



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201708227 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：105112899

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 04 月 26 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2015/04/28 美國

62/153,753

2015/08/12 美國

62/204,390

(71)申請人：健生科學愛爾蘭無限公司 (愛爾蘭) JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (IE)
愛爾蘭(72)發明人：蘭寇斯 大衛 LANCOIS, DAVID FRANCIS ALAIN (FR)；吉耶蒙特 杰羅
GUILLEMONT, JEROME EMILE GEORGES (FR)；羅班森 皮耶 RABOISSON,
PIERRE JEAN-MARIE BERNARD (FR)；羅亞曼 德克 ROYMANS, DIRK ANDRE
EMMY (BE)；羅果沃伊 伯里斯 ROGOVOY, BORIS (US)；畢奇科 汎登
BICHKO, VADIM (US)；羅德歐 德爾菲那 LARDEAU, DELPHINE YVONNE
RAYMONDE (FR)；米卻特 安托萬 MICHAUT, ANTOINE BENJAMIN (FR)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 389 頁

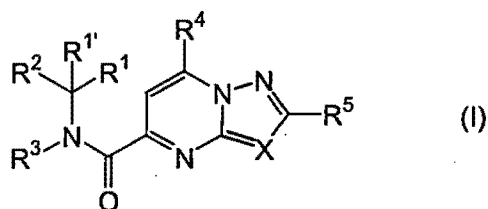
(54)名稱

R S V 抗病毒吡唑並-以及三唑並-嘧啶化合物

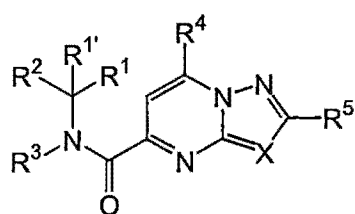
RSV ANTIVIRAL PYRAZOLO-AND TRIAZOLO-PYRIMIDINE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明涉及新穎的、經取代的具有式(I)之吡唑並-以及三唑並-嘧啶化合物，該等化合物具有抗病毒活性，具體而言是對呼吸道合胞病毒(RSV)的複製具有抑制活性。本發明進一步涉及包含該等化合物之藥物組成物以及用於在呼吸道合胞病毒感染的治療中使用的該等化合物。



The invention concerns novel substituted pyrazolo- and triazolo-pyrimidine compounds of formula (I) having antiviral activity, in particular, having an inhibitory activity on the replication of the respiratory syncytial virus (RSV). The invention further concerns pharmaceutical compositions comprising these compounds and the compounds for use in the treatment of respiratory syncytial virus infection.



(I)

發明摘要

※ 申請案號：105112899

※ 申請日：105.4.26

※ IPC 分類：

C07D 487/64, 519/00 (2006.01)

A61K 31/519, 31/55 (2006.01)

A61P 31/4 (2006.01)

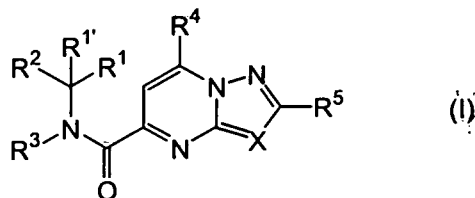
【發明名稱】(中文/英文)

RSV抗病毒吡唑並-以及三唑並-嘧啶化合物

RSV ANTIVIRAL PYRAZOLO- AND TRIAZOLO-PYRIMIDINE
COMPOUNDS

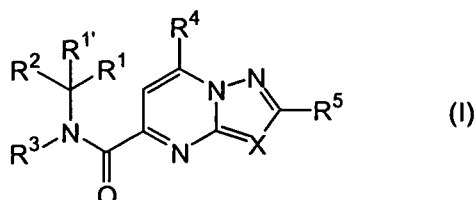
【中文】

本發明涉及新穎的、經取代的具有式 (I) 之吡唑並-以及三唑並-嘧啶化合物，該等化合物具有抗病毒活性，具體而言是對呼吸道合胞病毒 (RSV) 的複製具有抑制活性。本發明進一步涉及包含該等化合物之藥物組成物以及用於在呼吸道合胞病毒感染的治療中使用的該等化合物。



【英文】

The invention concerns novel substituted pyrazolo- and triazolo-pyrimidine compounds of formula (I) having antiviral activity, in particular, having an inhibitory activity on the replication of the respiratory syncytial virus (RSV). The invention further concerns pharmaceutical compositions comprising these compounds and the compounds for use in the treatment of respiratory syncytial virus infection.



【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

RSV抗病毒吡唑並-以及三唑並-嘧啶化合物

RSV ANTIVIRAL PYRAZOLO- AND TRIAZOLO-PYRIMIDINE
COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本發明涉及新穎的經取代的吡唑並-以及三唑並-嘧啶化合物，該等化合物具有抗病毒活性，具體而言是對呼吸道合胞病毒（RSV）的複製具有抑制活性。本發明進一步涉及包含該等化合物之藥物組成物以及用於在呼吸道合胞病毒感染的治療中使用的該等化合物。

【先前技術】

【0002】 人RSV或呼吸道合胞病毒係大的RNA病毒，連同牛RSV病毒一起係副黏病毒科肺病毒（pneumoviridae）亞科的成員。人RSV係造成全世界所有年齡的人群中一系列呼吸道疾病的原因。它係嬰兒期和幼兒期下呼吸道疾病的主要原因。超過一半的嬰兒在他們出生後第一年遭遇RSV，並且幾乎所有嬰兒在他們出生後頭兩年內遭遇RSV。在幼兒中的感染可以引起持續多年的肺損害，並且在以後的生活中可以引起慢性肺疾病（慢性氣喘、哮喘）。大齡兒童和成人在RSV感染時經常患有（重）普通感冒。在晚年，易感性又增加，並且RSV已牽連了老年人中許多肺炎的爆發，導致顯著的死亡率。

【0003】 被來自給定亞群的病毒感染並不會在下一個冬季中保護免於隨後被從相同亞群分離的RSV所感染。因此儘管僅存在兩種亞型（A和B），但是再次感染RSV係常見的。

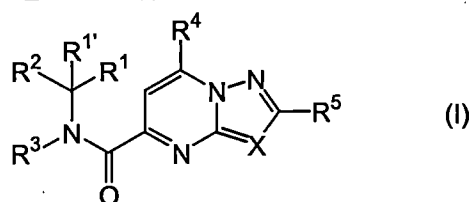
【0004】 當今僅有三種藥被批准用於對抗RSV感染。第一種係病毒唑（核苷類似物），它提供用於住院兒童嚴重RSV感染的氣溶膠治療。給藥的氣溶膠途徑、毒性（致畸性風險）、成本和高度可變的效力限制了它的使用。其他兩種藥，RespiGam®（RSV-IG）和Synagis®（帕利珠單抗），多株和單株抗體免疫刺激劑，均旨在以預防性方式使用。兩者均很昂貴，並且需要腸胃外給予。

【0005】 清楚地，存在針對RSV複製有效無毒並且易於給藥之需求。特別較佳的是提供對抗RSV複製的、可以經口服給予之藥物。

【0006】 展現出抗-RSV活性的化合物揭露於WO-2005/042530中。

【發明內容】

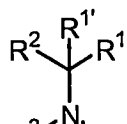
【0007】 本發明涉及具有式(I)之化合物

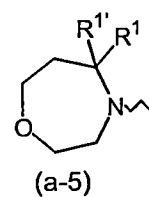
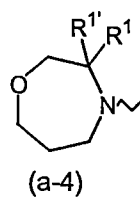
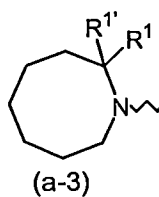
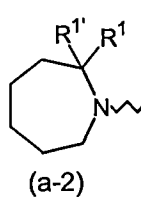
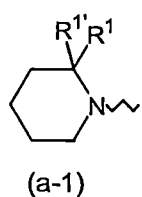


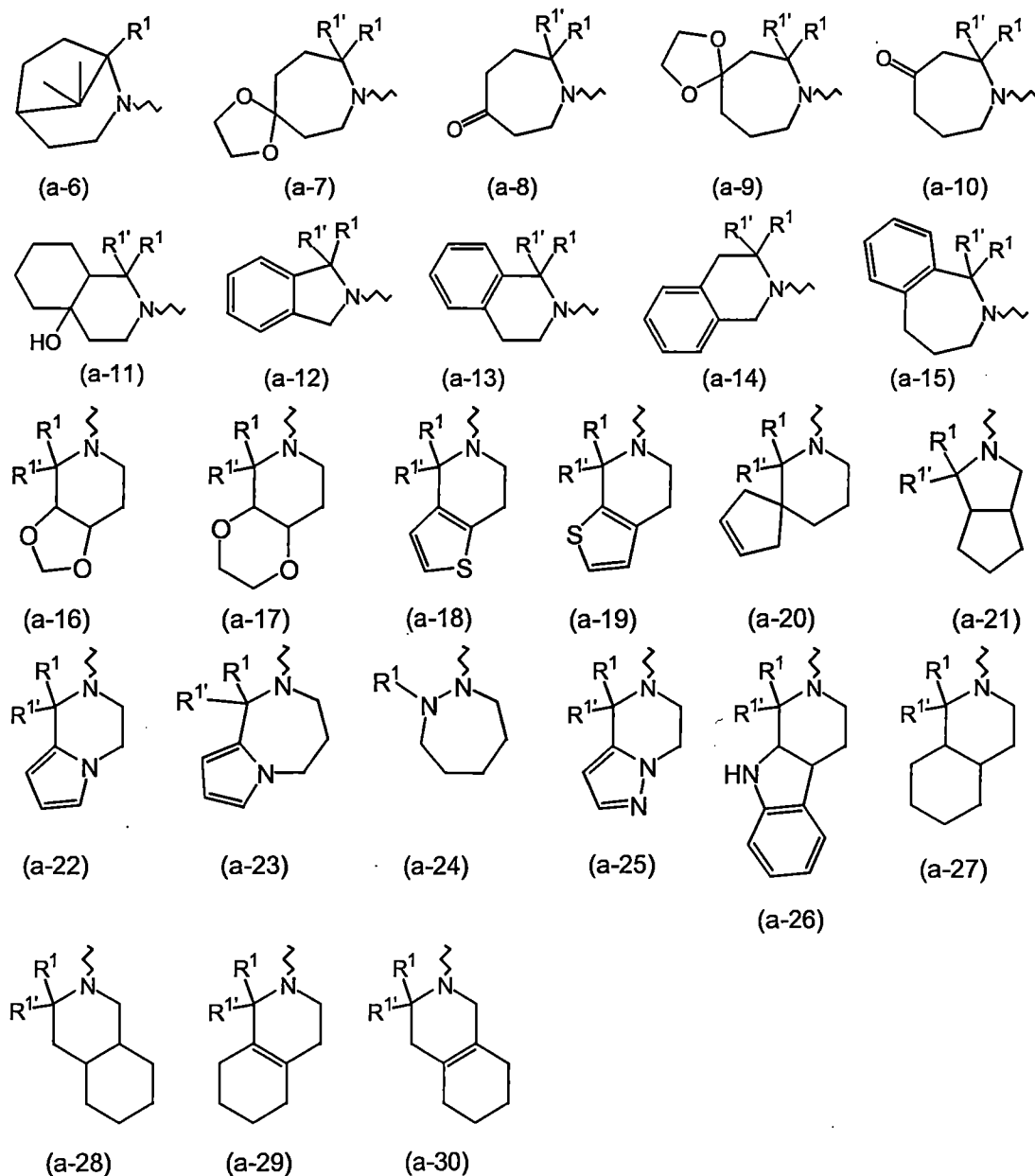
包括其任何立體化學異構形式，其中

X係N或CR⁶，其中R⁶係氫、鹵素或C₁₋₄烷基；

R¹係CH₃或CH₂CH₃，並且R^{1'}係氫；或R¹和R^{1'}連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基；並且R²係C₃₋₆烷基並且R³係C₁₋₄烷基；

或該  部分係具有以下式的基團：





其中 R^1 係 CH_3 或 CH_2CH_3 ，並且 $R^{1'}$ 係氫；或 $R^{1'}$ 在基團(a-6)中是不存在的；或 R^1 和 $R^{1'}$ 連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基；並且基團(a-1)至(a-30)視情況被一個或兩個獨立地選自 C_{1-2} 烷基和鹵素的取代基取代；

R^4 係 C_{1-6} 烷基； C_{3-6} 烯基，多鹵代 C_{1-4} 烷基；被一個 C_{3-6} 環烷基取代的 C_{1-4} 烷基；胺基羰基，單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基；視情況被 C_{1-4} 烷基取代的氧雜環丁烷基；雜芳基1； C_{3-6} 環烷基；被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代的 C_{3-6} 環烷基：氫、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、多鹵代 C_{1-4} 烷基以及多鹵代 C_{1-4} 烷氧基；或

NR^7R^8 ，其中 R^7 選自氫和 C_{1-4} 烷基；

R^8 係 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

或者 R^7 和 R^8 連同它們所附接的氮一起形成氮雜環丁烷基、吡咯啉基或哌啶基；

【0008】 R^5 係 C_{3-6} 環烷基；

雜芳基；

二環；

被1個、2個或3個各自獨立地選自鹵素和羥基羰基的取代基取代的萘基；

被1個、2個或3個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基

羥基；

鹵素；

C_{1-6} 烷基；

被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的 C_{1-6} 烷基：鹵素，羥基，羥基羰基，胺基羰基，雜環， C_{3-6} 環烷基，被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代的 C_{3-6} 環烷基： C_{1-4} 烷基、鹵素、羥基羰基以及被羥基羰基取代的 C_{1-4} 烷基；

C_{3-6} 烯基；

被一個或兩個選自以下的取代基取代的 C_{3-6} 烯基

C_{1-6} 烷基、羥基、羥基羰基以及胺基羰基；

C_{3-6} 炔基；

被一個羥基羰基取代的 C_{3-6} 炔基；

C_{3-6} 環烷基；

被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的 C_{3-6} 環烷基： C_{1-4} 烷基、鹵素、羥基羰基以及被羥基羰基取代的 C_{1-4} 烷基；

C₃₋₆環烯基；

被一個羥基羰基取代的C₃₋₆環烯基；

被羥基羰基視情況取代的C₁₋₆烷氧基；

多鹵代C₁₋₄烷基；

多鹵代C₁₋₄烷氧基；

氰基；

硝基；

B(OH)₂；

羥基羰基；

CO-NHOH；

CO-NR⁹R¹⁰；

CO-NH-NR⁹R¹⁰；

NR⁹R¹⁰；

NH-CO-R¹¹；

NH-CO-O-R¹¹；

NH-CO-NH-R¹¹；

NH-CS-NH-R¹¹；

NH-C=(N-CN)-NH-R¹¹；

胺基磺醯基；單-或二(C₁₋₄烷基)胺基磺醯基；

雜環；以及

被羥基羰基視情況取代的螺[3.3]庚基；

其中

R⁹和R¹⁰各自獨立地選自氫；C₁₋₆烷基；SO₂-R¹²；以及被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代的C₁₋₆烷基：羥基，羥基羰基，C₃₋₆環烷基，被羥基羰基、C₁₋₄烷基羰基胺基、單-或二(C₁₋₄烷基)胺基以及雜環取代的C₃₋₆

環烷基；

R^{11} 係 C_{1-6} 烷基； C_{3-6} 烯基； C_{3-6} 環烷基；芳基；雜環；或被一個選自以下的取代基取代的 C_{1-6} 烷基： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羥基、氰基、羥基羰基、胺基羰基、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基以及雜環；

R^{12} 係 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或被一個 C_{3-6} 環烷基取代的 C_{1-4} 烷基，

雜芳基係噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、1-苯並吡唑基、2,3-二氫-1H-吡啶基、2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶基、喹啉基、2-側氧基-喹啉基、苯並咪唑基、口辛啉基或2H-苯并哌喃基，其中雜芳基視情況被一個或兩個各自獨立的選自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基、鹵素、胺基、胺基羰基以及 $NH-CO-C_{3-6}$ 環烷基；

雜芳基1係咪唑基或吡唑基；其中每個雜芳基1視情況被一個或兩個各自獨立的選自 C_{1-4} 烷基、鹵素以及羥基羰基的取代基取代；

雜環係氮雜環丁烷基，四氫呋喃基，吡咯啶基，呋喃基，噻吩基，咪唑基，吡唑基，噻唑基，噁唑基，異噁唑基，1,2,4-噁二唑基，2,5-二氫-1H-吡咯基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，2-側氧基-氮雜環庚烷基、2,5-二側氧基吡咯啶基或3-側氧基-2,3-二氫-1,2-噁唑基；其中每個雜環視情況被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、鹵素、羥基 C_{1-4} 烷基、多鹵代 C_{1-4} 烷基、羥基羰基以及被羥基羰基取代的 C_{1-4} 烷基；

芳基係被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基：氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基以及三氟甲基；

二環係1,2,3,4-四氫萘基、口克啉基或2,3-二氫苯並呋喃基；其中每個二環視情況被一個或兩個各自獨立地選自 C_{1-4} 烷基、鹵素以及羥基羰基的取代基取代；

其條件係不包括[7-乙基-2-(3-噻吩基)吡唑並[1,5-a]嘧啶-5-基](2-甲基-1-哌啶基)-甲酮以及[7-乙基-2-(2-吡啶基)吡唑基[1,5-a]嘧啶-5-基](2-甲基-1-哌

啖基)-甲酮；

或其藥學上可接受的酸加成鹽。

【0009】 如在前述的定義中使用的：

- 鹵素係氟、氯、溴和碘的通稱；
- C_{1-2} 烷基定義係具有1個至2個碳原子的飽和烴基，例如甲基和乙基；
- C_{1-4} 烷基定義係具有1個至4個碳原子的直鏈或支鏈的飽和烴基，例如，如甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基乙基、2-甲基丙基等；
- C_{1-6} 烷基係指包括 C_{1-4} 烷基和具有5個或6個碳原子的更高級同源物，例如，如2甲基丁基、戊基、己基等；
- C_{3-6} 烯基定義係具有3個至6個碳原子的直鏈或支鏈的不飽和烴基，例如丙烯基、丁烯基、戊烯基或己烯基；
- C_{3-6} 炔基定義係具有3個至6個碳原子的直鏈或支鏈的不飽和烴基，例如丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基；
- C_{3-6} 環烷基係環丙基、環丁基、環戊基和環己基的通稱；
- C_{3-6} 環烯基係環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基和環己烯基的通稱；
- 多鹵代 C_{1-4} 烷基定義為多鹵素取代的 C_{1-4} 烷基，特別是經2至6個鹵素原子取代的 C_{1-4} 烷基（如上文所定義的），諸如二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基以及類似物。

【0010】 如在此使用的術語“本發明之化合物”意在包括具有式 (I) 之化合物及其鹽和溶劑化物。

【0011】 如在此使用的，任何具有僅僅顯示為實線並且不顯示為實楔形鍵或虛楔形鍵的鍵的化學式，或者另外表示為圍繞一個或多個原子具有特殊構型（例如R，S）的式，考慮每個可能的立體異構物，或者兩個或更多個立體異構物的混合物。

【0012】 在上文和下文中，術語“具有式 (I) 之化合物”和“式 (I) 的合成的中間體”意欲包括其立體異構物和其互變異構形式。

【0013】 在上文或下文中，術語“立體異構物”、“立體異構形式”或“立體化學異構形式”可互換使用。

【0014】 本發明包括為純立體異構物或為兩種或更多種立體異構物的混合物的本發明之化合物的所有立體異構物。鏡像異構物係彼此不可重疊鏡像的立體異構物。一對鏡像異構物的1:1混合物係一種外消旋體或外消旋混合物。非鏡像異構物（或非鏡像異構物）為不是鏡像異構物的立體異構物，即它們不是鏡像相關的。如果化合物包含一個雙鍵，該等取代基可以處於E或Z構型。在二價環（部分）飽和基團上的取代基可以具有順式-（cis-）或反式-（trans-）構型，例如，如果化合物包含雙取代的環烷基，則取代基可以處於順式或反式構型。

【0015】 術語“立體異構物”還包括任何旋轉異構物，也稱作構象異構物，具有式的化合物 (I) 可以形成。

【0016】 因此，只要化學上可能，本發明包括鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋體、E異構物、Z異構物、順式異構物、反式異構物、旋轉異構物及其混合物。

【0017】 所有那些術語（即鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋體、E異構物、Z異構物、順式異構物、反式異構物及其混合物）的含義對於技術人員是已知的。

【0018】 絕對構型係根據卡恩-英戈爾德-普雷洛格（Cahn-Ingold-Prelog）系統指定的。不對稱原子處的構型由R或S規定。絕對構型未知的已拆分的立體異構物可以根據它們旋轉平面偏振光的方向而由(+)或(-)指定。例如，絕對構型未知的已拆分的鏡像異構物可以根據它們旋轉平面偏振光的方向而由(+)或(-)指定。

【0019】 當鑒別特定立體異構物時，這意指所述立體異構物基本上不含其他立體異構物，即與少於50%、較佳的是少於20%、更較佳的是少於10%、甚至更較佳的是少於5%、特別是少於2%並且最較佳的是少於1%的其他立體異構物相關。因此，當具有式 (I) 之化合物例如被指定為 (R) 時，這意味著該化合物基本上無 (S) 異構物；當具有式 (I) 之化合物例如被指定為E時，這意味著該化合物基本上無Z異構物；當具有式 (I) 之化合物例如被指定為順式時，這意味著該化合物基本上無反式異構物。

【0020】 一些根據式 (I) 之化合物還能以它們的互變異構形式存在。儘管在以上式 (I) 中未明確指示，但是此類形式在它們可能存在的情況下旨在包括在本發明的範圍內。

【0021】 由此得出，單一化合物可以按立體異構和互變異構形式存在。

【0022】 如在上文提及的藥學上可接受的酸加成鹽意為包括式 (I) 化合物能夠形成的、治療有活性的無毒的酸加成鹽形式。該等藥學上可接受的酸加成鹽可以方便地藉由用此類適當的酸來處理鹼形式來獲得。適當的酸包括例如無機酸，諸如氫鹵酸（例如鹽酸或氫溴酸）、硫酸、硝酸、磷酸及類似酸；或有機酸，諸如如乙酸、丙酸、羥基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸（即乙二酸）、丙二酸、琥珀酸（即丁二酸）、馬來酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲烷磺酸（甲磺酸）、乙烷磺酸（乙磺酸）、苯磺酸、對甲苯磺酸、環拉酸（cyclamic acid）、水楊酸、對氨基水楊酸、撲酸（pamoic acid）及類似酸。

【0023】 相反地，可以藉由用適當的鹼處理將所述鹽形式轉化為游離鹼形式。

【0024】 具有式 (I) 之化合物可以按未溶解形式和溶解形式存在。在此所用的術語“溶劑化物”描述了包括本發明之化合物以及一種或多種藥

學上可接受的溶劑分子的（如水或乙醇）的分子締合物。當所述溶劑係水時，使用術語“水合物”。

【0025】 為了避免疑義，具有式(I)之化合物可以包括其天然或非天然同位素的任何形式的闡述的原子。在這方面，本發明提及的實施方式包括那些實施方式，其中（a）具有式(I)之化合物對於該化合物的任何原子不是同位素富集的或不是標記的；和（b）具有式(I)之化合物對於該化合物的一個或多個原子係同位素富集的或是標記的。同位素富集的或被一個或多個穩定同位素標記的具有式(I)之化合物包括，例如同位素富集的或被一個或多個原子（例如氘、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{14}N 、 ^{15}O 或等）標記的具有式(I)之化合物。同位素富集的具有式(I)之具體化合物係其中 R^6 係氘的具有式(I)之化合物。

【0026】 本發明的第一實施方式涉及具有式(I)之化合物，包括其任何立體化學異構物形式，

其中 R^1 係 CH_3 或 CH_2CH_3 ，並且 $\text{R}^{1'}$ 係氫；或 $\text{R}^{1'}$ 在基團(a-6)中是不存在的；或 R^1 和 $\text{R}^{1'}$ 連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基；並且基團(a-1)至(a-15)視情況被一個或兩個獨立地選自 C_{1-2} 烷基和鹵素的取代基取代；

R^4 係 C_{1-6} 烷基；多鹵代 C_{1-4} 烷基；被一個 C_{3-6} 環烷基取代的 C_{1-4} 烷基；或

NR^7R^8 ，其中 R^7 選自氫和 C_{1-4} 烷基；

R^8 係 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

或者 R^7 和 R^8 連同它們所附接的氮一起形成氮雜環丁烷基、吡咯啉基或哌啶基；

【0027】 R^5 係 C_{3-6} 環烷基；

雜芳基；

被1個、2個或3個各自獨立地選自鹵素和羥基羰基的取代基取代的萘基；

被1個、2個或3個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基

經基；

鹵素；

C₁₋₆烷基；

被一個選自經基、經基羰基和胺基羰基的取代基取代的C₁₋₆烷基；

C₃₋₆烯基；

被一個或兩個選自以下的取代基取代的C₃₋₆烯基

C₁₋₆烷基、經基、經基羰基以及胺基羰基；

C₃₋₆炔基；

被一個經基羰基取代的C₃₋₆炔基；

C₃₋₆環烷基；

被一個經基羰基取代的C₃₋₆環烷基；

C₃₋₆環烯基；

被一個經基羰基取代的C₃₋₆環烯基；

C₁₋₆烷氧基；

多鹵代C₁₋₄烷基；

氰基；

硝基；

B(OH)₂；

經基羰基；

CO-NHOH；

CO-NR⁹R¹⁰；

CO-NH-NR⁹R¹⁰；

NR⁹R¹⁰；

NH-CO-R¹¹；

NH-CO-O-R^{11} ;

NH-CO-NH-R^{11} ;

NH-CS-NH-R^{11} ;

$\text{NH-C}=(\text{N-CN})\text{-NH-R}^{11}$;

胺基磺醯基；單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基磺醯基；以及

雜環；

其中

R^9 和 R^{10} 各自獨立地選自氫； C_{1-6} 烷基； $\text{SO}_2\text{-R}^{12}$ ；以及被以下各項取代的 C_{1-6} 烷基：羥基、羥基羰基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基或雜環；

R^{11} 係 C_{1-6} 烷基； C_{3-6} 烯基； C_{3-6} 環烷基；芳基；雜環；或被一個選自以下的取代基取代的 C_{1-6} 烷基： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羥基、氰基、羥基羰基、胺基羰基、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基以及雜環；

R^{12} 係 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或被一個 C_{3-6} 環烷基取代的 C_{1-4} 烷基，

雜芳基係噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、1-苯並吡唑基、2,3-二氫-1H-吡啶基、2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶基、喹啉基、2-側氧基-喹啉基、苯並咪唑基或口辛啉基，其中每個雜芳基視情況被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基、鹵素、胺基、胺基羰基以及 NH-CO-C_{3-6} 環烷基；

雜環係四氫呋喃基、吡咯啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、2-側氧基-氮雜環庚烷基或2,5-二側氧基吡咯啶基；其中每個雜環視情況被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、鹵素以及羥基羰基；

芳基係被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基：氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基以及三氟甲基；

其條件係不包括[7-乙基-2-(3-噻吩基)吡唑並[1,5-a]嘧啶-5-基](2-甲基-1-哌啶基)-甲酮以及[7-乙基-2-(2-吡啶基)吡唑基[1,5-a]嘧啶-5-基](2-甲基-1-哌啶基)-甲酮；

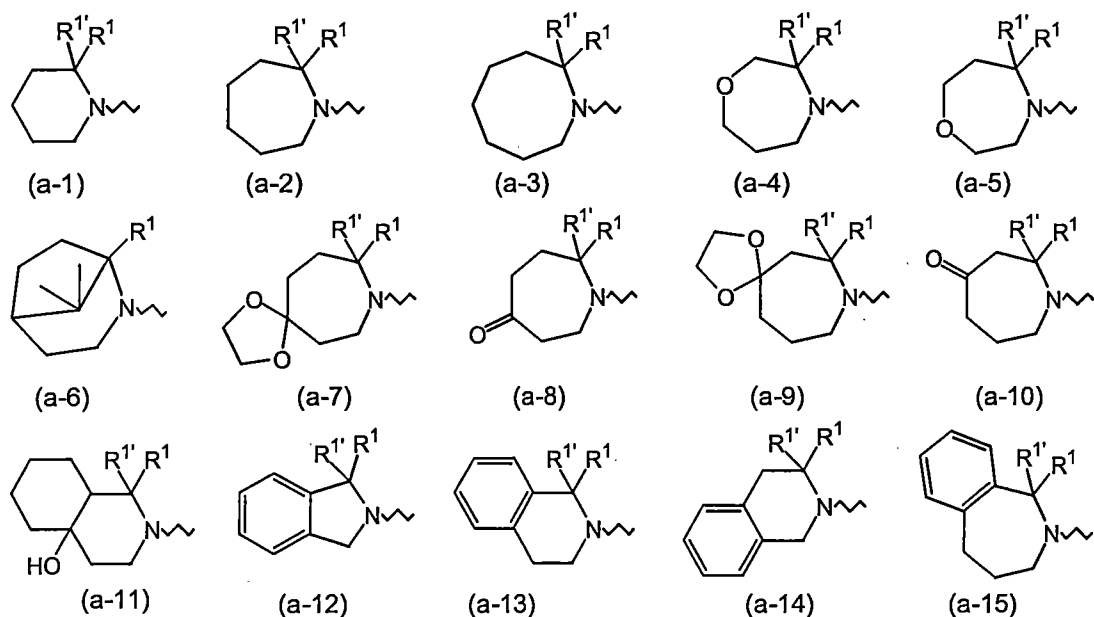
或其藥學上可接受的酸加成鹽。

【0028】 本發明的第二實施方式涉及具有式 (I) 之化合物，包括其任何立體化學異構物形式，其中

X係N或CR⁶，其中R⁶係氫或鹵素；

R¹係CH₃或CH₂CH₃，並且R^{1'}係氫；或R¹和R^{1'}連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基；並且R²係C₃₋₆烷基並且R³係CH₃；

或該 R³-N 部分係具有以下式的基團：



其中R¹係CH₃或CH₂CH₃，並且R^{1'}係氫；或R^{1'}在基團(a-6)中是不存在的；或R¹和R^{1'}連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基；並且基團(a-1)至(a-15)視情況被一個或兩個獨立地選自C₁₋₂烷基和鹵素的取代基取代；

R⁴係C₁₋₆烷基；多鹵代C₁₋₄烷基；C₃₋₆環烷基；被一個C₃₋₆環烷基取代的C₁₋₄烷基；或

NR⁷R⁸，其中R⁷選自氫和C₁₋₄烷基；

R^8 係 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

或者 R^7 和 R^8 連同它們所附接的氮一起形成吡咯啉基或哌啉基；

R^5 係 C_{3-6} 環烷基；

雜芳基；

被1個、2個或3個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基

羥基；

鹵素；

C_{1-6} 烷基；

被一個選自羥基、羥基羰基和胺基羰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；

被一個或兩個選自以下的取代基取代的 C_{3-6} 烯基

C_{1-6} 烷基、羥基、羥基羰基以及胺基羰基；

被一個羥基羰基取代的 C_{3-6} 環烷基；

C_{1-6} 烷氧基；

氰基；

$B(OH)_2$ ；

羥基羰基；

$CO-NHOH$ ；

$CO-NR^9R^{10}$ ；

$CO-NH-NR^9R^{10}$ ；

NR^9R^{10} ；

$NH-CO-R^{11}$ ；

$NH-CO-O-R^{11}$ ；

$NH-CO-NH-R^{11}$ ；

$NH-CS-NH-R^{11}$ ；

$NH-C=(N-CN)-NH-R^{11}$ ；

胺基磺醯基；單-或二(C₁₋₄烷基)胺基磺醯基；以及

雜環；

其中

R⁹和R¹⁰各自獨立地選自氫；C₁₋₆烷基；SO₂-R¹²；以及被C₃₋₆環烷基、單-或二(C₁₋₄烷基)胺基或雜環取代的C₁₋₆烷基；

R¹¹係C₁₋₆烷基；C₃₋₆烯基；C₃₋₆環烷基；芳基；雜環；或被一個選自以下的取代基取代的C₁₋₆烷基：C₃₋₆環烷基、C₁₋₄烷氧基、羥基、氰基、羥基羰基、胺基羰基、單-或二(C₁₋₄烷基)胺基羰基、C₁₋₄烷基羰基胺基以及雜環；

R¹²係(C₁₋₄)烷基或C₃₋₆環烷基；

雜芳基係噻吩基、吡啶基、1-苯並吡啶基、2,3-二氫-1H-吡啶基、2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶基、喹啉基、2-側氧基-喹啉基、苯並咪啶基、口辛啉基或2H-苯并哌喃基；

其中每個雜芳基視情況被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基、鹵素、胺基羰基以及NH-CO-C₃₋₆環烷基；

雜環係氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啶基、呋喃基、噻吩基、咪啶基、吡啶基、噻啶基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、2-側氧基-氮雜環庚烷基、2,5-二側氧基吡咯啶基或3-側氧基-2,3-二氫-1,2-噁啶基；其中每個雜環視情況被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、鹵素以及羥基羰基；

芳基係被一個或兩個各自獨立地選自氫和鹵素的取代基取代的苯基；

其條件係不包括[7-乙基-2-(3-噻吩基)吡啶並[1,5-a]嘧啶-5-基](2-甲基-1-哌啶基)-甲酮以及[7-乙基-2-(2-吡啶基)吡啶基[1,5-a]嘧啶-5-基](2-甲基-1-哌啶基)-甲酮；

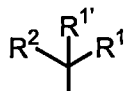
或其藥學上可接受的酸加成鹽。

【0029】 本發明的第三實施方式涉及具有式(I)之化合物，包括其任

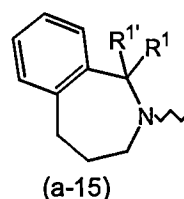
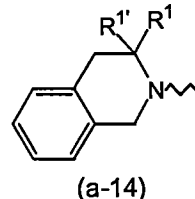
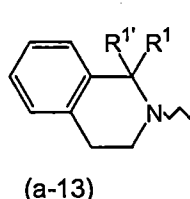
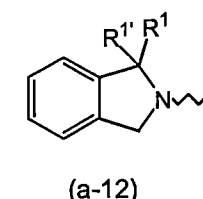
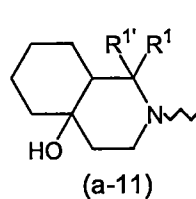
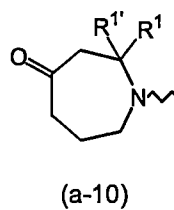
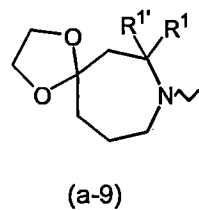
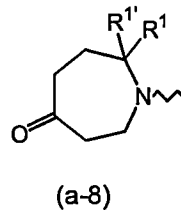
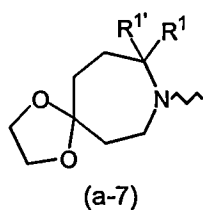
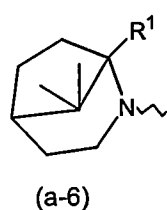
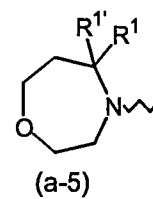
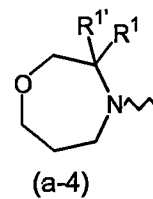
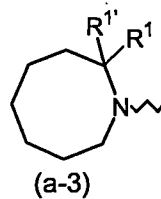
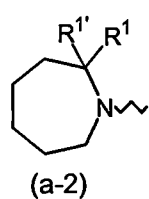
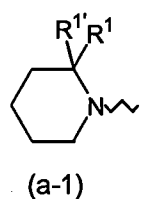
何立體化學異構物形式，其中

X 係 N 或 CR^6 ，其中 R^6 係氫、鹵素或 C_{1-4} 烷基；

R^1 係 CH_3 或 CH_2CH_3 ，並且 $R^{1'}$ 係氫；或 R^1 和 $R^{1'}$ 連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基；並且 R^2 係 C_{3-6} 烷基並且 R^3 係 C_{1-4} 烷基；



或該 R^3-N 部分係具有以下式的基團：



其中 R^1 係 CH_3 或 CH_2CH_3 ，並且 $R^{1'}$ 係氫；或 $R^{1'}$ 在基團(a-6)中是不存在的；或 R^1 和 $R^{1'}$ 連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基；並且基團(a-1)至(a-15)視情況被一個或兩個獨立地選自 C_{1-2} 烷基和鹵素的取代基取代；

R^4 係 C_{1-6} 烷基、多鹵代 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或被一個 C_{3-6} 環烷基取代的 C_{1-4} 烷基；或

NR^7R^8 ，其中 R^7 選自氫和 C_{1-4} 烷基；

R^8 係 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

或者 R^7 和 R^8 連同它們所附接的氮一起形成氮雜環丁烷基、吡咯啉基或哌啉基。

【0030】 R^5 係 C_{3-6} 環烷基；

雜芳基；

被1個、2個或3個各自獨立地選自鹵素和羥基羰基的取代基取代的萘基；

被1個、2個或3個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基

羥基；

鹵素；

C₁₋₆烷基；

被一個選自羥基、羥基羰基和胺基羰基的取代基取代的C₁₋₆烷基；

C₃₋₆烯基；

被一個或兩個選自以下的取代基取代的C₃₋₆烯基

C₁₋₆烷基、羥基、羥基羰基以及胺基羰基；

C₃₋₆炔基；

被一個羥基羰基取代的C₃₋₆炔基；

C₃₋₆環烷基；

被一個羥基羰基取代的C₃₋₆環烷基；

C₃₋₆環烯基；

被一個羥基羰基取代的C₃₋₆環烯基；

C₁₋₆烷氧基；

多鹵代C₁₋₄烷基；

氰基；

硝基；

B(OH)₂；

羥基羰基；

CO-NHOH；

CO-NR⁹R¹⁰；

CO-NH-NR⁹R¹⁰；

NR^9R^{10} ;

NH-CO-R^{11} ;

NH-CO-O-R^{11} ;

NH-CO-NH-R^{11} ;

NH-CS-NH-R^{11} ;

$\text{NH-C}=(\text{N-CN})\text{-NH-R}^{11}$;

胺基磺醯基；單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基磺醯基；以及

雜環；

其中

R^9 和 R^{10} 各自獨立地選自氫； C_{1-6} 烷基； $\text{SO}_2\text{-R}^{12}$ ；以及被以下各項取代的 C_{1-6} 烷基：羥基、羥基羰基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基或雜環；

R^{11} 係 C_{1-6} 烷基； C_{3-6} 烯基； C_{3-6} 環烷基；芳基；雜環；或被一個選自以下的取代基取代的 C_{1-6} 烷基： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羥基、氰基、羥基羰基、胺基羰基、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基以及雜環；

R^{12} 係 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或被一個 C_{3-6} 環烷基取代的 C_{1-4} 烷基；

雜芳基係噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、1-苯並吡唑基、2,3-二氫-1H-吡啶基、2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶基、喹啉基、2-側氧基-喹啉基、苯並咪唑基、口辛啉基或2H-苯并哌喃基，其中每個雜芳基視情況被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基、鹵素、胺基、胺基羰基以及 NH-CO-C_{3-6} 環烷基；

雜環係氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、2-側氧基-氮雜環庚烷基、2,5-二側氧基吡咯啶基或3-側氧基-2,3-二氫-1,2-噁唑基；其中每個雜環視情況被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環

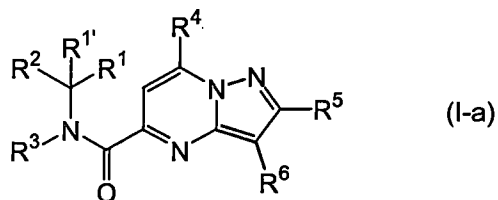
烷基、鹵素以及羥基羰基；

芳基係被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基：氫、鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基以及三氟甲基；

其條件係不包括[7-乙基-2-(3-噻吩基)吡唑並[1,5-a]嘧啶-5-基](2-甲基-1-哌啶基)-甲酮以及[7-乙基-2-(2-吡啶基)吡唑基[1,5-a]嘧啶-5-基](2-甲基-1-哌啶基)-甲酮；

或其藥學上可接受的酸加成鹽。

【0031】 第一組化合物係具有式 (I-a) 之化合物



包括其任何立體化學異構形式，其中

R⁶係氫、鹵素或C₁₋₄烷基；

R¹係CH₃或CH₂CH₃，並且R^{1'}係氫；或R¹和R^{1'}連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基；並且R²係C₃₋₆烷基並且R³係C₁₋₄烷基；

R⁴係C₁₋₆烷基；多鹵代C₁₋₄烷基；C₃₋₆環烷基；被一個C₃₋₆環烷基取代的C₁₋₄烷基；或NR⁷R⁸，其中R⁷選自氫以及C₁₋₄烷基；R⁸係C₁₋₄烷基或C₃₋₆環烷基；或者R⁷和R⁸連同它們所附接的氮一起形成氮雜環丁烷基、吡咯啶基或哌啶基；

R⁵係C₃₋₆環烷基；雜芳基；被1個、2個或3個各自獨立地選自鹵素和羥基羰基的取代基取代的萘基；被1個、2個或3個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基：羥基，鹵素，C₁₋₆烷基，被一個選自羥基、羥基羰基和胺基羰基的取代基取代的C₁₋₆烷基，C₃₋₆烯基，被一個或兩個選自C₁₋₆烷基、羥基、羥基羰基和胺基羰基的取代基取代的C₃₋₆烯基，C₃₋₆炔基，被一個羥基羰基取代的C₃₋₆炔基，C₃₋₆環烷基，被一個羥基羰基取代的C₃₋₆環烷基，C₃₋₆環烯

基，被一個羥基羰基取代的 C_{3-6} 環烯基， C_{1-6} 烷氧基，多鹵代 C_{1-4} 烷基，氰基，硝基， $B(OH)_2$ ，羥基羰基， $CO-NHOH$ ， $CO-NR^9R^{10}$ ， $CO-NH-NR^9R^{10}$ ， NR^9R^{10} ， $NH-CO-R^{11}$ ， $NH-CO-O-R^{11}$ ， $NH-CO-NH-R^{11}$ ， $NH-CS-NH-R^{11}$ ， $NH-C=(N-CN)-NH-R^{11}$ ，胺基磺醯基，單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基磺醯基，以及雜環；

其中

R^9 和 R^{10} 各自獨立地選自氫； C_{1-6} 烷基； SO_2-R^{12} ；以及被以下各項取代的 C_{1-6} 烷基：羥基、羥基羰基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基或雜環；

R^{11} 係 C_{1-6} 烷基； C_{3-6} 烯基； C_{3-6} 環烷基；芳基；雜環；或被一個選自以下的取代基取代的 C_{1-6} 烷基： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羥基、氰基、羥基羰基、胺基羰基、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基以及雜環；

R^{12} 係 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或被一個 C_{3-6} 環烷基取代的 C_{1-4} 烷基，

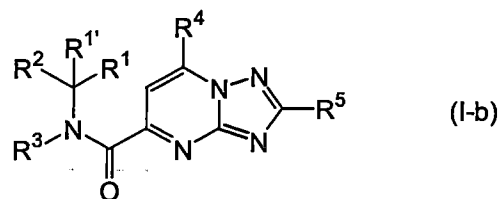
雜芳基係噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、1-苯並吡唑基、2,3-二氫-1H-吡啶基、2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶基、喹啉基、2-側氧基-喹啉基、苯並咪唑基、口辛啉基或2H-苯并哌喃基，其中每個雜芳基視情況被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基、鹵素、胺基、胺基羰基以及 $NH-CO-C_{3-6}$ 環烷基；

雜環係氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、2-側氧基-氮雜環庚烷基、2,5-二側氧基吡咯啶基或3-側氧基-2,3-二氫-1,2-噁唑基；其中每個雜環視情況被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、鹵素以及羥基羰基；

芳基係被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基：氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基以及三氟甲基；

或其藥學上可接受的酸加成鹽。

【0032】 第二組化合物係具有式 (I-b) 之化合物



包括其任何立體化學異構形式，其中

R^1 係 CH_3 或 CH_2CH_3 ，並且 $R^{1'}$ 係氫；或 R^1 和 $R^{1'}$ 連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基；並且 R^2 係 C_{3-6} 烷基並且 R^3 係 C_{1-4} 烷基；

R^4 係 C_{1-6} 烷基；多鹵代 C_{1-4} 烷基； C_{3-6} 環烷基；被一個 C_{3-6} 環烷基取代的 C_{1-4} 烷基；或 NR^7R^8 ，其中 R^7 選自氫以及 C_{1-4} 烷基； R^8 係 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；或者 R^7 和 R^8 連同它們所附接的氮一起形成氮雜環丁烷基、吡咯啉基或哌啉基；

R^5 係 C_{3-6} 環烷基；雜芳基；被1個、2個或3個各自獨立地選自鹵素和羥基羰基的取代基取代的萘基；被1個、2個或3個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基：羥基，鹵素， C_{1-6} 烷基，被一個選自羥基、羥基羰基和胺基羰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 烯基，被一個或兩個選自 C_{1-6} 烷基、羥基、羥基羰基和胺基羰基的取代基取代的 C_{3-6} 烯基， C_{3-6} 炔基，被一個羥基羰基取代的 C_{3-6} 炔基， C_{3-6} 環烷基，被一個羥基羰基取代的 C_{3-6} 環烷基， C_{3-6} 環烯基，被一個羥基羰基取代的 C_{3-6} 環烯基， C_{1-6} 烷氧基，多鹵代 C_{1-4} 烷基，氰基，硝基， $B(OH)_2$ ，羥基羰基， $CO-NHOH$ ， $CO-NR^9R^{10}$ ， $CO-NH-NR^9R^{10}$ ， NR^9R^{10} ， $NH-CO-R^{11}$ ， $NH-CO-O-R^{11}$ ， $NH-CO-NH-R^{11}$ ， $NH-CS-NH-R^{11}$ ， $NH-C=(N-CN)-NH-R^{11}$ ，胺基磺醯基，單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基磺醯基，以及雜環；

其中

R^9 和 R^{10} 各自獨立地選自氫； C_{1-6} 烷基； SO_2-R^{12} ；以及被以下各項取代

的C₁₋₆烷基：羥基、羥基羰基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₄烷基羰基胺基、單-或二(C₁₋₄烷基)胺基或雜環；

R¹¹係C₁₋₆烷基；C₃₋₆烯基；C₃₋₆環烷基；芳基；雜環；或被一個選自以下的取代基取代的C₁₋₆烷基：C₃₋₆環烷基、C₁₋₄烷氧基、羥基、氰基、羥基羰基、胺基羰基、單-或二(C₁₋₄烷基)胺基羰基、C₁₋₄烷基羰基胺基以及雜環；

R¹²係C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基或被一個C₃₋₆環烷基取代的C₁₋₄烷基，

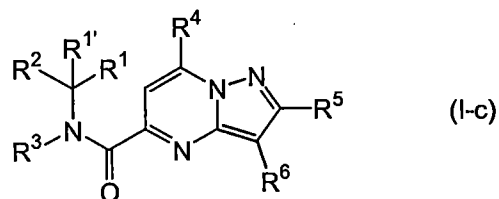
雜芳基係噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、1-苯並吡唑基、2,3-二氫-1H-吡啶基、2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶基、喹啉基、2-側氧基-喹啉基、苯並咪唑基、口辛啉基或2H-苯并哌喃基，其中每個雜芳基視情況被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基、鹵素、胺基、胺基羰基以及NH-CO-C₃₋₆環烷基；

雜環係氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、2-側氧基-氮雜環庚烷基、2,5-二側氧基吡咯啶基或3-側氧基-2,3-二氫-1,2-噁唑基；其中每個雜環視情況被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、鹵素以及羥基羰基；

芳基係被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基：氫、鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基以及三氟甲基；

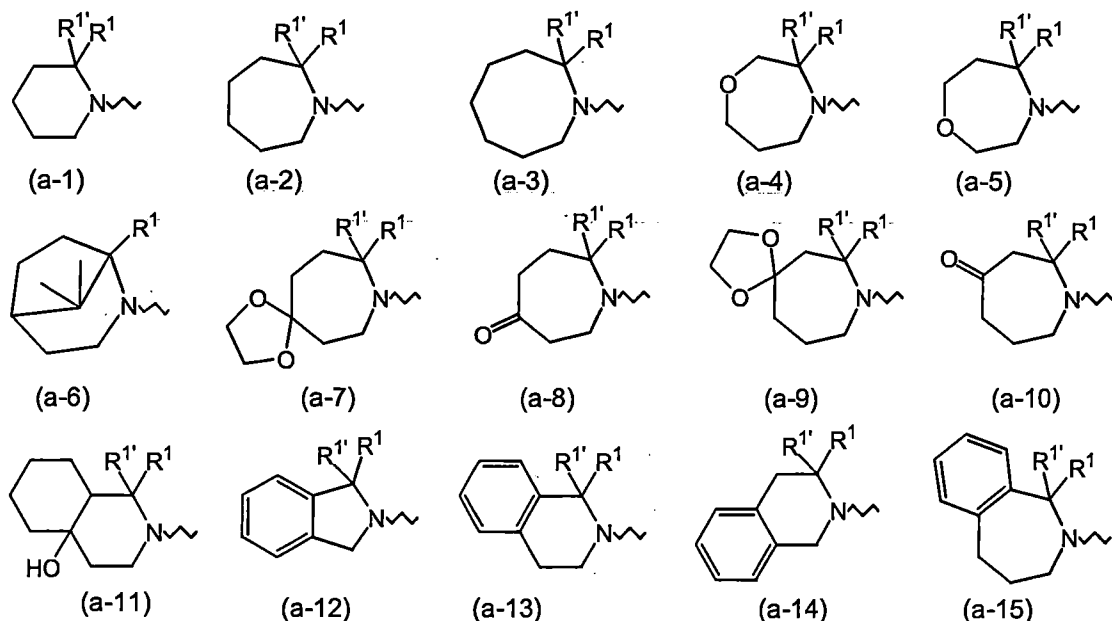
或其藥學上可接受的酸加成鹽。

【0033】 第三組化合物係具有式 (I-c) 化合物



包括其任何立體化學異構形式，其中

R⁶係氫、鹵素或C₁₋₄烷基；



其中 R^1 係 CH_3 或 CH_2CH_3 ，並且 $R^{1'}$ 係氫；或 $R^{1'}$ 在基團(a-6)中是不存在的；或 R^1 和 $R^{1'}$ 連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基；並且基團(a-1)至(a-15)視情況被一個或兩個獨立地選自 C_{1-2} 烷基和鹵素的取代基取代；

R^4 係 C_{1-6} 烷基；多鹵代 C_{1-4} 烷基； C_{3-6} 環烷基；被一個 C_{3-6} 環烷基取代的 C_{1-4} 烷基；或 NR^7R^8 ，其中 R^7 選自氫以及 C_{1-4} 烷基； R^8 係 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；或者 R^7 和 R^8 連同它們所附接的氮一起形成氮雜環丁烷基、吡咯啉基或哌啉基；

R^5 係 C_{3-6} 環烷基；雜芳基；被1個、2個或3個各自獨立地選自鹵素和羰基的取代基取代的萘基；被1個、2個或3個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基：羰基，鹵素， C_{1-6} 烷基，被一個選自羰基、羰基羰基和胺基羰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 烯基，被一個或兩個選自 C_{1-6} 烷基、羰基、羰基羰基和胺基羰基的取代基取代的 C_{3-6} 烯基， C_{3-6} 炔基，被一個羰基羰基取代的 C_{3-6} 炔基， C_{3-6} 環烷基，被一個羰基羰基取代的 C_{3-6} 環烷基， C_{3-6} 環烯基，被一個羰基羰基取代的 C_{3-6} 環烯基， C_{1-6} 烷氧基，多鹵代 C_{1-4} 烷基，氰基，硝基， $B(OH)_2$ ，羰基羰基， $CO-NHOH$ ， $CO-NR^9R^{10}$ ， $CO-NH-NR^9R^{10}$ ， NR^9R^{10} ，

NH-CO-R^{11} , NH-CO-O-R^{11} , NH-CO-NH-R^{11} , NH-CS-NH-R^{11} ,
 $\text{NH-C}=(\text{N-CN})\text{-NH-R}^{11}$, 胺基磺醯基, 單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基磺醯基, 以及
 雜環;

其中

R^9 和 R^{10} 各自獨立地選自氫; C_{1-6} 烷基; $\text{SO}_2\text{-R}^{12}$; 以及被以下各項取代
 的 C_{1-6} 烷基: 經基、經基羰基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基、單-或二(C_{1-4}
 烷基)胺基或雜環;

R^{11} 係 C_{1-6} 烷基; C_{3-6} 烯基; C_{3-6} 環烷基; 芳基; 雜環; 或被一個選自以
 下的取代基取代的 C_{1-6} 烷基: C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、經基、氰基、經基羰
 基、胺基羰基、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基以及雜環;

R^{12} 係 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或被一個 C_{3-6} 環烷基取代的 C_{1-4} 烷基,

雜芳基係噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、1-苯並吡唑基、
 2,3-二氫-1H-吡啶基、2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶基、喹啉基、2-側氧基-喹
 啉基、苯並咪唑基、 $\square$ 辛啉基或2H-苯并哌喃基, 其中每個雜芳基視情況被
 一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基、鹵素、胺基、胺
 基羰基以及 NH-CO-C_{3-6} 環烷基;

雜環係氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啶基、呋喃基、噻吩基、咪
 唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、2-側氧基-氮雜環庚烷
 基、2,5-二側氧基吡咯啶基或3-側氧基-2,3-二氫-1,2-噁唑基; 其中每個雜環
 視情況被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環
 烷基、鹵素以及經基羰基;

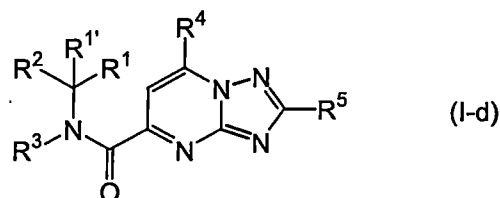
芳基係被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基: 氫、
 鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基以及三氟甲基;

其條件係不包括[7-乙基-2-(3-噻吩基)吡唑並[1,5-a]嘧啶-5-基](2-甲基-1-
 哌啶基)-甲酮以及[7-乙基-2-(2-吡啶基)吡唑基[1,5-a]嘧啶-5-基](2-甲基-1-哌

啉基)-甲酮；

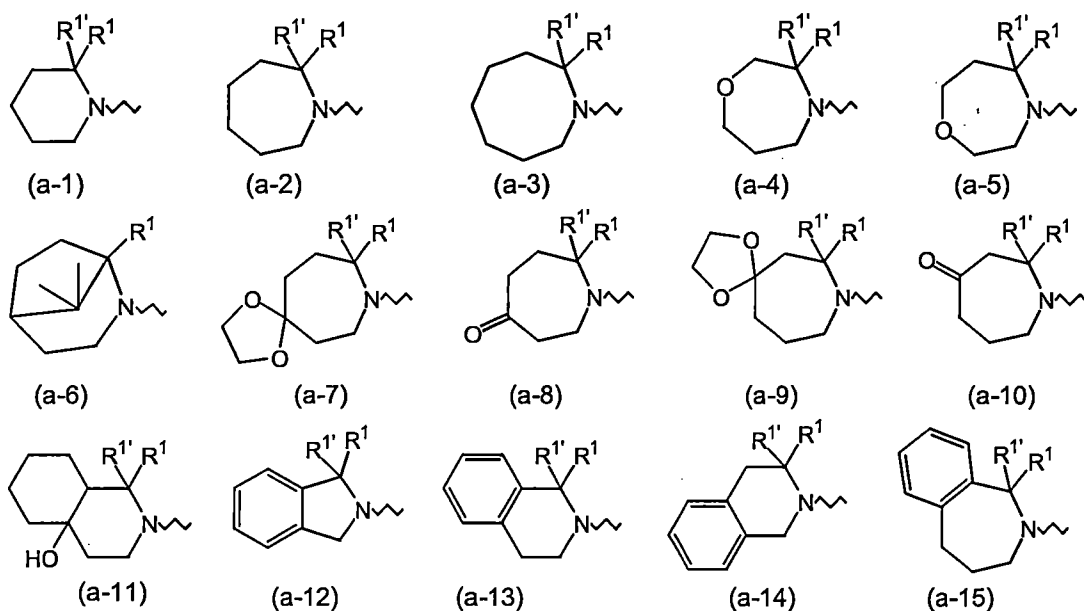
或其藥學上可接受的酸加成鹽。

【0034】 第四組化合物係具有式 (I-d) 之化合物



包括其任何立體化學異構形式，其中

該 $\begin{matrix} R^2 & R^{1'} \\ & | \\ R^3-N & \end{matrix}$ 部分係具有以下式的基團：



其中 R^1 係 CH_3 或 CH_2CH_3 ，並且 $R^{1'}$ 係氫；或 $R^{1'}$ 在基團(a-6)中是不存在的；或 R^1 和 $R^{1'}$ 連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基；並且基團(a-1)至(a-15)視情況被一個或兩個獨立地選自 C_{1-2} 烷基和鹵素的取代基取代；

R^4 係 C_{1-6} 烷基；多鹵代 C_{1-4} 烷基； C_{3-6} 環烷基；被一個 C_{3-6} 環烷基取代的 C_{1-4} 烷基；或 NR^7R^8 ，其中 R^7 選自氫以及 C_{1-4} 烷基； R^8 係 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；或者 R^7 和 R^8 連同它們所附接的氮一起形成氮雜環丁烷基、吡咯啉基或哌啉基；

【0035】 R^5 係 C_{3-6} 環烷基；雜芳基；被1個、2個或3個各自獨立地選

自鹵素和羥基羰基的取代基取代的萘基；被1個、2個或3個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基：羥基，鹵素， C_{1-6} 烷基，被一個選自羥基、羥基羰基和胺基羰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 烯基，被一個或兩個選自 C_{1-6} 烷基、羥基、羥基羰基和胺基羰基的取代基取代的 C_{3-6} 烯基， C_{3-6} 炔基，被一個羥基羰基取代的 C_{3-6} 炔基， C_{3-6} 環烷基，被一個羥基羰基取代的 C_{3-6} 環烷基， C_{3-6} 環烯基，被一個羥基羰基取代的 C_{3-6} 環烯基， C_{1-6} 烷氧基，多鹵代 C_{1-4} 烷基，氰基，硝基， $B(OH)_2$ ，羥基羰基， $CO-NHOH$ ， $CO-NR^9R^{10}$ ， $CO-NH-NR^9R^{10}$ ， NR^9R^{10} ， $NH-CO-R^{11}$ ， $NH-CO-O-R^{11}$ ， $NH-CO-NH-R^{11}$ ， $NH-CS-NH-R^{11}$ ， $NH-C=(N-CN)-NH-R^{11}$ ，胺基磺醯基，單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基磺醯基，以及雜環；

其中

R^9 和 R^{10} 各自獨立地選自氫； C_{1-6} 烷基； SO_2-R^{12} ；以及被以下各項取代的 C_{1-6} 烷基：羥基、羥基羰基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基或雜環；

R^{11} 係 C_{1-6} 烷基； C_{3-6} 烯基； C_{3-6} 環烷基；芳基；雜環；或被一個選自以下的取代基取代的 C_{1-6} 烷基： C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羥基、氰基、羥基羰基、胺基羰基、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基以及雜環；

R^{12} 係 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或被一個 C_{3-6} 環烷基取代的 C_{1-4} 烷基，

雜芳基係噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、1-苯並吡唑基、2,3-二氫-1H-吡啶基、2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶基、喹啉基、2-側氧基-喹啉基、苯並咪唑基、口辛啉基或2H-苯并吡喃基，其中每個雜芳基視情況被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基、鹵素、胺基、胺基羰基以及 $NH-CO-C_{3-6}$ 環烷基；

雜環係氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、2-側氧基-氮雜環庚烷

基、2,5-二側氧基吡咯啉基或3-側氧基-2,3-二氫-1,2-噁唑基；其中每個雜環視情況被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、鹵素以及羥基羰基；

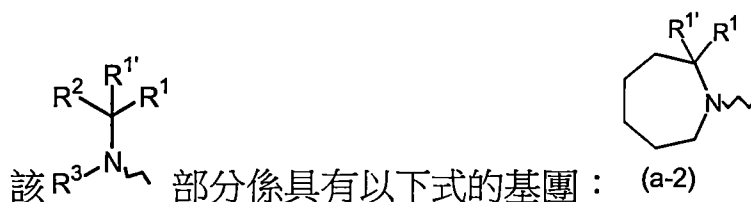
芳基係被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基：氫、鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基以及三氟甲基；

或其藥學上可接受的酸加成鹽。

【0036】 第五組化合物係那些具有式 (I) 之化合物

包括其任何立體化學異構形式，其中

X係CR⁶，其中R⁶係氫；



其中R¹係CH₃，並且R²係氫；

R³係C₁₋₆烷基；C₃₋₆烯基，多鹵代C₁₋₄烷基；被一個C₃₋₆環烷基取代的C₁₋₄烷基；C₃₋₆環烷基；被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代的C₃₋₆環烷基：氫、鹵素、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、多鹵代C₁₋₄烷基以及多鹵代C₁₋₄烷氧基；

R⁴係被1個、2個或3個各自獨立地選自鹵素和羥基羰基的取代基取代的萘基；或

被1個、2個或3個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基

羥基；

鹵素；

C₁₋₆烷基；

被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C₁₋₆烷基：鹵素，羥基，羥基羰基，胺基羰基，雜環，C₃₋₆環烷基，被1個或2個各自獨立

地選自C₁₋₄烷基、鹵素、羥基羰基以及被羥基羰基取代的C₁₋₄烷基的取代基
取代的C₃₋₆環烷基；

C₃₋₆烯基；

被一個或兩個選自以下的取代基取代的C₃₋₆烯基

C₁₋₆烷基、羥基、羥基羰基以及胺基羰基；

C₃₋₆炔基；

被一個羥基羰基取代的C₃₋₆炔基；

C₃₋₆環烷基；

被一個、兩個或三個各自獨立地選自C₁₋₄烷基、鹵素、羥基羰基的取代
基取代的C₃₋₆環烷基，以及被羥基羰基取代的C₁₋₄烷基；

C₃₋₆環烯基；

被一個羥基羰基取代的C₃₋₆環烯基；

被羥基羰基視情況取代的C₁₋₆烷氧基；

多鹵代C₁₋₄烷基；

多鹵代C₁₋₄烷氧基；或

雜環；

其中

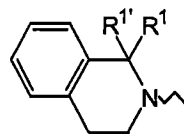
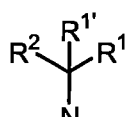
雜環係氮雜環丁烷基，四氫呋喃基，吡咯啉基，呋喃基，噻吩基，咪
唑基，吡唑基，噻唑基，噁唑基，異噁唑基，1,2,4-噁二唑基，2,5-二氫-1H-
吡咯基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，2-側氧基-氮雜環庚烷基、2,5-二側氧基
吡咯啉基或3-側氧基-2,3-二氫-1,2-噁唑基；其中每個雜環視情況被一個或兩
個各自獨立地選自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、鹵素、羥基
C₁₋₄烷基、多鹵代C₁₋₄烷基、羥基羰基以及被羥基羰基取代的C₁₋₄烷基；

或其藥學上可接受的酸加成鹽。

【0037】 第六組化合物係那些具有式 (I) 之化合物，

包括其任何立體化學異構形式，其中

X係CR⁶，其中R⁶係氫；



該 R³-N 部分係具有以下式的基團： (a-13)

其中R¹係CH₃，並且R^{1'}係氫；

R⁴係C₁₋₆烷基；C₃₋₆烯基，多鹵代C₁₋₄烷基；被一個C₃₋₆環烷基取代的C₁₋₄烷基；C₃₋₆環烷基；被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代的C₃₋₆環烷基：氫、鹵素、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、多鹵代C₁₋₄烷基以及多鹵代C₁₋₄烷氧基；或

NR⁷R⁸，其中R⁷和R⁸連同它們所附接的氮一起形成氮雜環丁烷基、吡咯啉基或哌啶基；

R⁵係被1個、2個或3個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基
羥基；

鹵素；

C₁₋₆烷基；

被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C₁₋₆烷基：鹵素，羥基，羥基羰基，胺基羰基，雜環，C₃₋₆環烷基，被1個或2個各自獨立地選自C₁₋₄烷基、鹵素、羥基羰基以及被羥基羰基取代的C₁₋₄烷基的取代基取代的C₃₋₆環烷基；

C₃₋₆烯基；

被一個或兩個選自以下的取代基取代的C₃₋₆烯基

C₁₋₆烷基、羥基、羥基羰基以及胺基羰基；

C₃₋₆炔基；

被一個羥基羰基取代的C₃₋₆炔基；

C₃₋₆環烷基；

被一個、兩個或三個各自獨立地選自C₁₋₄烷基、鹵素、羥基羰基以及被羥基羰基取代的C₁₋₄烷基的取代基取代的C₃₋₆環烷基；

C₃₋₆環烯基；

被一個羥基羰基取代的C₃₋₆環烯基；

被羥基羰基視情況取代的C₁₋₆烷氧基；

多鹵代C₁₋₄烷基；或

多鹵代C₁₋₄烷氧基；

雜環；

其中

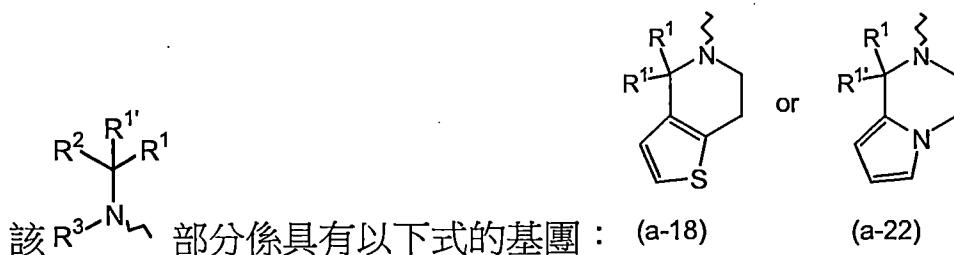
雜環係氮雜環丁烷基，四氫呋喃基，吡咯啉基，呋喃基，噻吩基，咪唑基，吡唑基，噻唑基，噁唑基，異噁唑基，1,2,4-噁二唑基，2,5-二氫-1H-吡咯基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，2-側氧基-氮雜環庚烷基、2,5-二側氧基吡咯啉基或3-側氧基-2,3-二氫-1,2-噁唑基；其中每個雜環視情況被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、鹵素、羥基C₁₋₄烷基、多鹵代C₁₋₄烷基、羥基羰基以及被羥基羰基取代的C₁₋₄烷基；

或其藥學上可接受的酸加成鹽。

【0038】 第七組化合物係那些具有式 (I) 之化合物，

包括其任何立體化學異構形式，其中

X係CR⁶，其中R⁶係氫；



其中R¹係CH₃，並且R^{1'}係氫；

R⁴係C₁₋₆烷基；C₃₋₆烯基，多鹵代C₁₋₄烷基；被一個C₃₋₆環烷基取代的C₁₋₄

烷基；C₃₋₆環烷基；被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代的C₃₋₆環烷基：氫、鹵素、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、多鹵代C₁₋₄烷基以及多鹵代C₁₋₄烷氧基；

R⁵係被1個、2個或3個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基
 羥基；
 鹵素；
 C₁₋₆烷基；

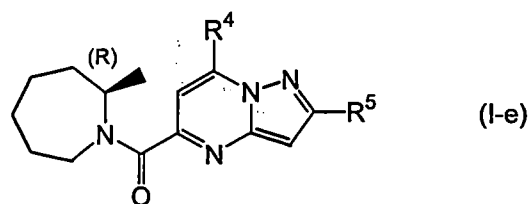
被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C₁₋₆烷基：鹵素，羥基，羥基羰基，胺基羰基，雜環，C₃₋₆環烷基，被1個或2個各自獨立地選自C₁₋₄烷基、鹵素、羥基羰基以及被羥基羰基取代的C₁₋₄烷基的取代基取代的C₃₋₆環烷基；

C₃₋₆烯基；
 被一個或兩個選自以下的取代基取代的C₃₋₆烯基
 C₁₋₆烷基、羥基、羥基羰基以及胺基羰基；
 C₃₋₆炔基；
 被一個羥基羰基取代的C₃₋₆炔基；

C₃₋₆環烷基；
 被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C₃₋₆環烷基：
 C₁₋₄烷基、鹵素、羥基羰基以及被羥基羰基取代的C₁₋₄烷基；

C₃₋₆環烯基；
 被一個羥基羰基取代的C₃₋₆環烯基；
 被羥基羰基視情況取代的C₁₋₆烷氧基；
 多鹵代C₁₋₄烷基；或
 多鹵代C₁₋₄烷氧基；
 或其藥學上可接受的酸加成鹽。

【0039】 第八組化合物係具有式 (I-e) 之化合物



包括其任何立體化學異構形式，其中

R^4 係 C_{1-6} 烷基； C_{3-6} 烯基，多鹵代 C_{1-4} 烷基；被一個 C_{3-6} 環烷基取代的 C_{1-4} 烷基； C_{3-6} 環烷基；被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代的 C_{3-6} 環烷基：羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、多鹵代 C_{1-4} 烷基以及多鹵代 C_{1-4} 烷氧基

R^5 係 被1個、2個或3個各自獨立地選自鹵素和羥基羰基的取代基取代的萘基；或

被1個、2個或3個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基

羥基；

鹵素；

C_{1-6} 烷基；

被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的 C_{1-6} 烷基：鹵素，羥基，羥基羰基，胺基羰基，雜環， C_{3-6} 環烷基，被1個或2個各自獨立地選自 C_{1-4} 烷基、鹵素、羥基羰基以及被羥基羰基取代的 C_{1-4} 烷基的取代基取代的 C_{3-6} 環烷基；

C_{3-6} 烯基；

被一個或兩個選自以下的取代基取代的 C_{3-6} 烯基

C_{1-6} 烷基、羥基、羥基羰基以及胺基羰基；

C_{3-6} 炔基；

被一個羥基羰基取代的 C_{3-6} 炔基；

C_{3-6} 環烷基；

被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的 C_{3-6} 環烷基：

C₁₋₄烷基、鹵素、羥基羰基以及被羥基羰基取代的C₁₋₄烷基；

C₃₋₆環烯基；

被一個羥基羰基取代的C₃₋₆環烯基；

被羥基羰基視情況取代的C₁₋₆烷氧基；

多鹵代C₁₋₄烷基；

多鹵代C₁₋₄烷氧基；或

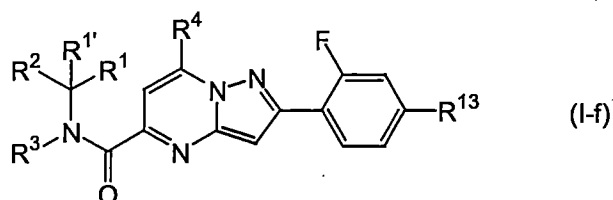
雜環；

其中

雜環係氮雜環丁烷、吡咯啉基、吡唑基或吡啶基；其中每個雜環視情況被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基、C₃₋₆烷氧基、鹵素、羥基C₁₋₄烷基、多鹵代C₁₋₄烷基、羥基羰基以及被羥基羰基取代的C₁₋₄烷基；

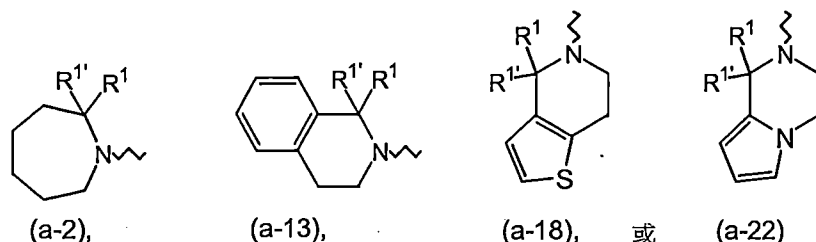
或其藥學上可接受的酸加成鹽。

【0040】 第九組化合物係具有式 (I-f) 之化合物



包括其任何立體化學異構形式，其中

該 部分係具有以下式的基團：



其中R¹係CH₃，並且R^{1'}係氫；

R⁴係C₁₋₆烷基；C₃₋₆烯基，多鹵代C₁₋₄烷基；被一個C₃₋₆環烷基取代的C₁₋₄

烷基；C₃₋₆環烷基；被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代的C₃₋₆環烷基：羥基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、多鹵代C₁₋₄烷基以及多鹵代C₁₋₄烷氧基

R¹³係被一個或兩個選自以下的取代基取代的C₃₋₆烯基：C₁₋₆烷基、羥基、羥基羰基以及胺基羰基；

被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代的C₃₋₆環烷基：C₁₋₄烷基、鹵素、羥基羰基以及被羥基羰基取代的C₁₋₄烷基；或

雜環；

其中

雜環係氮雜環丁烷、吡咯啉基、吡啶基或吡啶基；其中每個雜環視情況被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基、C₃₋₆烷氧基、鹵素、羥基C₁₋₄烷基、多鹵代C₁₋₄烷基、羥基羰基以及被羥基羰基取代的C₁₋₄烷基；

或其藥學上可接受的酸加成鹽。

【0041】 感興趣的具有式 (I) 之化合物係適用一個或多個下述限制的具有式 (I) 的那些化合物：

- a) X係N；或
- b) X係CR⁶，其中R⁶係氫或鹵素；或
- c) R¹係CH₃並且R^{1'}係氫；或
- d) R¹和R^{1'}連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基；或
- e) R³係CH₃或CH₂CH₃，或
- f) R⁴係在C₁₋₆烷基，特別是乙基；或
- g) R⁴係C₃₋₆環烷基，特別是丙基；或
- h) R⁵係被1個、2個或3個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基：羥基，鹵素，C₁₋₆烷基，被一個選自羥基、羥基羰基和胺基羰基的取代

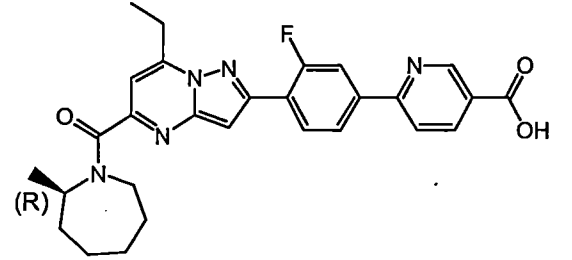
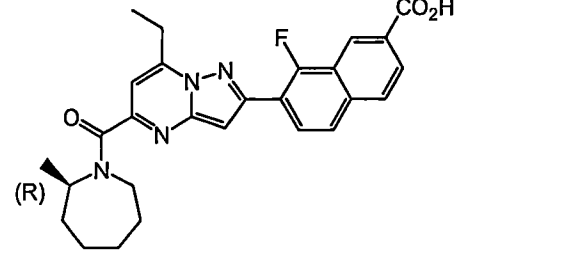
基取代的C₁₋₆烷基，C₃₋₆烯基，被一個或兩個選自C₁₋₆烷基、經基、經基羰基和胺基羰基的取代基取代的C₃₋₆烯基，C₃₋₆炔基，被一個經基羰基取代的C₃₋₆炔基，C₃₋₆環烷基，被一個經基羰基取代的C₃₋₆環烷基，C₃₋₆環烯基，被一個經基羰基取代的C₃₋₆環烯基，C₁₋₆烷氧基，多鹵代C₁₋₄烷基，氰基，硝基，B(OH)₂，經基羰基，CO-NHOH，CO-NR⁹R¹⁰，CO-NH-NR⁹R¹⁰，NR⁹R¹⁰，NH-CO-R¹¹，NH-CO-O-R¹¹，NH-CO-NH-R¹¹，NH-CS-NH-R¹¹，NH-C=(N-CN)-NH-R¹¹，胺基磺醯基，單-或二(C₁₋₄烷基)胺基磺醯基，以及雜環，或

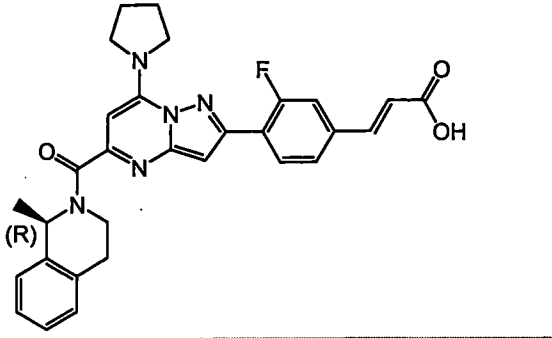
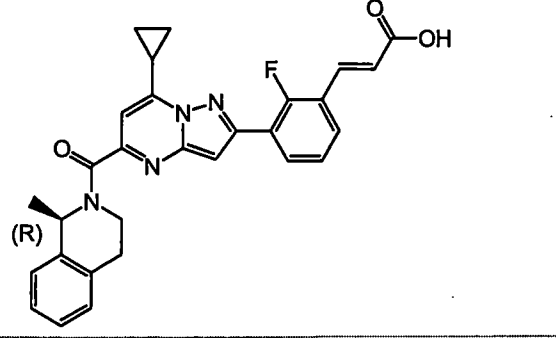
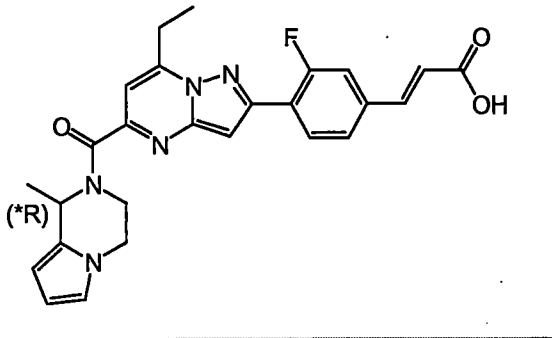
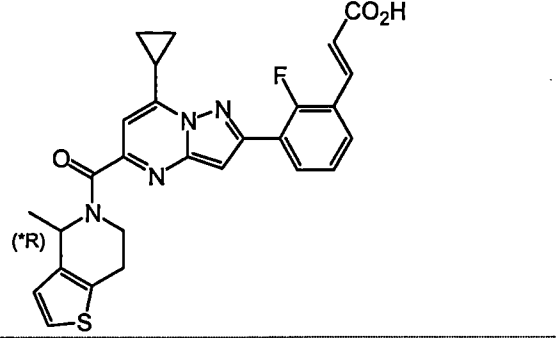
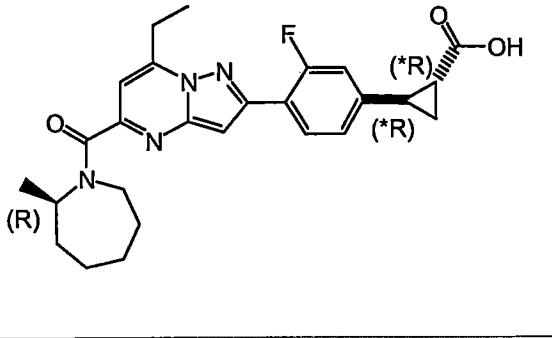
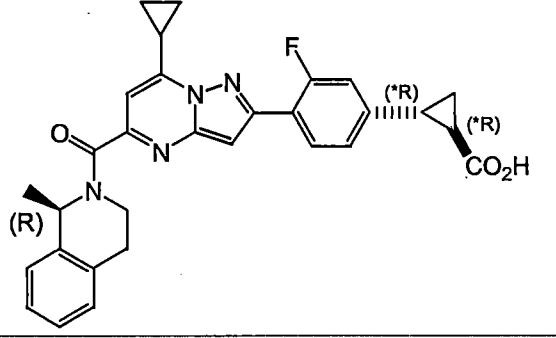
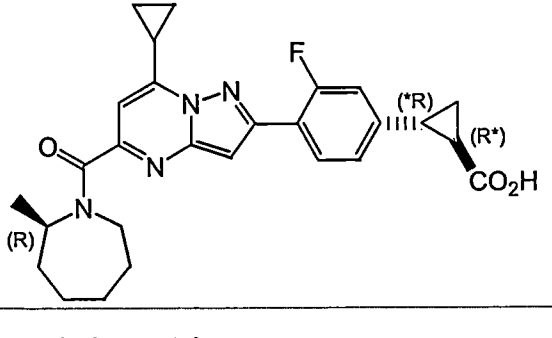
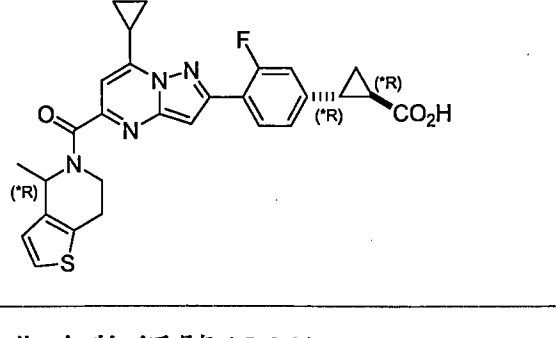
i) R⁵係被1個、2個或3個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基：鹵素，或被一個選自C₁₋₆烷基、經基、經基羰基和胺基羰基的取代基取代的C₁₋₆烯基；或

j) R⁵係被1個、2個或3個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基：鹵素，或被一個或兩個選自C₁₋₆烷基、經基、經基羰基和胺基羰基的取代基取代的C₃₋₆烯基；以及

k) R⁵係被1個、2個或3個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基：鹵素，或被經基羰基取代的C₃₋₆環烷基。

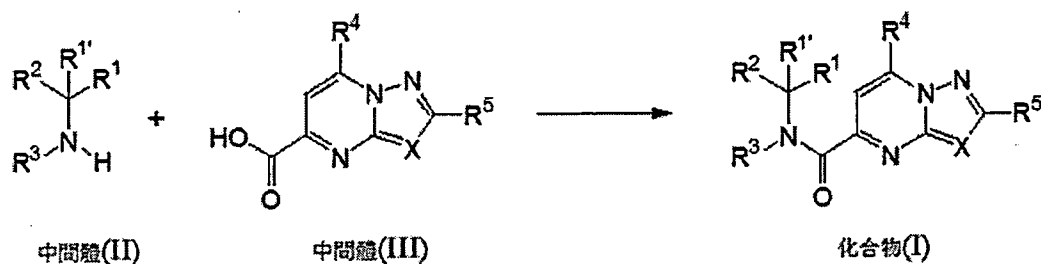
【0042】 具有式 (I) 之化合物之具體實例係：

	
化合物編號(F15)	化合物編號(F36)

	
化合物編號(M16)	化合物編號(M27)
	
化合物編號(M44)	化合物編號(M46)
	
化合物編號(O2)	化合物編號(O5)
	
化合物編號(O7)	化合物編號(O20)

化合物編號(O22)	化合物編號(W1)
化合物編號(W2)	化合物編號(W7)
化合物編號(W33)	化合物編號(W37)
化合物編號(W38)	化合物編號(W43)
化合物編號(W41)	化合物編號(W51)

一般可以藉由在反應惰性溶劑（例如二氯甲烷或DMF）中，在適合的試劑（例如BOP（(苯並三唑-1-基氧基)三(二甲基胺基)六氟磷鎂）和鹼（例如二異丙基乙胺或三乙胺））的存在下，將具有式 (II) 的中間體與具有式 (III) 的中間體進行反應來製備具有式 (I) 之化合物。



【0043】 用於製備具有式 (I) 之化合物的其他合成途徑已經描述於實驗部分作為製備的一般方法和特定工作實例。

【0044】 具有式 (I) 之化合物可以進一步按照本領域已知的基團轉化反應藉由將具有式 (I) 之化合物相互轉化而製備。

【0045】 該等起始材料以及一些中間體係熟知的化合物並且是可商購的或是可以根據本領域中通常已知的常規反應程序可以製備的。

【0046】 如上文所述的方法所製備的具有式 (I) 之化合物可合成為鏡像異構物的外消旋混合物形式，該等鏡像異構物可依照本領域已知的分離程序將彼此分離。那些以外消旋形式獲得的具有式 (I) 之化合物可以藉由與合適的手性酸發生反應而轉化成相應的非鏡像異構物鹽的形式。隨後例如藉由選擇性的或分步結晶將所述非鏡像異構鹽形式進行分離，並且鏡像異構物自此藉由鹼釋放。分離具有式 (I) 之化合物的對映形式的替代方式涉及使用手性固定相的液相層析法。所述純立體化學異構形式還可以衍生自適當起始材料的相對應的純立體化學異構形式，其條件係反應立體特異性地發生。較佳的是，如果一種具體的立體異構物係所希望的，那麼所述化合物將藉由立體專一的製備方法得以合成。該等方法將有利地使用鏡像異構物純的起始材料。

【0047】 具有式 (I) 之化合物顯示抗病毒特性。使用本發明之化合物和方法可治療的病毒感染包括那些由正黏病毒和副黏病毒並且特別是由人類和牛呼吸道合胞病毒 (RSV) 引起的感染。並且本發明的多個化合物針對RSV突變株係有活性的。另外，本發明的許多化合物顯示了良好的藥

物代謝動力學曲線並且在生物可利用度（包括可接受的半衰期、AUC和峰值）以及沒有不利現象（例如作用不夠快以及組織保留不充分）方面具有引人注目的特性。

【0048】 如在說明書實驗部分所述的測試中對本發明化合物針對RSV的體外抗病毒活性進行測試，並且還可以在病毒產量減少測定中對其進行證明。如韋德（Wyde）等人在《抗病毒研究》（Antiviral Research），38，頁31-42（1998）中描述的那樣，可以在使用棉鼠的測試模型中證明本發明化合物的針對RSV的體內抗病毒活性。

【0049】 此外，本發明提供了以下藥物組成物，該等藥物組成物包括至少一種藥學上可接受的載體以及治療有效量的具有式 (I) 之化合物。還提供了以下藥物組成物，該等藥物組成物包括藥學上可接受的載體、治療有效量的具有式 (I) 之化合物以及另一種抗病毒藥劑，尤其是抑制RSV的化合物。

【0050】 為了製備本發明之藥物組成物，將有效量的鹼或酸加成鹽形式的特定化合物（作為活性成分）與至少一種藥學上可接受的載體緊密混合，所述載體依照給藥所需的製劑形式可採用廣泛的各種形式。該等藥物組成物希望是處於單位劑型，較佳的是適用於口服給藥、直腸給藥、經皮給藥或腸胃外注射。

【0051】 例如，在製備處於口服劑型的該等組成物中，在口服液體製劑如懸浮液、糖漿劑、酏劑以及溶液的情況下，可以使用任何常用的液體藥物載體，例如像水、二醇類、油類、醇類等；或者如在粉劑、丸劑、膠囊和片劑的情況下，使用固體藥物載體，例如澱粉、糖、高嶺土、潤滑劑、黏合劑、崩解劑等。片劑和膠囊劑由於其易於給藥而代表最有利的口服單位劑型，在該情況下，顯然使用固體藥物載體。對於腸胃外注射組成物，藥物載體將主要包括無菌水，但可以包括其他成分來用於改進活性成

分的溶解性。可注射溶液可以例如藉由使用包括鹽溶液、葡萄糖溶液或兩者的混合物的藥物載體來製備。也可藉由使用適當的液體載體、懸浮液以及類似物製備可注射懸浮液。在適用於經皮給藥的組成物中，藥物載體可以視情況包括滲透增強劑和/或合適的潤濕劑，視情況與小比例的不會對皮膚造成顯著有害影響的合適的添加劑組合。可以選擇所述添加劑以便促進活性成分的皮膚給藥和/或有助於製備所希望的組成物。該等局部用組成物可以按多種方式給予，例如作為透皮貼劑，點塗劑（spot-on）或軟膏劑。由於具有式 (I) 之化合物的加成鹽與相應的鹼形式相比有增加的水溶性，顯然更適合用在水性組成物的製備中。

【0052】 這點對於配製處於便於易於給藥和劑量均勻的劑量單位形式的本發明的藥物組成物係尤其有利的。如在此使用的“劑量單位形式”指的是適合作為單位劑量的物理離散單位，各單位包含預定量的活性成分，該預定量的活性成分經計算與所要求藥物載體相結合而產生所希望的治療效果。此類單位劑型的實例係片劑（包括刻痕或包衣片劑）、膠囊、丸劑、散劑包（powder packet）、糯米紙囊劑（wafer）、可注射溶液或懸浮液、茶匙劑（teaspoonful）、湯匙劑（tablespoonful）以及類似劑型，及其分離多倍劑。

【0053】 對於口服給藥，本發明的藥物組成物可以採取固體劑型的形式，例如片劑（可吞咽及可咀嚼的形式）、膠囊或軟膠囊，它們係由常規手段制得的，採用藥學上可接受的賦形劑和載體，如結合劑（如預膠化玉米澱粉、聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基甲基纖維素等）、填料（如乳糖、微晶纖維素、磷酸鈣等）、潤滑劑（如硬脂酸鎂、滑石粉、二氧化矽等）、崩解劑（如馬鈴薯澱粉、澱粉乙醇酸鈉等）、潤濕劑（如十二烷基硫酸鈉）等。此類片劑還可藉由本領域熟知的方法來進行包衣。

【0054】 用於口服給藥的液體製劑可以採取例如溶液、糖漿或懸浮

液的形式，或其可以被配製成一種在使用前與水和/或其他合適的液體載體混合的乾產品。這樣的液體製劑可以常規的方法，任選用藥學上可接受的添加劑例如懸浮液（例如山梨醇糖漿、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素或氫化食用油）、乳化劑（例如卵磷脂或阿拉伯膠）、非水性載體（例如杏仁油、油酯或乙醇）、甜味劑、調味劑、掩蔽劑和防腐劑（例如對-羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸）來製備。

【0055】 在本發明之藥物組成物中有用的藥學上可接受的甜味劑較佳的是包括至少一種強烈的甜味劑，例如阿斯巴甜、乙醯磺胺酸鉀、環拉酸鈉、阿力甜（alitame）、雙氫查耳酮甜味劑、莫內林（monellin）、甜菊苷、蔗糖素（4,1',6'-三氯-4,1',6'-三去氧半乳蔗糖）或，較佳的是糖精、糖精鈉或鈣，以及視情況至少一種填充型甜味劑，例如山梨糖醇、甘露醇、果糖、蔗糖、麥芽糖、異麥芽酮糖醇、葡萄糖、氫化的葡萄糖漿、木糖醇、焦糖或蜂蜜。強力甜味劑方便地以低濃度使用。例如，在糖精鈉的情況下，所述濃度的範圍可以是從最終配製物的約0.04%至0.1%（重量/體積）。填充型甜味劑可以在較大的以下濃度範圍內有效地使用：從約10%至約35%，較佳的是從約10%至15%（重量/體積）。

【0056】 可以掩蓋在低劑量製劑中的苦味成分的藥學上可接受的調味劑較佳的是果味調味劑，如櫻桃、覆盆子、黑醋栗或草莓調味劑。兩種調味劑的組合可以產生非常好的效果。在高劑量製劑中，可以需要較強的藥學上可接受的調味劑，如焦糖巧克力、冰薄荷、迷幻劑（Fantasy）等等。每種調味劑可以按範圍為從約0.05%至1%（重量/體積）的濃度存在於最終組成物中。可有利地使用所述強調味劑的組合。較佳的是，使用在配製物的環境下不會出現任何味道和/或顏色的改變或丟失的調味劑。

【0057】 可以將具有式 (I) 之化合物配製成用於藉由注射（方便地在靜脈內、肌內或皮下注射）的腸胃外給藥，例如藉由靜脈快速推注或連

續靜脈滴注。用於注射的製劑可以單位劑型存在，例如以安瓿或包括添加的防腐劑的多劑量容器存在。它們可採用在油性或水性媒介中的懸浮液、溶液或乳液形式，並可含有配製劑例如等滲劑、懸浮液、穩定劑和/或分散劑。作為選擇，活性成分可以粉末的形式存在供在使用前與適合的媒介，例如無菌、無熱源水混合。

【0058】 該等式 (I) 化合物還可以配製成直腸組成物，例如栓劑或保留灌腸劑，該等試劑包含常規的栓劑基礎，例如可哥油和/或其他甘油酯。

【0059】 大體上，應考慮到抗病毒有效的日量將是從0.01 mg/kg至500 mg/kg體重，更較佳的是從0.1 mg/kg至50 mg/kg體重。可適當地在全天以適宜間隔以兩個、三個、四個或更多個子劑量給予所需子劑量。所述子劑量可配製成單位劑型，例如每單位劑型含有1至1000 mg，且具體來說5 mg至200 mg活性成分。

【0060】 如熟習該項技術者所熟知的，精確的劑量以及給予的頻率取決於具體使用的具有式 (I) 之化合物、進行治療的具體病症、進行治療的病症的嚴重性、具體患者的年齡、體重、性別、障礙程度以及總體身體健康狀況，連同個體可以服用的其他藥物。此外，顯然所述有效每日量可以取決於所治療的受試者的反應和/或取決於對本發明之化合物開處方的醫師的評估而降低或增加。因此，上文提及的有效日劑量範圍僅具有指導意義。

【0061】 還有，另一種抗病毒劑和具有式 (I) 之化合物的組合可以用作藥物。因此，本發明還涉及包含 (a) 具有式 (I) 之化合物，以及 (b) 另一種抗病毒化合物的產品，該產品作為組合的製劑用於在抗病毒治療中同時、分開或相繼的使用。不同的藥物可以連同藥學上可接受的載體組合為單個製劑。例如，本發明之化合物可以與干擾素- β 或腫瘤壞死因子- α 組合以治療或預防RSV感染。與具有式 (I) 之化合物結合用於RSV治療的其他抗病

毒化合物 (b) 係RSV融合抑制劑或RSV聚合酶抑制劑。與在RSV的治療中有用的具有式 (I) 之化合物結合的具體的抗病毒化合物係選自以下的抑制RSV的化合物：三氮唑核苷、4'-氯甲基-2'-去氧-3',5'-二-O-異丁醯基-2'-氟胞嘧啶核苷(ALS-8176)、N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-胺基吡咯啉-1-基)-6-甲基吡唑並[1,5-a]嘧啶-2-基)哌啶-1-羰基)-4-氯苯基)甲烷磺醯胺(GS-5806)、MDT-637、BTA-9881、BMS-433771、YM-543403、A-60444、TMC-353121、RFI-641、CL-387626、MBX-300、3-({5-氯-1-[3-(甲基磺醯基)丙基]-1*H*-苯並咪唑-2-基}甲基)-1-環丙基-1,3-二氫-2*H*-咪唑並[4,5-*c*]吡啶-2-酮、3-[[7-氯-3-(2-乙基磺醯基-乙基)咪唑並[1,2-*a*]吡啶-2-基]甲基]-1-環丙基-咪唑並[4,5-*c*]吡啶-2-酮以及3-({5-氯-1-[3-(甲基磺醯基)丙基]-1*H*-吡咯-2-基}甲基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-二氫-2*H*-咪唑並[4,5-*c*]吡啶-2-酮。

【0062】 在下文將參照以下非限制實例來說明本發明。

【實施方式】

實驗部分

A.縮寫

(CO ₂ Me) ₂	草酸二甲酯
(M+H) ⁺	質子化的分子離子
AcCl	乙醯氯
AcOH	乙酸
Al ₂ O ₃	氧化鋁
APTS	對甲苯磺酸水合物
aq.	水性
B ₂ pin ₂ /bispin	雙（戊醯（pinacolato））二硼
Boc	三級丁氧羰基
Boc ₂ O	二碳酸二三級丁酯
BOP	（苯並三唑-1-基氧基）三（二甲基胺基）六氟磷酸鎘 -CAS[56602-33-6]
br	寬峰
CataCXium	2-(二-三級丁基-膦酸)-1-苯基吡咯，CataCXium Pt [®]

PtB®	CAS[672937-61-0]
cc	濃縮的
CDI	羰二咪唑
CH ₃ CN	乙腈
CHCl ₃	氯仿
CO	一氧化碳
CO ₂	二氧化碳
COMU®	N-[1-(氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲 基胺基(咪啉)六氟磷酸脲鎘
CPME	環戊基甲醚(CPME)
CrO ₃	氧化鉻(VI) CAS[1333-82-0]
Cs ₂ CO ₃	碳酸銫
CuBr	溴化銅(I)
CuCl	氯化銅(I)
CuI	碘化銅(I)
CuSO ₄ ·5H ₂ O	五水硫酸銅
d	二重峰
DABCO	1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷CAS[280-57-9]
DAST	三氟化二乙基胺基硫
DCM	二氯甲烷
DEAD	1,2-二氮烯二羧酸，1,2-二乙酯CAS[1972-28-7]
DIEA	二異丙基乙胺
DIPE	二異丙醚
DMA	二甲基乙醯胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DME	1,2-甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺 -CAS[1892-57-5]
eq.	當量
Et ₂ O	二乙醚
Et ₃ N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Grubbs II	苯亞甲基(1,3-二均三甲苯基-4-咪唑啉-2-亞基)(三環己 基膦)二氯化鈦； Grubbs 催化劑 第二代 CAS[223415-64-3]

H ₂ O	水
H ₂ SO ₄	硫酸
HATU	O-(7-氮雜-1H-苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸脲鎘-CAS[148893-10-1]
HCl	鹽酸
HOAt	1-羥基-7-氮雜苯並三唑-CAS[39968-33-7]
HPLC	高效液相層析
iPrNH ₂	異丙胺
IprOH	2-丙醇
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
K ₃ PO ₄	正磷酸鉀
KCN	氰化鉀
KOAc	醋酸鉀
KOH	氫氧化鉀
LiAlH ₄	氫化鋁鋰
LiOH,H ₂ O	一水氫氧化鋰
m/z	質荷比
Me	甲基
MeLi	甲基鋰
MeOH	甲醇
Me-THF	2-甲基四氫呋喃
MgSO ₄	硫酸鎂
min	分鐘
N, N'-DMEDA	外消旋-反式-N, N'-二甲基環己烷-1,2-二胺 CAS[61798-24-1]
N ₂	氮
Na ₂ CO ₃	碳酸鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
在 THF 中的 NaBH ₃ CN 1M	在THF中的氰基硼氫化鈉1M溶液
NaBH ₄	硼氫化鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaNO ₂	亞硝酸鈉
NaOH	氫氧化鈉
n-BuLi	正丁基鋰
NH ₄ Cl	氯化銨
NMP	1-甲基-2-吡咯啉酮
PCl ₅	五氯化磷

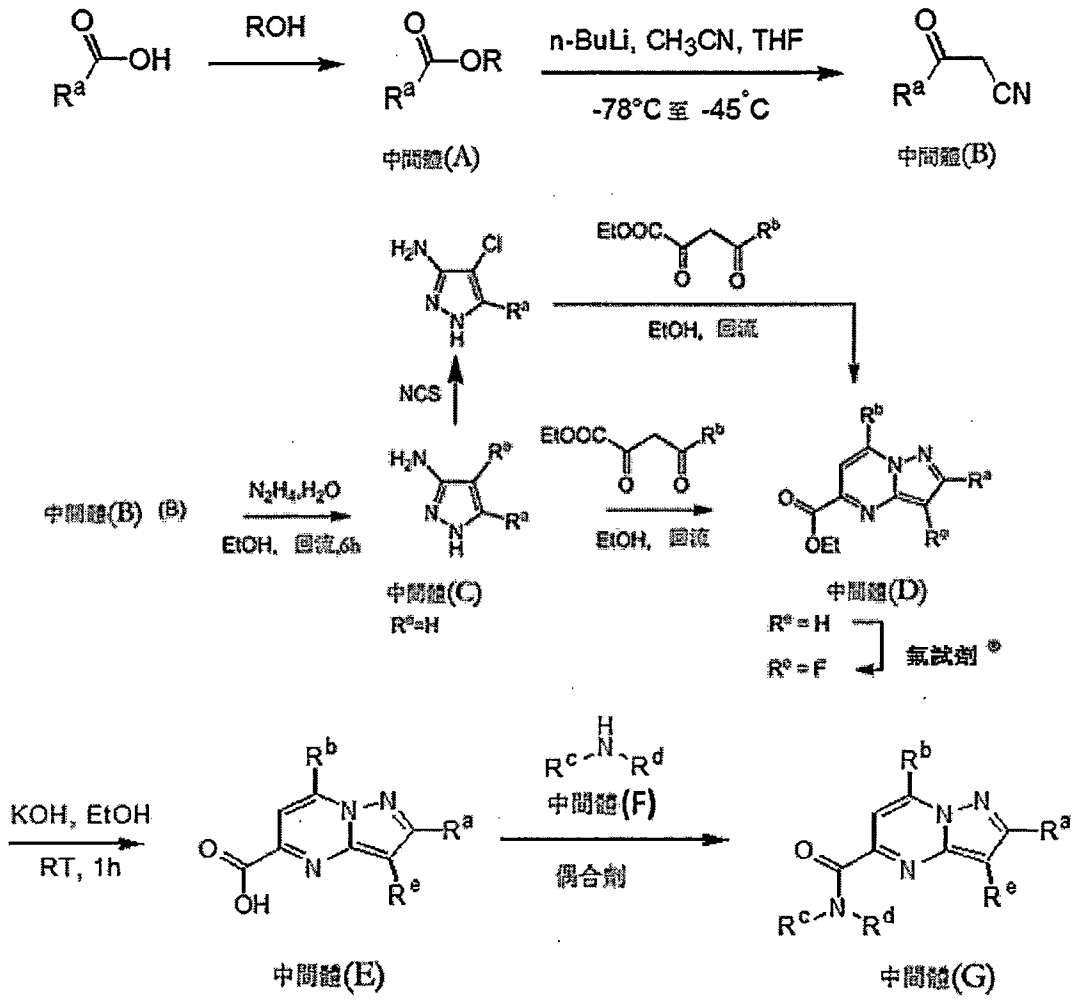
Pd(OAc) ₂	乙酸鈰(II)
Pd(PPh ₃) ₄	四三苯基磷鈰 (0)
Pd/C	鈰碳 (10%)
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亞苺基丙酮)二鈰 CAS[51364-51-3]
PdCl ₂ (dppf)	二氯[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]鈰(II) CAS[72287-26-4]
PdCl ₂ (dppf)DC M	二氯[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]鈰(II)二氯甲烷加合物 CAS[95464-05-4]
PdCl ₂ (dtbpf)	鈰, [1,1'-雙[雙1,1-二甲基乙基)磷基]二茂鐵- <i>P,P'</i>]二氯 CAS[95408-45-0]
PdCl ₂ (PPh ₃)	鈰(II)-雙(三苯基磷)二氯 CAS[13965-03-2]
POCl ₃	三氯氧化磷
PPh ₃	三苯基磷
PtO ₂	氧化鉑
q	四重峰
Rh/C	銑炭催化劑CAS[7440-16-6]
rt或RT	室溫
s	單峰
SnCl ₂ ·2H ₂ O	二水氯化錫(II) CAS[10025-69-1]
SO ₂	二氧化硫
t	三重峰
TBAF	四丁基氟化銨CAS[429-41-4]
TBTU	O-(苯並三唑 -1- 基)-N,N,N',N'- 四 甲 基 脲 鎘 CAS [125700-67-6]
tBuOH	三級丁醇
TEA	三乙胺CAS[121-44-8]
TES	三乙基矽烷 CAS[617-86-7]
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMSCl	三甲基氯矽烷
XantPhos	9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基磷)氧雜蒽 CAS[161265-03-8]
tBuXPhos	雙(1,1-二甲基乙基)[2',4',6'-三(1-甲基乙基)[1,1'-聯苯 基]-2-基]-磷 CAS[564483-19-8]
XPhos	2,4',6'-二異丙基-1,1'-聯苯基-2-基二環己基磷
ZIRAM [®]	二(<i>N,N</i> -二甲基胺甲鹽二硫代-κ <i>S</i> ,κ <i>S'</i>)-(<i>T</i> -4)-鋅 CAS[137-30-4]

【0063】 對於一些化合物，儘管該化合物本身已經呈單一的立體異

構物被分離並且是鏡像異構物純的，但是當絕對立體化學未確定時，已經將立體化學構型指定為R*或S*（或*R或*S）。

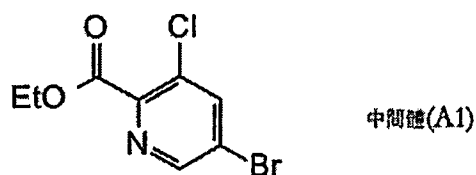
B.中間體的合成

通用方案



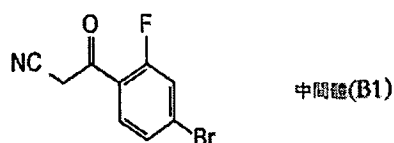
中間體 (A)

【0064】 中間體 (A1)：將CDI (3.77 g, 23 mmol)，然後EtOH (2.43 g, 53 mmol) 添加至5-溴-3-氯-2-吡啶甲酸 (5 g, 21 mmol) 在THF (100 mL) 中的溶液中。將該反應混合物在室溫下攪拌24小時。將溶劑進行蒸發並且將殘餘物用水洗滌並用CHCl₃萃取。將有機層進行分離，經硫酸鈉乾燥，過濾並且進行蒸發。將殘留物藉由柱層析法 (矽膠，CHCl₃/乙醚 (1/1)) 純化。收集純的級分並蒸發溶劑以給出5.28 g (100%) 中間體 (A1)。

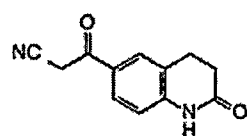


中間體 (B)

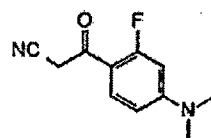
【0065】 中間體 (B1): 在 -78°C 下，將 $n\text{-BuLi}$ (1.6M在己烷中) (46.13 mL, 73.81 mmol) 添加至THF (50 mL) 中，然後滴加 CH_3CN (3.86 mL, 73.81 mmol) 在THF (40 mL) 中的溶液。將所得的漿液在 -78°C 下攪拌1h，然後添加甲基-4-溴-2-氟苯甲酸 (8.6 g, 36.90 mmol) 在THF (20 mL) 中的溶液。將反應混合物加溫至 -45°C 並且允許攪拌15分鐘。該反應用 HCl 1N進行淬滅並且用 EtOAc 進行萃取。將有機層進行分離，用水然後用鹽水進行洗滌，經硫酸鎂乾燥並蒸發至乾燥，以給出8.69 g (97%) 的中間體 (B1)。



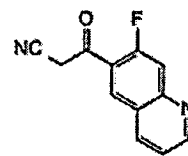
【0066】 以下化合物根據以上程序製備：



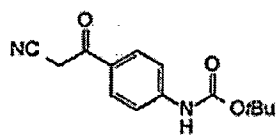
中間體(B2)



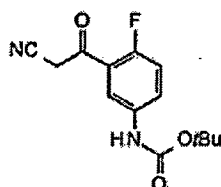
中間體(B3)



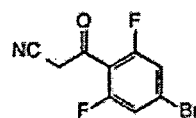
中間體(B4)



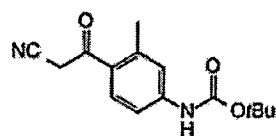
中間體(B5)



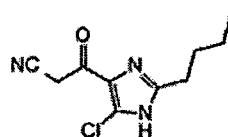
中間體(B6)



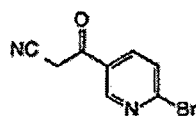
中間體(B7)



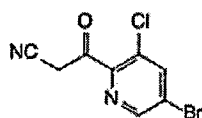
中間體(B8)



中間體(B9)

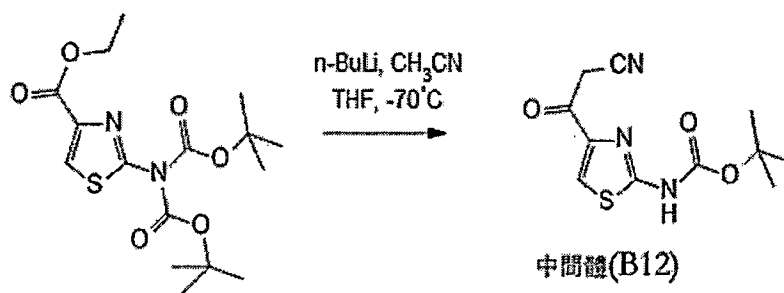


中間體(B10)



中間體(B11)

中間體 (B12): 從2-[雙[(1,1-二-甲基乙氧基)羰基]胺基]-4-噻唑甲酸乙酯 CAS[930303-58-5]根據以上程序製備。藉由柱層析法(矽膠, CHCl_3) 純化該粗產物。收集純的級分並蒸發溶劑以給出7.44 g (86%) 的中間體 (B12)。

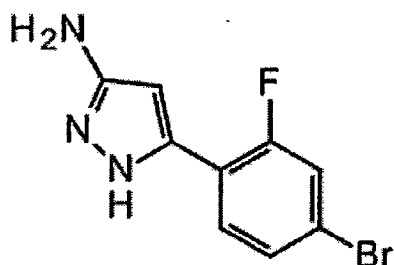


CAS [930303-58-5]

中間體 (C)

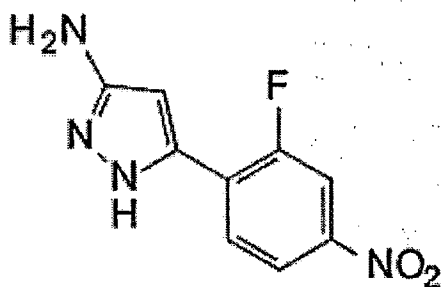
【0067】 中間體 (C1): 將中間體 (B1) 和水合肼 (6.10 mL, 107.71 mmol) 在EtOH (175 mL) 中的混合物在85°C下攪拌8小時。將該混合物冷

卻至室溫並蒸發至乾燥。將該殘留物吸收於DCM中且在0°C下攪拌15分鐘。將固體濾出,用DCM洗滌且乾燥 (60°C, 真空) 以給出5.61 g (61%) 的中間體 (C1)。



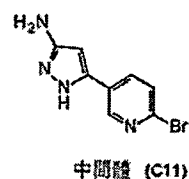
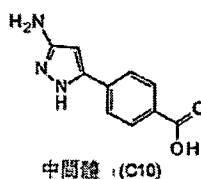
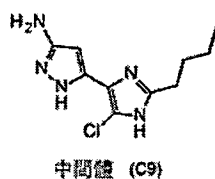
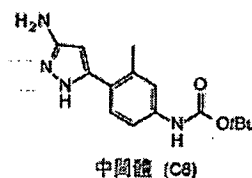
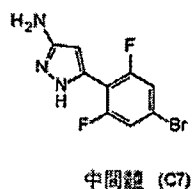
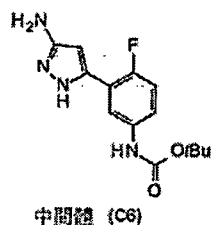
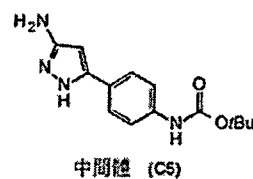
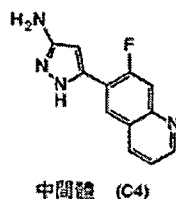
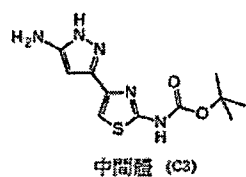
中間體(C1)

【0068】 中間體 (C2)：將水合肼 (7 mL, 140 mmol) 添加至2-氟-4-硝基-β-側氧基-苯丙腈CAS[276880-94-4] (9.5 g, 45.6 mmol) 在EtOH (100 mL) 中的溶液中並且將所得的混合物在回流下加熱5小時。反應完成後將溶劑蒸發至乾燥。將沈澱物溶於水中，濾出，用水洗滌且乾燥以給出7.15 g (71%) 的中間體 (C2)。

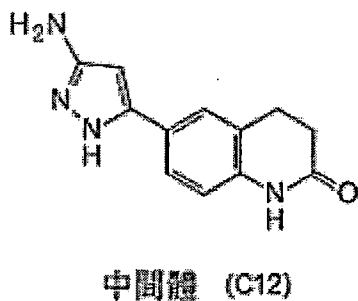


中間體 (C2)

