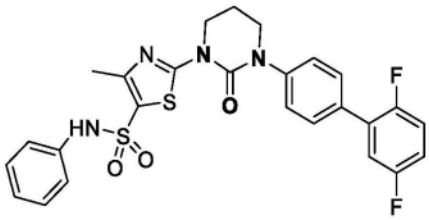
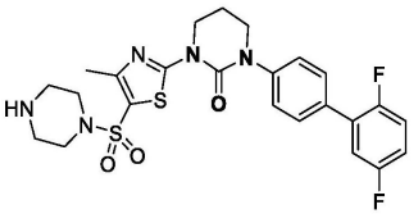
[0765]

122		462.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.57 (s, 1H), 7.97 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.91 - 7.80 (m, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 4H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H) ppm
123		459.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.00 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 7.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H) ppm
124		473.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.31 - 8.17 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.87 - 7.72 (m, 4H), 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 4.44 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.75 - 2.70 (m, 6H), 2.25-2.22 (m, 2H) ppm
125		559.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.74 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49-2.48 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 1.50 (s, 9H) ppm
126		450.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.80 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.49-2.47 (m,

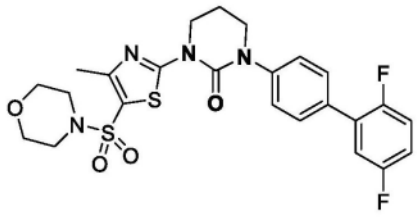
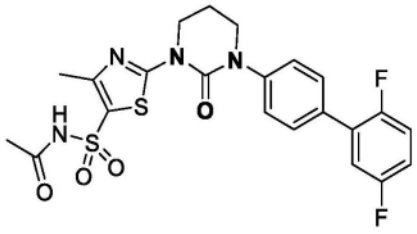
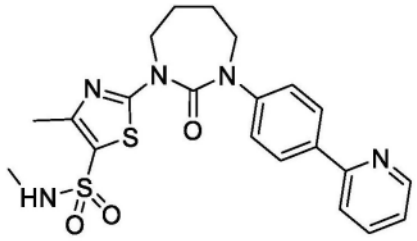
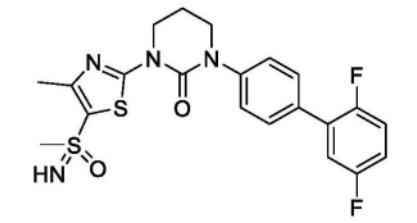
[0766]

			3H)，并入溶剂峰中，2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H) ppm
127		476.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.81 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 3H), 0.57 - 0.50 (m, 2H), 0.46 - 0.39 (m, 2H) ppm
128		462.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.73 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49-2.47 (m, 3H)，并入溶剂峰中，2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H) ppm
129		488.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.76 - 8.72 (m, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 1H), 8.03 - 7.90 (m, 2H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 4.19 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 3H), 0.56 - 0.50 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H) ppm
130		479.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.63 - 7.57 (m, 3H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 4.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.47 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (t, J = 5.6 Hz, 2H) ppm

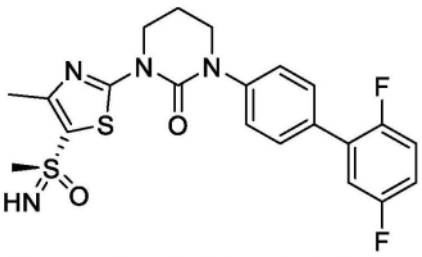
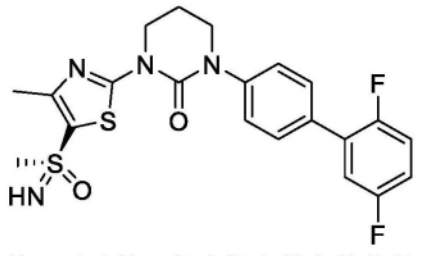
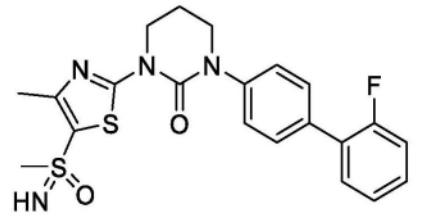
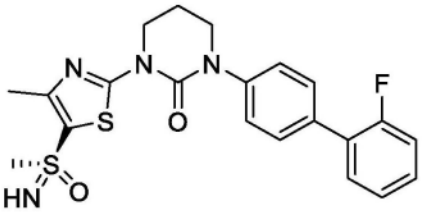
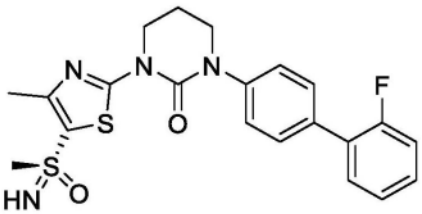
[0767]

131		505.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 4H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 3H), 0.56 - 0.50 (m, 2H), 0.45 - 0.40 (m, 2H) ppm
132		479.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 4H), 7.42 - 7.29 (m, 3H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49-2.47 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H) ppm
133		505.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.04 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 4.22 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 3H), 0.56 - 0.49 (m, 2H), 0.46 - 0.39 (m, 2H) ppm
134		541.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.39 (brs, 1H), 7.62 (dd, J = 1.4, 8.5 Hz, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 3H), 7.16 - 7.04 (m, 3H), 4.11 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 2H) ppm
135		534.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.20 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 4H), 2.77 - 2.69 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 3H) ppm

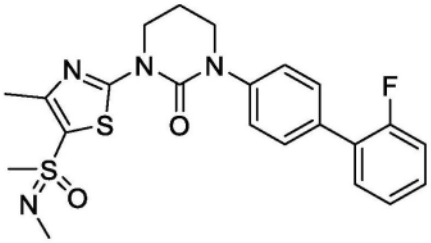
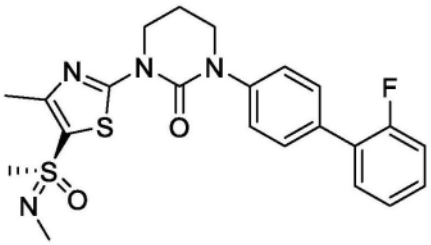
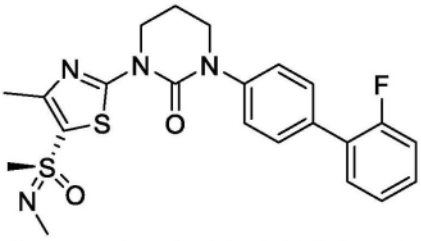
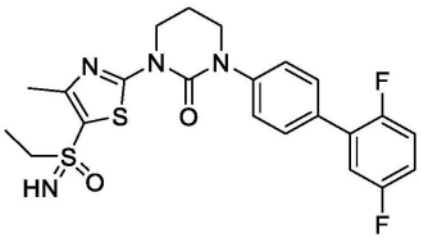
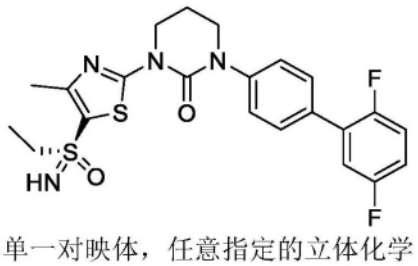
[0768]

136		535.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 4H), 3.00 - 2.94 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H) ppm
137		507.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.57 - 11.87 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 - 2.19 (m, 2H), 1.85 (s, 3H) ppm
138		458.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 5.2, 6.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 2.50-2.49 (m, 3H，并入溶剂峰中), 2.45 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H) ppm
139		463.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 5.32 (brs, 1H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H) ppm

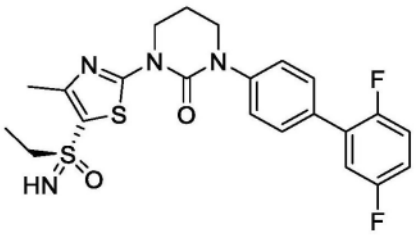
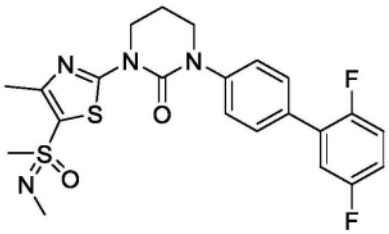
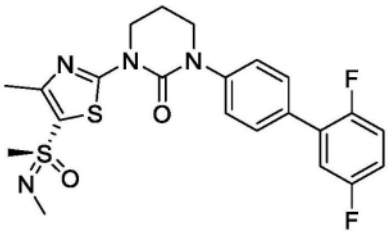
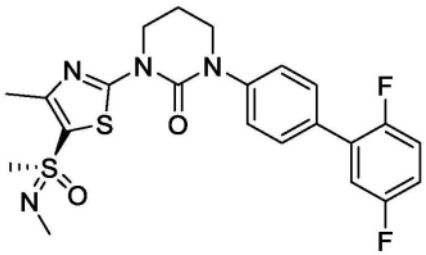
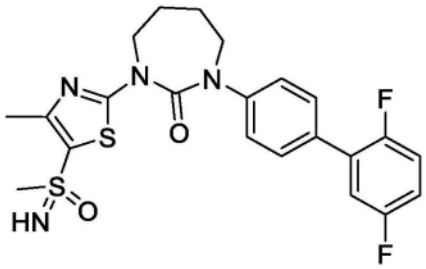
[0769]

140	 单一对映体，任意指定的立体化学	463.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54 - 7.34 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 3.89 - 3.76 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
141	 单一对映体，任意指定的立体化学	463.10	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.34 (m, 4H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
142		445.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.63 - 7.54 (m, 3H), 7.54 - 7.41 (m, 3H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 4.63 - 4.52 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H) ppm
143	 单一对映体，任意指定的立体化学	445.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.60 - 7.54 (m, 3H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H) ppm
144	 单一对映体，任意指定的立体化学	445.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.62 - 7.54 (m, 3H), 7.52 - 7.38 (m, 3H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H) ppm.

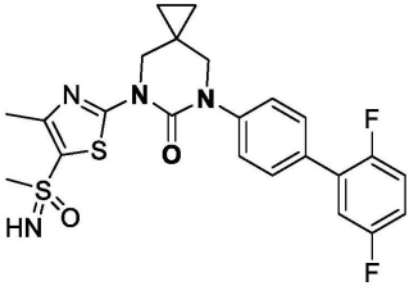
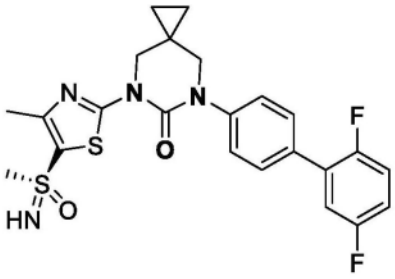
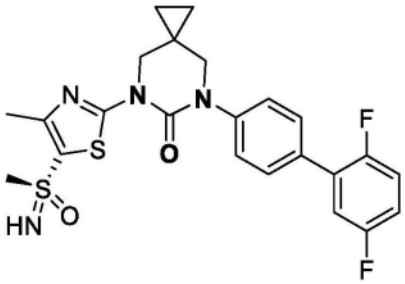
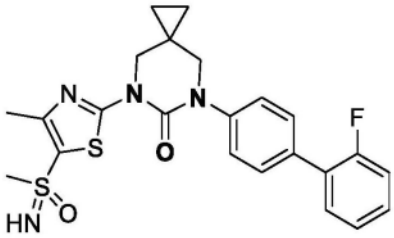
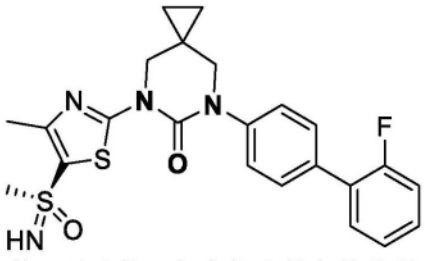
[0770]

145		459.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.62 - 7.54 (m, 3H), 7.52 - 7.40 (m, 3H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H) ppm
146	 单一对映体，任意指定的立体化学	459.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.63 - 7.53 (m, 3H), 7.52 - 7.40 (m, 3H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H) ppm
147	 单一对映体，任意指定的立体化学	459.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.63 - 7.53 (m, 3H), 7.52 - 7.38 (m, 3H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H) ppm
148		477.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
149	 单一对映体，任意指定的立体化学	477.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53 - 7.35 (m, 4H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.25 - 3.09 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm

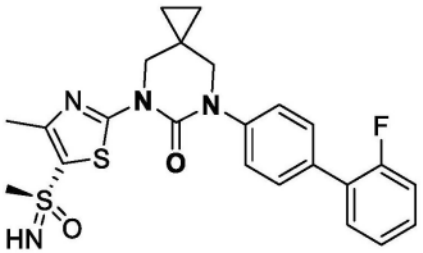
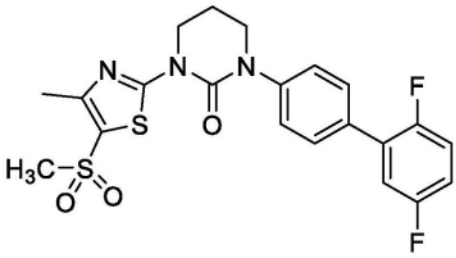
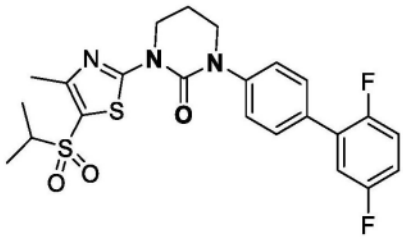
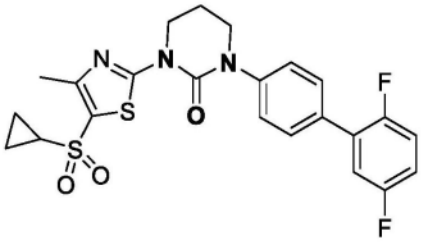
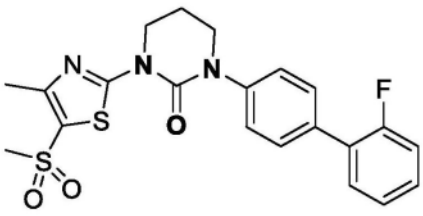
[0771]

150	 单一对映体，任意指定的立体化学	477.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
151		477.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.63 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 2H), 7.54 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.33 - 2.20 (m, 2H) ppm
152	 单一对映体，任意指定的立体化学	477.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 4.20 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.32 - 2.19 (m, 2H) ppm
153	 单一对映体，任意指定的立体化学	477.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H) ppm
154		477.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.34 (m, 4H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H) ppm (注意：未观察到-NH 和-CH_3 质

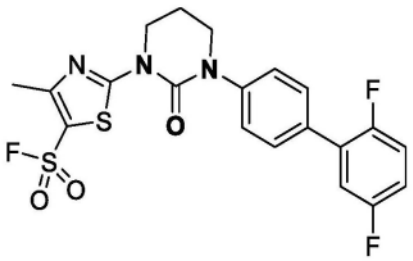
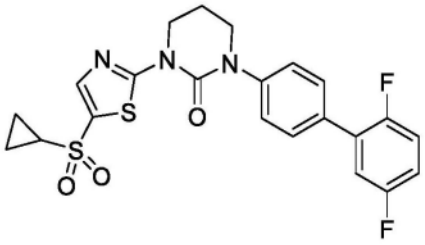
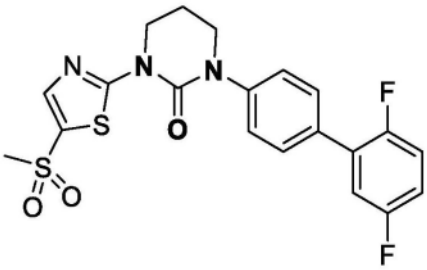
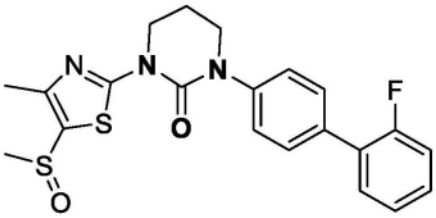
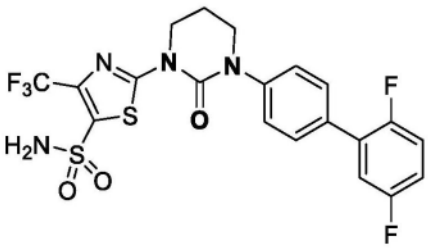
[0772]

			子)
155		489.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.12-3.11 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 0.79-0.78 (m, 4 H) ppm
156	 单一对映体，任意指定的立体化学	489.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.81 (d, J = 4.4 Hz, 4H) ppm
157	 单一对映体，任意指定的立体化学	489.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.12 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.81 (d, J = 4.5 Hz, 4H) ppm
158		471.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.61 - 7.52 (m, 3H), 7.51 - 7.40 (m, 3H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.11 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.81 (d, J = 4.4 Hz, 4H) ppm
159	 单一对映体，任意指定的立体化学	471.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.61 - 7.53 (m, 3H), 7.51 - 7.40 (m, 3H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.81 (d, J = 4.1 Hz, 4H) ppm

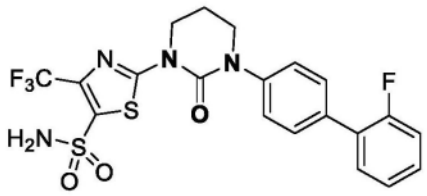
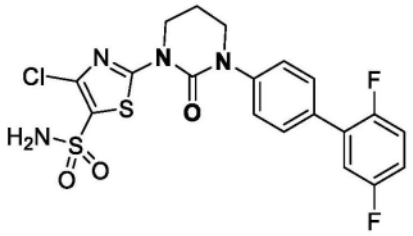
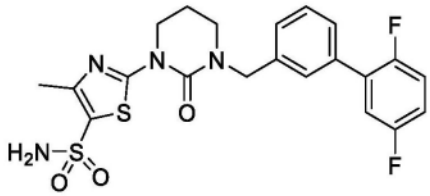
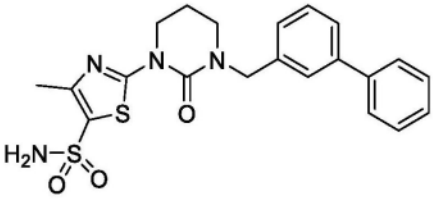
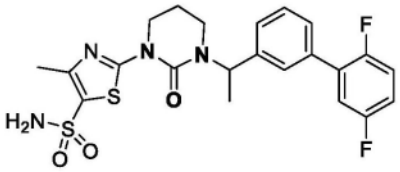
[0773]

