(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 111892577 B
(45)授权公告日 2023.07.07

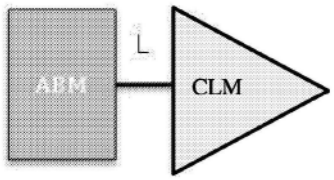
(21)申请号 202010284436.3
(22)申请日 2017.10.11
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111892577 A
(43)申请公布日 2020.11.06
(30)优先权数据
62/406,888 2016.10.11 US
62/528,385 2017.07.03 US
(62)分案原申请数据
201780076646.X 2017.10.11
(73)专利权人 阿尔维纳斯运营股份有限公司
地址 美国康涅狄格州
(72)发明人 安德鲁·P·克鲁
基思·R·霍恩伯格
劳伦斯·B·斯奈德
库尔特·齐默尔曼 J·王
迈克尔·贝尔林
克雷格·M·克鲁斯 H·董
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 谭玮
(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/497(2006.01)
A61K 31/501(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
WO 2013/106646 A2,2013.07.18
WO 2015/160845 A2,2015.10.22
WO 2016/118666 A1,2016.07.28
US 2014/0356322 A1,2014.12.04
US 2016/0058872 A1,2016.03.03
WO 2010/053732 A1,2010.05.14
审查员 董淑君
权利要求书2页 说明书250页 附图264页

(54)发明名称

用于雄激素受体靶向降解的化合物和方法

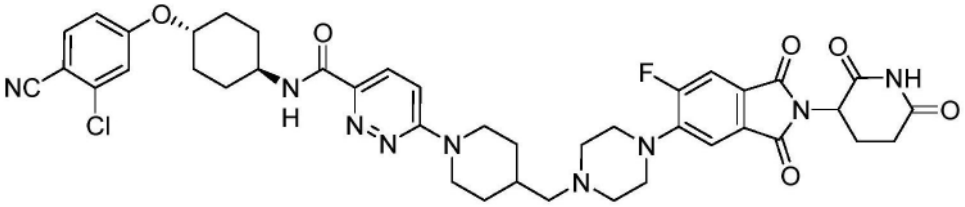
(57)摘要

本发明提供了用于雄激素受体靶向降解的化合物和方法。本发明涉及适用于降解和(抑制)雄激素受体的双官能化合物。具体地说,本公开涉及化合物,所述化合物在一端含有结合到E3泛素连接酶的羟脑苷脂配体且在另一端含有结合雄激素受体的部分,以便雄激素受体邻近泛素连接酶定位以实现雄激素受体的降解(和抑制)。本公开展现了与根据本公开的化合物相关、与雄激素受体降解/抑制一致的广谱药理学活性。



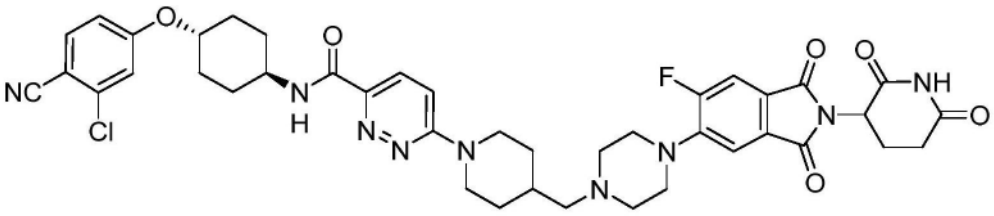
CN 111892577 B

1.具有以下结构的化合物：



。

2.具有以下结构的化合物的药学上可接受的盐：



。

3.一种药物组合物，包含权利要求1所述的化合物、或权利要求2所述的化合物的药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

4.根据权利要求3所述的药物组合物，还包含有效量的至少一种其他的抗癌剂。

5.根据权利要求4所述的药物组合物，其中所述至少一种其他的抗癌剂是雌氮芥、多烯紫杉醇、酮康唑、戈舍瑞林乙酸盐、组氨瑞林、曲普瑞林双羟萘酸盐、布舍瑞林、环丙孕酮、氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、帕米膦酸盐、左仑膦酸盐、米托蒽醌、培美曲塞、伊匹单抗、伏立诺他、依托泊苷、吉西他滨、多柔比星、长春新碱、替莫唑胺、卡培他滨、PEG标记的伊立替康、他莫昔芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、己烯雌酚、雌二醇、雌激素、贝伐单抗、亮丙立德乙酸盐、甲羟孕酮乙酸盐、羟基孕酮己酸盐、雷洛昔芬、甲地孕酮乙酸盐、卡铂、顺铂、达卡巴嗪、甲胺喋呤、长春碱、长春瑞宾、拓朴替康、非那雄安、阿佐昔芬、氟维司群或泼尼松。

6.根据权利要求5所述的药物组合物，其中所述至少一种其他的抗癌剂是多烯紫杉醇、米托蒽醌、PEG标记的伊立替康、曲普瑞林双羟萘酸盐、雌氮芥、或亮丙立德乙酸盐。

7.根据权利要求4所述的药物组合物，其中所述至少一种其他的抗癌剂是FLT-3抑制剂、雄激素受体抑制剂、VEGFR抑制剂、EGFR TK抑制剂、极光激酶抑制剂、PIK-1调节剂、Bcl-2抑制剂、HDAC抑制剂、c-MET抑制剂、PARP抑制剂、CDK抑制剂、抗HGF抗体、IGFR TK抑制剂、PI3激酶抑制剂、AKT抑制剂、JAK/STAT抑制剂、检查点1抑制剂、检查点2抑制剂、黏着斑激酶抑制剂、MAP激酶激酶抑制剂、或VEGF截获抗体。

8.权利要求1所述的化合物、或权利要求2所述的化合物的药学上可接受的盐在制备用于治疗受试者的前列腺癌的药物中的用途。

9.权利要求3-7中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗受试者的前列腺癌的药物中的用途。

10.根据权利要求8或9所述的用途，还包含使用有效量的至少一种其他的抗癌剂。

11.根据权利要求10所述的用途，其中所述至少一种其他的抗癌剂是雌氮芥、多烯紫杉醇、酮康唑、戈舍瑞林乙酸盐、组氨瑞林、曲普瑞林双羟萘酸盐、布舍瑞林、环丙孕酮、氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、帕米膦酸盐、左仑膦酸盐、米托蒽醌、培美曲塞、伊匹单抗、伏立诺他、依托泊苷、吉西他滨、多柔比星、长春新碱、替莫唑胺、卡培他滨、PEG标记的伊立替康、他莫昔芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、己烯雌酚、雌二醇、雌激素、贝伐单抗、亮丙立德乙酸

盐、甲羟孕酮乙酸盐、羟基孕酮己酸盐、雷洛昔芬、甲地孕酮乙酸盐、卡铂、顺铂、达卡巴嗪、甲胺喋呤、长春碱、长春瑞宾、拓朴替康、非那雄安、阿佐昔芬、氟维司群或泼尼松。

12.根据权利要求11所述的用途，其中所述至少一种其他的抗癌剂是多烯紫杉醇、米托蒽醌、PEG标记的伊立替康、曲普瑞林双羟萘酸盐、雌氮芥、或亮丙立德乙酸盐。

13.根据权利要求10所述的用途，其中所述至少一种其他的抗癌剂是FLT-3抑制剂、雄激素受体抑制剂、VEGFR抑制剂、EGFR TK抑制剂、极光激酶抑制剂、PIK-1调节剂、Bcl-2抑制剂、HDAC抑制剂、c-MET抑制剂、PARP抑制剂、CDK抑制剂、抗HGF抗体、IGFR TK抑制剂、PI3激酶抑制剂、AKT抑制剂、JAK/STAT抑制剂、检查点1抑制剂、检查点2抑制剂、黏着斑激酶抑制剂、MAP激酶激酶抑制剂、或VEGF截获抗体。

用于雄激素受体靶向降解的化合物和方法

[0001] 本申请是申请日为2017年10月11日的题为“用于雄激素受体靶向降解的化合物和方法”的中国专利申请号201780076646.X的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2016年10月11日提交的美国临时申请第62/406,888号和2017年7月3日提交的美国临时申请第62/528,385号的优先权,所有临时申请均以全文引用的方式并入本文以用于所有目的。

[0004] 关于联邦政府资助研究的声明

[0005] 本发明是在政府支持下依据美国国家癌症研究所(National Cancer Institute)的授权号1R44CA203199-01完成。政府享有本发明的某些权利。

[0006] 以引用的方式并入

[0007] 2015年4月14日提交、作为美国专利申请公开第2016/0058872号公开的美国专利申请第14/686,640号;2015年7月6日提交、作为美国专利申请公开第2015/0291562号公开的美国专利申请第14/792,414号;2014年7月11日提交、作为美国专利申请公开第2014/0356322号公开的美国专利申请第14/371,956号;2016年3月18日提交、作为美国专利申请公开第2016/0272639号公开的美国专利申请第15/074,820号全文并入本文中。另外,本文引用的所有参考文献都以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0008] 本说明书提供基于酰亚胺的化合物,包括包含其的双官能化合物,和相关使用方法。双官能化合物适用作靶向泛素化调节剂,具体是关于多种多肽和其它蛋白质,它们被根据本发明的双官能化合物降解和/或以其它方式抑制。在某些方面,双官能化合物包含结合到羟脑苷脂E3(cereblon E3)泛素连接酶的羟脑苷脂E3泛素连接酶(CRBN)结合部分;结合到靶蛋白(例如雄激素受体)的靶蛋白结合部分;和任选存在的连接部分,所述连接部分使羟脑苷脂结合部分和靶蛋白结合部分连接。这些化合物起作用的方式是,使靶蛋白/多肽邻近泛素连接酶定位,以实现那个蛋白质(例如雄激素受体)的降解(和抑制)。

背景技术

[0009] 大多数小分子药物是以紧密和界限分明的囊袋结合酶或受体。另一方面,使用小分子靶向蛋白质-蛋白质相互作用非常困难,原因在于其接触表面大并且所涉及的凹槽浅或界面平坦。E3泛素连接酶(其在人体中的数百种酶已为人知)赋予底物泛素化特异性,且由于其对某些蛋白质底物的特异性,因此成为比通用蛋白酶体抑制剂更吸引人的治疗标靶。开发E3连接酶的配体已证实具有挑战性,原因部分地在于它们必须中断蛋白质-蛋白质相互作用的事实。然而,近期的开发已提供了结合到这些连接酶的特定配体。举例来说,自从发现第一种小分子E3连接酶抑制剂努特林(nutlins)以来,已报道了靶向E3连接酶的其它化合物,但此领域仍有待开发。

[0010] 具有治疗潜力的一种E3连接酶是羟脑苷脂,一种在人体中由CRBN基因编码的蛋白

质。从植物到人类,CRBN直系同源物是高度保守的,这强调了它的生理学重要性。羟脑苷脂与损伤的DNA结合蛋白1(DDB1)、滞蛋白-4A(Cullin-4A,CUL4A)和滞蛋白调控因子1(ROC1)一起形成E3泛素连接酶复合物。这种复合物使多种其它蛋白质发生泛素化。通过尚未完全阐明的机理,羟脑苷脂使靶蛋白发生泛素化引起纤维母细胞生长因子8(FGF8)和纤维母细胞生长因子10(FGF10)的含量增加。FGF8继而调控多种发育过程,例如肢体和听囊形成。净结果是这种泛素连接酶复合物对于胚胎中的肢体长出具有重要作用。缺乏羟脑苷脂时,DDB1与充当DNA损伤结合蛋白的DDB2形成复合物。

[0011] 已批准用于治疗多种免疫适应症的沙立度胺(Thalidomide)也已批准用于治疗某些赘生疾病,包括多发性骨髓瘤。除多发性骨髓瘤之外,沙立度胺和其若干类似物当前还处于用于治疗多种其它类型癌症的研究中。虽然沙立度胺抗肿瘤活性的确切机理仍在探明,但已知其抑制血管生成。论述酰亚胺生物学的近期文献包括Lu等人,科学(Science)343,305(2014)和Krönke等人,科学343,301(2014)。

[0012] 重要的是,已知沙立度胺和其类似物(例如泼莫灵胺(pomolinamiode)和来纳灵胺(lenalinomide))结合羟脑苷脂。这些药剂结合到羟脑苷脂,从而改变复合物诱导Ikaros(IKZF1)和Aiolos(IKZF3)(多发性骨髓瘤生长所必需的转录因子)泛素化和降解的特异性。的确,羟脑苷脂的表达较高已经与酰亚胺药物治疗多发性骨髓瘤的功效提高有关。

[0013] 雄激素受体(AR)属于核激素受体家族,其被雄激素活化,例如睾酮和二氢睾酮(药理学评论(Pharmacol.Rev.)2006,58(4),782-97;维生素和激素(Vitam.Horm.)1999,55:309-52.)。缺乏雄激素时,AR被细胞溶质中的热休克蛋白90(Hsp90)结合。当雄激素结合AR时,其构形发生变化,从Hsp90释放AR并且暴露核定位信号(NLS)。后者使得AR能够易位到细胞核中,其中AR充当转录因子以促进负责雄性性特征的基因表达(内分泌学评论(Endocr.Rev.)1987,8(1):1-28;分子内分泌学(Mol.Endocrinol.)2002,16(10),2181-7)。AR缺乏导致雄激素不敏感综合征,以前称为睾丸女性化症。

[0014] 虽然AR负责雄性性特征的发育,但它在某些形式的癌症(包括前列腺癌)中也是有明确记录的致癌基因(内分泌学评论2004,25(2),276-308)。具AR活性的常测靶基因是分泌型前列腺特异性抗原(PSA)蛋白质。前列腺癌的当前治疗方案涉及利用两种方法抑制雄激素-AR轴。第一种方法依赖于雄激素的减少,而第二种策略旨在抑制AR功能(自然评论:药物发现(Nat.Rev.Drug Discovery),2013,12,823-824)。尽管开发了有效的靶向疗法,但大多数患者产生抗药性并且疾病进展。治疗前列腺癌的替代方法涉及消除AR蛋白质。由于AR在许多形式的前列腺癌中是肿瘤发生的关键驱动因子,因此消除其应产生治疗上有益的反应。

[0015] 本领域中不断地需要针对疾病(尤其是癌症、前列腺癌和肯尼迪病(Kennedy's Disease))的有效疗法。然而,非特异性作用以及完全没有能力靶向和调节某些类别的蛋白质(例如转录因子)仍然是开发有效抗癌剂的障碍。因此,非常适用作治疗剂的将是利用或增强羟脑苷脂底物特异性并且同时"能调节"的小分子治疗剂,以便能够靶向广泛多种类别的蛋白质并且调节其而具有特异性。

发明内容

[0016] 本公开描述了双官能化合物,其作用是将内源蛋白质募集到E3泛素连接酶进行降

解;和其使用方法。确切地说,本公开提供了双官能或蛋白分解靶向嵌合(PROTAC)化合物,其适用作多种多肽和其它蛋白质(例如雄激素受体)靶向泛素化调节剂,所述多肽和其它蛋白质靶向泛素化之后被如本文所述的双官能化合物降解和/或以其它方式抑制。本文所提供化合物的优势在于,与属于几乎任何蛋白质类别或家族的靶向多肽的降解/抑制一致,可以存在广谱药理学活性。此外,说明书提供了使用有效量的如本文所述化合物治疗或改善包括癌症(例如前列腺癌)和肯尼迪病在内的疾病病状的方法。

[0017] 因此,在一个方面,本公开提供了如本文所述的新颖的基于酰亚胺的化合物。

[0018] 在另一个方面,本公开提供了双官能或PROTAC化合物,其包含E3泛素连接酶结合部分(即,E3泛素连接酶的配体或"ULM"基团)和靶蛋白结合部分(即,蛋白质/多肽靶向配体或"PTM"基团),使得靶蛋白/多肽邻近泛素连接酶定位以实现那个蛋白质的降解(和抑制)。在一个优选实施方案中,ULM是羟脑苷脂E3泛素连接酶结合部分(即,"CLM")。举例来说,双官能化合物的结构可以描绘为:

[0019] PTM-CLM。

[0020] 如本文中所图示的PTM和CLM部分的相应位置以及其数目仅为了举例而提供,且不希望以任何方式限制所述化合物。如所属领域的技术人员将理解,如本文所述的双官能化合物可以合成,使得相应官能部分的数目和位置能够按需要变化。

[0021] 在某些实施方案中,双官能化合物可以进一步包含化学连接子("L")。在这个实例中,双官能化合物的结构可以描绘为:

[0022] PTM-L-CLM,

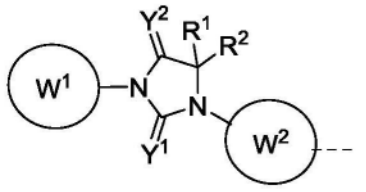
[0023] 其中PTM是蛋白质/多肽靶向部分,L是连接PTM和CLM的化学连接部分或化学键,并且CLM是羟脑苷脂E3泛素连接酶结合部分。

[0024] 在某些优选实施方案中,E3泛素连接酶是羟脑苷脂。因此,在某些其它实施方案中,双官能化合物的CLM包含化学部分,例如酰亚胺、酰胺、硫代酰胺、硫代酰亚胺衍生部分。在其它实施方案中,CLM包含邻苯二酰亚胺基或其类似物或衍生物。在又其它实施方案中,CLM包含邻苯二酰亚胺基-戊二酰亚胺基团或其类似物或衍生物。在又其它实施方案中,CLM包含由沙立度胺、来那度胺(lenalidomide)、泊马度胺(pomalidomide)和其类似物或衍生物组成的组的成员。

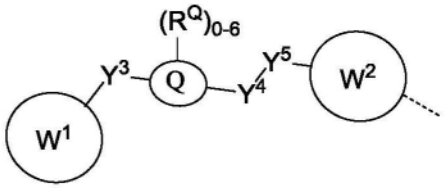
[0025] 在某些实施方案中,如本文所述的化合物包含多个CLM、多个PTM、多个化学连接子或其组合。

[0026] 应理解,通用结构具示范性,并且相应部分在空间上可以按任何所期望的顺序或构形布置,例如,分别是CLM-L-PTM和PTM-L-CLM。

[0027] 在某些实施方案中,PTM是AR结合部分(ABM)。在特定实施方案中,ABM选自以下结构:

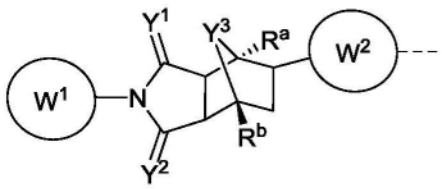


ABM-a ,

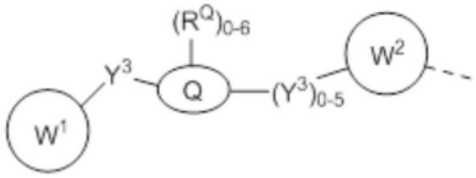


ABM-b ,

[0028]



ABM-c 、和



ABM-d 。

[0029] 其中：

[0030] W^1是芳基、杂芳基、双环或双杂环，其各自独立地被1个或更多个H、卤基、羟基、硝基、CN、C≡CH、C_{1-6}烷基(直链、支链、任选地被取代；例如任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基取代)、C_{1-6}烷氧基(直链、支链、任选地被取代；例如任选地被1个或更多个卤基取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基，或CF_3；

[0031] Y^1、Y^2各自独立地是NR^{Y1}、O、S；

[0032] Y^3、Y^4、Y^5各自独立地是一键、O、NR^{Y2}、$CR^{Y1}R^{Y2}$、C＝O、C＝S、SO、SO_2、杂芳基，或芳基；

[0033] Q是具有0到4个杂原子的3到6元脂环族或芳香族环，其任选地被0到6个R^Q取代，每个R^Q独立地是H、C_{1-6}烷基(直链、支链、任选地被取代；例如任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基取代)、卤素、C_{1-6}烷氧基，或2个R^Q基团与它们所连接的原子结合在一起形成含有0-2个杂原子的3到8元环系统)；

[0034] R^1、R^2、R^a、R^b、R^{Y1}、R^{Y2}各自独立地是H、C_{1-6}烷基(直链、支链、任选地被取代；例如任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基取代)、卤素、C_{1-6}烷氧基、环状、杂环，或R^1、R^2与它们所连接的原子一起形成含有0到2个杂原子的3到8元环系统)；

[0035] W^2是一键、C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基、O、C_{1-6}脂环族、杂环、芳基、杂芳基、双杂环、联芳基或联杂芳基，其各自任选地被1到10个R^{W2}取代；

[0036] 各R^{W2}独立地是H、卤基、C_{1-6}烷基(直链、支链、任选地被取代；例如任选地被1个或更多个F)取代、C_{1-6}杂烷基(直链、支链、任选地被取代)、$-OR^{W2A}$、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}环杂烷基、OC_{1-3}烷基(任选地被取代；例如任选地被1个或更多个-F取代)、C_{1-6}脂环族(任选地被取代)、杂环(任选地被取代)、芳基(任选地被取代)，或杂芳基(任选地被取代)、双环杂芳基或芳基、OH、NH_2、$NR^{Y1}R^{Y2}$、CN；并且

[0037] R^{W2A}是H、C_{1-6}烷基(直链、支链)或C_{1-6}杂烷基(直链、支链)，各自任选地被环烷基、环杂烷基、芳基、杂环、杂芳基、卤基或OC_{1-3}烷基取代。

[0038] 在另一方面，说明书提供了治疗组合物，其包含有效量的如本文所述化合物或其盐形式和药学上可接受的载体。治疗组合物调节患者或受试者(例如动物，例如人)中的蛋白质降解，并且能够用于治疗或改善通过降解的蛋白质调节的疾病状态或病状。在某些实施方案中，如本文所述的治疗组合物能够用于实现所关注蛋白质的降解和/或抑制，以便治疗或改善疾病，例如癌症。在又一方面，本公开提供了一种使细胞中的靶蛋白发生泛素化/

降解的方法。在某些实施方案中，方法包含施用如本文中所述的双官能化合物，其包含优选通过如本文另外所述的连接部分连接的CLM和PTM，其中CLM与PTM偶联且其中CLM识别泛素路径蛋白质(例如泛素连接酶，优选E3泛素连接酶，例如羟脑苷脂)并且PTM识别靶蛋白，使得当靶蛋白邻近泛素连接酶定位时，将发生靶蛋白的降解，从而实现靶蛋白的降解/靶蛋白效应的抑制及蛋白质水平的控制。本公开提供的蛋白质水平的控制实现了疾病状态或病状的治疗，这是通过靶蛋白、降低那种蛋白质在患者细胞中的含量来调节。

[0039] 在另一个方面，说明书提供了一种评估(即，测定和/或测量)CLM结合亲和力的方法。在某些实施方案中，方法包含提供所关注的测试剂或化合物，例如具有酰亚胺部分的药剂或化合物，例如邻苯二酰亚胺基、邻苯二酰亚胺基-戊二酰亚胺基、衍生化沙立度胺、衍生化来那度胺或衍生化泊马度胺，以及对测试剂或测试化合物的羟脑苷脂结合亲和力及/或抑制活性与已知结合和/或抑制羟脑苷脂活性的药剂或化合物进行比较。

[0040] 在另一方面，本发明提供用于治疗或改善受试者或患者(例如动物，例如人类)的疾病、病症或其症状的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用组合物，所述组合物包含有效量(例如治疗有效量)的本文所述化合物或其盐形式，和药学上可接受的载体，其中所述组合物有效治疗或改善受试者的疾病或病症或其症状。

[0041] 在另一方面，说明书提供了使用根据本发明的化合物鉴别生物系统中的所关注蛋白质降解的影响的方法。

[0042] 前述一般实用领域仅为了举例而给出，并且不希望对本公开的范围和所附权利要求书构成限制。本领域的普通技术人员根据本发明的权利要求书、说明书和实例，将了解到与本公开的组合物、方法和方法相关的其它目标和优点。举例来说，本发明的多个方面和实施方案可以许多组合来利用，所有这些明确地被本说明书涵盖。这些额外的优势目标和实施方案明确地包含在本公开的范围内。本文中为了阐明本发明背景且在特定情况下为了提供关于实施的额外细节而使用的出版物和其它材料以引用的方式并入。

[0043] 适用时或未具体主张时，预期本文中所述的任一实施方案能够与任何其它一或多个实施方案组合，即使所述实施方案是依据本发明的不同方面描述。因此，前述一般实用领域仅为了举例而给出，并且不希望对本公开的范围和所附权利要求书构成限制。本领域的普通技术人员根据本发明的权利要求书、说明书和实例，将了解到与本公开的组合物、方法和方法相关的其它目标和优点。举例来说，本公开的多个方面和实施方案可以许多组合来利用，所有这些明确地被本说明书涵盖。这些额外的优势目标和实施方案明确地包含在本公开的范围内。本文中为了阐明本公开背景且在特定情况下为了提供关于实施的额外细节而使用的出版物和其它材料以引用的方式并入。

附图说明

[0044] 并入本说明书中且形成本说明书的一部分的附图图示了本公开的若干实施方案，且与说明书一起用于解释本公开的原理。附图仅出于图示本公开的实施方案的目的并且不被解释为限制本发明。结合展示本公开的说明性实施方案的附图，从以下详细描述中将显而易知本发明的其它目标、特点和优点，其中：

[0045] 图1A和图1B.PROTAC功能的一般原理的说明。图1A:示范性PROTAC包含雄激素受体靶向部分(ABM;深阴影矩形);E3泛素连接酶结合部分，例如羟脑苷脂E3泛素连接酶结合部

分(CLM;浅阴影三角形);和连接部分(L;黑线),所述连接部分使ABM偶联到或系栓到CLM(如本文所述,L可以不存在或可以是一键或化学连接部分)。图1B示出了如本文所述的PROTAC的功能用途。简单来说,CLM识别并且结合到羟脑苷脂E3泛素连接酶,并且ABM结合且募集其雄激素受体且使其紧密接近羟脑苷脂E3泛素连接酶。典型地,E3泛素连接酶与E2泛素结合的蛋白质复合,且单独或通过E2蛋白质催化泛素(深色圆圈)连接到靶蛋白上的赖氨酸,此连接是通过异肽键达成。然后靶向聚泛素化蛋白质(最右侧)以便细胞的蛋白酶体机器使其降解。

[0046] 图2.表2包括示范性化合物1到75,以及可以用于制造各种示范性化合物的通用流程。表2还包括各种示范性化合物的DC50、Dmax、M/Z+和1H NMR数据。DC50(μM)类别(LNCaP和/或VCaP细胞中的AR ELISA降解):A<1nM;B:1-10nM;C:10-100nM;D:>100nM。Dmax类别(AR降解-LNCaP和/或VCaP细胞中的AR ELISA最大抑制(%)):A>50%;B<50%。

[0047] 图3.表3包括示范性化合物76到398,以及可以用于制造各种示范性化合物的通用流程。表3还包括各种示范性化合物的DC50、M/Z+和1H NMR数据。DC50(μM)类别(LNCaP和/或VCaP细胞中的AR ELISA降解):A<1nM;B:1-10nM;C:10-100nM;D:>100nM。

[0048] 图4.表4包括示范性化合物399到427,以及可以用于制造各种示范性化合物的通用流程。表4还包括各种示范性化合物的DC50、Dmax(%)、M/Z+和1H NMR数据。DC50(μM)类别(LNCaP和/或VCaP细胞中的AR ELISA降解):A<1nM;B:1-10nM;C:10-100nM;D:>100nM。

[0049] 图5.表5包括示范性化合物428到452。表5还包括各种示范性化合物的DC50、Dmax(%)、M/Z+和1H NMR数据。DC50(μM)类别(LNCaP和/或VCaP细胞中的AR ELISA降解):A<1nM;B:1-10nM;C:10-100nM;D:>100nM。

[0050] 图6.表6包括示范性化合物528。表6还包括各种示范性化合物的DC50、Dmax、M/Z+和1H NMR数据。DC50(μM)类别(LNCaP和/或VCaP细胞中的AR ELISA降解):A<1nM;B:1-10nM;C:10-100nM;D:>100nM。Dmax类别(AR降解-LNCaP和/或VCaP细胞中的AR ELISA最大抑制(%)):A>50%;B<50%。

[0051] 图7.表7包括示范性化合物529到625。表7还包括各种示范性化合物的DC50、M/Z+和1H NMR数据。DC50(μM)类别(LNCaP和/或VCaP细胞中的AR ELISA降解):A<1nM;B:1-10nM;C:10-100nM;D:>100nM。

具体实施方式

[0052] 以下是为了帮助本领域的普通技术人员实施本发明而提供的具体实施方式。所属领域的技术人员可以对本文中所述的实施方案进行修改和变更而这些修改和变更不脱离本公开的精神或范围。本文所提及的所有公开、专利申请、专利、图和其它参考文献以全文引用的方式明确并入。

[0053] 本说明书涉及惊人且意外的发现:一旦如本文所述的嵌合构建体(例如PROTAC)(其中结合E3泛素连接酶蛋白质的部分与结合雄激素受体靶蛋白的部分偶联,例如共价偶联)使E3泛素连接酶蛋白质与靶蛋白邻近,则E3泛素连接酶蛋白质能够使靶蛋白(特别是雄激素受体)发生泛素化。相应地,本说明书提供了用于使所选靶蛋白(例如雄激素受体)发生泛素化和降解的化合物、包含其的组合物,和相关使用方法(参见图1A和图1B)。

[0054] 本说明书在某些方面与美国专利公开2014/0356322A1、2015/0291562A1和2016/

0214972A1有关,所有这些专利以全文引用的方式并入本文以用于所有目的。

[0055] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。说明书中所用的术语仅用于描述特定实施方案并且不希望限制本发明。

[0056] 在提供值范围的情况下,应理解,除非上下文另外明确规定,否则本发明内涵盖那个范围的上限与下限之间的各中间值(除非上下文另外明确规定,否则精确到下限单位的十分之一)(例如在含有碳原子数的基团的情况下,在此情况下,提供属于所述范围内的每种碳原子数目)以及那个所述范围内的任何其它所述值或中间值。这些较小范围的上限和下限可以独立地包含在更小范围内并且也涵盖于本发明内,从属于所述范围内的任何具体排除限值。在所述范围包含一个或两个限值的情况下,本发明中还包括排除所包括的那些限值中的任两个的范围。

[0057] 以下术语用于描述本公开。在本文中未具体定义一个术语的情况下,那个术语是所属领域的一般技术人员在其用于描述本发明的上下文中应用那个术语时作为领域公认的含义给出。

[0058] 除非上下文另外明确指明,否则如本文中和所附权利要求书中所使用的冠词“一(a/an)”在本文中用于指冠词的语法对象为一个或超过一个(即,至少一个)。举例来说,“一种元素”意味着一种元素或超过一种元素。

[0059] 如本文在说明书和权利要求书中所用,短语“和/或”应理解为意指如此结合的元素中的“任一种或两种”,即,元素在一些情况下结合存在并且在其它情况下分离地存在。用“和/或”列出的多种元素应以相同方式解释,即,如此结合的元素中的“一种或多种”。除通过“和/或”从句具体标识的元素之外,可以任选地存在其它元素,无论与具体标识的那些元素相关或无关。因此,作为非限制性实例,当配合开放端语言(例如“包含”)使用时,对“A和/或B”的提及在一个实施方案中可以仅指A(任选地包括除B之外的元素);在另一实施方案中,仅指B(任选地包括除A之外的元素);在又另一个实施方案中,兼指A和B(任选地包括其它元素)等。

[0060] 如本文在说明书和权利要求书中所使用,“或”应理解为具有与如上文所定义的“和/或”相同的含义。举例来说,当清单中的项分列时,“或”或“和/或”应解释为包括性的,即,不仅包括多种元素或元素清单中的至少一个,而且包括超过一个和任选存在的其它未列项。仅当术语有明确相反的指示,例如“仅一个”或“刚好一个”,或在权利要求书中使用时,“由……组成”将指包括多个元素或元素清单中的刚好一个元素。一般来说,如本文中所用的术语“或”当前面存在排他性术语(例如“任一个”、“之一”、“仅一个”或“刚好一个”)时,仅应解释为指示排他性替代物(即,“一个或另一个,而非两个”)。

[0061] 如本文中所使用,术语“约”等,与数值或范围结合时,反映了由于实际和/或理论限制而存在本领域中已认知且容许的一定偏差水平的事实。举例来说,由于某些装置操作和/或进行测量的方式存在固有的差异,因此容许微小偏差。根据上文所述,短语“约”通常用于涵盖标准差或标准误差内的数值。

[0062] 在权利要求书以及以上说明书中,所有过渡性短语,例如“包含”、“包括”、“携有”、“具有”、“含有”、“涉及”、“容纳”、“由……组成”等,应理解为开放端的,即,意指包括(但不限于)。仅过渡性短语“由……组成”和“基本上由……组成”分别应是封闭或半封闭的过渡

性短语,如美国专利局专利审查程序手册(United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures)第2111.03章所阐述。

[0063] 如本文在说明书和权利要求书中所使用,短语“至少一个”在提及一个或多个元素的清单时,应理解为意指选自元素清单中的任一个或多个元素中的至少一个元素,而非一定包括元素清单内具体列举的每一和每个元素中的至少一个,并且不排除元素清单中的元素的任何组合。这个定义还允许除了元素清单内具体标识的元素之外,可以任选地存在短语“至少一个”所指的元素,不论是否具体地标识与那些元素相关或无关。因此,作为非限制性实例,“A和B中的至少一个”(或等效地,“A或B中的至少一个”,或等效地“A和/或B”中的至少一个)在一个实施方案中可以指至少一个(任选地包括超过一个)A,而不存在B(和任选地包括除B之外的元素);在另一个实施方案中,可以指至少一个(任选地包括超过一个)B,而不存在A(且任选地包括除A之外的元素);在又另一个实施方案中可以指至少一个(任选地包括超过一个)A和至少一个(任选地包括超过一个)B(且任选地包括其它元素)等。

[0064] 还应了解,除非上下文另有指示,否则在本文所述的包括超过一个步骤或动作的某些方法中,所述方法的步骤或动作的顺序不必局限于其中叙述方法的步骤或动作的顺序。

[0065] 术语“共施药”和“共施用”或“组合疗法”可以指并行施药(同时施用两种或更多种治疗剂)和不同时间施药(一种或多种治疗剂的施用时间不同于其它治疗剂或药剂的施用时间),只要治疗剂在一定程度上,优选按照有效量同时存在于患者中。在某些优选方面,本文所述的一种或多种本发明化合物与至少一种其它生物活性剂(尤其包括抗癌剂)组合共施用。在尤其优选的方面,化合物的共施用产生共活性和/或治疗(包括抗癌)活性。

[0066] 术语“有效”可以意指但不限于活性医药成分的量/剂量,当在其预定用途的背景下使用时,其在需要此类治疗或接受此类治疗的受试者中实现或足以预防病状、病症或疾病状态,抑制其发生,改善、延迟或治疗其症状(在一定程度上,优选完全缓解症状)。术语有效包含所有其它有效量或有效浓度术语,例如“有效量/剂量”、“医药学有效量/剂量”或“治疗有效量/剂量”,其在本申请中另外描述或使用。

[0067] 有效量取决于疾病类型和严重程度、所用组合物、施药途径、所治疗的哺乳动物的类型、考虑中的特定哺乳动物的身体特征、并行药疗,以及医疗领域中的技术人员将认识到的其它因素。本领域技术人员能够利用已知技术确定准确量(参见例如Lieberman,医药剂型(Pharmaceutical Dosage Forms)(第1-3卷,1992);Lloyd,医药混配技艺、科学和技术(The Art,Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)(1999);Pickar,剂量计算(Dosage Calculations)(1999);和雷明顿:医药科学和实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy),第20版,2003,Gennaro编,Lippincott,Williams& Wilkins)。

[0068] 术语“药理学组合物”、“治疗组合物”、“治疗配方”或“药学上可接受的配方”可以指但决不局限于允许本公开所提供的药剂有效分布的组合物或配方,其所呈形式适于施用到最适于其所期望活性的身体位置,例如全身施药。

[0069] 术语“药学上可接受的”或“药理学上可接受”可以意指但决不局限于适当时当施用到动物或人类时不会产生不良、过敏或其它无不当反应的实体和组合物。

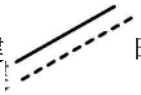
[0070] 术语“药学上可接受的载体”或“药理学上可接受的载体”可以意指但决不局限于

与药物施用兼容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌和抗真菌剂、等张和吸收延迟剂等。适合的载体描述于最新版本的雷明顿氏医药科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)中，本领域中的标准参考教科书，其以引入的方式并入本文中。这类载体或稀释剂的优选实例包括(但不限于)水、盐水、林格氏溶液(Ringer'ssolution)、右旋糖溶液以及5％人血清白蛋白。也可使用脂质体和非水性媒剂，诸如固定油。此类介质和药剂用于药学活性物质的用途是本领域众所周知的。除非任何常规介质或药剂与活性化合物不相容，否则涵盖其在组合物中的用途。补充活性化合物也可以并入组合物中。

[0071] 术语“全身性施药”是指例如肠内或肠胃外的施药途径，其引起药剂的全身分布，促使血流中的药物全身吸收或聚积，随后遍布于整个身体中。适合的形式部分地取决于使用或进入途径，例如口服、透皮或通过注射。此类形式不应阻止组合物或配制物到达靶细胞(即，期望带负电荷的聚合物被递送到的细胞)。举例来说，注射到血流中的药理学组合物应该是可溶的。其它因素是所属领域中已知的，并且包括例如以下考虑因素:阻止组合物或配制物发挥其作用的毒性和形式。引起全身吸收的施药途径包括(不限于):静脉内、皮下、腹膜内、吸入、口服、肺内和肌肉内。药物进入循环的速率已展示为分子量或尺寸的函数。使用包含本公开化合物的脂质体或其它药物载体能够潜在地定位药物，例如使药物定位于某些组织类型中，例如网状内皮系统(RES)的组织。能够促进药物与细胞(例如淋巴细胞和巨噬细胞)表面缔合的脂质体配制物也是适用的。

[0072] 术语“局部施药”是指一种施药途径，其中药剂被递送到距病灶或疾病部位适当或近侧(例如在约10cm内)的部位。

[0073] 除非另外指明，否则如本文所用，术语“化合物”在上下文中是指本文公开的任何特定化合物并且包括互变异构体、区位异构体、几何异构体，以及适用时，立体异构体，包括光学异构体(对映异构体)和其它立体异构体(非对映异构体)，以及其药学上可接受的盐和衍生物(包括前药形式)。其在上下文中使用时，术语化合物通常不仅指单一化合物，而且可以包括其它化合物，例如立体异构体、区位异构体和/或光学异构体(包括外消旋混合物)，以及所公开化合物的特定对映异构体或对映异构体增浓混合物。所述术语在上下文中还指化合物的前药形式，其已经修饰以促进化合物施用和递送到活性部位。应注意，在描述本发明化合物时，描述与其相关的许多取代基和变量等等。

[0074] 所属领域的技术人员应理解，本文中所述的分子是如下文中一般描述的稳定化合物。展示化学键  时，双键和单键均在所示化合物和众所周知的价态相互作用规则的背景内表示或理解。

[0075] 如本文所用，“衍生物”可以指由原生化合物直接形成、通过修饰或通过部分取代而形成的组合物。如本文所用，“类似物”可以指结构与原生化合物类似、但不相同的组合物。

[0076] 术语“泛素连接酶”是指促进泛素转移到特定底物蛋白质、从而靶向所述底物蛋白质以便使其降解的蛋白质家族。举例来说，羟脑苷脂是单独或与E2泛素结合酶组合的E3泛素连接酶蛋白质，其促使泛素连接到靶蛋白上的赖氨酸，且随后靶向特定蛋白质底物以便蛋白酶体使其降解。因此，单独或与E2泛素结合酶复合的E3泛素连接酶负责泛素转移到靶蛋白。一般来说，泛素连接酶参与聚泛素化，使得第二泛素连接到第一泛素；第三连接到第

二,等等。聚泛素化对蛋白质进行标记供蛋白酶体进行降解用。然而,有些泛素化事件局限于单泛素化,其中泛素连接酶仅使单个泛素添加到底物分子中。不是靶向单泛素化蛋白以免被蛋白酶体降解,而是改为可以改变其细胞位置或功能,例如通过结合具有能够结合泛素的结构域的其它蛋白质。使事情进一步复杂化的是,E3能够靶向泛素上的不同赖氨酸,从而产生链。最常见的赖氨酸是泛素链上的Lys48。这是用于制备被蛋白酶体识别的聚泛素的赖氨酸。

[0077] 术语“患者”或“受试者”在整篇说明书中用于描述细胞、组织或动物,优选哺乳动物,例如人类或驯养动物,其治疗包括利用所提供的根据本公开的组合物进行预防性治。治疗特定动物(例如人类患者)所特有的那些感染、病状或疾病状态时,术语患者是指那个特定动物,包括驯养动物,例如犬或猫,或农畜,例如马、奶牛、绵羊等。一般来说,在本公开中,除非另有说明或使用术语的上下文中有暗示,否则术语患者是指人类患者。

[0078] 化合物和组合物

[0079] 在一个方面,本公开提供了适用于调控蛋白质活性的化合物。组合物包含符合所定义化学结构的泛素路径蛋白质结合部分(优选单独或与负责泛素转移到靶蛋白的E2泛素结合酶复合的E3泛素连接酶)和蛋白质靶向部分,这两个部分优选通过连接子连接或偶联在一起,其中所述泛素路径蛋白质结合部分识别泛素路径蛋白质且靶向部分识别靶蛋白(例如雄激素受体)。此类化合物在本文中可称为PROTAC化合物或PROTAC。

[0080] 在一个方面,说明书提供了包含E3泛素连接酶结合部分(“ULM”)的化合物,所述连接酶结合部分是羟脑苷脂E3泛素连接酶结合部分(“CLM”)。在一个实施方案中,CLM与化学连接基团(L)根据以下结构偶联:

[0081] L-CLM(I)

[0082] 其中L是化学连接基团且CLM是羟脑苷脂E3泛素连接酶结合部分。本文示出的化合物中的部分的数目和/或相对位置仅为了举例而提供。如熟练技术人员将理解,如本文所述的化合物可以按照相应官能部分的任何期望数目和/或相对位置来合成。

[0083] 除非上下文另外指示,否则术语ULM和CLM在其包括性意义上使用。举例来说,术语ULM包括所有ULM,包含结合羟脑苷脂(即,CLM)的那些ULM。此外,术语CLM包括所有可能的羟脑苷脂E3泛素连接酶结合部分。

[0084] 在另一个实施方案中,说明书提供了一种化合物,其包含直接偶联或通过化学连接部分(L)偶联的多个CLM。举例来说,具有两个CLM的化合物可以描绘为:

[0085] CLM-CLM(II)或

[0086] CLM-L-CLM(III)。

[0087] 在化合物包含多个CLM的某些实施方案中,CLM是相同的。在其它实施方案中,包含多个CLM的化合物进一步包含至少一个与CLM直接偶联或经由化学连接子(L)偶联或以这两种方式偶联的PTM。在某些其它实施方案中,包含多个CLM的化合物进一步包含多个PTM。在又其它实施方案中,PTM是相同的或任选地不同的。在其中PTM不同的又其它实施方案中,相应的PTM可以结合相同的蛋白质标靶或特异性地结合到不同的蛋白质标靶。

[0088] 在其它实施方案中,说明书提供了包含至少两个不同CLM的化合物,所述CLM直接偶联或通过化学连接子(L)偶联或以这两种方式偶联。举例来说,具有两个不同CLM的此类化合物可以被描绘为:

[0089] CLM-CLM'(IV)或

[0090] CLM-L-CLM'(V)

[0091] 其中CLM'表示结构上不同于CLM的羟脑苷脂E3泛素连接酶结合部分。在某些实施方案中,化合物可以包含多个CLM和/或多个CLM'。在其它实施方案中,包含至少两个不同CLM、多个CLM和/或多个CLM'的化合物进一步包含至少一个与CLM或CLM'直接偶联或通过化学连接子偶联或以这两种方式偶联的PTM。在本文所述的任何实施方案中,包含至少两个不同CLM的化合物可进一步包含多个PTM。在又其它实施方案中,PTM是相同的或任选地不同的。在其中PTM不同的又其它实施方案中,相应的PTM可以结合相同的蛋白质标靶或特异性地结合到不同的蛋白质标靶。在又其它实施方案中,PTM本身是ULM或CLM(或ULM'或CLM')。

[0092] 在另一个方面,说明书提供了双官能或PROTAC化合物,其包含E3泛素连接酶结合部分("ULM"),即羟脑苷脂E3泛素连接酶结合部分("CLM");以及靶蛋白结合部分(即,蛋白质/多肽靶向配体或"PTM"基团),即AR结合部分("ABM")。在一个实施方案中,双官能化合物的结构可以描绘为:

[0093] ABM-CLM(VI),

[0094] 如本文中所图示的ABM和CLM部分的相应位置以及其数目仅为了举例而提供,且不希望以任何方式限制所述化合物。如所属领域的技术人员将理解,如本文所述的双官能化合物可以合成,使得相应官能部分的数目和位置能够按需要变化。

[0095] 在某些实施方案中,化合物具有以下通用结构:ABM-L,其中ABM是如本文所述的AR结合部分,且L是化学连接部分,例如如本文所述的连接子,或任选地为一键。

[0096] 在某些实施方案中,双官能化合物进一步包含化学连接子("L")。在这个实例中,双官能化合物的结构可以描绘为:

[0097] ABM-L-CLM(VII)

[0098] 其中ABM是如本文所述的AR结合部分,CLM是如本文所述的羟脑苷脂E3连接酶结合部分,且L是连接ABM和CLM的化学连接部分,例如如本文所述的连接子,或任选地为一键。

[0099] 另外,CLM包括所有可能的羟脑苷脂E3泛素连接酶结合部分。CLM基团与ABM基团可以通过任何共价键共价连接到连接基团,所述共价键对于连接子的化学性质来说是适当且稳定的。

[0100] 在某些实施方案中,CLM包含作为羟脑苷脂E3泛素连接酶(CRBN)配体的部分。在某些实施方案中,CLM包含"酰亚胺"分子类别的化学型。在某些其它实施方案中,CLM包含邻苯二酰亚胺基或其类似物或衍生物。在又其它实施方案中,CLM包含邻苯二酰亚胺基-戊二酰亚胺基团或其类似物或衍生物。在又其它实施方案中,CLM包含由沙立度胺、来那度胺、泊马度胺和其类似物或衍生物组成的组的成员。

[0101] 应理解,通用结构具示范性且相应部分可以按照任何所期望的顺序或构形布置,例如分别为CLM-L-ABM和CLM-L-ABM。在某些其它实施方案中,化合物包含多个E3连接酶结合部分和/或多个ABM。

[0102] 在某些实施方案中,如本文所述的化合物包含多个ABM(靶向AR的相同或不同位置)、多个CLM、一个或多个ULM(即,特异性地结合到另一E3泛素连接酶的部分,例如VHL),或其组合。在本文所述的实施方案的任一方面中,ABM、CLM和ULM可以直接偶联或通过一个或多个化学连接子偶联或其组合。在其中化合物具有多个ULM的其它实施方案中,ULM可以用

于相同的E3泛素连接酶或每个相应的ULM可以特异性地结合到不同E3泛素连接酶。在其中化合物具有多个ABM的又其它实施方案中，ABM是相同的或任选地是不同的。

[0103] 在其中化合物包含多个CLM的某些实施方案中，CLM是相同的或任选地是不同的。在其它实施方案中，包含多个CLM的化合物进一步包含至少一个与CLM直接偶联或经由化学连接子(L)偶联或以这两种方式偶联的ABM。在某些其它实施方案中，包含多个CLM的化合物进一步包含多个ABM。在又其它实施方案中，ABM是相同的或任选地是不同的。

[0104] 在某些实施方案中，单独的ABM，而不形成ABM-L-CLM，在调控蛋白质活性方面提供所期望的特性。

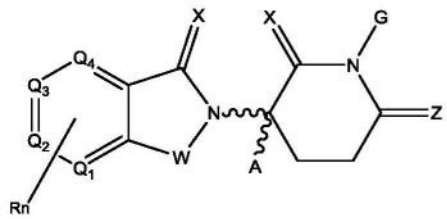
[0105] 在本文所述化合物的任一方面或实施方案中，除非另外指明，否则希望所述化合物涵盖其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物或多晶型物。

[0106] 在某些实施方案中，如本文所述的化合物包含多个PTM(靶向相同或不同的蛋白质标靶)、多个ABM、多个CLM、一个或多个ULM(即，特异性地结合到另一E3泛素连接酶的部分，例如羟脑苷脂)，或其组合。在本文所述的实施方案的任一方面中，PTM、ABM、CLM和ULM可以直接偶联或通过一个或多个化学连接子偶联或其组合。在其中化合物具有多个ULM的其它实施方案中，ULM可以用于相同的E3泛素连接酶或每个相应的ULM可以特异性地结合到不同E3泛素连接酶。在其中化合物具有多个PTM的又其它实施方案中，PTM可以结合相同靶蛋白或每个相应的PTM可以特异性地结合到不同靶蛋白。

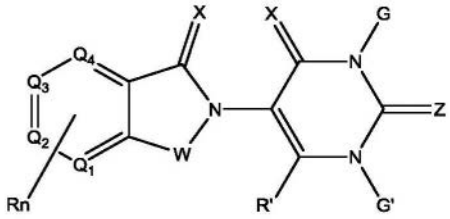
[0107] 示范性CLMs

[0108] 新酰亚胺化合物

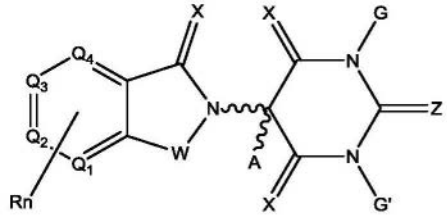
[0109] 在一个方面中，说明书提供了适用于结合和/或抑制羟脑苷脂的化合物。在某些实施方案中，化合物或CLM选自由以下化学结构组成的组：

[0110] 

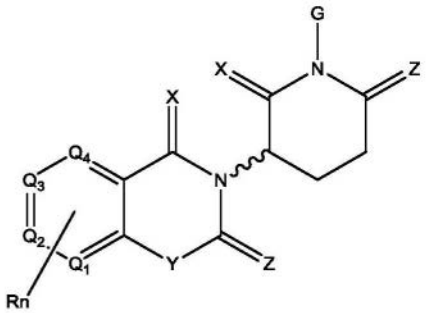
（a）



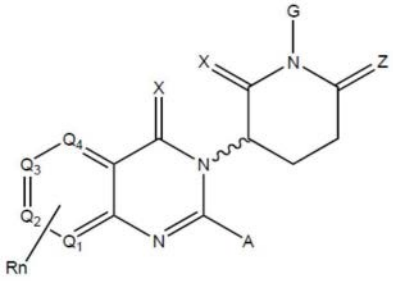
（b）



（c）

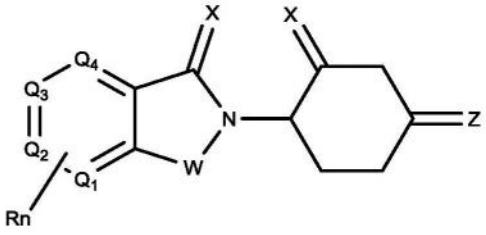


（d）



（e）

和



（f），

[0111]

[0112] 其中：

[0113] W独立地选自由以下组成的组：CH_2、CHR、C＝O、SO_2、NH和N-烷基（直链、支链，任选地被取代）；

[0114] Y独立地选自由以下组成的组：CH_2、-C＝CR’、NH、N-烷基、N-芳基、N-杂芳基、N-环烷基、N-杂环基、O和S；

[0115] X和Z各自独立地是O、S或H_2，例外为X和Z都不能是H_2；

[0116] G和G’独立地选自由以下组成的组：H、烷基（直链、支链，任选地被R’取代）、OH、R’OCOOR、R’OCONRR″、任选地被R’取代的CH_2-杂环基，和任选地被R’取代的苯甲基；

[0117] Q1-Q4各自独立地是任选地被R’、N或N-氧化物取代的C；

[0118] A独立地选自由以下组成的组：烷基（直链、支链，任选地被取代）、环烷基（任选地被取代）、Cl、H和F；

[0119] R包括但不限于：-CONR’R″、-OR’、-NR’R″、-SR’、-SO_2R’、-SO_2NR’R″、-CR’R″-、-CR’NR’R″-、-芳基、-杂芳基、-烷基（直链、支链，任选地被取代）、-环烷基、-杂环基、-P(O)(OR’)R″、-P(O)R’R″、-OP(O)(OR’)R″、-OP(O)R’R″、-Cl、-F、-Br、-I、-CF_3、-CN、-NR’SO_2NR’R″、-NR’CONR’R″、-CONR’COR″、-NR’C(＝N-CN)NR’R″、-C(＝N-CN)NR’R″、-NR’C(＝N-CN)R″、-NR’C(＝C-NO_2)NR’R″、-SO_2NR’COR″、-NO_2、-CO_2R’、-C(C＝N-OR’)R″、-CR’＝CR’R″、-CCR’、-S(C＝O)(C＝N-R’)R″、-SF_5、-R’NR’R″、-(-R’O)$_n$R″或-OCF_3

[0120] R’和R″各自独立地是一键、H、烷基（直链、支链）、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基或-

C(=O)R,其中的每一个任选地被取代;

[0121] n是整数1-10(例如1-4、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10);

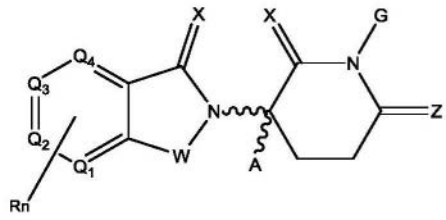
[0122] 表示一键,所述键可以是立体特异性的((R)或(S))或非立体特异性的;并且

[0123] R_n包含1-4个独立官能团或原子,且任选地,其中之一经修饰以共价连接到ABM、化学连接基团(L)、ULM、CLM(CLM')或其组合。

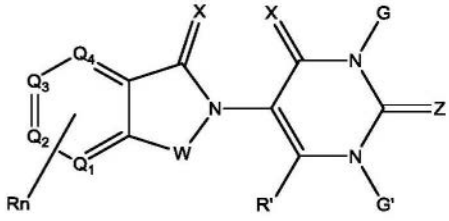
[0124] 示范性CLMs

[0125] 在本文所述的任一种化合物中,CLM包含选自以下群组的化学结构:

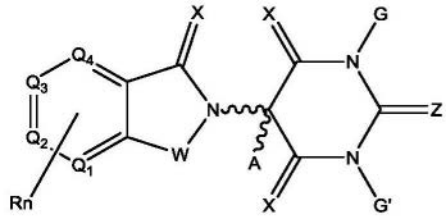
[0126]



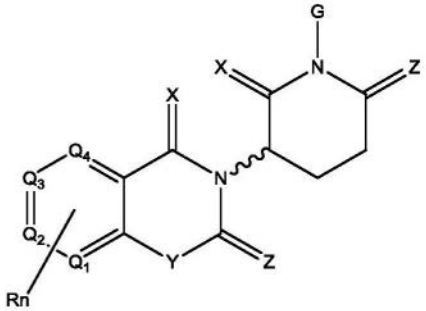
(a)



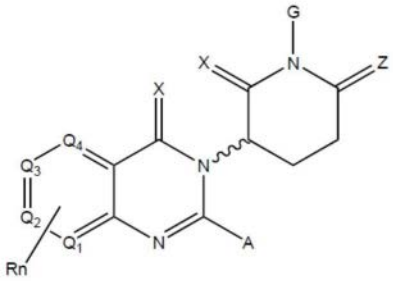
(b)



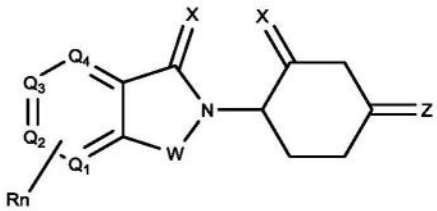
(c)



(d)



(e) 和



(f),

[0127] 其中:

[0128] W是CH_2、CHR、C=O、SO_2、NH或N-烷基(直链、支链,任选地被取代);

[0129] X和Z各自独立地是O、S或H_2,例外为X和Z都不能是H_2;

[0130] Y独立地选自基团CH_2、-C=CR'、NH、N-烷基、N-芳基、N-杂芳基、N-环烷基、N-杂环基、O和S;

[0131] G是H、烷基(直链、支链)、OH、R'OCOOR、R'OCONRR″、CH_2-杂环基、杂环、芳基或苯甲基,各自任选地被R'取代;

[0132] Q1-Q4各自独立地是任选地被R'、N或N-氧化物取代的C;

[0133] A是C_1-C_6烷基(直链、支链,任选地被取代)、环烷基(任选地被取代)、H、Cl或F;

[0134] R是-CONR'R″、-OR'、-NR'R″、-SR'、-SO2R'、-SO2NR'R″、-CR'R″-、-CR'NR'R″-、(-CR'O)$_n$R″、-芳基、-杂芳基、-烷基(直链、支链,任选地被取代)、-环烷基、-杂环基、-P(O)

(OR')R″、-P(O)R'R″、-OP(O)(OR')R″、-OP(O)R'R″、-Cl、-F、-Br、-I、-CF3、-CN、-NR'SO2NR'R″、-NR'CONR'R″、-CONR'COR″、-NR'C(=N-CN)NR'R″、-C(=N-CN)NR'R″、-NR'C(=N-CN)R″、-NR'C(=C-NO2)NR'R″、-SO2NR'COR″、-NO2、-CO2R'、-C(C=N-OR')R″、-CR'=CR'R″、-CCR'、-S(C=O)(C=N-R')R″、脂环族、杂环、-SF5或-OCF3；

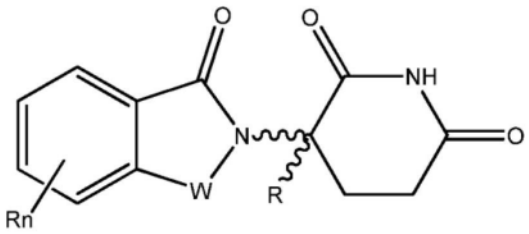
[0135] R'和R″各自独立地是一键、H、N,N-氧化物、烷基(直链、支链)、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、-C(=O)R或杂环基,其中的每一个任选地被取代；

[0136] n是整数1-10；

[0137] 〰表示一键,所述键可以是立体特异性的((R)或(S))或非立体特异性的;并且

[0138] R_n包含1-4个独立官能团或原子,且任选地,其中之一经修饰以共价连接到ABM、化学连接基团(L)、ULM、CLM(CLM')或其组合。

[0139] 在本文所述的某些实施方案中,CLM或ULM包含选自以下群组的化学结构：

[0140] 

[0141] 其中：

[0142] W独立地选自由以下组成的组:CH_2、C=O、NH和N-烷基；

[0143] R是H、甲基或C1-C6烷基(直链、支链,任选地被取代)；

[0144] 〰表示一键,所述键可以是立体特异性的((R)或(S))或非立体特异性的;并且

[0145] Rn包含1-4个独立选择的官能团或原子,且任选地,其中之一经修饰以共价连接到ABM、化学连接基团(L)、ULM、CLM(或CLM')或其组合。

[0146] 术语“独立地”在本文中用于表示独立应用的变量独立地因应用而异。

[0147] 术语“烷基”在其上下文内应该指可以任选地被取代的直链、支链链或环状完全饱和烃基或烷基,优选C_1-C_{10},更优选C_1-C_6,或者C_1-C_3烷基。烷基实例是甲基、乙基、正丁基、仲丁基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、异丙基、2-甲基丙基、环丙基、环丙基甲基、环丁基、环戊基、环戊基乙基、环己基乙基和环己基等等。在某些实施方案中,烷基用卤素基团(At、Br、Cl、F或I)封端。在某些优选实施方案中,根据本公开的化合物可以用于共价结合到脱卤素酶。这些化合物一般含有烷基封端的侧链(通常通过聚乙二醇基团连接),所述烷基的远端具有卤素取代基(通常为氯或溴),从而使含有此类部分的化合物共价结合到蛋白质。

[0148] 术语“烯基”是指含有至少一个C=C键的直链、支链链或环状C_2-C_{10}(优选C_2-C_6)烃基。

[0149] 术语“炔基”是指含有至少一个C≡C键的直链、支链链或环状C_2-C_{10}(优选C_2-C_6)烃基。

[0150] 术语“亚烷基”在使用时是指可以任选地被取代的-$(CH_2)_n$-基团(n一般是整数0-6)。被取代时,亚烷基优选地在一个或多个亚甲基上被C_1-C_6烷基(包括环丙基或叔丁基)取代,而且可以被一个或多个卤基(优选1到3个卤基)或一个或两个羟基、O-(C_1到C_6烷基)或如本文另外公开的氨基酸侧链取代。在某些实施方案中,亚烷基可以被氨基甲酸酯或烷氧基

(或其它基团)取代,所述氨基甲酸酯或烷氧基(或其它基团)进一步被聚乙二醇链(1到10个,优选1到6,通常1到4个乙二醇单元的聚乙二醇链)取代,所述聚乙二醇链被取代(优选地,但非排他地在聚乙二醇链的远端被取代);被单个卤素基团(优选氯基团)取代的烷基链。在又其它实施方案中,亚烷基(通常为亚甲基)基团可以被氨基酸侧链基团取代,例如天然或非天然氨基酸的侧链基团,例如丙氨酸、β-丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸。

[0151] 术语"未被取代"应该指仅被氢原子取代。包括C_0的碳原子范围是指碳不存在且被H置换。因此,碳原子范围C_0-C_6包括1、2、3、4、5和6个碳原子且对于C_0来说,H代替碳。

[0152] 术语"被取代"或"任选地被取代"在正文内应该指分子任一处的碳(或氮)位置处独立地存在一个或多个取代基(即,在存在超过一个取代基的情况下,各取代基独立于另一取代基)(根据本公开的化合物中的部分上独立地存在至多五个取代基,优选至多三个取代基,通常1或2个取代基且可以包括本身可以进一步被取代的取代基),包括以下作为取代基:羟基、硫醇、羧基、氰基(C≡N)、硝基(NO_2)、卤素(优选地,1、2或3个卤素,尤其在烷基上,尤其甲基,例如三氟甲基)、烷基(优选C_1-C_{10},更优选地,C_1-C_6)、芳基(尤其苯基和被取代的苯基,例如苯甲基或苯甲酰基)、烷氧基(优选C_1-C_6烷基或芳基,包括苯基和被取代的苯基)、硫醚(C_1-C_6烷基或芳基)、酰基(优选C_1-C_6酰基)、酯或硫酯(优选C_1-C_6烷基或芳基),包括亚烷基酯(使得连接发生于亚烷基上,而非酯官能基上,所述酯官能基优选被C_1-C_6烷基或芳基取代),优选C_1-C_6烷基或芳基、卤素(优选F或Cl)、胺(包括五元或六元环状亚烷基胺,进一步包括C_1-C_6烷基胺或C_1-C_6二烷基胺,其中烷基可被一个或两个羟基取代)或任选地被取代的-N(C_0-C_6烷基)C(O)(O-C_1-C_6烷基)基团(其可以任选地被聚乙二醇链取代,所述聚乙二醇链进一步结合到含有单个卤素、优选氯取代基的烷基)、肼、优选被一或两个C_1-C_6烷基取代的酰胺基(包括任选地被一个或两个C_1-C_6烷基取代的甲酰胺)、烷醇(优选C_1-C_6烷基或芳基),或烷酸(优选C_1-C_6烷基或芳基)。根据本公开的取代基可以包括例如-$SiR_1R_2R_3$基团,其中R_1和R_2中的每一个如本文另外所述且R_3是H,或C_1-C_6烷基,优选R_1、R_2、R_3在本文中是C_1-C_3烷基(包括异丙基或叔丁基)。上述基团中的每一个可以直接连接到被取代的部分或替代地,取代基可以通过任选地被取代的-$(CH_2)_m$-或者任选地被取代的-$(OCH_2)_m$-、-$(OCH_2CH_2)_m$-或-$(CH_2CH_2O)_m$-基团(其可被任一个或多个上述取代基取代)连接到被取代的部分(优选在芳基或杂芳基部分的情况下)。如上文所识别的亚烷基-$(CH_2)_m$-或-$(CH_2)_n$-基团或其它链(例如乙二醇链)可以在链上的任何地方被取代。亚烷基上的优选取代基包括卤素或C_1-C_6(优选C_1-C_3)烷基,所述烷基可以任选地被以下取代:一个或两个羟基、一个或两个醚基(O-C_1-C_6基团)、至多三个卤基(优选F)或如本文另外所述的氨基酸侧链和任选地被取代的酰胺(优选如上文所述被取代的甲酰胺)或氨基甲酸酯基团(通常具有一个或两个C_0-C_6烷基取代基,所述基团可以进一步被取代)。在某些实施方案中,亚烷基(通常为单个亚甲基)被一个或两个任选被取代的C_1-C_6烷基、优选C_1-C_4烷基、最通常甲基或O-甲基或如本文中另外描述的氨基酸侧链取代。在本公开中,分子中的部分可以任选地被至多五个取代基取代、优选至多三个取代基取代。最通常,在本公开中,被取代的部分被一个或两个取代基取代。

[0153] 术语"被取代"(各取代基独立于任何其它取代基)在使用其的上下文内也应该指C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤素、酰胺基、甲酰氨基、砜(包括磺酰胺)、酮基、羧基、C_1-C_6酯(氧

基酯或羰基酯)、C_1-C_6酮基、氨基甲酸酯-O-C(O)-NR_1R_2或-N(R_1)-C(O)-O-R_1、硝基、氰基和胺(尤其包括C_1-C_6亚烷基-NR_1R_2、被单-或二-C_1-C_6烷基取代的胺,其可以任选地被一个或两个羟基取代)。除非上下文内另外指明,否则这些基团中的每一个含有1到6个碳原子。在某些实施方案中,优选的取代基将包括例如-NH-、-NHC(O)-、-O-、=O、-$(CH_2)_m$-(在此,m和n在上下文中是1、2、3、4、5或6)、-S-、-S(O)-、SO_2-或-NH-C(O)-NH-、-$(CH_2)_n$OH、-$(CH_2)_n$SH、-$(CH_2)_n$COOH、C_1-C_6烷基、-$(CH_2)_n$O-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_n$C(O)-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_n$OC(O)-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_n$C(O)O-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_n$NHC(O)-R_1、-$(CH_2)_n$C(O)-NR_1R_2、-$(OCH_2)_n$OH、-$(CH_2O)_n$COOH、C_1-C_6烷基、-$(OCH_2)_n$O-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6烷基)、-$(OCH_2)_n$NHC(O)-R_1、-$(CH_2O)_n$C(O)-NR_1R_2、-S(O)$_2$-R_S、-S(O)-R_S(R_S是C_1-C_6烷基或-$(CH_2)_m$-NR_1R_2基团)、NO_2、CN或卤素(F、Cl、Br、I,优选F或Cl),这取决于取代基的使用背景。R_1和R_2在上下文内各自是H或C_1-C_6烷基(其可以任选地被一个或两个羟基或至多三个卤素基团(优选氟)取代)。术语"被取代"在所定义化合物和所用取代基的化学背景内也应该指任选地被取代的芳基或杂芳基或任选地被取代的杂环基,如本文另外所述。亚烷基还可以如本文另外所公开被取代,优选被以下取代:任选地被取代的C_1-C_6烷基(优选甲基、乙基或羟甲基或羟乙基,从而提供手性中心)、如本文另外所述的氨基酸基团的侧链、如上文所述的酰胺基,或氨基甲酸酯基团O-C(O)-NR_1R_2基团,其中R_1和R_2如本文另外所述,但是也可以使用诸多其它基团作为取代基。各种任选地被取代的部分可以被3个或更多个取代基取代,优选不超过3个取代基且优选被1或2个取代基取代。应注意,如果化合物需要在分子的特定位置取代(主要由于价数),但未指示取代,那么除非取代的背景另外表明,否则那个取代基应解释或理解为H。

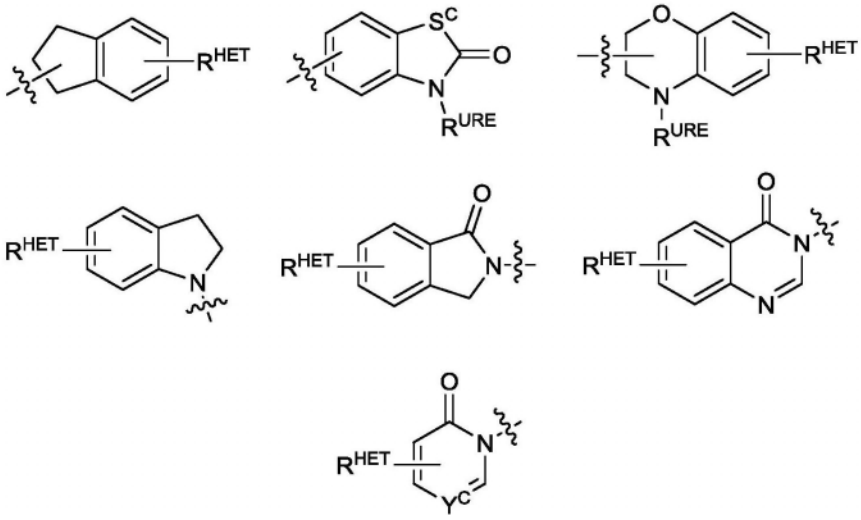
[0154] 在上下文中,术语"芳基"或"芳香族"是指具有单环(例如苯、苯基、苯甲基)或稠环(例如萘基、蒽基、菲基等)的被取代(如本文另外所述)或未被取代的单价芳香族基团,并且能够在环上的任何可用稳定位置或如所呈现的化学结构中另外指示结合到根据本公开的化合物。在上下文中,芳基的其它实例可以包括杂环芳香族环系统,在环(单环)中具有一个或多个氮、氧或硫原子的"杂芳基",例如咪唑、呋喃基、吡咯、呋喃基、噻吩、噻唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、三唑、噁唑或稠环系统,例如吲哚、喹啉、吲哚嗪、氮杂吲哚嗪、苯并呋喃等,其可以任选地如上文所述被取代。可以提及的杂芳基包括含氮杂芳基,例如吡咯、吡啶、吡啶酮、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡唑、咪唑、三唑、三嗪、四唑、吲哚、异吲哚、吲哚嗪、氮杂吲哚嗪、嘌呤、吲唑、喹啉、二氢喹啉、四氢喹啉、异喹啉、二氢异喹啉、四氢异喹啉、喹噁、酞嗪、萘啶、喹喏啉、喹唑啉、噌啉、喋啶、咪唑并吡啶、咪唑并三嗪、吡嗪并哒嗪、吖啶、啡啶、咔唑、咔唑啉、嘧啶、啡啉、菲烯、噁二唑、苯并咪唑、吡咯并吡啶、吡咯并嘧啶和吡啶并嘧啶;含硫芳香族杂环,例如噻吩和苯并噻吩;含氧芳香族杂环,例如呋喃、吡喃、环戊二烯并吡喃、苯并呋喃和异苯并呋喃;和包含2个或更多个选自氮、硫和氧的杂原子的芳香族杂环,例如噻唑、噻二唑、异噻唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并噻二唑、吩噻嗪、异噁唑、呋呫、啡噁嗪、吡唑并噁唑、咪唑并噻唑、噻吩并呋喃、呋喃并吡咯、吡啶并噁嗪、呋喃并吡啶、呋喃并嘧啶、噻吩并嘧啶和噁唑等,所有这些可以任选地被取代。

[0155] 术语"被取代的芳基"是指包含至少一个芳环或多个稠环的芳香族碳环基,所述多个稠环中的至少一个是芳香族,其中所述环被一个或多个取代基取代。举例来说,芳基可以包含取代基,所述取代基选自:-$(CH_2)_n$OH、-$(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-(C_1-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-C(O)(C_0-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-C(O)O(C_0-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-OC(O)(C_0-C_6)烷

基、胺;单-或二-(C_1-C_6烷基)胺,其中胺上的烷基任选地被1或2个羟基或至多三个卤基(优选F、Cl)基团取代;OH、COOH、C_1-C_6烷基,优选CH_3、CF_3、OMe、OCF_3、NO_2或CN基团(其中的每一个可以在苯环的邻位、间位和/或对位被取代,优选对位)、任选被取代的苯基(所述苯基本身优选被连接至ABM基团(包括ULM基团)的连接基团取代),和/或F、Cl、OH、COOH、CH_3、CF_3、OMe、OCF_3、NO_2或CN基团中的至少一个(位于苯环的邻位、间位和/或对位,优选对位)、可以任选地被取代的萘基、任选地被取代的杂芳基,优选任选地被取代的异噁唑,包括被甲基取代的异噁唑;任选地被取代的噁唑,包括被甲基取代的噁唑;任选地被取代的噻唑,包括被甲基取代的噻唑;任选地被取代的异噻唑,包括被甲基取代的异噻唑;任选地被取代的吡咯,包括被甲基取代的吡咯;任选地被取代的咪唑,包括甲基咪唑;任选地被取代的苯并咪唑或甲氧基苯并咪唑;任选地被取代的氧杂咪唑或甲基氧杂咪唑;任选地被取代的二唑基团,包括甲基二唑基团;任选地被取代的三唑基团,包括甲基取代的三唑基团;任选地被取代的吡啶基团,包括卤基(优选F)或甲基取代的吡啶基团或氧杂吡啶基团(其中吡啶基团通过氧连接到苯基);任选地被取代的呋喃;任选地被取代的苯并呋喃;任选地被取代的二氢苯并呋喃;任选地被取代的吲哚、吲哚嗪或氮杂吲哚嗪(2-氮杂吲哚嗪、3-氮杂吲哚嗪或4-氮杂吲哚嗪)、任选地被取代的喹啉,和其组合。

[0156] “羧基”表示基团--C(O)OR,其中R是氢、烷基、被取代的烷基、芳基、被取代的芳基、杂芳基或被取代的杂芳基,然而这些通用取代基的含义与本文所定义的相应基团的定义相同。

[0157] 术语“杂芳基(heteroaryl)”或“杂芳基(hetaryl)”可以指(但决不限于)任选地被取代的喹啉(其可以连接到药效团或在喹啉环内的任何碳原子上被取代)、任选地被取代的吲哚(包括二氢吲哚)、任选地被取代的吲哚嗪、任选地被取代的氮杂吲哚嗪(2-氮杂吲哚嗪、3-氮杂吲哚嗪或4-氮杂吲哚嗪)、任选地被取代的苯并咪唑、苯并二唑、苯并呋喃、任选地被取代的咪唑、任选地被取代的异噁唑、任选地被取代的噁唑(优选被甲基取代)、任选地被取代的二唑、任选地被取代的三唑、四唑、任选地被取代的苯并呋喃、任选地被取代的噻吩、任选地被取代的噻唑(优选被甲基和/或硫醇取代)、任选地被取代的异噻唑、任选地被取代的三唑(优选被以下取代的1,2,3-三唑:甲基、三异丙基硅烷基、任选地被取代的-$(CH_2)_m$-O-C_1-C_6烷基或任选地被取代的-$(CH_2)_m$-C(O)-O-C_1-C_6烷基)、任选地被取代的吡啶(2-吡啶、3-吡啶或4-吡啶),或符合以下化学结构的基团:

[0158] 

[0159] 其中

[0160] S^c是CHR^{SS}、NR^{URE}或O；

[0161] R^{HET}是H、CN、NO_2、卤基(优选Cl或F)、任选地被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代(例如CF_3)、任选地被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)或任选地被取代的炔系基团-C≡C-R_a，其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优选C_1-C_3烷基)；

[0162] R^{SS}是H、CN、NO_2、卤基(优选F或Cl)、任选地被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)、任选地被取代的O-(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)或任选地被取代的-C(O)(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)；

[0163] R^{URE}是H、C_1-C_6烷基(优选H或C_1-C_3烷基)或-C(O)(C_1-C_6烷基)，所述基团中的每一个任选地被一个或两个羟基或至多三个卤素(优选氟基团)取代，或任选地被取代的杂环，例如哌啶、吗啉、吡咯啶、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌嗪，其中的每一个任选地被取代，并且

[0164] Y^C是N或C-R^{YC}，其中R^{YC}是H、OH、CN、NO_2、卤基(优选Cl或F)、任选地被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代(例如CF_3)、任选地被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)或任选地被取代的炔系基团-C≡C-R_a，其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优选C_1-C_3烷基)。

[0165] 术语“芳烷基”和“杂芳基烷基”是指分别包含芳基或杂芳基的基团，以及符合上述定义的烷基和/或杂烷基和/或碳环和/或杂环烷基环系统。

[0166] 如本文所用，术语“芳烷基”是指附接到上文所定义的烷基的如上文所定义的芳基。芳烷基通过烷基连接到母体部分，其中所述烷基具有一到六个碳原子。芳烷基中的芳基可以如上文所定义被取代。

[0167] 术语“杂环”是指含有至少一个杂原子(例如N、O或S)的环基，且可以是芳香族(杂芳基)或非芳香族。因此，杂环定义包含杂芳基部分，这取决于其使用背景。示范性杂芳基描述于上文中。

[0168] 示范性杂环包括：氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、1,4-苯并二噁烷基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、二氢咪唑基、二氢吡喃基、二氢呋喃基、二噁烷基、二氧杂环戊烷基、亚乙基脲、1,3-二氧杂环戊烷、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、呋喃基、高哌啶基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啶基、吲哚啉基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑啶基、异噻唑基、异噁唑啶基、异噁唑基、吗啉基、萘啶基、噁唑啶基、噁唑基、吡啶酮、2-吡咯烷酮、吡啶、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、哌啶基、邻苯二甲酰亚胺、丁二酰亚胺、吡嗪基、吡唑啉基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢喹啉、噻唑啶基、噻唑基、噻吩基、四氢噻吩、噁烷、氧杂环丁烷基、氧硫杂环戊烷基、噻烷等等。

[0169] 杂环基团可以任选地被选自由以下组成的组的成员取代：烷氧基、被取代的烷氧基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、被取代的氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧基氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫酮基、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、被取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环、杂环氧基、羟胺基、烷氧基胺基、硝基、-SO-烷基、被-SO-取代的烷基、-SO芳基、-SO-杂芳基、-SO2-烷基、被-SO2-取代的烷基、-SO2-

芳基、氧代(=O)和-SO2-杂芳基。此类杂环基可以具有单个环或多个稠环。氮杂环和杂芳基的实例包括(但不限于)吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吲哚嗪、异吲哚、吲哚、吲唑、嘌呤、喹嗪、异喹啉、喹啉、酞嗪、萘基吡啶、喹喏啉、喹唑啉、噌啉、喋啶、咔唑、咔啉、啡啶、吖啶、啡啉、异噻唑、吩嗪、异噁唑、啡噁嗪、吩噻嗪、咪唑啶、咪唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚啉、N-吗啉基、哌啶基、四氢呋喃基和其类似基团,以及N-烷氧基-含氮杂环。术语"杂环"还包括双环基团,其中杂环中的任一个与苯环或环己烷环或另一杂环(例如吲哚基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基等)稠合。

[0170] 术语"环烷基"可以指(但决不限于)衍生自如本文中所定义的单环或多环烷基或环烷烃的单价基团,例如环中具有三个至二十个碳原子的饱和单环烃基,包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。术语"被取代的环烷基"可以指(但决不限于)单环或多环烷基,且被一个或多个取代基取代,例如氨基、卤素、烷基、被取代的烷基、碳氧基、碳基巯基、芳基、硝基、巯基或磺酸基,而这些通用取代基具有与如此图例中所定义的相应基团的定义相同的含义。

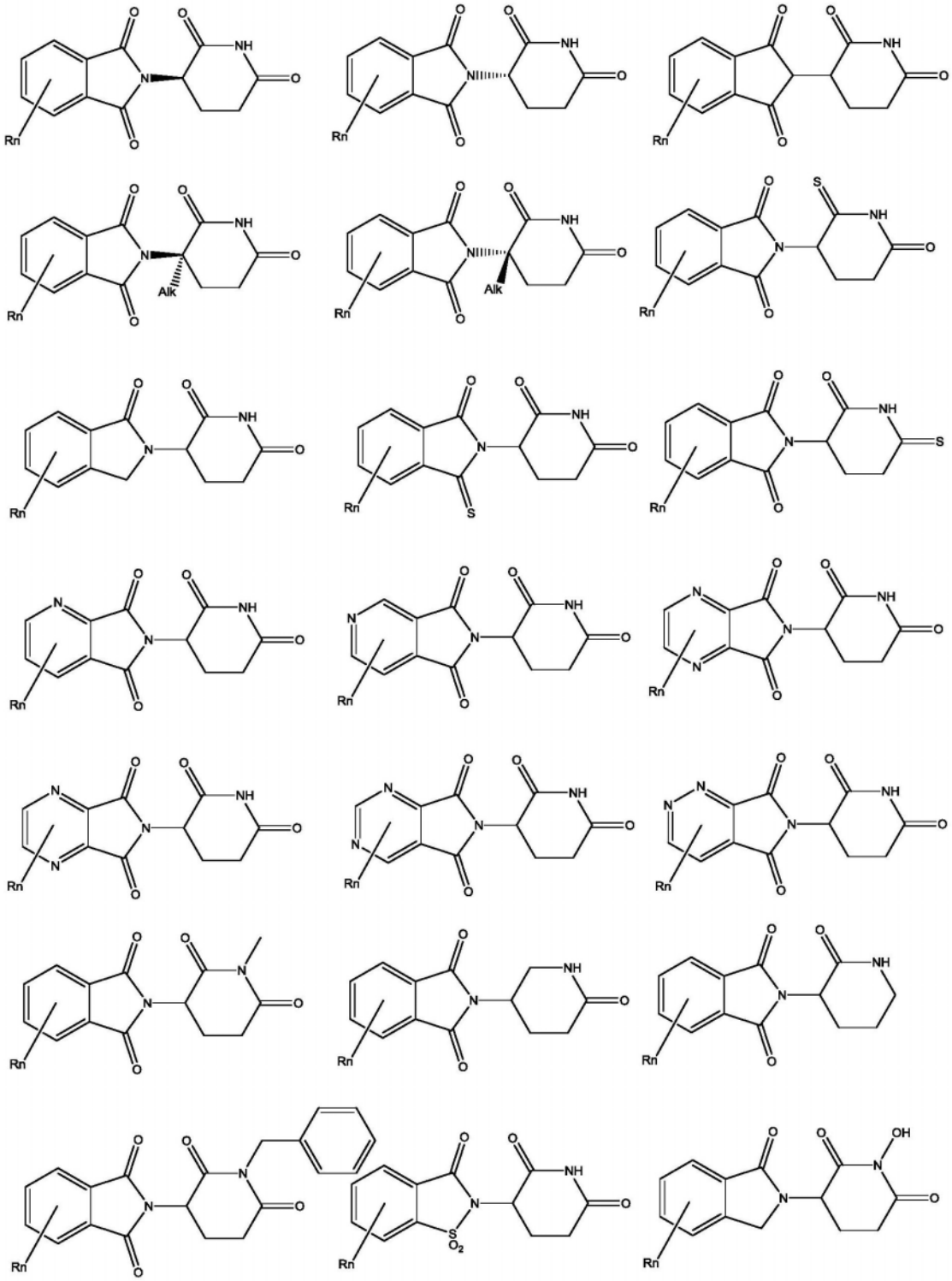
[0171] "杂环烷基"是指单环或多环烷基,其中其环状结构中的至少一个环碳原子被选自由N、O、S或P组成的组的杂原子置换。"被取代的杂环烷基"是指单环或多环烷基,其中其环状结构中的至少一个环碳原子被选自由N、O、S或P组成的组的杂原子置换且所述基团含有一个或多个选自由以下组成的组的取代基:卤素、烷基、被取代的烷基、碳基氧基、羰基巯基、芳基、硝基、巯基或磺酸基,而这些通用取代基的含义与此图例所定义的相应基团的定义相同。

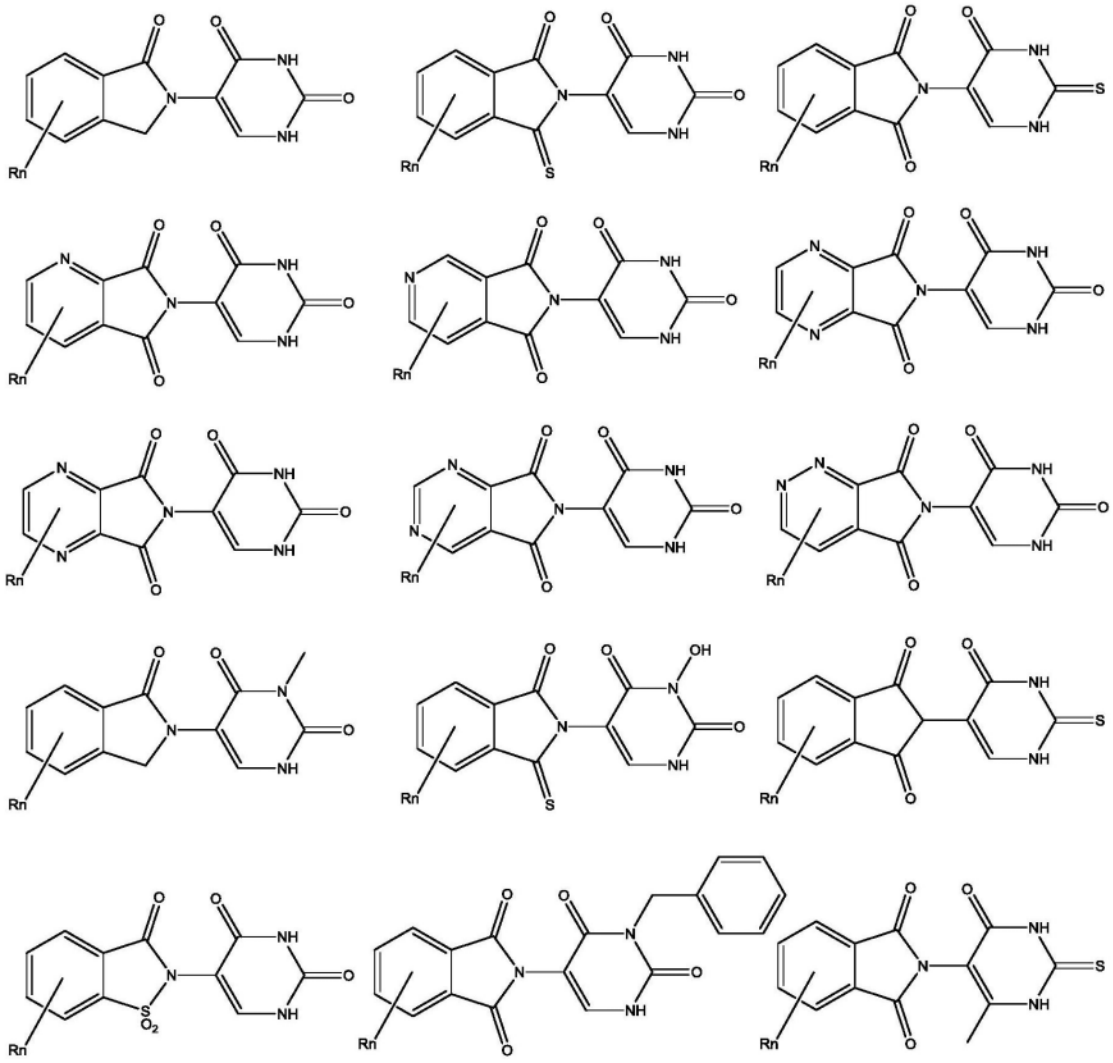
[0172] 术语"烃基"应指含有碳和氢并且可以是完全饱和、部分不饱和或芳香族并且包括芳基、烷基、烯基和炔基的化合物。

[0173] 在本文所述的任一实施方案中,W、X、Y、Z、G、G'、R、R'、R"、Q1-Q4、A和Rn可以独立地与连接子和/或连接有一个或多个ABM、ULM、CLM或CLM'基团的连接子共价偶联。

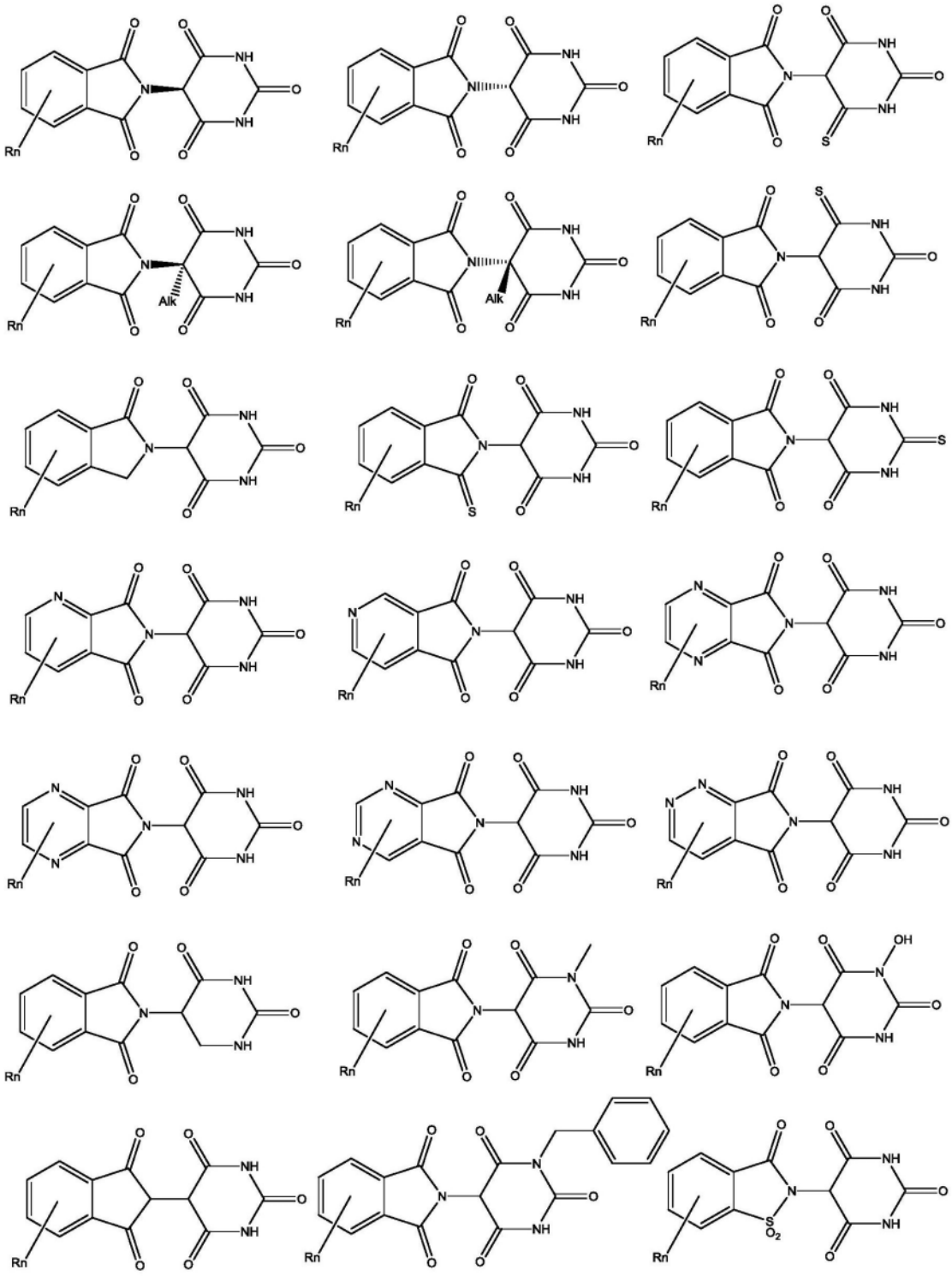
[0174] 更具体地说,CLM的非限制性实例包括下文所示的那些CLM以及因以下分子所示的一个或多个不同特点的组合而产生的那些"混合"分子,其中Rn包含1到4个独立选择的官能团或原子,并且任选地其中一个经修饰以共价连接到ABM、化学连接基团(L)、ULM、CLM(或CLM')或其组合。

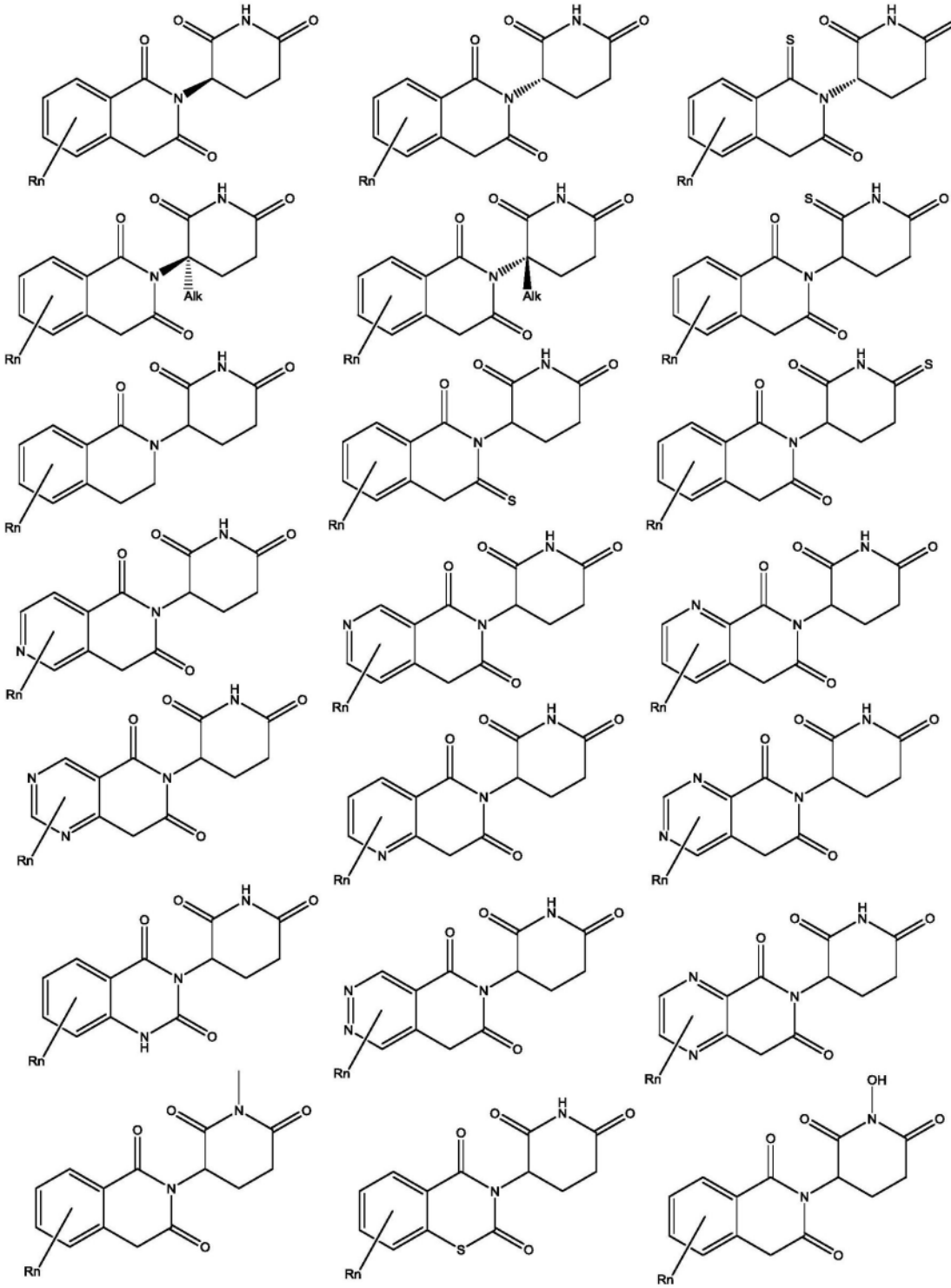
[0175]

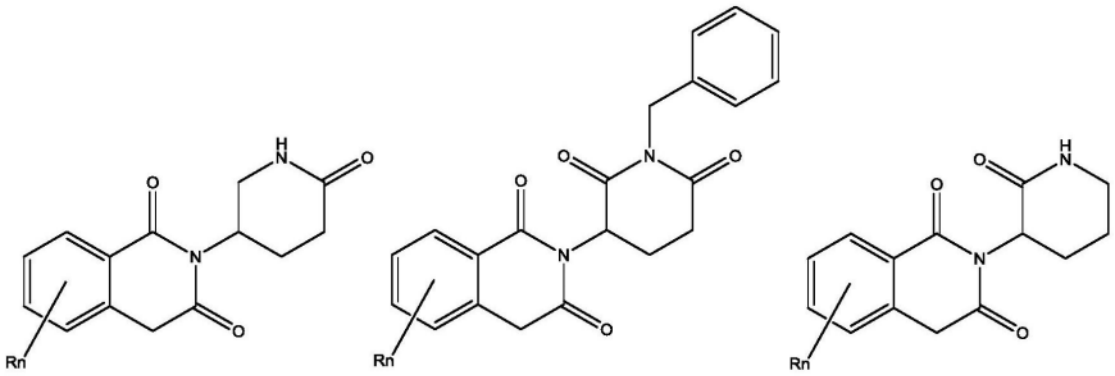


[0176] 

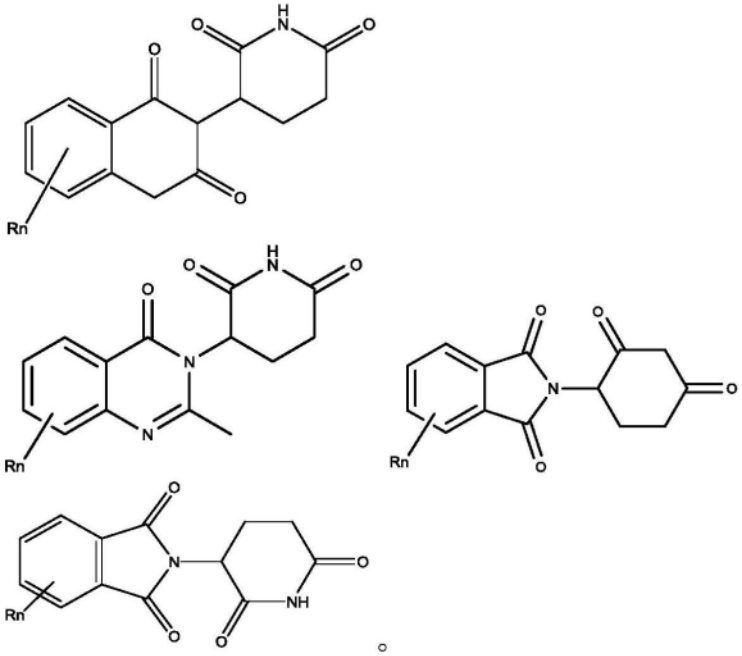
[0177]



[0178] 



[0179]



[0180] 示范性连接子

[0181] 在某些实施方案中，如本文所述的化合物包括通过化学连接子(L)与一个或多个ULM或CLM化学连接或偶联的一个或多个ABM。在某些实施方案中，连接基团L是包含一个或多个共价连接的结构单元的基团(例如-$A_{1}..A_{q}$-或-A_{q}-)，其中A_{1}是与ABM偶联的基团，且A_{q}是与ULM偶联的基团。

[0182] 在某些实施方案中，连接基团L选自A_{q}-；

[0183] A_{q}是连接到ULM或ABM部分的基团；并且

[0184] q是大于或等于1的整数，

[0185] 其中A_{q}选自由以下组成的组：一键、$CR^{L1}R^{L2}$、O、S、SO、SO_{2}、NR^{L3}、$SO_{2}NR^{L3}$、$SONR^{L3}$、$CONR^{L3}$、$NR^{L3}CONR^{L4}$、$NR^{L3}SO_{2}NR^{L4}$、CO、CR^{L1}=CR^{L2}、C≡C、$SiR^{L1}R^{L2}$、P(O)R^{L1}、P(O)OR^{L1}、NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}、NR^{L3}C(=NCN)、NR^{L3}C(=CNO_{2})NR^{L4}、任选地被0到6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{3-11}环烷基、任选地被0到9个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺环烷基、任选地被0到6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{3-11}杂环基、任选地被0到8个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺杂环基、任选地被0到6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的芳基、任选地被0到6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的杂芳基，其中R^{L1}或R^{L2}各自独立地任选地连接到其它基团以形成任选地被0到4个R^{L5}基团取代的环烷基和/或杂环基部分；

[0186] R^{L1}、R^{12}、R^{L3}、R^{L4}和R^{L5}各自独立地是H、卤基、C_{1-8}烷基、OC_{1-8}烷基、SC_{1-8}烷基、NHC_{1-8}烷基、$N(C_{1-8}烷基)_2$、C_{3-11}环烷基、芳基、杂芳基、C_{3-11}杂环基、OC_{1-8}环烷基、SC_{1-8}环烷基、NHC_{1-8}环烷基、$N(C_{1-8}环烷基)_2$、$N(C_{1-8}环烷基)(C_{1-8}烷基)$、OH、NH_2、SH、SO_2C_{1-8}烷基、$P(O)(OC_{1-8}烷基)(C_{1-8}烷基)$、$P(O)(OC_{1-8}烷基)_2$、CC-$C_{1-8}$烷基、CCH、CH=CH($C_{1-8}$烷基)、C($C_{1-8}$烷基)=CH($C_{1-8}$烷基)、C($C_{1-8}$烷基)=C($C_{1-8}$烷基)$_2$、$Si(OH)_3$、$Si(C_{1-8}烷基)_3$、$Si(OH)(C_{1-8}烷基)_2$、$COC_{1-8}$烷基、$CO_2H$、卤素、CN、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2F$、$NO_2$、$SF_5$、$SO_2NHC_{1-8}$烷基、$SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、$SONHC_{1-8}$烷基、$SON(C_{1-8}烷基)_2$、$CONHC_{1-8}$烷基、$CON(C_{1-8}烷基)_2$、$N(C_{1-8}烷基)CONH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)CON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH(C_{1-8}烷基)$、$NHCON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH_2$、$N(C_{1-8}烷基)SO_2NH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、$NHSO_2NH(C_{1-8}烷基)$、$NHSO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、$NHSO_2NH_2$。

[0187] 在某些实施方案中，q是大于或等于0的整数。在某些实施方案中，q是大于或等于1的整数。

[0188] 在某些实施方案(例如其中q大于2)中，A_q是连接到ULM的基团，且A_1和A_q通过连接子(L)的结构单元连接。

[0189] 在某些实施方案(例如其中q是2)中，A_q是连接到A_1和ULM的基团。

[0190] 在某些实施方案(例如其中q是1)中，连接基团L的结构是-A_1-，且A_1是连接到ULM部分和ABM部分的基团。

[0191] 在某些实施方案中，连接子(L)包含由选自由以下组成的组的通用结构表示的基团：

[0192] -$NR(CH_2)_n$-(低碳数烷基)-、-$NR(CH_2)_n$-(低碳数烷氧基)-、-$NR(CH_2)_n$-(低碳数烷氧基)-OCH_2-、-$NR(CH_2)_n$-(低碳数烷氧基)-(低碳数烷基)-OCH_2-、-$NR(CH_2)_n$-(环烷基)-(低碳数烷基)-OCH_2-、-$NR(CH_2)_n$-(杂环烷基)-、-$NR(CH_2CH_2O)_n$-(低碳数烷基)-O-CH_2-、-$NR(CH_2CH_2O)_n$-(杂环烷基)-O-CH_2-、-$NR(CH_2CH_2O)_n$-芳基-O-CH_2-、-$NR(CH_2CH_2O)_n$-(杂芳基)-O-CH_2-、-$NR(CH_2CH_2O)_n$-(环烷基)-O-(杂芳基)-O-CH_2-、-$NR(CH_2CH_2O)_n$-(环烷基)-O-芳基-O-CH_2-、-$NR(CH_2CH_2O)_n$-(低碳数烷基)-NH-芳基-O-CH_2-、-$NR(CH_2CH_2O)_n$-(低碳数烷基)-O-芳基-CH_2、-$NR(CH_2CH_2O)_n$-环烷基-O-芳基-、-$NR(CH_2CH_2O)_n$-环烷基-O-(杂芳基)-、-NR(CH2CH2)n-(环烷基)-O-(杂环)-CH_2、-NR(CH2CH2)n-(杂环)-(杂环)-CH_2、-N(R1R2)-(杂环)-CH2;其中

[0193] n可以是0至10；

[0194] R可以是H、低碳数烷基；

[0195] R1和R2可以通过连接N形成环。

[0196] 在某些实施方案中，连接子(L)包含由选自由以下组成的组的通用结构表示的基团：

[0197] -N(R)-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-OCH2-，

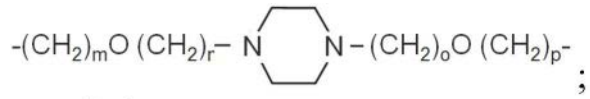
[0198] -O-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-OCH2-，

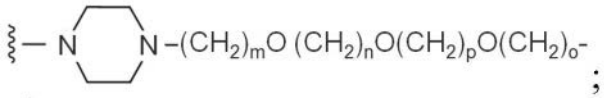
[0199] -O-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-；

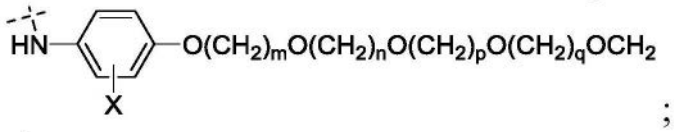
[0200] -N(R)-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-；

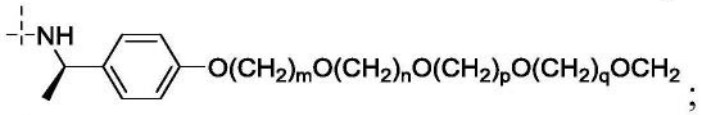
[0201] -$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-；

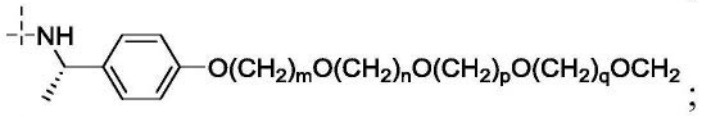
[0202] -$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-OCH2-；

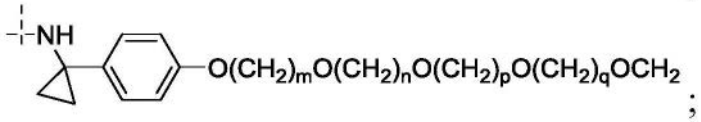

;

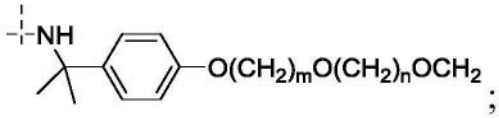

;

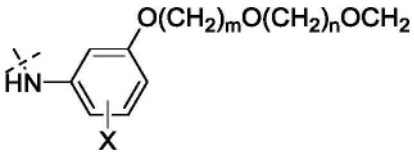

;

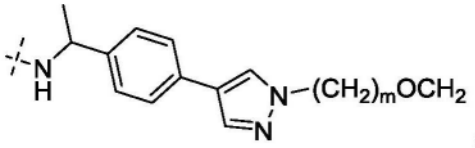
[0203] 
;


;


;


;

[0204] 
；和

[0205] 
其中

;

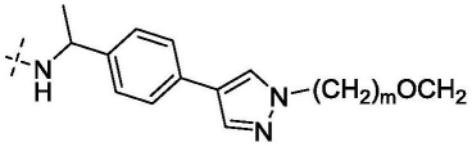
[0206] m、n、o、p、q和r各自独立地是0、1、2、3、4、5、6；

[0207] 当数目为零时，不存在N-O或O-O键

[0208] R是H、甲基或乙基；并且

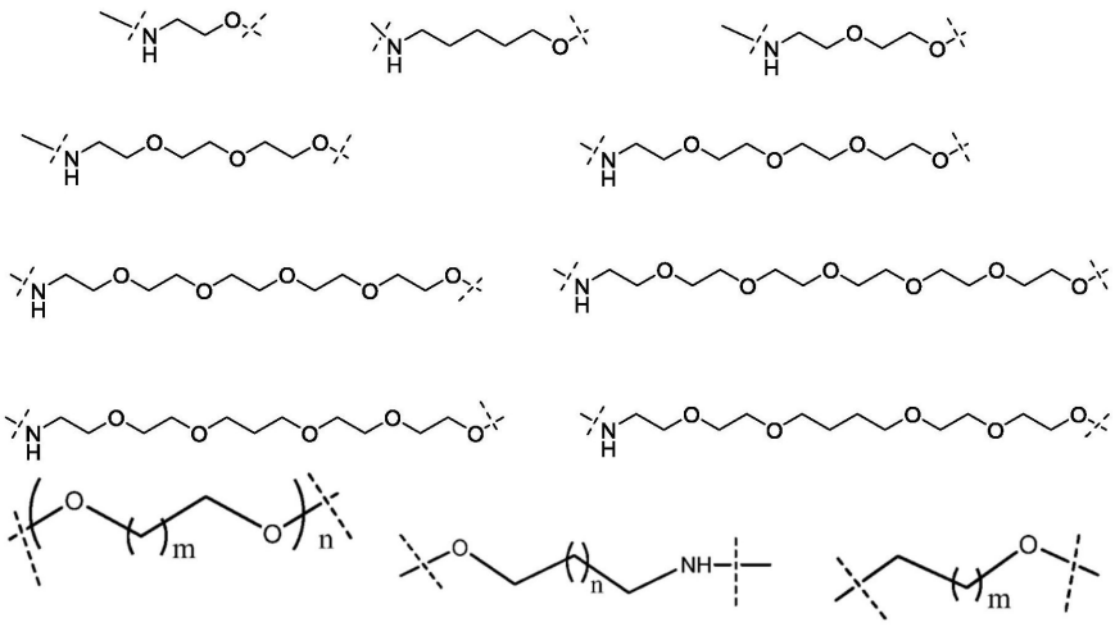
[0209] X是H或F。

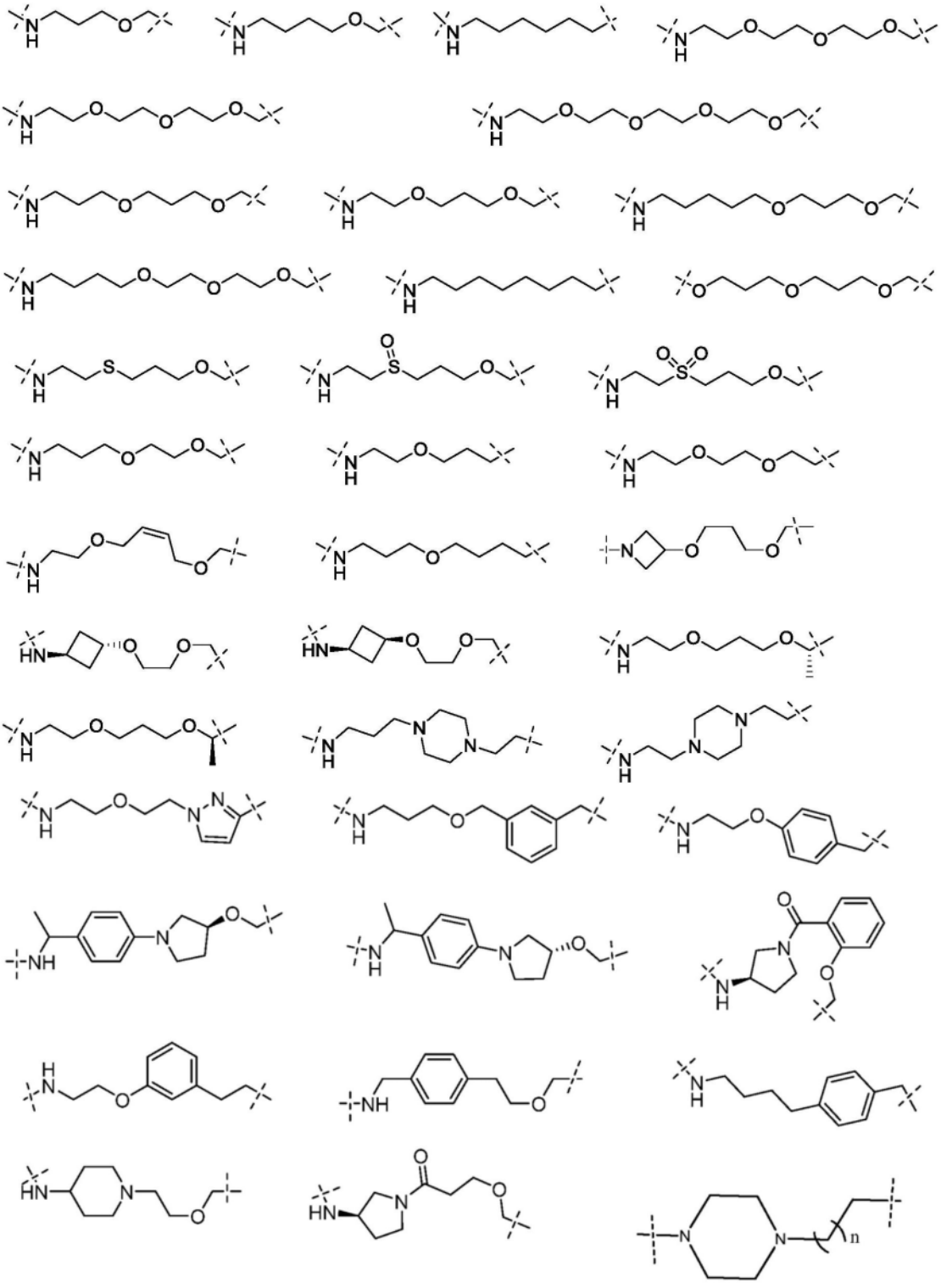
[0210] 在某些实施方案中，连接子(L)包含由以下通用结构表示的基团：

[0211] 

[0212] 其中m可以是2、3、4、5。

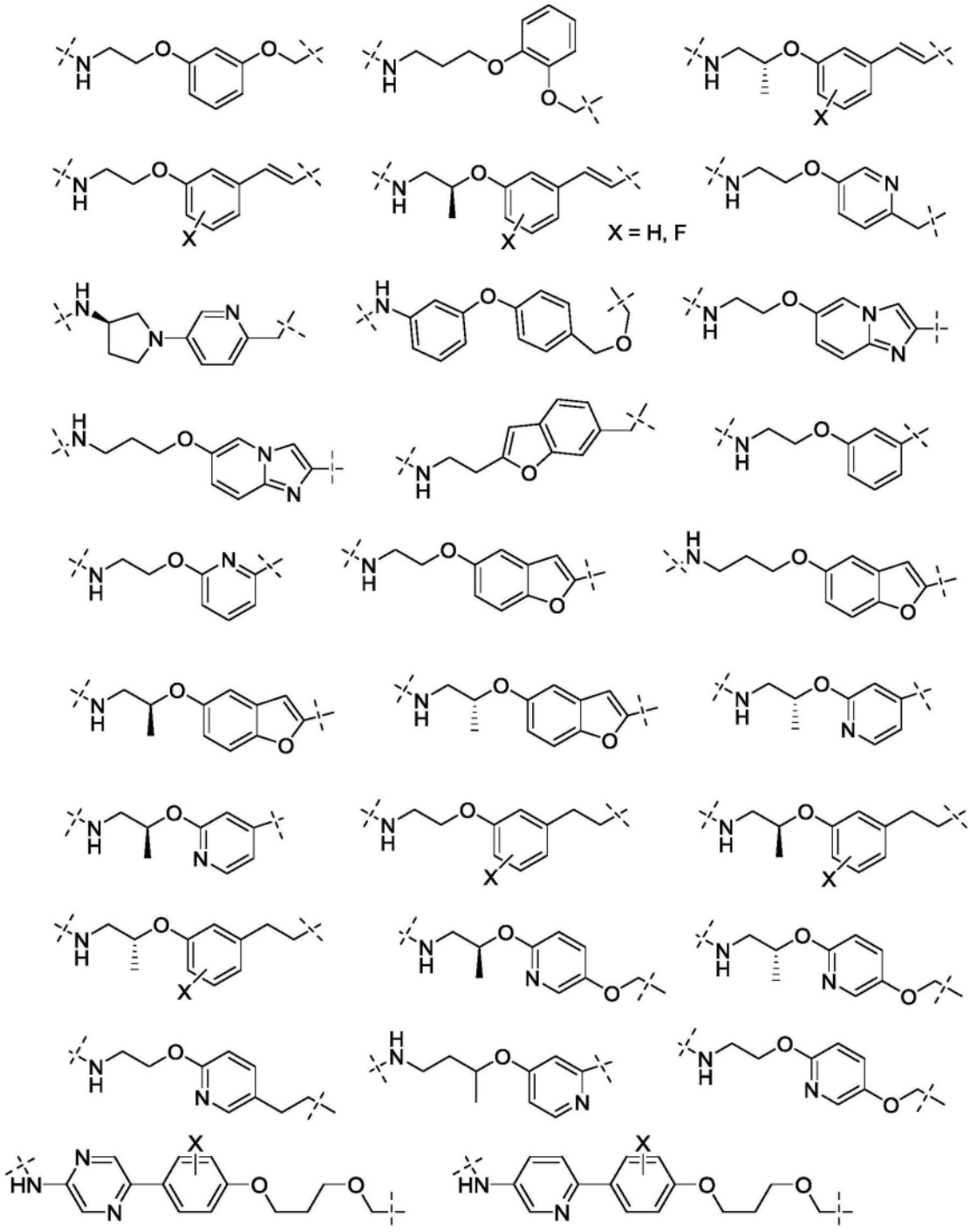
[0213] 在某些实施方案中，连接子(L)包含由选自由以下组成的组的通用结构表示的基团：

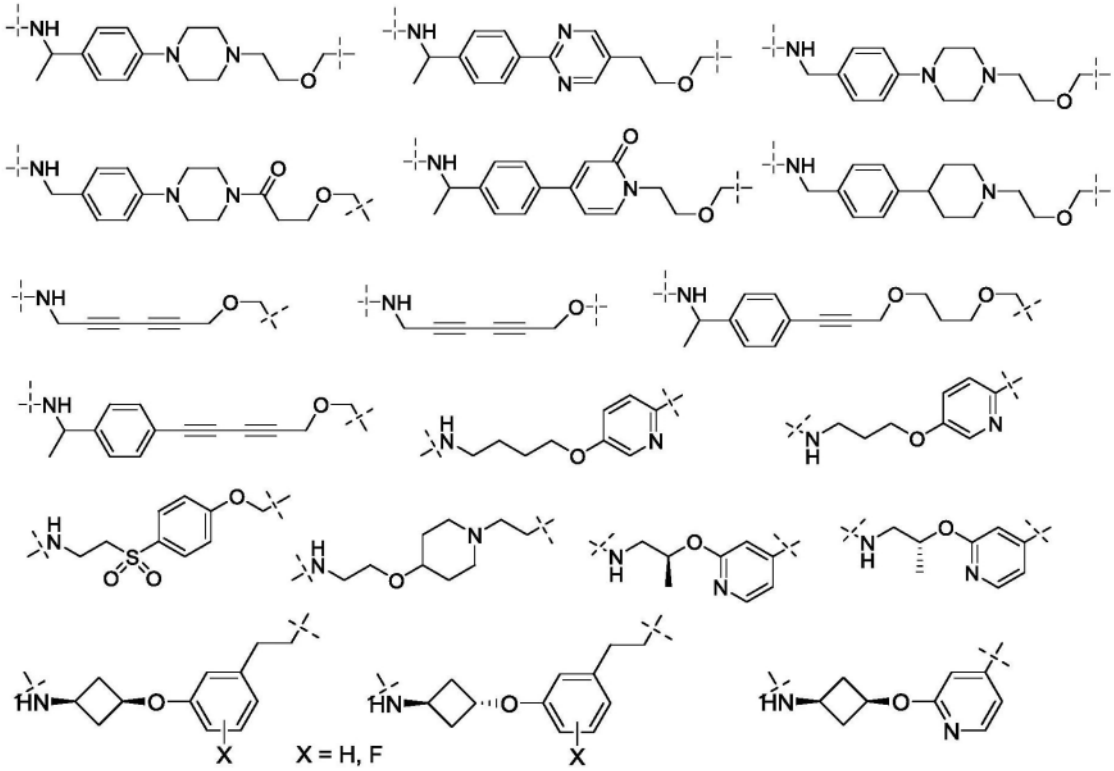
[0214] 



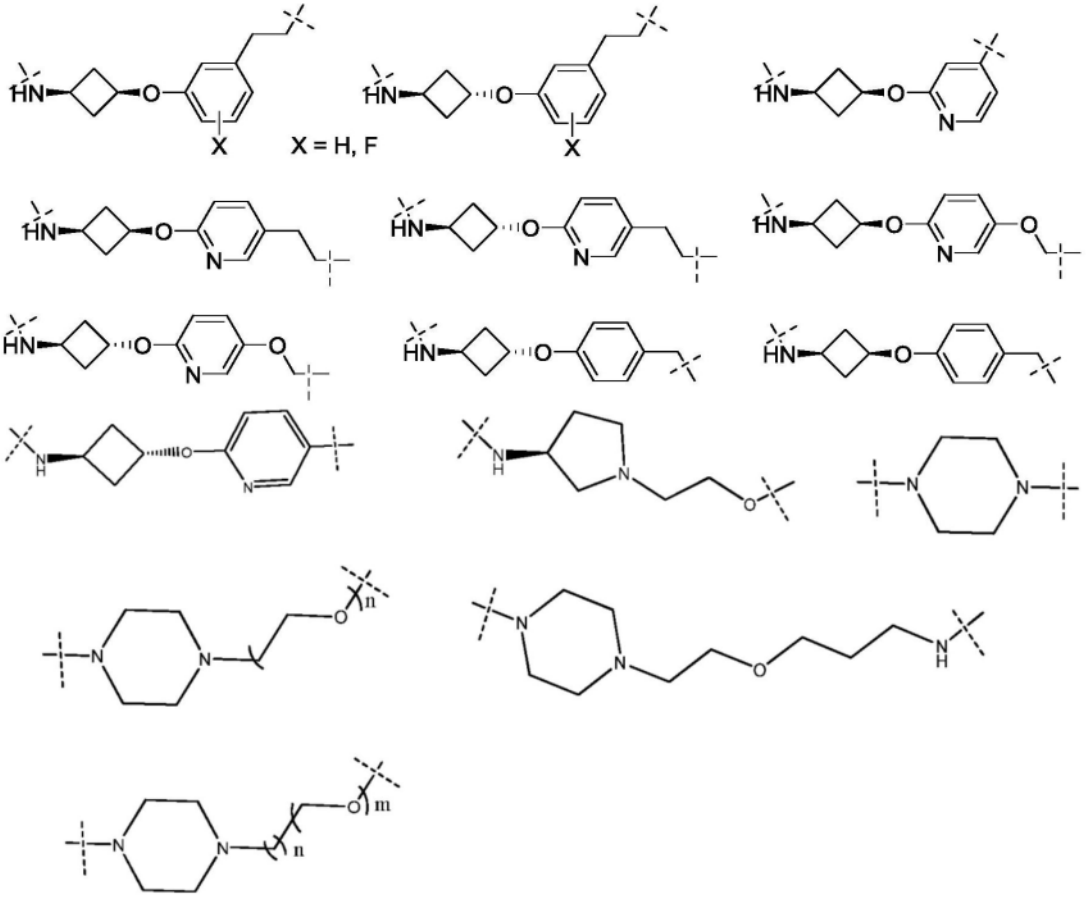
[0215]

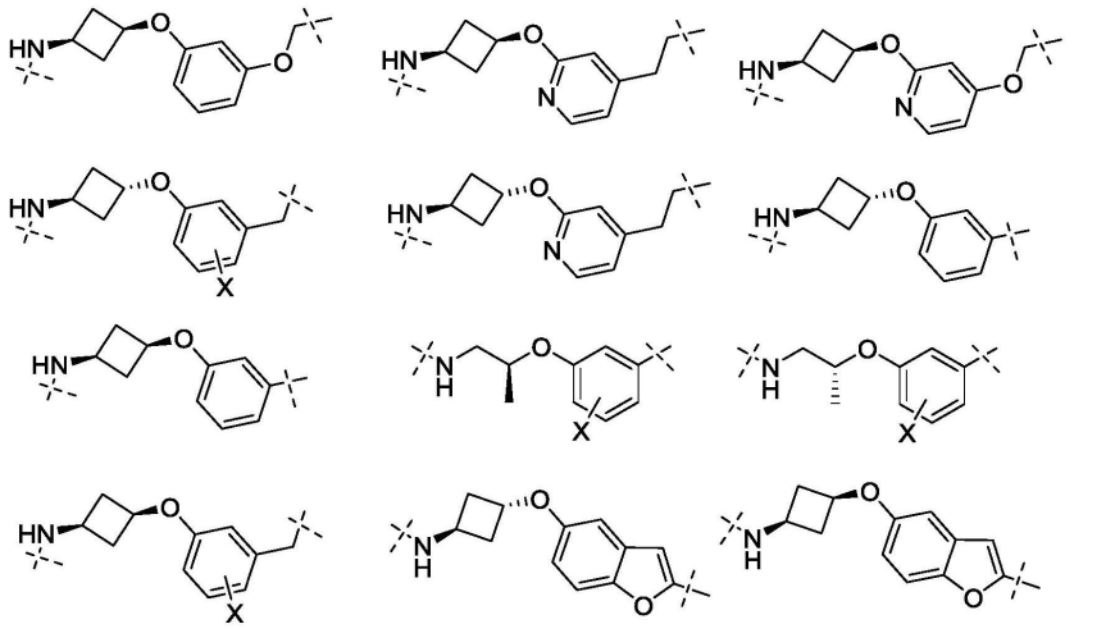
[0216]



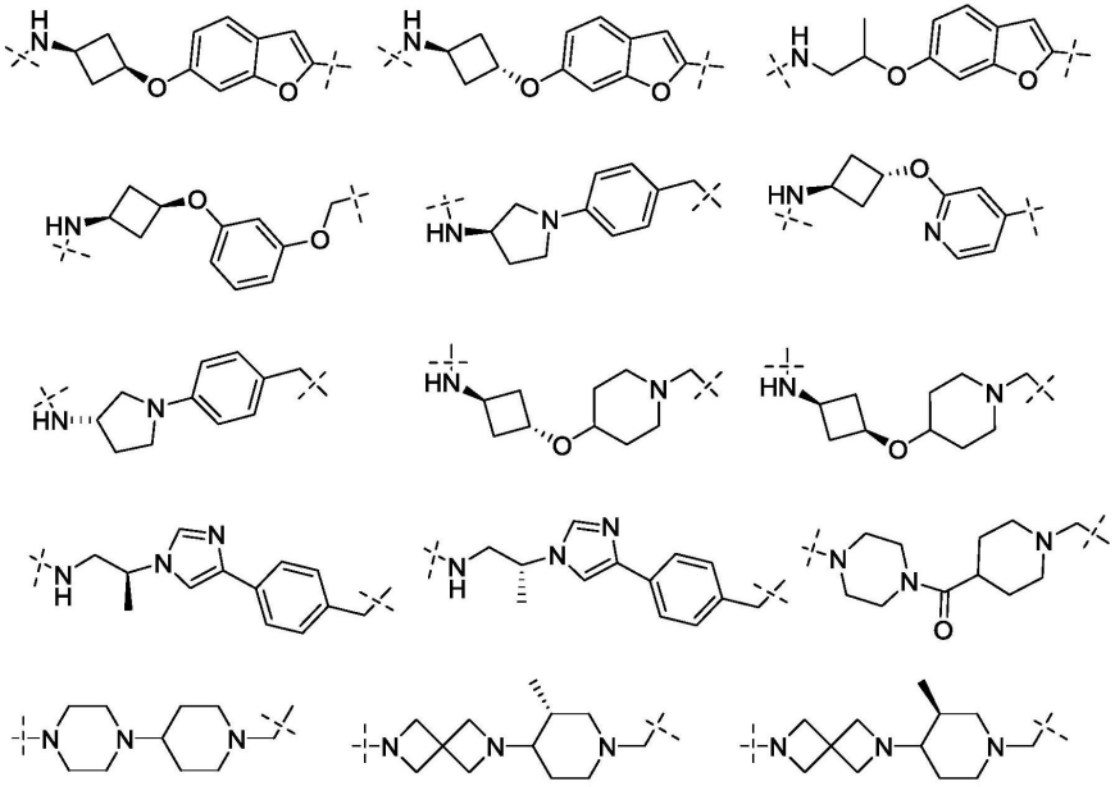


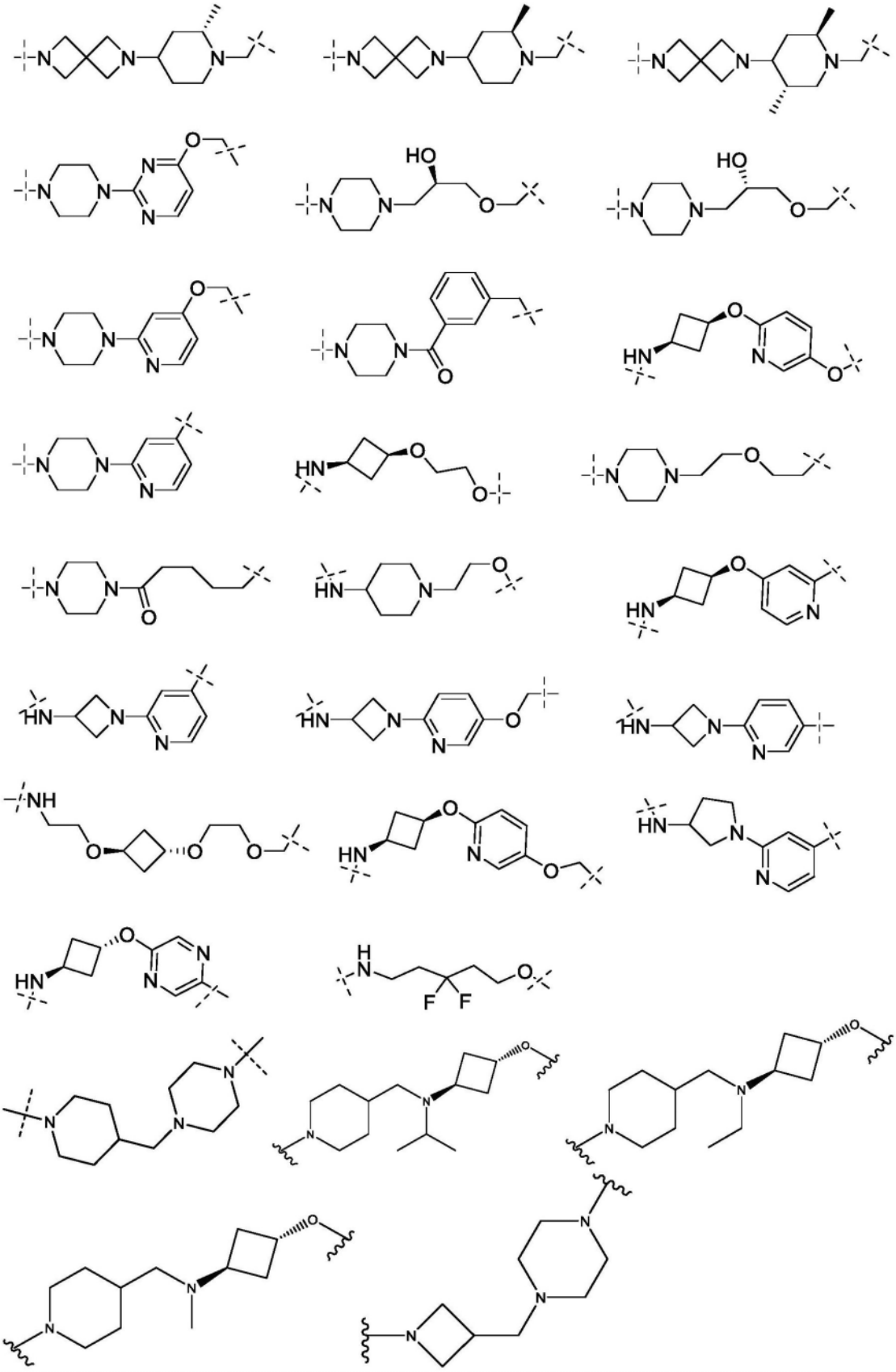
[0217]



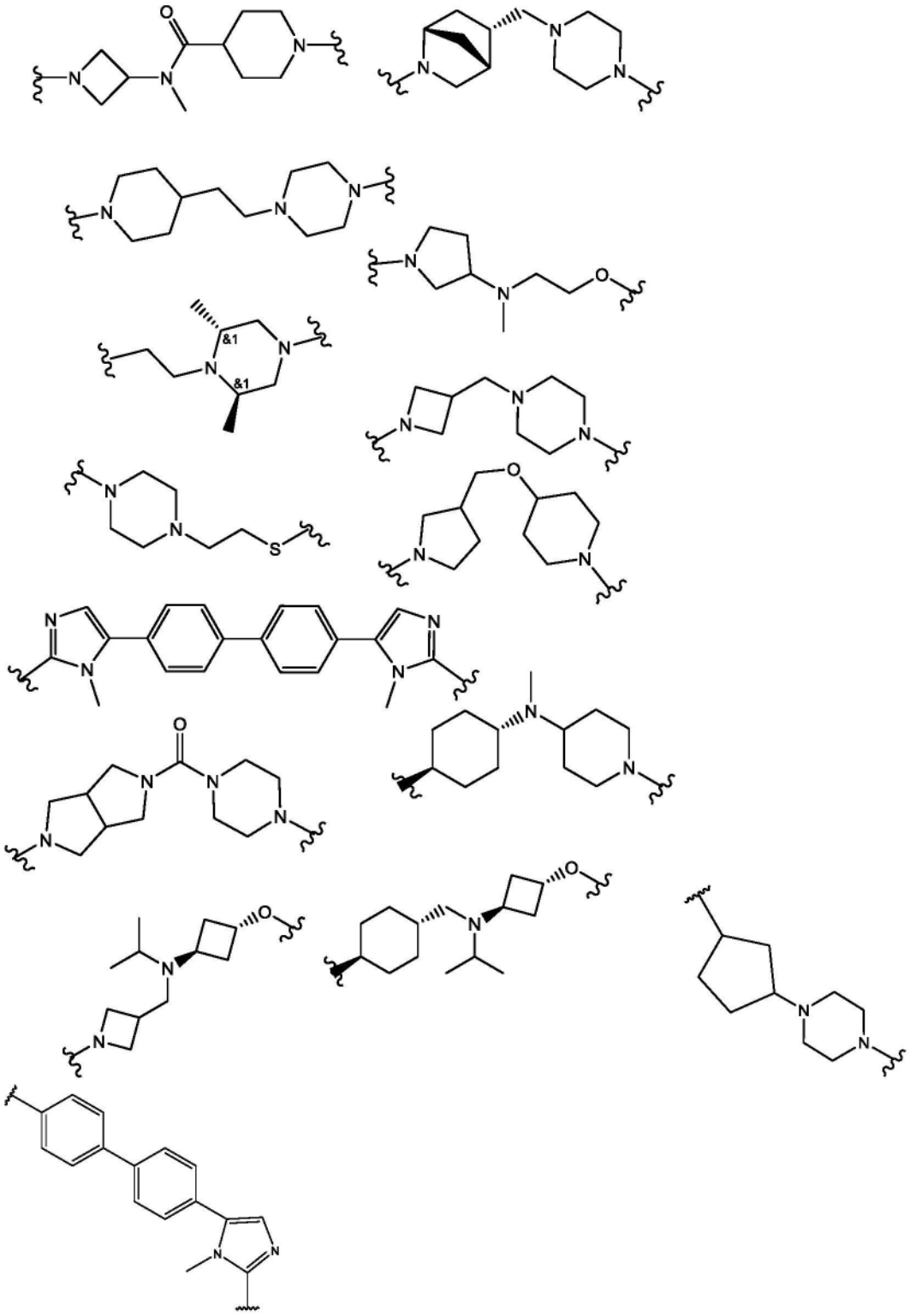


[0218]





[0219]

[0220] 

[0221] 其中n和m各自独立地是0、1、2、3、4、5、6;并且X是H或F。

[0222] 在其它实施方案中,连接基团是任选地被取代的(聚)乙二醇,其具有1到约100个乙二醇单元,约1到约50个乙二醇单元,1到约25个乙二醇单元,约1到10个乙二醇单元,1到约8个乙二醇单元和1到6个乙二醇单元,2到4个乙二醇单元;或任选地被取代的烷基,其内散杂有任选地被取代的O、N、S、P或Si原子。在某些实施方案中,连接子被芳基、苯基、苯甲基、烷基、亚烷基或杂环基取代。在某些实施方案中,连接子可以是不对称或对称的。

[0223] 在本文所述化合物的任一实施方案中，连接基团可以是如本文所述的任何适合部分。在一个实施方案中，连接子是被取代或未被取代的聚乙二醇基团，其尺寸范围是约1到约12个乙二醇单元、1到约10个乙二醇单元、约2到约6个乙二醇单元、约2到5个乙二醇单元、约2到4个乙二醇单元。

[0224] 在另一个实施方案中，本公开涉及一种化合物，其包含结合到靶蛋白(例如雄激素受体)或多肽的如上文所述的ABM基团，所述ABM基团通过泛素连接酶发生泛素化并且在化学上直接连接到或通过连接部分L连接到ULM基团，或ABM可替代地是ULM'基团，所述ULM'基团也是泛素连接酶结合部分并且与如上文所述的ULM基团可以相同或不同并且直接连接到ULM基团或通过连接部分连接到ULM基团；并且L是如上文所述的连接部分，且可以存在或不存在并且使ULM与ABM在化学上(共价)连接；或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物或多晶型物。

[0225] 在某些实施方案中，ULM以小于约200μM的IC_{50}展示活性或结合到E3泛素连接酶。IC_{50}能够根据所属领域中已知的任何方法测定，例如荧光偏振分析。

[0226] 在某些其它实施方案中，本文所述的双官能化合物展现IC_{50}小于约100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001mM或小于约100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001μM或小于约100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001nM的活性。

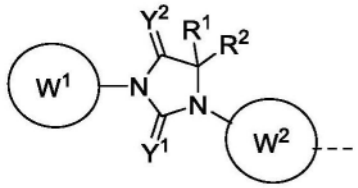
[0227] 尽管ULM基团和ABM基团可以通过对于连接子化学性质来说适当且稳定的任何基团共价连接到连接基团，但在本公开的优选方面中，连接子独立地共价键结到ULM基团和ABM基团，优选通过酰胺、酯、硫酯、酮基、氨基甲酸酯(氨甲酸酯)、碳或醚共价键结，所述基团中的每一个可以插入到ULM基团和ABM基团上的任一处，以使得泛素连接酶上的ULM基团与待降解的靶蛋白上的ABM基团达成最大的结合。在某些优选方面中，连接子可以连接到ULM和/或ABM基团上的任选地被取代的烷基、亚烷基、烯基或炔基、芳基或杂环基。

[0228] 示范性雄激素结合部分(ABM)

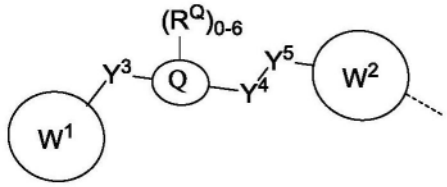
[0229] 在另一个方面，说明书提供AR结合部分(ABM)，其在某些方面和实施方案中与如本文所述的连接子和/或ULM偶联。

[0230] 在本文所述的任一种化合物中，ABM包含结合到雄激素受体(AR)的化学部分。文献中已经描述了各种雄激素受体结合化合物，包括各种雄激素衍生物，例如睾酮、二氢睾酮和美曲勃龙(metribolone)(也称为甲雌三烯醇酮(methyltrienolone)或R1881)，和非类固醇化合物，例如比卡鲁胺(bicalutamide)、恩杂鲁胺(enzalutamide)。所属领域的一般技术人员将了解，这些雄激素受体结合化合物可以潜在地用作PROTAC化合物中的ABM部分。此类文献包括(但不限于)G.F.Allan等人，核受体信号传导(Nuclear Receptor Signaling)，2003,1,e009;R.H.Bradbury等人，生物有机化学与医药化学快报(Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters)，2011 5442-5445;C.Guo等人，生物有机化学与医药化学快报，2012 2572-2578;P.K.Poutiainen等人，药物化学杂志(J.Med.Chem.)2012,55,6316-6327;A.Pepe等人，药物化学杂志2013,56,8280-8297;M.E.Jung等人，药物化学杂志2010,53,2779-2796，其以引用的方式并入本文中。

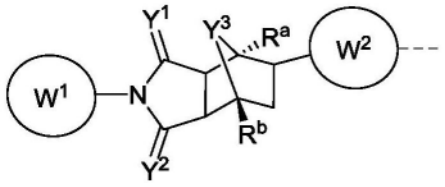
[0231] 在某些实施方案中，ABM包含选自(但不限于)下文所示结构的结构，其中虚线指示连接部分或ULM的连接点：

[0232] 

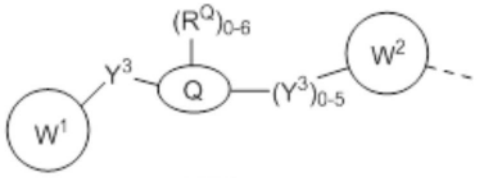
ABM-a ;



ABM-b ;



ABM-c ；和

[0233] 

ABM-d ,

[0234] 其中：

[0235] W^1是芳基、杂芳基、双环或双杂环，其各自独立地被1个或更多个H、卤基、羟基、硝基、CN、C≡CH、C_{1-6}烷基(直链、支链、任选地被取代；例如任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基取代)、C_{1-6}烷氧基(直链、支链、任选地被取代；例如任选地被1个或更多个卤基取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基，或CF_3；

[0236] Y^1、Y^2各自独立地是NR^{Y1}、O、S；

[0237] Y^3、Y^4、Y^5各自独立地是一键、O、NR^{Y2}、$CR^{Y1}R^{Y2}$、C＝O、C＝S、SO、SO_2、杂芳基，或芳基；

[0238] Q是具有0到4个杂原子的3到6元环，其任选地被0到6个R^Q取代，各R^Q独立地是H、C_{1-6}烷基(直链、支链，任选地被取代；例如任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基取代)、卤素、C_{1-6}烷氧基，或2个R^Q基团与它们所连接的原子结合在一起形成含有0到2个杂原子的3到8元环系统)；

[0239] R^1、R^2、R^a、R^b、R^{Y1}、R^{Y2}各自独立地是H、C_{1-6}烷基(直链、支链，任选地被取代；例如任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基取代)、卤素、C_{1-6}烷氧基、环状、杂环，或R^1、R^2连同它们所连接的原子一起形成含有0到2个杂原子的3到8元环系统)；

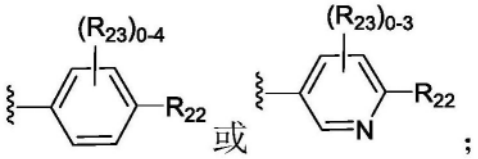
[0240] W^2是一键、C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基、O、芳基、杂芳基、脂环、杂环、双杂环、联芳基或联杂芳基，其各自任选地被1到10个R^{W2}取代；

[0241] 每个R^{W2}独立地是H、卤基、C_{1-6}烷基(直链、支链，任选地被取代；例如任选地被1个或

更多个F取代)、-OR^{W2A}、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}环杂烷基、C_{1-6}脂环(任选地被取代)、杂环(任选地被取代)、芳基(任选地被取代)或杂芳基(任选地被取代)、双环杂芳基或芳基、OC_{1-3}烷基(任选地被取代)、OH、NH_2、$NR^{Y1}R^{Y2}$、CN;并且

[0242] R^{W2A}是H、C_{1-6}烷基(直链、支链)或C_{1-6}杂烷基(直链、支链),各自任选地被环烷基、环杂烷基、芳基、杂环、杂芳基、卤基或OC_{1-3}烷基取代。

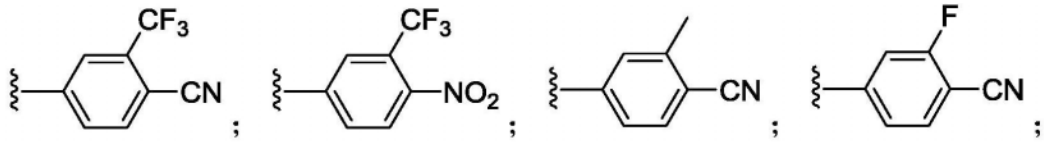
[0243] 在本文所述的任一实施方案中,W^2与一个或多个ULM或CLM基团共价偶联,或通过所连接的连接子与一个或多个ULM或CLM基团共价偶联,如本文所述。

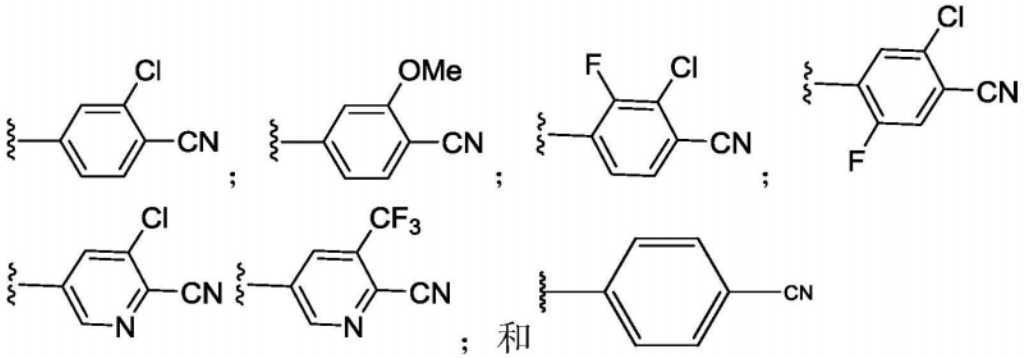
[0244] 在某些实施方案中,W^1是  或 ;

[0245] 其中每个R_{22}独立地是卤基、H、任选被取代的烷基、卤烷基、氰基或硝基;并且

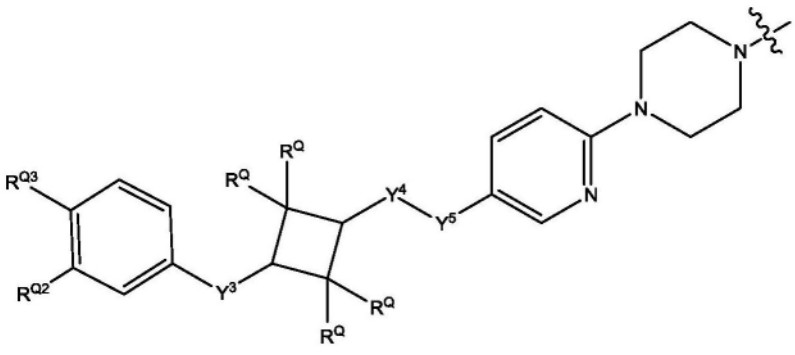
[0246] 每个R_{23}独立地是H、卤基、CF_3、任选被取代的烷基、烷氧基、卤烷基、氰基或硝基。

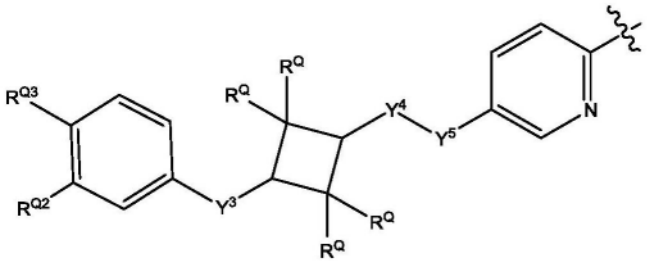
[0247] 在某些其它实施方案中,W^1选自由以下组成的组:



[0248] 

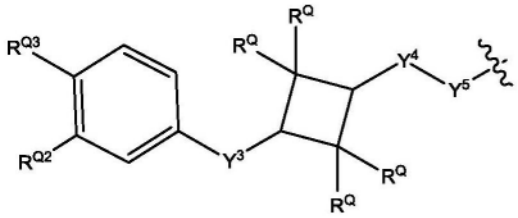
[0249] 在特定实施方案中,ABM包含选自下文所示的以下结构的结构,其中 表示连接子或ULM的连接点:

[0250]  ,



，和

[0251]



，

[0252] 其中：

[0253] R^{Q2}是H、卤素、CH_3或CF_3；

[0254] R^{Q3}是H、卤基、羟基、硝基、CN、C≡CH、C_{1-6}烷基(直链、支链，任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基取代)、C_{1-6}烷氧基(直链、支链，任选地被1个或更多个卤基取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基，或CF_3；

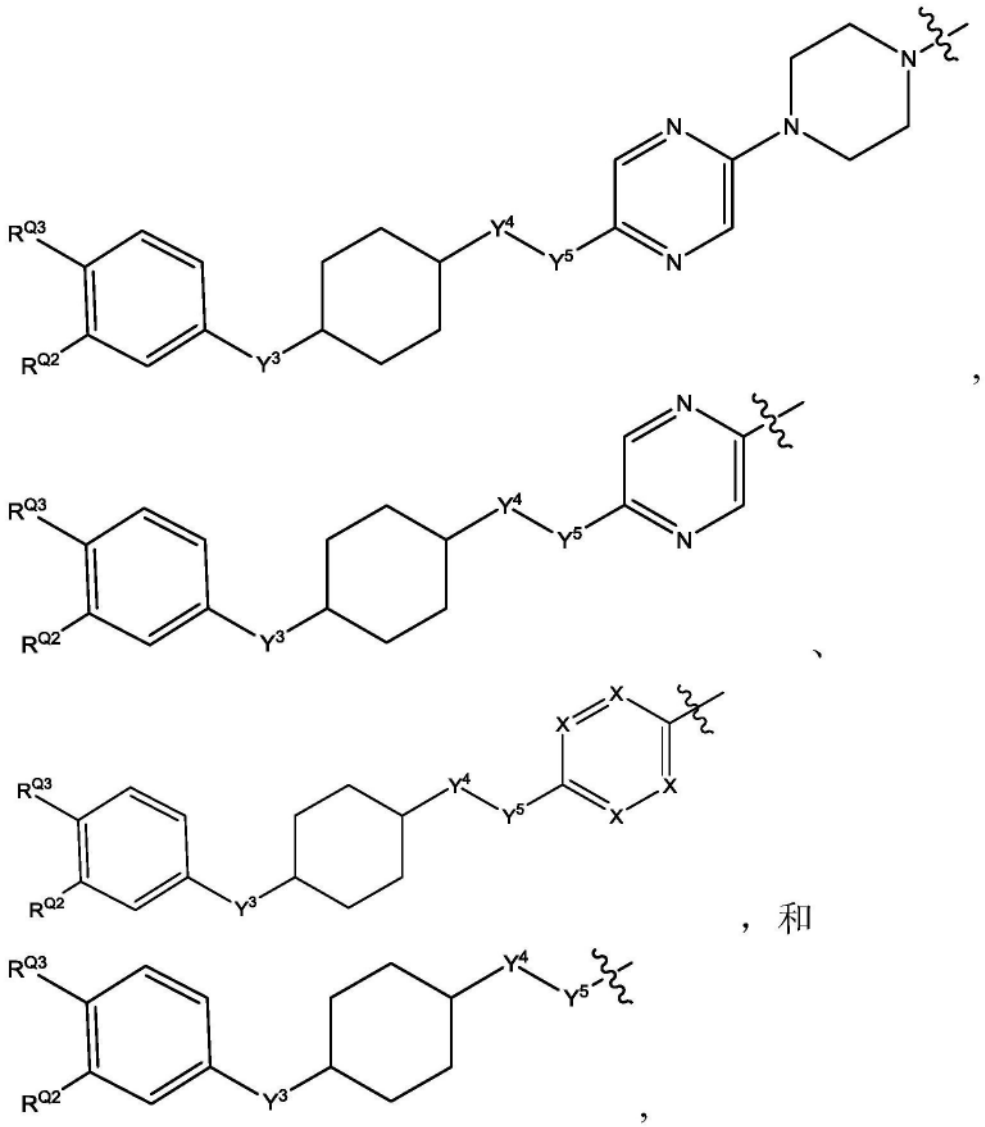
[0255] Y^3、Y^4、Y^5各自独立地是一键、O、NR^{Y2}、$CR^{Y1}R^{Y2}$、C＝O、杂芳基或芳基；

[0256] R^{Y1}、R^{Y2}各自独立地是H或C_{1-6}烷基(直链、支链，任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基、环或杂环取代)；并且

[0257] R^Q各自独立地是H、C_1-C_6烷基(直链、支链，任选地被1个或更多个卤基或C_{1-6}烷氧基取代)，或两个R^Q连同它们所连接的原子一起形成含有0到2个杂原子的3到8元环系统。

[0258] 在一个特定实施方案中，每个R^Q独立地是H或CH_3。在另一个实施方案中，R^{Q3}是CN。

[0259] 在具体实施方案中，ABM包含选自下文所示的以下结构的结构，其中 表示连接子或ULM的连接点：

[0260] 

[0261] 其中：

[0262] R^{Q2}是H、卤素、CN、CH_3或CF_3；并且

[0263] R^{Q3}是H、卤基、羟基、CN、C≡CH、C_{1-6}烷基(直链、支链，任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基取代)、C_{1-6}烷氧基(直链、支链，任选地被1个或更多个卤基取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基或CF_3；

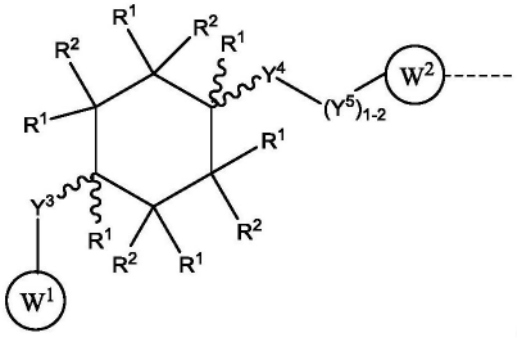
[0264] Y^3、Y^4、Y^5各自独立地是一键、O、NR^{Y2}、$CR^{Y1}R^{Y2}$、C=O、杂芳基或芳基；和

[0265] R^{Y1}、R^{Y2}各自独立地是H或C_{1-6}烷基(直链、支链，任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基、环或杂环取代)；并且

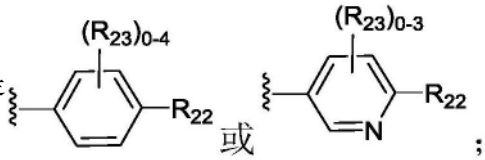
[0266] X是N或C。

[0267] 在一个特定实施方案中，R^{Q3}是CN。

[0268] 在某些其它实施方案中，所述ABM包含下文所示的结构，其中虚线表示连接部分或ULM或CLM的连接点：

[0269] 

[0270] 其中：

[0271] W^1是  ；

[0272] 每个R_{22}独立地是H或-CN；

[0273] 每个R_{23}独立地是H、卤基、C_1-C_6烷基(直链、支链，任选地被取代)、C_1-C_6烷氧基，或-CF_3；

[0274] Y^3是一键或O；

[0275] Y^4是一键或NH；

[0276] Y^5是一键、C＝O、C_1-C_6杂芳基或C_1-C_6芳基；

[0277] R^1、R^2各自独立地是H，或C_1-C_6烷基(直链或支链，任选地被取代；例如任选地被1个或更多个卤基或C_{1-6}烷氧基取代)；

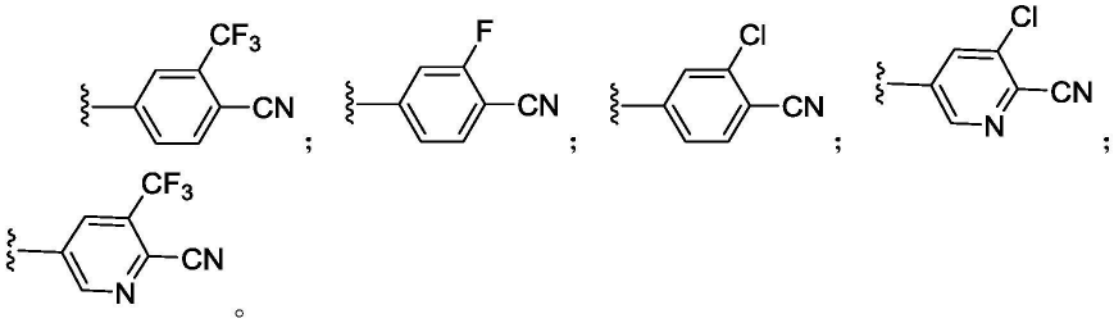
[0278] W^2是一键、C_{1-6}芳基、C_{1-6}杂芳基、C_{1-6}脂环或C_{1-6}杂环、双杂环、联芳基或双杂芳基，各自任选地被1到10个R^{W2}取代；并且

[0279] 每个R^{W2}独立地是H或卤基；并且

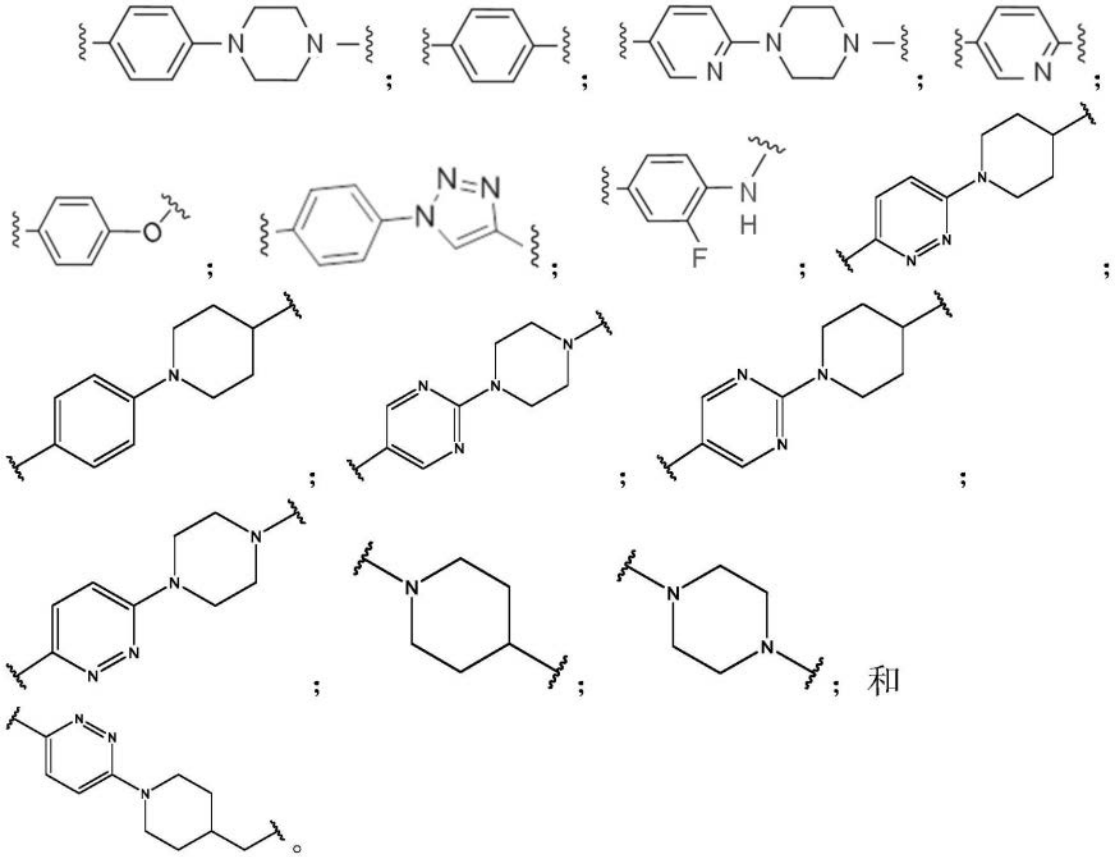
[0280] 〰表示一键，所述键可以是立体特异性的((R)或(S))或非立体特异性的。

[0281] 在本文所述的任一实施方案中，W^2与一个或多个ULM或CLM基团共价偶联，或通过所连接的连接子与一个或多个ULM或CLM基团共价偶联，如本文所述。

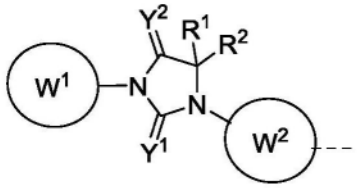
[0282] 在某些其它实施方案中，W^1选自由以下组成的组：

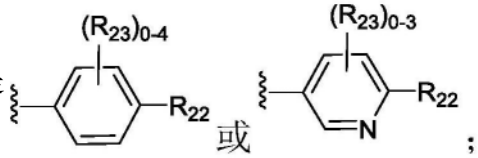
[0283] 

[0284] 在本文所述的任一方面或实施方案中，W^2选自由以下组成的组：

[0285] 

[0286] 在某些实施方案中，ABM包含选自(但不限于)下文所示结构的结构，其中虚线指示连接部分或ULM的连接点：

[0287] 

[0288] 其中W^1是 

[0289] 每个R_{22}独立地是H或-CN；

[0290] 每个R_{23}独立地是H、卤基或$-CF_3$；

[0291] Y^1、Y^2各自独立地是O或S；

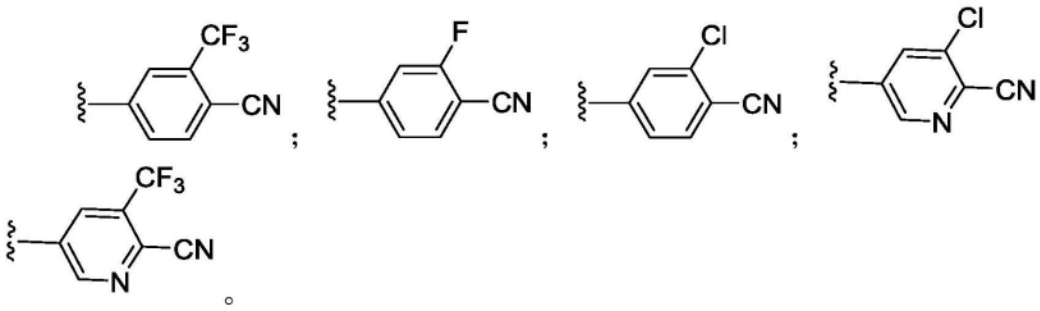
[0292] R^1、R^2各自独立地是H或甲基；

[0293] W^2是一键、C_{1-6}芳基，或杂芳基，各自任选地被1、2或3个R^{W2}取代；并且

[0294] 每个R^{W2}独立地是H、卤基、C_{1-6}烷基(任选地被1个或更多个F取代)、OC_{1-3}烷基(任选地被1个或更多个-F取代)。

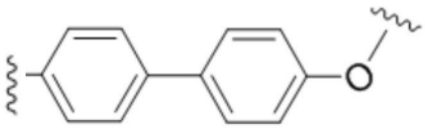
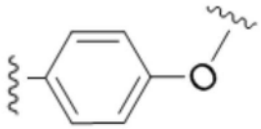
[0295] 在本文所述的任一实施方案中，W^2与一个或多个ULM或CLM基团共价偶联，或通过所连接的连接子与一个或多个ULM或CLM基团共价偶联，如本文所述。