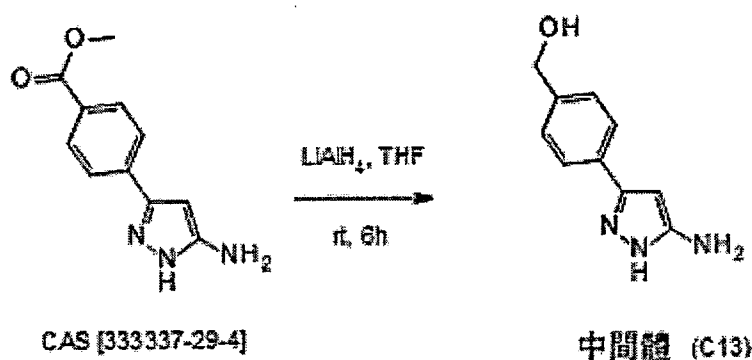
【0069】 以下化合物根據以上程序製備：



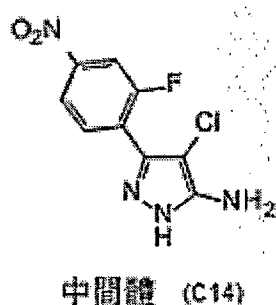
【0070】 中間體 (C12)：將中間體 (B2) (1 g, 47 mmol) 與水合肼 (1 mL) 的混合物在回流下在AcOH中加熱1小時。將溶劑進行蒸發並且將殘留物吸收在水中。濾出固體並且乾燥以給出1.1 g (87%) 的中間體 (C12)。



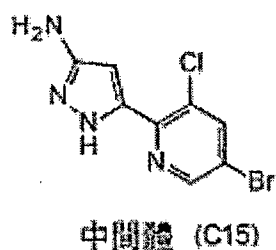
【0071】 中間體 (C13)：在0°C下，將LiAlH₄ (1.0 g, 26.2 mmol) 分批添加至甲基-4-(5-胺基-1*H*-吡唑-3-基)-苯甲酸酯CAS[333337-29-4] (1.9 g, 8.7 mmol) 在乾THF (50 mL) 中的溶液中，然後將反應混合物攪拌6小時。藉由滴加H₂O (2 mL) 以及NaOH (20%, 3 g) 將該反應混合物進行淬滅冷卻。將所得漿液進行過濾，將固體用EtOH進行洗滌並且將濾液蒸發至乾燥以給出1.4 g (85%) 的中間體 (C13)。



【0072】 中間體 (C14)：將N-氯代丁二醯亞胺 (300 mg, 2.25 mmol) 添加至中間體 (C2) (500 mg, 2.25 mmol) 在CH₃CN (5 mL) 中混合物中並且將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。該反應混合物傾倒入水中並且用EtOAc萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並且將溶劑進行蒸發以給出570 mg (100%) 的中間體 (C14)。

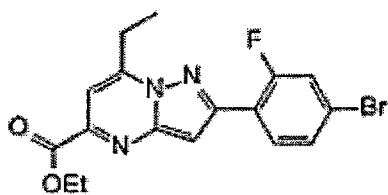


【0073】 中間體 (C15)：將中間體 (B11) (5.33 g, 20 mmol) 與鹽酸胍 (1.44 g, 21 mmol) 在EtOH (50 mL) 中的混合物在回流下加熱12小時。將溶劑進行蒸發並且將殘留物用水洗滌且用EtOAc萃取。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥並且蒸發以給出5.25 g (96%) 的中間體 (C15)。



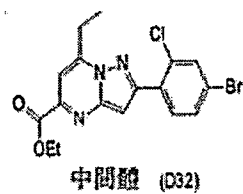
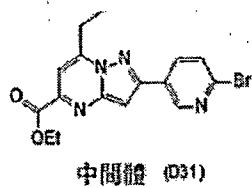
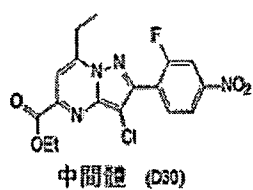
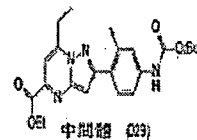
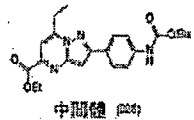
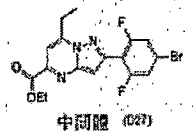
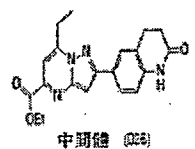
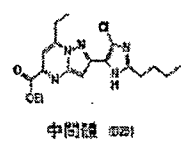
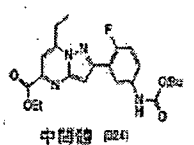
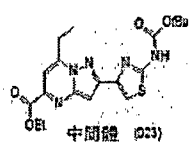
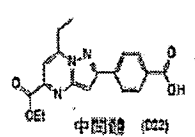
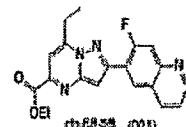
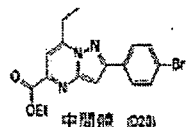
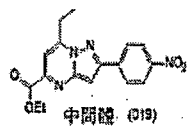
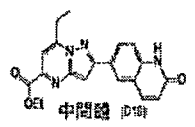
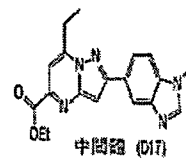
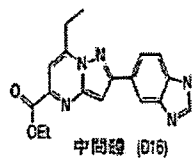
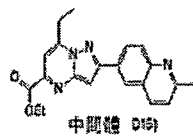
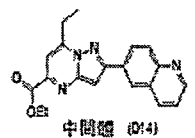
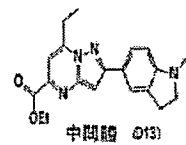
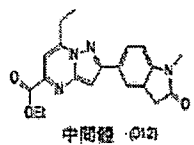
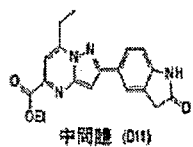
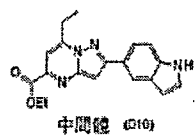
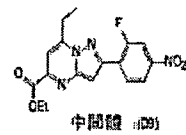
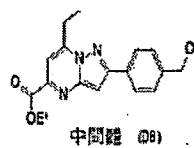
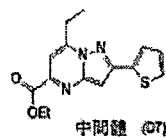
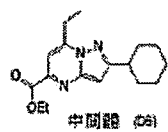
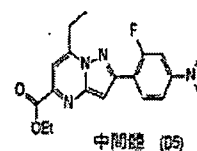
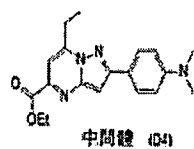
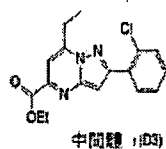
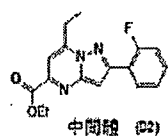
中間體 (D)

【0074】 中間體 (D1): 將在EtOH (15 mL) 中的中間體 (C1) (1.5 g, 5.86 mmol) 和乙基-2,4-二側氧基己酸酯CAS[13246-52-1] (1.01 g, 5.86 mmol) 在室溫下加熱過夜。當冷卻至室溫時，出現結晶。將混合物冷卻至0°C，濾出固體，用冷EtOH洗滌並且乾燥（真空，60°C）以給出1.85 g (81%) 的中間體 (D1)。

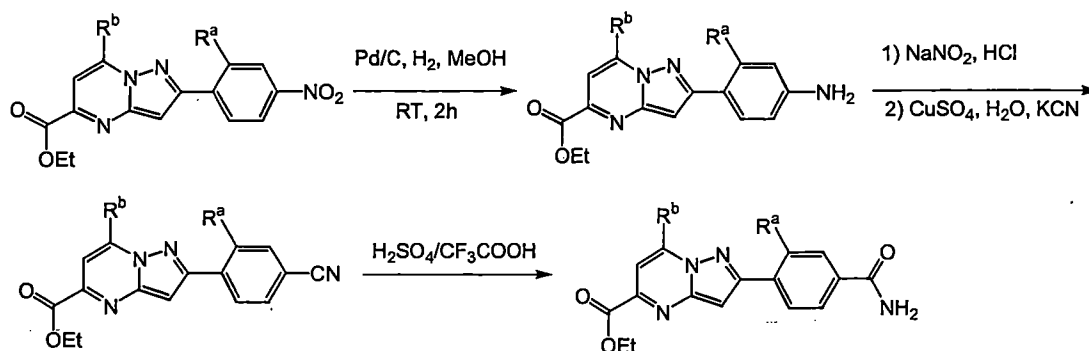


中間體 (D1)

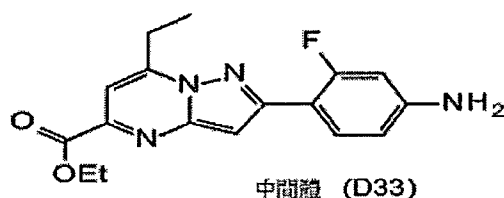
【0075】 以下化合物根據以上程序製備：



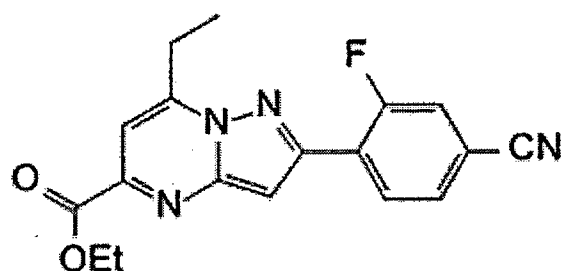
反應方案：



中間體 (D33)：將中間體 (D9) (22.6 g, 0.06 mol) 溶解於MeOH (250 mL) 中並且添加Pd/C (2.0 g)。將該反應混合物在室溫下在氫 (1巴) 下搖動2小時。然後將溶液通過矽藻土[®]墊進行過濾以除去催化劑並且將濾液進行蒸發以給出17.8 g (86%) 的中間體 (D33)。

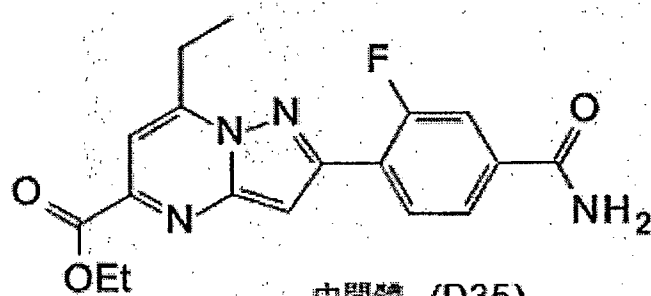


【0076】 中間體 (D34)：在 0°C 下將亞硝酸鈉 (4.1 g, 0.06 mol) 在水 (10 mL) 中的溶液滴加至中間體 (D33) (17.8 g, 54 mmol) 在HCl cc (27 mL) 和AcOH (12 mL) 中的懸浮液中。將該反應混合物在 0°C 下攪拌1小時直至全部固體溶解。然後，添加甲苯 (100 mL) 並且將該反應混合物在 60°C 下加熱1小時。將重氮鹽溶液仍在 0°C 下用固體 NaHCO_3 謹慎處理以達到pH 6-7。然後將該反應混合物經15分鐘滴加至先前製備的氰化銅溶液 (製備：在 0°C 下，將在水 (10 mL) 中的 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (17.5 g) 添加至KCN (17.5 g) 在水 (100 mL) 中的溶液中)。該反應混合物允許加溫至室溫，攪拌過夜並且然後在EtOAc和水中分配。將水層用EtOAc (x3) 萃取。將合併的有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。將殘留物藉由柱層析法進行純化 (矽膠，DCM)。收集純的級分並將溶劑進行蒸發以給出6.7 g (37%) 的中間體 (D34)。



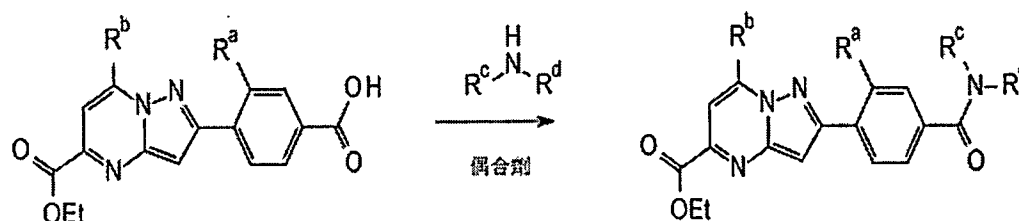
中間體 (D34)

【0077】 中間體 (D35)：將中間體 (D34) (6.7 g, 0.02 mol) 在 TFA/H₂SO₄ (70 mL, 4/1) 中的 混合物在室溫下攪拌48小時。然後，將該反應混合物用水稀釋並且濾出沈澱物，用水洗滌並且乾燥以給出4.2 g (60%) 的中間體 (D35)。



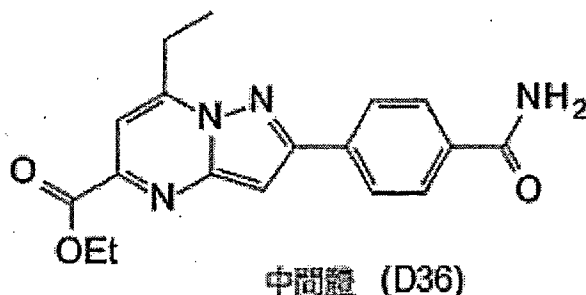
中間體 (D35)

反應方案：

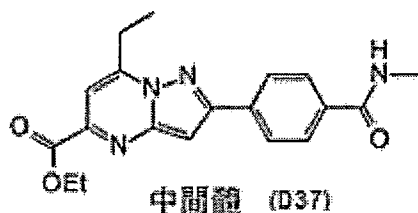


【0078】 中間體 (D36)：將TBTU (4.0 g, 12.0 mmol) 添加至中間體 (D22) (3.5 g, 10.3 mmol)，NH₄Cl (2.7 g, 50.0 mmol) 和DIEA (10 mL, 60.0 mmol) 在DCM (50 mL) 裡的混合物中。將該反應混合物在室溫下攪

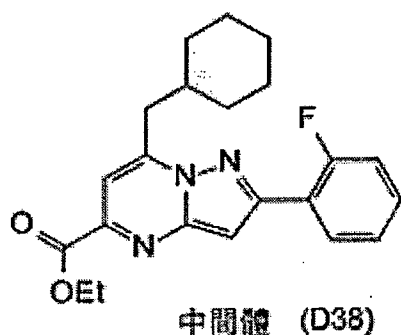
拌過夜然後在DCM和水中分配。將水層用DCM進行萃取。將合併的有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發。將殘留物吸收於Et₂O中並乾燥以給出3.25 g (94%) 的中間體 (D36)。



【0079】 中間體 (D37)：將EDC (0.13 g, 0.65 mmol) 添加至中間體 (D22) (0.2 g, 0.59 mmol)，甲胺鹽酸鹽 (0.65 mmol)，HOAt (0.08 g, 0.59 mmol) 和DIEA (0.15 mL, 0.88 mmol) 在DCM (20 mL) 中的混合物裡。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物傾倒入水中。將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。將殘留物藉由柱層析法進行純化 (矽膠，DCM/EtOAc)。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出220 mg (定量) 的中間體 (D37)。



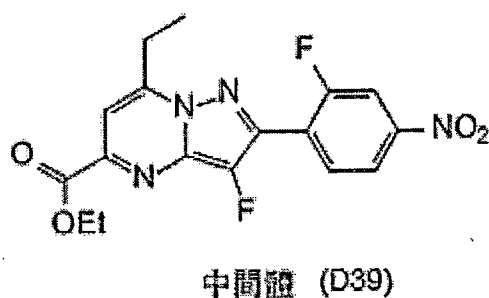
【0080】 中間體 (D38)：將 5-(2- 氟 苯 基)-1*H*- 吡 啶 -3- 胺 CAS[502132-86-7] (0.50 g, 2.8 mmol) 和乙基α,γ-二側氧基-環己烷戊酸酯 CAS[1561966-01-5] (0.746 g, 3.1 mmol) 在乾EtOH (50 mL) 中的混合物在回流下加熱1小時。冷卻至室溫後，濾出沈澱物以給出0.82 g (77%) 的中間體 (D38)。



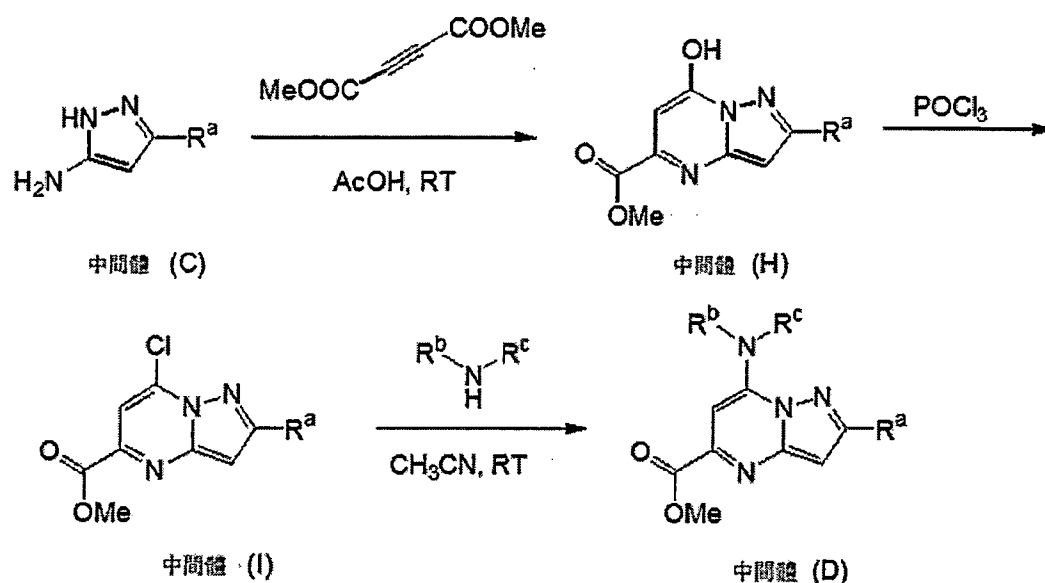
反應方案：



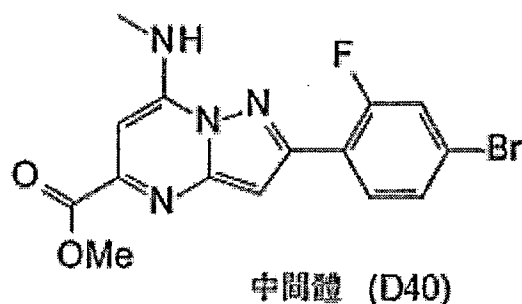
【0081】 中間體 (D39)：將Selectfluor[®] (2.0 g, 5.6 mmol) 添加至中間體 (D9) (1.0 g, 2.8 mmol) 與NaHCO₃ (0.24 g, 2.8 mmol) 在CH₃CN (10 mL) 中的混合物裡。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加Et₃N (0.8 mL, 5.6 mmol) 並且將該反應混合物在室溫下攪拌2小時。將該反應混合物進行蒸發，然後將殘留物溶解在DCM中並用水洗滌。將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發。將殘留物藉由柱層析法進行純化（矽膠，DCM/EtOAc）。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出0.2 g (19%) 的中間體 (D39)。



【0082】 當 R^b 係胺基基團時，可替代的方法：

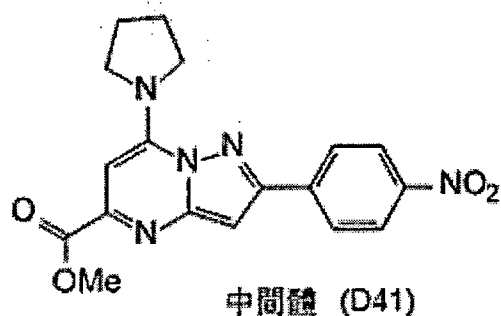


【0083】 中間體 (D40)：將中間體 (I1) (1.5 g, 3.9 mmol)，甲胺 (2M 在THF) (2.93 mL, 5.85 mmol) 以及Et₃N (1.63 mL, 11.70 mmol) 在CH₃CN (30 mL) 中的混合物在回流下加熱2小時。將混合物冷卻至室溫，添加水並且將產物用DCM萃取。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾，並蒸發溶劑。將殘留物吸收於EtOH，在冰浴上攪拌，過濾並且將沈澱物在真空 (60°C) 下乾燥以給出1.24 g (83%) 的中間體 (D40)。

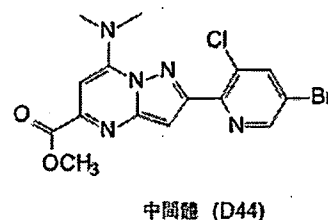
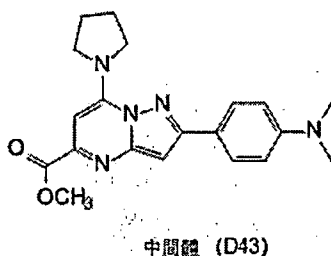
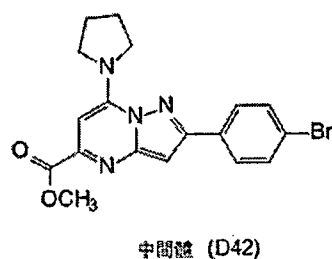


【0084】 中間體 (D41)：在0°C下將吡咯啉 (0.71 g, 10 mmol) 添加至中間體 (I3) (1.52 g, 4.5 mmol) 在CH₃CN (100 mL) 中的懸浮液中，然後將該反應混合物在室溫下攪拌3小時。將溶劑進行蒸發 (T < 45°C) 並且添加水至殘留物中。濾出沈澱物並且乾燥以給出1.67 g (定量) 的中間體

(D41)。

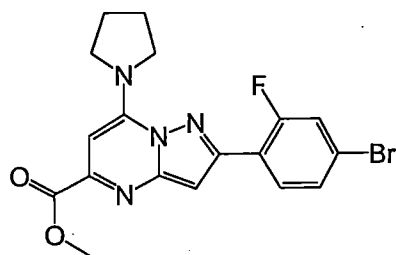


【0085】 以下化合物根據以上程序製備：



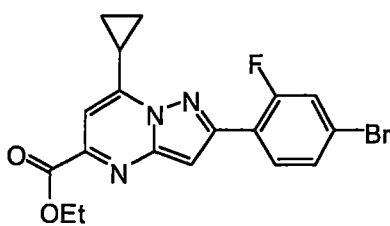
【0086】 中間體 (D44)：在0°C下將二甲胺 (281 mg, 2.1 mmol) 添加至中間體 (I2) (377 mg, 0.94 mmol) 在CH₃CN (50 mL) 中的懸浮液中。將該反應混合物在室溫下攪拌3小時。將溶劑進行蒸發並且添加水。將沈澱進行過濾並且乾燥以給出290 mg (75%) 的中間體 (D44)。

【0087】 中間體 (D45)：將中間體 (I1) (5 g, 13 mmol)，吡咯啉 (1.6 mL, 19.5 mmol) 與Et₃N (5.42 mL, 39 mmol) 在CH₃CN (100 mL) 中的混合物回流4小時。將混合物冷卻至室溫。添加水，將混合物在冰浴上攪拌30分鐘，濾出沈澱物並且在真空下乾燥以給出4.1 g (75%) 的中間體 (D45)。



【0088】 中間體 (D46)：將中間體 (C1) (2.67 g, 10.4 mmol) 和4-

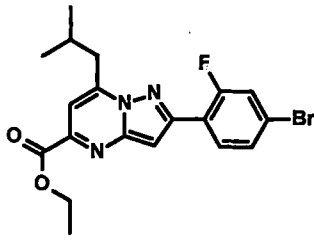
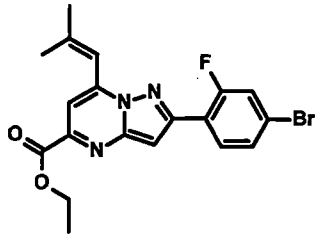
環-丙基-2-羥基-4-側氧基-2-丁烯酸乙酯CAS[1021017-81-1]（2.5 g，13.6 mmol）在EtOH（20 mL）中的混合物回流2小時然後冷卻至5°C並且攪拌1 小時。濾出沈澱物，用冷EtOH進行洗滌並且乾燥（50°C，真空）以給出4.8 g殘留物。將殘留物藉由柱層析法進行純化（矽膠，從庚烷/EtOAc 90/10至80/20）。收集純的級分並且蒸發以給出3.1 g（73%）的中間體（D46）。



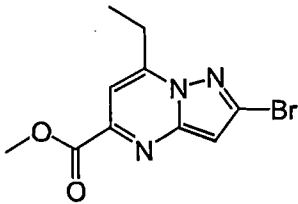
中間體（D46）

【0089】 以下的中間體根據以上程序製備。

中間體（D49）	中間體（D50）
中間體（D51）	中間體（D52）
中間體（D53）	中間體（D56）

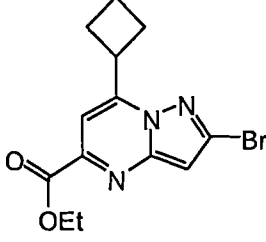
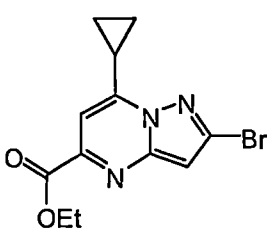
	
中間體 (D57)	中間體 (D59)

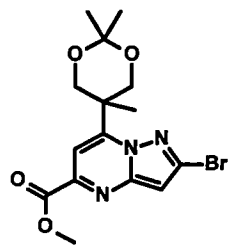
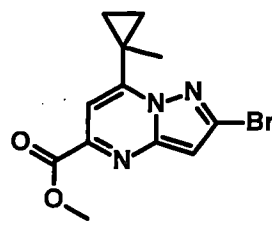
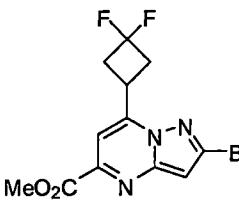
中間體 (D47)：將5-溴-1H-吡唑-3-胺 CAS[950739-2₁₋₆]] (65.8 g ; 406 mmol)與2-羥基-4-側氧基-2-己烯酸甲酯CAS[91029-29-7](74.4 g ; 339 mmol)在MeOH中的混合物 (1.2 L) 回流18小時。將混合物冷卻至室溫並且將沈澱進行過濾，用MeOH洗滌並且乾燥以給出80.8 g的呈黃色晶體 (第一批) 的中間體 (D47)。將濾液進行蒸發並且添加MeOH (200 mL)，將固體進行過濾並且將固體用MeOH (40 mL) 進行洗滌並且乾燥以給出6.1 g的呈黃色固體的中間體 (D47) (第二批)。將濾液進行蒸發並且添加MeOH (100 mL)，將固體進行過濾，用MeOH (20 mL) 進行洗滌並且乾燥以給出1.6 g中間體 (D47) (第三批)。總產量：88.5 g (92%) 的中間體 (D47)。



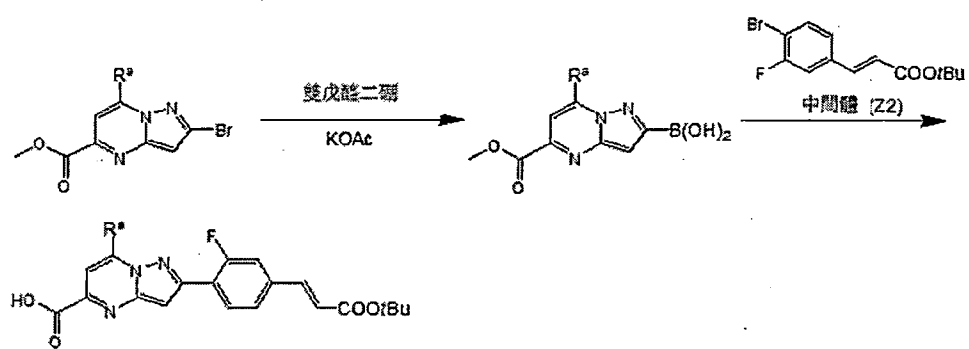
中間體 (D47)

【0090】 以下的中間體根據以上程序製備。

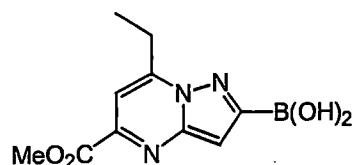
	
中間體 (D54)	中間體 (D55)

	
中間體 (D60)	中間體 (D61)
	
中間體 (D62)	

反應方案：

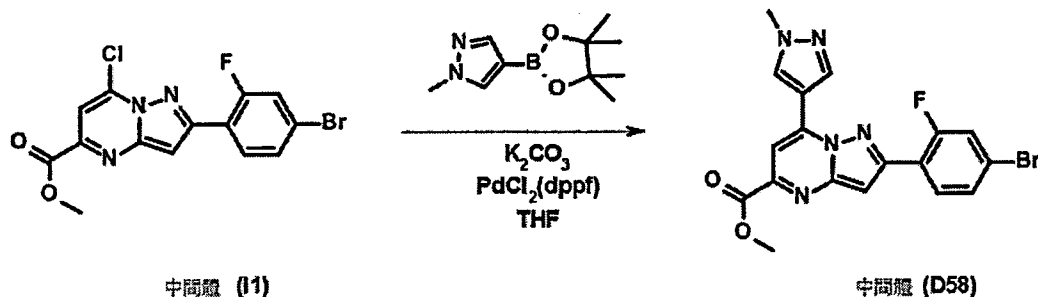


中間體 (D48)：在N₂下，在舒倫克(Schlenk)管中，將雙(戊醯)二硼(1.65 g, 6.50 mmol)和KOAc(1.06 g, 10.8 mmol)添加至中間體 (D47)(1.54 g, 5.41 mmol)在1,4-二𫞟𫞟(20 mL)中的溶液裡。將溶液用氮淨化並且用PdCl₂(dppf)(443 mg; 542 μmol)填充。將所得溶液用氮淨化並且在100°C下攪拌5小時。將該反應混合物冷卻至室溫過夜。添加EtOAc和水。將這兩個合併層在玻璃料上過濾。將沈澱保留(167 mg)。將濾液淨析。然後將有機層用水和鹽水洗滌(兩次)，經MgSO₄乾燥並濃縮以給出1.5 g的棕色固體，用庚烷研磨棕色固體。將沈澱進行過濾以給出729 mg(63%)的中間體 (D48)。



中間體 (D48)

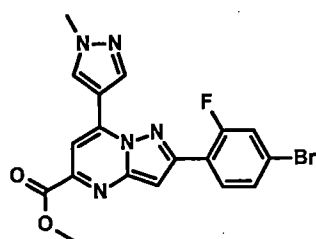
【0091】 中間體 (D58) 的反應方案：



中間體 (I1)

中間體 (D58)

中間體 (D58)：將中間體(I1) (1 g, 2.6 mmol) 和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吡唑 (541.011 mg, 2.6 mmol) 在 K_2CO_3 (3.9 mL, 2 M, 7.8 mmol) 和THF (10 mL) 中的溶液用氮脫氣10分鐘。添加 $PdCl_2(dppf)DCM$ (0.213 g, 0.26 mmol) 並且將所得的混合物在 $100^\circ C$ 下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波 (微波反應器引發者60 (Biotage® initiator60)) 加熱20分鐘。將混合物傾倒入水中，濾出沈澱物，在真空下乾燥以給出850 mg作為粗產物的中間體 (D58)，將其不進行進一步純化而在下一個步驟中使用。

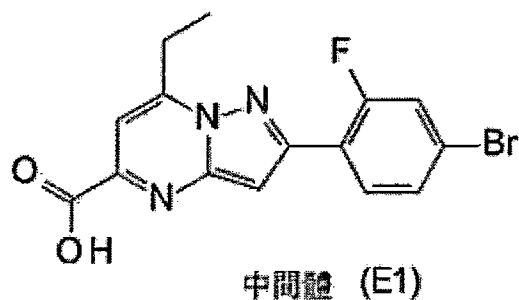


中間體(D58)

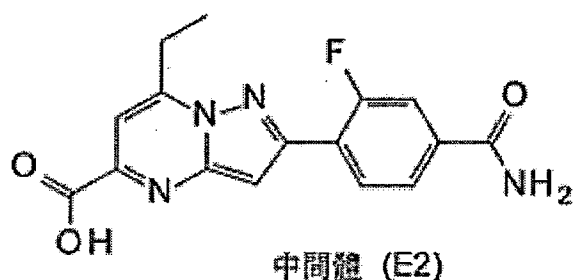
中間體 (E)

【0092】 中間體 (E1)：將中間體 (D1) (3.7 g, 9.43 mmol) 和KOH (2.65 g, 47.17 mmol) 在EtOH (70 mL) 中的混合物在回流下攪拌過夜。將該反應混合物冷卻至 $0^\circ C$ 並攪拌15分鐘。濾出沈澱物並且乾燥 (真空，

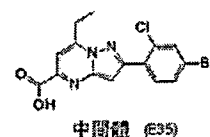
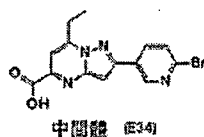
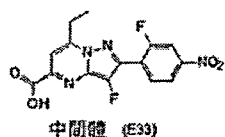
60°C) 以給出3.86 g (定量) 呈羧酸鹽的中間體 (E1)。



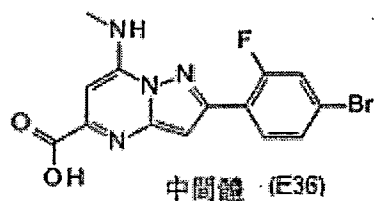
【0093】 中間體 (E2): 將KOH(1.3 g, 20 mmol)添加至中間體 (D35) (4.2 g, 10 mmol) 在EtOH (50 mL) 中的溶液裡。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將溶劑進行蒸發並且將殘留物用水萃取並且用乙醚進行洗滌。將有機層分離並且將水層用HCl cc中和至pH 7。濾出沈澱物並且乾燥以給出3.8 g (99%) 的中間體 (E2)。



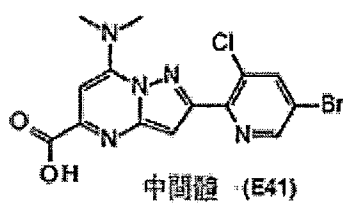
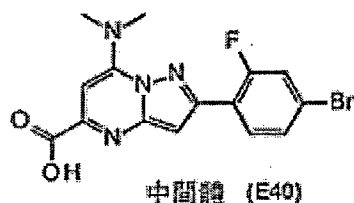
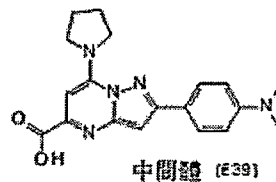
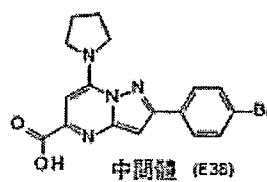
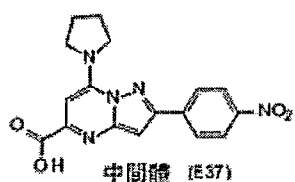
【0094】 以下的中間體根據以上程序製備：



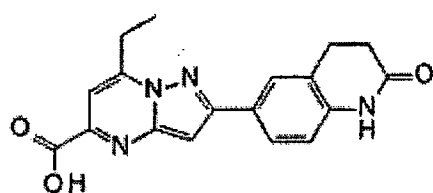
中間體 (E36)：將KOH (291 mg, 5.2 mmol) 添加至中間體 (D40) (985 mg, 2.6 mmol) 在MeOH (50 mL) 中的溶液裡。該反應混合物在室溫下攪拌1 小時。將溶劑進行蒸發，然後將殘留物吸收於水中並且用乙醚進行洗滌。將水層用HCl cc中和至pH 7並且濾出沈澱物以給出0.90 g (95%) 的中間體 (E36)。



【0095】 根據以上程序製備化合物 (E37) 至化合物 (E41)。

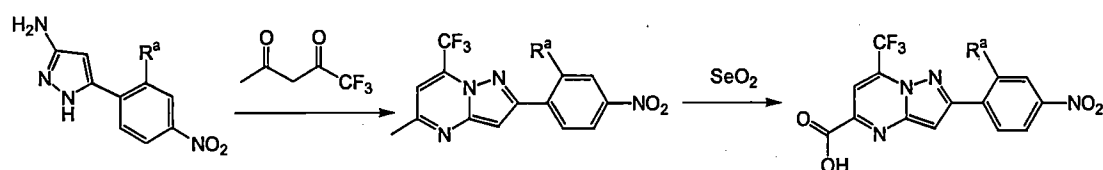


中間體 (E42)：將中間體 (D26) (0.8 g, 2.21 mmol) 在HCl cc (5 mL) 中回流下加熱5小時。冷卻至室溫後，將該反應混合物傾倒入水中，然後濾出沈澱物，用水洗滌並且乾燥以給出0.6 g (81%) 的中間體 (E42)。

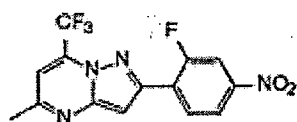


中間體 (E42)

反應方案：

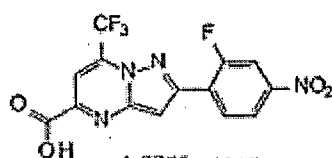


【0096】 中間體 (E43)：將中間體 (C2) (0.75 g, 3.37 mmol) 和1,1,1-三氟戊烷-2,4-二酮CAS[367-57-7] (0.57 g, 3.70 mmol) 在AcOH (20 mL) 中在回流下加熱1小時。將溶劑進行蒸發並且將殘留物吸收於醚中，將所得的沈澱濾出並且乾燥以給出0.88 g (70%) 的中間體 (E43)。



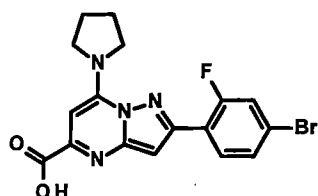
中間體 (E43)

【0097】 中間體 (E44)：將中間體 (E43) (0.88 g, 2.58 mmol) 和二氧化硒 (1.1 g, 10 mmol) 在吡啶 (20 mL) 中在回流下加熱24小時。將該反應混合物通過矽藻土®短墊進行過濾。將濾液進行蒸發，將殘留物吸收於HCl 1N。濾出固體，用HCl 1N洗滌，然後用水洗滌並且乾燥 (在空氣中) 以給出0.95 g (99%) 的中間體 (E44)。



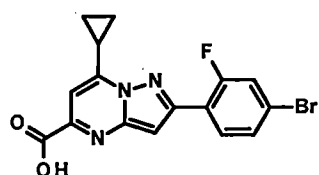
中間體 (E44)

【0098】 中間體 (E45)：將中間體 (D45) (4.1 g, 9.78 mmol) 和KOH (2.74 g, 48.9 mmol) 在EtOH (40 mL) 中的混合物回流過夜。將混合物冷卻至0°C，攪拌15分鐘，濾出沈澱物並且乾燥 (真空, 60°C) 以給出4.5 g (100%) 的中間體 (E45)。



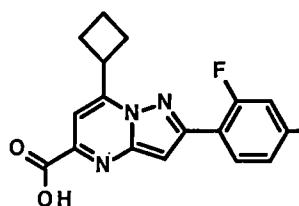
中間體 (E45)

【0099】 中間體 (E46)：將KOH (0.74 g, 11.1 mmol) 溶解於EtOH (40 mL) 中然後分批添加中間體 (D46) (1.5 g, 3.71 mmol) 並且將懸浮液回流4小時然後在室溫下過夜。將混合物冷卻至0°C，攪拌15分鐘，濾出沈澱物，用DIPE洗滌兩次並且乾燥 (真空, 60°C) 以給出1.52g (98%) 的中間體 (E46)。



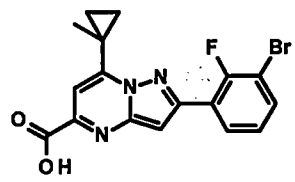
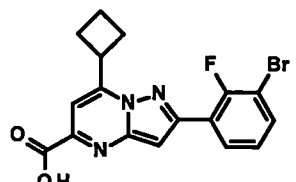
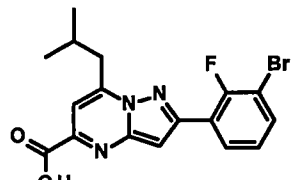
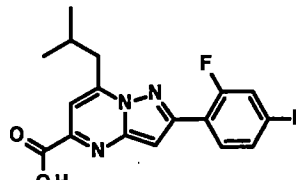
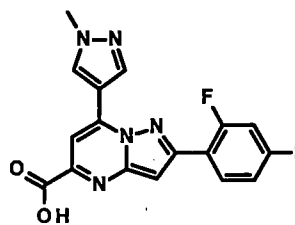
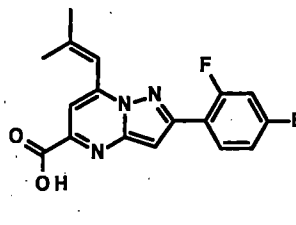
中間體 (E46)

【0100】 以下的中間體根據以上程序製備。

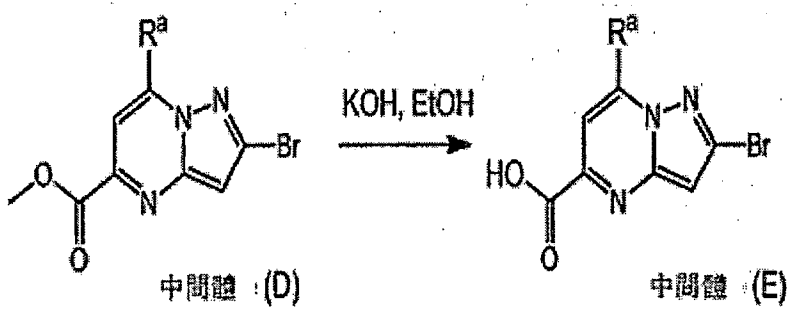


中間體 (E48)

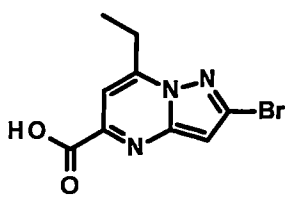
中間體 (E50)	中間體 (E51)

	
中間體 (E52)	中間體 (E53)
	
中間體 (E57)	中間體 (E58)
	
中間體 (E59)	中間體 (E60)

反應方案：



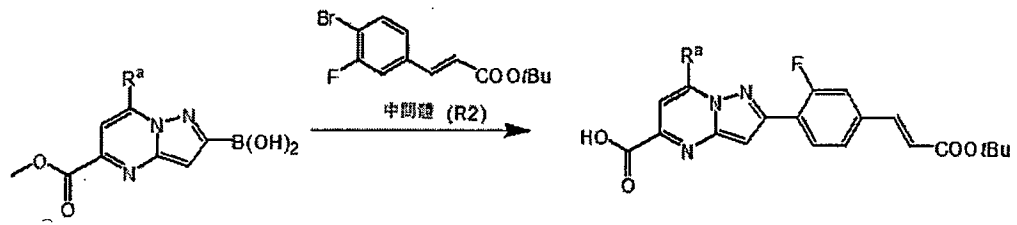
中間體 (E47)：將中間體 (D47) (8.07 g ; 28.4 mmol) 懸浮在EtOH (170 mL) 中然後添加KOH (5.63 g ; 85.2 mmol) 並且將該反應混合物在回流下加熱3小時。將該反應混合物進行過濾並且將殘留的黏性固體用Et₂O進行洗滌以給出8.25 g (94%) 呈白色固體的中間體 (E47)。



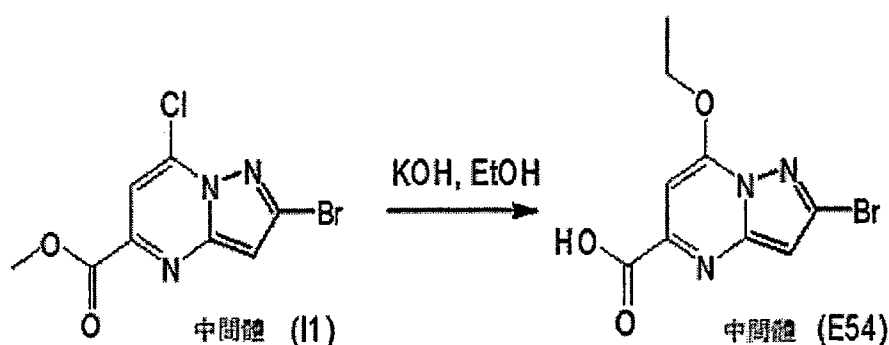
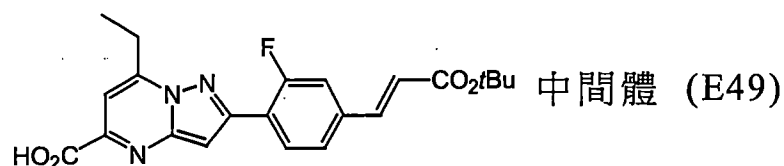
中間體 (E47)

【0101】 以下的中間體根據以上程序製備。

中間體 (E55)	中間體 (E56)
中間體 (E63)	中間體 (E64)

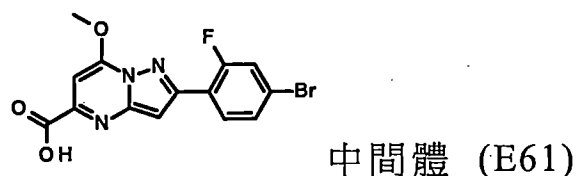


中間體 (E49)：將中間體 (D48) (100 mg ; 0.402 mmol)，中間體 (R2) (121 mg ; 0.402 mmol) 和K₃PO₄ (256 mg ; 1.21 mmol) 在1,4-二𫏇𫏇 (2.9 mL) 和水 (878 μL) 中的溶液用N₂淨化。添加PdCl₂(dtbpf) (28 mg ; 43.0 μmol)，將混合物再次用N₂淨化並且在100°C下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波 (微波反應器引發者60 (Biotage® initiator60)) 加熱30分鐘。將該反應混合物濃縮至乾燥以給出472 mg (100%) 呈棕色油的中間體 (E49)。該產物沒有進一步純化而用於下一步。

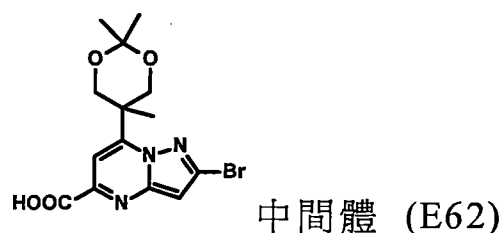


【0102】 中間體 (E54): 將中間體 (II) (0.5 g, 1.3 mmol) 置於在 EtOH (20 mL) 中的懸浮液中，然後添加 KOH (0.257 g, 3.9 mmol) 並且將該反應混合物加熱至回流 2h。將該反應混合物進行過濾並且將殘留的黏性固體在真空 (60°C) 下乾燥以給出 0.7 g 的中間體 (E54)。

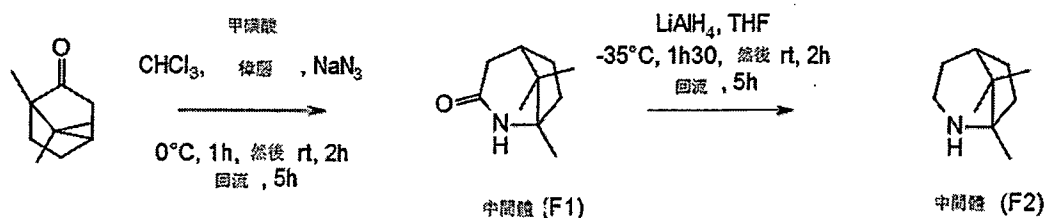
根據中間體 (E54) 製備以下的中間體。



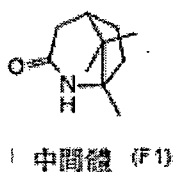
【0103】 中間體 (E62): 在室溫下，將 LiOH·H₂O (0.327 g, 13.7 mmol) 在 H₂O (6 mL) 中的溶液添加至中間體 (D60) (3.50 g, 9.11 mmol) 在 THF (60 mL) 中的溶液中。將該反應混合物在室溫下攪拌 16h。將反應混合物在減壓下濃縮。添加 EtOH 並且將混合物在減壓下濃縮。添加 EtOH 並且將固體進行過濾，用 Et₂O 洗滌並且乾燥至產出 2.60 g (77%) 呈鋰鹽的中間體 (E62)。



中間體 (F)



【0104】 中間體 (F1)：在0°C，將樟腦（10 g，66 mmol），然後疊氮化鈉（8.56 g，132 mmol）分批添加至甲磺酸（75 g）在CHCl₃（200 mL）中的混合物裡。在0°C下將該反應混合物攪拌1小時。然後，將反應加溫至室溫，允許攪拌2 h並在回流下加熱5小時。將混合物冷卻至室溫，添加Na₂CO₃的水溶液至pH 8。將混合物用DCM萃取，將有機層乾燥，過濾並蒸發以給出中間體 (F1)。將沒有純化的該產物用於下一步。



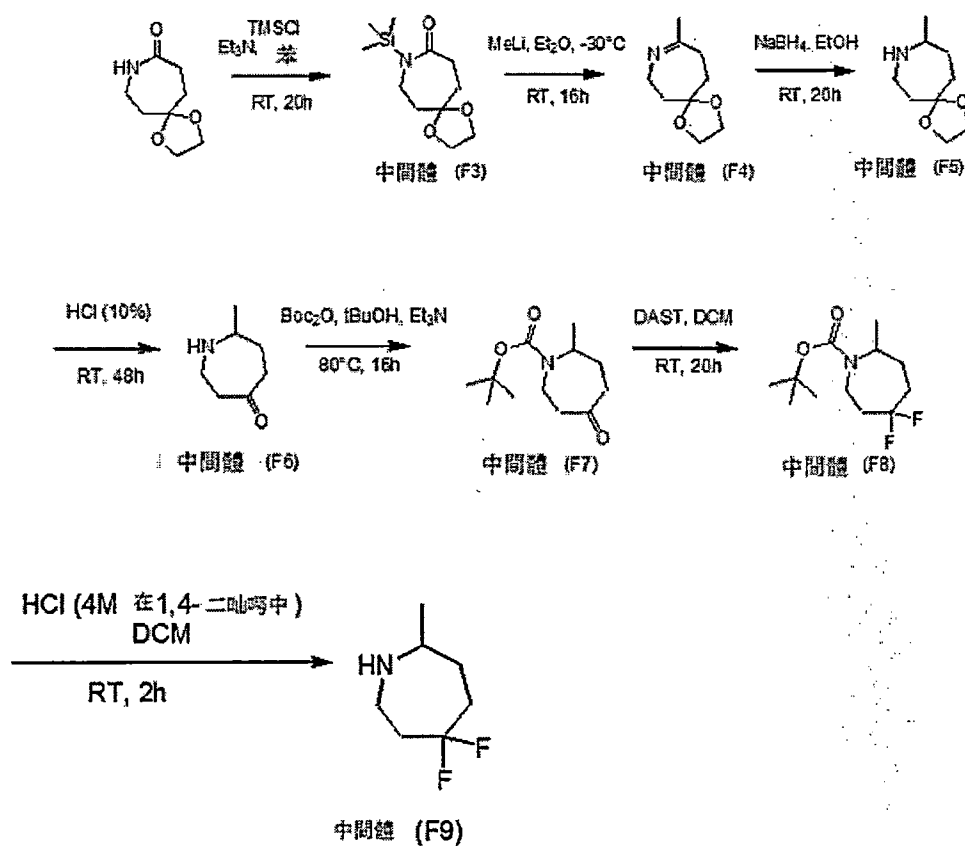
【0105】 中間體 (F2)：在-35°C下，將LiAlH₄（5 g，135 mmol）添加至中間體 (F1) 在THF（150 mL）中的溶液裡。將該反應混合物在-35°C攪拌1 h30。然後，反應加溫至室溫，允許攪拌2 h並在回流下加熱5小時。將混合物冷卻至室溫，添加水和20%的NaOH水溶液。將該混合物進行過濾。將HCl cc（10 mL）添加至濾液中並將溶劑進行蒸發。在0°C，添加30%

的NaOH水溶液至殘留物中。將混合物用Et₂O萃取，將有機層分離，乾燥，過濾並且蒸發。將殘留物藉由真空蒸餾(70°C, 20托)純化以給出1.4 g(14%)的中間體 (F2)。

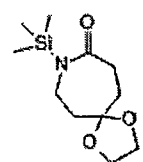


中間體 (F2)

反應方案：



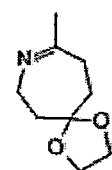
中間體 (F3)：將Et₃N (12.8 g, 0.13 mol) 和TMSCl (12.1 g, 0.11 mol) 添加至1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.6]十一烷-9-酮CAS[172090-55-0] (17.3 g, 0.10 mol) 在苯 (200 mL) 中的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌20小時。將混合物進行過濾且將濾液進行蒸發



中間體 (F3)

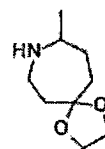
以給出23 g (90%) 的中間體 (F3)。

中間體 (F4)：在-30°C下，將MeLi (25 mmol) 添加至中間體(F3) (6.1 g, 25 mmol) 在Et₂O (100 mL) 中的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌16小時。然後，添加NH₄Cl的水溶液 (1 g在40 mL的水中)並且將混合物用Et₂O萃取。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發以給出4 g (94%) 的中間體 (F4)。



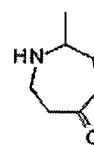
中間體 (F4)

中間體 (F5)：將NaBH₄ (1.2 g) 添加至中間體(F4) 在EtOH (30 mL) 中的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌20小時。添加10%的K₂CO₃水溶液 (50 mL)，將混合物攪拌30min並用DCM萃取。將有機層分離，乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法進行純化以給出1.73 g (43%) 的中間體 (F5)。



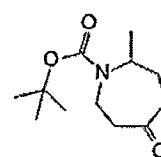
中間體 (F5)

中間體 (F6)：將中間體(F5)在HCl (10%) (30 mL) 中的溶液在室溫下攪拌48小時。該反應混合物進行蒸發至乾燥並且將殘留物用Et₂O進行洗滌。將沈澱進行過濾並且乾燥以給出1.32 g (64%) 鹽酸中間體 (F6)。



中間體 (F6)

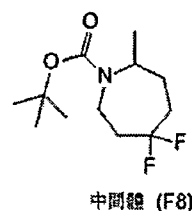
中間體 (F7)：將Boc₂O (1.95 g, 8.3 mmol) 和Et₃N (1.62 g, 16 mmol) 添加至鹽酸中間體(F6) (1.32 g, 8.1 mmol) 在tBuOH (4 mL) 中的溶液裡。在80°C



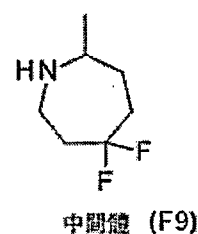
中間體 (F7)

下將該反應混合物攪拌16小時。將溶劑進行蒸發至乾燥並且將殘留物用檸檬酸水溶液進行洗滌。用DCM萃取該混合物。將有機層分離，乾燥，過濾並且蒸發以給出1.4 g (76%) 的中間體 (F7)。

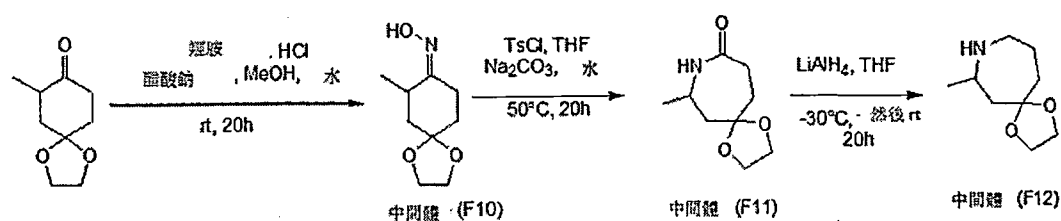
中間體 (F8)：在室溫下，將DAST (2.4 g, 15 mmol) 添加至中間體 (F7) (1.4 g, 6.14 mmol) 在DCM (4 mL) 中的溶液中。將該反應混合物在室溫下攪拌20小時。添加10%的 K_2CO_3 水溶液 (50 mL)，將混合物攪拌30min並用DCM萃取。將有機層分離，乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法進行純化以給出1.4 g (86%) 的中間體 (F8)。

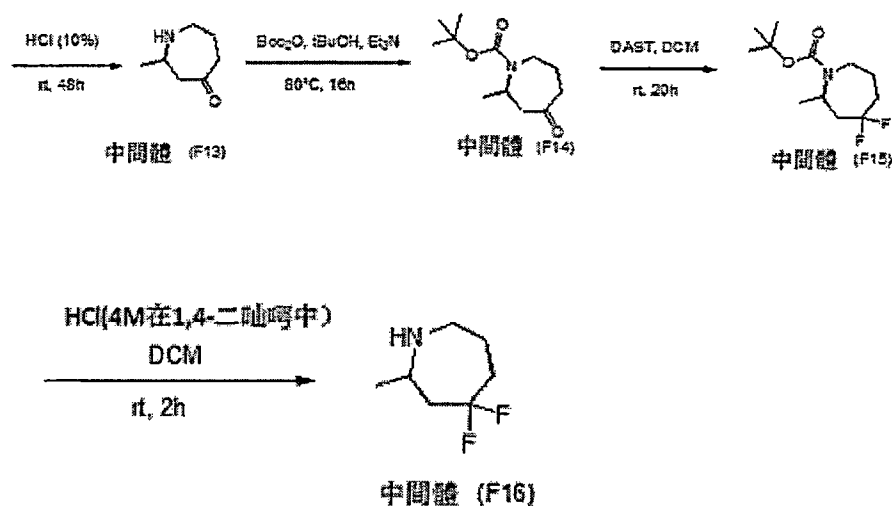


中間體 (F9)：將HCl (4M在1,4-二吡啶中) (3 mL) 添加至中間體 (F8) (1.4 g, 5.3 mmol) 在DCM (3 mL) 中的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌2小時。將溶劑進行蒸發至乾燥並且將殘留物用醚進行洗滌。將沉澱進行過濾並且乾燥以給出0.6 g的鹽酸中間體 (F9)。

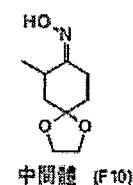


反應方案：

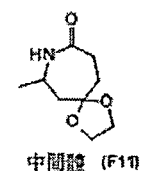




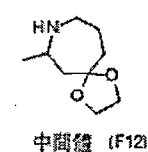
中間體 (F10)：將鹽酸羥胺 (6.3 g, 91 mmol)、和醋酸鈉 (7.5 g, 91 mmol) 在水 (40 mL) 中的溶液添加至7-甲基-1,4-二氧雜螺[4,5]癸-8-酮CAS[702-69-2] (7.2 g, 42.30 mmol) 在MeOH (100 mL) 中的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌20小時。將MeOH進行蒸發並且將混合物用DCM萃取。將有機層分離，乾燥，過濾並且蒸發以給出7.3 g 的中間體 (F10)。



中間體 (F11)：將甲苯磺醯氯 (13 g)、和Na₂CO₃ (14.5 g) 在水 (140 mL) 中的溶液添加至中間體 (F10) (7.3 g) 在THF (150 mL) 中的溶液裡。在50°C下將反應物攪拌20小時。添加10%的K₂CO₃水溶液(50 mL)，將混合物攪拌30min 並且用DCM萃取。將有機層分離，乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法進行純化以給出1.7 g (22%) 的中間體 (F11)。

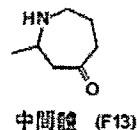


中間體 (F12)：在-30°C下，將LiAlH₄ (2 g, 54 mmol) 添加至中間體 (F11) (1.7 g, 8.2 mmol) 在THF (50 mL) 中的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌20小時。然後，

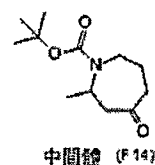


添加NaOH水溶液並將混合物濾出。將濾餅用THF進行洗滌並且將濾液進行蒸發以給出1.4 g的中間體 (F12)。

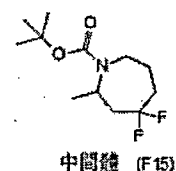
中間體 (F13)：將中間體 (F12) 在HCl (10%) (30 mL) 中的溶液在室溫下攪拌48小時。該反應混合物進行蒸發至乾燥並且將殘留物用Et₂O進行洗滌。將沈澱進行過濾並且乾燥以給出1.32 g (64%) 鹽酸中間體 (F13)。



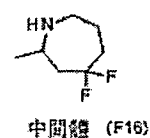
中間體 (F14)：將Boc₂O (1.95 g, 8.3 mmol) 和Et₃N (1.62 g, 16 mmol) 添加至鹽酸中間體 (F13) (1.32 g, 8.1 mmol) 在tBuOH (4 mL) 中的溶液裡。在80°C下將該反應混合物攪拌16小時。將溶劑進行蒸發至乾燥並且將殘留物用檸檬酸水溶液進行洗滌。用DCM萃取該混合物。將有機層分離，乾燥，過濾並且蒸發以給出1.4 g (76%) 的中間體 (F14)。

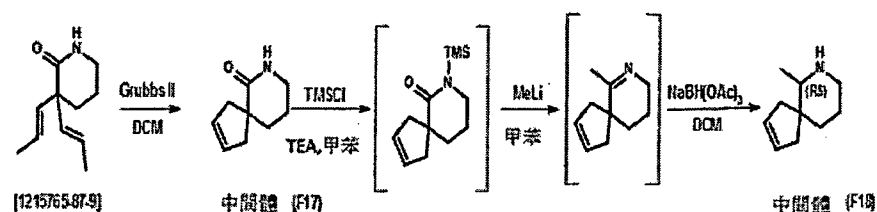


中間體 (F15)：在室溫下，將DAST (2.4 g, 15 mmol) 添加至中間體 (F14) (1.4 g, 6.14 mmol) 在DCM (4 mL) 中的溶液中。將該反應混合物在室溫下攪拌20小時。添加10%的K₂CO₃水溶液 (50 mL)，將混合物攪拌30min並用DCM萃取。將有機層分離，乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法進行純化以給出1.4 g (86%) 的中間體 (F15)。

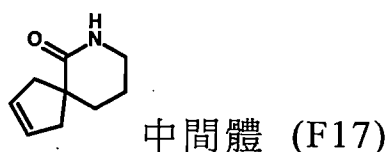


中間體 (F16)：將HCl (4M在1,4-二吡啶中) (3 mL) 添加至中間體 (F15) (1.4 g, 5.3 mmol) 在DCM (3 mL) 中的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌2小時。將溶劑進行蒸發至乾燥並且將殘留物用醚進行洗滌。將沈澱進行過濾並且乾燥以給出0.6 g鹽酸中間體 (F16)。



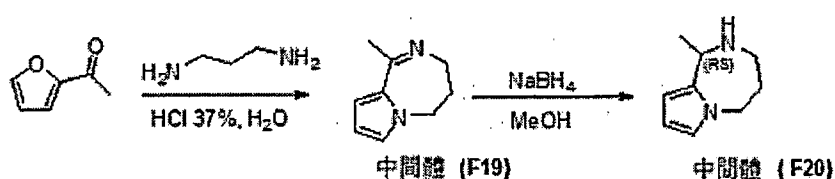
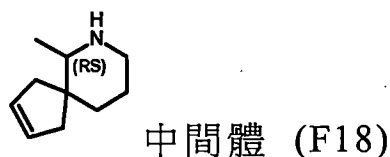


【0106】 中間體 (F17)：將3,3-二-2-丙烯-1-基-2-哌啶酮（9.0 g，50.2 mmol）在DCM（200 mL）中的溶液進行脫氣並且添加Grubbs II（0.013 g，0.015 mmol）並且將該反應在室溫下攪拌2天並且在40°C下攪拌10 h。將該反應在減壓下濃縮。將該粗油藉由製備型LC（不規則的SiOH，40-63 μm ，Fluka[®]，流動相梯度：從戊烷/Et₂O 50/50至0/100）純化以給出銀色固體。將該固體溶解於10 mL二氯甲烷中並且添加5 g的SilicaMetS DMT（Silicycle[®]，40-63 μm ，釘清除劑）並且在室溫下攪拌1 h。濾出清除劑並且將濾液進行蒸發以給出6.52 g（86%）呈白色固體的中間體 (F17)。

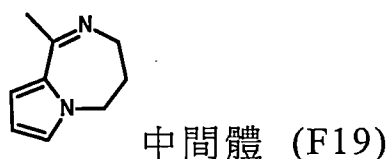


【0107】 中間體 (F18)：在室溫下，將TMSCl（1.7 mL，13.4 mmol）滴加至中間體 (F17)（2.0 g，13.2 mmol）和TEA（2.8 mL，19.8 mmol）在甲苯（25 mL）中的混合物裡。將所得的懸浮液在60°C下攪拌5小時。添加無水二乙醚（20 mL）和戊烷（20 mL）並且將固體在微孔濾膜上進行過濾。將濾液進行部分蒸發（戊烷和Et₂O）以給出殘留甲苯中的15 mL TMS加合物。在-30°C下，將該溶液滴加至在Et₂O（9.6 mL，14.8 mmol）中的MeLi 1.6 M中。在-30°C下將所得的混合物攪拌20分鐘並且允許加溫至室溫1 h。將該反應混合物藉由添加20 mL飽和NH₄Cl水溶液進行淬滅並且用Et₂O（2 x 40 mL）萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在低壓下濃縮以消除二乙醚並且給出在甲苯中的亞胺溶液。將該溶液用DCM（30 mL）稀釋然後在0°C下分批添加NaBH(OAc)₃（3.50 g，16.5 mmol）。將混合物在室溫下攪拌16

h並且藉由添加20 ml飽和NH₄Cl水溶液進行淬滅並且用DCM (2 x 40 mL) 萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，用二吡啶中的HCl 4 M (4.6 mL, 18.5 mmol) 處理並且在減壓下濃縮。將殘留物藉由柱層析法進行純化 (矽膠, DCM/EtOAc)。

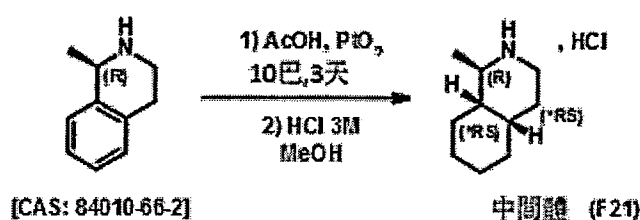
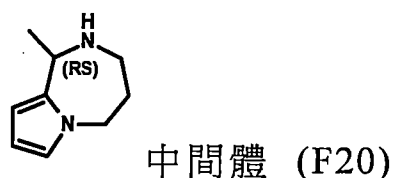


【0108】 中間體 (F19): 0°C下 (冰浴) 小心地滴加H₂O (2.00 mL) 然後HCl 37% (2.20 mL, 26.8 mmol) 至攪拌的1,3-丙二胺 (6.17 g, 83.2 mmol) 中，隨後添加2-呋喃甲基酮 (4.00 g, 36.3 mmol)。所得的混合物在回流下 (油浴, 120°C) 攪拌15分鐘，然後在室溫下攪拌45分鐘。添加K₂CO₃ (4 g) 和水 (4 mL) 並且將混合物用DCM (3 x 25 mL) 萃取。將合併的有機層用 K₂CO₃ (10 mL, 30 wt%) 水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在低壓下濃縮並且藉由製備型LC (中性氧化鋁 (型號507C, 布羅克曼 (Brockmann) I, ~150目, 西格瑪-奧德里奇 (Sigma-Aldrich)[®]公司, 19,997-4) ; 流動相: DCM/MeOH 100/0至98/2) 進行純化。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出1.70 g呈黃色淡褐色油 (32%) 的中間體 (F19)。

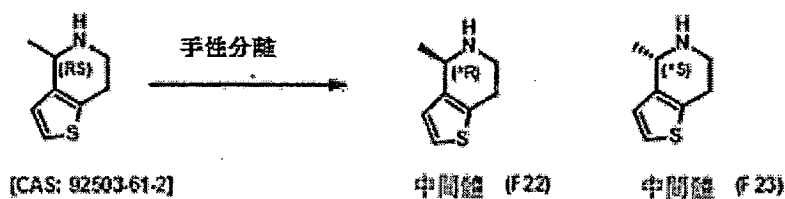


【0109】 中間體 (F20): 在0°C下 (冰浴), 在10分鐘內將NaBH₄ (0.564 g, 14.9 mmol) 分批添加至中間體 (F19) (1.70 g, 11.5 mmol) 在MeOH (11.5

mL) 中的溶液裡。所得的混合物在室溫下攪拌2小時並且然後在減壓下濃縮。將殘留物吸收於H₂O (20 mL) 中並且用DCM (3 x 20 mL) 萃取。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮以給出1.51 g (88%) 呈一種油的中間體 (F20)。



【0110】 中間體 (F21)：在Parr[®]反應器中，將(1R)-1,2,3,4-四氫-1-甲基-異喹啉 (2.00 g, 13.6 mmol) 溶解於AcOH (32 mL) 中。添加PtO₂ (1.60 g, 7.06 mmol) 並且該反應用H₂淨化3次。該反應混合物在10巴下攪拌3天。濾出催化劑，將殘留物用AcOH和EtOAc進行洗滌並且蒸發至乾燥以給出4.46 g呈無色油的粗產物。將該油溶解於甲苯並且共蒸發兩次以給出3.12 g溶解於MeOH (154 mL) 中的中間體並且添加在CPME (34 mL) 中的HCl 3M。將該反應混合物在0°C下攪拌4 h。將該反應混合物在真空中進行蒸發以給出3.90 g呈淡黃色固體 (定量的) 的中間體 (F21)。

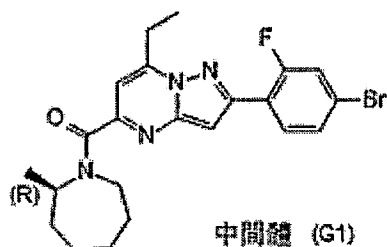


【0111】 中間體 (F22) 和 (F23)：4,5,6,7-四氫-4-甲基-噻吩並[3,2-c]

吡啶藉由手性SFC（固定相：Lux cellulose[®] 2 5 μ m 250 * 21.2 mm，流動相：80% CO₂，20% iPOH（0.3% iPrNH₂））進行純化以給出2種級分：2 g呈無色油（*R）的中間體（F22）和2.1 g呈無色油（*S）的中間體（F23）。

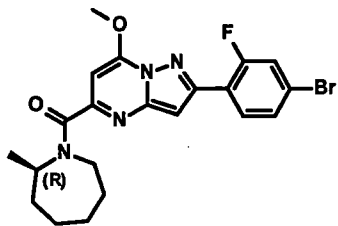
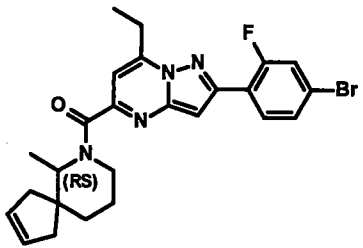
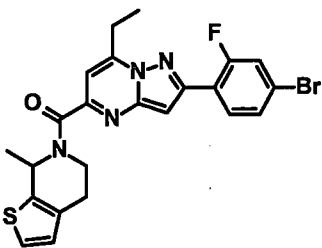
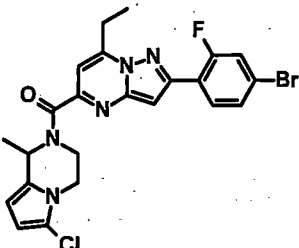
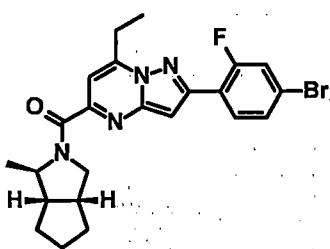
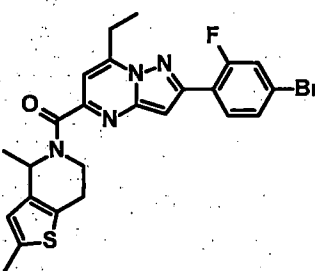
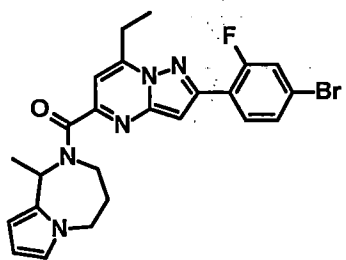
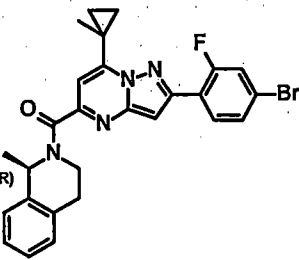
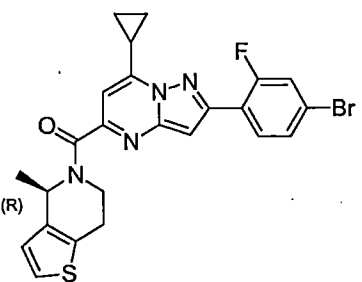
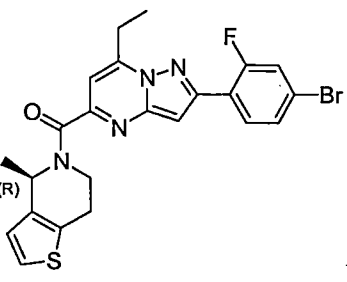
中間體 (G)

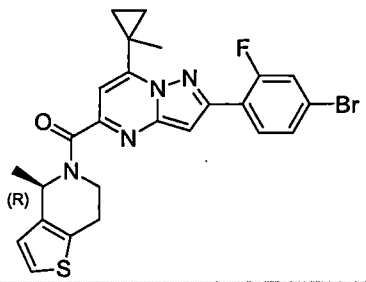
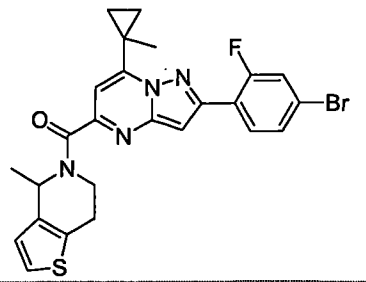
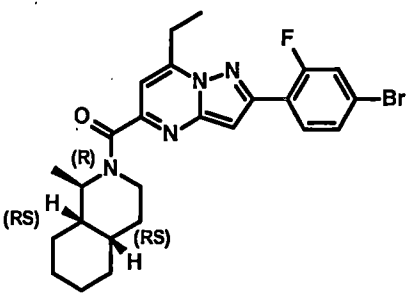
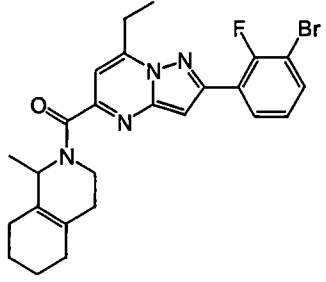
【0112】 中間體 (G1)：將中間體 (E1)（2 g，4.97 mmol）、(R)-2-甲基-氮雜環庚烷鹽酸化物（0.893 g，5.97 mmol）、HATU（2.84 g，7.46 mmol）和DIEA（2.61 mL，14.92 mmol）在DMF（20 mL）中的混合物在室溫下攪拌過夜。該反應混合物傾倒入水中（100 mL），濾出沈澱物，用水洗滌並且乾燥（真空，60°C）。將殘留物（2.38 g，> 100%）藉由柱層析法用矽膠（80g，15-40 μ m，洗脫液：從80%庚烷，20% EtOAc至70% 庚烷，30% EtOAc）進行純化。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出1.96 g（86%）的中間體（G1）。



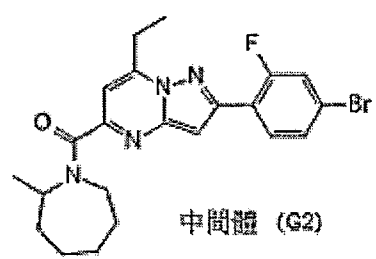
【0113】 根據以上程序製備以下中間體：

中間體 (G66)	中間體 (G88)

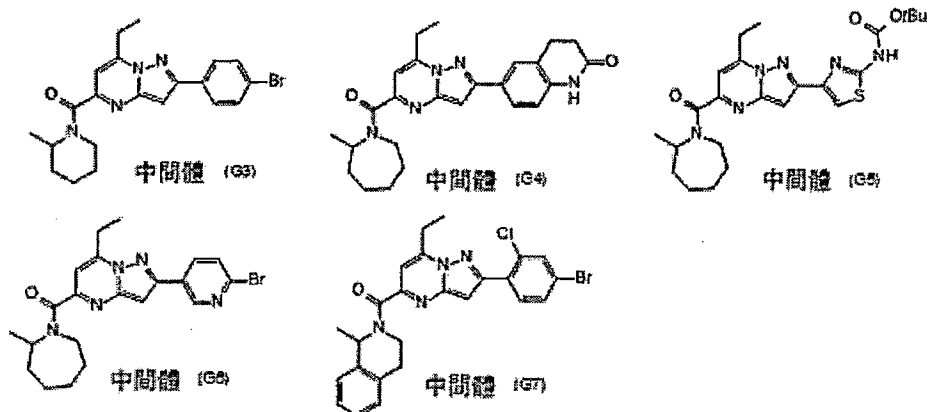
中間體 (G136)	中間體 (G138)
	
中間體 (G147)	中間體 (G169)
	
中間體 (G234)	中間體 (G237)
	
中間體 (G240)	中間體 (G243)
	
中間體 (G246)	中間體 (G262)
	

中間體 (G263)	中間體 (G264)
	
中間體 (G265)	中間體 (G266)
	
中間體 (G310)	中間體 (G311)

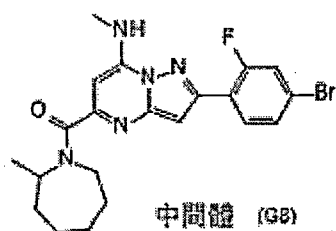
【0114】 中間體 (G2)：將中間體 (E1) (8.19 g, 22.5 mmol)、BOP (10.86 g, 25 mmol)、DIEA (7.10 g, 56 mmol) 以及2-甲基氮雜環庚烷鹽酸化物 (3.46 g, 23.1 mmol) 在乾DMF (50 mL) 中的混合物在室溫下攪拌6小時。將溶劑進行蒸發，然後將殘留物吸收於CHCl₃中並用水洗滌。將有機層分離並且蒸發至乾燥。將該粗產物藉由柱層析法進行純化 (矽膠，CHCl₃/EtOAc (14/1))。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發。將殘留物從己烷/Et₂O (1/1) 中結晶出來以給出8.62 g (85%) 的中間體 (G2)。



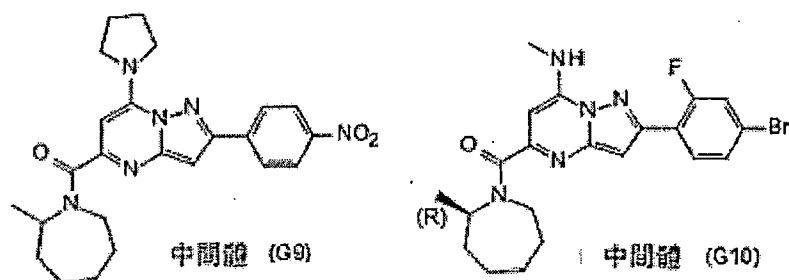
【0115】 根據以上程序製備以下中間體：

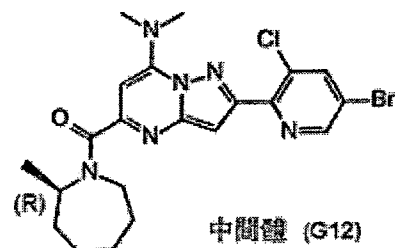
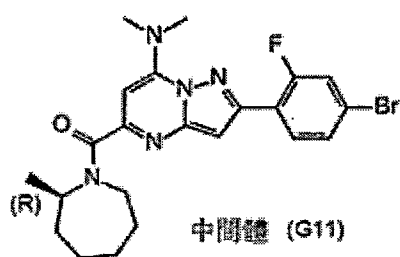


【0116】 中間體 (G8)：將中間體 (E36) (0.90 g, 2.47 mmol)、BOP (1.10 g, 2.7 mmol)、DIEA (0.797 g, 6.2 mmol) 以及2-甲基氮雜環庚烷鹽酸化物 (0.388 g, 2.5 mmol) 在乾DMF (25 mL) 中的混合物在室溫下攪拌6小時。將溶劑進行蒸發，然後將殘留物用CHCl₃萃取並用水洗滌。將有機層分離並蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法進行純化 (矽膠，CHCl₃/Et₂O)。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發。將殘留物從己烷/Et₂O (1/1) 中結晶出來以給出0.72 g (64%) 的中間體 (G8)。

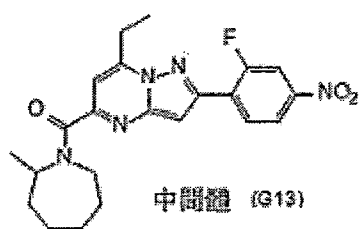


【0117】 根據以上程序製備以下中間體：

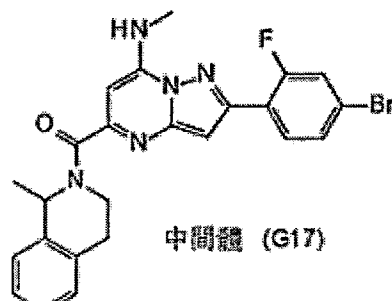
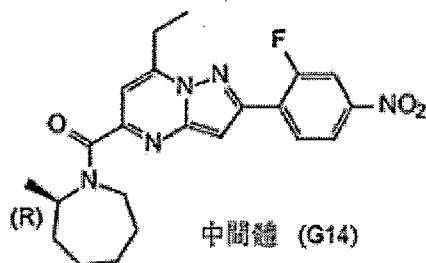


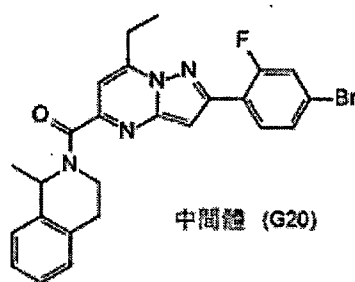
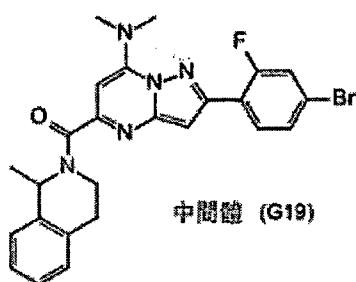


【0118】 中間體 (G13)：將TBTU (1.4 mmol) 添加至中間體 (E10) (1.3 mmol)、2-甲基氮雜環庚烷 (1.4 mmol) 以及DIEA (3.2 mmol) 在DCM (50 mL) 中的混合物裡。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物傾倒入水中，然後將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且將濾液進行蒸發。將殘留物藉由柱層析法進行純化 (矽膠，DCM)。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出中間體 (G13)。

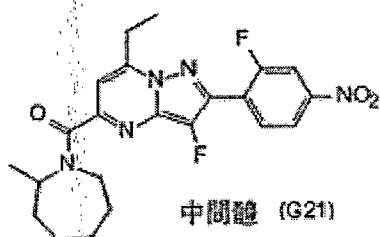


【0119】 根據以上程序製備以下中間體：

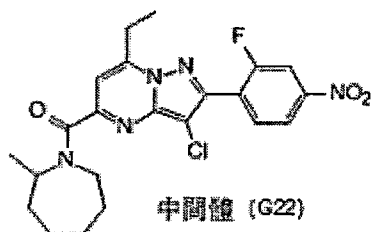




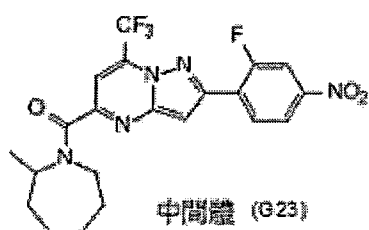
【0120】 中間體 (G21)：將TBTU (0.18 g, 0.56 mmol) 添加至中間體(E33)(0.18 g, 0.5 mmol)、2-甲基氮雜環庚烷鹽酸化物(0.08 g, 0.56 mmol) 以及DIEA (0.25 mL, 1.5 mmol) 在DCM (5 mL) 中的混合物裡。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加水，然後將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發。將殘留物藉由柱層析法進行純化(矽膠，DCM)。收集純的級分並將溶劑進行蒸發以給出0.23 g (99%) 的中間體 (G21)。



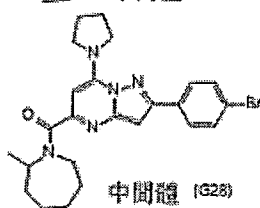
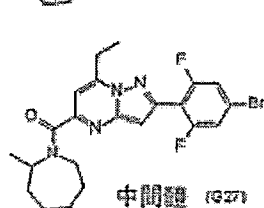
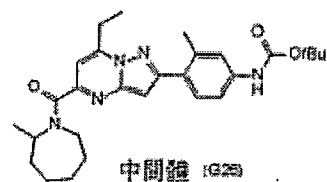
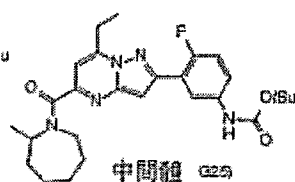
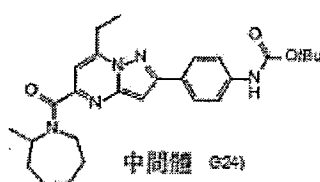
【0121】 中間體 (G22)：將TBTU (0.45 g, 1.4 mmol) 添加至中間體 (E32)(0.49 g, 1.3 mmol)、2-甲基氮雜環庚烷鹽酸化物(0.21 g, 1.4 mmol) 以及DIA (0.5 mL, 3.2 mmol) 在DCM (50 mL) 中的混合物裡。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加水，然後將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發。將殘留物藉由柱層析法進行純化(矽膠，DCM)。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出0.54 g (80%) 的中間體 (G22)。



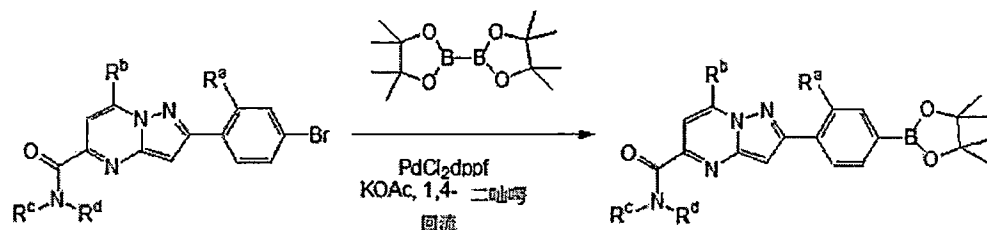
【0122】 中間體 (G23)：將DIEA (0.48 g, 3.72 mmol) 添加至中間體 (E44) (0.46 g, 1.24 mmol)、2-甲基氮雜環庚烷鹽酸化物 (140 mg, 1.24 mmol)、HOAt (0.243 g, 1.24 mmol) 以EDC (0.356 g, 1.86 mmol) 在DCM中的混合物裡。將該反應混合物在室溫下攪拌12小時。該反應混合物傾倒入水中，用DCM萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法進行純化 (矽膠, DCM/EtOAc (1/1))。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出0.4 g (88%) 的中間體 (G23)。



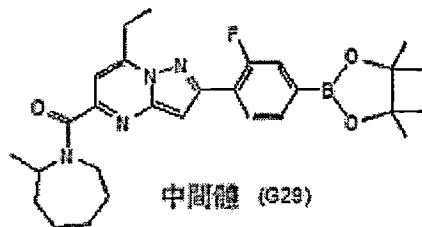
【0123】 根據以上程序製備以下中間體：



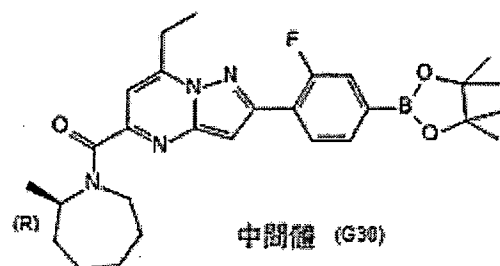
反應方案：



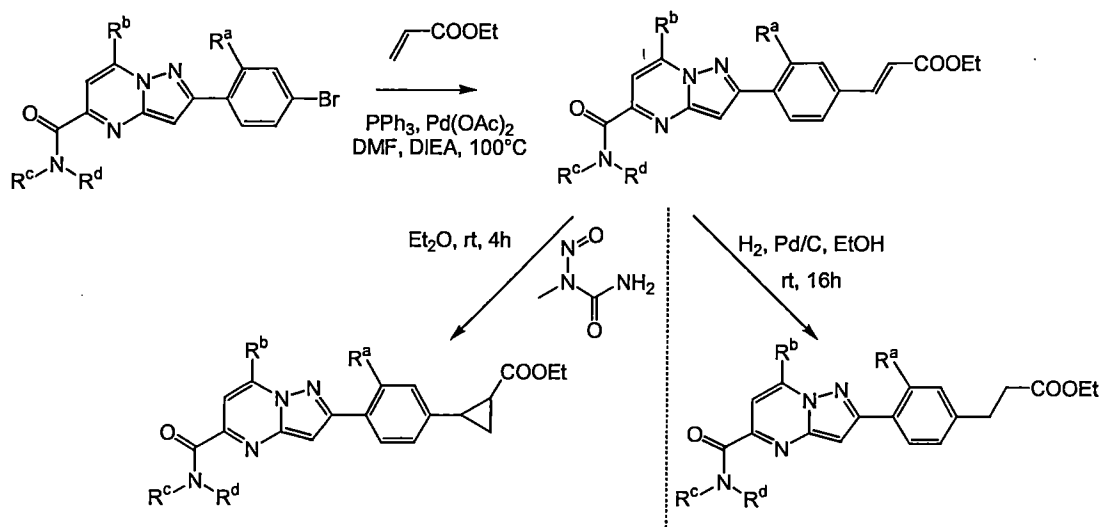
【0124】 中間體 (G29)：將中間體 (G2) (6.60 g, 14.4 mmol)、 KOAc (4.23 g, 43.2 mmol)、雙(戊醯)二硼 (5.12 g, 20.1 mmol) 以及 PdCl_2dppf (0.527 g, 7.2 mmol) 在乾1,4-二呋喃中的混合物在回流下加熱48小時。將該反應混合物通過矽藻土[®]墊進行過濾並且將濾液在真空下進行蒸發。將殘留物藉由柱層析法進行純化 (矽膠, CHCl_3)。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發。將殘留物在己烷中結晶以給出5.15 g (71%) 的中間體 (G29)。



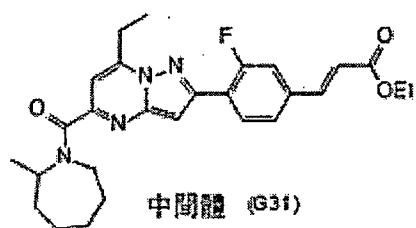
【0125】 中間體 (G30)：將中間體 (G1) (8 g, 17.41 mmol)、bispin (6.63 g, 26.12 mmol) 和 KOAc (5.13 g, 52.25 mmol) 在 Me-THF (60 mL) 中的混合物用 N_2 流淨化10分鐘然後添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{DCM}$ (1.42 g, 1.74 mmol)。將所得的混合物在 120°C 下使用一種輸出功率範圍為0至400 W的單模型微波 (Biotage[®] Initiator EXP 60) 加熱40分鐘。將混合物傾倒入水和 EtOAc 中，將混合物通過矽藻土[®]短墊進行過濾，將有機層分離，用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4) 並且蒸發至乾燥。藉由快速層析用矽膠純化該粗產物 (柱體120g, 15-40 μm , 庚烷/ EtOAc 80/20)。收集純的級分並且蒸發至乾燥以給出7.5g (85%) 的中間體 (G30)。產物以原樣用於下一步驟中。



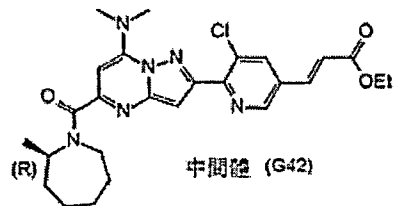
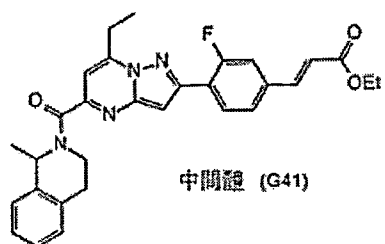
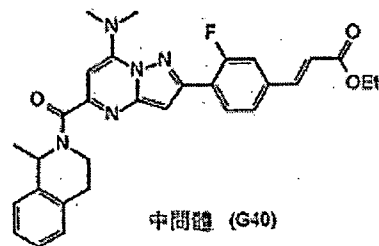
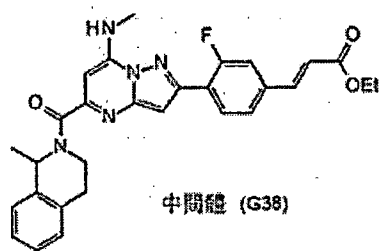
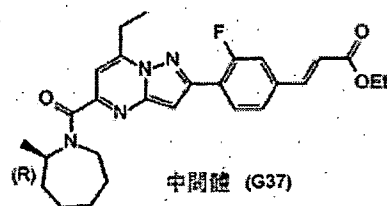
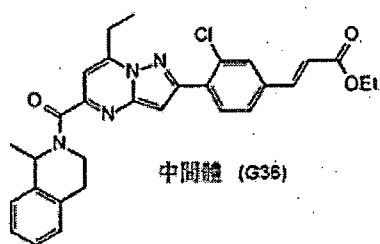
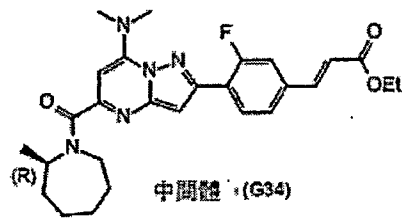
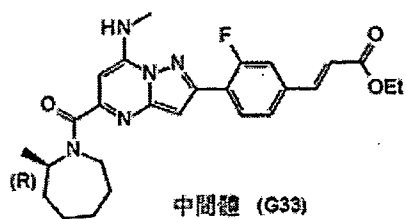
反應方案：

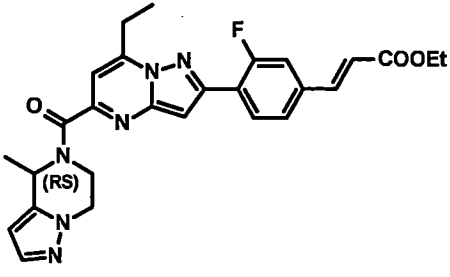
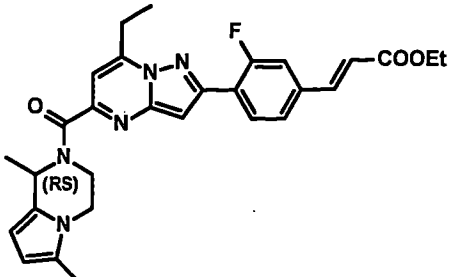
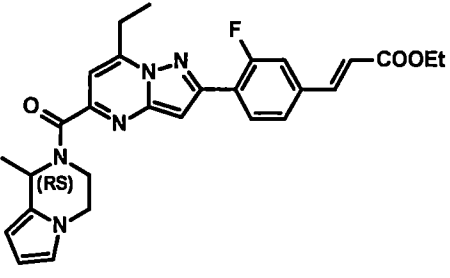


【0126】 中間體 (G31)：將丙烯酸乙酯 (330 mg, 3.3 mmol) 添加至中間體 (G2) (300 mg, 0.65 mmol)、 PPh_3 (100 mg, 0.33 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mg) 以及DIEA (0.4 mL, 6.5 mmol) 在DMF (5 mL) 中的混合物裡。在 100°C 下，將該反應混合物攪拌5小時。然後，將溶液傾倒入水中並且添加EtOAc。將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發。將殘留物藉由柱層析法進行純化 (矽膠, DCM/EtOAc)。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出170 mg (55%) 的中間體 (G31)。

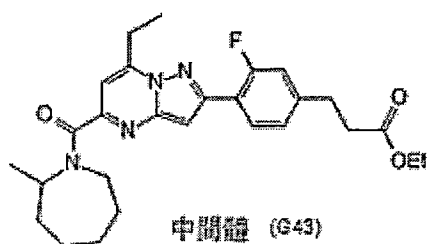


【0127】 根據以上程序製備以下中間體：

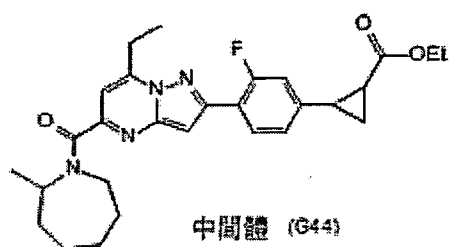


	
中間體 (G231)	中間體 (G232)
	
中間體 (G233)	

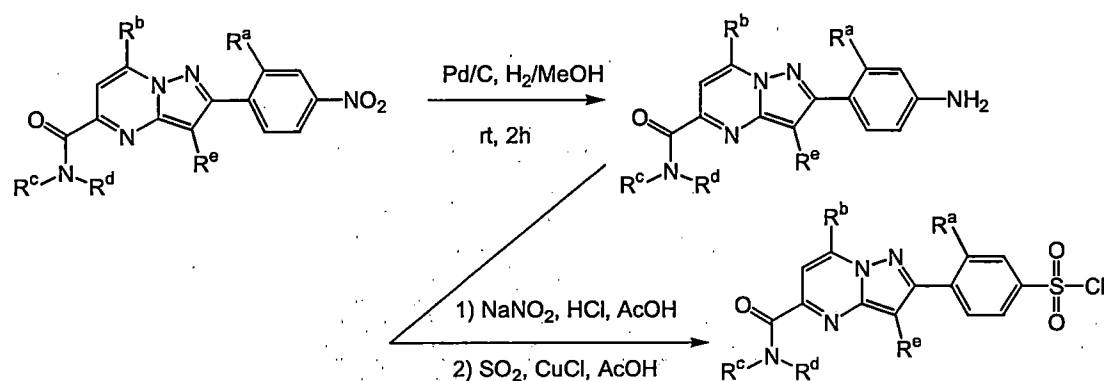
中間體 (G43)：將中間體 (G31) (514 mg, 1.1 mmol) 溶解於EtOH (10 mL) 中並且添加Pd/C (0.1 g)。在室溫下在氫氣 (1巴) 下將混合物搖動16 h。然後將溶液通過矽藻土®墊進行過濾以除去催化劑並且將濾液進行蒸發。將殘留物藉由柱層析法進行純化 (矽膠, DCM/EtOAc)。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出0.16 g (31%) 的中間體 (G43)。



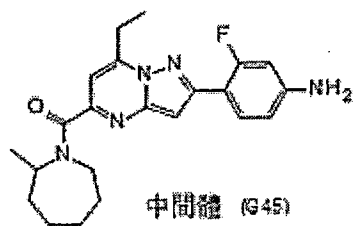
【0128】 中間體 (G44)：將重氮甲烷在Et₂O (從0.5 g的N-亞硝基甲基脲製備) 中的溶液添加至中間體(G31)(0.11 g, 0.23 mmol)在Et₂O(10 mL) 中的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌4小時。將混合物進行蒸發並且將殘留物藉由柱層析法進行純化以給出80 mg的中間體 (G44)。



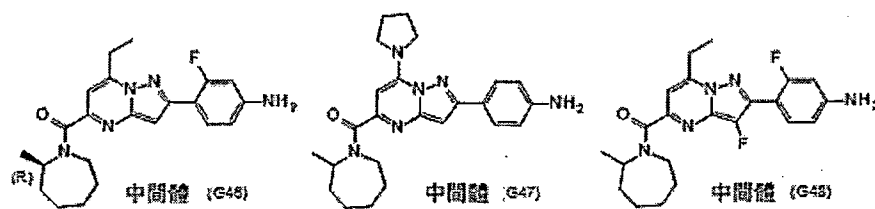
反應方案：



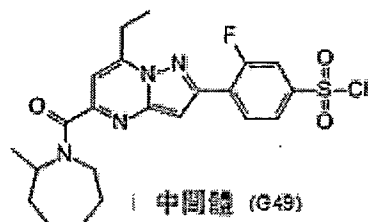
【0129】 中間體 (G45)：將中間體 (G13) (0.4 g, 0.9 mmol) 溶解於 MeOH (50 mL) 中並且添加 Pd/C (0.1 g)。在室溫下在氫氣 (1巴) 下將混合物搖動2小時。然後將溶液通過矽藻土[®]墊進行過濾以除去催化劑並且將濾液進行蒸發以給出0.35 g (99%) 的中間體 (G45)。



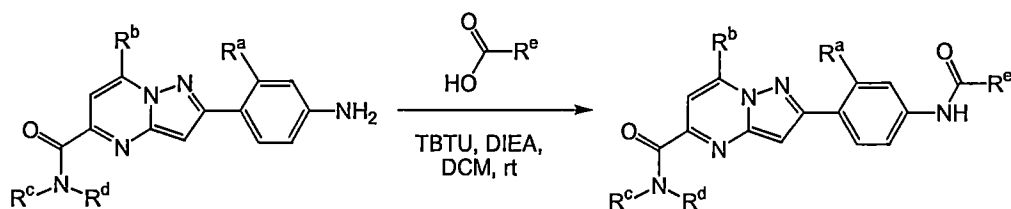
【0130】 根據以上程序製備以下中間體：



【0131】 中間體 (G49)：將中間體 (G45) (0.6 g, 1.52 mmol) 溶解於HCl cc (0.77 mL) 和AcOH (0.39 mL) 的混合物中。將溶液冷卻至0°C 並且滴加亞硝酸鈉 (0.13 g, 1.9 mmol) 在水 (2 mL) 中的溶液並攪拌。30分鐘後，在5°C下將該反應混合物滴加至CuCl (77 mg, 0.77 mmol) 在SO₂ 於AcOH (0.43 mL) 中的飽和溶液裡的懸浮液中。在10°C下將該反應混合物攪拌30分鐘，然後傾倒入水中。將反應混合物用EtOAc萃取。將有機層用飽和NaHCO₃水溶液進行洗滌，然後用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發以給出0.25 g的中間體 (G49)。

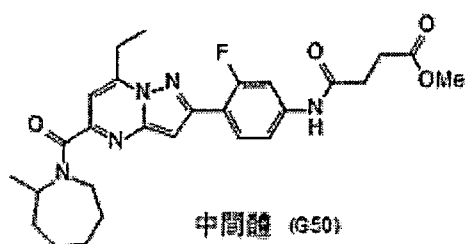


反應方案：

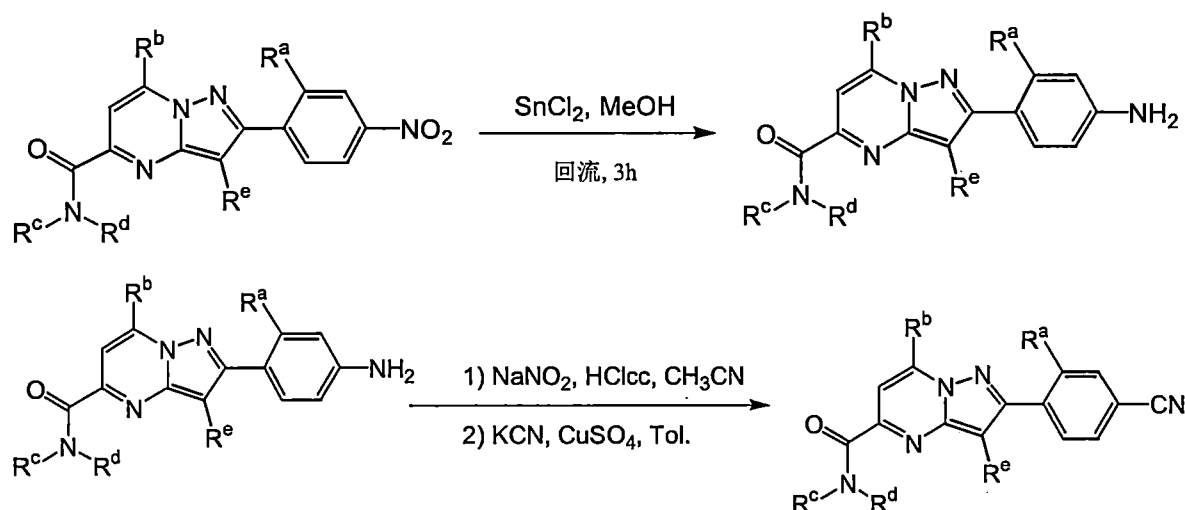


【0132】 中間體 (G50)：將TBTU (0.45 g, 1.39 mmol) 添加至中間體 (G45) (0.5 g, 1.26 mmol)、丁二酸1-甲酯 (0.19 g, 1.39 mmol) 以及 DIEA (0.3 mL, 1.9 mmol) 在DCM (10 mL) 中的混合物裡。將反應混合

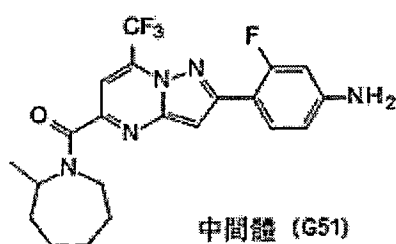
物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物傾倒入水中。將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法（矽膠，DCM）進行純化。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出500 mg（78%）的中間體（G50）。



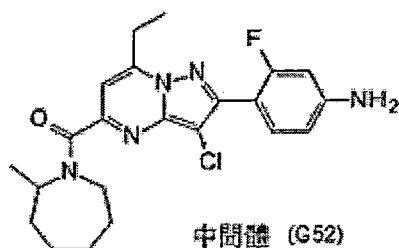
反應方案：



【0133】 中間體（G51）：將在MeOH中的中間體（G23）（0.35 g，0.75 mmol）和 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ （3eq.）在1滴HCl cc存在下在回流下加熱3小時。將溶劑進行蒸發，添加水並且將混合物用DCM萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並且在減壓下蒸發以給出0.3 g的中間體（G51）。

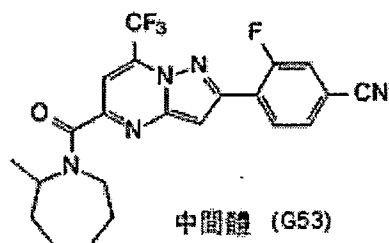


【0134】 中間體 (G52)：將 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (710 mg, 3.1 mmol) 添加至中間體 (G22) (0.47 g, 1.0 mmol) 在 MeOH (50 mL) 中的溶液裡。該反應混合物在回流下加熱2h，然後冷卻並蒸發。將 NaHCO_3 的飽和水溶液添加至殘留物並且將混合物進行萃取。將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發以給出0.5 g (99%) 的中間體 (G52)。

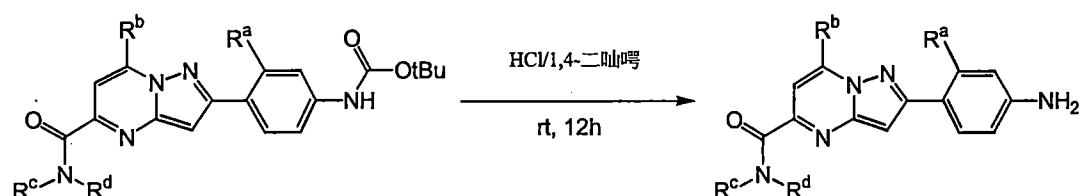


【0135】 中間體 (G53)：在 0°C 將在水 (3.5 mL) 中的亞硝酸鈉 (55 mg, 0.80 mol) 滴加至中間體 (G51) (0.3 g, 0.80 mol) 和 HCl cc (1 mL) 在水 (1 mL) 和 CH_3CN (17 mL) 中的懸浮液裡。在 0°C 下該反應混合物攪拌1 h直至固體溶解。然後，添加 Na_2CO_3 水溶液直至pH 6-7。同時地，在 0°C 下滴加 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.3 g, 1.2 mol) 在水 (3 mL) 中的溶液至 KCN (0.3 g, 4.6 mol) 在水 (3 mL) 中的溶液。然後添加甲苯 (12 mL) 並且將該反應混合物在 60°C 下加熱1小時。在 60°C 下經15分鐘將重氮鹽溶液滴加至這個氰化銅混合物。在 70°C 下將該反應混合物加熱1.5 h，允許冷卻至室溫，在 EtOAc 和水中分配。將水層用 EtOAc (x3) 萃取。將合併的有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。所得的固體藉由柱層析法進行純化 (矽膠， DCM/EtOAc

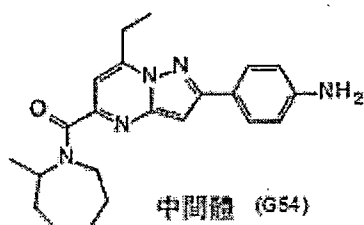
(5/1))。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出0.05 g (14%) 的中間體 (G53)。



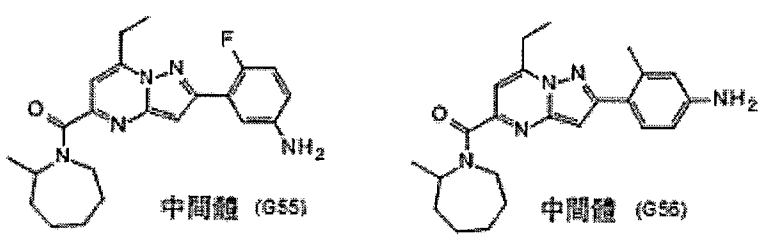
反應方案：



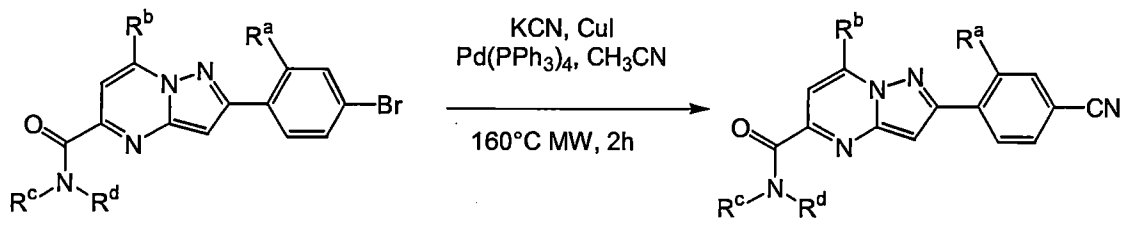
【0136】 中間體 (G54)：將HCl (3N在1,4-二吡啶中) (1.0 mL, 3.0 mol) 添加至中間體 (G24) (1.0 g, 2.0 mol) 在1,4-二吡啶 (5 mL) 中的攪拌的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌12小時。將溶劑進行蒸發並且將殘留物吸收於DCM和飽和的 Na_2CO_3 水溶液 (pH 7) 中。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在減壓下蒸發。將殘留物藉由柱層析法進行純化 (矽膠, DCM/EtOAc)。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出0.8 g的中間體 (G54)。



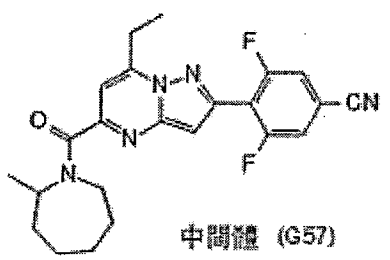
【0137】 根據以上程序製備以下中間體：



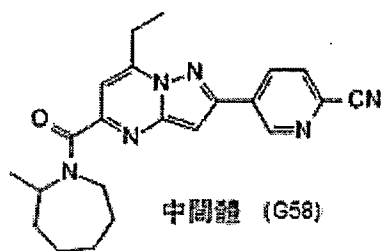
反應方案：



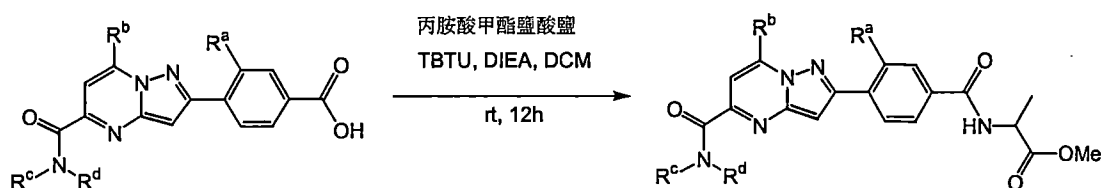
【0138】 中間體 (G57)：將Pd(PPh₃)₄ (77 mg, 0.07 mmol) 添加至中間體 (G27) (160 mg, 0.33 mmol)、KCN (87 mg, 1.34 mmol) 以及CuI (5 mg) 在無水CH₃CN (5 mL) 中的攪拌的溶液裡。在160°C下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波 (微波反應器引發者60 (Biotage® initiator60)) 將該反應混合物加熱2 h。將溶劑進行蒸發。將殘留物藉由柱層析法進行純化 (矽膠, DCM/EtOAc)。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出120 mg (86%) 的中間體 (G57)。