160	 单一对映体，任意指定的立体化学	471.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.63 - 7.51 (m, 3H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.81 (d, J = 4.0 Hz, 4H) ppm
161		463.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32 - 2.18 (m, 2H) ppm
162		492.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.20 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.56 - 2.54 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ppm
163		490.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.05 - 2.83 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 1.10 - 1.03 (m, 4H) ppm
164		446.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.63 - 7.53 (m, 3H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 4.20 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H) ppm

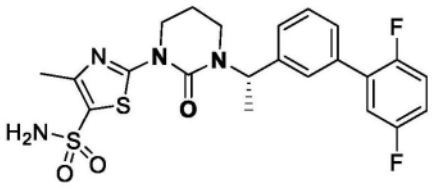
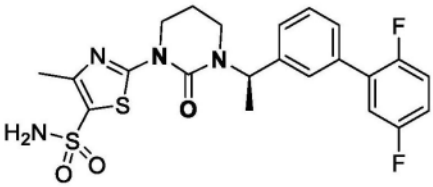
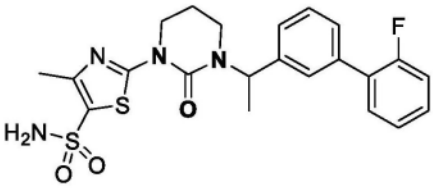
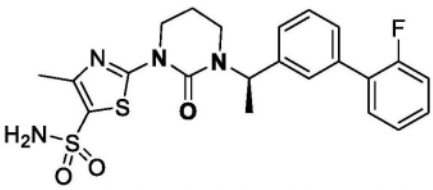
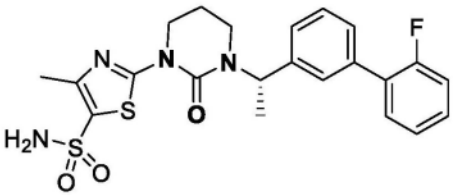
[0774]

165		468.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 4.24 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.34 - 2.21 (m, 2H) ppm
166		476.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.05 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 4.23 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.31 - 2.25 (m, 2H), 1.14 - 1.04 (m, 4H) ppm
167		450.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.06 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 1H), 4.22 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87-3.81 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.33 - 2.22 (m, 2H) ppm
168		430.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.63 - 7.55 (m, 3H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 4.24 - 4.17 (m, 2H), 3.88 - 3.77 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H) ppm
169		519.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.13 (br s, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 2.31 - 2.19 (m, 2H) ppm

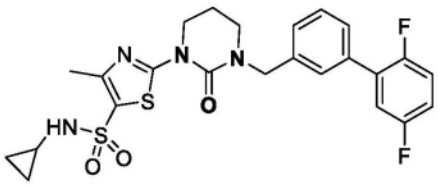
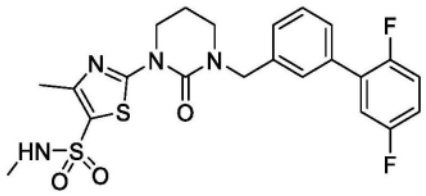
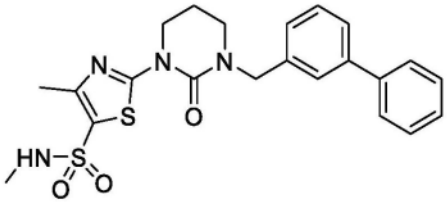
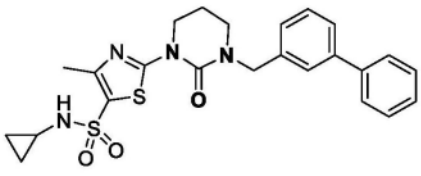
[0775]

170		501.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.11 (s, 2H), 7.63 - 7.49 (m, 5H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 2H) ppm
171		485.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.94 - 7.81 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 2H) ppm
172		479.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 5H), 7.42 - 7.34 (m, 3H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 2H) ppm
173		443.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.57 (br.s, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 2H) ppm
174		493.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.54 - 7.31 (m, 8H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 5.80 - 5.69 (m, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.08 - 1.85 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm

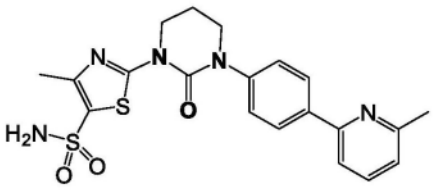
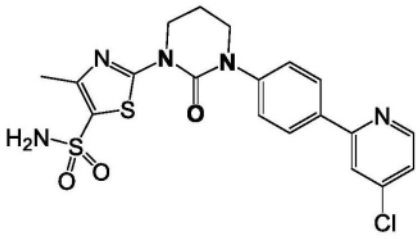
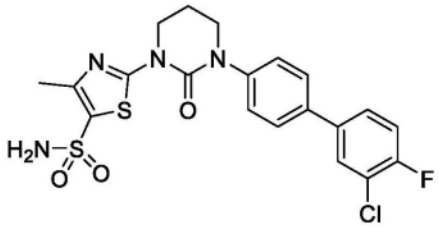
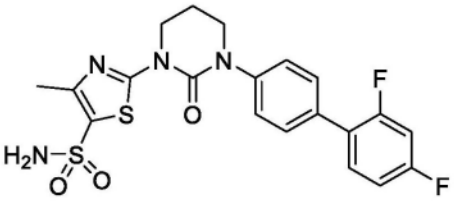
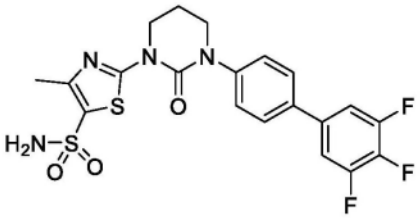
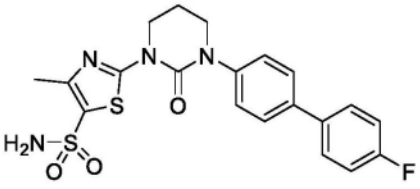
[0776]

175	 单一对映体，任意指定的立体化学	493.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.62 - 7.31 (m, 8H), 7.33 - 7.18 (m, 1H), 5.82 - 5.67 (m, 1H), 4.17 - 4.00 (m, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.09 - 1.83 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm
176	 单一对映体，任意指定的立体化学	493.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.57 - 7.32 (m, 8H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 5.81 - 5.69 (m, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.07 - 1.84 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm
177		475.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.57 - 7.37 (m, 8H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 5.76 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.09 - 2.91 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.07 - 1.85 (m, 2H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm
178	 单一对映体，任意指定的立体化学	474.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.57 - 7.46 (m, 6H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 5.76 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.08 - 2.92 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm
179	 单一对映体，任意指定的立体化学	474.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.57 - 7.37 (m, 8H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 5.76 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.09 - 2.92

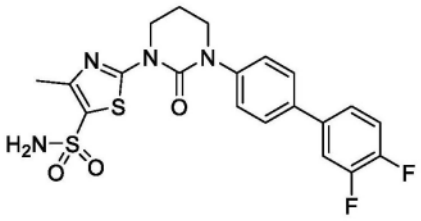
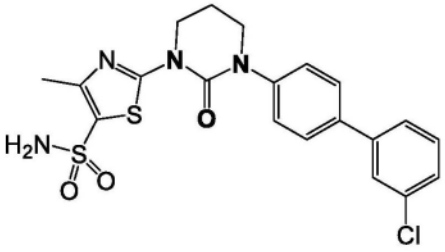
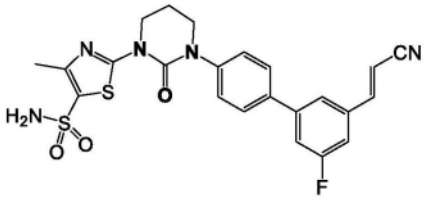
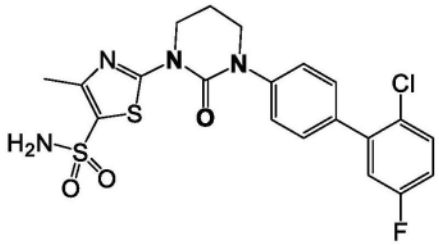
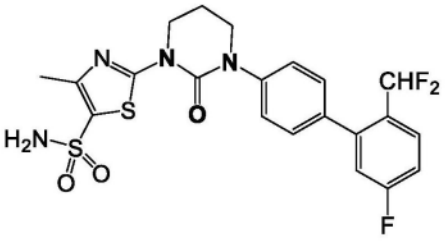
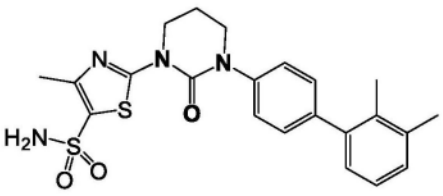
[0777]

			(m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.07 - 1.85 (m, 2H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm
180		519.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.99 (s, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.34 - 7.20 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.09 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.40 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 0.56 - 0.47 (m, 2H), 0.47 - 0.39 (m, 2H) ppm
181		493.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.57 - 7.46 (m, 4H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.46 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.06 - 2.03 (m, 2H) ppm
182		457.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.65 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 3H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49-2.47 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 2H) ppm
183		483.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.99 (br s, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.09 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.29 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 0.59 - 0.49 (m, 2H), 0.45 - 0.39 (m, 2H) ppm

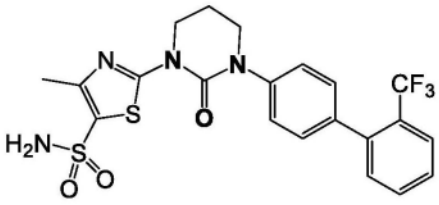
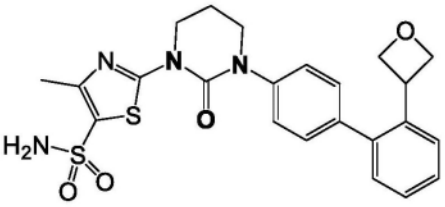
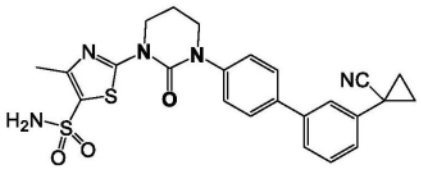
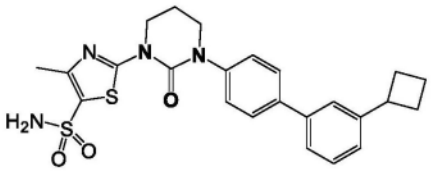
[0778]

184		444.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H).
185		463.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 3H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.15 (m, 2H)
186		481.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (dd, J = 2.3, 7.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 3H), 7.59 - 7.46 (m, 5H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H)
187		465.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 - 7.53 (m, 5H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 4.16 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H)
188		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 - 7.64 (m, 4H), 7.56 (br s, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 2.46 (m, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H).
189		446.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 - 7.66 (m, 4H), 7.57 (s, 2H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H).

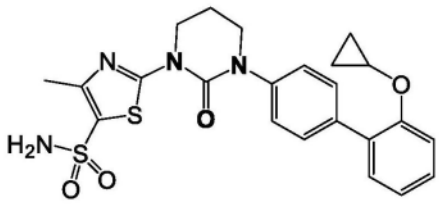
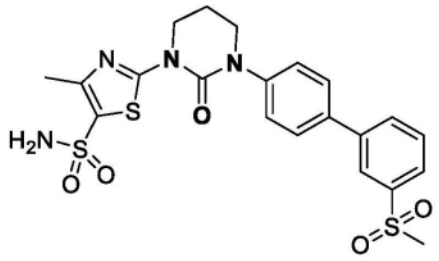
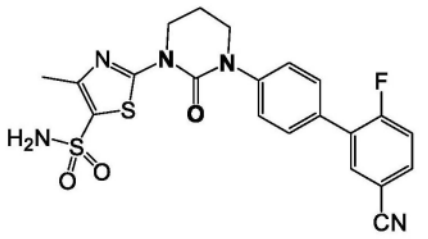
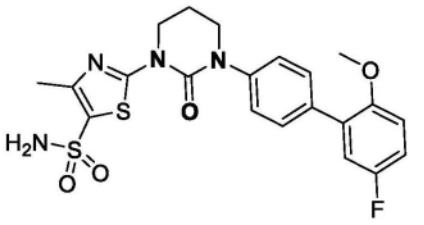
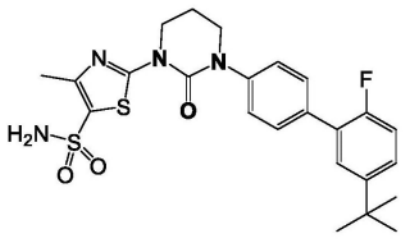
[0779]

190		465.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 4H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H).
191		463.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 - 7.72 (m, 3H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 4H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H).
192		497.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.75 - 7.63 (m, 2H), 7.60 - 7.49 (m, 5H), 6.70 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H).
193		481.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 4H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 4.20 - 4.13 (m, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H).
194		497.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 4H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.21 (m, 1H), 6.81 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H).
195		457.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (s, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 2.46 (s,

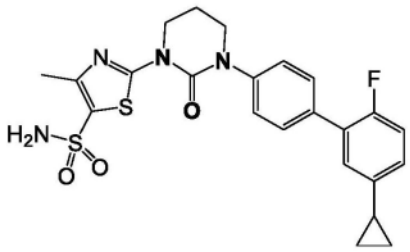
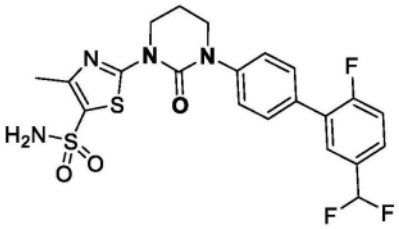
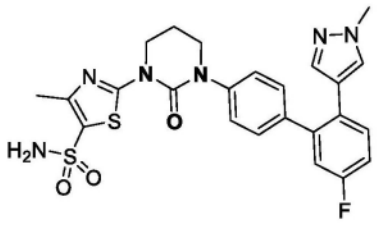
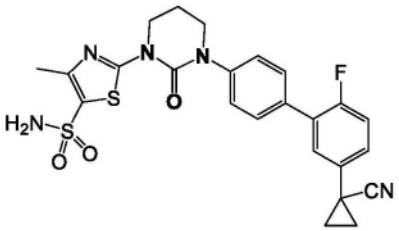
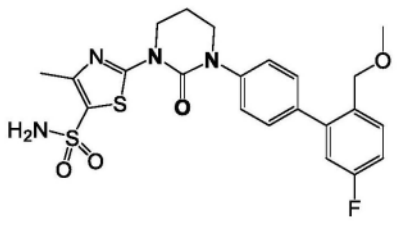
[0780]

			3H), 2.31 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 2.14 (s, 3H).
196		497.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H).
197		485.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 4.70 - 4.59 (m, 2H), 4.57 - 4.51 (m, 2H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H).
198		494.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.32 (m, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 1.82 - 1.76 (m, 2H), 1.67 - 1.61 (m, 2H).
199		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 4H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.28 - 2.11 (m, 4H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 1H).

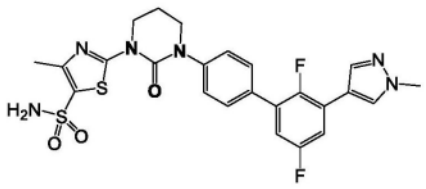
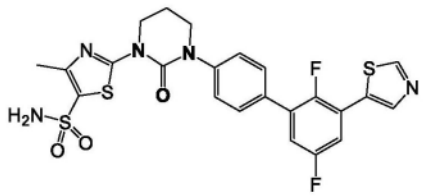
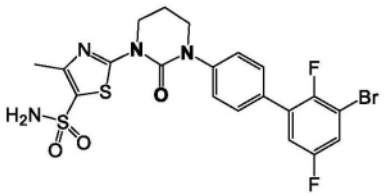
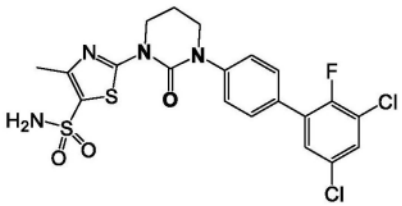
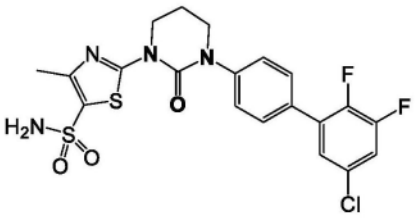
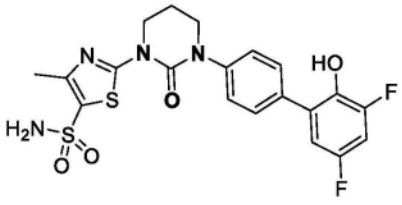
[0781]

200		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.56 (s, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.28 (m, 5H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 0.83 - 0.75 (m, 2H), 0.69 - 0.62 (m, 2H).
201		507.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 4H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H). **[注意：-3H 并入溶剂峰中]**
202		472.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 5H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 2H).
203		477.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 - 7.53 (m, 4H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 - 7.09 (m, 3H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H).
204		503.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 - 7.53 (m, 4H), 7.51 - 7.46 (m, 4H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).

