I855308

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I855308 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：111111557 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 03 月 28 日

(51)Int. Cl.： ***C07D409/14 (2006.01)*** ***C07D403/04 (2006.01)***
C07D401/14 (2006.01) ***C07D403/14 (2006.01)***
C07D413/14 (2006.01) ***C07D513/04 (2006.01)***
C07D495/04 (2006.01) ***C07D498/10 (2006.01)***
C07D491/10 (2006.01) ***A61K31/517 (2006.01)***
A61K31/553 (2006.01) ***A61P13/12 (2006.01)***
A61P1/16 (2006.01) ***A61P9/00 (2006.01)***
A61P19/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/03/29 美國 63/167,331

(71)申請人：美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：巴克曼 詹姆士 L BACHMAN, JAMES L. (US)；卞 丹尼爾 H BYUN, DANIEL H. (US)；克萊克 克里斯多福 T CLARK, CHRISTOPHER T. (US)；揚沙 彼得 JANSA, PETR (CZ)；凱佩蘭 約書亞 A KAPLAN, JOSHUA A. (US)；卡桑 瑞確利 A KASUN, ZACHARY A. (US)；羅 珍妮佛 R LO, JENNIFER R. (US)；纽比格 梅根 E NEUBIG, MEGAN E. (US)；斯坦利 納撒尼爾 H STANLEY, NATHANIEL H. (US)；史蒂芬斯 克爾柯 L STEVENS, KIRK L. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 0384228A1 EP 2860181A1
WO 02/055524A1 WO 2009/045174A1
期刊 Gillespie et al Antagonists of the human adenosine A2A receptor. Part 2:Design and synthesis of 4-arylthieno[3,2-d] pyrimidine derivatives Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 18 Elsevier 2008 p2920-2923

審查人員：蔡榮哲

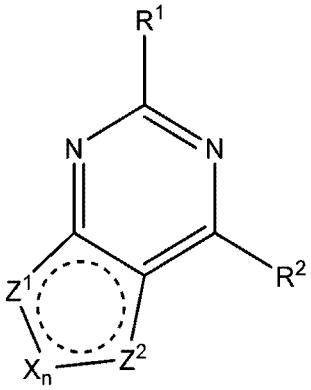
申請專利範圍項數：35 項 圖式數：0 共 792 頁

(54)名稱

ＫＨＫ抑制劑

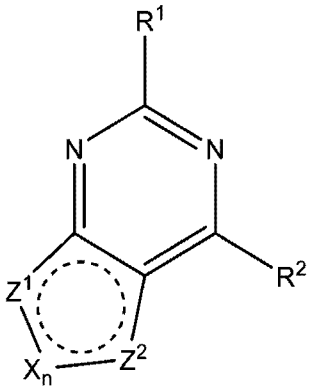
(57)摘要

下式之化合物：



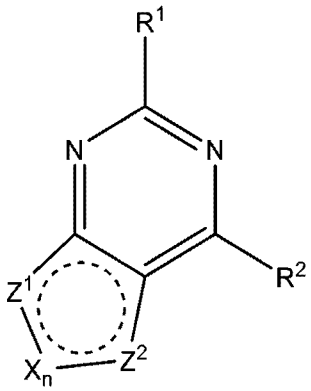
，其中可變取代基係定義於本文中。

Compounds of formula:



, wherein the variable substituents are defined herein.

特徵化學式：



式I

公告本

I855308

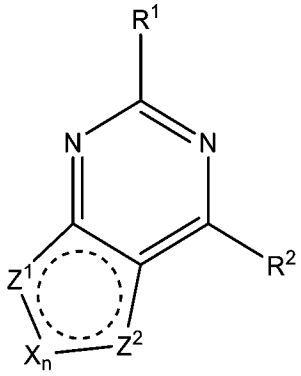
【發明摘要】

【中文發明名稱】 KHK抑制劑

【英文發明名稱】 KHK INHIBITORS

【中文】

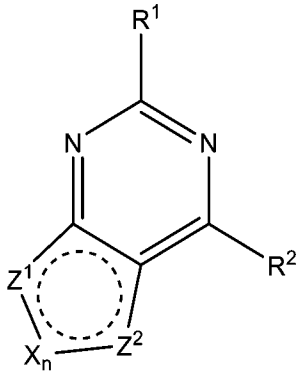
下式之化合物：



，其中可變取代基係定義於本文中。

【英文】

Compounds of formula:

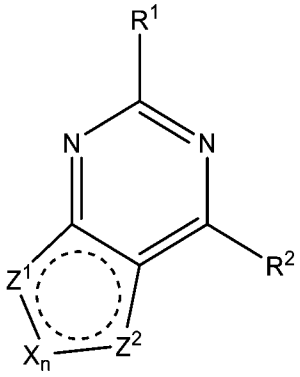


, wherein the variable substituents are defined herein.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



式I

【發明說明書】

【中文發明名稱】　KHK抑制劑

【英文發明名稱】　KHK INHIBITORS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】　過量的果糖跟胰島素抗性、高血糖之發展有聯繫且跟與糖尿病及代謝症候群相關聯之若干共病有聯繫，包括：非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂性肝炎(NASH)、酒精性脂性肝炎(ASH)、肝病、肝纖維化、代謝症候群、肥胖、高脂血症、高三酸甘油酯血症、高血壓、纖維化、脂肪變性、肝硬化、心臟代謝症候群、胰島素抗性、心血管疾病、心臟衰竭、第1型與第2型糖尿病、慢性腎病(CKD)、糖尿病腎病(DKD)、腎病、腎纖維化、腎功能不全、腸躁症候群疾病(IBD)、潰瘍性結腸炎、克隆氏症、高尿酸血症、痛風、發炎體活化帶來之疾病、關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、或癌症(Bantle, 2009; Jensen et al., 2018; Johnson et al., 2013; Merino, Fernandez-Diaz, Cozar-Castellano, & Perdomo, 2019)。

【0002】　雖然膳食攝取是果糖的主要來源，果糖也會在細胞受到壓力、受傷、組織損傷或葡萄糖濃度升高時內源產生。此內源果糖產生透過肝、腸、腎中的多元醇途徑而發生，其會促進受傷及代謝功能不全的加劇(Andres-Hernando et al., 2017; Lanaspa et al., 2013)。在小腸中，過多的膳食果糖跟果糖-1-磷酸(F1P)累積有聯繫，其會導致緊密型連結完整性的喪失及腸內襯黏膜屏障的破壞，從而促進腸通透性增加、發炎、微生態失調(dysbiosis)、及腹瀉

(Merino et al., 2019; Montrose et al., 2020)。在肝及腎中，果糖代謝增加會造成代謝中間物（諸如果糖-1-磷酸(F1P)、甘油醛、二羥丙酮磷酸、及丙酮醛）累積，其會促進葡萄糖產生、重新脂質生成、胰島素抗性、及三酸甘油酯合成之增加(Todoric et al., 2020)。重要的是，果糖產生及/或代謝增加會導致腺苷三磷酸(ATP)快速耗盡，從而造成細胞凋亡與傷害、及促發炎分子尿酸水平升高(Helsley et al., 2020)。

【0003】 目前用於治療代謝症候群及相關聯共病之藥物療法大致上朝向胰島素分泌或活性、脂質代謝之調節、膽固醇水平、血壓、葡萄糖體內恆定之調控、及高脂肪或高果糖膳食之膳食攝取調控。目前，針對降低果糖代謝、及削減膳食中果糖攝取並未有實際可達到之核准療法。酮己醣激酶(ketohexokinase) (GENE: KHK)同時是膳食及內源果糖代謝之主要且速率限制酶，並因此在果糖及多元醇途徑促進代謝疾病及相關聯共病之疾病中代表了藥理介入之有前景藥物目標。

【0004】 KHK係表現為兩種主要mRNA剪接變體。KHK mRNA變體3C（同功型C、KHK-C）會優先表現在小腸（腸上皮細胞）、肝臟（肝細胞）、及腎臟（近端小管細胞）中(Diggle et al., 2009; Hayward & Bonthron, 1998)。這些器官會代謝掉大部分的膳食及內源產生果糖。KHK之替代性剪接變體（變體3A、同功型A、KHK-A）會更普遍地表現在其他器官中，包括但不限於心臟、腦部、及骨骼肌。KHK會催化果糖以ATP依賴性方式轉化成F1P。由KHK-C所致之果糖代謝增加會造成F1P與尿酸累積、及ATP快速耗盡。KHK-C對果糖之親和力高於KHK-A且造成比KHK-A更快速的果糖代謝。此外，KHK-A或KHK-C均不是負反饋抑制或異位調控(allosteric regulation)之對象，因此果糖會由

KHK立即且持續代謝(Ishimoto et al., 2012)。其他的酶（諸如己醣激酶）能夠將果糖代謝成果糖-6-磷酸，但是這不會導致ATP快速耗盡，因為己醣激酶會遭到負反饋調控(Geidl-Flueck & Gerber, 2017)。

【0005】 果糖代謝不經由KHK調控之後果的例子係見於患有遺傳性果糖不耐症(HFI, OMIM #229600)、由醛醇縮酶B（基因：ALDOB）中之缺陷而來的嚴重病症之對象中。ALDOB是KHK正下游的酶且負責將F1P轉化成二羥丙酮磷酸(DHAP)及甘油醛磷酸(GAP)。ALDOB中之缺陷會造成F1P累積、ATP耗盡、及尿酸增加。HFI是一種罕見的病症，其盛行率大約是20,000個人中有1個(Simons et al., 2019)。患有HFI之個體對於膳食果糖嚴重不耐且會展現出急性症狀，像是嘔吐、低血糖、腹瀉、及腹痛。這些會促進低血糖、高尿酸血症、乳酸酸血症、肝脂肪變性、及關聯於范可尼氏症候群(Fanconi's syndrome)之特徵的出現，而最嚴重的情況為死亡(Aldamiz-Echevarria et al., 2020; Simons et al., 2019)。目前，患有HFI之患者的唯一療法為嚴格限制膳食果糖。然而，對於延緩症狀隨時間惡化而言並不完全足夠，而且患者在其生命期中經常會展現出肝病與腎病之特徵，因為其不會影響內源果糖產生及代謝(Aldamiz-Echevarria et al., 2020)。

【0006】 人類KHK基因中導致酶功能損失或酶穩定性降低之基因缺陷會造成稱為原發性果糖尿症之良性病況(EF, OMIM #229800)並支持KHK抑制作為一種治療策略。EF是一種罕見的良性病症，100,000個人中大約有1個受到影響。患有EF之患者看起來正常且會展現出尿果糖排出增加(Asipu, Hayward, O'Reilly, & Bonthron, 2003; Bonthron, Brady, Donaldson, & Steinmann, 1994; Schapira, Nordmann, & Gregori, 1972)。EF之良性本質及沒有症狀強化了長期

KHK抑制之可能安全性。此外，KHK-A/C同型組合剔除小鼠看起來正常健康，且在尿中排出過多果糖，類似於患有EF的人類。再者，KHK-A/C空小鼠受到保護免於出現肝病與腎病之特徵，諸如腎小管細胞損傷、發炎、肝脂肪變性、及纖維化(Andres-Hernando et al., 2017; Lanaspa et al., 2013)。

【0007】 目前有兩種類別已知的KHK抑制劑，而這兩種均採用存在帶電殘基以獲得效價及/或代謝穩定性及/或可接受的藥物動力學性質。

【0008】 一種類別(US2017183328, CN111978296, WO2020067735, WO2020051058, CN111423420, WO2020156445, Futatsugi et al., J. Med. Chem., 2020, 63, 13546-13560)含有帶負電的羧酸，其模擬天然受質ATP之γ磷酸殘基。許多含羧酸藥物係與特異體質(idiosyncratic)藥物毒性相關聯，其可能是由反應性醯基葡萄糖醛酸代謝物所造成(Lassila et al., Chem. Res. Toxicol., 2015, 28, 12, 2292–2303)。醯基葡萄糖醛酸代謝物可具有化學反應性，從而導致與巨分子之共價鍵結及累積毒性(Vleet Van et al., Toxicology Letters, 2017, 272, 1-7)。含有羧酸之化合物傾向是下列者之受質：由SLC22A所編碼之有機陰離子運輸蛋白(OAT)家族、由SLC21A (SLCO)所編碼之有機陰離子運輸肽(OATP)家族、及由ABCC所編碼之多重藥物抗性相關蛋白(MRP)家族(Sekine et al., Am. J. Physiol. Renal Physiol., 2006, 290, F251–F261)。這可能導致不對稱的組織暴露（亦即，經由主動吸收之組織累積及經由主動流出之組織暴露降低）。差異性的組織水平（例如，因為累積而來之毒性或因為主動排出而來的缺乏效力）可代表特定於KHK-C抑制劑之風險，其中在一個器官中有較高KHK-C抑制可能導致在血漿中有較高的循環果糖濃度，這可能導致在抑制劑濃度（游離藥物濃度）降低或較低的器官中有KHK-C介導之果糖代謝增強（及後續的ATP耗盡及組織損傷增

強）。羧酸往往不僅僅是受質，也是導致與一些基礎用藥有藥物-藥物交互作用(DDI)之OATP的抑制劑(Kalliokoski et al., Br. J. Pharmacol., 2009, 158, 693–705; McFeely et al., Clin. Transl. Sci., 2019, 12, 379–387)。

【0009】 另一種類別的已知KHK抑制劑依靠帶正電鹼性胺之存在(WO18170517, WO11133750, Zhang et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 4762-4767, Maryanoff et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2012, 22, 5326-532, Maryanoff et al., ACS Med. Chem. Lett., 2011, 2, 538-543, WO2020215022, WO2020046481, US2020392118)。鹼性胺廣為人知其具有較高的混交性(promiscuity)風險或缺乏生物選擇性或具有安全性風險，諸如hERG抑制或磷脂代謝症(phospholipidosis)、器官間暴露變異，因為鹼性藥物傾向會儲存在pH低於其等之pKa值的組織（例如，肝）中。含鹼性胺之化合物經常隔絕在許多不同細胞類型之酸性胞器中，且藉此促進各種毒性並另行代謝而形成反應性亞胺鎓(iminium)物種(Yukawa et al., ACS Med. Chem. Lett., 2020, 11, 203-209; Charifson et al., J. Med. Chem., 2014, 57, 9701-9717)。酸及鹼大致上都會經歷明顯比中性分子高的清除(Charifson et al., J. Med. Chem., 2014, 57, 9701-9717)。

【0010】 對於具有有利性質之KHK抑制劑存在需求，例如：均等組織分布、高目標接合、及良好藥物動力學性質。雖然已經有所進展，仍需要具有低組織不對稱性、低藥物-藥物交互作用不利性、偏離目標不利性降低、及最低毒性之更強效、新穎KHK抑制劑。

參考文獻：

Aldamiz-Echevarria, L., de Las Heras, J., Couce, M. L., Alcalde, C., Vitoria, I., Bueno, M., . . . Villate, O. (2020). Non-alcoholic fatty liver in hereditary fructose intolerance. *Clin Nutr, 39*(2), 455-459. doi:10.1016/j.clnu.2019.02.019

Andres-Hernando, A., Li, N., Cicerchi, C., Inaba, S., Chen, W., Roncal-Jimenez, C., . . . Lanaspa, M. A. (2017). Protective role of fructokinase blockade in the pathogenesis of acute kidney injury in mice. *Nat Commun, 8*, 14181. doi:10.1038/ncomms14181

Asipu, A., Hayward, B. E., O'Reilly, J., & Bonthron, D. T. (2003). Properties of normal and mutant recombinant human ketohexokinases and implications for the pathogenesis of essential fructosuria. *Diabetes, 52*(9), 2426-2432. doi:10.2337/diabetes.52.9.2426

Bantle, J. P. (2009). Dietary fructose and metabolic syndrome and diabetes. *J Nutr, 139*(6), 1263S-1268S. doi:10.3945/jn.108.098020

Bonthron, D. T., Brady, N., Donaldson, I. A., & Steinmann, B. (1994). Molecular basis of essential fructosuria: molecular cloning and mutational analysis of human ketohexokinase (fructokinase). *Hum Mol Genet, 3*(9), 1627-1631. doi:10.1093/hmg/3.9.1627

Diggle, C. P., Shires, M., Leitch, D., Brooke, D., Carr, I. M., Markham, A. F., . . . Bonthron, D. T. (2009). Ketohexokinase: expression and localization of the principal fructose-metabolizing enzyme. *J Histochem Cytochem, 57*(8), 763-774. doi:10.1369/jhc.2009.953190

Geidl-Flueck, B., & Gerber, P. A. (2017). Insights into the Hexose Liver Metabolism-Glucose versus Fructose. *Nutrients, 9*(9). doi:10.3390/nu9091026

Hayward, B. E., & Bonthron, D. T. (1998). Structure and alternative splicing of the ketohexokinase gene. *Eur J Biochem, 257*(1), 85-91. doi:10.1046/j.1432-1327.1998.2570085.x

Helsley, R. N., Moreau, F., Gupta, M. K., Radulescu, A., DeBosch, B., & Softic, S. (2020). Tissue-Specific Fructose Metabolism in Obesity and Diabetes. *Curr Diab Rep, 20*(11), 64. doi:10.1007/s11892-020-01342-8

Ishimoto, T., Lanaspa, M. A., Le, M. T., Garcia, G. E., Diggle, C. P., Maclean, P. S., . . . Johnson, R. J. (2012). Opposing effects of fructokinase C and A isoforms on fructose-induced metabolic syndrome in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A, 109*(11), 4320-4325. doi:10.1073/pnas.1119908109

Jensen, T., Abdelmalek, M. F., Sullivan, S., Nadeau, K. J., Green, M., Roncal, C., . . . Johnson, R. J. (2018). Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol, 68*(5), 1063-1075. doi:10.1016/j.jhep.2018.01.019

Johnson, R. J., Nakagawa, T., Sanchez-Lozada, L. G., Shafiu, M., Sundaram, S., Le, M., . . . Lanaspa, M. A. (2013). Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes, 62*(10), 3307-3315. doi:10.2337/db12-1814

Lanaspa, M. A., Ishimoto, T., Li, N., Cicerchi, C., Orlicky, D. J., Ruzycki, P., . . . Johnson, R. J. (2013). Endogenous fructose production and metabolism in the liver contributes to the development of metabolic syndrome. *Nat Commun, 4*, 2434. doi:10.1038/ncomms3434

Merino, B., Fernandez-Diaz, C. M., Cozar-Castellano, I., & Perdomo, G. (2019). Intestinal Fructose and Glucose Metabolism in Health and Disease. *Nutrients, 12*(1). doi:10.3390/nu12010094

Montrose, D. C., Nishiguchi, R., Basu, S., Staab, H. A., Zhou, X. K., Wang, H., . . . Dannenberg, A. J. (2020). Dietary Fructose Alters the Composition, Localization, and Metabolism of Gut Microbiota in Association With Worsening Colitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. doi:10.1016/j.jcmgh.2020.09.008

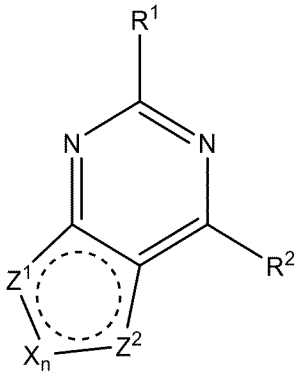
Schapira, F., Nordmann, Y., & Gregori, C. (1972). Hereditary alterations of fructose metabolizing enzymes. Studies on essential fructosuria and on hereditary fructose intolerance. *Acta Med Scand Suppl, 542*, 77-83.

Simons, N., Debray, F. G., Schaper, N. C., Kooi, M. E., Feskens, E. J. M., Hollak, C. E. M., . . . Brouwers, M. (2019). Patients With Aldolase B Deficiency Are Characterized by Increased Intrahepatic Triglyceride Content. *J Clin Endocrinol Metab, 104*(11), 5056-5064. doi:10.1210/jc.2018-02795

Todoric, J., Di Caro, G., Reibe, S., Henstridge, D. C., Green, C. R., Vrbanac, A., . . . Karin, M. (2020). Fructose stimulated de novo lipogenesis is promoted by inflammation. *Nat Metab, 2*(10), 1034-1045. doi:10.1038/s42255-020-0261-2

【發明內容】

【0011】 在一個實施例中，本揭露提供一種式I之化合物



式I

或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中

R^1係

4至10員雜環部份，其中該雜環含有1至3個雜原子，且可選地經至多四個R^{1a}取代；或

C_{3-7}環烷基，其可選地經至多四個獨立地選自下列之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、鹵素、CN、OH、CH_2OH、CH_2OR^{11}、$CONH_2$、$CONHR^{11}$、$NHCOR^{13}$ SO_2NH_2、SO_2NHR^{11}、$NHSO_2R^{13}$、或側氧基；

各R^{1a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、OH、OR^{1b}、CH_2OH、CO_2R^{12}、鹵素、側氧基、$CONH_2$、CN、NH_2、NHR^{11}、C_{1-6}烷基-$NHSO_2R^{13}$、C_{1-6}烷基-$NHCOR^{13}$ C_{1-6}烷氧基、或C_{1-6}鹵烷基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、烷基-$NHSO_2R^{13}$、烷基-$NHCOR^{13}$、烷氧基、或鹵烷基可選地經至多三個R^{1c}取代；替代地兩個R^{1a}可與其等所附接之原子組合，以形成3至6員螺環、稠環、或橋環；

R^{1b}係H或C_{1-6}烷基，其中該烷基可選地經至多三個鹵素、CN、或OH取代；

各R^{1c}獨立地係OH、OR^{11}、鹵素、側氧基、SOR^{13}、SO_2R^{13}、SR^{13}、SO_2NH_2、$CONH_2$、CN、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5至11員雜芳基、或C_{3-7}環烷基；

R^2係C_{6-10}芳基或6至14員雜芳基，其中該芳基或雜芳基可選地經至多八個R^{2a}取代，且其中R^2係透過R^2之碳原子附接至核心；

各R^{2a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、SO_2R^{2c}、SOR^{2c}、SO_2NH_2、$CONH_2$、COR^{2c}、$CONHR^{2e}$、$CON(R^{2c})_2$、鹵素、側氧基、OH、CN、NH_2、NHR^{2c}、$N(R^{2c})_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、$NHCO_2R^{2c}$、NO_2、SO_2NHR^{2c}、$SO_2N(R^{2c})_2$、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、SR^{2c}、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基、C_{6-10}芳基、或5至11員雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基經至多七個R^{2b}取代，且其中該環烷基可稠合或螺合至該雜芳基，或該環烷基可稠合至該芳基；替代地兩個R^{2a}可與其等所附接之原子組合，以形成3至7員螺環、稠環、或橋環；

各R^{2b}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、OH、鹵素、側氧基、$CONH_2$、$CONHR^{2e}$、$CON(R^{2c})_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、$NHCO_2R^{2c}$、NH_2、$N(R^{2c})_2$、NHR^{2c}、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、C_{1-6}烷基-CO_2R^{12}、C_{1-6}烷基-$CONH_2$、C_{1-6}烷基-$NHSO_2R^{2c}$、C_{1-6}烷基-SO_2R^{2c}、CN、COR^{2c}、$NHCO_2R^{2c}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{2c}、SO_2R^{2c}、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基、C_{6-10}芳基、或5至11員雜芳基，其中該烷基、C_{1-6}烷基-CO_2R^{12}、C_{1-6}烷基-$CONH_2$、C_{1-6}烷基-$NHSO_2R^{2c}$、C_{1-6}烷基-SO_2R^{2c}、烷

氧基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基可以可選地經至多四個R^{2d}取代；替代地兩個R^{2b}可與其等所附接之原子組合，以形成3至7員螺環、稠環、或橋環；

各R^{2c}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、5至11員雜芳基、或4至7員雜環基，其中該烷基、鹵烷基、烷氧基、環烷基、芳基、烷基-芳基、雜芳基、或雜環基可選地經至多四個R^{2d}取代；替代地兩個R^{2c}可與其等所附接之原子組合，以形成3至7員環；

各R^{2d}獨立地係OH、鹵素、NH_2、C_{1-6}烷氧基、$CONH_2$、COR^{2e}、SO_2NH_2、$NR^{11}COR^{13}$、NCH_2OR^{11}、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基、C_{1-6}烷基-NH_2、C_{1-6}烷基-CO_2R^{12}、側氧基、或CN；

R^{2e}係C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、4至7員雜環基、或5至11員雜芳基，其中該烷基、環烷基、芳基、烷基-芳基、雜環基、或雜芳基可選地經至多三個R^{10}取代；

各X獨立地係CR^7R^8、側氧基、S、SO、SO_2、或O；

Z^1係CR^3R^4、NR^9、S、SO、SO_2、C=O、或O；

Z^2係CR^5R^6、NR^9、S、SO、SO_2、C=O、或O；

n係0、1、或2；

其中：

當n係0時，Z^1係CR^3R^4，且Z^2係CR^5R^6；

當n係2時，僅一個X可係側氧基、S、SO、SO_2、或O；

當Z^1或Z^2係O、SO、或SO_2時，則X係CR^7CR^8；

當Z^1及Z^2兩者皆係O、SO、或SO_2時，則X係CR^7CR^8；

且

其中虛線圓圈代表一或多個可選的雙鍵；

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8獨立地係不存在、H、C_{1-6}烷基、鹵素、或C_{3-7}環烷基；替代地R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、或R^8可與其等所附接之原子組合，以形成3至6員螺環、橋環、或稠環；

R^9係不存在、H、C_{1-6}烷基、或C_{3-7}環烷基；

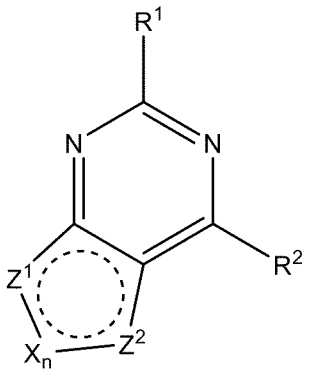
各R^{10}獨立地係C_{1-6}烷氧基、CN、鹵素、OH、NH_2、NHR^{11}、$CONH_2$、SO_2NH_2、或$NHCO_2$-C_{1-6}烷基；

R^{11}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-6}鹵烷基；

R^{12}係C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、3至7環烷基、4至7雜環基、C_{6-10}芳基、或5至11雜芳基；且

R^{13}係C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基。

【0012】　在另一實施例中，本揭露提供一種式I之化合物，



式I

或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中

R^1係

4至10員雜環部份，其中該雜環含有1至3個雜原子，且可選地經至多四個R^{1a}取代；或

C_{3-7}環烷基，其可選地經至多四個獨立地選自下列之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、鹵素、CN、OH、CH_2OH、CH_2OR^{11}、$CONH_2$、$CONHR^{11}$、$NHCOR^{13}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{11}、$NHSO_2R^{13}$、或側氧基；

各R^{1a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、OH、OR^{1b}、CH_2OH、COOH、CO_2R^{12}、鹵素、側氧基、$CONH_2$、CN、NH_2、NHR^{11}、C_{1-6}烷基-$NHSO_2R^{13}$、C_{1-6}烷基-$NHCOR^{13}$、C_{1-6}烷氧基、或C_{1-6}鹵烷基，其中該烷基、烯基、或炔基可選地經至多三個R^{1c}取代；替代地兩個R^{1a}可與其等所附接之原子組合，以形成3至6員螺環、稠環、或橋環；

R^{1b}係H或C_{1-6}烷基，其中該烷基可選地經至多三個鹵素、CN、或OH取代；

各R^{1c}獨立地係OH、OR^{11}、鹵素、側氧基、SOR^{13}、SO_2R^{13}、SR^{13}、SO_2NH_2、$CONH_2$、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5至11員雜芳基、或C_{3-7}環烷基；

R^2係C_{6-10}芳基或6至14員雜芳基，其中該芳基或雜芳基可選地經至多八個R^{2a}取代，且其中R^2係透過R^2之碳原子附接至核心；

各R^{2a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、SO_2R^{2c}、SOR^{2c}、SO_2NH_2、COOH、CO_2R^{12}、$CONH_2$、COR^{2c}、

$CONHR^{2e}$、$CON(R^{2c})_2$、鹵素、側氧基、OH、CN、NH_2、NHR^{2c}、$N(R^{2c})_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、NO_2、SO_2NHR^{2c}、$SO_2N(R^{2c})_2$、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基、C_{6-10}芳基、或5至11員雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基經至多七個R^{2b}取代，且其中該環烷基可稠合或螺合至該雜芳基，或該環烷基可稠合至該芳基；替代地兩個R^{2a}可與其等所附接之原子組合，以形成3至7員螺環、稠環、或橋環；

各R^{2b}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、OH、鹵素、側氧基、CO_2H、CO_2R^{12}、$CONH_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、$NHCO_2R^{2c}$、NH_2、$N(R^{2c})_2$、NHR^{2c}、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、C_{1-6}烷基-CO_2R^{12}、C_{1-6}烷基-$CONH_2$、C_{1-6}烷基-$NHSO_2R^{2c}$、CN、COR^{2c}、$NHCO_2R^{2c}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{2c}、SO_2R^{2c}、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基、C_{6-10}芳基、或5至11員雜芳基，其中該烷基、烷氧基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基可以可選地經至多四個R^{2d}取代；替代地兩個R^{2b}可與其等所附接之原子組合，以形成3至7員螺環、稠環、或橋環；

各R^{2c}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、5至11員雜芳基、或4至7員雜環基，其中該烷基、鹵烷基、烷氧基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經至多四個R^{2d}取代；

各R^{2d}獨立地係OH、鹵素、NH_2、C_{1-6}烷氧基、$CONH_2$、SO_2NH_2、CO_2H、CO_2R^{12}、$NHCOR^{13}$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基-NH_2、C_{1-6}烷基-CO_2R^{12}、側氧基、或CN；

R^{2e}係C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、4至7員雜環基、或5至11員雜芳基，其中該烷基、環烷基、芳基、烷基-芳基、雜環基、或雜芳基可選地經至多三個R^{10}取代；

各X獨立地係CR^7R^8、NR^9、側氧基、S、SO、SO_2、或O；

Z^1係CR^3R^4、NR^9、S、SO、SO_2、C=O、或O；

Z^2係CR^5R^6、NR^9、S、SO、SO_2、C=O、或O；

n係0、1、或2；

其中：

當n係0時，Z^1係CR^3R^4，且Z^2係CR^5R^6；

當n係2時，僅一個X可係側氧基、S、SO、SO_2、或O；

當Z^1或Z^2係O、SO、或SO_2時，則X係CR^7CR^8或NR^9；

當Z^1及Z^2兩者皆係O、SO、或SO_2時，則X係CR^7CR^8；

且

其中虛線圓圈代表一或多個可選的雙鍵；

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8獨立地係不存在、H、C_{1-6}烷基、鹵素、或C_{3-7}環烷基；替代地R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、或R^8可與其等所附接之原子組合，以形成3至6員螺環、橋環、或稠環；

R^9係不存在、H、C_{1-6}烷基、或C_{3-7}環烷基；

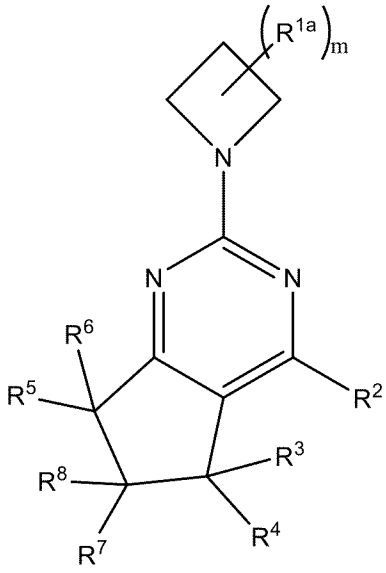
各R^{10}獨立地係C_{1-6}烷氧基、CN、鹵素、OH、NH_2、NHR^{11}、$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH、CO_2R^{12}、或$NHCO_2$-C_{1-6}烷基；

R^{11}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-6}鹵烷基；

R^{12}係H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、3至7環烷基、4至7雜環基、C_{6-10}芳基、或5至11雜芳基；且

R^{13}係C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基。

【0013】 在另一實施例中，本揭露提供一種式II之化合物，



式II

或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中

其中m係0至4；

各R^{1a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、OH、OR^{1b}、CH_2OH、COOH、CO_2R^{12}、鹵素、側氧基、$CONH_2$、CN、NH_2、NHR^{11}、C_{1-6}烷基-$NHSO_2R^{13}$、C_{1-6}烷基-$NHCOR^{13}$、C_{1-6}烷氧基、或C_{1-6}鹵烷基，其中該烷

基、烯基、或炔基可選地經至多三個R^{1c}取代，替代地兩個R^{1a}可與其等所附接之原子組合，以形成3至6員螺環、稠環、或橋環；

R^{1b}係H或C_{1-6}烷基，其中該烷基可選地經至多三個鹵素、CN、或OH取代；

各R^{1c}獨立地係OH、OR^{11}、鹵素、側氧基、SOR^{13}、SO_2R^{13}、SR^{13}、SO_2NH_2、$CONH_2$、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5至11員雜芳基、或C_{3-7}環烷基；

R^2係C_{6-10}芳基或6至14員雜芳基，其中該芳基或雜芳基可選地經至多八個R^{2a}取代，且其中R^2係透過R^2之碳原子附接至核心；

各R^{2a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、SO_2R^{2c}、SOR^{2c}、SO_2NH_2、COOH、CO_2R^{12}、$CONH_2$、COR^{2c}、$CONHR^{2e}$、$CON(R^{2c})_2$、鹵素、側氧基、OH、CN、NH_2、NHR^{2c}、$N(R^{2c})_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、NO_2、SO_2NHR^{2c}、$SO_2N(R^{2c})_2$、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基、C_{6-10}芳基、或5至11員雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基經至多七個R^{2b}取代，且其中該環烷基可稠合或螺合至該雜芳基，或該環烷基可稠合至該芳基；替代地兩個R^{2a}可與其等所附接之原子組合，以形成3至7員螺環、稠環、或橋環；

各R^{2b}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、OH、鹵素、側氧基、COOH、CO_2R^{12}、$CONH_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、$NHCO_2R^{2c}$、NH_2、

$N(R^{2c})_2$、NHR^{2c}、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、C $_{1-6}$烷基-CO_2R^{12}、C $_{1-6}$烷基-$CONH_2$、C $_{1-6}$烷基-$NHSO_2R^{2c}$、CN、COR^{2c}、$NHCO_2R^{2c}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{2c}、SO_2R^{2c}、C $_{3-7}$環烷基、4至7員雜環基、C $_{6-10}$芳基、或5至11員雜芳基，其中該烷基、烷氧基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基可以可選地經至多四個R^{2d}取代；替代地兩個R^{2b}可與其等所附接之原子組合，以形成3至7員螺環、稠環、或橋環；

各R^{2c}獨立地係C $_{1-6}$烷基、C $_{1-6}$鹵烷基、C $_{1-6}$烷氧基、C $_{6-10}$芳基、5至11員雜芳基、或4至7員雜環基，其中該烷基、鹵烷基、烷氧基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經至多四個R^{2d}取代；

各R^{2d}獨立地係OH、鹵素、NH_2、C $_{1-6}$烷氧基、$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH、CO_2R^{12}、$NHCOR^{13}$、C $_{1-6}$烷基、C $_{1-6}$鹵烷基、C $_{1-6}$烷基-NH_2、C $_{1-6}$烷基-CO_2R^{12}、側氧基、或CN；

R^{2e}係C $_{1-6}$烷基、C $_{3-7}$環烷基、C $_{6-10}$芳基、C $_{1-6}$烷基-C $_{6-10}$芳基、4至7員雜環基、或5至11員雜芳基，其中該烷基、環烷基、芳基、烷基-芳基、雜環基、或雜芳基可選地經至多三個R^{10}取代；

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8獨立地係H、C $_{1-6}$烷基、鹵素、或C $_{3-7}$環烷基；替代地R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、或R^8可與其等所附接之原子組合，以形成3至6員螺環、橋環、或稠環；

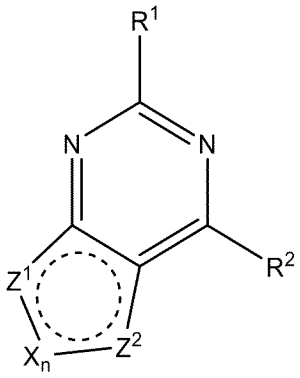
各R^{10}獨立地係C $_{1-6}$烷氧基、CN、鹵素、OH、NH_2、NHR^{11}、$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH、CO_2R^{12}、或$NHCO_2$-C $_{1-6}$烷基；

R^{11}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-6}鹵烷基；

R^{12}係H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、3至7環烷基、4至7雜環基、C_{6-10}芳基、或5至11雜芳基；且

R^{13}係C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基。

【0014】　在另一實施例中，本揭露提供一種式V之化合物，



式V

其中

R^1係

4至10員雜環部份，其中該雜環含有1至3個雜原子，且可選地經至多四個R^{1a}取代；或

C_{3-7}環烷基，其可選地經至多四個獨立地選自下列之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、鹵素、CN、OH、CH_2OH、CH_2OR^{11}、$CONH_2$、$CONHR^{11}$、$NHCOR^{13}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{11}、$NHSO_2R^{13}$、或側氧基；

各R^{1a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、OH、OR^{1b}、CH_2OH、CO_2R^{12}、鹵素、側氧基、$CONH_2$、CN、NH_2、NHR^{11}、C_{1-6}烷基-$NHSO_2R^{13}$、C_{1-6}烷基-$NHCOR^{13}$、C_{1-6}烷氧基、或C_{1-6}鹵烷基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、烷基-$NHSO_2R^{13}$、烷基-$NHCOR^{13}$、烷氧基、或鹵烷基可選地經至多三個R^{1c}取代；替代地兩個R^{1a}可與其等所附接之原子組合，以形成3至6員螺環、稠環、或橋環；

R^{1b}係H或C_{1-6}烷基，其中該烷基可選地經至多三個鹵素、CN、或OH取代；

各R^{1c}獨立地係OH、OR^{11}、鹵素、側氧基、SOR^{13}、SO_2R^{13}、SR^{13}、SO_2NH_2、$CONH_2$、CN、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5至11員雜芳基、或C_{3-7}環烷基；

R^2係5員雜芳基，其中該雜芳基可選地經至多三個R^{2a}取代，且其中R^2係透過R^2之碳原子附接至核心；

各R^{2a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、SO_2R^{2c}、SOR^{2c}、SO_2NH_2、$CONH_2$、COR^{2c}、$CONHR^{2e}$、$CON(R^{2c})_2$、鹵素、側氧基、OH、CN、NH_2、NHR^{2c}、$N(R^{2c})_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、$NHCO_2R^{2c}$、NO_2、SO_2NHR^{2c}、$SO_2N(R^{2c})_2$、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、SR^{2c}、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基、C_{6-10}芳基、或5至11員雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基經至多七個R^{2b}取代，且其中該環烷基可稠合

或螺合至該雜芳基，或該環烷基可稠合至該芳基；替代地兩個R^{2a}可與其等所附接之原子組合，以形成3至7員螺環、稠環、或橋環；

各R^{2b}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、OH、鹵素、側氧基、$CONH_2$、$CONHR^{2e}$、$CON(R^{2c})_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、$NHCO_2R^{2c}$、NH_2、$N(R^{2c})_2$、NHR^{2c}、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、C_{1-6}烷基-CO_2R^{12}、C_{1-6}烷基-$CONH_2$、C_{1-6}烷基-$NHSO_2R^{2c}$、C_{1-6}烷基-SO_2R^{2c}、CN、COR^{2c}、$NHCO_2R^{2c}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{2c}、SO_2R^{2c}、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基、C_{6-10}芳基、或5至11員雜芳基，其中該烷基、C_{1-6}烷基-CO_2R^{12}、C_{1-6}烷基-$CONH_2$、C_{1-6}烷基-$NHSO_2R^{2c}$、C_{1-6}烷基-SO_2R^{2c}、烷氧基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基可以可選地經至多四個R^{2d}取代；替代地兩個R^{2b}可與其等所附接之原子組合，以形成3至7員螺環、稠環、或橋環；

各R^{2c}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}環烷基、C_{6-10}芳基、烷基-C_{6-10}芳基、5至11員雜芳基、或4至7員雜環基，其中該烷基、鹵烷基、烷氧基、環烷基、芳基、烷基-芳基、雜芳基、或雜環基可選地經至多四個R^{2d}取代；替代地兩個R^{2c}可與其等所附接之原子組合，以形成3至7員環；

各R^{2d}獨立地係OH、鹵素、NH_2、C_{1-6}烷氧基、$CONH_2$、COR^{2e}、SO_2NH_2、$NR^{11}COR^{13}$、NCH_2OR^{11}、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基、C_{1-6}烷基-NH_2、C_{1-6}烷基-CO_2R^{12}、側氧基、或CN；

R^{2e}係C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、4至7員雜環基、或5至11員雜芳基，其中該烷基、環烷基、芳基、烷基-芳基、雜環基、或雜芳基可選地經至多三個R^{10}取代；

各X獨立地係CR^7R^8、側氧基、S、SO、SO_2、或O；

Z^1係CR^3R^4、NR^9、S、SO、SO_2、C=O、或O；

Z^2係CR^5R^6、NR^9、S、SO、SO_2、C=O、或O；

n係0、1、或2；

其中：

當n係0時，Z^1係CR^3R^4，且Z^2係CR^5R^6；

當n係2時，僅一個X可係側氧基、S、SO、SO_2、或O；

當Z^1或Z^2係O、SO、或SO_2時，則X係CR^7CR^8；

當Z^1及Z^2兩者皆係O、SO、或SO_2時，則X係CR^7CR^8；

且

其中虛線圓圈代表一或多個可選的雙鍵；

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8獨立地係不存在、H、C_{1-6}烷基、鹵素、或C_{3-7}環烷基；替代地R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、或R^8可與其等所附接之原子組合，以形成3至6員螺環、橋環、或稠環；

R^9係不存在、H、C_{1-6}烷基、或C_{3-7}環烷基；

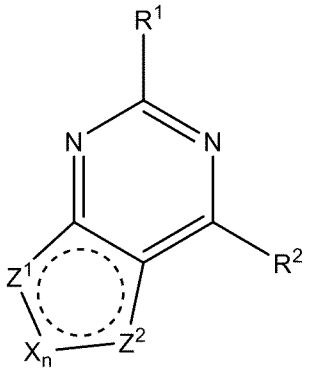
各R^{10}獨立地係C_{1-6}烷氧基、CN、鹵素、OH、NH_2、NHR^{11}、$CONH_2$、SO_2NH_2、或$NHCO_2$-C_{1-6}烷基；

R^{11}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-6}鹵烷基；

R^{12}係C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、3至7環烷基、4至7雜環基、C_{6-10}芳基、或5至11雜芳基；且

R^{13}係C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基。

【0015】 在另一實施例中，本揭露提供一種式V之化合物，



式V

或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，其中

R^1係

4至10員雜環部份，其中該雜環含有1至3個雜原子，且可選地經至多四個R^{1a}取代；或

C_{3-7}環烷基，其可選地經至多四個獨立地選自下列之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、鹵素、CN、OH、CH_2OH、CH_2OR^{11}、$CONH_2$、$CONHR^{11}$、$NHCOR^{13}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{11}、$NHSO_2R^{13}$、或側氧基；

各R^{1a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、OH、OR^{1b}、CH_2OH、COOH、CO_2R^{12}、鹵素、側氧基、$CONH_2$、CN、NH_2、NHR^{11}、C_{1-6}烷基-

$NHSO_2R^{13}$、C_{1-6}烷基-$NHCOR^{13}$、C_{1-6}烷氧基、或C_{1-6}鹵烷基，其中該烷基、烯基、或炔基可選地經至多三個R^{1c}取代；替代地兩個R^{1a}可與其等所附接之原子組合，以形成3至6員螺環、稠環、或橋環；

R^{1b}係H或C_{1-6}烷基，其中該烷基可選地經至多三個鹵素、CN、或OH取代；

各R^{1c}獨立地係OH、OR^{11}、鹵素、側氧基、SOR^{13}、SO_2R^{13}、SR^{13}、SO_2NH_2、$CONH_2$、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5至11員雜芳基、或C_{3-7}環烷基；

R^2係5員雜芳基，其中該雜芳基可選地經至多三個R^{2a}取代，且其中R^2係透過R^2之碳原子附接至核心；

各R^{2a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、SO_2R^{2c}、SOR^{2c}、SO_2NH_2、COOH、CO_2R^{12}、$CONH_2$、COR^{2c}、$CONHR^{2e}$、$CON(R^{2c})_2$、鹵素、側氧基、OH、CN、NH_2、NHR^{2c}、$N(R^{2c})_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、NO_2、SO_2NHR^{2c}、$SO_2N(R^{2c})_2$、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基、C_{6-10}芳基、或5至11員雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基經至多七個R^{2b}取代，且其中該環烷基可稠合或螺合至該雜芳基；替代地兩個R^{2a}可與其等所附接之原子組合，以形成3至7員螺環、稠環、或橋環；

各R^{2b}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、OH、鹵素、側氧基、CO_2H、CO_2R^{12}、$CONH_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、$NHCO_2R^{2c}$、NH_2、$N(R^{2c})_2$、NHR^{2c}、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、C_{1-6}烷基-CO_2R^{12}、C_{1-6}烷基-$CONH_2$、C_{1-6}烷基-$NHSO_2R^{2c}$、CN、COR^{2c}、$NHCO_2R^{2c}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{2c}、SO_2R^{2c}、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基、C_{6-10}芳基、或5至11員雜芳基，其中該烷基、烷氧基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基可以可選地經至多四個R^{2d}取代；替代地兩個R^{2b}可與其等所附接之原子組合，以形成3至7員螺環、稠環、或橋環；

各R^{2c}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、5至11員雜芳基、或4至7員雜環基，其中該烷基、鹵烷基、烷氧基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經至多四個R^{2d}取代；

各R^{2d}獨立地係OH、鹵素、NH_2、C_{1-6}烷氧基、$CONH_2$、SO_2NH_2、CO_2H、CO_2R^{12}、$NHCOR^{13}$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基-NH_2、C_{1-6}烷基-CO_2R^{12}、側氧基、或CN；

R^{2e}係C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、4至7員雜環基、或5至11員雜芳基，其中該烷基、環烷基、芳基、烷基-芳基、雜環基、或雜芳基可選地經至多三個R^{10}取代；

各X獨立地係CR^7R^8、NR^9、側氧基、S、SO、SO_2、或O；

Z^1係CR^3R^4、NR^9、S、SO、SO_2、C=O、或O；

Z^2係CR^5R^6、NR^9、S、SO、SO_2、C=O、或O；

n係0、1、或2；

其中：

當n係0時，Z^1係CR^3R^4，且Z^2係CR^5R^6；

當n係2時，僅一個X可係側氧基、S、SO、SO_2、或O；

當Z^1或Z^2係O、SO、或SO_2時，則X係CR^7CR^8或NR^9；

當Z^1及Z^2兩者皆係O、SO、或SO_2時，則X係CR^7CR^8；

且

其中虛線圓圈代表一或多個可選的雙鍵；

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8獨立地係不存在、H、C_{1-6}烷基、鹵素、或C_{3-7}環烷基；替代地R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、或R^8可與其等所附接之原子組合，以形成3至6員螺環、橋環、或稠環；

R^9係不存在、H、C_{1-6}烷基、或C_{3-7}環烷基；

各R^{10}獨立地係C_{1-6}烷氧基、CN、鹵素、OH、NH_2、NHR^{11}、$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH、CO_2R^{12}、或$NHCO_2$-C_{1-6}烷基；

R^{11}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-6}鹵烷基；

R^{12}係H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、3至7環烷基、4至7雜環基、C_{6-10}芳基、或5至11雜芳基；且

R^{13}係C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基。

【圖式簡單說明】

無

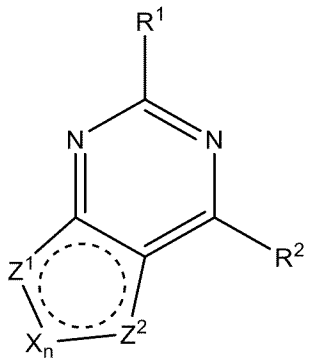
【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0016】 本申請案依據35 U.S.C. § 119(e)主張2021年3月29日申請之美國臨時專利申請案第63/167,331號之權益，其全文出於所有目的特此以引用方式併入本文中。

定義

【0017】 如本文中所使用，「核心(core)」係以其最廣泛之定義由以下結構所代表：



，其中R^1、R^2、Z^1、Z^2、及X_n係定義於本文中。

【0018】 「烷基(alkyl)」係直鏈或支鏈飽和單價烴。例如，烷基可具有1至18個碳原子（亦即，C_{1-18}烷基）、或1至8個碳原子（亦即，C_{1-8}烷基）、或1至6個碳原子（亦即，C_{1-6}烷基）、或1至4個碳原子（亦即，C_{1-4}烷基）。烷基之實例包括但不限於甲基（Me、$-CH_3$）、乙基（Et、$-CH_2CH_3$）、1-丙基（*n*-Pr、正丙基、$-CH_2CH_2CH_3$）、2-丙基（*i*-Pr、異丙基、$-CH(CH_3)_2$）、1-丁基（*n*-Bu、正丁基、$-CH_2CH_2CH_2CH_3$）、2-甲基-1-丙基（*i*-Bu、異丁基、$-CH_2CH(CH_3)_2$）、2-丁基（*s*-Bu、二級丁基、$-CH(CH_3)CH_2CH_3$）、2-甲基-2-丙基（*t*-Bu、三級丁基、$-C(CH_3)_3$）、1-戊基（正戊基、$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$）、

2-戊基(-CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$CH$_3$)、3-戊基(-CH(CH$_2$CH$_3$)$_2$)、2-甲基-2-丁基(-C(CH$_3$)$_2$CH$_2$CH$_3$)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH$_3$)CH(CH$_3$)$_2$)、3-甲基-1-丁基(-CH$_2$CH$_2$CH(CH$_3$)$_2$)、2-甲基-1-丁基(-CH$_2$CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$)、1-己基(-CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$)、2-己基(-CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$)、3-己基(-CH(CH$_2$CH$_3$)(CH$_2$CH$_2$CH$_3$))、2-甲基-2-戊基(-C(CH$_3$)$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH$_3$)CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH$_3$)CH$_2$CH(CH$_3$)$_2$)、3-甲基-3-戊基(-C(CH$_3$)(CH$_2$CH$_3$)$_2$)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH$_2$CH$_3$)CH(CH$_3$)$_2$)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH$_3$)$_2$CH(CH$_3$)$_2$)、及3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH$_3$)C(CH$_3$)$_3$。其他烷基包括庚基、辛基、壬基、癸基、十一基、十二基、十五基、十六基、十七基、及十八基。

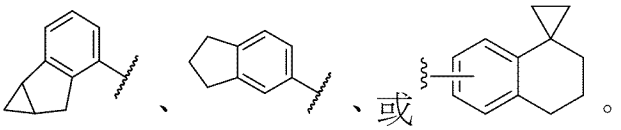
【0019】 「烯基(alkenyl)」係具有至少一個碳-碳雙鍵之單價或二價直鏈或支鏈烴自由基。例如，烯基可具有2至8個碳原子（亦即，C$_{2-8}$烯基）或2至6個碳原子（亦即，C$_{2-6}$烯基）或2至4個碳原子（亦即，C$_{2-4}$烯基）。烯基之實例包括但不限於乙烯基(-CH=CH$_2$)、烯丙基(-CH$_2$CH=CH$_2$)、及–CH$_2$-CH=CH-CH$_3$。烯基可未經取代或經取代。

【0020】 「炔基(alkynyl)」係具有至少一個碳-碳參鍵之單價或二價直鏈或支鏈烴自由基。例如，炔基可具有2至8個碳原子（亦即，C$_{2-8}$炔基）或2至6個碳原子（亦即，C$_{2-6}$炔基）或2至4個碳原子（亦即，C$_{2-4}$炔基）。炔基之實例包括但不限於乙炔基(-C≡CH)、炔丙基(-CH$_2$C≡CH)、及–CH$_2$-C≡C-CH$_3$。炔基可未經取代或經取代。

【0021】 「烷氧基(alkoxy)」係指具有將烷基連接至附接點：烷基-O-之氧原子的烷基。如同烷基，烷氧基可具有任何合適數目的碳原子，諸如C$_{1-6}$。

烷氧基包括例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、2-丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、戊氧基、己氧基、OCF_3、$OCHF_2$等。

【0022】 如本文中所使用，「芳基(aryl)」係指單全碳芳環或多縮合全碳環系統，其中至少一個環係芳族的。例如，在一些實施例中，芳基具有6至20個碳原子、6至14個碳原子、或6至12個碳原子。芳基包括苯基自由基。芳基亦包括具有9至20個碳原子之多縮合環系統（例如，包含2、3、或4個環之環系統），其中至少一個環係芳族的且其中其他的環可係芳族的或非芳族的（亦即，碳環）。此類多縮合環系統在該多縮合環系統之任何碳環部分上可選地經一或多個（例如，1、2、或3個）側氧基取代。當價數要求允許時，多縮合環系統之環可經由稠合、螺合及橋聯鍵結來彼此連接。亦理解的是，當指稱某個原子範圍員芳基（例如，6至10員芳基）時，該原子範圍係針對該芳基之全部環原子。例如，6員芳基會包括苯基，而10員芳基會包括萘基及1,2,3,4-四氫萘基。芳基之非限制性實例包括但不限於苯基、茚基、萘基、1,2,3,4-四氫萘基、蒽基、及類似者。多環碳環之特定實例包括但不限於：



【0023】 「環烷基(cycloalkyl)」係指3至20個環碳原子之單飽和或部分不飽和全碳環（亦即，C_{3-20}環烷基），例如3至12個環原子、例如3至10個環原子、或3至8個環原子、或3至6個環原子、或3至5個環原子、或3至4個環原子。用語「環烷基」亦包括多縮合、飽和及部分不飽和全碳環系統（例如，包含2、3或4個碳環之環系統）。因此，環烷基包括多環碳環，諸如雙環碳環（例如，具有6至12個環碳原子之雙環碳環，諸如雙環[3.1.0]己烷、雙環[2.2.1]庚烷

與雙環[2.1.1]己烷）、及多烷碳環（例如，具有至多20個環碳原子之三環及四環碳環）。當價數要求允許時，多縮合環系統之環可經由稠合、螺環接、及橋聯鍵彼此連接。單環環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、及1-環己-3-烯基。

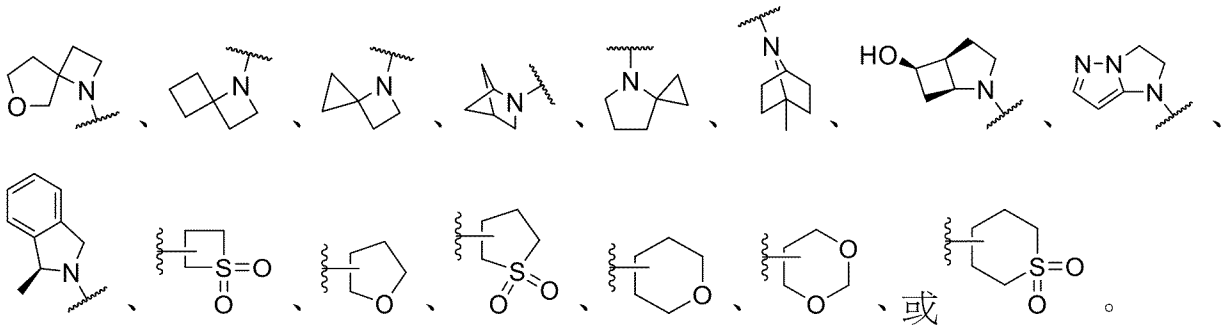
【0024】 「烷基-環烷基」係指具有烷基組分及環烷基組分之基團，其中烷基組分將環烷基組分連結至附接點。烷基組分係如上文所定義，除了烷基組分係至少二價的（即伸烷基）外，以連結至環烷基組分及附接點。在一些情況下，烷基組分可不存在。烷基組分可包括任何碳數，諸如C_{1-6}、C_{1-2}、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-5}、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_{4-5}、C_{4-6}、及C_{5-6}。環烷基組分係如內文所定義。例示性烷基-環烷基包括但不限於甲基-環丙基、甲基-環丁基、甲基-環戊基、及甲基-環己基。

【0025】 「烷基-芳基」係指具有烷基組分及芳基組分之基團，其中烷基組分將芳基組分至附接點。烷基組分係如上文所定義，除了烷基組分係至少二價的（即伸烷基）外，以連結至芳基組分及附接點。在一些情況下，烷基組分可不存在。烷基組分可包括任何碳數，諸如C_{1-6}、C_{1-2}、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-5}、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_{4-5}、C_{4-6}、及C_{5-6}。芳基組分係如本文所定義。例示性烷基-芳基包括但不限於甲基-苯基、或乙基-苯基。

【0026】 如本文中所使用，「雜環基(heterocyclyl)」或「雜環(heterocycle)」或「雜環烷基(heterocycloalkyl)」或「雜環的(heterocyclic)」係指環中具有至少一個雜原子（亦即至少一個選自氧、氮、及硫之環雜原子）之單一飽和或部分不飽和非芳族環或多環系統，其中多環系統包括至少一個含有至

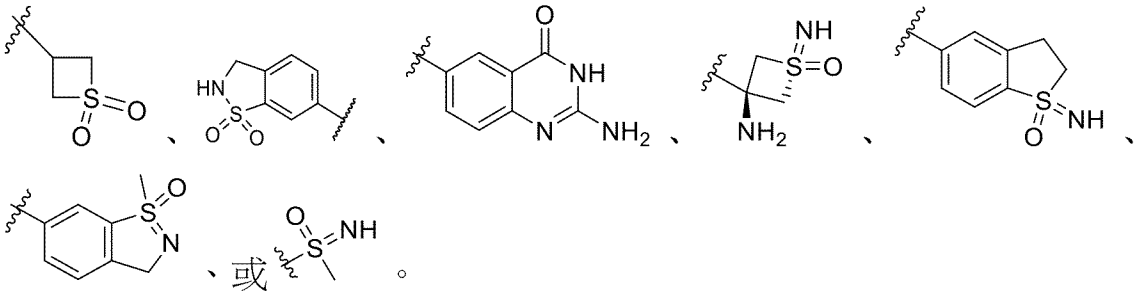
少一個雜原子之非芳環。多環系統亦可包括其他芳族環及非芳族環。除非另有指明，雜環基具有3至20個環原子、例如3至12個環原子、例如3至10個環原子、或3至8個環原子、或3至6個環原子、或3至5個環原子、或4至6個環原子、或4至5個環原子。因此，該用語包括環中具有1至6個環碳原子及1至3個選自由氧、氮、及硫所組成之群組的環雜原子之單一飽和或部分不飽和環（例如，3、4、5、6、或7員環）。雜原子可以可選地經氧化而形成–N(-OH)-、=N(-O^-)-、-S(=O)-、或–$S(=O)_2$-。多縮合環（例如雙環雜環基）系統之環可經由稠合、螺合、及橋聯鍵彼此連接（當價數要求允許時）。雜環包括但不限於吖咀、氮丙啶、咪唑啶、嗎啉、氧吭(oxirane)（環氧乙烷）、氧咀、硫咀、哌咁(piperazine)、哌啶、吡唑啶、哌啶、吡咯啶、吡咯啶酮、四氫呋喃、四氫噻吩、二氫吡啶、四氫吡啶、喔啶(quinuclidine)、2-𠰌-6-吖螺[3.3]庚-6-基(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)、6-𠰌-1-吖螺[3.3]庚-1-基、2-噻-6-吖螺[3.3]庚-6-基、2,6-二吖螺[3.3]庚-2-基、2-吖雙環[3.1.0]己-2-基、3-吖雙環[3.1.0]己基、2-吖雙環[2.1.1]己基、2-吖雙環[2.2.1]庚-2-基、4-吖螺[2.4]庚基、5-吖螺[2.4]庚基、及類似者。

【0027】 雜環基之實例包括但不限於：



【0028】 如本文中所使用，「鹵基(halo)」或「鹵素(halogen)」係指氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、及碘(-I)。

【0029】 如本文中所使用，「側氧基(oxo)」係指=O、SO、SO_2、或SO(NH)。含有側氧基之化合物實例包括例如但不限於



、或 。

【0030】 如本文中所使用，「鹵烷基(haloalkyl)」係指如本文中所定義之烷基，其中烷基之一或多個氫原子係獨立地經鹵基取代基（其可係相同或不同的）所置換。例如，$C_{1\text{-}4}$鹵烷基係$C_{1\text{-}4}$烷基，其中$C_{1\text{-}4}$烷基之一或多個氫原子已經鹵基取代基所置換。鹵烷基之實例包括但不限於氟甲基、氟氯甲基、二氟甲基、二氟氯甲基、三氟甲基、1,1,1-三氟乙基、及五氟乙基。

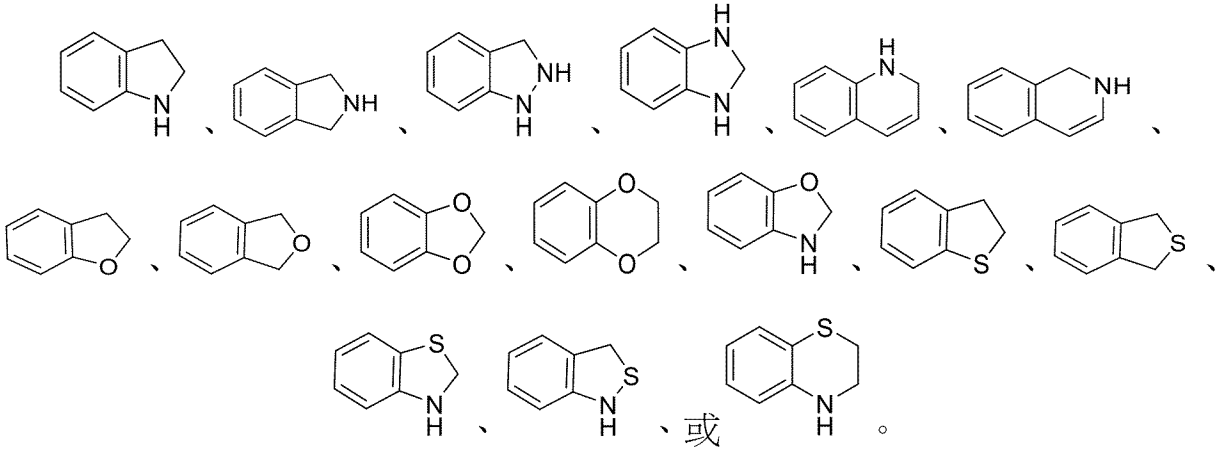
【0031】 如本文中所使用，「雜芳基(heteroaryl)」係指環中具有至少一個碳以外之原子的單芳族環，其中該原子係選自由氧、氮、及硫所組成之群組；「雜芳基」亦包括具有至少一個此類芳族環之多縮合環系統，多縮合環系統係進一步描述於下。因此，「雜芳基」包括具有1至6個碳原子及1至4個選自由氧、氮、及硫所組成之群組的雜原子之單芳族環。硫及氮原子亦可以氧化形式存在，前提是環係芳族。例示性雜芳基環系統包括但不限於吡啶基、嘧啶基、噁唑基(oxazolyl)、或呋喃基。

【0032】 「雜芳基」亦包括多縮合環系統（例如，包含2、3、或4個環之環系統），其中如上所定義之雜芳基係與一或多個選自雜芳基（而形成例如1,8-萘啶基(1,8-naphthyridinyl)）、雜環（而形成例如1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基）、碳環（而形成例如5,6,7,8-四氫喹啉基）、及芳基（而形成例如茚滿基）

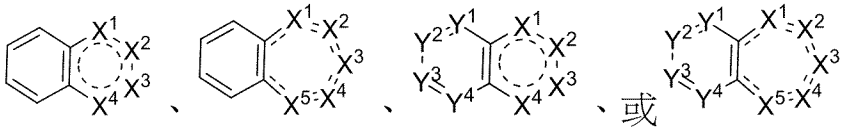
之環縮合而形成多縮合環系統。因此，雜芳基（單芳族環或多縮合環系統）在雜芳基環內具有1至20個碳原子及1至6個雜原子。此類多縮合環系統可以可選地在縮合環之碳環或雜環部分上經一或多個（例如1、2、3、或4個）側氧基取代。當價數要求允許時，多縮合環系統之環可經由稠合、螺合及橋聯鍵結來彼此連接。應理解的是，多縮合環系統之個別環可相對於彼此以任何順序連接。應理解的是，雜芳基或雜芳基多縮合環系統之附接點可在包括碳原子及雜原子（例如，氮）之雜芳基或雜芳基多縮合環系統的任何合適原子處。亦應理解的是，當提及某個原子範圍員雜芳基（例如，5至10員雜芳基）時，原子範圍係針對雜芳基之環原子總數且包括碳原子及雜原子。例如，5員雜芳基會包括噻唑基而10員雜芳基會包括喹啉基。例示性雜芳基包括但不限於吡啶基、吡咯基、吡吡基(pyrazinyl)、嘧啶基、嗒吡基(pyridazinyl)、吡唑基、噻吩基、吲哚基、咪唑基、噚唑基、異噚唑基、噻唑基、呋喃基、噚二唑基(oxadiazolyl)、噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、苯并噻唑基、苯并噚唑基(benzoxazolyl)、吲哚基、喹噚基(quinoxalyl)、喹唑基、5,6,7,8-四氫異喹啉基苯并呋喃基、苯并咪唑基、噻萘次甲基(thianaphthenyl)、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹唑啉基-4(3H)-酮、及三唑基。

【0033】　「雜芳基」環亦包括具有2、3、或更多個環之8至15員稠環，其中至少一個環係芳族環且至少一個環係含有至少一個雜原子之非芳族環。代表性稠合雙環雜芳基包括但不限於吲哚啉（二氫吲哚）、異吲哚啉（二氫異吲哚）、吲呯（二氫吲唑）、苯并[d]咪唑、二氫喹啉、二氫異喹啉、二氫苯并呋喃、二氫異苯并呋喃、苯并[d][1,3]二噚呃(benzo[d][1,3]dioxol)、二氫苯并[b]二噚吩(dihydrobenzo[b]dioxine)、二氫苯并[d]噚唑、二氫苯并[b]噻吩、二氫異苯

并[c]噻吩、二氫苯并[d]噻唑、二氫苯并[c]異噻唑、及苯并[b][1,4]噻啉(benzo[b][1,4]thiazine)，如以下結構中所示：



【0034】 雙環雜芳基之實例亦可由下列結構所代表：



其中X^1、X^2、X^3、X^4及X^5各獨立地係一鍵、-CH-、–CH_2-、-CF_2-、-N-、-NH-、-CO-、-SO_2-、-O-、-S-，X^1、X^2、X^3、X^4、及X^5之至少一者係-N-、-NH-、-CO-、-O-、-SO_2-、或–S-，且Y^1、Y^2、Y^3、Y^4各獨立地係一鍵、-CH-、-O-、-CO-、-S-、-NH-、或-N-，且Y^1、Y^2、Y^3、Y^4之至少一者係–CH-、-O-、-CO-、-S-、-NH-、或-N-，其中X^1-X^5或Y^1-Y^4之僅一者可係一鍵，且虛線圓圈或鍵代表飽和或部分不飽和非芳族環，其中Y^1、Y^2、Y^3、Y^4之至少一者係碳，且其中對核心之附接點係透過碳原子。稠合雙環雜芳基可選地經至多八個R^{2a}取代，其中

各R^{2a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、SO_2R^{2c}、SOR^{2c}、SO_2NH_2、COOH、CO_2R^{12}、$CONH_2$、COR^{2c}、$CONHR^{2e}$、$CON(R^{2c})_2$、鹵素、側氧基、OH、CN、NH_2、NHR^{2c}、$N(R^{2c})_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、NO_2、SO_2NHR^{2c}、$SO_2N(R^{2c})_2$、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基、C_{6-10}芳基、或5至11員雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基經至多七個R^{2b}取代，且其中該環烷基可稠合或螺合至該雜芳基，或該環烷基可稠合至該芳基；替代地兩個R^{2a}可與其等所附接之原子組合，以形成3至7員螺環、稠環、或橋環；

各R^{2b}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、OH、鹵素、側氧基、CO_2H、CO_2R^{12}、$CONH_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、$NHCO_2R^{2c}$、NH_2、$N(R^{2c})_2$、NHR^{2c}、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、C_{1-6}烷基-CO_2R^{12}、C_{1-6}烷基-$CONH_2$、C_{1-6}烷基-$NHSO_2R^{2c}$、CN、COR^{2c}、$NHCO_2R^{2c}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{2c}、SO_2R^{2c}、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基、C_{6-10}芳基、或5至11員雜芳基，其中該烷基、烷氧基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基可以可選地經至多四個R^{2d}取代；替代地兩個R^{2b}可與其等所附接之原子組合，以形成3至7員螺環、稠環、或橋環；

各R^{2c}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、5至11員雜芳基、或4至7員雜環基，其中該烷基、鹵烷基、烷氧基、芳基、雜芳基、或雜環基可選地經至多四個R^{2d}取代；

各R^{2d}獨立地係OH、鹵素、NH_2、C_{1-6}烷氧基、$CONH_2$、SO_2NH_2、CO_2H、CO_2R^{12}、$NHCOR^{13}$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基-NH_2、C_{1-6}烷基-CO_2R^{12}、側氧基、或CN；

R^{2e}係C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、4至7員雜環基、或5至11員雜芳基，其中該烷基、環烷基、芳基、烷基-芳基、雜環基、或雜芳基可選地經至多三個R^{10}取代；

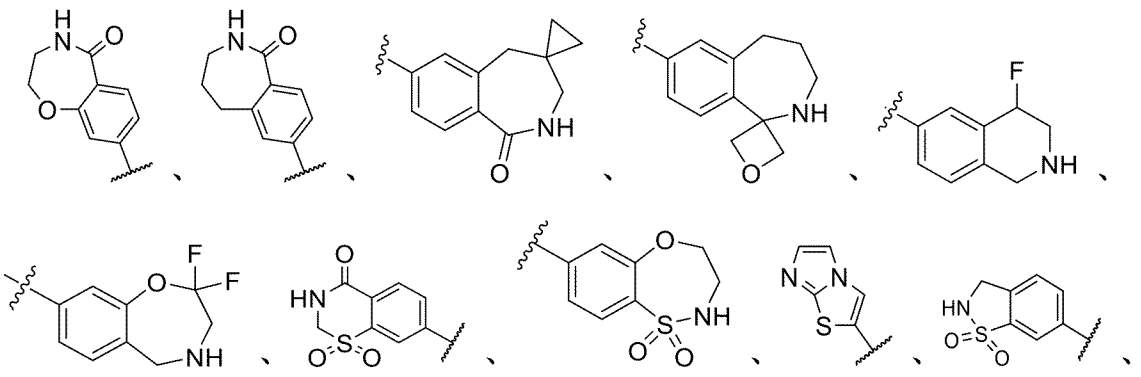
各R^{10}獨立地係C_{1-6}烷氧基、CN、鹵素、OH、NH_2、NHR^{11}、$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH、CO_2R^{12}、或$NHCO_2$-C_{1-6}烷基；

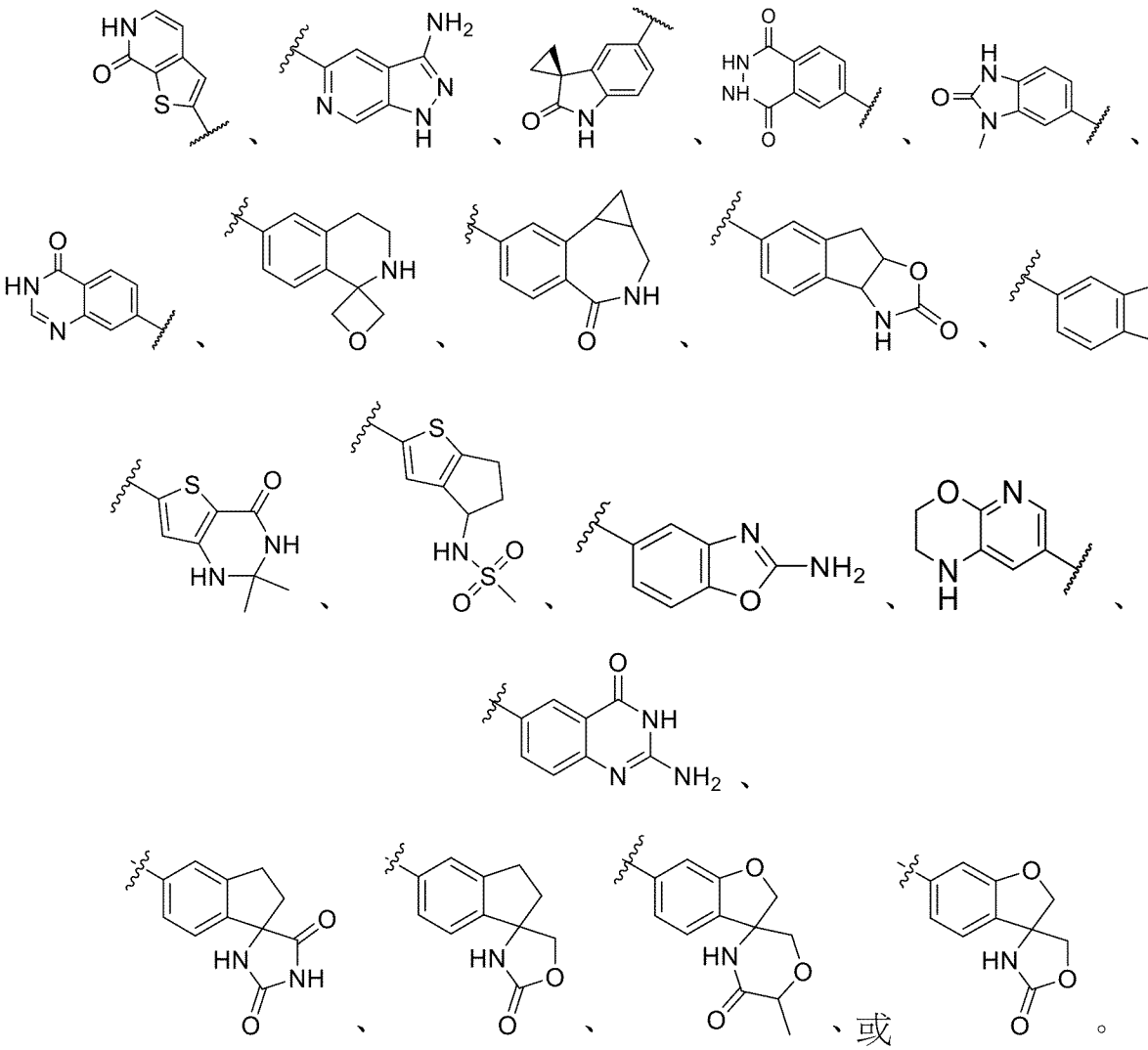
R^{11}係H、C_{1-6}烷基、或C_{1-6}鹵烷基；

R^{12}係H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、3至7環烷基、4至7雜環基、C_{6-10}芳基、或5至11雜芳基；且

R^{13}係C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基。

【0035】　雜芳基之實例包括但不限於：





【0036】 「本揭露之化合物(compound of the present disclosure)」包括本文中所揭示之化合物，例如本揭露之化合物包括式(I-VI)之化合物。

【0037】 如本文中所使用，「組成物(composition)」意欲涵蓋以指定量包含指定成分之產品，以及直接或間接由指定成分以指定量之組合所產生的任何產品。所謂「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」，意指必須與配方之其他成分相容且對接受者有害的載劑、稀釋劑、或賦形劑。

【0038】 「醫藥有效量(pharmaceutically effective amount)」係指提供所欲治療或醫藥效果的本揭露之化合物於配方或其組合中之量。

【0039】 如本文中所使用之「治療(treatment/treat/treating)係指用於獲得有益或所欲結果之方法。出於本揭露之目的，有益或所欲結果包括但不限於症狀減輕、及/或症狀程度減小、及/或預防與疾病或病況相關之症狀的惡化。在一個實施例中，「治療」包括下列之一或多者：a)抑制疾病或病況（例如，減輕因疾病或病況而產生之一或多種症狀、及/或降低疾病或病況之程度）；b)延緩或停止與疾病或病況相關聯之一或多個症狀的發展（例如穩定疾病或病況、延遲疾病或病況的惡化或進展）；及c)緩解疾病或病況，例如造成臨床症狀之消退、改善疾病狀態、延遲疾病之進展、增加生活品質、及/或延長存活期。

【0040】 如本文中所使用，「治療有效量(therapeutically effective amount)」或「有效量(effective amount)」係指有效引起所欲生物或醫學反應之量，包括當投予至對象以治療疾病時，足以使該疾病治療生效的化合物量。有效量可隨化合物、疾病、及其嚴重性和所治療對象之年齡、體重等而有所變化。有效量可包括一範圍的量。如所屬技術領域中所理解，有效量可係一或多個劑量，亦即可需要單次劑量或多次劑量來達成所欲的治療終點。在投予一或多種治療劑之情況下可考慮有效量，且如果搭配一或多種其他藥劑可達成或達成所欲或有益結果，則可考慮給予有效量之單一藥劑。任何共投化合物之合適劑量可因化合物之組合作用（例如累加或協同效應）而可選地降低。

【0041】 「投予」係指口服投予、作為栓劑投予、局部接觸、腸胃外、靜脈內、腹膜內、肌內、病灶內、鼻內、或皮下投予、鞘內投予、或植入緩釋裝置（例如微型滲透壓幫浦）至對象。投予可根據指定投予頻率、投予劑量、及其他因素之時程來進行。

【0042】 如本文中所使用，「共投予(co-administration)」係指在投予單位劑量的一或多種額外治療劑之前或之後，投予單位劑量的本文所揭示之化合物，例如在投予一或多種額外治療劑之數秒、數分鐘、或數小時內投予本文所揭示之化合物。例如，在一些實施例中，先投予單位劑量的本揭露之化合物，接著在數秒或數分鐘內投予單位劑量的一或多種額外治療劑。替代地，在其他實施例中，先投予單位劑量的一或多種額外治療劑，接著在數秒或數分鐘內投予單位劑量的本揭露之化合物。在一些實施例中，先投予單位劑量的本揭露之化合物，接著在數小時（例如，1至12小時）期間之後，投予單位劑量的一或多種額外治療劑。在其他實施例中，先投予單位劑量的一或多種額外治療劑，接著在數小時（例如，1至12小時）期間之後，投予單位劑量的本揭露之化合物。本文所揭示之化合物與一或多種額外治療劑之共投予通常係指同時或依序投予本文所揭示之化合物及一或多種額外治療劑，使得治療有效量的各藥劑存在於患者體內。

【0043】 「對象(subject)」係指諸如哺乳動物之動物，包括但不限於靈長動物（例如，人類）、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠、及類似者。在某些實施例中，對象係人類。

【0044】 「疾病(disease)」或「病況(condition)」係指能夠用本文所提供之化合物、醫藥組成物、或方法來治療的狀態或患者或對象健康狀態。

【0045】 亦提供本文所述之化合物的醫藥上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構形式、同質多形體、及前藥。「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」或「生理上可接受(physiologically acceptable)」係指適用於動物醫

藥或人類醫藥用途的化合物、鹽、組成物、劑型、及其他可用於製備醫藥組成物之材料。

【0046】 本文所述之化合物可經製備及/或調配為醫藥上可接受之鹽或游離鹼（當適當時）。醫藥上可接受之鹽係化合物之游離鹼形式的無毒性鹽，其具備游離鹼之所欲藥理活性。此等鹽可衍生自無機或有機酸或鹼。例如，含有鹼性氮之化合物可藉由使化合物與無機或有機酸接觸而製備為醫藥上可接受之鹽。醫藥上可接受之鹽之非限制性實例包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、酞酸鹽、磺酸鹽、甲基磺酸鹽、丙基磺酸鹽、苯磺酸鹽、二甲苯基磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、苯乙酸鹽、苯基丙酸鹽、苯基丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、γ-羥基丁酸鹽、乙醇酸鹽、酒石酸鹽、及扁桃酸鹽。其他合適的醫藥上可接受之鹽的清單係見於Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Wiliams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006。

【0047】 本文所揭示之化合物的「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」的實例包括衍生自適當的鹼之鹽，適當的鹼諸如鹼金屬（例如鈉、鉀）、鹼土金屬（例如鎂）、銨、及NX_4^+（其中X係C_1-C_4烷基）。亦包括鹼加成鹽，諸如鈉或鉀鹽。

【0048】 亦提供本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、異構物、或混合物，其中附接至碳原子之1至n個氫原子可被氘原子或D置換，其中n係分子中之氫原子數。如所屬技術領域中已知，氘原子係氫原子之非放射性同位素。當投予至哺乳動物時，此類化合物可增加對代謝之抗性，並因此可用於增加本文所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、異構物、或混合物的半衰期。參見例如Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984)。此類化合物係藉由所屬技術領域中熟知的手段合成，例如藉由採用其中一或多個氫原子已被氘置換的起始材料。

【0049】 可併入所揭示化合物的同位素之實例亦包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯、及碘之同位素，諸如分別為^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I、及^{125}I。用發射正子的同位素（諸如^{11}C、^{18}F、^{15}O、及^{13}N）進行之取代可用於正子發射斷層造影(Positron Emission Topography, PET)研究中，以用於檢查受質受體佔有率。經同位素標示的式(I-VI)之化合物通常可藉由所屬技術領域中具有通常知識者已知的習知技術或藉由類似於如下所提出之實例中所述之程序，使用適當的經同位素標示之試劑代替先前所採用之未經標示試劑來製備。

【0050】 本文所揭示之實施例之化合物、或其醫藥上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心，並因此可產生鏡像異構物、非鏡像異構物、及其他立體異構形式，其等可依絕對立體化學定義為(*R*)-或(*S*)-、或針對胺基酸定義為(D)-或(L)-。本揭露意欲包括所有此類可能的異構物、以及其外消旋及光學純形式。光學活性(+)及(-)、(*R*)-及(*S*)-、或(D)-及(L)-異構物可使用掌性合成組元(synthon)或掌性試劑製備，或使用例如層析法及分段結晶之習知技術解析。用

於製備/單離個別鏡像異構物的習知技術包括使用例如掌性高壓液相層析法(high pressure liquid chromatography, HPLC)，由合適的光學純前驅物進行掌性合成或解析外消旋物（或鹽或衍生物的外消旋物）。當本文所述之化合物含有烯烴雙鍵或其他幾何不對稱中心時，除非另有指明，否則意指該等化合物包括E及Z幾何異構物兩者。同樣地，亦意欲包括所有互變異構形式。當化合物以其掌性形式表示時，應理解的是實施例涵蓋但不限於特定的非鏡像異構或鏡像異構富集形式。當掌性未指定但存在時，應理解的是實施例係關於特定的非鏡像異構或鏡像異構富集形式；或此種（此類）化合物之外消旋或非外消混合物。如本文中所使用，「非外消旋混合物(scalemic mixture)」係立體異構物之比例非1:1之混合物。

【0051】 「外消旋物(racemate)」係指鏡像異構物之混合物。此混合物可包含等量或不等量的各鏡像異構物。

【0052】 「立體異構物(stereoisomer/stereoisomers)」係指一或多個立體中心之掌性有所不同的化合物。立體異構物包括鏡像異構物及非鏡像異構物。如果化合物擁有一或多個不對稱中心或具有不對稱取代之雙鍵，則其等可呈立體異構形式存在，並因而可生產為個別立體異構物或混合物。除非另有指明，此描述意欲包括個別立體異構物及混合物。立體化學之判定方法及立體異構物之分離方法在所屬技術領域中係熟知的（參見例如，Chapter 4 of Advanced Organic Chemistry, 4th ed., J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992）。

【0053】 「互變異構物(tautomer)」係指質子位置有所不同之化合物交替形式，諸如烯醇-酮及亞胺-烯胺互變異構物，或者含有同時附接至環-NH-及環=N-之環原子的雜芳基，諸如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑、及四唑。

【0054】 除非另有定義，否則本文中所使用之所有技術及科學用語具有與所屬技術領域中具有通常知識者一般理解的意義相同。化學基團前面或末端之破折號係爲了方便起見；化學基團可用或不用一或多個破折號描繪，而不失去其通常意義。在結構中透過線畫出的波浪線指示基團之附接點。虛線表示可選的鍵。除非在化學或結構上有要求，否則化學基團之書寫順序或其附接至分子其餘部分之點非指示或暗示方向性。例如，基團「$-SO_2CH_2-$」等同於「$-CH_2SO_2-$」且皆可在任一方向連接。同樣地，「芳基烷基」基團例如可在基團之芳基或烷基部分附接至分子其餘部分。諸如「C_{u-v}」或(C_u-C_v)之前綴指示後述基團具有u至v個碳原子。例如，「C_{1-6}烷基」及「C_1-C_6烷基」皆指示烷基具有1至6個碳原子。

【0055】 如本文中所使用，「溶劑合物(solvate)」係指溶劑與化合物之交互作用的結果。亦提供本文所述之化合物的鹽之溶劑合物。亦提供本文所述之化合物的水合物。

說明性化合物

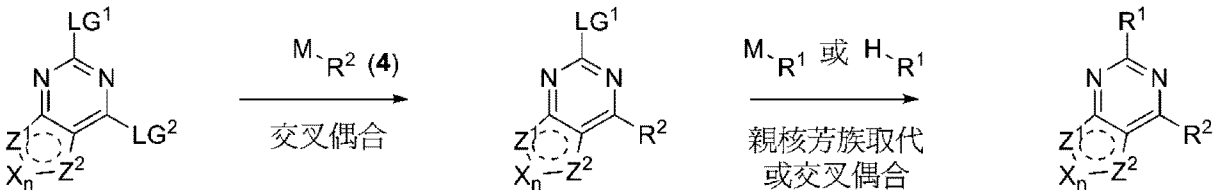
製備化合物之方法

【0056】 本揭露之化合物可藉由所屬技術領域中已知的任何方法製備。下列例示性一般方法說明了用以獲得本揭露之化合物的途徑。

【0057】 在一些例子（方案1）中，式**13**之化合物係製備自商購可得或文獻已知的式**1**之化合物，其中LG^1或LG^2係脫離基，一般但不限於鹵基或碸。於催化劑存在或不存在下，及於鹼存在或不存在下，用適當的R^2-M (**4**)處理式**1**之化合物會透過偶合反應而給出式**2**之化合物。合適的M基為但不限於$-B(OH)_2$、-

B(pin)、-Sn(烷基)$_3$、-ZnX、或-MgX。如所屬技術領域中具有通常知識者所決定，R^2上之官能基可能需要用保護基加以保護。用於此轉變之催化劑經常為但不限於$Pd(PPh_3)_4$、$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd(OAc)_2$、$PdCl_2$ Pd XPhos G1、G2、G3、或G4預催化劑、Pd SPhos G1、G2、G3、或G4預催化劑，或者有或無選自但不限於SPhos、XPhos、RuPhos、XantPhos、PCy_3、PPh_3、或dppf之膦配位基的Pd_2dba_3。用於此轉變之鹼為但不限於碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、三元磷酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、乙酸鈉、乙酸鉀、氟化銫、三乙胺、二異丙基乙胺、或吡啶。

【0058】　將式**2**之化合物於鹼存在下用親核劑H-R^1（在R^1係胺之情況下）處理而給出式**13**之化合物。替代地，於催化劑及/或鹼存在下使用具有式**2**之化合物的H-R^1或M-R^1而給予式**13**之化合物。催化劑及鹼為但不限於上述者。如所屬技術領域中具有通常知識者所決定，R^1上之官能基可能需要用保護基加以保護。

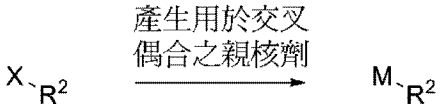


1　　**2**　　**13**

方案1

【0059】　非商購可得或文獻已知的M-R^2 (**4**)化合物一般係透過於鹼及用於產生親核劑之適當試劑存在下用催化劑活化而衍生自對應鹵化物**3**（方案

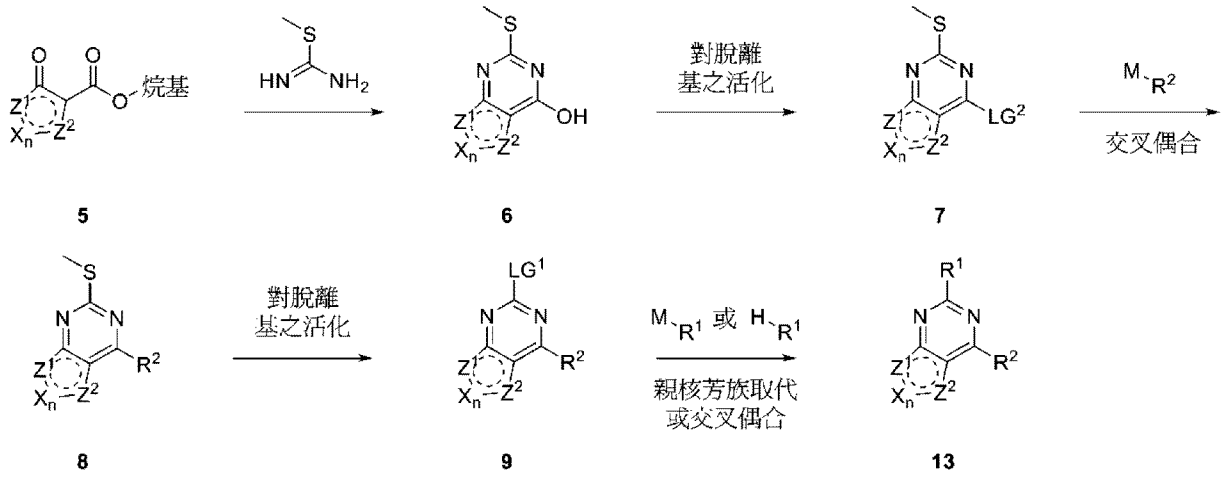
2）。催化劑及鹼為但不限於上列者。用以產生親核劑之試劑為但不限於B_2pin_2或Sn_2(烷基)$_6$。經常但不一定，將式之化合物**4**直接用於一鍋式交叉偶合中並搭配式2之化合物而給出式**13**之化合物。



3 **4**

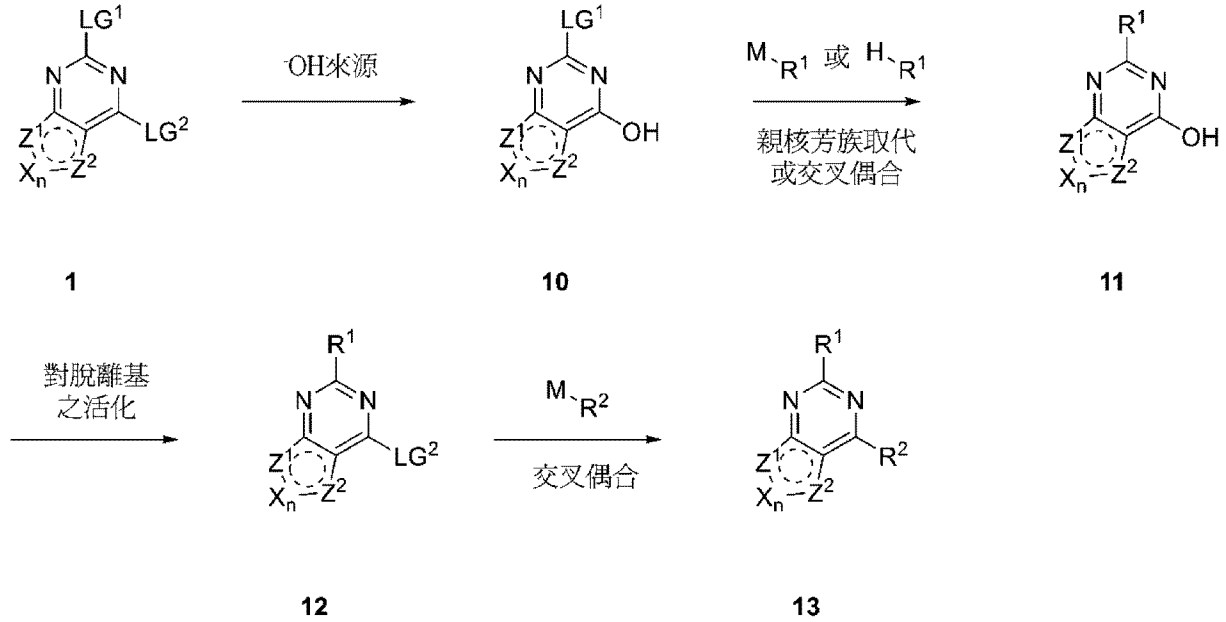
方案2

【0060】 非商購可得或文獻已知的式之化合物**1**係根據下列方案3來合成。將式**5**之化合物於鹼存在下用*S*-甲基異硫脲來源處理而給予式**6**之化合物。接著透過將羥基活化成LG^2來將式之化合物**6**轉化成式**7**之化合物，此一般透過用$POCl_3$進行處理。透過如以上及方案1中所述之交叉偶合，將式**7**之化合物轉化成式**8**之化合物。透過用氧化劑（一般為但不限於間氯過氧苯甲酸、過氧乙酸、或Oxone®）進行處理，將式**8**之化合物中的硫醚轉化成式**9**之化合物中的LG^1。接著如以上及方案1中所述將式之化合物**9**用M-R^1或H-R^1處理而給出式**13**之化合物。



方案3

【0061】 在一些情況下，式之化合物**13**係藉由方案4來製備。將式**1**之化合物用氫氧化物來源（一般為但不限於氫氧化鈉）處理而給出式**10**之化合物。接著如上所述將式之化合物**10**用M-R^1或M-R^2處理而給出式**11**之化合物。如上所述，將式**11**之化合物的羥基轉化成式**12**之化合物的LG^2。如上所述，透過與M-R^2之交叉偶合反應，將式**12**之化合物轉化成式**13**之化合物。



方案4

醫藥配方

【0062】 在一些實施例中，本揭露提供一種醫藥組成物，其包含本揭露之化合物（例如式I-VI之化合物）、或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物、及醫藥上可接受之賦形劑。

【0063】 在本揭露之一些實施例中，醫藥組成物包含式(I-VI)之化合物、或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物、及一或多種額外治療劑，如以下所更完整闡述。

【0064】 包含本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物的醫藥組成物可與一或多種醫藥上可接受之賦形劑一起製備，該等醫藥上可接受之賦形劑可根據常規實務選擇。錠劑可含有賦形劑，包括助流劑、填料、黏合劑、及類似者。水性組成物可以無菌形式製備，且當意欲藉由口服投予以外之方式遞送時通常可為等張的。在一些實施例中，組成物可含有賦形劑，諸如Rowe et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, American Pharmacists Association, 2009中所述者。賦形劑可包括抗壞血酸及其他抗氧化劑、螯合劑（諸如EDTA）、碳水化合物（諸如糊精、羥烷基纖維素、羥烷基甲基纖維素）、硬脂酸、及類似者。在一些實施例中，組成物係以固體劑型提供，包括固體口服劑型。

【0065】 組成物包括適用於各種投予途徑者，包括口服投予。組成物可以單位劑型呈現，且可藉由藥學技術領域中已知的任何方法製備。此類方法包括使活性成分（例如，本揭露之化合物或其醫藥用鹽）與一或多種醫藥上可接受之賦形劑締合的步驟。組成物可藉由使活性成分與液體賦形劑、或細分固體

賦形劑、或兩者均勻且緊密地締合來製備，接著若需要則將產物成形。技術及配方係通常見於Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Wiliams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006。

【0066】 適用於口服投予的本文所述之組成物可以離散單位（單位劑型）呈現，包括但不限於膠囊、囊劑、或錠劑，各含有預定量的活性成分。在一個實施例中，本揭露之醫藥組成物係錠劑。

【0067】 本文所揭示之醫藥組成物包含一或多種本文所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物、連同醫藥上可接受之賦形劑及可選地其他治療劑。含有活性成分之醫藥組成物可呈任何適用於預期投予方法的形式。當例如用於口服用途時，可製備錠劑、喉錠(troche)、口含錠(lozenge)、水性或油性懸浮液、分散性粉劑或粒劑、乳液、硬或軟膠囊、糖漿、或酏劑。意欲用於口服用途之組成物可根據所屬技術領域中已知用於製造醫藥組成物之任何方法製備，且此類組成物可含有一或多種賦形劑，包括甜味劑、調味劑、著色劑、及保存劑，以提供適口(palatable)製劑。含有與適用於製造錠劑的無毒性醫藥上可接受之賦形劑混合的活性成分之錠劑係可接受的。此等賦形劑可例如係惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、乳糖單水合物、交聯羧甲基纖維素鈉、普維酮、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒及崩解劑，諸如玉米澱粉、或藻酸；黏合劑，諸如纖維素、微晶纖維素、澱粉、明膠、或阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸、或滑石。錠劑可未包衣或可藉由已知技術（包括微囊封）進行包衣，以延遲胃腸道中之崩解及吸收，藉以在較長期間內提供持續作用。例如，可採用時間延遲材料，諸如單獨單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯或與蠟一起。

【0068】 可與非活性成分組合以產生劑型的活性成分之量可取決於預期治療對象及投予模式而變化。例如，在一些實施例中，用於口服投予至人類之劑型可含有大約1至1000 mg的活性材料，其調配有適當且習知量的醫藥上可接受之賦形劑。在一些實施例中，醫藥上可接受之賦形劑在組成物總量的約5至約95%（重量：重量）之間變化。

【0069】 在一些實施例中，包含本揭露之化合物的組成物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物在一種變化中未含有影響活性成分之代謝速率的藥劑。因此，應理解的是，包含本揭露之化合物的組成物在一個態樣中未包含會影響（例如，減慢、妨礙或阻滯）本揭露之化合物或任何與本揭露之化合物分開、依序、或同時投予之其他活性成分的代謝。亦應理解的是，本文所詳述之任何方法、套組、製造物品、及類似者在一個態樣中未包含會影響（例如，減慢、妨礙或阻滯）本揭露之化合物或任何與本揭露之化合物分開、依序、或同時投予之其他活性成分的代謝。

【0070】 在一些實施例中，上述醫藥組成物係用於人類或哺乳動物中。

【0071】 本揭露進一步包括本揭露之化合物用於作為醫藥上可接受之組成物的單一活性成分投予，該組成物可藉由所屬技術領域中已知的習知方法來製備，例如藉由將活性成分結合至醫藥上可接受、治療惰性有機及/或無機載劑或賦形劑、或藉由將其等混合。

【0072】 在一個態樣中，本文提供本揭露之化合物作為與已知藥物中之其他活性成分具有協同效應的第二或其他活性成分、或連同此類藥物投予本揭露之化合物之用途。

【0073】　本揭露之化合物亦可以前藥或其他經合適修飾而在體內釋放活性成分之形式使用。

投予途徑

【0074】　本揭露之化合物（在本文中亦稱為活性成分）可藉由適用於待治療病況的任何途徑投予。合適的途徑包括口服、直腸、鼻、局部（包括經頰及舌下）、經皮、陰道、及腸胃外（包括皮下、肌內、靜脈內、皮內、腫瘤內、鞘內、及硬膜外）、及類似者。將理解的是，較佳途徑可隨例如接受者之病況而變化。本文所揭示之某些化合物的優點在於其等係口服生物可用的且可口服給藥。

【0075】　本揭露之化合物可根據有效給藥方案向個體投予一段所欲的時間或持續時間，諸如至少約一個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、或至少約12個月或更久。在一個變型中，在個體壽命之期間，以每日或間歇性排程投予化合物。

【0076】　本揭露之化合物之劑量或給藥頻率可在治療過程中基於投予醫師之判斷調整。

【0077】　化合物可以有效量投予至個體（例如人類）。在一些實施例中，化合物係每天投予一次。

【0078】　化合物可藉由任何可用的途徑及手段投予，諸如藉由口服或腸胃外（例如靜脈內）投予。化合物之治療有效量可包括約0.00001 mg/kg體重/天至約10 mg/kg體重/天，諸如約0.0001 mg/kg體重/天至約10 mg/kg體重/天、或諸如約0.001 mg/kg體重/天至約1 mg/kg體重/天、或諸如約0.01 mg/kg體重/天至約1

mg/kg體重/天、或諸如約0.05 mg/kg體重/天至約0.5 mg/kg體重/天、或諸如約0.3 mg至約30 mg/天、或諸如約30 mg至約300 mg/天。

【0079】 本揭露之化合物可與一或多種額外治療劑以任何劑量的本揭露之化合物（例如1 mg至1000 mg的化合物）組合。治療有效量可包括約1 mg/劑至約1000 mg/劑，諸如約50 mg/劑至約500 mg/劑、或諸如約100 mg/劑至約400 mg/劑、或諸如約150 mg/劑至約350 mg/劑、或諸如約200 mg/劑至約300 mg/劑。本揭露之化合物的其他治療有效量為約100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、或約500 mg/劑。本揭露之化合物的其他治療有效量為約100 mg/劑、或約125、150、175、200、225、250、275、300、350、400、450、或約500 mg/劑。單次劑量可每小時、每天、或每週投予。例如，單次劑量可每1小時、2、3、4、6、8、12、16投予一次、或每24小時投予一次。單次劑量亦可每1天、2、3、4、5、6投予一次、或每7天投予一次。單次劑量亦可每1週、2、3投予一次、或每4週投予一次。在一些實施例中，單次劑量可每週投予一次。單次劑量亦可每月投予一次。

【0080】 包含本揭露之化合物或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽、或含有任何以上者之醫藥組成物的套組亦包括在本揭露中。在一個實施例中，套組進一步包括使用說明。在一個態樣中，套組包括本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、前藥、或氘化類似物、及化合物在治療適應症（諸如本文所述之疾病或病況）中的標籤及/或使用說明。在一個實施例中，提供套組，其包含本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物、與一或多種（例如一、二、三、四、一或二、或一至三、或一至四種）額外治療劑之組合。

【0081】 本文亦提供一種製品，其在合適的容器中包括本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構物、立體異構物、立體異構物之混合物、前藥、或氘化類似物。容器可係小瓶、罐子、安瓿、預載注射器、及靜脈內袋。

組合療法

NASH

【0082】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物可與治療有效量的一或多種（例如一、二、三、四、一或二、一至三、或一至四種）額外治療劑組合。在一些實施例中，額外治療劑包含凋亡信號調控激酶(ASK-1)抑制劑、類法尼醇X受體(FXR)促效劑、過氧化體增殖物活化受體α (PPARα)促效劑、魚油、乙醯CoA羧化酶(ACC)抑制劑、TGFβ拮抗劑、LPAR拮抗劑、SGLT2抑制劑、Tpl2抑制劑、VAP1抑制劑、或其GLP-1促效劑組合。

【0083】 組合之效益可為增加組分之效力及/或減少組分之副作用，因為該組分之劑量可向下調整以減少其副作用，同時藉由本揭露之化合物的效力來增強其效力而獲益。

【0084】 在一些實施例中，治療劑、或治療劑之組合為ACE抑制劑、2-醯基甘油O-醯基轉移酶2 (DGAT2)抑制劑、乙醛去氫酶抑制劑、乙醯CoA羧化酶抑制劑、腎上腺素受體促效劑、Alstrom氏症候群蛋白1 (ALMS1)/PKCα蛋白交互作用抑制劑、Apelin受體促效劑、二醯基甘油O醯基轉移酶2抑制劑、腺苷A3受體促效劑、腺苷A3受體拮抗劑、脂聯素受體促效劑、醛去氫酶2刺激劑、AKT蛋白激酶抑制劑、AMP活化蛋白激酶(AMPK)、AMP激酶活化劑、ATP檸

檸酸解離酶抑制劑、AMP活化蛋白激酶刺激劑、內皮一氧化氮合成酶刺激劑、NAD依賴性去乙醯酶sirtuin-1刺激劑、腎上腺素受體拮抗劑、雄性素受體促效劑、澱粉素(Amylin)受體促效劑、血管收縮素II AT-1受體拮抗劑、頂端鈉依賴性膽酸運輸抑制劑、自噬蛋白調節劑、自毒素(Autotaxin)抑制劑、Axl酪胺酸激酶受體抑制劑、Bax蛋白刺激劑、β鏈蛋白抑制劑、生物活性脂質、降鈣素促效劑、大麻受體調節劑、凋亡蛋白酶抑制劑、凋亡蛋白酶-3刺激劑、組織蛋白酶抑制劑、窖蛋白(Caveolin) 1抑制劑、CCK受體拮抗劑、CCL26基因抑制劑、CCR2趨化因子拮抗劑、CCR2趨化因子拮抗劑、血管收縮素II AT-1受體拮抗劑、CCR3趨化因子拮抗劑、CCR5趨化因子拮抗劑、CD3拮抗劑、CDGSH鐵硫域蛋白調節劑、幾丁質酶抑制劑、氯離子通道刺激劑、幾丁三糖酶1抑制劑、CNR1抑制劑、結締組織生長因子配體抑制劑、COT蛋白激酶抑制劑、周期蛋白D1抑制劑、細胞色素P450 7A1抑制劑、DGAT1/2抑制劑、二醯基甘油O醯基轉移酶1抑制劑(DGAT1)、細胞色素P450 2E1抑制劑(CYP2E1)、細胞色素P450還原酶抑制劑、CXCR3趨化因子拮抗劑、CXCR4趨化因子拮抗劑、二氫腦醯胺δ4去飽和酶抑制劑、二氫乳清酸去氫酶抑制劑、二肽基肽酶IV抑制劑、內皮唾酸蛋白調節劑、伊紅趨素配體抑制劑、胞外基質蛋白調節劑、類法尼醇X受體促效劑、脂肪酸合成酶抑制劑、FGF1受體促效劑、纖維母細胞生長因子(FGF-15, FGF-19, FGF-21)配體、纖維母細胞活化蛋白抑制劑、游離脂肪酸受體1促效劑、半乳糖凝集素-3抑制劑、類GDNF家族受體α促效劑、升糖素受體促效劑、類升糖素肽1促效劑、糖皮質素受體拮抗劑、葡萄糖6-磷酸1-去氫酶抑制劑、G蛋白偶聯膽酸受體1促效劑、G蛋白偶聯受體-119促效劑、G蛋白偶聯受體84拮抗劑、刺蝟(Hh)調節劑、C型肝炎病毒NS3蛋白酶抑制劑、肝細胞核因子

4α調節劑(HNF4A)、肝細胞生長因子調節劑、組蛋白去乙醯酶抑制劑、STAT-3調節劑、HMG CoA還原酶抑制劑、HSD17B13基因抑制劑、5-HT 2a受體拮抗劑、水解酶抑制劑、缺氧誘導因子-2α抑制劑、IL-10促效劑、IL-17拮抗劑、IL-22促效劑、迴腸鈉膽酸共運輸蛋白抑制劑、胰島素敏化劑、胰島素配體促效劑、胰島素受體促效劑、整合素調節劑、整合素拮抗劑、整合素α-V/β-1拮抗劑、整合素α-V/β-6拮抗劑、介白素-1受體-相關聯激酶4 (IRAK4)抑制劑、IL-6受體促效劑、介白素17配體抑制劑、Jak2酪胺酸激酶抑制劑、Jun N端激酶-1抑制劑、Kelch樣ECH相關蛋白1調節劑、己酮糖激酶(KHK)抑制劑、克洛素(Klotho) β刺激劑、白三烯A4水解酶抑制劑、5-脂加氧酶抑制劑、脂蛋白脂酶抑制劑、肝X受體、LPL基因刺激劑、溶血磷脂酸受體(LPAR)拮抗劑、溶血磷脂酸-1受體拮抗劑、賴胺醯氧化酶同源物2抑制劑、LXR反向促效劑、巨噬细胞甘露糖受體1調節劑、基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑、MEKK-5蛋白激酶抑制劑、MCH受體-1拮抗劑、膜銅胺氧化酶(VAP-1)抑制劑、甲硫胺酸胺肽酶-2抑制劑、甲基CpG結合蛋白2調節劑、MicroRNA-132 (miR-132)拮抗劑、MicroRNA-21(miR-21)抑制劑、粒線體去偶合劑、混合譜系激酶-3抑制劑、活動精子域蛋白2抑制劑、髓磷脂鹼性蛋白刺激劑、NACHT LRR PYD域蛋白3 (NLRP3)抑制劑、NAD依賴性去乙醯酶sirtuin刺激劑、NADPH氧化酶抑制劑(NOX)、NFE2L2基因抑制劑、菸鹼酸受體1促效劑、類鴉片受體μ拮抗劑、P2Y13嘌呤受體刺激劑、核紅血球2相關因子2刺激劑、核受體調節劑、轉錄因子之核運輸調節劑、P2X7嘌呤受體調節劑、PACAP第I型受體促效劑、PDE 3抑制劑、PDE 4抑制劑、PDE 5抑制劑、PDGF受體β調節劑、苯基丙胺酸羥化酶刺激劑、磷脂酶C抑制劑、磷二酯水解酶抑制劑、PPARα促效劑、PPARδ促效劑、PPARγ促

效劑、肽基-脯胺醯基順反異構酶A抑制劑、PNPLA3基因抑制劑、PPAR γ調節劑、蛋白酶活化受體-2拮抗劑、蛋白激酶調節劑、蛋白NOV同源物調節劑、PTGS2基因抑制劑、腎素抑制劑、阻抗素/CAP1（腺苷酸環化酶相關聯蛋白1）交互作用抑制劑、Rho相關蛋白激酶抑制劑、RNA聚合酶抑制劑、S-亞硝基麩胱甘肽還原酶(GSNOR)酶抑制劑、鈉葡萄糖運輸蛋白-2抑制劑、神經脂δ4去飽和酶DES1抑制劑、SREBP轉錄因子抑制劑、STAT-1抑制劑、硬脂醯CoA去飽和酶-1抑制劑、STK25抑制劑、細胞介素傳訊抑制劑-1刺激劑、細胞介素傳訊抑制劑-3刺激劑、味覺受體第2型促效劑、端粒酶刺激劑、TERT基因調節劑、TGF β (TGFB1)配體抑制劑、TNF拮抗劑、轉形生長因子β (TGF-β)、轉形生長因子β活化激酶1 (TAK1)、甲狀腺激素受體β促效劑、TLR-4拮抗劑、轉麩醯胺酸酶抑制劑、酪胺酸激酶受體調節劑、GPCR調節劑、核激素受體調節劑、TLR-9拮抗劑、血管黏附蛋白-1 (VAP-1)抑制劑、VDR促效劑、維生素D3受體調節劑、WNT調節劑、YAP/TAZ調節劑、或解連蛋白(Zonulin)抑制劑、及其組合。

【0085】　一或多種額外治療劑之非限制性實例包括：

ACE抑制劑，諸如伊那拉普利(enalapril)；

乙醛去氫酶抑制劑，諸如ADX-629；

乙醯CoA羧化酶(ACC)抑制劑，諸如NDI-010976（費索司他(firsocostat)）、DRM-01、吉美卡本(gemcabene)、GS-834356、PF-05175157、QLT-091382、PF-05221304；

乙醯CoA羧化酶/二醯基甘油O醯基轉移酶2抑制劑，諸如PF-07055341；

腺苷受體促效劑，諸如那摩德森(namodenoson) (CF-102)、皮裡諾森(piclidenoson) (CF-101)、CF-502、CGS21680；

腺苷A3受體拮抗劑，諸如FM-101；

脂聯素受體促效劑，諸如ADP-355、ADP-399、ALY668-SR；

腎上腺素受體拮抗劑，諸如溴隱亭(bromocriptine)、苯丁胺(phentermine)、VI-0521；

乙醛去氫酶2刺激劑，諸如FP-045；

澱粉素/降鈣素受體促效劑，諸如KBP-042、KBP-089；

AMP活化蛋白激酶刺激劑，諸如C-455、PXL-770、O-304；

AMP激酶活化劑/ATP檸檬酸解離酶抑制劑，諸如貝派地酸(bempedoic acid) (ETC-1002, ESP-55016)；

AMP活化蛋白激酶/內皮一氧化氮合成酶/NAD依賴性去乙醯酶sirtuin-1刺激劑，諸如NS-0200（白胺酸+二甲雙胍(metformin) +西地那非(sildenafil)）；

雄性素受體促效劑，諸如LPCN-1144、LPCN-1148、睪固酮前藥；

血管收縮素II AT-1受體拮抗劑，諸如艾比沙坦(irbesartan)；血管生成素相關蛋白-3抑制劑，諸如武帕諾森(vupanorsen) (IONIS-ANGPTL3-LRx)；

Apelin受體促效劑，諸如CB-5064、MBT-2；

頂端鈉依賴性膽酸運輸抑制劑，諸如A-3907；

自噬蛋白調節劑，諸如A-2906、GM-90194；

自毒素（外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶2（NPP2或ENPP2））抑制劑，諸如FP10.47、PAT-505、PAT-048、GLPG-1690、X-165、PF-8380、TJC-0265、TJC-0316、AM-063、BBT-877；

Axl酪胺酸激酶受體抑制劑，諸如貝西替尼(bemcentinib) (BGB-324、R-428)；

Bax蛋白刺激劑，諸如CBL-514；

生物活性脂質，諸如DS-102；

大麻受體調節劑，諸如那瑪珠單抗(namacizumab)（那瑪西單抗(nimacimab)）、GWP-42004、REV-200、CRB-4001、INV-101、SCN-002；

凋亡蛋白酶抑制劑，諸如艾麗卡桑(emricasan)；

泛組織蛋白酶B抑制劑，諸如VBY-376；

泛組織蛋白酶抑制劑，諸如VBY-825；

CCK受體拮抗劑，諸如丙穀胺(proglumide)；

CCL26基因抑制劑，諸如莫西莫德(mosedipimod)、KDDF-201410-10；

CCR2/CCR5趨化因子拮抗劑，諸如BMS-687681、塞尼韋羅(cenicriviroc)、馬拉維若(maraviroc)、CCX-872、勒隆利單抗(leronlimab)、WXSH-0213；

CCR2/CCR5趨化因子拮抗劑及FXR促效劑，諸如LJC-242（曲匹氟索(tropifexor)+塞尼維羅克(cenivriviroc)）；

CCR2趨化因子拮抗劑，諸如丙帕鍺(propagermanium)；

CCR2趨化因子/血管收縮素II AT-1受體拮抗劑，諸如DMX-200、DMX-250；

CCR3趨化因子拮抗劑，諸如柏替木單抗(bertilimumab)；

CD3拮抗劑，諸如NI-0401（弗拉魯單抗(foralumab)）；

CDGSH鐵硫域蛋白調節劑，諸如EYP-002；

幾丁質酶抑制劑，諸如OATD-01；

幾丁三糖酶1抑制劑，諸如OAT-2068；

氯離子通道刺激劑，諸如科普斯酮(cobiprostone)、及魯比前列酮(lubiprostone)；

酪蛋白激酶-1 (CK1)δ/ε抑制劑，諸如PF-05006739；

結締組織生長因子配體抑制劑，諸如PBI-4050；

COT蛋白激酶抑制劑，諸如GS-4875、GS-5290；

CXCR4趨化因子拮抗劑，諸如AD-214；

細胞色素P450還原酶抑制劑，諸如SNP-630；

雙甘油酯醯基轉移酶2 (DGAT2)抑制劑，諸如IONIS-DGAT2Rx、PF-06865571；

雙甘油酯醯基轉移酶1 (DGAT1)抑制劑，諸如GSK-3008356；

二醯基甘油O醯基轉移酶1 (DGAT1)/細胞色素P450 2E1抑制劑(CYP2E1)，諸如SNP-610；

二氫乳清酸去氫酶抑制劑，諸如維魯迪姆(vidofludimus)；

二肽基肽酶IV抑制劑，諸如如利格列汀(linagliptin)、依格列汀(evogliptin)；

伊紅趨素配體抑制劑，諸如柏替木單抗(bertilimumab)、CM-101；

胞外基質蛋白調節劑，諸如CNX-024；

類法尼醇X受體(FXR)促效劑，諸如AGN-242266、AGN-242256、ASC-42、EDP-297 (EP-024297)、RDX-023、BWL-200、AKN-083、EDP-305、GNF-5120、希勒氟索三木甲胺(cilofexor tromethamine) (GS-9674)、HPG-1860、IOT-022、LMB-763、奧貝膽酸(obeticholic acid)、Px-102、Px-103、M790、M780、M450、M-480、MET-409、MET-642、PX20606、SYHA-1805、芙那氟索

(vonafexor) (EYP-001)、TERN-101、TC-100、INT-2228、TQA-3526、ZG-5266、HPD-001、阿連宗酸鹽(alendronate)；

類法尼醇X受體(FXR)/ G蛋白偶聯膽酸受體1 (TGR5)促效劑，諸如INT-767；

脂肪酸合成酶抑制劑，諸如TVB-2640、FT-8225；

纖維母細胞生長因子19 (rhFGF19)/細胞色素P450 (CYP) 7A1抑制劑，諸如阿達非明(aldafermin) (NGM-282)；

纖維母細胞生長因子21(FGF-21)配體調節劑，諸如AP-025、BMS-986171、B-1654、BIO89-100、BOS-580、聚乙二醇化貝爾非明(pegbelfermin) (BMS-986036)、B-1344、NN-9499；

纖維母細胞生長因子21 (FGF-21)/類升糖素肽1 (GLP-1)促效劑，諸如YH-25723 (YH-25724; YH-22241)、艾氟克斯費明(efruxifermin) (AKR-001)；

FGF受體促效劑/克洛素β刺激劑，諸如BFKB-8488A (RG-7992)；

游離脂肪酸受體1促效劑，諸如SCO-267；

半乳糖凝集素-3抑制劑，諸如貝拉維菌素(belapectin) (GR-MD-02)、GB-1107 (Gal-300)、GB-1211 (Gal-400)、IMT-001；

類GDNF家族受體α促效劑，諸如NGM-395；

類升糖素肽1 (GLP1R)促效劑，諸如ALT-801、AC-3174、利拉魯肽(liraglutide)、可妥度肽(cotadutide) (MEDI-0382)、SAR-425899、LY-3305677、HM-15211、YH-25723、YH-GLP1、RPC-8844、PB-718、PF-06882961、索馬魯肽(semaglutide)；

類升糖素肽1受體促效劑；調酸素(Oxyntomodulin)配體；升糖素受體促效劑，諸如埃利諾度肽(efinopegdutide)；

胃抑制性多肽/類升糖素肽-1 (GIP/GLP-1)受體共促效劑，諸如泰帕肽(tirzepatide) (LY-3298176)；

聚乙二醇化長效類升糖素肽-1/升糖素(GLP-1R/GCGR)受體雙促效劑，諸如DD-01；

升糖素/GLP1-受體促效劑，諸如BI-456906、NN-6177；

糖皮質素受體拮抗劑，諸如CORT-118335（米瑞蘭特(miricorilant)）；

葡萄糖6-磷酸1-去氫酶抑制劑，諸如ST001；

葡萄糖激酶刺激劑，諸如多格拉汀(dorzagliatin)、西諾格拉汀(sinogliatin) (RO-5305552)；

G蛋白偶聯膽酸受體1(TGR5)促效劑，諸如RDX-009、INT-777、HY-209；

G蛋白偶聯受體84拮抗劑，諸如PBI-4547；

G蛋白偶聯受體-119促效劑，諸如DA-1241；

熱休克蛋白47 (HSP47)抑制劑，諸如ND-L02-s0201；

刺蝟蛋白TGFβ配體抑制劑，諸如Oxy-210；

組蛋白去乙醯酶 抑制劑/ STAT-3調節劑，諸如SFX-01；

HMG CoA還原酶抑制劑，諸如阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)、及辛伐他汀(simvastatin)；

HSD17B13基因抑制劑，諸如ALN-HSD、ARO-HSD；

水解酶抑制劑，諸如ABD-X；

缺氧誘導因子-2α抑制劑，諸如PT-2567；

IL-10促效劑，諸如peg-伊洛白介素(peg-ilodecakin)；

迴腸鈉膽酸共運輸蛋白抑制劑，諸如歐維昔巴(odevixibat)(A-4250)、維利昔巴(volixibat)乙醇鉀水合物(SHP-262)、GSK2330672、CJ-14199、依洛昔巴(elobixibat) (A-3309)；

胰島素敏化劑，諸如KBP-042、阿米格列酮(azemiglitazone)鉀(MSDC-0602K)、ION-224、MSDC-5514、Px-102、RG-125 (AZD4076)、托利咪酮(Tolimidone)、VVP-100X、CB-4211、ETI-101；

胰島素配體/ds胰島素受體促效劑，諸如ORMD-0801；

整合素拮抗劑，諸如IDL-2965；

IL-6受體促效劑，諸如KM-2702；

整合素α-V/β-6及α-V/β-1雙重抑制劑；諸如PLN-74809；

介白素17配體抑制劑，諸如尼塔奇單抗(netakimab)；

Jak1/2酪胺酸激酶抑制劑，諸如巴瑞替尼(baricitinib)；

Jun N端激酶-1抑制劑，諸如CC-90001；

Kelch樣ECH相關蛋白1調節劑，諸如α環糊精穩定化蘿蔔硫素(sulforaphane)；

己酮糖激酶(KHK)抑制劑，諸如PF-06835919、LY-3478045、LY-3522348；

β克洛素(KLB)- FGF1c促效劑，諸如MK-3655 (NGM-313)；

白三烯A4水解酶抑制劑，諸如LYS-006；

5-脂加氧酶抑制劑，諸如泰魯斯特(tipelukast) (MN-001)、艾培利頓(epeleuton) (DS-102, (AF-102)；

脂蛋白脂酶抑制劑，諸如CAT-2003；

LPL基因刺激劑，諸如阿利潑金(alipogene tiparvovec)；

肝X受體(LXR)抑制劑，諸如PX-665、PX-L603、PX-L493、BMS-852927、T-0901317、GW-3965、SR-9238；

溶血磷脂酸-1受體拮抗劑，諸如BMT-053011、UD-009 (CP-2090)、AR-479、ITMN-10534、BMS-986020、KI-16198；

賴胺醯氧化酶同源物2抑制劑，諸如辛圖珠單抗(simtuzumab)、PXS-5382A (PXS-5338)；

巨噬细胞甘露糖受體1調節劑，諸如替馬諾噻(tilmanocept)-Cy3（鎝Tc 99m替馬諾噻）；

基質金屬蛋白酶抑制劑，諸如ALS-L1023；

膜銅胺氧化酶(VAP-1)抑制劑，諸如TERN-201、TT-01025；

MEKK-5蛋白激酶(ASK-1)抑制劑，諸如CJ-16871、CS-17919、司隆色替(selonsertib) (GS-4997)、SRT-015、GS-444217、GST-HG-151、TERN-301；

MCH受體-1拮抗劑，諸如CSTI-100 (ALB-127158)；

半卡肼敏感性胺氧化酶/血管黏附蛋白-1 (SSAO/VAP-1)抑制劑，諸如PXS-4728A (BI-1467335)；

甲硫胺酸胺肽酶-2抑制劑，諸如ZGN-1061、ZGN-839、ZN-1345；

甲基CpG結合蛋白2調節劑，諸如巰乙胺(mercaptamine)；

礦皮質素受體拮抗劑(MCRA)，諸如MT-3995（阿帕利酮(apararenone)）；

粒線體去偶合劑，諸如2,4-二硝基酚、HU6、Mito-99-0053；

混合譜系激酶-3抑制劑，諸如URMC-099-C；

活動精子域蛋白2抑制劑，諸如VB-601；

髓磷脂鹼性蛋白刺激劑，諸如奧利索西(olesoxime)；

髓過氧化酶抑制劑，諸如PF-06667272、AZM-198；

NADPH氧化酶抑制劑，諸如GKT-831、GenKyoTex、APX-311、西他那昔布(setanaxib)；

菸鹼酸受體1促效劑，諸如ARI-3037MO；

NACHT LRR PYD域蛋白3 (NLRP3)抑制劑，諸如KDDF-201406-03、NBC-6、IFM-514、JT-194 (JT-349)；

NFE2L2基因抑制劑，諸如GeRP-amiR-144；

轉錄因子之核運輸調節劑，諸如AMTX-100；

核受體調節劑，諸如DUR-928 (DV-928)；

類鴉片受體μ拮抗劑，諸如甲基納曲酮(methylnaltrexone)；

P2X7嘌呤受體調節劑，諸如SGM-1019；

P2Y13嘌呤受體刺激劑，諸如CER-209；

PDE 3/4抑制劑，諸如泰魯斯特(tipelukast) (MN-001)；

PDE 5抑制劑，諸如西地那非(sildenafil)、MSTM-102；

PDGF受體β調節劑，諸如BOT-191、BOT-509；

肽基-脯胺醯基順反異構酶抑制劑，諸如CRV-431 (CPI-432-32)、NVP-018、NV-556 (NVP-025)；

苯基丙胺酸羥化酶刺激劑，諸如HepaStem；

磷二酯水解酶抑制劑，諸如ZSP-1601；

PNPLA3基因抑制劑，諸如AZD-2693；

PPAR促效劑，諸如西格列羧(chiglitazar)、艾拉菲布軟諾(elafibranor) (GFT-505)、塞拉帕爾離胺酸(seladelpar lysine) (MBX-8025)、氘化吡格列酮

(pioglitazone) R-對映異構體、吡格列酮(pioglitazone)、PXL-065 (DRX-065)、沙羅格列紮(saroglitazar)、拉尼菲布軟諾(lanifibranor) (IVA-337)、CHS-131、培馬貝特(pemafibrate) (K-877)、ZG-0588、ZSP-0678；ZSYM-008；

蛋白酶活化受體-2拮抗劑，諸如PZ-235；

蛋白激酶調節劑，諸如CNX-014；

蛋白NOV同源物調節劑，諸如BLR-200；

PTGS2基因抑制劑，諸如STP-705、STP-707；

腎素抑制劑，諸如PRO-20；

阻抗素/CAP1（腺苷酸環化酶相關聯蛋白1）交互作用抑制劑，諸如DWJ-211；

Rev蛋白調節劑，諸如ABX-464；

Rho相關蛋白激酶(ROCK)抑制劑，諸如REDX-10178 (REDX-10325)、KD-025、RXC-007、TDI-01；

RNA聚合酶抑制劑，諸如利福昔明(rifaximin)；

S-亞硝基麩胱甘肽還原酶(GSNOR)酶抑制劑，諸如SL-891；

鈉葡萄糖運輸蛋白-2 (SGLT2)抑制劑，諸如伊格列淨(ipragliflozin)、依碳酸瑞格列淨(remogliflozin etabonate)、埃格列淨(ertugliflozin)、達格列淨(dapagliflozin)、托格列淨(tofogliflozin)、索格列淨(sotagliflozin)；

鈉葡萄糖運輸蛋白-1/2 (SGLT 1/2)抑制劑，諸如雙(脯胺酸)利格列淨(licogliflozin bis(prolinate)) (LIK-066)；

SREBP轉錄因子抑制劑，諸如CAT-2003、HPN-01、MDV-4463；

硬脂醯CoA去飽和酶-1抑制劑，諸如阿拉克爾(aramchol)；

味覺受體第2型促效劑，諸如ARD-101；

甲狀腺激素受體β促效劑，諸如ALG-009、ASC-41、CNPT-101101；CNPT-101207、CS-27186、KY-41111、瑞司特羅姆(resmetirom) (MGL-3196)、MGL-3745、TERN-501、VK-2809、HP-515；

TLR-2/TLR-4拮抗劑，諸如VB-201 (CI-201)；

TLR-4拮抗劑，諸如JKB-121、JKB-122、納曲酮(naltrexone)；

酪胺酸激酶受體調節劑，諸如CNX-025、GFE-2137（再利用硝唑尼特((repurposed nitazoxanide)）；

TLR-9拮抗劑，諸如GNKS-356、AVO-101；

TNF拮抗劑，諸如ALF-421；

GPCR調節劑，諸如CNX-023；

核激素受體調節劑，諸如Px-102；

VDR促效劑，諸如CK-15；

黃嘌呤氧化酶抑制劑，諸如ACQT-1127；

黃嘌呤氧化酶/尿酸陰離子交換劑1 (URAT1)抑制劑，諸如RLBN-1001、RLBN-1127；或

解連蛋白抑制劑，諸如乙酸拉瑞唑來(larazotide acetate) (INN-202)。

【0086】 在某些具體實施例中，一或多種額外治療劑係選自A-4250、AC-3174、乙醯柳酸、AK-20、阿利潑金、AMX-342、AN-3015、抗TAGE抗體、阿拉克爾、ARI-3037MO、ASP-8232、AXA-1125、柏替木單抗、無水甜菜鹼、BI-1467335、BMS-986036、BMS-986171、BMT-053011、BOT-191、BTT-1023、布地奈德(budesonide)、BX-003, CAT-2003、cenicriviroc、CBW-511、CER-209、CF-102、CGS21680、CNX-014、CNX-023、CNX-024、CNX-025、

考柔斯同(cobiprostone)、考來維侖(colesevelam)、甲磺酸達比加群酯(dabigatran etexilate mesylate)、達格列淨(dapagliflozin)、DCR-LIV1、氘化吡格列酮R-對映體、2,4-二硝基酚、DRX-065、DS-102、DUR-928、依達拉奉(edaravone) (TTYP-01)、EDP-305、艾拉菲布軟諾(GFT-505)、艾麗卡桑、依那普利(enalapril)、埃格列淨、依格列汀(evogliptin)、F-351、夫斯特隆(fluasterone) (ST-002)、FT-4101、GDD-3898、GH-509、GKT-831、GNF-5120、GRI-0621、GR-MD-02、GS-300、GS-4997、GS-9674、GS-4875、GS-5290、HEC-96719、HTD-1801、HS-10356、HSG-4112、HST-202、HST-201、HU-6、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、依科塔特(icosabutate) (PRC-4016)、二十碳五烯酸乙酯(icosapent ethyl ester)、IMM-124-E、INT-767、INV-240、ION-455、IONIS-DGAT2Rx、伊格列淨、艾比沙坦、丙帕鍺、IVA-337、J2H-1702、JKB-121、KB-GE-001、KBLP-004、KBLP-009、KBP-042、KD-025、M790、M780、M450、二甲雙胍、二甲雙胍、LB-700、LC-280126、利拉列汀(linagliptin)、利拉魯肽、(LJN-452) (曲匹氟索)、LM-011、LM-002 (CVI-LM-002)、LMB-763、LYN-100、MB-N-008、MBX-8025、MDV-4463、甥乙胺、MGL-3196、MGL-3745、MP-301、MSDC-0602K、那瑪珠單抗、NC-101、NDI-010976、ND-L02-s0201 (BMS-986263)、NGM-282、NGM-313、NGM-386、NGM-395、NP-011、NP-135、NP-160、去甲熊去氧膽酸(norursodeoxycholic acid)、NV-422、NVP-022、O-304、奧貝膽酸(OCA)、25HC3S、奧利索西、PAT-505、PAT-048、聚乙二醇化伊洛白介素(peg-ilodecakin)、吡格列酮、吡非尼酮(pirfenidone)、PRI-724、PX20606、Px-102、PX-L603、PX-L493、PXS-4728A、PZ-235、PZH-2109、RCYM-001、RDX-009、依碳酸瑞格列淨、RG-

125 (AZD4076)、RP-005、RPI-500、S-723595、沙羅格列紮、SBP-301、索馬魯肽、SH-2442、SHC-028、SHC-023、辛圖珠單抗、索利黴素(solithromycin)、索格列淨、他汀(statin)（阿托伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、羅素他汀、辛伐他汀）、TCM-606F、TEV-45478、TQA-3526、TQA-3563、泰魯斯特(MN-001)、TLY-012、TRX-318、TVB-2640、TXR-611、TXR-612、TS-20004、UD-009、UN-03、熊去氧膽酸、VBY-376、VBY-825、VK-2809、維莫德吉(vismodegib)、維利昔巴乙醇鉀水合物(SHP-626)、VVP-100X、WAV-301、WNT-974、WXSH-0038、WXSH-0078、XEN-103、XRx-117、XTYW-003、XW-003、XW-004、XZP-5610、ZGN-839、ZG-5216、ZSYM-008、或ZYSM-007。

【0087】 在某些實施例中，乙醯CoA羧化酶(ACC)抑制劑之實例包括但不限於US2013123231、US2019134041、US2017267690、US2018298025中所述者。

【0088】 乙醯CoA羧化酶(ACC)抑制劑/類法尼醇X受體(FXR)促效劑之實例包括但不限於US2018280394中所述者。

【0089】 乙醯CoA羧化酶(ACC)抑制劑/類法尼醇X受體(FXR)促效劑/MEKK-5蛋白激酶(ASK-1)抑制劑之實例包括但不限於US2018021341、US2018333401中所述者。

【0090】 乙醯CoA羧化酶(ACC)/MEKK-5蛋白激酶(ASK-1)抑制劑之實例包括但不限於US2018311244中所述者。

【0091】 類法尼醇X受體(FXR)促效劑之實例包括但不限於US2014221659、US2020281911、WO2020185685中所述者。

【0092】 類法尼醇X受體(FXR)促效劑/MEKK-5蛋白激酶(ASK-1)抑制劑之實例包括但不限於US2017273952 US201813320中所述者。

【0093】 MEKK-5蛋白激酶(ASK-1)抑制劑之實例包括但不限於US2011009410、US2013197037、US2016244430、US2016280683中所述者。

CKD/DKD

【0094】 正在進行心腎疾病（諸如慢性腎病）治療之患者可受益於組合藥物治療。

【0095】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物可與治療有效量的一或多種（例如一、二、三、四、一或二、一至三、或一至四種）額外治療劑組合。在一些實施例中，額外治療劑包含血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑，諸如依那普利、卡托普利(captopril)、雷米普利(ramipril)、里辛普利(lisinopril)、及那普利(quinapril)；或血管收縮素II受體阻斷劑(ARB)，諸如氯沙坦(losartan)、奧美沙坦(olmesartan)、及伊貝沙坦(irbesartan)；或抗高血壓劑，諸如氨氯地平(amlodipine)、尼非地平(nifedipine)、及非洛地平(felodipine)；SGLT2抑制劑，諸如坎格列淨(canagliflozin)、達格列淨、恩格列淨(empagliflozing)與盧斯列淨(luseogliflozin)、礦物類皮質激素受體拮抗劑如非奈利酮(finerone)、NRF2活化劑如齊墩果酸(bardoxolone methyl)、LPAR拮抗劑、及凋亡信號調控激酶(ASK-1)抑制劑如司隆色替。

【0096】 組合之效益可為增加組分之效力及/或減少組分之副作用，因為該組分之劑量可向下調整以減少其副作用，同時藉由式(I-VI)之化合物及/或其他活性化合物的效力來增強其效力而獲益。

【0097】 存在有可用KHK抑制劑（諸如式(I-VI)之化合物）治療之慢性腎病的患者亦可能展現會獲益於治療劑或抗生素劑、止痛劑、抗憂鬱劑、及/或抗焦慮劑與式(I-VI)之化合物組合共投予（依合格照護者所指示）之病況。組合治療可同時投予或在依合格照護者所指示之間隔內一個接一個投予或經由兩或更多種活性劑之固定劑量（將所有活性成分組合成單一劑型，例如錠劑）組合。

【0098】 在一些實施例中，治療劑、或治療劑之組合係ACE抑制劑、腺苷A3受體拮抗劑、阿德羅平(Adropin)刺激劑、白蛋白調節劑、醛固酮拮抗劑、AMP活化蛋白激酶刺激劑、血管收縮素II AT-2受體促效劑、血管收縮素II受體拮抗劑、血管收縮素原配體抑制劑、APOA1基因刺激劑、載脂蛋白L1調節劑、骨成形性蛋白-7配體調節劑、含溴域蛋白2抑制劑、含溴域蛋白4抑制劑、鈣離子通道抑制劑、大麻CB1受體拮抗劑、CB1反向促效劑、CCR2趨化因子拮抗劑、凝乳酶抑制劑、補體C1次組件抑制劑、CX3CR1趨化因子拮抗劑、環氧合酶1抑制劑、環氧合酶2抑制劑、細胞色素P450 11B2抑制劑、外核苷酸焦磷酸酶-PDE-2抑制劑、內皮素ET-A受體拮抗劑、內皮素ET-B受體拮抗劑、腸激酶抑制劑、環氧化物水解酶抑制劑、紅血球生成素受體拮抗劑、類法尼醇X受體促效劑、FGF受體拮抗劑、游離脂肪酸受體1促效劑、GHR基因抑制劑、醣蛋白Ib (GPIb)拮抗劑、GPR40促效劑、GPR84拮抗劑、G蛋白β次單元抑制劑、G蛋白偶聯受體120促效劑、G蛋白偶聯受體84調節劑、生長激素配體、生長激素

受體促效劑、鳥苷酸環化酶受體促效劑、鳥苷酸環化酶刺激劑、鳥苷酸環化酶刺激劑、血受質加氧酶1調節劑、HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑、IGF1基因抑制劑、IgG受體FcRn大型次單元p51調節劑、IL-6受體拮抗劑、整合素α-V/β-3拮抗劑、介白素33配體抑制劑、Kelch樣ECH相關蛋白1調節劑、LDHA基因抑制劑、5-脂加氧酶活化蛋白抑制劑、溶血磷脂酸-1受體拮抗劑、基質胞外磷醣蛋白調節劑、膜銅胺氧化酶抑制劑、中期因子(Midkine)配體抑制劑、礦皮質素受體拮抗劑、肌凝蛋白2抑制劑、NADPH氧化酶1抑制劑、NADPH氧化酶4抑制劑、NADPH氧化酶抑制劑、NK1受體拮抗劑、核紅血球2相關因子2刺激劑、核因子κB抑制劑、類鴉片受體κ促效劑、類鴉片受體μ拮抗劑、p38 MAP激酶抑制劑、PDE4抑制劑、PDGF受體拮抗劑、PDGF受體β調節劑、降磷素受體促效劑、PRKAA2基因刺激劑、前蛋白轉化酶PC9抑制劑、前列腺環素(PGI2)促效劑、蛋白C活化劑、蛋白NOV同源物調節劑、蛋白酪胺酸磷酸酶-1B抑制劑、反應性氧物種調節劑抑制劑、腎素抑制劑、Rho相關蛋白激酶2抑制劑、SLC22A12抑制劑、鈉葡萄糖運輸蛋白-2抑制劑、溶質載劑家族抑制劑、TGFβ配體抑制劑、TGFβ受體拮抗劑、凝血脂素A2受體拮抗劑、凝血脂素合成抑制劑、組織轉麩醯胺酸酶抑制劑、TRP陽離子通道C5抑制劑、TRP陽離子通道C6抑制劑、色胺酸酶抑制劑、未指定細胞黏附分子抑制劑、尿酸陰離子交換劑1抑制劑、血管加壓素V1a受體拮抗劑、VEGF受體拮抗劑、VIP 1受體促效劑、VIP 2受體促效劑、或黃嘌呤氧化酶抑制劑、及其組合。

【0099】 一或多種額外治療劑之非限制性實例包括：

ACE抑制劑，諸如貝那普利(benazepril)、咪達普利(imidapril)；

腺苷A3受體拮抗劑，諸如FM-101；

阿德羅平刺激劑，諸如RBT-2；

白蛋白調節劑，諸如SYNT-002；

醛固酮/礦皮質素受體拮抗劑，諸如MT-3995；

異體骨髓衍生之間質幹細胞療法，諸如ORBCEL-M™；

異體擴增脂肪衍生之幹細胞療法，諸如Elixcyte™；

AMP活化蛋白激酶刺激劑/前蛋白轉化酶PC9抑制劑，諸如O-304；

AMP活化蛋白激酶刺激劑，諸如DZCY-01、MK-8722、PXL-770；

血管收縮素II AT-1受體/CCR2趨化因子拮抗劑，諸如DMX-200；

血管收縮素II AT-2受體促效劑，諸如MOR-107、伊貝沙坦；

血管收縮素II受體拮抗劑，諸如氯沙坦；

血管收縮素原配體抑制劑，諸如ALN-AGT；

抗C1抗體，諸如BIVV-009（蘇替莫單抗(sutimlimab)）；

抗CB1抗體，諸如GFB-024；

抗CX3CR1奈米抗體，諸如BI-655088；

抗IL-6抗體，諸如COR-001；

抗VEGF-B抗體，諸如CSL-346；

APOA1基因刺激劑/含溴域蛋白2/含溴域蛋白4抑制劑，諸如阿帕他隆(apabetalone)；

骨成形性蛋白-7配體調節劑，諸如BMP-7；

鈣離子通道抑制劑，諸如TBN（消痛嗪(xiaotongqin)）；

大麻CB1受體拮抗劑，諸如JNJ-2463；

CB1反向促效劑，諸如CRB-4001；

凝乳酶抑制劑，諸如氟拉司他(fulacimstat) (BAY-1142524)；

環氧合酶1抑制劑，諸如GLY-230；

環氧合酶2/環氧化物水解酶抑制劑，諸如COX-2/可溶性環氧化物水解酶；

細胞色素P450 11B2抑制劑，諸如醛固酮合成酶抑制劑；

外核苷酸焦磷酸酶-PDE-2抑制劑，諸如BLD-0409；

內皮素ET-A/內皮素ET-B受體拮抗劑，諸如阿普羅西替坦(aprocitentan)；

腸激酶抑制劑，諸如SCO-792；

紅血球生成素受體拮抗劑，諸如EPO-018B；

類法尼醇X受體(FXR)促效劑，諸如AGN-242266、AGN-242256、ASC-42、EDP-297 (EP-024297)、RDX-023、BWL-200、AKN-083、EDP-305、GNF-5120、希勒氟索三木甲胺(GS-9674)、HPG-1860、IOT-022、LMB-763、奧貝膽酸、Px-102、Px-103、M790、M780、M450、M-480、MET-409、MET-642、PX20606、SYHA-1805、芙那氟索(EYP-001)、TERN-101、TC-100、INT-2228、TQA-3526、ZG-5266；

FGF/PDGF/β受體拮抗劑/p38 MAP激酶抑制劑，諸如吡非尼酮；

GHR/IGF1基因抑制劑，諸如阿特西多森鈉(atesidorsen sodium)；

GPR40促效劑/GPR84拮抗劑，諸如PBI-4050；

G蛋白β次單元抑制劑，諸如加利恩(galleon)；

G蛋白偶聯受體84調節劑，諸如PBI-4425；

生長激素配體/生長激素受體促效劑，諸如Jintropin AQ™；

生長激素受體促效劑，諸如LAT-8881；

鳥苷酸環化酶受體促效劑/鳥苷酸環化酶刺激劑，諸如帕利西哌(praliciguat)；

鳥苷酸環化酶刺激劑，諸如MRL-001、潤卡西哌(runcaciguat)；

血基質加氧酶1調節劑，諸如RBT-1；

HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑，諸如TRGX-154；

胰島素敏化劑/血管舒緩素1調節劑，諸如DM-199；

整合素α-V/β-3拮抗劑，諸如VPI-2690B；

介白素33配體抑制劑，諸如MEDI-3506；

Kelch樣ECH相關蛋白1調節劑/核紅血球2相關因子2刺激劑，諸如SFX-01；

LDHA基因抑制劑，諸如奈多西蘭(Nedosiran)；

5-脂加氧酶活化蛋白抑制劑，諸如AZD-5718；

溶血磷脂酸-1受體拮抗劑，諸如BMS-002、EPGN-696；

基質胞外磷醣蛋白調節劑/降磷素受體促效劑，諸如TPX-200；

MEKK-5蛋白激酶抑制劑，諸如西隆替布(selonsertib)；

膜銅胺氧化酶抑制劑，諸如UD-014；

中期因子配體抑制劑，諸如CAB-101；

礦皮質素受體拮抗劑，諸如AZD-9977、埃沙西林酮(esaxerenone)、非瑞酮(finerenone)、KBP-5074；

肌凝蛋白2抑制劑，諸如DeciMab™；

NADPH氧化酶1抑制劑/NADPH氧化酶4抑制劑，諸如西他那昔布(setanaxib)；

NADPH氧化酶抑制劑，諸如APX-115；

NK1受體拮抗劑/類鴉片受體κ促效劑/類鴉片受體μ拮抗劑，諸如AV-104；

核紅血球2相關因子2刺激劑/TGFβ配體抑制劑，諸如CU01-1001；

核因子κB抑制劑，諸如美富尼酮(mefunidone)、甲基巴多索隆(bardoxolone methyl) (NSC-713200)；

PDE 4抑制劑，諸如ART-648、PCS-499；

PDGF受體β調節劑，諸如BOT-191；

PDGF/VEGF受體拮抗劑，諸如ANG-3070；

PR84拮抗劑/GPR40 (FFAR1)/GPR120 (FFAR4)促效劑/及過氧化體增殖物活化受體(PPAR)之部分活化劑，諸如PBI-4547；

PRKAA2基因刺激劑/AMPK活化劑，諸如PF-06679142、PF-06685249；

前列腺環素(PGI2)促效劑，諸如YS-1402；

蛋白C活化劑/醣蛋白Ib (GPIb)拮抗劑，諸如AB-002；

蛋白NOV同源物調節劑，諸如BLR-200；

蛋白酪胺酸磷酸酶-1B抑制劑，諸如MSI-1436；

反應性氧物種調節劑抑制劑，諸如SUL-121；

腎素抑制劑，諸如鹽酸伊馬利克倫(imarikiren hydrochloride)；

Rho相關蛋白激酶2抑制劑，諸如ANG-4201、RXC-007；

鈉葡萄糖運輸蛋白-2抑制劑，諸如坎格列淨、達格列淨、丙二醇、恩格列淨(empagliflozin)；

凝血脂素A2受體拮抗劑/凝血脂素合成抑制劑，諸如SER-150；

組織轉麩醯胺酸酶抑制劑，諸如ZED-1227；

TRP陽離子通道C5抑制劑，諸如GFB-887；

TRP陽離子通道C6抑制劑，諸如ALGX-2224；

尿酸陰離子交換劑1 (URAT1)/SLC22A12抑制劑，諸如維立諾雷(verinurad) (RDEA3170)；

VIP 1/VIP 2受體促效劑，諸如LBT-3627；或

黃嘌呤氧化酶抑制劑，諸如TMX-049、TMX-049DN。

【0100】 在某些具體實施例中，一或多個額外治療劑係選自A-717、ACF-TEI、丙胺醯基-麩醯胺酸、ALLN-346、抗SCF248抗體、抗TAGE單株抗體、抗TGF β抗體、AST-120、BAY-2327949、BI-685509、DP-001、DZ-4001、GDT-01、LNP-1892、MEDI-8367、靶向microRNA之反義寡核苷酸療法、MK-2060、MPC-300-IV、NAV-003、Neo-Kidney Augment™ (NKA)、NP-135、NP-160、NP-251、NRF-803、PBI-4610、PHN-033、R-HSC-010、丹酚酸(salvianolic acid)、SGF-3、SPD-01、SZ-005、TCF-12、UMC119-06、VAR-400、維瑞瑪(veverimer)、VS-105、或XRx-221。

IBD

【0101】 如本文所使用，用語「發炎性腸病(inflammatory bowel disease)」或「IBD」係描述胃腸道之發炎性病症的集合用語，其最常見形式係潰瘍性結腸炎及克隆氏症。可用本文所揭示之化合物、組成物、及方法來治療的其他形式IBD包括但不限於分流性結腸炎(diversion colitis)、缺血性結腸炎(ischemic colitis)、感染性結腸炎、化學性結腸炎(chemical colitis)、顯微性結腸炎(microscopic colitis)（包括膠原性結腸炎及淋巴球性結腸炎）、非典型結腸炎、偽膜性結腸炎(pseudomembranous colitis)、暴發性結腸炎(fulminant colitis)、自閉性小腸結腸炎(autistic enterocolitis)、未定型結腸炎(indeterminate

colitis)、貝賽特氏病(Behçet's disease)、胃十二指腸CD、空腸迴腸炎(jejunoileitis)、迴腸炎(ileitis)、迴結腸炎、克隆氏(Crohn's)（肉芽腫性）結腸炎、腸躁症候群、黏膜炎、放射誘發之腸炎(radiation induced enteritis)、短腸症候群、乳糜瀉、胃潰瘍、憩室炎、結腸袋炎(pouchitis)、直腸炎、慢性腹瀉、或導因於腸道屏障功能不全之內發毒血症。

【0102】 本文所揭示之治療方法亦可在疾病之病程中之任何時間點施用。在一些實施例中，該等方法係在緩解之時間週期期間施用至患有IBD之對象（亦即，無活動性疾病）。在此類實施例中，本文之方法藉由延長緩解之時間週期（例如，延長無活動性疾病之週期）或藉由預防、減少、或延遲活動性疾病之發作來提供益處。在其他實施例中，方法可在活動性疾病週期期間施用至患有IBD之對象。此類方法藉由減少活動性疾病之週期的持續時間、減少或改善IBD之一或多種症狀、或治療IBD而提供益處。

【0103】 組合之效益可為增加組分之效力及/或減少組分之副作用，因為該組分之劑量可向下調整以減少其副作用，同時藉由本揭露之化合物的效力來增強其效力而獲益。

【0104】 在一些實施例中，本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物可與治療有效量的一或多種（例如一、二、三、四、一或二、一至三、或一至四種）額外治療劑組合。

【0105】 可與本文中所述之化合物組合使用的發炎性疾病或病況之治療劑的實例包括α-胎兒蛋白調節劑、腺苷A3受體拮抗劑、腎上腺髓素配體、AKT1基因抑制劑、抗生素；抗真菌劑、ASK1抑制劑、ATP酶抑制劑、β腎上腺素受體拮抗劑、BTK抑制劑、鈣調神經磷酸酶(calcineurin)抑制劑、碳水化合

物代謝調節劑、組織蛋白酶S抑制劑、CCR9趨化因子拮抗劑、CD233調節劑、CD29調節劑、CD3拮抗劑、CD40配體抑制劑、CD40配體受體拮抗劑、趨化因子CXC配體抑制劑、CHST15基因抑制劑、膠原調節劑、COT蛋白激酶抑制劑、CSF-1促效劑、CSF-1拮抗劑、CX3CR1趨化因子調節劑、DYRK-1α蛋白激酶抑制劑、伊紅趨素配體抑制劑、EP4前列腺素受體促效劑、F1F0 ATP合成酶調節劑、類法尼醇X受體(FXR, NR1H4)促效劑或調節劑、糞便微生物移植(FMT)、神經趨化配體抑制劑、游離脂肪酸受體2拮抗劑、GATA 3轉錄因子抑制劑、類升糖素肽2促效劑、糖皮質素促效劑、糖皮質素受體調節劑、鳥苷酸環化酶受體促效劑HIF、脯胺醯基羥化酶抑制劑、組蛋白去乙醯酶抑制劑、HLA第II類抗原調節劑、缺氧誘導因子-1刺激劑、ICAM1基因抑制劑、IL-1 β配體調節劑、IL-12拮抗劑、IL-13拮抗劑、IL-18拮抗劑、IL-18受體輔助蛋白拮抗劑、IL-22促效劑、IL-23拮抗劑、IL-23A抑制劑、IL-6拮抗劑、IL-7受體拮抗劑、IL-8受體拮抗劑、IL-36抑制劑、整合素α-4/β-1拮抗劑、整合素α-4/β-7拮抗劑、整合素拮抗劑、介白素配體抑制劑、介白素受體17A拮抗劑、介白素-1 β配體、介白素1樣受體2抑制劑、IL-6受體調節劑、JAK酪胺酸激酶抑制劑、Jak1酪胺酸激酶抑制劑、Jak3酪胺酸激酶抑制劑、乳鐵蛋白刺激劑、類LanC蛋白2調節劑、白血球彈性蛋白酶抑制劑、白血球蛋白酶-3抑制劑、MAdCAM抑制劑、黑色素濃縮激素(MCH-1)拮抗劑、黑皮質素促效劑、金屬蛋白酶-9抑制劑、靶向微生物之治療劑、排鈉肽受體C促效劑；神經調節蛋白(neuregulin)-4配體、NLRP3抑制劑、NKG2 D活化NK受體拮抗劑、NR1H4受體(FXR)促效劑、核因子κB抑制劑、類鴉片受體拮抗劑、OX40配體抑制劑、氧化還原酶抑制劑、P2X7嘌呤受體調節劑、PDE 4抑制劑、Pellino同源物1抑制劑、PPARα/δ

促效劑、PPARγ促效劑、蛋白精胺酸去亞胺酶IV抑制劑、蛋白fimH抑制劑、P-選擇素醣蛋白配體-1抑制劑、Ret酪胺酸激酶受體抑制劑、RIP-1激酶抑制劑、RIP-2激酶抑制劑、RNA聚合酶抑制劑、神經胺醇1磷酸磷酸酶1刺激劑、神經胺醇-1-磷酸受體-1促效劑、神經胺醇-1-磷酸受體-5促效劑、神經胺醇-1-磷酸受體-1拮抗劑、神經胺醇-1-磷酸受體-1調節劑、幹細胞抗原-1抑制劑、超氧化物歧化酶調節劑、SYK抑制劑、組織轉麩醯胺酸酶抑制劑、TLR-3拮抗劑、TLR-4拮抗劑、類鐸受體8 (TLR8)抑制劑、TLR-9促效劑、TNFα配體抑制劑、TNF配體抑制劑、TNFα配體調節劑、TNF拮抗劑、TPL-2抑制劑、腫瘤壞死因子14配體調節劑、腫瘤壞死因子15配體抑制劑、Tyk2酪胺酸激酶抑制劑、第I型IL-1受體拮抗劑、類香草素VR1促效劑、或解連蛋白抑制劑、及其組合。

【0106】 本文包括將本文中所述之化合物與消炎劑組合投予之治療方法。消炎劑包括但不限於NSAID、非特異性及COX-2特異性環氧合酶酵素抑制劑、金化合物、皮質類固醇、胺甲喋呤、腫瘤壞死因子受體(TNF)受體拮抗劑、免疫抑制劑、及胺甲喋呤。