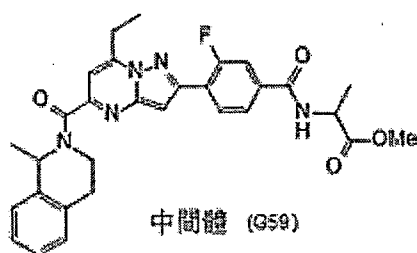
【0139】 根據以上程序製備以下中間體



反應方案：

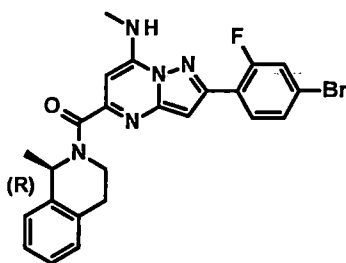


【0140】 中間體 (G59)：將TBTU (110 mg, 0.36 mmol) 添加至化合物(K1) (0.15 g, 0.33 mmol)、丙胺酸甲酯鹽酸鹽 (55 mg, 0.39 mmol) 以及DIEA (0.13 g, 0.1 mmol) 在DCM中的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌12小時。將混合物傾倒入水中並且用DCM萃取。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。將殘留物藉由柱層析法進行純化（矽膠，DCM/EtOAc (10/1)）。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出100 mg (32%) 的中間體 (G59)。



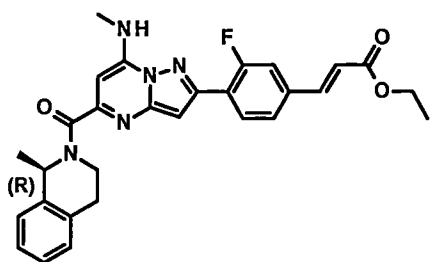
【0141】 中間體 (G60)：將中間體 (E36) (0.75 g, 1.86 mmol)、(R)-1,2,3,4-四氫-1-甲基異喹啉 (0.33 g, 2.23 mmol)、HATU (1.06 g, 2.79 mmol) 以及DIEA (0.9 mL, 5.58 mmol) 在DMF (10 mL) 中的混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物傾倒入水中，用EtOAc萃取兩次。將有機層用水洗

滌，然後用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法進行純化（矽膠，庚烷/ AcOEt 70/30）。收集純的級分並且蒸發至乾燥以給出455 mg (49%) 的中間體 (G60)。



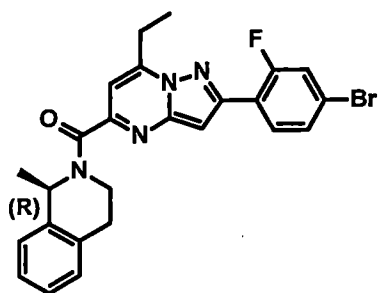
中間體 (G60)

【0142】 中間體 (G61)：將中間體 (G60) (0.45 g, 0.91 mmol)、丙烯酸乙酯 (0.6 mL, 0.59 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 mg, 0.091 mmol) 以及三-*o*-甲苯基膦 (55 mg, 0.18 mmol) 在 Et_3N (0.77 mL, 5.46 mmol) 和 CH_3CN (11 mL) 中的混合物在 120°C 下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波（微波反應器引發者60 (Biotage® initiator60)）加熱25分鐘。添加水和DCM並且在疏水玻璃料上將產物分離，將溶劑蒸發至乾燥。藉由柱層析法進行純化（矽膠，DCM/ MeOH ：99/1）。收集純的級分並且蒸發至乾燥。粗化合物從 Et_2O 中結晶出來，過濾並且在真空下乾燥以給出350 mg (75%) 的中間體 (G61)。



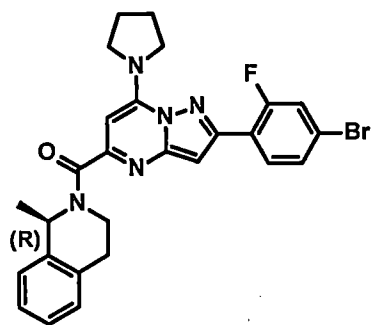
中間體 (G61)

【0143】 中間體 (G62)：在室溫下，將HATU (2.66 g, 7.01 mmol) 分批添加至中間體 (E1) (1.88 g, 4.67 mmol)、(R)-1,2,3,4-四氫-1-甲基異喹啉 (0.82 g, 5.6 mmol) 以及DIEA (2.45 mL, 14 mmol) 在DMF (20 mL) 中的混合物裡，然後將混合物攪拌過夜。將混合物傾倒入水中，濾出沈澱物，用水洗滌並且乾燥（真空， 50°C ）以給出2.15 g (93%) 的中間體 (G62)。



中間體 (G62)

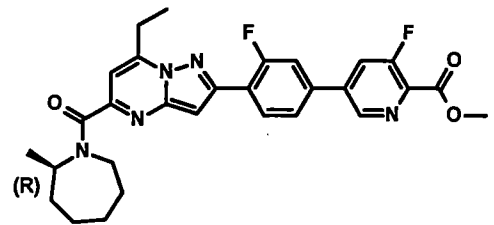
【0144】 中間體 (G63)：在室溫下將HATU (2.32 g, 6.09 mmol) 分批添加至中間體 (E45) (1.8 g, 4.06 mmol)、(R)-1,2,3,4-四氫-1-甲基-異喹啉 (0.72 g, 4.87 mmol) 以及DIEA (2.12 mL, 0.74 g/mL, 12.18 mmol) 在DMF (20 mL) 中的混合物 (稠的) 裡，然後將混合物攪拌過夜。將混合物逐滴地慢慢地傾倒入水中伴隨攪拌 (20分鐘)，濾出沈澱物並用水洗滌。固體溶解於DCM，用HCl 1 N和水洗滌，乾燥 (MgSO₄) 並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由快速層析用矽膠 (Grace Resolve[®] 40 g, 15-40 μm, DCM/MeOH 97/3) 進行純化。收集純的級分並且蒸發至乾燥以給出1.37 g的中間體 (G63)。



中間體 (G63)

【0145】 中間體 (G64)：將中間體 (G30) (0.32 g, 0.63 mmol) 和甲基5-溴-3-氟吡啶甲酸酯CAS[1211538-72-5] (222 mg, 0.9 mmol) 在K₂CO₃ 2 M (0.63 mL, 1.264 mmol) 和Me-THF (4 mL) 溶液中的溶液用氮進行脫氣 10 min。添加PdCl₂(dppf) DCM (52 mg, 0.06 mmol) 並且將所得的混合物在100°C下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波 (微波反應器引發者60 (Biotage[®] initiator60)) 加熱20分鐘。將混合物傾倒入水和EtOAc

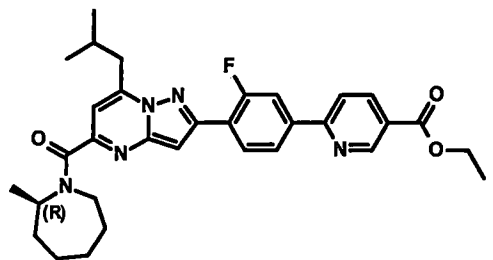
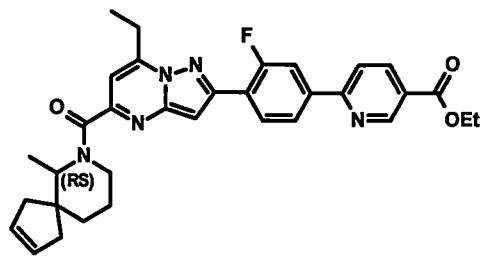
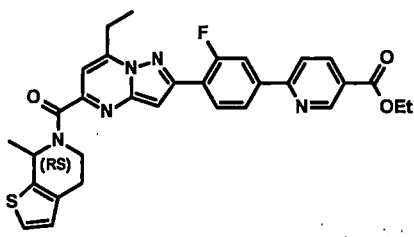
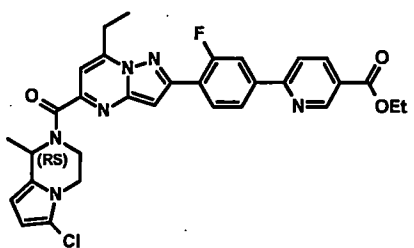
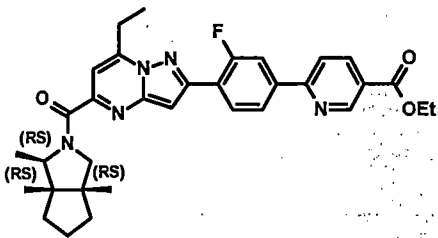
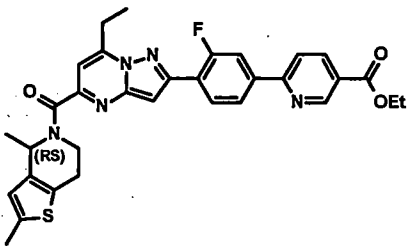
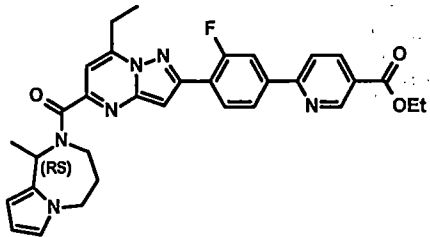
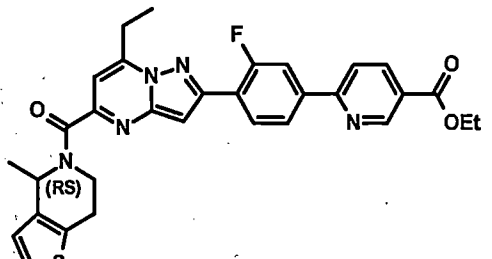
中，將混合物通過短墊矽藻土[®]進行過濾，將有機層分離，用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥並蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法進行純化（矽膠，庚烷 /EtOAc 60/40）。收集純的級分並且蒸發至乾燥以給出 180 mg（53%）的中間體（G64）。



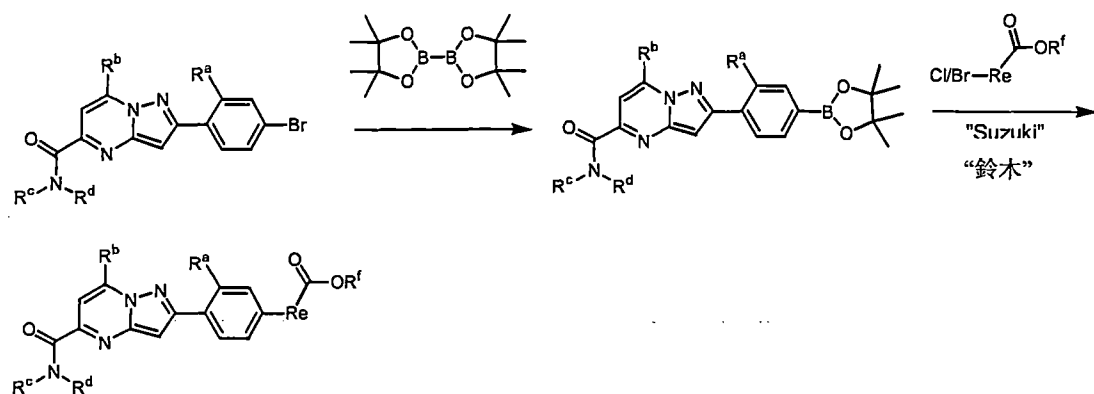
中間體（G64）

【0146】 根據以上程序製備以下中間體

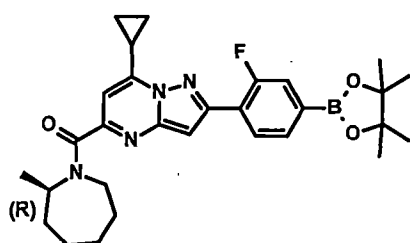
中間體（G65）	中間體（G74）
中間體（G75）	中間體（G68）
中間體（G96）	中間體（G97）

	
中間體 (G135)	中間體 (G172)
	
中間體 (G236)	中間體 (G239)
	
中間體 (G242)	中間體 (G245)
	
中間體 (G248)	中間體 (G249)

反應方案：



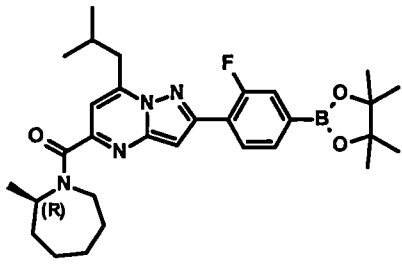
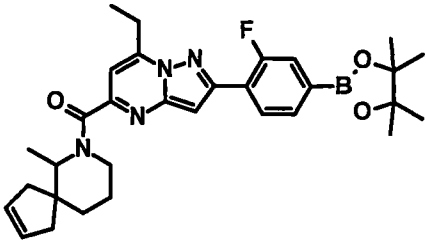
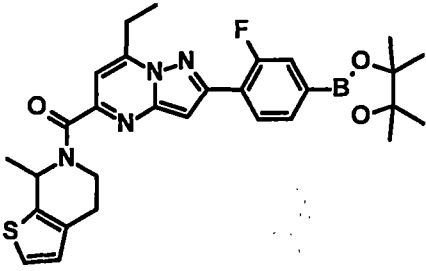
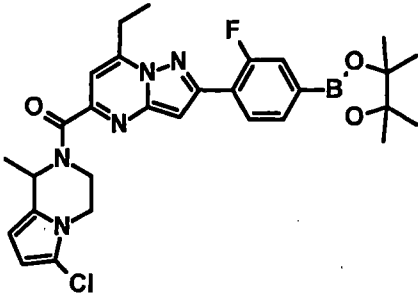
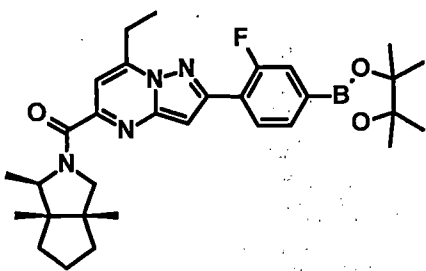
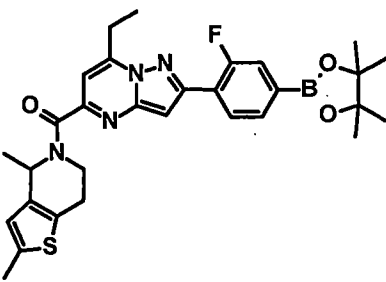
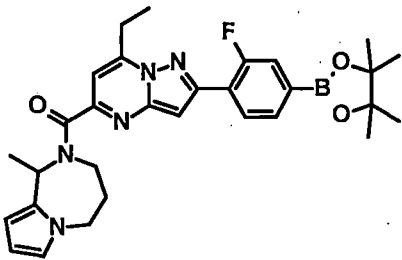
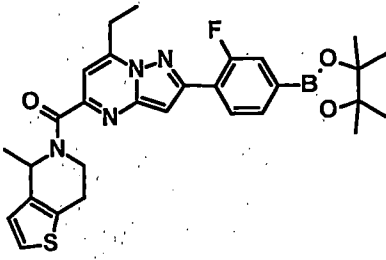
【0147】 中間體 (G67)：將中間體 (G66) (0.73 g, 1.55 mmol)、雙(戊醯)二硼(0.59 g, 2.32 mmol)以及KOAc(0.45 g, 4.6 mmol)在Me-THF(10 mL)中的混合物用N₂流淨化10分鐘然後添加PdCl₂(dppf)DCM(0.13 g, 0.16 mmol)。將所得的混合物在100°C下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波(微波反應器引發者60(Biotage® initiator60))加熱20分鐘。將混合物傾倒入水和DCM中，將有機層分離(疏水玻璃料)並且蒸發至乾燥。藉由柱層析法(矽膠，庚烷/EtOAc 60/40)進行純化。收集純的級分並且蒸發至乾燥以給出620 mg (77%)的中間體 (G67)。



中間體 (G67)

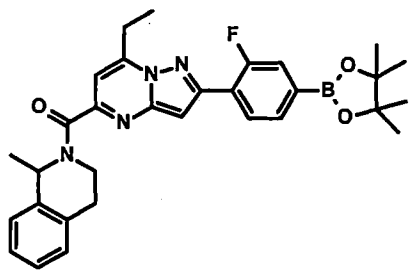
【0148】 根據針對中間體 (G67)描述的程序製備以下中間體。

中間體 (G94)	中間體 (G95)

	
中間體 (G134)	中間體 (G174)
	
中間體 (G235)	中間體 (G238)
	
中間體 (G241)	中間體 (G244)
	
中間體 (G247)	中間體 (G250)

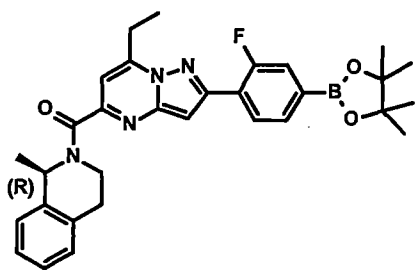
【0149】 中間體 (G69)：將中間體 (G20) (1 g, 2 mmol)、雙(戊醯)二硼(0.77 g, 3.04 mmol)以及KOAc(0.60 g, 6.08 mmol)在DME(10mL)中的混合物用N₂流淨化10分鐘然後添加PdCl₂(dppf)DCM (0.166 g, 0.2 mmol)。將所得的混合物在100°C下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一

模式的微波（微波反應器引發者60（Biotage® initiator60））加熱20分鐘。將混合物傾倒入水和DCM中，將有機層分離（疏水玻璃料）並且蒸發至乾燥。將殘留物從EtOH結晶出來，濾出，用EtOH洗滌並且乾燥（真空，60°C）以給出1.08g（99%）的中間體（G69）。



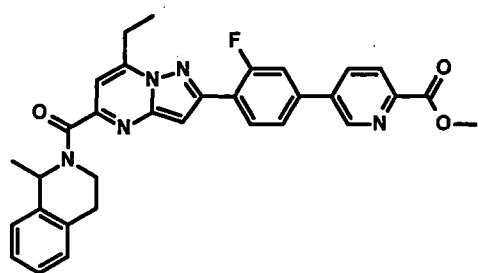
中間體（G69）

【0150】 根據以上程序製備以下中間體。



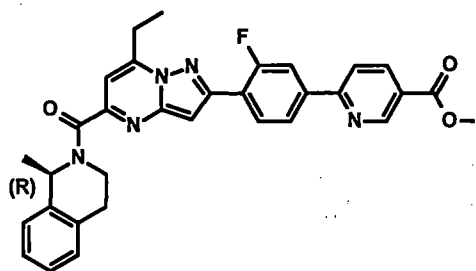
中間體（G70）

【0151】 中間體（G71）：將中間體（G69）（0.2 g，0.37 mmol）和5-溴-2-吡啶甲酸甲酯CAS[29682-15-3]（0.12 g，0.55 mmol）在K₂CO₃ aq.（0.56 mL，2 M，1.11 mmol）和DME（2 mL）中的溶液用氮進行脫氣10分鐘。添加PdCl₂(dppf)DCM（0.030 g，0.037 mmol）並且將混合物在120°C下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波（微波反應器引發者60（Biotage® initiator60））加熱20分鐘。將混合物傾倒入水和DCM/MeOH（9/1）中，將有機層分離（疏水玻璃料）並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由快速層析（矽膠，從庚烷/EtOAc 80/20至庚烷/EtOAc 60/40）進行純化。收集純的級分並且蒸發至乾燥以給出0.085g（42%）的中間體（G71）。



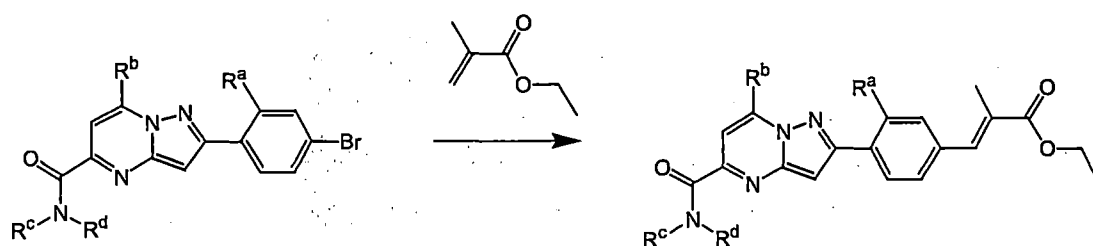
中間體 (G71)

【0152】 根據以上程序製備以下中間體。



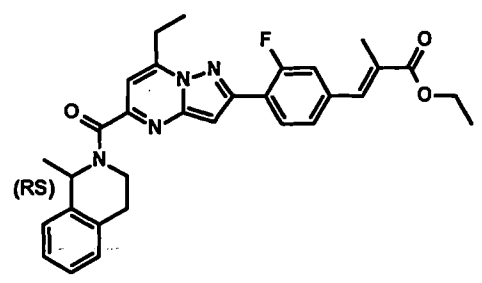
中間體 (G72)

反應方案：



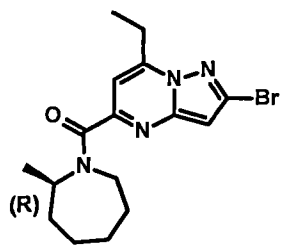
【0153】 中間體 (G73)：將中間體 (G20) (0.35 g, 0.71 mmol) 和四丁基溴化鉍 (0.023 g, 0.071 mmol) 在DMA (3.5 mL) 中的溶液用N₂淨化10分鐘，然後添加N-環己基-N-甲基-環己胺 (0.226 mL, 1.06 mmol)、2-甲基-2-丙烯酸甲酯 (0.429 mL, 3.55 mmol) 以及二氯雙[三(鄰甲苯基)膦]-鈣 CAS[40691-33-6] (0.028 g, 0.036 mmol)。將混合物在120°C下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波 (微波反應器引發者60 (Biotage[®] initiator60)) 加熱20分鐘。將混合物傾倒入水中，用EtOAc萃取，將有機層分離，用水洗滌然後用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並且蒸發至乾燥 (0.74 g)。將殘留物藉由柱層析法 (矽膠，從庚烷/EtOAc 80/20至庚烷/EtOAc 70/30) 進行純化。收集純的級分並且蒸發至乾燥以給出2種異構物的混合物。將該殘留物藉由非手性SFC (固定相：Lux cellulose[®] 4 5μm 250*21.2mm，流動

相：60% CO₂，40% EtOH）進行純化以給出0.19g（51%）的中間體（G73）。



中間體（G73）

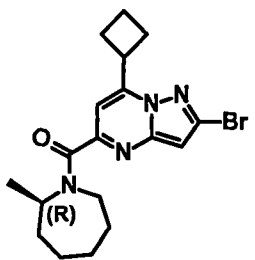
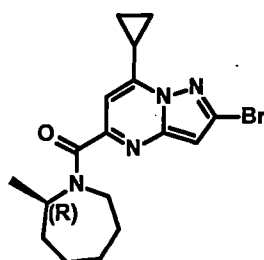
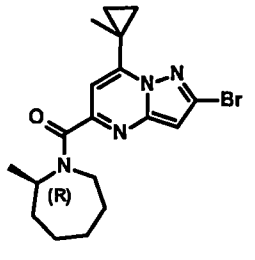
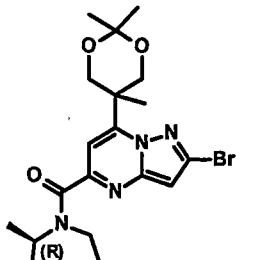
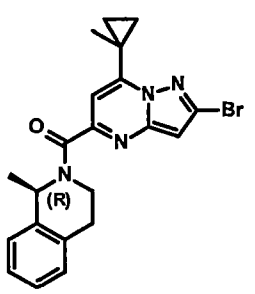
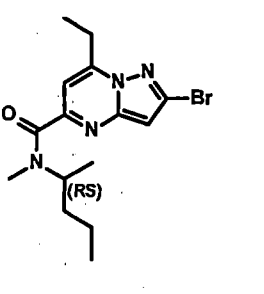
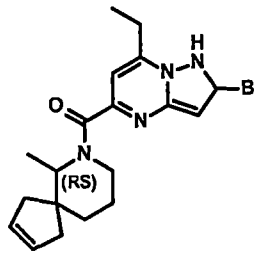
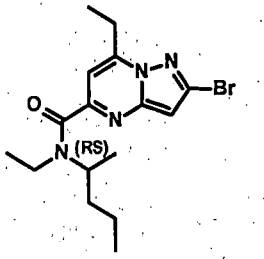
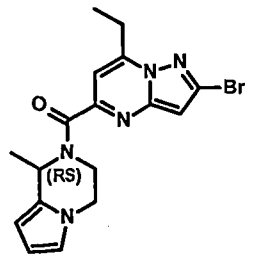
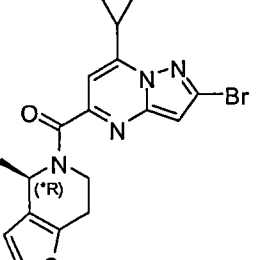
【0154】 中間體（G76）：將中間體(E47)（18.7 g，60.7 mmol）、1*H*-吡啶因，六氫-2-甲基-，鹽酸鹽，(2*R*) CAS[331994-00-4]（10.0 g；66.8 mmol）、HATU（30.0 g；78.9 mmol）以及DIEA（32 mL；186 mmol）在DMF（350 mL）中的混合物在室溫下攪拌20小時。將該反應混合物用AcOEt稀釋，用飽和NaHCO₃水溶液洗滌（兩次），鹽水洗滌（三次），經MgSO₄乾燥並且在真空中蒸發以給出棕色油。將棕色油藉由柱層析法進行純化（矽膠從庚烷/EtOAc 90/10至50/50）。收集純的級分並且蒸發以給出21.9 g（99%）呈黃色膠質的中間體（G76）。

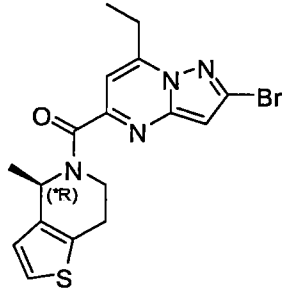
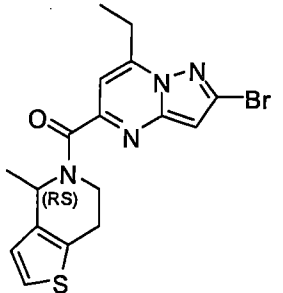
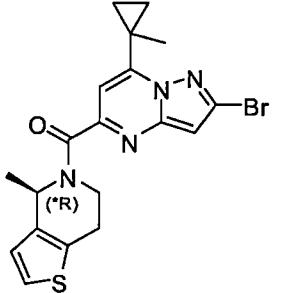
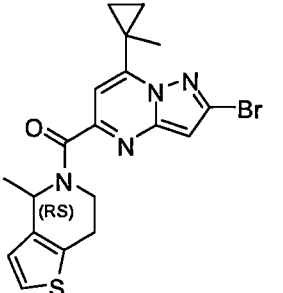
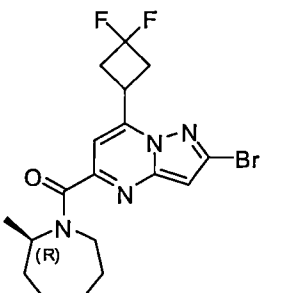


中間體（G76）

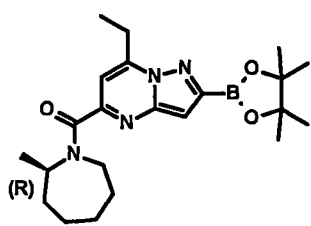
【0155】 以下的中間體根據以上程序製備。

中間體（G83）	中間體（G86）

	
中間體 (G120)	中間體 (G121)
	
中間體 (G158)	中間體 (G161)
	
中間體 (G176)	中間體 (G198)
	
中間體 (G203)	中間體 (G215)
	

中間體 (G252)	中間體 (G257)
	
中間體 (G258)	中間體 (G259)
	
中間體 (G260)	中間體 (G261)
	
中間體 (G301)	

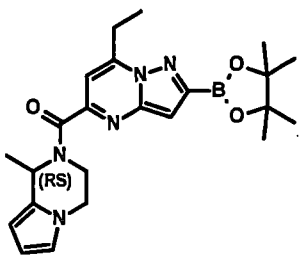
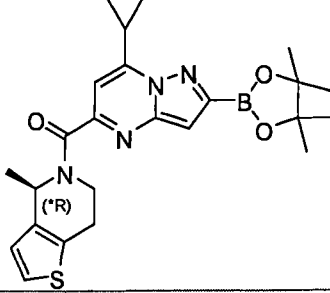
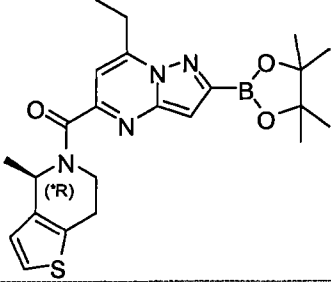
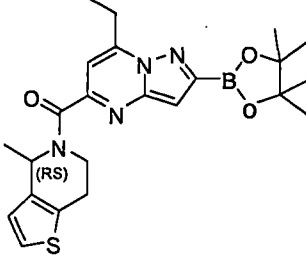
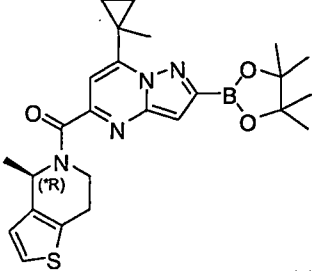
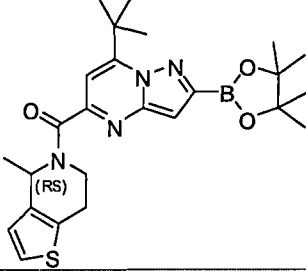
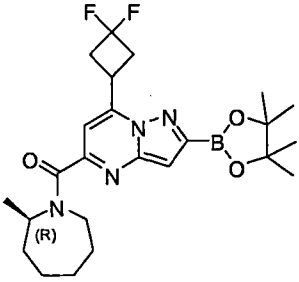
【0156】 中間體 (G77)：在N₂下，在舒倫克管中，將雙（戊醯）二硼（4.12 g，16.2 mmol）和KOAc（2.66 g，27.0 mmol）添加至中間體(G76)（4.94 g，13.5 mmol）在1,4-二吡啶（56 mL）中的溶液裡。將溶液用氮淨化並且用PdCl₂(dppf)（1.11 g，1.35 mmol）填充。將所得溶液再次用N₂淨化並且在100°C下攪拌4小時然後冷卻。添加EtOAc。將有機層用水和鹽水（兩次）洗滌，經MgSO₄乾燥並且濃縮以給出8.14 g（定量）呈棕色油的中間體 (G77)。將該產物不進行進一步純化而用於下一步驟中。



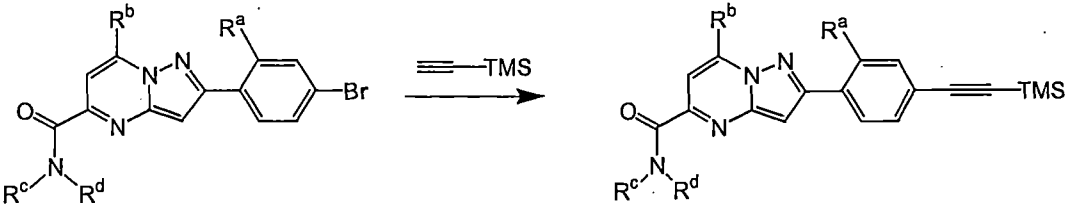
中間體 (G77)

【0157】 以下的中間體根據以上程序製備。

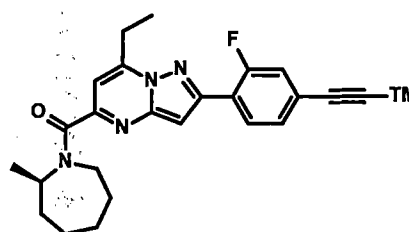
中間體 (G84)	中間體 (G122)
中間體 (G123)	中間體 (G159)
中間體 (G175)	中間體 (199)
中間體 (G202)	中間體 (G216)

	
中間體 (G253)	中間體 (G267)
	
中間體 (G268)	中間體 (G269)
	
中間體 (G270)	中間體 (G271)
	
中間體 (G302)	

反應方案：

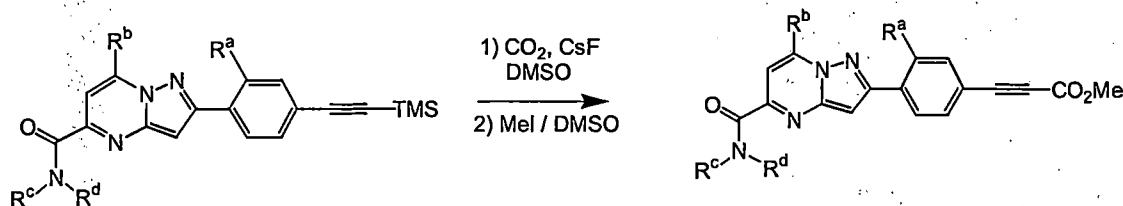


【0158】 中間體 (G78)：在舒倫克管中，在室溫下向中間體(G1) (1.0 g ; 2.2 mmol) 、CuI (41 mg ; 0.22 mmol) 以及Et₃N (1.2 mL ; 8.8 mmol) 在 Me-THF (20 mL) 中的脫氣混合物裡添加三甲基矽基乙炔 CAS[1066-54-2] (1.2 mL ; 8.7 mmol) 然後添加PdCl₂(PPh₃)₂ (76 mg ; 0.11 mmol) 。所得的混合物在100°C下攪拌16小時然後冷卻。將混合物經矽藻土[®]進行過濾。將水和EtOAc添加至濾液中。將各層分離並且將水層用EtOAc萃取 (一次) 。將合併的有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中除去溶劑。將殘留物藉由柱層析法進行純化 (矽膠從庚烷/EtOAc 100/0至40/60) 。收集純的級分並且蒸發以給出791 mg (76%) 的中間體 (G78) 。



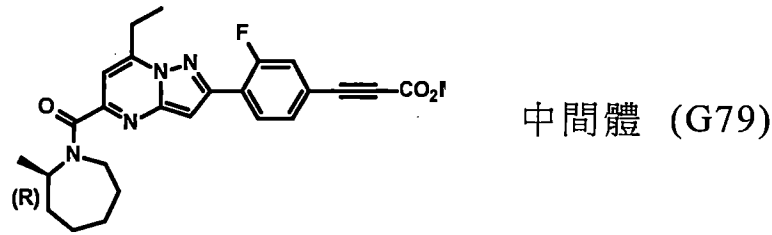
中間體 (G78)

反應方案：

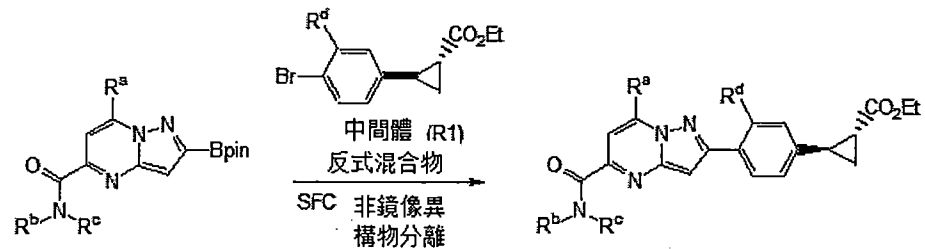


【0159】 中間體 (G79)：將CO₂在氟化銫 (472 mg ; 3.11 mmol) 於 DMSO (20 mL) 中的混合物裡鼓泡5分鐘然後添加在DMSO (20 mL) 中的中間體 (G78) (741 mg ; 1.55 mmol) 。CO₂鼓泡持續2小時。CO₂鼓泡停止然後添加碘甲烷 (145 μL ; 2.33 mmol) 並且將混合物在室溫下攪拌4小時。將混合物傾倒入水中並且將產物用EtOAc萃取 (兩次) 。將合併的有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中除去溶劑。將殘留物藉由柱層析法進行純化 (矽膠，從庚烷/EtOAc 100/0至60/40) 。收集好的級分並蒸

發以給出449 mg (62%) 的中間體 (G79)。



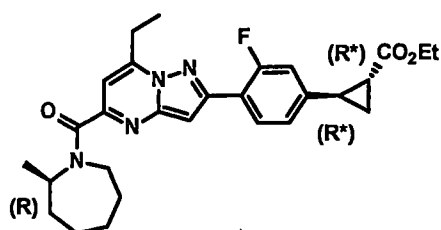
反應方案：



【0160】 中間體 (G80)：在密封管中，將中間體 (G77) (490 mg ; 0.81 mmol ; 68%)、中間體 (R1) (232 mg ; 0.808 mmol) 以及 K_3PO_4 (515 mg ; 2.42 mmol) 在二𫞟𫞟 (9.1 mL) 和 H_2O (1.4 mL) 中的溶液用 N_2 淨化。添加 $PdCl_2(dtbpf)$ (53 mg ; 81 μ mol) ,將混合物再次用 N_2 淨化並且在 $80^\circ C$ 下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波 (微波反應器引發者60 (Biotage[®] initiator60)) 加熱30分鐘。將混合物傾倒入DCM中，用水洗滌 (兩次)，用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且在真空中蒸發。將殘留物藉由柱層析法進行純化 (矽膠，從庚烷/EtOAc 100/0至60/40)。收集純的級分並且蒸發以給出0.21 g的2種非鏡像異構物的混合物。

【0161】 將2種非鏡像異構物的混合物藉由手性SFC (固定相：Chiralcel[®] OJ-H 5 μ m 250 x 20 mm，流動相：90% CO_2 ，10% MeOH) 進行純化。收集純的級分以給出79 mg的中間體 (G80) (R^* , R^*) (第一非鏡像

異構物) 和87 mg的中間體 (G80') (S*, S*) (第二非鏡像異構物)。



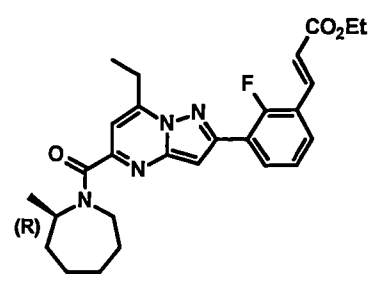
中間體 (G80)

【0162】 根據以上程序製備以下中間體：

中間體 (G128)	中間體 (G130)
中間體 (G171)	中間體 (G194)

【0163】 中間體 (G81): 在密封管中, 將中間體 (G77) (444 mg; 1.08 mmol)、乙基(E)-3-(3-溴-2-氟-苯基)丙-2-烯酸酯 (245 mg; 0.897 mmol) 以及K₃PO₄ (571 mg; 2.69 mmol) 在1,4-二吡啶 (8.9 mL) 以及H₂O (1.3 mL) 中的溶液用N₂淨化。添加PdCl₂(dtbpf) (58 mg; 90 μmol), 將混合物再次用N₂淨化並且在80°C下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波 (微波反應器引發者60 (Biotage® initiator60)) 加熱30分鐘。將混合物傾倒入DCM, 用水洗滌 (兩次), 用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾並且在真空中蒸發以給出棕色固體, 藉由柱層析法進行純化 (矽膠, 從DCM/EtOAc 100/0至95/5)。收集純的級分並且蒸發以給出223 mg (52%) 的中間體

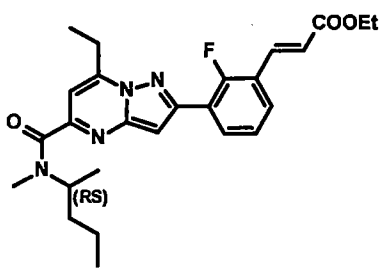
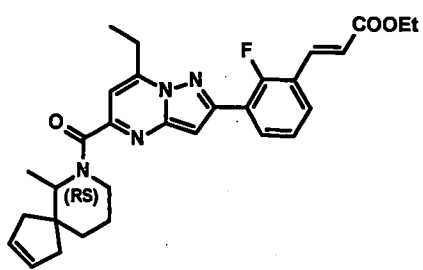
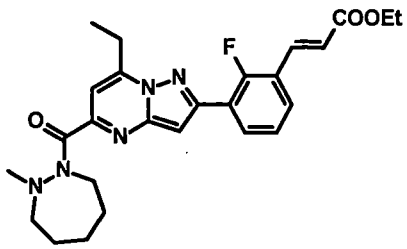
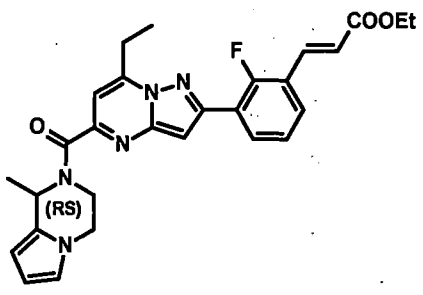
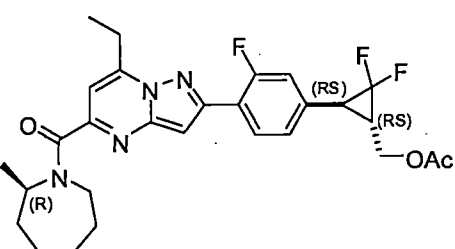
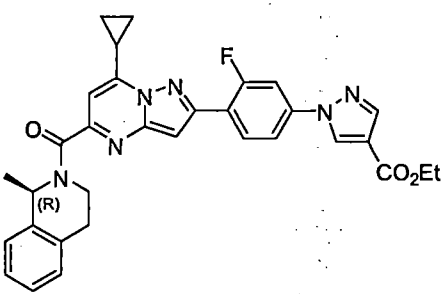
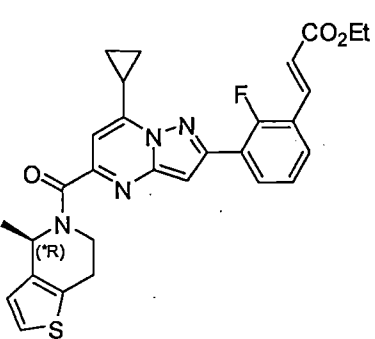
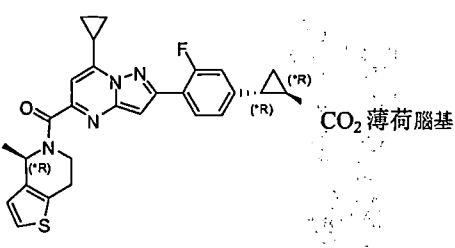
(G81)。

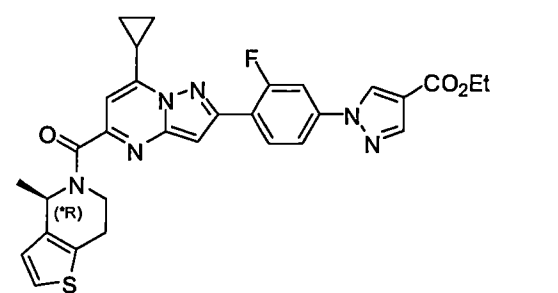
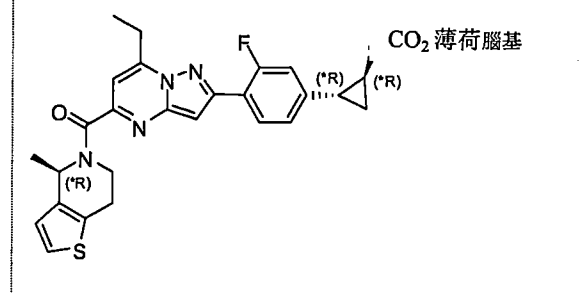
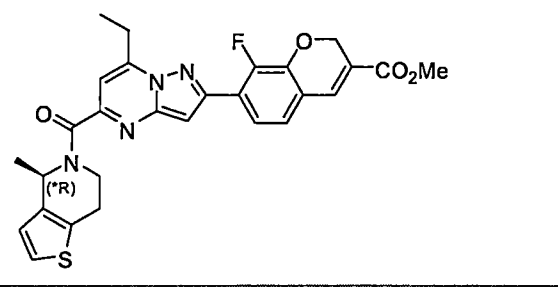
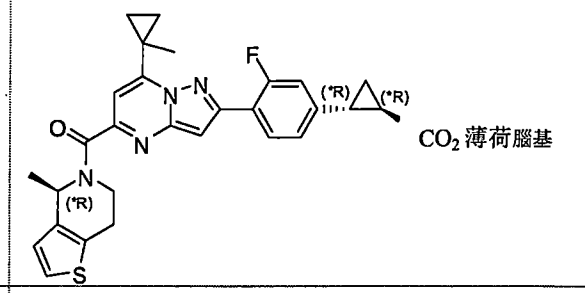
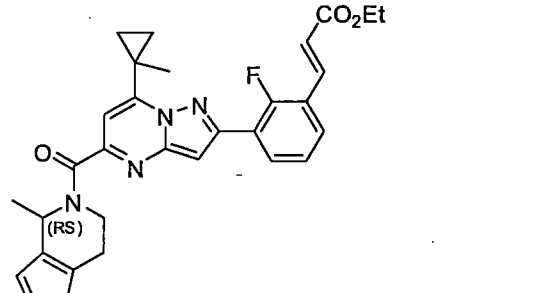
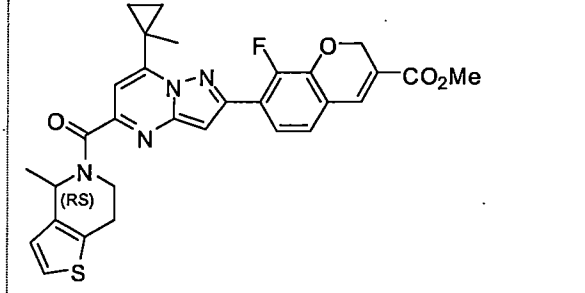
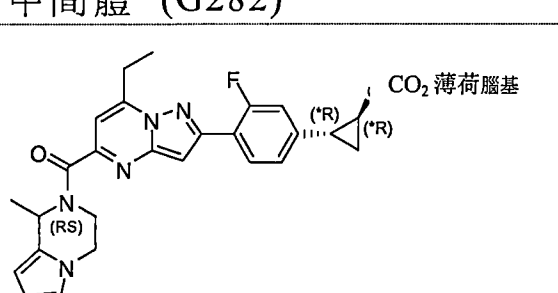
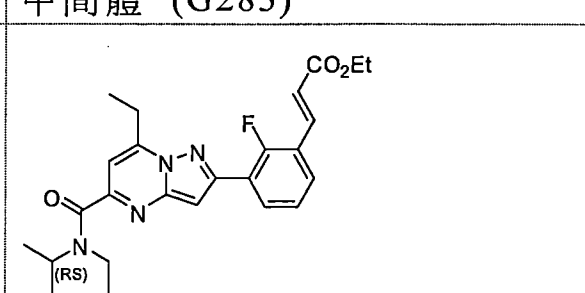
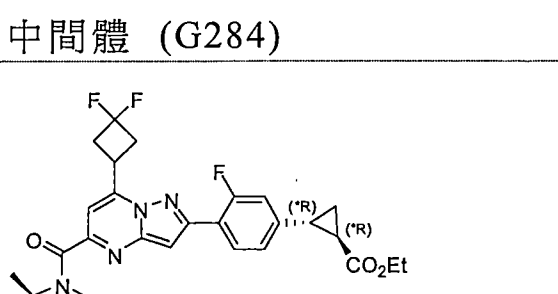
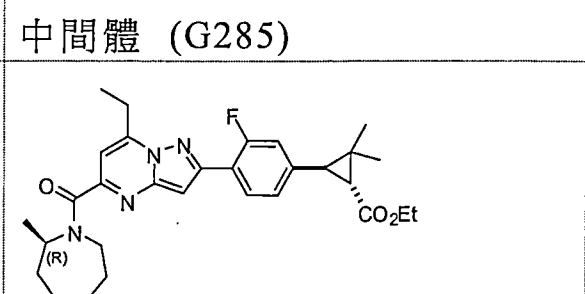


中間體 (G81)

【0164】 根據以上程序製備以下中間體：

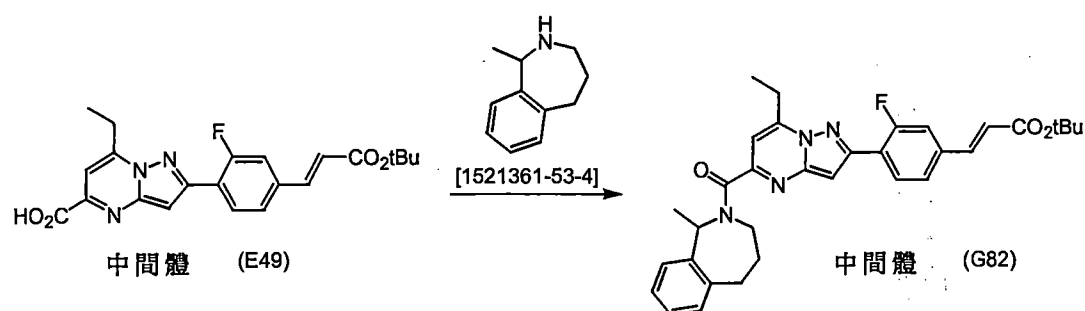
中間體 (G85)	中間體 (G151)
中間體 (G154)	中間體 (G157)
中間體 (G165)	中間體 (G166)

中間體 (G167)	中間體 (G188)
	
中間體 (G200)	中間體 (G201)
	
中間體 (G210)	中間體 (G255)
	
中間體 (G274)	中間體 (G275)
	
中間體 (G276)	中間體 (G277)

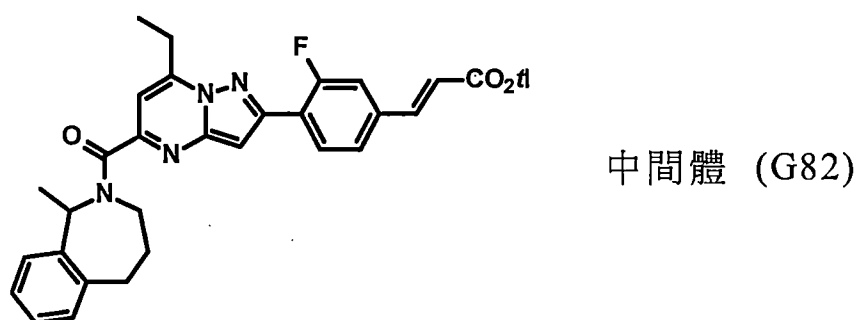
	
中間體 (G278)	中間體 (G279)
	
中間體 (G280)	中間體 (G281)
	
中間體 (G282)	中間體 (G283)
	
中間體 (G284)	中間體 (G285)
	

中間體 (G304)	中間體 (G305)

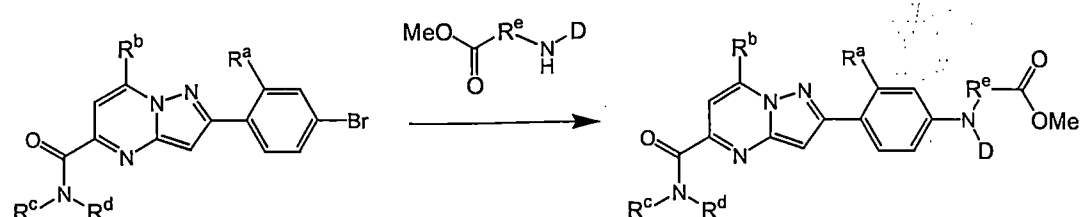
反應方案：



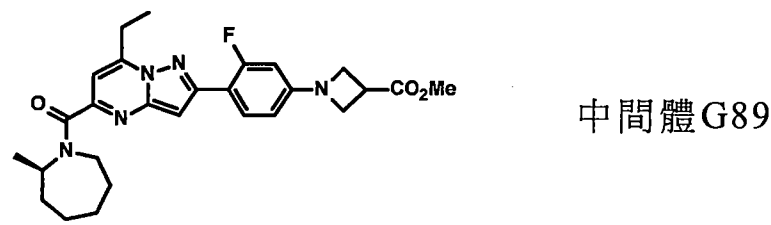
【0165】 中間體 (G82)：將DIEA (0.250 mL ; 1.44 mmol) 然後HATU (0.328 g ; 0.863 mmol) 添加至中間體E49 (0.300 g ; 0.719 mmol) 和2,3,4,5-四氫-1-甲基-1*H*-2-苯並氮雜卓CAS[1521361-53-4] (0.139 g , 0.863 mmol) 在DMF (3 mL) 中的混合物裡並且將所得的混合物在室溫下攪拌15小時，然後滴加至攪拌的水 (20 mL) 中。藉由在玻璃料上過濾收集所得的沈澱物，然後吸收於DCM (50 mL) 中，用HCl 1M (2 x 10 mL) 和鹽水 (10 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將粗棕色固體藉由柱層析法 (矽膠：從DCM/EtOAc 100/0至99/1至98/2) 進行純化。收集純的級分並且蒸發以給出250 mg (63%) 呈微黃色固體的中間體 (G82)。



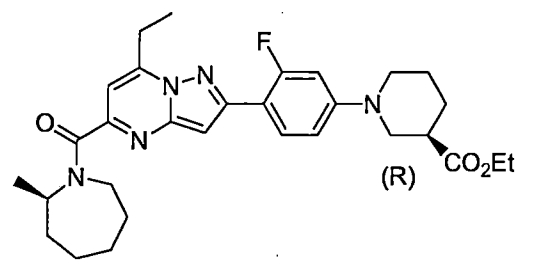
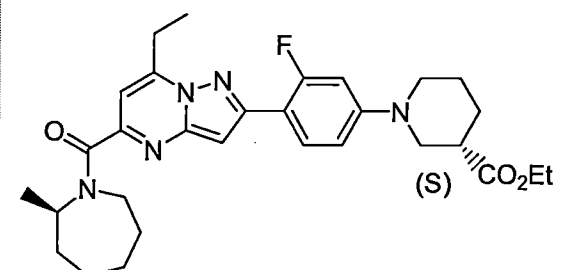
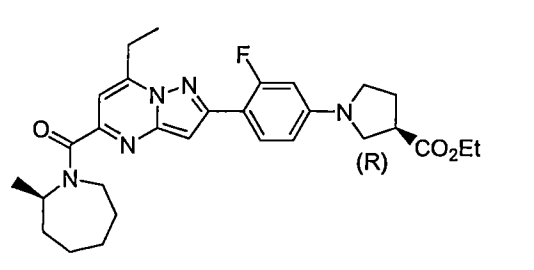
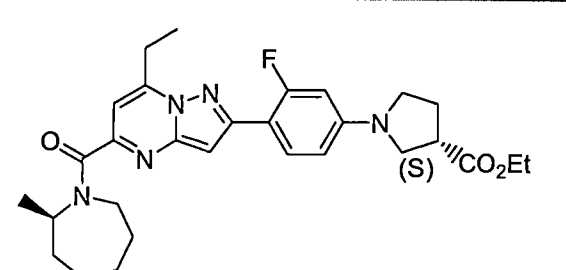
反應方案：



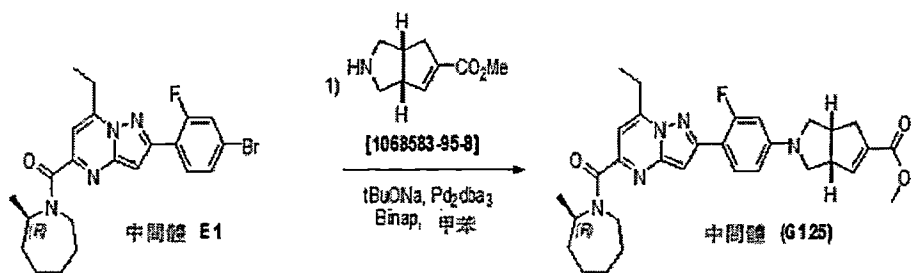
【0166】 中間體 (G89)：在室溫下，向中間體 (G1) (473 mg，1.03 mmol)、氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯鹽酸鹽 (188 mg，1.24 mmol) 以及Cs₂CO₃ (1.0 g，3.1 mmol) 在1,4-二吡啶 (19 mL) 中的脫氣混合物中順序地添加 X-Phos (44 mg；93 μmol) 然後Pd₂(dba)₃ (38 mg；41 μmol)。將所得的混合物在100°C下攪拌4小時然後冷卻。添加水並且將混合物用EtOAc萃取 (兩次)。將合併的有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中除去溶劑以給出0.51 g粗產物，藉由柱層析法 (矽膠，從庚烷/EtOAc 80/20至 40/60) 將其進行純化。收集純的級分並且蒸發以給出0.407g (80%) 的中間體 (Q1)。



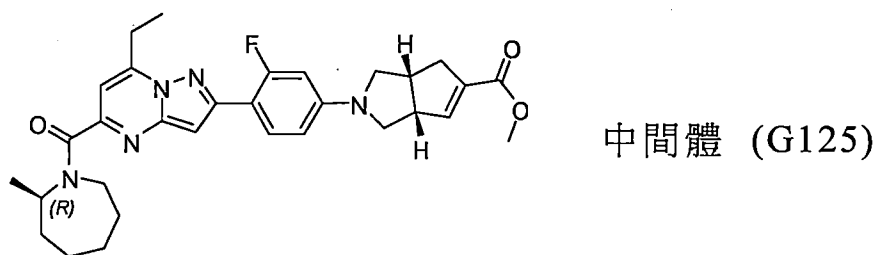
【0167】 以下的中間體根據以上程序製備。

	
中間體 (G108)	中間體 (G109)
	
中間體 (G110)	中間體 (G111)

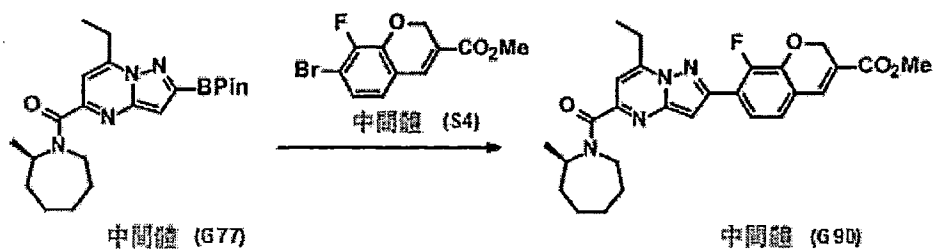
中間體 (G124)	中間體 (G137)
中間體 (G139)	中間體 (G190)
中間體 (G197)	中間體 (G214)
中間體 (G226)	中間體 (G289)
中間體 (G290)	中間體 (G291)



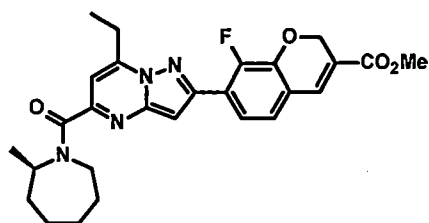
【0168】 將中間體E1 (0.500 g, 1.09 mmol)、[1068583-95-8] (0.266 g, 1.31 mmol)、^tBuONa (0.314 g, 3.27 mmol)、Pd₂dba₃ (0.0498 g, 0.0544 mmol) 以及Binap (0.0678 g, 0.109 mmol) 在甲苯 (10 mL) 中的混合物在 μ W照射 (Biotage[®]) 下在 90°C 下攪拌 0.5 h。將該反應混合物用 EtOAc (100 mL) 稀釋，用水 (100 mL) 和鹽水 (100 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將殘留物藉由製備型 LC 用矽膠 (不規則 SiOH, 40-63 μ m, Fluka[®], 流動相梯度：從 DCM/EtOAc 100/0 至 95/5) 進行純化。收集各產物級分並且將溶劑進行蒸發。將固體藉由製備型 LC (不規則 SiOH, 40-63 μ m, Fluka[®], 流動相梯度：從環己烷/EtOAc 80/20 至 70/30) 再次純化。收集個產物級分並且將溶劑進行蒸發以給出 0.245 g (21%) 呈淡黃色固體的酯中間體。



反應方案：

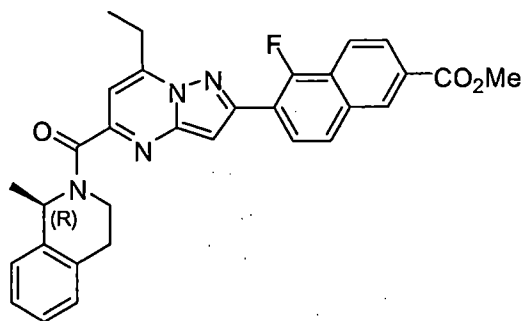


【0169】 中間體 (G90): 在密封管中, 將中間體 (G77) (738 mg; 1.09 mmol)、中間體 (S4) (388 mg; 1.22 mmol) 以及 K_3PO_4 (775 mg; 3.65 mmol) 在 1,4-二𫞰𫞰 (13 mL) 和水 (2 mL) 中的溶液用 N_2 進行淨化。添加 $PdCl_2(dtbpf)$ (80 mg; 123 μ mol), 將混合物再次用 N_2 淨化並且在 $80^\circ C$ 下使用功率輸出範圍從 0 至 400 W 的單一模式的微波 (微波反應器引發者 60 (Biotage® initiator 60)) 加熱 30 分鐘。添加 EtOAc 和水。將各層分離並且將有機層進行用鹽水洗滌, 經 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾並且濃縮以給出粗產物, 將其藉由柱層析法 (矽膠, 從庚烷/EtOAc 80/20 至 40/60) 進行純化。收集純的級分並且蒸發以給出 412 mg (74%) 呈米黃色固體的中間體 (G90)。

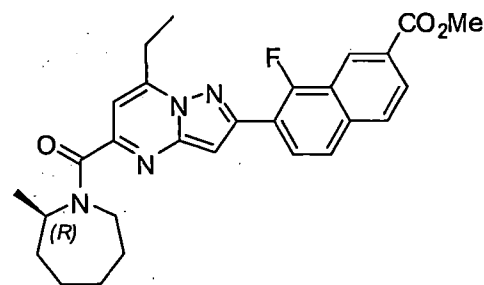


中間體 (G90)

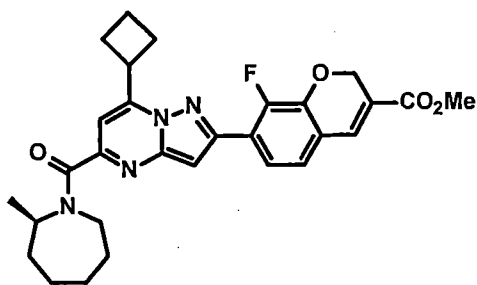
【0170】 根據以上程序製備以下中間體：



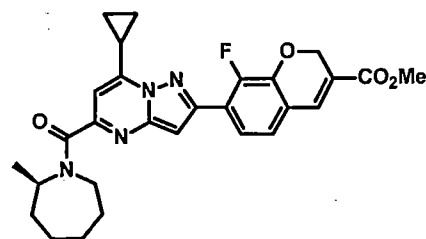
中間體 (G98)



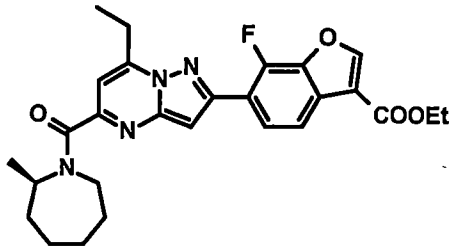
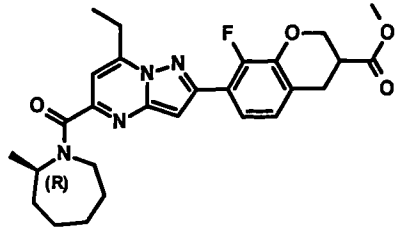
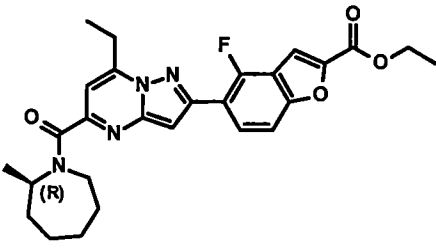
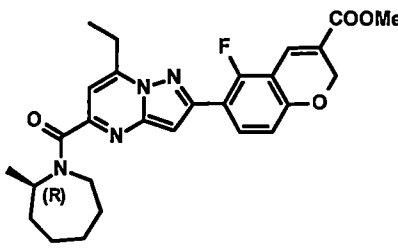
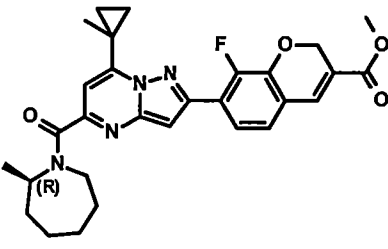
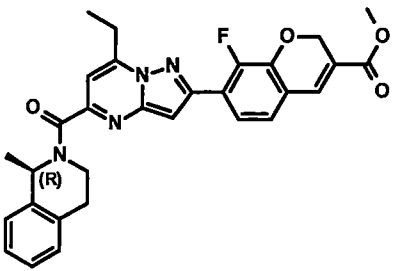
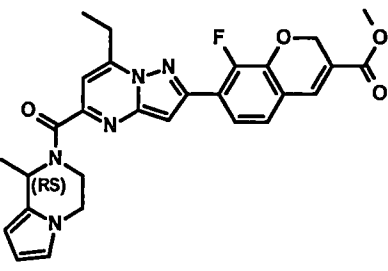
中間體 (G105)



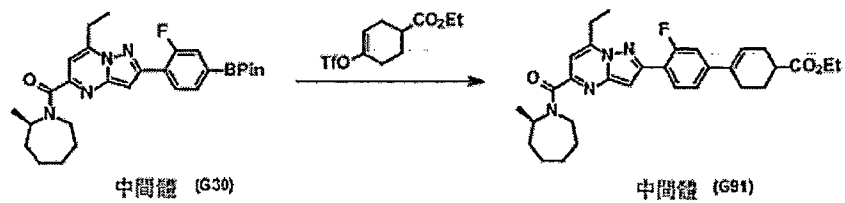
中間體 (G126)



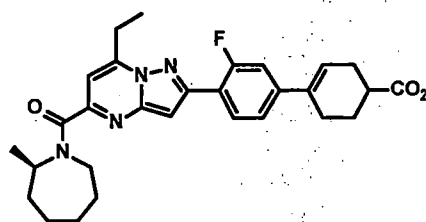
中間體 (G127)

	
中間體 (G129)	中間體 (G143)
	
中間體 (G150)	中間體 (G158)
	
中間體 (G193)	中間體 (G225)
	
中間體 (G254)	

反應方案：

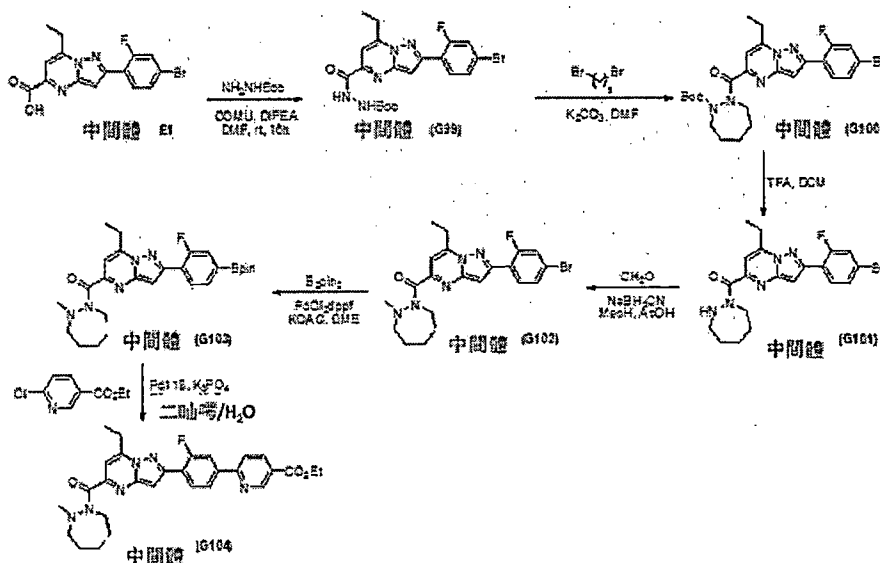


【0171】 中間體 (G91)：將中間體 (G30) (400 mg ; 0.79 mmol)、4-((三氟-甲烷磺醯基) 氧基)-3-環己烯-1-甲酸乙酯 (239 mg ; 0.79 mmol) 以及 K_3PO_4 (503 mg ; 2.37 mmol) 在1,4-二𫏇𫏇 (11 mL) 和 H_2O (3.3 mL) 中的溶液藉由鼓泡10分鐘的 N_2 淨化，之後添加 $PdCl_2(dtbpf)$ (51 mg ; 78.9 μmol)。將所得的混合物藉由鼓泡 N_2 淨化，然後在 $80^\circ C$ 下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波 (微波反應器引發者60 (Biotage® initiator60)) 加熱30分鐘。將粗產物傾倒入DCM，用水洗滌 (兩次)，用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且在真空中蒸發。將殘留物藉由柱層析法 (矽膠，從DCM/EtOAc 100 : 0至90 : 10) 進行純化。將包含產物的級分合併並且除去溶劑以給出252 mg (60%) 呈棕色油的並且呈2種非鏡像異構物的混合物的中間體 (G91)。

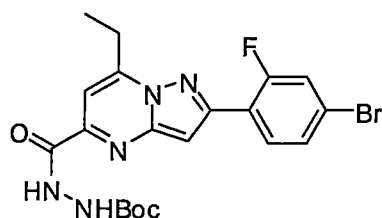


中間體 (G91)

反應方案：



【0172】 中間體 (G99)：向中間體E1 (500 mg ; 1.24 mmol)、*t*-丁基肼基甲酸酯 (328 mg ; 2.49 mmol) 以及DIEA (0.64 mL ; 3.7 mmol) 在DMF (20 mL) 中的混合物中添加COMU (798 mg ; 1.86 mmol) 並且將所得的混合物在室溫下機械攪拌16 h。添加水並且將產物用EtOAc萃取 (兩次)。將合併的有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中除去溶劑。將殘留物藉由製備型LC (規則SiOH, 30 μ m, 40 g interchim[®], 液體載入 (DCM/庚烷)，流動相梯度：從庚烷/EtOAc 100/0至40/60) 進行純化以給出339 mg (57%) 的中間體 (G99)。



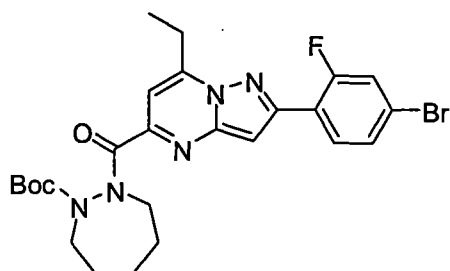
中間體 (G99)

【0173】 使用類似的程序製備以下中間體：

中間體 (G183)	中間體 (G205)

【0174】 中間體 (G100)：將中間體 (G99) (0.72 g ; 1.51 mmol)、1,5-二溴戊烷 (0.22 mL ; 1.58 mmol) 以及Cs₂CO₃ (490 mg ; 1.51 mmol) 在MeCN (36 mL) 中的混合物在70°C下攪拌16 h。添加額外量的Cs₂CO₃ (200 mg ; 0.614 mmol) 和1,5-二溴戊烷 (50 μ L ; 0.37 mmol) 並且將混合物在90°C下攪拌2 h。添加水並且將混合物用DCM萃取 (兩次)。將合併的有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中除去溶劑。將殘留物藉由製備型LC (規則SiOH, 30 μ m, 120 g interchim[®], 液體載入 (DCM)，流動相梯度：從庚烷/EtOAc 100/0至40/60) 進行純化以給出0.44 g (53%) 的中

間體 (G100)。

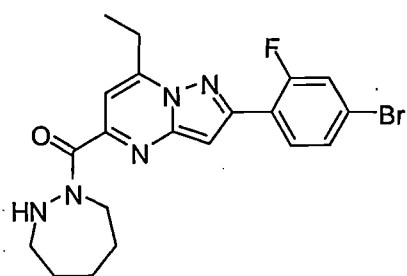


中間體 (G100)

【0175】 使用類似的程序製備以下中間體：

中間體 (G184)	中間體 (G206)

【0176】 中間體 (G101)：將中間體 (G100) (0.71 g ; 1.3 mmol) 和 TFA (3.0 mL ; 39 mmol) 在DCM (15 mL) 中的混合物在室溫下攪拌16 h。小心地添加NaHCO₃水溶液 (飽和) 和DCM並且將各層進行分離。將水層用DCM進行萃取 (一次)。將合併的有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中除去溶劑以給出0.52 g (90%) 的中間體 (G101)。

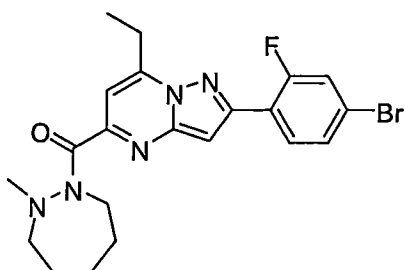


中間體 (G101)

【0177】 使用類似的程序製備以下中間體：

中間體 (G185)	中間體 (G207)

【0178】 中間體 (G102)：在室溫下，向中間體 (G101) (638 mg；1.43 mmol) 和在水中的甲醛37% (0.215 mL；2.86 mmol) 在MeOH (14 mL) 和AcOH (1.4 mL) 中的混合物中添加在THF中的NaBH₃CN 1M (1.7 mL；1.7 mmol)。將所得的混合物在40°C下攪拌2 h。添加DCM和水並且將各層進行分離。將水層用DCM萃取 (一次)。將有機層用HCl (1N)水溶液洗滌，然後用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中除去溶劑。將殘留物用MeCN處理，濾出沈澱物並且經玻璃料乾燥以給出280 mg的中間體 (G102)。將濾液進行蒸發並且藉由製備型LC (規則SiOH，30 μm，25 g intechim[®]，液體載入 (DCM)，流動相梯度：從庚烷/EtOAc 100/0至40/60) 進行純化以給出99 mg (57%) 的中間體 (G102)。



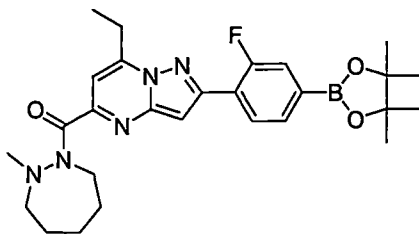
中間體 (G102)

【0179】 使用類似的程序製備以下中間體：

中間體 (G186)	中間體 (G208)

【0180】 中間體 (G103)：在舒倫克中，將中間體 (G102) (0.380 g；0.825 mmol)、B₂pin₂ (0.314 g；1.24 mmol) 以及KOAc (243 mg；2.48 mmol) 在二吡啶 (10 mL) 藉由N₂鼓泡10分鐘進行淨化，之後添加PdCl₂dppf (68 mg；83 μmol)。所得的混合物在100°C下加熱2 h然後在室溫下攪拌18 h。將該反應混合物經矽藻土進行過濾，該矽藻土用EtOAc進行漂洗。添加水至濾液中，將水層用EtOAc萃取 (兩次)。將合併的有機層經MgSO₄乾燥，過濾並

且在真空中濃縮以給出610 mg (quant, 純度 69%) 的中間體 (G103)。



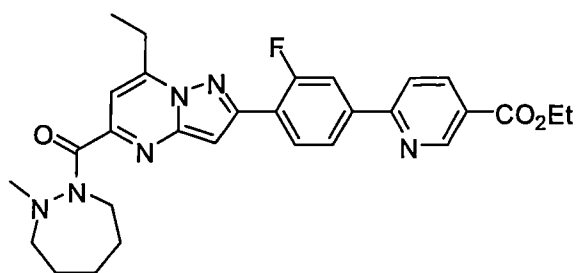
中間體 (G103)

【0181】 藉由類似的程序製備以下中間體：

中間體 (G187)	中間體 (G209)

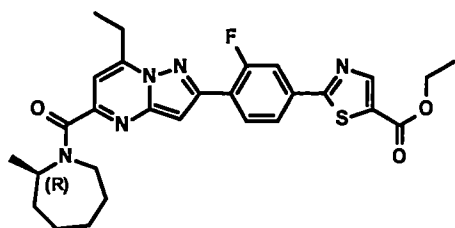
中間體 (G104)

【0182】 在密封管中，將中間體 (G103) (765 mg; 1.04 mmol, 純度69%)，6-氯煙酸乙酯 (232 mg; 1.25 mmol) 以及 K_3PO_4 (662 mg; 3.12 mmol) 在二吡啶 (10 mL) 和 H_2O (2 mL) 中的溶液用 N_2 淨化。添加 Pd118 (54 mg; 83 μ mol)，將混合物再次用 N_2 淨化並且在 $100^\circ C$ 下加熱 18 小時。該反應混合物經矽藻土過濾，該矽藻土用 EtOAc 和水進行漂洗。將鹽水添加至濾液中。將水層用 EtOAc 萃取，將合併的有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且在真空中蒸發。將殘留物藉由製備型 LC (不規則 SiOH, 15-40 μm , 40 g Grace Resolve[®], 液體載入 (DCM), 流動相: 庚烷/EtOAc 80/20) 進行純化以給出 267 mg (48%) 呈固體的中間體 (G104)。



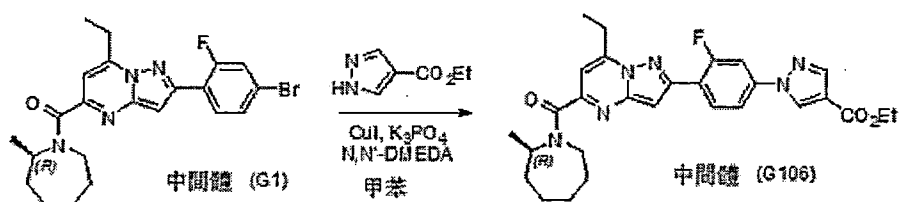
中間體 (G104)

【0183】 根據中間體(G104)製備以下中間體：



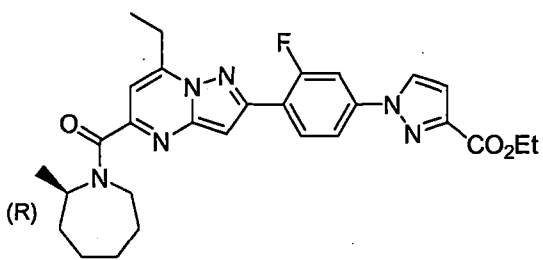
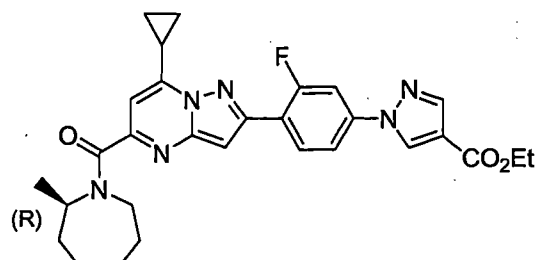
中間體 (G149)

反應方案：

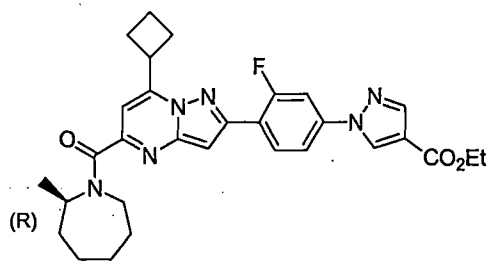


【0184】 中間體 (G106)：將螺口試管用中間體 (G1) (0.300 g, 0.653 mmol)、乙基4-吡啶甲酸酯 (0.100 g, 0.718 mmol)、 K_3PO_4 (0.291 g, 1.371 mmol) 以及CuI (0.006 g, 0.033 mmol) 填充。該試管用隔膜加蓋並且用氬淨化。通過隔膜經注射器添加N,N'-二甲基乙二胺 (0.014 mL, 0.131 mmol) 和甲苯 (1 mL)。將反應燒瓶密封並且在90°C下置於預熱油浴中並且攪拌 24 h。該反應混合物冷卻至室溫並且添加10 mL EtOAc。將有機層順序地用 5 mL水和5 mL鹽水洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾，在真空中濃縮並且藉由製備型LC (不規則SiOH, 40-63 μm ，液體載入 (DCM)，流動相：DCM/EtOAc, 90/10) 進行純化以給出317 mg (94%) 的中間體 (G106)。

【0185】 根據以上程序製備以下化合物。

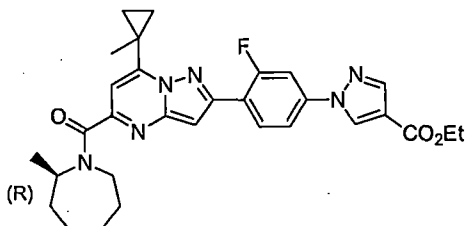
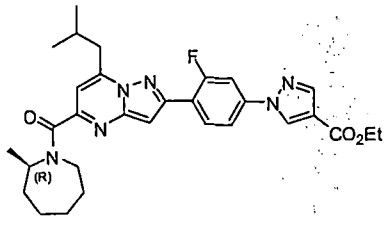
	
中間體 (G107)	中間體 (G114)

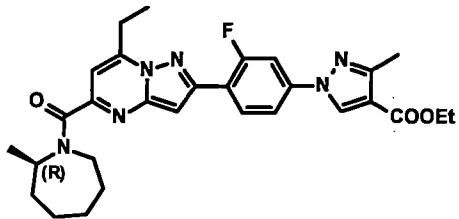
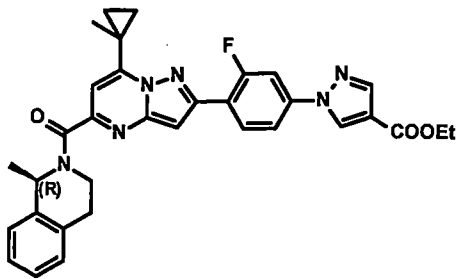
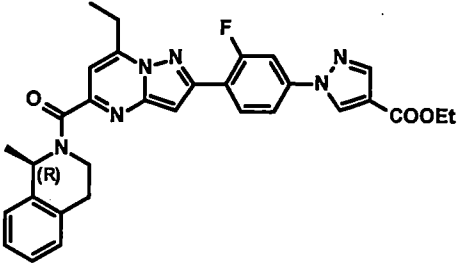
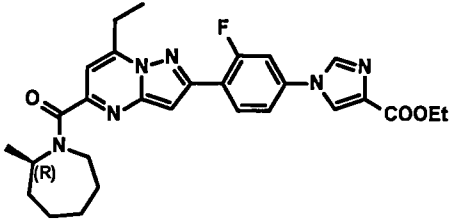
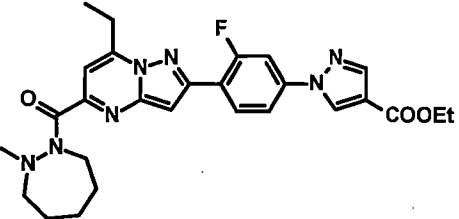
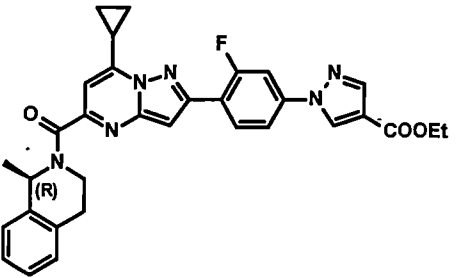
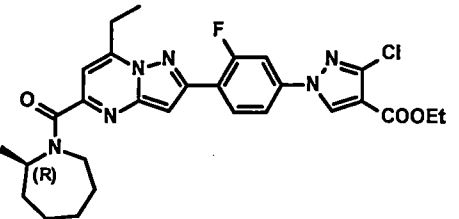
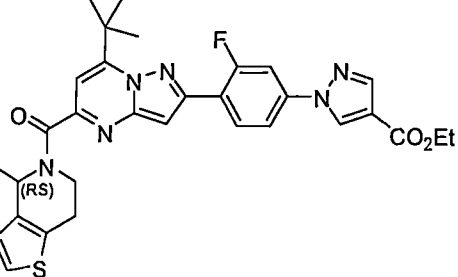
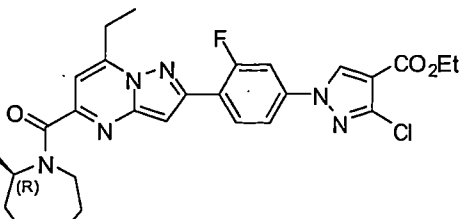
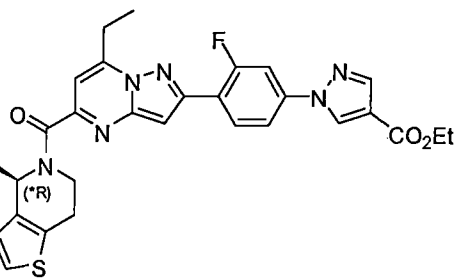
【0186】 中間體 (G117)：將螺口試管用中間體 (G88) (0.32 g, 0.659 mmol)、乙基1H-吡唑-4-甲酸酯 (0.277 g, 1.978 mmol)、 K_2CO_3 (0.273 g, 1.978 mmol)、CuI (0.0505 g, 0.264 mmol) 以及N,N-二甲基-1,2-環己烷二胺 (0.0421 mL, 0.264 mmol) 填充並且用 N_2 淨化。該試管用隔膜加蓋然後再次用氮淨化。添加DMF並且將混合物在110°C下加熱18h。該反應混合物傾倒入水中，用EtOAc萃取，將有機層用水洗滌然後用鹽水洗滌，乾燥 ($MgSO_4$) 並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由快速層析用矽膠 (柱體24g, 15-40 μm , 庚烷/EtOAc 80/20至庚烷/EtOAc 70/30) 進行純化。收集純的級分並且蒸發至乾燥以給出0.22g (61%) 的中間體 (G117)。



中間體 (G117)

【0187】 根據以上程序製備以下中間體：

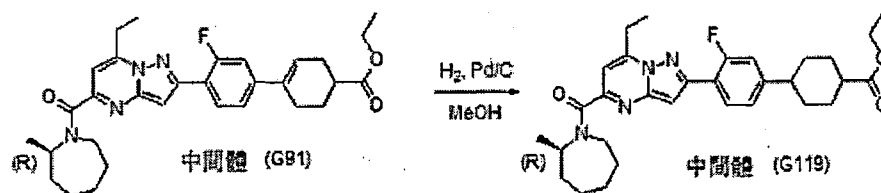
	
中間體 (G118)	中間體 (G133)

	
中間體 (G170)	中間體 (G180)
	
中間體 (G189)	中間體 (G191)
	
中間體 (G219)	中間體 (G222)
	
中間體 (G227)	中間體 (G292)
	

中間體 (G293)

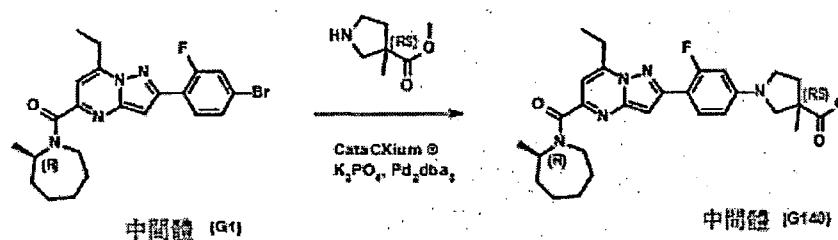
中間體 (G294)

反應方案：

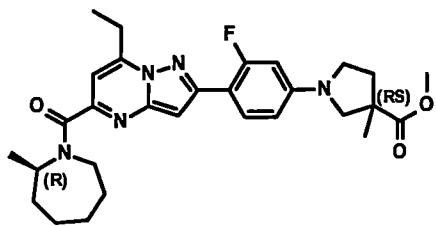


【0188】 將Pd/C (10%) (40 mg ; 37.5 μmol) 添加至中間體 (G91) (200 mg ; 0.375 mmol) 在MeOH (3 mL) 中的脫氣溶液中。所得的混合物在室溫下在1巴下過夜氫化。將混合物通過矽藻土®墊進行過濾，將濾液濃縮至乾燥以給出199 mg呈無色油的中間體 (G119) (99%)。

中間體 (G140)：



【0189】 將CataCXium PtB® (19.9 mg , 0.026 mmol) 和Pd₂dba₃ (7.5 mg , 0.022 mmol) 在1,4-二𫞇中的溶液在N₂下脫氣20分鐘。將中間體(G1) (200 mg , 0.435)、3-甲基-吡咯啉-3-甲酸甲酯 (67.5 mg , 0.471 mmol) 以及K₃PO₄ (277.2 mg , 1.306 mmol) 在1,4-二𫞇 (9.2 mL) 和水 (0.15 mL) 中的溶液在N₂下脫氣並且添加至先前的預混合物中。將混合物再另外脫氣5分鐘並且然後在110°C下加熱16 h。將混合物在水和DCM之間進行分配並且將有機層通過疏水玻璃料分離並且在減壓下濃縮。藉由快速層析用矽膠 (15-40 μm , Grace® 12 g , Hept/EtOAc , 70/30) 以給出0.141 g (56%) 進行純化產出呈黃色油的中間體 (G140)。

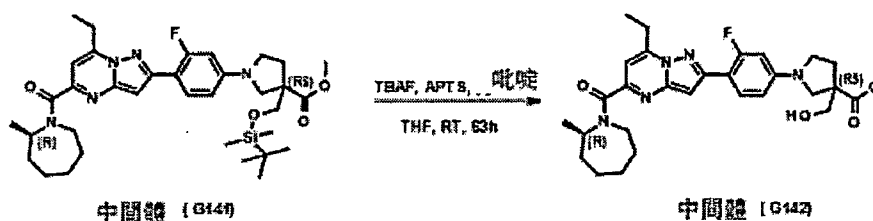


中間體 (G140)

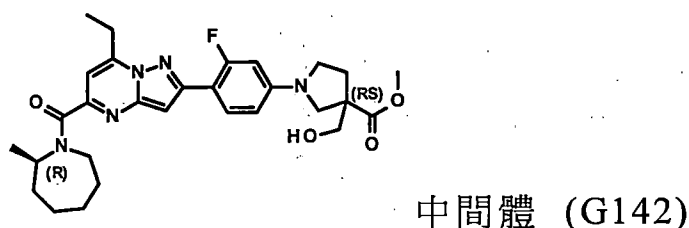
【0190】 根據以上程序製備以下中間體：

中間體 (G141)	中間體 (G306)
中間體 (G307)	中間體 (G308)
中間體 (G119)	

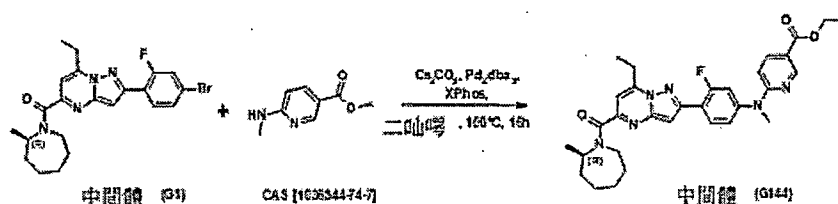
中間體(G142)：



【0191】 將中間體 (G141) (700 mg, 0.526 mmol)、APTS (905.1 mg, 5.26 mmol)、吡啶 (415.7 μ L, 5.26 mmol) 以及TBAF (1M在THF中) (5.25 mL, 5.26 mmol) 在THF (5.05 mL) 中的溶液在室溫下攪拌63 h然後用10%NaHCO₃淬滅並且用DCM稀釋。將各層分離並且將有機層在減壓下濃縮。藉由快速層析(矽膠, 庚烷/EtOAc, 70/30)進行純化以給出0.182 g (63%) 呈黃色油的中間體 (G142)。

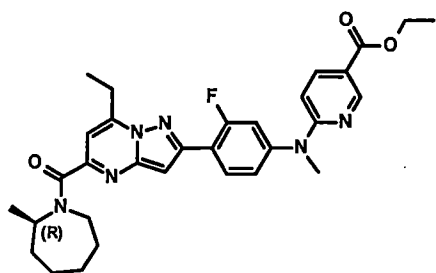


中間體 (G144) :



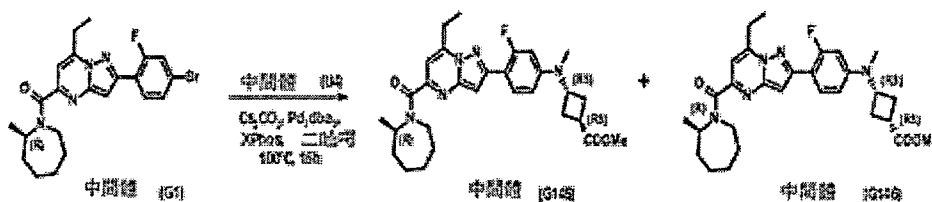
【0192】 在室溫下向中間體 (G1) (0.35 g, 0.76 mmol)、乙基6-(甲基胺基)-吡啶-3-甲酸酯(0.16 g, 0.91 mmol)以及Cs₂CO₃ (0.74 g, 2.29 mmol) 在1,4-二吡啶 (14 mL) 中的脫氣混合物中順序地添加XPhos (0.028 g, 0.03 mmol) 然後Pd₂dba₃ (0.033 g, 0.069 mmol)。將所得的混合物在100°C下攪拌16 h。將溶液冷卻至室溫並且添加水。將混合物用EtOAc萃取(兩次)。

將合併的有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中除去溶劑以給出黃色油。藉由快速層析用矽膠（GraceResolv[®]，40 g，15-35μM，庚烷/EtOAc 90/10至70/30）進行純化。收集純的級分並且蒸發以給出0.483 g，呈淺黃色油。藉由快速層析用矽膠（GraceResolv[®]，40 g，15-35μM，庚烷/EtOAc 80/20至70/30）進行第二次純化。收集純的級分並且蒸發以給出0.372 g（87%）呈無色油的中間體（G144）。照原樣用於下個步驟中。



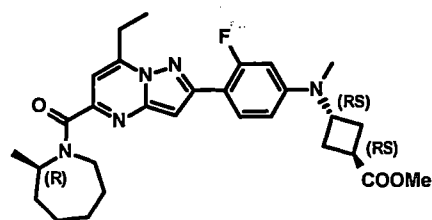
中間體（G144）

中間體（G145）和（G146）：

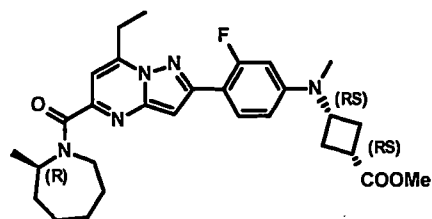


【0193】 在室溫下，向中間體（G1）（0.38 g，0.82 mmol）、中間體（U4）（0.22 g，0.98 mmol）以及Cs₂CO₃（0.8 g，2.45 mmol）在1,4-二𫏇𫏇（15 mL）中的脫氣混合物中順序地添加XPhos（0.03 g，0.033 mmol）然後Pd₂dba₃（0.035 g，0.073 mmol）。將所得的混合物在100°C下攪拌16 h。將溶液冷卻至室溫並且添加水。將混合物用EtOAc萃取（兩次）。將合併的有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中除去溶劑以給出0.445 g粗混合物。藉由快速層析用矽膠（GraceResolv[®]，15-35 μM，40 g，庚烷/EtOAc從85/15至70/30）進行純化。收集純的級分並且蒸發以給出0.163 g淺黃色泡沫。藉由非手性SFC（固定相：CHIRALCEL[®] OJ-H 5μm 250 x 20 mm，流動相：75% CO₂，25% MeOH）進行第二次純化。收集純的級分並且蒸發以給出0.126 g

的中間體 (G145) 和0.270 g的中間體 (G146)。

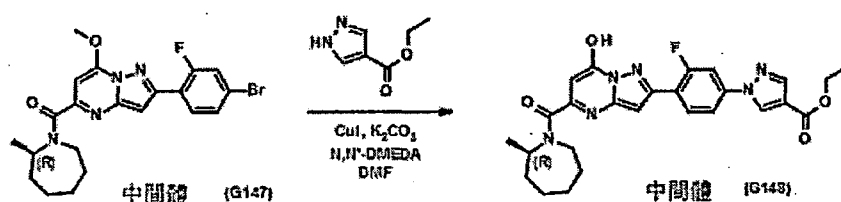


中間體 (G145)

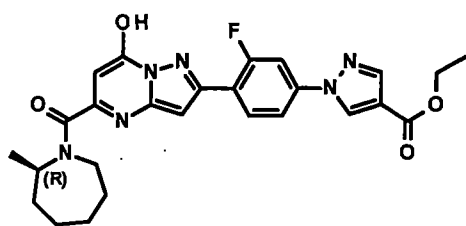


中間體 (G146)

中間體 (G148)：

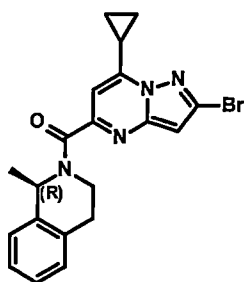


【0194】 將中間體 (G147) (2.3 g, 5.1 mmol)、乙基1*H*-吡唑-4-甲酸酯 CAS[37622-90-5] (2.1 g, 15.4 mmol)、 K_2CO_3 (2.1 g, 15.4 mmol)、CuI (0.98 g, 5.1 mmol) 以及N,N'-DMEDA (0.8 mL, 5.1 mmol) 的混合物用 N_2 淨化。添加DMF (20 mL) 並且將混合物在100°C下加熱過夜。該反應混合物傾倒入水中，用EtOAc萃取，將混合物通過矽藻土®短墊進行過濾並且將有機層分離，用水洗滌，然後用鹽水洗滌，乾燥 ($MgSO_4$) 並且蒸發至乾燥。藉由快速層析用矽膠 (柱體120g, 15-40 μ m, DCM至DCM/MeOH 95/5) 進行純化。收集純的級分並且蒸發至乾燥以給出1 g (38%) 的中間體 (G148)。



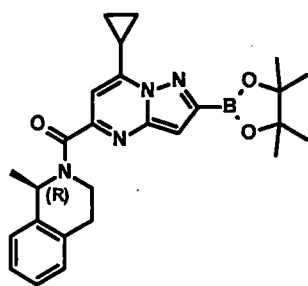
中間體 (G148)

【0195】 中間體 (G151)：將中間體 (E55) (1.58 g ; 4.94 mmol) 、 (1R)-1,2,3,4-四氫-1-甲基-異喹啉 (872 mg ; 5.92 mmol) 、 HATU (2.44 g ; 6.41 mmol) 以及DIEA (2.6 mL ; 15.1 mmol) 在DMF (29 mL) 中的混合物在室溫下攪拌20小時。將該反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和水性 NaHCO_3 溶液洗滌 (兩次)，鹽水洗滌 (三次)，經 MgSO_4 乾燥並且在真空中蒸發至乾燥。將化合物藉由製備型LC (不規則 SiOH 15-40 μm , 80 g Grace[®] Resolv, 液體載入 (DCM)，流動相梯度：從庚烷90%，EtOAc 10%至庚烷50%，EtOAc 50%) 進行純化以給出1.84 g呈白色泡沫 (91%) 的中間體 (G151)。



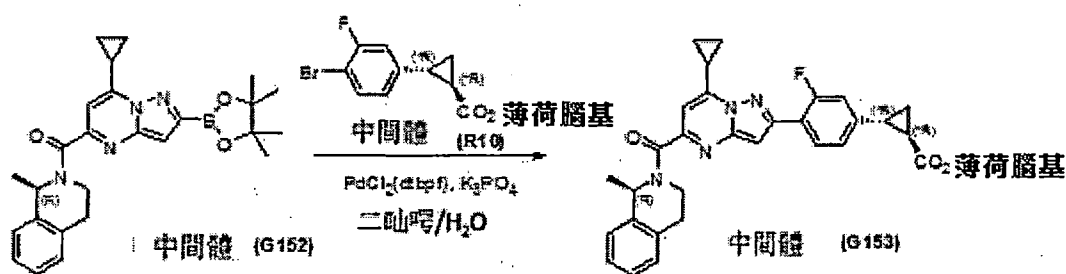
中間體 (G151)

【0196】 中間體 (G152)：在 N_2 下，在舒倫克管中，將 B_2pin_2 (904 mg ; 3.56 mmol) 和 KOAc (582 mg ; 5.93 mmol) 添加至中間體 (G151) (1.22 g ; 2.97 mmol) 在1,4-二𫏇𫏇 (20 mL) 中的溶液裡。將溶液用氮淨化並且用 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (243 mg ; 0.297 mmol) 填充。將所得溶液再次用氮淨化並且在 100°C 下攪拌4小時。添加EtOAc。將有機層用水和鹽水 (兩次) 洗滌，經 MgSO_4 乾燥並且濃縮至乾燥以給出2.2 g呈棕色油的中間體 (G152) (該產物沒有進一步純化地用於以下步驟中)。

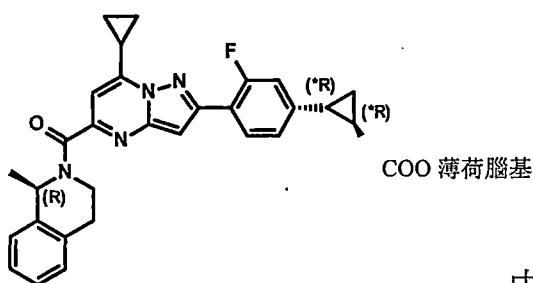


中間體 (G152)

中間體 (G153) :

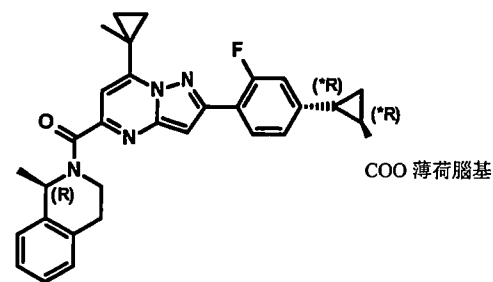
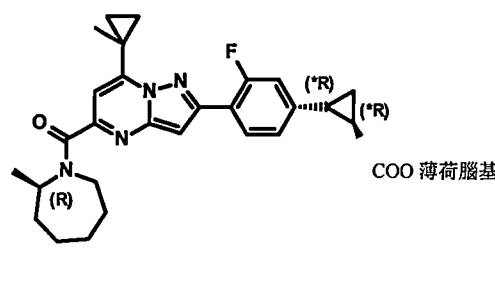
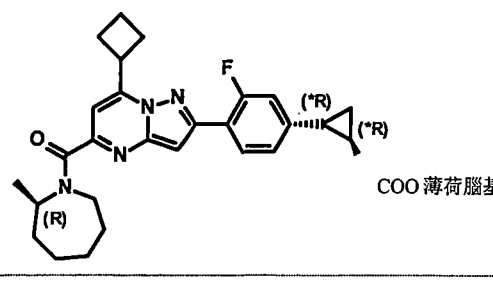
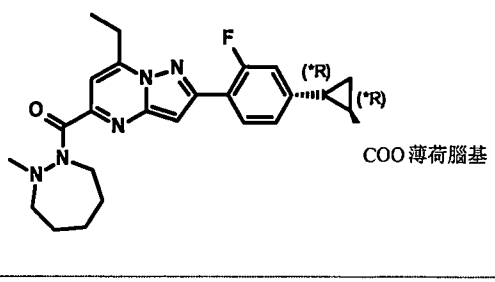
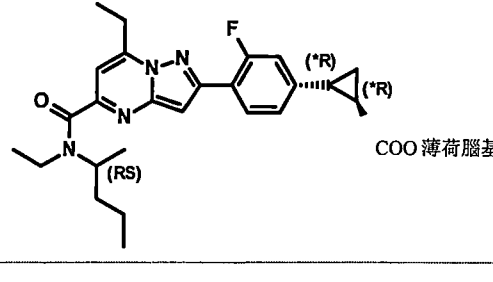
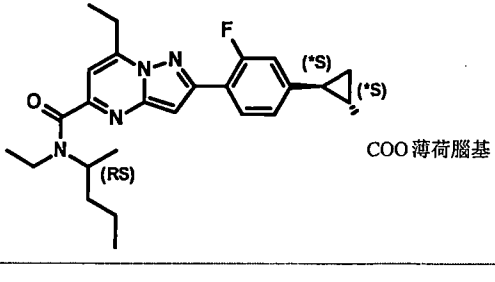
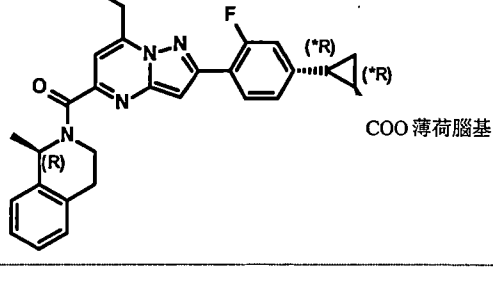


【0197】 在密封管中，將中間體 (G152) (0.75 g ; 0.982 mmol ; 60% 純度)、中間體(R10) (468 mg ; 1.18 mmol) 以及 K_3PO_4 (625 mg ; 2.95 mmol) 在二吡啶 (13.9 mL) 和 H_2O (2.1 mL) 中的溶液用 N_2 淨化。添加 $PdCl_2(dtbpf)$ (64 mg ; 0.098 mmol)，將混合物再次用 N_2 淨化並且在 $80^\circ C$ 下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波 (微波反應器引發者60 (Biotage® initiator60)) 加熱30分鐘[固定的保持時間]。添加EtOAc和水。將各層分離並且將有機層用鹽水洗滌 (兩次)，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，濃縮並且藉由製備型LC (不規則SiOH, 15-40 μm , 50 g Grace® Resolv, 液體載入 (DCM)，流動相梯度：從庚烷/EtOAc 90/10至70/30) 進行純化以給出1.02 g (80%) 呈淺黃色固體的中間體 (G153)。



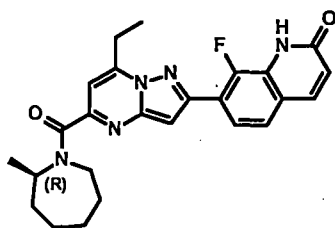
中間體 (G153)

【0198】 藉由類似的程序製備以下中間體：

 COO 薄荷腦基	 COO 薄荷腦基
中間體 (G178)	中間體 (G196)
 COO 薄荷腦基	 COO 薄荷腦基
中間體 (G204)	中間體 (G211)
 COO 薄荷腦基	 COO 薄荷腦基
中間體 (G217)	中間體 (G218)
 COO 薄荷腦基	
中間體 (G220)	

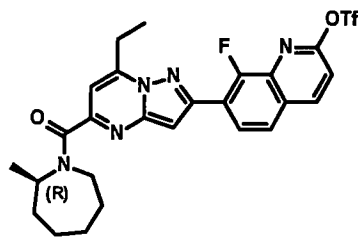
【0199】 中間體 (G155)：將中間體G77 (570 mg ; 1.38 mmol)、7-溴-8-氟-2(1H)-喹啉酮(335 mg ; 1.38 mmol)以及K₃PO₄(880 mg ; 4.15 mmol)在二吡啶 (15 mL) 和H₂O (3 mL) 中的溶液藉由N₂鼓泡10分鐘進行淨化，之後添加PdCl₂dtbpf (270 mg ; 0.415 mmol)。所得的混合物藉由N₂鼓泡進行淨化然後在80°C下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波 (微

波反應器引發者60 (Biotage® initiator60)) 加熱30分鐘[固定的保持時間]。添加另外量的中間體G77 (200 mg ; 0.485 mmol) 並且將混合物藉由N₂鼓泡10分鐘進行脫氣,之後添加另外的PdCl₂dtbpf (100 mg ; 0.153 mmol)。將混合物再次藉由N₂鼓泡5分鐘進行脫氣然後在80°C下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波 (微波反應器引發者60 (Biotage® initiator60)) 加熱30分鐘[固定的保持時間]。將粗產物傾倒入DCM中,用水洗滌(兩次),用鹽水洗滌,經MgSO₄乾燥,過濾並且在真空中蒸發。將粗產物吸收於MeCN中,濾出固體並且在真空下乾燥以給出387 mg (46%) 呈灰白色固體的中間體 (G155)。



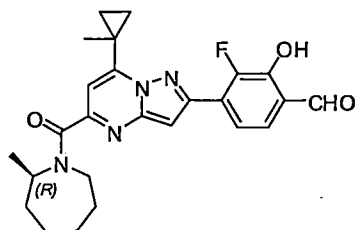
中間體 (G155)

【0200】 中間體 (G156) : 在0°C下,將分散於礦物油 (23 mg ; 0.908 mmol) 中的NaH 60% 添加至中間體(G155) (387 mg ; 0.865 mmol) 在乾DMF (7 mL) 中的溶液裡。將所得的混合物在0°C下攪拌30分鐘,之後在添加PhNTf₂ (324 mg ; 0.908 mmol)。將混合物允許加溫至室溫然後在室溫下攪拌過夜。添加水並且將混合物用DCM萃取(兩次)。將合併的有機層用鹽水洗滌(兩次),經MgSO₄乾燥,過濾並且在真空中濃縮以給出溶解於乾DMF(7 mL) 中的黃色油。將混合物冷卻至0°C,之後添加另外的NaH (23 mg ; 0.908 mmol)。將所得的混合物在0°C下攪拌30分鐘然後添加另外的PhNTf₂ (324 mg ; 0.908 mmol) 並且將混合物允許加溫至室溫並且在室溫下攪拌4 h。添加水並且將混合物用EtOAc萃取(兩次)。將合併的有機層用鹽水洗滌(三次),經MgSO₄乾燥,過濾並且在真空中濃縮以給出662 mg (定量,純度75%) 呈棕色固體的中間體 (G156)。



中間體 (G156)

【0201】 中間體 (G160): 將粗中間體 (G159) (0.881 g, 1.50 mmol)、4-溴-3-氟-2-羥基苯甲醛 (0.493 g, 2.25 mmol)、 K_3PO_4 (0.955 g, 4.50 mmol) 以及 $PdCl_2(dtbpf)$ (0.0489 g, 0.0750 mmol) 在二𫏇𫏇/ H_2O (8:2) (10 mL) 混合物中的混合物在 $100^\circ C$ 下攪拌 1 h, 然後允許冷卻至室溫, 用乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋, 用鹽水洗滌 (2x50 mL), 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並且在減壓下濃縮。將粗棕色膠質藉由柱層析法 (矽膠, 流動相 DCM/EtOAc 100/0 至 95/5) 進行純化。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以產出 0.210 g 呈米黃色黏性固體的中間體 (G160)。



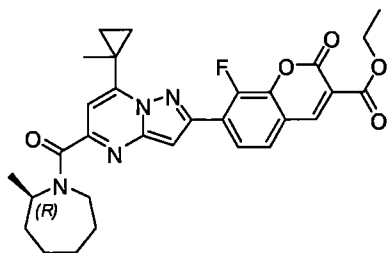
中間體 (G160)

【0202】 藉由類似的程序製備以下中間體：

中間體 (G195)	中間體 (G212)

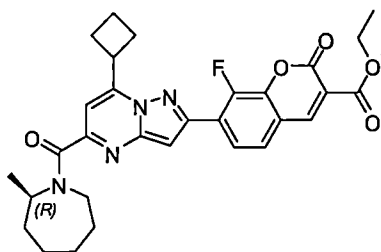
【0203】 中間體 (G168): 將中間體 (G160) (0.210 g, 0.466 mmol)、丙二酸二乙酯 (0.106 mL, 0.699 mmol)、哌啶 (0.0046 mL, 0.0466 mmol) 以及 AcOH (0.0027 mL, 0.0466 mmol) 在 EtOH (3 mL) 中的混合物在回流下攪拌 16 h, 允許冷卻至室溫並且用水 (15 mL) 稀釋。通過在玻璃料上過