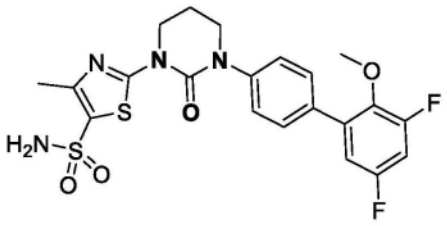
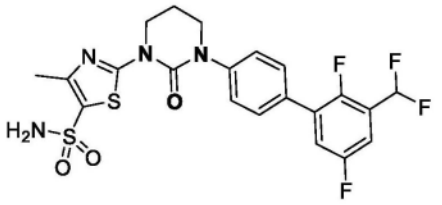
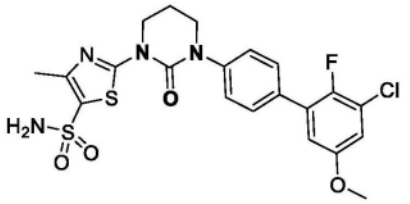
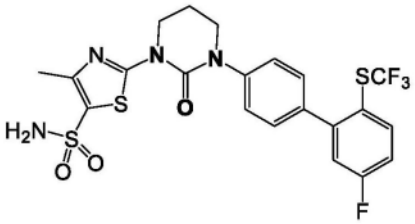
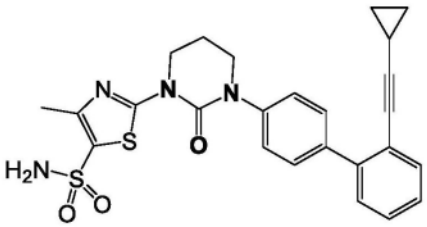
[0782]

205		487.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 - 7.51 (m, 3H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.25 - 7.06 (m, 4H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.75 - 0.68 (m, 2H).
206		497.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 3H), 7.59 - 7.47 (m, 5H), 7.09 (t, J = 56 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H).
207		527.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.56 (s, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 3H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 6.92 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H).
208		512.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 2H).
209		491.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 - 7.51 (m, 3H), 7.51 - 7.42 (m, 4H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 2.8, 9.9 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.42 - 2.19 (m, 2H).

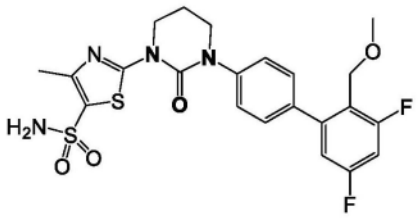
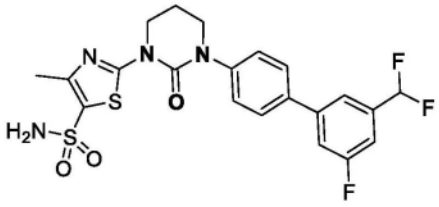
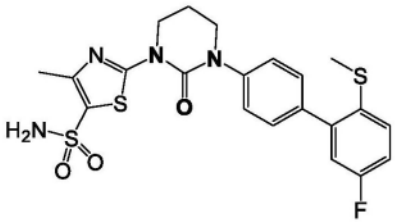
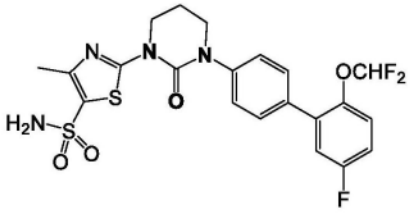
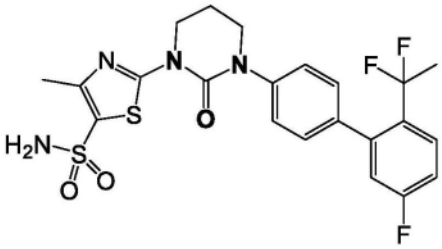
[0783]

210		545.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 3H), 7.58 - 7.48 (m, 4H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H).
211		548.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 4H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H).
212		542.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H).
213		515.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 7.58 - 7.49 (m, 4H), 4.20 - 4.13 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H).
214		499.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.47 (m, 5H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H).
215		481.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.63 (brs, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H).

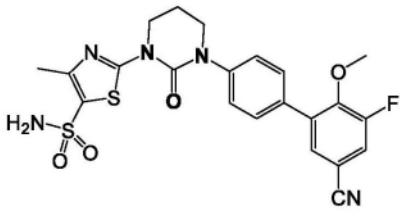
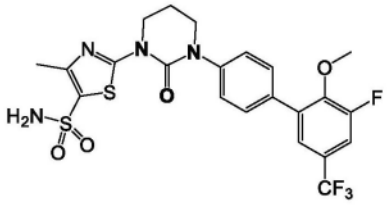
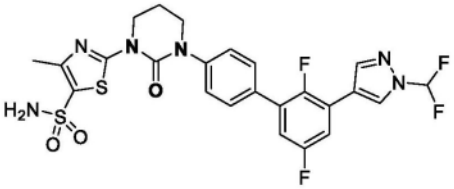
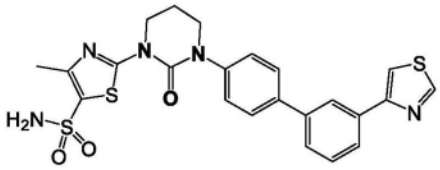
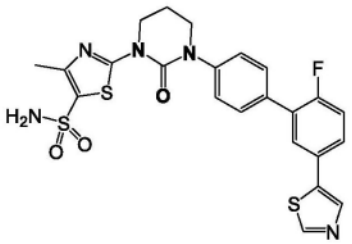
[0784]

216		495.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 - 7.54 (m, 4H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.14 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H)
217		515.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 - 7.62 (m, 3H), 7.59 - 7.51 (m, 5H), 7.28 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H).
218		511.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 - 3.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H).
219		547.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8.50 (s, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 3H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 4.28 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.36 - 2.28 (m, 2H).
220		492.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 - 7.50 (m, 4H), 7.48 - 7.36 (m, 5H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 0.84 - 0.76 (m, 2H), 0.63 - 0.56 (m, 2H).

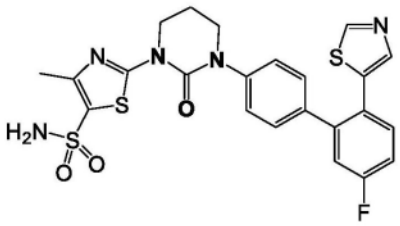
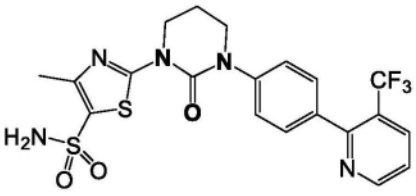
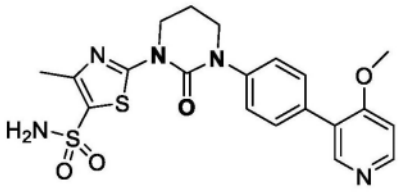
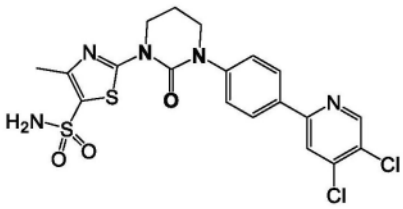
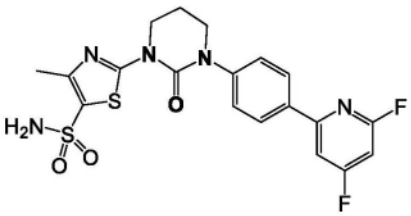
[0785]

221		509.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.58 - 7.47 (m, 6H), 7.41 - 7.23 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 4H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H).
222		497.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 - 7.75 (m, 4H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.11 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H)
223		493.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (s, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 5H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 2.8, 9.4 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H)
224		531.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 - 7.49 (m, 7H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H)
225		511.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (dd, J = 5.8, 8.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 2.6, 9.4 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 1.72 (t, J = 19.0 Hz, 3H)

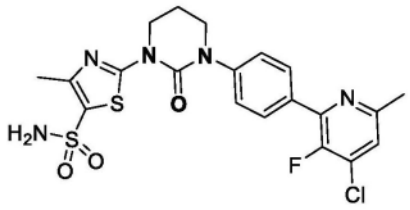
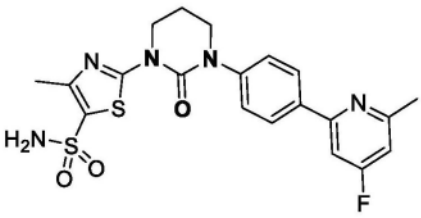
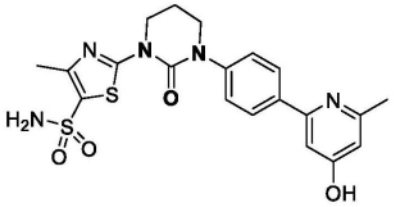
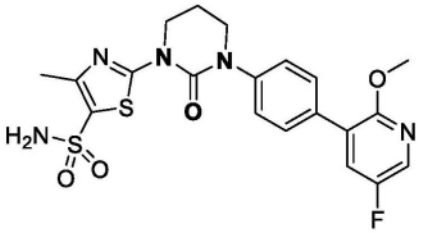
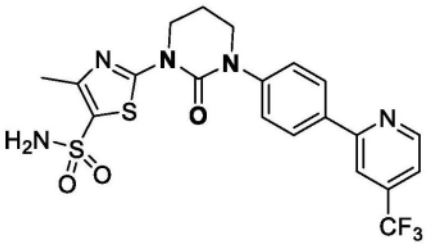
[0786]

226		502.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 4H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 3.89 - 3.76 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H).
227		545.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (dd, J = 1.9, 11.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 5H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H).
228		581.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.76 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.79 (d, J = 3.20 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.80 Hz, 4H), 7.39 (t, J = 2.80 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 8.38 (s, 2H),
229		512.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 2H), 8.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 5H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H).
230		530.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 4.14 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 2H).

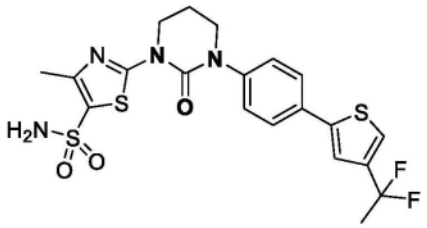
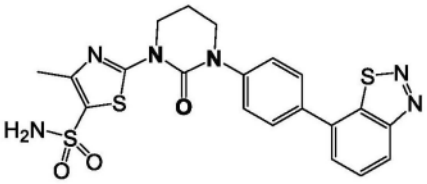
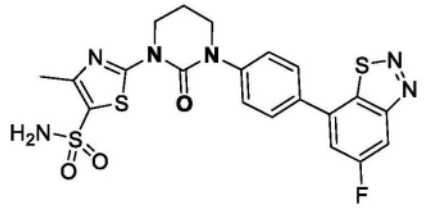
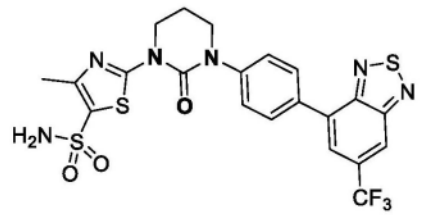
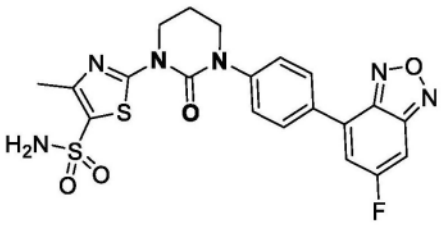
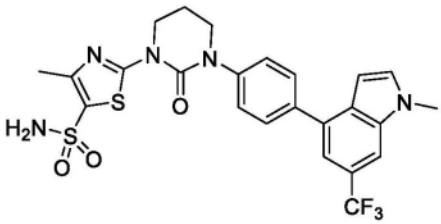
[0787]

231		530.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.56 (br s, 2H), 7.43 - 7.22 (m, 6H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 2H).
232		498.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 4H), 4.17 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H).
233		460.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 4H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.18 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H).
234		498.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 1H), 8.41 - 8.36 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.63 - 7.44 (m, 4H), 4.24 - 4.10 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.16 (m, 2H).
235		466.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 4H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.16 (m, 2H).

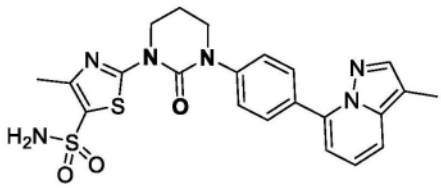
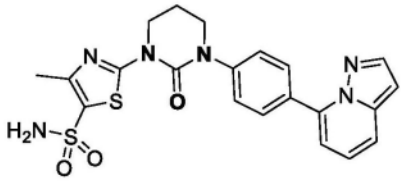
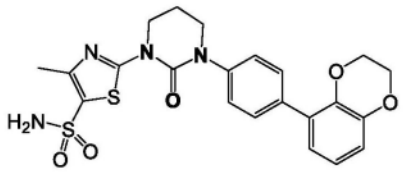
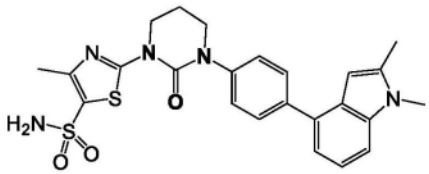
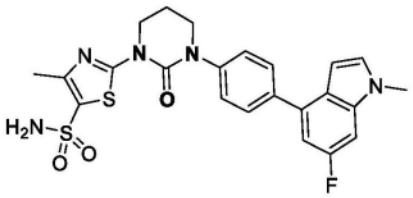
[0788]

236		496.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 4H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H) **[注意：-CH_3 并入溶剂峰中]。**
237		462.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H)
238		460.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 - 7.85 (m, 2H), 7.70 - 7.37 (m, 4H), 7.13 - 6.79 (m, 1H), 6.69 - 6.29 (m, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H). **[注意：未观察到-OH 质子]**
239		478.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.9, 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.32 - 2.14 (m, 2H).
240		498.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 4H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H)

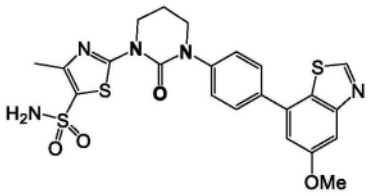
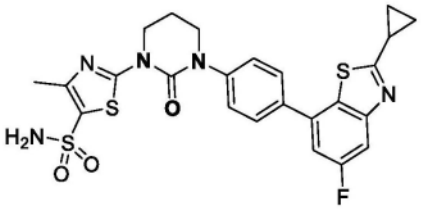
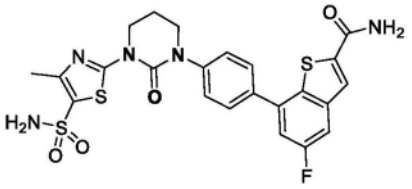
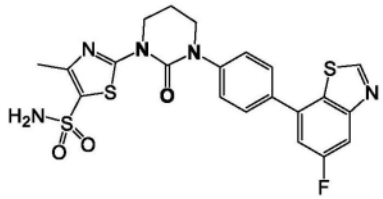
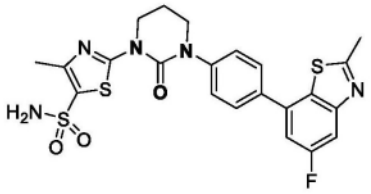
[0789]

241		499.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 3H), 7.53 (s, 2H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 2H), 2.01 (t, J = 18.6 Hz, 3H).
242		484.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H).
243		505.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 2.3, 9.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H).
244		555.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 3H), 7.68 - 7.45 (m, 4H), 4.27 - 4.11 (m, 2H), 3.95 - 3.76 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H).
245		489.0	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) 8.17 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.40 Hz, 2H),7.59 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H) , 2.26 (t, J = 5.60 Hz, 2H).
246		550.2	(400 MHz, DMSO- d_6) 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.00 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 2.80 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 1.60 Hz, 4H), 7.38 (s, 1H), 6.69 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.00 Hz, 2H),

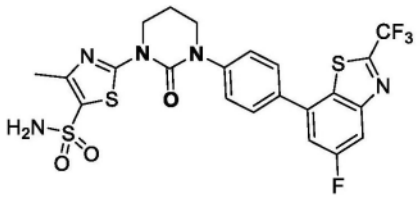
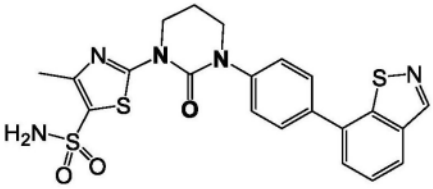
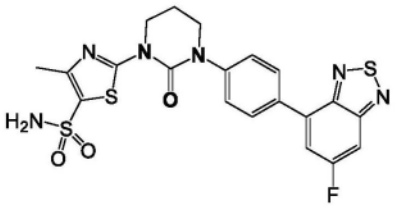
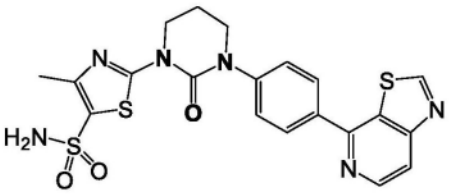
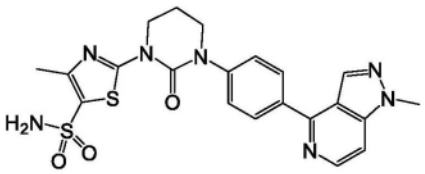
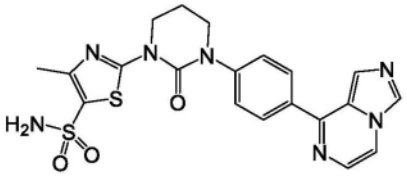
[0790]