【0107】 NSAID之實例包括但不限於伊布洛芬(ibuprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、萘普生(naproxen)及萘普生鈉、雙氯芬酸(diclofenac)、雙氯芬酸鈉與迷索前列醇(misoprostol)之組合、舒林達酸(sulindac)、奧沙普嗪(oxaprozin)、二氟尼(diflunisal)、吡羅昔康(piroxicam)、引朵美沙辛(indomethacin)、依託度酸(etodolac)、非諾洛芬鈣(fenoprofen calcium)、酮基布洛芬(ketoprofen)、萘丁美酮鈉(nabumetone sodium)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、妥美丁鈉(tolmetin sodium)、及羥氯喹。NSAID之實例亦包括但不限於COX-2特異性抑制劑（亦即，以比COX-1之IC_{50}低至少50倍之IC_{50}抑制

COX-2之化合物），諸如塞內昔布(celecoxib)、凡第昔布(valdecoxib)、蘆美昔布(lumiracoxib)、依他昔布(etoricoxib)、及/或羅菲昔布(rofecoxib)。

【0108】 在一進一步實施例中，消炎劑係水楊酸鹽。水楊酸鹽包括但不限於乙醯水楊酸或阿司匹靈、水楊酸鈉、及膽鹼、及水楊酸鎂。

【0109】 消炎劑亦可係皮質類固醇。例如，皮質類固醇可選自可體松、地塞米松(dexamethasone)、甲基潑尼松龍(methylprednisolone)、潑尼松龍(prednisolone)、潑尼松龍磷酸鈉、及潑尼松(prednisone)。

【0110】 在一些實施例中，消炎化合物係抗C5單株抗體（諸如依庫珠單抗(eculizumab)或派利珠單抗(pexelizumab)）、TNF拮抗劑（諸如依那西普(etanercept)、或英利昔單抗(infliximab)，其係抗TNFα單株抗體）。

【0111】 本文包括將本文中所述之化合物與免疫抑制劑組合投予之治療方法。在一些實施例中，免疫抑制劑係胺甲喋呤、來氟米特、環孢素、他克莫司、硫唑嘌呤(azathioprine)、或黴芬酸酯(mycophenolate mofetil)。

治療方法

【0112】 在一些實施例中，式(I-VI)之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物，可用於治療及/或預防KHK（己酮糖激酶）介導之疾病或病況之方法。在一些實施例中，一種用於治療及/或預防KHK介導之疾病或病況之方法包括向有需要之對象投予醫藥有效量的本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。

【0113】 在一些實施例中，疾病或病況包含慢性腎病(CKD)、糖尿病腎病(DKD)、腎病、腎纖維化、腎功能不全、急性腎損傷、腎小管功能障礙、狼

瘡性腎炎、2,8-二羥腺嘌呤腎病變、腎移植排斥、對抗藥物之腎保護誘導之范可尼氏症候群、遺傳性果糖不耐症、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、酒精性脂肪肝炎(ASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、肝病、肝纖維化、代謝症候群、肥胖、高血脂症、高三酸甘油酯血症、高血壓、纖維化、脂肪變性、硬化、心臟代謝症候群、胰島素抗性、心血管疾病、心臟衰竭、第1型及第2型糖尿病、腸躁症候群疾病(IBD)、潰瘍性結腸炎、克隆氏症、高尿酸血症、痛風、關節炎、骨質疏鬆症、或癌症。

【0114】 在一些實施例中，一種治療及/或預防非酒精性脂肪肝病(NAFLD)之方法，包含向有需要之對象投予本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。

【0115】 在一些實施例中，一種治療及/或預防慢性腎病之方法，包含向有需要之對象投予本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。

【0116】 在一些實施例中，治療及/或預防腸躁症候群疾病(IBD)之方法，包含向有需要之對象投予本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。

【0117】 本文進一步提供一種用於治療本文中所述之KHK介導之疾病或病況之醫藥組成物，其包含本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。

【0118】 本揭露亦描述一種用於製造治療KHK介導之疾病或病況之藥劑之用途，該藥劑包含本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物。如本文中所指之藥劑可藉由習知程序製備，包括根據本揭露之化合物與醫藥上可接受之載劑的組合。

【0119】 亦揭示本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物用於治療KHK介導之疾病或病況。亦揭示本揭露之化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物用於預防KHK介導之疾病或病況。

實例

【0120】 可取得許多提供可用於合成所揭示化合物之普遍已知化學合成方案及條件的通用參考文獻（參見例如Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th edition, Wiley-Interscience, 2013.）。

【0121】 如本文所述之化合物可藉由所屬技術領域中已知的任何手段純化，包括層析手段，諸如高效液相層析法(HPLC)、製備型薄層層析法、快速管柱層析法、及離子交換層析法。可使用任何合適的固定相，包括正相及逆相以及離子樹脂。例如，所揭示化合物可經由矽膠及/或氧化鋁層析法純化。參見例如Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd ed. , ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979；及Thin Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, New York, 1969。

【0122】 在用於製備主題化合物的任何程序期間，可能所欲的是保護任何所關注分子上的敏感性或反應性基團。此可藉由習知保護基之手段達到，如標準作業中所述，諸如T. W. Greene and P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis,” 4th ed., Wiley, New York 2006。保護基可在便利的後續階段使用自所屬技術領域已知之方法移除。

【0123】 現在將參照本文中之一般性製備的說明性合成方案及隨後的具體實例來描述可用於實施例之方法中的例示性化學實體。所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解，為了獲得本文中之各種化合物，可適當地選擇起始材料，使得透過反應方案將帶有最終所欲取代基（在有或沒有適當的保護下），以產出所欲產物。替代地，可能所欲的是採用合適的基團代替最終所欲取代基，該合適的基團可透過反應方案帶有並適當地用該所欲取代基置換。此外，所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解，以下方案中所示之轉換可以與側接基團之官能性相容的任何順序執行。

【0124】 本文所提供之實例描述本文所揭示之化合物以及用於製備化合物之中間物的合成。應理解的是，可組合本文所述之個別步驟。亦應理解的是，可組合不同批次的化合物，接著用於下一個合成步驟中。

【0125】 在以下實例之描述中，描述具體實施例。此等實施例經足夠詳細地描述以使所屬技術領域中具有通常知識者能夠實施本揭露之某些實施例。可利用其他實施例，且可在不悖離本揭露之範疇的情況下進行合邏輯的其他變化。實施例亦關於可用於製備主題化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物的程序及中間物。因此，以下描述並不意欲限制本揭露之範疇。

【0126】 在一些實施例中，本揭露通常提供特定鏡像異構物或非鏡像異構物作為所欲產物，儘管並非在所有情況下皆已判定鏡像異構物或非鏡像異構物之立體化學。當未判定鏡像異構物或非鏡像異構物中之特定立體中心的立體化學時，將化合物繪示為不在該特定立體中心顯示任何立體化學，即使化合物可係實質上鏡像異構或非鏡像異構純的。

【0127】 本揭露之化合物的代表性合成係描述於以下方案、及隨後的實例中。

【0128】 實例中所詳述之化合物係根據下述一般合成方法來合成。化合物係使用ChemDraw版本18來命名。1.0.535 (PerkinElmer Informatics, Inc.)或BIOVIA Notebook 2020 SP2 HF1 Version 20.1.201.31，除非另有指明。

縮寫

【0129】 在描述實驗細節中使用某些縮寫及頭字語。雖然所屬技術領域中具有通常知識者會理解這些中的大多數者，表1含有許多這些縮寫及頭字語之清單。

表1.縮寫及頭字語之清單

縮寫	意義
Ac	乙醯基
ACN、MeCN	乙腈
B_2Pin_2	雙(頻哪醇根基)二硼
Bn	苄基
Boc	三級丁基氧基羰基
Boc_2O	二碳酸二-三級丁酯
Bpin	(頻哪醇根基)硼
Bu	丁基
Bz	苯甲醯基
BzCl	苯甲醯氯
Cbz	羧苄基
CSA	樟腦磺酸
Cy	環己基
CyBu	環丁基

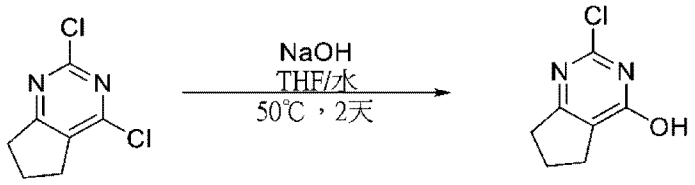
縮寫	意義
CyPr	環丙基
DAST	雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫
dba	二亞苄丙酮
DCE、1,2-DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基乙胺
DMAc	N,N-二甲基乙醯胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DME、1,2-DME	二甲氧基乙烷
DMEM	達爾伯克氏改良伊格爾氏培養基
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞碸
dppf	1,1'-二茂鐵二基-雙(二苯膦)
ES/MS	電子噴灑質譜法
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FBS	胎牛血清
Ghaffar-Parkins 催化劑	氫化(二甲基亞膦酸-κP)[氫雙(二甲基亞膦酸根-κP)]鉑(II)
HATU	1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶鎓 3-氧六氟磷酸鹽
HPLC	高效液相層析法
hr	小時
IPA、iPrOH	異丙醇
iPr	異丙基
KOtBu	三級丁醇鉀
LC	液相層析法
LCMS	液相層析/質譜法
m/z	質荷比
mCPBA	間氯過氧苯甲酸
Me	甲基
MeCN、ACN	乙腈

縮寫	意義
MeOH	甲醇
min	分鐘
Ms	甲磺醯基
MS、ms	質譜
NaOtBu	三級丁醇鈉
NMP	N-甲基-2-吡咯啶酮
OAc	乙酸鹽
OATP	有機陰離子運輸多肽
PCy_3	三環己基膦
Ph	苯基
Ph_3P	三苯基膦
PhMe	甲苯
pin	酯
$PtBu_3$	三丁基膦
Pyr	吡啶
RBF	圓底燒瓶
RT	室溫
RuPhos	2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯
SFC	超臨界流體層析法
SFC	超臨界流體層析法
Sn_2Bu_6	六丁基二錫
SPhos	2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯
SPhos Pd G1	(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙苯基)]氯化鈀(II)
SPhos Pd G2	氯(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)
SPhos Pd G3	(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯) [2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]甲磺酸鈀(II)
SPhos Pd G4	(SP-4-3)-[二環己基(2',6'-二甲氧基[1,1'-聯苯]-2-基)膦-κP](甲磺酸根-κO)[2'-(甲胺基-κN)[1,1'-聯苯]-2-基-κC]鈀
tBu	三級丁基
tBuOH	三級丁醇
TEA、Et_3N	三乙胺

縮寫	意義
TFA	1,1,1-三氟乙酸
THF	四氫呋喃
THP	四氫哌喃
Ts	4-甲苯磺醯基
XantPhos	4,5-雙(二苯基膦基)-9,9 -二甲基吖星
XPhos	2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯
XPhos Pd G1	(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基)]氯化鈀(II)
XPhos Pd G2	氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)
XPhos Pd G3	(2-二環己基膦基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯)[2-(2′胺基-1,1′-聯苯)]鈀(II)甲磺酸酯
XPhos Pd G4	(SP-4-3)-[二環己基[2',4',6'-參(1-甲基乙基)[1,1'-聯苯]-2-基]膦](甲磺酸根-κO)[2'-(甲胺基-κN)[1,1'-聯苯]-2-基-κC]鈀
δ	參考殘留溶劑峰的百萬分點

中間物之合成及一般方法

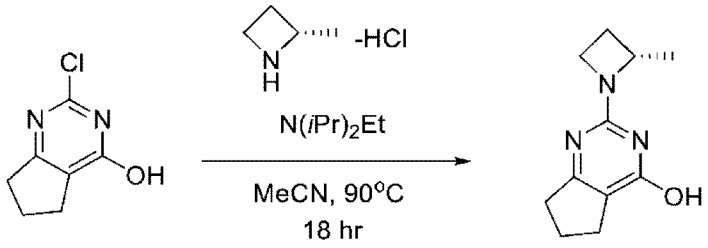
中間物之製備



2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-醇

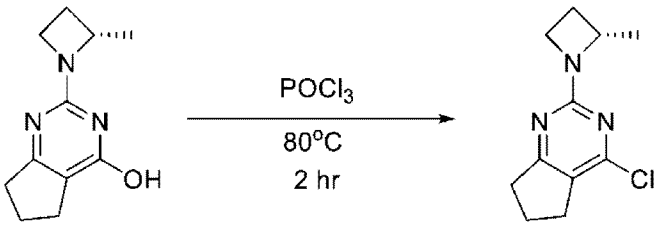
【0130】 於燒瓶中倒入2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶(5.00 g, 26.4 mmol, 1 equiv.)，然後添加THF (26 mL)及5N氫氧化鈉(26 mL, 130 mmol)。將其加熱至50℃持續兩天。將其用水稀釋然後用二氯甲烷洗滌兩次。將水性層用10%硫酸氫鉀酸化直到達到5之pH。將其用二氯甲烷萃取兩次，然後將這些萃

取物以無水硫酸鈉乾燥，過濾，然後在真空中濃縮。將其經由快速層析法純化（40-100%乙酸乙酯/己烷線性梯度）而產出標題化合物。



2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-醇

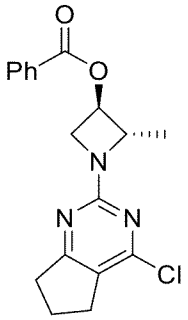
【0131】 於燒瓶中倒入2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-醇(776 mg, 4.55 mmol, 1 equiv.)及(2S)-2-甲基吖咀鹽酸鹽(587 mg, 5.46 mmol)，然後添加乙腈(12 mL)及N,N-二異丙基乙胺(2.38 mL, 13.6 mmol)。將其密封並加熱至80℃持續16小時。將其冷卻至環境溫度，然後收集所形成之固體並用乙腈洗滌並收集而產出標題化合物。



4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

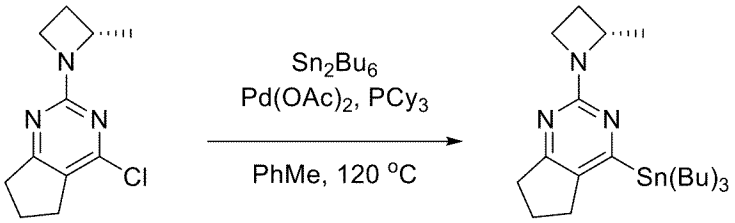
【0132】 於燒瓶中倒入2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-醇(873 mg, 4.25 mmol, 1 equiv.)然後添加氯化磷醯(12 mL, 128 mmol)。將其加熱至80℃持續2小時。將其冷卻至環境溫度，倒至冰上，然後用固體碳酸鉀

中和直到達到pH > 9。將其用乙酸乙酯萃取，以無水硫酸鈉乾燥，過濾，然後濃縮而產出標題化合物。



(2S,3R)-1-(4-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-基苯甲酸酯

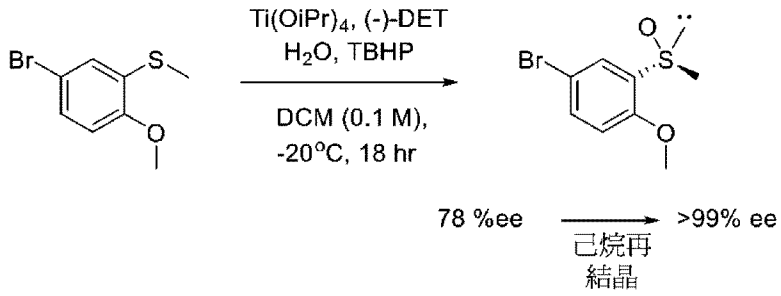
【0133】 標題化合物之製備方法類似於2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-醇，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-基苯甲酸酯代替(2S)-2-甲基吖呾鹽酸鹽。



(S)-2-(2-甲基吖呾-1-基)-4-(三丁基錫烷基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0134】 於燒瓶中倒入(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶(23.0 g, 102 mmol)及PhMe (58 mL)，接著Sn_2Bu_6 (48.0 g, 82.7 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (1.15 g, 5.14 mmol)、及PCy_3 (2.88 g, 10.2 mmol)。將燒瓶用氮吹掃，

然後加熱至120℃持續16小時。將反應冷卻至環境溫度，濃縮，然後使其經歷快速管柱層析法（Al_2O_3、石油醚—乙酸乙酯）而給出標題化合物。



(S)-4-溴-1-甲氧基-2-(甲基亞磺醯基)苯

【0135】 於燒瓶中倒入D-酒石酸(-)-二乙酯(15.4 g, 74.6 mmol)及DCM (400 mL)，接著$Ti(OiPr)_4$ (10.6 g, 37.3 mmol)、及H_2O (0.67 mL, 37.3 mmol)。讓混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。添加(5-溴-2-甲氧基苯基)(甲基)硫烷(8.70 g, 37.3 mmol)，然後在環境溫度下將混合物攪拌另外15分鐘，之後將混合物冷卻至-20℃（乙二醇-乾冰浴），然後在5分鐘內逐滴添加丁基過氧化氫（5-6 M於癸烷中，8.96 mL，44.8 mmol）。讓混合物在18小時內溫熱至環境溫度。添加H_2O (10 ml)，然後將混合物以Celite®過濾。將濾液用H_2O (200 mL)洗滌然後用DCM (3 × 100 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷快速管柱層析法（己烷–乙酸乙酯）而給出標題（78%ee）。將產物自沸騰己烷中再結晶而達到>99%ee。

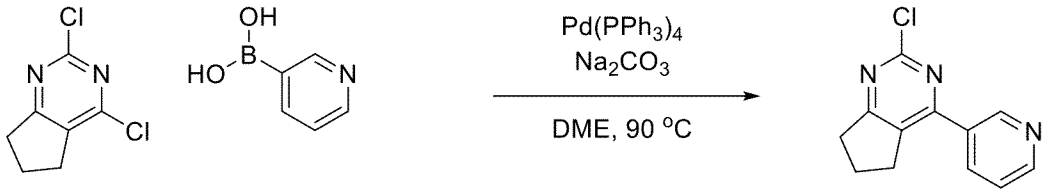
一般方法

【0136】 一般方法代表最常用的方法，但有時會使用輕微修改，包括反應中時間歷程及溫度。

【0137】 溶劑通常選自但不限於1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷、甲苯、二甲苯、苯、氯苯、乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啶酮、二甲亞碸、甲醇、乙醇、2-丙醇、或水。鈀催化劑通常選自但不限於 $Pd(PPh_3)_4$、$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd(OAc)_2$、$PdCl_2$ Pd XPhos G1、G2、G3、或G4預催化劑、Pd SPhos G1、G2、G3、或G4預催化劑，或者有或無選自但不限於 SPhos、XPhos、RuPhos、XantPhos、PCy_3、PPh_3、或dppf之膦配位基的 Pd_2dba_3。鹼通常選自但不限於碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、三元磷酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、乙酸鈉、乙酸鉀、氟化銫、三乙胺、二異丙基乙胺、或吡啶。

【0138】 以掌性層析法分離之異構物係隨機指派立體化學。

一般方法A：

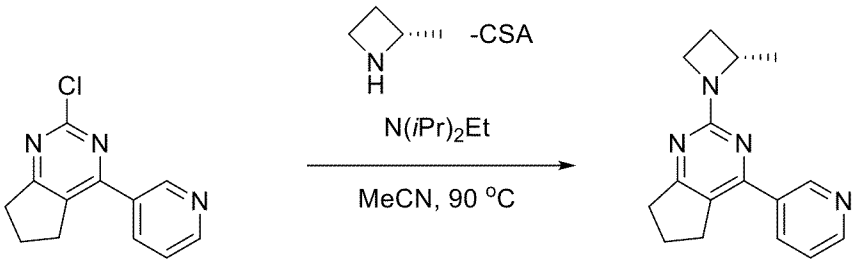


2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0139】 於小瓶中倒入2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶(40 mg, 0.21 mmol, 1 equiv.)、3-吡啶基硼酸(31 mg, 0.25 mmol, 1.2 equiv.)、及$Pd(PPh_3)_4$ (25 mg, 0.021 mmol, 10 mol%)，然後用氮沖洗。添加DME (10 mL)及Na_2CO_3 (2M aq, 0.53 mL, 4 equiv.)，然後將混合物加熱至90℃持續4小時。將混合物冷卻至環

境溫度，濃縮，然後使其經歷快速管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）而給出標題化合物(44 mg, 0.19 mmol)。

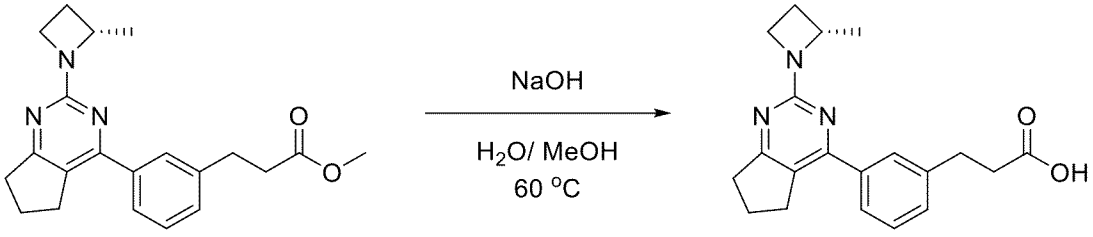
一般方法B：



(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0140】 於小瓶中倒入2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶(44 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.)、(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽(86 mg, 0.29 mmol, 1.5 equiv.)及MeCN (1.5 mL)。添加$N(iPr)_2Et$ (0.13 mL, 98 mg, 0.76 mmol, 4.0 equiv.)，然後將混合物加熱至90℃持續18小時。將混合物濃縮然後使其經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物(36 mg, 0.14 mol)。

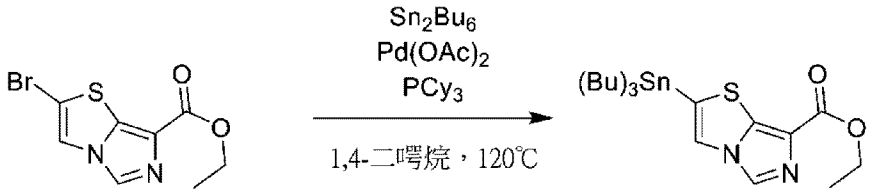
一般方法C：



(S)-3-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)丙酸

【0141】 於小瓶中倒入(S)-3-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)丙酸甲酯(20 mg, 0.057 mmol, 1 equiv.)、MeOH (1 mL)及NaOH (2M aq., 0.6 mL)。將反應混合物加熱至60℃持續1小時。將反應混合物冷卻至室溫，濃縮，然後使其經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物(3.3 mg, 0.0098 mmol)。

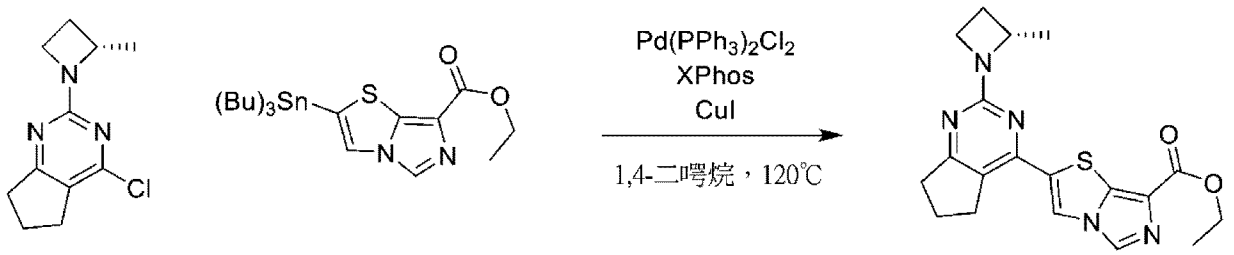
一般方法D：



2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯

【0142】 於小瓶中倒入2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯(500 mg, 1.82 mmol、1.0 equiv.)、$Pd(OAc)_2$ (40.8 mg, 0.18 mmol, 10 mol%)、PCy_3 (102 mg, 0.36 mmol, 20 mol%)、六-正丁基二錫(1.16 g, 2.00 mmol, 1.1 equiv.)及1,4-二噁烷(4.0 mL)，然後將混合物用氮噴氣。將混合物加熱至120℃持續18小時。將混合物濃縮然後使其經歷快速管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）而提供標題化合物(258 mg, 0.53 mmol)。

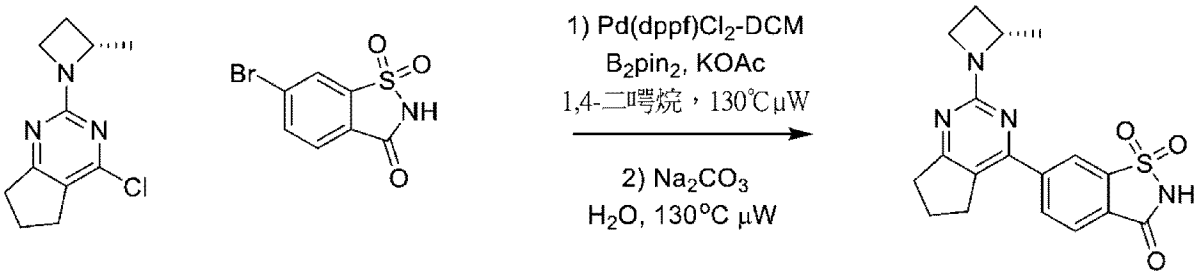
一般方法E：



(S)-2-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯

【0143】 於小瓶中倒入2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯(100 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv.)、(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶(46 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv.)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (15 mg, 0.021 mmol, 10 mol%)、XPhos (9.4 mg, 0.021 mmol, 10 mol%)、CuI (3.9 mg, 0.021 mmol, 10 mol%)、及1,4-二噁烷(3 mL)。將混合物加熱至120℃持續4小時。將混合物濃縮然後使其經歷快速管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）而給出標題化合物(50 mg, 0.13 mmol)。

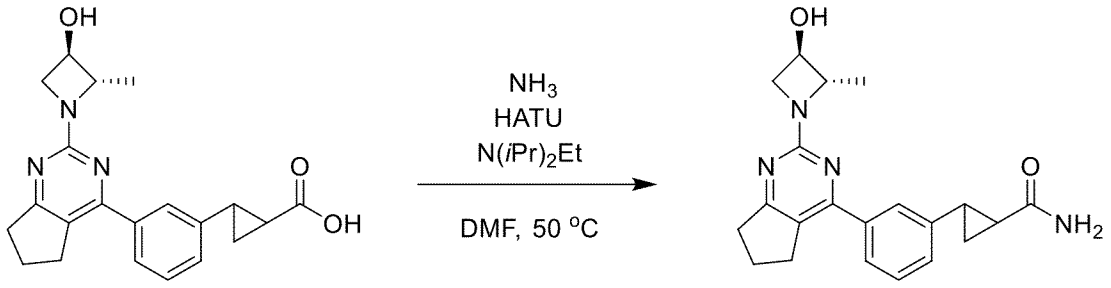
一般方法F：



1,1-二氧(S)-6-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯并[d]異噻唑-3(2H)-酮

【0144】 於微波反應管中倒入6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮(25.0 mg, 0.095 mmol)、雙(頻哪醇基)二硼、(30.3 mg, 0.119 mmol)、KOAc (23.4 mg, 0.238 mmol)、及Pd(dppf)Cl_2 (7.56 mg, 0.0095 mmol, 10 mol%)。添加1,4-二噁烷(1 mL)，然後將混合物用氮噴氣5分鐘，之後將其在CEM微波反應器中加熱至130℃持續1小時。將混合物冷卻至環境溫度然後過濾，用1,4-二噁烷(0.5 mL)洗滌。於微波反應管中倒入濾液及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶(21.3 mg, 0.095 mmol)。添加Na_2CO_3 (2 M, 0.2 mL)水溶液，然後將反應混合物用氮噴氣5分鐘，之後將其在CEM微波反應器中加熱至130℃持續1小時。將混合物冷卻至環境溫度，濃縮，然後使其經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給予標題化合物(5.3 mg, 0.014 mmol)。

一般方法G：

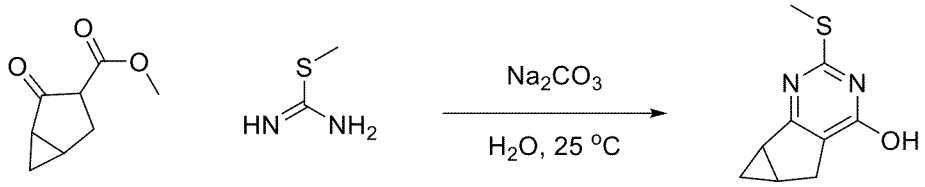


2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧醯胺

【0145】 於小瓶中倒入2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸(56 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.)、氨（0.4M於1,4-二噁烷中，1.2 mL，0.46 mmol，3.0 equiv.）、及HATU (70 mg,

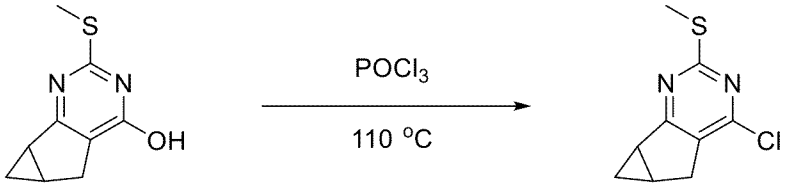
0.18 mmol, 1.2 equiv.)。添加DMF (2 mL)，接著添加N(*i*Pr)$_2$Et (0.11 mL, 0.61 mmol, 4.0 equiv.)。將混合物加熱至50℃持續30分鐘，冷卻至環境溫度。添加H_2O (5 mL)，然後將混合物用EtOAc (3 × 5 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給予標題化合物(45 mg, 0.12 mmol)

一般方法H：



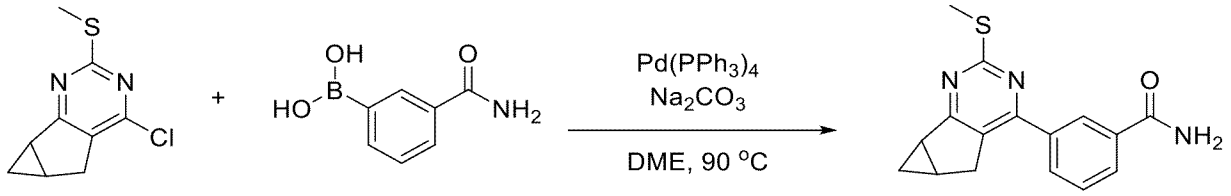
2-(甲硫基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[4,5]環戊[1,2-d]嘧啶-4-醇

【0146】 於小瓶中倒入甲基2-側氧基雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸酯(300 mg, 1.95 mmol)及2-甲基異硫脲(557 mg, 3.89 mmol)接著碳酸鈉(2M, aq., 3.89 mL, 7.78 mmol)。將混合物在環境溫度下攪拌18小時。將所形成之固體藉由過濾收集然後用1N HCl處理，接著用EA萃取。將混合物濃縮，然後使其經歷快速管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）而給出標題化合物(300 mg, 1.54 mmol)。



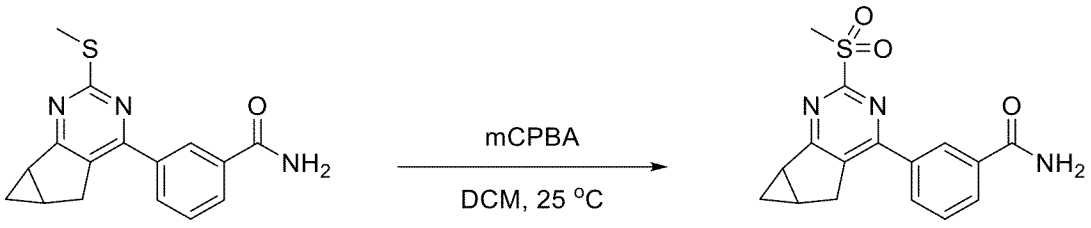
4-氯-2-(甲硫基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[4,5]環戊[1,2-d]嘧啶

【0147】 於小瓶中倒入2-(甲硫基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[4,5]環戊[1,2-d]嘧啶-4-醇(300 mg, 1.54 mmol)，接著添加$POCl_3$ (5 mL, 46.3 mmol)。將混合物加熱至110℃持續18小時，冷卻至環境溫度然後倒在冰上。將水性混合物用DCM萃取兩次。將合併之有機層以$MgSO_4$乾燥，過濾然後濃縮。將粗製物使用而未經進一步純化。



3-(2-(甲硫基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[4,5]環戊[1,2-d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

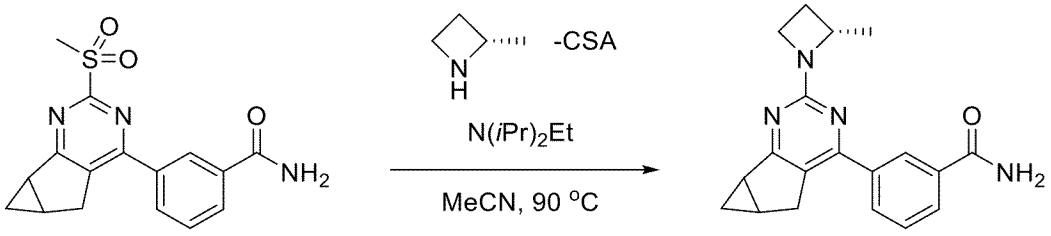
【0148】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-2-(甲硫基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[4,5]環戊[1,2-d]嘧啶及(3-胺甲醯基苯基)硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



3-(2-(甲磺醯基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[4,5]環戊[1,2-d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0149】 於燒瓶中倒入3-(2-(甲硫基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[4,5]環戊[1,2-d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺(135 mg, 0.454 mmol)、mCPBA (261、1.13 mmol)及DCM (2 mL)。讓混合物在環境溫度下攪拌2小時。將混合物用EA萃取，用碳酸氫鈉水

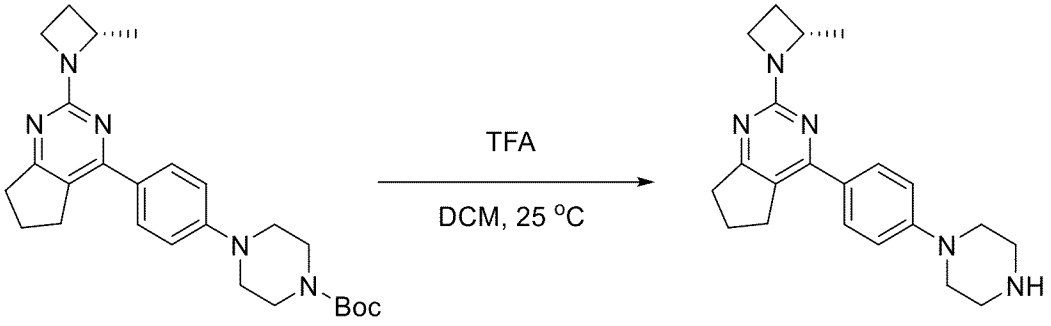
溶液洗滌，濃縮，然後使其經歷快速管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）而給出標題化合物。



3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[4,5]環戊[1,2-d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0150】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用3-(2-(甲磺醯基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[4,5]環戊[1,2-d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺代替2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。

一般方法I：

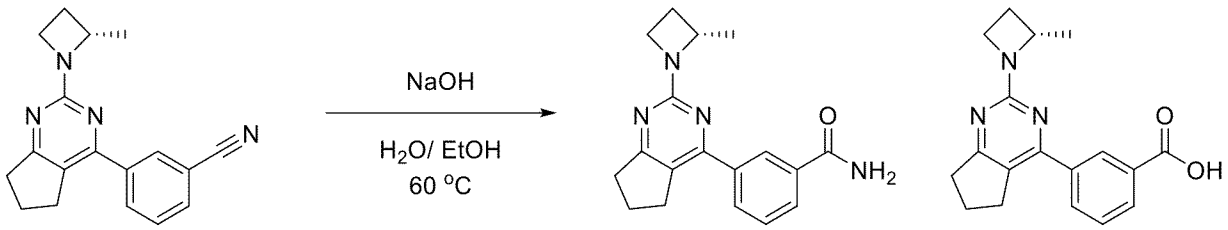


(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-(4-(哌啡-1-基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0151】 將(S)-4-(4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)哌啡-1-羧酸三級丁酯溶於TFA (1 mL)及DCM (1 mL)中然後在環境溫度下

攪拌10分鐘，濃縮然後使其經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給予標題化合物。

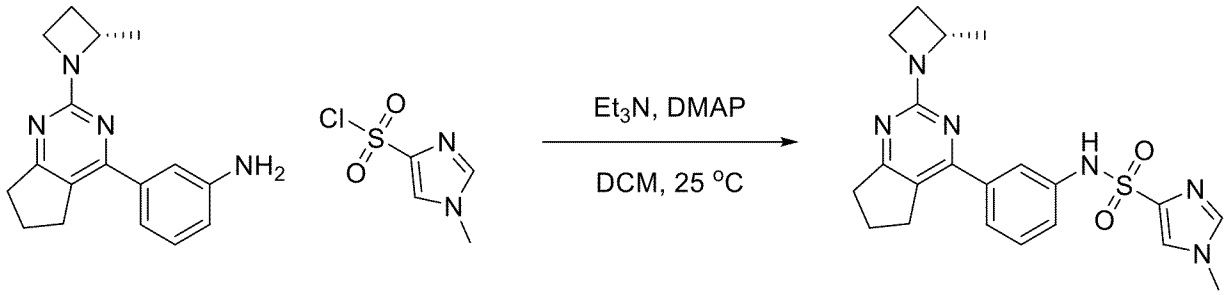
一般方法J：



(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0152】 於小瓶中倒入(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(30 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.)、EtOH (1 mL)、及NaOH (2M aq., 0.5 mL)並加熱至90℃持續1小時。將反應混合物濃縮然後使其經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺及(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸。

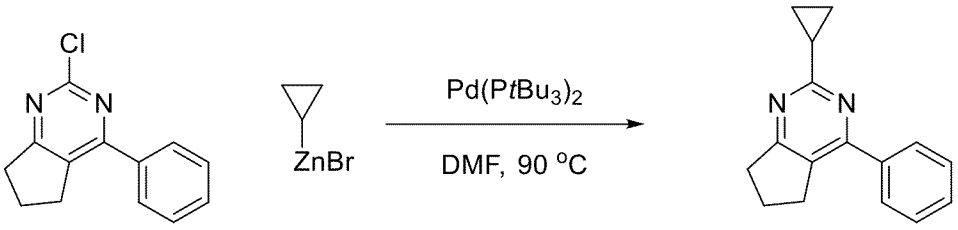
一般方法K：



(S)-1-甲基-N-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-1H-咪唑-4-磺醯胺

【0153】 於小瓶中倒入(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺(15 mg, 0.054 mmol, 1.0 equiv.)、4-二甲胺基吡啶(1 mg, 0.0054 mmol, 10 mol%)、Et_3N (0.022 mL, 0.16 mmol, 3.0 equiv.)、及DCM (1 mL)。接著在環境溫度下添加1-甲基咪唑-4-磺醯氯(15 mg, 0.080 mmol, 1.5 equiv.)，然後讓混合物攪拌4小時。將混合物濃縮然後使其經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物。

一般方法L：

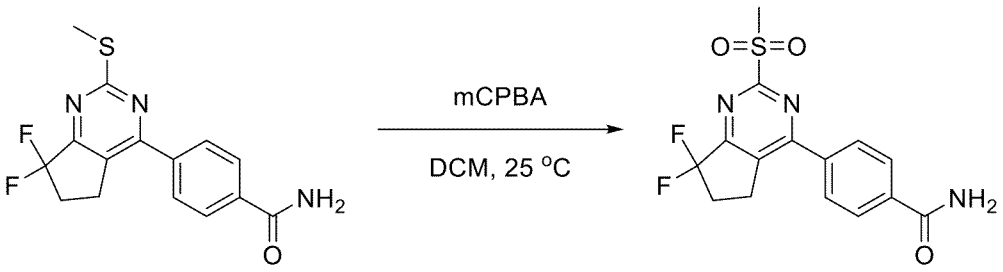


2-環丙基-4-苯基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0154】 於小瓶中倒入2-氯-4-苯基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶(40 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.)、$Pd(PtBu_3)_2$ (8.9 mg, 0.017 mmol, 10 mol%)、及DMF (3 mL)。將小瓶用氬噴氣，之後添加環丙基溴化鋅（0.5 M於THF中，1.04 mL，0.52 mmol，3.0 equiv.）。將混合物加熱至90℃持續30分鐘，之後將其冷卻至環境溫度。添加NH_4Cl (5 mL, sat. aq)，然後用EtOAc (3 × 5 mL)萃取。將合併之有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使所得殘餘物經歷快速管柱層析法（己烷-乙

酸乙酯）接著HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物。

一般方法M：

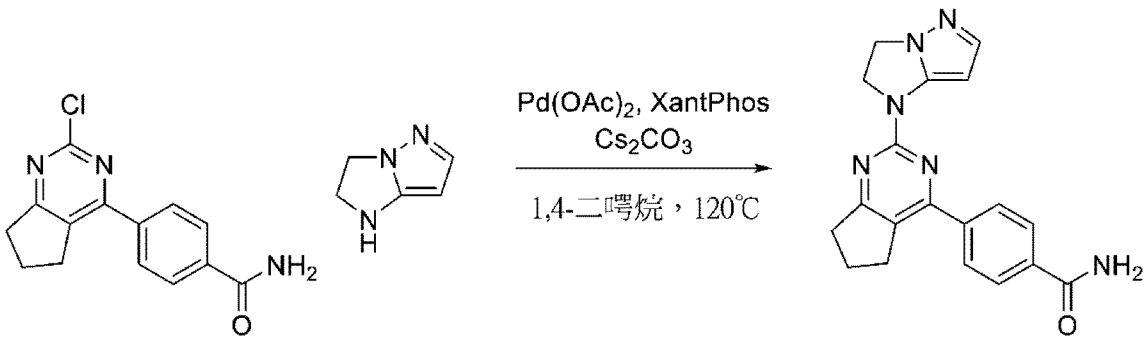


4-(7,7-二氟-2-(甲磺醯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0155】 4-(7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(4-胺甲醯基苯基)硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。

【0156】 向含有4-(7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺(136 mg, 0.42 mmol, 1.0 equiv.)之小瓶中添加3-氯過氧苯甲酸(77%純度，285 mg, 1.27 mmol, 3.0 equiv.)，接著添加DCM (2 mL)。將混合物在環境溫度下攪拌2小時。添加$NaHCO_3$ (sat. aq., 2 mL)，然後將混合物用DCM (3 × 2 mL)萃取。將合併之有機萃取物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮而給出標題化合物。

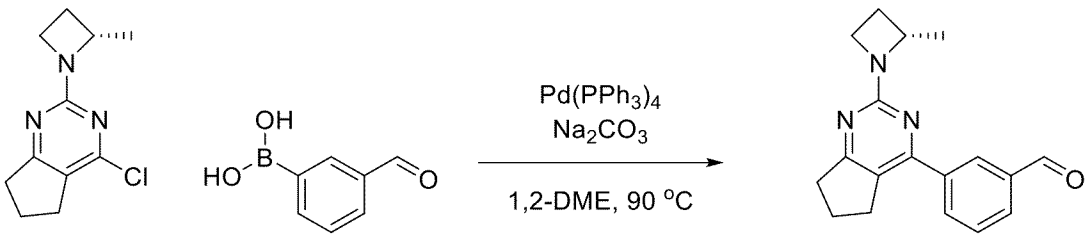
一般方法N：



4-(2-(2,3-二氫-1H-咪唑并[1,2-b]吡唑-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

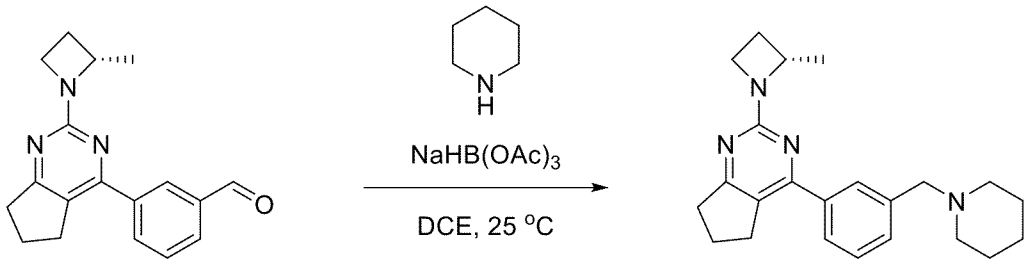
【0157】 於小瓶中倒入4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺(50 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.)、2,3-二氫-1H-咪唑并[1,2-b]吡唑(50 mg, 0.46 mmol, 2.5 equiv.)、$Pd(OAc)_2$ (4.1 mg, 0.018 mmol, 10 mol%)、XantPhos (16 mg, 0.027 mmol, 15 mol%)、及Cs_2CO_3 (238 mg, 0.73 mmol, 4.0 equiv.)。添加1,4-二噁烷(2.0 mL)，然後將混合物用氮噴氣2分鐘。將混合物加熱至120℃持續18小時，冷卻至環境溫度，然後以Celite®過濾，用DCM洗滌。將混合物濃縮然後使殘餘物經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物。

一般方法O：



3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲醛

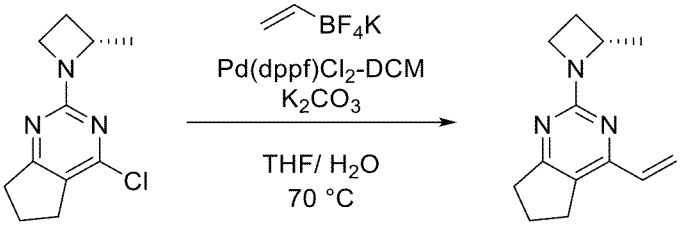
【0158】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(3-甲醯基苯基)硼酸及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-[3-(1-哌啶基甲基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

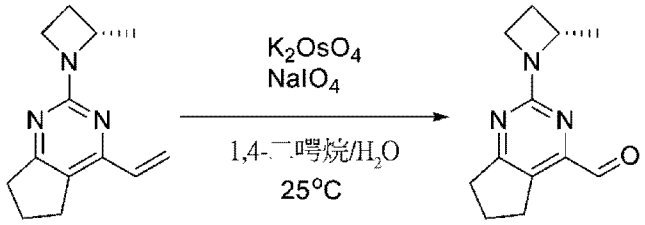
【0159】 向3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲醛(40 mg, 0.14 mmol)及哌啶(0.04 mL, 0.4 mmol)於1,2-二氯乙烷(0.5 mL)中之溶液添加三乙醯氧基硼氫化鈉(58 mg, 0.27 mmol)，然後讓反應混合物在環境溫度下攪拌18小時。添加$NaHCO_3$ (1 mL, sat. aq.)，然後將混合物用DCM (3 × 1 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物

一般方法P：



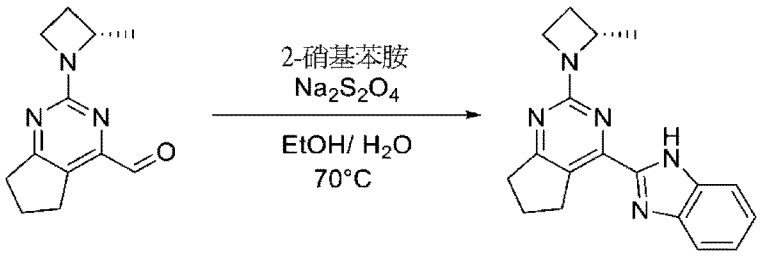
2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-乙烯基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0160】 向4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶(200 mg, 0.89 mmol)於THF (5 mL)及水(1 mL)中之溶液添加三氟(乙烯基)硼氫化鉀(144 mg, 1.1 mmol)、碳酸鉀(272 mg, 1.97 mmol)、及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (66 mg, 0.089 mmol)，然後將反應混合物用氮除氣，密封，然後加熱至70℃持續16小時。將其冷卻至環境溫度，用乙酸乙酯稀釋，然後用水及飽和氯化鈉洗滌。將其以無水硫酸鈉乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷快速管柱層析法（乙酸乙酯—己烷）而產出標題化合物。



2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-碳醛

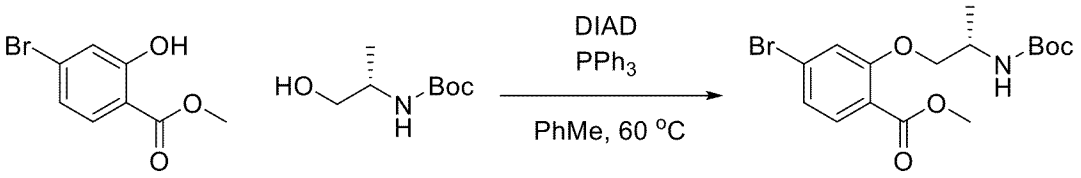
【0161】 向2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-乙烯基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶(415 mg, 1.93 mmol)於二噁烷(22 mL)及水(22 mL)中之溶液添加鋨酸鉀(VI)二水合物(28 mg, 0.077 mmol)及過碘酸鈉(1.24 g, 5.8 mmol)，然後讓反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將其過濾，用EtOAc稀釋，然後用水、飽和硫代硫酸鈉、飽和碳酸氫鈉、及飽和氯化鈉洗滌。將其以無水硫酸鈉乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷快速管柱層析法（乙酸乙酯—己烷）而產出標題化合物。



2-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑

【0162】 向2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-碳醛(22 mg, 0.10 mmol)於乙醇(0.4 mL)中之溶液添加2-硝苯胺(14 mg, 0.10 mmol)及1M二硫亞磺酸鈉水溶液(0.3 mL, 0.3 mmol)，然後將反應混合物加熱至70℃持續16小時。將其冷卻至環境溫度，用5N氫氧化銨處理，然後將所得固體經由過濾收集。使殘餘物經歷快速管柱層析法（乙酸乙酯—己烷）而產出標題化合物。

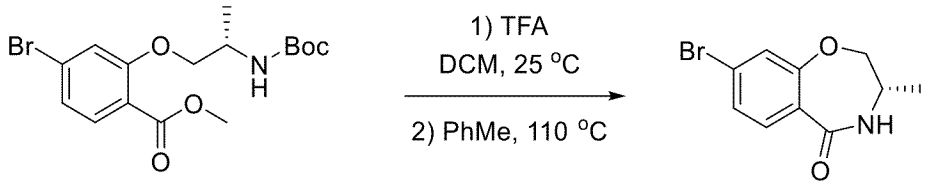
一般方法Q：



(S)-4-溴-2-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)丙氧基)苯甲酸甲酯

【0163】 於小瓶中倒入4-溴-2-羥基-苯甲酸甲酯(400 mg, 1.73 mmol)、(S)-(1-羥基丙-2-基)胺甲酸三級丁酯(303 mg, 1.73 mmol)、及PhMe (4 mL)。逐滴添加偶氮二羧酸二異丙酯(0.37 mL, 1.90 mmol)，接著添加PPh_3 (499 mg, 1.90 mmol)。將混合物加熱至90℃持續2小時。將混合物濃縮然後使殘餘物經歷快速

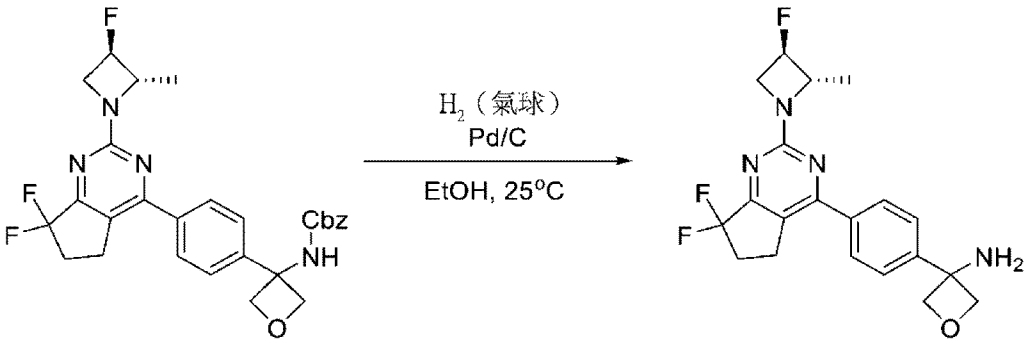
管柱層析法（乙酸乙酯–己烷）而給出(R)-4-溴-2-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)丙氧基)苯甲酸甲酯。



(S)-8-溴-3-甲基-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呼-5(2H)-酮

【0164】 於小瓶中倒入(S)-4-溴-2-(2-((三級丁氧基羰基)胺基)丙氧基)苯甲酸甲酯(672 mg, 1.73 mmol)、TFA (2 mL)、及DCM (2 mL)。將混合物在環境溫度下攪拌30分鐘，之後在真空下濃縮。將殘餘物溶於EtOAc中，然後用$NaHCO_3$ (sat, aq.)洗滌。將有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。將所得殘餘物溶於PhMe (4 mL)中並加熱至110℃持續18小時。將混合物濃縮然後使殘餘物經歷快速管柱層析法（乙酸乙酯–己烷）而給出(S)-8-溴-3-甲基-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呼-5(2H)-酮。

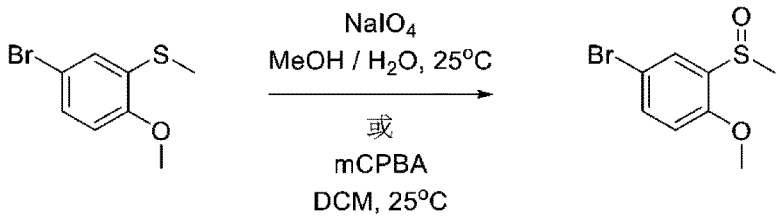
一般方法R：



3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)氧咀-3-胺

【0165】 於小瓶中倒入(3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)氧咀-3-基)胺甲酸苄酯(100 mg, 0.19 mmol)及EtOH (3 mL)。將小瓶用氮吹掃，然後添加Pd/C（5重量%，41 mg，0.019，10 mol%）。使H_2氣體之氣球噴氣通過溶液並攪拌2小時。將混合物以Celite®過濾，濃縮，然後使其經歷逆相HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物。

一般方法S：

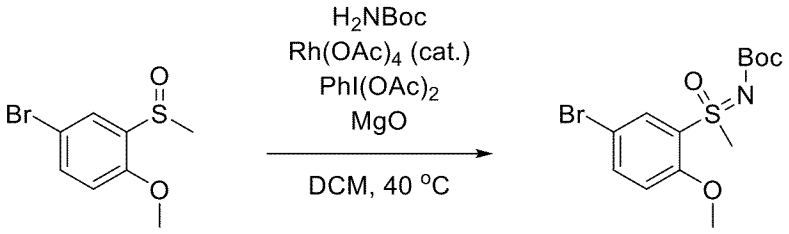


4-溴-1-甲氧基-2-(甲基亞磺醯基)苯

【0166】 讓(5-溴-2-甲氧基苯基)(甲基)硫烷(4.00 g, 17.2 mmol)及過碘酸鈉(3.97 g, 18.6 mmol)於甲醇(37 mL)及水（37 mL，具有0.5 M過碘酸鈉）中之懸浮液在環境溫度下攪拌整夜。將混合物過濾然後將固體用額外甲醇洗滌。將濾液用二氯甲烷及水分配然後將層分離。將水性層用二氯甲烷多萃取三次然後將有機物合併，以硫酸鎂乾燥，過濾然後濃縮而給出標題化合物。

【0167】 替代地，將起始材料溶於DCM (0.3 M)中，然後添加mCBPA (1.5 equiv.)。讓混合物攪拌30分鐘。添加K_2CO_3 (2M aq)，然後將混合物用DCM

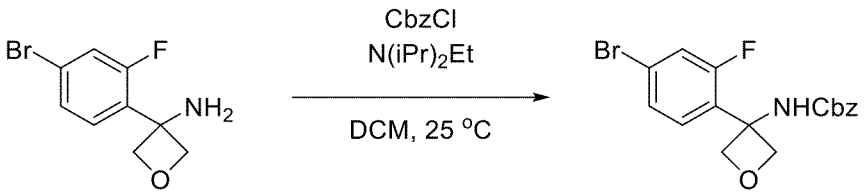
萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷快速管柱層析法（己烷–乙酸乙酯）而給出所欲產物。



((5-溴-2-甲氧基苯基)(甲基)(側氧基)-λ6-亞氫硫基)胺甲酸三級丁酯

【0168】 向4-溴-1-甲氧基-2-(甲基亞磺醯基)苯(4.20 g, 16.9 mmol)、胺甲酸三級丁酯(2.96 g, 25.3 mmol)、氧化鎂(2.72 g, 67.4 mmol)、及$Rh_2(OAc)_4$ (186 mg, 2.5 mol %)於二氯甲烷(170 mL)中之懸浮液添加PhI $(OAc)_2$ (8.14 mg, 25.3 mmol)。將所得混合物在40℃下攪拌2小時，之後冷卻至室溫並通過Celite®墊過濾。將濾液在真空中濃縮，然後使所得殘餘物經歷快速管柱層析法（己烷–乙酸乙酯）而產出標題化合物。

一般方法T：

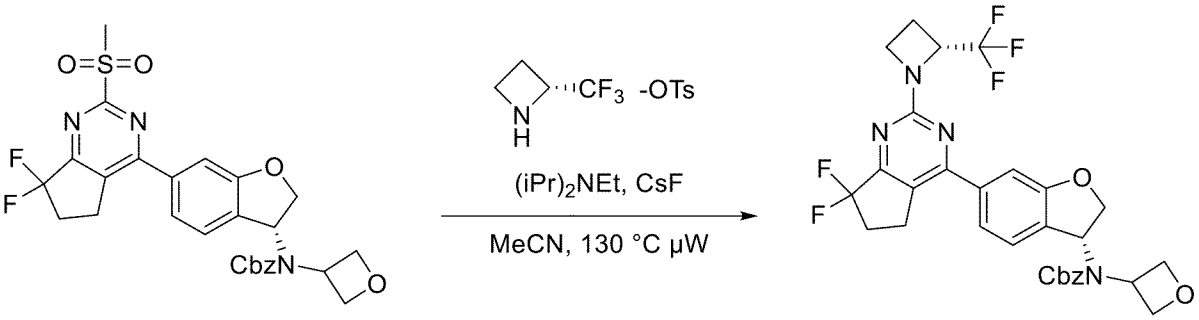


(3-(4-溴-2-氟苯基)氧呾-3-基)胺甲酸苄酯

【0169】 於燒瓶中倒入3-(4-溴-2-氟-苯基)氧呾-3-胺鹽酸鹽(300 mg, 1.06 mmol)及DCM (5 mL)，接著$N(iPr)_2Et$ (0.46 mL, 343 mg, 2.65 mmol)。在5分鐘內

逐滴添加CbzCl (0.18 mL, 217 mg, 1.27 mmol)。讓混合物在環境溫度下攪拌4小時，之後濃縮然後使其經歷快速管柱層析法（己烷—乙酸乙酯）而提供標題化合物。

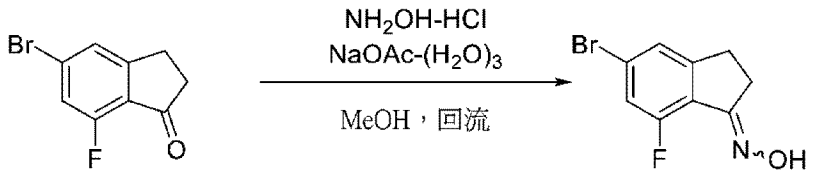
一般方法U：



((R)-6-(7,7-二氟-2-((R)-2-(三氟甲基)吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)(氧咀-3-基)胺甲酸苄酯

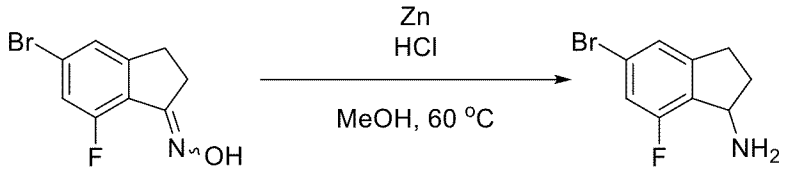
【0170】 於微波反應管中倒入(R)-(6-(7,7-二氟-2-(甲磺醯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)(氧咀-3-基)胺甲酸苄酯(150 mg, 0.269 mmol)、(2R)-2-(三氟甲基)吖咀(160 mg, 0.538 mmol)、及CsF (81.7 mg, 0.538 mmol)。將CH_3CN (3 mL)及(*i*Pr)$_2$EtN (139 mg, 1.08 mmol)添加至管中然後將反應混合物在CEM微波反應器中加熱至130℃持續8小時。將混合物冷卻至環境溫度然後用sat. aq.$NaHCO_3$ (10 mL)稀釋。將水性層用DCM (3 × 10 mL)萃取。將有機物合併，以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷快速管柱層析法（己烷–乙酸乙酯）而給出標題化合物。

一般方法V：



5-溴-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-酮肟

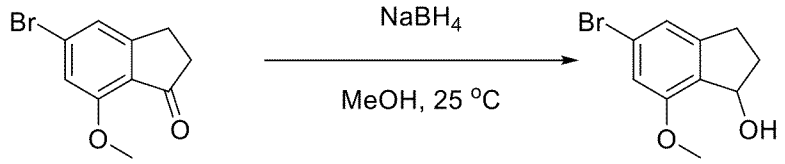
【0171】 於燒瓶中倒入5-溴-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(1.00 g, 4.37 mmol)、$NaOAc\text{-}(H_2O)_3$ (2.97 g, 21.8 mmol)、及MeOH (20 mL)。添加羥胺鹽酸鹽(1.52 g, 21.8 mmol)，然後將混合物配備回流冷凝器並加熱至回流1小時。將混合物濃縮，然後添加H_2O (20 mL)。將混合物用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾然後濃縮而提供標題產物。



5-溴-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-胺

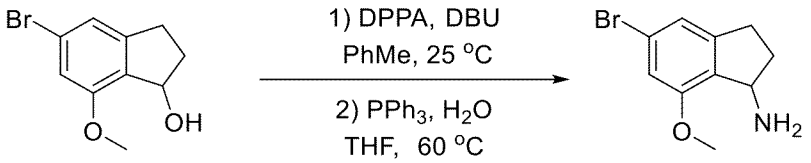
【0172】 向MeOH (10 mL)中之5-溴-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-酮肟(1.07 g, 4.37 mmol)添加Zn粉(1.43g、21.8 mmol)及HCl (aq, 6M, 8.7 mL)。將混合物加熱至60℃持續1小時。一旦冷卻至環境溫度，便添加KOH (aq, 2M)以將pH調整至12。將所得固體濾除然後在真空下乾燥，而給出標題產物。

一般方法W：



5-溴-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-醇

【0173】 向MeOH (10 mL)中之5-溴-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(498 mg, 2.07 mmol)添加$NaBH_4$ (156 mg, 4.13 mmol)。將混合物在環境溫度下攪拌18小時，濃縮，然後使其經歷快速管柱層析法（己烷—乙酸乙酯）而給出標題化合物。

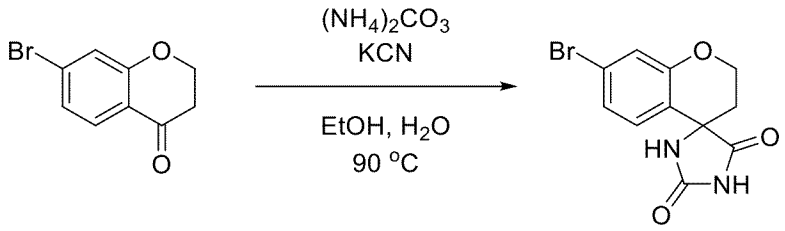


5-溴-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-胺

【0174】 向PhMe (6 mL)中之5-溴-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(332 mg, 1.37 mmol)在5分鐘內逐滴添加二苯基疊氮化磷醯(0.35 mL, 451 mg, 1.64 mmol)及DBU (0.31 mL, 312 mg, 2.05 mmol)。將混合物在環境溫度下攪拌整夜。添加H_2O (10 mL)，然後將混合物用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。將殘餘物溶於THF (10 mL)及PPh_3 (430 mg, 1.64 mmol)中。將混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。添加H_2O (1 mL)，然後將混合物加熱至50℃持續4小時。一旦冷卻至環境溫度，便添加H_2O (10 mL)，然後將

混合物用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，然後使其經歷快速管柱層析法（己烷—乙酸乙酯）而給出標題化合物。

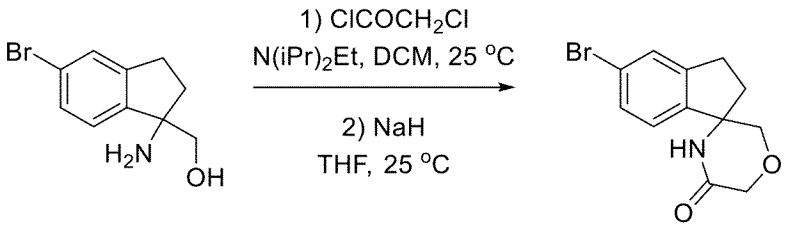
一般方法X：



7-溴螺[色原烷-4,4'-咪唑啶]-2',5'-二酮

【0175】 於燒瓶中倒入7-溴色原烷-4-酮(2.00 g, 8.81 mmol)、碳酸銨(1.69 g, 17.6 mmol)、KCN (860 mg, 13.2 mmol)、EtOH (10 mL)、及H_2O (10 mL)。將燒瓶配備回流冷凝器並加熱至90℃持續3天。將混合物冷卻至環境溫度然後將pH用HCl (aq, 6M)調整至6。將所得固體藉由過濾收集，用H_2O洗滌，然後在真空下乾燥而給出標題化合物。

一般方法Y：

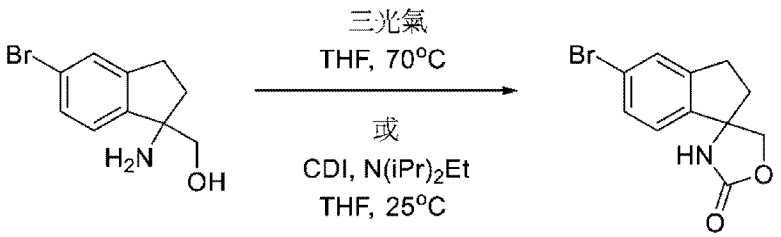


5-溴-2,3-二氫螺[茚-1,3'-嗎啉]-5'-酮

【0176】 於小瓶中倒入(1-胺基-5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲醇(300 mg, 1.24 mmol)及DCM (12 mL)，接著$N(iPr)_2Et$ (0.86 mL, 641 mg, 4.96 mmol)及氯乙醯氯(0.12 mL, 168 mg, 1.49 mmol)。讓混合物在環境溫度下攪拌2小時。添加H_2O (10 mL)，然後將混合物用DCM (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷快速管柱層析法（己烷—乙酸乙酯）而給出N-(5-溴-1-(羥基甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-氯乙醯胺。

【0177】 向N-(5-溴-1-(羥基甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-2-氯乙醯胺(278 mg, 0.87 mmol)於THF (8 mL)中之溶液添加NaH（60%分散液於礦物油中，84 mg，2.18 mmol）。讓混合物在環境溫度下攪拌15分鐘。添加H_2O (10 mL)，然後將混合物用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷快速管柱層析法（己烷—乙酸乙酯）而給出標題化合物。

一般方法Z：



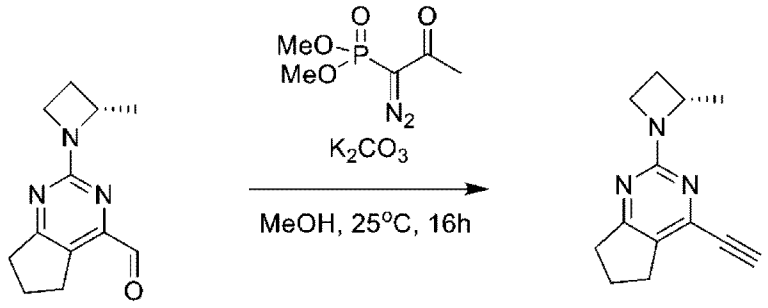
5-溴-2,3-二氫螺[茚-1,4'-哌啶]-2'-酮

【0178】 於小瓶中倒入(1-胺基-5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲醇(500 mg, 2.07 mmol)及THF (15 mL)。緩慢添加三光氣(613 mg, 2.07 mmol)。將所得混合物加熱至70℃持續2小時。讓混合物冷卻至環境溫度。添加$NaHCO_3$ (15 mL, sat.

aq.)，然後將混合物用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷快速管柱層析法（己烷—乙酸乙酯）而給出標題化合物。

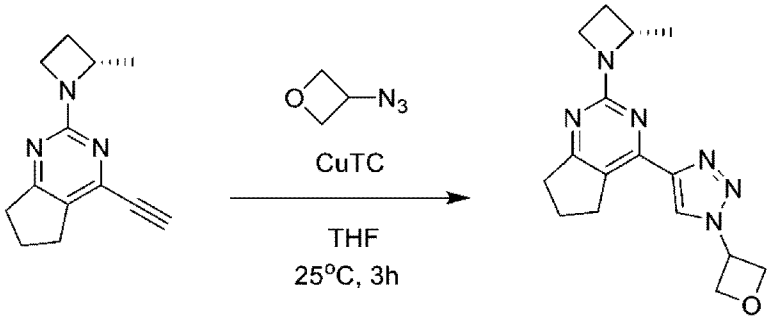
【0179】 替代地，使用1,1'-羰基二咪唑及$N(iPr)_2Et$代替三光氣並且不加熱。

一般方法AA：



4-乙炔基-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

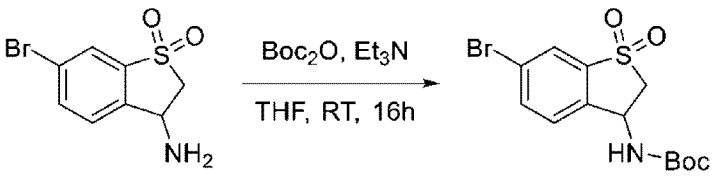
【0180】 於小瓶中倒入2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-碳醛(310 mg, 1.43 mmol)及甲醇(12 mL)。向此，添加碳酸鉀(197 mg, 1.43 mmol)及1-重氮基-1-二甲氧基磷醯基-丙-2-酮(0.278 mL, 1.85 mmol)，然後將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將其用乙酸乙酯稀釋並用飽和碳酸氫鈉及飽和氯化鈉洗滌。將其以無水硫酸鈉乾燥，過濾，然後濃縮。將其經由快速層析法純化（己烷-乙酸乙酯）而產出標題化合物。



2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-[1-(氧咀-3-基)三唑-4-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0181】 向4-乙炔基-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶(30 mg, 0.14 mmol)及3-疊氮基氧咀(14 mg, 0.14 mmol)於四氫呋喃(0.7 mL)中之溶液添加噻吩-2-羧酸銅(I) (3 mg, 0.014 mmol)，然後將反應混合物在環境溫度下攪拌3小時。將其濃縮然後經由快速層析法純化（己烷-乙酸乙酯）而產出標題化合物。

一般方法AB：

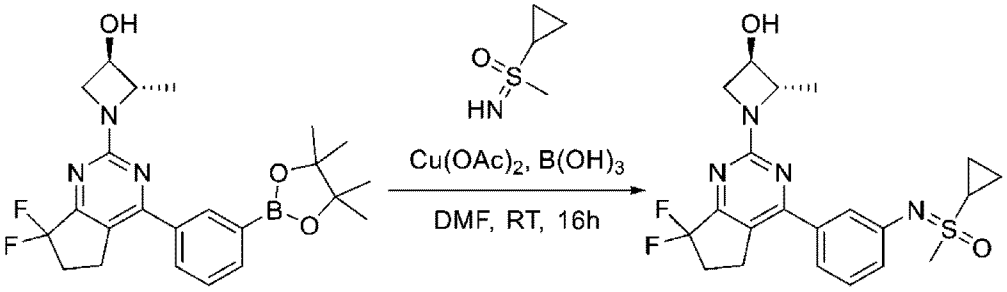


N-(6-溴-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-基)胺甲酸三級丁酯

【0182】 向6-溴-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-胺(400 mg, 1.5 mmol)於四氫呋喃(8.3 mL)中之溶液添加三乙胺(0.425 mL, 3 mmol)及三級丁氧基羰基碳酸三級丁酯(400 mg, 1.8 mmol)，然後將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將其用乙酸乙酯稀釋，然後用10%硫酸氫鉀、飽和碳酸氫鈉、及飽和氯化

鈉洗滌。將其以無水硫酸鈉乾燥，過濾，然後濃縮。將其經由快速層析法純化（己烷-乙酸乙酯）而產出標題化合物。

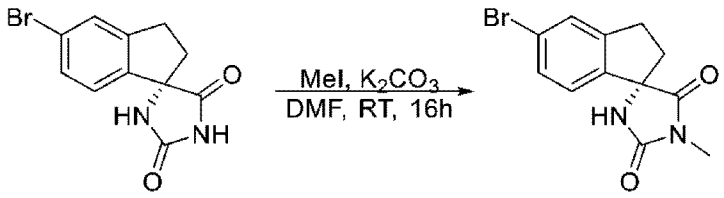
一般方法AC：



(2S,3R)-1-[4-[3-[(環丙基-甲基-側氧基-λ6-亞氫硫基)胺基]苯基]-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖呾-3-醇

【0183】 向(2S,3R)-1-[7,7-二氟-4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)苯基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖呾-3-醇(50 mg, 0.11 mmol)於二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液添加環丙基-亞胺基-甲基-側氧基-λ^6-硫烷(27 mg, 0.23 mmol)、硼酸(14 mg, 0.23 mmol)、及乙酸銅(II)(10 mg, 0.056 mmol)，然後將反應在環境溫度下且在對空氣開放之情況下攪拌16小時。將其用乙酸乙酯稀釋然後用10%氫氧化銨、飽和碳酸氫鈉、及飽和氯化鈉洗滌。將其以無水硫酸鈉乾燥，過濾，然後濃縮。將其經由快速層析法純化(DCM-MeOH)而產出標題化合物。

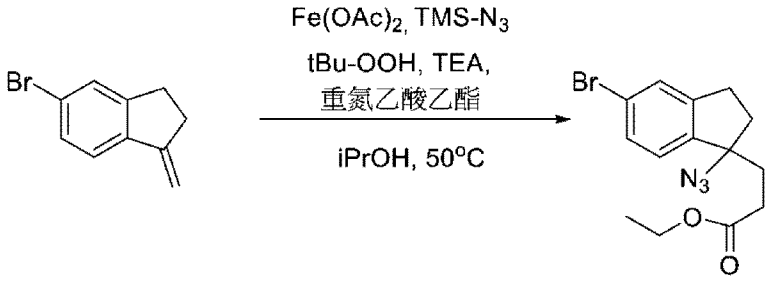
一般方法AD：



(5S)-5'-溴-3-甲基-螺[咪唑啶-5,1'-茚烷]-2,4-二酮

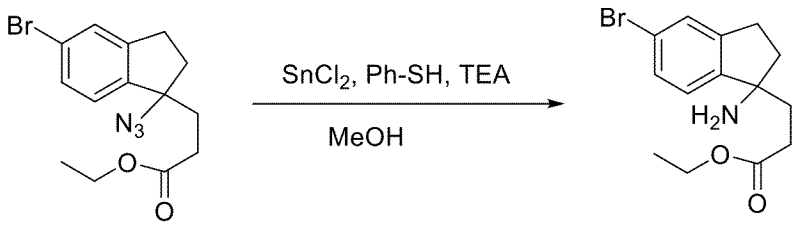
【0184】 向(5S)-5'-溴螺[咪唑啶-5,1'-茚烷]-2,4-二酮(100 mg, 0.36 mmol)及碳酸鉀(49 mg, 0.36 mmol)中之懸浮液添加碘甲烷(0.022 mL, 0.36 mmol)，然後將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將其藉由添加水沉澱，然後將固體收集，用水洗滌，然後在真空下乾燥而產出標題化合物。

一般方法AE：



3-(1-疊氮基-5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)丙酸乙酯

【0185】 向iPrOH (180 mL)中之5-溴-1-亞甲基-2,3-二氫-1H-茚(2500 mg, 12 mmol)添加$Fe(OAc)_2$ (104 mg, 0.6 mmol)、TMS-N_3 (3.2 mL, 24 mmol)、重氮乙酸乙酯(2.5 mL, 24 mmol)、tBu-OOH (4.6 mL, 36 mmol)、及TEA (3.3 mL, 24 mmol)。將混合物在50℃下攪拌12小時，濃縮，將甲苯(20 mL)添加然後再濃縮，接著使其經歷快速管柱層析法(DCM—MeOH)而給出標題化合物。



3-(1-胺基-5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)丙酸乙酯

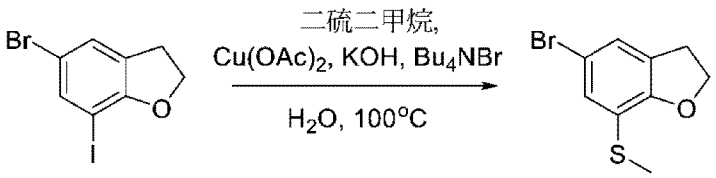
【0186】 向MeOH (60 mL)中之3-(1-疊氮基-5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)丙酸乙酯(1200 mg, 3.55 mmol)添加$SnCl_2$ (1600 mg, 7.1 mmol)、硫苯酚(1.45 mL, 14.2 mmol)、及TEA (2.47 mL, 17.7 mmol)。將混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。添加乙酸乙酯(100 mL)，然後將固體濾除。將有機層用aq.$NaHCO_3$及鹽水洗滌。將有機物以Na_2SO_4乾燥，接著濃縮然後使其經歷快速管柱層析法(DCM—MeOH)而給出標題化合物。



5-溴-2,3-二氫螺[茚-1,2'-吡咯啶]-5'-酮

【0187】 在甲苯(8 mL)中，將3-(1-胺基-5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)丙酸乙酯(735 mg, 2.35 mmol)加熱至100℃持續12小時。在冷卻至環境溫度後，將固體濾除而給出標題化合物。

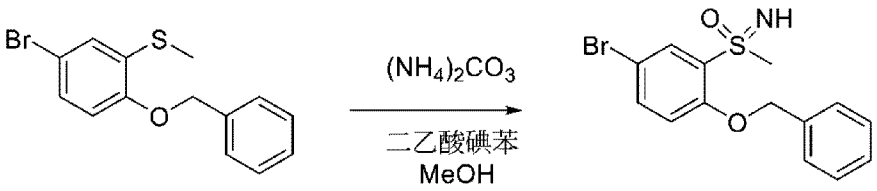
一般方法AF：



5-溴-7-(甲硫基)-2,3-二氫苯并呋喃

【0188】 於小瓶中倒入5-溴-7-碘-2,3-二氫苯并呋喃(885 mg, 2.27 mmol, 1.0 equiv.)、二硫二甲烷(0.29 mL, 3.27 mmol, 1.2 mmol)、乙酸銅(49.5 mg, 0.27 mmol, 0.10 equiv.)、氫氧化鉀(306 mg, 5.45 mmol, 2.0 equiv.)、及四丁基溴化銨(43.9 mg, 0.14 mmol, 0.05 equiv.)。將小瓶加蓋然後加熱至100℃持續12小時。在冷卻至室溫後，將混合物分配在水及EtOAc之間。將水性組分用EtOAc萃取兩次然後將有機物以硫酸鎂乾燥，過濾然後濃縮而給予標題化合物。

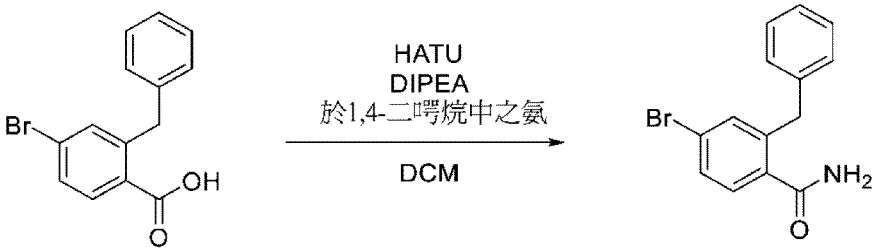
一般方法AG：



(2-(苄氧基)-5-溴苯基)(亞胺基)(甲基)-λ6-硫烷酮

【0189】 於小瓶中倒入(2-(苄氧基)-5-溴苯基)(甲基)硫烷(618 mg, 2.00 mmol, 1.0 equiv.)及甲醇(15 mL)。添加碳酸銨(288 mg, 3.00 mmol, 1.5 equiv.)，接著添加二乙酸碘苯(1482 mg, 4.60 mmol, 2.3 equiv.)，然後將小瓶用隔膜快速密封並在室溫下激烈攪拌5小時。在減壓下將溶劑移除後，將殘餘物藉由矽膠快速管柱層析法純化（0至5% MeOH於DCM中）而給予標題化合物。

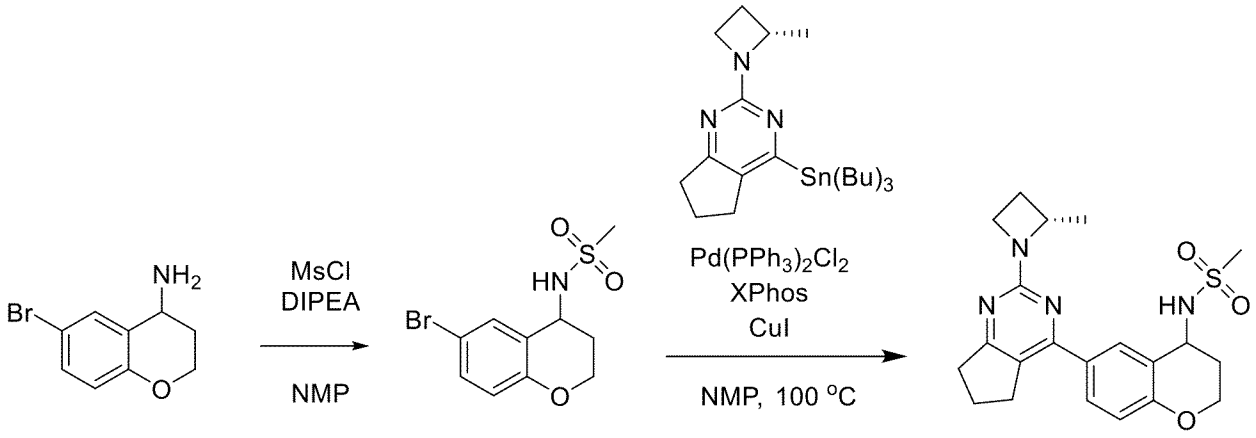
一般方法AH：



2-苄基-4-溴苯甲醯胺

【0190】 於小瓶中倒入DCM (5 mL)中之2-苄基-4-溴苯甲酸(200 mg, 0.69 mmol, 1.0 equiv.)及HATU (392 mg, 1.03 mmol, 1.5 equiv.)。添加DIPEA (120 μL, 0.69 mmol, 1 equiv.)，然後將反應混合物在室溫下激烈攪拌10分鐘。其後，添加於1,4-二噁烷中之氨（6.87 mL的0.5 M溶液，5 equiv.），將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。將固體濾除（用DCM洗滌）然後將合併之溶液在減壓下濃縮，然後將殘餘物藉由快速矽膠管柱快速層析法純化（0-5% MeOH於DCM中）而給予標題化合物2-苄基-4-溴苯甲醯胺。

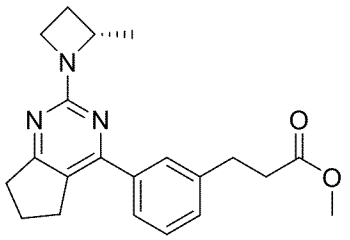
一般方法AI：



N-(6-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)色原烷-4-基)甲磺醯胺

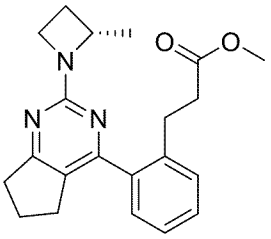
【0191】 在氬下於小瓶中倒入6-溴色原烷-4-胺(50 mg, 0.19 mmol, 0.91 equiv.)、DIPEA (146 μL, 0.84 mmol, 4 equiv.)及無水NMP (1 mL)然後將反應混合物在室溫下攪拌1分鐘。接著在氬下添加甲磺醯氯(23 μL, 0.23 mmol, 1.1 equiv.)，然後將反應混合物在室溫下攪拌20分鐘。此後，添加(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-(三丁基錫烷基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶(100 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv.)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (15 mg, 0.021 mmol, 10 mol%)、XPhos (9.4 mg, 0.021 mmol, 10 mol%)、CuI (3.9 mg, 0.021 mmol, 10 mol%)。將反應混合物用氬吹掃五次然後在氬下加熱至110℃持續1小時。此後，將混合物冷卻至室溫然後用DMSO (1 mL)及水(0.2 mL)稀釋，然後用三氟乙酸(16 μL, 0.21 mmol)酸化。將固體濾除然後將溶液藉由製備型逆相HPLC純化（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物。

化合物實例



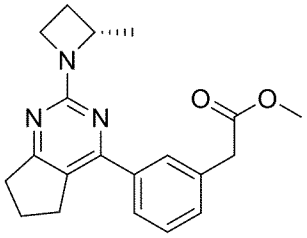
實例1：甲基(S)-3-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)丙酸酯

【0192】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]丙酸甲酯代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



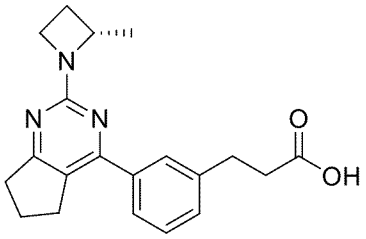
實例2：(S)-3-(2-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)丙酸甲酯

【0193】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用3-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]丙酸甲酯代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



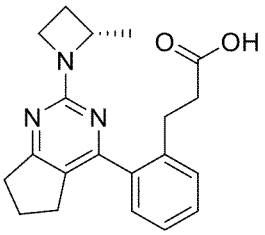
實例3：(S)-2-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)乙酸甲酯

【0194】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基]乙酸甲酯代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



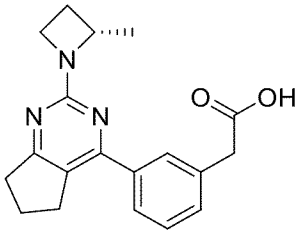
實例4：(S)-3-(3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)丙酸

【0195】 標題化合物之製備係根據一般方法C。



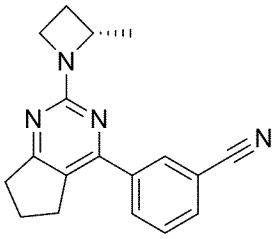
實例5：(S)-3-(2-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)丙酸

【0196】 標題化合物之製備方法類似於一般方法C，並且使用(S)-3-(2-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)丙酸甲酯代替(S)-3-(3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)丙酸酯。



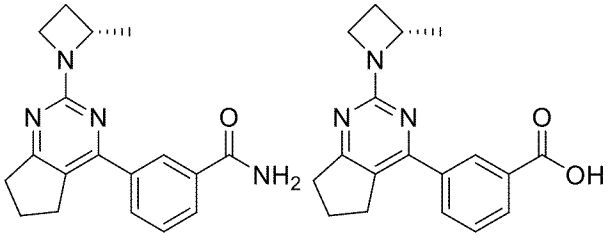
實例6：(S)-2-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)乙酸

【0197】 標題化合物之製備方法類似於一般方法C，並且使用(S)-2-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)乙酸甲酯代替(S)-3-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)丙酸酯。



實例7：(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

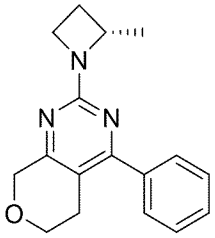
【0198】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(3-氰苯基)硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



實例8：(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

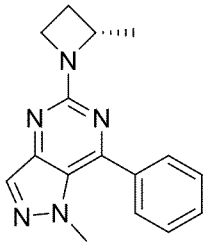
實例9：(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸

【0199】 標題化合物之製備係根據一般方法J。



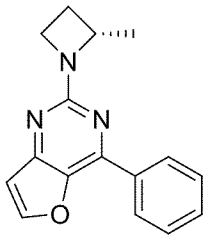
實例10：(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-苯基-5,8-二氫-6H-哌喃并[3,4-d]嘧啶

【0200】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用苯基硼酸及2,4-二氯-5,8-二氫-6H-哌喃并[3,4-d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法B。



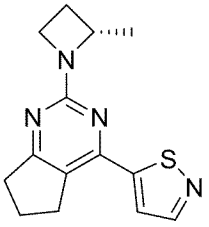
實例11：(S)-1-甲基-5-(2-甲基吖咀-1-基)-7-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶

【0201】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用苯基硼酸及5,7-二氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法B。



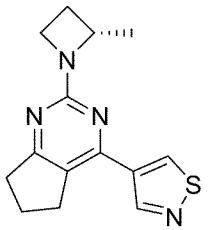
實例12：(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-苯基呋喃并[3,2-d]嘧啶

【0202】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用苯基硼酸及2,4-二氯呋喃并[3,2-d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法B。



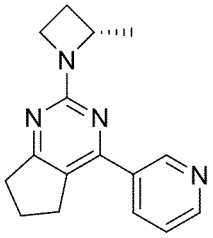
實例13：(S)-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)異噻唑

【0203】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)異噻唑代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



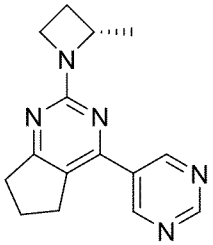
實例14：(S)-4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)異噻唑

【0204】　標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼唻-2-基)異噻唑代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



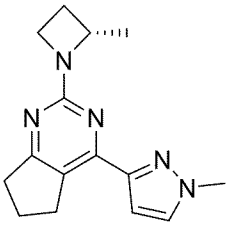
實例15：(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0205】　標題化合物之製備係根據一般方法A，接著進行一般方法B。



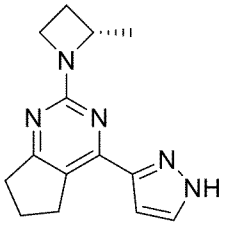
實例16：(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-(嘧啶-5-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0206】　標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用嘧啶-5-基硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



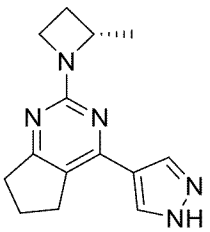
實例17：(S)-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0207】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)吡唑代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



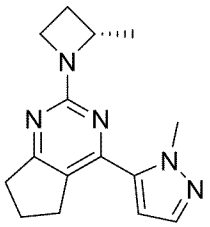
實例18：(S)-2-(2-甲基吖呾-1-基)-4-(1H-吡唑-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0208】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用三級丁基3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)吡唑-1-羧酸酯代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。在第一步驟中，將羧酸三級丁酯在反應條件下切斷。



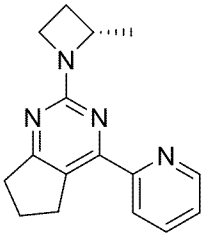
實例19：(S)-2-(2-甲基吖呾-1-基)-4-(1H-吡唑-4-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0209】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸三級丁酯代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。在第一步驟中，將羧酸三級丁酯在反應條件下切斷。



實例20：(S)-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

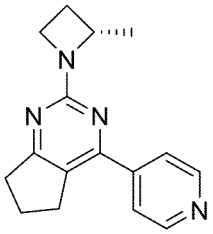
【0210】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)吡唑代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



實例21：(S)-2-(2-甲基吖呾-1-基)-4-(吡啶-2-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

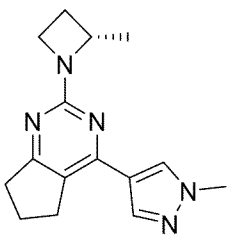
【0211】 於小瓶中倒入2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶(40 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv.)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)吡啶(60.7 mg, 0.30 mmol, 1.4 equiv)、Pd(dppf)Cl_2-DCM錯合物(8.8 mg, 0.011 mmol, 5 mol%)、CuCl

(20.9 mg, 0.21 mmol, 1 equiv.)、Cs_2CO_3 (138 mg, 0.42 mmol, 2.0 equiv.)、及DMF (2 mL)。將混合物用氬噴氣並加熱至100℃持續24小時。將混合物濃縮然後使其經歷快速管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）而給出2-氯-4-(2-吡啶基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法B而給出標題化合物。



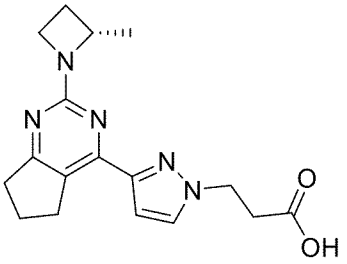
實例22：(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-(吡啶-4-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0212】 於小瓶中倒入2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶(40 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv.)、4-吡啶基硼酸(60.7 mg, 0.30 mmol, 1.4 equiv)、Pd(dppf)Cl_2-DCM錯合物(8.8 mg, 0.011 mmol, 5 mol%)、CuCl (20.9 mg, 0.21 mmol, 1 equiv.)、Cs_2CO_3 (138 mg, 0.42 mmol, 2.0 equiv.)、及DMF (2 mL)。將混合物用氬噴氣並加熱至100℃持續24小時。將混合物濃縮然後使其經歷快速管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）而給出2-氯-4-(2-吡啶基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法B而給出標題化合物。



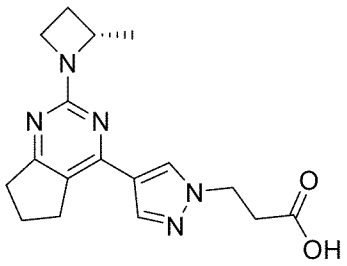
實例23：(S)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0213】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)吡唑代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



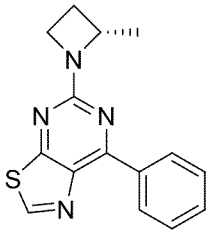
實例24：(S)-3-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸

【0214】 於小瓶中倒入(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-(1H-吡唑-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶(12 mg, 0.033 mmol, 1 equiv.)、K_2CO_3 (9.0 mg, 0.065 mmol, 2 equiv.)及MeCN (0.5 mL)，接著丙-2-烯醇甲酯(84 mg, 0.975 mmol, 30 equiv.)。將密封小瓶加熱至120℃持續2小時，接著冷卻至環境溫度然後濃縮。將所得殘餘物溶於MeOH (0.5 mL)中，並添加NaOH (2M aq., 0.5 mL)。將混合物加熱至60℃持續20分鐘。將混合物冷卻至環境溫度，濃縮，然後使其經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物。



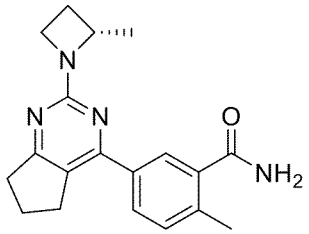
實例25：(S)-3-(4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸

【0215】 於小瓶中倒入2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-(1H-吡唑-4-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶(6 mg, 0.016 mmol, 1 equiv.)、K_2CO_3 (4.5 mg, 0.033 mmol, 2 equiv.)及MeCN (0.5 mL)，接著丙-2-烯醇甲酯(42 mg, 0.49 mmol, 30 equiv.)。將密封小瓶加熱至120℃持續15分鐘，接著冷卻至環境溫度然後濃縮。將所得殘餘物溶於MeOH (0.5 mL)中，並添加NaOH (2M aq., 0.5 mL)。將混合物加熱至60℃持續20分鐘。將混合物冷卻至環境溫度，濃縮，然後使其經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物。



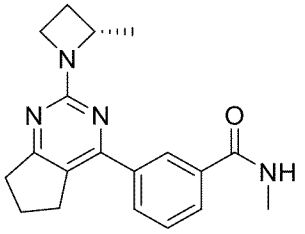
實例26：(S)-5-(2-甲基吖咀-1-基)-7-苯基噻唑并[5,4-d]嘧啶

【0216】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用苯基硼酸及5,7-二氯噻唑并[5,4-d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法B。



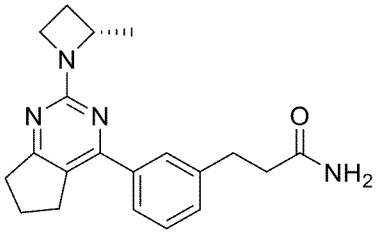
實例27：(S)-2-甲基-5-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0217】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯甲醯胺代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



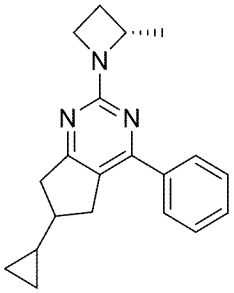
實例28：(S)-N-甲基-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0218】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用[3-(甲基胺甲醯基)苯基]硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



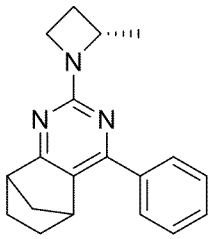
實例29：(S)-3-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)丙烯醯胺

【0219】 於小瓶中倒入3-[3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]丙酸甲酯(35 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.)、EtOH (1 mL)、及NH_4OH (25% aq., 2 mL)然後加熱至100℃持續18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，濃縮，然後使其經歷HPLC而給出標題化合物。



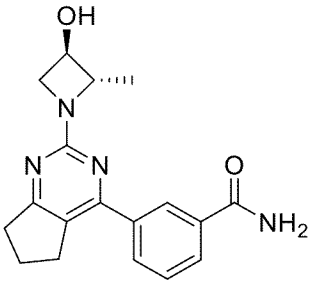
實例30：6-環丙基-2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-4-苯基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0220】 標題化合物之製備方法類似於一般方法H，並且使用4-環丙基-2-側氧基環戊烷-1-羧酸酯代替2-側氧基雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯及苯基硼酸代替(3-胺甲醯基苯基)硼酸。



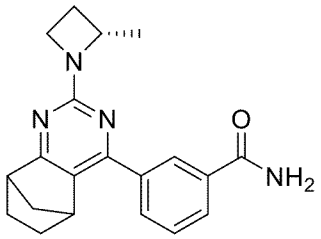
實例31：2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-4-苯基-5,6,7,8-四氫-5,8-亞甲基喹唑啉

【0221】 標題化合物之製備方法類似於一般方法H，並且使用3-側氧基雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯代替2-側氧基雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸酯及苯基硼酸代替(3-胺甲醯基苯基)硼酸。



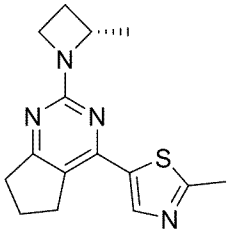
實例32：3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0222】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(3-胺甲醯基苯基)硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽。



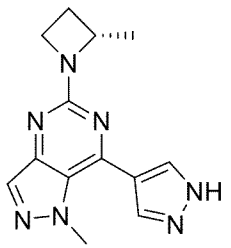
實例33：3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-5,6,7,8-四氫-5,8-亞甲基喹唑啉-4-基)苯甲醯胺

【0223】 標題化合物之製備方法類似於一般方法H，並且使用3-側氧基雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯代替2-側氧基雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸酯。



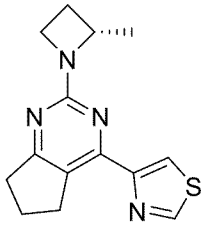
實例34：(S)-2-甲基-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)噻唑

【0224】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)噻唑代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



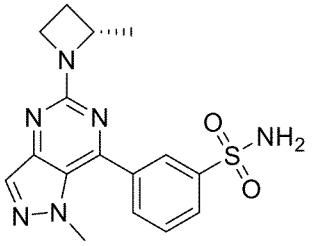
實例35：(S)-1-甲基-5-(2-甲基吖咀-1-基)-7-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶

【0225】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用5,7-二氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二𠯿硼烷-2-基)吡唑-1-羧酸三級丁酯分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法B。在第一步驟中，將羧酸三級丁酯在反應條件下切斷。



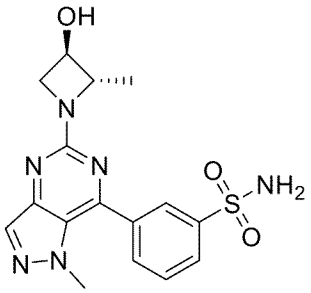
實例36：(S)-4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)噻唑

【0226】 標題化合物之製備方法類似於一般方法E，並且使用三丁基(噻唑-4-基)錫烷代替2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯。



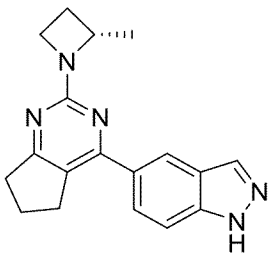
實例37：(S)-3-(1-甲基-5-(2-甲基吖咀-1-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯磺醯胺

【0227】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用5,7-二氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶及3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯磺醯胺分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法B。



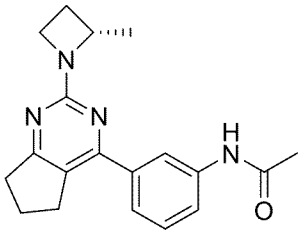
實例38：3-(5-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯磺醯胺

【0228】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用5,7-二氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶及3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯磺醯胺分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖呾。



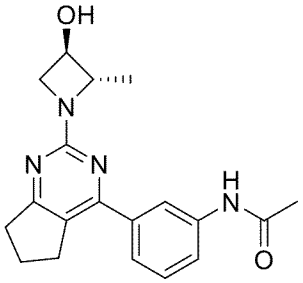
實例39：(S)-5-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-吲唑

【0229】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼唻-2-基)-1H-吲唑代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



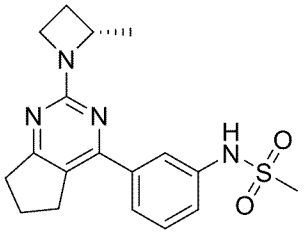
實例40：(S)-N-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)乙醯胺

【0230】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(3-乙醯胺基苯基)硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



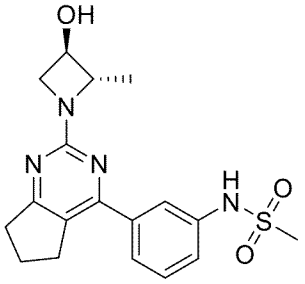
實例41：N-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)乙醯胺

【0231】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(3-乙醯胺基苯基)硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽。



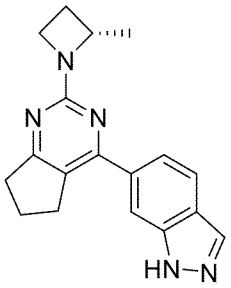
實例42：(S)-N-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)甲磺醯胺

【0232】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用[3-(甲烷磺醯胺基)苯基]硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



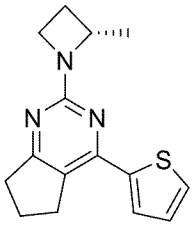
實例43：N-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)甲磺醯胺

【0233】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用[3-(甲烷磺醯胺基)苯基]硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽。



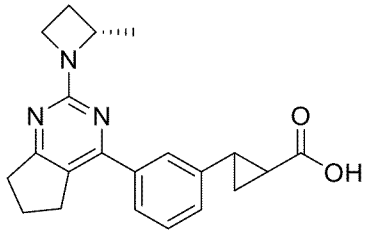
實例44：(S)-6-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-吲唑

【0234】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)-1H-吲唑代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



實例45：(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-(噻吩-2-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0235】 標題化合物之製備方法類似於一般方法E，並且使用5-三丁基錫烷基噻吩-2-碳腈代替2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯，接著進行一般方法B，並且使用2-氯-4-(2-噻吩基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。

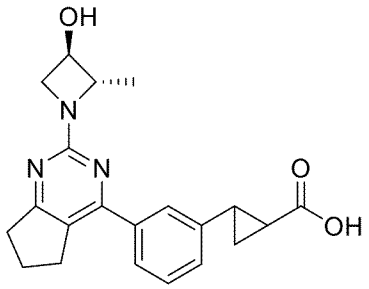


實例46：2-(3-(2-((S)-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸

【0236】 於小瓶中倒入(反)-2-(3-溴苯基)環丙烷羧酸乙酯(200 mg, 0.74 mmol, 1.0 equiv.)、Pd(dppf)Cl_2-DCM錯合物(59 mg, 0.074 mmol, 10 mol%)、B_2pin_2 (283 mg, 1.11 mmol, 1.5 equiv.)、及KOAc (219 mg, 2.23 mmol, 3.0 equiv.)。將小瓶用氮吹掃，然後添加1,4-二噁烷(3.0 mL)。將混合物加熱至100℃持續1小時，冷卻至環境溫度，然後使其經歷快速管柱層析法（0-100%己烷/乙酸乙酯）而給出2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]環丙烷羧酸乙酯。

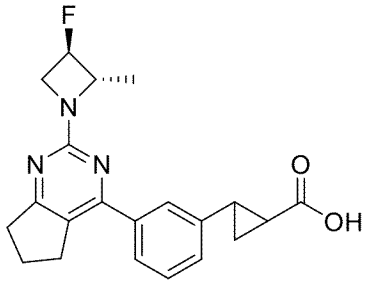
【0237】 2-[3-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]環丙烷羧酸乙酯之製備方法類似於一般方法A，並且使用2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]環丙烷羧酸酯及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。

【0238】 標題化合物之製備方法類似於一般方法C，並且使用2-[3-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]環丙烷羧酸乙酯代替(S)-3-(3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)丙酸甲酯。



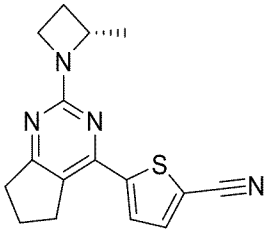
實例47：2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸

【0239】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)苯基]環丙烷羧酸酯代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀。



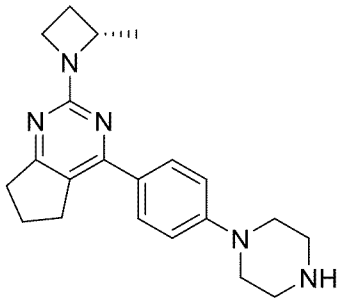
實例48：2-(3-(2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸

【0240】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)苯基]環丙烷羧酸酯代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽。



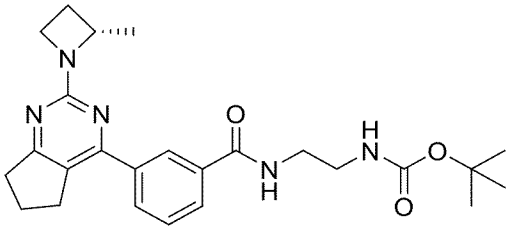
實例49：(S)-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)噻吩-2-碳腈

【0241】 標題化合物之製備方法類似於一般方法E，並且使用5-三丁基錫烷基噻吩-2-碳腈代替2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯。



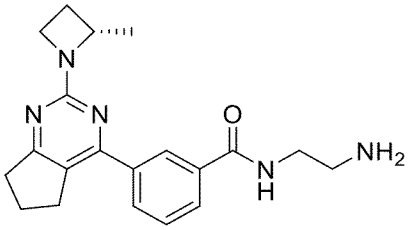
實例50：(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-(4-(哌啡-1-基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0242】 (S)-4-(4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)哌啡-1-羧酸三級丁酯之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)苯基]哌啡-1-羧酸三級丁酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸；接著進行一般方法I而給出標題化合物。



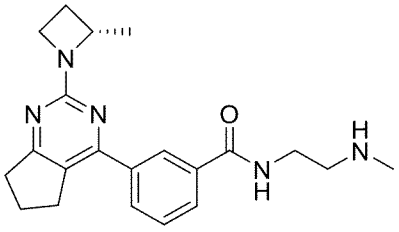
實例51：(S)-(2-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺基)乙基)胺甲酸三級丁酯

【0243】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸及(2-胺基乙基)胺甲酸三級丁酯分別代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸及氨。



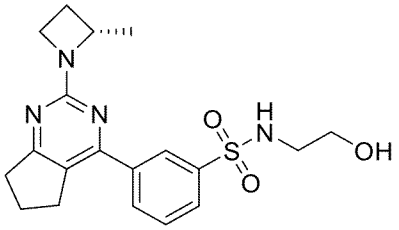
實例52：(S)-N-(2-胺基乙基)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0244】 標題化合物之製備方法類似於一般方法I，並且使用(S)-(2-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺基)乙基)胺甲酸三級丁酯代替(S)-4-(4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)哌啡-1-羧酸酯



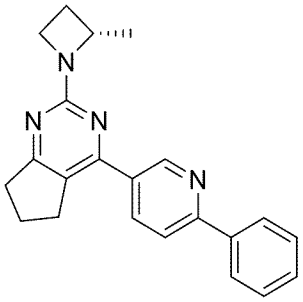
實例53：(S)-N-(2-(甲胺基)乙基)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0245】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸及(2-胺基乙基)(甲基)胺甲酸三級丁酯分別代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸及氨，接著進行方法I。



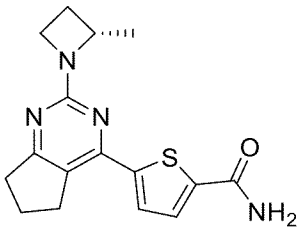
實例54：(S)-N-(2-羥基乙基)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0246】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用3-溴-N-(2-羥基乙基)苯磺醯胺代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



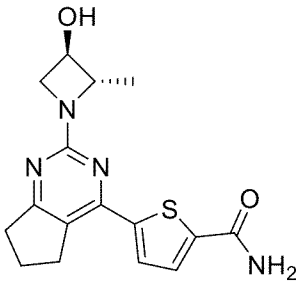
實例55：(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-(6-苯基吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0247】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及2-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)吡啶分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



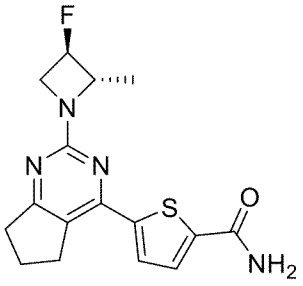
實例56：(S)-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)噻吩-2-羧醯胺

【0248】 標題化合物之製備係根據一般方法J，並且使用(S)-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)噻吩-2-碳腈代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲腈。



實例57：5-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)噻吩-2-羧醯胺

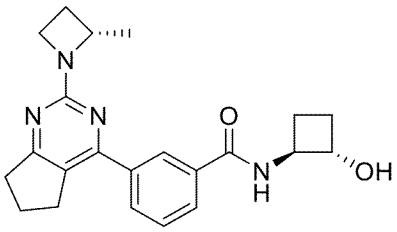
【0249】 標題化合物之製備方法類似於一般方法E，並且使用5-三丁基錫烷基噻吩-2-碳腈及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾，然後進行一般方法J。



實例58：5-(2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)噻吩-2-羧醯胺

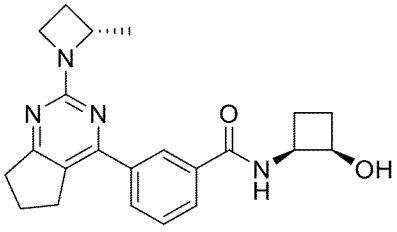
【0250】 標題化合物之製備方法類似於一般方法E，並且使用5-三丁基錫烷基噻吩-2-碳腈及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊

[d]嘧啶，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀代替(2S)-2-甲基吖咀，然後進行一般方法J。



實例59：N-((1S*,2S*)-2-羥基環丁基)-3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

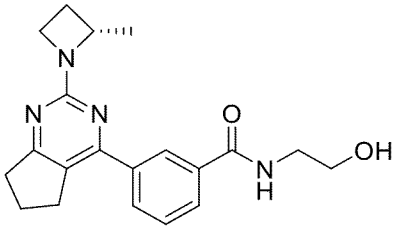
【0251】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸及外消旋-(1S*,2S*)-2-胺基環丁醇分別代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸及氨。



實例60：N-((1S*,2R*)-2-羥基環丁基)-3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

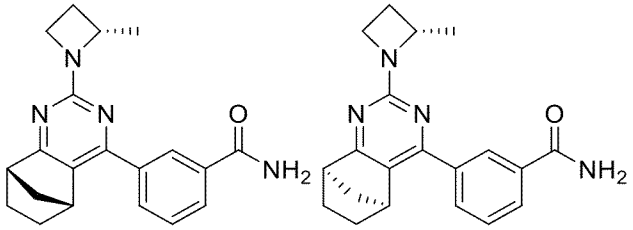
【0252】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸及外消旋-(1S*,2R*)-2-胺

基環丁醇分別代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸及氨。



實例61：(S)-N-(2-羥基乙基)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

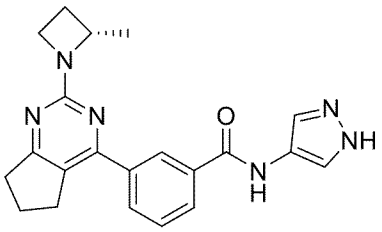
【0253】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸及乙醇胺分別代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸及氨。



實例62：3-((5R,8S)-2-((S)-2-甲基吖呾-1-基)-5,6,7,8-四氫-5,8-亞甲基喹唑啉-4-基)苯甲醯胺

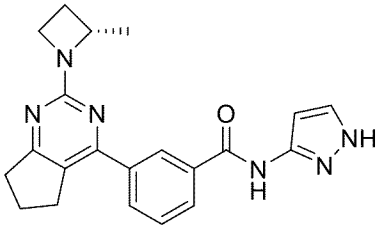
實例63：3-((5S,8R)-2-((S)-2-甲基吖呾-1-基)-5,6,7,8-四氫-5,8-亞甲基喹唑啉-4-基)苯甲醯胺

【0254】 將異構物藉由SFC分離（25% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK IG，100 × 4.6 mm，3 mL/min）。（參見實例33）



實例64：(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-N-(1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺

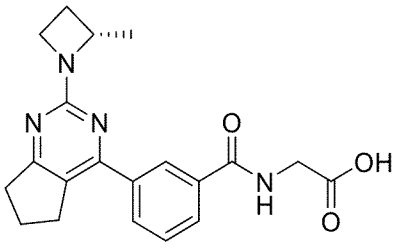
【0255】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸及1H-吡唑-4-胺分別代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸及氨。



實例65：(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-N-(1H-吡唑-3-基)苯甲醯胺

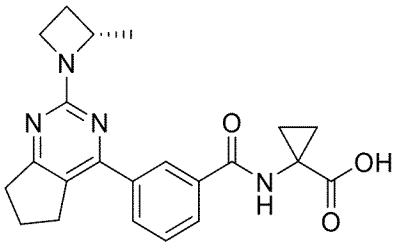
【0256】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸及1H-吡唑-3-胺分別代替

2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸及氨。



實例66：(S)-(3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯基)甘胺酸

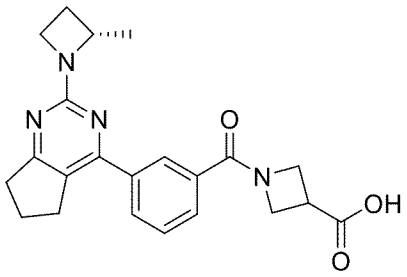
【0257】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸及甘胺酸甲酯分別代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸及氨，接著進行一般方法C。



實例67：(S)-1-(3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺基)環丙烷-1-羧酸

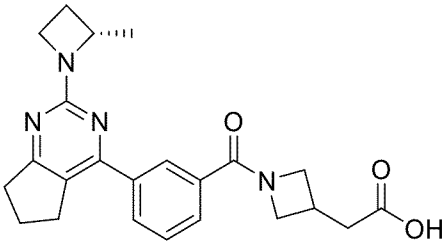
【0258】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸及1-胺基環丙烷-1-羧酸甲

酯鹽酸鹽分別代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸及氨，接著進行一般方法C。



實例68：(S)-1-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯基)吖咀-3-羧酸

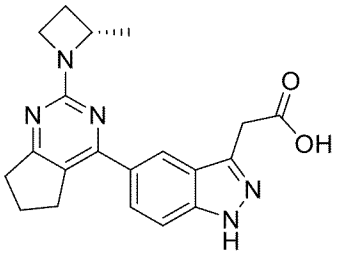
【0259】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸及吖咀-3-羧酸甲酯鹽酸鹽分別代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸及氨，接著進行一般方法C。



實例69：(S)-2-(1-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯基)吖咀-3-基)乙酸

【0260】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸及2-(吖咀-3-基)乙酸甲酯

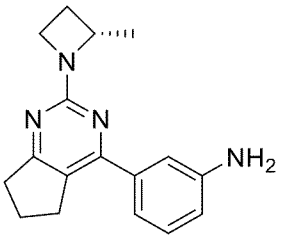
三氟乙酸鹽分別代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸及氨，接著進行一般方法C。



實例70：(S)-2-(5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)乙酸

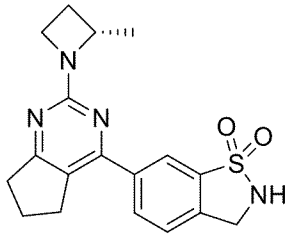
【0261】 三級丁基(S)-2-(5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)乙酸之製備方法類似於一般方法F，並且使用2-(5-溴-1H-吲唑-3-基)乙酸三級丁酯代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。

【0262】 向含有(S)-2-(5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-吲唑-3-基)乙酸三級丁酯之小瓶中添加TFA (0.5 mL)及DCM (0.5 mL)。將混合物加熱至50℃持續30分鐘。將混合物冷卻至室溫，濃縮，然後使其經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物。



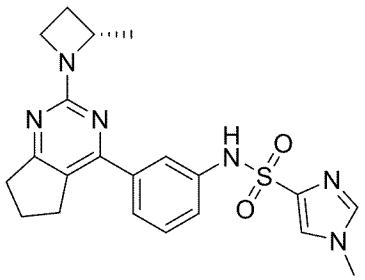
實例71：(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺

【0263】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯胺代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



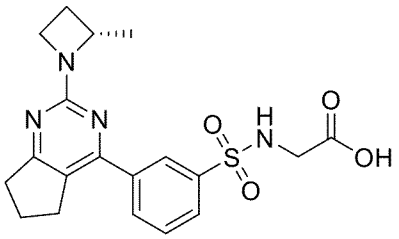
實例72：1,1-二氧(S)-6-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并[d]異噻唑

【0264】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用1,1-二氧6-溴-2,3-二氫苯并[d]異噻唑代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



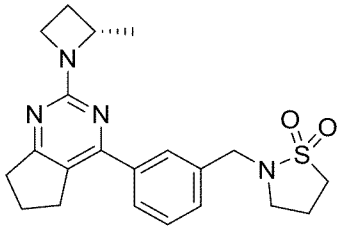
實例73：(S)-1-甲基-N-(3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-1H-咪唑-4-磺醯胺

【0265】 標題化合物之製備係根據一般方法K。



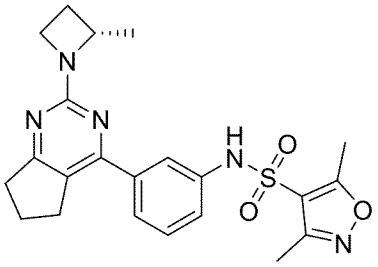
實例74：(S)-((3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)磺醯基)甘胺酸

【0266】 標題化合物之製備方法類似於一般方法K，並且使用3-溴苯磺醯氯及甘胺酸甲酯分別代替1-甲基咪唑-4-磺醯氯及(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺，接著進行一般方法F，並且使用((3-溴苯基)磺醯基)甘胺酸甲酯代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法C。



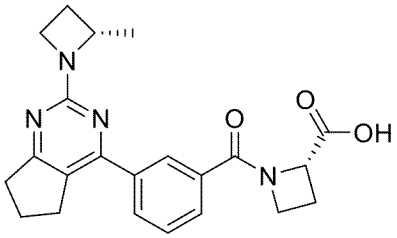
實例75：1,1-二氧(S)-2-(3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苄基)四氫異噻唑

【0267】 標題化合物之製造方法類似於一般方法D，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸酯，接著進行一般方法E，並且使用1,1-二氧2-(3-溴苄基)四氫異噻唑代替(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



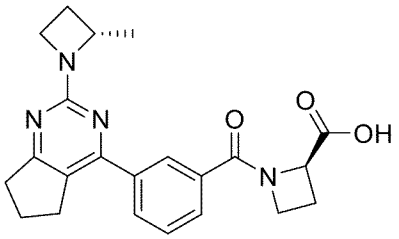
實例76：(S)-3,5-二甲基-N-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)異噁唑-4-磺醯胺

【0268】 標題化合物之製備方法類似於一般方法K，並且使用3,5-二甲基異噁唑-4-磺醯氯代替1-甲基咪唑-4-磺醯氯。



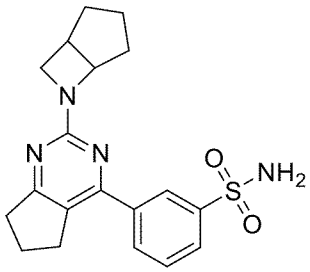
實例77：(S)-1-(3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯基)吖咀-2-羧酸

【0269】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸及(S)-吖咀-2-羧酸甲酯鹽酸鹽分別代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸及氨，接著進行一般方法C。



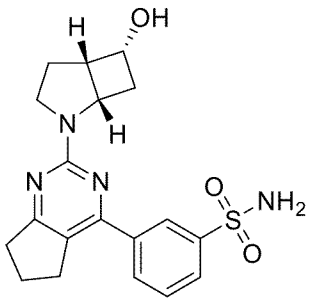
實例78：(R)-1-(3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯基)吖咀-2-羧酸

【0270】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸及(R)-吖咀-2-羧酸甲酯鹽酸鹽分別代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸及氨，接著進行一般方法C。



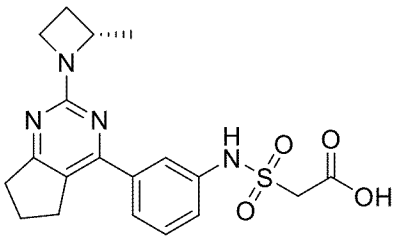
實例79：(外消旋)-3-(2-(6-吖雙環[3.2.0]庚-6-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0271】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用6-吖雙環[3.2.0]庚烷及3-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯磺醯胺分別代替(2S)-2-甲基吖咀2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



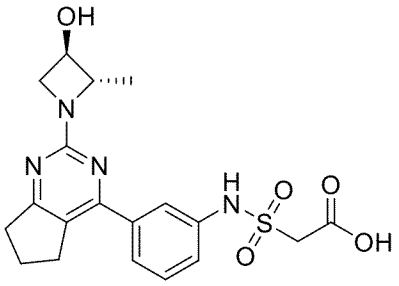
實例80：(外消旋)-3-(2-((1S*,5S*,6R*)-6-羥基-2-吖雙環[3.2.0]庚-2-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0272】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用(外消旋)-(1S*,5S*,6R*)-2-吖雙環[3.2.0]庚-6-醇鹽酸鹽及3-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯磺醯胺分別代替(2S)-2-甲基吖呾及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



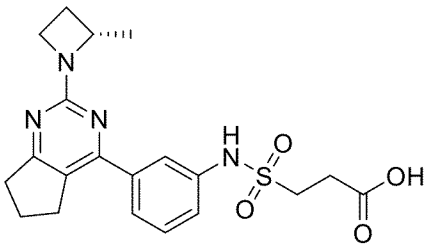
實例81：(S)-2-(N-(3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)胺磺醯基)乙酸

【0273】 標題化合物之製備方法類似於一般方法K，並且使用2-(氯磺醯基)乙酸乙酯代替1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法C。



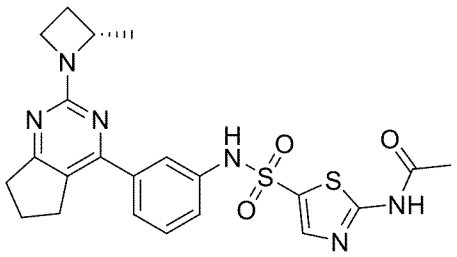
實例82：2-(N-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)胺磺醯基)乙酸

【0274】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)苯胺代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法K，並且使用乙基2-(氯磺醯基)乙酸代替1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法C。



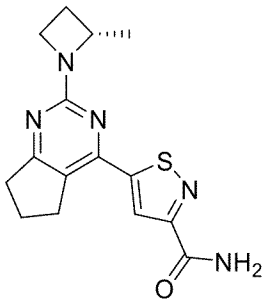
實例83：(S)-3-(N-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)胺磺醯基)丙酸

【0275】 標題化合物之製備方法類似於一般方法K，並且使用3-(氯磺醯基)丙酸甲酯代替1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法C。



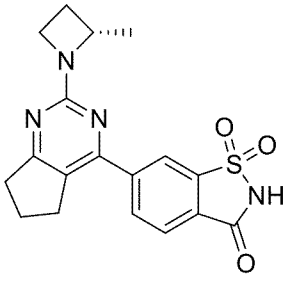
實例84：(S)-N-(5-(N-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)胺磺醯基)噻唑-2-基)乙醯胺

【0276】 標題化合物之製備方法類似於一般方法K，並且使用2-乙醯胺基噻唑-5-磺醯氯代替1-甲基咪唑-4-磺醯氯。



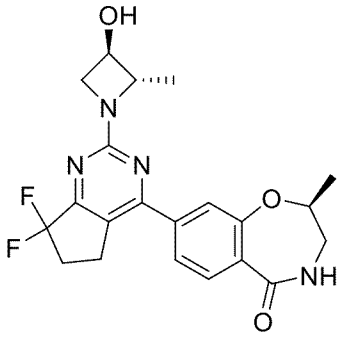
實例85：(S)-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)異噻唑-3-羧醯胺

【0277】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用5-溴異噻唑-3-羧醯胺代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



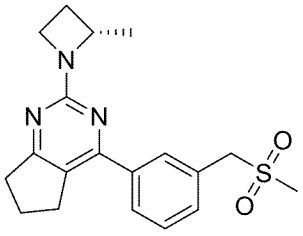
實例86：1,1-二氧(S)-6-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯并[d]異噻唑-3(2H)-酮

【0278】 標題化合物之製備係根據一般方法F。



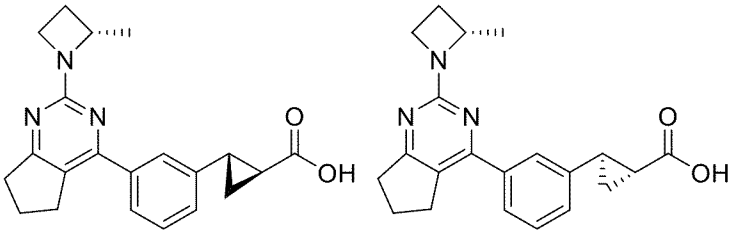
實例87：(S)-8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲基-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮

【0279】 標題化合物之製備方法類似於一般方法Q，並且使用(R)-(2-羥基丙基)胺甲酸三級丁酯代替(S)-(1-羥基丙-2-基)胺甲酸三級丁酯，接著進行一般方法F，並且使用(S)-8-溴-2-甲基-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(S)-2-甲基吖咀。



實例88：(S)-2-(2-甲基吖呾-1-基)-4-(3-((甲磺醯基)甲基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

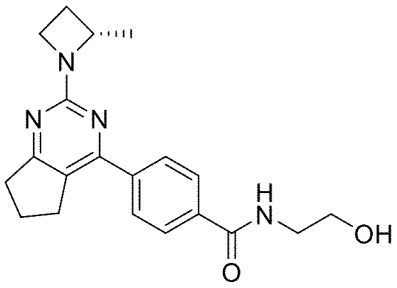
【0280】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用2-[(3-溴苯基)甲磺醯基]乙酸代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。原位去羧作用是唯一的產物。



實例89：(1S,2S)-2-(3-(2-((S)-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸

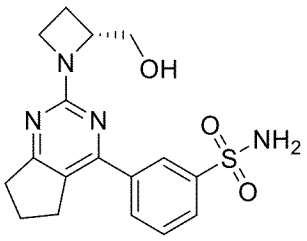
實例90：(1R,2R)-2-(3-(2-((S)-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸

【0281】 將異構物藉由SFC分離（25% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，100 × 4.6 mm，3 mL/min）。（參見實例46）



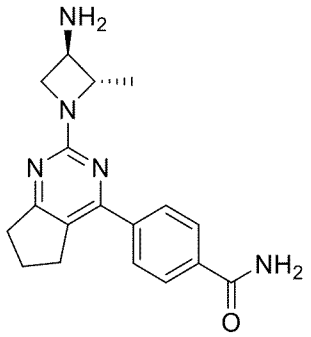
實例91：(S)-N-(2-羥基乙基)-4-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0282】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶N-(2-羥基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯甲醯胺分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



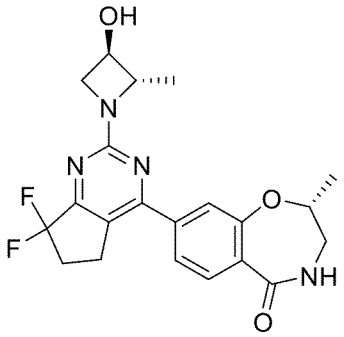
實例92：(R)-3-(2-(2-(羥基甲基)吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0283】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用(R)-吖呾-2-基甲醇及3-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯磺醯胺分別代替(2S)-2-甲基吖呾及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



實例93：4-(2-((2S,3R)-3-胺基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

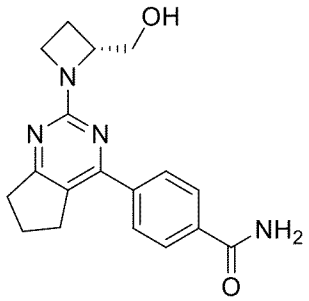
【0284】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用((2S,3R)-2-甲基吖呾-3-基)胺甲酸三級丁酯鹽酸鹽及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(2S)-2-甲基吖呾及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法I。



實例94：(R)-8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲基-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮

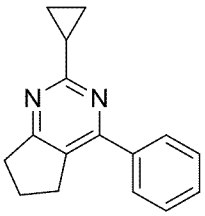
【0285】 標題化合物之製備方法類似於一般方法Q，並且使用(S)-(2-羥基丙基)胺甲酸三級丁酯代替(S)-(1-羥基丙-2-基)胺甲酸三級丁酯，接著進行一般方法F，並且使用(R)-8-溴-2-甲基-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮及4-氯-

7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(S)-2-甲基吖咀。



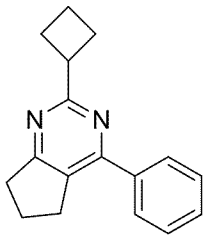
實例95：(R)-4-(2-(2-(羥基甲基)吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0286】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用(R)-吖咀-2-基甲醇及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(2S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



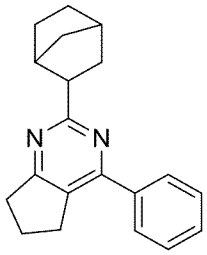
實例96：2-環丙基-4-苯基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0287】 標題化合物之製備係根據一般方法L。



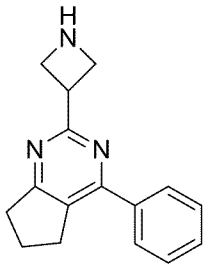
實例97：2-環丁基-4-苯基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0288】 標題化合物之製備方法類似於一般方法L，並且使用環丁基溴化鋅代替環丙基溴化鋅。



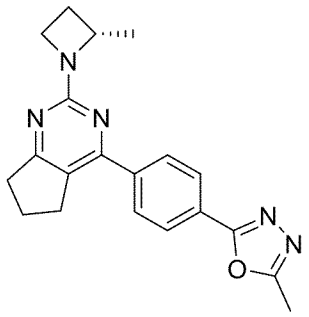
實例98：2-(雙環[2.2.1]庚-2-基)-4-苯基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0289】 標題化合物之製備方法類似於一般方法L，並且使用雙環[2.2.1]庚-2-基溴化鋅代替環丙基溴化鋅。



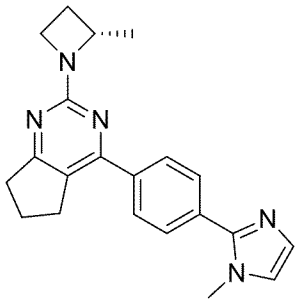
實例99：2-(吖呾-3-基)-4-苯基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0290】 標題化合物之製備方法類似於一般方法L，並且使用(1-(三級丁氧基羰基)吖咀-3-基)碘化鋅代替環丙基溴化鋅，接著進行一般方法I。



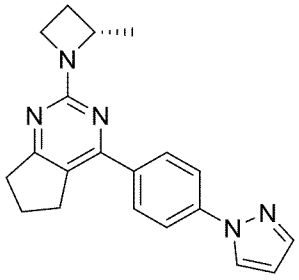
實例100：(S)-2-甲基-5-(4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-1,3,4-噁二唑

【0291】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]硼酸代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



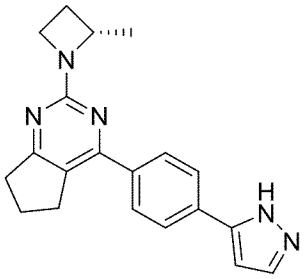
實例101：(S)-4-(4-(1-甲基-1H-咪唑并l-2-基)苯基)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0292】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用[4-(1-甲基咪唑并l-2-基)苯基]硼酸代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



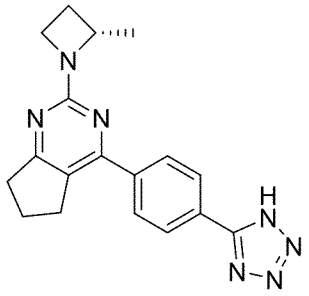
實例102：(S)-4-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0293】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用(4-吡唑-1-基苯基)硼酸代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



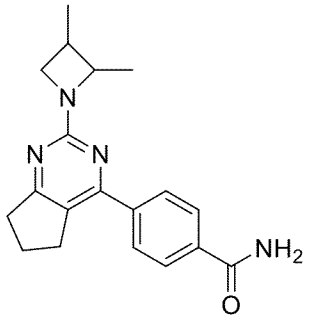
實例103：(S)-4-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0294】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用[4-(1H-吡唑-5-基)苯基]硼酸代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



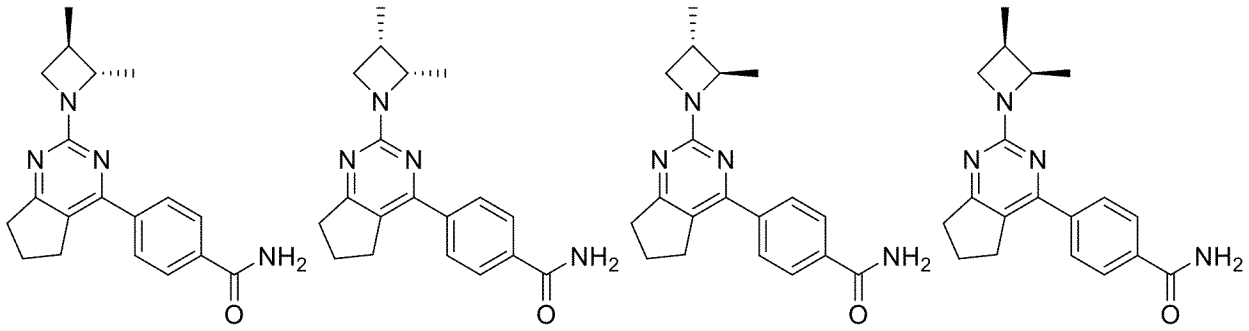
實例104：(S)-4-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0295】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用[4-(1H-四唑-5-基)苯基]硼酸代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



實例105：4-(2-(2,3-二甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0296】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B 2,3-二甲基吖呾鹽酸鹽及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(2S)-2-甲基吖呾及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



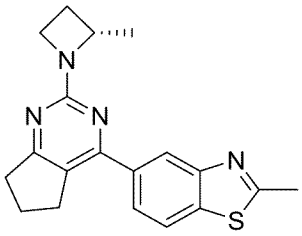
實例106：4-(2-((2S,3R)-2,3-二甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

實例107：4-(2-((2S,3S)-2,3-二甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

實例108：4-(2-((2R,3S)-2,3-二甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

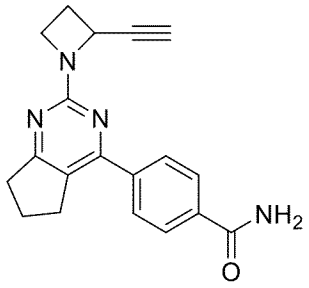
實例109：4-(2-((2R,3R)-2,3-二甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0297】 將異構物藉由SFC分離（20% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK IA，100 × 4.6 mm，3 mL/min）



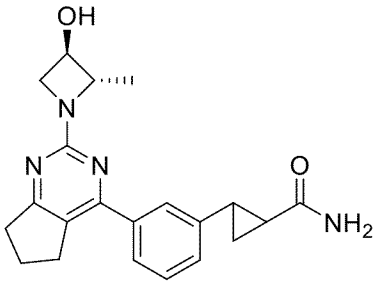
實例110：(S)-2-甲基-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯并[d]噻唑

【0298】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用2-(5-氯苯并[d]噻唑-2-基)乙酸乙酯代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。原位去羧作用是唯一的產物。



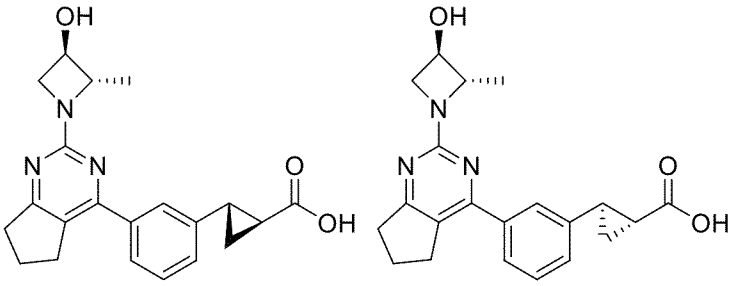
實例111：4-(2-(2-乙炔基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0299】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用(外消旋)-2-乙炔基吖咀鹽酸鹽及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(2S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



實例112：2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧醯胺

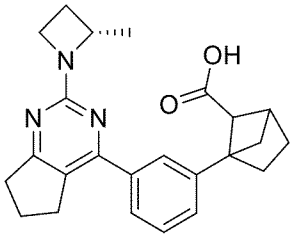
【0300】 標題化合物之製備係根據一般方法G。



實例113：(1S,2S)-2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸

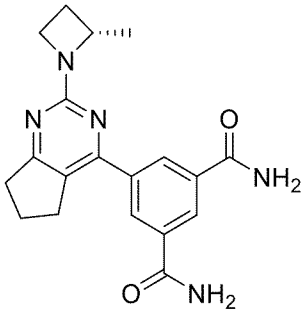
實例114：(1R,2R)-2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸

【0301】 將異構物藉由SFC分離（35% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，100 × 4.6 mm，3 mL/min）



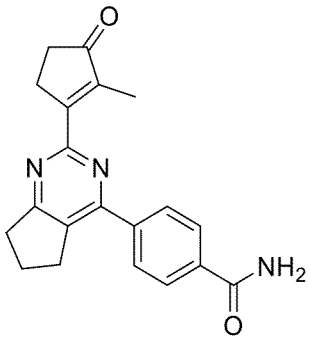
實例115：1-(3-(2-((S)-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)雙環[2.1.1]己烷-5-羧酸

【0302】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用1-(3-溴苯基)雙環[2.1.1]己烷-5-羧酸代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。原位去羧作用是唯一的產物。



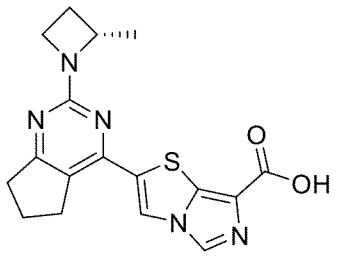
實例116：(S)-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)異酞醯胺

【0303】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用5-溴異酞醯胺代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



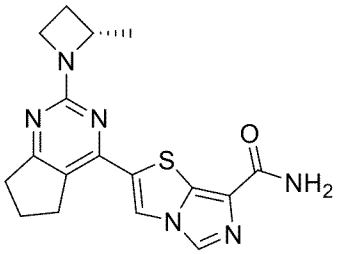
實例117：4-(2-(2-甲基-3-側氧基環戊-1-烯-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0304】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)環戊-2-烯-1-酮及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



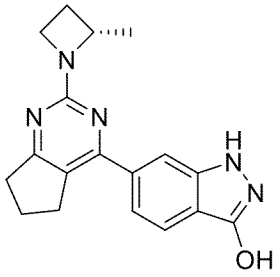
實例118：(S)-2-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸

【0305】 標題化合物之製備係根據一般方法E，接著進行一般方法C。



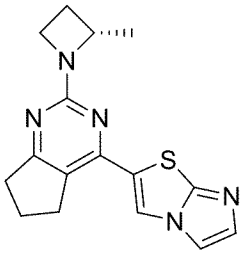
實例119：(S)-2-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧醯胺

【0306】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用(S)-2-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸。



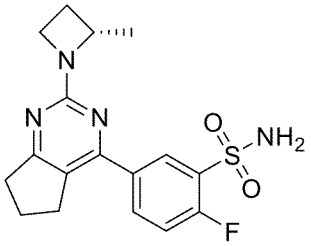
實例120：(S)-6-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-吲唑-3-醇

【0307】 標題化合物之製備方法類似於一般方法D，並且使用6-溴-1H-吲唑-3-醇代替2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸酯，接著進行一般方法E。



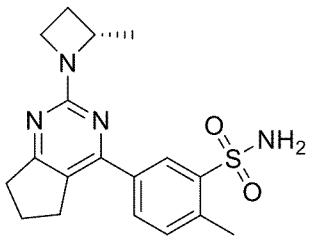
實例121：(S)-2-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)咪唑并[2,1-b]噻唑

【0308】 標題化合物之製備方法類似於一般方法D，並且使用2-溴咪唑并[2,1-b]噻唑，接著進行一般方法E。



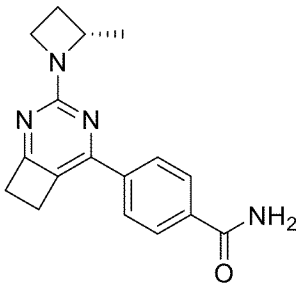
實例122：(S)-2-氟-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0309】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用5-溴-2-氟-苯磺醯胺代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



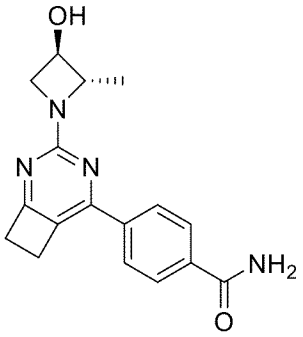
實例123：(S)-2-甲基-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0310】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用5-溴-2-甲基-苯磺醯胺代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



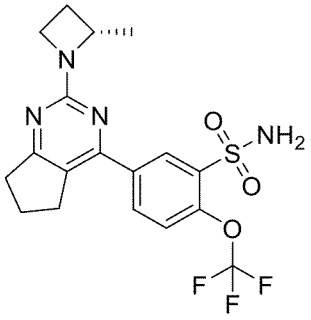
實例124：(S)-4-(3-(2-甲基吖咀-1-基)-2,4-二吖雙環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-5-基)苯甲醯胺

【0311】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用5-氯-3-(甲磺醯基)-2,4-二吖雙環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯及(4-胺甲醯基苯基)硼酸代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



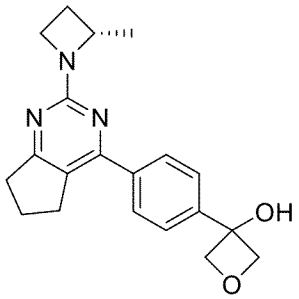
實例125：4-(3-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-2,4-二吖雙環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-5-基)苯甲醯胺

【0312】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用5-氯-3-(甲磺醯基)-2,4-二吖雙環[4.2.0]辛-1,3,5-三烯及(4-胺甲醯基苯基)硼酸代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



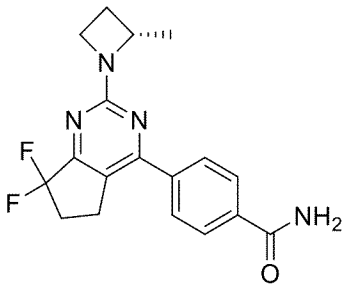
實例126：(S)-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺醯胺

【0313】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用5-溴-2-(三氟甲氧基)苯磺醯胺代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



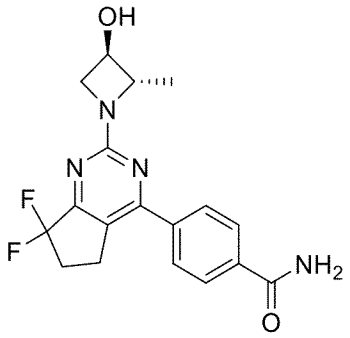
實例127：(S)-3-(4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)氧咀-3-醇

【0314】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)苯基]氧咀-3-醇及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



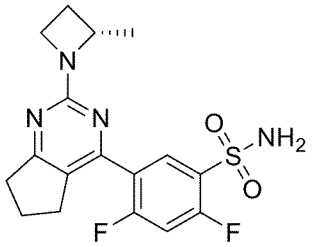
實例128：(S)-4-(7,7-二氟-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0315】 標題化合物之製備方法類似於一般方法M，接著進行一般方法B。



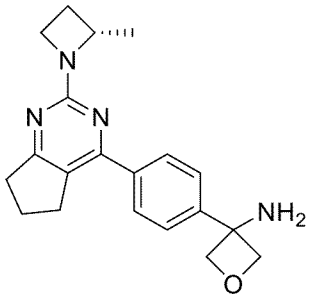
實例129：4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0316】 標題化合物之製備方法類似於一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(S)-2-甲基吖咀。



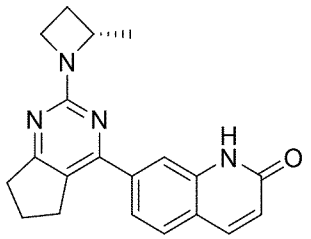
實例130：(S)-2,4-二氟-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0317】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用5-溴-2,4-二氟-苯磺醯胺代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



實例131：(S)-3-(4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)氧咀-3-胺

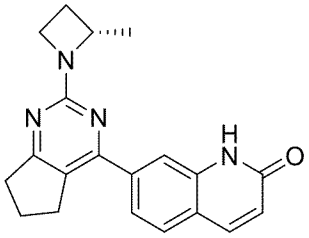
【0318】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用N-[3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)苯基]氧咀-3-基]胺甲酸三級丁酯及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行方法I。



實例132：(S)-7-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮

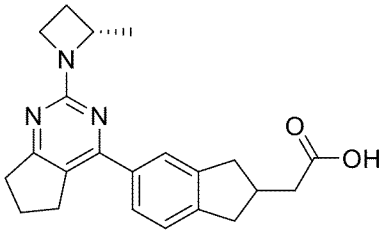
【0319】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)-1H-喹啉-2-酮及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二

氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



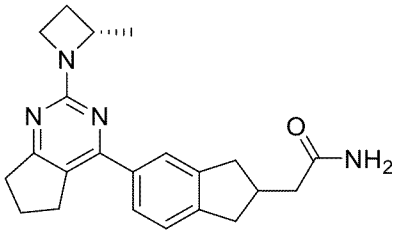
實例133：(S)-3-(7-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-側氧基喹啉-1(2H)-基)丙酸

【0320】 於小瓶中倒入(S)-7-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮三氟乙酸鹽(20 mg, 0.045 mmol, 1 equiv.)、K_2CO_3 (16 mg, 0.112 mmol, 2.5 equiv.)及MeCN (1 mL)，接著丙-2-烯醇甲酯(116 mg, 0.121 mmol, 30 equiv.)。將密封小瓶加熱至120℃持續2小時，接著冷卻至環境溫度然後濃縮。將所得殘餘物溶於MeOH (0.5 mL)中，並添加NaOH (2M aq., 0.5 mL)。將混合物加熱至60℃持續20分鐘。將混合物冷卻至環境溫度，濃縮，然後使其經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物。



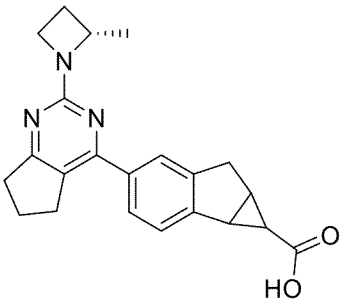
實例134：2-(5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-2-基)乙酸

【0321】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用2-(5-溴茚烷-2-基)乙酸代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



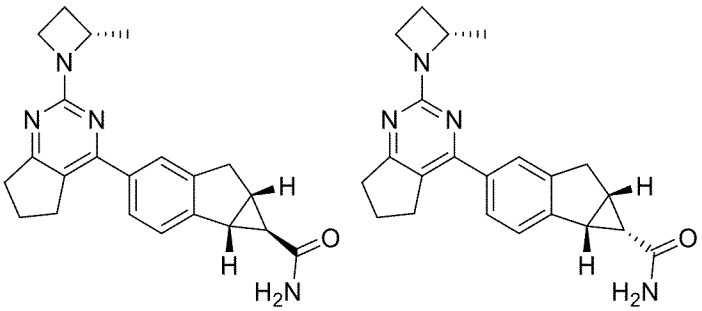
實例135：2-(5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-2-基)乙醯胺

【0322】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用2-(5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-2-基)乙酸代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸。



實例136：4-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1,1a,6,6a-四氫環丙[a]茚-1-羧酸

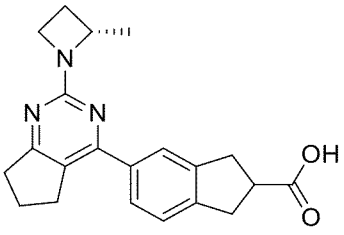
【0323】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-溴-1,1a,6,6a-四氫環丙[a]茚-1-羧酸代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



實例137：(1R,1aR*,6aS*)-4-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1,1a,6,6a-四氫環丙[a]茚-1-羧醯胺

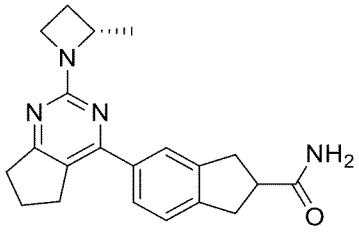
實例138：(1S,1aR*,6aS*)-4-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1,1a,6,6a-四氫環丙[a]茚-1-羧醯胺

【0324】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用4-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1,1a,6,6a-四氫環丙[a]茚-1-羧酸代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸。異構物係在HPLC上分離（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）。



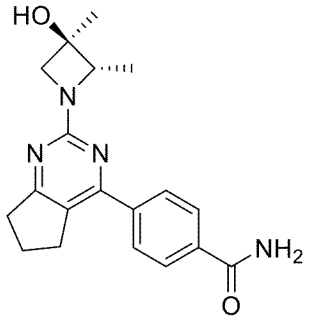
實例139：5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-2-羧酸

【0325】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用5-溴茚烷-2-羧酸代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



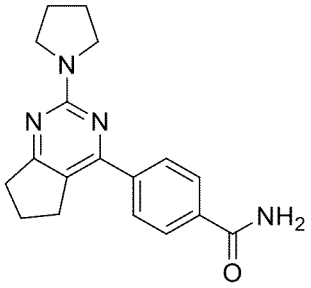
實例140：5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-2-羧醯胺

【0326】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-2-羧酸代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸。



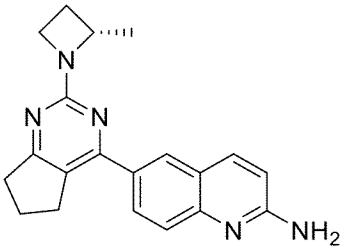
實例141：4-(2-((2S,3R)-3-羥基-2,3-二甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0327】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用(2S,3R)-2,3-二甲基吖咀-3-醇(R)-樟腦磺酸鹽及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



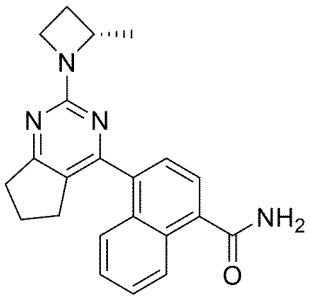
實例142：4-(2-(吡咯啶-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0328】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用吡咯啶及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



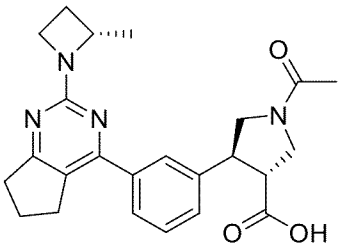
實例143：(S)-6-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)喹啉-2-胺

【0329】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼啉-2-基)喹啉-2-胺及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖啦-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



實例144：(S)-4-(2-(2-甲基吖啦-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1-萘甲醯胺

【0330】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼啉-2-基)-1-萘甲醯胺及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖啦-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。

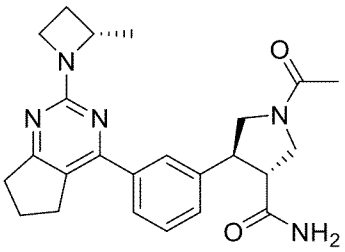


實例145：(3R,4S)-1-乙醯基-4-(3-(2-((S)-2-甲基吖啦-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)吡咯啶-3-羧酸

【0331】 於小瓶中倒入(外消旋)-(3R*,4S*)-4-(3-溴苯基)吡咯啶-3-羧酸甲酯(500 mg, 1.56 mmol, 1.0 equiv.)、Et_3N (0.87 mL, 6.24 mmol, 4.0 equiv.)、及

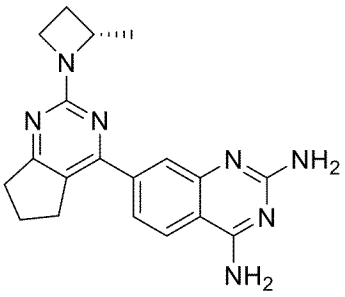
DCM (10 mL)。逐滴添加乙酐(0.30 mL, 3.12 mmol, 2.0 equiv.)。讓混合物在環境溫度下攪拌1小時。將混合物濃縮然後使其經歷快速管柱層析法（乙酸乙酯-甲醇）而給出1-乙醯基-4-(3-溴苯基)吡咯啶-3-羧酸甲酯(235 mg, 0.72 mmol)。

【0332】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用1-乙醯基-4-(3-溴苯基)吡咯啶-3-羧酸酯代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法C。