濾收集沈澱，用水洗滌（2 x 10 mL），吸收於DCM（25 mL）中，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將原料藉由柱層析法（矽膠，流動相DCM/EtOAc 100/0至95/5）進行純化。收集純的級分並且將溶劑進行在減壓下蒸發以產出0.176 g（69%）呈淡黃色固體的中間體（G168）。



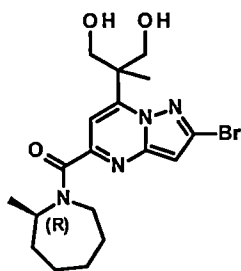
中間體（G168）

【0204】 使用類似的程序製備以下中間體：



中間體（G213）

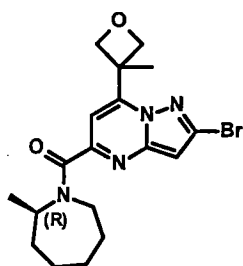
【0205】 中間體（G162）：在室溫下，將在二吡啶中的HCl 4 M（40.0 mL，159 mmol）添加至中間體（G161）（3.70 g，7.95 mmol）在二吡啶（40.0 mL）和 H_2O （0.3 mL，15.9 mmol）中的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物濃縮至乾燥並且藉由製備型LC（規則 SiO_2 ，50 μm ，Interchim[®] 120g，流動相梯度：從DCM/MeOH 98/2至50/50）進行純化以給出2.80 g（82%）呈黃色粉狀的中間體（G162）。



中間體（G162）

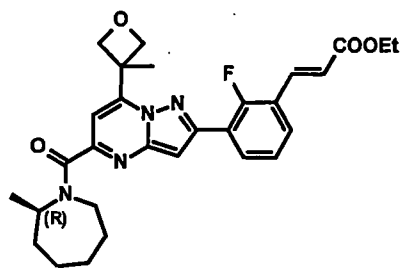
【0206】 中間體（G163）：在室溫下，將在甲苯中的DEAD 40%（2.30 mL，5.08 mmol）添加至中間體（G162）（1.80 g，4.23 mmol）、 PPh_3 （1.33

g, 5.08 mmol) 以及Ziram® (1.55 g, 5.08 mmol) 在甲苯 (21 mL) 中的溶液裡。該反應混合物在室溫下攪拌16 h並且過濾。將濾餅用DCM進行洗滌並且將濾液在減壓下濃縮。將殘留物藉由製備型LC (規則C18, 50µm, Interchim® 175g, 流動相梯度: 從MeCN/H₂O 02/98至100/0)進行純化。收集希望的級分並且在真空中蒸發以產出0.690 g (41%) 呈米黃色粉狀的中間體 (G163)。



中間體 (G163)

【0207】 中間體 (G164): 在室溫下, 將中間體 (G163) (0.240 g, 0.590 mmol) 和K₃PO₄ (0.375 g, 1.780 mmol) 添加至中間體 (R19) (0.570 g, 1.78 mmol) 在二吡啶 (3 mL) 和H₂O (0.4 mL) 中的溶液裡。將混合物用氬淨化 (兩次) 並且添加PdCl₂dtbpf (0.038 g, 0.059 mmol)。將混合物再次用氬淨化 (兩次) 並且在100°C下攪拌2 h。將混合物用氬淨化 (兩次) 並且添加另外量的PdCl₂dtbpf (0.038 g, 0.059 mmol)。將混合物再次用氬淨化 (兩次) 並且在100°C下攪拌2 h。將混合物用氬淨化 (兩次) 並且添加另外量的PdCl₂dtbpf (0.038 g, 0.059 mmol)。將混合物再次用氬淨化 (兩次) 並且在100°C下攪拌2 h。將該反應混合物用水進行淬滅並且用DCM萃取 (50 mL)。將有機層乾燥 (Na₂SO₄) , 過濾並且在減壓下進行濃縮。將殘留物藉由製備型LC (規則SiOH, 50µm, Interchim® 40g, 流動相梯度: 從EtOAc/環己烷 10/90至50/50) 進行純化。收集希望的級分並且在真空中蒸發以給出橘色油, 將其用戊烷研磨了幾次以產出0.112 g (36%) 呈米黃色粉狀的中間體 (G164)。

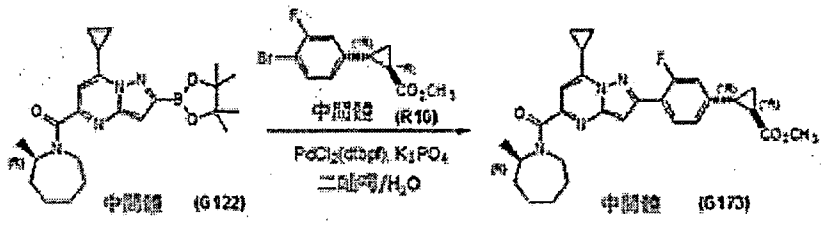


中間體 (G164)

【0208】 根據中間體 (G164)製備以下的中間體

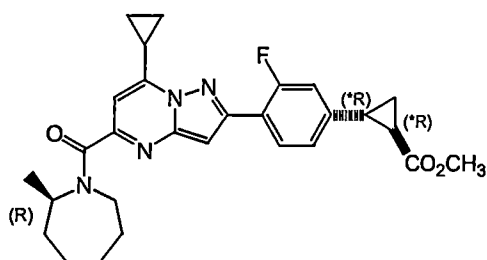
中間體 (G295)	中間體 (G296)
中間體 (G297)	中間體 (G303)

中間體 (G173) :



【0209】 將中間體 (G122) (825 mg ; 0.285 mmol) 、中間體 (R10) (136 mg ; 0.342 mmol) 以及K₃PO₄ (182 mg ; 0.855 mmol) 在1,4-二𫏓𫏓 (3.9 mL)和H₂O(1.1 mL)中的溶液用N₂淨化10分鐘，之後添加PdCl₂(dtbpf) (19 mg ; 28.5 μmol)。所得的混合物用N₂淨化然後在80°C下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波（微波反應器引發者60 (Biotage®

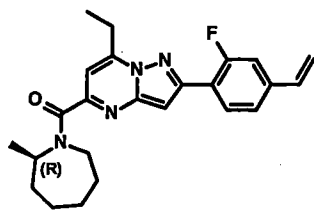
initiator60)) 加熱30分鐘[固定的保持時間]。將混合物傾倒入CH₂Cl₂中，用水洗滌（兩次），用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中蒸發。將化合物藉由製備型LC（規則SiOH 30 μm，25 g Interchim[®]，液體載入（DCM），流動相梯度：從庚烷/EtOAc 90 : 10至60 : 40）進行純化。合併包含產物的級分並且在真空中除去溶劑以給出135 mg（73%）的中間體 (G173)。



中間體 (G173)

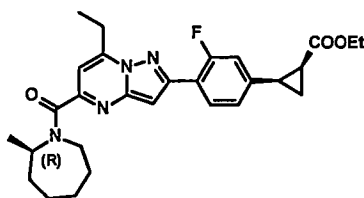
【0210】 中間體 (G220)：將DIEA（0.65 mL，3.62 mmol）和HATU（0.55 g，1.45 mmol）添加至中間體(E46)（0.50 g，1.21 mmol）和(1R)-1,2,3,4-四氫-1-甲基-異喹啉（0.20 g，1.33 mmol）在DMF（8 mL）中的溶液中。將所得的混合物在室溫下攪拌16小時。將該反應混合物逐滴地倒入水（80 mL）中伴隨攪拌（20分鐘）。將沈澱物離心。將固體溶解於DCM（10 mL）中，用10 mL的 1N HCl水溶液和10 mL的H₂O洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空中濃縮以給出0.720 g（定量）呈褐色膠質的中間體 (G220)。

【0211】 中間體 (G223)：將PdCl₂（15 mg；4.48 mmol）添加至中間體 (G1)（1.2 g；2.61 mmol）、乙烯三氟硼酸鉀（600 mg；4.48 mmol）、Cs₂CO₃（3.72 g；11.4 mmol）以及PPh₃（60 mg；0.229 mmol）在THF（30 mL）和H₂O（3 mL）中的脫氣溶液裡。將該混合物在回流下攪拌7小時。將混合物用DCM和水萃取。將有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，蒸發並且藉由製備型LC（不規則SiOH 15-40 μm，120 g Grace[®] Resolv，流動相梯度：從庚烷/EtOAc 100/0至50/50）進行純化以給出858 mg（72%）的中間體 (G223)。



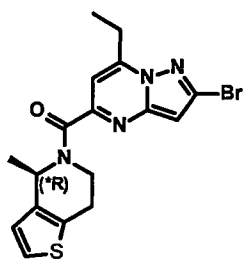
中間體 (G223)

【0212】 中間體 (G224)：在 N_2 下，經40分鐘將重氮乙酸乙酯 (411 μ L, 3.32 mmol) 在DCM (20 mL) 中的溶液緩慢添加至中間體(G223) (500 mg; 1.11 mmol) 和 $Rh(OAc)_2$ (15 mg; 67.9 μ mol) 在DCM (10 mL) 中的溶液裡。將該混合物在室溫下攪拌3小時。經40分鐘，將另外量的在DCM (20 mL) 中的重氮乙酸乙酯 (411 μ L, 3.32 mmol) 緩慢添加並且將混合物在室溫下攪拌18小時。將混合物進行蒸發並且藉由製備型LC (不規則SiOH 15-40 μ m, 120 g Grace[®] Resolv, 液體載入 (DCM), 流動相梯度：從庚烷/EtOAc 從100:0至70:30在10 CV) 進行純化以給出85 mg (15%) 呈黃色固體的中間體 (G224)。



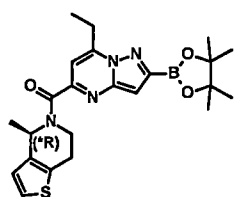
中間體 (G224)

【0213】 中間體 (G258)：將HATU (1.6 g; 4.21 mmol) 添加至中間體 (E47) (1 g; 3.24 mmol)、中間體 (F22) (0.68 g; 3.57 mmol) 以及DIEA (1.7 mL; 9.95 mmol) 在DMF (20 mL) 中的懸浮液裡(幾分鐘之後該反應混合物顯現黃色並且渾濁)。該反應混合物在室溫下攪拌16 h。將該反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水洗滌，鹽水洗滌 (三次)，經 $MgSO_4$ 乾燥並且在真空中蒸發。將粗混合物藉由製備型LC (規則SiOH 15-30 μ m, 40 g Interchim[®], 乾法載入 (在SiOH上), 流動相梯度：從庚烷/EtOAc; 90/10至50/50) 進行純化以給出1.31 g (定量產量) 呈白色泡沫的中間體 (G258)。



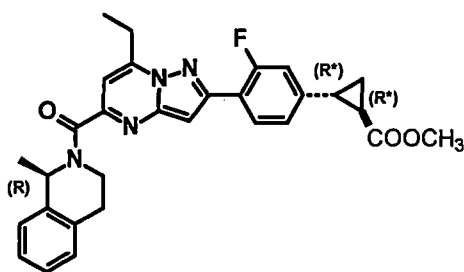
中間體 (G258)

【0214】 中間體 (G268)：在 N_2 下，在密封管中，將Bispin (985 mg ; 3.88 mmol) 和KOAc (634 mg ; 6.46 mmol) 添加至中間體 (G258) (1.31 g ; 3.23 mmol) 在1,4-二𫏖𫏖 (15 mL) 中的溶液裡。將溶液用氮淨化並且用 $PdCl_2(dppf)DCM$ (265 mg ; 323 μ mol) 填充。將所得溶液再次用氮淨化並且在 $100^\circ C$ 下攪拌4 h。添加EtOAc。將有機層用水和鹽水（兩次）洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥並且濃縮以給出2.37 g (定量) 的中間體 (G268)。該化合物沒有進一步純化地用於以下步驟中。

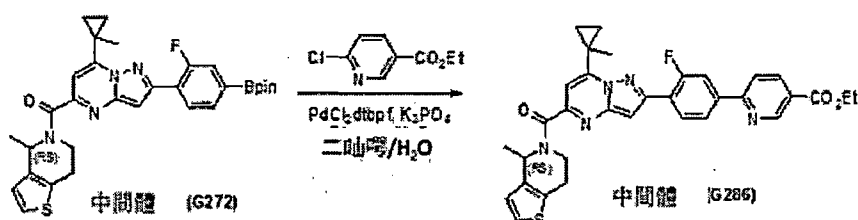


中間體 (G268)

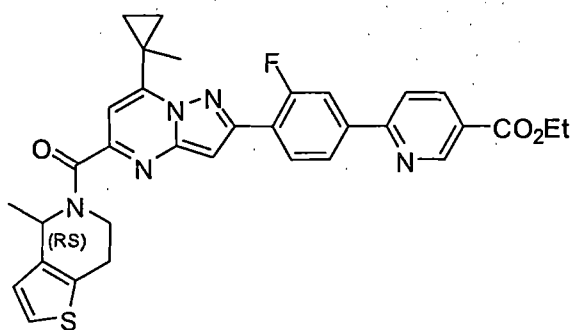
【0215】 中間體 (G279)：在密封管中，將中間體(G268) (500 mg ; 0.68 mmol ; 62%)、中間體 (R10) (286 mg ; 0.72 mmol) 以及 K_3PO_4 (436 mg ; 2.06 mmol) 在1,4-二𫏖𫏖 (10.5 mL) 和 H_2O (2.5 mL) 的溶液用 N_2 淨化。添加 $PdCl_2(dtbpf)$ (45 mg ; 69 μ mol)，將混合物再次用 N_2 淨化並且在 $80^\circ C$ 下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波（微波反應器引發者60 (Biotage® initiator60)) 加熱30分鐘[固定的保持時間]。添加EtOAc和水。將各層分離並且將有機層用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將粗混合物藉由製備型LC（規則SiOH，15-30 μ m，25 g Interchim®，乾法載入（在SiOH上），流動相梯度：從庚烷/EtOAc 100/0至50/50）進行純化以給出293 mg (67%) 呈白色泡沫的中間體 (G279)。



中間體 (G279)

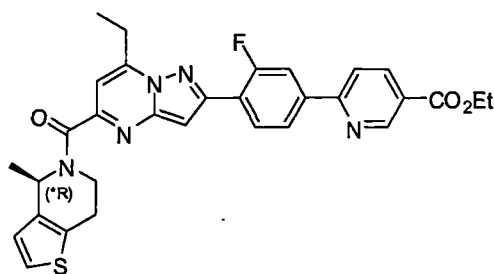


【0216】 中間體 (G286)：在舒倫克管中，將中間體 (G272) (1.79 g ; 2.35 mmol ; 75% 純度)、乙基-6-氯煙酸酯 (522 mg ; 2.81 mmol) 以及 K_3PO_4 (1.49 g ; 7.04 mmol) 在二吡喃 (32 mL) 和 H_2O (6 mL) 中的溶液用 N_2 淨化。添加 $PdCl_2dtbpf$ (153 mg ; 0.234 mmol)，將混合物再次用 N_2 淨化並且在 $80^\circ C$ 下加熱4 h。添加EtOAc和水。將各層分離並且將有機層用鹽水洗滌 (三次)，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，濃縮並且藉由製備型LC (規則SiOH, 30 μm , 80 g Grace® Resolv, 液體載入 (DCM)，流動相梯度：從庚烷/EtOAc 90/10至60/40) 進行純化以給出913 mg (65%) 呈淡黃色固體的中間體 (G286)。

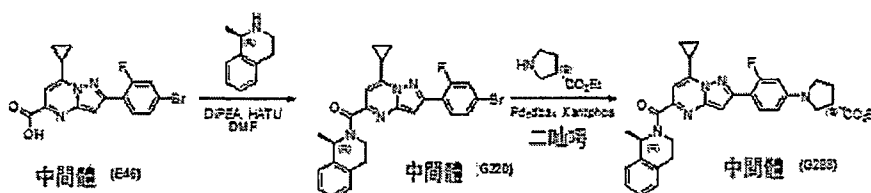


中間體 (G286)

【0217】 根據以上程序製備以下中間體。

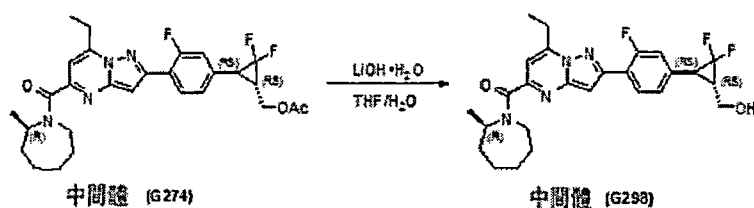


中間體 (G287)

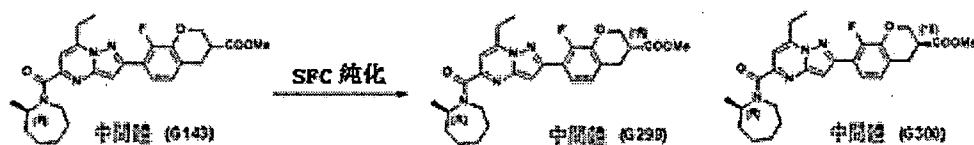


【0218】 中間體 (G220)：將DIEA (0.65 mL, 3.62 mmol) 和HATU (0.55 g, 1.45 mmol)添加至中間體 (E46)(0.50 g, 1.21 mmol)和(1R)-1,2,3,4-四氫-1-甲基-異喹啉 (0.20 g, 1.33 mmol) 在DMF (8 mL) 中的混合物裡。將所得的混合物在室溫下攪拌16小時。將該反應混合物逐滴地倒入水 (80 mL) 中伴隨攪拌 (20分鐘)。將沈澱物離心。將固體溶解於DCM (10 mL) 中，用10 mL的1N HCl水溶液和10 mL的H₂O洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空中濃縮以給出0.720 g (定量) 呈褐色膠質的中間體 (G220)。

【0219】 中間體 (G288)：將螺口試管用中間體 (G220) (0.720 g, 1.207 mmol最大的)、乙基(3S)-吡咯啉-3-甲酸酯鹽酸化物 (0.260 g, 1.448 mmol)、碳酸銨 (0.590 g, 1.810 mmol)、Pd₂dba₃ (0.030 g, 0.030 mmol) 以及Xantphos (0.035 g, 0.060 mmol) 填充。該試管用隔膜加蓋並且用氫淨化。通過隔膜經注射器添加二吡啶 (5 mL)。將反應燒瓶密封並且置於在100°C的預熱油浴中並且攪拌24 h。將該反應混合物冷卻至室溫並且添加10 mL的AcOEt。將有機層順序地用5 mL水和5 mL鹽水洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空中濃縮以給出淡黃色油。將粗產物藉由製備型LC (矽膠，流動相：梯度從DCM/EtOAc 100/00至90/10) 進行純化以給出0.189 g (28%) 呈黃色固體的中間體 (G288)。

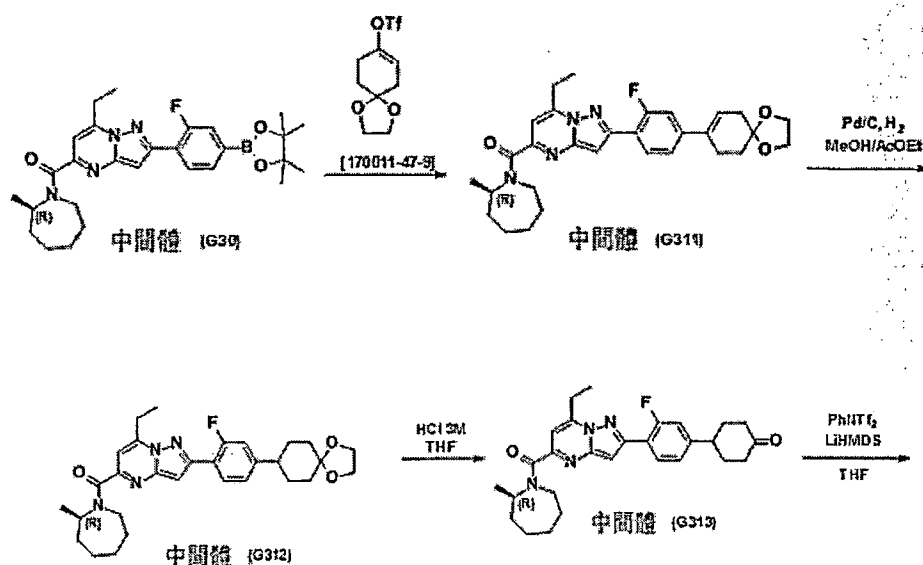


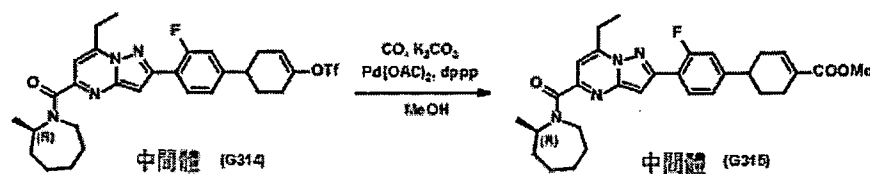
【0220】 中間體 (G298)：將中間體 (G274) (370 mg ; 0.700 mmol) 和LiOH·H₂O (25 mg ; 1.1 mmol) 在THF (7 mL) 和H₂O (3 mL) 中的混合物在室溫下攪拌1 h。將水層用EtOAc萃取 (一次)。將合併的有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中除去溶劑以給出345 mg的中間體 (G298)。



【0221】 中間體 (G299) 和 (G300)：將0.682 g的中間體 (G143)藉由手性SFC(固定相：Whelk® O1(S,S) 5 μm 250 * 21.1mm，流動相：45% CO₂，55% MeOH) 進行純化。收集純的級分並且蒸發以給出0.26 g呈白色粉狀的中間體 (G299) 和0.237 g呈白色粉狀的中間體 (G300)。

反應方案：





【0222】 中間體 (G311)：將中間體 (D30) (500 mg ; 0.721 mmol) 、 1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基三氟甲磺酸酯 (249 mg ; 0.865 mmol) 和 K_3PO_4 (459 mg ; 2.16 mmol) 在 1,4-二𫏓𫏓 (10 mL) 和水 (3 mL) 中的溶液用 N_2 鼓泡 10 分鐘進行淨化，之後添加 $PdCl_2dtbpf$ (47 mg ; 72.1 μmol)。將所得的混合物藉由 N_2 鼓泡進行淨化，然後在 $80^\circ C$ 下使用功率輸出範圍從 0 至 400 W 的單一模式的微波 (微波反應器引發者 60 (Biotage® initiator60)) 加熱 30 分鐘。將混合物傾倒入 DCM 中，用水洗滌 (兩次)，用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且在真空中蒸發。化合物藉由製備型 LC (不規則 $SiOH$ 15-40 μm , 25 g Grace®, 液體載入 (DCM), 流動相梯度：從庚烷/EtOAc 100 : 0 至 60 : 40) 進行純化。合併包含產物的級分並且在真空中除去溶劑以給出 385 mg (44%) 的中間體 (G311)。

【0223】 中間體 (G312)：將Pd/C 10% (80 mg ; 75.2 μ mol) 添加至中間體 (G311) (383 mg ; 0.738 mmol) 在MeOH (6 mL) 和AcOEt (6 mL) 中的脫氣溶液裡。將所得的混合物在室溫下在1巴下氫化過夜。添加EtOAc 並且將混合物通過矽藻土®墊進行過濾，將濾液濃縮至乾燥以給出385 mg (定量) 呈灰白色泡沫的中間體 (G312)。

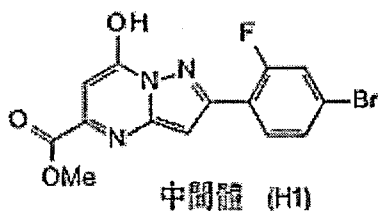
【0224】 中間體 (G313)：將中間體 (G312) (363 mg ; 0.697 mmol) 在HCl 3M (2 mL) 和THF (2 mL) 中的混合物在50°C下攪拌2天。添加HCl 3M (2 mL) 和THF (2 mL) 並且將混合物在50°C下攪拌4天。添加水並且將混合物用Et₂O萃取 (兩次)。將合併的有機層用NaHCO₃水溶液洗滌 (一次) 並且用水洗滌 (兩次)，然後經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮並且藉由製

備型LC（不規則SiOH 30 μm ，40 g Grace®，液體載入（DCM），流動相梯度：從庚烷/EtOAc 100 : 0至50 : 50）進行純化。合併包含產物的級分並且在真空中除去溶劑以給出220 mg（66%）呈白色固體的中間體（G313）。

【0225】 中間體（G314）：在 -78°C 下並且在 N_2 下，將在THF（0.8 mL；1.2 mmol）中的LiHMDS 1.5 M添加至中間體（G313）（220 mg；0.462 mmol）和PhNTf2（430 mg；1.2 mmol）在THF（10 mL）中的攪拌溶液裡。將所得的混合物在 -78°C 下攪拌4 h。將混合物藉由添加水進行淬滅並且用EtOAc萃取（兩次）。將合併的有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾並且在真空中蒸發以給出470 mg（定量；純度60%）呈黃色固體的中間體（G314）。產物以原樣用於下一步驟中。

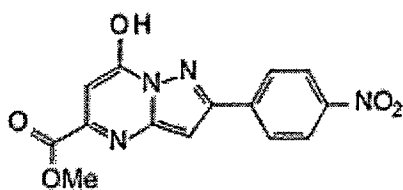
【0226】 中間體（G315）：將中間體（G314）（470 mg；0.463 mmol；純度60%）和 K_2CO_3 （77 mg；0.556 mmol）在MeOH（4 mL）中的懸浮液藉由 N_2 鼓泡15分鐘進行脫氣，之後添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （10 mg；44.5 μmol ）和dppp（20 mg；48.5 μmol ）。將所得的混合物用CO（3x）淨化然後用CO（10巴）增壓並且在 20°C 下加熱過夜。將混合物通過矽藻土®墊進行過濾並且該矽藻土®用EtOAc進行洗滌。添加水並且將有機層分離，用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾，濃縮並且藉由製備型LC（不規則SiOH 30 μm ，40 g Grace®，液體載入（DCM），流動相梯度：庚烷/AcOEt 從90 : 10至40 : 60）進行純化以給出134 mg（56%）呈白色泡沫的中間體（G315）。

中間體 (H)

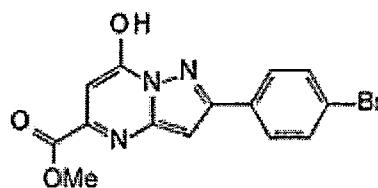


【0227】 中間體 (H1)：將5-(4-溴-2-氟苯基)-1H-吡唑-3-胺 (10 g, 39 mmol) 和乙炔二甲酸二甲酯 (5.54 g, 39 mmol) 在AcOH (250 mL) 中的混合物在室溫下攪拌6小時。將溶劑進行蒸發並且添加水至殘留物中。濾出沈澱物並且乾燥以給出7.75 g (54%) 的中間體 (H1)。

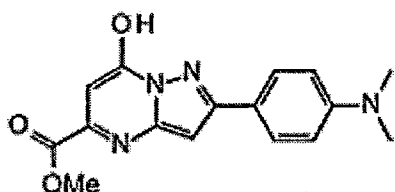
【0228】 根據以上程序製備以下中間體：



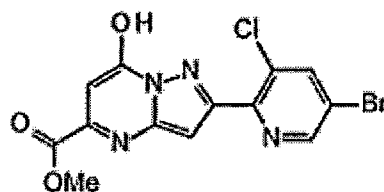
中間體 (H2)



中間體 (H3)

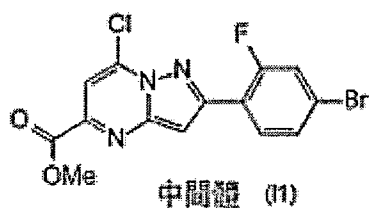


中間體 (H4)



中間體 (H5)

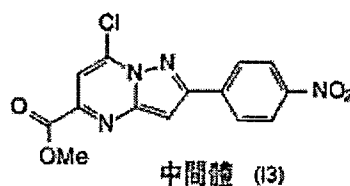
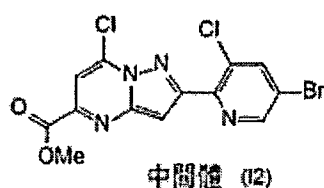
中間體 (I)



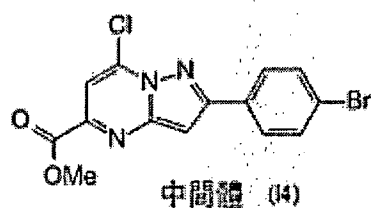
中間體 (I1)

【0229】 中間體 (I1)：將中間體 (H1) (7.75 g, 21.1 mmol) 在POCl₃ (100 mL) 中的懸浮液在回流下加熱12小時。蒸發POCl₃並且將殘留物吸收於Na₂CO₃的水溶液中。濾出固體以給出8.23 g (定量) 的中間體 (I1)。

【0230】 根據以上程序製備以下中間體：

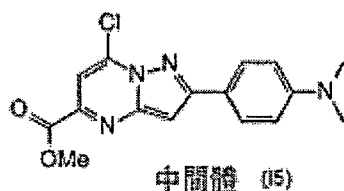


【0231】 中間體 (I3)：將N,N-二甲基苯胺（4.2 g，34.7 mmol）添加至中間體(I2)（3.5 g，11 mmol）在POCl₃（90 mL）中的懸浮液中並且將該反應混合物在回流下加熱12小時。蒸發POCl₃並且將殘留物吸收於Na₂CO₃的水溶液中。濾出固體以給出1.52 g（41%）的中間體 (I3)。



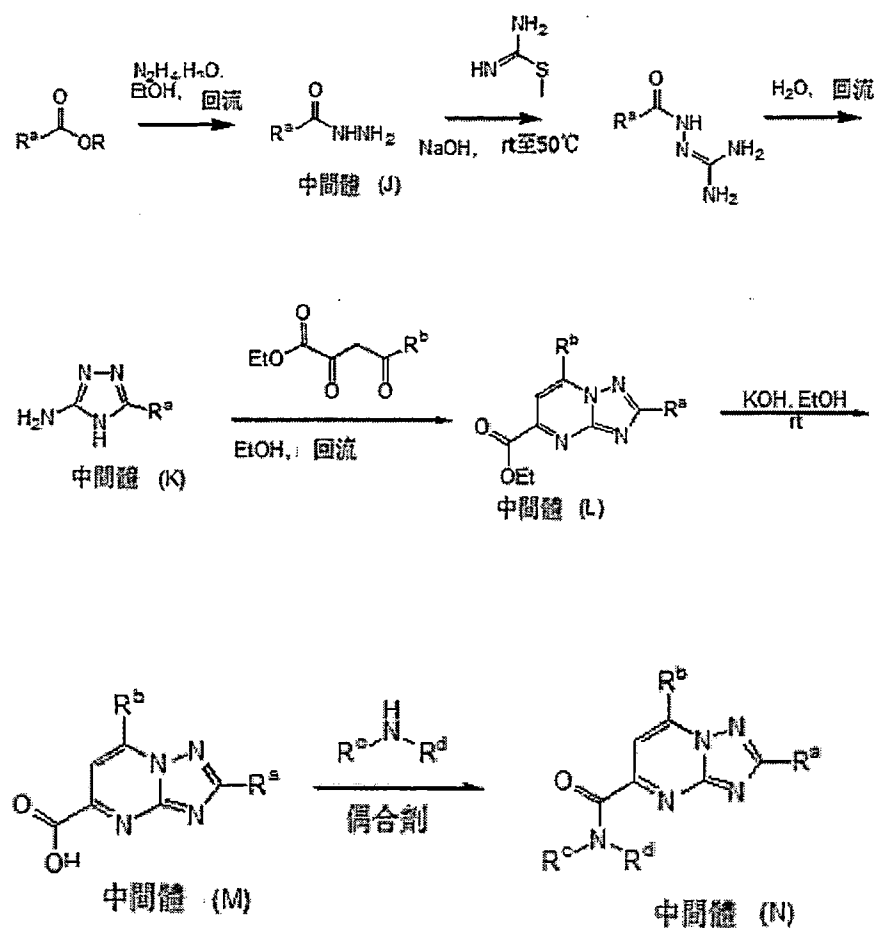
【0232】 中間體 (I4)：將中間體 (I3)（1 g，2.87 mmol）在POCl₃（10 mL）中在回流下加熱直至其溶解。冷卻至室溫後，將該反應混合物用醚稀釋，然後濾出沈澱物並且用醚洗滌以給出0.45 g（40%）的中間體 (I4)。

【0233】 根據以上程序製備以下中間體：

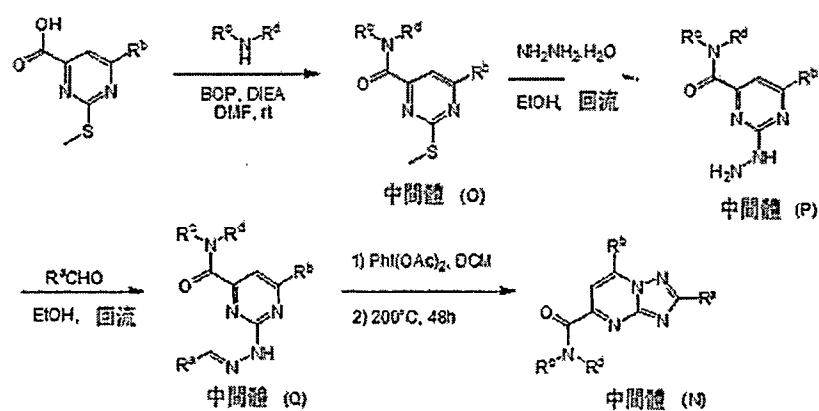


中間體 (J)、(K)、(L)、(M)、(N)、(O)、(P)、Q

第一種方法



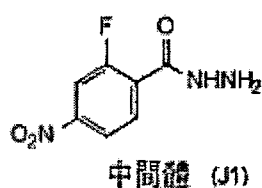
第二種方法



中間體 (J)

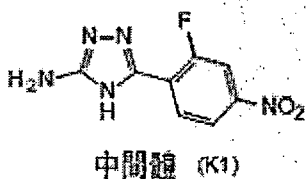
【0234】 中間體 (J1)：將水合肼（5 mL，0.12 mol）添加至2-氟-4-硝基-苯甲酸甲酯（10.5 g，0.05 mol）在無水 $EtOH$ （100 mL）中的溶液裡。

將該反應混合物在回流下加熱4小時。然後，將溶劑在減壓下蒸發並且將沒有純化的粗中間體 (J1)用於下一步。



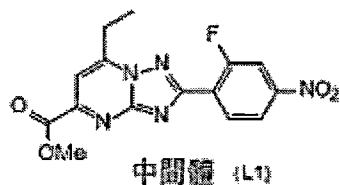
中間體 (K)

【0235】 中間體 (K1)：將S-甲基異硫基硫酸脲鎗 (7.0 g, 0.05 mol) 添加至中間體 (J1) (0.05 mol) 在NaOH (1%水溶液) (250 mL) 中的溶液裡。將所得混合物攪拌12小時。濾出沈澱物，用冰水洗滌並且乾燥。將殘留物溶解於水中並且將該反應混合物在回流下加熱26小時。濾出沈澱物，用冰水洗滌並且乾燥以給出2.5 g (21%藉由2步)的中間體 (K1)。

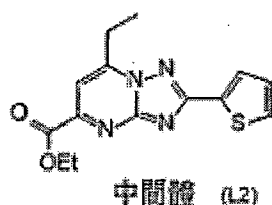


中間體 (L)

【0236】 中間體 (L1)：將乙基2,4-二側氧基己酸酯(1.9 g, 11.0 mmol) 添加至中間體(K1) (2.5 g, 11.0 mmol) 在無水EtOH (50 mL) 中的攪拌的溶液裡。將該反應混合物在回流下加熱1小時。將溶劑進行蒸發。將殘留物藉由柱層析法進行純化 (矽膠, DCM/EtOAc)。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發。將殘留物藉由從EtOH中重結晶進行純化以給出0.7 g (18%) 的中間體 (L1)。

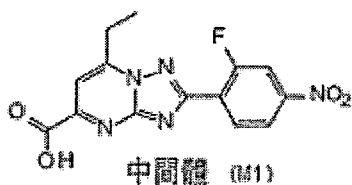


【0237】 中間體 (L2)：將3-(2-噻吩基)-1H-1,2,4-三唑-5-胺 (1.00 g, 6 mmol) 和乙基2,4-二側氧基己酸酯 (1.03 g, 6 mmol) 在乾EtOH (50 mL) 中的混合物在回流下加熱2小時。冷卻至室溫後，濾出沈澱物並且乾燥以給出0.7 g (39%) 的中間體 (L2)。



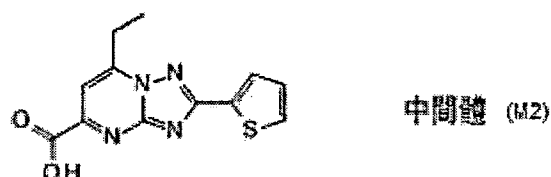
中間體 (M)

【0238】 中間體 (M1)：將KOH (0.22 g, 3.9 mmol) 添加至中間體 (L1) (0.7 g, 1.9 mmol) 在EtOH (10 mL) 中的攪拌溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將溶劑進行蒸發並且將殘留物吸收於水中並且用乙醚洗滌。將水層用HCl cc (0.35 mL) 中和至pH 7。濾出沈澱物並且乾燥以給出0.6 g (99%) 的中間體 (M1)。

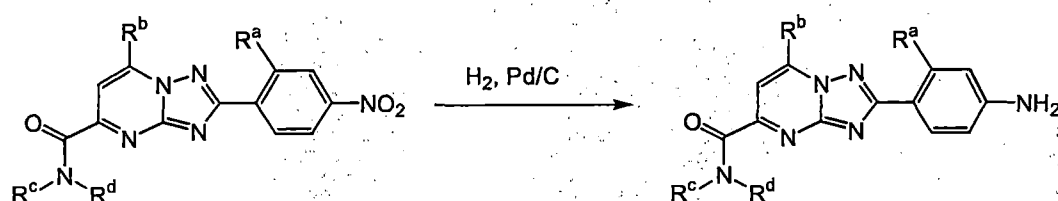


【0239】 中間體 (M2)：將KOH (0.259 g, 4.6 mmol) 添加至將中間

體(L2) (0.70 g, 2.3 mmol) 在EtOH(25 mL) 中的溶液裡。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將溶劑進行蒸發，然後將殘留物吸收於水中並且用醚洗滌。將水層用HCl cc中和至pH 7。濾出沈澱物並且乾燥以給出0.56 g (88%) 的中間體 (M2)。

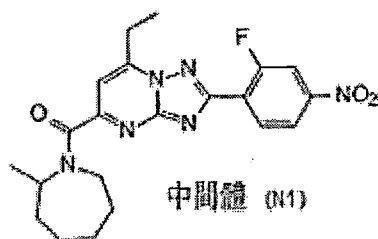


反應方案：

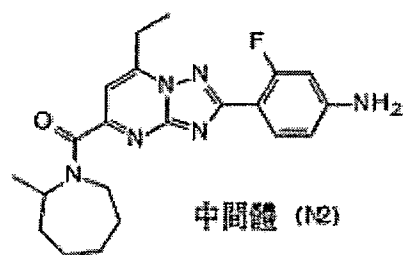


中間體 (N)

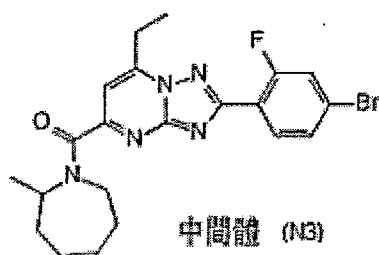
【0240】 中間體 (N1)：將TBTU (0.68 g, 2.1 mmol) 添加至中間體 (M1) (0.6 g, 1.8 mmol)、2-甲基氮雜環庚烷 (0.24 g, 2.1 mmol) 以及DIEA (0.5 mL, 2.9 mmol) 在DCM (50 mL) 中的混合物裡。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物傾倒入水中。將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。將殘留物藉由柱層析法進行純化 (矽膠，DCM)。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出0.7 g (90%) 的中間體 (N1)。



【0241】 中間體 (N2)：將中間體 (N1) (0.7 g, 1.6 mmol) 溶解於 MeOH (10 mL) 中並且添加 Pd/C (0.1 g)。在室溫下在氫 (1巴) 下將該反應混合物搖動 2 h。然後，將溶液通過矽藻土[®]墊進行過濾以除去催化劑並且將濾液進行蒸發。將殘留物藉由重結晶從 EtOAc/醚中純化以給出 0.63 g (99%) 的中間體 (N2)。

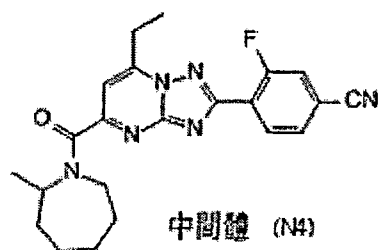


【0242】 中間體 (N3)：在 0°C 下將 (二乙醯氧基碘) 苯 (7.27 g, 22.6 mmol) 添加至將中間體 (Q1) (8.70 g, 22.6 mmol) 在乾 DCM (100 mL) 中的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌 12 小時。將溶劑進行蒸發並且將殘留物藉由柱層析法進行純化 (矽膠, EtOAc)。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發。將殘留物在 200°C 下加熱 48 小時。將該粗產物藉由 HPLC 純化。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出 1.2 g 的中間體 (N3)。



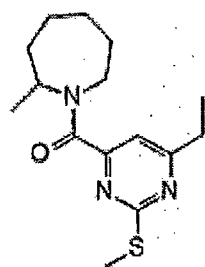
【0243】 中間體 (N4)：將 Pd(PPh₃)₄ (150 mg, 0.13 mmol) 添加至將中間體 (N3) (300 mg, 0.65 mmol)、KCN (170 mg, 2.6 mmol) 以及 CuI (10 mg) 在無水 CH₃CN (5 mL) 中的混合物裡。將該反應混合物在 160°C

下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波加熱2小時。將溶劑進行蒸發。將殘留物藉由柱層析法進行純化（矽膠，DCM/EtOAc）。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出170 mg（64%）的中間體（N4）。



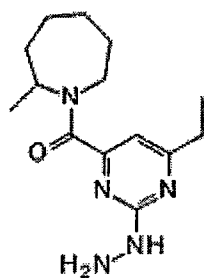
中間體 (O)

【0244】 中間體 (O1)：將6-乙基-2-(甲硫基)-4-嘧啶甲酸（4.73 g，23.9 mmol）、BOP（11.79 g，26 mmol）和DIEA（4.61 g，36 mmol）以及2-甲基-氮雜環庚烷（2.97 g，26 mmol）在乾DMF（25 mL）中的混合物在室溫下攪拌6小時。將溶劑進行蒸發，然後將混合物用水洗滌並且用CHCl₃萃取。將殘留物藉由柱層析法進行純化（矽膠，己烷/EtOAc（2/1））。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出5.55 g（79%）的中間體（O1）。



中間體 (P)

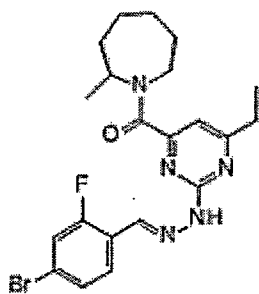
【0245】 中間體 (P1)：將中間體 (O1)（5.55 g，18.9 mmol）和水合肼（50 mL）在EtOH（50 mL）中的混合物在回流下加熱48小時。將溶劑進行蒸發並且將殘留物藉由柱層析法進行純化（矽膠，THF）。收集純的級分並蒸發溶劑以給出5.25 g（100%）中間體（P1）。



中間體 (P1)

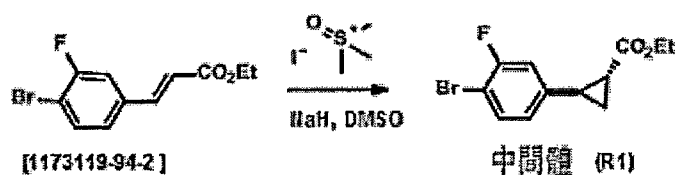
中間體 (Q)

【0246】 中間體 (Q1)：將中間體 (P1) (5.25 g, 19 mmol) 和2-氟-4-間溴苯甲醛 (3.84 g, 19 mmol) 的混合物在回流下加熱12小時。將溶劑進行蒸發以給出8.70 g (100%) 的中間體 (Q1)。將沒有純化的該產物用於下一步。



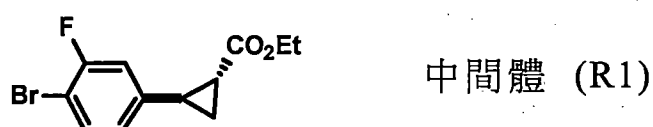
中間體 (Q1)

中間體 (R)：

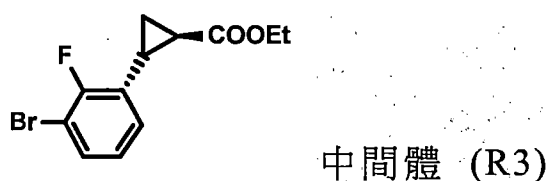


【0247】 中間體 (R1)：在室溫下，將三甲基碘化亞砷 CAS[1774-47-6] (10.6 g; 48.3 mmol) 添加至NaH (60%分散於礦物油中) (1.9 g; 48 mmol) 在DMSO (330 mL) 中的混合物裡。將所得的混合物在室溫下攪拌 20 分鐘然後添加 (2E)-3-(4-溴-3-氟苯基)-乙酸乙酯

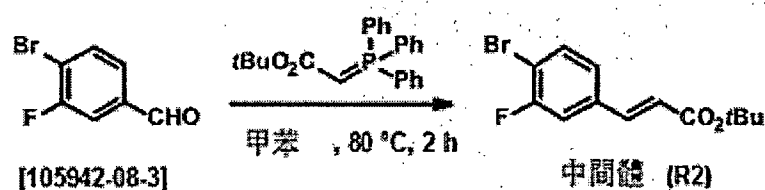
CAS[1173119-94-2] (11 g; 40 mmol)。所得的混合物在室溫下攪拌24小時然後在60°C下攪拌24小時。添加水和EtOAc並且將各層進行分離。將水層用EtOAc萃取（一次）。將合併的有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中除去溶劑。將殘留物用EtOAc研磨，過濾（將固體丟棄）。將母液進行蒸發並且藉由柱層析法（矽膠，從庚烷/EtOAc 100/0至90/10）進行純化。收集純的級分並且蒸發以給出3.45 g (30%) 呈反式異構物的中間體 (R1)。



【0248】 根據以上程序製備以下中間體：



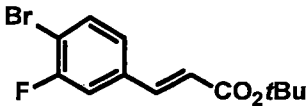
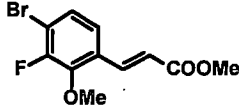
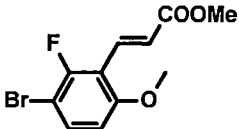
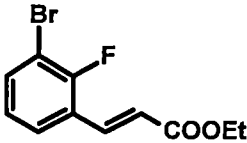
反應方案：

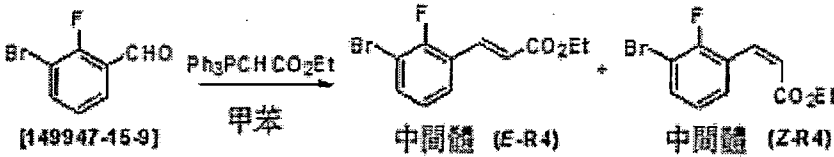


【0249】 中間體 (R2)：將4-溴-3-氟苯甲醛CAS[105942-08-3] (11.4 g; 56.2 mmol) 和 (三級丁氧基羰基亞甲基) 三苯基磷烷(25.4 g; 67.5 mmol) 在乾甲苯 (100 mL) 中的混合物在80°C下攪拌2小時。添加水並且將各層進行分離。將水層用EtOAc萃取（兩次）。將合併的有機層經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中除去溶劑以給出白色固體將其用庚烷研磨並且過濾（兩次）。將沈澱(PPh₃O)丟棄並且將濾液蒸發至乾燥以給出粗化合物。將固體

在庚烷中重結晶，過濾，用庚烷洗滌以給出5.4 g (32%) 呈白色固體的中間體 (R2)。

【0250】 根據以上程序製備以下中間體：

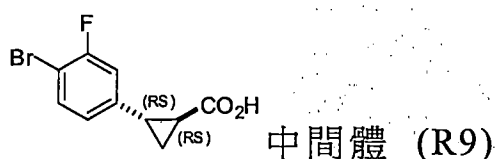
	
中間體 (R2)	中間體 (R5)
	
中間體 (R6)	中間體 (R4)



【0251】 中間體 (E-R4)-(Z-R4)：將(乙酯基亞甲基)-三苯基磷烷(144 g；414 mmol)分批添加至3-溴-2-氟-苯甲醛(70 g；345 mmol)在甲苯(700 mL)中的混合物裡伴隨溫度控制(冰浴)。然後將該反應混合物在80°C下攪拌18 h。添加水並且將各層進行分離。將水層用EtOAc萃取(兩次)。將合併的有機層經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中除去溶劑以給出白色固體。將固體用Et₂O研磨並且過濾。將固體丟棄(PPh₃O)並且將濾液進行蒸發至乾燥。將殘留物藉由製備型LC(不規則SiOH，15-40 μm，1080 g(330 g + 750 g)，Grace Resolv[®]，液體載入(庚烷)，流動相梯度：從庚烷/DCM 80/20至50/50)進行純化以給出93.5 g固體。將固體藉由製備型LC(不規則SiOH，15-40 μm，1500 g，Grace Resolv[®]，液體載入(庚烷)，流動相梯度：從庚烷/DCM 80/20至50/50)再次純化以給出42.5 g中間體(E)-R⁴和(Z)-R⁴的

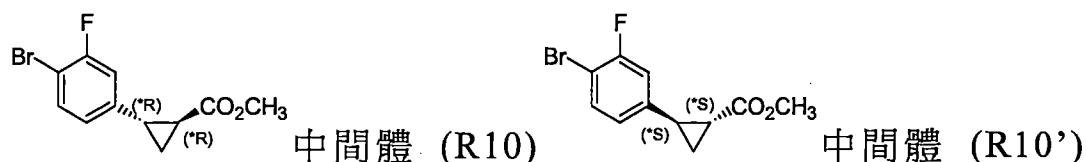
混合物以及53.2 g (55%) 純中間體(E)-R⁴。將28.8 g中間體(E)-R⁴和(Z)-R⁴的混合物藉由非手性SFC (固定相: Chiralcel® OD-H 5 µm 250 * 30 mm, 流動相: 90% CO₂, 10% iPrOH) 進行純化以給出呈無色油的4.37 g (5%) 純中間體(Z)-R⁴和22.0 g (23%) 中間體(E)-R⁴。

【0252】 中間體 (R9): 將中間體R¹ (6.60 g; 21.8 mmol) 和LiOH·H₂O (2.75 g; 65.5 mmol) 在THF (100 mL) 和H₂O (50 mL) 中的混合物在室溫下攪拌18 h。將KHSO₄ (10%) 水溶液和EtOAc添加至反應混合物中並且將有機層分離。將水層用EtOAc萃取 (兩次)。將合併的有機層經MgSO₄ 乾燥, 過濾並且在真空中蒸發。將殘留物藉由製備型LC (不規則SiOH 15-40 µm, 120 g GraceResolv®, 乾法載入 (SiOH), 流動相梯度: 從庚烷/EtOAc/AcOH 90/10/0.25至60/40/1) 進行純化以給出4.00 g (71%) 呈白色固體的中間體 (R9)。

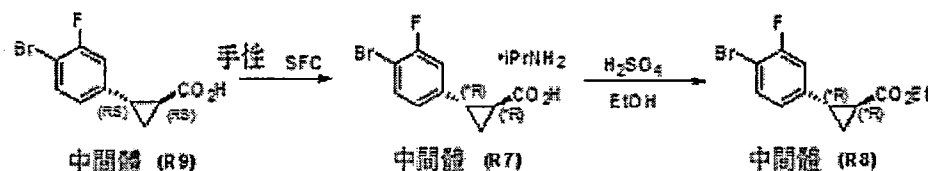


【0253】 中間體 (R10): 將中間體 (R9) (4.0 g; 15.4 mmol)、L-薄荷醇 (2.90 g; 18.5 mmol)、COMU® (9.92 g; 23.2 mmol) 以及DIEA (校正的) (8.0 mL; 46 mmol) 在DMF (150 mL) 中的混合物在室溫下攪拌過夜。添加H₂O和50 mL的HCl 1M並且將混合物用EtOAc萃取 (三次)。將合併的有機層經MgSO₄乾燥, 過濾並且在真空中蒸發。將殘留物溶解於DMF (100 mL) 中並且添加L-薄荷醇 (2.90 g; 18.5 mmol)、COMU® (9.92 g; 23.2 mmol) 以及DIEA (8.0 mL; 46 mmol) 並且在室溫下攪拌過夜。添加鹽水並且將混合物用EtOAc萃取 (三次)。將合併的有機層經MgSO₄乾燥, 過濾並且在真空中蒸發。將殘留物藉由製備型LC (不規則SiOH 15-40 µm, 220 g Graceresolv®, 液體載入 (DCM), 流動相梯度: 從庚烷/EtOAc/AcOH 98/2/0.625至60/40/1) 進行純化。合併包含產物的級分並且在真空中除去溶

劑以給出4.2 g呈無色油的2種非鏡像異構物的混合物。將混合物藉由手性SFC（固定相：CHIRALPAK® IC 5 μ m 250 x 30 mm，流動相：93% CO₂，7% iPrOH)進行純化以給出2.23 g呈白色固體的第一非鏡像異構物中間體 (R10') (*S,*S) 和1.98 g呈白色固體的第二非鏡像異構物中間體 (R10) (*R,*R)。



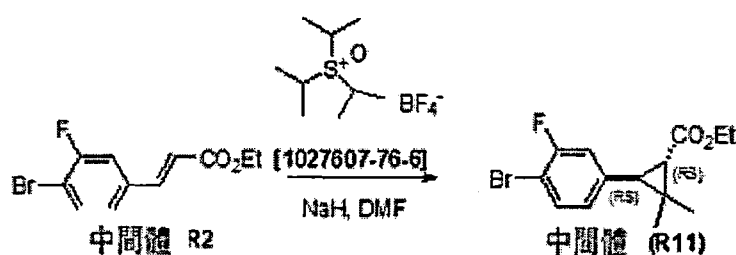
反應方案：



【0254】 中間體 (R7)：將19.9 g中間體 (R9) 藉由手性SFC（固定相：Lux cellulose® 2 5 μ m 250 * 21.2 mm，流動相：80% CO₂，20% iPrOH（1.0% iPrNH₂））進行純化以給出10.9 g第一非鏡像異構物 (*S,*S) 和12.7 g第二非鏡像異構物 (*R,*R) 中間體 (R7)。

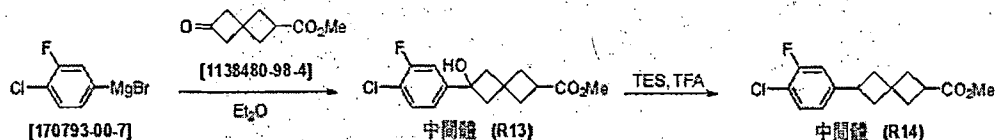
【0255】 中間體 (R8)：在室溫下，將H₂SO₄ 98%(9.80 mL; 184 mmol) 添加至將中間體 (R7) (12.7 g; 36.8 mmol) 在EtOH(170 mL) 中的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌18 h。然後將NaHCO₃水溶液、鹽水以及EtOAc 添加至該反應混合物中。分離各層。將水層用EtOAc萃取（兩次）。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾並且乾燥以給出11.5 g（定量）的中間體 (R8)。

反應方案：



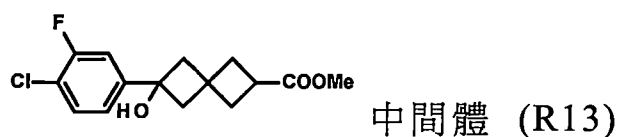
【0256】 中間體 (R11)：在0°C下，在N₂下，將NaH 60% (310 mg；7.75 mmol) 添加至三-(1-甲乙基)-氧化銻(2.5 g；7.57 mmol) 在DMF (60 mL) 中的溶液裡。將混合物攪拌15分鐘，之後緩慢添加在DMF (40 mL) 中的中間體R2 (1.7 g；6.23 mmol)。該反應混合物在室溫下攪拌42h。滴加水。然後添加HCl 1M、鹽水以及EtOAc。分離各層。將水層用EtOAc萃取(兩次)。將合併的有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，蒸發並且藉由製備型LC (不規則SiOH 15-40 μm，120 g Grace®，loading (DCM)，流動相梯度：從庚烷/EtOAc 100/0至90/10在10 CV) 進行純化以給出60 mg的中間體 (R11)。

反應方案：

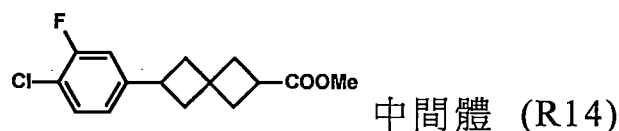


【0257】 中間體 (R13)：在N₂下，在0°C下，將在THF中的4-氯-3-氟苯基溴化鎂0.5M (2 mL；1 mmol) 緩慢添加 (經大約7分鐘) 至甲基6-氧-螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯 (168 mg；1 mmol) 在乾Et₂O (10 mL) 中的溶液裡。將混合物在0°C下攪拌3 h。添加10% aq.NH₄Cl並且用EtOAc進行萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄)，蒸發並且藉由製備型LC (不規則SiOH 15-40 μm，40 g Grace® Resolv，液體載入 (DCM)，流動相梯度：從庚烷/EtOAc 從100：0至0：100) 進行純化以給出152 mg (50%) 呈無色膠質的中間體

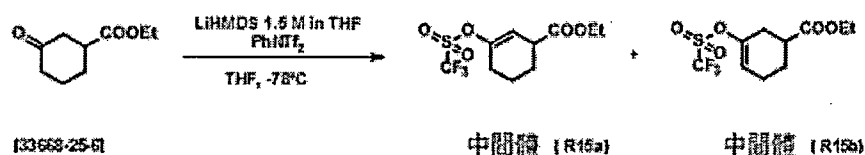
(R13)。



【0258】 中間體 (R14)：在0°C下，將TFA (5 mL ; 65.3 mmol) 緩慢添加至中間體(R13) (2 g ; 6.70 mmol) 和TES (1.2 mL ; 7.51 mmol) 在DCM (40 mL) 中的混合物裡。將混合物在0°C下攪拌1 h並且在室溫下攪拌3 h。添加NaOH 1N (直至鹼性pH)。用DCM萃取該混合物。將有機層分離，用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，蒸發並且藉由製備型LC(不規則SiOH 15-40 μm, 120 g Grace[®] Resolv, 液體載入(DCM)，流動相梯度：從庚烷/EtOAc 從100:0至80:20) 進行純化以給出1.01 g (53%) 呈無色油的中間體 (R14)。



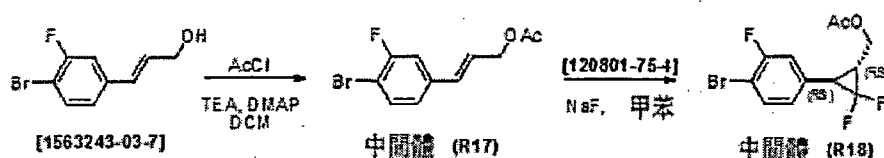
反應方案：



【0259】 中間體 (R15a/R15b)：在-78°C下，將在THF (0.41 mL, 617 μmol) 中的LiHMDS 1.5 M添加至乙基-3-側氧基環己烷甲酸酯 (100 mg, 588 μmol) 在THF (1.3 mL) 中的溶液裡。在-78°C下將所得的混合物攪拌1 h，之後添加在THF (1.3 mL) 中的PhNTf₂ (220 mg, 617 μmol)。將混合物在-78°C下攪拌30分鐘並且然後允許加溫至室溫過夜。將混合物藉由添加飽和NH₄Cl (0.86 mL) 進行淬滅並且在真空中除去溶劑。添加Et₂O和NaOH (0.3 M) 水溶液並且將各層進行分離。將有機層用NaOH (0.3 M) 水溶液洗滌(一

次)，用飽和 NH_4Cl 水溶液洗滌（一次）並且用鹽水洗滌（一次），經 MgSO_4 乾燥，過濾在真空中濃縮以給出143 mg呈黃色油的中間體 (R15a) 和中間體 (R15b)。將沒有進一步純化的該粗產物用於下一個步驟中。

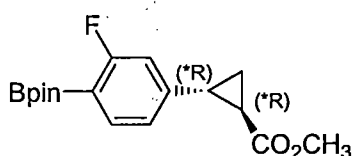
反應方案：



【0260】 中間體 (R17)：將 AcCl (0.28 mL ; 4.0 mmol) 滴加至3-(4-溴-3-氟苯基)-2-丙烯-1-醇 (0.84 g ; 3.64 mmol) 和TEA (1.0 mL ; 7.3 mmol) 在DCM (36 mL) 中的混合物裡並且將混合物在室溫下攪拌4 h。添加額外的量的 AcCl (52 μL ; 0.73 mmol) 和DMAP (22 mg ; 0.182 mmol) 並且將混合物在室溫下攪拌16 h。添加額外的量的 AcCl (0.13 mL ; 1.8 mmol) 並且將混合物在室溫下攪拌48 h。將該反應用DCM和 NaHCO_3 (10%) 水溶液進行稀釋。將水層用DCM萃取（一次）。將合併的有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾並且在真空中除去溶劑以給出983 mg的中間體 (R17)。

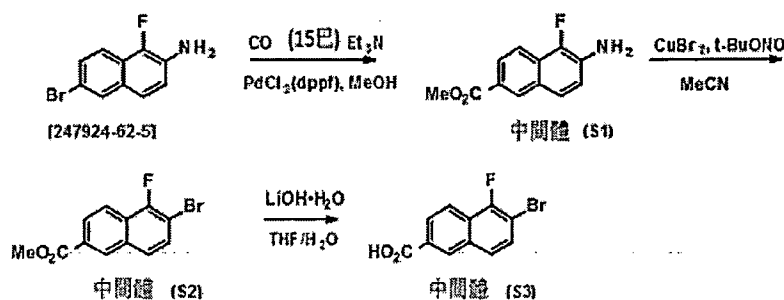
【0261】 中間體 (R18)：在 105°C 下，將在甲苯 (9 mL) 中的三甲基矽基-(氟磺醯基)-二氟乙酸酯 (2.2 mL ; 11 mmol) 經6 h (用注射器泵) 滴加至中間體 (R17) (1.2 g ; 4.4 mmol) 和 NaF (18 mg ; 0.43 mmol) 在甲苯 (8 mL) 中的混合物中。將所得的混合物在 105°C 下攪拌16 h。經4 h (用注射器泵) 滴加額外的量的在甲苯 (2 mL) 中的三甲基矽基-(氟磺醯基)-二氟乙酸酯 (2.2 mL ; 11 mmol)。將混合物進行蒸發並且藉由製備型LC (規則 SiOH , 30 μm , 80 g interchim[®], 液體載入 (DCM), 流動相梯度：從庚烷/甲苯50/50至0/100) 進行純化以給出0.63 g (44%) 的中間體 (R18)。

【0263】 根據中間體 (R19) 製備以下中間體：



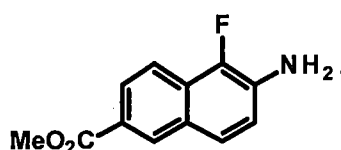
中間體 (R12)

中間體 (S) :



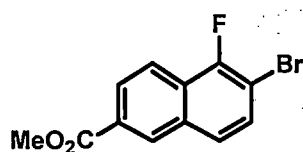
【0264】 中間體 (S1)：在不銹鋼高壓氣體貯罐中，向2-胺基-6-溴-1-

氟萘 CAS[247924-62-5] (988 mg ; 4.12 mmol) 和 Et_3N (1.4 mL ; 10.1 mmol) 在 MeOH (28 mL) 中的脫氣混合物中添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (212 mg ; 0.289 mmol)。將所得的混合物在 15 巴 CO 下在 130°C 下羰基化 24 小時。將混合物冷卻至室溫並且蒸發至乾燥以給出 1.91 g 粗產物。將其藉由柱層析法 (矽膠, 從庚烷/EtOAc 80/20 至 50/50) 進行純化, 收集純的級分並且蒸發以給出 801 mg (89%) 的中間體 (S1)。



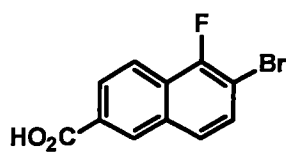
中間體 (S1)

【0265】 中間體 (S2) : 向 CuBr (1.15 g ; 5.15 mmol) 和 *t*-亞硝酸丁酯 CAS[540-80-7] (613 μL ; 5.15 mmol) 在 CH_3CN (45 mL) 中的混合物中添加中間體(S1) (753 mg ; 3.44 mmol)。將所得混合物在 65°C 下攪拌 2 小時。添加水並且將混合物用 EtOAc 萃取 (兩次)。將合併的有機層用鹽水洗滌, 經 MgSO_4 乾燥, 過濾並且在真空中除去溶劑以給出 870 mg 粗產物, 將其藉由柱層析法 (矽膠, 從庚烷/EtOAc 100/0 至 70/30) 進行純化。收集純的級分並且蒸發以給出 350 mg (36%) 的中間體 (S2)。



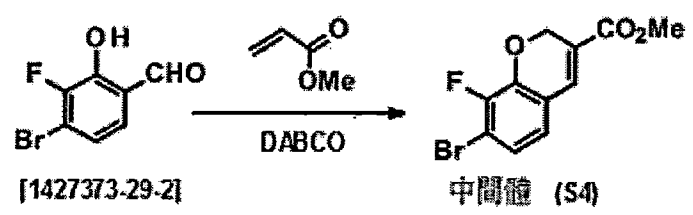
中間體 (S2)

【0266】 中間體 (S3) : 將中間體(S2) (350 mg ; 1.24 mmol) 和 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (78 mg ; 1.85 mmol) 在 THF (7 mL) 和 H_2O (3.5 mL) 中的混合物在室溫下攪拌 64 小時。添加水並且將混合物用 DCM 洗滌 (兩次)。將水層用 3N HCl 進行酸化並且用 DCM 萃取 (三次)。將合併的有機層經 MgSO_4 乾燥過濾並且蒸發至乾燥以給出 337 mg (100%) 的中間體 (S3)。

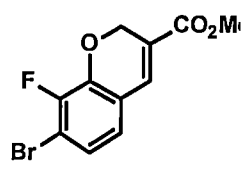


中間體 (S3)

反應方案：

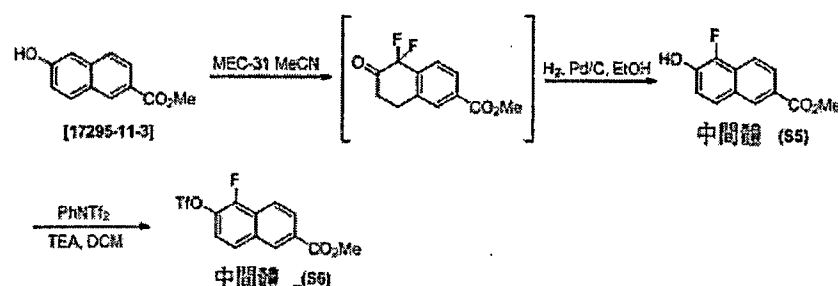


【0267】 中間體 (S4)：將4-溴-3-氟-2-羥基苯甲醛（2.8 g；12.8 mmol）、丙烯酸甲酯（6.9 mL；76.7 mmol）和1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷（287 mg；2.56 mmol）的混合物在150°C下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波（微波反應器引發者60（Biotage® initiator60））加熱45分鐘。將該反應混合物濃縮至乾燥。添加水和鹽水並且將水層用DCM萃取（兩次）。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾並且濃縮以給出粗產物，將其藉由柱層析法進行純化（矽膠，從庚烷/EtOAc：95/5至50/50）以給出1.23 g（30%）呈白色固體的中間體 (S4)。



中間體 (S4)

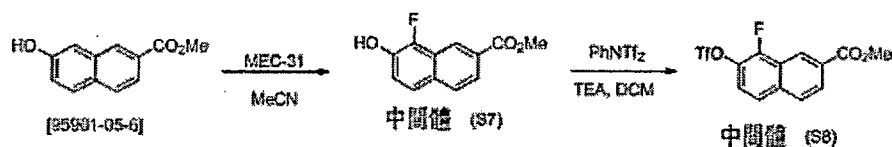
反應方案：



【0268】 中間體 (S5)：將1,1'-二氟-2,2'-聯吡啶雙(四氟硼酸酯)MEC-31) CAS[178439-26-4] (6.5 g ; 18 mmol) 添加至6-甲氧羰基-2-萘酚 [17295-11-3] (3.0 g ; 15 mmol) 在 CH_3CN (75 mL) 中的溶液裡。將反應混合物在70°C下攪拌5 h。添加HCl (1 N) 水溶液和DCM並且濾出沈澱物。將濾液淨析並且將水層用DCM萃取 (一次)。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且在真空中除去溶劑以給出3.7 g呈橘色固體的二氟中間體。在室溫下，將二氟中間體在EtOH (147 mL) 中用Pd/C (10%) (971 mg) 呈催化劑在1巴氫下氫化16 h。將混合物經矽藻土過濾並且將濾餅用EtOH漂洗。將濾液蒸發至乾燥並且藉由製備型LC (規則SiOH, 30 μm , 80 g interchim[®], 乾法載入，流動相梯度：從庚烷/EtOAc 100/0至60/40) 進行純化以給出328 mg的中間體 (S5) 以及2.2 g CAS[17295-11-3]和中間體 (S5) (25 : 75)的混合物。

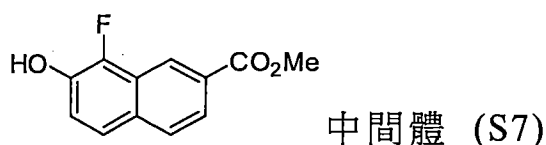
【0269】 中間體 (S6)：在室溫下，將N-苯基三氟甲烷磺醯亞胺 (672 mg ; 1.88 mmol) 和 Et_3N (328 μL ; 2.37 mmol) 添加至中間體 (S5) (345 mg ; 1.57 mmol) 在DCM (4.5 mL) 中的溶液裡並且將反應混合物在室溫下攪拌16 h。然後添加HCl (1 M) 水溶液。將水層用DCM萃取 (一次)。將有機層用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌，然後用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，濃縮並且藉由製備型LC (不規則SiOH, 15-40 μm , 12 g Grace resolve[®], 乾法載入 (在矽藻土[®]), 流動相梯度：從庚烷/EtOAc 90/10至40/60) 進行純化以給出590 mg (87%) 呈無色油的中間體 (S6)，靜置結晶。

反應方案：

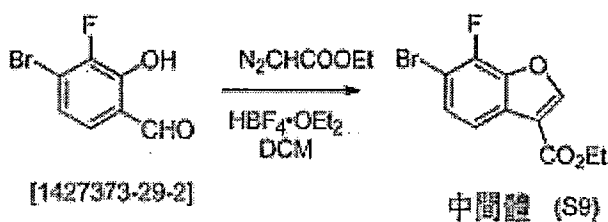
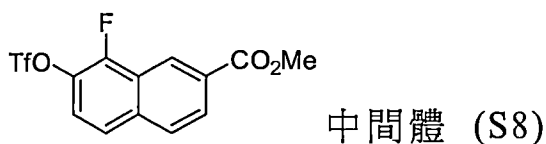


中間體 (S7)

【0270】 在Schlenck管中，將MEC-31 CAS[178439-26-4] (2 g ; 5.52 mmol) 添加至7-羥基-2-萘甲酸甲酯 (1 g ; 4.60 mmol) 在CH₃CN (23 mL) 中的溶液裡。將反應混合物在70°C下攪拌16小時。將反應混合物進行濃縮，添加水與飽和NaHCO₃水溶液，並且將水層用DCM萃取 (3次)。將有機層經MgSO₄乾燥並且濃縮。將殘留物藉由製備型LC (不規則SiOH, 15-40 μm, 10 g Merck[®], 乾法載入 (在SiOH上)，流動相梯度：從庚烷/EtOAc 90/10 至40/60) 進行純化以給出175 mg呈白色固體的純中間體 (S7) (17%) 和748 mg呈黃色油 (純度55%) 的不純的中間體 (S7)。

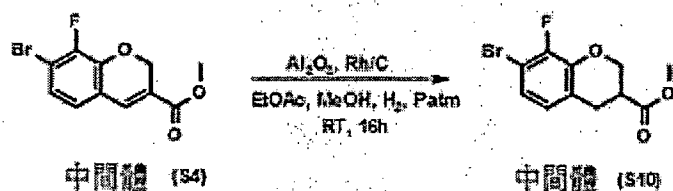


【0272】 中間體 (S8)：中間體 (S8) 的形成遵循與中間體 (S6) 相同的程序。

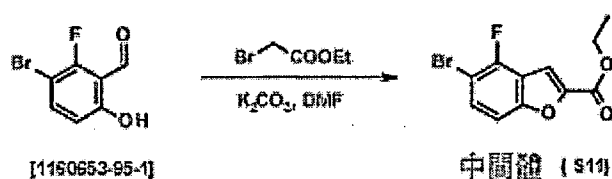
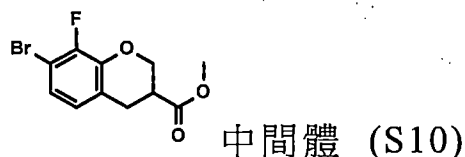


【0273】 中間體 (S9)：在室溫下，將重氮乙酸乙酯 (1.15 mL, 11.0 mmol) 滴加至4-溴-3-氟水楊醛 (0.400 g, 1.83 mmol) 和四氟硼酸乙醚錯合物 (0.050 mL, 0.37 mmol) 在DCM (4 mL) 中的溶液裡。2 h後，將溶劑進行蒸發並且濃縮，添加H₂SO₄ (0.6 mL)。10分鐘，將反應混合物用10 mL的DCM稀釋並且用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)中和。將溶液用DCM萃取 (2 x 20 mL)。將合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮以給出黃色油。將粗產物藉由製備型LC (不規則SiOH, 40-63 μ m, Fluka[®] 流動相梯度：從戊烷/EtOAc 100/00至90/10) 進行純化以給出0.190 g (38%) 呈白色固體的中間體 (S9)。

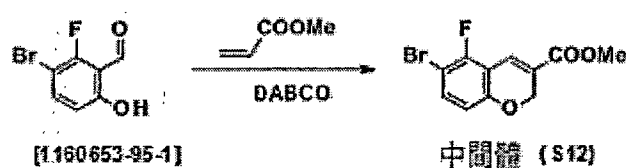
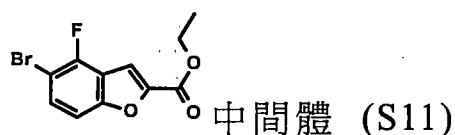
中間體 (S)



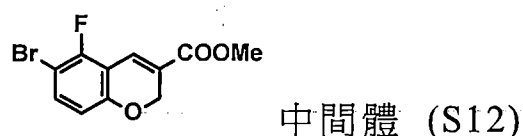
【0274】 中間體 (S10)：向中間體 (S4) (0.237 g; 0.83 mmol) 在EtOAc (9.5 mL) 和MeOH (1.6 mL) 中的用N₂脫氣的溶液裡添加Al₂O₃ (0.0051 g; 0.05 mmol) 和活性炭上的鎳 (0.085 g, 0.041 mmol)，並且將混合物在H₂氣壓下在室溫下氫化16 h。將溶液在矽藻土[®]墊上過濾並且在減壓下除去溶劑以給出0.219 g (92%) 呈無色油的中間體 (S10)，靜置結晶。



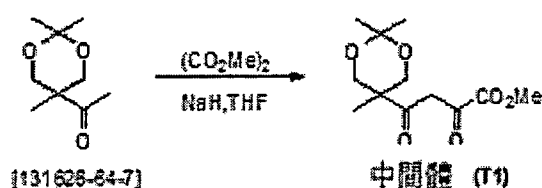
【0275】 中間體 (S11)：在室溫下，將溴乙酸乙酯 (0.33 mL, 2.97 mmol) 添加至3-溴-2-氟-6-羥基-苯甲醛 (0.5 g, 2.28 mmol) 和 K_2CO_3 (0.63 g, 4.57 mmol) 在DMF (5 mL) 中的溶液裡。將反應混合物在120°C下加熱 1.5 h, 冷卻至室溫並且通過矽藻土®短墊過濾。將濾液用HCl 3N酸化至pH 2 並且將溶液用DCM (2 x 25 mL) 萃取。將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並且在減壓下濃縮。將粗產物藉由柱層析法 (矽膠, 流動相戊烷/EtOAc 100/00至90/10) 進行純化以在蒸發後給出0.252 g (38%) 呈白色固體的中間體 (S11)。



【0276】 中間體 (S12)：在室溫下，將丙烯酸甲酯 (1.96 mL, 21.9 mmol) 和DABCO (0.082 g, 0.730 mmol) 添加至3-溴-2-氟-6-羥基-苯甲醛 (0.850 g, 3.65 mmol) 中。將反應混合物在150°C下使用功率輸出範圍從0 至400 W的單一模式的微波 (微波反應器引發者60 (Biotage® initiator60)) 攪拌45分鐘。將該反應混合物濃縮至乾燥。將殘留物藉由柱層析法 (矽膠, 流動相環己烷/EtOAc 98/02至50/50) 進行純化。收集想要的級分並且在真空中蒸發以給出0.230 g (22%) 呈白色粉狀的中間體 (S12)。

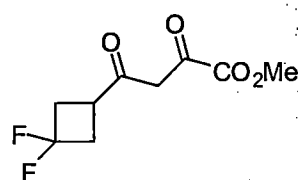


中間體 (T)



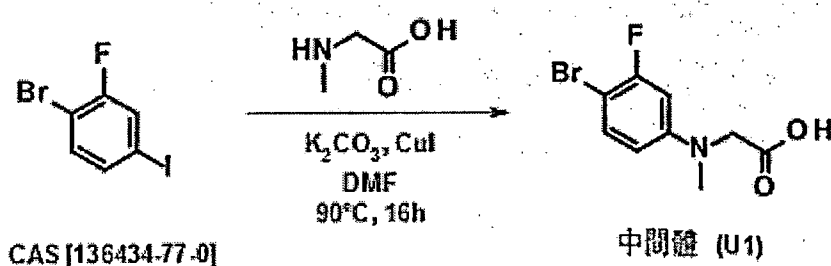
【0277】 中間體 (T1)：向1-(2,2,5-三甲基-1,3-二吡喃-5-基)-乙酮 (8.4 g, 48.8 mmol) 在THF (84 mL) 中的溶液裡添加在礦物油中的NaH 60% (2.9 g, 73.2 mmol) 並且將所得的殘留物在室溫下攪拌30分鐘。向所得的反應混合物中添加草酸二甲酯 (8.6 g, 73.2 mmol) 並且將混合物在回流加熱2 h。在冷卻至室溫後，將混合物用飽和NH₄Cl水溶液 (50 mL) 進行淬滅，用EtOAc萃取 (3次)，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將粗產物藉由柱層析法 (矽膠，流動相：戊烷/EtOAc 90/10) 進行純化以給出4 g (32%) 呈橘色油的中間體 (T1)。

【0278】 根據中間體 (T1) 製備以下中間體：



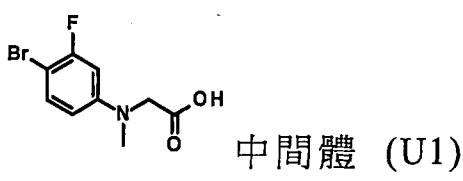
中間體 (T2)

中間體 (U)



【0279】 中間體 (U1)：將1-溴-2-氟-4-碘代苯 (0.5 g, 1.66 mmol)、肌胺酸 (0.37 g, 4.15 mmol)、K₂CO₃ (0.23 g, 1.66 mmol) 以及CuI (0.063

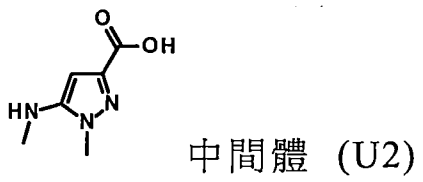
g, 0.33 mmol) 在DMF (13 mL) 中的溶液用N₂流淨化5分鐘並且然後在90°C 下攪拌並加熱過夜。將溶液冷卻至室溫。添加水並且將水層用HCl 3N進行酸化。將有機層用EtOAc萃取，用水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且蒸發以給出0.41 g (94%) 呈橘色油的中間體 (R5)。



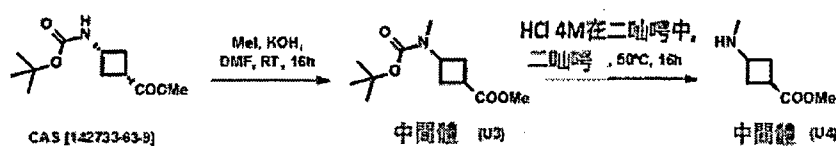
反應方案：



【0280】 中間體 (U2)：在室溫下，將甲醛 (1.51 mL, 20.11 mmol) 添加至5-胺基-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯 (0.78 g, 5.03 mmol) 在MeOH (8 mL) 和THF (8 mL) 中的溶液裡並且將溶液在室溫下攪拌1小時。然後添加硼氫化鈉 (0.95 g, 25.14 mmol) 並且將混合物在60°C下攪拌過夜。將混合物傾倒入冰中，將有機層用CH₂Cl₂萃取，經MgSO₄乾燥，過濾並且蒸發至乾燥以給出0.218 g (22%) 的中間體 (U2)。



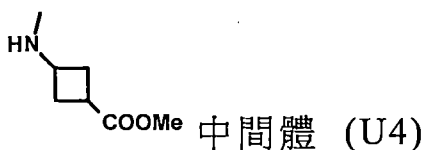
反應方案：



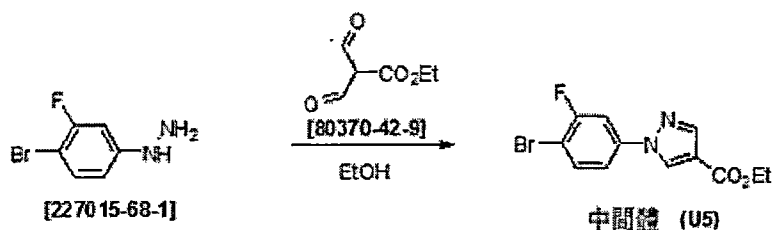
【0281】 中間體 (U3)：將順式-3-(Boc-胺基)-環丁烷甲酸甲酯 (0.95 g, 4.14 mmol)、MeI (0.28 mL, 4.56 mmol) 和KOH (0.26 g, 4.56 mmol) 在DMF (32 mL) 中的溶液在室溫下攪拌過夜。然後將溶液用EtOAc稀釋。將有機層用水 (4x) 洗滌然後用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並且在減壓下濃縮。將DMF (32 mL) 添加至殘留物中並且然後添加碘甲烷 (0.28 mL, 4.56 mmol) 和KOH (0.26 g, 4.56 mmol)，將所得的溶液在室溫下攪拌過夜。然後將溶液用EtOAc稀釋。將有機層用水 (4x) 洗滌然後用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並且在減壓下濃縮以給出0.636 g (54%) 呈無色油的中間體 (U3)。



【0282】 中間體 (U4)：在室溫下，將在二吡啶 (10.29 mL, 41.15 mmol) 中的HCl 4M添加至中間體 (U3) (0.589 g, 2.06 mmol) 在1,4-二吡啶 (35.2 mL) 中的溶液裡並且將溶液在50°C下攪拌過夜。將溶液在減壓下濃縮以給出0.436 g (94%) 呈無色油的中間體 (U4)。

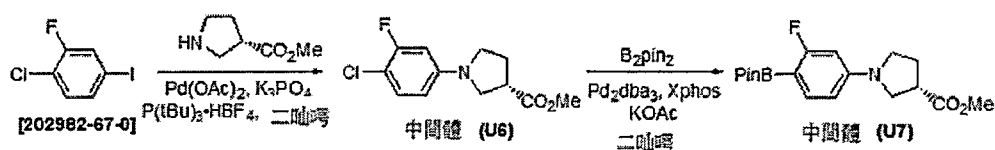


反應方案：



【0283】 中間體 (U5)：在密封管中，在0°C下，將(4-溴-3-氟苯基)-肼 (931 mg ; 4.54 mmol) 添加至2-甲醯基-3-側氧基丙酸乙酯 (654 mg ; 4.54 mmol) 在EtOH (3.8 mL) 中的溶液裡。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。濾出固體，用EtOH洗滌並且在玻璃料上乾燥以給出1.21 g (85%) 呈淺橘色固體的中間體 (U5)。

反應方案：

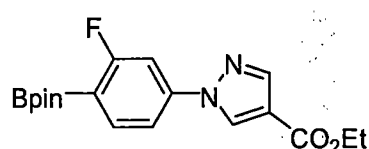


【0284】 中間體 (U6)：在舒倫克管中，將4-氯-3-氟碘苯 (7.3 g, 28.4 mmol)、 K_3PO_4 (16.1 g, 75.9 mmol)、(S)-甲基吡咯啉-3-甲酸乙酯鹽酸鹽 (3.1 g, 19.0 mmol) 以及 $\text{P(tBu)}_3\text{HBF}_4$ (551 mg, 1.90 mmol) 在二咻啉 (150 mL) 中的溶液用 N_2 (3x) 淨化。添加 Pd(OAc)_2 (213 mg ; 0.95 mmol) 並且將反應混合物在100°C下攪拌16 h，然後冷卻至室溫。將混合物用EtOAc和水稀釋。分離各層。將水層用EtOAc萃取 (兩次)。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並且在減壓下除去溶劑。將殘留物藉由製備型LC (不規則SiOH, 15-40 μm , 220 g Grace[®], 液體注射 (庚烷)，流動相梯度：從庚烷100%，至庚烷70%，EtOAc30%) 進行純化以給出1.91 g (37%) 呈橘色油的中間體 (U6)。

【0285】 中間體 (U7)：將中間體 (U6) (3.88 g ; 8.28 mmol ; 55%)、

B₂pin₂ (3.15 g; 12.4 mmol) 以及 KOAc (1.6 g; 16.6 mmol) 在二吡啶 (70 mL) 中的混合物用氮淨化。添加 Pd₂dba₃ (758 mg; 0.828 mmol) 和 XPhos (395 mg; 0.828 mmol) 並且將混合物用氮淨化然後在 110°C 下攪拌 18 小時。添加 EtOAc 和水。將混合物經矽藻土® 墊過濾並且將濾液濃縮。將有機層用鹽水洗滌 (一次)，經 MgSO₄ 乾燥，濃縮並且藉由製備型 LC (不規則 SiOH, 15-40 μm, 220 g Grace®, 乾法載入 (在 SiOH 上)，流動相梯度：從庚烷/EtOAc 90/10 至 50/50) 進行純化以給出 1.85 g (64%) 呈米黃色固體的中間體 (U7)。

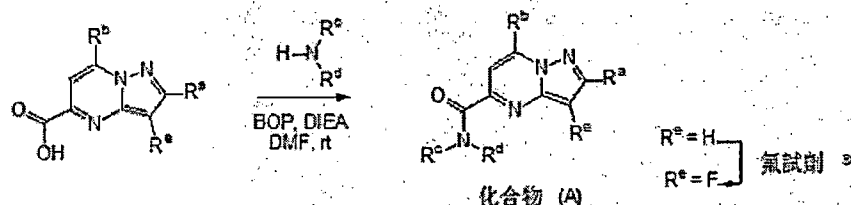
【0286】 根據中間體 (U7) 製備以下中間體：



中間體 (U8)

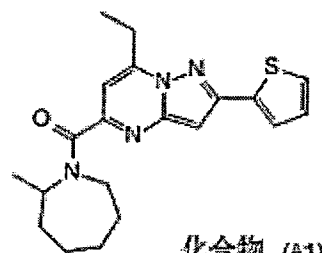
C. 最終化合物的合成

通用方案



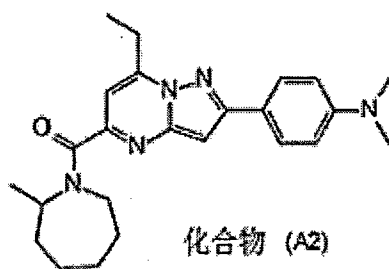
化合物 (A)

【0287】 化合物 (A1)：將中間體 (E8) (100 mg, 0.37 mmol)、BOP (181 mg, 0.40 mmol)、DIEA (71 mg, 0.55 mmol) 以及 2-甲基氮雜環庚烷鹽酸鹽 (0.40 mmol) 在乾 DMF (25 mL) 中的混合物在室溫下攪拌 6 小時。將溶劑進行蒸發，然後將殘留物吸收於 CHCl₃ 中並且用水洗滌。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法進行純化 (矽膠, CHCl₃/Et₂O)。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發。將殘留物從己烷/Et₂O (1/1) 中結晶以給出 (100%) 化合物 (A1)。

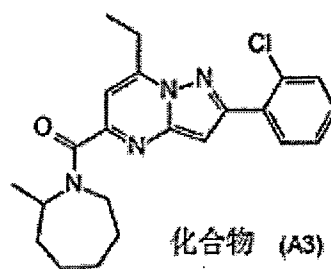


化合物 (A1)

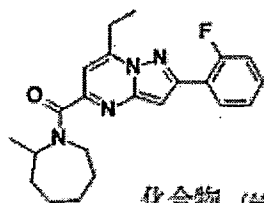
【0288】 根據以上程序製備以下化合物：



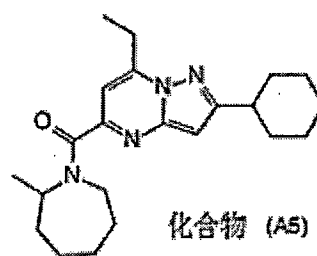
化合物 (A2)



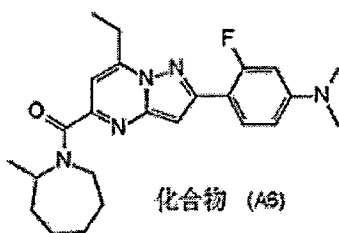
化合物 (A3)



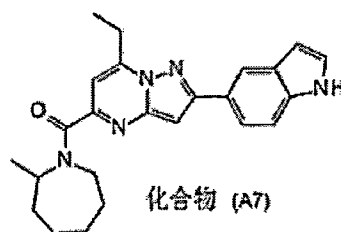
化合物 (A4)



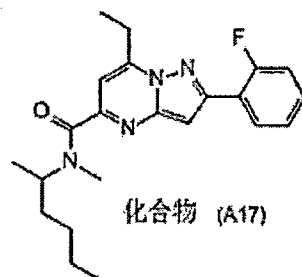
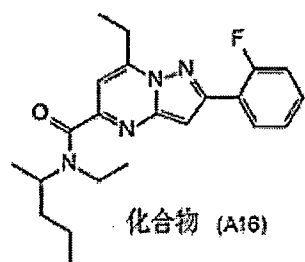
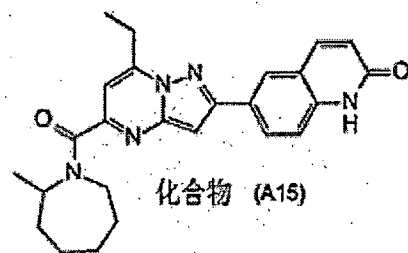
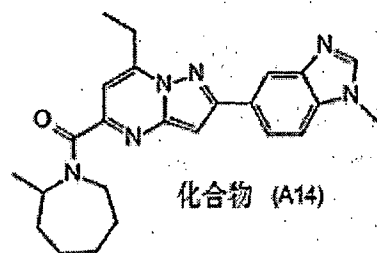
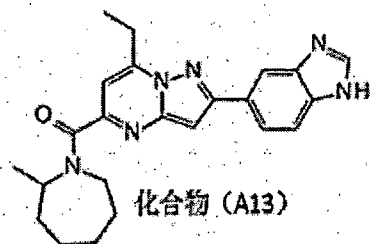
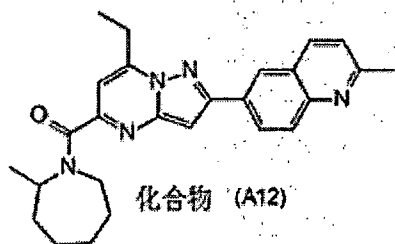
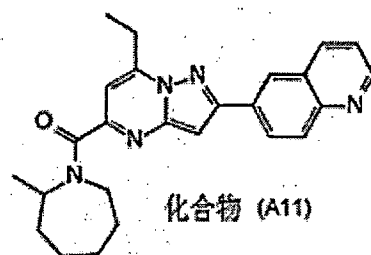
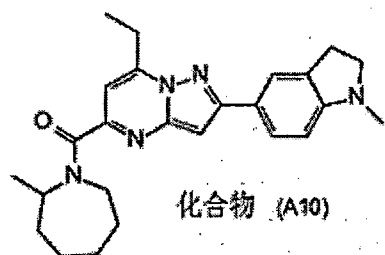
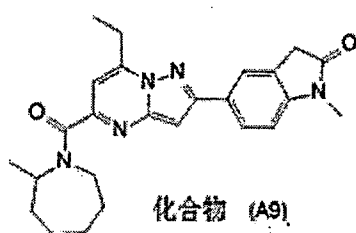
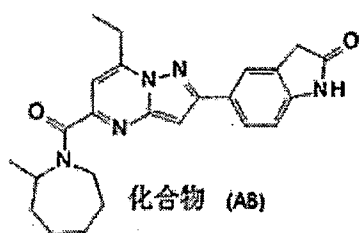
化合物 (A5)

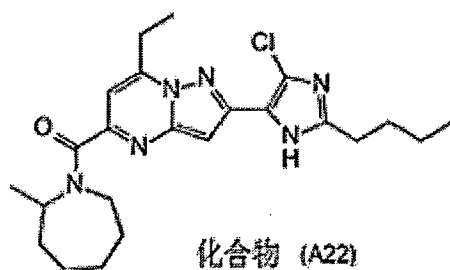
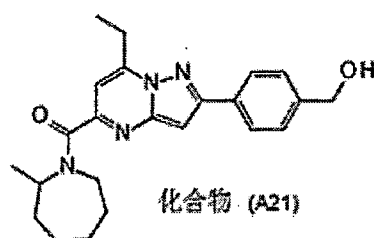
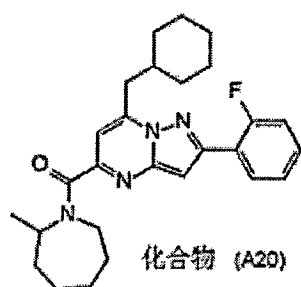
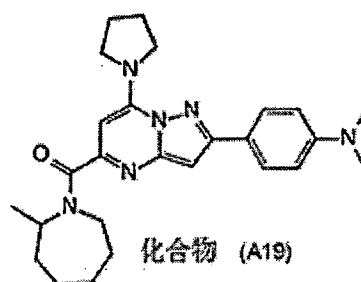
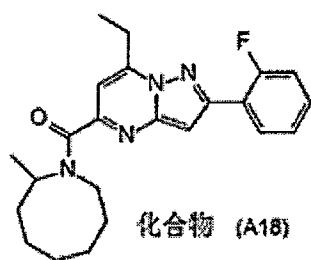


化合物 (A6)

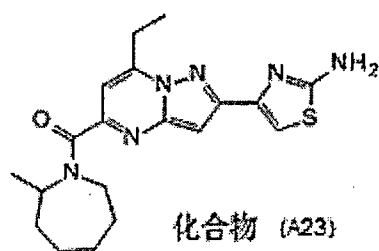


化合物 (A7)

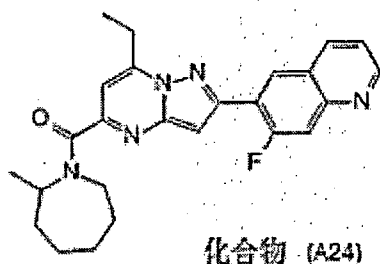




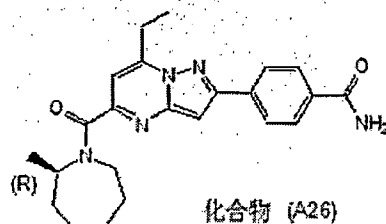
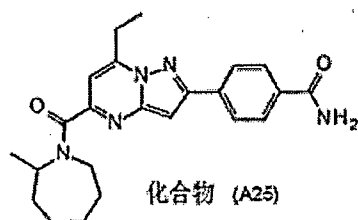
【0289】 化合物 (A23)：將TFA (1 g, 8.8 mmol) 添加至中間體 (G5) (0.50 g, 1.0 mmol) 在乾DCM (50 mL) 中的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌6小時。將混合物用 Na_2CO_3 中和並且用水洗滌。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物吸收於己烷中，濾出固體並且乾燥以給出0.38 g (96%) 化合物 (A23)。

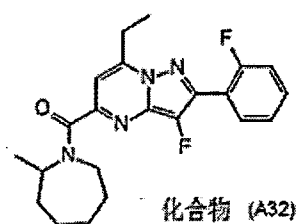
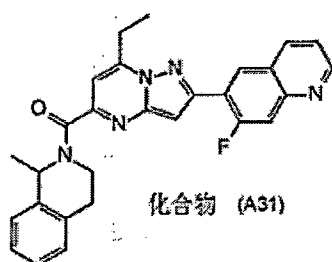
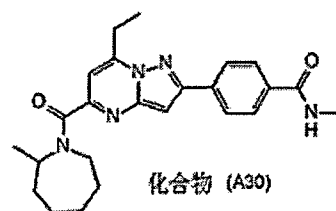
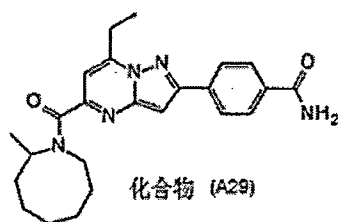
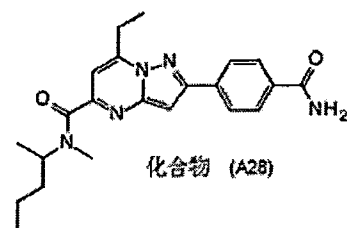
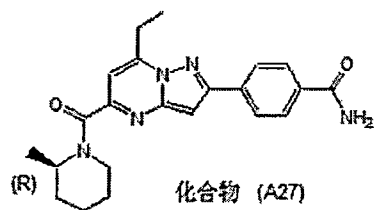


【0290】 化合物 (A24)：將TBTU (100 mg, 0.3 mmol) 添加至中間體(E22) (110 mg, 0.3 mmol)、2-甲基氮雜環庚烷鹽酸鹽 (44 mg, 0.3 mmol) 以及DIEA (0.15 mL, 0.9 mmol) 在DCM (2 mL) 中的混合物裡。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物傾倒入水中。將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發。將殘留物藉由柱層析法進行純化 (矽膠, DCM)。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出23 mg (18%) 化合物 (A24)。



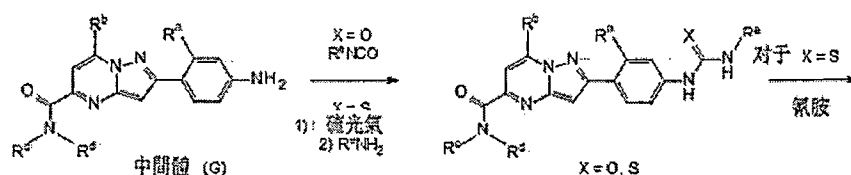
【0291】 根據以下程序製備以下化合物：

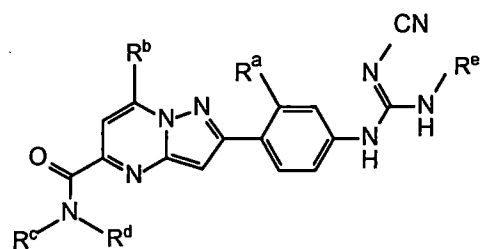




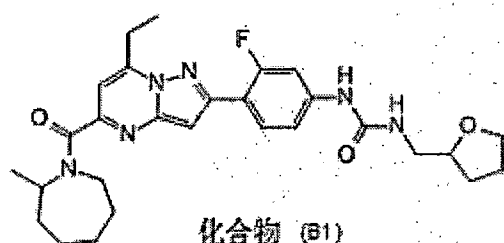
【0292】 化合物 (A32)：將Selectfluor[®] (0.5 g, 1.4 mmol) 添加至化合物(A4) (0.265 g, 0.7 mmol) 在CH₃CN (20 mL) 中的溶液裡。將反應混合物在室溫下攪拌24h，然後添加水溶液NaHCO₃ (90 mg) 並且將反應混合物攪拌1小時。將反應混合物用DCM (2 x 50 mL) 萃取。將合併的有機層用水洗滌，經硫酸鈉乾燥並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由HPLC進行純化以給出23 mg (9%) 化合物 (A32)。

化合物 (B)

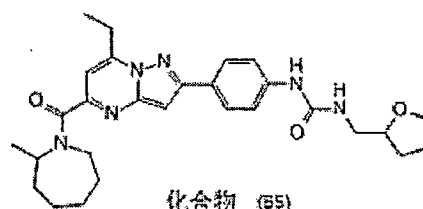
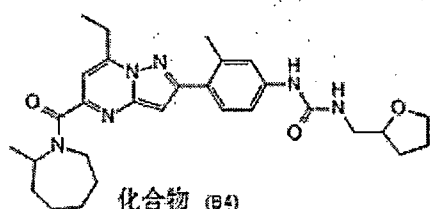
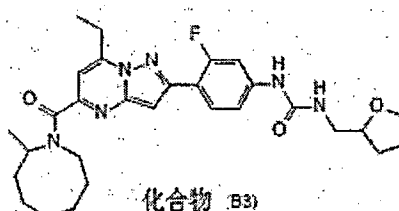
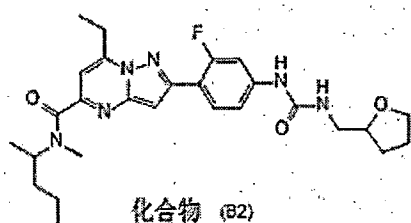




【0293】 化合物 (B1)：將2-(異氰酸甲酯)四氫呋喃 (120 mg, 0.95 mmol) 添加至中間體 (G45) (250 mg, 0.6 mmol) 在CH₃CN (5 mL) 中的溶液裡。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物蒸發並且將殘留物藉由從EtOAc/己烷中重結晶進行純化以給出270 mg (87%) 化合物 (B1)。



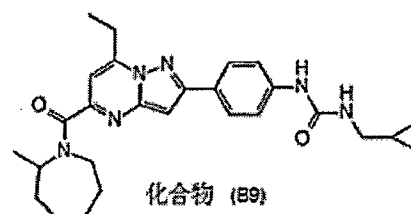
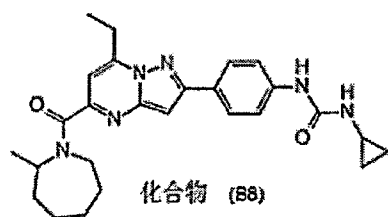
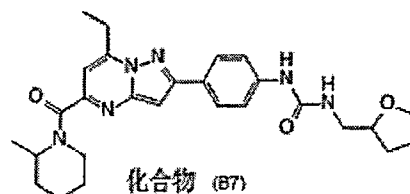
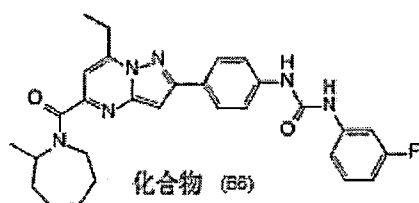
【0294】 根據以上程序製備以下化合物：



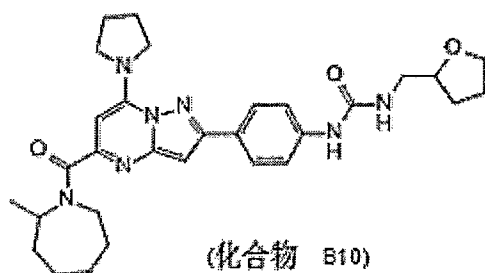
【0295】 化合物 (B5)：將2-(異氰酸甲酯)四氫呋喃 (52 mg, 0.41 mmol) 添加至中間體(G54) (150 mg, 0.41 mmol) 在CH₃CN (1 mL) 中的

混合物裡。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物蒸發並且將殘留物藉由柱層析法（矽膠，DCM/EtOAc（8/1））進行純化。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出43 mg（32%）化合物（B5）。

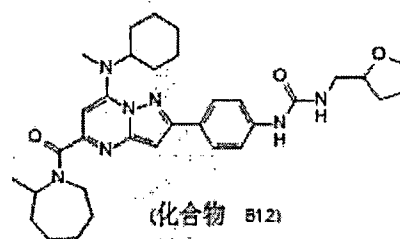
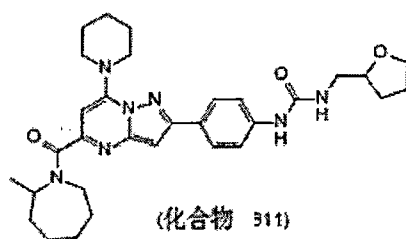
【0296】 根據以上程序製備以下化合物：



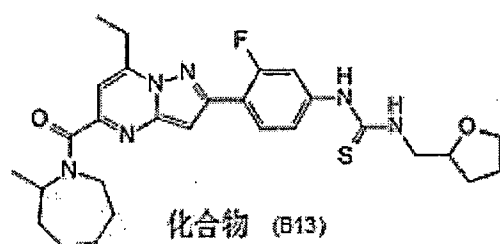
【0297】 化合物（B10）：將2-(異氰酸甲酯)四氫呋喃（84 mg，0.66 mmol）添加至中間體（G47）（0.250 g，0.60 mmol）在乾THF（25 mL）中的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌6小時。將混合物傾倒入水中並且用EtOAc萃取。將有機層分離，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由HPLC純化以給出（22%）化合物（B10）。



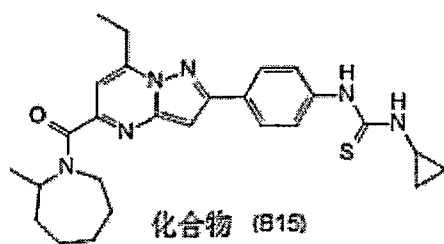
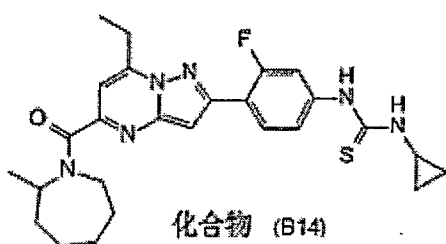
【0298】 根據以上程序製備以下化合物：



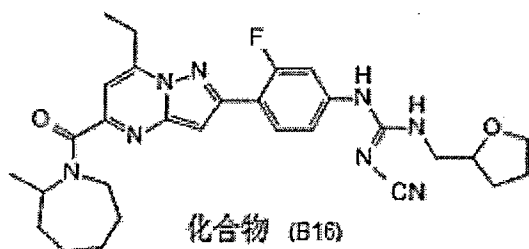
【0299】 化合物 (B13)：在 0°C 下，將硫光氣 (58 mg, 0.5 mmol) 添加至中間體 (G45) (0.2 g, 0.5 mmol) 以及DIEA (0.25 mL, 1.5 mmol) 在DCM (5 mL) 中的混合物裡。將反應混合物攪拌15min。然後添加(四氫呋喃-2-基甲基)胺 (60 mg, 0.6 mmol) 並且將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加飽和 NaHCO_3 水溶液並且將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法 (矽膠, DCM/EtOAc) 進行純化。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出250 mg (92%) 化合物 (B13)。



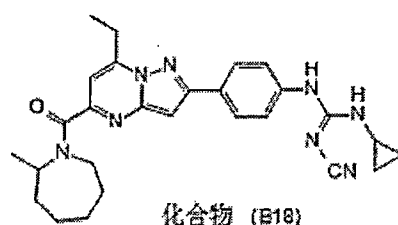
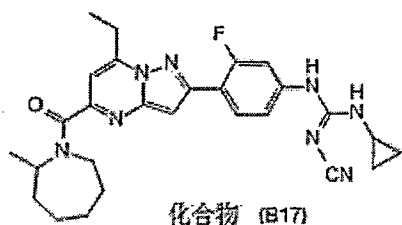
【0300】 根據以上程序製備以下化合物



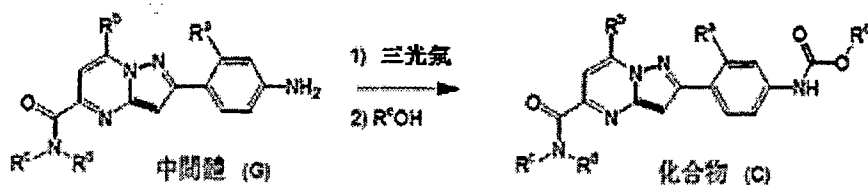
【0301】 化合物 (B16)：將氰胺 (10 mg, 0.2 mmol) 添加至化合物 (B13) (100 mg, 0.2 mmol)、EDC (53 mg, 0.3 mmol) 以及Et₃N (0.1 mL, 0.74 mmol) 在CH₃CN (5 mL) 中的混合物裡。將反應混合物在80°C下攪拌過夜。將溶劑進行蒸發，然後將殘留物吸收於EtOAc中並且用水洗滌。將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法 (矽膠, DCM/EtOAc) 進行純化。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出40 mg (43%) 化合物 (B16)。



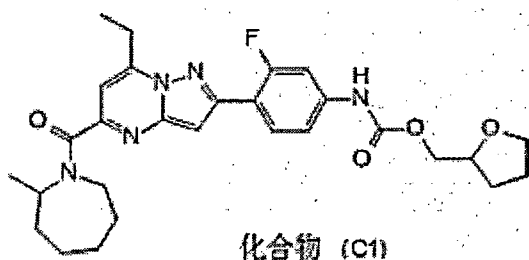
【0302】 根據以上程序製備以下化合物



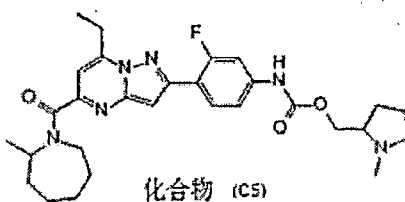
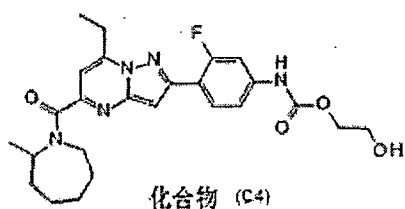
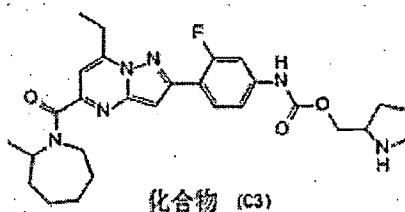
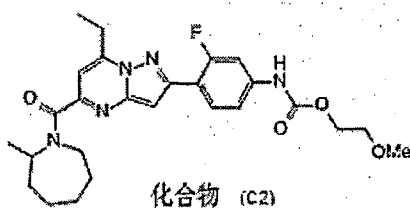
化合物 (C)