			3.95 (s, 3H), 3.87 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.08 (t, 2H)
247		483.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.00 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H).
248		469.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 - 7.97 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 4H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.77 - 6.73 (m, 1H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H).
249		487.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.56 - 7.47 (m, 4H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 6.90 - 6.81 (m, 3H), 4.32 - 4.19 (m, 4H), 4.17 - 4.11 (m, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 2H).
250		496.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H).
251		500.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 2.0, 10.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J =

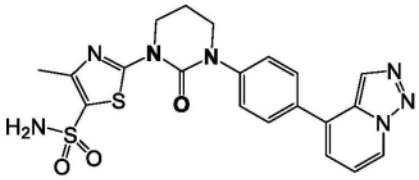
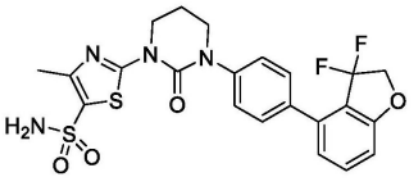
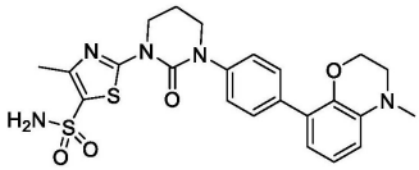
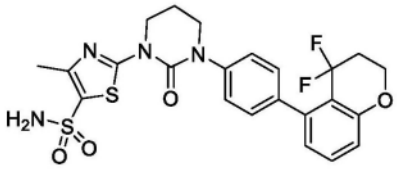
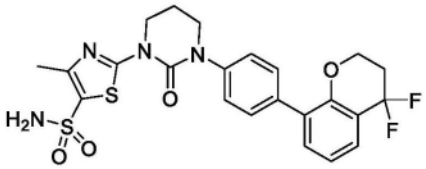
[0791]

			3.1 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H).
252		516.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H).
253		544.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 - 7.70 (m, 3H), 7.63 - 7.54 (m, 4H), 7.44 (dd, J = 2.2, 10.1 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 1.30 - 1.24 (m, 2H), 1.19 - 1.13 (m, 2H). **[注意：未观察到环丙基的一个-CH，并入溶剂峰中]**
254		546.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 3H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 4H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H).
255		504.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.56 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.63 - 7.52 (m, 5H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H).
256		518.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 - 7.74 (m, 3H), 7.61 - 7.54 (m, 4H), 7.48 (dd, J = 2.2, 10.0 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.45 (s,

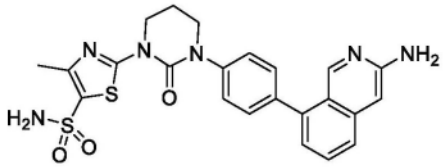
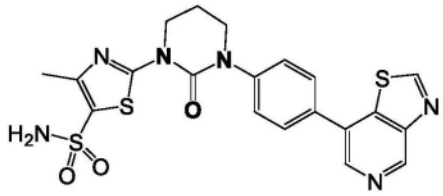
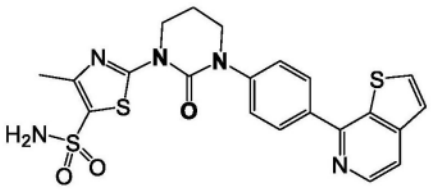
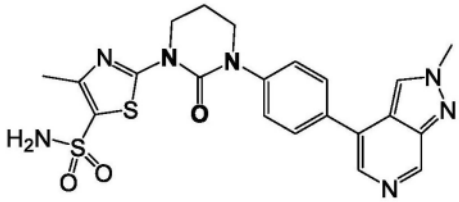
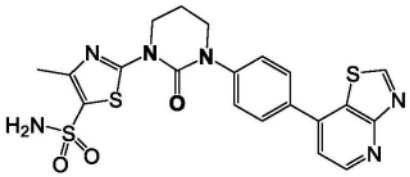
[0792]

			3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H).
257		572.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 3H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H)
258		486.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 3H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 4H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 2H).
259		505.6	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.09 (d, J = 2.00 Hz, 2H), 7.93-7.98 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 4H), 4.21-4.18 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.34-2.33 (m, 2H),
260		487.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.80 - 8.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 2H).
261		484.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.49 - 8.44 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 4H), 4.19 - 4.14 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 2H).
262		470.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8.57 (s, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 2H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.69 - 7.59 (m,

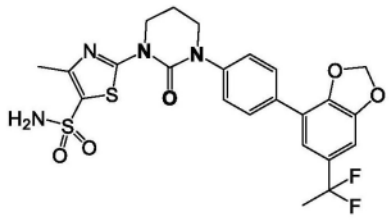
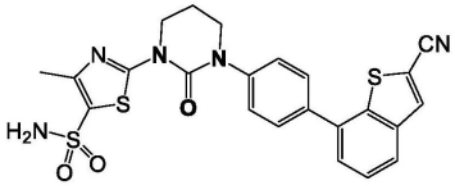
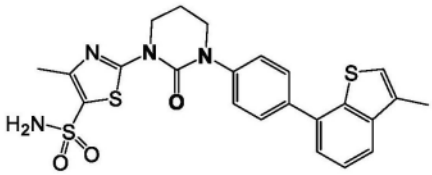
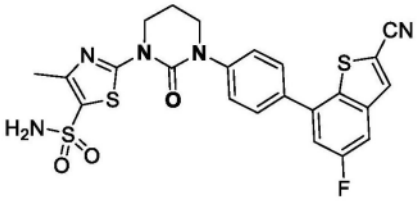
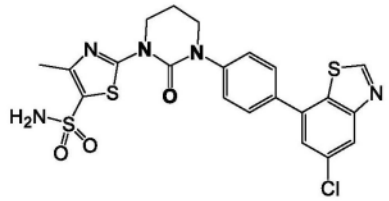
[0793]

			3H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 2.52(s, 3H), 2.38 - 2.30 (m, 2H). **[注意：未观察到-NH_2]。**
263		468.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.64 - 7.52 (m, 4H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 4.19 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H).
264		507.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 - 7.42 (m, 7H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.82 (t, J = 16.9 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 2H)
265		518.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.56 (s, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.55 (dd, J = 2.9, 11.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 2.9, 9.3 Hz, 1H), 4.24 - 4.07 (m, 4H), 3.79 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H). **[注意：-两个质子并入溶剂峰中]**
266		521.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (s, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 5H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.43 - 2.38 (m, 2H), 2.32 - 2.16 (m, 2H)
267		521.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 - 7.52 (m, 5H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.23 - 7.11 (m, 1H),

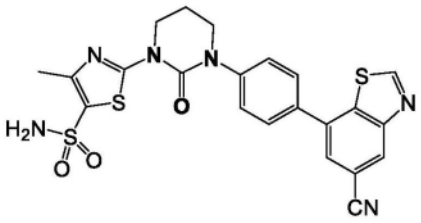
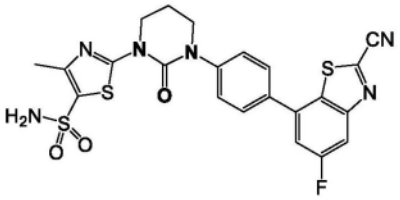
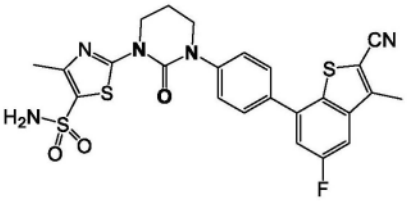
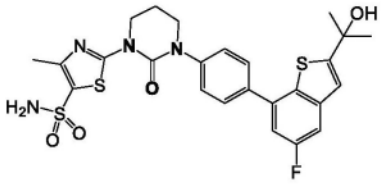
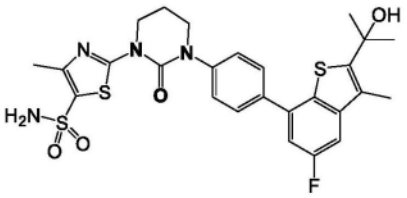
[0794]

			4.38 - 4.32 (m, 2H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H).
268		495.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 8H), 7.06 (dd, J = 1.1, 6.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 2H).
269		487.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.38 - 9.35 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H).
270		484.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 2H), 7.99 - 7.80 (m, 1H), 7.73 - 7.49 (m, 5H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.35 - 2.20 (m, 2H).
271		484.1	(400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.14 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (d, J = - 8.00 Hz, 2H), 7.55-7.58 (m, 4H), 4.30 (s, 3H), 4.09-4.19 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.20-2.27 (m, 2H),
272		487.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.84 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.05 (br s, 2H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28

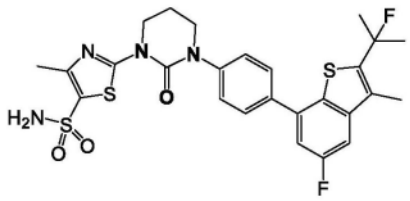
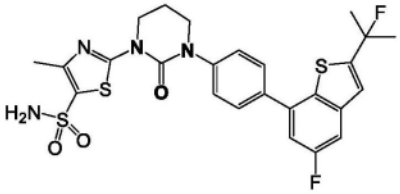
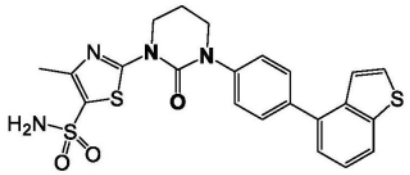
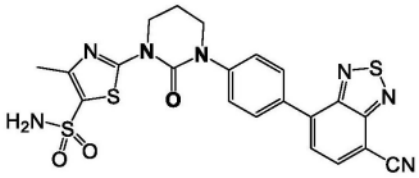
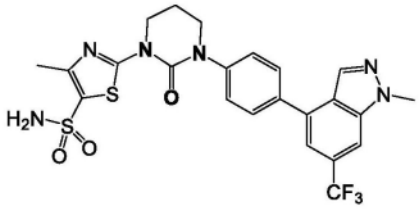
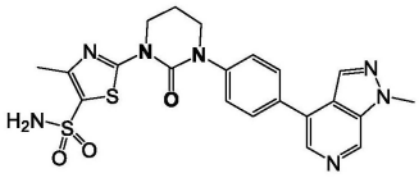
[0795]

			- 2.21 (m, 2H)
273		537.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 2.01 (t, J = 18.8 Hz, 3H)
274		510.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 4H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H).
275		499.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 - 7.72 (m, 3H), 7.61 - 7.52 (m, 5H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 6H), 2.32 - 2.18 (m, 2H).
276		528.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.89 - 3.84 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 2H).
277		520.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 3H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 2H).

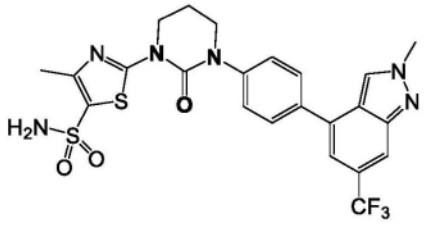
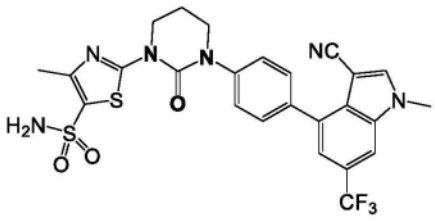
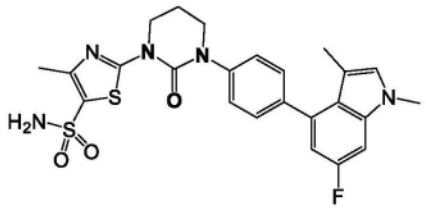
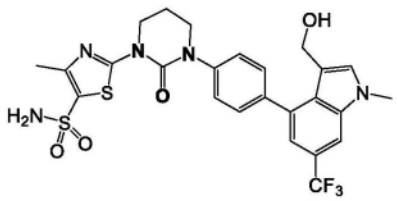
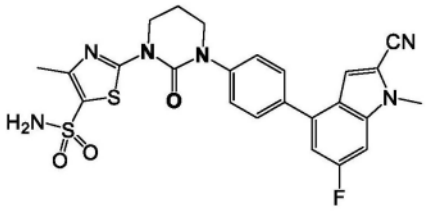
[0796]

278		511.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 2H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.60 (brs, 2H), 4.20 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.34 - 2.21 (m, 2H)
279		529.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (dd, J = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 3H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 4.18 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H).
280		542.0	**^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6):** δ 8.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 2H), 7.58-7.54 (m, 4H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 2H).
281		561.0	**^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.79-7.77 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 5H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.57 (s, 6H).
282		575.1	**^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.78-7.75 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 5H), 7.28 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.47 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H).

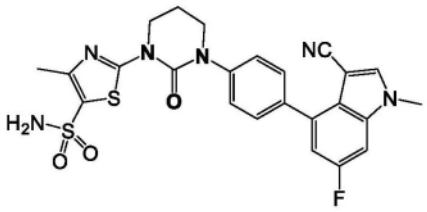
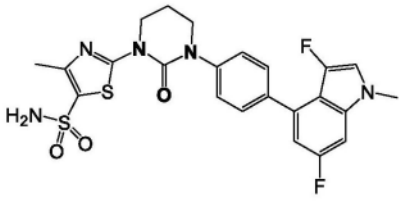
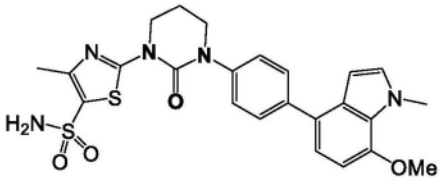
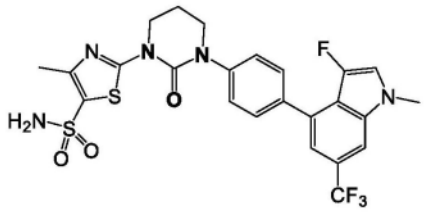
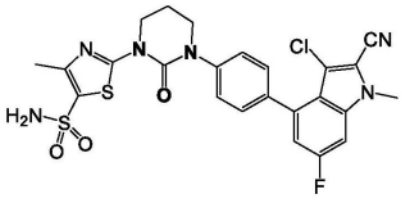
[0797]

283		577.1	**^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) 7.77 (d, J = 2.00 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 2.00 Hz, 4H), 4.19 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.26 (s, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.79 (s, 3H).
284		563.1	**^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.81-7.78 (m, 2H), 7.71 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 5H), 7.39 (dd, J = 2.4, 10.0 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.80 (s, 3H).
285		485.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.06 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.48-7.56 (m, 4H), 7.43-7.42 (m, 2H), 7.43 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.88-3.85 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.31-2.26 (m, 2H)
286		512.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.01 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 4H), 7.36-7.30 (m, 3H), 4.22-4.19 (m, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.27-2.24 (m, 2H)
287		551.1(	**^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.60 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 1.60 Hz, 4H), 7.52 (s, 1H), 4.21 (s, 5H), 3.87 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.28-2.25 (m, 2H)
288		484.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.20 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.60-7.58 (m, 4H), 4.25 (s, 3H), 4.20-4.19 (m, 3H),

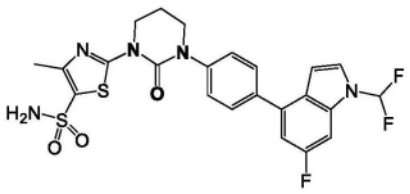
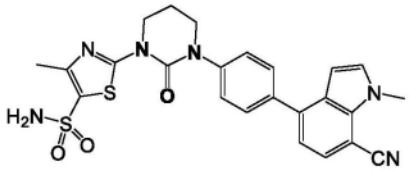
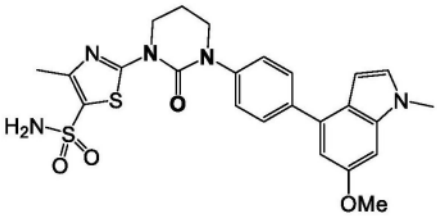
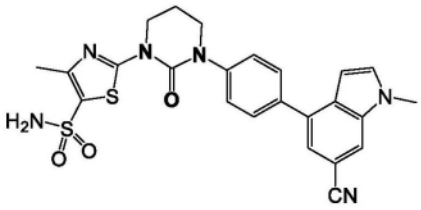
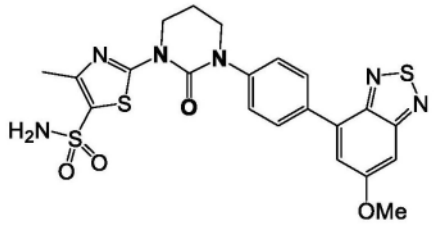
[0798]

			3.88-3.85 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.33-2.28 (m, 2H)
289		551.4	**^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ8.76 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.80 Hz, 4H), 7.37 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.21-4.18 (m, 2H), 3.86 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (t, J = 6.00 Hz, 2H)
290		575.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.58 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.00 Hz, 2H), 7.58-7.53 (m, 4H), 7.45 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 4.20-4.02 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.86-3.39 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.34-2.33 (m, 2H)
291		514.2	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.49 (d, J = 2.00 Hz, 2H), 7.44-7.42 (m, 4H), 7.31 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.73 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 6.74-6.71 (m, 2H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 2H),
292		580.0	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.88 (s, 1H), 7.49-7.54 (m, 7H), 7.10 (s, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 4.20-4.18 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.88-3.85 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.57-2.52 (m, 2H),
293		525.0	**^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) 7.75 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.61-7.54 (m, 7H), 4.19 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (d, J = 5.20 Hz, 2H).