[0296] 在某些其它实施方案中,W^1选自由以下组成的组:

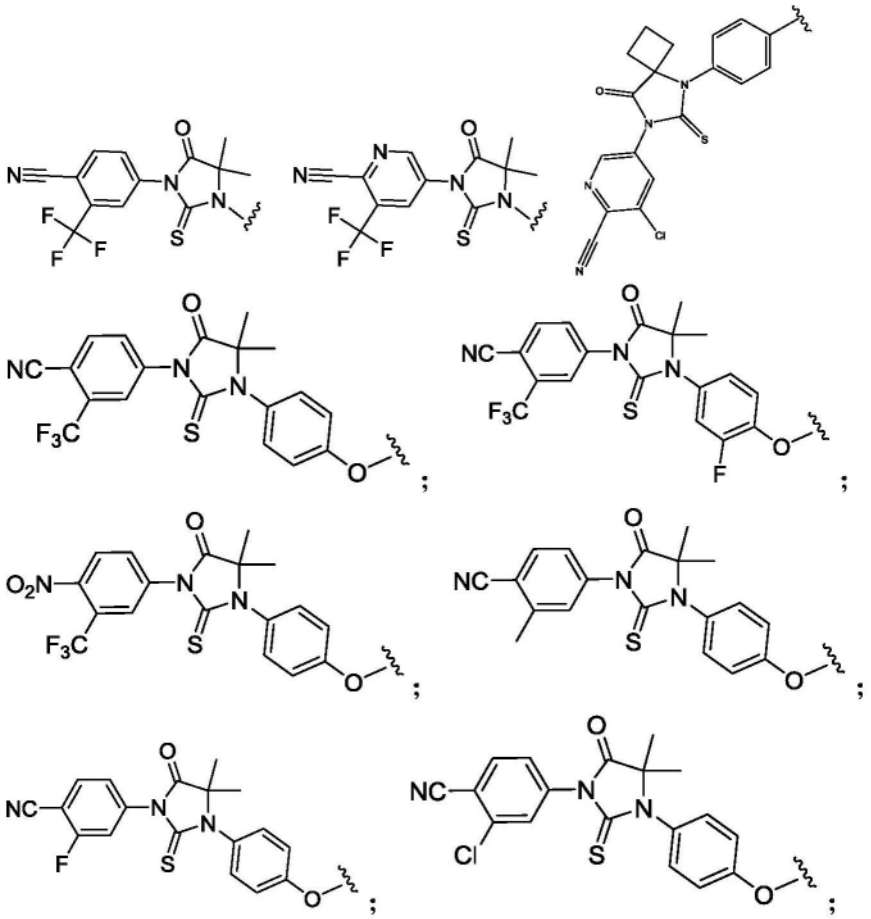
[0297] 

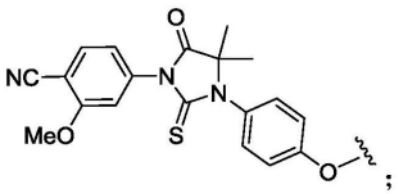
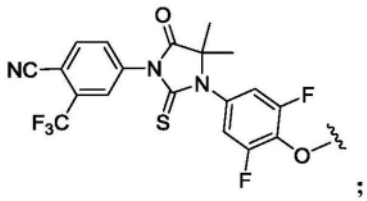
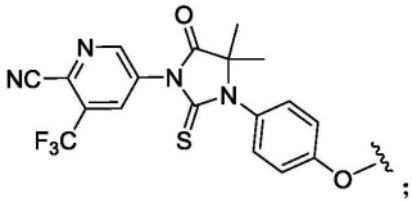
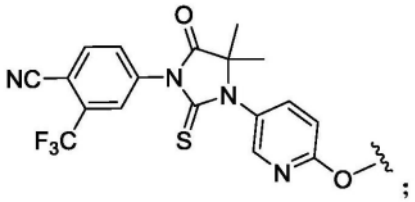
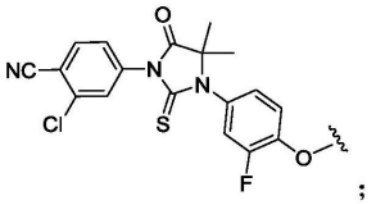
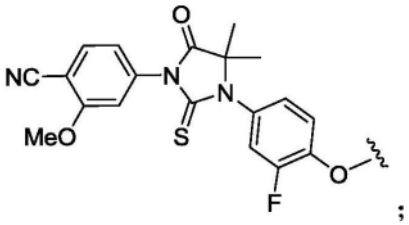
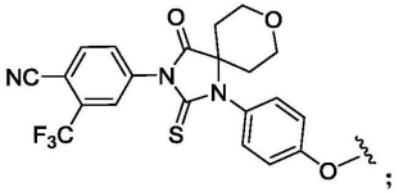
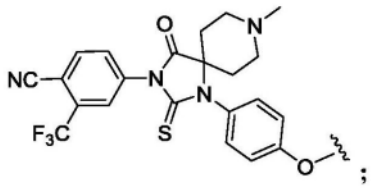
和

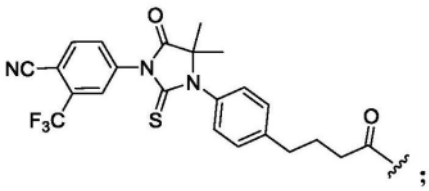
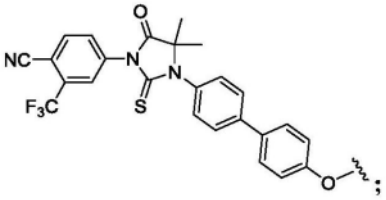
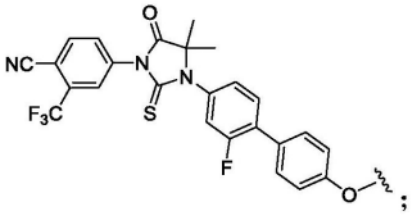
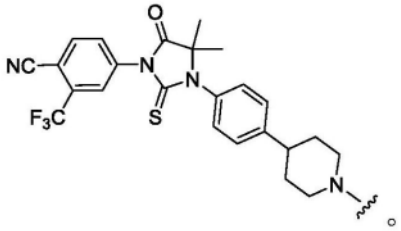
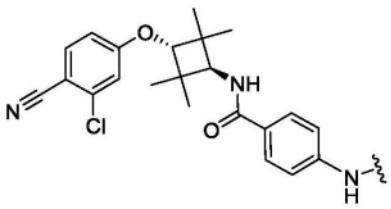
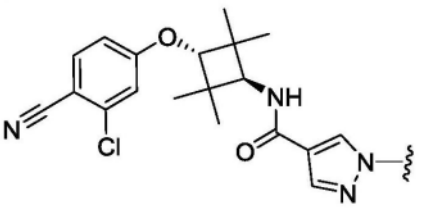
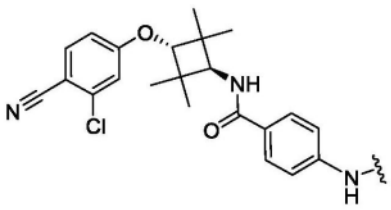
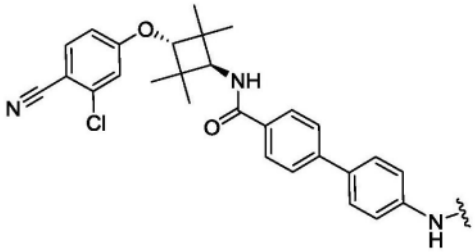
[0298] 在某些其它实施方案中,W2选自由以下组成的组:

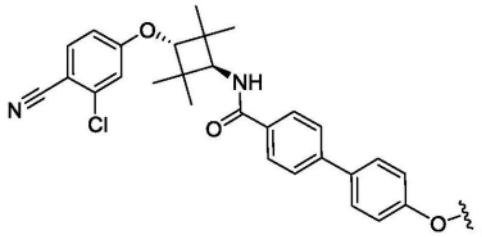
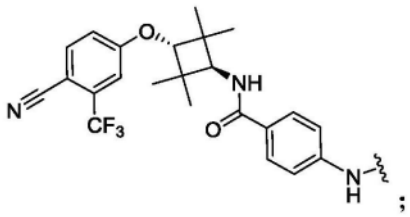
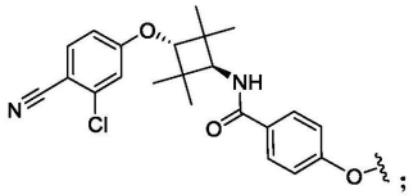
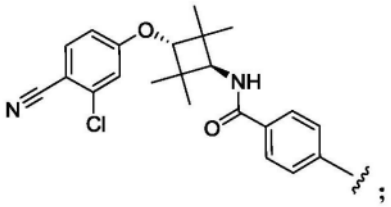
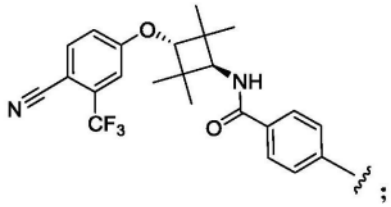
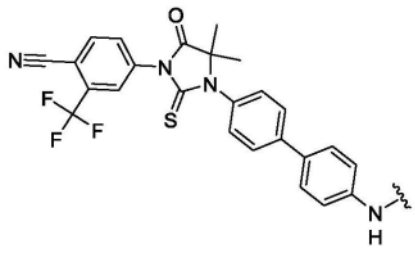
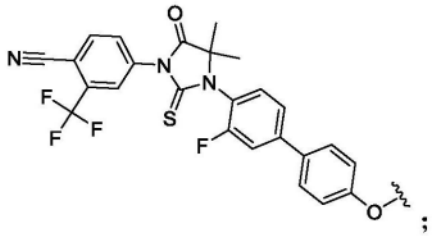
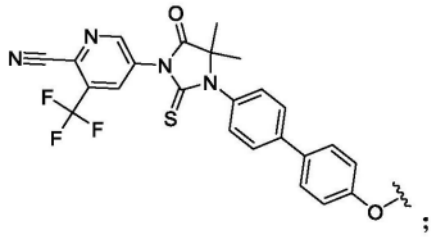
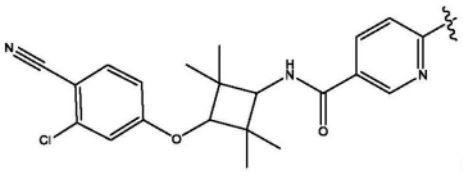
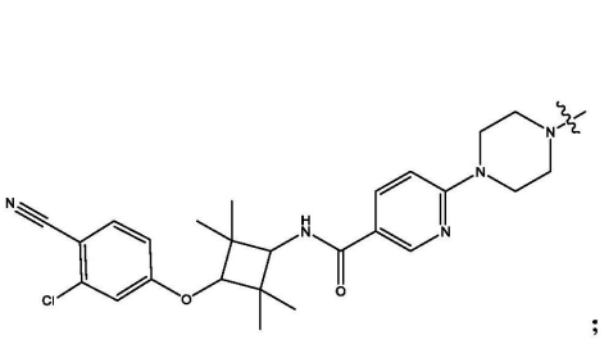
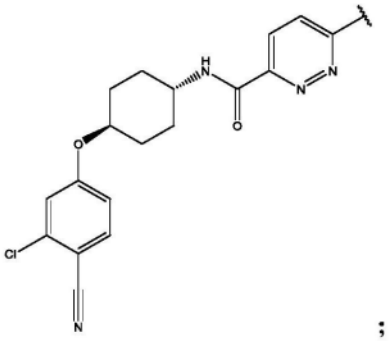
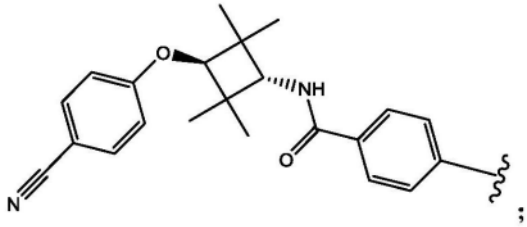
[0299] 
和

。

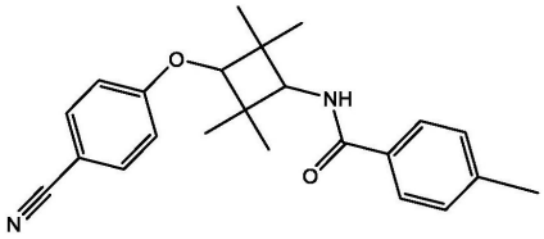
[0300] 在某些实施方案中,ABM选自由以下组成的组:

[0301] 

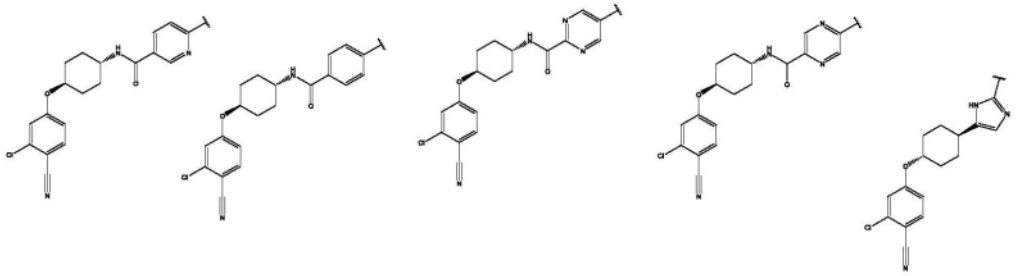

;

;

;

;

;

;

;

;

[0302]

;

;

;

。





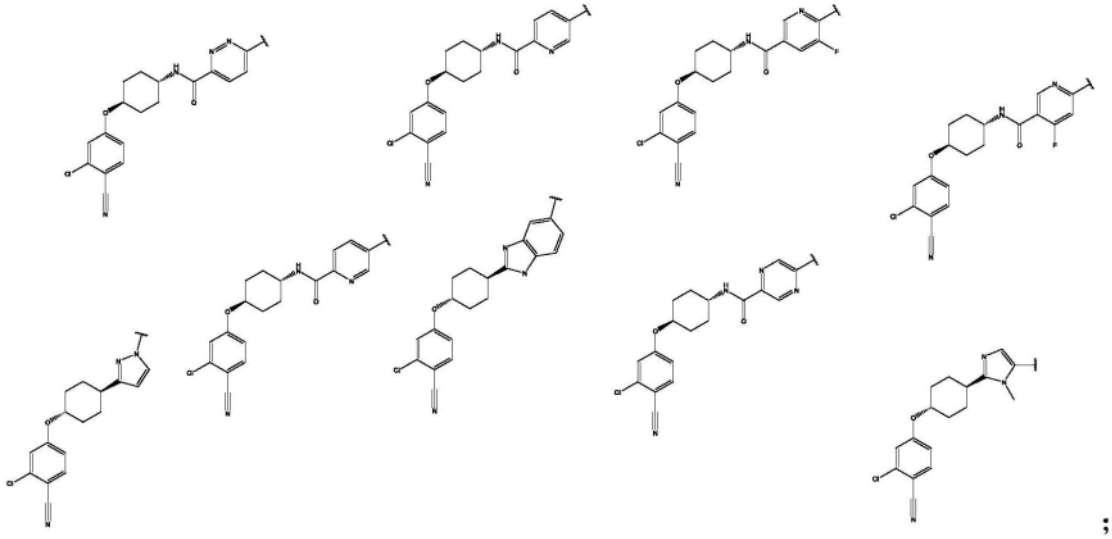
[0303]  ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;



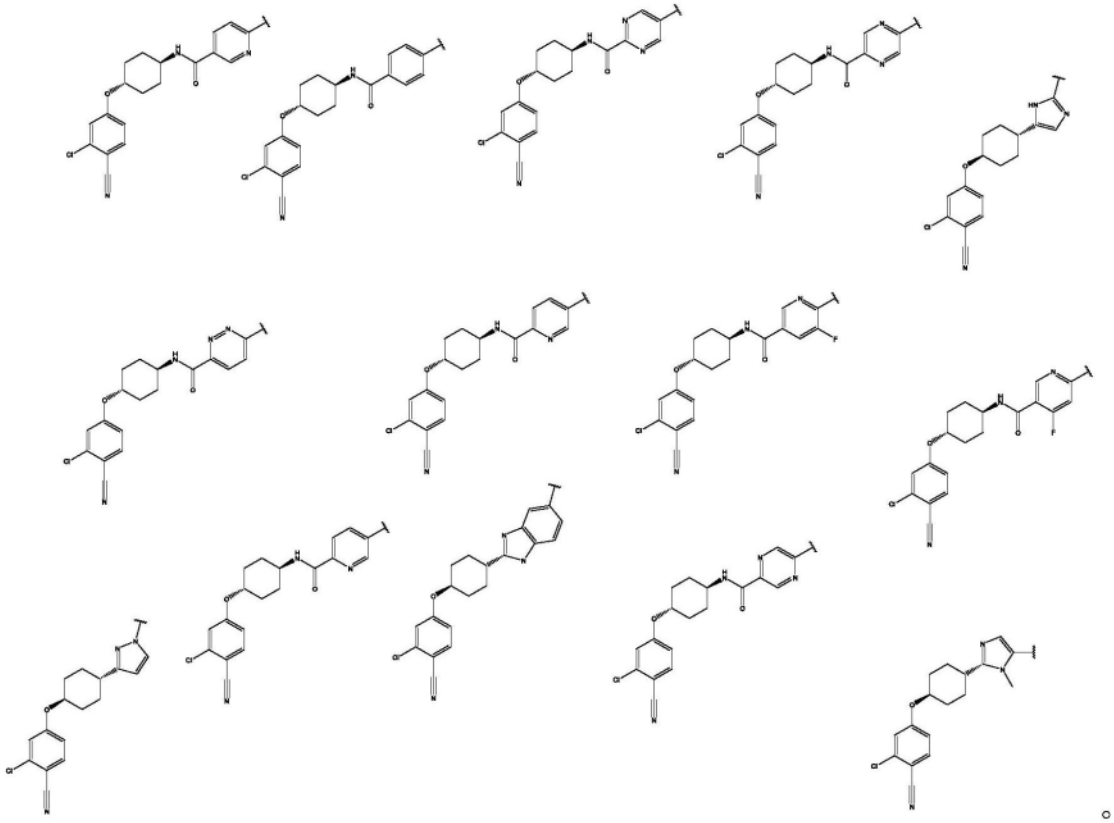
;



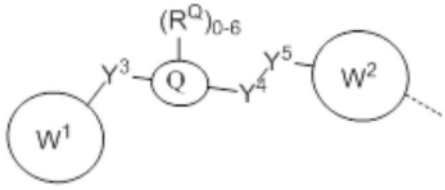
[0304]



;

[0305] 

[0306] 在某些实施方案中,ABM包含以下结构:

[0307] 

ABM-b

[0308] 其中W^1是芳基或杂芳基,其各自独立地被1个或更多个H、卤基、羟基、硝基、CN、C≡CH、C_{1-6}烷基(直链、支链,任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基取代)、C_{1-6}烷氧基(直链、支链,任选地被1个或更多个卤基取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基或CF_3取代;

[0309] Y^3、Y^4、Y^5各自独立地是一键、O、NR^{Y2}、$CR^{Y1}R^{Y2}$、C=O、C=S、SO、SO_2、杂芳基,或芳基;

[0310] Q是具有0到2个杂原子的4元脂环,其任选地被0到6个R^Q取代,每个R^Q独立地是H、C_{1-6}烷基(直链、支链,任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基取代),或2个R^Q基团与它们所连接的原子结合在一起形成含有0到2个杂原子的3到8元环系统);

[0311] R^{Y1}、R^{Y2}各自独立地是H、C_{1-6}烷基(直链、支链,任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基取代);

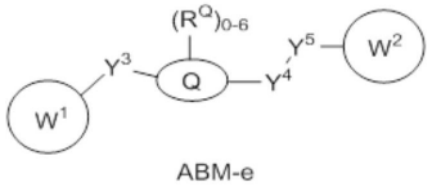
[0312] W^2是一键、C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基、O、C_{1-6}脂环、杂环、芳基、双杂环、联芳基或联杂芳基,或杂芳基,其各自任选地被1、2或3个R^{W2}取代;并且

[0313] 每个R^{W2}独立地是H、卤基、C_{1-6}烷基(直链、支链,任选地被1个或更多个F取代)、C_{1-6}杂烷基(直链、支链,任选地被取代)、-$OR^{W2A}OC_{1-3}$烷基(任选地被1个或更多个-F取代)、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}环杂烷基(任选地被取代)、C_{1-6}烷基(任选地被取代)、C_{1-6}脂环(任选地被取代)、杂环(任选地被取代)、芳基(任选地被取代)、杂芳基(任选地被取代)、双环杂芳基(任选地被

取代)、双环芳基、OH、NH_2、$NR^{Y1}R^{Y2}$,或CN;并且

[0314] R^{W2A}是H、C_{1-6}烷基(直链、支链)或C_{1-6}杂烷基(直链、支链),各自任选地被环烷基、环杂烷基、芳基、杂环、杂芳基、卤基或OC_{1-3}烷基取代。

[0315] 在另一个方面中,说明书提供里一种结合雄激素受体的化合物,其包含以下结构:

[0316] 

ABM-e

[0317] 其中W^1是芳基、杂芳基、双环或双杂环各自独立地被1个或更多个H、卤基、羟基、硝基、CN、C≡CH、C_{1-6}烷基(直链、支链,任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基取代)、C_{1-6}烷氧基(直链、支链,任选地被1个或更多个卤基取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基或CF_3取代;

[0318] Y^1、Y^2各自独立地是NR^{Y1}、O或S;

[0319] Y^3、Y^4、Y^5各自独立地是一键、O、NR^{Y2}、$CR^{Y1}R^{Y2}$、C=O、C=S、SO、SO_2、杂芳基,或芳基;

[0320] Q是具有0到4个杂原子的3到6元脂环族或芳香族环,其任选地被0到6个R^Q取代,每个R^Q独立地是H、C_{1-6}烷基(直链、支链,任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基取代),或2个R^Q基团与它们所连接的原子结合在一起形成含有0到2个杂原子的3到8元环系统);

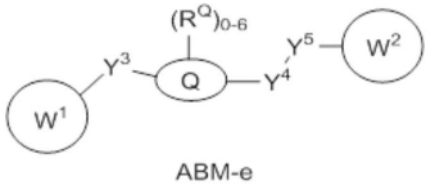
[0321] R^1、R^2、R^a、R^b、R^{Y1}、R^{Y2}各自独立地是H、C_{1-6}烷基(直链、支链,任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基取代),或R^1、R^2连同它们所连接的原子一起形成含有0到2个杂原子的3到8元环系统);

[0322] W^2是一键、C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基、O、C_{1-6}脂环、杂环、芳基、双杂环、联芳基或联杂芳基,或杂芳基,其各自任选地被1、2或3个R^{W2}取代;

[0323] 每个R^{W2}独立地是H、卤基、C_{1-6}烷基(直链、支链,任选地被1个或更多个F取代)、C_{1-6}杂烷基(直链、支链,任选地被取代)、-OR^{W2A}、OC_{1-3}烷基(任选地被1个或更多个-F取代)、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}环杂烷基、C_{1-6}烷基(任选地被取代)、C_{1-6}脂环(任选地被取代)、杂环(任选地被取代)、芳基(任选地被取代)或杂芳基(任选地被取代)、双环杂芳基或芳基、OH、NH_2、$NR^{Y1}R^{Y2}$、CN;并且

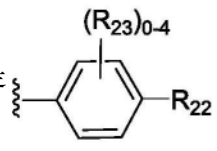
[0324] R^{W2A}是H、C_{1-6}烷基(直链、支链)或C_{1-6}杂烷基(直链、支链),各自任选地被环烷基、环杂烷基、芳基、杂环、杂芳基、卤基或OC_{1-3}烷基取代。

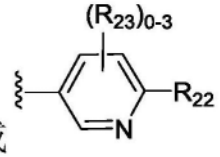
[0325] 在某些实施例中,雄激素受体结合部分具有以下结构:

[0326] 

ABM-e

,

[0327] 其中W^1是 

或 

;

[0328] 每个R_{22}独立地是H或-CN;

[0329] 每个R_{23}独立地是H、卤基或-CF_3；

[0330] Y^3是一键或O；

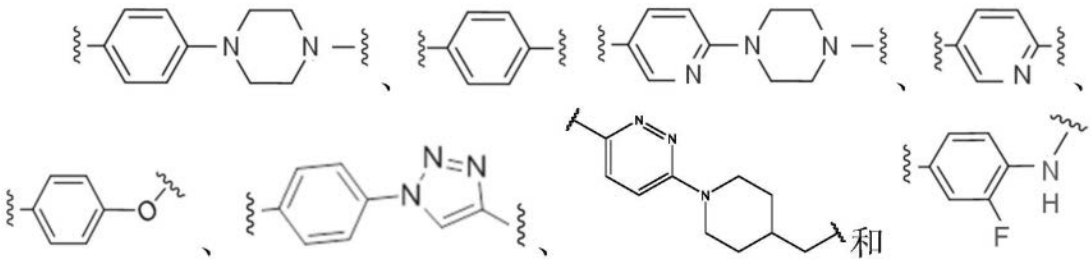
[0331] Q是任选地被0到4个R^Q取代的4元环，各R^Q独立地是H或甲基；

[0332] Y4是一键或NH；

[0333] Y5是一键、C＝O或C＝S；

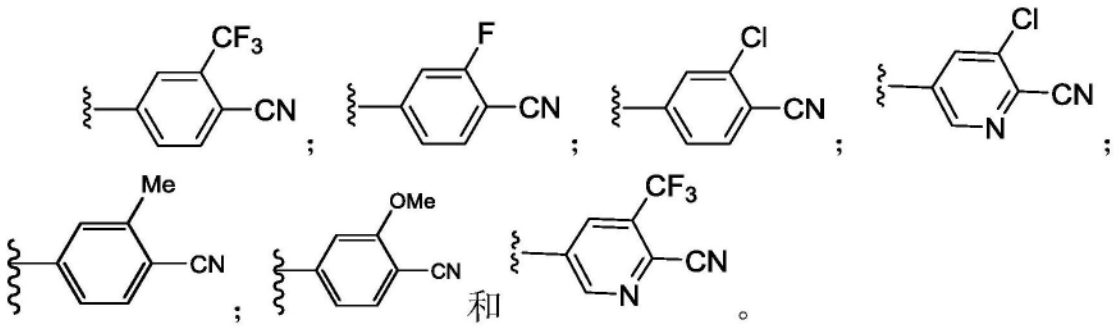
[0334] 每个W^2独立地是一键、C1-6芳基或杂芳基，其各自任选地被1、2或3个R^{W2}取代，每个R^{W2}独立地是H、卤基、具有1或2个杂原子的6元脂环或具有1或2或3个杂原子的5元芳香族环。

[0335] 在某些其它实施方案中，W^2选自由以下组成的组：

[0336] 

[0337] 在本文所述的任一实施方案中，W^2与一个或多个ULM或CLM基团共价偶联，或通过所连接的连接子与一个或多个ULM或CLM基团共价偶联，如本文所述。

[0338] 在某些其它实施方案实施例中，W^1选自由以下组成的组：

[0339] 

[0340] 在某些实施方案中，雄激素结合部分具有以下结构：

[0341]

ABM-d，

[0342] 其中W^1是芳基，其独立地被1个或更多个卤基、CN取代；

[0343] Y^3各自独立地是一键、NR^{Y2}、$CR^{Y1}R^{Y2}$、C＝O；

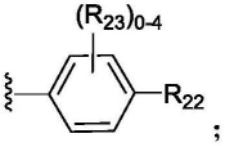
[0344] Q是具有1或2个杂原子的5元芳香族环；

[0345] R^{Y1}、R^{Y2}各自独立地是H、C_{1-6}烷基(直链、支链)；

[0346] W^2是一键、芳基或杂芳基，其各自任选地被1、2或3个R^{W2}取代；并且

[0347] 每个R^{W2}独立地是H、卤基、C_{1-6}烷基(任选地被1个或更多个F取代)、OC_{1-3}烷基(任选地被1个或更多个-F取代)。

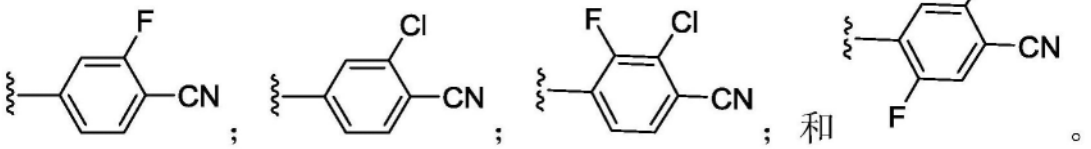
[0348] 在本文所述的任一实施方案中，W^2与一个或多个ULM或CLM基团共价偶联，或通过所连接的连接子与一个或多个ULM或CLM基团共价偶联，如本文所述。

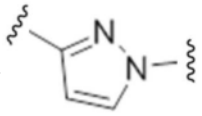
[0349] 在某些实施方案中，W^1是  ；

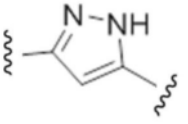
[0350] 其中每个R_{22}独立地是卤基或CN；并且

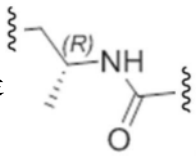
[0351] 每个R_{23}独立地是H或卤基。

[0352] 在某些其它实施方案中，W^1选自由以下组成的组：

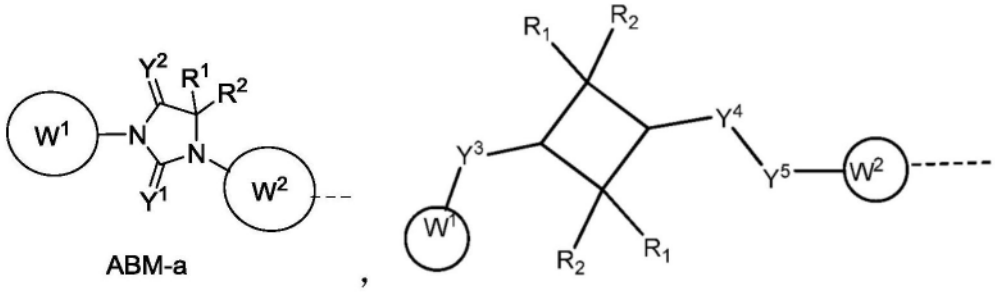
[0353]  ；

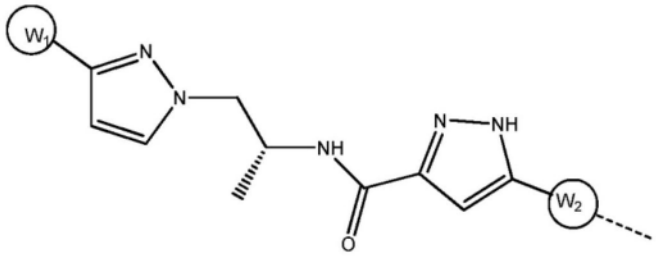
[0354] 在某些其它实施方案中，Q是  。

[0355] 在某些其它实施方案中，W^2是  。

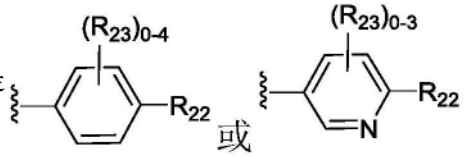
[0356] 在某些其它实施方案中，$(Y^3)_{0-5}$是  。

[0357] 在某些实施方案中，ABM包含选自(但不限于)下文所示结构的结构，其中虚线指示连接部分或ULM的连接点：

[0358] 



[0359] 其中：

[0360] W^1是  ；

[0361] 每个R_{22}独立地是H或-CN；

[0362] 每个R_{23}独立地是H、卤基或$-CF_3$；

[0363] Y^1、Y^2各自独立地是O或S；

[0364] Y^3、Y^4、Y^5各自独立地是一键、O、NR^{Y2}、$CR^{Y1}R^{Y2}$、C＝O、C＝S、SO或SO_2；

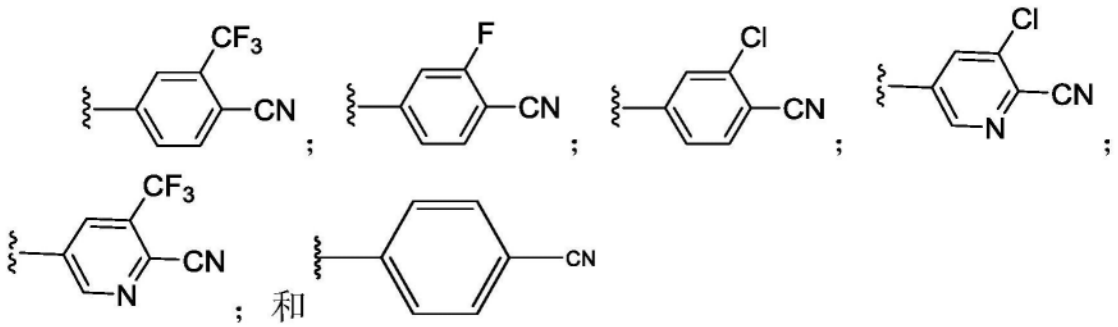
[0365] R^1、R^2各自独立地是H或甲基；

[0366] W^2是一键、C_{1-6}芳基，或杂芳基，各自任选地被1、2或3个R^{W2}取代；并且

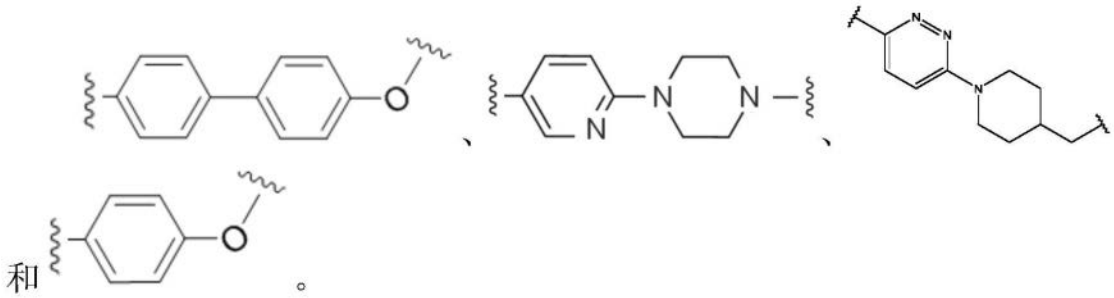
[0367] 每个R^{W2}独立地是H、卤基、C_{1-6}烷基(任选地被1个或更多个F取代)、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}环杂烷基、OC_{1-3}烷基(任选地被1个或更多个-F取代)。

[0368] 在本文所述的任一实施方案中，W^2与一个或多个ULM或CLM基团共价偶联，或通过所连接的连接子与一个或多个ULM或CLM基团共价偶联，如本文所述。

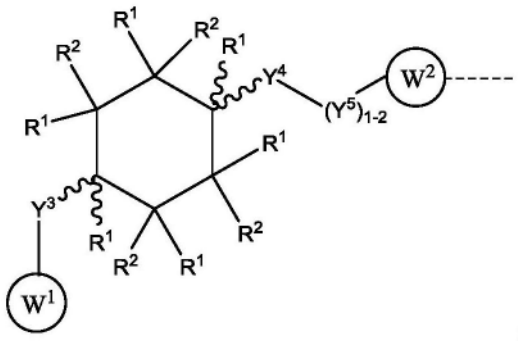
[0369] 在某些其它实施方案中，W^1选自由以下组成的组：

[0370]  ；和

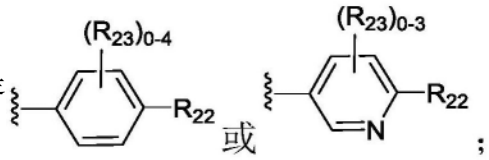
[0371] 在某些其它实施方案中，W2选自由以下组成的组：

[0372]  和。

[0373] 在某些实施方案中，ABM包含下文所示的结构，其中虚线表示连接部分或ULM或CLM的连接点：

[0374]  ，

[0375] 其中：

[0376] W^1是  或；

[0377] 每个R_{22}独立地是H或-CN；

[0378] 每个R_{23}独立地是H、卤基或$-CF_3$；

[0379] Y^3是一键或O；

[0380] Y^4是一键或NH；

[0381] Y^5是一键、C＝O、C_1-C_6杂芳基或C_1-C_6芳基；

[0382] R^1、R^2各自独立地是H或C_1-C_6烷基(直链或支链，任选地被1个或更多个卤基或C_{1-6}烷氧基取代)；

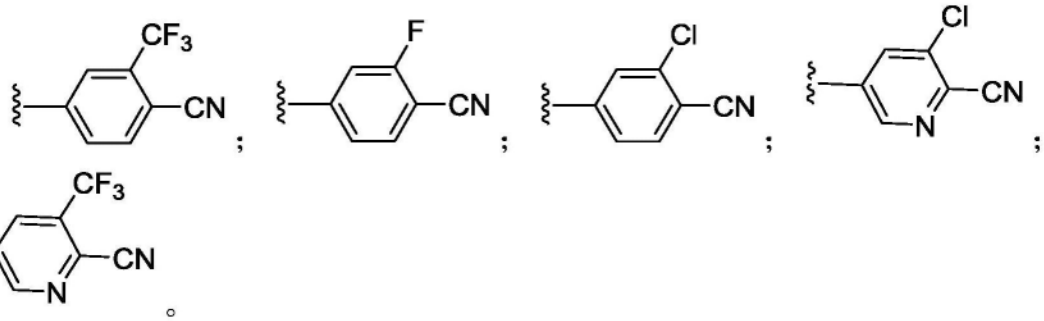
[0383] W^2是一键、C_{1-6}芳基、C_{1-6}杂芳基、C_{1-6}脂环或C_{1-6}杂环，其各自任选地被1到10个R^{W2}取代；并且

[0384] 每个R^{W2}独立地是H或卤基；并且

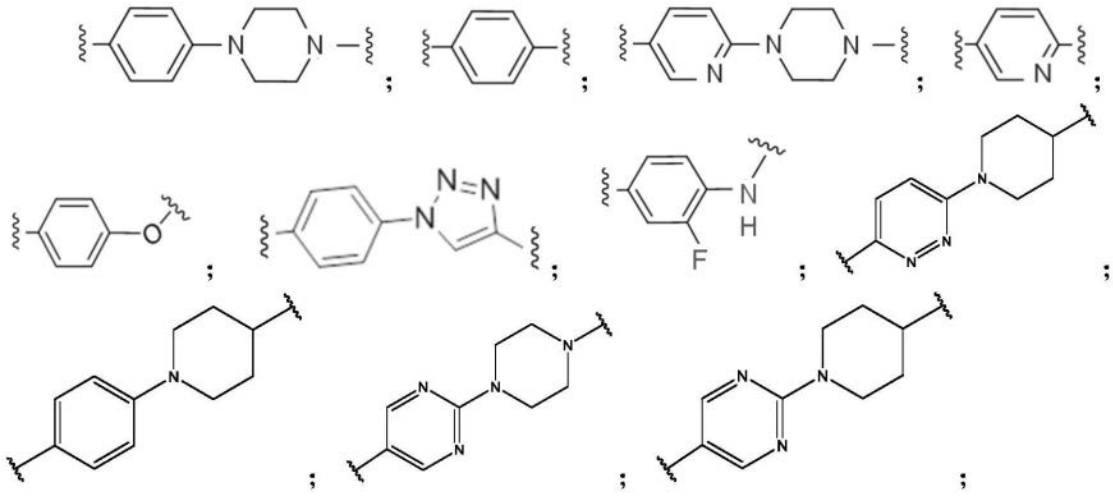
[0385] 〰表示一键，所述键可以是立体特异性的((R)或(S))或非立体特异性的。

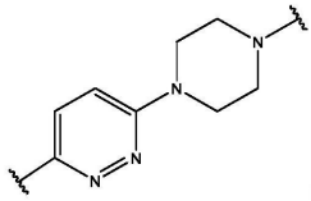
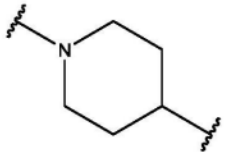
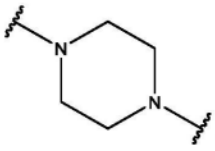
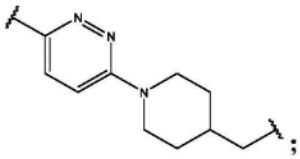
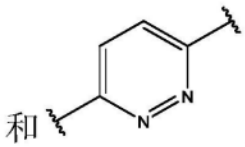
[0386] 在本文所述的任一实施方案中，W^2与一个或多个ULM或CLM基团共价偶联，或通过所连接的连接子与一个或多个ULM或CLM基团共价偶联，如本文所述。

[0387] 在某些其它实施方案中，W^1选自由以下组成的组：

[0388]  。

[0389] 在某些其它实施方案中，W^2选自由以下组成的组：

[0390] 

[0391]  ；  ；  ；  ；  和。

[0392] 在某些实施方案中,ABM的雄激素受体结合化合物选自由以下组成的组:

[0393] 反-2-氯-4-[3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基]苯甲腈;

[0394] 顺-2-氯-4-[3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基]苯甲腈;

[0395] 反6-氨基-N-[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]哒嗪-3-甲酰胺;

[0396] 反N-[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酸叔丁酯;

[0397] 反4-氨基-N-[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺;

[0398] 反5-氨基-N-[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡嗪-2-甲酰胺;

[0399] 反2-氨基-N-[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]嘧啶-5-甲酰胺;

[0400] 4-甲氧基-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺;

[0401] 反1-(2-羟基乙基)-N-[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0402] 反6-氨基-N-[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺;

[0403] 反4-[(5-羟戊基)氨基]-N-[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺;和

[0404] 反2-({5-[(4-{[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨甲酰基}苯基)氨基戊基}氧基)乙酸叔丁酯;和

[0405] N-((1r,3r)-3-(4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-甲基苯甲酰胺。

[0406] 术语“烃基”应指含有碳和氢并且可以是完全饱和、部分不饱和或芳香族并且包括芳基、烷基、烯基和炔基的化合物。

[0407] 术语“未被取代”应该指仅被氢原子取代。包括C_0的碳原子范围是指碳不存在且被H置换。因此,碳原子范围C_0-C_6包括1、2、3、4、5和6个碳原子且对于C_0来说,H代替碳。术语“被取代”或“任选地被取代”应该指本文内的分子任一处的碳(或氮)位置上独立地(即,在存在超过一个取代基的情况下,每个取代基独立于另一取代基)存在一个或多个取代基(根据本公开的化合物中的部分上独立地存在至多五个取代基,优选至多三个取代基,通常为1或2国取代基,且可以包括本身可以进一步被取代的取代基),并且包括以下作为取代基:羟基、硫醇、羧基、氰基(C≡N)、硝基(NO_2)、卤素(优选1、2或3个卤素,尤其存在于烷基上,尤其甲基,例如三氟甲基)、烷基(优选C_1-C_{10}、更优选C_1-C_6)、芳基(尤其苯基和被取代的苯基,例如苯甲基或苯甲酰基)、烷氧基(优选C_1-C_6烷基或芳基,包括苯基和被取代的苯基)、硫醚(C_1-C_6烷基或芳基)、酰基(优选C_1-C_6酰基)、酯或硫酯(优选C_1-C_6烷基或芳基),包括亚烷基酯(使得连接发生于亚烷基上,而非酯官能基上,其优选被C_1-C_6烷基或芳基取代),优选C_1-C_6烷基

或芳基、卤素(优选F或Cl)、胺(包括五元或六元环状亚烷基胺,进一步包括C_1-C_6烷基胺或C_1-C_6二烷基胺,所述烷基可被一个或两个羟基取代)或任选地被取代的-N(C_0-C_6烷基)C(O)(O-C_1-C_6烷基)基团(其可以任选地被聚乙二醇链取代,所述聚乙二醇链进一步结合含有单个卤素(优选氯取代基)的烷基)、肼、酰胺基,所述酰胺基优选被以下取代:一个或两个C_1-C_6烷基(包括任选地被一个或两个C_1-C_6烷基取代的甲酰胺)、烷醇(优选C_1-C_6烷基或芳基),或烷酸(优选C_1-C_6烷基或芳基)。根据本公开的取代基可以包括例如-$SiR_1R_2R_3$基团,其中R_1和R_2中的每一个如本文另外所述并且R_3是H或C_1-C_6烷基,优选地,R_1、R_2、R_3)在本文中是C_1-C_3烷基(包括异丙基或叔丁基)。上述基团中的每一个可以直接连接到被取代的部分或替代地,取代基可以通过任选地被取代的-$(CH_2)_m$-或者任选地被取代的-$(OCH_2)_m$-、-$(OCH_2CH_2)_m$-或-$(CH_2CH_2O)_m$-基团(其可以被上述取代基中的任何一个或多个取代)连接到被取代的部分(优选在芳基或杂芳基部分的情况下)。如上文所标识的亚烷基-$(CH_2)_m$-或-$(CH_2)_n$-基团或其它链(例如乙二醇链)可以在链上的任何地方被取代。亚烷基上的优选取代基包括卤素或C_1-C_6(优选C_1-C_3)烷基,其可以任选地被以下取代:一个或两个羟基、一个或两个醚基(O-C_1-C_6基团)、至多三个卤基(优选F),或如本文另外所述的侧链和任选地被取代的酰胺(优选如上文所述被取代的甲酰胺)或氨基甲酸酯基团(通常具有一个或两个C_0-C_6烷基取代基,所述基团可以进一步被取代)。在某些实施方案中,亚烷基(通常为单个亚甲基)被一个或两个任选被取代的C_1-C_6烷基、优选C_1-C_4烷基、最通常甲基或O-甲基或如本文中另外描述的氨基酸侧链取代。在本公开中,分子中的部分可以任选地被至多五个取代基取代、优选至多三个取代基取代。最通常,在本公开中,被取代的部分被一个或两个取代基取代。

[0408] 术语“被取代”(各取代基独立于任何其它取代基)在使用其的上下文内也应该指C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤素、酰胺基、甲酰氨基、砜(包括磺酰胺)、酮基、羧基、C_1-C_6酯(氧基酯或羰基酯)、C_1-C_6酮基、氨基甲酸酯-O-C(O)-NR_1R_2或-N(R_1)-C(O)-O-R_1、硝基、氰基和胺(尤其包括C_1-C_6亚烷基-NR_1R_2、被单-或二-C_1-C_6烷基取代的胺,其可以任选地被一个或两个羟基取代)。除非上下文内另外指明,否则这些基团中的每一个含有1到6个碳原子。在某些实施方案中,优选的取代基将包括例如-NH-、-NHC(O)-、-O-、=O、-$(CH_2)_m$-(在此,m和n在上下文中是1、2、3、4、5或6)、-S-、-S(O)-、SO_2-或-NH-C(O)-NH-、-$(CH_2)_n$OH、-$(CH_2)_n$SH、-$(CH_2)_n$COOH、C_1-C_6烷基、-$(CH_2)_n$O-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_n$C(O)-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_n$OC(O)-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_n$C(O)O-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_n$NHC(O)-R_1、-$(CH_2)_n$C(O)-NR_1R_2、-$(OCH_2)_n$OH、-$(CH_2O)_n$COOH、C_1-C_6烷基、-$(OCH_2)_n$O-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6烷基)、-$(OCH_2)_n$NHC(O)-R_1、-$(CH_2O)_n$C(O)-NR_1R_2、-S(O)$_2$-R_S、-S(O)-R_S(R_S是C_1-C_6烷基或-$(CH_2)_m$-NR_1R_2基团)、NO_2、CN或卤素(F、Cl、Br、I,优选F或Cl),这取决于取代基的使用上下文。R_1和R_2在上下文内各自是H或C_1-C_6烷基(其可以任选地被一个或两个羟基或至多三个卤素基团(优选氟)取代)。术语“被取代”在所定义化合物和所用取代基的化学背景内也应该指任选地被取代的芳基或杂芳基或任选地被取代的杂环基,如本文另外所述。亚烷基还可以如本文另外所公开被取代,优选被以下取代:任选地被取代的C_1-C_6烷基(优选甲基、乙基或羟甲基或羟乙基,从而提供手性中心)、如本文另外所述的氨基酸基团的侧链、如上文所述的酰胺基,或氨基甲酸酯基团O-C(O)-NR_1R_2基团,其中R_1和R_2如本文另外所述,但是也可以使用诸多其它基团作为取代基。各种任选地被取代的部分可以被3个或更多个取代基取代,优选不超过3个取代基且优选被1或2个取代基取代。应注意,如果化合物需要在分子的特定位置取代(主要由

于价数)，但未指示取代，那么除非取代的背景另外表明，否则那个取代基应解释或理解为H。

[0409] 示范性AR-PROTAC化合物

[0410] 如上文所述，在某些方面，说明书提供双官能PROTAC化合物，其包含至少一个ABM基团、连接子和至少一个ULM(或CLM)基团，如本文中所述。

[0411] 在某些实施方案中，所述化合物选自由以下组成的组：化合物1-625(即分别为图2、3、4、5、6和7的表2、表3、表4、表5、表6和表7中所述的化学结构)，以及其盐和多晶型物。

[0412] 在其它实施方案中，所述化合物选自由以下组成的组：4-{3-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十二烷-12-基}氧基)苯基]-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基}-2-(三氟甲基)苯甲腈(1)；4-(3-{4-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙氧基)乙氧基]苯基}-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(2)；4-{3-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-4,7,10,13,16-五氧杂-1-氮杂十八烷-18-基}氧基)苯基]-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基}-2-(三氟甲基)苯甲腈(3)；4-[3-(4-{2-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈(4)；4-[3-(4-{3-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙氧基)乙氧基]丙氧基}苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈(5)；4-{3-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十四烷-14-基}氧基)苯基]-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基}-2-(三氟甲基)苯甲腈(6)；4-{3-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十三烷-13-基}氧基)苯基]-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基}-2-(三氟甲基)苯甲腈(7)；4-(3-{4-[(1-{2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十二烷-12-基)氧基]苯基}-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(8)；4-(3-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十二烷-12-基)氧基]苯基}-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(9)；4-[3-(4-{3-[3-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙氧基)丙氧基]丙氧基}苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈(10)；4-{4,4-二甲基-3-[4-({1-[2-(3-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-4,7,10-三氧杂-1-氮杂十三烷-13-基}氧基)苯基]-5-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基}-2-(三氟甲基)苯甲腈(11)；4-[3-(4-{4-[(5-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}戊基)氧基]苯基}苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈(12)；4-{[5-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}丙氧基)戊基]氧基}-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(13)；4-{3-[4-({1-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]-1,4,7,10-四氧杂十三烷-13-基}氧基)苯基]-4,4-二甲

基-5-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基}-2-(三氟甲基)苯甲腈(14);6-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙基)哌嗪-1-基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺(15);6-{4-[2-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}丙氧基)乙基]哌嗪-1-基}-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺(16);4-(3-{4-[1-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]苯基}-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(17);4-{[5-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}丙氧基)戊基]氨基}-3-氟-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(18);6-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙基)哌嗪-1-基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺(19);6-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙基)哌嗪-1-基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺(20);6-(4-{3-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]丙基}哌嗪-1-基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺(21);6-{4-[2-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙氧基)乙基]哌嗪-1-基}-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺(22);4-{4-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙基)哌嗪-1-基]丁基}-N-[(1r,3r)-3-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基]-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(23);6-{4-[2-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氨基}丙氧基)乙基]哌嗪-1-基}-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺(24);6-{4-[2-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}丙氧基)乙基]哌嗪-1-基}-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺(25);4-(6-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}己基)-N-[(1r,3r)-3-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基]-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(26);4-{3-[4-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}丙基)哌嗪-1-基]丙基}-N-[(1r,3r)-3-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基]-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(27);4-[5-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}丙氧基)戊基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(28);6-{4-[2-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}丙氧基)乙基]哌嗪-1-基}-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺(29);4-(4-{4-[2-({2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}氧基)乙基]哌嗪-1-基}丁基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(30);4-(4-{4-[2-({2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}氧基)乙基]哌嗪-1-基}丁基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(31);4-{4-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙基)哌嗪-1-基]丁基}-

N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(32);6-{4-[5-({2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}氧基)戊基]哌嗪-1-基}-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺(33);4-(4-{4-[2-({2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}氧基)乙基]哌嗪-1-基}丁基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(34);6-{4-[5-({2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}氧基)戊基]哌嗪-1-基}-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺(35);4-(4-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]哌嗪-1-基}丁基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(36);4-{4-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙基)哌嗪-1-基]丁基}-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(37);6-(4-{6-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]己基}哌嗪-1-基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺(38);4-(4-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}丁基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(39);4-(6-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}己基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(40);6-{4-[5-({2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}氧基)戊基]哌嗪-1-基}-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺(41);6-[4-(5-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}戊基)哌嗪-1-基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)环丁基]吡啶-3-甲酰胺(42);4-[4-(5-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}戊基)哌嗪-1-基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)环丁基]苯甲酰胺(43);4-(5-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}戊基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(44);4-(4-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}丁基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(45);4-(6-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}己基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(46);4-(4-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}丁基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(47);4-(5-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}戊基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(48);4-[3-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙氧基)丙基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(49);4-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙氧基)丁基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(50);4-[5-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙氧基)戊基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁

基]苯甲酰胺(51);4-[6-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}乙氧基)己基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(52);N-[(2R)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-5-{[4-(4-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}丁基)哌嗪-1-基]甲基}-1H-吡唑-3-甲酰胺(53);4-(4-{6-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]己基}哌嗪-1-基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(54);4-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}丙基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(55);N-[(2R)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-5-[(3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}丙氧基)甲基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(56);4-[4-(3-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)环丁基]苯甲酰胺(57);6-[4-(6-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氨基}己基)哌嗪-1-基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺(58);N-[(2R)-1-[3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基]丙-2-基]-5-({3-[4-(2-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氨基}乙基)哌嗪-1-基]丙氧基}甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(59);(60);4-[4-(5-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}戊基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)环丁基]苯甲酰胺(61);6-{4-[2-(4-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}丁氧基)乙基]哌嗪-1-基}-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺(62);6-{4-[2-(4-{2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}丁氧基)乙基]哌嗪-1-基}-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺(63);6-(4-{2-[(5-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}戊基)氧基]乙基}哌嗪-1-基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺(64);6-(4-{2-[(5-{2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}戊基)氧基]乙基}哌嗪-1-基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺(65);4-(4-{2-[(5-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}戊基)氧基]乙基}哌嗪-1-基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(66);4-(4-{2-[(5-{2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}戊基)氧基]乙基}哌嗪-1-基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(67);4-(4-{6-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]己基}哌嗪-1-基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(68);4-(3-{4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基}丙基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(69);4-[6-(4-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}哌嗪-1-基)己基]-N-[(1r,3r)-3-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基]-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(70);4-[6-(4-{2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-1-氧代-2,

3-二氢-1H-异吲哚-5-基}哌嗪-1-基)己基]-N-[(1r,3r)-3-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基]-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(71);6-[4-(6-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基]氧基}己基)哌嗪-1-基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺(72);6-[4-(6-{[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基}己基)哌嗪-1-基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺(73);4-[6-(4-{2-[(3S)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}哌嗪-1-基)己基]-N-[(1r,3r)-3-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基]-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(74);和4-[6-(4-{2-[(3R)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-3-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基}哌嗪-1-基)己基]-N-[(1r,3r)-3-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基]-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(75);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(76);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(77);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(2-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(78);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(2-((5-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(79);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(2-((5-(2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(80);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(6-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)己基)苯甲酰胺(81);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(6-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)己基)苯甲酰胺(82);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-((1R,4R)-5-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)烟碱酰胺(83);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(84);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(1-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰胺(85);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(5-(4-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)戊基)苯甲酰胺(86);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(5-(4-(2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)戊基)苯甲酰胺(87);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(6-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)己基)苯甲酰胺(88);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(6-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-3-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)己基)苯甲酰胺(89);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧

基)己基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(90);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(91);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(92);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(6-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)己基)苯甲酰胺(93);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(6-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)己基)烟碱酰胺(94);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(5-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)戊基)苯甲酰胺(95);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(96);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丁基)苯甲酰胺(97);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(5-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)戊基)苯甲酰胺(98);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(1-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌啶-4-基)苯甲酰胺(99);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺(100);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(6-((1S,4S)-5-(2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)己基)苯甲酰胺(101);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)烟碱酰胺(102);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(6-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)己基)烟碱酰胺(103);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丁基)苯甲酰胺(104);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(3-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)哌啶-1-基)丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺(105);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(3-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺(106);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(2-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(107);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(3-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(108);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(6-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)己基)烟碱酰胺(109);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-

(6-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)己基)烟碱酰胺(110);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(111);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(1-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌啶-4-基)烟碱酰胺(112);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)烟碱酰胺(113);N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(114);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(115);N-((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3S)-4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(116);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(3-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)烟碱酰胺(117);N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(6-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)己基)烟碱酰胺(118);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丙基)烟碱酰胺(119);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丙基)烟碱酰胺(120);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)丁基)烟碱酰胺(121);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(122);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)丁基)烟碱酰胺(123);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丁基)烟碱酰胺(124);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丁基)烟碱酰胺(125);N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(126);N-((1r,3r)-3-(3,4-二氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(127);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(5-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)戊基)烟碱酰胺(128);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟碱酰胺(129);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-

(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)哌啶-1-基)丁基)烟碱酰胺(130);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)烟碱酰胺(131);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(132);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(2-(3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)-3,5-二氟苯甲酰胺(133);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3S,5R)-4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺(134);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(2-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)-2,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(4H)-基)烟碱酰胺(135);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(1-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-基)烟碱酰胺(136);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(5-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-2(4H)-基)烟碱酰胺(137);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(5-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)戊基)烟碱酰胺(138);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(6-(4-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-3-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)己基)烟碱酰胺(139);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(6-(4-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)己基)烟碱酰胺(140);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(2-(9-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基)乙基)苯甲酰胺(141);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(142);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(143);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(144);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(145);N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丙基)烟碱酰胺(146);N-((R)-1-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)-5-((4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丁氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(147);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(3-(9-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-基)丙基)苯甲酰胺(148);N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲基苯氧基)-2,2,4,4-四

甲基环丁基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟碱酰胺(149);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(150);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(5-((2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(151);N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)烟碱酰胺(152);N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)烟碱酰胺(153);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)-3-氧代哌嗪-1-基)烟碱酰胺(154);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丁基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(155);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-(3-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(156);2-氯-4-(3-(4-(5-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)戊基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯甲腈(157);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(158);2-氯-4-(5-(4-(5-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)戊基)-3-氟苯基)-8-氧代-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)苯甲腈(159);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)烟碱酰胺(160);N-((1r,3r)-3-(3,4-二氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(161);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)烟碱酰胺(162);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(7-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)烟碱酰胺(163);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(2-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)-2,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(4H)-基)烟碱酰胺(164);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(165);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)哌嗪-1-基)-2,6-二氟苯甲酰胺(166);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)-1,4-二氮杂环庚-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(167);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯

氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)苯甲酰胺(168);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)苯甲酰胺(169);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺(170);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(2-((1R,4R)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)乙基)苯甲酰胺(171);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(172);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-3,5-二氟苯甲酰胺(173);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(174);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(((1R,4R)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(175);N-((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(((1S,4S)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(176);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲酰胺(177);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(178);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-氟烟碱酰胺(179);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(180);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4,6-二氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(181);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3R)-3-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(182);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)环己基)苯甲酰胺(183);N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)环己基)苯甲酰胺(184);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-3-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(185);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-

6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(186);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(187);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-3-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(188);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(3-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)苯甲酰胺(189);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(2-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(190);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环庚-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(191);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)环己基)苯甲酰胺(192);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-((3S,5R)-4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)烟碱酰胺(193);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3S,5R)-4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺(194);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-((3S,5R)-4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(195);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((1s,3S)-3-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)甲基)环丁基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(196);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氟苯甲酰胺(197);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(198);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3R)-3-(((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(199);N-((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3S)-3-(((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(200);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3R)-3-(((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)(甲基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(201);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(2-((2S,6R)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺(202);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)-[1,3'-联氮杂环丁]-1'-基)苯甲酰胺(203);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(2-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(甲基)氨

基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(204);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(1-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(205);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(2-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺(206);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(2-((2R,6R)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺(207);N-((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3S)-3-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(208);N-((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(2-((2S,6S)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺(209);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(3-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)苯甲酰胺(210);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(3-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(211);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(2-(4-(6-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5,7-二氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(212);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(213);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(214);N-((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-((4aR,6R,8aS)-6-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)八氢异吲哚啉-2(1H)-基)烟碱酰胺(215);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(3-(2-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(甲基)氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)苯甲酰胺(216);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(217);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((1r,3R)-3-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)环丁基)苯甲酰胺(218);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((1s,3S)-3-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)环丁基)苯甲酰胺(219);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-((4aR,6S,8aR)-6-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)八氢异吲哚啉-2(1H)-基)烟碱酰胺(220);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-((4aR,6R,8aR)-6-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)八氢异吲哚啉-2(1H)-基)烟碱酰胺(221);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(222);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-

氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3R)-3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(223);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(224);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3R)-3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-羰基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(225);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3R)-3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-羰基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(226);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(3-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(227);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(((3R)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(228);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(6-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)苯甲酰胺(229);(3R)-N-(1-(4-(((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺(230);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(231);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-((2S,4R,6R)-4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(232);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-((2S,4S,6R)-4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(233);N-((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-((2S,6S)-4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2,6-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(234);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(3-(3-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙基)氮杂环丁烷-1-基)苯甲酰胺(235);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(7-((3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-1-基)甲基)八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)烟碱酰胺(236);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)甲基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(237);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((1'-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-[1,4'-联哌啶[-4-基)氨基)苯甲酰胺(238);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(239);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(240);N-((1r,3S)-3-

(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-((1S,4S,5R)-5-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-甲酰胺(241);N-((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-((1S,4S,5S)-5-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-甲酰胺(242);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(243);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3R)-3-((2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(244);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3R)-3-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(245);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(5-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯甲酰胺(246);N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(247);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(4-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丁基)苯甲酰胺(248);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(4-(2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丁基)苯甲酰胺(249);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(6-(4-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)己基)苯甲酰胺(250);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(6-(4-(2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)己基)苯甲酰胺(251);N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(252);N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(6-((2S,6R)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)己基)苯甲酰胺(253);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙基)氧杂环丁-3-基)甲基)苯甲酰胺(254);N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(255);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(6-((1S,4S)-5-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)己基)苯甲酰胺(256);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(257);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(6-((1R,4R)-5-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)己基)苯甲酰胺(258);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(6-((1R,4R)-5-(2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-

基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)己基)苯甲酰胺(259);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)氧杂环丁-3-基)甲基)苯甲酰胺(260);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(1-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)哌啶-4-基)烟碱酰胺(261);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(1-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)哌啶-4-基)烟碱酰胺(262);N-((1r,3r)-3-((5-氰基-6-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(263);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(264);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(265);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)吡啶甲酰胺(266);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1-(1-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(267);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1-(1-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(268);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1-(1-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(269);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺(270);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(6-(4-(2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-3-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)己基)烟碱酰胺(271);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(6-(4-(2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)己基)烟碱酰胺(272);N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丙基)苯甲酰胺(273);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丁基)烟碱酰胺(274);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1'-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺(275);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(5-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-2(4H)-基)烟碱酰胺(276);N-((S)-1-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)-5-((3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(277);N-((R)-1-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)-5-((4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁

基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(278);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-((2R)-4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(279);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1'-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)-1',2',3',6'-四氢-[2,4'-联吡啶]-5-甲酰胺(280);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)-2-氧代哌嗪-1-基)烟碱酰胺(281);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(1-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)哌啶-4-基)苯甲酰胺(282);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)苯甲酰胺(283);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)苯甲酰胺(284);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(5-((2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(285);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)烟碱酰胺(286);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(3-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)氮杂环丁烷-1-基)烟碱酰胺(287);4-(3-(4-(5-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)戊基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(288);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(289);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(290);N-((S)-1-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)-5-(1-(3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(291);N-((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-((3S)-4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基)吡啶甲酰胺(292);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(293);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(9-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)烟碱酰胺(294);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(9-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-5-甲酰胺(295);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(2-((1R,4R)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)乙基)苯甲酰胺(296);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二

氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-2,6-二氟苯甲酰胺(297);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)-2,6-二氟苯甲酰胺(298);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)哌嗪-1-基)-2-氟苯甲酰胺(299);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酰胺(300);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-3'-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(301);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(302);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-3'-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(303);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3S,5R)-4-(2-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺(304);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(305);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(306);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(307);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)苯甲酰胺(308);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(2-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(309);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-4-甲基嘧啶-5-甲酰胺(310);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺(311);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺(312);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-3'-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(313);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3S,5R)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺(314);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(315);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-

2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(316);N-((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-((3S)-4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(317);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)哌嗪-1-基)-4-氟烟碱酰胺(318);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)-2,6-二氟苯甲酰胺(319);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(3-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)氮杂环丁烷-1-基)苯甲酰胺(320);N-((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3S)-3-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(321);N-((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(322);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(((3R)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(323);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-3-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丁基)苯甲酰胺(324);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3R)-3-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(325);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-((3R,5R)-4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(326);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3R)-3-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(327);N-((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3S)-3-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(328);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)丁基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(329);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(3-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)丙基)苯甲酰胺(330);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)丁基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(331);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-3-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺(332);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(333);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3R)-3-((((1r,3R)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(甲基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(334);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯

氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(((3R)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(335);N-((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(336);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(3-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(甲基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)苯甲酰胺(337);N-((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((3S)-3-((((1r,3S)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(甲基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(338);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-4-氟烟碱酰胺(339);N-((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(340);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((((3R)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)(甲基)氨基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(341);N-((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-((4aR,6S,8aS)-6-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)八氢异吲哚啉-2(1H)-基)烟碱酰胺(342);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲酰胺(343);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(344);N-((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(((3S)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(345);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(346);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-3-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)苯甲酰胺(347);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(348);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(349);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-4-氟烟碱酰胺(350);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(3-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)苯甲酰胺(351);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)苯甲酰胺(352);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧

基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-((1'-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-[1,4'-联哌啶[-4-基)氧基)苯甲酰胺(353);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺(354);N-((1r,3r)-3-(4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(355);N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(356);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(6-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)苯甲酰胺(357);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺(358);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(359);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(360);2-氯-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(361);2-氯-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(362);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(363);N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)吡啶甲酰胺(364);N-((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-((3S,5S)-4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(365);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙氧基)丙基)苯甲酰胺(366);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)环丁基)-4-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺(367);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(2-((5-(2-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(368);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(2-((5-(2-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(369);(2S)-1-(4-(((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)-N-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丁基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(370);(2R)-1-(4-(((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯甲基)-N-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(371);(2S)-1-

(4-(((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯甲基)-N-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺(372);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙氧基)乙基)苯甲酰胺(373);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1-(1-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(374);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1-(2-(3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(375);4-(3-(4-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(376);2-氯-4-(3-(4-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯甲腈(377);4-(5-(4-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)苯基)-8-氧代-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(378);N-((R)-1-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)-5-((2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙氧基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(379);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丙基)吡啶甲酰胺(380);N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(3-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丙基)吡啶甲酰胺(381);4-(3-(6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(382);4-(3-(4-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)哌嗪-1-羰基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(383);N-((1r,3S)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(2-((1S,4S)-5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)乙基)苯甲酰胺(384);4-(5-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)吡啶-2-基)-1-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)-1-甲基哌嗪-1-鎓(385);4-(3-(2-((5-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)戊基)氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(386);4-(3-(2-((6-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)己基)氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(387);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-氟苯甲酰胺(388);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(389);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(2-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)苯甲酰胺(390);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基

苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2,6-二氟苯甲酰胺(391);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(392);4-(3-(2-(2-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)乙基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(393);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(3-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氮杂环丁烷-3-基)丙基)苯甲酰胺(394);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(395);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1-(1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(396);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1-(1-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(397);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟碱酰胺(398);N-((1s,4s)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟碱酰胺(399);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟碱酰胺(400);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(401);N-((1s,4s)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(402);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(403);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(404);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(405);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(406);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(407);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(408);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(409);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(410);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环

己基)-6-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(411);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(412);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(413);N-((1r,4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-((3S)-3-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(414);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(415);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(416);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(417);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(418);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)-4-甲基环己基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(419);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(420);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺(421);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)-5-氟烟碱酰胺(422);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(423);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(424);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(425);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(426);N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(427);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(5-((2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(428);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1-(1-(5-((2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(429);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1-(1-(5-((2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(430);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1-(1-(4-((2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)吡咯烷-3-基)-

1H-吡唑-4-甲酰胺(431);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1-(1-(5-((2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(432);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1-(2-(3-(4-(2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(433);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(5-((2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)吡啶甲酰胺(434);N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(5-((2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)吡啶甲酰胺(435);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(3-(4-(2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丙基)吡啶甲酰胺(436);6-(4-(4-((2-(1-丁基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基哒嗪-3-甲酰胺(437);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-(4-((2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(438);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(439);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(440);碳酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲酯甲酯(441);碳酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲酯乙酯(442);碳酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲酯异丙酯(443);碳酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)酯(444);氨基甲酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲基(2-乙酰胺基乙基)酯(445);氨基甲酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲基(2-(2-氨基乙酰胺基)乙基)酯(446);氨基甲酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲基(2-((S)-2-氨基丙酰胺基)乙基)酯(447);氨基甲酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲基(2-((S)-2-氨基-3-甲基丁酰胺基)乙基)酯(448);氨基甲酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰

基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲基(2-((S)-2-((S)-2-氨基-3-甲基丁酰胺基)-3-甲基丁酰胺基)乙基)酯(449);碳酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲基(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)酯(450);2-氯-4-(3-(3-氟-4-(5-(4-(2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)戊基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯甲腈(451);2-氯-4-(5-(3-氟-4-(5-(4-(2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)戊基)苯基)-8-氧代-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)苯甲腈(452);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(528);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-亚甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(529);外消旋-N-(1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)氮杂环丁烷-3-基)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺(530);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(531);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(532);外消旋-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(533);外消旋-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(534);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-4-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)烟碱酰胺(535);外消旋-N-((1r,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(2-((2R,6R)-4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)乙基)苯甲酰胺(536);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3,4-二氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(537);外消旋-N-((1r,3r)-3-(4-氰基-2-甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(538);外消旋-N-((1r,3r)-3-(2,4-二氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(539);外消旋-N-((1r,3r)-3-(4-氰基-2,6-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(540);外消旋-N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚

啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(541);N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-甲基苯氧基)环己基)-5-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(542);外消旋-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)硫基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(543);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺(544);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6,7-二氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺(545);外消旋-2-氯-4-(((1r,4r)-4-(5-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)环己基)氧基)苯甲腈(546);外消旋-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)烟碱酰胺(547);外消旋-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基-2-甲基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(548);外消旋-N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-甲基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(549);外消旋-N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(550);外消旋-N-((1r,3r)-3-((5-氰基-6-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(551);外消旋-N-((1r,3r)-3-((5-氰基吡啶-2-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(552);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3,4-二氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(553);外消旋-N-((1r,3r)-3-((5-氰基-6-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(554);外消旋-N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-((1R,4R,5S)-5-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-甲酰胺(555);外消旋-N-((1r,3r)-3-((5-氰基-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(556);外消旋-N-((1r,3r)-3-((5-氰基嘧啶-2-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(557);外消旋-N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(558);外消旋-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌

嗪-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(559);外消旋-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(560);外消旋-N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-((1R,4R,5R)-5-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-甲酰胺(561);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(3-((2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(562);外消旋-N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((1R,3S)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环戊基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(563);外消旋-N-((1r,3r)-3-((6-氰基-5-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(564);外消旋-N-((1r,3r)-3-((6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(565);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(3-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(566);外消旋-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(3-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(567);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(568);外消旋-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)-4-氟烟碱酰胺(569);外消旋-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(570);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(571);外消旋-N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺(572);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(3-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(573);外消旋-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(3-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(574);外消旋-N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-甲基苯氧基)环己基)-2-(3-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(575);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(3-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(576);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-

基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(577);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(578);外消旋-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(579);外消旋-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(580);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4,6-二氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺(581);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4,6-二氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(582);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-4-(2-吗啉基乙氧基)烟碱酰胺(583);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(3-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(584);外消旋-N-((1r,3r)-3-((5-氰基-6-乙基吡啶-2-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(585);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(3-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(586);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(3-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)苯甲酰胺(587);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰胺(588);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(3-(((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)苯甲酰胺(589);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-3-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(590);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(591);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4,6-二氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(592);外消旋-2-氯-4-(((1r,4r)-4-(5-(4'-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)环己基)氧基)苯甲腈(593);外消旋-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4,6-二氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(594);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-

氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4,6-二氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(595);外消旋-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(3-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)苯甲酰胺(596);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(597);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)嘧啶-5-甲酰胺(598);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(599);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(600);外消旋-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺(601);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(6-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)己基)烟碱酰胺(602);外消旋-2-氯-4-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)苯基)-1H-咪唑-5-基)环己基)氧基)苯甲腈(603);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(604);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(605);外消旋-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-1-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(606);3-氯-5-(5-(4-(1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-3-氟苯基)-8-氧代-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)吡啶甲腈(607);3-氯-5-(5-(4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)-8-氧代-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)吡啶甲腈(608);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(609);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-3-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(610);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(611);3-氯-5-(5-(4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)-3-氟苯基)-8-氧代-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)吡啶甲腈(612);3-氯-5-(5-(4-(1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚

啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)苯基)-8-氧代-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)吡啶甲腈(613);5-(4-((1-(2-(4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基)苯氧基)乙基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(614);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(615);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(5-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯甲酰胺(616);外消旋-N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1-((1r,4R)-4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)(甲基)氨基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(617);5-(4-((1-(4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(618);外消旋-N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(3-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(619);N-((1r,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1-((1R,4R)-4-((((1r,3R)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)环己基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(620);N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲氧基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(621);N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(622);N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3,5-二甲基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(623);N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(624);以及N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(625)。

[0413] 在另一个实施方案中,本公开提供化合物库。所述库包含超过一种化合物,其中每种化合物具有式ABM-L-ULM,其中ULM是泛素路径蛋白质结合部分(优选如本文另外公开的E3泛素连接酶部分),例如CLM,并且ABM是AR蛋白质结合部分,其中ABM与ULM偶联(优选通过连接部分偶联),且其中泛素路径蛋白质结合部分识别泛素路径蛋白质,确切地说,E3泛素连接酶。

[0414] 本说明书在适用时包括包含本公开的化合物的药学上可接受的盐(确切地说,酸或碱加成盐)的组合物。

[0415] 术语“药学上可接受的盐”在通篇说明书用于描述(在适用时)本文所述的一种或多种化合物的盐形式,提供其是为了增加化合物在患者胃肠道的胃汁液中的溶解度以便促进化合物的溶解和生物利用度。药学上可接受的盐在适用时包括衍生自药学上可接受的无

机或有机碱和酸的盐。适合的盐包括衍生自碱金属(例如钾和钠)、碱土金属(例如钙、镁和铵盐)以及药学领域中众所周知的许多其它酸和碱的盐。特别优选钠盐和钾盐作为根据本公开的磷酸盐的中和盐。

[0416] 制备适用于本公开的前述碱化合物的药学上可接受的酸加成盐所用的酸是形成无毒酸加成盐的酸,即,含有药理学上可接受的阴离子的盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘化物、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、丁二酸盐、顺丁烯二酸盐、反丁烯二酸盐、葡糖酸盐、葡糖二酸盐、苯甲酸盐、甲烷磺酸盐、乙烷磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐[即,1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3萘甲酸酯)]盐,以及多种其它盐。

[0417] 还可以利用药学上可接受的碱加成盐制造根据本公开的化合物或衍生物的药学上可接受的盐形式。可以用作制备呈酸性性质的本发明化合物的药学上可接受的碱盐的试剂的化学碱是与此类化合物形成无毒碱盐的化学碱。这类无毒碱盐包括(但不限于)衍生自这类药理学上可接受的阳离子(例如碱金属阳离子(例如钾和钠)和碱土金属阳离子(例如钙、锌和镁))的那些盐、铵或水溶性胺加成盐(例如N-甲基葡糖胺-(葡甲胺),和低碳数烷醇铵),以及药学上可接受的有机胺的其它碱盐等等。

[0418] 组合物

[0419] 在另一方面,说明书提供包含如本文所述的化合物(包括其盐)和药学上可接受的载体的组合物。在某些实施方案中,组合物是包含有效量的如本文所述的化合物和药学上可接受的载体的治疗或医药组合物。

[0420] 可以与载体材料组合以制造单一剂型的本公开的医药组合物中的化合物的量将根据所治疗的宿主和疾病、特定施药模式而变化。一般来说,施用量在每天每公斤体重0.1mg与1000mg之间,这取决于药剂的效力。此类化合物的毒性和疗效可以通过细胞培养或实验动物、利用标准医药程序测定,例如用于测定LD50(群体50%致死的剂量)和ED50(群体50%治疗有效的剂量)的标准医药程序。毒性与治疗作用之间的剂量比是治疗指数并且它可以比率LD50/ED50表示。展现较大治疗指数的化合物为优选的。尽管可以使用展现毒副作用的化合物,但应小心设计递送系统,所述递送系统使此类化合物靶向受影响组织的部位,以便使对于未感染细胞的潜在损害降到最低并且由此降低副作用。从细胞培养分析和动物研究获得的数据可以用于制定适用于人类的剂量范围。这类化合物的剂量优选在包括ED50且毒性最小或无毒性的循环浓度范围内。剂量可以根据所用剂型和所用施药路径而在这个范围内变化。对于本公开的方法中使用的任何化合物来说,最初可以通过细胞培养分析来估算治疗有效剂量。可以在动物模型中达成循环血浆浓度范围来配制剂量,所述循环血浆浓度范围包括IC50(即,测试化合物达成对症状的半数最大抑制的浓度),如在细胞培养中所测定。这类信息可以用于更准确地确定人体中适用的剂量。可以测量血浆中的含量,例如通过高效液相色谱法来测量。

[0421] 本公开的组合物可以使用一种或多种药学上可接受的载体以常规方式配制并且还可以用控释型配制物施用。这些医药组合物中可以使用的药学上可接受的载体包括(但不限于)离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白质(例如人类血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(例如醇溶谷蛋白硫酸盐、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶态二氧化硅、三

硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸盐、蜡、聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0422] 活性化合物包括于药学上可接受的载体或稀释剂中的量足以向患者递送针对预期适应症的治疗有效量，而不会在所治疗的患者中产生严重毒性作用。活性化合物针对本文所提及的所有病状的优选剂量的范围是每公斤接受者/患者体重每天约10ng到300mg，优选0.1到100mg，更通常为0.5到约25mg。在适合的载体中，典型的体表剂量将在0.01到5％wt/wt范围内。

[0423] 化合物宜以任何适合单位剂型施用，包括(但不限于)每个单位剂型含有小于1mg、1mg到3000mg、优选5到500mg活性成分的单位剂型。约25到250mg的口服剂量通常适宜。

[0424] 优选施用使得活性化合物的峰值血浆浓度达到约0.00001-30mM、优选约0.1-30μM的活性成分。这可以例如通过静脉内注射活性成分(任选地存在于生理食盐水或水性介质中)的溶液或配制物，或以活性成分的推注形式施用来实现。口服也适合于产生活性剂的有效血浆浓度。

[0425] 药物组合物中活性化合物的浓度将取决于药物的吸收、分布、失活和排出速率以及所属领域的技术人员已知的其它因素。应注意，剂量值也可随待缓解的病状的严重程度而变化。应进一步理解，对于任何特定受试者来说，应根据个体需要和施用或监督组合物施用人员的专业判断，随时间调整特定剂量方案，并且本文所述的剂量范围仅具示范性并且不希望限制所要求的组合物的范围或实施。活性成分可以一次性施用，或可以分成多次较小剂量在不同间隔时间施用。

[0426] 如果静脉内施药，那么优选的载体是生理食盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

[0427] 在一个实施方案中，使用保护化合物以免从身体快速排除的载体制备活性化合物，例如控释型配制物，包括植入物和微囊封递送系统。可以使用可生物降解的生物相容性聚合物，例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原蛋白、聚原酸酯以及聚乳酸。用于制备此类配制物的方法对于所属领域的技术人员来说是显而易见的。

[0428] 脂质体悬浮液也可以是药学上可接受的载体。这些物质可以根据本领域的技术人员已知的方法制备，例如如美国专利第4,522,811号(其以全文引入的方式并入本文中)中所述的方法。举例来说，脂质体配制物可以如下制备：将适当脂质(例如硬脂酰基磷脂酰基乙醇胺、硬脂酰基磷脂酰基胆碱、花生四烯酰基磷脂酰基胆碱和胆固醇)溶解于无机溶剂中，然后蒸发，在容器表面上留下干燥脂质的薄膜。然后将活性化合物的水溶液引入容器中。然后用手旋转容器以使脂质材料脱离容器的侧面，并且分散脂质聚集体，从而形成脂质体悬浮液。

[0429] 施药方式

[0430] 在本文所述的任一方面或实施方案中，包含本文所述化合物的治疗组合物可以采取任何适合的剂型，其配置成通过任何适合的途径递送。举例来说，化合物可以通过任何适当途径施用，例如口服、肠胃外、静脉内、皮内、皮下或体表(包括透皮)，采取液体、乳膏、凝胶或固体形式，通过直肠、鼻、颊内、阴道或通过植入式贮器或通过气溶胶形式施用。

[0431] 如本文所用，术语「肠胃外」包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。组合物优选口服、腹膜内或静脉内施用。

[0432] 如本文所述的化合物可以通过口服、肠胃外或体表途径、以单次或分次剂量施用。

活性化合物的施用可以在连续(静脉内滴注)到每天若干次口服(例如Q.I.D.)范围内并且可以包括口服、体表、肠胃外、肌肉内、静脉内、皮下、透皮(其可以包括渗透增强剂)、颊内、舌下和栓剂施用,以及其它施药途径。还可以使用肠溶包衣口服片剂,以增强化合物通过口服施用途径的生物利用度。最有效的剂型将取决于所选特定药剂的药物动力学以及患者疾病的严重程度。

[0433] 化合物也可以喷雾剂、雾化剂或气溶胶形式施用,用于鼻内、气管内或肺施药。如本文所述的化合物可以立即释放、中间释放或持续或控制释放形式施用。持续或控制释放形式优选口服,而且以栓剂和透皮或其它体表形式施用。脂质体形式的肌肉内注射还可以用于控制或维持化合物在注射部位的释放。

[0434] 如本文所述的组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性悬浮液。这些悬浮液可以根据本领域中已知的技术、使用适合的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂还可以是存在于肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如存在于1,3-丁二醇中的溶液形式。可以采用的可接受媒剂和溶剂是水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等张氯化钠溶液。另外,传统上使用无菌不挥发油作为溶剂或悬浮介质。出于此目的,可以使用任何温和的不挥发油,包括合成单甘油酯或二甘油酯。脂肪酸(例如油酸和其甘油酯衍生物)适用于制备可注射剂,药学上可接受的天然油(例如橄榄油或蓖麻油,尤其呈其聚氧乙基化形式)也适用于制备可注射剂。这些油溶液或悬浮液也可以含有长链醇稀释剂或分散剂,例如Ph.Helv或类似醇。

[0435] 如本文所述的医药组合物可以任何口服可接受剂型口服,包括(但不限于)胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在口服使用的片剂的情况下,常用载体包括乳糖和玉米淀粉。典型地还添加润滑剂,例如硬脂酸镁。以胶囊形式口服时,适用的稀释剂包括乳糖和干燥玉米淀粉。当口服使用需要水性悬浮液时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂合并。必要时,还可以添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。口服组合物通常包括惰性稀释剂或可食用载体。它们可以被围封在明胶胶囊中或被压缩成片剂。出于口服治疗性施药的目的,活性化合物或其前药衍生物可以与赋形剂合并并且以片剂、糖衣片或胶囊形式使用。药学上相容的粘合剂和/或佐剂材料作为组合物的一部分包括在内。

[0436] 片剂、丸剂、胶囊、糖衣片等可以含有任一种以下成分或具有类似性质的化合物:粘合剂,例如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂,例如淀粉或乳糖;分散剂,例如褐藻酸、淀粉羟基乙酸钠(Primogel)或玉米淀粉;润滑剂,例如硬脂酸镁或斯特罗特斯(Sterotes);滑动剂,例如胶状二氧化硅;甜味剂,例如蔗糖或糖精;或调味剂,例如胡椒薄荷、水杨酸甲酯或橙调味剂。当单位剂型是胶囊时,除了以上类型的物质之外,它还可以含有液体载体,例如脂肪油。另外,单位剂型可以含有改变单位剂型实体形式的各种其它物质,例如糖衣、紫胶和肠制剂。

[0437] 活性化合物或其药学上可接受的盐可以作为酏剂、悬浮液、糖浆、粉片、口香糖等的组分施用。除活性化合物之外,糖浆还可以含有蔗糖作为甜味剂,和某些防腐剂、染料和着色剂和调味剂。

[0438] 或者,如本文所述的医药组合物可以直肠施药的栓剂形式施用。这些栓剂可以通过将药剂与适合的非刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在室温下是固体,但在直肠温度下是液体并且因此将在直肠中熔融以释放药物。这类材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0439] 本公开的医药组合物也可以在体表施用。容易制备适合于这些区域或器官中的每一个的体表配制物。下肠道的体表施用可以直肠栓剂配制物(参见上文)或以适合的灌肠剂配制物实现。还可使用体表可接受的透皮贴剂。对于体表施药来说,医药组合物可以配制为适合软膏形式,其含有悬浮或溶解于一种或多种载体中的活性组分。体表施用本公开的化合物的载体包括(但不限于)矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯化合物、乳化蜡和水。在本发明的某些优选方面中,可以将所述化合物涂布到待以手术方式植入患者体内的血管内支架上,以便抑制或降低患者的血管内支架发生阻塞的可能性。

[0440] 或者,医药组合物可以配制成适合的洗剂或乳膏,其含有悬浮或溶解于一种或多种药学上可接受的载体中的活性组分。适合的载体包括(但不限于)矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

[0441] 对于眼科使用来说,医药组合物可以在pH调节的等张无菌生理盐水中配制成微米尺寸化悬浮液,或优选在pH调节的等张无菌生理盐水中配制成溶液,其具有或不具有防腐剂,例如苯扎氯铵。或者,对于眼科使用来说,医药组合物可以配制成软膏,例如矿脂。

[0442] 本公开的医药组合物也可以通过鼻气溶胶或吸入来施用。此类组合物根据医药配制领域中众所周知的技术制备,并且可以采用苯甲醇或其它适合的防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它常规增溶剂或分散剂,以生理食盐水中的溶液形式制备。

[0443] 肠胃外、皮内、皮下或体表施用的溶液或悬浮液可以包括以下组分:无菌稀释剂,例如注射用水、生理食盐水溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂;抗细菌剂,例如苯甲醇或对羟苯甲酸甲酯;抗氧化剂,例如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,例如乙二胺四乙酸;缓冲剂,例如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;以及张力调节剂,例如氯化钠或右旋糖。肠胃外制剂可以封装于由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0444] 还应了解,任何特定患者的特定剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所用特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施药时间、排泄速率、药物组合和治疗医师的判断以及所治疗的特定疾病或病状的严重程度。

[0445] 需要使用如本文所述的化合物治疗的患者或受试者可以通过向患者(受试者)施用有效量的化合物(包括其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物)来治疗,所述化合物单独或与其它已知药剂组合,任选地存在于药学上可接受的载体或稀释剂中。

[0446] 共施药

[0447] 可以使用根据本说明书的化合物或组合物治疗的病状的疾病状态包括(但不限于)例如癌症(例如前列腺癌)和肯尼迪病。在某些实施方案中,治疗或医药组合物包含有效量的其它生物学或生物活性剂,例如共施用的有效治疗癌症的药剂。

[0448] 术语“共施药”或“组合疗法”应该指至少两种化合物或组合物同时施用到患者,以便在患者体内,在给定时间点可以发现有效量或浓度的两种或更多种化合物中的每一种。尽管根据本公开的化合物可以同时共施用给患者,但是所述术语涵盖在相同时间或不同时间施用两种或更多种药剂,条件是在受试者体内、在给定时间发现有效浓度的所有共施用化合物或组合物。在本公开的某些优选方面中,上文所述的一种或多种本发明化合物与至少一种其它生物活性剂(尤其包括抗癌剂)组合共施用。在本公开的特别优选方面中,化合物的共施用产生协同治疗作用,包括抗癌治疗。

[0449] 在另一方面,本说明书提供一种组合物,其包含有效量的两种或更多种如本文所述的PROTAC化合物和药学上可接受的载体。在某些实施方案中,组合物进一步包含有效量或协同量的不是PROTAC化合物的另一种生物活性剂。

[0450] 包含有效量的至少一种根据本公开的双官能化合物和本文另外所述的一种或多种化合物的组合(都是有效量)与医药学有效量的载体、添加剂或赋形剂组合的医药组合物代表本公开的另一方面。

[0451] 术语“生物活性剂”用于描述除本文所述PROTAC化合物之外的与本发明化合物组合使用的药剂,其为生物活性有助于实现使用本发明化合物的预定治疗、抑制和/或预防/防治的药剂。本文使用的优选生物活性剂包括药理学活性与所用或所施用的本发明化合物类似的那些药剂,且包括例如抗癌剂。

[0452] 术语“其它抗癌剂”用于描述可以与根据本说明书的PROTAC化合物组合以治疗癌症的抗癌剂。这些药剂包括例如依维莫司(everolimus)、曲贝替定(trabectedin)、阿布拉生(abraxane)、TLK 286、AV-299、DN-101、帕唑帕尼(pazopanib)、GSK690693、RTA 744、ON0910.Na、AZD 6244(ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩扎妥林(enzastaurin)、凡德他尼(vandetanib)、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3抑制剂、雄激素受体抑制剂、VEGFR抑制剂、EGFR TK抑制剂、极光激酶抑制剂、PIK-1调节剂、Bcl-2抑制剂、HDAC抑制剂、c-MET抑制剂、PARP抑制剂、Cdk抑制剂、EGFR TK抑制剂、IGFR-TK抑制剂、抗HGF抗体、PI3激酶抑制剂、AKT抑制剂、JAK/STAT抑制剂、检查点-1或2抑制剂、病灶黏粘着斑附激酶抑制剂、Map激酶激酶(mek)抑制剂、VEGF截获抗体、培美曲塞(pemetrexed)、埃罗替尼(erlotinib)、达塔尼布(dasatanib)、尼罗替尼(nilotinib)、得卡坦尼(decatanib)、帕尼单抗(panitumumab)、氨柔比星(amrubicin)、奥戈伏单抗(oregovomab)、Lep-etu、诺拉曲特(nolatrexed)、azd2171、巴他布林(batabulin)、奥法木单抗(ofatumumab)、扎木单抗(zanolimumab)、艾多卡林(edotecarin)、汉防己碱(tetrandrine)、鲁比替康(rubitecan)、替米利芬(tesmilifene)、奥利默森(oblimersen)、替西木单抗(ticilimumab)、伊匹单抗(ipilimumab)、棉子酚(gossypol)、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西仑吉肽(cilengitide)、吉马替康(gimatecan)、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR$_1$KRX-0402、甲硫恩酮(lucanthone)、LY317615、新那迪(neuradiab)、威特斯潘(vitespan)、Rta 744、Sdx 102、他仑帕奈(talampanel)、阿曲生坦(atrasentan)、Xr 311、罗米地辛(romidepsin)、ADS-100380、舒尼替尼(sunitinib)、5-氟尿嘧啶、伏立诺他(vorinostat)、依托泊苷(etoposide)、吉西他滨(gemcitabine)、多柔比星(doxorubicin)、脂质体多柔比星(liposomal doxorubicin)、5’-脱氧-5-氟尿苷、长春新碱(vincristine)、替莫唑胺(temozolomide)、ZK-304709、塞利希布(seliciclib);PD0325901、AZD-6244、卡培他滨(capecitabine)、L-谷氨酸、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-,二钠盐七水合物、喜树碱(camptothecin)、PEG标记的伊立替康(irinotecan)、他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬柠檬酸盐(toremifene citrate)、阿那曲唑(anastrazole)、依西美坦(exemestane)、来曲唑(letrozole)、DES(己烯雌酚(diethylstilbestrol))、雌二醇(estradiol)、雌激素、结合的雌激素、贝伐单抗(bevacizumab)、IMC-1C11、CHIR-258);3-[5-(甲基磺酰基哌啶甲基)-吲哚基-喹诺酮、凡塔

蓝尼(vatalanib)、AG-013736、AVE-0005、[D-Ser(Bu t)6,Azgly 10]的乙酸盐(pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH_2乙酸盐[$C_{59}H_{84}N_{18}Oi_4$-$(C_2H_4O_2)_X$,其中x＝1到2.4]、戈舍瑞林乙酸盐(goserelin acetate)、亮丙立德乙酸盐(leuprolide acetate)、曲普瑞林双羟萘酸盐(triptorelin pamoate)、甲羟孕酮乙酸盐(medroxyprogesterone acetate)、羟基孕酮己酸盐(hydroxyprogesterone caproate)、甲地孕酮己酸盐(megestrol acetate)、雷洛昔芬(raloxifene)、比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、甲地孕酮乙酸盐(megestrol acetate)、CP-724714;TAK-165、HKI-272、埃罗替尼(erlotinib)、拉帕替尼(lapatanib)、卡奈替尼(canertinib)、ABX-EGF抗体、爱必妥(erbitux)、EKB-569、PKI-166、GW-572016、洛那法尼(Ionafarnib)、BMS-214662、替吡法尼(tipifarnib);阿米福汀(amifostine)、NVP-LAQ824、辛二酰基苯胺异羟肟酸(suberoyl analide hydroxamic acid)、丙戊酸、曲古抑菌素A(trichostatin A)、FK-228、SU11248、索拉非尼(sorafenib)、KRN951、胺鲁米特(aminoglutethimide)、安萨克林(arnsacrine)、阿那格雷(anagrelide)、L-天冬酰胺酶、芽孢杆菌卡介苗(BCG)疫苗、阿霉素(adriamycin)、博莱霉素(bleomycin)、布舍瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、卡铂(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、顺铂(cisplatin)、克拉屈滨(cladribine)、氯屈膦酸盐(clodronate)、环丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、放线菌素d(dactinomycin)、道诺霉素(daunorubicin)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、表柔比星(epirubicin)、氟达拉宾(fludarabine)、氟氢可的松(fludrocortisone)、氟羟甲睾酮(fluoxymesterone)、氟他胺(flutamide)、格列维克(gleevec)、吉西他滨(gemcitabine)、羟脲、艾达霉素(idarubicin)、异环磷酰胺(ifosfamide)、伊马替尼(imatinib)、亮丙立德(leuprolide)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、二氯甲二乙胺、美法仑(melphalan)、6-巯基嘌呤、美司钠(mesna)、甲胺喋呤(methotrexate)、丝裂霉素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、尼鲁米特(nilutamide)、奥曲肽(octreotide)、奥沙利铂(oxaliplatin)、帕米膦酸盐(pamidronate)、喷司他汀(pentostatin)、普卡霉素(plicamycin)、卟吩姆(porfimer)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷替曲赛(raltitrexed)、利妥昔单抗(rituximab)、链脲霉素(streptozocin)、替尼泊苷(teniposide)、睾酮、沙立度胺(thalidomide)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、维甲酸(tretinoin)、长春地辛(vindesine)、13-顺-视黄酸、苯丙氨酸氮芥(phenylalanine mustard)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、雌氮芥(estramustine)、六甲蜜胺(altretamine)、氟尿苷(floxuridine)、5-脱氧尿苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)、6-巯基嘌呤、脱氧柯福霉素(deoxycoformycin)、骨化三醇(calcitriol)、伐柔比星(valrubicin)、光神霉素(mithramycin)、长春碱(vinblastine)、长春瑞宾(vinorelbine)、拓朴替康(topotecan)、雷佐生(razoxin)、马立马司他(marimastat)、COL-3、新伐司他(neovastat)、BMS-275291、角鲨胺(squalamine)、内皮抑制素、SU5416、SU6668、EMD121974、介白素-12、IM862、血管抑制素、维他欣(vitaxin)、屈洛昔芬(droloxifene)、异多芬(idoxyfene)、螺内酯(spironolactone)、非那雄安(finasteride)、司咪替叮(cimitidine)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、地尼白介素(denileukin diftitox)、吉非替尼(gefitinib)、硼泰咪(bortezimib)、太平洋紫杉醇、不含十六醇聚氧乙烯醚的太平洋紫杉

醇、多烯紫杉醇(docetaxel)、埃博霉素B(epithilone B)、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬(droloxifene)、4-羟基他莫昔芬(4-hydroxytamoxifen)、匹硼昔芬(pipendoxifene)、ERA-923、阿佐昔芬(arzoxifene)、氟维司群(fulvestrant)、阿考比芬(acolbifene)、拉索昔芬(lasofoxifene)、艾多昔芬(idoxifene)、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、拓朴替康(topotecan)、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素(rapamycin)、40-O-(2-羟基乙基)-雷帕霉素、坦罗莫司(temsirolimus)、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素(wortmannin)、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭(filgrastim)、达贝泊汀(darbepoetin)、红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、左仑膦酸盐(zolendronate)、泼尼松(prednisone)、西妥昔单抗(cetuximab)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、组氨瑞林(histrelin)、聚乙二醇化干扰素α-2a、干扰素α-2a、聚乙二醇化干扰素α-2b、干扰素α-2b、阿扎胞苷(azacitidine)、PEG-L-天冬酰胺酶、来那度胺(lenalidomide)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、氢皮质酮(hydrocortisone)、介白素-11、右雷佐生(dexrazoxane)、阿仑单抗(alemtuzumab)、全反式维甲酸、酮康唑(ketoconazole)、白介素-2、甲地孕酮(megestrol)、免疫球蛋白、氮芥(nitrogen mustard)、甲基泼尼龙(methylprednisolone)、伯瑞谷单抗泰泽坦(ibritgumomab tiuxetan)、雄激素、地西他滨(decitabine)、六甲三聚氰胺(hexamethylmelamine)、贝瑟罗汀(bexarotene)、托西莫单抗(tositumomab)、三氧化二砷、可的松(cortisone)、依替膦酸盐(editronate)、米托坦(mitotane)、环孢灵(cyclosporine)、脂质体道诺霉素(liposomal daunorubicin)、Edwina天冬酰胺酶、锶89、卡索匹坦(casopitant)、雷图匹坦(netupitant)、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼(palonosetron)、阿匹坦(aprepitant)、苯海拉明(diphenhydramine)、羟嗪(hydroxyzine)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、劳拉西泮(lorazepam)、阿普唑仑(alprazolam)、氟哌啶醇(haloperidol)、氟哌利多(droperidol)、屈大麻酚(dronabinol)、地塞米松(dexamethasone)、甲基泼尼龙(methylprednisolone)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、格拉司琼(granisetron)、昂丹司琼(ondansetron)、多拉司琼(dolasetron)、特比司琼(tropisetron)、乙二醇化非格司亭(pegfilgrastim)、红细胞生成素、依伯汀α(epoetin alfa)、达贝泊汀α(darbepoetin alfa)和其混合物。

[0453] 治疗方法

[0454] 在另一方面,本公开提供了调节受试者(例如细胞、组织、哺乳动物或人类患者)中的蛋白质泛素化和降解的方法,所述方法包含向受试者施用有效量的如本文所述的PROTAC化合物或包含有效量的所述化合物的组合物,其中所述化合物或包含其的组合物有效调节受试者体内的蛋白质泛素化和降解。在某些实施例中,蛋白质是雄激素受体(AR)。

[0455] 在某些实施例中,说明书提供了一种调控有需要的患者体内的雄激素受体的蛋白质活性的方法,所述方法包含向所述患者施用一定量的如本文所述的化合物给患者。

[0456] 在又其它实施方案中,说明书提供一种治疗患者的疾病状态或病状的方法,其中调节异常的蛋白质活性引起所述疾病状态或病状,所述方法包含向所述患者施用有效量的如本文所述化合物给所述患者以便调控所述患者体内的所述蛋白质活性。在某些实施方案中,蛋白质是AR。

[0457] 如本文所用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”等是

指向本发明化合物可以施用的患者提供益处的任何行为，包括治疗通过本发明化合物结合蛋白质加以调节的任何疾病状态或病状。上文阐述了可以使用根据本公开的化合物治疗的疾病状态或病状，包括癌症。

[0458] 在另一方面，本公开提供了调节受试者(例如细胞、组织、哺乳动物或人类患者)中的蛋白质泛素化和降解的方法，所述方法包含向受试者施用有效量的如本文所述的化合物或包含有效量的如本文中所述化合物的组合物，其中所述化合物或包含其的组合物有效调节受试者体内的AR蛋白质泛素化和降解。

[0459] 在另一方面，本公开提供了治疗或改善受试者(例如细胞、组织、哺乳动物或人类患者)的与AR活性相关的疾病症状的方法，所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的如本文所述的化合物或包含有效量的所述化合物的组合物，其中所述化合物或包含其的组合物有效治疗或改善所述受试者的与AR活性相关的疾病症状。

[0460] 在某些实施方案中，所述疾病或病症是哮喘、多发性硬化症、癌症、肯尼亚病(Kenney's disease)、纤毛病、腭裂、糖尿病、心脏病、高血压、发炎性肠病、智力迟钝、情绪障碍、肥胖症、屈光不正、不育症、安格尔曼综合症(Angelman syndrome)、卡纳万疾病(Canavan disease)、腹腔病、夏-马-图三氏病(Charcot-Marie-Tooth disease)、囊肿性纤维化、杜氏肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy)、血色病、血友病、克氏综合症(Klinefelter's syndrome)、神经纤维瘤、苯丙酮尿症、多囊性肾病(PKD1)或4(PKD2)、普拉德-威利综合症(Prader-Willi syndrome)、镰状细胞病、泰伊-萨克斯二氏病(Tay-Sachs disease)、特纳综合症(Turner syndrome)。根据权利要求48的方法，其中所述癌症是鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肝细胞癌和肾细胞癌瘤；膀胱、肠道、乳房、子宫颈、结肠、食道、头、肾脏、肝脏、肺、颈、卵巢、胰腺、前列腺和胃的癌症；白血病；良性和恶性淋巴瘤，尤其伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)和非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin'slymphoma)；良性和恶性黑色素瘤；骨髓增生性疾病；肉瘤，包括尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、血管内皮瘤、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、脂肪肉瘤、肌肉瘤、末梢神经上皮瘤、滑膜肉瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、寡突神经胶质细胞瘤、室管膜瘤、神经胶母细胞瘤、神经母细胞瘤、神经节神经胶质瘤、髓母细胞瘤、松果体细胞肿瘤、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经纤维瘤和许旺细胞瘤(Schwannomas)；肠道癌、乳癌、前列腺癌、子宫颈癌、子宫癌、肺癌、卵巢癌、睾丸癌、甲状腺癌、星形细胞瘤、食道癌、胰脏癌、胃癌、肝癌、结肠癌、黑色素瘤；癌肉瘤、霍奇金氏疾病、维尔姆斯瘤或畸胎癌。在某些实施方案中，待治疗的疾病是癌症，例如前列腺癌或肯尼迪病。在一个优选实施方案中，受试者是人类。

[0461] 在另一方面，本公开提供了治疗或改善受试者(例如细胞、组织、哺乳动物或人类患者)的与AR活性相关的疾病症状的方法，所述方法包含向有需要的受试者施用有效量的如本文所述的化合物或组合物，所述组合物包含有效量的所述化合物和有效或协同量的另一种生物活性剂，其中包含所述化合物的组合物有效治疗或改善受试者的与AR活性相关的疾病症状。在某些实施方案中，待治疗的疾病是癌症，例如前列腺癌或肯尼迪病。在一个优选实施方案中，受试者是人类。在某些其它实施方案中，其它生物活性剂是抗癌剂。

[0462] 在替代方面，本公开涉及一种治疗疾病状态的方法，这是通过使据以调节疾病状态或病状的蛋白质或多肽降解来实现，所述方法包含向所述患者或受试者施用有效量的至少一种如上文所述的化合物，任选地与其它生物活性剂组合。根据本公开的方法通过施用

有效量的至少一种本文所述化合物可以用于治疗多种疾病状态或病状，包括癌症。

[0463] 在另一方面，本公开提供了使用根据本公开的化合物鉴别生物系统中的所关注蛋白质降解的影响的方法。

[0464] 试剂盒

[0465] 在另一方面，说明书提供了包含如本文所述的化合物或组合物的试剂盒。试剂盒可以作为用于实施本公开的方法的单元促销、分配或销售。另外，本公开的试剂盒可以优选地含有描述适合用途的说明书。此类试剂盒可以方便地用于治疗展现例如癌症、前列腺癌或肯尼迪病的症状的患者，例如在临床环境中使用。

[0466] 实例

[0467] 通用化学-分析和合成

[0468] 除非另有说明，否则所有材料/试剂均得自商业供应商，并且不经进一步提纯即使用。反应是通过LC-MS和/或薄层色谱(TLC)监测，这是在硅胶60F_{254}(0.2mm)预涂的铝箔或背衬玻璃上进行且使用UV光目测。急骤色谱(或者称为“ISCO色谱”)是使用ISCO CombiFiash RF75PSI或等效地使用RediSep正相硅胶筒柱进行。制备型TLC是在Whatman LK6F硅胶60A板(尺寸20x20 cm)(厚度1000μm或等效厚度)上进行。

[0469] ^{1}HNMR(300或400MHz)和^{13}CNMR(100.6MHz)频谱是在Bruker谱仪上、在室温下记录，其中TMS或残余溶剂峰作为内标。给定线位置或多重数(δ)且耦合常数(J)作为绝对值给定(赫兹(Hz))。1HNMR频谱中的多重性缩写如下：s(单峰)、d(二重峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)、br或宽(拓宽)。

[0470] 制备型HPLC提纯是在Waters®UV定向提纯系统上进行，所述系统配备有2545二元梯度模块、2767样品管理器和2489UV/可见光检测器，用MassLynx V4.1软件控制。所有提纯工作都使用以下管柱完成：Atlantis Prep T3 OBD柱、SunFire Prep C18 OBD柱和XBridge Prep Phenyl OBD柱。移动相是水(含有0.1% TFA或0.01% NH_4HCO_3)和乙腈；使用的所有试剂是HPLC级。流量是30ml/min。经过柱之后，1:1000LC填料分流器允许小部分的洗提液转移到UV检测器中。电喷雾源设定在3.0kV毛细管电压、30V锥孔电压、110℃源温、350℃解溶温度、600L/h解溶气体流量，和60L/h锥孔气体流量。分析仪的倍增器设定在550，用于制备型调谐方法。

[0471] 分析型LC-MS数据是在Shimadzu LCMS-2020上收集，其中流动相是0.05% TFA/乙腈(A)和0.05% TFA/HPLC级水(B)；0.1% FA/乙腈(A)和0.1% FA/HPLC级水(B)；乙腈(A)和5mM碳酸氢铵/HPLC级水(B)。

[0472] Shimadzu LCMS-2020，其配备有LC-20AD或30AD泵、SPD-M20APDA和Alltech 3300ELSD。系统对于2.0分钟、2.6分钟、3分钟、3.6分钟、5分钟或5.6分钟运行时间使用以下条件。

[0473] 2.0分钟运行：Kinetex XB-C 18 100A柱，2.6μm，3.0x50 mm。流量是1.5mL/min，运行时间是2.0分钟，并且梯度分布是0.01分钟10%A、1.10分钟100% A、1.60分钟100% A、1.70分钟10% A、2.00分钟10% A。

[0474] 2.6分钟运行：Shim-pack VP-ODS柱，2.2μm，3.0x50 mm。流量是1.5mL/min，运行时间是2.6分钟，且梯度分布是0.01分钟5% A、1.20分钟100% A、2.20分钟100% A、2.30分钟5% A、2.60分钟5% A。

[0475] 3.0分钟运行:ACE UltraCore Super C18柱,2.5μm,3.0x50 mm。流量是1.5mL/min,运行时间是3.0分钟,并且梯度分布是0.01分钟10% A、2.00分钟95% A、2.60分钟95% A、2.70分钟10% A、3.00分钟10% A。

[0476] 3.6分钟运行:Shim-pack VP-ODS柱,2.2μm,3.0x50 mm。流量是1.5mL/min,运行时间是3.6分钟,且梯度分布是0.01分钟5% A、2.20分钟100% A、3.20分钟100% A、3.30分钟5% A、3.60分钟5% A。

[0477] 5.0分钟运行:ACE UltraCore Super C18柱,2.5μm,3.0x50 mm。流量是1.5mL/min,运行时间是5.0分钟,并且梯度分布是0.01分钟10% A、4.00分钟60% A、4.70分钟60% A、4.80分钟10% A、5.00分钟10% A。

[0478] 5.6分钟运行:Shim-pack VP-ODS柱,2.2μm,3.0x50 mm。流量是1.5mL/min,运行时间是5.6分钟,且梯度分布是0.01分钟5% A、3.00分钟50% A、5.00分钟50% A、5.20分钟5% A、5.60分钟5% A

[0479] 或者,在Agilent infinity 1260LC、Agilent 6230TOF质谱仪上收集分析型LC-MS数据。在45℃下,在Poroshell 120EC C18柱(50mm×3.0mm内径,2.7μm填料直径)上执行分析。

[0480] 所用溶剂是:

[0481] A=0.1%v/v甲酸水溶液。

[0482] B=0.1%v/v甲酸的乙腈溶液。

[0483] 所用梯度如下:

[0484] 表1.示范性柱梯度。

[0485]

时间（分钟）	流量（mL/min）	% A	% B
0	1	95	5
0.5	1	95	5
3.0	1	1	99
4.0	1	1	99
4.1	1	95	5
4.5	1	95	5

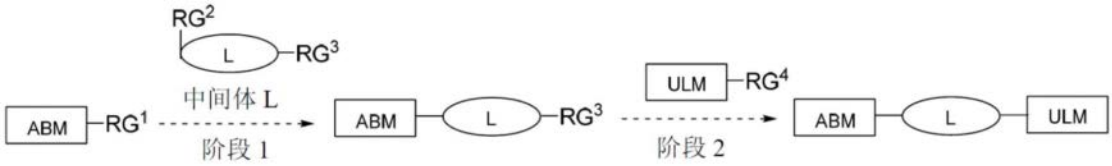
[0486] UV检测是210nm到350nm波长的平均化信号并且在采用正模式电喷雾电离的质谱仪上记录质谱。

[0487] 除非另外指出,否则所有化合物都按照LC-MS纯度>95%制备。

[0488] 化学合成

[0489] ABM-L-ULM的PROTAC或其药学上可接受的盐、多晶形式、前药、溶剂化物形式和其含同位素的衍生物可以通过下文所述的通用方法(流程1和2,以及通用流程1-122、1A-22A和1B-25B)以及有机化学领域中已知的合成方法或所属领域的技术人员熟悉的修饰法和衍生法制备。

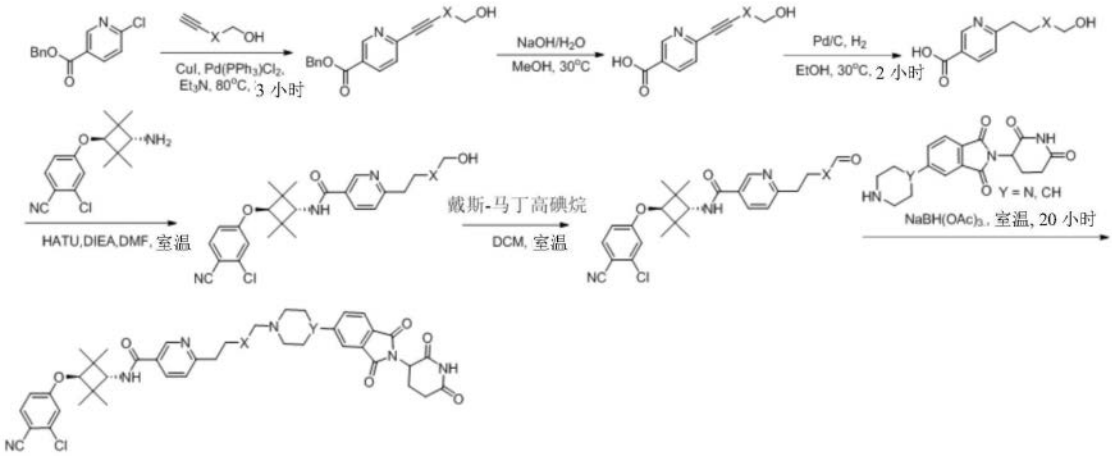
[0490] 流程1:

[0491] 

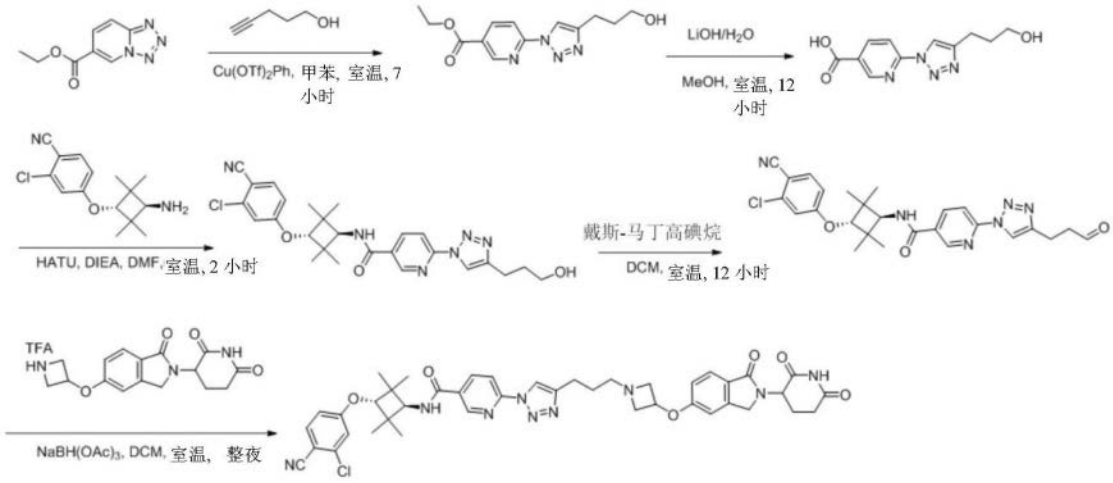
[0492] 流程2：

[0493]

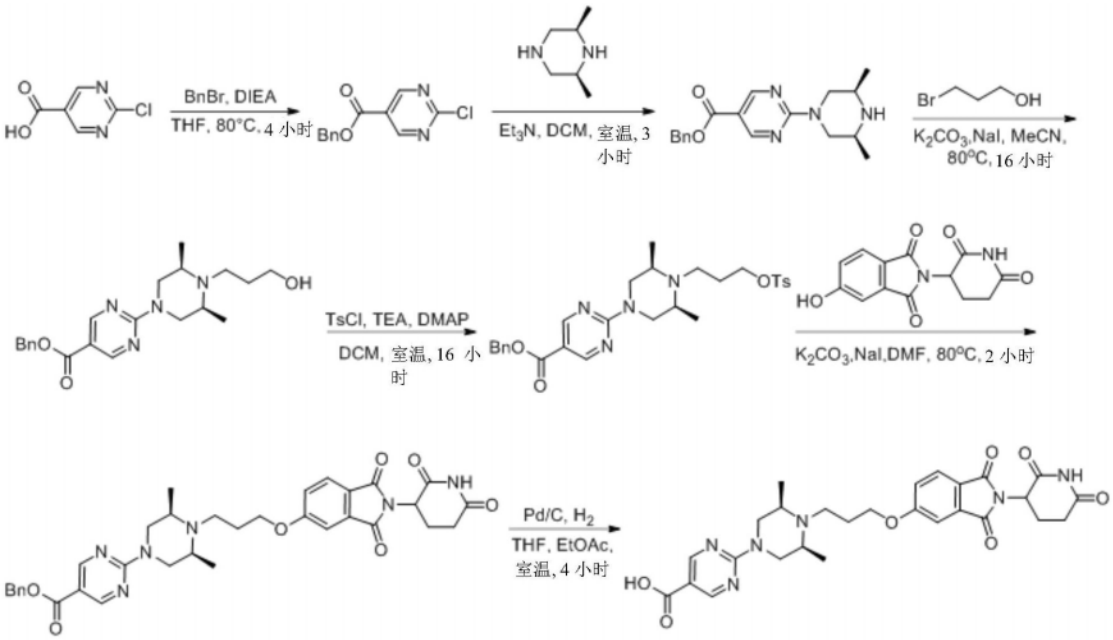
[0494] 通用流程1：

[0495] 

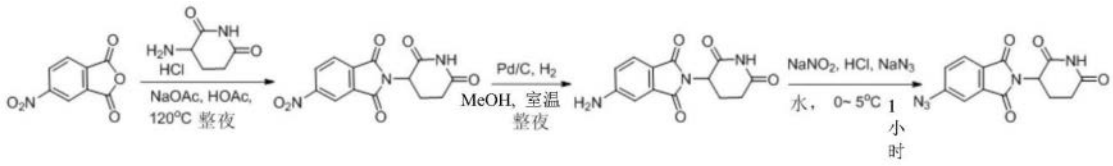
[0496] 通用流程2：

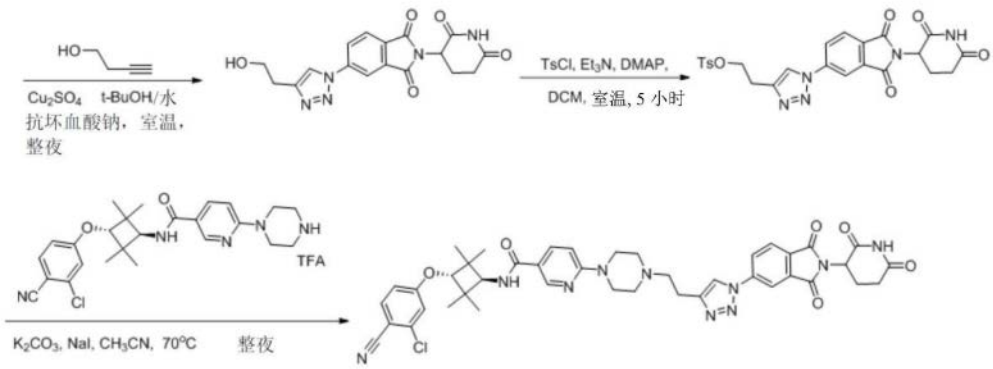
[0497] 

[0498] 通用流程3：

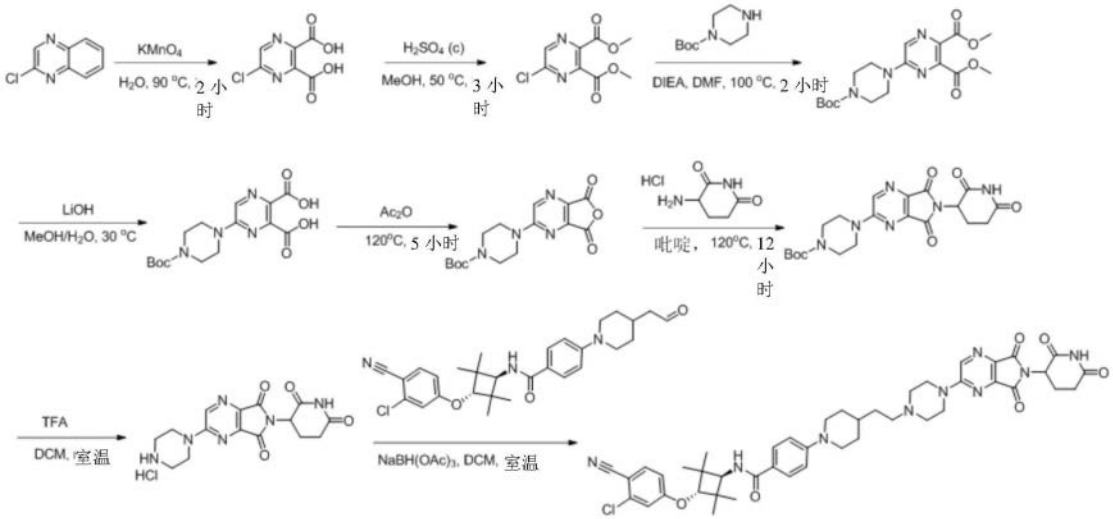
[0499] 

[0500] 通用流程4：

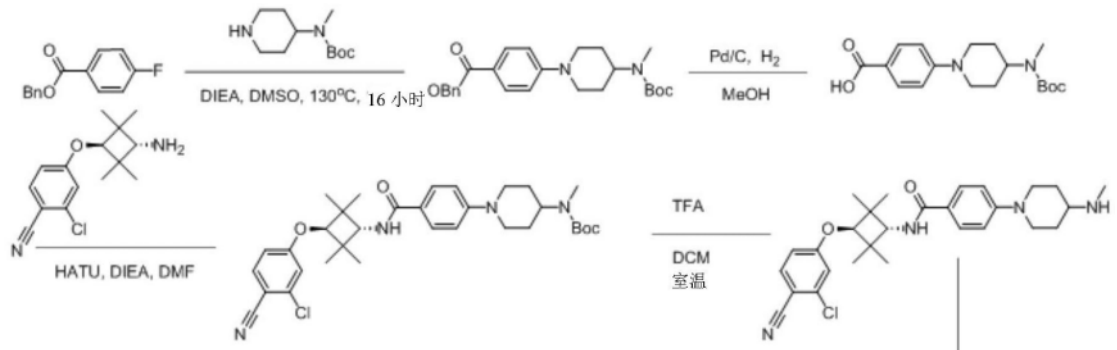


[0501] 

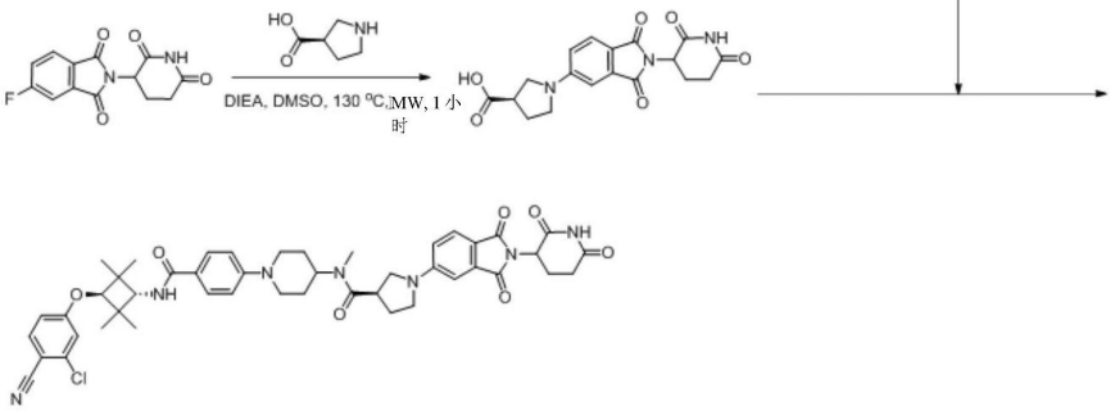
[0502] 通用流程5：

[0503] 

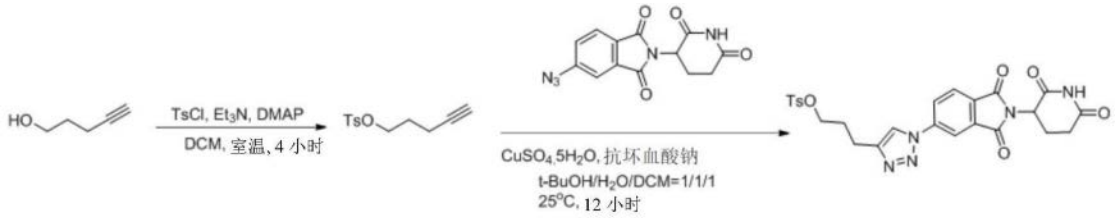
[0504] 通用流程6：



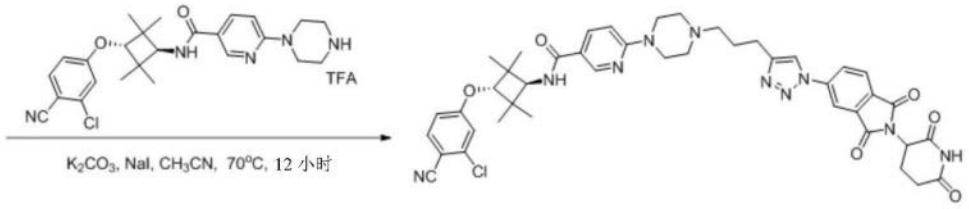
[0505]



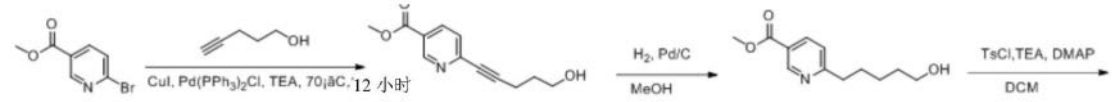
[0506] 通用流程7：

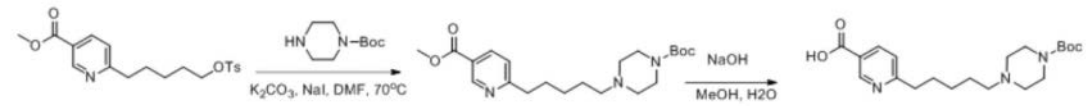


[0507]

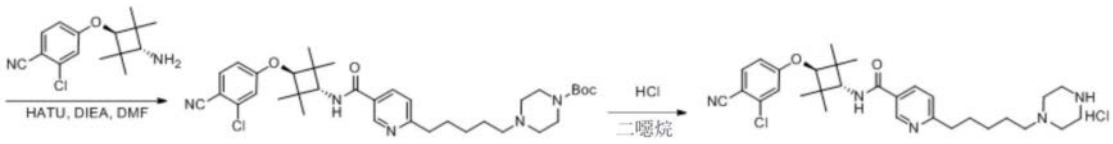


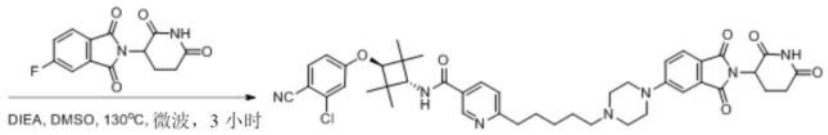
[0508] 通用流程8：



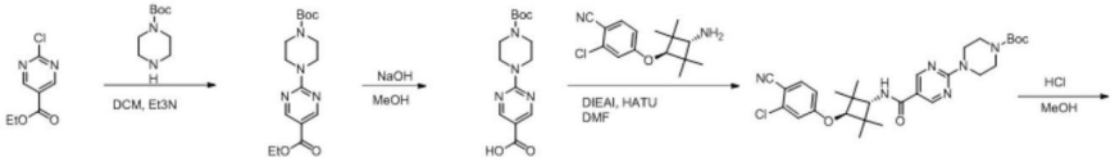


[0509]

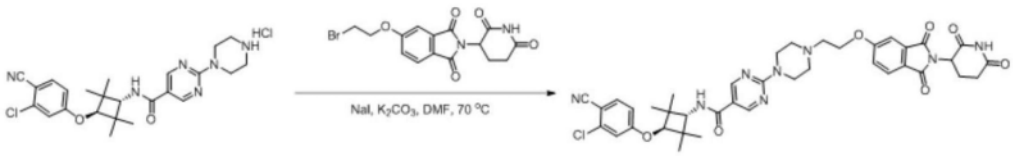




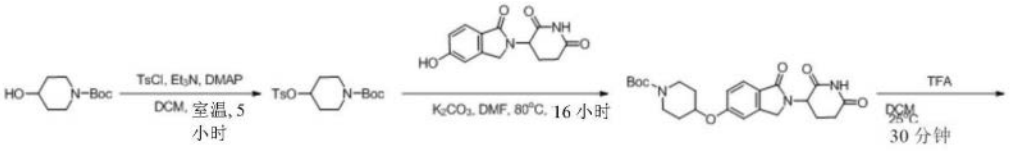
[0510] 通用流程9：



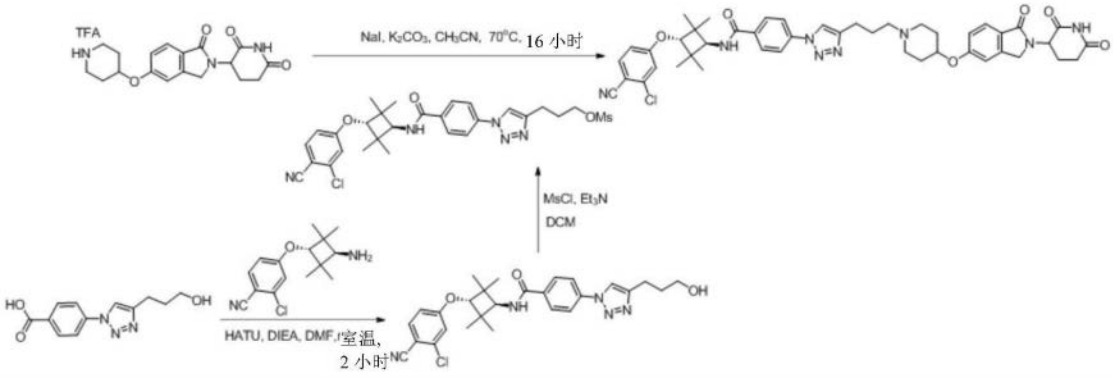
[0511]



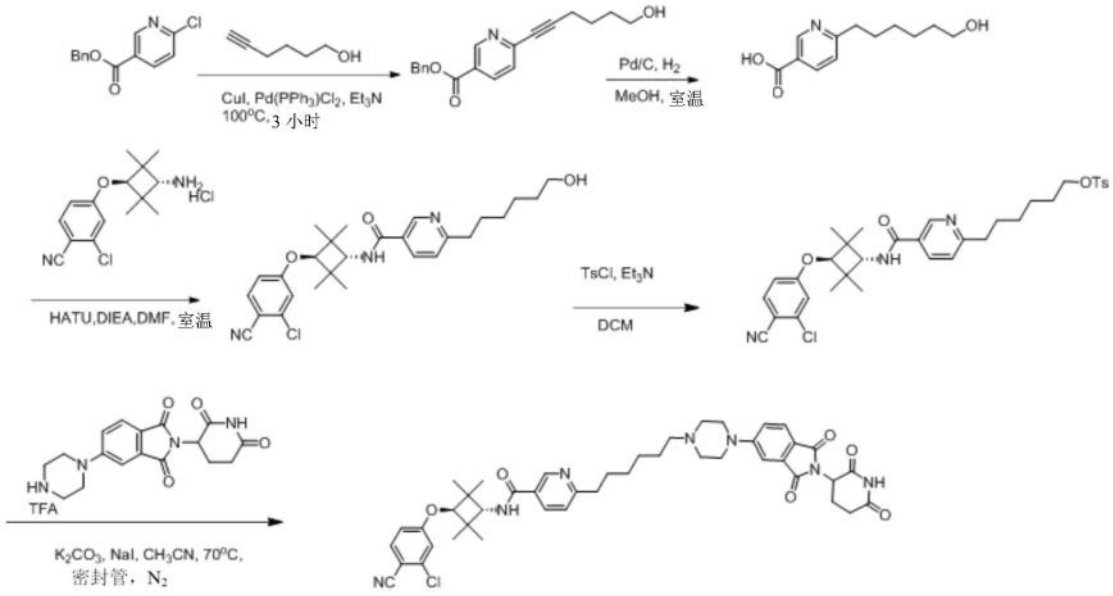
[0512] 通用流程10：



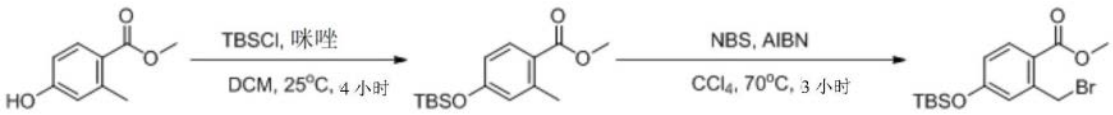
[0513]

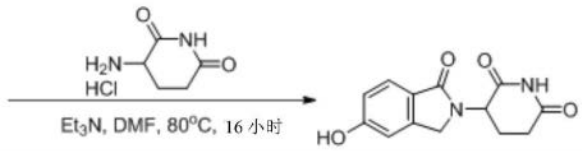


[0514] 通用流程11：

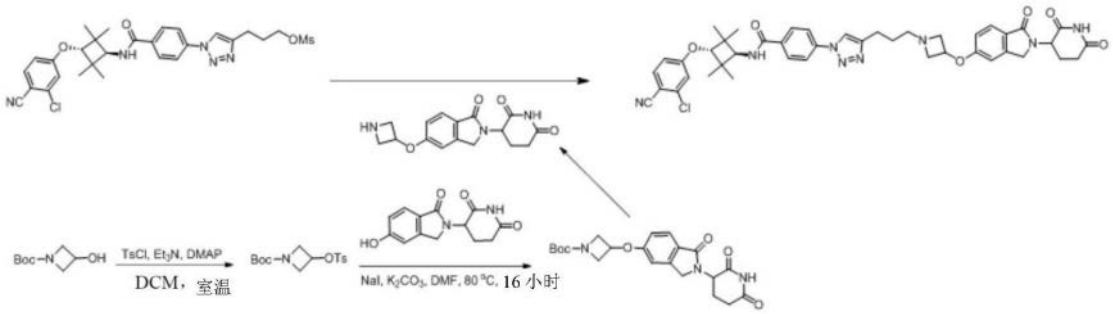
[0515] 

[0516] 通用流程12：

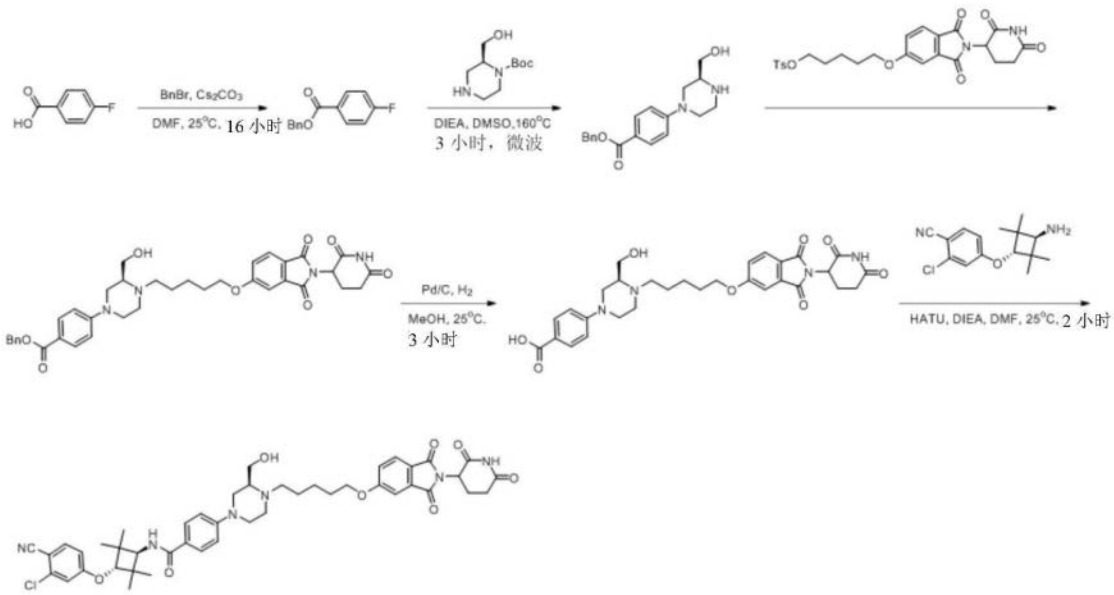


[0517] 

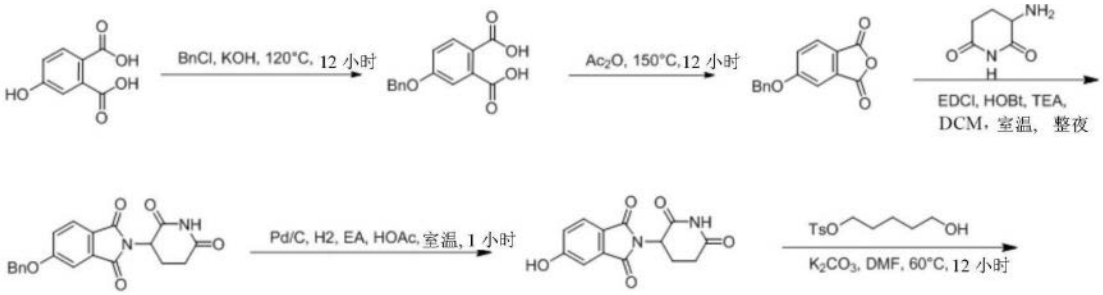
[0518] 通用流程13：

[0519] 

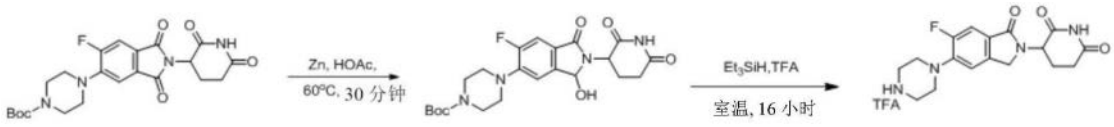
[0520] 通用流程14：

[0521] 

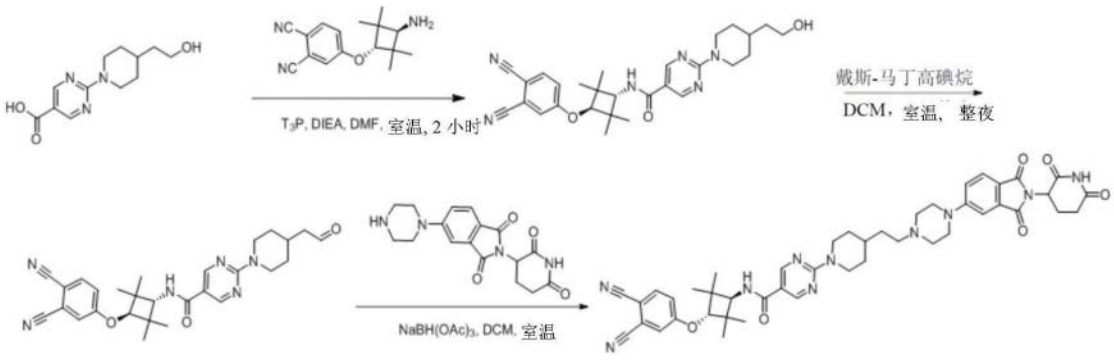
[0522] 通用流程15：

[0523] 

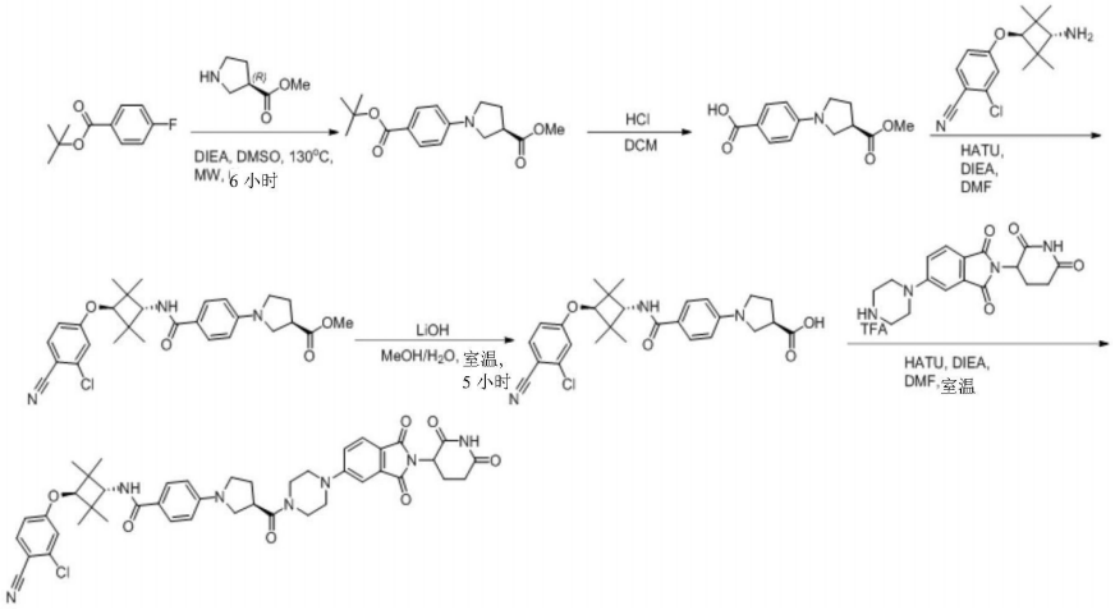
[0524] 通用流程16：

[0525] 

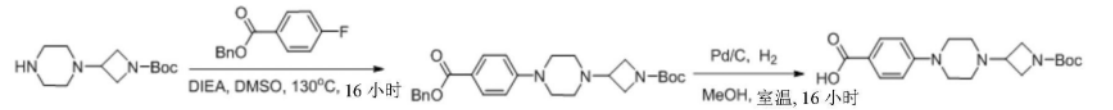
[0526] 通用流程17：

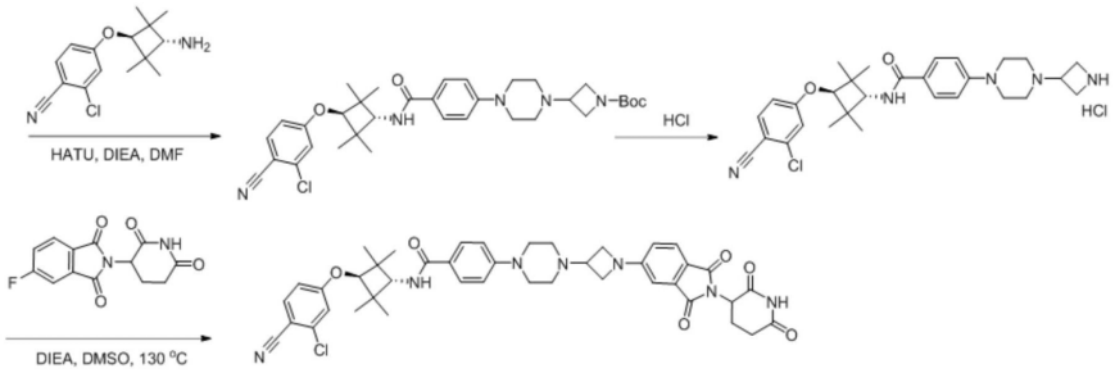
[0527] 

[0528] 通用流程18：

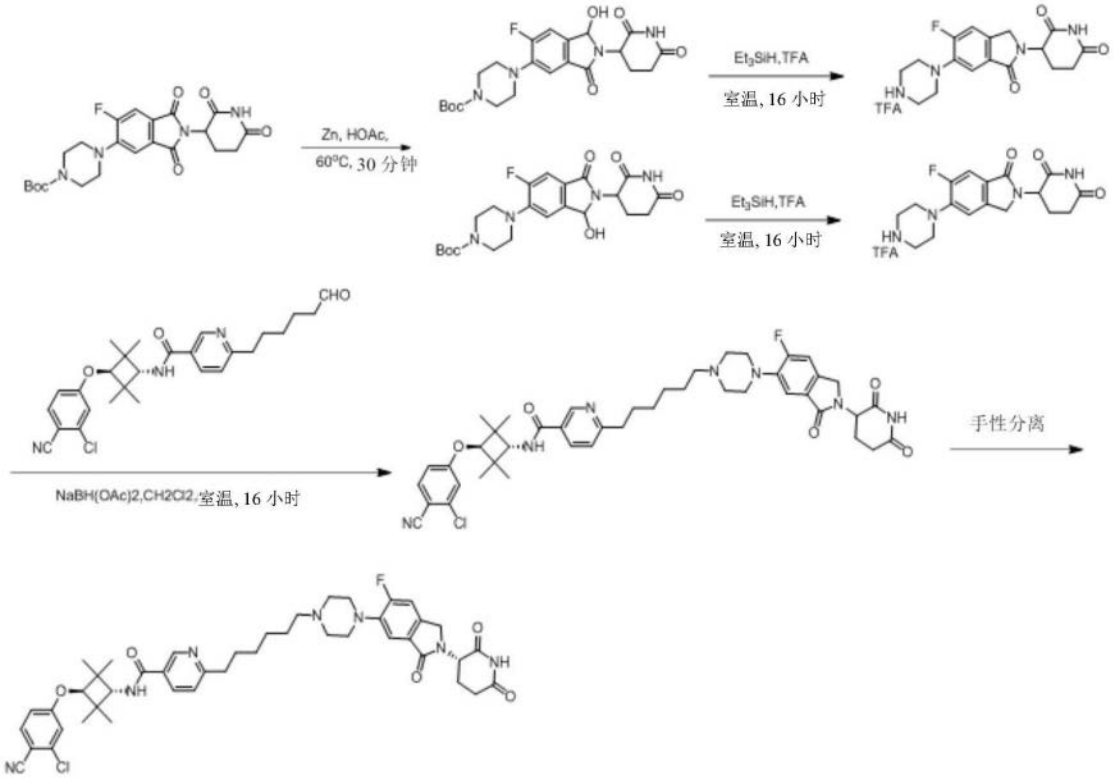
[0529] 

[0530] 通用流程19：

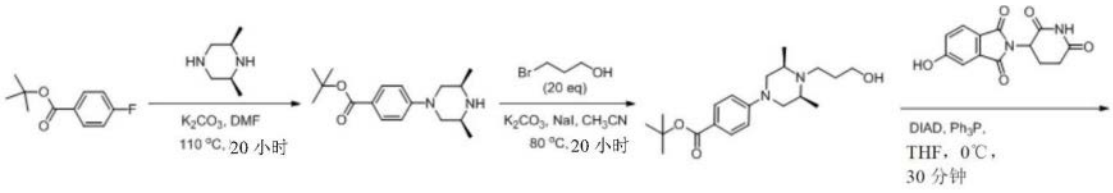


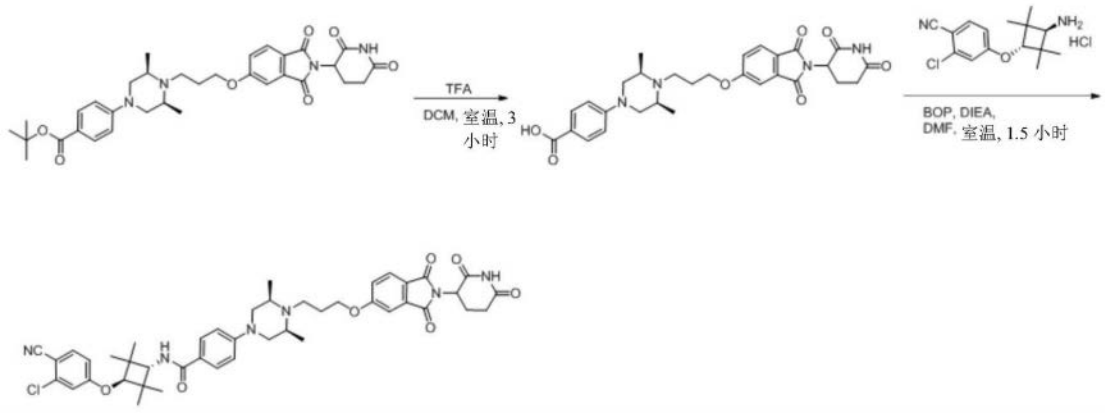
[0531] 

[0532] 通用流程20：

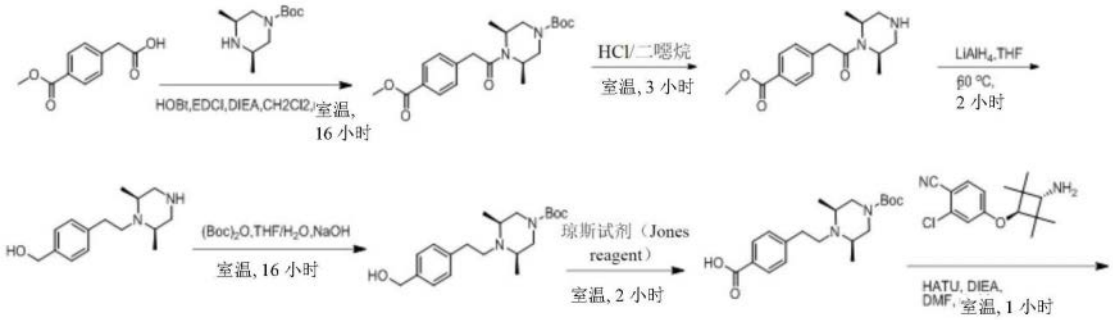
[0533] 

[0534] 通用流程21：

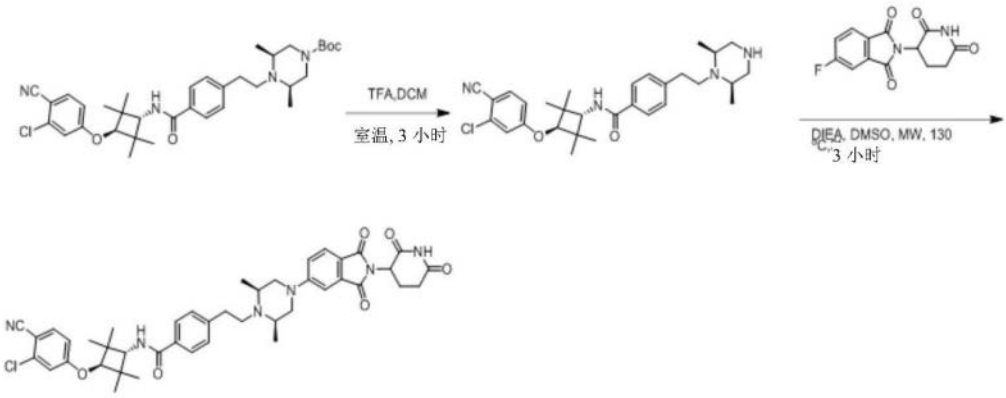


[0535] 

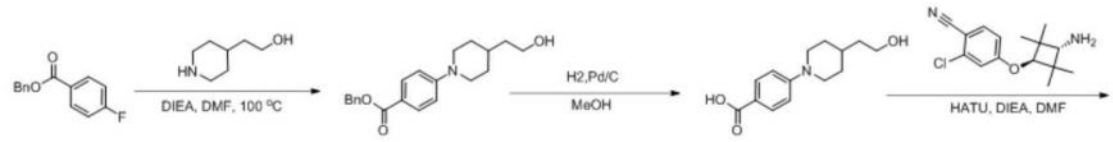
[0536] 通用流程22:



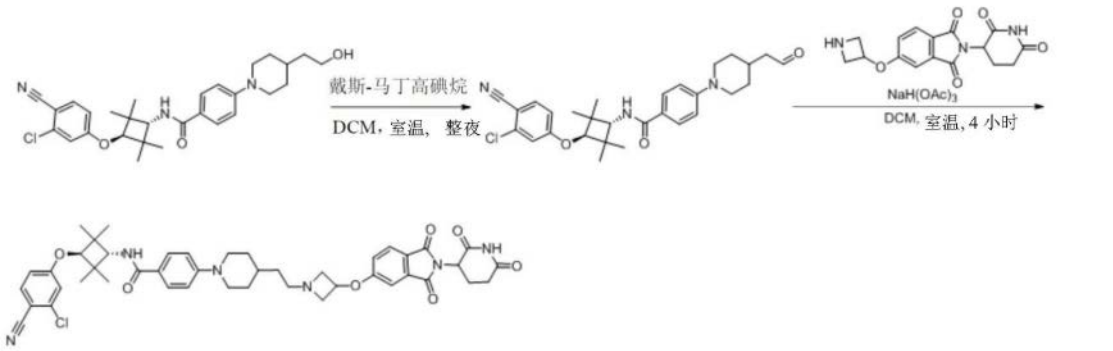
[0537]



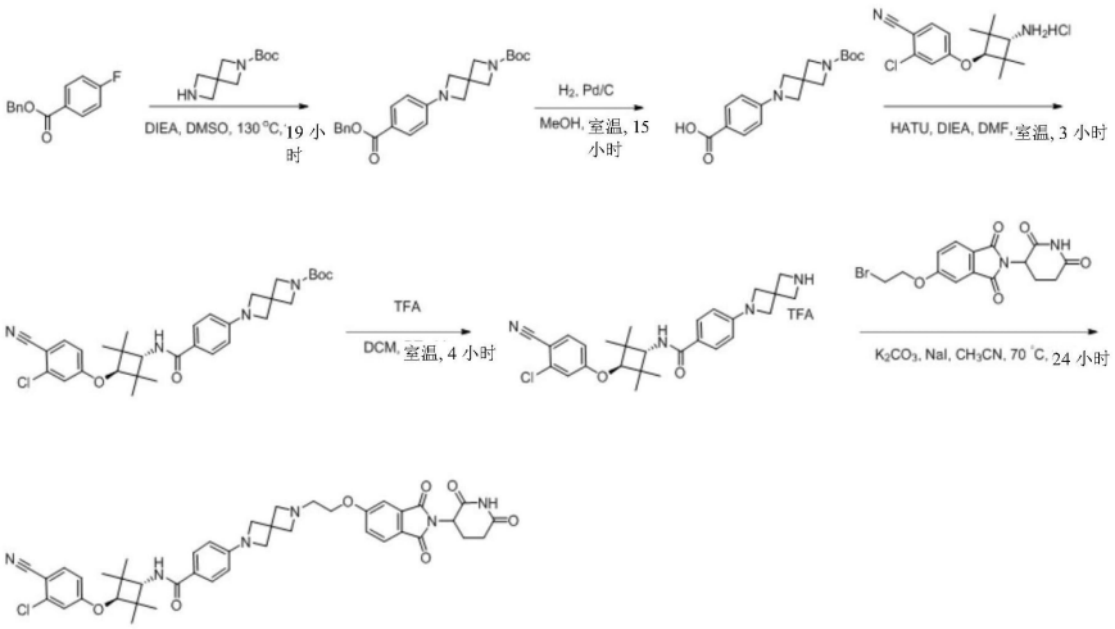
[0538] 通用流程23：



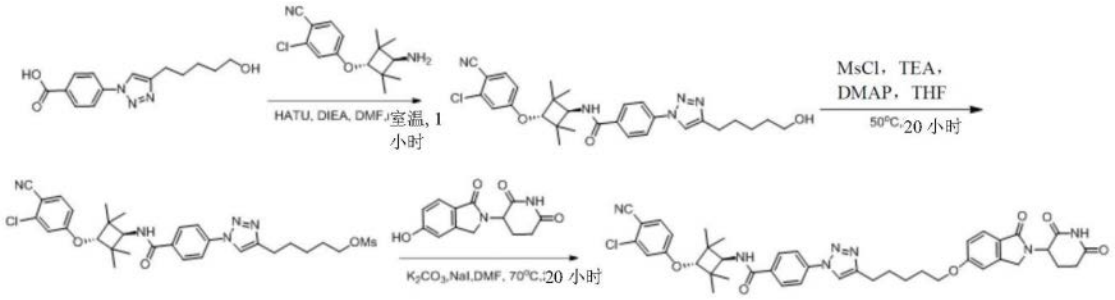
[0539]



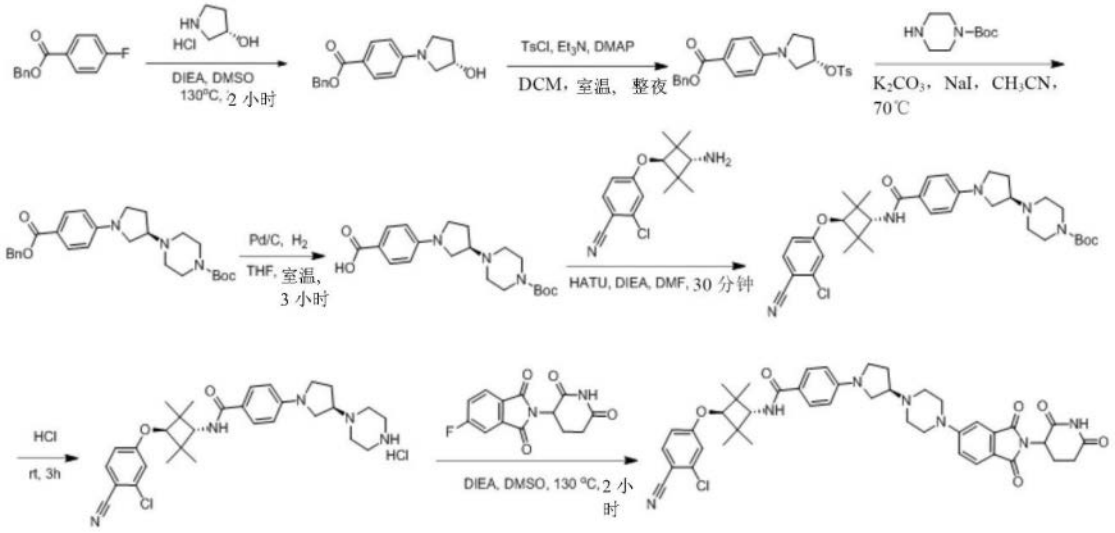
[0540] 通用流程24：

[0541] 

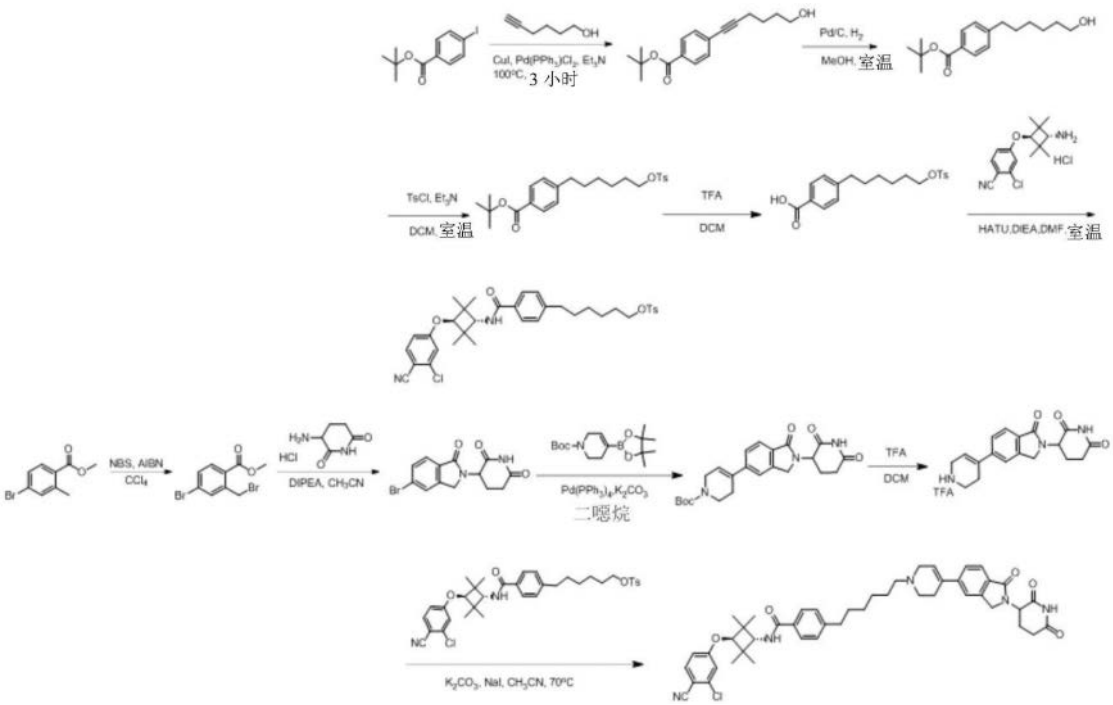
[0542] 通用流程25：

[0543] 

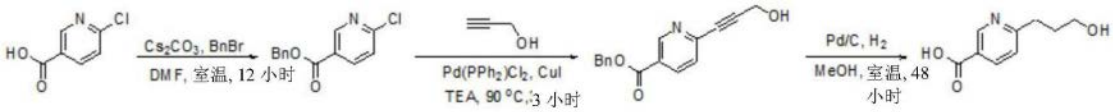
[0544] 通用流程26：

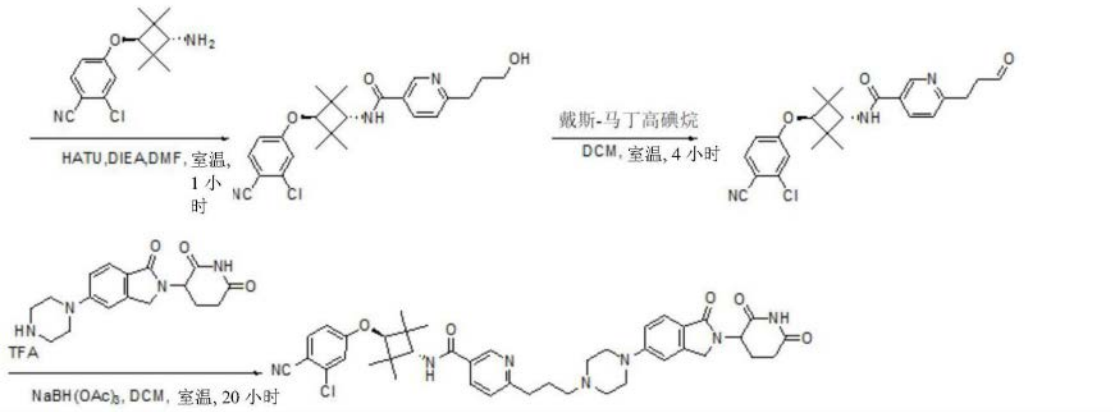
[0545] 