【0303】 化合物 (C1)：在 $0^{\circ}C$ 下將三光氣 (23 mg, 0.03 mmol) 添加至中間體 (G45) (120 mg, 0.3 mmol) 和DIEA (0.15 mL, 0.9 mmol) 在DCM (1 mL) 中的混合物裡。將反應混合物攪拌15分鐘。然後添加四氫呋喃-2-基甲醇 (35 mg, 0.33 mmol) 並且將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液並且將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法 (矽膠, DCM/EtOAc) 進行純化。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出0.94 g (60%) 化合物 (C1)。

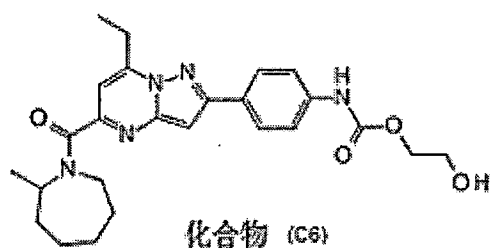


【0304】 根據以上程序製備以下化合物：

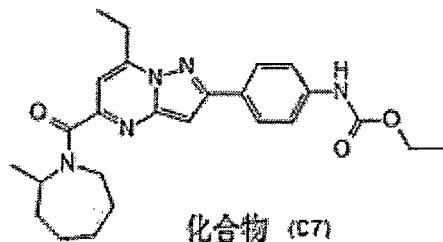


【0305】 化合物 (C6)：在 $0^{\circ}C$ 下，將三光氣 (47 mg, 0.16 mmol) 添

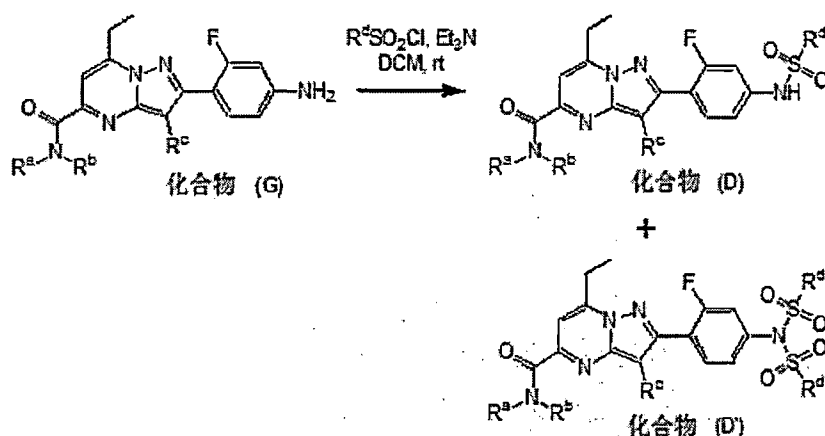
加至中間體 (G54) (0.2 g, 0.53 mmol) 和DIEA (0.205 g, 1.59 mmol) 在 DCM (20 mL) 中的混合物裡。將反應混合物攪拌15分鐘。然後添加乙二醇 (36 mg, 0.58 mmol) 並且將反應混合物在室溫下攪拌6小時。添加飽和 NaHCO_3 水溶液並且將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法 (矽膠, DCM/EtOAc) 進行純化。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出 (41%) 化合物 (C6)。



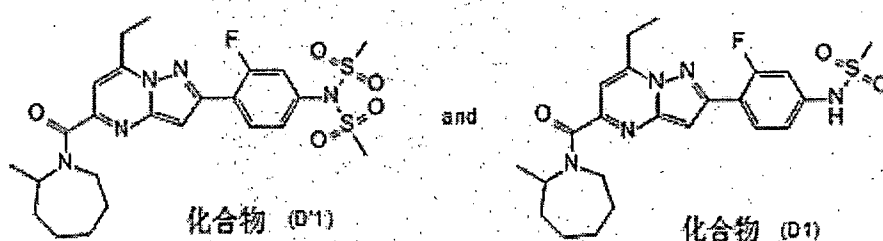
【0306】 根據以上程序製備以下化合物：



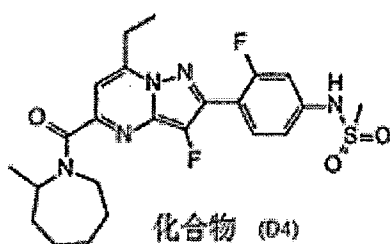
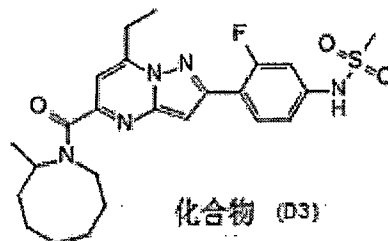
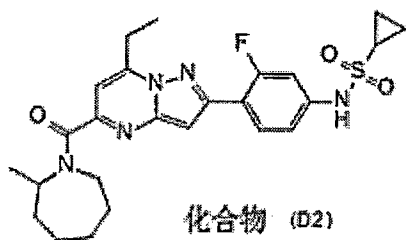
化合物 (D)



【0307】 化合物 (D1) 和 (D'1)：將甲磺醯氯 (22 mg, 0.27 mmol) 添加至中間體 (G45) (100 mg, 0.27 mmol) 和 Et_3N (0.04 mL, 0.27 mmol) 在DCM (1 mL) 中的混合物裡。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液並且將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法 (矽膠, DCM/EtOAc) 進行純化。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出 (34%) 化合物 (D'1) 和 (24%) 化合物 (D1)。



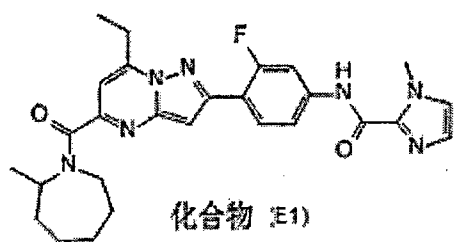
【0308】 根據以上程序製備以下化合物：



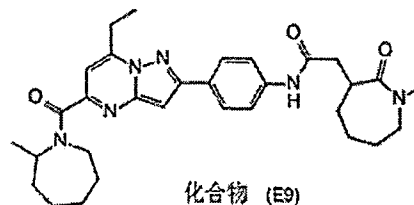
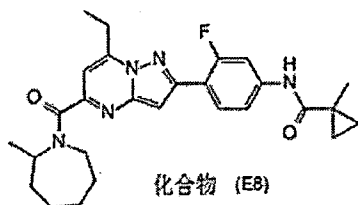
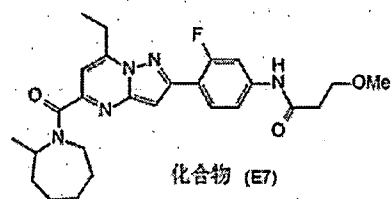
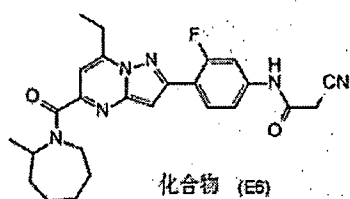
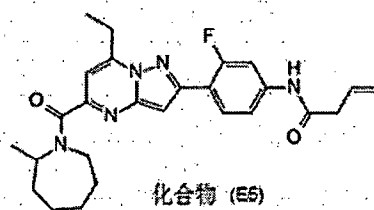
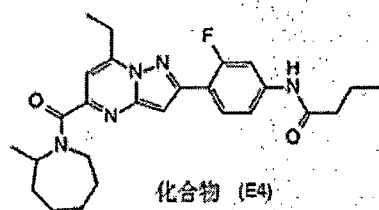
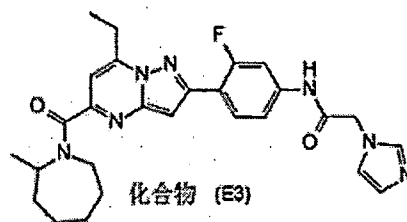
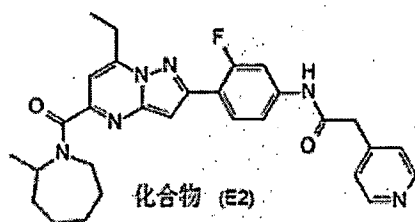
化合物 (E)



【0309】 化合物 (E1)：將TBTU (0.90 g, 0.27 mmol) 添加至中間體 (G45) (0.1 g, 0.25 mmol) 與1-甲基-1H-咪唑-2-甲酸 (0.40 g, 0.27 mmol) 以及DIEA (0.65 mL, 0.39 mmol) 在DCM (5 mL) 中的混合物裡。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物傾倒入水中。將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法 (矽膠，DCM) 進行純化。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出97 mg (76%) 化合物 (E1)。

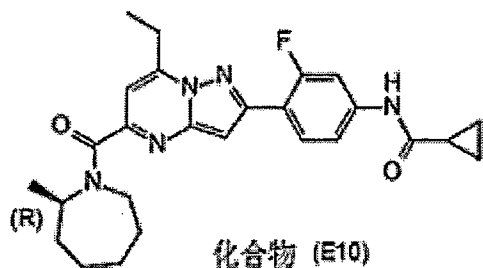


【0310】 根據以上程序製備以下化合物：

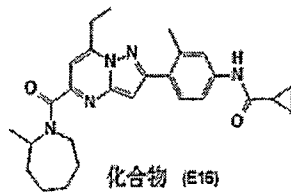
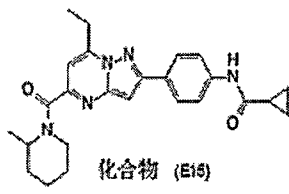
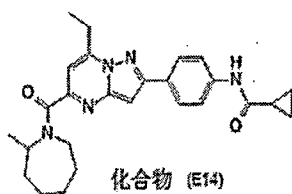
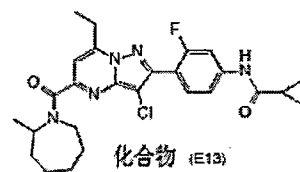
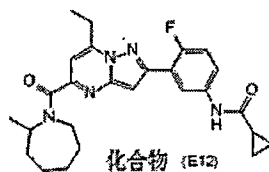
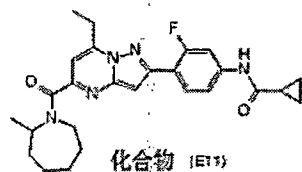


【0311】 化合物 (E10)：將環丙烷碳醯氯 (110 mg, 0.55 mmol) 添

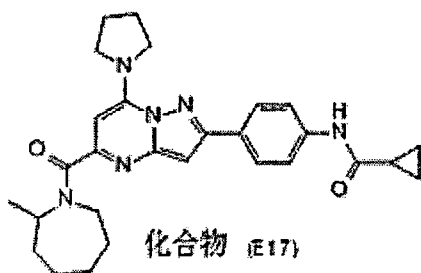
加至中間體 (G46) (200 mg, 0.5 mmol) 和 Et_3N (0.1 mL, 0.55 mmol) 在 DCM (5 mL) 中的混合物裡。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加飽和 NaHCO_3 水溶液並且將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由從 EtOAc/醚重結晶進行純化以給出 145 mg (63%) 化合物 (E10)。



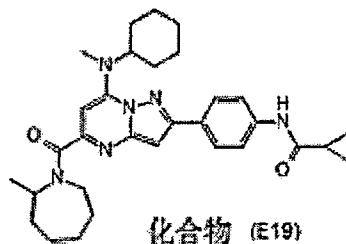
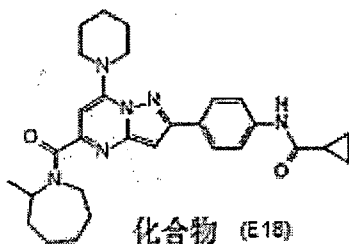
【0312】 根據以上程序製備以下化合物：



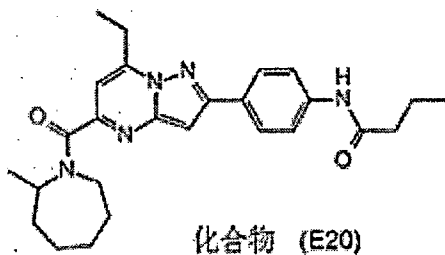
【0313】 化合物 (E17)：將環丙烷碳醯氯 (70 mg, 0.66 mmol) 添加至中間體 (G47) (0.250 g, 0.60 mmol) 在乾 THF (25 mL) 以及 DIEA (0.114 mL, 0.66 mmol) 中的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌 6 小時。將混合物傾倒入水中並且用 EtOAc 萃取。將有機層分離，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由 HPLC 純化以給出 (45%) 化合物 (E17)。



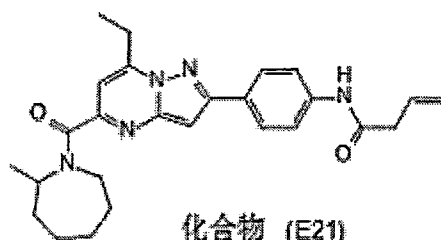
【0314】 根據以上程序製備以下化合物：



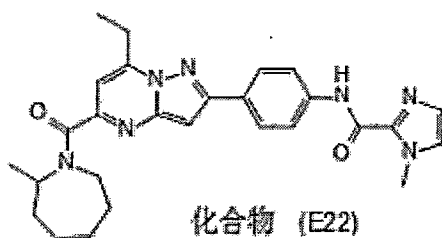
【0315】 化合物 (E20)：將丙基碳醯氯 (57 mg, 0.53 mmol) 添加至中間體(G54) (0.200 g, 0.53 mmol) 和DIEA (0.091 mL, 0.53 mmol) 在乾THF (25 mL) 中的溶液裡。將混合物在室溫下攪拌6小時。將混合物傾倒入水中並且用EtOAc萃取。將有機層用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法進行純化然後從Et₂O中結晶以給出(56%) 化合物 (E20)。



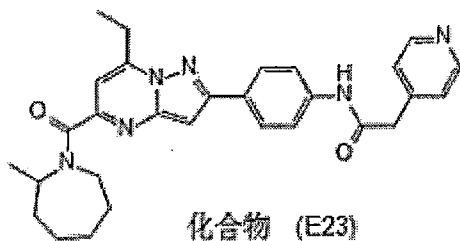
【0316】 化合物 (E21)：根據自中間體 (G54) 中的以上程序和丙烯-2-碳醯氯製備。



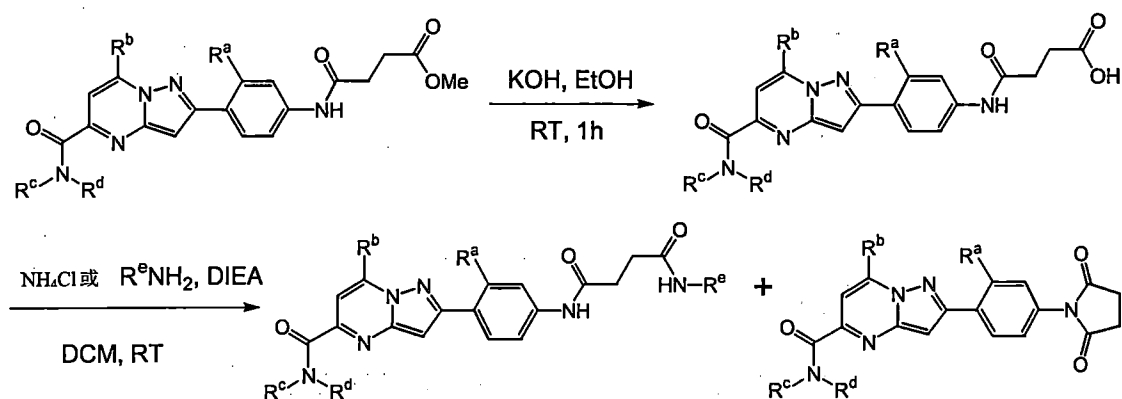
【0317】 化合物 (E22)：將1-甲基-1H-吡唑-2-甲酸 (67 mg, 0.53 mmol) 添加至中間體 (G54) (0.200 g, 0.53 mmol)、DIEA (0.40 mL, 2.3 mmol) 以及BOP (0.786 g, 1.7 mmol) 在乾DMF (15 mL) 中的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌6小時。將混合物傾倒入水中並且用EtOAc萃取。將有機層用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法進行純化然後從Et₂O中結晶以給出 (24%) 化合物 (E22)。



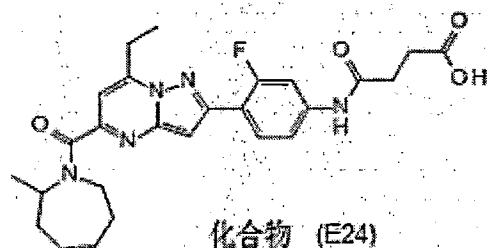
【0318】 化合物 (E23)：根據自中間體 (G54) 中的以上程序和和吡啶-4-基乙酸製備。



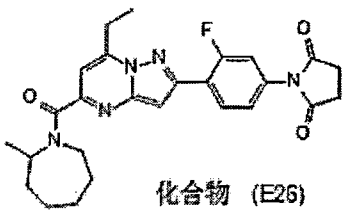
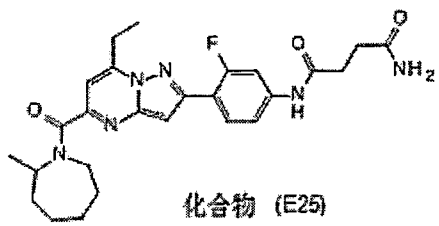
反應方案：



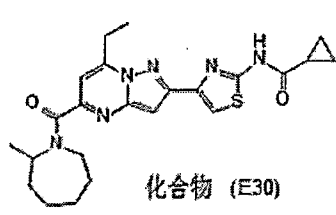
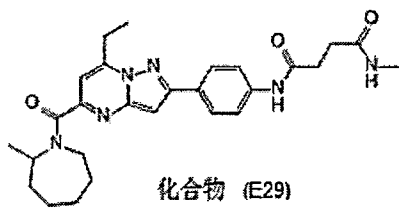
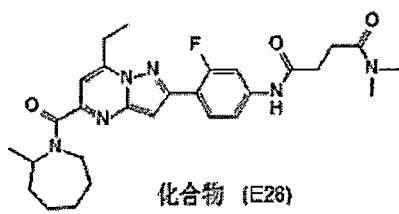
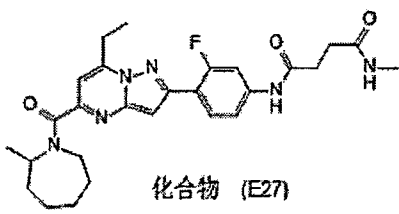
【0319】 化合物 (E24)：將 KOH (100 mg, 1.96 mmol) 添加至中間體 (G50) (500 mg, 0.98 mmol) 在 EtOH (5 mL) 中的攪拌的溶液裡。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將溶劑進行蒸發，然後將殘留物吸收於水中並且用醚洗滌。將水層用 HCl cc (0.2 mL) 中和至 pH 7。將沈澱物濾出並且乾燥以給出480 mg (100%) 化合物 (E24)。



【0320】 化合物 (E25) 和 (E26)：將 TBTU (90 mg, 0.28 mmol) 添加至化合物 (E24) (150 mg, 0.3 mmol)、 NH_4Cl (100 mg, 1.3 mmol) 以及 DIEA (0.25 mL, 1.3 mmol) 在 DCM (5 mL) 中的混合物裡。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物傾倒入水中。將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法 (矽膠, DCM/EtOAc) 進行純化。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出32 mg (21%) 化合物 (E25) 和66 mg (46%) 化合物 (E26)。

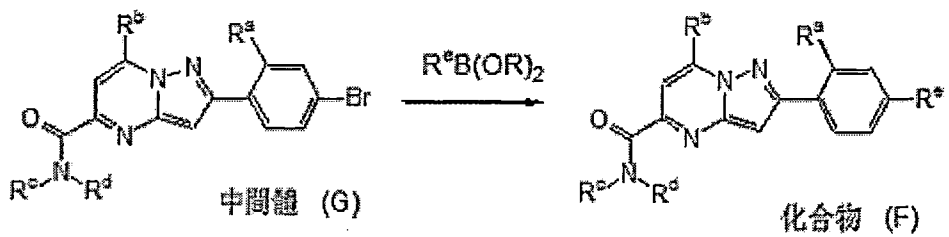


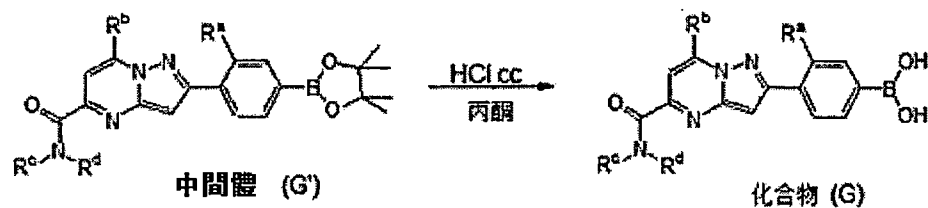
【0321】 根據以上程序製備以下化合物：



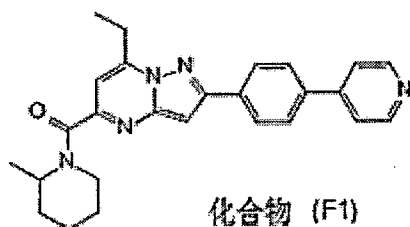
【0322】 化合物 (E30)：將環丙烷碳醯氯（50 mg，0.47 mmol）添加至化合物 (A23)（0.150 g，0.43 mmol）和DIEA（0.081 mL，0.47 mmol）在乾THF（25 mL）中的溶液裡。將反應混合物傾倒入水中。將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由HPLC進行純化以給出（64%）化合物 (E30)。

化合物 (F) 和 (G)

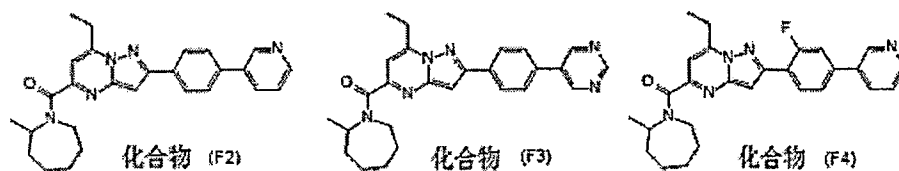




【0323】 化合物 (F1): 將中間體 (G3) (0.47 mmol)、4-吡啶硼酸 (0.51 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.107 g, 10 mmol) 以及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.012 g, 0.01 mmol) 在 1,4-二氧六環 (19 mL) 和水 (1 mL) 中的混合物在氬下在 130°C 下使用功率輸出範圍從 0 至 400 W 的單一模式的微波 (Biotage®) 加熱 4 h。將溶劑進行蒸發並且將混合物吸收於 CHCl_3 和水中。將有機層分離，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法 (矽膠， $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (1/1)) 進行純化。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出 (41%) 化合物 (F1)。



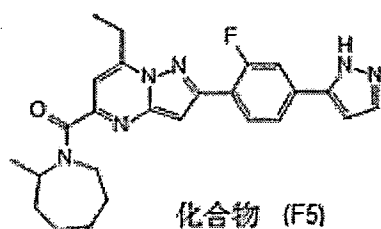
【0324】 根據以上程序製備以下化合物：



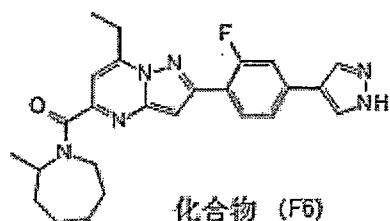
【0325】 化合物 (F4): 將中間體 (G2) (0.100 g, 0.22 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.156 g, 4.36 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 mg, 0.02 mmol) 以及 3-吡啶硼酸 (32 mg, 0.26 mmol) 在 1,4-二氧六環 (20 mL) 和水 (1 mL) 中的混合物在 150°C

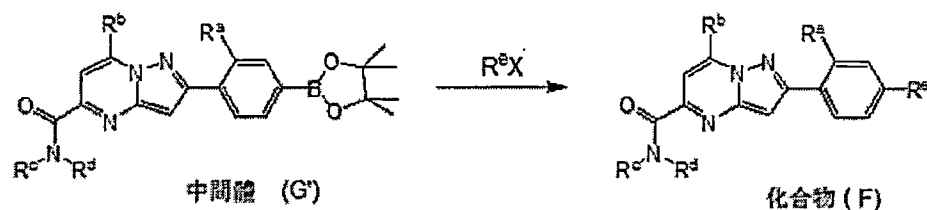
下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波 (Biotage®) 加熱2小時。將溶劑進行蒸發並且將混合物吸收於CHCl₃和水中。將有機層分離，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法進行純化以給出 (28%) 化合物 (F4)。

【0326】 化合物 (F5): 將中間體 (G2) (0.100 g, 0.22 mmol)、Cs₂CO₃ (0.156 g, 4.36 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0.02 mmol) 以及1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吡啶 (73 mg, 0.26 mmol) 在1,4-二𪚗𪚗 (20 mL) 和水 (1 mL) 中的混合物在150°C下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波 (Biotage®) 加熱2h。將溶劑進行蒸發並且將混合物吸收於CHCl₃和水中。將有機層分離，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法進行純化並且之後然後將產物攪拌用THF和HCl cc (1/1) 的混合物在室溫下攪拌4小時。將反應混合物蒸發至乾燥並且將殘留物藉由HPLC純化以給出 (86%) 化合物 (F5)。



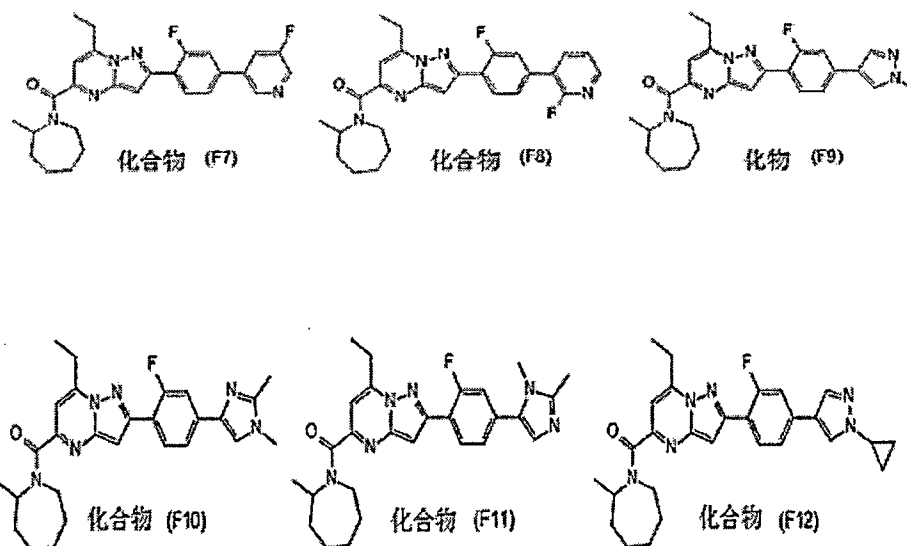
【0327】 根據以上程序製備以下化合物：

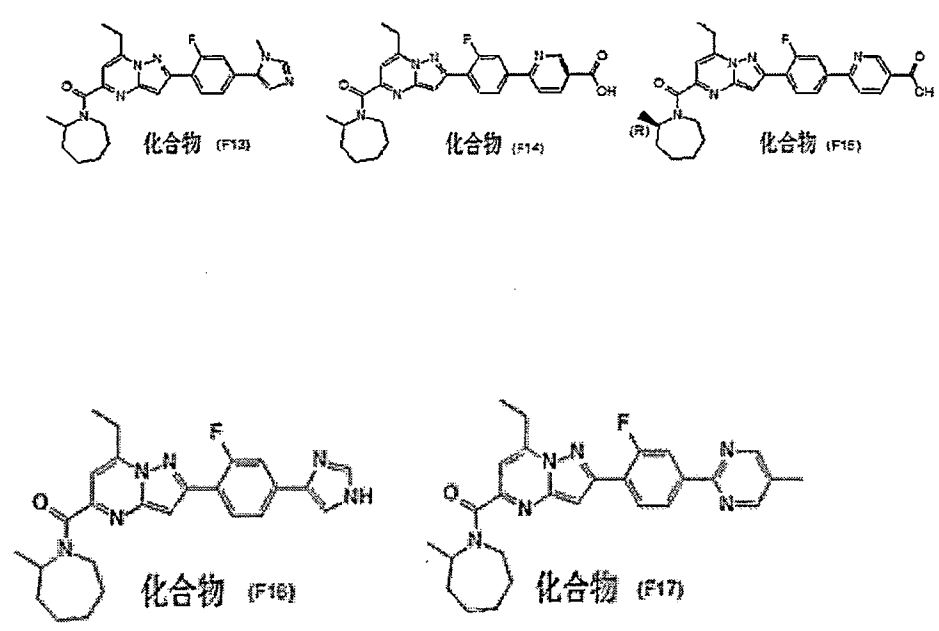




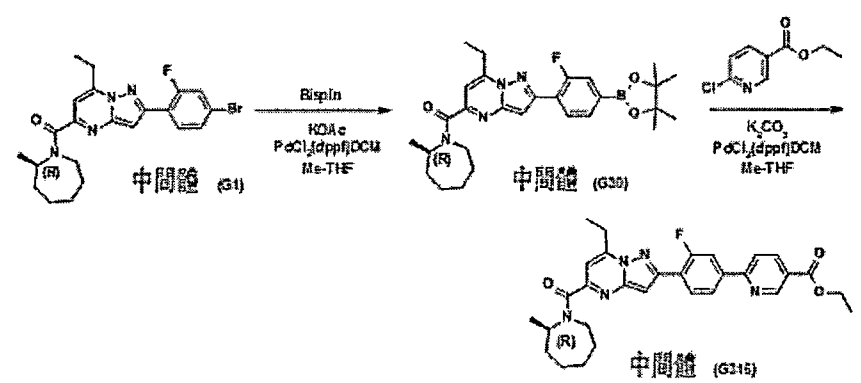
【0328】 經中間體 (G29) 合成化合物 (F) 的典型程序：將中間體 (G29) (0.250 g, 0.49 mmol)、 Na_2CO_3 (0.115 g, 1.08 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (56 mg, 0.05 mmol) 以及相對應的鹵化物 (0.54 mmol) 溶解於1,4-二𫞢𫞢 (20 mL) 和水 (1 mL) 中。將反應混合物在150°C下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波 (Biotage[®]) 加熱2 h。將粗產物藉由柱層析法或 HPLC進行純化。

【0329】 根據以上程序製備以下化合物：





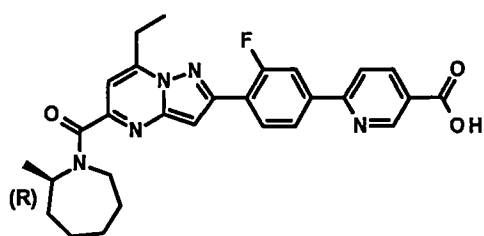
化合物 (F15)



【0330】 中間體 (G316)：中間體 (G30) (7.5 g, 14.81 mmol) 和6-氯煙酸乙酯 (5.50 g, 29.62 mmol) 在K₂CO₃ (9.48 mL, 2 M, 18.96 mmol) 和Me-THF (36 mL) 中的溶液用氮脫氣10分鐘。添加PdCl₂(dppf)DCM (1.21 g, 1.48 mmol) 並且將混合物在120°C下使用功率輸出範圍從0至850 W的單一模式的微波 (Anton Paar®單wave 300) 加熱30min。將反應混合物通過矽藻土短墊過濾，將濾餅用EtOAc洗滌，將有機層分離，用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄) 並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由快速柱層析法用矽膠 (柱體180

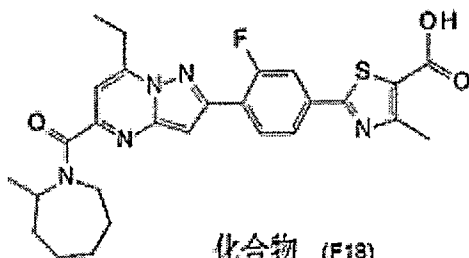
g, 15-40 μm , 庚烷/EtOAc 80/20) 進行純化。收集純的級分並且蒸發至乾燥以給出4.3 g (55%) 的中間體 (G316)。

【0331】 將中間體 (G312) (4.3 g, 8.12 mmol) 和KOH (0.68 g, 12.18 mmol) 在EtOH (45mL) 中的混合物在回流下攪拌1 h30分鐘。將混合物冷卻至室溫並且蒸發至乾燥。將殘留物吸收於水 (75mL) 中, 添加HCl 3 M (4.06 mL, 3 M, 12.18 mmol), 過濾膠樣的混合物, 吸收於CH₃CN中, 攪拌1小時, 過濾並且在真空中乾燥以給出3.1 g化合物 (F15)。

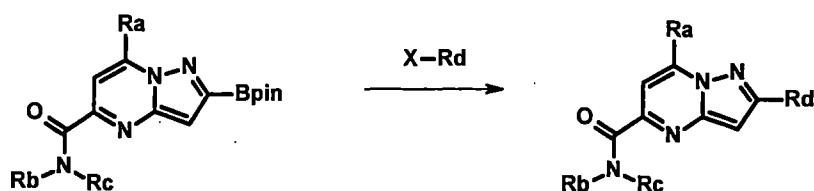


化合物 (F15)

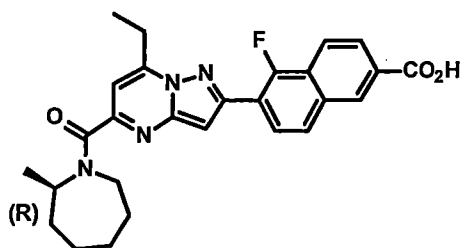
【0332】 化合物 (F18): 將中間體 (G29) (0.2 g, 0.4 mmol)、Na₂CO₃ (0.130 g, 1.2 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (5% mol) 以及2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲酸 (90 mg, 0.4 mmol) 溶解於1,4-二吡啶 (1 mL) 和水 (1 mL) 中。將該反應混合物在回流下加熱5小時。然後, 將溶液過濾以除去沈澱物並且將濾液蒸發。添加DCM和水至殘留物中並且將有機層分離。將水層用HCl cc 酸化至pH 3。用DCM萃取該混合物。將有機層合併, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並且將溶劑進行蒸發。將殘留物用EtOAc重結晶以給出30 mg (15%) 化合物 (F18)。



化合物 (F18)

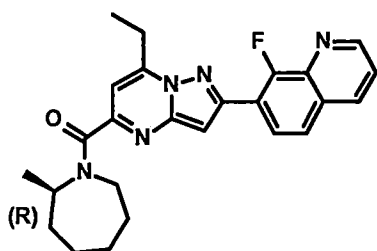


【0333】 化合物 (F26): 在密封管中, 將中間體 (G77) (421 mg; 0.613 mmol)、中間體 (S3) (165 mg; 0.613 mmol) 以及 K_3PO_4 (391 mg; 1.84 mmol) 在 1,4-二噁烷 (8 mL) 和 H_2O (1.2 mL) 中的溶液用 N_2 淨化。添加 $PdCl_2(dtbpf)$ (40 mg; 61 μ mol), 將混合物再次用 N_2 淨化並且在 $80^\circ C$ 下使用功率輸出範圍從 0 至 400 W 的單一模式的微波 (Biotage® Initiator EXP 60) 加熱 30 分鐘。將混合物在真空中蒸發以給出棕色固體, 將其藉由柱層析法 (矽膠, 從 DCM/MeOH/AcOH 100/0/0 至 95/5/0.5) 純化, 收集純的級分並且蒸發以給出固體。將固體用 MeOH 中和, 過濾, 用 MeOH 洗滌並且在高真空 ($50^\circ C$, 2 小時) 下乾燥以給出 202 mg (69%) 化合物 (F26)。



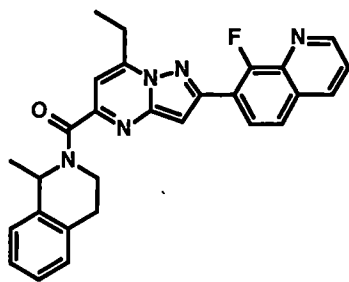
化合物 (F26)

【0334】 根據以上程序製備以下化合物。

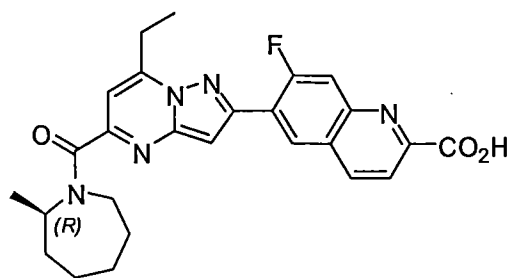


化合物 (F27)

化合物 (F28)

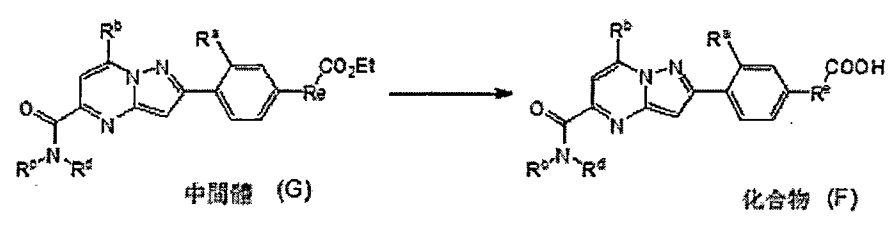


【0335】 化合物 (F33)：將中間體 (G77) (492 mg ; 0.716 mmol , 60% 純度)、6-溴-7-氟-2-喹啉甲酸CAS[1598112-25-4] (193 mg ; 0.716 mmol) 以及 K_3PO_4 (456 mg ; 2.15 mmol) 在二吡啶 (9.7 mL) 和 H_2O (3.0 mL) 中的溶液用 N_2 鼓泡淨化10分鐘，之後添加Pd118 (47 mg ; 71 μ mol)。將所得的混合物用鼓泡 N_2 淨化，然後在80°C下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波 (Biotage® Initiator EXP 60) 加熱30分鐘[固定的保持時間]。將粗產物蒸發至乾燥並且藉由製備型LC (規則SiOH 30 μ m , 25 g Interchim®, 乾法載入 (矽藻土®)，流動相梯度：從 $CH_2Cl_2/MeOH/AcOH$ 100 : 0 : 0至90 : 10 : 1) 進行純化以給出147 mg非純的化合物，再次藉由製備型LC (規則SiOH 30 μ m , 4 g Interchim®, 乾法載入 (矽藻土®)，流動相梯度：從 $CH_2Cl_2/MeOH$ 100 : 0至95 : 5) 進行純化以給出90 mg (26%) 呈淺白色固體的化合物 (F33)。

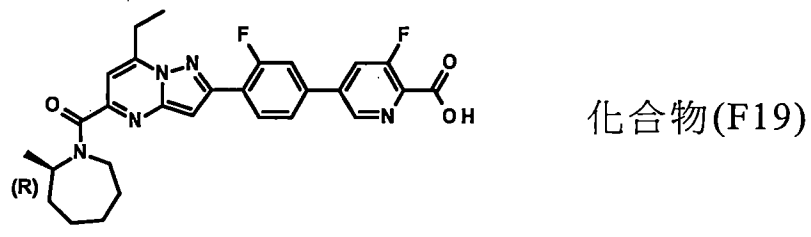


化合物 (F33)

反應方案：

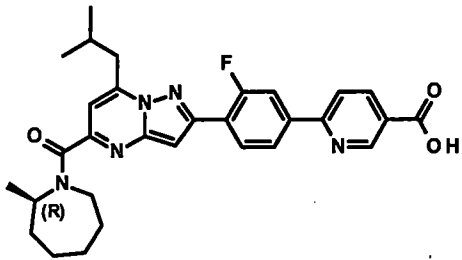
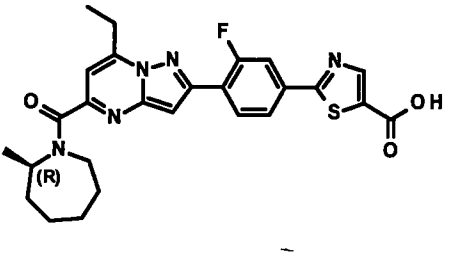
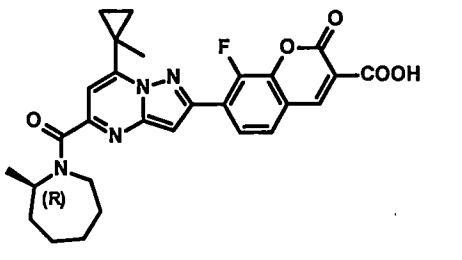
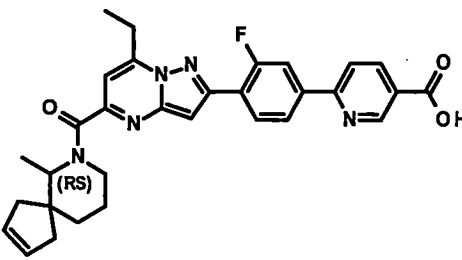
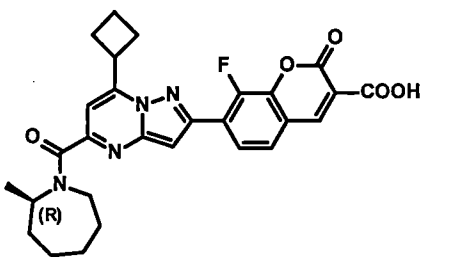
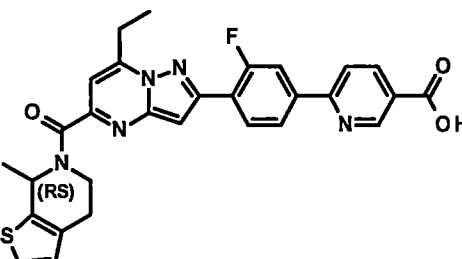
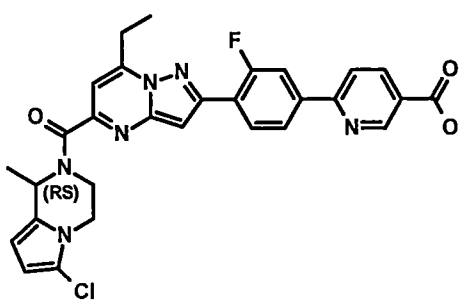
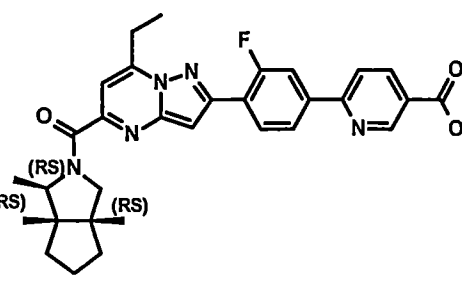
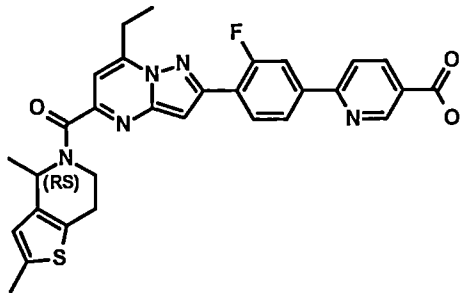
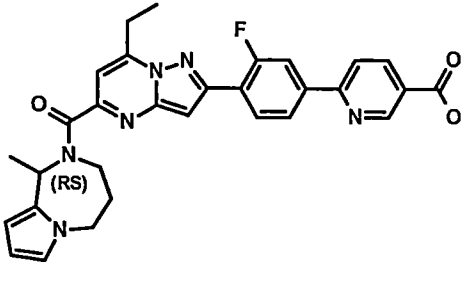


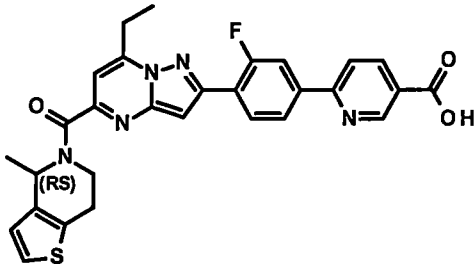
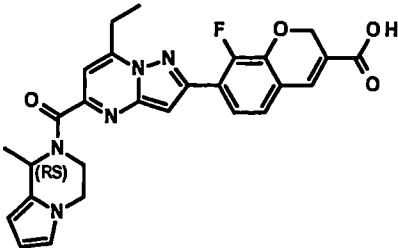
【0336】 化合物 (F19)：將中間體 (G64) (0.18 g, 0.34 mmol) 和 LiOH·H₂O (0.03 g, 0.67 mmol) 在 THF (3.6 mL, 44.1 mmol) 和 H₂O (0.3 mL) 中的混合物在 60°C 下攪拌 2 小時。將混合物蒸發，將殘留物吸收於水中，用 HCl 3 M (0.56 mL, 1.68 mmol) 酸化，過濾並且在真空中 (60°C) 乾燥至乾以給出 152 mg (87%) 化合物 (F19)。



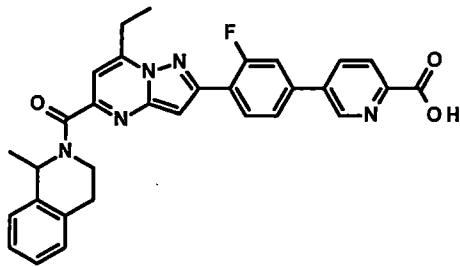
【0337】 根據以上程序製備以下化合物：

化合物 (F20)	化合物 (F21)
化合物 (F31)	化合物 (F32)

	
化合物 (F41)	化合物 (F43)
	
化合物 (F49)	化合物 (F50)
	
化合物 (F53)	化合物 (F55)
	
化合物 (F56)	化合物 (F57)
	

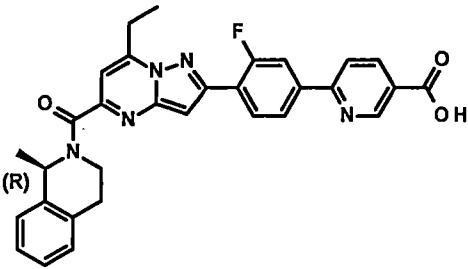
化合物 (F58)	化合物 (F59)
	
化合物 (F60)	化合物 (F61)

【0338】 化合物 (F22)：將中間體 (G71) (0.085 g, 0.155 mmol) 和 KOH (0.043 g, 0.77 mmol) 在 EtOH (5 mL) 中的混合物在回流下攪拌 1 小時。將混合物冷卻至室溫並且蒸發至乾燥。將殘留物吸收於水中，添加 HCl (3M 在 H₂O) (0.26 mL, 0.77 mmol)，過濾膠樣的混合物，用水洗滌固體並且乾燥 (真空, 60°C) 以給出 0.053 g, (64%) 的化合物 (F22)。

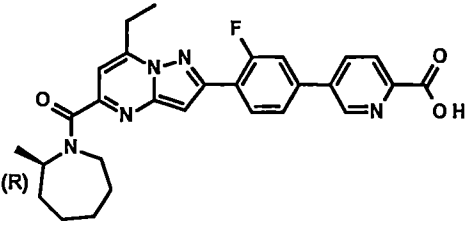


化合物 (F22)

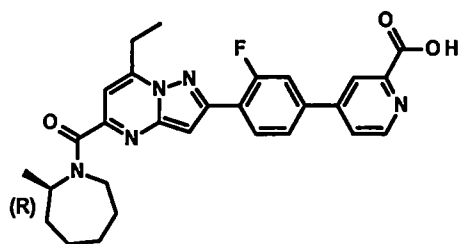
【0339】 根據以上程序製備以下化合物：



化合物 (F23)

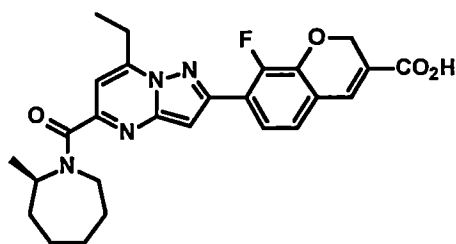


化合物 (F24)



化合物 (F25)

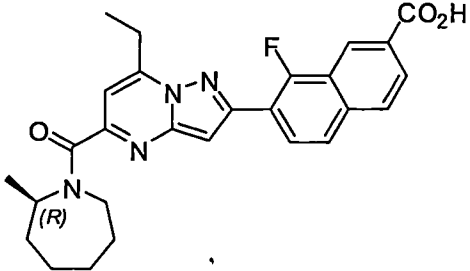
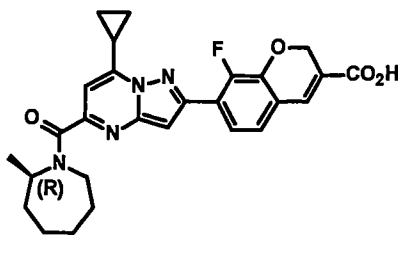
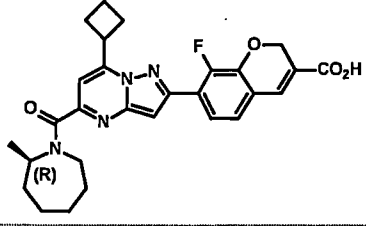
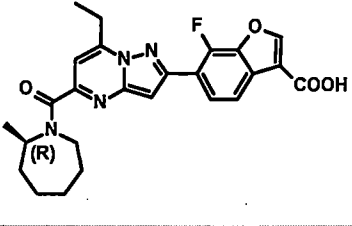
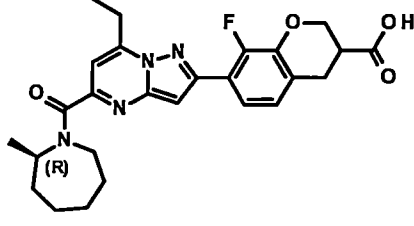
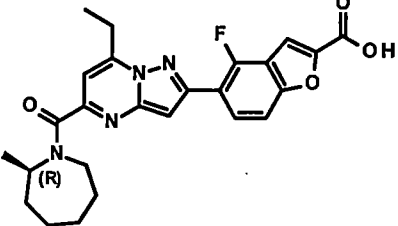
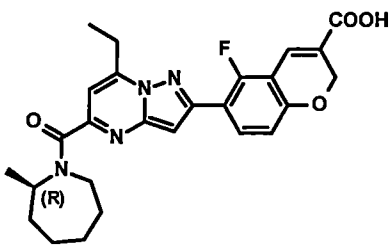
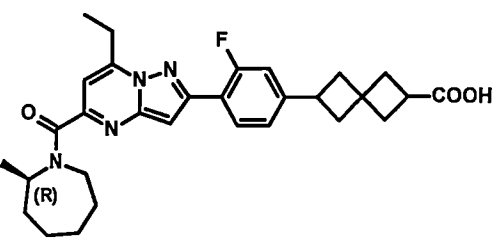
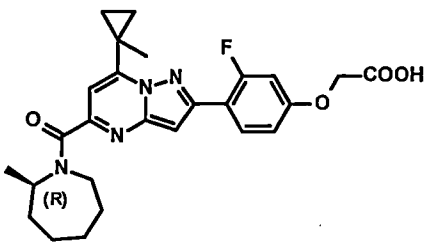
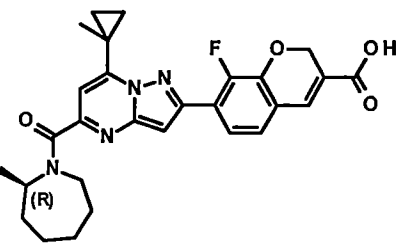
【0340】 化合物 (F29)：將 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (131 mg ; 3.12 mmol) 添加至中間體 (G90) (317 mg ; 0.624 mmol) 在THF (4.5 mL) 和水 (1.5 mL) 中的溶液裡。將該反應混合物在室溫下攪拌16小時。然後添加在CPME中的HCl 3M (1 mL ; 3.12 mmol) 溶液並且將反應混合物濃縮以給出粗產物，將其藉由柱層析法 (矽膠，從DCM/MeOH 100/0至80/20) 進行純化。收集純的級分並且蒸發以給出黃色固體。將固體用熱乙腈研磨，過濾並且在高真空 (50°C, 18 小時) 下乾燥以給出143 mg (48%) 的呈黃色固體的化合物 (F29)。

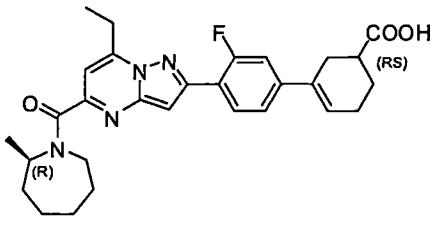
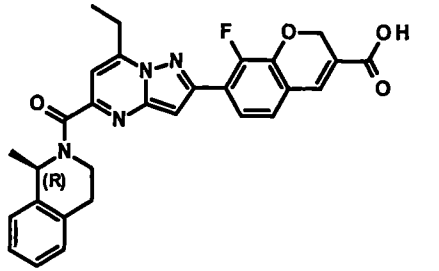
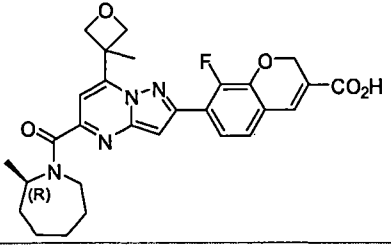
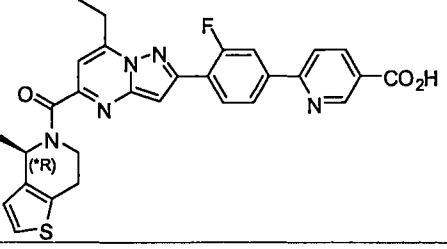
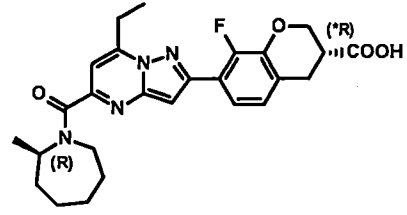
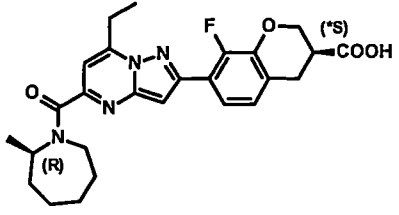
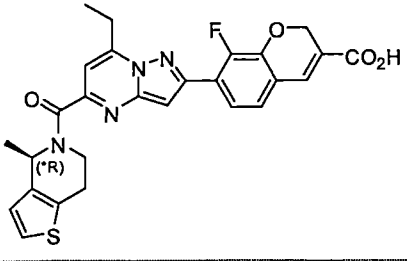
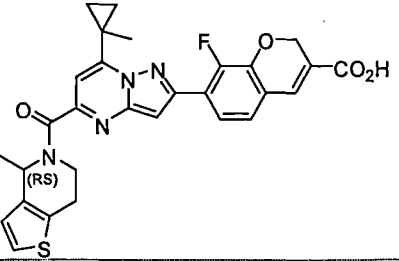
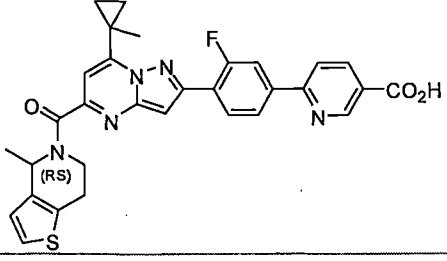
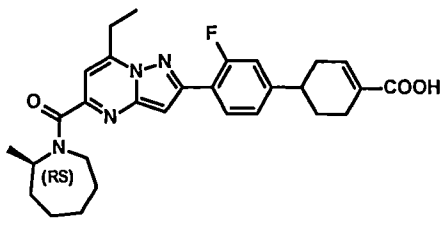


化合物 (F29)

【0341】 根據以上程序製備以下化合物：

化合物 (F30)	化合物 (F34)

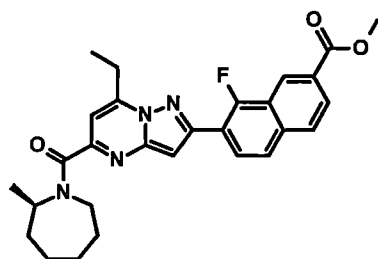
	
化合物 (F36)	化合物 (F38)
	
化合物 (F39)	化合物 (F40)
	
化合物 (F42)	化合物 (F44)
	
化合物 (F46)	化合物 (F47)
	
化合物 (F48)	化合物 (F51)

	
化合物 (F52)	化合物 (F54)
	
化合物 (F62)	化合物 (F63)
	
化合物 (F64)	化合物 (F65)
	
化合物 (F66)	化合物 (F67)
	
化合物 (F68)	化合物 (F69)

化合物 (F36)

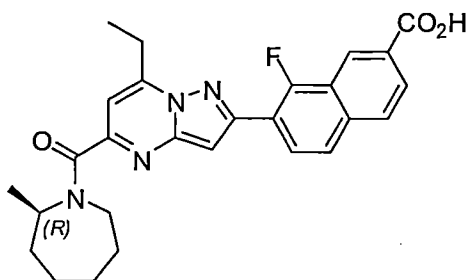
【0342】 中間體 (G105)：在密封管中，將中間體 (G77) (500 mg；

0.84 mmol)、中間體 (S8) (305 mg; 0.87 mmol) 以及 K_3PO_4 (594 mg; 2.8 mmol) 在4-二吡啶 (10 mL) 和 H_2O (1.6 mL) 中的溶液用 N_2 淨化。添加 $PdCl_2(dtbpf)$ (55 mg; 84 μ mol), 將混合物再次用 N_2 淨化並且在 $80^\circ C$ 下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波 (微波反應器引發者60 (Biotage® initiator EXP 60)) 加熱30分鐘[固定的保持時間]。添加水和EtOAc。分離各層。將有機層經 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾並且進行濃縮。將該混合物藉由製備型LC (規則SiOH, 30 μ m, 12 g Interchim®, 乾法載入 (在SiOH上), 流動相梯度: 從庚烷/EtOAc 90/10至30/70) 進行純化以給出374 mg (86%) 呈白色固體的中間體 (G105)。



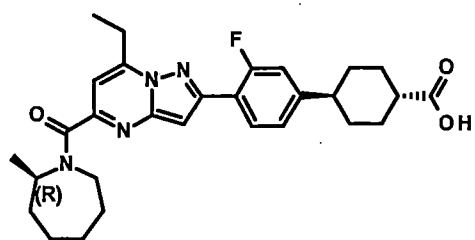
中間體 (G105)

【0343】 b) 化合物 (F36): 在室溫下, 將 $LiOH \cdot H_2O$ (123 mg; 2.93 mmol) 添加至中間體(G105) (286 mg; 0.58 mmol) 在 H_2O (1.4 mL) 和THF (4.3 mL) 中的溶液裡並且將反應混合物在室溫下攪拌16 h。然後在室溫下滴加HCl 3 M (975 μ L; 2.92 mmol) 並且將反應混合物濃縮。藉由製備型LC (規則SiOH, 30 μ m, 12 g Interchim®, 乾法載入 (在SiOH上), 流動相梯度: 從DCM/EtOH 95/5至DCM/(EtOH/AcOH 10%) 90/10) 進行純化以給出米黃色殘留物, 將其吸收於EtOH中。過濾沈澱物並且在高真空下在 $50^\circ C$ 下乾燥16小時以給出187 mg (67%) 呈白色固體的化合物 (F36)。



化合物 (F36)

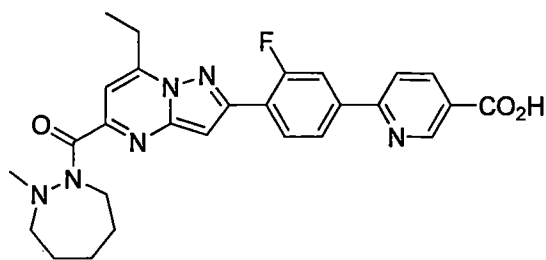
【0344】 化合物 (F37)：將LiOH·H₂O (23 mg ; 0.56 mmol) 添加至中間體 (G91)(199 mg ; 0.372 mmol) 在THF (5 mL) 和H₂O (2 mL) 中的溶液裡。將混合物在室溫下攪拌過夜然後在50°C下加熱3天。添加在CMPE (100 µL ; 0.3 mmol) 中的HCl 3M (直至pH = 7) 並且將所得的殘留物在室溫下攪拌過夜。將混合物濃縮至乾燥並且藉由製備型LC(不規則SiOH 15-40 µm, 10 g Merck[®], 乾法載入(矽藻土[®]), 流動相梯度: 從DCM/MeOH/AcOH 100 : 0 : 0至95 : 5 : 0.5) 進行純化。合併包含產物的級分並且在真空中除去溶劑以給出黃色油, 將其與甲苯共沸(兩次)以給出130 mg的2種非鏡像異構物的混合物。將混合物藉由反相(固定相X-Bridge-C18[®] 10 µm 30 * 150 mm, 流動相梯度從aq HCOONH₄ (0.6 g/L pH = 3.5)/MeCN 60 : 40至0 : 100) 進行純化以給出24 mg呈黃色固體的化合物 (F37) (13%) 和56 mg呈黃色固體的順式異構物 (30%)。



化合物 (F37)

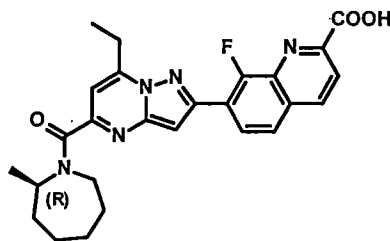
【0345】 化合物 (F35)：在密封管中，將中間體 (G104) (267 mg ; 0.503 mmol) 和LiOH一水化物(42 mg ; 1.0 mmol) 在THF (3 mL) 和H₂O (1.5 mL) 中的混合物在室溫下攪拌2天。將鹽水、KHSO₄ (10%) 的水溶液和EtOAc添加至反應混合物中，將水層用EtOAc萃取(兩次)。將合併的有機層經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空下蒸發。

【0346】 將殘留物用DCM研磨並且濾出固體並且乾燥以給出173 mg (68%) 呈白色固體的化合物 (F35)。

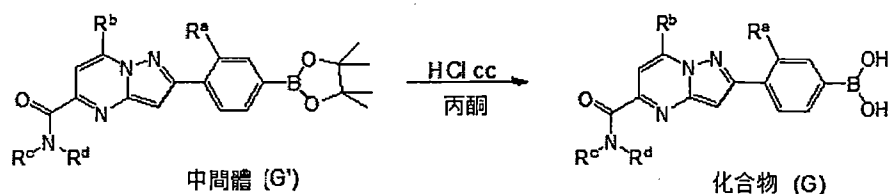


化合物 (F35)

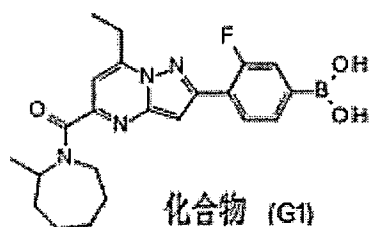
【0347】 化合物 (F45)：將中間體 (G156) (662 mg ; 0.857 mmol) 和 K_2CO_3 (142 mg ; 1.03 mmol) 在 H_2O (619 μL) 和 NMP (15 mL) 中的懸浮液用 N_2 鼓泡脫氣15分鐘，之後添加 $Pd(OAc)_2$ (19 mg ; 85.7 μmol) 和 dppp (35 mg ; 85.7 μmol)。將所得的混合物用 CO 淨化 (兩次) 然後用 CO (10 巴) 增壓並且在 $120^\circ C$ 下加熱過夜。添加水和 EtOAc 並且將混合物通過矽藻土[®] 墊過濾並且將矽藻土[®] 用水和 EtOAc 的混合物漂洗。將各層分離並用 EtOAc 萃取水層 (兩次)。將水層藉由添加水性 HCl (3 N) 進行酸化然後用 EtOAc 萃取 (兩次)。將合併的有機層用鹽水洗滌 (3次)，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且在真空下濃縮。將殘留物藉由製備型 LC (規則 SiOH 30 μm ，25 g Interchim[®]，乾法載入 (矽藻土[®])，流動相梯度：從 DCM/MeOH 100 : 0 至 90 : 10) 進行純化。合併包含產物的級分並且在真空中除去溶劑。添加水至殘留物中引起沈澱，濾出固體並且在高真空下乾燥。將固體溶解於 MeOH/THF (50 : 50) 的混合物中並且然後添加水。將混合物部分蒸發引起沈澱，濾出沈澱物並且在高真空下乾燥以給出 27 mg (7%) 呈淺白色固體的化合物 (F45)。



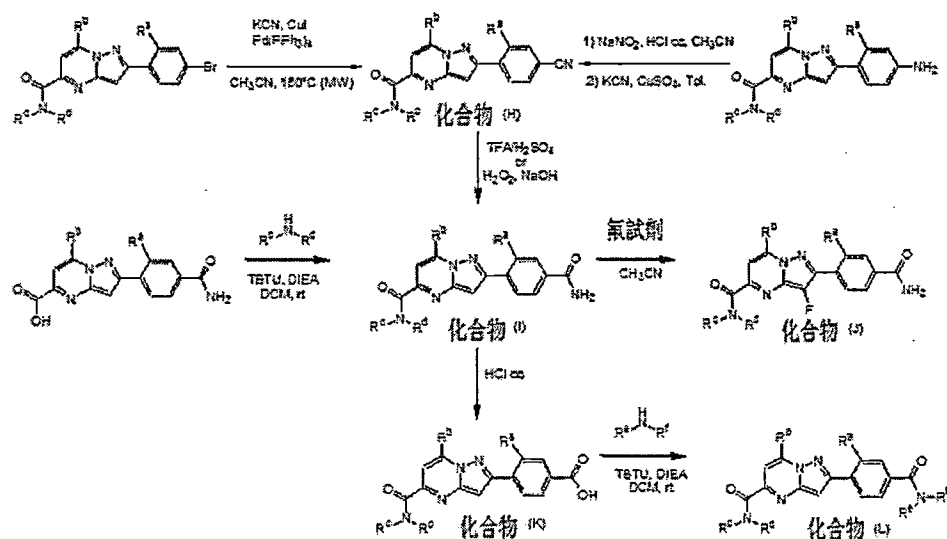
化合物 (F45)



【0348】 化合物 (G1)：將HCl cc (0.1 mL) 添加至中間體 (G29) (0.1 g, 0.2 mmol) 在丙酮 (1 mL) 中的混合物裡。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。濾出沈澱物，用己烷洗滌並且乾燥以給出75 mg (90%) 化合物 (G1)。



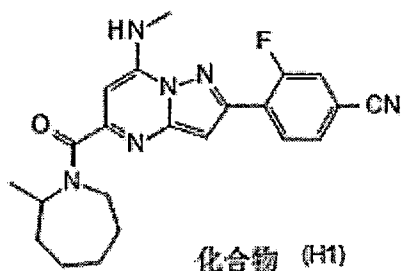
化合物 (H)、(I)、(J)、(K) 以及 (L)



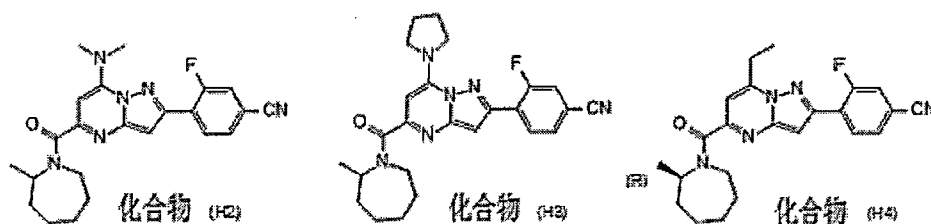
化合物 (H)，從溴藉由氰化：

【0349】 化合物 (H1)：將中間體 (G8) (0.72 g, 1.56 mmol)、KCN

(0.407 g, 6.3 mmol)、CuI (50 mg) 以及Pd(PPh₃)₄ (0.360 g, 0.31 mmol) 溶解於乾CH₃CN (25 mL) 中。將反應混合物在150°C下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波 (Biotage®) 加熱2h。將粗產物藉由HPLC純化以給出325 mg (51%) 化合物 (H1)。



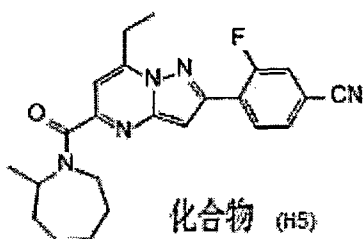
【0350】 根據以上程序製備以下化合物：



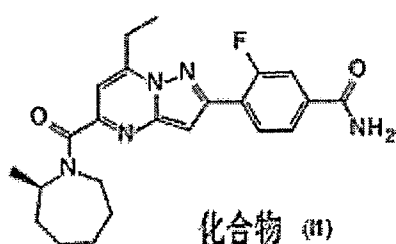
化合物 (H), 從胺基經重氮化合物：

【0351】 化合物 (H5)：在0°C下，將在水(4 mL)中的亞硝酸鈉(0.12 g, 1.74 mmol)滴加至中間體 (G45) (0.54 g, 1.4 mmol)、HCl cc (1.7 mL) 在水 (3.4 mL) 和CH₃CN (6.5 mL) 中的懸浮液裡。將反應混合物在0°C下攪拌1h直至固體溶解然後添加Na₂CO₃水溶液直至pH 6-7。同時地，在0°C下，將CuSO₄·5H₂O (0.45 g, 1.8 mmol) 在水 (2 mL) 中的溶液滴加至KCN (0.45 g, 6.9 mmol) 在水 (3 mL) 中的溶液裡。然後添加甲苯 (6 mL) 並且將反應混合物在60°C下加熱1小時。在60°C下，將重氮鹽溶液經15分鐘滴加至這個氰化銅混合物中。將反應混合物在70°C下加熱1.5 h，允許冷卻至室溫，在EtOAc和水中進行分配並且將水層用EtOAc (x3) 萃取。將合併的

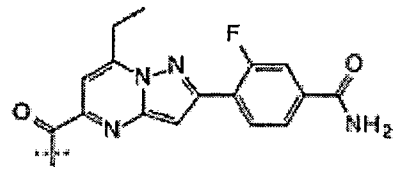
有機層萃取物用硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發。將固體藉由柱層析法（矽膠，DCM/EtOAc（5/1））進行純化。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出0.28 g化合物 (H5)。



【0352】 化合物 (I1)：將TBTU（0.05 g，0.33 mmol）添加至中間體 (E2)（0.1 g，0.3 mmol）、(2R)-2-甲基氮雜環庚烷鹽酸鹽CAS（[331994-00-4]，0.045 g，0.3 mmol）以及DIEA（0.15 mL，0.9 mmol）在DCM（1 mL）中的混合物裡。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物傾倒入水中。將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法（矽膠，DCM）進行純化。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出76 mg（61%）化合物 (I1)。



【0353】 根據以上程序製備以下化合物：

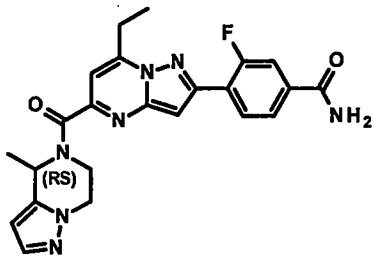
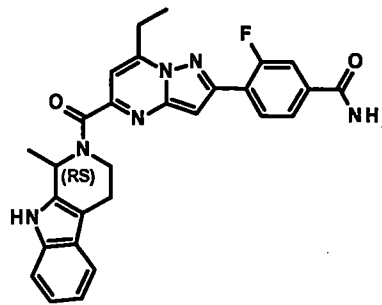


化合物 (I1)

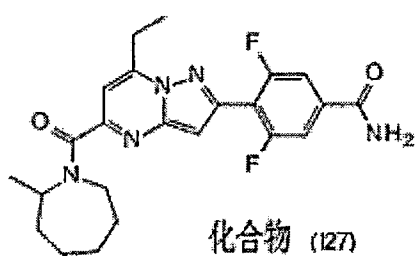
(I2)	(I3)	(I4)	(I5)	(I6)	(I7)
(I9)	(I10)	(I11)	(I12)	(I13)	(I14)
(I16)	(I17)	(I19)	(I20)	(I21)	(I22)
(I23)	(I24)	(I26)	(I33)	(I34)	

【0354】 根據化合物 (I1) 製備以下化合物：

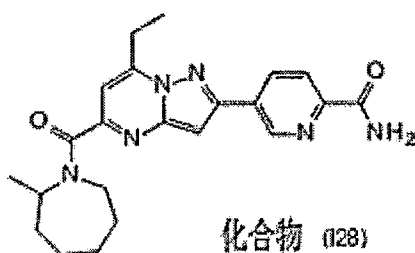
Chemical structure of compound (I35): A triazole ring substituted with an ethyl group, a 4-aminophenyl group, and a 1-((R,S)-1-oxo-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)ethyl group.	Chemical structure of compound (I36): A triazole ring substituted with an ethyl group, a 4-aminophenyl group, and a 1-((R,S)-1-oxo-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)ethyl group.
化合物 (I35)	化合物 (I36)

	
化合物 (I37)	化合物 (I38)

【0355】 化合物 (I27)：將中間體 (G57) (120 mg, 0.28 mmol) 在 TFA/H₂SO₄ (2.5 mL, 4/1) 中的混合物在室溫下攪拌48小時。將反應混合物用水稀釋並且濾出固體，用水洗滌並且乾燥以給出116 mg (93%) 化合物 (I27)。

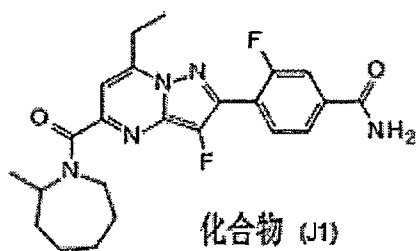


【0356】 化合物 (I28) 也根據以上程序製備。

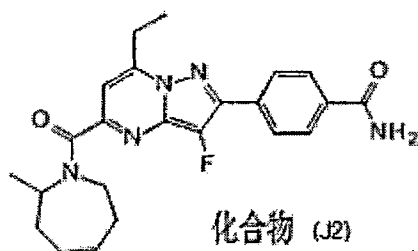


【0357】 化合物 (J1)：將化合物 (I) (0.2 g, 0.47 mmol) 和NaHCO₃ (0.04 g, 4.8 mmol) 懸浮在CH₃CN (5 mL) 中並且在60°C下加熱。在1.5h之內，將Selectfluor® (0.334 g, 0.94 mmol) 在CH₃CN (3 mL) 中的溶液滴加至先前的混合物中。將反應混合物在那個溫度下攪拌又一小時並且冷卻

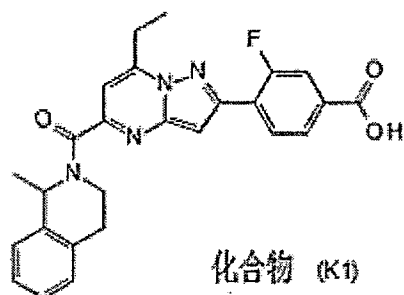
至室溫。將溶液用EtOAc稀釋並且用水洗滌。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法進行純化以給出29 mg化合物(J1)。



【0358】 化合物 (J2) 也根據以上程序製備。

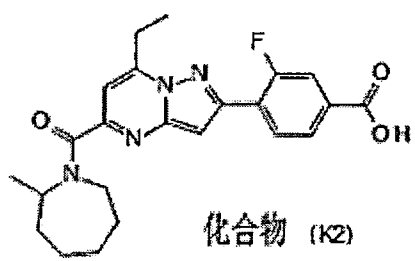


【0359】 化合物 (K1)：將化合物 (I) (100 mg, 0.22 mmol) 在HCl cc (1 mL) 中的混合物在回流下加熱2小時。將反應混合物傾倒入水中並且過濾所得的懸浮液。將沈澱物用水洗滌並且乾燥以給出40 mg (40%) 化合物 (K1)。

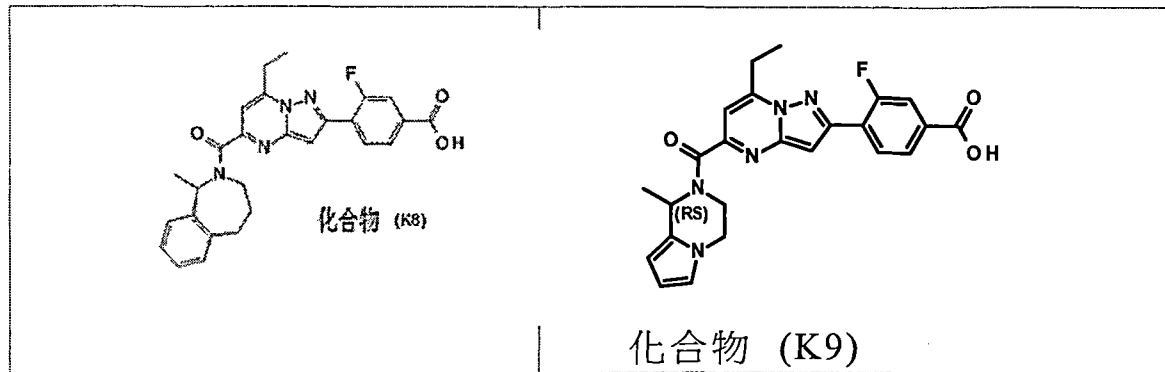
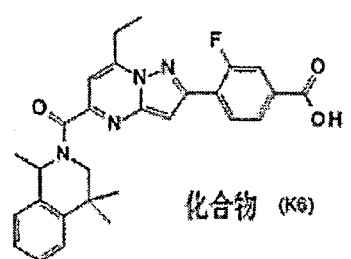
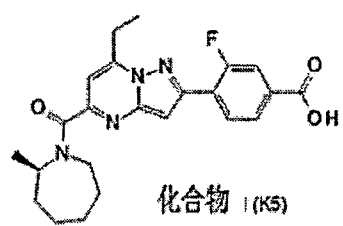
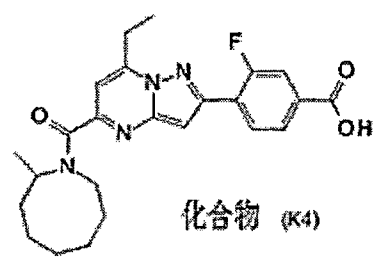
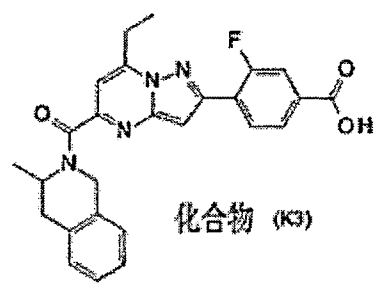


【0360】 化合物 (K2)：將化合物 (I) (200 mg, 0.47 mmol) 在HCl cc (2 mL) 中的混合物在回流下加熱2小時。將反應混合物傾倒入水中並且過

濾所得的懸浮液。將沈澱物用水洗滌並且乾燥以給出160 mg (80%) 化合物 (K2)。

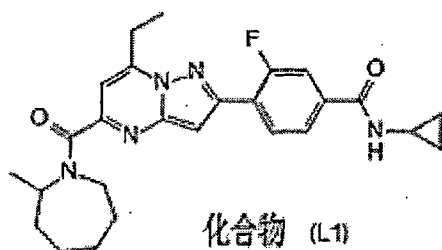


【0361】 根據以上程序製備化合物 (K3) 至 (K9)：

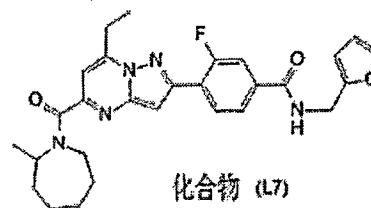
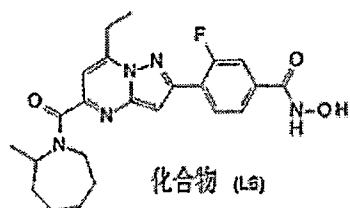
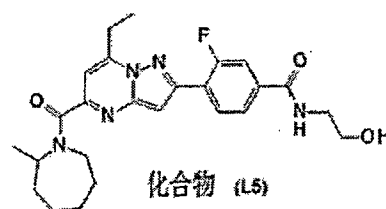
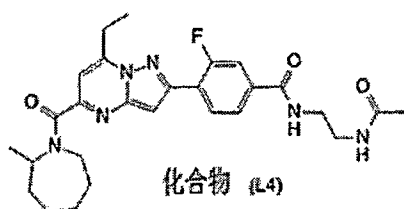
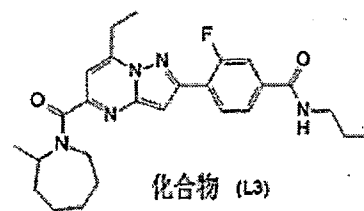
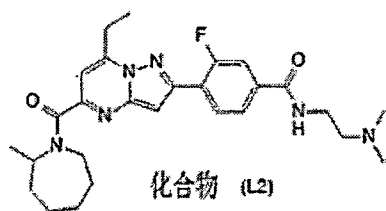


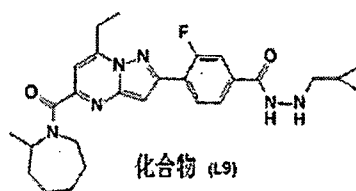
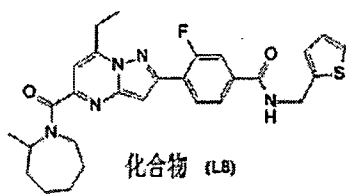
【0362】 化合物 (L1)：將化合物 (K2) (90 mg, 0.21 mmol)、TBTU (0.31 mmol)、DIEA (0.1 mL) 以及環丙胺 (0.26 mmol) 溶解於DCM中。

將反應在室溫下攪拌2小時。將反應混合物傾倒入水並且將有機層分離，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法進行純化以給出 (78%) 化合物 (L1)。

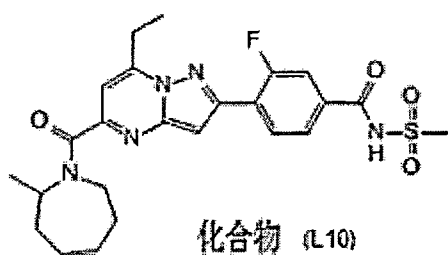


【0363】 根據以上程序製備化合物 (L2) 至 (L9)。

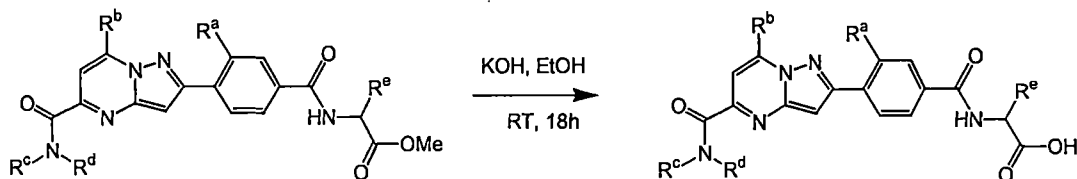




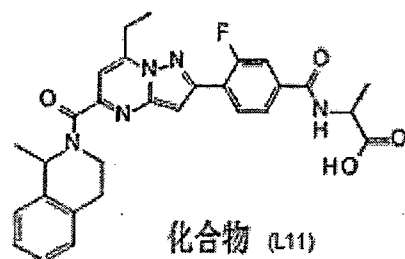
【0364】 化合物 (L10)：將化合物 (K2) (0.1 g, 0.24 mmol)、TBTU (0.1 g, 0.31 mmol)、DIEA (0.12 mL)、甲烷磺醯胺 (0.03 g, 0.32 mmol) 以及DMAP (0.1 g, 0.82 mmol) 溶解於DCM中。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物傾倒入水並且將有機層分離，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法進行純化以給出0.65 g 化合物 (L10)。



反應方案：

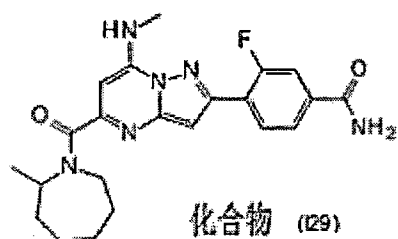


【0365】 化合物 (L11)：將KOH (26 mg, 0.4 mmol) 添加至中間體 (G59) (100 mg, 0.19 mmol) 在EtOH中的溶液裡。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物傾倒入水中用HCl酸化至pH 3。濾出沈澱物，用水洗滌並且乾燥以給出56 mg (56%) 化合物 (L11)。

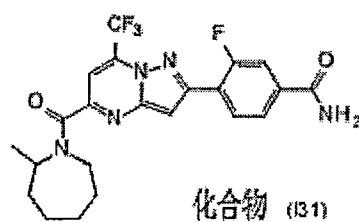
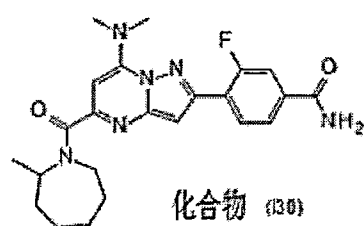


化合物 (I)，從氰基 (H) 藉由酸性水解

【0366】 化合物 (I29)：將化合物 (H1) (0.150 g, 0.37 mmol) 在 TFA/H₂SO₄ (4/1) (15 mL) 混合物中的溶液在室溫下攪拌24小時。將混合物傾倒入水中並且濾出沈澱物並且乾燥以給出80 mg (51%) 化合物 (I29)。



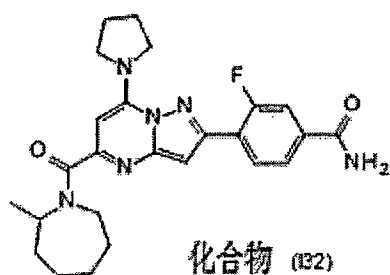
【0367】 根據以上程序製備以下化合物：



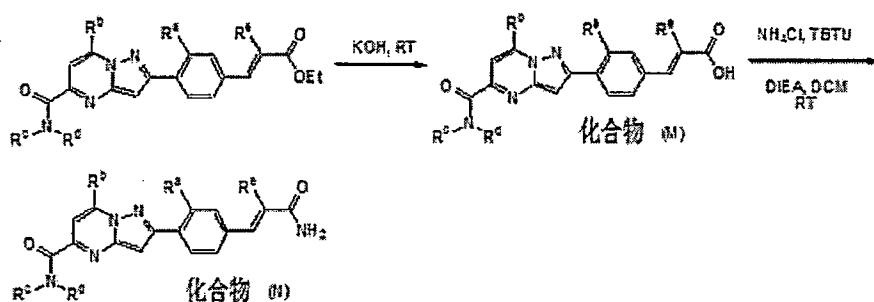
化合物 (I)，從氰基 (H) 藉由鹼性水解

【0368】 化合物 (I32)：化合物 (H3) (0.1 g, 0.23 mmol) 溶解於MeOH中，添加過氧化氫35% (0.025 mL, 0.025 mmol) 和NaOH (5%, 0.1 mL) 並且將反應混合物在40°C下攪拌4小時。添加水並且濾出沈澱物以給出55

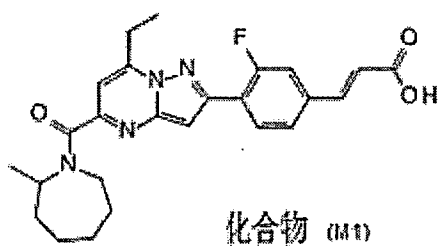
mg (50%) 化合物 (I32)。



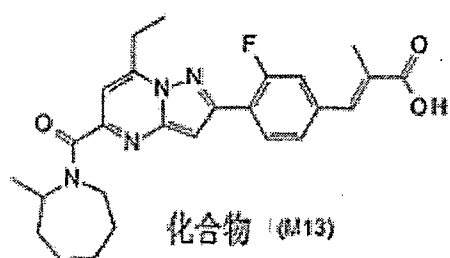
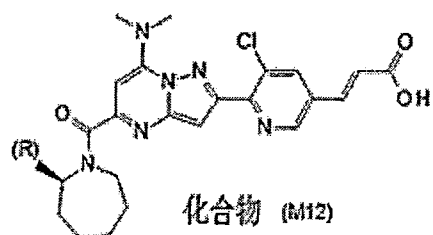
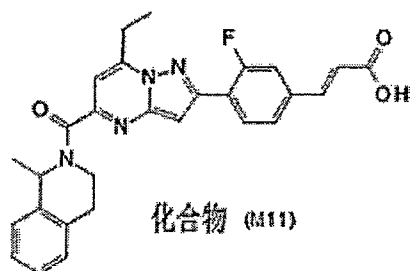
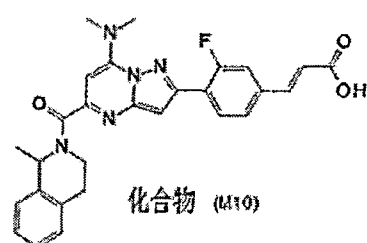
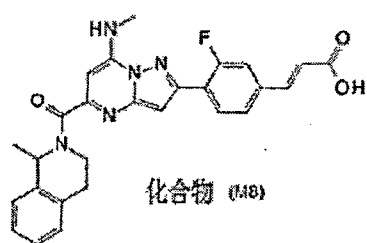
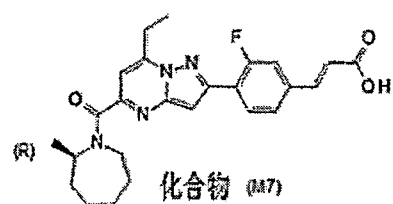
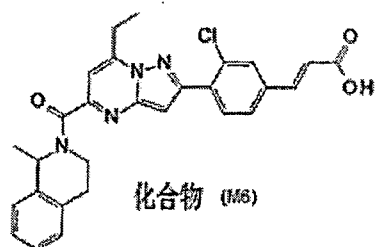
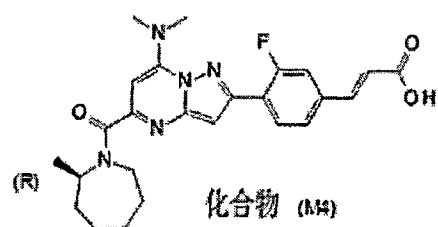
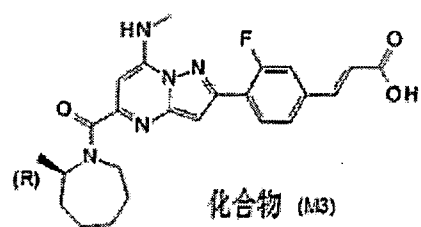
化合物 (M) 和 (N)



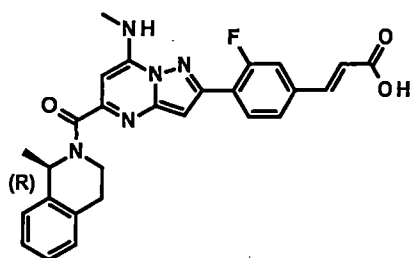
【0369】 化合物 (M1)：將KOH (40 mg, 7.1 mmol) 添加至中間體 (G31) (170 mg, 3.6 mmol) 在EtOH (5 mL) 中的攪拌的溶液裡。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將溶劑進行蒸發並且將殘留物傾倒入水中並且用醚萃取。將有機層分離並且將水層用HCl cc (0.1 mL) 酸化至pH 3。將沈澱物濾出並且乾燥以給出150 mg (94%) 化合物 (M1)。



【0370】 根據以上程序製備化合物 (M2) 至 (M13)。

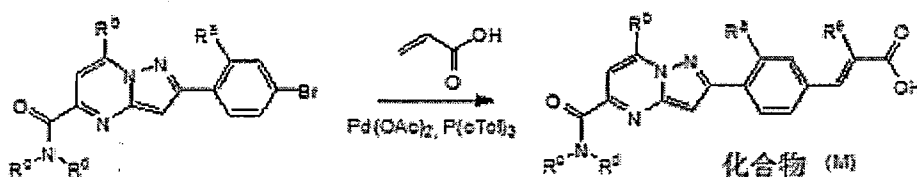


在Et₂O中結晶，過濾並且在真空中乾燥（50°C）以給出中間體，將其用DCM和1 ml的HCl 1 N洗滌，在一種疏水玻璃料上過濾，蒸發至乾燥，吸收於Et₂O中，過濾並且在真空中乾燥以給出78 mg（24%）化合物（M14）。

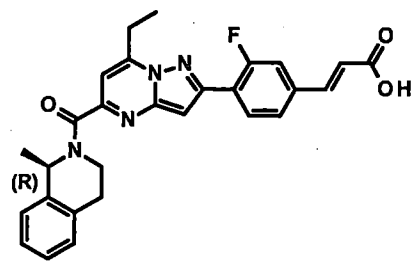


化合物（M14）

反應方案：



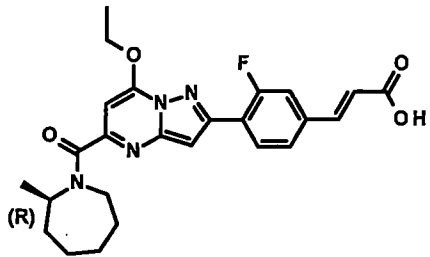
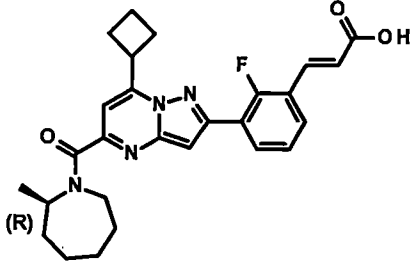
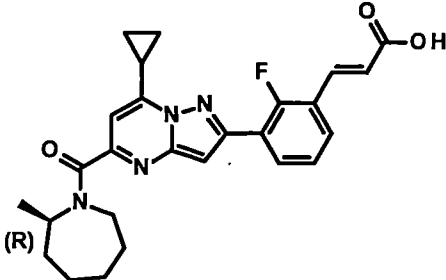
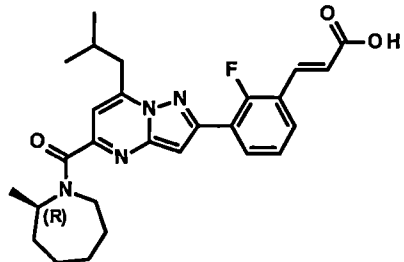
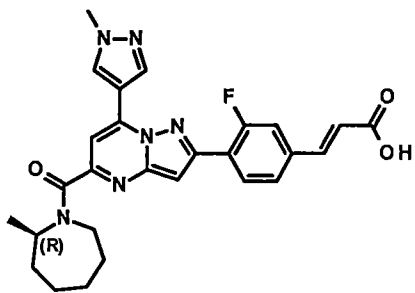
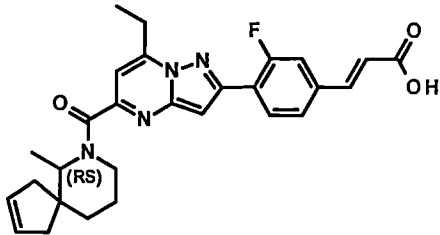
【0373】 化合物（M15）：將中間體（G62）（0.73 g，1.48 mmol）在CH₃CN（8 mL）中的溶液用氮脫氣10分鐘。添加丙烯酸（0.2 mL，2.96 mmol）、Pd(OAc)₂（0.033 g，0.15 mmol）、三-*o*-甲苯基膦（0.067 g，0.22 mmol）以及Et₃N（0.42 mL，2.96 mmol）並且將混合物在120°C下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波（Biotage[®] initiator60）加熱20分鐘。將反應混合物通過矽藻土[®]短墊過濾，用DCM洗滌，將水和HCl（3 M在H₂O中）添加至濾液中，將有機層分離（疏水玻璃料）並且蒸發以給出980 mg殘留物。將殘留物藉由快速柱層析法（矽膠，DCM/MeOH 97/3）進行純化。收集純的級分並且蒸發至乾燥以給出610 mg的好的該化合物。將該化合物在CH₃CN中結晶，過濾並且在真空中乾燥（50°C）以給出352 mg（49%）化合物（M15）。

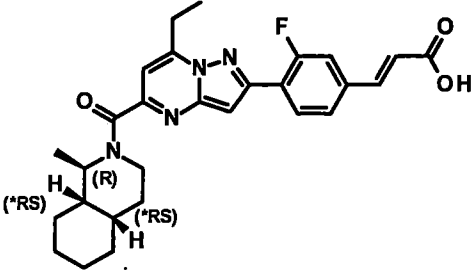
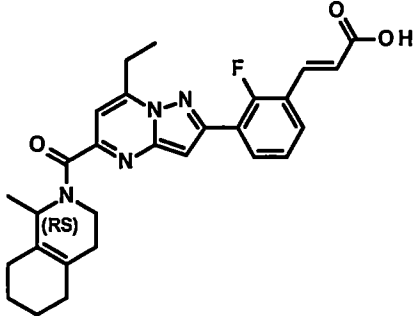


化合物 (M15)

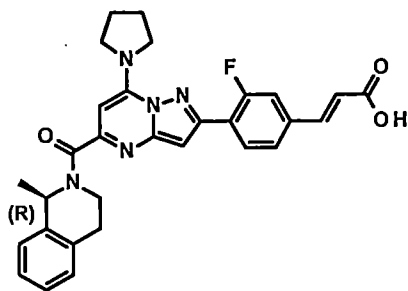
【0374】 根據以上程序製備以下化合物。

	化合物 (M19)
	化合物 (M20)
	化合物 (M21)
	化合物 (M22)

	化合物 (M24)
	化合物 (M23)
	化合物 (M28)
	化合物 (M29)
	化合物 (M30)
	化合物 (M35)

	化合物 (M50)
	化合物 (M51)

【0375】 化合物 (M16)：將中間體 (G63) (0.3 g, 0.56 mmol) 在 CH_3CN (8 mL) 中的溶液用氬脫氣10分鐘。添加丙烯酸 (0.08 mL, 1.12 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (12.60 mg, 0.056 mmol)、三-*o*-甲苯基膦 (25.63 mg, 0.084 mmol) 以及 Et_3N (0.16 mL, 0.72 g/mL, 1.12 mmol) 並且將混合物在 120°C 下使用功率輸出範圍從 0 至 400 W 的單一模式的微波 (Biotage[®] initiator60) 加熱60分鐘。將反應混合物通過矽藻土[®]短墊過濾，用DCM洗滌，將水和HCl 3 N添加至濾液中，將有機層分離 (疏水玻璃料) 並且蒸發。將殘留物藉由快速柱層析法用矽膠 (Grace Resolve[®] 24 g, 15-40 μm , DCM/MeOH 97/3) 進行純化。收集純的級分並且蒸發至乾燥。將粗化合物吸收於DIPE中，過濾並且在真空 (50°C) 下乾燥以給出46 mg (16%) 化合物 (M16)。



化合物 (M16)

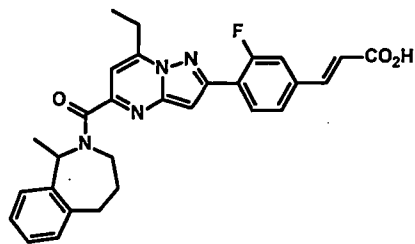
【0376】 化合物 (M17)：將中間體 (G73) (0.19 g, 0.36 mmol) 和 LiOH·H₂O (0.030 g, 0.722 mmol) 在THF (4 mL) 和水 (0.4 mL) 中的溶液在60°C下加熱8小時。將混合物冷卻至室溫，將沈澱物 (甲酸鋰) 濾出，用THF洗滌，吸收於水中，添加HCl (3M在H₂O中) (0.241 mL, 0.722 mmol) 並且濾出沈澱物，用水洗滌並且乾燥 (60°C, 真空) 以給出0.066g (37%) 化合物 (M17)。

化合物 (M17)	化合物 (M31)
化合物 (M32)	化合物 (M33)
化合物 (M34)	化合物 (M36)

化合物 (M37)	化合物 (M38)
化合物 (M39)	化合物 (M40)
化合物 (M45)	化合物 (M46)
化合物 (M47)	化合物 (M48)

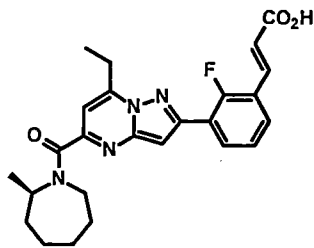
【0377】 化合物 (M18)：將 H_2SO_4 (0.060 mL ; 1.12 mmol) 添加至中間體 (G82) (220 mg ; 0.397 mmol) 在DCM (4 mL) 中的溶液裡。將反應混合物在室溫下攪拌過夜 (出現沈澱物)。將懸浮液在DCM和水中進行分配。將各層分離並且將水層用DCM萃取 (一次)。將有機層過濾以給出

黃色固體並且將濾液經 MgSO_4 乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將固體和殘留物藉由柱層析法（矽膠，從 $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ 100 : 0 : 0至90 : 10 : 1）進行純化。收集純的級分並且除去溶劑以給出無色油，該無色油與甲苯共沸（兩次）。將殘留物吸收於 CH_3CN 中，過濾固體並且在真空中乾燥以給出 52 mg (26%) 呈白色固體的化合物 (M18)。



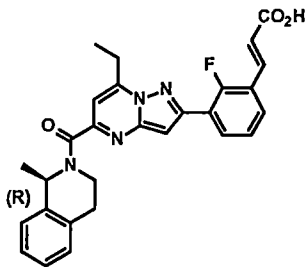
化合物 (M18)

【0378】 化合物 (M25)：將中間體 (G81) (223 mg ; 0.466 mmol) 和 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (29 mg ; 0.70 mmol) 在THF (2.5 mL) 和 H_2O (1.3 mL) 中的混合物在室溫下攪拌64小時。添加在CPME中的 HCl 3M (0.1 mL ; 0.3 mmol)。將混合物蒸發至乾燥並且將殘留物藉由柱層析法（矽膠，從 $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ 100/0/0.1至95/5/0.5）進行純化以給出膠質，將其吸收於 CH_3CN 中。將混合物蒸發至乾燥以給出148 mg (71%) 呈淺白色固體的化合物 (M25)。



化合物 (M25)

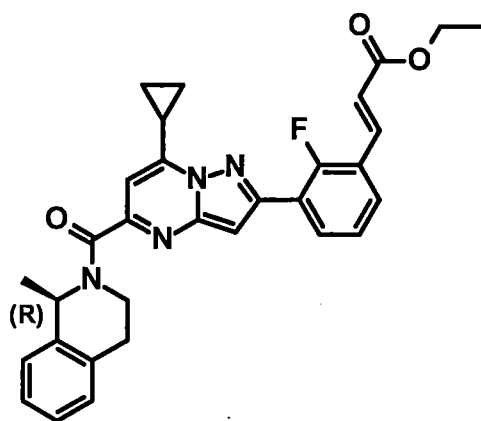
【0379】 根據以上程序製備以下化合物：



化合物 (M26)

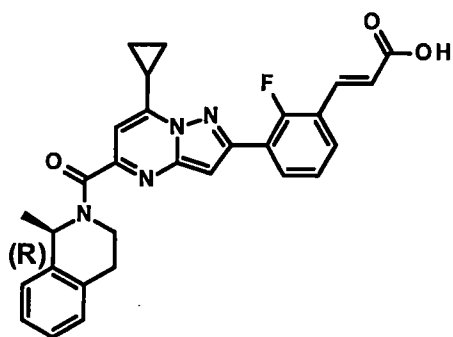
化合物 (M27)

【0380】 a) 中間體 (G318): 在舒倫克管中, 將中間體 (G152) (1.46 g; 1.98 mmol; 62%)、中間體(R4) (0.65 g; 2.37 mmol) 以及 K_3PO_4 (1.26 g; 5.93 mmol) 在1,4-二𫞢𫞢 (30 mL) 和水 (5 mL) 中的溶液用 N_2 淨化。添加 $PdCl_2(dtbpf)$ (0.13 g; 0.2 mmol), 將混合物再次用 N_2 淨化並且在 $80^\circ C$ 下加熱2 h。添加EtOAc和水。將各層分離並且將有機層用鹽水洗滌(兩次), 經 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾並且濃縮以給出棕色油。將該油藉由製備型LC (不規則SiOH 15-40 μm , 50 g Grace Resolv[®], 液體載入 (DCM), 流動相梯度: 從庚烷90%/EtOAc 10%至庚烷50%/EtOAc 50%) 進行純化以給出943 mg (86%) 呈淺棕色膠質的中間體 (G318)。



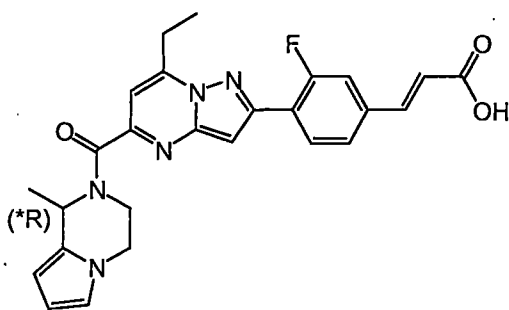
中間體 (G318)

【0381】 b) 化合物 (M27): 將 $LiOH \cdot H_2O$ (0.22 g; 5.14 mmol) 添加至中間體 (G314) (0.94 g; 1.71 mmol) 在水 (7 mL) 和THF (19 mL) 中的溶液裡。將反應混合物在室溫下攪拌18 h。將鹽水、 $KHSO_4$ (10%) 水溶液以及EtOAc添加至反應混合物, 將水層用EtOAc萃取(兩次)。將合併的有機層用水/鹽水1/1洗滌, 經 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾並且在真空中蒸發以給出淺黃色膠質, 將其在 CH_3CN 中研磨, 過濾並且在玻璃料上乾燥以給出0.77 g (90%) 呈淺白色固體的化合物 (M27)。



化合物 (M27)

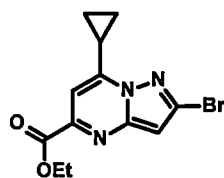
【0382】 化合物 (M44)：將化合物 (M43) (1.755 g) 藉由手性SFC (固定相: Chiralpak AD-H[®] 5 μ m 250*30mm, 流動相 45% CO₂, 55% MeOH) 進行分離。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出0.88 g作為iPrNH₂鹽的第一鏡像異構物 (*R) 和0.948 g作為iPrNH₂鹽的第二鏡像異構物 (*S)。將第一種級分藉由製備型LC (固定相: 不規則15-40 μ m 50g Merck[®], 流動相: 梯度從95% DCM, 5% MeOH至0.1% H₂O, 90% DCM, 10% MeOH) 進行純化以給出0.73 g (42%)。將殘留物溶解於熱EtOH中, 在室溫下靜置出現結晶, 濾出固體並且乾燥 (60°C, 真空) 以給出0.558 g (32%) 化合物 (M44)。



化合物 (M44)

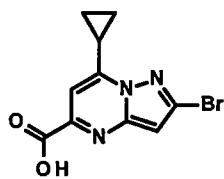
化合物 (M46)

【0383】 a) 中間體 (D55)：將2-丁烯酸, 4-環丙基-2-羥基-4-側氧基-, 乙酸乙酯 (11.4 g, 61.89 mmol) 以及5-溴-1*H*-吡啶-3-胺 (12.19 g, 47.61 mmol) 在EtOH (90 mL) 中的混合物在回流下攪拌2 h。將混合物冷卻至5°C 並且濾出沈澱物, 用冷EtOH洗滌並且乾燥。藉由製備型LC (固定相: 不規則SiOH 40 μ m 200 g, 流動相100% DCM) 進行純化。收集好的級分並且將溶劑進行蒸發以給出9.4 g (49%) 的中間體 (D55)。



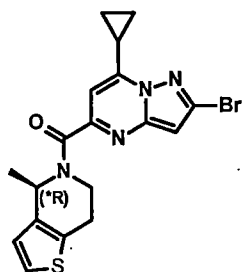
中間體 (D55)

【0384】 b) 中間體 (E56)：將KOH (10.4 g ; 16 mmol) 溶解於EtOH (340 mL) 中然後分批添加中間體 (E56) (15.5 g ; 52.3 mmol) 並且將懸浮液在回流下攪拌4 h。將混合物冷卻，濾出沈澱物，用冷EtOH然後Et₂O洗滌，並且在真空下乾燥以給出16.5 g (98%) 呈白色固體的中間體 (E56)。



中間體 (E56)

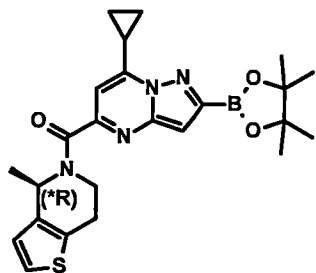
【0385】 c) 中間體 (G257)：將中間體 (E56) (2 g ; 6.25 mmol) 、中間體 (F22) (1.15 g ; 7.50 mmol) 、HATU (4.6 g ; 12.1 mmol) 以及DIEA (4.3 mL ; 25.0 mmol) 在DMF (36 mL) 中的混合物在室溫下攪拌20 h。將飽和NaHCO₃水溶液、鹽水以及EtOAc添加至反應混合物中。分離各層。將水層用EtOAc萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌 (4次)，經MgSO₄乾燥並且在真空中蒸發。將粗化合物藉由製備型LC (不規則SiOH 15-40 μm, 50 g Grace Resolv[®], 液體載入 (DCM), 流動相梯度：從庚烷90%, EtOAc 10%至庚烷50%, EtOAc 50%) 進行純化以給出2.9 g呈淺黃色膠質的中間體 (G257)。



中間體 (G257)

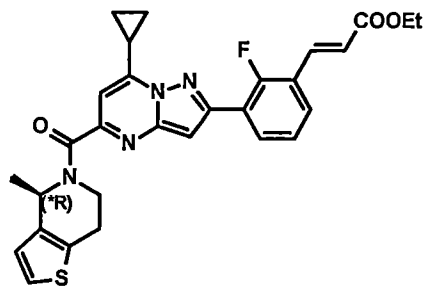
【0386】 d) 中間體 (G267)：在N₂下，在密封管中，將bispin (2.2 g ; 8.66 mmol) 和KOAc (1.13 g ; 11.6 mmol) 添加至中間體 (G257) (2.41 g ;

5.78 mmol) 在 1, 4-二𫞢𫞢 (27 mL) 中的溶液裡。將溶液用氮淨化並且用 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (473 mg; 0.58 mmol) 填充。將所得的溶液再次用氮淨化並且在 100°C 下攪拌 5 h。添加 EtOAc。將有機層用水和鹽水洗滌 (兩次)，經 MgSO_4 乾燥並濃縮以給出 5.14 g 的中間體 (G267)。



中間體 (G267)

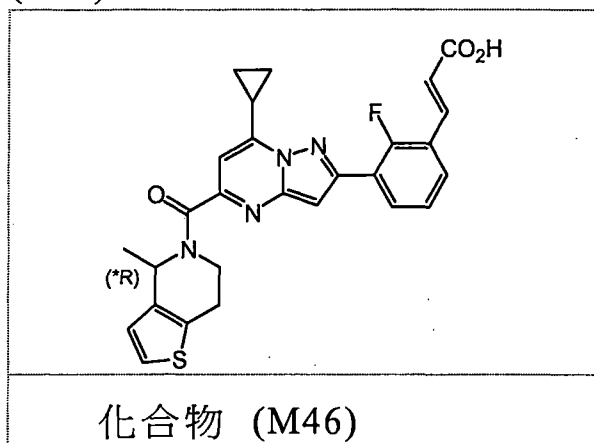
【0387】 e) 中間體 (G276)：將中間體 (R4) (0.200 g, 0.72 mmol)、中間體 (G267) (0.52 g, 0.80 mmol 在 72 wt % 純度)、 K_3PO_4 (0.47 g, 2.2 mmol) 以及 $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (0.048 g, 0.07 mmol) 在 1,4-二𫞢𫞢 (15 mL) 和 H_2O (1 mL) 中的混合物在 90°C 下攪拌 1.5 h。將反應混合物傾倒入 30 mL 的 DCM 中，相繼用 15 mL 水和 15 mL 鹽水洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將粗產物藉由柱層析法用矽膠 (洗脫液：DCM/EtOAc 100/0 至 90/10) 進行純化以給出 0.36 g (91%) 呈淺棕色固體的中間體 (G276)。



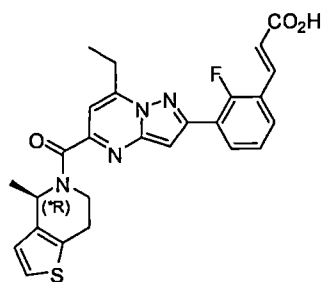
中間體 (G276)