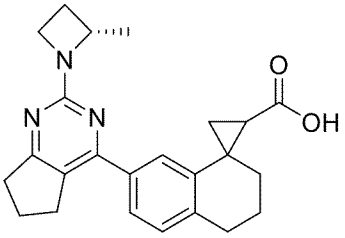
實例146：(3R*,4S*)-1-乙醯基-4-(3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)吡咯啶-3-羧醯胺

【0333】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用(3R*,4S*)-1-乙醯基-4-(3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)吡咯啶-3-羧酸代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸。



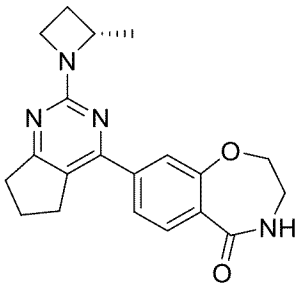
實例147：(S)-7-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)喹唑啉-2,4-二胺

【0334】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用7-溴喹唑啉-2,4-二胺代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



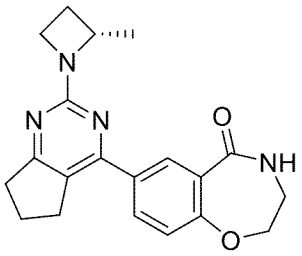
實例148：7'-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3',4'-二氫-2'H-螺[環丙烷-1,1'-萘]-2-羧酸

【0335】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用7'-溴-3',4'-二氫-2'H-螺[環丙烷-1,1'-萘]-2-羧酸代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



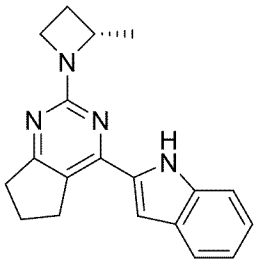
實例149：(S)-8-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呼-5(2H)-酮

【0336】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



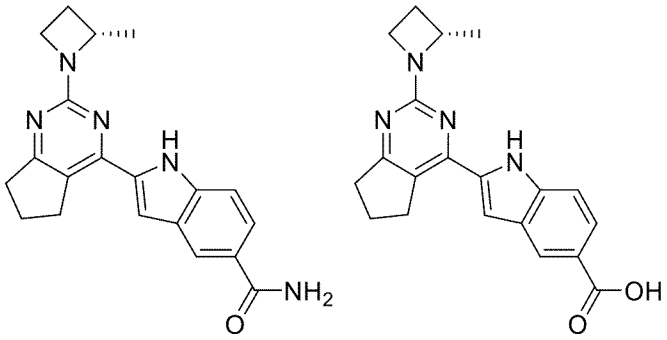
實例150：(S)-7-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮

【0337】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



實例151：(S)-4-(1H-吲哚-2-基)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

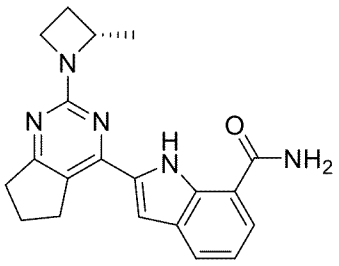
【0338】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(1-三級丁氧基羰基吲哚-2-基)硼酸及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖啦-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法I。



實例152：(S)-2-(2-(2-甲基吖啦-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-吲哚-5-羧醯胺

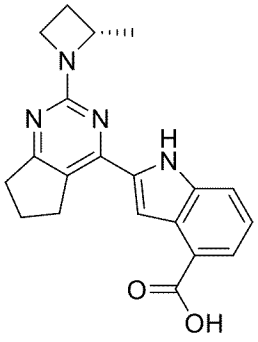
實例153：(S)-2-(2-(2-甲基吖啦-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-吲哚-5-羧酸

【0339】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(1-三級丁氧基羰基-5-氰基-吲哚-2-基)硼酸及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖啦-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法I及一般方法J。將兩個化合物之混合物藉由HPLC分離（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）。



實例154：(S)-2-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-吲哚-7-羧醯胺

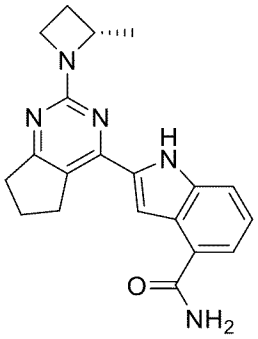
【0340】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(1-三級丁氧基羰基-7-甲氧基羰基-吲哚-2-基)硼酸及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法I、一般方法C、及一般方法G。



實例155：(S)-2-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-吲哚-4-羧酸

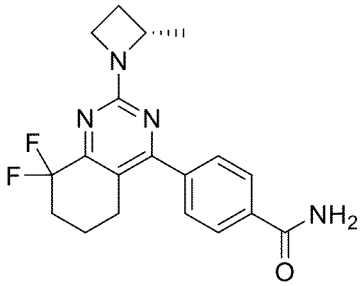
【0341】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(1-三級丁氧基羰基-4-乙氧基羰基-吲哚-2-基)硼酸及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫

-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法I及一般方法C。



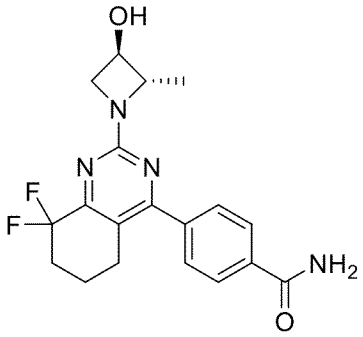
實例156：(S)-2-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-吲哚-4-羧醯胺

【0342】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用(S)-2-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-吲哚-4-羧酸代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸。



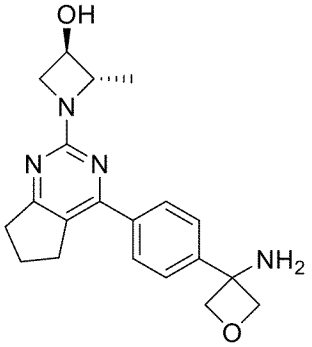
實例157：(S)-4-(8,8-二氟-2-(2-甲基吖呾-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-基)苯甲醯胺

【0343】 標題化合物之製備方法類似於一般方法M，並且使用4-氯-8,8-二氟-2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉代替4-(7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺，接著進行一般方法B。



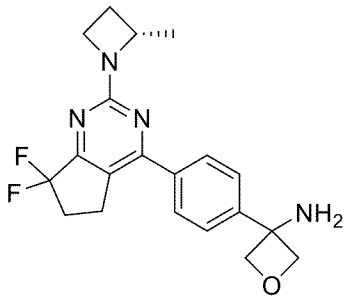
實例158：4-(8,8-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-基)苯甲醯胺

【0344】 標題化合物之製備方法類似於一般方法M，並且使用4-氯-8,8-二氟-2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉代替4-(7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(S)-2-甲基吖呾。



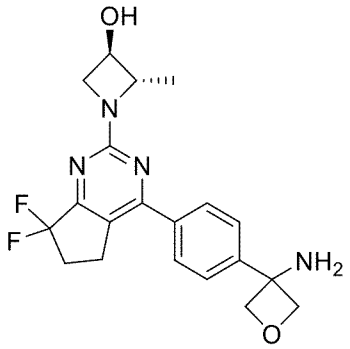
實例159：(2S,3R)-1-(4-(4-(3-胺基氧呾-3-基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-醇

【0345】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基)氧呾-3-基)胺甲酸三級丁酯代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(S)-2-甲基吖呾，然後進行一般方法I。



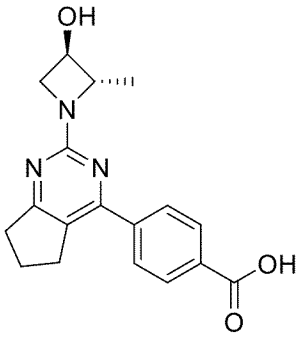
實例160：(S)-3-(4-(7,7-二氟-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)氧呾-3-胺

【0346】 標題化合物之製備方法類似於一般方法M，並且使用(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基)氧呾-3-基)胺甲酸三級丁酯代替(4-胺甲醯基苯基)硼酸，接著進行一般方法B及一般方法I。



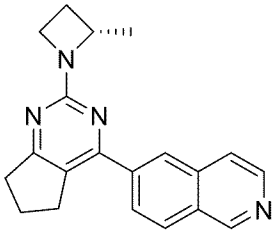
實例161：(2S,3R)-1-(4-(4-(3-胺基氧吡-3-基)苯基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖吡-3-醇

【0347】 標題化合物之製備方法類似於一般方法M，並且使用(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)苯基)氧吡-3-基)胺甲酸三級丁酯代替(4-胺甲醯基苯基)硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖吡-3-醇代替(S)-2-甲基吖吡，然後進行一般方法I。



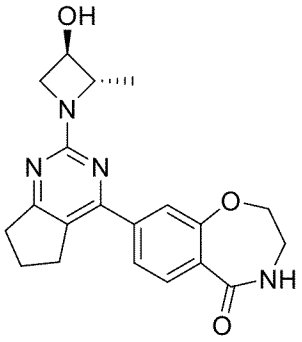
實例162：4-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖吡-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸

【0348】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-硼酸苯甲酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖吡-3-醇代替(S)-2-甲基吖吡。



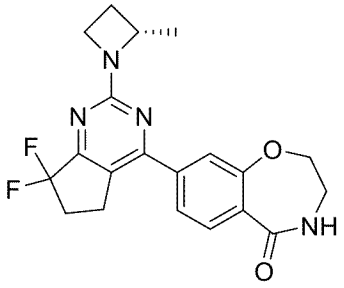
實例163：(S)-6-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)異喹啉

【0349】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用6-異喹啉基硼酸及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



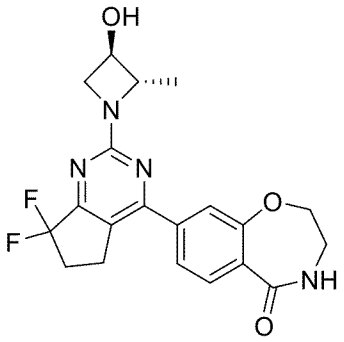
實例164：8-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮

【0350】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(S)-2-甲基吖咀。



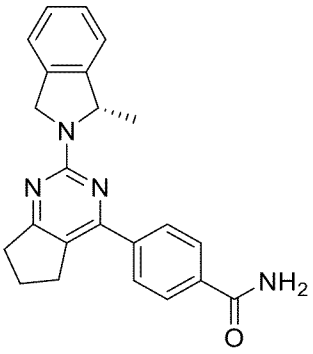
實例165：(S)-8-(7,7-二氟-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮

【0351】 標題化合物之製備方法類似於一般方法M，並且使用8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮代替(4-胺甲醯基苯基)硼酸，接著進行一般方法B。



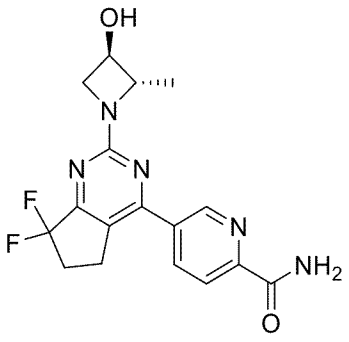
實例166：8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮

【0352】 標題化合物之製備方法類似於一般方法M，並且使用8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮代替(4-胺甲醯基苯基)硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(S)-2-甲基吖呾。



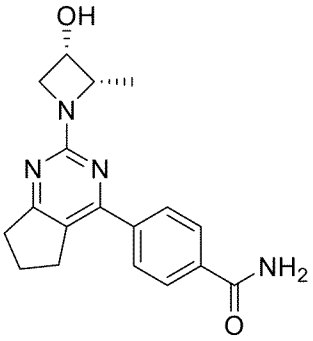
實例167：(S)-4-(2-(1-甲基異吲哚啉-2-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0353】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用(S)-1-甲基異吲哚啉及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



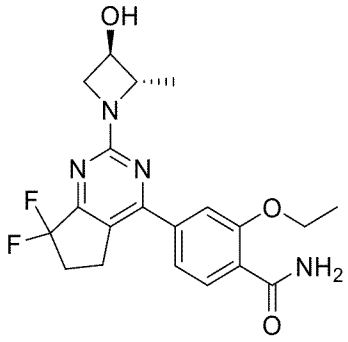
實例168：5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)甲吡啶醯胺

【0354】 標題化合物之製備方法類似於一般方法M，並且使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)甲吡啶醯胺代替(4-胺甲醯基苯基)硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(S)-2-甲基吖咀。



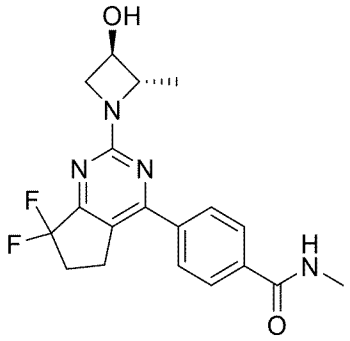
實例169：4-(2-((2S,3S)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0355】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(4-胺甲醯基苯基)硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3S)-2-甲基吖呾-3-醇代替(S)-2-甲基吖呾。



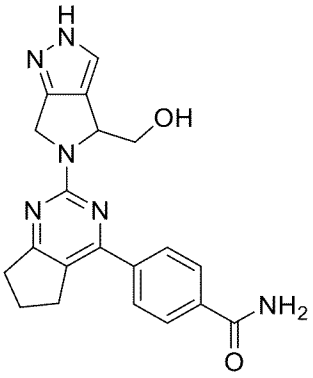
實例170：4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-乙氧基苯甲醯胺

【0356】 標題化合物之製備方法類似於一般方法M，並且使用2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯甲醯胺代替(4-胺甲醯基苯基)硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(S)-2-甲基吖呾。



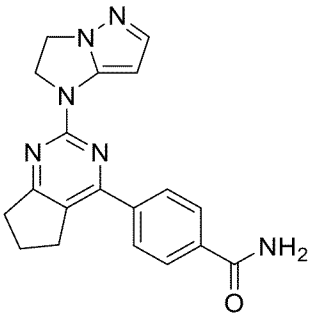
實例171：4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-N-甲基苯甲醯胺

【0357】 標題化合物之製備方法類似於一般方法M，並且使用N-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)苯甲醯胺代替(4-胺甲醯基苯基)硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(S)-2-甲基吖呾。



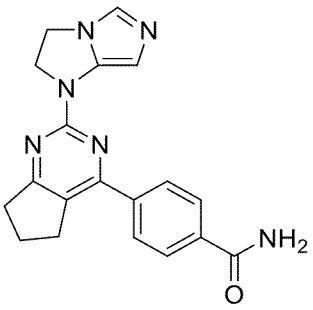
實例172：4-(2-(4-(羥基甲基)-2,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5(4H)-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0358】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(4-胺甲醯基苯基)硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑-4-基)甲醇代替(S)-2-甲基吖呾。



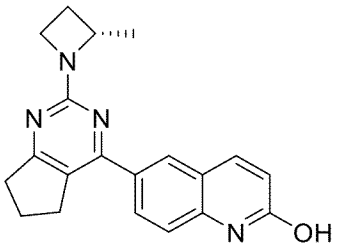
實例173：4-(2-(2,3-二氫-1H-咪唑并[1,2-b]吡唑-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0359】 標題化合物之製備係根據一般方法N。



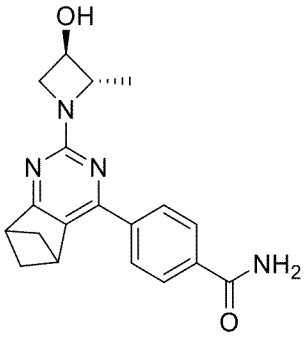
實例174：4-(2-(2,3-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]咪唑并l-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0360】 標題化合物之製備方法類似於一般方法N，並且使用2,3-二氫-1H-咪唑并[1,5-a]咪唑代替2,3-二氫-1H-咪唑并[1,2-b]吡唑。



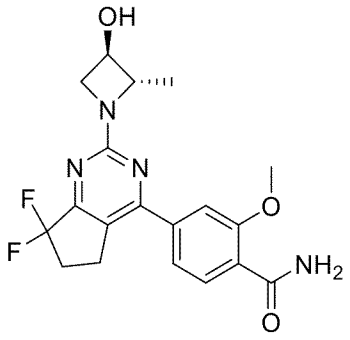
實例175：(S)-6-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)喹啉-2-醇

【0361】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)喹啉-2-醇及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



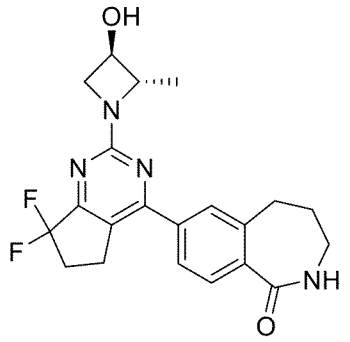
實例176：4-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-5,7-亞甲基環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0362】 標題化合物之製備方法類似於一般方法H，並且使用3-側氧基雙環[2.1.1]己烷-2-羧酸乙酯及(3-胺甲醯基苯基)硼酸分別代替甲基2-側氧基雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸酯及(4-胺甲醯基苯基)硼酸。



實例177：4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯甲醯胺

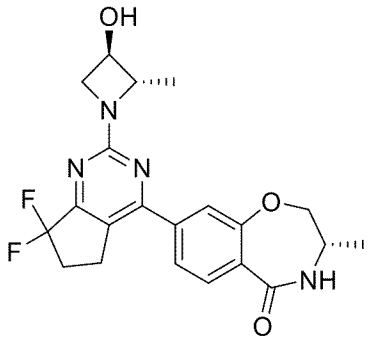
【0363】 標題化合物之製備方法類似於一般方法M，並且使用2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)苯甲醯胺代替(4-胺甲醯基苯基)硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(S)-2-甲基吖呾。



實例178：7-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]吖呼-1-酮

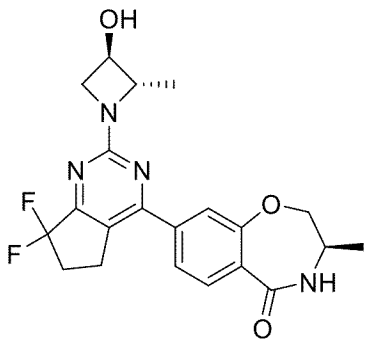
【0364】 標題化合物之製備方法類似於一般方法D，並且使用7-溴-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]吖呼-1-酮代替2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯，接著進行一般方法E，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法

M，並且使用7-(7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]吖呯-1-酮代替4-(7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(S)-2-甲基吖咀。



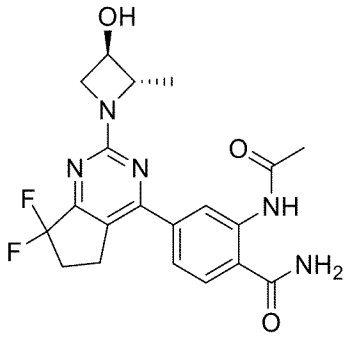
實例179：(S)-8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3-甲基-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮

【0365】 標題化合物之製備係根據一般方法Q，接著進行一般方法F，並且使用(S)-8-溴-3-甲基-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(S)-2-甲基吖咀。



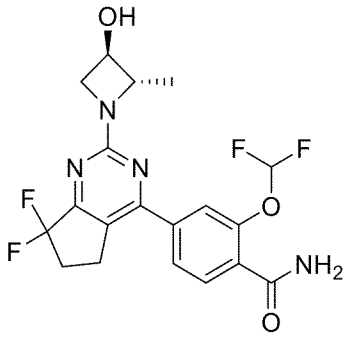
實例180：(R)-8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3-甲基-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮

【0366】 標題化合物之製備方法類似於一般方法Q，並且使用(R)-(1-羥基丙-2-基)胺甲酸三級丁酯代替(S)-(1-羥基丙-2-基)胺甲酸三級丁酯，接著進行一般方法F，並且使用(R)-8-溴-3-甲基-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(S)-2-甲基吖咀。



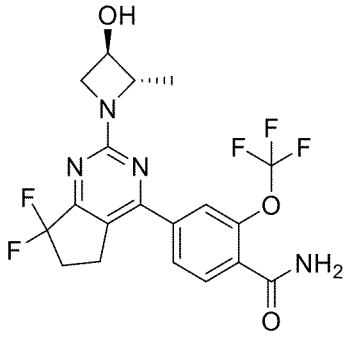
實例181：2-乙醯胺基-4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0367】 標題化合物之製備方法類似於一般方法M，並且使用2-乙醯胺基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯甲醯胺代替(4-胺甲醯基苯基)硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(S)-2-甲基吖咀。



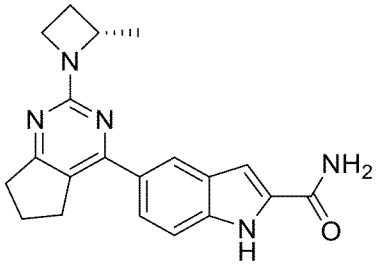
實例182：4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(二氟甲氧基)苯甲醯胺

【0368】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-溴-2-(二氟甲氧基)苯甲酸甲酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，並且使用4-(7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(二氟甲氧基)苯甲酸甲酯代替4-(7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法C及一般方法G。



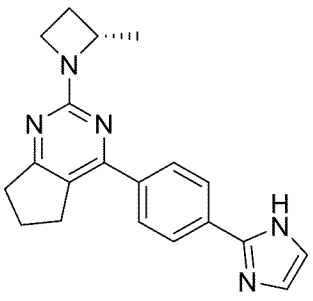
實例183：4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲醯胺

【0369】 標題化合物之製備方法類似於一般方法M，並且使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯代替(4-胺甲醯基苯基)硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法C及一般方法G。



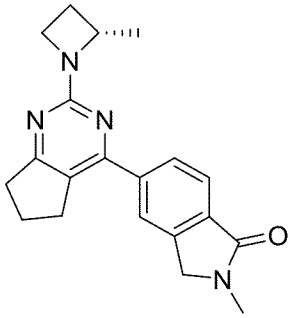
實例184：5-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-1H-吲哚-2-羧醯胺

【0370】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)-1H-吲哚-2-羧醯胺及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



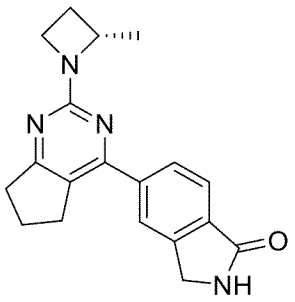
實例185：4-[4-(1H-咪唑并l-2-基)苯基]-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0371】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)苯基)-1H-咪唑及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



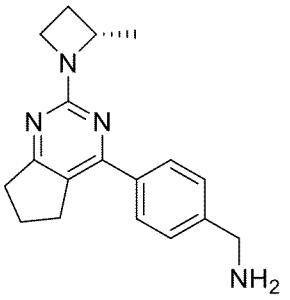
實例186：2-甲基-5-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]異吲哚啉-1-酮

【0372】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)異吲哚啉-1-酮及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



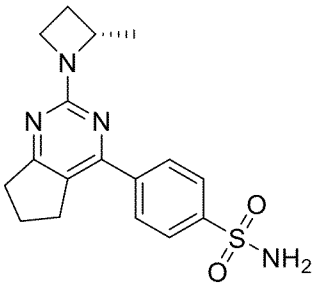
實例187：5-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]異吲哚啉-1-酮

【0373】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)異吲哚啉-1-酮及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



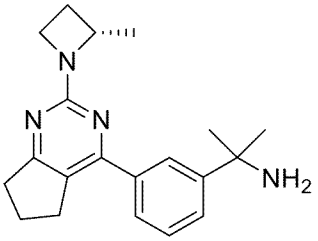
實例188：[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲胺

【0374】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基)甲胺及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



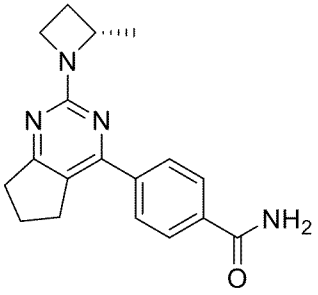
實例189：4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯磺醯胺

【0375】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)苯磺醯胺及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



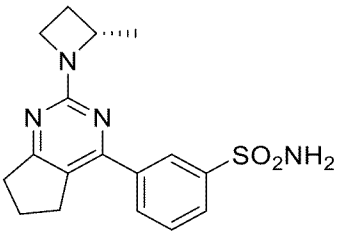
實例190：2-[3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]丙-2-胺

【0376】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)苯基)丙-2-胺及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



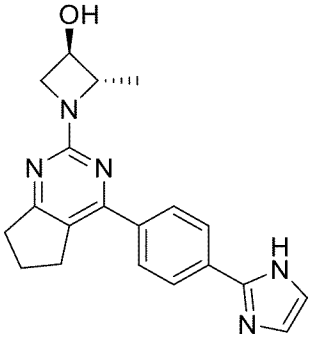
實例191：4-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲醯胺

【0377】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)苯甲醯胺及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



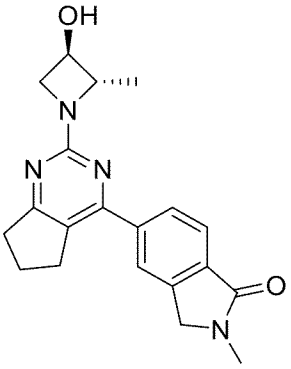
實例192：3-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯磺醯胺

【0378】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)苯磺醯胺及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



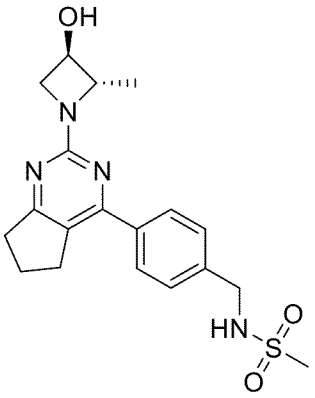
實例193：(2S,3R)-1-[4-[4-(1H-咪唑并l-2-基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-醇

【0379】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)苯基)-1H-咪唑鹽酸鹽代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



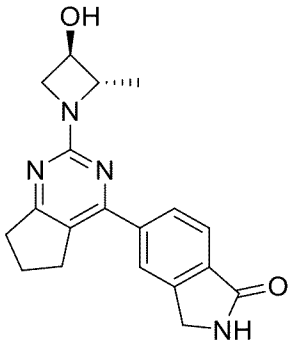
實例194：5-[2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-2-甲基-異吲哚啉-1-酮

【0380】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)異吲哚啉-1-酮代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀。



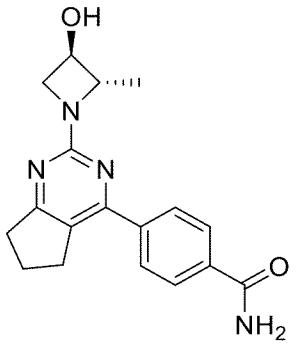
實例195：N-[[4-[2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲基]甲磺醯胺

【0381】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖呾。



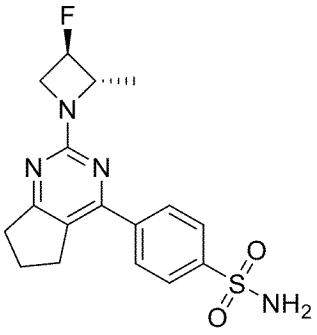
實例196：5-[2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]異吲哚啉-1-酮

【0382】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)異吲哚啉-1-酮代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖呾。



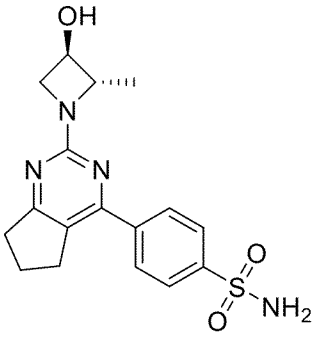
實例197：4-[2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲醯胺

【0383】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(4-胺甲醯基苯基)硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基吖呾鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖呾。



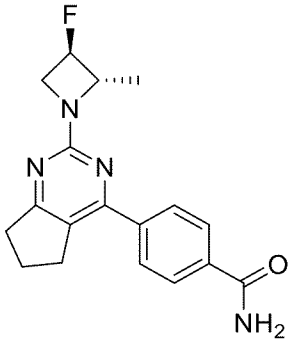
實例198：4-[2-[(2S,3R)-3-氟-2-甲基-吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯磺醯胺

【0384】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(4-胺磺醯基苯基)硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀。



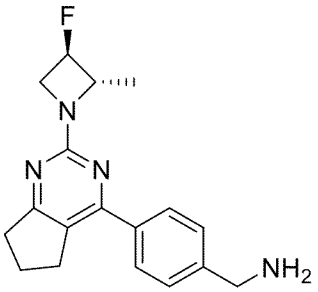
實例199：4-[2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯磺醯胺

【0385】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(4-胺磺醯基苯基)硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B (2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀。



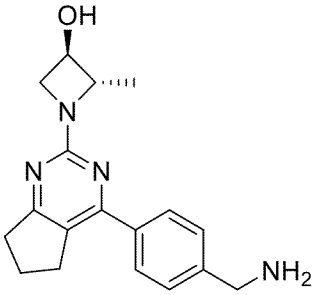
實例200：4-[2-[(2S,3R)-3-氟-2-甲基-吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲醯胺

【0386】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(4-胺甲醯基苯基)硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀。



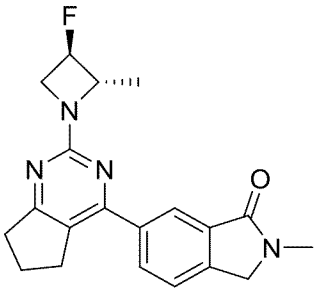
實例201：[4-[2-[(2S,3R)-3-氟-2-甲基-吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲胺

【0387】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(4-(胺基甲基)苯基)硼酸鹽酸鹽代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀。



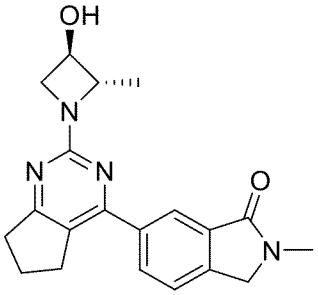
實例202：(2S,3R)-1-[4-[4-(胺基甲基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-醇

【0388】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(4-(胺基甲基)苯基)硼酸鹽酸鹽代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B (2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀。



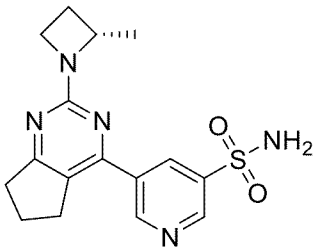
實例203：6-[2-[(2S,3R)-3-氟-2-甲基-吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-2-甲基-異吲哚啉-1-酮

【0389】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)異吲哚啉-1-酮代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀。



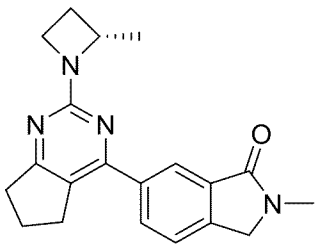
實例204：6-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲基-異吲哚啉-1-酮

【0390】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)異吲哚啉-1-酮代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀。



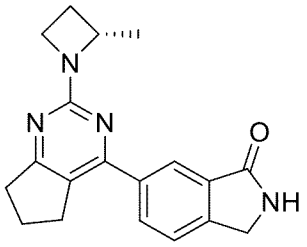
實例205：5-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]吡啶-3-磺醯胺

【0391】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)吡啶-3-磺醯胺代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



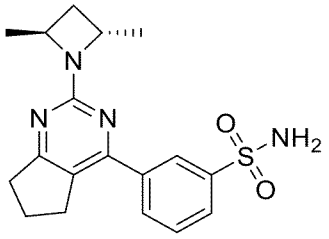
實例206：2-甲基-6-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]異吲哚啉-1-酮

【0392】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)異吲哚啉-1-酮代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



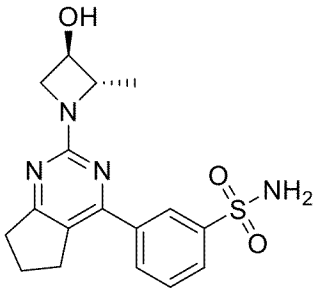
實例207：6-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)異吲哚啉-1-酮

【0393】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(3-側氧基異吲哚啉-5-基)硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



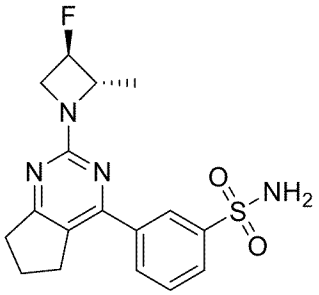
實例208：3-[2-[(2S,4S)-2,4-二甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯磺醯胺

【0394】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯磺醯胺代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,4S)-2,4-二甲基吖咀鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀。



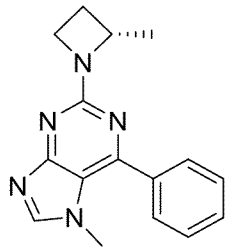
實例209：3-[2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯磺醯胺

【0395】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯磺醯胺代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖呾。



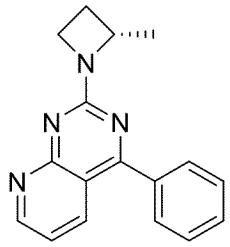
實例210：3-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0396】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯磺醯胺代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基吖呾鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖呾。



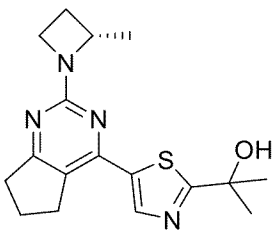
實例211：7-甲基-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6-苯基-嘌呤

【0397】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用苯基硼酸及2,6-二氯-7-甲基-7H-嘌呤分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法B。



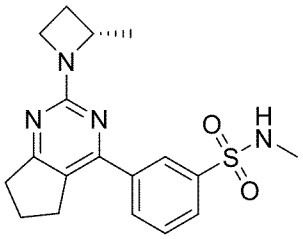
實例212：2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶

【0398】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用苯基硼酸及2,4-二氯吡啶并[2,3-d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法B。



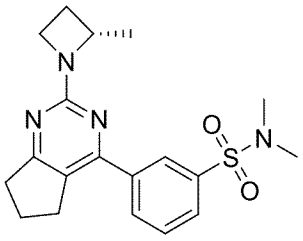
實例213：2-[5-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]噻唑-2-基]丙-2-醇

【0399】 標題化合物之製備方法類似於一般方法E，並且使用2-(5-(三丁基錫烷基)噻唑-2-基)丙-2-醇代替2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯。



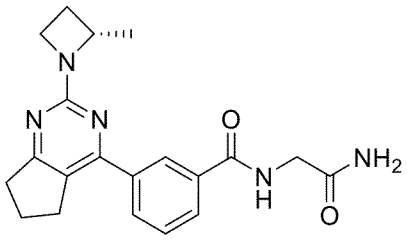
實例214：N-甲基-3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯磺醯胺

【0400】 將3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯磺醯胺(42 mg, 0.12 mmol)溶於DMF (10.5 mL)接著在20分鐘內冷卻至0℃。緩慢添加NaH (17.1 mg, 0.43)，然後讓反應混合物在環境溫度下運行20分鐘，接著添加碘甲烷(0.0095 mL, 0.15 mmol)，將反應混合物在環境溫度下攪拌15分鐘。將反應混合物冷卻至0℃，用水緩慢淬熄，用EtOAc萃取，乾燥，過濾，濃縮然後在HPLC上純化（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而提供N-甲基-3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯磺醯胺。



實例215：N,N-二甲基-3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯磺醯胺

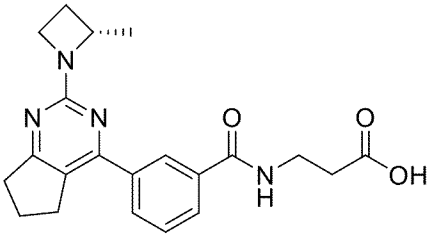
【0401】 將3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯磺醯胺(42 mg, 0.12 mmol)溶於DMF (10.5 mL)中接著在20分鐘內冷卻至0℃。緩慢添加NaH (17.1 mg, 0.43)，然後讓反應混合物在0℃下運行20分鐘，接著添加碘甲烷(0.0095 mL, 0.15 mmol)，然後將反應混合物在環境溫度下攪拌15分鐘。將反應混合物冷卻至0℃，用水緩慢淬熄，用EtOAc萃取，乾燥，過濾，濃縮然後在HPLC上純化（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而提供N,N-二甲基-3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯磺醯胺。



實例216：N-(2-胺基-2-側氧基-乙基)-3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲醯胺

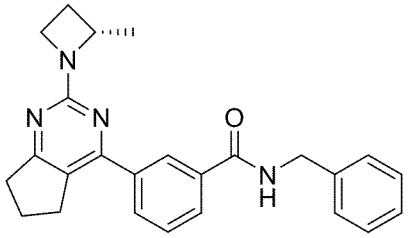
【0402】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用3-胺基丙酸及(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸分別代替

氨及2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸。



實例217：3-[[3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲醯基]胺基]丙酸

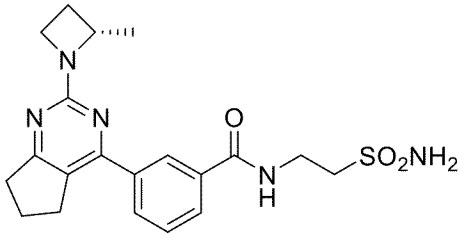
【0403】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用3-胺基丙酸及(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸分別代替氨及2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸。



實例218：N-苄基-3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲醯胺

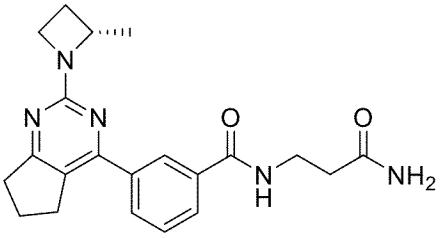
【0404】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用苄基胺及(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸分別代替氨及

2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸。



實例219：3-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-N-(2-胺磺醯基乙基)苯甲醯胺

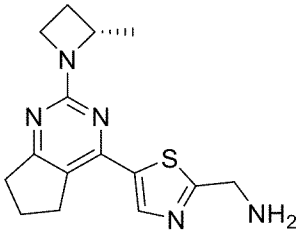
【0405】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用2-胺基乙烷-1-磺醯胺及(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸分別代替氨及2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸。



實例220：N-(3-胺基-3-側氧基-丙基)-3-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲醯胺

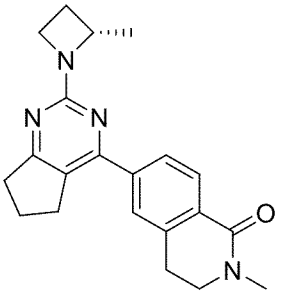
【0406】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用3-胺基丙醯胺及(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸分別代

替氨及2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸。



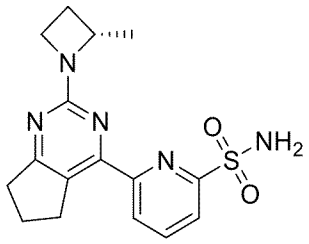
實例221：(S)-(5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)噻唑-2-基)甲胺

【0407】 標題化合物之製備方法類似於一般方法D，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸酯，接著進行一般方法E，並且使用N-[(5-溴噻唑-2-基)甲基]胺甲酸三級丁酯代替(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，然後進行一般方法I。



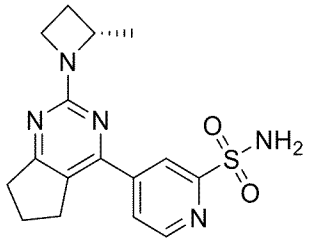
實例222：(S)-2-甲基-6-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮

【0408】 標題化合物之製備方法類似於一般方法D，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸酯，接著進行一般方法E，並且使用6-溴-2-甲基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮代替(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



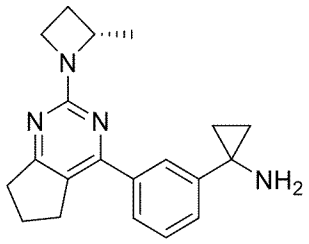
實例223：(S)-6-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)吡啶-2-磺醯胺

【0409】 標題化合物之製備方法類似於一般方法D，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸酯，接著進行一般方法E，並且使用6-溴吡啶-2-磺醯胺代替(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



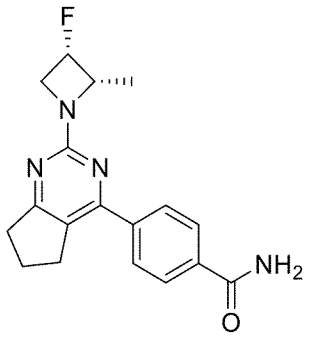
實例224：(S)-4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)吡啶-2-磺醯胺

【0410】 標題化合物之製備方法類似於一般方法D，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸酯，接著進行一般方法E，並且使用4-溴吡啶-2-磺醯胺代替(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



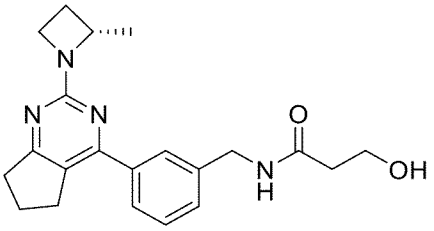
實例225：(S)-1-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙-1-胺

【0411】 標題化合物之製備方法類似於一般方法D，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸酯，接著進行一般方法E，並且使用1-(3-溴苯基)環丙-1-胺代替(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



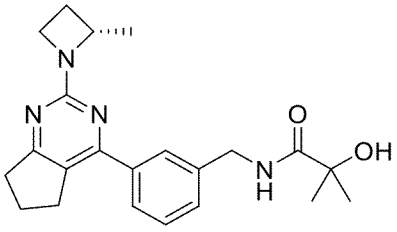
實例226：4-(2-((2S,3S)-3-氟-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0412】 於小瓶中倒入4-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺(23.5 mg, 0.0.72 mmols)及DCM (0.24 mL)。緩慢添加DAST (117 mg, 0.72 mmol)，然後讓反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。將反應混合物用冰塊緩慢淬熄至0℃，用25% MeOH/DCM萃取，用$NaHCO_3$ (aq., sat.)洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾然後濃縮。使殘餘物經歷HPLC HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物。



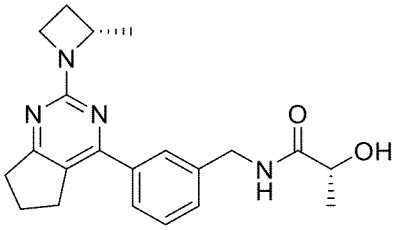
實例227：3-羥基-N-[[3-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲基]丙醯胺

【0413】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用3-羥基丙酸及(S)-(3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)甲胺分別代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸及氨。



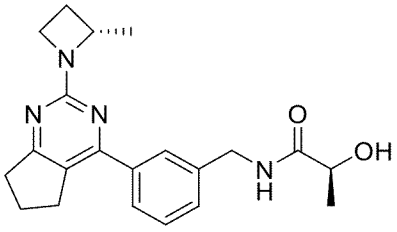
實例228：2-羥基-2-甲基-N-[[3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲基]丙醯胺

【0414】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用2-羥基-2-甲基丙酸及(S)-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)甲胺分別代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸及氨。



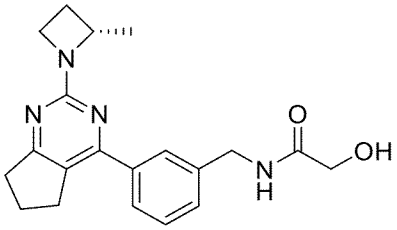
實例229：(2R)-2-羥基-N-[[3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲基]丙醯胺

【0415】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用(R)-2-羥基丙酸及(S)-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)甲胺分別代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸及氨。



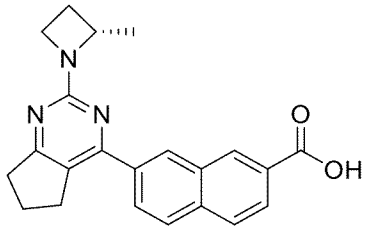
實例230：(2S)-2-羥基-N-[[3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲基]丙醯胺

【0416】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用(S)-2-羥基丙酸及(S)-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)甲胺分別代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸及氨。



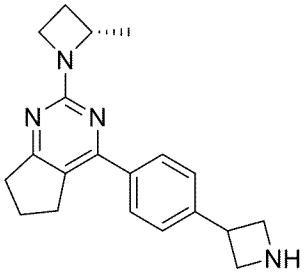
實例231：2-羥基-N-[[3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲基]乙醯胺

【0417】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用2-羥基乙酸及(S)-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)甲胺代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸。



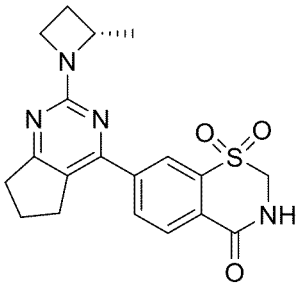
實例232：7-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]萘-2-羧酸

【0418】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)-2-萘甲酸代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



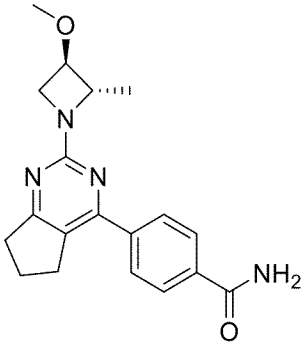
實例233：4-[4-(吖咀-3-基)苯基]-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0419】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)苯基)吖咀-1-羧酸三級丁酯代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法I。



實例234：7-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-1,1-二側氧基-2,3-二氫-1λ6,3-苯并噻吡-4-酮

【0420】 標題化合物之製備方法類似於一般方法D，並且使用7-溴-2,3-二氫-4H-苯并[e][1,3]噻吡-4-酮1,1-二氧代替2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸酯，接著進行一般方法E。

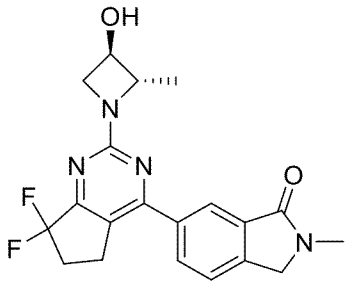


實例235：4-(2-((2S,3R)-3-甲氧基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0421】 於小瓶中倒入(2S,3R)-1-(4-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-醇（21 mg，0.09毫莫耳）及DMF (1 mL)然後冷卻至0℃。緩慢添加NaH（60%分散液於礦物油中，12.3 mg，0.31毫莫耳）。讓反應混合物在0℃下攪拌持續20分鐘，接著緩慢添加MeI（14.9 mg，0.11毫莫耳），然後讓反應混

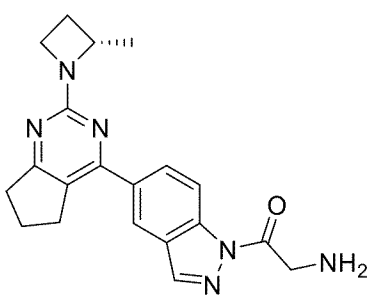
合物在15分鐘內溫熱至環境溫度。將反應混合物冷卻至0℃，用冰水淬熄，然後用DCM (3 × 1 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮而提供4-(2-((2S,3R)-3-甲氧基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺，將其使用而未經任何進一步純化。

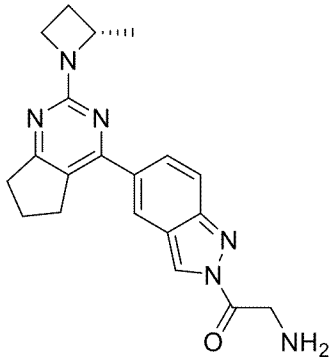
【0422】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-2-[(2S,3R)-3-甲氧基-2-甲基-吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(4-胺甲醯基苯基)硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



實例236：6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲基異吲哚啉-1-酮

【0423】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)異吲哚啉-1-酮代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。

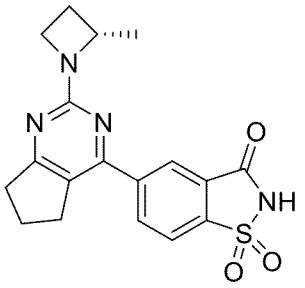




實例237：(S)-2-胺基-1-(5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-吲唑-1-基)乙-1-酮

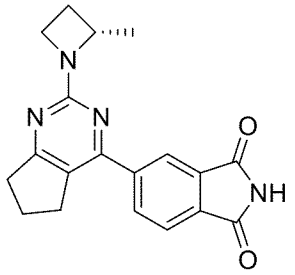
實例238：(S)-2-胺基-1-(5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2H-吲唑-2-基)乙-1-酮

【0424】 於小瓶中倒入(S)-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-吲唑(28 mg, 0.092 mmoL)、碳酸鉀(50.2 mg, 0.37 mmol)、及MeCN (0.7 mL)。將混合物加熱至40℃持續18小時。添加$NaHCO_3$ (1 mL, sat. aq.)，然後將混合物用DCM (3 × 1 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出各別標題化合物。



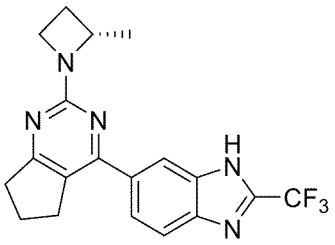
實例239：1,1-二氧(S)-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯并[d]異噻唑-3(2H)-酮

【0425】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用5-溴苯并[d]異噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



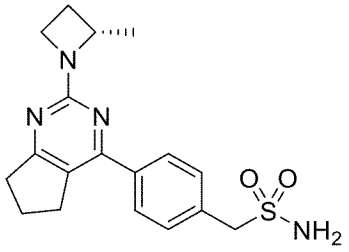
實例240：5-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]異吲哚啉-1,3-二酮

【0426】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用5-溴異吲哚啉-1,3-二酮代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



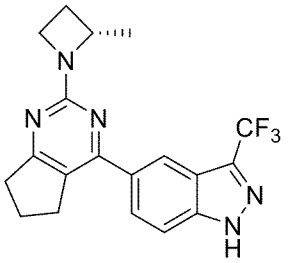
實例241：6-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-2-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑

【0427】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用6-溴-2-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



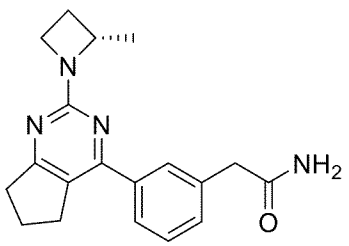
實例242：[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲磺醯胺

【0428】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用(4-溴苯基)甲磺醯胺代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



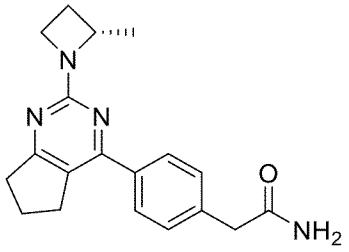
實例243：5-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-3-(三氟甲基)-1H-吲唑

【0429】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用5-溴-3-(三氟甲基)-1H-吲唑代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



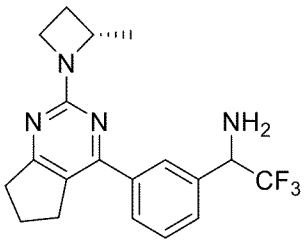
實例244：2-[3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]乙醯胺

【0430】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用2-(3-溴苯基)乙醯胺代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



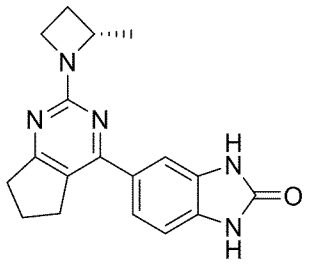
實例245：2-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]乙醯胺

【0431】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用2-(4-溴苯基)乙醯胺代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



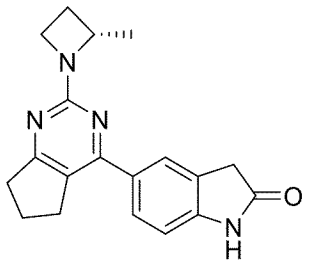
實例246：2,2,2-三氟-1-[3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]乙胺

【0432】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用1-(3-溴苯基)-2,2,2-三氟-乙胺代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



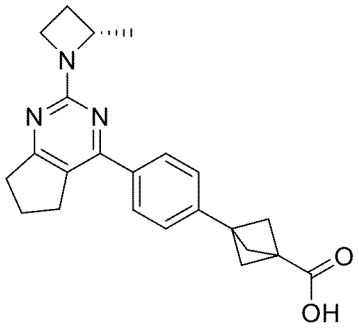
實例247：5-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-1,3-二氫苯并咪唑-2-酮

【0433】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用5-溴-1,3-二氫苯并咪唑-2-酮代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



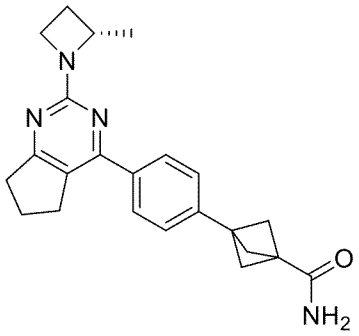
實例248：5-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]吲哚啉-2-酮

【0434】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用5-溴吲哚啉-2-酮代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮



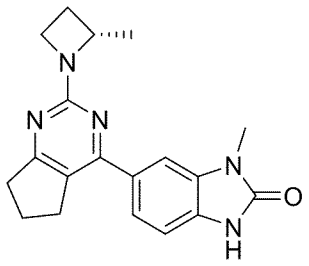
實例249：3-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸

【0435】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用3-(4-溴苯基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧酸代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



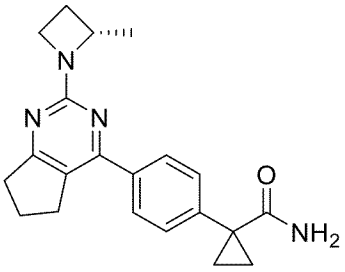
實例250：3-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺

【0436】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用3-(4-溴苯基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羧醯胺代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



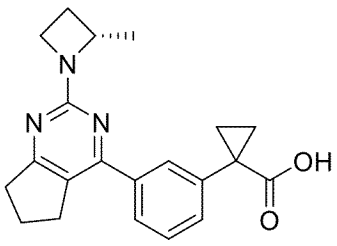
實例251：3-甲基-5-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-酮

【0437】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用5-溴-3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



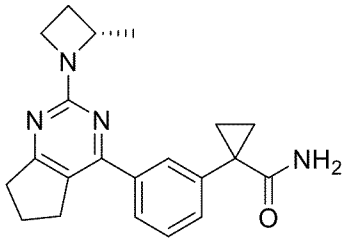
實例252：1-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]環丙烷羧醯胺

【0438】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用1-(4-溴苯基)環丙烷羧醯胺代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



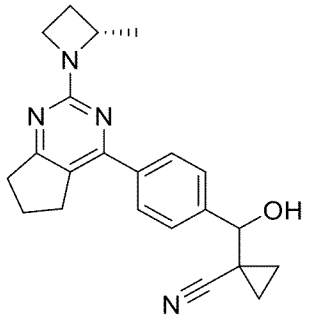
實例253：1-[3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]環丙烷羧酸

【0439】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用1-(3-溴苯基)環丙烷羧酸代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



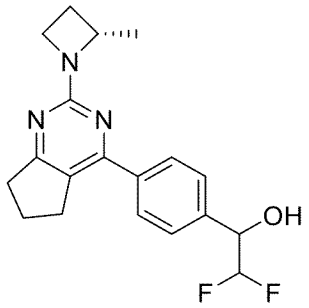
實例254：1-[3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]環丙烷羧醯胺

【0440】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用1-(3-溴苯基)環丙烷羧醯胺代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



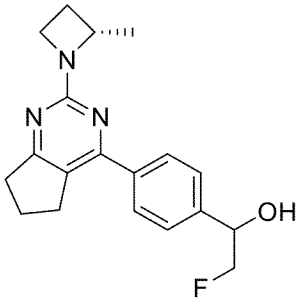
實例255：1-[羥基-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲基]環丙烷碳腈

【0441】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用1-[羥基-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基]甲基]環丙烷碳腈及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



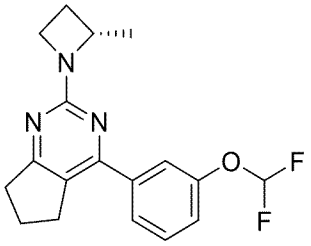
實例256：2,2-二氟-1-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]乙醇

【0442】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2,2-二氟-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基]乙醇及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



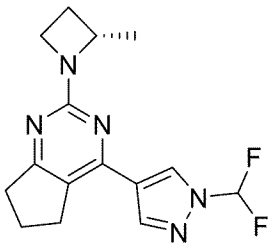
實例257：2-氟-1-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]乙醇

【0443】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2-氟-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]乙醇及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



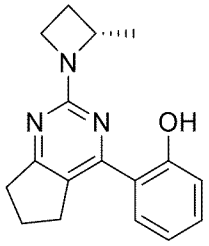
實例258：4-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0444】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2-[3-(二氟甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



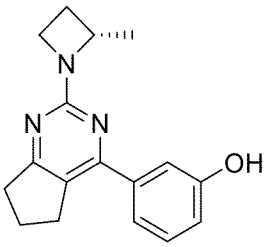
實例259：4-[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0445】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)吡唑及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



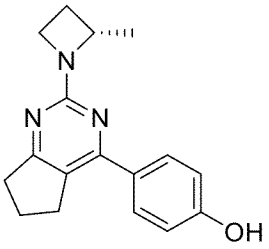
實例260：2-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]酚

【0446】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(2-羥基苯基)硼酸及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



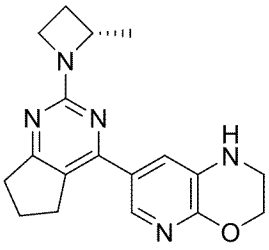
實例261：3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]酚

【0447】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(3-羥基苯基)硼酸及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



實例262：4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]酚

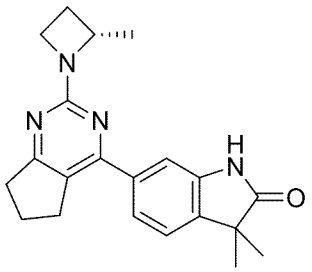
【0448】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(4-羥基苯基)硼酸及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



實例263：7-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲

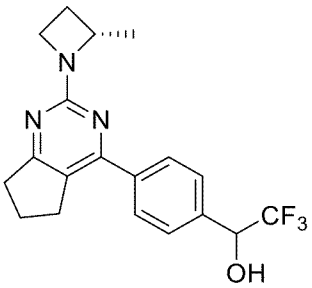
【0449】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁吲及(S)-4-氯-2-(2-

甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



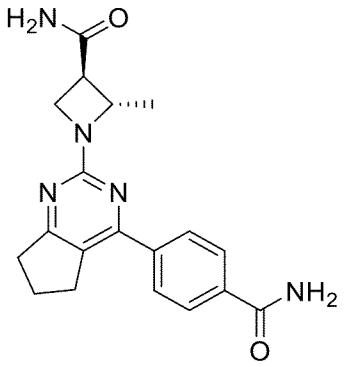
實例264：3,3-二甲基-6-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]吲哚啉-2-酮

【0450】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)吲哚啉-2-酮及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



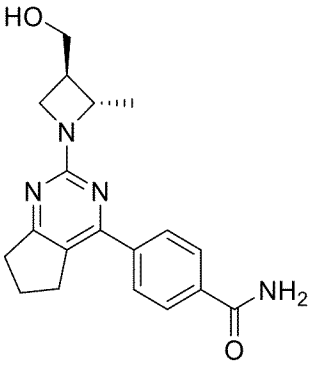
實例265：2,2,2-三氟-1-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]乙醇

【0451】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2,2,2-三氟-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]乙醇及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



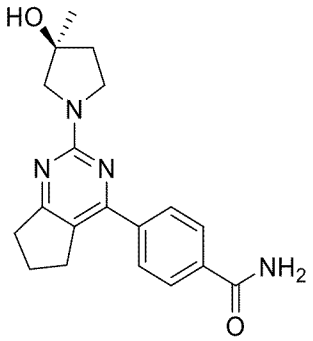
實例266：(外消旋)-(2S*,3R*)-1-(4-(4-胺甲醯基苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖咀-3-羧醯胺

【0452】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用反-2-甲基吖咀-3-碳腈及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺t分別代替(S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



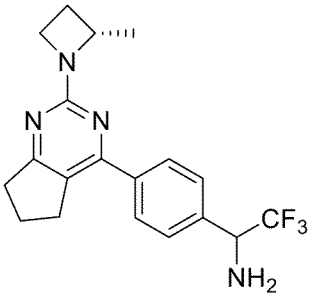
實例267：(外消旋)-4-(2-((2S*,3R*)-3-(羥基甲基)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0453】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用(反-2-甲基吖咀-3-基)甲醇及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



實例268：4-[2-[(3S)-3-羥基-3-甲基-吡咯啶-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲醯胺

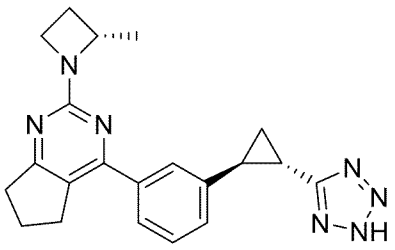
【0454】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用(3S)-3-甲基吡咯啶-3-醇分別代替(S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



實例269：2,2,2-三氟-1-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]乙胺

【0455】 N-[2,2,2-三氟-1-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]乙基]乙醯胺之形成方法類似於一般方法A，並且使用N-(2,2,2-三氟-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基)乙基)乙醯胺及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。

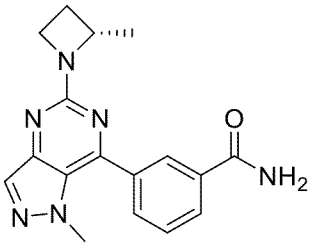
【0456】 於小瓶中倒入N-[2,2,2-三氟-1-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]乙基]乙醯胺(140 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.)、HCl (2N aq., 0.43 mL, 0.87 mmol, 2.5 equiv.)、及MeOH (10 mL)。將混合物攪拌1小時，之後濃縮，然後使其經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物。



實例270：4-(3-((1S*,2S*)-2-(2H-四唑-5-基)環丙基)苯基)-2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

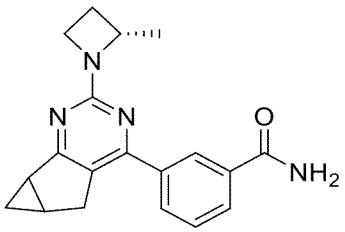
【0457】 於小瓶中倒入反-2-[3-[2-[rel-(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]環丙烷碳腈(15.8 mg, 0.048 mmol, 1.0 equiv.)、三甲基疊氮化錫(19.9 mg, 0.096 mmol, 2.0 equiv.)及二甲苯(2.0 mL)將反應混合物在150℃

下攪拌18小時，之後將其冷卻至環境溫度然後濃縮。使殘餘物經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物(8.7 mg, 0.023 mmol, 49%)。



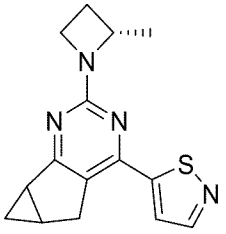
實例271：(S)-3-(1-甲基-5-(2-甲基吖咀-1-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯甲醯胺

【0458】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用5,7-二氯-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶及3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)苯甲醯胺分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。



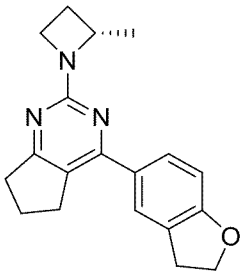
實例272：3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[4,5]環戊[1,2-d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0459】 標題化合物之製備係根據一般方法H。



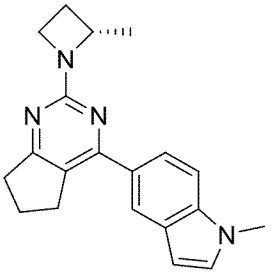
實例273：5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[4,5]環戊[1,2-d]嘧啶-4-基)異噻唑

【0460】 標題化合物之製備方法類似於一般方法H，並且使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)異噻唑代替3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)苯甲醯胺。



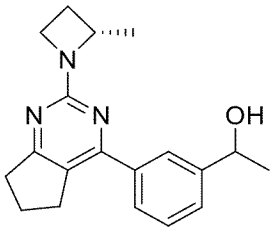
實例274：(S)-4-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0461】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及2,3-二氫苯并呋喃-5-基-硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



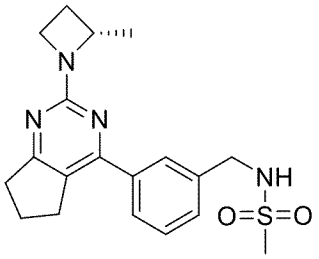
實例275：(S)-4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0462】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及1-甲基吲唑-5-基-硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



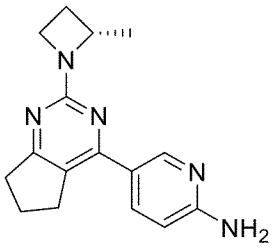
實例276：1-(3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)乙-1-醇

【0463】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-(1-羥基乙基)苯基-硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



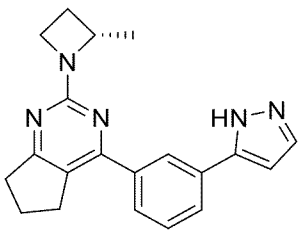
實例277：(S)-N-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苄基)甲磺醯胺

【0464】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-(甲烷磺醯胺基甲基)苯基硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



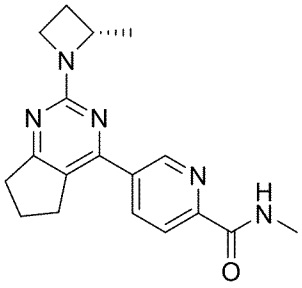
實例278：(S)-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)吡啶-2-胺

【0465】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)吡啶-2-胺分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



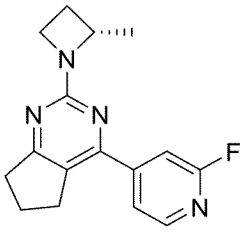
實例279：(S)-4-(3-(1H-吡唑-5-基)苯基)-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0466】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-(1H-吡唑-5-基)苯基硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



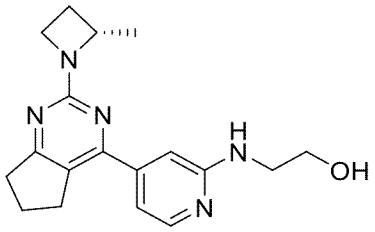
實例280：(S)-N-甲基-5-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)甲吡啶醯胺

【0467】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)吡啶-2-羧醯胺分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



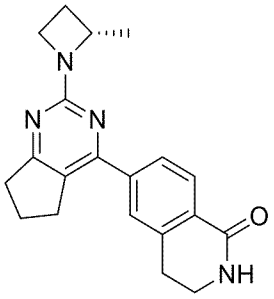
實例281：(S)-4-(2-氟吡啶-4-基)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0468】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)吡啶分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



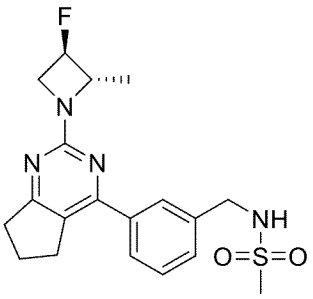
實例282：(S)-2-((4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)吡啶-2-基)胺基)乙-1-醇

【0469】 標題化合物之製備方式為將乙醇胺(2 mL)中之(S)-4-(2-氟吡啶-4-基)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶(22 mg, 0.07 mmol)在微波中在150℃加熱30分鐘。將混合物濃縮然後使其經歷快速管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）而給出所欲材料。



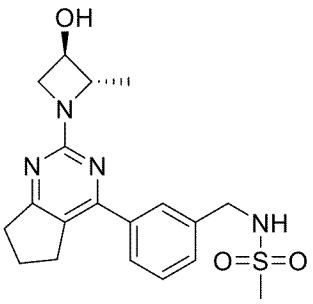
實例283：(S)-6-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮

【0470】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



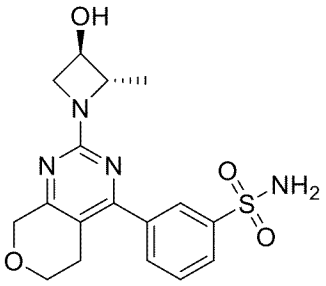
實例284：N-(3-(2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苄基)甲磺醯胺

【0471】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用3-(甲烷磺醯胺基甲基)苯基硼酸及一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基-吖咀分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



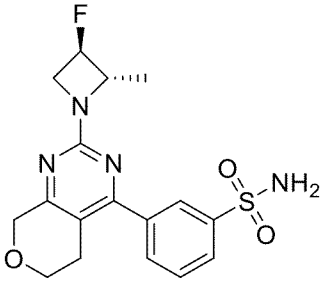
實例285：N-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苄基)甲磺醯胺

【0472】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用3-(甲烷磺醯胺基甲基)苯基硼酸代替3-吡啶基硼酸及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



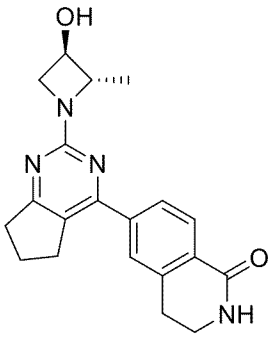
實例286：3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0473】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2,4-二氯-6,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-d]嘧啶及3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯甲醯胺分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



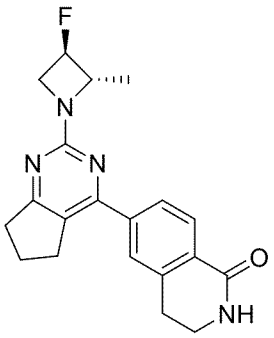
實例287：3-(2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖呾-1-基)-6,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0474】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2,4-二氯-6,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-d]嘧啶及3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯甲醯胺分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基-吖呾代替(2S)-2-甲基吖呾。



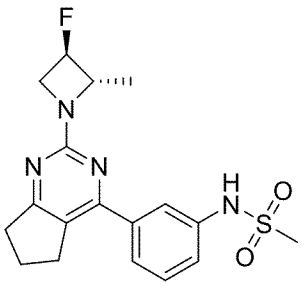
實例288：6-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮

【0475】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



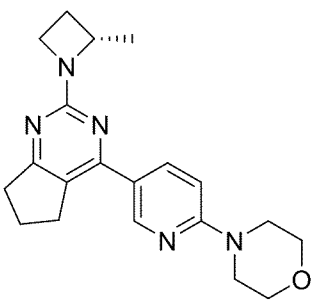
實例289：6-(2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮

【0476】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基-吖呾代替(2S)-2-甲基吖呾。



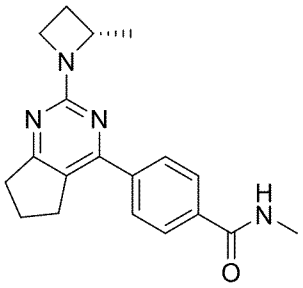
實例290：N-(3-(2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)甲磺醯胺

【0477】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用3-(甲烷磺醯胺基)苯基硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基-吖呾代替(2S)-2-甲基吖呾。



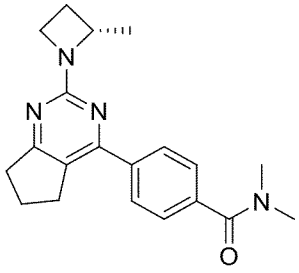
實例291：(S)-4-(5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)吡啶-2-基)嗎啉

【0478】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-嗎啉o-3-吡啶基硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



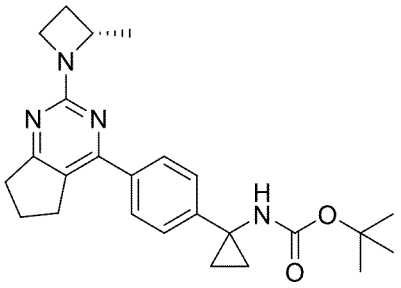
實例292：(S)-N-甲基-4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0479】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及N-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯甲醯胺分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



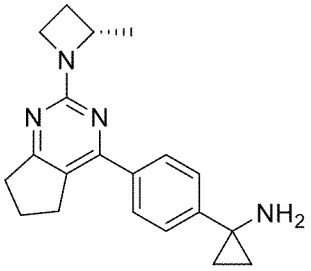
實例293：(S)-N,N-二甲基-4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0480】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及N,N-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)苯甲醯胺分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



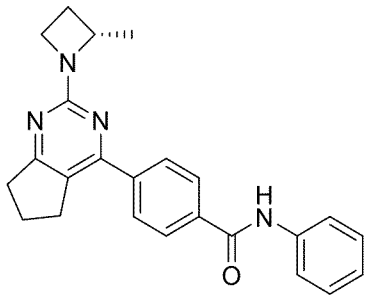
實例294：(1-(4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙基)胺甲酸(S)-三級丁酯

【0481】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及4-[1-(三級丁氧基羰基胺基)環丙基]苯基硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



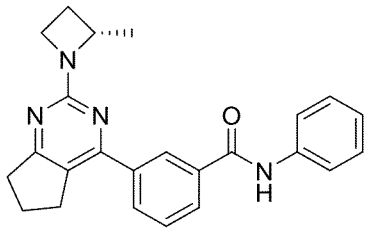
實例295：(S)-1-(4-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙-1-胺

【0482】 標題化合物之製備係根據一般方法I，並且使用(1-(4-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙基)胺甲酸(S)-三級丁酯代替(S)-4-(4-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)哌啉-1-羧酸三級丁酯。



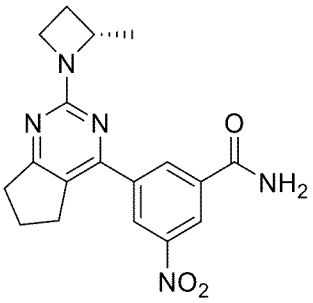
實例296：(S)-4-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-N-苯基苯甲醯胺

【0483】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯甲酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法G，並且使用苯胺代替氨。



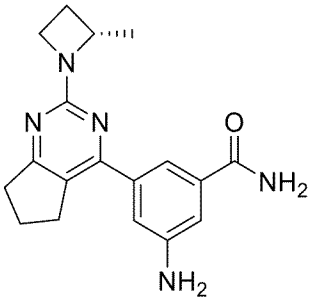
實例297：(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-N-苯基苯甲醯胺

【0484】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯甲酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法G，並且使用苯胺代替氨。



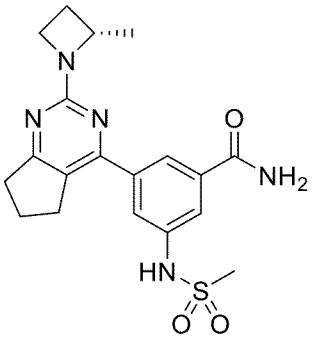
實例298：(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-5-硝基苯甲醯胺

【0485】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-胺甲醯基-5-硝基-苯基硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



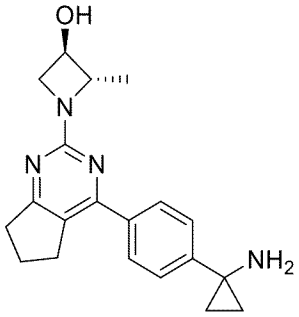
實例299：(S)-3-胺基-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0486】 於反應小瓶中倒入(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-5-硝基苯甲醯胺(130 mg, 0.368 mmol)、鐵粉(101 mg, 1.84 mmol)、$CaCl_2$ (61 mg, 0.55 mmol)、水(1.5 mL)、及EtOH (0.2 mL)。將反應混合物在60℃下加熱18小時。將混合物濃縮然後使其經歷快速管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）而給出標題化合物。



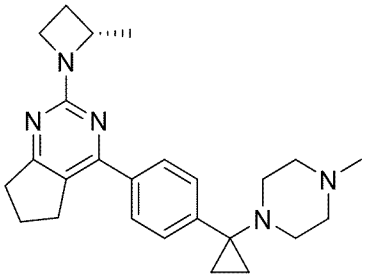
實例300：(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-5-(甲基磺醯胺基)苯甲醯胺

【0487】 標題化合物之製備方法類似於一般方法K，並且使用(S)-3-胺基-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯。



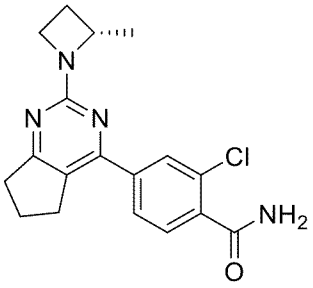
實例301：(2S,3R)-1-(4-(4-(1-胺基環丙基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖咀-3-醇

【0488】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-[1-(三級丁氧基羰基胺基)環丙基]苯基硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



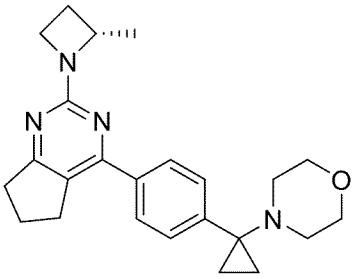
實例302：(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-(4-(1-(4-甲基哌啡-1-基)環丙基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0489】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及1-甲基-4-[1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)苯基]環丙基]哌啡分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



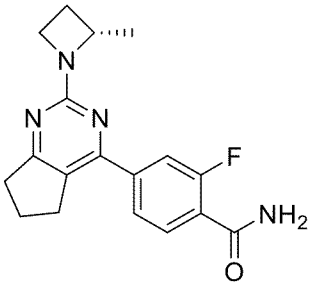
實例303：(S)-2-氯-4-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0490】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及4-胺甲醯基-3-氯-苯基硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



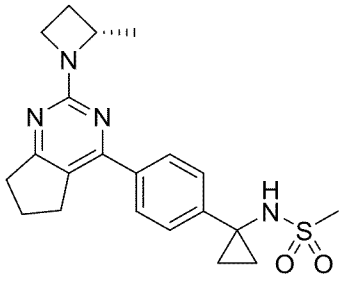
實例304：(S)-4-(1-(4-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙基)嗎啉

【0491】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及4-[1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]環丙基]嗎啉分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



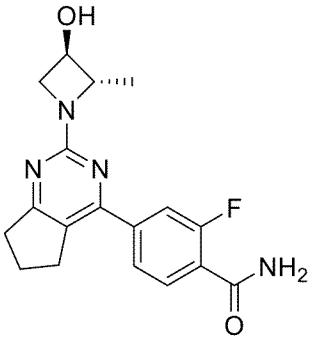
實例305：(S)-2-氟-4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0492】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及4-胺甲醯基-3-氟-苯基硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



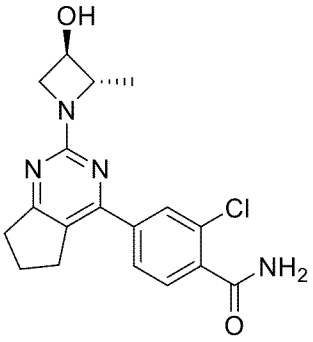
實例306：(S)-N-(1-(4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙基)甲磺醯胺

【0493】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及N-[1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)苯基]環丙基]甲磺醯胺分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



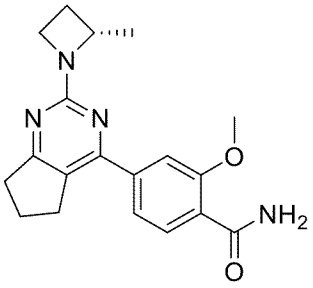
實例307：2-氟-4-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0494】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-胺甲醯基-3-氟-苯基硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



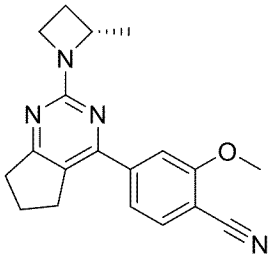
實例308：2-氯-4-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0495】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-胺甲醯基-3-氯-苯基硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



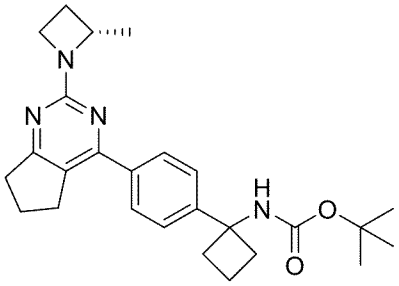
實例309：(S)-2-甲氧基-4-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0496】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及4-胺甲醯基-3-甲氧基-苯基硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



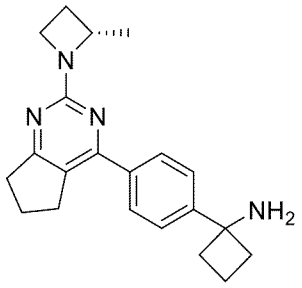
實例310：(S)-2-甲氧基-4-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

【0497】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯甲腈分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



實例311：(1-(4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丁基)胺甲酸(S)-三級丁酯

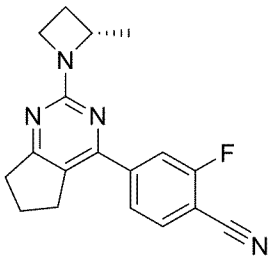
【0498】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及N-[1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)苯基]環丁基]胺甲酸三級丁酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



實例312：(S)-1-(4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丁-1-胺

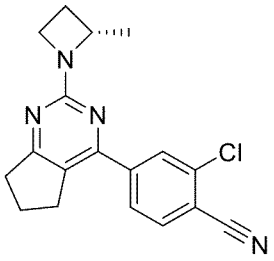
【0499】 標題化合物之製備方法類似於一般方法I，並且使用(1-(4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丁基)胺甲酸(S)-三級丁酯

代替(S)-4-(4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)哌啉-1-羧酸三級丁酯。



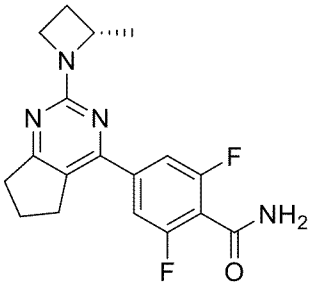
實例313：(S)-2-氟-4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

【0500】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)苯甲腈分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



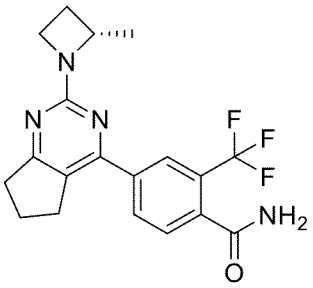
實例314：(S)-2-氯-4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

【0501】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)苯甲腈分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



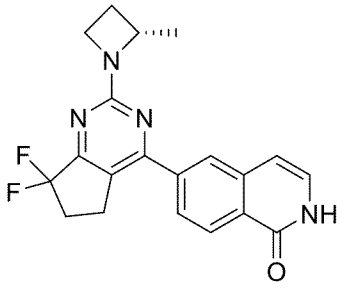
實例315：(S)-2,6-二氟-4-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0502】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及4-胺甲醯基-3,5-二氟-苯基硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



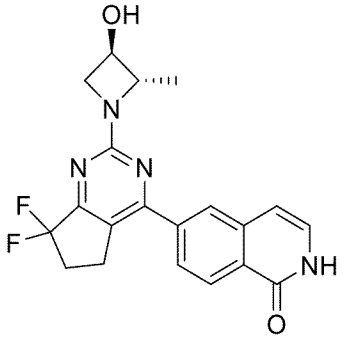
實例316：(S)-4-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯甲醯胺

【0503】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)-2-(三氟甲基)苯甲醯胺分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



實例317：(S)-6-(7,7-二氟-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮

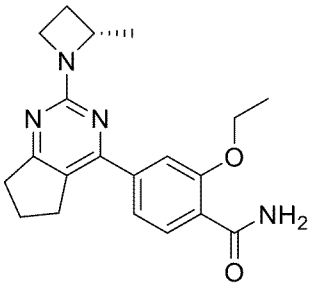
【0504】 標題化合物之製備方法類似於一般方法H，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-(甲硫基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[4,5]環戊[1,2-d]嘧啶，而且使用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)異喹啉-1(2H)-酮代替3-胺甲醯基苯基硼酸。



實例318：6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)異喹啉-1(2H)-酮

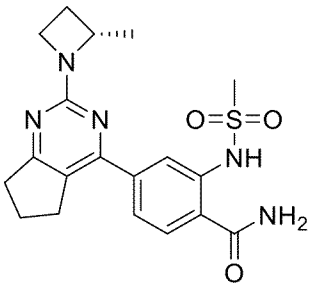
【0505】 標題化合物之製備方法類似於一般方法H，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-(甲硫基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[4,5]環戊[1,2-d]嘧啶，而且使用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)異喹啉-

1(2H)-酮代替3-胺甲醯基苯基硼酸。此外，使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽。



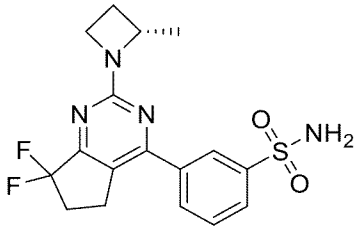
實例319：(S)-2-乙氧基-4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0506】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯甲醯胺分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



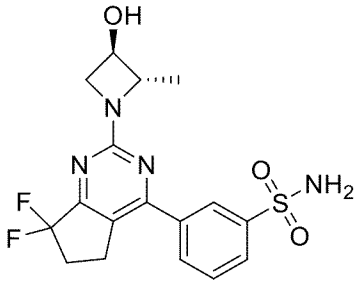
實例320：(S)-4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(甲基磺醯胺基)苯甲醯胺

【0507】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-胺基-4-胺甲醯基-苯基硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法K，並且使用甲磺醯氯代替1-甲基咪唑-4-磺醯氯。



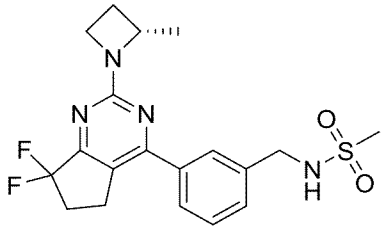
實例321：(S)-3-(7,7-二氟-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0508】 標題化合物之製備方法類似於一般方法H，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-(甲硫基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[4,5]環戊[1,2-d]嘧啶，而且使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)苯磺醯胺代替3-胺甲醯基苯基硼酸。



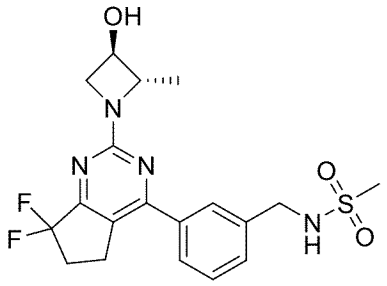
實例322：3-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0509】 標題化合物之製備方法類似於一般方法H，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-(甲硫基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[4,5]環戊[1,2-d]嘧啶，而且使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯磺醯胺代替3-胺甲醯基苯基硼酸。此外，使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽。



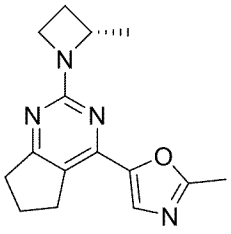
實例323：(S)-N-(3-(7,7-二氟-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苄基)甲磺醯胺

【0510】 標題化合物之製備方法類似於一般方法H，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-(甲硫基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[4,5]環戊[1,2-d]嘧啶，而且使用3-(甲烷磺醯胺基甲基)苯基硼酸代替3-胺甲醯基苯基硼酸。



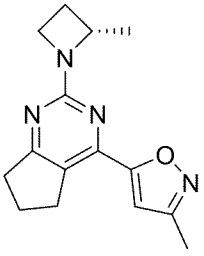
實例324：N-(3-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苄基)甲磺醯胺

【0511】 標題化合物之製備方法類似於一般方法H，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-(甲硫基)-5,5a,6,6a-四氫環丙[4,5]環戊[1,2-d]嘧啶，而且使用3-(甲烷磺醯胺基甲基)苯基硼酸代替3-胺甲醯基苯基硼酸。此外，使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽。



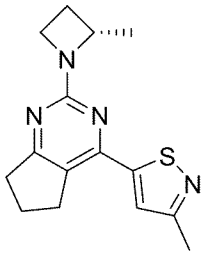
實例325：2-甲基-5-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]噁唑

【0512】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基) 噁唑及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



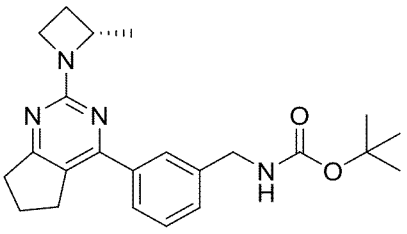
實例326：3-甲基-5-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]異噁唑

【0513】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)異噁唑及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



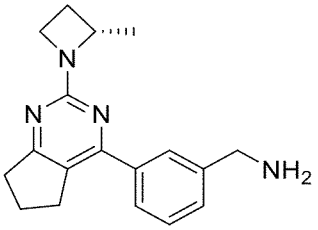
實例327：3-甲基-5-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]異噻唑

【0514】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)異噻唑及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



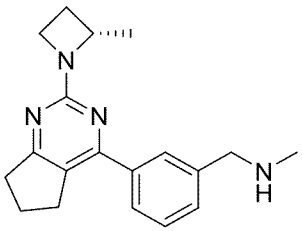
實例328：N-[[3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲基]胺甲酸三級丁酯

【0515】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用[3-[(三級丁氧基羰基胺基)甲基]苯基]硼酸及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



實例329：[3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲胺

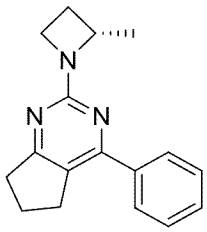
【0516】 標題化合物之製備方法類似於一般方法I，並且使用N-[[3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲基]胺甲酸三級丁酯代替(S)-4-(4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)哌啡-1-羧酸三級丁酯。



實例330：N-甲基-1-[3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲胺

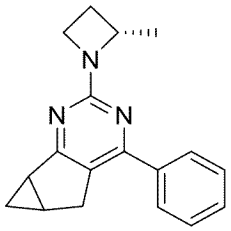
【0517】 向N-[[3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲基]胺甲酸三級丁酯(76 mg, 0.193 mmol)於二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液在乾燥氮氣氛下添加於礦物油中之60%氫化鈉(12 mg, 0.29 mmol)，然後讓反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。向此，添加碘甲烷(0.024 mL, 0.38 mmol)，然後將反應混合物在室溫下攪拌16小時。將其用乙酸乙酯稀釋然後用水及飽和氯化鈉洗滌。將其以無水硫酸鈉乾燥，過濾，然後濃縮。將其藉由快速管柱層析法純化（乙酸乙酯-己烷）而產出(S)-甲基(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苄基)胺甲酸三級丁酯。

【0518】 標題化合物之製備方式為一般方法I，並且使用(S)-甲基(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苄基)胺甲酸三級丁酯代替(S)-4-(4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)哌啡-1-羧酸三級丁酯。



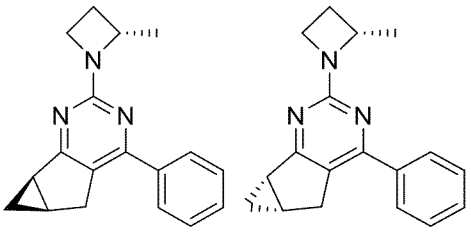
實例331：2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-苯基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0519】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用2-氯-4-苯基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



實例332：9-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-7-苯基-8,10-二吖三環[4.4.0.02,4]癸-1(10),6,8-三烯

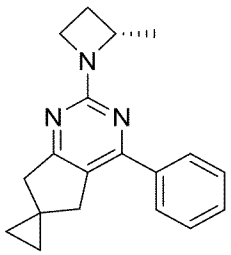
【0520】 標題化合物之製備方法類似於一般方法H，並且使用苯基硼酸代替(3-胺甲醯基苯基)硼酸。



實例333：(5aR,6aR)-2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-4-苯基-5,5a,6,6a-四氫環丙[4,5]環戊[1,2-d]嘧啶

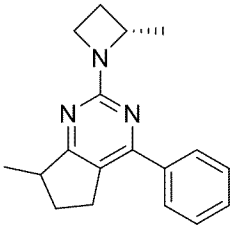
實例334：(5aS,6aS)-2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-4-苯基-5,5a,6,6a-四氫環丙[4,5]環戊[1,2-d]嘧啶

【0521】 將異構物藉由SFC分離（35% EtOH於CO_2中，CELL-2，100 × 4.6 mm，3 mL/min）



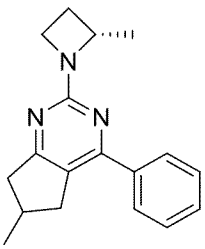
實例335：2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-苯基-螺[5,7-二氫環戊[d]嘧啶-6,1'-環丙烷]

【0522】 標題化合物之製備方法類似於一般方法H，並且使用6-側氧基螺[2.4]庚烷-5-羧酸甲酯及苯基硼酸分別代替2-側氧基雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯及(3-胺甲醯基苯基)硼酸。



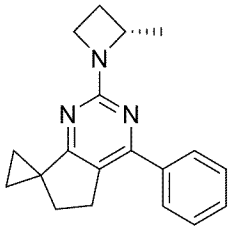
實例336：7-甲基-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-苯基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0523】 標題化合物之製備方法類似於一般方法H，並且使用3-甲基-2-側氧基環戊烷-1-羧酸甲酯及苯基硼酸分別代替2-側氧基雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯及(3-胺甲醯基苯基)硼酸。



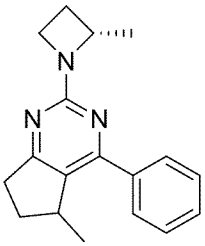
實例337：6-甲基-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-苯基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0524】 標題化合物之製備方法類似於一般方法H，並且使用4-甲基-2-側氧基環戊烷-1-羧酸甲酯及苯基硼酸分別代替2-側氧基雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯及(3-胺甲醯基苯基)硼酸。



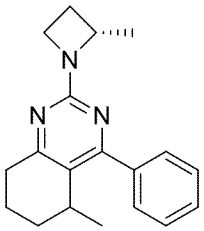
實例338：2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-苯基-螺[5,6-二氫環戊[d]嘧啶-7,1'-環丙烷]

【0525】 標題化合物之製備方法類似於一般方法H，並且使用4-側氧基螺[2.4]庚烷-5-羧酸甲酯及苯基硼酸分別代替2-側氧基雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯及(3-胺甲醯基苯基)硼酸。



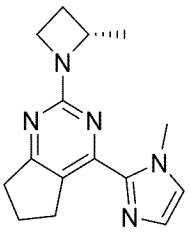
實例339：5-甲基-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-苯基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0526】 標題化合物之製備方法類似於一般方法H，並且使用2-甲基-5-側氧基環戊烷-1-羧酸甲酯及苯基硼酸分別代替2-側氧基雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯及(3-胺甲醯基苯基)硼酸。



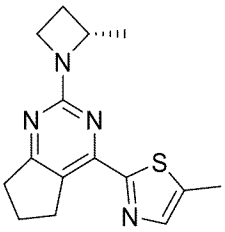
實例340：5-甲基-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-苯基-5,6,7,8-四氫喹唑啉

【0527】 標題化合物之製備方法類似於一般方法H，並且使用2-甲基-6-側氧基環己烷-1-羧酸甲酯及苯基硼酸分別代替2-側氧基雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯及(3-胺甲醯基苯基)硼酸。



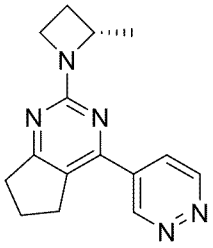
實例341：2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-(3-甲基咪唑并l-4-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0528】 標題化合物之製備方法類似於一般方法E，並且使用三丁基-(3-甲基咪唑并l-4-基)錫烷代替2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸酯。



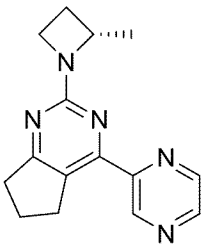
實例342：5-甲基-2-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]噻唑

【0529】 標題化合物之製備方法類似於一般方法E，並且使用三丁基-(5-甲基噻唑-2-基)錫烷代替2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸酯



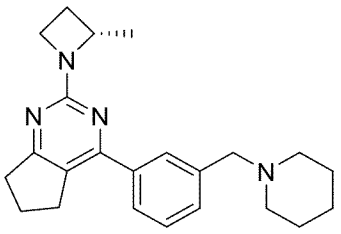
實例343：2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-嗒咁-4-基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0530】 標題化合物之製備方法類似於一般方法E，並且使用三丁基(嗒咁-4-基)錫烷代替2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸酯。



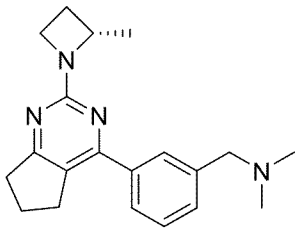
實例344：2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-吡咁-2-基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0531】 標題化合物之製備方法類似於一般方法E，並且使用三丁基(吡咁-2-基)錫烷代替2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸酯。



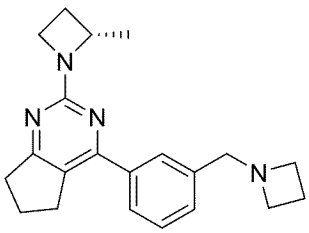
實例345：2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-[3-(1-哌啶基甲基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0532】 標題化合物之製備方式為一般方法O。



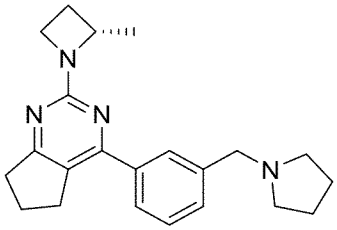
實例346：N,N-二甲基-1-[3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲胺

【0533】 標題化合物之製備方法類似於一般方法O，並且使用四氫呋喃中之2.0M二甲基胺代替哌啶。



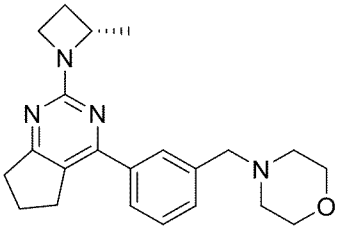
實例347：4-[3-(吖呾-1-基甲基)苯基]-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0534】 標題化合物之製備方法類似於一般方法O，並且使用等莫耳吖呾鹽酸鹽及三乙胺代替哌啶。



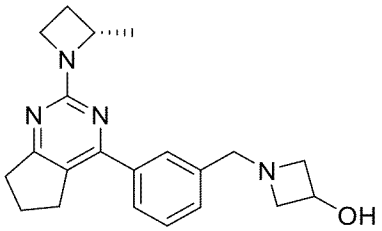
實例348：2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-4-[3-(吡咯啶-1-基甲基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0535】 標題化合物之製備方法類似於一般方法O，並且使用吡咯啶代替哌啶。



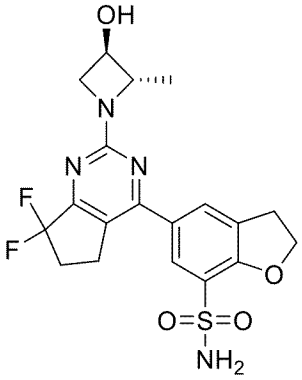
實例349：4-[[3-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲基]嗎啉

【0536】 標題化合物之製備方法類似於一般方法O，並且使用嗎啉代替哌啶。



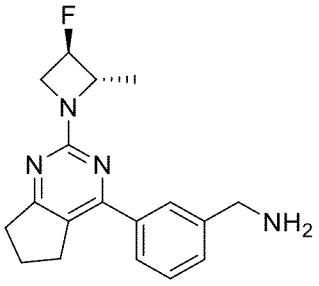
實例350：1-[[3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲基]吖咀-3-醇

【0537】 標題化合物之製備方法類似於一般方法O，並且使用等莫耳3-羥基吖咀鹽酸鹽及三乙胺代替哌啶。



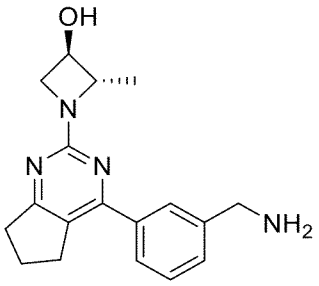
實例351：5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-磺醯胺

【0538】 標題化合物之製備方法類似於一般方法D，並且使用5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-磺醯胺代替2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸酯，接著進行一般方法E，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



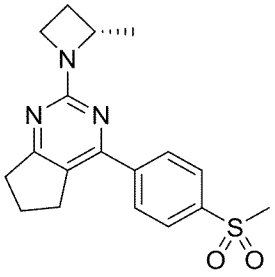
實例352：[3-[2-[(2S,3R)-3-氟-2-甲基-吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲胺

【0539】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用[3-[(三級丁氧基羰基胺基)甲基]苯基]硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基-吖咀代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



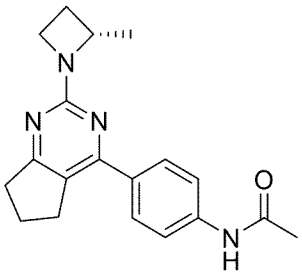
實例353：[3-[2-[(2S,3R)-3-氟-2-甲基-吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲胺

【0540】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用[3-[(三級丁氧基羰基胺基)甲基]苯基]硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



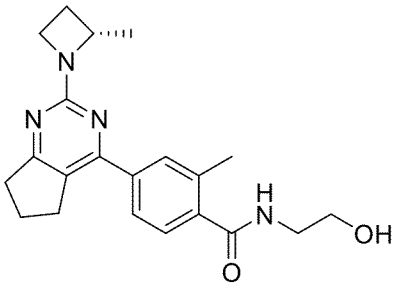
實例354：2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-(4-甲磺醯基苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0541】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(4-甲磺醯基苯基)硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



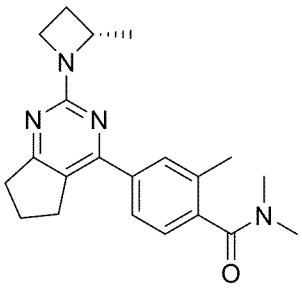
實例355：N-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]乙醯胺

【0542】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(4-乙醯胺基苯基)硼酸代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



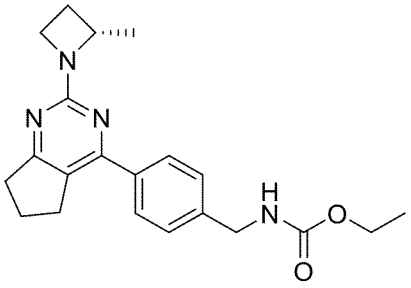
實例356：N-(2-羥基乙基)-2-甲基-4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲醯胺

【0543】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(4-甲氧基羰基-3-甲基-苯基)硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法C及一般方法G，並且使用2-胺基乙醇代替氨。



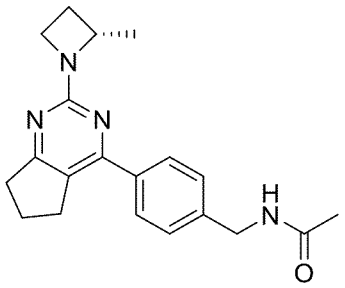
實例357：N,N,2-三甲基-4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲醯胺

【0544】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(4-甲氧基羰基-3-甲基-苯基)硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法C及一般方法G，並且使用二甲基胺代替氨。



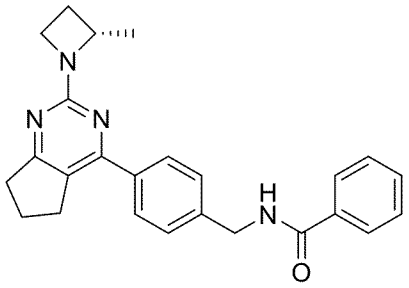
實例358：N-[[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲基]胺甲酸乙酯

【0545】 向[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲胺(27 mg, 0.092 mmol)於二氯甲烷(0.6 mL)中之溶液添加三乙胺(0.026 mL, 0.18 mmol)及氯甲酸乙酯(11 mg, 0.1 mmol)，然後讓反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將其用乙酸乙酯稀釋，過濾，用水洗滌兩次及鹽水一次。將其以無水硫酸鈉乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷快速管柱層析法（乙酸乙酯—己烷）而產出標題化合物。



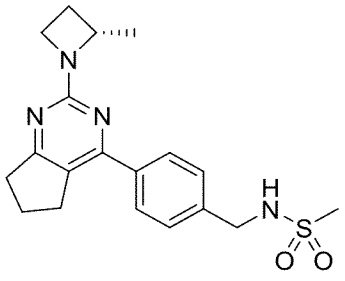
實例359：N-[[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲基]胺甲酸乙酯

【0546】 向[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲胺(27 mg, 0.092 mmol)於二氯甲烷(0.6 mL)中之溶液添加三乙胺(0.026 mL, 0.18 mmol)及氯甲酸乙酯(11 mg, 0.1 mmol)，然後讓反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。使殘餘物經歷快速管柱層析法（乙酸乙酯—己烷）而產出標題化合物。



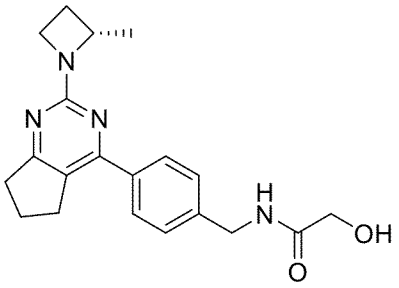
實例360：N-[[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲基]苯甲醯胺

【0547】 標題化合物之製造方法類似於N-[[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲基]胺甲酸乙酯，並且使用苯甲酸酐代替乙酐。



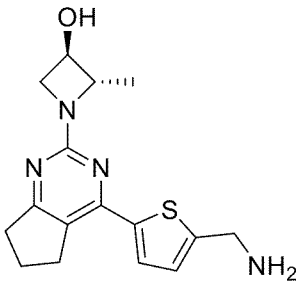
實例361：N-[[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲基]甲磺醯胺

【0548】 標題化合物之製備方法類似於一般方法K，並且使用[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯。



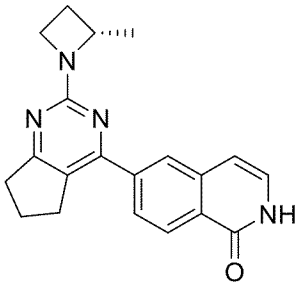
實例362：N-(2-羥基乙基)-2-甲基-4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲醯胺

【0549】 標題化合物之製備方法類似於一般方法G，並且使用乙醛酸及[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲胺分別代替2-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸及氨。



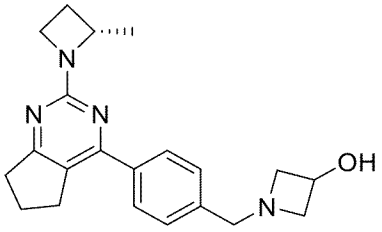
實例363：(2S,3R)-1-[4-[5-(胺基甲基)-2-噻吩基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-醇

【0550】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用5-[(三級丁氧基羰基胺基)甲基]-2-噻吩基]硼酸及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



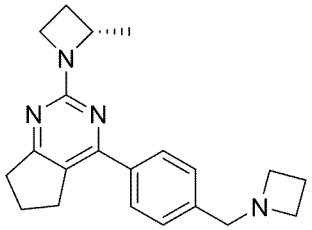
實例364：6-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-2H-異喹啉-1-酮

【0551】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)-2H-異喹啉-1-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



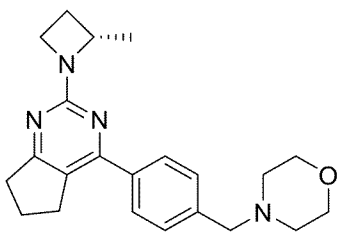
實例365：1-[[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲基]吖咀-3-醇

【0552】 標題化合物之製備方法類似於一般方法O，並且使用等莫耳3-羥基吖咀鹽酸鹽及三乙胺代替哌啶及(4-甲醯基苯基)硼酸代替(3-甲醯基苯基)硼酸。



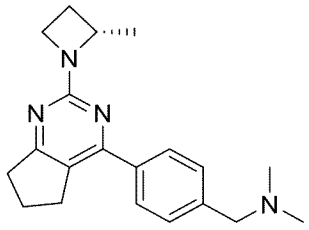
實例366：4-[4-(吖咀-1-基甲基)苯基]-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0553】 標題化合物之製備方法類似於一般方法O，並且使用等莫耳吖咀鹽酸鹽及三乙胺代替哌啶及(4-甲醯基苯基)硼酸代替(3-甲醯基苯基)硼酸。



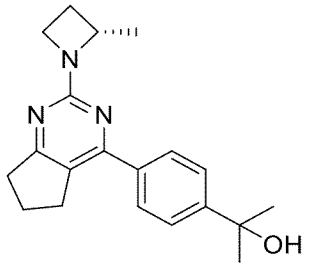
實例367：4-[[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲基]嗎啉

【0554】 標題化合物之製備方法類似於一般方法O，並且使用嗎啉代替哌啶及(4-甲醯基苯基)硼酸代替(3-甲醯基苯基)硼酸。



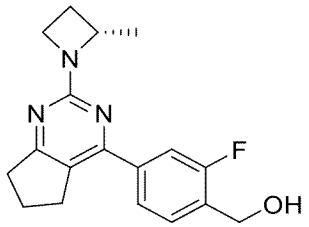
實例368：N,N-二甲基-1-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲胺

【0555】 標題化合物之製備方法類似於一般方法O，並且使用二甲基胺代替哌啶及(4-甲醯基苯基)硼酸代替(3-甲醯基苯基)硼酸。



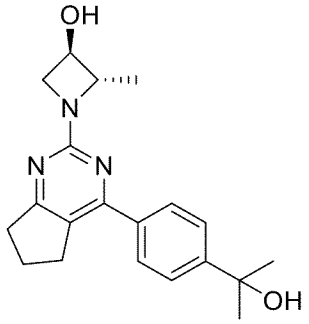
實例369：2-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]丙-2-醇

【0556】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基]硼酸及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



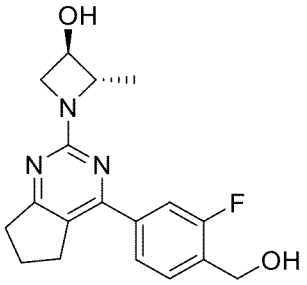
實例370：[2-氟-4-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲醇

【0557】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用[3-氟-4-(羥基甲基)苯基]硼酸及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



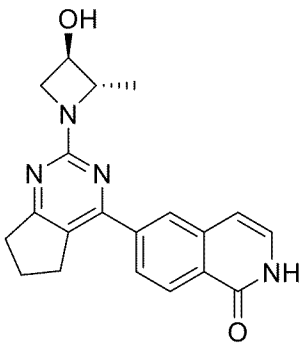
實例371：(2S,3R)-1-[4-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖呾-3-醇

【0558】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(2S,3R)-1-(4-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-基苯甲酸酯及[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基]硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法C。



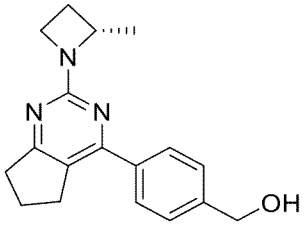
實例372：(2S,3R)-1-[4-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖呾-3-醇

【0559】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(2S,3R)-1-(4-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-基苯甲酸酯及[[3-氟-4-(羥基甲基)苯基]硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法C。



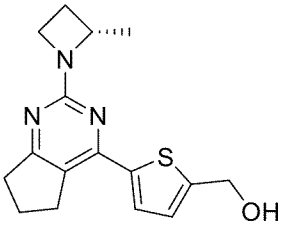
實例373：6-[2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-2H-異喹啉-1-酮

【0560】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(2S,3R)-1-(4-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖咀-3-基苯甲酸酯及6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)-2H-異喹啉-1-酮分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法C。



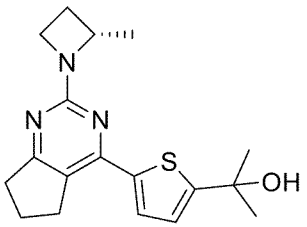
實例374：[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]甲醇

【0561】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用[4-(羥基甲基)苯基]硼酸及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



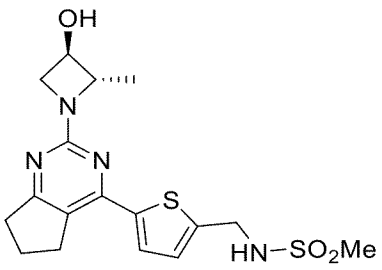
實例375：[5-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-2-噻吩基]甲醇

【0562】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用[5-(羥基甲基)-2-噻吩基]硼酸及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



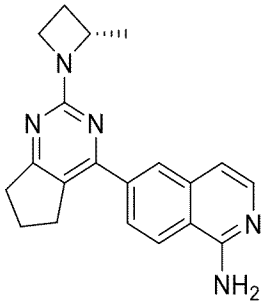
實例376：2-[5-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-2-噻吩基]丙-2-醇

【0563】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用2-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)-2-噻吩基]丙-2-醇及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



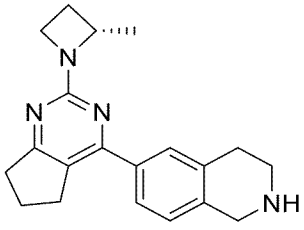
實例377：N-[[5-[2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-2-噻吩基]甲基]甲磺醯胺

【0564】 標題化合物之製備方法類似於一般方法K，並且使用(2S,3R)-1-[4-[5-(胺基甲基)-2-噻吩基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖呾-3-醇及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯。



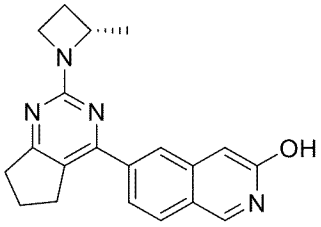
實例378：6-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]異喹啉-1-胺

【0565】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用6-溴異喹啉-1-胺代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



實例379：6-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉

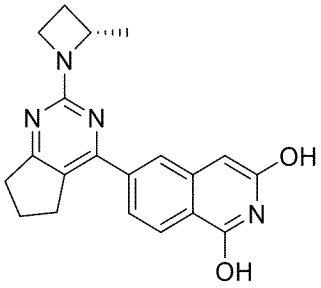
【0566】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸三級丁酯及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法I。



實例380：6-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]異喹啉-3-醇

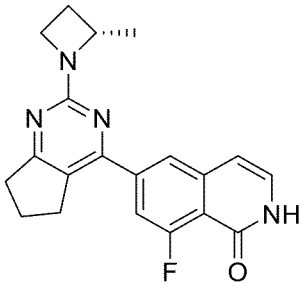
【0567】 向6-溴異喹啉-3-醇(200 mg, 0.89 mmol)及咪唑(365 mg, 5.36 mmol)於二甲基甲醯胺(5 mL)中之懸浮液在0℃下添加氯(三異丙基)矽烷(688 mg, 3.57 mmol)，然後讓反應混合物溫熱至環境溫度並攪拌3天。將其用EtOAc稀釋然後用水及鹽水洗滌。將其以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷快速管柱層析法（乙酸乙酯—己烷）而給出6-溴-3-異喹啉基)氧基-三異丙基-矽烷。

【0568】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用-溴-3-異喹啉基)氧基-三異丙基-矽烷代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。將三異丙基矽基在反應條件下切斷。



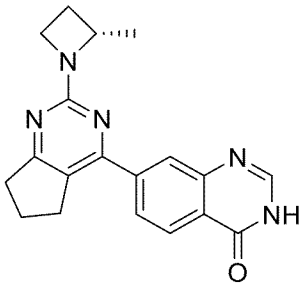
實例381：6-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]異喹啉-1,3-二醇

【0569】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用6-溴異喹啉-1,3-二醇代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



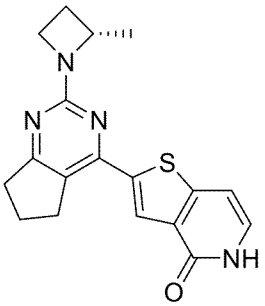
實例382：8-氟-6-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-2H-異喹啉-1-酮

【0570】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用6-溴-8-氟-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



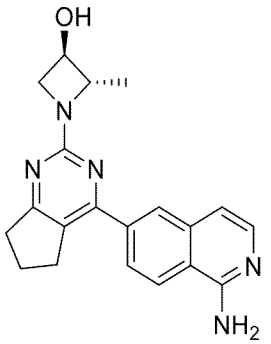
實例383：7-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮

【0571】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)-3H-喹唑啉-4-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



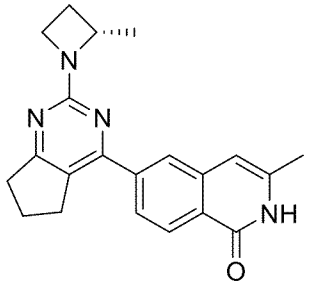
實例384：2-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮

【0572】 標題化合物之製備方法類似於一般方法D，並且使用2-溴-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮代替2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯，接著進行一般方法E。



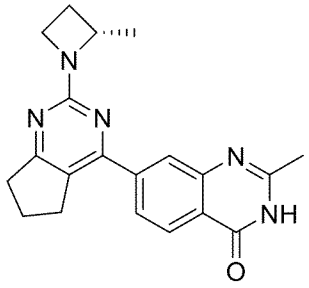
實例385：(2S,3R)-1-[4-(1-胺基-6-異喹啉基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖呾-3-醇

【0573】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)異喹啉-1-胺及(2S,3R)-1-(4-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-基苯甲酸酯分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法C。



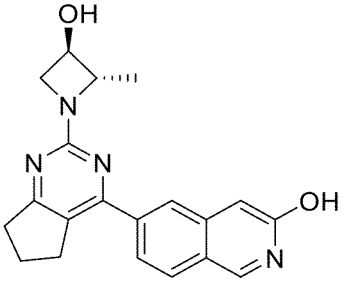
實例386：7-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮

【0574】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用6-溴-3-甲基-2H-異喹啉-1-酮代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



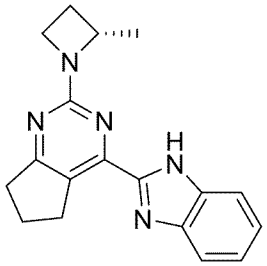
實例387：2-甲基-7-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮

【0575】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用7-溴-2-甲基-3H-喹唑啉-4-酮代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



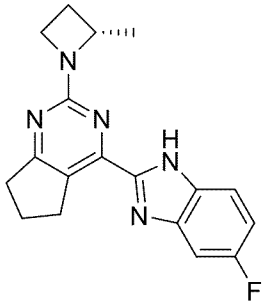
實例388：6-[2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]異喹啉-3-醇

【0576】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用三異丙基-[[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)-3-異喹啉基]氧基]矽烷代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。將三異丙基矽基在反應條件下切斷。



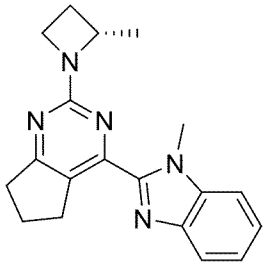
實例389：2-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑

【0577】 標題化合物之製備係根據一般方法P。



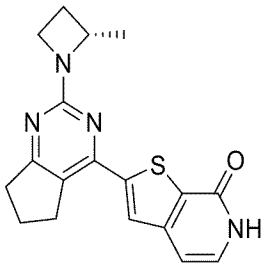
實例390：5-氟-1-甲基-2-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯并咪唑

【0578】 標題化合物之製備方法類似於一般方法P，並且使用4-氟-N-甲基-2-硝基-苯胺代替2-硝基苯胺。



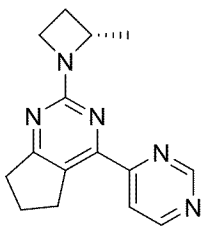
實例391：1-甲基-2-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯并咪唑

【0579】 標題化合物之製備方法類似於一般方法P，並且使用N-甲基-2-硝基-苯胺代替2-硝基苯胺。



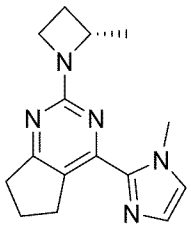
實例392：2-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-6H-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-酮

【0580】 標題化合物之製備方法類似於一般方法D，並且使用2-溴-6H-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-酮代替2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯，接著進行一般方法E。



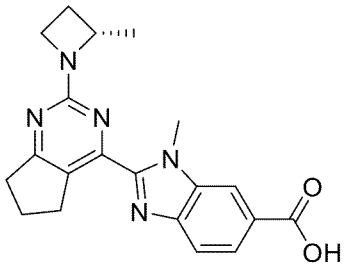
實例393：2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-嘧啶-4-基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0581】 標題化合物之製備方法類似於一般方法E，並且使用三丁基(嘧啶-4-基)錫烷代替2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯。



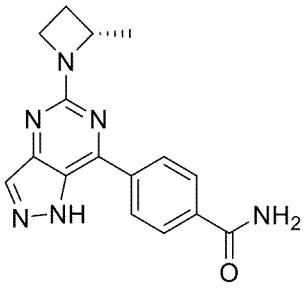
實例394：2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-(1-甲基咪唑并l-2-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0582】 標題化合物之製備方法類似於一般方法E，並且使用三丁基-(1-甲基咪唑并l-2-基)錫烷代替2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯。



實例395：3-甲基-2-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯并咪唑-5-羧酸

【0583】 標題化合物之製備方法類似於一般方法P，並且使用3-(甲胺基)-4-硝基-苯甲酸甲酯代替2-硝基苯胺，接著進行一般方法C。

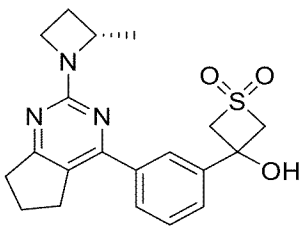


實例396：(S)-4-(5-(2-甲基吖咀-1-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯甲醯胺

【0584】 將5,7-二氯-1*H*-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.94 g, 5.0 mmol)於二氯甲烷/四氫呋喃(1:1、20 mL)中之溶液接連用二氫哌喃(0.91 mL, 9.9 mmol)及吡啶鎓對甲苯磺酸(0.13 g, 0.50 mmol)處理，然後將混合物在40℃下攪拌整夜。在減壓下濃縮後，將殘餘物藉由快速層析法純化（矽膠）而提供5,7-二氯-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶。

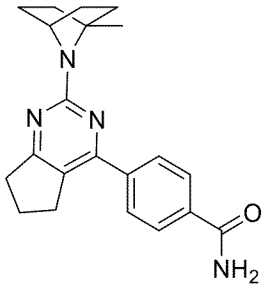
【0585】 4-(5-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯甲醯胺之製備方法類似於一般方法A，並且使用(4-胺甲醯基苯基)硼酸代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B。

【0586】 讓4-[5-[(2*S*)-2-甲基吖咀-1-基]-1-四氫哌喃-2-基-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-7-基]苯甲醯胺(60 mg, 0.15 mmol)及甲苯磺酸吡啶(38 mg, 0.15 mmol)於乙醇中之懸浮液在60℃下加熱3天。將混合物濃縮，然後使殘餘物經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而提供標題化合物。



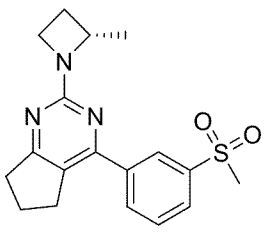
實例397：1,1-二氧(S)-3-羥基-3-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)硫咀

【0587】 標題中間物之製備方法類似於一般方法F，並且使用3-(3-溴苯基)-1,1-二側氧基-噻咀-3-醇代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



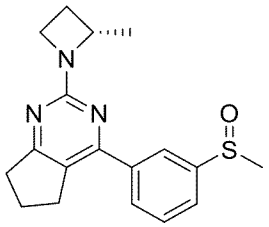
實例398：4-(2-(-1-甲基-7-吖雙環[2.2.1]庚-7-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0588】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用1-甲基-7-吖雙環[2.2.1]庚烷及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



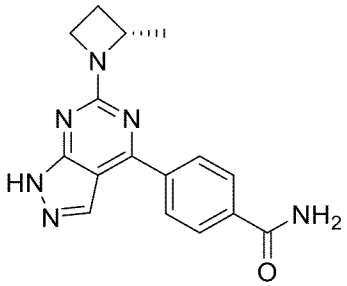
實例399：(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-(3-(甲磺醯基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0589】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(3-甲磺醯基苯基)硼酸及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



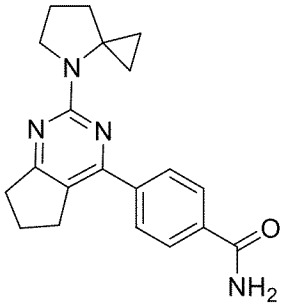
實例400：(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-(3-(甲基亞磺醯基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0590】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用(3-甲亞磺醯基苯基)硼酸及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



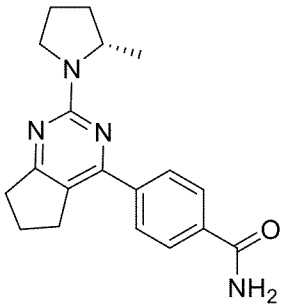
實例401：(S)-4-(6-(2-甲基吖咀-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0591】 標題化合物之製備方法類似於4-[5-[(2*S*)-2-甲基吖咀-1-基]-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-7-基]苯甲醯胺，並且使用4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶代替5,7-二氯-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶。



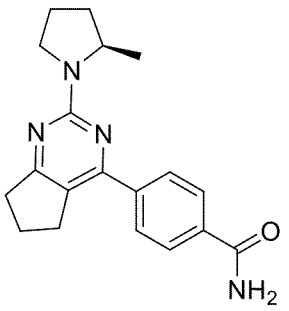
實例402：4-(2-(4-吖螺[2.4]庚-4-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0592】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用4-吖螺[2.4]庚烷半草酸鹽及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



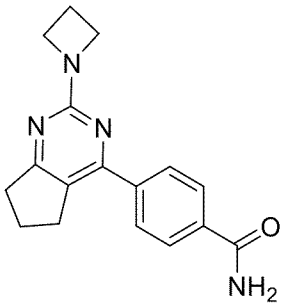
實例403：(S)-4-(2-(2-甲基吡咯啶-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0593】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用(S)-2-甲基吡咯啶及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



實例404：(R)-4-(2-(2-甲基吡咯啶-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

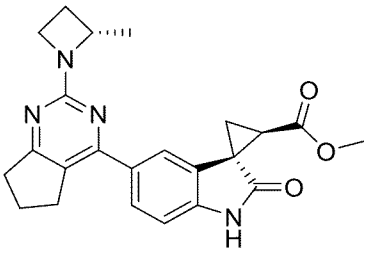
【0594】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用(R)-2-甲基吡咯啶及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。

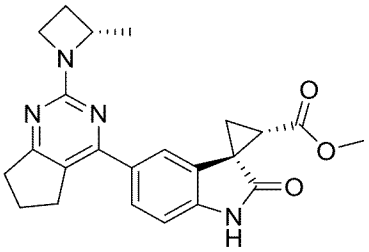


實例405：4-(2-(吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0595】 向吖咀鹽酸鹽(85 mg, 0.91 mmol)、碘化銅(0.17 g, 0.91 mmol)、及碳酸銫(0.44 g, 1.4 mmol)於DMF (1.5 mL)中之懸浮液依序添加4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺(0.12 g, 0.45 mmol)、3,4,7,8-四甲基-1,10-啡啉(0.21 g, 0.91 mmol)、及額外一體積的DMF (0.5 mL)。將混合物在50℃下攪拌1小時接著在70℃下攪拌16小時。讓反應混合物冷卻，之後用二氯甲烷稀釋然後

以Celite®過濾。將濾液在減壓下濃縮至殘餘物，使其經歷HPLC純化（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物。





實例406：外消旋-(1R,2R)-5'-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2'-側氧基螺[環丙烷-1,3'-吲哚啉]-2-羧酸甲酯（分派為非極性非鏡像異構物）及

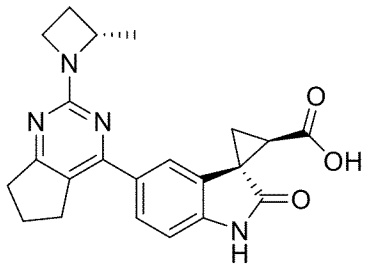
實例407：外消旋-(1R,2S)-5'-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2'-側氧基螺[環丙烷-1,3'-吲哚啉]-2-羧酸甲酯（分派為極性非鏡像異構物）

【0596】 將5-溴吲哚啉-2,3-二酮(9.0 g, 40 mmol)及甲苯磺醯基醯肼(8.2 g, 44 mmol)於四氫呋喃(200 mL)之混合物加熱至回流1小時。在冷卻至室溫後，將混合物過濾、然後將固體取用為氫氧化鈉水溶液中之懸浮液(0.2 M, 200 mL)，然後在75 C下加熱90分鐘。在冷卻至室溫後，將混合物酸化至pH 6.5。將所得固體藉由過濾收集然後在真空下乾燥而提供5-溴-3-重氮基吲哚啉-2-酮。

【0597】 讓5-溴-3-重氮基吲哚啉-2-酮(0.76 g, 3.2 mmol)於丙烯酸甲酯(5.0 mL, 56 mmol)中之懸浮液在80 C下加熱2小時。將混合物冷卻至環境溫度，在減

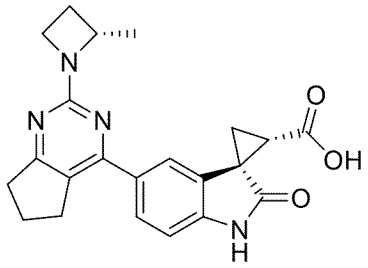
壓下濃縮而提供5'-溴-2'-側氧基螺[環丙烷-1,3'-吲哚啉]-2-羧酸甲酯，將其使用而未經進一步純化。

【0598】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用5'-溴-2'-側氧基螺[環丙烷-1,3'-吲哚啉]-2-羧酸甲酯代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。將兩組異構物藉由快速管柱層析法分離（己烷-乙酸乙酯）。



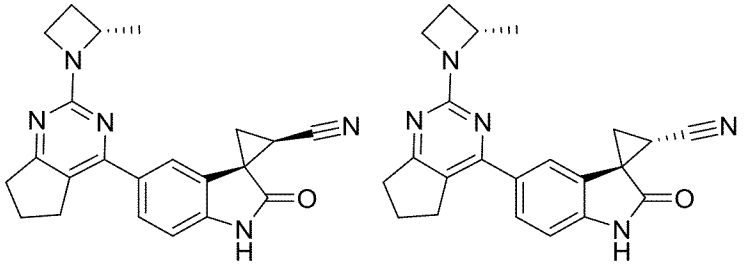
實例408：外消旋-(1R,2R)-5'-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2'-側氧基螺[環丙烷-1,3'-吲哚啉]-2-羧酸（分派為非極性非鏡像異構物）

【0599】 標題化合物之製備方法類似於一般方法C，並且使用外消旋-(1R,2R)-5'-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2'-側氧基螺[環丙烷-1,3'-吲哚啉]-2-羧酸甲酯代替(S)-3-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)丙酸甲酯。



實例409：外消旋-(1R,2S)-5'-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2'-側氧基螺[環丙烷-1,3'-吲哚啉]-2-羧酸（分派為極性非鏡像異構物）

【0600】 標題化合物之製備方法類似於一般方法C，並且使用外消旋-(1R,2S)-5'-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2'-側氧基螺[環丙烷-1,3'-吲哚啉]-2-羧酸甲酯代替(S)-3-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)丙酸甲酯。



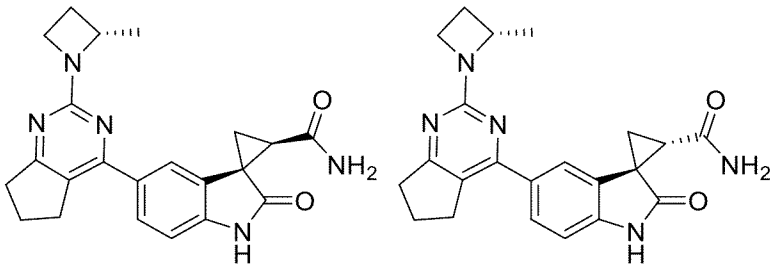
實例410：外消旋-(1R,2R)-5'-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2'-側氧基螺[環丙烷-1,3'-吲哚啉]-2-碳腈（分派為非極性非鏡像異構物）

實例411：外消旋-(1R,2S)-5'-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2'-側氧基螺[環丙烷-1,3'-吲哚啉]-2-碳腈（分派為極性非鏡像異構物）

【0601】 將乙酸鈀(II) (19 mg, 85 μmol、8.5 mol%)、1,10-啡啉(18 mg, 0.10 mmol, 10 mol%)、及丙烯腈(0.33 mL, 5.0 mmol)於氯苯(2 mL)中之攪拌混合物在80℃下加熱5分鐘。接著向反應混合物逐滴添加5-溴-3-重氮基吲哚啉-2-酮(0.24 g, 1.0 mmol)於氯苯(4 mL)中之混合物。將所得混合物在80℃下攪拌2小時，藉此讓混合物冷卻，之後使其經歷快速管柱層析法（乙酸乙酯-己烷）而提

供5'-溴-2'-側氧基-螺[環丙烷-2,3'-吲哚啉]-1-碳腈，其呈非鏡像異構物之混合物。

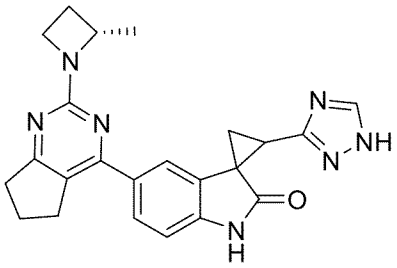
【0602】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用5'-溴-2'-側氧基-螺[環丙烷-2,3'-吲哚啉]-1-碳腈代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



實例412：外消旋-(1R,2R)-5'-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2'-側氧基螺[環丙烷-1,3'-吲哚啉]-2-羧醯胺（分派為非極性非鏡像異構物）

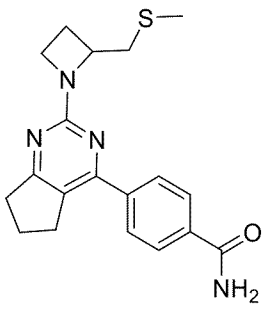
實例413：外消旋-(1R,2S)-5'-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2'-側氧基螺[環丙烷-1,3'-吲哚啉]-2-羧醯胺（分派為非極性非鏡像異構物）

【0603】 於小瓶中倒入5'-[2-[(2*S*)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5*H*-環戊[d]嘧啶-4-基]-2'-側氧基-螺[環丙烷-2,3'-吲哚啉]-1-碳腈(378 mg, 1.0 mmol)、乙醇/水(5:3、8 mL)、及(氫基(二甲基亞膦酸-kP)[氫雙(二甲基亞膦酸根-kP)]鉑(II), 22 mg, 51 μmol、5 mol%)。將小瓶密封並加熱至90℃持續3小時。將混合物濃縮然後使其經歷快速管柱層析法（乙酸乙酯—甲醇）而提供非鏡像異構標題化合物。



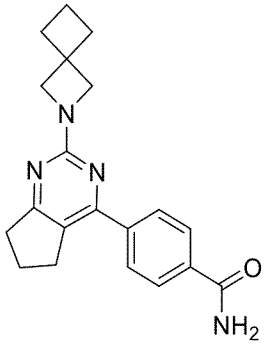
實例414：(1R,2R)-5'-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(1H-1,2,4-三唑-3-基)螺[環丙烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮

【0604】 將外消旋-(1R,2R)-5'-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-2'-側氧基-螺[環丙烷-2,3'-吲哚啉]-1-碳腈(55 mg, 0.15 mmol)及疊氮基(三甲基)錫烷(61 mg, 0.30 mmol)於鄰-二甲苯(2 mL)中之混合物在120℃下加熱16小時。接著將將混合物在減壓下濃縮然後使其經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物。



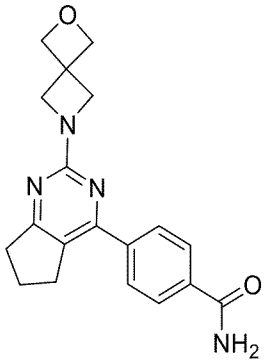
實例415：4-(2-(2-((甲硫基)甲基)吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0605】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用2-(甲基氫硫基甲基)吖咀及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(2S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



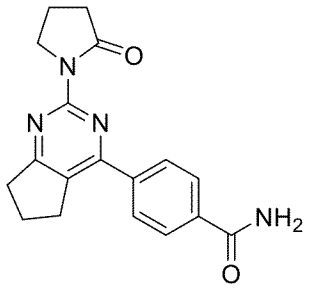
實例416：4-(2-(2-吖螺[3.3]庚-2-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0606】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用2-吖螺[3.3]庚烷及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(2S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



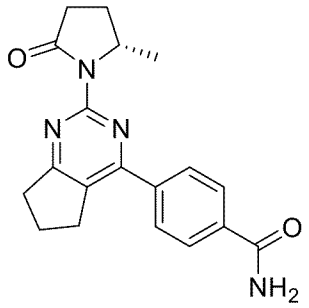
實例417：4-(2-(2-噁-6-吖螺[3.3]庚-6-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0607】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用2-噁-6-吖螺[3.3]庚烷及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(2S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



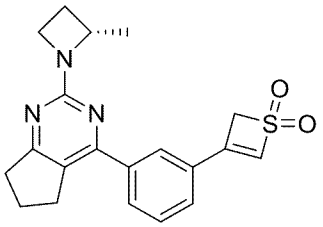
實例418：4-(2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0608】 標題化合物之製備方法類似於一般方法N，並且使用吡咯啶-2-酮代替2,3-二氫-1H-咪唑并[1,2-b]吡唑。



實例419：(S)-4-(2-(2-甲基-5-側氧基吡咯啶-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0609】 標題化合物之製備方法類似於一般方法N，並且使用(5S)-5-甲基吡咯啶-2-酮代替2,3-二氫-1H-咪唑并[1,2-b]吡唑。

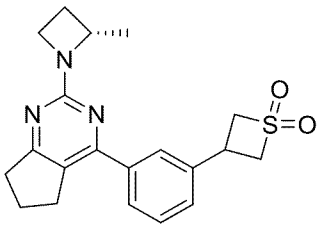


實例420：1,1-二氧(S)-3-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-2H-硫唉

【0610】 將3-(3-溴苯基)-1,1-二側氧基-噻咀-3-醇(0.92 g, 3.3 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液接連用三乙胺(1.4 mL, 10 mmol)處理接著用甲磺醯氯(0.77 mL, 10 mmol)逐滴處理。在5分鐘的攪拌後，添加水，然後將混合物用乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液洗滌，以硫酸鎂乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮而提供1,1-二氧3-(3-溴苯基)-2H-硫唉。

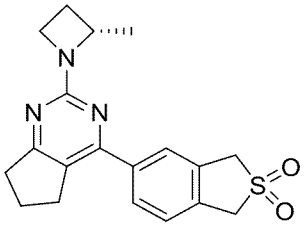
【0611】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用3-(3-溴苯基)-2H-硫唉1,1-二氧代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。

實例421：1,1-二氧(S)-3-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)硫咀



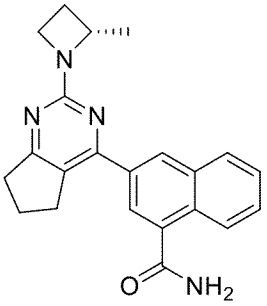
【0612】 將1,1-二氧3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基)硫呾（經由一般方法F之第一步驟在受質1,1-二氧3-(3-溴苯基)硫呾上製備）(0.40 g, 1.3 mmol)於乙醇(15 mL)中之溶液除氣，之後引入碳上之10%鈀（用大約55%水潤濕，0.13 g）。將所得懸浮液在氫氣球下攪拌整夜。使混合物通過Celite®墊過濾，將濾液在減壓下濃縮，然後將殘餘物帶至後續步驟而未經進一步純化。

【0613】 標題化合物係經由一般方法F之第二步驟製備自1,1-二氧3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]硫呾及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



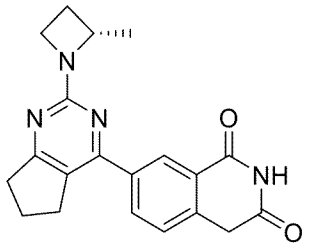
實例422：2,2-二氧(S)-5-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1,3-二氫苯并[c]噻吩

【0614】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用2,2-二氧5-溴-1,3-二氫-2-苯并噻吩代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



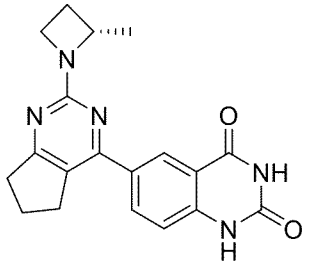
實例423：(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1-萘甲醯胺

【0615】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用3-溴-1-萘甲醯胺代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



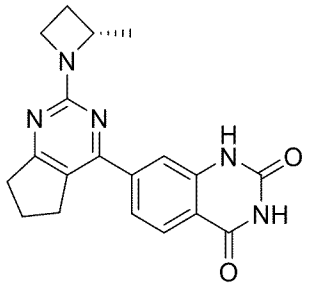
實例424：(S)-7-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)異喹啉-1,3(2H,4H)-二酮

【0616】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用7-溴-4H-異喹啉-1,3-二酮代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



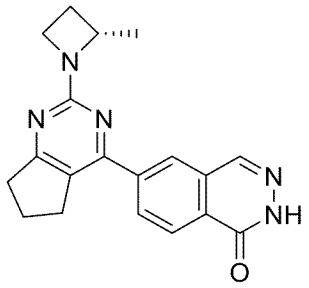
實例425：6-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-1H-喹唑啉-2,4-二酮

【0617】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用6-溴-1H-喹唑啉-2,4-二酮代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



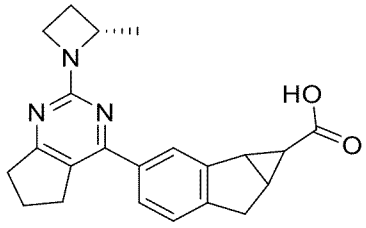
實例426：7-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-1H-喹唑啉-2,4-二酮

【0618】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用7-溴-1H-喹唑啉-2,4-二酮代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



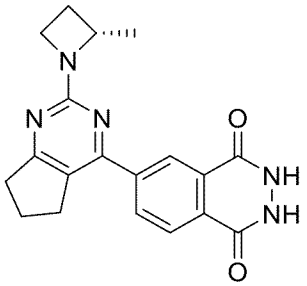
實例427：6-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-2H-呔𠯿-1-酮

【0619】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用6-溴-2H-呔𠯿-1-酮代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



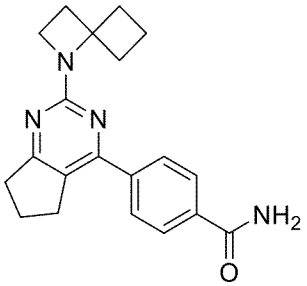
實例428：3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-1,1a,6,6a-四氫環丙[a]茚-1-羧酸

【0620】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用3-溴-1,1a,6,6a-四氫環丙[a]茚-1-羧酸代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



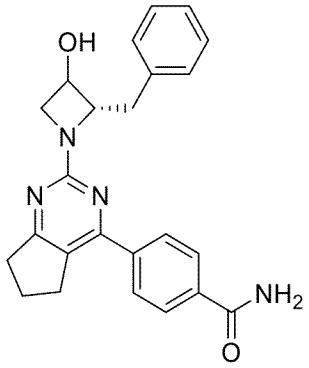
實例429：6-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-2,3-二氫呔啡-1,4-二酮

【0621】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用6-溴-2,3-二氫呔啡-1,4-二酮代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



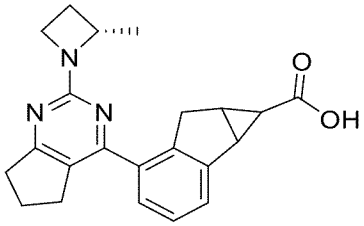
實例430：4-[2-(1-吖螺[3.3]庚-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲醯胺

【0622】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用1-吖螺[3.3]庚烷及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(2S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



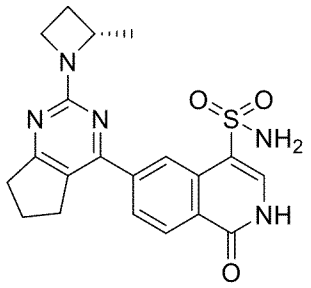
實例431：4-[2-[(2S)-2-苄基-3-羥基-吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲醯胺

【0623】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用(2S)-2-苄基吖咀-3-醇及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(2S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



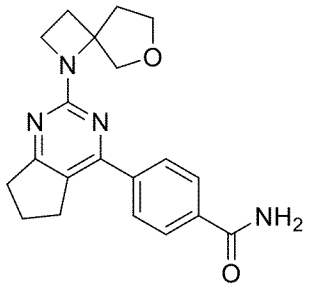
實例432：5-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-1,1a,6,6a-四氫環丙[a]茚-1-羧酸

【0624】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用5-溴-1,1a,6,6a-四氫環丙[a]茚-1-羧酸代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



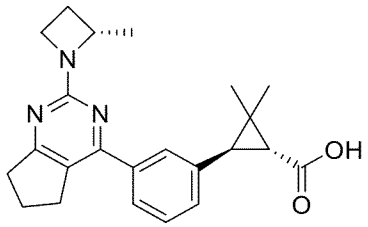
實例433：6-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-1-側氧基-2H-異喹啉-4-磺醯胺

【0625】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用6-溴-1-側氧基-2H-異喹啉-4-磺醯胺代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



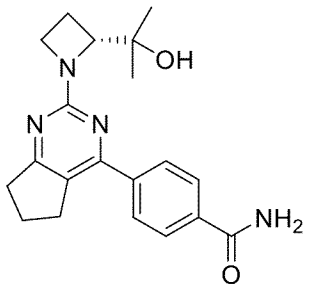
實例434：4-[2-(7-噁-1-吖螺[3.4]octan-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲醯胺

【0626】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用7-噁-1-吖螺[3.4]辛烷及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(2S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



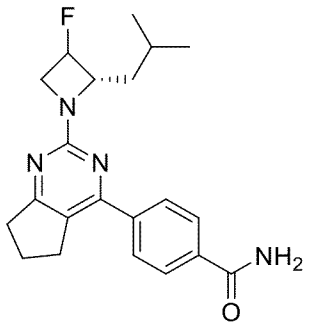
實例435：(1R,3R)-2,2-二甲基-3-(3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丙烷-1-羧酸

【0627】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用(1R,3R)-3-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-環丙烷羧酸代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



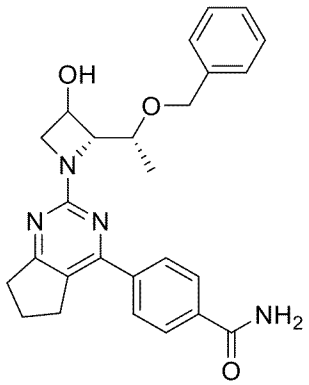
實例436：4-[2-[(2R)-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲醯胺

【0628】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用2-[(2R)-吖咀-2-基]丙-2-醇及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(2S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



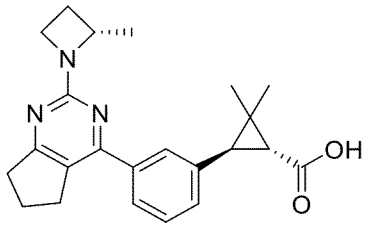
實例437：4-[2-[(2S)-3-氟-2-異丁基-吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲醯胺

【0629】 標題化合物之製備方方法類似於一般方法B，並且使用(2S)-3-氟-2-異丁基-吖呾及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(2S)-2-甲基吖呾及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



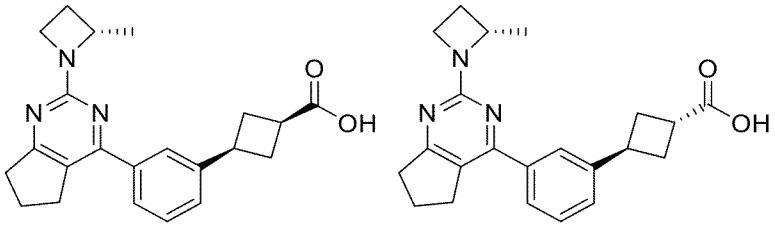
實例438：4-[2-[(2R)-2-[(1R)-1-苄氧基乙基]-3-羥基-吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲醯胺

【0630】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用(2R)-2-[(1R)-1-苄氧基乙基]吖呾-3-醇及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(2S)-2-甲基吖呾及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



實例439：3-[3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]環丁烷羧酸

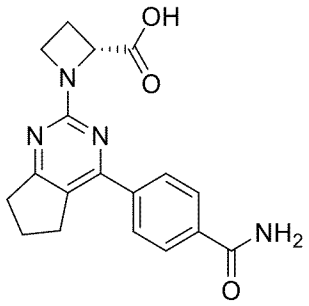
【0631】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用3-(3-溴苯基)環丁烷羧酸代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



實例440：(1R,3s)-3-(3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丁烷-1-羧酸

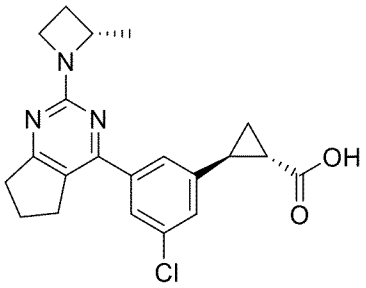
實例441：(1S,3r)-3-(3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)環丁烷-1-羧酸

【0632】 將異構物藉由SFC分離（25% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，100 × 4.6 mm，3 mL/min）。



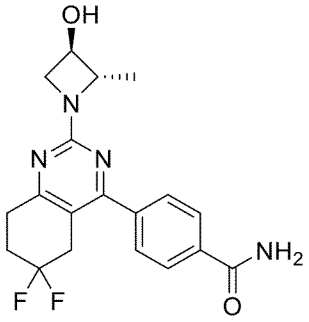
實例442：(2R)-1-[4-(4-胺甲醯基苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]吖呾-2-羧酸

【0633】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用(2R)-吖呾-2-羧酸及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(2S)-2-甲基吖呾及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



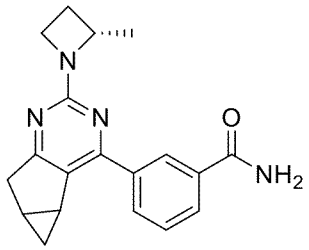
實例443：(1S,2S)-2-[3-氯-5-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]環丙烷羧酸

【0634】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用(1S,2S)-2-(3-溴-5-氯-苯基)環丙烷羧酸代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



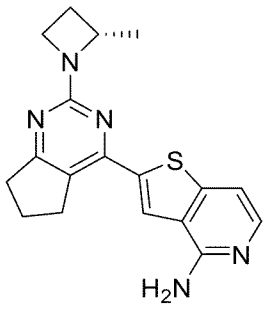
實例444：4-(6,6-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-基)苯甲醯胺

【0635】 標題化合物之製備方法類似於一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇及4-(2-氯-6,6-二氟-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-基)苯甲醯胺分別代替(2S)-2-甲基吖呾及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺。



實例445：3-(2-((S)-2-甲基吖呾-1-基)-4b,5,5a,6-四氫環丙[3,4]環戊[1,2-d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

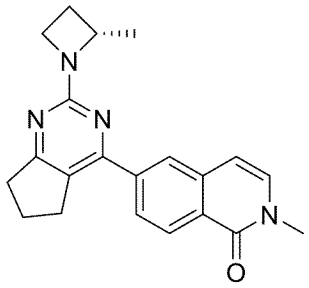
【0636】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A及B，並且使用2,4-二氯-4b,5,5a,6-四氫環丙[3,4]環戊[1,2-d]嘧啶代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



實例446：2-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]噻吩并[3,2-c]吡啶-4-胺

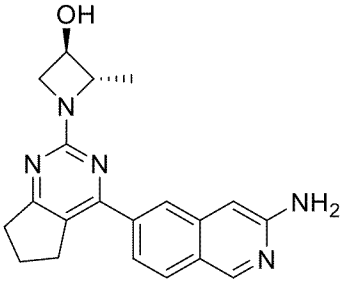
【0637】 向2-溴噻吩并[3,2-c]吡啶-4-胺(500 mg, 2.18 mmol)、三乙胺(1.52 mL, 10.9 mmol)及N,N-二甲基吡啶-4-胺(53 mg, 0.44 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液添加三級丁氧基羰基碳酸三級丁酯(1.9 g, 8.7 mmol)，然後將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將其用乙酸乙酯稀釋，然後用10%硫酸氫鉀、飽和碳酸氫鈉、及飽和氯化鈉洗滌。將其以無水硫酸鈉乾燥，過濾，然後濃縮。將其經由快速層析法純化（乙酸乙酯–己烷）而產出N-(2-溴噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)-N-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯。

【0638】 標題化合物之製備方法類似於一般方法D，並且使用N-(2-溴噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)-N-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯代替2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯，接著進行一般方法E，並且使用N-三級丁氧基羰基-N-(2-三丁基錫烷基噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)胺甲酸三級丁酯代替2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯，接著進行一般方法I。



實例447：2-甲基-6-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]異喹啉-1-酮

【0639】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用6-溴-2-甲基-異喹啉-1-酮代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



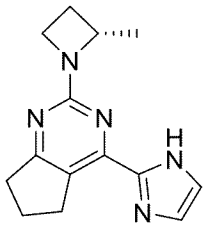
實例448：(2S,3R)-1-[4-(3-胺基-6-異喹啉基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-醇

【0640】 N-(6-溴-3-異喹啉基)-N-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯之製備方法類似於N-(2-溴噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)-N-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯，並且使用6-溴-3-胺基異喹啉代替2-溴噻吩并[3,2-c]吡啶-4-胺。

【0641】 [(2S,3R)-1-[4-[1-[雙(三級丁氧基羰基)胺基]-6-異喹啉基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-基]苯甲酸酯之製備方法類似於一般方法F，並且使用N-(6-溴-3-異喹啉基)-N-三級丁氧基羰基-胺甲酸三級丁酯代替6-