[0546] 通用流程27：

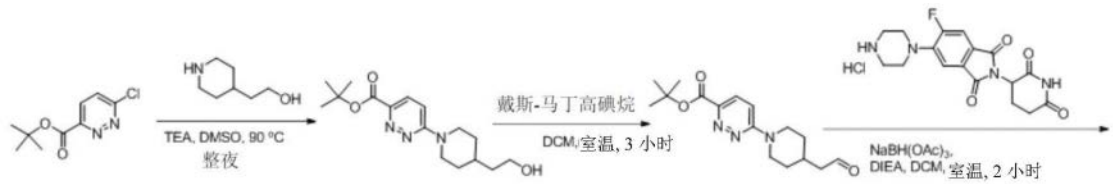
[0547] 

[0548] 通用流程28：

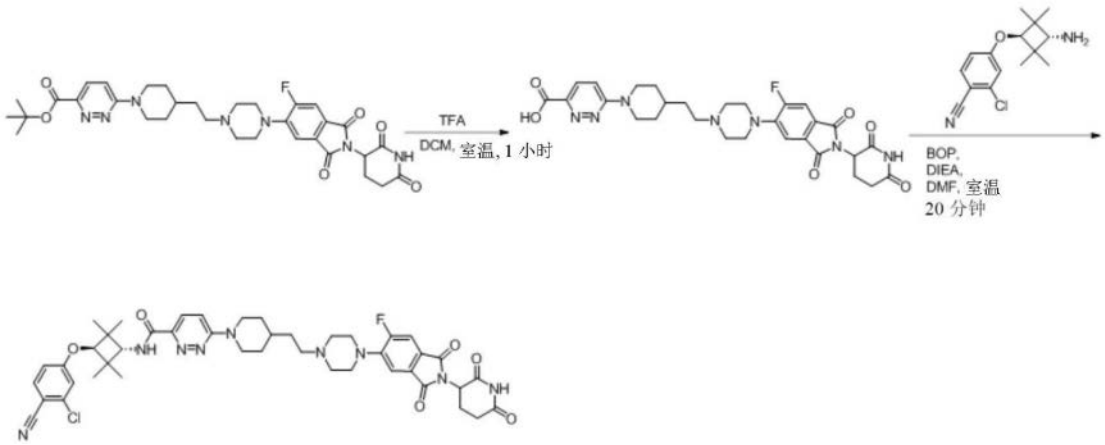


[0549] 

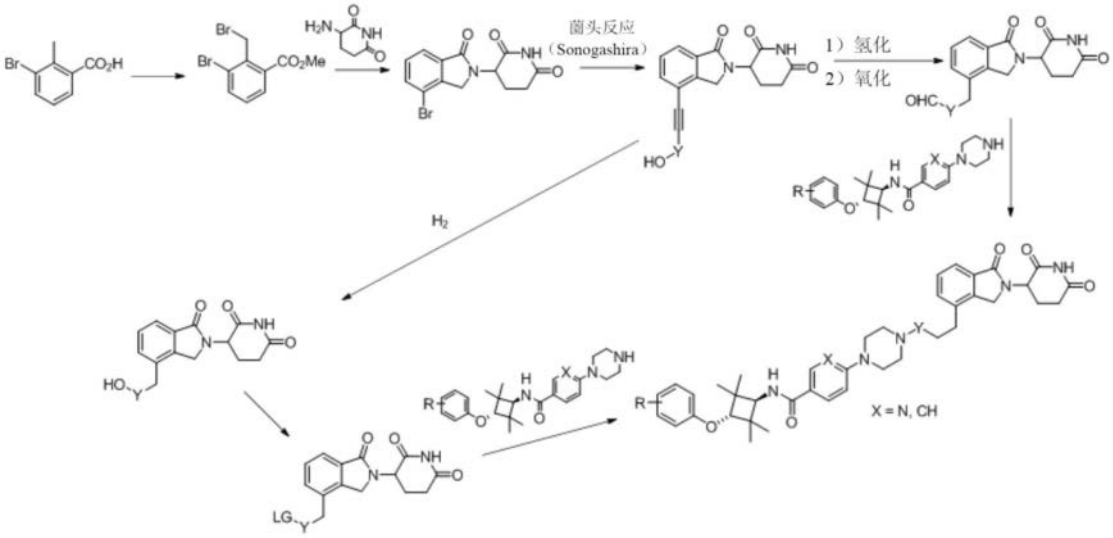
[0550] 通用流程29：



[0551]

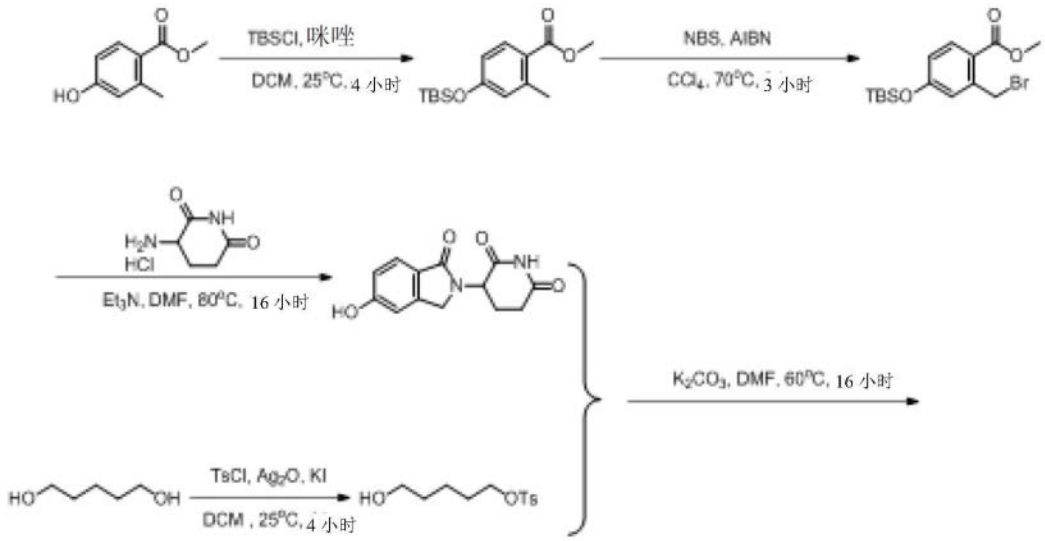


[0552] 通用流程30：

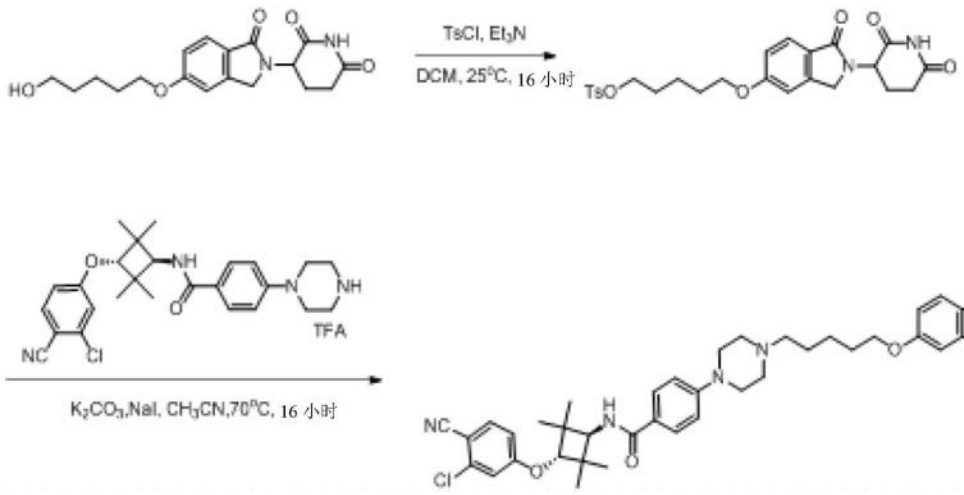


[0553]

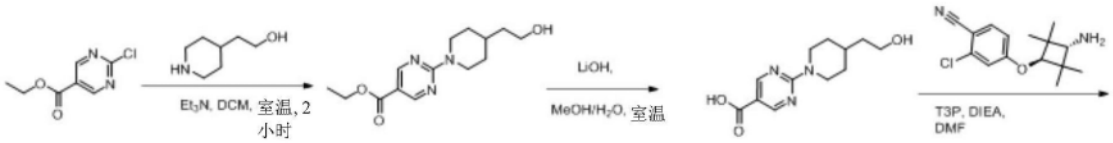
[0554] 通用流程31：



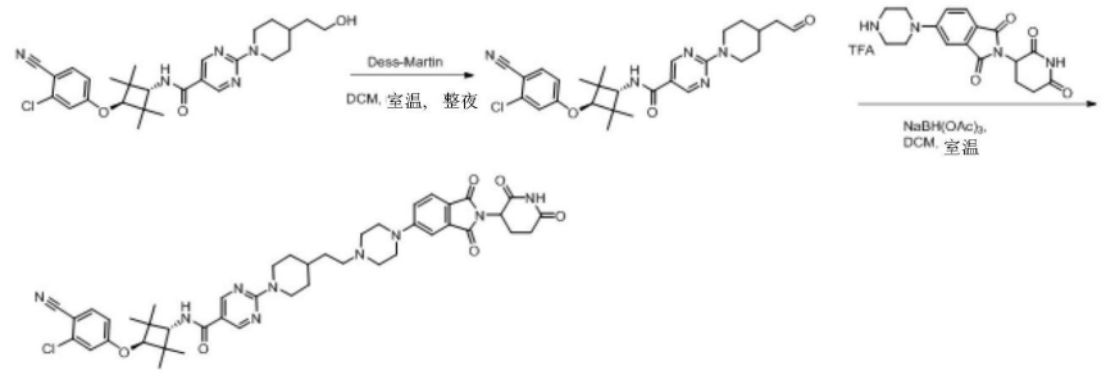
[0555]



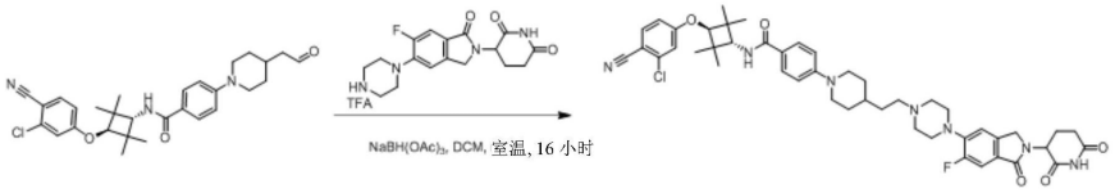
[0556] 通用流程32：



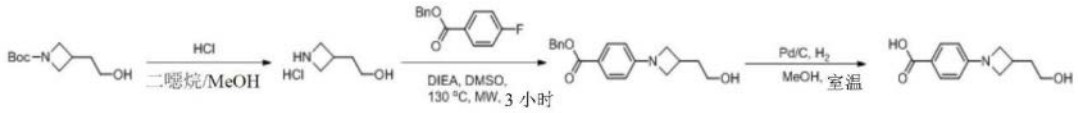
[0557]

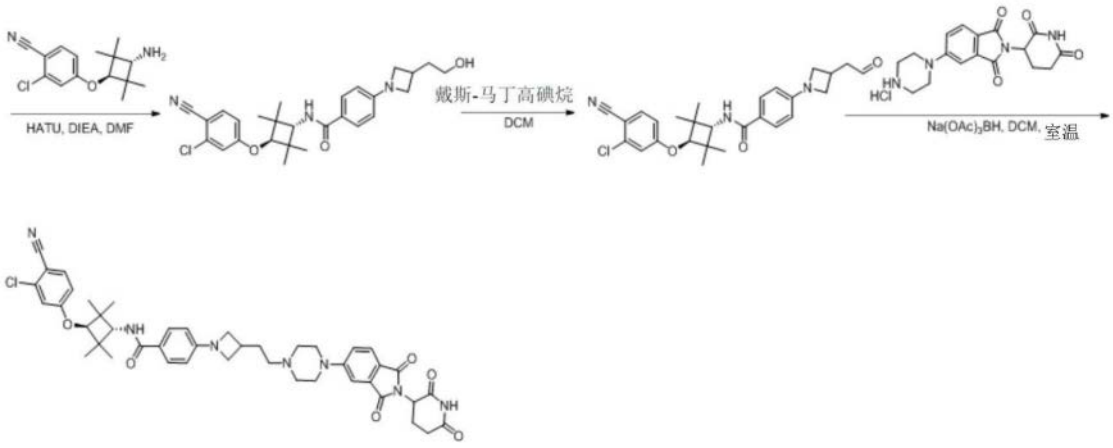


[0558] 通用流程33：

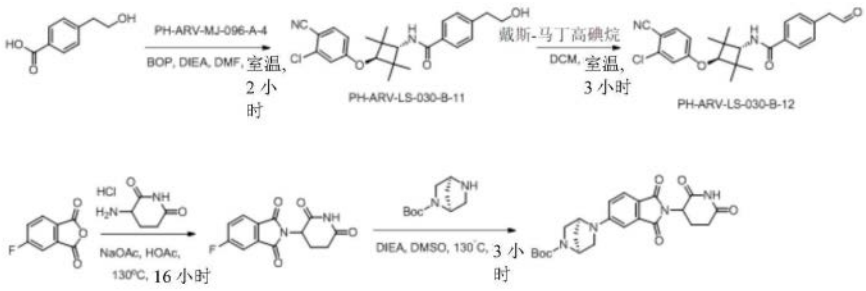
[0559] 

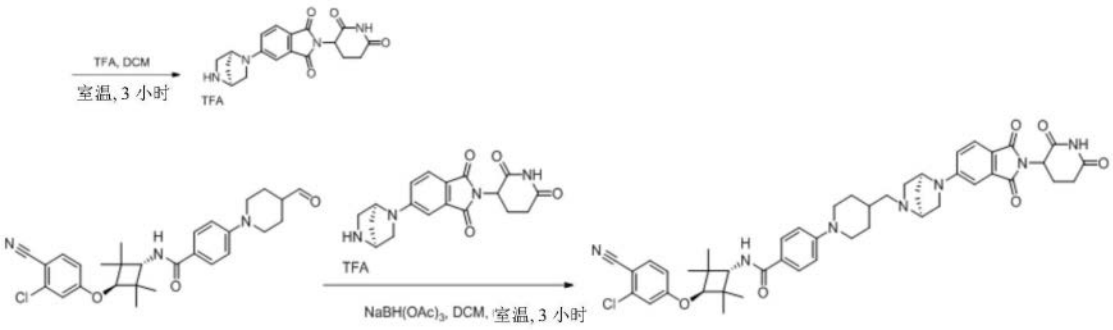
[0560] 通用流程34：



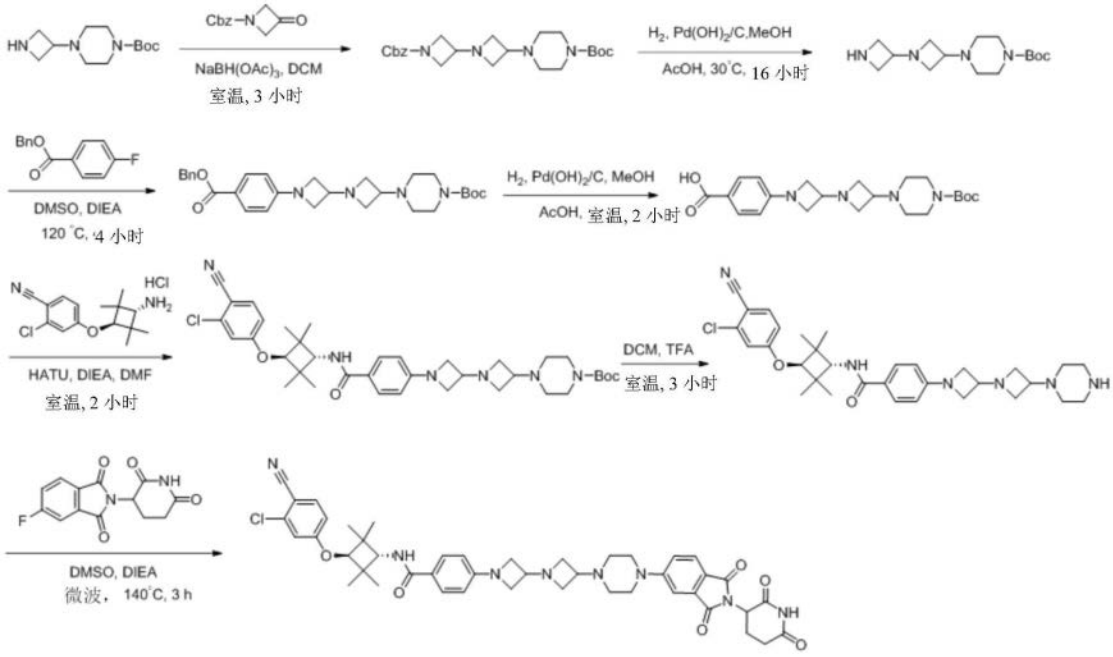
[0561] 

[0562] 通用流程35：

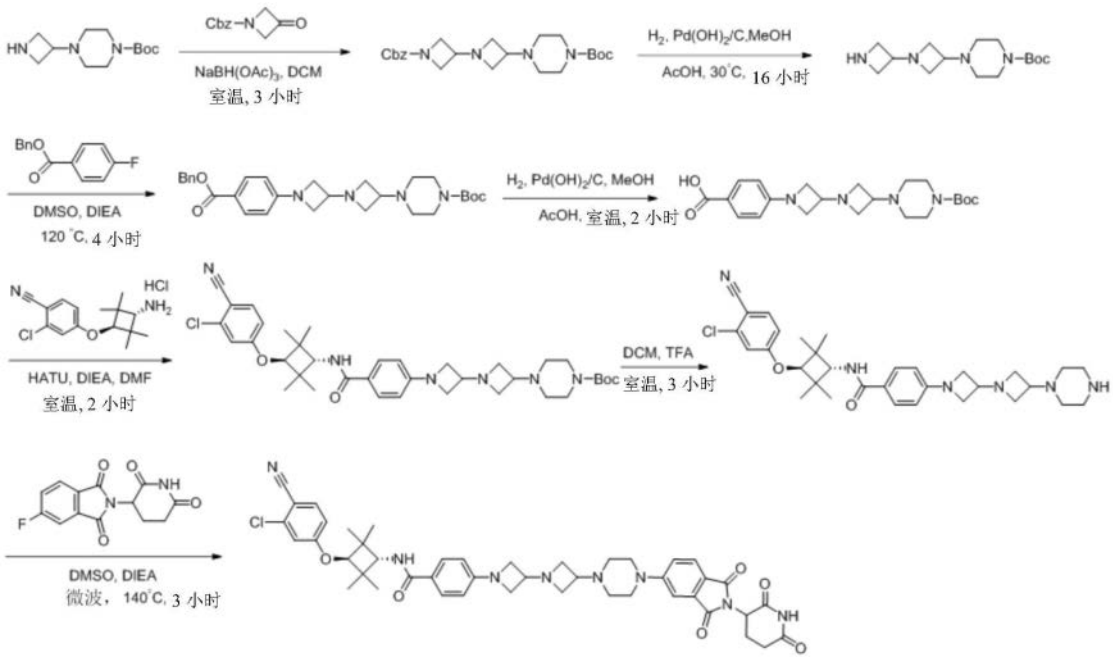


[0563] 

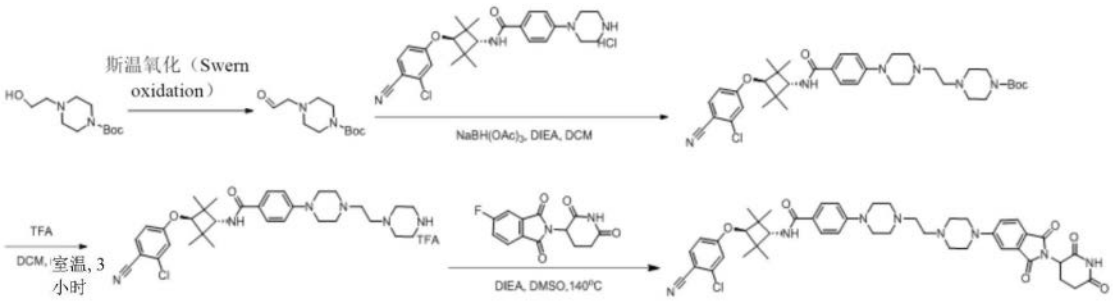
[0564] 通用流程36：

[0565] 

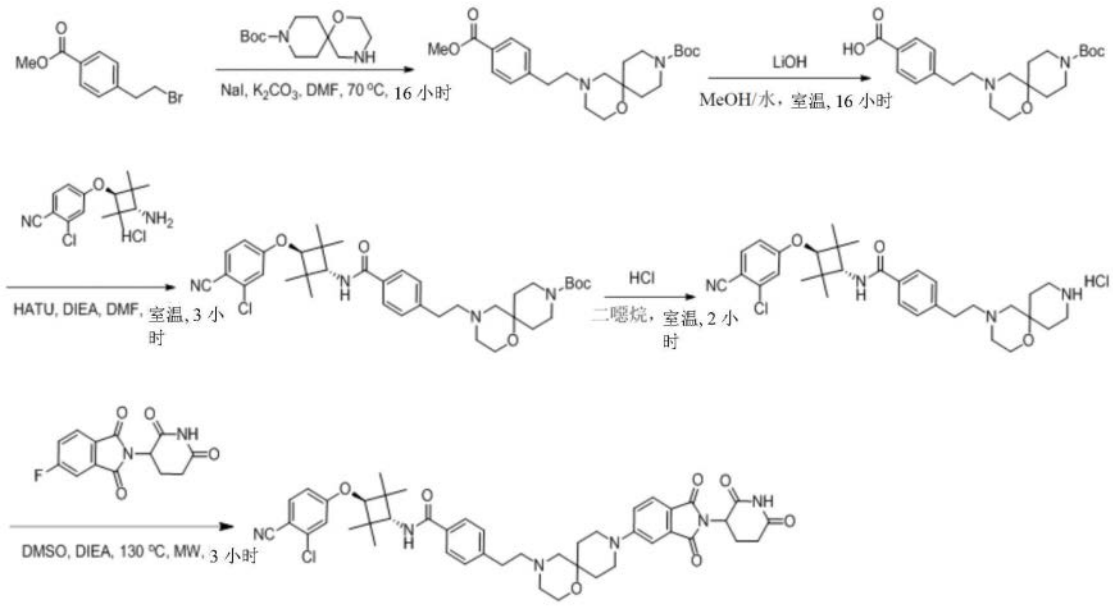
[0566] 通用流程37：

[0567] 

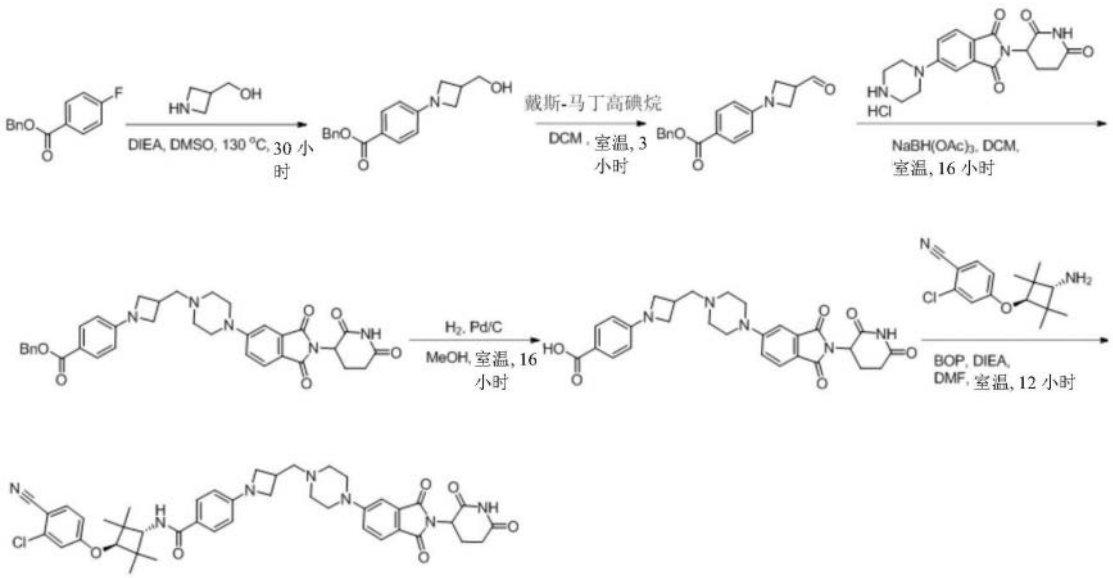
[0568] 通用流程38：

[0569] 

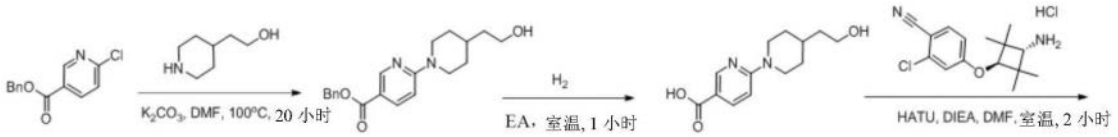
[0570] 通用流程39：

[0571] 

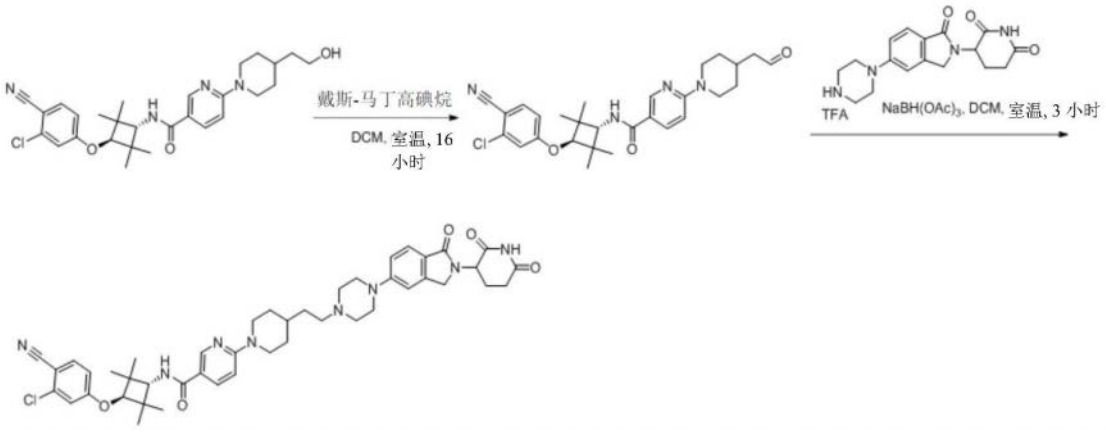
[0572] 通用流程40：

[0573] 

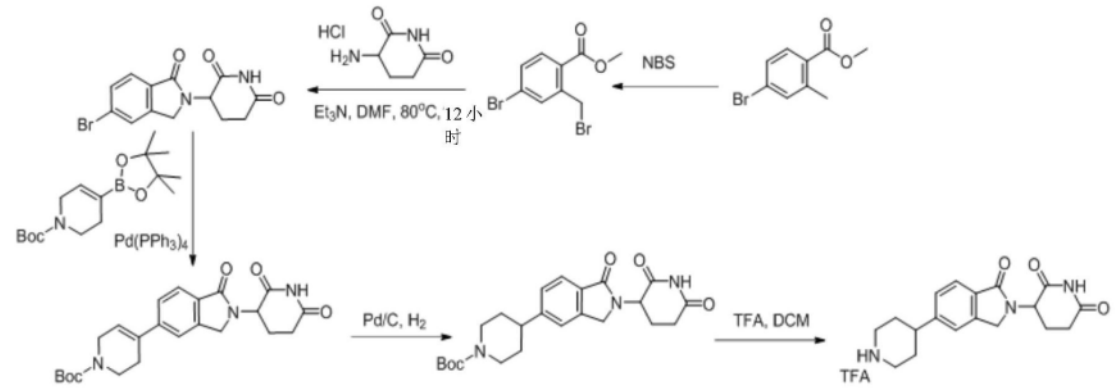
[0574] 通用流程41：



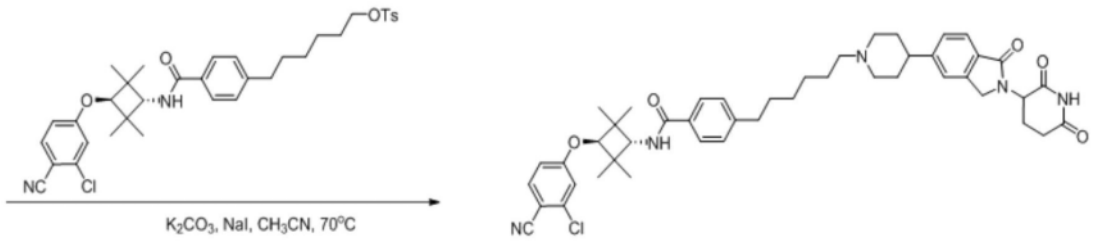
[0575]



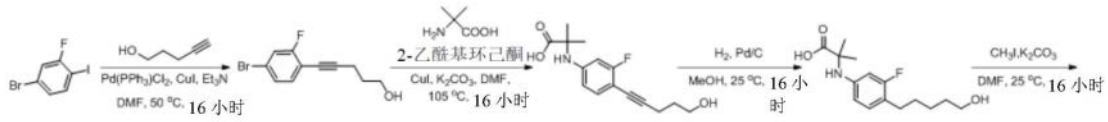
[0576] 通用流程42：



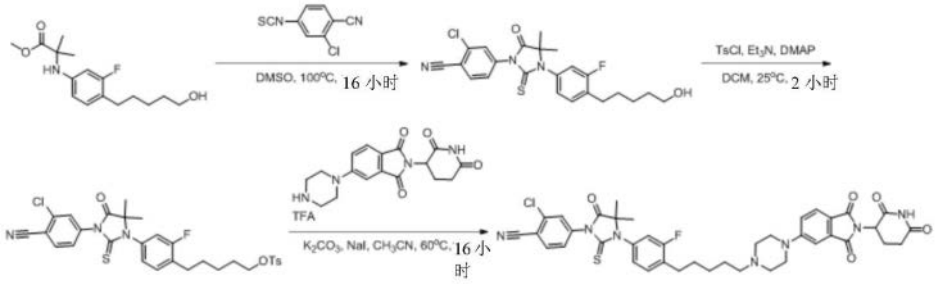
[0577]



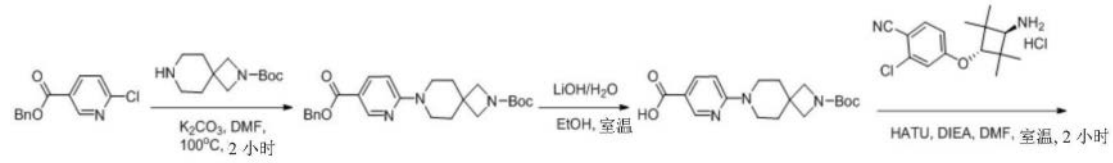
[0578] 通用流程43：



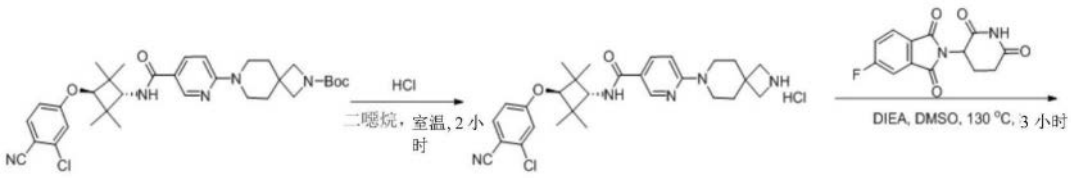
[0579]

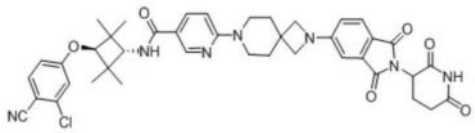


[0580] 通用流程44：

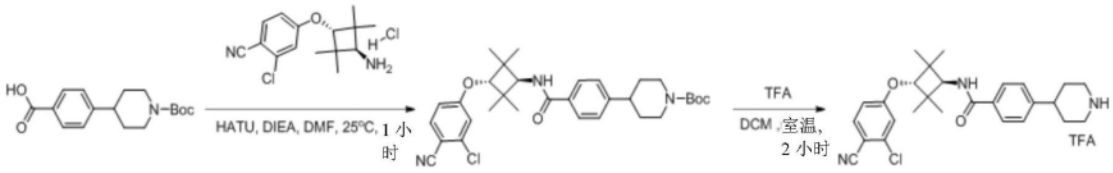


[0581]

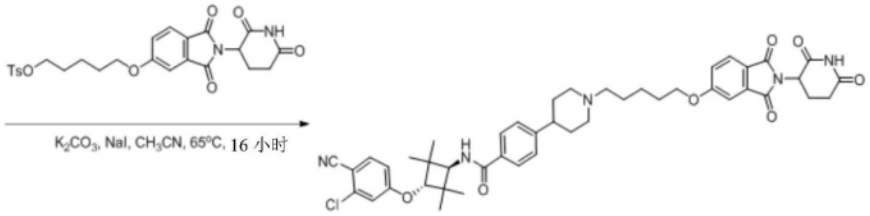




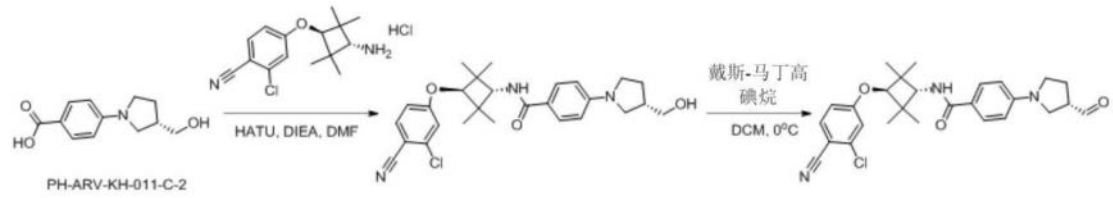
[0582] 通用流程45：



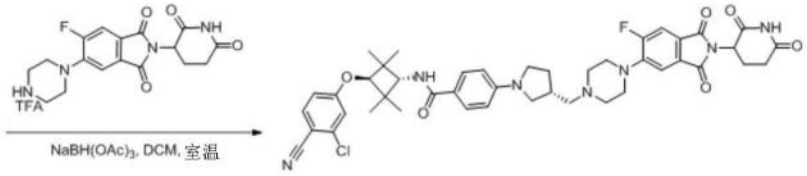
[0583]



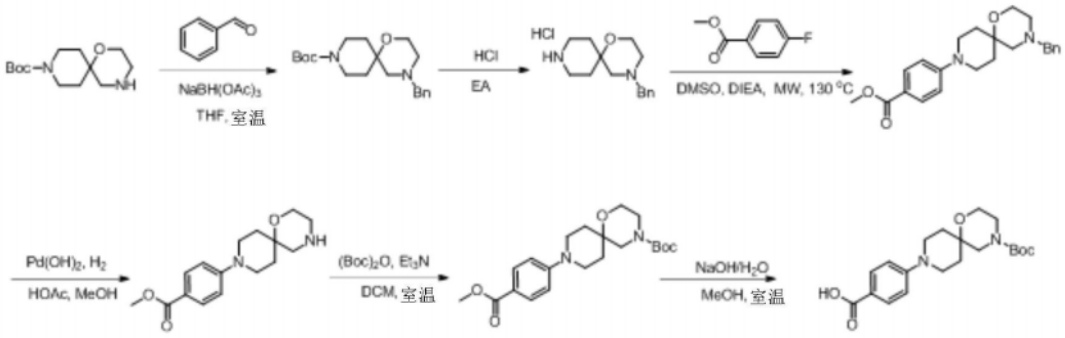
[0584] 通用流程46：



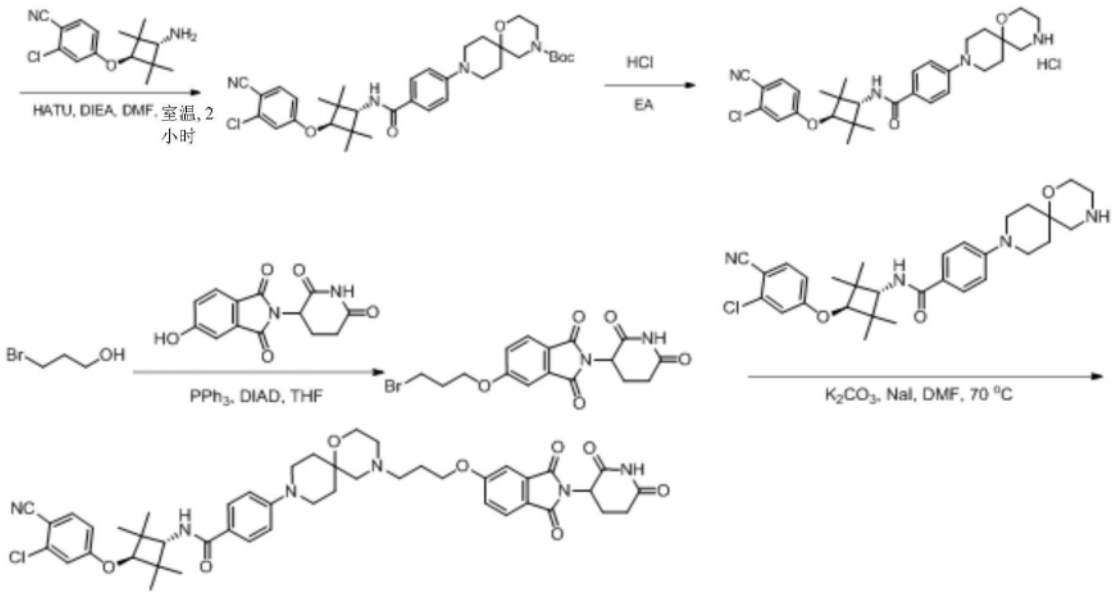
[0585]



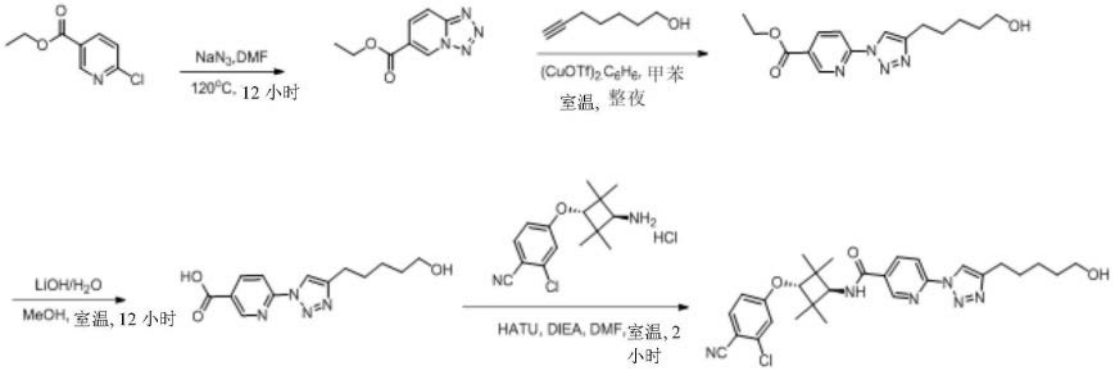
[0586] 通用流程47：



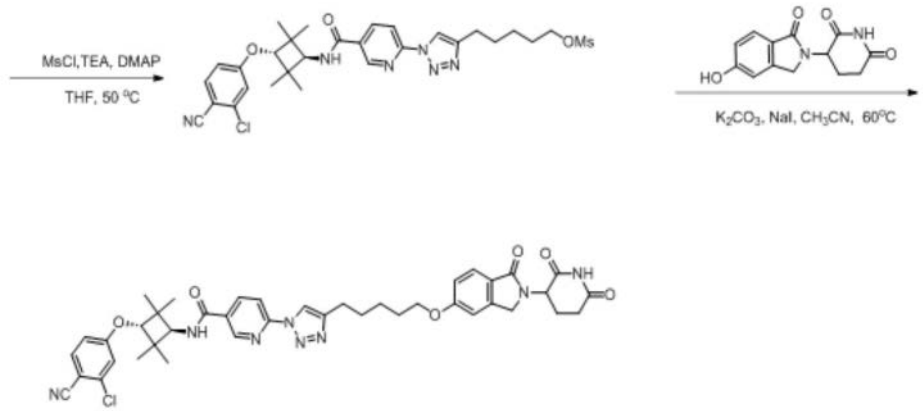
[0587]



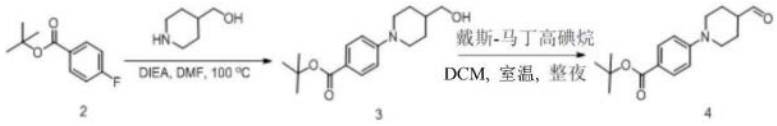
[0588] 通用流程48：



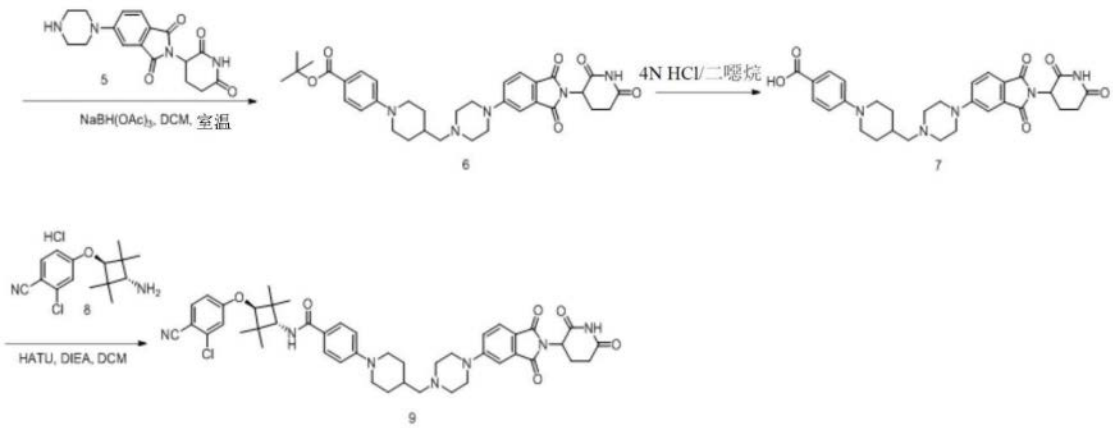
[0589]



[0590] 通用流程49：



[0591]



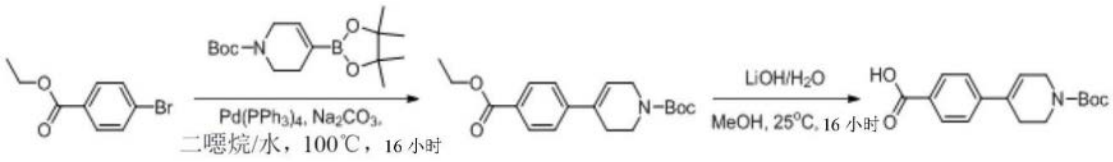
[0592] 在冰水浴中，向4-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)苯甲酸叔丁酯3(15g，51.4mmol)于DCM(100mL)中的溶液中添加戴斯-马丁高碘烷(26.1g，61.6mmol)且将透明溶液在室温下搅拌2小时。蒸发溶剂并且添加EtOAc。传送混合物通过硅胶垫，用EtOAc洗涤，且蒸发溶剂，得到粗物质。(将其与以10g起始物质开始的另一批粗物质合并，用于提纯)。将粗物质干燥装载到ISCO(0-10％ MeOH/DCM)上进行分离。获得浅黄色固体16.11g 4(产率65％)作为产物。

[0593] 向4-(4-甲酰基哌啶-1-基)苯甲酸叔丁酯4(15.79g,54.2mmol)与2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮二盐酸盐5(22.5g,54.2mmol)于DCM(500mL)中的混合物中添加乙酸钠(4.44g,54.2mmol)。将反应混合物搅拌3分钟且降入冰水浴中。历经10分钟添加$NaBH(OAc)_3$(20.0g,94.8mmol)并且在额外10分钟之后去除浴液。21小时之后,添加水(500mL)和DCM(150mL),去除有机层并且水层用DCM(150ml)萃取,合并的有机物用Na_2SO_4脱水,并且蒸发,得到粗物质6,其用硅胶干燥装载到ISCO(0-10%MeOH/DCM,750g柱)上进行分离。收集洗提份且干燥,与DCM交换两次,且在高度真空下干燥26小时,得到18.15g呈黄色固体状的6(产率60%)。

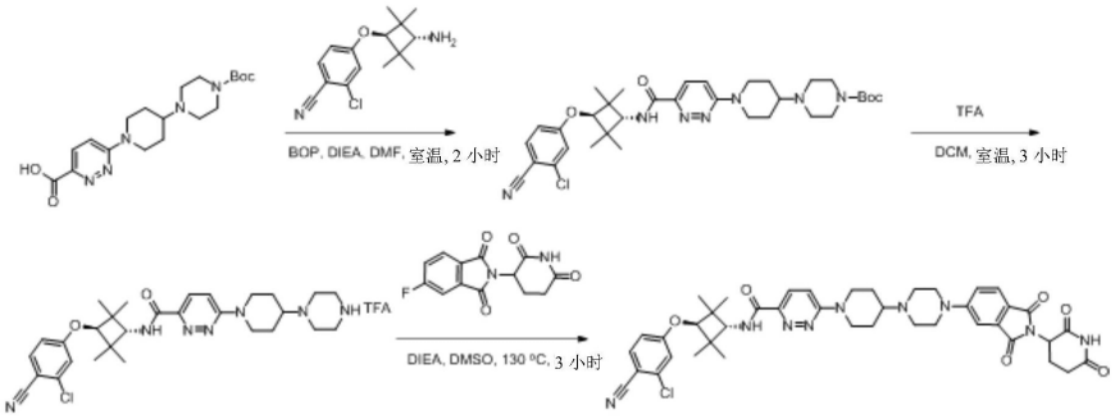
[0594] 将4N HCl的二噁烷溶液(40mL,29.3mmol)添加到4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸叔丁酯6(18.15g,29.3mmol)中并且将反应混合物加热到50℃维持7小时。蒸发溶剂且DCM交换两次,在高度真空下干燥整夜。使其与DCM再次交换两次,在高度真空下干燥8小时,得到18.77g(产率101%)呈浅棕色固体状的7。

[0595] 向4-((1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)-2-氯苯甲腈盐酸盐8(8.9g,28.2mmol)和4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸二盐酸盐7(18.7g,29.6mmol)于DCM(300mL)中的溶液中添加胡尼格氏碱(Hunig's base)(24.2mL,140mmol),并且添加HATU(11.0g,29.0mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物17小时,此时将其用饱和$NaHCO_3$(250mL)洗涤两次,用Na_2SO_4脱水,并且蒸发到干燥。粗物质用硅胶干燥装载到管柱上。ISCO(0%3CV,0-10% MeOH/DCM 30CV,750g柱)分离混合物。产物在加热式真空烘箱中、在40℃下干燥16小时,得到19.6g呈黄色固体状的9(产率85%,99.55%纯度,根据18分钟分析方法)。

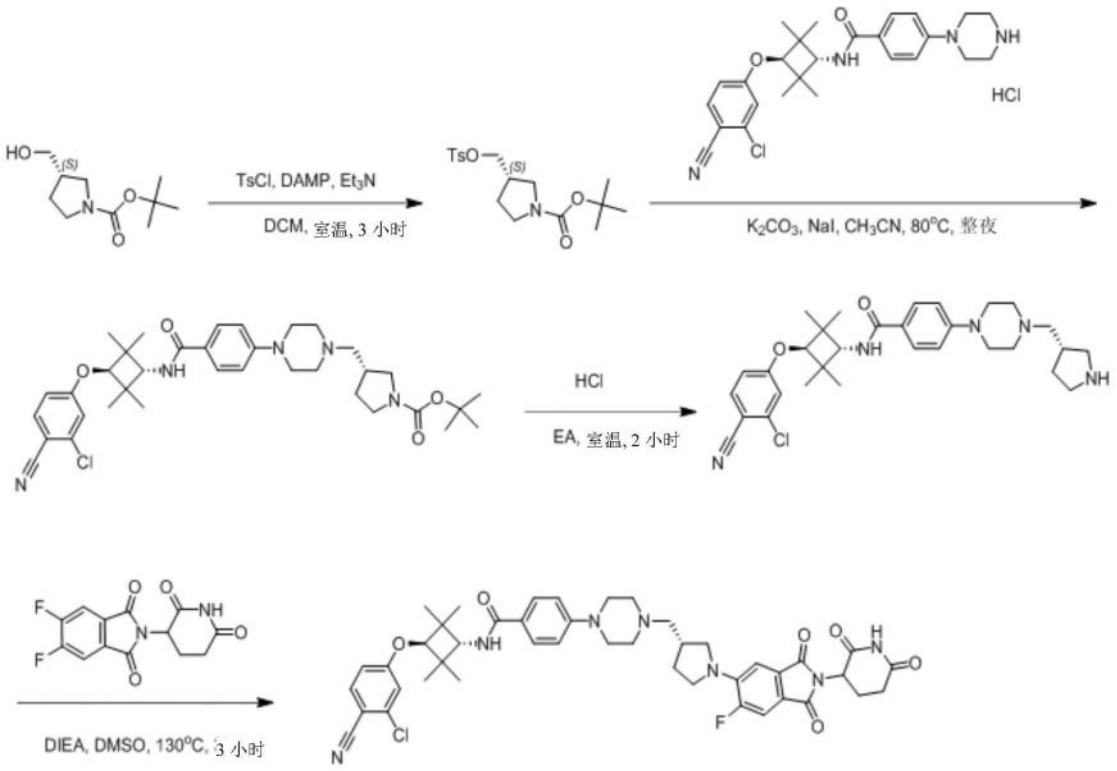
[0596] 通用流程50:

[0597] 

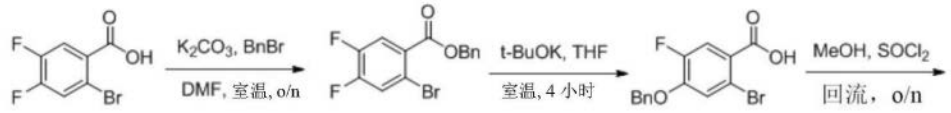
[0598] 通用流程52:

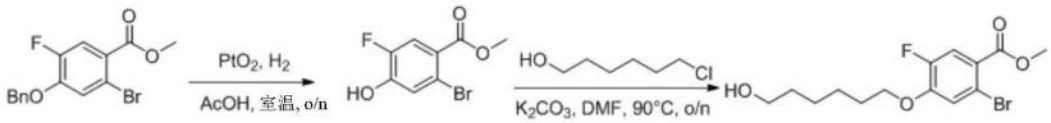
[0599] 

[0600] 通用流程53:

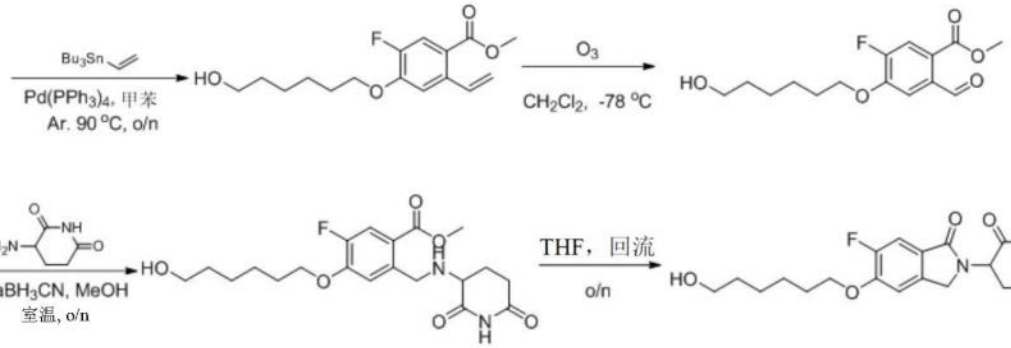
[0601] 

[0602] 通用流程54：

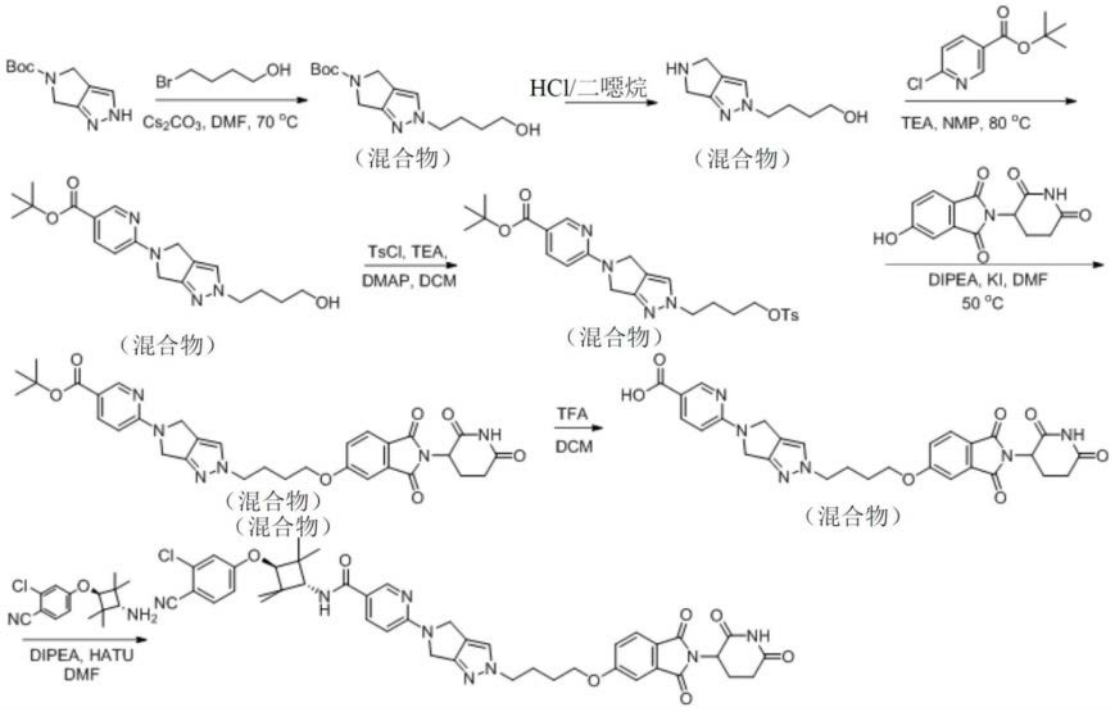




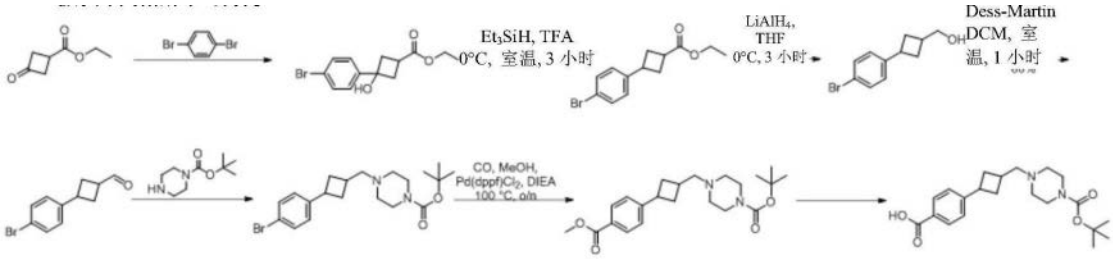
[0603]

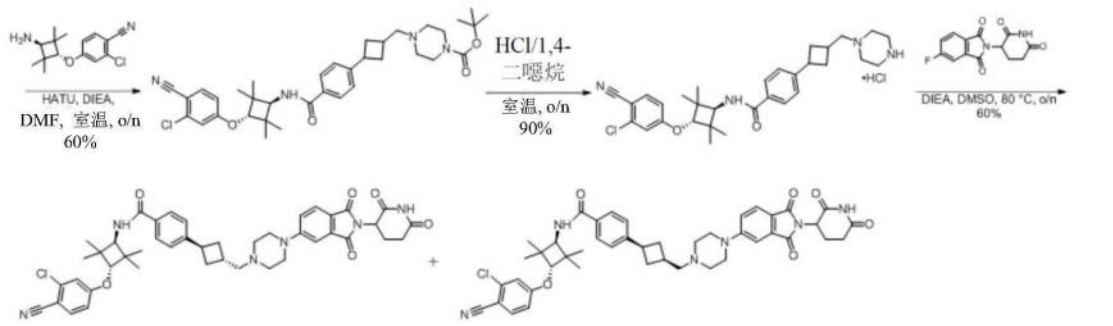


[0604] 通用流程55：

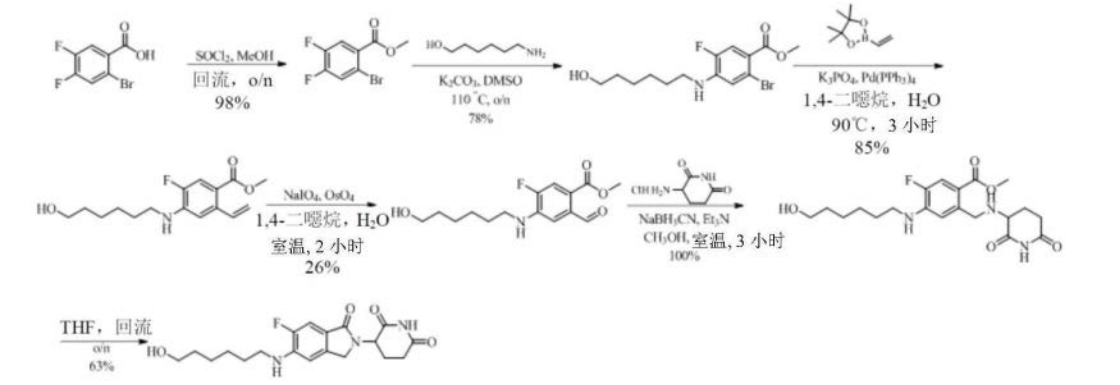
[0605] 

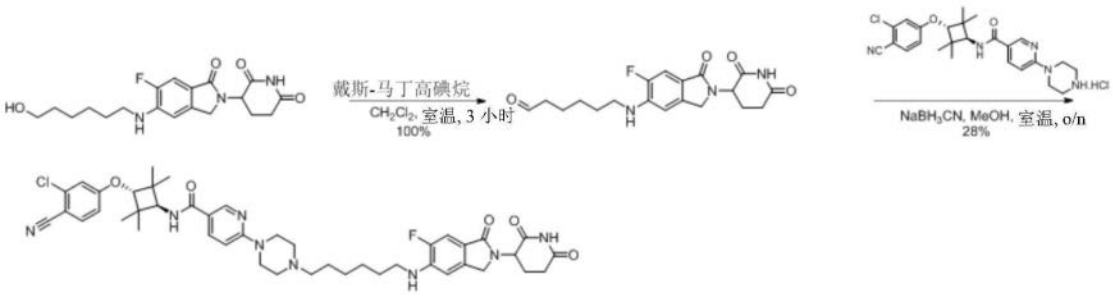
[0606] 通用流程56：



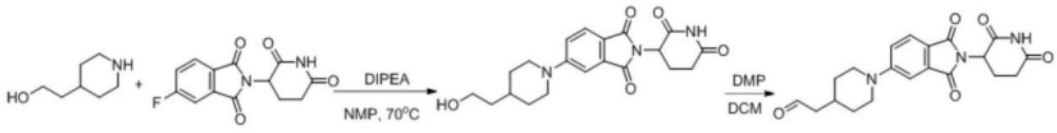
[0607] 

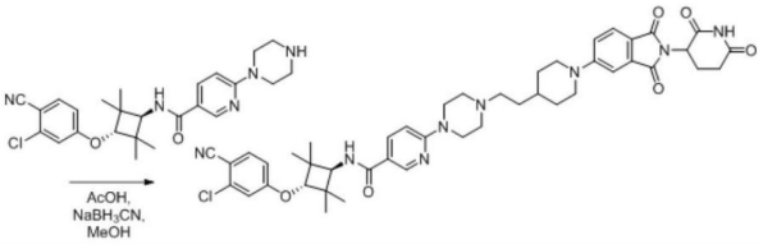
[0608] 通用流程57：

[0609] 

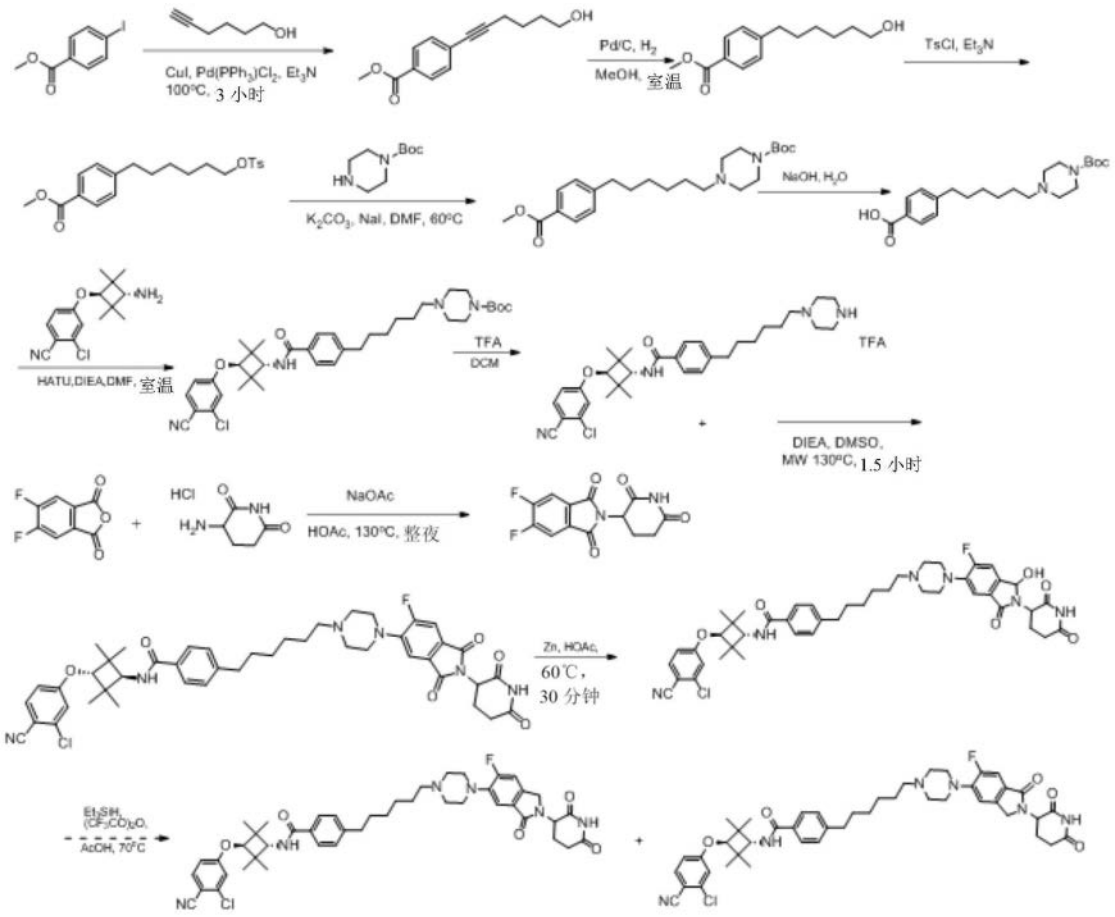


[0610] 通用流程58：

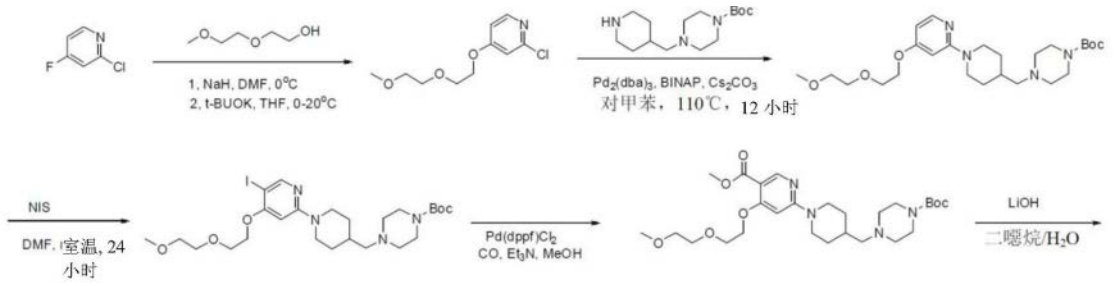


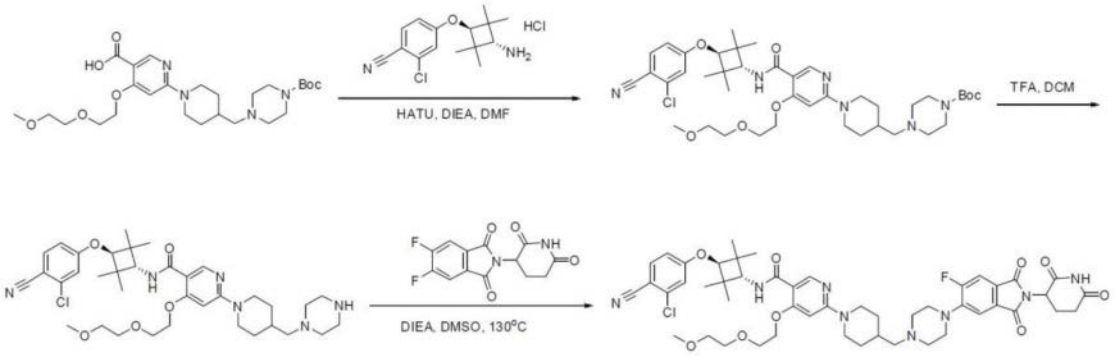
[0611] 

[0612] 通用流程59：

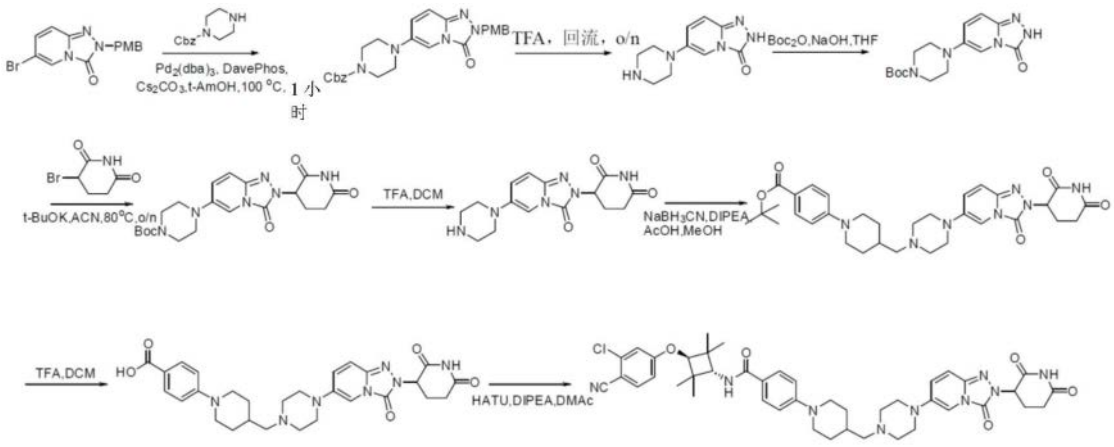
[0613] 

[0614] 通用流程60：

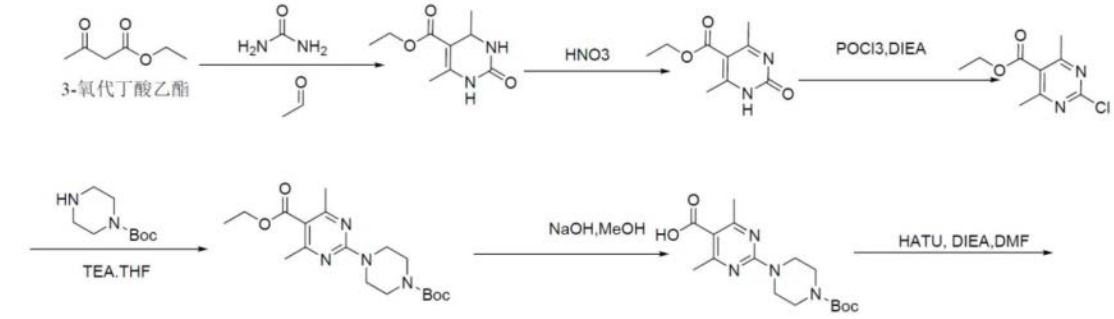


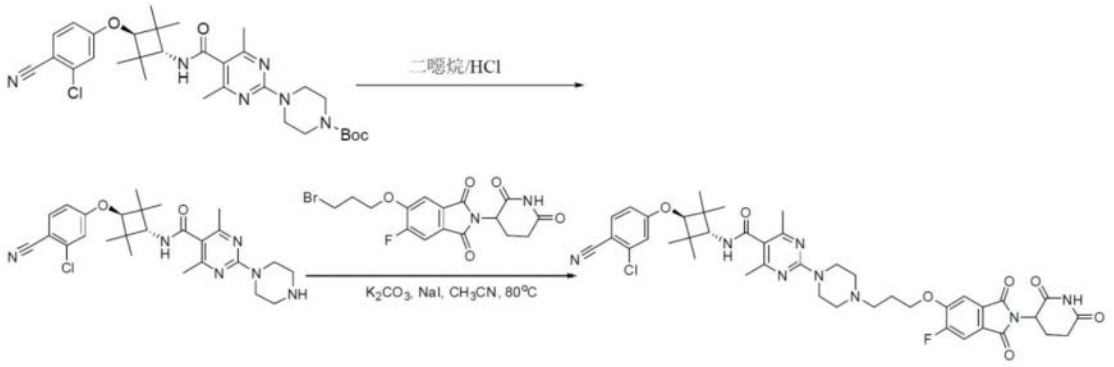
[0615] 

[0616] 通用流程61：

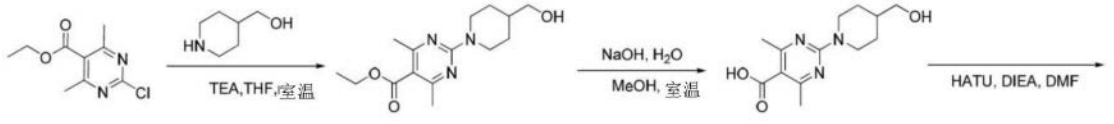
[0617] 

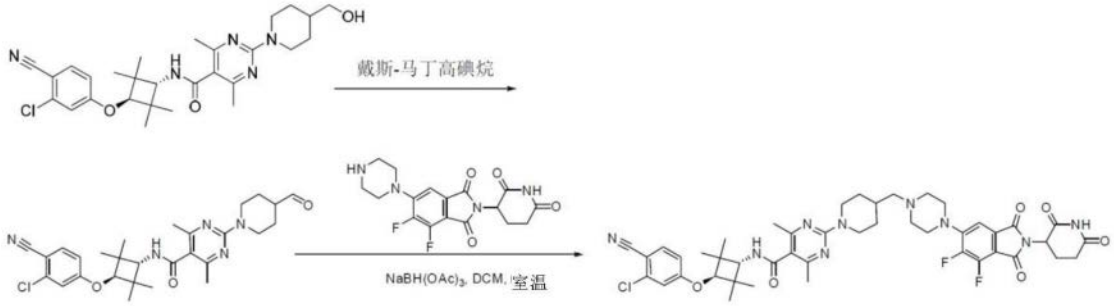
[0618] 通用流程62：



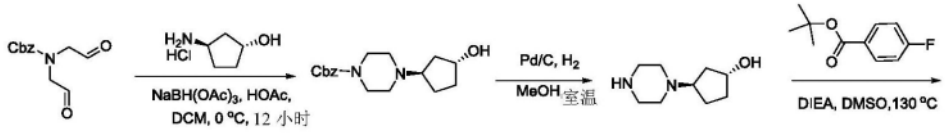
[0619] 

[0620] 通用流程63：

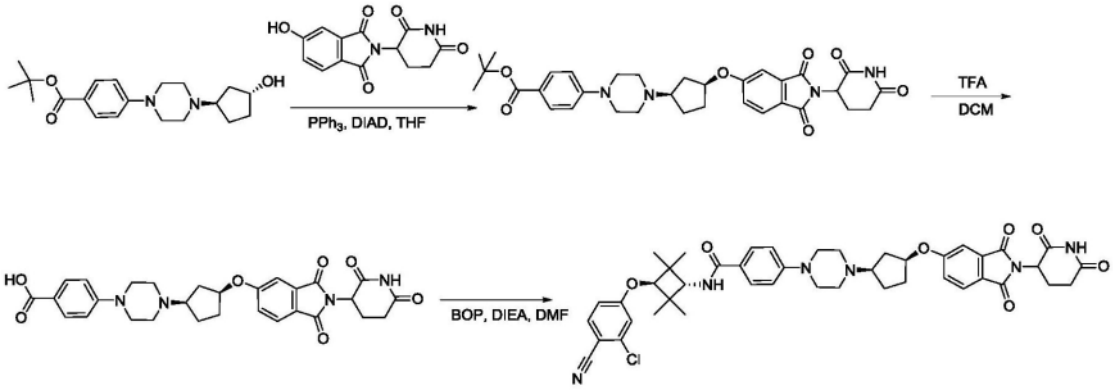


[0621] 

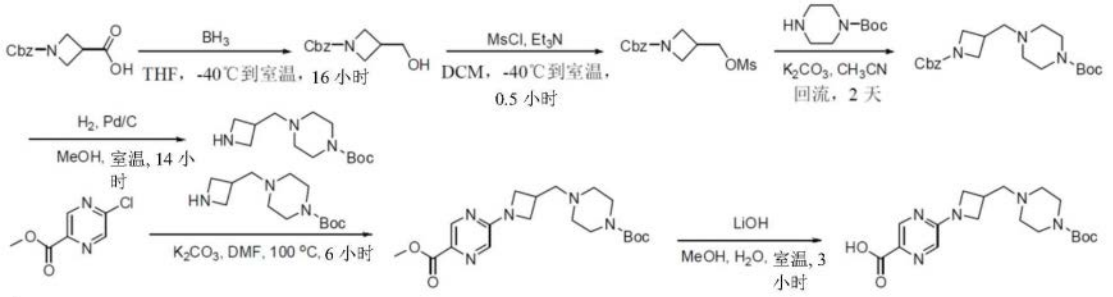
[0622] 通用流程64：



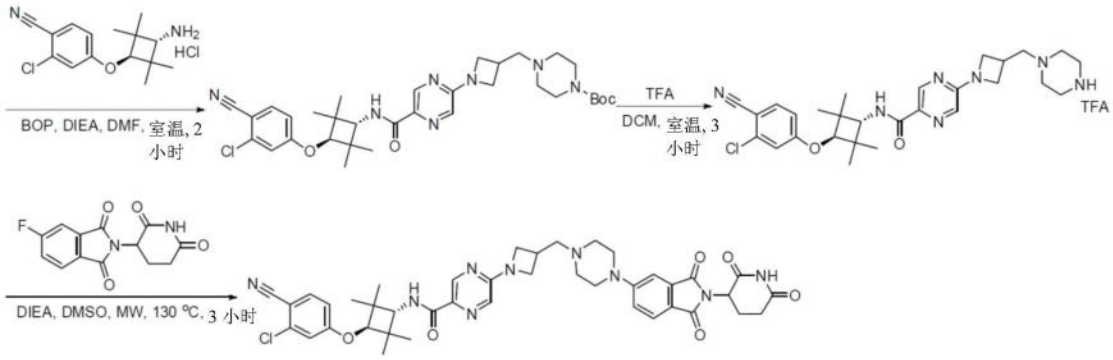
[0623]



[0624] 通用流程65：

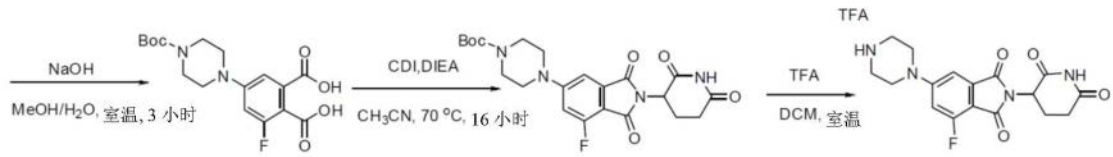


[0625]

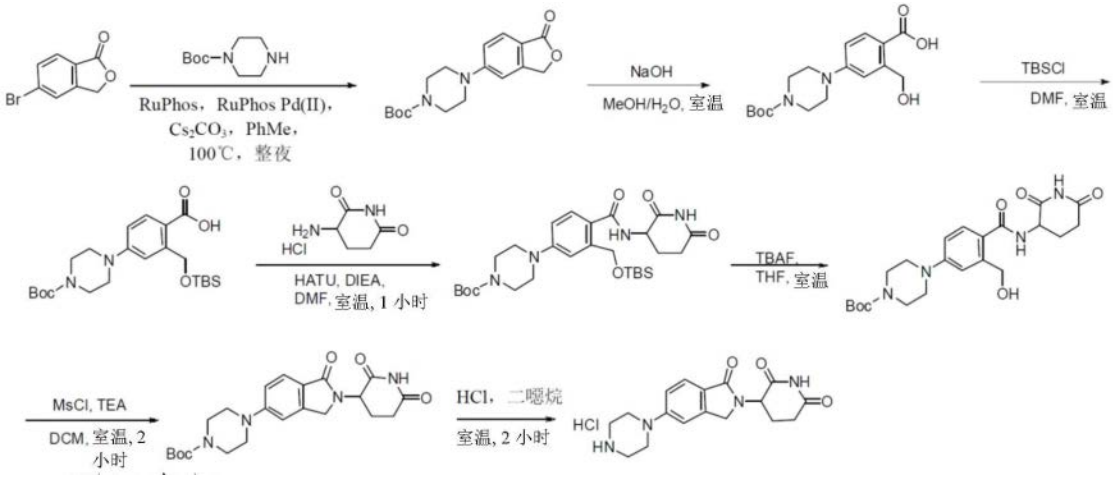


[0626] 通用流程66：

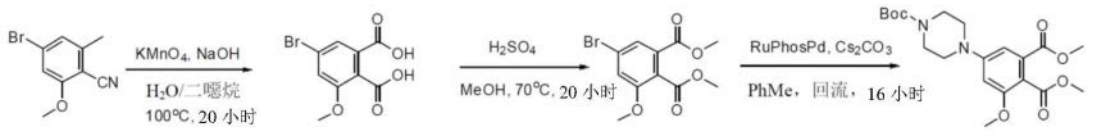
[0627]

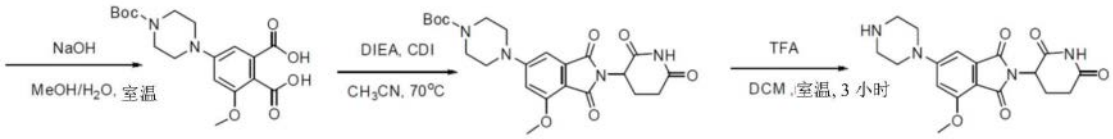


[0628] 通用流程67：

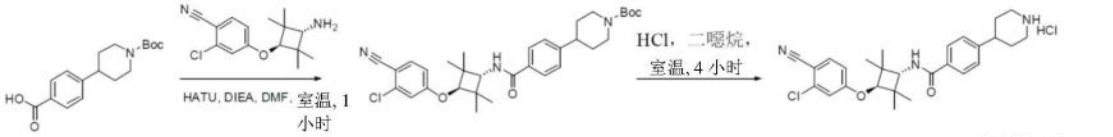
[0629] 

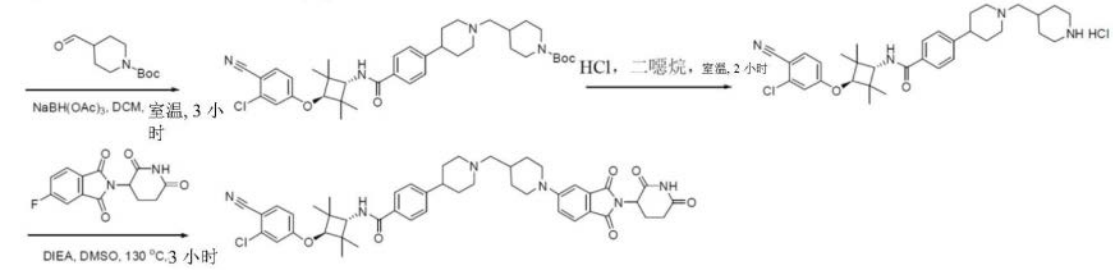
[0630] 通用流程68：



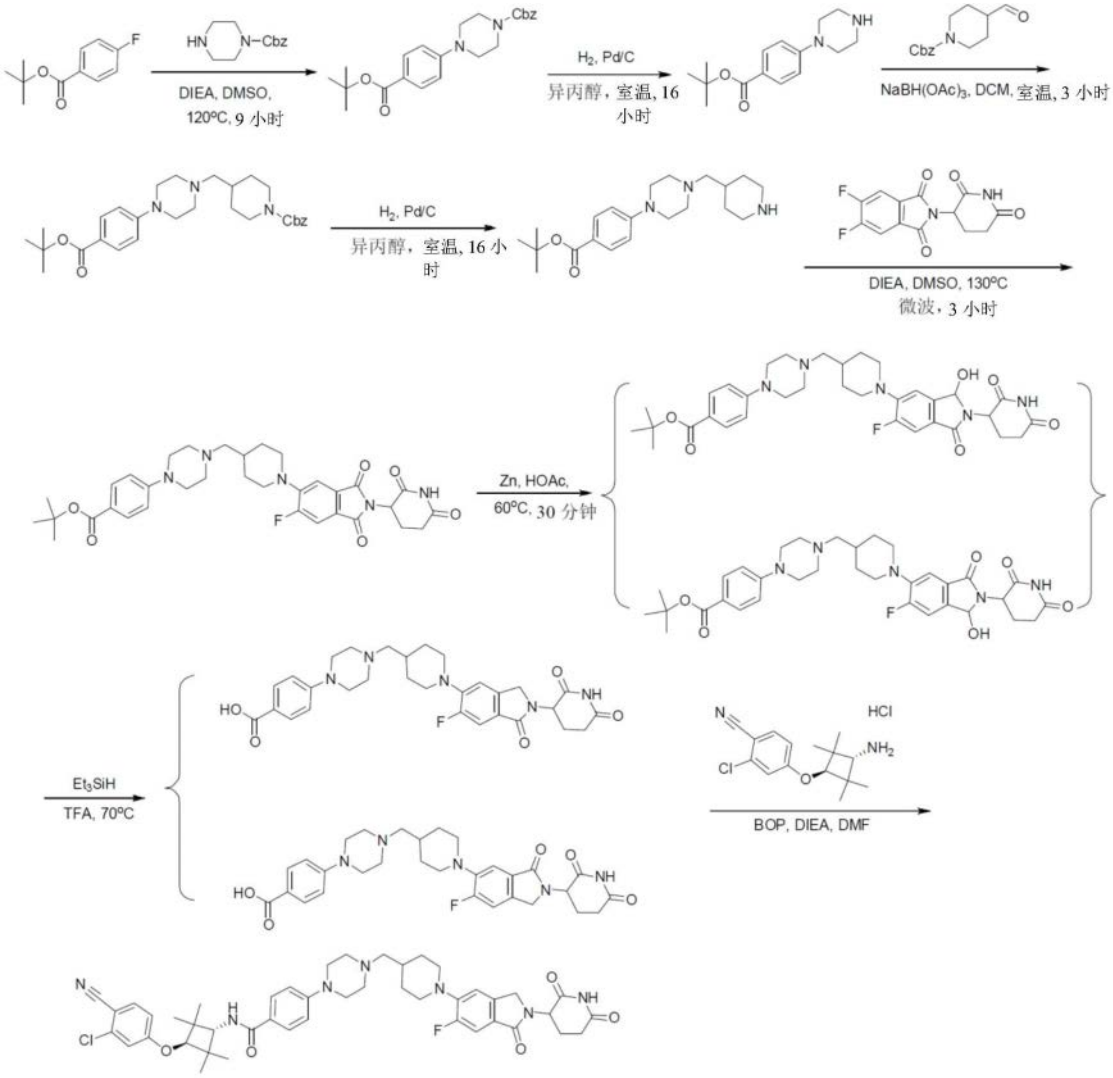
[0631] 

[0632] 通用流程69：

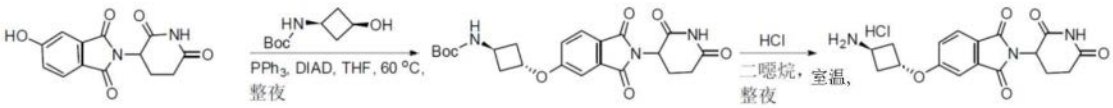


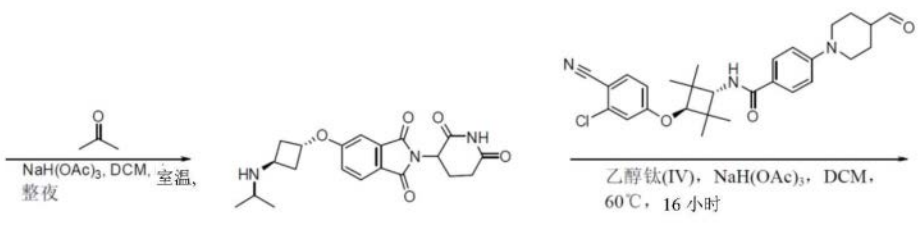
[0633] 

[0634] 通用流程70：

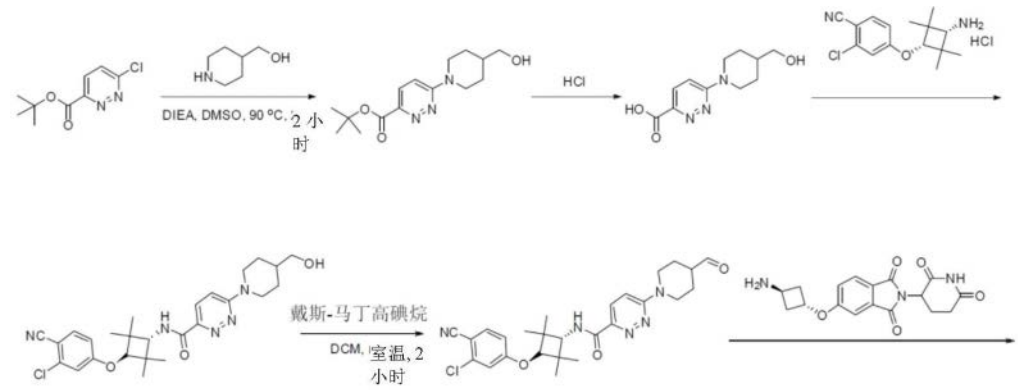
[0635] 

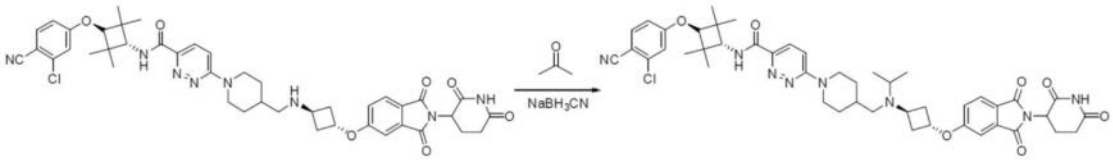
[0636] 通用流程71：

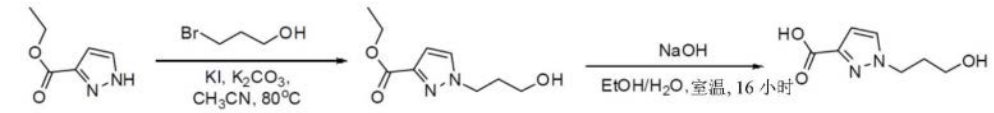


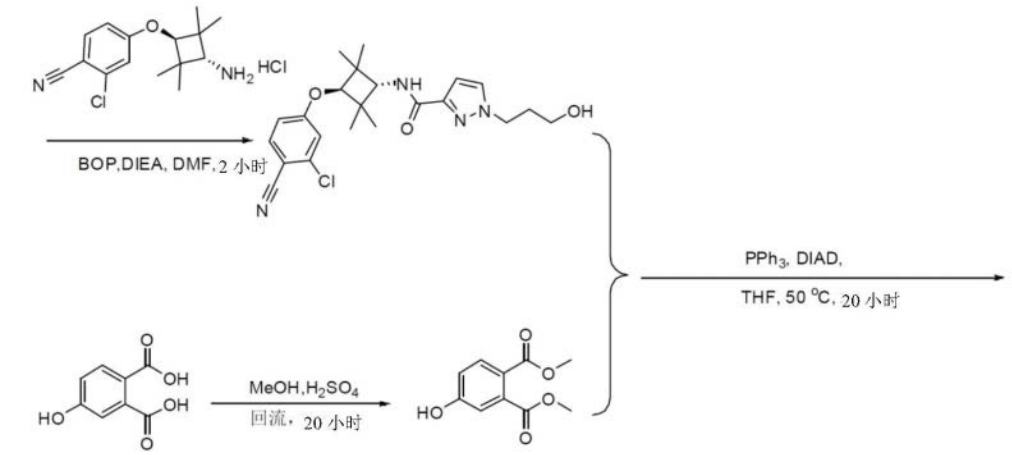
[0637] 

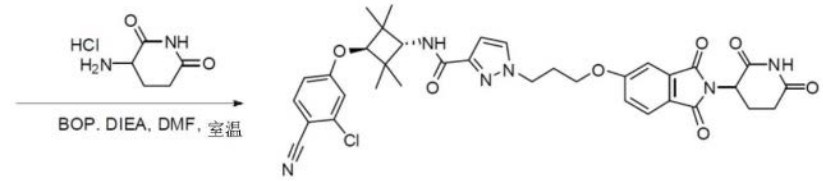
[0638] 通用流程72：

[0639] 

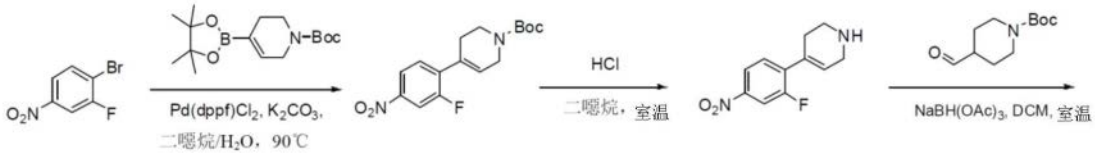




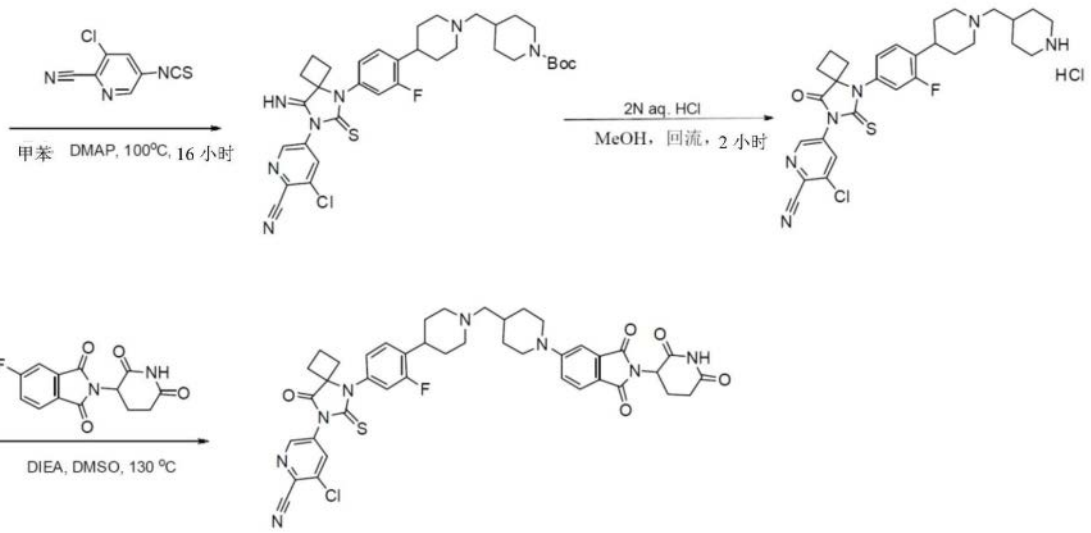
[0640] 



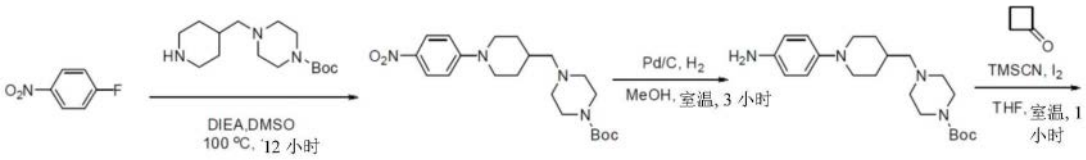
[0641] 通用流程73:通用流程74:



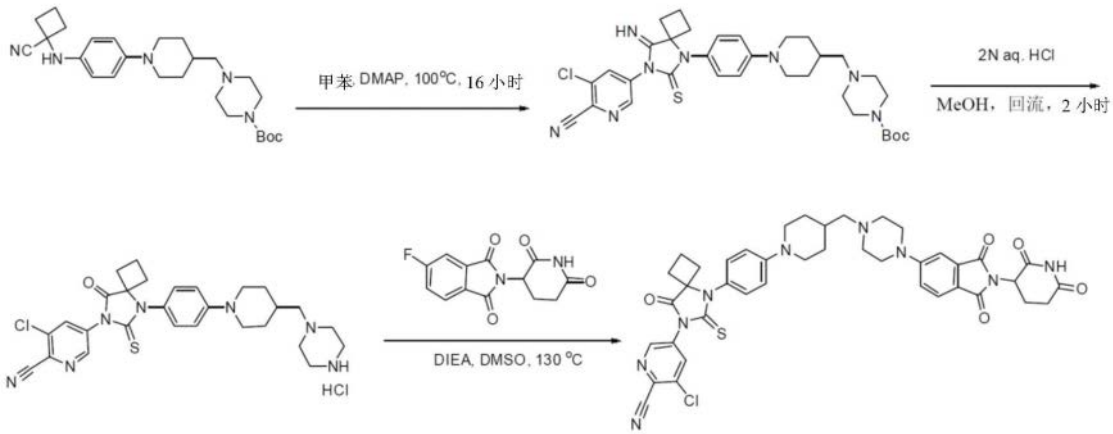
[0642]



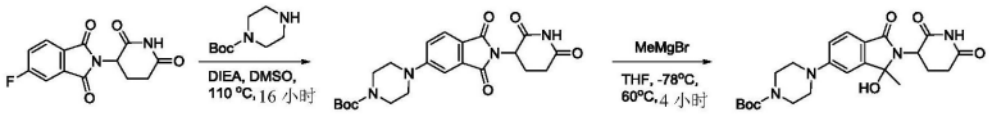
[0643] 通用流程75：



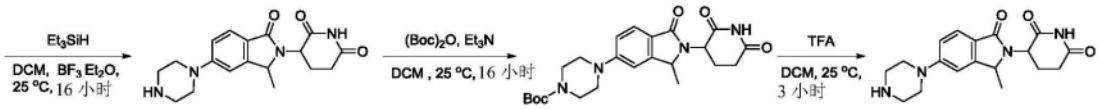
[0644]



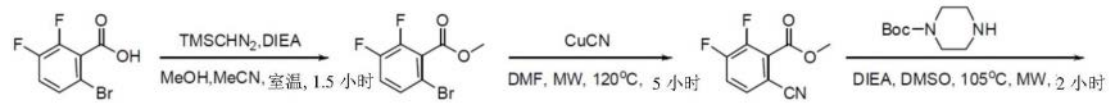
[0645] 通用流程76：



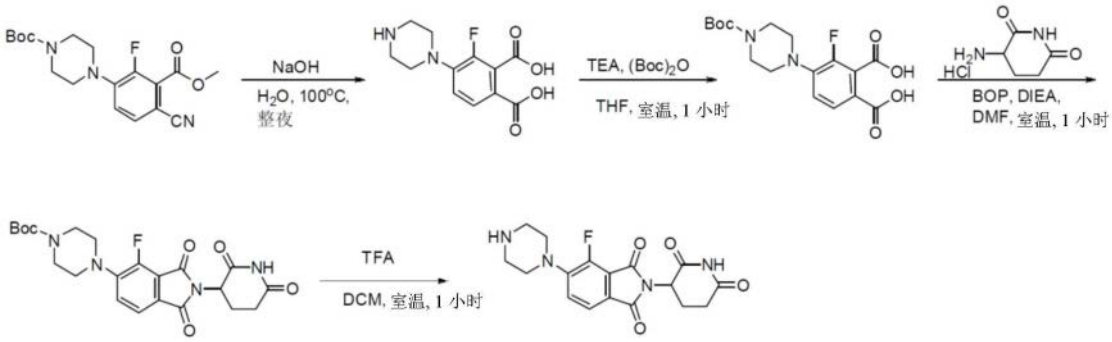
[0646]



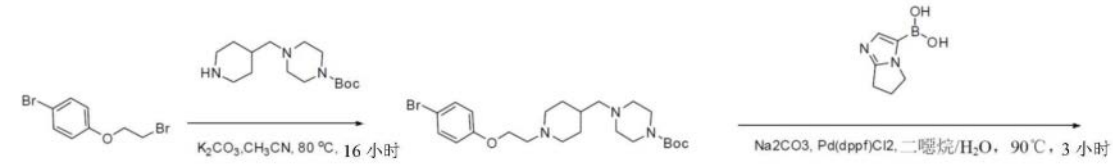
[0647] 通用流程77：



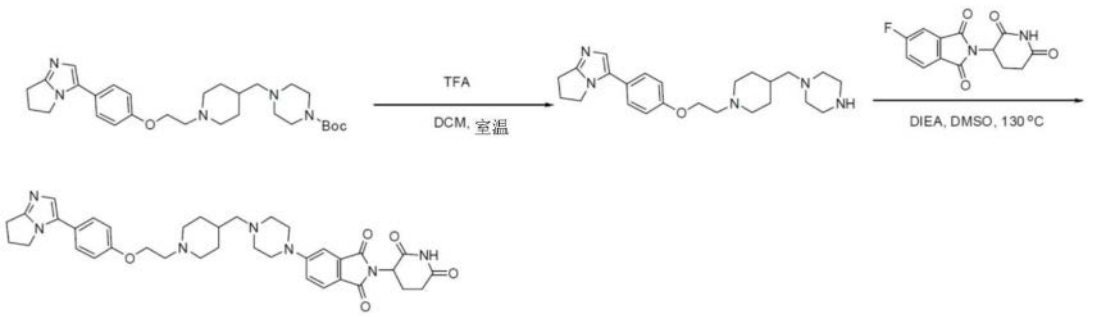
[0648]



[0649] 通用流程78：

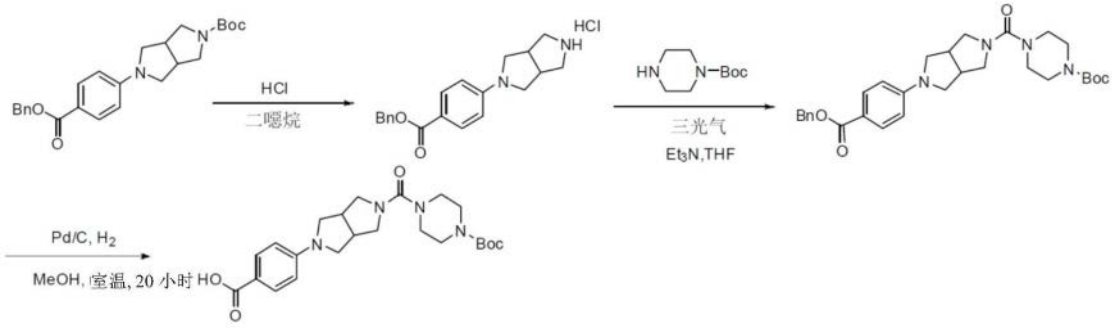


[0650]

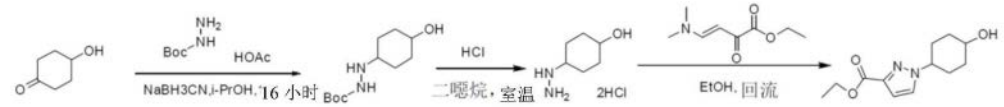


[0651] 通用流程79：

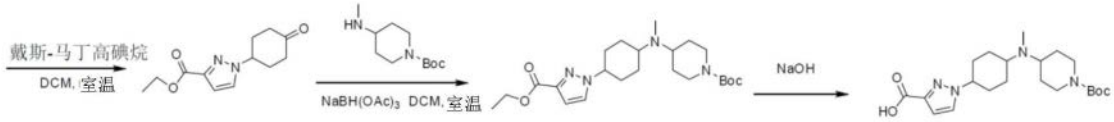
[0652]



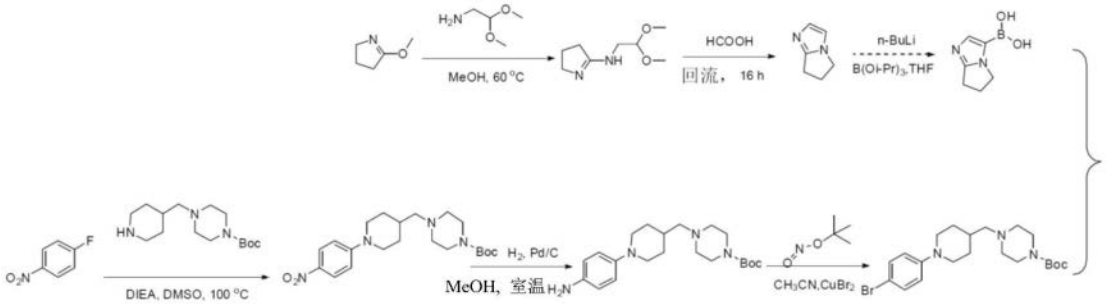
[0653] 通用流程80：



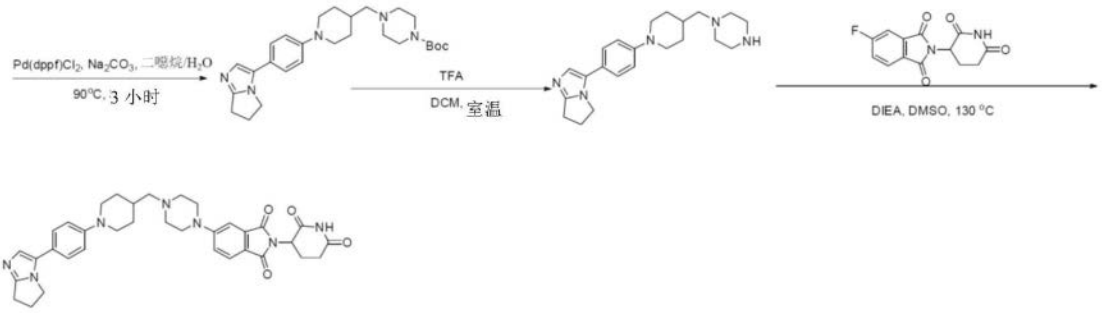
[0654]



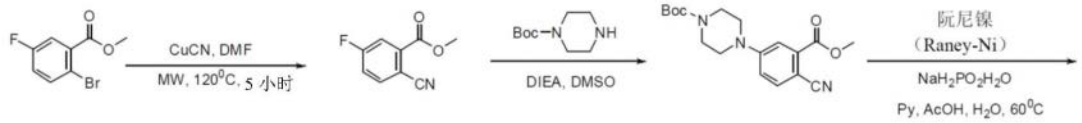
[0655] 通用流程81：



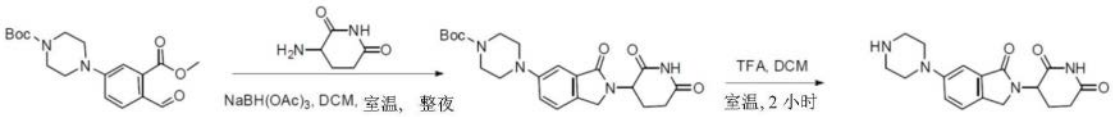
[0656]



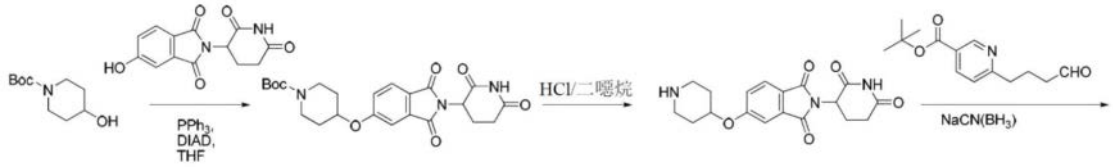
[0657] 通用流程82：



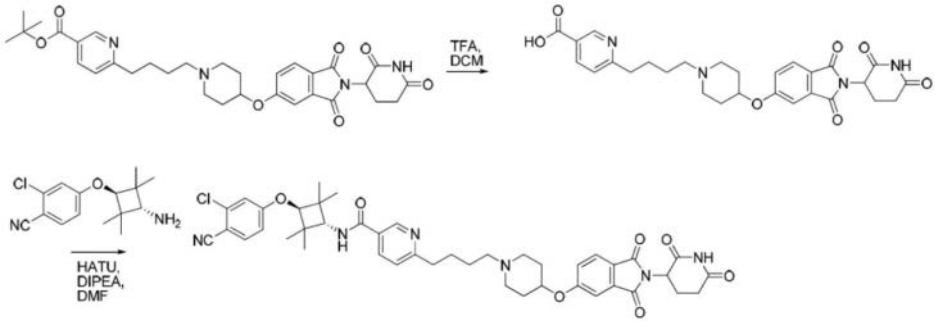
[0658]



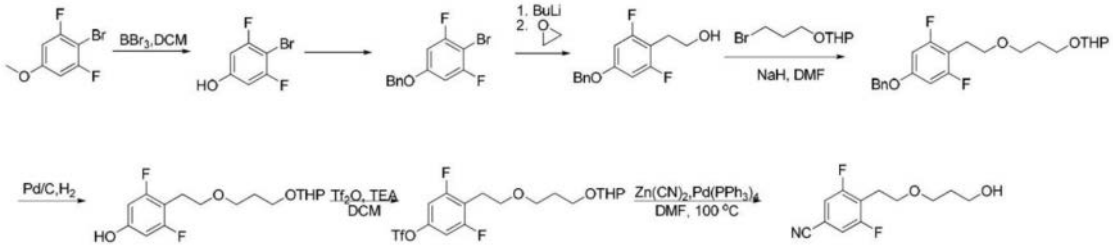
[0659] 通用流程83：



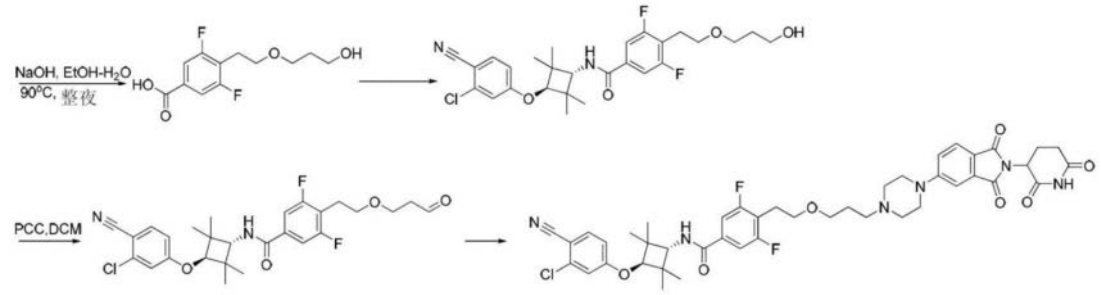
[0660]



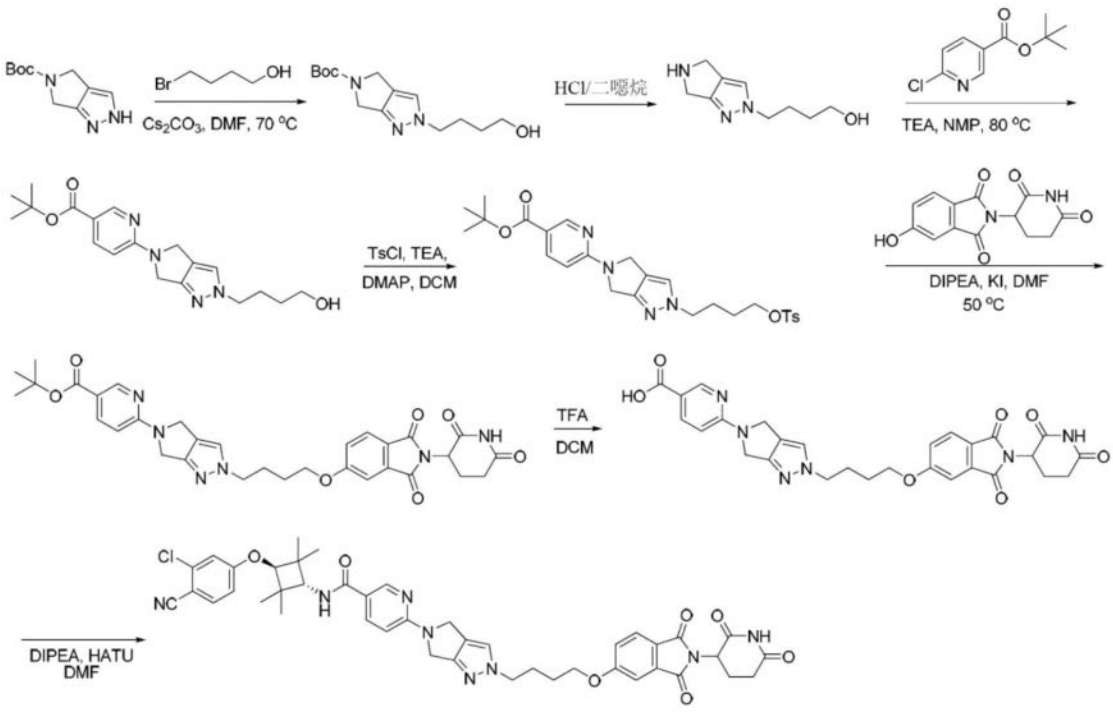
[0661] 通用流程84：



[0662]

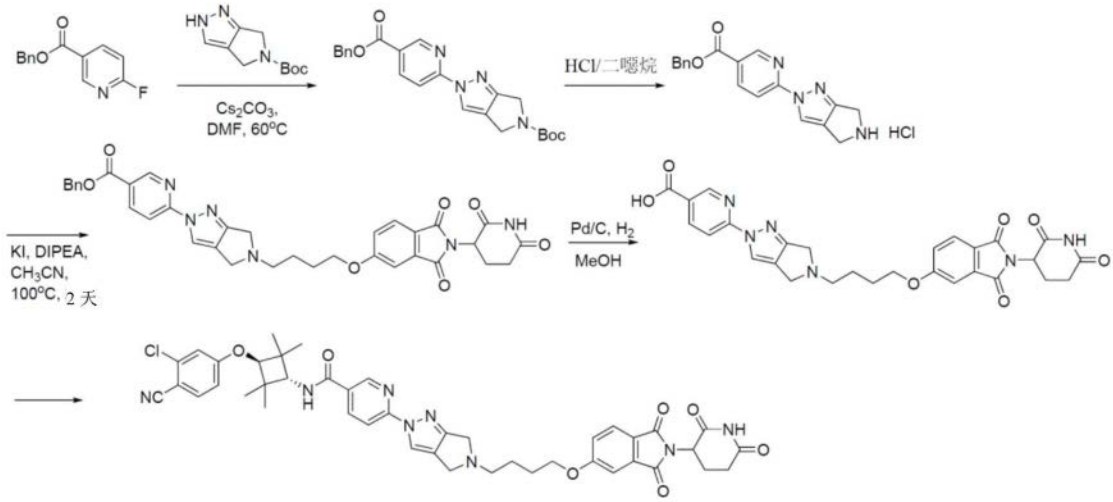


[0663] 通用流程85：



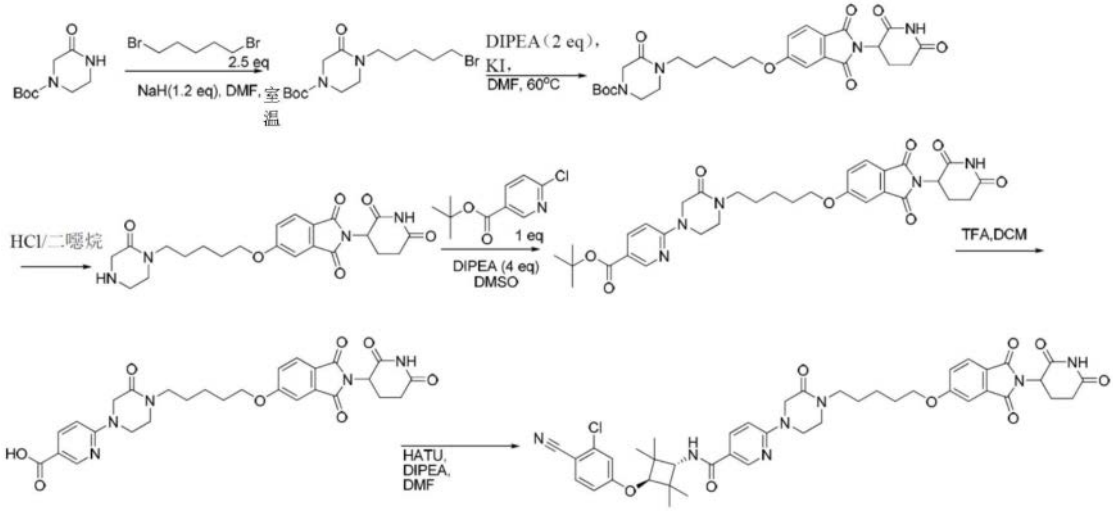
[0664]

[0665] 通用流程86：



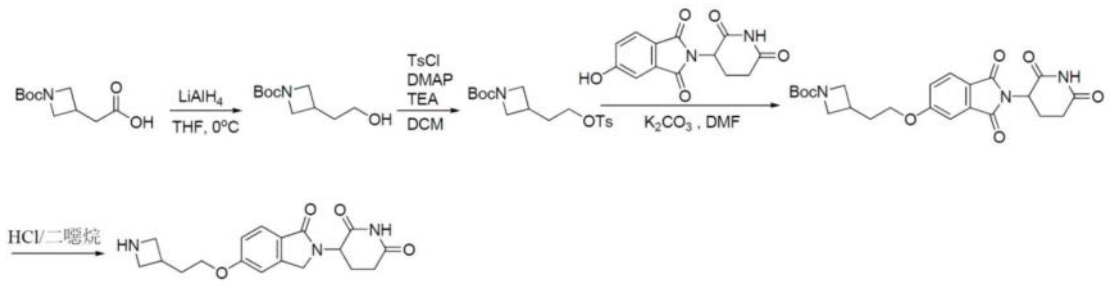
[0666]

[0667] 通用流程87：

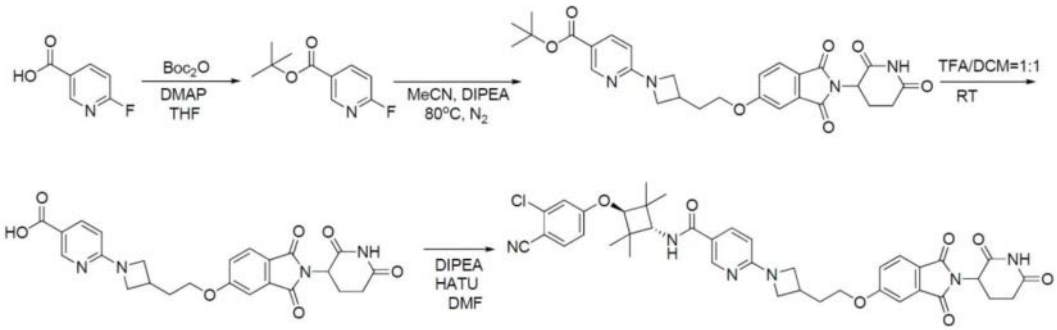


[0668]

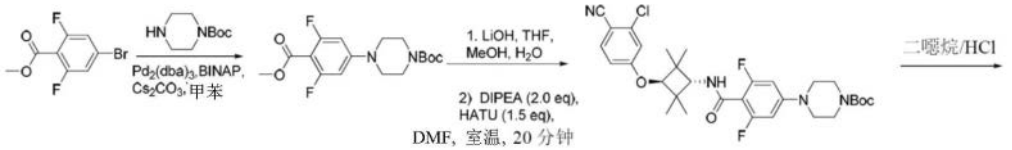
[0669] 通用流程88：



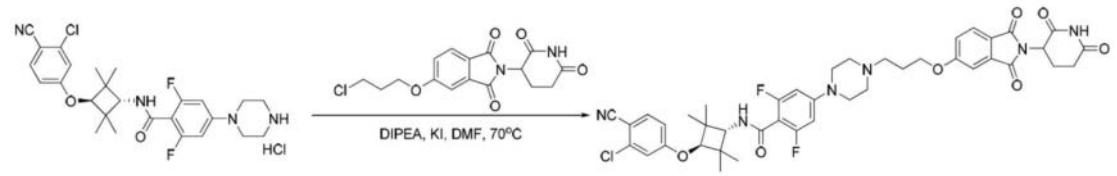
[0670]



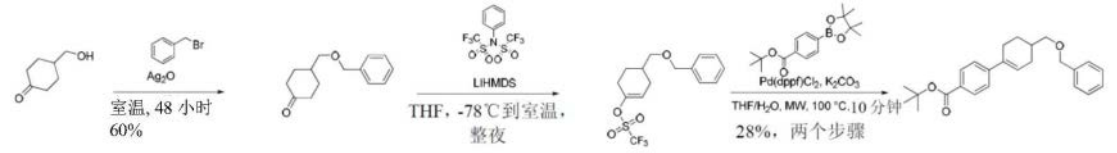
[0671] 通用流程89：



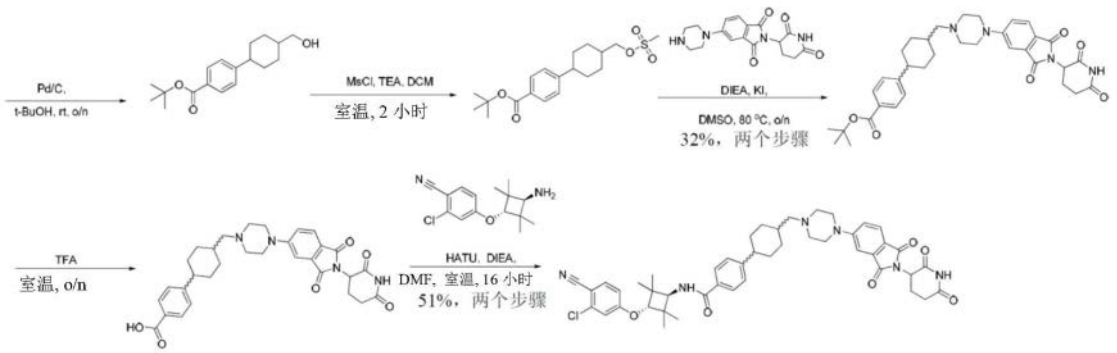
[0672]



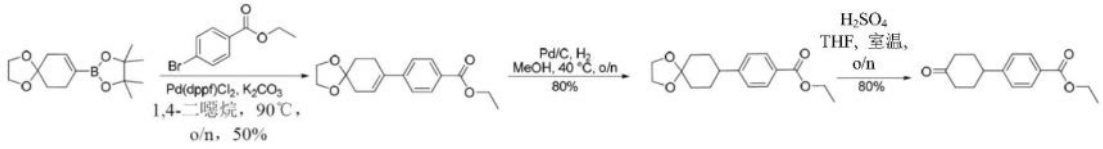
[0673] 通用流程90：

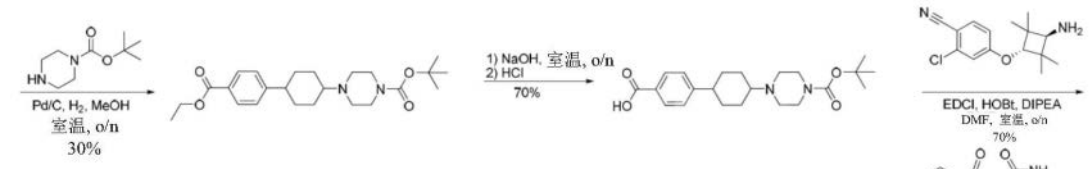


[0674]

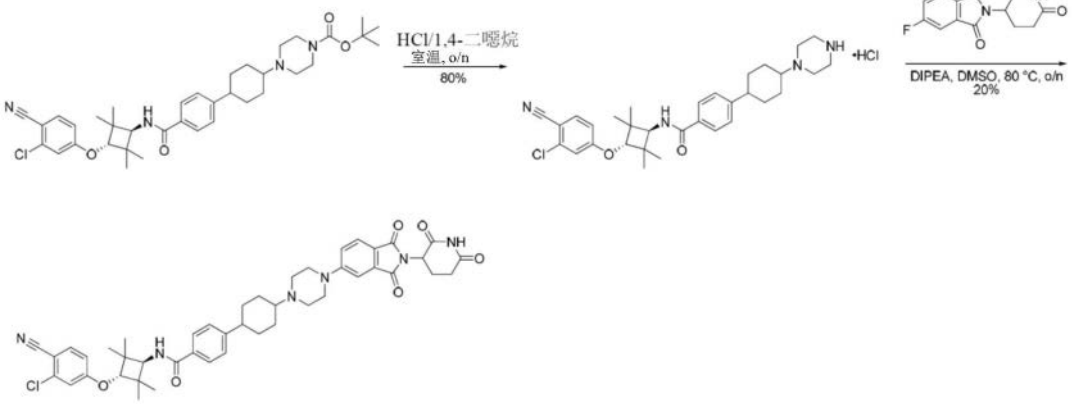


[0675] 通用流程91：



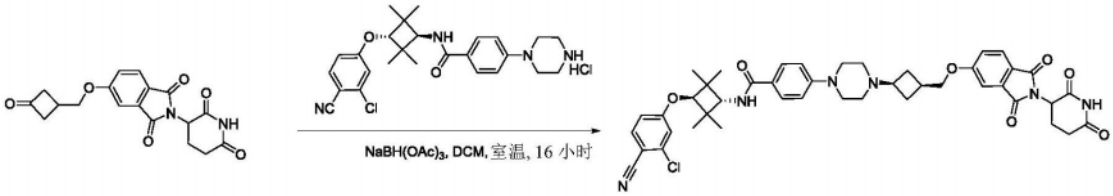


[0676]

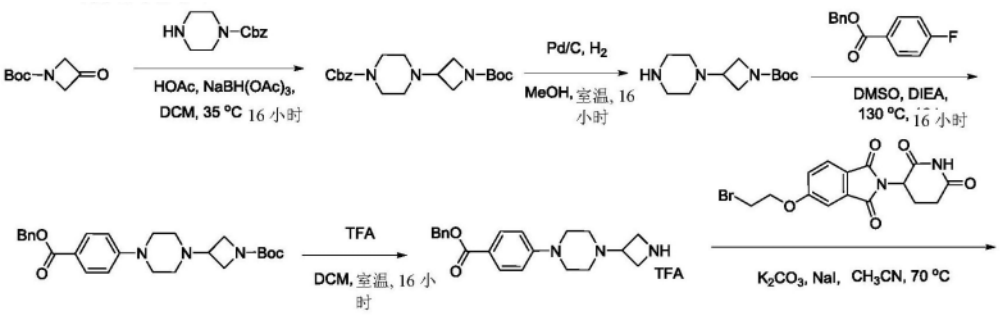


[0677] 通用流程92：

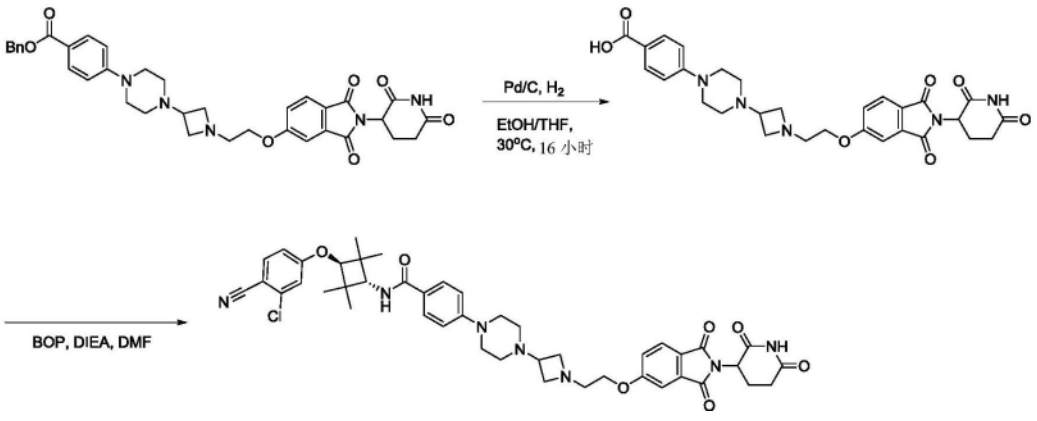
[0678]



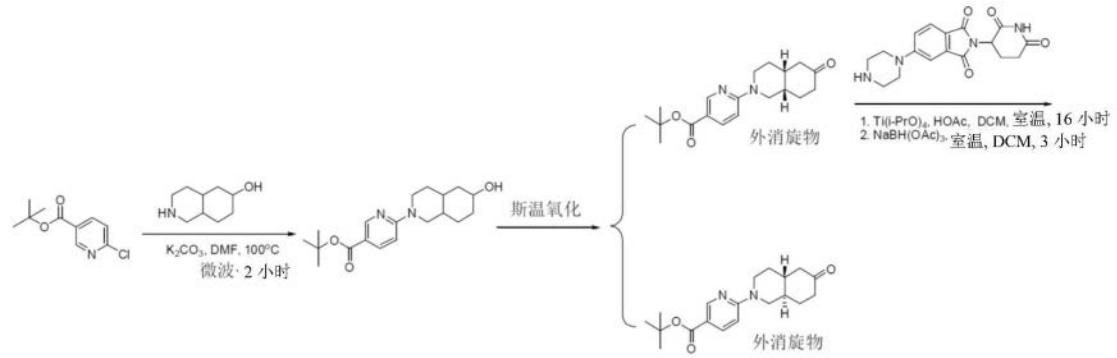
[0679] 通用流程93：



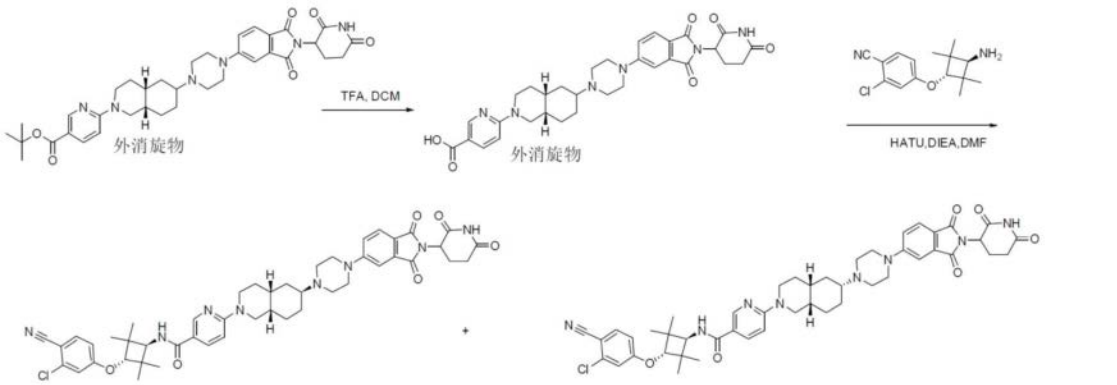
[0680]



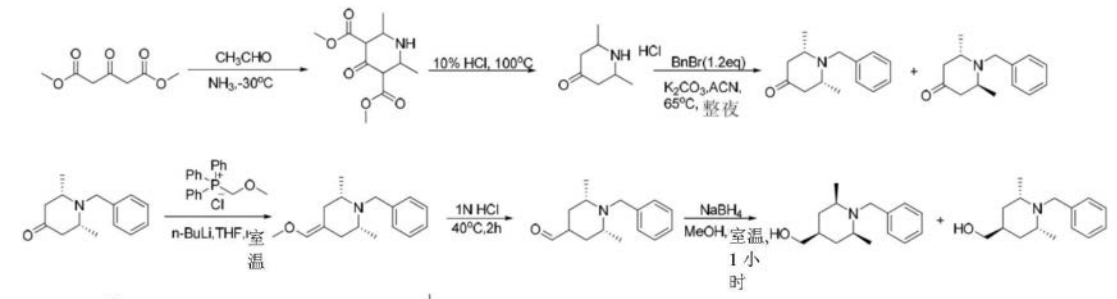
[0681] 通用流程94：



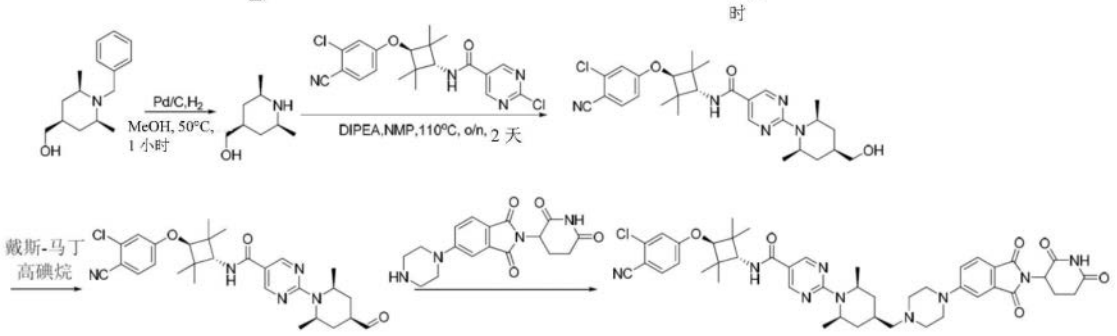
[0682]



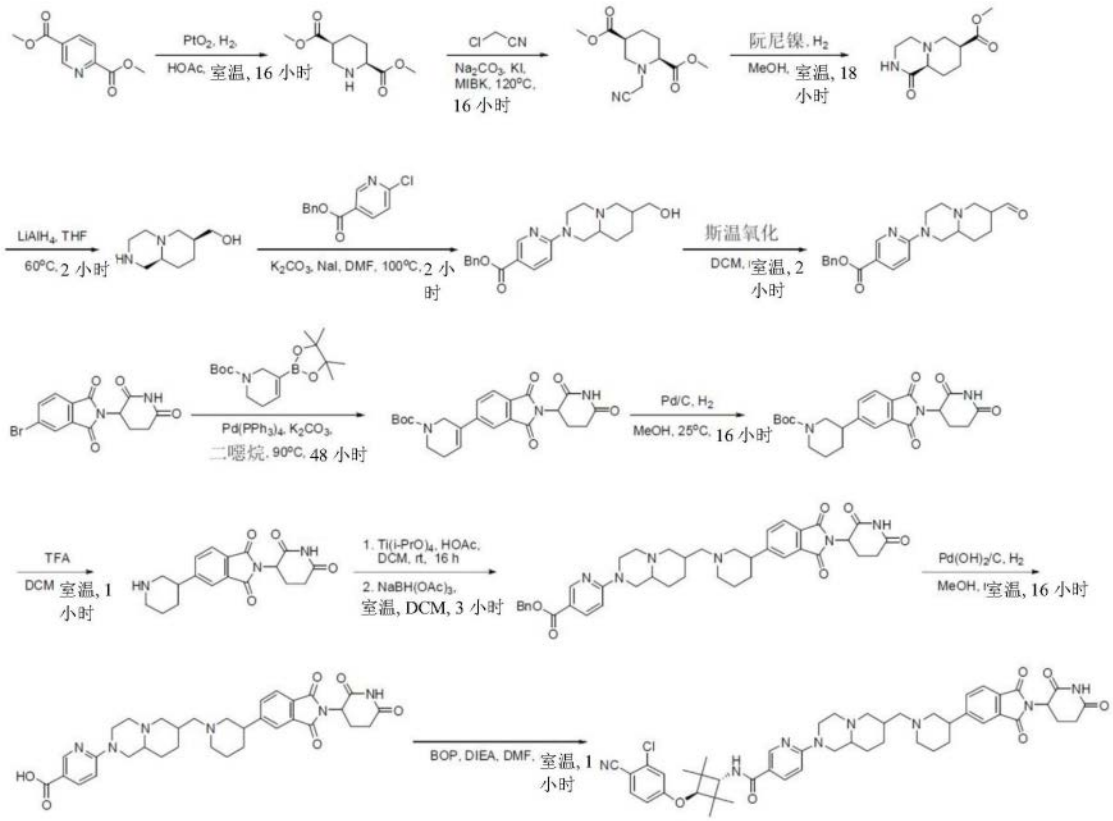
[0683] 通用流程95：



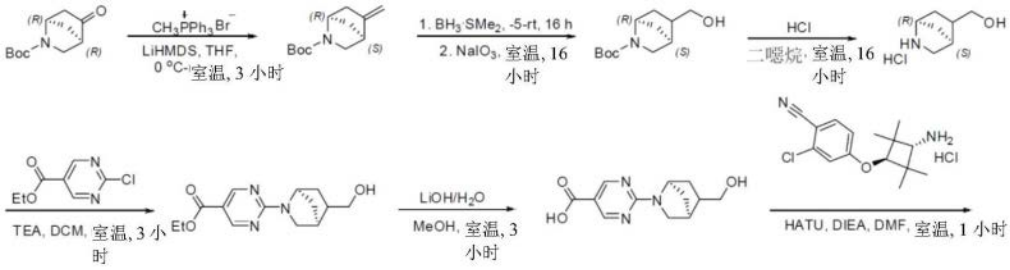
[0684]

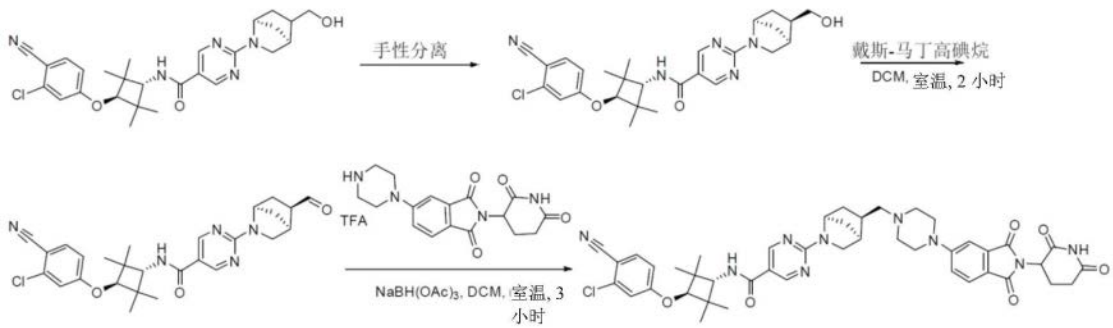


[0685] 通用流程96：

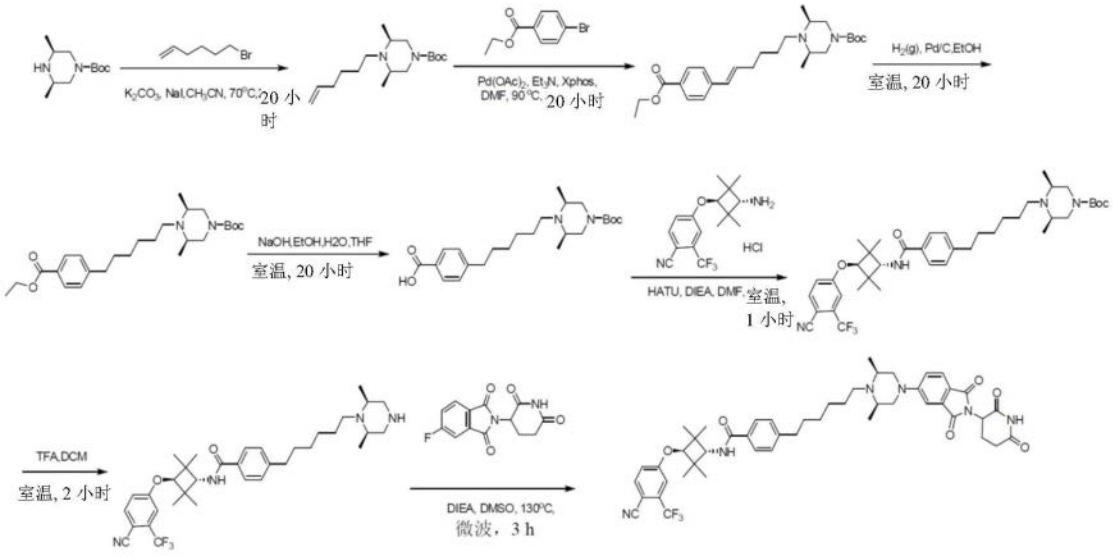
[0686] 

[0687] 通用流程97：

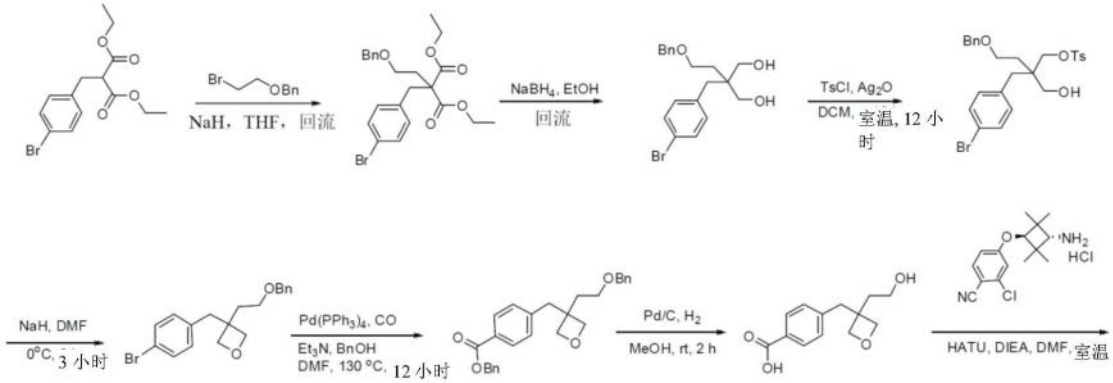


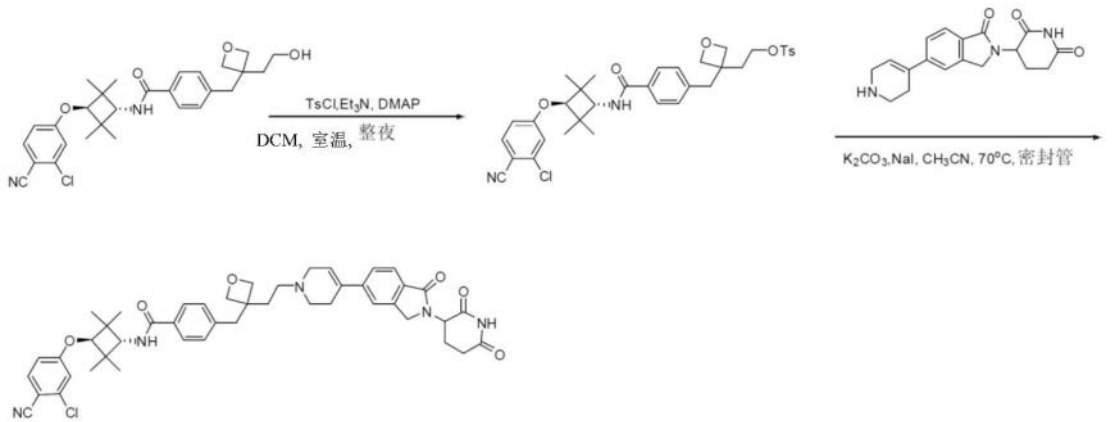
[0688] 

[0689] 通用流程98：

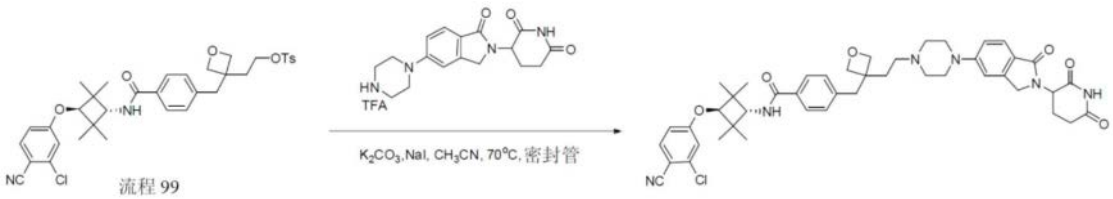
[0690] 

[0691] 通用流程99：

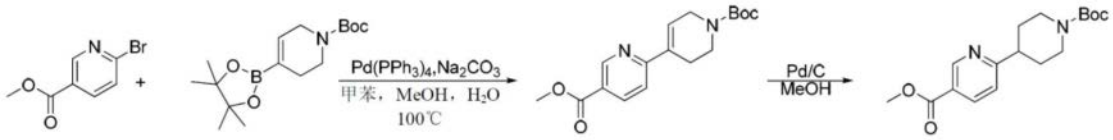


[0692] 

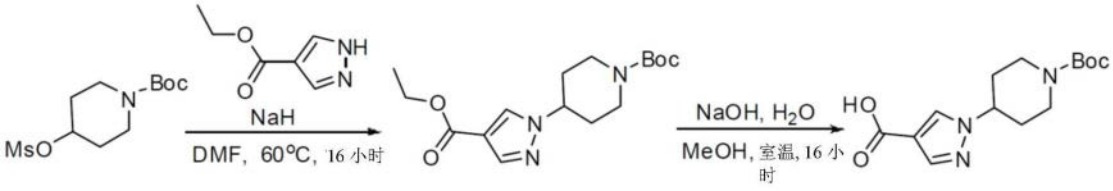
[0693] 通用流程100：

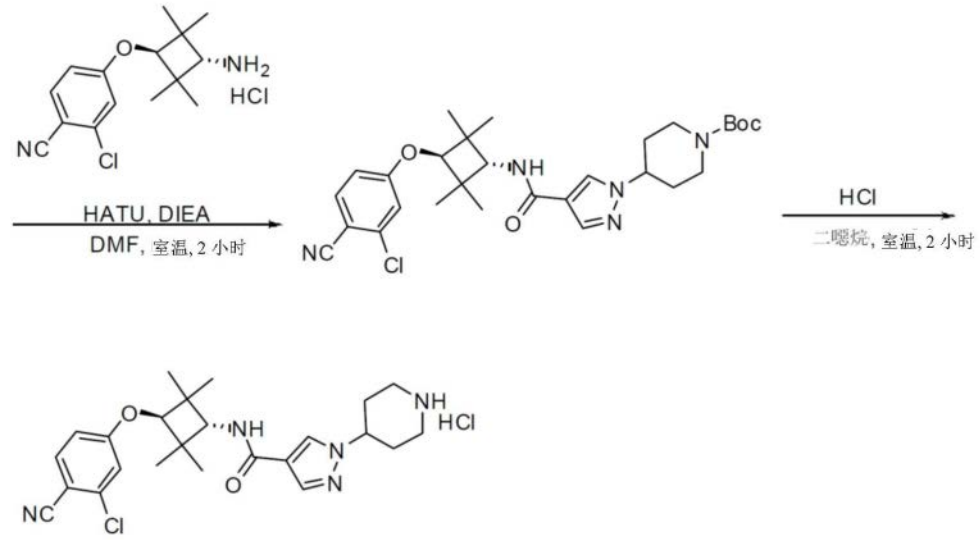
[0694] 

[0695] 通用流程101：

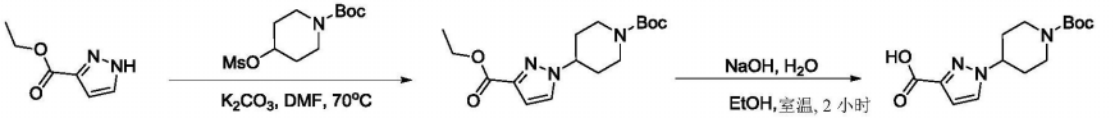
[0696] 

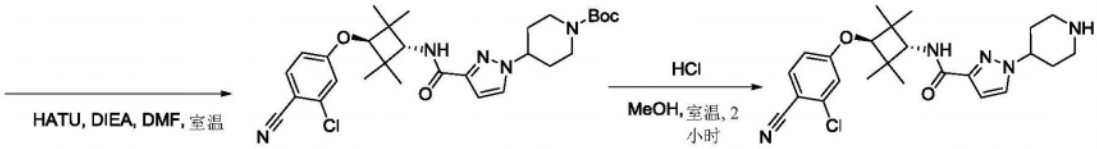
[0697] 通用流程102：



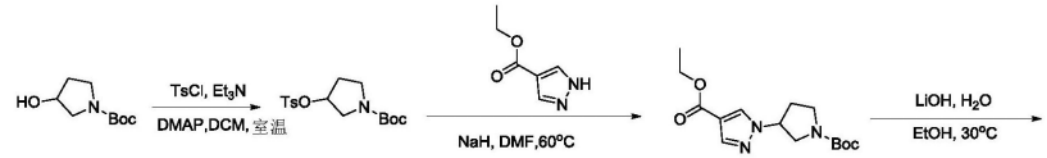
[0698] 

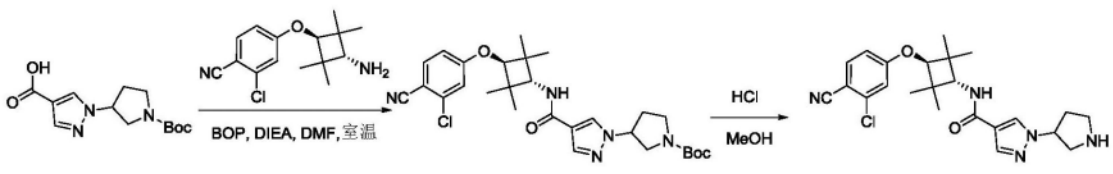
[0699] 通用流程103：



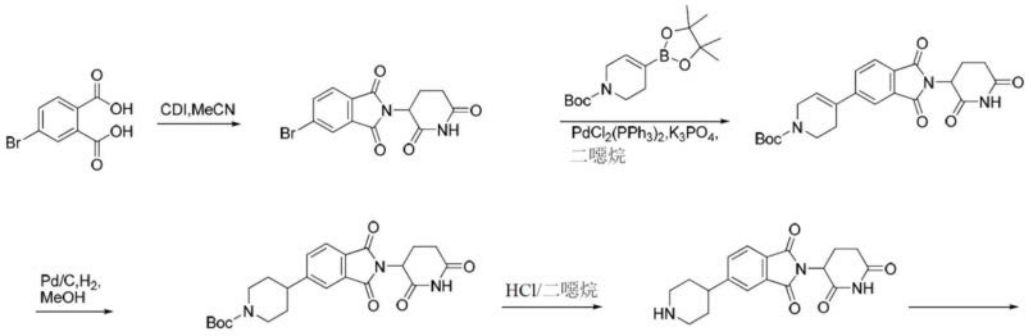
[0700] 

[0701] 通用流程104：

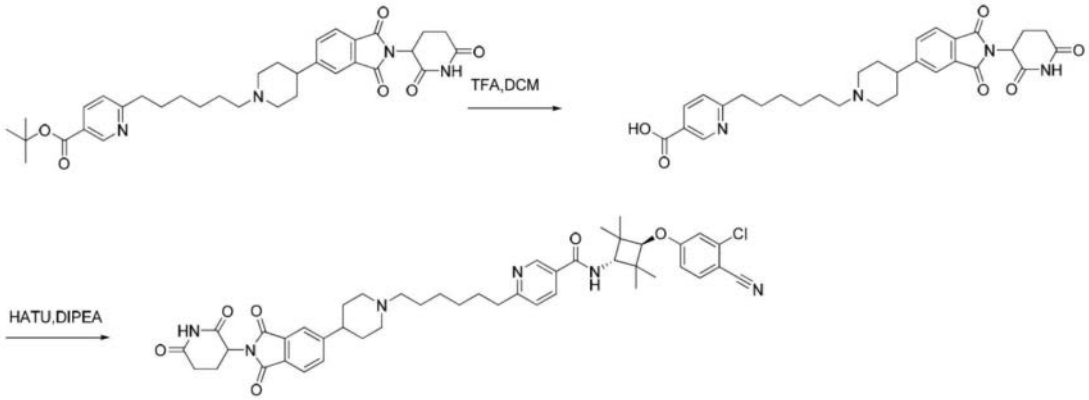


[0702] 

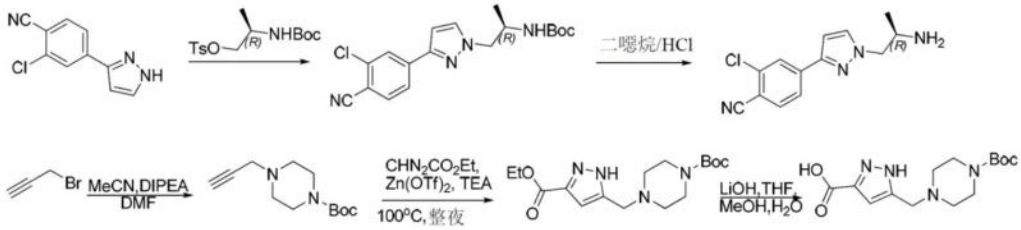
[0703] 通用流程105：



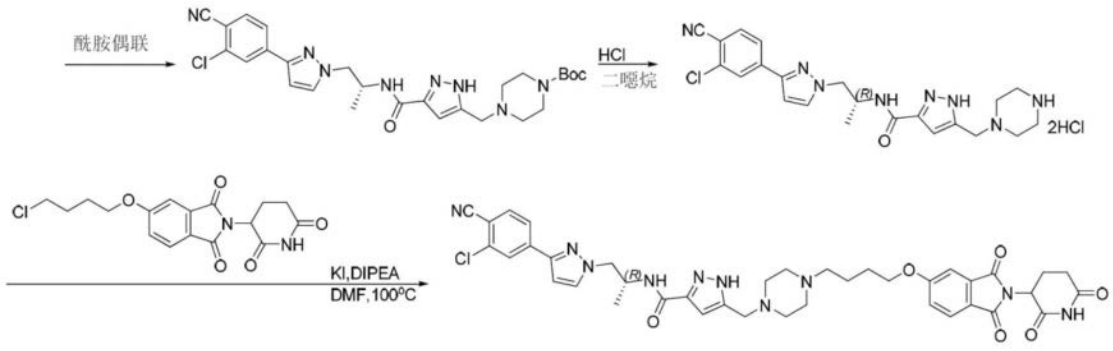
[0704]



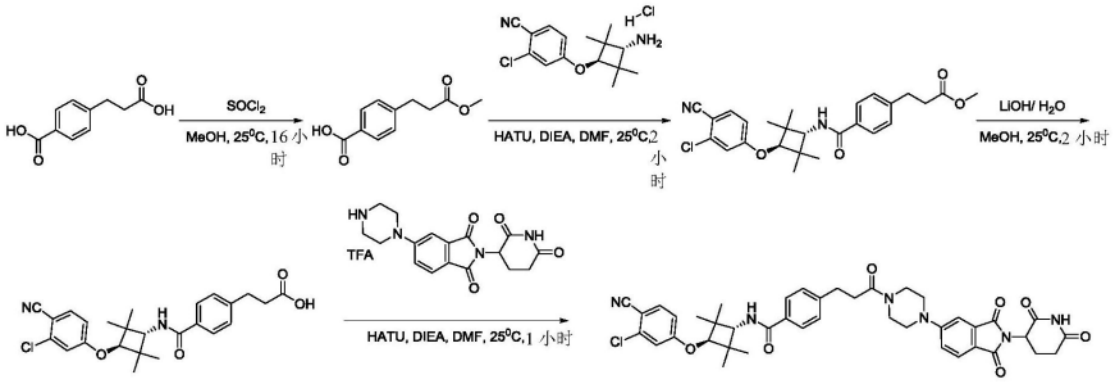
[0705] 通用流程106：



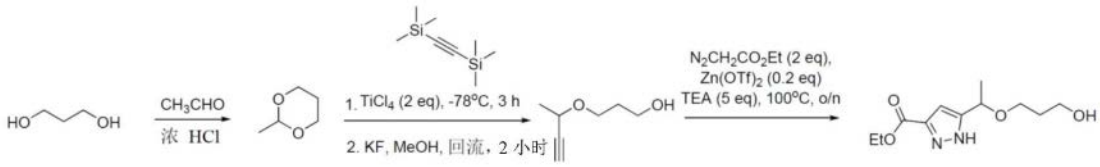
[0706]

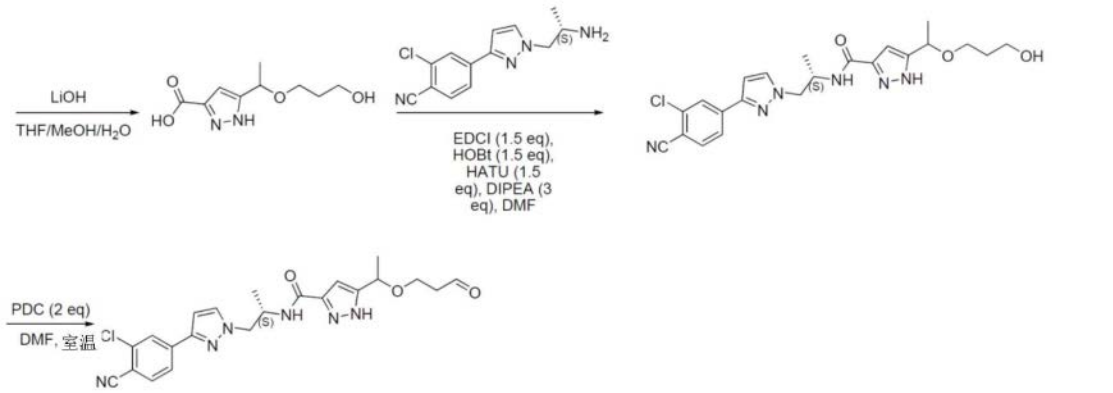


[0707] 通用流程107：

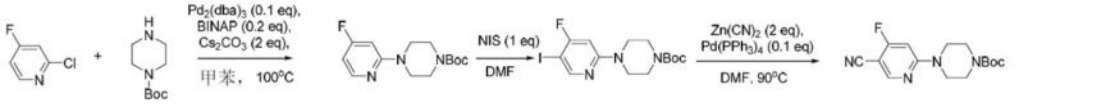
[0708] 

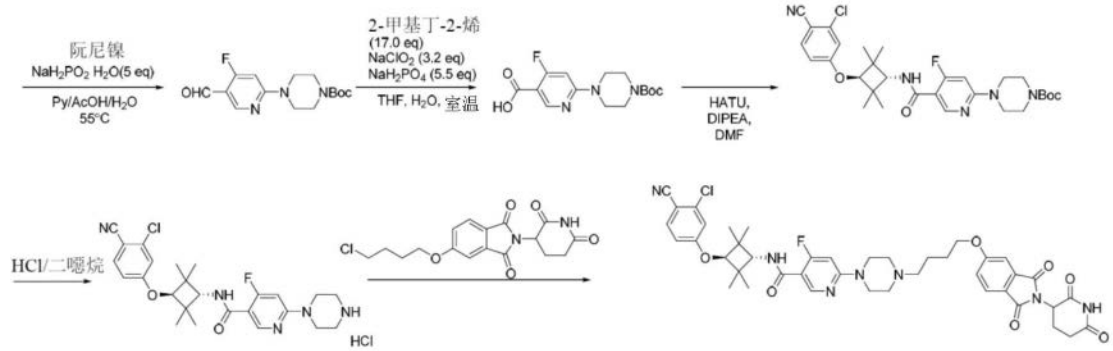
[0709] 通用流程108：



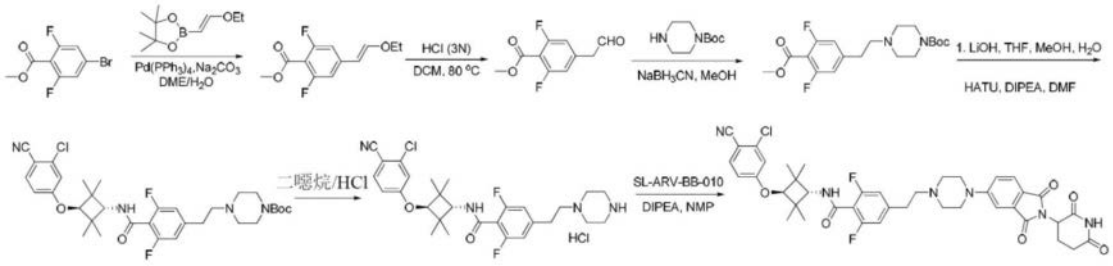
[0710] 

[0711] 通用流程109：

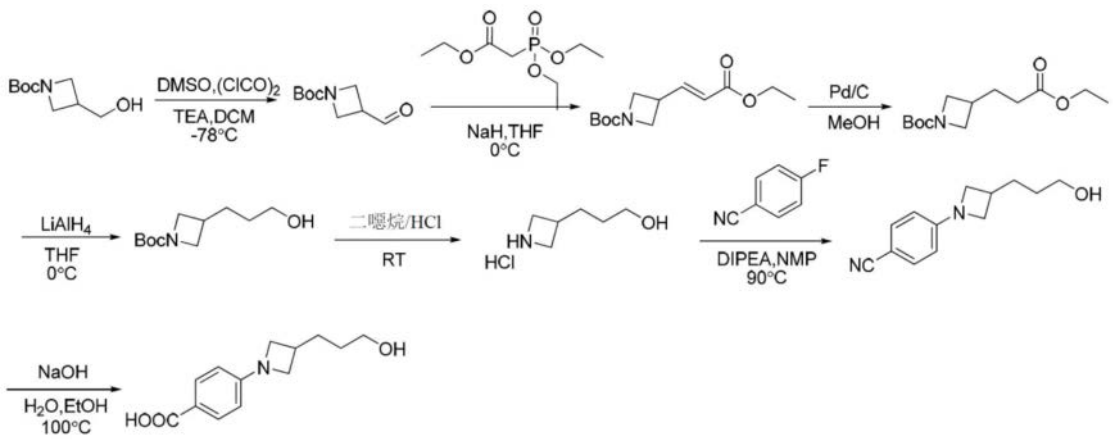


[0712] 

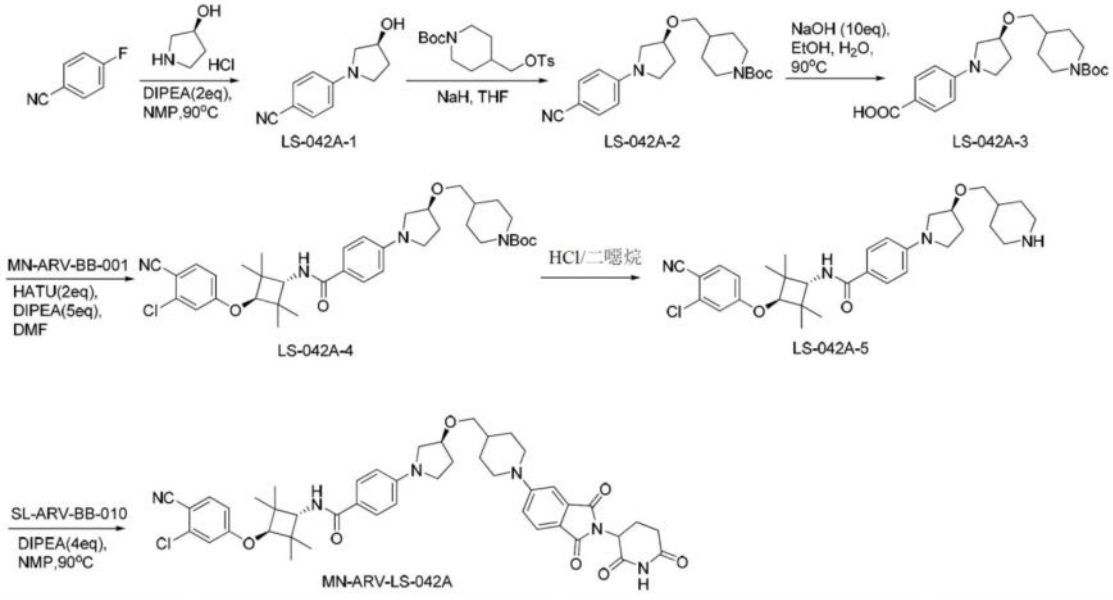
[0713] 通用流程110：

[0714] 

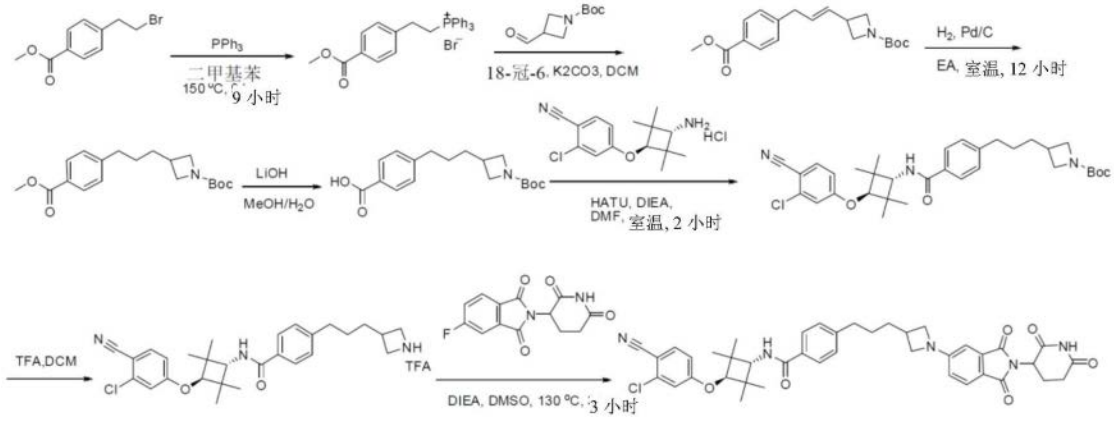
[0715] 通用流程111：

[0716] 