【0388】 f) 化合物 (M46)：將 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (80 mg; 1.90 mmol) 添加至中間體 (G276) (337 mg; 0.64 mmol) 在 H_2O (1.9 mL) 和 THF (5.7 mL) 中的溶液裡並且將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。然後添加 HCl 3 M (0.8 mL; 2.4 mmol) 並且將反應混合物濃縮以給出米黃色殘留物，將其吸收於水和 EtOAc 中。添加 KHSO_4 10% 水溶液並且將各層進行分離。將有機層用

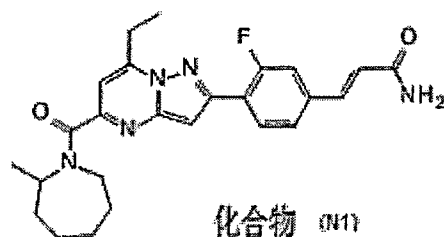
水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並且濃縮以給出米黃色固體。將固體在 MeOH 中研磨，過濾並且經玻璃料乾燥以給出168 mg (53%) 呈白色固體的化合物 (M46)。



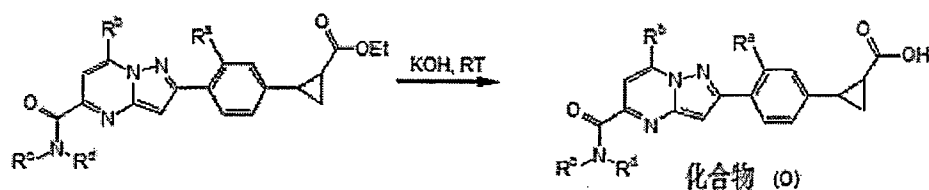
【0389】 化合物 (M49)：將化合物(M48)藉由手性SFC（固定相 Chiralpak AS-H[®] 5 μm 250 * 20mm，流動相60% CO_2 ，40% MeOH ）進行純化以給出101 mg的呈白色固體的第一非鏡像異構物（化合物 (M49)）和103 mg的呈白色固體的第二非鏡像異構物。



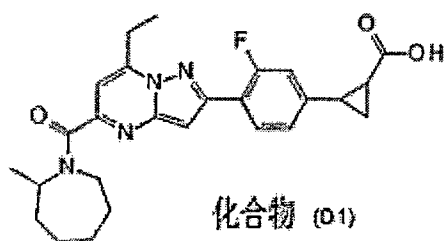
【0390】 化合物 (N1)：將TBTU (75 mg, 1.0 mmol) 添加至化合物 (M1) (100 mg, 0.2 mmol)、 NH_4Cl (50 mg, 1.0 mmol) 以及DIEA (0.2 mL, 1.0 mmol) 在 DCM (1 mL) 中的混合物裡。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物傾倒入水中，然後將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由從 EtOAc 中重結晶進行純化，用己烷洗滌並且乾燥以給出22 mg (22%) 化合物 (N1)。



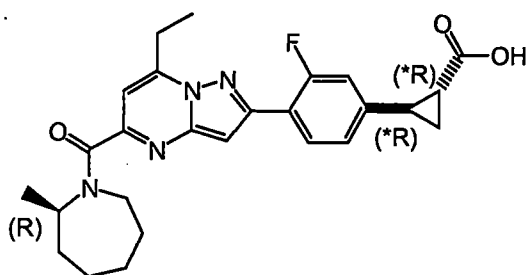
化合物 (O)



【0391】 根據先前描述的程序製備以下化合物。

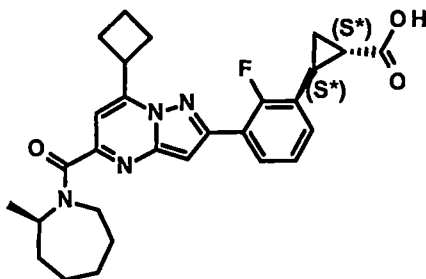


【0392】 化合物 (O2)：將LiOH·H₂O (21 mg ; 0.498 mmol) 添加至中間體 (G80) (72 mg ; 0.146 mmol) 在THF (1 mL) 和水 (360 μL) 中的溶液裡。將反應混合物在60°C下攪拌4 h 30分鐘然後冷卻。然後添加HCl 3 M 在CPME (195 μL ; 0.585 mmol) 並且將反應混合物濃縮。將殘留物藉由柱層析法 (矽膠，從DCM/(EtOH/AcOH 10%) 100/0至90/10) 進行純化以給出50 mg的固體，將其與DCM/EtOH/CH₃CN的混合物共蒸發(3x)，然後在50°C下在高真空下乾燥16小時以給出42 mg (62%) 呈米黃色固體的化合物 (O2)。

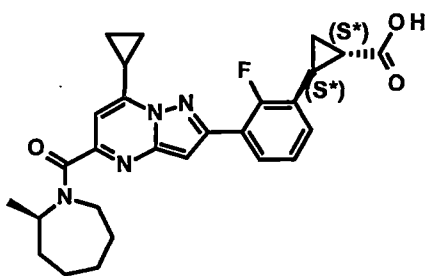


化合物 (O2)

【0393】 根據以上程序製備以下化合物：

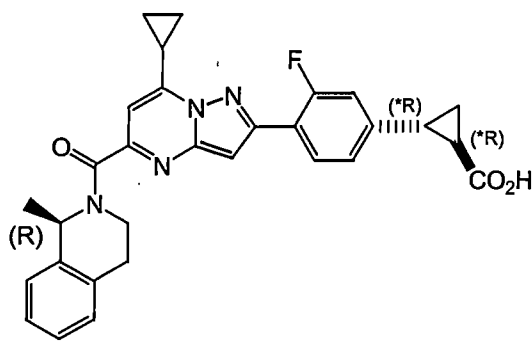


化合物 (O3)



化合物 (O4)

【0394】 化合物 (O5)：在舒倫克管中，將NaOH(104 mg ; 2.60 mmol) 添加至中間體 (G153) (842 mg ; 1.30 mmol) 在EtOH (18 mL) 中的溶液裡並且將反應混合物在85°C下攪拌3 h。添加KHSO₄ 10%的溶液並且將混合物用EtOAc和水稀釋。將各層分離並且將有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮並且藉由製備型LC(不規則SiOH 15-40 μm, 30 g Grace[®] Resolv, 液體載入 (DCM), 流動相梯度：從DCM 100%至DCM 95%, MeOH 5%, 然後DCM 90%, MeOH/AcOH (90 : 10) 10%) 進行純化以給出650 mg固體。將固體在MeOH中研磨，過濾並且在玻璃料上乾燥以給出322 mg第一批呈米黃色固體的化合物 (O5)。將母液在真空中蒸發並且將殘留物在MeOH中研磨，過濾並且在玻璃料上乾燥以給出120 mg呈米黃色固體的化合物 (O5) (第二批)。(總產量67%)。



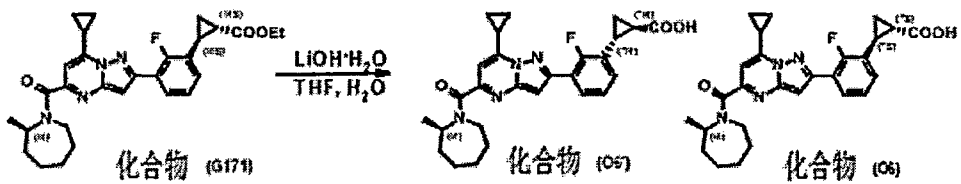
化合物 (O5)

【0395】 根據化合物 (O5) 製備以下化合物：

化合物 (O8)	化合物 (O10)
化合物 (O11)	化合物 (O12)
化合物 (O13)	化合物 (O14)

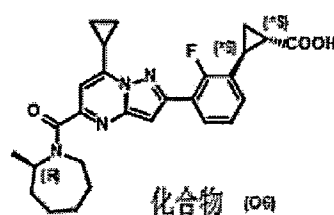
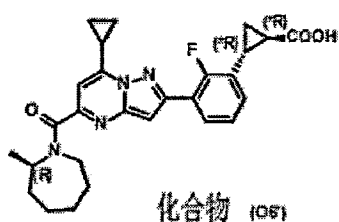
化合物 (O15)	化合物 (O17)
化合物 (O20)	化合物 (O21)
化合物 (O23)	

化合物 (O6) 的反應方案：

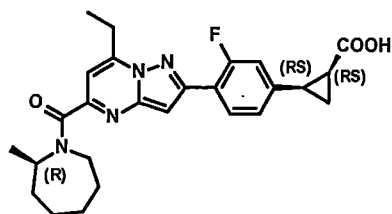
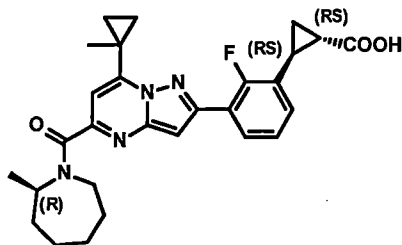


【0396】 化合物 (O6)：將LiOH·H₂O (46 mg ; 1.09 mmol) 添加至中間體 (G171) (367 mg ; 0.727 mmol) 在THF (7.3 mL) 和H₂O (4 mL) 中的溶液裡。將該混合物在室溫下攪拌過夜。添加鹽水和KHSO₄ (10%) 水溶液並且將混合物用EtOAc萃取 (兩次)。將合併的有機層經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中蒸發以給出388 mg粗混合物。將該粗混合物藉由製備型LC (規則SiOH 30 μm, 25 g Interchim[®], 液體載入(CH₂Cl₂), 流動相梯度：從CH₂Cl₂/MeOH/AcOH 100 : 0 : 0至95 : 5 : 0.5) 進行純化。合併包含產物的級分並且在真空中除去溶劑中以給出無色油，該無色油與共沸甲苯 (兩次) 然後 與MeCN共沸 (一次) 以給出254 mg無色油。將該油藉由手性SFC (固

定相Chiralpak[®] AD-H 5 μ m 250*30 mm，流動相CO₂/EtOH 65 : 35) 進行純化以給出144 mg白色泡沫 (*R,*R) (第一非鏡像異構物) 和149 mg白色泡沫 (*S,*S) (第二非鏡像異構物)。將第一非鏡像異構物溶解於MeCN中並且將溶液用蒸餾水擴展。將所得的混合物冷凍乾燥以產出118 mg (34%) 呈白色固體的化合物(O6') (*R,*R)。將第二非鏡像異構物溶解於MeCN中並且將溶液用蒸餾水擴展。將所得的混合物冷凍乾燥以產出136 mg (39%) 呈白色固體的化合物 (O6) (*S,*S)。

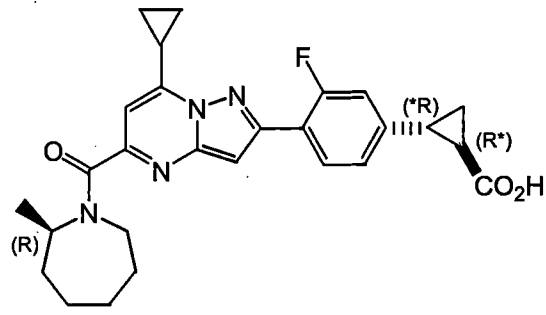


【0397】 根據以上程序製備以下化合物：



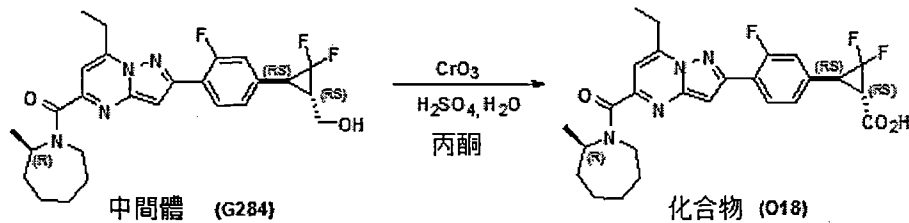
【0398】 化合物 (O7)：在密封管中，將NaOH (17.9 mg ; 0.446 mmol) 添加至中間體 (G173) (183 mg ; 0.298 mmol) 在iPrOH (8.6 mL) 和H₂O (100 μ L) 中的溶液裡。將混合物在85°C下攪拌4小時。添加鹽水和KHSO₄ (10%) 水溶液並且將混合物用EtOAc萃取 (兩次)。將合併的有機層經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中蒸發以給出281 mg粗化合物。將該化合物藉由製備型LC

(規則SiOH 30 μm , 12 g Interchim[®], 乾法載入(矽藻土[®]), 流動相梯度: 從CH₂Cl₂/MeOH 100:0至98:2) 進行純化。合併包含產物的級分並且在真空中除去溶劑中以給出143 mg黃色固體, 將該黃色固體吸收於MeCN中, 濾出固體並且在高真空乾燥以給出101 mg(71%))呈白色固體的化合物 (O7)。



化合物 (O7)

反應方案化合物 (O18):

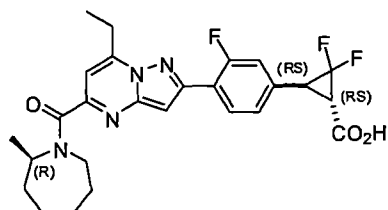


中間體 (G284)

化合物 (O18)

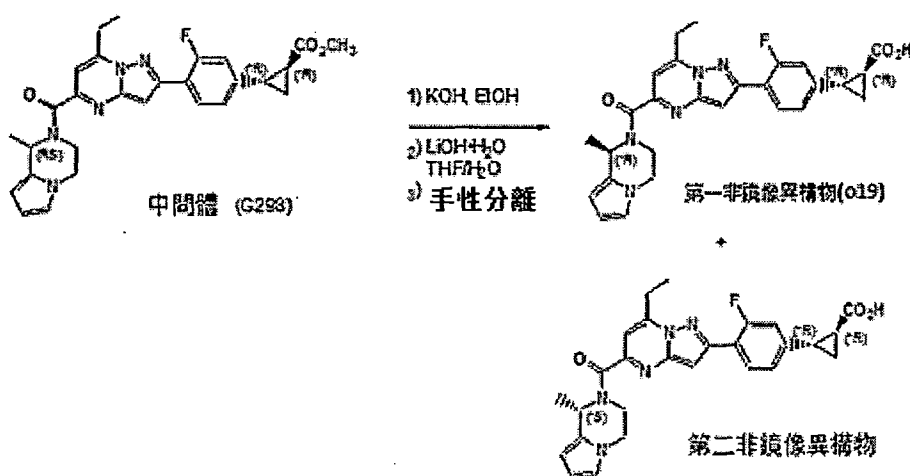
【0399】 化合物 (O18): 在0°C下, 將H₂SO₄ (96%) (0.28 mL; 5.3 mmol) 添加至CrO₃ (318 mg; 3.18 mmol) 中, 然後相繼添加H₂O (0.31 mL) 和丙酮 (2 mL)。將所得的殘留物在0°C下攪拌5分鐘並且將該混合物添加至中間體 (G284) (313 mg; 0.643 mmol) 和丙酮 (10 mL) 的混合物中。添加iPrOH並且將混合物在室溫下攪拌15分鐘。將所得的殘留物經矽藻土[®]過濾並且用DCM洗滌。將濾液蒸發至乾燥並且吸收於EtOAc和水中。將各層進行分離並且將水層用EtOAc萃取(一次)。將合併的有機層用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾並且在真空中除去溶劑。將粗產物藉由製備型LC(規則SiOH, 30 μm , 40 g Interchim[®], 液體載入(DCM), 流動相梯度:

DCM/MeOH/aqNH₃ 98/2/0.2至95/5/0.5) 進行純化以給出固體，將該固體吸收於EtOH和水中並且蒸發至乾燥。將該固體在高真空下在50°C下乾燥16 h以給出75 mg化合物 (O18)。



化合物 (O18)

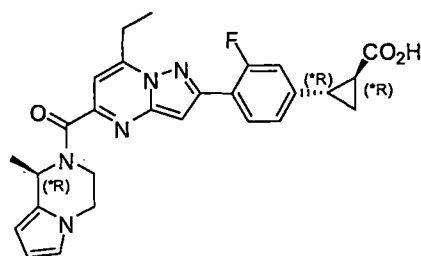
反應方案化合物 (O19)：



【0400】 化合物 (O19)：將KOH (55 mg ; 0.827 mmol) 添加至中間體 (G298) (345 mg ; 0.551 mmol) 在EtOH (5 mL) 中溶液裡。將反應混合物在50°C下加熱16 h。將反應混合物冷卻至室溫並且添加在CPME中的HCl 3 M (150 μ L ; 0.45 mmol) (pH = 6)。將反應混合物濃縮。將殘留物用THF (4 mL) 和H₂O (1 mL) 的混合物稀釋並且添加LiOH·H₂O (13 mg ; 0.55 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌56 h。添加KHSO₄ 10%水溶液直至pH = 6。將混合物用EtOAc和水稀釋。將各層分離並且將有機層用水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮並且藉由製備型LC (不規則SiOH, 15-40 μ m, 12 g Interchim[®]，乾法載入 (在SiOH上)，流動相梯度：從DCM/EtOH 100/0至90/10) 進行純化以給出黃色固體。將固體再次藉由製備型LC (不規則SiOH, 15-40 μ m, 10 g Merck[®]，乾法載入 (在SiOH上)，流動相梯度：從

DCM/MeOH 100/0至80/20)進行純化以在高真空下在50°C下乾燥後給出112 mg呈黃色固體 (42%) 非鏡像異構物的混合物。將混合物藉由手性SFC (固定相: Chiralpak® AS-H 5 μ m 250 * 20 mm, 流動相: 60% CO₂, 40% iPrOH) 進行純化以給出222 mg呈鹽形式呈白色泡沫的第一非鏡像異構物和215 mg呈鹽形式呈黃色泡沫的第二非鏡像異構物 (丟棄)。

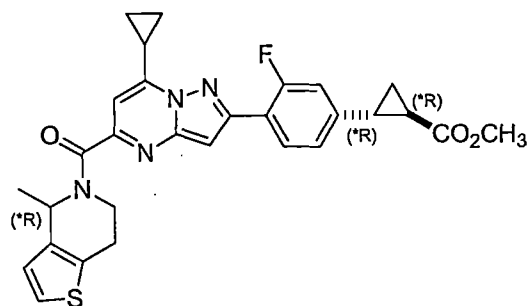
【0401】 將第一非鏡像異構物吸收於KHSO₄ 10%的水溶液和EtOAc中。將各層進行分離並且將有機層用水洗滌 (兩次), 經MgSO₄乾燥, 濃縮並且在高真空在60°C下乾燥48 h以給出148 mg (27%) 呈白色固體的化合物 (O19)。



化合物 (O19)

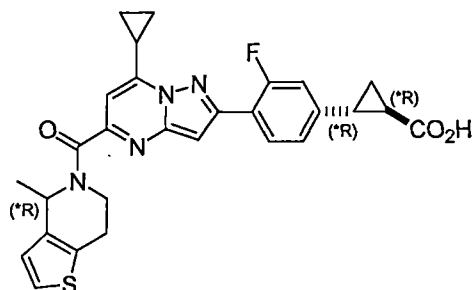
化合物 (O20)

【0402】 a) 中間體 (G277): 將中間體 (R10) (0.200 g, 0.50 mmol)、中間體 (G267) (0.36 g, 0.56 mmol在72 wt % 純度)、K₃PO₄ (0.32 g, 1.51 mmol) 以及PdCl₂(dtbpf) (0.03 g, 0.05 mmol) 在1,4-二𫏇𫏇 (15 mL) 和 H₂O (1 mL) 中的混合物在90°C下攪拌1.5 h。將反應混合物傾倒入30 mL的DCM中, 相繼用15 mL水和15 mL鹽水洗滌, 用Na₂SO₄乾燥, 過濾並且在真空中濃縮。將粗產物藉由柱層析法用矽膠 (洗脫液: DCM/EtOAc 100/0至90/10) 進行純化以給出0.207 g (63%) 呈淡褐色固體的中間體 (G277)。



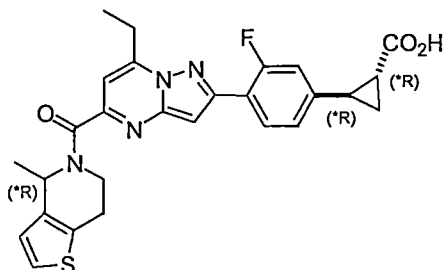
中間體 (G277)

【0403】 b) 化合物 (O20): 在密封管中, 將NaOH(21 mg; 0.52 mmol) 添加至中間體 (G277) (167 mg; 0.26 mmol) 在EtOH (3.5 mL) 中的溶液裡並且將反應混合物在85°C下攪拌1 h並且在室溫下攪拌17 h。添加鹽水和HCl 1N並且將混合物用EtOAc和水稀釋。將各層分離並且將有機層用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾並且濃縮以給出114 mg橘色固體。將該固體在MeCN中研磨, 過濾並且在玻璃料上乾燥以給出97 mg (74%) 呈淺橘色固體的化合物 (O20)。



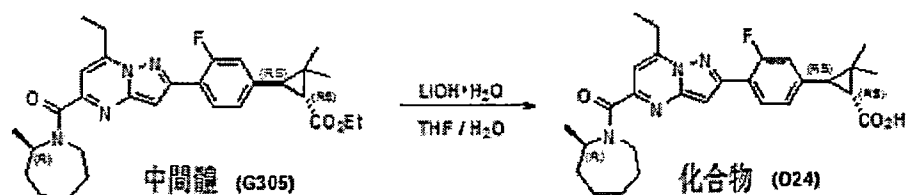
化合物 (O20)

【0404】 化合物 (O22): 在螺旋蓋小瓶中, 在室溫下, 將NaOH (36 mg; 0.912 mmol) 添加至中間體 (G279) (293 mg; 456 μmol) 在iPrOH (3.8 mL) 和H₂O (0.8 mL) 中的溶液裡。將反應混合物在80°C下攪拌16 h。將反應混合物冷卻至室溫並濃縮。添加KHSO₄ 10%水溶液直至pH=6。將混合物用EtOAc和水稀釋。將各層分離並且將有機層用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾, 濃縮並且藉由製備型LC(不規則SiOH, 15-40 μm, 12 g Grace[®] Resolv, 乾法載入 (在SiOH上), 流動相梯度: 從DCM/ (EtOH-AcOH 10%) 100/0 至90/10) 進行純化以給出固體, 將該固體在高真空下在50°C下乾燥24 h以給出147 mg (64%) 呈黃色固體的化合物 (O22)。

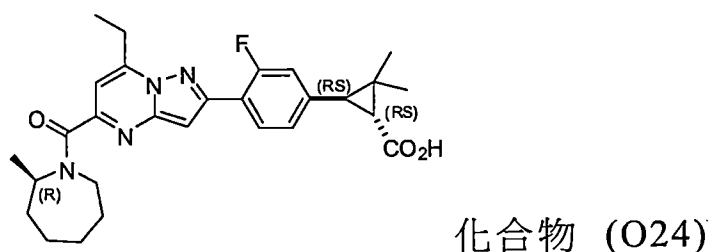


化合物 (O22)

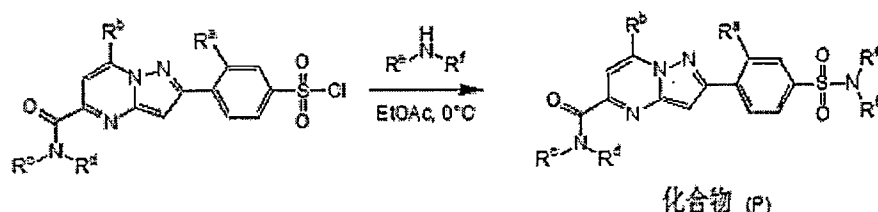
反應方案化合物 (O24) :



【0405】 化合物 (O24) : 將LiOH·H₂O (8 mg ; 0.19 mmol) 添加至中間體 (G305) (18 mg ; 35 μmol) 在THF (0.3 mL) 和H₂O (0.1 mL) 中的溶液裡。將反應混合物在室溫下攪拌18 h然後在40°C下攪拌3天。添加LiOH·H₂O (8 mg ; 0.19 mmol) 並且將混合物在50°C下攪拌2天。添加在CPME中的HCl 3 M直至pH 7。用矽藻土[®]實行乾法載入並且藉由製備型LC (球形C18 25 μm, 40 g YMC-ODS-25[®], 乾法載入 (矽藻土[®]), 流動相梯度: 0.2% aq.NH₄HCO₃/MeCN從70 : 30至30 : 70) 進行純化。將包含產物的級分冷凍乾燥以給出15 mg (88%) 呈白色固體的化合物 (O24)。

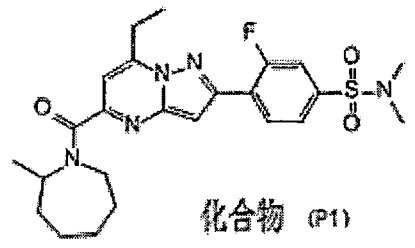


化合物 (P)

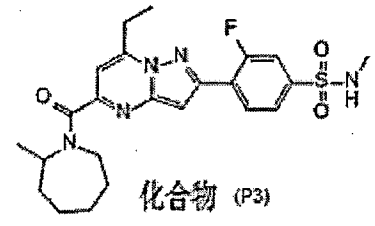
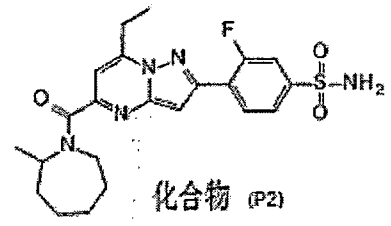


【0406】 化合物 (P1) : 將中間體 (G49) (0.17 mmol) 溶解於EtOAc (1 mL) 中並且將溶液冷卻至0°C。然後添加在THF中的大量過量的二甲胺

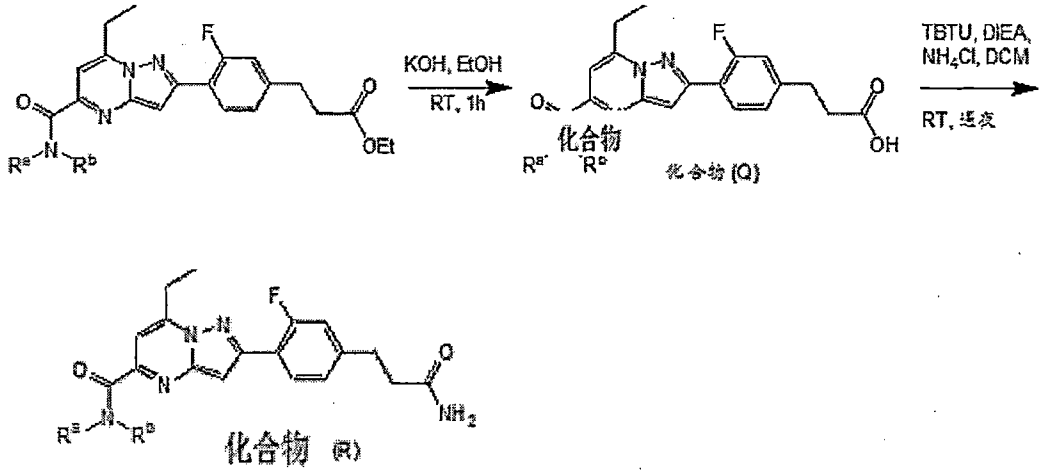
並且將反應混合物在0°C下攪拌2小時。將反應混合物傾倒入水中，將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發以給出（84%）化合物 (P1)。



【0407】 根據以上程序製備以下化合物：

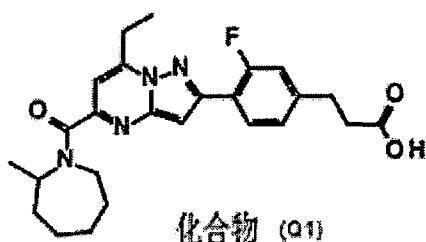


化合物 (Q) 和(R)

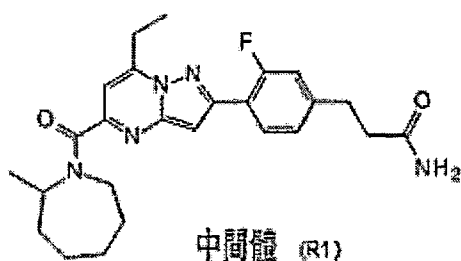


【0408】 化合物 (Q1)：將KOH（40 mg，7.1 mmol）添加至中間體 (G43)（160 mg，0.33 mmol）在EtOH（5 mL）中的溶液裡。將反應混合物

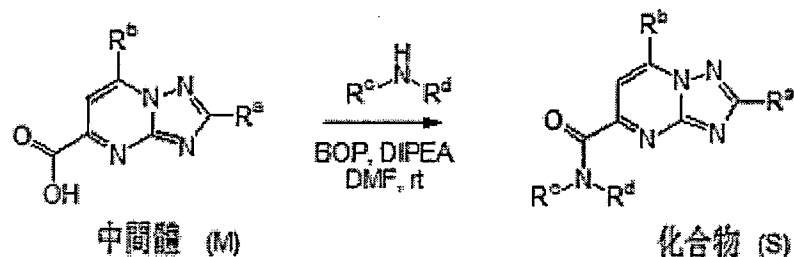
在室溫下攪拌1小時。將溶劑進行蒸發並且添加水。將混合物用乙醚萃取，將有機層分離並且將水層用HCl cc (0.05 mL) 酸化至pH 3。將沈澱物濾出並且乾燥以給出120 mg (79%) 化合物 (Q1)。



【0409】 化合物 (R1)：將TBTU (55 mg, 0.17 mmol) 添加至化合物 (Q1) (70 mg, 0.15 mmol)、NH₄Cl (42 mg, 0.8 mmol) 以及DIEA (0.13 mL, 0.8 mmol) 在DCM (1 mL) 中的混合物裡。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物傾倒入水中。將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發。將殘留物用EtOAc重結晶，用己烷洗滌並且乾燥以給出46 mg (66%) 化合物 (R1)。

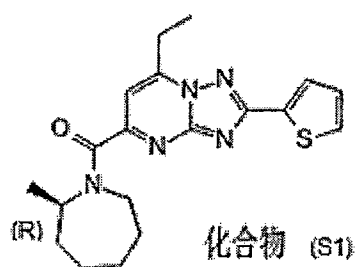


化合物 (S)

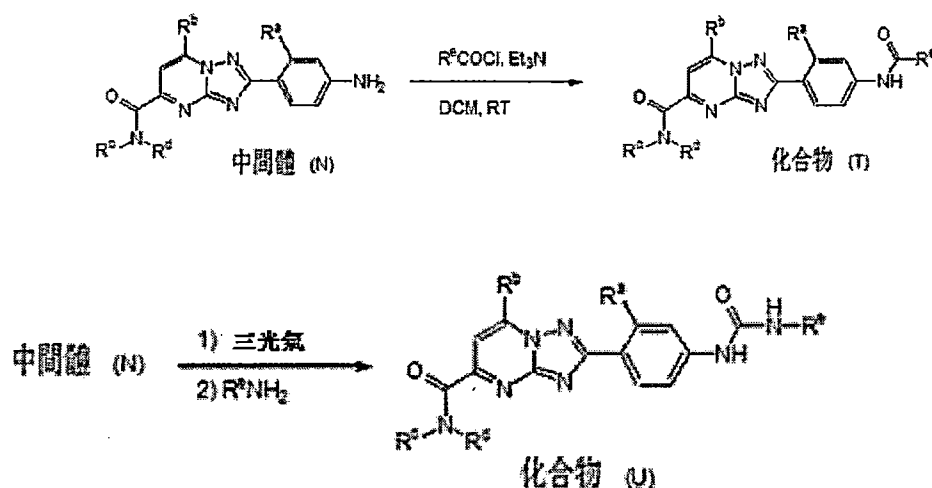


【0410】 化合物 (S1)：將中間體 (M2) (0.100 g, 0.36 mmol)、BOP (0.181 g, 0.40 mmol)、DIEA (71 mg, 0.55 mmol) 以及2-甲基氮雜環庚烷 (45 mg, 0.40 mmol) 在乾DMF (25 mL) 中的混合物在室溫下攪拌6小時。將反應混合物傾倒入水中並且用CHCl₃萃取。將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發。將殘留物藉由柱層析法 (矽膠，CHCl₃/Et₂O) 進行純化。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發。將殘留物從己烷/Et₂O (1/1) 中結晶以給出外消旋化合物。

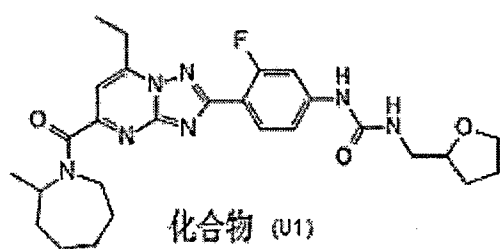
【0411】 將外消旋混合物藉由手性柱層析法(Phenomenex Lux[®] 3 μ m 4.5 x 0.5 Cellulose-1，洗脫液：庚烷/iPrNH₂ 95/5，22°C) 進行分離。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出化合物 (S1) (35%，ee 86%)。



化合物 (T) 以及(U)

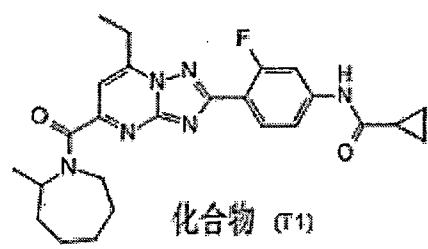


【0412】 化合物 (U1)：在0°C下，將三光氣 (23 mg, 0.08 mmol) 添加至中間體 (N2) (100 mg, 0.25 mmol) 和DIEA (0.125 mL, 0.75 mmol) 在DCM (1 mL) 中的混合物裡。將反應混合物攪拌15min。然後添加(四氫呋喃-2-基甲基)-胺 (28 mg, 0.27 mmol) 並且將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加飽和NaHCO₃水溶液並且將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由柱層析法 (矽膠，DCM/EtOAc) 進行純化。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出42 mg (36%) 化合物 (U1)。

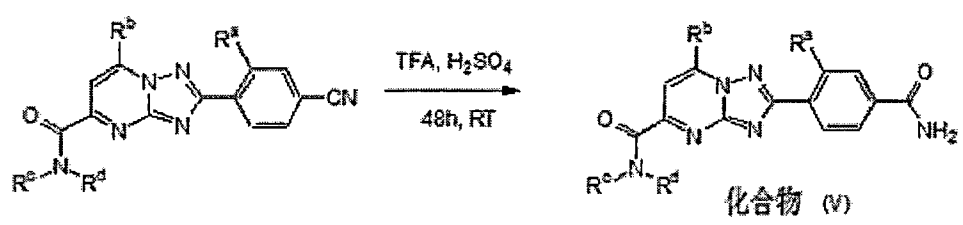


【0413】 化合物 (T1)：將環丙烷碳醯氯 (30 mg, 0.28 mmol) 添加至中間體 (N2) (80 mg, 0.2 mmol) 和Et₃N (0.04 mL, 0.28 mmol) 在DCM (1 mL) 中的混合物裡。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加飽和NaHCO₃水溶液並且將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且蒸發至乾燥。將殘留物藉由從EtOAc/醚中重結晶進行純化以給出65 mg (70%) 化

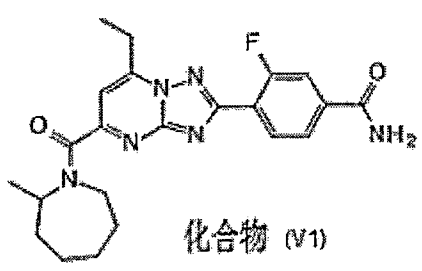
化合物 (T1)。



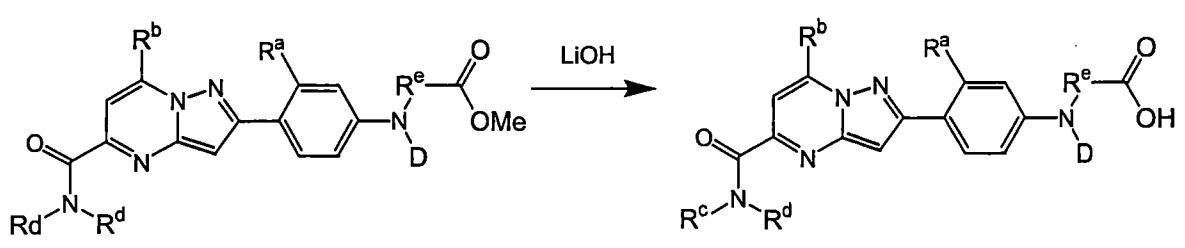
化合物 (V)



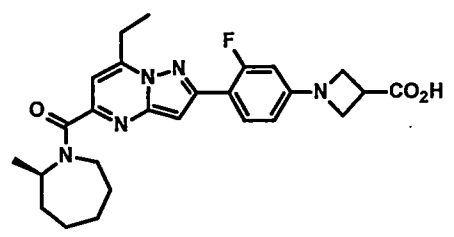
【0414】 化合物 (V1)：將 中間體(N4) (170 mg，0.42 mmol) 在 TFA/H₂SO₄ (2.5 mL，4/1) 中的混合物在室溫下攪拌48小時。將反應混合物用水稀釋並且濾出沈澱物，用水洗滌並且乾燥以給出100 mg (57%) 化合物 (V1)。



化合物 (W)：



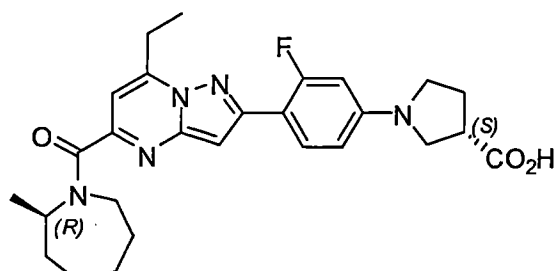
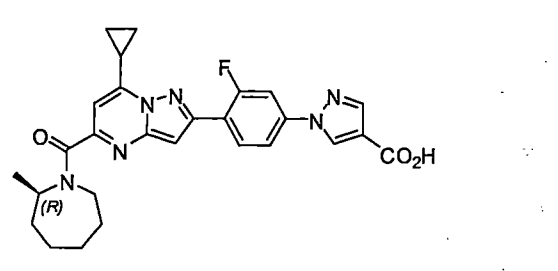
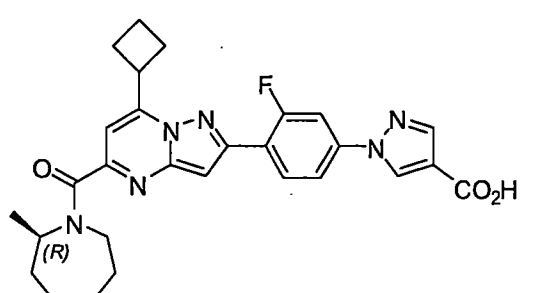
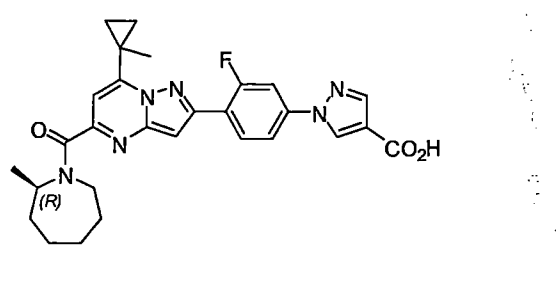
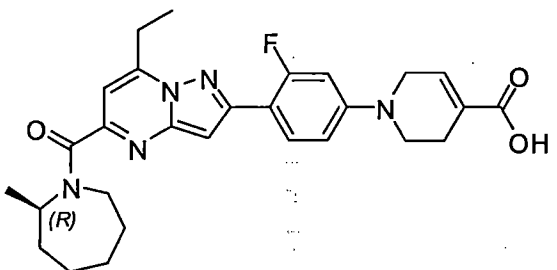
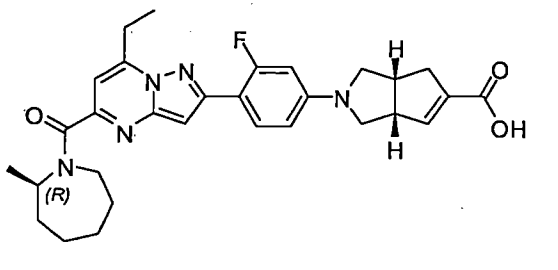
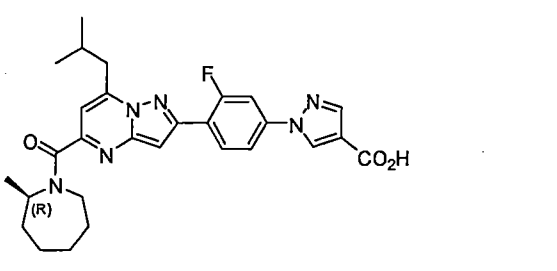
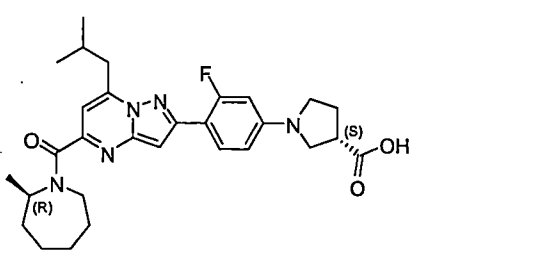
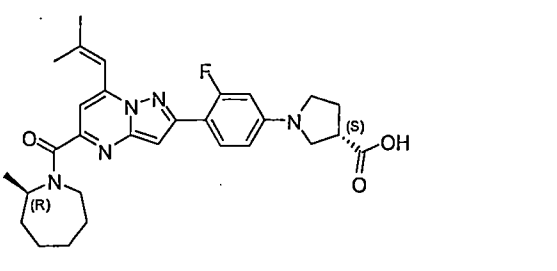
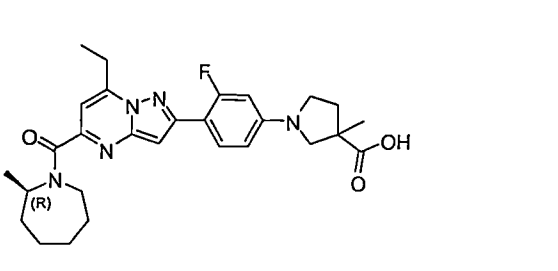
【0415】 化合物 (W1)：將中間體(G89) (407 mg，0.825 mmol) 和 LiOH·H₂O (52 mg，1.2 mmol) 在THF (17 mL) 和H₂O (17 mL) 中的混合物在室溫下攪拌3小時。添加在CPME中的HCl 3 M (0.246 mL；0.739 mmol)。將混合物蒸發至乾燥並且將殘留物藉由柱層析法（矽膠，從DCM/MeOH/AcOH 99/1/0.1至95/5/0.5）進行純化。收集純的級分並且蒸發以給出0.5 g膠質，將該膠質吸收於庚烷和DCM中。將混合物蒸發至乾燥並且將固體在高真空下在60°C下乾燥24小時以給出240 mg (61%) 呈淺白色固體的化合物 (W1)。

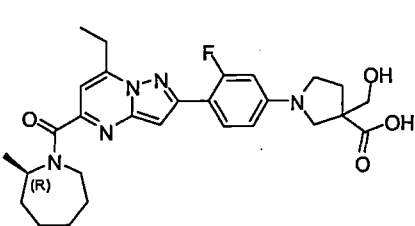
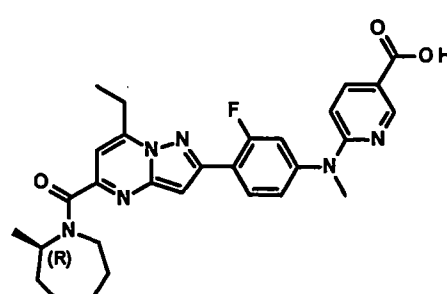
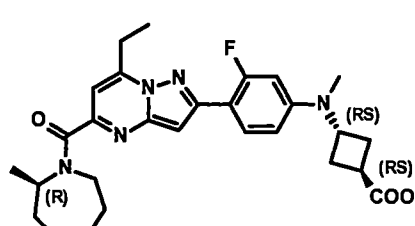
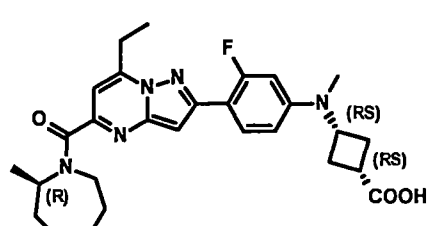
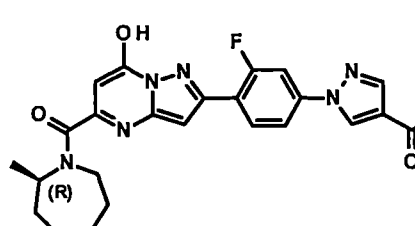
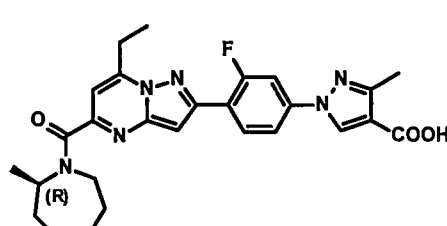
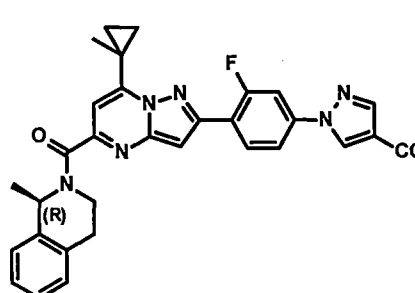
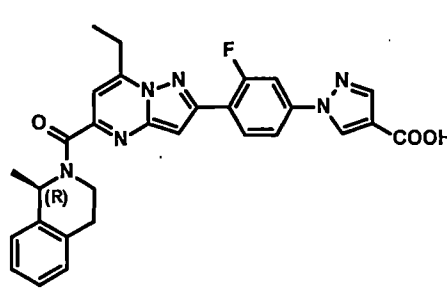
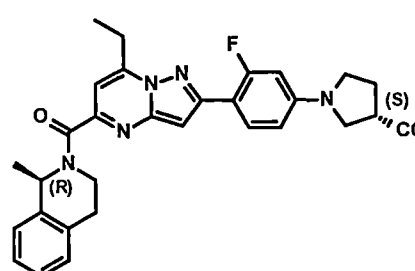
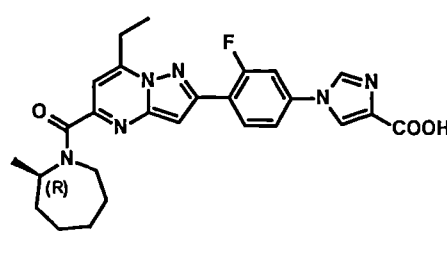


化合物 (W1)

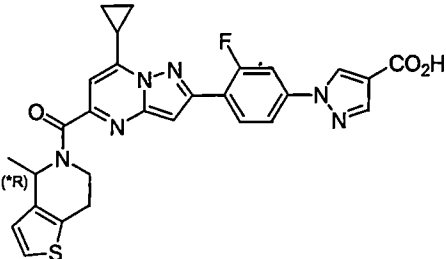
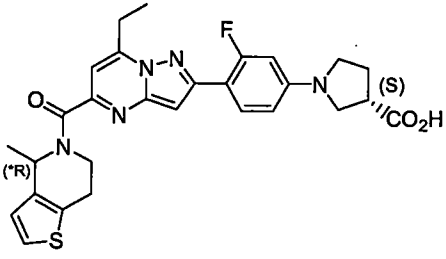
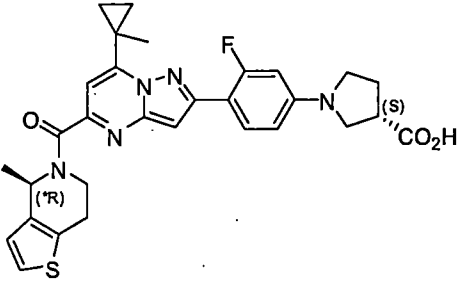
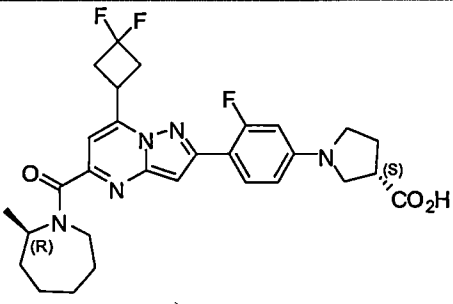
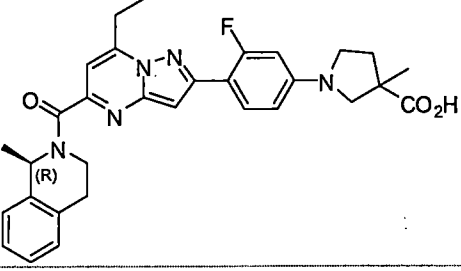
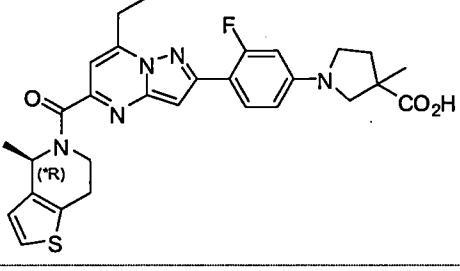
【0416】 根據以上程序製備以下化合物：

化合物 (W3)	化合物 (W4)
化合物 (W5)	化合物 (W6)

	
化合物 (W7)	化合物 (W8)
	
化合物 (W9)	化合物 (W10)
	
化合物 (W11)	化合物 (W12)
	
化合物 (W13)	化合物 (W14)
	
化合物 (W15)	化合物 (W16)

化合物 (W15)	化合物 (W17)
	
化合物 (W18)	化合物 (W20)
	
化合物 (W22)	化合物 (W23)
	
化合物 (W24)	化合物 (W25)
	
化合物 (W26)	化合物 (W27)
	

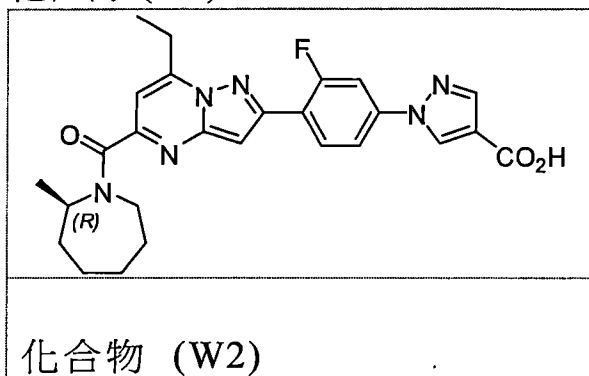
化合物 (W28)	化合物 (W29)
化合物 (W30)	化合物 (W31)
化合物 (W32)	化合物 (W33)
化合物 (W34)	化合物 (W35)
化合物 (W36)	化合物 (W37)

化合物 (W39)	化合物 (W40)
	
化合物 (W41)	化合物 (W43)
	
化合物 (W44)	化合物 (W46)
	
化合物 (W47)	化合物 (W48)

化合物 (W2)

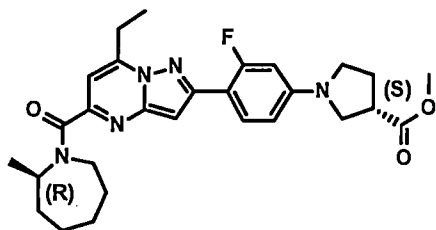
【0417】 將LiOH·H₂O (210 mg ; 5.01 mmol) 添加至中間體 (G106) (87 mg ; 1.67 mmol) 在H₂O (5 mL) 和THF (15 mL) 中的溶液裡。將反應混合物在50°C下攪拌16 h，冷卻至室溫。然後添加HCl 3M (1.7 mL ; 5 mmol) 並且將反應混合物濃縮。將該化合物藉由製備型LC (規則SiOH, 30 μm, 25 g Interchim[®], 乾法載入 (在SiOH上), 流動相梯度: 從DCM/ (MeOH/AcOH 10%) 100/0至80/20) 進行純化以給出淺黃色固體。將該化合物在熱EtOH (20 mL) 中重結晶並且將混合物濃縮至乾燥以給出783 mg 淺黃色固體, 將該固體在高真空下乾燥以給出586 mg (66%) 呈白色固體的

化合物 (W2)。



化合物 (W7)

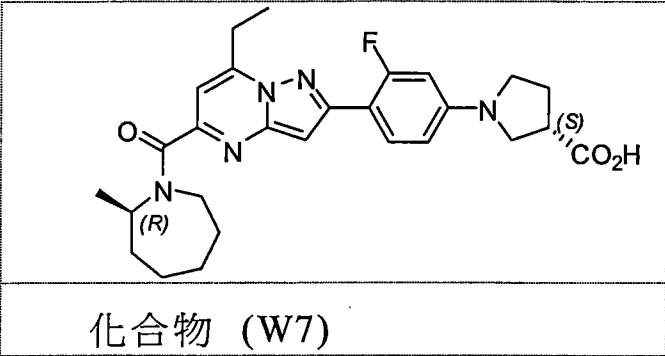
【0418】 a) 中間體 (G111)：將舒倫克管用中間體 (G1) (1 g ; 2.18 mmol)、(S)-甲基吡咯啉-3-甲酸乙酯鹽酸鹽 (433 mg ; 2.61 mmol)、 Cs_2CO_3 (2.13 g ; 6.53 mmol) 以及XantPhos (126 mg ; 0.22 mmol) 填充並且用 N_2 淨化。添加1,4-二吡啶 (30 mL) 並且將混合物再次用 N_2 淨化，然後添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (49 mg ; 0.22 mmol)。將反應混合物用 N_2 淨化並且在 100°C 下加熱17 h。將混合物用EtOAc和水稀釋。分離各層。將水層用EtOAc萃取 (兩次)。將合併的有機層用鹽水洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾並且在減壓下除去溶劑。將粗混合物藉由製備型LC (不規則 SiOH , 15-40 μm , 50 g Grace[®], 液體注射 (DCM)，流動相梯度：從庚烷 90%，EtOAc 10%至庚烷 50%，EtOAc 50%) 進行純化以給出887 mg (80%) 呈黃色泡沫的中間體 (G111)。



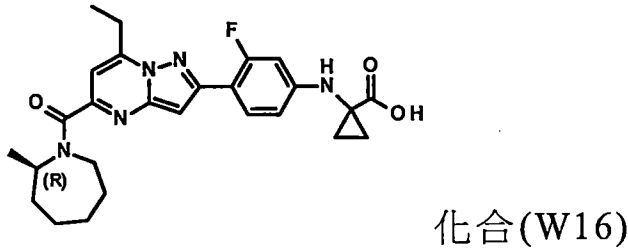
中間體 (G111)

【0419】 b) 化合物 (W7)：將 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (213 mg ; 5.08 mmol) 添加至中間體(G110) (857 mg ; 1.69 mmol) 在 H_2O (7.8 mL) 和THF (19 mL) 中的溶液裡。將反應混合物在室溫下攪拌18 h。將鹽水、 KHSO_4 (10%) 的水溶液以及EtOAc添加至反應混合物，將水層用EtOAc萃取 (兩次)。將合

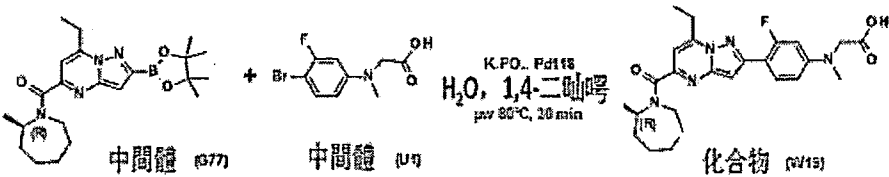
併的有機層用水/鹽水 1/1洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空下蒸發以給出淺黃色膠質。將該膠質吸收於MeCN中並且蒸發以給出761 mg (91%) 呈黃色固體的化合物 (W7)。



【0420】 化合物 (W16)：在室溫下，向中間體 (G1) (300 mg, 0.653 mmol)、1-胺基環丙烷-1-甲酸 (198.1 mg, 1.95 mmol) 以及K₂CO₃ (180.5 mg, 1.31 mmol) 在DMSO (10 mL) 中的脫氣混合物中相繼添加CuI (37.3 mg, 0.196 mmol) 並且將混合物用N₂脫氣5分鐘。將所得的混合物在110°C 下加熱16 h。添加水和DCM。將有機層通過疏水玻璃料分離並濃縮。藉由快速柱層析法 (矽膠，庚烷/EtOAc, 90/10) 進行純化以給出168 mg (54%) 呈黃色固體的化合物 (W16)。

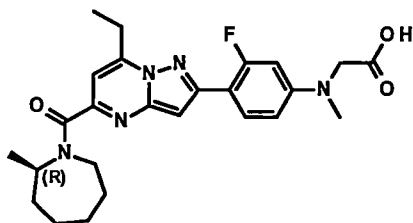


反應方案化合物 (W19)：



【0421】 化合物 (W19)：在密封管中，將中間體 (G77) (0.05 g, 0.079

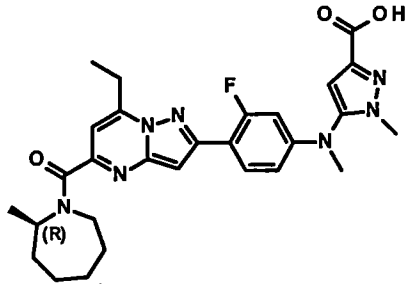
mmol)、中間體(U1)(0.021 g; 0.079 mmol)以及 K_3PO_4 (0.05 g; 0.24 mmol)在1,4-二𫞢𫞢(1 mL)和水(0.14 mL)中的溶液用 N_2 淨化。添加 $PdCl_2(dtbpf)$ (0.005 g; 0.0079 mmol), 將混合物再次用 N_2 淨化並且在 $80^\circ C$ 下使用功率輸出範圍從0至400 W的單一模式的微波(微波反應器引發者60 (Biotage® initiator EXP 60))加熱30分鐘[固定的保持時間]。添加水並且將水層用HCl 1 N酸化。將有機層用DCM萃取, 經 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾並且蒸發以給出粗化合物。藉由快速柱層析法用矽膠(Grace® Resolv, 15-35 μM , 40 g, DCM/MeOH從100/0至95/5)進行純化。收集純的級分並且蒸發以給出油, 0.189 g。藉由反相(固定相: YMC-actus® Triart-C18 10 μm 30 * 150 mm, 流動相: 梯度從85% NH_4HCO_3 0.2%, 15% ACN至45% NH_4HCO_3 0.2%, 55% ACN)進行純化。收集純的級分並且蒸發以給出0.066 g。將該級分從DIPE中結晶, 過濾並且在真空下在 $60^\circ C$ 下乾燥給出0.053 g (20%) 呈白色粉狀的化合物 (W19)。



化合物 (W19)

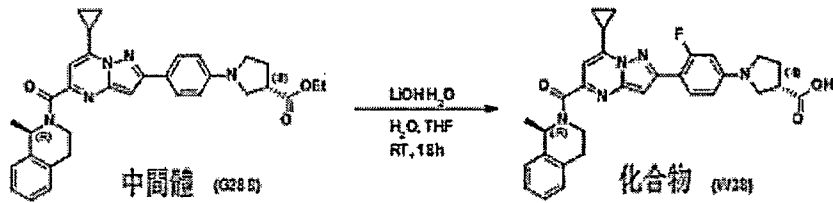
【0422】 化合物 (W21): 在室溫下, 向中間體 (G1) (0.42 g, 0.91 mmol)、中間體 (U2) (0.22 g, 1.1 mmol) 以及 Cs_2CO_3 (0.89 g, 2.74 mmol) 在1,4-二𫞢𫞢 (16.8 mL) 中的脫氣混合物中相繼添加XPhos (0.033 g, 0.037 mmol) 然後 Pd_2dba_3 (0.039 g, 0.082 mmol)。將所得的混合物在 $100^\circ C$ 下攪拌16 h。將溶液冷卻至室溫並且添加水中。將混合物用EtOAc萃取(兩次)。將合併的有機層用鹽水洗滌, 經 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾並且在真空中除去溶劑中以給出黃色油。藉由快速柱層析法用矽膠(GraceResolv®, 15-35 μM , 40 g, DCM/MeOH從100/0至98/2)進行純化。收集純的級分並且蒸發以給出0.366 g。將殘留物藉由製備型LC(固定相: 不規則裸矽膠(bare silica) 40g,

流動相：61%庚烷，4% MeOH，35% AcOEt）進行純化。收集純的級分並且蒸發以給出0.08 g。藉由反相(固定相：X-Bridge-C18[®] 10μm 30*150mm，流動相：梯度從60% H₂O，40% ACN至0% H₂O，100% ACN) 進行純化。收集純的級分並且蒸發以給出0.032 g (7%) 呈白色固體的化合物 (W21)。



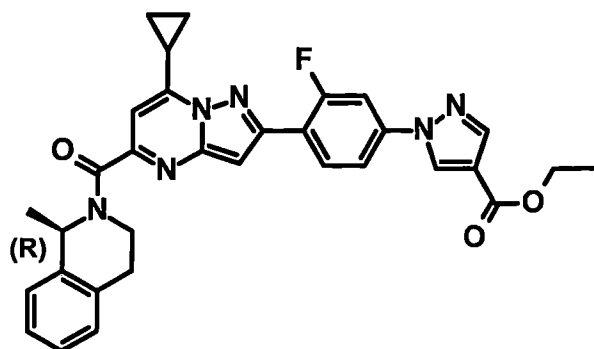
化合物 (W21)

反應方案化合物 (W38)：



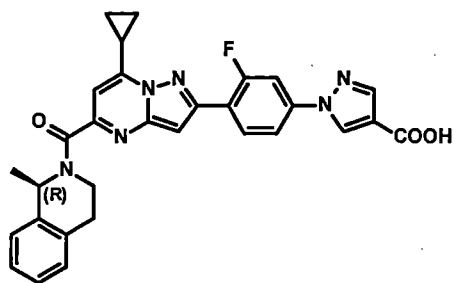
化合物 (W33)

【0423】 a) 中間體 (G222)：在Ar下，將中間體 (U5) (0.20 g，0.64 mmol)、中間體(G152) (0.57 g，0.78 mmol在63 wt % 純度)、K₃PO₄ (0.41 g，1.92 mmol) 以及PdCl₂(dtbpf) (0.04 g，0.06 mmol) 在1,4-二𫞢𫞢 (15 mL) 和水 (1 mL) 中的混合物在90°C下攪拌1.5 h。將反應混合物傾倒入二氯甲烷中，相繼用水和鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將粗產物藉由柱層析法用矽膠 (洗脫液：二氯甲烷/EtOAc 100/0至90/10) 進行純化以給出0.27 g (75%) 呈淺黃色固體的中間體 (G222)。



中間體 (G222)

【0424】 b) 化合物 (W33)：將LiOH.H₂O (0.059 g ; 1.40 mmol) 添加至中間體 (G222) (0.26 g ; 0.76 mmol) 在水 (1.4 mL) 和THF (4.2 mL) 中的溶液裡並且將反應混合物在室溫下攪拌16 h然後在50°C下攪拌4 h。然後添加HCl (3M在CPME中) (0.6 mL ; 1.8 mmol) 並且將混合物濃縮以給出黃色固體。將該固體藉由製備型LC (規則SiOH, 15-30 μm, 12 g Interchim®, 乾法載入(在SiOH上), 流動相梯度: 從庚烷/(EtOAc/AcOH 2.5%) 80/20至20/80) 進行純化以給出白色殘留物, 將該殘留物吸收於MeOH中並濃縮以給出0.18 g (71%) 呈白色固體的化合物 (W33)。

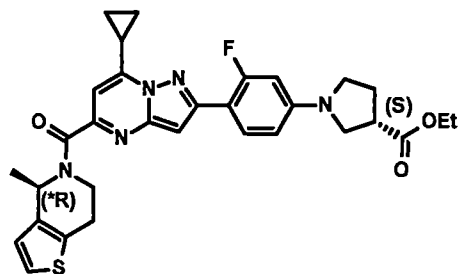


化合物 (W33)

化合物 (W37)

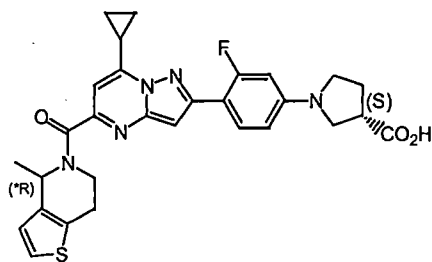
【0425】 a) 中間體 (G289)：將螺口試管用中間體 (G263) (0.69 g, 1.207 mmol)、(S)-甲基吡咯啉-3-甲酸酯鹽酸化物 CAS[81049-27-6] (0.26 g, 1.45 mmol)、Cs₂CO₃ (0.59 g, 1.810 mmol)、Pd₂dba₃ (0.03 g, 0.03 mmol) 以及Xantphos (0.04 g, 0.06 mmol) 填充。該試管用隔膜加蓋並且用氬淨化。通過隔膜經注射器添加1,4-二吡啶 (5 mL)。將反應燒瓶密封並且在100°C下置於預熱油浴中並且攪拌24 h。將反應混合物冷卻至室溫下並且添加10

mL的EtOAc。將有機層相繼用5 mL水和5 mL鹽水洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空中濃縮以給出黃色油。將粗產物藉由柱層析法用矽膠（洗脫液：DCM/EtOAc，梯度：100/00至90/10）進行純化以給出0.15 g（22%）呈黃色固體的中間體（G289）。



中間體（G289）

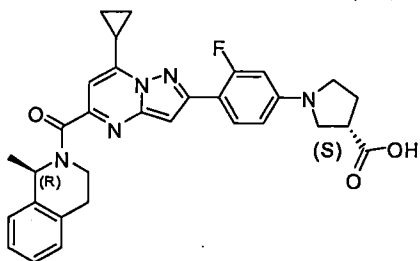
【0426】 b) 化合物（W37）：將LiOH·H₂O（31 mg；0.73 mmol）添加至中間體（G289）（140 mg；0.24 mmol）在H₂O（0.7 mL）和THF（2.2 mL）中的溶液裡並且將反應混合物在室溫下攪拌16 h。添加KHSO₄ 10%的水溶液並且將各層進行分離。將有機層用水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且濃縮以給出黃色油。將該油藉由製備型LC（不規則SiOH，15-40 μm，12 g Grace Resolv[®]，乾法載入（在SiOH上），流動相梯度：從庚烷/(EtOAc/AcOH 2.5%) 80/20至20/80）進行純化以給出95 mg黃色黏油。將其吸收於乙腈中並且進行超聲（出現沈澱物）。將混合物濃縮以給出88 mg（66%）呈黃色固體的化合物（W37）。



化合物（W37）

【0427】 化合物(W38)：將LiOH·H₂O（38 mg；0.897 mmol）添加至中間體（G288）（166 mg；0.292 mmol）在水（1.5 mL）和THF（3.7 mL）中的溶液裡。將反應混合物在室溫下攪拌18 h。將鹽水、KHSO₄（10%）的水溶液以及EtOAc添加至反應混合物，將水層用EtOAc萃取（兩次）。將合

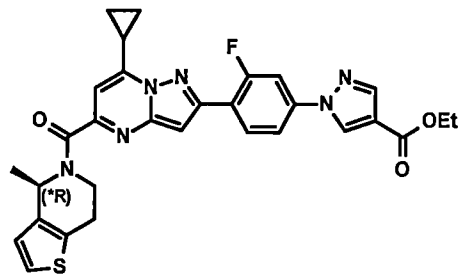
併的有機層用水/鹽水1/1洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中蒸發以給出淺黃色膠質，將該膠質吸收於MeCN中並且在減壓下蒸發以給出145 mg 黃色固體。將化合物在MeCN中研磨，過濾並且在將玻璃料上乾燥以給出115 mg (73%) 呈黃色固體的化合物 (W38)。



化合物 (W38)

化合物 (W41)

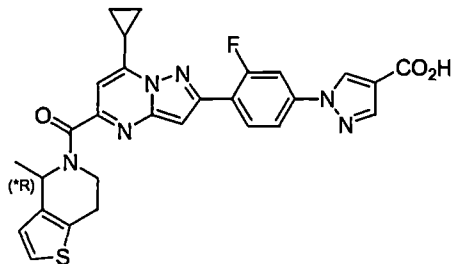
【0428】 a) 中間體 (G278)：將中間體 (U5) (0.22 g, 0.70 mmol)、中間體 (G267) (0.51 g, 0.8 mmol在72 wt % 純度)、K₃PO₄ (0.45 g, 2.11 mmol) 以及PdCl₂(dtbpf) (0.05 g, 0.07 mmol) 在1,4-二𫞇𫞇 (15 mL) 和H₂O (1 mL)中的混合物在90°C下攪拌1.5 h。將反應混合物傾倒入30 mL的DCM中，相繼用15 mL水和15 mL鹽水洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將粗產物藉由柱層析法用矽膠 (洗脫液：DCM/EtOAc 100/0至90/10) 進行純化以給出0.398 g (99%) 呈棕色固體的中間體 (G278)。



中間體 (G278)

【0429】 b) 化合物 (W41)：將LiOH·H₂O (138 mg; 3.29 mmol) 添加至中間體 (G278) (35 mg; 0.61 mmol) 在H₂O (1.5 mL) 和THF (5 mL) 中的溶液裡。將反應混合物在室溫下攪拌24 h。然後添加HCl 3 M (1.1 mL; 3.3 mmol) 並且將反應混合物蒸發並且藉由製備型LC (球形C18 25 μm, 120 g YMC-ODS-25[®], 乾法載入 (矽藻土)，流動相梯度：0.2%

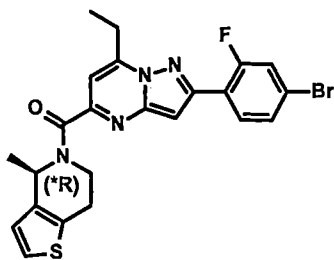
aq.NH₄+HCO₃⁻/MeOH從80 : 20至30 : 70在15 CV) 進行純化。收集純的級分並且濃縮並且用AcOEt和10%水性KHSO₄萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄) 並且蒸發以給出215 mg (65%) 呈黃色固體的化合物 (W41)。



化合物 (W41)

化合物 (W43) :

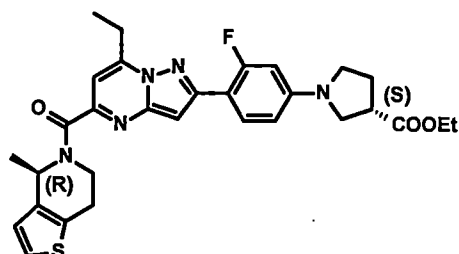
【0430】 a) 中間體 (G264) : 將中間體 (E1) (1.04 g ; 2.58 mmol) 、中間體 (F22) (538 mg ; 2.84 mmol) 、COMU[®] (1.66 g ; 3.87 mmol ; 1.5 eq) 以及DIEA (1.3 mL ; 7.54 mmol) 在DMF (15 mL) 中的混合物在室溫下攪拌18 h。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和NaHCO₃溶液洗滌(兩次)，用鹽水洗滌(3次)，經MgSO₄乾燥並且在真空中蒸發。將粗化合物藉由製備型LC (不規則SiOH 15-40 μm, 40 g Grace Resolv[®], 液體載入 (DCM), 流動相梯度: 從庚烷 90%, EtOAc 10%至庚烷70%, EtOAc 30%) 進行純化以給出1.04 g (81%) 呈桃紅色的中間體 (G264)。



中間體 (G264)

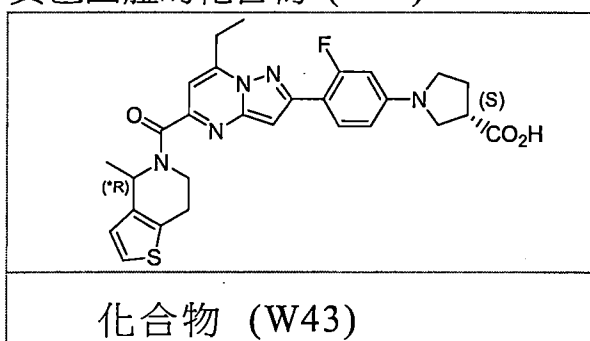
【0431】 b) 中間體 (G290) : 將密封管用中間體 (G264) (478 mg ; 0.96 mmol) 、(S)-甲基吡咯啉-3-甲酸酯鹽酸化物 (169 mg ; 1.18 mmol) 、Cs₂CO₃ (624 mg ; 1.91 mmol) 以及XantPhos (55 mg ; 0.1 mmol) 填充並且用N₂淨化。添加1,4-二吡啶 (13 mL) 並且將混合物再次用N₂淨化，然後添加Pd(OAc)₂ (21 mg ; 0.1 mmol) 。將反應混合物用N₂淨化並且在100°C下加熱17 h。將混合物用EtOAc和水稀釋。分離各層。將水層用EtOAc萃取(兩

次)。將合併的有機層用鹽水洗滌，用MgSO₄乾燥，過濾並且在減壓下除去溶劑。將化合物藉由製備型LC（不規則SiOH，15-40 μm，24 g Grace[®]，注射液（DCM），流動相梯度：從庚烷90%，EtOAc 10%至庚烷70%，EtOAc 30%）進行純化以給出273 mg（51%）呈黃色泡沫的中間體(G290)。

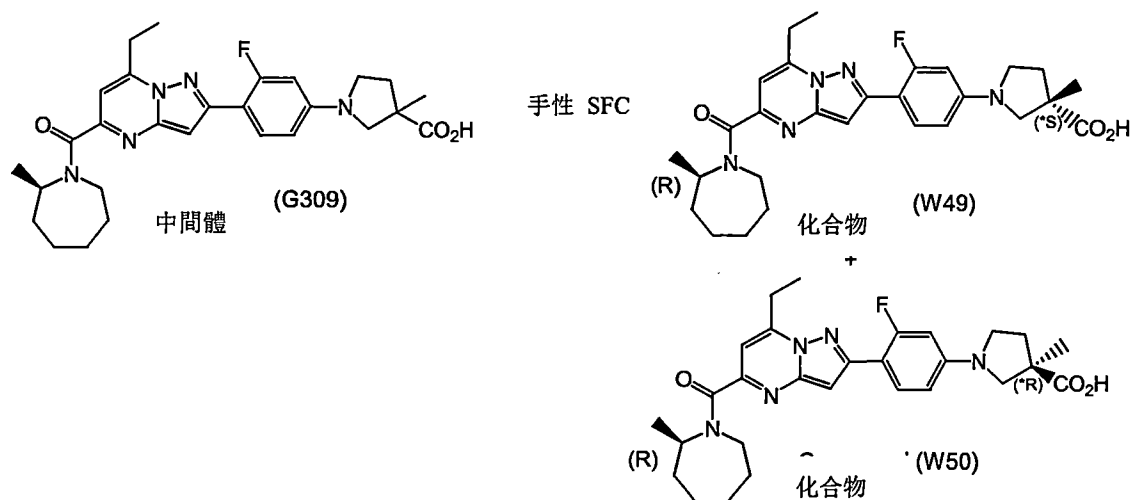


中間體 (G290)

【0432】 c) 化合物 (W43)：將LiOH·H₂O（61 mg；1.46 mmol）添加至中間體 (G290)（273 mg；0.49 mmol）在H₂O（2.1 mL）和THF（5.5 mL）中的溶液裡。將反應混合物在室溫下攪拌18 h。將鹽水、KHSO₄（10%）的水溶液以及EtOAc添加至反應混合物，將水層用EtOAc萃取（兩次）。將合併的有機層用水/鹽水1/1洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中蒸發以給出淺黃色膠質，將該膠質吸收於MeCN中並且蒸發以給出237 mg（91%）呈黃色固體的化合物 (W43)。



【0433】 化合物 (W49) 和 (W50) 的反應方案：



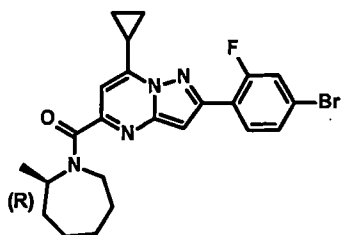
【0434】 化合物 (W49) 和 (W50)：將中間體 (G309) 藉由手性SFC（固定相：Chiralpak[®] AD-H 5 μ m 250 * 30mm，流動相：55% CO₂，45%的 EtOH/iPrOH 50/50 v/v的混合物（+0.3% iPrNH₂））進行純化以給出256 mg呈iPrNH₂鹽的第一非鏡像異構物和245 mg呈iPrNH₂鹽的第二非鏡像異構物。將第一非鏡像異構物吸收於EtOAc和KHSO₄（10%）的水溶液中。將各層進行分離並且將水層用EtOAc萃取（一次）。將合併的有機層經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中除去溶劑。將產物從MeOH中結晶（3次）以給出3個批次的第一非鏡像異構物。將該等批次懸浮在水中，過濾並且經玻璃料乾燥以給出160 mg化合物 (W49)。

【0435】 將第二非鏡像異構物吸收於EtOAc和KHSO₄（10%）的水溶液中。將層進行分離並且將水層用EtOAc萃取（一次）。將合併的有機層經MgSO₄乾燥，過濾並且在真空中除去溶劑。將產物從MeOH中結晶（3次）以給出3個批次的第二非鏡像異構物。將該等批次懸浮在水中，過濾並且經玻璃料乾燥以給出202 mg化合物 (W50)。

化合物 (W51)

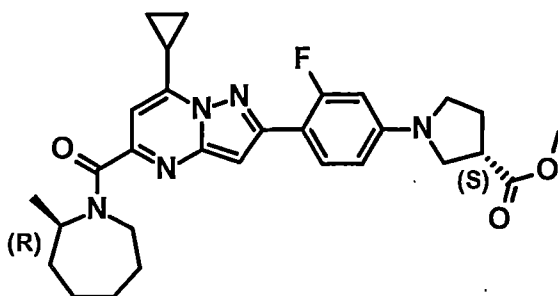
【0436】 a) 中間體 (G66)：將DIEA（2.28 mL，13.035 mmol）然後HATU（2.15g，5.65 mmol）添加至(R)-2-甲基氮雜環庚烷鹽酸鹽（0.78 g，5.21 mmol）和中間體 (E46)（1.8 g，4.35 mmol）在DMF（50 mL）中的混

合物裡，然後將混合物在室溫下攪拌3 h。將混合物逐滴傾倒入水中伴隨攪拌（20 min），濾出沈澱物並且用水洗滌。將固體溶解於DCM中，用HCl 1 N和水洗滌，乾燥（MgSO₄）並且蒸發至乾燥以給出1.75g（85%）的中間體（G66）。



中間體（G66）

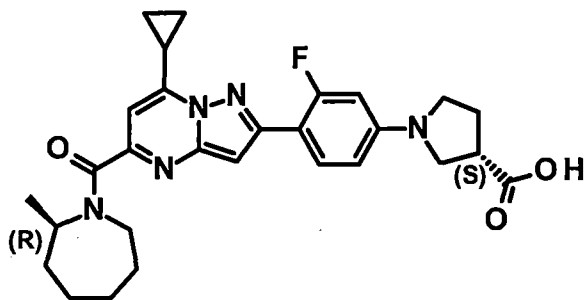
【0437】 b) 中間體（G317）：將螺口試管用中間體（G66）（0.76 g，1.61 mmol）、(S)-甲基吡咯啉-3-甲酸酯鹽酸化物（0.39 g，1.94 mmol）以及碳酸鉍（1.57 g，4.84 mmol）填充並且用N₂淨化。添加1,4-二吡啶（8 mL）並且將混合物用N₂脫氣然後添加乙酸鉍（0.036 g，0.16 mmol）和XantPhos（0.093 g，0.16 mmol）。將反應混合物用N₂淨化並且在100°C下加熱4 h。添加額外的量的乙酸鉍（0.036 g，0.161 mmol）和XantPhos（0.093 g，0.16 mmol）並且將混合物攪拌4 h。將反應混合物傾倒入水中並且用EtOAc萃取。將混合物通過矽藻土[®]墊過濾，將該矽藻土[®]用EtOAc漂洗並且將有機層分離。將水層用EtOAc萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，用MgSO₄乾燥，過濾並且在減壓下除去溶劑以給出殘留物（1.1 g）。將殘留物藉由快速柱層析法用矽膠（柱體40 g，15-40 μm，從庚烷/EtOAc 70/30至50/50）進行純化。收集純的級分並且蒸發至乾燥以給出0.44g（52%）的中間體（G317）。



中間體（G317）

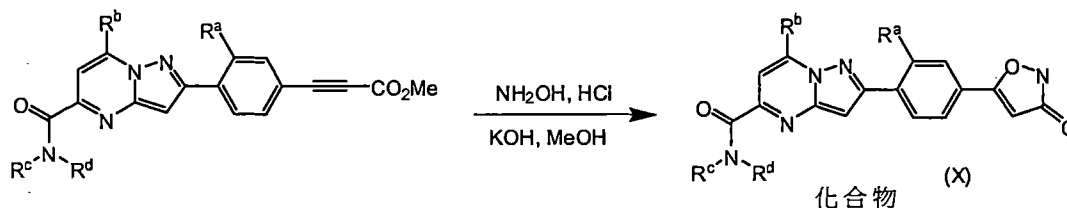
【0438】 化合物（W51）：將LiOH一水化物（0.107 g，2.54 mmol）添

加至中間體 (G313) (0.44 g, 0.847 mmol) 在水 (0.87 mL) 和THF (4.4 mL) 中的溶液裡。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。將混合物傾倒入KHSO₄ (10% aq.) 並且用DCM萃取。將有機層分離 (疏水玻璃料) 並且蒸發至乾燥。將殘留物從iPrOH中結晶, 濾出沈澱物並且乾燥 (60°C, 真空) 以給出0.25 g (60%) 化合物 (W51)。

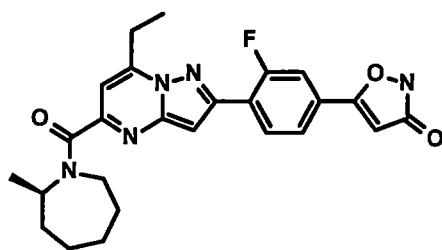


化合物 (W51)

(Y)(X) :



【0439】 化合物 (X1) : 向中間體 (G79) (449 mg ; 0.971 mmol) 和鹽酸脛胺 (236 mg ; 3.40 mmol) 在MeOH (8 mL) 中的混合物中添加KOH (327 mg ; 5.83 mmol) 並且將混合物在室溫下攪拌16小時。添加水並且將混合物用DCM萃取 (一次) (丟棄DCM有機層)。將水層用HCl的水溶液(在H₂O中的1N溶液)並且用EtOAc萃取 (兩次)。將合併的有機層 (EtOAc) 用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾並且在真空中除去溶劑。將殘留物藉由柱層析法 (矽膠, 從庚烷/EtOAc 80/20至0/100) 進行純化。收集純的級分並且將溶劑進行蒸發以給出黃色固體。將固體在CH₃CN中研磨, 過濾並且在高真空下在50°C下乾燥16小時以給出98 mg(22%)呈黃色固體的化合物 (X1)。



化合物 (X1)

D. 化合物鑒定

NMR

【0440】 對許多化合物來說，記錄NMR光譜使用以下儀器：Bruker Avance 500光譜儀（配備具有z梯度和在500 Mhz下工作的質子以及125 MHz下工作的碳的反向三重共振（ ^1H 、 ^{13}C 、 ^{15}N TXI）探頭）、Bruker DPX 400光譜儀（配備在400 Mhz下工作的質子以及100 MHz下工作的碳的5 mm反向三重共振（ ^1H 、 ^{13}C 、 ^9F BBI）探頭）或Bruker DPX 300光譜儀（配備具有z梯度和在300 Mhz下工作的質子以及75 MHz下工作的碳的5 mm雙探頭（ ^1H 、 ^{13}C 、QNP）探頭）。

【0441】 氘化溶劑係氯仿-*d*（氘化氯仿， CDCl_3 ）或DMSO-*d*₆（氘化DMSO,二甲基-*d*₆亞砜）。相對於四甲基矽烷（TMS）的化學位移（ δ ）以百萬分率（ppm）被記錄，其使用內標準。

化合物 (B1)

主要旋轉異構物（60%）

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.07 (s, 1 H) 7.39 - 7.65 (m, 2 H) 6.98 - 7.11 (m, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.18 - 6.46 (m, 1 H) 4.28 (br d, $J=12.6$ Hz, 1 H) 4.06 - 4.11 (m, 1 H) 3.73 - 3.98 (m, 3 H) 3.53 - 3.65 (m, 1 H) 2.86 - 3.32 (m, 4 H) 1.57 - 2.23 (m, 10 H) 1.17 - 1.51 (m, 9 H)

次要旋轉異構物（40%）

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 8.07 (s, 1 H) 7.39 - 7.65 (m, 2 H) 6.98 - 7.11 (m, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.18 - 6.46 (m, 1 H) 4.68 (br s, 1 H) 4.06 - 4.11 (m,

1 H) 3.73 - 3.98 (m, 3 H) 3.53 - 3.65 (m, 1 H) 2.86 - 3.32 (m, 4 H) 1.57 - 2.23 (m, 10 H) 1.17 - 1.51 (m, 9 H)

化合物 (B3)

主要旋轉異構物 (80%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.98 (s, 1 H) 8.02 (br t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 7.64 (br d, $J=14.8$ Hz, 1 H) 6.86 - 7.27 (m, 3 H) 6.34 (br s, 1 H) 3.55 - 4.02 (m, 6 H) 2.95 - 3.27 (m, 3 H) 1.75 - 2.05 (m, 4 H) 1.35 - 1.70 (m, 12 H) 0.97 - 1.29 (m, 5 H)

次要旋轉異構物 (20%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.98 (s, 1 H) 8.02 (br t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 7.64 (br d, $J=14.8$ Hz, 1 H) 6.86 - 7.27 (m, 3 H) 6.34 (br s, 1 H) 4.43 - 4.56 (m, 1 H) 3.55 - 4.02 (m, 5 H) 2.95 - 3.27 (m, 3 H) 1.75 - 2.05 (m, 4 H) 1.35 - 1.70 (m, 12 H) 0.97 - 1.29 (m, 5 H)

化合物 (C4)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.15 (br s, 1 H) 8.06 (br t, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.56 (br d, $J=13.6$ Hz, 1 H) 7.39 (br d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.01 - 7.08 (m, 2 H) 4.78 - 4.93 (m, 1 H) 4.15 (br s, 2 H) 3.99 (br d, $J=12.5$ Hz, 1 H) 3.36 - 3.78 (m, 3 H) 3.01 - 3.29 (m, 2 H) 2.92 (br t, $J=12.5$ Hz, 1 H) 1.86 - 2.11 (m, 1 H) 1.51 - 1.82 (m, 4 H) 1.08 - 1.43 (m, 9 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.15 (br s, 1 H) 8.06 (br t, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.56 (br d, $J=13.6$ Hz, 1 H) 7.39 (br d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.01 - 7.08 (m, 2 H) 4.78 - 4.93 (m, 1 H) 4.35 - 4.52 (m, 1 H) 4.15 (br s, 2 H) 3.36 - 3.78 (m, 3 H) 3.01 - 3.29 (m, 3 H) 1.86 - 2.11 (m, 1 H) 1.51 - 1.82 (m, 4 H) 1.08 - 1.43 (m, 9

H)

化合物 (D3)

主要旋轉異構物 (70%)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10.25 (s, 1 H) 8.11 (br t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 6.86 - 7.24 (m, 4 H) 3.37 - 3.84 (m, 3 H) 3.24 (q, $J=7.7$ Hz, 2 H) 3.13 (s, 3 H) 0.99 - 2.06 (m, 16 H)

次要旋轉異構物 (30%)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10.25 (s, 1 H) 8.11 (br t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 6.86 - 7.24 (m, 4 H) 4.44 - 4.58 (m, 1 H) 3.37 - 3.84 (m, 2 H) 3.24 (q, $J=7.7$ Hz, 2 H) 3.13 (s, 3 H) 0.99 - 2.06 (m, 16 H)

化合物 (E2)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10.64 (s, 1 H), 8.52 (d, $J=4.8$ Hz, 2 H) 8.12 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.75 - 7.85 (m, 1 H) 7.40 - 7.50 (m, 1 H) 7.35 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 6.98 - 7.15 (m, 2 H) 4.00 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.77 (s, 2 H) 3.46- 3.73 (m, 1 H) 3.30 - 3.50 (m, 2 H) 2.91 (br t, $J=12.7$ Hz, 1 H) 0.97 - 2.12 (m, 14 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10.64 (s, 1 H), 8.52 (d, $J=4.8$ Hz, 2 H) 8.12 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.75 - 7.85 (m, 1 H) 7.40 - 7.50 (m, 1 H) 7.35 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 6.98 - 7.15 (m, 2 H) 4.5 - 4.60 (m, 1 H) 3.77 (s, 2 H) 3.52 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.20 - 3.50 (m, 3 H) 0.97 - 2.12 (m, 14 H)

化合物 (E3)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10.70 (s, 1 H), 8.14 (t, $J=8.8$ Hz, 1

H) 7.70 - 7.80 (m, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.40 - 7.50 (m, 1 H) 7.19 (s, 1 H), 6.99 - 7.12 (m, 2 H) 6.92 (s, 1 H), 4.96 (s, 2 H) 3.95 (br d, $J=13.1$ Hz, 1 H) 3.60 - 3.75 (m, 1 H) 2.85 - 3.27 (m, 3 H) 1.03 - 2.12 (m, 14 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.70 (s, 1 H), 8.14 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.70 - 7.80 (m, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.40 - 7.50 (m, 1 H) 7.19 (s, 1 H), 6.99 - 7.12 (m, 2 H) 6.92 (s, 1 H), 4.96 (s, 2 H) 4.35 - 4.70 (m, 1 H) 3.52 (br d, $J=13.1$ Hz, 1 H) 2.85 - 3.27 (m, 3 H) 1.03 - 2.12 (m, 14 H)

化合物(E5)

主要旋轉異構物 (65%)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.36 (br s, 1 H) 8.10 (br s, 1 H) 7.67 - 7.95 (m, 1 H) 7.44 (br s, 1 H) 6.70 - 7.17 (m, 2 H) 5.83 - 6.25 (m, 1 H) 5.06 - 5.34 (m, 1 H) 3.99 (br d, $J=9.4$ Hz, 1 H) 3.45 - 3.81 (m, 1 H) 3.09 - 3.25 (m, 6 H) 1.53 - 2.19 (m, 6 H) 1.41 (br s, 3 H) 1.22 - 1.34 (m, 2 H) 1.13 (br s, 3 H)

次要旋轉異構物 (35%)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.36 (br s, 1 H) 8.10 (br s, 1 H) 7.67 - 7.95 (m, 1 H) 7.44 (br s, 1 H) 6.70 - 7.17 (m, 2 H) 5.83 - 6.25 (m, 1 H) 5.06 - 5.34 (m, 1 H) 4.33 - 4.54 (m, 1 H) 3.45 - 3.81 (m, 1 H) 3.09 - 3.25 (m, 6 H) 1.53 - 2.19 (m, 6 H) 1.41 (br s, 3 H) 1.22 - 1.34 (m, 2 H) 1.13 (br s, 3 H)

化合物 (E7)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.34 (s, 1 H) 8.10 (t, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.81 (br d, $J=13.4$ Hz, 1 H) 7.43 (br d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 7.03 - 7.10 (m, 2 H) 3.99 (br d, $J=12.7$ Hz, 1 H) 3.49 - 3.76 (m, 3 H) 2.73 - 3.26 (m, 6 H) 2.59 (t,

$J=6.1$ Hz, 2 H) 1.88 - 2.13 (m, 1 H) 1.53 - 1.85 (m, 4 H) 1.41 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)
1.22 - 1.36 (m, 3 H) 1.10 - 1.20 (m, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.34 (s, 1 H) 8.10 (t, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.81 (br d, $J=13.4$ Hz, 1 H) 7.43 (br d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 7.03 - 7.10 (m, 2 H) 4.39 - 4.49 (m, 1 H) 3.49 - 3.76 (m, 3 H) 2.73 - 3.26 (m, 6 H) 2.59 (t, $J=6.1$ Hz, 2 H) 1.88 - 2.13 (m, 1 H) 1.53 - 1.85 (m, 4 H) 1.41 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H) 1.22 - 1.36 (m, 3 H) 1.10 - 1.20 (m, 3 H)

化合物 (E10)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.58 (s, 1 H) 8.10 (t, $J=8.6$ Hz, 1 H) 7.72 - 7.82 (m, 1 H) 7.35 - 7.50 (m, 1 H) 6.97 - 7.11 (m, 2 H) 4.00 (br d, $J=12.9$ Hz, 1 H) 3.70 - 3.78 (m, 1 H) 3.20 - 3.27 (m, 2 H) 2.90 (t, $J=12.2$ Hz, 1 H) 1.06 - 2.16 (m, 15 H) 0.76 - 0.91 (m, 4 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.58 (s, 1 H) 8.10 (t, $J=8.6$ Hz, 1 H) 7.72 - 7.82 (m, 1 H) 7.35 - 7.50 (m, 1 H) 6.97 - 7.11 (m, 2 H) 4.38 - 4.49 (m, 1 H) 3.55 (br d, $J=12.9$ Hz, 1 H) 3.07 - 3.20 (m, 3 H) 1.06 - 2.16 (m, 15 H) 0.76 - 0.91 (m, 4 H)

化合物 (E25)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.34 (br s, 1 H) 8.09 (br t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.79 (br d, $J=13.6$ Hz, 1 H) 7.29 - 7.44 (m, 2 H) 7.01 - 7.10 (m, 2 H) 6.77 (br s, 1 H) 3.94 - 4.04 (m, 1 H) 3.62 - 3.77 (m, 1 H) 3.44 - 3.57 (m, 1 H) 3.05 - 3.27 (m, 3 H) 2.85 - 3.00 (m, 1 H) 2.53 - 2.61 (m, 1 H) 1.49 - 2.12 (m, 5

H) 1.03 - 1.45 (m, 10 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.34 (br s, 1 H) 8.09 (br t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.79 (br d, $J=13.6$ Hz, 1 H) 7.29 - 7.44 (m, 2 H) 7.01 - 7.10 (m, 2 H) 6.77 (br s, 1 H) 4.38 - 4.49 (m, 1 H) 3.62 - 3.77 (m, 1 H) 3.44 - 3.57 (m, 1 H) 3.05 - 3.27 (m, 3 H) 2.85 - 3.00 (m, 1 H) 2.53 - 2.61 (m, 1 H) 1.49 - 2.12 (m, 5 H) 1.03 - 1.45 (m, 10 H)

化合物 (E27)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.34 (s, 1 H), 8.05 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.75 - 7.90 (m, 2 H) 7.41 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.95 - 7.12 (m, 2 H), 3.90 - 4.05 (m, 1H), 3.62 - 3.75 (m, 1 H) 3.25 - 3.30 (m, 2 H) 2.91 (br d, $J=12.9$ Hz, 1 H) 2.35 - 2.70 (m, 6 H) 1.06 - 2.15 (m, 15 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.34 (s, 1 H), 8.05 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.75 - 7.90 (m, 2 H) 7.41 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.95 - 7.12 (m, 2 H) 4.38 - 4.53 (m, 1 H) 3.52 - 3.61 (m, 1 H) 3.25 - 3.30 (m, 2 H) 3.05 - 3.20 (m, 1 H) 2.35 - 2.70 (m, 6 H) 1.06 - 2.15 (m, 15 H)

化合物 (E28)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.34 (br s, 1 H) 8.09 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 7.79 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 7.43 (br d, $J=7.2$ Hz, 1 H) 7.01 - 7.09 (m, 2 H) 3.93 - 4.06 (m, 1 H) 3.61 - 3.77 (m, 1 H) 3.24 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H) 2.88 - 3.18 (m, 4 H) 2.82 (s, 3 H) 2.56 - 2.66 (m, 4 H) 1.86 - 2.13 (m, 1 H) 1.51 - 1.85 (m, 4 H) 1.41 (br t, $J=7.3$ Hz, 3 H) 1.21 - 1.36 (m, 3 H) 1.07 - 1.19 (m, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.34 (br s, 1 H) 8.09 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 7.79 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 7.43 (br d, $J=7.2$ Hz, 1 H) 7.05 (br t, $J=7.2$ Hz, 2 H) 4.38 - 4.50 (m, 1 H) 3.54 (br d, $J=14.9$ Hz, 1 H) 3.24 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H) 2.88 - 3.18 (m, 4 H) 2.82 (s, 3 H) 2.56 - 2.66 (m, 4 H) 1.86 - 2.13 (m, 1 H) 1.51 - 1.85 (m, 4 H) 1.41 (br t, $J=7.3$ Hz, 3 H) 1.21 - 1.36 (m, 3 H) 1.07 - 1.19 (m, 3 H)

化合物 (F15)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.5 (br s, 1 H) 9.18 - 9.20 (m, 1 H) 8.38 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1 H) 8.34 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 8.17 - 8.28 (m, 3 H) 7.21 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H) 7.13 (br s, 1 H) 4.00 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.68 - 3.75 (m, 1 H) 3.22 - 3.31 (m, 2 H) 2.94 (t, $J=12.5$ Hz, 1 H) 1.91 - 1.98 (m, 1 H) 1.55 - 1.86 (m, 5 H) 1.44 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.23 - 1.39 (m, 2 H) 1.16 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.5 (br s, 1 H) 9.18 - 9.20 (m, 1 H) 8.38 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1 H) 8.34 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 8.17 - 8.28 (m, 3 H) 7.23 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H) 7.14 (br s, 1 H) 4.41 - 4.49 (m, 1 H) 3.55 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.22 - 3.31 (m, 2 H) 3.11 - 3.18 (m, 1 H) 2.03 - 2.10 (m, 1 H) 1.55 - 1.86 (m, 5 H) 1.44 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.23 - 1.39 (m, 2 H) 1.14 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H)

化合物 (F16)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.05 - 8.16 (m, 1 H) 7.78 (br s, 1 H) 7.37 - 7.53 (m, 2 H) 7.32 (br d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.15 (t, $J=4.3$ Hz, 1 H) 6.58 - 6.96 (m, 2 H) 4.26 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.92 - 4.02 (m, 1 H) 2.87 - 3.26 (m, 3 H) 1.93 - 2.21 (m, 1 H) 1.64 - 1.75 (m, 1 H) 1.21 - 1.49 (m, 12 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.05 - 8.16 (m, 1 H) 7.78 (br s, 1 H) 7.37 - 7.53 (m, 2 H) 7.32 (br d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.15 (t, $J=4.3$ Hz, 1 H) 6.58 - 6.96 (m, 2 H) 4.61 - 4.74 (m, 1 H) 3.85 (br d, $J=15.3$ Hz, 1 H) 2.87 - 3.26 (m, 3 H) 1.93 - 2.21 (m, 1 H) 1.64 - 1.75 (m, 1 H) 1.21 - 1.49 (m, 12 H)

化合物 (F19) :

主要旋轉異構物 (65%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.69 (br s, 1 H) 9.01 (s, 1 H) 8.38 (dd, $J=11.7, 1.3$ Hz, 1 H) 8.32 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 8.03 (dd, $J=12.3, 1.3$ Hz, 1 H) 7.93 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.24 (m, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 4.00 (br d, $J=12.6$ Hz, 1 H) 3.65 - 3.77 (m, 1 H) 3.28 (q, $J=7.4$ Hz, 2 H) 2.94 (br t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H) 1.55 - 1.86 (m, 4 H) 1.44 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.20 - 1.40 (m, 3 H) 1.10 - 1.19 (m, 3 H)

次要旋轉異構物 (35%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.69 (br s, 1 H) 9.01 (s, 1 H) 8.38 (dd, $J=11.7, 1.3$ Hz, 1 H) 8.32 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 8.03 (dd, $J=12.3, 1.3$ Hz, 1 H) 7.93 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.24 (m, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 4.39 - 4.49 (m, 1 H) 3.55 (br d, $J=15.4$ Hz, 1 H) 3.28 (q, $J=7.4$ Hz, 2 H) 3.10 - 3.18 (m, 1 H) 2.01 - 2.12 (m, 1 H) 1.55 - 1.86 (m, 4 H) 1.44 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.20 - 1.40 (m, 3 H) 1.10 - 1.19 (m, 3 H)

化合物 (F20) :

主要旋轉異構物 (65%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.50 (br s, 1 H) 8.23 - 8.38 (m, 1 H) 8.12 - 8.17 (m, 1 H) 7.94 - 8.07 (m, 3 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.10 - 7.17 (m, 1 H) 3.97 - 4.04 (m, 1 H) 3.67 - 3.76 (m, 1 H) 3.28 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.94 (br t,

$J=12.5$ Hz, 1 H) 1.92 - 1.97 (m, 1 H) 1.54 - 1.87 (m, 4 H) 1.44 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H)
1.22 - 1.38 (m, 3 H) 1.12 - 1.18 (m, 3 H)

次要旋轉異構物 (35%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.50 (br s, 1 H) 8.23 - 8.38 (m, 1 H) 8.12 - 8.17 (m, 1 H) 7.94 - 8.07 (m, 3 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.10 - 7.17 (m, 1 H) 4.40 - 4.50 (m, 1 H) 3.55 (br d, $J=15.4$ Hz, 1 H) 3.28 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.10 - 3.18 (m, 1 H) 2.03 - 2.10 (m, 1 H) 1.54 - 1.87 (m, 4 H) 1.44 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.22 - 1.38 (m, 3 H) 1.12 - 1.18 (m, 3 H)

化合物 (F21) :

主要旋轉異構物 (65%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.52 (br s, 1 H) 9.19 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H) 8.34 - 8.41 (m, 2 H) 8.27 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 8.17 - 8.25 (m, 2 H) 7.17 - 7.22 (m, 1 H) 6.85 - 6.89 (m, 1 H) 3.98 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.58 - 3.69 (m, 1 H) 2.85 - 3.05 (m, 2 H) 1.87 - 1.99 (m, 1 H) 1.19 - 1.87 (m, 11 H) 1.07 - 1.19 (m, 3 H)

次要旋轉異構物 (35%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.52 (br s, 1 H) 9.19 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H) 8.34 - 8.41 (m, 2 H) 8.27 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 8.17 - 8.25 (m, 2 H) 7.17 - 7.22 (m, 1 H) 6.85 - 6.89 (m, 1 H) 4.39 - 4.49 (m, 1 H) 3.48 (br d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 3.04 - 3.17 (m, 1 H) 2.95 - 3.05 (m, 1 H) 2.01 - 2.10 (m, 1 H) 1.19 - 1.87 (m, 11 H) 1.07 - 1.19 (m, 3 H)

化合物 (F22) :

主要旋轉異構物 (65%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.31 (br s, 1 H) 9.17 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H) 8.41 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1 H) 8.35 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 8.16 (d, $J=8.2$ Hz, 1

H) 7.98 (dd, $J=12.5$, 1.4 Hz, 1 H) 7.88 (dd, $J=8.2$, 1.3 Hz, 1 H) 7.34 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.06 - 7.29 (m, 5 H) 5.63 (q, $J=6.5$ Hz, 1 H) 3.92 (br dd, $J=13.7$, 3.9 Hz, 1 H) 3.48 - 3.56 (m, 1 H) 2.89 - 3.31 (m, 3 H) 2.75 (br d, $J=16.4$ Hz, 1 H) 1.55 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.40 - 1.48 (m, 3 H)

次要旋轉異構物 (35%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.31 (br s, 1 H) 9.17 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H) 8.41 (dd, $J=8.2$, 2.2 Hz, 1 H) 8.35 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 8.16 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.98 (dd, $J=12.5$, 1.4 Hz, 1 H) 7.88 (dd, $J=8.2$, 1.3 Hz, 1 H) 7.06 - 7.29 (m, 6 H) 5.06 (q, $J=6.8$ Hz, 1 H) 4.59 (br dd, $J=12.8$, 3.3 Hz, 1 H) 2.84 - 3.31 (m, 5 H) 1.59 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.40 - 1.48 (m, 3 H)

化合物 (F23) :

主要旋轉異構物 (65%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.48 (br s, 1 H) 9.19 (s, 1 H) 7.96 - 8.54 (m, 5 H) 6.99 - 7.45 (m, 6 H) 5.62 (q, $J=6.6$ Hz, 1 H) 3.92 (br d, $J=9.6$ Hz, 1 H) 3.52 (br t, $J=10.9$ Hz, 1 H) 2.89 - 3.32 (m, 3 H) 2.75 (br d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 1.55 (br d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.36 - 1.50 (m, 3 H)

次要旋轉異構物 (35%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.48 (br s, 1 H) 9.19 (s, 1 H) 7.96 - 8.54 (m, 5 H) 6.99 - 7.45 (m, 6 H) 4.97 - 5.19 (m, 1 H) 4.58 (br d, $J=10.1$ Hz, 1 H) 2.82 - 3.32 (m, 5 H) 1.59 (br d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.36 - 1.50 (m, 3 H)

化合物 (F24) :

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.32 (br s, 1 H) 9.16 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H) 8.41 (dd, $J=8.2$, 2.5 Hz, 1 H) 8.33 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 8.15 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.97 (dd, $J=12.6$, 1.6 Hz, 1 H) 7.87 (dd, $J=8.2$, 1.6 Hz, 1 H) 7.19 - 7.24 (m, 1

H) 7.11 - 7.15 (m, 1 H) 4.00 (br d, $J=13.6$ Hz, 1 H) 3.65 - 3.76 (m, 1 H) 3.25 - 3.31 (m, 2 H) 2.94 (t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 1.89 - 2.00 (m, 1 H) 1.54 - 1.86 (m, 4 H) 1.44 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.20 - 1.39 (m, 3 H) 1.12 - 1.18 (m, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.32 (br s, 1 H) 9.16 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H) 8.41 (dd, $J=8.2, 2.5$ Hz, 1 H) 8.33 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 8.15 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.97 (dd, $J=12.6, 1.6$ Hz, 1 H) 7.87 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1 H) 7.19 - 7.24 (m, 1 H) 7.11 - 7.15 (m, 1 H) 4.40 - 4.50 (m, 1 H) 3.55 (br d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 3.25 - 3.31 (m, 2 H) 3.10 - 3.18 (m, 1 H) 2.02 - 2.12 (m, 1 H) 1.54 - 1.86 (m, 4 H) 1.44 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.20 - 1.39 (m, 3 H) 1.12 - 1.18 (m, 3 H)

化合物 (F25) :

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.37 (br s, 1 H) 8.82 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 8.40 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H) 8.34 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 8.08 (dd, $J=5.0, 1.9$ Hz, 1 H) 8.01 (dd, $J=12.3, 1.6$ Hz, 1 H) 7.92 (dd, $J=8.2, 1.9$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.11 - 7.16 (m, 1 H) 4.00 (br d, $J=13.6$ Hz, 1 H) 3.66 - 3.76 (m, 1 H) 3.26 - 3.31 (m, 2 H) 2.94 (t, $J=12.5$ Hz, 1 H) 1.91 - 2.01 (m, 1 H) 1.54 - 1.85 (m, 4 H) 1.44 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.21 - 1.39 (m, 3 H) 1.12 - 1.18 (m, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.37 (br s, 1 H) 8.82 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 8.40 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H) 8.34 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 8.08 (dd, $J=5.0, 1.9$ Hz, 1 H) 8.01 (dd, $J=12.3, 1.6$ Hz, 1 H) 7.92 (dd, $J=8.2, 1.9$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.11 - 7.16 (m, 1 H) 4.38 - 4.50 (m, 1 H) 3.55 (br d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 3.26 - 3.31 (m, 2 H) 3.10 - 3.20 (m, 1 H) 2.03 - 2.11 (m, 1 H) 1.54 - 1.85 (m, 4 H) 1.44 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.21 - 1.39 (m, 3 H) 1.12 - 1.18 (m, 3 H)

化合物 (F26)

主要旋轉異構物：60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.12 - 1.19 (m, 3 H) 1.24 - 1.37 (m, 3 H) 1.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) 1.59 (br s, 1 H) 1.75 - 1.81 (m, 3 H) 2.04 - 2.10 (m, 1 H) 2.94 (br t, $J = 12.4$ Hz, 1 H) 3.25 - 3.29 (m, 2 H) 3.57 (br d, $J = 15.2$ Hz, 1 H) 4.01 (br d, $J = 13.6$ Hz, 1 H) 7.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H) 7.36 (dd, $J = 7.1$, 3.5 Hz, 1 H) 7.69 (dd, $J = 8.6$, 4.0 Hz, 1 H) 7.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 8.39 (dd, $J = 8.3$, 6.8 Hz, 1 H) 8.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H) 9.03 (dd, $J = 4.0$, 1.5 Hz, 1 H).

次要旋轉異構物：40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.12 - 1.19 (m, 3 H) 1.24 - 1.37 (m, 3 H) 1.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) 1.59 (br s, 1 H) 1.75 - 1.81 (m, 3 H) 1.92 - 1.99 (m, 1H) 3.11 - 3.18 (m, 1 H) 3.25 - 3.29 (m, 2 H) 3.71 - 3.76 (m, 1 H) 4.46 (dt, $J = 11.9$, 6.2 Hz, 1 H) 7.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H) 7.36 (dd, $J = 7.1$, 3.5 Hz, 1 H) 7.69 (dd, $J = 8.6$, 4.0 Hz, 1 H) 7.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 8.39 (dd, $J = 8.3$, 6.8 Hz, 1 H) 8.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H) 9.03 (dd, $J = 4.0$, 1.5 Hz, 1 H).

化合物 (F27)

主要旋轉異構物：60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.12 - 1.19 (m, 3 H) 1.24 - 1.37 (m, 3 H) 1.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) 1.59 (br s, 1 H) 1.75 - 1.81 (m, 3 H) 2.04 - 2.10 (m, 1 H) 2.94 (br t, $J = 12.4$ Hz, 1 H) 3.25 - 3.29 (m, 2 H) 3.57 (br d, $J = 15.2$ Hz, 1 H) 4.01 (br d, $J = 13.6$ Hz, 1 H) 7.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H) 7.36 (dd, $J = 7.1$, 3.5 Hz, 1 H) 7.69 (dd, $J = 8.6$, 4.0 Hz, 1 H) 7.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 8.39 (dd, $J = 8.3$, 6.8 Hz, 1 H) 8.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H) 9.03 (dd, $J = 4.0$, 1.5 Hz, 1 H).

次要旋轉異構物：40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.12 - 1.19 (m, 3 H) 1.24 - 1.37 (m,

3 H) 1.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) 1.59 (br s, 1 H) 1.75 – 1.81 (m, 3 H) 1.92 – 1.99 (m, 1H) 3.11 - 3.18 (m, 1 H) 3.25 - 3.29 (m, 2 H) 3.71 - 3.76 (m, 1 H) 4.46 (dt, $J = 11.9, 6.2$ Hz, 1 H) 7.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H) 7.36 (dd, $J = 7.1, 3.5$ Hz, 1 H) 7.69 (dd, $J = 8.6, 4.0$ Hz, 1 H) 7.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 8.39 (dd, $J = 8.3, 6.8$ Hz, 1 H) 8.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H) 9.03 (dd, $J = 4.0, 1.5$ Hz, 1 H).

化合物 (F28)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.42 - 1.48 (m, 3 H) 1.54 - 1.61 (m, 3 H) 2.76 (br d, $J = 16.2$ Hz, 1 H) 2.91 - 2.96 (m, 1 H) 3.29 (s, 1H) 3.35 – 3.33 (m, 1H) 3.89 - 3.98 (m, 1 H) 5.07 (br d, $J = 6.6$ Hz, 1 H) 5.63 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H) 7.08 - 7.27 (m, 4 H) 7.34 (br d, $J = 7.1$ Hz, 1 H) 7.38 - 7.44 (m, 1 H) 7.70 (dd, $J = 8.1, 4.0$ Hz, 1 H) 7.98 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 8.41 (br t, $J = 7.6$ Hz, 1 H) 8.51 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1 H) 9.04 (br d, $J = 3.0$ Hz, 1 H).