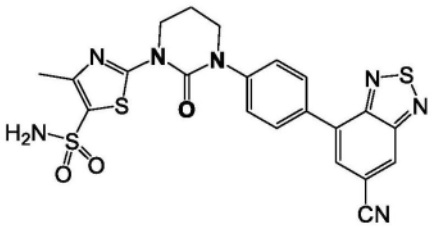
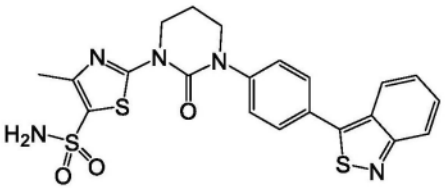
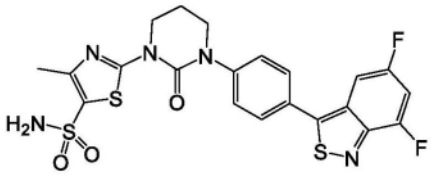
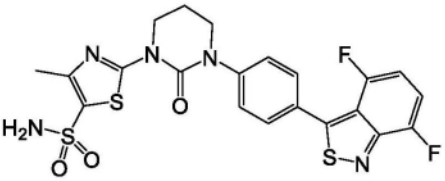
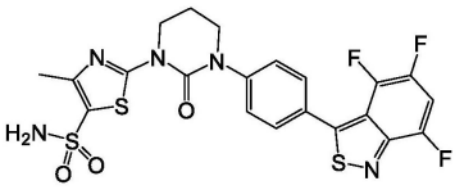
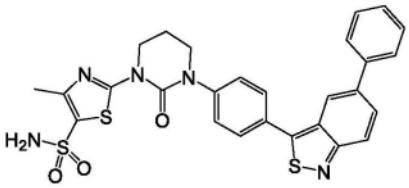
[0799]

294		525.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.36 (s, 1H), 7.63-7.51 (m, 7H), 7.12 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86-3.83 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.05-2.08 (m, 2H),
295		518.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.62-7.58 (m, 4H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.41 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 4.19-4.16 (m, 2H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 2H),
296		512.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H).
297		568.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.97 (d, J =2.00 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.20 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 2.80 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 23.20 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87-3.84 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.34-2.27 (m, 2H),
298		560.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.74 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.72-7.71 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 4H), 7.10 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 4.19-4.16 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87-3.85 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.51 (m, 2H),

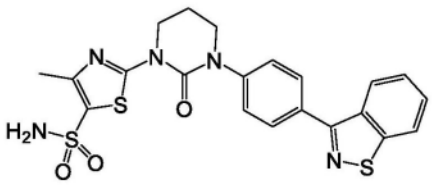
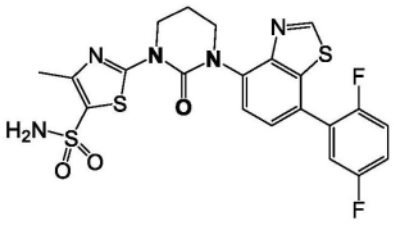
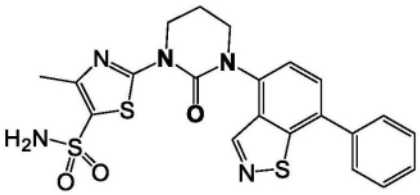
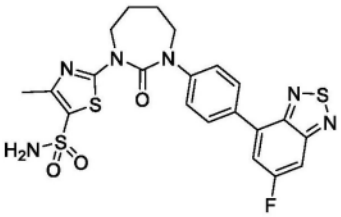
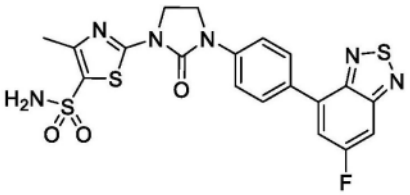
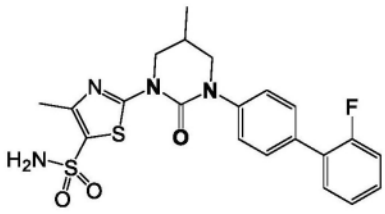
[0800]

299		536.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (t, J = 59.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 3H), 7.59 - 7.53 (m, 5H), 7.23 (dd, J = 1.9, 10.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H)
300		507.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 4H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.17-4.16 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H). **[未观察到 NH_2]**
301		512.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 0.6, 3.3 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.17 (m, 2H)
302		507.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 3H), 7.60 - 7.42 (m, 5H), 6.73 - 6.66 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H).
303		516.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.62 - 7.44 (m, 6H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32 - 2.21 (m, 2H)

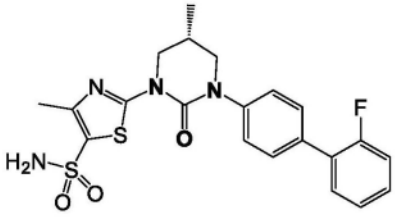
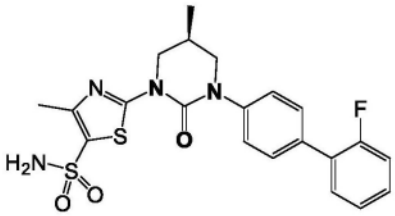
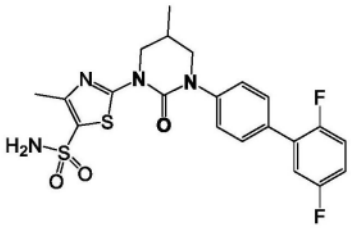
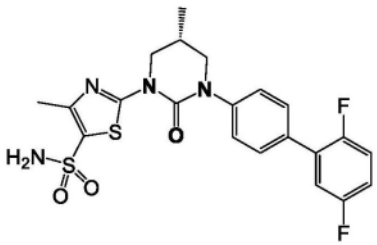
[0801]

304		512.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 4H), 4.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H)
305		486.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 3H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 3H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 2H).
306		522.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.68 - 7.57 (m, 6H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 2H).
307		522.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.45 - 7.27 (m, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 4.16 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H).
308		539.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 - 7.71 (m, 3H), 7.67 - 7.51 (m, 4H), 4.23 - 4.08 (m, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 2H). **[注意：-甲基质子并入溶剂峰中]**
309		562.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 4H), 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 4.22 - 4.14

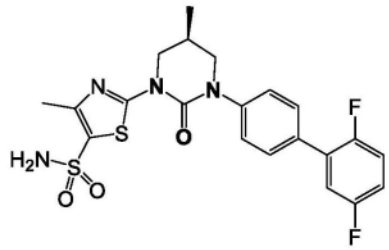
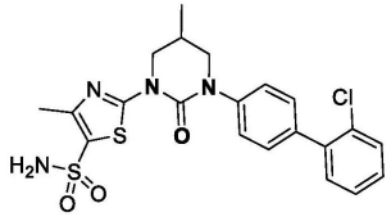
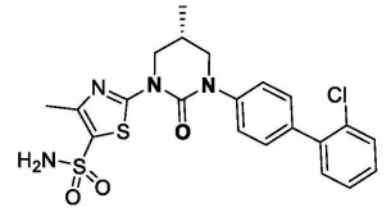
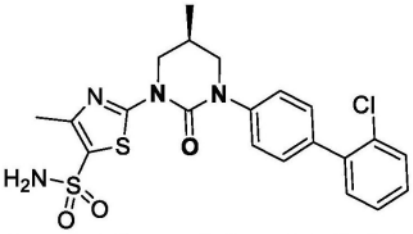
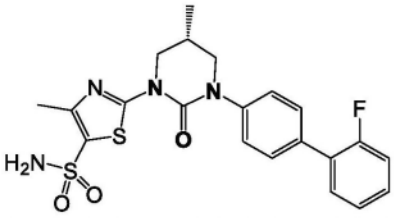
[0802]

			(m, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H).
310		486.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (dd, J = 8.3, 17.1 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.73 - 7.51 (m, 6H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.94 - 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 2H).
311		522.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.61 - 7.37 (m, 5H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), **[注意：-CH_3 与溶剂峰合并，未观察到]**
312		486.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.69 - 7.48 (m, 6H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 - 2.30 (m, 2H)
313		519.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.62 - 7.50 (m, 4H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H).
314		491.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 4.18 (s, 4H), 2.47 (s, 3H).
315		461.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 - 7.53 (m, 5H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.71 - 3.57 (m,

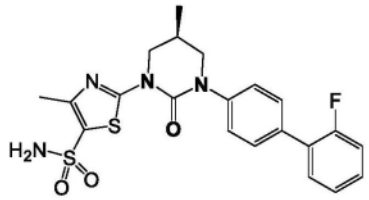
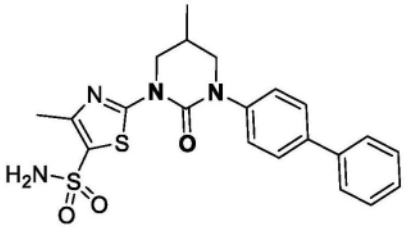
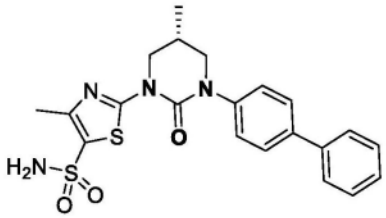
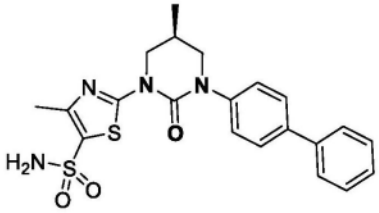
[0803]

			2H), 2.45 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H). **[注意：未观察到一个质子]**
316		460.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.84 - 3.58 (m, 3H), 2.59-2.49 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H). [注意：未观察到-NH_2 质子]。
317	 单一对映体，任意指定的立体化学	460.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.84 - 3.58 (m, 3H), 2.59 - 2.49 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H). **[注意：未观察到-NH_2 质子]。**
318		479.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.45 (m, 4H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.09 (d, J = 5.9 Hz, 3H). **[注意：-一个质子并入溶剂峰中]**
319	 单一对映体，任意指定的立体化学	479.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (brs, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H). **[注意：-一个质子并入溶剂峰中]。**

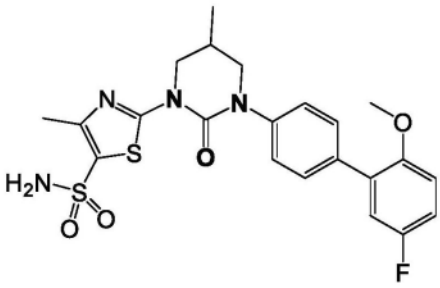
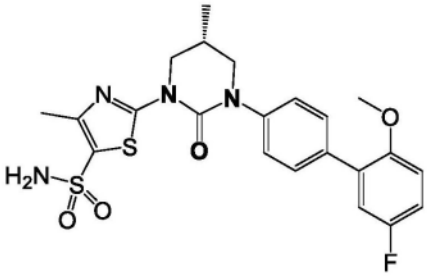
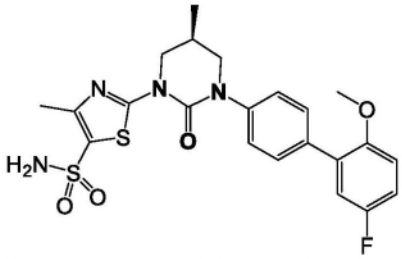
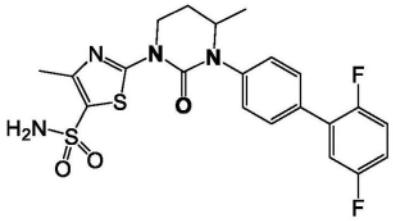
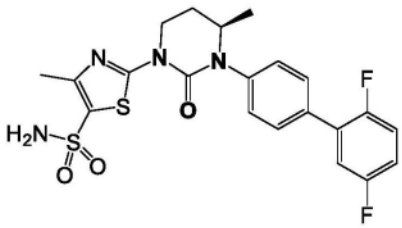
[0804]

320	 单一对映体，任意指定的立体化学	479.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.56 (brs, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.11 (d, J = 5.2 Hz, 3H). **[注意：-一个质子并入溶剂峰中]。**
321		477.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 - 7.53 (m, 3H), 7.49 - 7.37 (m, 7H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 3H). **[注意：-一个质子并入溶剂峰中]。**
322	 单一对映体，任意指定的立体化学	477.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 9H), 4.38 (dd, J = 3.3, 12.6 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 2.7, 11.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H). **[注意：一个质子并入溶剂峰中]**
323	 单一对映体，任意指定的立体化学	477.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 9H), 4.38 (dd, J = 4.9, 12.0 Hz, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H). **[注意：一个质子并入溶剂峰中]。**
324	 单一对映体，任意指定的立体化学	459.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.84 - 3.58 (m, 3H), 2.59-2.49 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H). **[注意：未观察到-NH_2 质**

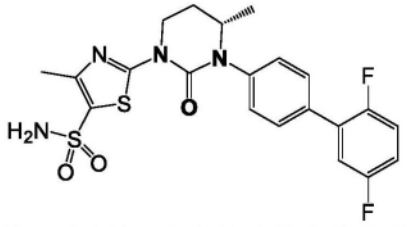
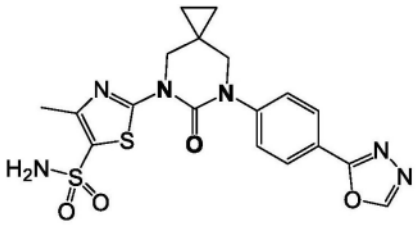
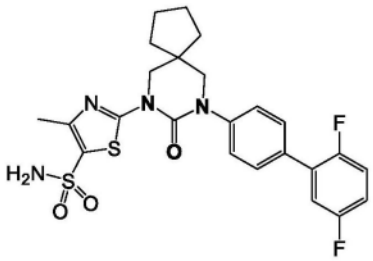
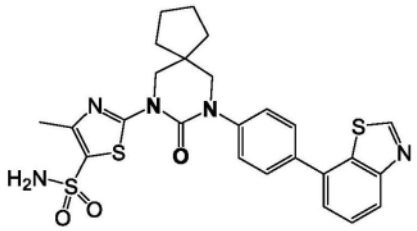
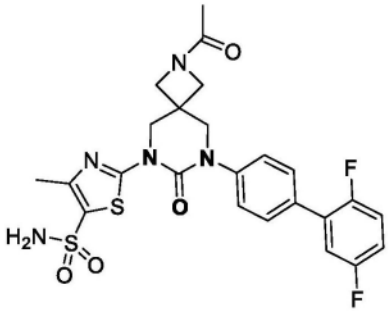
[0805]

			子]。
325	 单一对映体，任意指定的立体化学	459.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.84 - 3.58 (m, 3H), 2.59 - 2.49 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H). **[注意：未观察到-NH_2质子]。**
326		443.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 - 7.71 (m, 4H), 7.64 (s, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 4H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H). **[注意：-一个质子并入溶剂峰中]**
327	 单一对映体，任意指定的立体化学	443.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 - 7.66 (m, 4H), 7.54 - 7.44 (m, 6H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H). **[注意：-一个质子并入溶剂峰中]。**
328	 单一对映体，任意指定的立体化学	443.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 - 7.64 (m, 4H), 7.56 - 7.44 (m, 6H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H). **[注意：-一个质子并入溶剂峰中]**

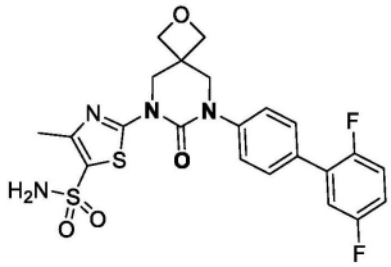
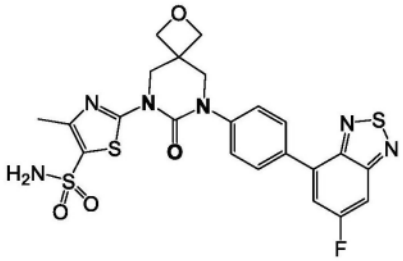
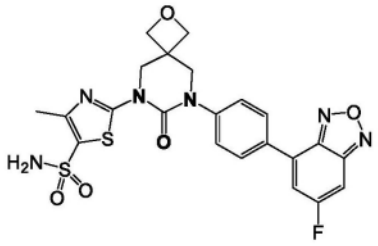
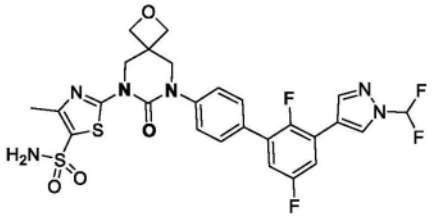
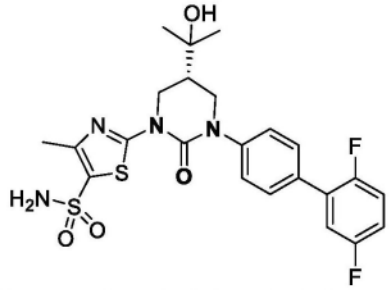
[0806]

329		491.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.24 - 7.08 (m, 5H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.69 - 3.53 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.5 Hz, 3H). **[注意：-一个质子并入溶剂峰中]。**
330	 单一对映体，任意指定的立体化学	491.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.21 - 7.07 (m, 5H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H). **[注意：-一个质子并入溶剂峰中]。**
331	 单一对映体，任意指定的立体化学	491.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.21 - 7.06 (m, 5H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 - 3.71 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H). **[注意：-一个质子并入溶剂峰中]。**
332		478.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.50 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.20 - 4.04 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
333	 单一对映体，任意指定的立体化学	479.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.49 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.37 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz,

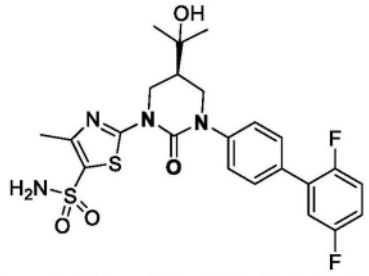
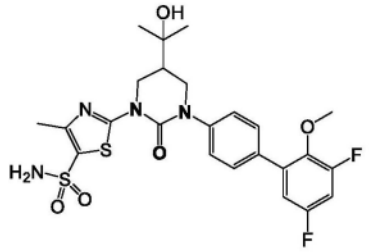
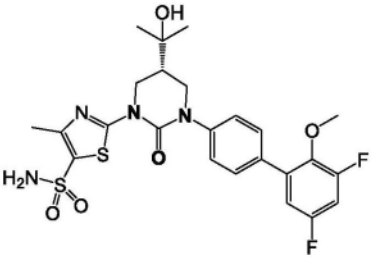
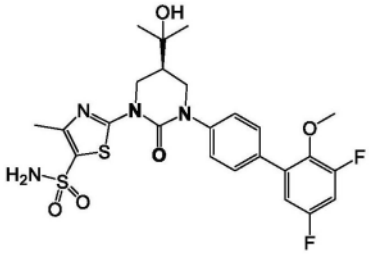
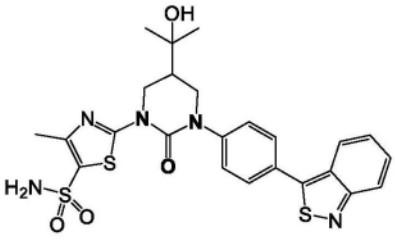
[0807]