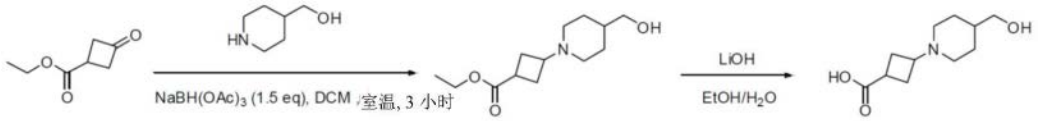
[0717] 通用流程112：

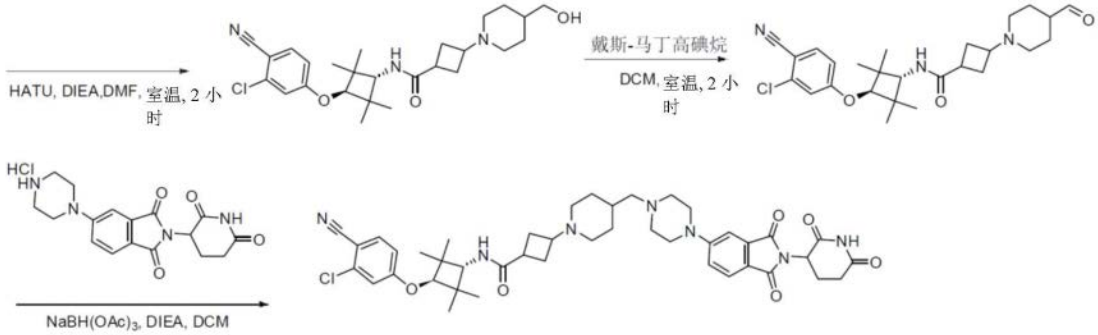
[0718] 

[0719] 通用流程113：

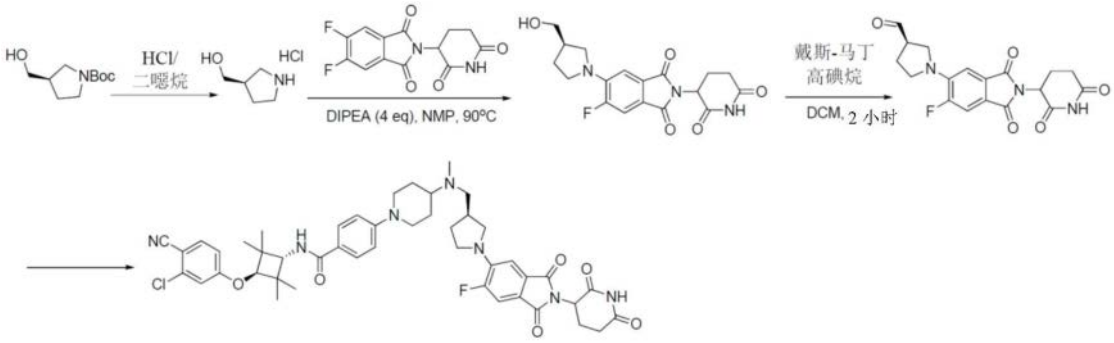
[0720] 

[0721] 通用流程114：

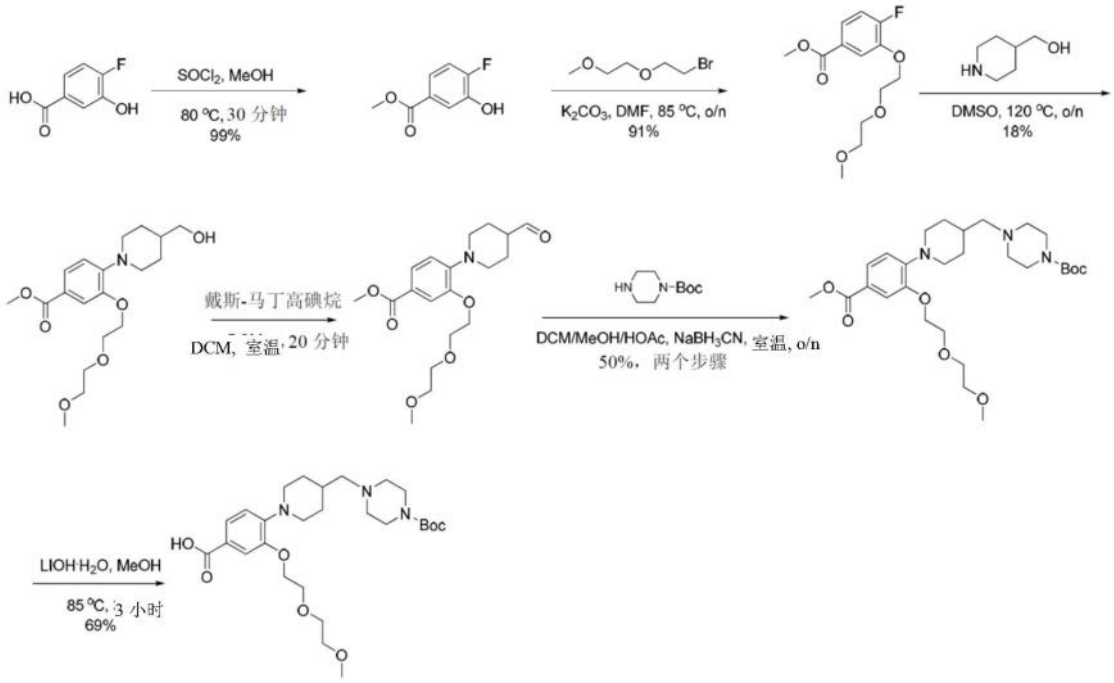


[0722] 

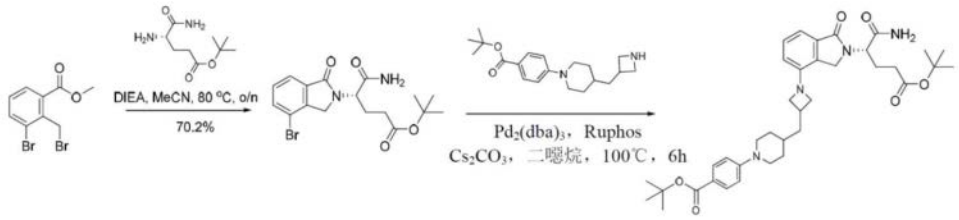
[0723] 通用流程115：

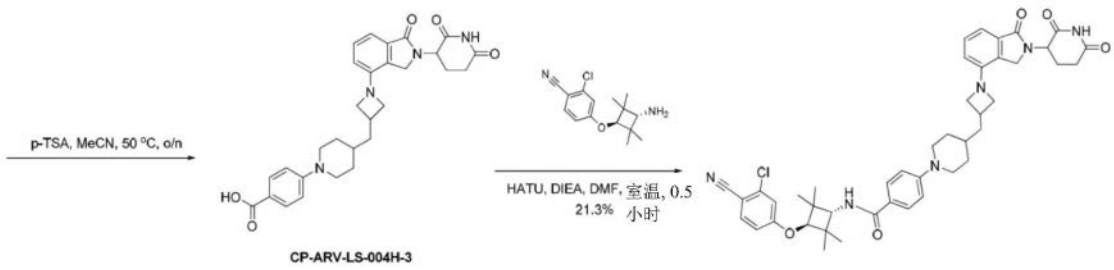
[0724] 

[0725] 通用流程116：

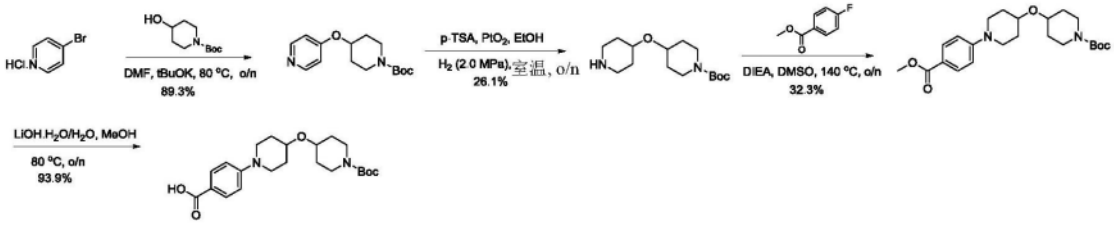
[0726] 

[0727] 通用流程117：

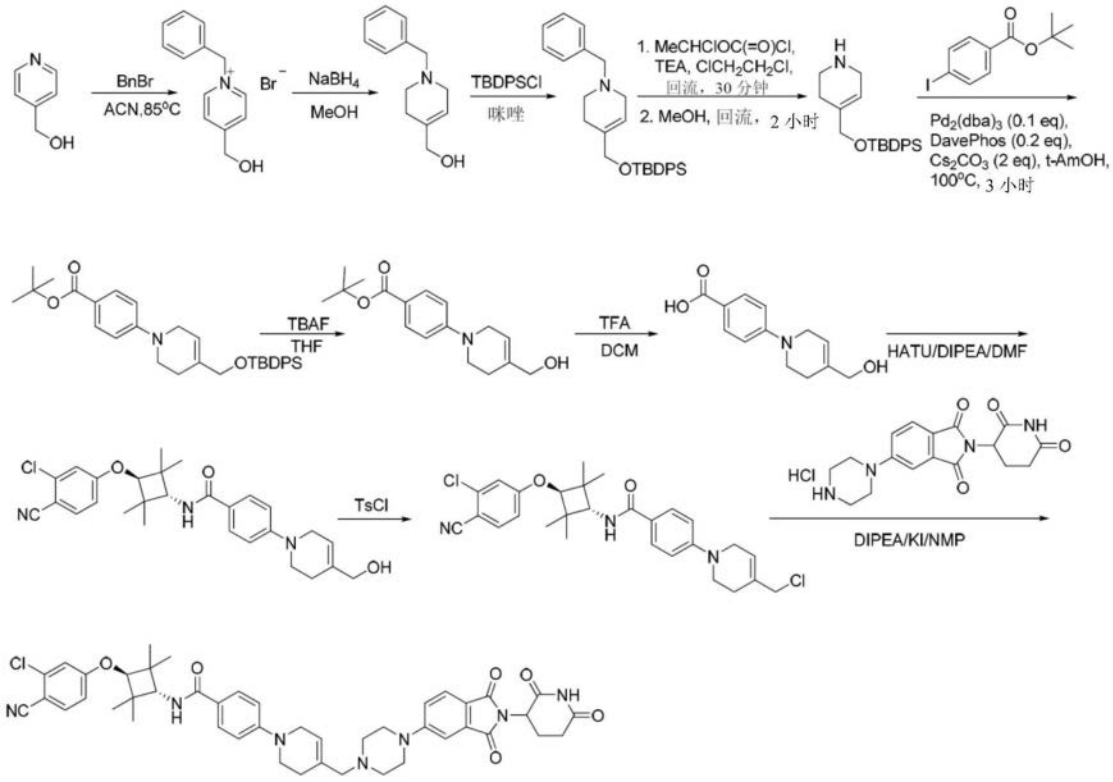


[0728] 

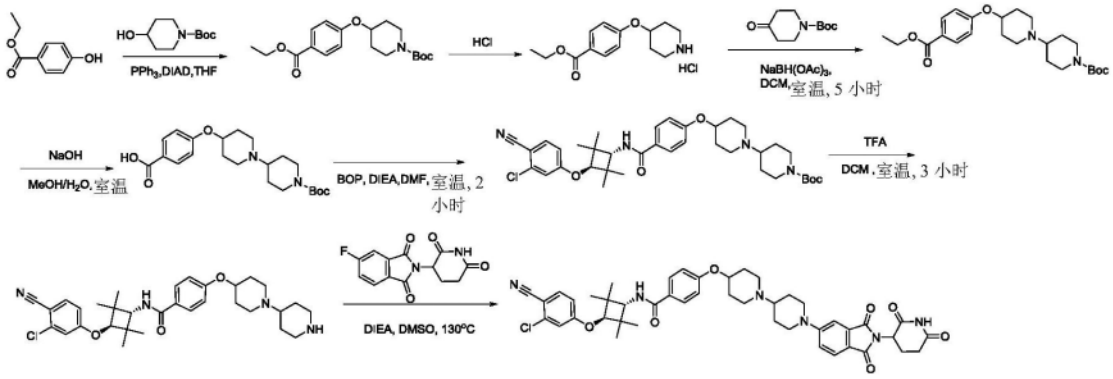
[0729] 通用流程118：

[0730] 

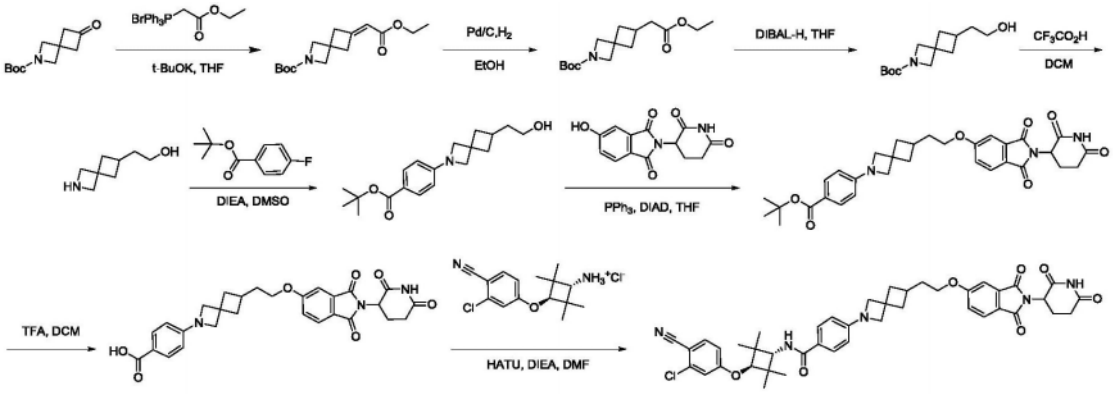
[0731] 通用流程119：

[0732] 

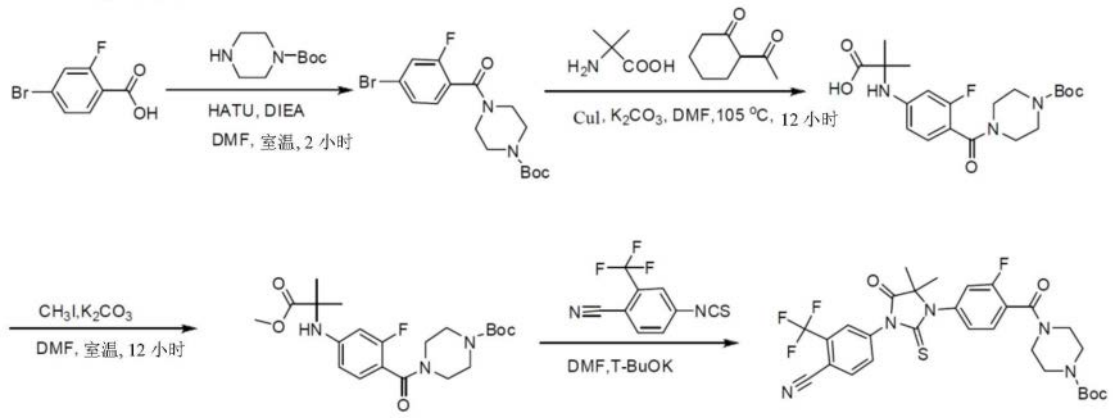
[0733] 通用流程120：

[0734] 

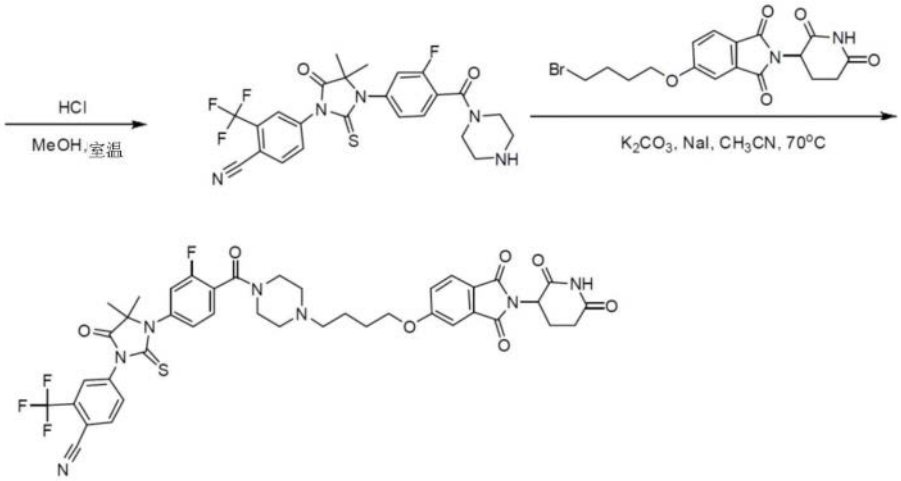
[0735] 通用流程121：

[0736] 

[0737] 通用流程122：

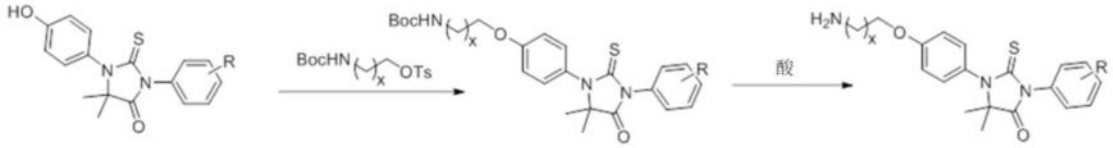


[0738]

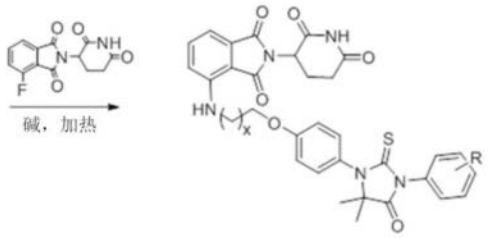


[0739] 通用流程1A：

[0740] 通用流程1

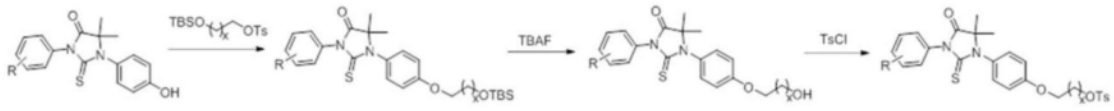


[0741]

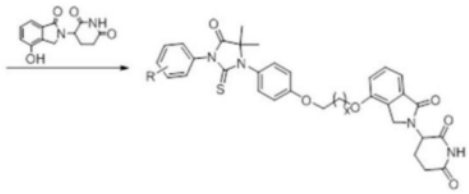


[0742] 通用流程2A：

[0743] 通用流程2



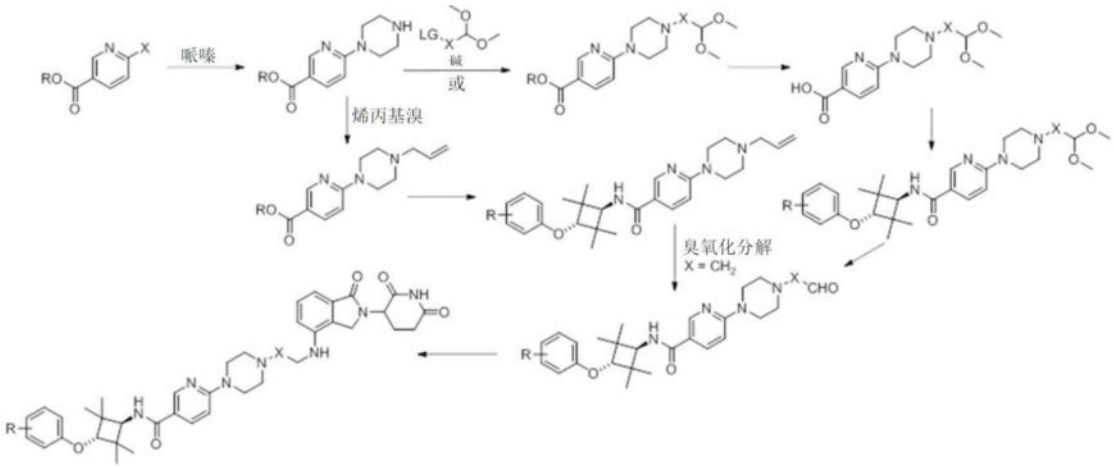
[0744]



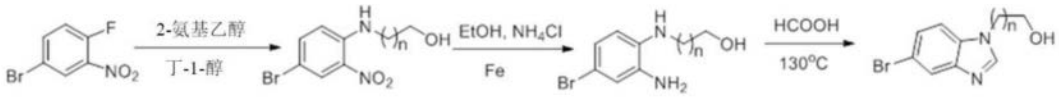
[0745] 通用流程3A：

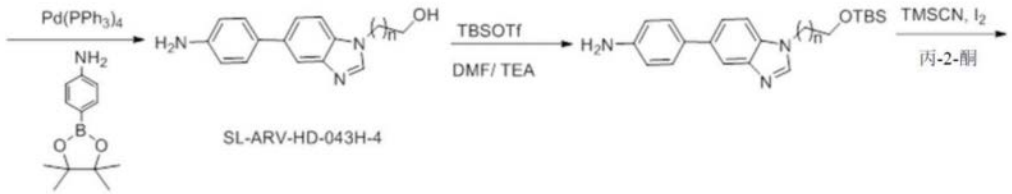
[0746] 通用流程3

[0747]

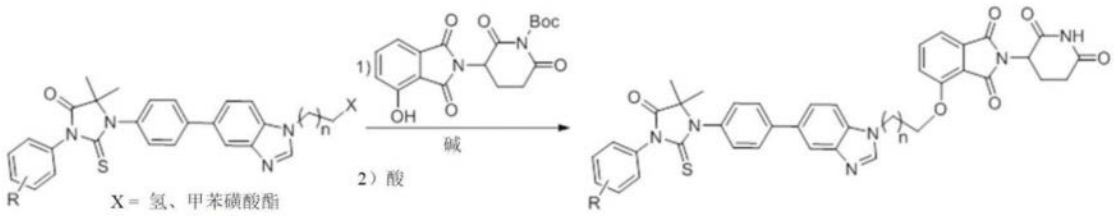


[0748] 通用流程4A：

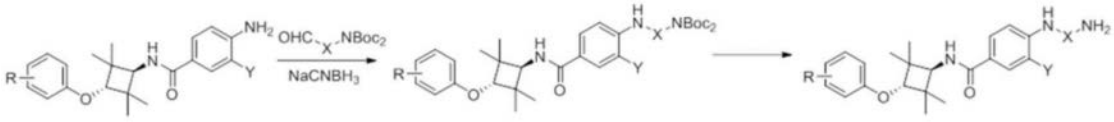




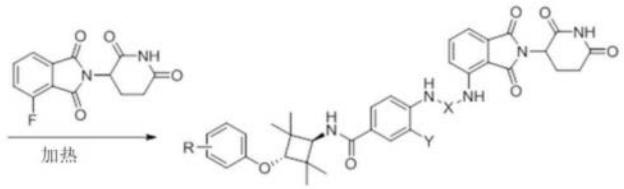
[0749]



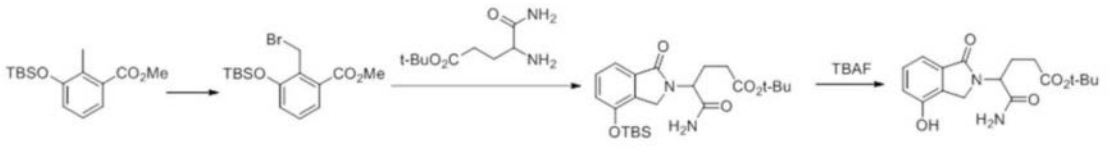
[0750] 通用流程5A：



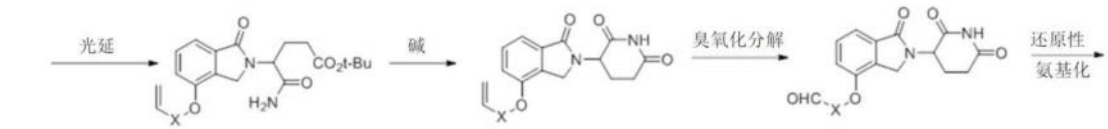
[0751]

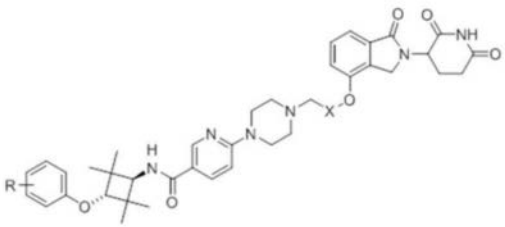


[0752] 通用流程6A：

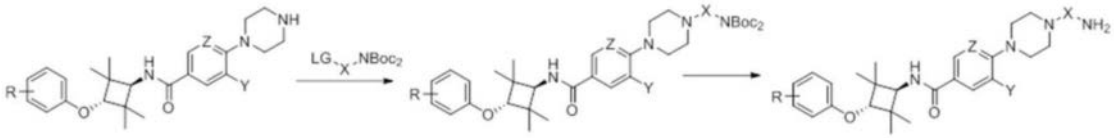


[0753]

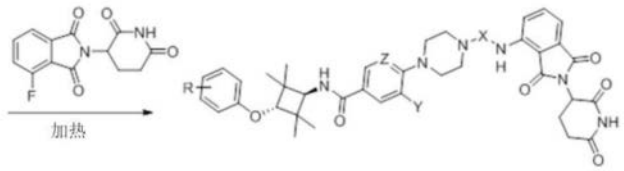




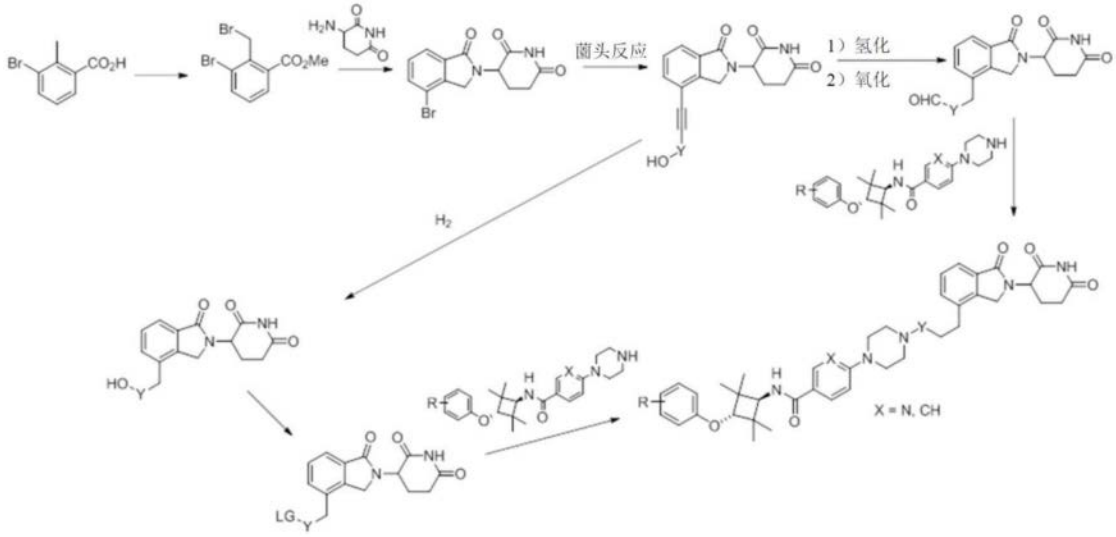
[0754] 通用流程7A：



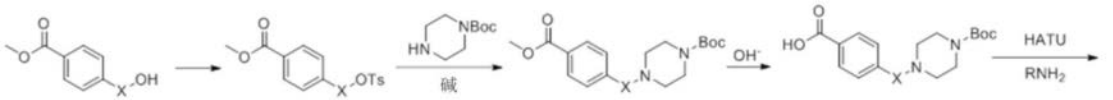
[0755]

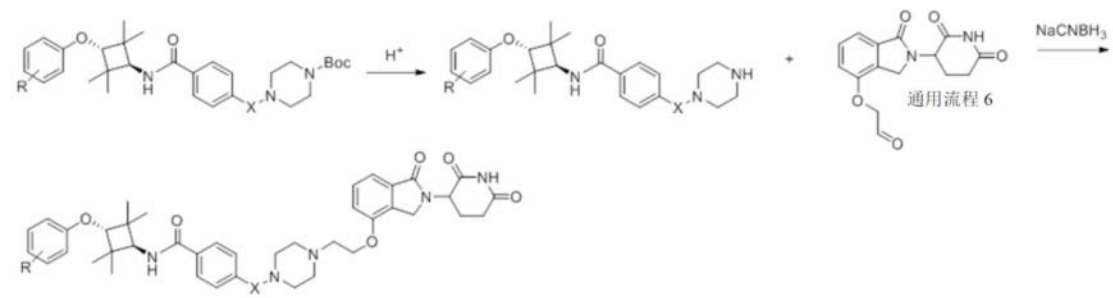


[0756] 通用流程8A：

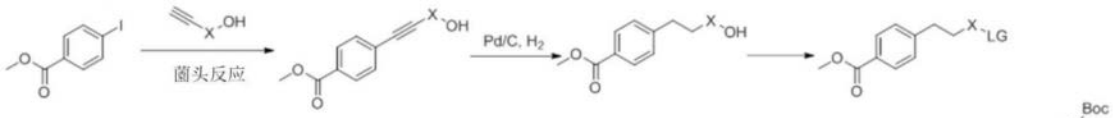
[0757] 

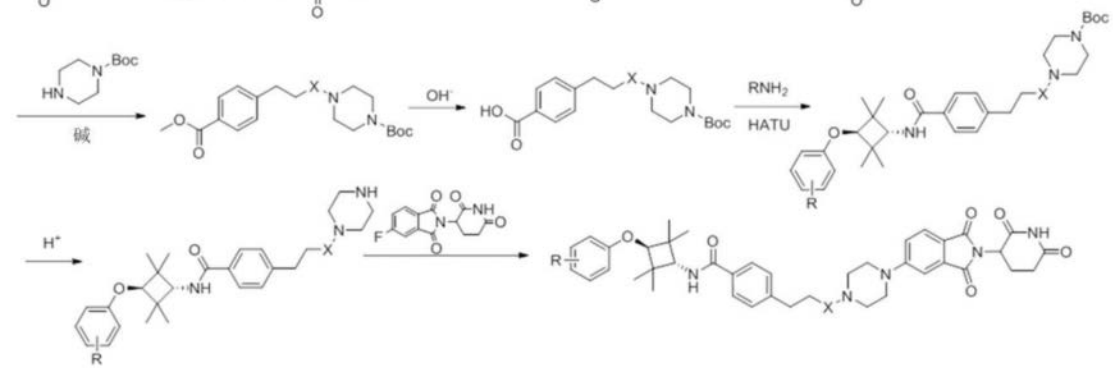
[0758] 通用流程9A：



[0759] 

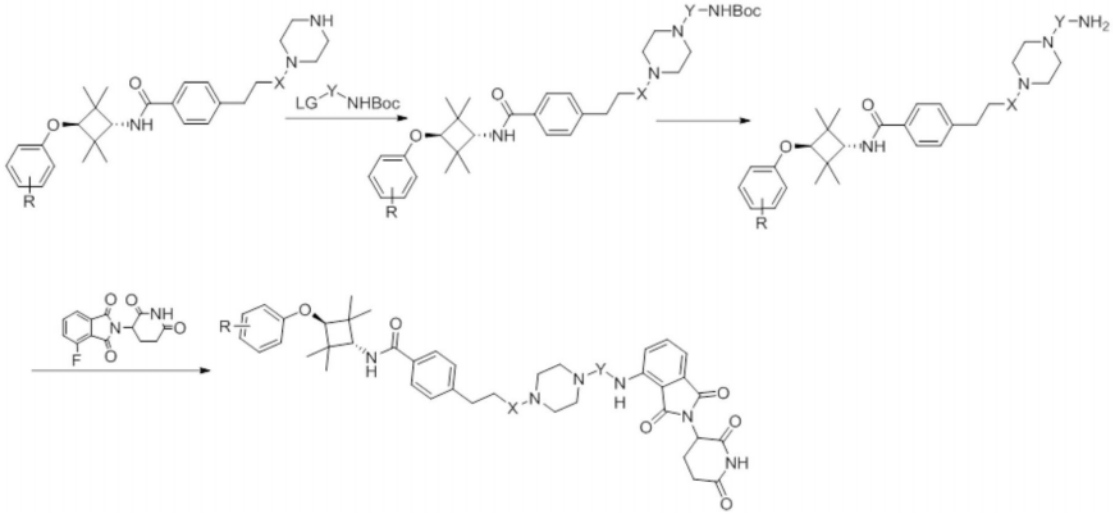
[0760] 通用流程10A：



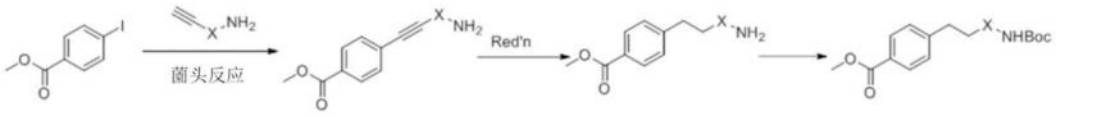
[0761] 

[0762] 通用流程11A：

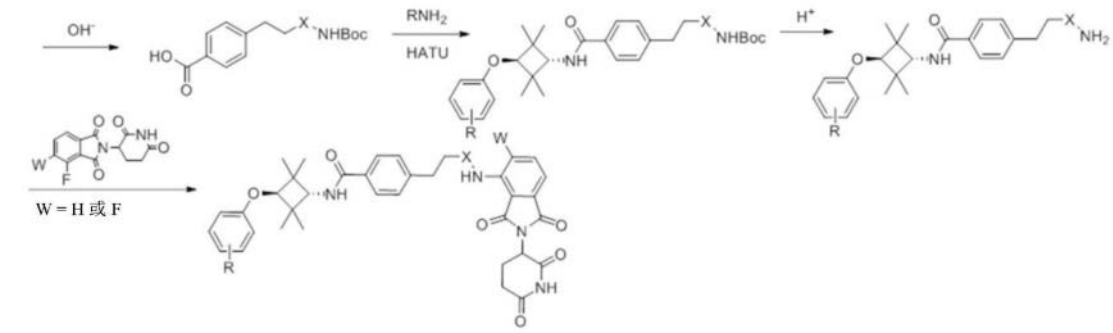
[0763]



[0764] 通用流程12A：

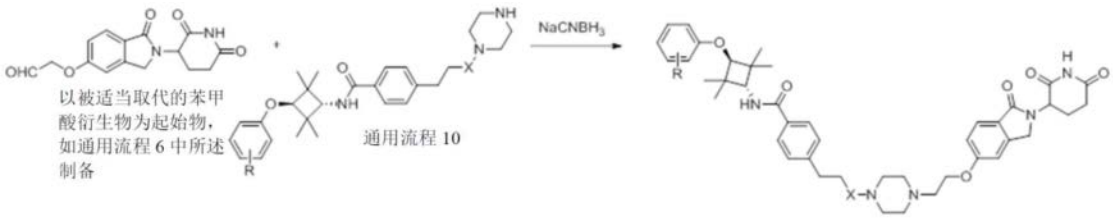


[0765]



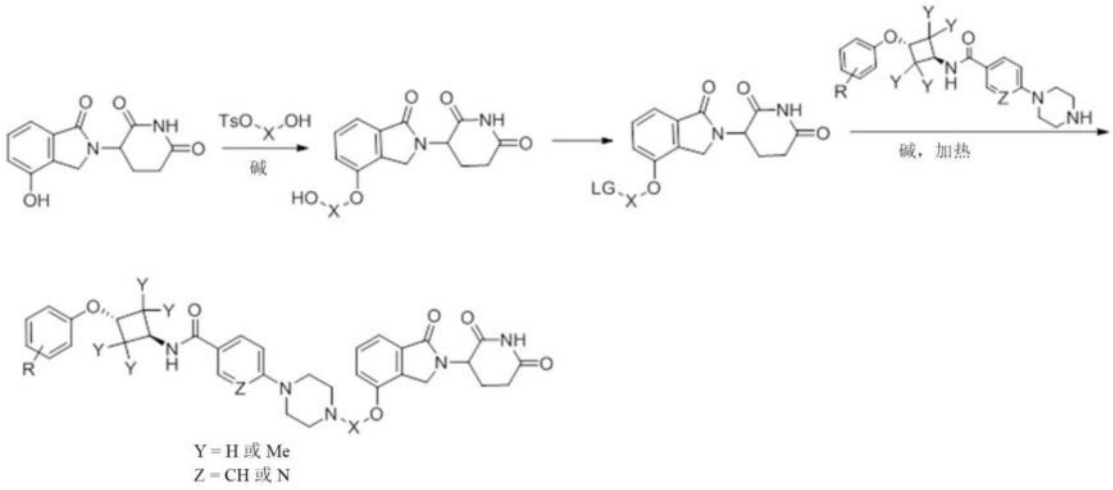
[0766] 通用流程13A：

[0767]

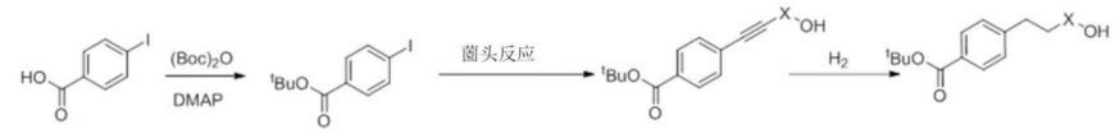


[0768] 通用流程14A：

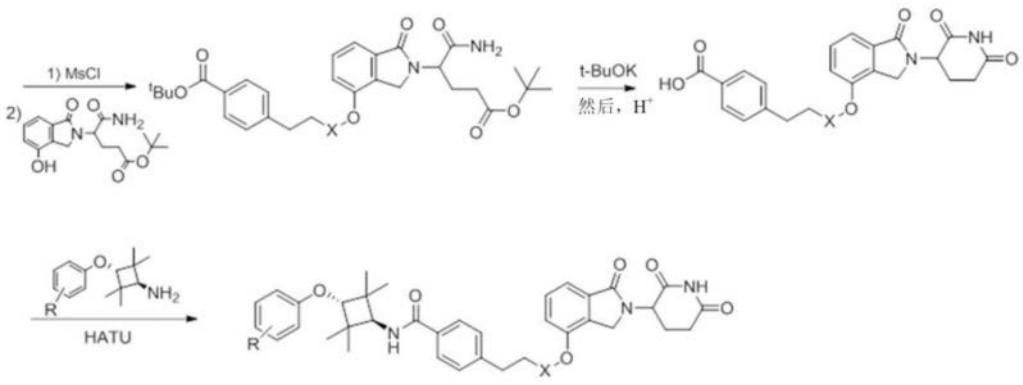
[0769]



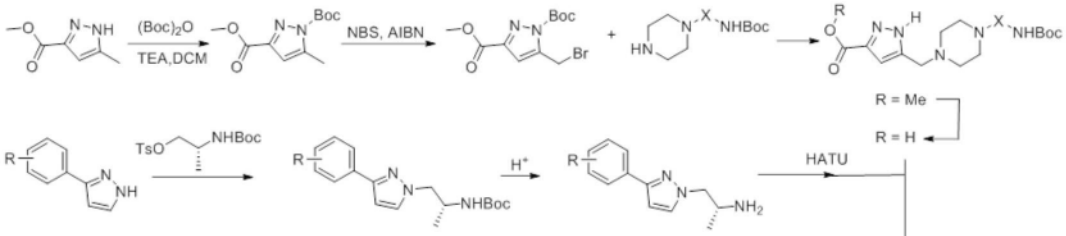
[0770] 通用流程15A：



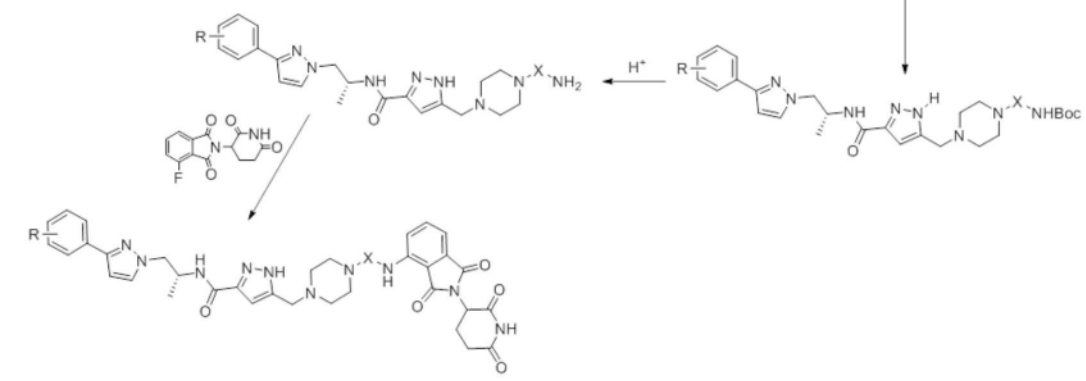
[0771]



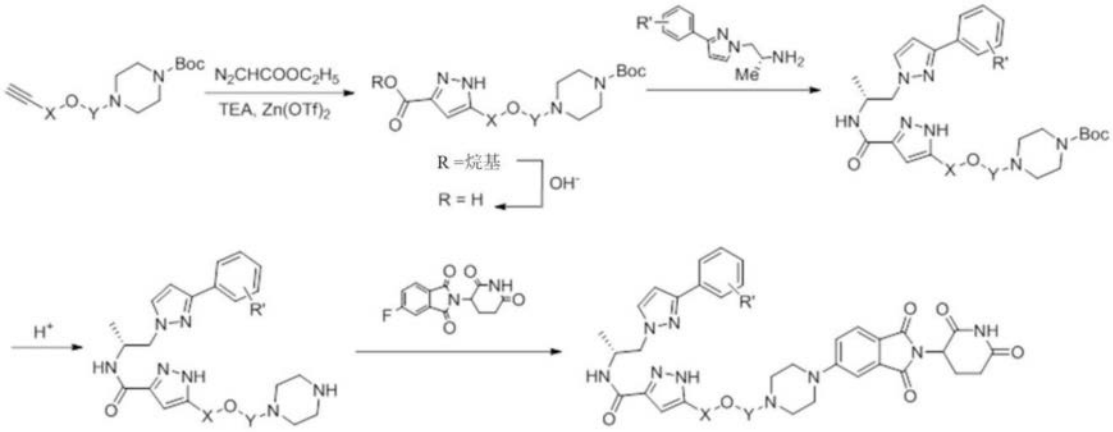
[0772] 通用流程16A：



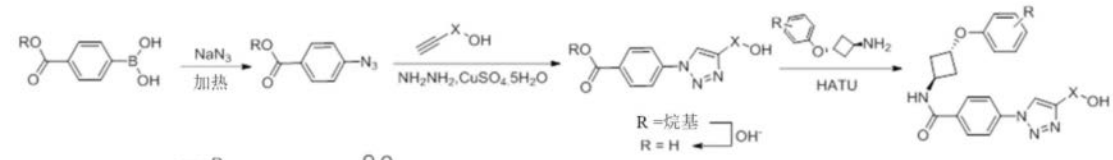
[0773]

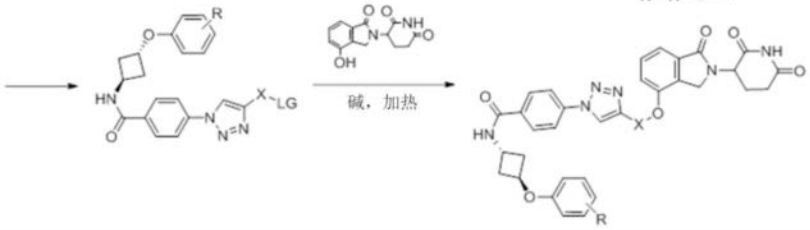


[0774] 通用流程17A：

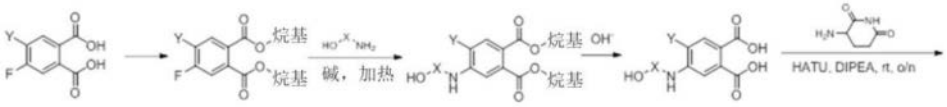
[0775] 

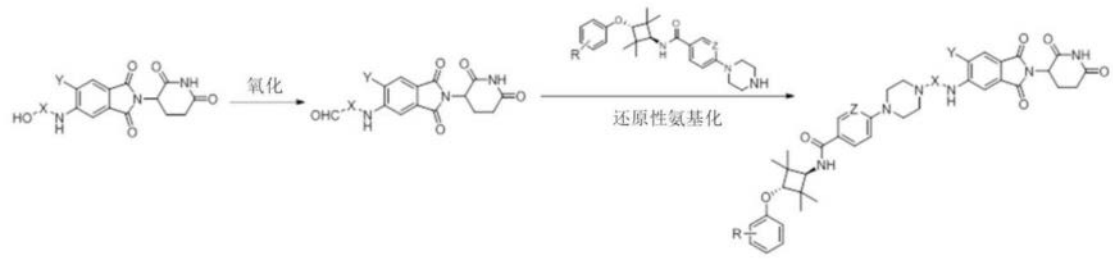
[0776] 通用流程18A：



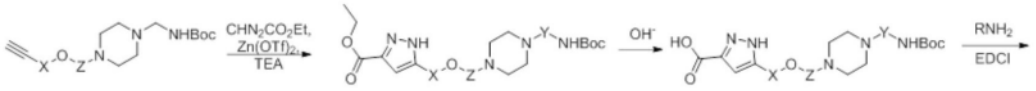
[0777] 

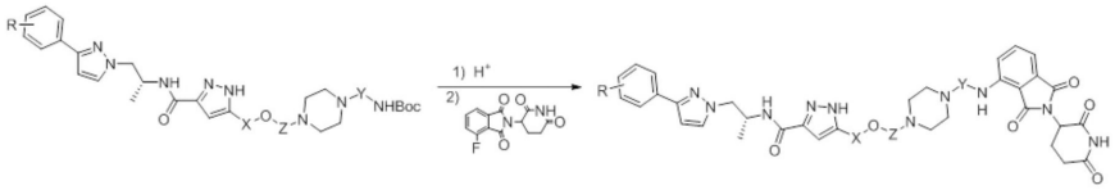
[0778] 通用流程19A：



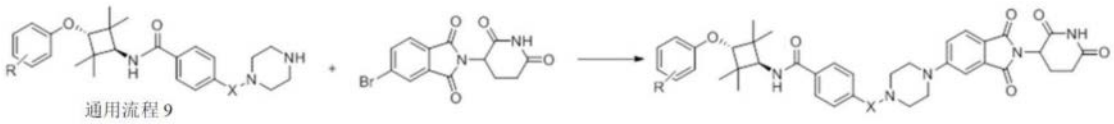
[0779] 

[0780] 通用流程20A：

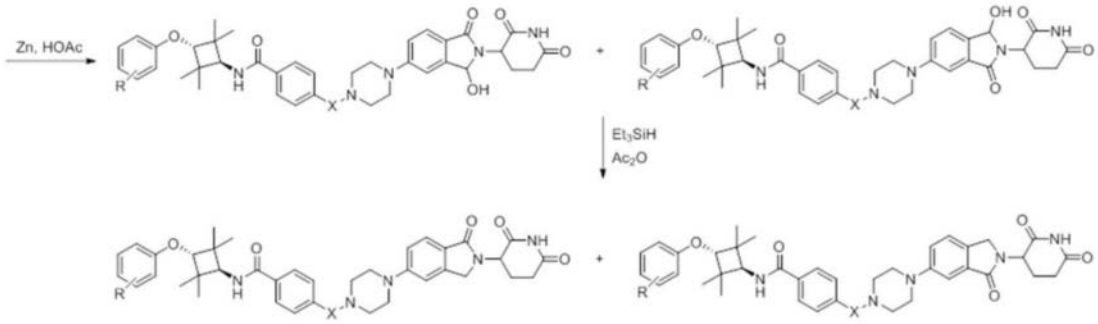


[0781] 

[0782] 通用流程21A：

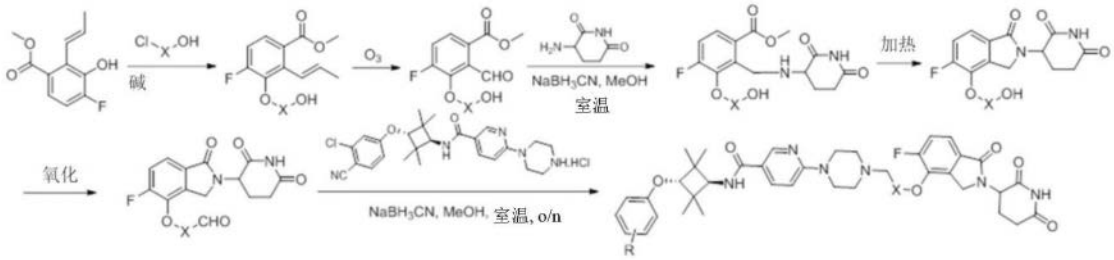


[0783]

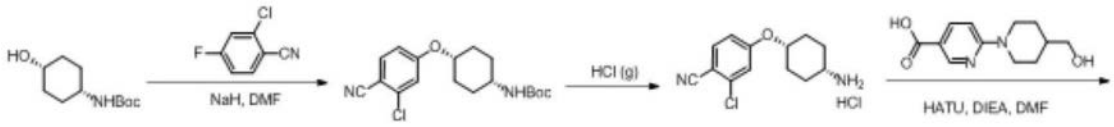


[0784] 通用流程22A：

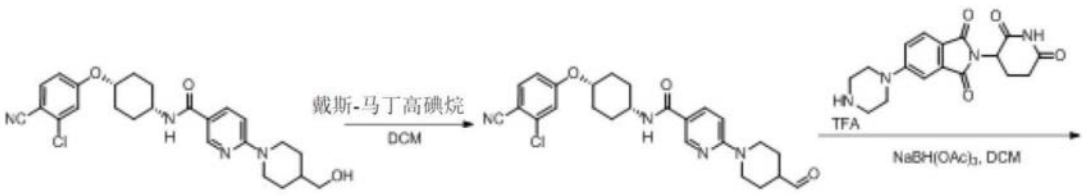
[0785]

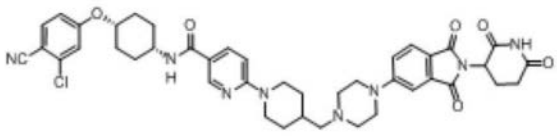


[0786] 通用流程1B



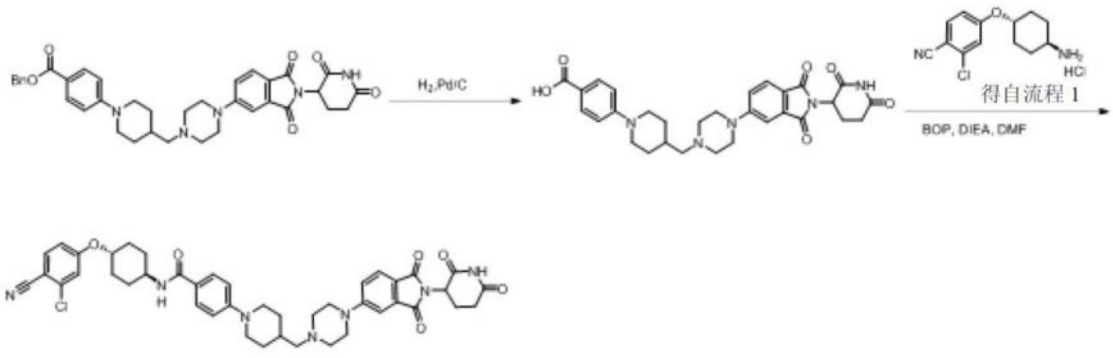
[0787]



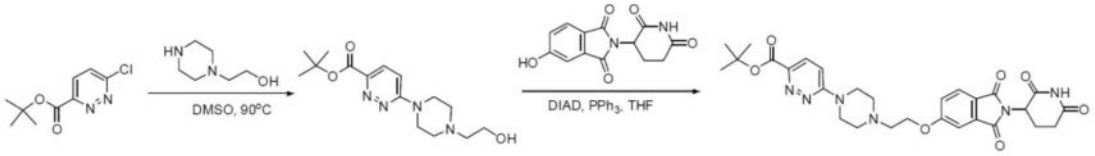


[0788] 通用流程2B

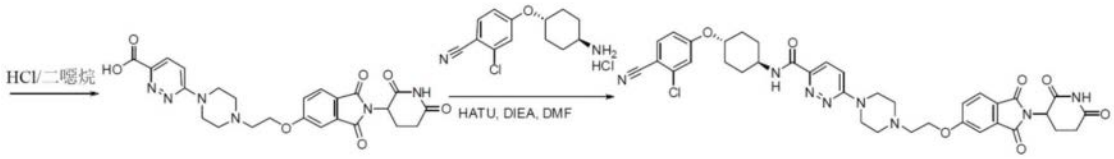
[0789]



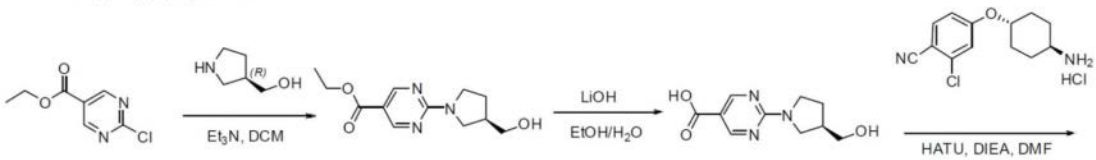
[0790] 通用流程3B



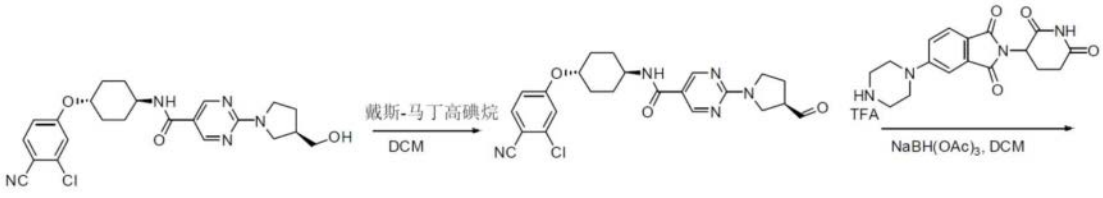
[0791]

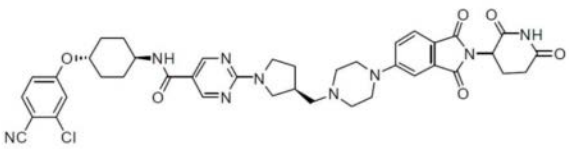


[0792] 通用流程4B

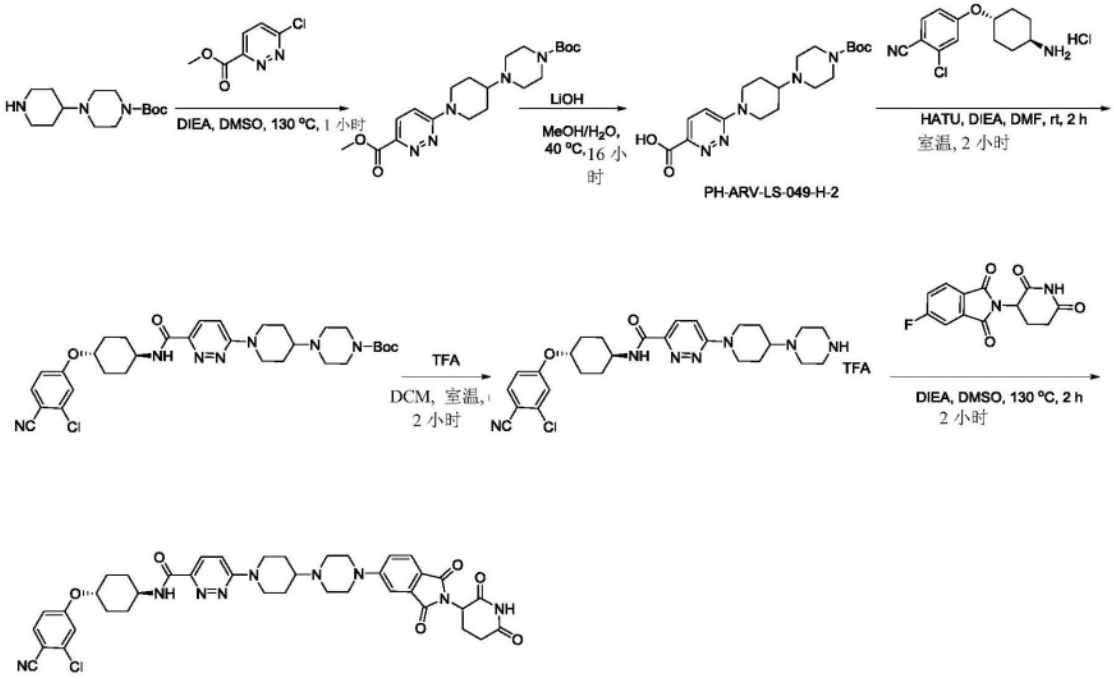


[0793]

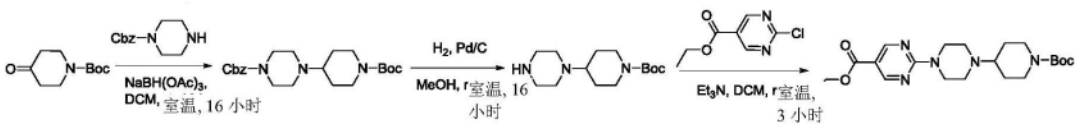


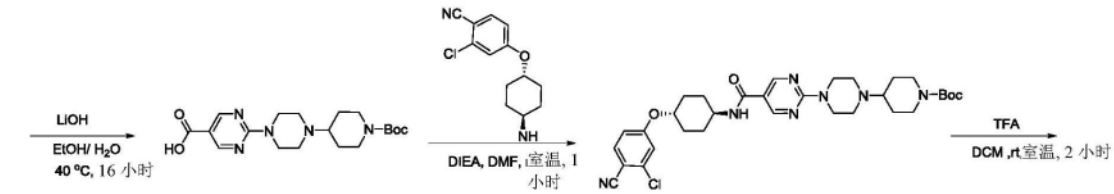


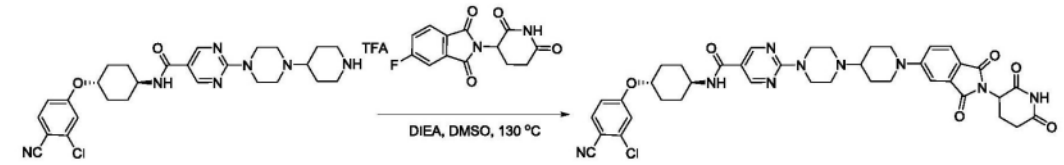
[0794] 通用流程5B

[0795] 

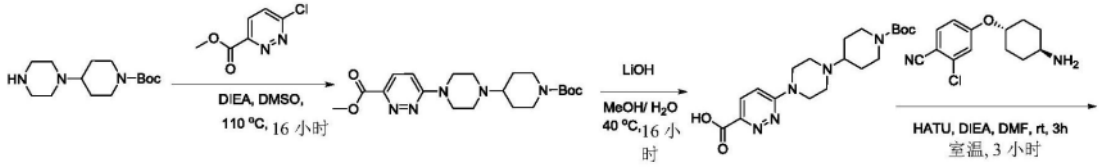
[0796] 通用流程6B



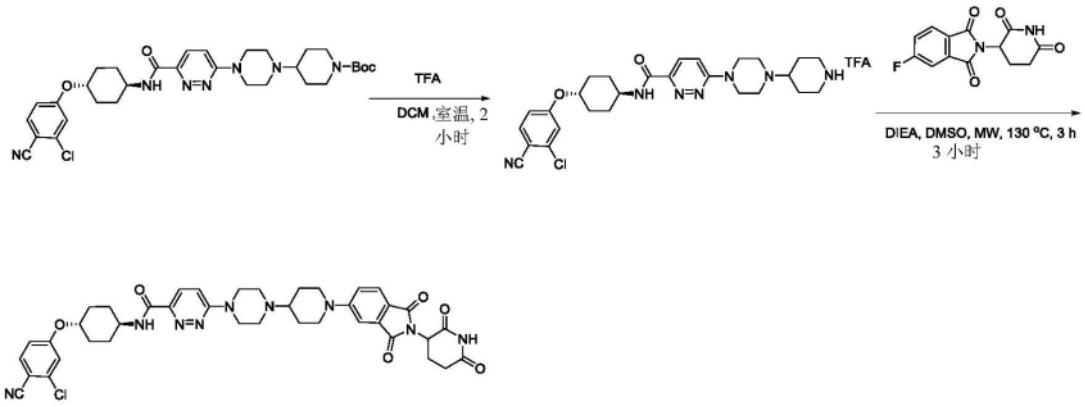
[0797] 



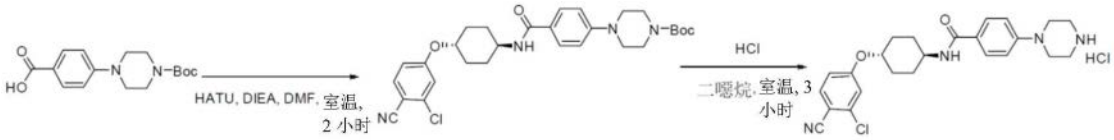
[0798] 通用流程7B



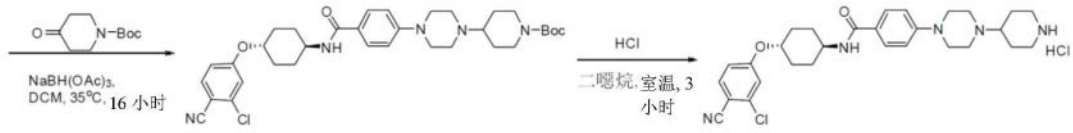
[0799]

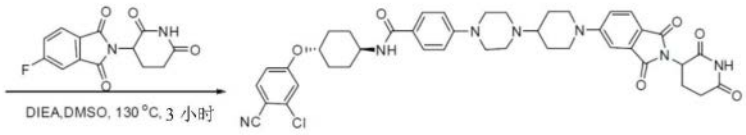


[0800] 通用流程8B

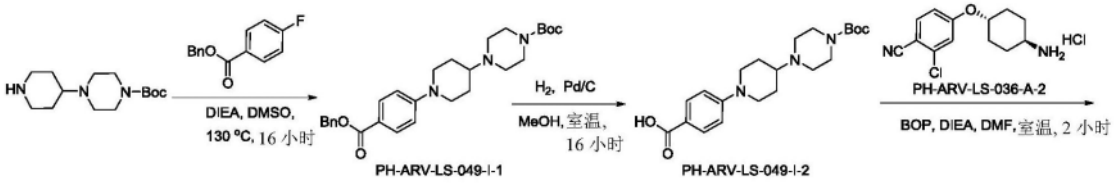


[0801]

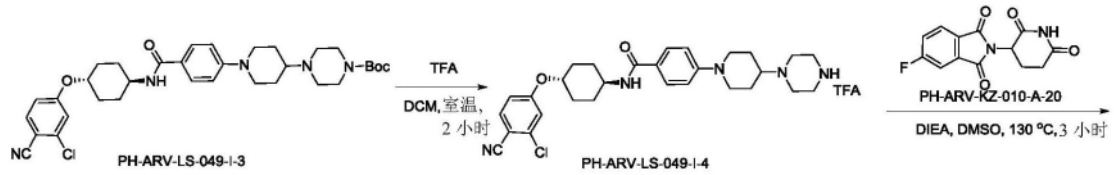


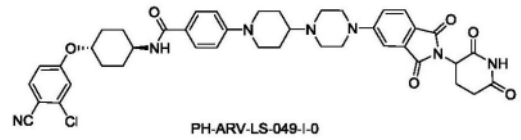


[0802] 通用流程9B

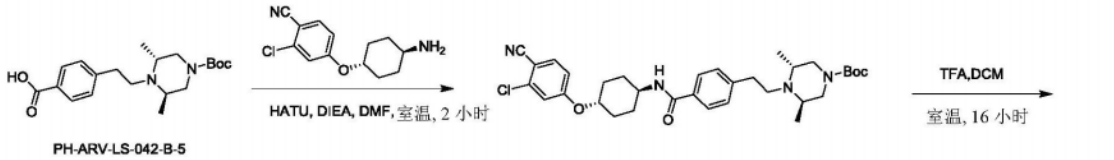


[0803]

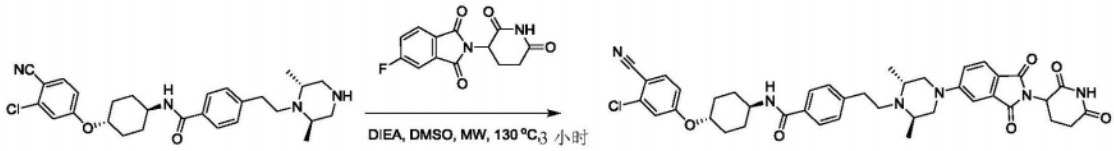




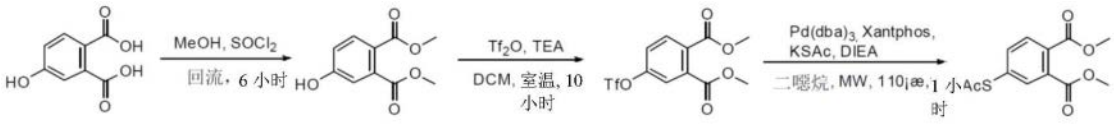
[0804] 通用流程10B



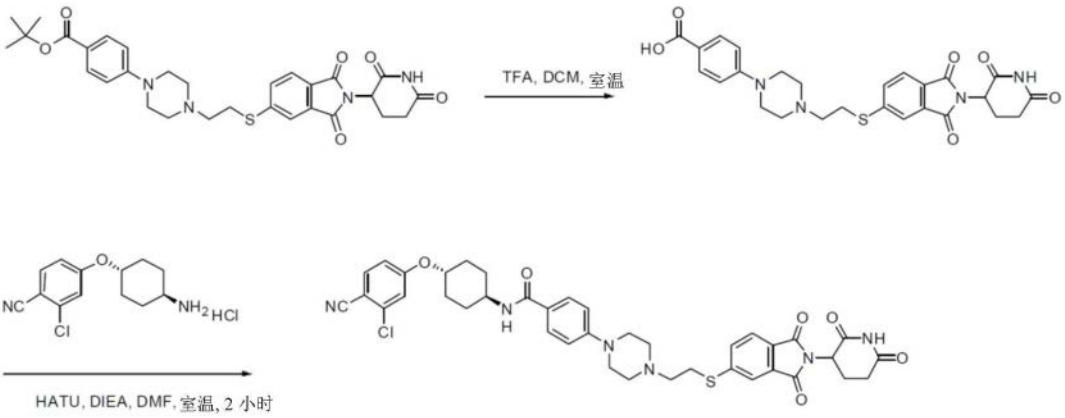
[0805]



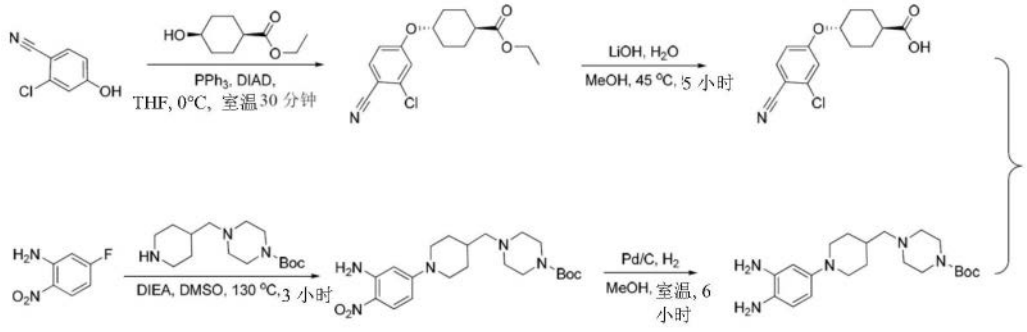
[0806] 通用流程11B



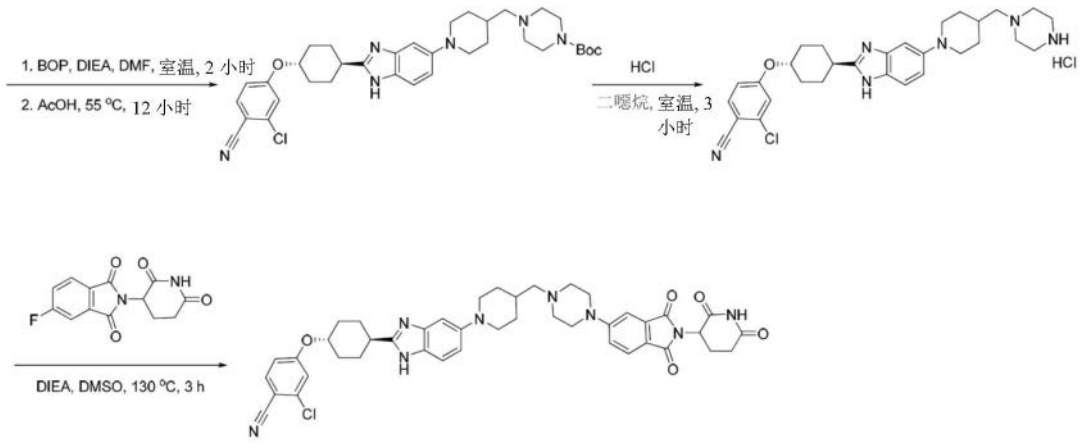
[0807]



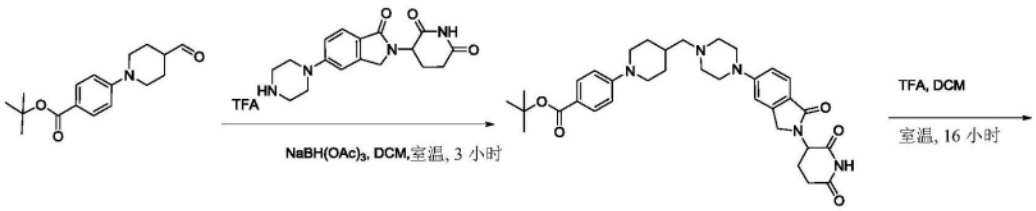
[0808] 通用流程12B



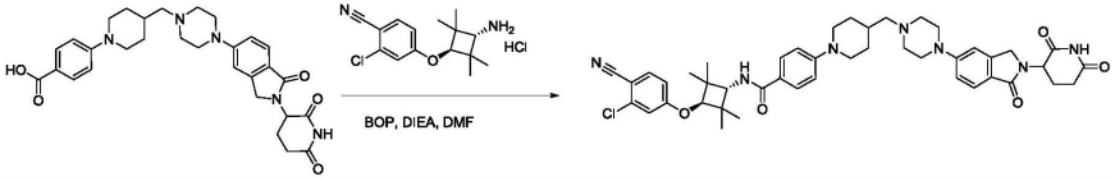
[0809]



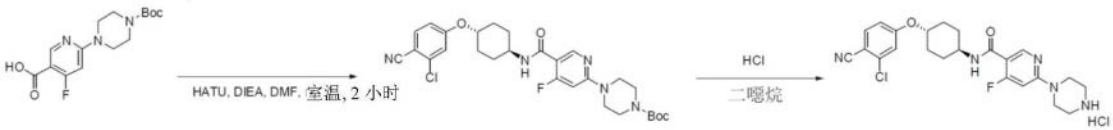
[0810] 通用流程13B



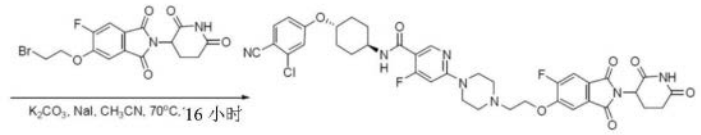
[0811]



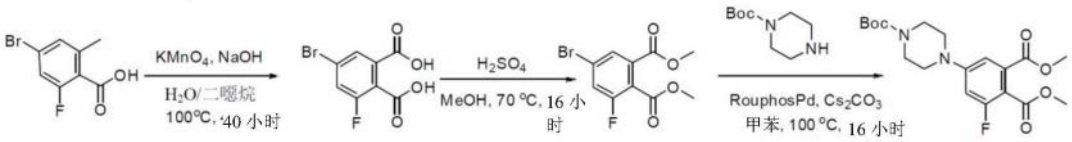
[0812] 通用流程14B



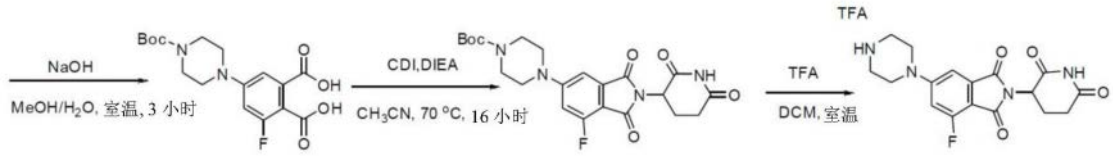
[0813]



[0814] 通用流程15B

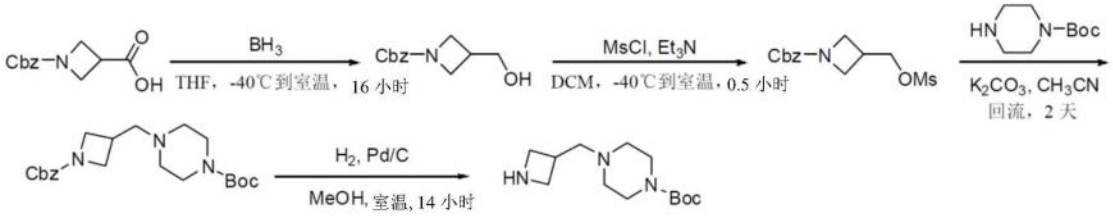


[0815]

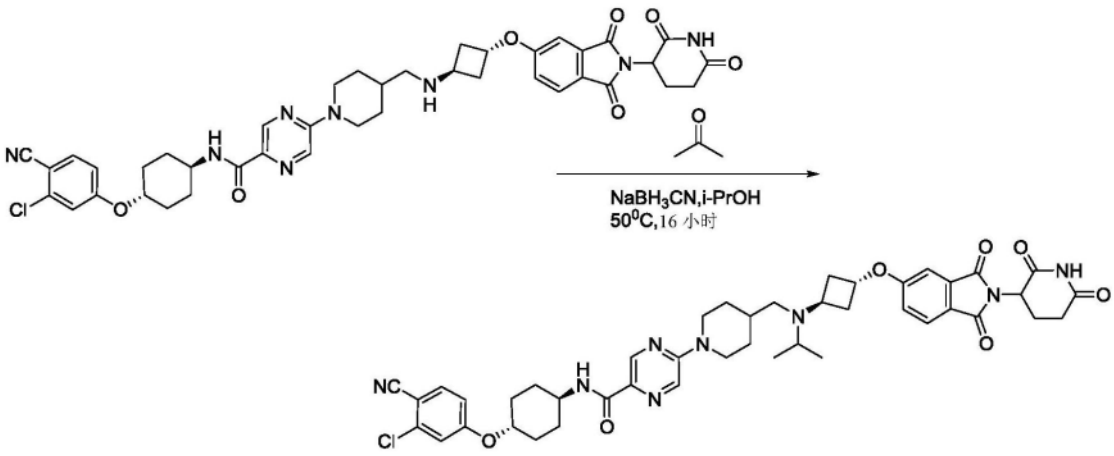


[0816] 通用流程16B

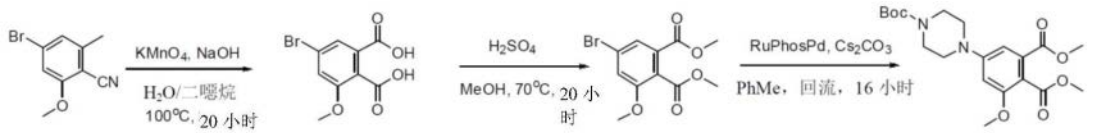
[0817]

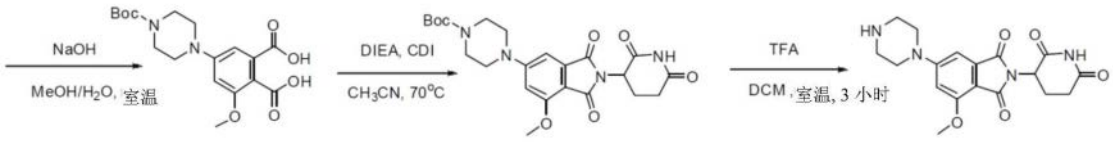


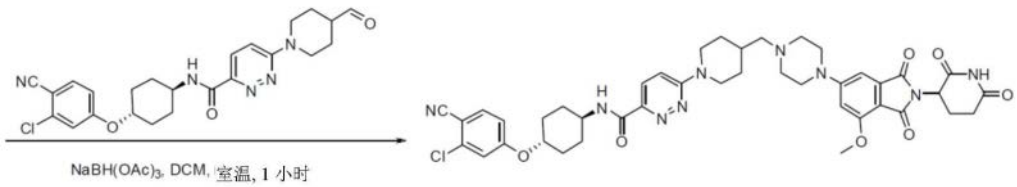
[0818] 通用流程17B

[0819] 

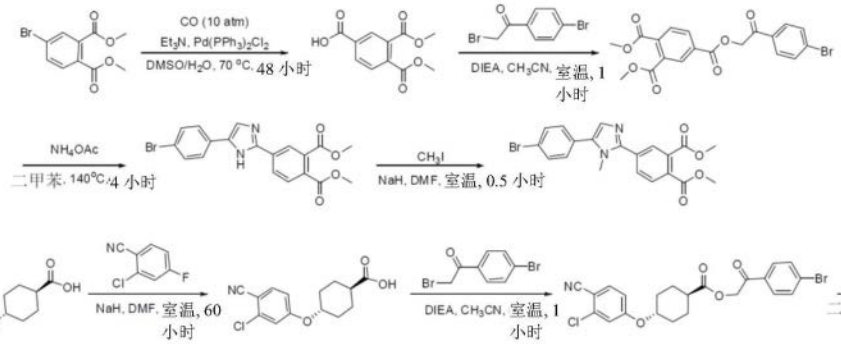
[0820] 通用流程18B



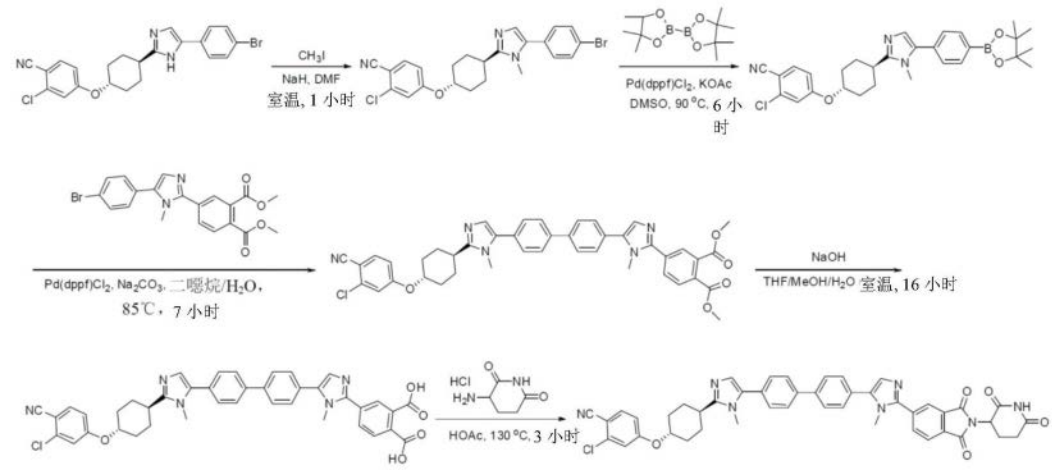
[0821] 



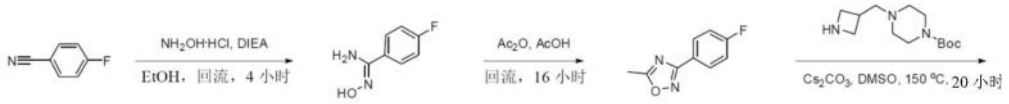
[0822] 通用流程19B

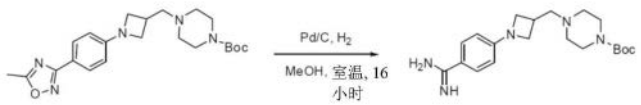


[0823]

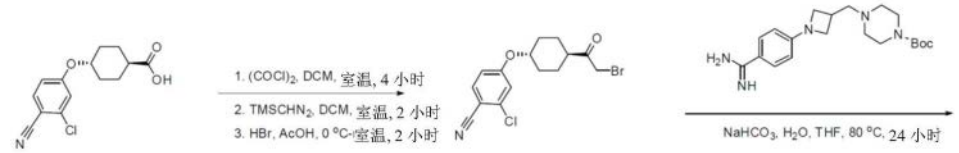


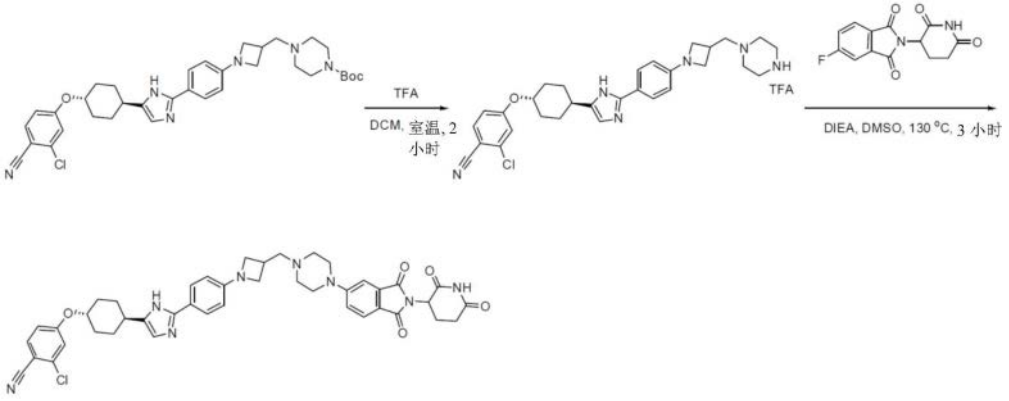
[0824] 通用流程20B



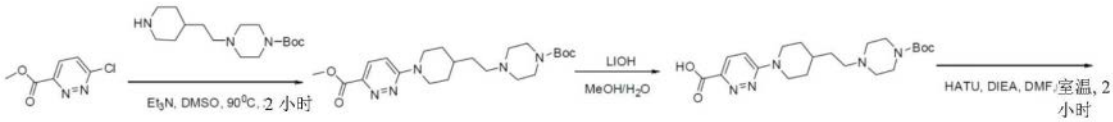


[0825]

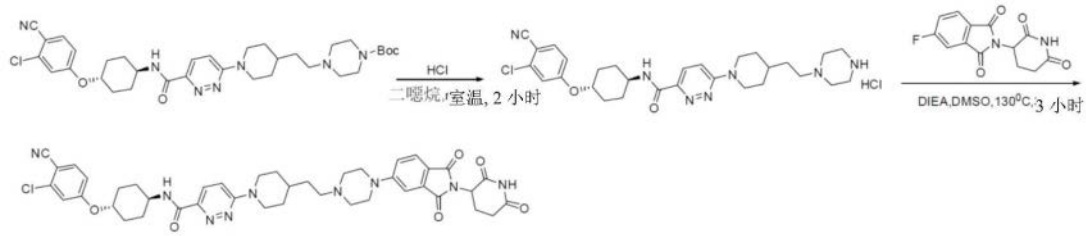




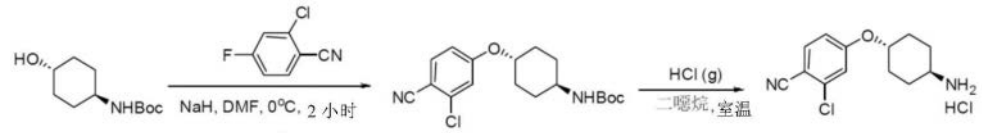
[0826] 通用流程21B



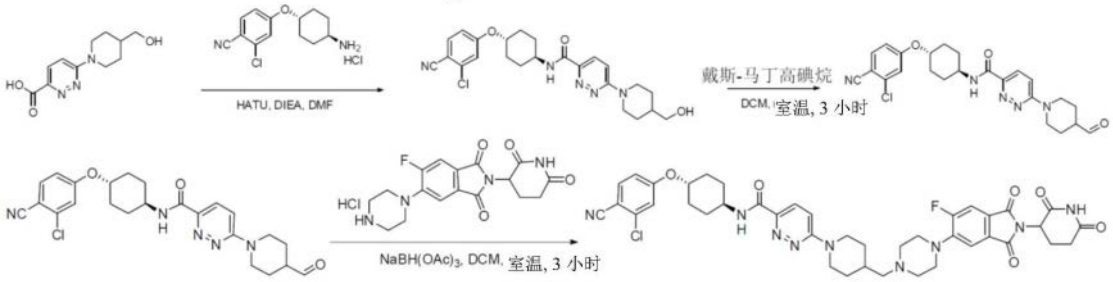
[0827]



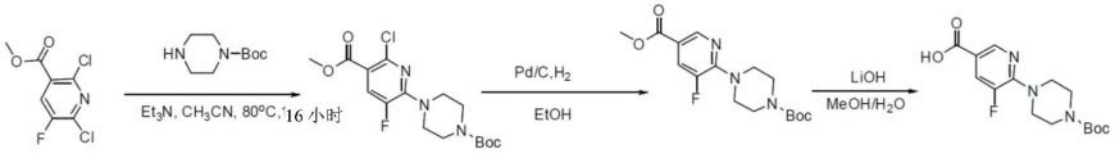
[0828] 通用流程22B



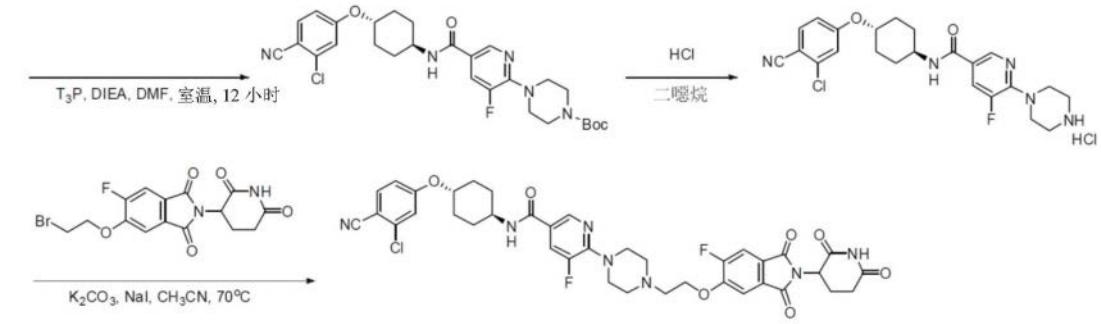
[0829]



[0830] 通用流程23B

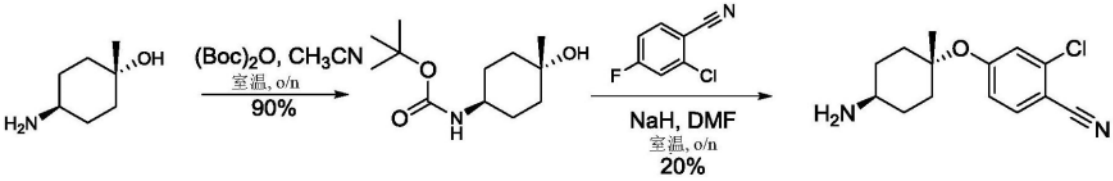


[0831]

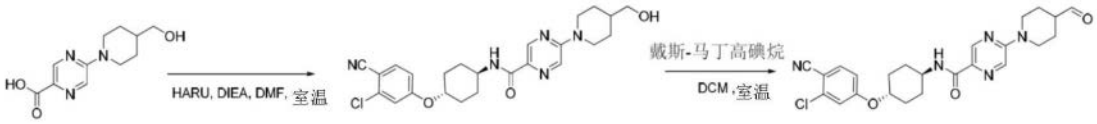


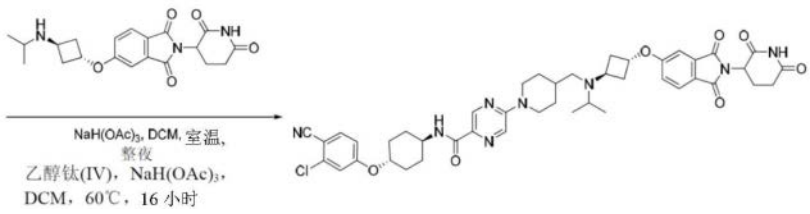
[0832] 通用流程24B

[0833]



[0834] 通用流程25B



[0835] 

[0836] 化合物406的合成程序：

[0837] N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[0838] 将N-[(1r,4r)-4-羟基环己基]氨基甲酸叔丁酯(500.0mg,2.32mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL)、氢化钠(82.8mg,3.45mmol,1.50当量)、2-氯-4-氟苯甲腈(432.6mg,2.78mmol,1.20当量)放入50.0mL圆底烧瓶中。所得溶液在水/冰浴中,在0℃下搅拌2小时。然后通过添加20.0mL水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(40.0mL)萃取并且合并有机层。所得混合物用氯化钠(40.0mL)洗涤。混合物经无水硫酸钠脱水。通过乙酸乙酯/石油醚(1/2)将残余物施加到硅胶柱上。合并所收集的洗提份并且在真空下浓缩。由此产生470.0mg(58%)呈黄色油状的N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]氨基甲酸叔丁酯。

[0839] LC-MS(ES^+):m/z 295.0[MH^+],t_R=1.199min,(1.90分钟运行)。

[0840] 化学式:$C_{18}H_{23}ClN_2O_3$[350.14]。

[0841] 4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈的合成

[0842] 将N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(470.0mg,1.34mmol,1.00当量)、甲醇(5.0mL)、氯化氢放入50.0mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液2小时。在真空下浓缩所得混合物。由此产生340.0mg(88%)呈黄色固体状的2-氯-4-[[(1r,4r)-4-氨基环己基]氧基]苯甲腈盐酸盐。

[0843] LC-MS(ES^+):m/z 250.90[MH^+],t_R=0.537min,(1.90分钟运行)。

[0844] 化学式:$C_{13}H_{15}ClN_2O$[250.09]。

[0845] 6-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]-N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]哒嗪-3-甲酰胺)的合成:将6-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]哒嗪-3-甲酸(1.0g,4.21mmol,1.00当量)、2-氯-4-[(1r,4r)-4-氨基环己基]氧基苯甲腈盐酸盐(1,2g,4,18mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(30mL)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐(2.4g,6.31mmol,1.50当量)、N,N-二异丙基乙胺(1.6g,12.38mmol,3.00当量)放入100mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液1小时。反应物然后通过添加水(50mL)来淬灭且用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠脱水且在真空下浓缩。通过二氯甲烷/甲醇(v:v=12:1)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生1.1g(56%)呈黄色油状的6-[4-(羟基甲基)哌啶-1-基]-N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]哒嗪-3-甲酰胺。

[0846] LC-MS(ES^+):m/z 470.0[MH^+],t_R=0.90min(1.8分钟运行)。

[0847] 6-(4-甲酰基哌啶-1-基)-N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]哒嗪-3-

甲酰胺的合成:将6-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]-N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]哒嗪-3-甲酰胺(700.0mg,1.49mmol,1.00当量)、二氯甲烷(20mL)、(1,1,1-三乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯并碘氧杂环戊-3(1H)-酮(947.2mg,2.23mmol,1.50当量)放入100mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液3小时。在真空下浓缩所得混合物。通过乙酸乙酯/石油醚(v:v=1:3)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生390.0mg(56%)呈黄色固体状的6-(4-甲酰基哌啶-1-基)-N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]哒嗪-3-甲酰胺。

[0848] LC-MS(ES^+):m/z 468.2[MH^+],t_R=1.06min(2.0分钟运行)。

[0849] 6-[4-([4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]甲基)哌啶-1-基]-N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]哒嗪-3-甲酰胺的合成:将6-(4-甲酰基哌啶-1-基)-N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]哒嗪-3-甲酰胺(180.0mg,0.38mmol,1.00当量)、二氯甲烷(10mL)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-6-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮盐酸盐(152.7mg,0.38mmol,1.00当量)、三乙酰氧基硼氢化钠(244.6mg,3.00当量)放入100mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液3小时。反应物然后用水(30mL)淬灭,用乙酸乙酯(30mL×3)萃取,用盐水(30mL)洗涤且在减压下浓缩。滤出固体。粗产物通过Prep-HPLC、使用以下条件提纯:管柱:XBridge Prep C18 OBD柱,19*150mm 5um;流动相:水(10mmol/L碳酸氢铵)和乙腈(48.0%乙腈直至73.0%,历时8分钟);检测器:UV 254nm。由此产生146.1mg(47%)呈黄色固体状的6-[4-([4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]甲基)哌啶-1-基]-N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]哒嗪-3-甲酰胺。

[0850] ^1H NMR(400MHz,DMSO):δ11.11(s,1H),8.58(d,J=8.2Hz,1H),7.86(d,J=8.8Hz,1H),7.81(d,J=9.5Hz,1H),7.73(d,J=11.4Hz,1H),7.46(d,J=7.4Hz,1H),7.39(d,J=2.4Hz,1H),7.34(d,J=9.7Hz,1H),7.15-7.12(m,1H),5.13-5.08(m,1H),4.59-4.45(m,3H),3.90-3.83(m,1H),3.27(s,4H),3.03(m,2H),2.97-2.82(m,1H),2.64-2.53(m,5H),2.46(m,1H),2.23(m,2H),2.14-2.09(m,2H),2.07-2.02(m,1H),1.96-1.79(m,5H),1.65(m,2H),1.52(m,2H),1.19-10.09(m,2H);LC-MS(ES^+):m/z 812.25[MH^+],t_R=1.57min(3.0分钟运行)。

[0851] 化学式:C41H43ClFN9O6[811.30]。

[0852] 得自HNMR数据的总H计数:43。

[0853] 化合物109的合成程序:

[0854] 1.6-(6-羟基己-1-炔-1-基)吡啶-3-甲酸苯甲酯的合成

[0855] 将6-氯吡啶-3-甲酸苯甲酯(2.8g,11.31mmol,1.00当量)于三乙胺中的溶液(50mL)、碘化亚铜(1.2g,6.30mmol,1.50当量)、四(三苯膦)钯(2.5g,0.50当量)、己-5-炔-1-醇(1.3g,13.25mmol,1.00当量)放入250mL圆底烧瓶中。所得溶液在油浴中、在90℃下搅拌3小时。所得溶液用乙酸乙酯萃取并且合并有机层。所得混合物用盐水洗涤。混合物经无水硫酸钠脱水。通过乙酸乙酯/石油醚(1:1)将残余物施加到硅胶柱上。合并所收集的洗提份并且在真空下浓缩。由此产生1,1g(31%)呈黄色油状的6-(6-羟基己-1-炔-1-基)吡啶-3-甲酸苯甲酯。LC-MS(ES^+):m/z 309.95[MH^+],t_R=0.873min(1.90分钟运行)。

[0856] 2.6-(6-羟基己基)吡啶-3-甲酸的合成

[0857] 将6-(6-羟基己-1-炔-1-基)吡啶-3-甲酸苯甲(1.1g,3.56mmol,1.00当量)于甲醇

(40mL)的溶液、钯碳(2g,10.00当量)、氢气(g)放入250mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液48小时。所得溶液用200mL甲醇稀释。在真空下浓缩所得混合物。由此产生700mg(88%)呈黄色油状的6-(6-羟己基)吡啶-3-甲酸。

[0858] LC-MS(ES+):m/z 223.95[MH+],t_R=0.377min(1.90分钟运行)。

[0859] 3.6-(6-羟基己基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0860] 将6-(6-羟基己基)吡啶-3-甲酸(430mg,1.93mmol,1.00当量)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐(1.5g,3.94mmol,2.00当量)、N,N-二异丙基乙胺(1mL,0.30当量)、2-氯-4-[(1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基]苯甲腈(690mg,2.48mmol,1.30当量)放入100mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液2小时。然后通过添加50mL水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯萃取并且合并有机层。所得混合物用盐水洗涤。混合物经无水硫酸钠脱水并且在真空下浓缩。通过乙酸乙酯/己烷(1/3)将残余物施加到硅胶柱上。合并所收集的洗提份并且在真空下浓缩。由此产生580mg(62%)呈黄色固体状的6-(6-羟基己基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺。

[0861] LC-MS(ES+):m/z 484.10/486.10[MH+],t_R=0.927min(1.90分钟运

[0862] 行时间)。

[0863] 4.6-(5-[[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨甲酰基]吡啶-2-基)己基4-甲基苯-1-磺酸酯的合成

[0864] 将6-(6-羟己基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺(580mg,1.20mmol,1.00当量)于二氯甲烷(20mL)中的溶液、4-甲苯磺酰氯(750mg,3.93mmol,1.50当量)、三乙胺(690mg,6.82mmol,3.00当量)、4-二甲基胺基吡啶(35mg,0.29mmol,0.10当量)放入100mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液20小时。然后通过添加水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯萃取并且合并有机层。所得混合物用盐水洗涤。将固体在烘箱中、在减压下干燥。通过乙酸乙酯/石油醚(1:1)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生430mg(56%)呈黄色固体状的4-甲基苯-1-磺酸6-(5-[[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨甲酰基]吡啶-2-基)己酯。

[0865] LC-MS(ES+):m/z 638.40/640.40[MH+],t_R=1.336min(2.00分钟运

[0866] 行)。

[0867] 5.6-(6-[4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]己基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺的合成

[0868] 将4-甲基苯-1-磺酸6-(5-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨甲酰基吡啶-2-基)己酯(220mg,0.34mmol,1.00当量)于乙腈(5mL)中的溶液、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮;三氟乙酸(162mg,0.35mmol,1.50当量)、碳酸钾(25mg,0.18mmol,3.00当量)、碘化钠(25mg,0.50当量)放入25mL圆底烧瓶中。所得溶液在油浴中、在70℃下搅拌12小时。在真空下浓缩所得混合物。粗产物(3mL)通过Prep-HPLC、使用以下条件提纯:管柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相:水(10mmol/L碳酸氢铵)和乙腈(56.0%乙腈直至65.0%,历时8分钟);检

测器:UV 254nm。获得41.3mg产物。由此产生41.3mg(15%)呈黄色固体状的6-(6-[4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]己基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺。

[0869] ^{1}HNMR(300MHz,CD_3OD):δ8.86(s,1H),8.16-8.09(m,1H),7.72-7.64(m,2H),7.47-7.33(m,2H),7.24-7.17(m,1H),7.12(s,1H),6.98-6.89(m,1H),5.09-5.02(m,1H),4.26(s,1H),4.15(s,1H),3.48-3.42(m,4H),2.92-2.49(m,9H),2.46-2.35(m,2H),2.16-2.01(m,1H),1.81-1.71(m,2H),1.59-1.47(m,2H),1.42-1.36(m,4H),1.27-1.18(m,12H);LC-MS(ES$^+$):m/z 808.85/810.85[MH^+],t_R=4.79min(8.0分钟运行)。

[0870] 化学式:$C_{44}H_{50}ClN_7O_6$[807.35/809.35]。

[0871] 得自HNMR数据的总H计数:48。

[0872] 化合物158的合成程序:

[0873] 1.4-氟苯甲酸苯甲酯的合成:将4-氟苯甲酸(14g,99.9mmol,1.0当量)、N,N-二甲基甲酰胺(150.0mL)、(溴甲基)苯(18.7g,109.3mmol,1.1当量)、碳酸铯(27.6g,84.7mmol,2.0当量)放入500mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液4小时。然后通过添加150mL水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(100mL×3)萃取且合并有机层且在真空下浓缩。通过乙酸乙酯/石油醚(1:6)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生18.0g(78%)呈固体状的4-氟苯甲酸苯甲酯。

[0874] 2.4-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]苯甲酸苯甲酯的合成:将4-氟苯甲酸苯甲酯(5.0g,21.7mmol,1.1当量)、N,N-二甲基甲酰胺(30.0mL)、哌啶-4-基甲醇(2.3g,19.9mmol,1.0当量)、N,N-二异丙基乙胺(7.6g,59.1mmol,3.0当量)放入100mL圆底烧瓶中。所得溶液在100℃下搅拌2小时。然后通过添加60.0mL水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(60mL×3)萃取且合并有机层且在真空下浓缩。通过乙酸乙酯/石油醚(1/1)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生3.6g(55%)呈白色油状的4-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]苯甲酸苯甲酯。

[0875] LC-MS(ES$^+$):326.30m/z[MH^+],t_R=1.18min,(1.90分钟运行)。

[0876] 3.4-(4-甲酰基哌啶-1-基)苯甲酸苯甲酯的合成:将4-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]苯甲酸苯甲酯(500mg,1.54mmol,1.00当量)、二氯甲烷(15.0mL)、(1,1,1-三乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯并碘氧杂环戊-3(1H)-酮(978mg,2.31mmol,1.5当量)放入100mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液4小时。在真空下浓缩所得混合物。通过乙酸乙酯/石油醚(1:4)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生420.0mg(85%)呈黄色固体状的4-(4-甲酰基哌啶-1-基)苯甲酸苯甲酯。

[0877] LC-MS(ES$^+$):323.95m/z[MH^+],t_R=1.04min,(1.80分钟运行)。

[0878] 4.4-[4-([4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]甲基)哌啶-1-基]苯甲酸苯甲酯的合成:将4-(4-甲酰基哌啶-1-基)苯甲酸苯甲酯(500.0mg,1.5mmol,1.0当量)、二氯甲烷(20.0mL)、三氟乙酰基2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(747mg,1.7mmol,1.1当量)、三乙酰氧基硼氢化钠(1.39g,6.5mmol,4.0当量)放入150mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液4小时。然后通过添加水(100.0mL)来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取且合并有机层且经无水硫酸钠脱水且在真空下浓缩。通过乙酸乙酯/石油醚(1:1)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生500.0mg(50%)呈黄色固体状的4-[4-([4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-

基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]甲基)哌啶-1-基]苯甲酸苯甲酯。

[0879] LC-MS(ES+):650.45m/z[MH+],tR=1.37min,(1.90分钟运行)。

[0880] 5.4-[4-([4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]甲基)哌啶-1-基]苯甲酸的合成:在氮气氛围下,在100.0mL圆底烧瓶中,将Pd/C(10%,300mg)添加到4-[4-([4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]甲基)哌啶-1-基]苯甲酸苯甲酯(500.0mg,0.8mmol,1.0当量)于20.0mL甲醇(30.0mL)中的溶液中。然后将烧瓶抽成真空并且用氢气吹扫。使用氢气球将反应混合物在氢气气氛下、在室温下氢化12小时,然后通过硅藻土垫过滤且在减压下浓缩。由此产生300.0mg(69.0%)呈黄色固体状的4-[4-([4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]甲基)哌啶-1-基]苯甲酸。

[0881] LC-MS(ES+):560.35m/z[MH+],tR=0.74min,(1.90分钟运行)。

[0882] 6.4-[4-([4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]甲基)哌啶-1-基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺的合成:将4-[4-([4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]甲基)哌啶-1-基]苯甲酸(300.0mg,0.5mmol,1.0当量)、N,N-二甲基甲酰胺(15.0mL)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐(307.0mg,0.8mmol,1.5当量)、2-氯-4-[(1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基]苯甲腈盐酸盐(170.0mg,0.5mmol,1.0当量)、N,N-二异丙基乙胺(207.0mg,1.6mmol,3.0当量)放入100mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液1小时。然后通过添加水(80mL)来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取且合并有机层且在真空下浓缩。粗产物(5mL)通过Prep-HPLC、使用以下条件提纯:管柱:XBridge Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相:水(10MMOL/L碳酸氢铵)和乙腈(59.0%乙腈直至80.0%,历时8分钟);检测器:UV 220nm。获得4mL产物。由此产生114g(25921%)呈黄色固体状的4-[4-([4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]甲基)哌啶-1-基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺。

[0883] 1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ11.05(s,1H),7.86(d,J=8.7Hz,1H),7.67(dd,J=17.8,8.4Hz,3H),7.44(d,J=9.2Hz,1H),7.34-7.13(m,3H),7.02-6.87(m,3H),5.04(dd,J=12.6,5.3Hz,1H),4.28(s,1H),4.02(d,J=9.0Hz,1H),3.82(d,J=12.5Hz,2H),3.58-3.30(m,5H),2.90-2.66(m,3H),2.6-2.47(m,3H),2.50-2.42(m,4H),2.17(d,J=6.5Hz,2H),1.98(dt,J=10.0,4.5Hz,1H),1.77(d,J=11.9Hz,3H),1.18(s,6H),1.09(s,6H)。

[0884] LC-MS(ES+):820.60m/z[MH+],tR=2.99min,(4.8分钟运行)。

[0885] 化合物357的合成程序:

[0886] 1.6-(2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯)的合成

[0887] 在室温下,将t-BuOK(3.98g,35.47mmol,2.498当量)和2-(溴三苯基-$1^[5]-膦基)乙酸乙酯(15.2g,35.41mmol,2.493当量)于THF(90mL)的混合物在250mL圆底烧瓶中搅拌1小时。然后添加6-氧代-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3g,14.20mmol,1当量)且在35℃下将反应混合物搅拌额外6小时。然后通过硅藻土过滤且用THF洗涤滤饼。通过乙酸乙酯/石油醚(1:5)使粗物质经历硅胶柱。由此产生3.3g(82.60%)呈无色油状的6-(2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯。

[0888] LC-MS(ES+):m/z 226.1[M-(t-Bu)+H+],tR=1.267min,(2.0分钟运

[0889] 行)。

[0890] 2.6-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的合成

[0891] 在N2流动下,在500mL 3颈圆底烧瓶中,将Pd/C(661.8mg)添加到6-(2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3.296g,11.72mmol,1当量)于乙醇(330mL)中的溶液中。将反应烧瓶抽成真空并且用H2吹扫三次。所得混合物在室温下,在H2下搅拌3小时。然后使混合物通过硅藻土垫过滤。所收集的滤液在减压下浓缩且在真空下干燥。由此产生3.12g(93.99%)呈无色油状的6-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯。

[0892] LC-MS(ES+):m/z 228.1[M-(t-Bu)+H+],tR=1.254min,(2.0分钟运

[0893] 行)。

[0894] 3.6-(2-羟乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的合成

[0895] 将6-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3.08g,10.87mmol,1当量)、THF(120mL)、含DIBAL-H的THF(1M)(32.6mL,229.28mmol,3当量)放入250mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液3小时。然后通过添加水(60mL×1)来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(120mL×2)萃取。所得混合物用盐水(100mL×1)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩且在真空下干燥。由此产生2.53g(96.45%)呈白色固体状的6-(2-羟乙基)-2-氮杂螺-[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯。

[0896] LC-MS(ES+):m/z 186.1[M-(t-Bu)+H+],tR=1.061min,(2.0分钟运

[0897] 行)。

[0898] 4.2-[2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]乙-1-醇;三氟乙酸的合成

[0899] 将6-(2-羟乙基)-2-氮杂螺-[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(2.52g,10.44mmol,1当量)于DCM(120mL)、三氟乙酸(7.7mL)中的溶液放入500mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液4小时。将所得混合物蒸发到干燥并且在真空下干燥。由此产生2.66g(99.80%)呈浅黄色油状的2-[2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]伊桑-1-醇;三氟乙酸。

[0900] 5.4-[6-(2-羟乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]苯甲酸叔丁酯的合成

[0901] 在250mL圆底烧瓶中,向4-氟苯甲酸叔丁酯(10.25g,52.24mmol,5.012当量)于DMSO(50mL)中的溶液中添加DIEA(14mL,84.71mmol,8.128当量)。搅拌混合物5分钟,然后添加2-[2-氮杂螺[3.3]庚酮-6-基]乙-1-醇;三氟乙酸(2.66g,10.42mmol,1当量)。所得溶液在130℃下搅拌16小时。冷却到室温之后,然后通过添加水(100mL×1)来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。合并的有机层用水(50mL×2)和盐水(50mL×1)洗涤。有机层经无水硫酸钠脱水。通过乙酸乙酯/石油醚(1:2)使粗物质经历硅胶柱。由此产生311.5mg(9.42%)呈浅黄色固体状的4-[6-(2-羟乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]苯甲酸叔丁酯。

[0902] LC-MS(ES+):m/z 318.2[MH+],tR=1.314min,(2.0分钟运行)。

[0903] 6.4-[6-(2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基]乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]苯甲酸叔丁酯的合成

[0904] 在室温下,在搅拌下,在N2下,向PPh3(361.7mg,1.38mmol,1.506当量)于THF(15mL)中的溶液中逐滴添加DIAD(280.2mg,1.39mmol,1.513当量)。向其中添加4-[6-(2-羟乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]苯甲酸叔丁酯(290.7mg,0.92mmol,1当量)、2-(2,6-二氧代

哌啶-3-基)-5-羟基-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(377.4mg,1.38mmol,1.503当量)。在室温下搅拌所得溶液4小时。然后通过添加水(20mL)来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取,且合并的有机层用盐水(20mL×1)洗涤。有机层经无水硫酸钠脱水。通过乙酸乙酯/石油醚(1:1)使粗物质经历硅胶柱。由此产生90.8mg(17.28%)呈浅棕色固体状的4-[6-(2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基]乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]苯甲酸叔丁酯。

[0905] LC-MS(ES$^+$):m/z 574.05[MH$^+$],t_R=1.443min,(2.0分钟运行)。

[0906] 7.4-[6-(2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基]乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]苯甲酸的合成

[0907] 向4-[6-(2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基]乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]苯甲酸叔丁酯(70.2mg,0.12mmol,1当量)于DCM(2.0mL)中的溶液中添加TFA(0.6mL,8.08mmol,66.008当量)。在室温下搅拌所得溶液2小时。将所得混合物蒸发到干燥并且在真空下干燥。由此产生63.3mg(99.95%)呈浅棕色固体状的4-[6-(2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基]乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]苯甲酸。

[0908] LC-MS(ES$^+$):m/z 518.2[MH$^+$],t_R=1.166min,(2.0分钟运行)。

[0909] 8.4-[6-(2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基]乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺的合成

[0910] 向4-[6-(2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基]乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]苯甲酸(63.3mg,0.12mmol,1当量)于DMF(3.4mL)中的溶液中添加DIEA(0.32mL,1.94mmol,15.830当量),然后添加HATU(51.5mg,0.14mmol,1.107当量),最后添加2-氯-4-[(1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基]苯甲腈盐酸盐(43.4mg,0.14mmol,1.126当量)。在室温下搅拌所得溶液3小时。然后通过添加水(10mL)来淬灭反应。所得溶液用二氯甲烷(20mL×3)萃取;合并的有机层用水(10mL×2)和盐水(10mL×1)洗涤。有机层经无水硫酸钠脱水。粗产物通过Prep-HPLC、使用以下条件提纯:管柱:XBridge Prep OBD C18柱,19*250mm,5um;流动相:水(10mmol/L NH_4HCO_3)和乙腈(20%相B直到60%,历时8分钟);检测器:UV254/220。由此产生57.4mg(60.30%)呈白色固体状的4-[6-(2-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基]乙基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺。

[0911] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ1.13(s,6H),1.22(s,6H),1.88-2.01(m,5H),2.29(d,J=5.7Hz,3H),2.44-2.56(m,2H),2.79-2.84(m,1H),3.73(s,2H),3.84(s,2H),3.98(d,J=9.0Hz,1H),4.07(t,J=6.2Hz,2H),4.25(s,1H),5.02-5.08(m,1H),6.34(d,J=8.4Hz,2H),6.93(dd,J1=2.1Hz,J2=8.7Hz,1H),7.13(d,J=2.4Hz,1H),7.26-7.29(m,1H),7.35-7.39(m,2H),7.63-7.66(m,2H),7.75-7.85(m,2H),11.05(s,1H);LC-MS(ES$^+$):m/z 778.30[MH$^+$],t_R=3.222min,(4.60分钟运行);LC-MS(ES$^+$):m/z 778.30/780.30[MH$^+$],t_R=3.222min,(4.60分钟运行)。

[0912] 化学式:$C_{43}H_{44}ClN_5O_7$[777.29/779.29]。

[0913] 得自HNMR数据的总H计数:44。

[0914] 化合物579的合成程序:

[0915] N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[0916] 将N-[(1r,4r)-4-羟基环己基]氨基甲酸叔丁酯(500.0mg,2.32mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL)、氢化钠(82.8mg,3.45mmol,1.50当量)、2-氯-4-氟苯甲腈(432.6mg,2.78mmol,1.20当量)放入50.0mL圆底烧瓶中。所得溶液在水/冰浴中,在0℃下搅拌2小时。然后通过添加20.0mL水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(40.0mL)萃取并且合并有机层。所得混合物用氯化钠(40.0mL)洗涤。混合物经无水硫酸钠脱水。通过乙酸乙酯/石油醚(1/2)将残余物施加到硅胶柱上。合并所收集的洗提份并且在真空下浓缩。由此产生470.0mg(58%)呈黄色油状的N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]氨基甲酸叔丁酯。

[0917] LC-MS(ES^+):m/z 295.0[MH^+],t_R=1.199min,(1.90分钟运行)。

[0918] 化学式:$C_{18}H_{23}ClN_2O_3$[350.14]

[0919] 2.4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈盐酸盐的合成:

[0920] 将N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(470.0mg,1.34mmol,1.00当量)、甲醇(5.0mL)、氯化氢放入50.0mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液2小时。在真空下浓缩所得混合物。由此产生340.0mg(88%)呈黄色固体状的4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈盐酸盐。

[0921] LC-MS(ES^+):m/z 250.90[MH^+],t_R=0.537min,(1.90分钟运行)。

[0922] 化学式:$C_{13}H_{15}ClN_2O$[250.09]。

[0923] 3.5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酸甲酯的合成

[0924] 将5-氯吡嗪-2-甲酸甲酯(2g,11.59mmol,1当量)、DMSO(15mL,0.19mmol,0.017当量),DIEA(0.2mL,0.000当量)、哌啶-4-基甲醇(1.3mg,0.01mmol,1当量)放入50mL圆底烧瓶中。所得溶液在油浴中、在120℃下搅拌16小时。所得溶液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取且合并有机层。所得混合物用盐水(10mL×1)洗涤。在真空下浓缩所得混合物。通过二氯甲烷/甲醇(1:1)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生2.21g(65%)呈白色固体状的5-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酸甲酯。

[0925] LC-MS(ES+):m/z 251.13[MH+],t_R=0.61min,(1.9分钟运行)。

[0926] 4.5-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酸的合成

[0927] 将5-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(2.21g,8.79mmol,1当量)、甲醇(40mL)、氢氧化锂(0.633mg,0.03mmol,0.003当量)、水(10mL)放入100mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液16小时。浓缩所得混合物。用1M HCl将PH调节到4。所得溶液用二氯甲烷(30mL×3)萃取且合并有机层。所得混合物用盐水(10mL×1)洗涤。在真空下浓缩所得混合物。由此产生1.7042g(81.67%)呈白色固体状的5-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酸。

[0928] LC-MS(ES+):m/z 237.11[MH+],t_R=0.75min,(2.0分钟运行)。

[0929] 5.5-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]-N-[(1s,4s)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]吡嗪-2-甲酰胺的合成

[0930] 将5-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酸(310mg)、DMF(15mL)、DIEA(563.69mg)、2-氯-4-[[(1s,4s)-4-氨基环己基]氧基]苯甲腈(250mg)、BOP(386.28mg)放入100mL圆底烧

瓶中。在室温下搅拌所得溶液2小时。所得混合物用乙酸乙酯(50mL×3)萃取,且有机层用盐水(30mL×1)洗涤。有机物经无水硫酸钠脱水并且在真空下浓缩。通过二氯甲烷/甲醇(10:1)将残余物施加到硅胶柱上。合并所收集的洗提份并且在真空下浓缩。由此产生243.5mg呈白色固体状的5-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]-N-[(1s,4s)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]吡嗪-2-甲酰胺。

[0931] LC-MS(ES+):m/z 469.19[MH+],t_R=0.99min,(1.9分钟运行)。

[0932] 6.5-(4-甲酰基哌啶-1-基)-N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]吡嗪-2-甲酰胺的合成

[0933] 将5-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]-N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]吡嗪-2-甲酰胺(150.1mg,0.32mmol,1当量)、二氯甲烷(15mL,0.18mmol,0.553当量)、戴斯-马丁高碘烷(271.37mg)放入100mL圆底烧瓶中。所得混合物用二氯甲烷(50mL×3)萃取,且有机层用盐水(30mL×1)洗涤。有机物经无水硫酸钠脱水并且在真空下浓缩。由此产生200mg(粗)呈白色固体状的5-(4-甲酰基哌啶-1-基)-N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]吡嗪-2-甲酰胺。

[0934] LC-MS(ES+):m/z 467.17[MH+],t_R=1.03min,(1.9分钟运行)。

[0935] 7.5-(4-[[(丙-2-基)[(1r,3r)-3-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基]环丁基]氨基]甲基]哌啶-1-基)-N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]吡嗪的合成

[0936] 将5-(4-甲酰基哌啶-1-基)-N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]吡嗪-2-甲酰胺(220mg,0.47mmol,1当量)、二氯甲烷(20mL,0.24mmol,0.501当量)、异丙醇钛(IV)(2mL,0.01mmol,0.015当量)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-[(1r,3r)-3-[(丙-2-基)氨基]环丁氧基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(420mg,1.09mmol,2.318当量)、$NaH(OAc)_3$(340mg)放入100mL圆底烧瓶中。所得溶液在油浴中、在60℃下搅拌16小时。所得混合物用二氯甲烷(50mL×3)萃取,且有机层用盐水(30mL×1)洗涤。粗产物通过Prep-HPLC、利用以下条件提纯:管柱:XSelect CSH Prep C18 OBD柱,5um,19×150mm;流动相:水(10mmol/L NH_4HCO_3)和乙腈(30%相B直至55%,历时8.5分钟);检测器:UV254/220。由此产生26mg(6.60%)呈浅黄色固体状的5-(4-[[(丙-2-基)[(1r,3r)-3-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基]环丁基]氨基]甲基]哌啶-1-基)-N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]吡嗪。

[0937] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)11.09(s,1H),8.56(s,1H),8.23(s,1H),8.12-8.05(m,1H),7.92-7.82(m,2H),7.40-7.36(s,1H),7.26-7.20(m,2H),7.12-7.09(m,1H),5.12-5.10(m,1H),4.90-4.81(s,1H),4.51-4.48(m,3H),3.91-3.80(s,1H),3.72-3.62(m,1H),3.00-2.81(m,4H),2.79-2.68(m,1H),2.50-2.42(m,3H),2.30-2.00(m,7H),1.99-1.81(m,4H),1.80-1.36(m,5H),1.21-1.01(m,2H),0.91-0.71(m,6H);LC-MS(ES^+):m/z 837.30/839.30[MH^+],t_R=2.934min,(4.80分钟运行)。

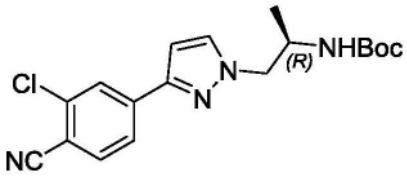
[0938] 化学式:$C_{44}H_{49}ClN_6O_7$[836.34/838.34]。

[0939] 得自HNMR数据的总H计数:49。

[0940] 化合物278的合成程序:

[0941] 步骤1:[(R)-(1-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁

酯]。

[0942] 

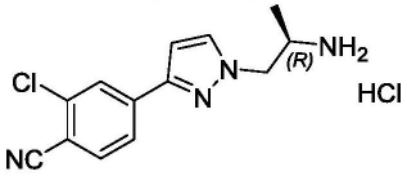
[0943] 将4-甲基苯磺酸(R)-2-((第三丁氧基羰基)氨基)丙酯(12.6g,粗物质)、2-氯-4-(1H-吡唑-3-基)苯甲腈(7.1g,34.9mmol)和碳酸铯(5.8g,48.8mmol)于乙腈(100ml)中的混合物在70℃下搅拌2小时。TLC展示反应完成。将反应混合物分溶于水(50ml)与乙酸乙酯(100ml)之间。收集有机层并且用乙酸乙酯(50ml×2)萃取水层。合并的有机层用盐水(100ml)洗涤,经硫酸镁脱水且在减压下蒸发,得到粗残余物,通过硅胶快速柱色谱(用50%-100%乙酸乙酯/己烷洗脱)提纯,得到呈白色固体状的4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7.0g,产率58%)。

[0944] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ1.16(d,J=6.8Hz,3H),1.42(s,9H),4.02-4.11(m,1H),4.16-4.30(m,2H),6.61(d,J=2.4Hz,1H),7.46(d,J=2.4Hz,1H),7.67(d,J=8.0Hz,1H),7.74-7.80(m,1H),7.96(s,1H)。

[0945] 化学式:$C_{18}H_{21}ClN_4O_2$;分子量:360.84。

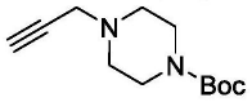
[0946] 得自HNMR数据的总H计数:20。

[0947] 步骤2:[(R)-4-(1-(2-氨基丙基)-1H-吡唑-3-基)-2-氯苯甲腈盐酸盐]。

[0948] 

[0949] 将(R)-(1-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(7.0g,19.4mmol)于含氯化氢的二噁烷(4M,15ml)中的溶液在室温下搅拌2小时。在减压下去除挥发物,得到粗残余物,用二氯甲烷(25ml)湿磨。通过过滤收集所得固体并且在真空下干燥,获得呈白色固体状的(R)-4-(1-(2-氨基丙基)-1-吡唑-3-基)-2-氯苯甲腈盐酸盐(4.3g,产率85%),其不经进一步提纯即用于下一步骤中。

[0950] 步骤3:[4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯]。

[0951] 

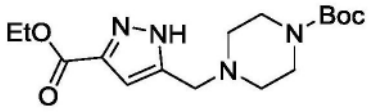
[0952] 将哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10g,53.7mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(12.6g,97.6mmol)和3-溴基丙-1-炔(5.8g,48.8mmol)于乙腈(50ml)中的混合物搅拌2小时。TLC展示反应完成。将反应混合物分溶于乙酸乙酯(80ml)与水(80ml)之间。收集有机层并且用乙酸乙酯(45ml×2)萃取水层。合并的有机层用盐水(100ml)洗涤,经无水硫酸钠脱水,且在减压下浓缩,得到粗残余物,通过硅胶快速柱色谱(用50%乙酸乙酯/己烷洗脱)提纯,得到呈浅黄色油状的4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10.5g,产率96%)。

[0953] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ1.46(s,9H),2.26(t,J=2.4Hz,1H),2.51(t,J=4.8Hz,4H),3.32(d,J=2.4Hz,2H),3.47(t,J=4.8Hz,4H)。

[0954] 化学式:$C_{12}H_{20}N_2O_2$;分子量:224.30。

[0955] 得自HNMR数据的总H计数:20。

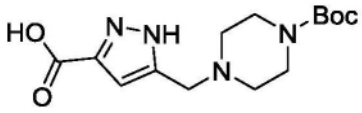
[0956] 步骤2:[4-((3-(乙氧基羰基)-1H-吡唑-5-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯]。

[0957] 

[0958] 将4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.0g,13.4mmol)、重氮乙酸乙酯(2.3g,20.1mmol)和三氟甲烷磺酸锌(974mg,2.68mmol)于三乙胺(9.3ml,67mmol)中的混合物在100℃下搅拌整夜。TLC展示反应完成。使反应混合物冷却到室温并且分溶于乙酸乙酯(50ml)与水(20ml)之间。收集有机层并且用乙酸乙酯(30ml×2)萃取水层。合并的有机层用盐水(30ml)洗涤,经无水硫酸钠脱水,且在减压下浓缩,得到粗残余物,通过硅胶快速色谱(用100%-200%乙酸乙酯/己烷洗脱)提纯,得到呈黄色油状的4-((3-(乙氧基羰基)-1H-吡唑-5-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.1g,产率47%)。

[0959] LC_MS:(ES^+):m/z 339.5$[M+H]^+$.t_R=1.772min。

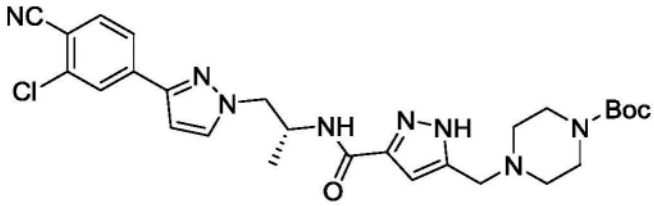
[0960] 步骤3:[5-((4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸]。

[0961] 

[0962] 将4-((3-(乙氧基羰基)-1H-吡唑-5-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.48mmol)和氢氧化锂单水合物(250mg,5.91mmol)于四氢呋喃(10ml)-水(2.5ml)-甲醇(2.5ml)中的混合物在45℃下搅拌整夜。TLC展示反应完成。反应混合物用稀释的盐酸(1N)酸化到pH 6-7,在减压下浓缩所得混合物,得到呈黄色固体状的5-((4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸(1.1g,粗物质)。

[0963] LC_MS:(ES^+):m/z 311.3$[M+H]^+$.t_R=1.378min。

[0964] 步骤4:[(R)-4-((3-((1-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)氨甲酰基)-1H-吡唑-5-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯]。

[0965] 

[0966] 将5-((4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸(1.1g,粗物质)、(R)-4-(1-(2-氨基丙基)-1H-吡唑-3-基)-2-氯苯甲腈盐酸盐(336mg,1.29mmol)、N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(371mg,1.94mmol)、1-羟基苯并三唑(262mg,1.94mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(835mg,6.5mmol)于无水N,N-二甲基甲酰胺(8ml)中的混合物将在室温下搅拌2小时,且然后添加2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(980mg,2.58mmol)。在室温下搅拌所得混合物1小时。TLC展示反应完成。将混合物分溶于乙酸乙酯(20ml)与水(10ml)之间。收集有机层,用盐水(20ml)洗涤,经无水硫酸钠脱水,且在减压下浓缩,得到粗残余物,通过硅胶快速色谱(用100%-200%乙酸乙酯/己烷洗脱)提纯,得到呈白色固体状的(R)-4-((3-((1-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡

唑-1-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg,产率37%,经2个步骤)。

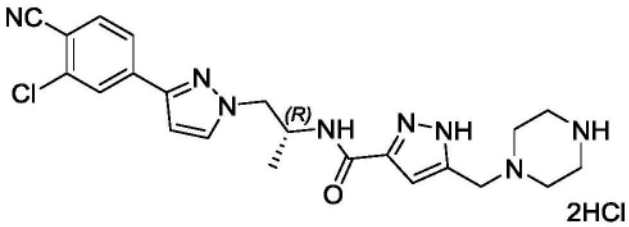
[0967] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ1.21(d,J=6.8Hz,3H),1.46(s,9H),2.42(t,J=4.8Hz,4H),3.44(t,J=4.8Hz,4H),3.62(s,2H),4.24-4.29(m,1H),4.40-4.46(m,1H),6.63(d,J=2.4Hz,1H),6.68(s,1H),7.50(d,J=2.0Hz,1H),7.68(d,J=8.0Hz,1H),7.74-7.78(m,1H),7.97(d,J=8.0Hz,1H),8.27(d,J=1.2Hz,1H)。

[0968] 化学式:$C_{27}H_{33}ClN_8O_3$;分子量:553.06。

[0969] 得自HNMR数据的总H计数:31。

[0970] LC_MS:(ES^+):m/z 553.3$[M+H]^+$.t_R=2.181min。

[0971] 步骤5:[(R)-N-(1-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)-5-(哌嗪-1-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺二盐酸盐]。

[0972] 

[0973] 将4-(2-(2-(4-(5-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(160mg,0.29mmol)于含氯化氢的二噁烷(4M,5ml)中的溶液在室温下搅拌2小时。在减压下去除挥发物,得到粗残余物,用二氯甲烷(25ml)湿磨。所得固体通过过滤收集且在真空下干燥,获得呈白色固体状的(R)-N-(1-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)-5-(哌嗪-1-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺二盐酸盐(130mg,产率86%)。

[0974] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ1.31(d,J=6.8Hz,3H),3.50-3.62(m,8H),4.30-4.48(m,4H),4.58-4.64(m,1H),6.78(d,J=2.0Hz,1H),7.00-7.03(m,1H),7.73(d,J=2.0Hz,1H),7.81(d,J=8.0Hz,1H),7.90(d,J=8.0Hz,1H),8.03(s,1H)。

[0975] 化学式:$C_{22}H_{27}Cl_3N_8O$;分子量:525.86。

[0976] 得自HNMR数据的总H计数:23。

[0977] LC_MS:(ES^+):m/z 453.3$[M+H]^+$.t_R=1.916min。

[0978] 步骤6:[4-甲基苯磺酸4-氯丁酯]。

[0979]

[0980] 将4-氯丁-1-醇(5g,46.05mmol)、三乙胺(9.3g,92.1mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(562mg,4.61mmol)和4-甲基苯-1-磺酰氯(9.63g,50.66mmol)于二氯甲烷(40ml)中的混合物在室温下搅拌1.5小时。TLC展示反应完成。将反应混合物分溶于水(50ml)与乙酸乙酯(100ml)之间。收集有机层并且用乙酸乙酯(100ml)萃取水层。合并的有机层用盐水(100ml)洗涤,经硫酸钠脱水,且在减压下浓缩,得到粗残余物,通过硅胶快速柱色谱(用20%乙酸乙酯/己烷洗脱)提纯,得到呈无色油状的4-甲基苯磺酸4-氯丁酯(12.0g,产率99%)。

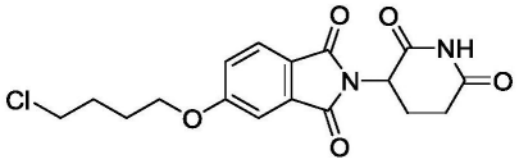
[0981] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ1.80-1.84(m,4H),2.46(s,3H),3.49-3.53(m,2H),4.04-4.08(m,2H),7.35(d,J=8.0Hz,2H),7.79(d,J=8.0Hz,2H)。

[0982] 化学式:$C_{11}H_{15}ClO_3S$;分子量:262.75。

[0983] 得自HNMR数据的总H计数:15。

[0984] LC_MS:(ES+):m/z 263.1[M+H]+.tR=2.888min。

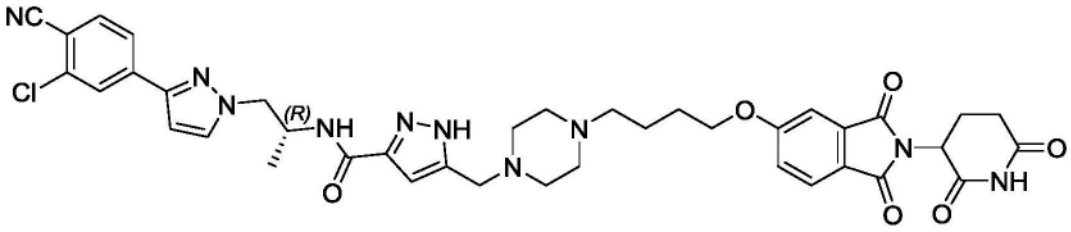
[0985] 步骤7:[5-(4-氯丁氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮]

[0986] 

[0987] 将4-甲基苯磺酸4-氯丁酯(0.96g,3.65mmol)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(1g,3.65mmol)和碳酸钾(0.76g,5.47mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10ml)中的混合物在70℃下搅拌整夜。TLC展示反应完成。将反应混合物分溶于乙酸乙酯(30ml)与水(20ml)之间。收集有机层并且用乙酸乙酯(30ml×2)萃取水层。合并的有机层用盐水(30ml)洗涤,经无水硫酸钠脱水,且在减压下浓缩,得到粗残余物,通过硅胶快速色谱(用33%-50%乙酸乙酯/己烷洗脱)提纯,得到呈白色固体状的5-(4-氯丁氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(220mg,产率18%)。

[0988] LC_MS:(ES+):m/z 365.1[M+H]+.tR=2.547min。

[0989] 步骤8:[N-((R)-1-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)-5-((4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺]。

[0990] 

[0991] 将(R)-N-(1-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)-5-(哌嗪-1-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺二盐酸盐(130mg,0.25mmol)、5-(4-氯丁氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(90mg,0.25mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(162mg,1.25mmol)和碘化钾(124mg,0.75mmol)于乙腈(3ml)中的混合物在密封管中、在100℃下搅拌整夜。TLC展示反应完成。将混合物分溶于乙酸乙酯(30ml)与水(20ml)之间。收集有机层,用盐水(30ml)洗涤,经无水硫酸钠脱水,且在减压下浓缩,得到粗残余物,通过制备型TLC(用8%甲醇/二氯甲烷洗脱)提纯,得到呈白色固体状的N-((R)-1-(3-(3-氯-4-氰基苯基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)-5-((4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(45mg,产率24%)。

[0992] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ1.11(d,J=5.6Hz,3H),1.23(s,1H),1.57(s,1H),1.70-1.80(m,2H),1.98-2.08(m,2H),2.22-2.40(m,8H),2.52-2.68(m,2H),2.84-2.94(m,1H),3.30(s,1H),3.51(s,2H),4.18(t,J=6.4Hz,2H),4.42-4.48(m,3H),5.08-5.15(m,1H),6.43(s,1H),6.94(d,J=2.4Hz,1H),7.32-7.6(m,1H),7.42(d,J=2.0Hz,1H),7.80-7.85(m,2H),7.99(s,2H),8.08(s,1H),8.23(d,J=8.0Hz,1H),11.1(s,1H),13.1(s,1H)。

[0993] 化学式:C39H41ClN10O6;分子量:781.26。

[0994] 得自HNMR数据的总H计数:41。

[0995] LC_MS:(ES$^+$):m/z 781.4[M+H]$^+$.t_R=2.113min。

[0996] 化合物612的合成程序：

[0997] 4-[[1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成：将1,2-二氟-4-硝基苯(977.5mg,6.1mmol,1.0当量)于二甲亚砜(10mL)中的溶液、4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.5g,5.1mmol,0.8当量)、N,N-二异丙基乙胺(2.0g,15.3mmol,2.5当量)放入20-30mL密封管中。将所得溶液在油浴中、在100℃下搅拌整夜。然后通过添加10mL水/冰来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(20mL×2)萃取且合并有机层且经无水硫酸钠脱水且在减压下浓缩。通过乙酸乙酯/石油醚(1:0)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生1.5g(58%)呈黄色固体状的4-[[1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[0998] LC-MS(ES$^+$):m/z 423.30[MH$^+$],t_R=1.58min(1.9分钟运行)。

[0999] 4-[[1-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成：在氮气氛围下，在100ml圆底烧瓶中，将Pd/C(10%,40.0mg)添加到4-[[1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.5g,3.6mmol,1.0当量)于15mL i-PrOH中的溶液中。然后将烧瓶抽成真空并且用氢气吹扫。使用氢气球将反应混合物在氢气气氛下、在室温下氢化4小时，然后通过硅藻土垫过滤且在减压下浓缩。在减压下浓缩所得混合物。由此产生1.2g(86%)呈粉色固体状的4-[[1-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1000] LC-MS(ES$^+$):m/z 393.10[MH$^+$],t_R=0.74min(1.9分钟运行)。

[1001] 3.4-[(1-[4-[(1-氰基环丁基)氨基]-2-氟苯基]哌啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成：将4-[[1-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.2g,3.1mmol,1.0当量)于四氢呋喃(10mL)中的溶液、环丁酮(428.6mg,6.1mmol,2.0当量)、$ZnCl_2$(2.1g,15.4mmol,5.0当量)、TMSCN(606.1mg)放入100mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液整夜。然后通过添加10mL的1mmol/L $FeSO_4$溶剂来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(20mL×2)萃取且合并有机层且经无水硫酸钠脱水且在减压下浓缩。通过二氯甲烷/甲醇(5:1)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生990.0mg(69%)呈黑色固体状的4-[(1-[4-[(1-氰基环丁基)氨基]-2-氟苯基]哌啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1002] LC-MS(ES$^+$):m/z 472.35[MH$^+$],t_R=1.50min(1.9分钟运行)。

[1003] 4-[(1-[4-[7-(5-氯-6-氰基吡啶-3-基)-8-亚氨基-6-亚硫基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟苯基]哌啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成：将4-[(1-[4-[(1-氰基环丁基)氨基]-2-氟苯基]哌啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(402.6mg,1.3mmol,1.0当量)于甲苯(10mL)中的溶液、3-氯-5-异硫氰基吡啶-2-甲腈(200.0mg,1.5mmol,1.2当量)、4-二甲氨基吡啶(156.4mg,1.9mmol,1.5当量)放入100mL圆底烧瓶中。将所得溶液在油浴中、在100℃下搅拌整夜。然后通过添加5mL冰水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(20mL×2)萃取且合并有机层且经无水硫酸钠脱水且在减压下浓缩。通过乙酸乙酯/石油醚(1:0)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生230.0mg(30.4%)呈黄色固体状的4-[(1-[4-[7-(5-氯-6-氰基吡啶-3-基)-8-亚氨基-6-亚硫基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟苯基]哌啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1004] LC-MS(ES$^+$):m/z 667.30[MH$^+$],t_R=1.52min(1.9分钟运行)。

[1005] 3-氯-5-(5-[3-氟-4-[4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基]苯基]-8-氧代-6-亚硫基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)吡啶-2-甲腈盐酸盐的合成:将4-[(1-[4-[7-(5-氯-6-氰基吡啶-3-基)-8-亚氨基-6-亚硫基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-5-基]-2-氟苯基]哌啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(230.0mg,0.3mmol,1.0当量)于甲醇(10mL)中的溶液、氯化氢(8ml)放入100mL圆底烧瓶中。所得溶液在油浴中、在80℃下搅拌2小时。然后通过添加5mL冰水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(20mL×2)萃取且合并有机层且经无水硫酸钠脱水且在减压下浓缩。由此产生200.1mg(96%)呈黄色固体状的3-氯-5-(5-[3-氟-4-[4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基]苯基]-8-氧代-6-亚硫基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)吡啶-2-甲腈盐酸盐。

[1006] LC-MS(ES$^+$):m/z568.25[MH$^+$],t_R=1.26min(1.9分钟运行)。

[1007] 6.3-氯-5-(5-[4-[4-([4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]甲基)哌啶-1-基]-3-氟苯基]-8-氧代-6-亚硫基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)吡啶-2-甲腈的合成:将3-氯-5-(5-[3-氟-4-[4-(哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基]苯基]-8-氧代-6-亚硫基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)吡啶-2-甲腈盐酸盐(100.0mg,0.2mmol,1.0当量)于二甲亚砜(10mL)中的溶液、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(40.6mg,0.2mmol,0.9当量)、N,N-二异丙基乙胺(56.9mg,0.44mmol,2.66当量)放入20-30mL密封管中。所得溶液在油浴中、在130℃下搅拌2小时。然后通过添加5mL水/冰来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(20mL×2)萃取且合并有机层且经无水硫酸钠脱水且在减压下浓缩。粗产物通过Prep-HPLC、使用以下条件提纯:流动相A:水(10MMOL/L碳酸氢铵);流动相B:乙腈;流量:20mL/min;梯度:56% B到76% B,历时8分钟;254nm;Rt:7.6分钟;获得5mL产物。由此产生72.7mg(60%)呈黄色固体状的3-氯-5-(5-[4-[4-([4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]甲基)哌啶-1-基]-3-氟苯基]-8-氧代-6-亚硫基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)吡啶-2-甲腈。

[1008] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.10(s,1H),8.90(d,J=2.0Hz,1H),8.54(d,J=1.9Hz,1H),7.70(d,J=8.5Hz,1H),7.37(s,1H),7.33-7.13(m,4H),5.09(dd,J=12.6,5.4Hz,1H),3.50-3.45(m,6H),2.90-2.81(m,4H),2.71-2.2.60(m,3H),2.61-2.45(m,5H),2.38-2.36(m,1H),2.30-2.28(m,2H),2.05-1.99(m,2H),1.89-1.80(m,2H),1.76-1.72(m,1H),1.61-1.55(m,1H),1.39-1.22(m,2H);LC-MS(ES$^+$):m/z824.35[MH$^+$],t_R=1.27min(2.9分钟运行)。

[1009] 化学式:$C_{41}H_{39}ClFN_9O_5S$[823.25]。

[1010] 得自HNMR数据的总H计数:39。

[1011] 化合物603的合成程序:

[1012] 1.4-氟-N-羟基苯-1-甲脒的合成:将4-氟苯甲腈(5.00g,41.28mmol,1当量)、羟胺盐酸盐(14.0g,201.47mmol,4.880当量)、乙醇(150mL)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(27.0g,208.90mmol,5.060当量)放入250mL圆底烧瓶中。所得混合物在油浴中、在85℃下搅拌4小时。在减压下浓缩所得混合物。通过甲醇:乙酸乙酯(1:10)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生5.70g(89.57%)呈白色固体状的4-氟-N-羟基苯-1-甲脒。

[1013] LC-MS(ES$^+$):m/z 155.30[MH]$^+$,t_R=0.60min(2.00分钟运行)。

[1014] 2.3-(4-氟苯基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑的合成:将4-氟-N-羟基苯-1-甲脒(5.70g,36.98mmol,1.0当量)、乙酰乙酸酯(54.1g,529.93mmol,14.3当量)和乙酸(5mL)放入100mL圆底烧瓶中。所得溶液在油浴中、在120℃下搅拌16小时。然后通过添加150mL水来淬灭反应。用$NaHCO_3$溶液将溶液pH值调节到7。所得溶液用乙酸乙酯(30mL×2)萃取且合并有机层。所得混合物用盐水(30mL×2)洗涤。混合物经无水硫酸钠脱水且滤出固体。在减压下浓缩所得混合物。通过乙酸乙酯/石油醚(1:1)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生6.10g(92.59%)呈白色固体状的3-(4-氟苯基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑。

[1015] LC-MS(ES^+):m/z 178.95$[MH]^+$,t_R=1.18min(2.00分钟运行)。

[1016] 3.4-([1-[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]氮杂环丁-3-基]甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成:将3-(4-氟苯基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑(523.0mg,2.94mmol,1.5当量)、4-(氮杂环丁-3-基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500.0mg,1.96mmol,1当量),二甲亚砜(15mL,211.18mmol,107.852当量)和Cs_2CO_3(1.91g,5.86mmol,3.0当量)放入30mL密封管中。所得悬浮液在油浴中、在150℃下搅拌20小时。然后通过添加150mL水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(30mL×2)萃取且合并有机层。所得混合物用盐水(30mL×2)洗涤。混合物经无水硫酸钠脱水。滤出固体。在减压下浓缩所得混合物。通过乙酸乙酯/石油醚(1:1)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生380.0mg(46.93%)呈浅黄色固体状的4-([1-[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]氮杂环丁-3-基]甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1017] LC-MS(ES^+):m/z 414.40$[MH]^+$,t_R=0.90min(2.00分钟运行)。

[1018] 4.4-[[1-(4-甲脒基苯基)氮杂环丁-3-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成:将4-([1-[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]氮杂环丁-3-基]甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(380.0mg,0.92mmol,1当量)、甲醇(50mL)、AcOH(2mL,34.90mmol,37.981当量)和10% Pd/C(300mg)放入用氮气惰性气氛吹洗和维持的100mL圆底烧瓶中。将烧瓶快速抽成真空,然后用氢气再装填三次,且最后与含有H_2(10L)的轮胎连接。所得悬浮液在室温下搅拌16小时。滤出固体且进一步依次用200mL甲醇和200ml乙腈洗涤。合并的滤液在减压下浓缩。由此产生100.0mg(29.14%)呈白色固体状的4-[[1-(4-甲脒基苯基)氮杂环丁-3-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1019] LC-MS(ES^+):m/z 374.05$[MH]^+$,t_R=0.75min(2.00分钟运行)。

[1020] 5.2-氯-4-[[(1r,4r)-4-(2-溴乙酰基)环己基]氧基]苯甲腈的合成:将(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己烷-1-甲酸(400.0mg,1.43mmol,1.0当量)、二氯甲烷(30mL)、乙二酰氯(220.0mg,1.73mmol,1.2当量)和一滴N,N-二甲基乙酰胺(30.0mg,0.41mmol,0.29当量)放入用氮气惰性气氛吹洗且维持的100mL三颈圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液4小时。在减压下浓缩反应混合物,并且将残余物溶解于乙腈(20mL)中。向溶液中添加(三甲基硅烷基)重氮甲烷(2.2mL,4.4mmol,3.0当量,2M于己烷中)。所得溶液在室温下搅拌2小时,且然后用冰/水浴冷却。向冷却的混合物中添加HBr于AcOH(40%)中的溶液(1.05g,5.17mmol,3.613当量),且然后移走冷却浴。使所得溶液在室温下在搅拌下再反应2小时。然后通过添加100mL水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(30mL×2)萃取且合并有机层。所得混合物用盐水(30mL×2)洗涤。混合物经无水硫酸钠脱水且滤出固体。在减压下浓缩所得混合物。通过乙酸乙酯/石油醚(1:5)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生380mg(74.51%)呈白色固体状的2-氯-4-[[(1r,4r)-4-(2-溴乙酰基)环己基]氧基]苯甲腈。

[1021] LC-MS(ES$^+$):m/z 355.85[MH]$^+$,t_R=1.05min(1.90分钟运行)。

[1022] 6.4-[[1-(4-[5-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]-1H-咪唑-2-基]苯基)氮杂环丁-3-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成:将4-[[1-(4-甲脒基苯基)氮杂环丁-3-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100.0mg,0.27mmol,1.0当量)、四氢呋喃(15mL)和$NaHCO_3$(113.0mg,1.35mmol,5.0当量)于水(3mL)中的溶液放入50mL 3颈圆底烧瓶中。在室温下搅拌混合物5分钟之后,将2-氯-4-[[(1r,4r)-4-(2-溴乙酰基)环己基]氧基]苯甲腈(96.0mg,0.27mmol,1当量)于THF(5mL)中的溶液添加到烧瓶中。所得溶液在油浴中、在50℃下搅拌24小时。然后通过添加150mL水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(30mL×2)萃取且合并有机层。所得混合物用盐水(50mL×2)洗涤。混合物经无水硫酸钠脱水且滤出固体。在减压下浓缩所得混合物。通过甲醇:乙酸乙酯(1:10)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生50.0mg(29.43%)呈灰白色固体状的4-[[1-(4-[5-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]-1H-咪唑-2-基]苯基)氮杂环丁-3-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1023] LC-MS(ES$^+$):m/z 631.15[MH]$^+$,t_R=0.94min(2.00分钟运行)。

[1024] 7.4-[[1-(4-[5-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]-1H-咪唑-2-基]苯基)氮杂环丁-3-基]甲基]哌嗪-1-鎓三氟乙酸盐的合成:将4-[[1-(4-[5-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]-1H-咪唑-2-基]苯基)氮杂环丁-3-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50.0mg,0.08mmol,1当量)、二氯甲烷(20mL,314.60mmol,3971.566当量)和2,2,2-三氟乙醛(5mL)放入100mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液2小时。在真空下浓缩所得混合物。由此产生50.0mg(97.84%)呈灰白色固体状的4-[[1-(4-[5-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]-1H-咪唑-2-基]苯基)氮杂环丁-3-基]甲基]哌嗪-1-鎓三氟乙酸盐。

[1025] 8.2-氯-4-[[(1r,4r)-4-(2-[4-[3-([4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]甲基)氮杂环丁-1-基]苯基]-1H-咪唑-5-基)环己基]氧基]苯甲腈的合成:将4-[[1-(4-[5-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]-1H-咪唑-2-基]苯基)氮杂环丁-3-基]甲基]哌嗪-1-鎓三氟乙酸盐(50.0mg,0.08mmol,1当量)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(54.0mg,0.20mmol,2.522当量)、二甲亚砜(4mL,56.31mmol,726.583当量)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(2mL,12.10mmol,156.134当量)放入8mL密封管中。所得溶液在油浴中、在130℃下搅拌3小时。然后通过添加150mL水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(30mL×2)萃取且合并有机层。所得混合物用盐水(50mL×2)洗涤。混合物经无水硫酸钠脱水且滤出固体。在减压下浓缩所得混合物。通过甲醇:乙酸乙酯(1:10)将残余物施加到硅胶柱上。粗产物通过Prep-HPLC进一步提纯(管柱:XBridge Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3),流动相B:ACN;流量:20mL/min;梯度:45% B到63%B历时8分钟;254nm;Rt:7.8分钟)。由此产生31.5mg(51.62%)呈黄色固体状的2-氯-4-[[(1r,4r)-4-(2-[4-[3-([4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]氮杂环丁-1-基]苯基]-1H-咪唑-5-基)环己基]氧基]苯甲腈。

[1026] ^{1}H NMR(300MHz,Me_2SO-d_6):δ11.08(s,1H),7.86(d,J=8.8Hz,1H),7.71-7.67(m,3H),7.39-7.25(m,3H),7.13(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),6.74(s,1H),6.45(d,J=8.4Hz,2H),5.07(dd,J=12.7,5.5Hz,1H),4.60(brs,1H),3.98(t,J=7.6Hz,2H),3.54-3.30(m,7H),3.29-3.120(m,5H),3.11-2.79(m,3H),2.67-2.55(m,3H),2.18-2.01(m,5H),1.75-1.35(m,

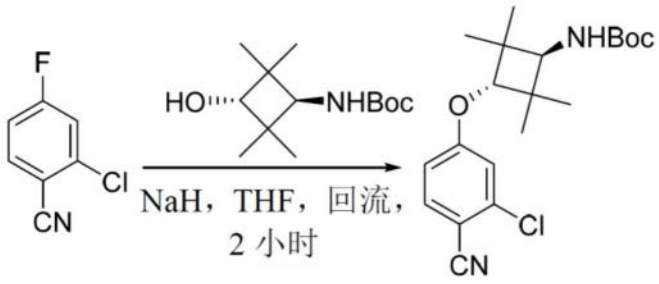
4H);LC-MS(ES$^+$):m/z 787.50[MH$^+$],HPLC:t_R=5.13min(10.00分钟运行)。

[1027] 化学式:$C_{43}H_{43}ClN_8O_5$[787.31]。

[1028] 得自HNMR数据的总H计数:43。

[1029] 化合物609的合成程序:

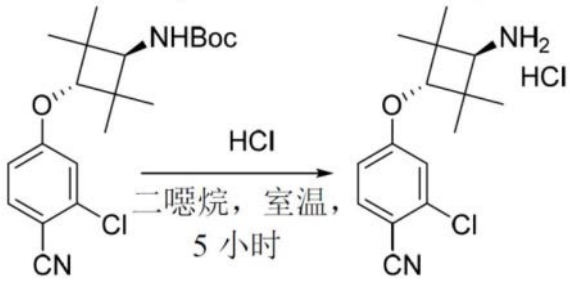
[1030] 1.N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[1031] 

[1032] 将N-[(1r,3r)-3-羟基-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酸叔丁酯(600.0mg,2.47mmol,1.00当量)于N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL)中的溶液放入用氮气惰性气氛吹洗且维持的100mL 3颈圆底烧瓶中。随后在0℃下分数份添加氢化钠(198.0mg,8.25mmol,2.00当量)。30分钟后,向其中添加2-氯-4-氟苯甲腈(459.0mg,2.95mmol,1.20当量)。在70℃下搅拌所得溶液1小时。反应混合物用水浴冷却到室温。然后通过添加水(20mL)来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(20mL×3)萃取且合并有机层。通过乙酸乙酯/石油醚(1/5)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生100.0mg(11%)呈无色油状的N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酸叔丁酯。

[1033] LC-MS(ES$^+$):m/z 279.10[MH-100]$^+$,t_R=1.20min(2.5分钟运行)。

[1034] 2.2-氯-4-[(1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基]苯甲腈的合成

[1035] 

[1036] 将N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酸叔丁酯(500.0mg,1.32mmol,1.00当量)、氯化氢/二噁烷(3mL,4M)、1,4-二噁烷(3mL)放入用氮气惰性气氛吹洗且维持的100mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液1小时。在真空下浓缩所得混合物。由此产生447.0mg(87%)呈白色固体状的2-氯-4-[(1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基]苯甲腈。

[1037] 3.4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[1038] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(5g,18.10mmol,1.00当量)于甲基亚砜(30mL)中的溶液、甲基亚砜(30mL)、N,N-二异丙基乙胺(12.5mL,2.00当量)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.75g,20.13mmol,1.10当量)放入100mL烧瓶中。所得溶液在油浴中、在110℃下搅拌16小时。然后通过添加水(100mL)来淬灭反应。所得溶液

用乙酸乙酯(100mL×3)萃取且合并有机层。所得混合物用盐水(200mL)洗涤。混合物经无水硫酸钠脱水并且在真空下浓缩。由此产生6.5g(81%)呈黄色固体状的4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1039] LC-MS(ES+):m/z 443.00[MH+],t_R=1.156min,(2.0分钟运行)。

[1040] 4.4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-羟基-3-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[1041] 将4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2g,4.52mmol,1.00当量)、四氢呋喃(30mL)放入用氮气惰性气氛吹洗且维持的50mL密封管中。随后在-75℃下、在搅拌下、在20分钟内逐滴添加溴化甲基镁(6mL)。在60℃下搅拌所得溶液4小时。然后通过添加水(50mL)来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取且合并有机层。所得混合物用饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤。混合物经无水硫酸钠脱水并且在真空下浓缩。通过乙酸乙酯/石油醚(1:0)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生1.5g(72%)呈黄色粗油状的4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-羟基-3-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1042] 5.3-[3-甲基-1-氧代-5-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮的合成

[1043] 将4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-羟基-3-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.5g,3.27mmol,1.00当量)、二氯甲烷(20mL)、三乙基硅烷(15mL)放入100mL圆底烧瓶中。随后在搅拌下逐滴添加醚合三氟化硼(15mL)。在25℃下搅拌所得溶液16小时。所得溶液用水(35mL)稀释。所得溶液用乙酸乙酯(15mL×3)萃取且合并水层且在真空下浓缩。由此产生1.12g(100%)呈黄色粗油状的3-[3-甲基-1-氧代-5-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮。

[1044] LC-MS(ES+):m/z 343.00[MH+],t_R=0.658min,(2.0分钟运行)。

[1045] 6.4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[1046] 将3-[3-甲基-1-氧代-5-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(1.12g,3.27mmol,1.00当量)、二氯甲烷(50mL)、$(Boc)_2O$(1.5g,6.87mmol,2.10当量)放入100mL圆底烧瓶中。随后在搅拌下逐滴添加三乙胺(4mL)。在25℃下搅拌所得溶液16小时。所得溶液用水(50mL)稀释。所得溶液用二氯甲烷(20mL×3)萃取且合并有机层。所得混合物用饱和氯化钠水溶液(15mL×2)洗涤。混合物经无水硫酸钠脱水并且在真空下浓缩。通过乙酸乙酯/石油醚(8:2)将残余物施加到硅胶柱上。粗产物通过Prep-HPLC、用以下条件提纯:管柱:XBridge Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相:水(10MMOL/L NH_4HCO_3)和ACN(32.0% ACN到41.0%,历时9分钟);检测器:UV 254nm。由此产生435mg(30%)呈黄色油状的4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1047] LCMS42-PH-ARV-LS-046-E-20-3(60861-135Q)1T。

[1048] LC-MS(ES+):m/z 443.40[MH+],t_R=2.034min,(4.6分钟运行)。

[1049] 7.3-[3-甲基-1-氧代-5-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮;三氟乙酸的合成

[1050] 将4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(435mg,0.98mmol,1.00当量)、二氯甲烷(30mL)、三氟乙酸(1mL)放入50mL圆底烧瓶中。在25℃下搅拌所得溶液3小时。在真空下浓缩所得混合物。由此产生500mg(1.11%)呈黄色粗油状的3-[3-甲基-1-氧代-5-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮;三氟乙酸。

[1051] 8.4-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺的合成

[1052] 将4-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]苯甲酸(250mg,1.06mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(6mL)、HATU(485mg,1.28mmol,1.20当量)放入25mL圆底烧瓶中。随后在5分钟内添加N,N-二异丙基乙胺(550mg,4.26mmol,4.01当量)。向其中添加2-氯-4-[(1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基]苯甲腈盐酸盐(335mg,1.06mmol,1.00当量)。在25℃下搅拌所得溶液2小时。所得溶液用水(25mL)稀释。所得溶液用乙酸乙酯(15mL×3)萃取且合并有机层。所得混合物用饱和氯化钠水溶液(20mL)洗涤。混合物经无水硫酸钠脱水并且在真空下浓缩。通过二氯甲烷/甲醇(10:1)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生514mg(98%)呈灰白色固体状的4-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺。

[1053] LC-MS(ES^+):m/z 496.05[MH^+],t_R=1.133min,(2.0分钟运行)。

[1054] 9.4-(4-甲酰基哌啶-1-基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺的合成

[1055] 将4-[4-(羟甲基)哌啶-1-基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(600mg,1.21mmol,1.00当量)、二氯甲烷(20mL)放入50mL圆底烧瓶中。随后在0℃下分数份添加戴斯-马丁高碘烷(1.02g)。在25℃下搅拌所得溶液2小时。然后通过添加饱和碳酸氢钠溶液(50mL)和硫代硫酸钠溶液(50mL)来淬灭反应。所得溶液用二氯甲烷(30mL×3)萃取且合并有机层。所得混合物用饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤。混合物经无水硫酸钠脱水并且在真空下浓缩。通过乙酸乙酯/石油醚(1:1)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生450mg(75%)呈灰白色固体状的4-(4-甲酰基哌啶-1-基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺。

[1056] LC-MS(ES^+):m/z 494.10[MH^+],t_R=1.074min,(1.9分钟运行)。

[1057] 10.4-[4-([4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]甲基)哌啶-1-基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺的合成

[1058] 将4-(4-甲酰基哌啶-1-基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(130mg,0.26mmol,1.00当量)、3-[3-甲基-1-氧代-5-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮;三氟乙酸(110mg、0.24mmol,0.92当量)、二氯甲烷(20mL)放入50mL圆底烧瓶中。随后在搅拌下、在16小时内逐滴添加DIEA(0.3mL)。向其中分数份添加三乙酰氧基硼氢化钠(550mg)。在25℃下搅拌所得溶液16小时。然后通过添加水(20mL)来淬灭反应。所得溶液用二氯甲烷(15mL×3)萃取且合并有机层。所得混合物用饱和氯化钠水溶液(20mL)洗涤。混合物经无水硫酸钠脱水并且在真空下浓缩。粗产物通过Prep-HPLC、用以下条件提纯:管柱:XBridge Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相:水

(10MMOL/L NH_4HCO_3)和ACN(53.0% ACN到72.0%,历时8分钟);检测器:UV 254nm。由此产生53.4mg(25%)呈白色固体状的4-[4-([4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]甲基)哌啶-1-基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺。

[1059] H-NMR-PH-ARV-LS-046-E-0:(300MHz,DMSO,ppm)δ10.90-10.88(br,1H),7.92-7.89(d,J=9Hz,1H),7.75-7.72(d,J=9Hz,2H),7.51-7.44(m,2H),7.21(br,1H),7.10-6.94(m,5H),4.65-4.64(m,1H),4.54-4.52(m,1H),4.32(s,1H),4.06-4.03(d,J=9Hz,1H),3.88-3.84(m,2H),3.31-3.28(m,4H),2.83-2.75(m,3H),2.63-2.58(m,6H),2.22-2.20(m,2H),1.96-1.94(m,1H),1.83-1.79(m,3H),1.43-1.38(m,3H),1.21(s,6H),1.18-1.17(m,2H),1.12(s,6H);LC-MS(ES^+):m/z820.30/822.30[MH^+],t_R=2.042min,(3.0分钟运行)。

[1060] 化学式:$C_{46}H_{54}ClN_7O_5$[819.39/821.39]。

[1061] 得自HNMR数据的总H计数:54。

[1062] 化合物88的合成程序:

[1063] 4-(6-[4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-3-羟基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]己基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺的合成:将4-(6-[4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]己基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(330mg,0.40mmol,1.00当量)于乙酸(20mL)中的溶液、Zn(100mg,3.00当量)放入100mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液30分钟。所得溶液用100倍甲醇稀释。在真空下浓缩所得混合物。由此产生320mg(97%)呈白色油状的4-(6-[4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-3-羟基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]己基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺。m/z 827.40[MH^+],t_R=0.799min(1.90分钟运行)。

[1064] 2.-(6-[4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]己基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺的合成

[1065] 将4-(6-[4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-3-羟基-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]己基-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺(320g,386.76mmol,1.00当量)于三氟乙酸(10mL)中的溶液、三乙基硅烷(3mL,0.30当量)放入100mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液30分钟。在真空下浓缩所得混合物。粗产物(100mg)通过以下提纯:管柱:XBridge Prep OBD C18柱19*250mm,5um;流动相A:水(0.1% FA),流动相B:ACN;流量:20mL/min;梯度:55% B到75% B历时8分钟;220nm;Rt:6.05min。由此产生49.2mg呈白色固体状的4-(6-[4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]己基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺。呈白色固体状的[(1r,3r)-3-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基]-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺。

[1066] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD):δ7.81--7.69(m,3H),7.53--7.46(m,1H),7.35--7.27(m,3H),7.15(s,1H),6.97--6.94(m,1H),5.17--5.04(m,1H),4.52--4.39(m,2H),4.27(s,1H),4.16(s,1H),3.84--3.55(m,4H),3.36(s,2H),

[1067] 3.27--3.11(m,4H),3.01--2.61(m,4H),2.22--2.07(m,1H),1.87--1.63(m,4H),1.52--1.38(m,4H),1.33--1.16(m,12),m/z 811.45[MH^+],t_R=2.415min(3.20分钟运行)。

[1068] 化学式:C45H52ClFN6O5[810.37]。

[1069] 得自HNMR数据的总H计数:52。

[1070] 化合物571的合成程序:

[1071] 1.5-溴-3-氟苯-1,2-二甲酸的合成。

[1072] 将4-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸(2.5g,10.73mmol,1.00当量)、氢氧化钠(1.72g,43.00mmol,4.00当量)、水(20mL)、$KMnO_4$(3.41g,2.00当量)放入100mL圆底烧瓶中。所得溶液在油浴中、在100℃下搅拌16小时。滤出固体。用氯化氢(2mol/L)将溶液的pH值调节到3。所得溶液用二氯甲烷(10mL×1)萃取且合并有机层。用乙酸乙酯:甲醇=10:3(10mL×3)萃取所得溶液且合并有机层且经无水硫酸钠脱水且在真空下浓缩。由此产生518mg(18%)呈白色固体状的5-溴-3-氟苯-1,2-二甲酸和1.365g呈白色固体状的物质。