次要旋轉異構物：35%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.42 - 1.48 (m, 3 H) 1.54 - 1.61 (m, 3 H) 2.76 (br d, $J = 16.2$ Hz, 1 H) 3.02 - 3.11 (m, 1 H) 3.29 (s, 1H) 3.35 – 3.33 (m, 1H) 3.53 (br t, $J = 11.1$ Hz, 1 H) 4.54 - 4.63 (m, 1 H) 7.08 - 7.27 (m, 4 H) 7.34 (br d, $J = 7.1$ Hz, 1 H) 7.38 - 7.44 (m, 1 H) 7.70 (dd, $J = 8.1, 4.0$ Hz, 1 H) 7.98 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 8.41 (br t, $J = 7.6$ Hz, 1 H) 8.51 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1 H) 9.04 (br d, $J = 3.0$ Hz, 1 H)

化合物 (F29)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.12 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H) 1.20 - 1.46 (m, 6 H) 1.54 - 1.83 (m, 4 H) 1.90 - 2.09 (m, 1 H) 2.93 (br t, $J = 12.9$ Hz, 1 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.66 - 3.76 (m, 1 H) 4.00 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1 H) 5.06 (s, 2 H) 7.09 - 7.12 (m, 1 H) 7.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H) 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H) 7.50 (s,

1 H) 7.70 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H) 12.95 - 13.18 (m, 1 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.14 (d, $J=6.1$ Hz, 3 H) 1.20 - 1.46 (m, 6 H) 1.54 - 1.83 (m, 4 H) 1.90 - 2.09 (m, 1 H) 3.06 - 3.19 (m, 1 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.54 (br d, $J=14.1$ Hz, 1 H) 4.39 - 4.48 (m, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 7.09 - 7.12 (m, 1 H) 7.14 (d, $J=6.4$ Hz, 1 H) 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.70 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H) 12.95 - 13.18 (m, 1 H)

化合物 (F30)

主要旋轉異構物：(60%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.12 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.21 - 1.36 (m, 3 H) 1.42 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H) 1.57 - 1.80 (m, 5 H) 1.92 - 2.12 (m, 2 H) 2.37 - 2.44 (m, 2 H) 2.93 (t, $J=12.9$ Hz, 1 H) 3.26 (q, $J=7.3$ Hz, 3 H) 3.70 (br s, 1 H) 4.00 (br d, $J=13.6$ Hz, 1 H) 6.39 (br s, 1 H) 7.07 - 7.12 (m, 2 H) 7.38 - 7.46 (m, 2 H) 8.12 (t, $J=8.3$ Hz, 1 H) 12.26 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物：(40%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.14 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.21 - 1.36 (m, 3 H) 1.42 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H) 1.57 - 1.80 (m, 5 H) 1.92 - 2.12 (m, 2 H) 2.37 - 2.44 (m, 2 H) 3.09 - 3.16 (m, 1 H) 3.26 (q, $J=7.3$ Hz, 3 H) 3.54 (br s, 1 H) 4.44 (m, 1 H) 6.39 (br s, 1 H) 7.07 - 7.12 (m, 2 H) 7.38 - 7.46 (m, 2 H) 8.12 (t, $J=8.3$ Hz, 1 H) 12.26 (br s, 1 H)

化合物 (F31)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.14 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H) 8.26 - 8.37 (m, 2 H) 8.12 - 8.23 (m, 3 H) 7.21 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 3.99 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.65 - 3.76 (m, 1 H) 2.93 (br t, $J=12.3$ Hz, 1 H) 1.89 - 1.99 (m,

1 H) 1.54 - 1.85 (m, 7 H) 1.20 - 1.49 (m, 6 H) 1.13 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.01 (br d, $J=0.9$ Hz, 2 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.14 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H) 8.26 - 8.37 (m, 2 H) 8.12 - 8.23 (m, 3 H) 7.23 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 4.38 - 4.49 (m, 1 H) 3.52 (br d, $J=15.4$ Hz, 1 H) 3.08 - 3.16 (m, 1 H) 2.02 - 2.11 (m, 1 H) 1.54 - 1.85 (m, 7 H) 1.20 - 1.49 (m, 6 H) 1.15 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.01 (br d, $J=0.9$ Hz, 2 H)

化合物 (F32)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.53 (br s, 1 H) 9.19 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H) 8.38 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1 H) 8.31 - 8.36 (m, 1 H) 8.26 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 8.15 - 8.23 (m, 2 H) 7.20 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 4.31 (quin, $J=8.6$ Hz, 1 H) 4.01 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.65 - 3.81 (m, 1 H) 2.94 (br t, $J=12.5$ Hz, 1 H) 2.53 - 2.61 (m, 2 H) 2.33 - 2.45 (m, 2 H) 2.14 - 2.28 (m, 1 H) 1.99 - 1.88 (m, 2 H) 1.87 - 1.52 (m, 4 H) 1.21 - 1.49 (m, 3 H) 1.14 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.53 (br s, 1 H) 9.19 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H) 8.38 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1 H) 8.31 - 8.36 (m, 1 H) 8.26 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 8.15 - 8.23 (m, 2 H) 7.21 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 4.40 - 4.49 (m, 1 H) 4.31 (quin, $J=8.6$ Hz, 1 H) 3.55 (br d, $J=15.4$ Hz, 1 H) 3.10 - 3.19 (m, 1 H) 2.53 - 2.61 (m, 2 H) 2.33 - 2.45 (m, 2 H) 2.13 - 2.02 (m, 1 H) 1.99 - 1.88 (m, 2 H) 1.87 - 1.52 (m, 4 H) 1.21 - 1.49 (m, 3 H) 1.17 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

化合物 (F33)

主要旋轉異構物70%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.15 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.22 - 1.39 (m, 3 H) 1.47 (t, $J=7.4$ Hz, 4 H) 1.59 - 1.89 (m, 4 H) 1.93 - 1.99 (m, 1 H) 2.95 (t, $J=12.9$ Hz, 1 H) 3.28 - 3.32 (m, 2 H) 3.71 - 3.75 (m, 1 H) 4.01 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 7.18 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.32 (dd, $J=7.8, 3.8$ Hz, 1 H) 8.09 - 8.16 (m, 2 H) 8.78 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 8.90 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1 H) 13.61 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物30%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.22 - 1.39 (m, 3 H) 1.47 (t, $J=7.4$ Hz, 4 H) 1.59 - 1.89 (m, 4 H) 2.04 - 2.10 (m, 1 H) 3.13 - 3.18 (m, 1 H) 3.28 - 3.32 (m, 2 H) 3.55 - 3.58 (m, 1 H) 3.43 - 3.48 (m, 1 H) 7.18 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.32 (dd, $J=7.8$ Hz, $J=3.8$ Hz, 1 H) 8.09 - 8.16 (m, 2 H) 8.78 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 8.90 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1 H) 13.61 (br s, 1 H)

化合物 (F34)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.41-1.50 (m, 3 H) 1.52-1.62 (m, 3 H) 2.74 - 3.11 (m, 2 H) 3.24 - 3.37 (m, 2H) 3.42 - 3.57 (m, 1 H) 3.93 (br dd, $J=13.6, 4.6$ Hz, 1 H) 5.60 - 5.66 (m, 1 H) 7.07 - 7.26 (m, 4 H) 7.32 - 7.42 (m, 2 H) 8.14 (dd, $J=8.6, 3.5$ Hz, 2 H) 8.29 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 8.38 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 13.18 - 13.43 (m, 1 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.41 - 1.50 (m, 3 H) 1.52 - 1.62 (m, 3 H) 2.74 - 3.11 (m, 2 H) 3.24 - 3.37 (m, 2H) 3.42 - 3.57 (m, 1 H) 4.56 - 4.62 (m, 1 H) 5.06 (br d, $J=6.6$ Hz, 1 H) 7.07 - 7.26 (m, 4 H) 7.32 - 7.42 (m, 2 H) 8.14 (dd, $J=8.6, 3.5$ Hz, 2 H) 8.29 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 8.38 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 13.18 - 13.43 (m, 1 H)

化合物 (F35)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.35 – 1.41 (m, 1 H) 1.43 (t, $J=7.58$ Hz, 3 H) 1.45 - 1.81 (m, 5 H) 1.80 - 1.89 (m, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 3.03 – 3.11 (m, 1 H) 3.15 - 3.23 (m, 1 H) 3.22 - 3.29 (q, $J=7.58, 14.65$ Hz, 2 H) 3.93 (d, $J=13.64$ Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.15 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 8.16 - 8.40 (m, 5 H) 9.19 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 13.48 (m, 1 H)

化合物 (F36)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.16 (dd, $J=8.5, 6.6$ Hz, 3 H) 1.22 - 1.40 (m, 3 H) 1.46 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.60 - 1.85 (m, 4 H) 1.92 - 2.02 (m, 1 H) 2.95 (br t, $J=12.5$ Hz, 1 H) 3.25 - 3.30 (m, 2 H) 3.70 - 3.78 (m, 1 H) 4.02 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 7.14 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.34 (dd, $J=8.4, 3.3$ Hz, 1 H) 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 8.11 - 8.19 (m, 2 H) 8.44 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 8.80 (s, 1 H) 13.27 - 13.48 (m, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.16 (dd, $J=8.5, 6.6$ Hz, 3 H) 1.22 - 1.40 (m, 3 H) 1.46 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.60 - 1.85 (m, 4 H) 1.92 - 2.02 (m, 1 H) 3.10 - 3.22 (m, 1 H) 3.25 - 3.30 (m, 2 H) 3.57 (br d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 4.47 (dt, $J=12.0, 6.0$ Hz, 1 H) 7.14 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H) 7.34 (dd, $J=8.4, 3.3$ Hz, 1 H) 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 8.11 - 8.19 (m, 2 H) 8.44 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 8.80 (s, 1 H) 13.27 - 13.48 (m, 1 H)

化合物 (F37)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.12 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.25-1.29 (m, 3 H), 1.40-1.43 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 1.46-1.62 (m, 5 H), 1.67-1.80 (m, 3 H), 1.88-2.09 (m, 5 H), 2.19-2.23 (t, $J=10.7$ Hz, 1 H), 2.56-2.61 (m, 1 H), 3.10-3.15

(m, 1 H), 3.21-3.27 (q, $J=7.6, 14.8$ Hz, 2 H), 3.67-3.74 (m, 1 H), 3.99 (d, $J=13.2$ Hz, 1 H), 7.06 - 7.09 (m, 2 H) 7.25 (dd, $J=7.4, 6.5$ Hz, 2 H) 8.06 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.15 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.25-1.29 (m, 3 H), 1.40-1.43 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 1.46-1.62 (m, 5 H), 1.67-1.80 (m, 3 H), 1.88-2.09 (m, 5 H), 2.19-2.23 (t, $J=10.7$ Hz, 1 H), 2.56-2.61 (m, 1 H), 2.90-2.95 (t, $J=12$ Hz, 1 H), 3.21-3.27 (q, $J=7.6, 14.8$ Hz, 2 H), 3.52-3.35 (m, 1 H), 4.40-4.47 (m, 1 H), 7.06 - 7.09 (m, 2 H) 7.25 (dd, $J=7.4, 6.5$ Hz, 2 H), 8.06 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H)

化合物 (F38)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.10 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H), 1.23-1.36 (m, 6 H), 1.39-1.80 (m, 5H), 1.90-1.95 (m, 1 H), 2.88-2.96 (m, 2 H), 3.62-3.66 (m, 1 H), 3.99 (d, $J=13.2$ Hz, 1 H), 5.07 (d, $J=1.6$ Hz, 2 H) 6.85 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H) 7.12 (dd, $J=8.8, 3.5$ Hz, 1 H) 7.31 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.71 (t, $J=7.2$ Hz, 1 H), 13.2 (bs, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.14 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H), 1.23-1.36 (m, 6 H), 1.39-1.80 (m, 5 H), 2.02-2.07 (m, 1 H), 2.88-2.96 (m, 1 H), 3.06-3.12 (m, 1 H), 3.45-3.48 (d, $J=15.5$ Hz, 1 H), 4.39-4.44 (m, 1 H), 5.07 (d, $J=1.6$ Hz, 2 H) 6.85 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H) 7.12 (dd, $J=8.8, 3.5$ Hz, 1 H) 7.31 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.71 (t, $J=7.2$ Hz, 1 H), 13.2 (bs, 1 H)

化合物 (F39)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.14 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.20 - 1.38 (m, 3 H) 1.39 - 1.48 (m, 1 H) 1.56 - 1.66 (m, 2 H) 1.68 - 1.83 (m, 2 H) 1.89 - 2.09 (m, 2 H) 2.13 - 2.24 (m, 1 H) 2.32 - 2.48 (m, 2 H) 2.52 - 2.57 (m, 1 H) 2.94 (t, $J=12.5$ Hz, 1 H) 3.72 (dt, $J=10.1, 6.3$ Hz, 1 H) 4.00 (br d, $J=13.6$ Hz, 1 H) 4.23 - 4.27 (m, 1 H) 5.07 (d, $J=1.3$ Hz, 2 H) 7.11 - 7.15 (m, 2 H) 7.32 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.70 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H) 12.94 - 13.17 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.16 (dd, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.20 - 1.38 (m, 3 H) 1.39 - 1.48 (m, 1 H) 1.56 - 1.66 (m, 2 H) 1.68 - 1.83 (m, 2 H) 1.89 - 2.09 (m, 2 H) 2.13 - 2.24 (m, 1 H) 2.32 - 2.48 (m, 2 H) 2.52 - 2.57 (m, 1 H) 3.09 - 3.21 (m, 1 H) 3.54 (br d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 4.23 - 4.27 (m, 1 H) 4.45 (dt, $J=12.1, 6.11$ Hz, 1 H) 5.07 (d, $J=1.3$ Hz, 2 H) 7.11 - 7.15 (m, 2 H) 7.32 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.70 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H) 12.94 - 13.17 (br s, 1 H)

化合物 (F40)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.14 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.22-1.39 (m, 3 H) 1.44 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.56 - 1.84 (m, 4H) 1.92 - 1.98 (m, 1 H) 2.94 (t, $J=12.5$, 1 H) 3.25 - 3.29 (m, 2 H) 3.68 - 3.75 (m, 1 H) 4.01 (br d, $J=13.6$ Hz, 1 H) 7.12 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.23 (dd, $J=7.6, 3.5$ Hz, 1 H) 7.92 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 8.17 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H) 8.86 (s, 1H) 13.32 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.16 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.22 - 1.39 (m, 3 H) 1.44 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.56 - 1.84 (m, 4H) 2.04 - 2.08 (m, 1 H) 3.11 - 3.18 (m, 1 H) 3.25 - 3.29 (m, 2 H) 3.55 (br d, $J=15.5$ Hz, 1 H) 4.45 (dt, $J=12.1, 6.1$ Hz, 1 H) 7.12 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.23 (dd, $J=7.6, 3.5$ Hz, 1 H) 7.92

(d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 8.17 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H) 8.86 (s, 1H) 13.32 (br s, 1 H)

化合物 (I1)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.25 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 7.80 - 7.90 (m, 2 H) 7.58 (s, 1 H) 7.08 - 7.22 (m, 2 H) 3.99 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.65 - 3.75 (m, 1 H) 3.18 - 3.30 (m, 2 H) 2.93 (t, $J=12.2$ Hz, 1 H) 1.05 - 2.15 (m, 14 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.25 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 7.80 - 7.90 (m, 2 H) 7.58 (s, 1 H) 7.08 - 7.22 (m, 2 H) 4.38 - 4.50 (m, 1 H) 3.50 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.05 - 3.30 (m, 3 H) 1.15 - 2.15 (m, 14 H)

化合物 (I2)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.24 - 8.35 (m, 1 H) 7.53 - 7.73 (m, 2 H) 7.22 (dd, $J=5.1, 4.0$ Hz, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 6.54 (br s, 1 H) 5.74 (br s, 1 H) 4.25 (br d, $J=14.8$ Hz, 1 H) 3.96 - 4.04 (m, 1 H) 3.22 - 3.35 (m, 2 H) 2.84 - 3.18 (m, 1 H) 1.64 - 2.24 (m, 6 H) 1.19 - 1.56 (m, 8 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.24 - 8.35 (m, 1 H) 7.53 - 7.73 (m, 2 H) 7.22 (dd, $J=5.1, 4.0$ Hz, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 6.54 (br s, 1 H) 5.74 (br s, 1 H) 4.59 - 4.75 (m, 1 H) 3.87 (br d, $J=15.3$ Hz, 1 H) 3.22 - 3.35 (m, 2 H) 2.84 - 3.18 (m, 1 H) 1.64 - 2.24 (m, 6 H) 1.19 - 1.56 (m, 8 H)

化合物 (I12)

主要旋轉異構物 (65%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.27 (br t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 8.15 (br s,

1 H) 7.79 - 7.93 (m, 2 H) 7.59 (br s, 1 H) 7.02 - 7.37 (m, 6 H) 5.62 (br d, $J=7.2$ Hz, 1 H) 3.91 (br d, $J=10.4$ Hz, 1 H) 3.51 (br t, $J=10.8$ Hz, 1 H) 2.68 - 3.28 (m, 4 H) 1.54 (br d, $J=6.7$ Hz, 3 H) 1.37 - 1.47 (m, 3 H)

次要旋轉異構物 (35%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.27 (br t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 8.15 (br s, 1 H) 7.79 - 7.93 (m, 2 H) 7.59 (br s, 1 H) 7.02 - 7.37 (m, 6 H) 5.04 (br d, $J=6.6$ Hz, 1 H) 4.57 (br s, 1 H) 2.68 - 3.28 (m, 5 H) 1.58 (br d, $J=6.7$ Hz, 3 H) 1.37 - 1.47 (m, 3 H)

化合物 (I31)

主要旋轉異構物 (65%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.14 - 8.24 (m, 2 H) 7.82 - 7.93 (m, 3 H) 7.65 (s, 1 H) 7.41 - 7.50 (m, 1 H) 3.75 - 4.10 (m, 2 H) 2.95 (t, $J=12.1$ Hz, 1 H) 1.11 - 2.11 (m, 11 H)

次要旋轉異構物 (35%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.14 - 8.24 (m, 2 H) 7.82 - 7.93 (m, 3 H) 7.65 (s, 1 H) 7.41 - 7.50 (m, 1 H) 4.35 - 4.47 (m, 1 H) 3.62 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.10 - 3.20 (m, 1 H) 1.11 - 2.11 (m, 11 H)

化合物 (I33)

主要旋轉異構物 (65%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.25 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 7.80 - 7.90 (m, 2 H) 7.58 (s, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 3.00 - 4.00 (m, 9 H) 1.06 - 2.05 (m, 12 H)

次要旋轉異構物 (35%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.25 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 7.80 - 7.90 (m, 2 H) 7.58 (s, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 4.35 -

4.48 (m, 1 H) 3.23 - 4.57 (m, 8 H) 1.06 - 2.05 (m, 12 H)

化合物 (J1)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.19 (s, 1 H), 7.85 - 7.98 (m, 3 H)
7.64 (s, 1 H) 7.15 - 7.20 (m, 1 H) 4.03 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.70 - 3.90 (m, 1
H) 3.18 - 3.25 (m, 2 H) 2.95 (t, $J=12.4$ Hz, 1 H) 1.15 - 2.15 (m, 14 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.19 (s, 1 H), 7.85 - 7.98 (m, 3 H)
7.64 (s, 1 H) 7.15 - 7.20 (m, 1 H) 4.38 - 4.50 (m, 1 H) 3.55 (br d, $J=13.1$ Hz, 1
H) 3.10 - 3.25 (m, 3 H) 1.15 - 2.15 (m, 14 H)

化合物 (L1)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.63 (br s, 1 H) 8.25 (t, $J=7.9$ Hz, 1
H) 7.75 - 7.90 (m, 2 H) 7.05 - 7.25 (m, 2 H) 4.00 (br d, $J=12.9$ Hz, 1 H) 3.65 -
3.75 (m, 1 H) 2.70 - 3.40 (m, 4 H) 1.07 - 2.09 (m, 14 H) 0.52 - 0.80 (m, 4 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.63 (br s, 1 H) 8.25 (t, $J=7.9$ Hz, 1
H) 7.75 - 7.90 (m, 2 H) 7.05 - 7.25 (m, 2 H) 4.38 - 4.55 (m, 1 H) 3.52 (br d,
 $J=12.9$ Hz, 1 H) 2.70 - 3.40 (m, 4 H) 1.07 - 2.09 (m, 14 H) 0.52 - 0.80 (m, 4 H)

化合物 (L6)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.40 (br s, 1 H) 8.25 (t, $J=7.7$ Hz,
1 H) 7.71 - 7.79 (m, 2 H) 7.11 - 7.21 (m, 3 H) 4.00 (br d, $J=14.3$ Hz, 1 H) 3.52 -
3.78 (m, 2 H) 2.92 - 3.31 (m, 3 H) 1.90 - 2.08 (m, 1 H) 1.53 - 1.82 (m, 4 H) 1.43
(br t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.30 (br d, $J=7.0$ Hz, 2 H) 1.14 (br dd, $J=10.6, 6.5$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.40 (br s, 1 H) 8.25 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.71 - 7.79 (m, 2 H) 7.11 - 7.21 (m, 3 H) 4.42 - 4.52 (m, 1 H) 3.52 - 3.78 (m, 2 H) 2.92 - 3.31 (m, 3 H) 1.90 - 2.08 (m, 1 H) 1.53 - 1.82 (m, 4 H) 1.43 (br t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.30 (br d, $J=7.0$ Hz, 2 H) 1.14 (br dd, $J=10.6, 6.5$ Hz, 3 H)

化合物 (M6)

主要旋轉異構物 (65%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.48 (br s, 1 H) 7.80 - 8.08 (m, 3 H) 7.69 - 7.73 (m, 1 H) 7.62 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.02 - 7.27 (m, 5 H) 6.70 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 5.60 (q, $J=6.5$ Hz, 1 H) 3.86 - 3.98 (m, 1 H) 2.70 - 3.55 (m, 4 H) 1.29 - 1.62 (m, 6 H)

次要旋轉異構物 (35%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.48 (br s, 1 H) 7.80 - 8.08 (m, 3 H) 7.69 - 7.73 (m, 1 H) 7.62 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.02 - 7.27 (m, 5 H) 6.70 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 5.04 (q, $J=6.5$ Hz, 1 H) 4.50 - 4.65 (m, 1 H) 2.70 - 3.55 (m, 4 H) 1.29 - 1.62 (m, 6 H)

化合物 (M7)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.63 (br s, 1 H) 8.21 (br t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.81 (br d, $J=12.3$ Hz, 1 H) 7.71 (br d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.64 (br d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 7.07 - 7.24 (m, 2 H) 6.71 (br d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 4.00 (br d, $J=12.9$ Hz, 1 H) 3.64 - 3.76 (m, 1 H) 3.17 - 3.30 (m, 2 H) 2.94 (br t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 1.88 - 2.01 (m, 1 H) 1.05 - 1.86 (m, 13 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.63 (br s, 1 H) 8.21 (br t, $J=7.7$

Hz, 1 H) 7.81 (br d, $J=12.3$ Hz, 1 H) 7.71 (br d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.64 (br d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 7.07 - 7.24 (m, 2 H) 6.71 (br d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 4.37 - 4.53 (m, 1 H) 3.54 (br d, $J=14.8$ Hz, 1 H) 3.07 - 3.30 (m, 3 H) 2.02 - 2.11 (m, 1 H) 1.05 - 1.86 (m, 13 H)

化合物 (M8)

主要旋轉異構物 (70%)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.26 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.93 (br s, 1 H) 7.51 - 7.79 (m, 3 H) 7.00 - 7.38 (m, 4 H) 6.86 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.63 (d, $J=15.9$ Hz, 1 H) 6.26 (br s, 1 H) 5.62 (br s, 1 H) 3.94 (s, 1 H) 3.23 - 3.57 (m, 2 H) 3.08 (br s, 3 H) 2.71 - 2.94 (m, 2 H) 1.56 (br d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (30%)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.26 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.93 (br s, 1 H) 7.51 - 7.79 (m, 3 H) 7.00 - 7.38 (m, 4 H) 6.86 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.63 (d, $J=15.9$ Hz, 1 H) 6.26 (br s, 1 H) 5.09 (s, 1 H) 4.55 (s, 1 H) 3.23 - 3.57 (m, 2 H) 3.08 (br s, 3 H) 2.71 - 2.94 (m, 2 H) 1.56 (br d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

化合物 (M10)

主要旋轉異構物 (65%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.55 (br s, 1 H) 8.15 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.60 - 7.82 (m, 3 H) 7.02 - 7.43 (m, 4 H) 6.92 (br s, 1 H) 6.62 (d, $J=15.9$ Hz, 1 H) 6.35 (s, 1 H) 5.60 (q, $J=6.6$ Hz, 1 H) 3.80 - 3.90 (m, 1 H) 3.48 (s, 6 H) 2.60 - 3.41 (m, 3 H) 1.50 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (35%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.55 (br s, 1 H) 8.15 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.60 - 7.82 (m, 3 H) 7.02 - 7.43 (m, 4 H) 6.92 (br s, 1 H) 6.62 (d, $J=15.9$ Hz, 1 H) 6.30 (s, 1 H) 5.05 (q, $J=6.6$ Hz, 1 H) 4.50 - 4.55 (m, 1 H) 3.45 (s, 6 H)

H) 2.60 - 3.41 (m, 3 H) 1.55 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H)

化合物 (M14) :

主要旋轉異構物 (65%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.56 (br s, 1 H) 8.26 - 8.31 (m, 2 H) 7.80 (br d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 7.73 (br d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.64 (d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 7.33 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.05 - 7.29 (m, 2 H) 6.85 - 6.94 (m, 1 H) 6.71 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.31 (s, 1 H) 5.60 (q, $J=6.9$ Hz, 1 H) 3.84 (br dd, $J=13.2, 4.4$ Hz, 1 H) 3.42 - 3.53 (m, 1 H) 3.19 - 3.32 (m, 1 H) 2.82 - 3.08 (m, 4 H) 2.72 (br d, $J=16.7$ Hz, 1 H) 1.52 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (35%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.56 (br s, 1 H) 8.26 - 8.31 (m, 2 H) 7.80 (br d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 7.73 (br d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.64 (d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 7.05 - 7.29 (m, 3 H) 6.85 - 6.94 (m, 1 H) 6.71 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 4.96 - 5.04 (m, 1 H) 4.58 (br d, $J=12.6$ Hz, 1 H) 3.42 - 3.53 (m, 1 H) 3.19 - 3.32 (m, 1 H) 2.82 - 3.08 (m, 5 H) 1.57 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H)

化合物 (M15) :

主要旋轉異構物 (65%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.59 (br s, 1 H) 8.22 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.82 (br d, $J=12.3$ Hz, 1 H) 7.71 (br d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.64 (d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 7.34 (br d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.27 (m, 5 H) 6.71 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 5.62 (q, $J=6.6$ Hz, 1 H) 3.91 (br dd, $J=13.6, 3.5$ Hz, 1 H) 3.46 - 3.54 (m, 1 H) 3.22 - 3.30 (m, 2 H) 2.91 - 3.10 (m, 1 H) 2.86 - 2.90 2.75 (br d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 1.54 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.38 - 1.48 (m, 3 H)

次要旋轉異構物 (35%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.59 (br s, 1 H) 8.22 (t, $J=8.0$ Hz,

1 H) 7.82 (br d, $J=12.3$ Hz, 1 H) 7.71 (br d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.64 (d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.27 (m, 5 H) 7.06 - 7.10 (m, 1 H) 6.71 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 5.04 (q, $J=6.4$ Hz, 1 H) 4.54 - 4.62 (m, 1 H) 3.46 - 3.54 (m, 1 H) 3.22 - 3.30 (m, 2 H) 2.91 - 3.10 (m, 2 H) 1.58 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.38 - 1.48 (m, 3 H)

化合物 (M16) :

主要旋轉異構物 (65%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.58 (br s, 1 H) 8.16 (br t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.79 (br d, $J=12.3$ Hz, 1 H) 7.61 - 7.74 (m, 2 H) 7.32 (br d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.01 - 7.27 (m, 3 H) 6.80 - 6.90 (m, 1 H) 6.69 (d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 5.58 (q, $J=6.5$ Hz, 1 H) 4.28 (br t, $J=6.1$ Hz, 1 H) 3.85 (br dd, $J=13.6, 3.8$ Hz, 1 H) 3.43 - 3.51 (m, 2 H) 3.20 - 3.27 (m, 2 H) 2.81 - 3.09 (m, 1 H) 2.72 (br d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 1.95 - 2.06 (m, 4 H) 1.51 (br d, $J=6.9$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (35%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.58 (br s, 1 H) 8.16 (br t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.79 (br d, $J=12.3$ Hz, 1 H) 7.61 - 7.74 (m, 2 H) 7.01 - 7.27 (m, 4 H) 6.80 - 6.90 (m, 1 H) 6.69 (d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 5.02 (q, $J=6.5$ Hz, 1 H) 4.52 - 4.60 (m, 1 H) 4.28 (br t, $J=6.1$ Hz, 1 H) 3.43 - 3.51 (m, 2 H) 3.20 - 3.27 (m, 2 H) 2.81 - 3.09 (m, 2 H) 1.95 - 2.06 (m, 4 H) 1.56 (br d, $J=6.6$ Hz, 3 H)

化合物 (M17) :

主要旋轉異構物 (65%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.71 (br s, 1 H) 8.24 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.47 - 7.58 (m, 2 H) 7.34 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H) 7.11 - 7.27 (m, 5 H) 5.62 (q, $J=6.6$ Hz, 1 H) 3.91 (br dd, $J=13.7, 3.6$ Hz, 1 H) 3.48 - 3.55 (m, 1 H) 3.27 (q, $J=7.7$ Hz, 2 H) 2.91 - 3.11 (m, 1 H) 2.75 (br d, $J=16.7$ Hz, 1 H) 2.10 (d,

$J=0.9$ Hz, 3 H) 1.54 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.39 - 1.47 (m, 3 H)

次要旋轉異構物 (35%)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.71 (br s, 1 H) 8.24 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.47 - 7.58 (m, 2 H) 7.11 - 7.27 (m, 5 H) 7.06 - 7.10 (m, 1 H) 5.05 (q, $J=6.7$ Hz, 1 H) 4.58 (br dd, $J=13.4, 3.9$ Hz, 1 H) 3.21 - 3.31 (m, 3 H) 2.91 - 3.11 (m, 1 H) 2.84 - 2.91 (m, 1 H) 2.10 (d, $J=0.9$ Hz, 3 H) 1.59 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.39 - 1.47 (m, 3 H)

化合物 (M18) :

主要旋轉異構物 (70%) :

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.40 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.65 (br d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.73-2.05 (m, 2 H) 2.78 - 2.98 (m, 1 H) 3.08 - 3.18 (m, 1 H) 3.24 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.47 (m, 1 H) 3.49 - 3.65 (m, 1 H) 3.65 - 3.77 (m, 1 H) 5.62 - 5.87 (m, 1 H) 6.66 - 6.78 (m, 2 H) 7.07 - 7.23 (m, 3 H) 7.34 (br d, $J=4.04$ Hz, 1 H) 7.63 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.67 - 7.74 (m, 1 H) 7.80 (d, $J=11.6$ Hz, 1 H) 8.20 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H) 12.58 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物 (30%) :

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.33 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.57 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.73-2.05 (m, 2 H) 2.78 - 2.98 (m, 1 H) 3.08 - 3.18 (m, 1 H) 3.24 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.47 (m, 1 H) 4.57 (br d, $J=13.6$ Hz, 1 H) 5.08 (d, $J=7.1$ Hz, 1 H) 7.04 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H) 7.07 - 7.23 (m, 6 H) 7.64 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.67 - 7.74 (m, 1 H) 7.82 (d, $J=11.6$ Hz, 1 H) 8.23 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H) 12.58 (br s, 1 H)

化合物 (M19) :

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.58 (br s, 1 H) 8.20 (t, $J=8.0$ Hz,

1 H) 7.81 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 7.67 - 7.72 (m, 1 H) 7.63 (d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.19 (m, 2 H) 6.70 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 4.23 - 4.36 (m, 1 H) 4.00 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.66 - 3.77 (m, 1 H) 2.94 (t, $J=12.5$ Hz, 1 H) 2.53 - 2.61 (m, 2 H) 2.34 - 2.44 (m, 2 H) 2.14 - 2.25 (m, 1 H) 1.88 - 2.11 (m, 2 H) 1.52 - 1.86 (m, 4 H) 1.20 - 1.50 (m, 3 H) 1.13 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.58 (br s, 1 H) 8.20 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.81 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 7.67 - 7.72 (m, 1 H) 7.63 (d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.19 (m, 2 H) 6.70 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 4.45 (dt, $J=11.9, 6.2$ Hz, 1 H) 3.66 - 3.77 (m, 1 H) 3.54 (br d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 3.13 (br dd, $J=14.7, 9.9$ Hz, 1 H) 2.53 - 2.61 (m, 2 H) 2.34 - 2.44 (m, 2 H) 2.14 - 2.25 (m, 1 H) 1.88 - 2.11 (m, 2 H) 1.52 - 1.86 (m, 4 H) 1.20 - 1.50 (m, 3 H) 1.16 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

化合物 (M20)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.61 (br s, 1 H) 8.22 (br t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.82 (br d, $J=12.3$ Hz, 1 H) 7.72 (br d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.64 (br d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 7.15 - 7.22 (m, 1 H) 7.05 - 7.12 (m, 1 H) 6.70 (br d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 3.98 (br d, $J=12.9$ Hz, 1 H) 3.64 - 3.74 (m, 1 H) 2.93 (br t, $J=12.5$ Hz, 1 H) 1.88 - 1.98 (m, 1 H) 1.50 - 1.84 (m, 7 H) 1.07 - 1.49 (m, 8 H) 0.99 (br s, 2H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.61 (br s, 1 H) 8.22 (br t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.82 (br d, $J=12.3$ Hz, 1 H) 7.72 (br d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.64 (br d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 7.18 (br dd, $J=7.3, 3.2$ Hz, 1 H) 7.08 (d, $J=6.9$ Hz, 1 H) 6.70 (br d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 4.37 - 4.48 (m, 1 H) 3.50 (br d, $J=15.4$ Hz, 1 H) 3.07 - 3.15 (m, 1 H) 2.01 - 2.08 (m, 1 H) 1.50 - 1.84 (m, 7 H) 1.07 - 1.49 (m, 8 H) 0.99 (br

s, 2H)

化合物 (M21) :

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.56 (br s, 1 H) 8.22 (br t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.81 (br d, $J=12.3$ Hz, 1 H) 7.70 (br d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.63 (br d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.21 (m, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 6.70 (br d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 3.97 (br d, $J=12.9$ Hz, 1 H) 3.55 - 3.65 (m, 1 H) 2.85 - 3.14 (m, 2 H) 1.86 - 1.97 (m, 1H) 1.20 - 1.87 (m, 11 H) 1.10 (br d, $J=6.0$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.56 (br s, 1 H) 8.22 (br t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.81 (br d, $J=12.3$ Hz, 1 H) 7.70 (br d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.63 (br d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.21 (m, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 6.70 (br d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 4.32 - 4.50 (m, 1 H) 3.54 - 3.70 (m, 1 H) 2.85 - 3.14 (m, 2 H) 1.99 - 2.11 (m, 1 H) 1.20 - 1.87 (m, 11 H) 1.14 (br d, $J=6.0$ Hz, 3 H)

化合物 (M22) :

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.66 (br s, 1 H) 8.21 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H) 7.96 (br t, $J=6.8$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.44 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.18 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 6.70 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 3.98 (br d, $J=13.6$ Hz, 1 H) 3.62 - 3.81 (m, 1 H) 2.92 (br t, $J=12.4$ Hz, 1 H) 1.86 - 1.99 (m, 1 H) 1.52 - 1.86 (m, 7 H) 1.18 - 1.49 (m, 5 H) 1.12 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 0.98 (s, 2 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.66 (br s, 1 H) 8.21 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H) 7.96 (br t, $J=6.8$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.44 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 6.70 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 4.37 - 4.49 (m, 1

H) 3.51 (br d, $J=15.7$ Hz, 1 H) 3.05 - 3.15 (m, 1 H) 1.99 - 2.11 (m, 1 H) 1.52 - 1.86 (m, 7 H) 1.18 - 1.49 (m, 5 H) 1.15 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 0.98 (s, 2 H)

化合物 (M23)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.64 (br s, 1 H) 8.19 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H) 7.95 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H) 7.78 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.42 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.16 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 6.69 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 4.28 (quin, $J=8.8$ Hz, 1 H) 3.95 - 4.10 (m, 1 H) 3.65 - 3.77 (m, 1 H) 2.93 (br t, $J=12.1$ Hz, 1 H) 2.52 - 2.61 (m, 2 H) 2.31 - 2.45 (m, 2 H) 2.13 - 2.28 (m, 1 H) 1.87 - 1.99 (m, 2 H) 1.52 - 1.87 (m, 4 H) 1.20 - 1.50 (m, 3 H) 1.14 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.64 (br s, 1 H) 8.19 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H) 7.95 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H) 7.78 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.42 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.18 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 6.69 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 4.40 - 4.52 (m, 1 H) 4.28 (quin, $J=8.8$ Hz, 1 H) 3.55 (br d, $J=15.2$ Hz, 1 H) 3.07 - 3.18 (m, 1 H) 2.52 - 2.61 (m, 2 H) 2.31 - 2.45 (m, 2 H) 2.13 - 2.28 (m, 1 H) 2.01 - 2.12 (m, 1 H) 1.87 - 1.99 (m, 1 H) 1.52 - 1.87 (m, 4 H) 1.20 - 1.50 (m, 3 H) 1.16 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H)

化合物 (M25) :

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.22-1.39 (m, 3 H) 1.43 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.54 - 1.84 (m, 4 H) 1.91 - 2.01 (m, 1 H) 2.94 (br t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 3.26 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.67 - 3.74 (m, 1 H) 4.00 (br d, $J=13.6$ Hz, 1 H) 6.71 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 7.13 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.20 (dd, $J=8.0, 3.3$ Hz, 1 H) 7.43 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 7.97 (br t,

$J=6.8$ Hz, 1 H) 8.21 (t, $J=6.9$ Hz, 1 H) 12.68 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.22-1.39 (m, 3 H) 1.43 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.54 - 1.84 (m, 4 H) 2.01 - 2.10 (m, 1 H) 3.15 (br dd, $J=7.1$ Hz, 1 H) 3.26 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.54 (br d, $J=15.5$ Hz, 1 H) 4.41 - 4.49 (m, 1 H) 6.71 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 7.13 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.20 (dd, $J=8.0$, 3.3 Hz, 1 H) 7.43 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 7.97 (br t, $J=6.8$ Hz, 1 H) 8.21 (t, $J=6.9$ Hz, 1 H) 12.68 (br s, 1 H)

化合物 (M26) :

主要旋轉異構物 : 60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.38 - 1.46 (m, 3 H) 1.51 - 1.60 (m, 3 H) 2.71 - 2.79 (m, 1 H) 2.84 - 3.09 (m, 1 H) 3.22 - 3.29 (m, 2 H) 3.48 - 3.54 (m, 1 H) 5.02 - 5.07 (m, 1 H) 5.59 - 5.64 (m, 1 H) 6.70 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.07 - 7.26 (m, 4 H) 7.33 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.43 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.96 (br t, $J=7.3$ Hz, 1 H) 8.22 (br t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 12.65 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物 : 40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.38 - 1.46 (m, 3 H) 1.51 - 1.60 (m, 3 H) 2.71 - 2.79 (m, 1 H) 2.84 - 3.09 (m, 1 H) 3.22 - 3.29 (m, 2 H) 3.48 - 3.54 (m, 1 H) 3.91 (br dd, $J=14.2$, 4.0 Hz, 1 H) 4.55 - 4.61 (m, 1 H) 6.70 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.07 - 7.26 (m, 4 H) 7.33 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.43 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.96 (br t, $J=7.3$ Hz, 1 H) 8.22 (br t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 12.65 (br s, 1 H)

化合物 (M27)

主要旋轉異構物 (65%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.68 (br s, 1 H) 8.24 (br t, $J=6.5$ Hz, 1 H) 7.97 (br t, $J=6.9$ Hz, 1 H) 7.79 (br d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 7.43 (br t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 6.86 - 7.37 (m, 6 H) 6.71 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 5.60 (q, $J=6.5$ Hz, 1 H) 3.82 (br dd, $J=13.6, 3.8$ Hz, 1 H) 3.43 - 3.53 (m, 1 H) 2.62 - 3.07 (m, 2H) 2.67 - 2.77 (m, 1 H) 1.53 (br d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.23 - 1.41 (m, 4 H)

次要旋轉異構物 (35%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.68 (br s, 1 H) 8.24 (br t, $J=6.5$ Hz, 1 H) 7.97 (br t, $J=6.9$ Hz, 1 H) 7.79 (br d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 7.43 (br t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.04 - 7.30 (m, 6 H) 6.71 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 5.60 (q, $J=6.5$ Hz, 1 H) 4.97 (q, $J=6.4$ Hz, 1 H) 4.51 - 4.60 (m, 1 H) 2.62 - 3.07 (m, 3 H) 1.56 (br d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 1.23 - 1.41 (m, 4 H)

化合物 (M28)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.44 - 12.95 (m, 1 H) 8.22 (td, $J=7.4, 1.3$ Hz, 1 H) 7.92 - 8.01 (m, 1 H) 7.78 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 7.42 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.16 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 6.70 (d, $J=16.4$ Hz, 1 H) 3.98 (br d, $J=13.6$ Hz, 1 H) 3.57 - 3.72 (m, 1 H) 2.86 - 3.01 (m, 2 H) 1.87 - 2.09 (m, 1 H) 1.49 - 1.87 (m, 4 H) 1.21 - 1.45 (m, 7 H) 1.10 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.44 - 12.95 (m, 1 H) 8.22 (td, $J=7.4, 1.3$ Hz, 1 H) 7.92 - 8.01 (m, 1 H) 7.78 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 7.42 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.17 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 6.70 (d, $J=16.4$ Hz, 1 H) 4.36 - 4.47 (m, 1 H) 3.47 (br d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 2.86 - 3.16 (m, 2 H) 1.87 - 2.09 (m, 1 H) 1.49 - 1.87 (m, 4 H) 1.21 - 1.45 (m, 7 H) 1.14 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H)

化合物 (N1)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.21 (br t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, 3 H) 7.46 (d, $J=15.7$ Hz, 1 H) 7.08 - 7.23 (m, 3 H) 6.74 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 4.00 (br d, $J=11.7$ Hz, 1 H) 3.47 - 3.78 (m, 1 H) 2.78 - 3.26 (m, 3 H) 1.88 - 2.12 (m, 1 H) 1.53 - 1.84 (m, 4 H) 1.42 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H) 1.22 - 1.35 (m, 3 H) 1.10 - 1.19 (m, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.21 (br t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, 3 H) 7.46 (d, $J=15.7$ Hz, 1 H) 7.08 - 7.23 (m, 3 H) 6.74 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H) 4.37 - 4.50 (m, 1 H) 3.47 - 3.78 (m, 1 H) 2.78 - 3.26 (m, 3 H) 1.88 - 2.12 (m, 1 H) 1.53 - 1.84 (m, 4 H) 1.42 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H) 1.22 - 1.35 (m, 3 H) 1.10 - 1.19 (m, 3 H)

化合物 (O1)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.16 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.17 (t, $J=3.6$ Hz, 1 H) 6.90 - 7.07 (m, 3 H) 4.25 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 4.04 (br s, 1 H) 2.81 - 3.30 (m, 4 H) 2.61 - 2.70 (m, 1 H) 2.08 - 2.20 (m, 1 H) 1.66 - 2.02 (m, 7 H) 1.33 - 1.55 (m, 6 H) 1.25 (br t, $J=7.0$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.16 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.17 (t, $J=3.6$ Hz, 1 H) 6.90 - 7.07 (m, 3 H) 4.60 - 4.73 (m, 1 H) 3.89 (br d, $J=15.6$ Hz, 1 H) 2.81 - 3.30 (m, 4 H) 2.61 - 2.70 (m, 1 H) 2.08 - 2.20 (m, 1 H) 1.66 - 2.02 (m, 7 H) 1.33 - 1.55 (m, 6 H) 1.25 (br t, $J=7.0$ Hz, 3 H)

化合物 (O2) :

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.12 (t, $J=6.3$ Hz 3 H) 1.22 - 1.38 (m, 3 H) 1.39 - 1.47 (m, 1 H) 1.42 (t, $J=7.6$ Hz 3 H) 1.50 - 2.11 (m, 7 H) 2.41 (br s, 1 H) 2.93 (br t, $J=12.8$ Hz, 1 H) 3.24 (q, $J=7.3$ Hz 2 H) 3.66 - 3.74 (m, 1 H) 3.99 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 7.06 - 7.11 (m, 2 H) 7.13 - 7.23 (m, 2 H) 8.05 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 12.6 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.15 (d, $J=6.3$ Hz 3 H) 1.22 - 1.38 (m, 3 H) 1.39 - 1.47 (m, 1 H) 1.42 (t, $J=7.6$ Hz 3 H) 1.50 - 2.11 (m, 7 H) 2.41 (br s, 1 H) 3.08 - 3.18 (m, 1 H) 3.24 (q, $J=7.3$ Hz 2 H) 3.53 (br d, $J=14.2$ Hz 1 H) 4.40 - 4.48 (m, 1 H) 7.06 - 7.11 (m, 2 H) 7.13 - 7.23 (m, 2 H) 8.05 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 12.6 (br s, 1 H)

化合物 (O3) :

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.11 - 1.18 (m, 3 H) 1.21 - 1.38 (m, 3 H) 1.40 - 1.49 (m, 2 H) 1.55 - 1.61 (m, 1 H) 1.63 - 1.83 (m, 3 H) 1.84 - 1.98 (m, 3 H) 2.00 - 2.10 (m, 1 H) 2.12 - 2.24 (m, 1 H) 2.32 - 2.47 (m, 3 H) 2.52 - 2.60 (m, 3 H) 2.93 (t, $J=12.3$ Hz, 1 H) 3.70 (dt, $J=9.8, 6.3$ Hz, 1 H) 4.00 (br d, $J=13.6$ Hz, 1 H) 4.23 - 4.32 (m, 1 H)) 7.10 - 7.11 (dd, $J=7.9, 0.6$ Hz, 1H) 7.12-7.15 (dd, $J=7.9, 3.5$ Hz, 1 H) 7.18 - 7.21 (dt, $J=7.6, 1.3$ Hz, 1 H) 7.27 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.98 (t, $J=7.2$ Hz, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.11 - 1.18 (m, 3 H) 1.21 - 1.38 (m, 3 H) 1.40 - 1.49 (m, 2 H) 1.55 - 1.61 (m, 1 H) 1.63 - 1.83 (m, 3 H) 1.84 - 1.98 (m, 3 H) 2.12 - 2.24 (m, 1 H) 2.32 - 2.47 (m, 3 H) 2.52 - 2.60 (m, 3 H) 3.07 - 3.20 (m, 1 H) 3.54 (br d, $J=15.5$ Hz, 1 H) 4.23 - 4.32 (m, 1 H) 4.45 (dt, $J=12.1,$

6.1 Hz, 1 H) 7.10 – 7.11 (dd, $J=7.9$, 0.6 Hz, 1H) 7.12-7.15 (dd, $J=7.9$, 3.5 Hz, 1 H) 7.18 - 7.21 (dt, $J=7.6$, 1.3 Hz, 1 H) 7.27 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.98 (t, $J=7.2$ Hz, 1 H)

化合物 (W1) :

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.12 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.20-1.36 (m, 3 H) 1.40 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.54 - 1.83 (m, 4 H) 1.85 - 1.99 (m, 1 H) 2.92 (br t, $J=12.4$ Hz, 1 H) 3.22 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.51 - 3.60 (m, 1 H) 3.66 - 3.76 (m, 1 H) 3.93 - 4.02 (m, 3 H) 4.07 - 4.14 (m, 2 H) 6.37 - 6.44 (m, 2 H) 6.93 (t, $J=4.7$ Hz, 1 H) 7.00 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H) 7.96 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 12.67 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.20-1.36 (m, 3 H) 1.40 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.54 - 1.83 (m, 4 H) 2.00 - 2.10 (m, 1 H) 3.07 - 3.17 (m, 1 H) 3.22 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.51 - 3.60 (m, 2 H) 3.93 - 4.02 (m, 2 H) 4.07 - 4.14 (m, 2 H) 4.38 - 4.49 (m, 1H) 6.37 - 6.44 (m, 2 H) 6.93 (t, $J=4.7$ Hz, 1 H) 7.00 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H) 7.96 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 12.67 (br s, 1 H)

化合物 (W4)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.12 (d, $J= 6.1$ Hz, 3 H) 1.22 - 1.36 (m, 4 H) 1.41 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.55 - 1.67 (m, 3 H) 1.68 - 1.82 (m, 4 H) 1.90 - 1.98 (m, 2 H) 2.90 - 2.97 (m, 2 H) 3.09 - 3.14 (m, 1 H) 3.20 - 3.26 (m, 2 H) 3.64- 3.67 (br d, $J=12.9$ Hz, 1 H) 3.68 - 3.73 (m, 1 H) 3.80 - 3.84 (dd, $J=9.8$, 3.2 Hz, 1 H) 3.98 - 4.01 (br d, $J=12.9$ Hz, 1 H) 6.85 - 6.89 (dd, $J=13.2$, 2.2 Hz, 1 H) 6.91 - 6.94 (dd, $J= 6.3$, 2.3 Hz, 1 H) 6.95 - 6.97 (m, 1 H) 7.02 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 12.34 - 12.54 (m, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.15 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.22 - 1.36 (m, 4 H) 1.41 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.55 - 1.67 (m, 3 H) 1.68 - 1.82 (m, 4 H) 1.90 - 1.98 (m, 1 H) 2.00 - 2.10 (m, 1 H) 2.90 - 2.97 (m, 2 H) 3.09 - 3.14 (m, 1 H) 3.20 - 3.26 (m, 2 H) 3.52 - 3.56 (br d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 3.64- 3.67 (br d, $J=12.9$ Hz, 1 H) 3.80 - 3.84 (dd, $J=9.8, 3.2$ Hz, 1 H) 4.42 - 4.47 (m, 1 H) 6.85 - 6.89 (dd, $J=13.2, 2.2$ Hz, 1 H) 6.91 - 6.94 (dd, $J=6.3, 2.3$ Hz, 1 H) 6.95 - 6.97 (m, 1 H) 7.02 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 12.34 - 12.54 (m, 1 H)

化合物 (W5)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.09 - 1.15 (m, 3 H) 1.15 - 1.44 (m, 3 H) 1.52 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.44 - 1.85 (m, 7 H) 1.91- 2.00 (m, 2 H) 2.52 - 2.57 (m, 1 H) 2.87 - 3.01 (m, 2 H) 3.08 - 3.17 (m, 1 H) 3.18 - 3.27 (q, $J=7.6, 15.2$ Hz, 2 H) 3.50 - 4.04 (m, 4 H) 6.83 - 7.02 (m, 4 H) 7.97 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H) 12.17 - 12.46 (m, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.09 - 1.15 (m, 3 H) 1.15 - 1.44 (m, 3 H) 1.52 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.44 - 1.85 (m, 7 H) 1.91 - 2.00 (m, 1 H) 2.00 - 2.10 (m, 1 H) 2.52 - 2.57 (m, 1 H) 2.87 - 3.01 (m, 2 H) 3.08 - 3.17 (m, 1 H) 3.18 - 3.27 (q, $J=7.6, 15.2$ Hz, 2 H) 3.50 - 4.04 (m, 3 H) 4.39 - 4.49 (m, 1 H) 6.83 - 7.02 (m, 4 H) 7.97 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H) 12.17 - 12.46 (m, 1 H)

化合物 (W6)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.11 - 1.20 (m, 3 H) 1.21 - 1.36 (m, 3 H) 1.36 - 1.47 (m, 3 H) 1.52 - 1.84 (m, 4 H) 1.89 - 2.11 (m, 1 H) 2.14 - 2.32

(m, 2 H) 2.92 (br t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 3.18 – 3.28 (m, 3 H) 3.36 – 3.42 (m, 2 H) 3.44 – 3.57 (m, 2 H) 3.66 – 3.74 (m, 1 H) 3.99 (br d, $J=12.9$ Hz, 1 H) 6.47 (br d, $J=14.5$ Hz, 1 H) 6.54 (br d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 6.93 (br dd, $J=7.3, 3.5$ Hz, 1 H) 7.00 (br d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.98 (br t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 12.58 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.11 – 1.20 (m, 3 H) 1.21 – 1.36 (m, 3 H) 1.36 – 1.47 (m, 3 H) 1.52 – 1.84 (m, 4 H) 1.89 – 2.11 (m, 1 H) 2.14 – 2.32 (m, 2 H) 3.12 (m, 1 H) 3.18 – 3.28 (m, 3 H) 3.36 – 3.42 (m, 2 H) 3.44 – 3.57 (m, 3 H) 4.44 (br d, $J=6.0$ Hz, 1 H) 6.47 (br d, $J=14.5$ Hz, 1 H) 6.54 (br d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 6.93 (br dd, $J=7.3, 3.5$ Hz, 1 H) 7.00 (br d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.98 (br t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 12.58 (br s, 1 H)

化合物 (W7)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.11 – 1.20 (m, 3 H) 1.21 – 1.36 (m, 3 H) 1.36 – 1.47 (m, 3 H) 1.52 – 1.84 (m, 4 H) 1.89 – 2.11 (m, 1 H) 2.14 – 2.32 (m, 2 H) 2.92 (br t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 3.18 – 3.28 (m, 3 H) 3.36 – 3.42 (m, 2 H) 3.44 – 3.57 (m, 2 H) 3.66 – 3.74 (m, 1 H) 3.99 (br d, $J=12.9$ Hz, 1 H) 6.47 (br d, $J=14.5$ Hz, 1 H) 6.54 (br d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 6.93 (br dd, $J=7.3, 3.5$ Hz, 1 H) 7.00 (br d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.98 (br t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 12.58 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.11 – 1.20 (m, 3 H) 1.21 – 1.36 (m, 3 H) 1.36 – 1.47 (m, 3 H) 1.52 – 1.84 (m, 4 H) 1.89 – 2.11 (m, 1 H) 2.14 – 2.32 (m, 2 H) 3.12 (m, 1 H) 3.18 – 3.28 (m, 3 H) 3.36 – 3.42 (m, 2 H) 3.44 – 3.57 (m, 3 H) 4.44 (br d, $J=6.0$ Hz, 1 H) 6.47 (br d, $J=14.5$ Hz, 1 H) 6.54 (br d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 6.93 (br dd, $J=7.3, 3.5$ Hz, 1 H) 7.00 (br d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.98 (br t, $J=8.7$

Hz, 1 H) 12.58 (br s, 1 H)

化合物 (W8)

主要旋轉異構物 (60%)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.76 (br s, 1 H) 9.19 (s, 1 H) 8.32 (t, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.05 (dd, *J*=12.6, 2.0 Hz, 1 H) 7.99 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1 H) 7.14 (d, *J*=3.0 Hz, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 3.97 (br d, *J*=13.1 Hz, 1 H) 3.58 - 3.71 (m, 1 H) 2.85 - 3.03 (m, 2 H) 1.85 - 2.13 (m, 1 H) 1.49 - 1.85 (m, 4 H) 1.22 - 1.44 (m, 7 H) 1.10 (d, *J*=6.1 Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.76 (br s, 1 H) 9.19 (s, 1 H) 8.32 (t, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.05 (dd, *J*=12.6, 2.0 Hz, 1 H) 7.99 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1 H) 7.16 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 4.36 - 4.47 (m, 1 H) 3.47 (br d, *J*=14.7 Hz, 1 H) 2.85 - 3.17 (m, 2 H) 1.85 - 2.13 (m, 1 H) 1.49 - 1.85 (m, 4 H) 1.22 - 1.44 (m, 7 H) 1.14 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H)

化合物 (W9)

主要旋轉異構物 (60%)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.78 (br s, 1 H) 9.19 (s, 1 H) 8.30 (t, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 7.90 - 8.09 (m, 2 H) 7.05 - 7.22 (m, 2 H) 4.30 (quin, *J*=8.7 Hz, 1 H) 4.01 (br d, *J*=13.2 Hz, 1 H) 3.66 - 3.83 (m, 1 H) 2.94 (br t, *J*=12.5 Hz, 1 H) 2.53 - 2.61 (m, 2 H) 2.34 - 2.44 (m, 2 H) 2.13 - 2.29 (m, 1 H) 1.88 - 2.13 (m, 2 H) 1.52 - 1.86 (m, 4 H) 1.21 - 1.51 (m, 3 H) 1.14 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.78 (br s, 1 H) 9.19 (s, 1 H) 8.30 (t, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 7.90 - 8.09 (m, 2 H) 7.05 - 7.22 (m, 2 H) 4.38 -

4.57 (m, 1 H) 4.30 (quin, $J=8.7$ Hz, 1 H) 3.54 (br d, $J=15.4$ Hz, 1 H) 3.08 - 3.16 (m, 1 H) 2.53 - 2.61 (m, 2 H) 2.34 - 2.44 (m, 2 H) 2.13 - 2.29 (m, 1 H) 1.88 - 2.13 (m, 2 H) 1.52 - 1.86 (m, 4 H) 1.21 - 1.51 (m, 3 H) 1.16 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

化合物 (W10)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.79 (br s, 1 H) 9.20 (s, 1 H) 8.31 (t, $J=8.4$ Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.05 (dd, $J=12.5, 2.0$ Hz, 1 H) 8.00 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1 H) 7.18 (d, $J=3.2$ Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 3.99 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.63 - 3.76 (m, 1 H) 2.93 (br t, $J=12.5$ Hz, 1 H) 1.90 - 2.11 (m, 1 H) 1.54 - 1.85 (m, 7 H) 1.20 - 1.50 (m, 5 H) 1.13 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.00 (s, 2 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.79 (br s, 1 H) 9.20 (s, 1 H) 8.31 (t, $J=8.4$ Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.05 (dd, $J=12.5, 2.0$ Hz, 1 H) 8.00 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 4.38 - 4.43 (m, 1 H) 3.51 (br d, $J=15.4$ Hz, 1 H) 3.08 - 3.16 (m, 1 H) 1.90 - 2.11 (m, 1 H) 1.54 - 1.85 (m, 7 H) 1.20 - 1.50 (m, 5 H) 1.15 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.00 (s, 2 H)

化合物 (W11)

主要旋轉異構物55%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.21 - 1.35 (m, 3 H) 1.41 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.54 - 1.66 (m, 2 H) 1.68 - 1.84 (m, 3 H) 1.92 - 1.99 (m, 1 H) 2.43 (br s, 2 H) 2.92 (br t, $J=12.5$ Hz, 1 H) 3.19 - 3.26 (m, 2 H) 3.50 (t, $J=5.7$ Hz, 2 H) 3.67 - 3.75 (m, 1 H) 3.99 (br d, $J=2.8$ Hz, 2 H) 6.87 - 6.91 (m, 1 H) 6.93 (br s, 1 H) 6.96 (dt, $J=7.1, 3.7$ Hz, 2 H) 7.02 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 8.01 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 12.4 (s, 1H)

次要旋轉異構物45%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H) 1.21 - 1.35 (m, 3 H) 1.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H) 1.54 - 1.66 (m, 1 H) 1.68 - 1.84 (m, 3 H) 2.01 - 2.10 (m, 1 H) 2.43 (br s, 2 H) 3.09 - 3.17 (m, 1 H) 3.19 - 3.26 (m, 2 H) 3.50 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H) 3.54 (br d, $J = 15.5$ Hz, 1 H) 3.99 (br d, $J = 2.8$ Hz, 2 H) 4.44 (dt, $J = 12.0, 6.0$ Hz, 1 H) 6.87 - 6.91 (m, 1 H) 6.93 (br s, 1 H) 6.96 (dt, $J = 7.1, 3.7$ Hz, 2 H) 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H) 8.01 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 12.4 (s, 1 H)

化合物 (W12)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.08 - 1.32 (m, 6 H) 1.32 - 1.45 (m, 3 H) 1.53 - 1.82 (m, 4 H) 1.85 - 2.09 (m, 1 H) 2.39 - 2.45 (m, 1 H) 2.78 (dd, $J = 15.4, 4.8$ Hz, 1 H) 2.91 (t, $J = 12.6$ Hz, 1 H) 3.00 - 3.15 (m, 2 H) 3.15 - 3.26 (m, 2 H) 3.41 - 3.59 (m, 3 H) 3.60 - 3.74 (m, 2 H) 3.99 (br d, $J = 12.6$ Hz, 1 H) 6.47 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H) 6.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 6.86 - 6.94 (m, 1 H) 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H) 7.96 (t, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 12.15 - 12.44 (s, 1 H)

次要旋轉異構物：40%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.08 - 1.32 (m, 6 H) 1.32 - 1.45 (m, 3 H) 1.53 - 1.82 (m, 4 H) 1.85 - 2.09 (m, 1 H) 2.39 - 2.45 (m, 1 H) 2.78 (dd, $J = 15.4, 4.8$ Hz, 1 H) 2.91 (t, $J = 12.6$ Hz, 1 H) 3.00 - 3.15 (m, 2 H) 3.15 - 3.26 (m, 2 H) 3.41 - 3.59 (m, 3 H) 3.60 - 3.74 (m, 2 H) 4.39 - 4.48 (m, 1 H) 6.47 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H) 6.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 6.86 - 6.94 (m, 1 H) 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H) 7.96 (t, $J = 8.6$ Hz, 1 H) 12.15 - 12.44 (s, 1 H)

化合物 (X1)：

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H) 1.09 - 1.51 (m, 4 H) 1.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H) 1.55 - 1.83 (m, 4 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H) 2.93

(br t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 3.25 (d, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.67 - 3.75 (m, 1 H) 4.00 (br d, $J=14.7$ Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 7.13 (d, $J=6.1$ Hz, 1 H) 7.20 (m, 1 H) 7.79 (d, $J=7.1$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J=12.1$ Hz, 1 H) 8.30 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 11.57 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.15 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.09 - 1.51 (m, 4 H) 1.43 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.55 - 1.83 (m, 4 H) 2.02 - 2.10 (m, 1 H) 3.10 - 3.20 (m, 1 H) 3.25 (d, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.50 - 3.57 (m, 1 H) 4.41 - 4.48 (m, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 7.13 (d, $J=6.1$ Hz, 1 H) 7.20 (m, 1 H) 7.79 (d, $J=7.1$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J=12.1$ Hz, 1 H) 8.30 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 11.57 (br s, 1 H)

化合物 (F41)

主要旋轉異構物 (65%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.52 (br s, 1 H) 9.19 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H) 8.39 (dd, $J=8.2, 1.9$ Hz, 1 H) 8.30 - 8.35 (m, 1 H) 8.26 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 8.17 - 8.23 (m, 2 H) 7.21 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 4.01 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.63 - 3.73 (m, 1 H) 3.09 - 3.23 (m, 2 H) 2.94 (br t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 2.43 - 2.48 (m, 1 H) 1.90 - 1.99 (m, 1 H) 1.50 - 1.86 (m, 4 H) 1.22 - 1.49 (m, 3 H) 1.12 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 0.97 - 1.04 (m, 6 H)

次要旋轉異構物 (35%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.52 (br s, 1 H) 9.19 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H) 8.39 (dd, $J=8.2, 1.9$ Hz, 1 H) 8.30 - 8.35 (m, 1 H) 8.26 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 8.17 - 8.23 (m, 2 H) 7.22 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 4.41 - 4.49 (m, 1 H) 3.54 (br d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 3.09 - 3.23 (m, 3 H) 2.43 - 2.48 (m, 1 H) 2.02 - 2.11 (m, 1 H) 1.50 - 1.86 (m, 4 H) 1.22 - 1.49 (m, 3 H) 1.16 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 0.97 - 1.04 (m, 6 H)

化合物 (F42)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.79 (br s, 1 H) 7.58 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H) 7.01 - 7.13 (m, 3 H) 4.39 - 4.50 (m, 1 H) 4.30 (dd, $J=10.7, 7.3$ Hz, 1 H) 3.99 (br d, $J=12.9$ Hz, 1 H) 3.65 - 3.76 (m, 1 H) 3.23 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.01 - 3.15 (m, 3 H) 2.93 (br t, $J=12.5$ Hz, 1 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H) 1.53 - 1.86 (m, 4 H) 1.41 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.19 - 1.38 (m, 3 H) 1.12 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.79 (br s, 1 H) 7.58 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H) 7.01 - 7.13 (m, 3 H) 4.39 - 4.50 (m, 2 H) 4.30 (dd, $J=10.7, 7.3$ Hz, 1 H) 3.54 (br d, $J=14.5$ Hz, 1 H) 3.23 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.01 - 3.15 (m, 4 H) 2.01 - 2.11 (m, 1 H) 1.53 - 1.86 (m, 4 H) 1.41 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.19 - 1.38 (m, 3 H) 1.15 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

化合物 (F43)

主要旋轉異構物58%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.14 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.21 - 1.38 (m, 3 H) 1.43 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.54 - 1.80 (m, 4 H) 1.94 (m, 1 H) 2.94 (t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 3.22 - 3.30 (m, 2 H) 3.67 - 3.74 (m, 1 H) 4.00 (d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 7.14 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.22 (dd, $J=8.2, 3.5$ Hz, 1 H) 8.02 (d, $J=5.9$ Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.34 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 13.75 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物42%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.21 - 1.38 (m, 3 H) 1.43 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.54 - 1.80 (m, 4 H) 2.00 - 2.10 (m, 1 H) 3.08 - 3.18 (m, 1 H) 3.22 - 3.30 (m, 2 H) 3.54 (d, $J=15.5$ Hz, 1 H) 4.44 (dt, $J=12.0, 6.0$ Hz, 1 H) 7.14 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.22 (dd, $J=8.2, 3.5$ Hz, 1 H) 8.02 (d, $J=5.9$ Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.34 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 13.75 (br s, 1 H)

化合物 (F44)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.14 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.24 – 1.40 (m, 3 H) 1.44 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H) 1.55 – 1.85 (m, 4 H) 1.95 – 2.11 (m, 1 H) 2.94 (br t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 3.24 – 3.30 (q, $J=7.25$ Hz, 2 H) 3.68 – 3.76 (m, 1 H) 4.01 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 7.12 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.20 (dd, $J=7.9, 3.2$ Hz, 1 H) 7.76 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.30 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 13.79 – 14.01 (m, 1 H)

次要旋轉異構物：40%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.17 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.24 – 1.40 (m, 3 H) 1.44 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H) 1.55 – 1.85 (m, 4 H) 1.95 – 2.11 (m, 1 H) 3.10 – 3.18 (m, 1 H) 3.24 – 3.30 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.52 – 3.59 (m, 1 H) 4.42 – 4.49 (m, 1 H) 7.12 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.20 (dd, $J=7.9, 3.2$ Hz, 1 H) 7.76 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.30 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 13.79 – 14.01 (m, 1 H)

化合物 (F45)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.15 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.20 – 1.38 (m, 3 H) 1.46 (br t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.54 – 1.85 (m, 4 H) 1.89 – 2.14 (m, 1 H) 2.89 – 3.01 (m, 1 H) 3.22 – 3.37 (m, 2 H) 3.67 – 3.84 (m, 1 H) 3.94 – 4.10 (m, 1 H) 7.15 (d, $J=6.1$ Hz, 1 H) 7.38 (dd, $J=8.1, 3.0$ Hz, 1 H) 8.03 (br d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 8.19 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 8.47 (br t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 8.62 (br d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 13.54 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.20 – 1.38 (m, 3 H) 1.46 (br t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.54 – 1.85 (m, 4 H) 1.89 – 2.14 (m, 1 H) 3.09 – 3.20 (m, 1 H) 3.22 – 3.37 (m, 2 H) 3.53 – 3.64 (m, 1 H) 4.38 – 4.56 (m, 1 H)

7.15 (d, $J=6.1$ Hz, 1 H) 7.38 (dd, $J=8.1, 3.0$ Hz, 1 H) 8.03 (br d, $J=8.6$ Hz, 1 H)
 8.19 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 8.47 (br t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 8.62 (br d, $J=8.6$ Hz, 1 H)
 13.54 (br s, 1 H)

化合物 (F46)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (d, $J=6.5$ Hz, 3 H) 1.22 - 1.36 (m, 3 H) 1.41 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.54 - 1.66 (m, 1 H) 1.66 - 1.84 (m, 2 H) 1.94 - 2.10 (m, 1 H) 2.35 - 2.39 (m, 1 H) 2.93 (t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 3.21 - 3.27 (m, 2 H) 3.66 - 3.74 (m, 1 H) 3.99 (br d, $J=13.9$ Hz, 1 H) 5.04 (d, $J=1.3$ Hz, 2 H) 6.93 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.07 - 7.10 (m, 2 H) 7.55 (s, 1 H) 8.06 (t, $J=8.5$ Hz, 1 H) 13.10 - 13.30 (m, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16 (d, $J=6.5$ Hz, 3 H) 1.22 - 1.36 (m, 3 H) 1.41 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.54 - 1.66 (m, 1 H) 1.66 - 1.84 (m, 2 H) 1.94 - 2.10 (m, 1 H) 2.35 - 2.39 (m, 1 H) 3.10 - 3.17 (m, 1 H) 3.21 - 3.27 (m, 2 H) 3.53 (br d, $J=15.5$ Hz, 1 H) 4.44 (dt, $J=11.7, 5.95$ Hz, 1 H) 5.04 (d, $J=1.3$ Hz, 2 H) 6.93 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.07 - 7.10 (m, 2 H) 7.55 (s, 1 H) 8.06 (t, $J=8.5$ Hz, 1 H) 13.10 - 13.30 (m, 1 H)

化合物 (F47)

主要旋轉異構物65%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.20 - 1.35 (m, 3 H) 1.36 - 1.48 (m, 3 H) 1.54 - 1.85 (m, 4 H) 1.87 - 2.18 (m, 5 H) 2.21 - 2.40 (m, 4 H) 2.87 - 3.00 (m, 2 H) 3.21 - 3.27 (m, 2 H) 3.39 - 3.50 (m, 1 H) 3.66 - 3.74 (m, 1 H) 3.99 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 7.05 - 7.11 (m, 2 H) 7.18 - 7.24 (m, 2 H) 8.07 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 11.91 - 12.80 (m, 1 H)

次要旋轉異構物45%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.15 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.20 - 1.35 (m, 3 H) 1.36 - 1.48 (m, 3 H) 1.54 - 1.85 (m, 4 H) 1.87 - 2.18 (m, 5 H) 2.21 - 2.40 (m, 4 H) 2.87 - 3.00 (m, 1 H) 3.06 - 3.19 (m, 1 H) 3.21 - 3.27 (m, 2 H) 3.39 - 3.50 (m, 1 H) 3.54 (br d, $J=15.5$ Hz, 1 H) 4.40 - 4.50 (m, 1 H) 7.05 - 7.11 (m, 2 H) 7.18 - 7.24 (m, 2 H) 8.07 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 11.91 - 12.80 (m, 1 H)

化合物 (F48)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.97 (s, 2 H) 1.09 - 1.16 (m, 3 H) 1.18 - 1.35 (m, 5 H) 1.55 - 1.82 (m, 7 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H) 2.91 (br t, $J=12.1$ Hz, 1 H) 3.64 - 3.75 (m, 1 H) 3.98 (br d, $J=13.6$ Hz, 1 H) 4.80 (s, 2 H) 6.96 - 1.73 (m, 5H) 8.08 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 13.1 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.97 (s, 2 H) 1.09 - 1.16 (m, 3 H) 1.18 - 1.35 (m, 4 H) 1.38 - 1.49 (m, 1 H) 1.55 - 1.82 (m, 7 H) 1.99 - 2.10 (m, 1 H) 3.06 - 3.15 (m, 1 H) 3.51 (br d, $J=14.7$ Hz, 1 H) 4.38 - 4.47 (m, 1 H) 4.80 (s, 2 H) 6.96 - 1.73 (m, 5H) 8.08 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 13.1 (br s, 1 H)

化合物 (F49)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.06 (s, 2 H) 1.17 - 1.23 (m, 3 H) 1.26 - 1.44 (m, 4 H) 1.46 - 1.55 (m, 1 H) 1.64 - 1.73 (m, 4 H) 1.75 - 1.88 (m, 3 H) 1.94 - 2.06 (m, 1 H) 3.00 (t, $J=12.5$ Hz, 1 H) 3.73 - 3.80 (m, 1 H) 4.05 (br d, $J=7.6, 3.2$ Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=6.0$ Hz, 1 H) 7.39 (dd, $J=7.6, 3.2$ Hz, 1 H) 7.93 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 8.20 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 13.53 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.06 (s, 2 H) 1.17 - 1.23 (m, 3 H) 1.26 - 1.44 (m, 5 H) 1.64 - 1.73 (m, 5 H) 1.75 - 1.88 (m, 2 H) 2.06 - 2.28 (m, 1 H) 3.15 - 3.22 (m, 1 H) 3.43 - 3.60 (m, 1 H) 4.49 (dt, $J=12.0, 6.0$ Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=6.0$ Hz, 1 H) 7.39 (dd, $J=7.6, 3.2$ Hz, 1 H) 7.93 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 8.20 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 13.53 (br s, 1 H)

化合物 (F55)

主要旋轉異構物65%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.40 - 1.48 (m, 3 H) 1.55 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 2.61 - 2.89 (m, 2 H) 3.25 - 3.31 (m, 2 H) 3.37 - 3.49 (m, 1 H) 3.97 (br dd, $J=13.4, 4.8$ Hz, 1 H) 5.70 - 5.77 (m, 1 H) 6.85 - 6.89 (m, 1 H) 7.18 - 7.24 (m, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.37 - 7.45 (m, 1 H) 8.17 - 8.40 (m, 5 H) 9.19 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 13.5 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物35%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.40 - 1.48 (m, 3 H) 1.61 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 2.61 - 2.89 (m, 2 H) 3.16 - 3.25 (m, 1 H) 3.25 - 3.31 (m, 2 H) 4.63 - 4.70 (m, 1 H) 5.19 - 5.26 (m, 1 H) 6.85 - 6.89 (m, 1 H) 7.18 - 7.24 (m, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.37 - 7.45 (m, 1 H) 8.17 - 8.40 (m, 5 H) 9.19 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 13.5 (br s, 1 H)

化合物 (F56)

主要旋轉異構物65%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.41 - 1.49 (m, 3 H) 1.49 - 1.54 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 3.25 - 3.30 (m, 2 H) 3.67 - 3.80 (m, 1 H) 3.86 (td, $J=11.59, 3.63$ Hz, 1 H) 3.93 - 4.03 (m, 1 H) 4.21 (br d, $J=12.93$ Hz, 1 H) 5.66 - 5.73 (m, 1 H) 6.06 (br d, $J=3.15$ Hz, 1 H) 6.12 (d, $J=3.47$ Hz, 1 H) 7.22 - 7.33 (m, 3 H) 8.17 - 8.30 (m, 3 H) 8.32 - 8.42 (m, 2 H) 9.20 (s, 1 H) 13.50 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物35%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.41 - 1.49 (m, 3 H) 1.54 - 1.60 (d, $J=6.31$ Hz, 3H) 3.25 - 3.30 (m, 2 H) 3.37 - 3.55 (m, 1 H) 3.67 - 3.80 (m, 1 H) 4.08 - 4.16 (m, 1 H) 4.76 (br d, $J=13.24$ Hz, 1 H) 5.22 (m, 1 H) 5.85 (br d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.06 (br d, $J=3.15$ Hz, 1 H) 7.22 - 7.33 (m, 3 H) 8.17 - 8.30 (m, 3 H) 8.32 - 8.42 (m, 2 H) 9.20 (s, 1 H) 13.50 (br s, 1 H)

化合物 (F57)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.17 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H) 1.22 - 1.38 (m, 4 H) 1.41 - 1.54 (m, 5 H) 1.61 - 1.89 (m, 3 H) 2.27 - 2.32 (m, 1 H) 2.66 - 2.75 (m, 1 H) 3.49 (dd, $J=11.9, 3.8$ Hz, 1 H) 3.58 - 3.63 (m, 1 H) 3.95 (dd, $J=12.4, 7.8$ Hz, 1 H) 4.10 - 4.16 (m, 1 H) 7.21 - 7.27 (m, 2 H) 8.15 - 8.23 (m, 2 H) 8.25 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 8.31 - 8.40 (m, 2 H) 9.18 (s, 1 H) 13.35 - 13.57 (m, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.17 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H) 1.22 - 1.38 (m, 4 H) 1.41 - 1.54 (m, 5 H) 1.61 - 1.89 (m, 3 H) 2.27 - 2.32 (m, 1 H) 2.75 - 2.83 (m, 1 H) 3.49 (dd, $J=11.9, 3.8$ Hz, 1 H) 3.58 - 3.63 (m, 1 H) 3.95 (dd, $J=12.4, 7.8$ Hz, 1 H) 4.19 - 4.25 (m, 1 H) 7.21 - 7.27 (m, 2 H) 8.15 - 8.23 (m, 2 H) 8.25 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 8.31 - 8.40 (m, 2 H) 9.18 (s, 1 H) 13.35 - 13.57 (m, 1 H)

化合物 (F58)

主要旋轉異構物65%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.41 - 1.51 (m, 6 H) 2.33 (s, 1 H) 2.80 - 2.82 (m, 1 H) 2.90 - 2.97 (m, 1 H) 3.28 - 3.31 (q, 2 H) 3.40 - 3.47 (m, 1 H)

3.98- 4.01 (dd, $J=13.9, 4.7$ Hz, 1 H) 5.44- 5.48 (q, $J=12.9, 6.3$ Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H) 7.19- 7.23 (m, 1 H) 7.27- 7.28 (m, 1 H) 8.19- 8.27 (m, 3 H) 8.34- 8.40 (m, 2 H) 9.19 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H), 13.50- 13.60 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物35%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.41 - 1.51 (m, 6 H) 2.33 (s, 1 H) 2.66 (m, 1 H) 2.69 (m, 1 H) 3.20-3.26 (m, 1 H) 3.28-3.31 (q, 2 H) 4.70- 4.72 (m, 1 H), 4.86- 4.90 (q, $J=14.2, 7.6$ Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 7.19- 7.23 (m, 1 H) 7.27- 7.28 (m, 1 H) 8.19- 8.27 (m, 3 H) 8.34- 8.40 (m, 2 H) 9.19 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H), 13.50- 13.60 (br s, 1 H)

化合物 (F59)

主要旋轉異構物70%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.40 - 1.47 (m, 3 H) 1.56 - 1.65 (m, 3 H) 1.68 - 1.78 (m, 1 H) 1.84 - 2.01 (m, 1 H) 3.24 - 3.31 (m, 2 H) 3.64 - 3.76 (m, 1 H) 4.09 - 4.22 (m, 2 H) 5.66 - 5.78 (m, 1 H) 5.90 (t, $J=3.03$ Hz, 1 H) 6.03 (br s, 1 H) 6.7 (br s, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 8.16 - 8.28 (m, 3 H) 8.29 - 8.43 (m, 2 H) 9.18 (s, 1 H) 13.42 - 13.69 (m, 1 H)

次要旋轉異構物30%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.40 - 1.47 (m, 3 H) 1.48 - 1.55 (m, 3 H) 1.84 - 2.01 (m, 2 H) 3.24 - 3.31 (m, 2 H) 4.09 - 4.22 (m, 2 H) 4.33 - 4.42 (m, 1 H) 5.21 (m, 1 H) 5.70 (br s, 1 H) 5.82 (t, $J=3.03$ Hz, 1 H) 6.68 (br s, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 8.16 - 8.28 (m, 3 H) 8.29 - 8.43 (m, 2 H) 9.18 (s, 1 H) 13.42 - 13.69 (m, 1 H)

化合物 (F60)

主要旋轉異構物65%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.39 - 1.45 (m, 3 H) 1.45 - 1.50 (d,

$J=6.6$ Hz, 3 H) 2.76 – 3.04 (m, 2 H) 3.25 - 3.29 (m, 2 H) 3.41 - 3.50 (m, 1 H) 4.03 (dd, $J=13.6$, 5.1 Hz, 1 H) 5.54 - 5.60 (m, 1 H) 7.03 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H) 7.19 - 7.28 (m, 2 H) 7.39 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 8.17 - 8.28 (m, 3 H) 8.32 - 8.40 (m, 2 H) 9.19 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 13.36 - 13.60 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物35%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.39 - 1.50 (m, 3 H) 1.54 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.91 (s, 1 H) 2.76- 3.04 (m, 2 H) 3.25 - 3.29 (m, 2 H) 4.70 - 4.78 (m, 1 H) 4.96 - 5.01 (m, 1 H) 6.80 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.19 - 7.28 (m, 2 H) 7.30 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 8.17 - 8.28 (m, 3 H) 8.32 - 8.40 (m, 2 H) 9.19 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 13.36 - 13.60 (br s, 1 H)

化合物 (F61)

主要旋轉異構物65%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.39 - 1.45 (m, 3 H) 1.49 - 1.55 (m, 3 H) 3.21 - 3.27 (m, 2 H) 3.62 - 3.72 (m, 1 H) 3.98 - 3.96 (m, 1 H) 4.00 (br d, $J=6.1$ Hz, 1 H) 4.09 - 4.15 (m, 1 H) 5.07 (d, $J=1.0$ Hz, 2 H) 5.66 - 5.71 (m, 1 H) 5.92 – 5.94 (m, 1 H) 6.04 (t, $J=3.0$ Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 7.20 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.24 (s, 1H), 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.71 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H) 13.05 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物35%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.39 - 1.45 (m, 3 H) 1.49 - 1.55 (m, 3 H) 3.21 - 3.27 (m, 2 H) 3.44 - 3.54 (m, 1 H) 4.00 (br d, $J=6.1$ Hz, 1 H) 4.09 - 4.15 (m, 1 H) 4.65 - 4.69 (m, 1 H) 5.07 (d, $J=1.0$ Hz, 2 H) 5.19 - 5.24 (m, 1 H) 5.71 - 5.74 (m, 1 H) 6.04 (t, $J=3.0$ Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 7.20 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.24 (s, 1H), 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.71 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H) 13.05 (br s, 1 H)

化合物 (F62)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.01 - 1.13 (m, 3 H) 1.13 - 1.45 (m, 3 H) 1.46 - 1.78 (m, 4 H) 1.84 (s, 3 H) 1.86 - 2.03 (m, 1 H) 2.87 (t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 3.60 - 3.72 (m, 1 H) 3.92 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 4.60 (d, $J=6.3$ Hz, 2 H) 4.99 (s, 2 H) 5.02 (d, $J=6.6$ Hz, 2 H) 6.99 - 7.18 (m, 2 H) 7.24 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.56 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H) 13.03 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.01 - 1.13 (m, 3 H) 1.13 - 1.45 (m, 3 H) 1.46 - 1.78 (m, 4 H) 1.84 (s, 3 H) 1.86 - 2.03 (m, 1 H) 3.02 - 3.15 (m, 1 H) 3.47 (br d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 4.31 - 4.42 (m, 1 H) 4.60 (d, $J=6.30$ Hz, 2 H) 4.99 (s, 2 H) 5.02 (d, $J=6.6$ Hz, 2 H) 6.99 - 7.18 (m, 2 H) 7.24 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.56 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H) 13.03 (br s, 1 H)

化合物 (F63)

主要旋轉異構物65%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.39 - 1.47 (m, 3 H) 1.49 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 2.73 - 3.06 (m, 2 H) 3.18 - 3.30 (m, 2 H) 3.46 (br t, $J=11.1$ Hz, 1 H) 3.96 - 4.09 (m, 1 H) 5.50 - 5.62 (m, 1 H) 7.03 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.25 - 7.29 (m, 1 H) 7.39 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 8.14 - 8.30 (m, 3 H) 8.30 - 8.42 (m, 2 H) 9.19 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 13.49 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物35%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.39 - 1.47 (m, 3 H) 1.54 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 2.73 - 3.06 (m, 2 H) 3.18 - 3.30 (m, 2 H) 3.96 - 4.09 (m, 1 H) 4.73 (br d, $J=11.6$ Hz, 1 H) 4.94 - 5.04 (m, 1 H) 6.80 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.25 - 7.29 (m, 1 H) 7.30 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 8.14 - 8.30 (m, 3 H) 8.30 - 8.42 (m,

2 H) 9.19 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 13.49 (br s, 1 H)

化合物 (F66)

主要旋轉異構物65%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.37 - 1.46 (m, 3 H) 1.49 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H) 2.73 - 3.04 (m, 2 H) 3.19 - 3.30 (m, 2 H) 3.40 - 3.51 (m, 1 H) 4.03 (br dd, $J=14.0, 4.9$ Hz, 1 H) 5.08 (s, 2 H) 5.50 - 5.62 (m, 1 H) 7.04 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 7.16 - 7.25 (m, 2 H) 7.34 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.40 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.64 - 7.79 (m, 1 H) 12.71 - 13.25 (m, 1 H)

次要旋轉異構物35%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.37 - 1.46 (m, 3 H) 1.54 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H) 2.73 - 3.04 (m, 2 H) 3.19 - 3.30 (m, 3 H) 4.73 (br dd, $J=12.5, 3.9$ Hz, 1 H) 4.94 - 5.02 (m, 1 H) 5.08 (s, 2 H) 6.81 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 7.16 - 7.25 (m, 2 H) 7.31 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 7.34 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.64 - 7.79 (m, 1 H) 12.71 - 13.25 (m, 1 H)

化合物 (F67)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.17 - 1.29 (m, 2 H) 1.48 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.60 - 1.67 (m, 3 H) 2.55 - 3.03 (m, 3 H) 3.16 - 3.24 (m, 1 H) 3.37 - 3.48 (m, 1 H) 4.03 (br dd, $J=14.2, 5.1$ Hz, 1 H) 5.08 (s, 2 H) 5.52 - 5.58 (m, 1 H) 7.02 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.12 - 7.21 (m, 2 H) 7.28 - 7.39 (m, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.73 (br t, $J=7.3$ Hz, 1 H) 12.93 - 13.06 (m, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.17 - 1.29 (m, 2 H) 1.53 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.60 - 1.67 (m, 3 H) 2.55 - 3.03 (m, 3 H) 3.16 - 3.24 (m, 1 H) 3.33 (br s, 1 H) 4.69 - 4.75 (m, 1 H) 4.99 (br d, $J=6.6$ Hz, 1 H) 5.08 (s, 2 H) 6.80 (d,

$J=5.1$ Hz, 1 H) 7.12 - 7.21 (m, 2 H) 7.28 - 7.39 (m, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.73 (br t, $J=7.3$ Hz, 1 H) 12.93 - 13.06 (m, 1 H)

化合物 (F68)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.17 - 1.29 (m, 2 H) 1.48 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.60 - 1.67 (m, 3 H) 2.55 - 3.03 (m, 3 H) 3.16 - 3.24 (m, 1 H) 3.37 - 3.48 (m, 1 H) 4.03 (br dd, $J=14.2, 5.1$ Hz, 1 H) 5.08 (s, 2 H) 5.52 - 5.58 (m, 1 H) 7.02 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.12 - 7.21 (m, 2 H) 7.28 - 7.39 (m, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.73 (br t, $J=7.3$ Hz, 1 H) 12.93 - 13.06 (m, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

1.17 - 1.29 (m, 2 H) 1.53 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.60 - 1.67 (m, 3 H) 2.55 - 3.03 (m, 3 H) 3.16 - 3.24 (m, 1 H) 3.33 (br s, 1 H) 4.69 - 4.75 (m, 1 H) 4.99 (br d, $J=6.6$ Hz, 1 H) 5.08 (s, 2 H) 6.80 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.12 - 7.21 (m, 2 H) 7.28 - 7.39 (m, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.73 (br t, $J=7.3$ Hz, 1 H) 12.93 - 13.06 (m, 1 H)

化合物 (M29)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.67 (br s, 1 H) 8.19 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H) 7.96 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H) 7.78 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 7.43 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.18 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 6.70 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 4.00 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.63 - 3.73 (m, 1 H) 3.04 - 3.21 (m, 2 H) 2.90 - 2.98 (m, 1 H) 2.40 - 2.47 (m, 1 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H) 1.21 - 1.87 (m, 7 H) 1.11 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 0.96 - 1.01 (m, 6 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.67 (br s, 1 H) 8.19 (t, $J=6.8$ Hz,

1 H) 7.96 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H) 7.78 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 7.43 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.19 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 6.70 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 4.39 - 4.50 (m, 1 H) 3.53 (br d, $J=15.4$ Hz, 1 H) 3.04 - 3.21 (m, 3 H) 2.40 - 2.47 (m, 1 H) 2.03 - 2.09 (m, 1 H) 1.21 - 1.87 (m, 7 H) 1.15 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 0.96 - 1.01 (m, 6 H)

化合物 (M30)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.60 (br s, 1 H) 9.23 (s, 1 H) 8.73 - 8.81 (m, 1 H) 8.44 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.85 (br d, $J=12.3$ Hz, 1 H) 7.61 - 7.78 (m, 3 H) 7.21 (d, 3.3 Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 4.06 (s, 3 H) 3.97 - 4.14 (m, 1 H) 3.68 - 3.76 (m, 1 H), 2.95 (br t, $J=12.5$ Hz, 1 H) 1.89 - 2.01 (m, 1 H) 1.22 - 1.86 (m, 7 H) 1.14 (br d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.60 (br s, 1 H) 9.23 (s, 1 H) 8.73 - 8.81 (m, 1 H) 8.44 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.85 (br d, $J=12.3$ Hz, 1 H) 7.61 - 7.78 (m, 3 H) 7.22 (d, 3.3 Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 4.42 - 4.52 (m, 1 H) 4.06 (s, 3 H) 3.56 (br d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 3.09 - 3.19 (m, 1 H) 2.03 - 2.12 (m, 1 H) 1.22 - 1.86 (m, 7 H) 1.18 (br d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

化合物 (M31)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 - 1.20 (m, 3 H) 1.22 - 1.37 (m, 3 H) 1.42 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H) 1.53 - 1.86 (m, 4 H) 1.87 - 2.12 (m, 1 H) 2.93 (t, $J=12.1$ Hz, 1 H) 3.22 - 3.28 (m, 2 H) 3.67 - 3.74 (m, 1 H) 3.97 - 4.04 (m, 1 H) 6.19 (d, $J=12.1$ Hz, 1 H) 7.07 - 7.13 (m, 3 H) 7.34 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.58 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H) 8.10 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H) 12.55 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09 - 1.20 (m, 3 H) 1.22 - 1.37 (m, 3 H) 1.42 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H) 1.53 - 1.86 (m, 4 H) 1.87 - 2.12 (m, 1 H) 3.07 - 3.18 (m, 1 H) 3.22 - 3.28 (m, 2 H) 3.50 - 3.58 (m, 1 H) 4.41 - 4.48 (m, 1 H) 6.19 (d, $J=12.1$ Hz, 1 H) 7.07 - 7.13 (m, 3 H) 7.34 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.58 (t, $J=6.8$ Hz, 1 H) 8.10 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H) 12.55 (br s, 1 H)

化合物 (M32)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.25 - 1.38 (m, 3 H) 1.42 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.55 - 1.83 (m, 4 H) 1.91 - 1.99 (m, 1 H) 2.85 - 3.00 (m, 1 H) 3.26 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.67 - 3.74 (m, 1 H) 3.98 (d, $J=1.0$ Hz, 3 H) 4.00 - 4.05 (m, 1 H) 6.67 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.13 (m, 1 H) 7.16 - 7.21 (m, 1 H) 7.73 - 7.80 (m, 2 H) 7.86 - 7.94 (m, 1 H) 12.58 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.25 - 1.38 (m, 3 H) 1.42 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.55 - 1.83 (m, 4 H) 2.02 - 2.08 (m, 1 H) 3.07 - 3.17 (m, 1 H) 3.26 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.51 - 3.57 (m, 1 H) 3.98 (d, $J=1.0$ Hz, 3 H) 4.42 - 4.46 (m, 1 H) 6.67 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.13 (m, 1 H) 7.16 - 7.21 (m, 1 H) 7.73 - 7.80 (m, 2 H) 7.86 - 7.94 (m, 1 H) 12.58 (br s, 1 H)

化合物 (M33)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.15 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.22 - 1.50 (m, 3 H) 1.59 - 1.66 (m, 4 H) 1.93 (, 3 H) 1.90 - 2.1 (m, 1 H) 2.95 (br t, $J=12.5$ Hz, 1 H) 3.66 - 3.78 (m, 1 H) 4.00 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 4.69 (d, $J=6.6$ Hz, 2 H) 5.10 (d, $J=6.3$ Hz, 2 H) 6.66 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.20 (dd, $J=3.2, 7.9$ Hz, 1 H) 7.39 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.64 (br d, $J=16.4$ Hz, 1 H) 7.89 (br

t, $J=7.1$ Hz, 1 H) 8.08 (br t, $J=6.9$ Hz, 1 H) 12.0-13.0 (m, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.17 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.22 - 1.50 (m, 3 H) 1.59 - 1.66 (m, 4 H) 1.90 - 2.1 (m, 1 H) 1.93 (s, 3 H) 3.11 - 3.18 (m, 1 H) 3.49 - 3.63 (m, 1 H) 4.39 - 4.50 (m, 1 H) 4.69 (d, $J=6.6$ Hz, 2 H) 5.10 (d, $J=6.3$ Hz, 2 H) 6.66 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.20 (dd, $J=3.2, 7.9$ Hz, 1 H) 7.39 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.64 (br d, $J=16.4$ Hz, 1 H) 7.89 (br t, $J=7.1$ Hz, 1 H) 8.08 (br t, $J=6.9$ Hz, 1 H) 12.0-13.0 (m, 1 H)

化合物 (M34)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) 1.20 - 1.33 (m, 2 H) 1.42 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.57 - 1.80 (m, 4 H) 1.85 - 2.09 (m, 1 H) 2.92 (t, $J=12.4$ Hz, 1 H) 3.06 - 3.19 (m, 1 H) 3.21 - 3.26 (m, 2 H) 3.65 - 3.81 (m, 1 H) 3.95 - 4.06 (m, 4 H) 6.72 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.04 - 7.11 (m, 2 H) 7.16 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 7.80 (d, $J=16.7$ Hz, 1 H) 8.16 (t, $J=8.6$ Hz, 1 H) 12.49 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.15 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) 1.20 - 1.33 (m, 2 H) 1.42 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.57 - 1.83 (m, 4 H) 1.85 - 2.09 (m, 2 H) 3.06 - 3.19 (m, 1 H) 3.21 - 3.26 (m, 2 H) 3.55 (m, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 4.40 - 4.50 (m, 1 H) 6.72 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.04 - 7.11 (m, 2 H) 7.16 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 7.80 (d, $J=16.7$ Hz, 1 H) 8.16 (t, $J=8.6$ Hz, 1 H) 12.49 (br s, 1 H)

化合物 (M35)

主要旋轉異構物53%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.26 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.36 - 1.51 (m, 4 H) 1.62 - 1.81 (m, 3 H) 1.96 (br d, $J=16.7$ Hz, 1 H) 2.20 - 2.44 (m, 3 H)

3.17 - 3.30 (m, 3 H) 3.49 - 3.56 (m, 1 H) 4.38 (br d, $J=14.2$ Hz, 1 H) 5.54 (br d, $J=18.3$ Hz, 1 H) 5.67 (br s, 1 H) 6.70 (d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 7.10 (d, $J=4.7$ Hz, 1 H) 7.15-7.21 (dd, $J=3.5$ Hz, 24.9 Hz, 1 H) 7.64 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 7.71 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.81 (d, $J=12.3$ Hz, 1 H) 8.20 (td, $J=7.9, 1.9$ Hz, 1 H) 12.57 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物47%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.28 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.36 - 1.51 (m, 4 H) 1.62 - 1.81 (m, 3 H) 2.12 (d, $J=16.4$ Hz, 1 H) 2.20 - 2.44 (m, 3 H) 2.89 - 2.97 (m, 1 H) 3.17 - 3.30 (m, 2 H) 3.63 (q, $J=6.5$ Hz, 1 H) 4.62 (q, $J=6.9$ Hz, 1 H) 5.54 (br d, $J=18.3$ Hz, 1 H) 5.67 (br s, 1 H) 6.70 (d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 7.10 (d, $J=4.7$ Hz, 1 H) 7.15-7.21 (dd, $J=3.5$ Hz, 24.9 Hz, 1 H) 7.64 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 7.71 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.81 (d, $J=12.3$ Hz, 1 H) 8.20 (td, $J=7.9, 1.9$ Hz, 1 H) 12.57 (br s, 1 H)

化合物 (M44)

主要旋轉異構物 (65%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.58 (br s, 1 H) 8.22 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.82 (dd, $J=12.3, 0.9$ Hz, 1 H) 7.71 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 1 H) 7.64 (d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.28 (m, 2 H) 6.71 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.64 - 6.68 (m, 1 H) 6.05 (t, $J=3.2$ Hz, 1 H) 5.94 (d, $J=3.2$ Hz, 1 H) 5.69 (q, $J=6.7$ Hz, 1 H) 4.07 - 4.18 (m, 1 H) 3.97 - 4.06 (m, 1 H) 3.62 - 3.74 (m, 1 H) 3.22 - 3.31 (m, 3 H) 1.50 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.40 - 1.47 (m, 3 H)

次要旋轉異構物 (35%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.58 (br s, 1 H) 8.22 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.82 (dd, $J=12.3, 0.9$ Hz, 1 H) 7.71 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 1 H) 7.64 (d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.28 (m, 2 H) 6.71 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.64 - 6.68 (m, 1 H) 5.99

(t, $J=3.2$ Hz, 1 H) 5.73 (br s, 1 H) 5.21 (q, $J=6.6$ Hz, 1 H) 4.64 - 4.71 (m, 1 H)
4.07 - 4.18 (m, 1 H) 3.93 (td, $J=12.1, 3.9$ Hz, 1 H) 3.45 - 3.54 (m, 1 H) 3.22 -
3.31 (m, 2 H) 1.54 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.40 - 1.47 (m, 3 H)

化合物 (M45)

主要旋轉異構物65%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.40 - 1.45 (m, 3 H) 1.49 - 1.55 (m,
3 H) 3.24 - 3.26 (m, 2 H) 3.64 - 3.72 (m, 1 H) 3.90 - 3.97 (m, 1 H) 3.98 - 4.01
(m, 1 H) 4.09 - 4.15 (m, 1 H) 5.68 - 5.74 (m, 1 H) 5.94 (br s, 1 H) 5.99 - 6.05
(m, 1 H) 6.67 (d, $J=8.6$ Hz, 1H) 6.72 (s, 1 H) 7.21 - 7.25 (m, 2 H) 7.43 (t, $J=$
7.8 Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.96 (br t, $J=7.1$ Hz, 1 H) 8.21 (br t, $J=$
7.6 Hz, 1 H) 12.6 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物35%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.40 - 1.45 (m, 3 H) 1.49 - 1.55 (m,
3 H) 3.24 - 3.27 (m, 2 H) 3.44 - 3.53 (m, 1 H) 3.90 - 3.97 (m, 1 H) 3.98 - 4.01
(m, 1 H) 4.09 - 4.15 (m, 1 H) 4.65 - 4.71 (m, 1 H) 5.22 (br d, $J=7.1$ Hz, 1 H)
5.94 (br s, 1 H) 6.67 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 7.21 - 7.25 (m, 2 H) 7.43
(t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.96 (br t, $J=7.1$ Hz, 1 H) 8.21
(br t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 12.6 (br s, 1 H)

化合物 (M46)

主要旋轉異構物65%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.27 - 1.37 (m, 4 H) 1.47 (d, $J=6.9$
Hz, 3 H) 2.74 - 3.00 (m, 3 H) 3.37 - 3.48 (m, 1 H) 3.94 (br dd, $J=13.6, 4.7$ Hz, 1
H) 5.55 (q, $J=6.5$ Hz, 1 H) 6.71 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.91 - 6.96 (m, 1 H) 7.03 (d,
 $J=5.4$ Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.39 (d, $J=5.0$ Hz, 1H) 7.44 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.80
(d, $J=16.08$ Hz, 1 H) 7.97 (br t, $J=7.1$ Hz, 1 H) 8.21 - 8.27 (m, 1 H) 12.68 (br s,

1 H)

次要旋轉異構物35%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.27 - 1.37 (m, 4 H) 1.51 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H) 2.74 - 3.00 (m, 3 H) 3.20-3.25 (m, 1H) 4.72 (br dd, $J=13.1, 5.2$ Hz, 1 H) 4.91 (q, $J=6.3$ Hz, 1 H) 6.71 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 6.80 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 6.91 - 6.96 (m, 1 H) 7.22 (m, 1 H) 7.30 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 7.44 (t, $J=7.57$ Hz, 1 H) 7.80 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 7.97 (br t, $J=7.1$ Hz, 1 H) 8.21 - 8.27 (m, 1 H) 12.68 (br s, 1 H)

化合物 (M47)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.95 - 1.02 (m, 2 H) 1.18 - 1.30 (m, 2 H) 1.47 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.65 (s, 3 H) 2.74 - 2.84 (m, 1 H) 2.85 - 3.03 (m, 1 H) 3.34 - 3.48 (m, 1 H) 4.02 (br dd, $J=13.1, 4.6$ Hz, 1 H) 5.52 - 5.59 (m, 1 H) 6.70 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.02 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.12 - 7.18 (m, 1 H) 7.23 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.45 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.80 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.96 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H) 8.23 (br t, $J=7.3$ Hz, 1 H) 12.60 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.95 - 1.02 (m, 2 H) 1.18 - 1.30 (m, 2 H) 1.53 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.64 (s, 3 H) 2.85 - 3.03 (m, 2 H) 3.14 - 3.25 (m, 1 H) 4.68 - 4.76 (m, 1 H) 4.99 (br d, $J=7.1$ Hz, 1 H) 6.70 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 6.80 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.12 - 7.18 (m, 1 H) 7.23 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.29 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.45 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.80 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.96 (t, $J=7.1$ Hz, 1 H) 8.23 (br t, $J=7.3$ Hz, 1 H) 12.60 (br s, 1 H)

化合物 (M48)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.39 - 1.47 (m, 3 H) 1.48 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 2.73 - 2.84 (m, 1 H) 2.84 - 3.07 (m, 1 H) 3.27 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.53 (m, 1 H) 4.02 (br dd, $J=13.9, 4.8$ Hz, 1 H) 5.57 (q, $J=6.6$ Hz, 1 H) 6.70 (d, $J=15.7$ Hz, 1 H) 7.03 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 2 H) 7.38 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.43 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.96 (t, $J=6.6$ Hz, 1 H) 8.21 (t, $J=6.6$ Hz, 1 H) 12.63 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.39 - 1.47 (m, 3 H) 1.53 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 2.84 - 3.07 (m, 2 H) 3.22 - 3.30 (m, 3 H) 4.70 - 4.77 (m, 1 H) 4.94 - 5.05 (m, 1 H) 6.70 (d, $J=15.7$ Hz, 1 H) 6.80 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 2 H) 7.30 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.43 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.96 (t, $J=6.6$ Hz, 1 H) 8.21 (t, $J=6.6$ Hz, 1 H) 12.63 (br s, 1 H)

化合物 (M49)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.39 - 1.47 (m, 3 H) 1.48 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 2.73 - 2.84 (m, 1 H) 2.84 - 3.07 (m, 1 H) 3.27 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.53 (m, 1 H) 4.02 (br dd, $J=13.9, 4.8$ Hz, 1 H) 5.57 (q, $J=6.6$ Hz, 1 H) 6.70 (d, $J=15.7$ Hz, 1 H) 7.03 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 2 H) 7.38 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.43 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.96 (t, $J=6.6$ Hz, 1 H) 8.21 (t, $J=6.6$ Hz, 1 H) 12.63 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.39 - 1.47 (m, 3 H) 1.53 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 2.84 - 3.07 (m, 2 H) 3.22 - 3.30 (m, 3 H) 4.70 - 4.77 (m, 1 H) 4.94 - 5.05 (m, 1 H) 6.70 (d, $J=15.7$ Hz, 1 H) 6.80 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 2 H) 7.30 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.43 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H) 7.96

(t, $J=6.6$ Hz, 1 H) 8.21 (t, $J=6.6$ Hz, 1 H) 12.63 (br s, 1 H)

化合物 (M51)

主要旋轉異構物70%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.43 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.48 - 1.66 (m, 4 H) 1.77 - 2.01 (m, 4 H) 2.08 - 2.33 (m, 2 H) 3.24-3.30 (m, 1H) 3.26 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.72 (br dd, $J=13.1, 5.5$ Hz, 1 H) 4.62 (br d, $J=6.3$ Hz, 1 H) 6.71 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 1 H) 7.22 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H) 7.43 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 7.97 (br t, $J=7.3$ Hz, 1 H) 8.22 (br t, $J=7.3$ Hz, 1 H) 12.68 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物30%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.37 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.43 (t, $J=7.41$ Hz, 3 H) 1.48 - 1.66 (m, 4 H) 1.77 - 2.01 (m, 4 H) 2.08 - 2.33 (m, 2 H) 3.02 - 3.09 (m, 1 H) 3.26 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.99 - 4.06 (m, 1 H) 4.47 (br dd, $J=13.1, 6.2$ Hz, 1 H) 6.71 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 1 H) 7.22 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H) 7.43 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 7.97 (br t, $J=7.3$ Hz, 1 H) 8.22 (br t, $J=7.3$ Hz, 1 H) 12.68 (br s, 1 H)

化合物 (O5)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.21 - 1.38 (m, 5 H) 1.43 - 1.56 (m, 5H) 1.92 - 2.02 (m, 1 H) 2.66 - 2.74 (m, 1 H) 2.85 - 3.05 (m, 2 H) 3.34 - 3.50 (m, 1 H) 3.76 - 3.84 (m, 1 H) 5.59 (q, $J=6.9$ Hz, 1 H) 6.85 - 6.92 (m, 1 H) 7.06 - 7.26 (m, 6 H) 7.32 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 8.09 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 12.27 - 12.48 (m, 1 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.21 - 1.38 (m, 5 H) 1.43 - 1.56 (m,

5H) 1.92 - 2.02 (m, 1 H) 2.42 - 2.44 (m, 1 H) 2.85 - 3.05 (m, 2 H) 3.22 - 3.25 (m, 1 H) 4.52 - 4.58 (m, 1 H) 4.96 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H) 6.85 - 6.92 (m, 1 H) 7.06 - 7.26 (m, 7 H) 8.09 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 12.27 - 12.48 (m, 1 H)

化合物 (O7)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.10 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.20 - 1.40 (m, 7 H) 1.42 - 1.56 (m, 3 H) 1.59 - 1.82 (m, 3 H) 1.89 - 1.98 (m, 2 H) 2.43 - 2.55 (m, 1 H) 2.87 - 2.97 (m, 2 H) 3.57 - 3.67 (m, 1 H) 3.98 (br d, $J=13.6$ Hz, 1 H) 6.82 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H) 7.06 (dd, $J=7.9, 3.5$ Hz, 1 H) 7.20 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1 H) 7.24 (dd, $J=12.9, 1.6$ Hz, 1 H) 8.08 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 12.41 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.14 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.20 - 1.40 (m, 7 H) 1.42 - 1.56 (m, 3 H) 1.59 - 1.82 (m, 3 H) 1.89-1.98 (m, 2 H) 1.98 - 2.08 (m, 1 H) 2.43 - 2.55 (m, 1 H) 2.87 - 2.97 (m, 1 H) 3.06 - 3.26 (m, 1 H) 3.43 - 3.51 (br d, $J=15.4$ Hz, 1 H) 4.42 (dt, $J=11.9, 6.2$ Hz, 1 H) 6.82 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H) 7.06 (dd, $J=7.9, 3.5$ Hz, 1 H) 7.20 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1 H) 7.24 (dd, $J=12.9, 1.6$ Hz, 1 H) 8.08 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 12.41 (br s, 1 H)

化合物 (O17)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.15 (t, $J=5.7$ Hz, 3 H) 1.17 - 1.85 (m, 9 H) 1.91 (s, 3 H) 1.92 - 2.11 (m, 2 H) 2.94 (br t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 3.10 - 3.29 (m, 1 H) 3.68 - 3.76 (m, 1 H) 3.99 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 4.43 (m, 1 H) 4.67 (d, $J=6.3$ Hz, 2 H) 5.09 (br d, $J=6.6$ Hz, 2 H) 7.09 (br dd, $J=7.4$ Hz, 3.5 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.19 (br d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.23 (br d, $J=12.6$ Hz, 1 H) 7.98 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 12.46 (s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.15 (t, $J=5.7$ Hz, 3 H) 1.17 - 1.85 (m, 9 H) 1.91 (s, 3 H) 1.92 - 2.11 (m, 2 H) 3.10 - 3.17 (m, 1 H) 3.54 (br d, $J=6.3$ Hz, 1 H) 3.99 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 4.43 (m, 1 H) 4.67 (br d, $J=6.3$ Hz, 2 H) 5.09 (br d, $J=6.6$ Hz, 2 H) 7.09 (br dd, $J=7.4$ Hz, 3.5 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.19 (br d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.23 (br d, $J=12.6$ Hz, 1 H) 7.98 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 12.46 (s, 1 H)

化合物 (O18)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.13 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.22 - 1.38 (m, 4 H) 1.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 1.52 - 1.85 (m, 5 H) 2.45 - 2.50 (m, 1 H) 2.90 - 2.09 (m, 1 H) 2.93 (br t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 3.20 - 3.30 (dd, $J=14.5, 7.3$ Hz, 1 H) 3.36 - 3.46 (m, 1 H) 3.61 - 3.67 (m, 1 H) 3.67 - 3.74 (m, 1 H) 4.00 (br d, $J=13.6$ Hz, 1 H) 7.09 - 7.15 (m, 2 H) 7.40 (br d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.48 (br d, $J=12.6$ Hz, 1 H) 8.14 (t, $J=8.2$ Hz, 1 H) 13.37 (s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.15 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.22 - 1.38 (m, 4 H) 1.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 1.52 - 1.85 (m, 5 H) 2.45 - 2.50 (m, 1 H) 2.90 - 2.09 (m, 1 H) 3.10 - 3.19 (m, 1 H) 3.20 - 3.30 (dd, $J=14.5, 7.3$ Hz, 1 H) 3.36 - 3.46 (m, 1 H) 3.49 - 3.57 (m, 1 H) 3.61 - 3.67 (m, 1 H) 4.41 - 4.47 (m, 1 H) 7.09 - 7.15 (m, 2 H) 7.40 (br d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.48 (br d, $J=12.6$ Hz, 1 H) 8.14 (t, $J=8.2$ Hz, 1 H) 13.30 - 13.43 (m, 1 H)

化合物 (O19)

主要旋轉異構物67%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.39 - 1.56 (m, 8 H) 1.91 - 2.03 (m,

1 H) 3.22 - 3.31 (m, 2 H) 3.62 - 3.72 (m, 1 H) 3.90 - 4.04 (m, 2 H) 4.07 - 4.17 (m, 1 H) 4.65 - 4.71 (m, 1 H) 5.66 - 5.74 (m, 1 H) 5.95 (m, 1H), 6.05 (t, $J=3.0$ Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.15 (d, $J=3.5$ Hz, 1H) 7.19 - 7.27 (m, 3 H) 8.08 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 12.44 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物33%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.39 - 1.56 (m, 8 H) 1.91 - 2.03 (m, 1 H) 3.22 - 3.31 (m, 2 H) 3.42 - 3.52 (m, 1 H) 3.90 - 4.04 (m, 2 H) 4.07 - 4.17 (m, 1 H) 4.70 (m, 1H), 5.18 - 5.23 (m, 1 H) 5.73 (m, 1 H), 5.99 (t, $J=3.0$ Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.15 (d, $J=3.5$ Hz, 1H) 7.19 - 7.27 (m, 3 H) 8.08 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 12.44 (br s, 1 H)