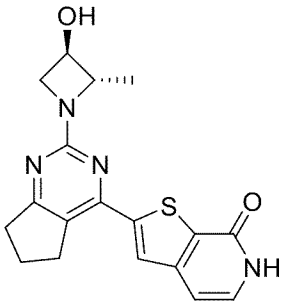
溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及[(2S,3R)-1-(4-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基-吖咀-3-基]苯甲酸酯代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。

【0642】 向[(2S,3R)-1-[4-[3-[雙(三級丁氧基羰基)胺基]-6-異喹啉基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-基]苯甲酸酯(94 mg, 0.14 mmol)於甲醇(1.6 mL)中之溶液添加1N氫氧化鈉水溶液(0.29 mL, 0.29 mmol)，然後將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。向此，添加三氟乙酸(0.5 mL)，然後將反應混合物攪拌30分鐘。將其用DMSO稀釋然後藉由製備型HPLC純化（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而產出標題化合物。



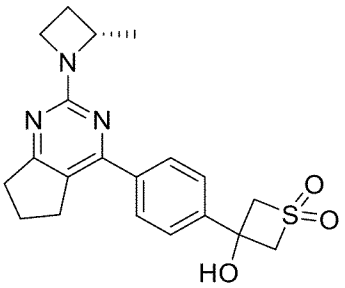
實例449：(2S,3R)-1-[4-(3-胺基-6-異喹啉基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-醇

【0643】 向2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-碳醛(82 mg, 0.38 mmol)及水(0.047 mL, 0.42 mmol)中8.8M乙二醛於乙醇(1.2 mL)中之溶液添加濃縮氫氧化銨(0.27 mL)，然後讓反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將其濃縮，取於DMSO中，用TFA酸化，然後藉由製備型HPLC純化而產出標題化合物。



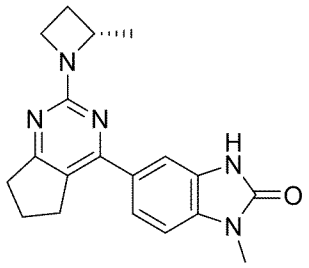
實例450：2-[2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-6H-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-酮

【0644】 標題化合物之製備方法類似於一般方法E，並且使用2-三丁基錫烷基-6H-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-酮及(2S,3R)-1-(4-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-基苯甲酸酯分別代替2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法C。



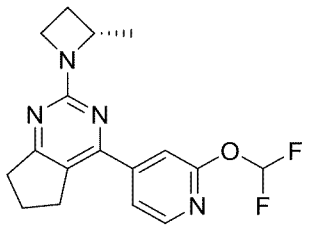
實例451：1,1-二氧(S)-3-羥基-3-(4-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)硫呾

【0645】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用3-(4-溴苯基)-1,1-二側氧基-噻呾-3-醇代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



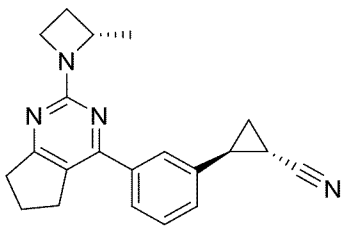
實例452：3-甲基-6-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-酮

【0646】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)-1H-苯并咪唑-2-酮3-吡啶基硼酸。



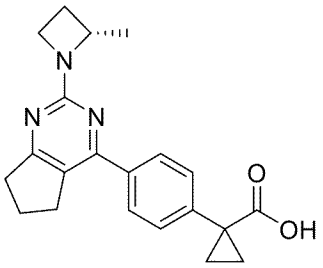
實例453：4-[2-(二氟甲氧基)-4-吡啶基]-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0647】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A 2-(二氟甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)吡啶代替3-吡啶基硼酸。



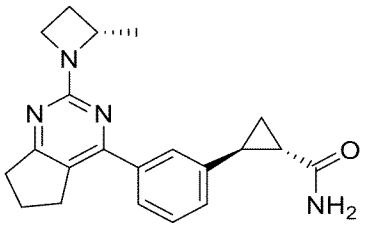
實例454：反-2-[3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]環丙烷碳腈

【0648】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用反-2-(3-溴苯基)環丙烷碳腈代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



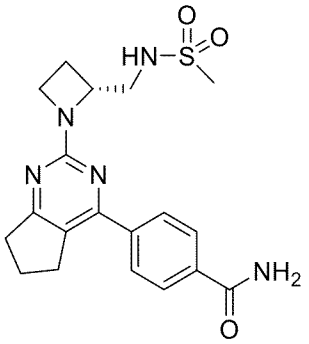
實例455：1-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]環丙烷羧酸

【0649】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用1-(4-溴苯基)環丙烷羧酸代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



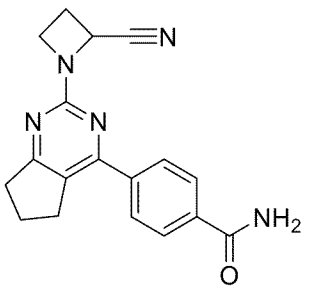
實例456：反-2-[3-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]環丙烷羧醯胺

【0650】 於燒瓶中倒入反-2-[3-[2-[rel-(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]環丙烷碳腈(52.6 mg, 0.16 mmol, 1 equiv.)、乙醇(2 mL)、及水(1 mL)。向懸浮液中添加Parkins-Ghaffer催化劑（氫基(二甲基亞膦酸-kP）[氫雙(二甲基phosphinito-kP)]鉑(II), 3.4 mg, 7.9 μmol、5 mol%)。將小瓶密封並加熱至90℃持續三個小時。將反應混合物冷卻至室溫，濃縮，然後使其經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物。



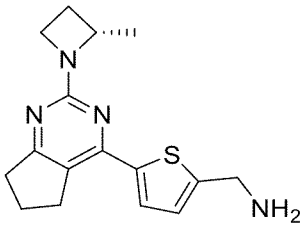
實例457：4-[2-[(2R)-2-(甲烷磺醯胺基甲基)吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲醯胺

【0651】 標題化合物之形成方法類似於至一般方法B，並且使用N-[[(2R)-吖咀-2-基]甲基]甲磺醯胺及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(2S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



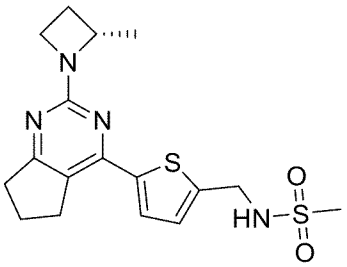
實例458：4-(2-(2-氰基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0652】 標題化合物之形成方法類似於至一般方法B，並且使用吖咀-2-碳腈半草酸鹽及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺及分別代替(2S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



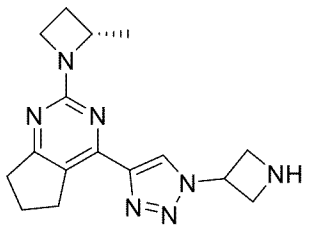
實例459：[5-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-2-噻吩基]甲胺

【0653】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用[5-[(三級丁氧基羰基胺基)甲基]-2-噻吩基]硼酸及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法B及I。



實例460：N-[[5-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-2-噻吩基]甲基]甲磺醯胺

【0654】 標題化合物之製備方法類似於一般方法K，並且使用[5-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-2-噻吩基]甲胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯。



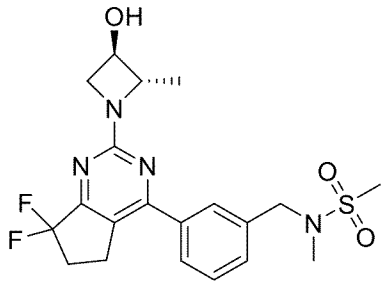
實例461：(S)-4-(1-(吖咀-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0655】 向2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-乙烯基-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶(310 mg, 1.43 mmol)於甲醇(12 mL)中之溶液添加碳酸鉀(127 mg, 1.43 mmol)及1-重氮基-1-二甲氧基磷醯基-丙-2-酮(0.278 mL, 1.85 mmol)，然後將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將其用乙酸乙酯稀釋，然後用飽和碳酸氫鈉及飽和氯化鈉洗滌。將其以無水硫酸鈉乾燥，過濾，然後濃縮。使其經歷快速層析法（乙酸乙酯—己烷）而產出4-乙炔基-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。

【0656】 向4-乙炔基-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶(30 mg, 0.14 mmol)於四氫呋喃(0.74 mL)中之溶液添加3-疊氮基吖咀-1-羧酸三級

丁酯(28 mg, 0.14 mmol)及噻吩-2-羧酸銅(I)(3 mg, 0.014 mmol)，然後將反應混合物在環境溫度下攪拌3小時。將其濃縮然後藉由快速層析法純化（1-10%甲醇/二氯甲烷線性梯度）而產出3-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]三唑-1-基]吖咀-1-羧酸三級丁酯。

【0657】 標題化合物之製備方法類似於一般方法I，並且使用3-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]三唑-1-基]吖咀-1-羧酸三級丁酯代替(S)-4-(4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)哌啡-1-羧酸三級丁酯。



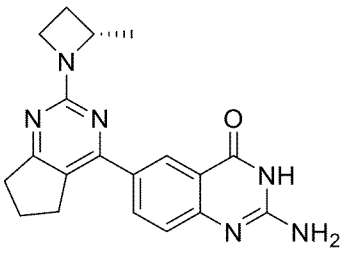
實例462：N-(3-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苄基)-N-甲基甲磺醯胺

【0658】 N-(3-(7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苄基)甲磺醯胺之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-(甲烷磺醯胺基甲基)苯基硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。

【0659】 於小瓶中倒入N-(3-(7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苄基)甲磺醯胺(130 mg, 0.337 mmol)及THF (4 mL)。在0℃下添加NaH

（25 mg，0.675 mmol，60%分散液於礦物油中），接著在0℃下逐滴添加MeI (0.042 mL, 0.675 mmol)。讓反應混合物溫熱至環境溫度。將粗製物材料用EA萃取，用$NaHCO_3$水溶液洗滌，以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷快速管柱層析法（乙酸乙酯—己烷）而給出N-(3-(7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苄基)-N-甲基甲磺醯胺

【0660】 標題化合物之製備方法類似於一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用N-(3-(7,7-二氟-2-(甲磺醯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苄基)-N-甲基甲磺醯胺及(2S)-2-甲基吖咀-3-醇分別代替2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(2S)-2-甲基吖咀。



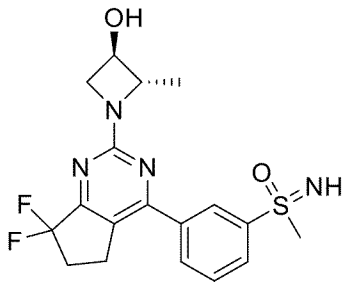
實例463：(S)-2-胺基-6-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮

【0661】 將異硫氰酸乙氧羰酯(1.4 mL, 1.2 mmol)添加至2-胺基-5-溴苯甲酸甲酯(2.3 g, 10 mmol)於乙腈(100 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌90分鐘，之後接連添加六甲基二矽氮烷(21 mL, 100 mmol)及1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(3.8 g, 20 mmol)。將混合物在室溫下攪拌18小時，然後將反應混合物濃縮。將固體取用為乙酸乙酯/5%鹽酸水溶液中之懸浮液，藉由

抽氣過濾收集，用水及乙酸乙酯洗滌，然後在真空下乾燥而提供N-(6-溴-4-側氧基-1H-喹唑啉-2-基)胺甲酸酯。

【0662】 (S)-N-(6-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙醯胺之製備係根據一般方法F，並且使用N-(6-溴-4-側氧基-1H-喹唑啉-2-基)胺甲酸酯代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。備註：胺甲酸酯與乙醯胺之交換發生在反應條件下。

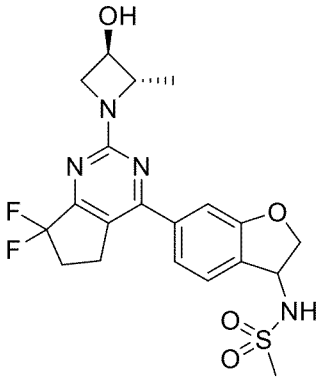
【0663】 將(S)-N-(6-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙醯胺懸浮於甲醇(50 mL)中然後用2M氫氧化鈉水溶液(5 mL)處理。將混合物加熱至回流15分鐘然後濃縮。將乙酸乙酯及水添加至殘餘物。在使用1N HCl酸化至pH 1後，將所得沉澱物藉由過濾收集然後使其經歷HPLC純化（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物。



實例464：(3-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(亞胺基)(甲基)-λ6-硫烷酮

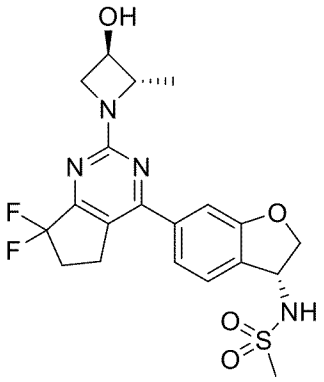
【0664】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及亞胺基(甲基)(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

二噁硼喃-2-基)苯基)-l6-硫烷酮分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇分別代替(2S)-2-甲基吖咀。



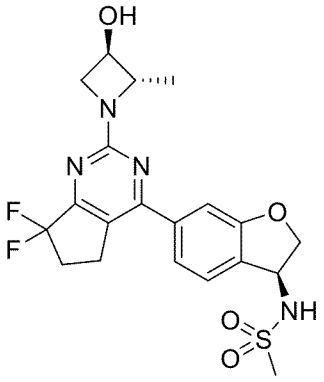
實例465：N-(6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

【0665】 標題化合物之製備方法類似於一般方法K，並且使用(外消旋)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



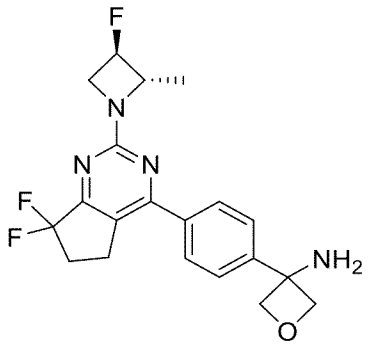
實例466：N-((R)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

【0666】 標題化合物之製備方法類似於一般方法K，並且使用(R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



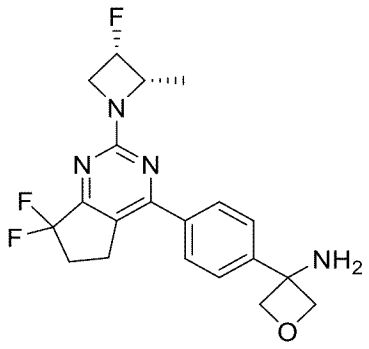
實例467：N-((S)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

【0667】 標題化合物之製備方法類似於一般方法K，並且使用(S)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



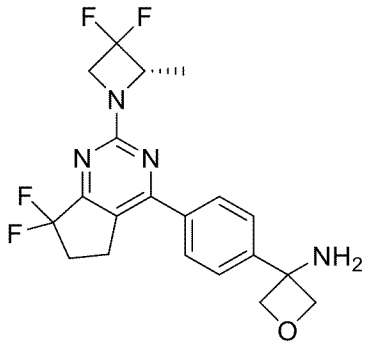
實例468：3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)氧呾-3-胺

【0668】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基)氧呾-3-基)胺甲酸苄酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基吖呾代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法R。



實例469：3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3S)-3-氟-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)氧呾-3-胺

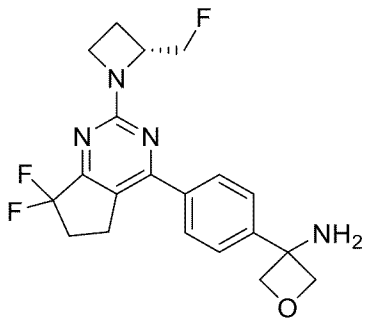
【0669】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基)氧呾-3-基)胺甲酸苄酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3S)-3-氟-2-甲基吖呾代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法R。



實例470：(S)-3-(4-(2-(3,3-二氟-2-甲基吖呾-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)氧呾-3-胺

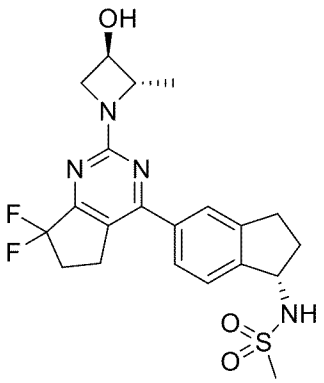
【0670】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-

基)苯基)氧呾-3-基)胺甲酸苄酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(S)-3,3-二氟-2-甲基吖呾代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法R。



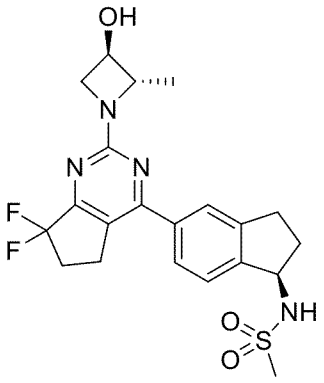
實例471：(R)-3-(4-(7,7-二氟-2-(2-(氟甲基)吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)氧呾-3-胺

【0671】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼唻-2-基)苯基)氧呾-3-基)胺甲酸苄酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(R)-2-(氟甲基)吖呾代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法R。



實例472：N-((S)-5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

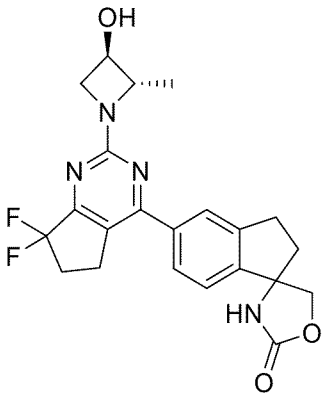
【0672】 標題化合物之製備方法類似於一般方法K，並且使用(S)-5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例473：N-((R)-5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

【0673】 標題化合物之製備方法類似於一般方法K，並且使用(R)-5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基

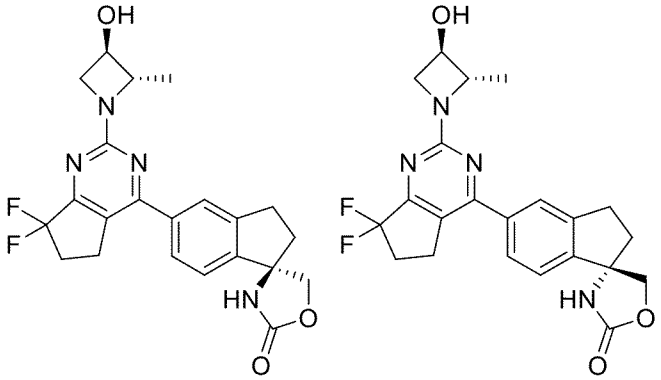
吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例474：5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫螺[茚-1,4'-哌啶]-2'-酮

【0674】 於小瓶中倒入(1-胺基-5-溴-茚烷-1-基)甲醇(500 mg, 2.07 mmol)及THF (15 mL)。緩慢添加三光氣(613 mg, 2.07 mmol)。將所得混合物加熱至70℃持續2小時。讓混合物冷卻至環境溫度。添加$NaHCO_3$ (15 mL, sat. aq.)，然後將混合物用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷快速管柱層析法（己烷–乙酸乙酯）而給出5-溴-2,3-二氫螺[茚-1,4'-哌啶]-2'-酮。

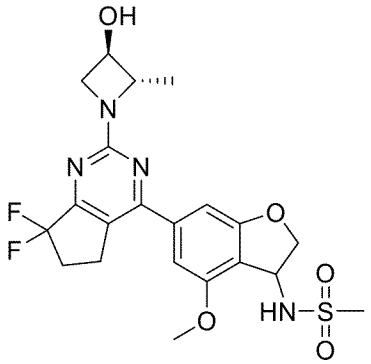
【0675】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用5-溴-2,3-二氫螺[茚-1,4'-哌啶]-2'-酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例475：(R)-5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫螺[茚-1,4'-㗁唑啶]-2'-酮

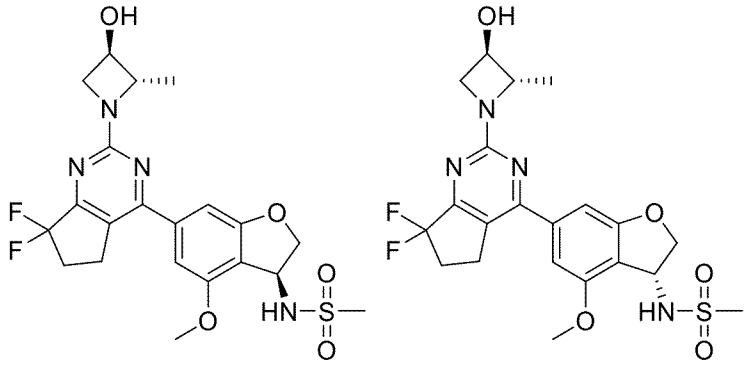
實例476：(S)-5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫螺[茚-1,4'-㗁唑啶]-2'-酮

【0676】　將異構物藉由SFC分離（30% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，100 × 4.6 mm，3 mL/min）。



實例477：N-(6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-4-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

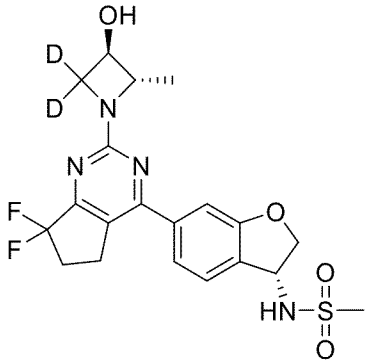
【0677】 標題化合物之製備方法類似於一般方法K，並且使用6-溴-4-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例478：N-((S)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-4-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

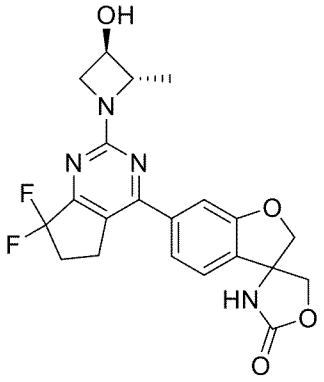
實例479：N-((R)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-4-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

【0678】 將異構物藉由SFC分離（30% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK AZ-H，100 × 4.6 mm，3 mL/min）。



實例480：N-((R)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基-4,4-d_2)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

【0679】 標題化合物之製備方法類似於一般方法K，並且使用(R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-4,4-d_2-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例481：6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌唑啶]-2'-酮

【0680】 於燒瓶中倒入6-溴苯并呋喃-3-羧酸乙酯(1.00 g, 3.72 mmol)、Mg刨花(497 mg, 20.4 mmol)、及MeOH (40 mL)。將混合物在室溫下攪拌18小時。將混合物以Celite®過濾，用EtOAc洗滌。添加H_2O (80 mL)，然後將混合物用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷快速管柱層析法（己烷–乙酸乙酯）而給出6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-羧酸甲酯及甲基-2,3-二氫苯并呋喃-3-羧酸酯之1:1混合物(386 mg, ~1.50 mmol)。

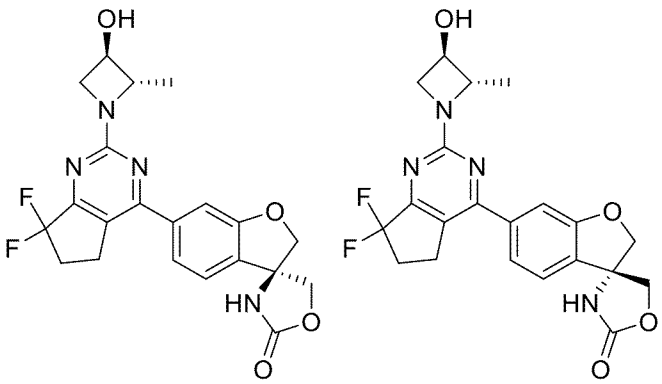
【0681】 向6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-羧酸酯及甲基-2,3-二氫苯并呋喃-3-羧酸甲酯(386 mg, ~1.50 mmol)之混合物添加多聚乙醛(406 mg, 4.50 mmol)及DMF (5.0 mL)。接著添加NaOEt (20 mg, 0.30 mmol)，然後讓反應攪拌36小時。添加NaCl (50 mL, sat. aq.)，然後將混合物用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷快速管柱層析法（己烷–乙酸乙酯）而給出6-溴-3-(羥基甲基)-2H-苯并呋喃-3-羧酸甲酯及3-(羥基甲基)-2H-苯并呋喃-3-羧酸甲酯之1:1混合物(316 mg, ~1.10 mmol)。

【0682】 向6-溴-3-(羥基甲基)-2H-苯并呋喃-3-羧酸甲酯及3-(羥基甲基)-2H-苯并呋喃-3-羧酸甲酯(316 mg, ~1.10 mmol)之混合物添加MeOH (3 mL)及NaOH (2M aq, 3.0 mL)。將混合物在環境溫度下攪拌18小時。添加TFA (~0.5 mL)，然後將混合物濃縮。使殘餘物經歷逆相HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出6-溴-3-(羥基甲基)-2H-苯并呋喃-3-羧酸(150 mg, 0.55 mmol)。

【0683】 於小瓶中倒入6-溴-3-(羥基甲基)-2H-苯并呋喃-3-羧酸(150 mg, 0.55 mmol)，接著PhMe (6 mL)及Et_3N (0.23 mL, 1.65 mmol)。將二苯基疊氮化磷

醯(0.13 mL, 0.60 mmol)添加然後將混合物加熱至90℃持續45分鐘。添加$NaHCO_3$ (5 mL, sat. aq.)，然後將混合物用EtOAc (3 × 5 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷快速管柱層析法（己烷–乙酸乙酯）而給出6-溴螺[2H-苯并呋喃-3,4'-吡咯啶]-2'-酮(94 mg, 0.35 mmol)。

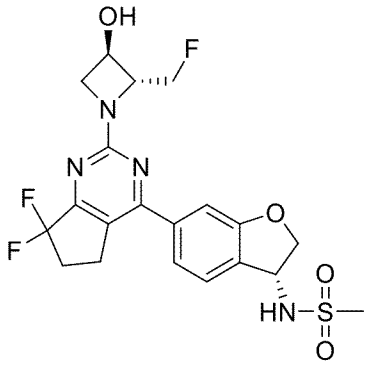
【0684】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用6-溴螺[2H-苯并呋喃-3,4'-吡咯啶]-2'-酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例482：(S)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-吡咯啶]-2'-酮

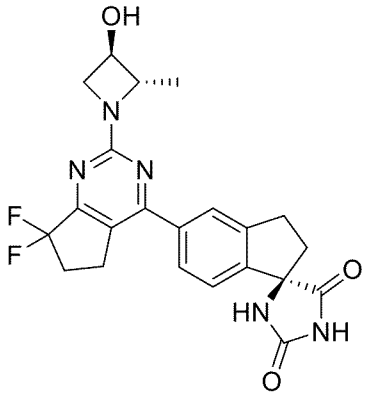
實例483：(R)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-吡咯啶]-2'-酮

【0685】 將異構物藉由SFC分離（25% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，100 × 4.6 mm，3 mL/min）。



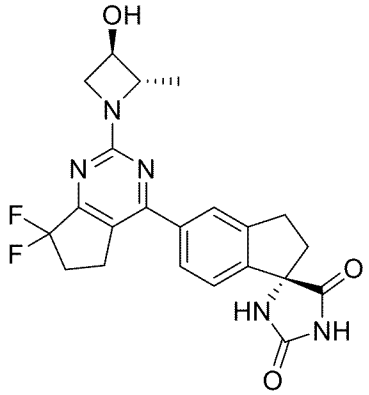
實例484：N-((R)-6-(7,7-二氟-2-((2R,3R)-2-(氟甲基)-3-羥基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

【0686】 標題化合物之製備方法類似於一般方法K，並且使用(R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2R,3R)-2-(氟甲基)吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



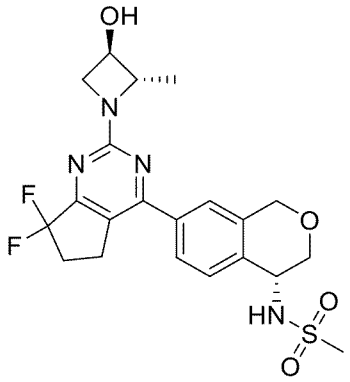
實例485：(R)-5'-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2',3'-二氫螺[咪唑啶-4,1'-茚]-2,5-二酮

【0687】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(R)-5'-溴-2',3'-二氫螺[咪唑啶-4,1'-茚]-2,5-二酮分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



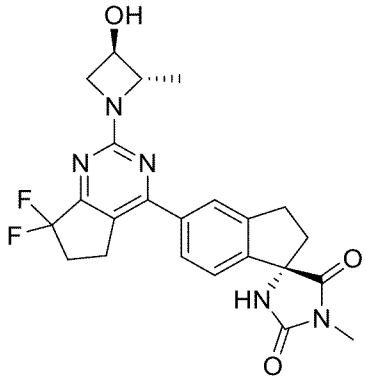
實例486：(S)-5'-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2',3'-二氫螺[咪唑啶-4,1'-茚]-2,5-二酮

【0688】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(S)-5'-溴-2',3'-二氫螺[咪唑啶-4,1'-茚]-2,5-二酮分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例487：N-((R)-7-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)異色原烷-4-基)甲磺醯胺

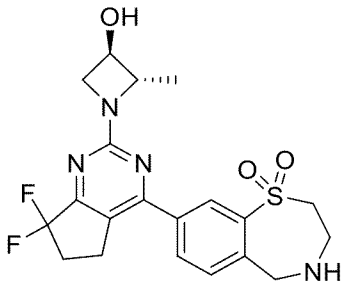
【0689】 標題化合物之製備方法類似於一般方法K，並且使用(R)-7-溴異色原烷-4-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例488：(5S)-5'-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-3-甲基-螺[咪唑啶-5,1'-茚烷]-2,4-二酮

【0690】 向(5S)-5'-溴螺[咪唑啶-5,1'-茚烷]-2,4-二酮(100 mg, 0.36 mmol)及碳酸鉀(50 mg, 0.36 mmol)於DMF (1.5 mL)中之懸浮液添加碘甲烷(51 mg, 0.36 mmol)，然後讓反應混合物在環境溫度下攪拌2小時。將其用水稀釋，然後將所得固體經由過濾收集而產出(S)-5'-溴-1-甲基-2',3'-二氫螺[咪唑啶-4,1'-茚]-2,5-二酮。

【0691】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(S)-5'-溴-1-甲基-2',3'-二氫螺[咪唑啶-4,1'-茚]-2,5-二酮分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基吖呾代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例489：8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噻吖呼1,1-二氧

【0692】 將4-溴-2-氟-苯甲酸甲酯(6.7 g, 29 mmol)、N-(2-氫硫基乙基)胺甲酸三級丁酯(6.7 g, 38 mmol)、及碳酸銫(29 g, 87 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)之混合物在70℃下加熱整夜。在將混合物分配在水及乙酸乙酯之間後，將水性相用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之萃取物用飽和氯化鈉水溶液洗滌

一次，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮至殘餘物，將其藉由快速層析法純化（己烷–乙酸乙酯）而提供4-溴-2-[2-(三級丁氧基羰基胺基)乙基氫硫基]苯甲酸甲酯。

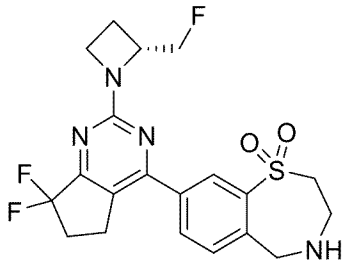
【0693】 將4-溴-2-[2-(三級丁氧基羰基胺基)乙基氫硫基]苯甲酸甲酯(7.0 g, 18 mmol)取於二氯甲烷(100 mL)中然後用三氟乙酸(14 mL, 180 mmol)處理。在90分鐘後，將反應視為完成（藉由LC/MS分析）。將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物分配在二氯甲烷及2M碳酸鈉水溶液之間。將水性相用二氯甲烷萃取三次。將合併之有機萃取物以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮而提供2-(2-胺基乙基氫硫基)-4-溴-苯甲酸甲酯。

【0694】 將2-(2-胺基乙基氫硫基)-4-溴-苯甲酸甲酯(4.8 g, 17 mmol)於四氫呋喃(33 mL)中之攪拌混合物在室溫下用雙(三甲基矽基)胺化鋰溶液（1.5 M於THF中，22 mL，33 mmol）處理。將混合物在70℃浴中加熱1小時，之後讓其冷卻。將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物用水（大約70 mL）及1M鹽酸（大約40 mL）處理。將沉澱物收集在燒結過濾漏斗上，用水洗滌，然後在55℃真空烘箱中乾燥而提供8-溴-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吖呯-5-酮。

【0695】 將8-溴-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吖呯-5-酮(2.0 g, 7.8 mmol)於四氫呋喃(25 mL)中之攪拌懸浮液用無水氫化鋰鋁(0.39 g, 10 mmol)分成五份在15分鐘內處理。將混合物溫熱至40℃整夜。讓混合物冷卻至室溫，之後將硫酸鈉十水合物(0.52 g)分成數份添加。在添加結束後，將混合物短暫音波處理，接著通過燒結Celite®墊過濾。將濾餅用乙酸乙酯及四氫呋喃洗滌。將濾液在減壓下濃縮而提供8-溴-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噻吖呯。

【0696】 將8-溴-2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噻吖呯（假定7.8 mmol）於2-甲基四氫呋喃(20 mL)之混合物接連用二碳酸二-三級丁酯(3.4 g, 16 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(5.4 mL, 31 mmol)處理。在三個小時攪拌後，將反應混合物分配在乙酸乙酯及5%檸檬酸水溶液之間。將水溶液用乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機萃取物接連用10%檸檬酸水溶液、水、及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌；以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後濃縮而提供殘餘物，將其藉由快速層析法純化（己烷–乙酸乙酯）而提供8-溴-3,5-二氫-2H-1,4-苯并噻吖呯-4-羧酸三級丁酯。

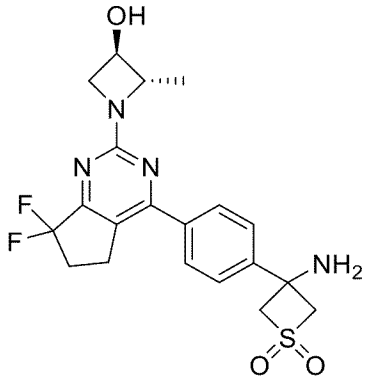
【0697】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及8-溴-3,5-二氫-2H-1,4-苯并噻吖呯-4-羧酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



實例490：(R)-8-(7,7-二氟-2-(2-(氟甲基)吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噻吖呯1,1-二氧

【0698】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及8-溴-3,5-二氫-2H-1,4-苯并噻吖呯-4-羧

酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(R)-2-(氟甲基)吖咀代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



實例491：1,1-二氧3-胺基-3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)硫咀

【0699】 向2-(4-溴苯基)乙酸乙酯(49 g, 200 mmol)及多聚乙醛(18 g, 600 mmol)於DMF (500 mL)中之溶液添加乙氧鈉(2.7 g. 40 mmol)。將混合物在室溫下攪拌整夜。將反應用水淬熄，然後將混合物用二乙醚及乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物接連用5%氯化鋰水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌；以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法純化（己烷–乙酸乙酯）而提供2-(4-溴苯基)-3-羥基-2-(羥基甲基)丙酸乙酯

【0700】 將2-(4-溴苯基)-3-羥基-2-(羥基甲基)丙酸乙酯(10.7 g, 35.3 mmol)於乙腈(212 mL)中之溶液冷卻至-15℃然後用三氟甲磺酸酐溶液（1.0 M於二氯甲烷中，74 mL，74 mmol），接著N,N-二異丙基乙胺(15.4 mL, 88.2 mmol)處理。在讓其溫熱至室溫後，將混合物用水(300 mL)淬熄然後用二氯甲烷萃取三

次。將合併之萃取物以無水硫酸鎂乾燥然後濃縮至殘餘物，將其藉由快速層析法純化（己烷–乙酸乙酯）而提供2-(4-溴苯基)-3-(三氟甲磺醯基氧基)-2-(三氟甲磺醯基氧基甲基)丙酸乙酯。

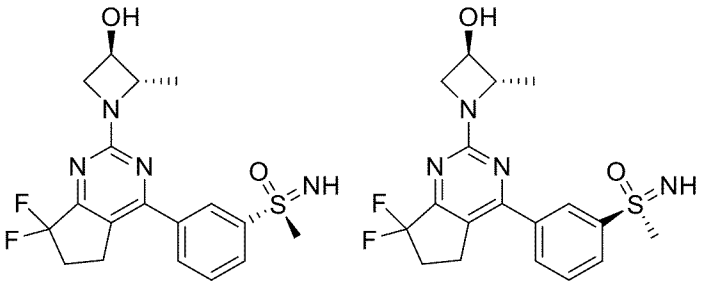
【0701】 將2-(4-溴苯基)-3-(三氟甲磺醯基氧基)-2-(三氟甲磺醯基氧基甲基)丙酸乙酯(5.1 g, 9.0 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中之溶液用氬除氣10分鐘，之後引入硫化鈉(1.1 g, 13 mmol)。將所得懸浮液在100至110℃下攪拌整夜。一旦冷卻，便將混合物倒至冰/飽和氯化銨水溶液然後用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機物用飽和氯化鈉水溶液洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮。使殘餘物經歷快速層析法（己烷–乙酸乙酯）而提供3-(4-溴苯基)硫呾-3-羧酸乙酯。

【0702】 將3-(4-溴苯基)硫呾-3-羧酸乙酯(1.2 g, 4.1 mmol)於THF/MeOH/水(2:2:1、20 mL)之混合物，用氫氧化鋰單水合物(0.43 g, 10 mmol)處理，在50℃下加熱整夜。一旦冷卻，便將混合物用10%鹽酸水溶液酸化然後用乙酸乙酯萃取三次。將合併之萃取物用飽和氯化鈉水溶液洗滌一次，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮而提供3-(4-溴苯基)硫呾-3-羧酸。

【0703】 向3-(4-溴苯基)硫呾-3-羧酸(1.8 g, 6.7 mmol)於四氫呋喃(13 mL)之混合物接連添加疊氮基三甲基矽烷(0.93 g, 8.1 mmol)、丙烷膦酸酐溶液(w/w 50%於DMF, 5.1g、8.1 mmol)、三乙胺(1.4 mL, 10 mmol)、及苄醇(0.88 mL, 8.4 mmol)。將混合物在75℃下加熱整夜。一旦冷卻，便將混合物藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液調整至大約pH 8。將所得混合物用乙酸乙酯萃取三次。將合併之萃取物用飽和氯化鈉水溶液洗滌一次，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮。將一份含有N-[3-(4-溴苯基)噻呾-3-基]胺甲酸苄酯(0.31 g, 0.82 mmol)之

殘餘物取於乙腈(3.5 mL)中然後用過氧乙酸溶液（32重量%於稀釋乙酸中，1.7 mL，8.2 mmol）處理。在室溫下攪拌整夜後，將混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液中和然後用乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機萃取物用飽和硫代硫酸鈉水溶液洗滌一次，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後濃縮而提供N-[3-(4-溴苯基)-1,1-二側氧基-噻吨-3-基]胺甲酸苄酯。

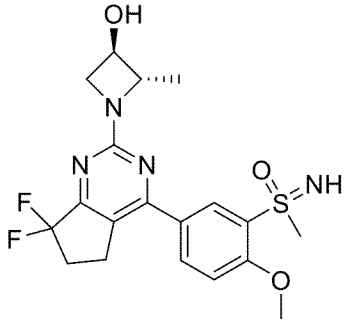
【0704】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及N-[3-(4-溴苯基)-1,1-二側氧基-噻吨-3-基]胺甲酸苄酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法R。



實例492：(S)-(3-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(亞胺基)(甲基)-λ6-硫烷酮

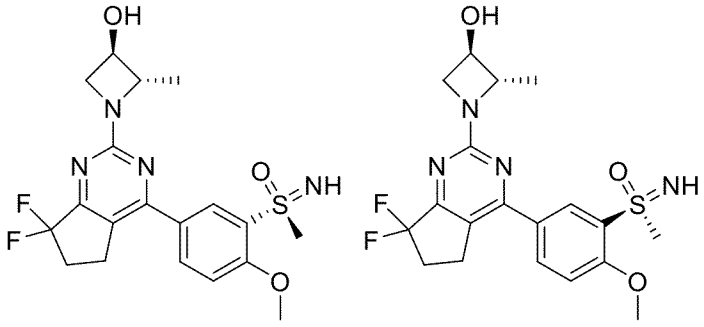
實例493：(R)-(3-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(亞胺基)(甲基)-λ6-硫烷酮

【0705】 將異構物藉由SFC分離（35% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK IC-5 μm，250 × 21 mm，60 mL/min）。（參見實例464）



實例494：(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯基)(亞胺基)(甲基)-λ6-硫烷酮

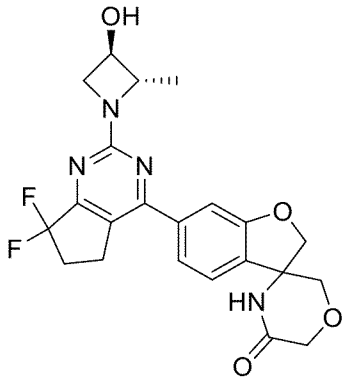
【0706】 標題化合物之製備係根據一般方法S，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及((5-溴-2-甲氧基苯基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞氨硫基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法I。



實例495：(S)-(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯基)(亞胺基)(甲基)-λ6-硫烷酮

實例496：(R)-(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯基)(亞胺基)(甲基)-λ6-硫烷酮

【0707】 將異構物藉由SFC分離（45% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，100 × 4.6 mm，3 mL/min）。

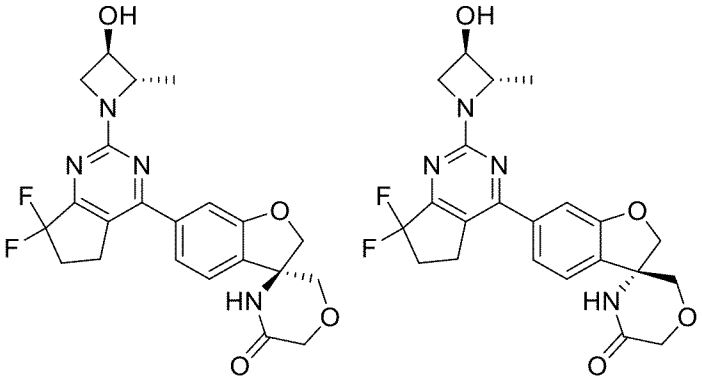


實例497：6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-5'-酮

【0708】 於燒瓶中倒入3-胺基-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-羧酸乙酯(1.0 g, 3.5 mmol)及MeOH (10 mL)。添加$NaBH_4$ (264 mg, 7.0 mmol)，然後讓混合物在環境溫度下攪拌2小時。添加H_2O (40 mL)，然後將混合物用DCM (3 × 20 mL)萃取，將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮而提供粗(3-胺基-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲醇。

【0709】 標題化合物之製備方式類似於一般方法Y，並且使用(3-胺基-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲醇代替(1-胺基-5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲醇，接著進行一般方法F，並且使用6-溴-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-5'-酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻

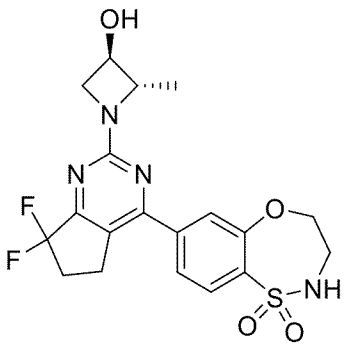
唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例498：(R)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-5'-酮

實例499：(S)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-5'-酮

【0710】　將異構物藉由SFC分離（35% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。

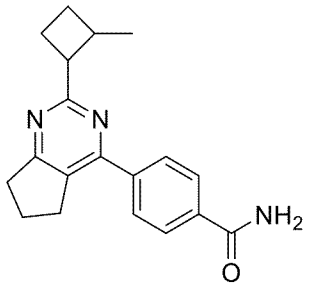


實例500：1,1-二氧7-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4,5]㗁噻吖呯

【0711】 於燒瓶中倒入4-溴-2-氟-苯磺醯氯(1.00 g, 3.66 mmol)及DCM (40 mL)。添加$N(iPr)_2Et$ (1.91 mL, 1.42 g, 11.0 mmoL)，接著添加乙醇胺(0.33 mL, 335 mg, 5.48 mmol)。讓混合物在環境溫度下攪拌1小時。將混合物濃縮然後使其經歷快速管柱層析法(DCM—MeOH)而提供4-溴-2-氟-N-(2-羥基乙基)苯磺醯胺。

【0712】 於燒瓶中倒入4-溴-2-氟-N-(2-羥基乙基)苯磺醯胺(1.04 g, 3.49 mmol)及DMSO (10 mL)，接著KOtBu (783 mg, 6.98 mmol)。將混合物加熱至100℃持續6小時，接著讓其冷卻至環境溫度。添加1N HCl (aq, 20 mL)，然後將混合物用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷快速層析法（己烷—乙酸乙酯）而提供1,1-二氧苯并[b][1,4,5]㗁噻吖呯。

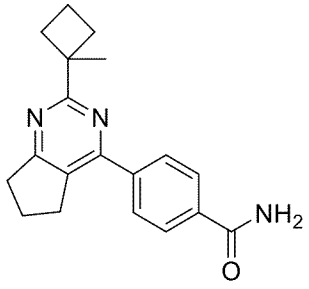
【0713】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用1,1-二氧7-溴-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4,5]㗁噻吖呯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例501：4-(2-(2-甲基環丁基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0714】 於小瓶中倒入4-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶(77.3 mg, 0.5 mmol)、2-甲基環丁烷羧酸(57 mg, 0.5 mmol)、$AgNO_3$ (17 mg, 0.10 mmol)、$K_2S_2O_8$ (135 mg, 0.5 mmol)、DCM (3 mL)、及H_2O (3 mL)。讓混合物在環境溫度下攪拌24小時，之後添加另一份2-甲基環丁烷羧酸(57 mg, 0.5 mmol)、$AgNO_3$ (17 mg, 0.10 mmol)及$K_2S_2O_8$ (135 mg, 0.5 mmol)。將混合物在環境溫度下攪拌額外48小時。將混合物用DCM (3 × 5 mL)萃取。將合併之有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷快速層析法（己烷—乙酸乙酯）而提供4-氯-2-(2-甲基環丁基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。

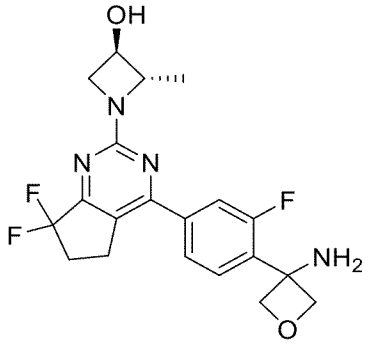
【0715】 標題化合物之製備方式類似於一般方法A，並且使用4-氯-2-(2-甲基環丁基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(4-胺甲醯基苯基)硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



實例502：4-(2-(1-甲基環丁基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0716】 於小瓶中倒入4-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶(77.3 mg, 0.5 mmol)、2-甲基環丁烷羧酸(114 mg, 1.0 mmol)、$AgNO_3$ (34 mg, 0.20 mmol)、$K_2S_2O_8$ (270 mg, 1.0 mmol)、DCM (3 mL)、及H_2O (3 mL)。讓混合物在環境溫度下攪拌24小時。將混合物用DCM (3 × 5 mL)萃取。將合併之有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷快速層析法（己烷—乙酸乙酯）而提供4-氯-2-(1-甲基環丁基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。

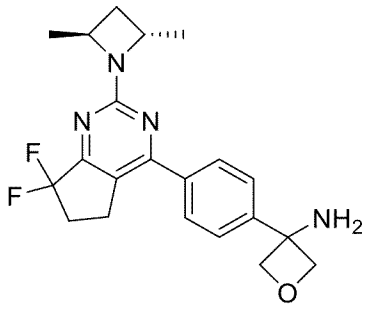
【0717】 標題化合物之製備方式類似於一般方法A，並且使用4 4-氯-2-(1-甲基環丁基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(4-胺甲醯基苯基)硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



實例503：(2S,3R)-1-(4-(4-(3-胺基氧呾-3-基)-3-氟苯基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-醇

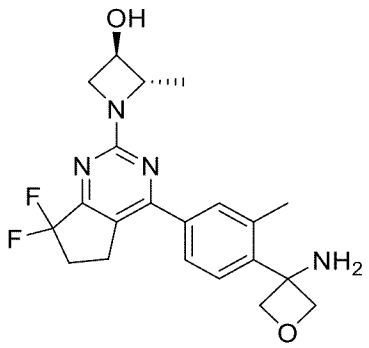
【0718】 標題化合物之製備係根據一般方法T，而且類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(3-(4-溴-2-氟苯基)氧呾-3-基)胺甲酸苄酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進

行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法R。



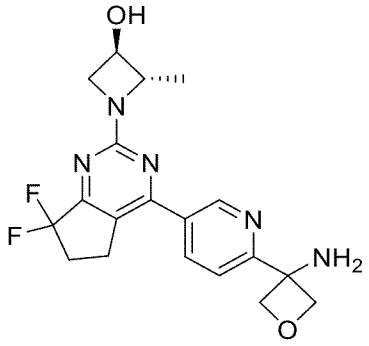
實例504：3-(4-(2-((2S,4S)-2,4-二甲基吖咀-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)氧咀-3-胺

【0719】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基)氧咀-3-基)胺甲酸三級丁酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,4S)-2,4-二甲基吖咀代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



實例505：(2S,3R)-1-(4-(4-(3-胺基氧呾-3-基)-3-甲基苯基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-醇

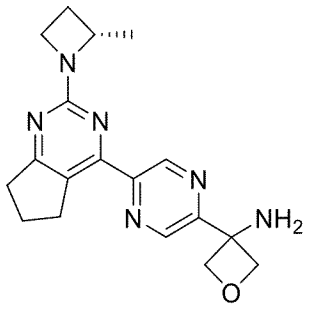
【0720】 標題化合物之製備方式類似於一般方法T，並且使用3-(4-溴-2-甲基-苯基)氧呾-3-胺代替3-(4-溴-2-氟-苯基)氧呾-3-胺，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(3-(4-溴-2-甲基苯基)氧呾-3-基)胺甲酸苄酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法R。



實例506：(2S,3R)-1-(4-(6-(3-胺基氧呾-3-基)吡啶-3-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-醇

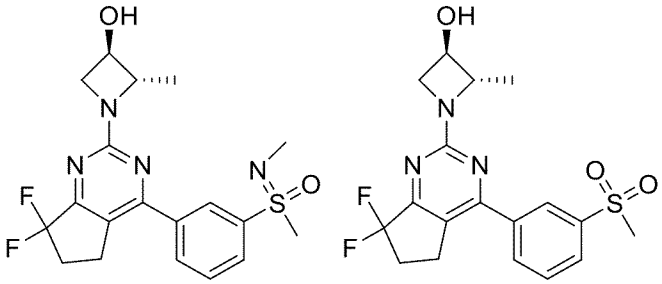
【0721】 標題化合物之製備方式類似於一般方法T，並且使用3-(5-溴-2-吡啶基)氧呾-3-胺代替3-(4-溴-2-氟-苯基)氧呾-3-胺，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(3-(5-溴-2-吡啶基))氧呾-3-基)胺甲酸苄酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行

一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法R。



實例507：(S)-3-(5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)吡咔-2-基)氧咀-3-胺

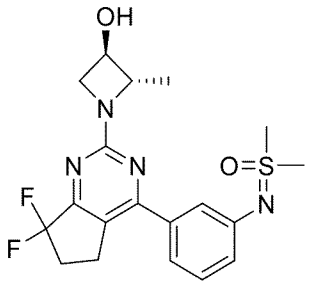
【0722】 標題化合物之製備方式類似於一般方法E，並且使用3-(5-溴吡咔-2-基)氧咀-3-胺及(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-(三丁基錫烷基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯。



實例508：(3-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(甲基)(甲基亞胺基)-λ6-硫烷酮

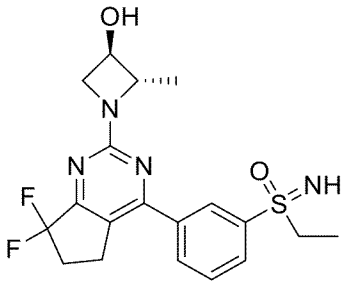
實例509：(2S,3R)-1-(7,7-二氟-4-(3-(甲磺醯基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-醇

【0723】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用(3-溴苯基)(甲基)(甲基亞胺基)-λ^6-硫烷酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。將兩個產物在最終步驟中藉由HPLC分離。



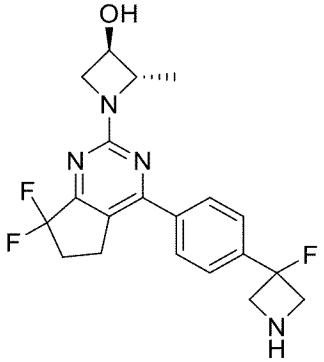
實例510：((3-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)亞胺基)二甲基-λ6-硫烷酮

【0724】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用((3-溴苯基)亞胺基)二甲基-λ^6-硫烷酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例511：(3-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(乙基)(亞胺基)-λ6-硫烷酮

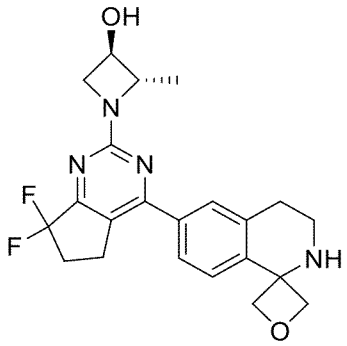
【0725】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用(3-氯苯基)(乙基)(亞胺基)-λ^6-硫烷酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例512：(2S,3R)-1-(7,7-二氟-4-(4-(3-氟吖呾-3-基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-醇

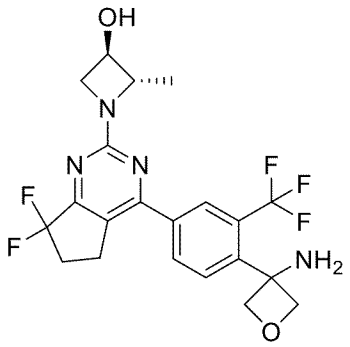
【0726】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用3-(4-溴苯基)-3-氟-吖呾-1-羧酸三級丁酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]

嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



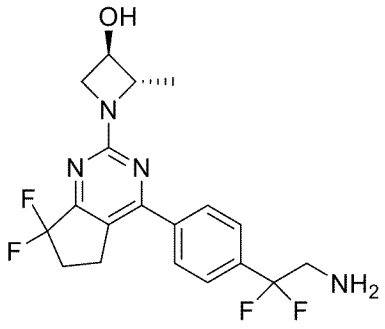
實例513：(2S,3R)-1-(4-(3,4-二氫-2H-螺[異喹啉-1,3'-氧咀]-6-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖咀-3-醇

【0727】 標題化合物之製備方式類似於一般方法T，並且使用6-溴-3,4-二氫-2H-螺[異喹啉-1,3'-氧咀]代替3-(4-溴-2-氟-苯基)氧咀-3-胺，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-3,4-二氫-2H-螺[異喹啉-1,3'-氧咀]-2-羧酸苄酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法R。



實例514：(2S,3R)-1-(4-(4-(3-胺基氧呾-3-基)-3-(三氟甲基)苯基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-醇

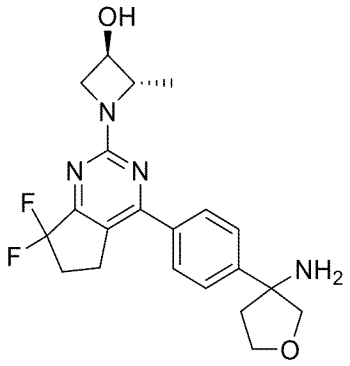
【0728】 標題化合物之製備方式類似於一般方法T，並且使用3-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)氧呾-3-胺代替3-(4-溴-2-氟-苯基)氧呾-3-胺，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(3-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)氧呾-3-基)胺甲酸苄酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法R。



實例515：(2S,3R)-1-(4-(4-(2-胺基-1,1-二氟乙基)苯基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-醇

【0729】　於小瓶中倒入2-(4-溴苯基)-2,2-二氟-乙胺(250 mg, 1.06 mmol)及DCM (4 mL)，接著Et_3N (0.44 mL, 322 mg, 3.18 mmol)、及Boc_2O (347 mg, 1.59 mmol)。讓混合物在環境溫度下攪拌，濃縮，然後使其經歷快速管柱層析法（己烷—乙酸乙酯）而提供N-(2-(4-溴苯基)-2,2-二氟-乙基)胺甲酸三級丁酯。

【0730】　標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用N-(2-(4-溴苯基)-2,2-二氟-乙基)胺甲酸三級丁酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。

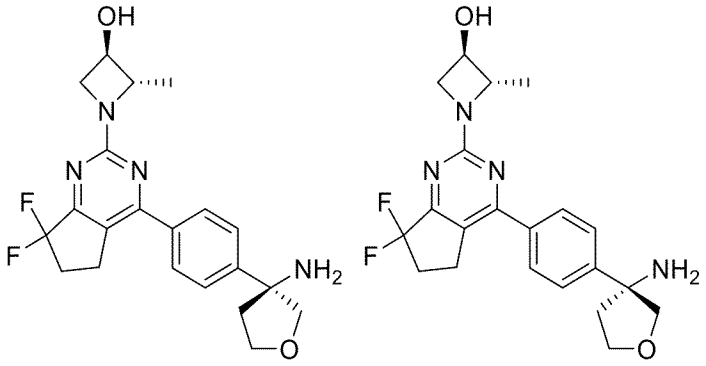


實例516：(2S,3R)-1-(4-(4-(3-胺基四氫呋喃-3-基)苯基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖咀-3-醇

【0731】　於小瓶中倒入3-(4-溴苯基)四氫呋喃-3-胺(500 mg, 2.07 mmol)及DCM (6 mL)，接著Et_3N (0.86 mL, 627 mg, 6.2 mmol)、及Boc_2O (676 mg, 3.10

mmol)。讓混合物在環境溫度下攪拌，濃縮，然後使其經歷快速管柱層析法（己烷—乙酸乙酯）而提供N-(3-(4-溴苯基)四氫呋喃-3-基)胺甲酸三級丁酯。

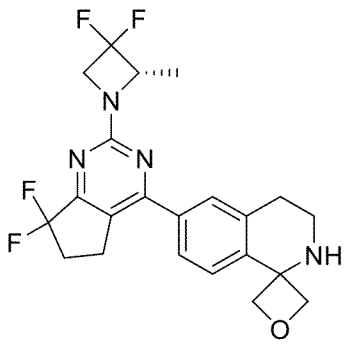
【0732】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用N-(3-(4-溴苯基)四氫呋喃-3-基)胺甲酸三級丁酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



實例517：(2S,3R)-1-(4-(4-((S)-3-胺基四氫呋喃-3-基)苯基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖咀-3-醇

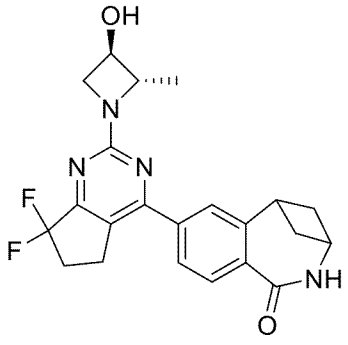
實例518：(2S,3R)-1-(4-(4-((R)-3-胺基四氫呋喃-3-基)苯基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖咀-3-醇

【0733】 將異構物藉由SFC分離（20% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK IG，20 × 21 mm，60 mL/min）。



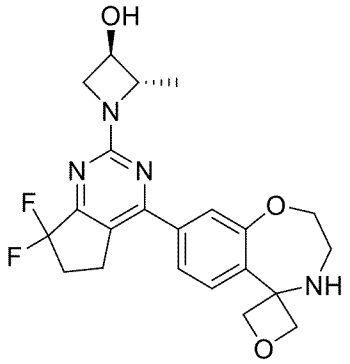
實例519：(S)-6-(2-(3,3-二氟-2-甲基吖呾-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-螺[異喹啉-1,3'-氧呾]

【0734】 標題化合物之製備方式類似於一般方法T，並且使用6-溴-3,4-二氫-2H-螺[異喹啉-1,3'-氧呾]代替3-(4-溴-2-氟-苯基)氧呾-3-胺，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-3,4-二氫-2H-螺[異喹啉-1,3'-氧呾]-2-羧酸苄酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(S)-3,3-二氟-2-甲基吖呾代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法R。



實例520：7-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫-1H-3,5-亞甲基苯并[c]吖呼-1-酮

【0735】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用7-溴-2,3,4,5-四氫-1H-3,5-亞甲基苯并[c]吖呯-1-酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



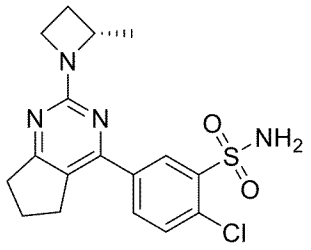
實例521：(2S,3R)-1-(4-(3,4-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁吖呯-5,3'-氧咀]-8-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖咀-3-醇

【0736】 於小瓶中倒入3-(4-溴-2-氟-苯基)氧咀-3-胺鹽酸鹽(200 mg, 0.71 mmol)及THF (5 mL)，接著Et_3N (0.40 mL, 287 mg, 2.83 mmol)及2-溴乙酸乙酯(0.16 mL, 236 mg, 1.42 mmol)。將混合物加熱至70℃持續24小時，之後添加額外一份Et_3N (0.40 mL, 287 mg, 2.83 mmol)及2-溴乙酸乙酯(0.16 mL, 236 mg, 1.42 mmol)。將混合物在70℃下攪拌另外24小時。將混合物冷卻至環境溫度，濃縮，然後使其經歷快速管柱層析法（己烷—乙酸乙酯）而給予2-((3-(4-溴-2-氟-苯基)氧咀-3-基)胺基)乙酸乙酯。

【0737】 向THF (5 mL)中之2-((3-(4-溴-2-氟-苯基)氧呾-3-基)胺基)乙酸乙酯(141 mg, 0.42 mmol)添加$LiBH_4$ (28 mg, 1.27 mmol)。將混合物在環境溫度下攪拌4小時，濃縮然後使其經歷快速管柱層析法（己烷—乙酸乙酯）而給予2-((3-(4-溴-2-氟-苯基)氧呾-3-基)胺基)乙醇。

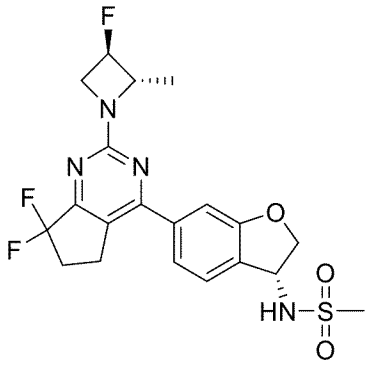
【0738】 向DMSO (2 mL)中之2-((3-(4-溴-2-氟-苯基)氧呾-3-基)胺基)乙醇(40 mg, 0.14 mmol)添加KOtBu (46 mg, 0.41 mmol)。將混合物加熱至60℃持續30分鐘，然後讓其冷卻至環境溫度。添加H_2O (5 mL)，然後將混合物用EtOAc (3 × 5 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷快速管柱層析法（己烷—乙酸乙酯）而給予8-溴-3,4-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁吖呯-5,3'-氧呾]。

【0739】 標題化合物之製備方式類似於一般方法T，並且使用8-溴-3,4-二氫-2H-螺[苯并[f][1,4]噁吖呯-5,3'-氧呾]代替3-(4-溴-2-氟-苯基)氧呾-3-胺，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及8-溴-2,3-二氫-4H-螺[苯并[f][1,4]噁吖呯-5,3'-氧呾]-4-羧酸苄酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(S)-3,3-二氟-2-甲基吖呾代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法R。



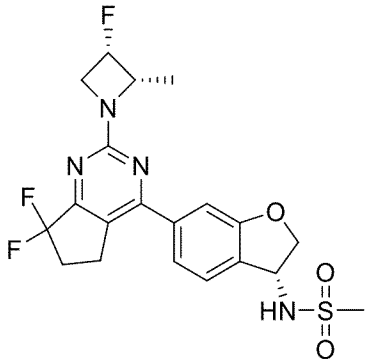
實例522：(S)-2-氯-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0740】 標題化合物之製備方式類似於一般方法E，並且使用2-氯-5-碘-苯磺醯胺及(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-(三丁基錫烷基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯。



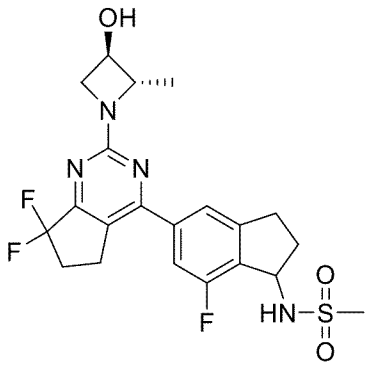
實例523：N-((R)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

【0741】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀代替(2S)-2-甲基吖咀。



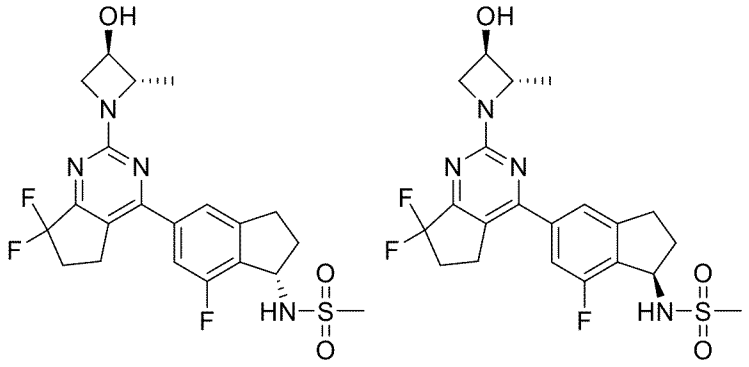
實例524：N-((R)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3S)-3-氟-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

【0742】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3S)-3-氟-2-甲基吖呾代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例525：N-(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

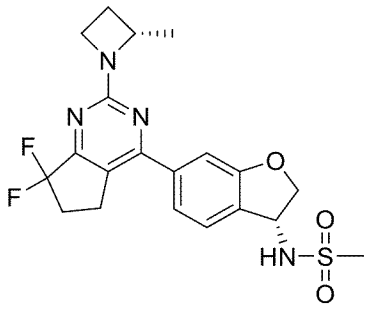
【0743】 標題化合物之製備係根據一般方法V，而且類似於一般方法K，並且使用5-溴-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例526：N-((S)-5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

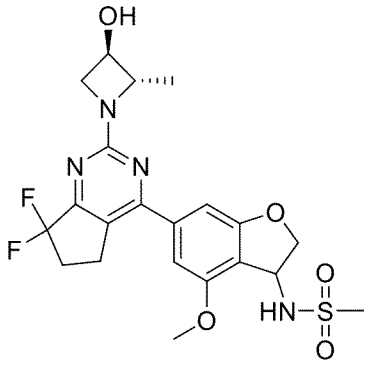
實例527：N-((R)-5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

【0744】 將異構物藉由SFC分離（35% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。



實例528：N-((R)-6-(7,7-二氟-2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

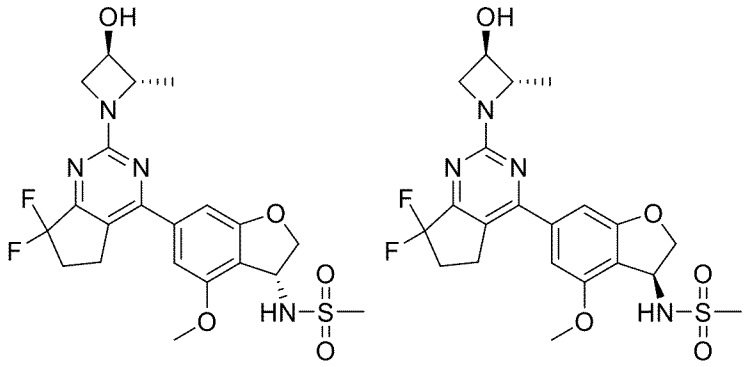
【0745】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B。



實例529：N-(6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-4-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

【0746】 於燒瓶中倒入5-溴-7-氟-茚烷-1-酮(1.00 g, 4.37 mmol)及NaOMe（25%溶液於MeOH中，5 mL）。將混合物加熱至50℃持續1小時。添加H_2O (10 mL)，然後將混合物用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷快速管柱層析法（己烷—乙酸乙酯）而給出5-溴-7-甲氧基-茚烷-1-酮。

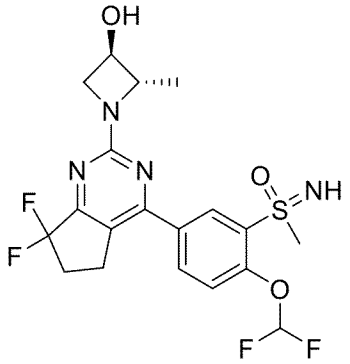
【0747】 標題化合物之製備係根據一般方法W，而且類似於一般方法K，並且使用5-溴-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例530：N-((R)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-4-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

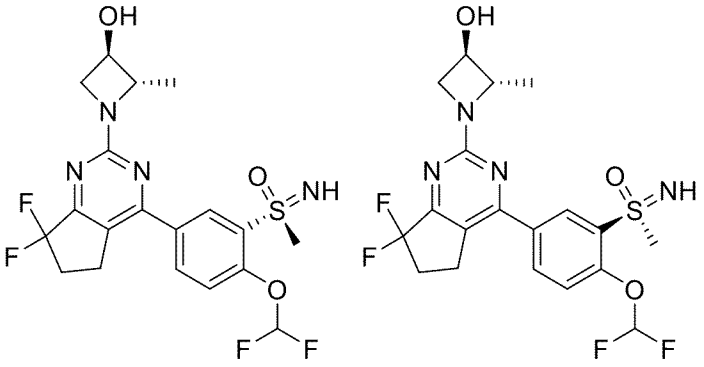
實例531：N-((S)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-4-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

【0748】 將異構物藉由SFC分離（35% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。



實例532：(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(二氟甲氧基)苯基)(亞胺基)(甲基)-λ6-硫烷酮

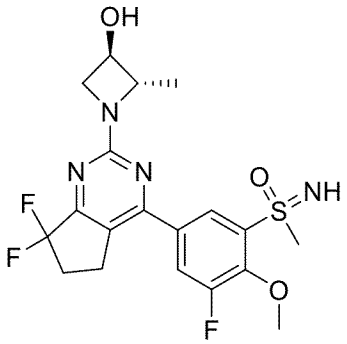
【0749】 標題化合物之製備方式類似於一般方法S，並且使用(5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基)(甲基)硫烷代替(5-溴-2-甲氧基苯基)(甲基)硫烷，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及((5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基)(甲基)(側氧基)-λ^6-亞氫硫基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法I。



實例533：(S)-(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(二氟甲氧基)苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

實例534：(R)-(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(二氟甲氧基)苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

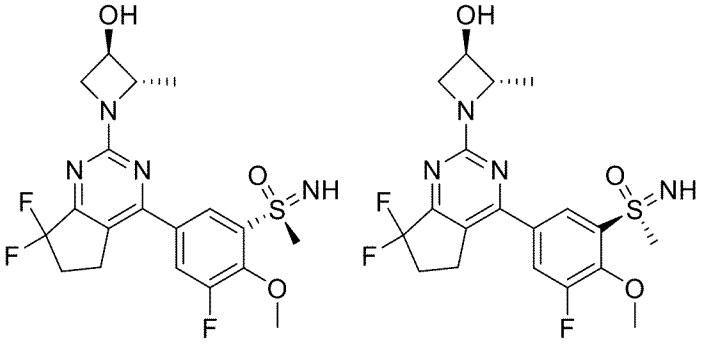
【0750】 將異構物藉由SFC分離（25% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。



實例535：(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3-氟-2-甲氧基苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

【0751】 標題化合物之製備方式類似於一般方法S，並且使用(5-溴-3-氟-2-甲氧基苯基)(甲基)硫烷代替(5-溴-2-甲氧基苯基)(甲基)硫烷，接著進行一般方

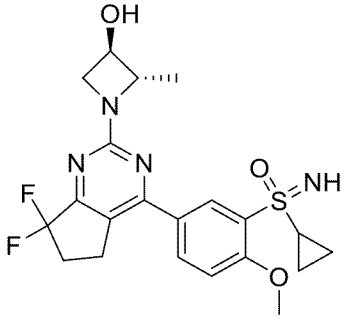
法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及((5-溴-3-氟-2-甲氧基苯基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞氨硫基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



實例536：(S)-(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3-氟-2-甲氧基苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

實例537：(R)-(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3-氟-2-甲氧基苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

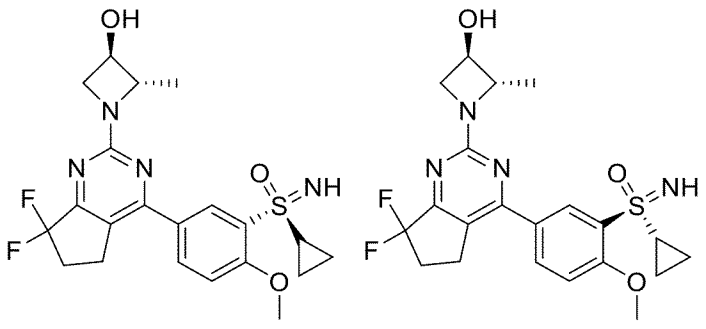
【0752】 將異構物藉由SFC分離（30% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。



實例538：環丙基(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯基)(亞胺基)-λ⁶-硫烷酮

【0753】 於小瓶中倒入(5-溴-2-甲氧基苯基)(環丙基)(亞胺基)-λ⁶-硫烷酮(250 mg, 0.86 mmol)及THF (2 mL)。添加KOtBu（1M於THF中，1.03 mL），然後將混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。接著添加Boc_2O (376 mg, 1.72 mmol)，然後讓混合物在環境溫度下攪拌18小時。添加H_2O (5 mL)，然後將混合物用EtOAc (3 × 5 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使殘餘物經歷快速管柱層析法（己烷—乙酸乙酯）而給出((5-溴-2-甲氧基苯基)(環丙基)(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基)胺甲酸三級丁酯。

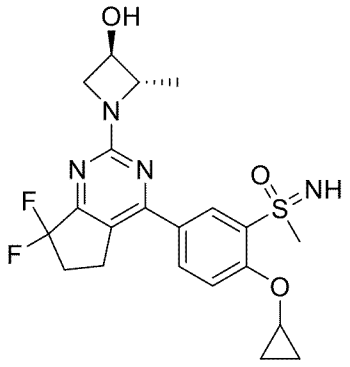
【0754】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及((5-溴-2-甲氧基苯基)(環丙基)(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基)胺甲酸酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法I。



實例539：(S)-環丙基(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯基)(亞胺基)-λ⁶-硫烷酮

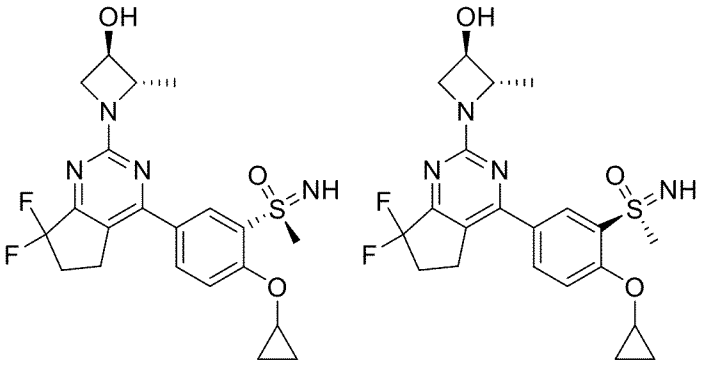
實例540：(R)-環丙基(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯基)(亞胺基)-λ⁶-硫烷酮

【0755】 將異構物藉由SFC分離（40% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。



實例541：(2-環丙氧基-5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

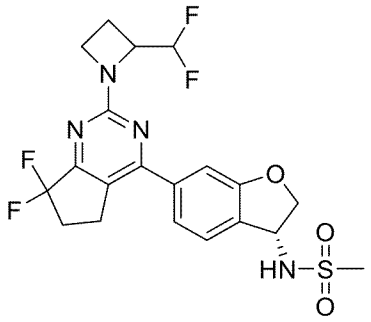
【0756】 標題化合物之製備方式類似於一般方法S，並且使用(5-溴-2-環丙氧基苯基)(甲基)硫烷代替(5-溴-2-甲氧基苯基)(甲基)硫烷，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及((5-溴-2-環丙氧基苯基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法I。



實例542：(S)-(2-環丙氧基-5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

實例543：(R)-(2-環丙氧基-5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

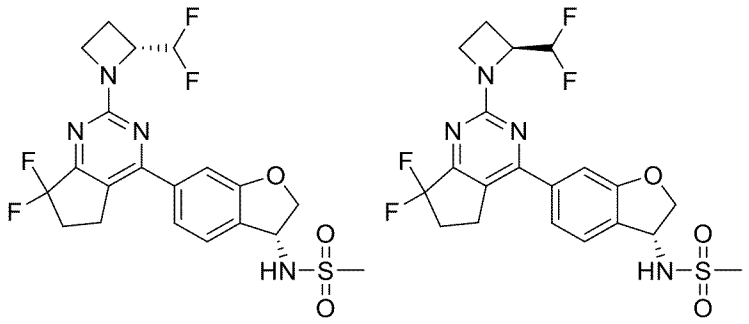
【0757】 將異構物藉由SFC分離（30% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。



實例544：N-((3R)-6-(2-(2-(二氟甲基)吖呾-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

【0758】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-

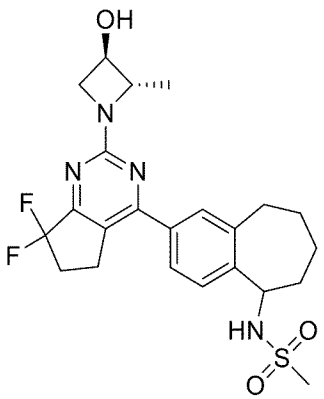
5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用2-(二氟甲基)吖咀代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例545：N-((R)-6-(2-((R)-2-(二氟甲基)吖咀-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

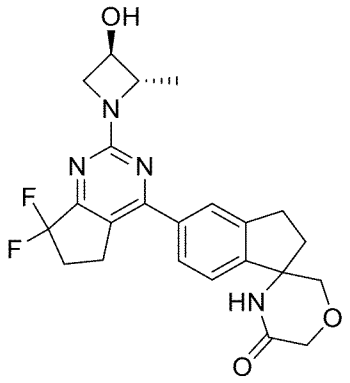
實例546：N-((R)-6-(2-((S)-2-(二氟甲基)吖咀-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

【0759】　將異構物藉由SFC分離（30% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。



實例547：N-(2-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)甲磺醯胺

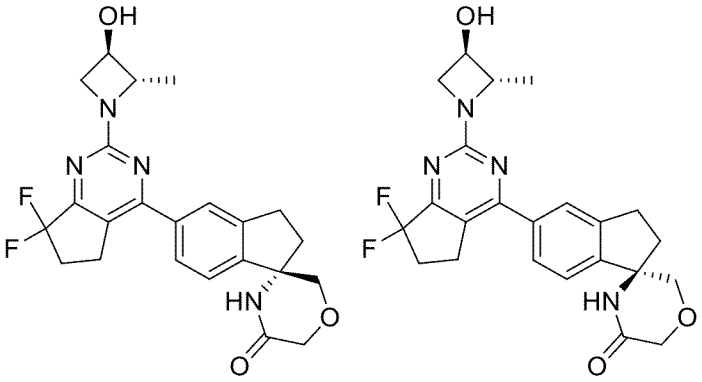
【0760】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用2-溴-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例548：5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫螺[茚-1,3'-嗎啉]-5'-酮

【0761】 標題化合物之製備係根據一般方法Y且類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及5-溴-2,3-二氫螺[茚-1,3'-嗎啉]-5'-酮分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

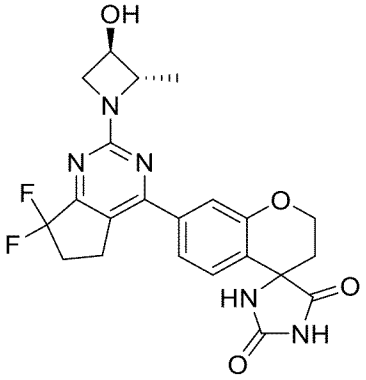
及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例549：(S)-5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫螺[茚-1,3'-嗎啉]-5'-酮

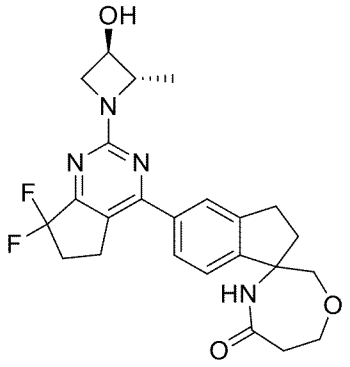
實例550：(R)-5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫螺[茚-1,3'-嗎啉]-5'-酮

【0762】 將異構物藉由SFC分離（30% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。



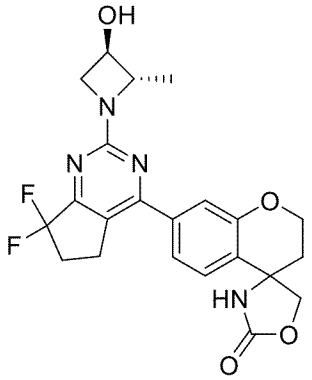
實例551：7-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)螺[色原烷-4,4'-咪唑啶]-2',5'-二酮

【0763】 標題化合物之製備係根據一般方法X且類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及7-溴螺[色原烷-4,4'-咪唑啶]-2',5'-二酮分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例552：5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫螺[茚-1,3'-[1,4]噁吖吡]-5'-酮

【0764】 標題化合物之製備方式類似於一般方法Y，並且使用3-氯丙醯氯代替2-氯乙醯氯，而且省略第二步驟，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及5-溴-2,3-二氫螺[茚-1,3'-[1,4]噁吖吡]-5'-酮分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。

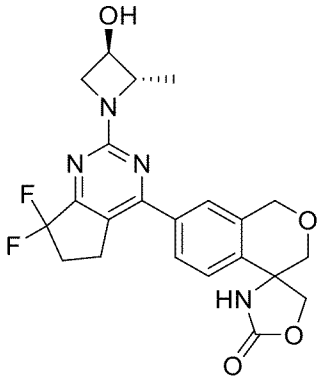


實例553：7-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)螺[色原烷-4,4'-咪唑啶]-2'-酮

【0765】 於小瓶中倒入7-溴螺[色原烷-4,4'-咪唑啶]-2',5'-二酮(400 mg, 1.35 mmol)及NaOH (2M aq., 4.7 mL, 9.42 mmol)。將混合物加熱至100℃持續3天。將混合物用6N HCl酸化至pH = 2。將沉澱物濾除，然後將濾液冷凍並凍乾而給出粗4-胺基-7-溴-色原烷-4-羧酸，將其溶於MeOH (10 mL)中。添加HCl (3M aq., 3.6 mL, 10.8 mmol)，然後將混合物加熱至80℃然後讓其攪拌4天。將混合物濃縮然後使殘餘物經歷逆相HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出甲基4-胺基-7-溴-色原烷-4-羧酸酯，將其進一步溶於MeOH (5 mL)中。添加$NaBH_4$ (250 mg, 6.61 mmol)，然後將混合物加熱至60℃持續24小時。添加H_2O (10 mL)，然後將混合物用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮而給出(4-胺基-7-溴-色原烷-4-基)甲醇。

【0766】 標題化合物之製備方式類似於一般方法Z，並且使用(4-胺基-7-溴-色原烷-4-基)甲醇代替(1-胺基-5-溴-茚烷-1-基)甲醇，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及7-溴螺[色原烷-

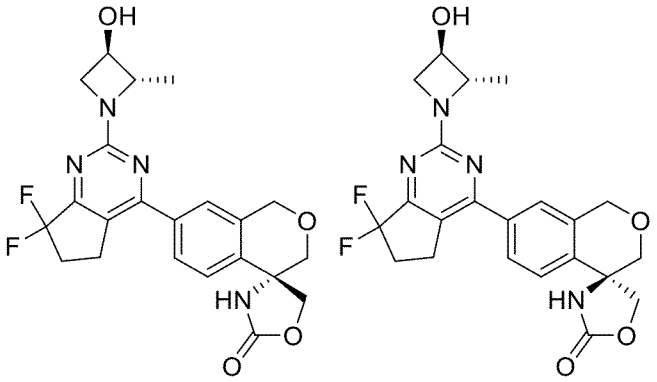
4,4'-哌喃并[2,3-b]吡啶]-2'-酮分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例554：7-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)螺[異色原烷-4,4'-哌喃并[2,3-b]吡啶]-2'-酮

【0767】 7'-溴螺[咪唑并[1,2-a]吡啶-4,4'-異色原烷]-2,5-二酮之製備係根據一般方法X，並且使用7-溴異色原烷-4-酮代替7-溴色原烷-4-酮。(4-胺基-7-溴異色原烷-4-基)甲醇係自其製備，並且類似於實例553。

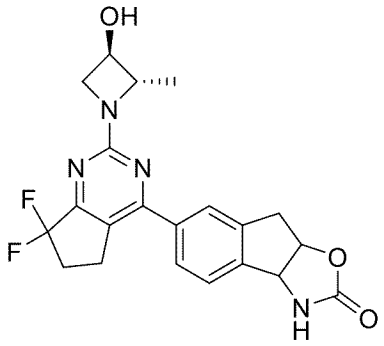
【0768】 標題化合物之製備方式類似於一般方法Z，並且使用(4-胺基-7-溴異色原烷-4-基)甲醇代替(1-胺基-5-溴-茚烷-1-基)甲醇，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及7-溴螺[色原烷-4,4'-哌喃并[2,3-b]吡啶]-2'-酮分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例555：(R)-7-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)螺[異色原烷-4,4'-㗁唑啶]-2'-酮

實例556：(S)-7-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)螺[異色原烷-4,4'-㗁唑啶]-2'-酮

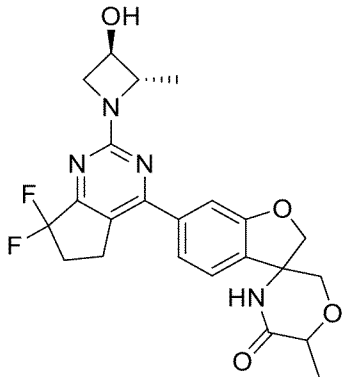
【0769】 將異構物藉由SFC分離（30% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。



實例557：6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,3a,8,8a-四氫-2H-茚并[1,2-d]㗁唑-2-酮

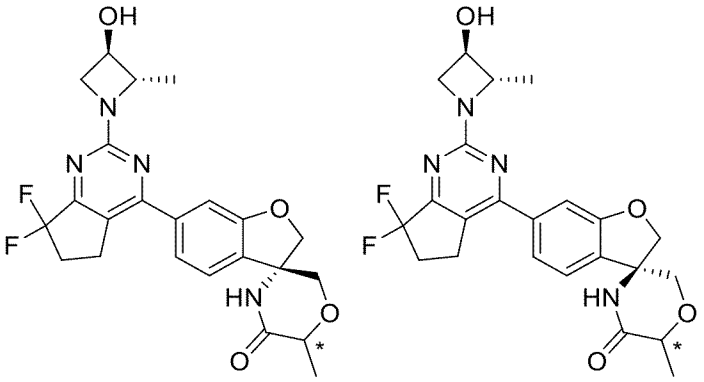
【0770】 標題化合物之製備方式類似於一般方法Z，並且使用1-胺基-5-溴-2,3-二氫-1H-茚-2-醇代替(1-胺基-5-溴-茚烷-1-基)甲醇，接著進行一般方法

F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-3,3a,8,8a-四氫-2H-茚并[1,2-d]噁唑-2-酮分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例558：6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-6'-甲基-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-5'-酮

【0771】 標題化合物之製備方式類似於一般方法Y，並且使用2-氯丙醯氯及(3-胺基-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲醇分別代替2-氯乙醯氯及(1-胺基-5-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲醇，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-6'-甲基-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-5'-酮分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。

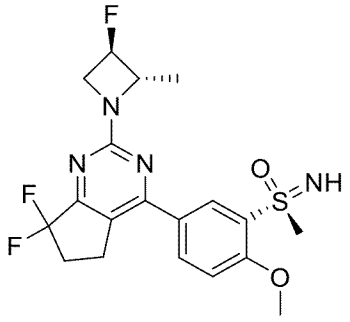


實例559：(3S)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-6'-甲基-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-5'-酮

實例560：(3R)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-6'-甲基-2H-螺[苯并呋喃-3,3'-嗎啉]-5'-酮

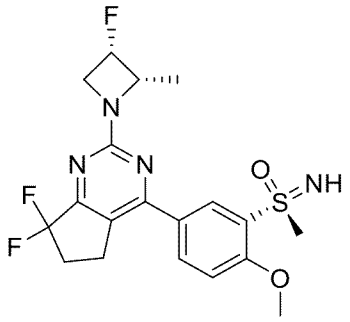
*甲基之立體化學未判定

【0772】 將異構物藉由SFC分離（35% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。



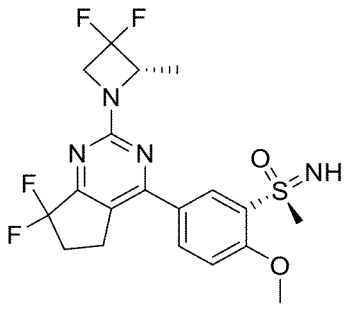
實例561：(S)-(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

【0773】 標題化合物之製備係根據一般方法S，並且使用(S)-4-溴-1-甲氧基-2-(甲基亞磺醯基)苯代替(外消旋)-4-溴-1-甲氧基-2-(甲基亞磺醯基)苯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(S)-((5-溴-2-甲氧基苯基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞氨硫基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



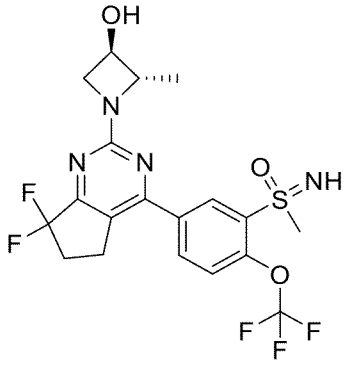
實例562：(S)-(5-(7,7-二氟-2-((2S,3S)-3-氟-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

【0774】 標題化合物之製備係根據一般方法S，並且使用(S)-4-溴-1-甲氧基-2-(甲基亞磺醯基)苯代替(外消旋)-4-溴-1-甲氧基-2-(甲基亞磺醯基)苯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(S)-((5-溴-2-甲氧基苯基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞氨硫基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3S)-3-氟-2-甲基吖咀代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



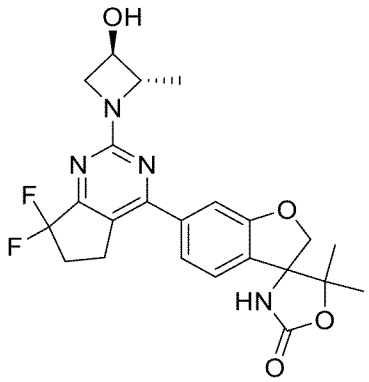
實例563：(S)-(5-(2-((S)-3,3-二氟-2-甲基吖咀-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

【0775】 標題化合物之製備係根據一般方法S，並且使用(S)-4-溴-1-甲氧基-2-(甲基亞磺醯基)苯代替(外消旋)-4-溴-1-甲氧基-2-(甲基亞磺醯基)苯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(S)-((5-溴-2-甲氧基苯基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(S)-3,3-二氟-2-甲基吖咀代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



實例564：(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

【0776】 標題化合物之製備方式類似於一般方法S，並且使用(5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)(甲基)硫烷代替(5-溴-2-甲氧基苯基)(甲基)硫烷，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及((5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(S)-3,3-二氟-2-甲基吖呾代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法I。

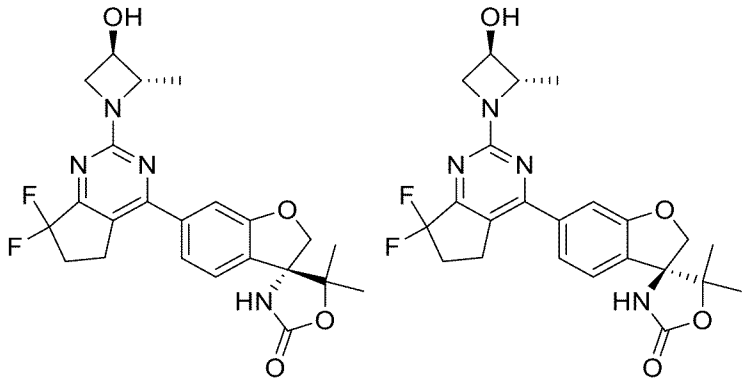


實例565：6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-5',5'-二甲基-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-㗁唑啶]-2'-酮

【0777】 於小瓶中倒入3-胺基-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-羧酸乙酯(500 mg, 1.75 mmol)及THF (10 mL)。將混合物冷卻至0℃，然後添加MeMgBr（3M於二乙醚中，2.33 mL，6.99 mmol）。讓混合物在18小時內溫熱至環境溫度。添加NH_4Cl (sat. aq., 15 mL)，然後將混合物用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併

之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮而給出2-(3-胺基-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)丙-2-醇。

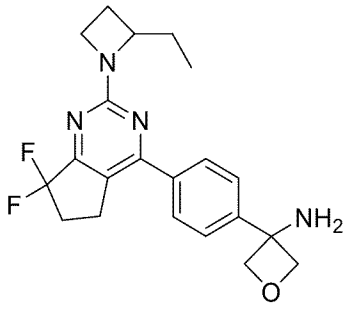
【0778】 標題化合物之製備方式類似於一般方法Z，並且使用2-(3-胺基-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)丙-2-醇代替(1-胺基-5-溴-茚烷-1-基)甲醇，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-5',5'-二甲基-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-㗁唑啶]-2'-酮分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例566：(R)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-5',5'-二甲基-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-㗁唑啶]-2'-酮

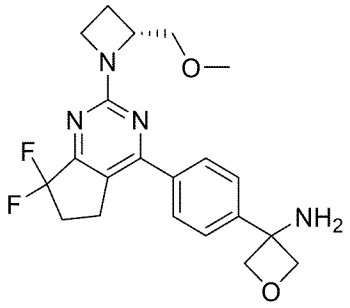
實例567：(S)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-5',5'-二甲基-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-㗁唑啶]-2'-酮

【0779】 將異構物藉由SFC分離（35% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。



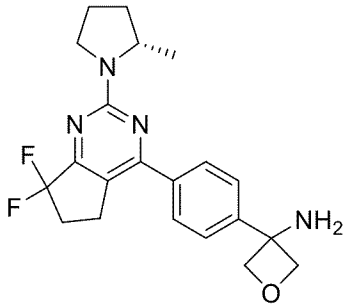
實例568：3-(4-(7,7-二氟-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)氧呾-3-胺

【0780】 標題化合物之製備方式類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)氧呾-3-基)胺甲酸苄酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用2-乙基吖呾代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法R。



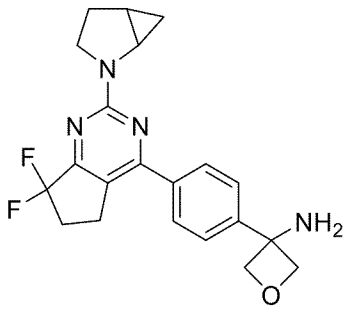
實例569：(R)-3-(4-(7,7-二氟-2-(2-(甲氧基甲基)吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)氧呾-3-胺

【0781】 標題化合物之製備方式類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)氧呾-3-基)胺甲酸苄酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(R)-2-(甲氧基甲基)吖呾代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法R。



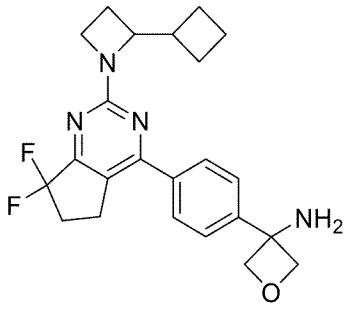
實例570：(S)-3-(4-(7,7-二氟-2-(2-甲基吡咯啶-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)氧呾-3-胺

【0782】 標題化合物之製備方式類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)氧呾-3-基)胺甲酸苄酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(S)-2-甲基吡咯啶代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法R。



實例571：3-(4-(2-(2-吖雙環[3.1.0]己-2-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)氧呾-3-胺

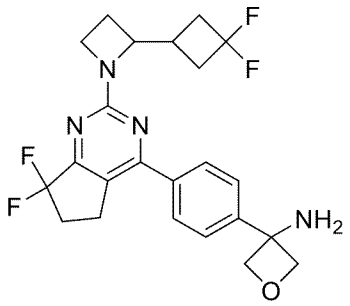
【0783】 標題化合物之製備方式類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基)氧呾-3-基)胺甲酸苄酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用2-吖雙環[3.1.0]己烷代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法R。



實例572：3-(4-(2-(2-環丁基吖呾-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)氧呾-3-胺

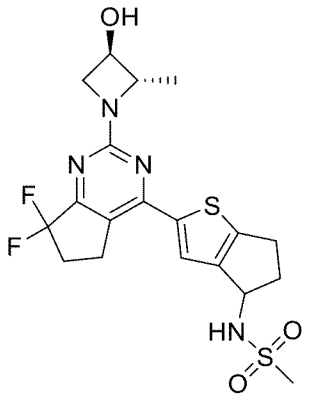
【0784】 標題化合物之製備方式類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-

基)苯基)氧呾-3-基)胺甲酸苄酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用2-環丁基吖呾代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法R。



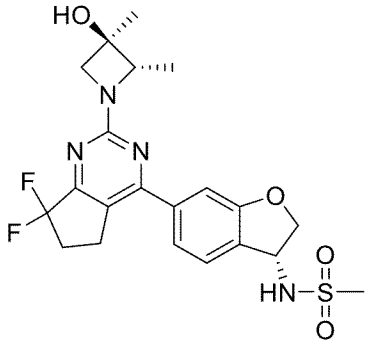
實例573：3-(4-(2-(2-(3,3-二氟環丁基)吖呾-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)氧呾-3-胺

【0785】 標題化合物之製備方式類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基)氧呾-3-基)胺甲酸苄酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用2-(3,3-二氟環丁基)吖呾代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法R。



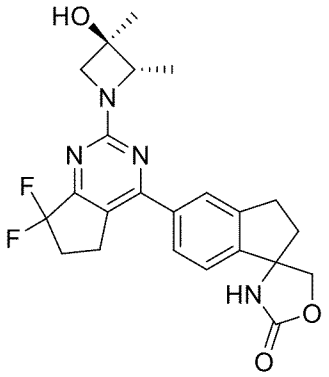
實例574：N-(2-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-4-基)甲磺醯胺

【0786】 標題化合物之製備方式類似於一般方法W，並且使用2-溴-5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-4-酮代替5-溴-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮，接著進行一般方法K，並且使用2-溴-5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-4-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法D，並且使用N-(2-溴-5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-4-基)甲磺醯胺代替2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯，接著進行一般方法E，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及N-(2-(三丁基錫烷基)-5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-4-基)甲磺醯胺分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



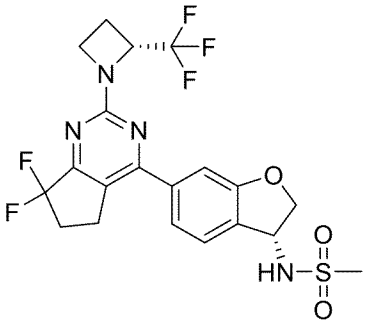
實例575：N-((R)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2,3-二甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

【0787】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖啶-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖啶-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2,3-二甲基吖啶-3-醇代替(2S)-2-甲基吖啶。



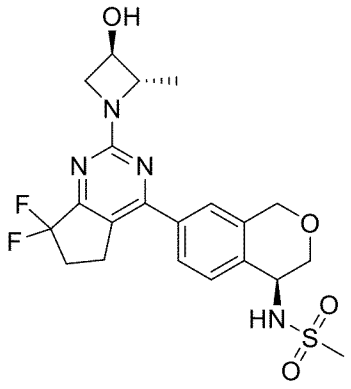
實例576：5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2,3-二甲基吖啶-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫螺[茚-1,4'-哌唑啶]-2'-酮

【0788】 標題化合物之製備係根據一般方法Z，而且類似於一般方法F，並且使用5-溴-2,3-二氫螺[茚-1,4'-哌唑啶]-2'-酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖啶-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2,3-二甲基吖啶-3-醇代替(2S)-2-甲基吖啶。



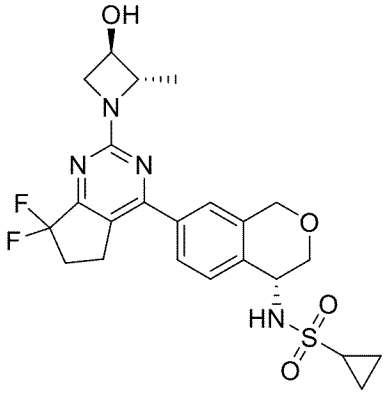
實例577：N-((R)-6-(7,7-二氟-2-((R)-2-(三氟甲基)吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

【0789】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法U。



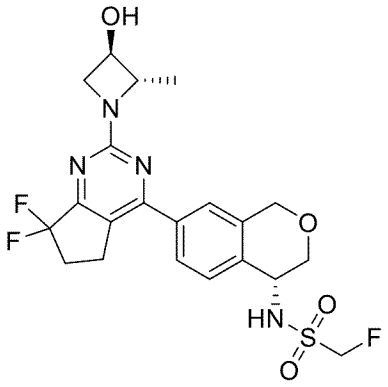
實例578：N-((S)-7-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)異色原烷-4-基)甲磺醯胺

【0790】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(S)-7-溴異色原烷-4-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



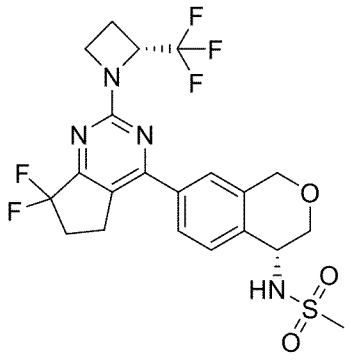
實例579：N-((R)-7-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)異色原烷-4-基)環丙磺醯胺

【0791】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(R)-7-溴異色原烷-4-胺及環丙基磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



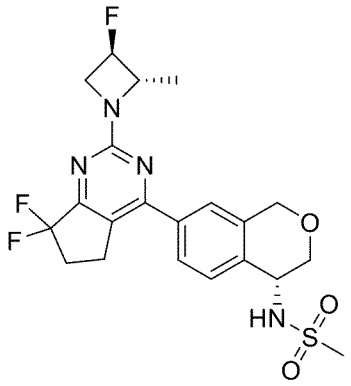
實例580：N-((R)-7-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)異色原烷-4-基)-1-氟甲磺醯胺

【0792】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(R)-7-溴異色原烷-4-胺及氟甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



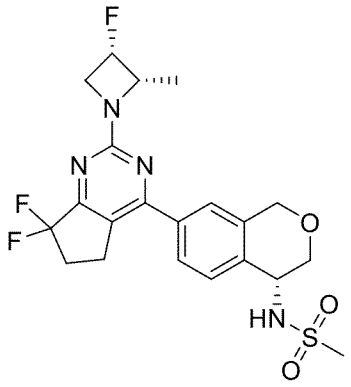
實例581：N-((R)-7-(7,7-二氟-2-((R)-2-(三氟甲基)吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)異色原烷-4-基)甲磺醯胺

【0793】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(R)-7-溴異色原烷-4-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法U。



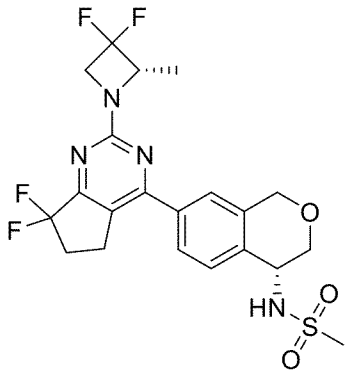
實例582：N-((R)-7-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)異色原烷-4-基)甲磺醯胺

【0794】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(R)-7-溴異色原烷-4-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基吖呾代替(2S)-2-甲基吖呾。



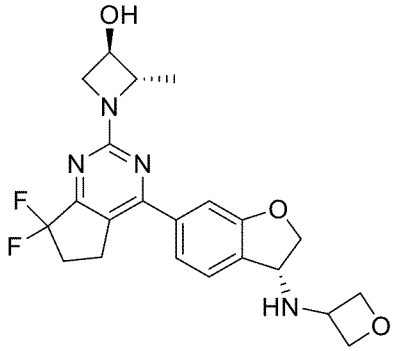
實例583：N-((R)-7-(7,7-二氟-2-((2S,3S)-3-氟-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)異色原烷-4-基)甲磺醯胺

【0795】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(R)-7-溴異色原烷-4-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3S)-3-氟-2-甲基吖呾代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例584：N-((R)-7-(2-((S)-3,3-二氟-2-甲基吖呾-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)異色原烷-4-基)甲磺醯胺

【0796】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(R)-7-溴異色原烷-4-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法U，並且使用(S)-3,3-二氟-2-甲基吖咀代替(R)-2-(三氟甲基)吖咀。

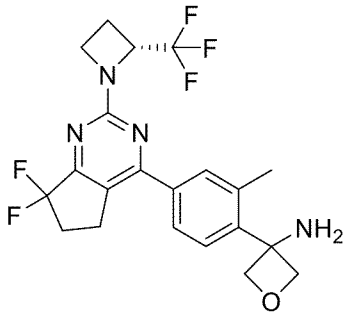


實例585：(2S,3R)-1-[7,7-二氟-4-[(3R)-3-(氧咀-3-基胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-醇

【0797】 向(3R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺鹽酸鹽(1.00 g, 3.99 mmol)及$ZnCl_2$ (816 mg, 5.99 mmol)於MeOH (20 mL)中之混合物在1至2分鐘內逐滴添加3-氧咀酮(863 mg, 12.0 mmol)。向反應混合物中倒入$NaCNBH_3$ (753 mg, 12.0 mmol)。將反應混合物置於N_2氣氛下然後讓其在環境溫度下攪拌18小時。將MeOH藉由旋轉蒸發移除然後將殘餘物溶於DCM (50 mL)及NaOH (2M, 30 mL)中。將層分離，然後將水性層用DCM (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機物用NaOH (2 M, 15 mL)洗滌然後以$MgSO_4$乾燥，過濾，然後濃縮。使粗製物經歷快

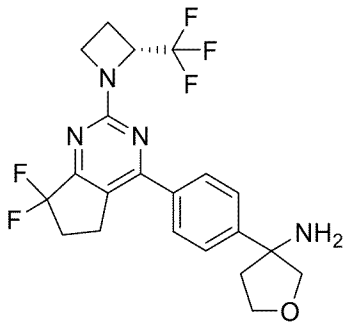
速管柱層析法（己烷–乙酸乙酯–甲醇）而給出(3R)-6-溴-N-(氧呾-3-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺(542 mg, 2.01 mmol)。

【0798】 標題化合物之製備方式類似於一般方法T，接著進行一般方法F，並且使用N-[(3R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]-N-(氧呾-3-基)胺甲酸苄酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法R。



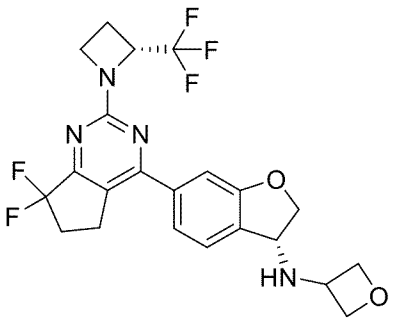
實例586：3-[4-[7,7-二氟-2-[(2R)-2-(三氟甲基)吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-2-甲基-苯基]氧呾-3-胺

【0799】 標題化合物之製備方式類似於一般方法T，並且使用3-(4-溴-2-甲基-苯基)氧呾-3-胺鹽酸鹽代替3-(4-溴-2-氟-苯基)氧呾-3-胺鹽酸鹽，接著進行一般方法F，並且使用(3-(4-溴-2-甲基苯基)氧呾-3-基)胺甲酸苄酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法U，接著進行一般方法R。



實例587：3-[4-[7,7-二氟-2-[(2R)-2-(三氟甲基)吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]四氫呋喃-3-胺

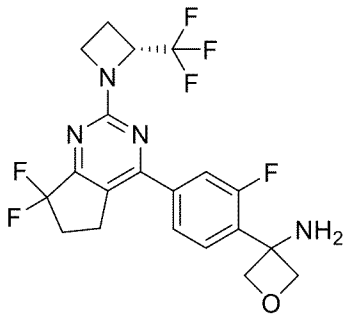
【0800】 標題化合物之製備方式類似於一般方法T，並且使用3-(4-溴苯基)四氫呋喃-3-胺代替3-(4-溴-2-氟-苯基)氧咀-3-胺鹽酸鹽，接著進行一般方法F，並且使用(3-(4-溴苯基)四氫呋喃-3-基)胺甲酸苄酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法U，接著進行一般方法R。



實例588：(3R)-6-[7,7-二氟-2-[(2R)-2-(三氟甲基)吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-N-(氧咀-3-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺

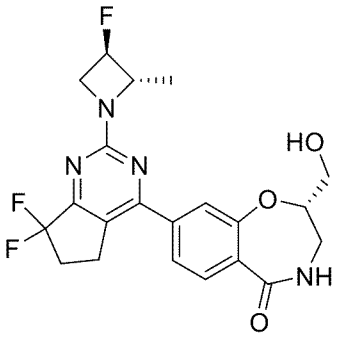
【0801】 向(3R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺鹽酸鹽(1.00 g, 3.99 mmol)及$ZnCl_2$ (816 mg, 5.99 mmol)於MeOH (20 mL)中之混合物在1至2分鐘內逐滴添加3-氧咀酮(863 mg, 12.0 mmol)。向反應混合物中倒入$NaCNBH_3$ (753 mg, 12.0 mmol)。將反應混合物置於N_2氣氛下然後讓其在環境溫度下攪拌18小時。將MeOH藉由旋轉蒸發移除然後將殘餘物溶於DCM (50 mL)及NaOH (2M, 30 mL)中。將層分離，然後將水性層用DCM (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機物用NaOH (2 M, 15 mL)洗滌然後以$MgSO_4$乾燥，過濾，然後濃縮。使粗製物經歷快速管柱層析法（己烷–乙酸乙酯–甲醇）而給出(3R)-6-溴-N-(氧咀-3-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺(542 mg, 2.01 mmol)。

【0802】 標題化合物之製備方式類似於一般方法T，接著進行一般方法F，並且使用N-[(3R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]-N-(氧咀-3-基)胺甲酸苄酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法U，接著進行一般方法R。



實例589：3-[4-[7,7-二氟-2-[(2R)-2-(三氟甲基)吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-2-氟-苯基]氧咀-3-胺

【0803】 標題化合物之製備係使用一般方法T，接著進行一般方法F，並且使用(3-(4-溴-2-氟苯基)氧呾-3-基)胺甲酸苄酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法U，接著進行一般方法R。

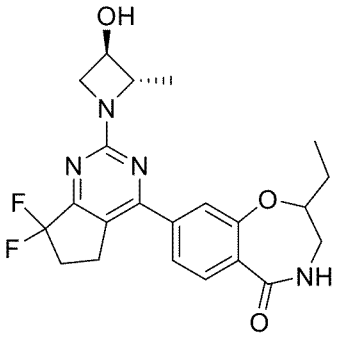


實例590：(S)-8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(羥基甲基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮

【0804】 向(R)-(2,3-二羥丙基)胺甲酸三級丁酯(1.0 g, 5.23 mmol)及咪唑(570 mg, 8.37 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液在0℃下逐滴添加三級丁基氯二甲基矽烷(906 mg, 6.01 mmol)。在添加後，讓反應混合物溫熱至環境溫度並攪拌2小時。將反應藉由添加HCl (1 M)至pH <2而淬熄。將水性層用DCM (3 × 100 mL)萃取然後將合併之有機物用Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮而給出(R)-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-羥基丙基)胺甲酸三級丁酯，將其使用而未經進一步純化。

【0805】 標題化合物之製備方式類似於一般方法Q，並且使用(R)-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-羥基丙基)胺甲酸三級丁酯代替(S)-(1-羥基丙-2-基)胺

甲酸三級丁酯，接著進行一般方法F，並且使用(S)-8-溴-2-(羥基甲基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基-吖咀代替(2S)-2-甲基吖咀。

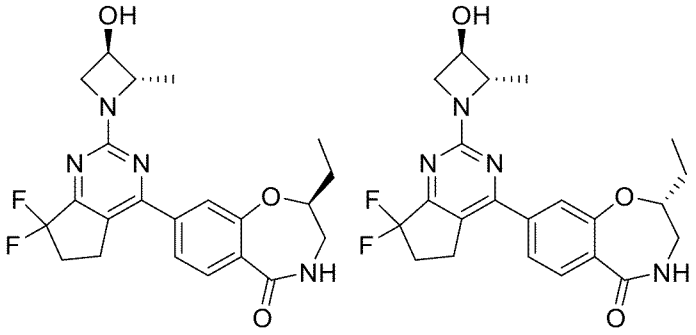


實例591：8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-乙基-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮

【0806】 向1-胺基丁-2-醇(401 mg, 4.50 mmol)於THF (22.5 mL)中之溶液倒入二碳酸二-三級丁酯(982 mg, 4.50 mmol)然後將混合物在環境溫度下攪拌18小時。將反應混合物用sat. aq. $NaHCO_3$ (20 mL)稀釋然後將層分離。將水性層用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮而給出N-(2-羥基丁基)胺甲酸三級丁酯，將其使用而未經進一步純化。

【0807】 標題化合物之製備方式類似於一般方法Q，並且使用N-(2-羥基丁基)胺甲酸三級丁酯代替(S)-(1-羥基丙-2-基)胺甲酸三級丁酯，接著進行一般方法F，並且使用8-溴-2-乙基-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻

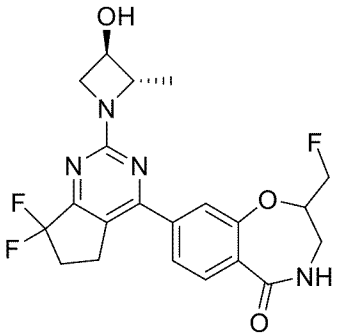
唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例592：(S)-8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-乙基-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呼-5(2H)-酮

實例593：(R)-8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-乙基-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呼-5(2H)-

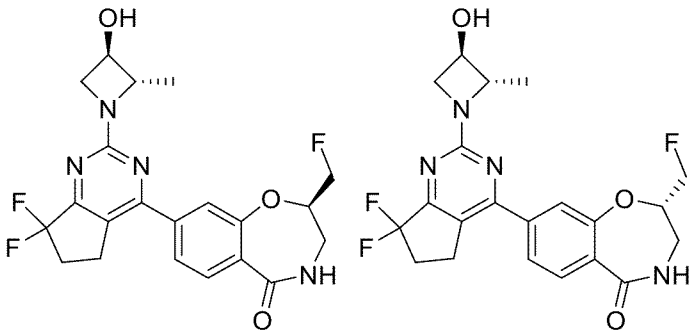
【0808】 將異構物藉由SFC分離（35% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK IG，250 × 21 mm，60 mL/min）。



實例594：8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(氟甲基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮

【0809】 向1-胺基-3-氟丙-2-醇(500 mg, 5.61 mmol)於THF (28 mL)中之溶液倒入二碳酸二-三級丁酯(1.22 g, 5.61 mmol)然後將反應混合物在環境溫度下攪拌18小時。將反應用sat. aq.$NaHCO_3$ (20 mL)稀釋然後將層分離。將水性層用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮而給出N-(3-氟-2-羥基-丙基)胺甲酸三級丁酯，將其使用而未經進一步純化。

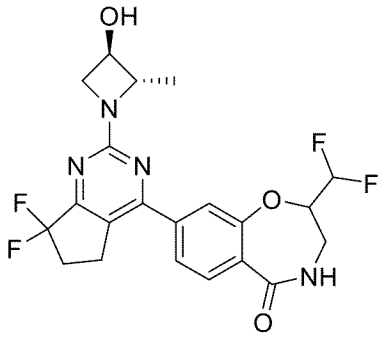
【0810】 標題化合物之製備方式類似於一般方法Q，並且使用N-(3-氟-2-羥基-丙基)胺甲酸三級丁酯代替(S)-(1-羥基丙-2-基)胺甲酸三級丁酯，接著進行一般方法F，並且使用8-溴-2-(氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吖呯-5-酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例595：(R)-8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(氟甲基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮

實例596：(S)-8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(氟甲基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮

【0811】 將異構物藉由SFC分離（40% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK IG，250 × 21 mm，60 mL/min）。

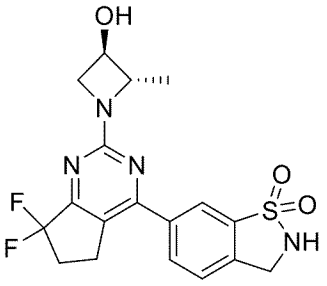


實例597：8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(二氟甲基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮

【0812】 向3-胺基-1,1-二氟-丙-2-醇(500 mg, 4.50 mmol)於THF (22.5 mL)中之溶液添加二碳酸二-三級丁酯(982 mg, 4.50 mmol)然後將混合物在環境溫度下攪拌18小時。將反應混合物用sat. aq. $NaHCO_3$ (20 mL)稀釋然後將層分離。將水性層用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮而給出N-(3,3-二氟-2-羥基-丙基)胺甲酸三級丁酯，將其使用而未經進一步純化。

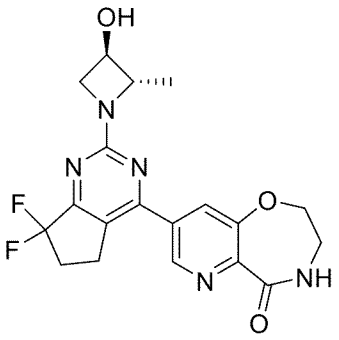
【0813】 標題化合物之製備方式類似於一般方法Q，並且使用N-(3,3-二氟-2-羥基-丙基)胺甲酸三級丁酯代替(S)-(1-羥基丙-2-基)胺甲酸三級丁酯，接著進行一般方法F，並且使用8-溴-2-(二氟甲基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吖呯-5-酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基

-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



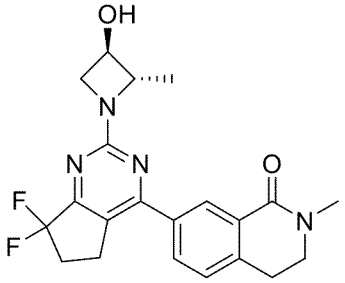
實例598：1,1-二氧6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并[d]異噻唑

【0814】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用1,1-二氧6-溴-2,3-二氫-1,2-苯并噻唑及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



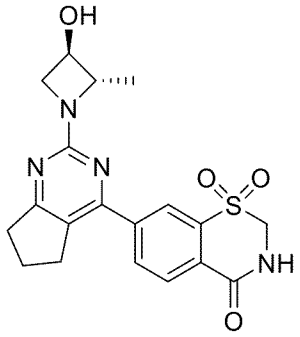
實例599：8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,4-二氫吡啶并[2,3-f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮

【0815】 標題化合物之製備方式類似於一般方法Q，並且使用N-(2-羥基乙基)胺甲酸三級丁酯代替(S)-(1-羥基丙-2-基)胺甲酸三級丁酯，接著進行一般方法F，並且使用8-溴-3,4-二氫-2H-吡啶并[2,3-f][1,4]噁吖呯-5-酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



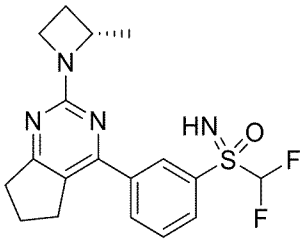
實例600：7-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮

【0816】 標題化合物之製備方式類似於一般方法A，並且使用2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)-3,4-二氫異喹啉-1-酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀



實例601：1,1-二氧7-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫-4H-苯并[e][1,3]噻吡-4-酮

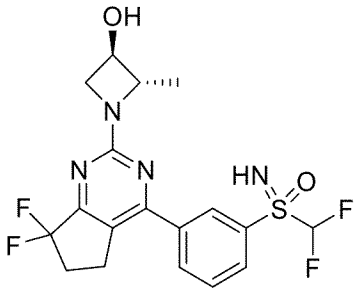
【0817】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用7-溴-1,1-二側氧基-2,3-二氫-16,3-苯并噻吡-4-酮及[(2S,3R)-1-(4-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基-吖咀-3-基]苯甲酸酯分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法C。



實例602：(二氟甲基)(亞胺基)(3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-λ⁶-硫烷酮

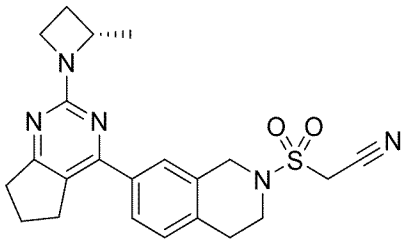
【0818】 標題化合物之製備方式類似於一般方法E，並且使用(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-(三丁基錫烷基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替2-三丁基錫烷基咪

唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯及(3-溴苯基)-(二氟甲基)-亞胺基-側氧基-λ⁶-硫烷代替(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



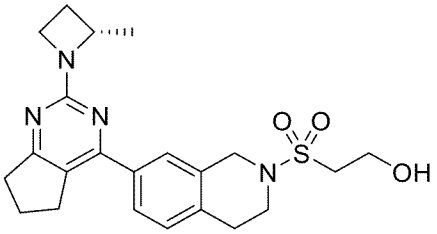
實例603：(3-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(二氟甲基)(亞胺基)-λ⁶-硫烷酮

【0819】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用(3-溴苯基)(二氟甲基)(亞胺基)-λ⁶-硫烷酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



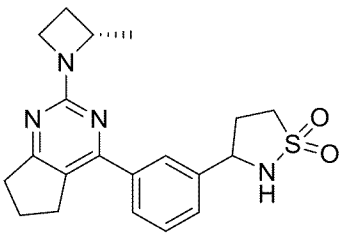
實例604：(S)-2-((7-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)磺醯基)乙腈

【0820】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用7-溴-1,2,3,4-四氫異喹啉及氰基甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法E，並且使用(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-(三丁基錫烷基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯。



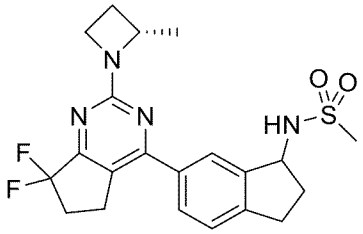
實例605：(S)-2-((7-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)磺醯基)乙-1-醇

【0821】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用7-溴-1,2,3,4-四氫異喹啉及2-羥基乙烷-1-磺醯基分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法E，並且使用(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-(三丁基錫烷基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯。



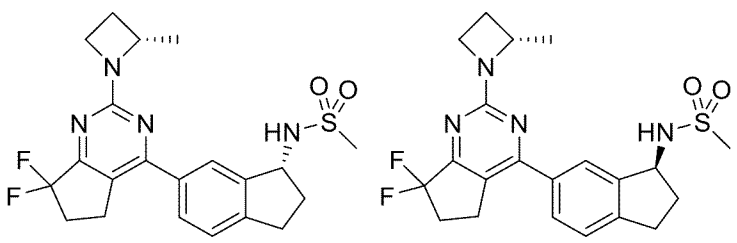
實例606：3-(3-(2-((S)-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)四氫異噻唑1,1-二氧

【0822】 標題化合物之製備方式類似於一般方法E，並且使用(S)-2-(2-甲基吖呾-1-基)-4-(三丁基錫烷基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及1,1-二氧3-(3-溴苯基)四氫異噻唑代替2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯。



實例607：3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3S)-3-氟-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)氧呾-3-胺

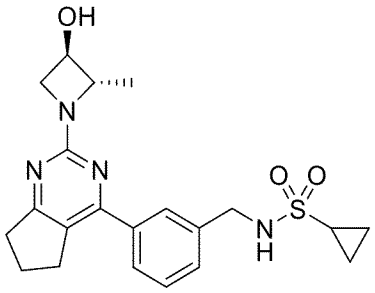
【0823】 標題化合物之製備方法類似於一般方法K，並且使用6-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B。



實例608：N-((R)-6-(7,7-二氟-2-((S)-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

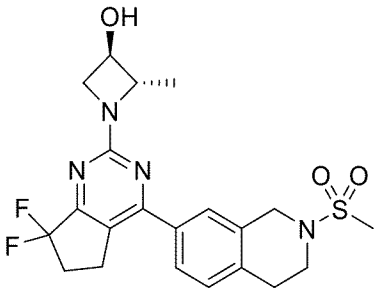
實例609：N-((S)-6-(7,7-二氟-2-((S)-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

【0824】 將異構物藉由SFC分離（30% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。



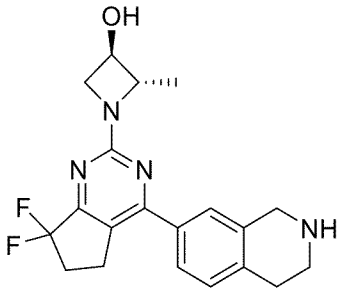
實例610：N-(3-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苄基)環丙磺醯胺

【0825】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基)甲胺及環丙基磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法A，並且使用(2S,3R)-1-(4-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-基苯甲酸酯2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法C。



實例611：(2S,3R)-1-(7,7-二氟-4-(2-(甲磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-醇

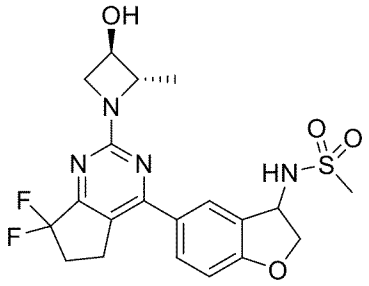
【0826】 標題化合物之製備方式類似於一般方法A，並且使用7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法I，接著進行一般方法K，並且使用甲磺醯氯代替1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例612：(2S,3R)-1-(7,7-二氟-4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-醇

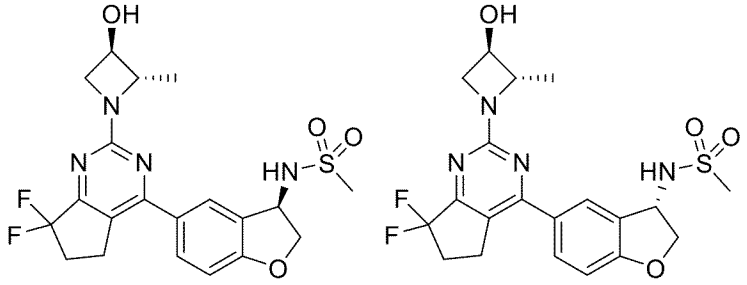
【0827】 標題化合物之製備方式類似於一般方法O，並且使用7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯及4-氯-7,7-二

氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法I。



實例613：N-(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

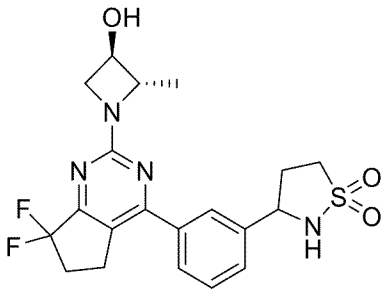
【0828】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例614：N-((R)-5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

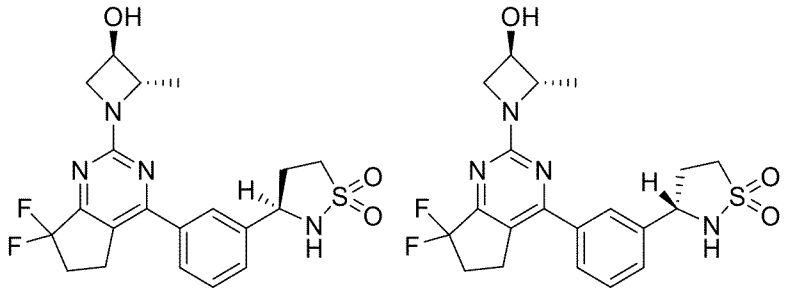
實例615：N-((S)-5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

【0829】 將異構物藉由SFC分離（20% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK IA、250 × 21 mm，60 mL/min）。



實例616：1,1-二氧3-(3-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)四氫異噻唑

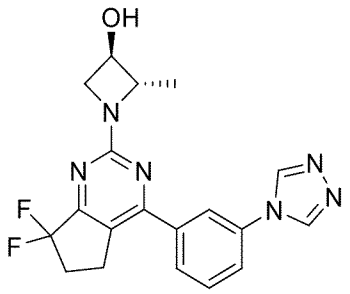
【0830】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-(3-溴苯基)四氫異噻唑1,1-二氧分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著使用一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例617：1,1-二氧(R)-3-(3-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)四氫異噻唑

實例618：1,1-二氧(S)-3-(3-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)四氫異噻唑

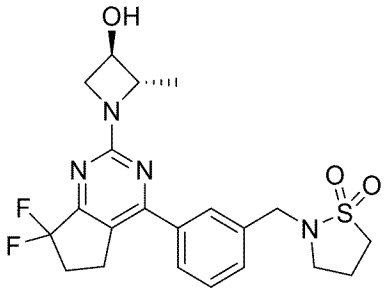
【0831】 將異構物藉由SFC分離（35% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK ADH，250 × 21 mm，60 mL/min）。



實例619：(2S,3R)-1-(4-(3-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-醇

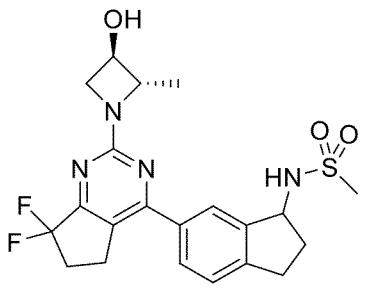
【0832】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及4-(3-溴苯基)-4H-1,2,4-三唑分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-

苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



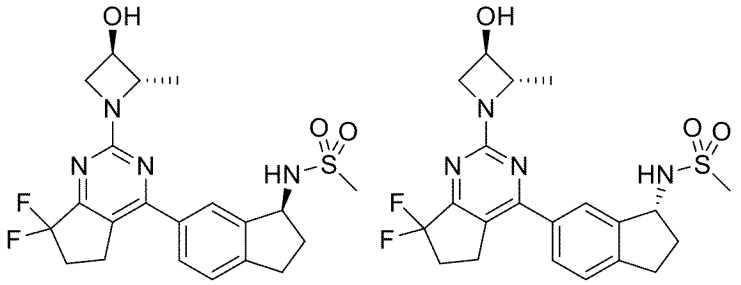
實例620：1,1-二氧2-(3-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苄基)四氫異噻唑

【0833】 標題化合物之製備方法類似於一般方法O，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及1,1-二氧2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苄基)四氫異噻唑分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例621：N-(6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

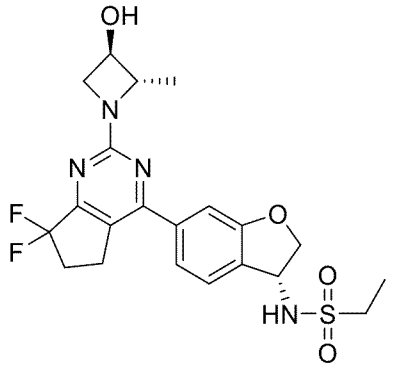
【0834】 標題化合物之製備方法類似於一般方法K，並且使用6-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例622：N-((S)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

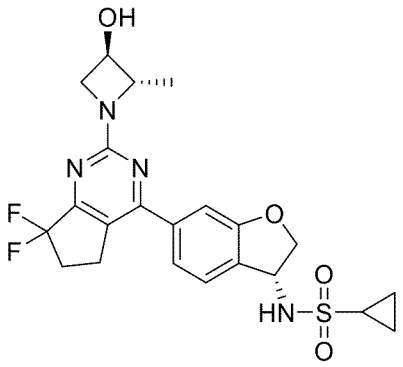
實例623：N-((R)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

【0835】 將異構物藉由SFC分離（20% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。



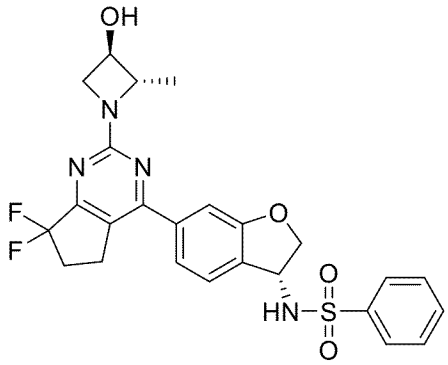
實例624：N-((R)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)乙磺醯胺

【0836】 標題化合物之製備方法類似於一般方法AB，並且使用(R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺代替6-溴-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-胺，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶,，接著進行一般方法I，接著進行一般方法K，並且使用乙烷磺醯氯代替1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例625：N-((R)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)環丙磺醯胺

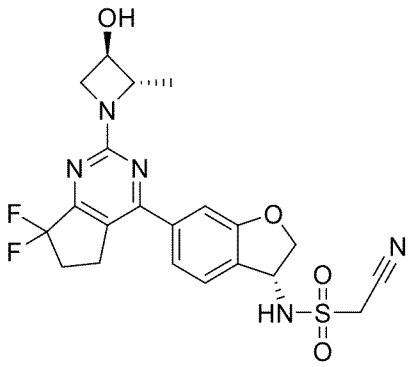
【0837】 標題化合物之製備方法類似於一般方法AB，並且使用(R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺代替6-溴-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-胺，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法I，接著進行一般方法K，並且使用環丙基磺醯氯代替1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例626：N-((R)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)苯磺醯胺

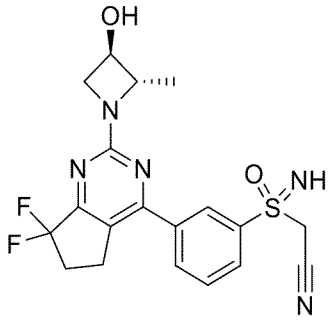
【0838】 標題化合物之製備方法類似於一般方法AB，並且使用(R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺代替6-溴-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-胺，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法

M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I，接著進行一般方法K，並且使用苯磺醯氯代替1-甲基咪唑-4-磺醯氯。



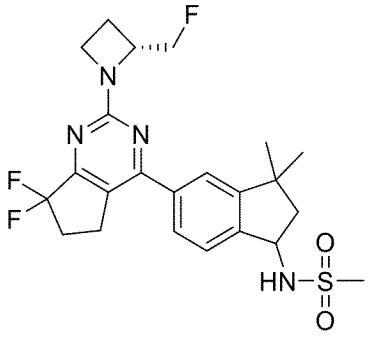
實例627：1-氰基-N-((R)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

【0839】 標題化合物之製備方法類似於一般方法AB，並且使用(R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺代替6-溴-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-胺，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I，接著進行一般方法K，並且使用氰基甲磺醯氯代替1-甲基咪唑-4-磺醯氯。



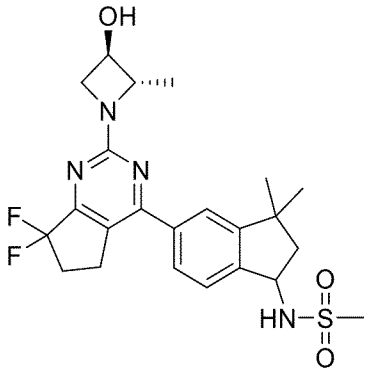
實例628：2-(3-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基磺醯亞胺基)乙腈

【0840】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及((3-溴苯基)(氰基甲基)(側氧基)-l6-亞氫硫基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法I。



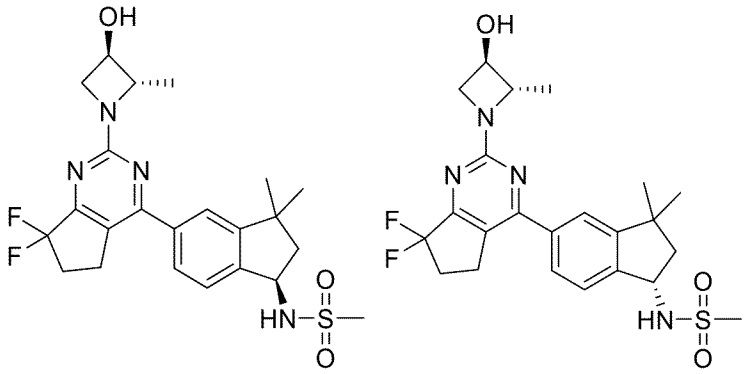
實例629：N-(5-(7,7-二氟-2-((R)-2-(氟甲基)吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

【0841】 標題化合物之製備方法類似於一般方法W，並且使用5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮代替5-溴-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮，接著進行一般方法K，並且使用甲磺醯氯代替1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(R)-2-(氟甲基)吖呾代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例630：N-(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

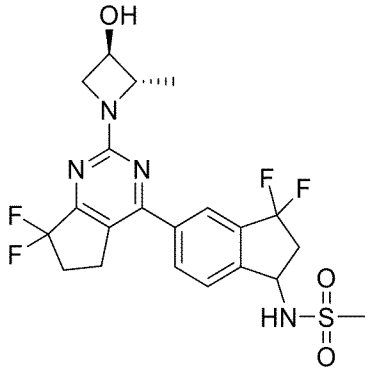
【0842】 標題化合物之製備方法類似於一般方法W，並且使用5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮代替5-溴-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮，接著進行一般方法K，並且使用甲磺醯氯代替1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例631：N-((R)-5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

實例632：N-((S)-5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

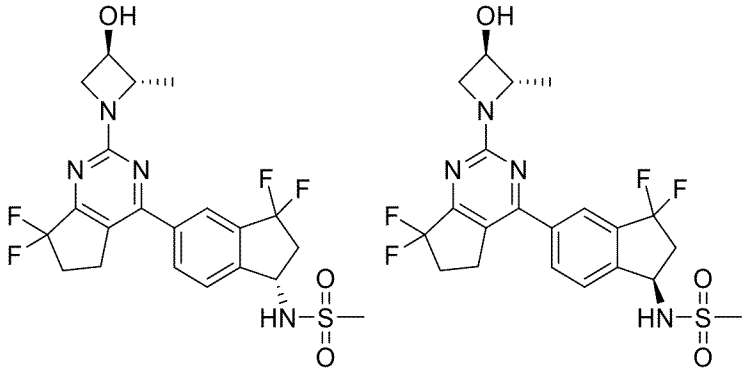
【0843】 將異構物藉由SFC分離（15% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK OJ-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。



實例633：N-(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,3-二氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

【0844】 標題化合物之製備方法類似於一般方法W，並且使用5-溴-3,3-二氟-2,3-二氫-1H-茚-1-酮代替5-溴-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-酮，接著進行一

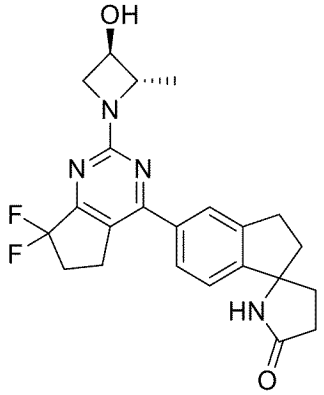
般方法K，並且使用甲磺醯氯代替1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例634：N-((S)-5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,3-二氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

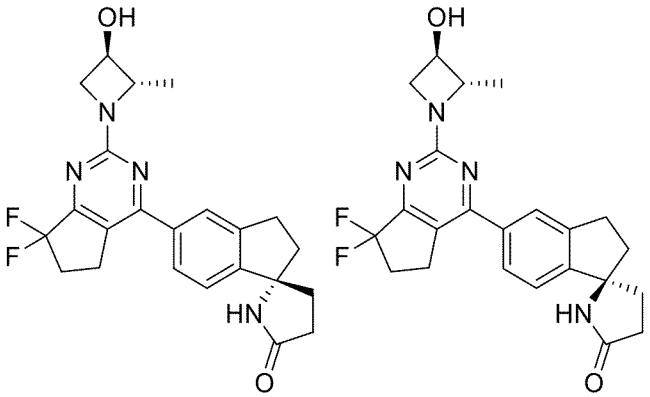
實例635：N-((R)-5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,3-二氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

【0845】　將異構物藉由SFC分離（15% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK OJ-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。



實例636：5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-吡咯啶]-5'-酮

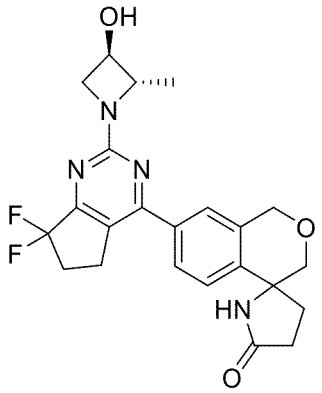
【0846】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例637：(R)-5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-吡咯啶]-5'-酮

實例638：(S)-5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫螺[茚-1,2'-吡咯啶]-5'-酮

【0847】 將異構物藉由SFC分離（35% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。

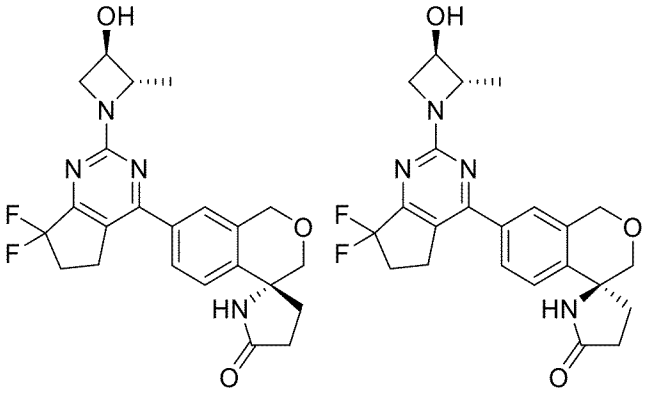


實例639：7-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)螺[異色原烷-4,2'-吡咯啶]-5'-酮

【0848】 向己烷(9.9 mL, 1.6M)中之n-BuLi逐滴添加0℃甲基三苯基溴化膦(4000 mg, 14.5 mmol)於THF (45 mL)中之漿液。在1小時後，將7-溴異色原烷-4-酮(3000 mg, 13.2 mmol)於THF (30 mL)中之溶液添加至所得溶液然後將冷浴移除。一旦完成，便將反應混合物用水淬熄，然後添加乙酸乙酯(400 mL)。將有機層用aq.$NaHCO_3$及鹽水洗滌。將有機物以Na_2SO_4乾燥，接著濃縮然後使其經歷快速管柱層析法（己烷）而給出7-溴-4-亞甲基異色原烷。

【0849】 標題化合物之製備方式類似於一般方法AE，並且使用7-溴-4-亞甲基異色原烷代替5-溴-1-亞甲基-2,3-二氫-1H-茚，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖

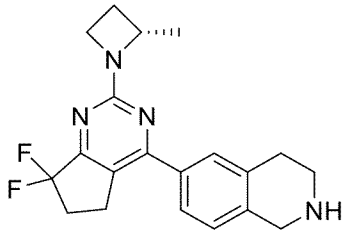
咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著使用一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例640：(R)-7-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)螺[異色原烷-4,2'-吡咯啶]-5'-酮

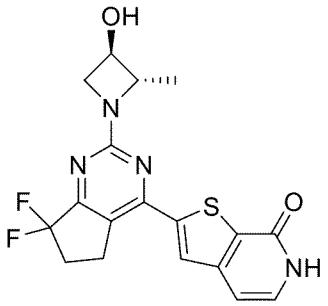
實例641：(S)-7-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)螺[異色原烷-4,2'-吡咯啶]-5'-酮

【0850】 將異構物藉由SFC分離（35% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。



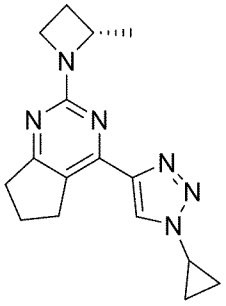
實例642：6-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉

【0851】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸三級丁酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法I。



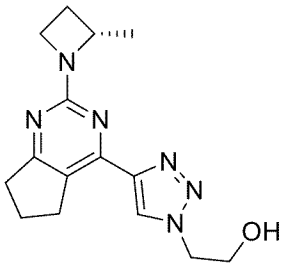
實例643：2-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-6H-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-酮

【0852】 標題化合物之製備方法類似於一般方法D，並且使用2-溴-6H-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-酮代替2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯，接著進行一般方法E，並且使用[(2S,3R)-1-(4-氯-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基-吖咀-3-基]苯甲酸酯代替(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法C。



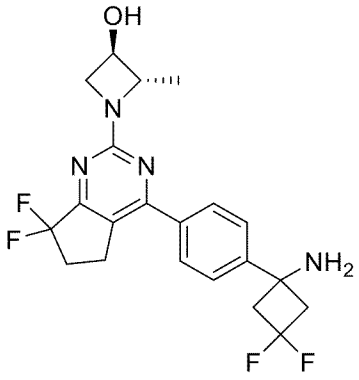
實例644：4-(1-環丙基三唑-4-基)-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【0853】 標題化合物之製備方法類似於一般方法AA，並且使用疊氮基環丙烷代替3-疊氮基氧呾。



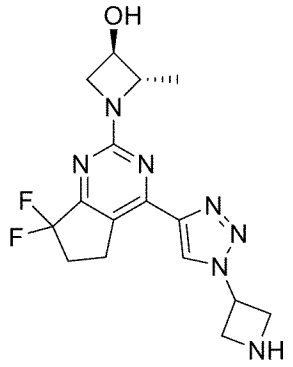
實例645：2-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]三唑-1-基]乙醇

【0854】 標題化合物之製備方法類似於一般方法AA，並且使用2-疊氮基乙醇代替3-疊氮基氧呾。



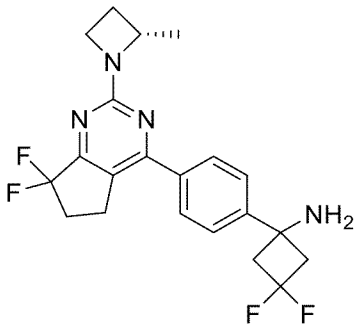
實例646：(2S,3R)-1-[4-[4-(1-胺基-3,3-二氟-環丁基)苯基]-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖呾-3-醇

【0855】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用[(2S,3R)-1-(4-氯-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基-吖呾-3-基]苯甲酸酯及N-[3,3-二氟-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]環丁基]胺甲酸三級丁酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法I，接著進行一般方法C。



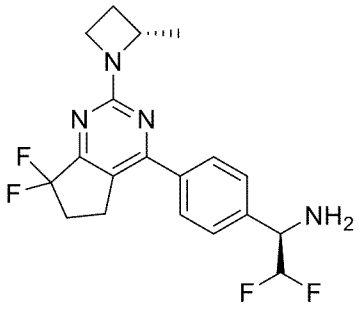
實例647：(2S,3R)-1-[4-[1-(吖呾-3-基)三唑-4-基]-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖呾-3-醇

【0856】 標題化合物之製備方法類似於一般方法P，並且使用[(2S,3R)-1-(4-氯-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基-吖呾-3-基]苯甲酸酯代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，並且省略最後步驟而產出[(2S,3R)-1-(7,7-二氟-4-甲醯基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基-吖呾-3-基]苯甲酸酯，接著進行一般方法AA，並且使用3-疊氮基吖呾-1-羧酸三級丁酯代替3-疊氮基氧呾，接著進行一般方法I。



實例648：1-[4-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]-3,3-二氟-環丁胺

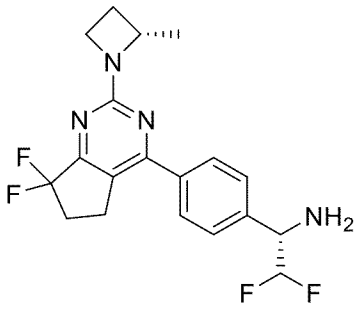
【0857】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及N-[3,3-二氟-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼烷-2-基)苯基]環丁基]胺甲酸三級丁酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法I。



實例649：(1R)-1-[4-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]-2,2-二氟-乙胺

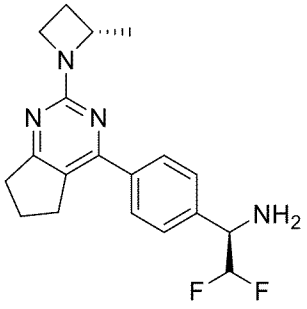
【0858】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及N-[(1R)-2,2-二氟-1-[4-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]乙基]胺甲酸三級丁酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法I。



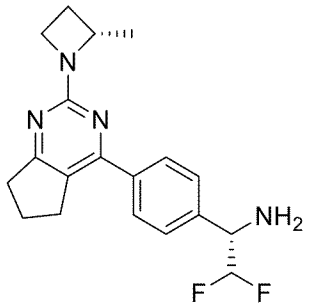
實例650：(1S)-1-[4-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]-2,2-二氟-乙胺

【0859】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及N-[(1S)-2,2-二氟-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]乙基]胺甲酸三級丁酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法I。



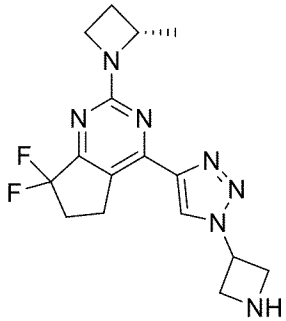
實例651：(1R)-1-[4-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]-2,2-二氟-乙胺

【0860】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及N-[(1R)-2,2-二氟-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]乙基]胺甲酸三級丁酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法I。



實例652：(1S)-1-[4-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]-2,2-二氟-乙胺

【0861】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及N-[(1S)-2,2-二氟-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]乙基]胺甲酸三級丁酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法I。

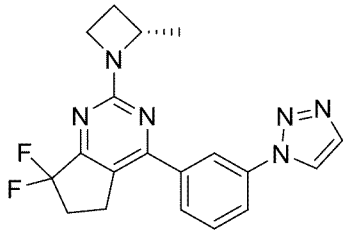


實例653：4-[1-(吖呾-3-基)三唑-4-基]-7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶

【0862】 向4-氯-7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶(100 mg, 0.39 mmol)、碘化銅(I)(5.5 mg, 0.03 mmol)、及雙(三苯基膦)氯化鈀(II)(23 mg, 0.019 mmol)於三乙胺(3 mL)中之懸浮液添加乙炔基(三甲基)矽烷(0.16 mL, 1.2 mmol)，然後將反應混合物用N_2除氣，密封，然後加熱至90℃持續16小時。將其冷卻至環境溫度，濃縮，然後經由快速層析法純化（5-40%乙酸乙酯/己烷線性梯度）而產出2-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]乙炔基-三甲基-矽烷。

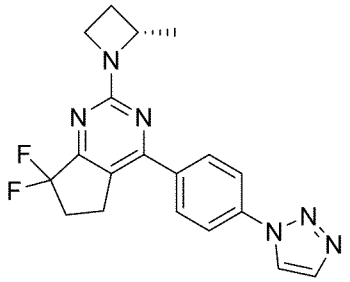
【0863】 向2-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]乙炔基-三甲基-矽烷(63 mg, 0.20 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液添加碳酸鉀(54 mg, 0.39 mmol)，然後將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將其用乙酸乙酯稀釋然後用水及飽和氯化鈉洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後過濾。將其經由快速層析法純化（5-50%乙酸乙酯/己烷線性梯度）而產出4-乙炔基-7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶。

【0864】 標題化合物之製備方法類似於一般方法AA，並且使用2-疊氮基乙醇及4-乙炔基-7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶分別代替3-疊氮基氧呾及4-乙炔基-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法I。



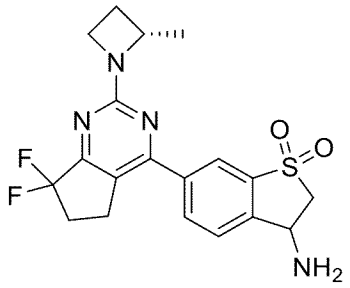
實例654：7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-[3-(三唑-1-基)苯基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶

【0865】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及[3-(三唑-1-基)苯基]硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



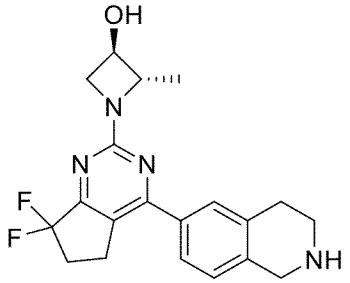
實例655：7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-[4-(三唑-1-基)苯基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶

【0866】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及[4-(三唑-1-基)苯基]硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸。



實例656：6-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-胺

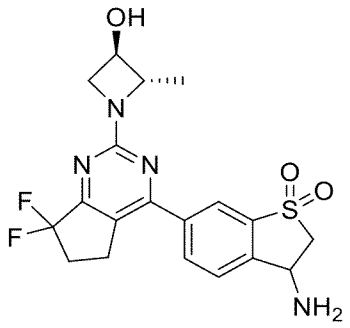
【0867】 標題化合物之製備方法類似於一般方法V，並且使用6-溴-1,1-二側氧基-苯并噻吩-3-酮代替5-溴-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-酮，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及N-(6-溴-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法I。



實例657：(2S,3R)-1-[7,7-二氟-4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖呾-3-醇

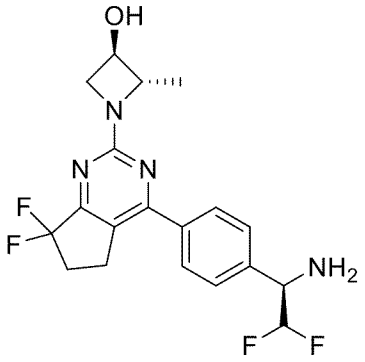
【0868】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)-