[1073] LC-MS(ES^+):m/z 264.75[MH^+],t_R=0.675min(2.0分钟运行)。

[1074] 2.5-溴-3-氟苯-1,2-二甲酸1,2-二甲酯的合成

[1075] 将5-溴-3-氟苯-1,2-二甲酸(1.4g,5.32mmol,1.00当量)、甲醇(40mL)、硫酸(2mL)放入100mL圆底烧瓶中。在70℃下搅拌所得溶液16小时。然后通过添加水(10mL)来淬灭反应。用碳酸钠将溶液pH值调节到7。所得溶液用乙酸乙酯(20mL×3)萃取且合并有机层且经无水硫酸钠脱水且在真空下浓缩。通过乙酸乙酯/己烷(1:10)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生1.15g(74%)呈无色油状的5-溴-3-氟苯-1,2-二甲酸1,2-二甲酯。

[1076] LC-MS(ES^+):m/z 292.80[MH^+],t_R=0.939min(2.0分钟运行)。

[1077] 3.5-[4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]-3-氟苯-1,2-二甲酸1,2-二甲酯的合成

[1078] 将5-溴-3-氟苯-1,2-二甲酸1,2-二甲酯(500mg,1.72mmol,1.00当量)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(481mg,2.58mmol,1.50当量)、Rouphos Pd(66mg,0.09mmol,0.05当量)、Cs_2CO_3(1.66g,5.09mmol,3.00当量)、甲苯(20mL)放入50mL圆底烧瓶中。所得溶液在油浴中、在100℃下搅拌12小时。所得溶液用水(40mL)稀释。所得溶液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取且合并有机层且经无水硫酸钠脱水且在真空下浓缩。通过乙酸乙酯/石油醚(1:1)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生600mg(88%)呈固体状的5-[4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]-3-氟苯-1,2-二甲酸1,2-二甲酯。

[1079] LC-MS(ES^+):m/z 397.25[MH^+],t_R=1.238min(2.0分钟运行)。

[1080] 4.5-[4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]-3-氟苯-1,2-二甲酸的合成

[1081] 将5-[4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]-3-氟苯-1,2-二甲酸1,2-二甲酯(800mg,2.02mmol,1.00当量)、甲醇/水/THF(16mL)、氢氧化钠(242.4mg,6.06mmol,3.00当量)放入100mL圆底烧瓶中。在25℃下搅拌所得溶液16小时。所得溶液用16mL水(30mL)稀释。用氯化氢(2mol/L)将溶液的pH值调节到8。使用柠檬酸单水合物将pH调节到3。所得溶液用乙酸乙酯/甲醇=10:1(30×3)萃取且合并有机层且经无水硫酸钠脱水且在真空下浓缩。由此产生740mg(100%)呈黄色固体状的5-[4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]-3-氟苯-1,2-二甲酸。

[1082] LC-MS(ES^+):m/z 369.00[MH^+],t_R=0.804min(2.0分钟运行)。

[1083] 5.4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[1084] 将含有5-[4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]-3-氟苯-1,2-二甲酸(560mg,1.52mmol,1.00当量)的乙腈(25mL)、CDI(986.6mg,6.08mmol,4.00当量)、DIEA(785.6mg,6.08mmol,4.00当量)、3-氨基哌啶-2,6-二酮(375.5mg,2.93mmol,1.50当量)放入100mL圆底烧瓶中。所得溶液在油浴中、在70℃下搅拌5小时。所得溶液用水(40mL)稀释。所得溶液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取且合并有机层且经无水硫酸钠脱水且在真空下浓缩。通过乙酸乙酯/己烷(1:1)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生700mg(100%)呈黄色固体状的4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1085] LC-MS(ES^+):m/z 483.05[MNa^+],t_R=0.884min(2.0分钟运行)。

[1086] 6.2,2,2-三氟乙醛-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-6-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮的合成

[1087] 将4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(710mg,1.54mmol,1.00当量)、二氯甲烷(10mL)、三氟乙酸(3mL)放入100mL圆底烧瓶中。在25℃下搅拌所得溶液2小时。在真空下浓缩所得混合物。粗产物通过在乙醇中再结晶来提纯。由此产生320mg(45%)呈黄色固体状的2,2,2-三氟乙醛-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-6-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮。

[1088] LC-MS(ES^+):m/z 361.2[MH^+],t_R=0.210min(2.0分钟运行)。

[1089] 7.2-[4-([4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]甲基)哌啶-1-基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]嘧啶-5-甲酰胺的合成

[1090] 将2-(4-甲酰基哌啶-1-基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]嘧啶-5-甲酰胺(110mg,0.22mmol,1.00当量)、2,2,2-三氟乙醛;2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟-6-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(104mg,0.23mmol,1.30当量)、二氯甲烷(10mL)、乙酰基乙烷过氧酸酯钠硼烷乙酸酯(70.67mg,0.33mmol,1.50当量)放入100mL圆底烧瓶中。所得溶液在25℃下搅拌15分钟。使所得溶液在搅拌下、在25℃下再反应1小时。使所得溶液在搅拌下、在25℃下再反应2小时。所得溶液用二氯甲烷(30mL)稀释。所得混合物用水(30mL×1)洗涤。混合物经无水硫酸钠脱水并且在真空下浓缩。通过二氯甲烷:乙酸乙酯(3:1)将残余物施加到硅胶柱上。粗产物通过Prep-HPLC、利用以下条件提纯:管柱:XBridge Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相:水(10mmol/L NH_4HCO_3)和乙腈(32.0%乙腈到75.0%,历时8分钟);检测器:UV 254/220nm。由此产生145mg(78%)呈黄色固体状的2-[4-([4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-氟-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]甲基)哌啶-1-基]-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]嘧啶-5-甲酰胺。

[1091] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ11.10(s,1H),8.75(s,2H),7.90(d,J=8.7Hz,1H),7.71(d,J=9.0Hz,1H),7.24-7.21(m,2H),7.07-6.99(m,2H),5.10(m,1H),4.74(d,J=13.2Hz,2H),4.29(s,1H),4.04(d,J=9.0Hz,1H),3.50(s,4H),3.00-2.95(m,3H),2.53-2.50(m,5H),2.21-2.19(m,2H),2.08-1.81(m,5H),1.21-1.04(m,14H);LC-MS(ES^+):m/z840.30/842.30[MH^+],t_R=3.099min(5.0分钟运行)。

[1092] 化学式:$C_{43}H_{47}ClFN_9O_6$[839.33/841.33]。

[1093] 得自HNMR数据的总H计数:47。

[1094] 化合物358的合成程序：

[1095] 1.4,6-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯的合成

[1096] 将3-氧代丁酸乙酯(10g,76.84mmol,1.00当量)于乙醇(200mL)中的溶液、尿素(6.9g,114.89mmol,1.50当量)、乙醛(5g,113.50mmol,1.50当量)、氯化氢(2mL,0.30当量)放入500mL圆底烧瓶中。所得溶液在油浴中、在85℃下搅拌5小时。在真空下浓缩所得混合物。由此产生12g(79%)呈白色固体状的4,6-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯。m/z:199.13[MH^+],t_R=0.865min(2.00分钟运行)。

[1097] 2.4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯的合成

[1098] 历时5分钟将硝酸(20mL,5.00当量)放入100mL圆底烧瓶中。随后在搅拌下逐滴添加4,6-二甲基-2-氧代1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(2g,10.09mmol,1.00当量)。所得溶液在水/冰浴中,在0℃下搅拌3小时。在真空下浓缩所得混合物。通过二氯甲烷/甲醇(1:7)将残余物施加到硅胶柱上。合并所收集的洗提份并且在真空下浓缩。由此1.1g(56%)呈黄色油状的4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯。m/z:197.14[MH^+],t_R=0.477min(1.80分钟运行)。

[1099] 3.2-氯-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸乙酯的合成

[1100] 将4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(300mg,1.53mmol,1.00当量)于磷酰氯(10mL)中的溶液、N,N-二乙基苯胺(0.1mL,0.10当量)放入100mL圆底烧瓶中。所得溶液在油浴中、在105℃下搅拌3小时。然后通过添加水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯萃取且合并有机层且在真空下浓缩。由此产生100mg(30%)呈黄色固体状的2-氯-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸乙酯。m/z:214.85[MH^+],t_R=0.842min(1.90分钟运行)。

[1101] 4.2-[4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸乙酯的合成

[1102] 将2-氯-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(100mg,0.47mmol,1.00当量)于四氢呋喃(20mL)中的溶液、三乙胺(0.3mL,0.30当量)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(104mg,0.56mmol,1.20当量)放入100mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液2小时。在真空下浓缩所得混合物。通过乙酸乙酯/石油醚(1:4)将残余物施加到硅胶柱上。合并所收集的洗提份并且在真空下浓缩。由此产生180mg(94%)呈黄色固体状的2-[4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸乙酯。m/z:365.13[MH^+],t_R=1.418min(2.00分钟运行)。

[1103] 5.2-[4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸的合成

[1104] 将2-[4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(170mg,0.47mmol,1.00当量)于甲醇/水(50/10mL)中的溶液、氢氧化钠(93mg,2.33mmol,5.00当量)放入100mL圆底烧瓶中。所得溶液在油浴中、在50℃下搅拌12小时。在真空下浓缩所得混合物。用氯化氢(1mol/L)将溶液的pH值调节到5-6。所得溶液用乙酸乙酯萃取并且合并有机层。通过二氯甲烷/甲醇(4:1)将残余物施加到硅胶柱上。合并所收集的洗提份并且在真空下浓缩。由此产生150mg(89%)呈白色固体状的2-[4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸。m/z 337.24[MH^+],t_R=1.106min(2.00分钟运行)。

[1105] 6.4-(4,6-二甲基-5-[[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨甲酰基]嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[1106] 将2-[4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸(130mg,0.39mmol,1.00当量)于N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的溶液、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂

苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐(220mg,1.50当量)、N,N-二异丙基乙胺(0.3mL,0.30当量)、2-氯-4-[(1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基]苯甲腈盐酸盐(129mg,0.41mmol,1.20当量)放入100mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液30分钟。所得溶液用乙酸乙酯萃取并且合并有机层。所得混合物用盐水洗涤。混合物经无水硫酸钠脱水并且在真空下浓缩。通过乙酸乙酯(100%)将残余物施加到硅胶柱上。合并所收集的洗提份并且在真空下浓缩。由此产生150mg(63%)呈黄色固体状的4-(4,6-二甲基-5-[[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨甲酰基]嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。m/z 597.13[MH^+],t_R=1.428min(2.00分钟运行)。

[1107] 7.4,6-二甲基-2-(哌嗪-1-基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐的合成

[1108] 将4-(4,6-二甲基-5-[[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨甲酰基]嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(140mg,0.23mmol,1.00当量)、二噁烷/HCl(20mL,3.00当量)放入100mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液2小时。在真空下浓缩所得混合物。由此产生160mg(122%)呈黄色固体状的4,6-二甲基-2-(哌嗪-1-基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐。m/z:497.22[MH^+],t_R=1.046min(2.00分钟运行)。

[1109] 8.2-[4-(3-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基]丙基)哌嗪-1-基]-4,6-二甲基-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]嘧啶-5-甲酰胺的合成

[1110] 将4,6-二甲基-2-(哌嗪-1-基)-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐(140mg,0.26mmol,1.00当量)于乙腈(10mL)中的溶液、碳酸钾(181mg,1.31mmol,5.00当量)、碘化钠(51mg,1.50当量)、5-(3-溴丙氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(125mg,0.32mmol,1.20当量)放入25mL密封管中。所得溶液在油浴中、在70℃下搅拌12小时。所得溶液用20mL乙腈稀释。在真空下浓缩所得混合物。粗产物(50mL)通过Prep-HPLC、利用以下条件提纯:流动相A:水(0.1%甲酸),流动相B:乙腈;流量:20mL/min;梯度:30% B到48% B,历时8分钟;254nm;Rt:7.83min。由此产生51mg(28%)呈灰白色固体状的2-[4-(3-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基]丙基)哌嗪-1-基]-4,6-二甲基-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]嘧啶-5-甲酰胺。

[1111] 1H NMR(300MHz,CDCL3)δ8.29(s,1H),7.81(d,J=8.3Hz,1H),7.60(d,J=8.6Hz,1H),7.36(d,J=2.2Hz,1H),7.22(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),6.99(d,J=2.4Hz,1H),6.83(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),5.96(d,J=8.6Hz,1H),4.99(dd,J=11.9,5.5Hz,1H),4.24(dt,J=11.9,7.0Hz,7H),4.08(s,1H),3.09(s,9H),2.98-2.77(m,5H),2.40(s,2H),2.21-2.14(m,1H),1.27(d,J=3.9Hz,12H);LC-MS(ES^+):m/z:811.32[MH^+],t_R=6.278min(10.00分钟运行)。

[1112] 化学式:$C_{42}H_{47}ClN_8O_7$[810.33]。

[1113] 得自HNMR数据的总H计数:46。

[1114] 化合物584的合成程序:

[1115] 1.5-溴-3-甲氧基苯-1,2-二甲酸的合成)

[1116] 向100mL圆底烧瓶中放入4-溴-2-甲氧基-6-甲基苯甲腈(800mg,3.54mmol,1.00当量)、水(10mL)、氢氧化钠(708mg,17.70mmol,5.00当量)、$KMnO_4$(1.12g,7.09mmol,2.00当量)。所得溶液在油浴中、在100℃下搅拌16小时。滤出固体。用氯化氢(2mol/L)将溶液的pH值调节到3。所得溶液用二氯甲烷(15mL×3)萃取且合并水层。所得溶液用乙酸乙酯/甲醇=10:1(15mL×3)萃取且合并有机层且在烘箱中、在减压下干燥,在真空下浓缩。由此产生330mg(34%)呈白色固体状的5-溴-3-甲氧基苯-1,2-二甲酸。

[1117] 2.5-溴-3-甲氧基苯-1,2-二甲酸1,2-二甲酯的合成)

[1118] 向100mL圆底烧瓶中放入5-溴-3-甲氧基苯-1,2-二甲酸(330mg,1.20mmol,1.00当量)、甲醇(20mL)、硫酸(5mL)。所得溶液在油浴中、在70℃下搅拌16小时。所得溶液用水(40mL)稀释。用碳酸钠将溶液pH值调节到8。所得溶液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取且合并有机层且经无水硫酸钠脱水且在真空下浓缩。通过乙酸乙酯/石油醚(1:10)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生340mg(93%)呈白色固体状的5-溴-3-甲氧基苯-1,2-二甲酸1,2-二甲酯。

[1119] LC-MS(ES+):m/z 302.85[MH+],t_R=0.906min(2.0分钟运行)。

[1120] 3.5-[4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]-3-甲氧基苯-1,2-二甲酸1,2-二甲酯的合成

[1121] 将5-溴-3-甲氧基苯-1,2-二甲酸1,2-二甲酯(300mg,0.99mmol,1.00当量)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(277mg,1.49mmol,1.50当量)、RouphosPd(39mg,0.05mmol,0.05当量)、Cs_2CO_3(978mg,3.00mmol,3.00当量)、甲苯(15mL)放入100mL圆底烧瓶中。所得溶液在油浴中、在100℃下搅拌12小时。所得溶液用水(30mL)稀释。所得溶液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取且合并有机层且经无水硫酸钠脱水且在真空下浓缩。通过二氯甲烷:乙酸乙酯(10:1)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生340mg(84%)呈淡黄色油状的5-[4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]-3-甲氧基苯-1,2-二甲酸1,2-二甲酯。

[1122] LC-MS(ES+):m/z 409.05[MH+],t_R=0.963min(2.0分钟运行)。

[1123] 4.5-[4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]-3-甲氧基苯-1,2-二甲酸的合成

[1124] 将5-[4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]-3-甲氧基苯-1,2-二甲酸1,2-二甲酯(340mg,0.83mmol,1.00当量)、甲醇/H_2O/THF(8mL)、氢氧化钠(100mg,2.50mmol,3.00当量)放入100mL圆底烧瓶中。所得溶液在25℃下搅拌12小时。所得溶液用水(30mL)稀释。用氯化氢(2mol/L)将溶液的pH值调节到8。采用柠檬酸单水合物将pH调节到3。所得溶液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取且合并有机层且经无水硫酸钠脱水且在真空下浓缩。由此产生300mg(95%)呈无色油状的5-[4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]-3-甲氧基苯-1,2-二甲酸。

[1125] LC-MS(ES+):m/z 306.95[MH+],t_R=0.853min(2.0分钟运行)。

[1126] 5.4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲氧基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[1127] 将4-(7-甲氧基-1,3-二氧代-1,3-二氢-2-苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(260mg,0.72mmol,1.00当量)、3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(153.6mg,0.93mmol,1.30当量)、吡啶(10mL)放入100mL圆底烧瓶中。所得溶液在油浴中、在120℃下搅拌4小时。所得溶液用水(30mL)稀释。所得溶液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取且合并有机层且经无水硫酸钠脱水且在真空下浓缩。通过二氯甲烷/甲醇(100:1)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生280mg

(83%)呈黄色固体状的4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲氧基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1128] LC-MS(ES+):m/z 417.05[MH+],t_R=0.852min(2.0分钟运行)。

[1129] 6.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲氧基-6-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1130] 将4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲氧基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(270mg,0.57mmol,1当量)、二氯甲烷(6mL,0.07mmol,0.124当量)、TFA(2mL,0.02mmol,0.031当量)放入50mL圆底烧瓶中。在25℃下搅拌所得溶液2小时。浓缩所得混合物,得到呈棕色油状的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲氧基-6-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮。

[1131] LC-MS(ES+):m/z 373.05[MH+],t_R=0.155min(2.0分钟运行)。

[1132] 7.6-[4-([4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲氧基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]甲基)哌啶-1-基]-N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]哒嗪-3-甲酰胺的合成

[1133] 将2,2,2-三氟乙醛;2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-甲氧基-6-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(130mg,0.28mmol,1.078当量)、二氯甲烷(10mL,0.12mmol)、6-(4-甲酰基哌啶-1-基)-N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]哒嗪-3-甲酰胺(120mg,0.26mmol,1当量)、$NaBH(OAc)_3$(163.4mg,0.77mmol,3.006当量)放入100mL圆底烧瓶中。在25℃下搅拌所得溶液2小时。所得溶液用二氯甲烷(30mL)稀释。所得混合物用H_2O(30mL×3)洗涤。混合物经无水硫酸钠脱水并且在真空下浓缩。在真空下浓缩所得混合物。通过二氯甲烷:乙酸乙酯(3:1)将残余物施加到硅胶柱上。粗产物通过Prep-HPLC、利用以下条件提纯:管柱:XBridge Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相:水(10mmol/L NH_4HCO_3)和乙腈(43%相B到65%,历时8分钟);检测器:uv。由此产生70mg(33.11%)呈黄色固体状的6-[4-([4-[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-7-甲氧基-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]哌嗪-1-基]甲基)哌啶-1-基]-N-[(1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基]哒嗪-3-甲酰胺。

[1134] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.04(s,1H),8.57(d,J=8.4Hz,1H),7.87-7.79(m,2H),7.39-7.32(m,2H),7.15-7.12(m,1H),6.96(s,1H),6.68(s,1H),5.04-4.98(m,1H),4.50-4.47(m,3H),4.93-3.85(m,4H),3.35-3.33(m,5H),3.07-2.81(m,3H),2.51(s,3H),2.27 -22.1(m,2H),2.09 -2.01(m,2H),2.00-1.49(m,11H),1.23-1.11(m,3H);LC-MS(ES+):m/z 824.25/826.25[MH+],t_R=182min(3.0分钟运行)。

[1135] 化学式:$C_{42}H_{46}ClN_9O_7$[823.32/825.32]。

[1136] 得自HNMR数据的总H计数:46。

[1137] 化合物618的合成程序:

[1138] 1.N-(2,2-二甲氧基乙基)-3,4-二氢-2H-吡咯-5-胺的合成

[1139] 将5-甲氧基-3,4-二氢-2H-吡咯(4.4g,1当量)、MeOH(50mL)、2,2-二甲氧基乙-1-胺(4.6g)放入250mL圆底烧瓶中。所得溶液在油浴中、在60℃下搅拌12小时。在真空下浓缩所得混合物。由此产生5.7g呈棕色油状的N-(2,2-二甲氧基乙基)-3,4-二氢-2H-吡咯-5-胺。

[1140] LC-MS(ES+):m/z 173.00[MH+],t_R=0.17min(1.9分钟运行)。

[1141] 2.5H,6H,7H-吡咯并[1,2-a]咪唑的合成

[1142] 将N-(2,2-二甲氧基乙基)-3,4-二氢-2H-吡咯-5-胺(5.72g,33.21mmol,1当量)、甲酸(100mL)放入250mL圆底烧瓶中。所得溶液在油浴中、在100℃下搅拌16小时。在真空下浓缩所得混合物。由此产生3.1g(86.31%)呈棕色固体状的5H,6H,7H-吡咯并[1,2-a]咪唑。

[1143] LC-MS(ES+):m/z 108.95[MH+],t_R=0.15min(1.9分钟运行)。

[1144] 3.[5H,6H,7H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基]硼酸的合成

[1145] 将5H,6H,7H-吡咯并[1,2-a]咪唑(1.0g,9.25mmol,1当量)放入用氮气惰性气氛吹洗且维持的100mL圆底烧瓶中。随后添加THF(20mL,246.86mmol,26.696当量)。使所得溶液变成-78℃。向其中添加n-BuLi(10mL,106.16mmol,11.480当量)。所得溶液在-78℃下搅拌10分钟。向混合物中添加$B(Oi\text{-}Pr)_3$(5.0g,26.59mmol,2.875当量)。在室温下搅拌所得溶液6小时。用2M HCl将PH调节到2。在真空下浓缩所得混合物。由此产生2.1g(粗)呈棕色固体状的[5H,6H,7H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基]硼酸。

[1146] LC-MS(ES+):m/z 512.4[MH+],t_R=1.27min(1.9分钟运行)。

[1147] 4.4-[[1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[1148] 将1-氟-4-硝基苯(3g,21.26mmol,1.00当量)于DMSO(80mL)中的溶液放入250mL圆底烧瓶中。随后在2分钟内分数批添加DIEA(2.7g,20.89mmol,1.00当量)。向其中添加4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(6g,21.17mmol,1.00当量)。所得溶液在油浴中、在100℃下搅拌6小时。然后通过添加水(100mL)来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(100mL×2)萃取且合并有机层。所得混合物用盐水(30mL×2)洗涤。在真空下浓缩所得溶液。通过乙酸乙酯/石油醚(1:1)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生8.0g(93%)呈浅黄色固体状的4-[[1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1149] LC-MS(ES+):m/z 405.10[MH+],t_R=0.65min(1.9分钟运行)。

[1150] 5.4-[[1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[1151] 在氮气气氛下,将4-[[1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.8g,11.87mmol,1.00当量)于甲醇(60mL)中的溶液放入250mL圆底烧瓶中。随后添加Pd/C(0.96g,0.20当量)。然后将烧瓶抽成真空并且用氢气吹扫。使用氢气球将反应混合物在氢气气氛下、在室温下氢化3小时,然后通过硅藻土垫过滤且在减压下浓缩。由此产生2.7g(61%)呈浅黄色固体状的4-[[1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1152] LC-MS(ES+):m/z 375.10[MH+],t_R=0.73min(2.0分钟运行)。

[1153] 6.4-[[1-(4-溴苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[1154] 将4-[[1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.0g)、乙腈(100mg)放入用氮气惰性气氛吹洗且维持的250mL圆底烧瓶中。随后添加亚硝酸叔丁酯(770mg)。将其搅拌30分钟。向其中添加二溴铜(1.4g)。所得溶液在水/冰浴中,在0℃下搅拌3小时。通过乙酸乙酯/石油醚(0:100-1:2)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生320mg呈白色固体状的4-[[1-(4-溴苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1155] LC-MS(ES+):m/z 438.15[MH+],t_R=0.69min(1.9分钟运行)。

[1156] 7.4-([1-[4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)苯基]哌啶-4-基]甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[1157] 将4-[[1-(4-溴苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(230mg)、[5H,6H,7H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基]硼酸(1.0g)、二噁烷/H_2O(8mL/2mL)、Na_2CO_3(170mg)、Pd(dppf)Cl_2(50mg)放入用氮气惰性气氛吹洗且维持的25mL密封管中。所得溶液在油浴中、在90℃下搅拌3小时。通过二氯甲烷/甲醇(10:1)将残余物施加到硅胶柱上。由此产生150mg呈棕色油状的4-([1-[4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)苯基]哌啶-4-基]甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1158] LC-MS(ES^+):m/z 466.30[MH^+],t_R=0.61min(1.9分钟运行)。

[1159] 8.1-[[1-(4-[5H,6H,7H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基]苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪的合成

[1160] 将4-[[1-(4-[5H,6H,7H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基]苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.21mmol,1当量)、三氟乙酰基(4mL)、二氯甲烷(20mL)放入100mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液4小时。在减压下浓缩所得混合物。由此产生80mg(90.91%)呈棕色油状的1-[[1-(4-[5H,6H,7H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基]苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪。

[1161] LC-MS(ES^+):m/z 366.00[MH^+],t_R=0.63min(2.0分钟运行)。

[1162] 9.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-[[1-(4-[5H,6H,7H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基]苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮的合成

[1163] 将1-[[1-(4-[5H,6H,7H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基]苯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪(100mg,0.27mmol,1当量)、DMSO(5mL)、DIEA(1.5m)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(80mg,0.29mmol,1.059当量)放入用氮气惰性气氛吹洗且维持的25mL密封管中。所得溶液在油浴中、在130℃下搅拌3小时。所得溶液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。所得混合物用盐水(30mL×1)洗涤。在减压下浓缩所得混合物。粗产物通过Prep-HPLC、使用以下条件提纯:管柱:XB ridge Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相:水(10mmol/L NH_4HCO_3)和乙腈(38%相B到55%,历时8分钟);检测器:UV。由此产生30.6mg(17.99%)呈黄色固体状的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-[[1-(4-[5H,6H,7H-吡咯并[1,2-a]咪唑-3-基]苯基)哌啶-4-基]甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮。

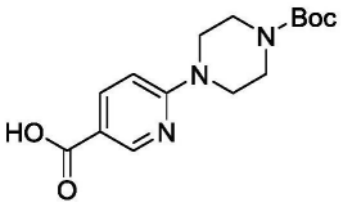
[1164] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.07(s,1H),7.67(d,J=8.5Hz,1H),7.37-7.25(m,4H),7.04-6.89(m,3H),5.06(dd,J=12.7,5.4Hz,1H),4.09(t,J=7.0Hz,2H),3.70(d,J=12.2Hz,2H),3.43-3.41(m,5H),2.90-2.49(m,12H),2.20-2.10(m,2H),2.00-1.90(m,1H),1.80-1.73(m,3H),1.21-1.17(m,2H);LC-MS(ES^+):m/z 622.35[$M+H^+$],t_R=0.68min,(2.90分钟运行)。

[1165] 化学式:$C_{35}H_{39}N_7O_4$[621.31]。

[1166] 得自HNMR数据的总H计数:39。

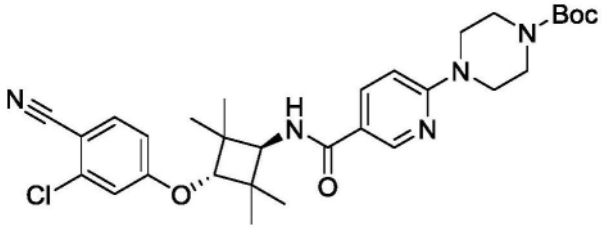
[1167] 化合物77的合成程序:

[1168] 步骤1:[6-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)烟碱酸]。

[1169] 

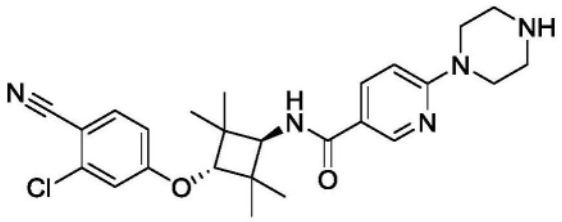
[1170] 将4-(5-((苯甲氧基)羰基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.0g,5.03mmol)和钯/碳(10%,200mg)于乙醇(20ml)中的混合物在氢气气氛(氢气球)下、在30℃搅拌整夜。TLC展示反应完成。通过过滤去除钯/碳并且用乙醇(20ml×2)洗涤。合并的滤液在减压下浓缩,得到呈无色油状的6-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)烟碱酸(1.6g,粗物质),其不经提纯即用于下一步骤。

[1171] 步骤2:[4-(5-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯]。

[1172] 

[1173] 在0℃下,向6-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)烟碱酸(300mg,0.97mmol)、4-((1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)-2-氯苯甲腈盐酸盐(306mg,0.97mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(309mg,2.4mmol)于无水N,N-二甲基甲酰胺(8ml)中的搅拌溶液中添加HATU(2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐)(684mg,1.8mmol),使所得混合物升温至室温且搅拌20分钟。TLC展示反应完成。将混合物分溶于乙酸乙酯(50ml)与水(80ml)之间。收集有机层,用盐水(10ml)洗涤,经无水硫酸钠脱水,且在减压下浓缩,得到粗残余物,通过硅胶快速色谱(用10%甲醇/二氯甲烷洗脱)提纯,得到呈白色固体状的4-(5-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(400mg,产率72%)。

[1174] 步骤3:[N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(哌嗪-1-基)烟碱酰胺]

[1175] 

[1176] 在室温下将4-(5-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(80mg,0.14mmol)于氯化氢的二噁烷溶液(4M,2ml)中的混合物搅拌2小时。TLC展示反应完成。在减压下蒸发挥发物。将残余物溶解于二氯甲烷(20ml)中并且用碳酸氢钠水溶液(1N,5ml)洗涤,经无水硫酸钠脱水,并且在减压下浓缩,得到粗残余物,通过pre-TLC(用10%甲醇/二氯甲烷洗脱)提纯,得到呈白色固体状的[N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)--6-(哌嗪-1-基)烟碱酰胺(32mg,产率50%)。

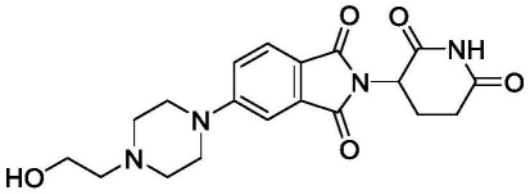
[1177] LC_MS:(ES$^+$):m/z 468.6[M+H]$^+$.t_R=2.285min。

[1178] ^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD):δ1.07-1.38(m,12H),3.12-3.40(m,4H),3.51-3.86(m,1H),3.94(br,3H),4.17-4.30(m,2H),6.99-7.15(m,2H),7.74(s,1H),8.05(s,1H),8.48-8.68(m,2H)。

[1179] 化学式:$C_{25}H_{30}ClN_5O_2$;分子量:467.99。

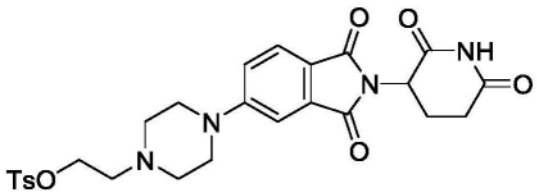
[1180] 得自HNMR数据的总H计数:28。

[1181] 步骤4:[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮]

[1182] 

[1183] 将2-(哌嗪-1-基)乙醇(235.6mg,1.8mmol)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(500mg,1.8mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(468mg,3.6mmol)于1-甲基吡咯烷-2-酮(5ml)中的混合物在90℃下搅拌12小时。TLC展示反应完成。将反应混合物分溶于乙酸乙酯(30ml)与水(50ml)之间。收集有机层,用盐水(20ml)洗涤,经无水硫酸钠脱水且在减压下浓缩,得到粗残余物,通过硅胶快速色谱(用2-3%甲醇/二氯甲烷洗脱)提纯,得到呈黄色油状的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(370mg,62%)。

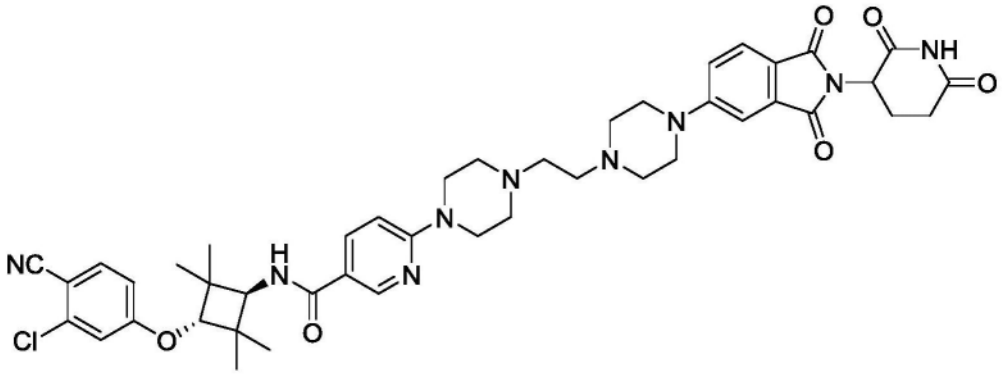
[1184] 步骤2:[4-甲基苯磺酸[2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙酯]

[1185] 

[1186] 在0℃下,将4-甲苯磺酰氯(201mg,1.05mmol)添加到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(370mg,0.96mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(12mg,0.1mmol)和三乙胺(291mg,2.87mmol)于二氯甲烷(10ml)中的溶液中。使反应混合物升温到室温并且在室温下搅拌整夜。TLC展示反应完成。反应混合物用二氯甲烷(10ml)稀释,用水(10ml×2)洗涤,然后用盐水(10ml)洗涤,经无水硫酸钠脱水且在减压下浓缩,得到呈黄色固体状的4-甲基苯磺酸2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙酯(200mg,38%),其不经进一步提纯即用于下一步骤中。

[1187] LC_MS:(ES^+):m/z 541.20$[M+H]^+$.t_R=1.965min。

[1188] 步骤3:[N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺]

[1189] 

[1190] 将4-甲基苯磺酸2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙酯(139mg,0.25mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(55.3mg,0.43mmol)和N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(哌嗪-1-基)烟碱酰胺(100mg,0.21mmol)于无水N,N-二甲基甲酰胺(2ml)中的混合物在50℃下搅拌16小时。TLC展示反应完成。将混合物分溶于乙酸乙酯(20ml)与水(20ml)之间。收集有机层,用盐水(10ml)洗涤,经无水硫酸钠脱水且在减压下浓缩,得到粗残余物,通过pre-TLC(用10%甲醇/二氯甲烷洗脱)提纯,得到呈黄色固体状的N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺(40mg,18%)。

[1191] ^{1}H NMR(400MHz,δ6-DMSO):δ1.12(s,6H),1.22(s,6H),1.99-2.05(m,1H),2.54-2.73(m,12H),2.84-2.92(m,1H),3.41-3.70(m,10H),4.06(d,J=9.2Hz,1H),4.30(s,1H),5.05-5.10(m,1H),6.89(d,J=9.2Hz,1H),6.99-7.02(m,1H),7.21(d,J=2.4Hz,1H),7.25-7.30(m,1H),7.37(br,1H),7.63(d,J=9.2Hz,1H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),7.90(d,J=8.4Hz,1H),7.96-7.99(m,1H),8.63(d,J=2.0Hz,1H),11.08(s,1H)。

[1192] 化学式:$C_{44}H_{50}ClN_9O_6$;分子量:836.38。

[1193] 得自HNMR数据的总H计数:50。

[1194] LC_MS:(ES^{+}):m/z 836.40[M+H]$^{+}$.t_R=2.408min。

[1195] 化合物383的合成程序:

[1196] 4-[(4-溴-2-氟苯基)羰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[1197] 将4-溴-2-氟苯甲酸(5.0g,22.83mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(20.0mL)、HATU(10.5g,27.61mmol,1.20当量)、DIEA(11.9g,92.08mmol,4.00当量)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.3g,23.09mmol,1.00当量)放入100.0mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液整夜。然后通过添加20.0mL水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(40.0mL)萃取并且合并有机层。所得混合物用氯化钠(40.0mL)洗涤。混合物经无水硫酸钠脱水。通过乙酸乙酯/石油醚(1/4)将残余物施加到硅胶柱上。合并所收集的洗提份并且在真空下浓缩。由此产生8.82g(100%)呈黄色固体状的4-[(4-溴-2-氟苯基)羰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1198] 2.2-[[4-([4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]羰基)-3-氟苯基]氨基]-2-甲基丙酸的合成

[1199] 将4-[(4-溴-2-氟苯基)羰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.0g,10.33mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL)、碳酸钾(3.58g,25.90mmol,2.50当量)、CuI(393.8mg,2.07mmol,0.20当量)、2-乙酰基环己-1-酮(261.0mg,1.86mmol,0.20当量)、2-氨基-2-甲基

丙酸(1.6g,15.52mmol,1.50当量)放入100.0mL圆底烧瓶中。将所得溶液在油浴中、在105.0℃下搅拌整夜。然后通过添加20.0mL水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(40.0mL)萃取并且合并有机层。用氯化氢(1.0mol/L)将溶液的pH值调节到8。所得溶液用乙酸乙酯(40.0mL)萃取且合并有机层且经无水硫酸钠脱水且在真空下浓缩。由此产生3.9g(92%)呈黄色固体状的2-[[4-([4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]羰基)-3-氟苯基]氨基]-2-甲基丙酸。

[1200] LC-MS(ES^+):m/z 410.2[MH^+],t_R=1.049min,(2.0分钟运行)。

[1201] 化学式:$C_{20}H_{28}FN_3O_5$[409.20]。

[1202] 3.4-([2-氟-4-[(1-甲氧基-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基]苯基]羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[1203] 将2-[[4-([4-[(叔丁氧基)羰基]哌嗪-1-基]羰基)-3-氟苯基]氨基]-2-甲基丙酸(2.7g,6.59mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(20.0mL)、碳酸钾(2.7g,19.54mmol,3.00当量)、CH3I(2.8g,19.73mmol,3.00当量)放入250.0mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液整夜。然后通过添加20.0mL水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(40.0mL)萃取并且合并有机层。所得混合物用氯化钠(40.0mL)洗涤。混合物经无水硫酸钠脱水。通过乙酸乙酯/石油醚(1/1)将残余物施加到硅胶柱上。合并所收集的洗提份并且在真空下浓缩。由此产生2.2g(79%)呈黄色固体状的4-([2-氟-4-[(1-甲氧基-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基]苯基]羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1204] LC-MS(ES^+):m/z 424.05[MH^+],t_R=0.920min,(1.90分钟运行)。

[1205] 化学式:$C_{21}H_{30}FN_3O_5$[423.22]。

[1206] 4.4-[(4-[3-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基]-2-氟苯基)羰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[1207] 将4-([2-氟-4-[(1-甲氧基-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基]苯基]羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500.0mg,1.18mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)、4-异硫氰基-2-(三氟甲基)苯甲腈(404.3mg,1.77mmol,1.50当量)、t-BuOK(198.24mg,1.77mmol,1.50当量)放入100.0mL圆底烧瓶中。将所得溶液在油浴中、在100.0℃下搅拌整夜。然后通过添加20.0mL水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯(40.0mL)萃取并且合并有机层。所得混合物用氯化钠(40.0mL)洗涤。混合物经无水硫酸钠脱水。通过乙酸乙酯/石油醚(1/1)将残余物施加到硅胶柱上。合并所收集的洗提份并且在真空下浓缩。由此产生500.0mg(68%)呈黄色固体状的4-[(4-[3-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基]-2-氟苯基)羰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[1208] 5.4-(3-[3-氟-4-[(哌嗪-1-基)羰基]苯基]-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐的合成

[1209] 将4-[(4-[3-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-5,5-二甲基-4-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基]-2-氟苯基)羰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(120.0mg,0.19mmol,1.00当量)、甲醇(3.0mL)、氯化氢(0mg)放入50.0mL圆底烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液2小时。粗产物(mL)通过Prep-HPLC、使用以下条件(2#-分析型HPLC-SHIMADZU(HPLC-10))提纯:管柱:XBridge Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相:水(0.1% FA)和乙腈(25.0%乙腈到62.0%历时8分钟);由此产生89.9mg(83%)呈黄色固体状的4-(3-[3-氟-4-[(哌嗪-1-基)羰基]苯基]-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐。

[1210] H-NMR(300MHz,CD3OD)δ8.17-8.15(d,J＝5.4Hz,2H),8.01-7.98(d,J＝8.4Hz,1H),7.64-7.58(m,1H),7.41-7.37(m,2H),5.49(s,1H),3.83(s,2H),3.46(s,2H),3.01-2.92(d,J＝28.5Hz,4H),1.60(s,6H),1.38(s,1H)。

[1211] LC-MS(ES$^+$):m/z 520.05[MH$^+$],t_R＝1.315min,(3.0分钟运行)。

[1212] 化学式:$C_{24}H_{21}F_4N_5O_2S$[519.14]。

[1213] 得自HNMR数据的总H计数:22。

[1214] 6.4-[3-(4-[[4-(4-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基]丁基)哌嗪-1-基]羰基]-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈的合成

[1215] 将4-(3-[3-氟-4-[(哌嗪-1-基)羰基]苯基]-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(150.0mg,0.27mmol,1.00当量)、CH3CN(5.0mL)、碳酸钾(149.1mg,1.08mmol,4.00当量)、NaI(40.5mg,1.00当量)、5-(4-溴丁氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(220.0mg,0.54mmol,2.00当量)放入50.0mL圆底烧瓶中。将所得溶液在油浴中、在70.0℃下搅拌整夜。粗产物(mL)通过Prep-HPLC(2#-分析型HPLC-SHIMADZU(HPLC-10))、使用以下条件提纯:管柱:XBridge Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相:水(0.1% FA)和乙腈(25.0%乙腈到62.0%,历时8分钟);检测器:UV 254nm。获得mL产物。由此产生27.2mg(12%)呈白色固体状的4-[3-(4-[[4-(4-[[2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基]氧基]丁基)哌嗪-1-基]羰基]-3-氟苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈。

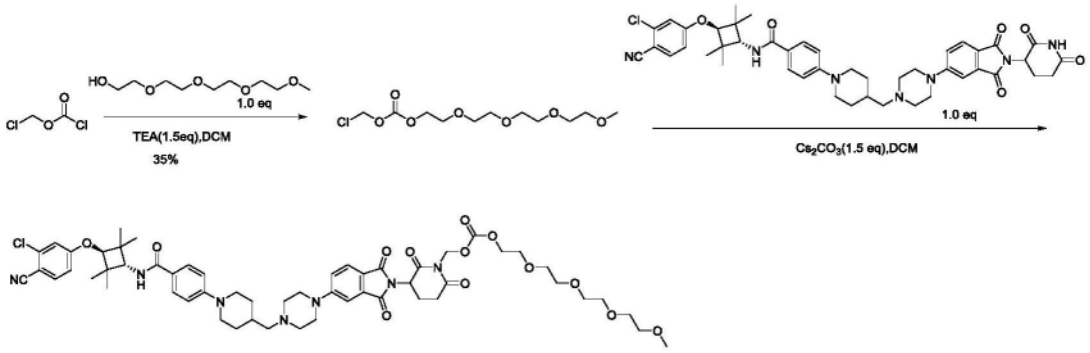
[1216] H-NMR(300MHz,CDCl3)δ8.04-7.95(m,3H),7.84-7.77(m,2H),7.60-7.55(m,1H),7.34-7.33(d,J＝1.8Hz,1H),7.21-7.09(m,3H),4.98-4.93(m,1H),4.14-4.10(m,2H),3.91(s,2H),3.49(s,2H),2.94-2.72(m,3H),2.67-2.56(m,5H),2.25-2.13(m,2H),1.92-1.88(m,2H),1.76(s,2H),1.68(s,6H)。

[1217] LC-MS(ES$^+$):m/z 848.20[MH$^+$],t_R＝3.304min,(5.0分钟运行)。

[1218] 化学式:$C_{41}H_{37}F_4N_7O_7S$[847.24]。

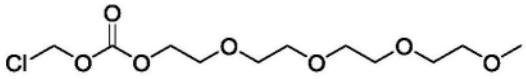
[1219] 得自HNMR数据的总H计数:37。

[1220] 化合物450的合成流程:

[1221] 

[1222] 实验:

[1223] 步骤1:[碳酸氯甲酯2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基酯]

[1224] 

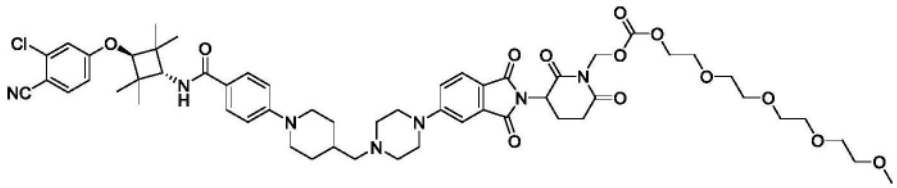
[1225] 在0℃下,向氯甲酸氯甲酯(2.6g,20mmol)于二氯甲烷(40mL)中的搅拌溶液中逐滴添加2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-醇(4.16g,20mmol)与三乙胺(2g,20mmol)于二氯甲烷(5ml)中的混合物。所得反应混合物在0℃下搅拌0.5小时。TLC展示反应完成。将反应混合物分溶于叔丁基甲基醚(100ml)与水(60ml)之间。收集有机层,用盐水(50ml)洗涤,经无水硫酸钠脱水,且在减压下浓缩,得到粗残余物,通过硅胶快速色谱(用30%乙酸乙酯/己烷洗脱)提纯,得到呈无色油状的碳酸氯甲酯2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基酯(2.2g,产率35.2%)。

[1226] 1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ3.38(s,3H),3.54-3.56(m,2H),3.64-3.66(m,10H),3.74-3.76(m,2H),4.36-4.38(m,2H),5.74(s,2H)。

[1227] 化学式:$C_{11}H_{21}ClO_7$;分子量:300.73;

[1228] 得自HNMR数据的总H计数:21。

[1229] 步骤2:[碳酸[(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲酯2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基酯]

[1230] 

[1231] 将N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(320mg,0.39mmol)、碳酸铯(190mg,0.58mmol)和碳酸氯甲酯2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基酯(140mg,0.47mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。TLC展示反应完成。将混合物分溶于乙酸乙酯(50ml)与水(40ml)之间。收集有机层,用盐水(30ml)洗涤,经无水硫酸钠脱水,且在减压下浓缩,得到粗残余物,通过硅胶快速色谱(用2.5%甲醇/二氯甲烷洗脱)提纯,得到呈黄色固体状的碳酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲酯2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基酯(160mg,产率38%)。

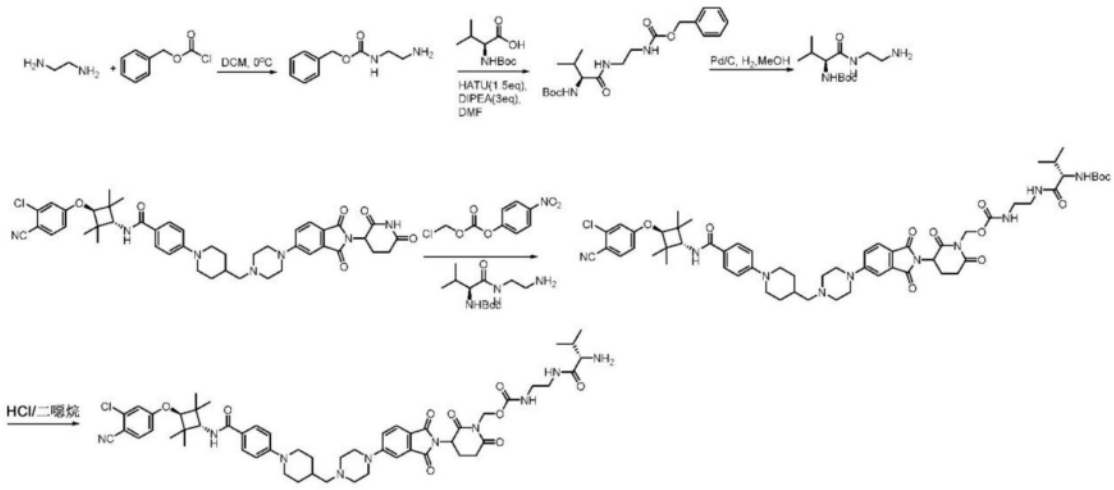
[1232] LC_MS:(ES^+):m/z 1084.7$[M+H]^+$.t_R=2.550min。

[1233] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ1.13(s,6H),1.18-1.27(m,2H),1.22(s,6H),1.77-1.83(m,3H),2.04-2.12(m,1H),2.21-2.22(m,2H),2.31-2.45(m,1H),2.58-2.67(m,3H),2.73-2.85(m,3H),3.01-3.12(m,1H),3.23(s,3H),3.31-3.33(m,2H),3.40-3.52(m,15H),3.59-3.62(m,2H),3.86(d,J=12.4Hz,2H),4.05(d,J=9.2Hz,1H),4.19-4.21(m,2H),4.32(s,1H),5.25-5.29(m,1H),5.67-5.69(m,2H),6.96(d,J=8.8Hz,2H),7.00(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),7.21(d,J=2.4Hz,1H),7.28(d,J=8.8Hz,1H),7.36(s,1H),7.50(d,J=9.2Hz,1H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),7.74(d,J=8.4Hz,2H),7.92(d,J=8.8Hz,1H)。

[1234] 化学式:$C_{56}H_{70}ClN_7O_{13}$;分子量:1084.65;

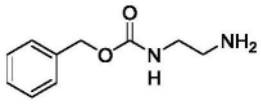
[1235] 得自HNMR数据的总H计数:70。

[1236] 化合物448的合成流程:

[1237] 

实验:

[1238] 步骤1:[(2-氨基乙基)氨基甲酸苯甲酯]

[1239] 

[1240] 在0℃下,历时30分钟向乙烷-1,2-二胺(10g,166mmol)于无水二氯甲烷(50ml)中的搅拌溶液中逐滴添加含有氯甲酸苯甲酯(2.83g,16.6mmol)的二氯甲烷(10ml)。在0℃下搅拌反应混合物3小时。TLC展示反应完成。混合物溶液用稀盐酸(1N)酸化到pH 4-5,并且用乙酸乙酯(100ml)萃取。收集水层,用饱和氢氧化钠溶液酸化到pH 9-10,并且用乙酸乙酯(50ml×2)萃取。收集所合并的有机层,经无水硫酸钠脱水,且在减压下浓缩,得到呈无色油状的(2-氨基乙基)氨基甲酸苯甲酯(1.31g,产率40%),其不经进一步提纯即用于下一步骤中。

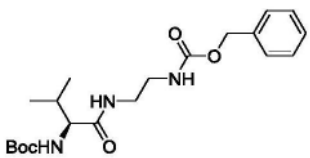
[1241] LC_MS:(ES^+):m/z 195.2$[M+H]^+$.t_R=1.198min。

[1242] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):2.787(t,J=6.0Hz,2H),3.14-3.28(m,2H),5.07(s,2H),7.27-7.35(m,5H)。

[1243] 化学式:$C_{10}H_{14}N_2O_2$;分子量:194.23;

[1244] 得自HNMR数据的总H计数:11。

[1245] 步骤2:

[1246] 

[1247] 在室温下向(2-氨基乙基)氨基甲酸苯甲酯(400mg,2.06mmol)、(S)-2-((第三丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸(447mg,2.06mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(797mg,6.18mmol)于无水N,N-二甲基甲酰胺(4ml)中的搅拌溶液中添加HATU(2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐)(1.56g,4.12mmol)且搅拌20分钟。TLC展示反应完成。将混合物分溶于乙酸乙酯(40ml)与水(20ml)之间。收集有机层,用盐水(30ml)洗

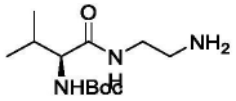
涤，经无水硫酸钠脱水，且在减压下浓缩，得到粗残余物，通过硅胶快速色谱(用5％甲醇/二氯甲烷洗脱)提纯，得到呈白色固体状的化合物448-2(670mg，产率83％)。

[1248] ^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：0.88(d，J＝6.8Hz，3H)，0.93(d，J＝6.8Hz，3H)，1.43(s，9H)，2.07-2.15(m，1H)，3.33-3.38(m，4H)，3.85(t，J＝1.2Hz，3H)，5.08(s，2H)，7.30-7.35(m，5H)。

[1249] 化学式：$C_{20}H_{31}N_3O_5$；分子量：393.48；

[1250] 得自HNMR数据的总H计数：28。

[1251] 步骤3：[(S)-(1-((2-氨基乙基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯]

[1252] 

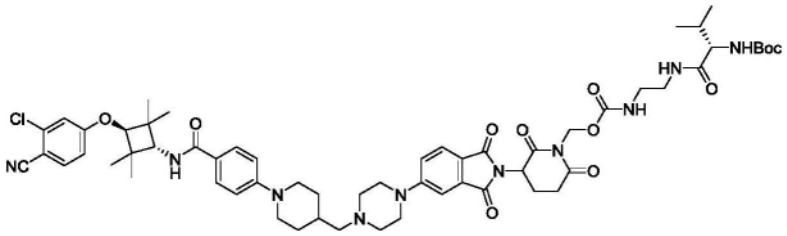
[1253] 将钯/碳(10％，200mg)添加到化合物448-2(670mg，1.70mmol)于甲醇(20ml)中的搅拌溶液中。在室温下，在氢气气氛(氢气球)下搅拌反应混合物整夜。TLC展示反应完成。钯/碳通过过滤去除并且用甲醇(5ml×2)洗涤。在减压下浓缩所合并的滤液，获得呈无色油状的(S)-(1-((2-氨基乙基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(470mg，粗物质)，其不经提纯即直接用于下一步骤中。

[1254] ^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：0.92(d，J＝6.8Hz，3H)，0.96(d，J＝6.8Hz，3H)，1.44(s，9H)，2.08-2.20(m，1H)，2.84(t，J＝5.6Hz，2H)，3.27-3.38(m，2H)，3.85-3.89(m，1H)。

[1255] 化学式：$C_{12}H_{25}N_3O_3$；分子量：259.35；

[1256] 得自HNMR数据的总H计数：21。

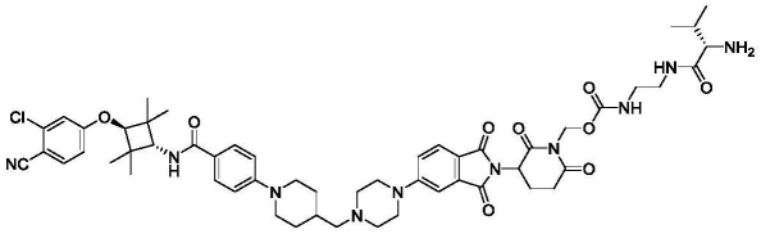
[1257] 步骤4：(2-((S)-2-((第三丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰胺)乙基)氨基甲酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r，3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2，2，4，4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1，3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2，6-二氧代哌啶-1-基)甲酯

[1258] 

[1259] 在氮气下，向N-((1r，3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2，2，4，4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(2，6-二氧代哌啶-3-基)-1，3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(300mg，0.36mmol)和碳酸铯(179mg，0.55mmol)于二氯甲烷(8ml)和乙腈(1ml)中的搅拌溶液中添加碳酸氯甲酯(4-硝基苯基)酯(102mg，0.44mmol)。在室温下、在氮气下搅拌反应混合物3小时。TLC展示反应完成。向反应混合物中添加(S)-(1-((2-氨基乙基)氨基)-3-甲基-1-侧氧基丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(93mg，0.36mmol)，且所得混合物在氮气下继续搅拌2小时。TLC展示反应完成。将混合物分溶于乙酸乙酯(30ml)与水(20ml)之间。收集有机层，用盐水(30ml)洗涤，经无水硫酸钠脱水，且在减压下浓缩，得到粗残余物，通过硅胶快速色谱(用2.5％甲醇/二氯甲烷洗脱)提纯，得到呈黄色固体状的期望产物(240mg，产率59％)。

[1260] LC_MS:(ES$^+$):m/z 1135.7[M+H]$^+$.t_R=2.578min。

[1261] 步骤5:[(2-((S)-2-氨基-3-甲基丁酰胺基)乙基)氨基甲酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)2,6-二氧代哌啶-1-基)甲酯]

[1262] 

[1263] 将(2-((S)-2-((第三丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰胺)乙基)氨基甲酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲酯(230mg,0.20mmol)于二氯甲烷(6mL)中的溶液在含有4M氯化氢的二噁烷(2mL)中、在室温下搅拌2小时。TLC展示反应完成。混合物溶液用饱和碳酸氢钠溶液酸化到pH9-10,且用二氯甲烷(15ml×2)萃取。合并有机层,用盐水(30ml)洗涤,经硫酸钠脱水且在减压下浓缩,得到粗残余物,通过硅胶快速色谱(用2.5%甲醇/二氯甲烷洗脱)提纯,得到呈黄色固体状的(2-((S)-2-氨基-3-甲基丁酰胺)乙基)氨基甲酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲酯(140mg,产率67%)。

[1264] LC_MS:(ES$^+$):m/z 1035.6[M+H]$^+$.t_R=2.215min。

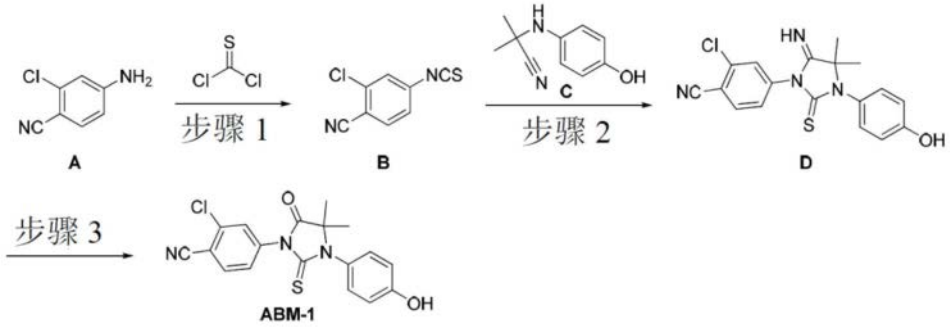
[1265] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ0.76(d,J=6.8Hz,3H),0.84(d,J=6.8Hz,3H),1.12(s,6H),1.18(s,2H),1.22(s,6H),1.80-1.87(m,4H),2.07-2.09(m,2H),2.21(d,J=6.0Hz,2H),2.50(s,4H),2.58-2.62(m,2H),2.76-2.85(m,3H),2.90(d,J=5.2Hz,1H),3.00-3.06(m,3H),3.11(t,J=6.0Hz,2H),3.45(s,4H),3.86(d,J=12.0Hz,2H),4.05(d,J=9.2Hz,1H),4.32(s,1H),5.20-5.24(m,1H),5.55-5.61(m,2H),6.95(d,J=9.2Hz,2H),6.99-7.02(m,1H),7.20(d,J=2.4Hz,1H),7.27(d,J=8.8Hz,1H),7.32-7.35(m,2H),7.48(d,J=9.2Hz,1H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),7.73(d,J=8.8Hz,2H),7.90(d,J=8.8Hz,2H)。

[1266] 化学式:$C_{54}H_{67}ClN_{10}O_9$;分子量:1035.62;

[1267] 得自HNMR数据的总H计数:67。

[1268] ABM部分的合成

[1269] ABM-1:2-氯-4-(3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯甲腈

[1270] 

[1271] 步骤1:2-氯-4-异硫氰基苯甲腈(B)的合成。

[1272] 向4-氨基-2-氯苯甲腈(A,1g,6.55mmol)于二氯甲烷(9mL)中的搅拌溶液中添加碳酸氢钠(2.21g,26.31mmol)和水(9mL)。将所得混合物冷却到0℃,在0℃下,历时30分钟向其中逐滴添加硫光气(817mg,7.11mmol)。然后将所得混合物升温到室温且在室温下搅拌1小时。反应混合物用二氯甲烷(200mL)稀释,用盐水(50mL×2)洗涤,经无水硫酸钠脱水并且然后在减压下浓缩,得到粗残余物。残余物通过快速硅胶色谱(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚(v:v=1:30))提纯,得到期望产物(产率:71%)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.69(d,J=8.0Hz,1H),7.38(s,1H),7.28(m,1H);

[1273] 步骤2:2-氯-4-[3-(4-羟基苯基)-5-亚胺基-4,4-二甲基-2-亚硫基咪唑烷-1-基]苯甲腈(D)的合成。

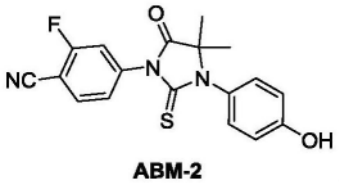
[1274] 向2-氯-4-异硫氰基苯甲腈(B,399mg,2.05mmol)于甲苯(5mL)中的搅拌溶液中添加2-[(4-羟基苯基)氨基]-2-甲基丙腈(C,300mg,1.70mmol)和4-二甲氨基吡啶(312mg,2.55mmol)。所得溶液然后在油浴中加热到100℃且在相同温度下搅拌16小时。LC-MS指示期望产物形成。在真空下浓缩反应混合物,得到粗残余物,通过快速硅胶色谱(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚(v:v=1:1))提纯,得到呈棕色固体状的期望产物(产率:48%)。LC-MS(ES^+):m/z 370.95[MH^+],t_R=0.74min(2.0分钟运行);

[1275] 步骤3:2-氯-4-[3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-亚硫基咪唑烷-1-基]苯甲腈(ABM-1)。

[1276] 向2-氯-4-[3-(4-羟基苯基)-5-亚氨基-4,4-二甲基-2-亚硫基咪唑烷-1-基]苯甲腈(D,300mg,0.81mmol)于甲醇(6mL)中的搅拌溶液中添加氯化氢水溶液(2N,3.0mL)。所得溶液然后在油浴中加热到100℃且在相同温度下搅拌2小时。反应混合物用水(30mL)稀释,用乙酸乙酯(60mL×3)萃取,用水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠脱水且在真空下浓缩,得到呈黄色固体状的标题产物(产率:93%),其不经任何进一步提纯即用于下一步骤。LC-MS(ES^+):m/z 372.00[MH^+],t_R=0.97min(2.0分钟运行)。

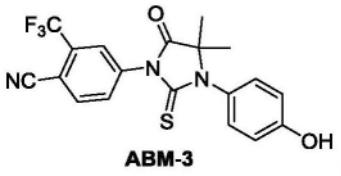
[1277] 除非另外指出,否则根据上文对于ABM-1的合成所述的类似程序,通过使用相应的起始物质和试剂来合成以下中间物和其类似物(例如(但不限于)具有取代(例如卤素)的类似物)。

[1278] ABM-2:2-氟-4-(3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯甲腈:

[1279] 

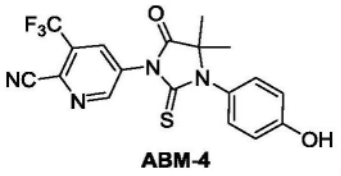
ABM-2。

[1280] ABM-3:4-(3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈:

[1281] 

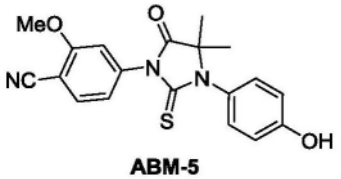
ABM-3。

[1282] ABM-4:5-(3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈:

[1283] 

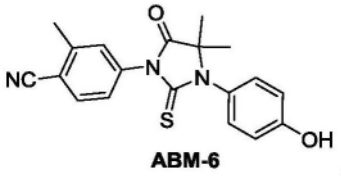
ABM-4。

[1284] ABM-5:4-(3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-甲氧基苯甲腈:

[1285] 

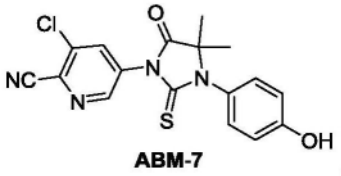
ABM-5。

[1286] ABM-6:(4-(3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-甲基苯甲腈:

[1287] 

ABM-6。

[1288] ABM-7:3-氯-5-(3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)吡啶甲腈:

[1289] 

ABM-7。

[1290] ABM-8:4-(1-(4-羟基苯基)-4-氧代-2-硫酮基-8-氧杂-1,3-二氮杂螺[4.5]癸-3-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈:

[1291]

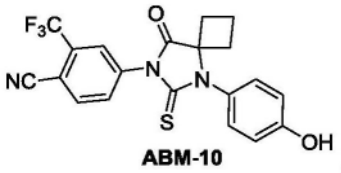
ABM-8。

[1292] ABM-9:4-(1-(4-羟基苯基)-8-甲基-4-氧代-2-硫酮基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-3-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈:

[1293]

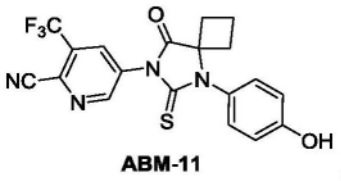
ABM-9。

[1294] ABM-10:4-(5-(4-羟基苯基)-8-氧代-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]癸-7-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈

[1295] 

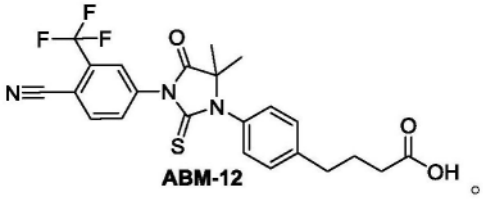
ABM-10。

[1296] ABM-11:5-(5-(4-羟基苯基)-8-氧代-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]癸-7-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈:

[1297] 

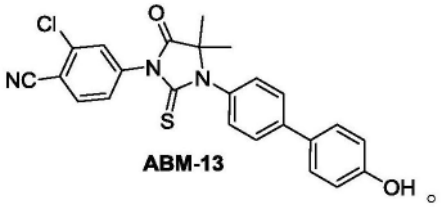
ABM-11。

[1298] ABM-12:4-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯基)丁酸:

[1299] 

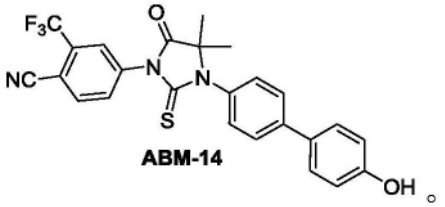
ABM-12。

[1300] ABM-13:2-氯-4-(3-(4'-羟基联苯-4-基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯甲腈:

[1301] 

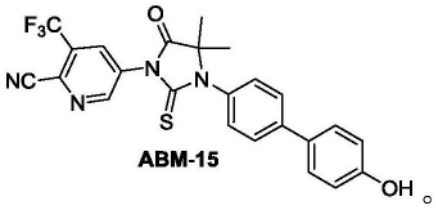
ABM-13。

[1302] ABM-14:4-(3-(4'-羟基联苯-4-基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈:

[1303] 

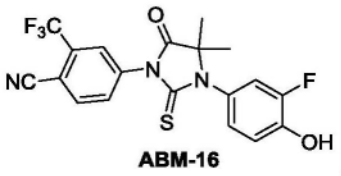
ABM-14。

[1304] ABM-15:5-(3-(4'-羟基联苯-4-基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈:

[1305] 

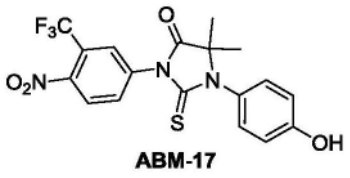
ABM-15。

[1306] ABM-16:4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈:

[1307] 

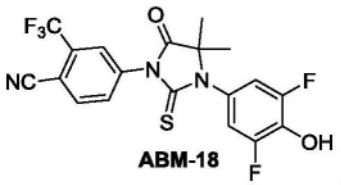
ABM-16。

[1308] ABM-17:1-(4-羟基苯基)-5,5-二甲基-3-(4-硝基-3-(三氟甲基)苯基)-2-硫酮基咪唑烷-4-酮:

[1309] 

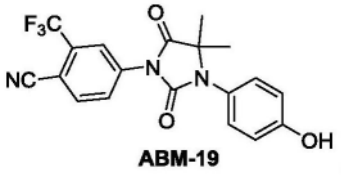
ABM-17。

[1310] ABM-18:4-(3-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈:

[1311] 

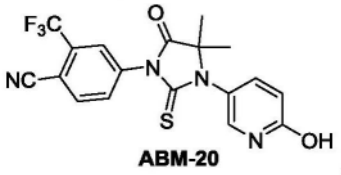
ABM-18。

[1312] ABM-19:4-(3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈:

[1313] 

ABM-19。

[1314] ABM-20:4-(3-(6-羟基吡啶-3-基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈:

[1315] 

ABM-20。

[1316] ABM-21:2-氯-4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯甲腈:

[1317]

ABM-21。

[1318] ABM-22:4-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-甲氧基苯甲腈:

[1319]

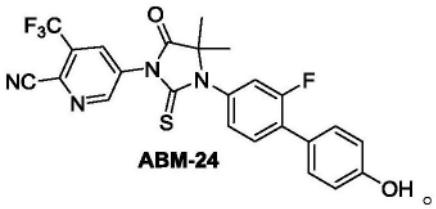
ABM-22。

[1320] ABM-23:5-(3-(3-氟-4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈:

[1321]

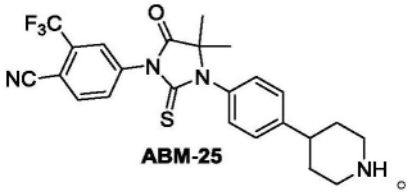
ABM-23。

[1322] ABM-24:5-(3-(2-氟-4'-羟基联苯-4-基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈:

[1323] 

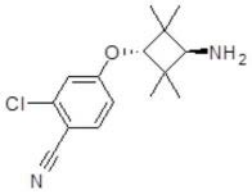
ABM-24。

[1324] ABM-25:4-(4,4-二甲基-5-氧代-3-(4-(哌啶-4-基)苯基)-2-硫酮基咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈:

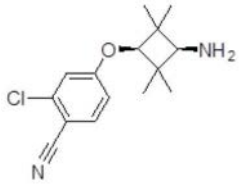
[1325] 

ABM-25。

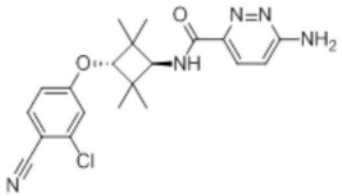
[1326] ABM-26:反-2-氯-4-[3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基]苯甲腈。

[1327] 

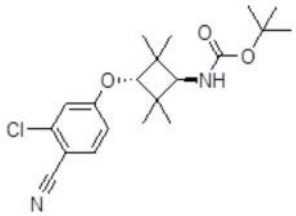
[1328] ABM-27:顺-2-氯-4-[3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基]苯甲腈

[1329] 

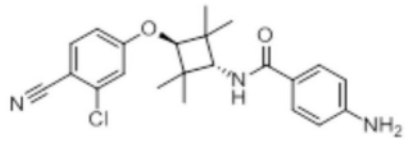
[1330] ABM-28:反6-氨基-N-[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]哒嗪-3-甲酰胺

[1331] 

[1332] ABM-29:反N-[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨基甲酸叔丁酯。

[1333] 

[1334] ABM-30:反4-氨基-N-[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺

[1335] 

[1336] 步骤1:(4-((反-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯。

[1337] 向4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酸(1.50g,6.34mmol)于二氯甲烷(40mL)中的悬浮液中馈入N,N-二异丙基乙胺(3.30mL,19.0mmol),随后馈入4-(反-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)-2-氯苯甲腈盐酸盐(2.0g,6.34mmol)。搅拌混合物若干分钟,且然后馈入HATU(2.41g,6.34mmol)。使反应混合物在室温下搅拌2小时。混合物用二氯甲烷(40mL)稀释,用1N HCl水溶液(2x)、饱和碳酸氢钠水溶液(2x)、盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4脱水。粗产物用于下一步骤;

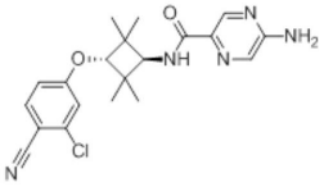
[1338] 步骤2:反4-氨基-N-[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺的合成。

[1339] 将含有4M HCl的二噁烷(1.38mL,40.0mmol)添加到(4-((反-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(2.00g,4.01mmol)于MeOH(2mL)中的预混合溶液中且在室温下搅拌1小时直到完成。将反应混合物在真空中浓缩为固体,用含5% MeOH的DCM溶解。有机层用碳酸氢钠(2x)洗涤,通过Biotage Universal相分离器过滤且然后真空浓缩为固体。使粗产物从EtOH/庚烷中再结晶,得到呈白色固体状的期望产物(1.2g,75%产率)。^{1}H NMR(400MHz,METHANOL-d4)δ7.72(d,J=8.80Hz,1H),7.61(d,J

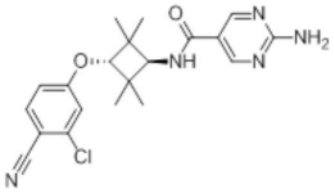
＝8.61Hz,2H),7.13(d,J＝2.35Hz,1H),6.98(dd,J＝2.45,8.71Hz,1H),6.69(d,J＝8.61Hz,2H),4.28(s,1H),4.12(s,1H),1.27(s,6H),1.22(s,6H).LC-MS(ES+):m/z 398.16/400.15[MH^+]。

[1340] 除非另外指出,否则根据上文对于ABM-30的合成所述的类似程序,通过使用相应的起始物质和试剂来合成以下中间物和其类似物(例如(但不限于)具有取代(例如卤素)的类似物)。

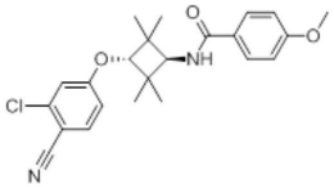
[1341] ABM-31:反5-氨基-N-[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡嗪-2-甲酰胺

[1342] 

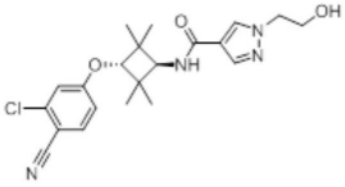
[1343] ABM-32:反2-氨基-N-[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]嘧啶-5-甲酰胺

[1344] 

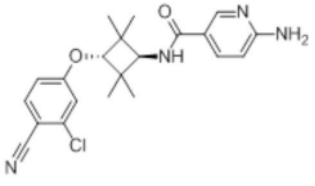
[1345] ABM-33:4-甲氧基-N-[(1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺

[1346] 

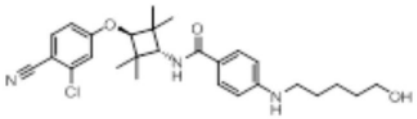
[1347] ABM-34:反1-(2-羟乙基)-N-[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1348] 

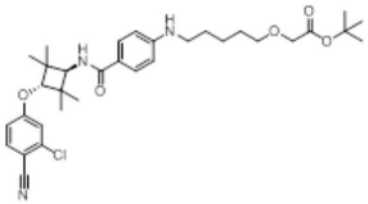
[1349] ABM-35:反6-氨基-N-[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]吡啶-3-甲酰胺。

[1350] 

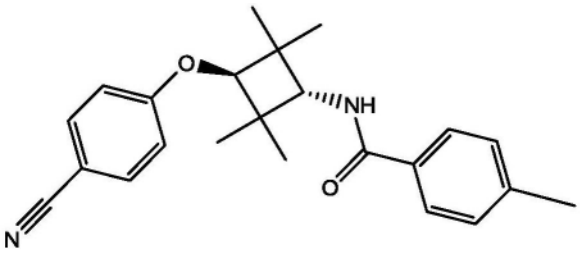
[1351] ABM-36:反4-[(5-羟戊基)氨基]-N-[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]苯甲酰胺

[1352] 

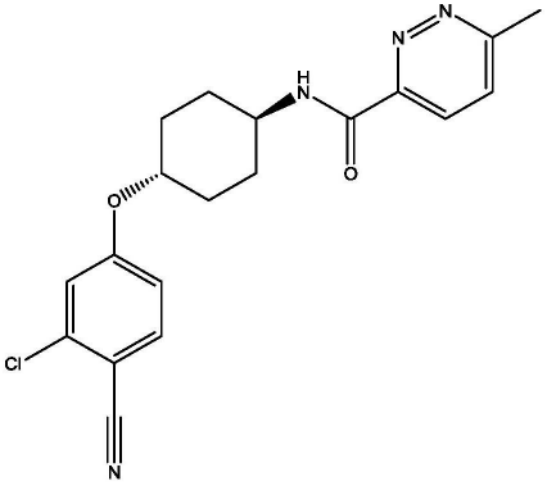
[1353] ABM-37:2-({5-[(4-{[3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基]氨甲酰基}苯基)氨基戊基}氧基)乙酸叔丁酯

[1354] 

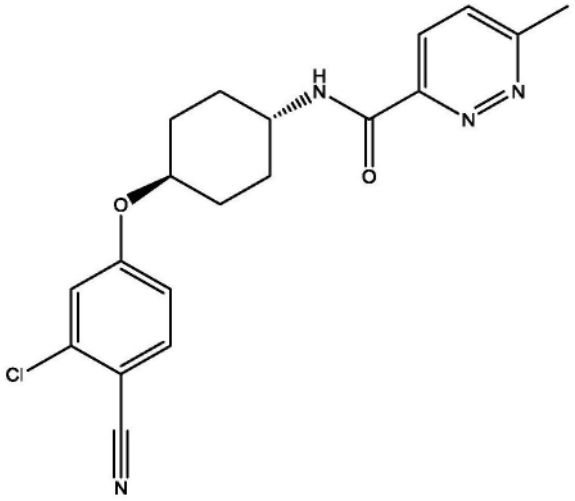
[1355] ABM-38:N-((1r,3r)-3-(4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-甲基苯甲酰胺

[1356] 

[1357] ABM-39:N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-甲基哒嗪-3-甲酰胺

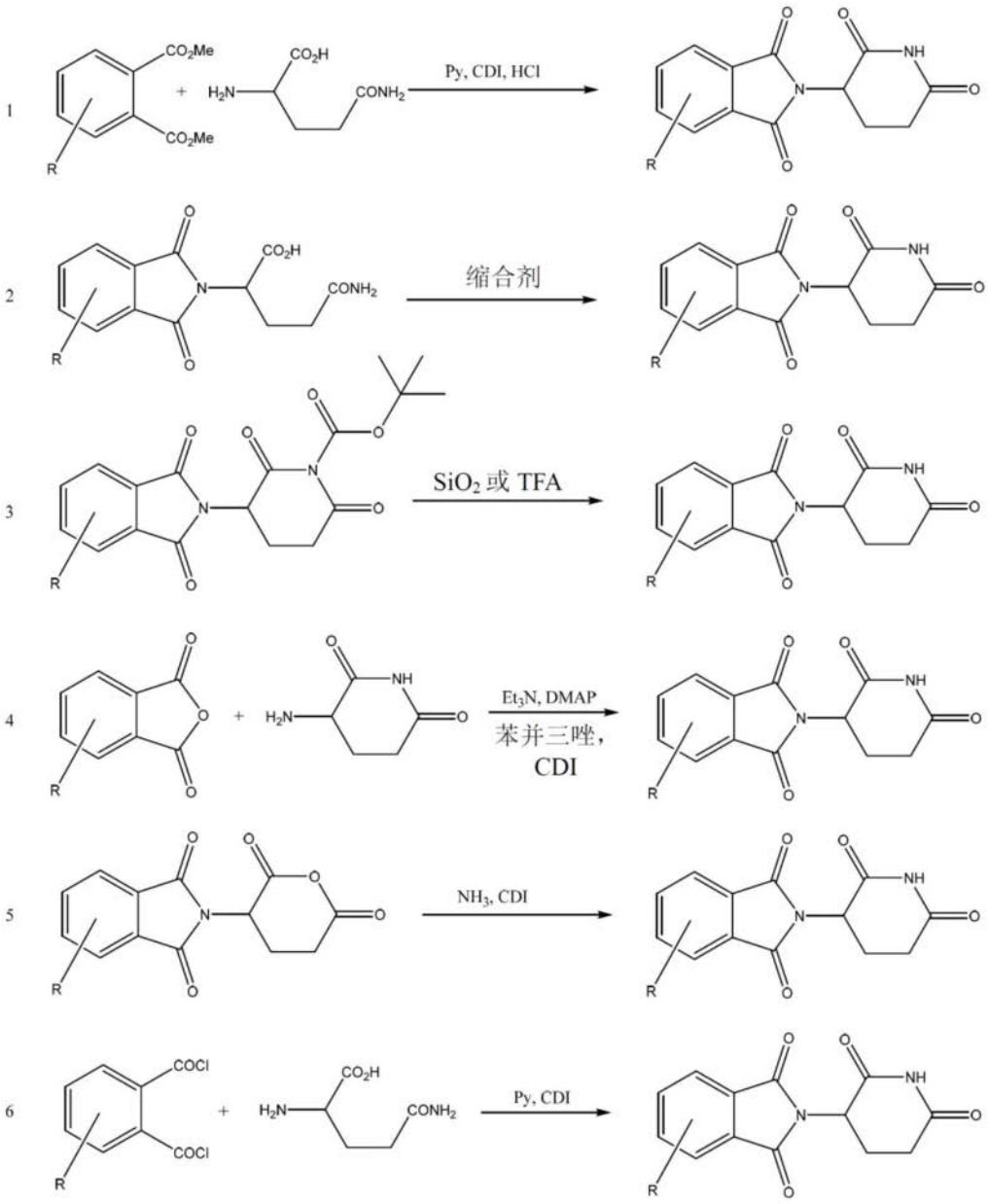
[1358] 

[1359] ABM-40:N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-甲基哒嗪-3-甲酰胺

[1360] 

[1361] CLM部分的合成

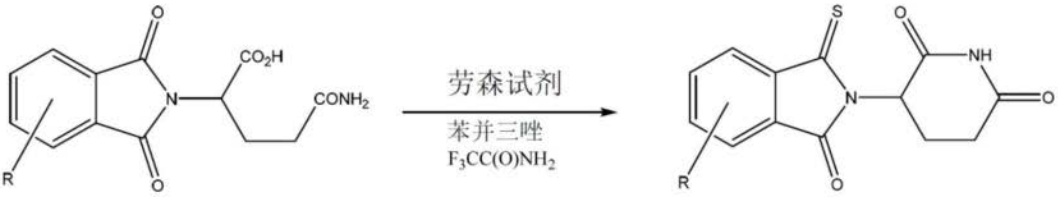
[1362] 对如本文所述产生CLM的一些非限制性示范性方法进行汇总，如下文所示。

[1363] 

[1364]

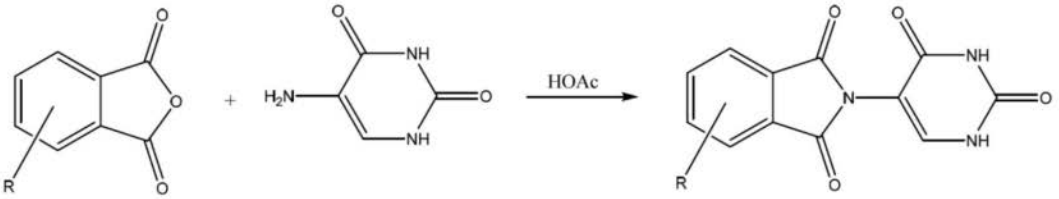
7

8

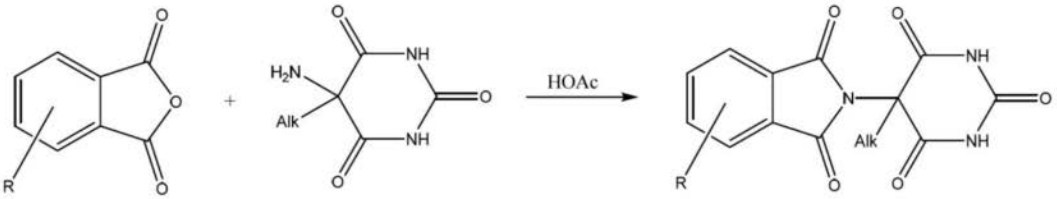


9

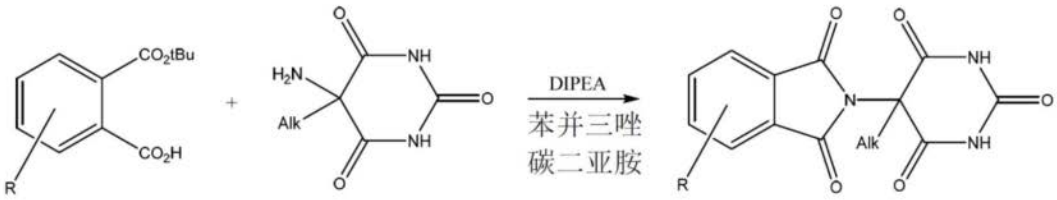
10



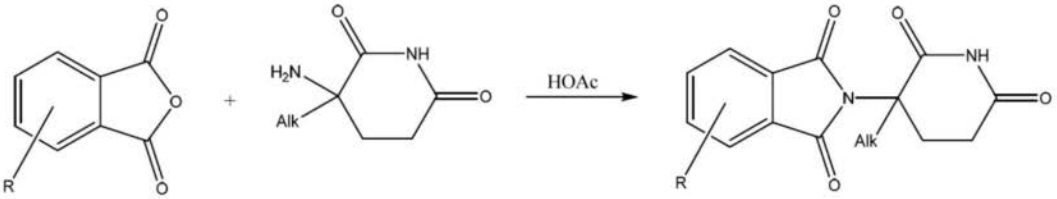
11



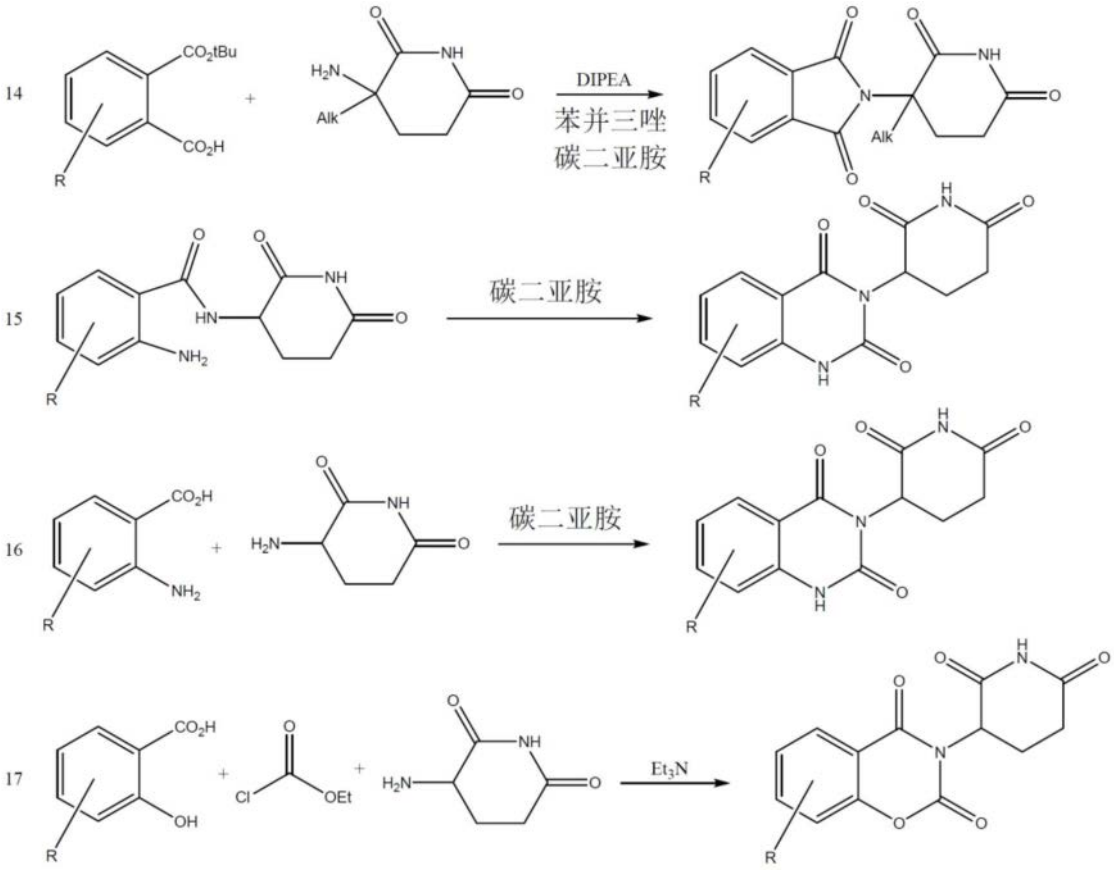
12



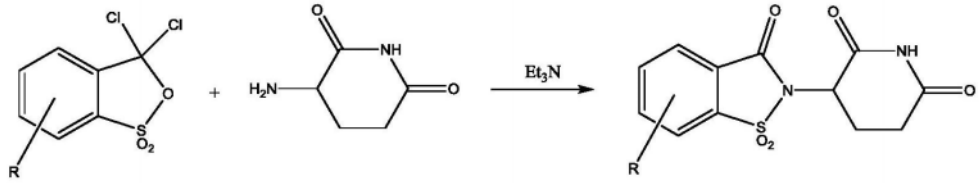
13



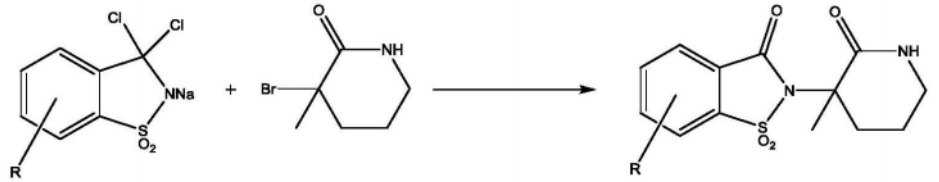
[1365]



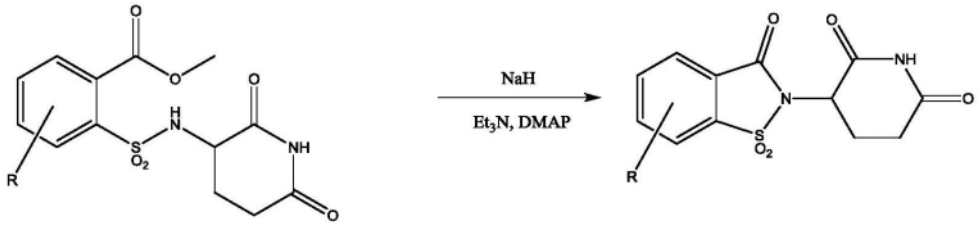
18



19

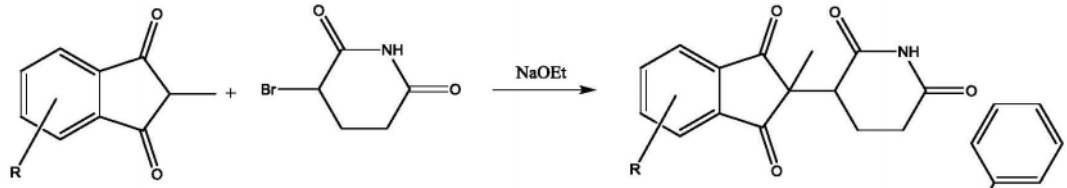


20

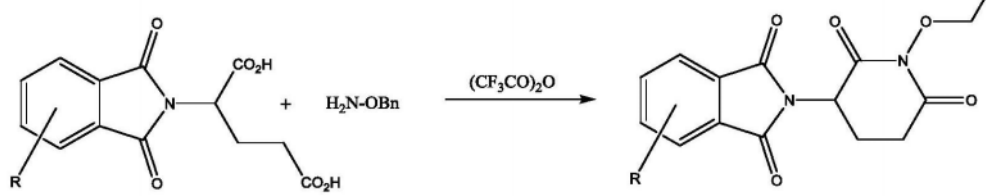


[1366]

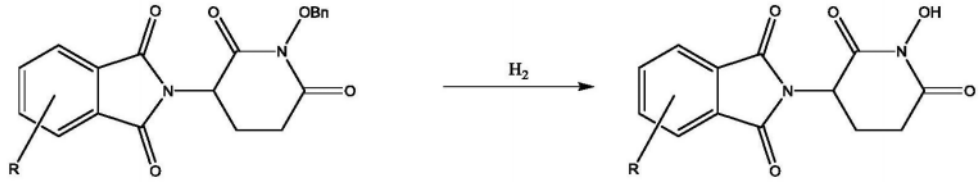
21



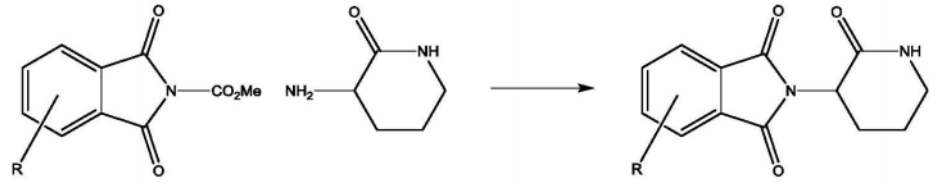
22

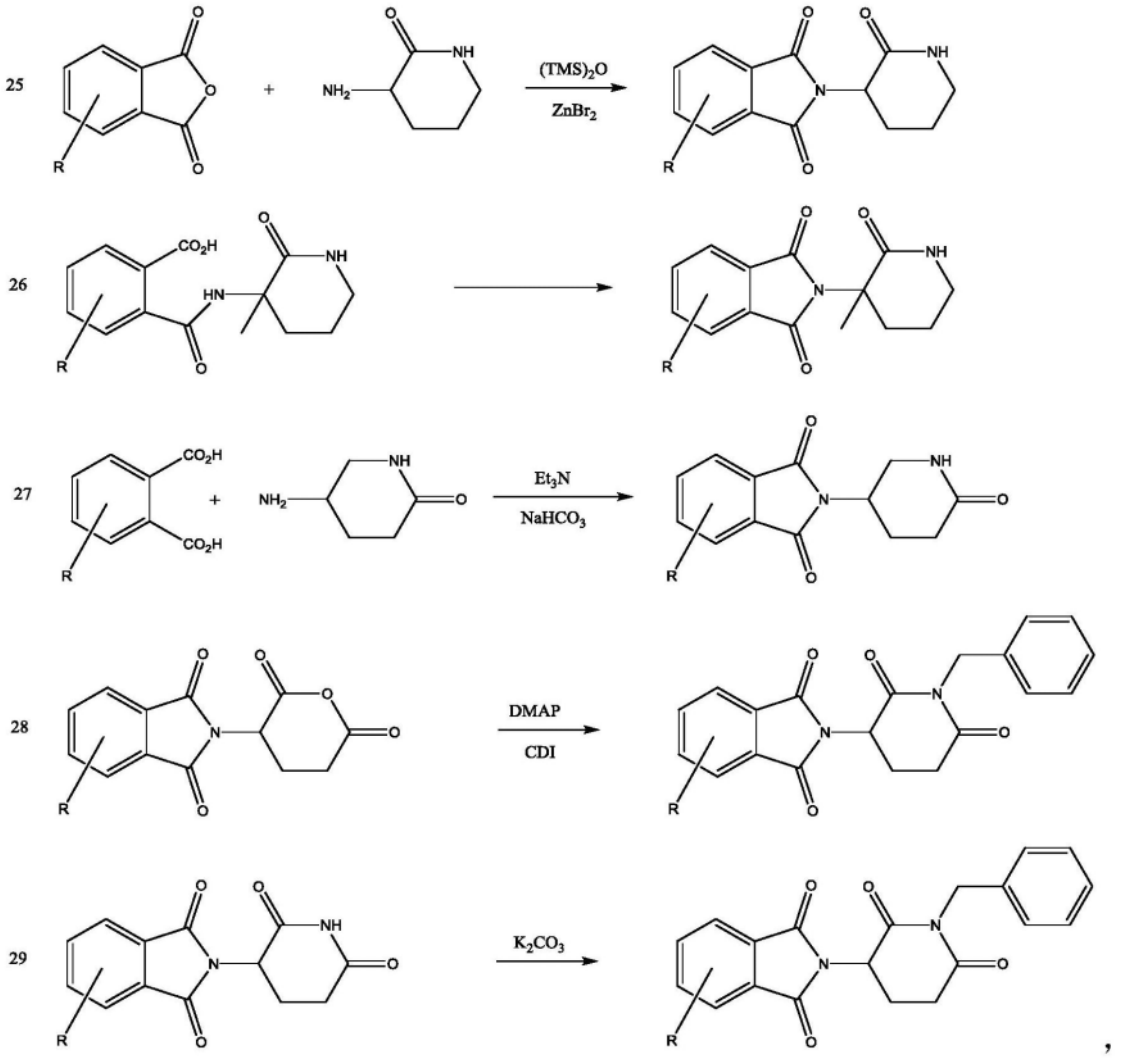


23



24



[1367] 

[1368] 其中R包含1-4个独立选择的官能团或原子，且任选地，其中之一经修饰以共价连接到ABM、化学连接基团(L)、ULM、CLM(或CLM')或其组合。

[1369] 如代表性反应1中所示，可以使邻苯二甲酸二甲酯衍生物与谷氨酰胺(外消旋体或对映异构体)或谷氨酰胺类似物缩合，然后进一步与例如羰基二咪唑等试剂反应以形成2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物。

[1370] 或者，如代表性反应2中所示，上述初始缩合产生的中间体邻苯二甲酰亚胺可以单独地制备和/或分离，且然后与脱水剂(例如三氟乙酰胺、$POCl_3$或乙酸酐)反应以形成所期望的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1-异吲哚-1,3-二酮衍生物。也可以使同类型的中间体邻苯二甲酰亚胺与劳森试剂反应，随后进行脱水步骤，得到硫基类似物，例如代表性反应8和9中所示的硫基类似物。

[1371] 可以使2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物的受保护实例(例如代表性实例3中所示的N^1-BOC物质)脱除保护基以显露目标2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物，在这种情况下，通过使用例如TFA或二氧化硅等试剂。

[1372] 邻苯二甲酸酐(例如代表性实例4中所示的邻苯二甲酸酐)可以通过与胺(例如3-氨基哌啶-2,6-二酮)反应来开环而形成中间体羧酸酯物质，用羰基二咪唑和苯并三唑处理

后，形成目标2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物。或者，可以在乙酸存在下合并两种组分，得到期望产物，如代表性反应13所示。

[1373] 在类似反应中，然后可以使酸酐衍生物(如代表性反应5中所示的酸酐衍生物)与胺(在所示实例中，为氨)、然后与羰基二咪唑反应以形成所期望的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物。

[1374] 在邻苯二甲酰氯可获得的情况下，可以与谷氨酰胺(外消旋体或对映异构体)或谷氨酰胺类似物直接缩合，随后进一步与例如羰基二咪唑等试剂反应以形成2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物，如代表性反应6中所示。

[1375] 可以使邻溴苯甲酰胺与CO源(例如代表性反应7中所示的酸氯化物)在钯催化剂和相关膦配体存在下反应，产生所期望的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物。或者，CO气体本身可以结合铑(II)催化剂和碳酸银使用，以得到期望产物。

[1376] 2-(2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮和5-(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-1,3-二氮杂环己烷-2,4,6-三酮衍生物可以通过与上文针对2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物所述一些方法类似的方式制备。在代表性反应20和21中，可以使邻苯二甲酸酐在乙酸存在下分别与5-氨基-1,2,3,4-四氢嘧啶-2,4-二酮或5-氨基-1,3-二氮杂环己烷-2,4,6-三酮衍生物反应，以形成期望产物。

[1377] 或者，5-(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-1,3-二氮杂环己烷-2,4,6-三酮衍生物可以通过5-氨基-1,3-二氮杂环己烷-2,4,6-三酮衍生物与邻苯二甲酸单叔丁酯在惠尼格氏碱(Hünig's base)、碳二亚胺和苯并三唑存在下反应来制备，如代表性反应12中所示。可以利用类似条件，由邻苯二甲酸单叔丁酯制备2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物，如代表性反应14中所示。

[1378] 例如3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-2,4-二酮等化合物可以通过3-氨基哌啶-2,6-二酮与碳二亚胺的反应、由邻氨基苯甲酸衍生物制备，如同代表性反应16。可以分离出(或单独地制备)中间体苯甲酰胺产物且进一步与碳二亚胺反应，以制备3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-2,4-二酮衍生物，如代表性反应15所示。

[1379] 3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3,4-二氢-2H-1,3-苯并噁嗪-2,4-二酮类似物可以通过用氯甲酸酯活化水杨酸、然后与3-氨基哌啶-2,6-二酮缩合来制备，如代表性反应17中所示。

[1380] 如代表性反应18中所示的3,3-二氯-2,1λ6-苯并氧硫杂环戊烯-1,1-二酮可以通过2-磺基苯甲酸与$POCl_3$和PCl_5的反应来制备。可以使这些化合物与氨基衍生物反应，以制备例如所期望的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-$1\lambda^6$,2-苯并噻唑-1,1,3-三酮衍生物。

[1381] 如代表性反应19中所示，糖精衍生物中的阴离子可以用亲电子剂(例如3-溴-3-甲基哌啶-2-酮)烷基化，以制备目标2-(3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-$1\lambda^6$,2-苯并噻唑-1,1,3-三酮衍生物。

[1382] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-$1\lambda^6$,2-苯并噻唑-1,1,3-三酮类似物还可以通过2-[(2,6-二氧代哌啶-3-基)胺磺酰基]苯甲酸甲酯与强碱(例如氢化钠)反应来制备

(参见代表性反应20)。

[1383] 用乙醇钠使2-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1,3-二酮衍生物发生去质子化,然后与亲电子剂(例如3-溴哌啶-2,6-二酮)反应,得到3-(2-甲基-1,3-二氧代-1H-茚-2-基)哌啶-2,6-二酮,如代表性反应21中所示。

[1384] N^1被取代的化合物(例如2-[1-(苯甲氧基)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,4-二酮)的制备(代表性反应22)可以通过2-(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)戊二酸与N-苯甲基羟基胺和三氟乙酸酐的反应来实现。

[1385] 继而,例如2-[1-(苯甲氧基)-2,6-二氧代哌啶-3-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,4-二酮(代表性反应23)等分子可以在氢化条件下脱除苯甲基以产生N^1-羟基类似物,例如2-(1-羟基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮。

[1386] 在代表性反应24中,使1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-甲酸甲酯(和类似物)与3-氨基哌啶-2-酮反应,得到2-(2-氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮。

[1387] 还可以使相同胺与邻苯二甲酸酐衍生物在路易斯酸(例如溴化锌)和三甲基硅烷基醚存在下反应以产生同类型产物,如代表性反应25中所示。来自此反应的中间体产物如果分离或以其它方式制备(代表性反应26),那么可以通过使用脱水剂来推动到完全环化。

[1388] 异构体衍生物(例如代表性反应27中所示的2-(6-氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮)能够通过邻苯二甲酸与5-氨基哌啶-2-酮的反应获得。

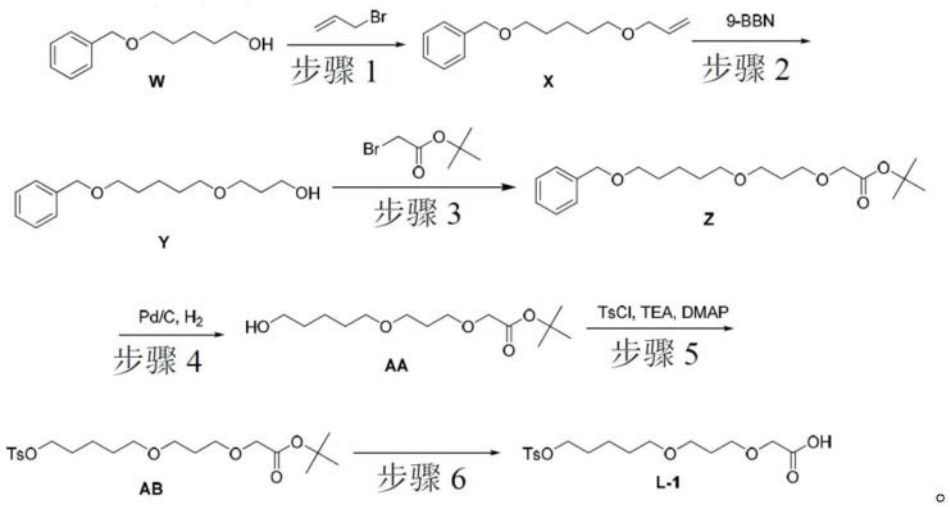
[1389] N^1被取代的化合物(例如2-(1-苯甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,4-二酮)的制备(代表性反应28和29)可以通过多个途径实现。例如,可以使酸酐(2-(2,6-二氧代噁烷-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮)在DMAP和羰基二咪唑存在下与3-氨基哌啶-2,6-二酮缩合(代表性反应28),或2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物可以使用亲电子剂(例如苯甲基溴)在碱存在下烷基化,如代表性反应29中所示。

[1390] 在一些情况下,为了促进所期望材料的制备,可能需要保护基策略和/或官能基相互转化(FGI)。此类化学工艺是有机合成化学工作者众所周知的并且其中许多可以发现于教材中,例如“有机合成中的格林保护基(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis)”Peter G.M.Wuts和Theodora W.Greene(Wiley),和“有机合成:拆接途径(Organic Synthesis:The Disconnection Approach)”Stuart Warren和Paul Wyatt(Wiley)。

[1391] 连接子化学基团L的合成

[1392] L-1:2-(3-(5-(甲苯磺酰氧基)戊氧基)丙氧基)乙酸

[1393]



[1394] 步骤1:({[5-(丙-2-烯-1-基氧基)戊基]氧基}甲基)苯的合成

[1395] 在0℃下,在氮气气氛下,向5-(苯甲氧基)戊-1-醇(W,4.0g,20.59mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的搅拌溶液中添加数份氢化钠(1.24g,51.67mmol)。然后在室温下搅拌所得混合物1小时。向此混合物中添加3-溴基丙-1-烯(3.71g,30.67mmol),将反应混合物在油浴中、在60℃下搅拌整夜。LC-MS指示期望产物形成。将反应混合物冷却到0℃,且然后用水(100mL)淬灭,所得混合物用乙酸乙酯(200mL×2)萃取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(60mL)洗涤,经无水硫酸钠脱水,且然后在减压下浓缩,得到粗残余物。残余物通过快速硅胶色谱(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚(v:v=1:40))提纯,得到4.57g X。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ7.36(s,4H),7.32(m,1H),5.98(m,1H),5.33(m,1H),5.21(m,1H),4.53(s,2H),3.99(m,2H),3.53(m,4H),1.72(m,4H),1.52(m,2H)。LC-MS(ES^+):m/z 235.00[MH^+],t_R=1.18min(2.0分钟运行)。

[1396] 步骤2:3-{[5-(苯甲氧基)戊基]氧基}丙-1-醇(Y)的合成

[1397] 在0℃下,在氮气气氛下,在搅拌下,向具有9-BBN(0.5M于THF中,77mL)的250mL圆底烧瓶中添加({[5-(丙-2-烯-1-基氧基)戊基]氧基}甲基)苯(X,3.0g,12.80mmol)于无水四氢呋喃(20mL)中的溶液。在室温下搅拌所得溶液整夜。LC-MS指示期望产物形成。将甲醇(15mL,含30%氢氧化钠和30% H_2O_2)添加到反应物中,且在室温下搅拌所得混合物2小时。然后用乙酸乙酯(20mL×3)萃取此混合物。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤,经无水硫酸钠脱水,且然后在减压下浓缩,得到粗残余物。残余物通过快速硅胶色谱(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚(v:v=1:1))提纯,得到1.96g呈淡黄色油状的Y。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ7.34(m,5H),4.49(s,2H),3.75(m,2H),3.59(m,2H),3.49(m,4H),2.65(bs,1H),1.84(m,2H),1.68(m,4H),1.50(m,2H)。LC-MS(ES^+):m/z 253.17[MH^+],t_R=1.44min(2.6分钟运行)。

[1398] 步骤3:2-(3-{[5-(苯甲氧基)戊基]氧基}丙氧基)乙酸叔丁酯(Z)的合成

[1399] 向3-{[5-(苯甲氧基)戊基]氧基}丙-1-醇(Y,3.7g,14.66mmol)于二氯甲烷(30mL)中的搅拌溶液中添加NaOH水溶液(37%,30mL),随后添加2-溴乙酸叔丁酯(11.39g,58.39mmol)和TBACl(4.17g)。将所得混合物在室温下搅拌整夜。LC-MS指示期望产物形成。然后用乙酸乙酯(50mL×3)萃取反应混合物。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(60mL)洗涤,经无水硫酸钠脱水,且然后在减压下浓缩,得到粗残余物。残余物通过快速硅胶色谱(洗

脱剂:乙酸乙酯/石油醚(v:v=1:2)提纯,得到呈黄色油状的3.2g Z。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.34(s,4H),7.29(m,1H),4.50(s,4H),4.3(m,2H),3.51(m,4H),3.42(m,2H),1.98(m,2H),1.67(m,4H),1.48(s,9H),1.46(m,2H)。LC-MS(ES^+):m/z367.25[MH^+],t_R=1.28min(2.0分钟运行)。

[1400] 步骤4:2-[3-[(5-羟戊基)氧基]丙氧基]乙酸叔丁酯(AA)的合成

[1401] 在氮气气氛下,向2-(3-{[5-(苯甲氧基)戊基]氧基}丙氧基)乙酸叔丁酯(Z,3.2g,8.73mmol)于甲醇(30mL)中的搅拌溶液中添加AcOH(1.5mL)、钯/碳(1.5g)。然后通过氢气球将氢气引入反应混合物中,且在室温下搅拌反应物3小时。通过过滤去除固体材料,将溶液在真空下浓缩,得到2.3g呈浅黄色油状的AA,其不经任何进一步提纯即用于下一步骤。LC-MS(ES^+):m/z 277.10[MH^+],t_R=0.86min(2.0分钟运行)。

[1402] 步骤5:2-[3-({5-[(4-甲基苯磺酰基)氧基]戊基}氧基)丙氧基]乙酸叔丁酯(AB)的合成

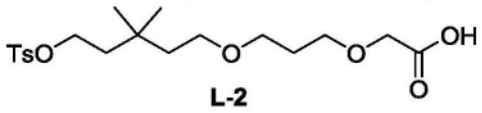
[1403] 在室温下,向2-[3-[(5-羟戊基)氧基]丙氧基]乙酸叔丁酯(AA,2.3g,8.32mmol)于二氯甲烷(30mL)中的搅拌溶液中添加4-甲基苯-1-磺酰氯(3.17g,16.63mmol)、三乙胺(2.52g,24.90mmol)和4-二甲氨基吡啶(203mg,1.66mmol)。在室温下搅拌所得混合物整夜。在减压下浓缩所得混合物,得到粗残余物,通过快速硅胶色谱(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚(v:v=1:2)提纯,得到2.6g呈黄色油状的AB。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ7.77(d,J=8.1Hz,2H),7.36(d,J=8.1Hz,2H),4.51(s,2H),4.31(m,2H),4.13(m,2H),3.52(m,4H),2.05(s,3H),1.97(m,2H),1.69(m,4H),1.48(s,9H),1.46(m,2H)。LC-MS(ES^+):m/z 431.20[MH^+],t_R=1.21min(2.0分钟运行)。

[1404] 步骤1:2-[3-({5-[(4-甲基苯磺酰基)氧基]戊基}氧基)丙氧基]乙酸(L-1)

[1405] 在室温下,向2-[3-({5-[(4-甲基苯磺酰基)氧基]戊基}氧基)丙氧基]乙酸叔丁酯(AB,1.3g,3.02mmol)于二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(10mL)。在室温下搅拌所得溶液3小时。然后将反应混合物在真空下浓缩,得到1.5g(粗)L1-1,其不经任何进一步提纯即用于下一步骤。LC-MS(ES^+):m/z 375.34[MH^+],t_R=1.39min(2.6分钟运行)。

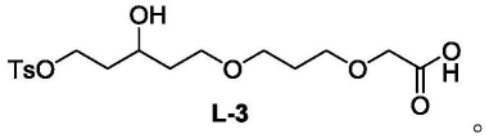
[1406] 以下连接子(L)的制备方式类似于L-1的制备。

[1407] L-2:2-(3-(3,3-二甲基-5-(甲苯磺酰氧基)戊氧基)丙氧基)乙酸

[1408] 

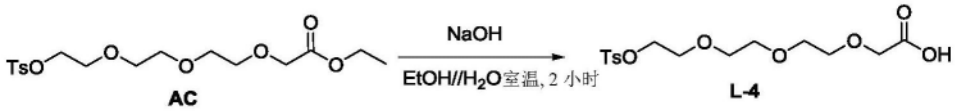
L-2。

[1409] L-3:2-(3-(3-羟基-5-(甲苯磺酰氧基)戊氧基)丙氧基)乙酸

[1410] 

L-3。

[1411] L-4:2-(2-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙酸

[1412] 

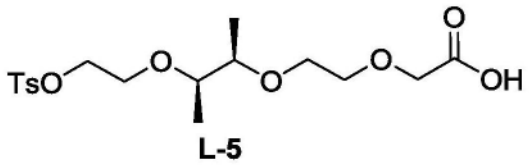
AC L-4。

[1413] 向2-[2-(2-{2-[(4-甲基苯磺酰基)氧基]乙氧基}乙氧基)乙氧基]乙酸乙酯(AC,

2g,5.12mmol,1.00当量)于甲醇(20mL)中的搅拌溶液中添加NaOH(500mg,12.50mmol)于水(4mL)中的溶液,且所得混合物在室温下搅拌2小时。然后将氯化氢水溶液(1M)添加到反应混合物中以将pH调节到约5。通过过滤收集沉淀的固体,得到L-4(产率:98%)。质量(ES+):m/z 363,[MH+]。

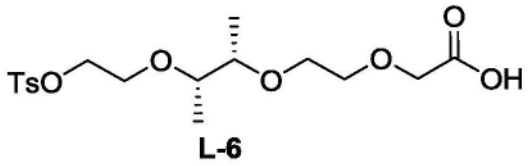
[1414] 以下连接子(L)的制备方式类似于L-4的制备。

[1415] L-5:2-(2-((2R,3R)-3-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)丁-2-基氧基)乙氧基)乙酸

[1416] 

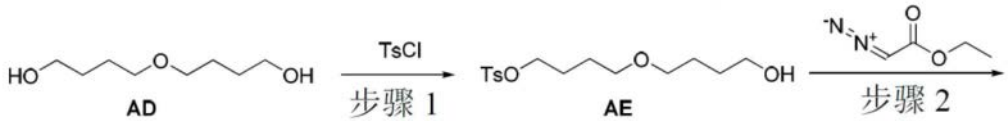
L-5。

[1417] L-6:2-(2-((2S,3S)-3-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)丁-2-基氧基)乙氧基)乙酸

[1418] 

L-6。

[1419] L-7:2-(4-(4-(甲苯磺酰氧基)丁氧基)丁氧基)乙酸

[1420] 

。

[1421] 步骤1:4-{4-[(4-甲基苯磺酰基)氧基]丁氧基}丁-1-醇(AE)

[1422] 向4-(4-羟基丁氧基)丁-1-醇(AD,2g,12.33mmol)于二氯甲烷(20mL)中的搅拌溶液中添加Ag_2O(4.25g,18.49mmol)、KI(409mg,2.46mmol)和TsCl(2.345g,12.30mmol)。在室温下搅拌所得混合物12小时。通过过滤去除所形成的无机盐并且在减压下浓缩有机溶液,得到粗残余物。残余物通过快速硅胶色谱(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚(v:v=1:1))提纯,得到呈无色油状的AE(产率:28%)。

[1423] 步骤2:2-(4-{4-[(4-甲基苯磺酰基)氧基]丁氧基}丁氧基)乙酸乙酯(AF)的合成

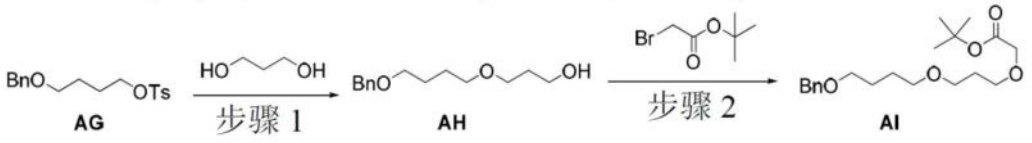
[1424] 在0℃下,向4-{4-[(4-甲基苯磺酰基)氧基]丁氧基}丁-1-醇(AE,1.1g,3.48mmol)于二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中缓慢添加$BF_3.Et_2O$(49.4mg,0.35mmol),随后添加2-重氮乙酸乙酯(794mg,6.96mmol)。在室温下搅拌所得混合物整夜。然后用水(2.0mL)淬灭反应。所得混合物用二氯甲烷(50mL×3)萃取,合并有机层,经无水硫酸钠脱水,且然后在减压下浓缩,得到粗残余物。残余物通过快速硅胶色谱(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚(v:v=1:4)提纯,得到呈淡黄色油状的AF(产率:93)。质量(ES^+):m/z 403.10[MH^+]。

[1425] 步骤3:2-(4-{4-[(4-甲基苯磺酰基)氧基]丁氧基}丁氧基)乙酸(L-7)

[1426] 在室温下,向2-(4-{4-[(4-甲基苯磺酰基)氧基]丁氧基}丁氧基)乙酸乙酯(AF,1.3g,3.23mmol)于甲醇(25mL)中的搅拌溶液中添加NaOH(388mg,9.70mmol)于水(6mL)中的溶液。在室温下搅拌所得溶液4小时。在减压下去除大部分有机溶剂,向所得混合物中添加

氯化氢水溶液(1.0M)以调节pH＝约5。溶液然后用乙酸乙酯(250mL×3)萃取，合并有机层且经无水硫酸钠脱水，在减压下浓缩，得到呈浅黄色油状的I-7(产率：93％)。质量(ES$^+$)：m/z 375.05[MH$^+$]。

[1427] L-8：2-(3-(4-(甲苯磺酰氧基)丁氧基)丙氧基)乙酸叔丁酯

[1428] 

。

[1429] 步骤1.3-[4-(苯甲氧基)丁氧基]丙-1-醇(AH)的合成

[1430] 在室温下向丙烷-1,3-二醇(1.52g,19.98mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的搅拌溶液中添加氢化钠(840mg,35.00mmol)，在室温下搅拌所得混合物30分钟。然后，向混合物中添加4-甲基苯-1-磺酸4-(苯甲氧基)丁酯(AG,6.68g,19.97mmol)，且在50℃下搅拌反应物整夜。TLC指示期望产物形成，此时使反应物冷却到室温。缓慢添加水(10mL)以淬灭反应；所得混合物然后用乙酸乙酯(80mL×2)萃取。合并有机层，用饱和氯化钠水溶液(20mL)洗涤，经无水硫酸钠脱水且然后在减压下浓缩，得到粗残余物，通过快速硅胶色谱(溶离剂：乙酸乙酯/石油醚(v:v＝1:2))提纯，得到呈淡黄色油状的AH(产率：67％)。^{1}H NMR (300MHz,$CDCl_3$) δ7.38-7.29(m,5H),4.52(m,2H),3.80(m,2H),3.61(m,2H),3.49-3.46(m,4H),2.04(m,2H),1.82(m,2H),1.68(m,2H)；质量(ES$^+$)：m/z 239.05[MH$^+$]。

[1431] 步骤2.2-[3-[4-(苯甲氧基)丁氧基]丙氧基]乙酸叔丁酯(AI)的合成。

[1432] 向3-[4-(苯甲氧基)丁氧基]丙-1-醇(AH,2.38g,9.99mmol)于二氯甲烷(15mL)中的搅拌溶液中添加2-溴乙酸叔丁酯(7.76g,39.78mmol)、TBAC(2.78g,10.00mmol)，随后添加氢氧化钠水溶液(37％,15mL)。在室温下搅拌所得混合物整夜。反应混合物然后用二氯甲烷(100mL×3)萃取，合并有机层，用氯化钠饱和水溶液(20mL)洗涤，经无水硫酸钠脱水且然后在减压下浓缩，得到粗残余物。残余物通过快速硅胶色谱(洗脱剂：乙酸乙酯/石油醚(v:v＝1:5))提纯，得到呈黄色油状的AI(产率57％)。质量(ES$^+$)：m/z 353.10[MH$^+$]。

[1433] 步骤3.2-[3-(4-羟基丁氧基)丙氧基]乙酸叔丁酯(AJ)的合成

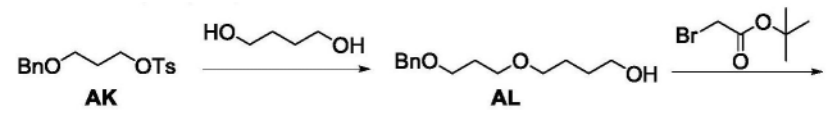
[1434] 在氮气气氛下向2-[3-[4-(苯甲氧基)丁氧基]丙氧基]乙酸叔丁酯(AI,1g,2.84mmol)、钯/碳(10％,200mg)于甲醇(20mL)中的搅拌混合物中添加乙酸(0.05mL)。然后通过气球将氢气引入反应混合物中，然后在室温下搅拌反应物整夜。通过过滤去除不溶性固体并且在减压下浓缩溶液相，得到呈黄色油状的期望产物(产率：94％)。质量(ES$^+$)：m/z 263.05[MH$^+$]。

[1435] 步骤4.2-(3-{4-[(4-甲基苯磺酰基)氧基]丁氧基}丙氧基)乙酸叔丁酯(L-8)的合成

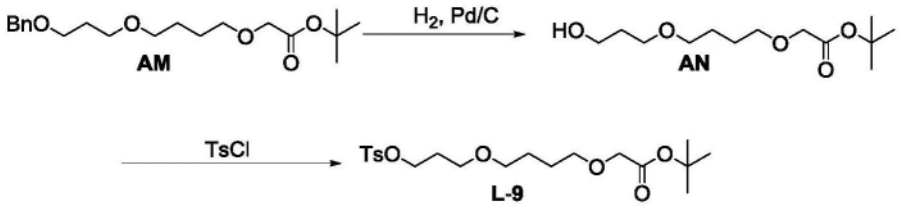
[1436] 向2-[3-(4-羟基丁氧基)丙氧基]乙酸叔丁酯(AJ,700mg,2.67mmol)于二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中添加4-甲基苯-1-磺酰氯(558.4mg,2.93mmol)、TEA(539.5mg,5.33mmol)和4-二甲氨基吡啶(32.6mg,0.27mmol)。在室温下搅拌所得混合物整夜。在减压下去除大部分溶剂，得到粗残余物，通过快速硅胶色谱(洗脱剂：乙酸乙酯/石油醚(v:v＝1:

2))提纯,得到呈黄色油状的标题产物(产率:52%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.79(d,J=8.4Hz,2H),7.35(d,J=8.0Hz,2H),4.05(m,2H),3.95(s,2H),3.59(m,2H),3.48(m,2H),3.38(m,2H),2.46(s,3H),1.82(m,2H),1.70(m,2H),1.57(m,2H),1.50(s,9H);质量(ES^+):m/z 417.05[MH^+]。

[1437] L-9:2-(4-(3-(甲苯磺酰氧基)丙氧基)丁氧基)乙酸叔丁酯



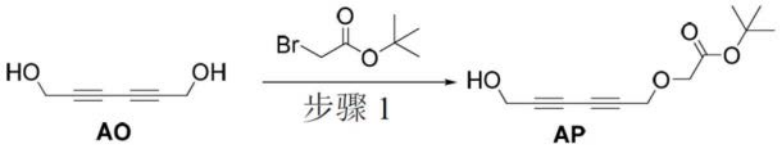
[1438]



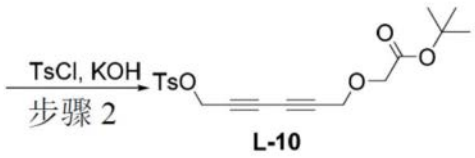
。

[1439] L-9的制备方式类似于制备L-8所用的方式,例外为使用AK替代AG。质量(ES^+):m/z 439.15[MNa^+]。

[1440] L-10:2-(6-(甲苯磺酰氧基)己-2,4-二炔基氧基)乙酸叔丁酯



[1441]



。

[1442] 步骤1:2-[(6-羟基己-2,4-二炔-1-基)氧基]乙酸叔丁酯(AP)的合成

[1443] 在0℃下,向己-2,4-二炔-1,6-二醇(AO,100mg,0.91mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的搅拌溶液中添加氢化钠(32mg,1.33mmol)。所得混合物然后升温到室温且在室温下搅拌30分钟。将反应混合物冷却到0℃,随后添加2-溴乙酸叔丁酯(176mg,0.90mmol),并且所得混合物在0℃下搅拌2小时。LC-MS指示期望产物形成。然后在0℃下用水(10mL,缓慢添加)淬灭反应,并且用乙酸乙酯(20×2mL)萃取。合并有机层,经无水硫酸钠脱水且然后在减压下浓缩,得到粗残余物,通过快速硅胶色谱(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚(v:v=1:2))提纯,得到呈黄色油状的AP(产率:49%)。

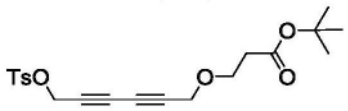
[1444] 步骤2.2-({6-[(4-甲基苯磺酰基)氧基]己-2,4-二炔-1-基}氧基)乙酸叔丁酯(L-10)的合成

[1445] 在0℃下,向2-[(6-羟基己-2,4-二炔-1-基)氧基]乙酸叔丁酯(AP,50mg,0.22mmol)于乙醚(2mL)中的搅拌溶液中添加4-甲苯磺酰氯(51mg,0.27mmol),随后在0℃下分数批添加氢氧化钾(125mg,2.23mmol)。所得混合物在0℃下搅拌4小时。LC-MS指示期望产物形成。将水(10mL)添加到反应物中,且用乙酸乙酯(20mL×2)萃取所得混合物。合并有机层,经无水硫酸钠脱水且然后在减压下浓缩,得到粗残余物,通过快速硅胶色谱(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚(v:v=1:2))提纯,得到呈黄色油状的L-10(产率:71%)。^{1}H NMR(300MHz,

$CDCl_3$):δ7.83(d,J=6.0Hz,2H),7.39(d,J=6.0Hz,2H),4.79(s,2H),4.37(s,2H),4.05(s,2H),2.48(s,3H),1.51(s,9H);LC-MS(ES^+):m/z 401.05[MNa^+],t_R=1.71min(2.6分钟运行)。

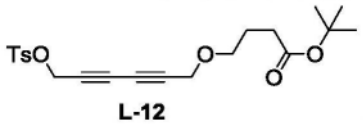
[1446] 以下连接子(L)的制备方式类似于L-10的制备。

[1447] L-11:3-(6-(甲苯磺酰氧基)己-2,4-二炔基氧基)丙酸叔丁酯

[1448] 

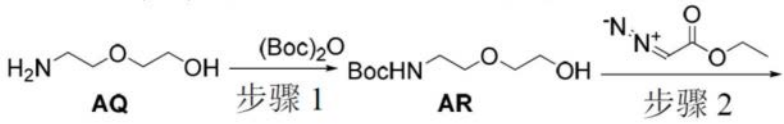
L-11。

[1449] L-12:4-(6-(甲苯磺酰氧基)己-2,4-二炔基氧基)丁酸叔丁酯

[1450] 

L-12。

[1451] L-13:2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙酸乙酯盐酸盐

[1452] 

。

[1453] 步骤1:N-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(AR)的合成

[1454] 在0℃下,向2-(2-氨基乙氧基)乙-1-醇(AQ,5.25g,49.94mmol)于四氢呋喃(100mL)中的搅拌溶液中添加碳酸氢钠水溶液(20%(w/w)、40ml)和$(Boc)_2O$(11.4g,52.23mmol,分数批添加)。所得混合物然后缓慢升温到室温且在室温下搅拌5小时。在减压下去除大部分有机溶剂,且所得残余物用水(300mL)稀释,用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。合并有机层,用氯化钠饱和水溶液(20mL×2)洗涤,经无水硫酸钠脱水且然后在减压下浓缩,得到呈无色油状的AR(产率:98%)。

[1455] 步骤2:2-[2-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}乙氧基)乙氧基]乙酸乙酯(AS)的合成

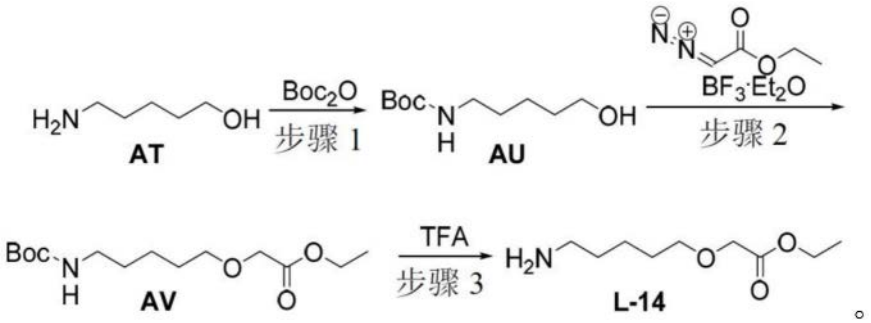
[1456] 在室温下,向N-[2-(2-羟乙氧基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(AR,4.0g,19.49mmol)于二氯甲烷(30mL)中的搅拌溶液中添加1-重氮基-3-甲氧基丙-2-酮(3.34g,29.27mmol)和BF_3-Et_2O(0.2mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时。将水(20mL)添加到反应混合物中,分离有机层并且用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠脱水并且在减压下浓缩,得到粗残余物。残余物通过快速硅胶色谱(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚(v:v=1:2))提纯,得到呈黄色固体状的AS(产率:18%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.25-4.22(q,J=7.2Hz,2H),4.14(s,2H),3.74(b,2H),3.72(b,1H),3.67-3.32(m,4H),1.414(s,9H),1.31(t,J=7.2Hz,3H)。

[1457] 步骤3:2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙酸乙酯盐酸盐(L-13)的合成

[1458] 在室温下通过鼓泡2小时向2-[2-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}乙氧基)乙氧基]乙酸乙酯(AS,500mg,1.72mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的搅拌溶液中引入氯化氢(气体)。然后在真空下去除溶剂,得到L-13(产率:99%)。LC-MS(ES^+):m/z 192.00[MH^+],t_R=0.41min

(2.0分钟运行)。

[1459] L-14:2-(5-氨基戊基氧基)乙酸乙酯

[1460] 

。

[1461] 步骤1:5-羟基戊基氨基甲酸叔丁酯(AU)的合成

[1462] 在0℃下,向5-氨基戊-1-醇(AT,3.1g,30.05mmol)于二氯甲烷(30mL)中的搅拌溶液中添加二碳酸二-第三丁酯(6.56g,30.06mmol)。所得混合物然后在室温下搅拌4小时。在减压下去除溶剂,得到粗残余物,通过快速硅胶色谱(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚(v:v=1:2))提纯,得到呈无色油状的AU(产率:98%)。LC-MS(ES^+):m/z 204.00[MH^+],t_R=1.29min(2.6分钟运行)。

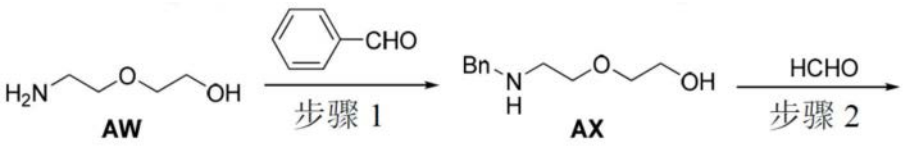
[1463] 步骤2:2-[(5-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}戊基)氧基]乙酸乙酯(AV)的合成

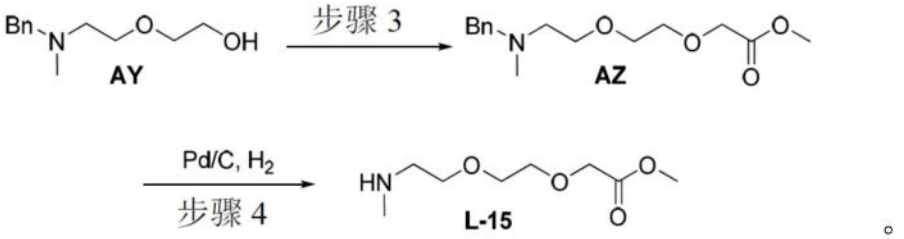
[1464] 在0℃下,向N-(5-羟戊基)氨基甲酸叔丁酯(AU,1.5g,7.38mmol)于二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中添加$BF_3{\cdot}Et_2O$(0.1mL)。然后在0℃下,向此混合物中添加2-重氮乙酸乙酯(850mg,7.45mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液。使所得混合物升温到室温并且在室温下搅拌2小时。向反应物中添加碳酸氢钠饱和水溶液(30mL),所得混合物用乙酸乙酯(150mL×3)萃取。合并有机层,经无水硫酸钠脱水且然后在减压下浓缩,得到粗残余物,通过快速硅胶色谱(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚(v:v=1:7))提纯,得到呈无色油状的AV(产率:15%)。LC-MS(ES^+):m/z 290.05[MH^+],t_R=1.55min(2.6分钟运行)。

[1465] 步骤3:2-(5-氨基戊基氧基)乙酸乙酯(L-14)的合成

[1466] 在室温下,向2-[(5-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}戊基)氧基]乙酸乙酯(AV,400mg,1.38mmol)于二氯甲烷(5mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(5mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时。然后在真空下浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的L-14(产率:84%)。LC-MS(ES^+):m/z190.00[MH^+],t_R=1.01min(2.6分钟运行)。

[1467] L-15:2-(2-(甲基氨基)乙氧基)乙氧基)乙酸甲酯



[1468] 

。

[1469] 步骤1:2-[2-(苯甲基氨基)乙氧基]乙-1-醇(AX)的合成

[1470] 在0℃下,向2-(2-氨基乙氧基)乙-1-醇(AW,5.0g)和苯甲醛(5.0g)于THF(50mL)中的搅拌溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(15.8g,74.5mmol)。然后在室温下搅拌所得溶液4小时。将水(50mL)添加到反应物中,且所得混合物用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。合并有机层,经无水硫酸钠脱水且然后在减压下浓缩,得到粗残余物,通过快速硅胶色谱(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇(v:v=3:1)提纯,得到呈白色固体状的AX(产率:85%)。LC-MS(ES^+):m/z 195.95[MH^+],t_R=0.22min(2.0分钟运行)。

[1471] 步骤2:2-{2-[苯甲基(甲基)氨基]乙氧基}乙-1-醇(AY)的合成

[1472] 在室温下,向2-[2-(苯甲基氨基)乙氧基]乙-1-醇(AX,10.0g)于甲醇(200mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(38%于水中)(4.9mL)和三乙酰氧基硼氢化物(17.0g)。在室温下搅拌所得溶液2小时。将饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)添加到反应物中,且然后在减压下去除大部分有机溶剂。所得混合物用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。合并有机层,经无水硫酸钠脱水,且然后在减压下浓缩,接着用高真空泵浓缩,得到呈黄色油状的AY(产率:33%)。LC-MS(ES^+):m/z 210.00[MH^+],t_R=0.43min(2.0分钟运行)。

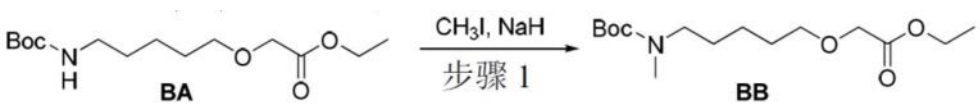
[1473] 步骤3:2-(2-{2-[苯甲基(甲基)氨基]乙氧基}乙氧基)乙酸甲酯(AZ)的合成

[1474] 在室温下,向2-{2-[苯甲基(甲基)氨基]乙氧基}乙-1-醇(AY,2g)于二氯甲烷(20mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化钠(37%)于水(20mL)中的溶液,随后添加2-溴乙酸叔丁酯(7.76g)和TBAC(2.78g)。在室温下搅拌所得混合物15小时。分离水层,并且向其中添加氯化氢(4N)以将pH调节到约3,随后将其在减压下浓缩,得到粗残余物。然后将甲醇(20mL)添加到此残余物中并且将不溶性盐滤出。在真空下浓缩溶液,得到呈黄色油状的2-(2-[2-[苯甲基(甲基)氨基]乙氧基]乙氧基)乙酸(产率:78%)。在室温下向如上制备的2-(2-{2-[苯甲基(甲基)氨基]乙氧基}乙氧基)乙酸(2g,7.48mmol,1.00当量)于甲醇(50mL)中的搅拌溶液中缓慢添加硫酸(2mL)。所得溶液在油浴中、在70℃下搅拌3小时。在减压下去除大部分溶剂,得到残余物,用H_2O(30mL)稀释。然后将碳酸钠添加到混合物中以将pH调节到约8。混合物然后用乙酸乙酯(50mL×2)萃取,合并有机层,经无水硫酸钠脱水且然后在减压下浓缩,接着用高真空泵浓缩,得到呈黄色油状的AZ(产率:29%)。LC-MS(ES^+):m/z 281.95[MH^+],t_R=0.30min(2.0分钟运行)。

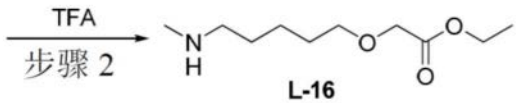
[1475] 步骤4:2-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]乙氧基}乙酸甲酯(L-15)的合成

[1476] 在氮气氛围下,通过气球向2-(2-{2-[苯甲基(甲基)氨基]乙氧基}乙氧基)乙酸甲酯(AZ,600mg,2.13mmol)和钯/碳(300mg)于甲醇(30mL)中的搅拌混合物中馈入氢气。在室温下搅拌所得混合物15小时。通过过滤去除固体材料,并且在真空下浓缩溶液,得到呈黄色油状的L-15(400mg),其不经任何进一步提纯即用于下一步骤。LC-MS(ES^+):m/z 191.95[MH^+],t_R=0.31min(2.0分钟运行)。

[1477] L-16:2-(5-(甲基氨基)戊氧基)乙酸乙酯



[1478]



。

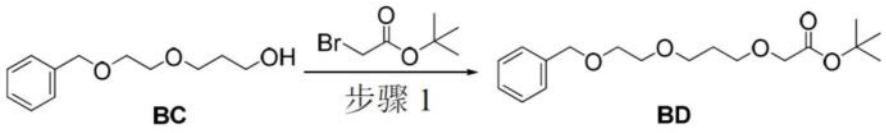
[1479] 步骤1:2-[(5-{[(叔丁氧基)羰基](甲基)氨基}戊基)氧基]乙酸乙酯(BB)的合成

[1480] 在0℃下,向2-[(5-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}戊基)氧基]乙酸乙酯(BA,1.1g,3.8mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的搅拌溶液中添加CH_3I(0.71mL,11.4mmol),随后在0℃下分数份添加氢化钠(304mg,7.60mmol,60%于矿物油中)。在室温下搅拌所得混合物16小时。添加水(1.0mL)并且用乙酸乙酯(50mL×2)萃取所得混合物。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤,经无水硫酸钠脱水且然后在减压下浓缩,得到粗残余物,通过快速硅胶色谱(溶离剂:乙酸乙酯/石油醚(v:v=1:10))提纯,得到呈淡黄色油状的BB(产率:21%)。LC-MS(ES^+):m/z 326.20[MNa^+],t_R=1.55min(2.6分钟运行)。

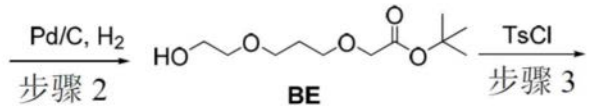
[1481] 步骤2:2-{[5-(甲基氨基)戊基]氧基}乙酸乙酯(L-16)的合成

[1482] 向2-[(5-{[(叔丁氧基)羰基](甲基)氨基}戊基)氧基]乙酸乙酯(BB,240mg,0.79mmol)于二氯甲烷(5mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(0.5mL)。在室温下搅拌所得溶液16小时。在减压下去除溶剂,随后通过高真空泵去除,得到呈黄色油状的L-16(产率:99%)。LC-MS(ES^+):m/z 204.20[MH^+],t_R=0.56min(2.0分钟运行)。

[1483] L-17:2-(3-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)丙氧基)乙酸



[1484]



。

[1485] 步骤1:2-{3-[2-(苯甲氧基)乙氧基]丙氧基}乙酸叔丁酯(BD)的合成

[1486] 向3-[2-(苯甲氧基)乙氧基]丙-1-醇(BC,1.8g,8.56mmol)和2-溴乙酸叔丁酯(6.6g,33.84mmol,4.00当量)于二氯甲烷(40mL)中的搅拌溶液中添加TBAC(2.4g)和氢氧化钠水溶液(37%,40mL)。将所得混合物在室温下搅拌整夜。LC-MS指示期望产物形成。反应混合物然后用乙酸乙酯(150×3mL)萃取,合并有机层,经无水硫酸钠脱水且在减压下浓缩,得到粗残余物,通过快速硅胶色谱(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚(v:v=1:2)提纯,得到呈无色油状的BD(产率:90%)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ7.35-7.27(m,5H),4.57(s,2H),3.94(s,2H),3.63-3.57(m,8H),1.96-1.87(m,2H),1.47(s,9H);LC-MS(ES^+):m/z 347.10[MNa^+],t_R=1.72min(2.6分钟运行)。

[1487] 步骤2:2-[3-(2-羟基乙氧基)丙氧基]乙酸叔丁酯(BE)的合成

[1488] 在氮气气氛下,通过气球将氢气引入2-{3-[2-(苯甲氧基)乙氧基]丙氧基}乙酸叔丁酯(BD,2.5g,7.71mmol)和钯/碳(2.0g)于甲醇(20mL)中的搅拌混合物中。所得混合物在室温下、在氢气气氛下搅拌整夜。LC-MS指示反应完成。通过过滤去除固体,在真空下浓缩溶液,得到呈无色油状的BE(产率:99%)。LC-MS(ES^+):m/z 257.10[MNa^+],t_R=1.21min(2.6分钟运行)。

[1489] 步骤3:2-(3-{2-[(4-甲基苯磺酰基)氧基]乙氧基}丙氧基)乙酸叔丁酯(BF)的合成

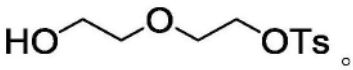
[1490] 向2-[3-(2-羟基乙氧基)丙氧基]乙酸叔丁酯(BE,1.8g,7.68mmol)于二氯甲烷(50mL)中的搅拌溶液中添加4-甲苯磺酰氯(2.2g,11.54mmol)、三乙胺(2.33g,23.03mmol)和4-二甲氨基吡啶(95mg,0.78mmol)。在室温下搅拌所得混合物整夜。LC-MS指示期望产物形成。在减压下浓缩反应混合物,得到粗残余物,通过快速硅胶色谱(洗脱剂:乙酸乙酯/石油醚(v:v=1:2)提纯,得到呈黄色油状的BF(产率:80%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.34(d,J=8.4Hz,2H),4.15(t,J=3.6Hz,2H),3.93(s,2H),3.61(t,J=3.6Hz,2H),3.55-3.49(m,4H),2.45(s,3H),1.85-1.78(m,2H),1.48(s,9H);LC-MS(ES^+):m/z 411.00[MNa^+],t_R=1.12min(2.0分钟运行)。

[1491] 步骤4:2-(3-{2-[(4-甲基苯磺酰基)氧基]乙氧基}丙氧基)乙酸(L-17)的合成

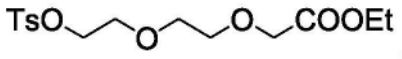
[1492] 在室温下,向2-(3-{2-[(4-甲基苯磺酰基)氧基]乙氧基}丙氧基)乙酸丁酯(BF,400mg,1.03mmol)于二氯甲烷(3mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(1mL)。在室温下搅拌所得溶液1小时。LC-MS指示反应完成。在减压下浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的L-17(350mg),其不经进一步提纯即用于下一步骤。LC-MS(ES^+):m/z 332.90[MH^+],t_R=0.81min(2.0分钟运行)。

[1493] 除非另外指出,否则根据上文对于L-17的合成所述的类似程序,通过使用相应的起始物质和试剂来合成以下中间物和其类似物(例如(但不限于)具有取代(例如卤素)的类似物)。

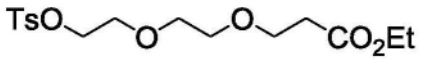
[1494] L-18:4-甲基苯磺酸2-(2-羟基乙氧基)乙酯

[1495]  。

[1496] L-19:2-(2-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)乙氧基)乙酸乙酯

[1497]  。

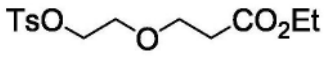
[1498] L-20:3-(2-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸乙酯

[1499]  。

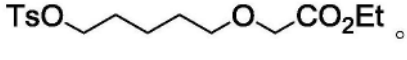
[1500] L-21:5-(甲苯磺酰氧基)戊酸乙酯

[1501] 。

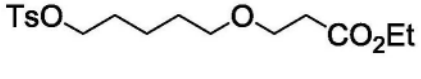
[1502] L-22:3-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)丙酸乙酯

[1503]  。

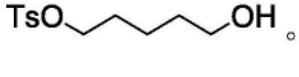
[1504] L-23:2-(5-(甲苯磺酰氧基)戊氧基)乙酸乙酯

[1505]  。

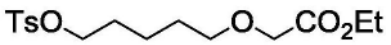
[1506] L-24:3-(5-(甲苯磺酰氧基)戊氧基)丙酸乙酯

[1507]  。

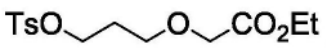
[1508] L-25:4-甲基苯磺酸5-羟丙酯

[1509]  。

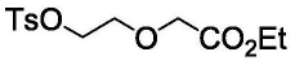
[1510] L-26:2-(5-(甲苯磺酰氧基)戊氧基)乙酸乙酯

[1511]  。

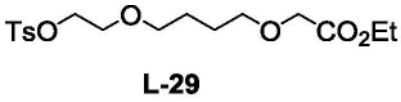
[1512] L-27:2-(3-(甲苯磺酰氧基)丙氧基)乙酸乙酯

[1513]  。

[1514] L-28:2-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)乙酸乙酯

[1515]  。

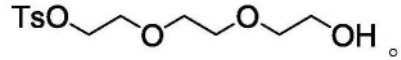
[1516] L-29:2-(4-(2-(甲苯磺酰氧基)乙氧基)丁氧基)乙酸乙酯

[1517] 

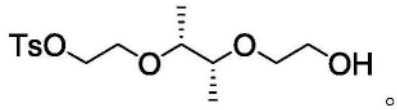
L-29

。

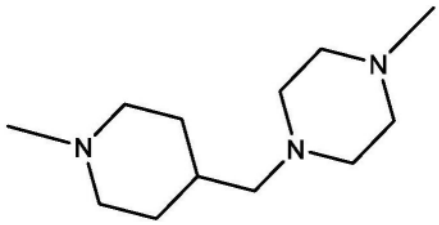
[1518] L-30:4-甲基苯磺酸2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙酯

[1519]  。

[1520] L-31:4-甲基苯磺酸2-((2R,3R)-3-(2-羟基乙氧基)丁-2-基氧基)乙酯

[1521]  。

[1522] L-32:1-甲基-4-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)哌嗪

[1523]  。

[1524] 当提及本文中所呈现的特定示范性化合物时,说明书使用术语“实例#”。例如,化合物1(图2中的表2)也称为实例1。表2到7中的DC50(μM)类别(LNCaP和/或VCaP细胞中的AR ELISA降解)如下:A<1nM;B:1-10nM;C:10-100nM;D:>100nM。Dmax类别(AR降解-LNCaP和/或VCaP细胞中的AR ELISA最大抑制(%)):A>50%;B<50%。

[1525] 雄激素受体ELISA分析.化合物已经使用类似方案、在使用LNCaP和/或VCaP细胞的此分析中评估。结合VCaP细胞使用的方案描述如下。使用PathScan AR夹心ELISA(Cell Signaling目录号12850)、根据以下分析步骤进行雄激素受体ELISA分析:

[1526] 将VCaP细胞于VCaP分析培养基[不含酚红的RPMI(Gibco目录号11835-030);5%活性炭处理(聚葡萄糖处理)的FBS(Omega Scientific,目录号FB-04);1%青霉素/链霉素(Life Technologies,Gibco目录号:10378-016)]中以每孔40,000个细胞、每孔100微升的体积接种于Corning 3904板中。使细胞生长最少3天。

[1527] 首先,根据以下方案,使用聚丙烯板(避免使用外柱)将0.01%DMSO中稀释的化合物给予细胞:(1)(i)在DMSO中制备1000x储备液板;(ii)20mM储备液在H列中用DMSO(5μL+28.3μL DMSO)1/6.7稀释为=3mM;(iii)从H列到B列,按照1/2对数剂量(10μLPROTAC+20μL DMSO)执行连续稀释。保留A列用于DMSO;(iv)总共7种剂量(此1000x板中的最终浓度将是3mM、1mM、333μM、111μM等)。(2)(i)在培养基中制备10x储备液板;(ii)将2.5μL的1000x储备

液转移到新的10x储备液板(使用12通道移液管),从A(DMSO对照)开始直到H。当向此板中添加247.5μL培养基时,其充当10x储备液;(iii)制备培养基+1nM R1881用于制备10x储备液板;(iv)向10x储备液板的每个孔中添加247.5μL含有1nM R1881的培养基,混合。

[1528] 然后将22μL的10x储备液添加到细胞中且培育5小时。制备1xCell Signaling细胞溶解缓冲液(目录#9803;随试剂盒提供)-每孔制备50微升。在冰上保持。抽吸培养基,并且每孔添加100μL lx细胞溶解缓冲液。将细胞放在位于冷室中的振荡器上维持10分钟且以速度7振荡。混合溶解物混合物且转移20μL到ELISA板中的100μl稀释剂中(0.15μg/ml-0.075μg/ml)。溶解物-稀释剂混合物在位于冷室中的振荡器(速度5(轻缓涡旋))上、在4℃下储存整夜。

[1529] 溶解物-稀释剂混合物在37℃下振荡30分钟。使小鼠AR抗体、抗小鼠抗体、TMB和终止溶液达到室温。将试剂盒中所含的1x ELISA缓冲液加载于储液槽中。在洗板机上运行起动程序。弃去培养板中的培养基,将ELISA板在纸巾上硬性轻拍,且用4×200μl ELISA洗涤缓冲液洗涤,前三次洗涤使用洗板机且第四次洗涤使用八通道抽吸器以更充分地抽出溶液。

[1530] 每孔添加100微升小鼠AR检测Ab;盖住且在37℃振荡1小时;弃去板中的培养基,在纸巾上轻拍板,用4×200μL ELISA洗涤缓冲液洗涤,前三次洗涤用洗板机且第四次洗涤用八通道抽吸器;每孔添加100微升抗小鼠-HRP结合的Ab(随试剂盒提供);盖住且在37℃振荡30分钟;允许TMB试剂达到室温;丢弃板中的培养基,在纸巾上轻拍板,用4×200μL ELISA洗涤缓冲液洗涤,前三次洗涤用洗板机且第四次洗涤用八通道抽吸器;在纸巾上轻拍板;添加100μL TMB且振荡2分钟,同时观察颜色。当浅蓝色出现时,添加100μL终止溶液。振荡培养板且在450nM读取。

[1531] 经抗雄激素疗法治疗的患者的前列腺癌进展通常涉及雄激素受体(AR)信号传导增强的若干机理之一,包括增加的瘤内雄激素合成、增加的AR表达和AR突变。使用同时结合所选标靶和E3连接酶的双官能分子的PROTAC(靶向蛋白分解的嵌合体)通过诱导靶向的病理性蛋白质接近且降解来引起泛素化。与作为竞争过程的传统标靶抑制相反,降解是渐进过程。因此,内源性配体、标靶表达或标靶中的突变不大容易增加。因此,此技术对于解决前列腺癌患者的AR抗性机理似乎是理想的。

[1532] 使用GraphPad Prism软件分析数据且作图。分析本申请中所述的化合物并且将c-myc抑制效力列于表2-7中。

[1533] VCaP细胞的细胞凋亡.VCaP细胞可以在含有活性炭处理的血清的培养基中培养48小时,所述培养基补充有0.1nM R1881。然后可以通过CaspaseGlo分析(Promega)确定细胞凋亡程度。

[1534] LNCaP F876L的抗增殖.经AR构建体转导的LNCaP细胞在含有活性炭处理的血清的培养基中培养。指定剂量的恩杂鲁胺(enzalutamide)或示范性化合物可以添加7天。可以利用CellTiterGlo试剂(Promega)评估增殖。

[1535] LNCaP F876L的PSA抑制.经AR构建体转导的LNCaP F876L细胞在含有活性炭处理的血清的培养基中培养7天,所述培养基补充有0.1nM R1881。利用PSA ELISA(Sigma)检测培养基中的所分泌PSA。

[1536] C57B6小鼠模型的前列腺退化.12周龄雄性C57BL/6小鼠用AR PROTAC和其非活性

差向异构体类似物处理，所述类似物不能够结合到羟脑苷脂E3连接酶。化合物施用10天，随后分离出前列腺且称重。

[1537] VCaP异种移植物模型的肿瘤生长抑制。

[1538] VcaP异种移植物和药物治疗.将三百万个VCaP细胞75％基质胶/25％ RPMI悬浮液皮下植入CB17 scid小鼠中。一旦肿瘤达到约200-300mm^3，就以手术方式将小鼠去势，使得肿瘤暂时停滞。允许小鼠恢复至少一周。小鼠然后给予恩杂鲁胺(PO，QD，30mpk)或AR PROTAC(IP，QD，30、10和3mpk)，如通过经口管饲所示。最后一次剂量之后的第十六小时，处死小鼠并且切除肿瘤。

[1539] 组织溶解缓冲液.最终浓度：25mM HEPES(pH 7.4)、50mM NaCl、1％ NP-40、0.1％ SDS、蛋白酶抑制剂片剂/无EDTA mini(A32955)1/10ml(如果DNA成为问题，那么使用含有EDTA的蛋白酶抑制剂片剂)；如果在终点观测到磷酸化蛋白质，那么添加磷酸酶抑制剂。每毫克组织使用一微升。均质化之前，将蛋白酶抑制剂Cocktail mini新鲜添加到溶解缓冲液中。

[1540] 组织溶解.将2ml管中的5mm不锈钢珠粒或1.5ml管中的2.5mm珠粒添加到干冰上的冷冻肿瘤块中。将珠粒和肿瘤转移到湿冰上。向肿瘤和珠粒混合物中添加每毫克组织1μl组织溶解缓冲液。在25Hz、4℃下用珠粒研磨组织4分钟。用磁铁去除珠粒。在14,000x g、4℃下将溶解物离心15分钟。将全部体积的溶解物转移到阻断培养板上。将肿瘤溶解物归一化，通常约50μg/μl。

[1541] 蛋白质印迹法.LnCAP溶解物使用10μg/泳道且VCaP溶解物使用5ug/泳道。样品在150V下运行85分钟。转移到硝化纤维素膜上。在室温下用3％ BSA阻断硝化纤维素膜1小时。一次抗体：Cell Signaling抗体AR#5153 1/2000o.n.，mitoC abcam#ab92824 1:1000，ERG抗体Abcam#ab92513 1:1000。二次抗体：Cell signaling抗体#7074/70761/20000历时1小时(抗小鼠/兔HRP)。用Femto(THERMO FISHER)或Clarity(BIO-RAD)检测。

[1542] 异种移植物数据展示于下表8中。

[1543] 表8.本公开的所选化合物的异种移植物数据

[1544]

实例#	PD_AR_去势_VCaP %AR 降解@10mg_kg @16hr（%）
382	C
378	C
265	C
177	C
124	C
263	C
400	B
134	B
133	B
183	B
293	B
316	B
193	B
377	B
289	B
185	B
41	A
91	A
127	A
178	A
180	A
315	A
359	A
288	A
131	A
179	A
440	A
126	A
310	A
182	A
346	A
132	A
181	A

[1545]

420	A
270	A
240	A
343	A
426	A
145	A
215	A
114	A
158	A
210	A
234	A
122	A
129	A
247	A
406	A

[1546] PROTAC的AR降解与E3连接酶相关。在10uM羟脑苷脂E3连接酶配体存在或不存在下,将AR PROTAC添加到指定浓度的LNCaP细胞中维持24小时。(A)检查AR PROTAC的AR降解活性以确定是否由于羟脑苷脂E3连接酶配体与AR PROTAC在羟脑苷脂E3连接酶结合时竞争而引起降解减弱。(B)LNCaP细胞用AR PROTAC和其非活性差向异构体类似物处理,所述类似物不能够结合到羟脑苷脂E3连接酶。

[1547] PROTAC前药口服药物动力学和PROTAC皮下药物动力学。

[1548] 代表性药物动力学程序

[1549] 按照表20和21中指定的配方(10mL/kg),通过经口管饲或皮下注射,将10mg/kg测试品施用于自由取食和取水的雄性CD-1小鼠(6-8周龄,体重20-30g,每项研究3只)。

[1550] 在0.25、0.5、1、2、4、8和24小时时间点,从跖背静脉连续收集约0.04mL血液样品;肝素用作抗凝血剂。将样品在4℃下以4000g离心5分钟,然后在-75℃储存直至分析。

[1551] 通过LC/MS/MS方法分析血浆样品,对未发生变化的已施用测试品和/或衍生物(适当时)进行定量。使用WinNonlin(PhoenixTM)进行药物动力学计算和模型化,以生成例如Cmax和AUC等参数。

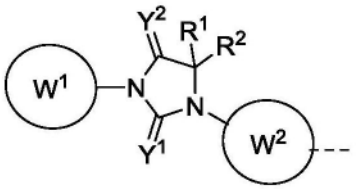
[1552] 特定实施方案

[1553] 在某些实施方案中,说明书提供了一种具有选自由实例1到452和528到625(参见表2到7)组成的组的结构的化合物、其盐、多晶型物和前药。在某些其它实施方案中,说明书提供了一种组合物,其包含实例1到452或528到625化合物中的至少一种,包括其盐、多晶型物和前药。在又其它实施方案中,说明书提供一种治疗组合物,其包含实例1到452或528到625化合物中的至少一种,包括其盐、多晶型物和前药;和药学上可接受的载体。

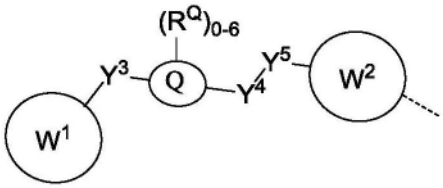
[1554] 一个方面或本公开提供一种具有以下结构的化合物:

[1555] ABM-L-CLM,

[1556] 其中ABM是雄激素受体(AR)结合部分,L是化学连接部分,CLM是羟脑苷脂E3泛素连接酶结合部分,其中所述ABM包含选自由以下组成的组的结构:

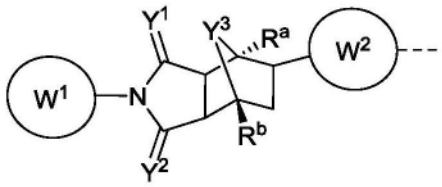


ABM-a ;

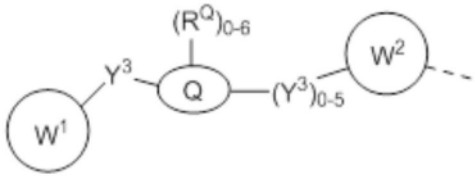


ABM-b ;

[1557]



ABM-c ; 和



ABM-d ,

[1558] 其中：

[1559] W^1是芳基、杂芳基、双环或双杂环，其各自独立地被1个或更多个H、卤基、羟基、硝基、CN、C≡CH、C_{1-6}烷基(直链、支链、任选地被取代；例如任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基取代)、C_{1-6}烷氧基(直链、支链、任选地被取代；例如任选地被1个或更多个卤基取代)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基，或CF_3；

[1560] Y^1、Y^2各自独立地是NR^{Y1}、O、S、SO_2、杂芳基或芳基；

[1561] Y^3、Y^4、Y^5各自独立地是一键、O、NR^{Y2}、$CR^{Y1}R^{Y2}$、C＝O、C＝S、SO、SO_2、杂芳基，或芳基；

[1562] Q是具有0到4个杂原子的3到6元环，其任选地被0到6个R^Q取代，每个R^Q独立地是H、C_{1-6}烷基(直链、支链、任选地被取代；例如任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基取代)、卤素、C_{1-6}烷氧基，或2个R^Q基团与它们所连接的原子结合在一起形成含有0到2个杂原子的3到8元环系统)；

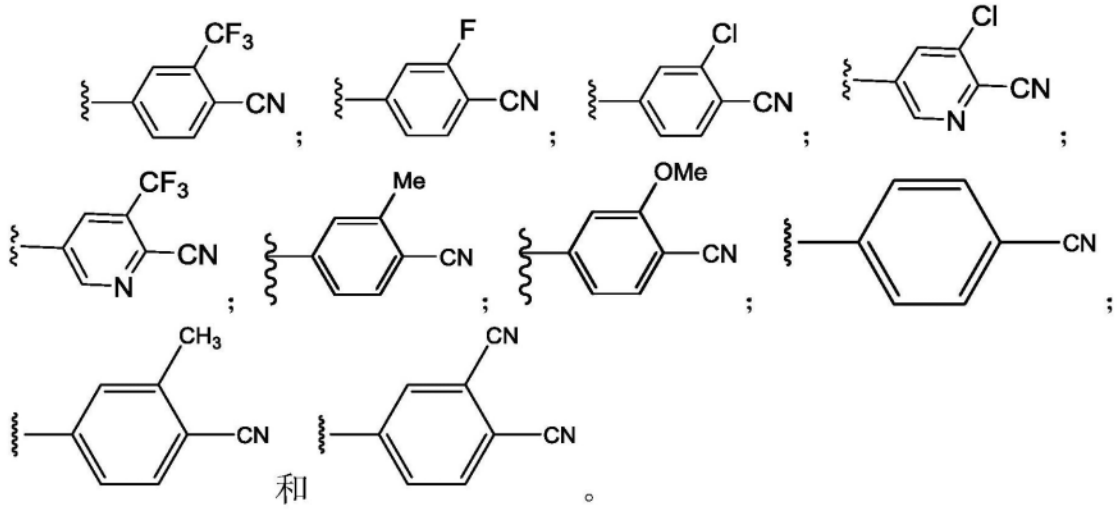
[1563] R^1、R^2、R^a、R^b、R^{Y1}、R^{Y2}各自独立地是H、C_{1-6}烷基(直链、支链、任选地被取代；例如任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基取代)、卤素、C_{1-6}烷氧基、环、杂环，或R^1、R^2连同它们所连接的原子一起形成含有0到2个杂原子的3到8元环系统)；