化合物 (O20)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.21 - 1.39 (m, 5 H) 1.42 - 1.53 (m, 5 H) 1.91 - 1.99 (m, 1 H) 2.70 - 2.80 (m, 1 H) 2.83 - 3.01 (m, 2 H) 3.36 - 3.45 (m, 1 H) 3.92 (br dd, $J=13.4, 4.8$ Hz, 1 H) 5.54 (q, $J=7.1$ Hz, 1 H) 6.87 - 6.90 (m, 1 H) 7.02 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.08 - 7.12 (m, 1 H) 7.18 - 7.27 (m, 2 H) 7.38 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 8.09 (td, $J=8.1, 2.5$ Hz, 1 H) 12.40 (s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.21 - 1.39 (m, 5 H) 1.42 - 1.53 (m, 5 H) 1.91 - 1.99 (m, 1 H) 2.83 - 3.01 (m, 3 H) 3.17 - 3.29 (m, 1 H) 4.68 - 4.73 (m, 1 H) 4.90 (q, $J=7.1$ Hz, 1 H) 6.79 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 6.87 - 6.90 (m, 1 H) 7.08 - 7.12 (m, 1 H) 7.18 - 7.27 (m, 2 H) 7.29 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 8.09 (td, $J=8.1, 2.5$ Hz, 1 H) 12.40 (s, 1 H)

化合物 (O21)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.93 - 1.01 (m, 2 H) 1.15 - 1.30 (m, 3 H) 1.43 - 1.55 (m, 5 H) 1.60 - 1.66 (m, 3 H) 1.93 - 2.01 (m, 1 H) 2.71 - 2.82 (m, 1 H) 2.84 - 3.02 (m, 1 H) 3.34 - 3.46 (m, 1 H) 3.96 - 4.04 (m, 1 H) 5.51 - 5.58 (m, 1 H) 7.02 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.15 (m, 2 H) 7.20 - 7.27 (m, 2 H) 7.38 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 8.08 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 12.41 (s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.93 - 1.01 (m, 2 H) 1.15 - 1.30 (m, 2 H) 1.43 - 1.55 (m, 6 H) 1.60 - 1.66 (m, 3 H) 1.93 - 2.01 (m, 1 H) 2.84 - 3.02 (m, 2 H) 3.19 - 3.30 (m, 1 H) 4.68 - 4.74 (m, 1 H) 4.94 - 5.01 (m, 1 H) 6.79 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.10 - 7.15 (m, 2 H) 7.20 - 7.27 (m, 2 H) 7.29 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 8.08 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 12.41 (s, 1 H)

化合物 (O22)

主要旋轉異構物62%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38 - 1.54 (m, 9 H) 1.93 - 1.98 (m, 1 H) 2.74 - 2.82 (m, 1 H) 2.84 - 3.03 (m, 1 H) 3.20 - 3.30 (m, 2 H) 3.38 - 3.49 (m, 1 H) 4.01 (dd, $J=14.4, 5.3$ Hz, 1 H) 5.53 - 5.59 (m, 1 H) 7.03 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.12 - 7.30 (m, 4 H) 7.39 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 8.07 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 12.30 - 12.50 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物38%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.38 - 1.54 (m, 9 H) 1.93 - 1.98 (m, 1 H) 2.84 - 3.03 (m, 2 H) 3.20 - 3.30 (m, 3 H) 4.69 - 4.76 (m, 1 H) 4.97 (q, $J=6.6$ Hz, 1 H) 6.79 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.12 - 7.30 (m, 4 H) 7.29 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 8.07 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 12.30 - 12.50 (br s, 1 H)

化合物 (O23)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.14 (d, 6.3 Hz, 3 H) 1.22 - 1.38 (m, 3 H) 1.43 - 1.52 (m, 2 H) 1.56 - 1.82 (m, 5 H) 1.89 - 2.10 (m, 2 H) 2.94 (br t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 3.10 - 3.24 (m, 4 H) 3.65 - 3.72 (m, 1 H) 4.00 (br d, $J=12.9$ Hz, 1 H) 4.10 (quin, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.12 (dd, $J=8.2, 3.2$ Hz, 1 H) 7.19 - 7.25 (m, 2 H) 7.28 (s, 1H), 8.09 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 12.43 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.17 (d, 6.3 Hz, 3 H) 1.22 - 1.38 (m, 3 H) 1.43 - 1.52 (m, 3 H) 1.56 - 1.82 (m, 4 H) 1.89 - 2.00 (m, 2 H) 3.10 - 3.24 (m, 5 H) 3.52 (br d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 4.10 (quin, $J=8.8$ Hz, 1 H) 4.45 (dt, $J=11.7, 5.8$ Hz, 1 H) 7.12 (dd, $J=8.2, 3.2$ Hz, 1 H) 7.19 - 7.25 (m, 2 H) 7.28 (s, 1H), 8.09 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 12.43 (br s, 1 H)

化合物 (O24)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.87 (s, 3 H) 1.09 - 1.17 (m, 3 H) 1.32 (s, 3 H) 1.26 - 1.36 (m, 2 H) 1.38 - 1.51 (m, 1 H) 1.41 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H) 1.53 - 1.86 (m, 4 H) 1.93 (br d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 1.96 - 2.12 (m, 1 H) 2.38 (br d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 2.92 (br t, $J=12.9$ Hz, 1 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H) 3.63 - 3.76 (m, 1 H) 3.92 - 4.06 (m, 1 H) 7.04 - 7.11 (m, 2 H) 7.12 - 7.21 (m, 2 H) 8.04 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) CO_2H (不可見)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.87 (s, 3 H) 1.09 - 1.17 (m, 3 H) 1.32 (s, 3 H) 1.26 - 1.36 (m, 2 H) 1.38 - 1.51 (m, 1 H) 1.41 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H) 1.53 - 1.86 (m, 4 H) 1.93 (br d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 1.96 - 2.12 (m, 1 H) 2.38 (br d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 3.04 - 3.17 (m, 1 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H) 3.49 - 3.59 (m, 1 H) 3.35 - 4.52 (m, 1 H) 7.04 - 7.11 (m, 2 H) 7.12 - 7.21 (m, 2 H) 8.04 (t, $J=7.8$ Hz,

1 H) CO₂H (不可見)

化合物 (W2)

主要非對應異構物 (60%)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.14 (d, J=6.3 Hz, 3 H) 1.22 - 1.39 (m, 3 H) 1.44 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.55 - 1.85 (m, 4 H) 1.91 - 2.10 (m, 1 H) 2.94 (t, J=12.6 Hz, 1 H) 3.27 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.67 - 3.75 (m, 1 H) 4.00 (br d, J=13.2 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.00 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1 H) 8.06 (dd, J=12.3, 1.6 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.32 (t, J=8.45 Hz, 1 H) 9.20 (s, 1 H) 12.69 - 12.87 (m, 1 H)

次要非對應異構物 (40%)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17 (dd, J=6.3 Hz, 3 H) 1.22 - 1.39 (m, 3 H) 1.44 (t, J=7.4 Hz, 3 H) 1.55 - 1.85 (m, 4 H) 1.91 - 2.10 (m, 1 H) 3.13-3.17 (m, 1 H) 3.27 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.55 (br d, J=15.1 Hz, 1 H) 4.45 (m, 1 H) 7.13 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.00 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1 H) 8.06 (dd, J=12.3, 1.6 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.32 (t, J=8.4 Hz, 1 H) 9.20 (s, 1 H) 12.69 - 12.87 (m, 1 H)

化合物 (W13) :

主要旋轉異構物 (60%)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.79 (br s, 1 H) 9.20 (s, 1 H) 8.29 (t, J=8.4 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.05 (dd, J=12.3, 2.2 Hz, 1 H) 7.99 (dd, J=8.7, 2.0 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=3.5 Hz, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 4.00 (br d, J=13.2 Hz, 1 H) 3.63 - 3.76 (m, 1 H) 3.06 - 3.23 (m, 2 H) 2.93 (t, J=12.5 Hz, 1 H) 2.41 - 2.48 (m, 1 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H) 1.22 - 1.85 (m, 7 H) 1.12 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 0.97 - 1.03 (m, 6 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.79 (br s, 1 H) 9.20 (s, 1 H) 8.29 (t, $J=8.4$ Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.05 (dd, $J=12.3, 2.2$ Hz, 1 H) 7.99 (dd, $J=8.7, 2.0$ Hz, 1 H) 7.18 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 4.37- 4.50 (m, 1 H) 3.53 (br d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 3.06 - 3.23 (m, 3 H) 2.41 - 2.48 (m, 1 H) 2.02 - 2.12 (m, 1 H) 1.22 - 1.85 (m, 7 H) 1.15 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 0.97 - 1.03 (m, 6 H)

化合物 (W14)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.58 (br s, 1 H) 7.96 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 6.91 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.55 (br d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.47 (br d, $J=14.5$ Hz, 1 H) 3.99 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.60 - 3.73 (m, 1 H) 3.36 - 3.57 (m, 3 H) 3.24 (quin, $J=7.0$ Hz, 1 H) 3.02 - 3.17 (m, 2 H) 2.92 (br t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 2.39 - 2.47 (m, 1 H) 2.13 - 2.30 (m, 2 H) 1.89 - 1.97 (m, 1 H) 1.22 - 1.85 (m, 8 H) 1.11 (br d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 0.94 - 1.04 (m, 6 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.58 (br s, 1 H) 7.96 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 6.92 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H) 6.55 (br d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.47 (br d, $J=14.5$ Hz, 1 H) 4.39 - 4.49 (m, 1 H) 3.36 - 3.57 (m, 4 H) 3.24 (quin, $J=7.0$ Hz, 1 H) 3.02 - 3.17 (m, 3 H) 2.39 - 2.47 (m, 1 H) 2.13 - 2.30 (m, 2 H) 2.01 - 2.08 (m, 1 H) 1.22 - 1.85 (m, 8 H) 1.15 (br d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 0.94 - 1.04 (m, 6H)

化合物 (W15)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.96 (br t, $J=8.5$ Hz, 1 H) 6.85 - 7.03 (m, 3 H) 6.51 (br d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 6.43 (br d, $J=14.2$ Hz, 1 H) 4.00 (br d, $J=12.6$ Hz, 1 H) 3.70 - 3.80 (m, 1 H) 3.27 - 3.43 (m, 3 H) 3.08 - 3.19 (m, 2 H) 2.92 (br t, $J=12.5$ Hz, 1 H) 1.89 - 2.26 (m, 9 H) 1.19 - 1.87 (m, 7 H) 1.06 - 1.18

(m, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.96 (br t, $J=8.5$ Hz, 1 H) 6.85 - 7.03 (m, 3 H) 6.51 (br d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 6.43 (br d, $J=14.2$ Hz, 1 H) 4.39 - 4.51 (m, 1 H) 3.60 (br d, $J=14.5$ Hz, 1 H) 3.27 - 3.43 (m, 4 H) 3.08 - 3.19 (m, 2 H) 1.89 - 2.26 (m, 9 H) 1.19 - 1.87 (m, 7 H) 1.06 - 1.18 (m, 3 H)

化合物 (W16)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.52 (br s, 1 H) 7.88 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 6.90 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.58 (dd, $J=8.7, 1.7$ Hz, 1 H) 6.44 (dd, $J=14.2, 1.6$ Hz, 1 H) 3.98 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.66 - 3.77 (m, 1 H) 3.21 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H) 2.92 (br t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 1.53 - 1.86 (m, 4 H) 1.46 - 1.52 (m, 2 H) 1.40 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.21 - 1.35 (m, 3 H) 1.12 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.04 - 1.09 (m, 2 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.52 (br s, 1 H) 7.88 (t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 6.91 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.58 (dd, $J=8.7, 1.7$ Hz, 1 H) 6.44 (dd, $J=14.2, 1.6$ Hz, 1 H) 4.37 - 4.48 (m, 1 H) 3.54 (br d, $J=15.4$ Hz, 1 H) 3.21 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.07 - 3.15 (m, 1 H) 2.01 - 2.11 (m, 1 H) 1.53 - 1.86 (m, 4 H) 1.46 - 1.52 (m, 2 H) 1.40 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.21 - 1.35 (m, 3 H) 1.14 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.04 - 1.09 (m, 2 H)

化合物 (W17)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.64 (br s, 1 H) 7.97 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 6.91 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.51 (dd, $J=8.8, 1.9$ Hz, 1 H) 6.44 (br

d, $J=14.8$ Hz, 1 H) 3.99 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.64 - 3.77 (m, 2 H) 3.36 - 3.46 (m, 2 H) 3.15 - 3.28 (m, 3 H) 2.92 (br t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 2.37 - 2.43 (m, 1 H) 1.86 - 2.11 (m, 2 H) 1.53 - 1.85 (m, 4 H) 1.41 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.21 - 1.31 (m, 3 H) 1.12 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.64 (br s, 1 H) 7.97 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 6.92 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.51 (dd, $J=8.8, 1.9$ Hz, 1 H) 6.44 (br d, $J=14.8$ Hz, 1 H) 4.38 - 4.49 (m, 1 H) 3.64 - 3.77 (m, 1 H) 3.54 (br d, $J=15.4$ Hz, 1 H) 3.36 - 3.46 (m, 2 H) 3.15 - 3.28 (m, 3 H) 3.04 - 3.15 (m, 1 H) 2.37 - 2.43 (m, 1 H) 1.86 - 2.11 (m, 2 H) 1.53 - 1.85 (m, 4 H) 1.41 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.21 - 1.31 (m, 3 H) 1.14 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

化合物 (W18)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.63 - 13.30 (m, 1 H) 7.95 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 6.89 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.50 (dd, $J=8.8, 1.9$ Hz, 1 H) 6.42 (br d, $J=14.5$ Hz, 1 H) 3.97 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.55 - 3.73 (m, 4 H) 3.34 - 3.42 (m, 4 H) 3.20 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.90 (br t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 2.22 - 2.31 (m, 1 H) 1.87 - 2.07 (m, 2 H) 1.49 - 1.83 (m, 4 H) 1.39 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.16 - 1.37 (m, 3 H) 1.10 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.63 - 13.30 (m, 1 H) 7.95 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 6.91 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.50 (dd, $J=8.8, 1.9$ Hz, 1 H) 6.42 (br d, $J=14.5$ Hz, 1 H) 4.31 - 4.49 (m, 1 H) 3.55 - 3.73 (m, 3 H) 3.52 (br d, $J=15.4$ Hz, 1 H) 3.34 - 3.42 (m, 4 H) 3.20 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 3.05 - 3.15 (m, 1 H) 2.22 - 2.31 (m, 1 H) 1.87 - 2.07 (m, 2 H) 1.49 - 1.83 (m, 4 H) 1.39 (t, $J=7.4$

Hz, 3 H) 1.16 - 1.37 (m, 3 H) 1.12 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

化合物 (W19)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.87 (br t, $J=9.0$ Hz, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 6.84 - 6.91 (m, 1 H) 6.51 (br d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 6.37 (br d, $J=15.4$ Hz, 1 H) 3.98 (br d, $J=12.9$ Hz, 1 H) 3.66 - 3.75 (m, 1 H) 3.57 (s, 2 H) 3.17 - 3.28 (m, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 2.91 (br t, $J=12.3$ Hz, 1 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H) 1.54 - 1.83 (m, 4 H) 1.40 (br t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.20 - 1.35 (m, 3 H) 1.13 (br d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.87 (br t, $J=9.0$ Hz, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 6.84 - 6.91 (m, 1 H) 6.51 (br d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 6.37 (br d, $J=15.4$ Hz, 1 H) 4.34 - 4.49 (m, 1 H) 3.57 (s, 2 H) 3.47 - 3.56 (m, 1 H) 3.06 - 3.28 (m, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 2.01 - 2.09 (m, 1 H) 1.54 - 1.83 (m, 4 H) 1.40 (br t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.20 - 1.35 (m, 3 H) 1.14 (br d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

化合物 (W20)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.73 (br s, 1 H) 8.74 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H) 8.21 (br t, $J=8.4$ Hz, 1 H) 7.96 (dd, $J=8.8, 1.9$ Hz, 1 H) 7.49 (br d, $J=12.6$ Hz, 1 H) 7.38 (br d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.09 - 7.18 (m, 2 H) 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 4.00 (br d, $J=13.9$ Hz, 1 H) 3.66 - 3.77 (m, 1 H) 3.54 (s, 3 H) 3.26 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H) 2.94 (br t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 1.89 - 2.02 (m, 1 H) 1.53 - 1.88 (m, 4 H) 1.43 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.22 - 1.38 (m, 3 H) 1.12 - 1.20 (m, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.73 (br s, 1 H) 8.74 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H) 8.21 (br t, $J=8.4$ Hz, 1 H) 7.96 (dd, $J=8.8, 1.9$ Hz, 1 H) 7.49 (br d, $J=12.6$

Hz, 1 H) 7.38 (br d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.09 - 7.18 (m, 2 H) 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H)
4.41 - 4.50 (m, 1 H) 3.55 - 3.59 (m, 1 H) 3.54 (s, 3 H) 3.26 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H)
3.10 - 3.19 (m, 1 H) 2.02 - 2.11 (m, 1 H) 1.53 - 1.88 (m, 4 H) 1.43 (t, $J=7.4$ Hz,
3 H) 1.22 - 1.38 (m, 3 H) 1.12 - 1.20 (m, 3 H)

化合物 (W21)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.69 (br s, 1 H) 7.97 (br t, $J=8.5$ Hz,
1 H) 6.97 (s, 1 H) 6.91 (br d, $J=3.2$ Hz, 1 H) 6.79 (br d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.69 (br
d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 6.54 (s, 1 H) 3.92 (br d, $J=13.6$ Hz, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.71
(s, 3 H) 3.58 - 3.67 (m, 1 H) 3.16 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H) 2.86 (br t, $J=12.6$ Hz, 1 H)
1.82 - 1.92 (m, 1 H) 1.47 - 1.81 (m, 4 H) 1.34 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.11 - 1.29 (m,
3 H) 1.06 (br d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.69 (br s, 1 H) 7.97 (br t, $J=8.5$ Hz,
1 H) 6.98 (s, 1 H) 6.92 (br d, $J=3.2$ Hz, 1 H) 6.79 (br d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.69 (br
d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 6.54 (s, 1 H) 4.32 - 4.43 (m, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H)
3.43 - 3.51 (m, 1 H) 3.16 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H) 3.00 - 3.10 (m, 1 H) 1.93 - 2.05 (m,
1 H) 1.47 - 1.81 (m, 4 H) 1.34 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.11 - 1.29 (m, 3 H) 1.08 (br d,
 $J=6.6$ Hz, 3 H)

化合物 (W22)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.05 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.04 - 7.08 (m,
1 H) 6.85 (s, 1 H) 6.63 (dd, $J=8.7, 2.4$ Hz, 1 H) 6.51 (dd, $J=14.5, 2.2$ Hz, 1 H)
4.45 (quin, $J=8.0$ Hz, 1 H) 4.23 (br d, $J=13.9$ Hz, 1 H) 3.96 - 4.11 (m, 1 H) 3.28
(q, $J=7.5$ Hz, 2 H) 3.01 - 3.14 (m, 1 H) 2.93 (s, 3 H) 2.80 - 2.91 (m, 1 H) 2.61

- 2.73 (m, 2 H) 2.45 - 2.58 (m, 2 H) 1.97 - 2.06 (m, 1 H) 1.64 - 1.96 (m, 4 H)
1.49 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.32 - 1.45 (m, 3 H) 1.22 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.05 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.04 - 7.08 (m, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 6.63 (dd, $J=8.7, 2.4$ Hz, 1 H) 6.51 (dd, $J=14.5, 2.2$ Hz, 1 H) 4.62 - 4.71 (m, 1 H) 4.45 (quin, $J=8.0$ Hz, 1 H) 3.89 (br d, $J=14.8$ Hz, 1 H) 3.28 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H) 3.01 - 3.14 (m, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 2.61 - 2.73 (m, 2 H) 2.45 - 2.58 (m, 2 H) 2.08 - 2.17 (m, 1 H) 1.64 - 1.96 (m, 4 H) 1.49 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.32 - 1.45 (m, 3 H) 1.24 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

化合物 (W23)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.28 (br s, 1 H) 7.96 (t, $J=9.0$ Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 6.93 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.75 (dd, $J=9.0, 2.0$ Hz, 1 H) 6.68 (br d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 4.21 (quin, $J=8.4$ Hz, 1 H) 3.99 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.66 - 3.75 (m, 1 H) 3.22 (q, $J=7.4$ Hz, 2 H) 2.85 - 2.96 (m, 4 H) 2.71 - 2.81 (m, 1 H) 2.51 - 2.56 (m, 2 H, partially obscured by solvent peak) 2.22 - 2.33 (m, 2 H) 1.88 - 1.98 (m, 1 H) 1.52 - 1.86 (m, 4 H) 1.41 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.20 - 1.37 (m, 3 H) 1.12 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.28 (br s, 1 H) 7.96 (t, $J=9.0$ Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 6.92 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.75 (dd, $J=9.0, 2.0$ Hz, 1 H) 6.68 (br d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 4.32 - 4.43 (m, 1 H) 4.21 (quin, $J=8.4$ Hz, 1 H) 3.53 (br d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 3.22 (q, $J=7.4$ Hz, 2 H) 3.05 - 3.16 (m, 1 H) 2.89 (s, 3 H) 2.71 - 2.81 (m, 1 H) 2.51 - 2.56 (m, 2 H, partially obscured by solvent peak) 2.22 - 2.33 (m, 2 H) 1.98 - 2.11 (m, 1 H) 1.52 - 1.86 (m, 4 H) 1.41 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H)

1.20 - 1.37 (m, 3 H) 1.14 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

化合物 (W24)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.71 (br s, 2 H) 9.15 (s, 1 H) 8.25 (t, $J=8.5$ Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 7.84 - 8.04 (m, 2 H) 6.41 (br s, 1 H) 5.13 - 5.42 (m, 1 H) 3.92 (br d, $J=12.9$ Hz, 1 H) 3.76 - 3.85 (m, 1 H) 2.71 - 3.11 (m, 1 H) 1.90 - 2.05 (m, 1 H) 1.34 - 1.84 (m, 4 H) 1.17 - 1.32 (m, 3 H) 1.08 (br d, $J=5.7$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.71 (br s, 2 H) 9.15 (s, 1 H) 8.25 (t, $J=8.5$ Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 7.84 - 8.04 (m, 2 H) 6.41 (br s, 1 H) 5.13 - 5.42 (m, 1 H) 4.28 - 4.59 (m, 1 H) 3.57 - 3.70 (m, 1 H) 2.71 - 3.11 (m, 1 H) 1.90 - 2.05 (m, 1 H) 1.34 - 1.84 (m, 4 H) 1.17 - 1.32 (m, 3 H) 1.08 (br d, $J=5.7$ Hz, 3 H)

化合物 (W25)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.21 - 1.38 (m, 3 H) 1.43 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.57 (br s, 1 H) 1.60 - 1.83 (m, 3 H) 1.93 - 1.99 (m, 1 H) 2.44 - 2.47 (s, 3 H) 2.93 (br t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 3.22 - 3.31 (m, 2 H) 3.66 - 3.74 (m, 1 H) 3.99 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 7.11 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.16 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 7.98 - 8.01 (d, $J=12.6$ Hz, 1 H) 8.27 (t, $J=8.4$ Hz, 1 H) 9.08 (s, 1 H) 12.60 (m, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H) 1.21 - 1.38 (m, 3 H) 1.43 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.57 (br s, 1 H) 1.60 - 1.83 (m, 3 H) 2.06 (m, 1

H) 2.44 - 2.47 (s, 3 H) 3.09 - 3.18 (m, 1 H) 3.22 - 3.31 (m, 2 H) 3.54 (br d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 4.44 (dt, $J=12.0, 6.0$ Hz, 1 H) 7.11 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.16 (dd, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 7.98 - 8.01 (d, $J=12.6$ Hz, 1H) 8.27 (t, $J=8.4$ Hz, 1 H) 9.08 (s, 1 H) 12.60 (m, 1 H)

化合物 (W33)

主要旋轉異構物63%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.21 - 1.41 (m, 4 H) 1.53 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 2.70-2.75 (m, 1 H) 2.86 - 3.06 (m, 2 H) 3.45 - 3.51 (m, 1 H) 3.73 - 3.91 (m, 1 H) 5.60 (q, $J=6.6$ Hz, 1 H) 6.90 - 6.96 (m, 1 H) 7.08 - 7.34 (m, 5 H) 7.99 - 8.10 (m, 2 H) 8.17 (s, 1 H) 8.35 (br t, $J=8.5$ Hz, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 12.79 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物37%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.21 - 1.41 (m, 4 H) 1.56 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) 2.70-2.75 (m, 1 H) 2.86 - 3.06 (m, 2 H) 3.45 - 3.51 (m, 1 H) 4.55-4.58 (m, 1H) 4.97 (q, $J=6.9$ Hz, 1 H) 6.90 - 6.96 (m, 1 H) 7.08 - 7.34 (m, 5 H) 7.99 - 8.10 (m, 2 H) 8.17 (s, 1 H) 8.35 (br t, $J=8.5$ Hz, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 12.79 (br s, 1 H)

化合物 (W35)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.20 - 1.38 (m, 3 H) 1.43 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H) 1.52 - 1.87 (m, 4 H) 1.92 - 2.13 (m, 1 H) 2.93 (t, $J=12.1$ Hz, 1 H) 3.21 - 3.30 (m, 2 H) 3.64 - 3.78 (m, 1 H) 3.95 - 4.05 (m, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.17 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.94 (dd, $J=8.6, 2.0$ Hz, 1 H) 8.03 (dd, $J=12.4, 2.3$ Hz, 1 H) 8.31 (t, $J=8.34$ Hz, 1 H) 9.27 (s, 1 H) 13.08 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.15 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.20 - 1.38 (m, 3 H) 1.43 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H) 1.52 - 1.87 (m, 4 H) 1.92 - 2.13 (m, 1 H) 3.08 - 3.16 (m, 1 H) 3.21 - 3.30 (m, 2 H) 3.49 - 3.60 (m, 1 H) 4.39 - 4.53 (m, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.19 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.94 (dd, $J=8.6, 2.0$ Hz, 1 H) 8.03 (dd, $J=12.4, 2.3$ Hz, 1 H) 8.31 (t, $J=8.3$ Hz, 1 H) 9.27 (s, 1 H) 13.08 (br s, 1 H)

化合物 (W36)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.07 - 1.11 (m, 3 H) 1.13 - 1.43 (m, 3 H) 1.46 - 1.78 (m, 4 H) 1.87 (s, 3 H) 1.89 - 2.03 (m, 1 H) 2.88 (br t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 3.60 - 3.76 (m, 1 H) 3.93 (br d, $J=14.2$ Hz, 1 H) 4.63 (br d, $J=6.3$ Hz, 2 H) 5.04 (d, $J=6.6$ Hz, 2 H) 7.09 (s, 1 H) 7.13 (dd, $J=7.9, 3.2$ Hz, 1 H) 7.90 (dd, $J=8.7, 1.7$ Hz, 1 H) 7.94 - 8.00 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.16 (t, $J=8.2$ Hz, 1 H) 9.12 (s, 1 H) 12.72 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.07 - 1.11 (m, 3 H) 1.13 - 1.43 (m, 3 H) 1.46 - 1.78 (m, 4 H) 1.87 (s, 3 H) 1.89 - 2.03 (m, 1 H) 3.02 - 3.15 (m, 1 H) 3.47 (br d, $J=16.1$ Hz, 1 H) 4.32 - 4.41 (m, 1 H) 4.63 (br d, $J=6.3$ Hz, 2 H) 5.04 (d, $J=6.6$ Hz, 2 H) 7.09 (s, 1 H) 7.13 (dd, $J=7.9, 3.2$ Hz, 1 H) 7.90 (dd, $J=8.7, 1.7$ Hz, 1 H) 7.94 - 8.00 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.16 (t, $J=8.2$ Hz, 1 H) 9.12 (s, 1 H) 12.72 (br s, 1 H)

化合物 (W37)

主要旋轉異構物65%

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.25 - 1.35 (m, 5H) 1.46 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 2.14 - 2.33 (m, 2 H) 2.75 (br d, $J=15.5$ Hz, 1 H) 2.81 - 3.00 (m, 2 H) 3.17 - 3.29 (m, 1 H) 3.36 - 3.57 (m, 4 H) 3.93 (br dd, $J=13.9, 5.0$ Hz, 1 H) 5.53 (q,

$J=6.7$ Hz, 1 H) 6.48 (br d, $J=14.8$ Hz, 1 H) 6.55 (br d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.77 - 6.83 (m, 1 H) 6.91 - 6.98 (m, 1 H) 7.02 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 7.39 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 8.01 (t, $J=8.3$ Hz, 1 H) 12.50 - 12.72 (m, 1 H)

次要旋轉異構物35%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.25 - 1.35 (m, 5H) 1.51 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 2.14 - 2.33 (m, 2 H) 2.81 - 3.00 (m, 2 H) 3.17 - 3.29 (m, 2 H) 3.36 - 3.57 (m, 4H) 4.71 (br dd, $J=12.6, 4.7$ Hz, 1 H) 4.90 (br d, $J=6.3$ Hz, 1 H) 6.48 (br d, $J=14.8$ Hz, 1 H) 6.55 (br d, $J=8.83$ Hz, 1 H) 6.77 - 6.83 (m, 2 H) 6.91 - 6.98 (m, 1 H) 7.30 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 8.01 (t, $J=8.32$ Hz, 1 H) 12.50 - 12.72 (m, 1 H)

化合物 (W38)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20 - 1.38 (m, 4 H) 1.52 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 2.13 - 2.34 (m, 2 H) 2.52 - 2.55 (m, 1H) 2.65 - 2.76 (m, 1 H) 2.83 - 3.06 (m, 2 H) 3.17 - 3.29 (m, 1 H) 3.33 - 3.57 (m, 4 H) 3.81 (br dd, $J=13.4, 4.8$ Hz, 1 H) 5.58 (q, $J=6.6$ Hz, 1 H) 6.48 (d, $J=14.7$ Hz, 2.20 Hz, 1 H) 6.54 (d, $J=9.1$ Hz, 1.52 Hz, 1 H) 6.76 - 6.83 (m, 1 H) 6.91 - 6.96 (m, 1 H) 7.06 - 7.34 (m, 4 H) 8.00 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 12.55 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20 - 1.38 (m, 4 H) 1.55 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 2.13 - 2.34 (m, 2 H) 2.52 - 2.55 (m, 1H) 2.65 - 2.76 (m, 1 H) 2.83 - 3.06 (m, 2 H) 3.17 - 3.29 (m, 1 H) 3.33 - 3.57 (m, 4 H) 4.51 - 4.58 (m, 1 H) 4.96 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H) 6.48 (d, $J=14.7$ Hz, 2.2 Hz, 1 H) 6.54 (d, $J=9.1$ Hz, 1.52 Hz, 1 H) 6.76 - 6.83 (m, 1 H) 6.91 - 6.96 (m, 1 H) 7.06 - 7.34 (m, 4 H) 8.00 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 12.55 (br s, 1 H)

化合物 (W39)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.94 - 1.05 (m, 2 H) 1.16 - 1.31 (m, 2 H) 1.48 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.63 - 1.68 (m, 3 H) 2.72 - 3.05 (m, 2 H) 3.31 - 3.48 (m, 1 H) 4.02 (br dd, $J=13.4, 4.8$ Hz, 1 H) 5.56 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H) 7.02 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 1 H) 7.23 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.98 - 8.07 (m, 2 H) 8.16 (s, 1 H) 8.32 (t, $J=8.2$ Hz, 1 H) 9.18 (s, 1 H) 12.73 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.94 - 1.05 (m, 2 H) 1.16 - 1.31 (m, 2 H) 1.54 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.63 - 1.68 (m, 3 H) 2.72 - 3.05 (m, 2 H) 4.68 - 4.77 (m, 1 H) 4.99 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H) 5.56 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H) 6.80 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 1 H) 7.23 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.30 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.98 - 8.07 (m, 2 H) 8.16 (s, 1 H) 8.32 (t, $J=8.2$ Hz, 1 H) 9.18 (s, 1 H) 12.73 (br s, 1 H)

化合物 (W40)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.39 - 1.56 (m, 6 H) 2.75 - 3.04 (m, 2 H) 3.21 - 3.30 (m, 2 H) 3.45 (br t, $J=10.6$ Hz, 1 H) 3.98 - 4.07 (m, 1 H) 5.54 - 5.60 (m, 1 H) 7.03 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 2 H) 7.39 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H) 7.96 - 8.09 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.32 (br t, $J=8.3$ Hz, 1 H) 9.19 (s, 1 H) 12.75 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.39 - 1.56 (m, 6 H) 2.75 - 3.04 (m, 3 H) 3.21 - 3.30 (m, 2 H) 4.73 (br d, $J=10.1$ Hz, 1 H) 4.98 (br d, $J=7.1$ Hz, 1 H) 6.80 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 2 H) 7.30 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.96 - 8.09

(m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.32 (br t, $J=8.3$ Hz, 1 H) 9.19 (s, 1 H) 12.75 (br s, 1 H)

化合物 (W43)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.35 - 1.45 (m, 3 H) 1.47 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 2.15 - 2.31 (m, 2 H) 2.73 - 2.81 (m, 1 H) 2.84 - 3.03 (m, 1 H) 3.19 - 3.27 (m, 3 H) 3.32 - 3.56 (m, 5 H) 3.98 - 4.06 (m, 1 H) 5.52 - 5.58 (m, 1 H) 6.45 - 6.57 (m, 2 H) 6.95 - 6.98 (m, 1 H) 7.02 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.05 - 7.11 (m, 1 H) 7.38 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.99 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 12.54 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.35 - 1.45 (m, 3 H) 1.52 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 2.15 - 2.31 (m, 2 H) 2.84 - 3.03 (m, 2 H) 3.19 - 3.27 (m, 4 H) 3.32 - 3.56 (m, 4 H) 4.69 - 4.76 (m, 1 H) 4.94 - 5.01 (m, 1 H) 6.45 - 6.57 (m, 2 H) 6.80 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 6.95 - 6.98 (m, 1 H) 7.05 - 7.11 (m, 1 H) 7.29 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.99 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 12.54 (br s, 1 H)

化合物 (W44)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.93 - 1.01 (m, 2 H) 1.16 - 1.30 (m, 3 H) 1.47 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.59 - 1.69 (m, 3 H) 2.15 - 2.32 (m, 2 H) 2.74 - 2.81 (m, 1 H) 2.92 - 3.04 (m, 1 H) 3.17 - 3.31 (m, 1 H) 3.36 - 3.57 (m, 4 H) 4.01 (br dd, $J=13.4, 4.6$ Hz, 1 H) 5.55 (q, $J=6.6$ Hz, 1 H) 6.49 (br d, $J=14.5$ Hz, 1 H) 6.58 (br d, $J=9.1$ Hz, 1 H) 6.97 - 7.07 (m, 3 H) 7.39 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 8.01 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 12.58 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.93 - 1.01 (m, 2 H) 1.16 - 1.30 (m, 3 H) 1.54 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.59 - 1.69 (m, 3 H) 2.15 - 2.32 (m, 2 H) 2.83 -

2.92 (m, 2 H) 3.17 - 3.31 (m, 2 H) 3.36 - 3.57 (m, 3 H) 4.72 (br dd, $J=12.8$ Hz, 4.3, 1 H) 4.97 (q, $J=6.6$ Hz, 1 H) 6.49 (br d, $J=14.5$ Hz, 1 H) 6.58 (br d, $J=9.1$ Hz, 1 H) 6.80 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 6.97 - 7.07 (m, 2 H) 7.30 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 8.01 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 12.58 (br s, 1 H)

化合物 (W46)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (d, 6.3 Hz, 3 H) 1.22 - 1.38 (m, 2 H) 1.62 - 1.83 (m, 4 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H) 2.14 - 2.30 (m, 2 H) 2.93 (br t, $J=12.6$ Hz, 1 H) 3.09 - 3.27 (m, 6 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 - 3.57 (m, 2 H) 3.65 - 3.72 (m, 1 H) 3.99 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 4.09 (q, $J=8.7$ Hz, 1 H) 6.45 - 6.50 (m, 1 H) 6.54 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 6.96 (dd, $J=7.9, 3.5$ Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 8.00 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 12.58 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.15 (d, 6.3 Hz, 3 H) 1.22 - 1.48 (m, 4 H) 1.62 - 1.83 (m, 4 H) 2.00 - 2.10 (m, 1 H) 2.14 - 2.30 (m, 2 H) 3.09 - 3.27 (m, 5 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 - 3.57 (m, 3 H) 4.09 (quin, $J=8.7$ Hz, 1 H) 4.41 - 4.48 (m, 1 H) 6.45 - 6.50 (m, 1 H) 6.54 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 6.96 (dd, $J=7.9, 3.5$ Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 8.00 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 12.58 (br s, 1 H)

化合物 (W47)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31 - 1.46 (m, 6 H) 1.54 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.87 - 1.97 (m, 1 H) 2.37 - 2.44 (m, 1 H) 2.75 (br d, $J=16.4$ Hz, 1 H) 3.10 - 3.09 (m, 1 H) 3.16 - 3.30 (m, 3 H) 3.36 - 3.53 (m, 3 H) 3.74 (br d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 3.91 (br dd, $J=12.9, 3.8$ Hz, 1 H) 5.61 (br q, $J=6.9$ Hz, 1 H) 6.46 (br d, $J=14.2$ Hz, 1 H) 6.53 (br d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.94 - 7.00 (m, 1 H) 7.05 - 7.26 (m, 4

H) 7.34 (br d, $J=7.3$ Hz, 1 H) 7.99 (br t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 12.64 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31 - 1.46 (m, 6 H) 1.58 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.87 - 1.97 (m, 1 H) 2.37 - 2.44 (m, 1 H) 2.82 - 2.99 (m, 2 H) 3.16 - 3.30 (m, 3 H) 3.36 - 3.53 (m, 3 H) 3.74 (br d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 4.58 (br d, $J=15.8$ Hz, 1 H) 5.04 (br q, $J=6.3$ Hz, 1 H) 6.46 (br d, $J=14.2$ Hz, 1 H) 6.53 (br d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.94 - 7.00 (m, 1 H) 7.05 - 7.26 (m, 5 H) 7.99 (br t, $J=8.7$ Hz, 1 H) 12.64 (br s, 1 H)

化合物 (W48)

主要旋轉異構物63%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.35 (s, 3 H) 1.38 - 1.45 (m, 3 H) 1.48 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.88 - 2.03 (m, 1 H) 2.32 - 2.46 (m, 1 H) 2.75 - 3.03 (m, 2 H) 3.18 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 3.21 - 3.28 (m, 2 H) 3.36 - 3.47 (m, 3 H) 3.74 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 4.02 (br dd, $J=13.4, 4.9$ Hz, 1 H) 5.56 (q, $J=6.6$ Hz, 1 H) 6.46 (br d, $J=14.8$ Hz, 1 H) 6.53 (br d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.96 - 6.98 (m, 1 H) 7.03 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 7.11 (s, 1H) 7.39 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 7.99 (td, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1 H) 12.63 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物37%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.35 (s, 3 H) 1.38 - 1.45 (m, 3 H) 1.53 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.88 - 2.03 (m, 1 H) 2.32 - 2.46 (m, 1 H) 2.75 - 3.03 (m, 2 H) 3.18 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 3.21 - 3.28 (m, 2 H) 3.36 - 3.47 (m, 3 H) 3.74 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 4.73 (br dd, $J=12.8, 4.3$ Hz, 1 H) 4.97 (q, $J=6.6$ Hz, 1 H) 6.46 (br d, $J=14.8$ Hz, 1 H) 6.53 (br d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.81 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 6.96 - 6.98 (m, 1 H) 7.07 (s, 1H) 7.30 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 7.99 (td, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1 H) 12.63 (br s, 1 H)

化合物 (W49)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.11 - 1.32 (m, 5 H) 1.35 (s, 3 H) 1.41 (br t, $J=7.41$ Hz, 3 H) 1.46 - 2.21 (m, 7 H) 2.39 - 2.44 (m, 1 H) 2.92 (br t, $J=12.77$ Hz, 1 H) 3.10 - 3.30 (m, 3 H) 3.36 - 3.46 (m, 2 H) 3.66 - 3.77 (m, 2 H) 3.95 - 4.03 (m, 1 H) 6.45 (br d, $J=15.13$ Hz, 1 H) 6.52 (br d, $J=8.51$ Hz, 1 H) 6.92 (dd, $J=7.25, 3.47$ Hz, 1 H) 7.00 (br d, $J=8.51$ Hz, 1 H) 7.97 (br t, $J=8.83$ Hz, 1 H) 12.63 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.11 - 1.32 (m, 5 H) 1.35 (s, 3 H) 1.41 (br t, $J=7.41$ Hz, 3 H) 1.46 - 2.21 (m, 7 H) 2.39 - 2.44 (m, 1 H) 3.10 - 3.30 (m, 4 H) 3.36 - 3.46 (m, 2 H) 3.49 - 3.62 (m, 1 H) 3.66 - 3.77 (m, 1 H) 4.40 - 4.48 (m, 1 H) 6.45 (br d, $J=15.13$ Hz, 1 H) 6.52 (br d, $J=8.51$ Hz, 1 H) 6.92 (dd, $J=7.25, 3.47$ Hz, 1 H) 7.00 (br d, $J=8.51$ Hz, 1 H) 7.97 (br t, $J=8.83$ Hz, 1 H) 12.63 (br s, 1 H)

化合物 (W41)

主要非對應異構物 (65%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.22 - 1.40 (m, 4 H) 1.47 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 2.76 (dd, $J=15.5, 1.9$ Hz, 1 H) 2.83 - 3.03 (m, 2 H) 3.43 (m, 1 H) 3.94 (br dd, $J=13.6, 5.0$ Hz, 1 H) 5.55 (q, $J=6.6$ Hz, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.03 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 7.20 (m, 1 H) 7.39 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H) 8.01 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=12.6$ Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.35 (td, $J=8.4, 3.5$ Hz, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 12.75 (br s, 1 H)

次要非對應異構物 (35%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.22 - 1.40 (m, 4 H) 1.51 (d, $J=6.6$

Hz, 3 H) 2.83 - 3.03 (m, 3 H) 3.23 (td, $J=12.3, 4.4$ Hz, 1 H) 4.72 (br dd, $J=12.6, 4.7$ Hz, 1 H) 4.91 (q, $J=6.6$ Hz, 1 H) 6.80 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.20 (m, 1 H) 7.31 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H) 8.01 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=12.6$ Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.35 (td, $J=8.4, 3.5$ Hz, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 12.75 (br s, 1 H)

化合物 (W50)

主要旋轉異構物60%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.11 - 1.32 (m, 5 H) 1.35 (s, 3 H) 1.41 (br t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.46 - 2.21 (m, 7 H) 2.39 - 2.44 (m, 1 H) 2.92 (br t, $J=12.8$ Hz, 1 H) 3.10 - 3.30 (m, 3 H) 3.36 - 3.46 (m, 2 H) 3.66 - 3.77 (m, 2 H) 3.95 - 4.03 (m, 1 H) 6.45 (br d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 6.52 (br d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 6.92 (dd, $J=7.3, 3.5$ Hz, 1 H) 7.00 (br d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.97 (br t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 12.63 (br s, 1 H)

次要旋轉異構物40%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.11 - 1.32 (m, 5 H) 1.35 (s, 3 H) 1.41 (br t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.46 - 2.21 (m, 7 H) 2.39 - 2.44 (m, 1 H) 3.10 - 3.30 (m, 4 H) 3.36 - 3.46 (m, 2 H) 3.49 - 3.62 (m, 1 H) 3.66 - 3.77 (m, 1 H) 4.40 - 4.48 (m, 1 H) 6.45 (br d, $J=15.1$ Hz, 1 H) 6.52 (br d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 6.92 (dd, $J=7.3, 3.5$ Hz, 1 H) 7.00 (br d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.97 (br t, $J=8.83$ Hz, 1 H) 12.63 (br s, 1 H)

化合物 (W51)

主要旋轉異構物 (60%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.59 (br s, 1 H) 7.99 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.89 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.54 (br d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.48 (br d, $J=14.8$ Hz, 1 H) 3.96 (br d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.45 - 3.57 (m, 3 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 3.23 (quin, $J=7.2$ Hz, 1 H) 2.85 - 2.98 (m, 2 H) 2.12 - 2.32 (m, 2 H) 1.87 -

1.99 (m, 1 H) 1.50 - 1.84 (m, 4 H) 1.20 - 1.47 (m, 7 H) 1.09 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

次要旋轉異構物 (40%)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.59 (br s, 1 H) 7.99 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.91 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 6.54 (br d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.48 (br d, $J=14.8$ Hz, 1 H) 4.36 - 4.45 (m, 1 H) 3.42 - 3.69 (m, 2 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 3.23 (quin, $J=7.2$ Hz, 1 H) 3.05 - 3.13 (m, 1 H) 2.85 - 2.98 (m, 2 H) 2.12 - 2.32 (m, 2 H) 2.00 - 2.10 (m, 1 H) 1.50 - 1.84 (m, 4 H) 1.20 - 1.47 (m, 7 H) 1.13 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H)

熔點

【0442】 對於許多化合物來說，用DSC 1 (Mettler Toledo) 來測定熔點 (m.p.)。用溫度梯度 $10^\circ\text{C}/\text{分鐘}$ 來測定熔點。最大溫度係 350°C 。所報告的值係峰值。

【0443】 獲得的值通常具有與這種分析方法相關的實驗不確定性。

LC/MS

【0444】 對於本發明中的化合物之LCMS-表徵來說，使用以下方法：

儀器配置：島津分析型HPLC SCL10Avp，自動取樣器吉爾森215，ELSD (蒸發光散射檢測器) Sedex 75，質譜儀PE SCIEX API 150，分析者 (Analyst)

1.3.1

柱：沃特斯 XBridge C18 3.5u，4.6 x 100 mm

梯度流速：0.9 ml/min

流動相：A：具有0.05% TFA的水

B：乙腈 0.05% TFA

梯度： 0.01 min-啟動控制器；

8.00 min-泵B%-90,0；

10.05 min-泵B%-90,0；

10,10 min-泵B%-5,0；

10,15 min-終止控制器；

進樣：3,0-5,0（1 mg/ml CH₃CN/H₂O）

MS檢測：電灑 + ive離子（100 - 1100範圍）

UV檢測波-長度：nm：220，254。

表：熔點和LC/MS數據（保留時間，理論值分子量（MW理論值）和

(MH)⁺峰)

化合物編號	mp°C	Rt min	MW理論值	MH ⁺	化合物編號	mp°C	Rt min	MW理論值	MH ⁺
A1	110-120	2,95	368,167	369,1	F3	185	3	440,232	441,55
A2	193-194	2,72	405,253	406,4	F4	167-168	6,27	457,228	458,2
A3	135-136	3,08	396,172	397,1	F5	75-76	7,4	446,223	447,6
A4	120-125	2,96	380,201	381,4	F6	油	7,76	446,223	447,5
A5	油	3,38	368,258	369,2	F7	95-96	8,67	475,218	476,5
A6	84	3,66	423,243	424,3	F8	86-87	8,73	475,218	476,5
A7	195-197	3,3	401,222	402,2	F9	65-67	7,81	460,239	461,5
A8	230-235	6,37	417,216	418,3	F10	118-119	6,14	474,254	475,5
A9	225-230	7,03	431,232	432,3	F11	油	5,69	474,254	475,6
A10	155	2,84	417,55	418,7	F12	油	8,51	486,254	487,6
A11	170-175	2,23	413,56	414,4	F13	油	6,05	460,239	461,5
A12	195-200	5,37	427,237	428,3	F14	245-250	8,16	501,218	502,4
A13	145-150	5,07	402,217	403,2	F15	181-182	8,19	501,218	502,4
A14	115	5,21	416,232	417,5	F16	油	5,95	446,223	447,5

化合物編號	mp°C	Rt min	MW理論值	MH+	化合物編號	mp°C	Rt min	MW理論值	MH+
A15	175	6,63	429,21 6	430,5	F17	140-1 45	8,4	472,23 9	473,6
A16	油	3,24	382,21 7	383,5	F18	165-1 70	9,01	521,19	522,4
A17	油	3,28	382,21 7	383,5	G1	195-2 00	7,31	424,20 8	425,4
A18	125-1 30	3,28	394,21 7	395,5	H1	219-2 20	7,03	406,19 2	407,3
A19	207-2 08	2,02	446,27 9	447,3	H2	194-1 95	7,43	420,20 7	421,2
A20	油	3,03	448,26 4	449	H4	96	8,44	405,19 6	406,3
A21	155-1 60	2,5	392,22 1	393,3	H5	95	2,79	405,19 6	406,5
A22	-	2,78	442,22 5	443,3	I1	180	2,86	423,20 7	424,2
A24	145-1 50	6,9	431,21 2	432,4	I2	170	2,25	423,20 7	424,5
A25	155-1 60	2,26	405,21 6	406,4	I3	165	6,5	423,20 7	424,4
A26	160-1 65	2,72	405,21 6	406,3	I4	186	2,64	409,19 1	410,2
A27	160-1 65	2,47	391,20 1	392,2	I5	145	2,77	423,20 7	424,2
A28	140-1 45	2,63	393,21 6	394,2	I6	153	2,73	411,20 7	412
A29	170-1 75	2,29	419,23 2	420,6	I7	235-2 40	5,83	425,18 6	426,3
A30	165-1 70	2,32	419,23 2	420,3	I9	205-2 10	6,07	481,21 2	481,9
A31	185-1 90	7,41	465,19 7	466,1	I10	160-1 65	5,76	479,23 3	480
A32	122	7,66	438,20 7	439,4	I11	185-1 90	7,07	457,19 1	458,4
B1	140	2,73	522,27 5	523,5	I12	235-2 40	7,08	457,19 1	458,2
B2	180-1 85	2,5	510,27 5	511,2	I13	140-1 45	5,29	437,18 6	438,4
B3	195-2 00	3,03	536,29 1	537,3	I14	180-1 85	6,73	459,18 8	460,5

化合物編號	mp°C	Rt min	MW理論值	MH+	化合物編號	mp°C	Rt min	MW理論值	MH+
B4	123	2,43	518,3	519,7	I16	218	5,21	425,18 6	426
B5	205	2,47	504,28 5	505,4	I17	195	6,48	437,22 3	438,5
B6	260-2 65	2,88	514,24 9	515,3	I19	205	6,47	423,20 7	424,5
B7	175-1 80	2,27	490,26 9	491,3	I20	275-2 80	7,85	463,23 8	464,5
B8	240-2 45	2,38	460,25 9	461,5	I21	165-1 70	7,45	435,20 7	436,6
B9	165-1 70	2,51	474,27 4	475,5	I22	155-1 60	5,83	437,18 6	438,3
B10	228-2 30	2,13	546,31 9	546,2	I23	245-2 49	7,46	443,17 6	444,7
B11	168-1 71	2,37	560,33 5	560,5	I24	242-2 43	7,82	485,22 3	486,5
B12	181-1 82	2,53	588,36 6	588,5	I27	160-1 65	6,43	441,19 8	442,4
B13	210-2 15	2,84	538,25 3	539,5	I28	174-1 75	6,7	406,49	407,5
B14	220-2 22	3,22	494,63	495,3	I29	179-1 81	5,06	424,20 2	425,3
B16	160-1 65	3,02	546,65	547,4	I30	215-2 16	5,33	438,21 8	439,3
B17	225-2 30	3,04	502,59	503,3	I31	238-2 40	6,91	463,16 3	464,1
B18	222-2 23	2,83	484,6	485,3	I32	274-2 76	2	446,24 3	447,3
C1	160-1 65	2,84	523,25 9	524,8	I33	165-1 70	6,02	481,21 2	482,2
C3	165-1 70	3,26	497,24 4	498,5	I34	205-2 10	6,56	459,18 8	460,5
C3	油	2,49	522,27 5	523,6	J1	173	6,63	441,19 8	442,4
C4	175-1 80	2,91	483,22 8	484,1	J2	195-2 00	2,88	423,20 7	424,1
C5	165-1 70	2,49	536,29 1	537,2	K1	165-1 70	8,21	458,17 5	459,5
C6	176-1 78	2,85	465,55	466,3	K2	210	2,9	424,19 1	425,3

化合物編號	mp°C	Rt min	MW理論值	MH+	化合物編號	mp°C	Rt min	MW理論值	MH+
C7	195-200	2,69	449,243	450,4	K3	150-155	8,17	458,175	459,5
D1	135-140	2,52	473,19	474,6	K4	133-134	8,16	438,207	439,5
D'1	120-130	2,68	551,167	552,7	K5	148	7,24	424,191	425,5
D2	油	2,69	499,205	500,7	K6	235-240	8,44	486,207	487,5
D3	195-200	7,62	487,205	488,2	K8	105-110	8,08	472,191	473,6
D4	210-212	7,25	491,18	492,2	L1	196	3,13	463,238	464,3
E1	210-215	3,3	503,244	504,1	L2	178	2,27	494,281	495,6
E2	195-200	2,47	514,249	515,2	L3	188	3,32	465,254	466,3
E3	155-160	2,41	503,244	504,1	L4	174	2,22	508,26	509,4
E4	175-180	3,41	465,254	466,3	L5	177	2,7	467,233	468,3
E5	170-175	3,31	463,238	464,2	L6	180	6,04	439,202	440,3
E6	245-250	3,07	462,218	463,1	L7	168	3,32	503,233	504,2
E7	175-180	3,12	481,249	482,3	L8	156	3,49	519,21	520,5
E8	225-230	2,97	477,58	478,5	L9	140	6,27	492,265	493,3
E9	255-260	2,33	544,316	545,5	L10	194	3	501,185	502,4
E10	225-230	7,85	463,238	464,2	L11	165-170	7,5	529,212	530,3
E11	145	2,91	463,238	464,2	M1	205-210	8,25	450,207	451,5
E12	-	2,74	463,238	464,5	M3	198-200	6,55	451,202	452,2
E13	245-250	3,23	497,199	498,4	M4	173-175	6,85	465,218	466,3
E14	265-270	2,52	445,248	446,4	M6	152-153	8,42	500,161	503,3

化合物編號	mp°C	Rt min	MW理論值	MH+	化合物編號	mp°C	Rt min	MW理論值	MH+
E15	260-265	2,62	431,23 2	432,4	M7	-	7,95	450,2	451
E16	223	2,64	459,26 3	460,5	M8	268-269	6,8	485,18 6	486,4
E17	282-284	2,17	487,28 2	487,6	M10	243-245	7,07	499,20 2	500,6
E18	299-300	2,58	500,29	501,7	M11	225-230	8,06	484,19 1	485,2
E19	261-262	2,77	528,32 1	529,6	M12	197-199	6,41	482,18 3	483,2
E20	268-270	3,24	447,26 3	448,2	M13	油	7,47	464,54	465,2
E21	243-244	3,21	445,56	446,2	N1	140-145	7,08	449,22 3	450,5
E22	196-198	3,12	485,25 4	486,3	O1	-	8,04 8	464,22 2	465,3
E23	232-234	2,29	496,61	497,5	P1	120	3,22	487,20 5	488,2
E24	225-230	2,86	495,22 8	496,5	P2	229	2,29	459,17 4	460,4
E25	155-160	2,65	494,24 4	495,4	P3	116	2,94	473,19	474,2
E26	190-195	3,01	477,21 8	478,1	Q1	125-130	7,89	452,22 2	453,3
E27	215-220	2,75	508,26	509,2	R1	95-100	7,04	451,23 8	452,4
E28	180-185	2,92	522,27 5	523,4	S1	162-163	2,43	369,16 2	370,4
E29	204-205	6,04	490,26 9	491,3	T1	210-215	2,37	464,23 4	465,5
E30	277-279	2,4	452,19 9	453,3	U1	185-190	2,19	523,27 1	524,8
F1	150-151	2,14	425,22 2	426,3	V1	215-220	5,66	424,20 2	425,1
F2	油	2,37	439,23 7	440,3					

化合物編號	mp°C	Rt (min)	MW 理論 值	MH+	化合物編號	mp°C	Rt (min)	MW 理論 值	MH+
F19	160°C	2.22	519.2	520.3	M19	150°C	2.46	476.2	477.3
F20	150°C	2.4	519.2	520.3	O2	-	2.38	464.2	465.4
F21	172°C	2.24	513.2	514.3	W1	240.93°C	2.3	450.2	451.1
F22	-	2.4	535.2	536.2	W2	240.87°C	2.32	484.2	485.2
F23	170°C	2.19	535.2	536.4	X1	178.37°C	2.23	479.2	480.3
F24	114.73°C	2.28	501.2	502.2	Y1	215.31°C	2.66	463.2	464.3
F25	183.69°C	2.26	501.2	502.3	Z1	238.19°C	2.37	474.2	475.1
M14	165°C	1.93	485.2	486.4	Z2	168.55°C	2.3	478.2	479.3
M15	135.05°C	2.4	484.2	485.1	Z3	131.54°C	3.33	431.2	432.2
M16	187°C	2.4	525.2	526.3	Z4	202.06°C	3.11	465.2	466.5
M17	145°C	2.3	498.2	499.4	Z5	-	2.62	504.3	505.3
M18	-	2.44	498.2	499.2					

化合物編號	mp°C	Rt (min)	MW 理論 值	MH+	化合物編號	mp°C	Rt (min)	MW 理論 值	MH+
F31	257.89	2.45	527.23	528.3	M24	213.66	2.09	466.2	467.1
F32	-	2.47	527.2	528.3	M27	202.04	2.4	496.2	497.2
F33	-	2.19	475.2	476.2	M28	-	2.29	462.2	463.2
F34	198.45	2.48	508.2	509.2	O3	-	2.62	490.2	491.2
F35	268.78	2.18	502.2	503.1	W2	-	2.26	490.2	491.2
F36	274.48	2.4	474.2	475.3	W3	207.63	2.23	490.2	491.3
F37	-	2.83	506.3	507.3	W4	-	2.52	507.3	508.4
F38	-	2.28	490.2	491.2	W5	-	2.52	507.3	508.3
F39	230.94	2.44	504.2	505.2	W6	214.84	2.41	493.2	494.2
F40	213.87	2.26	464.2	465.1	W7	205.80	2.41	493.2	494.2
M19		2.46	476.2	477.3	W8	232.32	2.25	502.2	503.2
M20	228.12	2.19	476.2	477.6	W9	142.16	2.41	516.2	517.2

化合物編號	mp°C	Rt (min)	MW 理論值	MH+	化合物編號	mp°C	Rt (min)	MW 理論值	MH+
M21	128.89	2.29	462.2	463.2	W10	239.85	2.39	516.2	517.2
M22	214.14	2.45	476.2	477.2	W11	277.45	2.48	505.2	506.3
M23	231.54	2.49	476.2	477.1	W12	252.19	2.63	531.3	532.3

化合物編號	mp.°C	Rt (min)	MW 理論值	MH+	化合物編號	mp.°C	Rt (min)	MW 理論值	MH+
F41	197.2	2.5	529.24 ₉	530.3	O10	333.75	2.49	490.23 ₈	491.3
F42	189.39	2.25	480.21 ₇	481.1	O11	249.19	2.52	490.23 ₈	491.2
F43	177.53	2.32	507.17 ₄	508.1	O12	204.71	2.19	465.21 ₈	466.2
F44	-	2.21	464.18 ₆	465.2	O13	-	2.46	466.23 ₈	467.2
F45	-	2.2	475.20 ₂	476.1	O14	-	2.46	466.23 ₈	467.2
F46	282.17	2.31	478.20 ₂	479.2	O15	-	2.53	498.20 ₇	499.3
F47	-	2.97	518.26 ₉	519.3	O16	333.46	2.58	464.22 ₂	465.2
F48	204.93	2.28	480.21 ₇	481.3	O17	219.7	2.3	506.23 ₃	507.2
F49	218.14	2.31	518.19 ₆	519.2	O18	-	2.39	500.20 ₃	501.2
F50	-	2.45	539.23 ₃	540.3	O19	-	2.34	487.20 ₂	488.2
F51	261.88	2.42	504.21 ₇	505.2	O20	252.97	2.48	516.16 ₃	517.2
F52	-	2.8	504.25 ₄	505.3	O21	207.61	2.65	530.17 ₉	531.3
F53	175.52	2.33	518.19 ₆	519.3	O22	228.98	2.5	504.16 ₃	505.2
F54	256.44	2.49	512.18 ₆	513.3	O23	239.3	2.43	526.21 ₉	527.4
F55	-	2.42	541.15	542.3	O24	-	2.68	492.25	493.5

化合物編號	mp.°C	Rt (min)	MW 理論 值	MH+	化合物編號	mp.°C	Rt (min)	MW 理論 值	MH+
			8					4	
F56	-	2.51	558.15 8	559.3	O5	222.18	2.52	510.20 7	511.3
F57	-	2.42	513.21 8	514.4	O6	-	2.38	476.22 2	477.2
F58	-	2.55	555.17 4	556.4	O7	245.75	2.35	476.22 2	477.2
F59	-	2.28	538.21 3	539.3	O8	-	2.58	524.22 2	525.3
F60	270.54	2.41	541.15 8	542.2	O9	-	2.54	490.23 8	491.3
F61	-	2.26	501.18 1	502.1	W13	215.1	2.43	518.24 4	519.3
F62	-	2.24	520.21 2	521.2	W14	199.65	2.69	521.28	522.3
F63	255.4	2.43	541.15 8	542.2	W15	189.89	2.56	519.26 5	520.3
F64	195.6	2.3	480.21 7	481.2	W16	-	2.38	479.23 3	480.2
F65	186.2	2.29	480.21 7	481.2	W17	172.28	2.64	507.26 5	508.3
F66	256.54	2.45	518.14 2	519.2	W18	276.58	2.35	523.26	524.3
F67		2.47	544.15 8	545.2	W19	-	2.3	467.23 3	468.2
F68	203.36	2.5	567.17 4	568.3	W20	132	2.43	530.24 4	531.3
F69	176.26	2.84	504.25 4	505.3	W21	-	3.22	533.25 5	534.3
I35	242	6.32	446.18 7	446.9	W22	-	2.62	507.26 5	508.3
I36	165-170	6.92	460.20 2	461.3	W23	182.69	2.58	507.26 5	508.3
I37	250-255	5.51	447.18 2	448.5	W24	-	1.59	478.17 7	479.1
I38	205-210	7.21	496.20 2	497.7	W25	-	2.46	504.22 8	505.3
K9	155-160	7.46	447.17 1	448.4	W26	238.58	2.48	550.21 3	551.3

化合物編號	mp.°C	Rt (min)	MW 理論 值	MH+	化合物編號	mp.°C	Rt (min)	MW 理論 值	MH+
M29	176	2.52	478.23 8	479.2	W27	144.43	2.36	524.19 7	525.2
M30	163	2.17	502.21 3	503.2	W28	218.99	2.33	527.23 3	528.5
M31	-	2.2	450.20 7	451.2	W29	-	2.18	490.21 3	491.2
M32	-	2.3	480.21 7	481.2	W30	-	2.63	519.26 5	520.3
M33	-	2.22	492.21 7	493.2	W31	-	2.41	519.26 5	520.6
M34	238.95	2.37	480.21 7	481.2	W32	268.79	2.18	491.20 8	492.2
M35	206.72	2.45	488.22 2	489.3	W33	257.75	2.41	536.19 7	537.2
M36	199.02	2.53	510.20 7	511.3	W34	162.08	2.71	553.24 9	554.4
M37	200.99	2.33	477.21 8	478.2	W35	145.75	2.42	524.17 4	525.2
M38	195.53	2.29	438.20 7	439.2	W36	223.2	2.23	532.22 3	533.2
M39	230.29	2.47	488.22 2	489.2	W37	231.1	2.52	545.19	546.2
M40	104.88	2.18	451.20 2	452.1	W38	214.0	2.54	539.23 3	540.3
M41	225-230	6.67	474.18 2	475.4	W39	265.13	2.43	556.16 9	557.2
M42	240-245	8.05	487.20 2	488.3	W40	168.11	2.33	530.15 4	531.1
M43	255-260	4.42	473.18 6	474.1	W41	257.83	2.38	542.15 4	543.2
M44	127.94	2.24	473.18 6	474.1	W43	252.56	2.31	533.19	534.5
M45	227.94	2.26	473.18 6	474.1	W44	-	2.69	559.20 5	560.3
M46	265.43	2.42	502.14 7	503.1	W46	223.0	2.58	555.24 6	556.3
M47	225.94	2.52	516.16 3	517.2	W47	-	2.73	541.24 9	542.3
M48	255.50	2.37	490.14	491.1	W48	227.9	2.69	547.20	548.3

化合物編號	mp.°C	Rt (min)	MW 理論 值	MH+	化合物編號	mp.°C	Rt (min)	MW 理論 值	MH+
			7					5	
M49	262.19	2.38	490.14 7	491.2	W49	179.2	2.64	507.26 5	508.3
M50	184.15	2.61	490.23 8	491.2	W50	110.2	2.65	507.26 5	508.3
M51	227.14	2.71	488.22 2	489.2	W51	203.3	2.45	506.2	505.2

旋光度

【0445】 使用具有在鈉的D-線的波長（589 nm）處的光的旋光計在20°C在作為溶劑的DMF中來測量旋光度。

化合物 編號	$[\alpha]_D^{20}$	c (w/v%)	化合物 編號	$[\alpha]_D^{20}$	c (w/v%)
A26	-17,19	0,3664	I19	-6,1	0,3773
A27	-9,53	0,3673	K5	-18,75	0,32
E10	-14,88	0,3764	M3	-5,89	0,3736
F15	-12,89	0,38	M4	-22,59	0,3718
H4	-20,05	0,3891	M7	-18,31	0,344
I1	-16,5	0,3818	M12	-12,51	0,3436
I4	-3,36	0,3873	S1	-12,77	0,3836

化合物 編號	$[\alpha]_D^{20}$	c (w/v%)	化 合 物 編 號	$[\alpha]_D^{20}$	c (w/v%)
F19	-12,63	0,246	O2	+150,87	0,269
F20	-14,4	0,250	W1	-14	0,250
F21	-15,03	0,273	W2	-20	0,280
F23	-22,46	0,285	X1	-15,83	0,278
F24	-6,72	0,238	Y1	-17,45	0,2636
F25	-12,26	0,310	Z1	-4,56	0,241
M14	-25,85	0,182	Z2	-12,63	0,246
M15	-27,04	0,233	Z3	-7,51	0,226
M16	-30,54	0,203	Z5	-17,19	0,320
M19	-22,73	0,220			

化合物 編號	$[\alpha]_D^{20}$	c (w/v%)	化 合 物 編 號	$[\alpha]_D^{20}$	c (w/v%)
F31	-12,96°	0,27	M27	-25,83°	0,24
F32	-13,58°	0,265	O3	-64,22°	0,237
F33	-27,62°	0,21	W2	-12,64°	0,261
F34	-11,2°	0,25	W3	-7,49°	0,427
F36	-7,97°	0,251	W4	-102,73°	0,22
F37	-22,96°	0,27	W5	+47,22°	0,324
F39	-13,33°	0,3	W6	-27,59°	0,261
F40	-17,54°	0,217	W7	+28,62°	0,29
M19	-29,1°	0,244	W8	-20,17°	0,238
M20	-11,42°	0,289	W9	-20,37°	0,27
M21	-21,2°	0,25	W10	-78,26°	0,23
M22	-9,86°	0,233	W11	-20,87°	0,115
M23	-10,91°	0,183	W12	-15,38°	0,26
M24	-22,86°	0,175			

化合物 編號	$[\alpha]_D^{20}$	c (w/v%)	化 合 物 編 號	$[\alpha]_D^{20}$	c (w/v%)
F41	-24,17°	0,24	O19	+134,78°	0,276
F43	-11,79°	0,28	O20	+94,33°	0,3
F44	-12,13°	0,231	O21	+145,17°	0,29
F45	-10°	0,3	O22	+147,24°	0,29
F46	-6,4°	0,25	O5	+156,37°	0,259
F47	-17,67°	0,3	O6	-70°	0,25
F48	-23,56°	0,225	O7	+180,44°	0,238
F49	+28,57°	0,28	O8	+167,6°	0,233
F51	-8,96°	0,201	W13	-12,75°	0,212
F53	-5,4°	0,278	W14	+37,5°	0,24
F54	-19,69°	0,325	W15	+33,8°	0,213
F62	-8,75°	0,32	W25	-14,62°	0,26
F63	-29,31°	0,29	W26	-25,65°	0,242
F64	-10,88°	0,239	W27	-25°	0,32
F65	-30,84°	0,227	W28	-65,2°	0,25
F66	-27,22°	0,36	W30	+33,67°	0,199
M29	-13,48°	0,23	W31	-62,46°	0,285

化合物 編號	$[\alpha]_D^{20}$	c (w/v%)	化 合 物 編 號	$[\alpha]_D^{20}$	c (w/v%)
M30	-11,9°	0,21	W33	-27,59°	0,29
M31	-19,94°	0,261	W34	+26,79°	0,28
M32	-17,07°	0,217	W35	-16,21°	0,29
M33	-6,09°	0,23	W36	-12,26°	0,31
M34	-10,14°	0,178	W37	+16,04°	0,293
M36	-24°	0,208	W38	+15°	0,3
M44	-36,73°	0,226	W41	-33,87°	0,31
M46	-32,85°	0,274	W43	-76,15°	0,26
M49	-31,86°	0,242	W44	+16,21°	0,29
O10	+169,34°	0,168	W46	+27,56°	0,254
O11	+170,26°	0,237	W48	-28,57°	0,259
O15	+157,19°	0,278	W49	-65,6°	0,25
O16	-22,5°	0,28	W50	+31,29°	0,278
O17	+166,15°	0,26	W51	+30,67°	0,225

E.藥理學實例

E.1抗病毒活性

【0446】 將黑色384孔透明底微量滴定板（康寧公司（Corning），阿姆斯特丹，荷蘭）經由聲滴噴射（acoustic drop ejection）使用回聲液體處理器（Labcyte公司，森尼維爾市，加利福尼亞）進行填裝。將200 nL的化合物母液（100% DMSO）轉移到測定板上。製備化合物的9種4倍系列稀釋物，每象限（quadrant）產生相同的化合物濃度。藉由向每個孔裡添加10 μ L的培養基（不含酚紅的RPMI培養基，10% FBS-熱滅活，0.04%慶大黴素（50 mg/mL））來起始測定。所有添加步驟藉由使用多支路分液器（賽默科技公司（Thermo Scientific），Erembodegem（埃倫博多海姆），比利時）來完成。接下來，將在培養基中稀釋的rgRSV224病毒（MOI = 1）添加至該等板中。rgRSV224病毒係工程病毒，該病毒包含另外的GFP基因（哈拉克LK（Hallak LK），斯皮爾曼D（Spillmann D），柯林斯PL（Collins PL），皮普爾斯ME（Peeples ME）。呼吸道合胞病毒感染需要糖胺聚糖硫酸（Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus

infection)；病毒學雜誌 (Journal of virology) (2000)，74(22)，10508-13) 並且係從NIH (貝塞斯達，馬里蘭州，美國) 得到授權。最後，將20 μ L的海拉 (Hela) 細胞懸浮液 (3,000個細胞/孔) 進行鋪板。每個測試中包括培養基、病毒感染的和假感染的對照。該等孔每體積包含0.05% DMSO。將細胞在5% CO₂氣氛中在37°C下進行培養。病毒暴露三天后，藉由內部開發的MSM鐳射顯微鏡 (蒂博泰克公司 (Tibotec)，貝爾塞，比利時) 測量細胞中的GFP表現而對病毒複製進行定量。EC₅₀被定義為針對GFP表現的50%抑制濃度。平行地，將化合物在一組白色384-孔微量滴定板 (康寧公司 (Corning)) 中培養三天，並且藉由根據製造商的說明書使用ATPlite試劑盒 (鉑金埃爾默公司 (PerkinElmer)，紮芬特姆 (Zaventem)，比利時) 來測量細胞的ATP含量而確定海拉細胞中的化合物的細胞毒性。CC₅₀被定義為發生50%細胞毒性時的濃度。

【0447】 表：抗病毒數據

化合物編號	RSV HELA pEC ₅₀	TOX HELA pCC ₅₀	化合物編號	RSV HELA pEC ₅₀	TOX HELA pCC ₅₀
A1	5,30	< 4,30	F3	6,08	< 4,00
A2	5,52	< 4,60	F4	6,14	< 4,60
A3	5,45	4,40	F5	6,51	< 4,60
A4	5,99	4,34	F6	6,45	< 4,60
A5	5,32	4,48	F7	5,68	< 4,60
A6	6,14	4,24	F8	5,63	< 4,60
A7	6,23	< 4,60	F9	6,18	< 4,60
A8	6,19	< 4,60	F10	6,16	< 4,60
A9	6,27	< 4,60	F11	5,87	< 4,60
A10	5,68	< 4,60	F12	5,86	< 4,60
A11	6,19	< 4,60	F13	6,25	< 4,60
A12	6,06	< 4,60	F14	6,74	< 4,60
A13	6,48	< 4,60	F15	6,92	< 4,60
A14	6,40	< 4,60	F16	6,84	< 4,60
A15	6,47	< 4,60	F17	6,19	< 4,60
A16	5,57	4,45	F18	6,70	< 4,60
A17	5,82	4,39	G1	6,55	< 4,60

化合物編號	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50	化合物編號	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50
A18	6,45	< 4,00	H1	6,25	< 4,60
A19	5,34	4,42	H2	6,04	< 4,60
A20	5,20	< 4,60	H4	6,18	< 4,60
A21	6,05	< 4,00	H5	6,09	< 4,60
A22	6,22	< 4,60	I1	7,27	< 4,60
A24	6,52	< 4,60	I2	7,25	< 4,30
A25	6,26	< 4,00	I3	5,65	< 4,60
A26	6,71	< 4,60	I4	6,51	< 4,60
A27	6,06	< 4,60	I5	5,23	< 4,60
A28	6,10	< 4,60	I6	6,38	< 4,60
A29	6,81	< 4,60	I7	5,99	< 4,60
A30	6,08	< 4,00	I9	5,87	< 5,00
A31	6,20	< 4,60	I10	6,64	< 4,60
A32	5,97	< 4,60	I11	6,55	< 4,60
B1	6,89	< 4,00	I12	7,52	< 4,60
B2	6,39	< 4,00	I13	6,12	< 4,60
B3	7,10	< 4,60	I14	6,47	< 4,60
B4	6,59	4,26	I16	5,61	< 4,60
B5	6,78	< 4,00	I17	5,58	< 4,60
B6	6,13	< 4,00	I19	6,60	< 4,60
B7	6,20	< 4,00	I20	5,10	< 4,60
B8	6,62	4,77	I21	6,09	< 4,60
B9	6,30	< 4,00	I22	6,16	< 4,60
B10	6,50	< 4,00	I23	5,26	< 4,60
B11	6,55	< 4,00	I24	6,10	4,76
B12	6,72	< 4,00	I27	6,60	< 4,60
B13	6,40	< 4,60	I28	5,75	< 4,60
B14	6,36	< 4,60	I29	6,53	< 4,60
B16	6,23	< 4,60	I30	6,62	< 4,60
B17	6,39	< 4,60	I31	6,85	< 4,60
B18	5,94	< 4,60	I32	6,35	< 4,60
C1	6,46	< 4,00	I33	7,06	< 4,60
C3	6,78	< 4,60	I34	6,64	< 4,60
C3	6,55	4,89	J1	6,83	< 4,60
C4	6,96	< 4,60	J2	6,58	< 4,60
C5	6,75	4,86	K1	6,80	< 4,60
C6	6,27	< 4,60	K2	6,25	< 4,60
C7	5,86	< 4,00	K3	5,96	< 4,60

化合物 編號	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50	化合物 編號	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50
D1	6,54	4,29	K4	6,56	< 4,60
D'1	6,68	< 4,00	K5	6,51	< 4,60
D2	6,22	< 4,30	K6	5,62	< 4,60
D3	6,84	< 4,60	K8	6,36	< 4,60
D4	6,31	< 4,60	L1	6,89	< 4,60
E1	6,21	< 4,60	L2	6,26	< 4,60
E2	7,03	< 4,60	L3	6,62	< 4,60
E3	6,88	5,19	L4	6,63	< 4,60
E4	6,74	< 4,60	L5	6,80	< 4,60
E5	6,86	< 4,60	L6	6,83	4,69
E6	6,78	< 4,60	L7	6,62	< 4,60
E7	6,93	< 4,60	L8	6,49	< 4,60
E8	6,33	< 4,60	L9	6,43	< 4,60
E9	6,77	< 4,60	L10	5,57	< 4,60
E10	7,04	< 4,60	L11	6,20	< 4,60
E11	6,20	< 4,60	M1	6,76	< 4,60
E12	6,35	4,22	M3	6,60	< 4,60
E13	5,83	< 4,60	M4	6,80	< 4,60
E14	6,51	< 4,30	M6	6,84	< 4,60
E15	6,08	< 4,017	M7	7,00	< 4,60
E16	5,88	< 5,00	M8	7,31	< 4,60
E17	6,29	< 4,30	M10	7,32	4,70
E18	5,90	< 4,60	M11	7,42	< 4,60
E19	6,27	< 4,00	M12	5,39	< 4,60
E20	6,16	< 4,60	M13	6,65	< 4,60
E21	6,22	< 4,60	N1	6,89	< 4,60
E22	5,77	4,66	O1	6,91	< 4,60
E23	6,19	< 4,60	P1	5,55	< 4,60
E24	6,55	< 4,60	P2	6,19	< 4,60
E25	7,21	< 4,60	P3	6,16	< 4,60
E26	6,39	< 4,60	Q1	6,27	< 4,60
E27	6,93	< 4,60	R1	6,60	< 4,60
E28	6,93	< 4,60	S1	6,08	< 4,00
E29	6,34	< 4,60	T1	6,26	< 4,00
E30	5,74	< 4,60	U1	6,28	< 4,00
F1	6,06	4,42	V1	5,72	< 4,60
F2	5,53	4,41			

化合物編號	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50	化合物編號	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50
F31	7,31	4,49	M24	6,42	< 4
F32	7,55	4,49	M27	7,93	-
F33	7,04	4,18	M28	7,03	4,75
F34	7,46	4,17	O3	7,06	4,22
F35	6,79	< 4	W2	7,21	< 4,60
F36	7,33	< 4	W3	6,97	4,22
F37	6,74	4,42	W4	6,98	4,05
F38	7,29	4,44	W5	7,05	4,02
F39	7,41	4,35	W6	7,09	4,16
F40	6,88	4,28	W7	7,32	4,15
M19	7,52	4,41	W8	7,11	4,26
M20	7,49	4,44	W9	7,33	4,29
M21	7,16	4,34	W10	7,51	4,28
M22	7,34	4,05	W11	6,63	4,23
M23	7,35	< 4	W12	6,69	4,20

化合物編號	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50	化合物編號	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50
F19	7.01	4.44	M19	7.72	4.49
F20	7.07	4.30	O2	7.23	< 4.60
F21	7.28	4.37	W1	7.19	< 4.60
F22	7.45	5.16	W2	7.91	4.31
F23	7.39	< 4.60	X1	7.03	< 4.60
F24	7.16	4.90	Y1	7.19	< 4.60
F25	7.36	4.87	Z1	7.22	< 4.60
M14	7.62	4.80	Z2	7.26	< 4.60
M15	7.82	< 4.69	Z3	7.02	< 4.60
M16	7.88	4.78	Z4	7.11	< 4.60
M17	7.20	4.76	Z5	7.19	4.36
M18	7.11	< 4.60			

化合物編號	pEC50	pCC50	化合物編號	pEC50	pCC50
F41	7,44	4,65	M49	8,00	4,38
F42	7,16	< 4	M50	6,72	4,33
F43	7,21	4,37	M51	6,79	4,18
F44	6,40	4,25	O5	7,96	4,26
F45	7,36	4,04	O6	6,83	4,01
F46	7,31	< 4	O7	7,40	4,34
F47	6,61	4,33	O8	7,93	4,31
F48	6,36	< 4	O9	6,96	4,05
F49	7,58	4,24	O10	7,54	4,34
F50	6,49	4,22	O11	7,52	4,32
F51	7,56	4,24	O12	6,76	< 4
F52	6,81	4,22	O13	6,85	4,34
F53	7,44	4,22	O14	6,66	4,18
F54	8,59	4,75	O15	7,91	4,32
F55	6,92	< 4	O16	6,77	< 4
F56	6,81	< 4	O17	7,29	4,11
F57	6,69	4,52	O18	6,72	4,27
F58	6,77	4,58	O19	7,51	4,04
F59	6,72	< 4,60	O20	8,09	4,28
F60	7,34	< 4,60	O21	7,96	4,26
F61	7,34	< 4	O22	8,16	4,32
F62	7,24	< 4,60	W13	7,45	4,38
F63	7,34	4,35	W14	7,53	4,29
F64	7,12	< 4	W15	7,29	4,24
F65	6,85	< 4	W16	6,57	< 4
F66	8,15	4,81	W17	7,66	4,23
F67	7,40	4,17	W18	7,09	< 4
F68	7,36	4,29	W19	6,58	< 4
F69	6,71	< 4,6	W20	6,45	4,20
I35	7,36	< 4,60	W21	5,99	4,66
I36	6,58	< 4,60	W22	7,34	4,06
I37	6,24	< 4,60	W23	7,12	4,10
I38	5,75	< 4,60	W25	7,03	4,18
K9	6,28	< 4,60	W26	7,63	< 4
M29	7,41	4,17	W27	7,40	4,33
M30	7,39	4,55	W28	8,37	4,29
M31	6,13	< 4	W29	6,44	< 4
M32	6,75	4,18	W30	7,76	4,30
M33	6,99	< 4	W31	7,90	4,31

化合物編號	pEC50	pCC50	化合物編號	pEC50	pCC50
M34	7,04	< 4	W32	6,66	< 4
M35	6,70	4,37	W33	7,79	4,24
M36	7,99	4,26	W34	7,95	4,36
M37	7,10	< 4	W35	6,72	< 4,6
M38	6,65	< 4	W36	6,82	< 4,60
M39	6,19	< 4	W37	8,25	4,34
M40	6,37	< 4	W38	8,24	4,33
M41	6,10	< 4,60	W39	7,55	4,26
M42	6,72	< 4,60	W40	7,66	4,44
M43	7,32	< 4,60	W41	7,88	< 4,6
M44	7,74	< 4,60	W43	8,56	4,31
M45	7,54	< 4	W44	8,06	4,31
M46	8,30	4,17	W49	7,36	4,27
M47	7,87	4,07	W50	7,35	4,13
M48	7,89	< 4,60	W51	7,41	4,16

F.預示的成分實例

【0448】 如在通篇的該等實例中使用的“活性成分”涉及具有式 (I) 的最終化合物，其藥學上可接受的鹽，其溶劑化物及其立體化學異構形式和互變異構物。

【0449】 用於本發明的配製物的配方的典型實例如下：

F. 1.片劑

活性成分 5至50 mg

磷酸二鈣 20 mg

乳糖 30 mg

滑石 10 mg

硬脂酸鎂 5 mg

馬鈴薯澱粉 補足到200 mg

【0450】 在此實例中，可以將活性成分替代為相同量的根據本發明的任何化合物，特別是相同量的任何示例性化合物。

F. 2.懸浮液

【0451】 製備水性懸浮液用於口服給予，使得每毫升包含1至5 mg的該等活性化合物之一、50 mg的羧甲基纖維素鈉、1 mg的苯甲酸鈉、500 mg的山梨醇以及水（補足到1 ml）。

F. 3.注射劑

【0452】 藉由攪拌在按體積計在水中的10%丙二醇中的按重量計1.5%的本發明的活性成分來製備腸胃外組成物。

F. 4.軟膏劑

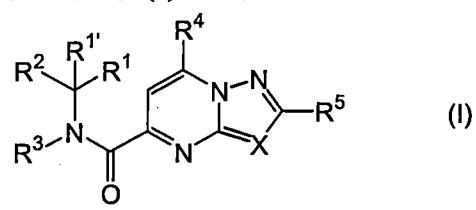
活性成分	5至1000 mg
硬脂醇	3 g
羊毛脂	5 g
白凡士林	15 g
水	補足到100 g

【0453】 在此實例中，可以將活性成分替代為相同量的根據本發明的任何化合物，特別是相同量的任何示例性化合物。

【0454】 合理的變化不應被認為偏離本發明的範圍。將顯而易見的是在此描述的發明可以由如熟習該項技術者以許多方式改變。

申請專利範圍

1. 一種具有式 (I) 之化合物，包括其任何立體化學異構形式，其中

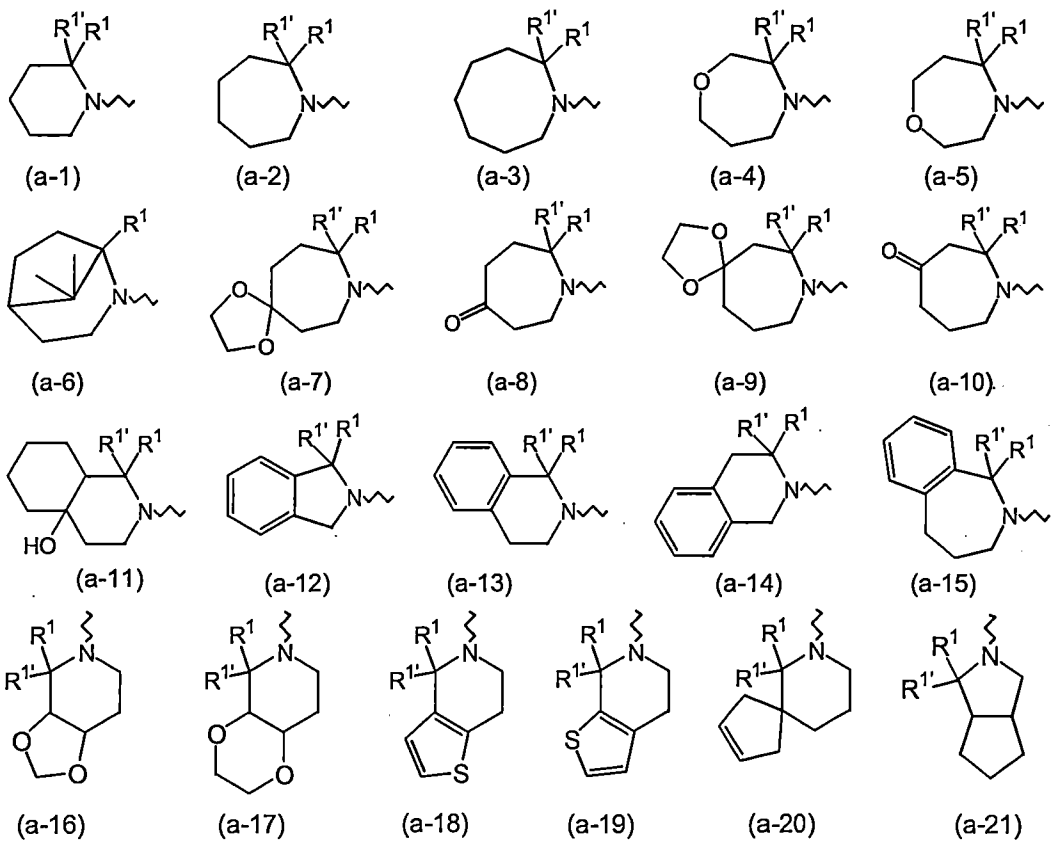


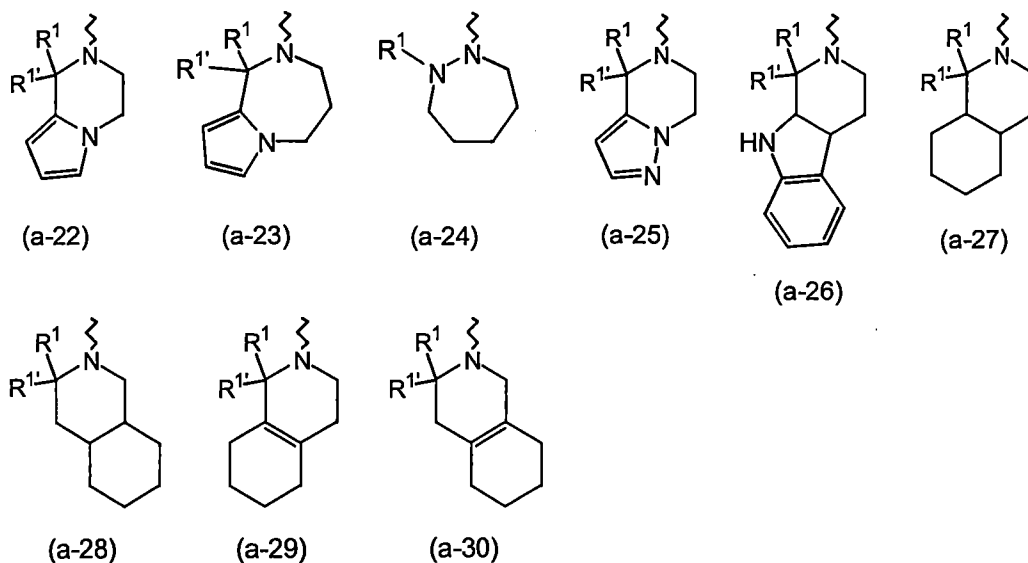
包括其任何立體化學異構形式，其中

X係N或CR⁶其中R⁶係氫、鹵素或C₁₋₄烷基；

R¹係CH₃或CH₂CH₃，並且R^{1'}係氫；或R¹和R^{1'}連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基；並且R²係C₃₋₆烷基並且R³係C₁₋₄烷基；

或該 R³-N- 部分係具有以下式的基團：





其中 R^1 係 CH_3 或 CH_2CH_3 ，並且 $R^{1'}$ 係氫；或 $R^{1'}$ 在基團(a-6)中是不存在的；或 R^1 和 $R^{1'}$ 連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基；並且基團(a-1)至(a-30)視情況被一個或兩個獨立地選自 C_{1-2} 烷基和鹵素的取代基取代；

R^4 係 C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 烯基，多鹵代 C_{1-4} 烷基；被一個 C_{3-6} 環烷基取代的 C_{1-4} 烷基；胺基羰基、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基；視情況被 C_{1-4} 烷基取代的氧雜環丁烷基；雜芳基¹； C_{3-6} 環烷基；被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代的 C_{3-6} 環烷基：羥基、鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、多鹵代 C_{1-4} 烷基以及多鹵代 C_{1-4} 烷氧基；或

NR^7R^8 其中 R^7 係選自氫和 C_{1-4} 烷基；

R^8 係 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；

或者 R^7 和 R^8 連同它們所附接的氮一起形成氮雜環丁烷基、吡咯啉基或哌啶基；

R^5 係 C_{3-6} 環烷基；

雜芳基；

二環；

萘基，其被1個、2個或3個各自獨立地選自鹵素和羥基羰基的取代基取代；

苯基，其被1個、2個或3個各自獨立地選自以下的取代基取代

羥基；

鹵素；

C₁₋₆烷基；

C₁₋₆烷基，其被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代：鹵素，羥基，羥基羰基，胺基羰基，雜環，C₃₋₆環烷基，被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代的C₃₋₆環烷基：C₁₋₄烷基、鹵素、羥基羰基、以及被羥基羰基取代的C₁₋₄烷基；

C₃₋₆烯基；

C₃₋₆烯基，其被一個或兩個選自C₁₋₆烷基、羥基、羥基羰基以及胺基羰基的取代基取代；

C₃₋₆炔基；

C₃₋₆炔基，其被一個羥基羰基取代；

C₃₋₆環烷基；

C₃₋₆環烷基，其被一個、兩個或三個各自獨立地選自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基、鹵素、羥基羰基以及被羥基羰基取代的C₁₋₄烷基；

C₃₋₆環烯基；

C₃₋₆環烯基，其被羥基羰基取代；

C₁₋₆烷氧基，其視情況被羥基羰基取代；

多鹵代C₁₋₄烷基；

多鹵代C₁₋₄烷氧基；

氰基；

硝基；

$B(OH)_2$;

羥基羰基 ;

$CO-NHOH$;

$CO-NR^9R^{10}$;

$CO-NH-NR^9R^{10}$;

NR^9R^{10} ;

$NH-CO-R^{11}$;

$NH-CO-O-R^{11}$;

$NH-CO-NH-R^{11}$;

$NH-CS-NH-R^{11}$;

$NH-C=(N-CN)-NH-R^{11}$;

胺基磺醯基 ; 單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基磺醯基 ;

雜環 ; 以及

螺[3.3]庚基 , 視情況被羥基羰基取代 ;

其中

R^9 和 R^{10} 各自獨立地選自氫 ; C_{1-6} 烷基 ; SO_2-R^{12} ; 以及被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代的 C_{1-6} 烷基 : 羥基、羥基羰基、 C_{3-6} 環烷基、被羥基羰基取代的 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基以及雜環 ;

R^{11} 係 C_{1-6} 烷基 ; C_{3-6} 烯基 ; C_{3-6} 環烷基 ; 芳基 ; 雜環 ; 或被一個選自以下的取代基取代的 C_{1-6} 烷基 : C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羥基、氰基、羥基羰基、胺基羰基、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基以及雜環 ;

R^{12} 係 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或被一個 C_{3-6} 環烷基取代的 C_{1-4} 烷基 ,

雜芳基係噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、1-苯並吡唑

基、2,3-二氫-1H-吡啶基、2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶基、喹啉基、2-側氧基-喹啉基、苯並咪唑基、口辛啉基或2H-苯并哌喃基，其中每個雜芳基視情況被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基、鹵素、胺基、胺基羰基以及NH-CO-C₃₋₆環烷基；

雜芳基1係咪唑基或吡唑基；其中每個雜芳基1視情況被一個或兩個各自獨立地選自C₁₋₄烷基、鹵素以及羰基胺基的取代基取代；

雜環係氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啉基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、1,2,4-噁二唑基、2,5-二氫-1H-吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、2-側氧基-氮雜環庚烷基、2,5-二側氧基吡咯啉基或3-側氧基-2,3-二氫-1,2-噁唑基；其中每個雜環視情況被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、鹵素、羰基C₁₋₄烷基、多鹵代C₁₋₄烷基、羰基胺基以及被羰基胺基取代的C₁₋₄烷基；

芳基係被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基：氫、鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基以及三氟甲基；

二環係1,2,3,4-四氫萘基、口克啉基或2,3-二氫苯並呋喃基；其中每個二環視情況被一個或兩個各自獨立地選自C₁₋₄烷基、鹵素以及羰基胺基的取代基取代；

其條件係不包括[7-乙基-2-(3-噻吩基)吡唑並[1,5-a]嘧啶-5-基](2-甲基-1-哌啶基)-甲酮以及[7-乙基-2-(2-吡啶基)吡唑並[1,5-a]嘧啶-5-基](2-甲基-1-哌啶基)-甲酮；

或其藥學上可接受的酸加成鹽。

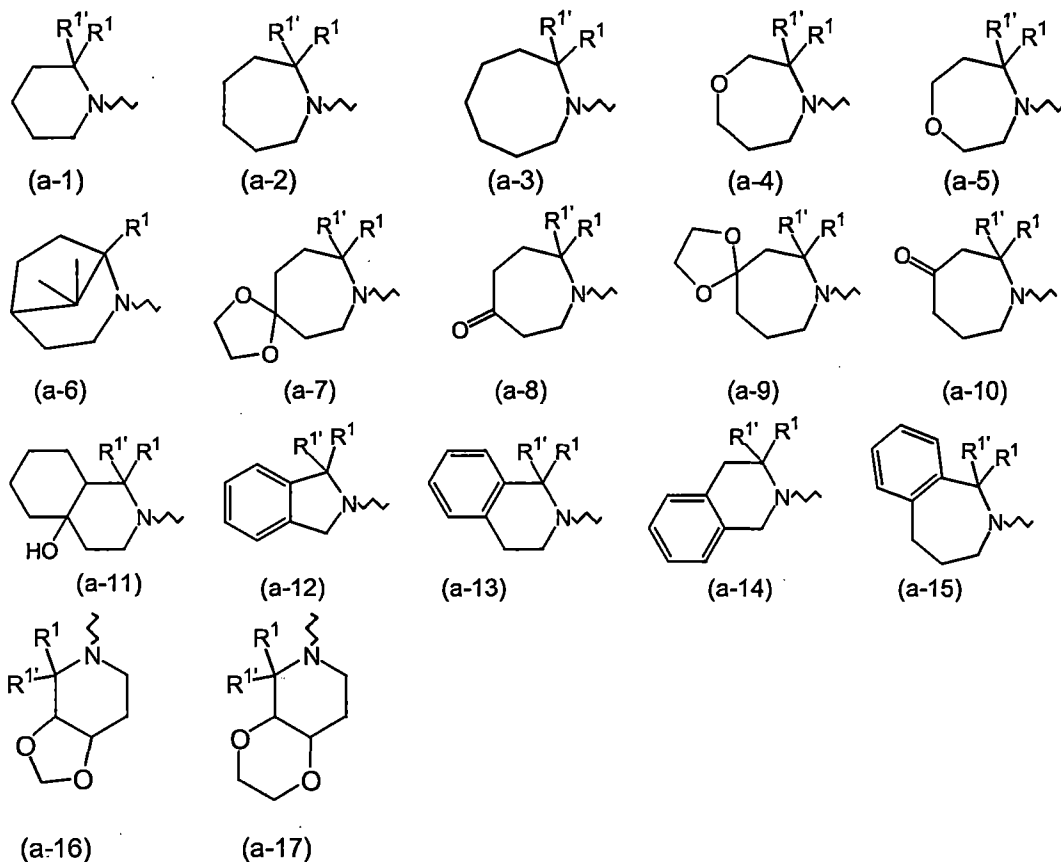
2. 如在申請專利範圍第1項所述之化合物，其中

X係N或CR⁶，其中R⁶係氫或鹵素；

R¹係CH₃或CH₂CH₃，並且R^{1'}係氫；或R¹和R^{1'}連同它們所附接的碳

原子一起形成環丙基；並且 R^2 係 C_{3-6} 烷基並且 R^3 係 C_{1-4} 烷基；

或該 R^3-N 部分係具有以下式的基團：



其中 R^1 係 CH_3 或 CH_2CH_3 ，並且 $R^{1'}$ 係氫；或 $R^{1'}$ 在基團(a-6)中是不存在的；或 R^1 和 $R^{1'}$ 連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基；並且基團(a-1)至(a-15)視情況被一個或兩個獨立地選自 C_{1-2} 烷基和鹵素的取代基取代；

R^4 係 C_{1-6} 烷基；多鹵代 C_{1-4} 烷基； C_{3-6} 環烷基；被一個 C_{3-6} 環烷基取代的 C_{1-4} 烷基；或 NR^7R^8 ，其中 R^7 選自氫和 C_{1-4} 烷基； R^8 係 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基，或 R^7 和 R^8 連同它們所附接的氮一起形成吡咯啉基或哌啉基；

R^5 係 C_{3-6} 環烷基；雜芳基；被1個、2個或3個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基：羥基，鹵素， C_{1-6} 烷基，被一個選自羥基、羥基羰基以及胺基羰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基，被一個或兩個選自 C_{1-6} 烷基、

經基、經基羰基以及胺基羰基的取代基取代的 C_{3-6} 烯基，被一個經基羰基取代的 C_{3-6} 環烷基， C_{1-6} 烷氧基，氰基， $B(OH)_2$ ，經基羰基， $CO-NHOH$ ， $CO-NR^9R^{10}$ ， $CO-NH-NR^9R^{10}$ ， NR^9R^{10} ， $NH-CO-R^{11}$ ， $NH-CO-O-R^{11}$ ， $NH-CO-NH-R^{11}$ ， $NH-CS-NH-R^{11}$ ， $NH-C=(N-CN)-NH-R^{11}$ ，胺基磺醯基，單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基磺醯基，以及雜環；

其中

R^9 和 R^{10} 各自獨立地選自氫； C_{1-6} 烷基； SO_2-R^{12} ；以及被 C_{3-6} 環烷基，單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基，或雜環取代的 C_{1-6} 烷基；

R^{11} 係 C_{1-6} 烷基； C_{3-6} 烯基； C_{3-6} 環烷基；芳基；雜環；或被一個選自以下的取代基取代的 C_{1-6} 烷基： C_{3-6} 環烷基， C_{1-4} 烷氧基，經基，氰基，經基羰基，胺基羰基，單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基， C_{1-4} 烷基羰基胺基，以及雜環；

R^{12} 係 C_{1-4} 烷基，或 C_{3-6} 環烷基；

雜芳基係噻吩基、吡啶基、1-苯並吡啶基、2,3-二氫-1H-吡啶基、2-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶基、喹啉基、2-側氧基-喹啉基、苯並咪唑基、

□ 吡啶基或2H-苯并吡啶基，其中每個雜芳基視情況被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基、鹵素、胺基羰基以及 $NH-CO-C_{3-6}$ 環烷基；

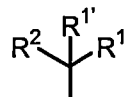
雜環係氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、2-側氧基-氮雜環庚烷基、2,5-二側氧基吡咯啶基或3-側氧基-2,3-二氫-1,2-噁唑基；其中每個雜環視情況被一個或兩個各自獨立地選自以下的取代基取代： C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、鹵素以及經基羰基；

芳基係被一個或兩個各自獨立地選自氫和鹵素的取代基取代的苯基；

或其藥學上可接受的酸加成鹽。

3. 如申請專利範圍第1項或如申請專利範圍第2項所述之化合物，其中X係N。

4. 如申請專利範圍第3項所述之化合物，其中R¹係CH₃或CH₂CH₃，並且R^{1'}係氫，並且R²係C₃₋₆烷基並且R³係CH₃。

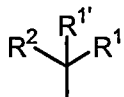


5. 如申請專利範圍第3項所述之化合物，其中該R³-N_~部分係

具有式(a-1)至(a-15)的基團，其中R¹係CH₃或CH₂CH₃，並且R^{1'}係氫；或R^{1'}在基團(a-6)中是不存在的；或R¹和R^{1'}連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基；並且基團(a-1)至(a-15)視情況被一個或兩個各自獨立地選自C₁₋₂烷基和鹵素的取代基取代。

6. 如申請專利範圍第1或申請專利範圍2項所述之化合物，其中X係CR⁶，其中R⁶係氫或鹵素。

7. 如申請專利範圍第6項所述之化合物，其中R¹係CH₃或CH₂CH₃，並且R^{1'}係氫，並且R²係C₃₋₆烷基並且R³係CH₃。



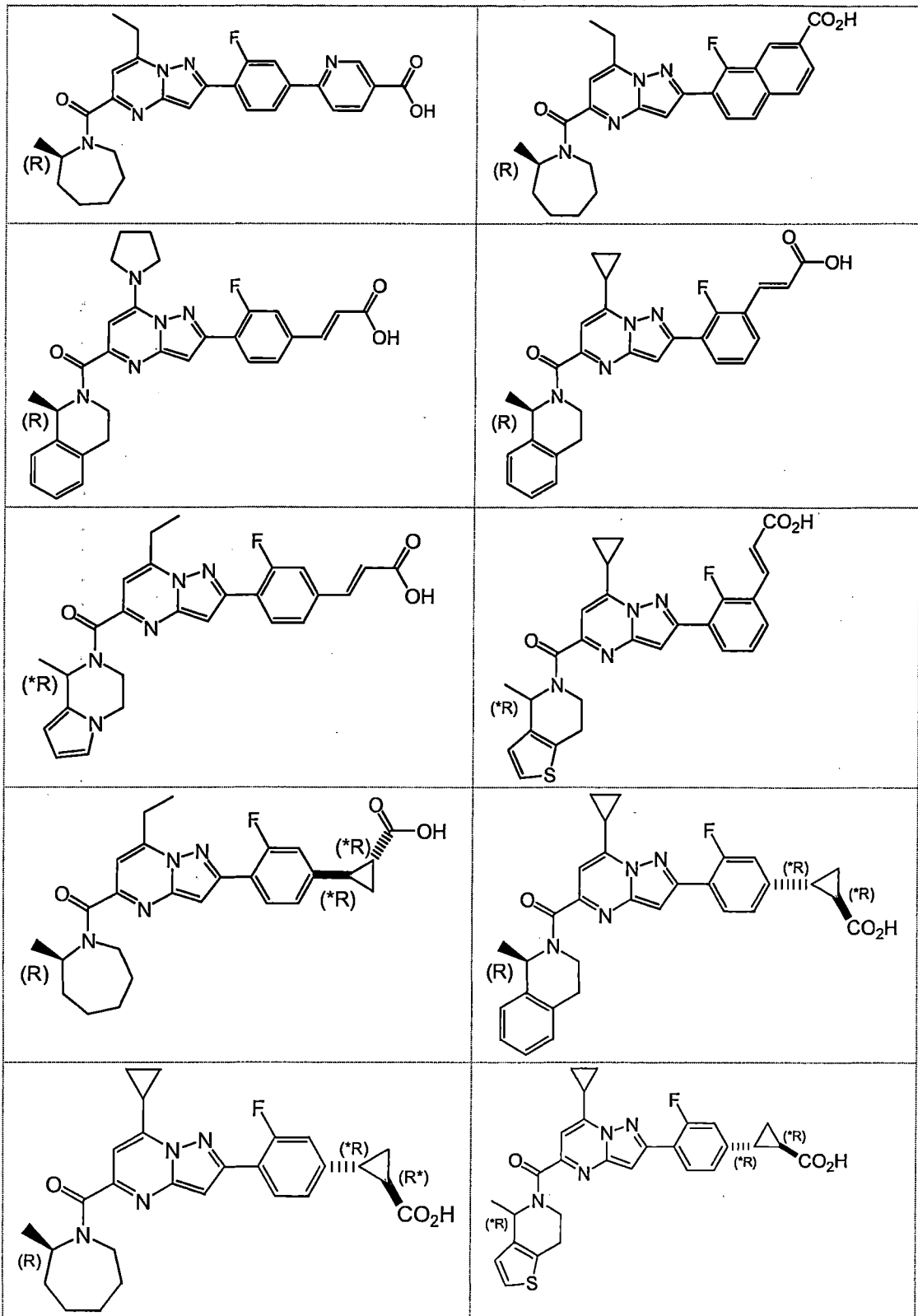
8. 如申請專利範圍第6項所述之化合物，其中該R³-N_~部分係具有式(a-1)至(a-15)的基團，其中R¹係CH₃或CH₂CH₃，並且R^{1'}係氫；或R^{1'}在基團(a-6)中係不存在的；或R¹和R^{1'}連同它們所附接的碳原子一起形成環丙基；並且基團(a-1)至(a-15)視情況被一個或兩個各自獨立地選自C₁₋₂烷基和鹵素的取代基取代。

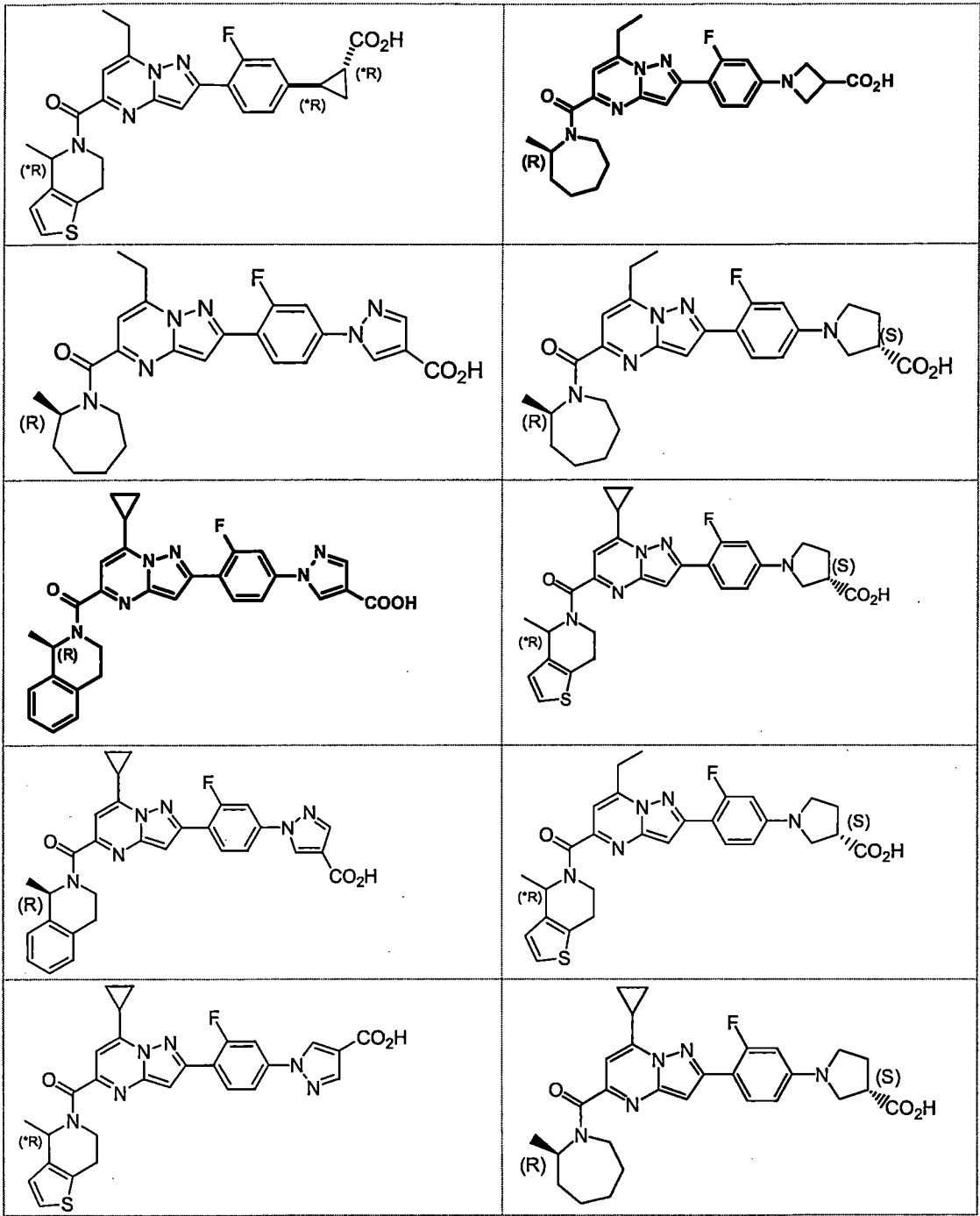
9. 如申請專利範圍第1至8項中任一項所述之化合物，其中R⁵係被1個、2個或3個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基：鹵素；或被一個選自羥基、羥基羰基以及胺基羰基的取代基取代的C₁₋₆烷基。

10. 如申請專利範圍第1至8項中任一項所述之化合物，其中R⁵係被1個、2

個或3個各自獨立地選自以下的取代基取代的苯基：鹵素；或被一個或兩個選自C₁₋₆烷基、羥基、羥基羰基以及胺基羰基的取代基取代的C₃₋₆烯基。

11. 如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中該化合物選自





或其藥學上可接受的鹽。

- 12. 一種藥物組成物，該藥物組成物包括藥學上可接受的載體以及治療活性量的如申請專利範圍第1至11項中任一項所述之化合物。
- 13. 如申請專利範圍第12項所述之藥物組成物，其進一步包括另一種抗病毒劑。
- 14. 如申請專利範圍第13項所述之藥物組成物，其中該另一種抗病毒劑係抑制RSV的化合物。

15. 一種用於製備如申請專利範圍第12至14項所述之藥物組成物之方法，其中將治療有效量的如申請專利範圍第1至11項中任一項所述之化合物與藥學上可接受的載體緊密混合。
16. 如申請專利範圍第1至11項中任一項所述之化合物，用於用作藥物。
17. 如申請專利範圍第1至11項所述之化合物，或如申請專利範圍第11項所述之藥物組成物，用於在呼吸道合胞病毒感染的治療中使用。
18. 一種如申請專利範圍第1至11中的任一項所定義的具有式 (I) 之化合物於製造治療呼吸道合胞病毒 (RSV) 感染之醫藥品之用途，該方法包括向有需要的受試者給予該醫藥品。