3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸三級丁酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇(R)-樟腦磺酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽，接著進行一般方法I。



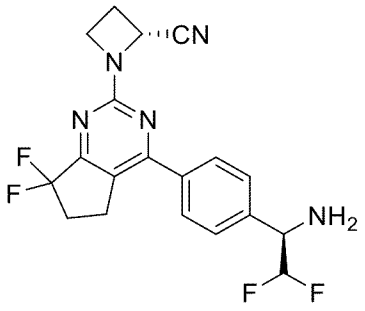
實例658：(2S,3R)-1-[4-(3-胺基-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-6-基)-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-醇

【0869】 標題化合物之製備方法類似於一般方法V，並且使用6-溴-1,1-二側氧基-苯并噻吩-3-酮代替5-溴-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-酮，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及N-(6-溴-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇(R)-樟腦磺酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽，接著進行一般方法I。



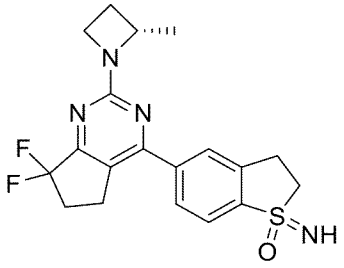
實例659：(2S,3R)-1-[4-[4-[(1R)-1-胺基-2,2-二氟-乙基]苯基]-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-醇

【0870】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及N-[(1R)-2,2-二氟-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)苯基]乙基]胺甲酸三級丁酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇(R)-樟腦磺酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽，接著進行一般方法I。



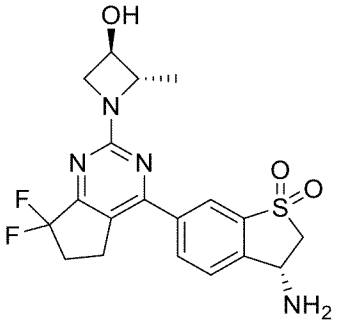
實例660：(2R)-1-[4-[4-[(1R)-1-胺基-2,2-二氟-乙基]苯基]-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]吖咀-2-碳腈

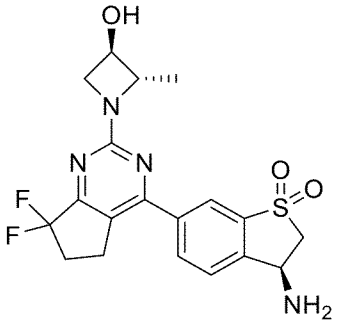
【0871】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及N-[(1R)-2,2-二氟-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]乙基]胺甲酸三級丁酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2R)-吖咀-2-碳腈半草酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽，接著進行一般方法I。



實例661：6-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-胺

【0872】 標題化合物之製備方式類似於一般方法S，並且使用5-溴-2,3-二氫苯并噻吩代替(5-溴-2-甲氧基苯基)(甲基)硫烷，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及N-(6-溴-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法I。

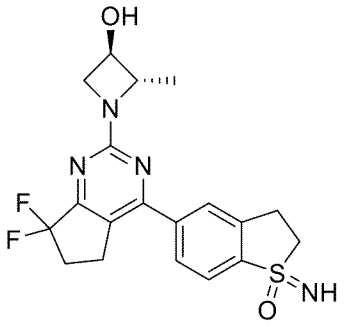




實例662：(2S,3R)-1-[4-[(3R)-3-胺基-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-6-基]-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-醇

實例663：(2S,3R)-1-[4-[(3S)-3-胺基-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-6-基]-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-醇

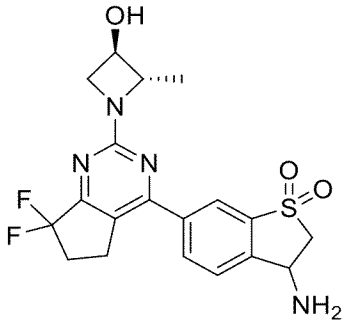
【0873】 將異構物藉由SFC分離（30% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK OJ-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。（參見實例658）



實例664：(2S,3R)-1-[7,7-二氟-4-(1-亞胺基-1-側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-5-基)-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-醇

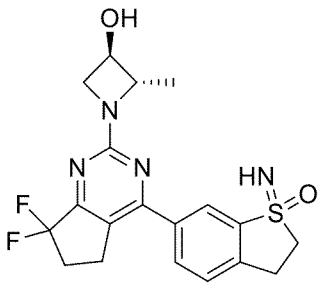
【0874】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及N-(6-溴-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊

[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇(R)-樟腦磺酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽，接著進行一般方法I。



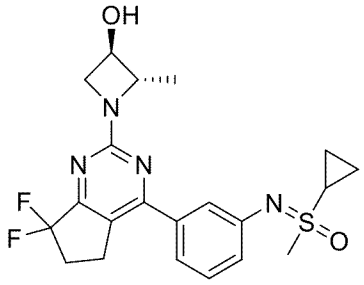
實例665：N-[6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-基]甲磺醯胺

【0875】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及N-(6-溴-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-基)甲磺醯胺分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇(R)-樟腦磺酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽而產出標題化合物。



實例666：(2S,3R)-1-[7,7-二氟-4-(1-亞胺基-1-側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-6-基)-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-醇

【0876】 標題化合物之製備方式類似於一般方法S，並且使用6-溴-2,3-二氫苯并噻吩代替(5-溴-2-甲氧基苯基)(甲基)硫烷，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及N-(6-溴-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇(R)-樟腦磺酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽，接著進行一般方法I。



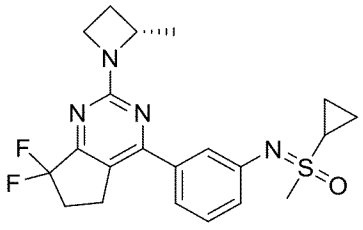
實例667：(2S,3R)-1-[4-[3-[(環丙基-甲基-側氧基-λ⁶-亞氫硫基)胺基]苯基]-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-醇

【0877】 (2S,3R)-1-[4-(3-胺基苯基)-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-醇之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及[3-(三級丁氧基羰基胺基)苯基]硼酸分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M，接著進

行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇(R)-樟腦磺酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽，接著進行一般方法I。

【0878】 向乙腈(1.5 mL)中之(2S,3R)-1-[4-(3-胺基苯基)-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-醇(100 mg, 0.32 mmol)添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)-1,3,2-二噁硼喃 (96 mg, 0.38 mmol)及亞硝酸三級丁酯(0.056 mL, 0.47 mmol)，然後將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將其濃縮然後經由快速層析法純化（5-100%乙酸乙酯/己烷線性梯度）而產出7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶。

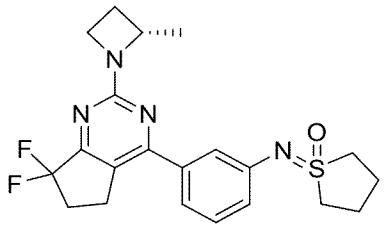
【0879】 標題化合物係根據一般方法AC製造。



實例668：環丙基-[3-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]亞胺基-甲基-側氧基-λ⁶-硫烷

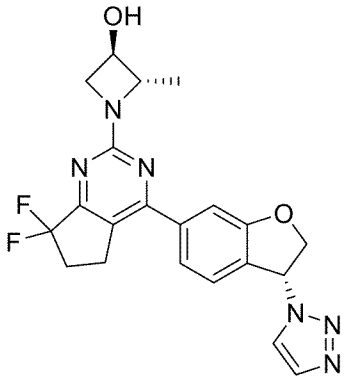
【0880】 向7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶(60 mg, 0.14 mmol)於二甲基甲醯胺(1.1 mL)中之溶液添加環丙基-亞胺基-甲基-側氧基-λ⁶-硫烷(20 mg, 0.17 mmol)及乙酸銅(II) (2.6 mg, 0.014 mmol)然後將反應在環境溫度下且在對空氣開放之情況

下攪拌4天。將其藉由製備型HPLC純化（0.1%TFA於水—0.1%TFA於乙腈中）而產出標題化合物。



實例669：1-氧1-[3-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]亞胺基硫嗪

【0881】　標題化合物之製備方法類似於環丙基-[3-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]亞胺基-甲基-側氧基-λ^6-硫烷（實例668）並且將1-氧1-亞胺基硫嗪、碘化銅(I)、及甲醇取代為環丙基-亞胺基-甲基-側氧基-λ^6-硫烷、乙酸銅(II)、及二甲基甲醯胺。

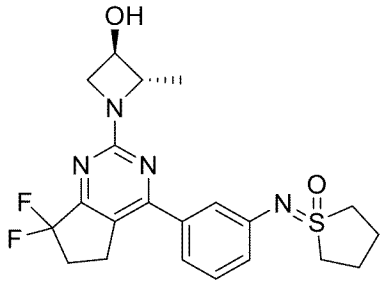


實例670：(2S,3R)-1-[7,7-二氟-4-(1-亞胺基-1-側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-6-基)-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-醇

【0882】 [1-[(3R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]三唑-4-基]-三甲基-矽烷之製備方法類似於一般方法AA，並且使用(3R)-3-疊氮基-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃及乙炔基(三甲基)矽烷分別代替3-疊氮基氧呾及4-乙炔基-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。

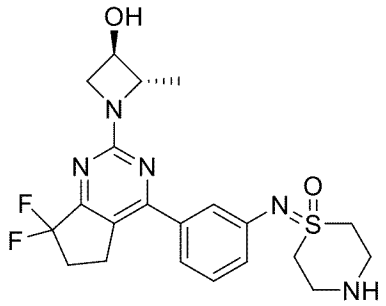
【0883】 向[1-[(3R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]三唑-4-基]-三甲基-矽烷(151 mg, 0.45 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液添加1.0M四丁基氟化銨(0.89 mL, 0.89 mmol)，然後將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將其用乙酸乙酯稀釋然後用10%檸檬酸、飽和碳酸氫鈉、及飽和氯化鈉洗滌。將其以無水硫酸鈉乾燥，過濾，然後濃縮。將其經由快速層析法純化（己烷—乙酸乙酯）而產出1-[(3R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]三唑。

【0884】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及1-[(3R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]三唑分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇(R)-樟腦磺酸鹽代替(2S)-2-甲基吖呾(R)-樟腦磺酸鹽。



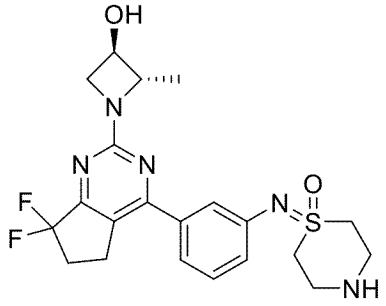
實例671：(2S,3R)-1-[7,7-二氟-4-[3-[(1-側氧基硫嗪-1-亞基)胺基]苯基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖呾-3-醇

【0885】 標題化合物之製備方法類似於一般方法AC，並且使用1-氧1-亞胺基硫嗪代替環丙基-亞胺基-甲基-側氧基-λ^6-硫烷。



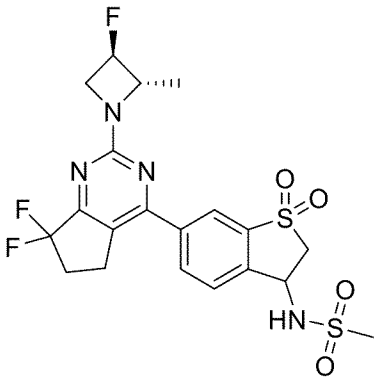
實例672：(2S,3R)-1-[7,7-二氟-4-[3-[(1-側氧基-1,4-噻呫-1-亞基)胺基]苯基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖呾-3-醇

【0886】 標題化合物之製備方法類似於一般方法AC，並且使用1-亞胺基-1-側氧基-1,4-噻呫-4-羧酸三級丁酯代替環丙基-亞胺基-甲基-側氧基-λ^6-硫烷，接著進行一般方法I。



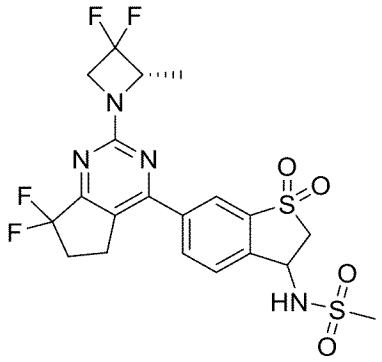
實例673：(2S,3R)-1-[7,7-二氟-4-[3-[(4-側氧基-1,4-𠰌噻𠯿-4-亞基)胺基]苯基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-醇

【0887】 標題化合物之製備方法類似於一般方法AC，並且使用4-氧4-亞胺基-1,4-𠰌噻𠯿代替環丙基-亞胺基-甲基-側氧基-λ^6-硫烷。



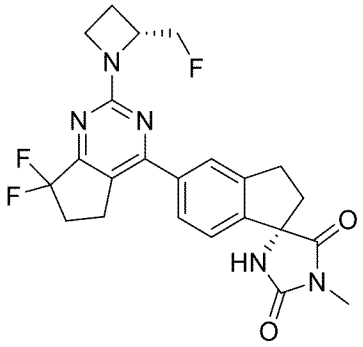
實例674：N-[6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-氟-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-基]甲磺醯胺

【0888】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及N-(6-溴-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基-吖咀鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽，接著進行一般方法I，接著進行一般方法K，並且使用1,1-二氧3-胺基-6-(2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并[b]噻吩及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及-甲基咪唑-4-磺醯氯。



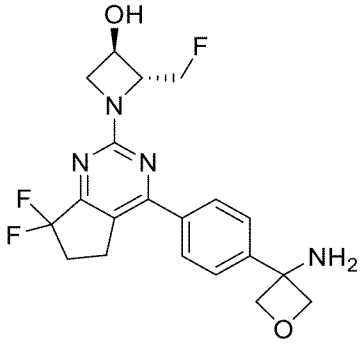
實例675：N-[6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-氟-2-甲基-吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-基]甲磺醯胺

【0889】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及N-(6-溴-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S)-3,3-二氟-2-甲基-吖呾鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖呾(R)-樟腦磺酸鹽，接著進行一般方法I，接著進行一般方法K，並且使用1,1-二氧3-胺基-6-(2-((S)-3,3-二氟-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并[b]噻吩及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯。



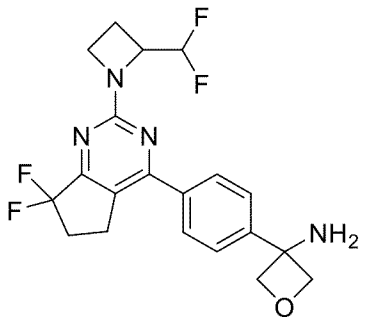
實例676：(5S)-5'-[7,7-二氟-2-[(2R)-2-(氟甲基)吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-3-甲基-螺[咪唑啶-5,1'-茚烷]-2,4-二酮

【0890】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及(5S)-5'-溴-3-甲基-螺[咪唑啶-5,1'-茚烷]-2,4-二酮分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2R)-2-(氟甲基)吖呾三氟乙酸鹽代替(2S)-2-甲基吖呾(R)-樟腦磺酸鹽。



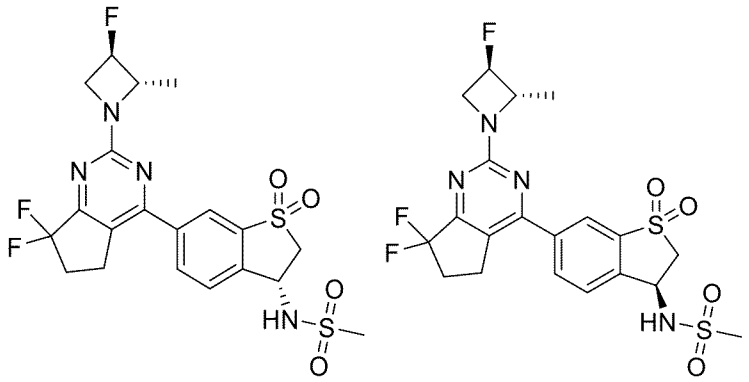
實例677：(2R,3R)-1-[4-[4-(3-胺基氧呾-3-基)苯基]-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-(氟甲基)吖呾-3-醇

【0891】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及N-[3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]氧吡-3-基]胺甲酸苄酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2R,3R)-2-(氟甲基)吖吡-3-醇代替(2S)-2-甲基吖吡(R)-樟腦磺酸鹽，接著進行一般方法R。



實例678：3-[4-[2-[2-(二氟甲基)吖吡-1-基]-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]氧吡-3-胺

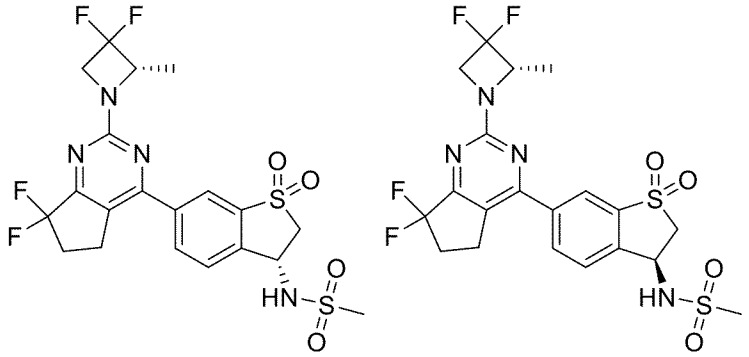
【0892】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及基N-[3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]氧吡-3-基]胺甲酸苄酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用2-(二氟甲基)吖吡鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖吡(R)-樟腦磺酸鹽，接著進行一般方法R。



實例679：N-[(3R)-6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-氟-2-甲基-吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-基]甲磺醯胺

實例680：N-[(3S)-6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-氟-2-甲基-吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-基]甲磺醯胺

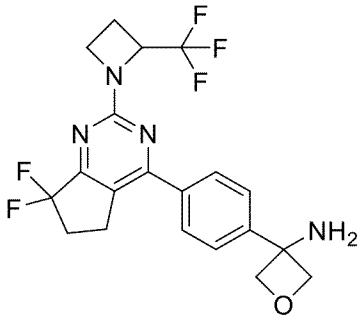
【0893】 將異構物藉由SFC分離（25% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。（參見實例674）



實例681：N-[(3R)-6-[2-[(2S)-3,3-二氟-2-甲基-吖呾-1-基]-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-基]甲磺醯胺

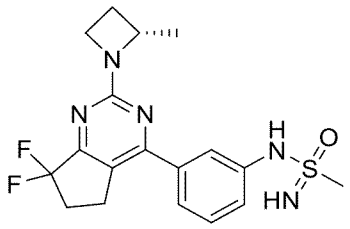
實例682：N-[(3S)-6-[2-[(2S)-3,3-二氟-2-甲基-吖呾-1-基]-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-1,1-二側氧基-2,3-二氫苯并噻吩-3-基]甲磺醯胺

【0894】 將異構物藉由SFC分離（30% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。（參見實例675）



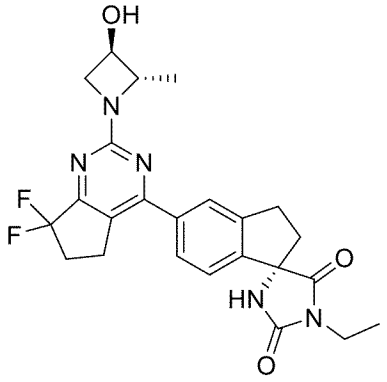
實例683：3-[4-[7,7-二氟-2-[2-(三氟甲基)吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]氧呾-3-胺

【0895】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及N-[3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]氧呾-3-基]胺甲酸苄酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用2-(三氟甲基)吖呾鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖呾(R)-樟腦磺酸鹽，而且使用加熱至130℃持續16小時代替80℃持續16小時，接著進行一般方法R。



實例684：4-[3-[(胺基-甲基-側氧基-λ⁶-亞氫硫基)胺基]苯基]-7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶

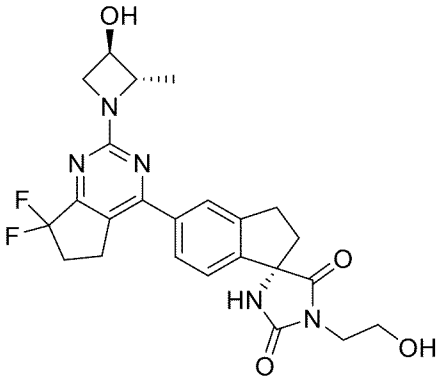
【0896】 向二氯(三苯基)-λ5-磷烷(175 mg, 0.525 mmol)於無水氯仿(1 mL)中之攪拌懸浮液添加三乙胺(0.1 mL, 0.72 mmol)。將其在環境溫度下攪拌10分鐘，接著冷卻至0℃。向此，將無水氯仿(0.5 mL)中之N-[三級丁基(二甲基)矽基]甲磺醯胺(100 mg, 0.48 mmol)添加然後攪拌20分鐘。接下來，添加無水氯仿(1 mL)中之3-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯胺(181 mg, 0.57 mmol)，將其在0℃下攪拌30分鐘，接著讓其溫熱至環境溫度。將其濃縮，接著溶於10 mL的乙腈中。接下來，添加三氟乙酸(1 mL)，然後將反應混合物攪拌1小時。將其濃縮然後藉由製備型HPLC純化而產出標題化合物。



實例685：(5S)-5'-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-3-乙基-螺[咪唑啶-5,1'-茚烷]-2,4-二酮

【0897】 標題化合物之製備方法類似於一般方法AD，並且使用碘乙烷代替碘甲烷，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著

進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇(R)-樟腦磺酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽。

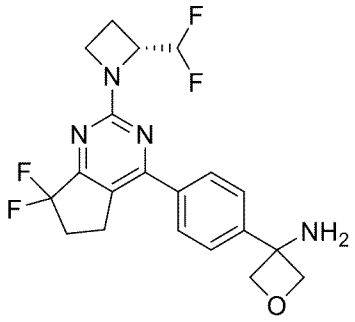


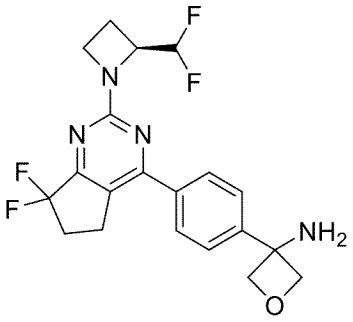
實例686：(5S)-5'-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-3-(2-羥基乙基)螺[咪唑啶-5,1'-茚烷]-2,4-二酮

【0898】 (5S)-3-[2-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基乙基]-5'-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]螺[咪唑啶-5,1'-茚烷]-2,4-二酮之製備方法類似於一般方法AD，並且使用2-溴乙氧基-三級丁基-二甲基-矽烷代替碘甲烷，而且使用在60℃下加熱4天代替在環境溫度下加熱16小時，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇(R)-樟腦磺酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽。

【0899】 向(5S)-3-[2-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基乙基]-5'-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]螺[咪唑啶-5,1'-茚烷]-2,4-二酮(79 mg, 0.13 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液添加四氫呋喃(0.2

mL, 0.2 mmol)中之1M四丁基氟化銨，然後將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將其用乙酸乙酯稀釋，用飽和碳酸氫鈉及飽和氯化鈉洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾，然後濃縮。將其藉由快速層析法純化(DCM—MeOH)而產出標題化合物。

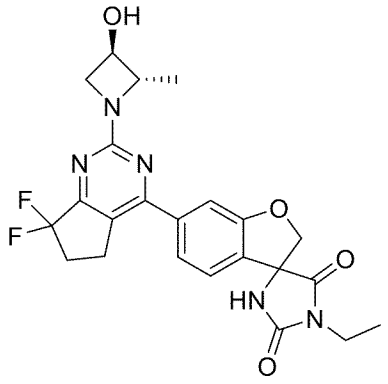




實例687：3-[4-[2-[(2R)-2-(二氟甲基)吖咀-1-基]-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]氧咀-3-胺

實例688：3-[4-[2-[(2S)-2-(二氟甲基)吖咀-1-基]-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]氧咀-3-胺

【0900】 將異構物藉由SFC分離（20% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。（參見實例678）



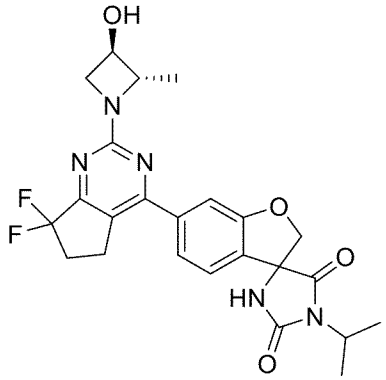
實例689：6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖啦-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-3'-乙基-螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮

【0901】 向3-胺基-6-溴-2H-苯并呋喃-3-羧酸乙酯(1.0 g, 3.5 mmol)於乙酸(40 mL)中之溶液添加氰酸鉀(567 mg, 7.0 mmol)，然後將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將其在減壓下濃縮，溶於乙酸乙酯中，然後用飽和碳酸氫鈉及飽和氯化鈉洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾，然後濃縮。將其藉由自乙醇及水中再結晶純化而產出6-溴-3-脲基-2H-苯并呋喃-3-羧酸乙酯。

【0902】 向6-溴-3-脲基-2H-苯并呋喃-3-羧酸乙酯(1.15 g, 3.5 mmol)於乙醇(15 mL)中之溶液添加乙氧鈉（21重量%於乙醇中，1.57 mL，4.2 mmol），然後將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時。將其藉由添加飽和氯化銨淬熄，然後將其藉由添加水進一步沉澱。將固體經由過濾收集然後藉由自乙醇/水再結晶進一步純化而產出6-溴螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮。

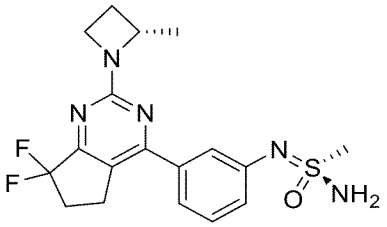
【0903】 6-溴-3'-乙基-螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮之製備方法類似於一般方法AD，並且使用6-溴螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮及碘乙烷分別代替(5S)-5'-溴螺[咪唑啶-5,1'-茚烷]-2,4-二酮及碘甲烷。

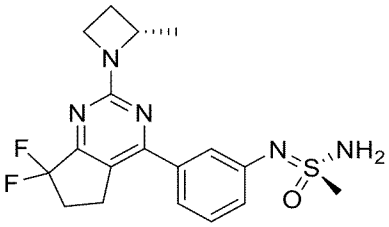
【0904】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及6-溴-3'-乙基-螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖啦-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖啦-3-醇(R)-樟腦磺酸鹽代替(2S)-2-甲基吖啦(R)-樟腦磺酸鹽。



實例690：6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1'-異丙基-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-咪唑啶]-2',5'-二酮

【0905】 標題化合物之製備方式類似於一般方法AD，並且使用6-溴螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮及2-碘丙烷分別代替(5S)-5'-溴螺[咪唑啶-5,1'-茚烷]-2,4-二酮及碘甲烷，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及6-溴-3'-異丙基-螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇(R)-樟腦磺酸鹽代替(2S)-2-甲基吖呾(R)-樟腦磺酸鹽。

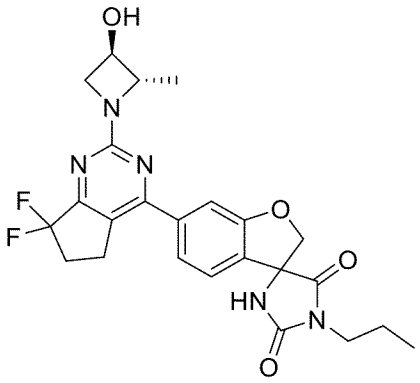




實例691：(R)-N'-(3-(7,7-二氟-2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)甲磺醯亞胺醯胺

實例692：(S)-N'-(3-(7,7-二氟-2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)甲磺醯亞胺醯胺

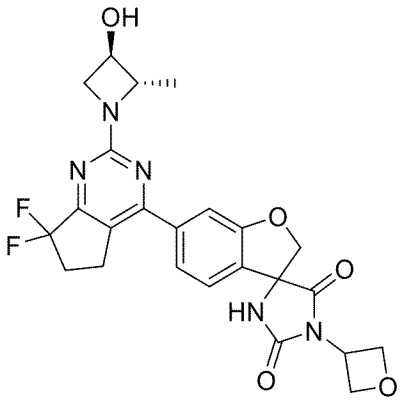
【0906】 將異構物藉由SFC分離（30% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。（參見實例684）



實例693：6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-3'-丙基-螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮

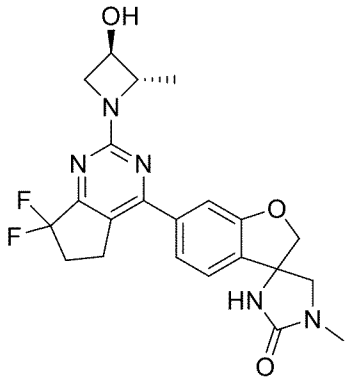
【0907】 標題化合物之製備方法類似於一般方法AD，並且使用6-溴螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮及1-碘丙烷分別代替(5S)-5'-溴螺[咪唑啶-5,1'-茚烷]-2,4-二酮及碘甲烷，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及6-溴-1'-丙基-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-咪唑啶]-2',5'-二酮分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法

B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇(R)-樟腦磺酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽。



實例694：6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-3'-(氧咀-3-基)螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮

【0908】　標題化合物之製備方法類似於一般方法AD，並且使用6-溴螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮及3-碘氧咀分別代替(5S)-5'-溴螺[咪唑啶-5,1'-茚烷]-2,4-二酮及碘甲烷，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及6-溴-3'-(氧咀-3-基)螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇(R)-樟腦磺酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽。



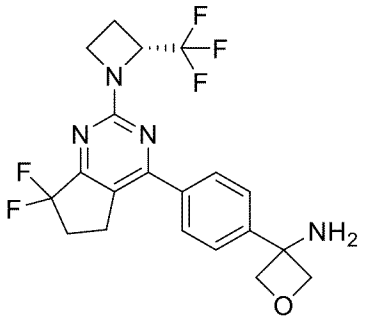
實例695：6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-1'-甲基-螺[2H-苯并呋喃-3,4'-咪唑啶]-2'-酮

【0909】 6-溴-1'-甲基-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-咪唑啶]-2',5'-二酮之製備方法類似於一般方法AD，並且使用6-溴螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮代替(5S)-5'-溴螺[咪唑啶-5,1'-茚烷]-2,4-二酮。

【0910】 向硼氫化鈉(64 mg, 1.7 mmol)於四氫呋喃(4 mL)中之懸浮液於氮下在0℃下逐滴添加三氟化硼合三乙基乙醚(358 mg, 2.5 mmol)，然後讓其在此溫度下攪拌15分鐘。向此，將四氫呋喃(2 mL)中之6-溴-1'-甲基-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-咪唑啶]-2',5'-二酮(250 mg, 0.84 mmol)添加，然後將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘，接著溫熱至環境溫度然後攪拌整夜。向此，逐滴添加甲醇及0.5N鹽酸，然後將混合物在環境溫度下攪拌額外1小時。將溶劑蒸發，添加水，然後將混合物用乙酸乙酯萃取。將萃取物用1N鹽酸、水、及飽和氯化鈉洗滌。將其以無水硫酸鈉乾燥，過濾，然後濃縮。將其藉由快速層析法純化（己烷—乙酸乙酯）而產出6-溴-1'-甲基-螺[2H-苯并呋喃-3,4'-咪唑啶]-2'-酮。

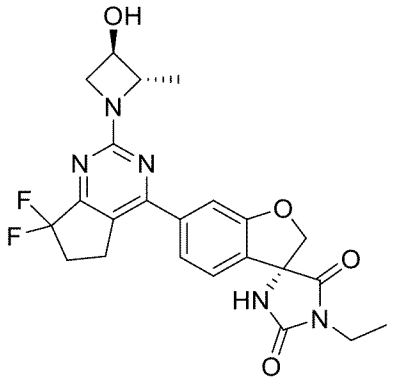
【0911】 標題化合物之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及6-溴-1'-甲基-螺[2H-苯并呋喃-3,4'-咪唑

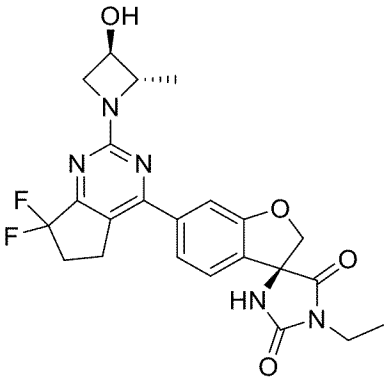
啶]-2'-酮分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇(R)-樟腦磺酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽。



實例696：3-[4-[7,7-二氟-2-[(2R)-2-(三氟甲基)吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]氧咀-3-胺

【0912】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及N-[3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噚硼喃-2-基)苯基]氧咀-3-基]胺甲酸苄酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M，接著進行一般方法U，接著進行一般方法R。

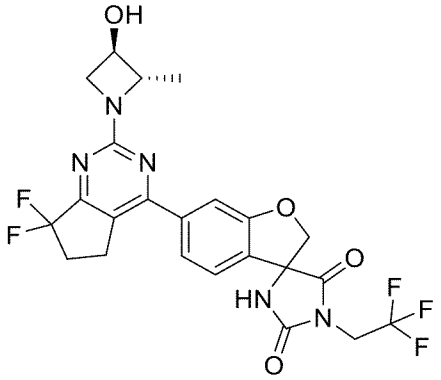




實例697：(3R)-6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-3'-乙基-螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮

實例698：(3S)-6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-3'-乙基-螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮

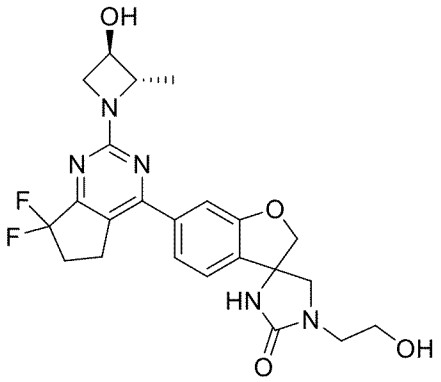
【0913】　將異構物藉由SFC分離（20% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK IG，250 × 21 mm，60 mL/min）。（參見實例689）



實例699：6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-3'-(2,2,2-三氟乙基)螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮

【0914】　標題化合物之製備方法類似於一般方法AD，並且使用6-溴螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮及1,1,1-三氟-2-碘-乙烷代替(5S)-5'-溴螺[咪

唑啶-5,1'-茚烷]-2,4-二酮及碘甲烷，並且用加熱至60℃持續72小時代替加熱至環境溫度持續16小時，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及6-溴-3'-(2,2,2-三氟乙基)螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇(R)-樟腦磺酸鹽代替(2S)-2-甲基吖呾(R)-樟腦磺酸鹽。



實例700：6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-1'-(2-羥基乙基)螺[2H-苯并呋喃-3,4'-咪唑啶]-2'-酮

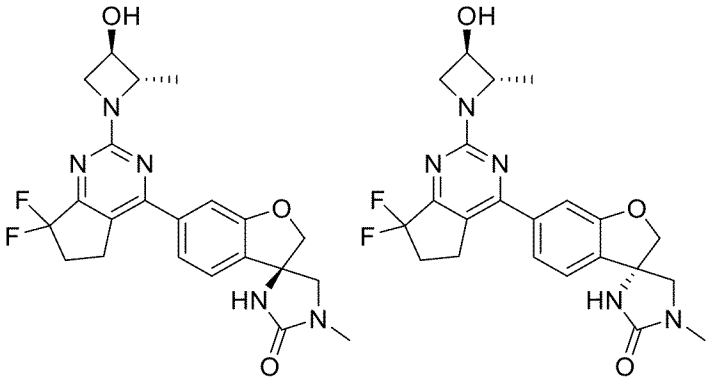
【0915】　6-溴-1'-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-咪唑啶]-2',5'-二酮之製備方法類似於一般方法AD，並且使用6-溴螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮及2-溴乙氧基-三級丁基-二甲基-矽烷分別代替(5S)-5'-溴螺[咪唑啶-5,1'-茚烷]-2,4-二酮及碘甲烷。

【0916】　6-溴-1'-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-咪唑啶]-2'-酮之製備方法類似於6-溴-1'-甲基-螺[2H-苯并呋喃-3,4'-咪唑啶]-

2'-酮，並且由6-溴-1'-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌唑啶]-2',5'-二酮代替6-溴-1'-甲基-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌唑啶]-2',5'-二酮。

【0917】 1'-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌唑啶]-2'-酮之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及6-溴-1'-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌唑啶]-2'-酮分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇(R)-樟腦磺酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽。

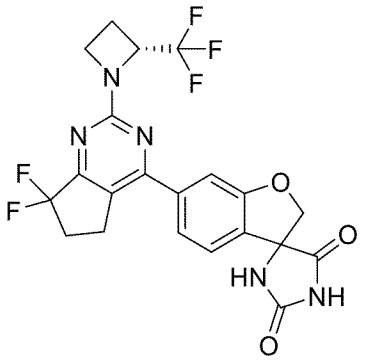
【0918】 標題化合物之製備方法類似於(5S)-5'-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-3-(2-羥基乙基)螺[咪唑啶-5,1'-茚烷]-2,4-二酮，並且使用1'-[2-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基乙基]-6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]螺[2H-苯并呋喃-3,4'-哌唑啶]-2'-酮代替(5S)-3-[2-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基乙基]-5'-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]螺[咪唑啶-5,1'-茚烷]-2,4-二酮。



實例701：(3R)-6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-1'-甲基-螺[2H-苯并呋喃-3,4'-咪唑啶]-2'-酮

實例702：(3S)-6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-1'-甲基-螺[2H-苯并呋喃-3,4'-咪唑啶]-2'-酮

【0919】 將異構物藉由SFC分離（35% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，250 × 21 mm，60 mL/min）。（參見實例695）



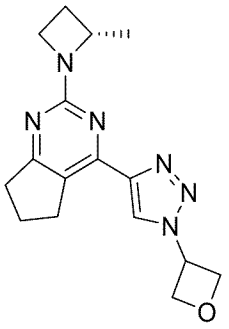
實例703：6-[7,7-二氟-2-[(2R)-2-(三氟甲基)吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮

【0920】 向6-溴螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮(250 mg, 0.88 mmol)及N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺(0.188 mL, 1.1 mmol)於二甲基甲醯胺(3 mL)中

之溶液添加2-(氯甲氧基)乙基-三甲基-矽烷(0.195 mL, 1.1 mmol)，然後將反應混合物在環境溫度下攪拌16小時。將其用乙酸乙酯稀釋然後用飽和氯化銨、飽和碳酸氫鈉、及飽和氯化鈉洗滌。將其以無水硫酸鈉乾燥，過濾，然後濃縮。將其經由快速層析法純化（5-100%乙酸乙酯/己烷線性梯度）而產出6-溴-3'-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮。

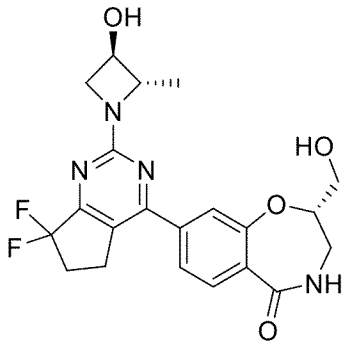
【0921】 6-(7,7-二氟-2-((R)-2-(三氟甲基)吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1'-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-咪唑啶]-2',5'-二酮之製備方法類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶及6-溴-3'-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用2-(三氟甲基)吖咀鹽酸鹽代替(2S)-2-甲基吖咀(R)-樟腦磺酸鹽，而且使用加熱至130℃持續16小時代替80℃持續16小時。

【0922】 向6-[7,7-二氟-2-[(2R)-2-(三氟甲基)吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-3'-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮(38 mg, 0.062 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液添加三氟乙酸(70 mg)，然後將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時。將其濃縮，取於二氯甲烷中，然後添加1N氫氧化鈉直到達到>12之pH。將其攪拌4小時，接著用10%硫酸氫鉀酸化然後用乙酸乙酯萃取兩次。將其以無水硫酸鈉乾燥，過濾，然後濃縮。將其經由快速層析法純化(DCM—MeOH)而產出標題化合物。



實例704：2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-4-[1-(氧呾-3-基)三唑-4-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

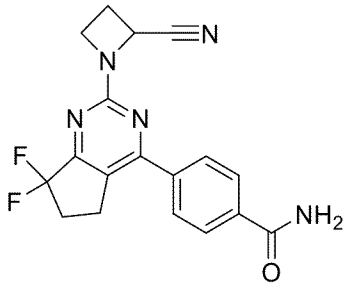
【0923】 標題化合物係根據一般方法AB製造。



實例705：(S)-8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(羥基甲基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮

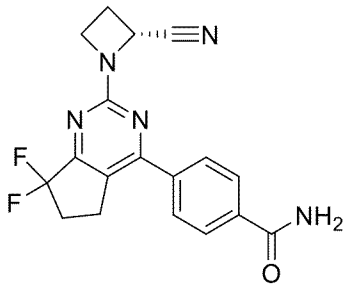
【0924】 標題化合物之製備方式類似於一般方法Q，並且使用(R)-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-羥基丙基)胺甲酸三級丁酯代替(S)-(1-羥基丙-2-基)胺甲酸三級丁酯，接著進行一般方法F，並且使用(S)-8-溴-2-(羥基甲基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-

基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



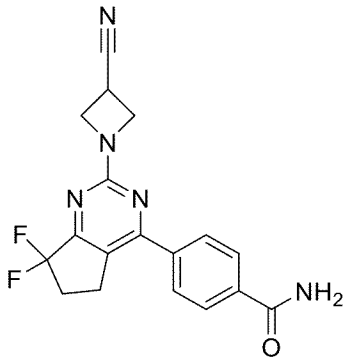
實例706：4-(2-(2-氰基吖咀-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0925】 標題化合物之製備方式類似於一般方法B，並且使用4-(7,7-二氟-2-(甲磺醯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺及吖咀-2-碳腈草酸鹽分別代替2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(2S)-2-甲基吖咀。



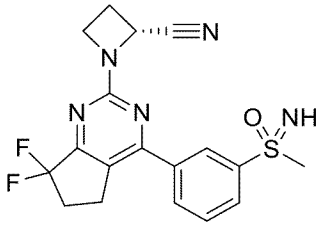
實例707：(R)-4-(2-(2-氰基吖咀-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0926】 標題化合物之製備方式類似於一般方法B，並且使用4-(7,7-二氟-2-(甲磺醯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺及(2R)-吖呾-2-碳腈草酸鹽分別代替2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(2S)-2-甲基吖呾。



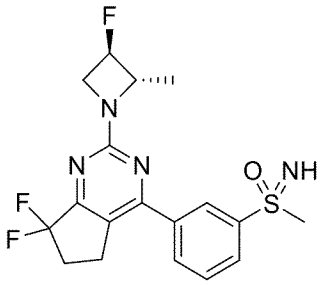
實例708：4-(2-(3-氰基吖呾-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0927】 標題化合物之製備方式類似於一般方法B，並且使用4-(7,7-二氟-2-(甲磺醯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺及吖呾-3-碳腈HCl鹽分別代替2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(2S)-2-甲基吖呾。



實例709：(2R)-1-(7,7-二氟-4-(3-(S-甲基磺醯亞胺基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)吖呾-2-碳腈

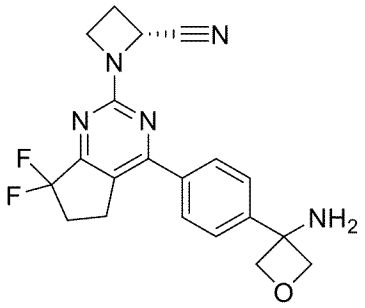
【0928】 標題化合物之製備方式類似於一般方法S，並且使用(3-溴苯基)(甲基)硫烷代替(5-溴-2-甲氧基苯基)(甲基)硫烷，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及((3-溴苯基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M，接著進行一般方法I，接著進行一般方法B，並且使用(3-(7,7-二氟-2-(甲磺醯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(亞胺基)(甲基)- λ⁶-硫烷酮及(2R)-吖咀-2-碳腈分別代替2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(2S)-2-甲基吖咀。



實例710：(3-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

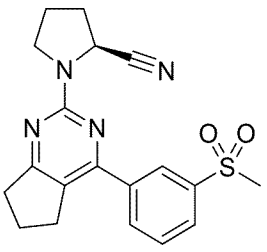
【0929】 標題化合物之製備方式類似於一般方法S，並且使用(3-溴苯基)(甲基)硫烷代替(5-溴-2-甲氧基苯基)(甲基)硫烷，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及((3-溴苯基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法

M，接著進行一般方法I，接著進行一般方法B，並且使用(3-(7,7-二氟-2-(甲磺醯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(亞胺基)(甲基)-λ^6-硫烷酮及(2S、3R)-3-氟-2-甲基-吖呾分別代替2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(2S)-2-甲基吖呾。



實例711：(R)-1-(4-(4-(3-胺基氧呾-3-基)苯基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)吖呾-2-碳腈

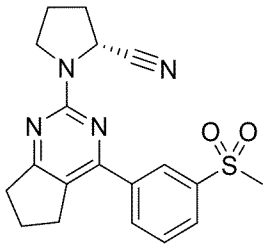
【0930】 標題化合物之製備方法類似於一般方法A，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)氧呾-3-基)胺甲酸苄酯分別代替2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2R)-吖呾-2-碳腈代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法R。



實例712：(S)-1-(4-(3-(甲磺醯基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)吡咯啶-2-碳腈

【0931】 (S)-1-(4-(3-(甲磺醯基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)吡咯啶-2-羧醯胺之製備方式類似於一般方法A，並且使用4,4,5,5-四甲基-2-(3-(甲磺醯基)苯基)-1,3,2-二噁硼喃代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用2-氯-4-(3-(甲磺醯基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(S)-吡咯啶-2-羧醯胺分別代替2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(2S)-2-甲基吖呾。

【0932】 於小瓶中倒入(S)-1-(4-(3-(甲磺醯基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)吡咯啶-2-羧醯胺(126 mg, 0.33 mmol)及吡啶(1 mL)然後冷卻至0℃。添加$POCl_3$ (0.15 mL, 1.62 mmol, 5.0 equiv.)，然後將混合物攪拌1小時。將反應混合物用水淬熄然後用DCM萃取兩次。將合併之有機層以$MgSO_4$乾燥，過濾然後濃縮。將殘餘物濃縮然後使其經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物。

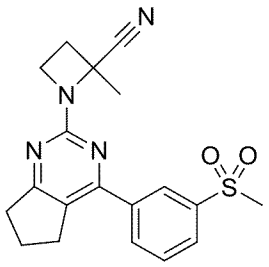


實例713：(R)-1-(4-(3-(甲磺醯基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)吡咯啶-2-碳腈

【0933】 (R)-1-(4-(3-(甲磺醯基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)吡咯啶-2-羧醯胺之製備方式類似於一般方法A，並且使用4,4,5,5-四甲基-2-(3-(甲磺

醯基)苯基)-1,3,2-二噁硼喃代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用2-氯-4-(3-(甲磺醯基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(R)-吡咯啶-2-羧醯胺分別代替2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(2S)-2-甲基吖呾。

【0934】 於小瓶中倒入(R)-1-(4-(3-(甲磺醯基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)吡咯啶-2-羧醯胺(99 mg, 0.26 mmol)及吡啶(1 mL)然後冷卻至0℃。添加$POCl_3$ (0.12 mL, 1.3 mmol)，然後將混合物攪拌1小時。將反應混合物用水淬熄然後用DCM萃取兩次。將合併之有機層以$MgSO_4$乾燥，過濾然後濃縮。將殘餘物濃縮然後使其經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物。



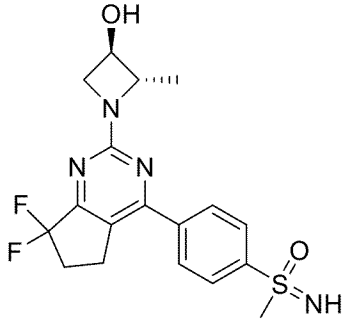
實例714：2-甲基-1-(4-(3-(甲磺醯基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)吖呾-2-碳腈

【0935】 2-甲基-1-(4-(3-(甲磺醯基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)吖呾-2-羧酸之製備方式類似於一般方法A，並且使用4,4,5,5-四甲基-2-(3-(甲磺醯基)苯基)-1,3,2-二噁硼喃代替3-吡啶基硼酸，接著進行一般方法B，並且使用2-氯-4-(3-(甲磺醯基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及2-甲基吖呾-2-羧酸甲酯分

別代替2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法C。

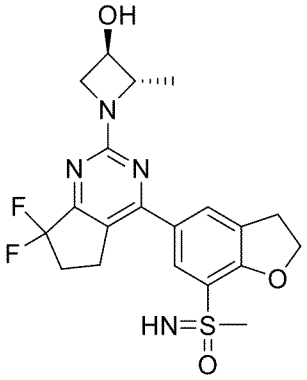
【0936】 於小瓶中倒入2-甲基-1-(4-(3-(甲磺醯基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)吖呾-2-羧酸(79.1 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.)及THF (2 mL)然後冷卻至0℃。添加三乙胺(0.05 mL, 0.41 mmol, 2.0 equiv.)及氯甲酸異丁酯(0.05 mL, 0.41 mmol, 2.0 equiv.)，然後讓反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加氫氧化銨水溶液（38%於水中，0.33 mL，16 equiv.），然後讓反應混合物攪拌額外30分鐘。將混合物用水緩慢淬熄然後用DCM萃取三次。將合併之有機物以硫酸鎂乾燥，過濾然後濃縮而給予2-甲基-1-(4-(3-(甲磺醯基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)吖呾-2-羧醯胺。

【0937】 於小瓶中倒入2-甲基-1-(4-(3-(甲磺醯基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)吖呾-2-羧醯胺(34.7 mg, 0.09 mmol, 1.0 equiv.)及吡啶(1 mL)然後冷卻至0℃。添加$POCl_3$ (0.04 mL, 0.45 mmol, 5.0 equiv.)，然後將混合物攪拌1小時。將反應混合物用水淬熄然後用DCM萃取兩次。將合併之有機層以$MgSO_4$乾燥，過濾然後濃縮。將殘餘物濃縮然後使其經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物(1.60 mg, 0.004 mmol)。



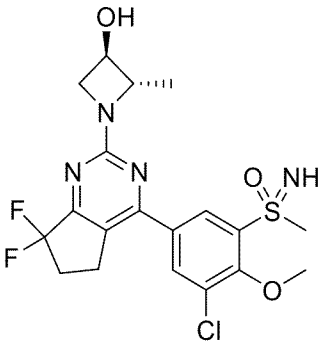
實例715：(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

【0938】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(4-溴苯基)(亞胺基)(甲基)- λ⁶-硫烷酮分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



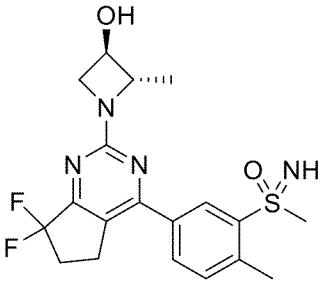
實例716：(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

【0939】 標題化合物之製備係根據一般方法AF，接著進行一般方法S，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及((5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)(甲基)(側氧基)- λ⁶-亞氨硫基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



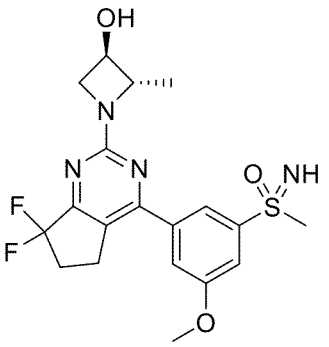
實例717：(3-氯-5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

【0940】 標題化合物之製備方式類似於一般方法AF，並且使用5-溴-1-氯-3-碘-2-甲氧基苯代替5-溴-7-碘-2,3-二氫苯并呋喃，接著進行一般方法S，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及((5-溴-3-氯-2-甲氧基苯基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



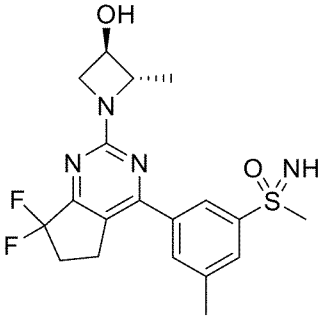
實例718：(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

【0941】 標題化合物之製備方式類似於一般方法AF，並且使用4-溴-2-碘-1-甲基苯代替5-溴-7-碘-2,3-二氫苯并呋喃，接著進行一般方法S，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及((5-溴-2-甲基苯基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



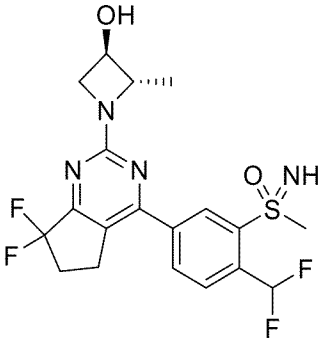
實例719：(3-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-5-甲氧基苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

【0942】 標題化合物之製備方式類似於一般方法AF，並且使用1-溴-3-碘-5-甲氧基苯代替5-溴-7-碘-2,3-二氫苯并呋喃，接著進行一般方法S，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及((3-溴-5-甲氧基苯基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



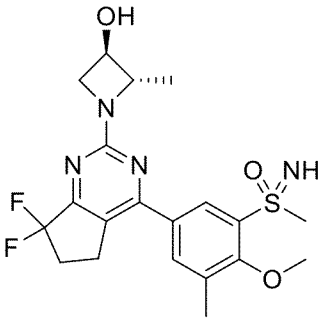
實例720：(3-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-5-甲基苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

【0943】 標題化合物之製備方式類似於一般方法AF，並且使用1-溴-3-碘-5-甲基苯代替5-溴-7-碘-2,3-二氫苯并呋喃，接著進行一般方法S，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及((3-溴-5-甲基苯基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞氨硫基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



實例721：(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(二氟甲基)苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

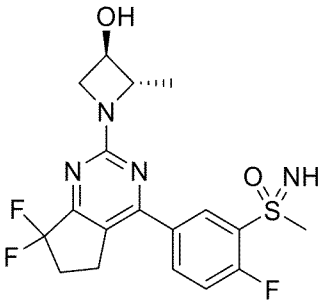
【0944】 標題化合物之製備方式類似於一般方法AF，並且使用4-溴-1-(二氟甲基)-2-碘苯代替5-溴-7-碘-2,3-二氫苯并呋喃，接著進行一般方法S，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及((5-溴-2-(二氟甲基)苯基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法I。



實例722：(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲氧基-3-甲基苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

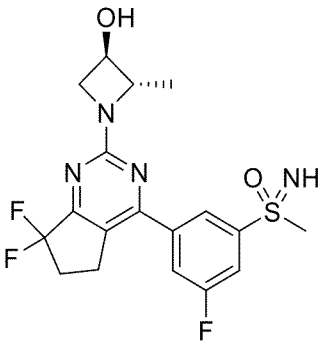
【0945】 標題化合物之製備方式類似於一般方法AF，並且使用5-溴-1-碘-2-甲氧基-3-甲基苯代替5-溴-7-碘-2,3-二氫苯并呋喃，接著進行一般方法S，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及((5-溴-2-甲氧基-3-甲基苯基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧

基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



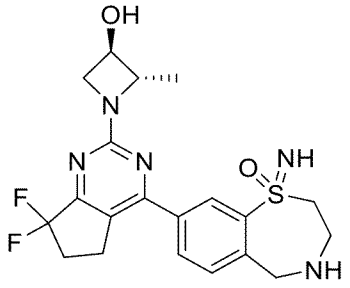
實例723：(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-氟苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

【0946】 標題化合物之製備方式類似於一般方法S，並且使用(5-溴-2-氟苯基)(甲基)硫烷代替(5-溴-2-甲氧基苯基)(甲基)硫烷，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及((5-溴-2-氟苯基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



實例724：(3-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-5-氟苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

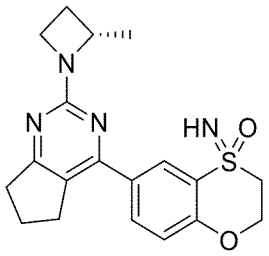
【0947】 標題化合物之製備方式類似於一般方法S，並且使用(3-溴-5-氟苯基)(甲基)硫烷代替(5-溴-2-甲氧基苯基)(甲基)硫烷，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及((3-溴-5-氟苯基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法I。



實例725：8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1-亞胺基-2,3,4,5-四氫-1H-1λ⁴-苯并[f][1,4]噻吖呯1-氧

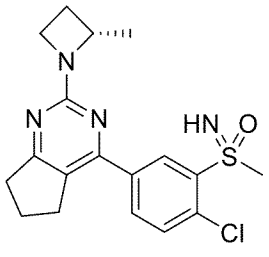
【0948】 標題化合物之製備方式類似於一般方法S，並且使用8-溴-2,3-二氫苯并[f][1,4]噻吖呯-4(5H)-羧酸三級丁酯代替(5-溴-2-甲氧基苯基)(甲基)硫烷，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及1-氧8-溴-1-((三級丁氧基羰基)亞胺基)-1,2,3,5-四氫-4H-1λ⁴-苯并[f][1,4]噻吖

呯-4-羧酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



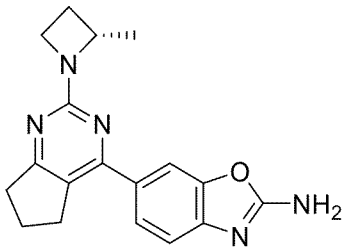
實例726：4-氧4-亞胺基-6-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-4λ⁴-苯并[b][1,4]𠰌噻

【0949】 標題化合物之製造方式類似於一般方法E，並且使用4-氧6-溴-4-亞胺基-3,4-二氫-2H-4λ⁴-苯并[b][1,4]𠰌噻及(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-(三丁基錫烷基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯。



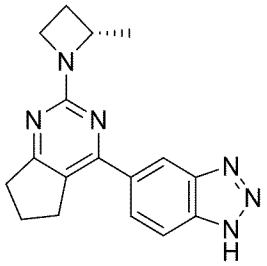
實例727：(2-氯-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(亞胺基)(甲基)- λ⁶-硫烷酮

【0950】 標題化合物之製造方式類似於一般方法E，並且使用(5-溴-2-氯苯基)(亞胺基)(甲基)-λ^6-硫烷酮及(S)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-4-(三丁基錫烷基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯。



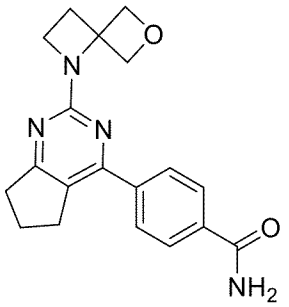
實例728：(*S*)-6-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[*d*]嘧啶-4-基)苯并[*d*]㗁唑-2-胺

【0951】 標題化合物之製備方式類似於一般方法A，並且使用6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二㗁硼喃-2-基)-1,3-苯并㗁唑-2-胺及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



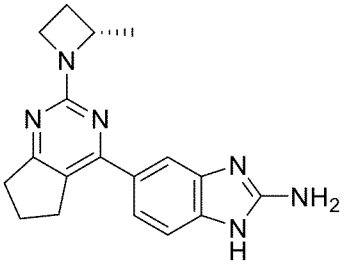
實例729：(*S*)-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

【0952】 標題化合物之製備方式類似於一般方法A，並且使用1*H*-苯并三唑-5-基硼酸及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



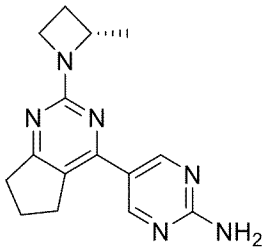
實例730：4-(2-(6-㗁-1-吖螺[3.3]庚-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0953】 標題化合物之製備方式類似於一般方法B，並且使用6-㗁-1-吖螺[3.3]庚烷及4-(2-氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺分別代替(2S)-2-甲基吖咀及2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



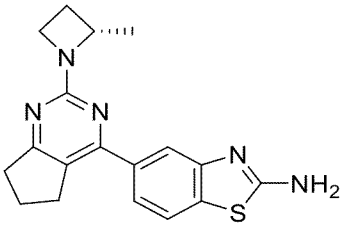
實例731：(*S*)-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑并l-2-胺

【0954】 標題化合物之製備方式類似於一般方法A，並且使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖丁啶-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



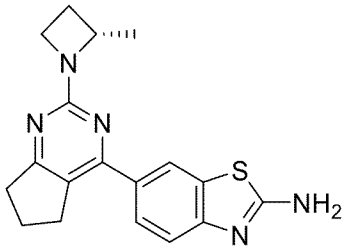
實例732：(*S*)-5-(2-(2-甲基吖丁啶-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺

【0955】 標題化合物之製備方式類似於一般方法A，並且使用(2-胺基嘧啶-5-基)硼酸及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖丁啶-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



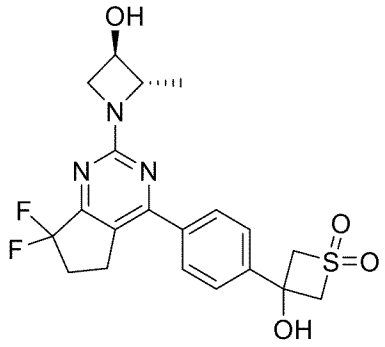
實例733：(*S*)-5-(2-(2-甲基吖丁啶-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-胺

【0956】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用5-溴-1,3-苯并噻唑-2-胺代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



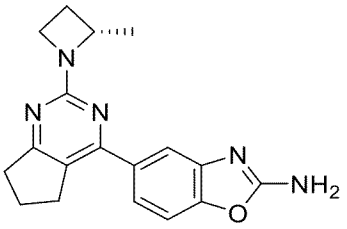
實例734：(*S*)-6-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-胺

【0957】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用6-溴-1,3-苯并噻唑-2-胺代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。



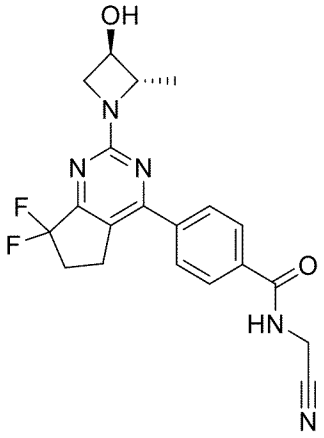
實例735：1,1-二氧3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-3-羥基硫咀

【0958】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用1,1-二氧4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-(4-溴苯基)-3-羥基硫咀分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例736：(*S*)-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯并[d]㗁唑-2-胺

【0959】 標題化合物之製備方式類似於一般方法A，並且使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二㗁硼喃-2-基)-1,3-苯并㗁唑-2-胺及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



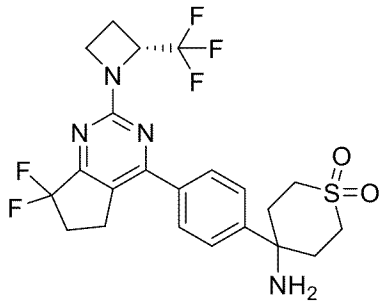
實例737：N-(氰基甲基)-4-(7,7-二氟-2-((2*S*,3*R*)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[*d*]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【0960】 4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲腈之製備方式類似於一般方法A，並且使用(4-氰苯基)硼酸

及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。

【0961】 讓4-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲腈(26.9 g, 78.6 mmol)及過硼酸鈉四水合物(36 g, 240 mmol)於乙醇-水(2:1, 1200 mL)中之懸浮液在100℃下加熱三個小時，之後添加更多的過硼酸鈉四水合物(3.6 g, 24 mmol)，以及更多的溶劑混合物(200 mL)。在大約多一小時的加熱後，將反應混合物在減壓下濃縮至乾。將殘餘物分配在乙酸乙酯及水之間。將水性相用乙酸乙酯萃取一次。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液洗滌一次，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後濃縮至殘餘物，接著使其經歷快速層析法（己烷-乙酸乙酯）而提供4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺為主要產物，以及4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲酸。

【0962】 將4-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯甲酸(0.34 mmol)、2-胺基乙腈鹽酸鹽(1.7 mmol)、及O-(苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲四氟硼酸鹽(1.4 mmol)於DMSO (4 mL)中之溶液用*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.660 mL)處理，然後將混合物在室溫下攪拌整夜，之後將其分配在水及乙酸乙酯之間。將水性相用乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機萃取物用水洗滌三次並用飽和氯化鈉水溶液洗滌一次。將合併之萃取物以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後濃縮至殘餘物，使其經歷快速層析法（己烷—乙酸乙酯）而提供標題化合物。



實例738：1,1-二氧(R)-4-胺基-4-(4-(7,7-二氟-2-(2-(三氟甲基)吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)四氫-2H-噻喃

【0963】 向LDA (841 mL, 2M in THF)於THF (1.5 L)中之溶液在-30℃下在N_2下逐滴添加2-(4-溴苯基)乙腈(0.77 mol)，接著將混合物在-30℃下攪拌30分鐘。逐滴添加氧化乙烯(1.9 mol)，然後將混合物在30℃下攪拌2小時。添加水(150 mL)，然後將混合物溫熱至25℃然後攪拌30分鐘。將揮發物在減壓下移除。將殘餘物用水稀釋然後用二氯甲烷萃取。將有機相用飽和氯化鈉水溶液洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後濃縮。將殘餘物用MTBE研製而提供2-(4-溴苯基)-4-羥基-2-(2-羥基乙基)丁腈。

【0964】 將鋰二異丙基醯胺溶液(591 mL, 2M in THF)在-30℃下在N_2下逐滴添加至2-(4-溴苯基)-4-羥基-2-(2-羥基乙基)丁腈(0.49 mol)於THF (5.2 L)中之溶液，接著將混合物在-30℃下攪拌30分鐘。向混合物中在-30℃下逐滴添加甲磺醯氯(1.2 mol)然後攪拌2小時。將混合物倒入10%檸檬酸水溶液(520 mL)然後攪拌。將揮發物在減壓下移除，然後將殘餘物用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，然後濃縮。將固體自乙酸乙酯/庚烷再結晶而提供3-(4-溴苯基)-3-氰基戊烷-1,5-二基二甲磺酸酯。

【0965】 4-(4-溴苯基)四氫-2H-噻喃-4-碳腈之製備方式類似於3-(4-溴苯基)硫呾-3-羧酸乙酯，並且使用3-(4-溴苯基)-3-氰基戊烷-1,5-二基二甲磺酸酯代替2-(4-溴苯基)-3-(三氟甲磺醯基氧基)-2-(三氟甲磺醯基氧基甲基)丙酸乙酯。

【0966】 將4-(4-溴苯基)四氫-2H-噻喃-4-碳腈(7.1 mmol)、鈉氫氧化(71 mmol)於乙醇/水(4:1, 64 mL)中之混合物在100℃下加熱5天。添加額外一份氫氧化鈉(25 mmol)，然後繼續加熱另外兩天。一旦冷卻，便將混合物用10%鹽酸水溶液酸化接著通過Celite®墊過濾。將濾餅用乙酸乙酯洗滌，然後將水性相用乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液洗滌一次，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮而提供4-(4-溴苯基)四氫-2H-噻喃-4-羧酸。

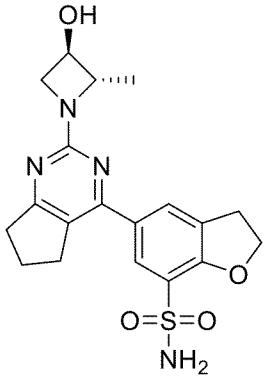
【0967】 將2-(三甲基矽基)乙基(4-(4-溴苯基)-1,1-二氧四氫-2H-噻喃-4-基)胺甲酸酯之製備方式類似於N-[3-(4-溴苯基)-1,1-二側氧基-噻呾-3-基]胺甲酸苄酯，並且使用4-(4-溴苯基)四氫-2H-噻喃-4-羧酸及2-(三甲基矽基)乙醇分別代替3-(4-溴苯基)硫呾-3-羧酸及苄醇。

【0968】 2-(三甲基矽基)乙基(4-(4-(7,7-二氟-2-(甲磺醯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-1,1-二氧四氫-2H-噻喃-4-基)胺甲酸酯之製備係經由一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及2-(三甲基矽基)乙基(4-(4-溴苯基)-1,1-二氧四氫-2H-噻喃-4-基)胺甲酸酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M。

【0969】 在用於製備N-[3-[4-[7,7-二氟-2-[(2R)-2-(三氟甲基)吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]-1,1-二側氧基-噻呾-3-基]-2,2,2-三氟-乙醯胺之條

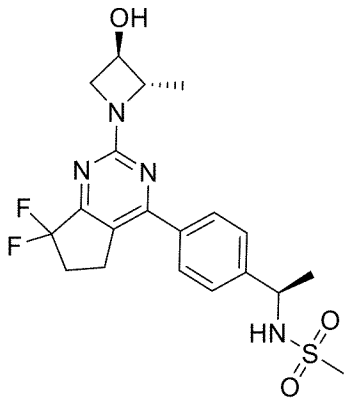
件下，使2-(三甲基矽基)乙基(4-(4-(7,7-二氟-2-(甲磺醯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-1,1-二氧四氫-2H-噻喃-4-基)胺甲酸酯與(2*R*)-2-(三氟甲基)吖咀甲苯磺酸酯反應而提供2-三甲基矽基乙基N-[4-[4-[7,7-二氟-2-[(2R)-2-(三氟甲基)吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]-1,1-二側氧基-噻n-4-基]胺甲酸酯

【0970】　標題化合物係製備自2-三甲基矽基乙基N-[4-[4-[7,7-二氟-2-[(2R)-2-(三氟甲基)吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]-1,1-二側氧基-噻n-4-基]胺甲酸酯並且經由一般方法I。



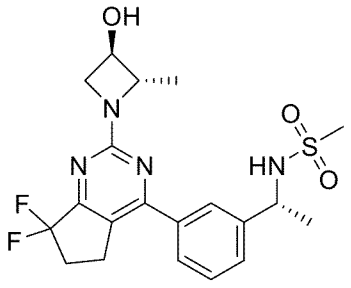
實例739：5-(2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-7-磺醯胺

【0971】　標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-磺醯胺及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



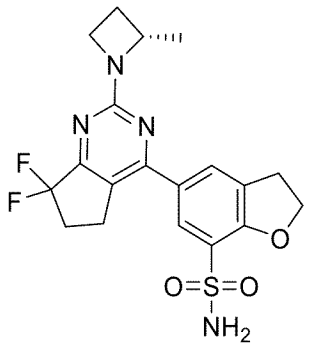
實例740：N-[(1R)-1-[4-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]乙基]甲磺醯胺

【0972】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(1R)-1-(4-溴苯基)乙胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



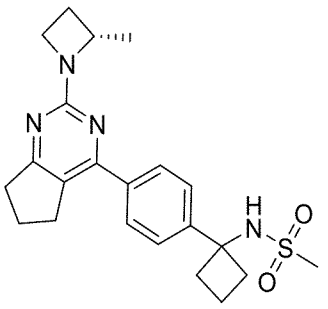
實例741：N-[(1R)-1-[3-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]乙基]甲磺醯胺

【0973】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(1R)-1-(3-溴苯基)乙胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



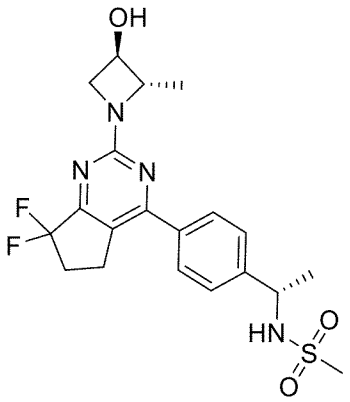
實例742：5-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-2,3-二氫苯并呋喃-7-磺醯胺

【0974】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-磺醯胺及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B。



實例743：N-[1-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]環丁基]甲磺醯胺

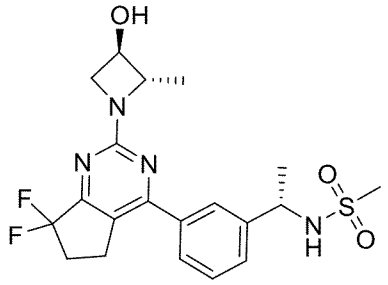
【0975】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用1-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]環丁胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯。



實例744：N-[(1S)-1-[4-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]乙基]甲磺醯胺

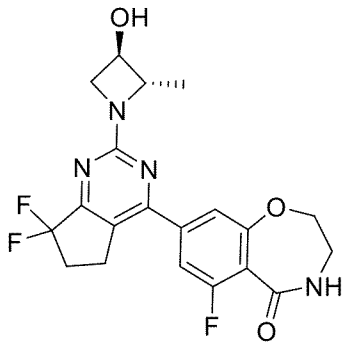
【0976】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(1S)-1-(4-溴苯基)乙胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊

[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



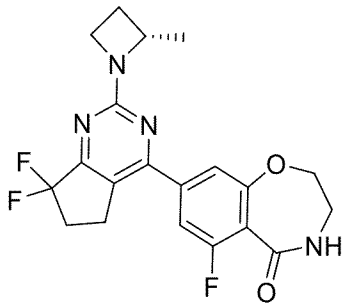
實例745：N-[(1S)-1-[3-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]乙基]甲磺醯胺

【0977】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(1S)-1-(3-溴苯基)乙胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例746：8-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-6-氟-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吖呯-5-酮

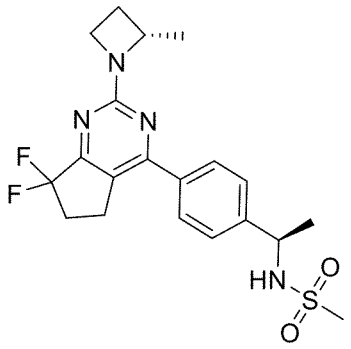
【0978】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用8-溴-6-氟-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吖呯-5-酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例747：8-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-6-氟-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吖呯-5-酮

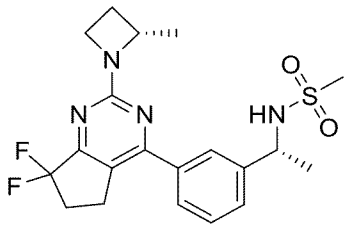
【0979】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用8-溴-6-氟-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吖呯-5-酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊

[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B。



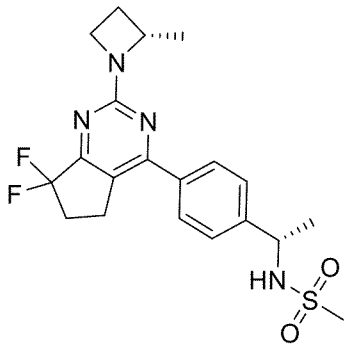
實例748：N-[(1R)-1-[4-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]乙基]甲磺醯胺

【0980】　標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(1R)-1-(4-溴苯基)乙胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B。



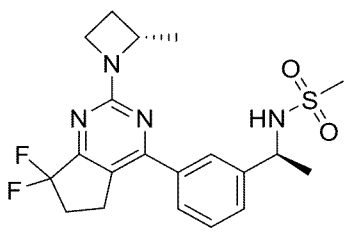
實例749：N-[(1R)-1-[3-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]乙基]甲磺醯胺

【0981】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(1R)-1-(3-溴苯基)乙胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B。



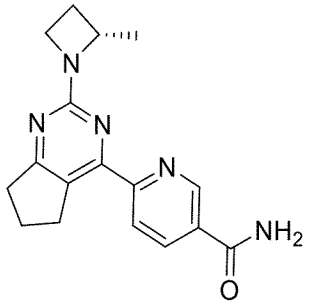
實例750：N-[(1S)-1-[4-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]乙基]甲磺醯胺

【0982】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(1S)-1-(4-溴苯基)乙胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B。



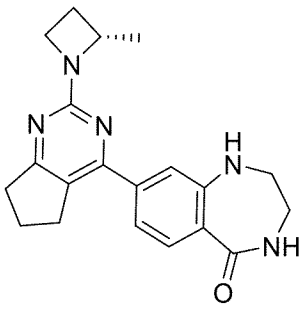
實例751：N-[(1S)-1-[3-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]乙基]甲磺醯胺

【0983】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(1S)-1-(3-溴苯基)乙胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B。



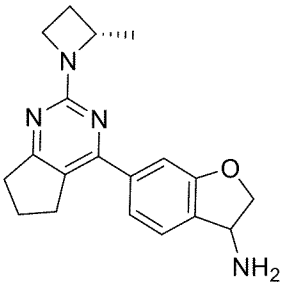
實例752：6-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]吡啶-3-羧醯胺

【0984】 標題化合物之製備方式類似於一般方法E，並且使用6-溴吡啶-3-羧醯胺及三丁基-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]錫烷分別代替(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯。



實例753：8-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-1,2,3,4-四氫-1,4-苯并二吖呼-5-酮

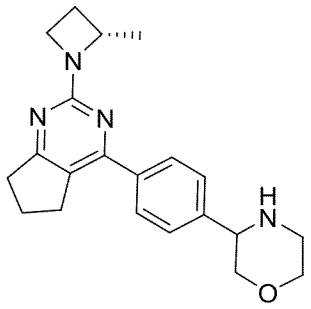
【0985】 標題化合物之製備方式類似於一般方法E，並且使用8-溴-1,2,3,4-四氫-1,4-苯并二吖呼-5-酮及三丁基-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]錫烷分別代替(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯。



實例754：6-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺

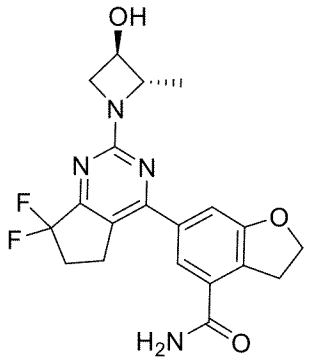
【0986】 標題化合物之製備方式類似於一般方法E，並且使用6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺及三丁基-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-

4-基]錫烷分別代替(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯。



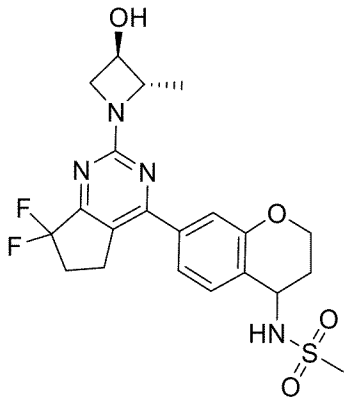
實例755：3-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]嗎啉

【0987】 標題化合物之製備方式類似於一般方法E，並且使用3-(4-溴苯基)嗎啉及三丁基-[2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]錫烷分別代替(S)-4-氯-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及2-三丁基錫烷基咪唑并[5,1-b]噻唑-7-羧酸乙酯。



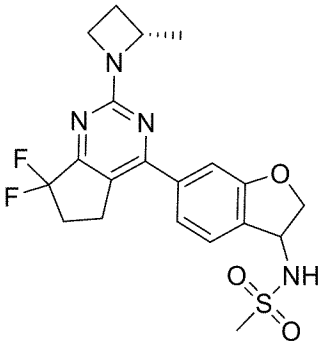
實例756：6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-2,3-二氫苯并呋喃-4-羧醯胺

【0988】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-羧醯胺及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



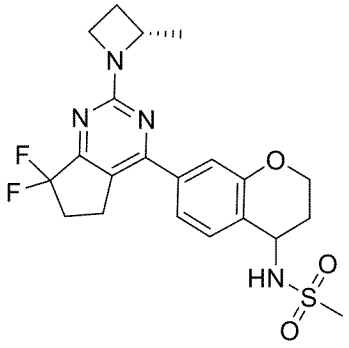
實例757：N-[7-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]色原烷-4-基]甲磺醯胺

【0989】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用7-溴色原烷-4-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例758：N-[6-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]甲磺醯胺

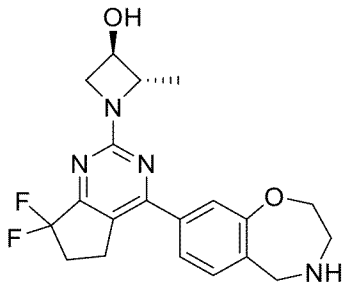
【0990】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B。



實例759：N-[7-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]色原烷-4-基]甲磺醯胺

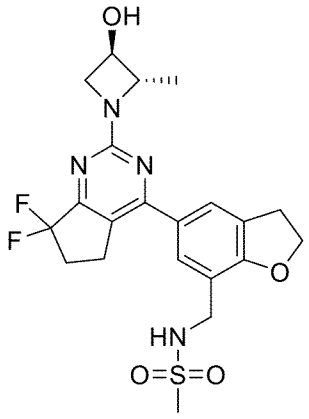
【0991】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用7-溴色原烷-4-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B。



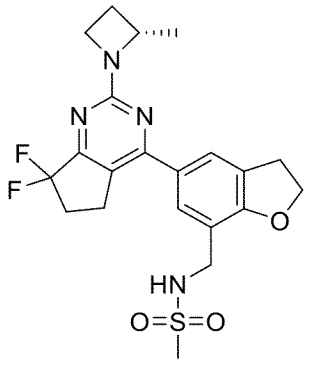
實例760：(2S,3R)-1-[7,7-二氟-4-(2,3,4,5-四氫-1,4-苯并噁吖呼-8-基)-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖呾-3-醇

【0992】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用-8-溴-3,5-二氫-2H-1,4-苯并噁吖呼-4-羧酸三級丁酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法I。



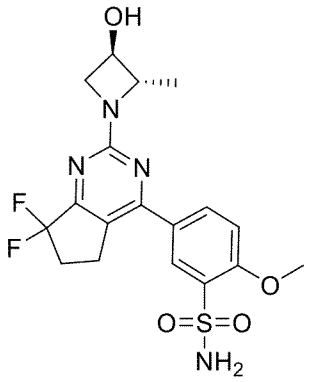
實例761：N-[[5-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-2,3-二氫苯并呋喃-7-基]甲基]甲磺醯胺

【0993】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)甲胺-鹽酸鹽及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



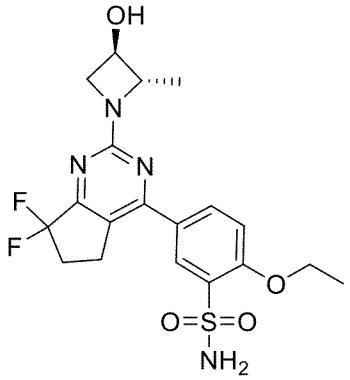
實例762：N-[[5-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-2,3-二氫苯并呋喃-7-基]甲基]甲磺醯胺

【0994】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)甲胺鹽酸鹽及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B。



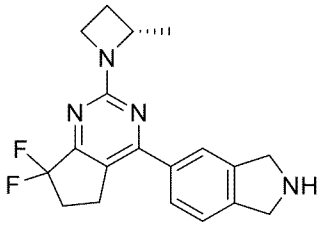
實例763：5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯磺醯胺

【0995】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用N-(5-溴-2-乙氧基-苯基)甲磺醯胺及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例764：5-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯磺醯胺

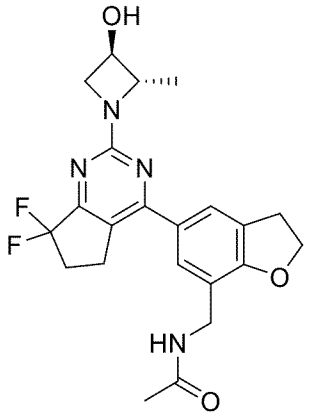
【0996】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用N-(5-溴-2-乙氧基-苯基)甲磺醯胺及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例765：7,7-二氟-4-異吲哚啉-5-基-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶

【0997】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用5-溴異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代

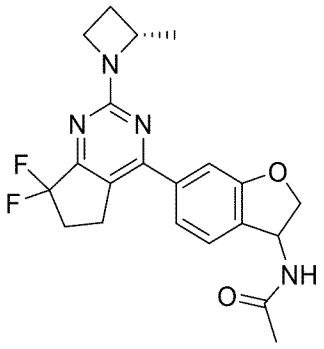
替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B、及一般方法I。



實例766：N-[[5-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-2,3-二氫苯并呋喃-7-基]甲基]乙醯胺

【0998】 於燒瓶中倒入(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)甲胺(200 mg, 0.88 mmol)、二異丙基乙胺(0.47 mL, 2.63 mmol)及DCM (5 mL)。將乙酐(90 mg, 0.88 mmol)以於DCM (1 mL)中之溶液緩慢添加。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。將產物藉由矽膠層析法純化（己烷—乙酸乙酯）而給予N-[(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)甲基]乙醯胺。

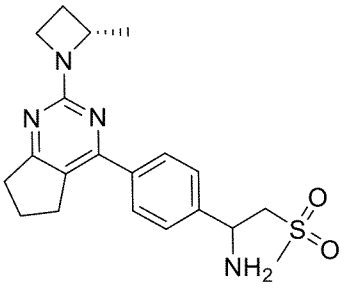
【0999】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用N-[(5-溴-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)甲基]乙醯胺及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例767：N-[6-[7,7-二氟-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]乙醯胺

【1000】 於燒瓶中倒入6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺(188 mg, 0.88 mmol)、二異丙基乙胺(0.47 mL, 2.63 mmol)及DCM (5 mL)。將乙酐(90 mg, 0.88 mmol)以於DCM (1 mL)中之溶液緩慢添加。將反應在室溫下攪拌30分鐘。將產物藉由矽膠層析法純化而給予N-(6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)乙醯胺。

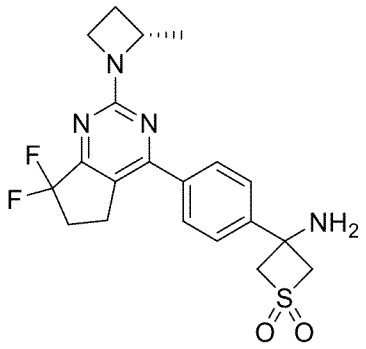
【1001】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用N-(6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)乙醯胺及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B。



實例768：1-(4-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-2-(甲磺醯基)乙-1-胺

【1002】 (S)-1-(4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-2-(甲磺醯基)乙-1-酮係製備為一般方法A之次要組分，並且使用*N*-[1,1-二側氧基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼喃-2-基)苯基]噻咀-3-基]胺甲酸苄酯及(S)-4-氯-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替3-吡啶基硼酸及2,4-二氯-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。

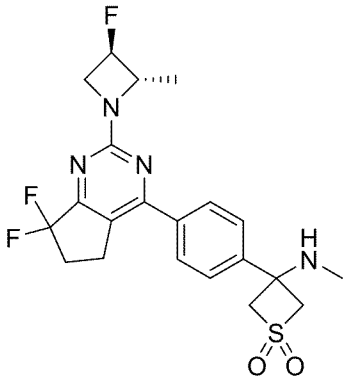
【1003】 將1-[4-[2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]-2-甲磺醯基-乙酮(16 mg, 32 μmol)取於MeOH (2 mL)中然後用乙酸銨(5.5 mmol)處理。在攪拌30分鐘後，添加氰基硼氰化鈉(0.48 mmol)。將混合物在90℃下加熱整夜接著使其經歷HPLC（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物。



實例769：1,1-二氧(S)-3-胺基-3-(4-(7,7-二氟-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)硫咀

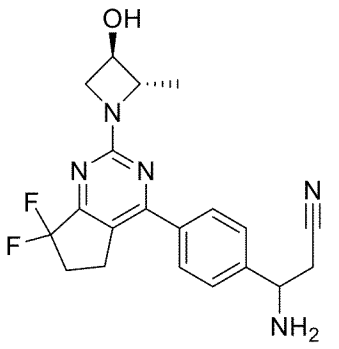
【1004】 標題化合物之製備方式類似於一般方法B，並且使用*N*-[3-[4-(7,7-二氟-2-甲磺醯基-5,6-二氫環戊[*d*]嘧啶-4-基)苯基]-1,1-二側氧基-噻咀-3-基]

胺甲酸苄酯代替2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法R。



實例770：1,1-二氧3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-3-(甲胺基)硫呾

【1005】 標題化合物之製備方式類似於一般方法B，並且使用*N*-[3-[4-(7,7-二氟-2-甲磺醯基-5,6-二氫環戊[*d*]嘧啶-4-基)苯基]-1,1-二側氧基-噻呾-3-基]胺甲酸苄酯及(2S,3R)-3-氟-2-甲基吖呾分別代替2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(2*S*)-2-甲基吖呾，接著進行一般方法R，於甲醇中在40℃下執行。

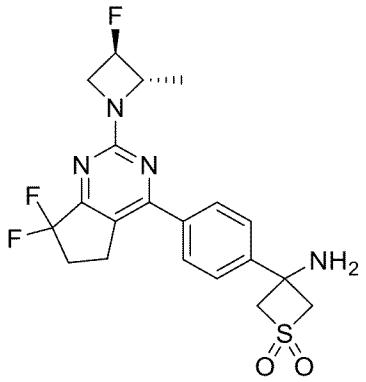


實例771：3-胺基-3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)丙腈

【1006】 將3-(4-溴苯基)-3-側氧基-丙腈(32 mmol)於MeOH (50 mL)中之混合物用乙酸銨(20 g, 260 mmol)處理，在30分鐘的攪拌後，添加氰基硼氫化鈉(3.4 g, 54 mmol)。將混合物加熱至回流六小時，之後讓其冷卻至環境溫度。將混合物在減壓下濃縮，然後將殘餘物分配在二氯甲烷及1M磷酸氫二鉀水溶液之間。將混合物用二氯甲烷萃取三次，之後將3M NaOH溶液添加至水性相（而給出pH 10）。在用二氯甲烷多萃取三次後，將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液洗滌一次，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮而提供3-胺基-3-(4-溴苯基)丙腈，將其向前傳送而未經進一步純化。

【1007】 將3-胺基-3-(4-溴苯基)丙腈（假定5.4 mmol）於THF (12 mL) /水(3 mL) / MeOH (3 mL)中之混合物接連用碳酸鈉(16 mmol)及二碳酸二-三級丁酯(5.9 mmol)處理。將混合物在室溫下攪拌90分鐘，之後將其用水稀釋然後用乙酸乙酯萃取三次。將合併之萃取物用飽和氯化鈉水溶液洗滌一次，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後濃縮至殘餘物，將其藉由快速層析法純化（己烷—乙酸乙酯）而提供(1-(4-溴苯基)-2-氰基乙基)胺甲酸三級丁酯。

【1008】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(1-(4-溴苯基)-2-氰基乙基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



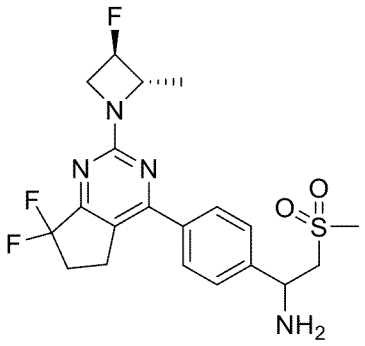
實例772：1,1-二氧3-胺基-3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)硫呾

【1009】 2-(三甲基矽基)乙基(3-(4-(7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-1,1-二氧噻呾-3-基)胺甲酸酯係製備自3-(4-溴苯基)硫呾-3-羧酸，製備方式類似於提供*N*-[3-[4-(7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基)苯基]-1,1-二側氧基-噻呾-3-基]胺甲酸苄酯者，並且起始自2-(三甲基矽基)乙醇而代替苄醇（實例491）。

【1010】 2-(三甲基矽基)乙基(3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-1,1-二氧噻呾-3-基)胺甲酸酯係製備自2-(三甲基矽基)乙基(3-(4-(7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-1,1-二氧噻呾-3-基)胺甲酸酯並且經由一般方法M，接著進行一般方法B，而且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基吖呾)代替(2S)-2-甲基吖呾。

【1011】 將2-(三甲基矽基)乙基(3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-1,1-二氧噻呾-3-基)胺甲酸酯(0.41 mmol)於DMF (4 mL)中之混合物用參(二甲胺基)銃二氟三甲基矽酸鹽(4.1 mmol)處理，然後在60℃下加熱30分鐘。在冷卻後，將混合物分配在飽和碳酸氫鈉及

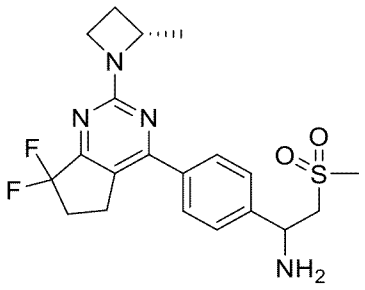
乙酸乙酯之間。將水性相用乙酸乙酯萃取三次。將合併之萃取物用飽和氯化鈉水溶液洗滌一次，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮至乾。使殘餘物經歷HPLC純化（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物。



實例773：1-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-2-(甲磺醯基)乙-1-胺

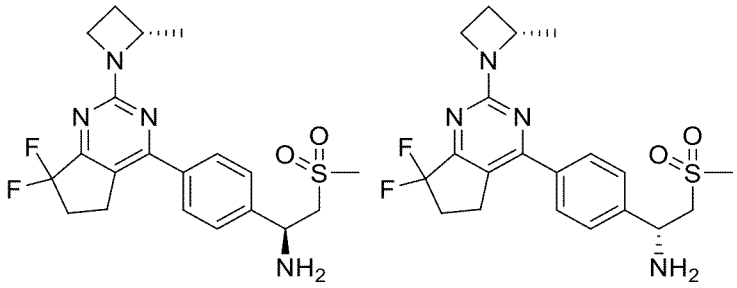
【1012】 (1-(4-溴苯基)-2-(甲磺醯基)乙基)胺甲酸三級丁酯之製備方式類似於(1-(4-溴苯基)-2-氰基乙基)胺甲酸三級丁酯，並且起始自1-(4-溴苯基)-2-(甲磺醯基)乙-1-酮而代替3-(4-溴苯基)-3-側氧基-丙腈。（實例771）

【1013】 (1-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-2-(甲磺醯基)乙基)胺甲酸三級丁酯之製備方式類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(1-(4-溴苯基)-2-(甲磺醯基)乙基)胺甲酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



實例774：1-(4-(7,7-二氟-2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-2-(甲磺醯基)乙-1-胺

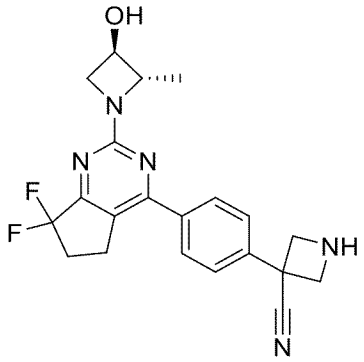
【1014】 標題化合物之製備方式類似於1-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-2-(甲磺醯基)乙-1-胺，並且使用(2S)-2-甲基吖咀代替(2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀。（實例771）



實例775：(S)-1-(4-(7,7-二氟-2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-2-(甲磺醯基)乙-1-胺

實例776：(R)-1-(4-(7,7-二氟-2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-2-(甲磺醯基)乙-1-胺

【1015】 將異構物藉由SFC分離（35% MeOH於CO_2中，Lux® 5 μm Cellulose-2，100 × 4.6 mm，3 mL/min）。



實例777：3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)吖呾-3-碳腈

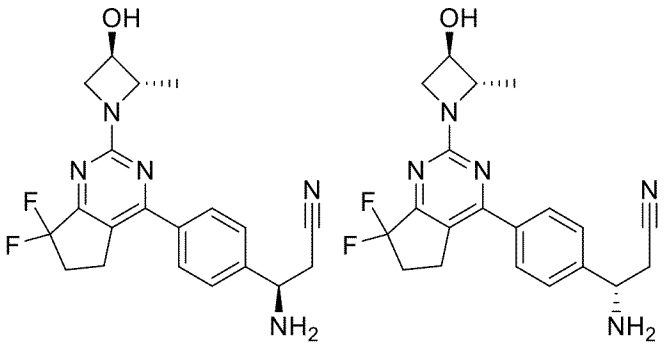
【1016】 向1-溴-4-氟苯(29 mmol)於THF (60 mL)中之溶液添加1-二苯甲基吖呾-3-碳腈(43 mmol)及固體六甲基二矽疊氮化鉀(42.9 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌整夜然後在減壓下濃縮。將殘餘物取於乙酸乙酯中，用水洗滌(2 × 50 mL)，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法純化（己烷—乙酸乙酯）而提供1-二苯甲基-3-(4-溴苯基)吖呾-3-碳腈。

【1017】 將1-二苯甲基-3-(4-溴苯基)吖呾-3-碳腈(1.0 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液用1-氯乙基氯甲酸酯(3.0 mmol)處理然後在90℃加熱90分鐘。添加額外一份氯甲酸1-氯乙酯(0.93 mmol)，然後將混合物在相同溫度下加熱整夜。在冷卻後，將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物取於甲醇(5 mL)中，加熱至回流持續45分鐘，接著在減壓下濃縮而產出3-(4-溴苯基)吖呾-3-碳腈鹽酸鹽。

【1018】 將3-(4-溴苯基)吖呾-3-碳腈鹽酸鹽(1 mmol)及二碳酸二-三級丁酯(4 mmol)取於二氯甲烷(4 mL)中然後用N,N-二異丙基乙胺(6 mmol)處理。將反

應混合物在室溫下攪拌1小時接著在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法純化（己烷—乙酸乙酯）而提供3-(4-溴苯基)-3-氰基吖咀-1-羧酸三級丁酯。

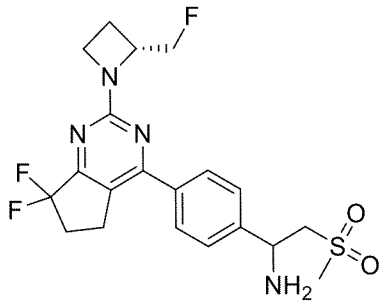
【1019】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及3-(4-溴苯基)-3-氰基吖咀-1-羧酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



實例778：(R)-3-胺基-3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)丙腈

實例779：(S)-3-胺基-3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)丙腈

【1020】 將異構物藉由SFC分離（20% EtOH-TFA於CO_2中，CHIRALPAK IC-5 μm，250 × 21 mm，60 mL/min）。（參見實例771）

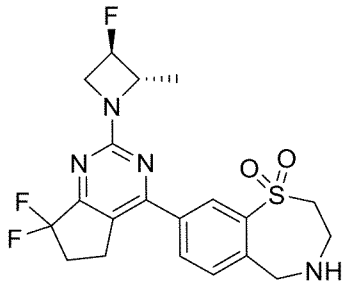


實例780：1-(4-(7,7-二氟-2-((R)-2-(氟甲基)吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-2-(甲磺醯基)乙-1-胺

【1021】 2-(三甲基矽基)乙基(R)-(3-(4-(7,7-二氟-2-(2-(氟甲基)吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-1,1-二氧噻咀-3-基)胺甲酸酯之製備係根據一般方法M，並且使用2-(三甲基矽基)乙基(3-(4-(7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-1,1-二氧噻咀-3-基)胺甲酸酯代替4-(7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺，接著進行一般方法B，並且使用(2R)-2-(氟甲基)吖咀代替(2S)-2-甲基吖咀。

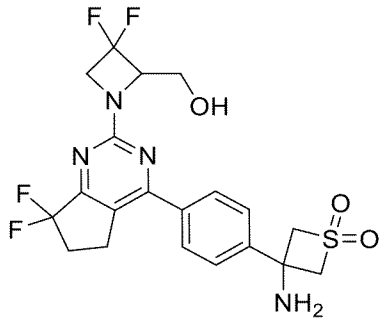
【1022】 將2-(三甲基矽基)乙基(R)-(3-(4-(7,7-二氟-2-(2-(氟甲基)吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-1,1-二氧噻咀-3-基)胺甲酸酯(0.31 mmol)於DMF (1.5 mL)中之混合物用參(二甲胺基)銃二氟三甲基矽酸鹽(TASF、1.5 mmol)處理然後在60℃下加熱20分鐘。添加額外一份TASF (1.5 mmol)，繼續在70℃下加熱一小時。在冷卻後，將混合物分配在飽和碳酸氫鈉及乙酸乙酯之間。將水性相用乙酸乙酯萃取三次。將合併之萃取物用飽和氯化鈉水溶液洗滌一次，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮至乾。使殘餘物經歷HPLC純化（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出1-(4-(7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-2-(甲磺醯基)乙-1-酮。

【1023】 將1-[4-[7,7-二氟-2-[(2*R*)-2-(氟甲基)吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]-2-甲磺醯基-乙酮，TFA鹽(0.33 mmol)於MeOH (2 mL)中之混合物與乙酸銨(16 mmol)攪拌。在30分鐘後，添加氰基硼氫化鈉(3.3 mmol)，然後將混合物在80℃下加熱整夜。將混合物濃縮接著使其經歷HPLC純化（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物。



實例781：8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噻吖呼1,1-二氧

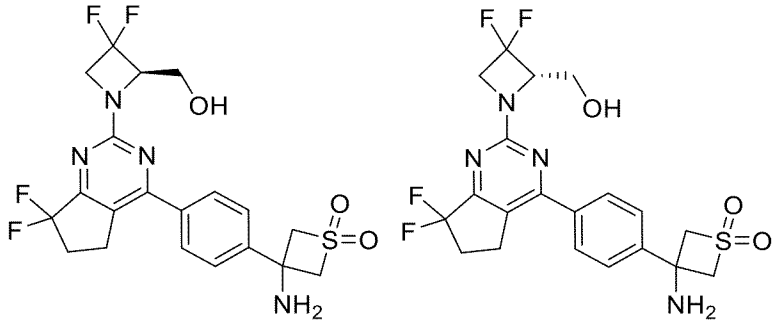
【1024】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及8-溴-3,5-二氫-2H-1,4-苯并噻吖呼-4-羧酸三級丁酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



實例782：1,1-二氧3-胺基-3-(4-(2-(3,3-二氟-2-(羥基甲基)吖呾-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)硫呾

【1025】 2-(三甲基矽基)乙基(3-(4-(2-(3,3-二氟-2-(羥基甲基)吖呾-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-1,1-二氧噻呾-3-基)胺甲酸酯係製備自2-(三甲基矽基)乙基(3-(4-(7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-1,1-二氧噻呾-3-基)胺甲酸酯並且經由一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(3,3-二氟吖呾-2-基)甲醇代替(2S)-2-甲基吖呾。

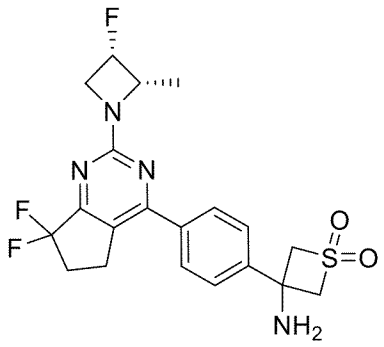
【1026】 將2-(三甲基矽基)乙基(3-(4-(2-(3,3-二氟-2-(羥基甲基)吖呾-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-1,1-二氧噻呾-3-基)胺甲酸酯(0.51 mmol)於DMF (2.5 mL)中之混合物用參(二甲胺基)銻二氟三甲基矽酸鹽(TASF、5.1 mmol)處理然後在60℃下加熱5分鐘。在減壓下濃縮混合物後，使殘餘物經歷HPLC純化（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而給出標題化合物。



實例783：1,1-二氧(R)-3-胺基-3-(4-(2-(3,3-二氟-2-(羥基甲基)吖咀-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)硫咀

實例784：1,1-二氧(S)-3-胺基-3-(4-(2-(3,3-二氟-2-(羥基甲基)吖咀-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)硫咀

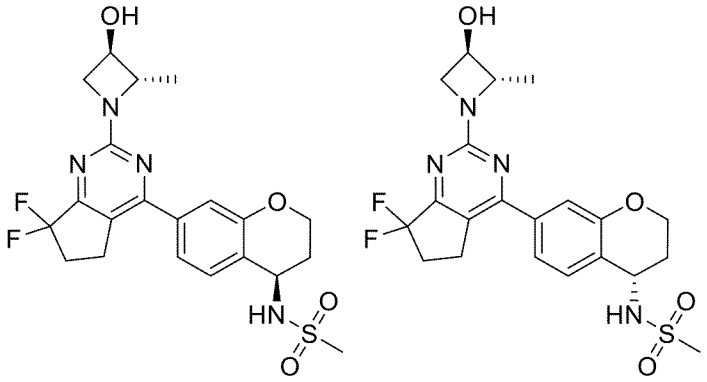
【1027】　將異構物藉由SFC分離（35% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，100 × 4.6 mm，3 mL/min）。



實例785：1,1-二氧3-胺基-3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3S)-3-氟-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)硫咀

【1028】　標題化合物之製備方式類似於一般方法M，並且使用2-(三甲基矽基)乙基(3-(4-(7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-1,1-二氧噻咀-3-基)胺甲酸酯代替4-(7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-

基)苯甲醯胺，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3S)-3-氟-2-甲基吖咀代替(2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。

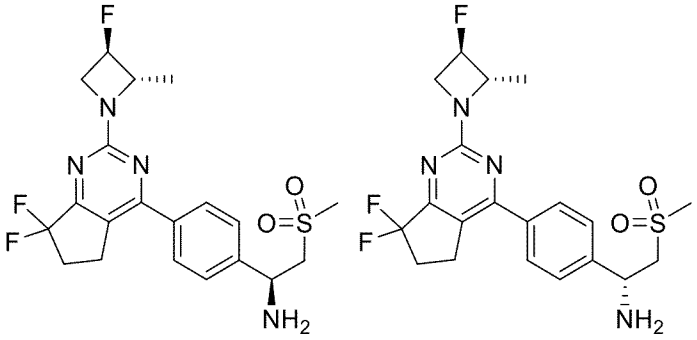


實例786：N-((R)--(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)色原烷-4-基)甲磺醯胺

實例787：N-((S)-7-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)色原烷-4-基)甲磺醯胺

【1029】 N-(7-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)色原烷-4-基)甲磺醯胺之製備係根據一般方法F，並且使用N-(7-溴色原烷-4-基)甲磺醯胺及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。

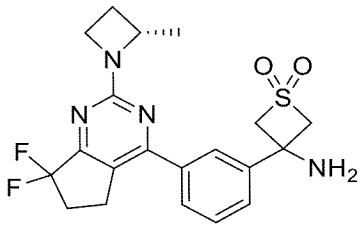
【1030】 將異構物藉由SFC分離（30% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，100 × 4.6 mm，3 mL/min）。



實例788：(S)-1-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-2-(甲磺醯基)乙-1-胺

實例789：(R)-1-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-2-(甲磺醯基)乙-1-胺

【1031】 將異構物藉由SFC分離（30% MeOH於CO_2中，Lux® 5 μm Cellulose-2，100 × 4.6 mm，3 mL/min）。（參見實例773）

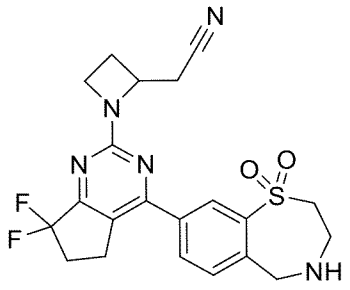


實例790：1,1-二氧(S)-3-胺基-3-(3-(7,7-二氟-2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)硫呾

【1032】 *N*-[3-[3-(7,7-二氟-2-甲磺醯基-5,6-二氫環戊[*d*]嘧啶-4-基)苯基]-1,1-二側氧基-噻呾-3-基]胺甲酸苄酯之製備方式類似於*N*-[3-[4-(7,7-二氟-2-甲磺醯基-5,6-二氫環戊[*d*]嘧啶-4-基)苯基]-1,1-二側氧基-噻呾-3-基]胺甲酸苄酯，並且起始自乙基2-(3-溴苯基)乙酸代替乙基2-(4-溴苯基)乙酸。（實例491）

【1033】 3-[3-(7,7-二氟-2-甲磺醯基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基)苯基]-1,1-二側氧基-噻吨-3-胺之製備方式類似於一般程序R，並且使用*N*-[3-[3-(7,7-二氟-2-甲磺醯基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基)苯基]-1,1-二側氧基-噻吨-3-基]胺甲酸苄酯代替(3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)氧咀-3-基)胺甲酸苄酯及乙酸乙酯代替乙醇。

【1034】 標題化合物之製備係根據一般方法B，並且使用3-[3-(7,7-二氟-2-甲磺醯基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基)苯基]-1,1-二側氧基-噻吨-3-胺代替2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。



實例791：2-(1-(4-(1,1-二氧-2,3,4,5-四氫苯并[f][1,4]噻吖呼-8-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)吖咀-2-基)乙腈

【1035】 將2-(1-三級丁氧基羰基吖咀-2-基)乙酸(4.6 mmol)及4-甲基嗎啉(5.1 mmol)於四氫呋喃(12 mL)中之混合物冷卻至-14℃，之後逐滴添加氯甲酸異丁酯(5.1 mmol)。在20分鐘的攪拌後，添加氫氧化銨溶液(28 - 30%, 3.1 mL, 23 mmol)。在10分鐘後，將浴移除，然後讓混合物溫熱至室溫。在減壓下移除揮發物後，將混合物用10%檸檬酸水溶液處理接著用乙酸乙酯萃取三次。將合併之萃取物接連用水及飽和碳酸氫鈉水溶液各洗滌一次，以無水硫酸鎂乾燥，過

濾，然後濃縮而提供2-(2-胺基-2-側氧基-乙基)吖咀-1-羧酸三級丁酯，將其向前傳送而未經進一步純化。

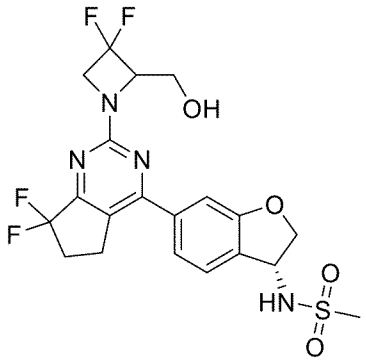
【1036】 將2-(2-胺基-2-側氧基-乙基)吖咀-1-羧酸三級丁酯(0.54 mmol)溶於二氯甲烷(1 mL)中，用處理三氟乙酸(5.4 mmol)，然後在50℃下加熱30分鐘。在冷卻後，將混合物在減壓下濃縮而提供2-(吖咀-2-基)乙醯胺，將其向前傳送而未經進一步純化。

【1037】 1,1-二氧8-(2-(2-(2-胺基-2-側氧基乙基)吖咀-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噻吖呯-4(5H)-羧酸三級丁酯之製備係根據一般方法B，並且使用1,1-二氧8-(7,7-二氟-2-(甲磺醯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噻吖呯-4(5H)-羧酸三級丁酯及2-(吖咀-2-基)乙醯胺分別代替2-氯-4-(吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及(2S)-2-甲基吖咀。

【1038】 將1,1-二氧8-(2-(2-(2-胺基-2-側氧基乙基)吖咀-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噻吖呯-4(5H)-羧酸三級丁酯(0.22 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之混合物用三乙胺(0.48 mmol)處理然後在冰-水浴中冷卻。逐滴添加三氟乙酐(0.24 mmol)，然後將混合物攪拌5分鐘，之後讓其溫熱至室溫。將混合物用水(0.1 mL)淬熄然後在減壓下濃縮而提供1,1-二氧8-(2-(2-(氰基甲基)吖咀-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噻吖呯-4(5H)-羧酸酯。

【1039】 將8-(2-(2-(氰基甲基)吖咀-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并[f][1,4]噻吖呯-4(5H)-羧酸三級丁酯1,1-二氧(0.2 mmol)於

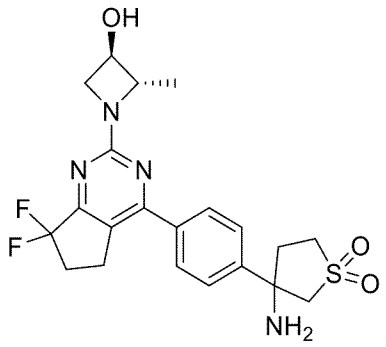
二氯甲烷(2 mL)中之溶液用三氟乙酸(1.0 mL)處理，接著進行濃縮及HPLC純化（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而提供標題化合物。



實例792：N-((3R)-6-(2-(3,3-二氟-2-(羥基甲基)吖呾-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

【1040】 將3,3-二氟-2-(羥基甲基)吖呾-1-羧酸三級丁酯(4.5 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液用氯化氫溶液（4N於二㗁烷中，140 mmol）處理，接在將混合物在45℃下攪拌整夜。將混合物在減壓下濃縮而提供(3,3-二氟吖呾-2-基)甲醇鹽酸鹽。

【1041】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用(R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(3,3-二氟吖呾-2-基)甲醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例793：1,1-二氧3-胺基-3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)四氫噻吩

【1042】 將碘化銅(11 mmol)、碳酸銫(110 mmol)、及吡啶甲酸(23 mmol)在氮氣氛下添加至圓底燒瓶。添加1-溴-4-碘-苯(57 mmol)於二噁烷(66 mL)中之溶液，接著添加丙二酸乙基三級丁酯(57 mmol)。將燒瓶置於真空下並用氬回填；將此程序重複總共三次。接著將反應混合物在氬氣球下加熱整夜並在85℃下攪拌。在冷卻後，將混合物過濾，然後將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法純化（己烷—乙酸乙酯）而提供1-(三級丁基)3-乙基2-(4-溴苯基)丙二酸酯。

【1043】 將1-(三級丁基) 3-乙基2-(4-溴苯基)丙二酸酯（假定55 mmol）於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(165 mL)中之溶液用碳酸鉀(170 mmol)及碘化鉀(0.92 g, 5.5 mmol)處理。向攪拌懸浮液中添加溴化烯丙基(110 mmol)，然後將所得懸浮液在室溫下攪拌。將反應混合物用水稀釋然後用1:1己烷/乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取三次。接著將合併之有機萃取物用飽和氯化鈉水溶液洗滌一次，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮。將殘餘物藉由快速層析法純化（己烷—乙酸乙酯）而提供1-(三級丁基) 3-乙基2-烯丙基-2-(4-溴苯基)丙二酸酯。

【1044】 將臭氧鼓泡入1-(三級丁基) 3-乙基2-烯丙基-2-(4-溴苯基)丙二酸酯(17 mmol)於EtOAc (150 mL)中之−78 ℃溶液直到溶液飽和。在用氬吹掃30分鐘後，在−78 ℃下緩慢添加二硫二甲烷(170 mmol)。讓攪拌混合物溫熱至室溫整夜。接著添加飽和硫代硫酸鈉水溶液(40 mL)。在室溫下攪拌15分鐘後，將層分離。將有機相接連用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，接著以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後濃縮。將殘餘物藉由快速層析法純化（己烷—乙酸乙酯）而提供1-(三級丁基) 3-乙基2-(4-溴苯基)-2-(2-側氧基乙基)丙二酸酯。

【1045】 將硼氫化鈉(40 mmol)在−20 ℃下添加至1-(三級丁基) 3-乙基2-(4-溴苯基)-2-(2-側氧基乙基)丙二酸酯(33 mmol)於乙醇(200 mL)中之攪拌溶液。接著添加四氫呋喃(50 mL)，接著將三氯化鈰(III)七水合物(66 mmol)分成數份添加。在將反應混合物在0 ℃下攪拌20分鐘後，將硼氫化鈉(170 mmol)分成數份添加。在0 ℃下攪拌30分鐘後，添加冰醋酸直到停止起泡（大約10 mL）。將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物取為乙酸乙酯及水中之混合物然後通過Celite®墊過濾。將水性相用乙酸乙酯萃取三次。將合併之萃取物用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液各洗滌一次，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮而提供2-(4-溴苯基)-4-羥基-2-(羥基甲基)丁酸三級丁酯。

【1046】 2-(4-溴苯基)-4-甲磺醯基氧基-2-(甲磺醯基氧基甲基)丁酸三級丁酯之製備方式類似於2-(4-溴苯基)-3-(三氟甲磺醯基氧基)-2-(三氟甲磺醯基氧基甲基)丙酸乙酯，並且使用2-(4-溴苯基)-4-羥基-2-(羥基甲基)丁酸三級丁酯及甲磺醯氯分別代替2-(4-溴苯基)-3-羥基-2-(羥基甲基)丙酸乙酯及三氟甲磺酸酐。

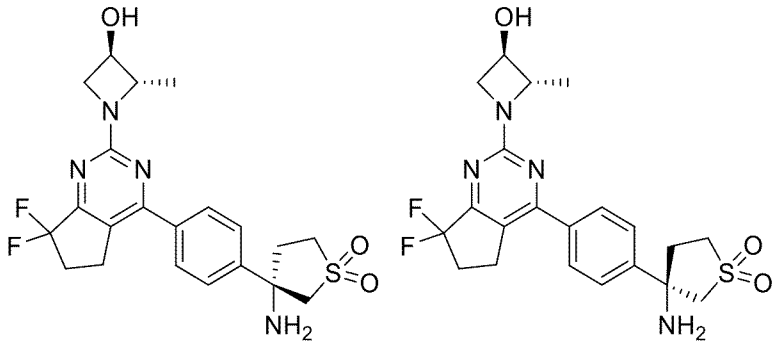
【1047】 3-(4-溴苯基)四氫噻吩-3-羧酸三級丁酯之製備方式類似於3-(4-溴苯基)硫咀-3-羧酸乙酯，並且使用2-(4-溴苯基)-4-甲磺醯基氧基-2-(甲磺醯基氧

基甲基)丁酸三級丁酯代替2-(4-溴苯基)-3-(三氟甲磺醯基氧基)-2-(三氟甲磺醯基氧基甲基)丙酸乙酯。

【1048】 將3-(4-溴苯基)四氫噻吩-3-羧酸三級丁酯(5.1 mmol)於二氯甲烷(14 mL)中之混合物用三氟乙酸(78 mmol)處理然後在50℃下加熱15分鐘。接著將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物自二噁烷中之4N氯化氫溶液中共蒸發兩次接著用丙酮研製。將固體藉由過濾收集然後乾燥（真空，50℃）而提供3-(4-溴苯基)四氫噻吩-3-羧酸。

【1049】 2-三甲基矽基乙基N-[3-(4-溴苯基)四氫噻吩-3-基]胺甲酸酯之製備方式類似於*N*-[3-(4-溴苯基)-1,1-二側氧基-噻吨-3-基]胺甲酸苄酯，並且使用3-(4-溴苯基)四氫噻吩-3-羧酸及2-(三甲基矽基)乙醇分別代替3-(4-溴苯基)硫吨-3-羧酸及苄醇。

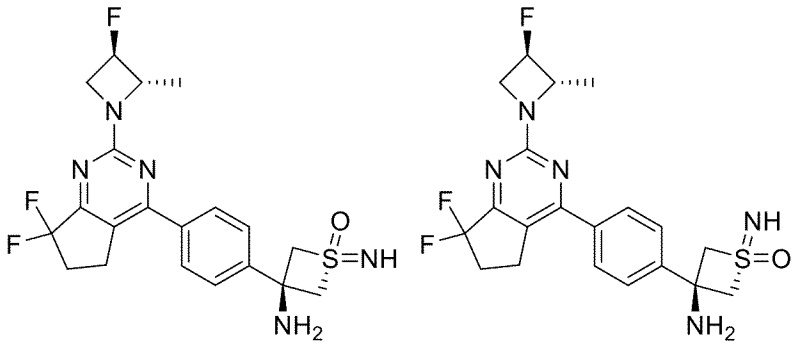
【1050】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及2-三甲基矽基乙基N-[3-(4-溴苯基)四氫噻吩-3-基]胺甲酸酯代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖吨-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖吨-3-醇代替(2S)-2-甲基吖吨，接著進行一般方法I。



實例794：1,1-二氧(S)-3-胺基-3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)四氫噻吩

實例795：1,1-二氧(R)-3-胺基-3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)四氫噻吩

【1051】 將異構物藉由SFC分離（25% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，100 × 4.6 mm，3 mL/min）。



實例796：1-氧(1S,3r)-3-胺基-3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-1-亞胺基-1λ⁶-硫咀

實例797：1-氧(1R,3s)-3-胺基-3-(4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-1-亞胺基-1λ⁶-硫咀

【1052】 2-三甲基矽基乙基N-[3-[4-(7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基)苯基]噻咀-3-基]胺甲酸酯之製備方式類似於一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及2-三甲基矽基乙基N-[3-(4-溴苯基)噻咀-3-基]胺甲酸酯分別代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶及6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮。

【1053】 3-[4-(7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基)苯基]噻吨-3-胺係製備自2-三甲基矽基乙基N-[3-[4-(7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基)苯基]噻吨-3-基]胺甲酸酯，其製備方式類似於一般方法I。在反應結束時，將揮發物在減壓下移除然後將殘餘物向前傳送而未經進一步純化。

【1054】 將3-[4-(7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基)苯基]噻吨-3-胺；2,2,2-三氟乙酸鹽(2.5 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(15 mmol)於四氫呋喃(15 mL)中之混合物冷卻至-12℃同時在氮氣球下攪拌。將三氟乙酐(2.9 mmol)經由注射器逐滴添加。在攪拌10分鐘後，將混合物用水淬熄然後用乙酸乙酯萃取三次。將合併之萃取物用飽和氯化鈉水溶液洗滌一次，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮而提供N-[3-[4-(7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基)苯基]噻吨-3-基]-2,2,2-三氟-乙醯胺。

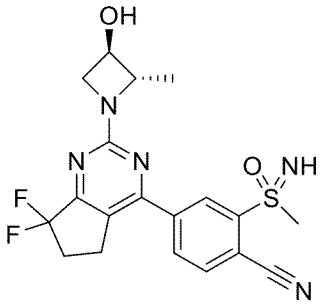
【1055】 將N-[3-[4-(7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基)苯基]噻吨-3-基]-2,2,2-三氟-乙醯胺(2.5 mmol)於乙酸(10 mL)中之混合物用過硼酸鈉單水合物(5.0 mmol)處理。將混合物在60℃下加熱直到過硼酸鹽溶解（大約5分鐘），接著添加額外一份過硼酸鈉單水合物(3.0 mmol)。在攪拌另外5至10分鐘後，進行過硼酸鈉單水合物的最後一次添加(0.74 mmol)。將混合物加熱另外5至10分鐘接著冷卻。向冷卻混合物中將2M水溶液碳酸鈉溶液緩慢添加至pH 8。將混合物用二氯甲烷萃取三次。將合併之萃取物以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮而提供N-[3-[4-(7,7-二氟-2-甲基亞磺醯基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基)苯基]-1-側氧基-噻吨-3-基]-2,2,2-三氟-乙醯胺。

【1056】 N-[3-[4-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-氟-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]-1-側氧基-噻吨-3-基]-2,2,2-三氟-乙醯胺係製備自N-[3-[4-

(7,7-二氟-2-甲基亞磺醯基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基)苯基]-1-側氧基-噻吨-3-基]-2,2,2-三氟-乙醯胺且經由一般方法B，並且使用(2S,3R)-3-氟-2-甲基吖咀代替(2S)-2-甲基吖咀。

【1057】 將甲醇(1.6 mL)添加至*N*-[3-[4-[7,7-二氟-2-[(2*S*,3*R*)-3-氟-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[*d*]嘧啶-4-基]苯基]-1-側氧基-噻吨-3-基]-2,2,2-三氟-乙醯胺(0.80 mmol)、二乙酸碘苯(2.4 mmol)及胺甲酸鈉(3.2 mmol)之混合物。在攪拌30分鐘後，添加二乙酸碘苯(2.4 mmol)及胺甲酸鈉(3.2 mmol)。在攪拌另外10分鐘後，將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物自甲苯共蒸發兩次而給出N-[3-[4-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-氟-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]-1-亞胺基-1-側氧基-噻吨-3-基]-2,2,2-三氟-乙醯胺，將其向前傳送而未經進一步純化。

【1058】 將*N*-[3-[4-[7,7-二氟-2-[(2*S*,3*R*)-3-氟-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]-1-亞胺基-1-側氧基-噻吨-3-基]-2,2,2-三氟-乙醯胺(0.80 mmol)取於甲醇(10 mL)中然後用硼氫化鈉(4.0 mmol)處理。在接下來幾小時過程中，將額外硼氫化鈉(12 mmol)分成數份添加。接著將混合物在減壓下濃縮。使殘餘物經歷HPLC純化（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中），此將混合物分離成其組分非鏡像異構物。將含有各別標題化合物之洗出液用飽和碳酸氫鈉水溶液中和然後萃取至二氯甲烷中（三次）。將合併之萃取物以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮至乾。將殘餘物藉由快速層析法純化（己烷—乙酸乙酯）而給出標題化合物。



實例798：4-(7,7-二氟-2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(S-甲基磺醯亞胺基)苯甲腈

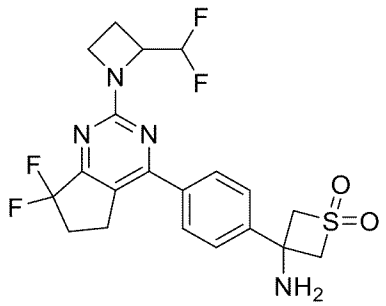
【1059】 4-(7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲基氫硫基-苯甲腈之製備係根據一般方法F，並且使用4-溴-2-甲基氫硫基-苯甲腈及4-氯-7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶。

【1060】 將4-(7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲基氫硫基-苯甲腈(1.8 mmol)於乙酸(10 mL)中之混合物用過硼酸鈉單水合物(5.0 mmol)處理。將混合物加熱至60℃持續五分鐘，接著添加額外一份過硼酸鈉單水合物(3.0 mmol)。在攪拌另外30分鐘後，讓混合物冷卻至室溫。在冷卻後，將混合物緩慢添加至飽和碳酸鈉水溶液(50 mL)。將水性相用乙酸乙酯萃取三次。將合併之萃取物用飽和氯化鈉水溶液及飽和碳酸氫鈉水溶液之1:1混合物洗滌一次，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮而提供4-(7,7-二氟-2-甲基亞磺醯基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲基亞磺醯基-苯甲腈。

【1061】 4-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-2-甲基亞磺醯基-苯甲腈係製備自4-(7,7-二氟-2-甲基亞磺醯基-5,6-

二氫環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲基亞磺醯基-苯甲腈且經由一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。

【1062】 將甲醇(3.4 mL)添加至4-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-2-甲基亞磺醯基-苯甲腈(1.7 mmol)、二乙酸碘苯(5.0 mmol)及胺甲酸鈉(6.6 mmol)之混合物。在30分鐘後，添加額外幾份二乙酸碘苯(5.0 mmol)及胺甲酸鈉(6.6 mmol)。在室溫下攪拌另外30分鐘後，添加最後幾份二乙酸碘苯(5.0 mmol)及胺甲酸鈉(6.6 mmol)。在攪拌30分鐘後，將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物分配至飽和碳酸氫鈉水溶液及二氯甲烷之二相混合物中。將水性相用二氯甲烷萃取三次。將合併之萃取物以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮。使殘餘物經歷HPLC純化（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而提供標題化合物。



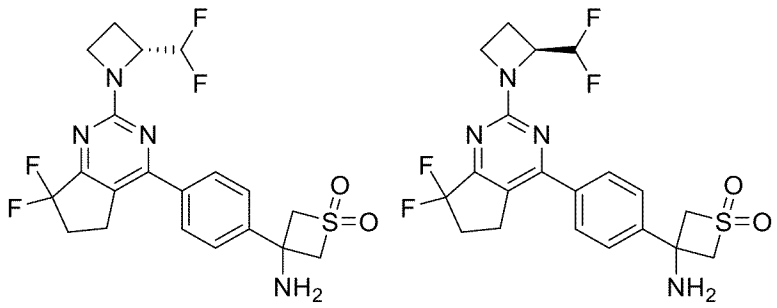
實例799：1,1-二氧3-胺基-3-(4-(2-(2-(二氟甲基)吖咀-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)硫咀

【1063】 將N-[3-[4-(7,7-二氟-2-甲基氫硫基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基)苯基]噻咀-3-基]-2,2,2-三氟-乙醯胺(2.6 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液用過氧乙酸溶液（32重量%於稀乙酸中，13 mmol）處理。將混合物在室溫下攪拌整夜。接

著將pH藉由添加2M水溶液碳酸鈉溶液而調整至8。將混合物分配在乙酸乙酯及飽和氯化鈉水溶液之間。將水性相用乙酸乙酯萃取三次。將合併之萃取物用飽和硫代硫酸鈉水溶液洗滌一次，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮而給出N-[3-[4-(7,7-二氟-2-甲磺醯基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基)苯基]-1,1-二側氧基-噻吨-3-基]-2,2,2-三氟-乙醯胺。

【1064】 N-[3-[4-[2-[2-(二氟甲基)吖吨-1-基]-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]-1,1-二側氧基-噻吨-3-基]-2,2,2-三氟-乙醯胺之製備係根據一般方法B，並且使用2-(二氟甲基)吖吨代替(2S)-2-甲基吖吨。

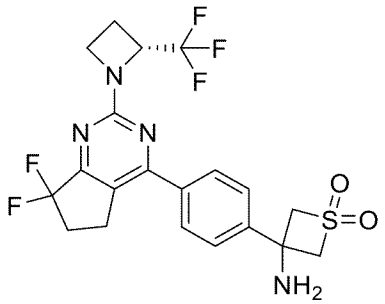
【1065】 向N-[3-[4-[2-[2-(二氟甲基)吖吨-1-基]-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]-1,1-二側氧基-噻吨-3-基]-2,2,2-三氟-乙醯胺(0.35 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液在室溫下逐滴添加硼氫化鈉(7.9 mmol)。將混合物攪拌整夜，之後在減壓下濃縮然後使其經歷HPLC純化（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而提供標題化合物。



實例800：1,1-二氧(R)-3-胺基-3-(4-(2-(2-(二氟甲基)吖吨-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)硫吨

實例801：1,1-二氧(S)-3-胺基-3-(4-(2-(2-(二氟甲基)吖咀-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)硫咀

【1066】 將異構物藉由SFC分離（35% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK AD-H，100 × 4.6 mm，3 mL/min）。

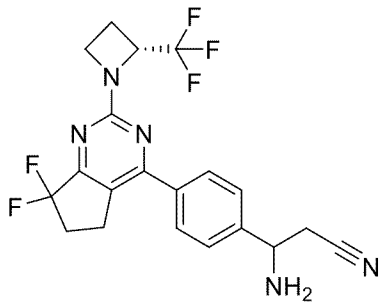


實例802：1,1-二氧(R)-3-胺基-3-(4-(7,7-二氟-2-(2-(三氟甲基)吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)硫咀

【1067】 在微波小瓶中，將*N*-[3-[4-(7,7-二氟-2-甲磺醯基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基)苯基]-1,1-二側氧基-噻咀-3-基]-2,2,2-三氟-乙醯胺(0.39 mmol)溶於乙腈(3 mL)然後接連用(2*R*)-2-(三氟甲基)吖咀甲苯磺酸酯(1.2 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(2.3 mmol)處理。將混合物在Anton Paar Monowave 450反應器中在130℃下照射18小時。在冷卻後，添加額外幾份(2*R*)-2-(三氟甲基)吖咀甲苯磺酸酯(0.58 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(1.2 mmol)。將混合物再次在微波反應器中在130℃下照射18小時。在冷卻後，將混合物分配在乙酸乙酯及10%檸檬酸水溶液之間。將水性相用乙酸乙酯萃取三次。將合併之萃取物用飽和氯化鈉水溶液洗滌一次，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後濃縮而提供N-[3-[4-[7,7-二氟-2-[(2R)-

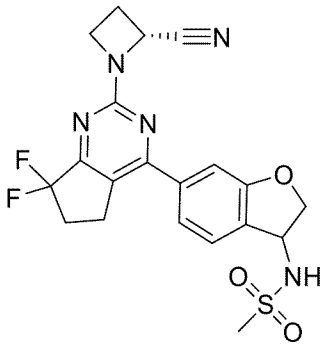
2-(三氟甲基)吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]-1,1-二側氧基-噻呾-3-基]-2,2,2-三氟-乙醯胺。

【1068】 向N-[3-[4-[7,7-二氟-2-[(2R)-2-(三氟甲基)吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]-1,1-二側氧基-噻呾-3-基]-2,2,2-三氟-乙醯胺(0.39 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液在室溫下逐滴添加硼氫化鈉(7.9 mmol)。在攪拌15分鐘後，添加第二份硼氫化鈉(5.3 mmol)，然後將混合物攪拌整夜，之後在減壓下濃縮然後使其經歷HPLC純化（0.1% TFA於MeCN中-0.1% TFA於H_2O中）而提供標題化合物。



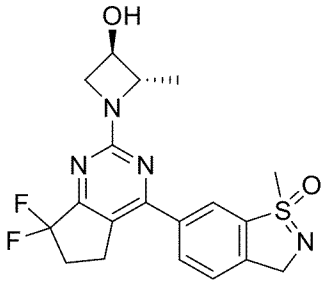
實例803：3-胺基-3-(4-(7,7-二氟-2-((R)-2-(三氟甲基)吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)丙腈

【1069】 標題化合物之製備方式類似於N-[3-[4-[7,7-二氟-2-[(2R)-2-(三氟甲基)吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]苯基]-1,1-二側氧基-噻呾-3-基]-2,2,2-三氟-乙醯胺，並且使用N-[2-氰基-1-[4-(7,7-二氟-2-甲磺醯基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基)苯基]乙基]胺甲酸三級丁酯代替*N*-[3-[4-(7,7-二氟-2-甲磺醯基-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基)苯基]-1,1-二側氧基-噻呾-3-基]-2,2,2-三氟-乙醯胺，接著進行一般方法I。



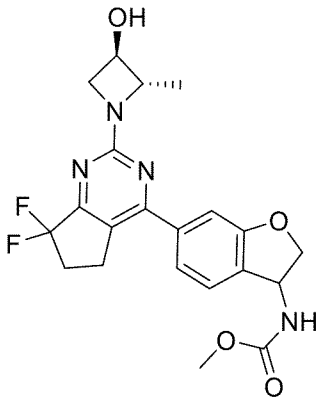
實例804：N-[6-[2-[(2R)-2-氰基吖咀-1-基]-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]甲磺醯胺

【1070】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2R)-吖咀-2-碳腈草酸代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例805：(2S,3R)-1-[7,7-二氟-4-(1-甲基-1-側氧基-3H-1,2-苯并噻唑-6-基)-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-醇

【1071】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用6-溴-1-甲基-3H-1,2-苯并噻唑1-氧及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。

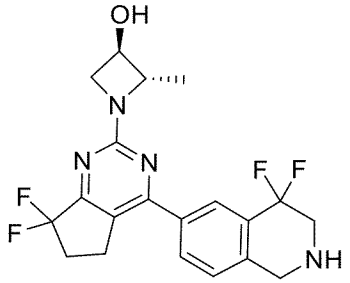


實例806：N-[6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]胺甲酸甲酯

【1072】 於燒瓶中倒入6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺(200 mg, 0.93 mmol)、二異丙基乙胺(0.50 mL, 2.80 mmol)及DCM (5 mL)。將氯甲酸甲酯(88.3 mg, 0.94 mmol)以於DCM (1 mL)中之溶液緩慢添加。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。將混合物藉由矽膠層析法純化而給予N-(6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)胺甲酸甲酯。

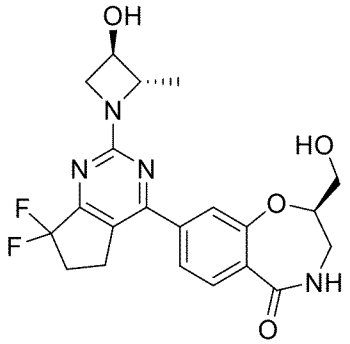
【1073】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用N-(6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)胺甲酸甲酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖

咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



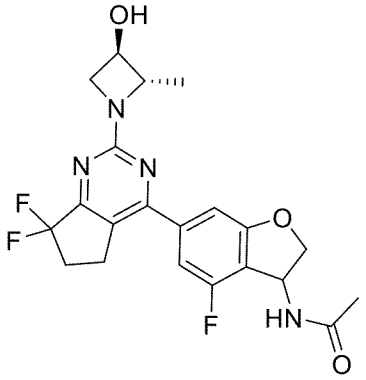
實例807：(2S,3R)-1-[4-(4,4-二氟-2,3-二氫-1H-異喹啉-6-基)-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-醇

【1074】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用6-溴-4,4-二氟-1,3-二氫異喹啉-2-羧酸三級丁酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著一般方法I。



實例808：(R)-8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(羥基甲基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮

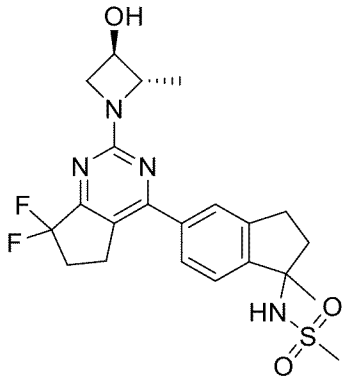
【1075】 標題化合物之製備方式類似於一般方法Q，並且使用S)-(3-((三級丁基二甲基矽基)氧基)-2-羥基丙基)胺甲酸三級丁酯代替(R)-(1-羥基丙-2-基)胺甲酸三級丁酯，接著進行一般方法F，並且使用(S)-8-溴-2-(羥基甲基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例809：N-[6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-4-氟-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]甲磺醯胺

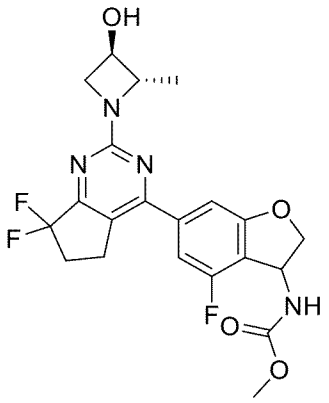
【1076】 於燒瓶中倒入6-溴-4-氟-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺(204 mg, 0.88 mmol)、二異丙基乙胺(0.47 mL, 2.63 mmol)及DCM (5 mL)。將乙酐(90 mg, 0.88 mmol)以於DCM (1 mL)中之溶液緩慢添加。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。將混合物藉由矽膠層析法純化而給予N-(6-溴-4-氟-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)乙醯胺。

【1077】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用N-(6-溴-4-氟-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)乙醯胺及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例810：N-[5-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-1-甲基-茚烷-1-基]甲磺醯胺

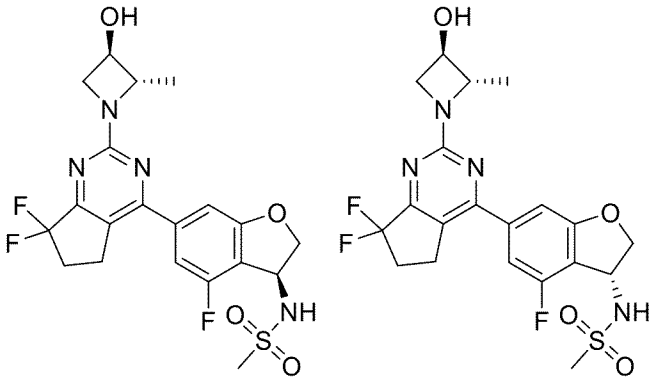
【1078】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用5-溴-1-甲基-茚烷-1-胺鹽酸鹽及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例811：(6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-4-氟-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)胺甲酸甲酯

【1079】 於燒瓶中倒入6-溴-4-氟-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺(204 mg, 0.88 mmol)、二異丙基乙胺(0.47 mL, 2.63 mmol)及DCM (5 mL)。將氯甲酸甲酯(83 mg, 0.88 mmol)以於DCM (1 mL)中之溶液緩慢添加。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。將混合物藉由矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯）而給予N-(6-溴-4-氟-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)胺甲酸甲酯。

【1080】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用N-(6-溴-4-氟-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)胺甲酸甲酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。

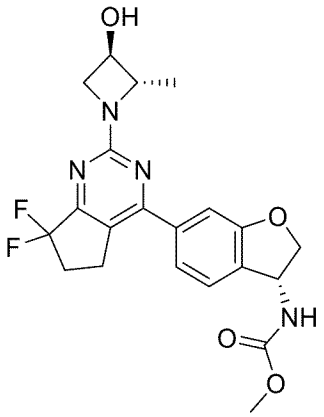


實例812：N-[(3S)-6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-4-氟-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]甲磺醯胺

實例813：N-[(3R)-6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-4-氟-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]甲磺醯胺

【1081】 N-[6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-4-氟-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]甲磺醯胺之製備係根據一般方法V，並且使用6-溴-4-氟苯并呋喃-3(2H)-酮代替5-溴-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-酮，接著進行一般方法K，並且使用甲磺醯氯代替1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用N-(6-溴-4-氟-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。

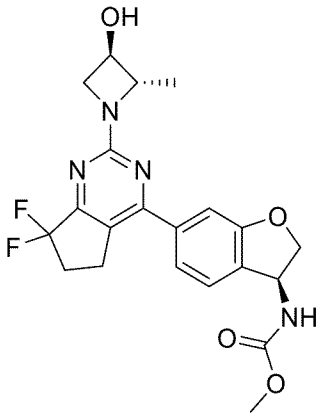
【1082】 將異構物藉由SFC分離（30% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK IG 4.6×100 mm 5mic，3 mL/min）。



實例814：N-[(3R)-6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]胺甲酸甲酯

【1083】 於燒瓶中倒入(3R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺(200 mg, 0.93 mmol)、二異丙基乙胺(0.50 mL, 2.80 mmol)及DCM (5 mL)。將氯甲酸甲酯(88.3 mg, 0.94 mmol)以於DCM (1 mL)中之溶液緩慢添加。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。將混合物藉由矽膠層析法純化而給予N-[(3R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]胺甲酸甲酯。

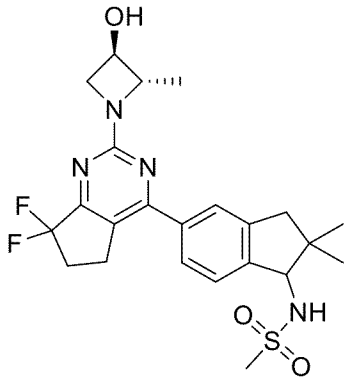
【1084】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用N-[(3R)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]胺甲酸甲酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例815：N-[(3S)-6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]胺甲酸甲酯

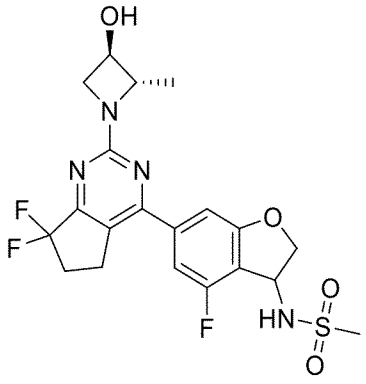
【1085】 於燒瓶中倒入(3S)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺(200 mg, 0.93 mmol)、二異丙基乙胺(0.50 mL, 2.80 mmol)及DCM (5 mL)。將氯甲酸甲酯(88.3 mg, 0.94 mmol)以於DCM (1 mL)中之溶液緩慢添加。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。將混合物藉由矽膠層析法純化而給予N-[(3S)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]胺甲酸甲酯。

【1086】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用N-[(3S)-6-溴-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]胺甲酸甲酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



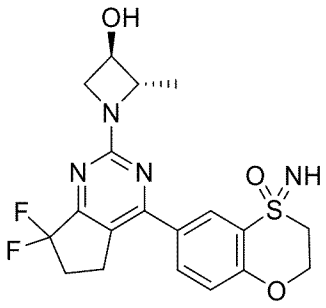
實例816：N-[5-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖呾-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-2,2-二甲基-茚烷-1-基]甲磺醯胺

【1087】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用N-(5-溴-2,2-二甲基-茚烷-1-基)甲磺醯胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。



實例817：N-(6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-4-氟-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

【1088】 標題化合物之製備方式類似於一般方法K，並且使用6-溴-4-氟-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺及甲磺醯氯分別代替(S)-3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯胺及1-甲基咪唑-4-磺醯氯，接著進行一般方法F，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



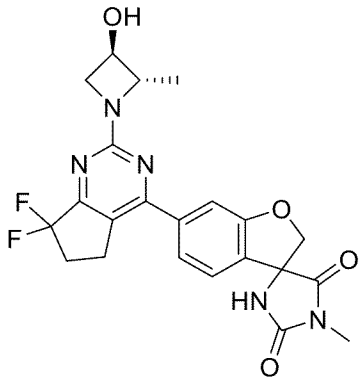
實例818：(2S,3R)-1-[7,7-二氟-4-(4-亞胺基-4-側氧基-2,3-二氫-1,4λ⁶-𠰌噻-6-基)-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖咀-3-醇

【1089】 於燒瓶中倒入4-氧6-溴-4-亞胺基-2,3-二氫-1,4- λ⁶-𠰌噻(200 mg, 0.763 mmol)、三級丁基氯二甲基矽烷、(138 mg, 0.916 mmol)及DCM (10 mL)。添加2,6-二甲基吡啶(0.258 mL, 2.29 mmol)。在4小時後，將反應混合物藉由矽膠層析法純化而給予[(6-溴-4-側氧基-2,3-二氫-1,4λ⁶-𠰌噻-4-亞基)胺基]-三級丁基-二甲基-矽烷。

【1090】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用[(6-溴-4-側氧基-2,3-二氫-1,4λ⁶-𠰌噻-4-亞基)胺基]-三級丁基-二甲基-矽烷及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-

酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。

【1091】 將殘餘物取於DCM (3 mL)中。添加TBAF（1M於THF中，0.559 mL，0.559 mmol）。在6小時後，將反應混合物濃縮。將產物藉由HPLC純化（0.1% TFA於MeCN中– 0.1% TFA於H_2O中）而給予標題化合物。



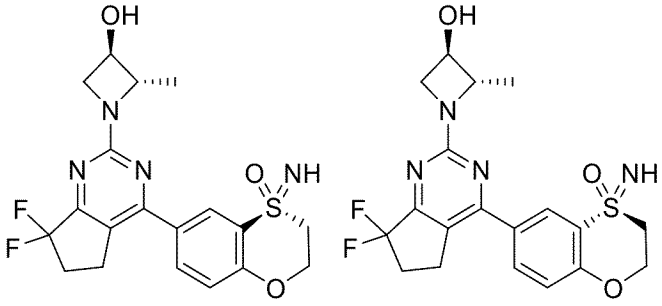
實例819：6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-3'-甲基-螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮

【1092】 於燒瓶中倒入3-胺基-6-溴-2H-苯并呋喃-3-羧酸乙酯(535 mg, 1.87 mmol)、甲基胺(9800 mmol/L、3.82 mL, 37.4 mmol)及THF (100 mL)。將反應混合物於密封燒瓶中加熱至100℃持續2小時。將混合物濃縮而給予3-胺基-6-溴-N-甲基-2H-苯并呋喃-3-羧醯胺。

【1093】 於燒瓶中倒入3-胺基-6-溴-N-甲基-2H-苯并呋喃-3-羧醯胺(150 mg, 0.553 mmol)、三乙胺(0.377 mL, 2.77 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(108 mg, 0.664 mmol)及DCM (3 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。將反應用水洗滌。

將有機物以硫酸鈉乾燥，過濾然後濃縮。將殘餘物藉由矽膠純化而給予6-溴-3'-甲基-螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮。

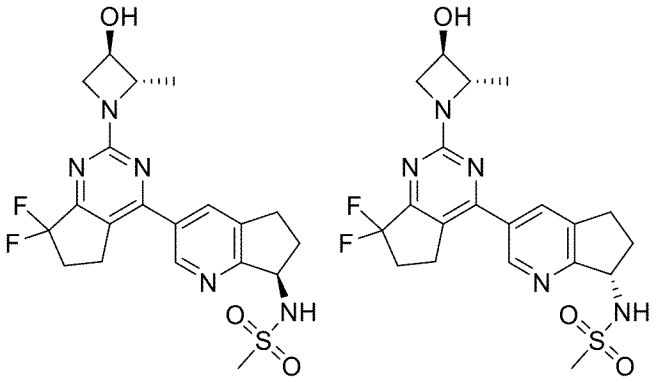
【1094】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用6-溴-3'-甲基-螺[2H-苯并呋喃-3,5'-咪唑啶]-2',4'-二酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例820：4-氧(R)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-4-亞胺基-3,4-二氫-2H-4λ⁴-苯并[b][1,4]噁噻

實例821：4-氧(S)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-4-亞胺基-3,4-二氫-2H-4λ⁴-苯并[b][1,4]噁噻

【1095】 將異構物藉由SFC分離（40% EtOH於CO_2中，CHIRALPAK IG 4.6×100 mm 5mic，3 mL/min）。（參見實例818）

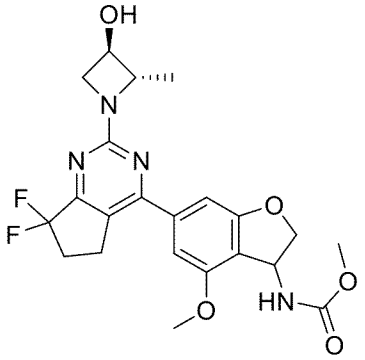


實例822：N-((S)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-3-基)甲磺醯胺

實例823：N-((R)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-3-基)甲磺醯胺

【1096】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用N-(3-溴-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-7-基)甲磺醯胺及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。

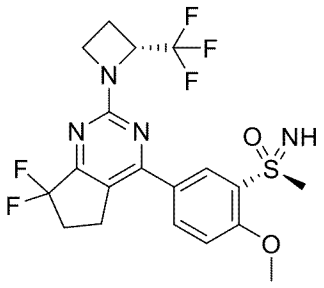
【1097】 將異構物藉由SFC分離（35% EtOH於CO_2、AD-H 4.6×100 mm 5mic，3 mL/min）。



實例824：N-[6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2-甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]-4-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]胺甲酸甲酯

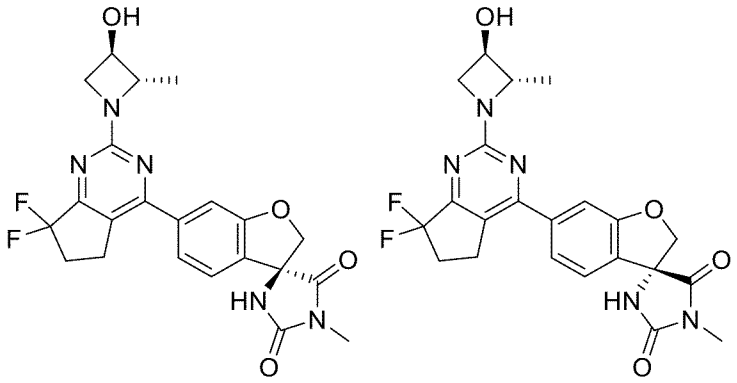
【1098】 於燒瓶中倒入6-溴-4-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺(215 mg, 0.93 mmol)、二異丙基乙胺(0.50 mL, 2.80 mmol)及DCM (5 mL)。將氯甲酸甲酯(88.3 mg, 0.94 mmol)以於DCM (1 mL)中之溶液緩慢添加。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。將混合物藉由矽膠層析法純化而給予N-(6-溴-4-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)胺甲酸甲酯。

【1099】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用N-(6-溴-4-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)胺甲酸甲酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例825：(S)-(5-(7,7-二氟-2-((R)-2-(三氟甲基)吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

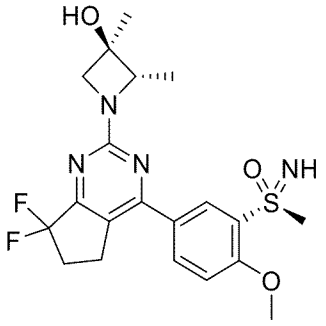
【1100】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用(S)-((5-溴-2-甲氧基苯基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞氫硫基)胺甲酸三級丁酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2R)-2-(三氟甲基)吖咀代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



實例826：(S)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1'-甲基-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-咪唑啶]-2',5'-二酮

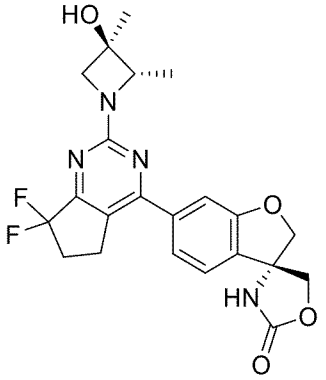
實例827：(R)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1'-甲基-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-咪唑啶]-2',5'-二酮

【1101】 將異構物藉由SFC分離（35% MeOH於CO_2中，CHIRALPAK IG 4.6×100 mm 5mic，3 mL/min）。（參見實例819）



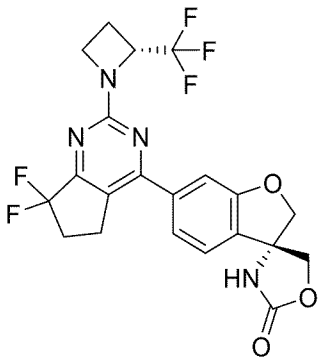
實例828：(S)-(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2,3-二甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯基)(亞胺基)(甲基)-l6-硫烷酮

【1102】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用N-[(5-溴-2-甲氧基-苯基)-甲基-側氧基- λ^{6}-亞氫硫基]胺甲酸三級丁酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2,3-二甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



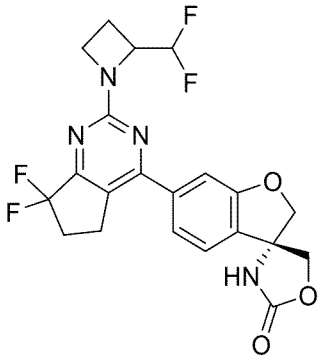
實例829：(3R)-6-[7,7-二氟-2-[(2S,3R)-3-羥基-2,3-二甲基-吖咀-1-基]-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-4-基]螺[2H-苯并呋喃-3,4'-哌唑啶]-2'-酮

【1103】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用(3R)-6-溴螺[2H-苯并呋喃-3,4'-哌啶]-2'-酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2,3-二甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。



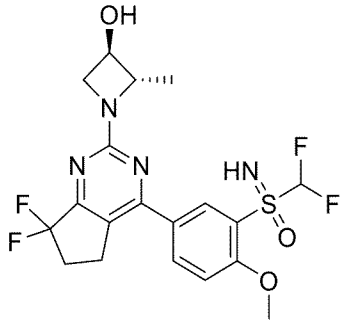
實例830：(R)-6-(7,7-二氟-2-((R)-2-(三氟甲基)吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-2'-酮