[1564] W^2是一键、C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基、O、芳基、杂芳基、脂环、杂环、双杂环、联芳基或联杂芳基，其各自任选地被1到10个R^{W2}取代；

[1565] 每个R^{W2}独立地是H、卤基、C_{1-6}烷基(直链或支链，任选地被取代；例如任选地被1个或更多个F取代)、-OR^{W2A}、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}环杂烷基、C_{1-6}脂环(任选地被取代)、杂环(任选地被取代)、芳基(任选地被取代)或杂芳基(任选地被取代)、双环杂芳基或芳基、OC_{1-3}烷基(任选地被取代；例如任选地被1个或更多个-F取代)、OH、NH_2、$NR^{Y1}R^{Y2}$、CN；并且

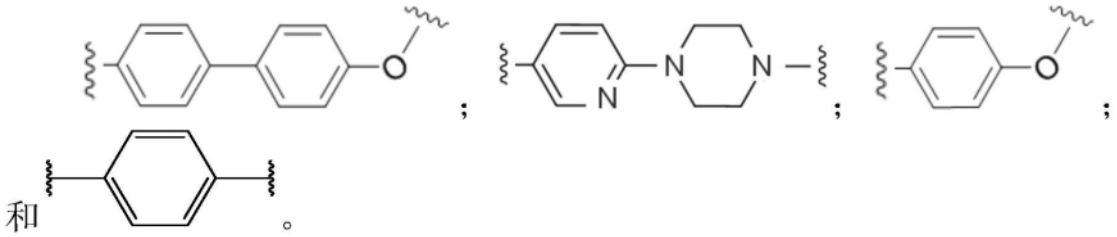
[1566] R^{W2A}是H、C_{1-6}烷基(直链、支链)或C_{1-6}杂烷基(直链、支链)，各自任选地被环烷基、环杂烷基、芳基、杂环、杂芳基、卤基或OC_{1-3}烷基取代。

[1567] 在本文所述的任何方面或实施方案中，W^1选自由以下组成的组：

[1568] 

和。

[1569] 在本文所述的任何方面或实施方案中，W^2选自由以下组成的组：

[1570] 

和。

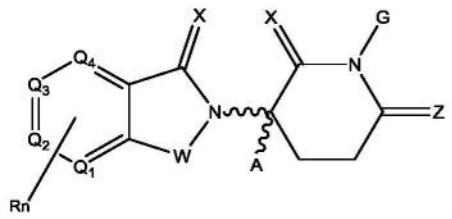
[1571] 在本文所述的任何方面或实施方案中，CLM包含衍生自酰亚胺、硫代酰亚胺、酰胺或硫代酰胺的化学基团，其结合到羟脑苷脂E3泛素连接酶。

[1572] 在本文所述的任何方面或实施方案中，化学基团是邻苯二酰亚胺基或其类似物或衍生物。

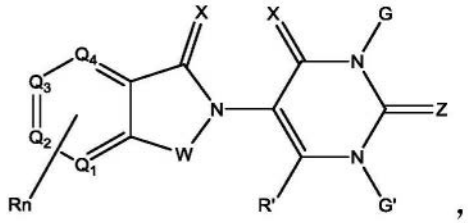
[1573] 在本文所述的任何方面或实施方案中，CLM是沙立度胺、来那度胺、泊马度胺、其类似物、其电子等排体或其衍生物。

[1574] 在本文所述的任何方面或实施方案中，CLM具有由以下表示的化学结构：

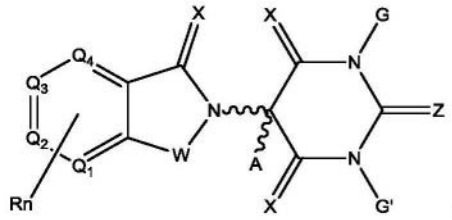
[1575]



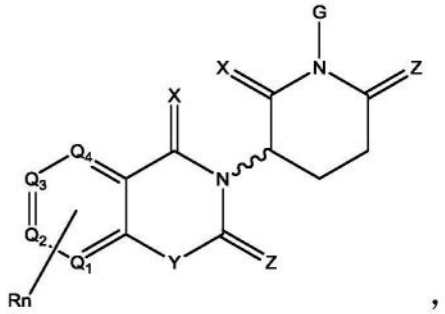
(a)，



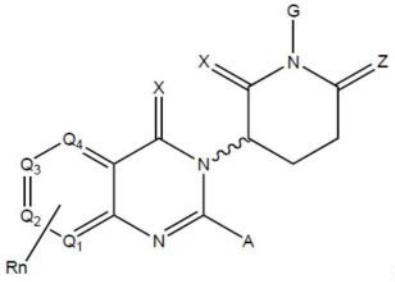
(b)，



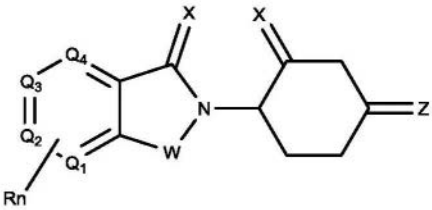
(c)，



(d)，



(e) 或



(f)，

[1576] 其中

[1577] W选自由以下组成的组：CH_2、CHR、C＝O、SO_2、NH和N-烷基；

[1578] 每个X独立地选自由O、S和H_2组成的组；

[1579] Y选自由以下组成的组：NH、N-烷基、N-芳基、N-杂芳基、N-环烷基、N-杂环基、O和S；

[1580] Z选自由O、S和H_2组成的组；

[1581] G和G'各自独立地选自由以下组成的组：H、烷基(直链、支链、任选地被取代)、OH、R'OCOOR、R'OCONRR″、任选地被R'取代的CH_2-杂环基，和任选地被R'取代的苯甲基；

[1582] Q_1、Q_2、Q_3和Q_4表示任选地被独立地选自以下的基团取代的碳C：R'、N或N-氧化物；

[1583] A选自由H、烷基、环烷基、Cl和F组成的组；

[1584] R选自由以下组成的组：-CONR'R″、-OR'、-NR'R″、-SR'、-SO_2R'、-SO_2NR'R″、-CR'R″-、-CR'NR'R″-、-芳基、-杂芳基、-烷基(直链、支链、任选地被取代)、-环烷基、-杂环基、-P(O)(OR')R″、-P(O)R'R″、-OP(O)(OR')R″、-OP(O)R'R″、-Cl、-F、-Br、-I、-CF_3、-CN、-NR'SO_2NR'R″、-NR'CONR'R″、-CONR'COR″、-NR'C(＝N-CN)NR'R″、-C(＝N-CN)NR'R″、-NR'C(＝N-CN)R″、-NR'C(＝C-NO_2)NR'R″、-SO_2NR'COR″、-NO_2、-CO_2R'、-C(C＝N-OR')R″、-CR'＝CR'R″、-CCR'、-S(C＝O)(C＝N-R')R″、-SF_5、-R'NR'R″、(-R'O)$_n$R″，或/和-OCF_3；

[1585] R'和R″各自独立地选自由以下组成的组：一键、H、烷基(直链、支链)、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基或-C(＝O)R，其中的每一个任选地被取代；

[1586] 〰表示一键，所述键可以是立体特异性的((R)或(S))或非立体特异性的；并且

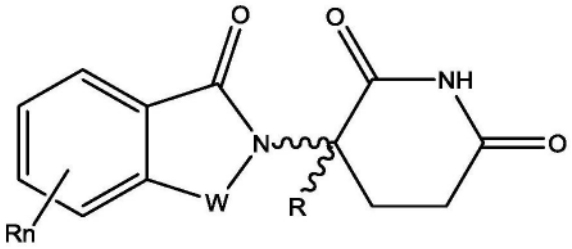
[1587] R_n是官能团或原子，

[1588] 其中n是整数1到10(例如1到4、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)，且其中

[1589] 当n是1时，R_n经修饰以共价连接到连接基团(L)，并且

[1590] 当n是2、3或4时，则一个R_n经修饰以共价连接到连接基团(L)，并且任何其它R_n任选地经修饰以共价连接到ABM、CLM、化学结构与CLM相同的第二CLM、CLM'、第二连接子，或其中任何多个或其组合。

[1591] 在本文所述的任何方面或实施方案中，CLM或ULM具有由以下表示的化学结构：

[1592] 

[1593] 其中：

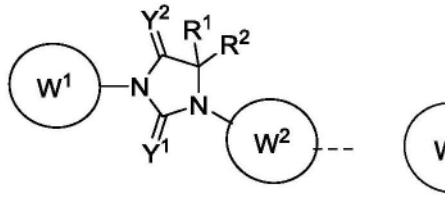
[1594] W独立地选自基团CH2、C＝O、NH和N-烷基；

[1595] R独立地选自H、甲基、烷基；

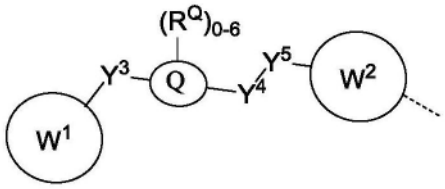
[1596] 〰表示一键，所述键可以是立体特异性的((R)或(S))或非立体特异性的；并且

[1597] Rn包含1到4个独立选择的官能团或原子，且任选地，其中之一经修饰以共价连接到ABM、化学连接基团(L)、ULM、CLM(或CLM')或其组合。

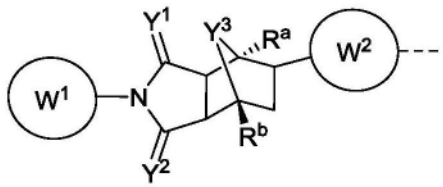
[1598] 本公开的另一方面提供一种双官能化合物，其包含化学结构：ABM-L-CLM，其中ABM是雄激素受体(AR)结合部分，L不存在(是一键)或是化学连接子，并且CLM是羟脑苷脂E3泛素连接酶结合部分，是衍生自酰亚胺、硫代酰亚胺、酰胺或硫代酰胺的化学基团，其中所述ABM包含选自由以下组成的组的结构：

[1599] 

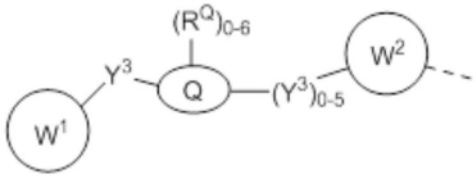
ABM-a ；



ABM-b ；



ABM-c ；和



ABM-d ，

[1600] 其中：

[1601] W^1是芳基、杂芳基、双环或双杂环，其各自独立地被1个或更多个H、卤基、羟基、硝基、CN、C≡CH、C_{1-6}烷基(直链、支链、任选地被取代；例如任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基取代)、C_{1-6}烷氧基(直链、支链、任选地被取代；例如任选地被1个或更多个卤基取代)、

C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基，或CF_3；

[1602] Y^1、Y^2各自独立地是NR^{Y1}、O、S；

[1603] Y^3、Y^4、Y^5各自独立地是一键、O、NR^{Y2}、$CR^{Y1}R^{Y2}$、C＝O、C＝S、SO、SO_2、杂芳基，或芳基；

[1604] Q是具有0到4个杂原子的3到6元环，其任选地被0到6个R^Q取代，每个R^Q独立地是H、C_{1-6}烷基(直链、支链、任选地被取代；例如任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基取代)、卤素、C_{1-6}烷氧基，或2个R^Q基团与它们所连接的原子结合在一起形成含有0到2个杂原子的3到8元环系统)；

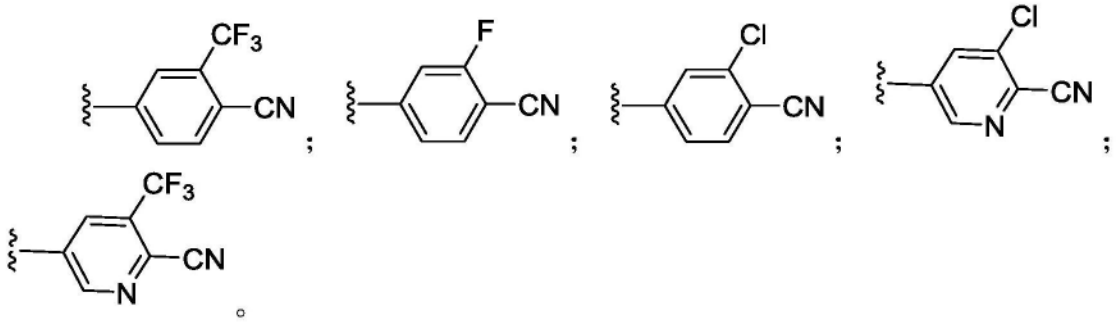
[1605] R^1、R^2、R^a、R^b、R^{Y1}、R^{Y2}各自独立地是H、C_{1-6}烷基(直链、支链、任选地被取代；例如任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基取代)、卤素、C_{1-6}烷氧基、环、杂环，或R^1、R^2连同它们所连接的原子一起形成含有0到2个杂原子的3到8元环系统)；

[1606] W^2是一键、C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基、O、芳基、杂芳基、脂环、杂环、双杂环、联芳基或联杂芳基，其各自任选地被1到10个R^{W2}取代；

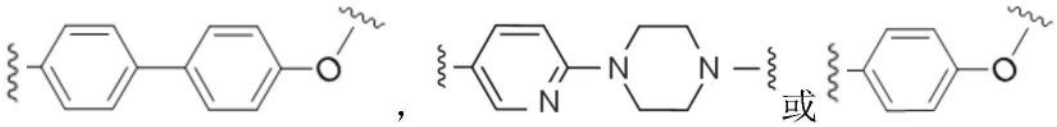
[1607] 每个R^{W2}独立地是H、卤基、C_{1-6}烷基(直链或支链，任选地被取代；例如任选地被1个或更多个F取代)、-OR^{W2A}、C_{3-6}环烷基、C_{4-6}环杂烷基、C_{1-6}烷基(任选地被取代)、C_{1-6}脂环(任选地被取代)、杂环(任选地被取代)、芳基(任选地被取代)或杂芳基(任选地被取代)、双环杂芳基或芳基、OC_{1-3}烷基(任选地被取代；例如任选地被1个或更多个-F取代)、OH、NH_2、$NR^{Y1}R^{Y2}$、CN；并且

[1608] RW2A是H、C1-6烷基(直链、支链)或C1-6杂烷基(直链、支链)，其各自任选地被环烷基、环杂烷基、芳基、杂环、杂芳基、卤基或OC1-3烷基取代。

[1609] 在本文所述的任何方面或实施方案中，W^1选自由以下组成的组：

[1610] 

[1611] 在本文所述的任何方面或实施方案中，W^2选自由以下组成的组：

[1612] 

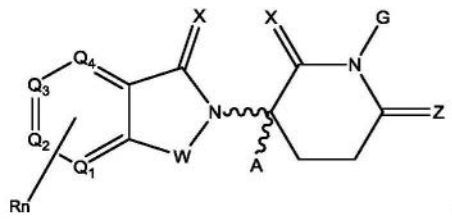
[1613] 在本文所述的任何方面或实施方案中，CLM包含衍生自酰亚胺、硫代酰亚胺、酰胺或硫代酰胺的化学基团，其结合羟脑苷脂E3泛素连接酶。

[1614] 在本文所述的任何方面或实施方案中，化学基团是邻苯二酰亚胺基或其类似物或衍生物。

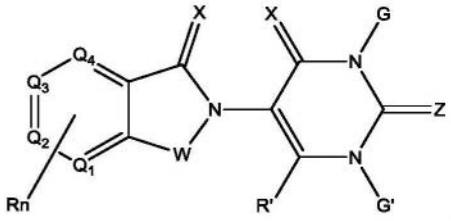
[1615] 在本文所述的任何方面或实施方案中，CLM是沙立度胺、来那度胺、泊马度胺、其类似物、其电子等排体或其衍生物。

[1616] 在本文所述的任何方面或实施方案中，CLM具有由以下表示的化学结构：

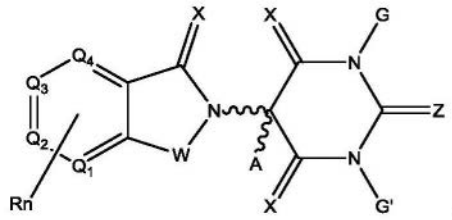
[1617]



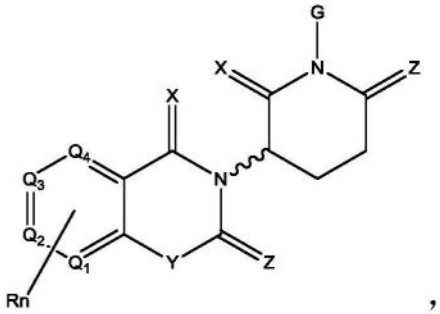
(a)，



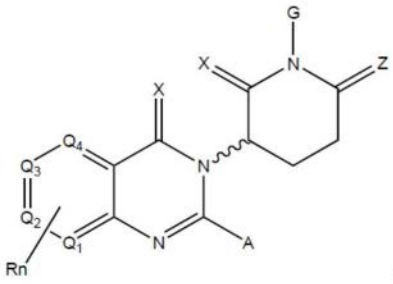
(b)，



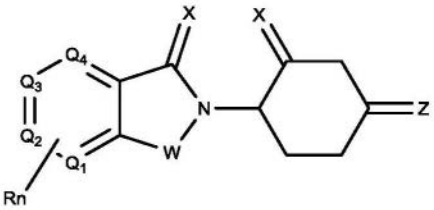
(c)，



(d)，



(e) 或



(f)，

[1618] 其中

[1619] W选自由以下组成的组：CH_2、CHR、C＝O、SO_2、NH和N-烷基；

[1620] 每个X独立地选自由O、S和H_2组成的组；

[1621] Y选自由以下组成的组：CH_2、-C＝CR'、NH、N-烷基、N-芳基、N-杂芳基、N-环烷基、N-杂环基、O和S；

[1622] Z选自由O、S和H_2组成的组；

[1623] G和G'独立地选自由以下组成的组：H、烷基(直链或支链，任选地被取代；例如任选地被R'取代)、OH、R'OCOOR、R'OCONRR″、任选地被R'取代的CH_2-杂环基，和任选地被R'取代的苯甲基；

[1624] Q_1、Q_2、Q_3和Q_4独立地是碳C，所述碳C任选地被独立地选自R'、N或N-氧化物的基团取代；

[1625] A独立地选自基团H、烷基、环烷基、Cl和F；

[1626] R包含-CONR'R″、-OR'、-NR'R″、-SR'、-SO_2R'、-SO_2NR'R″、-CR'R″-、-CR'NR'R″-、(-CR'O)$_n$R″、-芳基、-杂芳基、-烷基、-环烷基、-杂环基、-P(O)(OR')R″、-P(O)R'R″、-OP(O)(OR')R″、-OP(O)R'R″、-Cl、-F、-Br、-I、-CF_3、-CN、-NR'SO_2NR'R″、-NR'CONR'R″、-CONR'COR″、-NR'C(＝N-CN)NR'R″、-C(＝N-CN)NR'R″、-NR'C(＝N-CN)R″、-NR'C(＝C-NO_2)NR'R″、-SO_2NR'COR″、-NO_2、-CO_2R'、-C(C＝N-OR')R″、-CR'＝CR'R″、-CCR'、-S(C＝O)(C＝N-R')R″、-

SF_5或-OCF_3；

[1627] R'和R"独立地选自由以下组成的组：一键、H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-C(=O)R，其中的每一个任选地被取代；

[1628] 〰表示一键，所述键可以是立体特异性的((R)或(S))或非立体特异性的；并且

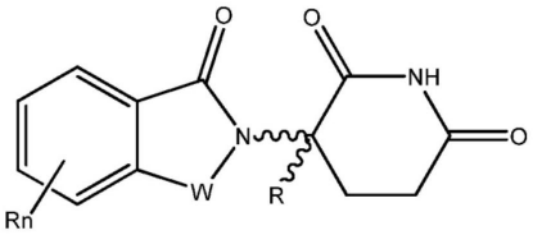
[1629] R_n包含官能团或原子，

[1630] 其中n是整数1到10(例如1到4、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10)，且其中

[1631] 当n是1时，R_n经修饰以共价连接到连接基团(L)，并且

[1632] 当n是2、3或4时，则一个R_n经修饰以共价连接到连接基团(L)，并且任何其它R_n任选地经修饰以共价连接到ABM、CLM、化学结构与CLM相同的第二CLM、CLM'、第二连接子，或其中任何多个或其组合。

[1633] 在本文所述的任何方面或实施方案中，CLM或ULM具有由以下表示的化学结构：

[1634] 

[1635] 其中：

[1636] W独立地选自基团CH2、C=O、NH和N-烷基；

[1637] R独立地选自H、甲基、烷基；

[1638] 〰表示一键，所述键可以是立体特异性的((R)或(S))或非立体特异性的；并且

[1639] Rn包含1到4个独立选择的官能团或原子，且任选地，其中之一经修饰以共价连接到ABM、化学连接基团(L)、ULM、CLM(或CLM')或其组合。

[1640] 在本文所述的任何方面或实施方案中，连接基团L是包含由下式表示的化学结构单元的基团：

[1641] -A_q-

[1642] 其中A_q是与CLM、ABM中的至少一个或这两者偶联的基团；并且

[1643] q是大于或等于1的整数，

[1644] 其中Aq选自由以下组成的组：一键、$CR^{L1}R^{L2}$、O、S、SO、SO_2、NR^{L3}、SO_2NR^{L3}、$SONR^{L3}$、$CONR^{L3}$、$NR^{L3}CONR^{L4}$、$NR^{L3}SO_2NR^{L4}$、CO、$CR^{L1}=CR^{L2}$、C≡C、$SiR^{L1}R^{L2}$、$P(O)R^{L1}$、$P(O)OR^{L1}$、$NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$、$NR^{L3}C(=NCN)$、$NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$、任选地被0到6个RL1和/或RL2基团取代的C3-11环烷基、任选地被0到9个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C5-13螺环烷基、任选地被0到6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C3-11杂环基、任选地被0到8个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C5-13螺杂环烷基、任选地被0到6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的芳基、任选地被0到6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的杂芳基，其中R^{L1}或R^{L2}各自独立地、任选地连接到其它基团以形成任选地被0到4个R^{L5}基团取代的环烷基和/或杂环基部分；

[1645] R^{L1}、R^{L2}、R^{L3}、R^{L4}和R^{L5}各自独立地是H、卤基、C_{1-8}烷基、OC_{1-8}烷基、SC_{1-8}烷基、NHC_{1-8}烷基、$N(C_{1-8}烷基)_2$、C_{3-11}环烷基、芳基、杂芳基、C_{3-11}杂环基、OC_{1-8}环烷基、SC_{1-8}环烷基、NHC_{1-8}环烷基、$N(C_{1-8}环烷基)_2$、$N(C_{1-8}环烷基)(C_{1-8}烷基)$、OH、NH_2、SH、SO_2C_{1-8}烷基、$P(O)(OC_{1-8}烷基)(C_{1-8}烷基)$、$P(O)(OC_{1-8}烷基)_2$、CC-$C_{1-8}$烷基、CCH、CH=CH($C_{1-8}$烷基)、C($C_{1-8}$烷基)=CH($C_{1-8}$烷

基)、C(C_{1-8}烷基)=C(C_{1-8}烷基)$_2$、Si(OH)$_3$、Si(C_{1-8}烷基)$_3$、Si(OH)(C_{1-8}烷基)$_2$、COC$_{1-8}$烷基、CO_2H、卤素、CN、CF_3、CHF_2、CH_2F、NO_2、SF_5、SO_2NHC_{1-8}烷基、SO_2N(C_{1-8}烷基)$_2$、SONHC$_{1-8}$烷基、SON(C_{1-8}烷基)$_2$、CONHC$_{1-8}$烷基、CON(C_{1-8}烷基)$_2$、N(C_{1-8}烷基)CONH(C_{1-8}烷基)、N(C_{1-8}烷基)CON(C_{1-8}烷基)$_2$、NHCONH(C_{1-8}烷基)、NHCON(C_{1-8}烷基)$_2$、$NHCONH_2$、N(C_{1-8}烷基)SO_2NH(C_{1-8}烷基)、N(C_{1-8}烷基)SO_2N(C_{1-8}烷基)$_2$、$NHSO_2NH$(C_{1-8}烷基)、$NHSO_2N$(C_{1-8}烷基)$_2$、$NHSO_2NH_2$。

[1646] 在本文所述的任何方面或实施方案中,连接子(L)包含由选自由以下组成的组的通用结构表示的基团:

[1647] -N(R)-(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-OCH2-,

[1648] -O-(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-OCH2-,

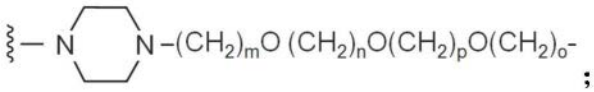
[1649] -O-(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-O-;

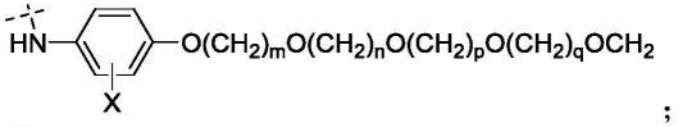
[1650] -N(R)-(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-O-;

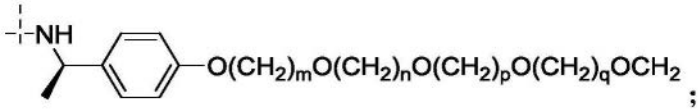
[1651] -(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-O-;

[1652] -(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-OCH2-;

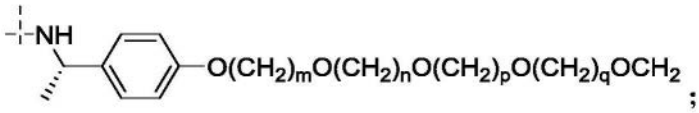
;

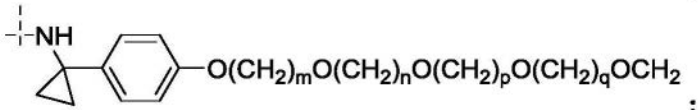

;

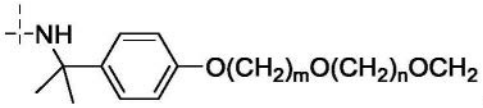

;

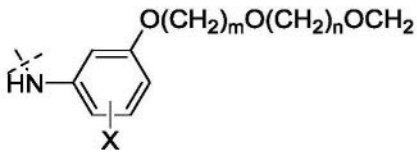

;

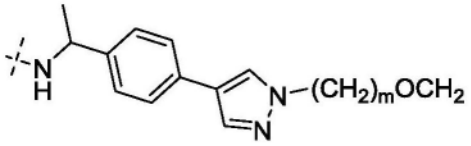
[1653]


;

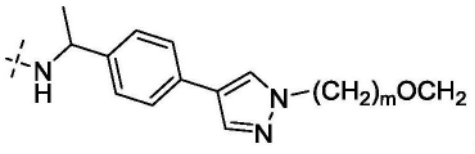

;


;


; 和

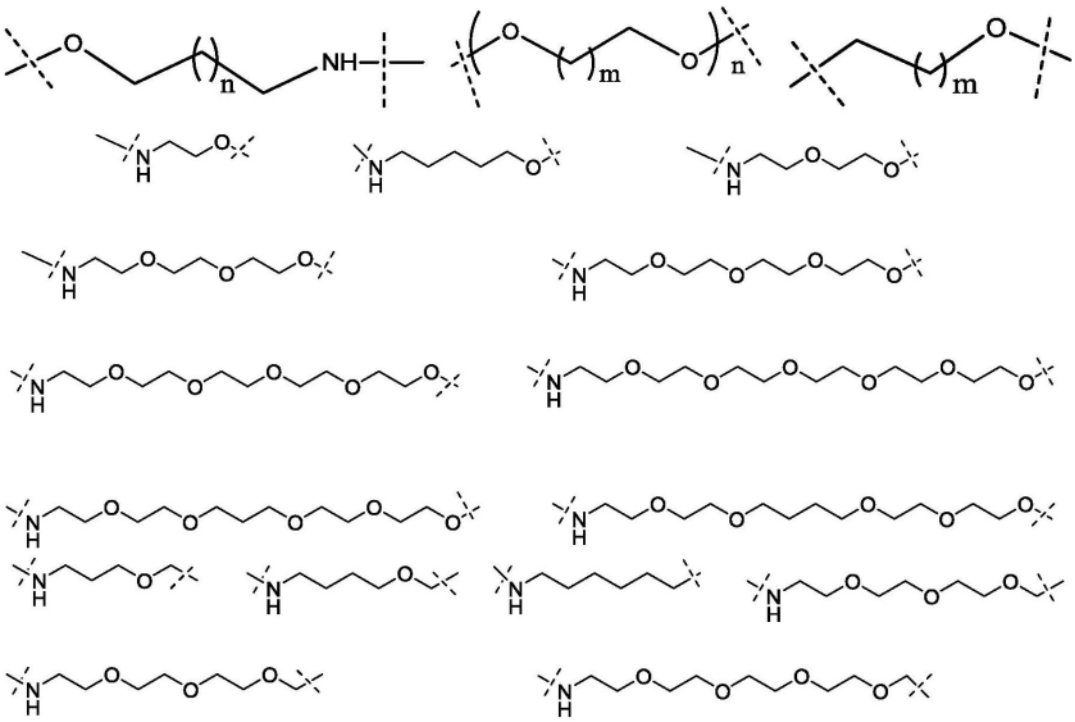
[1654]  其中m、n、o、p、q和r各自独立地是0、1、2、3、4、5、6,其条件是当所述数目是零时,不存在N-O或O-O键,R选自基团H、甲基或乙基,且X选自基团H或F。

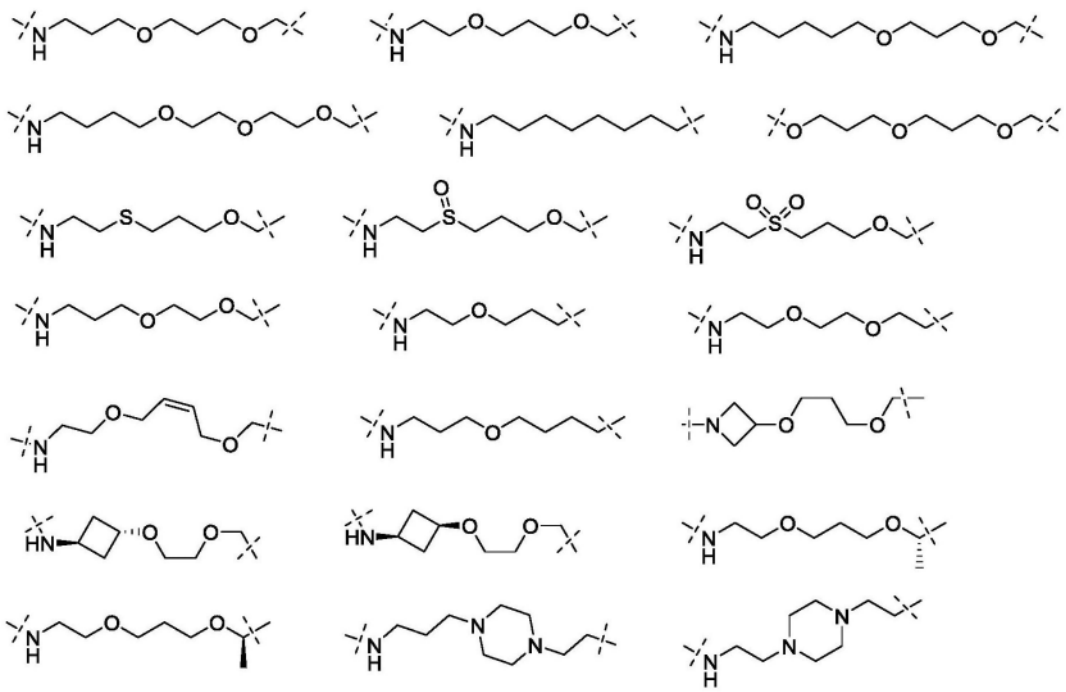
[1655] 在本文所述的任何方面或实施方案中，连接子(L)包含由以下通用结构表示的基团：

[1656] 

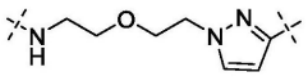
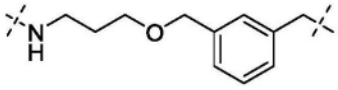
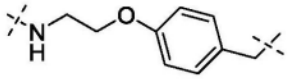
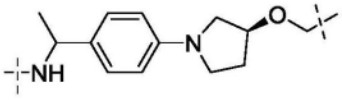
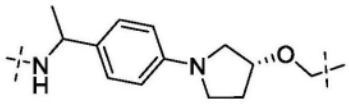
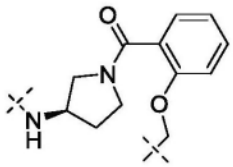
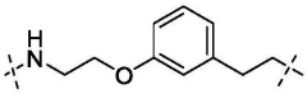
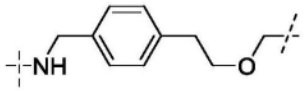
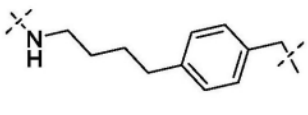
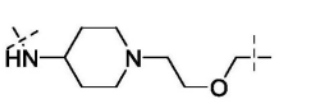
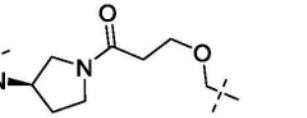
[1657] 其中m可以是2、3、4、5。

[1658] 在本文所述的任何方面或实施方案中，连接子(L)包含由选自由以下组成的组的通用结构表示的基团：

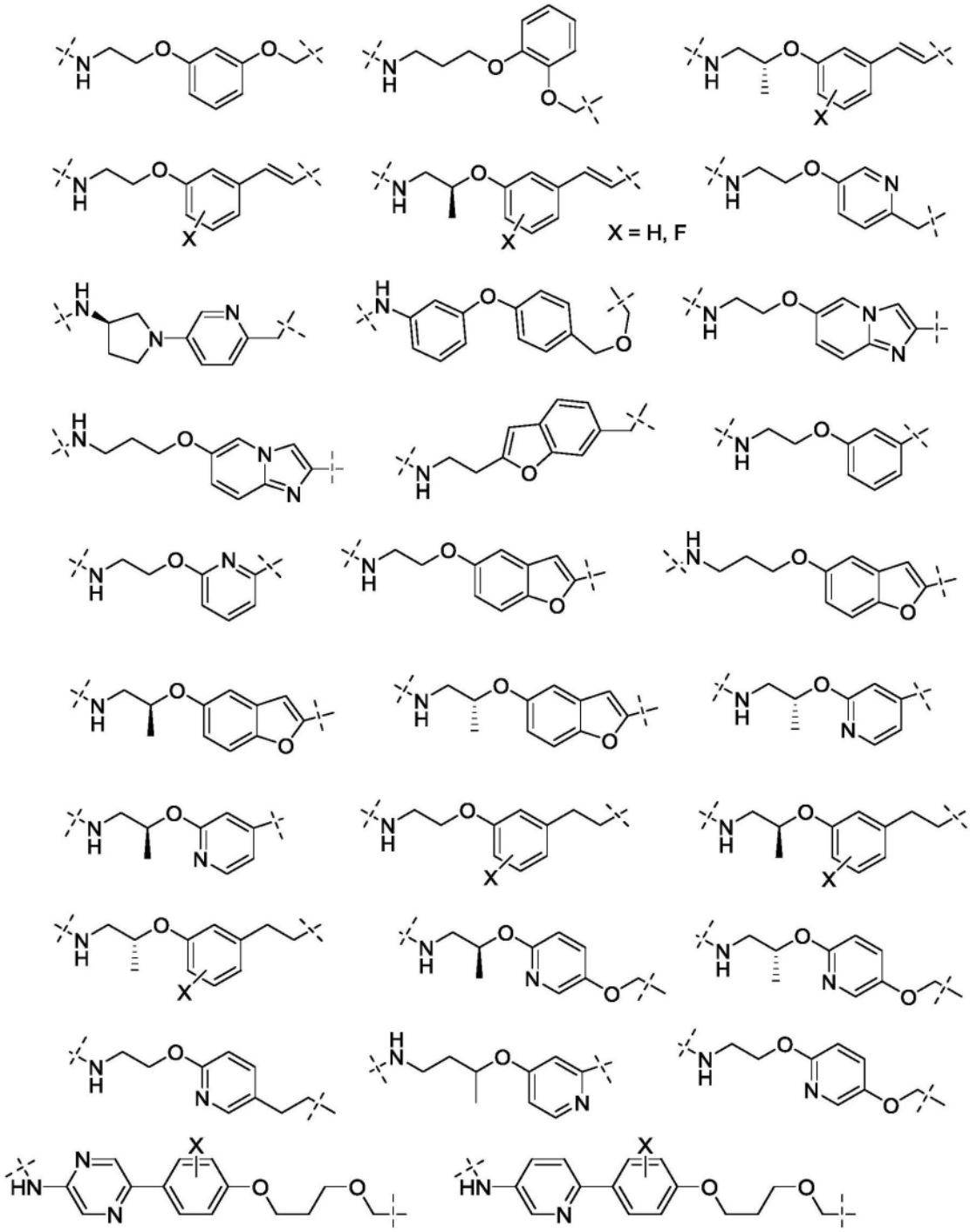
[1659] 

[1660] 

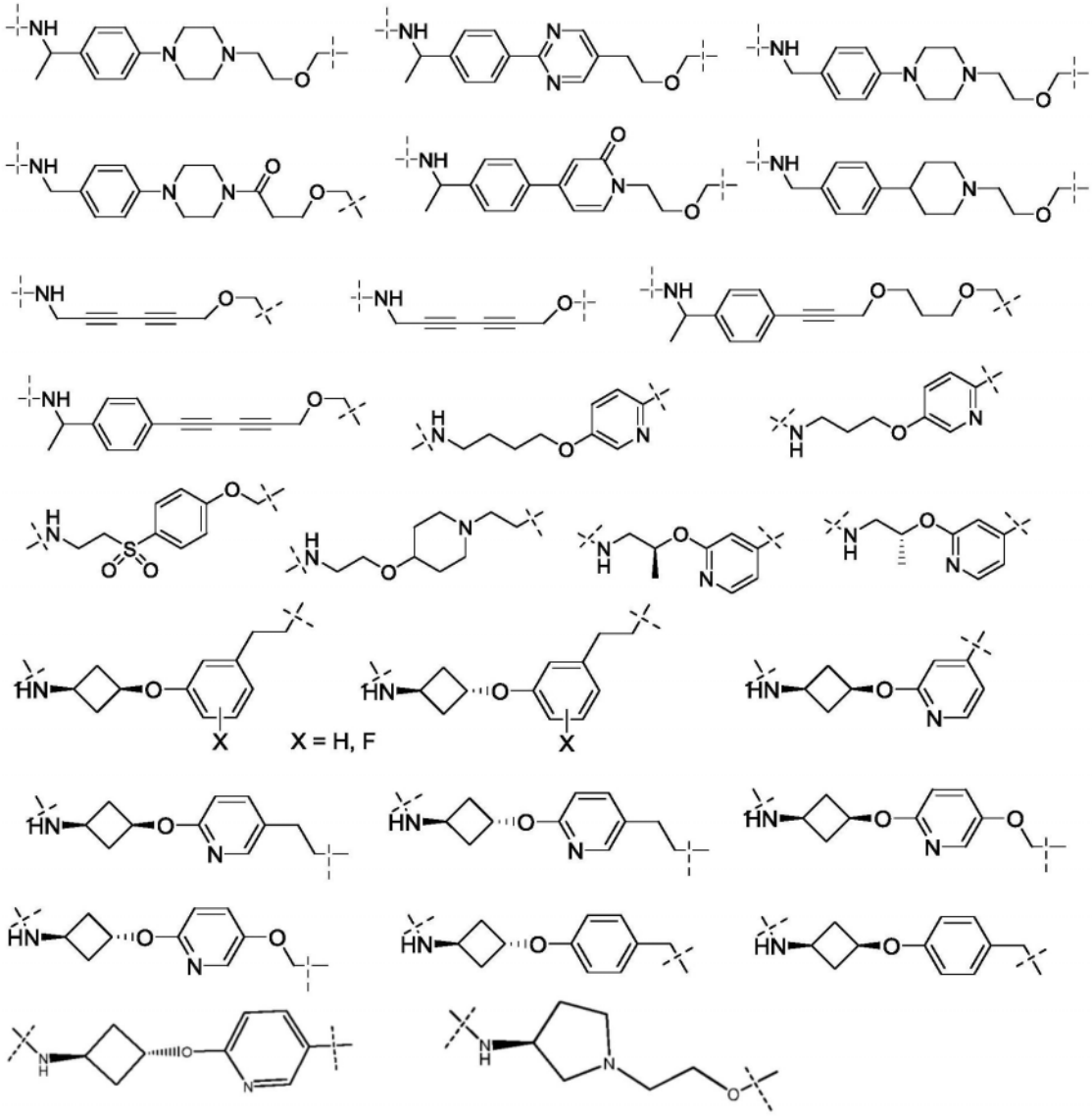
[1661]

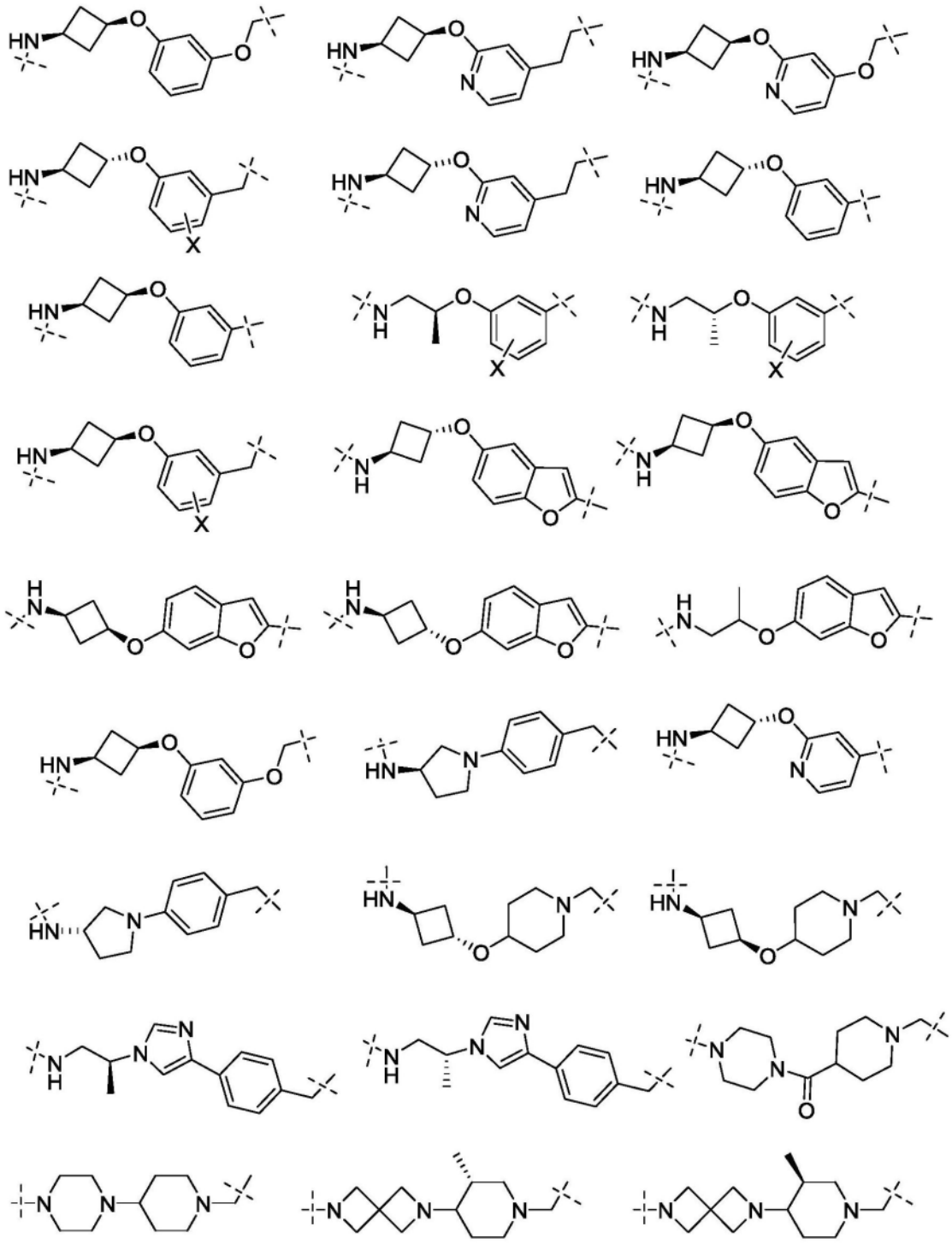












[1662]

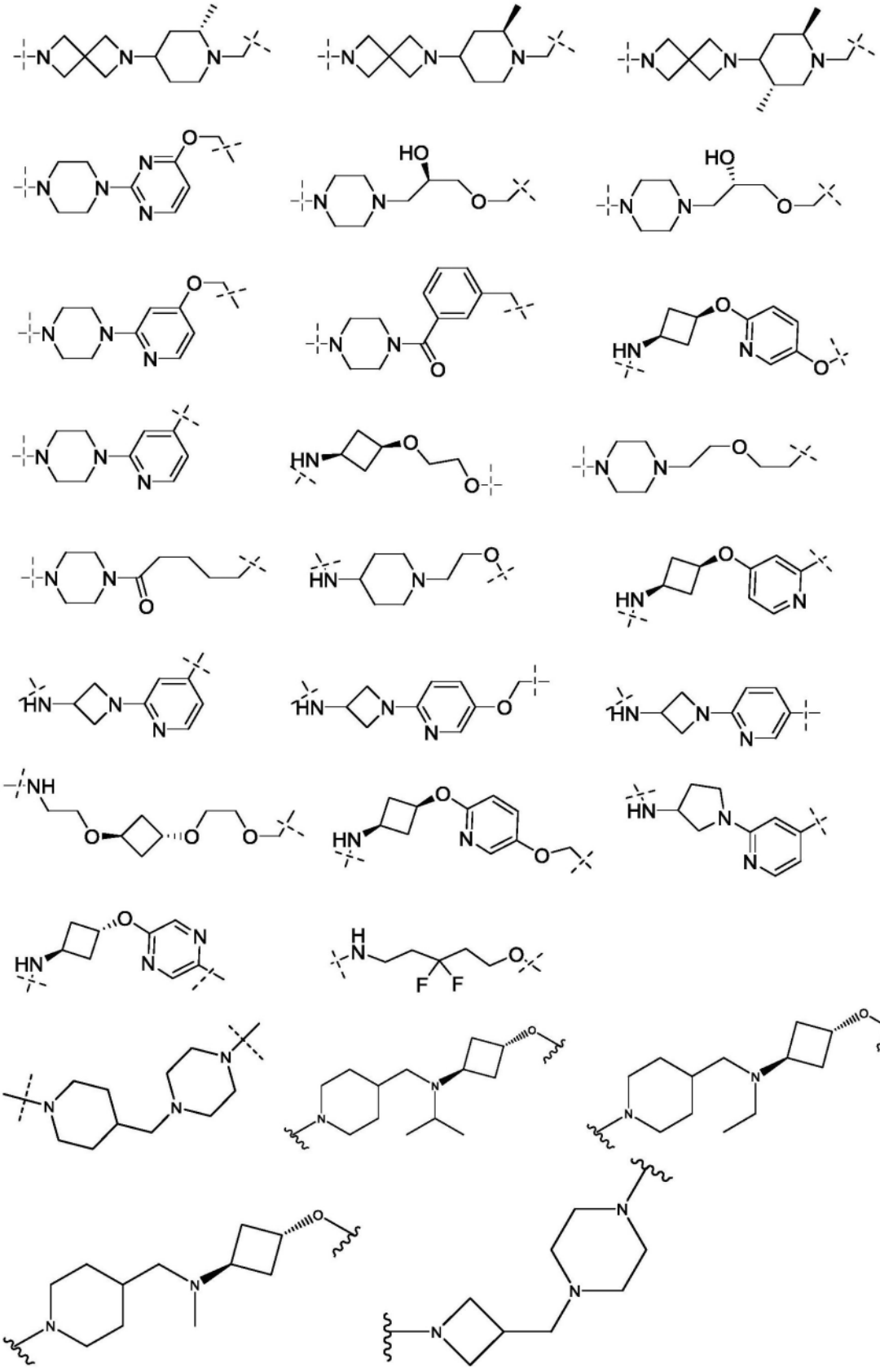


[1663]

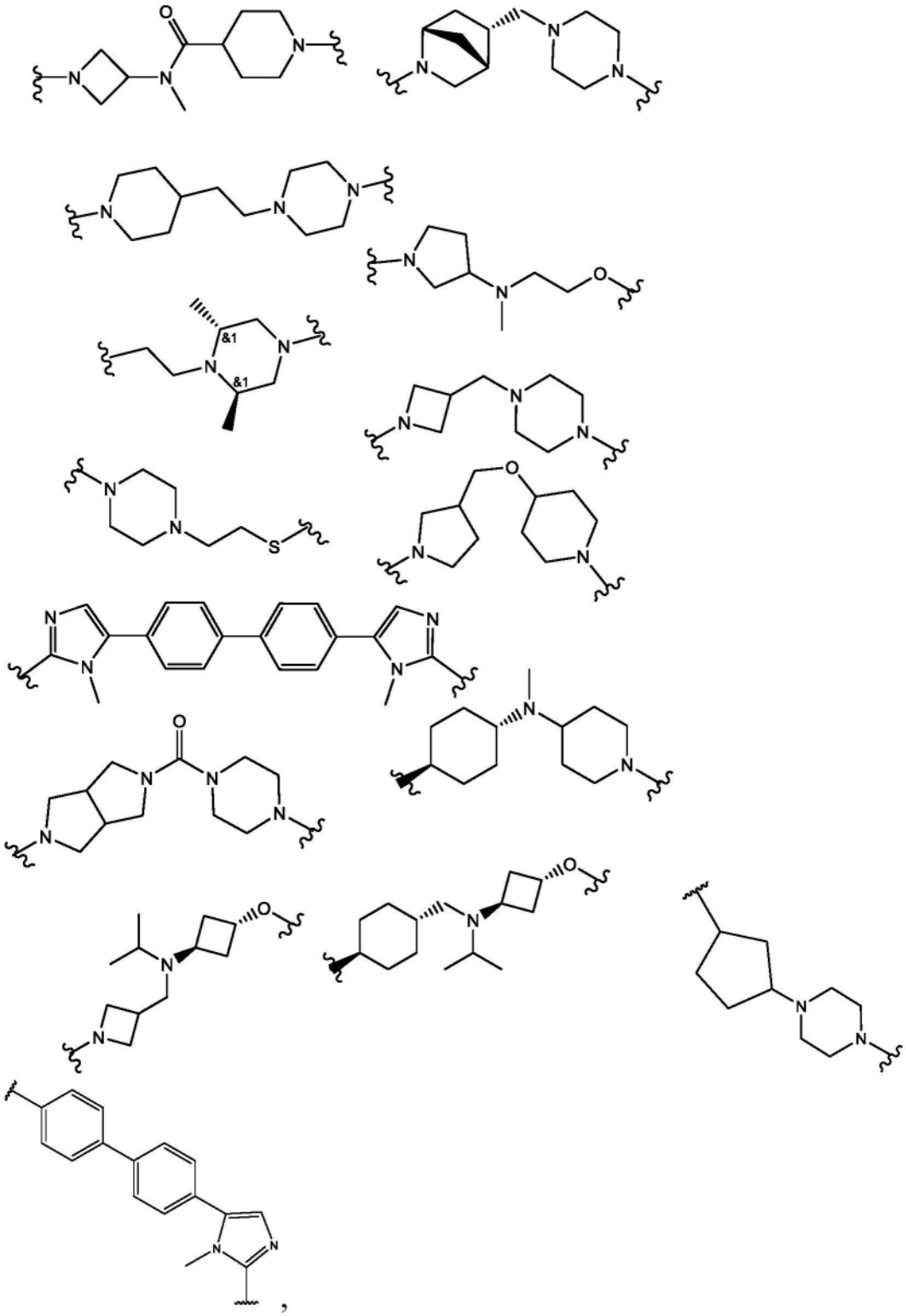




[1664]



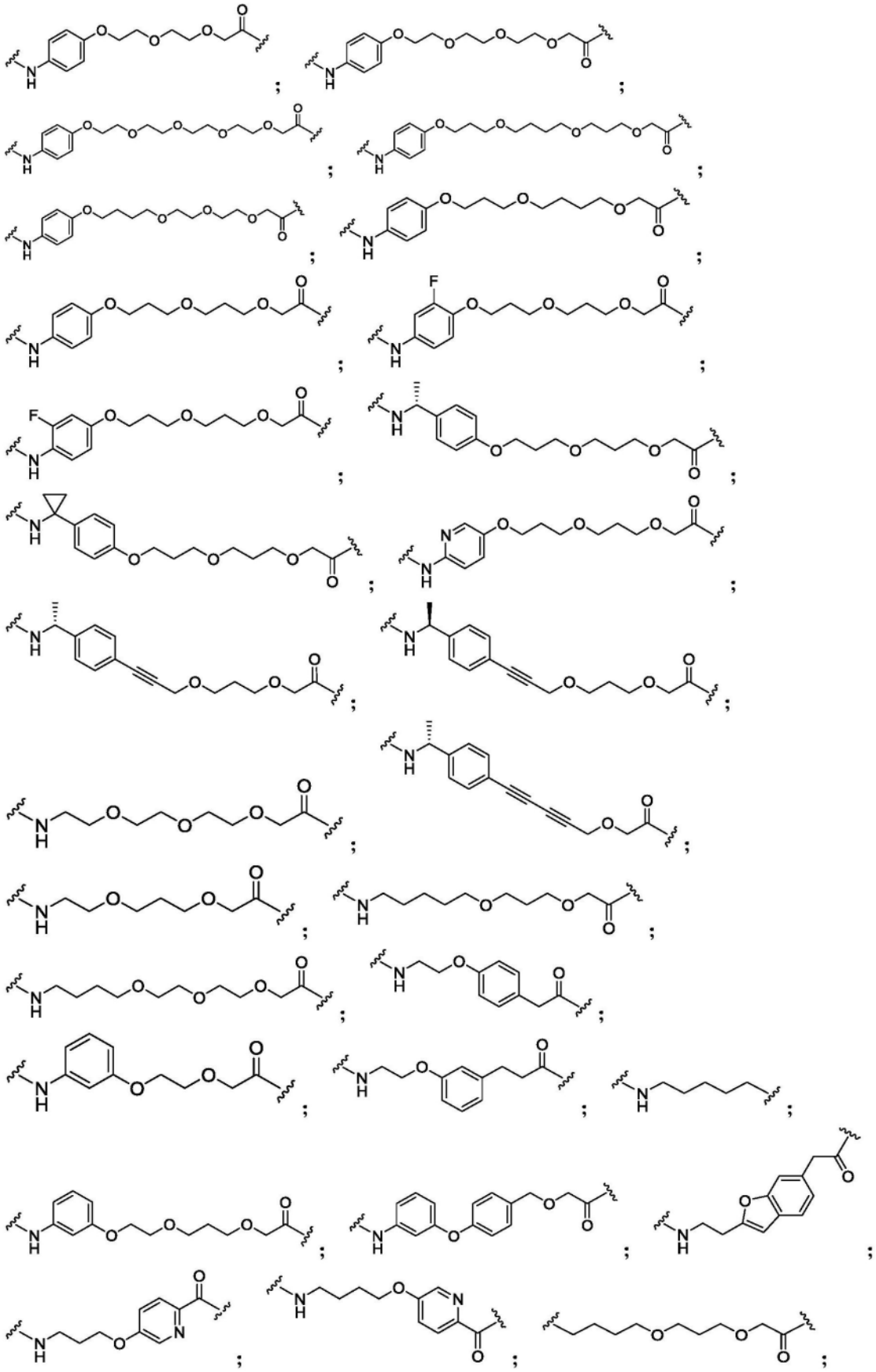
[1665]

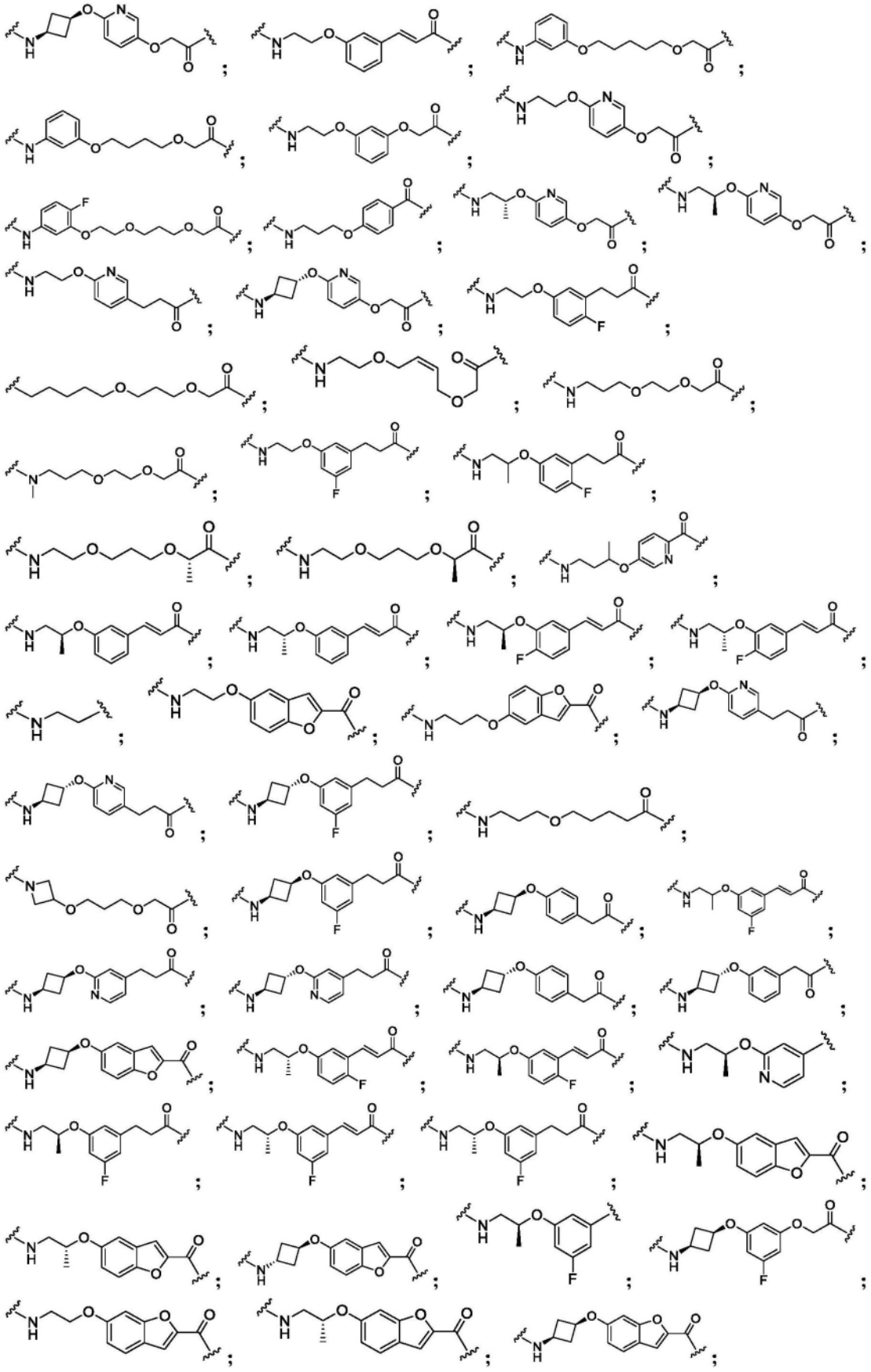
[1666] 

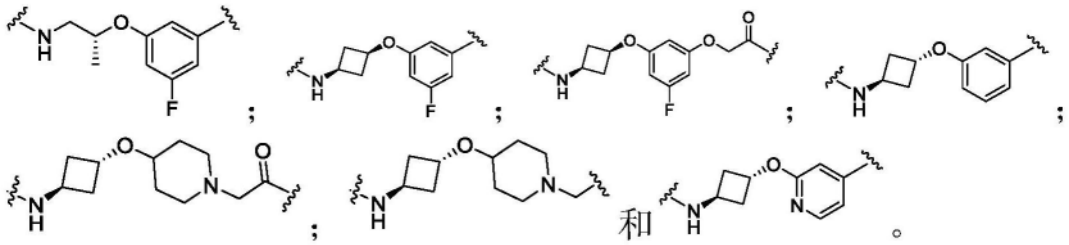
[1667] 其中n和m各自独立地是0、1、2、3、4、5、6;并且X是H或F。

[1668] 在本文所述的任何方面或实施方案中,连接子(L)选自由以下组成的组:

[1669]



[1670] 

[1671] 

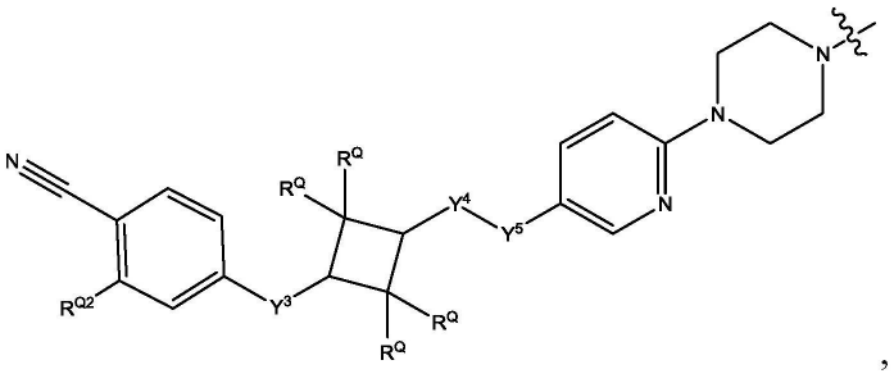
[1672] 在本文所述的任何方面或实施方案中,L是任选地被芳基或苯基取代的包含1到10个乙二醇单元的聚乙烯基团。

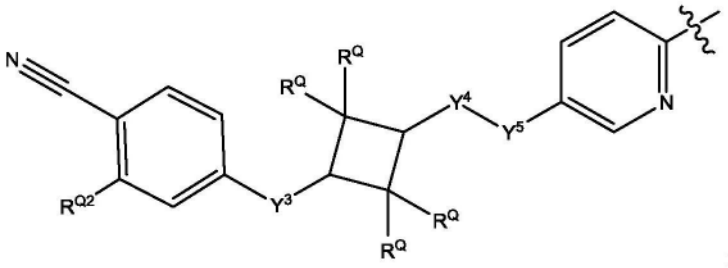
[1673] 在本文所述的任何方面或实施方案中,所述化合物包含多个LCM、多个ABM、多个连接子或其任何组合。

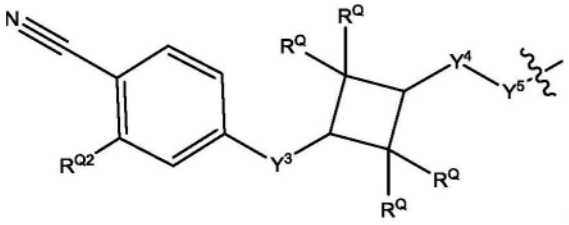
[1674] 在本文所述的任何方面或实施方案中,化合物是选自由以下组成的组的成员:实例1到452和528到625(例如表2到7的化合物)、其盐、多晶型物、同位素衍生物和前药。

[1675] 在本文所述的任何方面或实施方案中,化合物选自表2到7(即,示范性化合物1到452和528到625)。

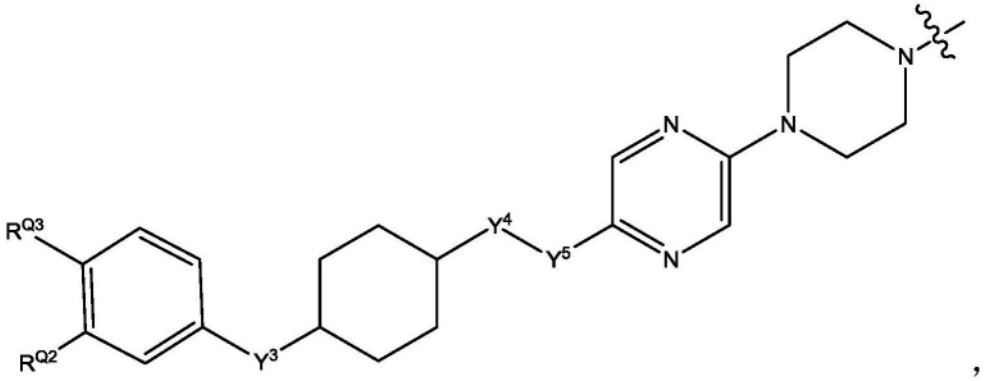
[1676] 在本文所述的任何方面或实施方案中,ABM选自由以下组成的组:

[1677] 



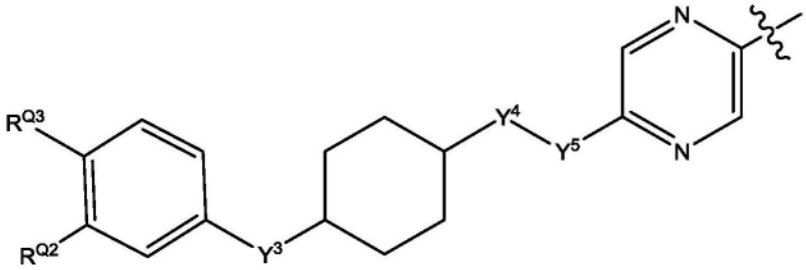


,

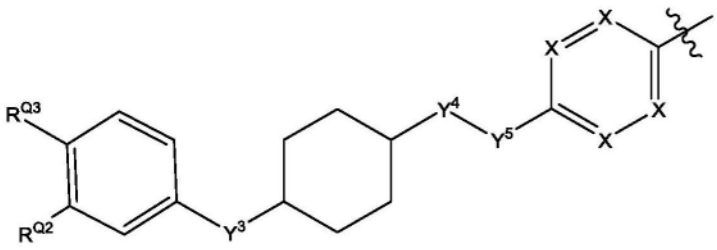


,

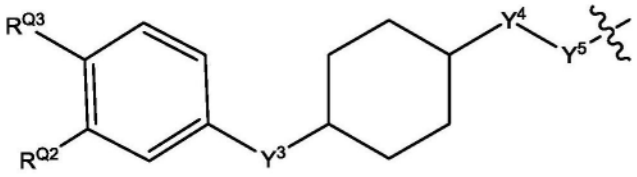
[1678]



,



，和



,

[1679] 其中：

[1680] R^{Q2}是H、卤素、CH_3或CF_3；

[1681] RQ3是H、卤基、羟基、硝基、CN、C≡CH、C1-6烷基(直链、支链，任选地被1个或更多个卤基、C1-6烷氧基取代)、C1-6烷氧基(直链、支链，任选地被1个或更多个卤基取代)、C2-6烯基、C2-6炔基，或CF_3；

[1682] Y^3、Y^4、Y^5各自独立地是一键、O、NR^{Y2}、$CR^{Y1}R^{Y2}$、C＝O、杂芳基或芳基；

[1683] R^{Y1}、R^{Y2}各自独立地是H或C_{1-6}烷基(直链、支链，任选地被1个或更多个卤基、C_{1-6}烷氧基、环或杂环取代)；

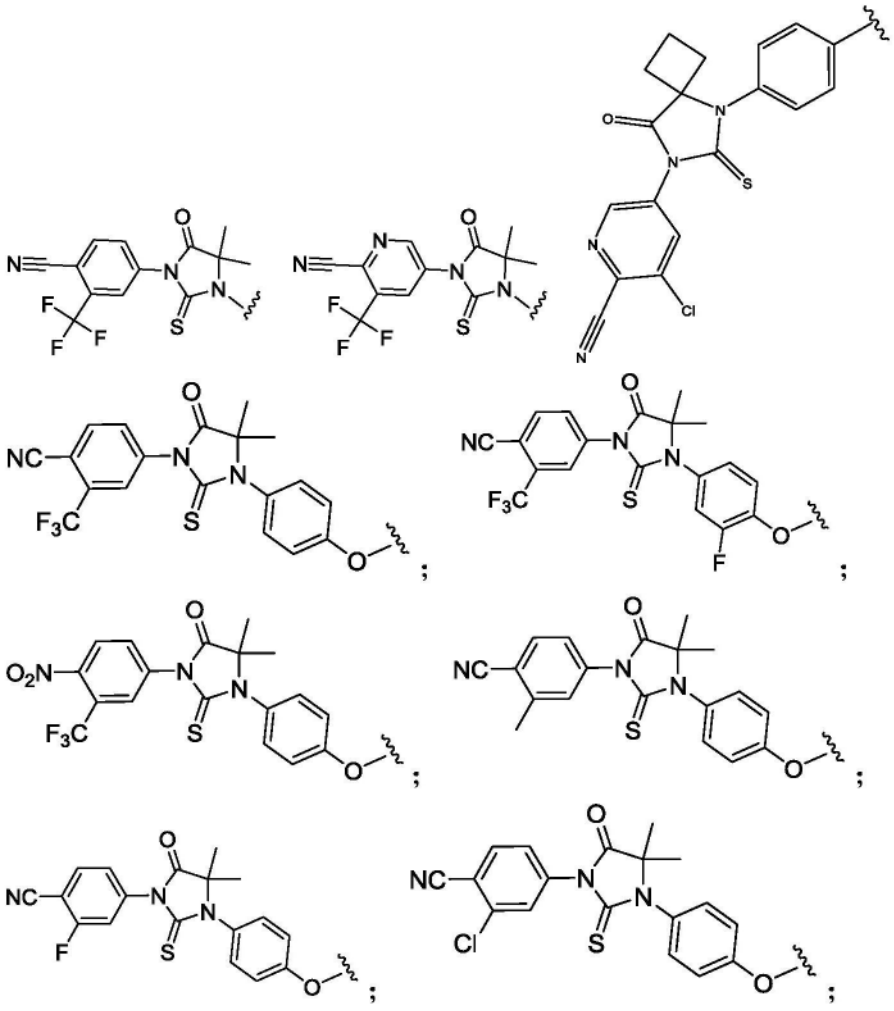
[1684] R^Q各自独立地是H、C_1-C_6烷基(直链、支链，任选地被1个或更多个卤基或C_{1-6}烷氧基取代)，或两个R^Q连同它们所连接的原子一起形成含有0到2个杂原子的3到8元环系统；并且

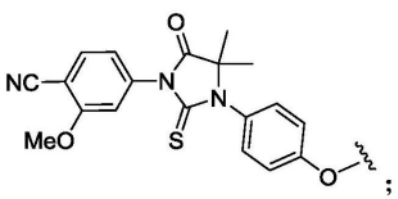
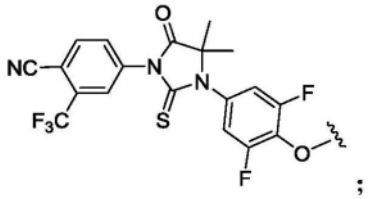
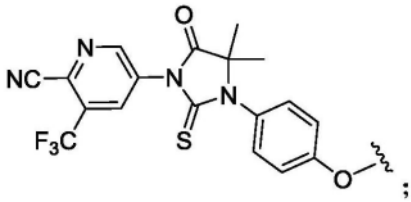
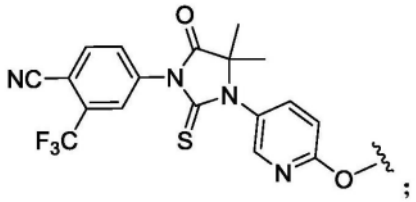
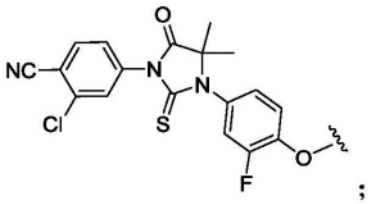
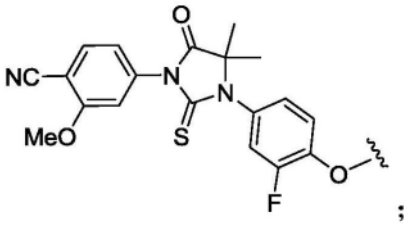
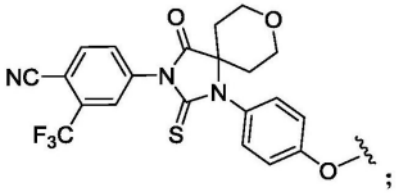
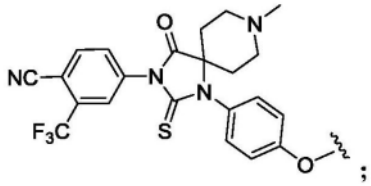
[1685] X是N或C。

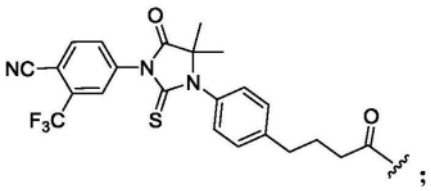
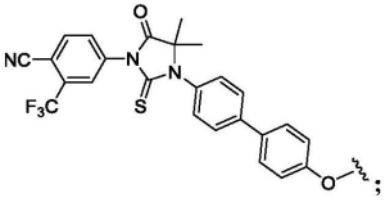
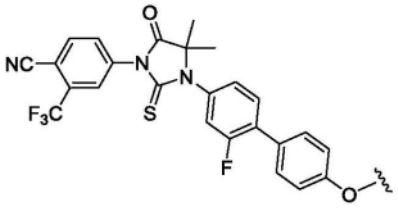
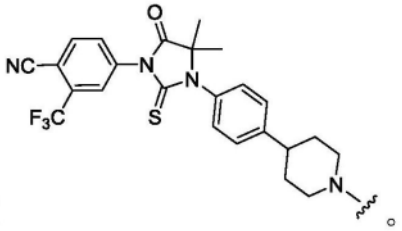
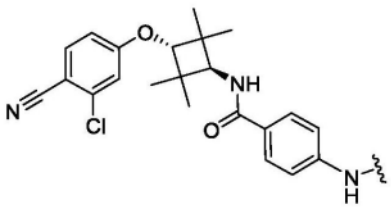
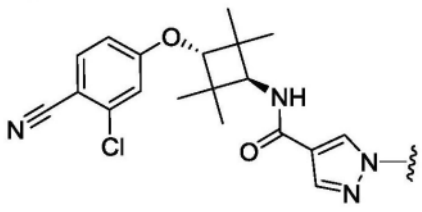
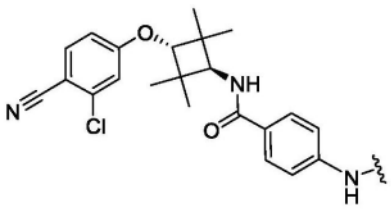
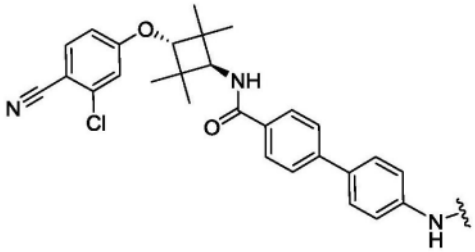
[1686] 在本文所述的任何方面或实施方案中，每个R^Q独立地是H或CH_3。

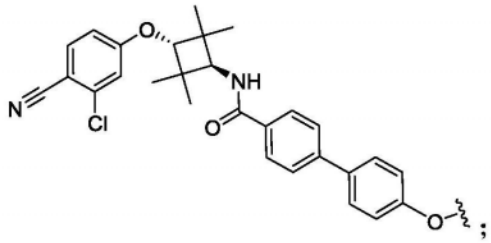
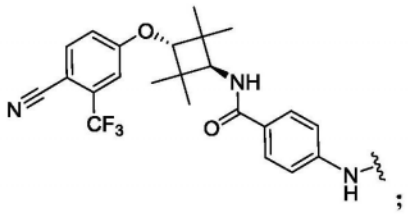
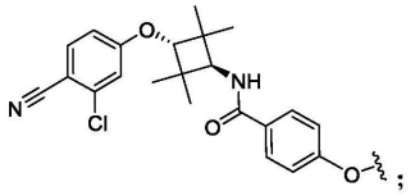
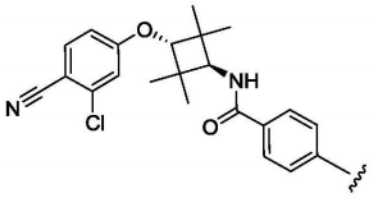
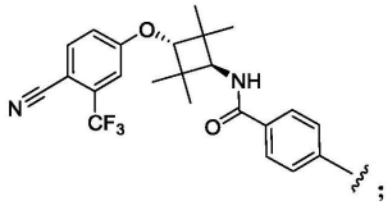
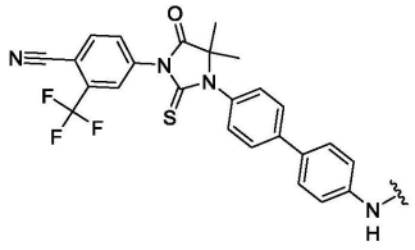
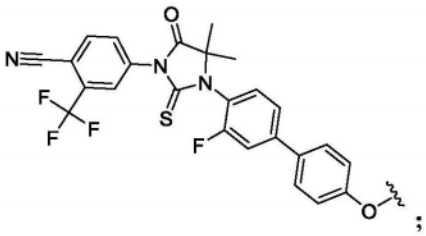
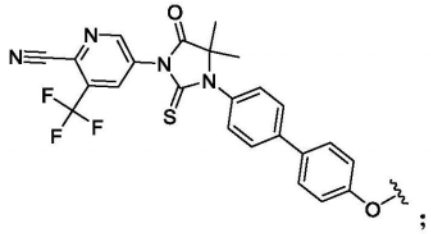
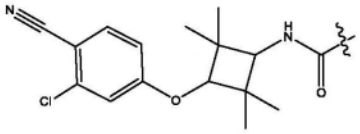
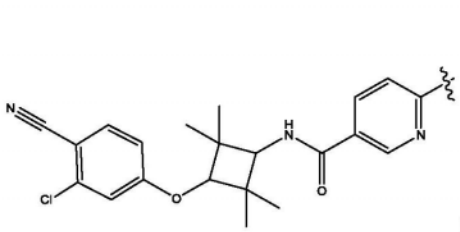
[1687] 在本文所述的任何方面或实施方案中，R^{Q3}是CN；

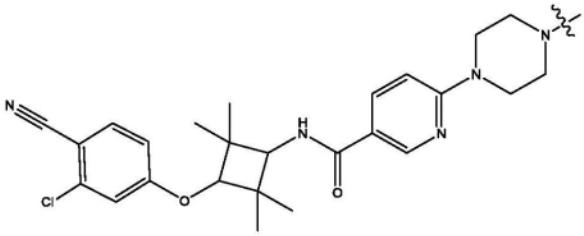
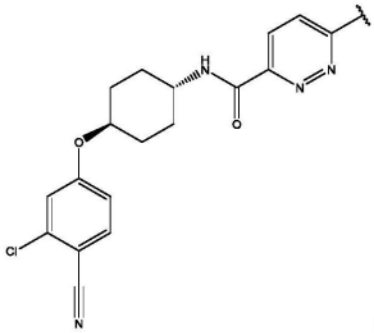
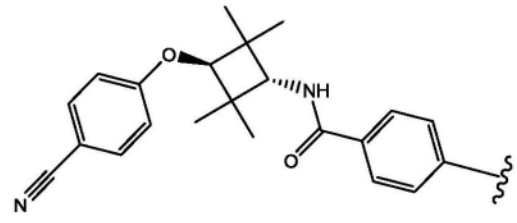
[1688] 在本文所述的任何方面或实施方案中，ABM选自由以下组成的组：

[1689] 

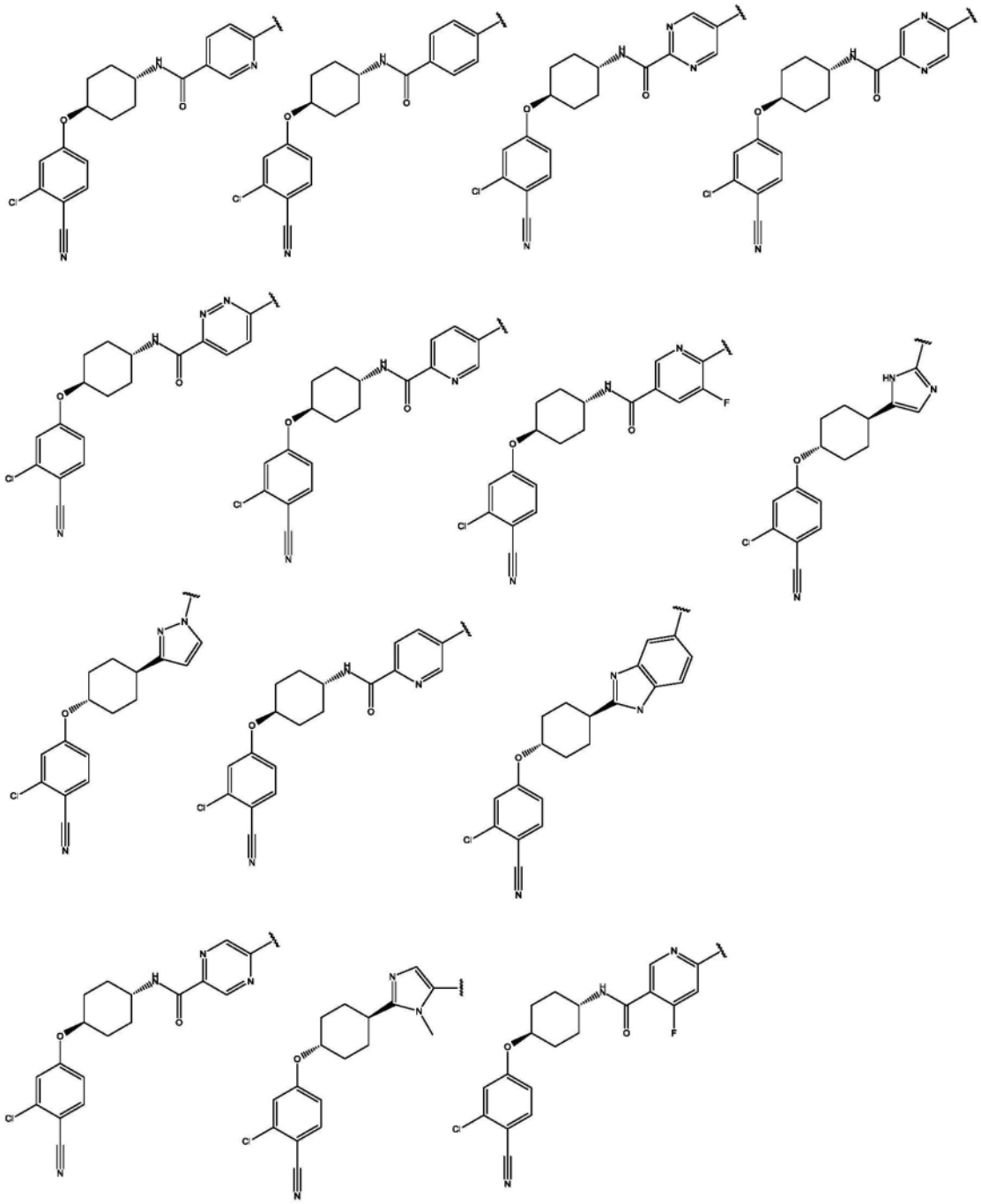

;

;

;

;

;

;

;

;

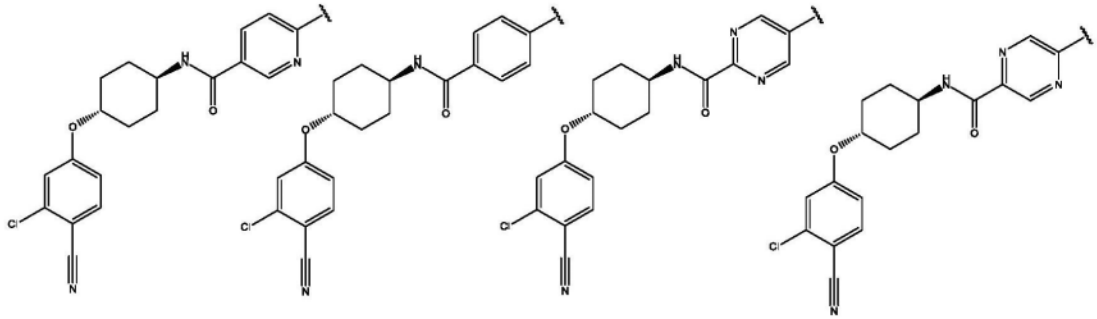
[1690]

;

;

;
和

。





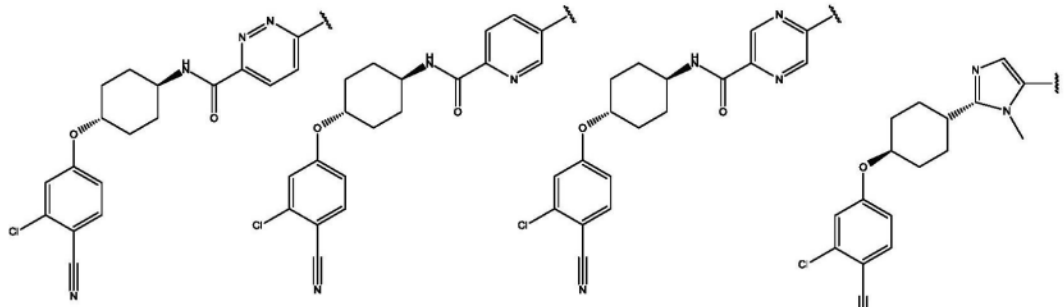

;

;

;


;

;

;
[1691]

;

;

;

;

;

;

;

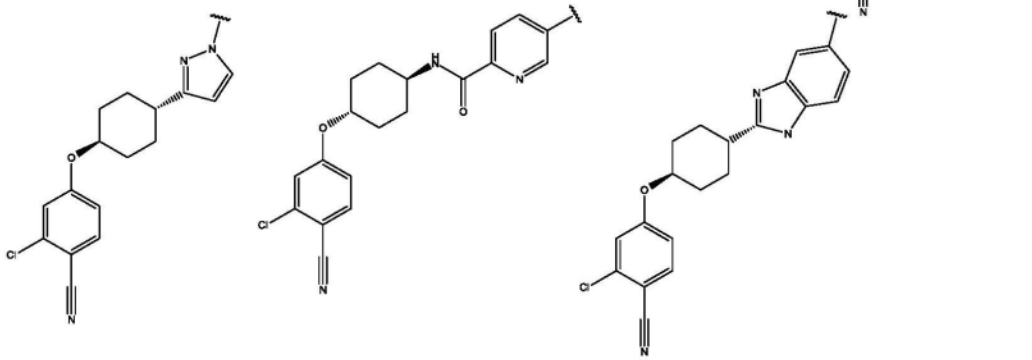
[1692]

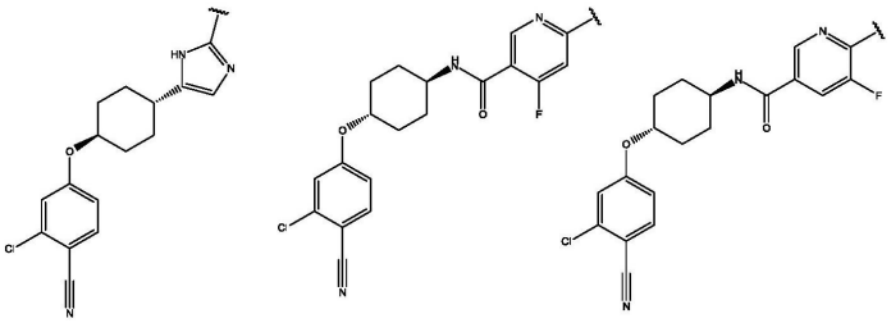






[1693]





[1694] 本公开的另一方面提供一种组合物,其包含有效量的根据权利要求1到25中任一项所述的化合物或双官能化合物和药学上可接受的载体。

[1695] 在本文所述的任何方面或实施方案中,组合物进一步包含至少一种其它生物活性剂。

[1696] 在本文所述的任何方面或实施方案中,生物活性剂是抗癌剂。

[1697] 本公开的另一个方面提供一种治疗组合物,其包含有效量的至少两种不同的如权利要求1到25中任一项所述的化合物。

[1698] 本公开的另一方面提供了一种治疗受试者的疾病或病症的方法,其包含以下步骤:向有需要的受试者施用组合物,所述组合物包含药学上可接受的载体和有效量的如权利要求1到25中任一项所述的化合物或双官能化合物,其中所述化合物有效治疗或改善所

述疾病或病症的至少一种症状。

[1699] 在本文所述的任何方面或实施方案中，所述疾病或病症是癌症或肯尼迪病或这两者。

[1700] 在本文所述的任何方面或实施方案中，癌症是前列腺癌。

[1701] 在本文所述的任何方面或实施方案中，组合物进一步包含有效量的至少一种其它抗癌剂。

[1702] 通篇本申请中引用的所有参考文献、专利、待决专利申请和已公开专利的内容以引用的方式明确并入本文。除了在实例中或在另外明确指示的情况下，本说明书中指定材料数量等的所有数字量应理解为被词语“约”修饰。应理解，本文中阐述的上限和下限数量、范围和比率限值可以独立地组合。类似地，本公开的每种元素的范围和数量可以结合任一其它元素的范围或数量使用。

[1703] 所属领域的技术人员仅使用常规实验就认识到或能够确定本文所述的特定实施方案和方法的许多等效物。希望所附权利要求书的范围涵盖此类等效物。

[1704] 应理解，本文中所述的详细实例和实施方案仅为了举例说明目的而给出，且决不视为对本公开的限制。根据其的各种修改或变化将被所属领域的技术人员考虑到，且包含在本申请的精神和范围内且被视为在所附权利要求书的范围内。举例来说，可以改变成分的相对数量以优化所期望的效应，可以添加其它成分，且/或可以用类似成分取代一种或多种所述成分。与本公开的系统、方法和工艺相关的其它有利特点和功能从所附权利要求书将显而易见。此外，所属领域的技术人员仅使用常规实验就认识到或能够确定本文所述的本公开的特定实施方案的许多等效物。希望所附权利要求书涵盖此类等效物。

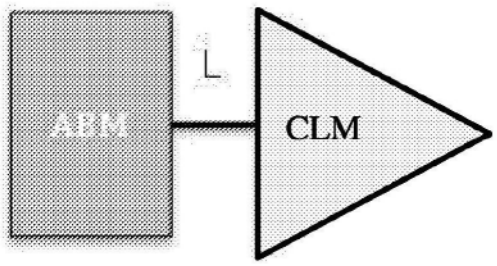


图1A

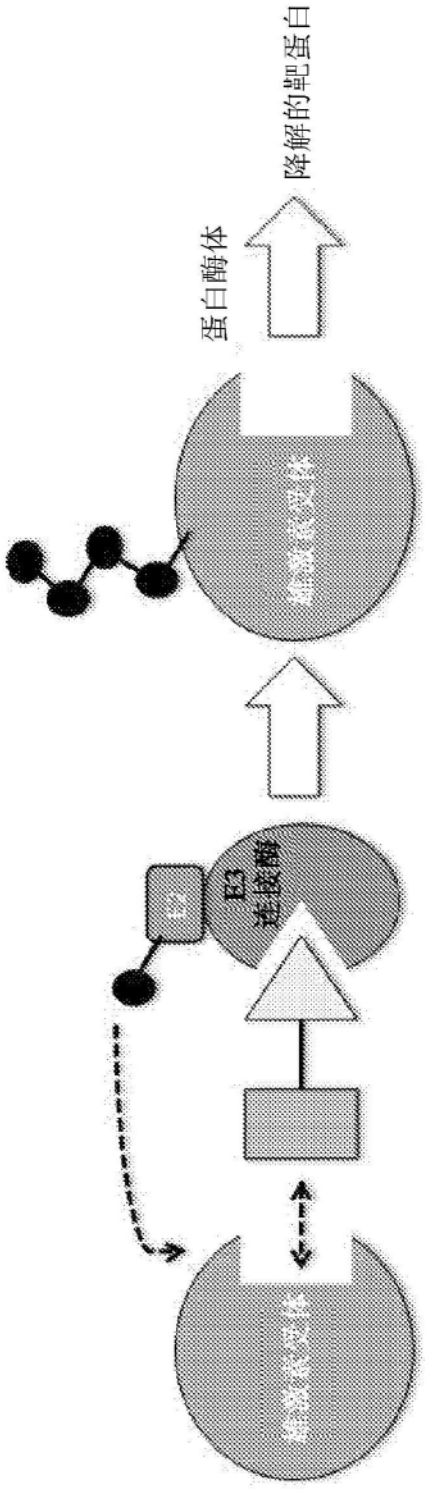


图1B

表2. 示范性化合物

实例编号	化合物结构	DC50码	Dmax码	m/z+	1H NMR	制备所依据的通用流程
1		B	B	837.3	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.57 (s, 6H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.47 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.69-3.74 (m, 10H), 3.88 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.17 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.88-4.93 (m, 1H), 6.50 (br, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H).	1A
2		D	B	749.3	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.56 (s, 6H), 2.10-2.14 (m, 1H), 2.72-2.90 (m, 3H), 3.50 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.81 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.20 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 4.89-4.94 (m, 1H), 6.52 (br, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.05-7.12 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 8.10 (br, 1H).	1A

图2

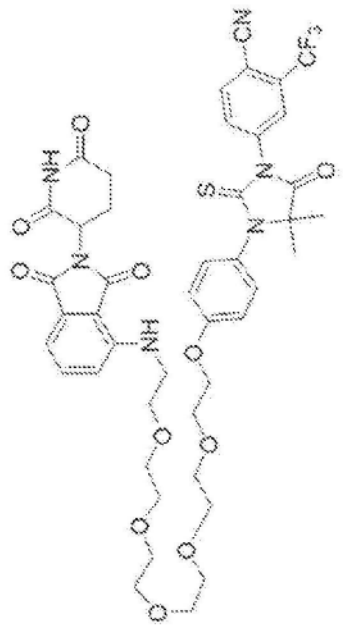
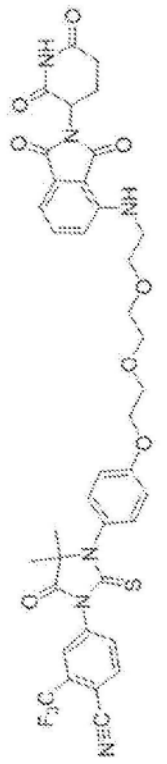
3		C	B	925.3	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.57 (s, 9H), 2.07-2.11 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 3H), 3.44-3.49 (m, 2H), 3.66-3.75 (m, 18H), 3.87-3.89 (m, 2H), 4.16-4.18 (m, 2H), 4.84-4.88 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H).	1A
4		D	B	793.3	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD):δ 1.43 (s, 6H), 1.93-1.98(m, 1H), 2.57-2.73 (m, 3H), 3.40 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.59-3.65 (m, 6H), 3.78 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.06(t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.91-4.95 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 8.04-8.06(m, 2H).	1A

图2续

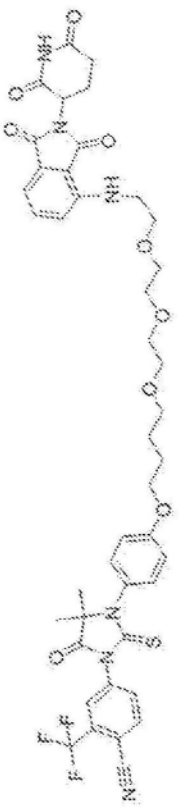
5		C	B	807.4	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.56 (s, 6H), 2.08-2.10 (m, 3H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.46 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.65-3.73 (m, 8H), 4.11 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 4.88-4.92 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97-7.99 (m, 3H).	1A
6		C	B	865.3	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.57 (s, 6H), 1.76-1.79 (m, 2H), 1.87-1.90 (m, 2H),2.10-2.14 (m, 1H), 2.71-2.91 (m, 3H), 3.47-3.74 (m, 14H), 4.02 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.88-4.93 (m, 1H), 6.48-6.49 (m, 1H), 6.91-7.02 (m, 3H), 7.10-7.20 (m, 3H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.97-8.02 (m, 3H).	1A
7		B	A	851.3	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.57 (s, 6H), 2.07-2.11 (m, 3H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.46-3.72 (m, 14H), 4.10 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.88-4.92 (m, 1H), 6.48-6.49 (m, 1H), 6.91-7.26 (m, 6H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.85(m, 1H), 7.97-8.02 (m, 3H).	1A

图2续

8		C	B	837.2	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.57 (s, 6H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.47 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.69-3.74 (m, 10H), 3.88 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.17 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.88-4.93 (m, 1H), 6.50 (br, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H).	1A
9		B	B	837.2	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.57 (s, 6H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.47 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.69-3.74 (m, 10H), 3.88 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.17 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.88-4.93 (m, 1H), 6.50 (br, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H).	1A

图2续

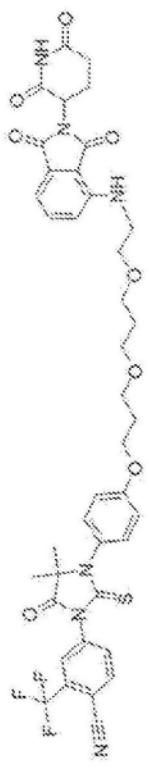
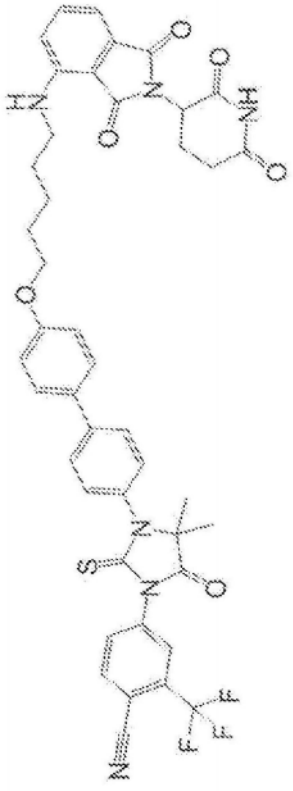
10		B	B	821.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.57 (s, 6H), 1.86-1.89 (m, 2H), 2.04-2.09 (m, 3H), 2.71-2.90 (m, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.55-3.63 (m, 8H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.89-4.93 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.10 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.97-7.99(m, 2H), 8.07 (s, 1H).	1A
11		D	B	865.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.42 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 1.92-1.96 (m, 3H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.56-2.64 (m, 2H), 3.34 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.50-3.59 (m, 12H), 4.01 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H) ,6.86-6.94 (m, 4H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 2H).	1A
12		B	A			1A

图2续

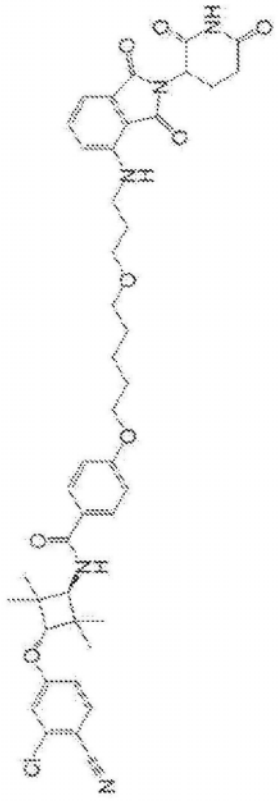
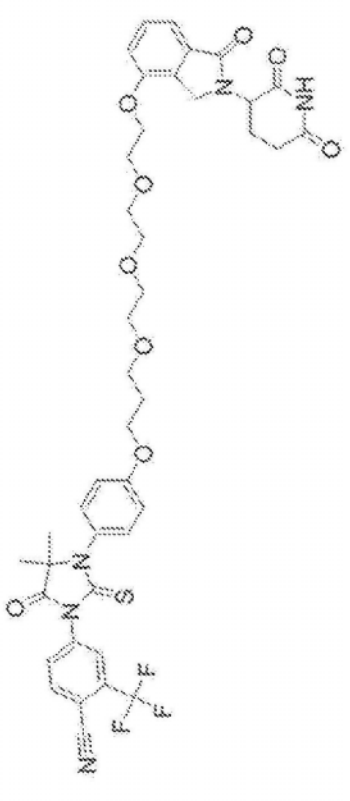
13		B	A	798.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.68-1.74 (m, 2H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.06-2.11 (m, 1H), 2.67-2.81 (m,3H), 3.43-3.48 (m, 2H), 3.48-3.53 (m, 2H), 3.58-3.61 (m, 2H), 4.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.02-5.07 (m, 1H), 6.96-7.08 (m, 5H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.73-7.80 (m, 3H).	1A
14		D	B		1HNMR (400 MHz, DMSOd6) :δ 10.97 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz , 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 4H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.09-5.12 (m, 1H), 4.05-4.39 (m, 9H), 3.77 (s, 2H), 3.51-3.59 (m, 10HH), 2.80-3.00 (m, 1H), 2.30-2.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 3H), 1.24 (s, 6H).	2A

图2续

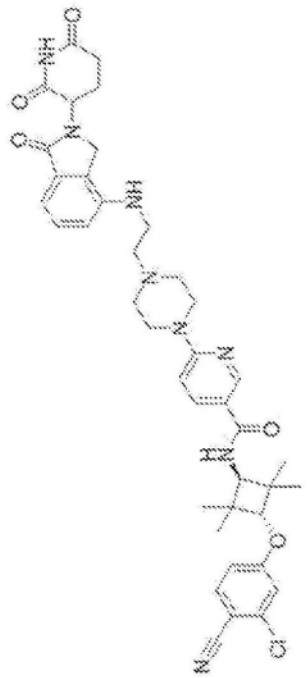
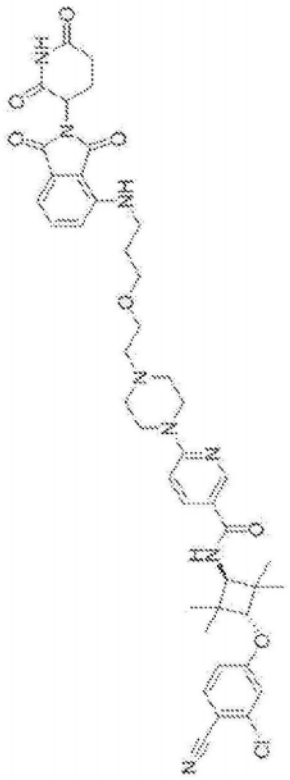
15		D	B	753.7	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.22 (s, 6H), 1.25 (s, 6H), 2.00-2.03 (m, 2H), 2.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.67-2.88 (m, 8H), 3.35 (s, 2H), 3.72 (br, 4H), 4.04 (s, 1H), 4.13-4.22 (m, 2H), 4.32-4.36 (m, 1H), 5.34-5.39 (m, 2H), 6.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.29-7.30 (m, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.59 (s, 1H).	3A
16		B	A	825.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.96-2.12 (m, 4H), 2.71-2.81 (m, 8H), 3.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.64-3.70 (m, 8H), 4.16 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.03-5.09 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.99-7.10 (m, 3H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.60-8.61 (m, 1H).	7A

图2续

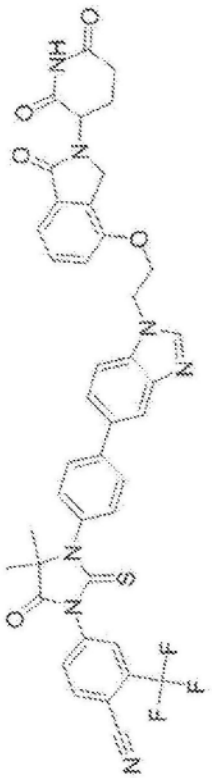
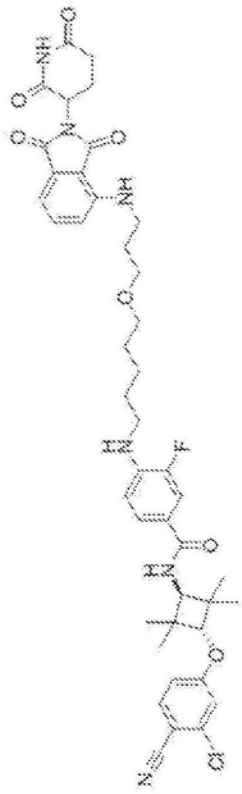
17		D	B		4A	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.64 (s, 1H), 8.19-8.13 (m, 3H), 8.10-8.08 (m, 2H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.86-4.81 (m, 3H), 4.40-4.39 (m, 2H), 4.25 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.63 (s, 6H).
18		B	A	815.3	5A	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.23 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.66-1.73 (m, 4H), 1.92-1.95 (m, 2H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.69-2.80 (m, 3H), 3.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.44 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.50 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.13-4.15 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.03-5.07 (m, 1H), 6.74 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.99-7.08 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.44-7.57 (m, 3H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H).

图2续

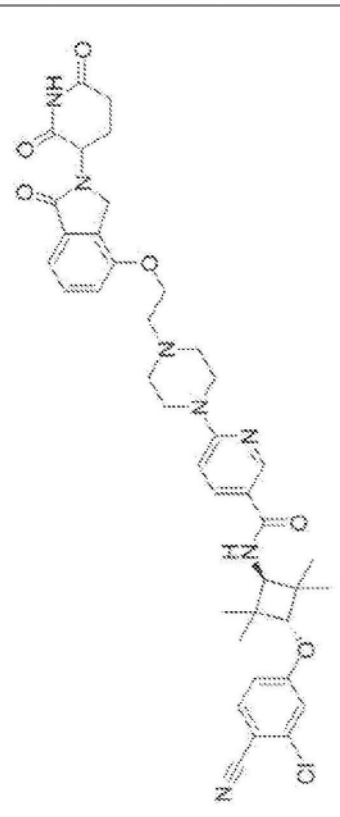
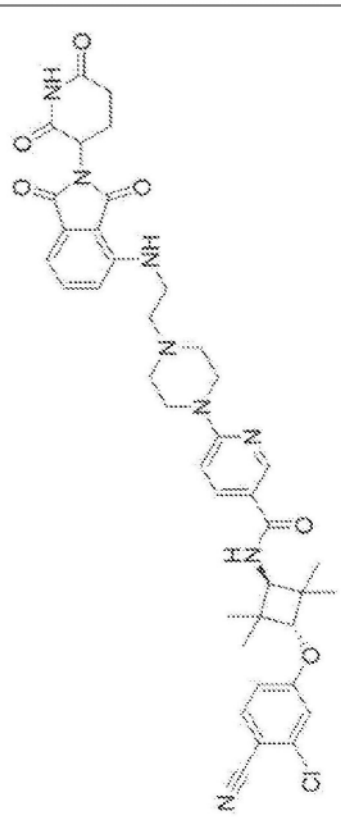
19		D	B	754.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.21 (s, 6H), 1.25 (s, 6H), 2.19-2.24 (m, 1H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.75 (br, 4H), 2.83-2.88 (m, 1H), 2.90-2.95 (m, 3H), 3.73 (br,4H), 4.04 (s, 1H), 4.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28-4.33 (m, 3H), 4.40, 4.44 (two singles, 1H), 5.20-5.25 (m, 1H), 6.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.20 (br, 1H),8.57-8.58 (m, 1H).	6A
20		D	B	767.4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.22-1.25 (m, 12H), 2.01-2.02 (m, 2H), 2.59-2.69 (m, 4H), 2.75-2.91 (m, 4H), 3.39-3.40 (m, 2H), 3.73 (s, 4H), 4.04 (s, 1H), 4.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.89-4.94 (m, 1H), 6.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H),, 6.89-6.97 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.92-8.01 (m, 2H), 8.58 (s, 1H).	7A

图2续

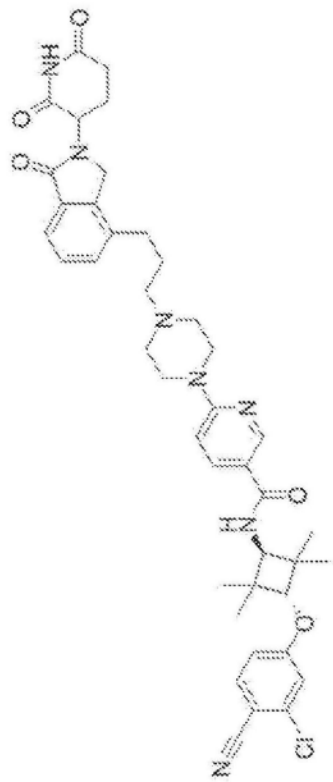
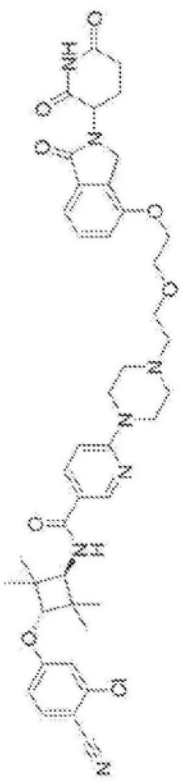
21		D	B	752.7	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 3H), 2.50-2.53 (m, 4H), 2.68-2.72 (m, 3H), 2.78-2.86 (m, 1H), 3.57-3.59 (m, 4H), 4.04 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.38-4.49 (m, 2H), 5.07-5.12 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87-6.90 (m, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H).	8A
22		A	A	798.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 3.00-3.06 (m, 6H), 3.73-3.81 (m,4H), 3.85-3.87 (m, 2H), 3.90-3.93 (m, 2H), 4.16-4.18 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.35-4.38 (m, 2H), 4.41-4.52 (m, 2H), 5.17-5.21 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H),7.71-7.76 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.62, 8.63 (两个单峰, 1H).	6A

图2续

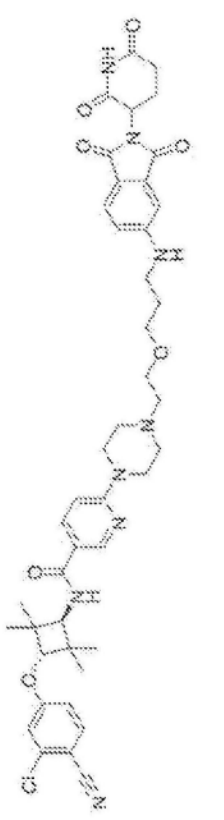
23		B	A	843.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.18 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.50-1.66 (m, 4H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.39-2.75 (m, 13H), 2.81-2.86 (m, 3H), 4.11(s, 1H), 4.23 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.33-4.44 (m, 2H), 5.07-5.11 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 4H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H).	8A
24		B	A	825.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.93-1.98 (m, 2H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.67-2.86 (m, 9H), 3.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.61-3.72 (m, 8H), 4.15 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 5.03-5.08 (m, 1H), 6.82-6.89 (m, 2H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H).	7A

图2续

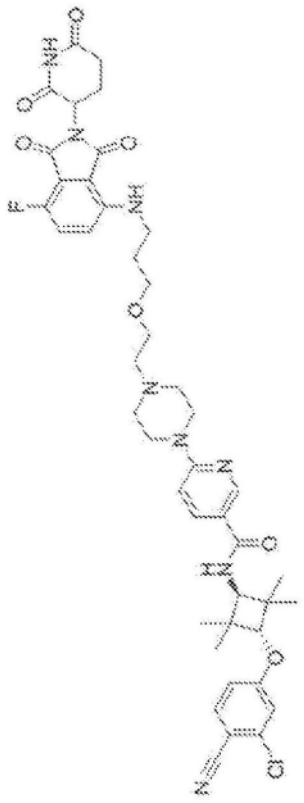
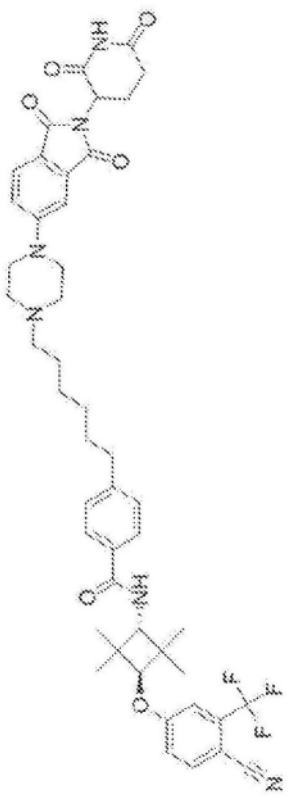
25		B	A	843.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.32 (d, J = 2 Hz, 6H), 1.95-1.99 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 1H), 2.65-2.76 (m, 2H), 2.82-2.94 (m, 7H), 3.37 (s, 1H), 3.46 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.65-3.75 (m, 8H), 4.15 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 6.15-6.17 (m, 1H), 6.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.35 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H).	7A
26		B	A	841.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 87.94-7.88 (m, 1H), 7.74-7.59 (m, 3H), 7.38-7.19 (m, 6H), 4.35 (s, 1H), 4.14(s, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.73-2.54 (m , 7H), 2.41-2.33 (m, 3H), 2.19-2.01 (m, 1H), 1.73--1.58(m, 2H), 1.37(s, 4H), 1.24 (s, 9H), 1.21 (s, 7H), 0.87-0.83 (m, 1H);	10A

图2续

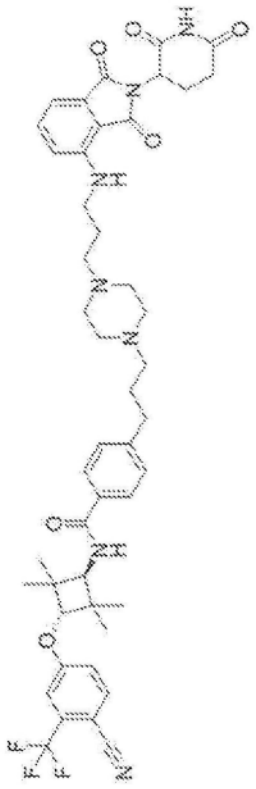
27		C	A	856.9	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.87-2.12 (m, 6H), 2.57-2.85 (m, 16H), 3.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 5.02-5.07 (m, 1H), 7.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 3H), 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H).	11A
28		B	B	921.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 1.40-1.44 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 4H), 1.88-1.94 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.67-2.83 (m, 5H), 3.40-3.48 (m, 4H), 3.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.15-4.17 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 5.01-5.05 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71-7.74 (m, 3H).	12A

图2续

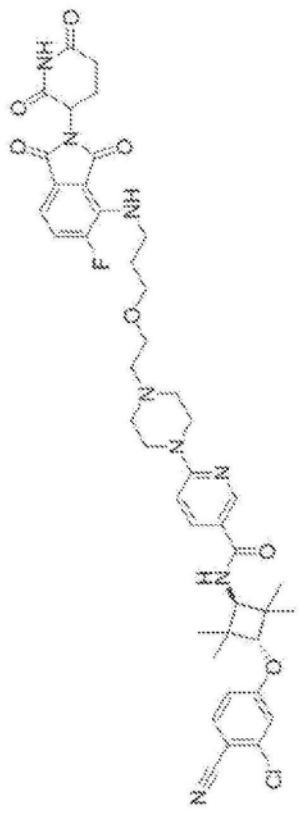
29		B	A	843.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.79-1.82 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.55-2.67 (m, 5H), 2.82-2.91 (m, 2H), 3.48-3.61 (m, 10H), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.05-5.09 (m, 1H), 6.54-6.57 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).	12A
30		A	A	809.8	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.13 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.52-1.65 (m, 4H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.18-2.54 (m, 2H), 2.61-3.03 (m, 15 H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.13-4.19 (m, 3H), 4.29-4.39 (m, 2H), 4.99-5.04 (m, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 3H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 4H).	13A

图2续

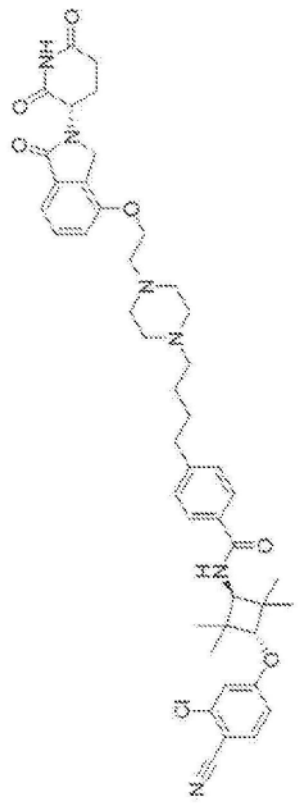
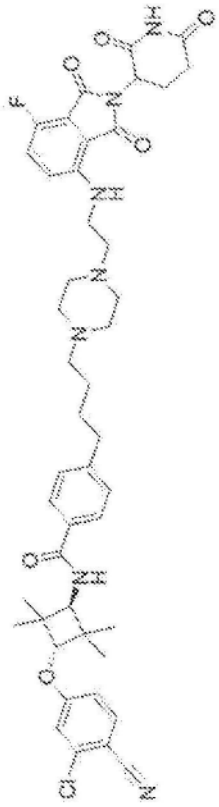
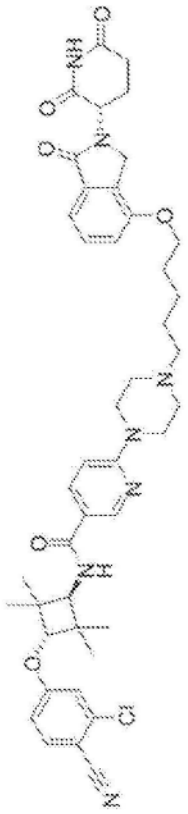
31		B	A	809.8	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.71-1.73 (m, 4H), 2.16-2.23 (m, 1H), 2.47-2.74 (m, 3H), 2.78-2.79 (m, 3H), 2.82-3.16 (m, 11H), 4.17-4.19 (m, 1H), 4.31-4.34 (m, 3H), 4.41-4.52 (m, 2H), 5.15-5.20 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.14, 7.15 (两个单峰 , 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.71-7.79 (m, 4H).	使用得自流程6a的酰亚胺
32		B	A	840.3	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.72-1.74 (m, 4H), 2.11-2.16 (m, 1H), 2.70-3.12 (m, 17H), 3.44 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.61 (br, 1H), 5.06-5.11 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 3H), 7.73-7.79 (m, 3H).	11a
33		A	A	796.7	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.08 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.76-1.83(m, 2H), 2.05-2.09 (m, 1H), 2.37-2.42 (m, 1H), 2.48-2.53 (m, 2H), 2.58-2.69 (m, 5H), 2.76-2.84 (m, 1H), 3.61-3.67 (m,	6a

图2续

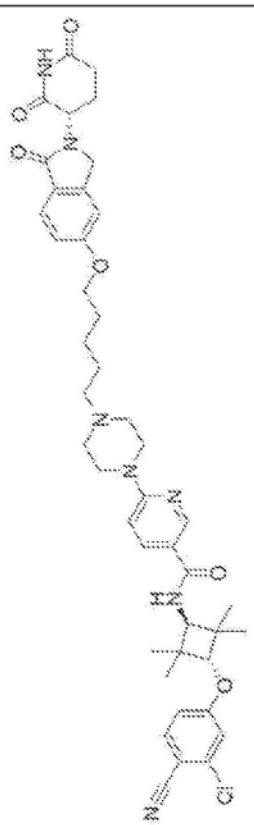
34		A	A	823.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.72-1.73 (m, 4H), 2.12-2.17 (m, 1H), 2.68-3.15 (m, 17H), 4.17-4.19 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 3H), 5.11-5.14 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 3H), 7.45-7.46 (m, 1H), 7.73-7.84 (m, 5H).	6a	4H),4.04-4.09 (m, 3H), 4.18 (s, 1H), 4.27-4.38 (m, 2H),5.03-5.07 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H).
35		A	A	796.7	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.45-1.62 (m, 4H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 5H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.88-2.95 (m, 1H), 3.59 (br, 4H), 4.05-4.10 (m, 3H), 4.24-4.31 (m, 2H), 4.37-4.41 (m, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.87 (br, 1H), 6.99-7.06 (m, 2H), 7.17 (br, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H),	6a	

图2续

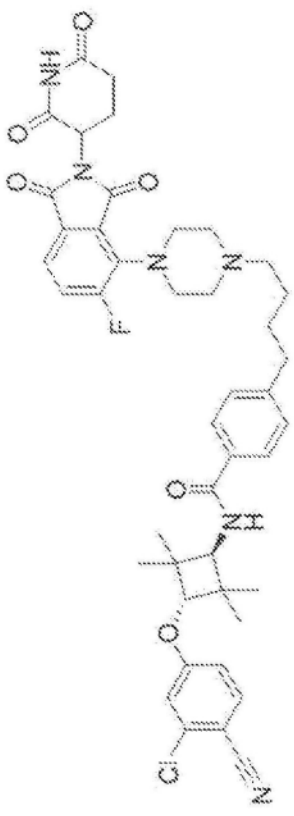
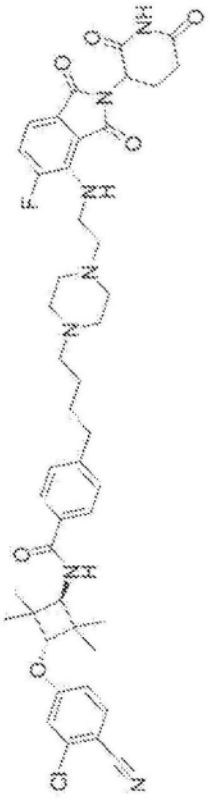
36		D	B	797.7	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.26, 1.31 (two singles, 12H), 1.73 (br, 4H), 2.14 (br, 1H), 2.65-2.76 (m, 5H), 2.79-2.86 (m, 2H),2.93 (br, 4H), 3.56 (br, 4H), 4.18 (br, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.11-5.16 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.37-7.50 (m, 4H), 7.74-7.80 (m, 3H), 7.93 (s, 1H).	10a
37		B	A	840.7	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.73-1.75 (m, 4H), 2.11-2.18 (m, 1H), 2.68-2.80 (m, 9H), 2.84-2.90 (m, 2H), 2.92-3.15 (m, 6H), 3.67-3.70 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.07-5.12 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 3H), 7.72-7.79 (m, 3H).	11a

图2续

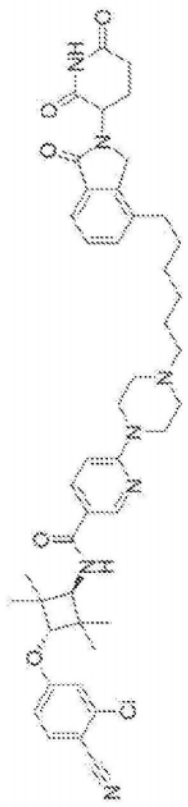
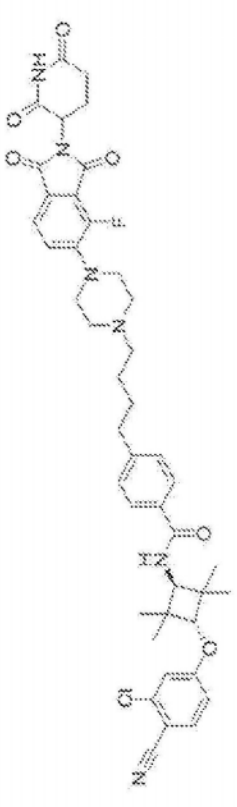
38		A	A	794.7	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.44-1.45 (m, 4H), 1.65-1.77 (m, 4H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.49-2.60 (m, 1H), 2.74-2.83 (m, 5H), 2.89-3.03 (m, 5H), 3.85 (br, 4H), 4.16 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.46-4.56 (m, 2H), 5.17-5.22 (m, 1H), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.66-7.75 (m, 3H), 8.01-8.04 (m, 1H), 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H).	8a
39		A	A	797.7	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.14 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.43-1.54 (m, 2H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.33-2.45 (m, 4H), 2.57-2.61 (m, 2H), 2.66-2.69 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.16-3.30 (m, 5H), 4.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 5.07-5.12 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.38 (br, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.75-7.79 (m, 3H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 11.11 (s, 1H).	10a

图2续

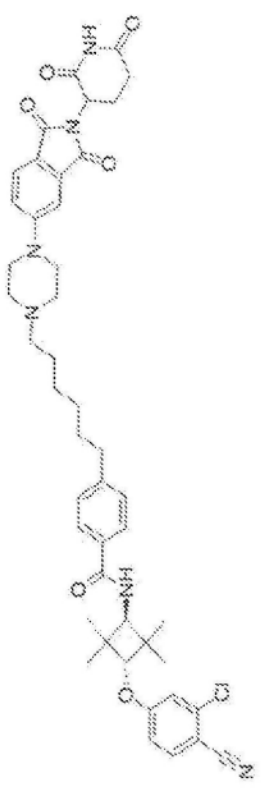
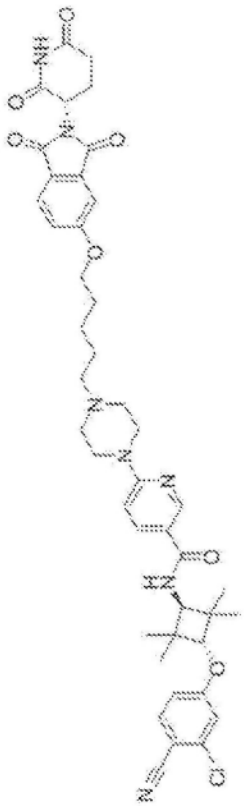
40		B	A	807.4	1H NMR (300 MHz,DMSO): δ11.11 (S, 1H), 7.94--7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79--7.63 (m, 4H), 7.36--7.18(m, 6H), 7.14--6.96(m, 1H), 5.13--4.98(m , 1H),4.31(s, 1H), 4.09--4.11 (d,J=8.4 Hz, 1H), 3.45 (s,4H),3.01--2.79 (m, 3H), 2.69--2.58 (m, 2H), 2.46(s,3H),2.42--2.27 (m, 2H), 2.08--1.94 (m, 1H),1.66--1.53 (m, 2H),1.48--1.39 (m, 2H),1.31(s,4H),1.21(s,6H),1.15(s,6H)	10a
41		A	A	810.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.46-1.49 (m, 2H), 1.58-1.60 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 4H), 2.54-2.62 (m, 4H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.58 (br, 4H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 6.88-6.90 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.43-7.44 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 8.63-8.64 (m, 1H), 11.11 (s, 1H).	6a

图2续

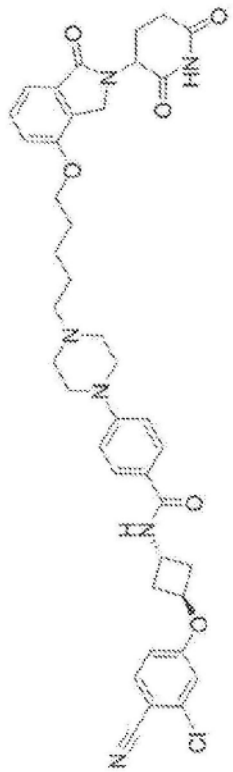
42		D	B	740.3	H-NMR13-PH-ARV-LS-019-B-0: (300 MHz, CD3OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.11 – 8.08 (d, *J* = 11.1 MHz, 1H), 7.75 -7.72 (d, *J* = 8.7 MHz, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.43 - 7.40 (d, *J* = 7.2 MHz, 1H), 7.26 - 7.23 (d, *J* = 7.8 MHz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 5.20 - 5.16 (m, 1H), 5.02 - 4.98 (m, 1H), 4.70 - 4.65 (m, 3H), 4.46 - 4.43 (d, *J* = 6.9 MHz, 2H), 4.24 - 4.20 (m, 2H), 3.58 - 3.81 (m, 2H), 3.25 - 3.22 (m, 6H), 3.03 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.60 (m, 4H), 2.57 - 2.34 (m, 1H), 2.29 - 2.10 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 4H), 1.67 - 1.64 (m, 2H).	14a
43		D	B	739.2	H-NMR- PH-ARV-LS-019-C-0: (400 MHz, CD3OD) δ 7.83 - 7.81 (d, *J* = 8.8 MHz, 2H), 7.71 -7.69 (d, *J* = 8.8 MHz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.40 - 7.38 (d, *J* = 7.9 MHz, 1H), 7.23 - 7.21 (d, *J* = 8 MHz, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 3H), 6.96 - 6.93 (d, *J* = 10.8 MHz, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 1H), 5.00 - 4.99 (m, 1H), 40.65 - 4.60 (m, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 2H), 4.21 - 4.18 (m, 2H), 4.05 - 4.02 (m, 2H), 3.69 - 3.67 (m, 2H), 3.26 - 3.14 (m,	14a

图2续

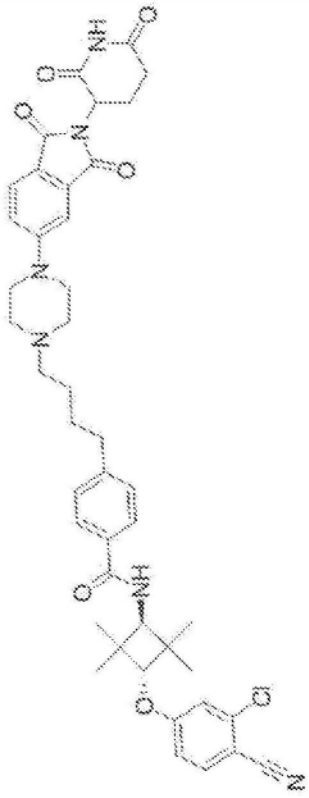
44		A	A	793.5	10a 1H NMR (300 MHz, 甲醇 -d4) δ 7.78- 7.63 (m, 4H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.23 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 2.99 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.89-2.62 (m, 5H), 2.15- 2.02 (m, 1H), 1.74 (h, J = 7.8 Hz, 4H), 1.43 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 16.2 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 16.2 Hz, 6H)
45		A	A	779.5	10a ^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿 -*d*) δ 8.05 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.2, 5.8 Hz, 3H), 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.75(m, 1H), 6.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 51H), 3.88-3.39 (m, 4H), 3.00-2.49 (m, 9H), 2.14-2.12 (m, 1H), 1.94-1.68 (m, 6H), 1.32-1.30 (m, 1H), 1.23 (s, 6H),

图2续

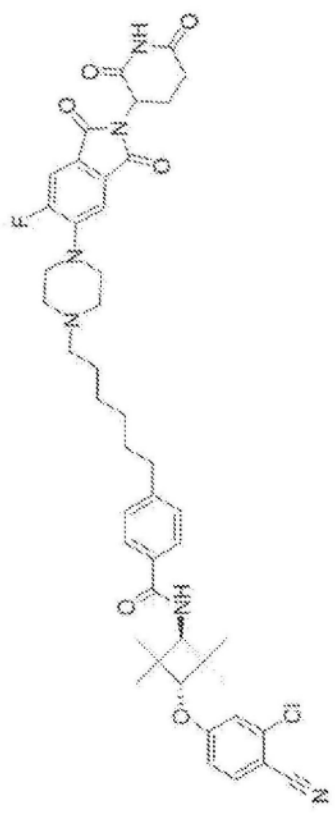
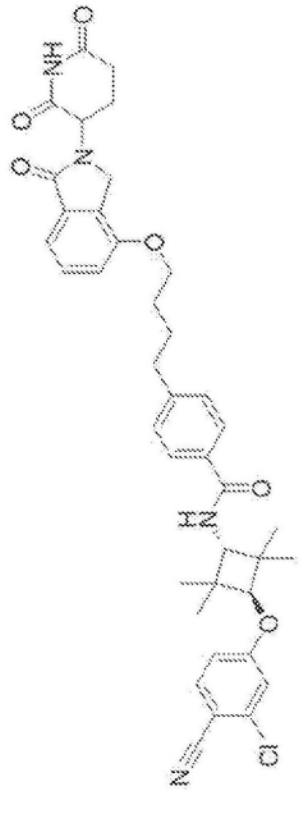
46		A	A	825.4	1.19 (s, 6H). 1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.11 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78-7.71 (m, 4H), 7.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.40-3.26 (m, 5H), 3.25-3.22 (m, 4H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 3H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 4H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)	10a
47		D	B	697.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.14 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.77 (br, 4H), 1.98-2.00 (m, 1H), 2.43-2.48 (m, 1H), 2.56-2.61 (m, 1H), 2.69-2.73 (m, 2H), 2.87-2.96 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 3H), 4.20-4.25 (m, 1H), 4.33-4.39 (m, 2H), 5.09-5.13 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.75-7.79 (m, 3H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 10.98 (s, 1H).	15A

图2续

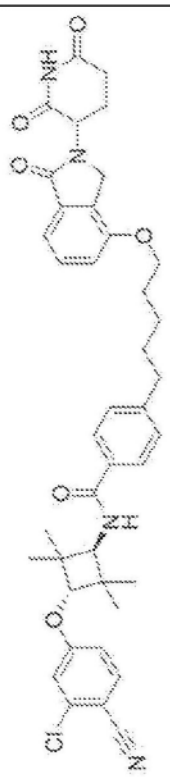
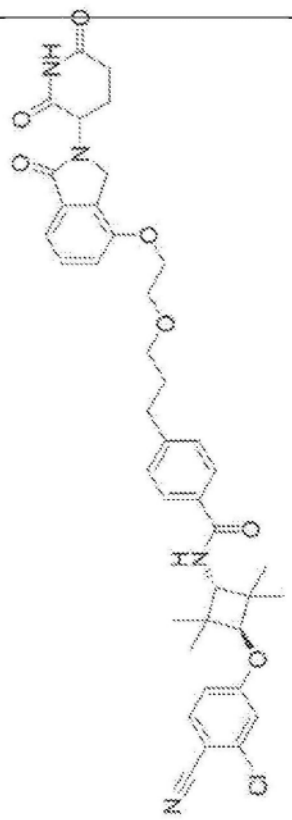
48		D	B	711.3	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H), 2.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.81-2.83 (m, 1H), 2.89-2.93 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 4.35-4.44 (m, 2H), 5.15 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73-7.76 (m, 3H).	15a
49		D	B	727.3	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 3H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.55-3.58 (m, 2H), 3.85-3.86 (m, 2H), 4.16-4.18 (m, 1H), 4.30-4.33 (m, 3H), 4.44-4.50 (m, 2H),5.13-5.17 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 3H).	15a

图2续

50	D	B		
		741.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.14 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.59-1.66 (m, 2H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.49 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.72-3.74 (m, 2H), 4.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.21-4.27 (m, 3H), 4.33-4.38 (m, 2H), 5.08-5.12 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 3H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.73-7.76 (m, 3H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 10.97 (s, 1H).	15a
51	D	B		
		755.3	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.38-1.46 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 4H), 2.11-2.23 (m, 1H), 2.41-2.52 (m, 1H), 2.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.73-2.79 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.15-4.18 (m, 1H), 4.28-4.30 (m, 2H), 4.39-4.49 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 5.14 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.50 (t, *J*	15a

图2续

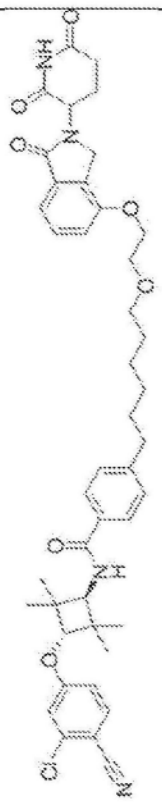
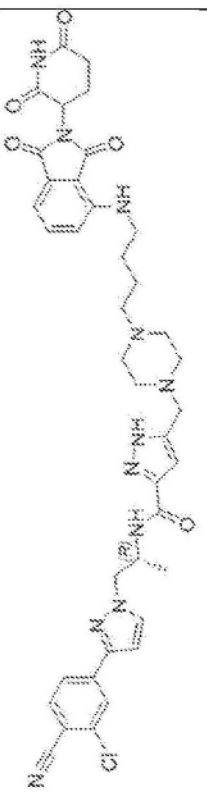
52		D	B	769.3	15a ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.36-1.46 (m, 4H), 1.56-1.67 (m, 4H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.41-2.52 (m, 1H), 2.65-2.68 (m, 2H), 2.71-2.78 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.81-3.83 (m, 2H), 4.16-4.18 (m, 1H), 4.28-4.30 (m, 3H), 4.40-4.50 (m, 2H), 5.11-5.16 (m, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.14-7.15 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.40-7.41 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.73-7.75 (m, 3H).
53		D	B	780.6	16a ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.26-1.28 (m, 3H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.70-1.71 (m, 4H), 2.03-2.07 (m, 3H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.19-2.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.55-2.64 (m, 4H), 2.70-2.76 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.32-4.37 (m, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 4.55-4.60 (m, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 5.35-5.38 (m, 1H), 6.64 (br, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H),

图2续

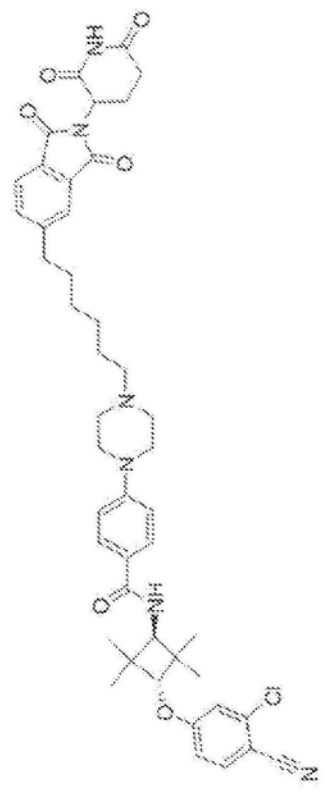
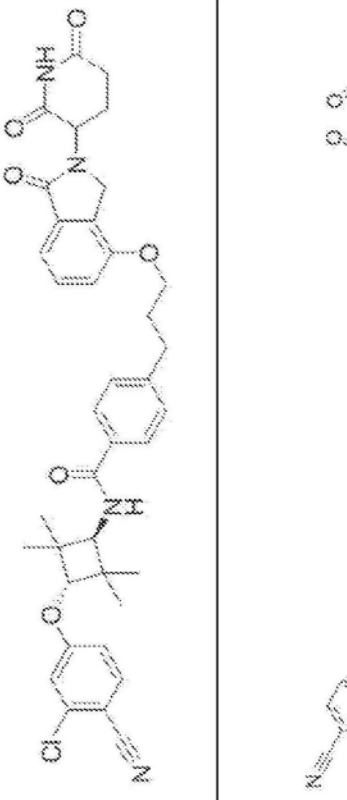
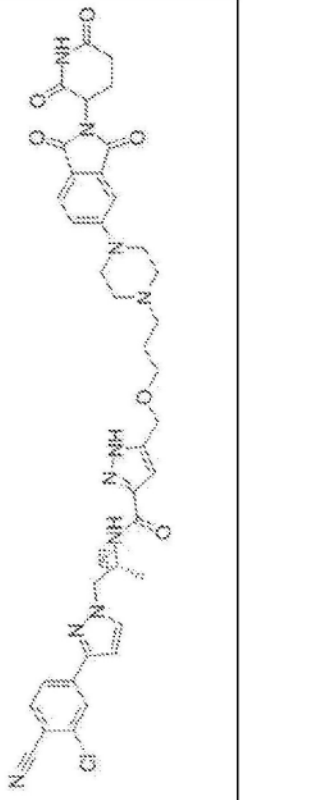
54		D	B	807.8	8.04 (br, 1H). H-NMR (300 MHz, DMSO) δ11.14 (s, 1H), 7.91-7.73 (m, 6H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.01-6.91 (m, 3H), 5.17-5.11 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.07-4.04 (d, J=9.3 Hz, 7H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 4H), 2.89-2.73 (m, 3H), 2.61-2.51 (m, 5H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.39-1.25 (m, 4H), 1.19 (s, 6H), 1.09 (m, 6H);	8a
55		D	B	683.3	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 2.18-2.21 (m, 3H), 2.46-2.60 (m, 1H), 2.73-2.95 (m, 4H), 4.16 (s, 3H), 4.30 (s, 1H) , 4.42-4.43 (m, 2H), 5.13-5.18 (m, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.14-7.18 (m,2H), 7.37-7.50 (m, 4H), 7.72-7.78 (m, 4H).	15a
56		B	A	767.7	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 1.12 (br, 3H), 1.72 (br, 2H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 3H), 2.57-2.67 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.34 (br, 6H), 4.07-4.11 (m, 1H), 4.26-4.49 (m, 5H), 5.06-5.08 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.66-7.68	17a

图2续

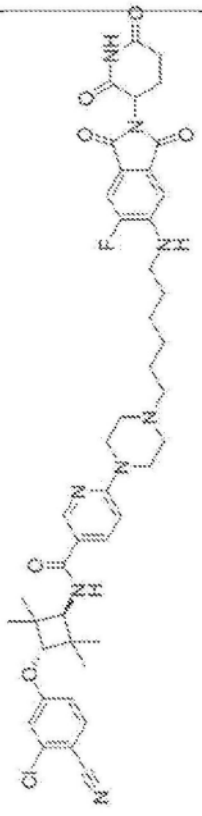
57		D	B	694.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) 8.63-8.54 (m, 1H), 8.19-7.95 (m, 4H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.05-4.96 (m, 2H), 4.58-4.49 (m, 1H), 4.41-4.10 (m, 4H), 2.96-2.56 (m, 8H), 2.32-1.89 (m, 4H);	18a
58		B	A	841.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1.12 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.31-1.41 (6H, m), 1.48-1.60 (5H, m), 2.30-2.34 (2H, m), 2.45-2.46 (2H, m), 2.54-2.60 (1H, m), 3.24-3.28 (4H, m), 3.57-3.60 (4H, m), 4.04-4.07 (1H, m), 4.30 (1H, s), 5.04-5.07 (1H, m), 6.88 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.94 (1H, brs), 7.00 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz), 7.10 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 7.62-7.68 (1H, m), 7.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.99 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 8.64 (1 H, d, *J* = 2.4 Hz), 11.09 (1H, s).	19a

图2续

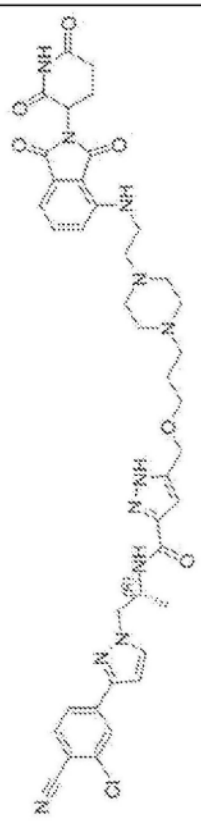
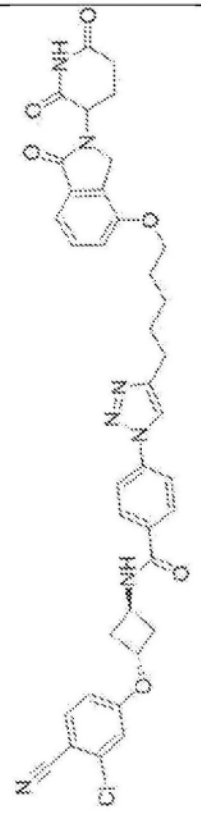
59		D	B	810.3	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.89-1.93 (m, 2H), 2.11-2.13 (m, 1H), 2.70-2.74 (m, 7H), 2.77-2.78 (d, 8H), 3.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.31-4.37 (m, 1H), 4.40-4.44 (m, 1H), 4.55-4.60 (m, 3H), 5.05-5.08 (m, 1H), 6.69 (br, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.89-7.91 (m, 1H), 8.02-8.03 (m, 1H).	20a
60		D	B	722.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) 8.57 (s, 1H), 8.05-7.94 (m, 4H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.05-4.81 (m, 2H), 4.57-4.50 (m, 1H), 4.41-4.22 (m, 2H), 4.14-4.07 (m, 3H), 2.92-2.77 (m, 4H), 2.65-2.55 (m, 4H) , 2.05-1.90 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 4H), 1.53-1.40 (m, 2H)	18a

图2续

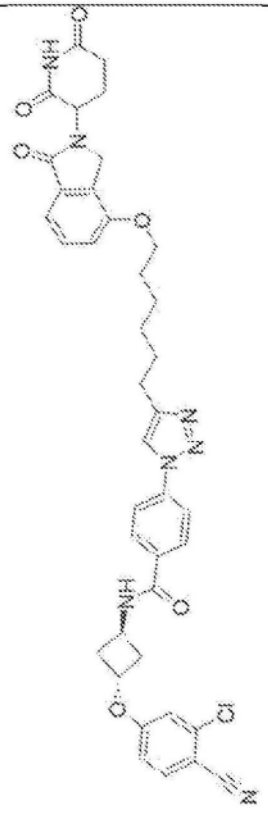
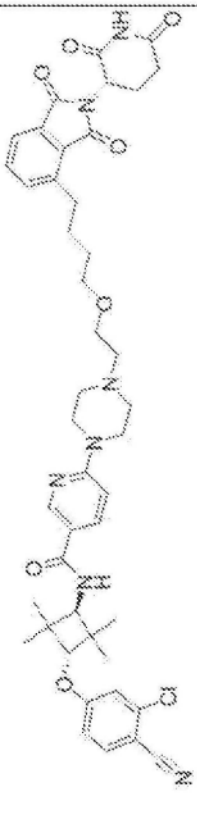
61		D	B	736.3	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) 8.501 (s, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 2H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.06-3.92 (m, 2H) , 2.81-2.75 (m, 1H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 3H), 2.49-2.35 (m, 3H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.49-1.37 (m, 4H);	18a
62		A	A	824.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ8.64-8.63 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 7.81-7.68 (m, 4H), 7.13-7.11 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.60-4.51 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.46-3.44 (m, 4H), 3.31-3.29 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 3H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 4H), 1.29 (s, 6H), 1.21 (s, 6H);	8a

图2续

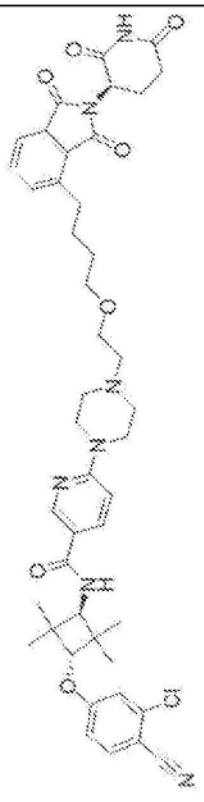
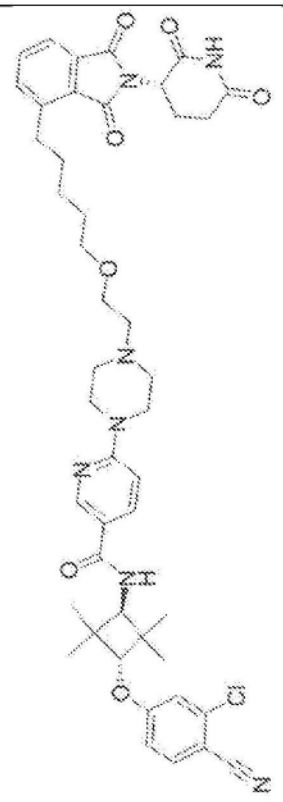
63		A	A	824.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.60-8.59 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.79-7.66 (m, 4H), 7.12-7.11 (d, J = 2.4Hz, 2H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.83-6.81 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.67-3.60 (m, 6H), 3.52-3.49 (m, 2H), 2.87-2.82 (m, 3H), 2.76-2.68 (m, 8H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (s, 6H);	8a
64		A	A	838.4	H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.61 - 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 4H), 7.14 - 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 1H), 6.85 - 6.82 (d, J = 9 Hz, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 6H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 2.87 - 2.70 (m, 5H), 2.65 - 2.62 (m, 6H), 2.71 - 1.69 (m, 1H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.66 - 1.62 (m, 2H), 1.47 - 1.44 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).	8a

图2续

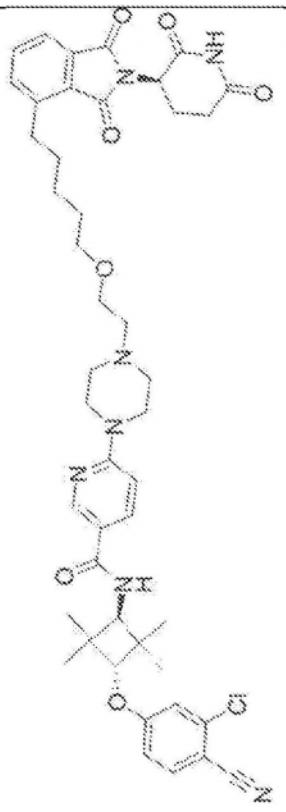
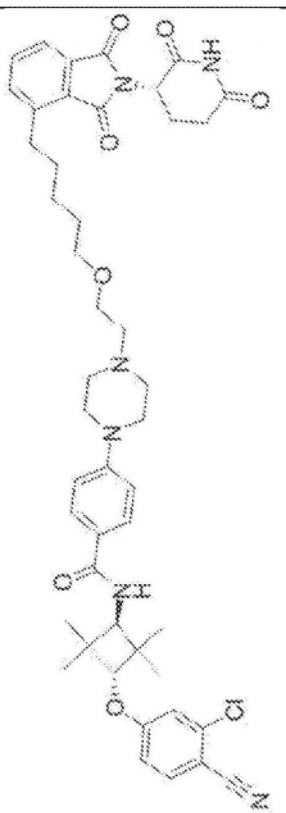
65		D	B	838.4	H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.61 - 8.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 4H), 7.14 - 7.13 (d, *J* = 2.4Hz, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.86 - 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 6H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 3H), 2.77 - 2.69 (m, 8H), 2.13 - 2.11 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.49 - 1.43 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).	8a
66		A	A	837.4	H-NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 7.80 - 7.66 (m, 6H), 7.14 (s, 1H), 7.00 - 6.98 (m, 3H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.64 - 3.60 (m, 2H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 4H), 2.92 - 2.80 (m, 3H), 2.77 - 2.65 (m, 8H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 1.80 - 1.62 (m, 4H), 1.52 - 1.39 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).	8a

图2续

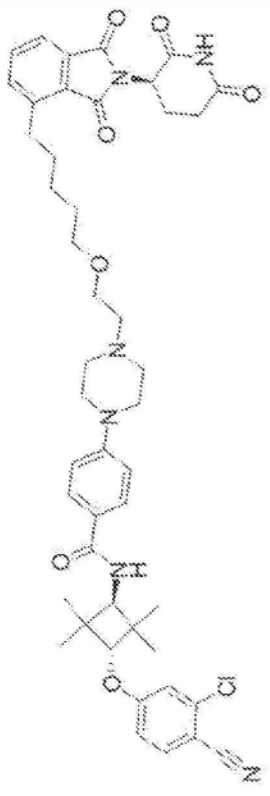
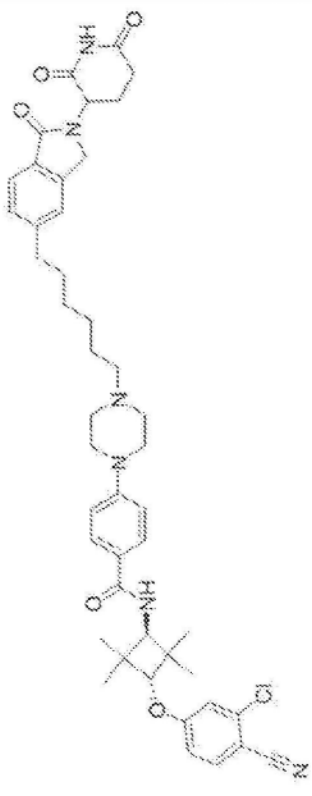
67		D	B 837.4	8a H-NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 7.80 - 7.66 (m, 6H), 7.14 (s, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 3H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 4H), 2.92 - 2.64 (m, 11H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 4H), 1.53 - 1.38 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).
68		D	B 793.4	8a H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.81-7.79 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.73-7.71 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.43-7.37 (t, J = 18.9 Hz, 2H), 7.13-7.07 (q, J = 16.8 Hz, 3H), 6.99-6.96 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 5.17-5.12 (q, J = 13.8 Hz, 1H), 4.47-4.45 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.05-4.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.68-3.66 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.18-3.12 (m, 6H), 2.91-2.86 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 2.81-2.77 (t, J = 11.1 Hz, 3H), 2.49-2.47 (d, J = 6.3Hz, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.76-1.72 (t, J = 10.8 Hz, 4H), 1.45 (s, 4H) , 1.28 (s, 6H) , 1.22 (s, 6H);

图2续

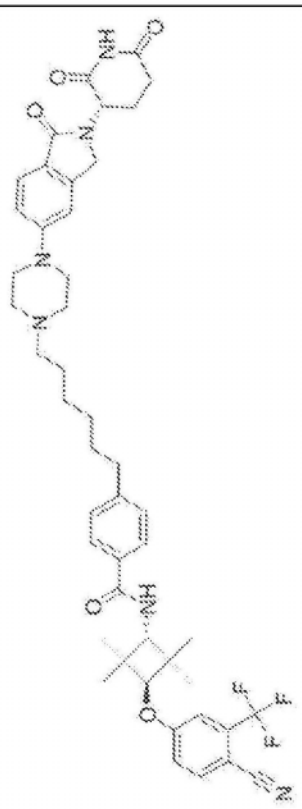
69		A	A	765.3	H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77-7.66 (m, 4H), 7.37-7.35 (d, *J*=8.4 Hz, 3H), 7.23-7.21 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.13-7.12 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.48-3.46 (m, 4H), 2.87-2.62 (m, 9H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.26 (s, 6H)	10A
70		A	A	827.4	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ7.94--7.87 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.75--7.68 (d, J=7.8Hz 2H),7.67--7.48 (m,1H), 7.41--7.12 (m, 4H), 7.11--6.95(m, 2H), 5.18--4.99 (m, 1H), 4.58--3.99 (m, 4H),3.76--3.51 (m, 1H), 3.35 (s, 4H), 2.97--2.51(m, 8H), 2.50--2.26(m, 3H), 2.19--2.04 (m, 1H), 1.76--1.44 (m, 4H), 1.43--1.31 (m, 4H),1.28--1.17(m,12H)	21A

图2续

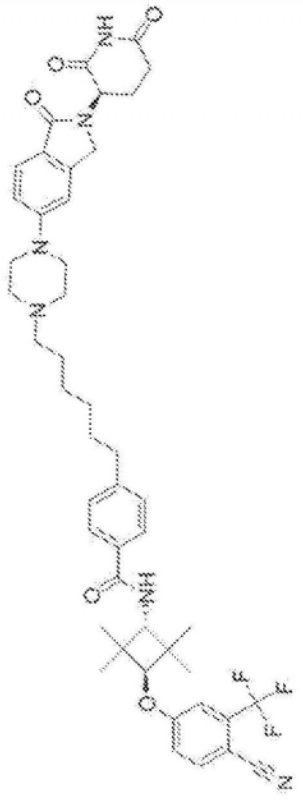
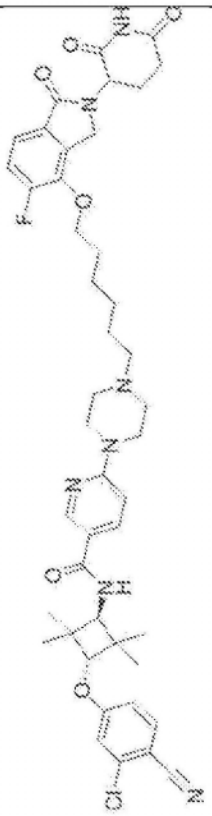
71		B	A	827.4	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ87.94--7.87 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.75--7.68 (d, J=7.8Hz 2H),7.67--7.48 (m,1H), 7.41--7.12 (m, 4H), 7.11--6.95(m, 2H), 5.18--4.99 (m, 1H), 4.58--3.99 (m, 4H),3.76--3.51 (m, 1H), 3.35 (s, 4H), 2.97--2.51(m, 8H), 2.50--2.26(m, 3H), 2.19--2.04 (m, 1H), 1.76--1.44 (m, 4H), 1.43--1.31 (m, 4H),1.28--1.17(m,12H)	21A
72		A	A	828.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s) 1.23-1.26 (2H, m), 1.33-1.40 (2H, m), 1.33-1.49 (4H, m), 1.68-1.73 (2H, m), 1.97-2.01 (1H, m), 2.30-2.47 (6H, m), 2.57-2.61 (1H, m), 2.87-2.93 (1H, m), 3.57 (3H, s), 4.06 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 4.21 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 4.30 (1H, s), 4.39 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 4.56 (1H, d, *J* = 17.6 Hz), 5.11 (1H, dd, *J* = 13.2, 4.2 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.00 (1H, dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.39-7.44 (2H, m), 7.63 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.96 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.63 (1H, s), 11.02 (1H, s).	22A

图2续

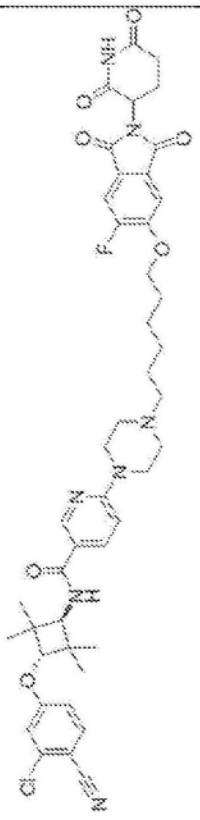
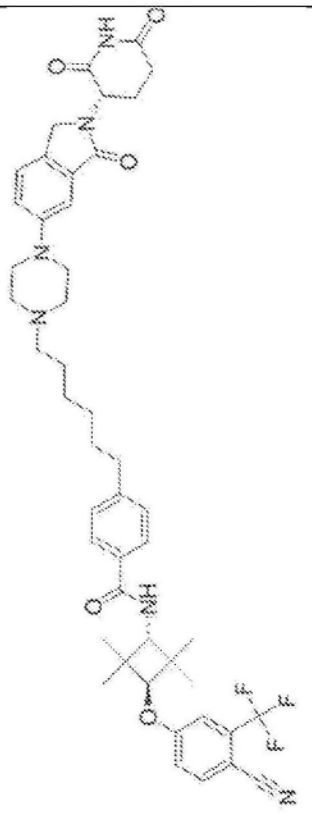
73		B	A	842.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.23-1.26 (3H, m),1.30-1.53 (8H, m), 1.78-1.81 (2H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 2.18-2.24 (1H, m), 2.54-2.62 (2H, m), 2.87-2.89 (1H, m), 3.51-3.58 (3H, m), 4.06 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.27-4.31 (3H, m), 5.13 (1H, dd, J = 13.2, 5.6 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.91 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.97 (1 H, d, J = 9.2 Hz), 8.63 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 11.13 (1H, s).	19A
74		B	A	827.4	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD):δ7.94--7.87 (m, 1H), 7.76--7.68 (m, 2H),7.47--7.19 (m,7H), 5.17--5.05 (m, 1H), 4.53--4.06(m, 4H), 3.71 (s, 1H), 3.25(s , 4H),2.94--2.56 (m, 8H), 2.51--2.28 (m, 3H), 2.26--2.07(m, 1H), 1.72--1.48(m, 4H), 1.42(s, 4H), 1.25-1.22 (m, 8H), 1.21--1.18(m,6H),	21A

图2续

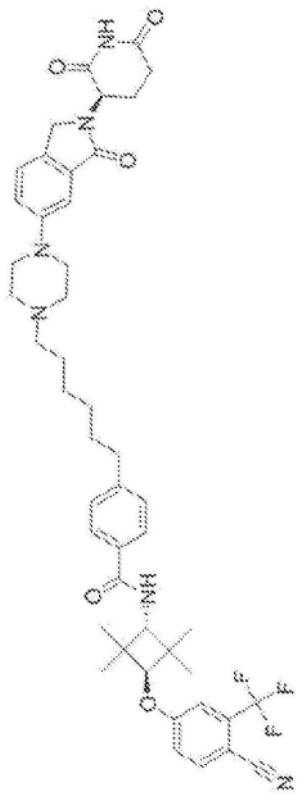
75		A	A	827.4	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ7.94--7.88 (m, 1H), 7.73--7.67 (m, 2H),7.45--7.17(m,7H), 5.16--4.88 (m, 1H), 4.59--4.09(m, 4H), 3.71--3.52 (m, 1H), 3.04--2.62(m , 7H),2.56--2.01 (m, 5H), 1.76--1.45 (m, 4H), 1.41--1.31(m, 4H), 1.25(s, 7H), 1.21(s, 6H),	21A

图2续

表3. 示范性化合物

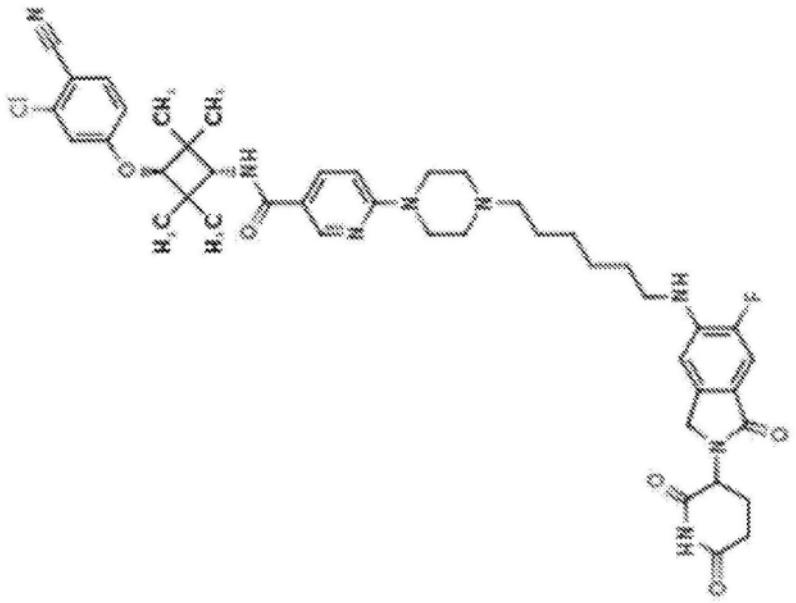
实例编号	化合物结构	DC50码	M/Z+	1H NMR	合成流程
76		A	827.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.37-1.49 (4H, m), 1.50-1.57 (2H, m), 1.62-1.74 (2H, m), 2.18-2.30 (2H, m), 2.32-2.41 (2H, m), 2.53-2.55 (4H, m), 2.81-2.93 (2H, m), 3.18-3.23 (2H, m), 3.64-3.68 (4H, m), 4.04 (1H, s), 4.13-4.24 (2H, m), 4.34-4.38 (2H, m), 5.15-5.20 (1H, m), 6.07 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.64 (2H, m), 6.79-6.82 (1H, m), 6.96-6.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91-7.94 (1H, m), 8.04 (1H, brs), 8.74 (1H, d, J = 2.0 Hz).	57