			3H).
334	 单一对映体，任意指定的立体化学	479.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 4H), 7.34 - 7.21 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
335		447.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 - 7.56 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 0.87 - 0.74 (m, 4H)
336		519.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.32 (m, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.74 - 1.54 (m, 8H).
337		540.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 5H), 4.03 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.76 - 1.57 (m, 8H).
338		548.1	**^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.67-7.62 (m, 4H), 7.53 (dd, J = 2.00, 6.80 Hz, 2H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 4.41 (d, J = 12.40 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 12.40 Hz, 1H), 4.15-4.06 (m, 2H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.78 (s, 3H),

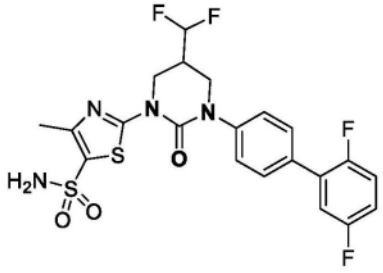
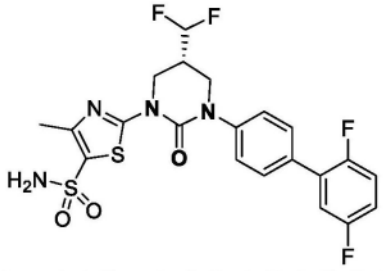
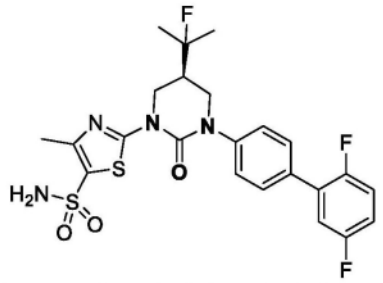
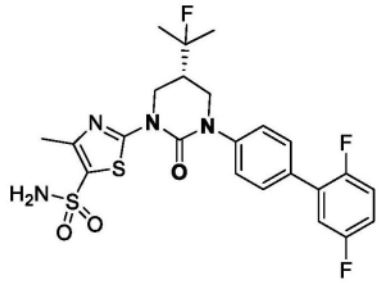
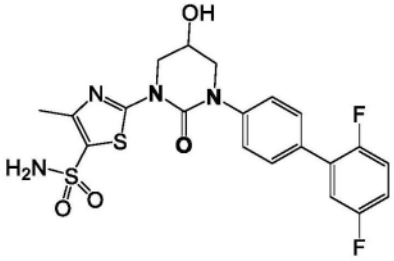
[0808]

339		507.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (br s, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 4.55 (s, 4H), 4.47 - 4.40 (s, 2H), 4.08 (s, 2H). **[注意：-甲基并入溶剂峰中]**
340		546.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 4.57 (s, 4H), 4.46 (s, 2H), 4.12 (s, 2H). **[注意：-CH_3 并入溶剂峰中]**
341		531.0	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.19 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.65-7.62 (m, 4H), 4.57 (s, 4H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.51 (s, 3H)
342		623.0	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.76 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06-7.76 (m, 2H), 7.70 (d, J = 6.80 Hz, 2H), 7.61-7.54 (m, 4H), 7.41-7.38 (m, 1H), 4.57 (s, 4H), 4.45 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.51 (s, 3H).
343	 单一对映体，任意指定的立体化学	523.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.59 - 7.34 (m, 6H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 1.20 (d, J = 10.4 Hz, 6H).

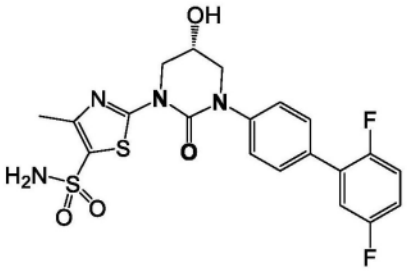
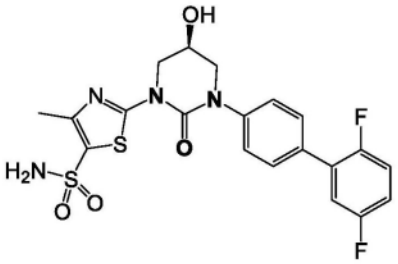
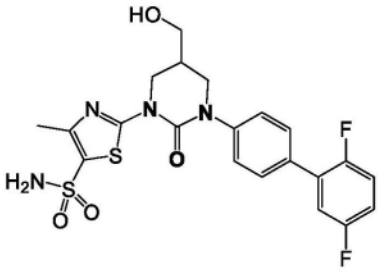
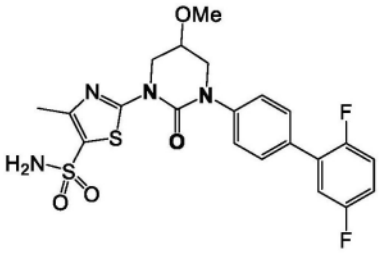
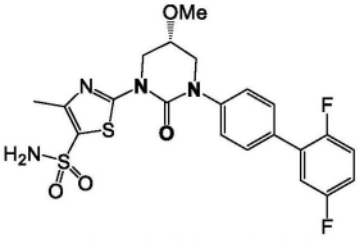
[0809]

344	 单一对映体，任意指定的立体化学	523.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.60 - 7.49 (m, 4H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 1.20 (d, J = 10.4 Hz, 6H).
345		553.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.06 - 6.94 (m, 2H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.95 - 3.75 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.50 - 2.36 (m, 1H), 1.33 (s, 6H).
346	 单一对映体，任意指定的立体化学	553.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 - 7.54 (m, 4H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.23 - 1.17 (m, 6H).
347	 单一对映体，任意指定的立体化学	553.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 - 7.54 (m, 4H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.23 - 1.17 (m, 6H).
348		544.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 - 7.76 (m, 4H), 7.71 - 7.47 (m, 5H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 1.22 (d, J = 8.8 Hz, 6H). **[注意：甲基并入溶剂峰中]**

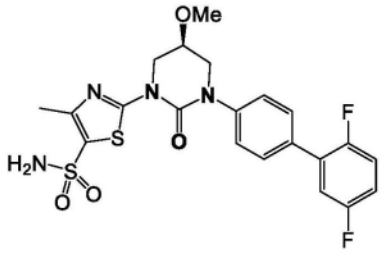
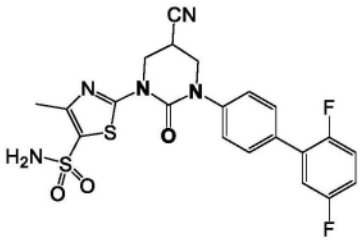
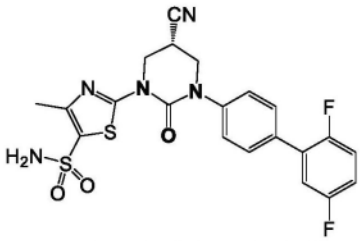
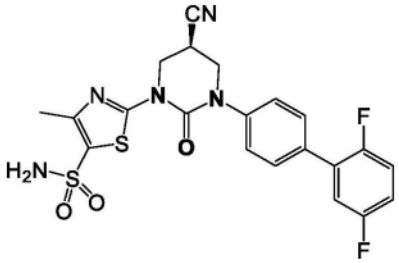
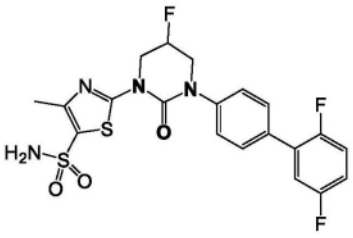
[0810]

349		515.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.60 (br s, 2H), 7.56 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 6.64 - 6.27 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.13 - 3.00 (m, 1H), 2.46 (s, 3H)
350	 单一对映体，任意指定的立体化学	515.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.56 - 7.37 (m, 4H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 6.62 - 6.26 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.15 - 2.97 (m, 1H), 2.46 (s, 3H)
351	 单一对映体，任意指定的立体化学	525.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.47 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 9.6 Hz, 3H).
352	 单一对映体，任意指定的立体化学	525.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.54 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).
353		481.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.54 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.61 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).

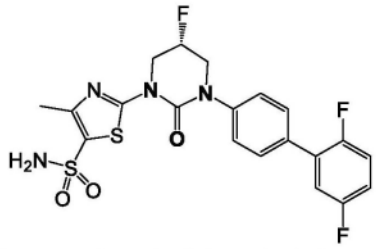
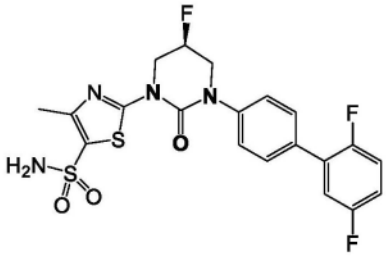
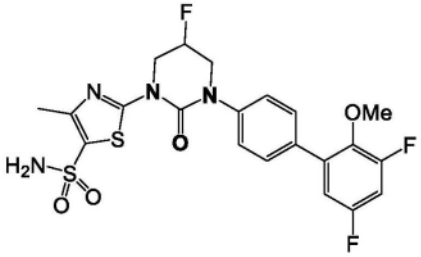
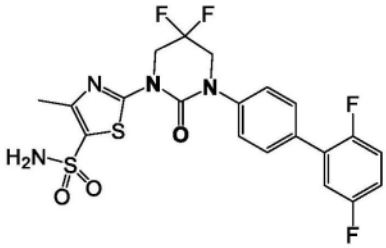
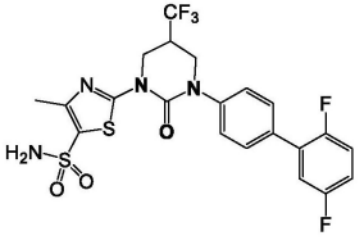
[0811]

354	 单一对映体，任意指定的立体化学	481.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.52 - 7.34 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 5.62 - 5.59 (m, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H).
355	 单一对映体，任意指定的立体化学	481.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.52 - 7.34 (m, 4H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 5.62 - 5.59 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H).
356		495.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.53 - 7.35 (m, 4H), 7.35 - 7.21 (m, 1H), 5.01 - 4.94 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 2.45 (s, 3H). **|注意：-一个质子并入溶剂峰中|。**
357		495.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72 - 7.58 (m, 4H), 7.47 - 7.16 (m, 5H), 5.09 - 4.99 (m, 1H), 4.24 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92-3.87 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
358	 单一对映体，任意指定的立体化学	495.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 - 7.57 (m, 4H), 7.48 - 7.31 (m, 4H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 3.94-3.80 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

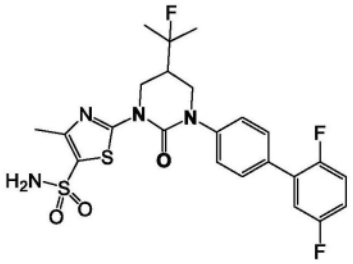
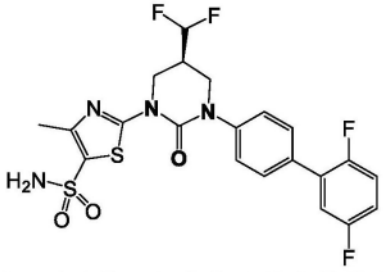
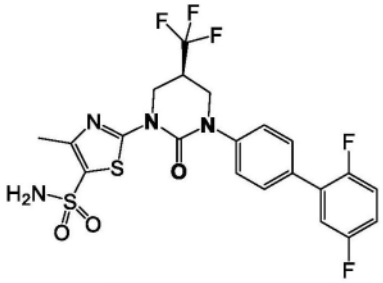
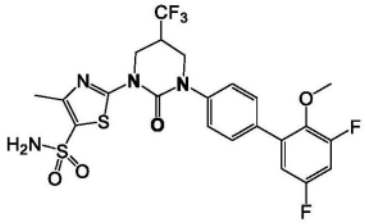
[0812]

359	 单一对映体，任意指定的立体化学	495.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72 - 7.57 (m, 4H), 7.48 - 7.32 (m, 4H), 7.30 - 7.19 (m, 1H), 5.09 - 4.99 (m, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).
360		489.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.71-4.62 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).
361	 单一对映体，任意指定的立体化学	490.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.59 (brs, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).
362	 单一对映体，任意指定的立体化学	490.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 4H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).
363		483.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 - 7.56 (m, 4H), 7.54 - 7.33 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 5.63-5.38 (m, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 1H), 4.36 - 3.90 (m, 3H), 2.46 (s, 3H).

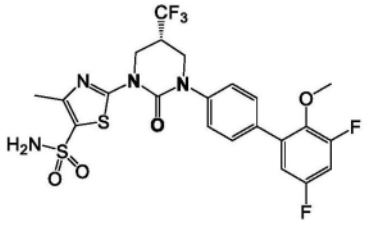
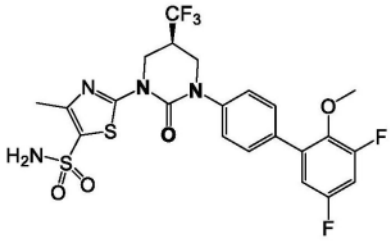
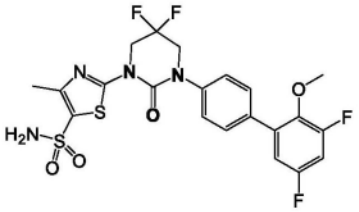
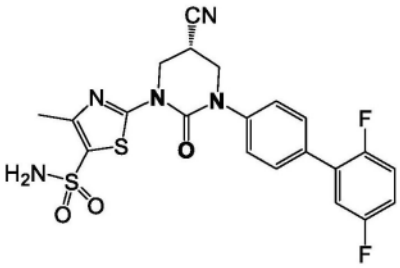
[0813]

364	 单一对映体，任意指定的立体化学	483.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 5.51 (d, J = 45.6 Hz, 1H), 4.80 - 4.63 (m, 1H), 4.36 - 4.13 (m, 2H), 4.12 - 3.91 (m, 1H). **[注意：-CH_3 并入溶剂峰中]。**
365	 单一对映体，任意指定的立体化学	483.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.52 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 5.51 (d, J = 46.8 Hz, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 1H), 4.36 - 4.13 (m, 2H), 4.12 - 3.91 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).
366		511.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.64 - 7.58 (m, 4H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.60 - 5.42 (m, 1H), 4.71 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.03 (m, 2H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).
367		501.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 - 7.64 (m, 4H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.60 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 4.36 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H).
368		533.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68 - 7.61 (m, 4H), 7.52 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.44 (dd, J = 4.9, 13.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 2.46 (s, 3H)

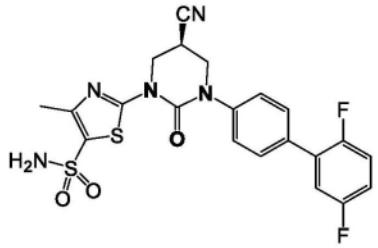
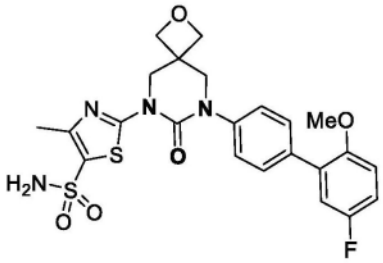
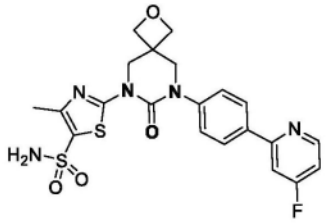
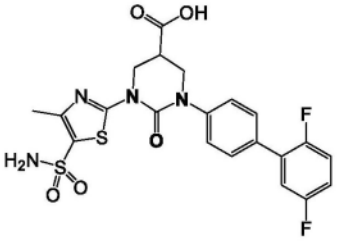
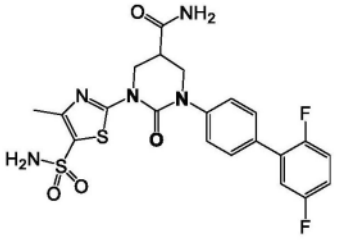
[0814]

369		525.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 3.1, 12.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.47 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 9.9 Hz, 3H)
370	 单一对映体，任意指定的立体化学	515.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 6.60 - 6.25 (m, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.13 - 3.00 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).
371	 单一对映体，任意指定的立体化学	533.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.54 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 6.8, 12.2 Hz, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).
372		563.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 4.44 (dd, J = 4.9, 12.9 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). **[注意：-一个质子并入溶剂峰中]**

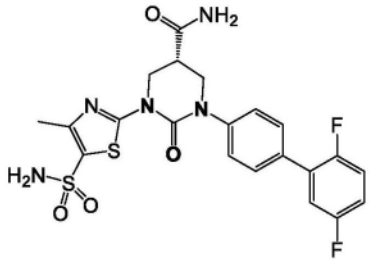
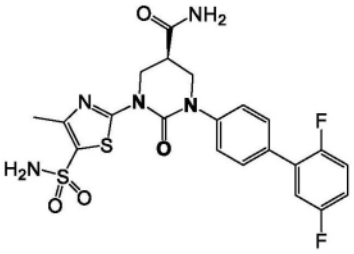
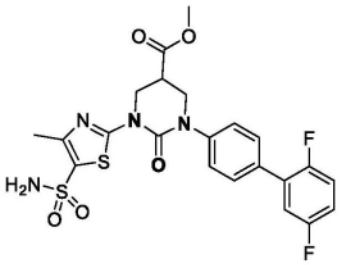
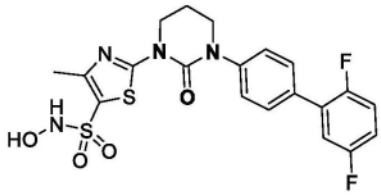
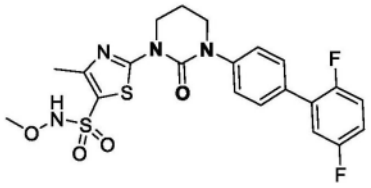
[0815]

373	 单一对映体，任意指定的立体化学	563.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.64 - 7.59 (m, 4H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 1.9, 9.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.12 (dd, J = 4.6, 12.2 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 6.5, 12.0 Hz, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).
374	 单一对映体，任意指定的立体化学	563.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 - 7.57 (m, 4H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 4.44 (dd, J = 4.9, 13.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).
375		531.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68 (s, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 4.60 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 4.36 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)
376	 单一对映体，任意指定的立体化学	490.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.59 (brs, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).