【1104】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用(3R)-6-溴螺[2H-苯并呋喃-3,4'-哌啶]-2'-酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2R)-2-(三氟甲基)吖咀代替(2S)-2-甲基吖咀。



實例831：(3R)-6-(2-(2-(二氟甲基)吖呾-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-噁唑啶]-2'-酮

【1105】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用(3R)-6-溴螺[2H-苯并呋喃-3,4'-噁唑啶]-2'-酮及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用2-(二氟甲基)吖呾代替(2S)-2-甲基吖呾。

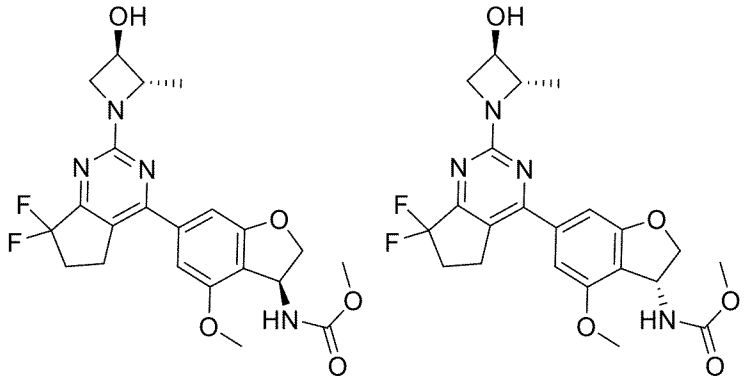


實例832：(2S,3R)-1-[4-[3-(二氟甲基磺醯亞胺基)-4-甲氧基-苯基]-7,7-二氟-5,6-二氫環戊[d]嘧啶-2-基]-2-甲基-吖呾-3-醇

【1106】 於燒瓶中倒入(5-溴-2-甲氧基-苯基)-(二氟甲基)-亞胺基-側氧基-λ^6--硫烷(200 mg, 0.763 mmol)、三級丁基氯二甲基矽烷(138 mg, 0.916 mmol)及DCM (10 mL)。添加2,6-二甲基吡啶(0.258 mL, 2.29 mmol)。在4小時後，將反應混合物藉由矽膠層析法純化（己烷-乙酸乙酯）而給予[[(5-溴-2-甲氧基-苯基)-(二氟甲基)-側氧基- λ^6-亞氫硫基]胺基]-三級丁基-二甲基-矽烷。

【1107】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用[[(5-溴-2-甲氧基-苯基)-(二氟甲基)-側氧基- λ^6-亞氫硫基]胺基]-三級丁基-二甲基-矽烷及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀。

【1108】 將殘餘物取於DCM (3 mL)中。添加TBAF（1 M於THF中，0.559 mL，0.559 mmol）。在6小時後，將反應混合物濃縮。將混合物藉由HPLC純化而給予標題化合物。

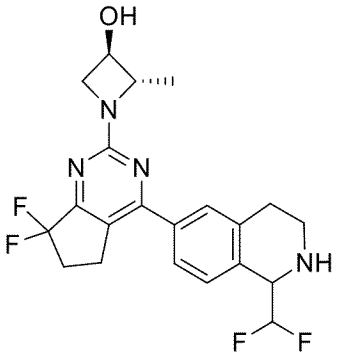


實例833：((S)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-4-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)胺甲酸甲酯

實例834：((R)-6-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-4-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)胺甲酸甲酯

【1109】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用(5-溴-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)胺甲酸甲酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖呾-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M、及一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖呾-3-醇代替(2S)-2-甲基吖呾。

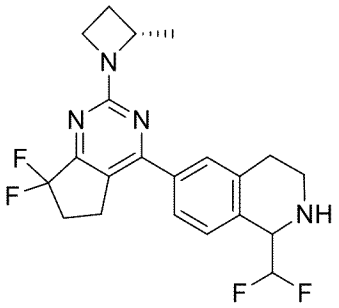
【1110】 將異構物藉由SFC分離（35% MeOH於CO_2，Cell-2 4.6×100 mm 5mic，3 mL/min）。



實例835：(2S,3R)-1-(4-(1-(二氟甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-醇

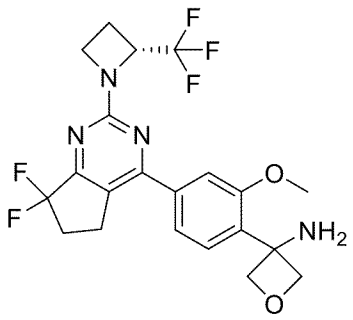
【1111】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用6-溴-1-(二氟甲基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸三級丁酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二

氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



實例836：6-(7,7-二氟-2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1-(二氟甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉

【1112】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用6-溴-1-(二氟甲基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸三級丁酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B、及一般方法I。



實例837：(R)-3-(4-(7,7-二氟-2-(2-(三氟甲基)吖啶-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯基)氧啶-3-胺

【1113】 向配備有磁性攪拌棒之火焰乾燥50 mL燒瓶中倒入4-溴-1-碘-2-甲氧基-苯(3.92 g, 12.5 mmol)，然後將其溶於無水THF (25 mL)中。向此溶液中，添加3-氧啶酮(1.35 g, 18.8 mmol)，然後將混合物置於N_2流下然後冷卻至-78℃。在攪拌10分鐘後，在15分鐘內逐滴添加於己烷(5.3 mL, 13.1 mmol)中之正丁基鋰，然後讓反應混合物在此溫度下攪拌2小時。將反應混合物藉由添加sat. aq.NH_4Cl (10 mL)淬熄。將反應混合物用H_2O (15 mL)稀釋然後將層分離。將水性層用DCM (3 × 15 mL)萃取。將合併之有機物以$MgSO_4$乾燥，過濾，然後濃縮。使粗製物經歷快速管柱層析法（己烷–乙酸乙酯）而給出3-(4-溴-2-甲氧基-苯基)氧啶-3-醇。

【1114】 向配備有磁性攪拌棒之100 mL RBF中倒入3-(4-溴-2-甲氧基-苯基)氧啶-3-醇(2.15 g, 8.30 mmol)，然後將其溶於DCM (35 mL)中。將反應混合物置於N_2流下，然後添加*N,N*-二異丙基胺(2.89 mL, 16.6 mmol)，然後將混合物冷卻至0℃。在攪拌10分鐘後，逐滴添加甲磺醯氯(0.963 mL, 12.4 mmol)在1至2分鐘，然後將混合物在0℃下攪拌1小時。將反應混合物藉由添加1 N HCl (15 mL)淬熄。將層分離然後將水性層用DCM (3 × 15 mL)萃取。將合併之有機物以$MgSO_4$乾燥，過濾，然後濃縮。使粗製物經歷快速管柱層析法（己烷–乙酸乙酯）而給出3-(4-溴-2-甲氧基-苯基)-3-氯-氧啶。

【1115】 向配備有磁性攪拌棒之40 mL小瓶中倒入3-(4-溴-2-甲氧基-苯基)-3-氯-氧啶(1.47 g, 5.28 mmol)，然後將其溶於DMSO (6 mL)中。向小瓶中倒

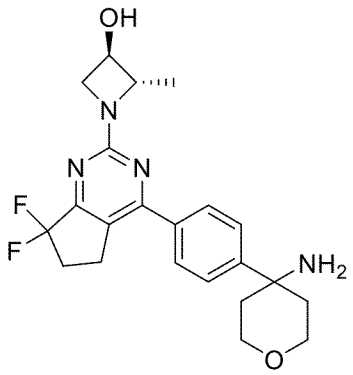
入NaN_3 (858 mg, 13.2 mmol)，然後將反應加熱至70℃並攪拌2小時。一旦冷卻至環境溫度，便將反應用EtOAc (10 mL)及鹽水(10 mL)稀釋。將層分離然後將水性層用EtOAc (3 × 15 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使粗製物經歷快速管柱層析法（己烷–乙酸乙酯）而給出3-疊氮基-3-(4-溴-2-甲氧基-苯基)氧呾。

【1116】　向配備有磁性攪拌棒之40 mL小瓶中倒入3-疊氮基-3-(4-溴-2-甲氧基-苯基)氧呾(833 mg, 2.93 mmol)，將其溶於EtOAc (15 mL)中並置於N_2流下。在1至2分鐘中逐滴添加三甲基膦（1 M於THF中，4.46 mL，4.46 mmol）。在環境溫度下攪拌20分鐘後，將水(1.5 mL)添加至反應混合物，將其加熱至70℃並攪拌1小時。一旦冷卻至環境溫度，便將反應混合物用鹽水(10 mL)稀釋。將層分離然後將水性層用EtOAc (3 × 15 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮而給出3-(4-溴-2-甲氧基-苯基)氧呾-3-胺，將其使用而未經進一步純化。

【1117】　向配備有磁性攪拌棒之40 mL小瓶中倒入3-(4-溴-2-甲氧基-苯基)氧呾-3-胺(804 mg, 3.12 mmol)，然後將其溶於THF (12 mL)中並置於N_2流下。向溶液，將aq.添加K_2CO_3 (12 mL)，接著添加氯甲酸苄酯(1.10 mL, 7.79 mmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌18小時。將層分離然後將水性層用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。將合併之有機物以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使粗製物經歷快速管柱層析法（己烷–乙酸乙酯）而給出N-[3-(4-溴-2-甲氧基-苯基)氧呾-3-基]胺甲酸苄酯。

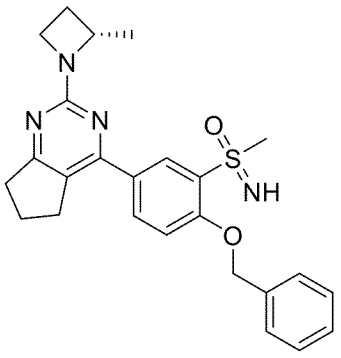
【1118】　標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用N-[3-(4-溴-2-甲氧基-苯基)氧呾-3-基]胺甲酸苄酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環

戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法U，接著進行一般方法R。



實例838：(2S,3R)-1-(4-(4-(4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖咀-3-醇

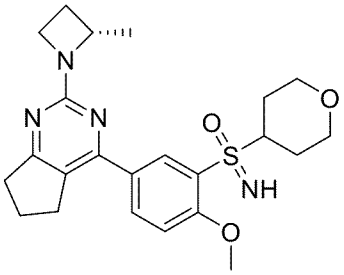
【1119】 標題化合物之製備方式類似於一般方法F，並且使用N-[4-(4-溴苯基)四氫哌喃-4-基]胺甲酸三級丁酯及4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶分別代替6-溴-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮及4-氯-2-[(2S)-2-甲基吖咀-1-基]-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶，接著進行一般方法M，接著進行一般方法B，並且使用(2S,3R)-2-甲基吖咀-3-醇代替(2S)-2-甲基吖咀，接著進行一般方法I。



實例839：(2-(苄氧基)-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮

【1120】 (2-(苄氧基)-5-溴苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮之製備係根據一般方法AG。

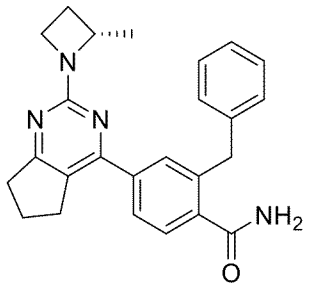
【1121】 (2-(苄氧基)-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(亞胺基)(甲基)-λ6-硫烷酮之製備係根據一般方法AE，並且使用(2-(苄氧基)-5-溴苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



實例840：亞胺基(2-甲氧基-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)-λ⁶-硫烷酮

【1122】 (5-溴-2-甲氧基苯基)(亞胺基)(四氫-2H-哌喃-4-基)-λ^6-硫烷酮之製備係根據一般方法AG，並且使用4-((5-溴-2-甲氧基苯基)硫)四氫-2H-哌喃代替(2-(苄氧基)-5-溴苯基)(甲基)硫烷。

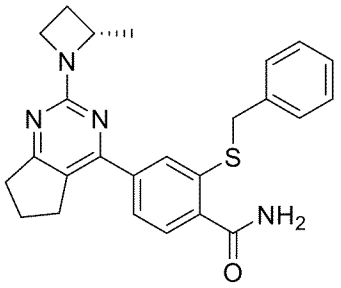
【1123】 亞胺基(2-甲氧基-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)-λ6-硫烷酮之製備係根據一般方法AE，並且使用(5-溴-2-甲氧基苯基)(亞胺基)(四氫-2H-哌喃-4-基)-λ^6-硫烷酮代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



實例841：(S)-2-苄基-4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【1124】 2-苄基-4-溴苯甲醯胺之製備係根據一般方法AH。

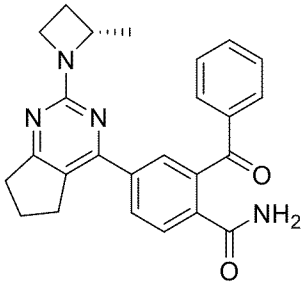
【1125】 (S)-2-苄基-4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺之製備係根據一般方法AE，並且使用2-苄基-4-溴苯甲醯胺代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



實例842：(S)-2-(苄基硫)-4-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【1126】 2-(苄基硫)-4-溴苯甲醯胺之製備係根據一般方法AH，並且使用2-(苄基硫)-4-溴苯甲酸代替2-苄基-4-溴苯甲酸。

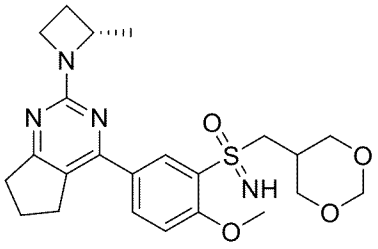
【1127】 (S)-2-(苄基硫)-4-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺之製備係根據一般方法AE，並且使用2-(苄基硫)-4-溴苯甲醯胺代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



實例843：(S)-2-苯甲醯基-4-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺

【1128】 2-苯甲醯基-4-溴苯甲醯胺之製備係根據一般方法AH，並且使用2-苯甲醯基-4-溴苯甲酸代替2-苄基-4-溴苯甲酸。

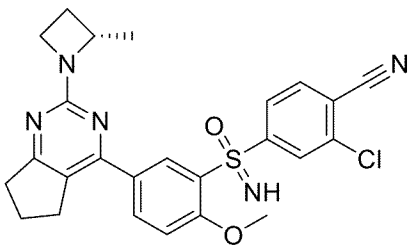
【1129】 (S)-2-苯甲醯基-4-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯甲醯胺之製備係根據一般方法AE，並且使用2-苯甲醯基-4-溴苯甲醯胺代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



實例844：((1,3-二噁-5-基)甲基)(亞胺基)(2-甲氧基-5-(2-((S)-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-λ⁶-硫烷酮

【1130】 ((1,3-二噁-5-基)甲基)(5-溴-2-甲氧基苯基)(亞胺基)-λ⁶-硫烷酮之製備係根據一般方法AG，並且使用5-(((5-溴-2-甲氧基苯基)硫)甲基)-1,3-二噁烷代替(2-(苄氧基)-5-溴苯基)(甲基)硫烷。

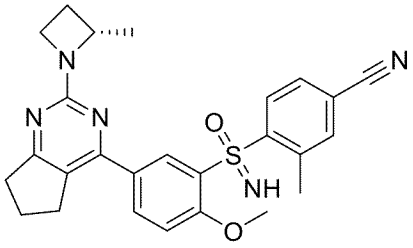
【1131】 ((1,3-二噁-5-基)甲基)(亞胺基)(2-甲氧基-5-(2-((S)-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-λ⁶-硫烷酮之製備係根據一般方法AE，並且使用((1,3-二噁-5-基)甲基)(5-溴-2-甲氧基苯基)(亞胺基)-λ⁶-硫烷酮代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



實例845：2-氯-4-(2-甲氧基-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基磺醯亞胺基)苯甲腈

【1132】 4-(5-溴-2-甲氧基苯基磺醯亞胺基)-2-氯苯甲腈之製備係根據一般方法AG，並且使用4-((5-溴-2-甲氧基苯基)硫)-2-氯苯甲腈代替(2-(苄氧基)-5-溴苯基)(甲基)硫烷。

【1133】 2-氯-4-(2-甲氧基-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基磺醯亞胺基)苯甲腈之製備係根據一般方法AE，並且使用4-(5-溴-2-甲氧基苯基磺醯亞胺基)-2-氯苯甲腈代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

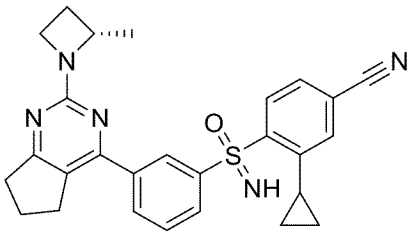


實例846：4-(2-甲氧基-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基磺醯亞胺基)-3-甲基苯甲腈

【1134】 4-(5-溴-2-甲氧基苯基磺醯亞胺基)-3-甲基苯甲腈之製備係根據一般方法AG，並且使用4-((5-溴-2-甲氧基苯基)硫)-3-甲基苯甲腈代替(2-(苄氧基)-5-溴苯基)(甲基)硫烷。

【1135】 4-(2-甲氧基-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基磺醯亞胺基)-3-甲基苯甲腈之製備係根據一般方法AE，並且使用4-

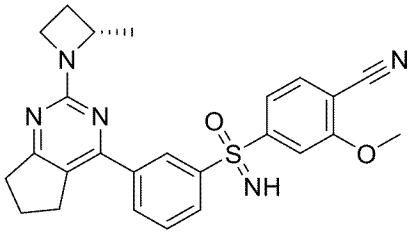
(5-溴-2-甲氧基苯基磺醯亞胺基)-3-甲基苯甲腈代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-㗁二唑-5(4H)-酮。



實例847：3-環丙基-4-(3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基磺醯亞胺基)苯甲腈

【1136】 4-(3-溴苯基磺醯亞胺基)-3-環丙基苯甲腈之製備係根據一般方法AG，並且使用4-((3-溴苯基)硫)-3-環丙基苯甲腈代替(2-(苄氧基)-5-溴苯基)(甲基)硫烷。

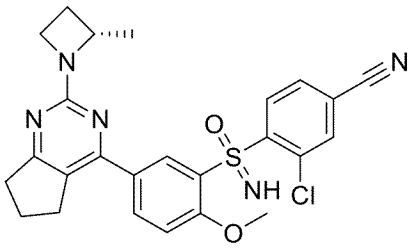
【1137】 3-環丙基-4-(3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基磺醯亞胺基)苯甲腈之製備係根據一般方法AE，並且使用4-(3-溴苯基磺醯亞胺基)-3-環丙基苯甲腈代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-㗁二唑-5(4H)-酮。



實例848：2-甲氧基-4-(3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基磺醯亞胺基)苯甲腈

【1138】 4-(3-溴苯基磺醯亞胺基)-2-甲氧基苯甲腈之製備係根據一般方法AG，並且使用4-((3-溴苯基)硫)-2-甲氧基苯甲腈代替(2-(苄氧基)-5-溴苯基)(甲基)硫烷。

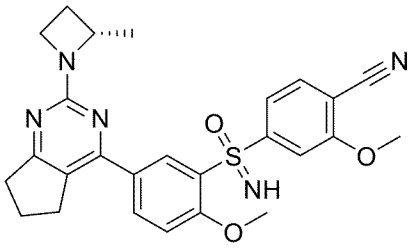
【1139】 2-甲氧基-4-(3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基磺醯亞胺基)苯甲腈之製備係根據一般方法AE，並且使用4-(3-溴苯基磺醯亞胺基)-2-甲氧基苯甲腈代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-㗁二唑-5(4H)-酮。



實例849：3-氯-4-(2-甲氧基-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基磺醯亞胺基)苯甲腈

【1140】 4-(5-溴-2-甲氧基苯基磺醯亞胺基)-3-氯苯甲腈之製備係根據一般方法AG，並且使用4-((5-溴-2-甲氧基苯基)硫)-3-氯苯甲腈代替(2-(苄氧基)-5-溴苯基)(甲基)硫烷。

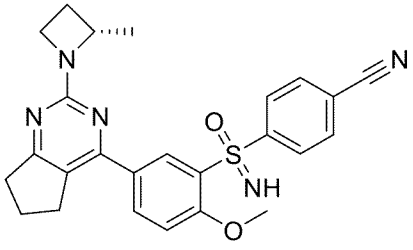
【1141】 3-氯-4-(2-甲氧基-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基磺醯亞胺基)苯甲腈之製備係根據一般方法AE，並且使用4-(5-溴-2-甲氧基苯基磺醯亞胺基)-3-氯苯甲腈代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-㗁二唑-5(4H)-酮。



實例850：2-甲氧基-4-(2-甲氧基-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基磺醯亞胺基)苯甲腈

【1142】 4-(5-溴-2-甲氧基苯基磺醯亞胺基)-2-甲氧基苯甲腈之製備係根據一般方法AG，並且使用4-((5-溴-2-甲氧基苯基)硫)-2-甲氧基苯甲腈代替(2-(苄氧基)-5-溴苯基)(甲基)硫烷。

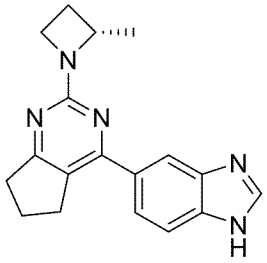
【1143】 2-甲氧基-4-(2-甲氧基-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基磺醯亞胺基)苯甲腈之製備係根據一般方法AE，並且使用4-(5-溴-2-甲氧基苯基磺醯亞胺基)-2-甲氧基苯甲腈代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



實例851：4-(2-甲氧基-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基磺醯亞胺基)苯甲腈

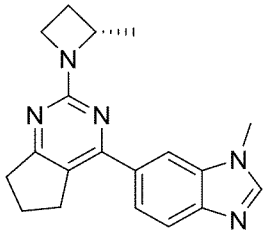
【1144】 4-(5-溴-2-甲氧基苯基磺醯亞胺基)苯甲腈之製備係根據一般方法AG，並且使用4-((5-溴-2-甲氧基苯基)硫)苯甲腈代替(2-(苄氧基)-5-溴苯基)(甲基)硫烷。

【1145】 4-(2-甲氧基-5-(2-((S)-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基磺醯亞胺基)苯甲腈之製備係根據一般方法AE，並且使用4-(5-溴-2-甲氧基苯基磺醯亞胺基)苯甲腈代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



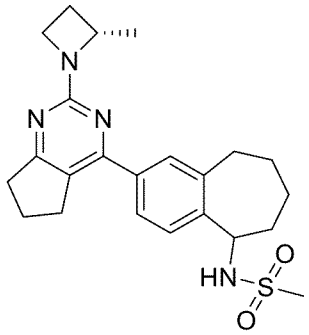
實例852：(S)-5-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

【1146】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用5-溴-1H-苯并[d]咪唑代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



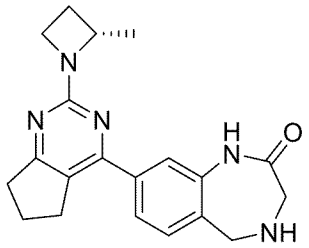
實例853：(S)-1-甲基-6-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

【1147】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用6-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



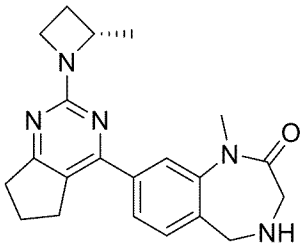
實例854：N-(2-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-基)甲磺醯胺

【1148】 標題化合物之製備係根據一般方法AI，並且使用2-溴-6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯-5-胺代替6-溴色原烷-4-胺。



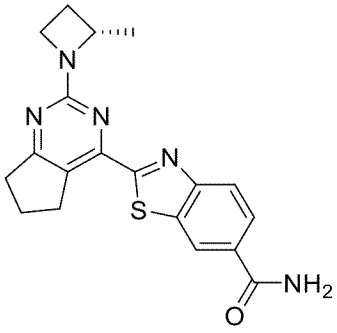
實例855：(S)-8-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[e][1,4]二吖呼-2-酮

【1149】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用8-溴-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[e][1,4]二吖呼-2-酮代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



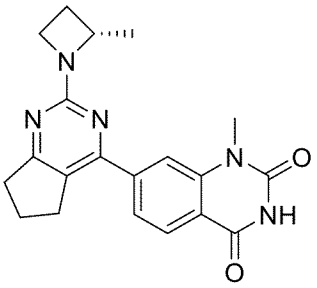
實例856：(S)-1-甲基-8-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[e][1,4]二吖呼-2-酮

【1150】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用8-溴-1-甲基-1,3,4,5-四氫-2H-苯并[e][1,4]二吖呼-2-酮代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



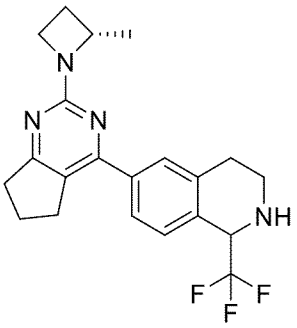
實例857：(S)-2-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯并[d]噻唑-6-羧醯胺

【1151】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用2-溴苯并[d]噻唑-6-羧醯胺代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



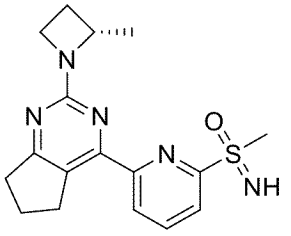
實例858：(S)-1-甲基-7-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

【1152】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用7-溴-1-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



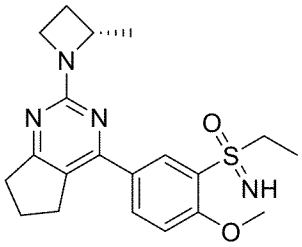
實例859：6-(2-((S)-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉

【1153】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用6-溴-1-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



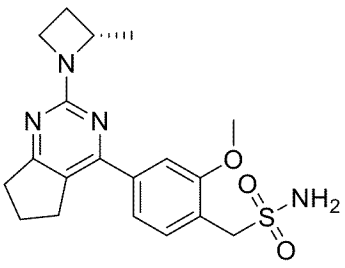
實例860：亞胺基(甲基)(6-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)吡啶-2-基)-λ⁶-硫烷酮

【1154】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用(6-溴吡啶-2-基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-硫烷酮代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



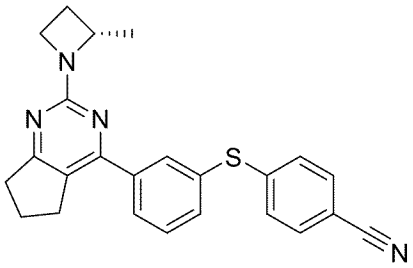
實例861：乙基(亞胺基)(2-甲氧基-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-λ⁶-硫烷酮

【1155】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用(5-溴-2-甲氧基苯基)(乙基)(亞胺基)-λ⁶-硫烷酮代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



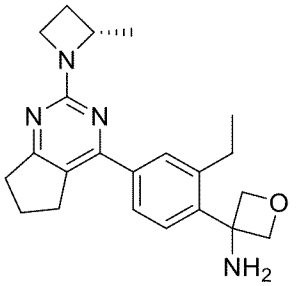
實例862：(S)-(2-甲氧基-4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)甲磺醯胺

【1156】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用(4-溴-2-甲氧基苯基)甲磺醯胺代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



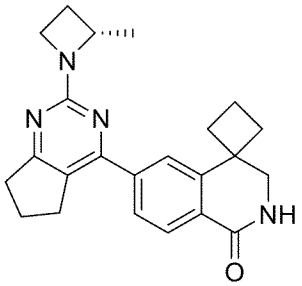
實例863：(S)-4-((3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)硫)苯甲腈

【1157】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用4-((3-溴苯基)硫)苯甲腈代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



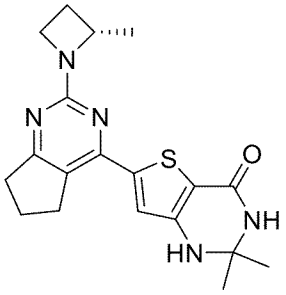
實例864：(S)-3-(2-乙基-4-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)氧咀-3-胺

【1158】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用3-(4-溴-2-乙苯基)氧咀-3-胺代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



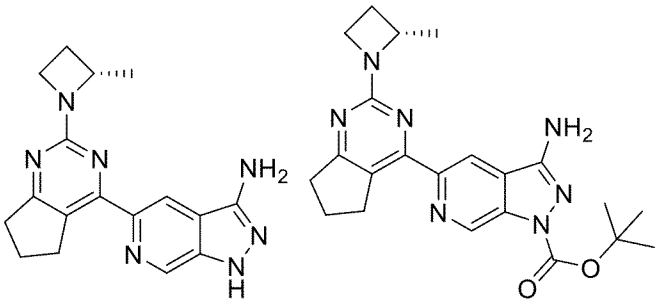
實例865：(S)-6'-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丁烷-1,4'-異喹啉]-1'-酮

【1159】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用6'-溴-2',3'-二氫-1'H-螺[環丁烷-1,4'-異喹啉]-1'-酮代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



實例866：(S)-2,2-二甲基-6-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(1H)-酮

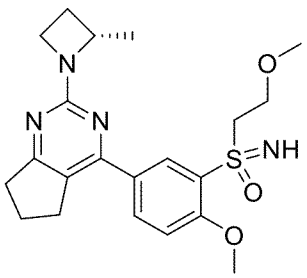
【1160】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用6-溴-2,2-二甲基-2,3-二氫噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(1H)-酮代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



實例867：(S)-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-胺

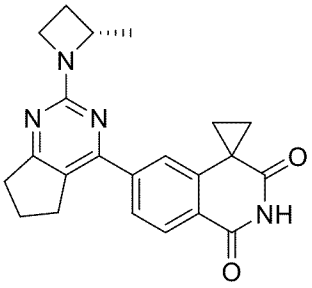
實例868：(S)-3-胺基-5-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-羧酸三級丁酯

【1161】 這兩種標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用3-胺基-5-溴-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-羧酸三級丁酯代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。實例867在製備型HPLC期間係分離為較早洗提產物。實例868在製備型HPLC期間係分離為較晚洗提產物。



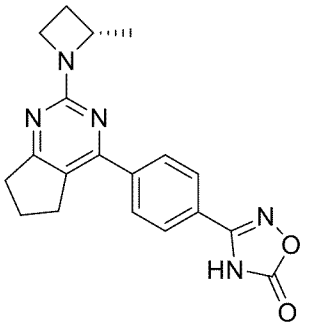
實例869：亞胺基(2-甲氧基-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(2-甲氧基乙基)-λ⁶-硫烷酮

【1162】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用(5-溴-2-甲氧基苯基)(亞胺基)(2-甲氧基乙基)-λ^6-硫烷酮代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



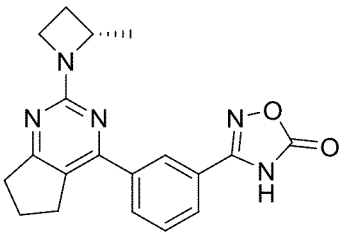
實例870：(S)-6'-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-1',3'(2'H)-二酮

【1163】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用6'-溴-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-1',3'(2'H)-二酮代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



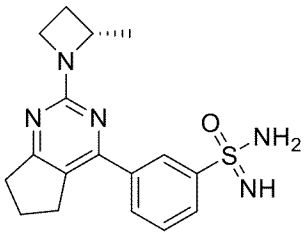
實例871：(S)-3-(4-(2-(2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

【1164】 標題化合物之製備係根據一般方法AE。



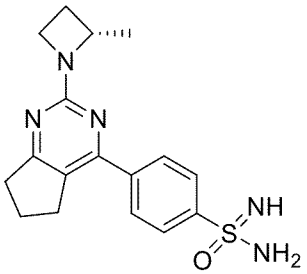
實例872：(S)-3-(3-(2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

【1165】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用3-(3-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



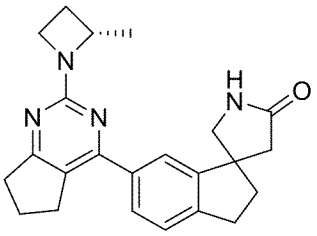
實例873：3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯磺醯亞胺醯胺

【1166】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用3-溴苯磺醯亞胺醯胺代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



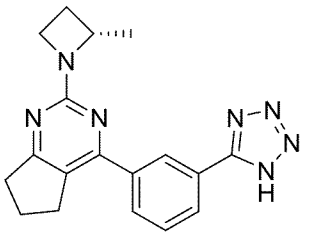
實例874：4-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯磺醯亞胺醯胺

【1167】　標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用4-溴苯磺醯亞胺醯胺代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



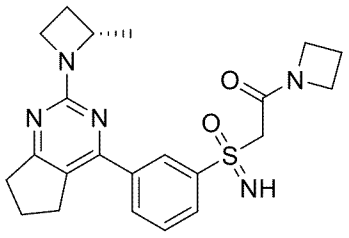
實例875：6-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫螺[茚-1,3'-吡咯啶]-5'-酮

【1168】　標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用6-溴-2,3-二氫螺[茚-1,3'-吡咯啶]-5'-酮代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



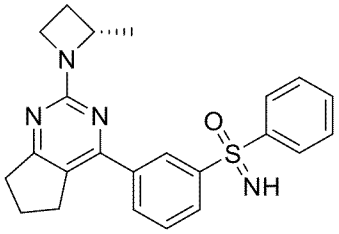
實例876：(S)-4-(3-(1H-四唑-5-基)苯基)-2-(2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶

【1169】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用5-(3-碘苯基)-1H-四唑代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



實例877：(2-(吖咀-1-基)-2-側氧基乙基)(亞胺基)(3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)-λ⁶-硫烷酮

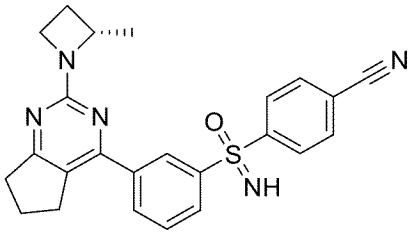
【1170】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用(2-(吖咀-1-基)-2-側氧基乙基)(3-溴苯基)(亞胺基)-λ⁶-硫烷酮代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



實例878：亞胺基(3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(苯基)-λ⁶-硫烷酮

【1171】 (3-溴苯基)(亞胺基)(苯基)-λ⁶-硫烷酮之製備係根據一般方法AG，並且使用(3-溴苯基)(苯基)硫烷代替(2-(苄氧基)-5-溴苯基)(甲基)硫烷。

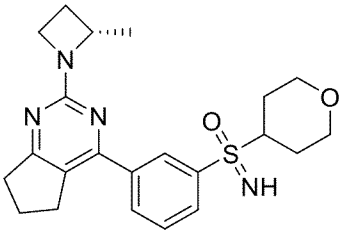
【1172】 亞胺基(3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(苯基)-λ⁶-硫烷酮之製備係根據一般方法AE，並且使用(3-溴苯基)(亞胺基)(苯基)-λ⁶-硫烷酮代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



實例879：4-(3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基磺醯亞胺基)苯甲腈

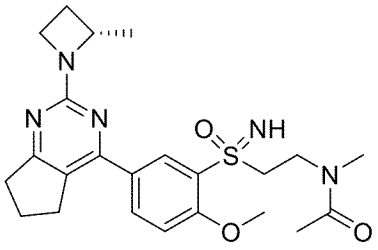
【1173】 4-(3-溴苯基磺醯亞胺基)苯甲腈之製備係根據一般方法AG，並且使用4-((3-溴苯基)硫)苯甲腈代替(2-(苄氧基)-5-溴苯基)(甲基)硫烷。

【1174】 4-(3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基磺醯亞胺基)苯甲腈之製備係根據一般方法AE，並且使用4-(3-溴苯基磺醯亞胺基)苯甲腈代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。



實例880：亞胺基(3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基)(四氫-2H-哌喃-4-基)-λ⁶-硫烷酮

【1175】 標題化合物之製備係根據一般方法AE，並且使用(3-溴苯基)(亞胺基)(四氫-2H-哌喃-4-基)-λ⁶-硫烷酮代替3-(4-碘苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

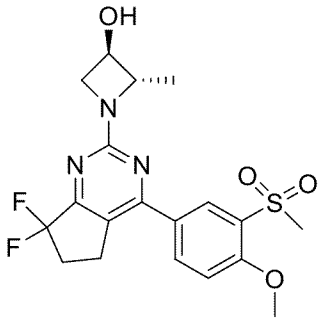


實例881：N-(2-(2-甲氧基-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基磺醯亞胺基)乙基)-N-甲基乙醯胺

【1176】 於小瓶中在氬下倒入2-((5-溴-2-甲氧基苯基)硫)-N-甲基乙-1-胺(500 mg, 1.81 mmol, 1 equiv.)、三乙胺(0.30 mL, 2.17 mmol, 1.2 equiv.)及DCM (15 mL)。將反應混合物冷卻至0℃，然後在氬下逐滴添加乙酸酐。讓反應混合物溫熱至室溫並在室溫下攪拌30分鐘，轉移至分離漏斗然後用水及鹽水洗滌。將有機相以硫酸鈉乾燥及在減壓下濃縮而給予N-(2-((5-溴-2-甲氧基苯基)硫)乙基)-N-甲基乙醯胺，將其使用於下一個步驟中而未經進一步純化。

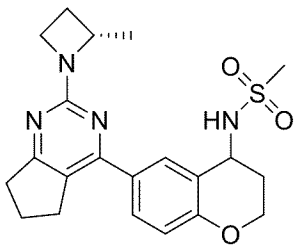
【1177】 (2-(苄氧基)-5-溴苯基)(甲基)硫烷之製備係根據一般方法AG，並且使用N-(2-((5-溴-2-甲氧基苯基)硫)乙基)-N-甲基乙醯胺代替(2-(苄氧基)-5-溴苯基)(甲基)硫烷。

【1178】 N-(2-(2-甲氧基-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯基磺醯亞胺基)乙基)-N-甲基乙醯胺之製造係根據一般方法AF，並且使用(2-(苄氧基)-5-溴苯基)(甲基)硫烷。使用快速層析法進行最後純化（0至10% MeOH於DCM中）而給予標題化合物。



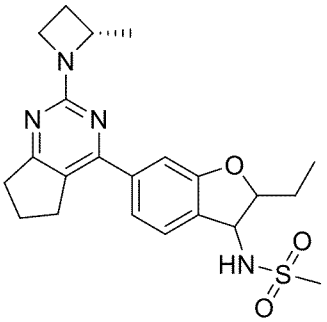
實例882：(2S,3R)-1-(7,7-二氟-4-(4-甲氧基-3-(甲磺醯基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖咀-3-醇

【1179】 於小瓶中倒入(R)-(5-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯基)(亞胺基)(甲基)-λ^6-硫烷酮(50 mg, 0.12 mmol, 1 equiv.)、3-氯過氧苯甲酸(186 mg, 0.72 mmol, 6 equiv.)、1M水溶液HCl (1 uL, 0.001 mmol, 0.01 equiv.)及THF (2 mL)。將反應混合物在75℃下加熱3小時，冷卻至室溫，用DCM (30 mL)稀釋然後用1M NaOH (20 mL)洗滌。將有機層分離，用洗滌鹽水，以硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮然後藉由製備型逆相HPLC純化（10%至80% MeCN+0.1% TFA於H_2O+0.1% TFA中）而給出標題化合物。



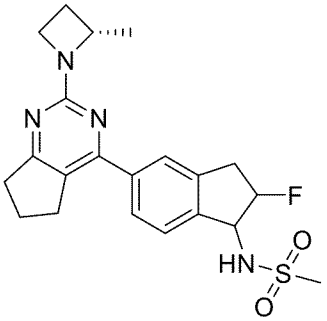
實例883：N-(6-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)色原烷-4-基)甲磺醯胺

【1180】 標題化合物之製備係根據一般方法AI。



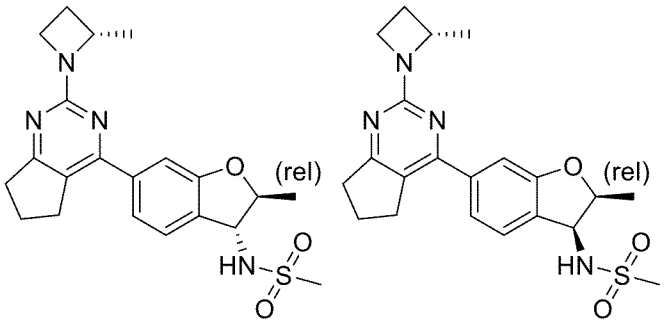
實例884：N-(2-乙基-6-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

【1181】 標題化合物之製備係根據一般方法AI，並且使用6-溴-2-乙基-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺代替6-溴色原烷-4-胺。



實例885：N-(2-氟-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

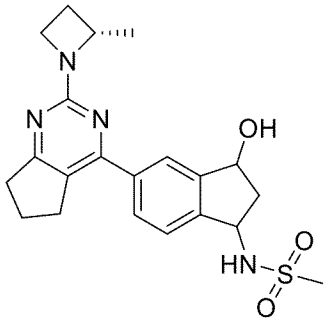
【1182】 標題化合物之製備係根據一般方法AI，並且使用5-溴-2-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-胺代替6-溴色原烷-4-胺。



實例886：N-((2s,3r)-2-甲基-6-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

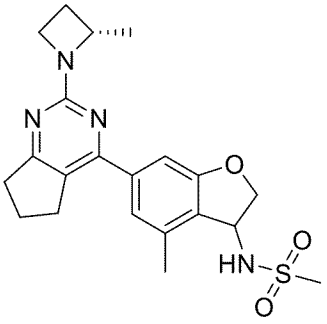
實例887：N-((2s,3s)-2-甲基-6-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

【1183】 標題化合物之製備係根據一般方法AI，並且使用6-溴-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺代替6-溴色原烷-4-胺。將異構物藉由逆相HPLC分離。



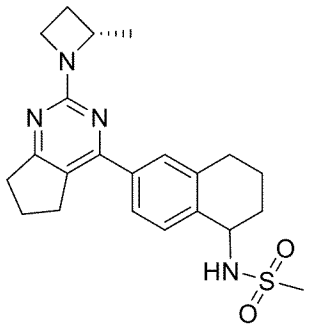
實例888：N-(3-羥基-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

【1184】 標題化合物之製備係根據一般方法AI，並且使用3-胺基-6-溴-2,3-二氫-1H-茚-1-醇代替6-溴色原烷-4-胺。



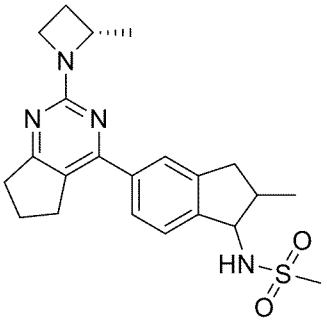
實例889：N-(4-甲基-6-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)甲磺醯胺

【1185】 標題化合物之製備係根據一般方法AI，並且使用6-溴-4-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺代替6-溴色原烷-4-胺。



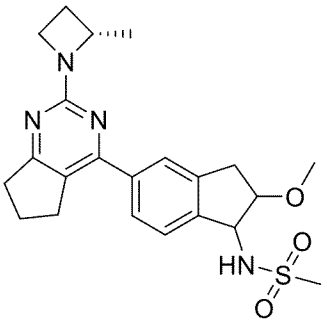
實例890：N-(6-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)甲磺醯胺

【1186】 標題化合物之製備係根據一般方法AI，並且使用6-溴-1,2,3,4-四氫萘-1-胺代替6-溴色原烷-4-胺。



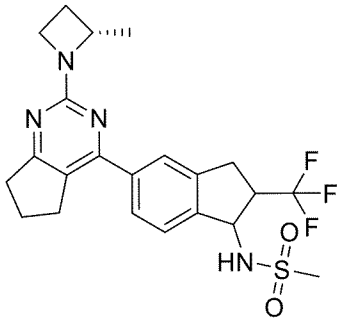
實例891：N-(2-甲基-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

【1187】 標題化合物之製備係根據一般方法AI，並且使用5-溴-2-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-胺代替6-溴色原烷-4-胺。



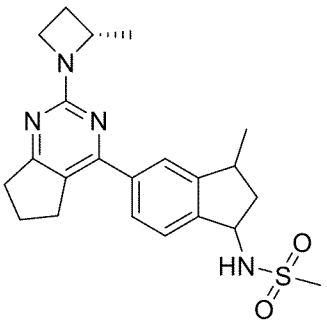
實例892：N-(2-甲氧基-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

【1188】 標題化合物之製備係根據一般方法AI，並且使用5-溴-2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-胺代替6-溴色原烷-4-胺。



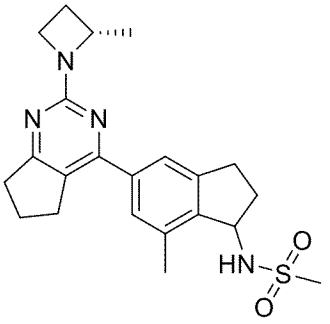
實例893：N-(5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

【1189】 標題化合物之製備係根據一般方法AI，並且使用5-溴-2-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-胺代替6-溴色原烷-4-胺。



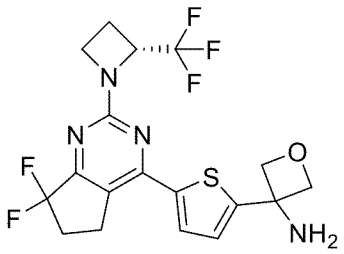
實例894：N-(3-甲基-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

【1190】 標題化合物之製備係根據一般方法AI，並且使用5-溴-3-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-胺代替6-溴色原烷-4-胺。



實例895：N-(7-甲基-5-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)甲磺醯胺

【1191】 標題化合物之製備係根據一般方法AI，並且使用5-溴-7-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-胺代替6-溴色原烷-4-胺。



實例896：(R)-3-(5-(7,7-二氟-2-(2-(三氟甲基)吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)噻吩-2-基)氧咀-3-胺

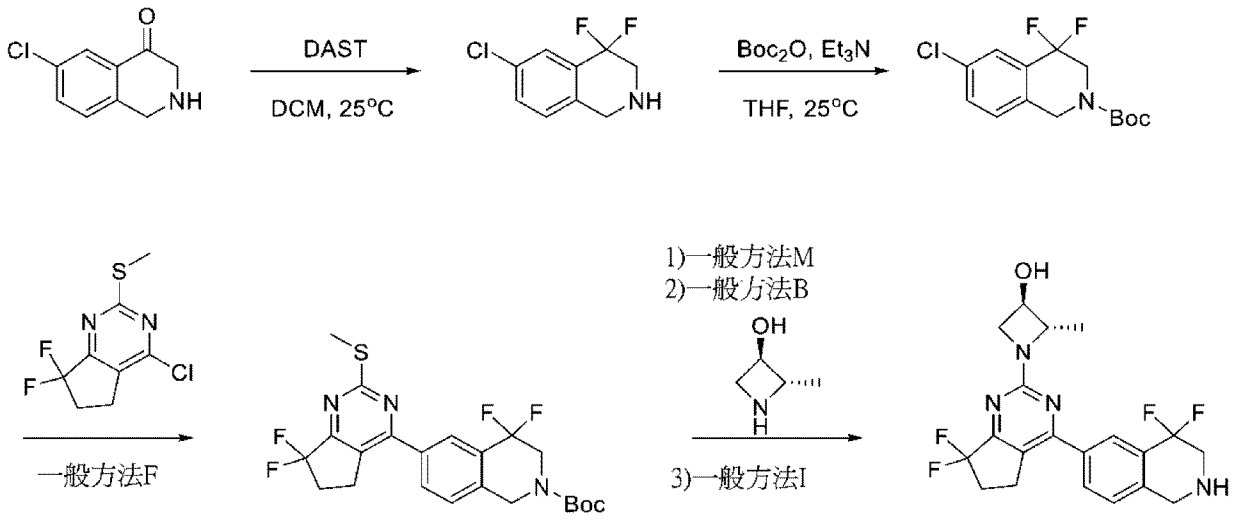
【1192】 於燒瓶中倒入2,5-二溴噻吩(3.00 g, 12.4 mmol)、3-氧咀酮(1.34 g, 18.6 mmol)、及THF (25 mL)。將混合物在N_2流下冷卻至-78℃。在10分鐘內逐滴添加n-BuLi（2.5 M己烷中，5.3 mL，13.1 mmol）。讓混合物在-78℃下攪拌2小時，在此時添加NH_4Cl (aq. sat., 15 mL)。讓混合物溫熱至環境溫度然後用EtOAc (3 × 15 mL)萃取。將合併之有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾，然後濃縮。使

殘餘物經歷快速管柱層析法（己烷—乙酸乙酯）而給出3-(5-溴噻吩-2-基)氧呾-3-醇。

【1193】 標題化合物之製備方式類似於一般方法W，並且使用3-(5-溴噻吩-2-基)氧呾-3-醇代替5-溴-7-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-醇，接著進行一般方法T，接著進行一般方法D，接著進行一般方法AF，並且使用4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶代替N-(2-(5-溴-2-甲氧基苯基磺醯亞胺基)乙基)-N-甲基乙醯胺及$Pd(PPh_3)_4$代替P(t-Bu)3 Pd G4，接著進行一般方法M，接著進行一般方法U。

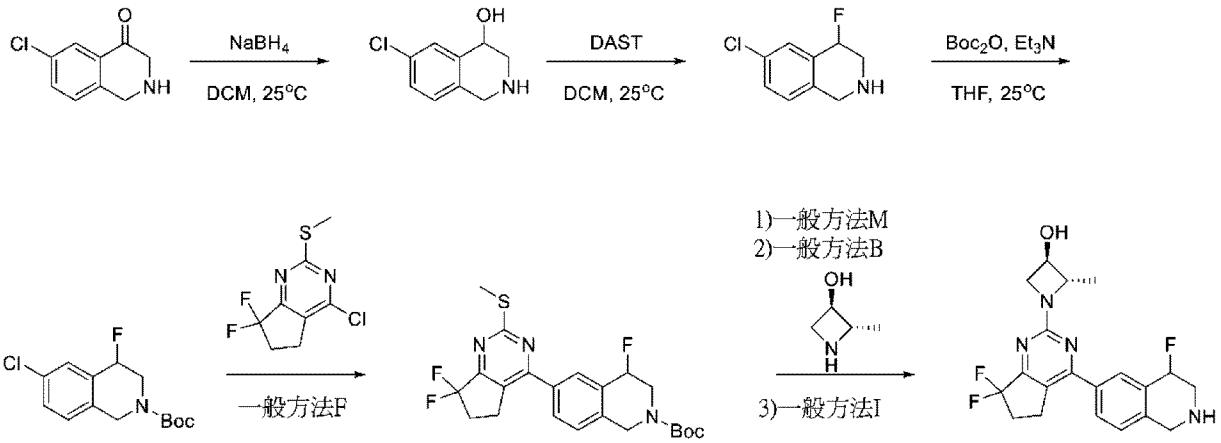
(2S,3R)-1-(4-(4,4-二氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-醇

【1194】 標題化合物可根據以下一般方案製造。



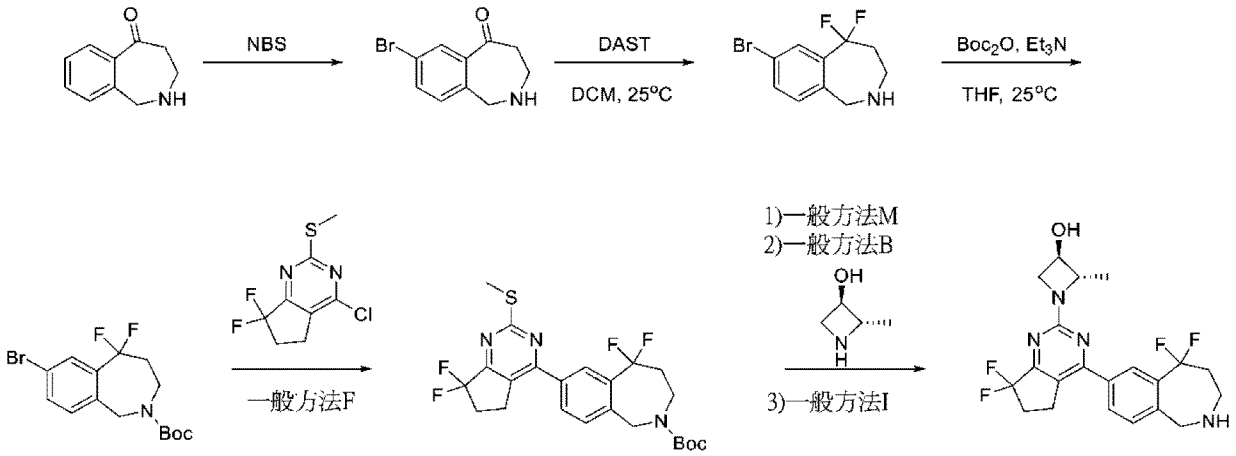
(2S,3R)-1-(7,7-二氟-4-(4-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-醇

【1195】 標題化合物可根據以下一般方案製造。



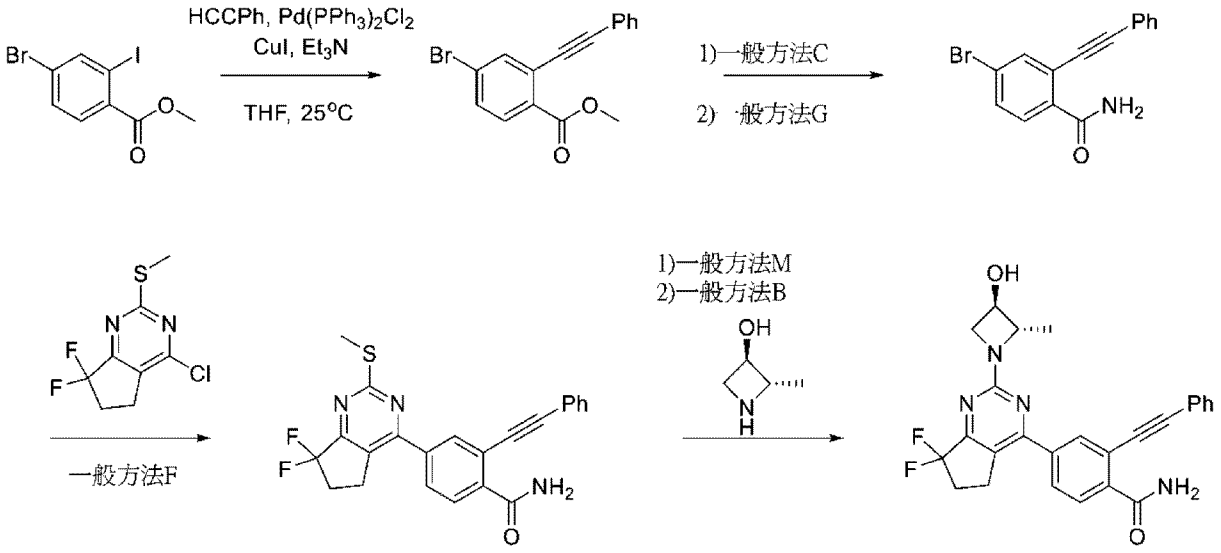
(2S,3R)-1-(4-(5,5-二氟-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[c]吖呯-7-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖咀-3-醇-

【1196】 標題化合物可根據以下一般方案製造。



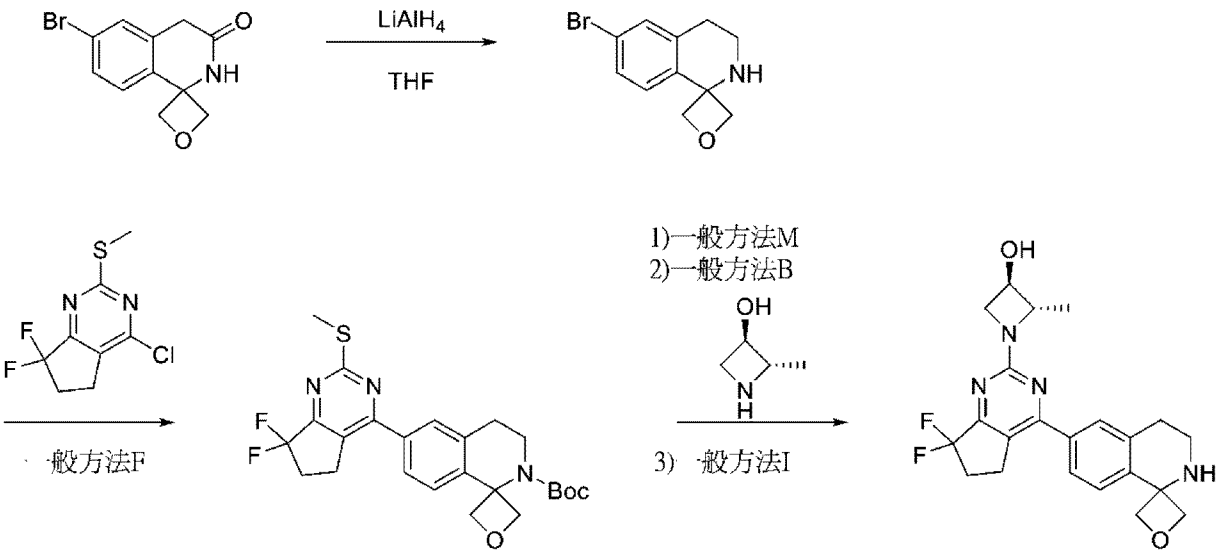
4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(苯基乙炔基)苯甲醯胺

【1197】 標題化合物可根據以下一般方案製造。



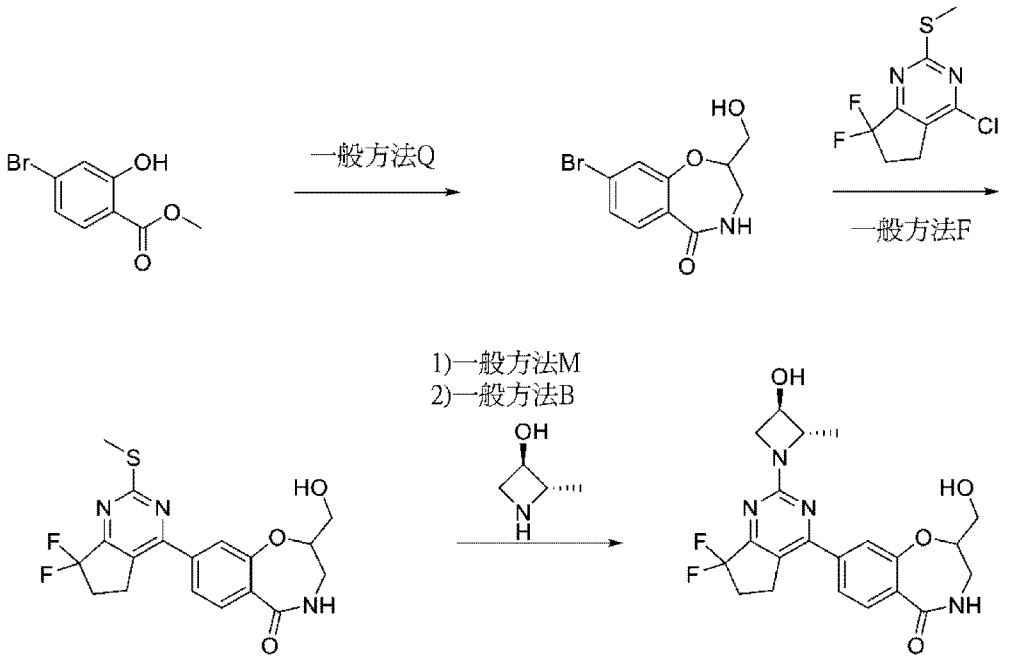
(2S,3R)-1-(4-(3,4-二氫-2H-螺[異喹啉-1,3'-氧呾]-6-基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖呾-3-醇-

【1198】 標題化合物可根據以下一般方案製造。



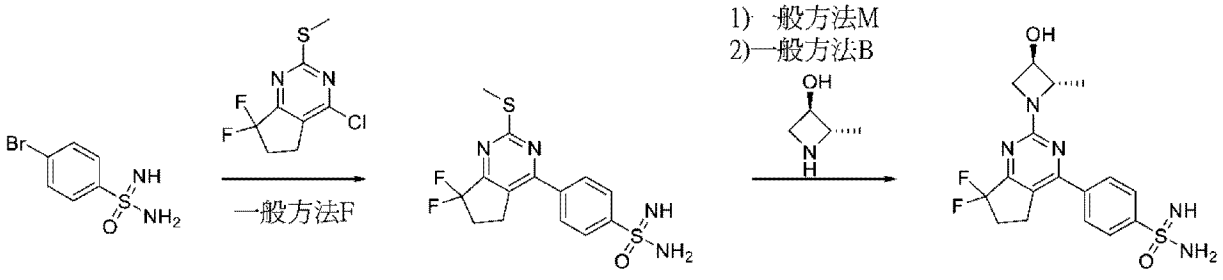
8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2-(羥基甲基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呯-5(2H)-酮

【1199】 標題化合物可根據以下一般方案製造。



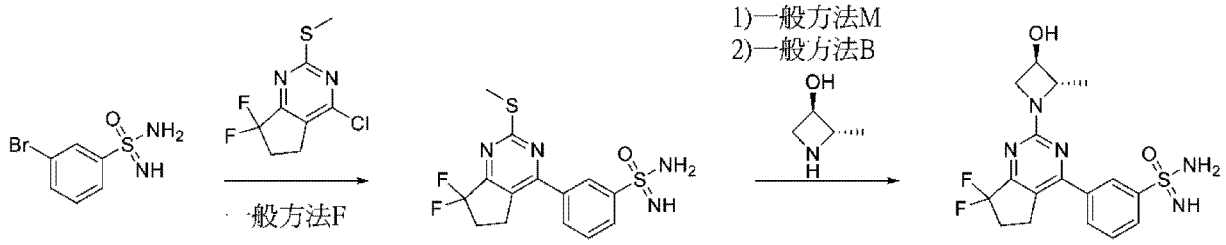
4-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯磺醯亞胺醯胺-

【1200】 標題化合物可根據以下一般方案製造。



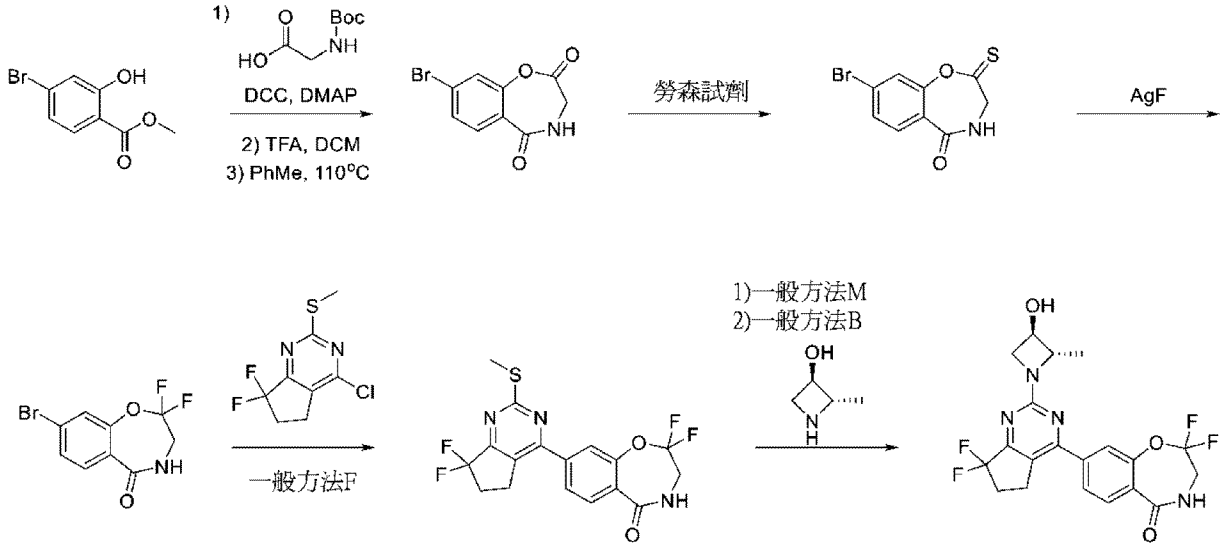
3-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖呾-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)苯磺醯亞胺醯胺

【1201】 標題化合物可根據以下一般方案製造。



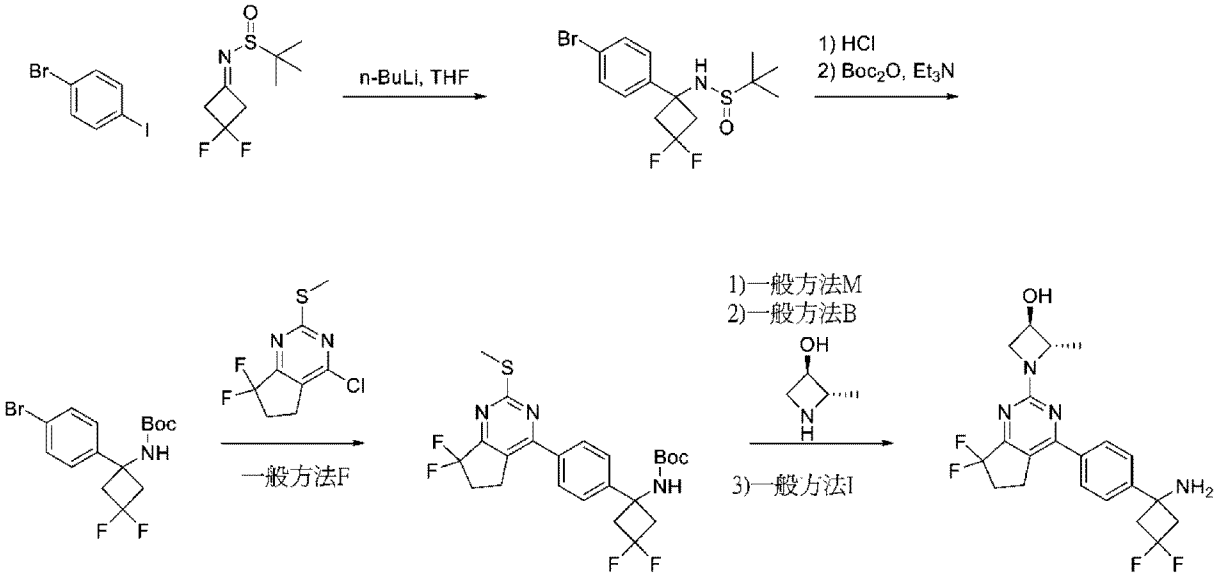
8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-2,2-二氟-3,4-二氫苯并[f][1,4]噁吖呼-5(2H)-酮

【1202】 標題化合物可根據以下一般方案製造。



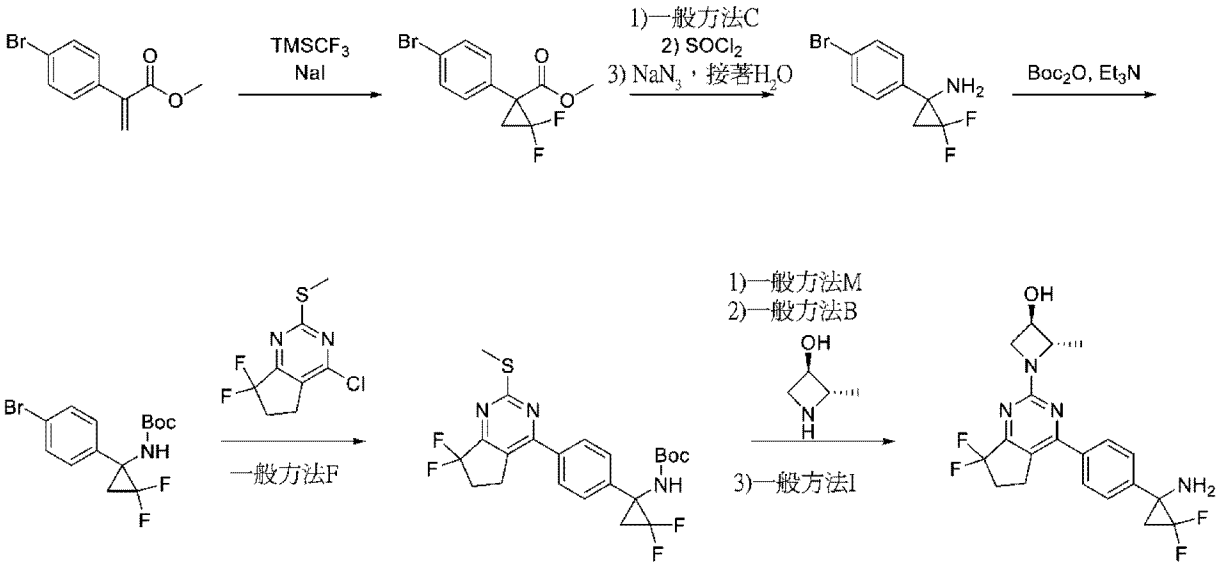
(2S,3R)-1-(4-(4-(1-胺基-3,3-二氟環丁基)苯基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖咀-3-醇-

【1203】 標題化合物可根據以下一般方案製造。



(2S,3R)-1-(4-(4-(1-胺基-2,2-二氟環丙基)苯基)-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-2-基)-2-甲基吖咀-3-醇

【1204】 標題化合物可根據以下一般方案製造。



8-(7,7-二氟-2-((2S,3R)-3-羥基-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3,4-二氫-5H-螺[苯并[f][1,4]噁吖呼-2,1'-環丙]-5-酮

【1205】 標題化合物可根據以下一般方案製造。

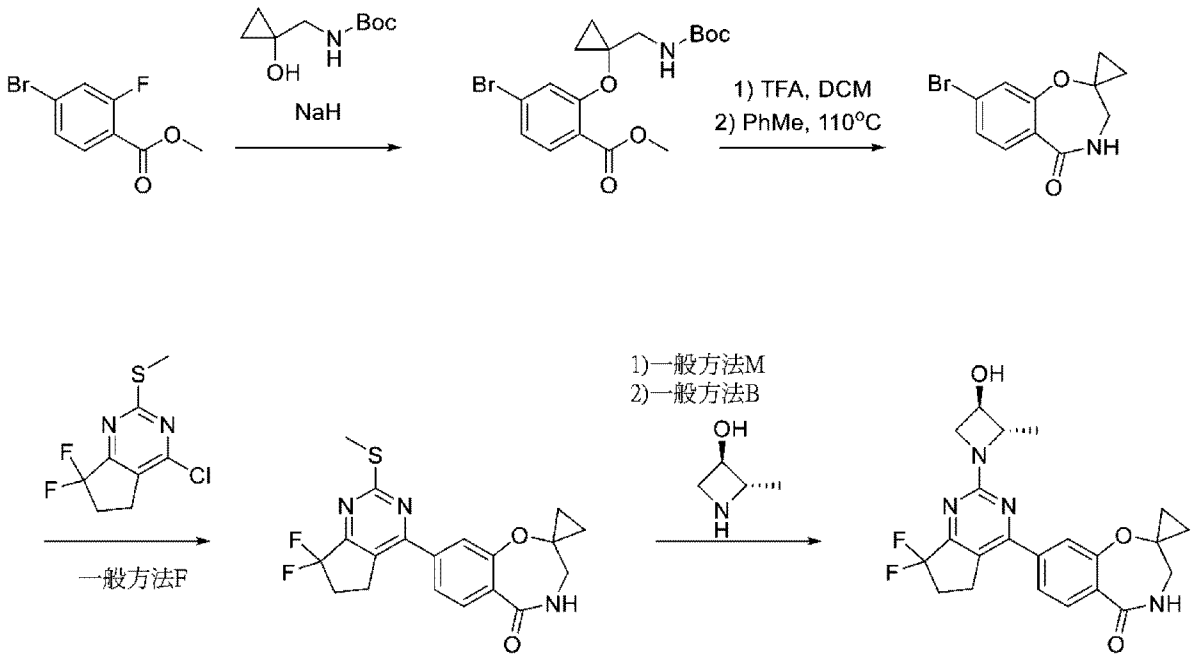


表1：MS及NMR數據

實例編號	ES/MS m/z (M+H)+	1H NMR
1	352.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.76 – 7.67 (m, 2H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 4.58 – 4.47 (m, 1H), 4.19 – 4.05 (m, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.11 – 2.94 (m, 4H), 2.88 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.73 – 2.59 (m, 2H), 2.49 – 2.35 (m, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 3H), 1.59 – 1.57 (m, 3H).
2	352.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.34 – 7.19 (m, 4H), 4.53 – 4.41 (m, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 4.03 – 3.93 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.07 – 2.83 (m, 4H), 2.70 – 2.52 (m, 4H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.06 – 1.90 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
3	338.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.87 – 7.77 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 4.56 – 4.44 (m, 1H), 4.19 – 4.04 (m, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 1H), 3.78 – 3.66 (m, 5H), 3.12 – 2.94 (m, 2H), 2.89 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.48 – 2.37 (m, 1H), 2.12 – 1.94 (m, 3H), 1.59 – 1.56 (m, 3H).
4	338.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 2H), 4.52 – 4.41 (m, 1H), 4.08 – 3.89 (m, 2H), 3.09 – 2.94 (m, 2H), 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.87 – 2.82 (m, 2H), 2.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.48 – 2.37 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

5	338.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 2H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 4.05 – 3.86 (m, 2H), 2.88 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.84 – 2.73 (m, 2H), 2.61 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.49 – 2.36 (m, 3H), 2.03 – 1.91 (m, 3H), 1.45 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
6	324.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 4.56 – 4.42 (m, 1H), 4.08 – 3.92 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.09 – 2.92 (m, 2H), 2.91 – 2.81 (m, 2H), 2.49 – 2.37 (m, 1H), 2.11 – 1.92 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
7	291.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.15 – 8.09 (m, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.88 – 4.74 (m, 1H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.36 – 4.25 (m, 1H), 3.17 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.13 – 3.01 (m, 2H), 2.75 – 2.59 (m, 1H), 2.24 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 1.62 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
8	309.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.34 – 8.31 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.47 – 4.37 (m, 1H), 4.04 – 3.85 (m, 2H), 3.08 – 2.95 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 2.07 – 1.90 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
9	310.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 – 8.46 (m, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.50 – 4.36 (m, 1H), 4.02 – 3.88 (m, 2H), 3.12 – 2.93 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.43 – 2.30 (m, 1H), 2.10 – 1.90 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
10	282.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.74 – 4.65 (m, 1H), 4.38 – 4.27 (m, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 2.72 – 2.50 (m, 3H), 2.12 – 1.99 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
11	280.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.06 (s, 1H), 7.69 – 7.57 (m, 5H), 4.85 – 4.75 (m, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.68 – 2.57 (m, 1H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
12	266.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.49 – 8.41 (m, 2H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 3H), 7.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.93 – 4.81 (m, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 1H), 4.39 – 4.27 (m, 1H), 2.71 – 2.61 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 1.69 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
13	273.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.80 – 4.71 (m, 1H), 4.39 – 4.21 (m, 2H), 3.17 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.69 – 2.56 (m, 1H), 2.29 (p, J = 7.8 Hz, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.62 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
14	273.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 9.31 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 4.86 – 4.76 (m, 1H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.34 – 4.26 (m, 1H), 3.19 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.13 – 3.06 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.29 (p, J = 7.8 Hz, 2H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 1.63 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
15	267.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 9.42 – 9.31 (m, 1H), 8.91 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.2, 5.3 Hz, 1H), 4.82 – 4.74 (m, 1H), 4.43 – 4.32 (m, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 1H), 3.17 – 3.09 (m, 4H), 2.65 (ddd, J = 14.7, 11.9, 8.0 Hz, 1H), 2.26 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16 – 2.03 (m, 1H), 1.62 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

16	268.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 9.37 (s, 1H), 9.31 (s, 2H), 4.82 – 4.72 (m, 1H), 4.41 – 4.34 (m, 1H), 4.32 – 4.23 (m, 1H), 3.20 – 3.07 (m, 4H), 2.70 – 2.59 (m, 1H), 2.26 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.62 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
17	270.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.88 – 4.72 (m, 1H), 4.47 – 4.36 (m, 1H), 4.36 – 4.26 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.22 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.69 – 2.53 (m, 1H), 2.18 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
18	256.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.79 – 4.69 (m, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 1H), 3.11 – 2.98 (m, 4H), 2.67 – 2.54 (m, 1H), 2.20 – 2.04 (m, 3H), 1.61 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
19	256.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.17 – 7.94 (m, 2H), 4.85 – 4.66 (m, 1H), 4.41 – 4.20 (m, 2H), 3.12 – 2.99 (m, 2H), 2.93 – 2.82 (m, 2H), 2.72 – 2.56 (m, 1H), 2.28 – 2.14 (m, 2H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.62 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
20	270.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.80 – 4.68 (m, 1H), 4.41 – 4.32 (m, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.14 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.72 – 2.58 (m, 1H), 2.21 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.60 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
21	267.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 4.87 – 4.73 (m, 1H), 4.45 – 4.35 (m, 1H), 4.35 – 4.24 (m, 1H), 3.43 – 3.31 (m, 2H), 3.13 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.22 – 2.04 (m, 3H), 1.64 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
22	267.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.93 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.72 – 4.60 (m, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 4.19 – 4.10 (m, 1H), 3.15 – 3.01 (m, 4H), 2.63 – 2.51 (m, 1H), 2.21 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 1.59 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
23	270.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.06 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.85 – 4.71 (m, 1H), 4.43 – 4.33 (m, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.13 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.05 – 2.93 (m, 2H), 2.70 – 2.58 (m, 1H), 2.26 (p, J = 7.8 Hz, 2H), 2.14 – 2.00 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
24	328.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.47 – 4.35 (m, 3H), 4.04 – 3.85 (m, 2H), 3.11 – 3.05 (m, 2H), 2.88 – 2.78 (m, 4H), 2.43 – 2.31 (m, 1H), 2.06 – 1.90 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
25	328.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.27 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 3H), 3.98 – 3.84 (m, 2H), 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 1H), 2.09 – 1.91 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
26	283.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.67 (s, 1H), 8.61 – 8.54 (m, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 3H), 4.74 – 4.60 (m, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 1H), 4.20 – 4.11 (m, 1H), 2.60 – 2.46 (m, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 1.65 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
27	323.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.89 – 7.86 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.92 – 4.77 (m, 1H), 4.50 – 4.39 (m, 1H), 4.39 – 4.27 (m, 1H), 3.12 – 3.04 (m, 2H), 3.03 – 2.92 (m, 2H), 2.73 – 2.60 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.28 – 2.02 (m, 3H), 1.63 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

28	323.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.89 – 4.77 (m, 1H), 4.48 – 4.38 (m, 1H), 4.37 – 4.29 (m, 1H), 3.13 – 2.97 (m, 7H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 2.26 – 2.04 (m, 3H), 1.63 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
29	337.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.72 – 7.69 (m, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 4.86 – 4.76 (m, 1H), 4.48 – 4.39 (m, 1H), 4.39 – 4.23 (m, 1H), 3.15 – 2.98 (m, 7H), 2.68 – 2.54 (m, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 2H), 1.63 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
30	306.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.93 – 7.84 (m, 2H), 7.59 – 7.46 (m, 3H), 4.85 – 4.75 (m, 1H), 4.48 – 4.38 (m, 1H), 4.38 – 4.27 (m, 1H), 3.35 – 3.15 (m, 2H), 3.06 – 2.89 (m, 2H), 2.70 – 2.55 (m, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.98 – 1.82 (m, 1H), 1.63 (dd, J = 6.3, 4.4 Hz, 3H), 0.91 – 0.75 (m, 1H), 0.59 – 0.44 (m, 2H), 0.28 – 0.10 (m, 2H).
31	292.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.91 – 7.77 (m, 2H), 7.50 – 7.37 (m, 3H), 4.59 – 4.42 (m, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 1H), 3.64 (d, J = 20.2 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.50 – 2.33 (m, 1H), 2.13 – 1.95 (m, 3H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.61 – 1.56 (m, 3H), 1.52 – 1.38 (m, 2H), 1.27 – 1.24 (m, 1H).
32	325.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.37 – 8.30 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 4.11 – 3.99 (m, 2H), 3.62 (dd, J = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 3.12 – 2.93 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.08 – 1.92 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
33	335.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.31 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 1H), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.60 – 4.47 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.07 – 3.97 (m, 1H), 3.64 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 3.37 – 3.30 (m, 1H), 2.49 – 2.36 (m, 1H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.84 – 1.72 (m, 1H), 1.61 – 1.53 (m, 3H), 1.50 – 1.37 (m, 2H), 1.30 – 1.22 (m, 2H).
34	287.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.25 (s, 1H), 4.79 – 4.69 (m, 1H), 4.41 – 4.33 (m, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 3.16 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.28 (p, J = 7.8 Hz, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
35	270.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.11 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 4.88 – 4.75 (m, 1H), 4.46 – 4.27 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.73 – 2.61 (m, 1H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
36	273.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.84 – 4.75 (m, 1H), 4.46 – 4.37 (m, 1H), 4.35 – 4.27 (m, 1H), 3.36 – 3.27 (m, 2H), 3.16 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 3H), 2.15 – 2.02 (m, 1H), 1.63 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
37	359.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.23 – 8.22 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.14 – 5.03 (m, 2H), 4.90 – 4.75 (m, 1H), 4.46 – 4.37 (m, 1H), 4.37 – 4.28 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.71 – 2.61 (m, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

38	375.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.23 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.00 – 4.93 (m, 2H), 4.63 – 4.55 (m, 1H), 4.54 – 4.47 (m, 1H), 4.37 – 4.31 (m, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
39	306.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.34 – 8.30 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.89 – 4.76 (m, 1H), 4.47 – 4.37 (m, 1H), 4.36 – 4.25 (m, 1H), 3.21 – 3.05 (m, 4H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.23 – 2.05 (m, 3H), 1.65 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
40	323.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 9.04 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 4.88 – 4.77 (m, 1H), 4.37 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.99 – 2.92 (m, 5H), 2.87 – 2.81 (m, 2H), 2.70 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.12 – 1.98 (m, 3H), 1.63 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
41	339.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.36 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.64 – 4.54 (m, 2H), 4.35 – 4.26 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 10.7, 4.2 Hz, 1H), 3.11 – 2.99 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.20 – 2.06 (m, 2H), 1.63 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
42	359.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.25 – 8.20 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.87 – 4.77 (m, 1H), 4.46 – 4.38 (m, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 1H), 3.14 – 3.00 (m, 4H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.20 – 2.06 (m, 3H), 1.63 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
43	375.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 9.70 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 4.84 – 4.75 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 10.4, 7.3 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 10.8, 4.5 Hz, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.86 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.71 – 2.59 (m, 2H), 2.03 – 1.89 (m, 2H), 1.66 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
44	306.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 1H), 4.53 – 4.39 (m, 1H), 4.05 – 3.91 (m, 2H), 3.16 – 2.99 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 2.10 – 1.93 (m, 3H), 1.53 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
45	272.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.72 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.74 – 4.65 (m, 1H), 4.38 – 4.27 (m, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 1H), 3.15 – 3.05 (m, 4H), 2.61 – 2.48 (m, 1H), 2.22 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.62 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
46	350.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.55 – 4.43 (m, 1H), 4.11 – 3.89 (m, 2H), 3.11 – 2.94 (m, 2H), 2.90 – 2.83 (m, 2H), 2.56 – 2.35 (m, 3H), 2.10 – 1.93 (m, 3H), 1.89 – 1.82 (m, 1H), 1.55 – 1.44 (m, 3H), 1.42 – 1.32 (m, 1H).
47	366.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 4.20 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 2H), 3.64 (dd, J = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 3.09 – 2.92 (m, 2H), 2.87 – 2.77 (m, 2H), 2.49 – 2.46 (m, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.51 – 1.45 (m, 4H), 1.41 – 1.34 (m, 1H).

48	368.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 – 7.63 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 5.12 (ddt, J = 57.1, 5.8, 3.9 Hz, 1H), 4.49 – 3.83 (m, 3H), 3.08 – 2.95 (m, 2H), 2.87 – 2.79 (m, 2H), 2.49 – 2.44 (m, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 2H), 1.90 – 1.83 (m, 1H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.51 – 1.45 (m, 1H), 1.42 – 1.35 (m, 1H).
49	297.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.66 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.75 – 4.65 (m, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 1H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 4H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 2.26 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
50	350.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.83 – 8.72 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 4.01 – 3.87 (m, 2H), 3.51 – 3.45 (m, 4H), 3.30 – 3.22 (m, 4H), 3.09 – 2.95 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.05 – 1.92 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
51	452.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 4.03 – 3.89 (m, 2H), 3.35 – 3.28 (m, 2H), 3.16 – 3.08 (m, 2H), 3.07 – 2.95 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.07 – 1.92 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H).
52	352.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 3H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 4.00 – 3.89 (m, 2H), 3.56 – 3.50 (m, 2H), 3.09 – 2.95 (m, 4H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
53	366.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.45 – 8.36 (m, 2H), 8.36 – 8.34 (m, 1H), 8.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.45 – 4.34 (m, 1H), 4.01 – 3.86 (m, 2H), 3.58 – 3.54 (m, 2H), 3.14 – 3.08 (m, 2H), 3.06 – 2.97 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.10 – 1.90 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
54	389.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.30 (s, 1H), 8.16 – 8.10 (m, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 4.49 – 4.35 (m, 1H), 4.04 – 3.88 (m, 2H), 3.38 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.10 – 2.97 (m, 2H), 2.87 – 2.80 (m, 4H), 2.41 (dt, J = 11.6, 4.1 Hz, 1H), 2.10 – 1.91 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
55	343.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.19 – 9.15 (m, 1H), 8.36 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 8.18 – 8.11 (m, 3H), 7.58 – 7.46 (m, 3H), 4.54 – 4.40 (m, 1H), 4.05 – 3.89 (m, 2H), 3.14 – 3.03 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.17 – 1.94 (m, 3H), 1.52 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
56	315.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (s, 1H), 7.78 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 1H), 3.99 – 3.84 (m, 2H), 3.02 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.41 – 2.31 (m, 1H), 2.13 – 1.92 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
57	331.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (s, 1H), 7.79 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.19 – 4.12 (m, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 2H), 3.59 (dd, J = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

58	333.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (s, 1H), 7.79 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.24 – 5.00 (m, 1H), 4.42 – 4.25 (m, 2H), 3.90 (ddd, J = 25.7, 10.1, 4.1 Hz, 1H), 3.09 – 3.02 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.08 (p, J = 7.8 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
59	379.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.24 – 3.92 (m, 4H), 3.07 – 2.96 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.11 – 1.88 (m, 5H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.48 – 1.29 (m, 2H).
60	379.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.37 – 8.33 (m, 1H), 8.28 – 8.23 (m, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.48 – 4.39 (m, 1H), 4.34 – 4.23 (m, 2H), 4.05 – 3.89 (m, 2H), 3.11 – 2.94 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.12 – 1.91 (m, 6H), 1.82 (dt, J = 6.5, 3.4 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
61	353.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 4.60 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.47 – 4.40 (m, 1H), 4.04 – 3.88 (m, 2H), 3.53 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.06 – 2.94 (m, 2H), 2.86 – 2.81 (m, 2H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.10 – 1.92 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
62	335.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.17 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 – 7.71 (m, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.40 – 6.26 (m, 1H), 4.91 – 4.78 (m, 1H), 4.49 – 4.33 (m, 2H), 3.53 – 3.49 (m, 1H), 3.46 – 3.43 (m, 1H), 2.73 – 2.61 (m, 1H), 2.24 – 2.02 (m, 3H), 1.93 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.54 – 1.46 (m, 1H), 1.46 – 1.35 (m, 1H).
63	335.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.17 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.96 – 7.81 (m, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 6.38 – 6.25 (m, 1H), 4.91 – 4.81 (m, 1H), 4.52 – 4.41 (m, 1H), 4.39 – 4.30 (m, 1H), 3.49 – 3.46 (m, 1H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 2.75 – 2.61 (m, 1H), 2.25 – 2.02 (m, 3H), 1.88 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.56 – 1.48 (m, 2H).
64	375.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.53 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 – 7.84 (m, 2H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.48 – 4.41 (m, 1H), 4.03 – 3.90 (m, 2H), 3.11 – 2.97 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 – 2.33 (m, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
65	375.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s, 1H), 8.22 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.49 – 4.37 (m, 1H), 4.03 – 3.87 (m, 2H), 3.10 – 2.98 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 2.09 – 1.91 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
66	367.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.94 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.47 – 4.38 (m, 1H), 4.04 – 3.88 (m, 4H), 3.09 – 2.97 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

67	393.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.08 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.51 – 4.37 (m, 1H), 4.03 – 3.89 (m, 2H), 3.11 – 2.93 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.47 – 2.33 (m, 1H), 2.11 – 1.92 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.45 – 1.39 (m, 2H), 1.19 – 1.09 (m, 2H).
68	393.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.14 (s, 1H), 8.06 – 7.97 (m, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 1H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.55 – 4.35 (m, 3H), 4.31 – 4.23 (m, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 1H), 4.02 – 3.90 (m, 3H), 3.49 (tt, J = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 3.09 – 2.97 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 2.11 – 1.92 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
69	407.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.15 – 8.11 (m, 1H), 8.06 – 7.98 (m, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.50 – 4.38 (m, 2H), 4.21 – 4.15 (m, 1H), 4.07 – 3.70 (m, 4H), 3.06 – 2.97 (m, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.09 – 1.91 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
70	364.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.50 – 4.41 (m, 1H), 4.04 – 3.89 (m, 4H), 3.16 – 3.01 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.11 – 1.92 (m, 3H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
71	281.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 1H), 4.51 – 4.34 (m, 1H), 4.05 – 3.87 (m, 2H), 3.10 – 2.91 (m, 2H), 2.86 – 2.78 (m, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.08 – 1.91 (m, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
72	357.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.19 – 8.17 (m, 1H), 8.17 – 8.13 (m, 1H), 7.96 – 7.91 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.53 – 4.36 (m, 3H), 4.02 – 3.89 (m, 2H), 3.13 – 2.96 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.10 – 1.91 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
73	425.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.40 (s, 1H), 7.83 – 7.82 (m, 1H), 7.77 – 7.73 (m, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 4.47 – 4.34 (m, 1H), 4.01 – 3.85 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.00 – 2.77 (m, 4H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.07 – 1.91 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
74	403.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 – 8.28 (m, 1H), 8.19 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.14 – 8.10 (m, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 1H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.49 – 4.40 (m, 1H), 4.05 – 3.88 (m, 2H), 3.63 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.12 – 2.95 (m, 2H), 2.88 – 2.79 (m, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.10 – 1.91 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
75	433.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.46 (m, 2H), 5.46 (s, 5H), 4.83 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 9.5, 6.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 9.6, 6.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.30 – 2.94 (m, 9H), 2.74 – 2.55 (m, 1H), 2.41 – 2.29 (m, 2H), 2.27 – 2.03 (m, 2H), 1.63 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
76	440.1	F1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.61 (s, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 1H), 4.01 – 3.84 (m, 2H), 2.97 – 2.86 (m, 2H), 2.84 – 2.77 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 – 2.37 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.05 – 1.90 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

77	393.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.25 – 7.50 (m, 4H), 5.14 – 4.70 (m, 1H), 4.43 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 67.1 Hz, 1H), 4.04 – 3.87 (m, 2H), 3.09 – 2.95 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.72 – 2.57 (m, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.29 – 2.13 (m, 1H), 2.07 – 1.90 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
78	393.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.25 – 7.50 (m, 4H), 5.14 – 4.70 (m, 1H), 4.43 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 67.1 Hz, 1H), 4.04 – 3.87 (m, 2H), 3.09 – 2.95 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.72 – 2.57 (m, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.29 – 2.13 (m, 1H), 2.07 – 1.90 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
79	371.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.35 – 8.22 (m, 1H), 8.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 5.07 – 4.69 (m, 3H), 3.65 – 3.47 (m, 1H), 3.08 – 2.92 (m, 3H), 2.87 – 2.76 (m, 2H), 2.25 – 1.65 (m, 5H), 1.58 – 1.32 (m, 2H).
80	387.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 4.37 – 3.59 (m, 4H), 3.24 – 3.11 (m, 1H), 3.11 – 2.93 (m, 2H), 2.90 – 2.70 (m, 3H), 2.38 – 2.23 (m, 1H), 2.14 – 1.80 (m, 3H), 1.62 – 1.46 (m, 1H).
81	403.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.26 (s, 1H), 7.91 – 7.77 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 4.47 – 4.34 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.02 – 3.88 (m, 2H), 3.08 – 2.92 (m, 2H), 2.87 – 2.76 (m, 2H), 2.43 – 2.34 (m, 1H), 2.11 – 1.91 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
82	419.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.26 (s, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 4.24 – 3.98 (m, 5H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.09 – 2.93 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.07 – 1.97 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
83	417.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.16 – 10.00 (m, 1H), 7.90 – 7.75 (m, 1H), 7.70 – 7.55 (m, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 1H), 4.49 – 4.33 (m, 1H), 4.07 – 3.91 (m, 2H), 3.41 – 3.27 (m, 2H), 3.10 – 2.91 (m, 2H), 2.90 – 2.75 (m, 2H), 2.73 – 2.59 (m, 2H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.17 – 1.86 (m, 3H), 1.57 – 1.39 (m, 3H).
84	485.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.65 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 4.44 – 4.31 (m, 1H), 3.99 – 3.83 (m, 2H), 2.98 – 2.75 (m, 4H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.03 – 1.86 (m, 3H), 1.48 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
85	316.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.33 (s, 1H), 9.22 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 1H), 3.98 – 3.82 (m, 2H), 2.85 – 2.69 (m, 4H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.03 – 1.89 (m, 3H), 1.45 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
86	371.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.51 – 4.39 (m, 1H), 4.03 – 3.91 (m, 2H), 3.11 – 2.95 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
87	417.1	^{1}H NMR (400 MHz,) δ 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.69 – 4.55 (m, 1H), 4.46 – 4.33 (m, 1H), 4.27 – 4.19 (m, 2H), 3.81 (dd, *J* = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 3.47 – 3.36 (m, 1H), 3.22 – 3.05 (m, 3H), 2.71 – 2.50 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

88	358.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.93 – 7.87 (m, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.48 – 4.37 (m, 1H), 4.00 – 3.89 (m, 2H), 3.10 – 2.96 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.11 – 1.87 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
89	350.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 – 7.61 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 1H), 4.03 – 3.89 (m, 2H), 3.08 – 2.93 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.49 – 2.45 (m, 1H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 2.07 – 1.90 (m, 3H), 1.87 – 1.80 (m, 1H), 1.48 (dd, J = 11.2, 5.4 Hz, 4H), 1.38 (ddd, J = 8.4, 6.4, 4.4 Hz, 1H).
90	350.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.71 – 7.67 (m, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 4.49 – 4.36 (m, 1H), 4.02 – 3.89 (m, 2H), 3.06 – 2.93 (m, 2H), 2.87 – 2.75 (m, 2H), 2.49 – 2.44 (m, 1H), 2.43 – 2.36 (m, 1H), 2.06 – 1.91 (m, 3H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 1.53 – 1.44 (m, 4H), 1.41 – 1.35 (m, 1H).
91	353.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 4H), 4.48 – 4.38 (m, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 2H), 3.53 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.35 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.09 – 2.94 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.07 – 1.92 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
92	361.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.30 – 8.27 (m, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 4.46 – 4.34 (m, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 2H), 3.86 – 3.70 (m, 2H), 3.07 – 2.96 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.33 – 2.20 (m, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 2H).
93	324.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.24 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.02 – 7.92 (m, 4H), 7.44 (d, J = 30.5 Hz, 2H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 4.23 (dd, J = 9.4, 7.4 Hz, 1H), 3.96 – 3.88 (m, 1H), 3.79 – 3.68 (m, 1H), 3.11 – 3.01 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 2H), 1.54 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
94	417.1	^{1}H NMR (400 MHz,) δ 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.78 – 7.74 (m, 1H), 7.62 – 7.60 (m, 1H), 4.67 – 4.54 (m, 1H), 4.42 – 4.31 (m, 1H), 4.30 – 4.15 (m, 2H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.50 – 3.34 (m, 1H), 3.22 – 3.08 (m, 3H), 2.68 – 2.50 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).
95	325.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.48 – 4.38 (m, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 2H), 3.82 – 3.71 (m, 2H), 3.05 – 2.97 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.38 – 2.16 (m, 2H), 2.06 – 1.97 (m, 2H).
96	237.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.94 – 7.87 (m, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 3H), 3.14 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 2.12 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.23 – 1.14 (m, 2H), 1.07 – 1.00 (m, 2H).
97	251.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.54 – 7.41 (m, 3H), 3.85 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.61 – 2.48 (m, 2H), 2.44 – 2.34 (m, 2H), 2.20 – 1.89 (m, 4H).
98	291.2	非鏡像異構物之 1:1 混合物：1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.11 – 7.99 (m, 2H), 7.63 – 7.52 (m, 3H), 3.76 – 3.64 (m, 0.5H), 3.42 – 3.24 (m, 4.5H), 2.85 – 2.78 (m, 0.5H), 2.64 – 2.56 (m, 0.5H), 2.46 – 2.40 (m, 1H), 2.34 – 2.13 (m, 3H), 2.04 – 1.91 (m, 0.5H), 1.82 – 1.41 (m, 4.5H), 1.40 – 1.30 (m, 1H), 1.25 – 1.10 (m, 1H).

99	252.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.25 – 8.62 (m, 2H), 8.09 – 7.89 (m, 2H), 7.65 – 7.47 (m, 3H), 4.51 – 3.95 (m, 5H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 3.04 – 2.94 (m, 2H), 2.14 – 2.05 (m, 2H).
100	348.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.12 – 8.07 (m, 4H), 4.52 – 4.37 (m, 1H), 4.04 – 3.86 (m, 2H), 3.13 – 2.97 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 2.10 – 1.90 (m, J = 7.7 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
101	346.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 – 8.11 (m, 2H), 7.97 – 7.91 (m, 2H), 7.90 – 7.84 (m, 2H), 4.43 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.03 – 3.83 (m, 5H), 3.15 – 2.95 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.45 – 2.33 (m, 1H), 2.08 – 1.89 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
102	332.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 – 8.57 (m, 1H), 8.08 – 7.96 (m, 4H), 7.83 – 7.78 (m, 1H), 6.61 – 6.56 (m, 1H), 4.55 – 4.38 (m, 1H), 4.07 – 3.90 (m, 2H), 3.14 – 2.96 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.49 – 2.32 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 3H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
103	332.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.97 – 7.92 (m, 4H), 7.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.50 – 4.40 (m, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 2H), 3.15 – 2.96 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.47 – 2.36 (m, 1H), 2.10 – 1.93 (m, 3H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H)."
104	334.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.50 – 4.37 (m, 1H), 4.04 – 3.88 (m, 2H), 3.09 – 3.01 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.09 – 1.90 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
105	323.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 – 8.04 (m, 1H), 8.03 – 7.89 (m, 4H), 7.50 – 7.37 (m, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.99 – 3.89 (m, 1H), 3.54 – 3.44 (m, 1H), 3.09 – 2.94 (m, 2H), 2.86 – 2.78 (m, 2H), 2.40 – 2.28 (m, 1H), 2.08 – 1.89 (m, 2H), 1.51 – 1.34 (m, 3H), 1.22 – 1.11 (m, 3H).
106	323.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (s, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 1H), 3.54 – 3.48 (m, 1H), 3.11 – 2.94 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
107	323.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (s, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 1H), 3.54 – 3.48 (m, 1H), 3.11 – 2.94 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
108	323.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 8.03 – 7.92 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 4.55 – 4.39 (m, 1H), 4.15 – 4.02 (m, 1H), 3.12 – 2.92 (m, 2H), 2.88 – 2.61 (m, 3H), 2.41 – 2.25 (m, 1H), 2.10 – 1.89 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 7.3 Hz, 3H).
109	323.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 8.03 – 7.92 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 4.55 – 4.39 (m, 1H), 4.15 – 4.02 (m, 1H), 3.12 – 2.92 (m, 2H), 2.88 – 2.61 (m, 3H), 2.41 – 2.25 (m, 1H), 2.10 – 1.89 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 7.3 Hz, 3H).
110	337.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.51 – 4.41 (m, 1H), 4.06 – 3.90 (m, 2H), 3.17 – 3.00 (m, 2H), 2.88 – 2.78 (m, 5H), 2.47 – 2.36 (m, 1H), 2.11 – 1.93 (m, 3H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H)."

111	319.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 – 8.02 (m, 1H), 8.01 – 7.94 (m, 4H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 4.93 – 4.82 (m, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 1H), 3.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.14 – 2.97 (m, J = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.68 – 2.58 (m, 1H), 2.42 – 2.30 (m, 1H), 2.09 – 1.97 (m, 2H).
112	365.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.26 – 4.16 (m, 1H), 4.14 – 4.00 (m, 2H), 3.73 – 3.58 (m, 1H), 3.09 – 2.93 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.09 – 1.95 (m, 2H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.48 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.41 – 1.33 (m, 1H), 1.25 – 1.17 (m, 1H).
113	366.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.72 – 7.67 (m, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 4.22 – 4.14 (m, 1H), 4.10 – 3.97 (m, 2H), 3.66 – 3.57 (m, 1H), 3.08 – 2.94 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.48 – 2.45 (m, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 1H), 1.51 – 1.44 (m, 4H), 1.40 – 1.32 (m, 1H).
114	366.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.72 – 7.67 (m, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 4.22 – 4.14 (m, 1H), 4.10 – 3.97 (m, 2H), 3.66 – 3.57 (m, 1H), 3.08 – 2.94 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.48 – 2.45 (m, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 1H), 1.51 – 1.44 (m, 4H), 1.40 – 1.32 (m, 1H).
115	390.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 – 7.92 (m, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 2H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 4.06 – 3.89 (m, 2H), 3.12 – 2.91 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.76 – 2.73 (m, 1H), 2.73 – 2.67 (m, 1H), 2.46 – 2.33 (m, 1H), 2.13 – 1.93 (m, 4H), 1.90 – 1.72 (m, 3H), 1.71 – 1.65 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 6.3 Hz, 1H).
116	352.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 – 8.39 (m, 3H), 8.10 (s, 2H), 7.54 (s, 2H), 4.49 – 4.35 (m, 1H), 4.07 – 3.88 (m, 2H), 3.09 – 2.96 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 2.08 – 1.90 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
117	334.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.15 – 8.02 (m, 5H), 7.51 (s, 1H), 3.27 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.11 – 3.04 (m, 4H), 2.50 – 2.47 (m, 2H), 2.22 – 2.17 (m, 3H), 2.17 – 2.09 (m, 2H).
118	356.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.60 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.46 – 4.34 (m, 1H), 4.03 – 3.85 (m, 2H), 3.01 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 2H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
119	731.2 (2M+Na)+	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.47 – 4.37 (m, 1H), 4.04 – 3.85 (m, 2H), 3.01 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 2H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
120	322.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 4.48 – 4.36 (m, 1H), 4.03 – 3.85 (m, 2H), 3.12 – 2.95 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
121	312.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.64 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.48 – 4.34 (m, 1H), 4.05 – 3.82 (m, 2H), 3.01 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.47 – 2.36 (m, 1H), 2.12 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 2.04 – 1.91 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

122	363.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 8.20 – 8.11 (m, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 4.49 – 4.36 (m, 1H), 4.03 – 3.86 (m, 2H), 3.10 – 2.97 (m, 2H), 2.90 – 2.78 (m, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.13 – 1.94 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
123	359.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 3H), 4.48 – 4.38 (m, 1H), 4.03 – 3.86 (m, 2H), 3.12 – 2.94 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
124	295.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.12 – 7.96 (m, 5H), 7.48 (s, 1H), 4.50 – 4.36 (m, 1H), 4.03 – 3.87 (m, 2H), 3.41 – 3.31 (m, 4H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
125	311.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 – 7.95 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 1H), 4.11 – 4.00 (m, 2H), 3.68 – 3.58 (m, 1H), 3.35 (s, 4H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
126	429.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.69 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 4.49 – 4.37 (m, 1H), 4.05 – 3.88 (m, 2H), 3.12 – 2.98 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.47 – 2.36 (m, 1H), 2.12 – 1.90 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
127	338.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.80 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.50 – 4.40 (m, 1H), 4.04 – 3.88 (m, 2H), 3.07 – 2.97 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
128	345.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (s, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 4.57 – 4.44 (m, 1H), 4.11 – 3.94 (m, 2H), 3.22 – 3.04 (m, 2H), 2.65 – 2.54 (m, 2H), 2.49 – 2.38 (m, 1H), 2.05 – 1.92 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
129	361.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (s, 1H), 8.06 – 7.96 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 4.29 – 4.23 (m, 1H), 4.19 – 4.09 (m, 2H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.23 – 3.07 (m, 2H), 2.66 – 2.53 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
130	381.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.00 – 7.87 (m, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 1H), 7.30 – 7.17 (m, 1H), 4.09 – 3.57 (m, 3H), 2.74 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 1H), 1.98 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.90 – 1.76 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
131	337.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.03 (s, 3H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.00 – 4.92 (m, 4H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 4.00 – 3.86 (m, 2H), 3.08 – 2.95 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 2.09 – 1.92 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
132	333.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.89 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.91 – 7.89 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.07 – 3.87 (m, 2H), 3.12 – 2.97 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.11 – 1.88 (m, 3H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
133	405.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.1, 1H), 6.68 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.56 – 4.39 (m, 3H), 4.07 – 3.91 (m, 2H), 3.23 – 3.01 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.69 – 2.56 (m, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 2.12 – 1.92 (m, 3H), 1.51 (d, 3H).

134	364.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.71 (s, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.51 – 4.36 (m, 1H), 4.04 – 3.88 (m, 2H), 3.19 – 3.06 (m, 2H), 3.05 – 2.89 (m, 2H), 2.86 – 2.72 (m, 3H), 2.65 (dt, J = 15.9, 6.1 Hz, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 3H), 2.05 – 1.89 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
135	363.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.71 (s, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.50 – 4.38 (m, 1H), 4.05 – 3.87 (m, 2H), 3.15 – 2.91 (m, 4H), 2.88 – 2.72 (m, 3H), 2.68 – 2.57 (m, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.23 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.07 – 1.89 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
136	362.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.73 – 7.60 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 0.5H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 4.56 – 4.38 (m, 1H), 4.11 – 3.86 (m, 2H), 3.41 – 2.89 (m, 5H), 2.89 – 2.76 (m, 2H), 2.46 – 2.25 (m, 3H), 2.14 – 1.90 (m, 4H), 1.59 – 1.42 (m, 3H).
137	361.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.47 – 4.34 (m, 1H), 4.02 – 3.86 (m, 2H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 3.14 – 3.04 (m, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 2H), 2.85 – 2.73 (m, 3H), 2.45 – 2.28 (m, 1H), 2.23 – 2.14 (m, 1H), 2.07 – 1.90 (m, 4H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
138	361.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.70 (s, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 6.92 – 6.83 (m, 1H), 4.48 – 4.34 (m, 1H), 4.01 – 3.88 (m, 2H), 3.33 – 3.20 (m, 1H), 3.09 – 2.89 (m, 3H), 2.84 – 2.77 (m, 2H), 2.77 – 2.71 (m, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.07 – 1.91 (m, 4H), 1.49 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
139	350.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.72 (s, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.51 – 4.39 (m, 1H), 4.09 – 3.87 (m, 2H), 3.39 – 3.27 (m, 1H), 3.26 – 3.12 (m, 4H), 3.07 – 2.91 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.37 (m, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
140	349.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.70 (s, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.52 – 4.38 (m, 1H), 4.08 – 3.88 (m, 2H), 3.26 – 3.16 (m, 1H), 3.15 – 3.05 (m, 4H), 3.05 – 2.92 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.47 – 2.36 (m, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
141	339.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 4.14 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.89 – 3.71 (m, 2H), 3.11 – 2.97 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H).
142	309.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (s, 1H), 8.00 – 7.96 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 3.62 – 3.50 (m, 4H), 3.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.02 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.97 – 1.92 (m, 4H).
143	332.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.42 – 8.36 (m, 1H), 8.34 – 8.29 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.50 – 4.36 (m, 1H), 4.05 – 3.86 (m, 2H), 3.18 – 2.97 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.11 – 1.91 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
144	359.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 4.49 – 4.34 (m, 1H), 4.05 – 3.84 (m, 2H), 2.90 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.04 – 1.88 (m, 3H), 1.43 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

145	421.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 – 7.72 (m, 2H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 4.51 – 4.42 (m, 1H), 4.07 – 3.80 (m, 4H), 3.77 – 3.20 (m, 4H), 3.10 – 2.91 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.05 – 1.92 (m, 6H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
146	420.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 – 7.70 (m, 2H), 7.51 – 7.41 (m, 3H), 7.05 – 6.93 (m, 1H), 4.45 – 4.39 (m, 1H), 4.05 – 3.45 (m, 6H), 3.35 – 2.93 (m, 4H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 6H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
147	348.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.07 – 7.81 (m, 3H), 4.53 – 4.34 (m, 1H), 4.05 – 3.86 (m, 2H), 3.15 – 2.96 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 – 2.30 (m, 1H), 2.13 – 1.91 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
148	390.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.74 – 7.57 (m, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 1H), 4.54 – 4.38 (m, 1H), 4.06 – 3.90 (m, 2H), 3.22 – 2.76 (m, 6H), 2.46 – 2.30 (m, 1H), 2.13 – 1.75 (m, 8H), 1.60 – 1.44 (m, 3H), 1.41 – 1.22 (m, 2H).
149	351.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.42 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 4.48 – 4.38 (m, 1H), 4.34 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.06 – 3.86 (m, 2H), 3.36 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 3.10 – 2.92 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.08 – 1.90 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
150	351.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 – 8.37 (m, 2H), 8.03 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.52 – 4.41 (m, 1H), 4.41 – 4.36 (m, 2H), 4.07 – 3.88 (m, 2H), 3.44 – 3.36 (m, 2H), 3.13 – 2.93 (m, 2H), 2.91 – 2.78 (m, 2H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 2.12 – 1.89 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
151	305.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.28 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.62 – 4.47 (m, 1H), 4.17 – 3.98 (m, 2H), 3.08 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.51 – 2.43 (m, 1H), 2.13 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 2.06 – 1.92 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
152	348.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.55 – 4.43 (m, 1H), 4.13 – 3.93 (m, 2H), 3.08 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.46 – 2.41 (m, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
153	349.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.49 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.57 – 4.43 (m, 1H), 4.12 – 3.94 (m, 2H), 3.07 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.50 – 2.35 (m, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
154	348.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 4.55 – 4.43 (m, 1H), 4.08 – 3.91 (m, 2H), 3.08 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.49 – 2.35 (m, 1H), 2.22 – 2.08 (m, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.60 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

155	349.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.49 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.57 – 4.43 (m, 1H), 4.12 – 3.94 (m, 2H), 3.07 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.50 – 2.35 (m, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
156	348.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.42 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 4.60 – 4.48 (m, 1H), 4.17 – 3.98 (m, 2H), 3.08 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.20 – 2.05 (m, 2H), 2.06 – 1.92 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
157	359.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 4.52 – 4.36 (m, 1H), 4.02 – 3.86 (m, 2H), 2.72 – 2.54 (m, 2H), 2.47 – 2.24 (m, 3H), 2.04 – 1.90 (m, 1H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.2 Hz, 3H)."
158	375.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 4.22 – 4.16 (m, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 1H), 2.76 – 2.56 (m, 2H), 2.41 – 2.22 (m, 2H), 1.85 – 1.69 (m, 2H), 1.44 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
159	353.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.03 (s, 3H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.99 – 4.90 (m, 4H), 4.21 – 4.14 (m, 1H), 4.12 – 3.98 (m, 2H), 3.68 – 3.55 (m, 1H), 3.11 – 2.94 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.09 – 1.94 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
160	373.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.07 (s, 3H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.02 – 4.89 (m, 4H), 4.54 – 4.43 (m, 1H), 4.09 – 3.91 (m, 2H), 3.21 – 3.04 (m, 2H), 2.67 – 2.52 (m, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
161	389.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 (s, 3H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.01 – 4.90 (m, 4H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 2H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 3.22 – 3.04 (m, 2H), 2.68 – 2.52 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
162	326.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.23 – 4.14 (m, 1H), 4.11 – 3.99 (m, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 3.09 – 2.94 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
163	317.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.68 (s, 1H), 8.67 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.39 – 8.30 (m, 2H), 4.52 – 4.38 (m, 1H), 4.08 – 3.90 (m, 2H), 3.21 – 3.04 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 2.10 – 1.91 (m, 3H), 1.53 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
164	367.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.42 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.51 – 7.49 (m, 1H), 4.34 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.23 – 4.14 (m, 1H), 4.11 – 3.99 (m, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.36 (q, J = 5.0 Hz, 2H), 3.09 – 2.94 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
165	387.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 4.55 – 4.43 (m, 1H), 4.36 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.11 – 3.93 (m, 2H), 3.37 (q, J = 5.0 Hz, 2H), 3.19 – 3.06 (m, 2H), 2.66 – 2.53 (m, 2H), 2.49 – 2.39 (m, 1H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

166	403.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 4.36 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.29 – 4.22 (m, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 2H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 3.37 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 3.21 – 3.06 (m, 2H), 2.69 – 2.53 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
167	371.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.12 – 7.94 (m, 5H), 7.48 (s, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 5.44 – 5.32 (m, 1H), 5.00 – 4.80 (m, 2H), 3.17 – 2.99 (m, 2H), 2.89 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.59 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
168	362.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.18 – 9.09 (m, 1H), 8.52 – 8.44 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 4.19 – 4.10 (m, 2H), 3.76 – 3.68 (m, 1H), 3.25 – 3.13 (m, 2H), 2.69 – 2.53 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
169	325.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 4.59 – 4.44 (m, 2H), 4.27 – 4.19 (m, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 1H), 3.08 – 2.95 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
170	405.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 3H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 3H), 4.15 – 4.09 (m, 2H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.22 – 3.10 (m, 2H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
171	375.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.58 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 8.05 – 7.93 (m, 4H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 4.19 – 4.07 (m, 2H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.22 – 3.07 (m, 2H), 2.82 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
172	377.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (s, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.29 – 5.01 (m, 1H), 4.86 – 4.64 (m, 1H), 4.65 – 4.48 (m, 1H), 4.16 – 3.98 (m, 1H), 3.14 – 2.96 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.12 – 1.98 (m, 2H), 1.31 – 1.16 (m, 1H).
173	347.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.11 – 6.04 (m, 1H), 4.63 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.44 – 4.36 (m, 2H), 3.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.14 – 2.03 (m, 2H).
174	347.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.13 (s, 1H), 8.09 – 7.98 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.51 – 4.40 (m, 2H), 3.18 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.14 (p, J = 7.6 Hz, 2H).
175	333.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.93 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.59 – 6.50 (m, 1H), 4.51 – 4.41 (m, 1H), 4.06 – 3.90 (m, 2H), 3.15 – 3.01 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.12 – 1.93 (m, 3H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
176	418.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.59 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.29 – 4.22 (m, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 2H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.20 – 3.05 (m, 2H), 2.68 – 2.52 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.51 (d, J = 5.8 Hz, 3H).

177	401.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.16 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 – 4.23 (m, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 3.22 – 3.10 (m, 2H), 3.00 – 2.91 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.64 – 2.52 (m, 2H), 1.99 – 1.86 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
178	391.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 1H), 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.60 – 7.56 (m, 1H), 4.29 – 4.23 (m, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.70 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.25 – 3.10 (m, 2H), 2.67 – 2.54 (m, 2H), 1.51 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
179	375.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.07 (s, 1H), 8.00 – 7.96 (m, 2H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 4.20 – 4.13 (m, 1H), 4.11 – 4.01 (m, 2H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.24 – 3.03 (m, 2H), 2.98 – 2.91 (m, 2H), 2.40 – 2.26 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
180	370.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.91 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 4.70 – 4.60 (m, 2H), 4.42 (dt, *J* = 7.8, 6.1 Hz, 1H), 4.37 – 4.27 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.40 (dtd, *J* = 10.7, 8.5, 4.7 Hz, 1H), 2.11 – 1.89 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
181	337.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 1H), 4.12 – 4.05 (m, 2H), 3.70 – 3.59 (m, 2H), 3.21 – 3.14 (m, 1H), 2.92 – 2.81 (m, 2H), 2.40 – 2.24 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
182	356.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.88 (s,1H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.44 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.00 (tt, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.10 – 2.90 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.42 (qd, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 2.11 – 1.89 (m, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
183	338.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 (s, 1H), 7.80 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.03 – 3.84 (m, 2H), 3.12 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.99 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.1 Hz, 3H)
184	348.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 – 7.77 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.31 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 18.0, 9.2 Hz, 2H), 3.07 (h, J = 7.9 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.26 (m, 1H), 2.10 – 1.86 (m, 3H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
185	332.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.23 – 8.04 (m, 4H), 7.96 – 7.82 (m, 2H), 4.43 (dt, J = 7.8, 6.2 Hz, 1H), 4.03 – 3.83 (m, 2H), 3.05 (hept, J = 7.6, 6.9 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.07 – 1.84 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
186	335.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.50 – 4.38 (m, 1H), 4.03 – 3.97 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.08 – 2.92 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 2.13 – 1.93 (m, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

187	320.9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 – 7.93 (m, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.54 – 4.33 (m, 3H), 4.05 – 3.85 (m, 2H), 3.13 – 2.94 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.45 – 2.33 (m, 1H), 2.08 – 1.87 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
188	295.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.21 (s, 2H), 7.98 – 7.81 (m, 2H), 7.64 – 7.49 (m, 2H), 4.46 – 4.33 (m, 1H), 4.20 – 4.04 (m, 2H), 4.02 – 3.85 (m, 2H), 3.09 – 2.89 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 2.11 – 1.93 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
189	345.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 – 7.98 (m, 2H), 7.98 – 7.88 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 4.42 (dt, J = 7.9, 6.2 Hz, 1H), 4.05 – 3.80 (m, 2H), 3.08 – 2.92 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.29 (m, 1H), 2.09 – 1.88 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
190	323.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 (s, 2H), 7.99 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 2H), 4.55 – 4.33 (m, 1H), 4.09 – 3.83 (m, 2H), 3.17 – 2.87 (m, 2H), 2.87 – 2.73 (m, 2H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 2.09 – 1.87 (m, 3H), 1.68 (s, 6H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
191	309.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 – 7.89 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 4.42 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.04 – 3.85 (m, 2H), 3.12 – 2.95 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.14 – 1.87 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
192	345.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 – 7.89 (m, 1H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 4.42 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.04 – 3.85 (m, 2H), 3.11 – 2.94 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.44 – 2.28 (m, 1H), 2.13 – 1.88 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
193	348.2	1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.17 – 8.05 (m, 2H), 8.03 – 7.92 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 4.29 (dd, J = 9.2, 6.1 Hz, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 2H), 3.72 (dd, J = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 3.11 – 2.96 (m, 2H), 2.88 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.15 – 1.98 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
194	351.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.20 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 4.12 – 4.01 (m, 2H), 3.64 (dd, J = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 3.06 – 2.95 (m, 2H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.0 Hz, 4H).
195	389.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.27 – 4.17 (m, 3H), 4.15 – 4.02 (m, 2H), 3.65 (dd, *J* = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.84 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.10 – 1.92 (m, 2H), 1.49 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H).
196	337.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.25 – 4.13 (m, 1H), 4.13 – 3.98 (m, 2H), 3.08 – 2.97 (m, 2H), 2.83 (dd, J = 8.6, 6.9 Hz, 2H), 2.09 (s, 2H), 2.06 – 1.91 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
197	325.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 7.96 (q, J = 8.5 Hz, 4H), 7.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 4.10 – 3.97 (m, 2H), 3.62 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 3.03 (h, J = 8.4 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
198	363.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 – 7.86 (m, 4H), 7.46 (s, 2H), 5.28 – 5.01 (m, 1H), 4.50 – 4.20 (m, 2H), 4.08 – 3.78 (m, 1H), 3.18 – 2.91 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.14 – 1.87 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

199	361.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.12 – 7.77 (m, 4H), 7.46 (s, 2H), 4.22 – 4.09 (m, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 2H), 3.62 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 3.02 (h, J = 8.4 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.12 – 1.91 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
200	326.9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (s, 1H), 8.04 – 7.88 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 5.23 – 5.00 (m, 1H), 4.51 – 4.19 (m, 2H), 4.03 – 3.83 (m, 1H), 3.14 – 2.93 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.12 – 1.97 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
201	312.9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.24 (s, 2H), 8.01 – 7.92 (m, 2H), 7.65 – 7.50 (m, 2H), 5.13 (ddt, J = 57.0, 5.9, 3.9 Hz, 1H), 4.43 – 4.23 (m, 2H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.97 – 3.92 (m, 1H), 3.11 – 2.93 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.11 – 1.95 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
202	310.9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.19 (s, 2H), 7.97 – 7.88 (m, 2H), 7.63 – 7.51 (m, 2H), 4.19 – 4.05 (m, 4H), 4.05 – 3.95 (m, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 3.10 – 2.91 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.10 – 1.93 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
203	353.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.14 – 8.08 (m, 2H), 7.78 – 7.67 (m, 1H), 5.25 – 4.97 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.46 – 4.26 (m, 2H), 4.02 – 3.86 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.05 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.91 – 2.78 (m, 2H), 2.13 – 1.96 (m, 2H), 1.54 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
204	351.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.29 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.66 – 4.57 (m, 1H), 4.54 – 4.45 (m, 3H), 4.33 (dt, J = 6.5, 4.1 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 10.2, 4.4 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.16 – 3.05 (m, 4H), 2.25 – 2.12 (m, 2H), 1.62 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
205	346.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.60 (t, 1H), 7.74 (s, 2H), 4.52 – 4.31 (m, 1H), 4.02 – 3.88 (m, 2H), 3.14 – 2.96 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.11 – 1.91 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
206	335.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.15 – 8.07 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.44 – 4.35 (m, 1H), 4.03 – 3.87 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (dd, J = 15.0, 7.9 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.39 (s, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
207	321.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.68 (s, 1H), 8.19 – 8.04 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.45 (s, 3H), 4.06 – 3.85 (m, 2H), 3.11 – 2.97 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
208	359.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 4.60 – 4.26 (m, 2H), 3.13 – 2.87 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.11 – 1.93 (m, 4H), 1.50 – 1.35 (m, 6H).
209	361.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.34 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 – 7.86 (m, 1H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 4.23 – 4.11 (m, 1H), 4.11 – 3.99 (m, 2H), 3.73 – 3.57 (m, 1H), 3.11 – 2.96 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.09 – 1.89 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

210	363.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 5.24 – 5.02 (m, 1H), 4.46 – 4.24 (m, 2H), 4.03 – 3.85 (m, 1H), 3.12 – 2.98 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.09 – 2.00 (m, 2H), 1.54 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
211	280.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 6.7, 3.0 Hz, 2H), 7.62 – 7.50 (m, 3H), 4.50 – 4.30 (m, 1H), 4.00 – 3.81 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.43 – 2.35 (m, 1H), 2.07 – 1.88 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
212	277.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.92 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.70 – 7.58 (m, 3H), 7.37 (dd, J = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.18 (ddd, J = 18.7, 13.6, 7.5 Hz, 2H), 2.59 – 2.53 (m, 1H), 2.13 – 1.95 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
213	331.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.24 (s, 1H), 4.76 – 4.65 (m, 1H), 4.41 – 4.18 (m, 2H), 3.13 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.65 – 2.47 (m, 1H), 2.33 – 2.18 (m, 2H), 2.18 – 2.04 (m, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.60 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
214	359.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 4.51 – 4.25 (m, 1H), 4.08 – 3.95 (m, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 1H), 3.11 – 2.94 (m, 1H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 5H), 2.48 – 2.29 (m, 3H), 2.14 – 1.80 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
215	374.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.29 – 8.11 (m, 2H), 7.91 – 7.69 (m, 2H), 4.41 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.06 – 3.79 (m, 2H), 3.03 (p, J = 8.3, 7.9 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 2.09 – 1.90 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
216	365.9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.75 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.09 – 7.92 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.52 – 4.36 (m, 1H), 4.07 – 3.91 (m, 1H), 3.98 – 3.75 (m, 3H), 3.09 – 2.95 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 2.13 – 1.86 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.31 – 1.19 (m, 1H).
217	381.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.62 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (dt, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 1H), 4.06 – 3.96 (m, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 1H), 3.11 – 2.96 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.56 – 2.51 (m, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.11 – 1.94 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
218	399.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.15 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.07 – 7.95 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 4.49 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.47 – 4.36 (m, 1H), 4.01 – 3.84 (m, 2H), 3.12 – 2.93 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 2.15 – 1.91 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
219	416.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 4.42 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.71 – 3.64 (m, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.10 – 2.96 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.10 – 1.92 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

220	380.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.25 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.98 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.84 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 4.39 (dtd, J = 41.4, 9.8, 6.1 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.14 – 3.05 (m, 3H), 3.05 – 2.97 (m, 1H), 2.71 – 2.55 (m, 3H), 2.28 – 2.15 (m, 2H), 2.15 – 2.00 (m, 1H), 1.63 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
221	302.1	1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.29 (s, 1H), 4.58 – 4.49 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.16 – 4.03 (m, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 1H), 3.22 (p, J = 1.7 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.56 – 2.40 (m, 1H), 2.17 (p, J = 7.8 Hz, 2H), 2.07 – 1.94 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
222	349.1	1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.16 – 7.99 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.88 – 7.76 (m, 1H), 4.81 – 4.69 (m, 1H), 4.36 – 4.08 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.20 – 2.99 (m, 9H), 2.71 – 2.57 (m, 1H), 2.29 – 2.07 (m, 3H), 1.63 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
223	346.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.86 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.82 – 4.69 (m, 1H), 4.42 – 4.13 (m, 2H), 3.16 – 3.00 (m, 4H), 2.68 – 2.55 (m, 1H), 2.27 – 2.17 (m, 2H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
224	346.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 4.51 – 4.34 (m, 1H), 4.11 – 3.85 (m, 2H), 3.40 – 3.23 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.46 – 2.33 (m, 1H), 2.10 – 1.93 (m, 3H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
225	322.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.19 – 8.06 (m, 2H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.85 – 4.71 (m, 1H), 4.47 – 4.27 (m, 2H), 3.22 – 2.98 (m, 6H), 2.69 – 2.57 (m, 1H), 2.30 – 2.16 (m, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 1.64 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.39 – 1.30 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
226	327.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 8.02 – 7.91 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 5.25 – 4.98 (m, 1H), 4.45 – 4.27 (m, 2H), 4.01 – 3.79 (m, 1H), 3.15 – 2.96 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.09 – 1.97 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 2H).
227	367.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-*d*) δ 7.73 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.30 (m, 3H), 4.82 (h, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.66 – 4.29 (m, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.05 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.02 – 2.85 (m, 2H), 2.69 – 2.62 (m, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.28 – 1.95 (m, 2H), 1.62 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
228	381.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.70 (s, 1H), 7.66 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 4.87 – 4.75 (m, 1H), 4.66 – 4.27 (m, 4H), 3.09 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.06 – 2.91 (m, 2H), 2.71 – 2.57 (m, 1H), 2.27 – 2.02 (m, 2H), 1.65 – 1.59 (m, 3H), 1.59 – 1.54 (m, 3H), 1.50 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 2.2 Hz, 2H).
229	367.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.68 (s, 1H), 7.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 3H), 4.92 – 4.71 (m, 1H), 4.65 – 4.29 (m, 4H), 3.14 – 3.02 (m, 2H), 3.02 – 2.90 (m, 2H), 2.70 – 2.58 (m, 1H), 2.27 – 2.00 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 4H), 1.58 – 1.40 (m, 4H).
230	367.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.69 (s, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.55 – 7.40 (m, 3H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 4.66 (dd, J = 15.2, 6.6 Hz, 1H), 4.45 – 4.27 (m, 4H), 3.12 – 2.87 (m, 4H), 2.71 – 2.58 (m, 1H), 2.27 – 2.03 (m, 2H), 1.62 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.57 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 1.54 – 1.41 (m, 4H).

231	353.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.67 (s, 1H), 7.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.93 – 4.76 (m, 1H), 4.63 (dd, J = 15.1, 6.4 Hz, 2H), 4.57 – 4.27 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.06 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.02 – 2.87 (m, 2H), 2.70 – 2.58 (m, 1H), 2.23 – 2.00 (m, 3H), 1.62 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
232	360.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.30 – 8.11 (m, 2H), 8.11 – 8.02 (m, 2H), 4.46 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.13 – 3.88 (m, 2H), 3.24 – 3.04 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.16 – 1.90 (m, 3H), 1.53 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
233	321.2	1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.10 – 7.95 (m, 2H), 7.70 – 7.54 (m, 2H), 4.88 – 4.78 (m, 1H), 4.55 – 4.15 (m, 8H), 3.22 – 3.05 (m, 4H), 2.76 – 2.64 (m, 1H), 2.34 – 2.10 (m, 3H), 1.65 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
234	385.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.34 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.43 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.09 – 3.86 (m, 2H), 3.13 – 2.92 (m, J = 6.9 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.43 – 2.36 (m, 1H), 2.06 (s, 1H), 2.05 – 1.90 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
235	339.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 8.03 – 7.87 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 4.27 – 4.10 (m, 2H), 3.91 (dt, J = 6.2, 4.5 Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.25 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 3.16 – 2.98 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.08 – 1.89 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
236	387.1	1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.24 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.36 – 4.22 (m, 1H), 4.22 – 4.10 (m, 2H), 3.81 – 3.66 (m, 1H), 3.18 – 3.04 (m, 5H), 2.57 – 2.41 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
237	320.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 5.38 – 4.77 (m, 1H), 4.28 – 3.90 (m, 3H), 3.09 (q, J = 8.3, 7.8 Hz, 1H), 2.99 – 2.79 (m, 1H), 2.77 – 2.63 (m, 1H), 2.06 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.35 – 1.09 (m, 2H).
238	337.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.10 (s, 1H), 8.08 – 7.98 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.79 – 1.62 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
239	371.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.50 – 8.39 (m, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.52 (dt, *J* = 8.1, 6.2 Hz, 1H), 4.14 – 3.84 (m, 2H), 3.09 (td, *J* = 7.1, 5.3 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.15 – 2.02 (m, 4H), 1.56 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
240	335.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.39 – 8.14 (m, 2H), 7.94 (dd, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 4.75 – 4.36 (m, 1H), 4.19 – 3.94 (m, 2H), 3.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.20 – 2.05 (m, 4H), 1.58 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
241	374.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.34 (s, 1H), 8.09 – 7.98 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.67 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.34 – 3.95 (m, 2H), 3.15 (dp, *J* = 15.3, 7.5 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.67 – 2.52 (m, 4H), 1.61 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
242	359.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.36 (bs, 1H), 4.74 – 4.56 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.22 (td, *J* = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 4.14 (td, *J* = 9.2, 6.7 Hz, 1H), 3.29 – 3.04 (m, 2H), 3.00 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.32 – 2.02 (m, 4H), 1.60 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

243	374.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.40 (s, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.96 – 7.67 (m, 1H), 4.62 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.22 – 3.88 (m, 2H), 3.12 (dp, *J* = 15.2, 7.6 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.18 – 2.06 (m, 4H), 1.60 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
244	323.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.90 – 7.75 (m, 2H), 7.64 – 7.37 (m, 2H), 4.65 (dt, *J* = 8.0, 6.1 Hz, 1H), 4.32 – 4.01 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.21 – 2.99 (m, 3H), 2.96 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.24 – 2.06 (m, 3H), 1.59 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
245	323	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.57 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.20 – 3.90 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.10 – 3.01 (m, 3H), 2.91 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
246	363	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.74 – 4.60 (m, 2H), 4.24 – 4.07 (m, 1H), 3.18 – 2.93 (m, 4H), 2.17 – 2.09 (m, 4H), 1.59 (dd, *J* = 6.4, 1.0 Hz, 3H).
247	322.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.73 – 4.49 (m, 1H), 4.28 – 3.81 (m, 2H), 3.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.93 (t, *J* = 7.8 Hz, 5H), 1.58 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
248	321.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.22 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06 – 6.95 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.79 – 4.65 (m, 1H), 4.28 (td, *J* = 9.2, 5.5 Hz, 1H), 4.18 (td, *J* = 9.3, 6.5 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.10 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.23 – 2.13 (m, 3H), 1.61 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
249	376.2	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.58 – 7.36 (m, 2H), 4.76 (dt, *J* = 8.3, 6.1 Hz, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 1H), 3.18 – 3.00 (m, 8H), 2.69 – 2.55 (m, 2H), 2.23 – 2.06 (m, 4H), 1.61 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
250	375.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.77 – 4.65 (m, 1H), 4.25 (td, *J* = 9.2, 5.5 Hz, 1H), 4.16 (td, *J* = 9.3, 6.6 Hz, 1H), 3.20 – 2.92 (m, 7H), 2.67 – 2.52 (m, 2H), 2.23 – 2.06 (m, 6H), 1.60 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
251	336.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.70 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.77 – 4.57 (m, 1H), 4.38 – 4.17 (m, 1H), 4.17 – 3.83 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.14 (h, *J* = 8.2 Hz, 4H), 2.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H), 1.61 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
252	349.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.73 (dt, *J* = 8.2, 6.0 Hz, 1H), 4.28 (td, *J* = 9.3, 5.6 Hz, 1H), 4.18 (td, *J* = 9.3, 6.6 Hz, 1H), 3.38 – 2.91 (m, 5H), 2.71 – 2.49 (m, 2H), 2.29 – 2.03 (m, 5H), 1.61 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
253	350.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.93 (s, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.70 (dt, *J* = 8.1, 6.1 Hz, 1H), 4.24 (td, *J* = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 4.15 (td, *J* = 9.2, 6.7 Hz, 1H), 3.28 – 2.88 (m, 8H), 2.59 (dtd, *J* = 10.9, 8.7, 5.2 Hz, 1H), 2.29 – 2.04 (m, 3H), 1.60 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
254	349.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.96 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.80 (dt, *J* = 8.3, 6.1 Hz, 1H), 4.33 (td, *J* = 9.4, 5.8 Hz, 1H), 4.23 (td, *J* = 9.4, 6.4 Hz, 1H), 3.18 – 3.00 (m, 4H), 2.79 – 2.52 (m, 1H), 2.30 – 2.01 (m, 3H), 1.62 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.52 (q, *J* = 3.5 Hz, 2H), 1.13 (q, *J* = 3.5 Hz, 2H).

255	361.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.85 - 4.64 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.21 (td, J = 9.4, 6.5 Hz, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.23 - 2.94 (m, 3H), 2.74 - 2.58 (m, 1H), 2.26 - 2.08 (m, 3H), 1.62 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.48 - 1.20 (m, 4H).
256	346	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.12 – 5.71 (m, 1H), 4.94 (td, *J* = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 4.68 (dt, *J* = 8.1, 6.1 Hz, 1H), 4.34 – 3.97 (m, 1H), 3.09 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.64 – 2.51 (m, 2H), 2.28 – 2.02 (m, 3H), 1.60 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
257	328.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.04 (ddd, J = 16.9, 6.9, 3.7 Hz, 1H), 4.79 - 4.63 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 9.6, 3.7 Hz, 1H), 4.56 - 4.45 (m, 1H), 4.40 (dd, J = 9.6, 7.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.01 (m, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 2.99 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.65 - 2.43 (m, 1H), 2.29 - 2.03 (m, 3H), 1.60 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
258	332.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.08 – 6.57 (m, 1H), 4.70 (dp, J = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 4.24 (td, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 4.15 (td, J = 9.2, 6.7 Hz, 1H), 3.17 – 2.97 (m, 4H), 2.67 – 2.52 (m, 1H), 2.26 – 2.00 (m, 3H), 1.59 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
259	306.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.63 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.67 – 7.06 (m, 1H), 4.74 (dt, *J* = 8.1, 6.1 Hz, 1H), 4.36 – 4.12 (m, 2H), 3.05 (m, 3.12 – 2.96, 4H), 2.70 – 2.47 (m, 1H), 2.24 (p, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.10 (ddt, *J* = 11.2, 9.2, 6.2 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
260	282	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 14.34 (s, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 1H), 7.36 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.99 – 6.86 (m, 2H), 4.57 – 4.44 (m, 1H), 4.16 – 3.88 (m, 3H), 3.30 – 3.11 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.56 – 2.43 (m, 3H), 1.54 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
261	282.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.49 – 7.32 (m, 3H), 7.01 (ddd, *J* = 7.9, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 4.66 (dt, *J* = 8.2, 6.1 Hz, 1H), 4.21 (td, *J* = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 4.12 (td, *J* = 9.1, 6.8 Hz, 1H), 3.17 – 3.01 (m, 2H), 2.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.19 – 2.02 (m, 4H), 1.59 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
262	282.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.67 – 4.57 (m, 2H), 4.22 – 4.03 (m, 3H), 3.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.93 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
263	324.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.65 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.24 – 4.15 (m, 1H), 4.11 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.41 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.08 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.36 – 2.02 (m, 5H), 1.59 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
264	349.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.62 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.76 (dt, *J* = 8.2, 6.0 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 9.3, 5.7 Hz, 1H), 4.20 (td, *J* = 9.3, 6.4 Hz, 1H), 3.28 – 2.95 (m, 4H), 2.24 – 2.05 (m, 4H), 1.62 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.38 (s, 6H).
265	364	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.71 – 4.45 (m, 1H), 4.19 – 3.98 (m, 2H), 3.07 (hept, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.61 – 2.48 (m, 2H), 2.19 – 2.04 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

266	352.2	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.54 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 1H), 3.21 – 3.02 (m, 4H), 2.94 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.80 (p, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
267	339.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.39 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 9.1, 6.1 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.09 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.21 – 2.07 (m, 3H), 1.59 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
268	339.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.92 – 3.61 (m, 2H), 3.52 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.10 (dd, J = 8.0, 6.6 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.17 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 2.08 – 2.02 (m, 2H), 1.47 (s, 3H).
269	363.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.85 – 4.69 (m, 1H), 4.66 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.26 (dt, J = 13.9, 5.0 Hz, 1H), 4.21 – 4.07 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 2H), 3.27 – 3.09 (m, 2H), 2.28 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 6.6, 3.7 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
270	374.1	1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 7.82 – 7.72 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.19 (q, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.75 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.17 – 2.88 (m, 2H), 2.71 (ddd, *J* = 9.1, 6.2, 4.3 Hz, 2H), 2.65 – 2.50 (m, 2H), 2.22 – 2.05 (m, 2H), 1.83 (ddt, *J* = 6.8, 5.5, 2.8 Hz, 2H), 1.72 (dp, *J* = 8.7, 3.1 Hz, 2H), 1.60 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
271	323.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 6.7, 3.0 Hz, 2H), 7.62 – 7.50 (m, 3H), 4.50 – 4.30 (m, 1H), 4.00 – 3.81 (m, 2H), 2.67 (p, J = 1.9 Hz, 1H), 2.43 – 2.35 (m, 1H), 2.07 – 1.88 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
272	321.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.30 (s, 1H), 8.07 – 7.96 (m, 2H), 7.97 – 7.87 (m, 1H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.41 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.08 – 3.86 (m, 2H), 3.32 – 3.15 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 22.5, 16.4 Hz, 1H), 2.39 (ddd, J = 14.8, 11.3, 6.7 Hz, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.06 – 1.89 (m, 2H), 1.50 (dd, J = 6.2, 1.8 Hz, 3H), 1.29 – 1.13 (m, 1H), 0.21 (dq, J = 15.7, 3.9 Hz, 1H).
273	285.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.39 (hept, J = 6.5 Hz, 1H), 3.93 (dtd, J = 17.2, 8.2, 7.8, 4.5 Hz, 2H), 3.22 – 3.02 (m, 2H), 2.36 (dt, J = 8.4, 4.5 Hz, 2H), 2.11 – 2.09 (m, 1H), 2.03 – 1.87 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.37 – 1.21 (m, 1H), 0.30 (p, J = 3.9 Hz, 1H).
274	308.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 4.08 – 3.81 (m, 2H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 2.98 (hept, J = 7.4, 6.8 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.43 – 2.30 (m, 1H), 2.04 – 1.88 (m, 3H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
275	319.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.39 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.01 – 3.86 (m, 2H), 3.82 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.06 (m, 2H), 2.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

276	310.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.90 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 4.96 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.22 – 4.07 (m, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 1H), 3.14 – 2.94 (m, 2H), 2.88 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.15 – 1.94 (m, 4H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
277	373.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 14.2, 7.6 Hz, 2H), 4.39 (h, J = 6.4 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.12 – 3.82 (m, 3H), 3.10 – 2.93 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.80 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 2.08 – 1.89 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
278	282.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.26 – 8.20 (m, 1H), 7.64 (ddd, J = 8.9, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.01 – 6.87 (m, 2H), 4.50 (dt, J = 8.0, 6.1 Hz, 1H), 4.12 (td, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 8.5, 6.9 Hz, 2H), 2.77 – 2.68 (m, 2H), 2.50 – 2.37 (m, 1H), 2.16 – 1.93 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
279	332.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.29 (s, 1H), 7.97 – 7.78 (m, 2H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.53 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 4.20 – 3.98 (m, 3H), 3.21 – 3.00 (m, 2H), 2.90 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.50 – 2.39 (m, 1H), 2.17 – 1.95 (m, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 3H).
280	324.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 9.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.53 (dt, J = 8.1, 6.2 Hz, 1H), 4.14 (td, J = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 4.08 – 3.97 (m, 1H), 3.15 – 2.97 (m, 5H), 2.91 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.52 – 2.39 (m, 1H), 2.20 – 2.04 (m, 2H), 2.09 – 1.94 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
281	285.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.68 (dt, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.53 (dt, J = 8.1, 6.2 Hz, 1H), 4.13 (td, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 4.08 – 3.97 (m, 1H), 3.14 – 2.97 (m, 2H), 2.91 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 (dtd, J = 11.0, 8.6, 4.8 Hz, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 2H), 2.09 – 1.92 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
282	326.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.12 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.98 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.56 – 4.46 (m, 1H), 4.12 (td, J = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 1H), 3.87 – 3.80 (m, 2H), 3.56 (q, J = 4.9 Hz, 2H), 3.01 (hept, J = 8.5, 7.9 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.50 – 2.37 (m, 1H), 2.14 – 1.95 (m, 3H), 1.56 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
283	335.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 – 7.74 (m, 2H), 4.40 (h, J = 6.4 Hz, 1H), 4.08 – 3.84 (m, 2H), 3.41 (td, J = 6.5, 2.7 Hz, 2H), 3.01 (dh, J = 14.7, 7.6 Hz, 4H), 2.80 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 1.99 (dp, J = 15.2, 9.8, 8.0 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 2H).
284	391.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 (dt, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 – 7.41 (m, 2H), 5.12 (ddd, J = 57.0, 3.7, 1.9 Hz, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 1H), 4.37 – 4.26 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 14.7, 4.8 Hz, 2H), 3.91 (ddd, J = 26.0, 10.1, 4.1 Hz, 1H), 3.12 – 2.94 (m, 2H), 2.93 – 2.79 (m, 5H), 2.02 (td, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

285	389.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 2H), 5.56 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.16 (dd, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 4.12 – 3.96 (m, 2H), 3.61 (dd, J = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 3.01 (hept, J = 7.6, 7.0 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 2H), 2.06 – 1.94 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
286	377.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96 – 7.82 (m, 2H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 5.60 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.14 (dd, J = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.88 – 3.73 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 2.67 (qt, J = 16.0, 5.4 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
287	379.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.17 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.99 (ddd, J = 7.9, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 7.82 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.95 (ddt, J = 56.9, 6.0, 3.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 4.58 – 4.36 (m, 1H), 4.40 – 4.28 (m, 1H), 4.17 – 3.96 (m, 2H), 3.95 – 3.77 (m, 2H), 2.85 – 2.64 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H)
288	351.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 – 7.75 (m, 2H), 5.57 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 4.13 – 3.97 (m, 2H), 3.61 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 3.41 (td, J = 6.5, 2.7 Hz, 2H), 3.11 – 2.93 (m, 4H), 2.81 (dd, J = 8.4, 7.1 Hz, 2H), 2.00 (pt, J = 7.9, 3.4 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
289	353.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 – 7.76 (m, 2H), 5.24 – 5.00 (m, 1H), 4.44 – 4.26 (m, 2H), 3.92 (ddd, J = 26.0, 10.2, 4.0 Hz, 1H), 3.41 (tt, J = 6.8, 2.8 Hz, 2H), 3.03 (dq, J = 21.9, 7.5, 6.6 Hz, 4H), 2.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.08 – 1.96 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
290	377.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.83 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.0, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 4.98 (ddt, J = 56.9, 6.0, 4.0 Hz, 1H), 4.59 – 4.42 (m, 1H), 4.46 – 4.34 (m, 1H), 4.16 – 4.01 (m, 2H), 3.16 – 2.98 (m, 5H), 2.91 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 2H), 2.09 (ddt, J = 10.4, 5.5, 2.5 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
291	352.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.73 – 6.66 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 3.99 (td, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 5.8, 4.0 Hz, 4H), 3.61 (dd, J = 5.7, 4.1 Hz, 4H), 3.13 – 2.96 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.15 – 1.94 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
292	323.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.55 – 8.48 (m, 1H), 7.93 (d, J = 1.3 Hz, 4H), 4.40 (dt, J = 7.8, 6.2 Hz, 1H), 4.03 – 3.84 (m, 2H), 3.02 (h, J = 8.3 Hz, 2H), 2.85 – 2.71 (m, 5H), 2.39 (dtd, J = 10.6, 8.6, 4.7 Hz, 1H), 2.02 (dd, J = 7.3, 5.6 Hz, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
293	337.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.98 – 7.90 (m, 2H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 4.53 (dp, J = 8.0, 6.2 Hz, 1H), 4.19 – 4.08 (m, 1H), 4.02 (td, J = 8.7, 7.1 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.12 – 2.94 (m, 5H), 2.90 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.17 – 1.95 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
294	421.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.38 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 3.99 – 3.82 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.04 – 1.88 (m, 3H), 1.48 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.32 – 1.22 (m, 2H), 1.21 – 1.12 (m, 2H).

295	321.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.68 (m, 2H), 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.01 – 3.86 (m, 2H), 3.00 (h, J = 8.3 Hz, 2H), 2.85 – 2.71 (m, 2H), 2.45 – 2.33 (m, 1H), 1.98 (m, 3H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.41 – 1.25 (m, 4H).
296	385.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.33 (s, 1H), 8.10 – 7.98 (m, 4H), 7.83 – 7.76 (m, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 4.43 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.04 – 3.87 (m, 2H), 3.05 (h, J = 8.4 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.40 (ddd, J = 13.0, 6.5, 3.5 Hz, 1H), 2.10 – 1.91 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
297	385.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (s, 1H), 8.41 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 – 8.01 (m, 2H), 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.11 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.42 (dt, J = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 4.04 – 3.87 (m, 2H), 3.8 - 3.7 (m, 2H,在水峰下), 3.05 (h, J = 8.3 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.08 – 1.91 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
298	354.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.82 – 8.78 (m, 2H), 8.74 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.44 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 4.08 – 3.88 (m, 2H), 3.18 – 2.99 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.05 (tt, J = 7.8, 4.1 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
299	324.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.79 (s, 1H), 7.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.39 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.03 – 3.83 (m, 2H), 2.97 (h, J = 8.4 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.02 – 1.88 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
300	402.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.52 (dt, J = 12.8, 6.3 Hz, 1H), 4.19 – 3.97 (m, 2H), 3.15 – 2.97 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.90 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.52 – 2.38 (m, 1H), 2.15 – 1.98 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
301	337.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.68 (s, 2H), 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 4.12 – 3.96 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 3.00 (hept, J = 7.6, 6.9 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.01 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.42 – 1.25 (m, 4H).
302	404.3	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 4.82 (dt, J = 8.2, 6.0 Hz, 1H), 4.42 (td, J = 9.6, 5.9 Hz, 1H), 4.32 (td, J = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.13 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.13-3.05 (m, 4H), 3.06-2.98 (m, 4H), 2.79-2.78 (m, 1H) 2.76 (s, 3H), 2.73 – 2.59 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.63 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.21 – 1.09 (m, 2H), 1.08 – 0.96 (m, 2H).
303	343.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.97 – 7.89 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.08 – 3.84 (m, 2H), 3.00 (hept, J = 7.6, 7.0 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.00 (dq, J = 18.6, 10.0, 8.7 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
304	391.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.42 (dt, J = 7.6, 6.1 Hz, 1H), 4.03 – 3.86 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 3H) 3.11 – 2.93 (m, 3H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.40 (dtd, J = 10.8, 8.7, 4.8 Hz, 1H), 2.07 – 1.88 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.12 (s, 2H).

305	327.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 – 7.68 (m, 5H), 4.42 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 4.04 – 3.86 (m, 2H), 3.03 (h, J = 8.3 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.40 (ddt, J = 13.4, 8.5, 4.7 Hz, 1H), 2.08 – 1.88 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
306	399.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.27 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.04 – 3.87 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 1.98 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.41 – 1.26 (m, 2H), 1.20 (t, J = 3.6 Hz, 2H).
307	343.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 – 7.68 (m, 5H), 4.18 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.62 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.02 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
308	359.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.98 – 7.89 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.62 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
309	339.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 1H), 7.60 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 4.43 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 4.03 – 3.87 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.14 – 2.95 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.47 – 2.33 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
310	321.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.04 – 3.87 (m, 2H), 3.13 – 2.94 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.10 – 1.91 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
311	435.3	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.94 – 7.87 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 1H), 3.15 – 2.96 (m, 2H), 2.89 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.60 – 2.51 (m, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.19 – 2.05 (m, 1H), 2.09 – 1.88 (m, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.59 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.37 – 1.22 (m, 9H), 1.00 – 0.86 (m, 2H), 0.90 – 0.80 (m, 2H).
312	335.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (s, 3H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.41 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.01 – 3.86 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.72 – 2.52 (m, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.24 – 1.76 (m, 5H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
313	309.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.11 – 8.03 (m, 1H), 7.96 – 7.84 (m, 2H), 4.42 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.03 – 3.86 (m, 2H), 3.03 (h, J = 8.4 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.07 – 1.90 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
314	325.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.15 – 8.08 (m, 2H), 7.98 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.04 – 3.86 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.10 – 1.91 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
315	345.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.03 – 3.85 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.08 – 1.90 (m, 3H), 1.48 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
316	377.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 4.42 (h, J = 6.4 Hz, 1H), 4.03 – 3.86 (m, 2H), 3.03 (h, J = 8.2 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.09 – 1.88 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

317	369.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.37 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 6.69 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.12 – 3.95 (m, 2H), 3.17 (ddq, J = 9.2, 6.1, 3.4, 2.9 Hz, 2H), 2.67 – 2.52 (m, 3H), 2.01 (ddt, J = 10.9, 9.0, 6.6 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
318	385.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.38 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 6.69 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 4.21 – 4.09 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 3.19 (tq, J = 6.4, 3.7, 2.7 Hz, 2H), 2.60 (ddd, J = 23.6, 15.8, 7.3 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
319	353.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 16.1 Hz, 3H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.04 – 3.87 (m, 2H), 3.13 – 2.95 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.50 (p, J = 1.8 Hz, 3H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.10 – 1.91 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
320	402.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.99 – 8.94 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.91 (dt, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (s, 3H), 4.77 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 4.38 (td, J = 9.5, 5.7 Hz, 1H), 4.27 (td, J = 9.5, 6.4 Hz, 1H), 3.13 (dt, J = 10.8, 7.3 Hz, 4H), 2.71 – 2.56 (m, 1H), 2.29 – 2.15 (m, 2H), 2.10 (dq, J = 16.2, 6.0 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
321	381.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 4.50 (td, J = 12.7, 11.8, 6.0 Hz, 1H), 4.11 – 3.94 (m, 2H), 3.13 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 2.60 (tt, J = 16.1, 7.1 Hz, 2H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
322	397.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (ddd, J = 7.9, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.45 (dd, J = 9.7, 5.8 Hz, 1H), 4.33 (p, J = 4.7 Hz, 2H), 3.91 (dd, J = 9.7, 4.3 Hz, 1H), 3.20 – 3.00 (m, 2H), 2.57 (tt, J = 13.5, 6.3 Hz, 2H), 2.16 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
323	409.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 6.3, 2.5 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.49 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.10 – 3.92 (m, 2H), 3.12 (dd, J = 6.8, 3.0 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.58 (dt, J = 15.5, 8.4 Hz, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.00 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
324	425.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (s, 1H), 7.93 – 7.82 (m, 2H), 7.74 – 7.63 (m, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 4.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 4.13 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
325	271.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.53 (s, 1H), 4.50 (h, J = 6.4 Hz, 1H), 4.11 (td, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 4.00 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 3.01 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.43 (dtd, J = 16.3, 8.6, 4.7 Hz, 1H), 2.17 – 1.93 (m, 3H), 1.55 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

326	271.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 6.89 (s, 1H), 4.72 (dt, J = 8.2, 6.1 Hz, 1H), 4.34 (td, J = 9.4, 5.6 Hz, 1H), 4.23 (td, J = 9.4, 6.5 Hz, 1H), 3.22 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.60 (dtd, J = 11.3, 8.9, 5.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 2.08 (ddt, J = 11.7, 9.3, 6.2 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
327	287.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.48 (s, 1H), 4.73 (dt, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 4.34 (td, J = 9.4, 5.6 Hz, 1H), 4.23 (td, J = 9.4, 6.5 Hz, 1H), 3.14 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.58 (m, 4H), 2.26 (p, J = 7.8 Hz, 2H), 2.09 (ddt, J = 11.7, 9.3, 6.2 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
328	395.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.83 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.51 (dt, J = 14.1, 6.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.13 (td, J = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.07 – 3.94 (m, 1H), 3.15 – 2.94 (m, 2H), 2.89 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.43 (dtd, J = 10.7, 8.5, 4.7 Hz, 1H), 2.15 – 1.95 (m, 3H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H).
329	295.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 (s, 3H), 7.96 – 7.83 (m, 2H), 7.57 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.41 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 4.04 – 3.83 (m, 2H), 3.00 (hept, J = 7.6, 7.0 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.41 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 1.99 (ddt, J = 19.2, 10.5, 4.7 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
330	309.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.78 (s, 2H), 7.99 – 7.84 (m, 2H), 7.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.40 (h, J = 6.4 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.05 – 3.78 (m, 2H), 3.01 (hept, J = 7.5, 6.9 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 2.40 (dp, J = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 2.06 – 1.90 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
331	266.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.99 – 7.79 (m, 2H), 7.58 – 7.41 (m, 3H), 4.42 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.05 – 3.83 (m, 2H), 3.13 – 2.92 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.11 – 1.84 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
332	278.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.89 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.50 – 7.36 (m, 3H), 4.65 – 4.40 (m, 1H), 4.21 – 4.10 (m, 1H), 4.10 – 3.90 (m, 1H), 3.47 – 2.99 (m, 1H), 2.55 – 2.32 (m, 2H), 2.09 – 1.81 (m, 2H), 1.59 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 4H), 1.36 – 1.10 (m, 1H), 0.27 (dq, J = 20.7, 4.1 Hz, 1H).
333	278.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 – 7.84 (m, 2H), 7.54 – 7.39 (m, 3H), 4.40 (dt, J = 13.7, 6.5 Hz, 1H), 3.99 – 3.83 (m, 2H), 3.20 (dd, J = 16.3, 6.5 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.44 – 2.25 (m, 2H), 2.09 – 1.86 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.22 (dq, J = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 0.21 (q, J = 3.9 Hz, 1H).
334	278.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.52 – 7.41 (m, 3H), 4.39 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 3.99 – 3.82 (m, 2H), 3.30 – 3.19 (m, 1H), 3.07 – 2.92 (m, 1H), 2.38 (dtd, J = 10.7, 8.5, 4.7 Hz, 1H), 2.33 – 2.25 (m, 1H), 2.09 – 1.90 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.21 (td, J = 8.1, 4.3 Hz, 1H), 0.18 (td, J = 4.2, 3.1 Hz, 1H).
335	292.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.92 – 7.80 (m, 2H), 7.49 – 7.37 (m, 3H), 4.53 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 4.13 (td, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 3.19 – 2.76 (m, 4H), 2.52 – 2.35 (m, 1H), 2.02 (ddt, J = 10.9, 8.9, 6.7 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.75 – 0.51 (m, 4H).