图3

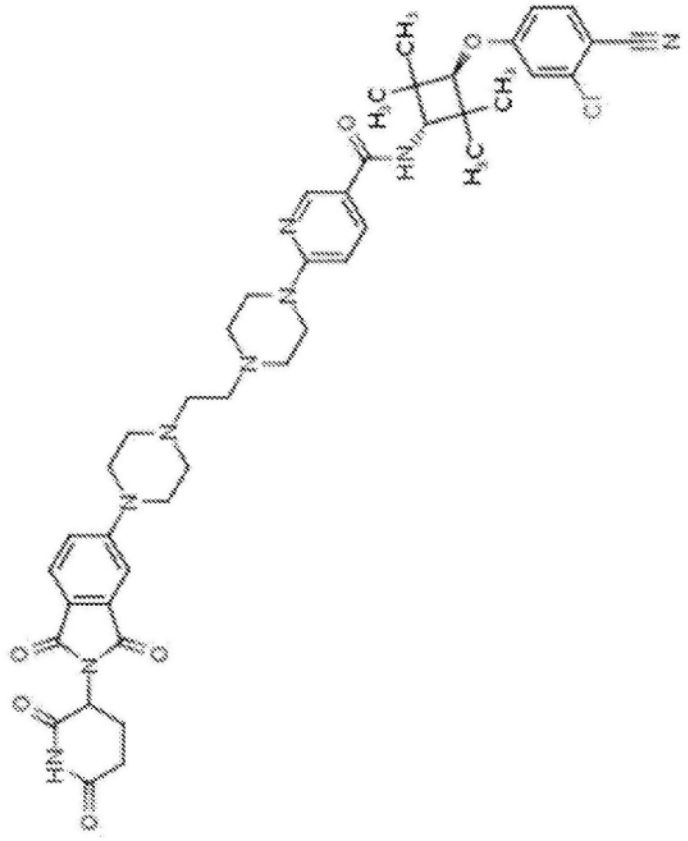
77		836.4	^{1}H NMR (400 MHz, δ6-DMSO): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.99-2.05 (m, 1H), 2.54-2.73 (m, 12H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.41-3.70 (m, 10H), 4.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.37 (br, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).
	A		38

图3续

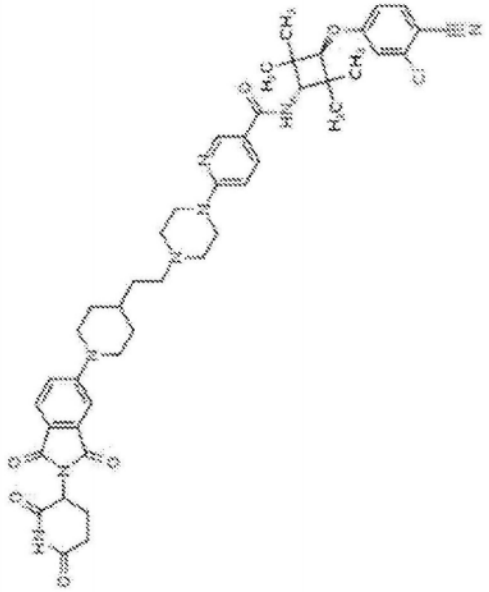
78		A	835.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (s, 6H), 1.28 (s, 6H), 1.61-1.72 (m, 3H), 1.87-1.90 (m, 2H), 2.04-2.20 (m, 2H), 2.69-2.76 (m, 2H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.93-3.07 (m, 8H), 3.87 (br, 4H), 4.04-4.07 (m, 2H), 4.14-4.16 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 6.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H),7.34-7.35 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H).	58
79		A	824.6	H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ: (300 MHz, CD_3OD) δ 8.62 - 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00 - 7.96 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.71 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.14 - 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.97 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.86 - 6.83 (d, J = 9Hz, 1H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 4.51 - 4.49 (d,J = 5.4 Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 6H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.86 - 2.65 (m, 9H), 2.62 - 2.46 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 4H), 1.48 - 1.44 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.22 (s, 6H)	30

图3续

80		A	823.4	H-NMR: (300 MHz, CD_3OD) δ7.77 – 7.71 (m, 3H), 7.65 – 7.62 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.14 - 7.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.00 – 6.97 (d, *J* = 9 Hz, 3H), 5.19 – 5.13 (m, 1H), 4.50 – 4.49 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 2H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 3.32 - 3.31 (m, 3H), 2.90 - 2.71 (m, 11H), 2.55 - 2.49 (m, 1H), 2.20 - 2.19 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 4H), 1.51 – 1.44 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.23 (s, 6H);	30

图3续

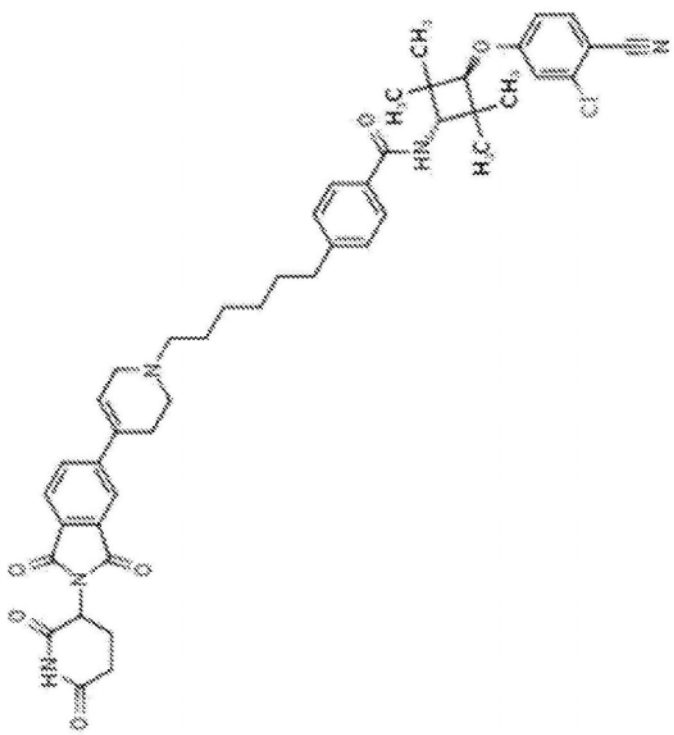
81		A	804.6	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.10-7.90 (m, 3H), 7.76-7.71 (m, 4H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.41(m, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.90-3.60 (m, 3H), 3.26-3.23 (m, 2H), 2.96-2.70 (m, 7H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.47-1.38 (m, 3H), 1.28-1.23 (d, J=16.5Hz, 12H)	42

图3续

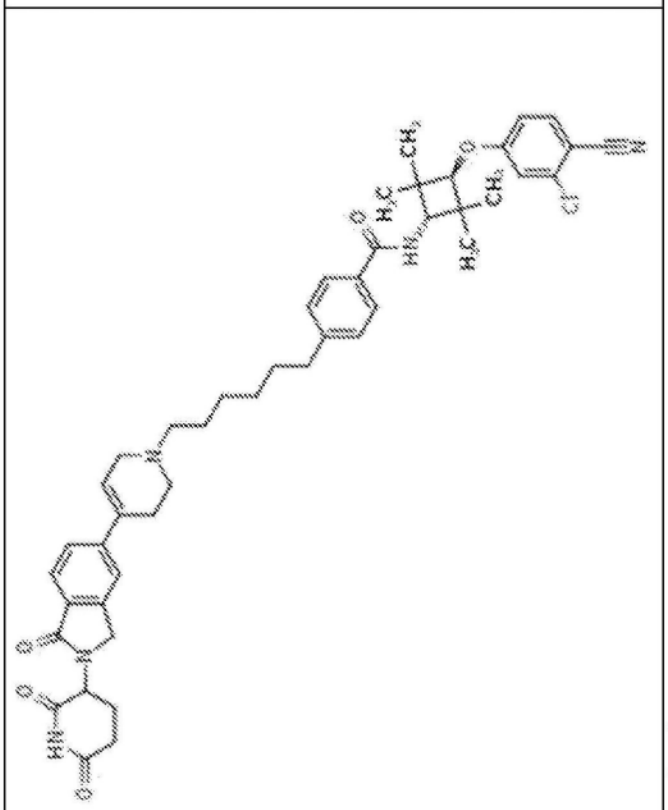
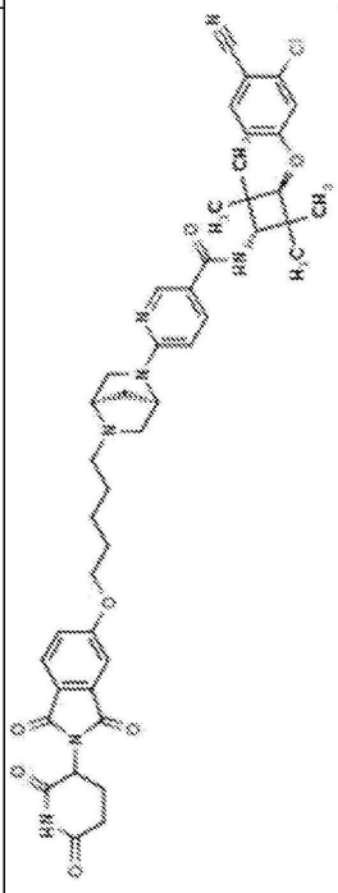
82		A	790.4	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.75-7.60 (m, 6H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.13-7.12 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.49-4.48 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.23-3.22 (s, 2H), 2.91-2.46 (m, 11H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 4H), 1.40-1.30 (s, 4H), 1.28-1.23 (d, *J*=16.5Hz, 12H);	27
83		A	822.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.44 (s, 4H), 1.72-1.80 (m, 3H), 1.88-1.90 (m, 1H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.54-2.65 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 2H), 3.49-3.51 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.69-4.75 (m, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 6.51-6.54 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89-7.93 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).	45

图3续

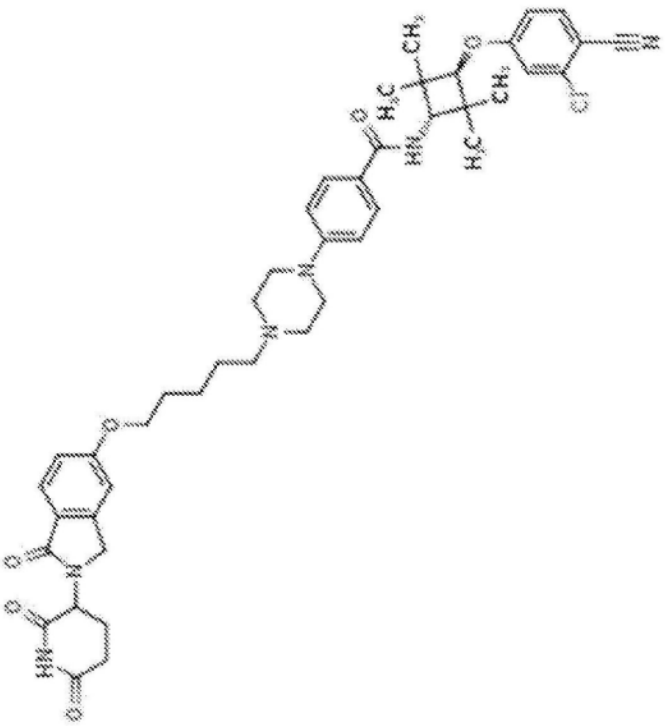
84		A	795.4	H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 7.89 - 7.86 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.75 7.72 (d, *J* = 9 Hz, 2 H),7.62 - 7.59 (d, *J* = 9 Hz,1 H), 7.52 - 7.49 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.19 - 7.14 (m, 2 H), 7.04 - 6.94 (m, 4 H), 5.07 - 5.01 (m, 1 H), 4.40 - 4.21 (m, 3 H), 4.08 - 4.02 (m, 3 H), 3.36 - 3.27 (m, 4 H), 2.88 - 2.79 (m, 1 H), 2.71 - 2.55 (m, 4 H), 2.38 - 2.27 (m, 2 H), 1.99 - 1.94 (m, 1 H), 1.79 - 1.74 (m, 2 H), 1.56 - 1.44 (m, 4 H), 1.21 - 1.19 (m, 7 H), 1.10 (s, 6 H);	31

图3续

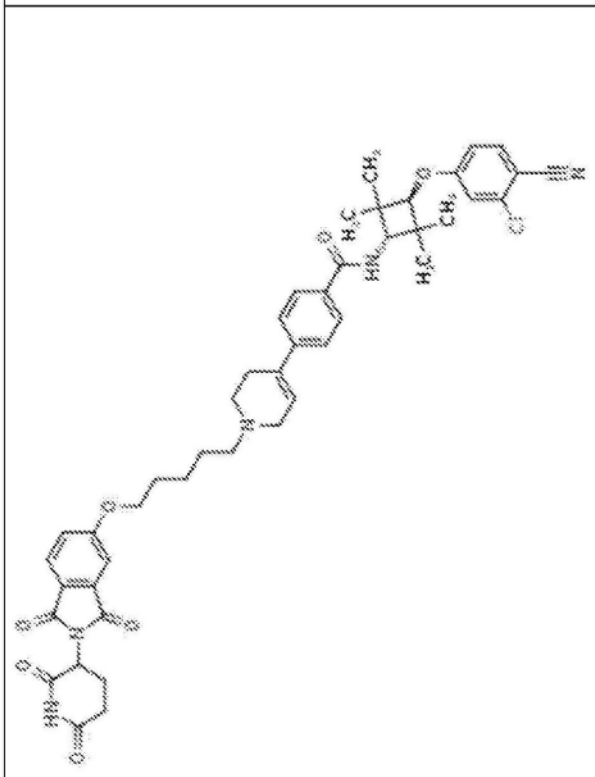
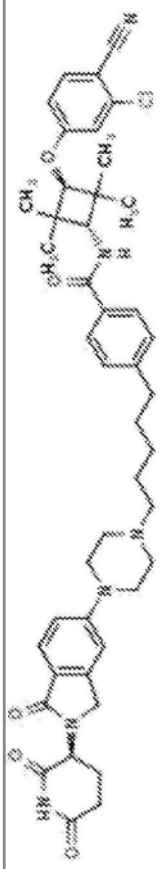
85		A	806.35	H-NMR01-PH-ARV-LS-024-J-0: (300 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 8.12 (br, 1 H), 7.89 - 7.79 (m, 5 H), 7.54 -7.51 (d, *J* = 9 Hz, 2 H), 7.47 - 7.41 (m, 1 H), 7.35 - 7.32 (m, 1 H), 7.22 - 7.18 (m, 1 H), 7.10 - 6.97 (m, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 5.13 - 5.06 (m, 1 H), 4.31 (s, 1 H), 4.20 - 4.16 (m, 2 H), 4.07 - 4.04 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 3.29 - 3.24 (m, 2 H), 2.93 - 2.83 (m, 3 H), 2.60 - 2.56 (m, 5 H), 2.04 - 1.98 (m, 1 H), 1.81 - 1.76 (m, 2 H), 1.61 - 1.59 (m, 2 H), 1.48 - 1.45 (m, 2 H), 1.46 (s, 6 H), 1.21 (s, 6 H).	45, 50
86		A	779.75	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71-7.61(m, 4H), 7.58-7.56 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.83-9.79 (m, 2H), 6.22-6.19 (m, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.86-3.20 (m, 4H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.72-2.40 (m, 6H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.44-1.39 (m, 3H),1.27 (s, 7H), 1.23 (s, 6H);	42

图3续

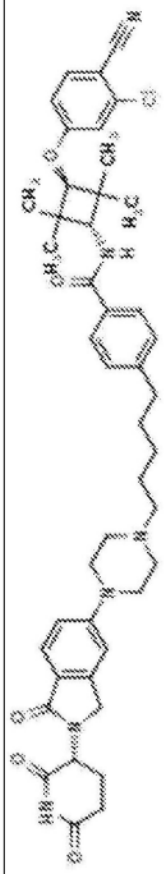
87		A	779.75	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71-7.61(m, 4H), 7.58-7.56 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.83-9.79 (m, 2H), 6.22-6.19 (m, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.75-3.20 (m, 4H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.80-2.50 (m, 6H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.44-1.39 (m, 3H),1.27 (s, 7H), 1.23 (s, 6H);	42

图3续

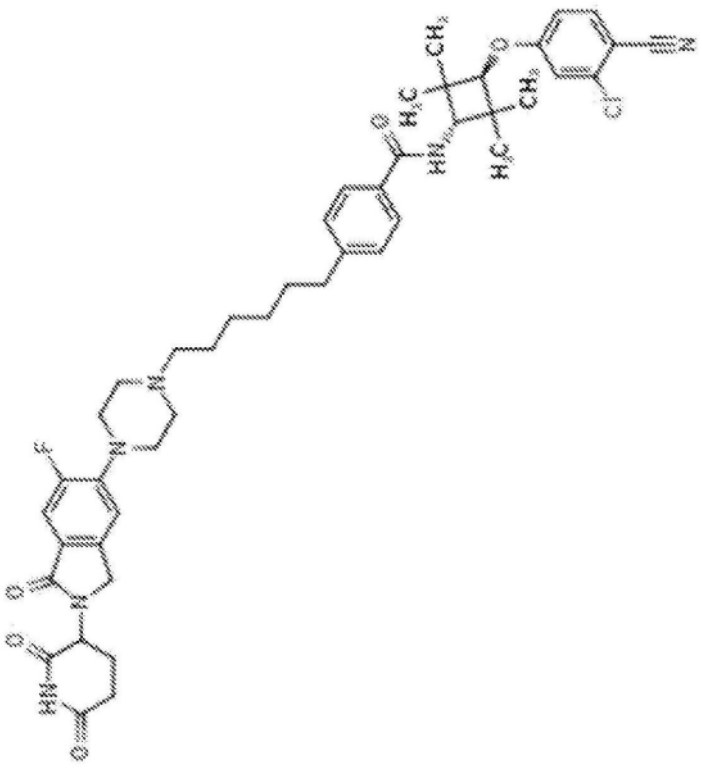
88		A	811.45	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71-7.61(m, 4H), 7.58-7.56 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.83-9.79 (m, 2H), 6.22-6.19 (m, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.75-3.20 (m, 4H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.80-2.50 (m, 6H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.44-1.39 (m, 3H),1.27 (s, 7H), 1.23 (s, 6H);	59

图3续

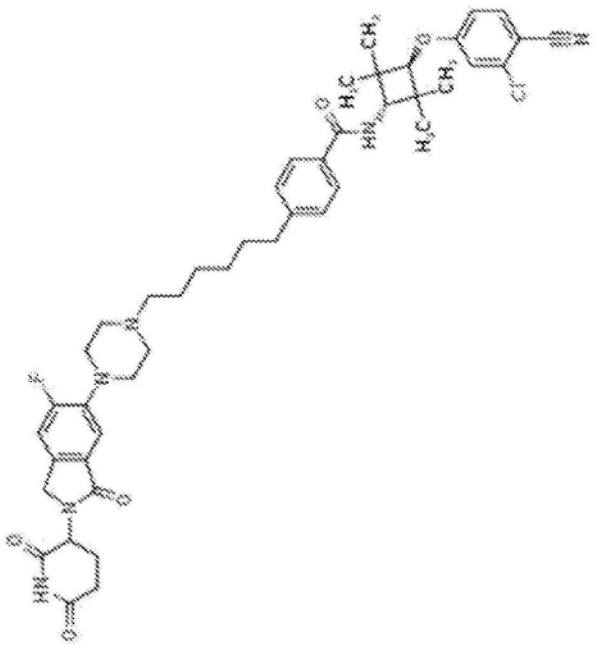
89		A	811.45	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ7.81–7.69 (m, 3H), 7.53–7.46 (m, 1H),7.42–7.28(m,3H), 7.15 (s, 1H),7.01–6.88(m,1H), 5.17–5.06(m, 1H), 4.52–4.41 (m, 2H), 4.27(s , 1H),4.16 (s, 1H), 3.75–3.57(m,4H),3.36(s,2H),3.33–3.12(m,4H),2.95–2.69(m,4H),2.59-2.35(m,1H),2.232.01(m,1H),1.89–1.65(m,4H),1.52–1.38(m,4H),1.33--1.16(m,12)	59

图3续

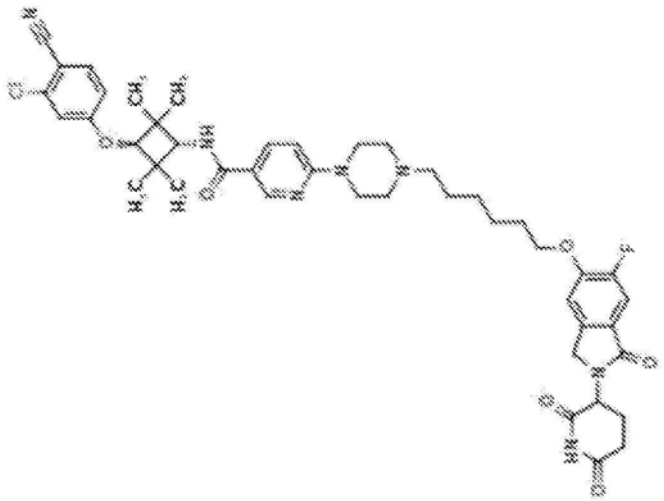
90		A	828.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.20 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.37-1.49 (6H, m), 1.79 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.98 (1H, t, J = 6.0 Hz), 2.29-2.43 (7H, m), 2.56-2.61 (1H, m), 2.87-2.91 (1H, m), 3.59 (4H, s), 4.05 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.24-4.40 (3H, m), 5.08 (1H, dd, J = 13.2, 4.8 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.89-7.97 (2H, m), 8.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 11.00 (1H, s).	54, 45

图3续

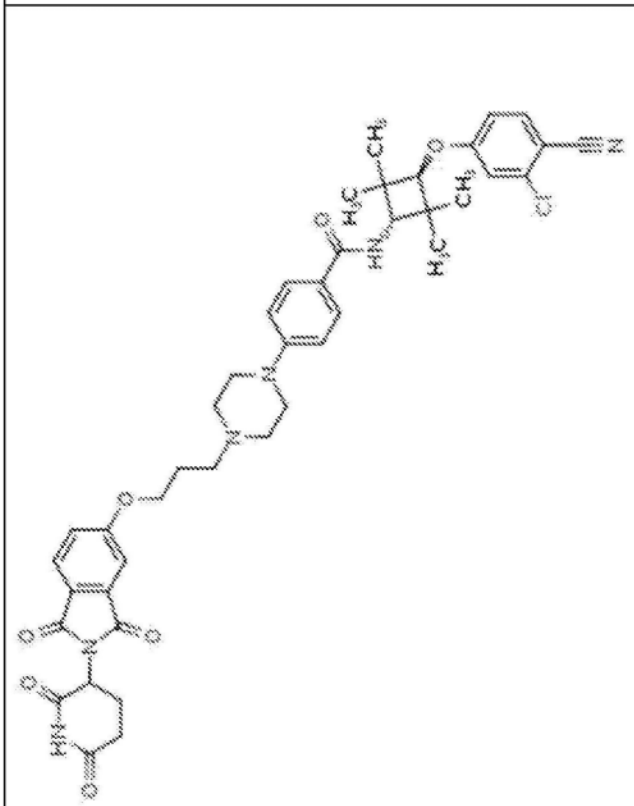
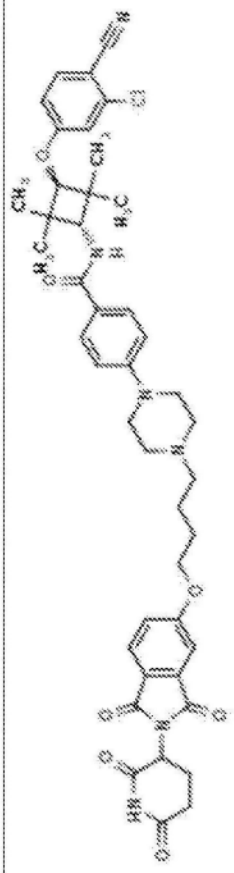
91		A	781.25	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.52 -8.20 (brs, 1H), 7.85-7.81 (m, 4H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.09-6.92 (m, 3H), 5.10 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.28-4.14 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.16 (m, 3H), 3.04 (m, 3H), 2.87- 2.42 (m, 4H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.19-1.00 (m, 14H);	45
92		A	795.75	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.92 – 7.66 (m, 4H), 7.56 – 7.28 (m, 3H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 – 6.88 (m, 3H), 5.08 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 4.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.21 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.90 – 2.76 (m, 1H), 2.62 – 2.46 (m, 6H), 2.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 1.76 (q, J = 9.6, 8.3 Hz, 2H),	45

图3续

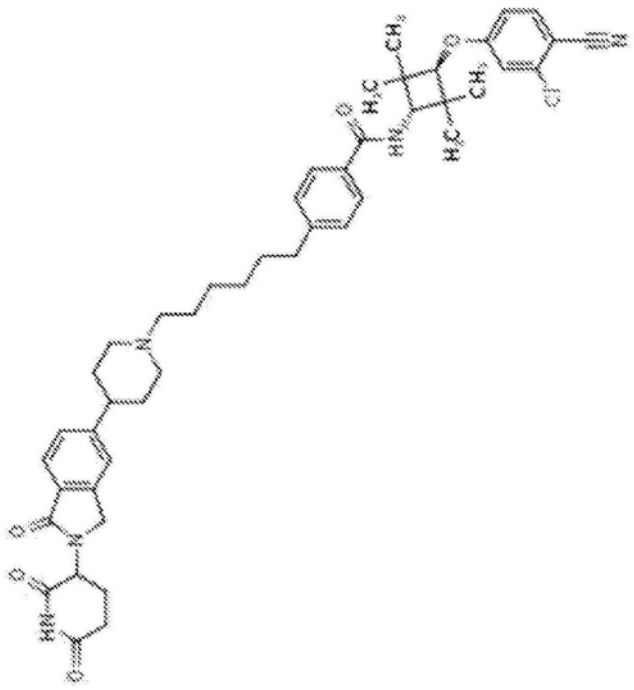
93		A	792.8	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.76-7.71 (m, 4H), 7.49-7.31 (m, 4H), 7.13-7.12 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.48-4.47 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.32-3.31 (m, 2H), 2.90-2.36 (m, 10H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 4H), 1.70-1.65 (m, 4H), 1.40-1.30 (s, 4H), 1.28-1.23 (d, *J*=16.5Hz, 12H)	1.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	42

图3续

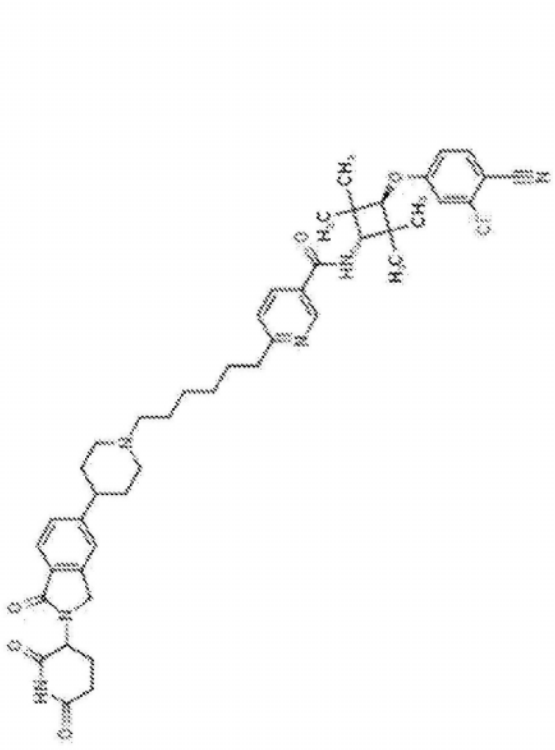
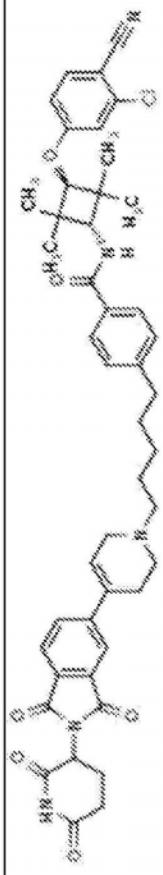
94		A	793.4	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ7.81--7.69 (m, 3H), 7.53--7.46 (m, 1H),7.42--7.28(m,3H), 7.15 (s, 1H),7.01--6.88(m,1H), 5.17--5.06(m, 1H), 4.52--4.41 (m, 2H), 4.27(s , 1H),4.16 (s, 1H), 3.75--3.57(m,4H),3.36(s,2H),3.33--3.12(m,4H),2.95--2.69(m,4H),2.59-2.35(m,1H),2.232.01(m,1H),1.89--1.65(m,4H),1.52--1.38(m,4H),1.33--1.16(m,12)	27
95		A	790.8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.14 (m, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.34-1.35 (m, 2H), 1.62-1.66 (m, 4H), 2.05-2.09 (m, 1H), 2.65-2.69 (m, 6H), 2.86-2.956 (m, 2H), 3.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 5.14-5.19 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76-7.79 (m, 3H), 7.90-7.97(m, 4H), 11.14 (s, 1H).	1

图3续

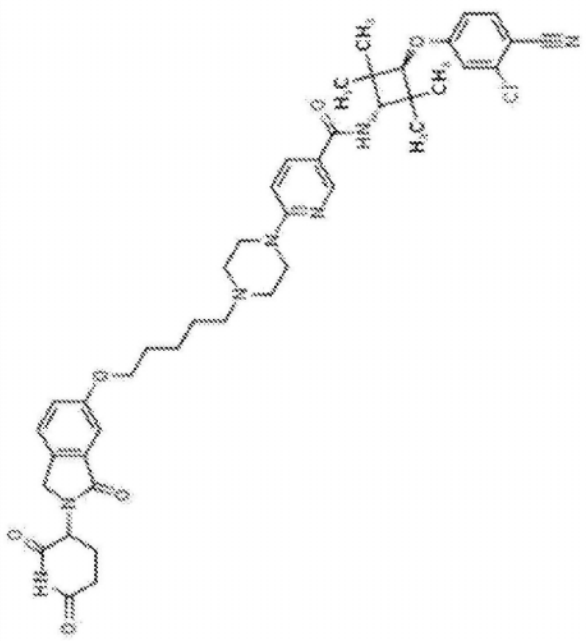
96		A	796.4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 (s, 6H), 1.25 (s, 6H), 1.50-1.57 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.57-2.62 (m, 2H), 2.68-2.97 (m, 6H), 3.79 (s, 4H), 4.02-4.15 (m, 4H), 4.27, 4.31 (两个单峰, 1H), 4.40, 4.44 (两个单峰, 1H), 5.18-5.23 (m, 1H), 6.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 6.93-7.03 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 1H), 7.31-7.43 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89-8.00 (m, 1H), 8.01-8.12 (m, 1H), 8.52-8.66 (m, 1H).	31

图3续

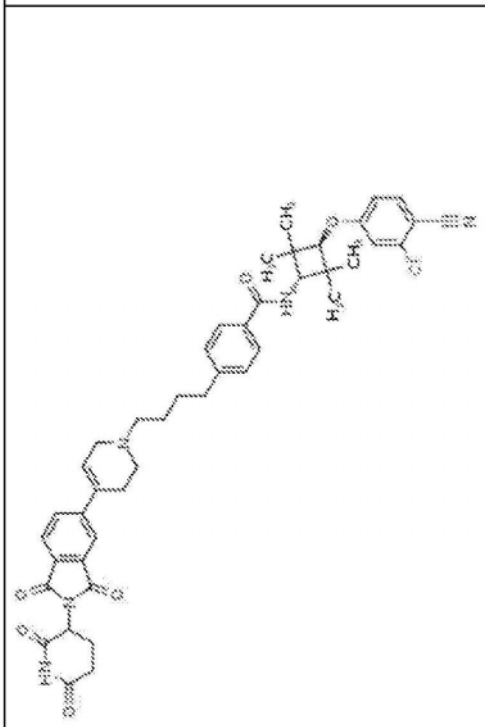
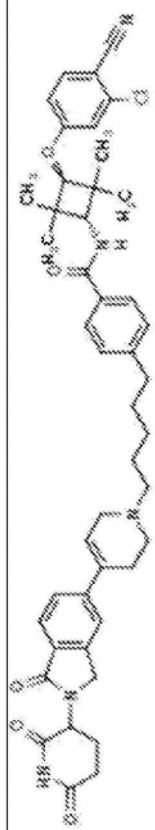
97		A	776.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD):δ 1.25 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.66-1.77 (m, 4H), 2.13-2.18 (m, 1H), 2.61-2.65 (m, 2H), 2.71-2.81 (m, 6H), 2.85-2.91 (m, 3H), 3.28-3.31 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.14-5.18 (m, 1H), 6.44-6.46 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.15-7.16 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.73-7.79 (m, 3H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.97 (br, 1H).	
98		A	776.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.39， 1.40 (d, J =6.4 Hz, 1H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 4H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.75-2.79 (t, J =7.6 Hz, 2H), 2.78-2.96 (m, 4H), 3.01-3.09 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.16-4.19 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.45-4.60 (m, 2H), 5.16-5.19 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.15 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.66-7.83 (m, 6H).	27

图3续

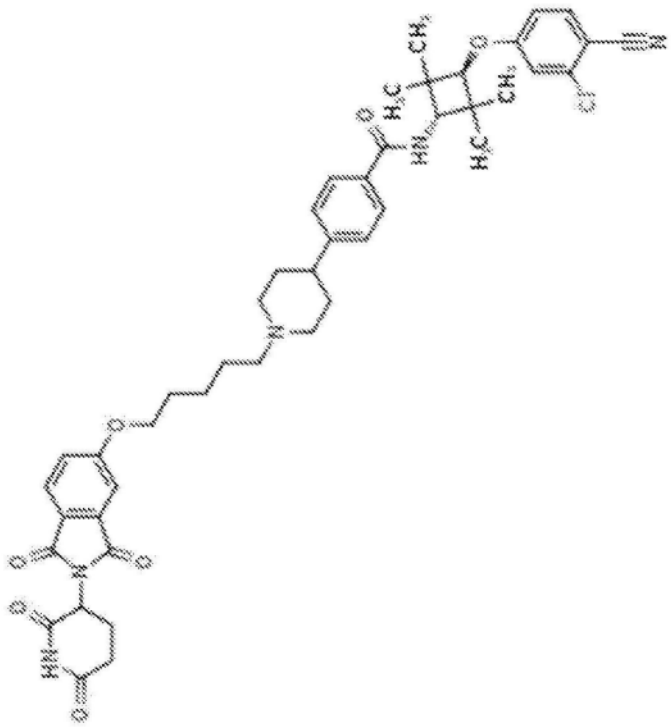
99		A	808.35	H-NMR01-PH-ARV-LS-024-H-0: (300 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 8.14 (br, 1 H), 7.89 - 7.74 (m, 5 H), 7.47 7.32 (m, 4 H), 7.18 - 6.96 (m, 2 H), 5.13 - 5.06 (m, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 4.20 - 4.16 (m, 2 H), 4.05 - 4.02 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 3.27 - 3.24 (m, 2 H), 2.91 - 2.81 (m, 1 H), 2.77 - 2.64 (m, 3 H), 2.60 - 2.54 (m, 3 H), 2.04 - 1.97 (m, 1 H), 1.87 - 1.74 (m, 6 H), 1.70 - 1.62 (m, 2 H), 1.47 - 1.45 (m, 2 H), 1.20 (s, 6 H), 1.11 (s, 6 H),	45

图3续

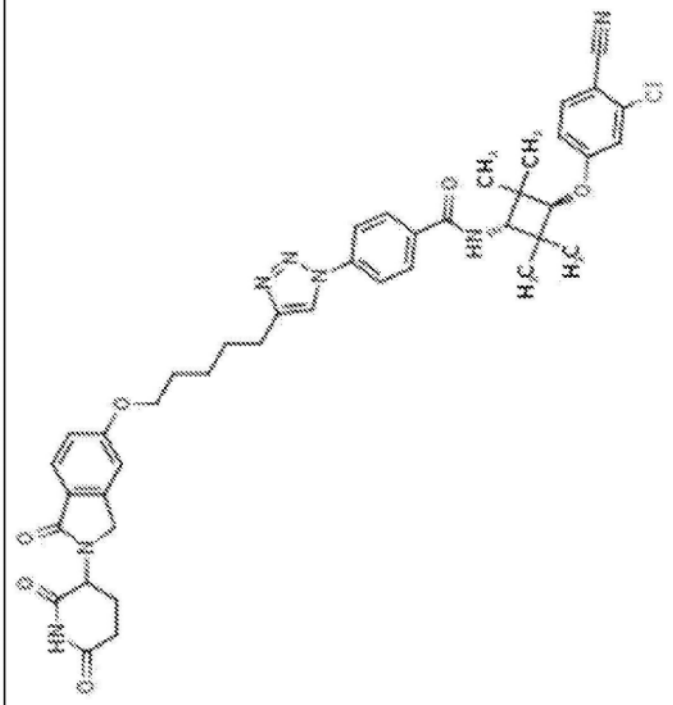
100				25
	A	778.25	1H NMR (300 MHz, DMSO) 8.53 (s, 1H), 8.02-7.89 (m, 5H), 7.89-7.75 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 2H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.32-4.15 (m, 3H), 4.15-3.77 (m, 3H), 2.89-2.48 (m, 4H), 2.38-2.20 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 4H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.19-1.10 (m, 6H), 1.10-1.01 (m, 6H)	

图3续

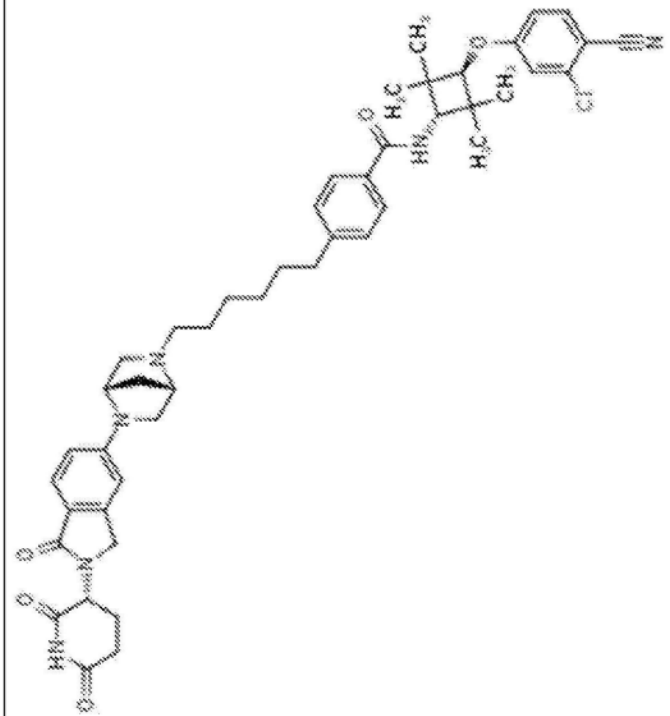
101		A	805.4	1H NMR (300 MHz, CDCl3) 7.81-755 (m, 5H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.59-6.57 (m, 1H), 6.39-6.30 (m, 1H), 6.19-6.17 (m, 1H), 5.30-5.19 (m, 2H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.67-3.50 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.63-2.49 (m, 6H), 2.19-1.94 (m, 4H), 1.65-1.44 (m, 4H), 1.40-1.05 (m, 16H)	42, 52

图3续

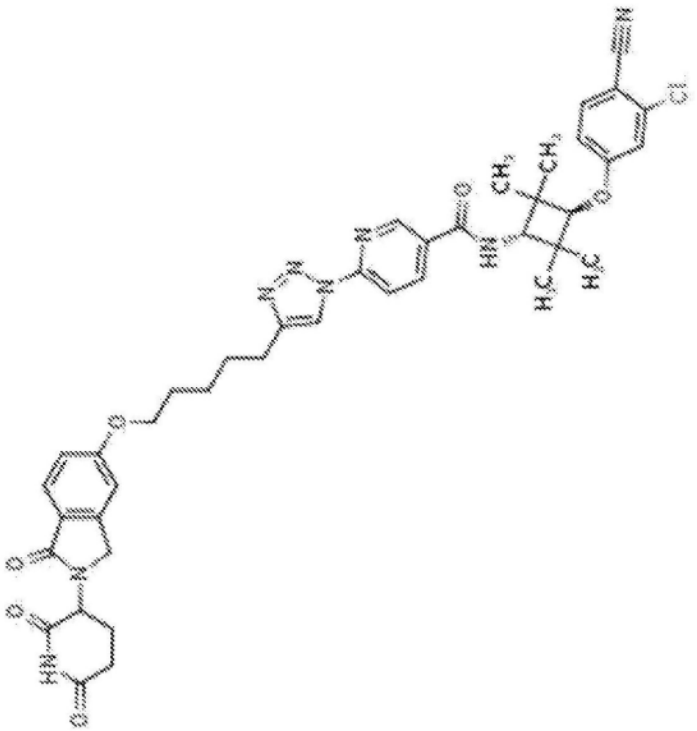
102		A	779.35	^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d6): δ 8.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51-8.47 (m, 1H), 8.25-8.16 (m, 2H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.26-6.85 (m , 4H), 5.13-4.97 (m, 1H), 4.51-3.99 (m, 6H), 2.98-2.22 (m, 5H), 2.07-1.89 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 4H), 1.58-1.43 (m, 2H), 1.31-1.08 (m, 13H)	48

图3续

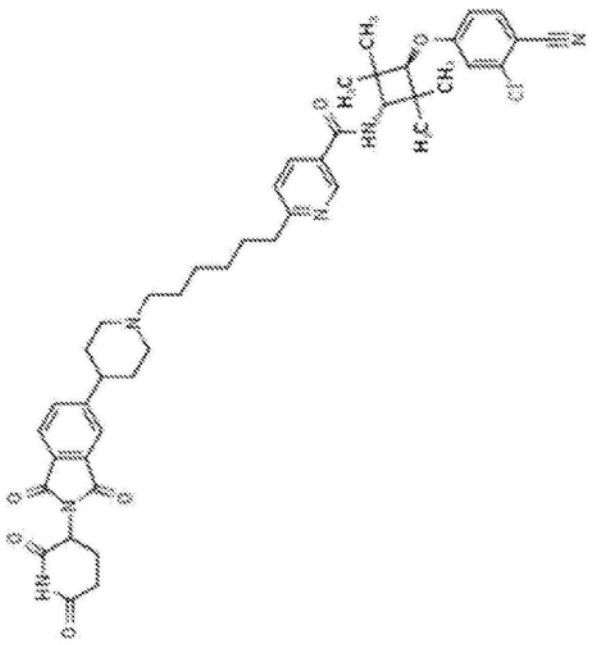
103		A	807.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.49-1.51 (m, 4H), 1.78-1.84 (m, 4H), 2.00-2.09 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.73-2.95 (m, 6H), 3.10-3.18 (m, 4H), 3.63-3.71 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.16-5.18 (m, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.15 (d, *J* =2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* =8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* =8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.89 (d, *J* =8.0 Hz, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H), 8.89 (d, *J* =2.0 Hz, 1H).	11

图3续

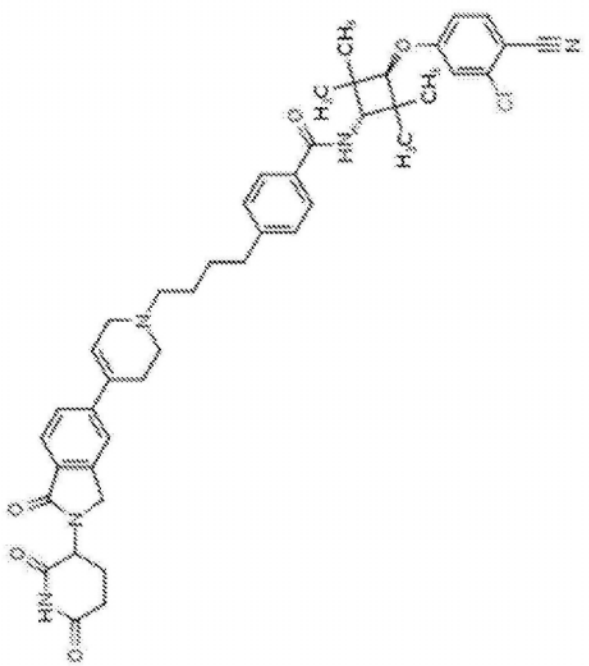
104		A	762.5	^{1}H NMR (400 MHz, δ6-DMSO): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.99-2.05 (m, 1H), 2.54-2.73 (m, 12H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.41-3.70 (m, 10H), 4.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.37 (br, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).	11

图3续

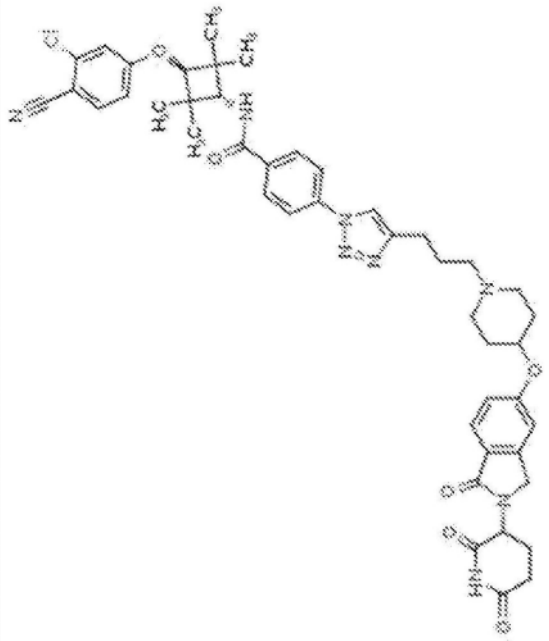
105		A	833.4	H-NMR-PH-ARV-LS-026-D-0: (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.47 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 4H), 7.75 -7.71 (m, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 3H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 3H), 4.45 - 4.44 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.11 - 3.08 (m, 2H), 2.92 - 2.75 (m, 7H), 2.51 - 2.45 (m, 1H), 2.20 - 2.01 (m, 7H), 1.32 (s, 6H), 1.25 (s, 6H).	10

图3续

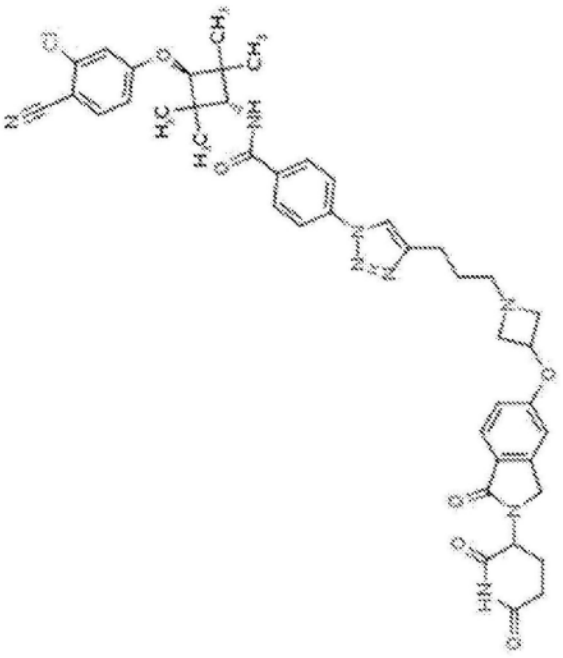
106		A	806.32	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 8.610 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 5H), 7.99-7.90 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.07-6.90 (m, 3H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.45-4.25 (m, 3H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.25-1.12 (m, 14H);	12, 13

图3续

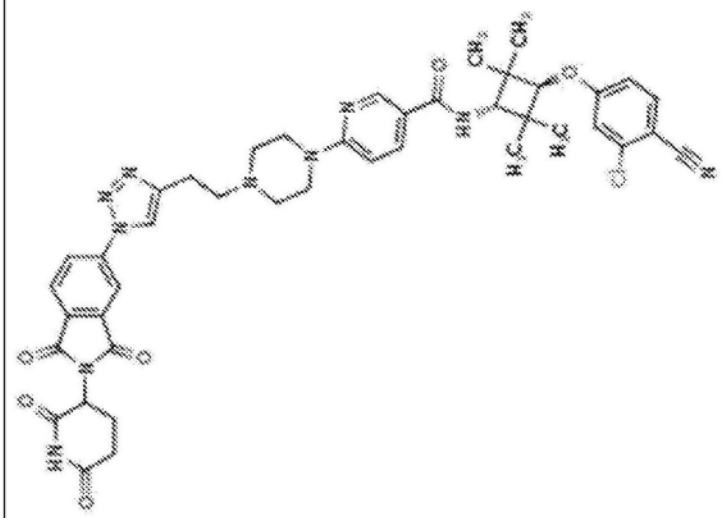
107		A	819	H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69-8.64 (m, 2H), 8.63-8.40 (m, 2H), 8.13-8.11 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.75-7.73 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.15-7.15 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.90-6.88 (d, J=9.6, 1H), 5.24-5.20 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.17-4.16 (d, J=4.4z, 1H), 3.79-3.32 (m, 4H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.89-2.87 (d, J=6 Hz, 1H), 2.81-2.77 (m, 6H), 2.21-2.19 (m, 1H), 1.30 (s, 6H), 1.24 (s, 6H)	4

图3续

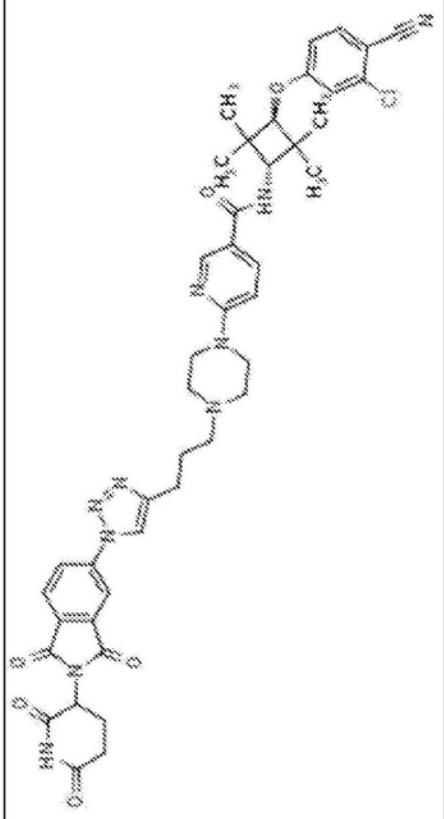
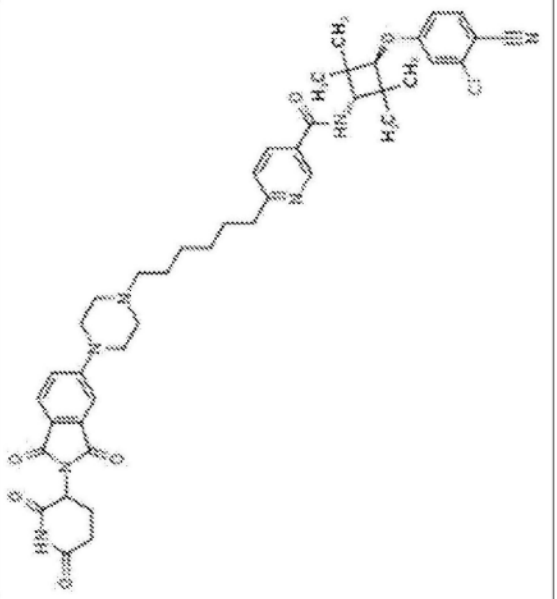
108		A	833.35	H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.62-8.60 (m, 2H), 8.41-8.35 (m, 2H), 8.13-8.11 (m, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.71-7.71 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.80-3.75 (m, 4H), 2.94-2.72 (m, 11H), 2.20-2.02 (m, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.22 (s, 6H);	7
109		A	808.85	^{1}HNMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.86 (s, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.47-7.33 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98-6.89 (m, 1H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.15(s, 1H), 3.48-3.42 (m, 4H), 2.92-2.49 (m, 9H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.16-2.01 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 2H),1.59-1.47 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 4H), 1.27-1.18 (m, 12H);	11

图3续

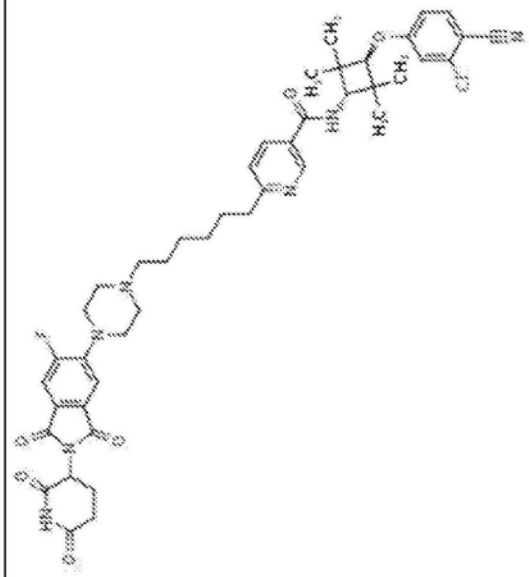
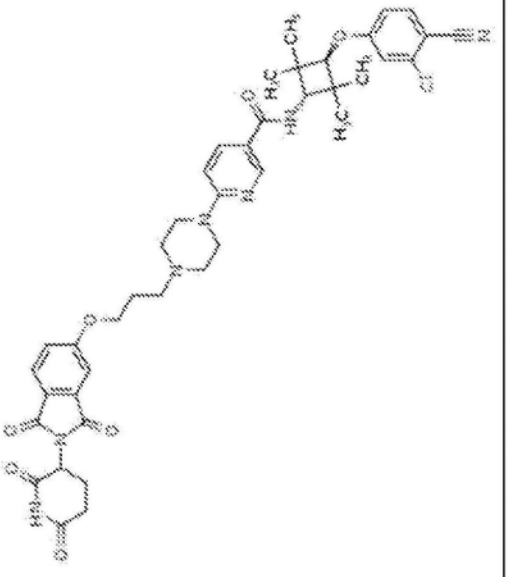
110		A	826.4	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ11.12 (s, 1H), 8.91 (s, 1H),8.18--7.88 (m,3H), 7.76--7.69 (d, J=7.8Hz,1H), 7.49--7.35(m, 2H), 7.22(s, 1H), 7.16--6.96 (m , 1H),5.17--5.06 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.11--3.98(m, 1H), 3.37--3.18(m, 4H), 2.97--2.75 (m, 3H), 2.62--2.51 (m, 4H), 2.48--2.37 (m, 2H),2.36--2.28(m,2H),2.12--1.07(m, 1H), 1.78--1.63 (m, 2H), 1.49--1.29 (m, 6H), 1.22 (s, 6H),1.13(s,6H	11
111		A	782.28	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.99-2.03 (m, 3H), 2.54-2.62 (m, 6H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.63 (br, 4H), 4.06 (d, J = 5.2 Hz ,1H), 4.24-4.31 (m, 3H), 5.10-5.15 (m, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz ,1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz ,1H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz,1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz ,1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz ,1H), 8.64 (d, J = 1.6 Hz ,1H), 11.13 (s, 1H).	45

图3续

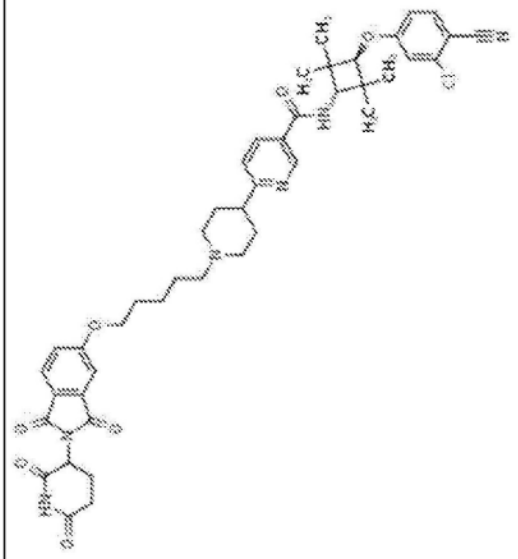
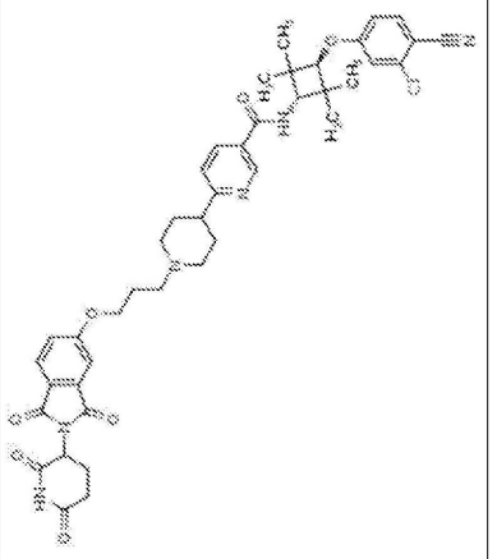
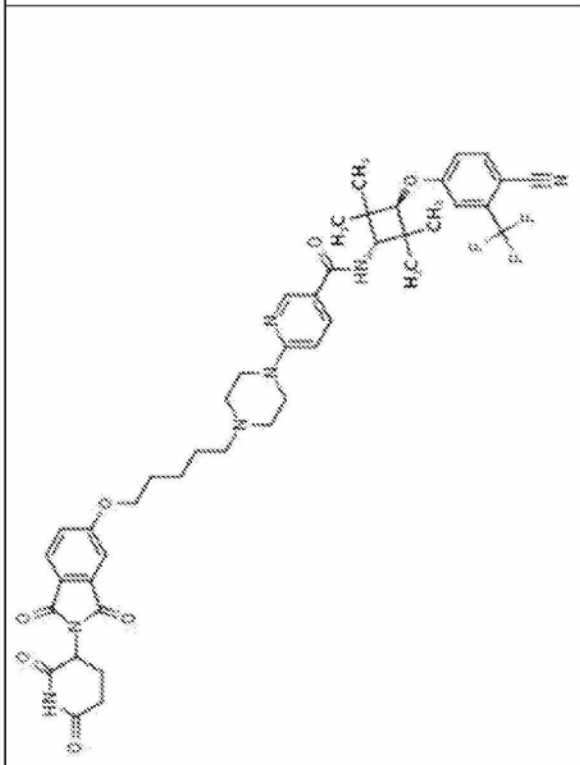
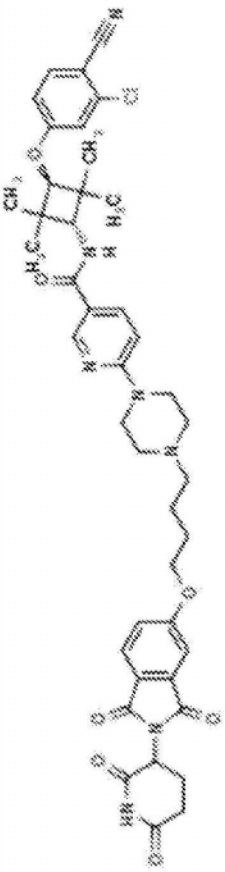
112		A	809.4	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.13 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H), 1.88-2.07 (m, 5H), 2.59-2.84 (m, 7H), 2.90-2.95 (m, 1H), 3.31-3.41 (m, 2H), 4.08-4.12 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.52 (br, 1H), 4.99-5.03 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.80-8.81 (m, 1H).	45
113		A	781.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.13(s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.86-1.89 (m, 4H), 2.01-2.05(m, 3H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.60-2.68 (m, 4H), 2.76-2.82 (m, 2H), 3.12 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 4.07-4.18 (m, 4H), 4.99-5.03 (m,1H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz ,1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz ,1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz ,1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz ,1H), 8.78 (d, *J* = 2.0 Hz ,1H).	45

图3续

114		A	844.32	45
115		A	796.4	47

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.88-0.93 (m, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.02-2.18 (m, 2H), 2.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68-2.75 (m, 4H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.72-3.77 (m, 4H), 4.16 (s, 1H), 4.24 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 5.10-5.16 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H),7.32-7.36 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H),8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

图3续

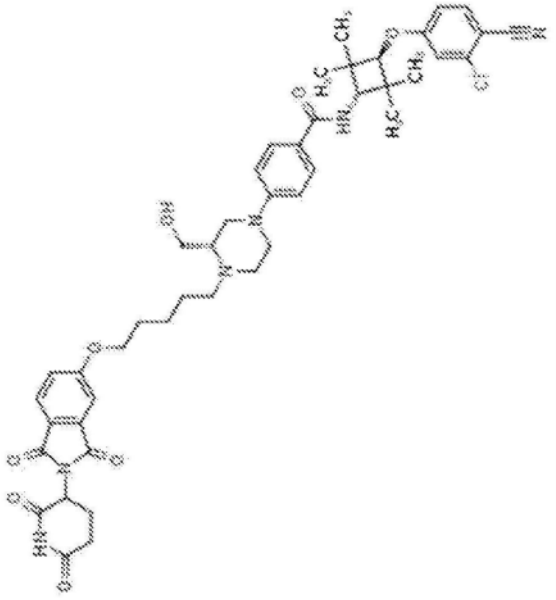
116		A	839.45	H-NMR-PH-ARV-LS-024-F-0: (400 MHz, CD_3OD) δ 7.79 - 7.71 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.33 - 7.31 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 3H), 5.11 - 5.08 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 4H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.13 - 3.09 (m, 3H), 2.87 - 2.73 (m, 6H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.93 - 1.90 (m, 2H), 1.80 - 1.58 (m, 4H), 1.28 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).	14, 15

图3续

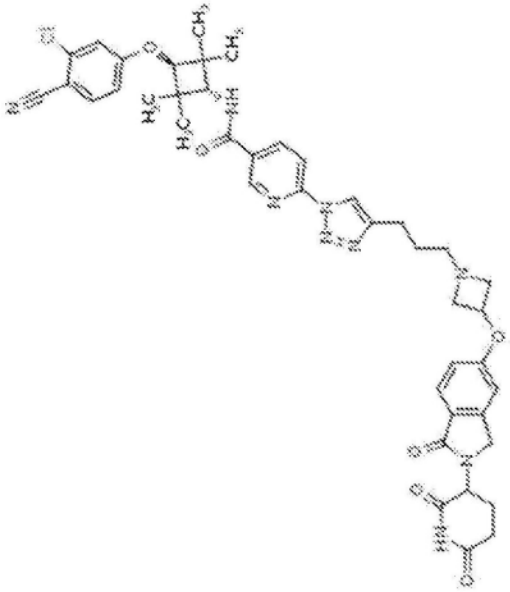
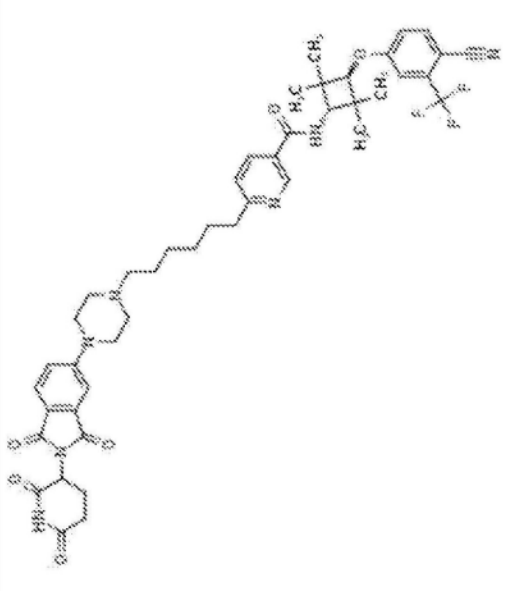
117		A	806.25	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ8.93 --8.81 (m, 1H), 8.40 (s, 1H),8.26 (s,2H), 8.18--8.12 (m, 1H), 7.82--7.69(m, 1H), 7.61--7.48 (m, 1H), 6.98 (s , 1H),6.89--6.78 (m,3H), 6.36--6.25 (m, 1H), 5.24--5.15(m, 1H), 4.96--4.82(m, 1H), 4.49--4.18(m, 3H),4.12--3.96(m,3H),3.31(s,1H),2.97--2.77(m,5H),2.43--2.15(m,2H),2.07--1.68(m,4H),1.31(s,6H),1.25(s,6H)	2
118		A	842.85	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.85 (s, 1H), 8.17-8.08 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.26-7.17 (m, 2H), 5.11-5.02 (m, 1H),4.32 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.49-3.43 (m, 4H), 2.92-2.58 (m, 9H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 4H), 1.27-1.18 (m, 12H);	11

图3续

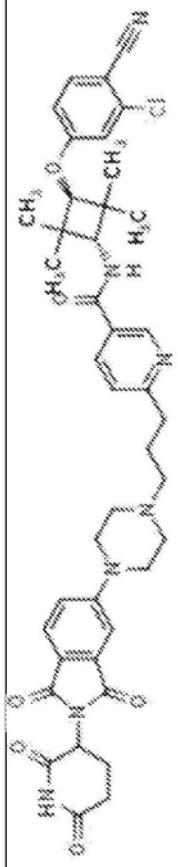
119		A	752.3	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.89 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.15- 7.05 (m, 2H) , 6.95 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.91 - 4.81 (m, 1H), 4.26 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.21 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.01 (dt, J = 17.9, 7.4 Hz, 4H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.29-2.03 (m, 5.8 Hz, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.21 (s, 6H).	28
120		A	766.25	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.92 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.40 (s, 1H),7.27 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.59 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.12- 3.00 (m, 4H), 3.00-2.82 (m, 4H), 2.82-2.62 (m, 3H), 2.21 -2.02 (m, 3H), 1.24 (m, 6H) , 1.20 (s, 6H);	1

图3续

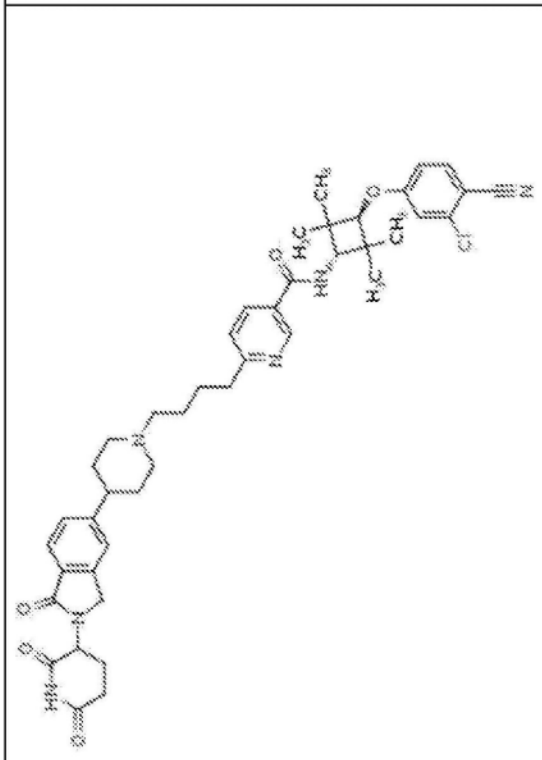
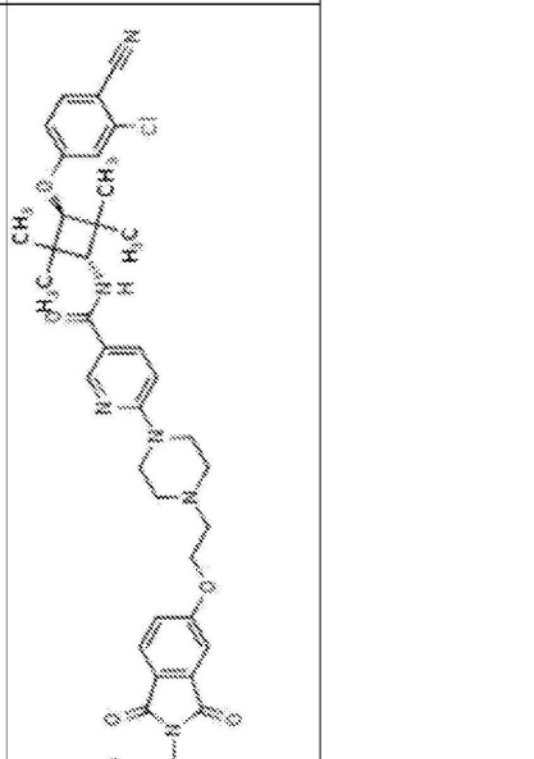
121		A	765.8	27
				^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.25 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.86-1.88 (m, 4H), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.06-2.21 (m, 3H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.89-3.00 (m, 3H), 3.05-3.24 (m, 5H), 3.67-3.70 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.46-4.57 (m, 2H), 5.15-5.17 (m, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17-8.19 (m, 1H), 8.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H).
122		A	768.4	47
				^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.91-2.05 (m, 2H), 2. 61-2.68 (m, 5H), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.84 (s, 2H), 3.60-3.64 (m, 3H), 4.04 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.47-4.51 (m, 1H), 4.99-5.04 (m, 1H), 6.72-6.78 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.48-8.54 (m, 1H).

图3续

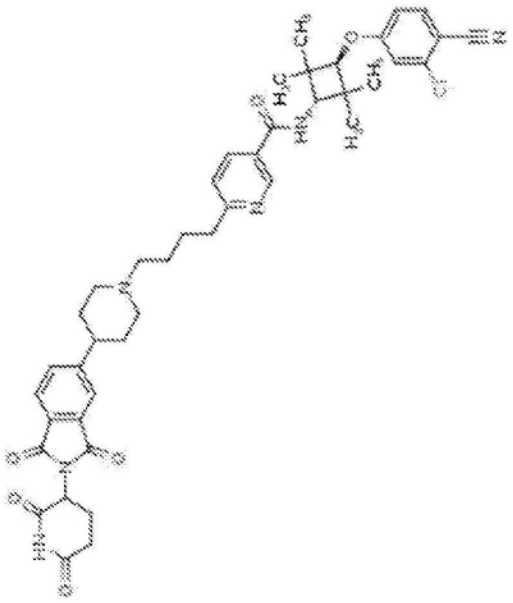
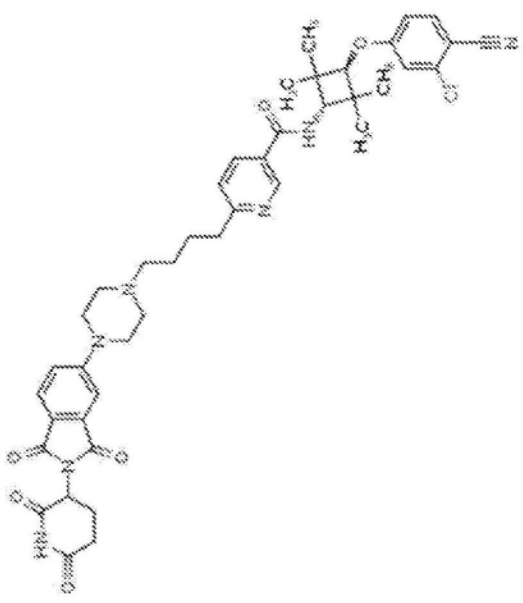
123		A	779.35	(400 MHz, CDCl3) δ 8.94-8.94 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.86-7.78 (m, 3H), 7.68-7.66 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.61-7.59 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.31-7.29 (d, J=10.4 Hz, 1H), 7.00-6.99 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.36-6.34 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.20-4.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.41-3.38 (d, J=10.8 Hz, 2H), 2.96-2.74 (m, 8H), 2.43-2.40 (d, J=11.2 Hz, 2H), 2.20-2.15 (m, 3H), 1.98-1.95 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.88-1.77 (m, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.26 (s, 6H)	1
124		A	780.4	H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.91-8.90 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.19-8.16 (m, 3H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.16-7.15 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.61-3.58 (m, 4H), 2.98-2.72 (m, 11H), 2.14-2.13 (d, J=5.2 Hz, 1H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.26 (s, 2H);	1

图3续

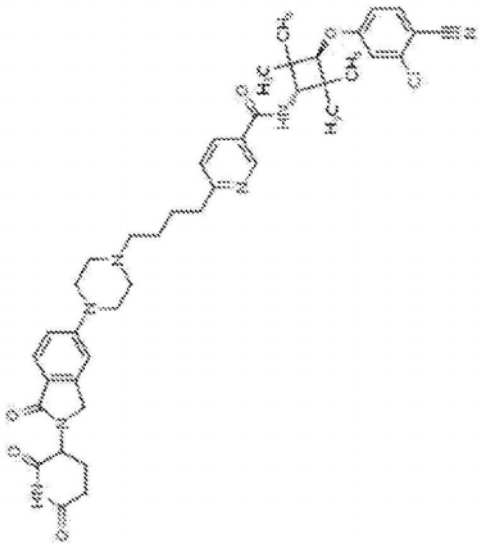
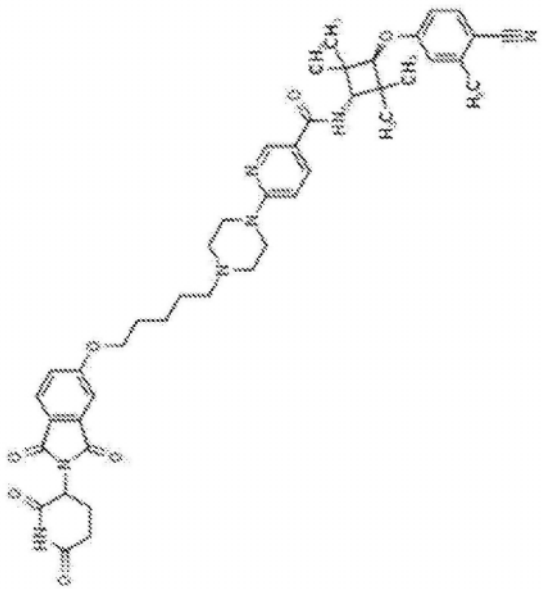
125		A	766.7	H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.91-8.91 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.34-8.17 (m, 3H), 7.86-7.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.76-7.73 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49-7.47 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.85-4.81 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.62-3.58 (d, J=13.2 Hz, 4H), 3.17 (s, 4H), 3.01-2.95 (m, 4H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.26-2.14 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 4H), 1.32-1.25 (d, J=26 Hz, 12H);	1, 16
126		A	790.05		45

图3续

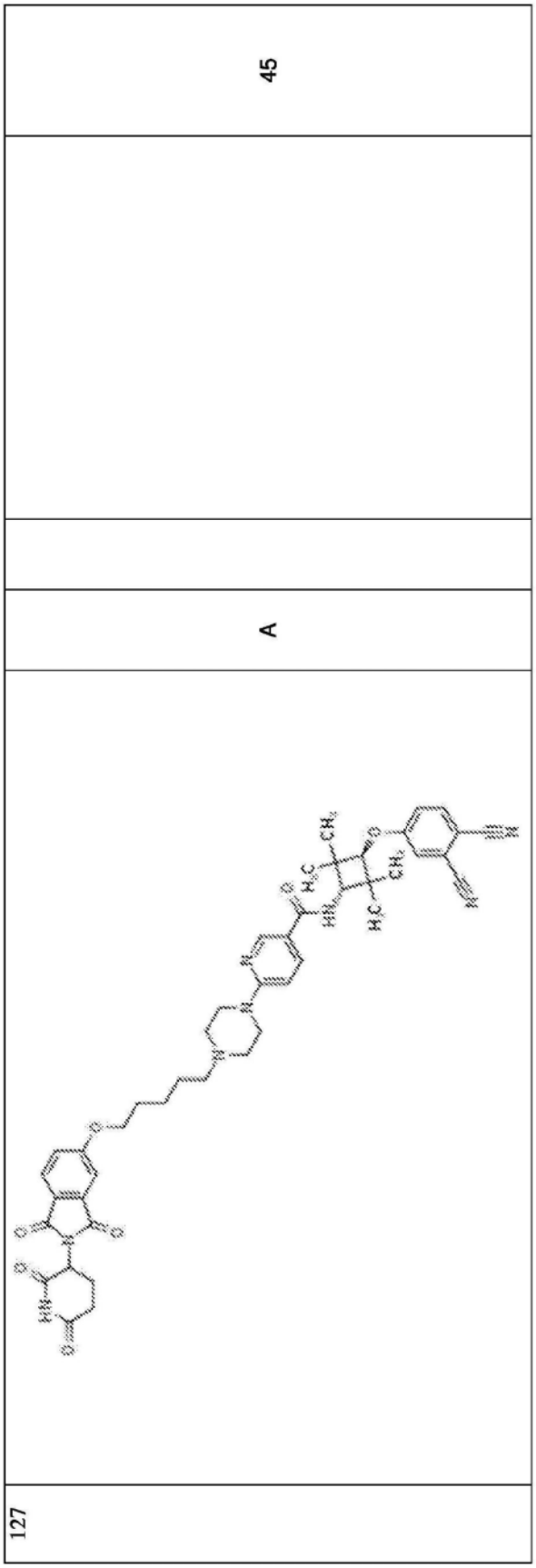


图3续

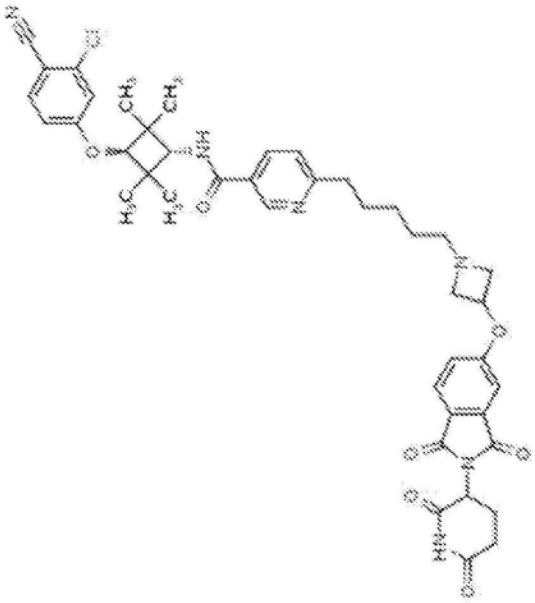
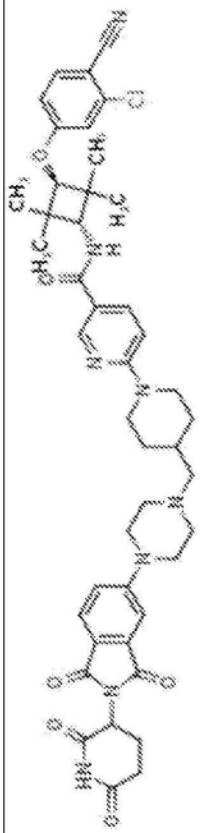
128		A	781.4	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.27-1.43 (m, 5H), 1.65-1.71 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 4H), 2.75-2.79 (m, 3H), 2.83-2.94 (m, 2H), 4.05-4.07 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 5.08-5.16 (m, 2H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 3H), 7.84-7.90 (m, 2H), 7.99-8.08 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).
129		A	821.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.04-1.06 (m, 1H), 1.10 (s, 6H), 1.20 (s, 6H), 1.75-1.85 (m, 3H), 1.98-2.02 (m, 1H), 2.18 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.51-2.60 (m, 2H), 2.82-2.92 (m, 4H), 3.30-3.32 (m, 4H), 3.42-3.44 (m, 4H), 4.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.37-4.43 (m, 2H), 5.03-5.08 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87-7.93 (m, 2H), 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 11.07 (s, 1H).

图3续

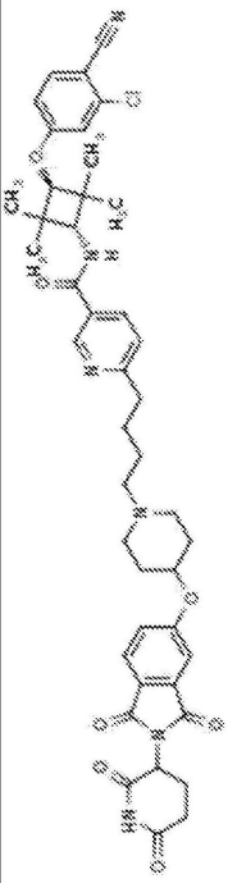
130		A	795.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.23 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.38-1.38 (m, 1H), 1.64-1.69 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 2H), 1.93-1.95 (m, 2H), 2.11-2.15 (m, 3H), 2.68-2.77 (m, 5H), 2.83-2.98 (m, 5H), 4.18 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 5.09, 5.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.13-7.14 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14-8.16 (m, 1H), 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H).	83
131		A	835.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.43-1.44 (m, 2H), 1.62-1.63 (m, 1H), 1.75-1.78 (m, 2H), 2.01-2.03 (m, 1H),2.35-2.43 (m, 3H), 2.59-2.64 (m, 2H), 2.85-2.89 (m, 4H), 3.17-3.45 (m, 8H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.39-4.42 (m, 2H), 5.06-5.10 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.59-7.70 (m, 2H), 7.90-7.95 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).	23

图3续

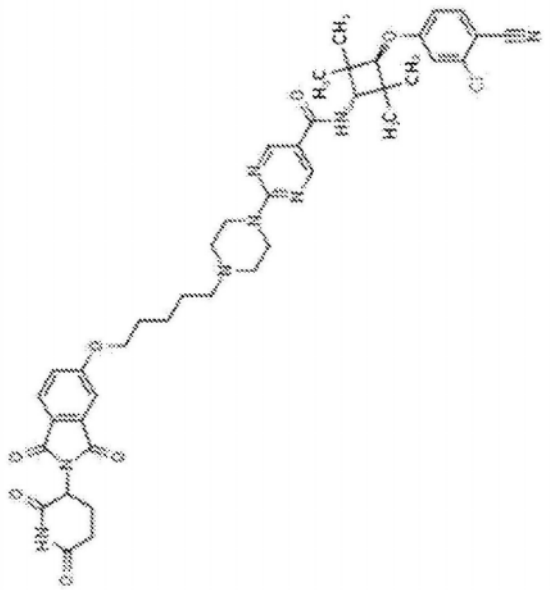
132		A	811.4	^{1}H-NMR (300 MHz, CD3OD) δ8.78 (s, 2H), 7.85- 7.79(m, 1H), 7.74- 7.68(m, 1H), 7.42- 7.39(m, 1H), 7.35 - 7.28(m, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 5.15- 5.06(m, 1H), 4.29- 4.03(m, 8H), 2.95 - 2.69(m, 9H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (d, *J* = *20.4Hz*, 12H).	9

图3续

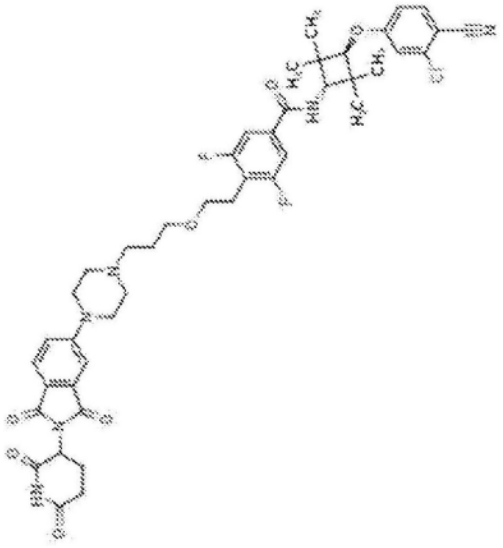
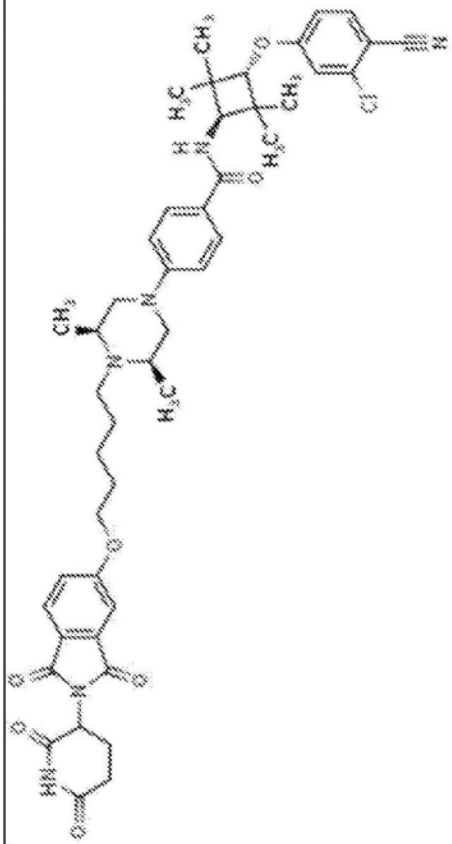
133		A	845.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.23 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.52-1.69 (m, 2H), 1.70-1.86 (m, 2H), 2.12-2.14 (m, 1H), 2.30-2.51 (m, 2H), 2.52-2.66 (m, 3H), 2.72-2.85 (m, 2H), 2.87-2.92 (m, 1H), 3.00 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.31-3.46 (m, 3H), 3.51 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 1H), 4.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.92-4.96 (m, 1H), 6.01-6.21 (m, 1H), 6.80 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H).	84
134		A	837.3	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ11.08 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 21.4, 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03-6.88 (m, 3H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.72-2.50 (m, 5H), 2.42 (s, 1H), 2.34 (d, J = 27.9 Hz, 2H), 2.03 (dq, J = 13.5, 5.6, 4.6 Hz, 1H), 1.76 (dd, J = 8.1, 5.2 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 12.5 Hz, 4H), 1.19	21

图3续

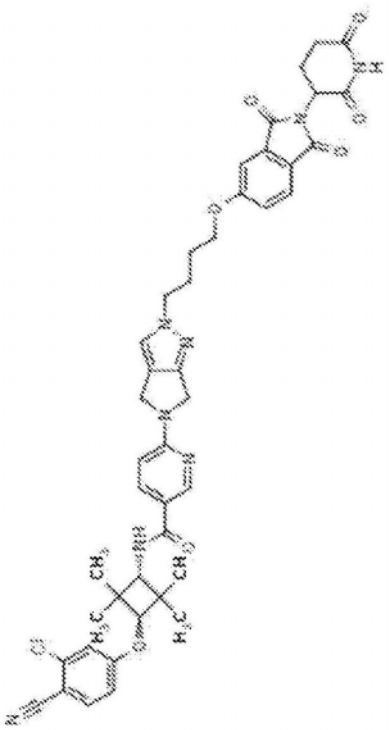
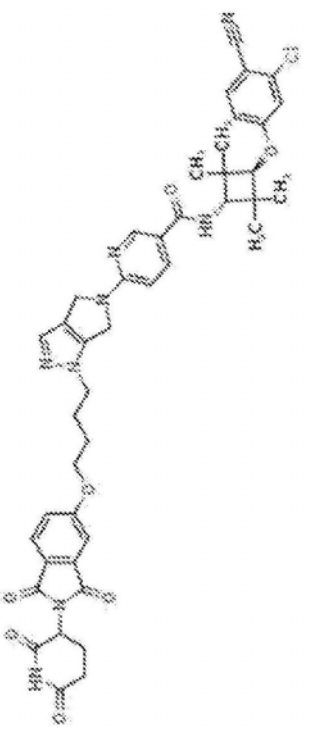
135		A	819.5	(s, 6H), 1.14-0.95 (m, 12H); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 1.13 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 4.06-4.08 (m, 2H), 4.17-4.22 (m, 4H), 4.31 (s, 1H), 4.51 (br, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.09-5.14 (m, 1H), 6.60-6.62 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.42-7.43 (m, 1H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 2H), 7.90-7.92 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 1H), 8.65-8.66 (m, 1H),11.12 (s, 1H).	55
136		A	819.53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 1.13 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 4.06-4.08 (m, 2H), 4.17-4.22 (m, 4H), 4.31 (s, 1H), 4.51 (br, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.09-5.14 (m, 1H), 6.60-6.62 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.42-7.43 (m, 1H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 2H), 7.90-7.92 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 1H), 8.65-8.66 (m, 1H),11.12 (s, 1H).	85

图3续

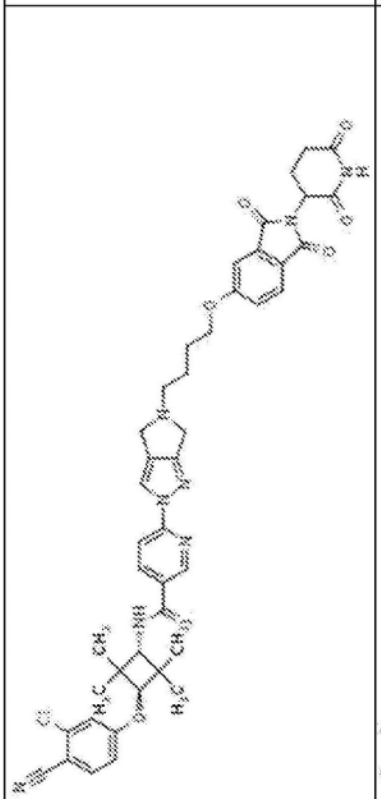
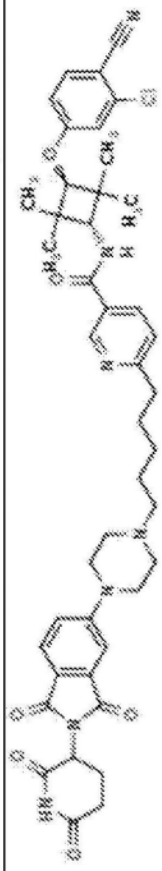
137		A	819.27	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.14 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.72-2.04 (m, 6H), 2.60-2.75 (m, 4H), 2.88 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.09-4.27 (m, 6H), 4.98-5.03 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H).	86
138		A	794.45	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 11.04 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10-8.00 (m, 2H), 8.00-7.80 (m, 1H),7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39-7.14 (m, 4H), 6.97 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.00-2.73 (m, 3H), 2.73-2.51 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 4H), 2.27 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.47 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.30 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.09 (s, 6H)	8

图3续

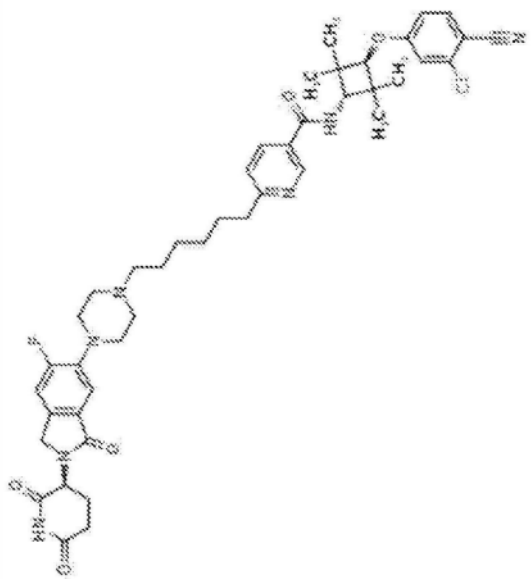
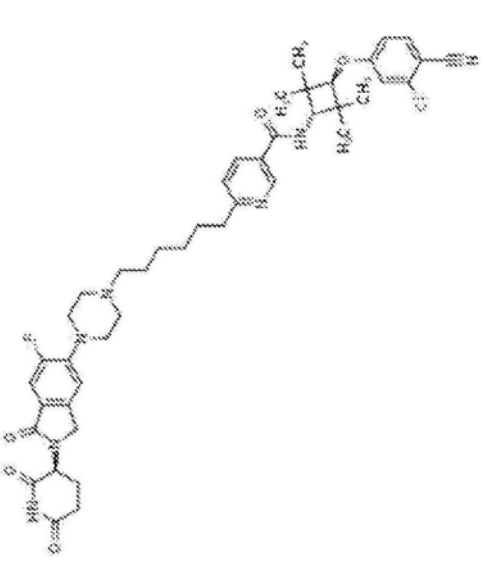
139		A	812.55	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8.845 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.90-6.89 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.19-6.17 (m, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 4H), 2.83-2.62 (m, 7H), 2.60-2.09 (m, 4H), 2.00-1.76 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 3H), 1.32-1.16 (m, 16H)	20
140		A	812.5	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8.85 (s, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 2H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.18-6.15 (m, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.36-4.00 (m, 4H), 3.32-3.20 (m, 4H), 2.87-2.59 (m, 7H), 2.30-2.13 (m, 2H), 1.79-1.50 (m, 7H), 1.41-1.16 (m, 16H)	11, 16

图3续

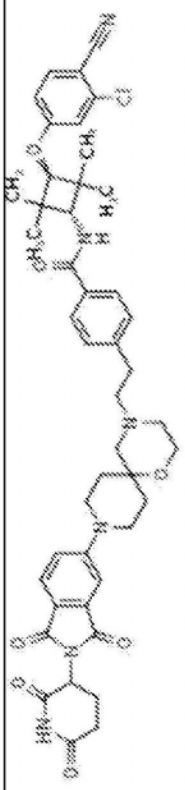
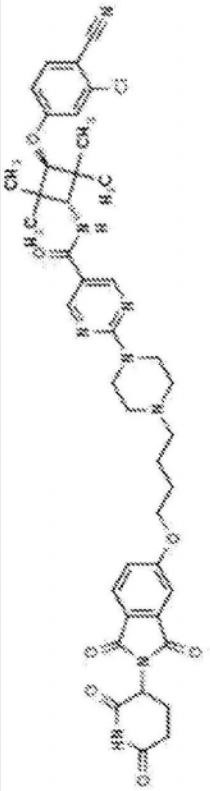
141		A	821.35	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.77-7.50 (m, 5H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.23-7.13 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 4H), 3.36-3.32 (m, 2H), 2.87-2.42 (m, 11H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 12H)	39
142		A	797.4	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.83 (dd, J = 18.2, 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.29 – 4.13 (m, 3H), 4.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.95 – 2.76 (m, 1H), 2.56 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 2.45 – 2.30 (m, 6H), 2.00 (dd, J = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 1.69 (dq, J = 46.8, 7.0 Hz, 4H), 1.18 (s, 6H), 1.08 (s, 6H).	9

图3续

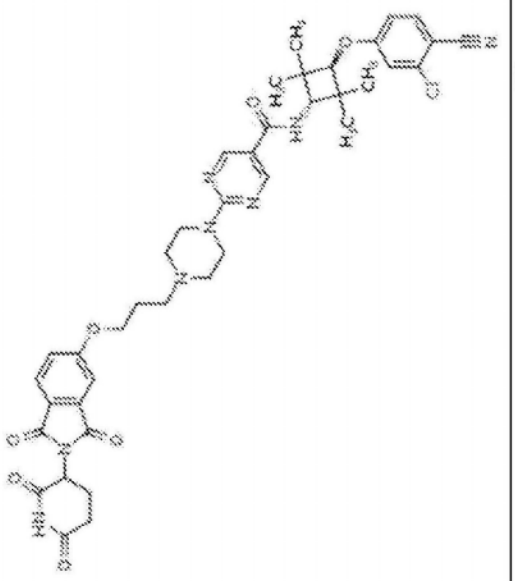
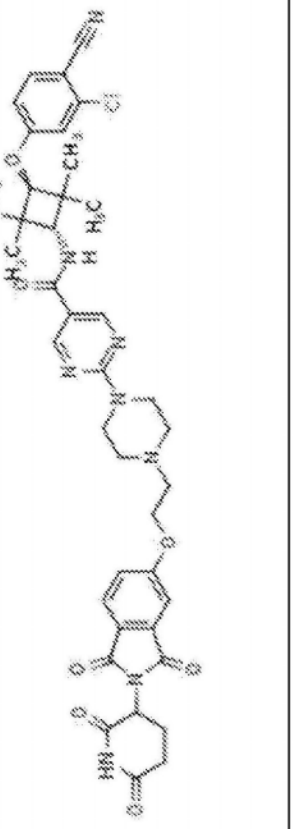
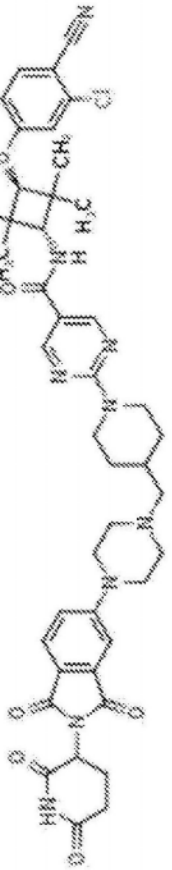
143		A	783.55	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.21-7.63 (m, 3H), 7.60- 7.16 (m, 2H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 4.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.28 (s, 4H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.56 (d, J = 19.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.13 (d, J = 30.8 Hz, 12H)	9
144		A	769.3	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.93-7.74 (m, 3H), 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.27-7.14 (m, 1H), 7.03-6.86 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.88-4.47 (m, 4H), 4.27 (s, 1H), 4.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H),3.92- 3.62 (s, 4H), 3.30 (d, J = 54.5 Hz, 4H), 2.92-2.77 (m, 1H), 2.57 (d, J = 19.1 Hz, 2H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.08 (s, 6H).	9
145		A	822.57	1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.70 (s, 2H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.10-7.09 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.90-4.87 (m, 2H),4.80 (s, 1H), 4.28-4.24 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.51 (m, 4H),	49

图3续

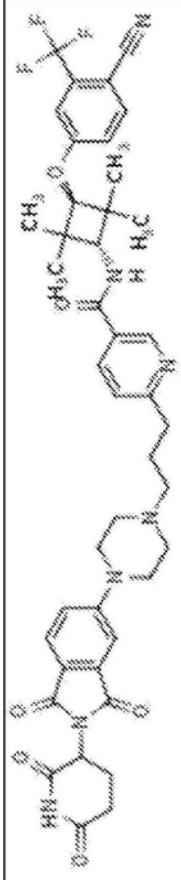
146		A	800.21	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.25 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 1H), 2.46-2.51(m, 2H), 2.57-2.66 (m, 3H), 2.70-2.87 (m, 3H), 2.88-2.96 (m, 3H), 3.40-3.49 (m, 4H), 4.11 (s, 1H), 4.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.92-4.97 (m, 1H), 6.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H),7.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98-8.11 (m, 2H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H).	1
147		A	781.51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.42-1.58 (m, 4H), 1.98-2.04 (m,1H), 2.26-2.34 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 6H), 2.62-2.70 (m, 3H), 2.82-2.94 (m, 1H), 3.36-3.52 (m, 7H), 4.24-4.50 (m, 5H), 5.02-5.10 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.26-8.34 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 13.28 (s, 1H).	17a

图3续

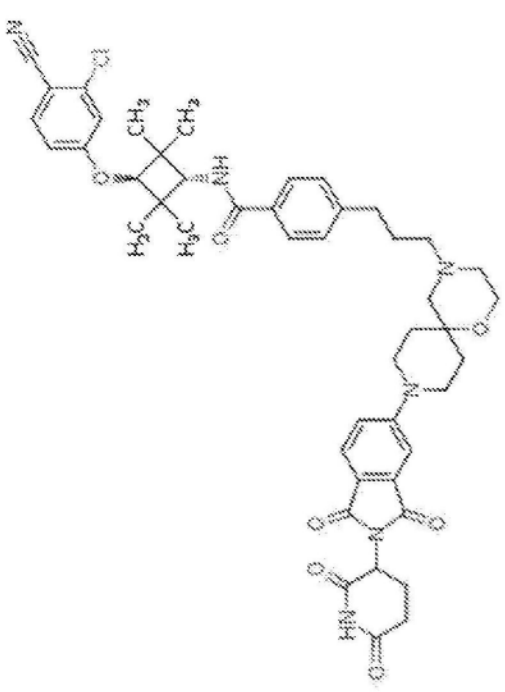
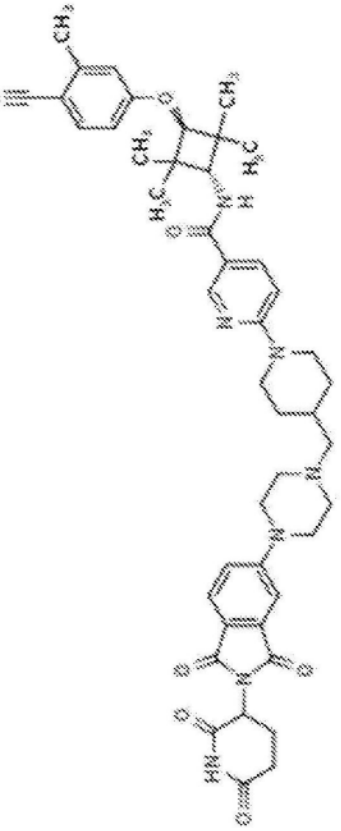
148		A	835.8	^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) 7.76-7.64 (m, 4H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.13-7.12 (m, 1H), 7.00-6.96(m, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 4H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.86-2.69 (m, 5H), 2.41-2.29 (m, 6H), 2.11-2.03 (m, 3H), 1.86-1.64 (m, 4H), 1.28-1.23 (m, 12H);	39
149		A	801.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 19.0, 8.4 Hz, 3H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.08 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.64 (ddd, J = 24.3, 9.7, 5.1 Hz, 3H), 3.43 (dt, J = 18.6, 4.7 Hz, 6H), 3.03 – 2.82 (m, 4H), 2.64 – 2.51 (m, 2H),	37

图3续

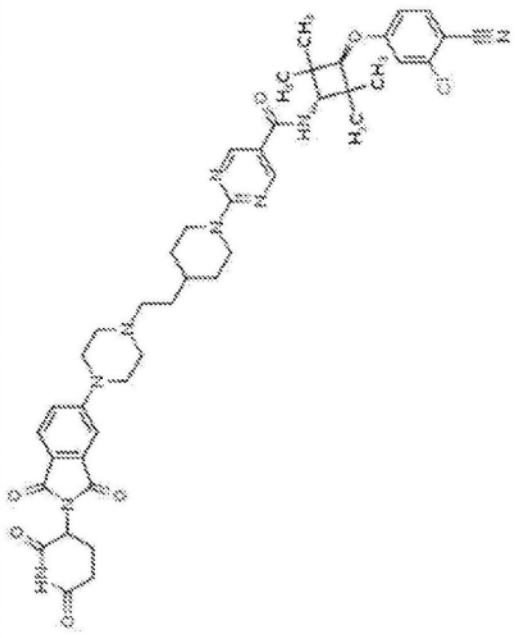
150		A	836.6	^{1}H-NMR (300 MHz, CDCl3) δ8.69 (s, 2H), 8.01(m, 1H), 7.75-7.69(m, 1H), 7.62- 7.53(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.10 - 7.04(m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 5.95- 5.88(m, 1H), 4.98- 4.81(m, 3H), 4.15- 4.01(m, 2H), 3.54(m, 4H), 3.11 - 2.60(m, 11H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.87 - 1.61(m, 5H), 1.24 - 1.21 (m, 14H)	2.40 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.02 (dt, J = 15.2, 5.6 Hz, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).	32

图3续

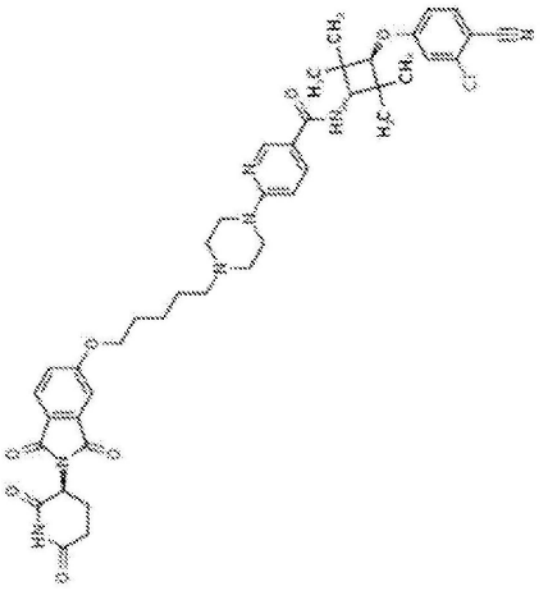
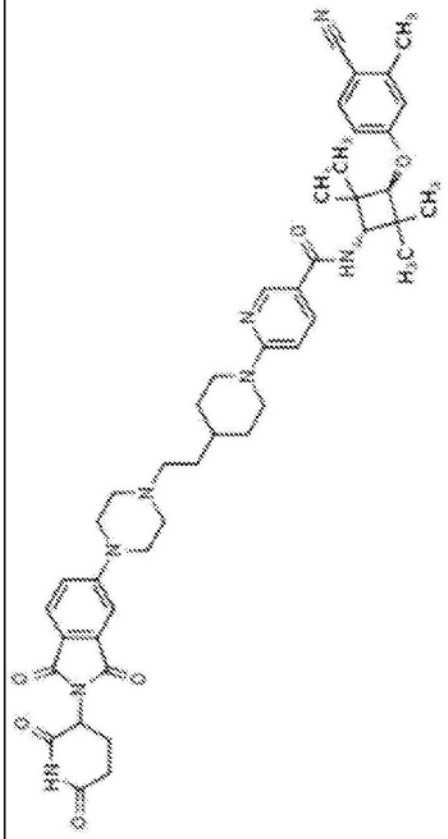
151		A	810.23	14a
152		A	815.32	17

图3续

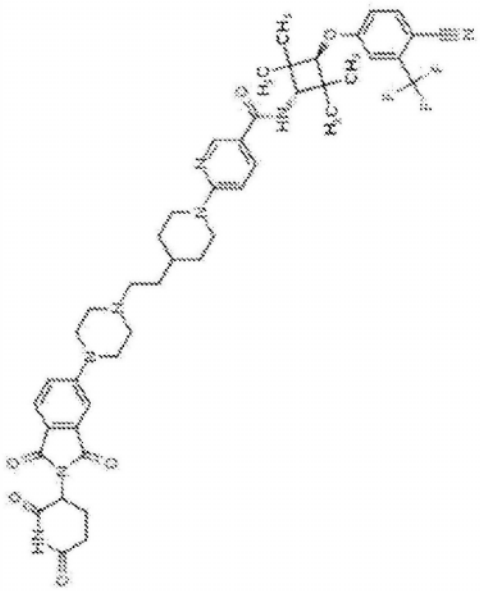
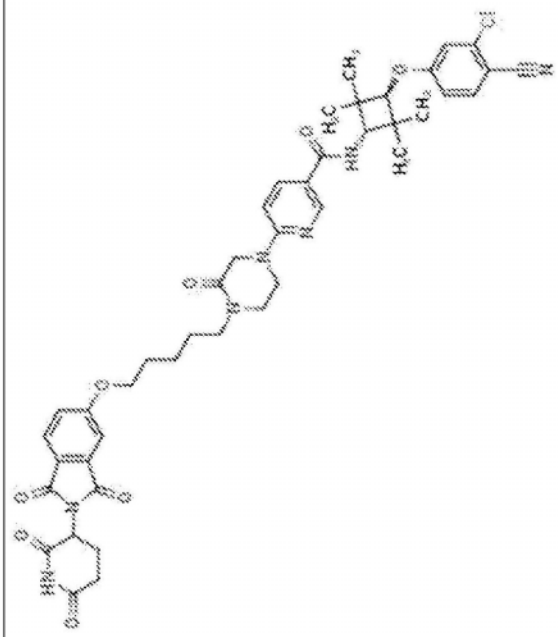
153		A	869.28	17
154		A	824.21	87 ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.39-1.44 (m, 2H), 1.55-1.61 (m, 2H), 1.75-1.81 (m, 2H), 2.02-2.06 (m, 1H), 2.54-2.69 (m, 2H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.16-4.19 (m, 4H), 4.31 (s, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01-8.03 (m, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 11.12 (m, 1H),.

图3续

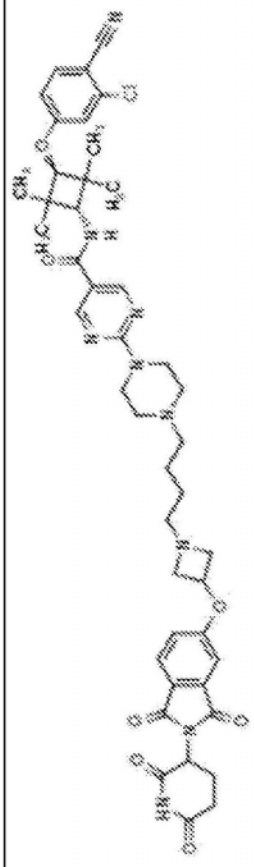
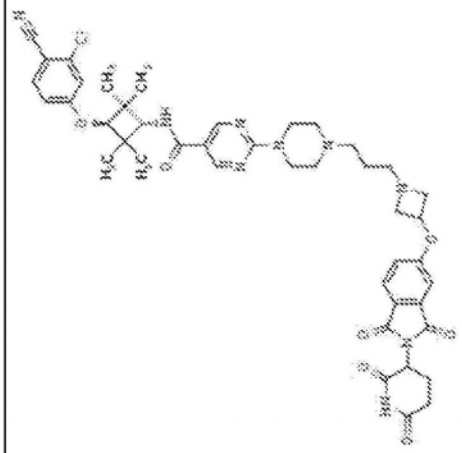
155		A	852.25	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.17 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.43-1.46 (m, 2H), 1.56-1.59 (m, 2H), 2.07-2.10 (m, 1H), 2.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 2.62-2.73 (m, 4H), 2.79-2.84 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 2H), 3.86-3.91 (m, 6H), 4.10 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 5.01 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 20.0 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.71 (s, 2H).	73
156		A	838.23	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 1.11 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.49-1.60 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.29-2.49 (m, 7H), 2.53-2.64 (m, 3H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.08-3.26 (m, 2H), 3.85 (s, 6H), 4.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 5.06-5.16 (m, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 11.14 (s, 1H).	73

图3续

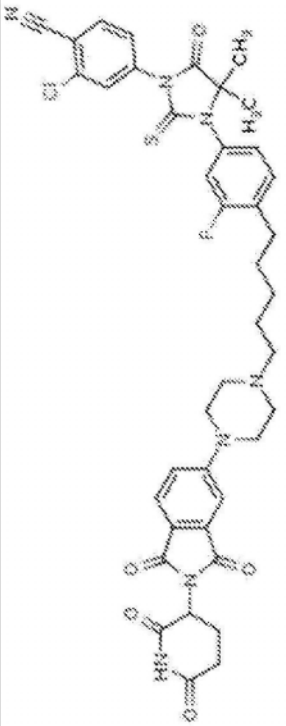
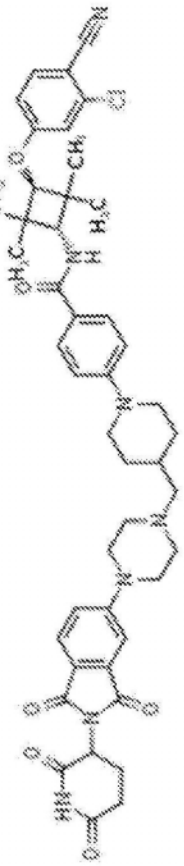
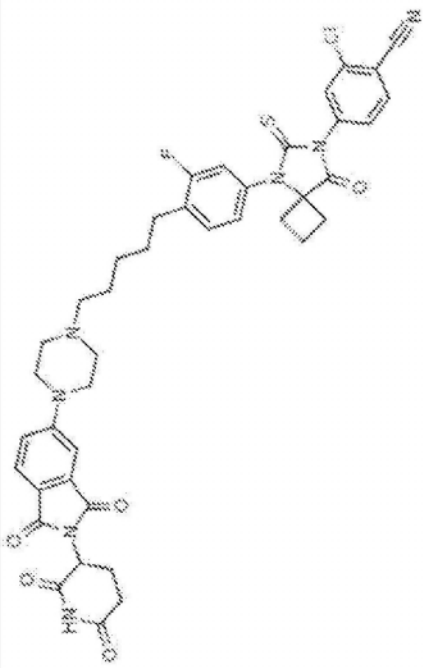
157		A	784.1	H-NMR-PH-ARV-LS-031-M-0: (300 MHz, DMSO- *d6*, ppm) δ 11.10 (br, 1H), 8.20 -8.17 (d, *J* = 9Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.34 - 7.15 (m, 4H), 5.11 - 5.05 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 4H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 4H), 2.56 - 2.49 (m, 4H), 2.35 - 2.30 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.67 - 1.65 (m, 2H), 1.62 (s, 8H), 1.60 - 1.37 (m, 2H).	43
158		A	820.35	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.70-7.55 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.26-6.97 (m, 1H), 6.96-6.79 (m, 4H), 6.12-6.09 (m, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.89-3.39 (m, 5H), 3.20-2.50 (m, 8H), 2.49-1.60 (m, 6H), 1.26-1.20 (m, 15H);	49
159		A	796.65	H-NMR06-PH-ARV-LS-031-A-0: (300 MHz, CD3OD, ppm) δ 7.96 - 7.93 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.69 - 7.61 (m, 2 H), 7.51 - 7.48 (m, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.24 – 7.15 (m, 3 H), 5.09 - 5.05 (m, 1 H), 3.48 - 3.45 (m, 4H), 2.82 - 2.42(m, 15 H), 2.12 - 2.09 (m, 2 H), 1.76 - 1.73 (m, 2 H), 1.66 - 1.61 (m, 3 H), 1.48 - 1.46 (m, 2 H).	43

图3续

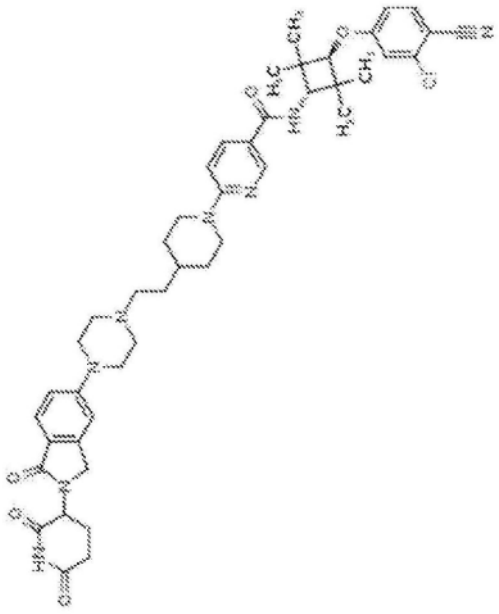
160		A	821.35	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 10.0, 6.5 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 17.5, 8.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 14.6, 8.6, 2.1 Hz, 3H), 6.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.57 (dd, J = 9.1, 5.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.29 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.96 – 2.81 (m, 2H), 2.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.54 – 2.50 (m, 4H), 2.38 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.00 (qd, J = 8.2, 3.9 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.63 (s, 1H), 1.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 8H).	41

图3续

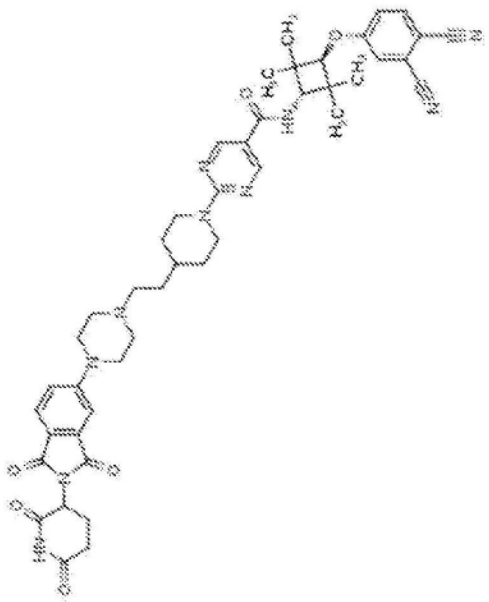
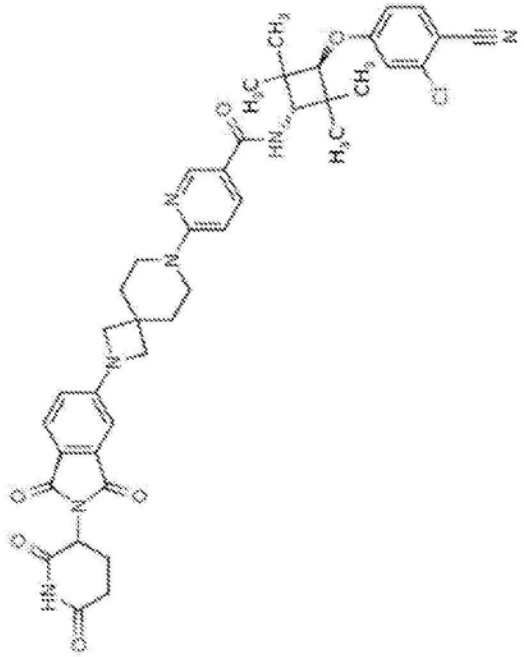
161		A	827.45	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 – 7.57 (m, 3H), 7.36 – 7.17 (m, 3H), 5.03 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.28 (s, 4H), 3.00 – 2.76 (m, 3H), 2.67 (dt, J = 3.7, 1.9 Hz, 4H), 2.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 3H), 1.46 – 1.33 (m, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.07 (s, 8H)	17
162		A	764.3	H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 8.64-8.63 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.22-7.21 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 2H), 6.80-6.79 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.08-4.05 (d, J=9 Hz, 1H), 3.85 (s, 4H), 3.67 (s, 4H),2.73-2.72 (m, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.01-1.99(d, J=5.1 Hz, 1H), 1.82 (s, 4H), 1.22 (s, 6H), 1.12(s, 6H);	44

图3续

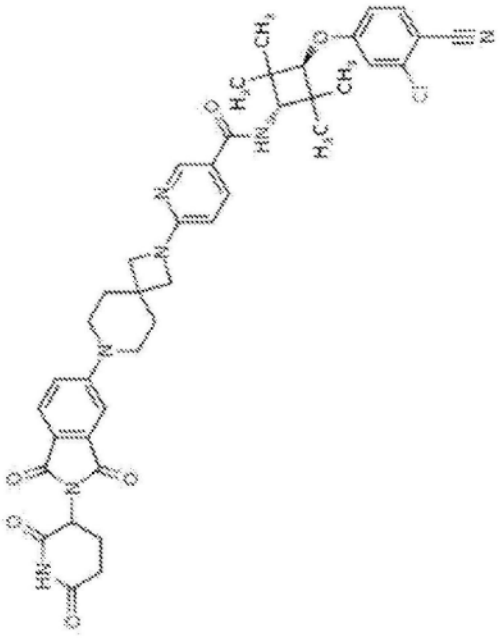
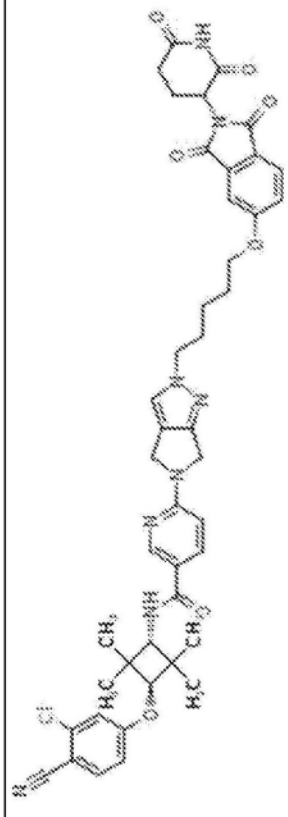
163		A	764.35	H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.66-7.63 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.57-7.54 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.35-7.18 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.39-6.36 (d, J=9Hz, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.05-4.02 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.80 (s, 4H), 3.51 (s, 4H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 4H), 1.19 (s, 6H), 1.10 (s, 6H);
				19
164		A	833.54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.13 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.38-1.47 (m, 2H), 1.74-1.90 (m, 4H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.54-2.65 (m, 2H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 3H), 4.32 (s, 1H), 4.55 (s, 3H), 5.07-5.18 (m, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.96-7.08 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.79-7.86 (m, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 7.98-8.05 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 11.08-11.19 (m, 1H).
				85

图3续

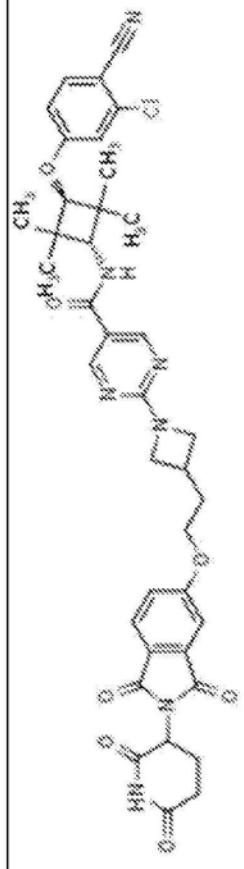
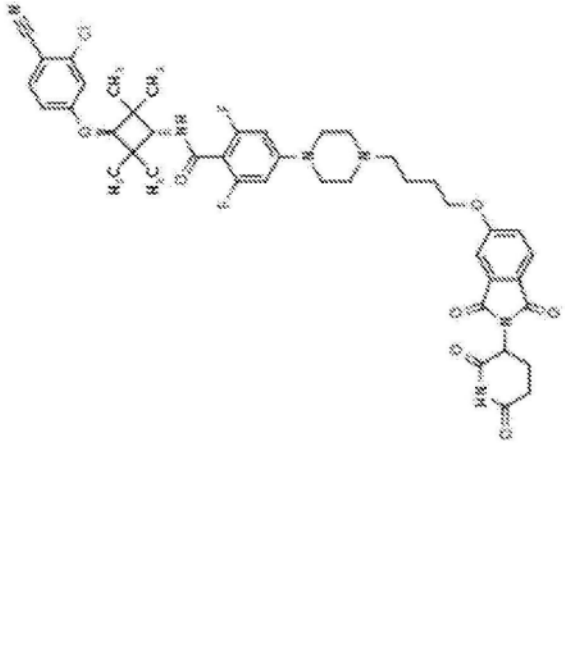
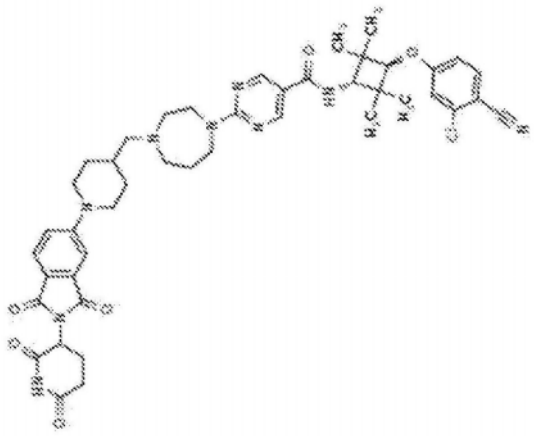
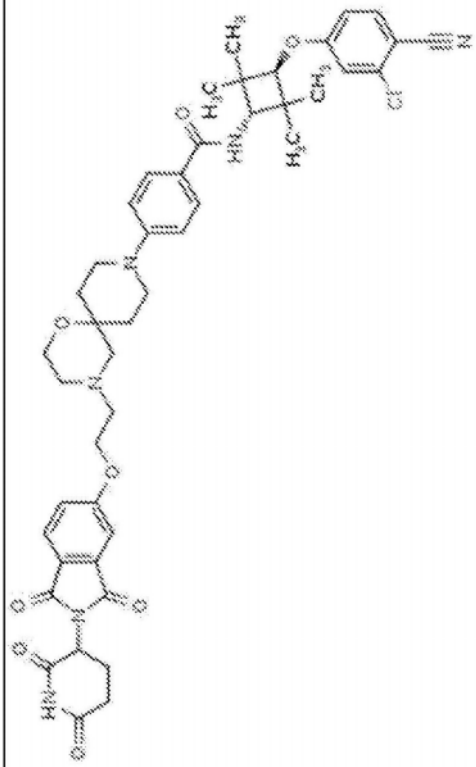
165		A	740.46	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 1.11 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 3.86-3.89 (m, 2H), 4.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.23-4.29 (m, 5H), 5.10-5.15 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.84-7.91 (m, 2H), 8.74 (s, 2H), 11.12 (s, 1H).	88
166		A	831.53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 1.10 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.76-1.82 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.38 (s, 2H), 2.44-2.49 (m, 4H), 2.57 (s, 1H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.24 (s, 4H), 3.32 (s, 1H), 4.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.20-4.26 (m, 3H), 5.10-5.15 (m, 1H), 6.66 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 7.00 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 11.13 (s, 1H).	89

图3续

167		A	836.5
168		A	837.75

49	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 1.11 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.73-1.83 (m, 5H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.57 (s, 6H), 2.74 (s, 2H), 2.91-2.97 (m, 3H), 3.82-3.86 (m, 4H), 4.01-4.03 (m, 3H), 4.29 (s, 1H), 5.06-5.09 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 3H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 11.10 (s, 1H),.
47	H-NMR-PH-ARV-LS-032-D-0: (300 MHz, DMSO-d6,ppm) δ 11.11 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 22.3, 8.5 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 – 6.90 (m, 3H), 5.11 (dd, J = 13.0, 5.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 4.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.10 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.69 (s, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.04 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 6H).

图3续

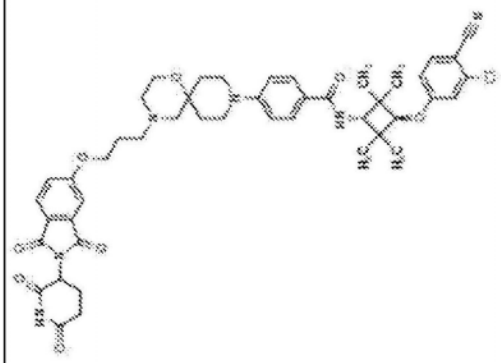
169		A	851.25	H-NMR-PH-ARV-LS-032-F-0: (300 MHz, DMSO-d6,ppm) (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 19.4, 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49 – 7.26 (m, 3H), 7.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02 – 6.87 (m, 3H), 5.09 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.31 – 4.14 (m, 3H), 4.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.91 – 2.76 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.42 – 2.30 (m,4H), 2.23 (s, 2H), 2.01-1.88 (m, 5H), 1.55 (dd, J = 12.6, 8.4 Hz, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	47

图3续

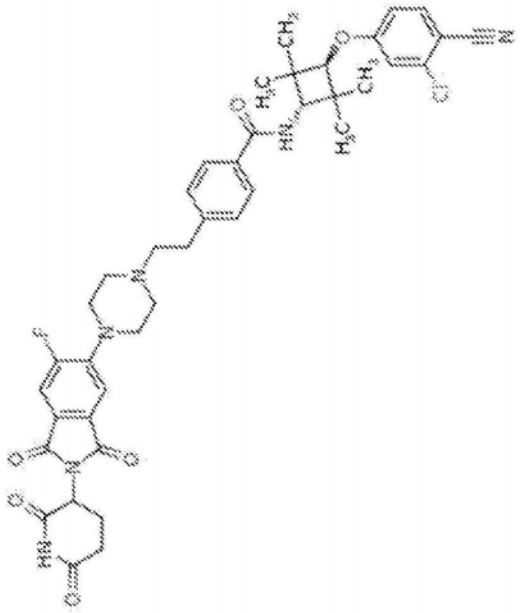
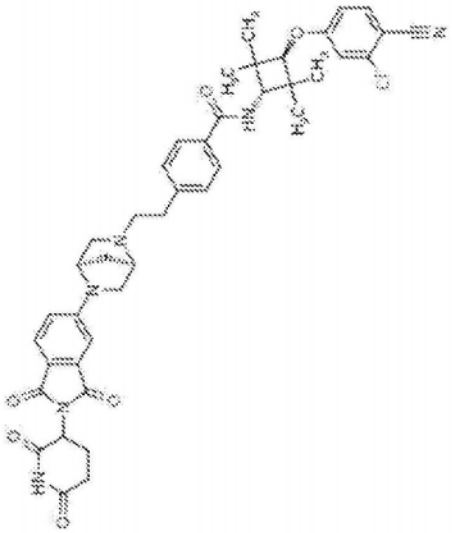
170		A	769.3	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 8.12 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.60-7.25 (m, 5H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.21-6.18 (m, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 4H), 2.93-2.68 (m, 10H), 2.16-2.12 (m, 1H) , 1.37-1.23 (m, 13H);	1
171		A	763.6	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.770-7.66 (m, 3H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.04-6.89 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J* = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.88-2.61 (m, 8H), 2.13-1.87 (m, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.19 (s, 6H);	1

图3续

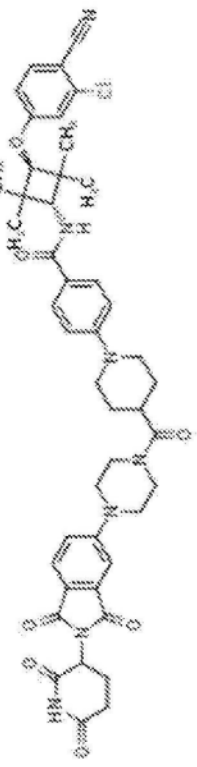
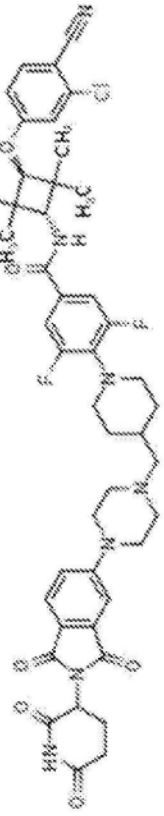
172		A	834.56	
173		A	856.56	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.11 (s, 6H), 1.21-1.22 (m, 6H), 1.52-1.57 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.12-2.23 (m, 1H), 2.35-2.43 (m, 2H), 2.55-2.68 (m, 4H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.28-3.34 (m, 3H), 3.40 (s, 4H), 3.52-3.57 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 2H), 4.05-4.08 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.06-5.10 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.90-7.92 (m, 1H), 11.09 (s, 1H). 49

图3续

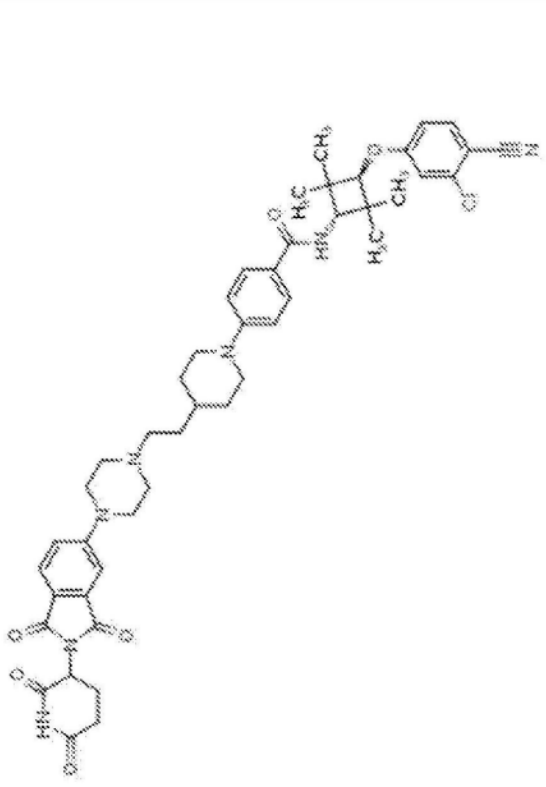
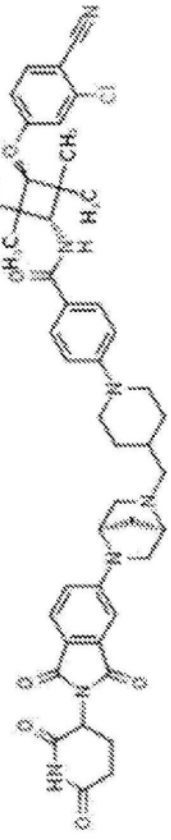
174		A	834.55	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 15.3, 8.5 Hz, 3H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27-7.13 (m, 2H), 7.02-6.87 (m, 3H), 5.03 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.28 (s, 5H), 2.93-2.69 (m, 4H), 3.0-2.6 (m, 4H), 2.54 (d, J = 16.1 Hz, 5H), 2.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.73 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.18 (s, 8H), 1.09 (s, 6H).	23
175		A	832.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.74 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 3H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 7.00 (td, *J* = 6.3, 3.1 Hz, 3H), 6.93-6.85 (m, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.90 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.08 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.94-2.70 (m, 5H), 2.66 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.17-2.03 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.66 (s, 1H), 1.29 (s, 8H), 1.24 (s, 6H)	35

图3续

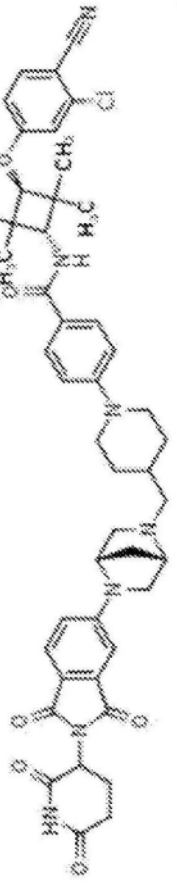
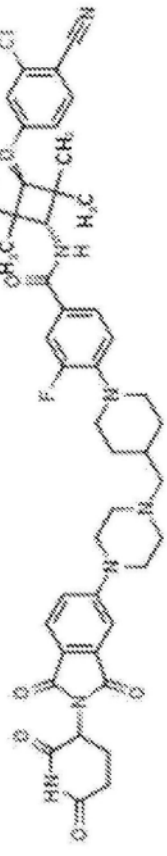
176		A	832.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.73 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 3H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (td, J = 6.3, 3.1 Hz, 3H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.90 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.07 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.90-2.70 (m, 5H), 2.66 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.17-2.03 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.66 (s, 1H), 1.29 (s, 8H), 1.24 (s, 6H)	35
177		A	838.57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.62-1.67 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.11-2.15 (m, 1H), 2.24-2.28 (m, 1H), 2.56-2.58 (m, 1H), 2.61-2.62 (m, 1H), 2.85-2.93 (m, 2H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 4H), 3.62-3.65 (m, 4H), 4.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.24-4.27 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.08-5.13 (m, 1H), 6.72 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.36-7.39 (m ,1H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz ,1H), 7.91 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 9.65 (br, 1H), 11.11 (s, 1H).	49

图3续

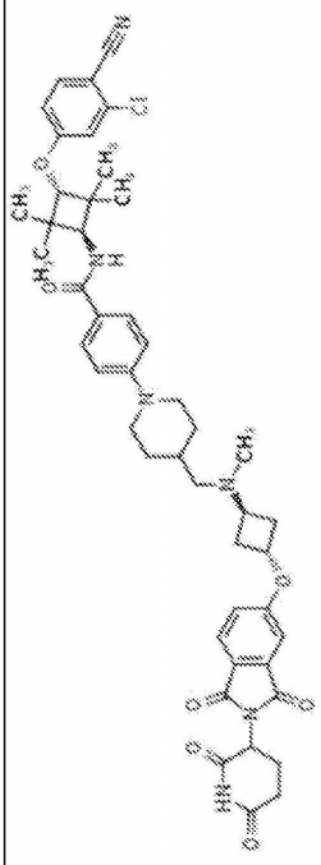
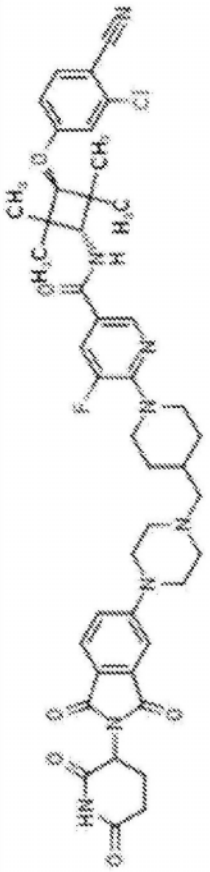
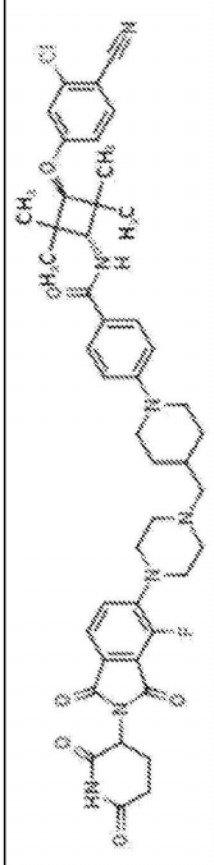
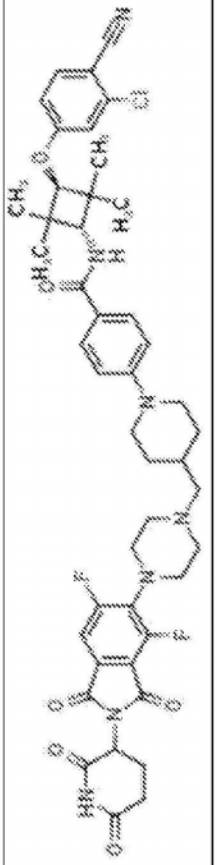
178		A	835.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ7.80-7.78 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 3H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.13-3.12 (m, 1H), 2.87-2.65 (m, 6H), 2.47-2.44 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.18-2.13 (m, 6H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.32-1.31 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (s, 6H);	51
179		A	839.57		49
180		A	838.57		49
181		A	856.56		49

图3续

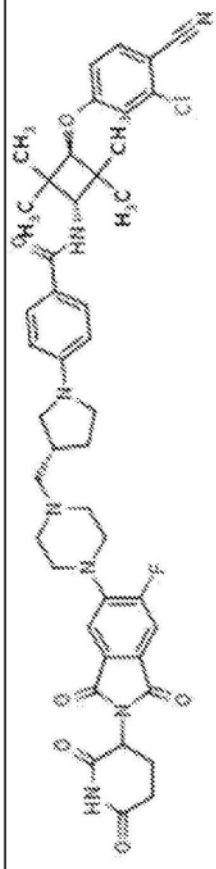
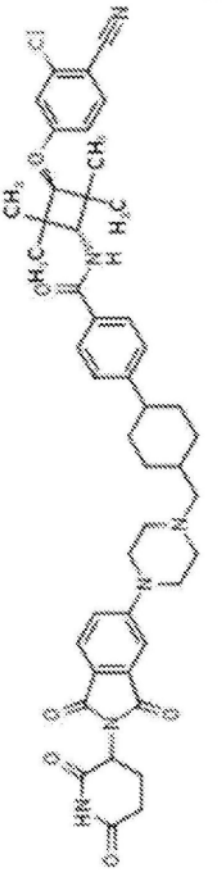
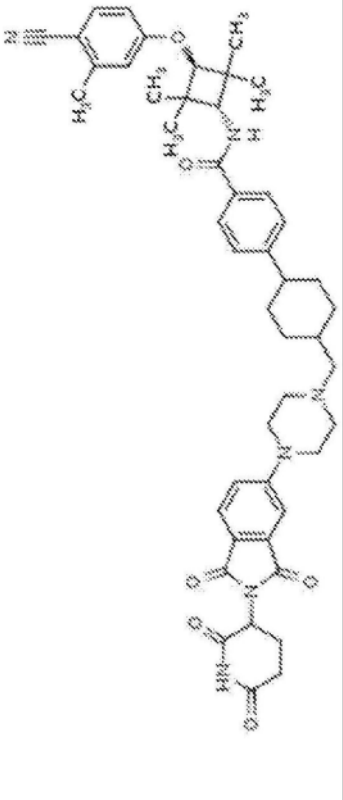
182		A	824.45	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ11.10（s, 1H), 7.93- 7.86 (m, 1H), 7.77- 7.69 (m, 3H), 7.50- 7.34 (m, 2H), 7.22- 7.18 (m, 1H), 7.04- 6.96 (m, 1H), 6.58- 6.51 (m , 2H), 5.16 - 5.06 (m, 1H), 4.32(s, 1H), 4.09- 4.02 (m, 1H), 3.55- 3.20 (m, 6H), 3.09- 2.73 (m, 2H), 2.70- 2.38 (m, 10H), 2.20- 2.01 (m, 2H), 1.86- 1.67 (m, 1H), 1.24 - 1.13 (d, *J*=33 Hz, 12H).	46
183		A	819.58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 0.97-1.07 (2H, m), 1.13 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.49-1.69 (5H, m), 1.80-2.02 (4H, m), 2.19-2.20 (1H, m), 2.33-2.43(1H, m), 2.50-2.60(2H, m), 2.81-2.91(1H, m), 3.30-3.35 (4H, m), 3.40-3.45 (4H, m), 4.06 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.32 (1H, s), 5.03-5.07 (1H, m), 6.99-7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.27 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.33-7.39 (3H, m), 7.68 (1H, d, *J* = 8.4 Hz),7.73-7.77 (3H, m), 7.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 11.09 (1H, s).	90
184		A	799.63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 0.97-1.07 (2H, m), 1.13 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.46-1.69 (5H, m), 1.81-2.02 (4H, m), 2.19-2.20 (1H, m), 2.39-2.41(1H, m), 2.45 (3H, m), 2.53-2.59(2H, m), 2.81-2.89(1H, m), 3.30-3.35 (4H, m), 3.42-3.48 (4H, m), 4.05 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.23 (1H, s), 5.02-5.07 (1H, m), 6.80-6.83 (1H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.67-7.78 (5H, m), 11.10 (1H,	90

图3续

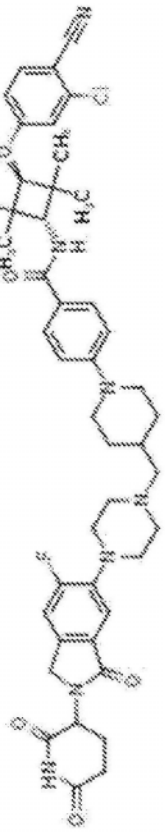
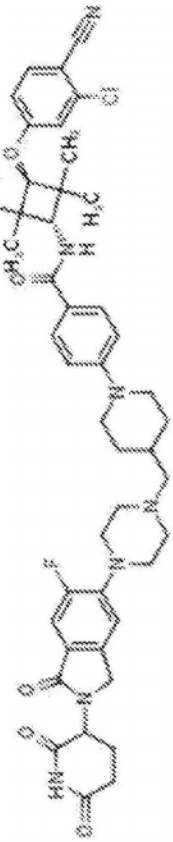
185		A	824.35	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.83-7.80 (m, 1H), 7.63-7.39 (m, 4H), 7.19-7.05 (m, 1H), 6.90-6.71 (m, 4H), 6.04-6.01 (m, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.38-4.07 (m, 3H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.81-3.30 (m, 4H), 3.19-2.98 (m, 3H), 2.89-2.55 (m, 6H), 2.31-2.18 (m, 4H), 1.82-1.61 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 15H);	20, 33
186		A	824.35	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.81-7.80 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 6.90-6.71 (m, 5H), 6.04-6.01(m, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.37-4.06 (m, 3H), 3.97-3.41 (m, 5H), 3.12-3.06 (m, 3H), 2.88-2.42 (m, 7H), 2.30-2.15 (m, 4H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.19-1.05 (m, 15H);	41

图3续

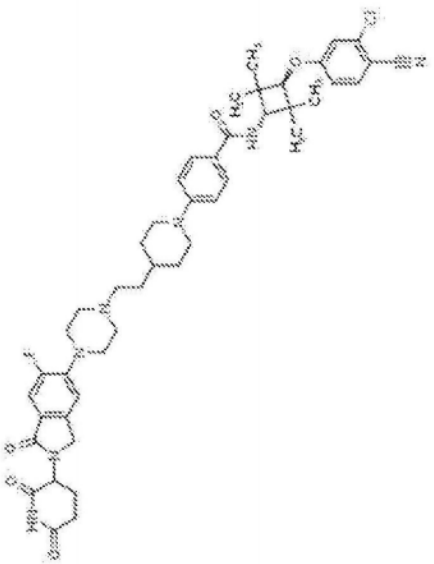
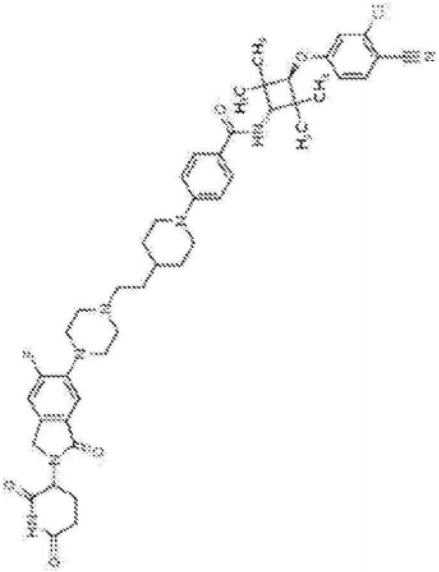
187		A	838.38	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) 10.96 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.24-7.20(m, 2H), 7.01-6.93 (m, 3H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.39-4.21 (m, 3H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 4H), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.61-2.50 (m, 4H), 2.42-2.35 (m, 3H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 3H), 1.30-1.05 (m, 14H);	33
188		A	838.4	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) 10.96 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.48-7.20 (m, 4H), 7.02-6.93(m, 3H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.39-4.21 (m, 3H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 4H), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.70-2.62 (m, 4H), 2.39-2.26 (m, 3H), 2.07-1.79 (m, 1H), 1.75-1.70(m, 2H), 1.52-1.46 (m, 3H), 1.31-1.05 (m, 14H);	33

图3续

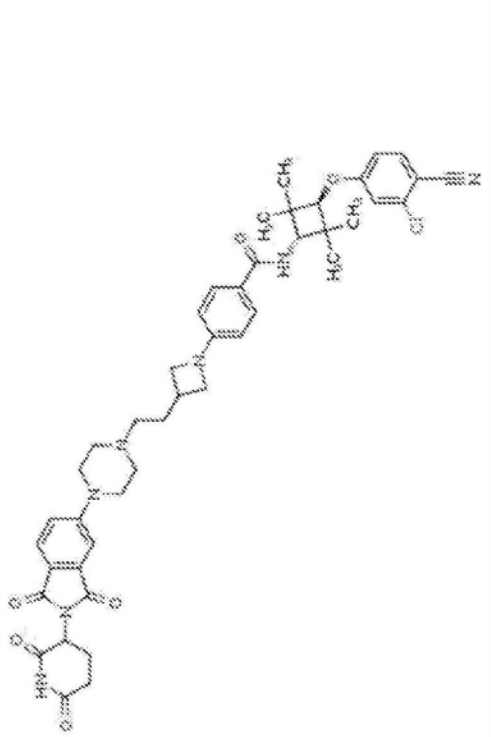
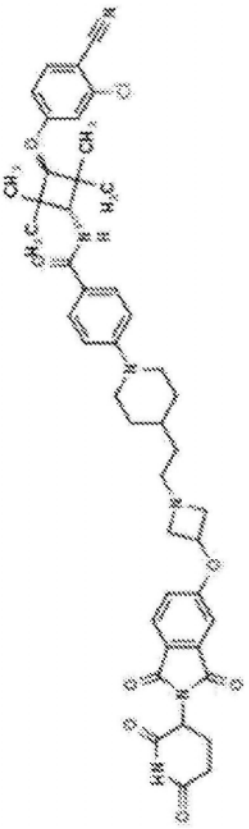
189		A	806.4	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ11.04 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 13.3, 8.3 Hz, 3H), 7.44-7.13 (m, 4H), 7.02-6.91 (m, 1H), 6.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.04 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.99 (q, J = 8.1, 7.6 Hz, 3H), 3.50 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 2.96-2.47 (m, 4H), 2.47 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.09-1.90 (m, 1H), 1.85- 1.71 (m, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	34
190		A	821.35	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 11.11 (s, 1H), 7.91-7.81 (m, 2H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.02-6.90 (m, 3H), 5.18-5.00 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.89-3.70 (m, 4H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.98-2.81 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.10-1.93 (m, 1H), 1.80-1.79 (m, 2H), 1.60-1.44 (m, 1H), 1.32-1.14 (m, 10H), 1.12 (s, 6H)	23

图3续

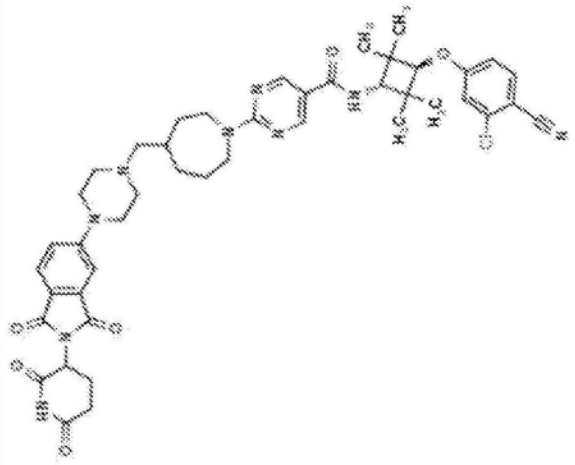
191		A	836.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.11 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.58-1.70 (m, 2H), 1.81-2.05 (m, 6H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.34-3.76 (m, 7H), 3.53-3.67 (m, 3H), 3.72-3.89 (m, 3H), 3.98-4.08 (m, 2H), 4.27-4.33 (m, 1H), 5.05-5.14 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.23-7.33 (m, 3H), 7.67-7.78 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.76-8.77 (m, 2H), 11.09 (s, 1H).	49

图3续

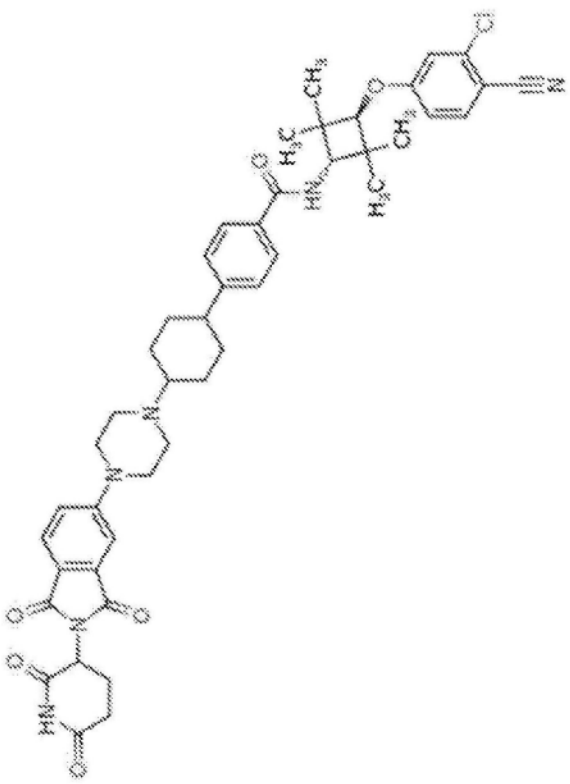
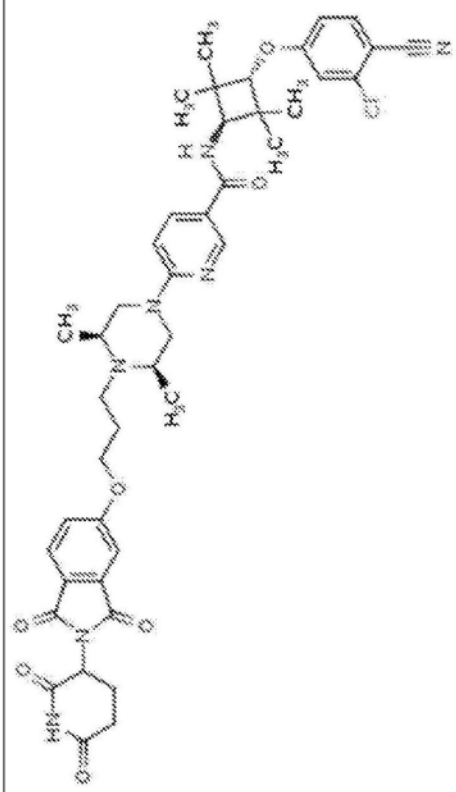
192		A	805.56	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.37-1.57 (4H, m), 1.86-2.03 (5H, m), 2.32-2.42 (2H, m), 2.54-2.63 (2H, m), 2.67 (4H, brs), 2.84-2.91 (1H, m), 3.44 (4H, brs), 4.05 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.31 (1H, s), 5.07 (1H, dd, J = 5.6, 9.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.25-7.27 (1H, m), 7.33-7.35 (3H, m), 7.67-7.69 (1H, m), 7.70-7.75 (3H, m), 7.89-7.92 (1H, m), 11.10 (1H, s).	91
193		A	810.35	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.60 (s, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.83-7.70 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.13-7.12(s, 1H), 7.00-6.86 (m, 2H), 5.09-5.08 (m, 1H), 4.37-4.14 (m, 6H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.89-2.73 (m, 7H), 2.20-2.03 (m, 3H), 1.29-1.22 (m, 18H);	3

图3续

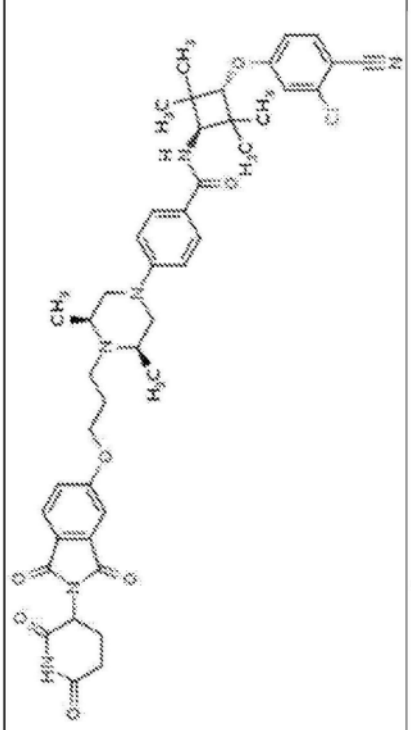
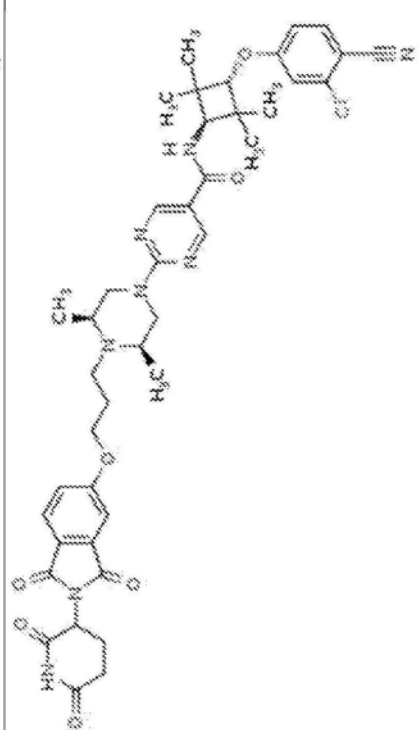
194		A	809.2	^{1}H NMR (300 MHz, Methanol-d_4): δ 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79-7.70 (m, 3H), 7.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 3H), 5.12 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.96-2.69 (m, 5H), 2.60 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (d, J = 2.1 Hz, 9H).	21
195		A	811.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.11 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.53 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.97-2.83 (m, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.11 (m, 12H)	3

图3续

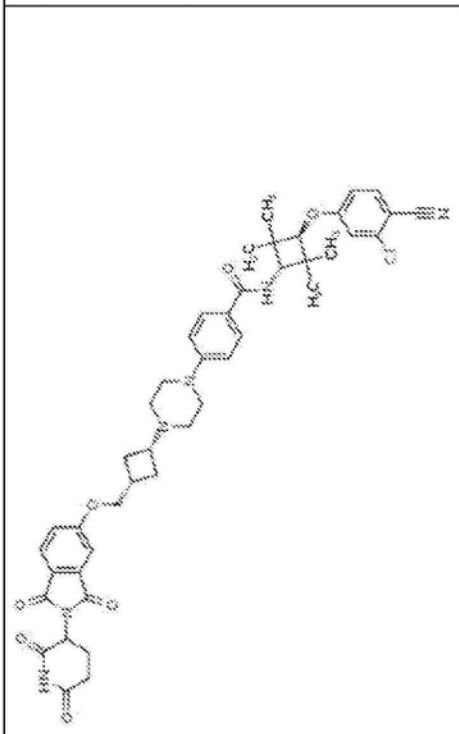
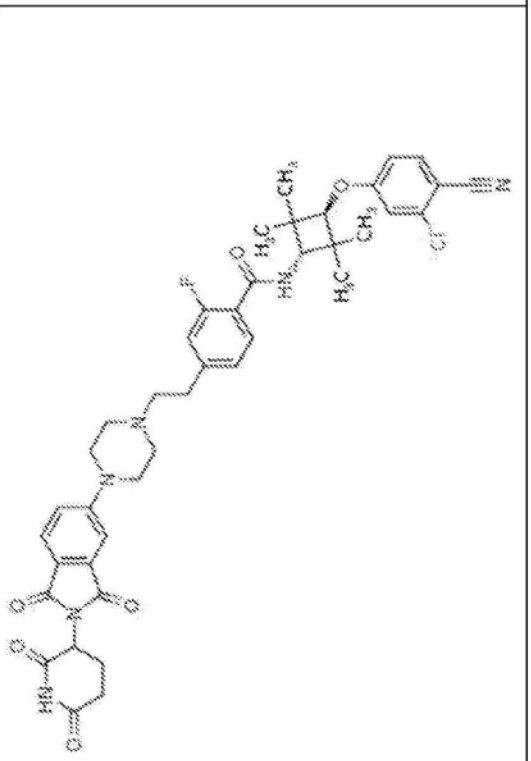
196		A	807.54	H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.79-7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.71-7.68 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.58-7.55 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.37-7.36 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.22-7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.97-6.91 (m, 3H), 6.83-6.79 (m, 1H), 6.12-6.10 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.98-4.92 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.93-2.68 (m, 4H), 2.54 (s, 4H), 2.36 (s, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.62 (s, 4H), 1.26 (s, 6H), 1.22 (s, 6H)
197		A	769.5	

图3续

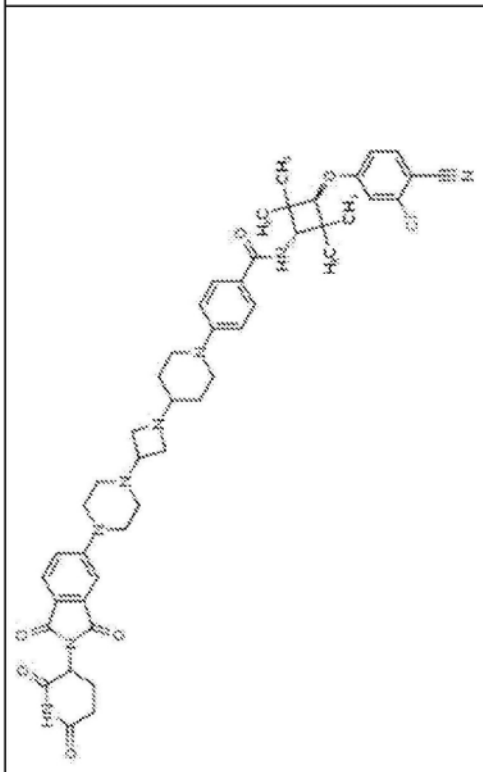
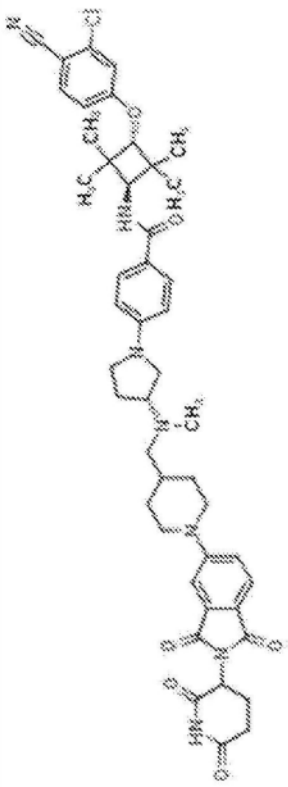
198		A	861.6	36
199		A	834.59	49

图3续

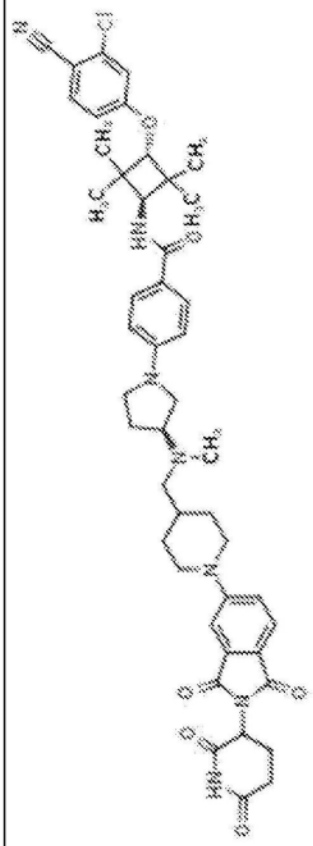
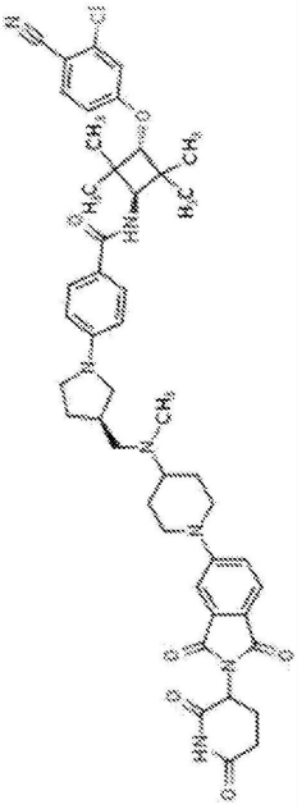
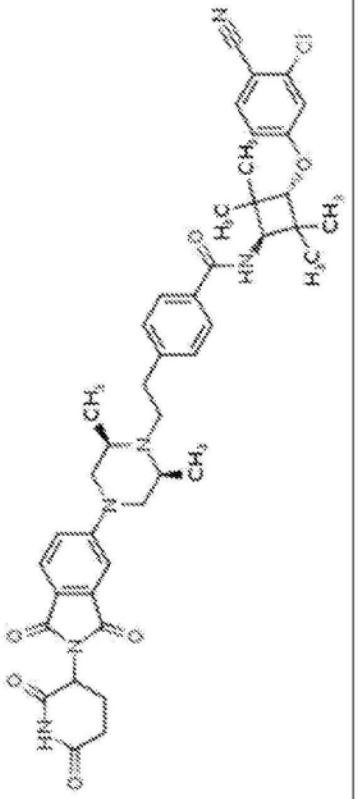
200		A	834.59	49
201		A	834.59	49
202		A	779.35	^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) 7.78-7.68 (m, 4H), 7.37-7.34 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.00-6.96(m, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.11-2.71 (m, 11H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.31-1.28 (m, 18H);	22