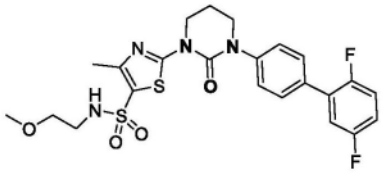
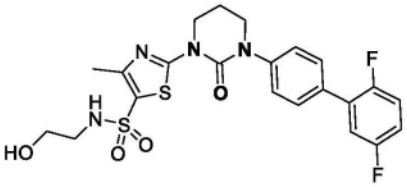
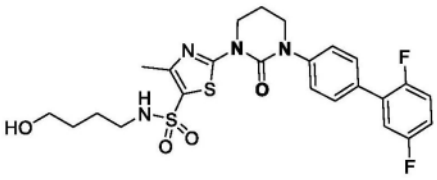
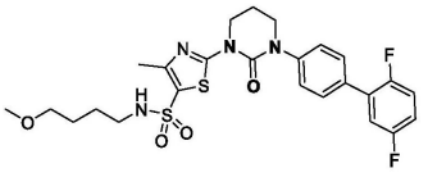
[0816]

377	 单一对映体，任意指定的立体化学	490.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 4H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).
378		519.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.60-7.56 (m, 3H), 7.44 (dd, J = 2.00, 6.80 Hz, 2H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 4.56 (s, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)
379		490.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (dd, J = 5.7, 9.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (dd, J = 2.3, 11.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 1H), 4.56 (s, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).
380		509.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.13 (brs, 1H), 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).
381		508.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (brs, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.52 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 4.37 - 4.21 (m, 2H), 4.00 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).

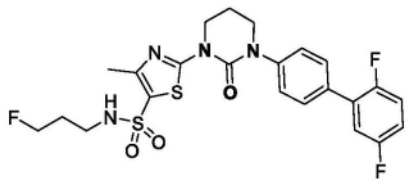
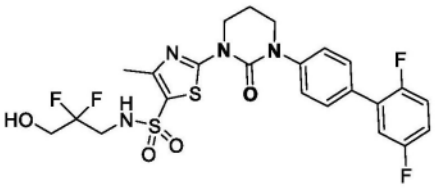
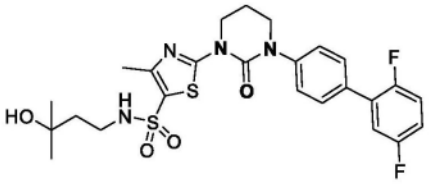
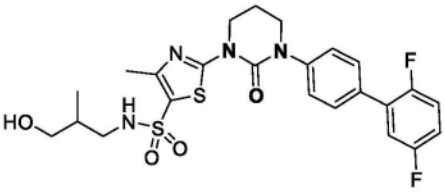
[0817]

382	 单一对映体，任意指定的立体化学	508.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ7.70 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.99 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).
383	 单一对映体，任意指定的立体化学	508.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 5H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 3.99 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 2.46 (s, 3H).
384		523.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 2.47 (s, 3H)
385		481.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.62 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 2H). **[注意：-CH$_3$ 并入溶剂峰中]。**
386		494.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H). **[注意：-CH$_3$**

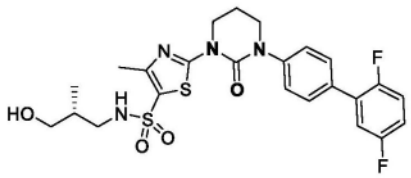
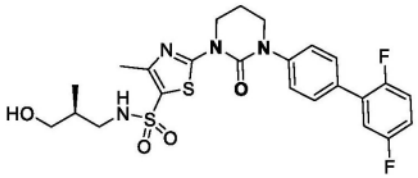
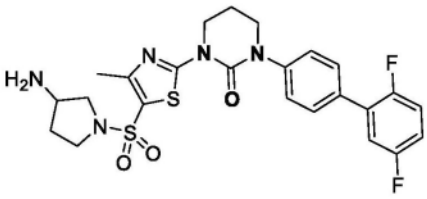
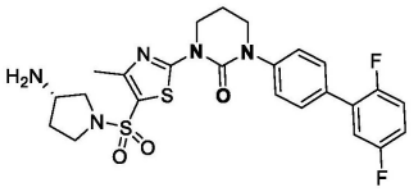
[0818]

			并入溶剂峰中]。
387		523.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.96 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 2H). **[注意：-两个质子并入溶剂峰中]。**
388		509.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.68 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.39 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 2H).
389		537.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.37 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 - 3.74 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 1.48 - 1.33 (m, 4H)
390		551.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.56 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 1.55-1.35 (m, 4H).

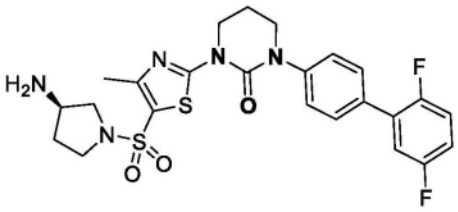
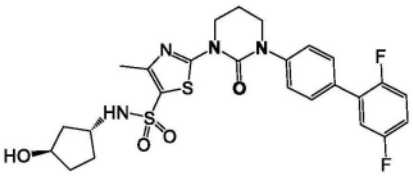
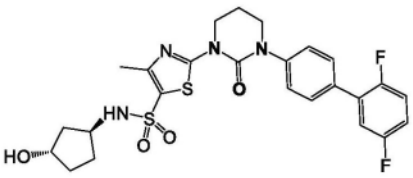
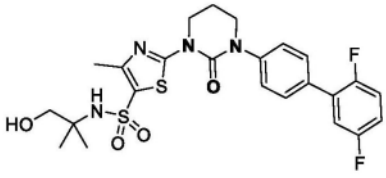
[0819]

391		525.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.54 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 4.51 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 2H).
392		559.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (brs, 1H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.56 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 5.48 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32 - 2.16 (m, 2H). **[注意：-2H 并入溶剂峰中]**
393		551.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 - 7.57 (m, 3H), 7.54 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.18 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 2H), 1.04 (s, 6H).
394		537.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.57 - 7.36 (m, 4H), 7.36 - 7.20 (m, 1H), 4.48 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 1.72 - 1.57 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

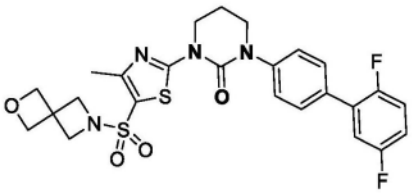
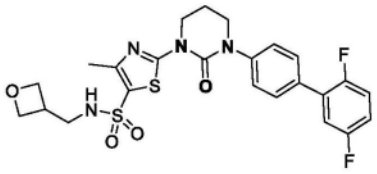
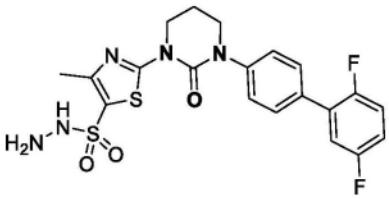
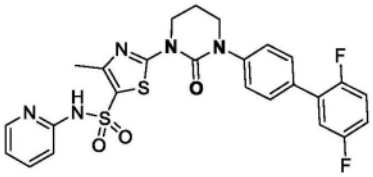
[0820]

395		537.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.36 (m, 4H), 7.36 - 7.20 (m, 1H), 4.48 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
396		537.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.48 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
397		534.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.38 - 3.35 (m, 2H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 1H) **[注意：-CH_3 和 2H 并入溶剂峰中]**
398		534.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 2.88 - 2.74 (m, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 2.00 -

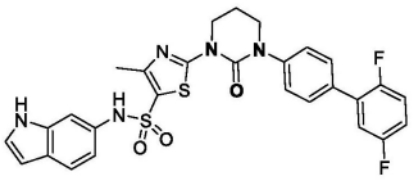
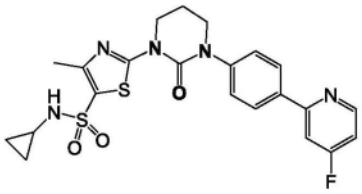
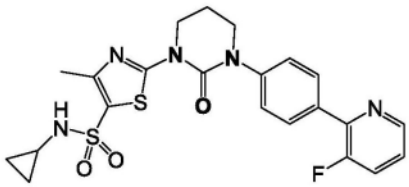
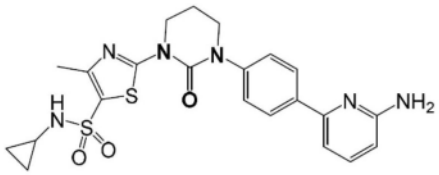
[0821]

			1.80 (m, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 1H). **[注意：-CH_3 和 2H 并入溶剂峰中]**
399		534.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.34 (m, 4H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 1H). **[注意：-NH_2 和-CH_3 并入溶剂峰中]**
400		549.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 4.47 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.50 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.26 (m, 2H).
401		549.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 4.58 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.69 - 1.40 (m, 3H), 1.30 - 1.22 (m, 1H).
402		537.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 5H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H),

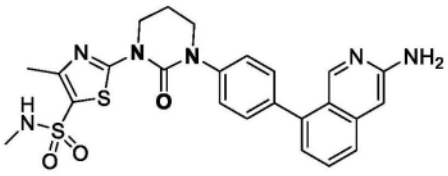
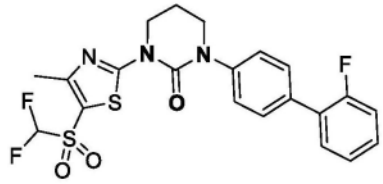
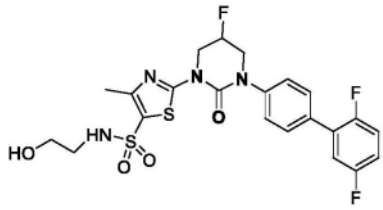
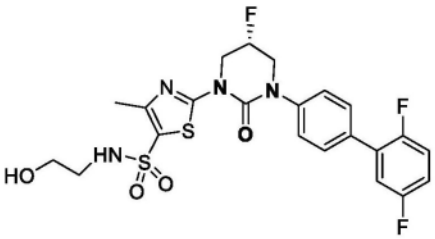
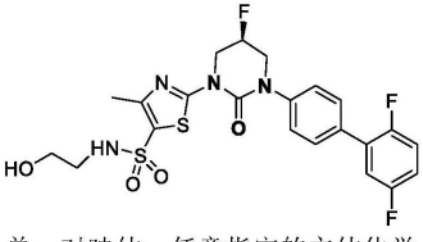
[0822]

			3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.21 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 1.08 (s, 6H).
403		547.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 - 7.62 (m, 2H), 7.53 - 7.37 (m, 4H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 4.57 (s, 4H), 4.21 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 2H). **[注意：-甲基并入溶剂峰中]**
404		535.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 4.56 (dd, J = 6.2, 7.6 Hz, 2H), 4.21 - 4.16 (m, 4H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 3.06 - 2.92 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H)
405		480.1	**^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) 8.42 (s, 1H), 7.64 (d, J = 6.80 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.30-7.29 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.60 Hz, 4H), 3.83 (t, J = 5.60 Hz, 2H) , 2.48 (s, 3H), 2.08 (s, 2H).
406		542.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 - 7.94 (m, 1H), 7.82 - 7.68 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 6.93 - 6.77 (m, 1H), 4.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 2H). **[注意：未观察到-NH质子]**

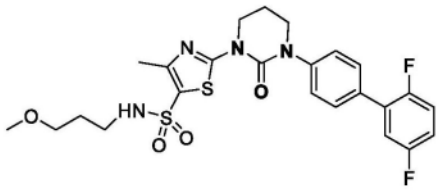
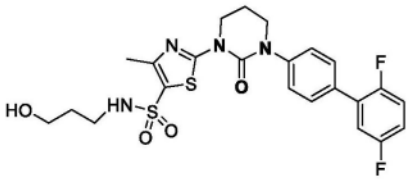
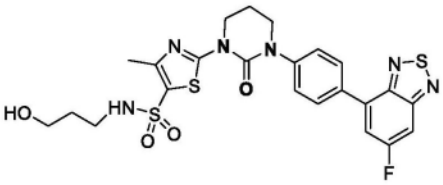
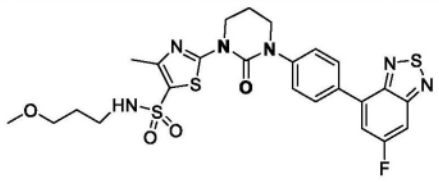
[0823]

407		580.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.50 - 7.35 (m, 5H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 6.79 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.30 (m, 1H), 4.07 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 2H)
408		488.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (dd, J = 5.7, 8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.19 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36 - 2.12 (m, 3H), 0.56 - 0.49 (m, 2H), 0.45 - 0.40 (m, 2H).
409		488.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.89 - 7.79 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 3H), 0.56 - 0.49 (m, 2H), 0.46 - 0.37 (m, 2H).
410		485.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.55 - 7.34 (m, 3H), 7.07 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.26 - 4.11 (m, 2H), 3.88 - 3.74 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 3H), 0.56 - 0.49 (m, 2H), 0.46 - 0.38 (m, 2H).

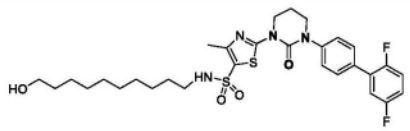
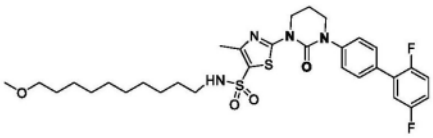
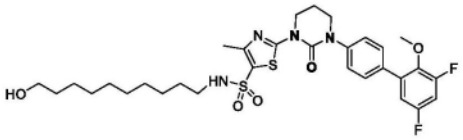
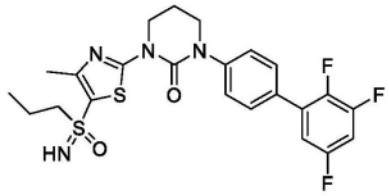
[0824]

411		508.9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 7H), 7.06 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.71 - 6.68 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.20 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 2H). **[注意：一个-CH_3并入溶剂峰中]**
412		482.0	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.63-7.58 (m, 3H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 4H), 4.24 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.50-2.27 (m, 2H),
413		527.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 5.61 - 5.42 (m, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 2H), 4.35 - 4.05 (m, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.88 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).
414	 单一对映体，任意指定的立体化学	527.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 1.5, 8.4 Hz, 2H), 7.53 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 5.61 - 5.44 (m, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 2H), 4.35 - 4.05 (m, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 2.88 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).
415	 单一对映体，任意指定的立体化学	527.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 1.5, 8.6 Hz, 2H), 7.51 - 7.37 (m, 4H), 7.37 - 7.21 (m, 1H), 5.65 - 5.42 (m, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 2H), 4.42 - 4.03 (m, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.88 (q, J = 6.4 Hz, 2H),

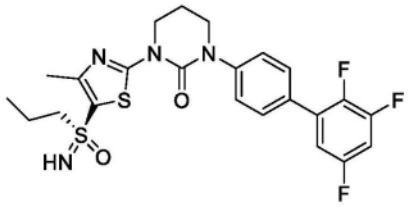
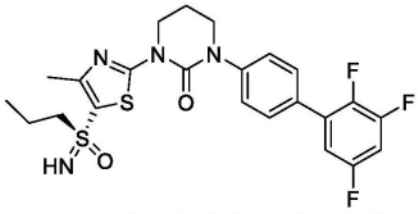
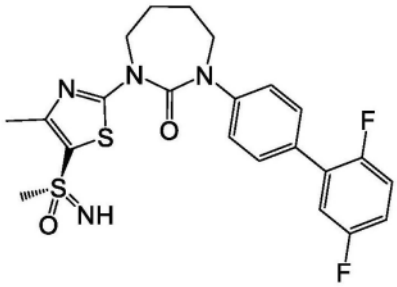
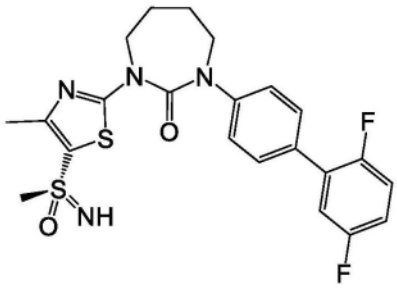
[0825]

			2.46 (s, 3H).
416		537.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 1.4, 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.30 - 3.28 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.92 - 2.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 1.62 (五重峰, J = 6.6 Hz, 2H).
417		523.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 - 7.58 (m, 3H), 7.56 - 7.35 (m, 4H), 7.35 - 7.21 (m, 1H), 4.43 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 2.98 - 2.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 1.55 (五重峰, J = 6.7 Hz, 2H)
418		563.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.57 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 1.62 - 1.44 (m, 2H).
419		577.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.96 - 7.91 (m, 2H), 7.77 - 7.68 (m, 1H), 7.59 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.93 - 2.82 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 5H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 2H).