336	280.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.97 – 7.84 (m, 2H), 7.49 – 7.36 (m, 3H), 4.52 (q, J = 6.7, 6.3 Hz, 1H), 4.12 (td, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 4.02 (dt, J = 14.2, 8.0 Hz, 1H), 3.00 (dtt, J = 26.5, 15.4, 7.5 Hz, 3H), 2.50 – 2.23 (m, 2H), 2.10 – 1.94 (m, 1H), 1.59 (dd, J = 6.3, 2.6 Hz, 4H), 1.31 (dd, J = 7.0, 0.9 Hz, 3H).
337	280.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.98 – 7.80 (m, 2H), 7.50 – 7.34 (m, 3H), 4.61 – 4.42 (m, 1H), 4.20 – 4.06 (m, 1H), 4.02 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 3.33 – 3.11 (m, 1H), 3.11 – 2.91 (m, 1H), 2.74 – 2.35 (m, 4H), 2.13 – 1.91 (m, 1H), 1.58 (dd, J = 6.2, 1.5 Hz, 3H), 1.15 (dd, J = 17.9, 6.4 Hz, 3H).
338	292.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.99 – 7.88 (m, 2H), 7.51 – 7.38 (m, 3H), 4.44 (h, J = 6.5 Hz, 1H), 4.05 (td, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 3.15 (dq, J = 18.7, 8.0 Hz, 2H), 2.41 – 2.31 (m, 1H), 2.15 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.06 – 1.91 (m, 1H), 1.53 (m, 3H), 1.32 – 1.17 (m, 2H), 0.96 – 0.85 (m, 2H), .
339	280.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.82 (m, 2H), 7.50 – 7.37 (m, 3H), 4.60 – 4.47 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.09 – 3.94 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.36 – 2.23 (m, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.58 (m, 3H), 0.95 (m, 3H).
340	294.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.50 – 7.31 (m, 5H), 4.56 – 4.39 (m, 1H), 4.05 (mz, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 1H), 3.34 – 3.08 (m, 1H), 2.89 – 2.61 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.05 – 1.71 (m, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.51 (m, 3H), 0.75 (m, 3H).
341	270.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.52 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.54 – 4.41 (m, 1H), 4.11 (dt, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.98 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.44 (dtd, J = 16.5, 8.7, 4.7 Hz, 1H), 2.09 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 2.01 (dq, J = 11.0, 6.9 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
342	287.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.73 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.73 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 4.36 (td, J = 9.4, 5.5 Hz, 1H), 4.26 (td, J = 9.4, 6.5 Hz, 1H), 3.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 1.1 Hz, 4H), 2.19 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 2.09 (ddt, J = 11.7, 9.5, 6.3 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
343	268.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.67 (dd, J = 2.4, 1.3 Hz, 1H), 9.39 (dd, J = 5.4, 1.3 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 5.4, 2.4 Hz, 1H), 4.44 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 4.05 – 3.88 (m, 2H), 3.08 (h, J = 8.5 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.42 (dtd, J = 10.8, 8.6, 4.8 Hz, 1H), 2.12 – 1.86 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
344	268.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 9.56 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.75 – 8.65 (m, 2H), 4.81 (dt, J = 8.2, 6.1 Hz, 1H), 4.47 – 4.36 (m, 1H), 4.31 (td, J = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 3.34 (td, J = 7.3, 3.0 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.73 – 2.58 (m, 1H), 2.26 – 2.06 (m, 3H), 1.65 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
345	363.3	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (dt, J = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 4.81 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 4.42 (td, J = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 4.35 – 4.21 (m, 3H), 3.72 (br s, 2H), 3.58 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.04 (td, J = 7.1, 4.4 Hz, 2H), 2.74 – 2.55 (m, 2H), 2.26 – 2.14 (m, 2H), 2.09 (ddt, J = 11.6, 9.3, 6.1 Hz, 1H), 2.04 – 1.76 (m, 4H), 1.61 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.49 – 1.32 (m, 1H).

346	323.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 4.82 (dt, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 4.47 – 4.37 (m, 1H), 4.37 – 4.25 (m, 3H), 3.12 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.05 (td, J = 7.1, 4.8 Hz, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.74 – 2.58 (m, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 2H), 2.09 (ddt, J = 11.6, 9.3, 6.0 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
347	335.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.88 – 7.82 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 5.0, 2.0 Hz, 2H), 4.83 (dt, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 4.43 (td, J = 9.6, 5.9 Hz, 1H), 4.38 – 4.24 (m, 5H), 3.91 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.04 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.82 – 2.69 (m, 1H), 2.69 – 2.57 (m, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.27 – 2.15 (m, 2H), 2.09 (ddt, J = 11.5, 9.3, 6.0 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
348	349.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.83 (dt, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 4.48 – 4.38 (m, 1H), 4.36 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.34 – 4.27 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.11 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.04 (td, J = 7.1, 4.7 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 21.6 Hz, 2H), 2.72 – 2.59 (m, 1H), 2.25 – 2.17 (m, 2H), 2.17 – 2.06 (m, 6H), 1.61 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
349	365.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.99 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 5.8, 3.1, 1.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.52 (m, 2H), 4.81 (dt, J = 8.2, 6.0 Hz, 1H), 4.42 (td, J = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 4.37 – 4.25 (m, 3H), 3.97 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.47 (br s, 4H), 3.11 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.03 (td, J = 7.1, 3.9 Hz, 2H), 2.73 – 2.55 (m, 1H), 2.26 – 2.14 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
350	351.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.92 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 – 7.52 (m, 2H), 4.82 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 4.66 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.52 – 4.35 (m, 4H), 4.30 (td, J = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.07 (m, 3H), 2.96 (s, 5H), 2.75 – 2.58 (m, 1H), 2.30 – 2.15 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.62 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
351	439.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.81 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.28 – 4.21 (m, 1H), 4.14 – 4.09 (m, 1H), 3.72 – 3.64 (m, 1H), 3.36 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.21 – 3.05 (m, 3H), 2.70 – 2.53 (m, 2H), 1.51 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
352	313.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (s, 3H), 7.96 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 1H), 7.58 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.13 (ddt, J = 57.0, 5.9, 3.9 Hz, 1H), 4.50 – 4.38 (m, 2H), 4.15 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.94 (ddd, J = 26.1, 10.2, 4.0 Hz, 1H), 3.05 (h, J = 8.7 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.54 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
353	311.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (s, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (td, J = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.25 – 4.00 (m, 5H), 3.63 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 3.03 (h, J = 8.4 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.01 (pt, J = 7.7, 3.3 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
354	344.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.08 – 7.98 (m, 2H), 4.41 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 4.00 – 3.79 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.02 (h, J = 8.4 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.11 – 1.91 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

355	323.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.13 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.38 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.99 – 3.81 (m, 2H), 3.01 (h, J = 8.3 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.97 (tt, J = 17.4, 7.7 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
356	367.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.24 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 1H), 4.70 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.39 (h, J = 6.4 Hz, 1H), 3.99 – 3.84 (m, 2H), 3.51 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.99 (hept, J = 7.6, 7.0 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.39 (s, 4H), 2.09 – 1.89 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
357	351.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.73 (dd, J = 10.5, 2.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.39 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 4.03 – 3.81 (m, 2H), 3.11 – 2.93 (m, 5H), 2.79 (d, J = 4.4 Hz, 5H), 2.45 – 2.31 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.06 – 1.91 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
358	367.2	1H NMR (400 MHz,乙醇-d6) δ 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.38 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.98 – 3.78 (m, 2H), 2.98 (hept, J = 7.6, 7.0 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.29 (m, 1H), 2.09 – 1.84 (m, 3H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
359	337.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.90 – 7.77 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.38 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.99 – 3.80 (m, 2H), 2.98 (hept, J = 7.6, 7.0 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.37 (dtd, J = 10.9, 8.6, 4.7 Hz, 1H), 1.98 (dq, J = 15.3, 8.3, 7.9 Hz, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
360	399.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.10 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94 – 7.89 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 – 7.46 (m, 3H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.38 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 4.00 – 3.79 (m, 2H), 2.98 (hept, J = 7.6, 7.0 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.37 (dtd, J = 10.9, 8.7, 4.7 Hz, 1H), 1.97 (ddt, J = 15.5, 10.7, 7.7 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
361	373.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.46 – 4.32 (m, 1H), 4.22 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.99 – 3.84 (m, 2H), 3.00 (h, J = 8.3 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.79 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 1H), 2.08 – 1.89 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
362	353.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.35 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.38 (dd, J = 19.0, 6.5 Hz, 3H), 4.01 – 3.85 (m, 4H), 2.99 (hept, J = 7.7, 7.3 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.99 (dq, J = 15.6, 8.0 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
363	317.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.22 (s, 3H), 7.57 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.19 – 4.11 (m, 1H), 4.09 – 4.04 (m, 1H), 4.04 – 3.94 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 3.01 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.08 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
364	333.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 9.79 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.22 – 7.11 (m, 1H), 6.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.75 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 4.36 (td, J = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 4.26 (td, J = 9.3, 6.6 Hz, 1H), 3.24 – 3.00 (m, 4H), 2.60 (tdd, J = 14.2, 7.2, 4.1 Hz, 1H), 2.26 – 2.13 (m, 2H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 1.63 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

365	351.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.81 (dt, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 4.68 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 4H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.21 – 2.91 (m, 4H), 2.76 – 2.58 (m, 1H), 2.21 (pd, J = 7.7, 3.1 Hz, 2H), 2.11 (ddt, J = 11.6, 9.2, 6.1 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
366	335.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.02 – 7.82 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.78 (dt, J = 8.3, 6.1 Hz, 1H), 4.41 – 4.35 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.26 (td, J = 9.5, 6.3 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.33 (m, 3H), 3.08 (dt, J = 19.1, 7.4 Hz, 4H), 2.64 (dtd, J = 11.3, 9.0, 5.7 Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 2H), 2.10 (ddt, J = 11.7, 9.3, 6.2 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
367	365.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.01 – 7.85 (m, 2H), 7.68 – 7.52 (m, 2H), 4.77 (dt, J = 8.2, 6.0 Hz, 1H), 4.37 (td, J = 9.5, 5.7 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.30 – 4.21 (m, 1H), 3.97 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.18 – 2.99 (m, 8H), 2.71 – 2.56 (m, 1H), 2.20 (dtt, J = 12.3, 7.7, 3.4 Hz, 2H), 2.09 (ddt, J = 11.7, 9.2, 6.2 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
368	323.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.00 – 7.90 (m, 2H), 7.66 – 7.55 (m, 2H), 4.82 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 4.42 (td, J = 9.6, 5.9 Hz, 1H), 4.32 (td, J = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.15 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.06 (td, J = 7.1, 4.8 Hz, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.73 – 2.58 (m, 1H), 2.28 – 2.16 (m, 2H), 2.11 (ddt, J = 11.6, 9.2, 6.0 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
369	324.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 – 7.76 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.38 (h, J = 6.4 Hz, 1H), 3.99 – 3.79 (m, 2H), 2.99 (hept, J = 7.5, 6.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 1H), 2.07 – 1.88 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.45 (s, 6H).
370	314.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.71 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 2H), 5.35 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.39 (dt, J = 7.7, 6.1 Hz, 1H), 4.00 – 3.84 (m, 2H), 3.01 (hept, J = 7.6, 6.9 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.38 (dtd, J = 10.7, 8.6, 4.6 Hz, 1H), 2.13 – 1.85 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
371	340.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.89 – 7.76 (m, 2H), 7.66 – 7.53 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 8.7, 6.2 Hz, 1H), 4.13 – 3.93 (m, 2H), 3.62 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 3.01 (hept, J = 7.6, 7.0 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.01 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.46 (s, 6H).
372	330.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.72 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.18 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 4.12 – 3.99 (m, 2H), 3.62 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 3.02 (hept, J = 7.6, 6.9 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.01 (p, J = 6.9, 6.3 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
373	349.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.1, 5.7 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 8.7, 6.1 Hz, 1H), 4.07 (tq, J = 11.1, 5.6 Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 3.06 (hept, J = 7.6, 6.9 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.14 – 1.93 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
374	296.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.42 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.05 – 3.86 (m, 2H), 3.01 (h, J = 8.2 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

375	302.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.57 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.44 – 4.28 (m, 1H), 3.98 – 3.78 (m, 2H), 2.98 (dd, J = 8.2, 6.6 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.06 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.02 – 1.89 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
376	330.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.49 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.06 – 3.74 (m, 2H), 2.99 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.40 (td, J = 13.4, 8.6 Hz, 1H), 2.07 (p, J = 7.9 Hz, 2H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.0 Hz, 9H).
377	395.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.77 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.25 – 4.12 (m, 1H), 4.12 – 3.94 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 3.00 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.81 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.08 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
378	332.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.04 (s, 2H), 8.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.05 – 3.86 (m, 2H), 3.09 (h, J = 8.4 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 – 2.32 (m, 2H), 2.14 – 1.92 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
379	321.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.46 – 4.26 (m, 3H), 4.02 – 3.83 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.99 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.78 (dt, J = 13.9, 7.6 Hz, 2H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 1.97 (m, 3H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
380	333.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.99 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.44 (h, J = 6.4 Hz, 1H), 4.07 – 3.88 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 2.15 – 1.84 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
381	349.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.36 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 1H), 4.42 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.04 – 3.84 (m, 2H), 3.01 (h, J = 8.2 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.10 – 1.88 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
382	351.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.33 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 13.0, 1.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.17 (m, 1H), 6.73 – 6.59 (m, 1H), 4.44 (h, J = 6.4 Hz, 1H), 4.04 – 3.87 (m, 2H), 3.07 (hept, J = 7.6, 6.9 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.11 – 1.90 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
383	334.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.44 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 4.08 – 3.85 (m, 2H), 3.19 – 2.93 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.41 (dp, J = 13.1, 4.4 Hz, 1H), 2.15 – 1.92 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
384	339.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.55 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.33 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.40 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.04 – 3.82 (m, 2H), 3.08 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.11 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 1.97 (dq, J = 18.5, 10.6, 9.1 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

385	348.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.26 – 8.16 (m, 1H), 7.72 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 4.16 – 4.00 (m, 2H), 3.65 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 3.10 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.05 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
386	347.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.35 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.44 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 4.06 – 3.86 (m, 2H), 3.16 – 2.92 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.00 (tdd, J = 17.3, 8.1, 4.3 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
387	348.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.27 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 4.42 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 4.02 – 3.81 (m, 2H), 3.05 (h, J = 8.2 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.37 (m, 4H), 2.01 (tdd, J = 16.3, 9.1, 5.0 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
388	349.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.18 (dd, J = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 4.06 (dq, J = 13.7, 5.1 Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 3.07 (hept, J = 7.6, 6.9 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.13 – 1.93 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
389	306.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 10.32 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 4.57 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 4.17 (td, J = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 4.06 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.57 – 2.41 (m, 1H), 2.16 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 2.11 – 1.99 (m, 1H), 1.62 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
390	338.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.70 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 4.45 (h, J = 6.4 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.06 – 3.87 (m, 2H), 3.18 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.43 (dp, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.02 (p, J = 7.6 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
391	320.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 2H), 4.51 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 4.14 (td, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 3.31 (td, J = 7.4, 5.5 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.46 (ddd, J = 13.1, 10.9, 6.8 Hz, 1H), 2.07 (dp, J = 17.2, 7.3 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
392	339.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.55 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.33 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.40 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.04 – 3.82 (m, 2H), 3.08 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.11 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 1.97 (dq, J = 18.5, 10.6, 9.1 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
393	268.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 9.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (dt, J = 5.2, 1.1 Hz, 1H), 4.53 (h, J = 6.4 Hz, 1H), 4.14 (td, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 3.35 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.46 (ddt, J = 16.4, 8.6, 4.7 Hz, 1H), 2.14 – 1.98 (m, 3H), 1.59 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

394	270.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.56 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.69 – 4.54 (m, 1H), 4.23 (td, J = 9.2, 5.5 Hz, 1H), 4.17 – 4.11 (m, 1H), 4.09 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.15 (td, J = 7.4, 4.9 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.57 (ddd, J = 14.3, 11.9, 7.2 Hz, 1H), 2.14 (p, J = 7.9 Hz, 2H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
395	364.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.39 – 4.21 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.24 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 2.12 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
396	309.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 – 8.26 (m, 3H), 8.18 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.29 – 3.83 (m, 4H), 2.04 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
397	386.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.17 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.44 (dt, J = 7.8, 6.1 Hz, 1H), 4.00 (dt, J = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.14 – 2.96 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 2H), 2.41 (dtd, J = 10.8, 8.6, 4.8 Hz, 1H), 2.11 – 1.91 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
398	349.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 4.76 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.04 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.01 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.75 (dddt, J = 12.0, 9.2, 6.9, 3.4 Hz, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 4H), 1.46 (dt, J = 11.3, 5.7 Hz, 2H).
399	344.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.40 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (dt, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 8.06 (ddd, J = 7.8, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.45 (dt, J = 7.8, 6.1 Hz, 1H), 4.01 (tt, J = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 3.97 – 3.83 (m, 1H), 3.27 (s, 4H), 3.14 – 2.94 (m, 2H), 2.85 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 2H), 2.45 – 2.33 (m, 1H), 2.09 – 1.88 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
400	328.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (tt, J = 6.4, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (dq, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.44 (dt, J = 7.8, 6.1 Hz, 1H), 3.99 (td, J = 9.5, 9.1, 5.1 Hz, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 1H), 3.11 – 2.93 (m, 2H), 2.88 – 2.79 (m, 3H), 2.78 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.41 (dtd, J = 10.8, 8.7, 4.8 Hz, 1H), 2.07 – 1.91 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
401	309.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.28 (bs, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 4.52 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
402	335.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (bs, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (bs, 1H), 3.72 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.08 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 2.04 – 1.88 (m, 6H), 0.49 (q, J = 4.1 Hz, 2H).
403	323.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 4H), 7.48 (s, 1H), 4.30 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.63 (dq, J = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 3.58 – 3.46 (m, 1H), 3.02 (hept, J = 7.5, 6.9 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.11 – 1.98 (m, 4H), 1.92 (td, J = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

404	323.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 4H), 7.48 (s, 1H), 4.30 (h, J = 6.1, 5.6 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 10.7, 7.2, 3.4 Hz, 1H), 3.52 (dt, J = 11.3, 7.7 Hz, 1H), 3.02 (hept, J = 7.5, 6.9 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.16 – 1.96 (m, 4H), 1.96 – 1.82 (m, 1H), 1.78 – 1.55 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
405	295.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 4.08 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 3.01 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.01 (p, J = 7.6 Hz, 2H).
406	405.3	1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 8.94 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.66 (dt, J = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 4.20 (td, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 4.11 (dt, J = 10.2, 8.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.22 – 2.99 (m, 2H), 2.97 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.60 (ddd, J = 9.0, 7.5, 2.1 Hz, 1H), 2.57 – 2.49 (m, 1H), 2.18 – 2.12 (m, 2H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.59 (m, 3H).
407	405.3	1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 8.97 (s, 1H), 7.87 (dt, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.71 (dt, J = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 4.25 (tdd, J = 9.3, 5.6, 0.9 Hz, 1H), 4.15 (td, J = 9.3, 6.5 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.06 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.84 (td, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 2.58 (dddd, J = 11.2, 9.4, 8.4, 5.6 Hz, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 2.14 (q, J = 1.7, 1.1 Hz, 1H), 2.15 – 2.01 (m, 2H), 1.95 (部分遭 MeCN 所遮蓋, 1H), 1.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
408	391.3	1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 9.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 4.80 – 4.62 (m, 1H), 4.25 (tdd, J = 8.9, 5.6, 2.7 Hz, 1H), 4.15 (tdd, J = 9.4, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.08 – 3.02 (m, 1H), 2.98 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 2.23 – 2.02 (m, 3H), 1.91 (部分遭 MeCN 所遮蓋, m, 1H), 1.59 (dd, J = 6.3, 2.9 Hz, 3H).
409	391.2	1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 9.41 (m, 1H), 7.86 (dt, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.74 (dtt, J = 12.2, 8.5, 4.3 Hz, 1H), 4.28 (td, J = 9.3, 5.7 Hz, 1H), 4.18 (td, J = 9.4, 6.4 Hz, 1H), 3.14 – 2.95 (m, 4H), 2.88 (dt, J = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 2.61 (dtd, J = 11.1, 8.9, 5.7 Hz, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
410	372.2	1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 9.12 (s, 1H), 8.01 (td, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 6.2, 1.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.70 (ddt, J = 12.6, 8.1, 6.1 Hz, 1H), 4.24 (td, J = 9.3, 5.6 Hz, 1H), 4.14 (td, J = 9.3, 6.5 Hz, 1H), 3.22-3.03 (m, 2H), 3.00 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.59 (dtq, J = 14.0, 5.8, 2.7 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 9.5, 7.1 Hz, 1H), 2.25 – 2.00 (m, 5H), 1.57 (dd, J = 9.1, 6.3 Hz, 3H).1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 9.08 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.71 (dt, J = 8.3, 6.1 Hz, 1H), 4.24 (td, J = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 4.15 (td, J = 9.3, 6.5 Hz, 1H), 3.12-2.94 (m, 4H), 2.67 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.22 – 2.10 (m, 3H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
411	372.2	1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 9.08 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.71 (dt, J = 8.3, 6.1 Hz, 1H), 4.24 (td, J = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 4.15 (td, J = 9.3, 6.5 Hz, 1H), 3.12 – 2.94 (m, 4H), 2.67 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.22 – 2.10 (m, 3H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

412	390.3	1H NMR (400 MHz,乙腈-d3) δ 8.95 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.84 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.66 (dtd, J = 8.7, 6.1, 2.6 Hz, 1H), 4.20 (td, J = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 4.11 (tdd, J = 9.0, 6.7, 1.7 Hz, 1H), 3.11 – 3.04 (m, 1H), 2.95 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.63 (ddd, J = 8.7, 7.4, 1.3 Hz, 1H), 2.50 (據推測遭寬單峰所遮蓋, m, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 3H), 1.83 (ddd, J = 8.5, 4.2, 1.4 Hz, 1H), 1.59 (dd, J = 6.3, 1.0 Hz, 3H).
413	390.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.78 (s, 1H), 7.77 (dt, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.41 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.04 – 3.86 (m, 2H), 3.10 – 2.86 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.67 (td, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 2.39 (dtd, J = 10.6, 8.5, 4.7 Hz, 1H), 2.14 – 2.00 (m, 1H), 2.04 – 1.88 (m, 3H), 1.85 (ddd, J = 9.1, 4.3, 2.8 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
414	415.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 11.2, 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.09 – 6.99 (m, 2H), 4.40 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.98 (tt, J = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 3.94 – 3.80 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 9.1, 7.6 Hz, 1H), 2.94 – 2.80 (m, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 2H), 2.41 (ddt, J = 8.5, 5.8, 2.8 Hz, 2H), 2.21 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 2.05 – 1.87 (m, 3H), 1.48 (dd, J = 8.5, 6.1 Hz, 3H).
415	402.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.08 (s, 1H), 8.05 – 7.88 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 4.45 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.11 – 3.83 (m, 2H), 3.65 – 3.32 (m, 2H), 3.04 (h, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.42 – 2.16 (m, 2H), 2.13 – 1.97 (m, 2H)
416	347.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.44 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 4.06 – 3.87 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.09 – 1.92 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H)
417	348.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.04 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.19 (dd, J = 8.7, 6.2 Hz, 1H), 4.14 – 4.01 (m, 2H), 3.64 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 3.09 (h, J = 8.5 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.04 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H)
418	355.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.55 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 6.9, 5.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 4.24 – 4.14 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 1H), 3.11 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.11 (p, J = 7.8 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H)
419	363.1	1H NMR (400 MHz,甲醇-*d*4) δ 8.41 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.77 – 4.65 (m, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 4.22 – 4.07 (m, 1H), 3.26 – 3.11 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.63 – 2.51 (m, 1H), 2.28 – 2.03 (m, 3H), 1.63 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
420	256.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.63 (s, 2H), 4.47 (dt, J = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.17 – 3.03 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.05 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 2.01 – 1.89 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H)
421	417.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.41 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.29 – 4.22 (m, 2H), 4.19 – 4.09 (m, 3H), 3.73 – 3.61 (m, 2H), 3.22 – 3.05 (m, 2H), 2.71 – 2.53 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

422	427.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.83 – 7.79 (m, 2H), 7.74 – 7.66 (m, 2H), 7.25 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 4.30 – 4.21 (m, 1H), 4.15 – 4.10 (m, 2H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 3.22 – 3.07 (m, 2H), 2.68 – 2.52 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
423	359.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.49 – 8.48 (m, 1H), 8.32 – 8.27 (m, 1H), 8.19 – 8.17 (m, 1H), 8.16 – 8.08 (m, 2H), 7.71 – 7.60 (m, 3H), 4.48 (dt, *J* = 7.7, 6.1 Hz, 1H), 4.08 – 3.93 (m, 2H), 3.26 – 3.08 (m, 2H), 2.91 – 2.84 (m, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.12 – 1.95 (m, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
424	349.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.05 (s, 1H), 8.63 – 8.52 (m, 1H), 8.39 – 8.30 (m, 1H), 8.21 – 8.14 (m, 1H), 4.44 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.05 – 3.86 (m, 3H), 3.12 – 2.98 (m, 2H), 2.91 – 2.76 (m, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 2.13 – 1.94 (m, 4H), 1.58 – 1.46 (m, 3H).
425	350.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.42 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.04 – 3.88 (m, 2H), 3.11 – 2.98 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 2.12 – 1.92 (m, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
426	350.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.35 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.75 – 7.73 (m, 1H), 7.69 – 7.65 (m, 1H), 4.47 – 4.38 (m, 1H), 4.03 – 3.88 (m, 2H), 3.10 – 2.94 (m, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
427	334.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.73 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 – 8.29 (m, 3H), 4.51 – 4.35 (m, 1H), 4.05 – 3.92 (m, 2H), 3.16 – 3.01 (m, 2H), 2.86 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 2.11 – 1.94 (m, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
428	362.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.96 – 7.79 (m, 1H), 7.71 – 7.59 (m, 1H), 7.37 – 7.21 (m, 1H), 4.47 – 4.38 (m, 1H), 4.03 – 3.89 (m, 2H), 3.35 – 2.94 (m, 7H), 2.81 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 2.10 – 1.93 (m, 3H), 1.55 – 1.45 (m, 3H).
429	350.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.95 – 11.41 (m, 2H), 8.86 – 7.97 (m, 3H), 4.52 – 4.37 (m, 1H), 4.06 – 3.90 (m, 2H), 3.15 – 3.01 (m, 2H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
430	335.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 3.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.10 – 2.98 (m, 4H), 2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.07 – 1.96 (m, 5H).
431	401.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (s, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 4H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 2H), 4.07 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 3.66 – 3.60 (m, 1H), 3.39 (dd, J = 13.9, 3.4 Hz, 1H), 3.16 – 2.99 (m, 3H), 2.85 (t, J = 8.5, 7.0 Hz, 2H), 2.11 – 1.98 (m, 2H).
432	362.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.00 (s, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.36 – 7.18 (m, 2H), 4.47 – 4.36 (m, 1H), 4.00 – 3.88 (m, 1H), 3.51 – 3.31 (m, 2H), 3.17 (dd, J = 18.6, 8.8 Hz, 1H), 3.04 – 2.93 (m, 1H), 2.91 – 2.64 (m, 4H), 2.46 – 2.33 (m, 2H), 2.07 – 1.88 (m, 4H), 1.53 – 1.42 (m, 3H).
433	412.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.23 (s, 1H), 8.33 – 8.15 (m, 2H), 7.97 – 7.77 (m, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 1H), 7.59 – 7.43 (m, 1H), 6.60 – 6.47 (m, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 1H), 4.04 – 3.88 (m, 2H), 3.16 – 2.99 (m, 1H), 2.71 – 2.57 (m, 3H), 2.48 – 2.37 (m, 1H), 2.07 – 1.85 (m, 3H), 1.56 – 1.39 (m, 3H).

434	351.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.06 (s, 1H), 8.01 – 7.90 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 4.22 – 4.17 (m, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 2H), 3.13 – 2.95 (m, 2H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 2.76 – 2.63 (m, 1H), 2.46 – 2.30 (m, 2H), 2.08 – 1.93 (m, 3H).
435	378.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 4.47 – 4.41 (m, 1H), 4.04 – 3.89 (m, 2H), 3.12 – 2.94 (m, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 4H), 1.51 (d, *J* = 6.2, 1.1 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).
436	353.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.08 (s, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 2H), 7.92 – 7.84 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.32 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 1H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 3.08 – 2.96 (m, 2H), 2.91 – 2.79 (m, 2H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).
437	369.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.07 (s, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 5.57 – 5.31 (m, 1H), 4.67 – 4.53 (m, 1H), 4.36 – 4.24 (m, 1H), 4.10 – 3.99 (m, 1H), 3.11 – 2.99 (m, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.09 – 1.91 (m, 3H), 1.87 – 1.72 (m, 2H), 1.01 – 0.94 (m, 6H).
438	445.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.07 (s, 1H), 7.99 – 7.90 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 7.39 – 7.19 (m, 5H), 4.74 – 4.62 (m, 2H), 4.56 – 4.48 (m, 2H), 4.41 – 4.34 (m, 1H), 4.19 – 4.14 (m, 1H), 4.01 – 3.95 (m, 1H), 3.12 – 2.96 (m, 2H), 2.91 – 2.66 (m, 2H), 2.08 – 1.96 (m, 2H), 1.35 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
439	364.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.80 – 7.69 (m, 2H), 7.51 – 7.35 (m, 2H), 4.52 – 4.43 (m, 1H), 4.07 – 3.93 (m, 2H), 3.77 – 3.67 (m, 0.5H), 3.57 – 3.47 (m, 0.5H), 3.14 – 2.94 (m, 3H), 2.85 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.64 – 2.55 (m, 2H), 2.47 – 2.33 (m, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
440	364.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.47 – 4.38 (m, 1H), 4.02 – 3.88 (m, 2H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 3.16 – 2.94 (m, 3H), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.64 – 2.55 (m, 2H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.30 – 2.19 (m, 3H), 2.07 – 1.94 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
441	364.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.44 – 4.36 (m, 1H), 4.03 – 3.85 (m, 2H), 3.71 – 3.58 (m, 1H), 3.11 – 2.94 (m, 2H), 2.91 – 2.76 (m, 2H), 2.59 – 2.53 (m, 2H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 2.29 – 2.16 (m, 3H), 2.07 – 1.89 (m, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
442	339.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.10 – 8.04 (m, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 4.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 3.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 2H).
443	384.9	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.69 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.52 – 4.37 (m, 1H), 4.05 – 3.87 (m, 2H), 3.10 – 2.93 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.59 – 2.54 (m, 1H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.06 – 1.90 (m, 4H), 1.57 – 1.39 (m, 5H).
444	417.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.41 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 2H), 4.18 – 4.03 (m, 3H), 3.74 – 3.60 (m, 2H), 3.20 – 3.08 (m, 2H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

445	321.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 – 8.40 (m, 1H), 8.16 – 8.11 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.48 – 4.25 (m, 1H), 4.00 – 3.81 (m, 2H), 3.17 – 3.06 (m, 1H), 2.81 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 2.02 – 1.93 (m, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.52 – 1.36 (m, 3H), 1.33 – 1.11 (m, 2H), 0.93 – 0.76 (m, 1H), 0.27 – 0.16 (m, 1H).
446	445.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.02 – 7.94 (m, 3H), 7.79 – 7.71 (m, 2H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 2H), 3.72 – 3.66 (m, 1H), 3.24 – 3.06 (m, 2H), 2.69 – 2.54 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
447	335.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.06 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.01 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H).
448	337.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.06 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 4.73 (s, 4H), 4.22 (s, 4H), 3.01 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.00 (p, J = 7.5 Hz, 2H).
449	368.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.04 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.02 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.76 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.45 (dt, *J* = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.12 – 1.91 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
450	323.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.10 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 4.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.98 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.17 – 1.96 (m, 4H).
451	386.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.45 (dt, *J* = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 4.01 (dt, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.03 (h, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
452	336.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.99 (s, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.13 – 3.85 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.16 – 2.94 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.42 (ddt, J = 10.3, 8.5, 4.3 Hz, 2H), 2.25 – 1.90 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
453	333	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.41 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 72.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.43 (p, *J* = 7.9, 6.1 Hz, 6.1 Hz, 1H), 4.05 – 3.87 (m, 2H), 3.04 (h, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 2H), 2.10 – 1.87 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
454	331.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.43 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.06 – 3.90 (m, 2H), 3.17 – 2.90 (m, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.18 – 1.93 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.51 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.55 – 1.24 (m, 1H), 1.41 – 1.22 (m, 2H).
455	350.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.42 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.04 – 3.82 (m, 2H), 3.02 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 2H), 2.06 – 1.87 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H).

456	349	δ 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.43 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.06 – 3.90 (m, 2H), 3.17 – 2.90 (m, 2H), 2.83 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.18 – 1.93 (m, 3H), 1.89 (dt, *J* = 9.1, 4.8 Hz, 2H), 1.51 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.43 – 1.33 (m, 1H), 1.30 – 1.13 (m, 2H).
457	355.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 4H), 7.45 (s, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 3.69 (dt, *J* = 13.0, 7.0 Hz, 1H), 3.65 – 3.54 (m, 1H), 3.54 – 3.40 (m, 1H), 3.29 (部分遭水峰所遮蓋, m, 1H), 3.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.30 (dq, *J* = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.99 – 1.87 (m, 1H).
458	363.2	1H NMR (400 MHz,甲醇-*d*4) δ 8.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.75 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.33 – 4.09 (m, 2H), 3.24 – 3.10 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 2.27 – 2.04 (m, 3H), 1.63 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
459	301.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.28 (s, 3H), 7.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.38 (h, J = 6.4 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 – 3.83 (m, 2H), 3.00 (dd, J = 8.3, 6.5 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.45 – 2.33 (m, 1H), 2.07 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 1.97 (ddt, J = 10.8, 8.8, 7.0 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
460	379.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.77 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.49 – 4.33 (m, 3H), 4.07 – 3.81 (m, 2H), 3.00 (dd, J = 8.2, 6.6 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.40 (dtd, J = 10.7, 8.6, 4.7 Hz, 1H), 2.08 (p, J = 7.2, 6.7 Hz, 2H), 2.04 – 1.89 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
461	312.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s, 1H), 5.74 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.38 (h, J = 6.4 Hz, 1H), 4.01 – 3.83 (m, 2H), 3.16 (td, J = 7.2, 2.1 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.04 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
462	439.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.17 – 4.06 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
463	349.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (bs, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.42 (dt, *J* = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 4.30 (bs, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.92 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.04 (h, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.41 (dtd, *J* = 10.8, 8.5, 4.7 Hz, 1H), 2.10 – 1.90 (m, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
464	395.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz, 1H), 4.24 – 3.96 (m, 2H), 3.81 – 3.63 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.28 – 3.02 (m, 2H), 2.74 – 2.55 (m, 2H), 1.52 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
465	453.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 5.65 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.27 (td, J = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.58 (td, J = 15.3, 7.5 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).

466	453.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 5.65 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.27 (td, J = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.58 (td, J = 15.3, 7.5 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
467	453.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 5.65 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.27 (td, J = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.58 (td, J = 15.3, 7.5 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
468	391.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.07 (s, 3H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.18 (ddt, J = 56.9, 6.0, 3.7 Hz, 1H), 5.01 – 4.93 (m, 4H), 4.58 – 4.34 (m, 2H), 4.02 (ddd, J = 25.6, 10.4, 3.8 Hz, 1H), 3.22 – 3.05 (m, 2H), 2.70 – 2.55 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
469	391.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.05 (s, 3H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.44 (dtd, J = 58.0, 6.0, 2.6 Hz, 1H), 5.06 – 4.92 (m, 4H), 4.79 – 4.63 (m, 1H), 4.47 – 4.30 (m, 1H), 4.21 – 4.05 (m, 1H), 3.23 – 3.06 (m, 2H), 2.61 (ddd, J = 22.2, 15.1, 6.6 Hz, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 3H).
470	409.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 (s, 3H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.03 – 4.92 (m, 4H), 4.88 – 4.78 (m, 1H), 4.50 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 3.24 – 3.13 (m, 2H), 2.70 – 2.56 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
471	391.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.03 (s, 3H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.02 – 4.85 (m, 5H), 4.76 – 4.57 (m, 2H), 4.09 – 3.96 (m, 2H), 3.20 – 3.05 (m, 2H), 2.73 – 2.53 (m, 2H), 2.47 – 2.31 (m, 2H).
472	451.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.88 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.21 – 2.94 (m, 6H), 2.65 – 2.53 (m, 3H), 2.01 – 1.84 (m, 1H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
473	451.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 – 7.77 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.88 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 8.9, 5.6 Hz, 1H), 4.15 – 4.08 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.16 – 3.08 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.03 – 2.94 (m, 1H), 2.91 – 2.79 (m, 1H), 2.63 – 2.53 (m, 3H), 2.01 – 1.84 (m, 1H), 1.49 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
474	429.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.31 – 4.16 (m, 2H), 4.18 – 4.03 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 3.18 – 3.04 (m, 2H), 3.01 – 2.89 (m, 2H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.47 – 2.36 (m, 1H), 2.26 – 2.13 (m, 1H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
475	429.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 2H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 3.18 – 2.87 (m, 4H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 2.25 – 2.11 (m, 1H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).

476	429.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 2H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 3.18 – 2.87 (m, 4H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 2.25 – 2.11 (m, 1H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
477	483.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.23 – 5.08 (m, 1H), 4.73 – 4.59 (m, 1H), 4.42 (dd, J = 9.9, 3.1 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 4.17 – 4.06 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.21 – 3.04 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
478	483.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.18 (td, J = 7.6, 2.9 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 9.9, 7.8 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 3.22 – 3.07 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
479	483.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.18 (td, J = 7.6, 2.9 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 9.9, 7.8 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 3.22 – 3.07 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
480	455.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 5.32 – 5.22 (m, 1H), 4.78 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 2H), 3.18 – 2.99 (m, 5H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.6 Hz, 3H).
481	431.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.58 (s, 1H), 7.66 – 7.51 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.71 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.58 – 4.49 (m, 2H), 4.24 (dd, J = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 3.16 – 3.03 (m, 2H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 1.48 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
482	431.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.58 (s, 1H), 7.66 – 7.51 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.71 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.58 – 4.49 (m, 2H), 4.24 (dd, J = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 3.16 – 3.03 (m, 2H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 1.48 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
483	431.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.58 (s, 1H), 7.66 – 7.51 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.71 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.58 – 4.49 (m, 2H), 4.24 (dd, J = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 3.16 – 3.03 (m, 2H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 1.48 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
484	471.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 5.33 – 5.17 (m, 1H), 5.02 – 4.65 (m, 3H), 4.58 – 4.49 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 4.34 – 4.16 (m, 2H), 3.75 (dd, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 3.19 – 2.99 (m, 5H), 2.67 – 2.53 (m, 2H).
485	442.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.45 (dd, J = 9.6, 5.5 Hz, 1H), 4.37 – 4.20 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 9.6, 4.3 Hz, 1H), 3.18 – 2.96 (m, 3H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 2.71 – 2.43 (m, 3H), 2.33 (dtd, J = 12.5, 8.6, 3.9 Hz, 1H), 1.60 (dd, J = 6.3, 1.7 Hz, 3H).

486	442.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.83 – 7.74 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.44 (dd, J = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 9.7, 4.2 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.45 – 2.28 (m, 1H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 1.60 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
487	467.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 5.65 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.27 (td, J = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.58 (td, J = 15.3, 7.5 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
488	456.2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.77 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.68 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.66 – 2.51 (m, 4H), 2.24 (dt, J = 13.3, 8.3 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
489	437.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.37 (bs, 2H), 8.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.70 (bs, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.27 (dd, J = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 4.6 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 3.27 – 3.01 (m, 2H), 2.62 (tt, J = 15.2, 6.5 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
490	439.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.52 (bs, 2H), 8.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.95 (ddd, J = 48.5, 10.3, 3.3 Hz, 1H), 4.76 – 4.66 (m, 3H), 4.61 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.75 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.63 (tt, J = 15.3, 6.7 Hz, 2H), 2.42 (m, 2H).
491	436.9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.66 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 9.0, 5.4 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 3.68 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.58 (tt, J = 15.6, 6.6 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
492	395.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.74 - 2.54 (m, 2H), 1.52 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
493	395.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.55 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 6.1, 3.0 Hz, 2H), 3.71 (ddd, J = 9.0, 4.6, 1.7 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.26 - 3.04 (m, 2H), 2.71 - 2.55 (m, 2H), 1.52 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
494	425.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.55 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.26 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.84 - 2.55 (m, 1H), 1.69 - 1.27 (m, 3H).
495	425.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.56 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.26 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.69 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.73 - 2.55 (m, 1H), 1.51 (d, J = 5.8 Hz, 3H).

496	425.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.55 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.26 (dd, J = 9.0, 5.8 Hz, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.69 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.73 - 2.55 (m, 1H), 1.52 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
497	445.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s,1H), 7.63 – 7.45 (m, 2H), 7.37 (s,1H), 4.67 (d, J = 9.7 Hz,1H), 4.37 (d, J = 9.7 Hz,1H), 4.28 – 4.21 (m,1H), 4.19 – 4.06 (m, 4H), 3.90 (d, J = 11.7 Hz,1H), 3.82 (d, J = 11.7 Hz,1H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.19 – 2.96 (m, 2H), 2.66 – 2.53 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
498	445.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s,1H), 7.63 – 7.45 (m, 2H), 7.37 (s,1H), 4.67 (d, J = 9.7 Hz,1H), 4.37 (d, J = 9.7 Hz,1H), 4.28 – 4.21 (m,1H), 4.19 – 4.06 (m, 4H), 3.90 (d, J = 11.7 Hz,1H), 3.82 (d, J = 11.7 Hz,1H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.19 – 2.96 (m, 2H), 2.66 – 2.53 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
499	445.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s,1H), 7.63 – 7.45 (m, 2H), 7.37 (s,1H), 4.67 (d, J = 9.7 Hz,1H), 4.37 (d, J = 9.7 Hz,1H), 4.28 – 4.21 (m,1H), 4.19 – 4.06 (m, 4H), 3.90 (d, J = 11.7 Hz,1H), 3.82 (d, J = 11.7 Hz,1H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.19 – 2.96 (m, 2H), 2.66 – 2.53 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
500	439.0	f1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 – 7.87 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz,1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz,1H), 4.30 – 4.22 (m,1H), 4.20 – 4.08 (m, 4H), 3.69 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.52 – 3.43 (m, 2H), 3.21 – 3.07 (m, 2H), 2.68 – 2.53 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
501	308.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (s, 1H), 7.85 – 7.82 (m, 1H), 7.79 – 7.76 (m, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 4.64 – 4.58 (m, 1H), 4.28 – 4.22 (m, 1H), 4.17 – 4.10 (m, 2H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 3.18 – 3.12 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.67 – 2.57 (m, 2H), 1.51 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
502	308.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (s,1H), 8.04 – 7.95 (m, 4H), 7.49 (s,1H), 3.17 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 2.12 – 1.94 (m, 5H), 1.88 – 1.76 (m,1H), 1.56 (s, 3H).
503	407.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.20 (s, 3H), 7.96 – 7.76 (m, 2H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz,1H), 5.16 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.92 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.26 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.20 – 3.08 (m, 2H), 2.69 – 2.52 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
504	387.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.03 (s, 3H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.03 – 4.92 (m, 4H), 4.57 – 4.48 (m, 2H), 3.21 – 3.03 (m, 2H), 2.65 – 2.54 (m, 2H), 2.18 – 2.05 (m, 2H), 1.47 (d, J = 11.1 Hz, 6H).
505	403.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.07 (s, 3H), 7.87 – 7.75 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz,1H), 5.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz,1H), 4.17 – 4.05 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz,1H), 3.19 – 3.02 (m, 2H), 2.71 – 2.52 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.49 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
506	390.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.22 – 9.07 (m, 4H), 8.52 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz,1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz,1H), 5.02 – 4.87 (m, 4H), 4.33 – 4.22 (m,1H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz,1H), 3.28 – 3.07 (m, 2H), 2.70 – 2.55 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).

507	339.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.49 (s,1H), 9.34 – 9.09 (m, 3H), 8.17 (s,1H), 5.13 – 4.82 (m, 4H), 4.51 – 4.35 (m,1H), 4.10 – 3.84 (m, 2H), 3.32 – 3.10 (m, 2H), 2.93 – 2.69 (m, 2H), 2.48 – 2.34 (m,1H), 2.16 – 1.87 (m, 3H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
508	409.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 – 8.41 (m,1H), 8.34 – 8.30 (m,1H), 8.13 – 8.07 (m,1H), 7.91 (t, J = 7.8 Hz,1H), 4.33 – 4.22 (m,1H), 4.19 – 4.07 (m, 2H), 3.73 – 3.65 (m,1H), 3.58 – 3.49 (m, 3H), 3.26 – 3.08 (m, 2H), 2.69 – 2.55 (m, 5H), 1.55 – 1.45 (m, 3H).
509	396.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 – 8.43 (m,1H), 8.30 – 8.26 (m,1H), 8.14 – 8.09 (m,1H), 7.85 (t, J = 7.8 Hz,1H), 4.27 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.18 – 4.10 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.29 (s, 3H), 3.21 – 3.11 (m, 2H), 2.68 – 2.55 (m, 2H), 1.51 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
510	409.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.58 – 7.55 (m,1H), 7.48 – 7.43 (m,1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz,1H), 7.12 – 7.05 (m,1H), 4.24 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz,1H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz,1H), 3.26 (s, 6H), 3.17 – 3.03 (m, 2H), 2.64 – 2.52 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
511	409.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 – 8.45 (m,1H), 8.33 – 8.26 (m,1H), 8.14 – 8.07 (m,1H), 7.86 (t, J = 7.8 Hz,1H), 4.27 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 9.1, 4.4 Hz,1H), 3.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.24 – 3.04 (m, 2H), 2.71 – 2.54 (m, 2H), 1.51 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
512	391.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.56 (s,1H), 8.99 (s,1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.72 – 4.45 (m, 4H), 4.26 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.16 – 4.09 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.21 – 3.04 (m, 2H), 2.70 – 2.53 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
513	415.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.98 (s, 2H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz,1H), 7.99 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz,1H), 7.79 (d, J = 1.7 Hz,1H), 4.97 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.90 – 4.79 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.17 – 4.08 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.50 – 3.41 (m, 2H), 3.18 – 3.04 (m, 4H), 2.68 – 2.55 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
514	457.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.36 – 9.15 (m, 3H), 8.32 (s,1H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz,1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz,1H), 5.26 – 5.17 (m, 2H), 4.92 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.27 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz,1H), 4.20 – 4.08 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.22 – 3.04 (m, 2H), 2.69 – 2.55 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
515	397.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.60 (s, 3H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.30 – 4.21 (m,1H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 3.85 (t, J = 16.2 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.21 – 3.06 (m, 2H), 2.69 – 2.53 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
516	403.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (s, 3H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.30 – 4.21 (m, 2H), 4.19 – 4.06 (m, 3H), 4.04 – 3.96 (m,1H), 3.93 – 3.85 (m,1H), 3.75 – 3.59 (m,1H), 3.21 – 3.00 (m, 2H), 2.68 – 2.52 (m, 4H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
517	403.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.59 (s, 3H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 4.19 – 4.08 (m, 3H), 4.06 – 3.95 (m,1H), 3.93 – 3.85 (m,1H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.43 – 3.39 (m, 2H), 3.20 – 3.02 (m, 2H), 2.73 – 2.53 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).

518	403.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.59 (s, 3H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 4.19 – 4.08 (m, 3H), 4.06 – 3.95 (m,1H), 3.93 – 3.85 (m,1H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.43 – 3.39 (m, 2H), 3.20 – 3.02 (m, 2H), 2.73 – 2.53 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
519	435.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.01 (s, 2H), 8.09 (d, J = 8.3 Hz,1H), 8.02 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz,1H), 7.82 (d, J = 1.8 Hz,1H), 4.97 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.88 – 4.72 (m, 3H), 4.49 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.24 – 3.00 (m, 4H), 2.72 – 2.55 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
520	413.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (d, J = 7.2 Hz,1H), 8.51 (d, J = 8.2 Hz,1H), 7.86 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz,1H), 7.81 (s,1H), 4.30 – 4.20 (m,1H), 4.17 – 4.08 (m, 2H), 3.87 – 3.77 (m,1H), 3.71 – 3.58 (m, 2H), 3.22 – 3.08 (m, 2H), 2.96 – 2.82 (m, 2H), 2.64 – 2.52 (m, 2H), 1.67 – 1.56 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
521	431.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.21 – 9.75 (m, 2H), 7.91 – 7.80 (m, 2H), 7.66 (d, J = 1.6 Hz,1H), 5.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.99 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.26 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.21 – 4.06 (m, 4H), 3.73 – 3.60 (m, 3H), 3.14 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 – 2.52 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
522	379.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.57 (d, J = 2.1 Hz,1H), 8.09 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz,1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz,1H), 7.73 (s, 2H), 4.48 – 4.38 (m,1H), 4.03 – 3.86 (m, 2H), 3.09 – 2.95 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.45 – 2.34 (m,1H), 2.10 – 1.90 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
523	455.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (d, J = 7.9 Hz,1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.38 (s,1H), 5.34 – 5.05 (m, 2H), 4.78 (t, J = 9.1 Hz,1H), 4.57 – 4.32 (m, 3H), 4.07 – 3.94 (m,1H), 3.22 – 2.99 (m, 5H), 2.68 – 2.51 (m, 2H), 1.54 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
524	455.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (d, J = 7.9 Hz,1H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.37 (s,1H), 5.56 – 5.31 (m,1H), 5.30 – 5.23 (m,1H), 4.82 – 4.64 (m, 2H), 4.42 – 4.28 (m, 2H), 4.10 (dd, J = 22.7, 11.0 Hz,1H), 3.19 – 2.98 (m, 5H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
525	469.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.69 (d, J = 8.5 Hz,1H), 7.63 (s,1H), 7.54 (d, J = 10.5 Hz,1H), 5.15 – 5.02 (m,1H), 4.25 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz,1H), 4.16 – 4.07 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz,1H), 3.21 – 3.05 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.94 – 2.82 (m,1H), 2.58 (ddd, J = 21.2, 14.6, 6.9 Hz, 3H), 2.10 – 1.96 (m,1H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
526	469.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.69 (d, J = 8.5 Hz,1H), 7.63 (s,1H), 7.54 (d, J = 10.5 Hz,1H), 5.15 – 5.02 (m,1H), 4.25 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz,1H), 4.16 – 4.07 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz,1H), 3.21 – 3.05 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.94 – 2.82 (m,1H), 2.58 (2.65–2.45, 3H), 2.10 – 1.96 (m,1H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
527	469.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.69 (d, J = 8.5 Hz,1H), 7.63 (s,1H), 7.54 (d, J = 10.5 Hz,1H), 5.15 – 5.02 (m,1H), 4.25 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz,1H), 4.16 – 4.07 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz,1H), 3.21 – 3.05 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.94 – 2.82 (m,1H), 2.58 (2.65–2.45, 3H), 2.10 – 1.96 (m,1H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).

528	437.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (d, J = 7.9 Hz,1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.36 (s,1H), 5.33 – 5.18 (m,1H), 4.77 (t, J = 9.1 Hz,1H), 4.54 – 4.43 (m,1H), 4.41 – 4.30 (m,1H), 4.09 – 3.88 (m, 2H), 3.18 – 2.97 (m, 5H), 2.65 – 2.51 (m, 2H), 2.48 – 2.40 (m,1H), 2.04 – 1.88 (m,1H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
529	481.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.66 – 6.87 (m, 3H), 4.90 (td, J = 7.4, 2.4 Hz,1H), 4.25 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.15 – 4.07 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.23 – 3.04 (m, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.88 – 2.74 (m,1H), 2.66 – 2.53 (m, 2H), 2.41 – 2.28 (m,1H), 2.10 – 1.98 (m,1H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
530	481.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.43 – 7.27 (m, 3H), 4.90 (td, J = 7.5, 2.3 Hz,1H), 4.25 (dd, J = 9.1, 5.5 Hz,1H), 4.16 – 4.04 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.22 – 3.05 (m, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.87 – 2.75 (m,1H), 2.67 – 2.52 (m, 2H), 2.40 – 2.27 (m,1H), 2.11 – 1.96 (m,1H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
531	481.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.43 – 7.27 (m, 3H), 4.90 (td, J = 7.5, 2.3 Hz,1H), 4.25 (dd, J = 9.1, 5.5 Hz,1H), 4.16 – 4.04 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.22 – 3.05 (m, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.87 – 2.75 (m,1H), 2.67 – 2.52 (m, 2H), 2.40 – 2.27 (m,1H), 2.11 – 1.96 (m,1H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
532	461.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.60 (d, J = 2.5 Hz,1H), 8.37 – 8.23 (m,1H), 7.63 – 7.20 (m, 2H), 5.69 (d, J = 6.0 Hz,1H), 4.72 (s,1H), 4.31 – 4.21 (m,1H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 3.76 – 3.61 (m,1H), 3.27 – 2.98 (m, 5H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 1.59 – 1.38 (m, 3H).
533	461.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.60 (d, J = 2.5 Hz,1H), 8.37 – 8.23 (m,1H), 7.63 – 7.20 (m, 2H), 5.69 (d, J = 6.0 Hz,1H), 4.72 (s,1H), 4.31 – 4.21 (m,1H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 3.76 – 3.61 (m,1H), 3.27 – 2.98 (m, 5H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 1.59 – 1.38 (m, 3H).
534	461.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.60 (d, J = 2.5 Hz,1H), 8.37 – 8.23 (m,1H), 7.63 – 7.20 (m, 2H), 5.69 (d, J = 6.0 Hz,1H), 4.72 (s,1H), 4.31 – 4.21 (m,1H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 3.76 – 3.61 (m,1H), 3.27 – 2.98 (m, 5H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 1.59 – 1.38 (m, 3H).
535	443.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (s,1H), 8.13 (d, J = 12.5 Hz,1H), 4.32 – 3.99 (m, 6H), 3.71 – 3.63 (m,1H), 3.34 – 3.03 (m, 5H), 2.72 – 2.53 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
536	443.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (s,1H), 8.13 (d, J = 12.5 Hz,1H), 4.32 – 3.99 (m, 6H), 3.71 – 3.63 (m,1H), 3.34 – 3.03 (m, 5H), 2.72 – 2.53 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
537	443.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (s,1H), 8.13 (d, J = 12.5 Hz,1H), 4.32 – 3.99 (m, 6H), 3.71 – 3.63 (m,1H), 3.34 – 3.03 (m, 5H), 2.72 – 2.53 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
538	451.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s,1H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz,1H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz,1H), 4.29 – 4.21 (m,1H), 4.17 – 4.01 (m, 5H), 3.69 – 3.65 (m,1H), 3.34 – 3.02 (m, 3H), 2.69 – 2.53 (m, 2H), 1.50 (dd, J = 6.1, 2.9 Hz, 3H), 1.29 – 1.02 (m, 4H).

539	451.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s,1H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz,1H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz,1H), 4.29 – 4.21 (m,1H), 4.17 – 4.01 (m, 5H), 3.69 – 3.65 (m,1H), 3.34 – 3.02 (m, 3H), 2.69 – 2.53 (m, 2H), 1.50 (dd, J = 6.1, 2.9 Hz, 3H), 1.29 – 1.02 (m, 4H).
540	451.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (s,1H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz,1H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz,1H), 4.29 – 4.21 (m,1H), 4.17 – 4.01 (m, 5H), 3.69 – 3.65 (m,1H), 3.34 – 3.02 (m, 3H), 2.69 – 2.53 (m, 2H), 1.50 (dd, J = 6.1, 2.9 Hz, 3H), 1.29 – 1.02 (m, 4H).
541	451.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s,1H), 8.43 – 8.34 (m,1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz,1H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 3.68 – 3.64 (m,1H), 3.53 (s, 3H), 3.25 – 3.04 (m, 2H), 2.72 – 2.54 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 3H), 0.99 – 0.74 (m, 4H).
542	451.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s,1H), 8.43 – 8.34 (m,1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz,1H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 3.68 – 3.64 (m,1H), 3.53 (s, 3H), 3.25 – 3.04 (m, 2H), 2.72 – 2.54 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 3H), 0.99 – 0.74 (m, 4H).
543	451.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s,1H), 8.43 – 8.34 (m,1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz,1H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 3.68 – 3.64 (m,1H), 3.53 (s, 3H), 3.25 – 3.04 (m, 2H), 2.72 – 2.54 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 3H), 0.99 – 0.74 (m, 4H).
544	473.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (d, J = 7.9 Hz,1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.41 (s,1H), 6.58 – 6.25 (m,1H), 5.31 – 5.20 (m,1H), 4.83 – 4.64 (m, 2H), 4.38 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz,1H), 4.16 – 3.97 (m, 2H), 3.22 – 3.01 (m, 5H), 2.66 – 2.53 (m, 2H), 2.47 – 2.39 (m, 2H).
545	473.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (d, J = 7.9 Hz,1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.41 (s,1H), 6.58 – 6.25 (m,1H), 5.31 – 5.20 (m,1H), 4.83 – 4.64 (m, 2H), 4.38 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz,1H), 4.16 – 3.97 (m, 2H), 3.22 – 3.01 (m, 5H), 2.66 – 2.53 (m, 2H), 2.47 – 2.39 (m, 2H).
546	473.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (d, J = 7.9 Hz,1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.41 (s,1H), 6.58 – 6.25 (m,1H), 5.31 – 5.20 (m,1H), 4.83 – 4.64 (m, 2H), 4.38 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz,1H), 4.16 – 3.97 (m, 2H), 3.22 – 3.01 (m, 5H), 2.66 – 2.53 (m, 2H), 2.47 – 2.39 (m, 2H).
547	479.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 – 7.67 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz,1H), 4.66 (t, J = 8.3 Hz,1H), 4.25 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.18 – 4.02 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 3.02 – 2.81 (m, 5H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.00 – 1.35 (m, 5H), 1.56 – 1.33 (m, 4H).
548	443.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (s,1H), 7.85 – 7.75 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz,1H), 4.28 – 4.19 (m,1H), 4.17 – 4.07 (m, 4H), 3.75 (d, J = 11.6 Hz,1H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.61 (d, J = 11.6 Hz,1H), 3.21 – 2.87 (m, 4H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 2.45 – 2.32 (m,1H), 2.19 – 2.03 (m,1H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
549	443.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (s,1H), 7.85 – 7.75 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz,1H), 4.28 – 4.19 (m,1H), 4.17 – 4.07 (m, 4H), 3.75 (d, J = 11.6 Hz,1H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.61 (d, J = 11.6 Hz,1H), 3.21 – 2.87 (m, 4H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 2.45 – 2.32 (m,1H), 2.19 – 2.03 (m,1H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).

550	443.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (s,1H), 7.85 – 7.75 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz,1H), 4.28 – 4.19 (m,1H), 4.17 – 4.07 (m, 4H), 3.75 (d, J = 11.6 Hz,1H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.61 (d, J = 11.6 Hz,1H), 3.21 – 2.87 (m, 4H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 2.45 – 2.32 (m,1H), 2.19 – 2.03 (m,1H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
551	458.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.06 (s,1H), 8.64 (s,1H), 7.50 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz,1H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz,1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz,1H), 4.61 – 4.52 (m,1H), 4.32 – 4.19 (m, 2H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.18 – 3.00 (m, 2H), 2.69 – 2.54 (m, 2H), 2.39 – 2.27 (m,1H), 2.21 – 2.08 (m,1H), 1.48 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
552	457.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (s,1H), 7.75 (s,1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz,1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz,1H), 6.38 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz,1H), 6.00 (dd, J = 17.0, 2.3 Hz,1H), 5.53 (dd, J = 10.2, 2.3 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 8.9, 5.6 Hz,1H), 4.15 – 4.07 (m, 2H), 3.73 – 3.57 (m, 4H), 3.17 – 2.84 (m, 4H), 2.64 – 2.53 (m, 2H), 2.47 – 2.38 (m,1H), 2.36 – 2.27 (m,1H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
553	445.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (s,1H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.34 (d, J = 1.6 Hz,1H), 4.45 (d, J = 9.0 Hz,1H), 4.36 – 4.30 (m, 2H), 4.27 – 4.17 (m, 2H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.14 – 2.99 (m, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.25 – 2.07 (m, 2H), 1.48 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
554	445.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (s,1H), 7.94 – 7.87 (m,1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz,1H), 7.67 – 7.62 (m,1H), 4.99 – 4.74 (m, 2H), 4.48 (d, J = 8.9 Hz,1H), 4.27 – 4.17 (m, 2H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 4.01 (d, J = 11.3 Hz,1H), 3.73 – 3.61 (m, 2H), 3.18 – 3.02 (m, 2H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
555	445.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (s,1H), 7.94 – 7.87 (m,1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz,1H), 7.67 – 7.62 (m,1H), 4.99 – 4.74 (m, 2H), 4.48 (d, J = 8.9 Hz,1H), 4.27 – 4.17 (m, 2H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 4.01 (d, J = 11.3 Hz,1H), 3.73 – 3.61 (m, 2H), 3.18 – 3.02 (m, 2H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
556	445.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (s,1H), 7.94 – 7.87 (m,1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz,1H), 7.67 – 7.62 (m,1H), 4.99 – 4.74 (m, 2H), 4.48 (d, J = 8.9 Hz,1H), 4.27 – 4.17 (m, 2H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 4.01 (d, J = 11.3 Hz,1H), 3.73 – 3.61 (m, 2H), 3.18 – 3.02 (m, 2H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
557	415.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.37 (s,1H), 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz,1H), 5.40 – 5.31 (m,1H), 5.18 (d, J = 7.0 Hz,1H), 4.25 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz,1H), 3.44 (dd, J = 18.1, 6.3 Hz,1H), 3.23 (d, J = 18.0 Hz,1H), 3.17 – 3.04 (m, 2H), 2.63 – 2.51 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
558	459.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (s,1H), 7.57 – 7.45 (m, 2H), 7.40 – 7.33 (m,1H), 4.52 (d, J = 10.0 Hz,1H), 4.39 (d, J = 10.0 Hz,1H), 4.28 – 4.18 (m, 2H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.14 – 3.03 (m, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
559	459.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (s,1H), 7.57 – 7.45 (m, 2H), 7.40 – 7.33 (m,1H), 4.52 (d, J = 10.0 Hz,1H), 4.39 (d, J = 10.0 Hz,1H), 4.28 – 4.18 (m, 2H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.14 – 3.03 (m, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

560	459.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.65 (s,1H), 7.57 – 7.45 (m, 2H), 7.40 – 7.33 (m,1H), 4.52 (d, J = 10.0 Hz,1H), 4.39 (d, J = 10.0 Hz,1H), 4.28 – 4.18 (m, 2H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.14 – 3.03 (m, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
561	427.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.56 (d, J = 2.3 Hz,1H), 8.38 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz,1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz,1H), 5.28 – 5.05 (m,1H), 4.57 – 4.33 (m, 2H), 4.10 – 3.92 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.26 – 3.07 (m, 2H), 2.74 – 2.53 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
562	427.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.56 (d, J = 2.3 Hz,1H), 8.38 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz,1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz,1H), 5.44 (dtd, J = 58.0, 6.0, 2.6 Hz,1H), 4.80 – 4.62 (m,1H), 4.46 – 4.28 (m,1H), 4.17 – 4.02 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.24 – 3.10 (m, 2H), 2.71 – 2.56 (m, 2H), 1.49 (dd, J = 6.7, 1.9 Hz, 3H).
563	445.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.56 (d, J = 2.3 Hz,1H), 8.41 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz,1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz,1H), 4.92 – 4.76 (m,1H), 4.49 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.29 – 3.13 (m, 2H), 2.75 – 2.55 (m, 2H), 1.54 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
564	479.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.64 (d, J = 2.5 Hz,1H), 8.35 (ddd, J = 8.7, 2.4, 0.9 Hz,1H), 7.76 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz,1H), 4.27 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 3.72 – 3.65 (m,1H), 3.26 (s, 5H), 2.72 – 2.54 (m, 2H), 1.56 – 1.44 (m, 3H).
565	459.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.40 (s,1H), 7.55 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz,1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz,1H), 7.42 – 7.39 (m,1H), 4.83 (d, J = 10.7 Hz,1H), 4.38 (d, J = 10.7 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.18 – 3.00 (m, 2H), 2.64 – 2.52 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).
566	459.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.40 (s,1H), 7.55 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz,1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz,1H), 7.42 – 7.39 (m,1H), 4.83 (d, J = 10.7 Hz,1H), 4.38 (d, J = 10.7 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.18 – 3.00 (m, 2H), 2.64 – 2.52 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).
567	459.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.40 (s,1H), 7.55 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz,1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz,1H), 7.42 – 7.39 (m,1H), 4.83 (d, J = 10.7 Hz,1H), 4.38 (d, J = 10.7 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.18 – 3.00 (m, 2H), 2.64 – 2.52 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).
568	387.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.15 (s, 3H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.08 – 4.88 (m, 4H), 4.42 – 4.33 (m,1H), 4.05 – 3.92 (m, 2H), 3.22 – 3.00 (m, 2H), 2.67 – 2.51 (m, 2H), 2.44 – 2.31 (m,1H), 2.13 – 1.98 (m, 2H), 1.86 – 1.66 (m,1H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
569	403.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.13 (s, 3H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.00 – 4.89 (m, 4H), 4.60 – 4.48 (m,1H), 4.00 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.83 (dd, J = 10.1, 5.2 Hz,1H), 3.70 (dd, J = 10.1, 3.0 Hz,1H), 3.32 (s, 3H), 3.18 – 3.04 (m, 2H), 2.69 – 2.52 (m, 2H), 2.44 – 2.24 (m, 2H).

570	387.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.12 (s, 3H), 8.18 – 7.92 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.06 – 4.80 (m, 4H), 4.43 – 4.17 (m,1H), 3.72 – 3.40 (m, 2H), 3.25 – 3.02 (m, 2H), 2.66 – 2.52 (m, 2H), 2.19 – 1.98 (m, 2H), 1.98 – 1.85 (m,1H), 1.77 – 1.62 (m,1H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
571	385.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.11 (s, 3H), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.75 – 7.57 (m, 2H), 5.08 – 4.86 (m, 4H), 4.02 – 3.76 (m, 2H), 3.21 – 3.04 (m, 3H), 2.66 – 2.53 (m, 2H), 2.30 – 2.14 (m,1H), 2.08 – 1.99 (m,1H), 1.77 – 1.62 (m,1H), 0.85 – 0.77 (m,1H), 0.64 – 0.54 (m,1H).
572	413.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 (s, 3H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.04 – 4.88 (m, 4H), 4.53 – 4.38 (m,1H), 4.05 – 3.92 (m, 2H), 3.17 – 3.05 (m, 2H), 2.95 – 2.78 (m,1H), 2.66 – 2.53 (m, 2H), 2.43 – 2.31 (m,1H), 2.14 – 1.68 (m, 7H).
573	449.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 (s, 3H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.04 – 4.93 (m, 4H), 4.67 – 4.45 (m,1H), 4.08 – 3.97 (m, 2H), 3.17 – 3.09 (m, 2H), 2.87 – 2.53 (m, 7H), 2.48 – 2.34 (m,1H), 2.11 – 1.96 (m,1H).
574	457.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.59 – 7.52 (m, 2H), 4.84 – 4.73 (m,1H), 4.20 (dd, J = 8.9, 6.0 Hz,1H), 4.14 – 4.01 (m, 2H), 3.64 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz,1H), 3.17 – 2.96 (m, 6H), 2.92 – 2.73 (m, 2H), 2.71 – 2.57 (m, 2H), 2.37 – 2.16 (m,1H), 1.49 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
575	467.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (d, J = 7.9 Hz,1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.38 – 7.34 (m,1H), 5.27 (td, J = 8.2, 5.1 Hz,1H), 4.78 (dd, J = 9.8, 8.5 Hz,1H), 4.38 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz,1H), 4.20 (q, J = 6.5 Hz,1H), 3.92 – 3.76 (m, 2H), 3.16 – 3.03 (m, 5H), 2.66 – 2.53 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H).
576	443.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (s,1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz,1H), 7.80 (s,1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz,1H), 4.47 (d, J = 8.7 Hz,1H), 4.26 (d, J = 8.7 Hz,1H), 4.20 (q, J = 6.5 Hz,1H), 3.95 – 3.75 (m, 2H), 3.16 – 3.06 (m, 2H), 3.03 – 2.85 (m, 2H), 2.67 – 2.51 (m, 2H), 2.48 – 2.34 (m,1H), 2.26 – 2.09 (m,1H), 1.41 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H).
577	491.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (d, J = 7.9 Hz,1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.37 (m,1H), 5.31 – 5.22 (m,1H), 5.13 – 5.01 (m,1H), 4.78 (dd, J = 9.8, 8.5 Hz,1H), 4.38 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz,1H), 4.20 – 4.04 (m, 2H), 3.25 – 3.10 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.72 – 2.51 (m, 3H), 2.48 – 2.36 (m,1H).
578	467.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz,1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz,1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 4.84 – 4.72 (m, 2H), 4.62 – 4.50 (m,1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 11.4, 4.8 Hz,1H), 3.75 (dd, J = 11.4, 6.5 Hz,1H), 3.68 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz,1H), 3.18 – 3.03 (m, 5H), 2.64 – 2.50 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
579	493.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz,1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz,1H), 7.70 – 7.61 (m, 2H), 4.79 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.56 (q, J = 6.6 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.16 – 4.02 (m, 3H), 3.77 (dd, J = 11.4, 6.7 Hz,1H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.12 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.87 – 2.71 (m,1H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.05 – 0.89 (m, 4H).

580	485.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 (d, J = 8.8 Hz,1H), 7.87 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz,1H), 7.65 – 7.63 (m,1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz,1H), 5.66 – 5.56 (m,1H), 5.55 – 5.45 (m,1H), 4.86 – 4.72 (m, 2H), 4.63 – 4.54 (m,1H), 4.25 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.15 – 4.07 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 11.4, 4.7 Hz,1H), 3.75 (dd, J = 11.4, 6.5 Hz,1H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.20 – 3.02 (m, 2H), 2.67 – 2.52 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
581	505.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz,1H), 7.78 – 7.58 (m, 3H), 5.14 – 5.01 (m,1H), 4.84 – 4.72 (m, 2H), 4.64 – 4.53 (m,1H), 4.20 – 4.08 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 11.4, 4.8 Hz,1H), 3.76 (dd, J = 11.4, 6.5 Hz,1H), 3.29 – 3.00 (m, 5H), 2.72 – 2.53 (m, 3H), 2.48 – 2.38 (m,1H).
582	469.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz,1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz,1H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 5.16 (ddt, J = 56.9, 6.0, 3.7 Hz,1H), 4.85 – 4.73 (m, 2H), 4.62 – 4.34 (m, 3H), 4.12 – 3.94 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 11.4, 6.5 Hz,1H), 3.21 – 3.03 (m, 5H), 2.68 – 2.52 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
583	469.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz,1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz,1H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 5.43 (dtd, J = 58.0, 6.0, 2.6 Hz,1H), 4.86 – 4.61 (m, 3H), 4.61 – 4.49 (m,1H), 4.36 (ddd, J = 22.4, 11.0, 6.0 Hz,1H), 4.16 – 3.99 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 11.4, 6.5 Hz,1H), 3.19 – 3.06 (m, 5H), 2.68 – 2.52 (m, 2H), 1.47 (dd, J = 6.6, 1.9 Hz, 3H).
584	487.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz,1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz,1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 4.88 – 4.69 (m, 3H), 4.62 – 4.53 (m,1H), 4.48 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 11.4, 4.8 Hz,1H), 3.76 (dd, J = 11.4, 6.5 Hz,1H), 3.23 – 3.04 (m, 5H), 2.68 – 2.52 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
585	431.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.73 (d, J = 7.9 Hz,1H), 7.59 – 7.52 (m,1H), 7.48 (d, J = 1.4 Hz,1H), 5.19 – 5.11 (m,1H), 4.81 – 4.53 (m, 7H), 4.31 – 4.20 (m,1H), 4.17 – 4.05 (m, 2H), 3.73 – 3.63 (m,1H), 3.18 – 3.01 (m, 2H), 2.67 – 2.52 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
586	441.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.07 (s, 3H), 7.90 – 7.83 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz,1H), 5.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.13 – 5.00 (m,1H), 4.88 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.23 – 4.04 (m, 2H), 3.27 – 3.09 (m, 2H), 2.74 – 2.55 (m, 3H), 2.49 – 2.39 (m,1H), 2.27 (s, 3H).
587	441.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.60 (s, 3H), 8.09 – 8.03 (m, 2H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 5.19 – 4.83 (m,1H), 4.25 (d, J = 9.9 Hz,1H), 4.20 – 4.07 (m, 3H), 4.07 – 3.96 (m,1H), 3.91 (d, J = 9.9 Hz,1H), 3.30 – 3.09 (m, 2H), 2.75 – 2.52 (m, 3H), 2.49 – 2.36 (m, 3H).
588	469.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.74 (d, J = 7.9 Hz,1H), 7.64 – 7.56 (m,1H), 7.55 (d, J = 1.4 Hz,1H), 5.18 – 5.02 (m, 2H), 4.82 – 4.62 (m, 4H), 4.64 – 4.55 (m, 3H), 4.21 – 4.04 (m, 2H), 3.26 – 3.08 (m, 2H), 2.73 – 2.54 (m, 3H), 2.50 – 2.38 (m,1H).
589	445.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.23 (s, 3H), 7.95 – 7.83 (m, 2H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz,1H), 5.20 – 5.04 (m, 3H), 4.92 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.21 – 4.05 (m, 2H), 3.31 – 3.08 (m, 2H), 2.73 – 2.56 (m, 3H), 2.48 – 2.38 (m,1H).

590	435.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.17 (ddt, J = 56.8, 6.4, 3.6 Hz, 1H), 4.63 – 4.22 (m, 3H), 4.02 (ddd, J = 25.5, 10.4, 3.8 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 11.4, 6.2 Hz, 1H), 3.40 – 3.28 (m, 1H), 3.23 – 3.01 (m, 3H), 2.73 – 2.52 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
591	431.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 (t, J = 5.6 Hz,1H), 7.82 – 7.77 (m,1H), 7.76 – 7.70 (m,1H), 7.58 – 7.51 (m,1H), 4.38 – 4.20 (m, 2H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 3.71 – 3.67 (m,1H), 3.37 – 3.24 (m,1H), 3.21 – 2.95 (m, 3H), 2.68 – 2.52 (m, 2H), 1.68 – 1.40 (m, 5H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
592	431.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 (t, J = 5.6 Hz,1H), 7.82 – 7.77 (m,1H), 7.76 – 7.70 (m,1H), 7.58 – 7.51 (m,1H), 4.38 – 4.20 (m, 2H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 3.71 – 3.67 (m,1H), 3.37 – 3.24 (m,1H), 3.21 – 2.95 (m, 3H), 2.68 – 2.52 (m, 2H), 1.68 – 1.40 (m, 5H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
593	431.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 (t, J = 5.6 Hz,1H), 7.82 – 7.77 (m,1H), 7.76 – 7.70 (m,1H), 7.58 – 7.51 (m,1H), 4.38 – 4.20 (m, 2H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 3.71 – 3.67 (m,1H), 3.37 – 3.24 (m,1H), 3.21 – 2.95 (m, 3H), 2.68 – 2.52 (m, 2H), 1.68 – 1.40 (m, 5H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
594	435.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 2H), 7.59 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.76 – 4.62 (m, 2H), 4.66 – 4.51 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz, 1H), 4.13 (qd, J = 5.7, 3.6 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 9.1, 4.4 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.60 (td, J = 15.3, 7.4 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
595	435.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (t, J = 5.7 Hz,1H), 7.82 – 7.72 (m, 2H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz,1H), 4.76 – 4.50 (m, 3H), 4.26 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.13 (q, J = 4.3 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz,1H), 3.40 (m,1H), 3.25 (m,1H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
596	435.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (t, J = 5.8 Hz,1H), 7.82 – 7.72 (m, 2H), 7.59 (d, J = 1.4 Hz,1H), 4.76 – 4.62 (m, 2H), 4.66 – 4.51 (m,1H), 4.26 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.13 (qd, J = 5.7, 3.6 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 9.1, 4.4 Hz,1H), 3.40 (m,1H), 3.26 (m,1H), 3.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.60 (td, J = 15.3, 7.4 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
597	453.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.62 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.29 (t, J = 54.2 Hz, 1H), 4.80 – 4.64 (m, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 4.17 – 4.06 (m, 2H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 3.55 – 3.44 (m, 2H), 3.17 – 3.06 (m, 2H), 2.69 – 2.54 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
598	409.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.25 (d, J = 1.5 Hz,1H), 8.20 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz,1H), 7.97 (t, J = 4.9 Hz,1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz,1H), 4.50 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.28 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz,1H), 4.21 – 4.10 (m, 2H), 3.72 – 3.69 (m,1H), 3.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.69 – 2.54 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
599	404.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.94 (s,1H), 8.66 (s,1H), 7.99 (s,1H), 4.36 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.27 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz,1H), 4.15 (q, J = 5.0 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz,1H), 3.37 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.70 – 2.54 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).

600	401.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (d, J = 2.0 Hz,1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz,1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz,1H), 4.25 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.19 – 4.09 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz,1H), 3.59 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.23 – 3.11 (m, 3H), 3.06 (d, J = 3.5 Hz, 5H), 2.71 – 2.54 (m,1H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
601	401.1	1H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.48 (d, J = 1.7 Hz,1H), 8.37 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz,1H), 8.25 (dd, J = 8.2, 0.5 Hz,1H), 4.91 (s, 2H), 4.36 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz,1H), 4.28 – 4.18 (m, 2H), 3.80 – 3.72 (m,1H), 3.21 – 3.06 (m, 2H), 2.95 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.23 – 2.05 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
602	379.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (d, J = 1.8 Hz,1H), 8.30 (d, J = 7.8 Hz,1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz,1H), 7.85 (t, J = 7.8 Hz,1H), 6.94 (t, J = 53.5 Hz,1H), 4.42 (q, J = 6.7 Hz,1H), 4.03 – 3.88 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.39 (m,1H), 2.01 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
603	431.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 2H), 7.56 (td, J = 8.7, 8.1, 5.6 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 53.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 4.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 0H), 3.70 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.68 – 2.52 (m, 2H), 1.51 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
604	424.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.77 – 7.67 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz,1H), 4.97 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.41 (m,1H), 3.94 (m, 2H), 3.64 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.11 – 2.93 (m, 4H), 2.81 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.39 (s,1H), 2.06 – 1.90 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
605	429.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.77 – 7.65 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz,1H), 4.59 (s, 2H), 4.52 (q, J = 6.7 Hz,1H), 4.11 (dd, J = 22.7, 4.9 Hz, 3H), 4.02 (d, J = 8.0 Hz,1H), 3.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.26 – 3.19 (m, 2H), 3.14 – 2.93 (m, 4H), 2.89 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.63 (s,1H), 2.44 (dtd, J = 10.8, 8.7, 4.7 Hz,1H), 2.14 – 1.95 (m, 3H), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
606	385.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.99 – 7.93 (m,1H), 7.85 (m,1H), 7.52 – 7.42 (m, 2H), 4.80 (dt, J = 8.8, 6.1 Hz,1H), 4.58 (s,1H), 4.58 – 4.46 (m,1H), 4.14 (m,1H), 4.02 (m,1H), 3.37 (m,1H), 3.22 (m,1H), 3.13 – 2.95 (m, 2H), 2.89 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.81 (m,1H), 2.52 – 2.36 (m, 2H), 2.16 – 1.95 (m, 3H), 1.60 – 1.54 (m, 3H).
607	435.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (s,1H), 7.87 – 7.79 (m,1H), 7.64 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz,1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz,1H), 4.89 (q, J = 8.0 Hz,1H), 4.49 (m,1H), 4.08 – 3.90 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.98 (m,1H), 2.83 (dt, J = 16.5, 8.4 Hz,1H), 2.66 – 2.56 (m,1H), 2.59 – 2.51 (m,1H), 2.49 – 2.38 (m,1H), 1.92 (m,1H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
608	435.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (s,1H), 7.86 – 7.79 (m,1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz,1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz,1H), 4.89 (q, J = 8.0 Hz,1H), 4.47 (p, J = 6.4 Hz,1H), 4.08 – 3.91 (m, 2H), 3.14 – 3.07 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.98 (m,1H), 2.83 (dt, J = 16.5, 8.4 Hz,1H), 2.66 – 2.50 (m, 3H), 2.44 (ddd, J = 13.2, 6.7, 3.5 Hz,1H), 2.00 (m,1H), 1.91 (dt, J = 12.6, 8.7 Hz,1H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
609	435.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (s,1H), 7.83 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz,1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz,1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz,1H), 4.89 (q, J = 8.0 Hz,1H), 4.48 (q, J = 6.6 Hz,1H), 4.08 – 3.91 (m, 2H), 3.12 (d, J = 35.0 Hz,1H), 3.05 (s, 3H), 2.98 (m,1H), 2.83 (dt, J = 16.4, 8.4 Hz,1H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 2.49 – 2.38 (m,1H), 2.06 – 1.85 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

610	415.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (d, J = 1.8 Hz,1H), 7.79 (dt, J = 6.7, 2.1 Hz,1H), 7.73 (t, J = 6.4 Hz,1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 4.27 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.19 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz,1H), 4.13 – 4.00 (m, 2H), 3.64 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz,1H), 3.12 – 2.93 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 8.5, 6.9 Hz, 2H), 2.57 – 2.44 (m,1H), 2.02 (dtt, J = 12.5, 8.0, 3.5 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.96 – 0.83 (m, 4H).
611	451.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 – 7.75 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz,1H), 4.47 (s, 2H), 4.25 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.12 (dt, J = 6.7, 3.5 Hz, 2H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.47 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 2.98 (d, J = 7.4 Hz, 5H), 2.65 – 2.51 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
612	373.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz,1H), 4.46 (s, 2H), 4.24 (m,1H), 4.11 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.68 (m,1H), 3.47 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.71 – 2.54 (m, 3H), 1.50 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
613	453.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 – 8.03 (m,1H), 7.93 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz,1H), 5.64 (d, J = 6.1 Hz,1H), 5.28 (t, J = 4.7 Hz,1H), 4.80 (m,1H), 4.42 (m,1H), 4.23 (m,1H), 4.15 – 3.98 (m, 2H), 3.67 (m,1H), 3.13 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
614	453.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.05 – 7.99 (m,1H), 7.88 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz,1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz,1H), 5.27 (td, J = 8.2, 4.0 Hz,1H), 4.87 (d, J = 8.6 Hz,1H), 4.77 (dd, J = 10.4, 8.0 Hz,1H), 4.55 (dd, J = 10.4, 4.1 Hz,1H), 4.44 (dd, J = 9.5, 5.5 Hz,1H), 4.30 (q, J = 5.0 Hz, 2H), 3.86 (dd, J = 9.6, 4.2 Hz,1H), 3.09 (s, 3H), 2.57 (tt, J = 14.3, 6.6 Hz, 2H), 2.06 (d, J = 17.0 Hz,1H), 1.60 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
615	453.2	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.06 (d, J = 1.9 Hz,1H), 7.89 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz,1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz,1H), 5.29 (td, J = 8.4, 4.2 Hz,1H), 4.78 (dd, J = 10.4, 8.0 Hz,1H), 4.69 (d, J = 8.8 Hz,1H), 4.54 (dd, J = 10.4, 4.1 Hz,1H), 4.45 (dd, J = 9.5, 5.4 Hz,1H), 4.31 (q, J = 5.0 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 9.6, 4.3 Hz,1H), 3.11 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.03 (d, J = 14.6 Hz,1H), 1.61 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
616	437.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.99 (s,1H), 7.91 – 7.83 (m,1H), 7.61 (d, J = 6.1 Hz,1H), 7.55 (m, 2H), 4.76 (m,1H), 4.25 (m,1H), 4.12 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.69 (m,1H), 3.34 (m,1H), 3.14 (m, 2H), 2.84 (m,1H), 2.60 (m, 2H), 2.18 – 2.02 (m,1H), 1.51 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
617	437.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.99 (s,1H), 7.91 – 7.83 (m,1H), 7.61 (d, J = 6.1 Hz,1H), 7.55 (m, 2H), 4.76 (m,1H), 4.25 (m,1H), 4.12 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.69 (m,1H), 3.34 (m,1H), 3.14 (m, 2H), 2.84 (m,1H), 2.60 (m, 2H), 2.18 – 2.02 (m,1H), 1.51 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
618	437.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.00 (m,1H), 7.92 – 7.83 (m,1H), 7.62 (m,1H), 7.55 (m, 2H), 4.76 (s,1H), 4.25 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.69 (m,1H), 3.34 (m,1H), 3.14 (m, 2H), 2.83 (m,1H), 2.59 (m, 2H), 2.10 (m,1H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
619	385.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.19 (s, 2H), 8.13 (t, J = 1.9 Hz,1H), 8.02 – 7.95 (m,1H), 7.89 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz,1H), 7.76 (t, J = 7.9 Hz,1H), 5.72 (s,1H), 4.27 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz,1H), 4.14 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz,1H), 3.19 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

620	451.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.93 (s,1H), 7.88 (dt, J = 7.4, 1.8 Hz,1H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 4.25 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.21 (s, 2H), 4.13 (q, J = 4.2, 3.7 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.31 – 3.22 (m, 2H), 3.14 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 2.59 (td, J = 15.3, 7.5 Hz, 2H), 2.29 – 2.17 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
621	451.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.97 (s,1H), 7.87 – 7.80 (m,1H), 7.64 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz,1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz,1H), 5.65 (d, J = 5.9 Hz,1H), 4.89 (q, J = 8.1 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.12 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz,1H), 3.32 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.04 – 2.92 (m,1H), 2.83 (dt, J = 16.4, 8.4 Hz,1H), 2.67 – 2.51 (m, 2H), 1.97 – 1.86 (m,1H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
622	451.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.97 (s,1H), 7.87 – 7.80 (m,1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz,1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz,1H), 5.65 (d, J = 6.3 Hz,1H), 4.90 (q, J = 8.0 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz,1H), 4.11 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.12 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.98 (m,1H), 2.83 (dt, J = 16.6, 8.5 Hz,1H), 2.67 – 2.51 (m, 2H), 1.94 (dt, J = 12.5, 8.6 Hz,1H), 1.50 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
623	451.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.97 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.89 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 5.0 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.83 (dt, J = 16.5, 8.5 Hz, 1H), 2.67 – 2.51 (m, 2H), 1.98 – 1.86 (m, 1H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
624	431.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.93 (d, J = 8.2 Hz,1H), 7.51 (s, 2H), 7.36 (s,1H), 5.23 (td, J = 8.3, 5.2 Hz,1H), 4.77 (t, J = 9.2 Hz,1H), 4.35 (dd, J = 9.7, 5.2 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.12 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.13 (m, 4H), 2.58 (d, J = 7.0 Hz,1H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.3 Hz, 4H).
625	479.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (d, J = 8.6 Hz,1H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 7.36 (s,1H), 5.32 – 5.22 (m,1H), 4.80 (t, J = 9.2 Hz,1H), 4.41 (dd, J = 9.7, 5.4 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.12 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.77 – 2.67 (m,1H), 2.63 – 2.52 (m,1H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.08 – 0.97 (m, 5H).
626	515.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (d, J = 8.2 Hz,1H), 7.90 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 7.1 Hz,1H), 7.66 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz,1H), 7.32 (s,1H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz,1H), 5.19 – 5.09 (m,1H), 4.53 (t, J = 9.1 Hz,1H), 4.23 (dd, J = 9.0, 5.8 Hz,1H), 4.16 – 4.06 (m, 3H), 3.65 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz,1H), 3.06 (s, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 1.47 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
627	478.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.41 (s, H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz,1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz,1H), 7.47 (s,1H), 5.46 (s, 2H), 5.29 (q, J = 4.6 Hz,1H), 5.13 (s,1H), 4.78 (dd, J = 10.9, 8.3 Hz,1H), 4.56 (dt, J = 11.0, 5.5 Hz, 2H), 4.50 (dd, J = 10.2, 6.5 Hz,1H), 4.10 (dd, J = 10.4, 4.5 Hz,1H), 3.13 (s, 2H), 2.67 – 2.58 (m,1H), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
628	419.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.42 – 8.36 (m,1H), 8.15 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz,1H), 7.99 (ddd, J = 7.9, 1.9, 1.1 Hz,1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz,1H), 7.51 (s, 2H), 4.27 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.13 (dq, J = 9.0, 4.5 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.14 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.67 – 2.52 (m, 2H), 1.51 (d, J = 5.8 Hz, 3H).

629	481.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.75 (dt, J = 8.0, 1.7 Hz,1H), 7.68 (t, J = 2.0 Hz,1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz,1H), 5.15 – 5.06 (m,1H), 5.09 – 4.94 (m,1H), 4.75 – 4.48 (m, 3H), 4.25 – 4.05 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.08 (td, J = 6.2, 3.2 Hz, 2H), 2.64 – 2.39 (m, 4H), 1.85 (dd, J = 12.6, 8.5 Hz,1H), 1.44 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 1.30 – 1.21 (m, 6H).
630	479.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 7.76 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz,1H), 7.70 (t, J = 2.0 Hz,1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz,1H), 5.08 (q, J = 8.4 Hz,1H), 4.59 (d, J = 9.4 Hz,1H), 4.44 (dd, J = 9.5, 5.7 Hz,1H), 4.31 (tt, J = 5.9, 3.3 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 9.6, 4.2 Hz,1H), 3.11 (s, 3H), 3.12 – 3.03 (m,1H), 2.64 – 2.48 (m, 3H), 2.25 (d, J = 6.0 Hz,1H), 1.86 (dd, J = 12.6, 8.5 Hz,1H), 1.61 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 3.8 Hz, 3H).
631	479.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 (d, J = 7.9 Hz,1H), 7.75 (s,1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz,1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz,1H), 5.65 (d, J = 6.3 Hz,1H), 4.94 (q, J = 8.4 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 8.9, 5.7 Hz,1H), 4.11 (q, J = 6.6, 4.7 Hz, 2H), 3.68 (dd, J = 9.1, 4.4 Hz,1H), 3.16 (s,1H), 3.07 (s, 3H), 2.57 (s,1H), 2.49 – 2.41 (m,1H), 1.85 (dd, J = 12.3, 9.2 Hz,1H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).
632	479.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 (d, J = 7.9 Hz,1H), 7.76 (s,1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz,1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz,1H), 5.65 (d, J = 6.1 Hz,1H), 4.94 (q, J = 8.3 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.12 (q, J = 5.0 Hz, 2H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.13 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.58 (dq, J = 14.8, 7.7, 7.1 Hz, 2H), 2.49 – 2.41 (m,1H), 1.85 (dd, J = 12.4, 9.1 Hz,1H), 1.50 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).
633	487.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.22 – 8.15 (m,1H), 8.08 (s,1H), 7.90 (dd, J = 8.8, 1.1 Hz,1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz,1H), 5.67 (d, J = 6.3 Hz,1H), 5.14 – 5.05 (m,1H), 4.26 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.13 (qd, J = 7.1, 6.0, 4.1 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.29 (s,1H), 3.13 (s, 3H), 2.59 (tt, J = 14.1, 6.3 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
634	487.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.19 (d, J = 8.1 Hz,1H), 8.09 (s,1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz,1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz,1H), 5.09 (dt, J = 12.7, 6.2 Hz,1H), 4.27 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.14 (q, J = 4.3 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.36 – 3.21 (m,1H), 3.14 (s, 3H), 2.68 – 2.51 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
635	487	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.19 (d, J = 8.1 Hz,1H), 8.08 (s, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz,1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz,1H), 5.09 (dt, J = 12.9, 6.2 Hz,1H), 4.27 (dt, J = 9.3, 4.8 Hz,1H), 4.14 (dq, J = 5.6, 3.3, 2.1 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.14 (s, 3H), 2.72 – 2.54 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
636	427.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.14 (s,1H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz,1H), 5.65 (d, J = 6.4 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.14 – 3.08 (m, 2H), 3.03 – 2.92 (m,1H), 2.96 – 2.85 (m,1H), 2.58 (dq, J = 15.5, 8.4, 7.5 Hz, 2H), 2.44 – 2.19 (m, 3H), 2.15 – 1.95 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
637	427.2	1H NMR (400 MHz,) δ 8.15 (tt, J = 8.4, 4.9 Hz, 1H), 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.42 (tt, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 5.71 – 5.61 (m, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 11.1, 5.7 Hz, 2H), 3.68 (td, J = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 3.11 (s, 2H), 3.03 – 2.86 (m, 2H), 2.66 – 2.47 (m, 3H), 2.43 – 2.25 (m, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.54 – 1.46 (m, 3H).

638	427.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.14 (s, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz, 1H), 4.12 (dq, J = 7.2, 4.3, 3.0 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.04 – 2.85 (m, 2H), 2.58 (td, J = 15.3, 7.5 Hz, 2H), 2.47 – 2.19 (m, 3H), 2.15 – 1.95 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
639	443.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (s,1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz,1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 5.65 (d, J = 6.3 Hz,1H), 4.87 (d, J = 15.5 Hz,1H), 4.78 (d, J = 15.5 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.17 – 4.08 (m, 2H), 3.90 (d, J = 11.2 Hz,1H), 3.67 (dd, J = 8.7, 4.1 Hz,1H), 3.60 – 3.50 (m,1H), 3.29 (s, 0H), 3.11 (s, 2H), 2.58 (dq, J = 15.3, 8.4, 7.5 Hz, 2H), 2.51 – 2.40 (m,1H), 2.42 – 2.26 (m, 2H), 2.10 – 1.93 (m,1H), 1.49 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
640	443.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (s,1H), 7.86 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz,1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 5.66 (d, J = 6.3 Hz,1H), 4.87 (d, J = 15.5 Hz,1H), 4.78 (d, J = 15.4 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.12 (m, 2H), 3.90 (d, J = 11.1 Hz,1H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.54 (dd, J = 11.1, 1.4 Hz,1H), 3.10 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.51 – 2.40 (m,1H), 2.42 – 2.26 (m, 2H), 2.05 – 1.94 (m,1H), 1.49 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
641	443.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (s,1H), 7.86 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz,1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 5.66 (d, J = 6.3 Hz,1H), 4.87 (d, J = 15.5 Hz,1H), 4.78 (d, J = 15.5 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.12 (m, 2H), 3.90 (d, J = 11.2 Hz,1H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.54 (dd, J = 11.2, 1.4 Hz,1H), 3.11 (m, 2H), 2.58 (td, J = 15.3, 7.5 Hz,1H), 2.51 – 2.40 (m,1H), 2.42 – 2.26 (m, 2H), 2.10 – 1.88 (m,1H), 1.49 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
642	357.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.07 (s, 2H), 7.89 – 7.71 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz,1H), 4.49 (dt, J = 7.9, 6.1 Hz,1H), 4.40 – 4.33 (m, 2H), 4.09 – 3.92 (m, 2H), 3.43 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.65 – 2.51 (m, 2H), 2.45 (m,1H), 2.06 – 1.93 (m,1H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
643	391.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.64 (d, J = 5.7 Hz,1H), 8.02 (s,1H), 7.33 (dd, J = 6.9, 5.8 Hz,1H), 6.78 (dd, J = 6.9, 1.1 Hz,1H), 4.26 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.14 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.23 (s, 2H), 2.69 (td, J = 15.1, 7.8 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
644	297.1	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.36 (s,1H), 4.79 (dt, J = 8.3, 6.0 Hz,1H), 4.41 (td, J = 9.6, 6.1 Hz,1H), 4.30 (td, J = 9.6, 6.3 Hz,1H), 3.88 (tt, J = 7.4, 3.9 Hz,1H), 3.36 (dd, J = 8.2, 6.8 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.71 – 2.58 (m,1H), 2.23 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 2.09 (ddt, J = 11.6, 9.3, 6.0 Hz,1H), 1.61 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.42 – 1.20 (m, 4H).
645	301.1	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.57 (s,1H), 4.90 – 4.71 (m,1H), 4.68 – 4.56 (m, 2H), 4.42 (td, J = 9.7, 6.1 Hz,1H), 4.29 (td, J = 9.7, 6.3 Hz,1H), 4.13 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.35 (td, J = 7.3, 3.0 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.70 – 2.57 (m,1H), 2.22 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 2.08 (ddt, J = 11.6, 9.3, 6.0 Hz,1H), 1.60 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
646	423.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 (s, 3H), 8.08 – 8.01 (m, 2H), 7.81 – 7.74 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 9.0, 5.4 Hz,1H), 4.13 (q, J = 4.5 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.55 – 3.31 (m, 4H), 3.14 (m, 2H), 2.67 – 2.52 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).

647	364.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.93 (s,1H), 5.76 (t, J = 7.5 Hz,1H), 4.52 (d, J = 6.8 Hz, 5H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz,1H), 4.11 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz,1H), 3.25 (s, 2H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 1.51 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
648	407.2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.78 (s, 3H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.50 (q, J = 6.6 Hz,1H), 4.10 – 3.93 (m, 2H), 3.55 – 3.30 (m, 3H), 3.22 – 2.98 (m, 2H), 2.79 – 2.54 (m, 2H), 2.48 – 2.37 (m,1H), 2.02 (td, J = 16.4, 8.6 Hz,1H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
649	381.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.03 (s, 3H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.74 – 6.30 (m,1H), 5.07 (s,1H), 4.50 (q, J = 6.7 Hz,1H), 4.10 – 3.93 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.66 – 2.52 (m, 2H), 2.02 (d, J = 9.5 Hz,1H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
650	381.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (s, 3H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.52 (td, J = 53.7, 3.5 Hz,1H), 5.07 (s,1H), 4.50 (q, J = 6.7 Hz,1H), 4.14 – 3.90 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.68 – 2.53 (m, 2H), 2.02 (td, J = 17.0, 9.2 Hz,1H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
651	345.2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.02 (s, 3H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.51 (td, J = 53.7, 3.4 Hz,1H), 5.03 (s,1H), 4.40 (q, J = 6.7 Hz,1H), 4.05 – 3.73 (m, 2H), 3.00 (td, J = 7.0, 3.4 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.47 – 2.20 (m,1H), 1.99 (dp, J = 16.9, 7.9 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
652	345.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.02 (s, 3H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.51 (td, J = 53.7, 3.4 Hz,1H), 5.04 (s,1H), 4.40 (h, J = 6.4 Hz,1H), 4.08 – 3.83 (m, 2H), 3.12 – 2.87 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.44 – 2.24 (m,1H), 1.99 (ddd, J = 16.1, 8.7, 6.3 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
653	348.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.91 (s,1H), 5.85 – 5.66 (m,1H), 4.51 (m, 6H), 4.06 – 3.94 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.63 (dd, J = 16.0, 9.0 Hz, 2H), 2.00 (s,1H), 1.53 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
654	369.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92 (d, J = 1.2 Hz,1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz,1H), 8.12 – 8.07 (m,1H), 8.07 – 7.97 (m, 2H), 7.79 (t, J = 8.0 Hz,1H), 4.57 – 4.42 (m,1H), 4.12 – 3.89 (m, 2H), 3.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 6.9 Hz,1H), 2.61 (qd, J = 14.0, 6.6 Hz, 2H), 2.01 (dt, J = 16.9, 7.3 Hz,1H), 1.53 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
655	369.1	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.14 – 8.04 (m, 3H), 7.95 – 7.86 (m, 3H), 4.62 (dt, J = 8.0, 6.1 Hz,1H), 4.26 – 4.06 (m, 2H), 3.14 (tt, J = 6.0, 3.3 Hz, 2H), 2.67 – 2.44 (m, 3H), 2.11 – 1.99 (m,1H), 1.61 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
656	407.2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.82 (s, 3H), 8.39 – 8.30 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz,1H), 5.39 (s,1H), 4.57 – 4.49 (m,1H), 4.21 (dd, J = 14.1, 8.0 Hz,1H), 4.10 – 3.97 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 14.0, 5.7 Hz,1H), 3.13 (s, 2H), 2.75 – 2.51 (m, 3H), 2.00 (d, J = 9.4 Hz,1H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
657	373.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 (s, 2H), 7.86 – 7.74 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz,1H), 4.36 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.12 (q, J = 4.7 Hz, 2H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.44 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.10 (q, J = 7.4, 6.4 Hz, 4H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).

658	423.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (s, 3H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz,1H), 8.32 (d, J = 1.5 Hz,1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz,1H), 5.40 (t, J = 7.0 Hz,1H), 4.34 – 4.06 (m, 4H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.69 – 2.54 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
659	397.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 (s, 3H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.53 (td, J = 53.7, 3.5 Hz,1H), 5.07 (t, J = 12.9 Hz,1H), 4.26 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.13 (q, J = 4.3 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.13 (s, 2H), 2.70 – 2.53 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
660	392.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.05 (s, 3H), 8.14 – 8.02 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.53 (td, J = 53.8, 3.4 Hz,1H), 5.25 (dd, J = 8.4, 6.7 Hz,1H), 5.08 (t, J = 12.9 Hz,1H), 4.24 – 4.05 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.80 – 2.57 (m, 4H).
661	391.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.07 – 7.99 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz,1H), 4.51 (h, J = 6.3 Hz,1H), 4.11 – 3.94 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 7.8, 6.0 Hz, 2H), 3.55 – 3.36 (m, 2H), 3.12 (tq, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 2.66 – 2.51 (m, 2H), 2.45 (dq, J = 8.8, 4.0 Hz,1H), 2.10 – 1.94 (m,1H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
662	423.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84 (s, 3H), 8.40 – 8.30 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz,1H), 5.40 (t, J = 7.0 Hz,1H), 4.32 – 4.13 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.86 (s, 4H), 3.76 – 3.66 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.67 – 2.52 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
663	423.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84 (s, 3H), 8.40 – 8.30 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz,1H), 5.70 (s,1H), 5.40 (t, J = 6.9 Hz,1H), 4.32 – 4.12 (m, 4H), 3.76 – 3.66 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
664	407.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 – 7.96 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz,1H), 4.26 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.13 (q, J = 4.5 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz,1H), 3.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.41 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
665	501	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (d, J = 8.2 Hz,1H), 8.24 (d, J = 1.4 Hz,1H), 8.12 – 8.05 (m,1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz,1H), 5.40 (q, J = 7.7 Hz,1H), 4.29 (dt, J = 15.3, 7.9 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.52 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz,1H), 3.19 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.61 (ddt, J = 22.6, 15.4, 7.2 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
666	407.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.20 (s,1H), 8.14 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz,1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz,1H), 4.27 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.13 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.65 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.41 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.62 (tt, J = 15.4, 6.6 Hz, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 3H).
667	435.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.58 (d, J = 8.5 Hz,1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz,1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz,1H), 7.08 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz,1H), 5.65 (d, J = 6.2 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz,1H), 4.14 – 4.07 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.22 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.85 (qd, J = 9.1, 5.2 Hz,1H), 2.58 (td, J = 15.2, 7.4 Hz,1H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.26 – 0.95 (m, 4H).
668	419.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (d, J = 7.7 Hz,1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz,1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz,1H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz,1H), 4.48 (q, J = 6.5 Hz,1H), 4.06 – 3.93 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.88 – 2.81 (m,1H), 2.57 (q, J = 8.4 Hz,1H), 1.45 (m,1H), 1.98 (d, J = 8.8 Hz,1H), 1.54 – 1.48 (m, 4H), 1.41 – 1.13 (m,1H), 1.13 – 0.99 (m, 3H).

669	419.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.52 (s,1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz,1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz,1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz,1H), 4.48 (q, J = 6.7 Hz,1H), 4.12 – 3.91 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 3.09 (s, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.22 (m,1H), 2.17 – 2.05 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
670	427.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.17 (s,1H), 7.77 (s,1H), 7.50 (m, 3H), 6.62 (dd, J = 8.4, 3.5 Hz,1H), 5.01 (dd, J = 10.7, 8.4 Hz,1H), 4.91 (dd, J = 10.8, 3.5 Hz,1H), 4.25 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.12 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.12 (s, 2H), 2.68 – 2.54 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
671	435.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54 (d, J = 2.3 Hz,1H), 7.46 (d, J = 7.7 Hz,1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz,1H), 7.10 – 7.03 (m,1H), 5.65 (d, J = 6.2 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.12 (p, J = 4.7 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz,1H), 3.40 (dt, J = 13.1, 6.7 Hz, 2H), 3.32 – 3.21 (m, 2H), 3.13 – 3.07 (m, 2H), 2.58 (dq, J = 15.6, 7.5 Hz, 2H), 2.16 (ddd, J = 49.0, 14.7, 8.3 Hz, 4H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
672	450.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98 (s, 2H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz,1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz,1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz,1H), 7.17 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz,1H), 5.66 (s,1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz,1H), 4.11 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77 – 3.46 (m, 9H), 3.11 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.59 (td, J = 15.1, 7.2 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
673	451.0	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.61 (s,1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz,1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz,1H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz,1H), 5.65 (d, J = 6.3 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 8.7, 5.9 Hz,1H), 4.14 – 4.04 (m, 4H), 3.94 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.50 (m, 2H), 3.41 (dd, J = 11.9, 7.8 Hz, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.64 – 2.53 (m,1H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
674	503.0	m1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (d, J = 8.1 Hz,1H), 8.26 (s,1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz,1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz,1H), 5.40 (q, J = 7.7 Hz,1H), 5.17 (m,1H), 4.63 – 4.37 (m, 2H), 4.30 (dd, J = 13.4, 7.5 Hz,1H), 4.13 – 3.97 (m,1H), 3.52 (m,1H), 3.19 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
675	521.0	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 – 8.27 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.9 Hz,1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz,1H), 5.41 (q, J = 7.7 Hz,1H), 4.86 (dt, J = 14.5, 7.2 Hz,1H), 4.52 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 4.30 (dd, J = 13.5, 7.4 Hz,1H), 3.50 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.71 – 2.52 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
676	458.2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.77 (s,1H), 7.86 (d, J = 1.5 Hz,1H), 7.79 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz,1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz,1H), 4.94 (ddd, J = 48.5, 10.3, 3.3 Hz,1H), 4.73 – 4.66 (m,1H), 4.63 – 4.54 (m,1H), 4.07 – 3.94 (m, 2H), 3.11 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.67 – 2.53 (m, 3H), 2.46 – 2.30 (m, 2H), 2.24 (dt, J = 13.2, 8.2 Hz,1H).
677	407.2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 – 7.94 (m, 2H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 5.83 (d, J = 7.0 Hz,1H), 5.03 – 4.79 (m, 2H), 4.73 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.69 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.53 (q, J = 5.8 Hz,1H), 4.37 – 4.18 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz,1H), 3.17 (s, 2H), 2.71 – 2.54 (m, 4H).
678	409.2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04 – 7.93 (m, 2H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 6.45 (t, J = 57.0 Hz,1H), 4.84 – 4.74 (m,1H), 4.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.69 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.07 (h, J = 8.1 Hz, 2H), 3.26 – 3.04 (m, 2H), 2.62 (dq, J = 15.7, 7.5 Hz, 4H), 2.48 – 2.39 (m, 2H).

679	503.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz,1H), 8.26 (d, J = 1.6 Hz,1H), 8.09 (d, J = 8.9 Hz,1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz,1H), 5.40 (q, J = 7.7 Hz,1H), 5.17 (ddt, J = 56.9, 6.7, 3.7 Hz,1H), 4.58 – 4.37 (m, 2H), 4.30 (dd, J = 13.4, 7.5 Hz,1H), 4.04 (ddd, J = 25.7, 10.5, 3.8 Hz,1H), 3.52 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz,1H), 3.19 (s, 3H), 3.18 – 3.05 (m, 2H), 2.61 (ddd, J = 22.2, 15.1, 6.6 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
680	503.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz,1H), 8.26 (d, J = 1.6 Hz,1H), 8.11 – 8.06 (m,1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz,1H), 5.40 (t, J = 7.3 Hz,1H), 5.27 – 5.03 (m,1H), 4.60 – 4.36 (m, 2H), 4.30 (dd, J = 13.4, 7.5 Hz,1H), 4.04 (ddd, J = 25.6, 10.5, 3.9 Hz,1H), 3.52 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz,1H), 3.19 (s, 3H), 3.18 – 3.05 (m, 2H), 2.62 (td, J = 15.3, 7.3 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
681	521.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 – 8.27 (m, 2H), 8.09 (s,1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz,1H), 5.40 (s,1H), 4.86 (dt, J = 14.9, 7.3 Hz,1H), 4.52 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 4.31 (dd, J = 13.4, 7.5 Hz,1H), 3.58 – 3.46 (m, 2H), 3.20 (m, 5H), 2.62 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
682	521.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 – 8.27 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz,1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz,1H), 5.41 (q, J = 7.7 Hz,1H), 4.86 (dt, J = 14.7, 7.2 Hz,1H), 4.52 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 4.30 (dd, J = 13.4, 7.5 Hz,1H), 3.57 – 3.48 (m,1H), 3.20 (m, 5H), 2.62 (td, J = 15.3, 7.7 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
683	427.2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 – 7.98 (m, 2H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 5.08 (q, J = 7.1 Hz,1H), 4.74 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.69 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.21 – 4.07 (m, 2H), 3.25 – 3.10 (m,1H), 2.73 – 2.54 (m, 3H), 2.47 – 2.34 (m, 2H).
684	394.2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 (q, J = 2.0 Hz,1H), 7.45 (ddt, J = 7.8, 2.0, 1.1 Hz,1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz,1H), 7.16 (ddt, J = 7.9, 2.0, 1.0 Hz,1H), 4.48 (dt, J = 7.9, 6.1 Hz,1H), 4.08 – 3.91 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.13 – 3.03 (m, 2H), 2.57 (dq, J = 15.5, 7.4 Hz, 2H), 2.44 (dtd, J = 10.7, 8.7, 4.9 Hz,1H), 1.99 (ddt, J = 10.8, 8.9, 6.8 Hz,1H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
685	470.3	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.78 (s,1H), 7.86 (s,1H), 7.81 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz,1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz,1H), 5.65 (d, J = 6.0 Hz,1H), 4.25 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.12 (q, J = 4.9 Hz, 2H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 2.65 – 2.51 (m, 2H), 2.24 (dt, J = 13.2, 8.3 Hz,1H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
686	486.3	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.76 (s,1H), 7.86 (s,1H), 7.83 – 7.77 (m,1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz,1H), 5.65 (d, J = 6.2 Hz,1H), 4.85 (t, J = 5.6 Hz,1H), 4.25 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.12 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.60 – 3.42 (m, 4H), 3.12 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 2.66 – 2.51 (m, 3H), 2.24 (m,1H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
687	409.1	41H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.13 (s, 2H), 8.15 – 8.04 (m, 2H), 7.77 – 7.62 (m, 2H), 6.45 (m,1H), 4.98 (s, 4H), 4.87 – 4.64 (m,1H), 4.08 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.80 – 2.55 (m, 2H), 2.48 – 2.29 (m, 2H).
688	409.2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.13 (s, 2H), 8.15 – 8.04 (m, 2H), 7.77 – 7.62 (m, 2H), 6.45 (m,1H), 4.98 (s, 4H), 4.87 – 4.64 (m,1H), 4.08 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.80 – 2.55 (m, 2H), 2.48 – 2.29 (m, 2H).

689	472.3	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (s,1H), 7.51 (dt, J = 8.0, 1.3 Hz,1H), 7.44 (d, J = 1.4 Hz,1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz,1H), 5.66 (d, J = 5.5 Hz,1H), 4.78 (d, J = 10.5 Hz,1H), 4.58 (d, J = 10.5 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.11 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz,1H), 3.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.58 (dq, J = 15.4, 7.5 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
690	486.3	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.01 (s,1H), 7.51 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz,1H), 7.43 (d, J = 1.5 Hz,1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz,1H), 5.66 (d, J = 6.2 Hz,1H), 4.77 (d, J = 10.5 Hz,1H), 4.58 (d, J = 10.5 Hz,1H), 4.23 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.10 (s, 2H), 2.58 (dq, J = 15.4, 7.4 Hz, 2H), 1.51 – 1.45 (m, 3H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
691	394.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 (d, J = 2.0 Hz,1H), 7.44 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz,1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz,1H), 7.19 – 7.11 (m,1H), 4.48 (dt, J = 7.8, 6.0 Hz,1H), 4.08 – 3.91 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.08 (tt, J = 8.8, 2.9 Hz,1H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 2.46 – 2.38 (m,1H), 2.00 (ddt, J = 10.8, 8.9, 6.8 Hz,1H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
692	394.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.62 (d, J = 2.0 Hz,1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz,1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz,1H), 7.15 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz,1H), 4.48 (q, J = 6.6 Hz,1H), 4.08 – 3.91 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.12 – 2.94 (m,1H), 2.74 – 2.52 (m, 2H), 2.45 – 2.21 (m,1H), 2.05 – 1.89 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
693	486.3	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.05 (s,1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz,1H), 7.44 (d, J = 1.4 Hz,1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz,1H), 5.66 (d, J = 6.1 Hz,1H), 4.78 (d, J = 10.5 Hz,1H), 4.59 (d, J = 10.5 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.12 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.41 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.58 (m,1H), 1.61 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
694	500.3	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.13 (s,1H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 7.43 (s,1H), 5.66 (d, J = 6.3 Hz,1H), 5.18 – 5.04 (m, 3H), 4.79 (d, J = 10.6 Hz,1H), 4.69 (td, J = 6.6, 4.1 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 10.6 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.12 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.10 (s, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.48 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
695	444.3	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 5.65 (d, J = 6.3 Hz,1H), 4.63 (d, J = 9.8 Hz,1H), 4.43 (d, J = 9.8 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.11 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.57 (d, J = 9.3 Hz,1H), 3.10 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 1.48 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
696	427.2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 – 7.98 (m, 2H), 7.81 – 7.73 (m, 2H), 5.08 (dt, J = 9.1, 6.3 Hz,1H), 4.79 – 4.65 (m, 4H), 4.14 (m, 2H), 3.26 – 3.13 (m, 2H), 2.63 (m, 4H), 2.43 (m, 2H).
697	472.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (s,1H), 7.52 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz,1H), 7.44 (d, J = 1.4 Hz,1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz,1H), 4.79 (d, J = 10.5 Hz,1H), 4.59 (d, J = 10.5 Hz,1H), 4.25 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.13 (h, J = 3.2 Hz, 2H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.11 (h, J = 3.3 Hz, 2H), 2.65 – 2.51 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

698	472.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (s,1H), 7.51 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz,1H), 7.44 (d, J = 1.4 Hz,1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz,1H), 4.79 (d, J = 10.5 Hz,1H), 4.59 (d, J = 10.5 Hz,1H), 4.25 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.12 (q, J = 4.2 Hz, 2H), 3.68 (m,1H), 3.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.16 – 3.05 (m, 2H), 2.68 – 2.52 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
699	526.3	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.37 (s,1H), 7.55 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz,1H), 7.46 (d, J = 1.4 Hz,1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz,1H), 5.66 (d, J = 6.2 Hz,1H), 4.81 (d, J = 10.7 Hz,1H), 4.63 (d, J = 10.7 Hz,1H), 4.35 – 4.20 (m, 2H), 4.12 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 3.68 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.10 (s, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.48 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
700	474.3	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.52 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 5.65 (d, J = 6.4 Hz,1H), 4.73 (t, J = 5.4 Hz,1H), 4.62 (d, J = 9.8 Hz,1H), 4.44 (d, J = 9.8 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz,1H), 4.11 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.76 – 3.63 (m, 3H), 3.53 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.19 (td, J = 5.7, 1.2 Hz, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.48 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
701	444.3	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 9.8 Hz,1H), 4.43 (d, J = 9.8 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 8.9, 5.4 Hz,1H), 4.11 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 14.0, 9.1 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 9.3 Hz,1H), 3.09 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 1.48 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
702	444.3	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.51 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 4.63 (d, J = 9.8 Hz,1H), 4.43 (d, J = 9.8 Hz,1H), 4.24 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz,1H), 4.11 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 1.48 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
703	482.2	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.09 (s,1H), 8.75 (s,1H), 7.55 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz,1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 5.08 (m,1H), 4.78 (d, J = 10.4 Hz,1H), 4.57 (d, J = 10.4 Hz,1H), 4.12 (m, 2H), 3.16 (m,1H), 2.71 – 2.53 (m, 3H), 2.42 (m, 2H).
704	313.1	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.78 (s,1H), 5.99 – 5.88 (m,1H), 5.01 (m, 4H), 4.40 (s,1H), 4.11 – 3.84 (m, 3H), 3.23 – 3.09 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.18 – 1.87 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
705	433.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.42 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.42 – 4.32 (m, 1H), 4.30 – 4.21 (m, 1H), 4.17 – 4.05 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 11.4, 6.2 Hz, 1H), 3.38 – 3.30 (m, 1H), 3.26 – 3.05 (m, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
706	356.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 (s, 4H), 5.12 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 4.21 – 3.91 (m, 2H), 3.18 – 2.98 (m, 2H), 2.89 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 2.74 – 2.64 (m, 1H), 2.15 – 1.92 (m, 2H).
707	320.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.00 (s, 4H), 5.14 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 4.21 – 3.91 (m, 2H), 3.18 – 2.98 (m, 2H), 2.89 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 2.76 – 2.64 (m, 1H), 2.13 – 1.93 (m, 2H).
708	320.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 – 7.87 (m, 4H), 4.37 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.21 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 2H), 3.88 (tt, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.06 – 1.97 (m, 2H).

709	390.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.26 – 8.11 (m, 1H), 7.89 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.28 – 4.09 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.70 (dtd, J = 29.0, 15.1, 14.6, 10.4 Hz, 5H).
710	397.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.57 (s, 1H), 8.47 – 8.30 (m, 1H), 8.24 (ddd, J = 7.9, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.19 (ddt, J = 56.9, 6.1, 3.7 Hz, 1H), 4.71 – 4.29 (m, 2H), 4.05 (ddt, J = 25.5, 10.5, 3.5 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.33 – 2.92 (m, 2H), 2.64 (ddt, J = 22.3, 15.1, 6.5 Hz, 2H), 1.57 (dd, J = 6.5, 1.0 Hz, 3H).
711	383.9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.25 (dd, J = 8.4, 6.7 Hz, 1H), 5.05 – 4.85 (m, 4H), 4.36 – 3.96 (m, 2H), 3.21 (dt, J = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 2.81 – 2.58 (m, 4H).
712	369.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.07 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 7.4, 3.3 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.59 (dt, J = 10.4, 7.8 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.11 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.91 (dd, J = 8.6, 6.9 Hz, 2H), 2.33 (ddd, J = 10.1, 6.8, 3.2 Hz, 2H), 2.10 (dddd, J = 17.2, 10.3, 7.3, 3.5 Hz, 4H).
713	369.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (ddd, J = 7.8, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 7.4, 3.3 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.67 – 3.44 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.10 (p, J = 8.5, 8.1 Hz, 2H), 2.96 – 2.81 (m, 2H), 2.36 – 2.25 (m, 2H), 2.15 – 1.93 (m, 4H).
714	369.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.08 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.20 – 3.92 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.11 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.76 (ddd, J = 11.3, 8.4, 4.8 Hz, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.07 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.88 (s, 3H).
715	395.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 – 8.11 (m, 4H), 4.28 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 4.15 (dq, J = 5.5, 3.2, 2.1 Hz, 2H), 3.71 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.15 (tq, J = 8.6, 5.3, 4.1 Hz, 2H), 2.73 – 2.55 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
716	437.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.18 – 7.97 (m, 2H), 4.65 (td, J = 6.5, 2.5 Hz, 1H), 4.54 – 4.37 (m, 2H), 4.25 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz, 2H), 4.12 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 2H), 3.91 – 3.77 (m, 1H), 3.69 (ddd, J = 9.0, 4.5, 2.2 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.60 (tq, J = 13.2, 6.5 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 6.0, 2.0 Hz, 3H).
717	459.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.69 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 4.22 – 4.00 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.80 – 2.54 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.0, 2.8 Hz, 3H).
718	409.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.64 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.26 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.62 (td, J = 15.7, 8.1 Hz, 2H), 1.52 (dd, J = 6.1, 2.4 Hz, 3H).
719	425.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.69 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.27 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 5.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.70 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.61 (tt, J = 14.8, 6.5 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 5.7 Hz, 3H).

720	409.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.27 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.61 (dt, J = 15.6, 8.4 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 5.6 Hz, 3H).
721	445.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.69 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (t, 1H), 5.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.28 (dd, J = 9.1, 5.7 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.71 (dd, J = 9.1, 4.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.76 – 2.57 (m, 2H), 1.52 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
722	439.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.67 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 4.22 – 4.00 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.80 – 2.54 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.0, 2.8 Hz, 3H).
723	413.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.27 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.81 – 3.64 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.65 – 2.56 (m, 2H), 1.51 (d, J = 3.9 Hz, 3H).
724	413.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (s, 1H), 8.08 – 7.98 (m, 1H), 7.96 – 7.84 (m, 1H), 5.72 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.28 (dd, J = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 4.15 (p, J = 4.8, 4.3 Hz, 2H), 3.71 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 2H), 2.61 (tt, J = 15.2, 6.7 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.51 (d, J = 5.5 Hz, 3H).
725	436.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.59 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.73 – 2.55 (m, 4H), 1.52 (d, J = 5.4 Hz, 3H).
726	371.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 7.4, 3.2 Hz, 2H), 4.57 – 4.33 (m, 1H), 3.99 (ddd, J = 19.1, 14.9, 8.5 Hz, 3H), 3.74 (dd, J = 6.8, 3.6 Hz, 2H), 3.04 (ddt, J = 26.4, 15.2, 7.5 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.20 – 1.89 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.0, 3.9 Hz, 3H).
727	377.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.81 – 7.73 (m, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 1H), 4.41 (h, J = 6.0 Hz, 1H), 4.01 – 3.84 (m, 2H), 3.01 (dq, J = 22.4, 7.6 Hz, 2H), 2.81 (td, J = 8.4, 7.9, 2.9 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.06 – 1.90 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
728	322.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ7.97 (bs, 2H), 7.90 (d, J = 1.6 Hz,1H), 7.78 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz,1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz,1H), 4.54 (m,1H), 4.05 (m, 2H), 3.20 – 2.98 (m, 2H), 2.88 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.45 (部分遭 DMSO 所遮蓋, m,1H), 2.16 – 1.92 (m, 3H), 1.53 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
729	307.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ8.39 (s,1H), 8.03 (d, J = 9.1 Hz,1H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz,1H), 4.48 (dt, J = 8.0, 6.1 Hz,1H), 4.03 (m,1H), 3.98 (m,1H), 3.09 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.43 (m,1H), 2.02 (m, 3H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
730	337.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 8.06 (s,1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (s,1H), 5.41 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.02 (p, J = 7.6 Hz, 2H).

731	321.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ12.81 (m, 2H), 8.68 (s, 2H), 7.91 (s,1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz,1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz,1H), 4.43 (h, J = 5.9 Hz,1H), 4.43 (m, 2H), 3.95 (m,1H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.41 (m,1H), 2.01 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
732	283.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ8.82 (s, 2H), 7.34 (bs, 2H), 4.48 (dq, J = 12.5, 6.4 Hz,1H), 4.03 (td, J = 8.8, 5.0 Hz,1H), 3.95 (td, J = 8.8, 7.0 Hz,1H), 3.01 (td, J = 7.1, 4.4 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.43 (m,1H), 2.10 – 1.92 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
733	338.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ8.41 (bs, 2H), 7.90 (d, J = 1.6 Hz,1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz,1H), 7.66 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz,1H), 4.46 (dt, J = 8.0, 6.1 Hz,1H), 4.06 – 3.89 (m, 2H), 3.13 – 2.94 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 8.5, 6.9 Hz, 2H), 2.42 (m,1H), 2.10 – 1.92 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
734	338.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ8.29 (d, J = 1.8 Hz,1H), 8.20 (s, 2H), 7.87 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz,1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz,1H), 4.48 (q, J = 6.7 Hz,1H), 4.03 (td, J = 8.8, 5.0 Hz,1H), 3.96 (q, J = 8.5 Hz,1H), 3.05 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.44 (m,1H), 2.01 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
735	438.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ8.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.13 (s,1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H),5.18 (s, 4H), 4.67 – 4.45 (m,1H), 4.27 (dd, J = 9.1, 5.7 Hz,1H), 4.14 (dq, J = 9.6, 4.6 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.16 (部分遭單峰所遮蓋, m, 2H),2.59 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
736	322.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ7.86 (s, 2H), 7.73 (d, J = 1.7 Hz,1H), 7.58 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz,1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz,1H), 4.50 (p, J = 6.5 Hz,1H), 4.04 (td, J = 8.9, 5.0 Hz,1H), 4.01 – 3.89 (m,1H), 3.03 (m, 2H), 2.86 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.43 (m,1H), 2.13 – 1.92 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
737	400.22	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.35 (t, J = 5.4 Hz,1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 6.2 Hz,1H), 4.35 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.27 (dd, J = 9.0, 5.8 Hz,1H), 4.13 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.16 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
738	502.9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 (bs, 3H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.09 (dt, J = 9.0, 6.1 Hz, 1H), 4.15 (dq, J = 15.1, 8.1, 6.9 Hz, 2H), 3.42 (dd, J = 15.3, 6.8 Hz, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.75 – 2.55 (m, 5H), 2.45 (m, 1H).
739	403.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.12 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 5.11 – 4.48 (m, 3H), 4.22 – 4.14 (m, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 2H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 3.40 – 3.29 (m, 2H), 3.11 – 2.95 (m, 2H), 2.86 – 2.77 (m, 2H), 2.09 – 1.97 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
740	439.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.64 – 4.55 (m, 1H), 4.29 – 4.22 (m, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 3.22 – 3.09 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.66 – 2.53 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
741	439.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (s, 1H), 7.85 – 7.82 (m, 1H), 7.79 – 7.76 (m, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 4.64 – 4.58 (m, 1H), 4.28 – 4.22 (m, 1H), 4.17 – 4.10 (m, 2H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 3.18 – 3.12 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.67 – 2.57 (m, 2H), 1.51 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

742	423.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 4.81 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.54 – 4.43 (m, 1H), 4.09 – 3.93 (m, 2H), 3.36 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.20 – 3.06 (m, 2H), 2.70 – 2.55 (m, 4H), 1.53 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
743	414.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 – 7.83 (m, 3H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 4.06 – 3.83 (m, 1H), 3.18 – 3.08 (m, 2H), 2.84 – 2.74 (m, 2H), 2.61 – 2.53 (m, 2H), 2.34 – 2.24 (m, 5H), 2.12 – 1.92 (m, 4H), 1.78 – 1.62 (m, 2H), 1.54 – 1.46 (m, 2H), 1.24 – 1.12 (m, 3H).
744	439.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.62 – 4.54 (m, 1H), 4.28 – 4.23 (m, 1H), 4.14 – 4.09 (m, 2H), 3.70 – 3.66 (m, 1H), 3.19 – 3.10 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.1, 2.9 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
745	439.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (s, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 4.64 – 4.57 (m, 1H), 4.29 – 4.23 (m, 1H), 4.16 – 4.11 (m, 2H), 3.72 – 3.67 (m, 1H), 3.21 – 3.09 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.65 – 2.54 (m, 2H), 1.51 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
746	421.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.47 – 7.45 (m, 1H), 4.29 – 4.24 (m, 2H), 4.16 – 4.10 (m, 2H), 3.74 – 3.66 (m, 1H), 3.36 – 3.27 (m, 2H), 3.21 – 3.10 (m, 2H), 2.64 – 2.42 (m, 4H), 1.50 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
747	405.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 – 8.57 (m, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.55 – 4.47 (m, 1H), 4.28 – 4.22 (m, 2H), 4.10 – 3.96 (m, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 2H), 2.63 – 2.30 (m, 6H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
748	423.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.99 – 7.89 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 4.66 – 4.54 (m, 2H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 4.17 – 4.05 (m, 2H), 3.75 – 3.63 (m, 1H), 3.23 – 3.07 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
749	423.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (s, 1H), 7.85 – 7.76 (m, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 4.66 – 4.55 (m, 2H), 4.54 – 4.43 (m, 1H), 4.10 – 3.94 (m, 2H), 3.78 – 3.69 (m, 1H), 3.18 – 3.07 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.64 – 2.54 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
750	423.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.64 – 4.55 (m, 2H), 4.54 – 4.45 (m, 1H), 4.09 – 3.94 (m, 2H), 3.19 – 3.08 (m, 2H), 2.73 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 2.63 – 2.41 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
751	423.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.64 – 4.55 (m, 2H), 4.54 – 4.45 (m, 1H), 4.09 – 3.94 (m, 2H), 3.19 – 3.08 (m, 2H), 2.73 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 2.63 – 2.41 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
752	310.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.13 (s, 1H), 8.40 – 8.20 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 4.51 – 4.39 (m, 1H), 4.06 – 3.91 (m, 2H), 3.31 – 3.20 (m, 2H), 2.85 – 2.76 (m, 2H), 2.07 – 1.93 (m, 4H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
753	350.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.47 – 4.38 (m, 1H), 4.02 – 3.87 (m, 2H), 3.48 – 3.25 (m, 4H), 3.09 – 2.90 (m, 2H), 2.87 – 2.78 (m, 2H), 2.44 – 2.29 (m, 2H), 2.08 – 1.91 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

754	323.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 5.16 – 4.99 (m, 2H), 4.79 – 4.71 (m, 2H), 4.58 – 4.49 (m, 2H), 4.43 – 4.35 (m, 1H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 3.03 – 2.92 (m, 2H), 2.83 – 2.78 (m, 1H), 2.05 – 1.92 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
755	351.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.60 – 4.45 (m, 2H), 4.44 – 4.34 (m, 1H), 4.11 – 3.91 (m, 6H), 3.87 – 3.69 (m, 6H), 3.07 – 2.94 (m, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
756	403.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 – 8.29 (m, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 4.81 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.28 – 4.22 (m, 1H), 4.15 – 4.08 (m, 2H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.39 – 3.31 (m,23H), 3.18 – 3.08 (m, 2H), 2.68 – 2.54 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
757	467.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.69 – 4.61 (m, 1H), 4.36 – 4.19 (m, 3H), 4.16 – 4.07 (m, 2H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 3.13 – 3.03 (m, 5H), 2.64 – 2.53 (m, 2H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 2.11 – 1.98 (m, 1H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
758	437.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 – 7.87 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.36 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.33 – 5.22 (m, 1H), 4.78 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 4.53 – 4.43 (m, 1H), 4.41 – 4.34 (m, 2H), 4.07 – 3.92 (m, 2H), 3.15 – 3.02 (m, 3H), 2.60 – 2.41 (m, 3H), 2.05 – 1.93 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
759	451.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.69 – 4.60 (m, 1H), 4.52 – 4.44 (m, 1H), 4.30 – 4.25 (m, 2H), 4.06 – 3.93 (m, 2H), 3.12 – 3.05 (m, 5H), 2.62 – 2.54 (m, 2H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
760	389.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.26 – 9.17 (m, 1H), 7.75 – 7.58 (m, 3H), 4.48 – 4.41 (m, 2H), 4.32 – 4.21 (m, 3H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 3.71 – 3.66 (m, 1H), 3.57 – 3.52 (m, 2H), 3.19 – 3.06 (m, 2H), 2.68 – 2.54 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
761	467.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 4.67 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.28 – 4.07 (m, 5H), 3.70 – 3.65 (m, 1H), 3.19 – 3.09 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.66 – 2.56 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.51 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
762	451.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 – 7.80 (m, 2H), 7.53 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.52 – 4.43 (m, 1H), 4.16 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.08 – 3.92 (m, 2H), 3.29 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.19 – 3.08 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.65 – 2.39 (m, 3H), 2.06 – 1.93 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
763	427.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 – 8.45 (m, 1H), 8.23 – 8.18 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 4.28 – 4.22 (m, 1H), 4.16 – 4.09 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.72 – 3.66 (m, 1H), 3.22 – 3.08 (m, 2H), 2.73 – 2.55 (m, 2H), 1.51 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
764	441.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 – 8.46 (m, 1H), 8.20 – 8.15 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 4.33 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.27 – 4.23 (m, 1H), 4.16 – 4.09 (m, 2H), 3.71 – 3.66 (m, 1H), 3.22 – 3.09 (m, 2H), 2.70 – 2.55 (m, 2H), 1.51 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

765	343.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.73 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.85 – 7.74 (m, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 4.58 – 4.43 (m, 4H), 4.10 – 3.95 (m, 2H), 3.26 – 3.07 (m, 2H), 2.70 – 2.54 (m, 4H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.53 (d, J = 6.2, 1.7 Hz, 3H).
766	431.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.93 – 7.88 (m, 1H), 7.72 – 7.69 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.70 – 4.64 (m, 1H), 4.27 – 4.06 (m, 4H), 3.75 – 3.64 (m, 1H), 3.30 – 3.03 (m, 2H), 2.65 – 2.37 (m, 6H), 1.89 (s, 3H), 1.57 – 1.42 (m, 3H).
767	401.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 5.57 – 5.47 (m, 1H), 4.73 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.45 (m, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 4.06 – 3.88 (m, 2H), 3.15 – 3.02 (m, 2H), 2.63 – 2.39 (m, 4H), 1.86 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
768	387.06	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 8.56 (bs, 3H), 7.95 (d,J= 8.3 Hz, 2H), 7.67 (d,J= 8.5 Hz, 2H), 4.93 (bs,1H), 4.40 (dt,J= 7.8, 6.1 Hz,1H), 4.06 – 3.85 (m, 3H), 3.73 (dd,J= 14.7, 6.9 Hz,1H), 3.00 (部分遭 s 所遮蓋, m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.81 (t,J= 7.7 Hz, 2H), 2.38 (部分遭 DMSO 所遮蓋, m,1H), 2.05 - 1.91 (m, 3H), 1.49 (d,J= 6.2 Hz, 3H).
769	421.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 4.49 (dt, J = 8.1, 6.1 Hz,1H), 4.31 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 4.04 (dt, J = 8.8, 4.3 Hz,1H), 4.01 (s,1H), 3.12 (m, 2H), 2.83 (bs, 2H), 2.58 (td, J = 15.5, 7.7 Hz, 2H), 2.43 (部分遭 DMSO 峰所遮蓋, m, 2H), 2.00 (m,1H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
770	453.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.18 (ddt, J = 56.8, 5.9, 3.7 Hz,1H), 5.00 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 4.58 – 4.35 (m, 2H), 4.02 (ddd, J = 25.6, 10.5, 3.8 Hz,1H), 3.17 (m, 2H), 2.60 (部分遭 DMSO 所遮蓋, m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
771	385.9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 8.73 (s, 3H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.85 (s,1H), 4.26 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz,1H), 4.17 – 4.10 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz,1H), 3.30 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.13 (dtd, J = 9.4, 5.9, 2.7 Hz, 2H), 2.59 (tt, J = 15.5, 6.6 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
772	438.9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.14 (bs, 3H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.25 (dt, J = 6.3, 3.7 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 4.94 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 4.57 – 4.35 (m, 2H), 4.02 (ddd, J = 25.6, 10.5, 3.8 Hz, 1H), 3.16 (dp, J = 9.1, 2.9 Hz, 2H), 2.62 (td, J = 15.4, 7.7 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
773	441.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ8.66 (s, 3H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.18 (ddt, J = 56.9, 5.9, 3.7 Hz,1H), 4.96 (d, J = 6.9 Hz,1H), 4.59 – 4.35 (m, 2H), 4.10 – 3.95 (m, 2H), 3.79 (dd, J = 14.6, 6.6 Hz,1H), 3.24 – 3.07 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.61 (tt, J = 15.6, 6.6 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
774	423.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (s, 3H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.50 (部分遭 bs 所遮蓋, m, 1H), 4.15 – 3.89 (m, 3H), 3.78 (dd, J = 14.6, 6.6 Hz, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 2.50 (部分遭 DMSO 所遮蓋, m, 1H), 2.00 (ddt, J = 10.8, 8.8, 6.7 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

775	423.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (s, 3H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.50 (部分遭 bs 所遮蓋, m, 1H), 4.15 – 3.89 (m, 3H), 3.78 (dd, J = 14.6, 6.6 Hz, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 2.50 (部分遭 DMSO 所遮蓋, m, 1H), 2.00 (ddt, J = 10.8, 8.8, 6.7 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
776	423.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.62 (s, 3H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.50 (dt, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 4.01 (部分遭 bs 所遮蓋, m, 3H), 3.11 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.59 (td, J = 15.5, 7.7 Hz, 2H), 2.44 (部分遭 DMSO 所遮蓋, m, 1H), 2.00 (ddt, J = 10.8, 8.9, 6.7 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
777	398.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 9.48 (broad d, 2H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 4.26 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz,1H), 4.13 (q, J = 4.3 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.14 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
778	385.9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (bs, 3H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.85 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.13 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.29 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.60 (m,1H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
779	385.9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (bs, 3H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.85 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz,1H), 4.13 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz,1H), 3.29 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.60 (m,1H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
780	441.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.58 (bs, 3H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.96 (bs, 1H), 4.94 (ddd, J = 48.1, 10.3, 3.3 Hz, 1H), 4.75 – 4.66 (m, 1H), 4.66 – 4.55 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.73 (部分遭水峰所遮蓋, m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.71 – 2.53 (m, 2H), 2.47 – 2.30 (m, 2H).
781	439.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 9.32 (bs, 2H),8.56 (d, J = 1.8 Hz,1H), 8.33 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz,1H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz,1H), 5.45 – 4.88 (m,1H), 4.67 (s, 2H), 4.59 – 4.36 (m, 2H), 4.03 (ddd, J = 25.4, 10.4, 3.8 Hz,1H), 3.88 – 3.81 (m, 2H), 3.74 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.64 (tt, J = 15.2, 6.8 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
782	473.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δδ 8.90 (bs, 3H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.07 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 4.72 (m,1H), 4.47 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz,1H), 3.86 (dd, J = 11.3, 8.3 Hz,1H), 3.18 (m, 2H), 2.63 (tt, J = 15.0, 6.7 Hz, 2H).
783	473.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.69 (bs, 3H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.07 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 4.72 (m,1H), 4.47 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz,1H), 3.86 (dd, J = 11.3, 8.3 Hz,1H), 3.18 (m, 2H), 2.64 (tt, J = 15.6, 6.3 Hz, 2H).
784	473.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.69 (bs, 3H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.07 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 4.72 (m,1H), 4.47 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz,1H), 3.86 (dd, J = 11.3, 8.3 Hz,1H), 3.18 (m, 2H), 2.64 (tt, J = 15.6, 6.3 Hz, 2H).

785	439.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ9.23 (bs, 3H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.44 (dtd, J = 58.0, 5.9, 2.6 Hz,1H), 5.08 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 4.96 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 4.71 (dq, J = 19.2, 6.4 Hz,1H), 4.38 (ddd, J = 22.4, 11.1, 6.0 Hz,1H), 4.12 (ddt, J = 22.9, 11.2, 2.1 Hz,1H), 3.15 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.48 (dd, J = 6.6, 1.9 Hz, 3H).
786	467.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 2H), 7.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.65 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.26 (m, 3H), 4.12 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.11 (部分遭單峰所遮蓋, m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
787	467.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 – 7.43 (m, 2H), 7.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.11 (部分遭單峰所遮蓋, m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.50 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
788	441.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.62 (s, 3H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.17 (ddt, J = 56.9, 6.6, 3.7 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.56 - 4.35 (m, 2H), 4.11 – 3.93 (m, 2H). 3.76 (dd, J = 14.7, 6.8 Hz, 1H), 3.14 (tdd, J = 10.7, 6.8, 3.8 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.60 (tt, J = 15.1, 6.7 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
789	441.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (s, 3H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.17 (ddt, J = 56.9, 6.3, 3.7 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.58 – 4.35 (m, 2H), 4.07 – 3.93 (m, 2H), 3.77 (dd, J = 14.7, 6.7 Hz, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.60 (tt, J = 15.6, 6.6 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
790	421.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 9.16 (bs, 3H), 8.13 (t, J = 1.9 Hz,1H), 8.03 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz,1H), 7.84 (dt, J = 8.2, 1.2 Hz,1H), 7.72 (t, J = 7.9 Hz,1H), 5.06 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 4.95 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 4.51 (dt, J = 7.8, 6.0 Hz,1H), 4.04 (m, 2H), 3.16 (tq, J = 6.0, 3.1 Hz, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.01 (m,1H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
791	446.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 9.44 (bs, 2H), 8.53 (d, J = 1.8 Hz,1H), 8.36 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz,1H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz,1H), 4.68 (s, 2H) 4.68 (部分遭 s 所遮蓋, m,1H), 4.07 (td, J = 8.3, 3.3 Hz, 2H), 3.91 – 3.80 (m, 2H), 3.74 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.24 (m,1H), 3.20 – 3.04 (m, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.59 – 2.51 (m,1H), 2.32 (m,1H).
792	489.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (d, J = 7.9 Hz,1H), 7.67 – 7.53 (m,1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.42 (m,1H), 5.28 (td, J = 8.1, 5.2 Hz,1H), 5.16 (bs,1H), 5.03 – 4.86 (m,1H), 4.78 (t, J = 9.2 Hz,1H), 4.75 – 4.64 (m,1H), 4.62 – 4.34 (m, 2H), 4.04 – 3.96 (m,1H), 3.84 (dd, J = 11.3, 8.4 Hz,1H), 3.24 – 3.10 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.62 (m, 2H).
793	451.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.97 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.80 – 3.52 (m, 3H), 3.32 – 3.23 (部分遭水所遮蓋, m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.68 – 2.45 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).

794	451.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.95 (s, 3H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 4.19 – 4.08 (m, 3H), 3.77 (遭大 bs 所遮蓋, d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.73 – 3.59 (遭大 bs 所遮蓋, m, 3H), 3.30 (dt, J = 14.1, 7.3 Hz, 1H), 3.13 (qq, J = 9.5, 6.5, 4.6 Hz, 2H), 2.95 (dt, J = 14.8, 7.5 Hz, 1H), 2.82 (dt, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 2.67 – 2.48 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
795	451.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.94 (s, 3H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.20 – 4.07 (m, 3H), 3.77 (遭大 bs 所遮蓋, d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.66 (遭大 bs 所遮蓋, m, 3H), 3.30 (dt, J = 14.1, 7.3 Hz, 1H), 3.19 – 3.05 (m, 2H), 2.95 (dt, J = 14.9, 7.5 Hz, 1H), 2.82 (dt, J = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 2.59 (m, 2H), 1.48 (d, J = 5.2 Hz, 3H).
796	438.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.17 (ddt, J = 56.9, 6.0, 3.7 Hz,1H), 4.57 (bs,1H),4.56 – 4.32 (m,1H), 4.44 (d, J = 14.0 Hz, 2H),4.16 (d, J = 15.0 Hz, 2H),4.01 (m,1H), 3.16 (m, 2H), 2.78 (bs, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
797	438.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.28 – 5.04 (m,1H),4.56 - 4.35 (m,1H),4.54 (m,1H),4.49 (d, J = 13.7 Hz, 2H),4.07 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 4.04 – 3.89 (m,1H), 3.16 (m, 2H), 2.86 (bs, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
798	420.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ10.85 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 9.09 (s,1H), 8.64 (d, J = 8.2 Hz,1H), 8.58 (d, J = 8.1 Hz,1H), 5.73 (bs,1H), 4.31 (m,1H), 4.23 (s, 3H), 4.18 (m,1H), 3.76 (遭 bs 所遮蓋, m,1H), 3.22 (m,1H), 3.15 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
799	457.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 9.09 (bs, 3H), 8.10 (d,J= 8.5 Hz, 2H), 7.85 (d,J= 8.6 Hz, 2H), 6.46 (ddd,J= 57.3, 54.8, 2.4 Hz,1H), 5.09 (d,J= 15.6 Hz, 2H), 4.94 (d,J= 15.4 Hz, 2H), 4.83 – 4.70 (m,1H), 4.08 (m,1H), 3.25 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.52 – 2.41 (部分遭 DMSO 所遮蓋, m, 3H).
800	457.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 (bs, 3H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.46 (ddd, J = 57.3, 54.9, 2.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 4.94 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.25 – 3.11 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.47 (部分遭 DMSO 所遮蓋, m, 2H).
801	457.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.11 (bs, 3H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.46 (ddd, J = 57.4, 54.9, 2.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 4.95 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.27 – 3.08 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.52 – 2.41 (部分遭 DMSO 所遮蓋, m, 2H).
802	475.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.11 (bs, 3H), 8.11 (d,J= 8.2 Hz, 2H), 7.87 (d,J= 8.2 Hz, 2H), 5.10 (m,1H),5.09 (d,J= 14.8 Hz, 2H), 4.95 (d,J= 14.6 Hz, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.65 (m, 3H), 2.44 (m,1H).
803	423.9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ 8.72 (s, 3H), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.09 (m,1H), 4.85 (t, J = 7.1 Hz,1H), 4.15 (dtd, J = 14.8, 8.4, 6.2 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.72 – 2.55 (m, 3H), 2.44 (部分遭 DMSO 所遮蓋, m,1H).
804	448.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.98 – 7.87 (m, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 5.36 – 5.21 (m, 1H), 4.84 – 4.74 (m, 1H), 4.57 – 4.37 (m, 2H), 4.10 – 3.94 (m, 2H), 3.19 – 3.02 (m, 5H), 2.63 – 2.39 (m, 3H), 2.09 – 1.93 (m, 1H).

805	407.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.62 (s, 1H), 8.30 – 8.23 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.93 – 4.68 (m, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 2H), 3.78 – 3.66 (m, 2H), 3.28 – 3.06 (m, 2H), 2.72 – 2.58 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.57 – 1.47 (m, 3H).
806	433.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 5.42 – 5.34 (m, 1H), 4.74 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.35 – 4.21 (m, 2H), 4.16 – 4.09 (m, 2H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.15 – 3.07 (m, 2H), 2.65 – 2.54 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
807	409.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.24 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.18 – 4.10 (m, 2H), 3.99 – 3.87 (m, 2H), 3.73 – 3.67 (m, 1H), 3.20 – 3.04 (m, 2H), 2.70 – 2.55 (m, 2H), 1.51 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
808	433.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.42 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.42 – 4.32 (m, 1H), 4.30 – 4.21 (m, 1H), 4.17 – 4.05 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 11.4, 6.2 Hz, 1H), 3.38 – 3.30 (m, 1H), 3.26 – 3.05 (m, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
809	435.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 5.73 – 5.66 (m, 1H), 4.78 (t, J = 9.7, 8.3 Hz, 1H), 4.38 – 4.32 (m, 1H), 4.29 – 4.22 (m, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 2H), 2.66 – 2.53 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
810	465.1	1H NMR (400 MHz,氯仿-d) δ 8.28 (d, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.23 – 8.17 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.52 – 4.45 (m, 1H), 4.40 – 4.32 (m, 2H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 3.44 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 3.25 – 3.13 (m, 2H), 2.94 – 2.74 (m, 3H), 2.67 – 2.54 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
811	451.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 5.60 – 5.51 (m, 1H), 4.85 – 4.75 (m, 1H), 4.42 – 4.32 (m, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.18 – 3.03 (m, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
812	471.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 – 7.19 (m, 2H), 5.48 – 5.40 (m, 1H), 4.87 – 4.74 (m, 1H), 4.53 – 4.47 (m, 1H), 4.30 – 4.21 (m, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 3.75 – 3.64 (m, 1H), 3.17 – 3.06 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.67 – 2.54 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
813	470.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 2H), 5.51 – 5.38 (m, 1H), 4.85 – 4.77 (m, 1H), 4.54 – 4.47 (m, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 2H), 3.72 – 3.66 (m, 1H), 3.16 – 3.07 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.68 – 2.54 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
814	433.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.67 – 7.53 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.44 – 5.32 (m, 1H), 4.74 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.36 – 4.22 (m, 2H), 4.16 – 4.09 (m, 2H), 3.72 – 3.64 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.16 – 3.05 (m, 2H), 2.64 – 2.54 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
815	433.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 – 7.88 (m, 1H), 7.68 – 7.55 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.44 – 5.33 (m, 1H), 4.74 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.35 – 4.20 (m, 2H), 4.15 – 4.08 (m, 2H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.15 – 3.02 (m, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).

816	479.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 (d, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.29 – 4.22 (m, 1H), 4.15 – 4.09 (m, 2H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 2.62 – 2.47 (m, 4H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).
817	471.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 5.51 – 5.41 (m, 1H), 4.80 (t, J = 9.9, 8.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.47 (m, 1H), 4.29 – 4.22 (m, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 3.73 – 3.66 (m, 1H), 3.18 – 3.09 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
818	423.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.36 (s, 1H), 8.09 – 7.99 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.86 – 4.72 (m, 2H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 3.75 – 3.58 (m, 2H), 3.24 – 3.00 (m, 2H), 2.69 – 2.56 (m, 2H), 1.55 – 1.48 (m, 3H).
819	458.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.02 (s, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 3H), 4.82 – 4.54 (m, 2H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 2H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
820	423.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 – 8.35 (m, 1H), 8.06 – 8.02 (m, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 4.87 – 4.77 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.16 – 4.10 (m, 2H), 3.74 – 3.68 (m, 3H), 3.27 – 3.03 (m, 2H), 2.71 – 2.56 (m, 2H), 1.51 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
821	423.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38 – 8.34 (m, 1H), 8.07 – 8.01 (m, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 4.85 – 4.78 (m, 2H), 4.30 – 4.23 (m, 1H), 4.18 – 4.10 (m, 2H), 3.74 – 3.69 (m, 2H), 3.35 – 3.30 (m, 1H), 3.20 – 3.11 (m, 2H), 2.72 – 2.54 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
822	452.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.94 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.95 – 4.83 (m, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 4.18 – 4.10 (m, 3H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 3.21 – 3.10 (m, 5H), 3.07 – 2.82 (m, 2H), 2.68 – 2.57 (m, 2H), 2.01 – 1.90 (m, 1H), 1.50 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
823	452.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.94 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.96 – 4.86 (m, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 3H), 3.75 – 3.64 (m, 1H), 3.21 – 3.07 (m, 5H), 3.07 – 2.80 (m, 2H), 2.67 – 2.54 (m, 2H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.50 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
824	463.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.79 – 7.69 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.38 – 5.27 (m, 1H), 4.68 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.37 – 4.21 (m, 2H), 4.16 – 4.09 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.20 – 3.06 (m, 2H), 2.67 – 2.54 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
825	463.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.60 – 8.58 (m,1H), 8.44 – 8.37 (m,1H), 7.58 – 7.50 (m,1H), 5.14 – 5.02 (m,1H), 4.21 – 4.10 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.26 – 3.19 (m, 2H), 2.74 – 2.59 (m, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 2H).
826	458.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.02 (s, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 3H), 4.82 – 4.54 (m, 2H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 2H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
827	458.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.02 (s, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 3H), 4.82 – 4.54 (m, 2H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 2H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 1.49 (d, J = 5.9 Hz, 3H).

828	439.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.58 (s,1H), 8.36 (d, J = 8.7, 2.3 Hz,1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz,1H), 4.28 – 4.20 (m,1H), 4.07 (s, 3H), 3.93 – 3.78 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.22 – 3.12 (m, 2H), 2.70 – 2.56 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H).
829	445.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.58 (s, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.77 – 4.49 (m, 4H), 4.25 – 4.15 (m, 1H), 3.90 – 3.77 (m, 2H), 3.14 – 3.04 (m, 2H), 2.64 – 2.53 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H).
830	469.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.58 (s, 1H), 7.69 – 7.57 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 5.15 – 5.03 (m, 1H), 4.76 – 4.53 (m, 4H), 4.20 – 4.07 (m, 2H), 3.24 – 3.13 (m, 2H), 2.74 – 2.39 (m, 4H).
831	451.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.58 (s, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.62 – 6.25 (m, 1H), 4.83 – 4.49 (m, 5H), 4.12 – 4.01 (m, 2H), 3.25 – 3.04 (m, 2H), 2.70 – 2.35 (m, 4H).
832	461.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.69 (s,1H), 8.38 – 8.30 (m,1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz,1H), 7.25 – 6.93 (m, 2H), 4.30 – 4.22 (m,1H), 4.17 – 4.10 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.73 – 3.69 (m,1H), 3.21 – 3.06 (m, 2H), 2.70 – 2.55 (m, 2H), 1.52 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
833	463.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 4.82 – 4.75 (m, 2H), 4.65 – 4.53 (m, 1H), 4.28 – 4.21 (m, 1H), 4.17 – 4.03 (m, 3H), 3.80 – 3.74 (m, 1H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 3.12 (s, 5H), 2.64 – 2.54 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
834	463.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 4.82 – 4.75 (m, 2H), 4.65 – 4.53 (m, 1H), 4.28 – 4.21 (m, 1H), 4.17 – 4.03 (m, 3H), 3.80 – 3.74 (m, 1H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 3.12 (s, 5H), 2.64 – 2.54 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.7 Hz, 3H).
835	423.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 – 7.84 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 53.0, 2.9 Hz, 1H), 5.34 – 5.24 (m, 1H), 4.29 – 4.24 (m, 1H), 4.17 – 4.11 (m, 2H), 3.72 – 3.68 (m, 1H), 3.56 – 3.41 (m, 2H), 3.21 – 3.08 (m, 4H), 2.67 – 2.54 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
836	407.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 53.0, 2.8 Hz, 1H), 5.35 – 5.22 (m, 1H), 4.56 – 4.43 (m, 1H), 4.10 – 3.95 (m, 2H), 3.55 – 3.41 (m, 2H), 3.21 – 3.05 (m, 4H), 2.67 – 2.43 (m, 3H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
837	457.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.88 (s, 3H), 7.68 (s,1H), 7.65 – 7.60 (m,1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz,1H), 5.16 – 5.03 (m, 3H), 4.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.22 – 4.07 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.34 – 3.12 (m, 2H), 2.73 – 2.58 (m, 3H), 2.50 – 2.39 (m,1H).
838	417.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.41 (s, 3H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.31 – 4.20 (m,1H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 3.92 – 3.82 (m, 2H), 3.72 – 3.65 (m,1H), 3.47 – 3.36 (m, 2H), 3.19 – 3.07 (m, 2H), 2.68 – 2.53 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.16 – 2.03 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H).
839	449.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.57 – 8.51 (m, 1H), 8.30 – 8.23 (m, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 3H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 5.59 – 5.35 (m, 2H), 4.53 – 4.26 (m, 1H), 3.99 – 3.86 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.20 – 2.93 (m, 3H), 2.88 – 2.78 (m, 2H), 2.40 – 2.35 (m, 1H), 2.11 – 1.90 (m, 2H), 1.60 – 1.42 (m, 3H).

840	443.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 – 8.16 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.98 – 3.88 (m, 6H), 3.41 – 3.27 (m, 2H), 3.13 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.79 (m, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 3H), 2.05 – 1.93 (m, 3H), 1.84 – 1.54 (m, 3H), 1.54 – 1.45 (m, 3H).
841	399.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.89 (s, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.34 – 7.14 (m, 5H), 4.44 – 4.28 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.98 – 3.88 (m, 1H), 3.90 – 3.83 (m, 1H), 3.00 – 2.69 (m, 4H), 2.42 – 2.29 (m, 1H), 2.12 – 1.71 (m, 3H), 1.44 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
842	431.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 – 7.80 (m, 2H), 7.71 – 7.63 (m, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 4.56 – 4.31 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.00 – 3.87 (m, 2H), 2.91 – 2.70 (m, 4H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.07 – 1.87 (m, 3H), 1.48 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
843	413.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.41 – 9.35 (m, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 1H), 7.82 – 7.69 (m, 2H), 7.57 – 7.43 (m, 2H), 7.41 – 7.23 (m, 3H), 4.46 – 4.28 (m, 1H), 3.96 – 3.81 (m, 2H), 3.05 – 2.69 (m, 4H), 2.41 – 2.26 (m, 1H), 2.02 – 1.85 (m, 3H), 1.45 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
844	459.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.64 – 8.43 (m, 1H), 8.42 – 8.13 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.82 – 4.63 (m, 2H), 4.48 – 4.38 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99 – 3.86 (m, 4H), 3.72 – 3.49 (m, 4H), 3.23 – 2.89 (m, 2H), 2.86 – 2.79 (m, 2H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 2.28 – 2.15 (m, 1H), 2.09 – 1.82 (m, 3H), 1.57 – 1.33 (m, 3H).
845	494.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 – 8.65 (m, 1H), 8.30 – 8.11 (m, 3H), 8.05 – 7.89 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.51 – 4.41 (m, 1H), 4.08 – 3.88 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.17 – 2.98 (m, 2H), 2.90 – 2.76 (m, 2H), 2.48 – 2.33 (m, 1H), 2.13 – 1.90 (m, 3H), 1.59 – 1.43 (m, 3H).
846	474.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (dd, J = 4.6, 2.3 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.98 – 7.85 (m, 2H), 7.84 – 7.73 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.52 – 4.42 (m, 1H), 4.11 – 3.91 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.16 – 2.95 (m, 2H), 2.90 – 2.80 (m, 2H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.12 – 1.91 (m, 3H), 1.58 – 1.42 (m, 3H).
847	470.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.35 – 8.28 (m, 1H), 8.12 – 8.07 (m, 1H), 7.97 – 7.93 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.44 – 4.21 (m, 1H), 4.02 – 3.79 (m, 2H), 3.04 – 2.67 (m, 6H), 2.43 – 2.30 (m, 1H), 2.05 – 1.89 (m, 3H), 1.41 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.79 – 0.49 (m, 4H).
848	460.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 – 8.41 (m, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.46 – 4.34 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.98 – 3.84 (m, 2H), 3.11 – 2.89 (m, 2H), 2.85 – 2.74 (m, 2H), 2.43 – 2.35 (m, 1H), 2.09 – 1.90 (m, 3H), 1.54 – 1.41 (m, 3H).
849	494.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 – 8.70 (m, 1H), 8.45 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 8.15 – 8.07 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.51 – 4.35 (m, 1H), 4.09 – 3.79 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.16 – 2.95 (m, 2H), 2.92 – 2.74 (m, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.13 – 1.90 (m, 3H), 1.55 – 1.35 (m, 3H).

850	490.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 – 8.64 (m, 1H), 8.23 – 8.14 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.54 – 4.42 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 – 3.90 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.20 – 2.97 (m, 2H), 2.96 – 2.81 (m, 2H), 2.49 – 2.37 (m, 1H), 2.15 – 1.87 (m, 3H), 1.56 – 1.42 (m, 3H).
851	460.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 – 8.65 (m, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 1H), 8.12 – 8.04 (m, 2H), 8.06 – 7.98 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.62 – 4.38 (m, 1H), 4.03 – 3.85 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.26 – 2.94 (m, 2H), 2.91 – 2.74 (m, 2H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 2.14 – 1.90 (m, 3H), 1.67 – 1.37 (m, 3H).
852	306.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 – 7.91 (m, 1H), 4.52 – 4.35 (m, 1H), 4.06 – 3.82 (m, 2H), 3.16 – 3.00 (m, 2H), 2.91 – 2.77 (m, 2H), 2.42 – 2.27 (m, 1H), 2.16 – 1.80 (m, 3H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
853	320.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 – 8.03 (m, 1H), 8.00 – 7.91 (m, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.05 – 3.80 (m, 2H), 3.23 – 2.99 (m, 2H), 2.92 – 2.76 (m, 2H), 2.48 – 2.31 (m, 1H), 2.14 – 1.92 (m, 3H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
854	427.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.73 – 7.61 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.71 – 4.61 (m, 1H), 4.50 – 4.34 (m, 1H), 4.12 – 3.85 (m, 2H), 3.06 – 2.90 (m, 3H), 2.92 – 2.77 (m, 6H), 2.43 – 2.32 (m, 1H), 2.13 – 1.56 (m, 9H), 1.52 – 1.36 (m, 3H).
855	350.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.69 (bs, 1H), 9.69 (bs, 2H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.49 – 4.36 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.01 – 3.85 (m, 2H), 3.74 – 3.68 (m, 2H), 3.07 – 2.92 (m, 2H), 2.86 – 2.78 (m, 2H), 2.43 – 2.35 (m, 1H), 2.08 – 1.90 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
856	364.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.81 (bs, 2H), 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.47 – 4.38 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.02 – 3.81 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.10 – 2.96 (m, 2H), 2.87 – 2.78 (m, 2H), 2.44 – 2.37 (m, 1H), 2.10 – 1.92 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
857	366.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.54 – 4.39 (m, 1H), 4.12 – 3.91 (m, 2H), 3.34 – 3.27 (m, 2H), 2.93 – 2.79 (m, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 2.17 – 1.89 (m, 3H), 1.55 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
858	364.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.61 (bs, 1H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 4.49 – 4.36 (m, 1H), 4.06 – 3.89 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.18 – 2.98 (m, 2H), 2.93 – 2.78 (m, 2H), 2.43 – 2.35 (m, 1H), 2.07 – 1.89 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
859	389.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 – 7.79 (m, 1H), 7.78 – 7.75 (m, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 5.44 (bs, 1H), 4.45 – 4.34 (m, 1H), 4.01 – 3.84 (m, 2H), 3.39 – 3.26 (m, 2H), 3.11 – 2.94 (m, 4H), 2.90 – 2.74 (m, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 2.14 – 1.96 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
860	344.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 – 8.60 (m, 1H), 8.41 – 8.33 (m, 1H), 8.30 – 8.22 (m, 1H), 4.54 – 4.39 (m, 1H), 4.12 – 3.89 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.33 – 3.21 (m, 2H), 2.91 – 2.79 (m, 2H), 2.49 – 2.36 (m, 1H), 2.16 – 1.88 (m, 3H), 1.52 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

861	387.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 – 8.48 (m, 1H), 8.41 – 8.34 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.51 – 4.33 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.01 – 3.85 (m, 4H), 3.17 – 2.91 (m, 2H), 2.87 – 2.75 (m, 2H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 2.12 – 1.93 (m, 3H), 1.55 – 1.44 (m, 3H), 1.31 – 1.12 (m, 3H).
862	389.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 6.90 (bs, 2H), 4.54 – 4.42 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.06 – 3.92 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.14 – 2.96 (m, 2H), 2.89 – 2.78 (m, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.23 – 1.80 (m, 3H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
863	399.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.01 – 7.88 (m, 2H), 7.81 – 7.73 (m, 2H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 4.44 – 4.33 (m, 1H), 4.05 – 3.79 (m, 2H), 3.05 – 2.87 (m, 2H), 2.87 – 2.73 (m, 2H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 2.22 – 1.79 (m, 3H), 1.43 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
864	365.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 (bs, 3H), 7.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.02 – 4.84 (m, 2H), 4.48 – 4.30 (m, 1H), 4.02 – 3.83 (m, 2H), 3.07 – 2.94 (m, 2H), 2.90 – 2.75 (m, 2H), 2.42 – 2.36 (m, 1H), 2.06 – 1.90 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
865	375.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.12 – 8.05 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 4.51 – 4.37 (m, 1H), 4.04 – 3.89 (m, 2H), 3.45 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.20 – 2.96 (m, 2H), 2.92 – 2.75 (m, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 2.32 – 2.21 (m, 2H), 2.18 – 1.92 (m, 7H), 1.52 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
866	370.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.63 (bs, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.44 – 4.32 (m, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 2H), 3.07 – 2.88 (m, 2H), 2.88 – 2.74 (m, 2H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 2.14 – 1.88 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.41 (s, 6H).
867	322.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.96 – 8.79 (m, 1H), 8.77 – 8.59 (m, 1H), 4.62 – 4.49 (m, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 2H), 3.31 – 3.18 (m, 2H), 2.96 – 2.83 (m, 2H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.13 – 1.99 (m, 3H), 1.65 – 1.41 (m, 3H).
868	422.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.28 (bs, 1H), 8.82 – 8.69 (m, 1H), 4.54 – 4.40 (m, 1H), 4.11 – 3.88 (m, 2H), 3.33 – 3.20 (m, 2H), 2.86 – 2.74 (m, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.07 – 1.87 (m, 3H), 1.63 (s, 9H), 1.55 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
869	417.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 – 8.45 (m, 1H), 8.38 – 8.28 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.50 – 4.35 (m, 1H), 4.20 – 4.07 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.03 – 3.88 (m, 2H), 3.83 – 3.63 (m, 2H), 3.06 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 3.05 – 2.98 (m, 2H), 2.89 – 2.76 (m, 2H), 2.45 – 2.31 (m, 1H), 2.12 – 1.89 (m, 3H), 1.60 – 1.48 (m, 3H).
870	375.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.59 (bs, 1H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.47 – 4.37 (m, 1H), 4.03 – 3.86 (m, 2H), 3.09 – 2.90 (m, 2H), 2.90 – 2.74 (m, 2H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 2.09 – 1.90 (m, 5H), 1.78 – 1.66 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
871	350.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.08 (bs, 1H), 8.13 – 8.01 (m, 2H), 7.99 – 7.85 (m, 2H), 4.55 – 4.30 (m, 1H), 4.05 – 3.88 (m, 2H), 3.17 – 2.93 (m, 2H), 2.87 – 2.74 (m, 2H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 2.09 – 1.85 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

872	350.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.11 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 – 8.06 (m, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 1H), 4.58 – 4.36 (m, 1H), 4.06 – 3.89 (m, 2H), 3.18 – 2.94 (m, 2H), 2.92 – 2.74 (m, 2H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.20 – 1.90 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
873	344.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 – 8.43 (m, 1H), 8.31 – 8.19 (m, 1H), 8.15 – 8.02 (m, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 1H), 4.52 – 4.33 (m, 1H), 4.18 – 3.79 (m, 2H), 3.11 – 2.96 (m, 2H), 2.91 – 2.75 (m, 2H), 2.43 – 2.32 (m, 1H), 2.13 – 1.91 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
874	344.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.22 – 8.03 (m, 4H), 4.56 – 4.34 (m, 1H), 4.03 – 3.87 (m, 2H), 3.12 – 2.94 (m, 2H), 2.89 – 2.77 (m, 2H), 2.43 – 2.34 (m, 1H), 2.22 – 1.90 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
875	375.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 – 7.62 (m, 3H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.52 – 4.34 (m, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 2H), 3.41 – 3.26 (m, 2H), 3.12 – 2.88 (m, 4H), 2.88 – 2.77 (m, 2H), 2.44 – 1.88 (m, 8H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
876	334.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.60 – 8.46 (m, 1H), 8.19 – 8.03 (m, 2H), 7.80 – 7.69 (m, 1H), 4.57 – 4.39 (m, 1H), 4.08 – 3.87 (m, 2H), 3.28 – 2.98 (m, 2H), 2.98 – 2.76 (m, 2H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.11 – 1.92 (m, 3H), 1.52 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
877	426.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 – 7.71 (m, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 1H), 4.31 – 4.19 (m, 2H), 4.19 – 4.08 (m, 2H), 4.04 – 3.90 (m, 2H), 3.89 – 3.68 (m, 2H), 3.19 – 2.92 (m, 2H), 2.88 – 2.76 (m, 2H), 2.45 – 2.33 (m, 1H), 2.24 – 1.89 (m, 5H), 1.51 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
878	405.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 – 8.41 (m, 1H), 8.11 – 8.03 (m, 2H), 8.03 – 7.96 (m, 2H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 3H), 4.44 – 4.35 (m, 1H), 4.06 – 3.79 (m, 2H), 3.05 – 2.86 (m, 2H), 2.86 – 2.72 (m, 2H), 2.44 – 2.27 (m, 1H), 2.09 – 1.90 (m, 3H), 1.55 – 1.38 (m, 3H).
879	430.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 – 8.41 (m, 1H), 8.31 – 8.02 (m, 6H), 7.77 – 7.66 (m, 1H), 4.52 – 4.30 (m, 1H), 4.09 – 3.80 (m, 2H), 3.07 – 2.92 (m, 2H), 2.88 – 2.72 (m, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.10 – 1.91 (m, 3H), 1.61 – 1.41 (m, 3H).
880	413.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.42 – 8.31 (m, 1H), 8.27 – 8.17 (m, 1H), 8.03 – 7.94 (m, 1H), 7.88 – 7.72 (m, 1H), 4.49 – 4.37 (m, 1H), 3.97 – 3.85 (m, 4H), 3.62 – 3.41 (m, 1H), 3.38 – 3.19 (m, 2H), 3.15 – 2.96 (m, 2H), 2.89 – 2.63 (m, 2H), 2.46 – 2.33 (m, 1H), 2.10 – 1.93 (m, 3H), 1.90 – 1.70 (m, 2H), 1.60 – 1.44 (m, 5H).
881	458.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 – 8.44 (m, 1H), 8.34 – 8.24 (m, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 1H), 4.45 – 4.40 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.99 – 3.85 (m, 4H), 3.69 – 3.51 (m, 2H), 3.13 – 2.92 (m, 2H), 2.86 – 2.70 (m, 5H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.11 – 1.87 (m, 4H), 1.63 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 1.54 – 1.48 (m, 3H).
882	426.0	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.28 – 4.23 (m, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.71 – 3.66 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.20 – 3.07 (m, 2H), 2.69 – 2.55 (m, 2H), 1.51 (d, J = 5.9 Hz, 3H).

883	415.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 – 7.89 (m, 1H), 7.86 – 7.63 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.75 – 4.57 (m, 1H), 4.41 – 4.34 (m, 1H), 4.30 – 4.25 (m, 2H), 4.02 – 3.86 (m, 2H), 3.35 – 3.18 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 2.86 – 2.77 (m, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 2.08 – 1.86 (m, 4H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
884	429.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.99 – 7.74 (m, 1H), 7.59 – 7.39 (m, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 1H), 5.18 – 4.79 (m, 1H), 4.62 – 4.36 (m, 2H), 4.04 – 3.84 (m, 2H), 3.12 – 3.05 (m, 3H), 3.03 – 2.93 (m, 2H), 2.86 – 2.75 (m, 2H), 2.47 – 2.32 (m, 1H), 2.12 – 1.92 (m, 3H), 1.89 – 1.69 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.13 – 0.96 (m, 3H).
885	417.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.42 (dt, J = 54.0, 3.9 Hz, 1H), 5.05 (ddd, J = 25.6, 9.4, 4.0 Hz, 1H), 4.51 – 4.34 (m, 1H), 4.06 – 3.86 (m, 2H), 3.34 – 3.16 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.04 – 2.92 (m, 2H), 2.91 – 2.75 (m, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.10 – 1.90 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
886	415.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 1H), 5.16 – 5.01 (m, 1H), 4.94 – 4.75 (m, 1H), 4.45 – 4.31 (m, 1H), 4.00 – 3.86 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.04 – 2.91 (m, 2H), 2.84 – 2.74 (m, 2H), 2.03 – 1.90 (m, 4H), 1.48 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
887	415.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.20 (m, 1H), 4.86 – 4.73 (m, 1H), 4.76 – 4.59 (m, 1H), 4.55 – 4.39 (m, 1H), 4.01 – 3.86 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.99 – 2.89 (m, 2H), 2.89 – 2.70 (m, 2H), 2.45 – 2.37 (m, 1H), 2.15 – 1.89 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
888	415.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.01 – 4.87 (m, 1H), 4.73 – 4.60 (m, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 1H), 4.04 – 3.87 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.05 – 2.86 (m, 4H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 2.45 – 2.37 (m, 1H), 2.10 – 1.92 (m, 3H), 1.83 – 1.68 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
889	415.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.29 – 5.12 (m, 1H), 4.72 – 4.58 (m, 1H), 4.53 – 4.28 (m, 2H), 4.10 – 3.84 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.00 – 2.92 (m, 2H), 2.85 – 2.71 (m, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 4H), 2.06 – 1.87 (m, 3H), 1.48 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
890	413.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.69 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.44 (m, 3H), 4.61 – 4.34 (m, 2H), 4.04 – 3.85 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.03 – 2.94 (m, 2H), 2.89 – 2.66 (m, 4H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 2.13 – 1.88 (m, 5H), 1.84 – 1.65 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
891	413.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 – 7.61 (m, 3H), 7.50 – 7.39 (m, 1H), 4.47 – 4.33 (m, 2H), 4.03 – 3.89 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.05 – 2.95 (m, 4H), 2.87 – 2.76 (m, 2H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.06 – 1.89 (m, 4H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
892	429.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.76 – 7.64 (m, 2H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 5.04 – 4.81 (m, 1H), 4.50 – 4.32 (m, 1H), 4.24 – 4.14 (m, 1H), 4.03 – 3.87 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.03 – 2.94 (m, 4H), 2.84 – 2.77 (m, 2H), 2.45 – 2.38 (m, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

893	467.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 (dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.20 – 4.97 (m, 1H), 4.53 – 4.36 (m, 1H), 4.03 – 3.87 (m, 2H), 3.43 – 3.21 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.05 – 2.95 (m, 3H), 2.90 – 2.75 (m, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.10 – 1.93 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
894	413.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 – 7.69 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.84 – 4.73 (m, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 4.02 – 3.95 (m, 2H), 3.14 – 3.00 (m, 6H), 2.88 – 2.78 (m, 3H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 3H), 1.75 – 1.44 (m, 4H), 1.40 – 1.27 (m, 3H).
895	413.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.03 – 4.89 (m, 1H), 4.60 – 4.37 (m, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 2H), 3.20 – 3.07 (m, 1H), 3.06 – 2.91 (m, 5H), 2.87 – 2.78 (m, 3H), 2.45 – 2.33 (m, 5H), 2.15 – 1.90 (m, 4H), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
896	433.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.13 (s, 3H), 7.81 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.07 – 4.94 (m, 3H), 4.88 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.18 – 4.04 (m, 2H), 3.27 – 3.13 (m, 2H), 2.77 – 2.61 (m, 3H), 2.46 – 2.39 (m, 1H).

pKa檢定

pK_a分析：

【1206】 將測試物質(TA)之10 mM DMSO儲備溶液用2 mM HCl或2 mM NaOH及甲醇稀釋100倍。甲醇之最終濃度為60%，TA濃度為100 μM，而DMSO濃度為1%。將TA轉移至96孔盤之24個連續孔中以使用共溶劑方法進行分析。緩衝劑點之間的平均pH為0.4 pH單位，涵蓋1.7至11.2之pH範圍。所有數據均使用pK_a PRO Analyzer (AATI, Ankey, IA)藉由執行四次連續CE運行（由60%至30%共溶劑緩衝劑）來獲得。使用諾氟沙星(norfloxacin)作為日常效能指示標準品。pK_a值係藉由使用pK_a Estimator®軟體(AATI, Ankey, IA)藉由將TA之分子量與其移動率相關聯來預測。

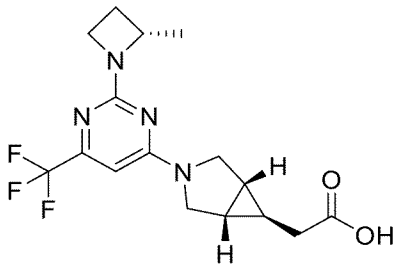
表2：pKa

實例編號	第 1 個 pKa	第 2 個 pKa
8	4.38	

13	3.77	
14	4.28	
15	3.57	5.44
16	3.77	
17	4.69	
18	4.52	
19	4.88	
20	4	
21	1.73	4.48
22	2.86	4.74
23	4.97	
50	4.8	8.71
118	2.87	4.22
121	3.68	5.35
131	4.25	6.48
147	3.59	6.43
188	4.27	9.27
192	4.17	9.3
209	3.54	9.45
295	4.25	8.01
305	4.15	
329	4.12	9.27
331	4.14	
347	3.69	9.16
364	4.32	
378	3.29	6.64
379	4.31	9.19
380	4.21	9.04
381	4.12	8.07
459	4.27	8.65
460	4.66	11.2
461	3.9	
466	10.3	
471	6.1	
489	5.3	

490	5.5	
491	4.5	
492	2.1	
495	2.5	
512	7.8	
516	7.2	
646	6.6	
647	8.2	
658	5.6	
663	5.4	
687	6.0	
696	6.3	
711	6.3	
754	4.2	
755	7.1	
763	1.7	
768	4.2	
771	6.2	
773	6.3	
777	6.7	
778	6.2	
789	6.4	
794	4.9	
795	4.9	
796	4.8	
797	4.7	
802	4.6	
835	6.0	
參考化合物 1	3.7	4.34

參考化合物1：2-((1R,5S,6R)-3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-3-吖雙環[3.1.0]己-6-基)乙酸



生物數據

KHK酶製備

【1207】 人類KHK-C及KHK-A由胺基酸M1至V298之核苷酸序列係基於公開胺基酸序列（分別為NCBI ref seq NP_006479.1及NP_000212.1）來進行密碼子最佳化及合成，然後使用N端6xHis標籤接著凝血酶切斷位點來選殖至pLPT7載體中。使用具有IPTG誘導之BL21 (DE3)將經His標籤之融合蛋白表現，然後使用Ni-NTA管柱接著滲析至含有25 mM Tris-HCl pH 8.0, 250 mM NaCl之最終緩衝劑純化。經純化蛋白在SDS-PAGE上係判定為大約95%純度且藉由質譜法來確認分子量。

KHK生物化學檢定(IC_{50})

【1208】 化合物係使用ADP-Glo檢定(Promega)在由50 mM Hepes (pH 7.4)、140 mM KCl、5 mM $MgCl_2$、及0.01% Triton-X. 0.2 nM所組成之緩衝劑中，針對KHK酶抑制以高通量384孔檢定格式來進行測試。使用KHK-C或KHK-A酶在此檢定中，針對KHK-C及KHK-A分別採用0.5 mM ($2xK_m$) ATP及1.5 mM或10 mM果糖($5xK_m$)。將化合物連續稀釋(1:3)於DMSO中。使用LabCyte ECHO

Acoustic施配器系統以50 nL（200倍最終稀釋）的化合物來預點檢定盤（384孔Non-Binding Surface盤，Corning，目錄號3824）。

【1209】 將化合物用5 μL的2X最終酶濃度預培養30分鐘，之後添加5 μL的2X最終濃度ATP及果糖。將盤在室溫下培養4小時，之後添加ADP-Glo試劑以淬熄酶反應，接著在室溫下培養1小時。接著將ADP-Glo偵測試劑添加至盤中，並且在1小時後在Envision盤讀取儀上測量發光。使用BioTEK EL406液體施配器並使用5 μL施配卡匣(BioTek 7170011)來執行將酶、受質、及ADP-Glo試劑添加至盤中。IC_{50}值係定義為造成發光信號減少50%的化合物濃度並使用S形劑量-反應模型來產生曲線擬合以進行計算。

基於KHK-C細胞之檢定(EC_{50})

【1210】 化合物係使用Cell-Titer Glo (CTG)檢定，以高通量384孔檢定格式針對其減弱正常大鼠腎上皮細胞中(NRK-52E)果糖介導之ATP耗竭的能力來進行測試，該檢定藉由使用螢光素酶-螢光素系統基於發光信號來測量細胞ATP水平。將化合物連續稀釋(1:3)於DMSO中。

【1211】 在第1天，將1000細胞/孔的NRK-52E細胞（在含有1 g/L葡萄糖、5% FBS、及青黴素-鏈黴素之DMEM培養基（Corning，目錄號10-014-CM）中）在具有5 μL施配卡匣(BioTek 7170011)之BioTEK EL406液體施配器上接種於無菌384孔盤（Greiner，目錄號781076）中。將盤在37℃、5% CO_2下培養一天。接著在第2天使用與第1天相同之培養基及方法將細胞用200 MOI的腺病毒(VQAd KHKC C-(K)-DYK ViraQuest Inc.)轉導以在細胞中誘導KHK-C表現。將細胞在37℃、5% CO_2下培養一天。在第3天，在BioTEK EL406洗滌器及

施配器上將細胞用無菌PBS洗滌兩次後，將培養基變更為具有0.5% FBS及青黴素-鏈黴素之DMEM培養基（Corning，目錄號10-014-CM）。接著使用the BioMek FX將測試化合物稀釋200倍至檢定盤中，然後在37℃、5% CO_2下培養1小時。接著使用BioTEK EL406施配器將25 mM（最終濃度）的果糖施配至盤中，然後將盤在37℃、5% CO_2下培養48小時，之後添加CTG試劑並測量發光信號。EC_{50}值係定義為造成發光信號減少50%的化合物濃度並使用S形劑量-反應模型來產生曲線擬合以進行計算。

基於F1P細胞之檢定(EC_{50})

【1212】 將化合物連續稀釋(1:3)於DMSO中。使用LabCyte ECHO Acoustic施配器系統以400 nL（200倍最終稀釋在80 μL檢定體積中）的化合物來預點檢定盤（Greiner，目錄號781091）。使用BioTEK施配器在生物櫃中將25,000細胞/孔HepG2細胞（ATCC目錄號HB-8065）以40 μL體積/孔接種於具有4.5 g/L葡萄糖、1X青黴素-鏈黴素-麩醯胺酸、及10% FBS之DMEM培養基中，然後在37℃、5% CO_2、90%濕度下培養整夜。接著在隔天將40 μL/孔無血清檢定培養基（用於細胞培養基中之F1P檢定）、或40 μL/孔100%人類血漿（用於50%人類血漿中之F1P檢定）添加至盤中，然後在37℃、5% CO_2、90%濕度下培養1小時。將無菌PBS中之經$^{13}C_6$標示果糖（Sigma，目錄號587621）以5 mM之最終濃度添加至盤中。將盤在37℃、5% CO_2、90%濕度下培養2小時。使用BioTEK洗滌器-施配器系統，藉由將細胞用無菌PBS洗滌並添加60 μL/孔的80% (v/v)甲醇、2 mM乙酸銨及2.5 μM巴豆醯基-CoA而將檢定淬熄。接著將盤密封並儲存於-80℃冷凍器中直到準備好用於RapidFire讀出。

【1213】 使用Agilent RapidFire High-Throughput MS系統以陰性模式使用C13卡匣將個別孔中之$^{13}C_6$-果糖-1-磷酸定量。動相1由100%甲醇中之20 mM乙酸銨及0.05%乙酸所組成。動相2由水中之5 mM辛胺（使用乙酸將pH調整至5）所組成。將個別孔中之F1P信號以巴豆醯基CoA內部對照組進行標準化。

【1214】 針對所測試之各化合物，所提供之IC_{50}及EC_{50}係基於在不同天進行之至少兩個分開檢定的平均值。

表3：KHK-C / KHK-A IC_{50}、NRK CTG EC_{50}及F1P 10% FBS/50% HP EC_{50}

實例編號	KHK-C IC50 (nM)	KHK-A IC50 (nM)	NRK CTG EC50 (nM)	F1P 10% FBS EC50 (nM)	F1P 50% HP EC50 (nM)
1	688.8	952.0			
2	30841.0	30991.0			
3	121.5	121.4			
4	46.1	41.4	309.8		
5	7903.3	5918.6			
6	243.2	285.1			
7	373.4	438.7			
8	48.1	38.8	128.3		
9	68.6	48.9	611.3		
10	1145.0	1146.3			
11	408.4	453.2			
12	2603.2	2619.8			
13	40.8	34.0	89.4		
14	104.5	121.2			
15	164.7	148.5			
16	667.2	782.8			
17	193.1	252.1			
18	73.1	55.1	143.8		
19	33.2	38.6			
20	155.8	146.3			
21	292.2	367.0			

22	99.1	146.9	287.8		
23	66.5	68.9	197.4		
24	419.5	614.9			
25	104.1	142.4			
26	1538.0	1862.1			
27	59.7	58.9	229.3		
28	50.3	55.2	137.4		
29	33.0	55.3	119.6		
30	>50000	>50000			
31	1479.5	934.6			
32	125.0	86.8			
33	240.2	271.6			
34	64.5	52.7	141.9		
35	219.8	188.7			
36	146.5	146.7	433.6		
37	212.8	223.5			
38	836.1	812.2	12164.0		
39	112.8	86.2	210.7		
40	57.0	54.3			
41	125.3	102.0	602.0		
42	22.7	31.8			
43	48.1	66.8	225.3		
44	259.3	285.5	328.7		
45	108.0	117.7			
46	7.6	10.0			
47	15.2	29.4	2371.7		
48	5.3	7.1	77.1		
49	222.3	124.8			
50	27.5	18.2			
51	308.6	143.8			
52	42.7	22.2			
53	194.3	129.5			
54	40.4	42.0			
55	801.0	1079.3			
56	7.7	3.8			

57	17.8	12.9	65.8		
58	7.9	5.8	9.5		
59	171.4	42.9			
60	119.1	61.6			
61	90.3	56.8			
62	2932.3	1917.0			
63	95.3	112.3	137.5		
64	106.9	52.7			
65	245.0	150.0			
66	54.5	64.8	35462.0		
67	139.9	127.9			
68	45.1	94.3			
69	145.4	286.2			
70	51.7	29.4	>5000		
71	104.5	107.4			
72	15.0	18.0	29.8		
73	156.0	175.3			
74	26.3	22.9	858.5		
75	18.9		54.7		
76	875.8	1147.0			
77	315.1	284.6			
78	238.9	193.4			
78	129.4	133.7			
79	4990.7	6957.4			
80	957.1	864.7			
81	7.6	9.5	>5000		
82	14.9	14.9	>5000		
83	10.3	32.5	>5000		
84	279.0	296.4			
85	1368.2	1124.2			
86	38.6	50.2	>5000		
87	3.4		46.0		
88	62.8	75.3	214.0		
89	3.3	6.0	37.0	35.7	310.6
90	11.2	8.9	120.7		

91	55.6	45.2	120.2		
92	93.0	82.3	367.8		
93	>5000	>5000			
94	8.4		84.1		
95	43.1	60.3	221.4		
96	>5000	4659.0			
97	2228.0	936.6			
98	>5000	>5000			
99	>5000	>5000			
100	161.1	161.4			
101	119.3	69.1			
102	420.3	278.6			
103	1283.0	706.7			
104	46.2	118.6	>5000		
105	204.9	253.1			
106	125.5	147.6	209.1		
107	1059.7	1553.8	2915.4		
108	465.8	594.1			
109	2538.1	3201.6			
110	135.7	321.9			
111	151.8	185.8			
112	68.8	102.7			
113	13.2	18.2			
114	46.2	51.0			
115	108.6	94.1			
116	39.8	54.6			
117	3780.2	4779.2			
118	19.7	28.8			
119	2.4	13.4	6.6		
120	42.7	46.1			
121	24.1	29.3	87.3		
122	41.8	44.5	51.8		
123	30.5	40.2	62.4		
124	328.3	535.2	972.7		
125	572.3	931.7	3562.6		

126	400.4	405.8	252.9		
127	65.5	99.6	223.1		
128	2.3	2.3	6.3		
129	6.4	14.0	80.8	18.8	36.7
130	>5000	>5000	>5000		
131	2.6	6.0	10.9		
132	71.8	97.6	130.8		
133	141.3	236.2	>5000		
134	89.9	157.5	1034.8		
135	111.2	126.3	277.4		
136	62.0	114.2	2461.6		
137	90.3	215.8	100.4		
138	219.7	293.7	1804.0		
139	55.3	85.8	2491.3		
140	52.8	28.1	163.4		
141	290.4	334.5	1261.6		
142	2430.3	2111.8	2037.9		
143	30.6	21.4	43.3		
144	2402.8	1686.7	2444.9		
145	125.1	83.7	>5000		
146	115.8	118.0	423.2		
147	18.7	12.3	35.3		
148	59.9	84.0	652.8		
149	6.7	33.2	18.8		
150	33.1	32.2	73.2		
151	3893.9	4975.4	1360.8		
152	94.0	63.6	199.8		
153	66.6	185.8	3999.5		
154	90.4	45.8	34.0		
155	99.5	231.5	4793.1		
156	82.0	99.9	145.1		
157	211.4	125.4	291.4		
158	314.3	217.4	1116.7		
159	10.1	25.6	36.9		
160	0.9	4.6	2.0	4.8	13.4

161	3.8	5.9	12.1	22.8	24.2
162	93.1		>5000		
163	49.0		251.0		
164	16.4		94.5		
165	0.8		2.3	9.7	49.0
166	5.0		39.7	36.7	47.3
167	>5000		>5000		
168	23.3		143.8		
169	4433.6		>5000		
170	11.2		46.1	30.2	80.3
171	23.5		164.5		
172	>5000		>5000		
173	>5000		>5000		
174	>5000		>5000		
175	49.8	66.5	249.1		
176	898.6		2808.5		
177	14.3		88.6	28.4	66.6
178	5.4		27.4	22.1	41.0
179	34.8		385.8		
180	27.4		177.3		
181	11.0		579.2		
182	10.2		155.8		
183	21.3		89.1		
184	210.4	152.4	275.2		
185	48.8	60.6	83.9		
186	66.9	78.2	143.1		
187	22.4	33.3	91.6		
188	2.1	4.2	177.4		
189	61.7	81.6	111.7		
190	40.8	48.7	28.1		
191	9.5	8.0	26.4		
192	15.4	19.3	14.9	14.2	89.6
193	97.8	73.4	412.5		
194	218.9	308.3			
195	58.6		430.9		

196	86.7	135.5	366.6		
197	51.6	65.5	379.2	120.0	191.0
198	98.3	123.9			
199	148.6	281.6			
200	10.9	14.9	49.3		
201	1.7	2.9	130.1		
202	7.7	9.8	110.9		
203	29.8	66.5	59.5		
204	37.2	117.8	109.0		
205	107.6	79.9			
206	16.0	24.4	26.6		
207	28.2	23.2	55.8		
208	46.6	36.7	36.4		
209	55.3	35.4	249.4		
210	19.7	17.6	38.2		
211	4759.6	7308.9	>50000		
212	5594.0	10485.0			
213	33.3	52.6	52.5		
214	37.7	37.5			
215	105.8	78.9			
216	38.4	37.8	390.3		
217	90.3	130.4	>5000		
218	485.2	417.8			
219	13.1	17.2	283.5		
220	57.3	58.6	190.3		
221	17.2	17.8	94.4		
222	79.2	75.1			
223	26.9	33.7	74.1		
224	114.4	154.7			
225	343.2	294.5			
226	17.2	25.5	26.9		
227	70.3	75.6	265.0		
228	143.4	159.2			
229	95.7	107.9			
230	107.0	96.7			

231	50.6	56.7	198.7		
232	44.8	46.1	1632.5		
233	9.7	55.7			
234	18.9	39.1	56.4		
235	>5000	>5000	>5000		
236	5.4		31.3		
237	26.7				
238	68.3				
239	70.6	117.4			
240	173.0	182.8	4984.0		
241	1070.3	803.1			
242	135.2	98.6			
243	>5000	>5000			
244	67.8	149.1	102.2		
245	80.3	73.6	374.3		
246	163.0	359.8	422.0		
247	49.6	50.0	106.7		
248	>100	79.6	154.0		
249	96.3	104.6	517.2		
250	129.0	196.5	852.0		
251	134.7	126.1	242.8		
252	946.2	782.6	1668.2		
253	238.6	203.7	2766.5		
254	516.9	600.2	606.7		
255	65.9	49.8	70.7		
256	262.3	519.4	160.8		
257	128.5	200.7	185.2		
258	2849.6	1995.6	525.5		
259	311.8	380.1			
260	633.2	745.9			
261	152.7	133.4			
262	140.6	180.4			
263	50.0	96.2	154.9		
264	645.7	758.2			
265	1625.3	2103.7	700.1		

266	>5000	>5000	>5000		
267	>5000	>5000	>5000		
268	>5000	>5000	>5000		
269	>5000	>5000	>5000		
270	44.7	62.3	2135.5		
271	532.1	517.9	2323.5		
272	318.7	267.4	634.8		
273	531.8	432.9			
274	142.3	203.7	205.1		
275	617.7	1038.3	291.4		
276	69.5	66.6	109.8		
277	15.3	11.9	26.7		
279	200.7	159.2			
280	187.7	122.5			
281	331.3	340.5			
282	48.2	42.6			
283	15.8	28.6			
284	16.4	21.8	55.7		
285	47.8	57.2	82.4		
286	753.1	718.3			
287	1274.5	695.9			
288	44.3	103.4	108.1		
289	17.5	57.9	34.5		
290	30.9	50.5	71.3		
291	98.0	140.9			
292	89.1	65.7			
293	199.9	152.7			
294	3405.0	3891.4			
295	1.4	2.6	6.2		
296	2995.9	2088.3			
297	2840.3	846.6			
298	246.9	373.8			
299	45.6	47.3			
300	33.6	42.8			
301	3.7	9.9			

302	849.0	635.8			
303	49.7	29.7	91.5		
304	786.3	982.6			
305	38.9	61.3			
306	277.0	279.2	450.0		
307	69.9	86.5	166.0		
308	97.5	130.2	294.3		
309	17.4	19.0	15.8		
310	555.4	449.0	1808.5		
311	>5000	>5000	915.1		
312	0.9	1.2	2.1	3.9	9.3
313	1152.0	1025.4	2077.4		
314	1939.6	2017.5	4487.8		
315	34.0	31.5	57.3		
316	42.9	19.0	35.0		
317	1.7	4.9	3.5		
318	1.6	6.0	9.1	9.3	16.1
319	20.9	25.0	37.3		
320	244.2	209.9	637.7		
321	4.4	4.8	7.3		
322	7.4	5.1	76.4		
323	4.2	4.7	16.1		
324	8.3	6.6	72.3	19.0	59.9
325	451.8	440.5			
326	228.2	230.9			
327	38.2	96.8			
328	502.3	608.7			
329	18.5	24.5	339.0		
330	19.2	22.4	13.1		
331	242.2	255.3	384.5	253.3	4611.9
332	2168.6	1908.1			
333	1312.5	1314.1	1129.5		
334	9695.2	9272.4			
335	>50000	>50000			
336	20146.0	13159.0			

337	5098.5	2952.4			
338	>50000	>50000			
339	2225.0	1899.1			
340	>50000	>50000			
341	110.6	132.7			
342	107.1	106.9			
343	408.2	357.4			
344	223.8	174.7			
345	45.1	12.6	53.7		
346	14.7	16.7	27.5		
347	23.8	22.7	17.1		
348	22.7	24.2	35.1		
349	90.6	79.3	304.6		
350	19.3	16.8	14.0		
351	4.1	6.4	97.2	27.4	42.9
352	29.8	35.6	200.8		
353	59.8	78.9	599.6		
354	138.4	177.4			
355	72.7	33.3	92.4		
356	79.9	70.6			
357	162.0	121.7			
358	292.7	435.1			
359	89.7	72.4	495.2		
360	252.6	169.1			
361	30.3	68.4	65.7		
362	44.0	40.8			
363	29.1	25.8			
364	3.3	10.0	13.1		
365	19.0	27.2	29.3		
366	86.5	54.0	75.4		
367	175.6	223.8			
368	20.0	38.3			
369	87.1	186.0			
370	81.7	76.3	116.8		
371	186.9	441.7			

372	155.9	166.6			
373	20.4	54.0	53.8		
374	40.4	47.8	73.5		
375	18.2	30.3	84.0		
376	27.9	52.3	37.3		
377	21.1	26.9	92.9		
378	1.0	3.4	7.7		
379	4.6	4.1	2.6	1.3	3.1
380	7.9	13.0	75.7		
381	89.7	18.9	>5000		
382	6.3	16.1	13.8		
383	4.4	10.8	7.3		
384	14.7	2.9	19.7		
385	1.8	4.2	4.2	6.5	11.1
386	18.4	25.6	33.7		
387	9.9	5.6	19.6		
388	81.3	87.7	402.7		
389	382.2	295.6	217.3		
390	2476.7	4224.4	3330.1		
391	915.4	2191.8	1811.7		
392	1.5		3.0	10.9	85.1
393	219.1		403.2		
394	171.5		785.1		
395	329.4		>5000		
396	80.0	129.5	2514.5		
397	32.8		166.5		
398	>5000		>5000		
399	74.3		138.5		
400	156.2		320.3		
401	4626.8		>5000		
402	3757.4		1586.3		
403	217.5		242.0		
404	>5000		>5000		
405	2468.6		4771.4		
406	1039.0	840.8	396.8		

407	228.7	234.8	506.4		
408	100.2	157.6	>5000		
409	34.3	41.0	>5000		
410	40.8	37.6	47.5		
411	116.9	66.3	473.3		
412	29.2	57.3	406.4		
413	74.4	65.4	750.0		
414	138.1	396.6	>5000		
415	>5000		>5000		
416	>5000				
417	>5000				
418	>5000		>5000		
419	>5000				
420	61.8		382.1		
421	67.0		297.1		
422	95.0		239.9		
423	81.4	66.1	239.0		
424	136.5	168.7	3513.5		
425	31.4	21.7	121.7		
426	40.1	17.9	92.8		
427	30.2	17.8	40.2		
428	41.3	38.4	386.8		
429	41.6	48.6	1730.4		
430	2120.5	3162.7	3216.8		
431	512.7	807.6	710.9		
432	359.9	322.7	2626.5		
433	6.3	27.2	483.9		
434	1617.1	2925.7	3312.8		
435	5.4		78.4		
436	2725.2		2936.6		
437	>5000		>5000		
438	>5000		>5000		
439	13.1	15.4	123.5		
440	6.2		81.6		
441	7.0		210.8		

442	1580.7		2725.9		
443	4.2		53.8		
444	>5000		>5000		
445	305.5	130.5			
446	3.4		5.0		
447	67.5				
448	121.4				
449	99.1		542.0		
450	9.3		297.7		
451	14.1		8.7	77.6	333.0
452	68.3	102.8			
453	775.8	1008.6	1041.3		
454	489.1	459.4	546.2		
455	248.0	497.2	>5000		
456	21.8	44.8	51.8		
457	953.9		>5000		
458	57.2				
459	6.6	11.1	42.1		
460	5.2	10.9	23.6		
461	17.2		116.1		
462	3.2		9.2	9.6	33.7
463	3.9		150.4	7.3	46.3
464	15.7		55.0	45.8	55.1
465	1.4		14.9	15.4	33.5
466	0.5	4.0	11.4	7.3	20.5
467	1.4			16.6	20.6
468	1.8	5.3	4.3	7.6	23.8
469	2.5	6.7		10.7	22.5
470	1.9	6.3	5.0	13.4	51.0
471	2.0	7.0	6.4	8.4	13.2
472	0.9	12.7		13.3	39.4
473	7.5			63.5	111.4
474	1.0			22.5	45.1
475	15.0			104.3	207.2
476	0.2	10.9	9.5	23.5	37.5

477	0.4			6.0	25.9
478	2.9			28.5	55.5
479	0.7	7.3		11.0	28.3
480	0.6			9.4	23.7
481	0.3			6.6	43.0
482	12.0	26.4			
483	0.2	4.6	5.4	5.3	18.4
484	1.2				
485	22.6				
486	0.2	1.7		6.0	8.3
487	1.6	14.0		11.9	72.4
488	0.1	10.6	4.1	28.7	44.4
489	3.5	5.2		16.5	20.2
490	1.2	4.6		9.3	19.3
491	2.0	24.2	35.8	31.9	26.2
492	9.0	12.2	41.8	20.7	22.2
493	11.7		52.7	32.4	41.9
494	2.7			5.9	7.4
495	1.5	0.7	16.0	1.1	2.3
496	7.6	14.4	65.4	9.0	23.9
497	0.1	2.2			
498	1.2	18.9			
499	0.2	2.4	1.6	3.0	6.4
500	48.6		237.9		
501	211.7		596.5		
502	768.2		2000.0		
503	5.0		26.7		
504	2.3	10.1	11.5	9.9	34.7
505	2.4		11.9		
506	>5000		>5000		
507	73.6			138.4	247.0
508	61.2			126.3	254.5
509	19.9			25.1	58.1
510	11.8			35.8	78.3
511	20.9			34.6	46.1

512	12.3			5.4	6.8
513	1.4			6.1	10.6
514	10.6			41.6	72.3
515	29.7			59.1	126.1
516	1.5			4.4	5.1
517	1.0			4.8	6.3
518	1.1	2.3		3.7	3.0
519	2.2			10.1	23.0
520	11.1			49.8	109.4
521	9.8			68.4	>100
522	44.5			53.3	454.5
523	0.7			5.1	51.3
524	1.0			8.2	60.1
525	1.8	29.8		32.5	86.6
526	4.9			30.8	113.7
527	8.0			81.2	122.6
528	0.2		3.4	2.5	50.2
529	2.7			26.2	65.3
530	1.5			29.7	141.5
531	9.0			55.1	438.7
532	2.8			5.1	55.1
533	3.8	4.4	18.2	7.3	8.9
534	32.0				
535	15.8				
536	6.1				
537	21.4				
538	2.3				
539	1.0	0.4		2.0	8.9
540	13.5				
541	1.3	0.9			
542	0.6	0.5	5.7		
543	10.6	6.2			
544	1.1				
545	1.0	4.0		2.4	24.7
546	23.9				

547	33.6			313.5	>500
548	0.1	7.3			
549	0.1	5.4	3.8	5.4	17.4
550	5.0				
551	0.9	5.1			
552	39.2				
553	1.6	15.3			
554	2.8	29.2			
555	1.2	30.5	29.0	59.7	117.0
556	26.6	42.1	201.0	209.9	>500
557	8.6	10.8			
558	0.2	8.2			
559	0.2	7.8	3.2	5.6	16.3
560	16.2	75.2			
561	1.1	0.2	8.0	3.5	24.6
562	1.4	0.3	5.8	1.1	3.6
563	1.7	0.2	5.1	0.6	6.7
564	24.4	11.6	98.1	38.5	142.4
565	2.6	32.8	19.3	50.3	203.8
566	0.8	16.3	6.7		
567	44.3	65.0			
568	4.0	8.0			
569	15.2	43.0			
570	10.9	25.0			
571	49.7	43.5			
572	56.3	>100			
573	>100	>100			
574	9.4	11.1			
575	5.9	52.4			
576	6.8	>100			
577	0.6	2.1			
578	6.1	22.5			
579	2.7	25.0			
580	3.7	13.0			
581	0.8	3.1			

582	0.8	7.0			
583	1.3	8.7			
584	2.6	19.8			
585	21.2	41.6			
586	0.7	1.3			
587	0.4	0.5			
588	3.7	9.3			
589	1.4	2.7			
590	1.8			9.1	23.2
591	5.5			13.5	36.0
592	7.3			15.3	56.9
593	7.5			22.8	58.7
594	3.3			12.6	21.0
595	4.4			34.9	51.0
596	2.0			12.2	13.6
597	5.6			16.0	34.4
598	2.4		15.7		
599	20.3		4902.6		
600	13.6		125.0		
601	95.1		>5000		
602	59.7			92.9	>500
603	25.5			77.2	102.7
604	238.7		164.2		
605	96.8		150.2		
606	15.3		37.5		
607	0.9				
608	0.7			6.8	23.2
609	1.0			10.7	54.7
610	80.7		610.1		
611	32.0		92.0		
612	32.6		32.5		
613	4.3			14.5	26.0
614	1.5			9.9	16.0
615	3.5			16.1	30.7
616					

617	3.5			10.2	30.7
618	11.2			18.1	24.0
619	14.3			77.3	>500
620	9.7			19.1	113.2
621	1.3			6.9	44.6
622	1.5			8.8	46.1
623	1.3			6.8	34.8
624	7.3			129.2	281.5
625	1.5			17.6	72.2
626	26.8			35.6	122.6
627	6.0			4.5	4.1
628	8.8	10.3			
629	4.1			106.9	>500
630	2.4			68.8	>500
631	10.7			78.9	>500
632	0.5		10.3	10.2	>500
633	2.0				
634	0.9	10.8			
635	2.9				
636	0.5	11.4	13.0		
637	22.1	35.1	160.9		
638	0.3	8.5	6.1		
639	1.2	15.9	35.0	66.3	190.3
640	29.2	38.8	280.0		
641	0.9	14.5	20.3		
642	0.9		4.1	1.1	2.4
643	2.6		70.8		
644	220.0		709.3		
645	157.5		398.7		
646	2.7		7.4	14.3	22.4
647	15.5		225.4		
648	1.2		7.1	3.9	27.6
649	2.4		8.6	12.9	57.0
650	6.6		39.1		
651	11.3		34.8		

652	23.6		192.8		
653	8.2			11.0	10.3
654	16.4			128.7	214.4
655	25.1			46.2	236.4
656	1.7			4.5	11.8
657	2.7			4.1	4.2
658	4.8			20.2	20.8
659	8.0			42.5	54.0
660	5.7			19.8	26.7
661	7.3			21.6	59.4
662	3.1			22.6	17.2
663	2.7			14.0	16.4
664	17.3			80.2	78.6
665	0.9			52.7	88.4
666	3.0			16.7	14.8
667	42.3			61.3	305.4
668	32.1			46.7	>500
669	16.2			28.6	428.7
670	24.3			25.3	31.4
671	32.9			35.1	269.1
672	33.2			56.2	104.6
673	9.2			20.3	75.8
674	0.2			3.0	231.9
675	0.3		23.7	7.0	253.7
676	0.2		1.2		
677	4.8				
678	1.8	4.6			
679	0.1	2.3			
680	1.4				
681	0.5				
682	4.0				
683	0.9	2.4			
684	3.8				
685	0.2		2.1		
686	0.1	16.7	6.4	67.8	71.0

687	1.2	2.8	6.2	7.6	14.6
688	59.6	96.5			
689	0.2	14.2			
690	0.3	45.4			
691	7.4	7.5	50.4		
692	8.3	6.9	44.9		
693	0.2	47.2	6.4	22.4	141.3
694	0.4	24.5	17.2	54.3	109.0
695	0.5	16.2	10.3	27.1	213.3
696	0.5	1.0	5.7	1.7	6.8
697	0.1	8.6	3.7	20.1	23.7
698	5.6	47.4	71.5	152.2	267.4
699	0.3	88.7	32.8	85.2	491.8
700	0.2	16.1	37.3	163.0	249.5
701	20.5	31.8	108.3		
702	0.2	11.7	3.9		
703	0.4	1.0			
704	253.9		1330.2		
705	3.2		629.6	52.4	55.2
706	67.2		365.9		
707	43.4		330.2		
708	>5000		>5000		
709	41.7			75.2	100.8
710	7.2			12.9	42.6
711	6.1		35.2	28.2	33.7
712	>5000		>5000		
713	2342.7		4898.7		
714	>5000		>5000		
715	35.2		258.4		
716	3.8				
717	>100	>100	>500	>500	>500
718	4.2	5.1	17.6	11.5	23.7
719	21.7	32.1			
720	8.8	11.6			
721	23.2	28.3			

722	5.0	8.0	25.7		
723	19.0			44.3	41.3
724	25.4			165.9	233.6
725	0.9	2.2		37.7	23.5
726	16.7			62.1	306.5
727	>500				
728	22.2		52.1		
729	33.5	29.1	273.0		
730	2390.2		4997.5		
731	5.2		250.1		
732	87.9		360.9		
733	49.8		124.0		
734	72.3		91.1		
735	6.5		52.1		
736	21.0		34.9		
737	9.7		241.7		
738	2.0	2.0			
739	38.4		215.0		
740	40.3		323.0		
741	24.9		223.5		
742	1.3		4.1		
743	1020.2		1683.5		
744	17.2		142.1		
745	25.4		161.7		
746	7.4	46.7	108.0	49.2	76.8
747	6.1		15.1		
748	23.2		85.9		
749	18.8		69.7		
750	9.0		14.8		
751	10.8		17.9		
752	79.2		223.2		
753	10.7		33.1		
754	1.9		14.6		11.7
755	30.1		37.0		
756	7.0		52.2		

757	2.6		32.4	20.6	59.7
758	0.5		2.2	6.5	41.0
759	2.3		6.9		
760	1.7	6.0	1.4	1.1	1.4
761	3.3		27.4	28.1	129.1
762	2.0			11.4	159.4
763	3.0	3.6		6.9	8.0
764	5.5			8.9	22.1
765	7.7			15.5	53.2
766	11.8			38.4	149.6
767	4.8			20.9	97.9
768	18.7		32.1		
769	0.8		3.1	6.7	18.4
770	5.7			44.3	155.5
771	3.3			13.0	11.2
772	1.0			10.5	33.8
773	2.3	8.6		12.7	24.6
774	2.1			11.8	
775	4.3				
776	2.8				
777	1.8			15.7	19.0
778	3.1			19.0	17.2
779	7.1			47.5	37.7
780	4.8			22.8	35.0
781	2.9			7.1	20.1
782	6.3			134.9	129.5
783	98.7			>500	>500
784	7.9			118.7	91.9
785	0.7			15.2	23.7
786	6.1			58.0	97.6
787	1.1	7.0		14.9	27.5
788	2.5	6.0		18.6	76.5
789	3.9	12.5		22.7	30.6
790	14.2			29.0	103.9
791	80.5			316.4	>500

792	2.2			57.7	140.2
793	4.8			55.6	75.5
794	4.4				
795	4.6	24.1	54.5	52.7	88.8
796	1.8				
797	0.2	7.3	16.4		
798	51.9	70.1	>500	120.5	93.5
799	1.9	16.2	21.5		
800	1.3	7.8			
801	52.2	>100			
802	0.4	2.4	2.5		
803	0.5	0.8	11.3		
804	3.5			22.5	41.8
805	18.0			67.9	74.1
806	1.6			61.6	112.6
807	15.7			35.2	99.4
808	6.3		695.5	38.6	41.8
809	24.8			109.5	179.3
810	34.9			206.3	>500
811	5.2			126.9	342.9
812	0.7			11.2	40.3
813	2.5	34.7		25.2	78.4
814	1.8	71.3		91.6	154.8
815	9.2			64.3	138.0
816	23.4				
817	5.9			39.7	67.1
818	2.5				
819	0.2	14.6	2.0	2.9	10.4
820	6.2	14.3	26.5	20.3	67.8
821	5.0		42.2	20.0	75.4
822	24.2	>100			
823	6.4	48.2	56.3	90.6	216.3
824	8.6	91.6			
825	0.9	0.5	5.6	0.9	2.3
826	0.3	12.3	4.2	15.7	16.8

827	11.8	>100			
828	9.5	2.0	43.1	6.4	12.7
829	1.0	25.8	10.4		
830	0.2	2.0	3.2		
831	0.6	6.3	8.7		
832	5.7	2.5	20.5		
833	4.0	99.8			
834	17.8	56.8			
835	7.5			25.2	65.2
836	5.8			16.9	158.5
837	0.7	1.0			
838	4.1	4.8			
839	15.9	15.8			
840	26.3	7.7			
841	40.5	28.1			
842	575.9	304.0			
843	80.8	129.5			
844	8.5	2.5			
845	181.6	47.0			
846	46.1	33.6			
847	117.6	199.7			
848	185.9	249.4			
849	25.4	16.3			
850	140.6	59.6			
851	17.8	10.1			
852	18.9	21.8			
853	35.3	73.2			
854	441.8	543.1			
855	80.5	84.9			
856	174.7	143.3			
857	149.3	140.7			
858	43.6	18.0			
859	301.3	433.6			
860	224.3	191.1			
861	15.2	4.9			

862	76.4	48.1			
863	>1000	>1000			
864	6.3	10.0			
865	17.3	25.4			
866	27.7	18.9			
867	>1000	>1000			
868	229.6	157.7			
869	21.6	5.9			
870	69.5	10.9			
871	23.4	50.4			
872	28.9	27.0			
873	23.6	24.1			
874	72.3	88.4			
875	58.0	67.0			
876	99.4	70.4			
877	207.9	186.4			
878	86.9	37.8			
879	46.7	41.6			
880	31.6	22.5	>100		
881	70.5	46.0			
882	5.1	4.5	34.6		
883	14.6	21.0			
884	46.1	96.2			
885	26.1	149.9			
886	13.2	27.1			
887	10.5	44.4			
888	4.1	51.3			
889	17.1	98.8			
890	60.8	141.1			
891	59.5	166.8			
892	99.5	329.7			
893	733.1	1781.9			
894	20.5	105.6			
895	38.1	174.7			
896	1.7	2.1			

使用人類OATP1B1及OATP1B3運輸蛋白之體外抑制評估

檢定規程

【1215】 此檢定之目的在於使用經個別運輸蛋白轉染之細胞系來評估測試物質(TA)在體外對人類OATP1B1及OATP1B3運輸蛋白之抑制潛力。檢定使用臨床相關的探測受質普伐他汀(pravastatin)及已知的陽性對照組抑制劑利福平(rifampicin)。將HEK293假性模擬(mock)、HEK293-OATP1B1、及HEK293-OATP1B3轉染之細胞接種至CellCoat Poly-D-Lysine塗佈之具有透明底部的96孔黑色細胞培養盤（Greiner bio-one，目錄號655946）上，密度為70,000細胞/孔，然後培養至匯合整夜。所使用之接種培養基為達爾伯克氏改良伊格爾氏培養基（具有GlutaMAX高葡萄糖之DMEM；Gibco，目錄號：10569-010），其補充有10%胎牛血清、0.1 mM非必需胺基酸、100 U/mL青黴素、及100 μg/mL鏈黴素。在檢定日，將培養基自檢定盤中移出然後將細胞用漢克氏平衡鹽溶液（HBSS緩衝劑）（Corning，目錄號21-023-CV）洗滌。將所有TA及參考抑制劑連續稀釋於DMSO中以產生外加(spiking)溶液，濃度為最終檢定濃度（最終DMSO含量0.4%）之250倍。將細胞用含有測試化合物之HBSS緩衝劑預培養15分鐘。在移出HBSS緩衝劑後，將含有TA或參考抑制劑及探測受質之劑量溶液分別添加至HEK293-OATP1B1、HEK-293-OATP1B3、及其相關聯假性模擬細胞盤。TA與對應探測受質之共培養期間對於所有盤為5分鐘。將劑量溶液之等分試樣自HEK293假性模擬細胞盤移出並針對劑量回復進行分析。接著將細胞用冰冷HBSS緩衝劑洗滌三次，然後立即用含有內部標準品拉貝托爾(labetolol)(30 nM)之甲醇:水(70:30 v:v)萃取。將上清液在注射盤上蒸發至乾然後重組於含

有20%乙腈及0.1%甲酸之80%水中，以藉由液相層析法串聯質譜法(LC-MS-MS)進行分析。

數據分析

【1216】 運輸活動分率係由以下方程式來計算：

$$活動\% = (A-B)/(C-D) \times 100$$

圖例：

A： 受質於TA存在下在轉染細胞上的轉位量

B： 受質於TA存在下在假性模擬細胞上的轉位量

C： 受質於溶劑存在下在轉染細胞上的轉位量

D： 受質於溶劑存在下在假性模擬細胞上的轉位量

【1217】 使用GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA)來進行曲線擬合及反應參數判定。在吸收運輸蛋白抑制檢定中，IC_{50} (μM)會在適用時計算。IC_{50}係定義為抑制最大活動達50%所需之TA濃度。

使用人類OATP1B1及OATP1B3運輸蛋白之體外受質評估

檢定規程

【1218】 此檢定之目的在於使用非轉染(Mock)及轉染人類胚胎腎(HEK293)細胞來評估測試物質(TA)是否為肝吸收運輸蛋白有機陰離子運輸多肽(OATP) 1B1 (SLCO1B1)及1B3 (SLCO1B3)。將HEK293假性模擬(mock)、

HEK293-OATP1B1、及HEK293-OATP1B3轉染之細胞直接接種至CellCoat Poly-D-Lysine塗佈之具有透明底部的96孔黑色細胞培養盤（Greiner bio-one，目錄號655946）上，密度為70,000細胞/孔，然後培養至匯合整夜。用於接種之培養基為達爾伯克氏改良伊格爾氏培養基（具有GlutaMAX高葡萄糖之DMEM；Gibco，目錄號：10569-010），其補充有10%胎牛血清、0.1 mM非必需胺基酸、100U/mL青黴素、及100 μg/mL鏈黴素。在檢定日，將培養基自檢定盤中移出然後將細胞用漢克氏平衡鹽溶液（HBSS緩衝劑）（Corning，目錄號21-023-CV）洗滌。將細胞用具有或不具有已知OATP抑制劑之HBSS緩衝劑預培養30分鐘。在移出HBSS緩衝劑後，將含有測試物質且具有或不具有參考抑制劑及探測受質之劑量溶液分別添加至HEK293-OATP1B1、HEK-293-OATP1B3、及其相關聯假性模擬細胞。培養期間為2分鐘。接著將細胞用冰冷HBSS緩衝劑洗滌三次，然後立即用含有內部標準品拉貝托爾(30 nM)之甲醇:水(70:30 v:v)萃取。將上清液在注射盤上蒸發至乾然後重組於含有20%乙腈及0.1%甲酸之80%水中以藉由液相層析法串聯質譜法(LC-MS-MS)進行分析。

數據分析

【1219】　吸收至細胞中之速率係藉由下列公式來判定：

$$\text{吸收速率} = (A*B)/(C*D)$$

圖例：

A：　細胞溶胞產物中之化合物濃度

B： 樣本體積

C： 培養時間

D： 樣本中百萬細胞數

【1220】 如果滿足下列條件便將TA視為OATP運輸蛋白之受質：(1)運輸蛋白轉染細胞中之吸收速率為假性模擬細胞中之吸收速率的≥ 2倍；及(2)運輸蛋白轉染細胞於已知OATP抑制劑存在下係減少達≥ 30%。

表4：OATP 1B1 IC_{50} /受質

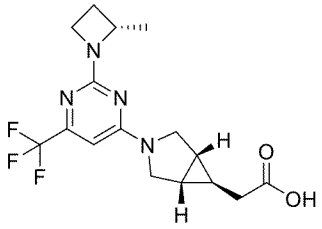
實例編號	OATP1B1 IC_{50} (nM)	OATP1B1 受質
4	928	
8	1316	
9	448	
89	160.3	
129	13214	否
159	7400	
161	9120	否
166	1740	是
170	892	
177	3712	
178	1350	
182	2843	
188	10200	
197	5920	
209	5570	是
236	1390	
285	1260	
317	284	
318	350	
322	13300	否
324	5800	否

364	38.9	
373	379	
378	1693	
382	149	
383	194	
385	687	否
386	18	
392	100	
427	210	
433	967	
446	1810	
447	529	
450	991.8	
459	13200	
462	2760.0	
463	1363.0	
464	>40000	
465	4581.0	
466	3010.0	否
467	3120.0	
471	23260.0	否
472	6223.0	
476	5976.0	
479	993.9	
483	17440.0	
487	9767.0	
489	2670.0	
490	939.0	
491	36030.0	否
492	31670.0	否
494	24300.0	
495	>40000	否
499	24300.0	
510	8708.0	
513	5897.0	

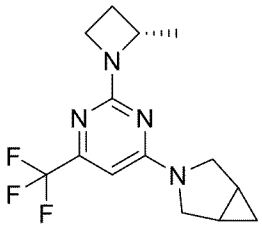
518	27110.0	
598	3143.0	
599	4382.0	
614	7351.0	
621	1639.0	
642	22470.0	否
643	797.8	
646	5009.0	
666	23400.0	
687	6551.0	
696	5415.0	
705	8908.0	
711	12840.0	否
715	30470.0	
725	>40000	
735	2870.0	
746	1073.0	
756	1749.0	
763	2569.0	否
769	19080.0	
781	325.8	
789	19670.0	
802	10560.0	
804	1195.0	
806	660.0	
參考化合物 1	1190	是
參考化合物 2	267	是
參考化合物 3	1460	否
參考化合物 4	100	否
參考化合物 5	720	是
參考化合物 6	960	是

參考化合物1：2-((1R,5S,6R)-3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-3-吖雙環[3.1.0]己-6-基)乙酸；

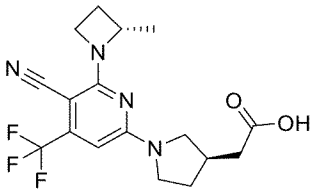
KHK-C IC_{50} = 14 nM



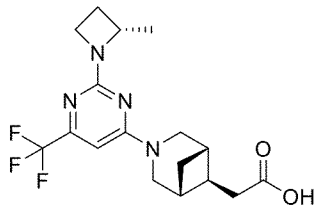
參考化合物1b：3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-3-吖雙環[3.1.0]己烷；KHK-C IC_{50} = 13,132 nM



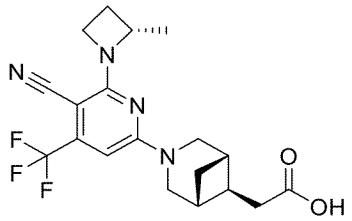
參考化合物2：2-((R)-1-(5-氰基-6-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-基)乙酸



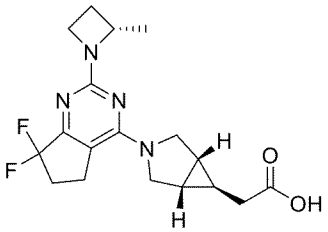
參考化合物3：2-((1R,5S,6S)-3-(2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-3-吖雙環[3.1.1]庚-6-基)乙酸



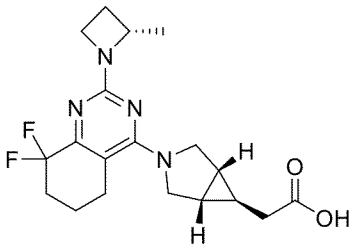
參考化合物4：2-((1R,5S,6S)-3-(5-氰基-6-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-吖雙環[3.1.1]庚-6-基)乙酸



參考化合物5：2-((1R,5S,6R)-3-(7,7-二氟-2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊[d]嘧啶-4-基)-3-吖雙環[3.1.0]己-6-基)乙酸



參考化合物6：2-((1R,5S,6R)-3-(8,8-二氟-2-((S)-2-甲基吖咀-1-基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-4-基)-3-吖雙環[3.1.0]己-6-基)乙酸

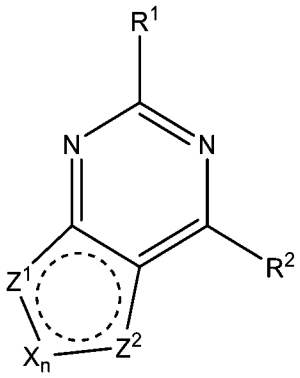


【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，



式I

其中

R^1係

4至5員雜環部份，其中該雜環含有1至3個雜原子，且可選地經至多四個R^{1a}取代；或

7至10員雜環部份，其中該雜環含有1至3個雜原子，且可選地經至多四個R^{1a}取代；或

C_{3-7}環烷基，其可選地經至多四個獨立地選自下列之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、鹵素、CN、OH、CH_2OH、CH_2OR^{11}、$CONH_2$、$CONHR^{11}$、$NHCOR^{13}$ SO_2NH_2、SO_2NHR^{11}、$NHSO_2R^{13}$或側氧基；

各R^{1a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、OH、OR^{1b}、CH_2OH、CO_2R^{12}、鹵素、側氧基、$CONH_2$、CN、NH_2、NHR^{11}、C_{1-6}烷基-$NHSO_2R^{13}$、C_{1-6}烷基-$NHCOR^{13}$ C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}鹵烷基，其中該

烷基、烯基、炔基、環烷基、烷基-$NHSO_2R^{13}$、烷基-$NHCOR^{13}$、烷氧基或鹵烷基可選地經至多三個 R^{1c} 取代；替代地兩個 R^{1a} 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 6 員螺環、稠環或橋環；

R^{1b} 係 H 或 C_{1-6} 烷基，其中該烷基可選地經至多三個鹵素、CN 或 OH 取代；

各 R^{1c} 獨立地係 OH、OR^{11}、鹵素、側氧基、SOR^{13}、SO_2R^{13}、SR^{13}、SO_2NH_2、$CONH_2$、CN、C_{1-6} 烷氧基、C_{6-10} 芳基、C_{6-10} 芳氧基、5 至 11 員雜芳基或 C_{3-7} 環烷基；

R^2 係 C_{6-10} 芳基或 6 至 14 員雜芳基，其中該芳基或雜芳基可選地經至多八個 R^{2a} 取代，且其中 R^2 係透過 R^2 之碳原子附接至核心；

各 R^{2a} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、SO_2R^{2c}、SOR^{2c}、SO_2NH_2、$CONH_2$、COR^{2c}、$CONHR^{2e}$、$CON(R^{2c})_2$、鹵素、側氧基、OH、CN、NH_2、NHR^{2c}、$N(R^{2c})_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、$NHCO_2R^{2c}$、NO_2、SO_2NHR^{2c}、$SO_2N(R^{2c})_2$、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、SR^{2c}、C_{3-7} 環烷基、4 至 7 員雜環基、C_{6-10} 芳基或 5 至 11 員雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經至多七個 R^{2b} 取代，且其中該環烷基可稠合或螺合至該雜芳基，或該環烷基可稠合至該芳基；替代地兩個 R^{2a} 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 7 員螺環、稠環或橋環；

各 R^{2b} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、OH、鹵素、側氧基、$CONH_2$、$CONHR^{2e}$、$CON(R^{2c})_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、$NHCO_2R^{2c}$、NH_2、$N(R^{2c})_2$、NHR^{2c}、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、C_{1-6} 烷基-CO_2R^{12}、C_{1-6} 烷基-$CONH_2$、C_{1-6} 烷基-$NHSO_2R^{2c}$、C_{1-6} 烷基-SO_2R^{2c}、CN、COR^{2c}、$NHCO_2R^{2c}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{2c}、SO_2R^{2c}、C_{3-7} 環烷基、4 至 7 員雜環基、C_{6-10} 芳基或 5 至 11 員雜芳基，其中該烷基、C_{1-6} 烷基-CO_2R^{12}、C_{1-6} 烷基-$CONH_2$、C_{1-6} 烷基-$NHSO_2R^{2c}$、C_{1-6} 烷基-SO_2R^{2c}、烷氧基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基可以可選地經至多四個 R^{2d} 取代；替代地兩個 R^{2b} 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 7 員螺環、稠環或橋環；

各 R^{2c} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-7} 環烷基、C_{6-10} 芳基、C_{1-6} 烷基-C_{6-10} 芳基、5 至 11 員雜芳基或 4 至 7 員雜環基，其中該烷基、鹵烷基、烷氧基、環烷基、芳基、烷基-芳基、雜芳基或雜環基可選地經至多四個 R^{2d} 取代；替代地兩個 R^{2c} 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 7 員環；

各 R^{2d} 獨立地係 OH、鹵素、NH_2、C_{1-6} 烷氧基、$CONH_2$、COR^{2e}、SO_2NH_2、$NR^{11}COR^{13}$、NCH_2OR^{11}、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-7} 環烷基、4 至 7 員雜環基、C_{1-6} 烷基-NH_2、C_{1-6} 烷基-CO_2R^{12}、側氧基或 CN；

R^{2e}係C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、4至7員雜環基或5至11員雜芳基，其中該烷基、環烷基、芳基、烷基-芳基、雜環基或雜芳基可選地經至多三個R^{10}取代；

各X獨立地係CR^7R^8、側氧基、S、SO、SO_2或O；

Z^1係CR^3R^4、NR^9、S、SO、SO_2、C=O或O；

Z^2係CR^5R^6、NR^9、S、SO、SO_2、C=O或O；

n係0、1或2；

其中：

當n係0時，Z^1係CR^3R^4，且Z^2係CR^5R^6；

當n係2時，僅一個X可係側氧基、S、SO、SO_2或O；

當Z^1或Z^2係O、SO或SO_2時，則X係CR^7CR^8；

當Z^1及Z^2兩者皆係O、SO或SO_2時，則X係CR^7CR^8；

且

其中虛線圓圈代表一或多個可選的雙鍵；

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8獨立地係不存在、H、C_{1-6}烷基、鹵素或C_{3-7}環烷基；替代地R^3、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8可與其等所附接之原子組合，以形成3至6員螺環、橋環或稠環；

R^9係不存在、H、C_{1-6}烷基或C_{3-7}環烷基；

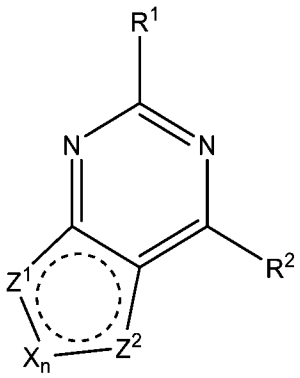
各R^{10}獨立地係C_{1-6}烷氧基、CN、鹵素、OH、NH_2、NHR^{11}、$CONH_2$、SO_2NH_2或$NHCO_2$-C_{1-6}烷基；

R^{11}係H、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基；

R^{12}係C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、3至7環烷基、4至7雜環基、C_{6-10}芳基或5至11雜芳基；且

R^{13}係C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基。

【請求項2】 一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，



式I

其中

R^1係

4至5員雜環部份，其中該雜環含有1至3個雜原子，且可選地經至多四個R^{1a}取代；或

7至10員雜環部份，其中該雜環含有1至3個雜原子，且可選地經至多四個R^{1a}取代；或

C_{3-7}環烷基，其可選地經至多四個獨立地選自下列之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、鹵素、CN、OH、CH_2OH、CH_2OR^{11}、$CONH_2$、$CONHR^{11}$、$NHCOR^{13}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{11}、$NHSO_2R^{13}$或側氧基；

各 R^{1a} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、OH、OR^{1b}、CH_2OH、COOH、CO_2R^{12}、鹵素、側氧基、$CONH_2$、CN、NH_2、NHR^{11}、C_{1-6} 烷基-$NHSO_2R^{13}$、C_{1-6} 烷基-$NHCOR^{13}$、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 鹵烷基，其中該烷基、烯基或炔基可選地經至多三個 R^{1c} 取代；替代地兩個 R^{1a} 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 6 員螺環、稠環或橋環；

R^{1b} 係 H 或 C_{1-6} 烷基，其中該烷基可選地經至多三個鹵素、CN 或 OH 取代；

各 R^{1c} 獨立地係 OH、OR^{11}、鹵素、側氧基、SOR^{13}、SO_2R^{13}、SR^{13}、SO_2NH_2、$CONH_2$、C_{1-6} 烷氧基、C_{6-10} 芳基、C_{6-10} 芳氧基、5 至 11 員雜芳基或 C_{3-7} 環烷基；

R^2 係 C_{6-10} 芳基或 6 至 14 員雜芳基，其中該芳基或雜芳基可選地經至多八個 R^{2a} 取代，且其中 R^2 係透過 R^2 之碳原子附接至核心；

各 R^{2a} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、SO_2R^{2c}、SOR^{2c}、SO_2NH_2、COOH、CO_2R^{12}、$CONH_2$、COR^{2c}、$CONHR^{2e}$、$CON(R^{2c})_2$、鹵素、側氧基、OH、CN、NH_2、NHR^{2c}、$N(R^{2c})_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、NO_2、SO_2NHR^{2c}、$SO_2N(R^{2c})_2$、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、C_{3-7} 環烷基、4 至 7 員雜環基、C_{6-10} 芳基或 5 至 11 員雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經至多七個 R^{2b} 取代，且其中該環

烷基可稠合或螺合至該雜芳基，或該環烷基可稠合至該芳基；替代地兩個 R^{2a} 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 7 員螺環、稠環或橋環；

各 R^{2b} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、OH、鹵素、側氧基、CO_2H、CO_2R^{12}、$CONH_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、$NHCO_2R^{2c}$、NH_2、$N(R^{2c})_2$、NHR^{2c}、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、C_{1-6} 烷基-CO_2R^{12}、C_{1-6} 烷基-$CONH_2$、C_{1-6} 烷基-$NHSO_2R^{2c}$、CN、COR^{2c}、$NHCO_2R^{2c}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{2c}、SO_2R^{2c}、C_{3-7} 環烷基、4 至 7 員雜環基、C_{6-10} 芳基或 5 至 11 員雜芳基，其中該烷基、烷氧基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基可以可選地經至多四個 R^{2d} 取代；替代地兩個 R^{2b} 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 7 員螺環、稠環或橋環；

各 R^{2c} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{6-10} 芳基、5 至 11 員雜芳基或 4 至 7 員雜環基，其中該烷基、鹵烷基、烷氧基、芳基、雜芳基或雜環基可選地經至多四個 R^{2d} 取代；

各 R^{2d} 獨立地係 OH、鹵素、NH_2、C_{1-6} 烷氧基、$CONH_2$、SO_2NH_2、CO_2H、CO_2R^{12}、$NHCOR^{13}$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基-NH_2、C_{1-6} 烷基-CO_2R^{12}、側氧基或 CN；

R^{2e} 係 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、C_{6-10} 芳基、C_{1-6} 烷基-C_{6-10} 芳基、4 至 7 員雜環基或 5 至 11 員雜芳基，其中該烷基、環烷基、芳基、烷基-芳基、雜環基或雜芳基可選地經至多三個 R^{10} 取代；

各 X 獨立地係 CR^7R^8、NR^9、側氧基、S、SO、SO_2 或 O；

Z^1係CR^3R^4、NR^9、S、SO、SO_2、C=O或O；

Z^2係CR^5R^6、NR^9、S、SO、SO_2、C=O或O；

n係0、1或2；

其中：

當n係0時，Z^1係CR^3R^4，且Z^2係CR^5R^6；

當n係2時，僅一個X可係側氧基、S、SO、SO_2、或O；

當Z^1或Z^2係O、SO或SO_2時，則X係CR^7CR^8或NR^9；

當Z^1及Z^2兩者皆係O、SO或SO_2時，則X係CR^7CR^8；

且

其中虛線圓圈代表一或多個可選的雙鍵；

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8獨立地係不存在、H、C_{1-6}烷基、鹵素或C_{3-7}環烷基；替代地R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、或R^8可與其等所附接之原子組合，以形成3至6員螺環、橋環或稠環；

R^9係不存在、H、C_{1-6}烷基或C_{3-7}環烷基；

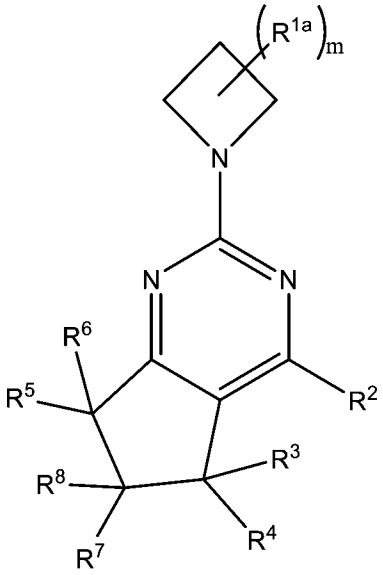
各R^{10}獨立地係C_{1-6}烷氧基、CN、鹵素、OH、NH_2、NHR^{11}、$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH、CO_2R^{12}或$NHCO_2$-C_{1-6}烷基；

R^{11}係H、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基；

R^{12}係H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、3至7環烷基、4至7雜環基、C_{6-10}芳基或5至11雜芳基；且

R^{13}係C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基。

【請求項3】 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中該化合物具有式II之結構：



式II

其中 m 係 0 至 4；

各 R^{1a} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、OH、OR^{1b}、CH_2OH、CO_2R^{12}、鹵素、側氧基、$CONH_2$、CN、NH_2、NHR^{11}、C_{1-6} 烷基-$NHSO_2R^{13}$、C_{1-6} 烷基-$NHCOR^{13}$、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 鹵烷基，其中該烷基、烯基或炔基可選地經至多三個 R^{1c} 取代，替代地兩個 R^{1a} 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 6 員螺環、稠環或橋環；

R^{1b} 係 H 或 C_{1-6} 烷基，其中該烷基可選地經至多三個鹵素、CN 或 OH 取代；

各 R^{1c} 獨立地係 OH、OR^{11}、鹵素、側氧基、SOR^{13}、SO_2R^{13}、SR^{13}、SO_2NH_2、$CONH_2$、C_{1-6} 烷氧基、C_{6-10} 芳基、C_{6-10} 芳氧基、5 至 11 員雜芳基或 C_{3-7} 環烷基；

R^2 係 C_{6-10} 芳基或 6 至 14 員雜芳基，其中該芳基或雜芳基可選地經至多八個 R^{2a} 取代，且其中 R^2 係透過 R^2 之碳原子附接至核心；

各 R^{2a} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、SO_2R^{2c}、SOR^{2c}、SO_2NH_2、$CONH_2$、COR^{2c}、$CONHR^{2e}$、$CON(R^{2c})_2$、

鹵素、側氧基、OH、CN、NH_2、NHR^{2c}、$N(R^{2c})_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、NO_2、SO_2NHR^{2c}、$SO_2N(R^{2c})_2$、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基、C_{6-10}芳基或5至11員雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經至多七個R^{2b}取代，且其中該環烷基可稠合或螺合至該雜芳基，或該環烷基可稠合至該芳基；替代地兩個R^{2a}可與其等所附接之原子組合，以形成3至7員螺環、稠環或橋環；

各R^{2b}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、OH、鹵素、側氧基、$CONH_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、$NHCO_2R^{2c}$、NH_2、$N(R^{2c})_2$、NHR^{2c}、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、C_{1-6}烷基-CO_2R^{12}、C_{1-6}烷基-$CONH_2$、C_{1-6}烷基-$NHSO_2R^{2c}$、CN、COR^{2c}、$NHCO_2R^{2c}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{2c}、SO_2R^{2c}、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基、C_{6-10}芳基或5至11員雜芳基，其中該烷基、烷氧基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基可以可選地經至多四個R^{2d}取代；替代地兩個R^{2b}可與其等所附接之原子組合，以形成3至7員螺環、稠環或橋環；

各R^{2c}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、5至11員雜芳基或4至7員雜環基，其中該烷基、鹵烷基、烷氧基、芳基、雜芳基或雜環基可選地經至多四個R^{2d}取代；

各 R^{2d} 獨立地係 OH、鹵素、NH_2、C_{1-6}烷氧基、$CONH_2$、SO_2NH_2、$NHCOR^{13}$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基-NH_2、C_{1-6}烷基-CO_2R^{12}、側氧基或 CN；

R^{2e} 係 C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、4 至 7 員雜環基或 5 至 11 員雜芳基，其中該烷基、環烷基、芳基、烷基-芳基、雜環基或雜芳基可選地經至多三個 R^{10} 取代；

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8 獨立地係 H、C_{1-6}烷基、鹵素或 C_{3-7}環烷基；替代地 R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、或 R^8 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 6 員螺環、橋環或稠環；

各 R^{10} 獨立地係 C_{1-6}烷氧基、CN、鹵素、OH、NH_2、NHR^{11}、$CONH_2$、SO_2NH_2 或 $NHCO_2$-C_{1-6}烷基；

R^{11} 係 H、C_{1-6}烷基或 C_{1-6}鹵烷基；

R^{12} 係 C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、3 至 7 環烷基、4 至 7 雜環基、C_{6-10}芳基或 5 至 11 雜芳基；且

R^{13} 係 C_{1-6}烷基或 C_{1-6}鹵烷基。

【請求項4】 如請求項3之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中

各 R^{1a} 獨立地係 C_{1-6}烷基、C_{1-6}炔基、OH、OR^{1b}、CH_2OH、鹵素、側氧基、$CONH_2$、CN、C_{1-6}烷基-$NHSO_2R^{13}$、C_{1-6}烷氧基或 C_{1-6}鹵烷基，其中該烷基或炔基可選地經至多三個 R^{1c} 取代；替代地兩個 R^{1a} 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 6 員螺環、稠環或橋環；

R^{1b} 係 H 或 C_{1-6}烷基；

各 R^{1c} 獨立地係 OH、SR^{13} 或 C_{6-10} 芳基；

R^2 係 C_{6-10} 芳基或 6 至 11 員雜芳基，其中該芳基或雜芳基可選地經至多三個 R^{2a} 取代，且其中 R^2 係透過 R^2 之碳原子附接至核心；

各 R^{2a} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、SO_2R^{2c}、SO_2NH_2、$CONH_2$、COR^{2c}、$CONHR^{2e}$、$CON(R^{2c})_2$、鹵素、側氧基、OH、CN、NH_2、NHR^{2c}、$NHCOR^{2c}$、NO_2、SO_2NHR^{2c}、$NHSO_2R^{2c}$、$SO(NH)R^{2c}$、OR^{2c}、C_{3-7} 環烷基、4 至 7 員雜環基或 5 至 11 員雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基或雜芳基經至多四個 R^{2b} 取代，且其中該環烷基可稠合或螺合至該雜芳基，或該環烷基可稠合至該芳基；替代地兩個 R^{2a} 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 7 員螺環、稠環或橋環；

各 R^{2b} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、OH、鹵素、側氧基、$CONH_2$、$NHCOR^{2c}$、$NHCO_2R^{2c}$、NH_2、$N(R^{2c})_2$、NHR^{2c}、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、CN、COR^{2c}、SO_2NH_2、SO_2R^{2c}、C_{3-7} 環烷基、4 至 7 員雜環基或 5 至 11 員雜芳基，其中該烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基或雜芳基可以可選地經至多四個 R^{2d} 取代；

各 R^{2c} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{6-10} 芳基、5 至 11 員雜芳基或 4 至 7 員雜環基，其中該烷基、鹵烷基、芳基、雜芳基或雜環基可選地經至多四個 R^{2d} 取代；

各 R^{2d} 獨立地係 OH、$NHCOR^{13}$、C_{1-6} 烷基、側氧基或 CN；

R^{2e} 係 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、C_{6-10} 芳基、C_{1-6} 烷基-C_{6-10} 芳基或 5 至 11 員雜芳基，其中該烷基、環烷基、芳基、烷基-芳基或雜芳基可選地經至多三個 R^{10} 取代；

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8獨立地係不存在、H、C_{1-6}烷基、鹵素或C_{3-7}環烷基；替代地R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、或R^8可與其等所附接之原子組合，以形成3至6員螺環、橋環或稠環；

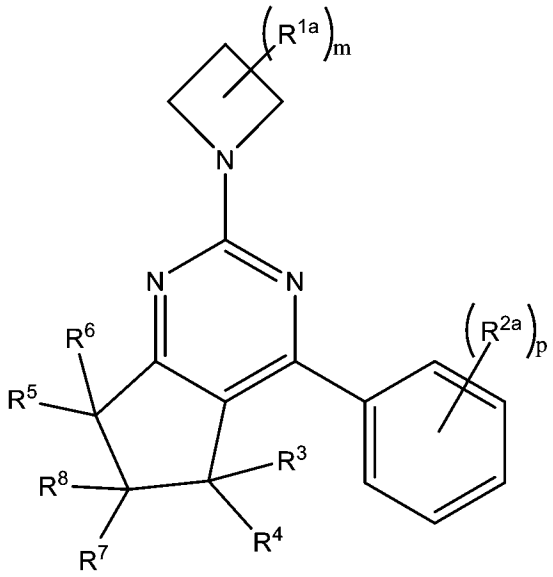
各R^{10}獨立地係C_{1-6}烷氧基、CN、鹵素、OH、NH_2、NHR^{11}、$CONH_2$、SO_2NH_2或$NHCO_2$-C_{1-6}烷基；

R^{11}係H或C_{1-6}烷基；

R^{12}係C_{1-6}烷基；且

R^{13}係C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基。

【請求項5】 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中該化合物具有式III之結構：



式III

其中p係0、1、2、3或4；

m係0、1、2、3或4；

各R^{1a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、OH、OR^{1b}、CH_2OH、CO_2R^{12}、鹵素、側氧基、$CONH_2$、CN、NH_2、NHR^{11}、C_{1-6}烷基-$NHSO_2R^{13}$、C_{1-6}烷基-$NHCOR^{13}$、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}鹵烷基，其中該烷

基、烯基或炔基可選地經至多三個 R^{1c} 取代；替代地兩個 R^{1a} 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 6 員螺環、稠環或橋環；

R^{1b} 係 H 或 C_{1-6} 烷基，其中該烷基可選地經至多三個鹵素、CN 或 OH 取代；

各 R^{1c} 獨立地係 OH、OR^{11}、鹵素、側氧基、SOR^{13}、SO_2R^{13}、SR^{13}、SO_2NH_2、$CONH_2$、C_{1-6} 烷氧基、C_{6-10} 芳基、C_{6-10} 芳氧基、5 至 11 員雜芳基或 C_{3-7} 環烷基；

各 R^{2a} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、SO_2R^{2c}、SOR^{2c}、SO_2NH_2、$CONH_2$、COR^{2c}、$CONHR^{2e}$、$CON(R^{2c})_2$、鹵素、側氧基、OH、CN、NH_2、NHR^{2c}、$N(R^{2c})_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、NO_2、SO_2NHR^{2c}、$SO_2N(R^{2c})_2$、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、C_{3-7} 環烷基、4 至 7 員雜環基、C_{6-10} 芳基或 5 至 11 員雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經至多七個 R^{2b} 取代，且其中該環烷基可稠合至該芳基；替代地兩個 R^{2a} 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 7 員螺環、稠環或橋環；

各 R^{2b} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、OH、鹵素、側氧基、$CONH_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、$NHCO_2R^{2c}$、NH_2、$N(R^{2c})_2$、NHR^{2c}、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、C_{1-6} 烷基-CO_2R^{12}、

C_{1-6}烷基-$CONH_2$、C_{1-6}烷基-$NHSO_2R^{2c}$、CN、COR^{2c}、$NHCO_2R^{2c}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{2c}、SO_2R^{2c}、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基、C_{6-10}芳基或5至11員雜芳基，其中該烷基、烷氧基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基可以可選地經至多四個R^{2d}取代；替代地兩個R^{2b}可與其等所附接之原子組合，以形成3至7員螺環、稠環或橋環；

各R^{2c}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、5至11員雜芳基或4至7員雜環基，其中該烷基、鹵烷基、烷氧基、芳基、雜芳基或雜環基可選地經至多四個R^{2d}取代；

各R^{2d}獨立地係OH、鹵素、NH_2、C_{1-6}烷氧基、$CONH_2$、SO_2NH_2、$NHCOR^{13}$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷基-NH_2、C_{1-6}烷基-CO_2R^{12}、側氧基或CN；

R^{2e}係C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、4至7員雜環基或5至11員雜芳基，其中該烷基、環烷基、芳基、烷基-芳基、雜環基或雜芳基可選地經至多三個R^{10}取代；

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8獨立地係H、C_{1-6}烷基、鹵素或C_{3-7}環烷基；替代地R^3、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8可與其等所附接之原子組合，以形成3至6員螺環、橋環或稠環；

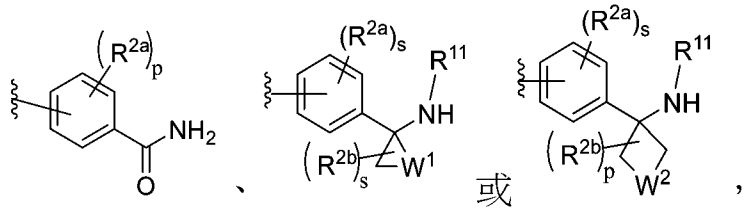
各R^{10}獨立地係C_{1-6}烷氧基、CN、鹵素、OH、NH_2、NHR^{11}、$CONH_2$、SO_2NH_2或$NHCO_2$-C_{1-6}烷基；

R^{11}係H、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基；

R^{12}係C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、3至7環烷基、4至7雜環基、C_{6-10}芳基或5至11雜芳基；且

R^{13}係C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基。

【請求項6】 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中R^2係



其中

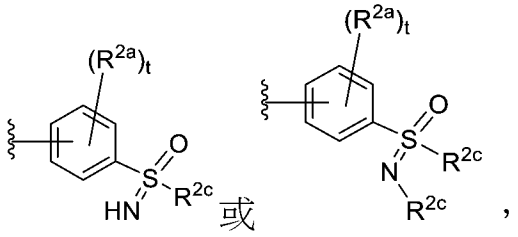
p係0、1、2或3；

s獨立地係0、1或2；

W^1係CHF或CF_2；且

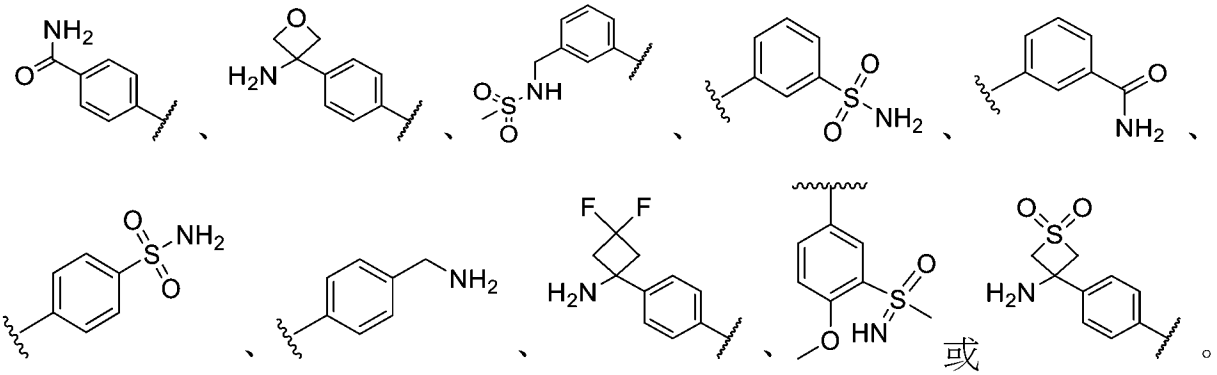
W^2係O、CF_2、CHF、S、SO、SO(NH)、$SO(NR^{2c})$、CH_2O、CH_2OCH_2、OCH_2O、CH_2SO_2、$CH_2SO_2CH_2$或SO_2。

【請求項7】 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中R^2係

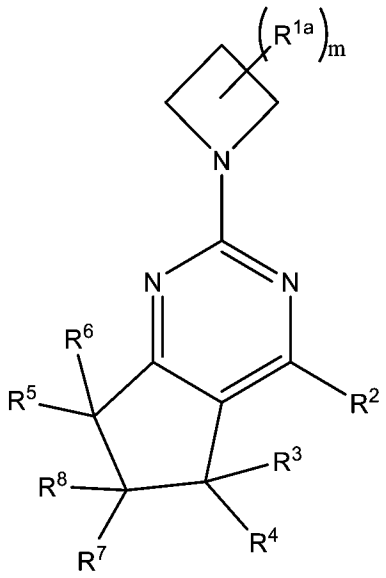


其中t係0、1、2或3。

【請求項8】 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中R^2係



【請求項9】 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中該化合物具有式IV之結構：



式IV

其中 m 係 0 至 4；

各 R^{1a} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、OH、OR^{1b}、CH_2OH、CO_2R^{12}、鹵素、側氧基、$CONH_2$、CN、NH_2、NHR^{11}、C_{1-6} 烷基-$NHSO_2R^{13}$、C_{1-6} 烷基-$NHCOR^{13}$、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 鹵烷基，其中該烷基、烯基或炔基可選地經至多三個 R^{1c} 取代；替代地兩個 R^{1a} 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 6 員螺環、稠環或橋環；

R^{1b} 係 H 或 C_{1-6} 烷基，其中該烷基可選地經至多三個鹵素、CN 或 OH 取代；

各 R^{1c} 獨立地係 OH、OR^{11}、鹵素、側氧基、SOR^{13}、SO_2R^{13}、SR^{13}、SO_2NH_2、$CONH_2$、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5 至 11 員雜芳基或 C_{3-7}環烷基；

R^2 係 6 至 14 員雜芳基，其中該雜芳基可選地經至多八個 R^{2a} 取代，且其中 R^2 係透過 R^2 之碳原子附接至核心；

各 R^{2a} 獨立地係 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、SO_2R^{2c}、SOR^{2c}、SO_2NH_2、$CONH_2$、COR^{2c}、$CONHR^{2e}$、$CON(R^{2c})_2$、鹵素、側氧基、OH、CN、NH_2、NHR^{2c}、$N(R^{2c})_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、NO_2、SO_2NHR^{2c}、$SO_2N(R^{2c})_2$、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、C_{3-7}環烷基、4 至 7 員雜環基、C_{6-10}芳基或 5 至 11 員雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經至多七個 R^{2b} 取代，且其中該環烷基可稠合或螺合至該雜芳基；替代地兩個 R^{2a} 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 7 員螺環、稠環或橋環；

各 R^{2b} 獨立地係 C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、OH、鹵素、側氧基、$CONH_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、$NHCO_2R^{2c}$、NH_2、$N(R^{2c})_2$、NHR^{2c}、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、C_{1-6}烷基-CO_2R^{12}、C_{1-6}烷基-$CONH_2$、C_{1-6}烷基-$NHSO_2R^{2c}$、CN、COR^{2c}、$NHCO_2R^{2c}$、

SO_2NH_2、SO_2NHR^{2c}、SO_2R^{2c}、C $_{3-7}$環烷基、4至7員雜環基、C $_{6-10}$芳基或5至11員雜芳基，其中該烷基、烷氧基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基可以可選地經至多四個 R^{2d}取代；替代地兩個 R^{2b}可與其等所附接之原子組合，以形成3至7員螺環、稠環或橋環；

各 R^{2c}獨立地係C $_{1-6}$烷基、C $_{1-6}$鹵烷基、C $_{1-6}$烷氧基、C $_{6-10}$芳基、5至11員雜芳基、或4至7員雜環基，其中該烷基、鹵烷基、烷氧基、芳基、雜芳基或雜環基可選地經至多四個 R^{2d}取代；

各 R^{2d}獨立地係OH、鹵素、NH_2、C $_{1-6}$烷氧基、$CONH_2$、SO_2NH_2、$NHCOR^{13}$、C $_{1-6}$烷基、C $_{1-6}$鹵烷基、C $_{1-6}$烷基-NH_2、C $_{1-6}$烷基-CO_2R^{12}、側氧基或CN；

R^{2e}係C $_{1-6}$烷基、C $_{3-7}$環烷基、C $_{6-10}$芳基、C $_{1-6}$烷基-C $_{6-10}$芳基、4至7員雜環基、或5至11員雜芳基，其中該烷基、環烷基、芳基、烷基-芳基、雜環基或雜芳基可選地經至多三個 R^{10}取代；

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8獨立地係H、C $_{1-6}$烷基、鹵素或C $_{3-7}$環烷基；替代地 R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、或 R^8可與其等所附接之原子組合，以形成3至6員螺環、橋環或稠環；

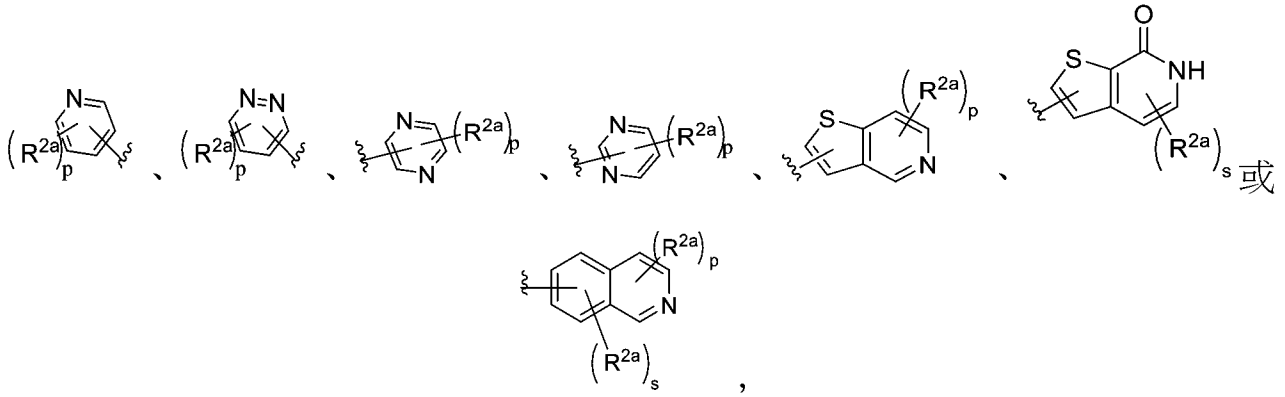
各 R^{10}獨立地係C $_{1-6}$烷氧基、CN、鹵素、OH、NH_2、NHR^{11}、$CONH_2$、SO_2NH_2或$NHCO_2$-C $_{1-6}$烷基；

R^{11}係H、C $_{1-6}$烷基或C $_{1-6}$鹵烷基；

R^{12}係C $_{1-6}$烷基、C $_{1-6}$鹵烷基、3至7環烷基、4至7雜環基、C $_{6-10}$芳基或5至11雜芳基；且

R^{13}係C $_{1-6}$烷基或C $_{1-6}$鹵烷基。

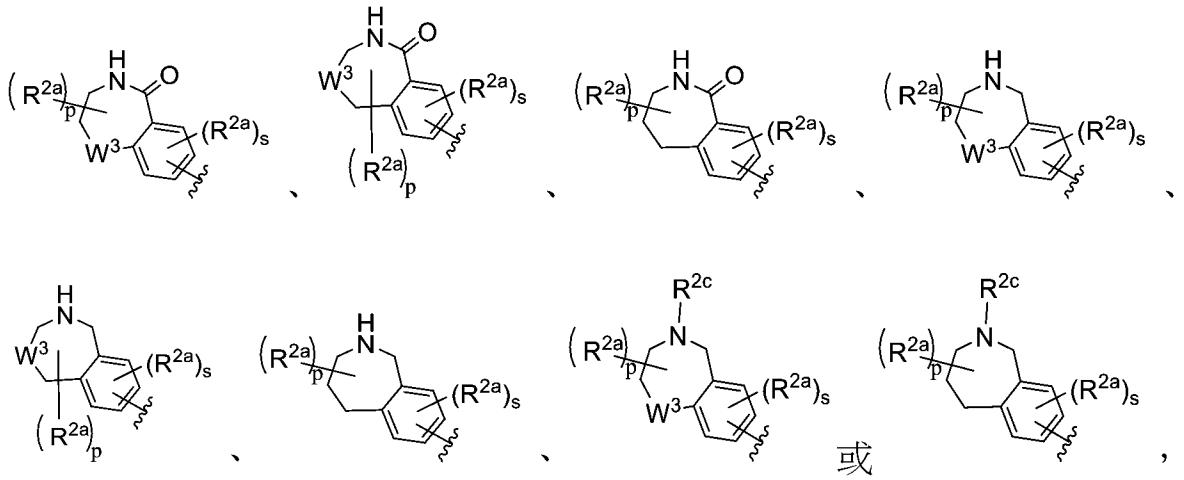
【請求項10】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中R^2係透過R^2之碳原子附接至核心，且其中R^2係



其中 p 係 0、1、2 或 3；且

s 係 0、1 或 2。

【請求項11】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中R^2係

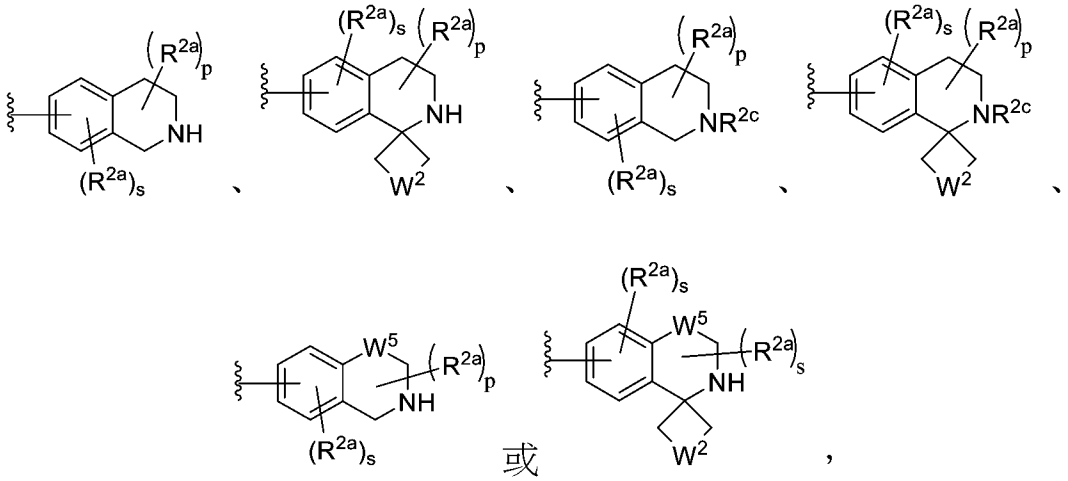


其中 p 係 0、1、2、3 或 4；

s 係 0 或 1；且

W^3 係 O、NH、SO(NH)、$SO(NR^{2c})$、SO_2 或 NR^{11}。

【請求項12】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中R^2係



其中

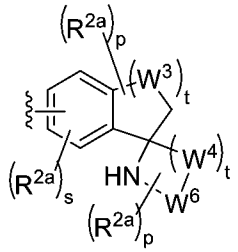
p 係 0、1、2、3 或 4；

s 獨立地係 0 或 1；

W^2 係 O、CF_2、CHF、S、SO、SO(NH)、SO(NR^{2c})或 SO_2；且

W^5 係 SO(NH)、SO(NR^{2c})、SO_2 或不存在。

【請求項13】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中R^2係



其中

p 獨立地係 0、1 或 2；

s 係 0 或 1；

t 獨立地係 1、2 或 3；

各 W^3 獨立地係 O、CH_2、CHF、CF_2、S、CO、SO、SO_2、SO(NH)、SO(NR^{11})或 NR^{11}，其中當一個 W^3 係 NR^{11} 時，相鄰 W^3 不能是 O、S 或

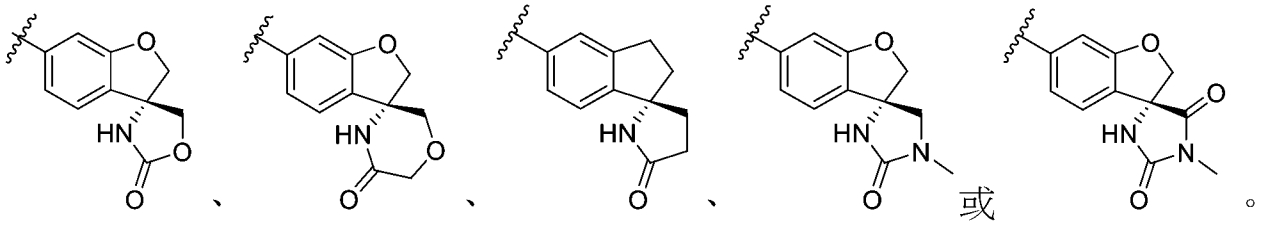
NR^{11}，其中當一個 W^3 係 O、S、CO、SO、SO_2、$SO(NR^{11})$或 SO(NH)時，相鄰 W^3 不能是 O、S、CO、SO、SO_2、$SO(NR^{11})$或 SO(NH)；

各 W^4 獨立地係 O、CO、$SO(NR^{11})$、SO(NH)、CH_2、CHF、CF_2、SO_2或 NR^{11}，其中當一個 W^4 係 O、SO_2、CO、$SO(NR^{11})$或 SO(NH)時，相鄰 W^4 不能是 O、SO_2、CO、$SO(NR^{11})$或 SO(NH)；

及

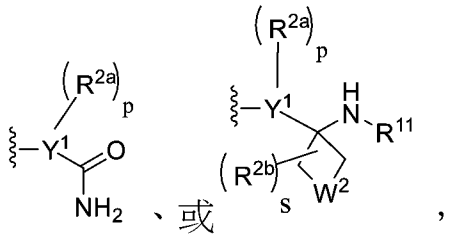
W^6 係 CO、SO、SO_2、SO(NH)、$SO(NR^{11})$或 CH_2，其中當 W^6 係 CO、SO、SO_2、SO(NH)或 $SO(NR^{11})$時，相鄰 W^4 不能是 CO、SO_2、SO(NH)或 $SO(NR^{11})$。

【請求項14】如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中R^2係



或。

【請求項15】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中R^2係



或，

其中

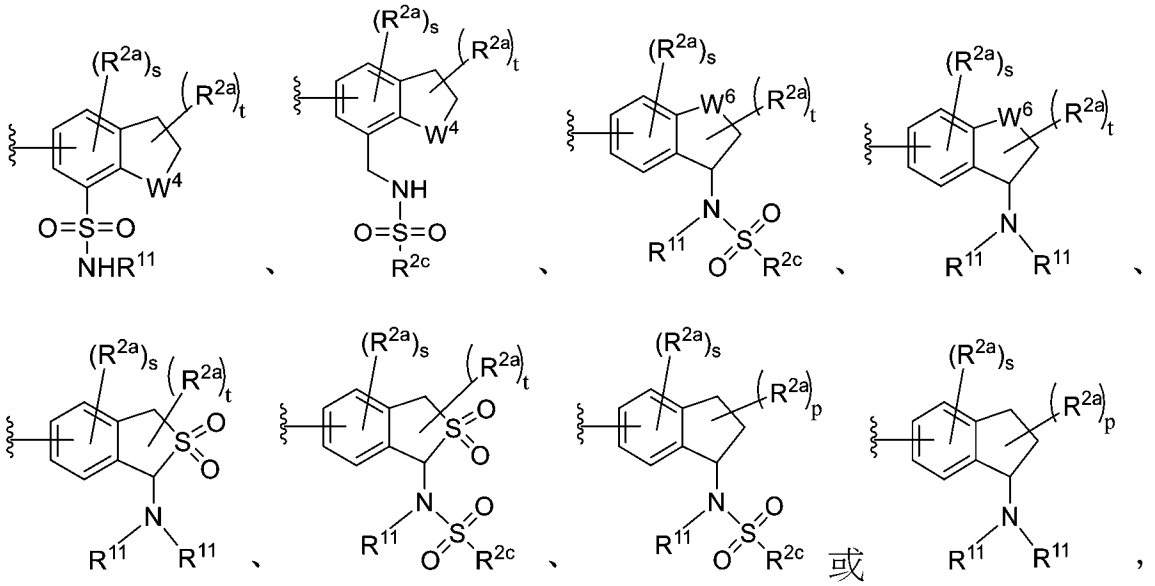
Y^1 係 6 至 14 員雜芳基，其中 Y^1 係透過 Y^1 之碳原子附接至核心；

p 係 0、1、2 或 3；

s 係 0、1 或 2；且

W^2 係 O、CF_2、CHF、SO、SO(NH)、$SO(NR^{2c})$、CH_2O、CH_2OCH_2、OCH_2O、CH_2SO_2、$CH_2SO_2CH_2$ 或 SO_2。

【請求項16】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中R^2係



其中 s 係 0 或 1；

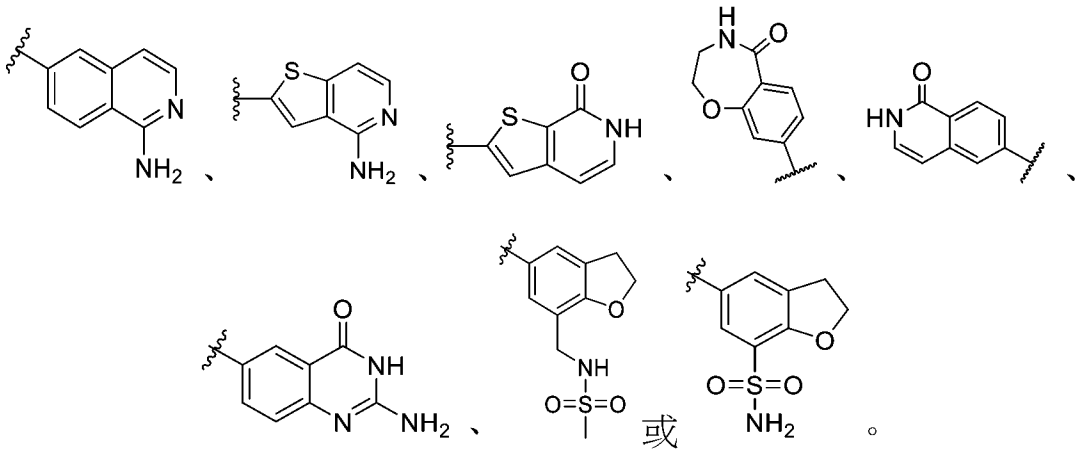
p 係 0、1、2、3 或 4；

t 係 0、1、2 或 3；

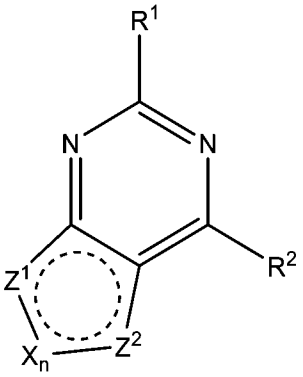
W^4 係不存在、CH_2、O、CF_2、CH_2NH、CH_2NHCH_2、OCH_2、OCH_2CH_2、CONH 或 $CONHCH_2$；且

W^6 係 CH_2、O、SO_2、SO(NH)或 $SO(NR^{2c})$。

【請求項17】如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中R^2係



【請求項18】一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中該化合物具有式V，



式V

其中

R^1係

4員雜環部份，其中該雜環含有1至3個雜原子，且可選地經至多四個R^{1a}取代；或

7至10員雜環部份，其中該雜環含有1至3個雜原子，且可選地經至多四個R^{1a}取代；或

C_{4-7}環烷基，其可選地經至多四個獨立地選自下列之取代基取代：C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、鹵素、CN、OH、CH_2OH、

CH_2OR^{11}、$CONH_2$、$CONHR^{11}$、$NHCOR^{13}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{11}、$NHSO_2R^{13}$或側氧基；

各R^{1a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、OH、OR^{1b}、CH_2OH、CO_2R^{12}、鹵素、側氧基、$CONH_2$、CN、NH_2、NHR^{11}、C_{1-6}烷基-$NHSO_2R^{13}$、C_{1-6}烷基-$NHCOR^{13}$、C_{1-6}烷氧基、或C_{1-6}鹵烷基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、烷基-$NHSO_2R^{13}$、烷基-$NHCOR^{13}$、烷氧基或鹵烷基可選地經至多三個R^{1c}取代；替代地兩個R^{1a}可與其等所附接之原子組合，以形成3至6員螺環、稠環或橋環；

R^{1b}係H或C_{1-6}烷基，其中該烷基可選地經至多三個鹵素、CN或OH取代；

各R^{1c}獨立地係OH、OR^{11}、鹵素、側氧基、SOR^{13}、SO_2R^{13}、SR^{13}、SO_2NH_2、$CONH_2$、CN、C_{1-6}烷氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5至11員雜芳基或C_{3-7}環烷基；

R^2係5員雜芳基，其中該雜芳基可選地經至多三個R^{2a}取代，且其中R^2係透過R^2之碳原子附接至核心；

各R^{2a}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、SO_2R^{2c}、SOR^{2c}、SO_2NH_2、$CONH_2$、COR^{2c}、$CONHR^{2e}$、$CON(R^{2c})_2$、鹵素、側氧基、OH、CN、NH_2、NHR^{2c}、$N(R^{2c})_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、$NHCO_2R^{2c}$、NO_2、SO_2NHR^{2c}、$SO_2N(R^{2c})_2$、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、SR^{2c}、C_{3-7}環烷基、4至7員

雜環基、C_{6-10}芳基、或5至11員雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經至多七個R^{2b}取代，且其中該環烷基可稠合或螺合至該雜芳基，或該環烷基可稠合至該芳基；替代地兩個R^{2a}可與其等所附接之原子組合，以形成3至7員螺環、稠環或橋環；

各R^{2b}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、OH、鹵素、側氧基、$CONH_2$、$CONHR^{2e}$、$CON(R^{2c})_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、$NHCO_2R^{2c}$、NH_2、$N(R^{2c})_2$、NHR^{2c}、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、C_{1-6}烷基-CO_2R^{12}、C_{1-6}烷基-$CONH_2$、C_{1-6}烷基-$NHSO_2R^{2c}$、C_{1-6}烷基-SO_2R^{2c}、CN、COR^{2c}、$NHCO_2R^{2c}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{2c}、SO_2R^{2c}、C_{3-7}環烷基、4至7員雜環基、C_{6-10}芳基或5至11員雜芳基，其中該烷基、C_{1-6}烷基-CO_2R^{12}、C_{1-6}烷基-$CONH_2$、C_{1-6}烷基-$NHSO_2R^{2c}$、C_{1-6}烷基-SO_2R^{2c}、烷氧基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基可以可選地經至多四個R^{2d}取代；替代地兩個R^{2b}可與其等所附接之原子組合，以形成3至7員螺環、稠環或橋環；

各R^{2c}獨立地係C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}環烷基、C_{6-10}芳基、烷基-C_{6-10}芳基、5至11員雜芳基或4至7員雜環基，其中該烷基、鹵烷基、烷氧基、環烷基、芳基、烷基-芳基、雜芳基或雜環基可選地經至多四個R^{2d}取代；替代地兩個R^{2c}可與其等所附接之原子組合，以形成3至7員環；

各 R^{2d} 獨立地係 OH、鹵素、NH_2、C_{1-6} 烷氧基、$CONH_2$、COR^{2e}、SO_2NH_2、$NR^{11}COR^{13}$、NCH_2OR^{11}、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{3-7} 環烷基、4 至 7 員雜環基、C_{1-6} 烷基-NH_2、C_{1-6} 烷基-CO_2R^{12}、側氧基、或 CN；

R^{2e} 係 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、C_{6-10} 芳基、C_{1-6} 烷基-C_{6-10} 芳基、4 至 7 員雜環基或 5 至 11 員雜芳基，其中該烷基、環烷基、芳基、烷基-芳基、雜環基或雜芳基可選地經至多三個 R^{10} 取代；

各 X 獨立地係 CR^7R^8、側氧基、S、SO、SO_2 或 O；

Z^1 係 CR^3R^4、NR^9、S、SO、SO_2、C=O 或 O；

Z^2 係 CR^5R^6、NR^9、S、SO、SO_2、C=O 或 O；

n 係 0、1、或 2；

其中：

當 n 係 0 時，Z^1 係 CR^3R^4，且 Z^2 係 CR^5R^6；

當 n 係 2 時，僅一個 X 可係側氧基、S、SO、SO_2 或 O；

當 Z^1 或 Z^2 係 O、SO 或 SO_2 時，則 X 係 CR^7CR^8；

當 Z^1 及 Z^2 兩者皆係 O、SO 或 SO_2 時，則 X 係 CR^7CR^8；

且

其中虛線圓圈代表一或多個可選的雙鍵；

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8 獨立地係不存在、H、C_{1-6} 烷基、鹵素或 C_{3-7} 環烷基；替代地 R^3、R^4、R^5、R^6、R^7 或 R^8 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 6 員螺環、橋環或稠環；

R^9 係不存在、H、C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 環烷基；

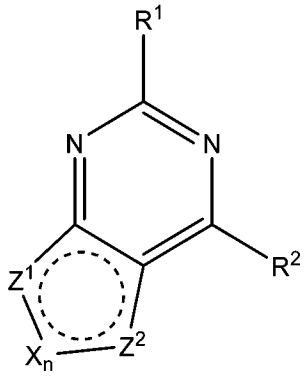
各 R^{10} 獨立地係 C_{1-6} 烷氧基、CN、鹵素、OH、NH_2、NHR^{11}、$CONH_2$、SO_2NH_2 或 $NHCO_2$-C_{1-6} 烷基；

R^{11} 係 H、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；

R^{12} 係 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、3 至 7 環烷基、4 至 7 雜環基、C_{6-10} 芳基或 5 至 11 雜芳基；且

R^{13} 係 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基。

【請求項19】一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中該化合物具有式V，



式V

其中

R^1 係

4 員雜環部份，其中該雜環含有 1 至 3 個雜原子，且可選地經至多四個 R^{1a} 取代；或

7 至 10 員雜環部份，其中該雜環含有 1 至 3 個雜原子，且可選地經至多四個 R^{1a} 取代；或

C_{4-7} 環烷基，其可選地經至多四個獨立地選自下列之取代基取代：C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、鹵素、CN、OH、CH_2OH、

CH_2OR^{11}、$CONH_2$、$CONHR^{11}$、$NHCOR^{13}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{11}、$NHSO_2R^{13}$或側氧基；

各 R^{1a} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、OH、OR^{1b}、CH_2OH、COOH、CO_2R^{12}、鹵素、側氧基、$CONH_2$、CN、NH_2、NHR^{11}、C_{1-6} 烷基-$NHSO_2R^{13}$、C_{1-6} 烷基-$NHCOR^{13}$、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 鹵烷基，其中該烷基、烯基或炔基可選地經至多三個 R^{1c} 取代；替代地兩個 R^{1a} 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 6 員螺環、稠環或橋環；

R^{1b} 係 H 或 C_{1-6} 烷基，其中該烷基可選地經至多三個鹵素、CN 或 OH 取代；

各 R^{1c} 獨立地係 OH、OR^{11}、鹵素、側氧基、SOR^{13}、SO_2R^{13}、SR^{13}、SO_2NH_2、$CONH_2$、C_{1-6} 烷氧基、C_{6-10} 芳基、C_{6-10} 芳氧基、5 至 11 員雜芳基或 C_{3-7} 環烷基；

R^2 係 5 員雜芳基，其中該雜芳基可選地經至多三個 R^{2a} 取代，且其中 R^2 係透過 R^2 之碳原子附接至核心；

各 R^{2a} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、SO_2R^{2c}、SOR^{2c}、SO_2NH_2、COOH、CO_2R^{12}、$CONH_2$、COR^{2c}、$CONHR^{2e}$、$CON(R^{2c})_2$、鹵素、側氧基、OH、CN、NH_2、NHR^{2c}、$N(R^{2c})_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、NO_2、SO_2NHR^{2c}、$SO_2N(R^{2c})_2$、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、C_{3-7} 環烷基、4 至 7 員雜環基、C_{6-10} 芳基或 5 至 11 員雜芳基，其中該烷基、烯基、

炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經至多七個 R^{2b} 取代，且其中該環烷基可稠合或螺合至該雜芳基；替代地兩個 R^{2a} 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 7 員螺環、稠環或橋環；

各 R^{2b} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、OH、鹵素、側氧基、CO_2H、CO_2R^{12}、$CONH_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、$NHCO_2R^{2c}$、NH_2、$N(R^{2c})_2$、NHR^{2c}、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、C_{1-6} 烷基-CO_2R^{12}、C_{1-6} 烷基-$CONH_2$、C_{1-6} 烷基-$NHSO_2R^{2c}$、CN、COR^{2c}、$NHCO_2R^{2c}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{2c}、SO_2R^{2c}、C_{3-7} 環烷基、4 至 7 員雜環基、C_{6-10} 芳基或 5 至 11 員雜芳基，其中該烷基、烷氧基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基可以可選地經至多四個 R^{2d} 取代；替代地兩個 R^{2b} 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 7 員螺環、稠環或橋環；

各 R^{2c} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{6-10} 芳基、5 至 11 員雜芳基或 4 至 7 員雜環基，其中該烷基、鹵烷基、烷氧基、芳基、雜芳基或雜環基可選地經至多四個 R^{2d} 取代；

各 R^{2d} 獨立地係 OH、鹵素、NH_2、C_{1-6} 烷氧基、$CONH_2$、SO_2NH_2、CO_2H、CO_2R^{12}、$NHCOR^{13}$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基-NH_2、C_{1-6} 烷基-CO_2R^{12}、側氧基或 CN；

R^{2e} 係 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、C_{6-10} 芳基、C_{1-6} 烷基-C_{6-10} 芳基、4 至 7 員雜環基或 5 至 11 員雜芳基，其中該烷基、環烷基、芳基、烷基-芳基、雜環基或雜芳基可選地經至多三個 R^{10} 取代；

各 X 獨立地係 CR^7R^8、NR^9、側氧基、S、SO、SO_2 或 O；

Z^1 係 CR^3R^4、NR^9、S、SO、SO_2、C=O 或 O；

Z^2 係 CR^5R^6、NR^9、S、SO、SO_2、C=O 或 O；

n 係 0、1 或 2；

其中：

當 n 係 0 時，Z^1 係 CR^3R^4，且 Z^2 係 CR^5R^6；

當 n 係 2 時，僅一個 X 可係側氧基、S、SO、SO_2 或 O；

當 Z^1 或 Z^2 係 O、SO、或 SO_2 時，則 X 係 CR^7CR^8 或 NR^9；

當 Z^1 及 Z^2 兩者皆係 O、SO 或 SO_2 時，則 X 係 CR^7CR^8；

且

其中虛線圓圈代表一或多個可選的雙鍵；

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8 獨立地係不存在、H、C_{1-6} 烷基、鹵素或 C_{3-7} 環烷基；替代地 R^3、R^4、R^5、R^6、R^7 或 R^8 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 6 員螺環、橋環或稠環；

R^9 係不存在、H、C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 環烷基；

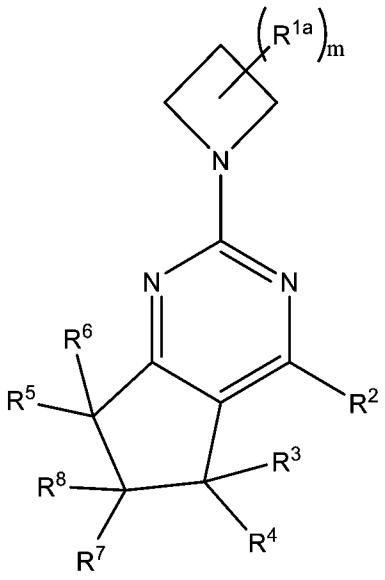
各 R^{10} 獨立地係 C_{1-6} 烷氧基、CN、鹵素、OH、NH_2、NHR^{11}、$CONH_2$、SO_2NH_2、COOH、CO_2R^{12}、或 $NHCO_2$-C_{1-6} 烷基；

R^{11} 係 H、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；

R^{12} 係 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、3 至 7 環烷基、4 至 7 雜環基、C_{6-10} 芳基或 5 至 11 雜芳基；且

R^{13} 係 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基。

【請求項20】如請求項18或19之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中該化合物具有式VI之結構



式VI

其中 m 係 0 至 4；

各 R^{1a} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、OH、OR^{1b}、CH_2OH、CO_2R^{12}、鹵素、側氧基、$CONH_2$、CN、NH_2、NHR^{11}、C_{1-6} 烷基-$NHSO_2R^{13}$、C_{1-6} 烷基-$NHCOR^{13}$、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 鹵烷基，其中該烷基、烯基或炔基可選地經至多三個 R^{1c} 取代；替代地兩個 R^{1a} 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 6 員螺環、稠環或橋環；

R^{1b} 係 H 或 C_{1-6} 烷基，其中該烷基可選地經至多三個鹵素、CN 或 OH 取代；

各 R^{1c} 獨立地係 OH、OR^{11}、鹵素、側氧基、SOR^{13}、SO_2R^{13}、SR^{13}、SO_2NH_2、$CONH_2$、C_{1-6} 烷氧基、C_{6-10} 芳基、C_{6-10} 芳氧基、5 至 11 員雜芳基或 C_{3-7} 環烷基；

R^2 係 5 員雜芳基，其中該雜芳基可選地經至多三個 R^{2a} 取代，且其中 R^2 係透過 R^2 之碳原子附接至核心

各 R^{2a} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷基、SO_2R^{2c}、SOR^{2c}、SO_2NH_2、$CONH_2$、COR^{2c}、$CONHR^{2e}$、$CON(R^{2c})_2$、鹵素、側氧基、OH、CN、NH_2、NHR^{2c}、$N(R^{2c})_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、NO_2、SO_2NHR^{2c}、$SO_2N(R^{2c})_2$、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、C_{3-7} 環烷基、4 至 7 員雜環基、C_{6-10} 芳基或 5 至 11 員雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基經至多七個 R^{2b} 取代，且其中該環烷基可稠合或螺合至該雜芳基；替代地兩個 R^{2a} 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 7 員螺環、稠環或橋環；

各 R^{2b} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、OH、鹵素、側氧基、$CONH_2$、$NHCOR^{2c}$、$N(R^{2c})COR^{2c}$、$NHCO_2R^{2c}$、NH_2、$N(R^{2c})_2$、NHR^{2c}、$S(O)(NH)R^{2c}$、$S(O)(NH)NH_2$、$NHS(O)(NH)R^{2c}$、$NS(O)(NH_2)R^{2c}$、$NS(O)(R^{2c})_2$、$S(O)(NR^{2c})R^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH_2$、$S(O)(NH)NHR^{2c}$、$S(O)(NR^{2c})NH(R^{2c})$、OR^{2c}、$NHSO_2R^{2c}$、$N(R^{2c})SO_2R^{2c}$、C_{1-6} 烷基-CO_2R^{12}、C_{1-6} 烷基-$CONH_2$、C_{1-6} 烷基-$NHSO_2R^{2c}$、CN、COR^{2c}、$NHCO_2R^{2c}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{2c}、SO_2R^{2c}、C_{3-7} 環烷基、4 至 7 員雜環基、C_{6-10} 芳基或 5 至 11 員雜芳基，其中該烷基、烷氧基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基可以可選地經至多四個 R^{2d} 取代；替代地兩個 R^{2b} 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 7 員螺環、稠環或橋環；

各 R^{2c} 獨立地係 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{6-10} 芳基、5 至 11 員雜芳基或 4 至 7 員雜環基，其中該烷基、鹵烷基、烷氧基、芳基、雜芳基或雜環基可選地經至多四個 R^{2d} 取代；

各 R^{2d} 獨立地係 OH、鹵素、NH_2、C_{1-6} 烷氧基、$CONH_2$、SO_2NH_2、$NHCOR^{13}$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷基-NH_2、C_{1-6} 烷基-CO_2R^{12}、側氧基或 CN；

R^{2e} 係 C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 環烷基、C_{6-10} 芳基、C_{1-6} 烷基-C_{6-10} 芳基、4 至 7 員雜環基或 5 至 11 員雜芳基，其中該烷基、環烷基、芳基、烷基-芳基、雜環基或雜芳基可選地經至多三個 R^{10} 取代；

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8 獨立地係 H、C_{1-6} 烷基、鹵素、或 C_{3-7} 環烷基；

替代地 R^3、R^4、R^5、R^6、R^7 或 R^8 可與其等所附接之原子組合，以形成 3 至 6 員螺環、橋環或稠環；

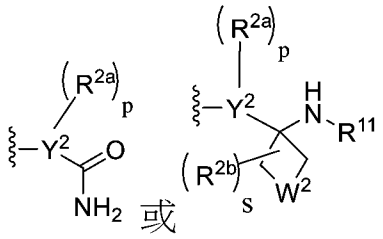
各 R^{10} 獨立地係 C_{1-6} 烷氧基、CN、鹵素、OH、NH_2、NHR^{11}、$CONH_2$、SO_2NH_2 或 $NHCO_2$-C_{1-6} 烷基；

R^{11} 係 H、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基；

R^{12} 係 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、3 至 7 環烷基、4 至 7 雜環基、C_{6-10} 芳基或 5 至 11 雜芳基；且

R^{13} 係 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基。

【請求項21】如請求項18之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中R^2係



其中

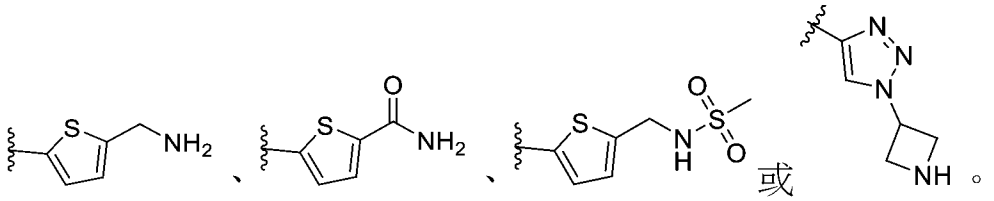
Y^2係5員雜芳基，其中Y^2係透過Y^2之碳原子附接至核心；

p係0或1；

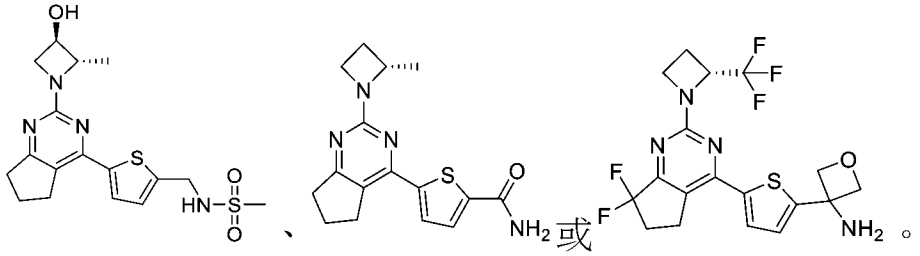
s係0、1或2；且

W^2係O、CF_2、CHF、SO、SO(NH)、$SO(NR^{2c})$、CH_2O、CH_2OCH_2、OCH_2O、CH_2SO_2、$CH_2SO_2CH_2$或SO_2。

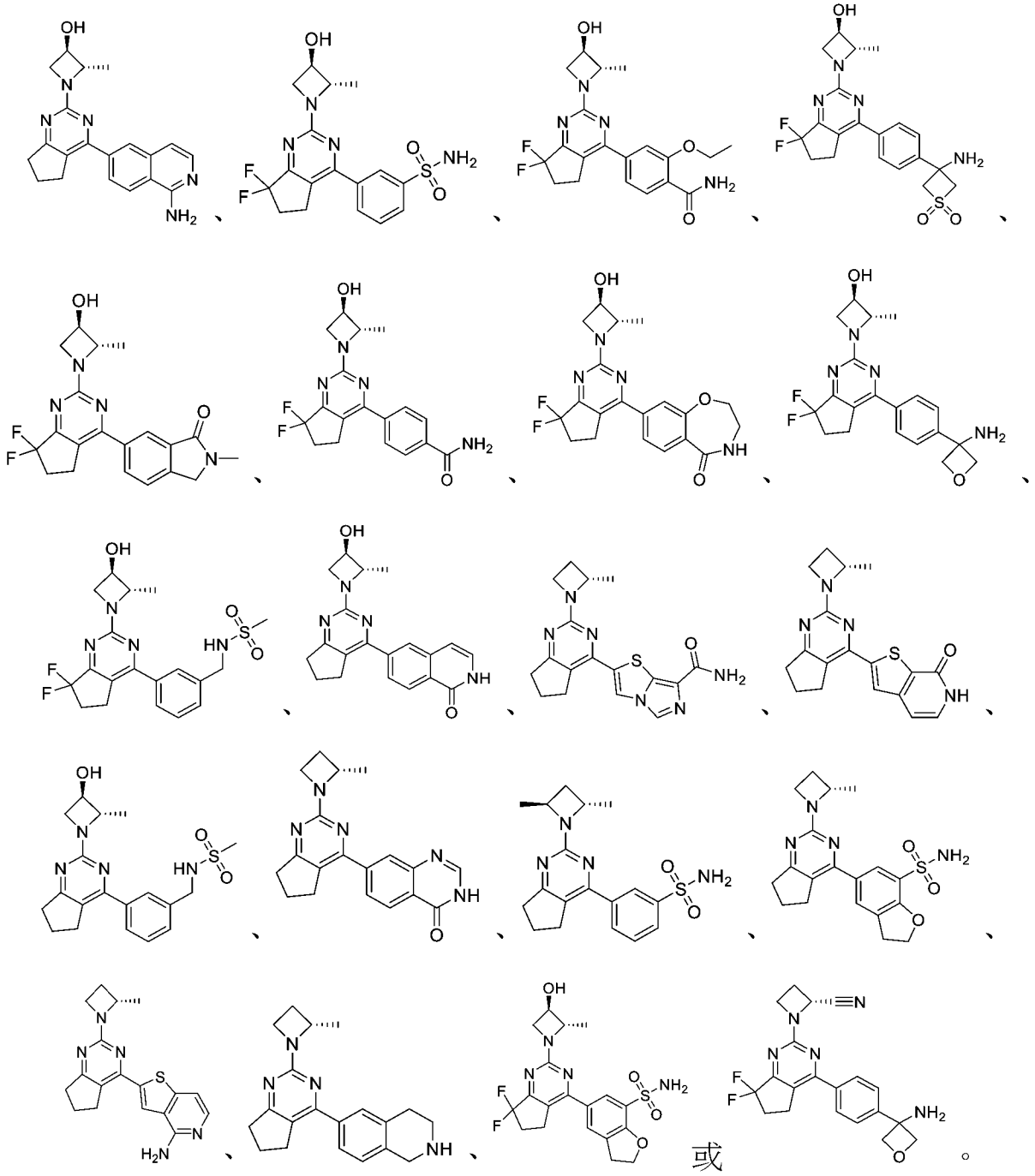
【請求項22】如請求項18或19之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中R^2係



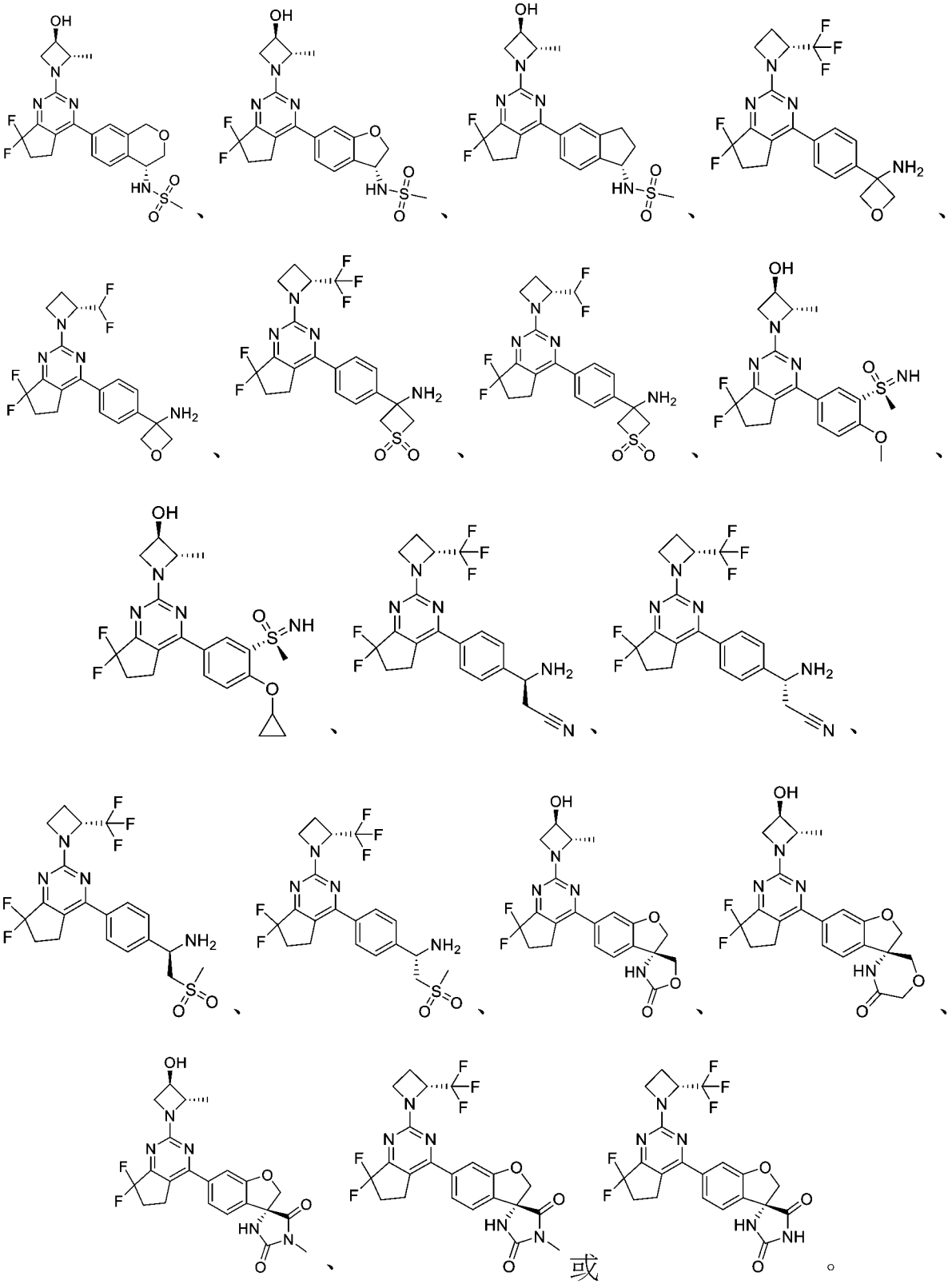
【請求項23】如請求項18之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中該化合物具有以下所示之結構：



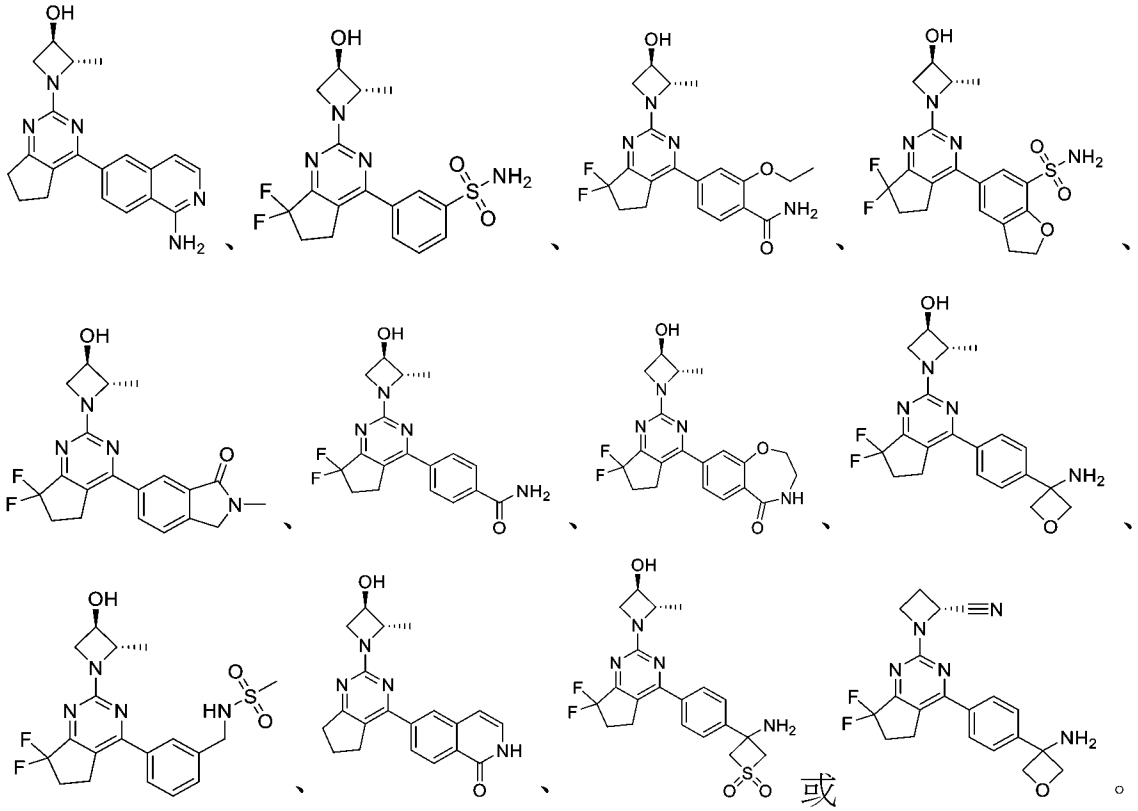
【請求項24】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中該化合物具有以下所示之結構：



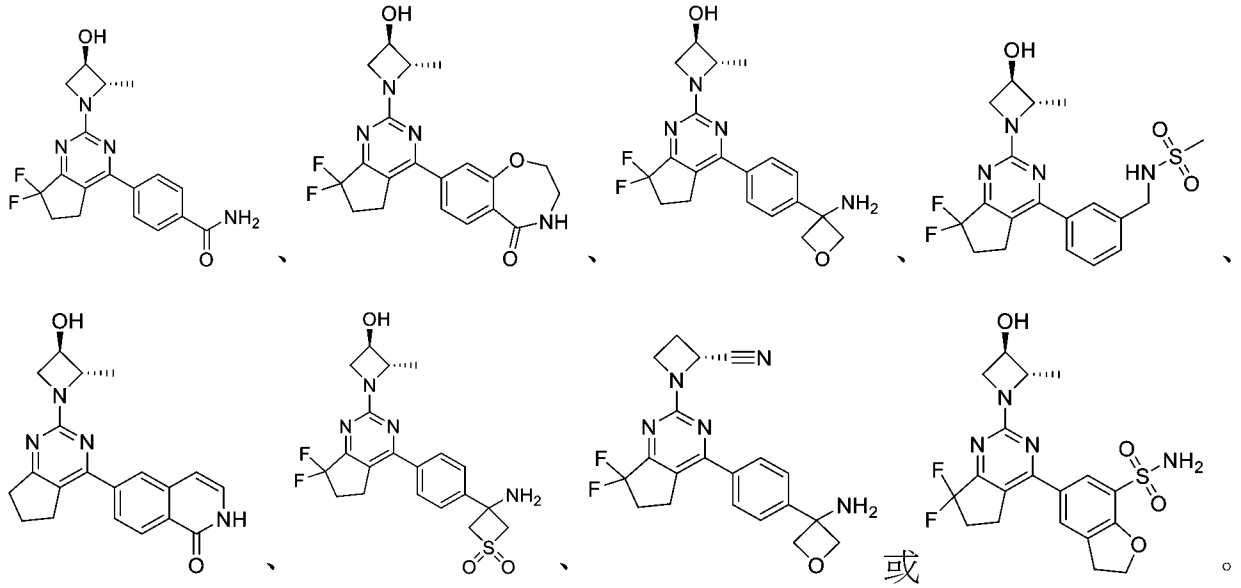
【請求項25】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中該化合物具有以下所示之結構：



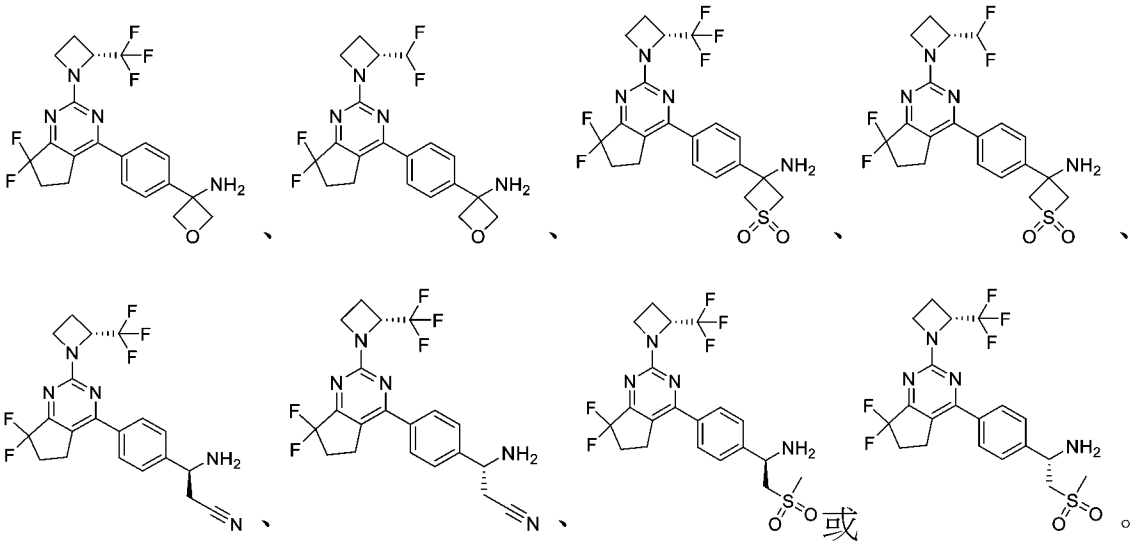
【請求項26】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中該化合物具有以下所示之結構：



【請求項27】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中該化合物具有以下所示之結構：



【請求項28】如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，其中該化合物具有以下所示之結構：



【請求項29】一種醫藥組成物，其包含醫藥有效量的如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物，及至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

【請求項30】如請求項29之醫藥組成物，其進一步包含一或多種額外治療劑，該一或多種額外治療劑包含SGLT2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，及/或ACE抑制劑或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項31】如請求項30之醫藥組成物，其中該一或多種額外治療劑包含SGLT2抑制劑，其中該SGLT2抑制劑包括恩格列淨(empagliflozing)、坎格列淨(canagliflozin)、達格列淨(dapagliflozin)、伊格列淨(ipragliflozin)、托格列淨(tofogliflozin)、瑞格列淨(remogliflozin)、或埃格列淨(ertugliflozin)或其醫藥上可接受之鹽，及/或ACE抑制劑，其中該ACE抑制劑包括貝那普利(benazepril)、咪達普利(imidapril)、或依那普利(enalapril)或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項32】一種如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或立體異構物或如請求項29或30之醫藥組成物之用途，其係用以製備用於治療KHK介導之疾病或病況之醫藥品。

【請求項33】如請求項32之用途，其中該疾病或病況包含慢性腎病(CKD)、糖尿病腎病(DKD)、腎病、腎纖維化、腎功能不全、急性腎損傷、腎小管功能障礙、狼瘡性腎炎、2,8-二羥腺嘌呤腎病變、腎移植排斥、對抗藥物之腎保護誘導之范可尼氏症候群(Fanconi’s syndrome)、遺傳性果糖不耐症、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、酒精性脂肪肝炎(ASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、肝病、肝纖維化、代謝症候群、肥胖、高血脂症、高三酸甘油酯血症、高血壓、纖維化、脂肪變性、硬化、心臟代謝症候群、胰島素抗性、心血管疾病、心臟衰竭、第1型及第2型糖尿病、腸躁症候群疾病(IBD)、潰瘍性結腸炎、克隆氏症(Crohn's disease)、高尿酸血症、痛風、關節炎、骨質疏鬆症或癌症。

【請求項34】如請求項32或33之用途，其中該醫藥品進一步包含額外治療劑或與額外治療劑併用，該額外治療劑包含SGLT2抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，及/或ACE抑制劑或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項35】如請求項34之用途，其中該額外治療劑包含SGLT2抑制劑，其中該SGLT2抑制劑包括恩格列淨(empagliflozing)、坎格列淨(canagliflozin)、達格列淨(dapagliflozin)、伊格列淨(ipragliflozin)、托格列淨(tofogliflozin)、瑞格列淨(remogliflozin)、或埃格列淨(ertugliflozin)或其醫藥上可接受之鹽，及/或ACE抑制劑，其中該ACE抑制劑包括例如貝那普利(benazepril)、咪達普利(imidapril)、或依那普利(enalapril)或其醫藥上可接受之鹽。