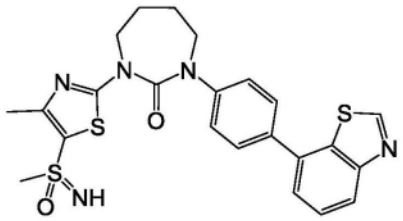
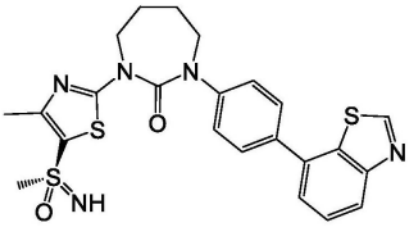
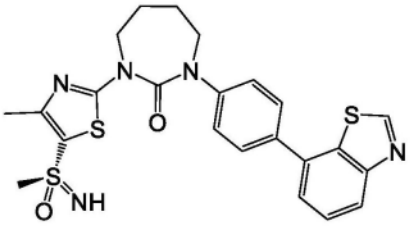
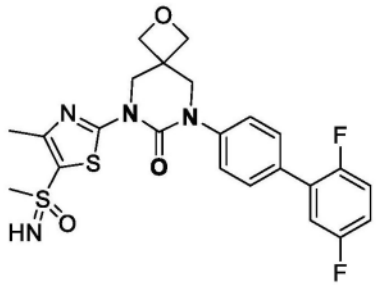
[0826]

420		621.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 4.29 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.80 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 4H), 1.27 - 1.16 (m, 12H).
421		635.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.31 (m, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.83 - 2.73 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 1.28 - 1.10 (m, 12H). **[注意：-两个质子并入溶剂峰中]**
422		651.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 - 7.66 (m, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 1H), 4.30 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 4H), 1.29 - 1.12 (m, 12H).
423		509.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 2H), 0.92 (t, J =

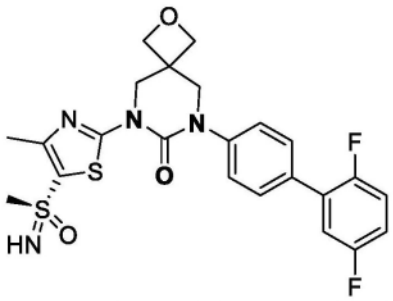
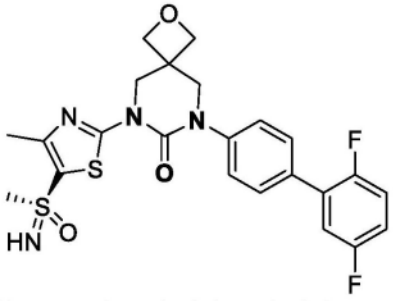
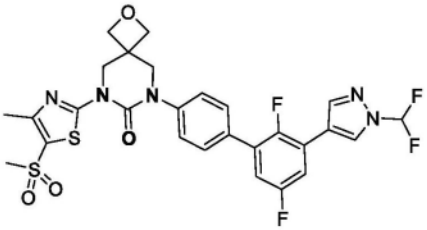
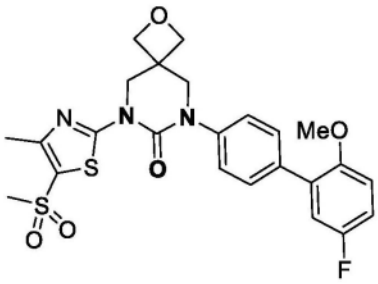
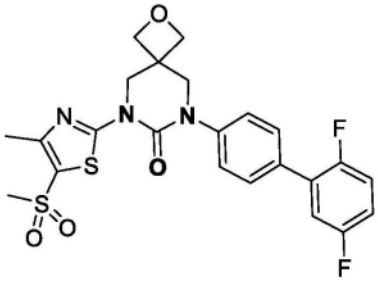
[0827]

			7.6 Hz, 3H). **[注意：-CH_3 并入溶剂峰中]**
424	 单一对映体，任意指定的立体化学	509.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 3H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.14 (dd, J = 6.4, 9.4 Hz, 2H), 2.32 - 2.16 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **[注意：-CH_3 并入溶剂峰中]**
425	 单一对映体，任意指定的立体化学	509.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 3H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 - 3.83 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.32 - 2.15 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **[注意：-CH_3 并入溶剂峰中]**
426	 单一对映体，任意指定的立体化学	477.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H). **[注意：-甲基质子并入溶剂峰中]。**
427	 单一对映体，任意指定的立体化学	477.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.52 - 7.35 (m, 4H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H). **[注意：-甲基质子并入溶剂峰中]。**

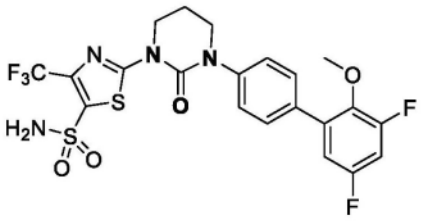
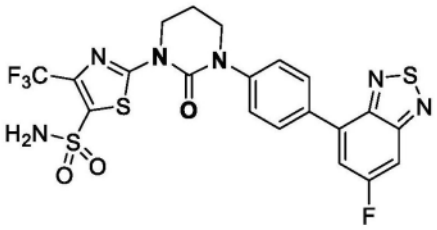
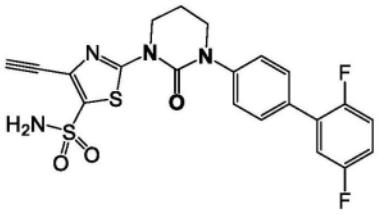
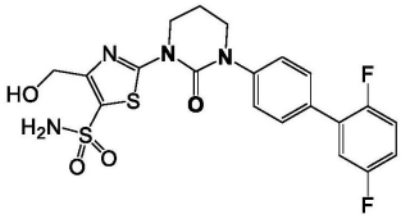
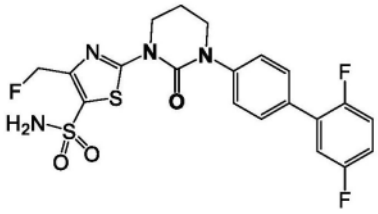
[0828]

428		498.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H). **[注意：-甲基质子并入溶剂峰中]。**
429 单一对映体，任意指定的立体化学		498.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.79 (m, 2H). **[注意：-甲基质子并入溶剂峰中]。**
430 单一对映体，任意指定的立体化学		498.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H). **[注意：-甲基质子并入溶剂峰中]。**
431		505.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.55 (s, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

[0829]

432	 单一对映体，任意指定的立体化学	505.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.54 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.55 (s, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)
433	 单一对映体，任意指定的立体化学	505.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.55 (s, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).
434		622.0	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.76 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.71 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 4.58 (s, 4H), 4.48 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.55 (s, 3H),
435		518.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.59-7.56 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 4.57 (s, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)
436		506.1	**1H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.67-7.65 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 4.57 (s, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)

[0830]

437		549.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (s, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H).
438		559.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 2H)
439		475.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (s, 2H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.15 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 2H)
440		481.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 4H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 5.06 (br.s, 1H), 4.64 (br.s, 2H), 4.21 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.32 - 2.20 (m, 2H).
441		483.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (s, 2H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 5.54 (d, J = 47.2 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 2H)

[0831] 生物测定数据

[0832] 细胞培养

[0833] 在用10％胎牛血清和100个单位/mL青霉素和链霉素补充的杜尔贝科修饰的伊格尔培养基(DMEM)中培养Vero细胞。使所述细胞每周传代2至3次以维持近汇合(sub-confluent)密度。

[0834] 测定

[0835] HSV-1抗病毒测定

[0836] 将Vero细胞以每孔2.5×10^3个细胞的密度接种于96孔板内并容许附着整夜。附着后,用50uL感染培养基(用2%胎牛血清和100个单位/mL青霉素和链霉素补充的DMEM)置换所述培养基。然后使用Tecan D300e数字分配器以使用8点3倍连续稀释形式将化合物添加至所述培养物。针对所有治疗将DMSO浓度标准化为0.5%。添加化合物后,将含有80$TCID_{50}$ HSV-1的50uL感染培养基添加至所述细胞并在37℃下培养4天。培养后,将所述盘平衡至室温,去除所述培养基,并将60份1:1稀释的细胞滴度辉光和磷酸盐缓冲的盐水添加至所述细胞。培养5分钟后,通过使用Tecan Infinite M1000 Pro读盘器测量亮度定量细胞存活率。

[0837] HSV-2抗病毒测定

[0838] 将Vero细胞以每孔1.0×10^4个细胞的密度接种于96孔板内并容许附着整夜。附着后,用50uL感染培养基(用2%胎牛血清和100个单位/mL青霉素和链霉素补充的DMEM)置换所述培养基。然后使用Tecan D300e数字分配器以使用8点3倍稀释的形式将化合物添加至培养物。针对所有治疗将DMSO浓度标准化为0.5%。添加化合物后,将含有160$TCID_{50}$ HSV-2G毒株的50uL感染培养基添加至所述细胞并在37℃下培养5天。培养后,添加10μL/孔的WST-8显色试剂并在37℃下将所述盘培养3小时。培养后,通过使用Tecan Infinite M1000 Pro读盘器测量460nm和620nm下的吸光度定量细胞存活率。

[0839] 表2提供分组于下列范围内的本发明的示范性化合物的测定数据:A指示EC_{50}<100nM;B指示EC_{50}≥100至<1,000nM;C指示EC_{50}≥1,000至<5,000nM;NA指示不可用。

[0840] 表2.本发明的示范性化合物的测定数据。

[0841]

化合物编号	HSV-1	HSV-2
1	A	A
2	B	B
3	B	B
4	B	B
5	A	A
6	A	A

[0842]

7	A	A
8	A	A
9	A	A
10	A	A
11	NA	A
12	A	A
13	A	A
14	A	A
15	B	NA
16	B	B
17	A	A
18	A	A
19	NA	C
20	NA	B
21	NA	B
22	A	A
23	NA	C
24	A	A
25	A	A
26	A	A
27	NA	A
28	C	C
29	C	NA
30	NA	A
31	NA	A
32	NA	B
33	B	NA
34	B	NA
35	A	A
36	A	A
37	NA	B
38	NA	C
39	B	NA
40	C	C
41	B	B

[0843]

42	A	A
43	A	A
44	C	NA
45	C	C
46	B	NA
47	NA	B
48	NA	A
49	NA	B
50	NA	B
51	C	NA
52	C	C
53	B	NA
54	B	B
55	A	A
56	B	B
57	NA	C
58	NA	A
59	C	C
60	C	C
61	B	NA
62	C	NA
63	A	NA
64	NA	B
65	NA	B
66	A	NA
67	A	A
68	A	A
69	NA	A
70	NA	A
71	A	NA
72	NA	A
73	A	A
74	B	B
75	C	C
76	C	NA

77	B	B
78	B	B
79	A	A
80	A	A
81	NA	B
82	B	NA
83	A	NA
84	B	A
85	A	A
86	B	B
87	C	NA
88	B	C
89	C	C
90	B	B
91	B	NA
92	NA	A
93	A	NA
[0844] 94	NA	C
95	B	B
96	A	A
97	A	A
98	A	A
99	A	A
100	C	NA
101	A	A
102	A	A
103	A	A
104	C	NA
105	A	A
106	A	NA
107	NA	A
108	NA	A
109	NA	A
110	A	A
111	A	NA

[0845]

112	NA	A
113	C	C
114	NA	A
115	C	NA
116	A	A
117	A	A
118	A	A
119	A	A
120	A	A
121	A	A
122	A	A
123	A	A
124	A	A
125	B	NA
126	A	A
127	A	A
128	A	A
129	B	NA
130	A	A
131	B	B
132	B	A
133	A	A
134	B	NA
135	B	NA
136	B	NA
137	C	NA
138	A	A
139	B	NA
140	B	B
141	A	A
142	NA	B
143	NA	A
144	NA	B
145	NA	B
146	NA	B

147	NA	A
148	A	NA
149	B	NA
150	A	NA
151	NA	B
152	NA	C
153	NA	B
154	NA	A
155	A	A
156	A	A
157	B	A
158	B	NA
159	B	NA
160	B	NA
161	A	A
162	B	NA
163	B	B
164	A	A
165	C	NA
166	B	B
167	B	NA
168	B	NA
169	A	NA
170	A	NA
171	A	A
172	A	A
173	A	A
174	C	C
175	C	C
176	C	C
177	C	NA
178	C	C
179	C	NA
180	B	NA
181	A	B

[0846]

182	A	A
183	B	NA
184	NA	A
185	NA	A
186	NA	B
187	NA	B
188	NA	B
189	NA	B
190	NA	B
191	NA	A
192	NA	A
193	A	A
194	A	A
195	NA	A
196	NA	A
197	NA	C
198	NA	A
199	NA	B
200	NA	B
201	NA	C
202	NA	A
203	NA	A
204	NA	C
205	NA	B
206	NA	A
207	NA	B
208	NA	A
209	A	A
210	A	A
211	A	A
212	A	A
213	NA	A
214	NA	A
215	NA	A
216	A	A

[0847]

[0848]

217	NA	A
218	NA	A
219	NA	B
220	NA	A
221	NA	A
222	NA	A
223	NA	A
224	NA	A
225	NA	A
226	NA	B
227	NA	B
228	A	A
229	NA	A
230	NA	B
231	NA	B
232	NA	B
233	NA	B
234	NA	A
235	A	A
236	NA	A
237	NA	A
238	NA	C
239	NA	A
240	NA	B
241	NA	C
242	A	A
243	A	A
244	NA	A
245	A	A
246	NA	A
247	NA	A
248	NA	A
249	NA	A
250	NA	A
251	A	A

[0849]

252	NA	A
253	NA	A
254	NA	B
255	A	A
256	NA	A
257	NA	A
258	NA	A
259	A	A
260	NA	A
261	NA	B
262	NA	C
263	NA	B
264	NA	A
265	NA	A
266	NA	B
267	NA	B
268	NA	A
269	NA	B
270	NA	A
271	NA	C
272	NA	C
273	NA	B
274	A	A
275	NA	A
276	NA	A
277	A	A
278	NA	B
279	NA	B
280	NA	C
281	NA	B
282	NA	B
283	NA	B
284	NA	B
285	NA	A
286	NA	C

[0850]

287	NA	A
288	NA	B
289	NA	C
290	NA	C
291	NA	A
292	NA	C
293	A	A
294	NA	B
295	NA	A
296	NA	B
297	NA	B
298	NA	A
299	NA	A
300	NA	B
301	NA	A
302	NA	B
303	NA	A
304	NA	A
305	A	A
306	NA	A
307	NA	B
308	NA	B
309	NA	A
310	A	A
311	NA	B
312	NA	C
313	NA	A
314	NA	A
315	NA	A
316	A	A
317	NA	a
318	A	A
319	NA	A
320	NA	A
321	NA	A

322	A	A
323	A	A
324	A	A
325	NA	A
326	NA	A
327	NA	A
328	NA	A
329	NA	A
330	NA	A
331	NA	A
332	NA	A
333	NA	A
334	NA	A
335	NA	C
336	NA	A
337	NA	A
338	B	B
[0851] 339	A	A
340	NA	A
341	NA	A
342	A	A
343	A	A
344	NA	A
345	NA	B
346	NA	B
347	NA	B
348	NA	B
349	NA	A
350	NA	A
351	NA	A
352	NA	A
353	NA	A
354	NA	A
355	NA	A
356	NA	A

[0852]

357	NA	C
358	NA	C
359	NA	C
360	NA	A
361	A	A
362	NA	A
363	A	A
364	NA	A
365	NA	A
366	NA	A
367	NA	A
368	NA	A
369	A	A
370	NA	A
371	NA	A
372	NA	A
373	NA	A
374	NA	A
375	NA	A
376	A	A
377	NA	A
378	NA	A
379	NA	A
380	NA	C
381	NA	B
382	NA	B
383	NA	B
384	NA	A
385	NA	B
386	NA	A
387	NA	A
388	NA	A
389	NA	A
390	NA	A
391	NA	A

[0853]

392	NA	A
393	NA	A
394	NA	A
395	NA	A
396	NA	A
397	NA	B
398	NA	B
399	NA	B
400	NA	A
401	NA	A
402	NA	B
403	NA	A
404	NA	A
405	NA	B
406	NA	A
407	NA	B
408	NA	A
409	NA	A
410	NA	A
411	NA	A
412	NA	B
413	NA	A
414	NA	A
415	NA	A
416	NA	A
417	A	A
418	NA	A
419	NA	A
420	NA	A
421	NA	A
422	NA	A
423	NA	A
424	NA	A
425	NA	A
426	NA	A

[0854]

427	NA	A
428	NA	A
429	NA	A
430	NA	A
431	NA	A
432	NA	A
433	NA	A
434	A	A
435	NA	A
436	A	A
437	NA	A
438	NA	C
439	NA	A
440	NA	A
441	A	A

[0855] 应理解,在不脱离当前公开的主题的范围的情况下,可改变当前公开的主题的各种细节。此外,前述描述仅出于说明的目的,而非出于限制的目的。

[0856] 本说明书中引用的所有出版物、专利和专利申请通过引用并入本文,用于使用这种引用的教导。

[0857] 用于本文所描述的实验的测试化合物以游离或盐形式采用。

[0858] 观察到的特异性应答可以根据或依据所选择的特定活性化合物或是否存在载体以及所采用的调配物的类型和施用模式而变化,并且根据本公开的实践设想了结果的这种预期变化或差异。

[0859] 尽管本文中详细说明和描述了本公开的特定实施例,但本公开不限于此。以上详细描述是作为本公开的示例提供的,并且不应被解释为构成本公开的任何限制。修改将对所属领域的技术人员显而易见,且不脱离本公开的主旨的所有修改意欲包括在所附权利要求书的范围内。