图3续

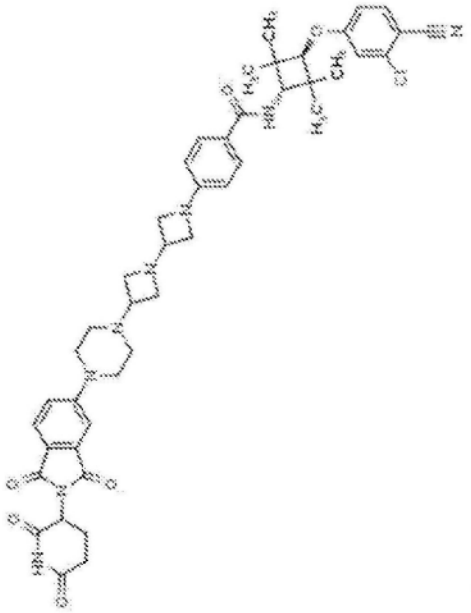
203		A	833.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 19.0, 8.4 Hz, 3H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.08 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.64 (ddd, J = 24.3, 9.7, 5.1 Hz, 3H), 3.43 (dt, J = 18.6, 4.7 Hz, 6H), 3.03 – 2.82 (m, 4H), 2.64 – 2.51 (m, 2H), 2.40 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.02 (dt, J = 15.2, 5.6 Hz, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).	36
204		A	850.25	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ7.78-7.70 (m, 4H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 3H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.32-3.30 (m, 4H), 3.28-3.26 (m, 1H), 2.87-2.67 (m, 7H), 2.58-2.46 (m, 6H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (s, 6H);	51

图3续

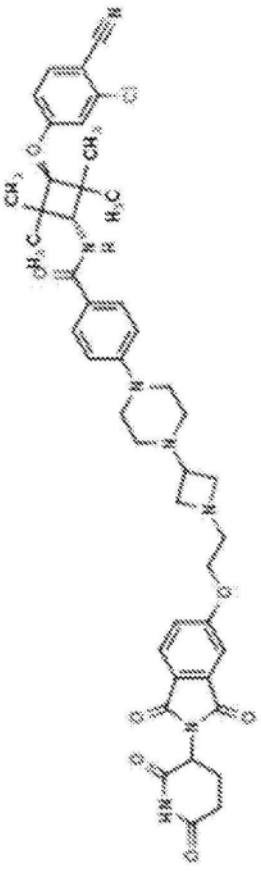
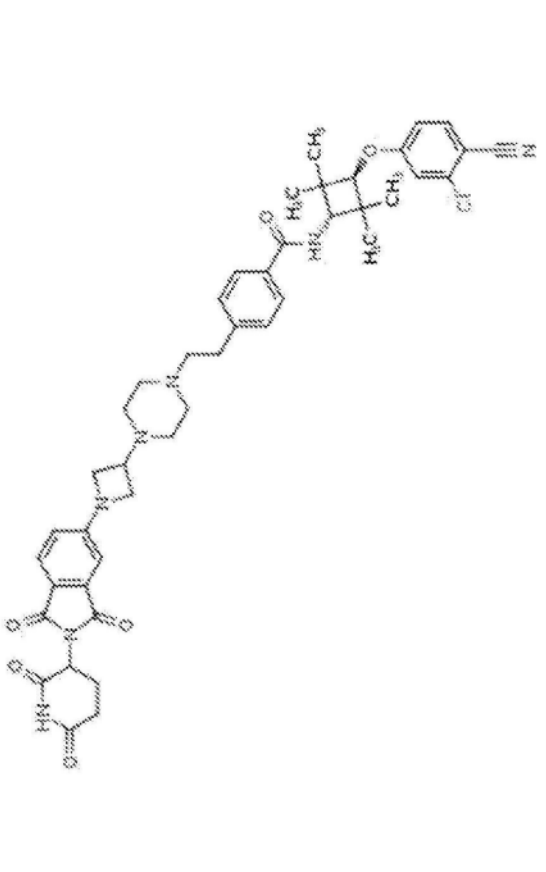
205		A		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) 11.12 (s, 1H), 7.92-7.73 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 3H), 7.20-6.95 (m, 3H), 5.20-5.11 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 4H), 2.96-2.94 (m, 6H), 2.61-2.50 (m, 7H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.23 (s, 6H); 93
206		A	806.56	

图3续

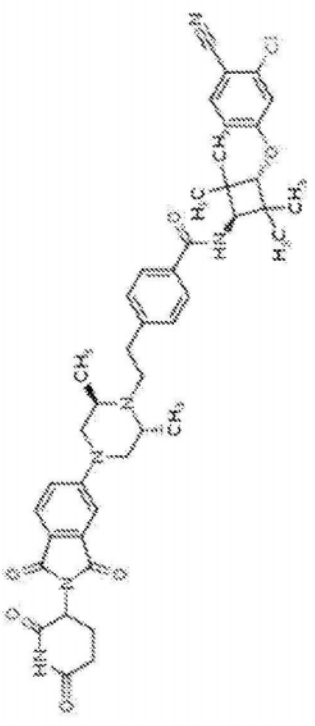
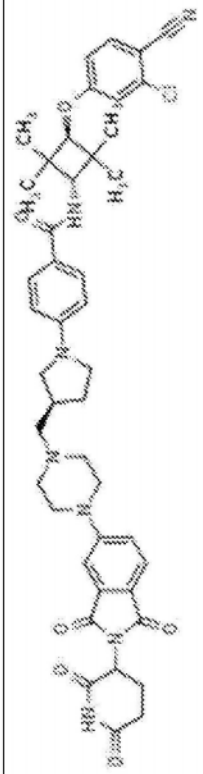
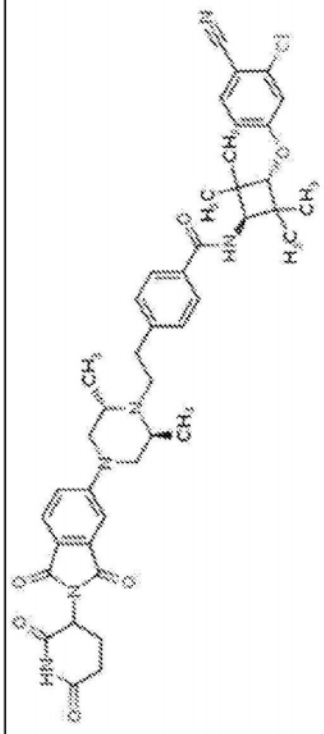
207		A	779.25	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 7.78-7.64 (m, 4H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.12-6.95 (m, 1H), 5.09-5.03(m, 1H), 4.28-4.27 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 4H), 3.18-2.63 (m, 7H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.28-1.11 (m, 18H);	22
208		A	806.55		49
209		A	779.1	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.03 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 3H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 3H), 7.25-7.14 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 12.6, 3.3 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 12.5, 6.5 Hz, 2H), 3.00 (td, J = 6.4, 3.4 Hz, 2H), 2.91-2.62 (m, 4H), 2.60-2.47 (m, 2H), 1.98 (dd, J = 10.9, 5.6 Hz, 1H), 1.19 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 0.98 (d, J =	22

图3续

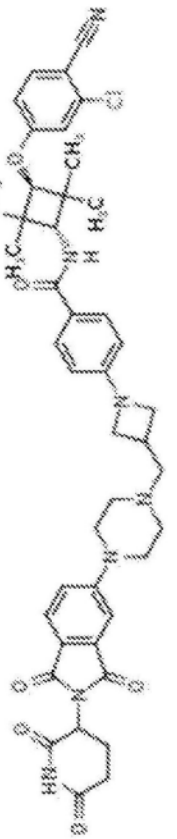
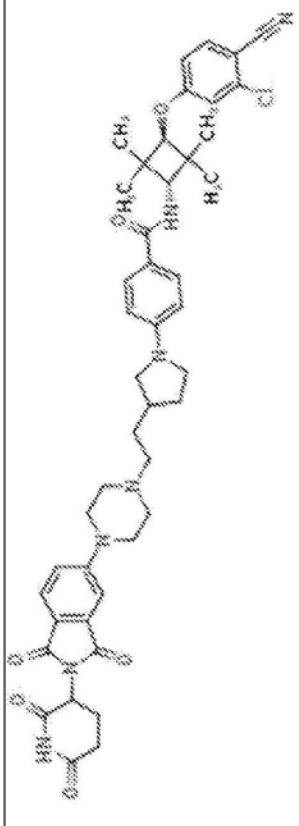
210		A	792.4	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.08 (s, 1H), 7.92-7.89 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.45-7.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28-7.25 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.45-6.42 (d, *J* = 9Hz,2H),5.10-5.05 (m, 1H) , 4.32 (s, 1H),4.07-3.99 (m, 3H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.47-3.45 (m,4H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.66-2.50(m, 8H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.21 (s, 6H),1.12 (s, 6H);	40
211		A	820.58		

图3续

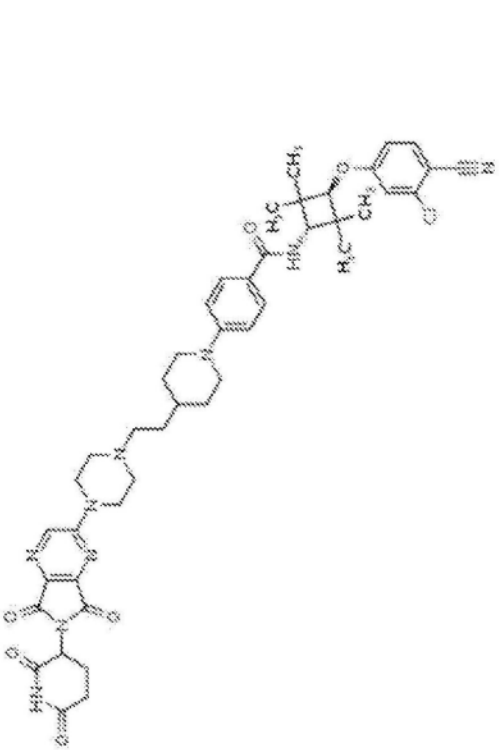
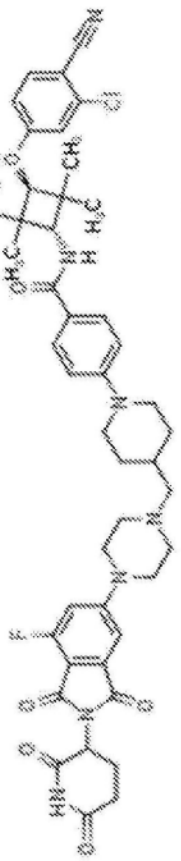
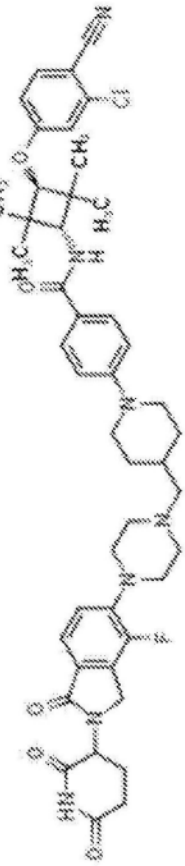
212		A	836.55	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ11.08（s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.74- 7.67 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.20- 7.16 (m, 1H), 7.02-6.89 (m, 3H), 5.17 - 5.07 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.06- 3.99 (m, 1H), 3.91- 3.68 (m, 6H), 2.92- 2.50 (m, 7H), 2.42- 2.34 (m, 4H), 2.06- 1.98 (m, 1H), 1.78- 1.60 (m, 2H), 1.54- 1.38 (m, 3H), 1.26 - 1.10 (m, 14H) 5
213		A	838.56	49
214		A	824.59	

图3续

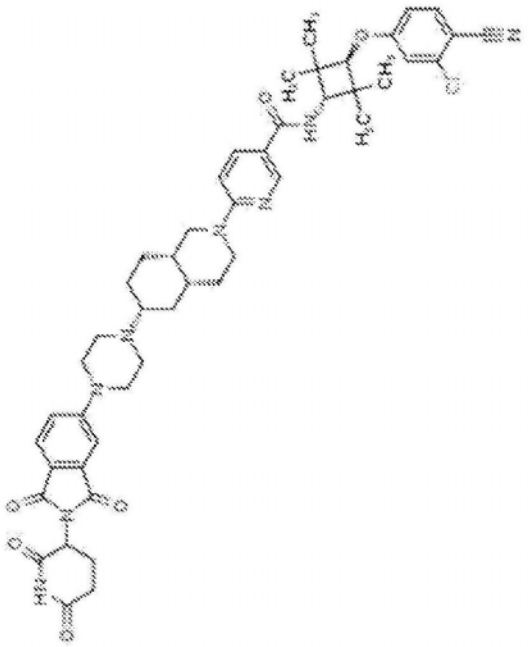
215		A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.07 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31(m, 1H) 7.17 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.7, 5.6 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.33 (d, J = 19.6 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.47 (s, 4H), 2.86 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 5H), 2.24 (s, 1H),2.02 (m, 3H) 1.67 (m, 2H), 1.58 (m, 3H), 1.20 (m, 7H), 1.16 (m, 10H	94

图3续

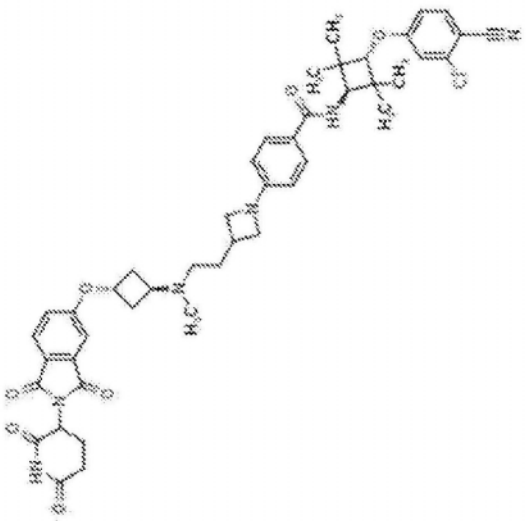
216		A	821.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.13 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.97 (td, J = 6.5, 3.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.04-4.02 (m, 3H), 3.54 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.93-2.90 (m, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.71- 2.52 (m, 2H), 2.40 (dt, J = 12.7, 6.6 Hz, 2H), 2.22 (q, J = 7.4 Hz, 4H), 2.12 - 2.00 (m, 4H), 1.76 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H);	51

图3续

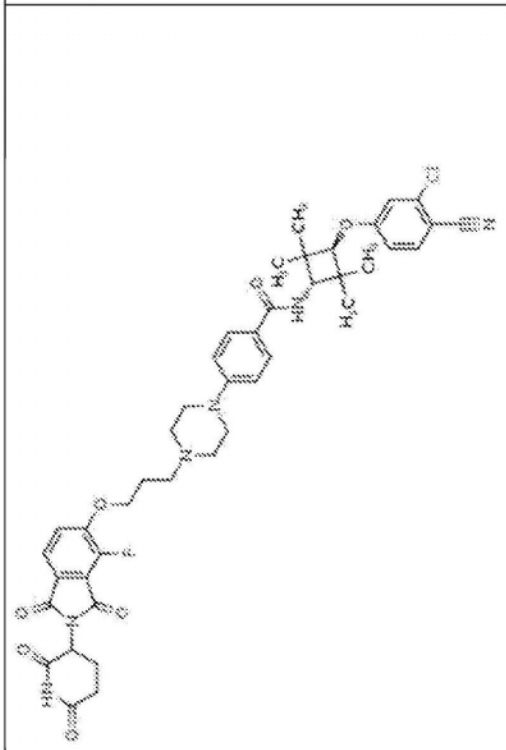
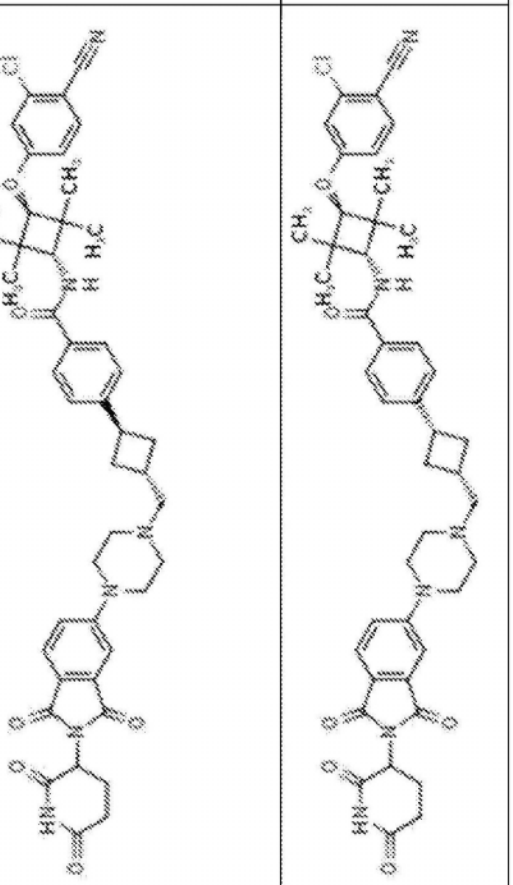
217		A	799.52	
218		A	791.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.73-1.78 (2H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.42-2.49 (5H, m), 2.53-2.60 (6H, m), 2.83-2.89 (1H, m), 3.43 (5H, s), 4.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.32 (1H, s), 5.07 (1H, dd, J = 5.2, 12.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.20-7.26 (2H, m), 7.31-7.33 (3H. m), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.73-7.79 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.0 (1H, s). 56
219		A		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.98-2.02 (1H, m), 2.15-2.49 (5H, m), 2.52-2.67 (8H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 3.44 (4H, s), 3.64-3.68 (1H, m), 4.06 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.32 (1H, s), 5.07 (1H, dd, J = 5.6, 12.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.25 (1H, 56

图3续

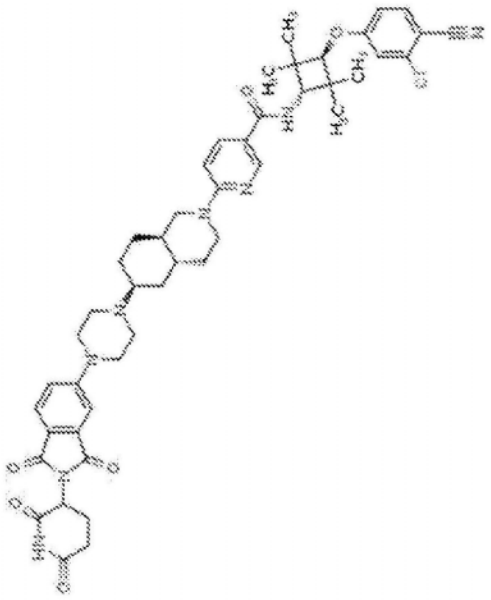
220		A		d, J = 8.8 Hz), 7.34-7.39 (3H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.4 Hz),7.74-7.80 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 11.0 (1H, s).
				94

图3续

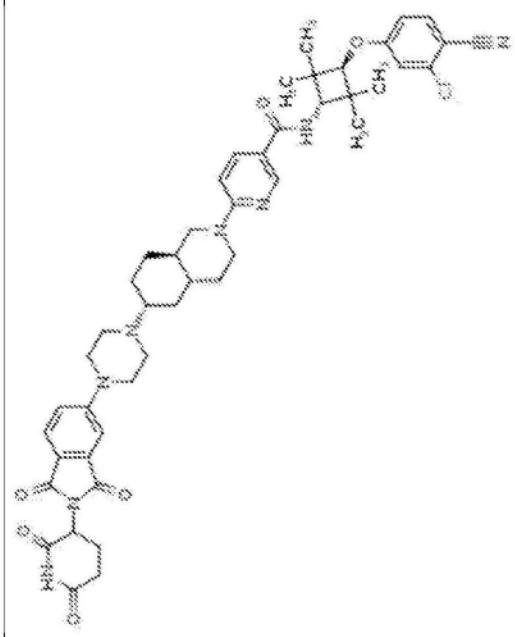
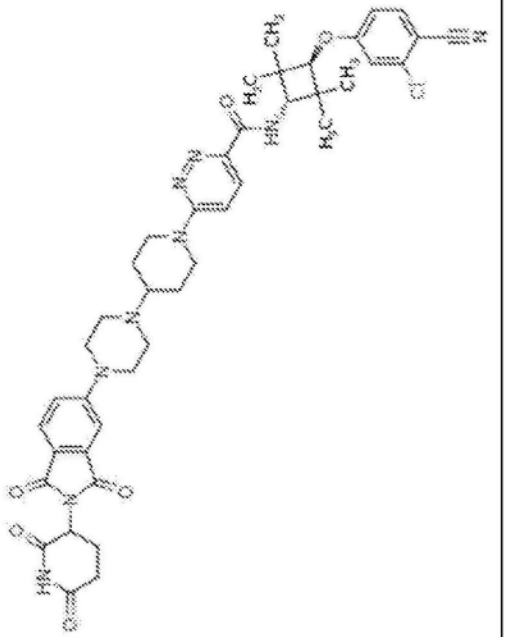
221		A		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.07 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96-7.85 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.34-7.17 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.20 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.08 (dd, J = 23.5, 12.0 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 2.68 (s, 5H), 2.38 (s, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.87-1.49 (m, 9H), 1.41- 1.28 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.11 (s, 6H)	94
222		A	808.3	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.08 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.25 (q, J = 4.0, 3.0 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.43 (brs, 4H), 3.05 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.60 (d, J = 31.4 Hz, 7H), 2.01 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 6H).	52

图3续

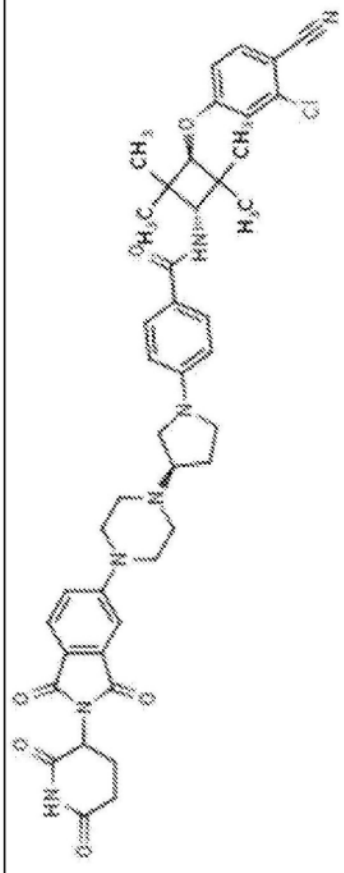
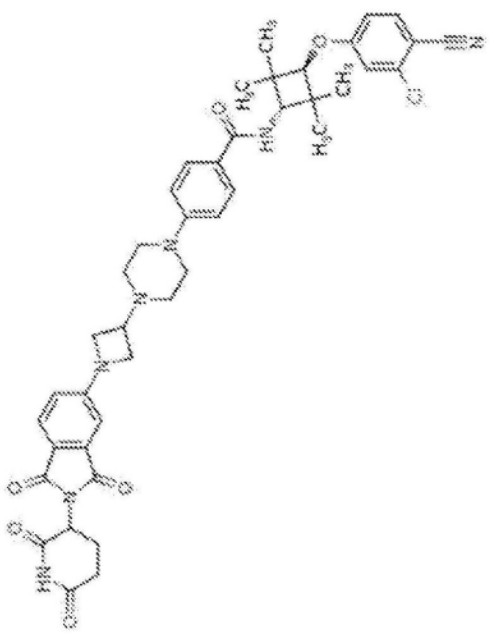
223		A	792.3	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 16.6, 8.5 Hz, 3H), 7.43 – 7.30 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.05 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.02 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.39 (s, 5H), 3.13 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.83-2.56 (m, 5H), 2.52-2.04 (m, 2H), 1.88 (m, 3H), , 1.18 (d, J = 27.9 Hz, 6H), 1.04 (d, J = 27.9 Hz, 6H).	26
224		A	778.5	H-NMR-PH-ARV-LS-049-Q-0 (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) :δ 11.08 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06- 6.95 (m, 3H), 6.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.21-4.12(m, 2H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 2H), 3.41 (p, J = 5.7 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 3H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)	19

图3续

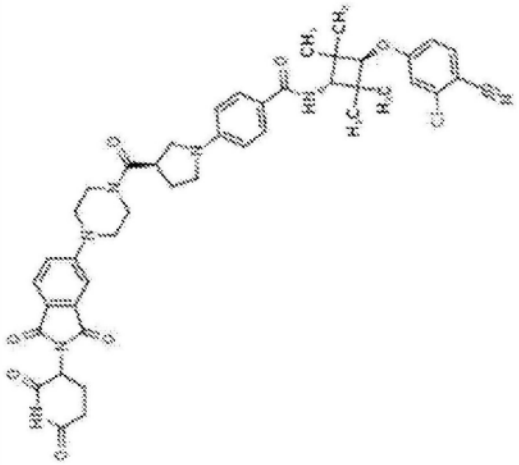
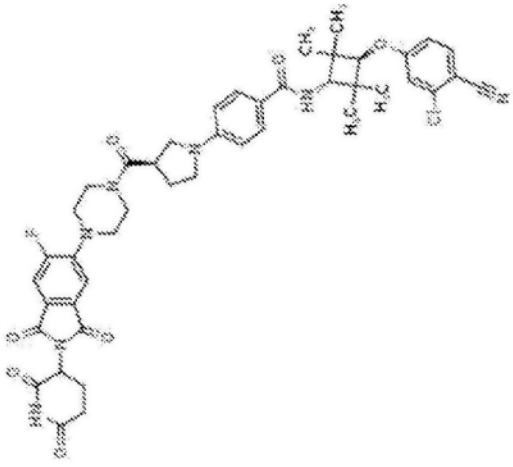
225		A	820.3	H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ11.05 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.31- 7.15 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.06 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.70-3.51 (m, 5H), 3.51- 3.32 (m, 5H), 2.85 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.37-1.81 (m, 4H), 1.15 (d, 12H) 18
226		A	838.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.11 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.13 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.36 (d, J = 9.9 Hz, 4H), 3.25 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.60 (t, J = 14.3 Hz, 3H), 2.30- 2.11 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.23 (s, 6H), 1.14 (s, 6H) 18

图3续

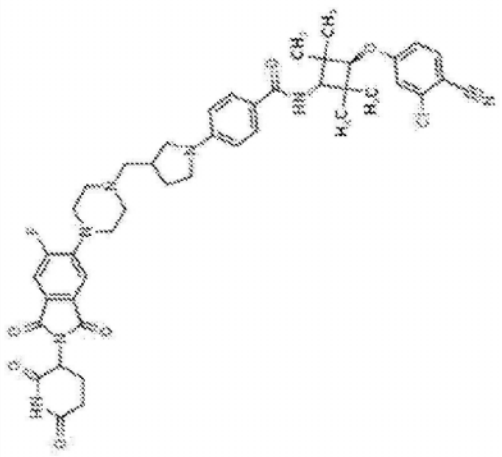
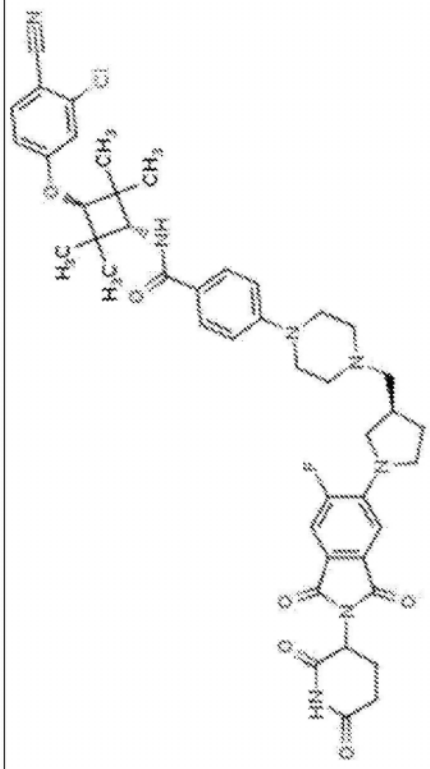
227		A	824.3	1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*): δ 11.07 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 27.2, 8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.49-3.30 (m, 2H), 3.24-3.17 (m,, 4H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.65-2.48 (m, 6H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.41-2.39 (m, 2H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.80-1.60(m, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H);	49
228		A	824.2	1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.06 – 6.89 (m, 4H), 5.03 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.78-3.58 (m, 3H), 3.44 -3.21(m, 4H), 2.94–2.75 (m, 1H), 2.64–2.55 (m, 5H), 2.42 (m, 3H), 2.37 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.12 – 1.92 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H)	53

图3续

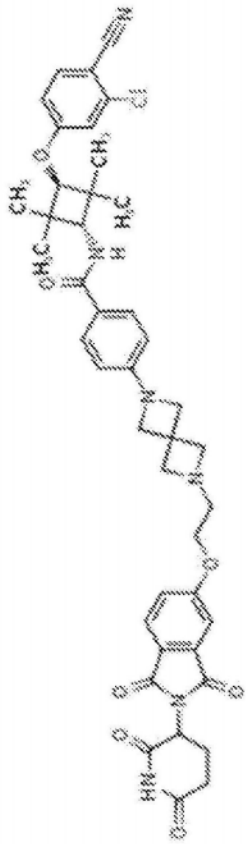
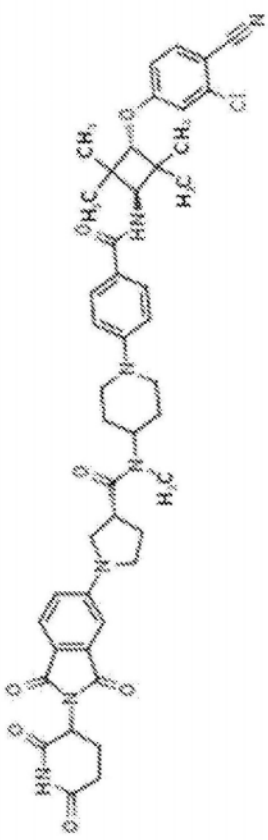
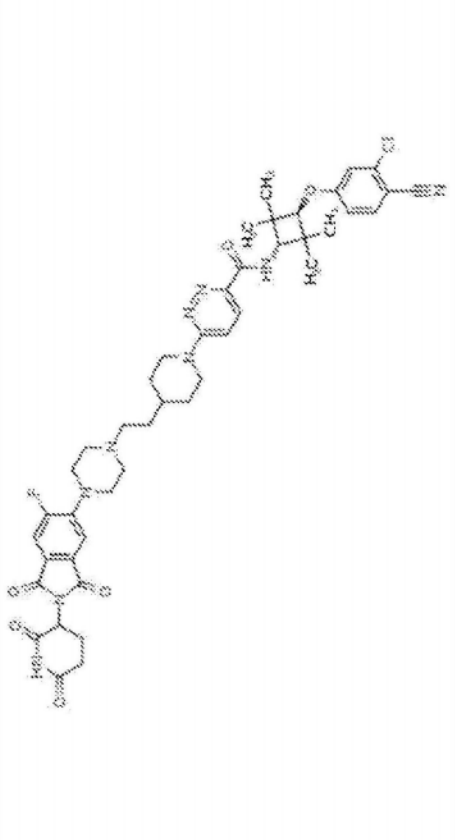
229		A	779.3	^{1}H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 1.13 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 2.07 (s, 1H), 2.52-2.64 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 3H), 3.37-3.44 (m, 4H), 3.96 (s, 4H), 4.04-4.07 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 6.42-6.45 (m, 2H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.84-7.93 (m, 2H), 11.13 (s, 1H).	24
230		A	848.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-$d6$): δ 11.06 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.02 (m, 3H), 6.97 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.50 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.00 -2.88 (m, 4H), 2.62-2.52 (m, 4H), 2.41-2.02 (m, 3H), 2.01-1.4 (m, 3H), 1.30-1.10 (d, 12H	6
231		A	854.45	1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01 – 6.91 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.28 (s, 4H), 3.03 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.94 – 2.66 (m, 3H), 2.62 (s, 4H), 2.46 (s, 2H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 1.98 (s, 0H), 1.86 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.19 (s, 6H).	29

图3续

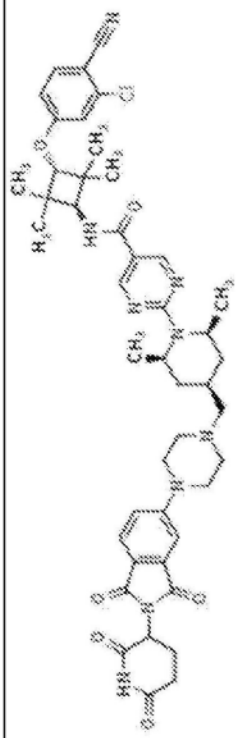
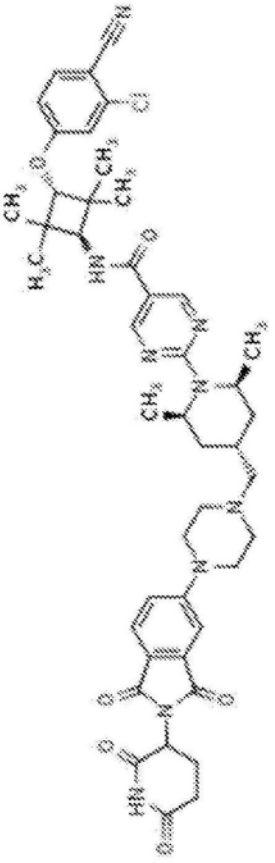
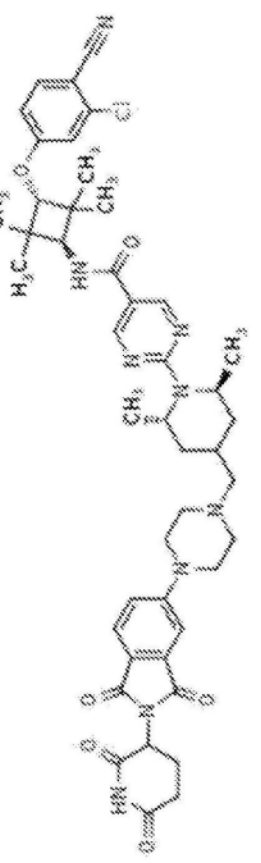
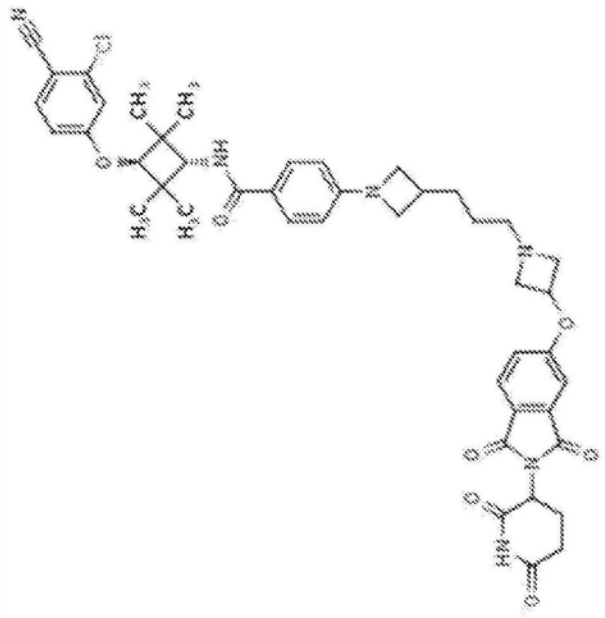
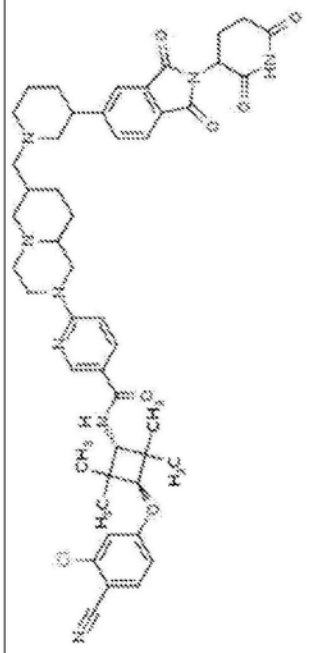
232		A	850.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 1.11 (s, 6H), 1.17-1.32 (m, 16H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 2H), 2.17-2.33 (m, 4H), 2.54-2.61 (m, 4H), 2.83-2.94 (m, 1H), 3.47 (s, 4H), 4.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.95-5.01 (m, 1H), 5.04-5.11 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.20-7.37 (m, 3H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.74-8.85 (m, 2H), 11.08 (s, 1H).	95
233		A	850.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.11 (s, 6H), 1.22-1.32 (m, 14H), 1.80 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.24-2.33 (m, 3H), 2.55-2.61 (m, 6H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.47 (m, 4H), 4.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1 H), 4.96-5.01(m, 2H), 5.07 (dd, *J* = 5.2,12.8Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 2.4,8.8Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.79 (s, 2H), 11.08 (s, 1H).	95
234		A	850.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.26-1.30 (m, 6H), 1.68 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.00-2.04 (m, 1H), 2.16-2.38 (m, 5H), 2.54-2.68 (m, 5H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.47 (s, 4H), 4.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.48-4.56 (m, 2H), 5.08(d, *J* = 12.8 Hz,1H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.68-7.71 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 2H), 11.09 (s, 1H).	95

图3续

235		A	807.54
236		A	875.65

96	H-NMR-PH-ARV-LS-035-H-0: (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 8.60-8.59 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.87-7.70 (m, 4H), 7.13-7.12 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 5.17-5.11 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.07-2.77 (m, 10H), 2.28-2.13 (m, 6H), 2.00-1.78 (m, 8H), 1.61-1.58 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.13-1.00 (m, 1H).

图3续

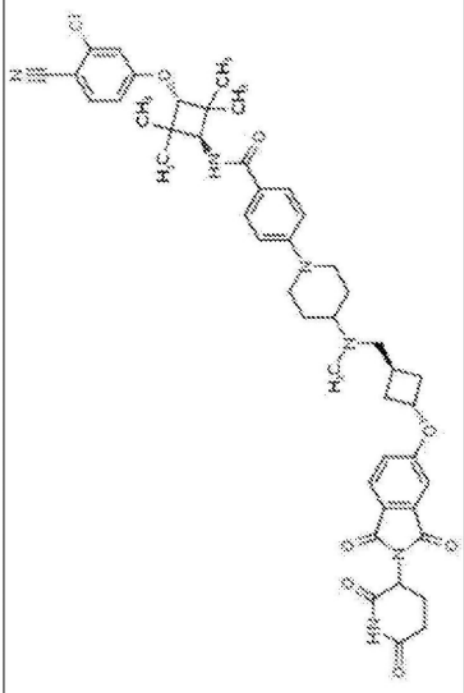
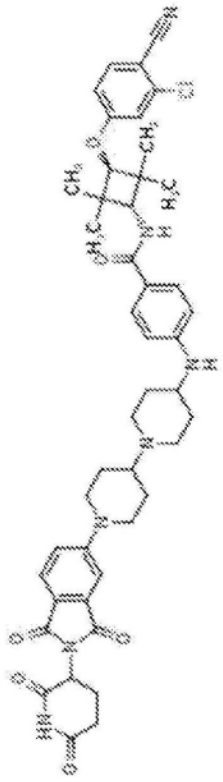
237		A	835.4	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.77-7.70 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 3H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 2.88-2.68 (m, 9H), 2.36-2.31 (m, 7H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.18 (s, 6H);
				23
238		A	820.35	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.92 (s, 1H), 7.63-7.47 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 6.88-6.71 (m, 1H), 6.53-6.50 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 3H), 3.30 (s, 1H), 2.97-2.80 (m, 5H) , 2.65-2.64 (m, 2H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.06-2.03 (m, 3H), 1.93 (m,2H), 1.51-1.35 (m, 5H), 1.18 (m, 6H), 1.14(m, 6H), 0.81-0.76 (m, 1H);
				36

图3续

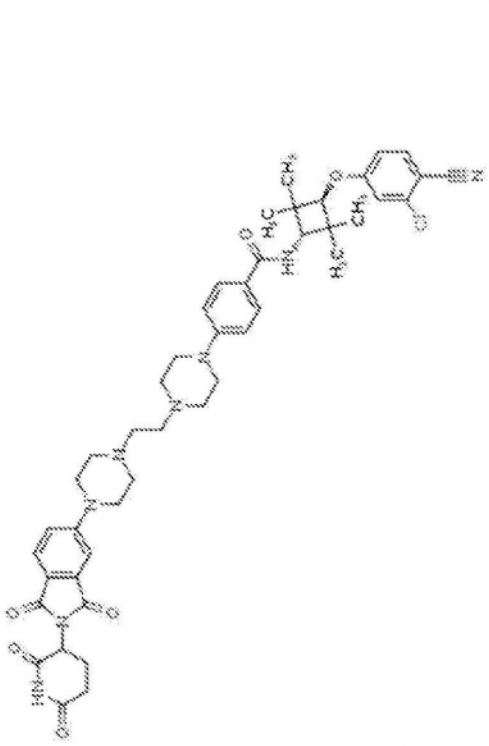
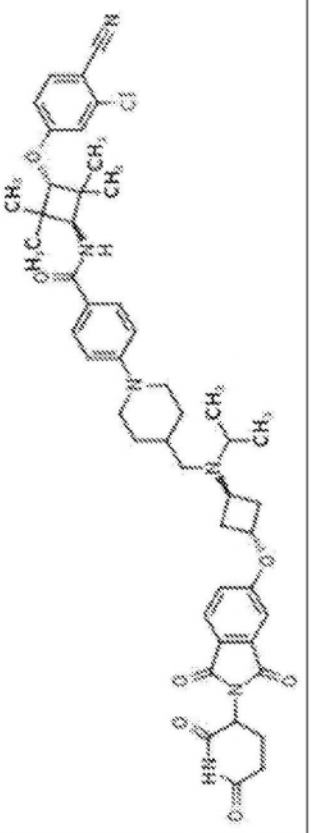
239		A	835.1	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.05 (s, 1H), 7.88-7.85 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.73-7.63 (m, 3H), 7.50-7.47 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.30-7.17 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 3H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.40-3.22 (m, 8H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 14H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.18-1.08 (m, 12H);	38
240		A	863.4	H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 7.90-7.87 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.82-7.80 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.72-7.69 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.47-7.44 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 3H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.04-4.01 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3.88-3.84 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 3.67-3.30 (m, 1H), 2.91-2.70 (m, 4H), 2.60-2.37 (m, 4H), 2.24-2.13 (m, 4H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.82-1.78 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 1.54 (s, 1H), 1.19 (s, 6H), 1.10 (s, 8H), 0.91-0.89 (d, *J*=6 Hz, 6H)	23

图3续

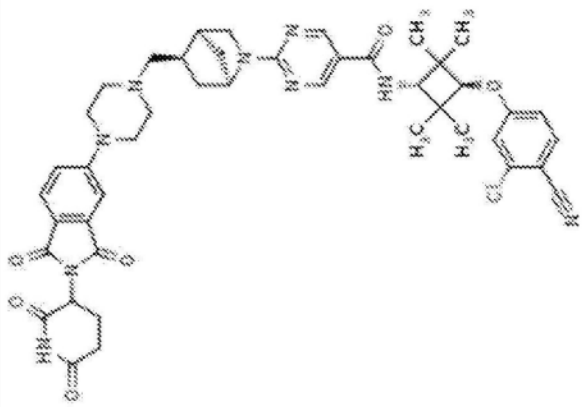
241		A	834.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.08 (s, 1H), 8.77-8.68 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.44-3.42 (m, 4H), 3.35-3.32 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 5H), 2.48-2.36 (m, 3H), 2.35-2.18 (m, 2H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.06 (m, 1H)	97

图3续

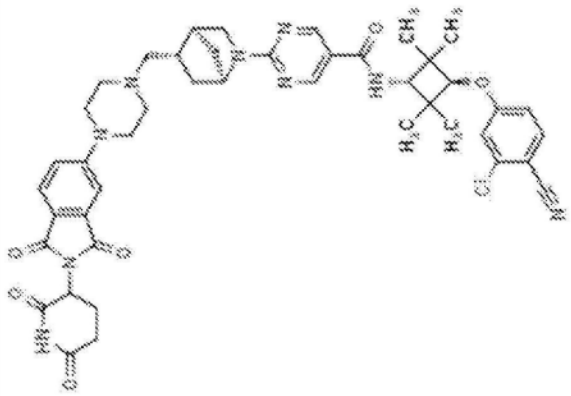
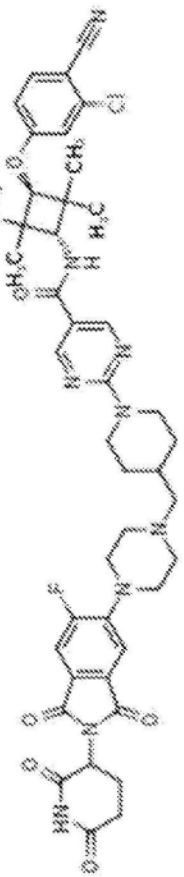
242		A	834.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.08 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.51-3.39 (m, 5H), 3.34 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.56 (m, 5H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.80-1.54 (m, 3H), 1.37 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.22 (m, 7H), 1.12 (s, 6H)	97
243		A	840.35	H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ11.12 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.92-7.90 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.48-7.46 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.23-7.22 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 5.14-5.1 (m, 1H), 4.78-4.74 (d, *J*=12.8Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.06-4.04 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.03-2.97 (m, 3H), 2.63-2.52 (m, 6H), 2.24-2.23 (m, 2H), 2.05-2.04 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.09 -1.06 (m, 2H)	49

图3续

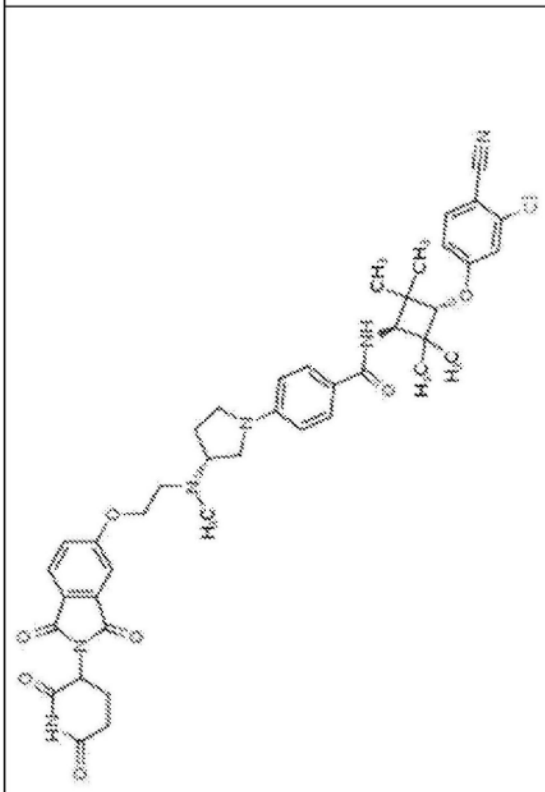
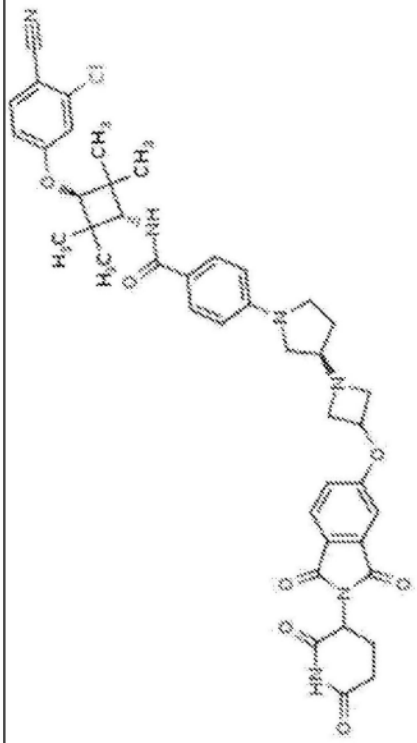
244		A	781.3	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.13 (dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.20-3.07 (m, 1H), 2.88 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 2.60 (d, J = 18.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 1H), 2.06 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).	93
245		A	779.15	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 18.3, 8.7 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 -7.26 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 7.17 (s, 1H), 6.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.15 – 5.02 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.09 (dd, J = 25.1, 8.6 Hz, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.97(s,4H),1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	23

图3续

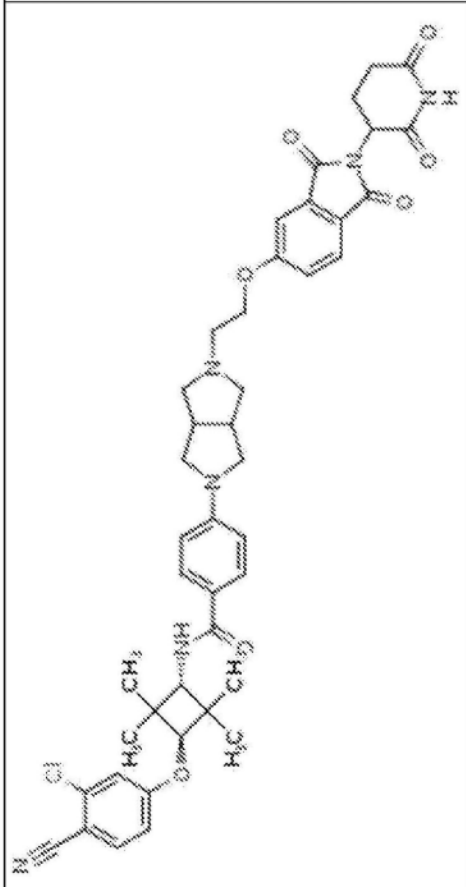
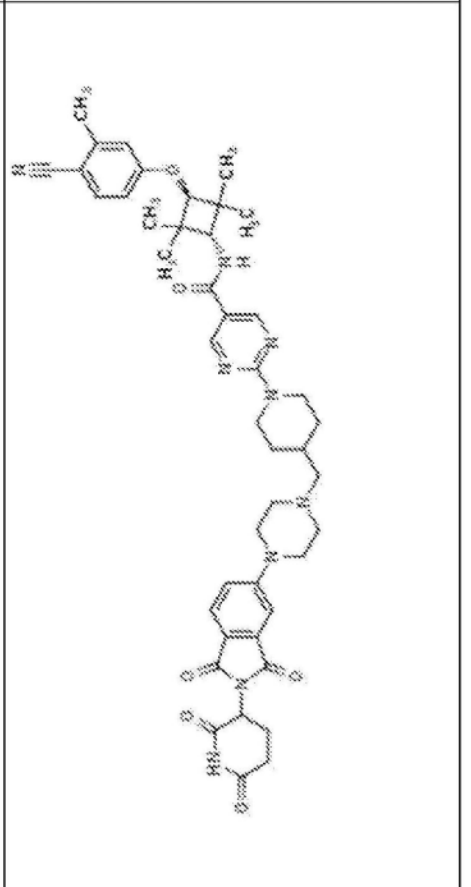
246		A	793.25	1H NMR (300 MHz, CDCL3) δ 11.07 (s, 1H), 7.76 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 4.10 (s, 1H), 3.45 (s, 4H), 3.19 (s, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.67 (d, J = 17.7 Hz, 4H), 2.57 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.28 (d, J = 4.9 Hz, 9H).;	55
247		A	802.5	^{1}H NMR (400 MHz, d-DMSO):δ11.086(s,1H),8.754(s,2H),7.708-7.674(m,3H),7.348(s,1H),7.275-7.253(d,J=8.8Hz,1H),6.938-6.933(d,J=2Hz,1H),6.830-6.803(m,1H),5.098-5.052(m,1H),4.764-4.732(d,J=12.8Hz,2H),4.193(s,1H),4.036-4.013(d,J=9.2Hz,1H),3.450(s,4H),3.020-2.961(m,2H),2.932-2.840(m,1H),2.608-2.537(m,6H),2.507-2.498(m,3H),2.216-2.199(d,J=6.8Hz,2H),2.076-2.018(m,1H),2.005-1.914(m,1H),1.851-1.819(d,J=12.8Hz,2H),1.215(s,6H),1.110(s,6H),1.073-1.018(m,2H)	49

图3续

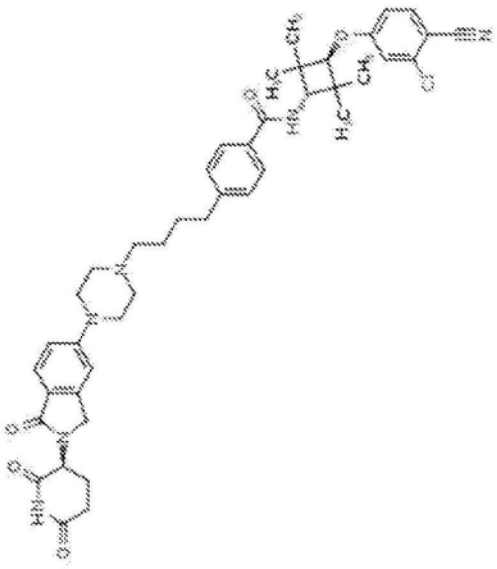
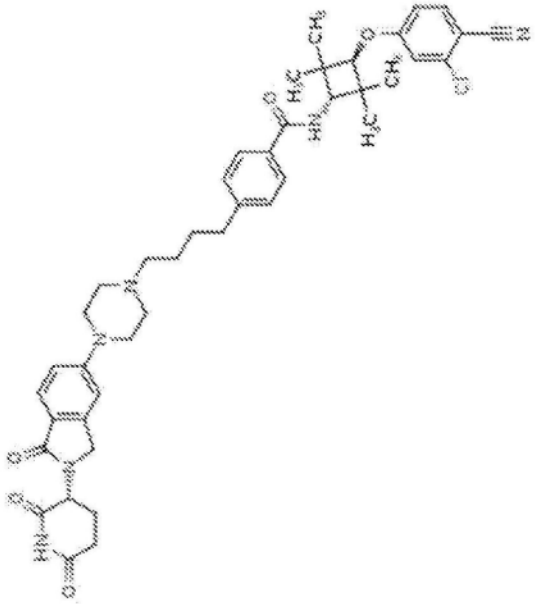
248		B	765.7	^{1}H NMR (400 MHz, d-DMSO): δ 10.69 (s,1H), 7.91-7.89 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.53-7.51 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.32-7.30 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 7.21-7.20 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.32 (s,1H), 4.07-4.05 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 3.29-3.26 (m, 4H), 2.69-2.58 (m, 4H), 2.50-2.49 (m, 4H), 2.33-2.32 (s, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.64-1.50 (m, 4H), 1.20 (s, 6H), 1.10 (s, 6H);	21A
249		B	765.7	^{1}H NMR (400 MHz, d-DMSO): δ10.69 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.53-7.51 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.32-7.30 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 7.21-7.20 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.32 (s,1H), 4.07-4.05 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 3.29-3.27 (m, 4H), 2.69-2.58 (m, 4H), 2.50-2.49 (m, 4H), 2.34-2.32 (s, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.66-1.48 (m, 4H), 1.23 (s, 6H), 1.18 (s, 6H);	21A

图3续

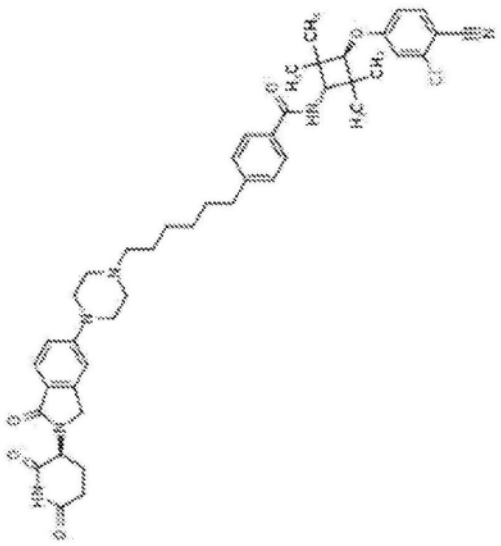
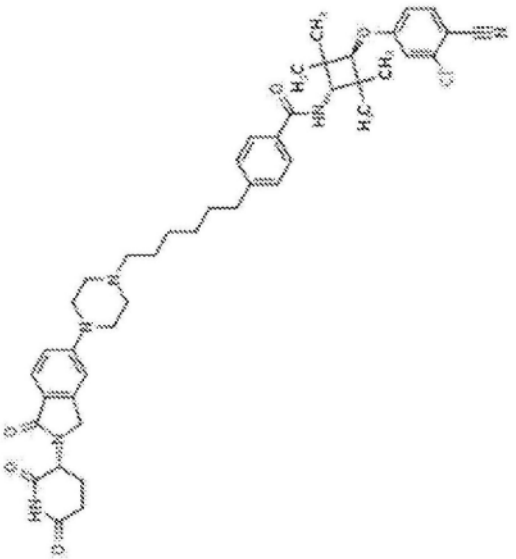
250		B	793.7	^{1}H NMR (400 MHz, d-DMSO): δ7.92-7.89 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.78-7.66 (m, 4H), 7.32-7.30 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 7.21-7.10 (m, 3H), 7.01-7.00 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.33 (s,1H), 4.07-3.98 (m, 3H), 3.56-3.40 (m, 2H), 3.34-3.08 (m, 6H), 2.67-2.56 (m, 4H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 4H), 1.33 (m, 5H), 1.23 (s, 6H), 1.13 (s, 6H); 21A
251		B	793.7	^{1}H NMR (400 MHz, *d*-DMSO): δ 10.70 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.77-7.74 (m, 3H), 7.55-7.53 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.31-7.29 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.22-7.10 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 4.59-4.55 (s, 1H), 4.32 (s,1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.34-3.33 (m, 8H), 2.66-2.50 (m, 6H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.60-1.38 (m, 4H), 1.32 (s, 4H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H); 21A

图3续

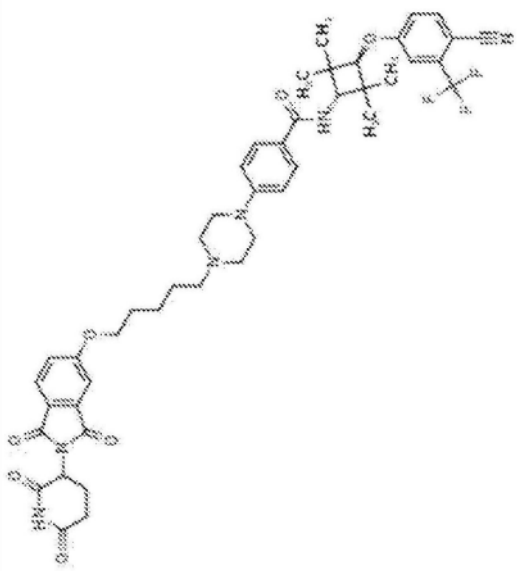
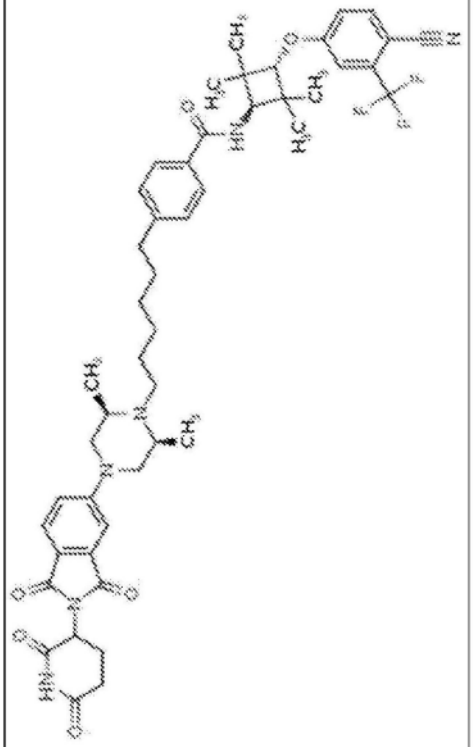
252		B	843.4	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 - 11.04 (m, 1 H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J = 24.7, 8.4 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 24.7, 8.4 Hz, 2 H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.44- 7.21 (m, 4 H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1 H), 4.36 (s, 1 H), 4.16 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.04 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 3.21 (t, J = 4.8 Hz, 3 H), 2.83 (dd, J = 13.5, 5.3 Hz, 1 H), 2.56 (m, 7 H), 2.31 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 2.00 (s, 1H), 1.96 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.47 (s, 4 H), 1.20 (s, 6 H), 1.11 (s, 6 H);	9
253		B	868.4	^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) 7.93-7.90 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 4H), 7.29-7.19 (m, 2H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 2H), 2.84-2.67 (m, 10H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.67-1.50 (m, 2H) , 1.50-1.08 (m, 25H);	98

图3续

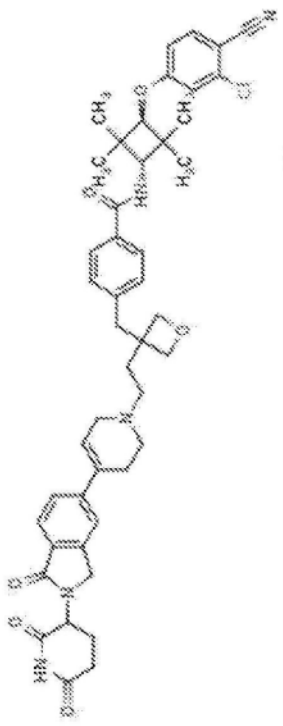
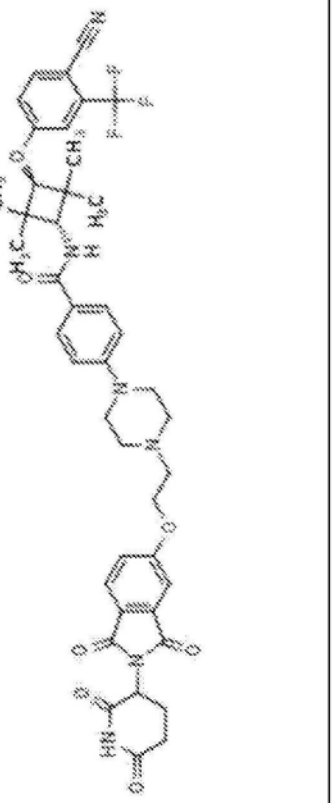
254		B	804.3	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.84-7.64 (m, 6H), 7.60-7.35 (m, 2H), 7.13-7.12 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.70-4.43 (m, 6H), 4.29 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.31-3.07 (m, 6H), 2.96-2.48 (m, 8H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.28-1.15 (s, 12H);	99
255		B	801.4	1H NMR (300 MHz, 甲醇-d4) δ 7.94 – 7.74 (m, 4H), 7.66 – 7.14 (m, 4H), 7.12 – 7.03 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.14 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 8.1 Hz, 7H), 2.75 (dddd, J = 22.4, 17.9, 8.2, 4.6 Hz, 3H), 2.11 (dtd, J = 12.7, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 1.94 – 1.33 (m, 2H), 1.24 (d, J = 17.7 Hz, 12H).	9

图3续

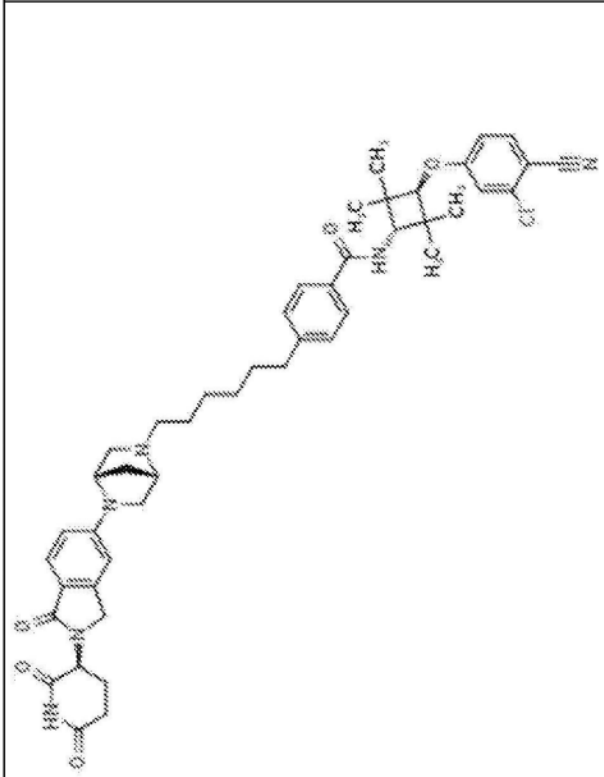
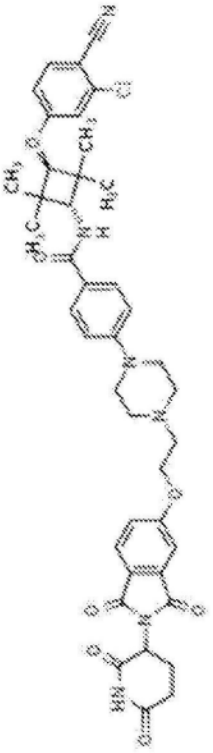
256		B	805.4	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.80 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 3H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.61-6.58 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.20-6.18 (m, 1H), 5.32-5.27 (m, 2H), 4.76-4.73 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.93-3.75 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 4H), 1.78-1.35 (m, 6H),1.32-1.23 (m, 18H), 0.88-0.83 (m, 1H);	21A
257		B	767.51	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇 -d4) δ 7.84-7.64 (m, 4H), 7.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03-6.90 (m, 3H), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.39- 4.22 (m, 3H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 4H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.86-2.63 (m, 7H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.22 (d, J = 17.9 Hz, 12H) ;	9

图3续

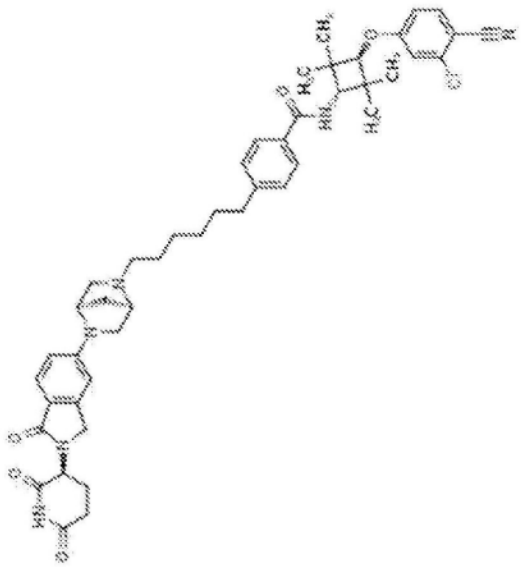
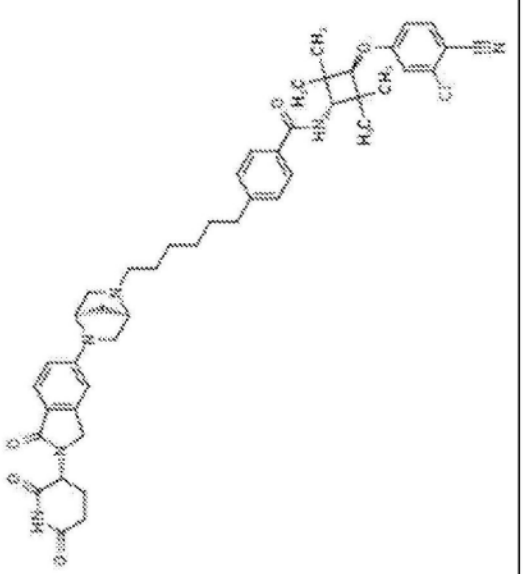
258		B	805.4	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇 -d4) δ 7.84-7.64 (m, 4H), 7.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03-6.90 (m, 3H), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.39- 4.22 (m, 3H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 4H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.86-2.63 (m, 7H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.22 (d, J = 17.9 Hz, 12H) ; 21A
259		B	805.4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.85 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 3H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.52-6.50 (m, 1H), 6.32-6.30 (m, 1H), 6.13-6.11 (m, 1H), 5.22-5.13 (m, 2H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 2H), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.58-2.40 (m, 6H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H) , 1.54-1.40 (m, 2H), 1.40-1.04 (m, 18H); 21A

图3续

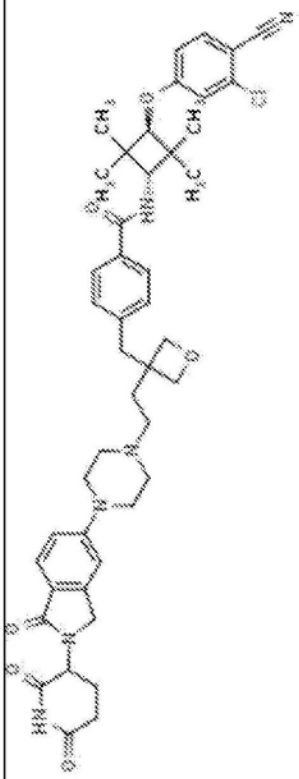
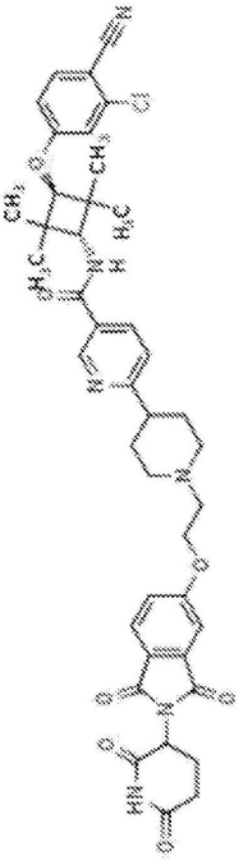
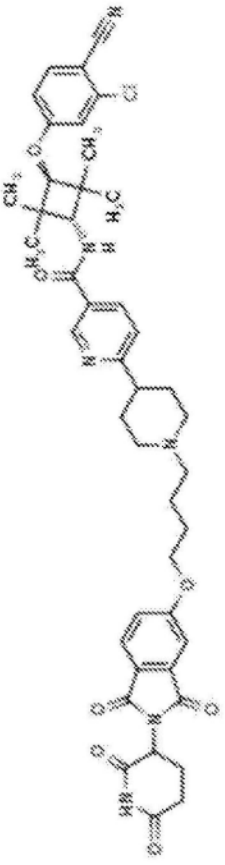
260		B	807.4	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85-7.71 (m, 4H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.25-6.22 (m, 1H), 5.31-5.30 (m, 2H), 4.76-4.65 (m, 3H), 4.45-4.43 (m, 2H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.49-3.30 (s, 4H), 3.07-2.59 (m, 9H), 2.25-2.20 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.28-1.23 (d, *J*=15.0Hz, 13H);	100
261		B	767.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.24 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.96-2.01 (m, 4H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.44-2.50 (m, 2H), 2.71-2.78 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.38 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 5.10-5.13 (m, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.13-7.14 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 8.14-8.16 (m, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).	9, 101
262		B	795.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.13 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.70-2.05 (m, 10H), 2.35-2.48 (m, 2H), 2.58-2.90 (m, 7H), 4.08 (s, 1H), 4.12 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.98-5.04 (m, 1H), 6.87-6.91 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04-8.08 (m, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).	9, 101

图3续

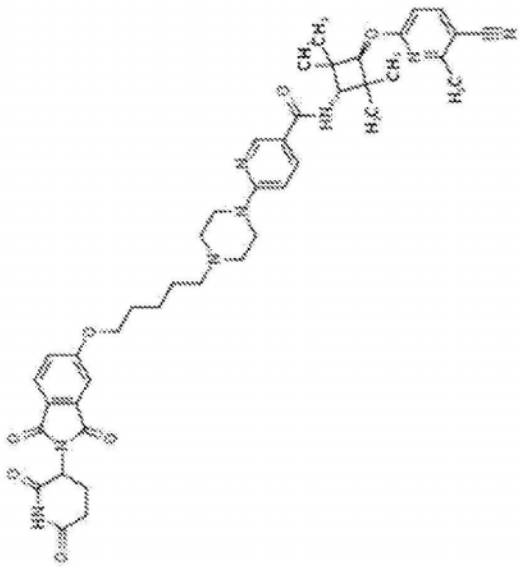
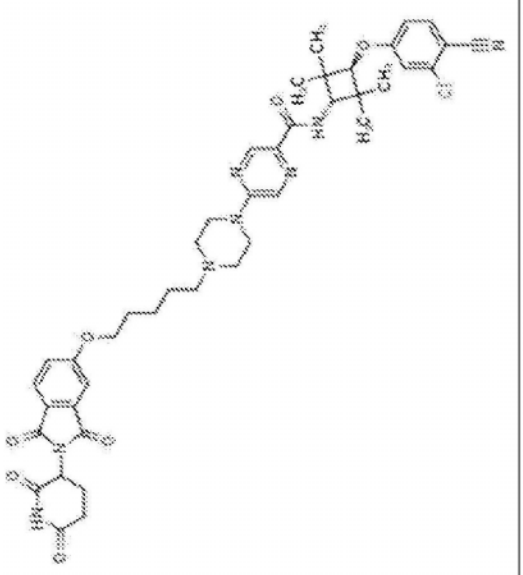
263		B	795.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.13 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.70-2.05 (m, 10H), 2.35-2.48 (m, 2H), 2.58-2.90 (m, 7H), 4.08 (s, 1H), 4.12 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.98-5.04 (m, 1H), 6.87-6.91 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04-8.08 (m, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).	9
264		B	811.3	^{1}H-NMR (300 MHz,d-DMSO) δ11.12(s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38(m, 1H), 7.92- 7.81(m, 3H), 7.50-7.33(m, 2H), 7.25-7.24(m, 1H), 7.14- 7.01(m, 1H), 5.17- 5.07(m, 1H), 4.44(s, 1H), 4.24- 4.17(m, 2H), 3.99- 3.36(m, 5H), 2.91-2.83(m, 2H), 2.64 - 2.54(m, 3H), 2.45- 2.41(m, 2H), 2.28(s, 1H), 2.09- 2.02(m, 1H), 1.85- 1.47(m, 7H), 1.19 - 1.13 (d, *J* = *18Hz*, 12H).	9

图3续

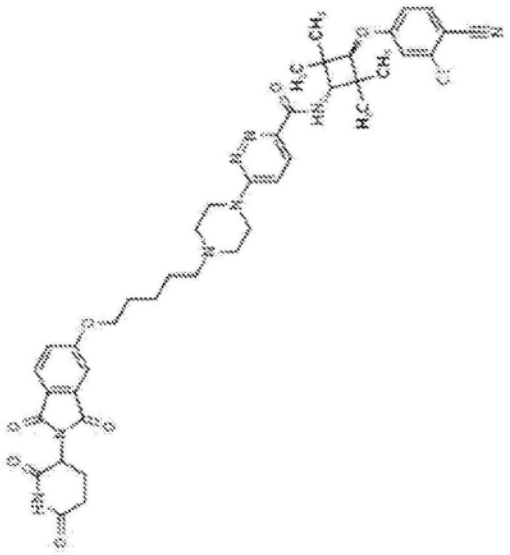
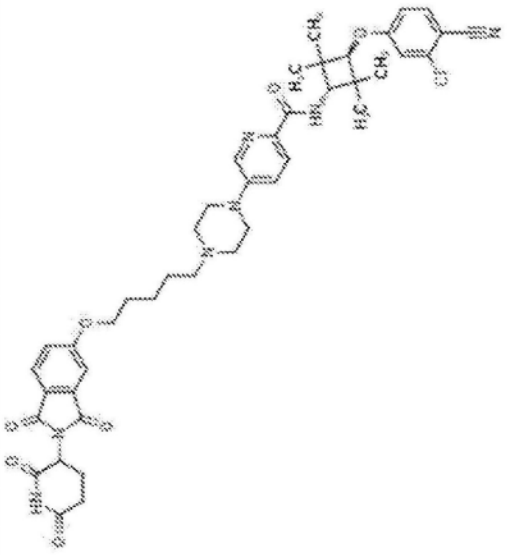
265		B	811.7	H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (s, 1H), 7.79-7.68 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 3H), 7.13-7.12 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.02-2.99 (m, 4H), 2.85-2.71 (m, 5H), 1.92-1.87 (m, 2H),1.76-1.74 (d, *J*=4.8 Hz, 2H) , 1.60-1.58 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.20 (s, 6H);	9
266		B	810.29	H-NMR (400MHz,CD3OD, *ppm*): δ 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.54 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.98 (t, J = 4.8 Hz, 5H), 2.95 – 2.67 (m, 4), 2.15 (m, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.63 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).	9

图3续

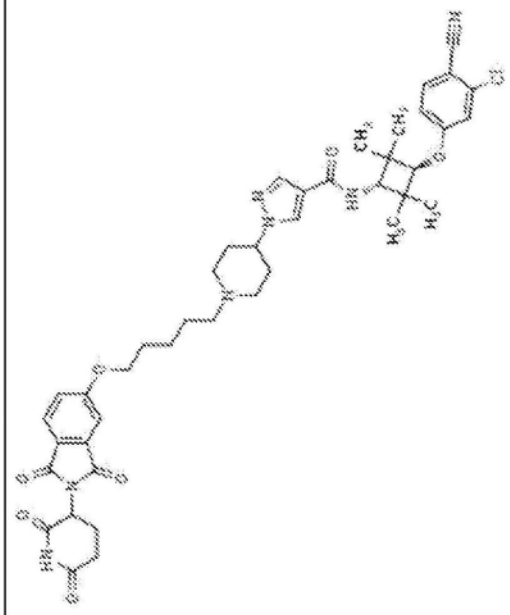
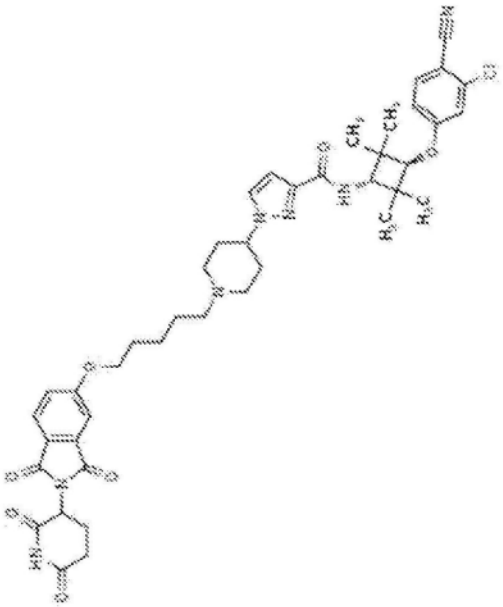
267		B	798.4	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 11.11 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16-7.81 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.37-7.22 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 5.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.22-4.10 (m, 3H), 4.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.00-2.80 (m, 3H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.11-1.70 (m, 9H), 1.70-1.39 (m, 4H), 1.20 (s, 6H), 1.09 (s, 6H);	9, 102
268		B	798.3	H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 7.794-7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.59-7.52 (m, 2H)7.33-7.32 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.97-6.96 (d, *J*=2.4 Hz, 2H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.54-6.53 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.11-6.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.99-4.93 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 4H), 3.49-3.44 (m, 2H), 2.94-2.72 (m, 7H), 2.48-2.45 (d, *J*=9.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 4H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.26-1.21 (d, *J*=10.5 Hz, 12H);	9, 103

图3续

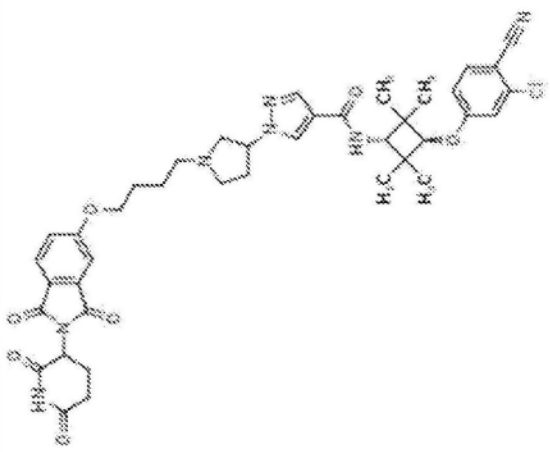
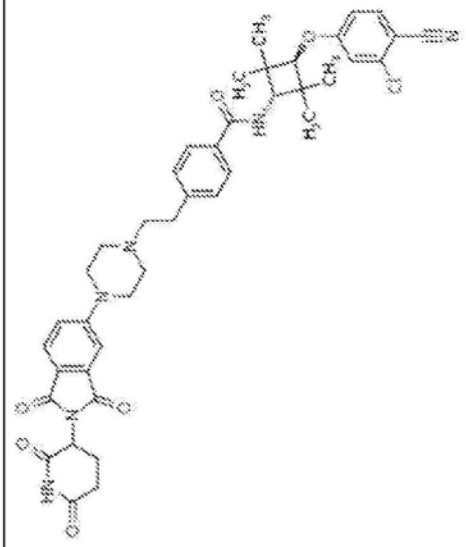
269		B	770.7	H-NMR-PH-ARV-LS-029-E-0(400MHz,CD3OD, *ppm*): δ 8.30 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 24.6, 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.10 (dt, J = 9.7, 5.2 Hz, 2H), 4.29-4.10 (m, 4H), 3.24 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 2.97-2.55 (m, 6H), 2.30 (m, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.88 (dq, J = 27.1, 7.5 Hz, 4H), 1.23 (d, J = 21.8 Hz, 12H).	9, 104
270		B	751.51	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.79-7.60 (m, 3H), 7.51(m, 1H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.03 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.29 (s, 1H), 2.88-2.76 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 7H), 2.07-1.92 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 28.2 Hz, 12H);	1

图3续

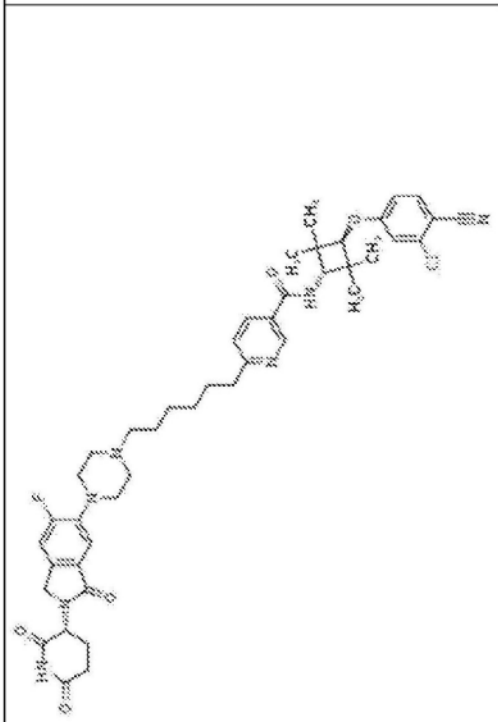
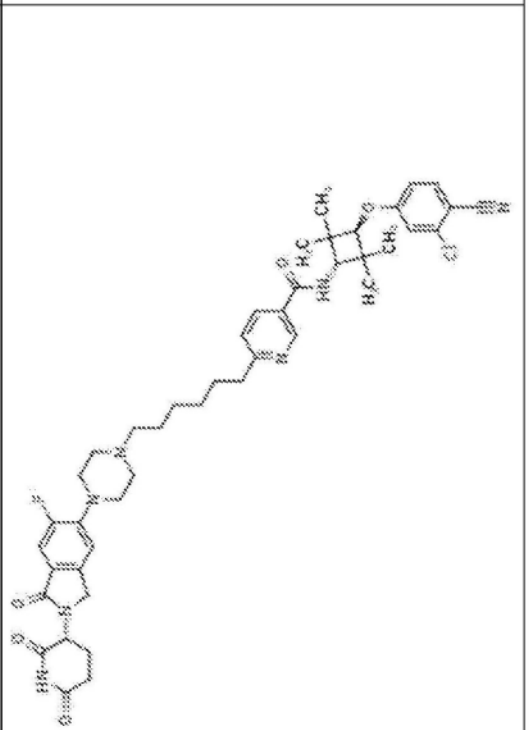
271		B	811.4	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79-7.60 (m, 3H), 7.51(m, 1H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.29 (s, 1H), 2.88-2.76 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 7H), 2.07-1.92 (m, 1H), 1.19 (d, J = 28.2 Hz, 12H);	20
272		B	812.4	^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 2H),7.02 – 6.93 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.41- 4.07 (m, 4H), 3.28 (s, 4H), 2.99 – 2.74 (m, 8H), 2.53 (s, 2H), 2.33-2.02 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.40 (s, 4H), 1.26 (d, J = 13.8 Hz, 12H), 0.86 (s, 1H).	20

图3续

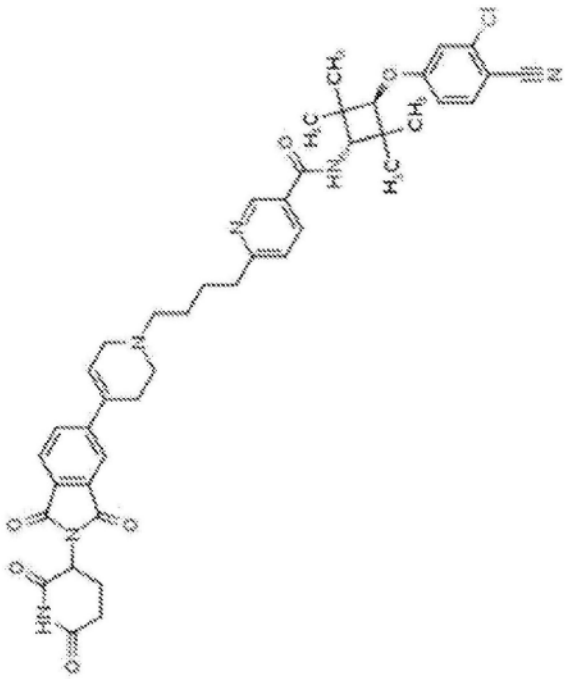
273		B	799.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.15 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.33-2.35 (m, 2H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.85-2.83 (m, 1H), 3.33 (s, 4H), 3.45 (s, 4H), 4.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 55.05-5.09 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 5H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 8.10 (d, J =12.8 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H).	1
274		B	777.27	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.19 (s, 6H), 1.26 (s, 6H), 1.69-1.85 (m, 4H), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 4H), 2.80-2.86 (m, 3H), 2.91 (t, J =7.2 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 4.14 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 8.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H).	1, 105

图3续

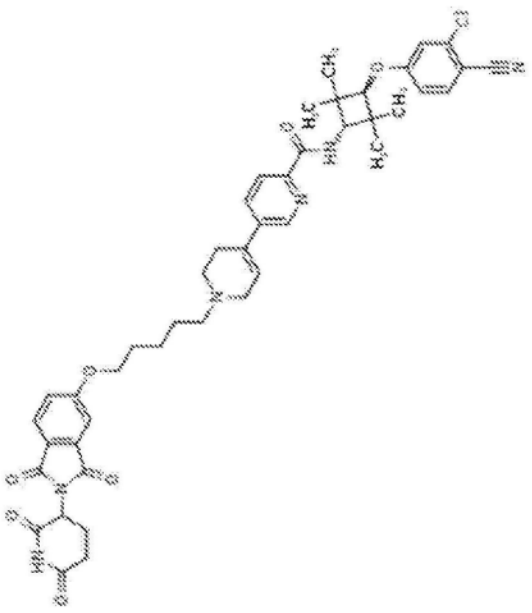
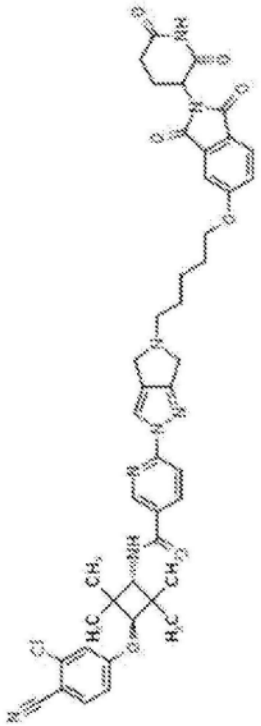
275		B	807.2	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 1.25 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 2H), 2.13-2.16 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 7H), 3.09 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.10-4.12 (m, 1H), 4.22 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 5.11-5.15 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05-8.11 (m, 2H), 8.78 (s, 1H).	9, 101
276		B	833.28	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.20 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 2H), 2.79-2.85 (m, 1H), 3.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.26 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 5.05-5.09 (m, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.28-8.31 (m, 1H), 8.34 (br, 1H), 8.80 (d, *J* = 2 Hz, 1H).	86

图3续

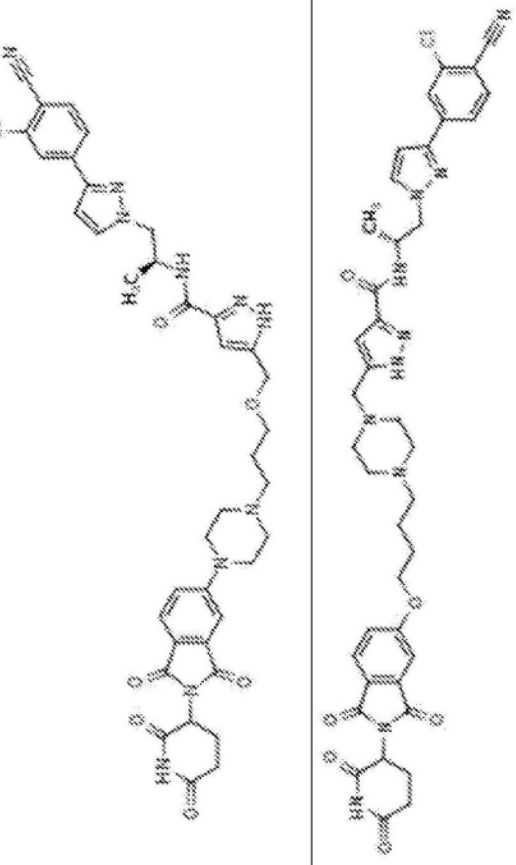
277		B	781.51	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.20 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 2H), 2.79-2.85 (m, 1H), 3.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.26 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 5.05-5.09 (m, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.28-8.31 (m, 1H), 8.34 (br, 1H), 8.80 (d, *J* = 2 Hz, 1H).	17A
278		B	781.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.22-2.40 (m, 8H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 4.18 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.42-4.48 (m, 3H), 5.08-5.15 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.32-7.6 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.99 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 11.1 (s, 1H), 13.1 (s, 1H).	106

图3续

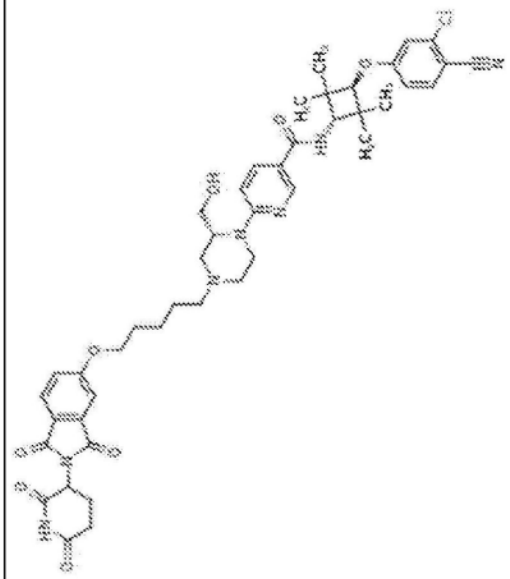
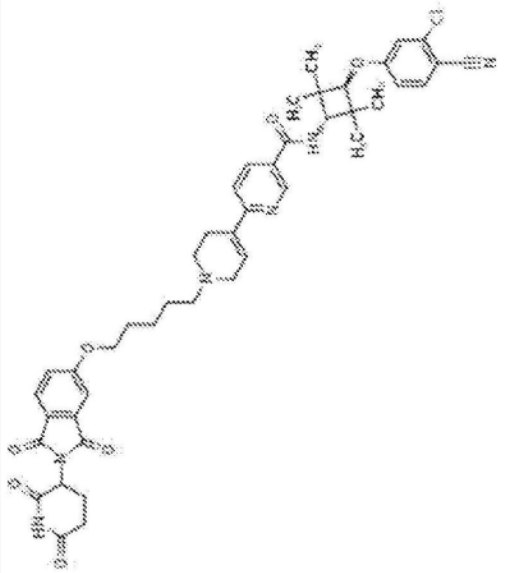
279		B	840.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.46-1.55 (m, 4H), 1.79-1.82 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.30 (br, 2H), 2.58-2.69 (m, 2H), 2.84-3.03 (m, 3H), 3.14-3.18 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.42 (br, 1H), 3.72-3.76 (m, 1H), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.18-4.21 (m, 2H), 4.30-4.34 (m, 2H), 4.72 (br, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.0Hz, 1H), 7.35-7.37 (m ,1H), 7.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz ,1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (br, 1H), 8.61 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).	14
280		B	807.28	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.14 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.45-1.49 (m, 2H), 1.56-1.60 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.45-2.47 (m, 3H), 2.58-2.67 (m, 5H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 4.08 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.4Hz ,1H), 7.34-7.36 (m ,1H), 7.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz ,1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.13-8.15 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).	9, 101

图3续

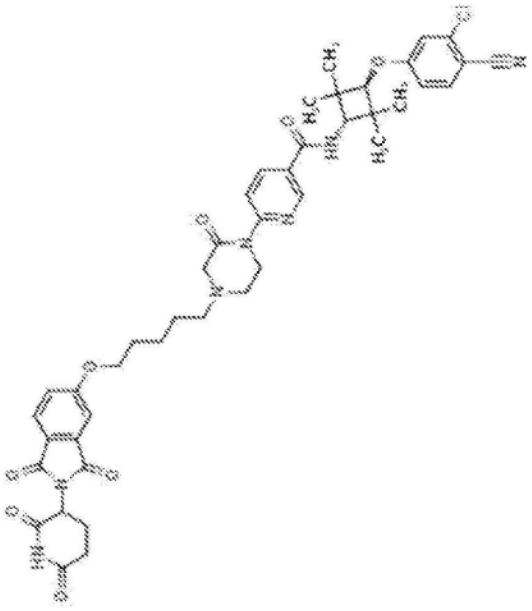
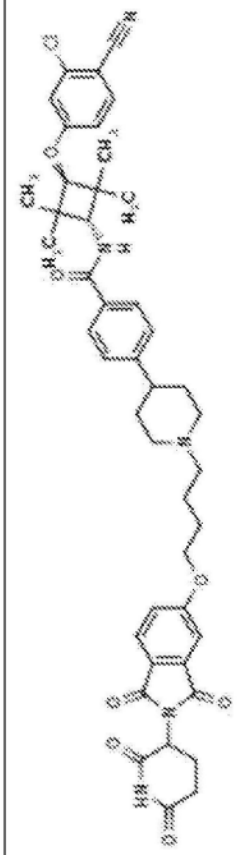
281		B	824.27	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.13 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.42-1.64 (m, 4H), 1.72-1.87 (m, 2H), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.56-2.70 (m, 3H), 2.77-2.95 (m, 3H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.84-4.00 (m, 2H), 4.05-4.13 (m, 1H), 4.15-4.26 (m, 2H), 4.29-4.37 (m, 1H), 5.07-5.17 (m, 1H), 6.96-7.09 (m, 1H), 7.16-7.29 (m, 1H), 7.33-7.50 (m, 2H), 7.76-7.97 (m, 2H), 8.01-8.22 (m, 3H), 8.81-8.91 (m, 1H), 11.07-11.19 (m, 1H).	87
282		B	794.29	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.13 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.42-1.64 (m, 4H), 1.72-1.87 (m, 2H), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.56-2.70 (m, 3H), 2.77-2.95 (m, 3H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.84-4.00 (m, 2H), 4.05-4.13 (m, 1H), 4.15-4.26 (m, 2H), 4.29-4.37 (m, 1H), 5.07-5.17 (m, 1H), 6.96-7.09 (m, 1H), 7.16-7.29 (m, 1H), 7.33-7.50 (m, 2H), 7.76-7.97 (m, 2H), 8.01-8.22 (m, 3H), 8.81-8.91 (m, 1H), 11.07-11.19 (m, 1H).	9, 105

图3续

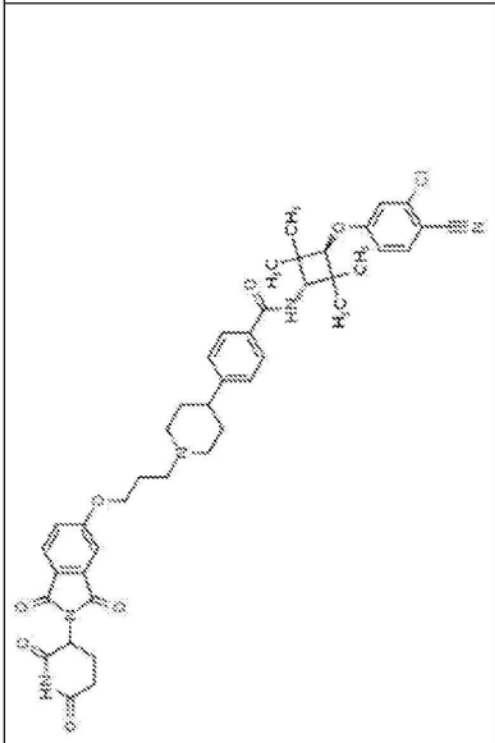
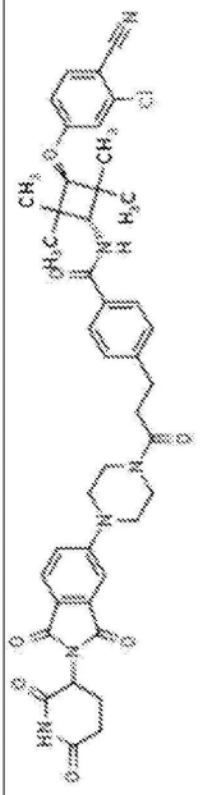
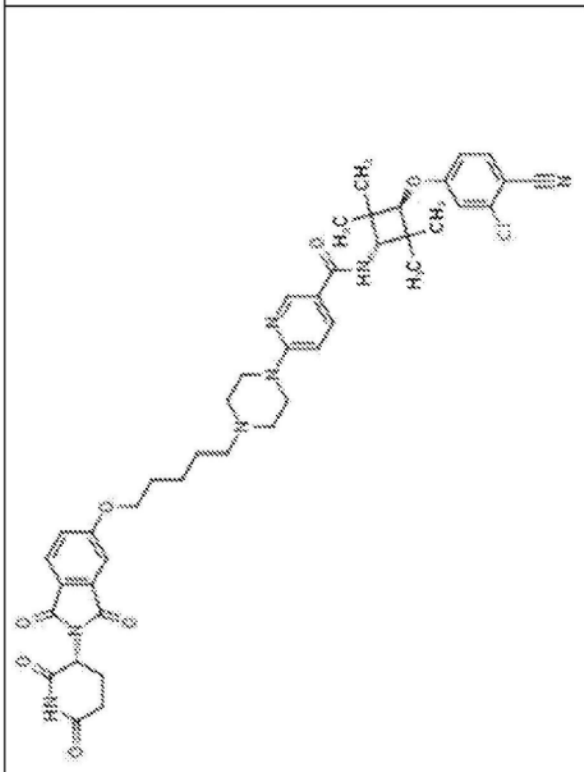
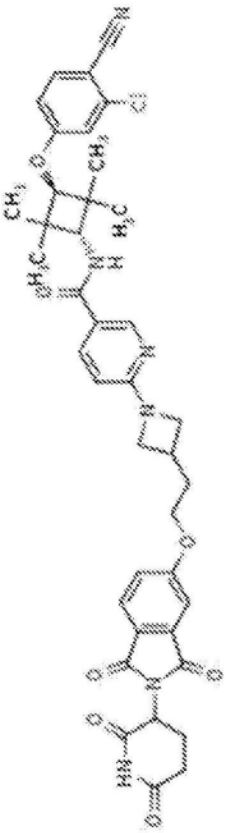
283		B	780.27	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.14 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.75-2.07 (m, 8H), 2.54-2.68 (m, 5H), 2.85-3.17 (m, 4H), 4.06(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.27 (br, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.11-5.15 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.4Hz ,1H), 7.35-7.39 (m,3H), 7.46 (d, *J* =1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 11.13 (s.1H).	9, 105
284		B	778.3	H-NMR (300 MHz, CD_3OD, ppm) δ 7.78 - 7.68 (m, 4 H), 7.41 - 7.34 (m, 3 H), 7.22 - 7.18 (m, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.99 - 6.96 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 5.10 - 5.04 (m, 1 H), 4.27 (s, 1 H), 4.13 (s, 1 H), 3.76 - 3.65 (m, 4 H), 3.46 - 3.43 (m, 2 H), 3.32 - 3.31 (m, 2 H), 3.07 - 3.02 (m, 2 H), 2.87 - 2.68 (m, 5 H), 2.13 - 2.08 (m, 1 H), 1.25 (s, 6 H), 1.21 (s, 6 H).	107

图3续

285		B	810.23
286		B	739.16

9	
9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 2.04-2.16 (m, 3H), 2.56-2.69 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 2H), 3.76-3.79 (m ,2H), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz 1H), 4.16 (t, *J* = 8.4 Hz ,2H), 4.25 (t, *J* = 6.0 Hz ,2H), 4.30 (s, 1H), 5.13 (dd, *J* = 12.8 Hz ,1H), 6.37 (d, *J* = 8.8 Hz ,1H), 7.00 (dd, *J* = 8.8 Hz,1H), 7.20 (d, *J* = 2.4 Hz ,1H), 7.37 (dd, *J* = 8.0 Hz,1H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 9.2 Hz ,1H), 7.84-7.95 (m, 3H), 8.58 (d, *J* = 1.6 Hz ,1H), 11.12 (s, 1H).

图3续

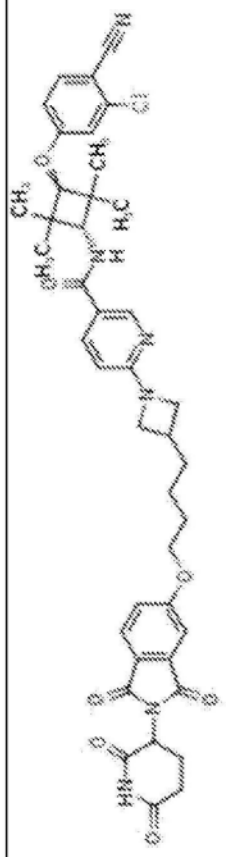
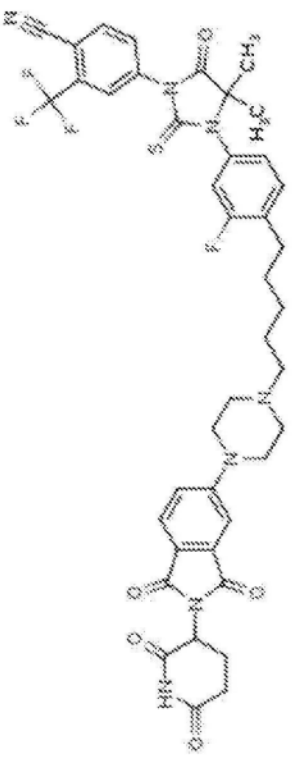
287		B	767.19	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.42-1.46 (m, 2H), 1.66-1.81 (m, 4H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.50-2.62 (m, 2H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.85-2.87 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 5.6 Hz, 8.0Hz, 2H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 5.2 Hz, 12.8Hz, 1H), 6.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.4 Hz, 8.8Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 2.0 Hz, 8.4Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89-7.95 (m, 2H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	9
288		B	818.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.42-1.46 (m, 2H), 1.66-1.81 (m, 4H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.50-2.62 (m, 2H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.85-2.87 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 5.6 Hz, 8.0Hz, 2H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 5.2 Hz, 12.8Hz, 1H), 6.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.4 Hz, 8.8Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 2.0 Hz, 8.4Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89-7.95 (m, 2H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	43

图3续

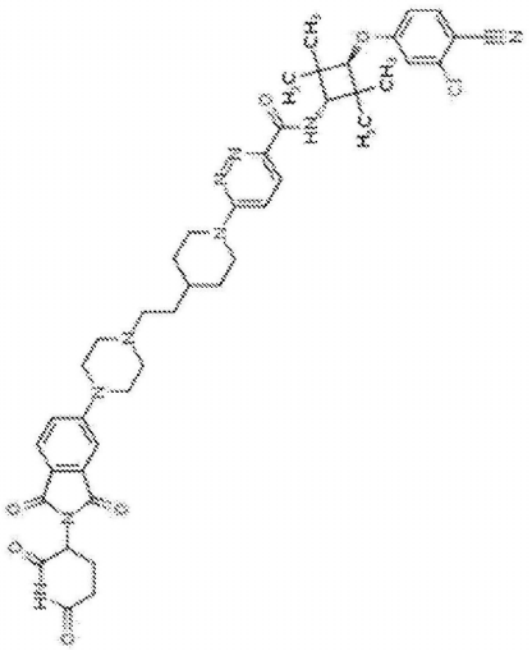
289		B	836.35	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 11.10 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 3H), 4.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.14-2.79 (m, 3H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.45 (m, 3H), 2.41-2.34 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.88-1.62 (m, 3H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.22-1.08 (m, 15H);	17

图3续

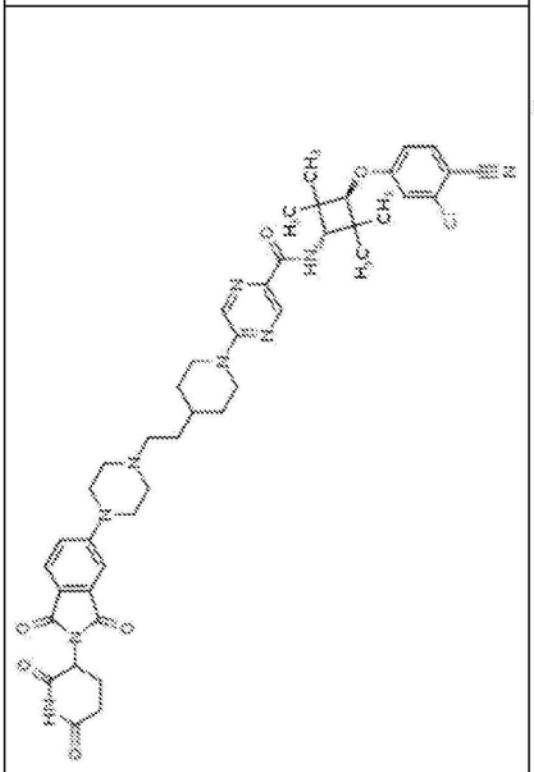
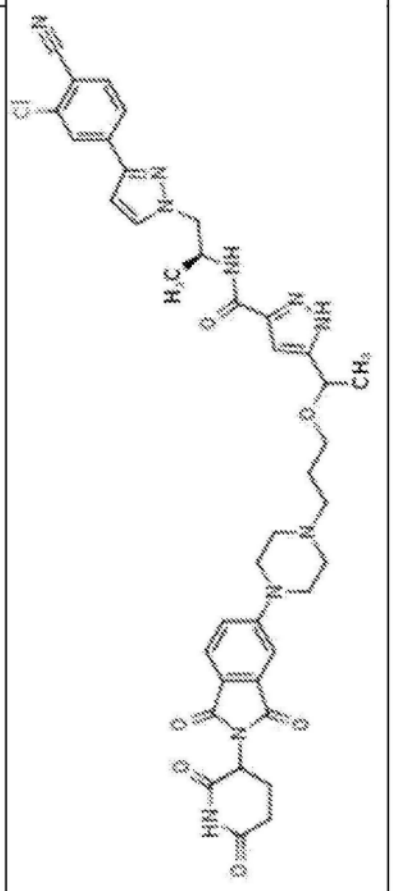
290		B	836.4	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.52 – 4.39 (m, 3H), 3.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.43 (s, 4H), 3.06 – 2.79 (m, 5H), 2.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.80 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.48 – 1.36 (m, 4H), 1.15 (d, J = 18.7 Hz, 16H)	17
291		B	781.51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.41-1.42 (m, 3H), 1.63-1.65 (m, 2H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.30-2.32 (m, 2H), 2.44 (br, 4H), 2.53-2.71 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.10-3.14 (m, 1H), 3.16-3.17 (m, 1H), 3.34-3.38 (m, 4H), 3.57-3.62 (m, 1H), 4.10-4.29 (m, 2H), 4.33-4.47 (m, 2H), 4.56-4.58 (m, 1H), 5.02-5.10 (m, 1H), 6.51 (br, 1H), 6.93-6.94 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 2H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 8.75 (br, 1H), 11.10 (s, 1H), 13.30 (br, 1H).	17A, 108

图3续

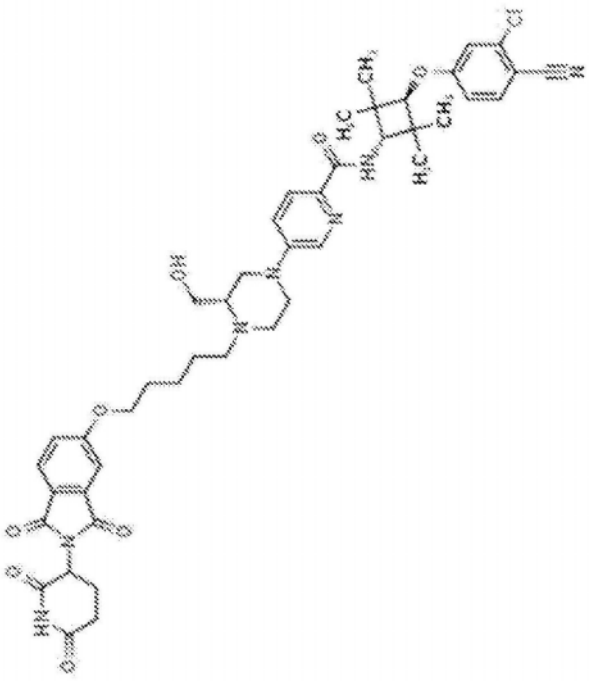
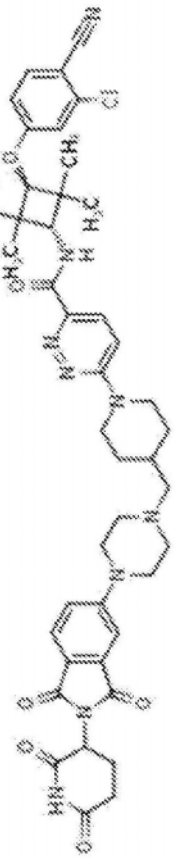
292		B	840.58	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.23 (s, 6H), 1.31 (s, 6H), 1.53-1.73 (m, 4H), 1.88-1.95 (m, 2H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.55-2.80 (m, 5H), 2.84-2.94 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 1H), 3.12-3.22 (m, 2H), 3.63-3.85 (m, 4H), 4.08 (s, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 5.10-5.15 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.32 -7.34 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H).	14
293		B	822.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.07 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 3H), 3.99 (m, 1H), 3.43 (m, 4H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.16 (m, 14H);	49

图3续

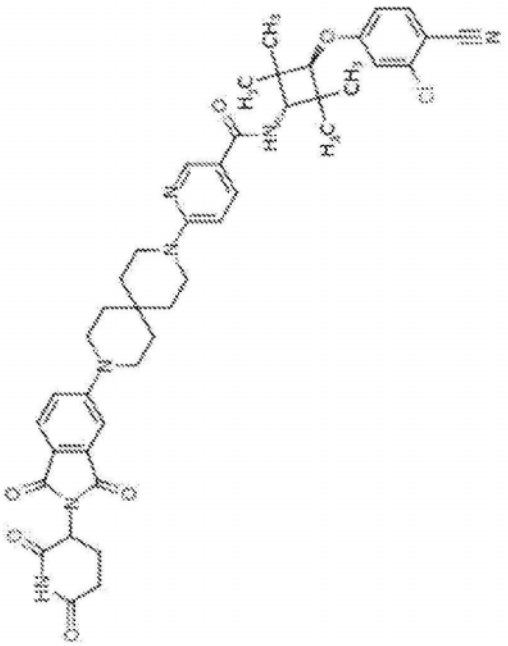
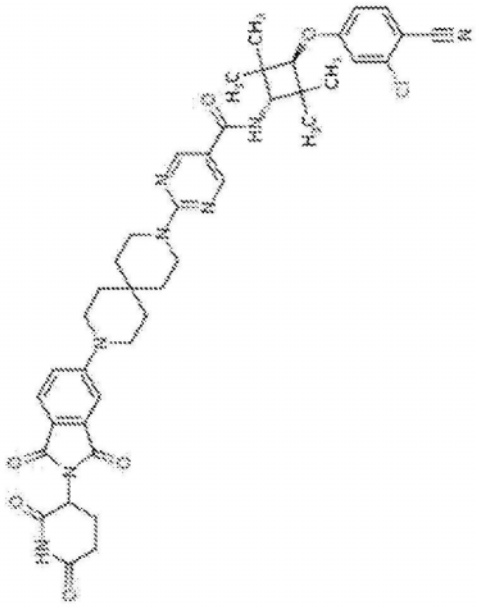
294		B	792.4	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO) δ11.07(s, 1H), 8.64- 8.60(m, 1H), 7.98- 7.87(m, 2H), 7.69- 7.55(m, 2H), 7.35- 7.20(m, 3H), 7.04- 6.96(m, 1H), 6.90- 6.83(m , 1H), 5.11 - 5.01 (m, 1H), 4.30(s, 1H), 4.09- 4.02(m, 1H), 3.70- 3.61(m, 4H), 3.58- 3.49(m, 4H), 2.97- 2.79(m, 1H), 2.65- 2.53(m, 2H), 2.05 - 1.97(m, 1H), 1.61- 1.55(m, 8H), 1.21 - 1.12 (d, *J*=29.4 Hz, 12H).	19
295		B	793.35	^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO) δ11.07(s, 1H), 8.64- 8.60(m, 1H), 7.98- 7.87(m, 2H), 7.69- 7.55(m, 2H), 7.35- 7.20(m, 3H), 7.04- 6.96(m, 1H), 6.90- 6.83(m , 1H), 5.11 - 5.01 (m, 1H), 4.30(s, 1H), 4.09- 4.02(m, 1H), 3.70- 3.61(m, 4H), 3.58- 3.49(m, 4H), 2.97- 2.79(m, 1H), 2.65- 2.53(m, 2H), 2.05 - 1.97(m, 1H), 1.61- 1.55(m, 8H), 1.21 - 1.12 (d, *J*=29.4 Hz, 12H).	19

图3续

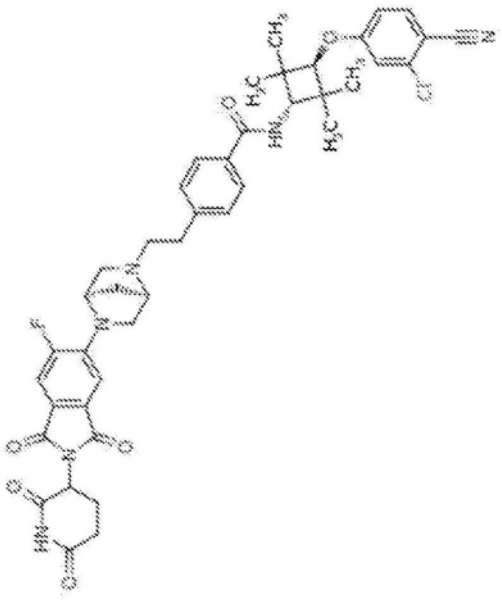
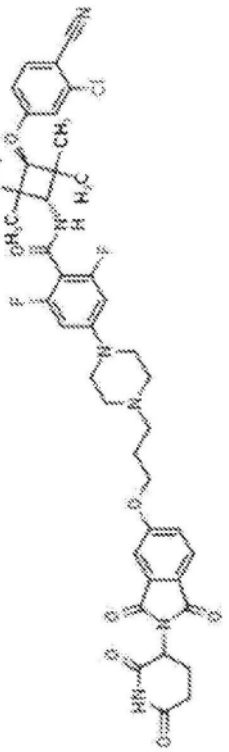
296		B	781.3	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) 7.75-7.70 (m, 3H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.73-3.55 (m, 3H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.86-2.64 (m, 8H), 2.11-1.92 (m, 3H), 1.27-1.22 (m, 12H);	1, 16
297		B	817.51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 1.10 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.92-2.09 (m, 3H), 2.50 (s, 4H), 2.51-2.73 (m, 4H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.28 (br, 4H), 4.00 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.23-4.26 (m, 3H), 5.10-5.15 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.33 Hz, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	9

图3续

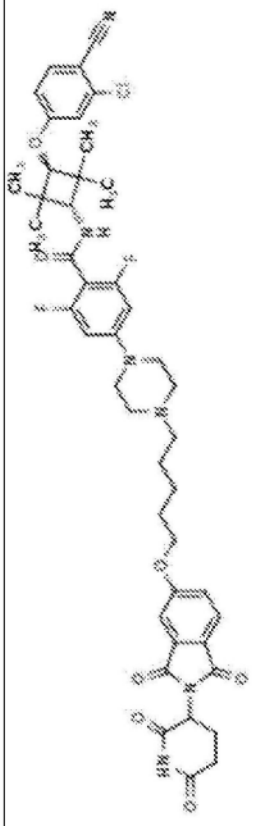
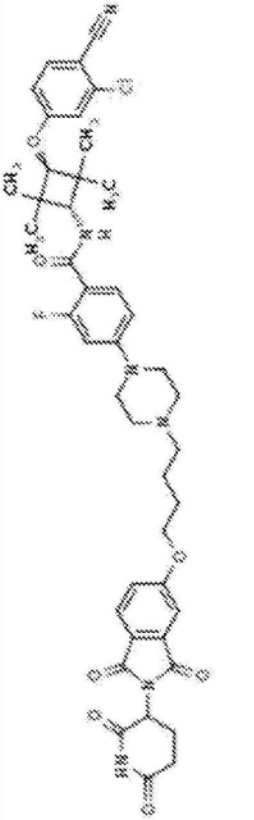
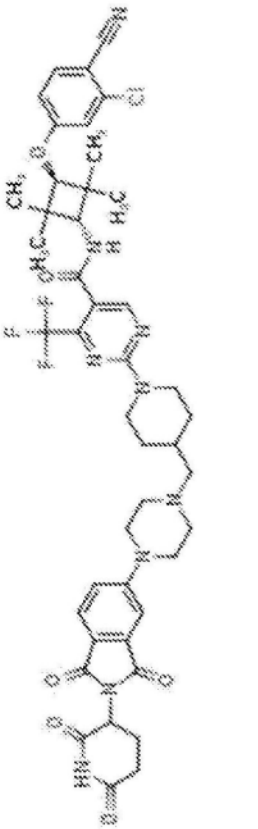
298		B	845.55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 1.10 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.41-1.58 (m, 4H), 1.77-1.81 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 2H), 2.42-2.49 (m, 4H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.23 (br, 4H), 4.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.19 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 7.00 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	9
299		B	813.53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 1.10 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.41-1.58 (m, 4H), 1.77-1.81 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 2H), 2.42-2.49 (m, 4H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.23 (br, 4H), 4.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.19 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 7.00 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	9
300		B	890.57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.00-1.07 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.82-1.88 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.30-3.33 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 4H), 3.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.63-4.72 (m, 2H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).	49，以2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸乙酯起始

图3续

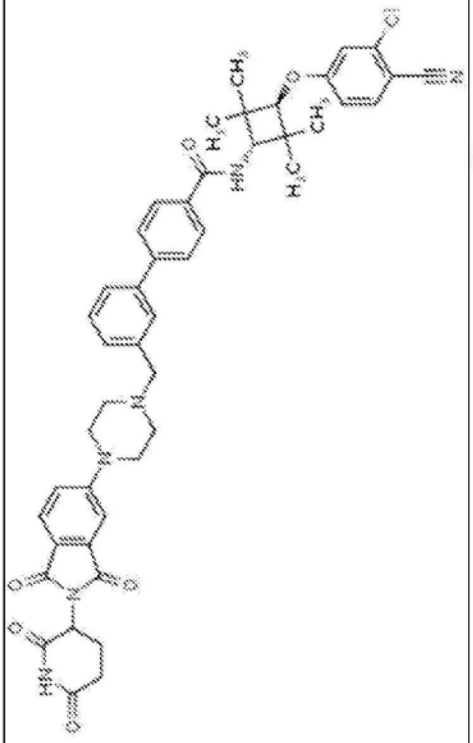
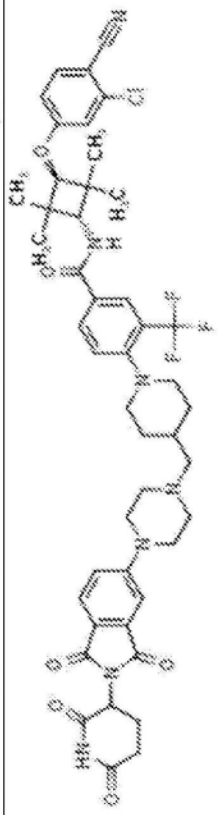
301		B	813.54	
302		B	888.58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.00-1.07 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.82-1.88 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.30-3.33 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 4H), 3.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.63-4.72 (m, 2H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).	49，以4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酸起始

图3续

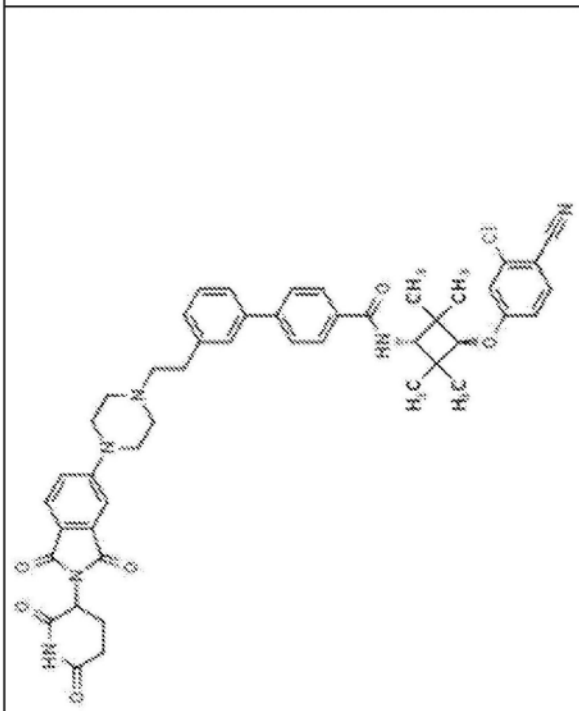
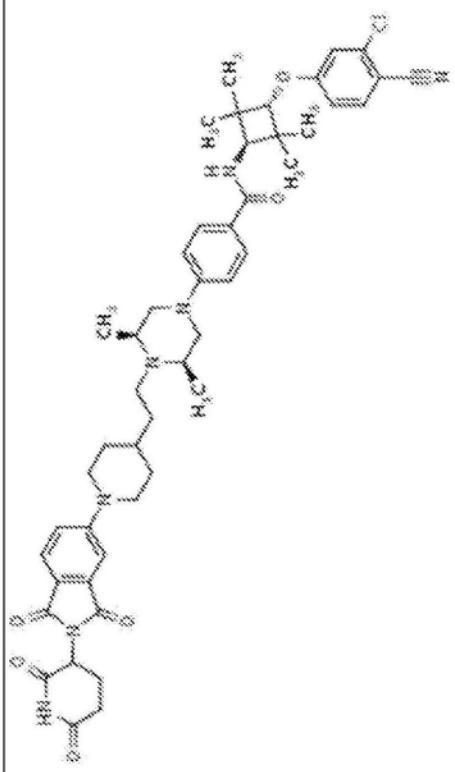
827.56	862.64
B	B
	
303	304

图3续

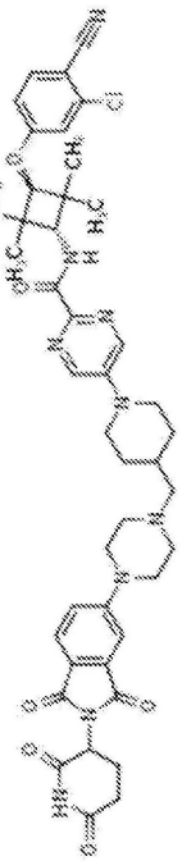
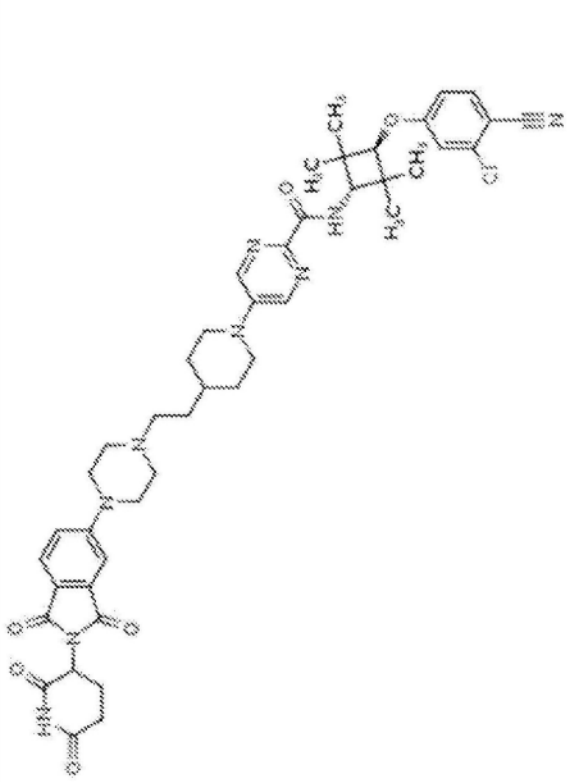
305		B	822.4	H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.10-8.07 (d, J=9 Hz, 1H), 7.89-7.86 (d, J=9 Hz, 1H), 7.67-7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.01-3.92 (m, 3H), 3.43 (s, 4H), 2.95-2.80 (m, 3H), 2.59 (s, 6H), 2.21-2.19 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.83-1.79 (d, J=11.1 Hz, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.11 (s, 6H);	49，以5-氟嘧啶-2-甲腈起始
306		B	836.5	H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.09-8.06 (d, J=9 Hz, 1H), 7.89-7.86 (d, J=9 Hz, 1H), 7.67-7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.00-3.92 (m, 3H), 3.42 (s, 4H), 2.91-2.83 (m, 3H), 2.59-2.54 (m, 6H), 2.39-2.25 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.80-1.76 (d, J=12 Hz, 2H), 1.58 (s,1H), 1.46-1.39 (m,2H),1.28-1.24 (d, J=11.1 Hz, 8H), 1.18 (s, 6H);	17，以5-氟嘧啶-2-甲腈起始

图3续

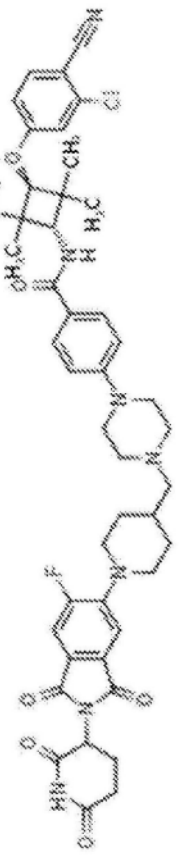
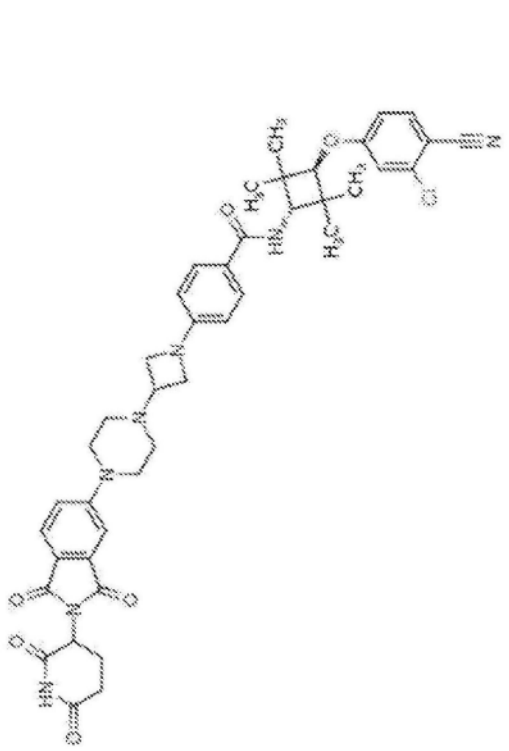
307		B	838.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 15.0, 10.0 Hz, 3H), 7.44 (dd, J = 18.6, 8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 – 6.89 (m, 3H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 1H), 3.77 (m, 2H),3.31 – 3.18 (m, 4H), 2.95 – 2.76 (m, 3H), 2.62 – 2.46 (m, 6H), 2.21 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 27.3 Hz, 8H) , 1.11 (d, J = 27.3 Hz, 6H).	49
308		B	778.3	HNMR (300 MHz, DMSO-$d6$, ppm) δ 11.08 (s, 1 H), 7.92-7.89 (d, J= 8.7Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 3H), 7.44 - 7.213 (m, 4H), 7.02 - 7.01 (d, J= 2.4Hz, 1H), 6.47-6.44 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.32(s, 1H), 4.07-4.02 (m, 3H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 4H), 3.32-3.31 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 6H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H);	19

图3续

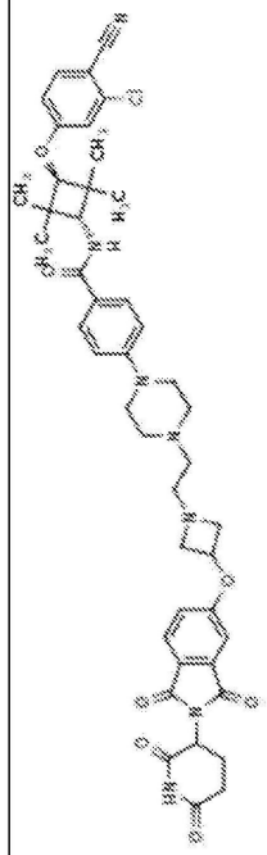
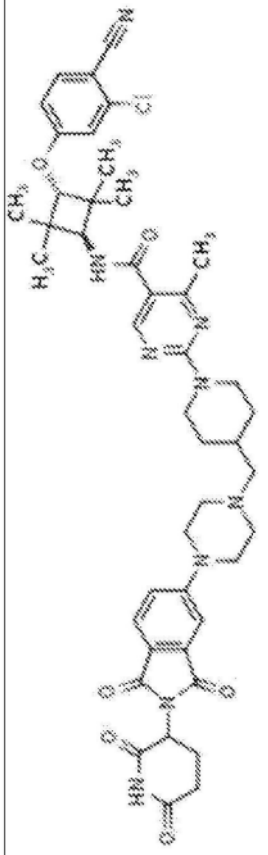
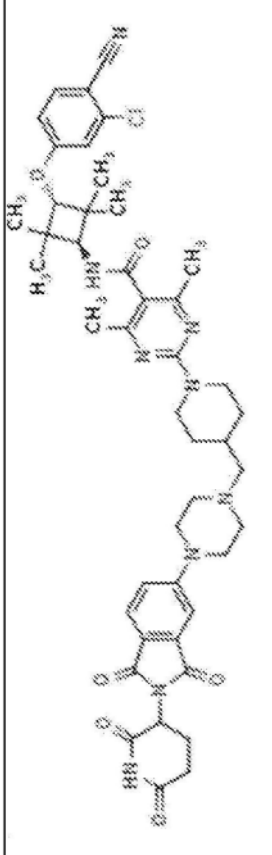
309		B	822.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ7.82-7.80 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 3H), 5.12-5.02 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.38-3.30(m, 6H), 2.82-2.70 (m, 5H), 2.67-2.64(m, 4H), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.27 (s, 6H), 1.21 (s, 6H);	23
310		B	836.59	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ7.82-7.80 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.13-7.12 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 3H), 5.12-5.02 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.38-3.30(m, 6H), 2.82-2.70 (m, 5H), 2.67-2.64(m, 4H), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.27 (s, 6H), 1.21 (s, 6H);	49，以2-氯-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯起始
311		B	850.6	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.10 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.80 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.91 (s, 1H), 2.01-2.04 (m, 1H), 2.18-2.22 (m, 8H), 2.55-2.61 (m, 3H), 2.83-2.89 (m, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.45 (br, 4H), 4.08 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.72 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 5.06-5.10 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H).	49，以2-氯-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯起始

图3续

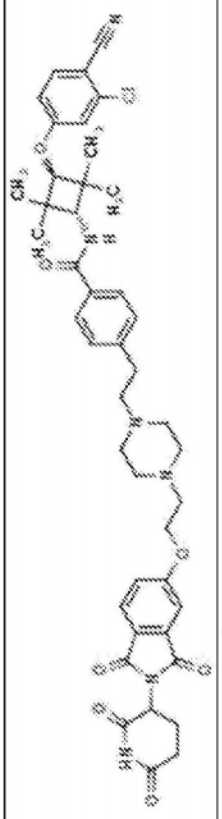
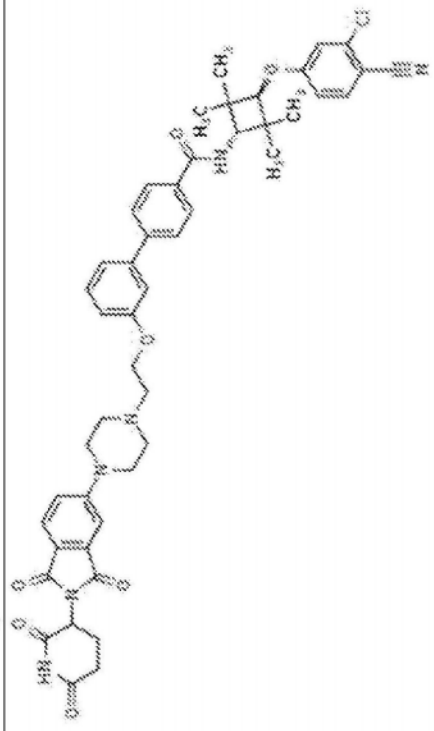
312		B	795.55
313		B	843.55

图3续

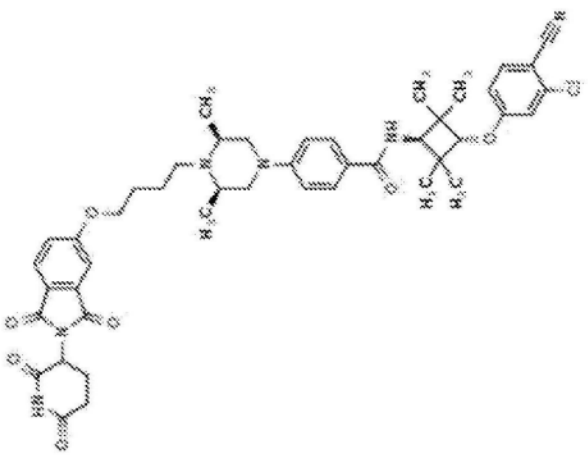
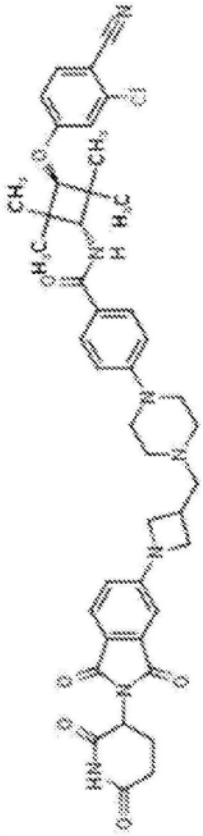
314		B	823.6
			1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.07 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 20.2, 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54-7.36 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02-6.86 (m, 3H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.16 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 2.65 (dt, J = 29.5, 6.6 Hz, 5H), 2.53 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.48 (p, J = 8.0 Hz, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.14-0.98 (m, 12H)..
			9
315		B	792.54
			H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 7.98-7.89 (d, J=9 Hz, 1H), 7.77-7.74 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.65-7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52-7.49 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.21-7.20 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.02-76.96 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.67-6.64 (d, J=8.1 Hz, 1H),5.08-5.02 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.18-4.04 (m, 3H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.30-3.26 (d, J=12 Hz, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.73-2.27 (m, 11H), 2.03-1.99 (m,1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H);
			65

图3续

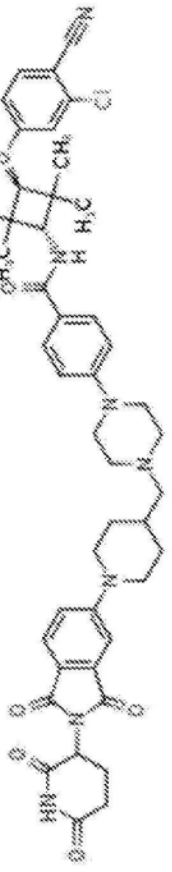
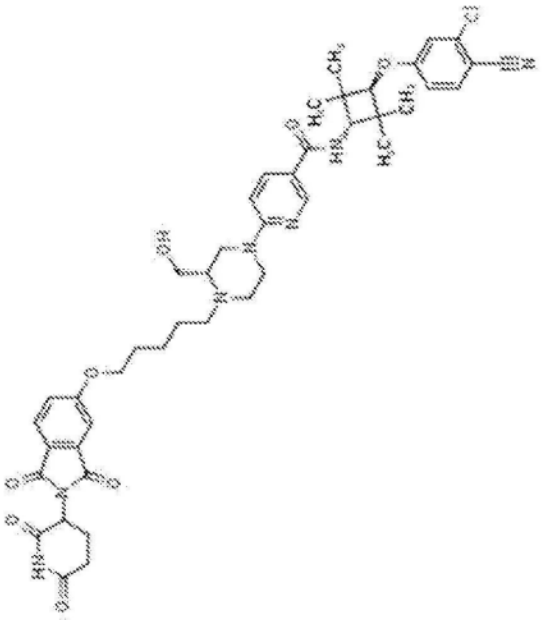
316		B	820.57	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 7.02 – 6.89 (m, 3H), 5.23 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 3H), 3.31 – 3.17 (m, 3H), 3.02 – 2.76 (m, 3H), 2.62 – 2.49 (m, 6H), 2.17 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.98 (dt, J = 10.9, 5.3 Hz, 1H), 1.90 – 1.74 (m, 3H), 1.14 (d, J = 27.4 Hz, 14H).	49, 70
317		B	840.57	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 7.02 – 6.89 (m, 3H), 5.23 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 3H), 3.31 – 3.17 (m, 3H), 3.02 – 2.76 (m, 3H), 2.62 – 2.49 (m, 6H), 2.17 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.98 (dt, J = 10.9, 5.3 Hz, 1H), 1.90 – 1.74 (m, 3H), 1.14 (d, J = 27.4 Hz, 14H).	14

图3续

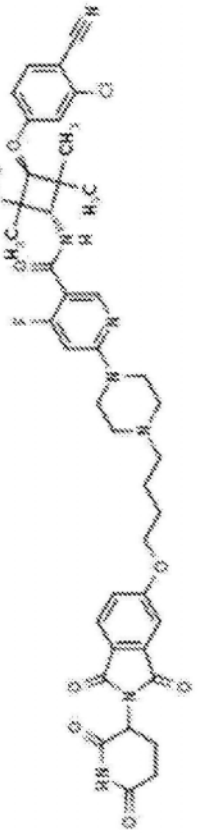
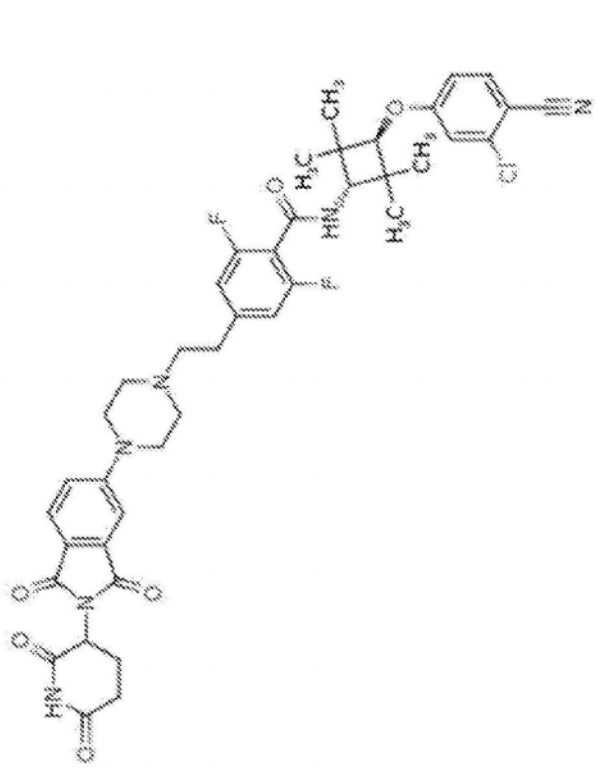
318		B	814.53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.62-1.67 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.24-2.44 (m, 6H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.86-2.90 (m, 1H), 3.60 (br, 4H), 3.96 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.20-4.24 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.08-5.13 (m, 1H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.36-7.39 (m ,1H), 7.44-7.45 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz ,1H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 10.4 Hz 1H), 11.11 (s, 1H).	109
319		B	787.49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 1.11 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.98-2.07 (m, 1H), 2.51-2.64 (m, 6H), 2.83-2.94 (m, 3H), 3.45 (s, 4H), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 5.02-5.13 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H).	110

图3续

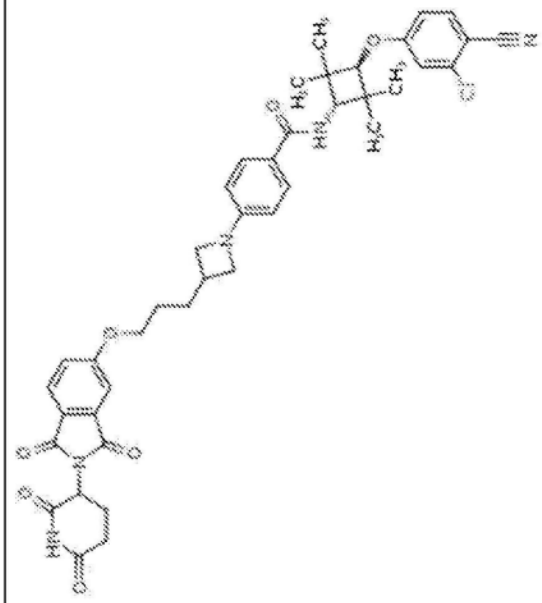
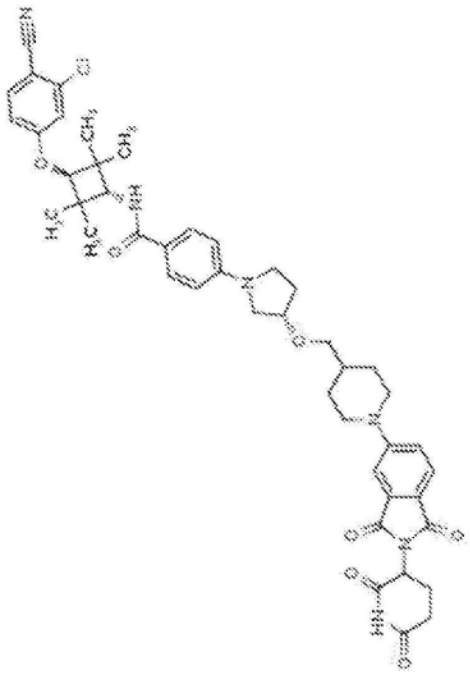
320		B	752.49	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.12 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.78-1.79 (m, 4H), 1.92-2.11 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.71-2.77 (m, 2H), 3.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.97-4.04 (m, 3H), 4.09 (br, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.92-5.03 (m, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.86-6.89 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 3H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).	111
321		B	821.56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.73-1.77 (m, 2H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.06-2.10 (m, 2H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.83-2.98 (m, 3H), 3.27-3.34 (m, 5H), 3.45-3.47 (m, 4H), 4.03-4.07 (m, 3H), 4.19 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 6.55 (d, *J* =8.8 Hz, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H),7.20-7.23 (m, 2H), 7.29 (d, *J* =1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).	112

图3续

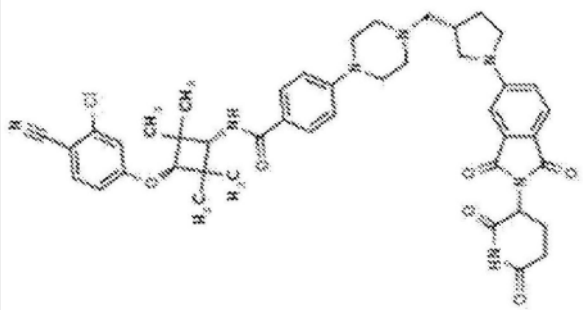
322		B	806.56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.13 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.72-2.17 (m, 4H), 2.34-2.42 (m, 3H), 2.58-2.71 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.28-3.33 (m, 6H), 3.43-3.60 (m, 3H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 6.81-7.01 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).	53

图3续

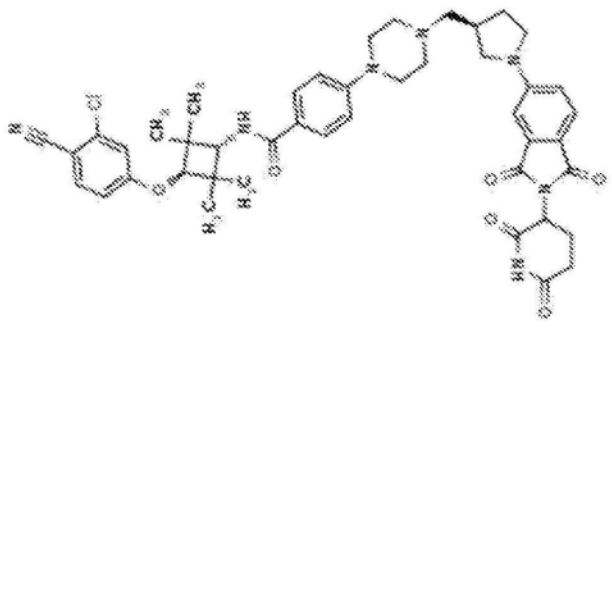
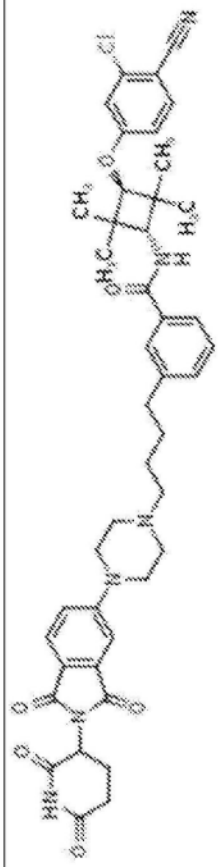
323		B	806.56	53
324		B	779.55	

图3续

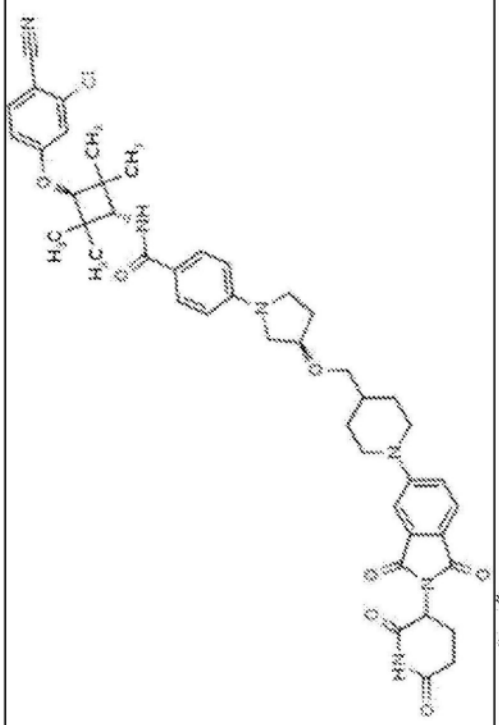
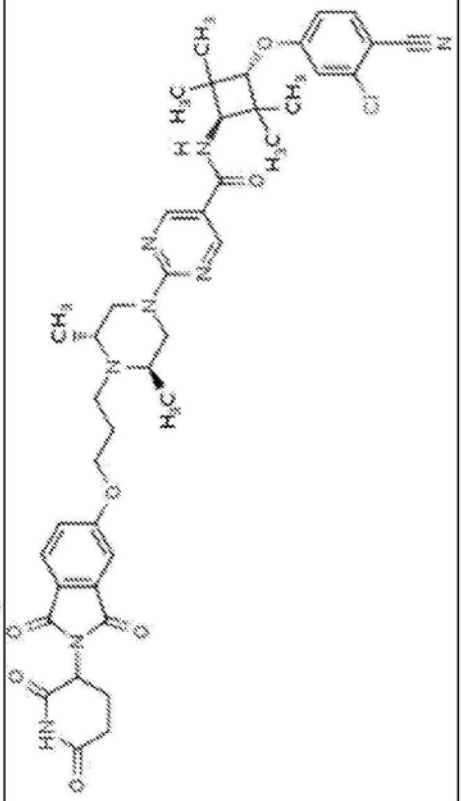
325		B	821.56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 9H), 1.73-1.74 (m, 2H), 1.80-1.84 (m, 1H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.06-2.08 (m, 2H), 2.33-2.39 (m, 3H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.83-2.98 (m, 3H), 3.27-3.27 (m, 2H), 3.33-3.34 (m, 2H), 3.46-3.50 (m, 1H), 4.03-4.07 (m, 3H), 4.19 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	113
326		B	811.4	^{1}H-NMR (300 MHz, CD3OD) δ8.71(s, 2H), 7.75- 7.67(m, 2H), 7.21- 7.17(m, 1H), 7.16- 7.08(m, 2H), 7.01- 6.93(m, 1H), 5.16- 5.06 (m, 1H), 4.26(s, 1H), 4.12(s, 1H), 4.02- 3.66(m, 6H), 3.11-3.03(m, 2H), 2.94- 2.77(m, 3H), 2.75-2.58(m, 1H), 2.48- 2.29(m, 1H), 2.16 - 2.04(m, 1H), 1.82- 1.65(m, 2H), 1.27 - 1.20 (d, J=20.7 Hz, 12H), 1.06-0.09(m, 6H)	9

图3续

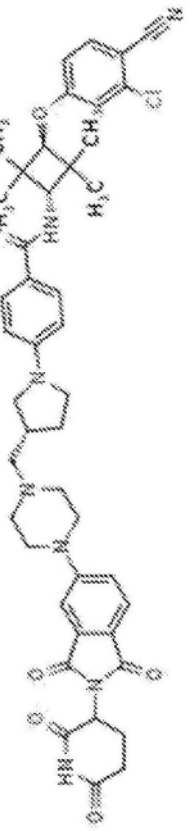
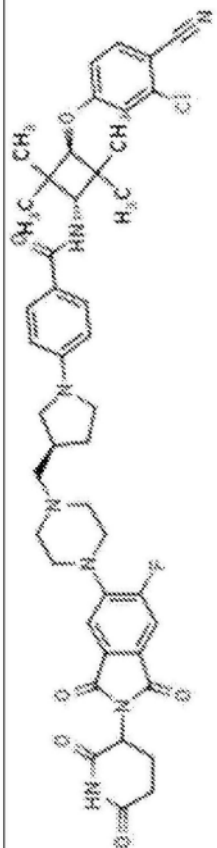
327		B	806.55	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 1.13 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.78-1.84 (m, 1H), 2.02-2.05 (m, 1H), 2.25-2.27 (m, 1H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 2H), 3.08-3.21 (m, 3H), 3.32-3.47 (m, 6H), 3.60-3.73 (m, 3H), 4.07-4.08 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.09-5.13 (m, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.97 (br, 1H), 11.12 (s, 1H).	53
328		B	824.55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.71-1.79 (m, 1H), 2.00-2.05 (m, 1H), 2.12-2.15 (m, 1H), 2.42 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.57-2.61 (m, 6H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.26-3.31 (m, 6H), 3.38-3.40 (m, 1H), 3.46 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J =9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J =3.6 Hz, 1H), 7.72-7.75 (m, 3H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H).	53

图3续

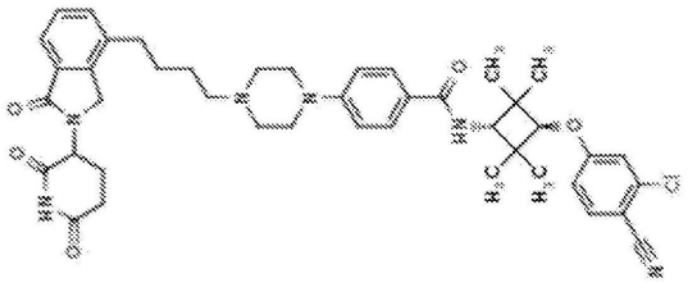
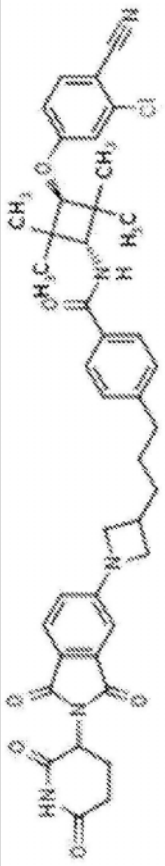
329		B	765.56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.50-1.53 (2H, m), 1.63-1.66 (2H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.34-2.47 (7H, m), 2.55-2.59 (1H, m), 2.66-2.70 (2H, m), 2.88-2.97 (1H, m), 3.25-3.31 (4H, m), 4.05 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.30-4.34 (2H, m), 4.46-4.50 (1H, m), 5.14 (1H, dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz), 6.95-7.02 (3H, m), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.46-7.48 (2H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 7.74 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 11.02 (1H, s).	8A
330		B	736.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.50-1.53 (2H, m), 1.63-1.66 (2H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.34-2.47 (7H, m), 2.55-2.59 (1H, m), 2.66-2.70 (2H, m), 2.88-2.97 (1H, m), 3.25-3.31 (4H, m), 4.05 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.30-4.34 (2H, m), 4.46-4.50 (1H, m), 5.14 (1H, dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz), 6.95-7.02 (3H, m), 7.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.46-7.48 (2H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 7.74 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 11.02 (1H, s).	113

图3续

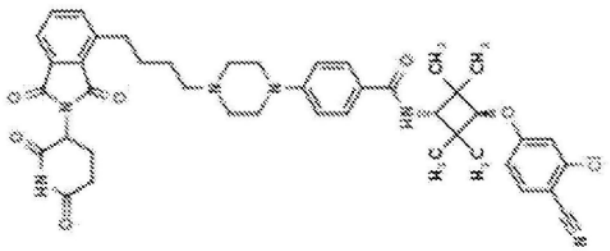
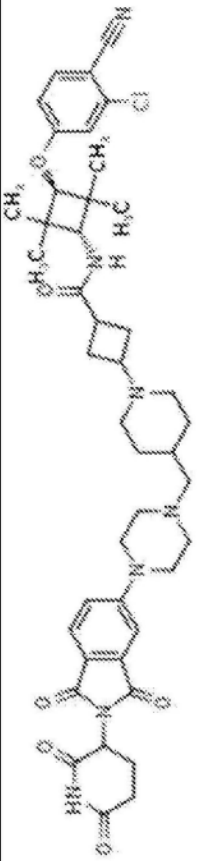
331		B	779.54	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.50-1.55 (2H, m), 1.62-1.67 (2H, m), 2.04-2.08 (1H, m), 2.33-2.36 (2H, m), 2.47-2.50 (4H, m), 2.55-2.62 (2H, m), 2.86-2.90 (1H, m), 3.07 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.23 (4H, s), 4.05 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.32 (1H, s), 5.14 (1H, dd, J = 12.8, 5.6 Hz), 6.95-7.02 (3H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.71-7.81 (5H, m), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.13 (1H, s).	8A
332		B	798.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.51 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.35-7.34 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.23-7.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.10-7.09 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.52-3.31 (m, 7H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.76-2.51 (m, 10H), 2.42-2.31 (m, 4H), 2.11-2.10 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.10 (s, 6H);	114

图3续

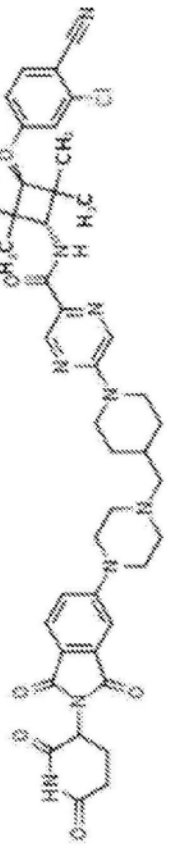
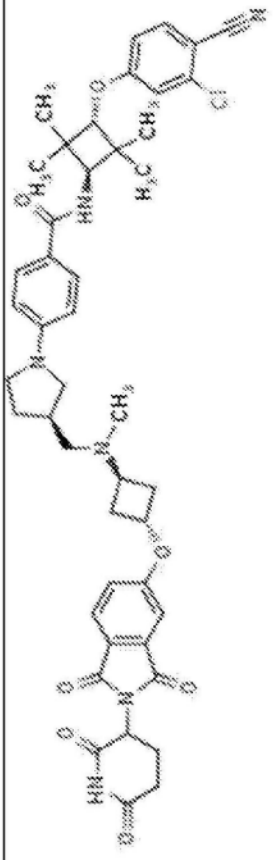
333		B	822.03	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.51 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.35-7.34 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 7.23-7.21 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.10-7.09 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.52-3.31 (m, 7H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.76-2.51 (m, 10H), 2.42-2.31 (m, 4H), 2.11-2.10 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.10 (s, 6H);	49
334		B	821.55	^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.82- 7.68 (m, 4H), 7.28- 7.10 (m, 3H), 7.02- 6.94 (m, 1H), 6.64- 6.57 (m, 2H), 5.14 - 5.05 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.69- 3.35 (m, 3H), 3.22- 3.06 (m, 2H), 2.96- 2.57 (m, 4H), 2.56-2.24 (m, 6H), 2.24- 2.03 (m, 5H), 1.92- 1.74 (m, 1H), 1.28- 1.22 (d, *J=18 Hz*, 12H);	73

图3续

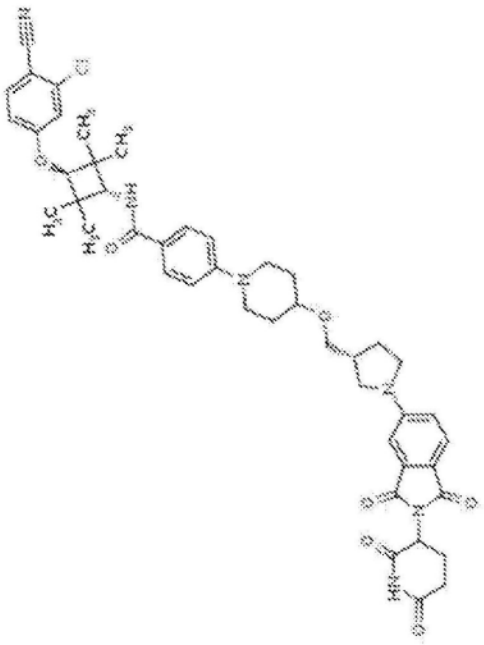
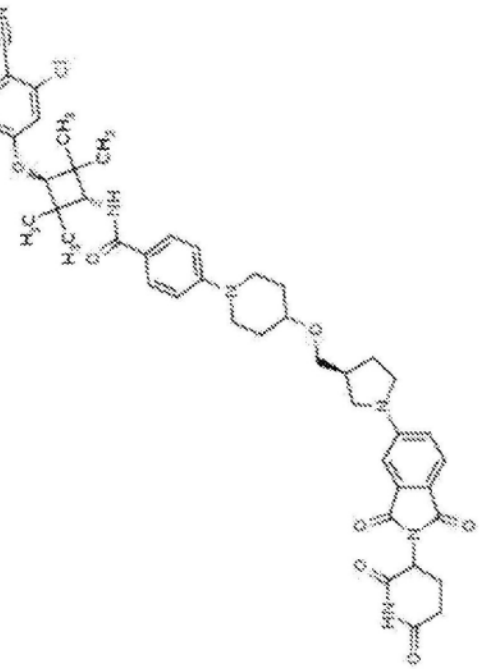
335		B	821.56	^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.82- 7.68 (m, 4H), 7.28- 7.10 (m, 3H), 7.02- 6.94 (m, 1H), 6.64- 6.57 (m, 2H), 5.14 - 5.05 (m, 1H), 4.94- 4.90 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.69- 3.35 (m, 3H), 3.22- 3.06 (m, 2H), 2.96- 2.57 (m, 4H), 2.56- 2.24 (m, 6H), 2.24- 2.03 (m, 5H), 1.92- 1.74 (m, 1H), 1.28- 1.22 (d, *J=18 Hz*, 12H); 113
336		B	821.56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.52-1.54 (m, 2H), 1.81-1.83 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 3H), 1.98-2.03 (m, 1H), 2.16-2.20 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.03-3.08 (m, 1H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 3H), 3.57-3.63 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.05 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.63(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.73(d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H). 113

图3续

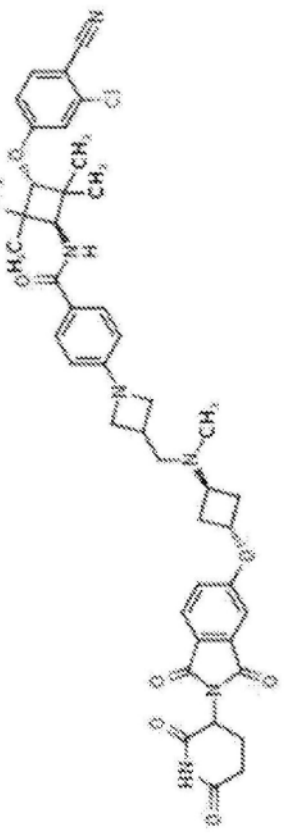
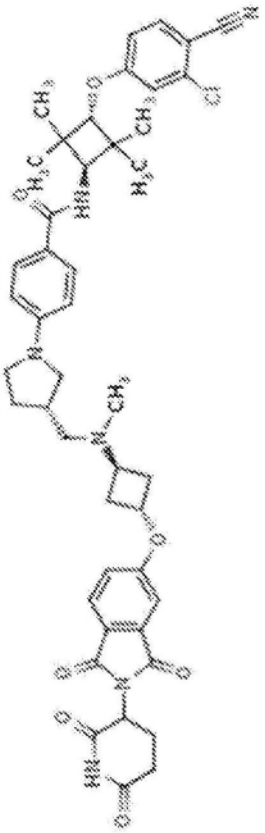
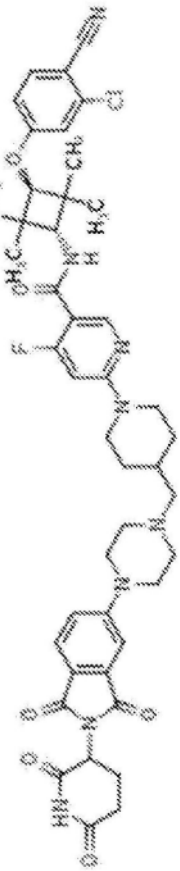
337		B	807.54	^{1}H NMR (400 MHz, *d6*-DMSO): δ11.11 (s, 1H), 7.91-7.73 (m, 4H), 7.44-7.01 (m, 5H), 6.43 (s, 2H), 5.12-4.96 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.04-3.98 (m, 3H), 3.53-3.33 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.61-2.30 (m, 5H), 2.23-2.08 (m, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 6H);	73
338		B	821.45	^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ7.82- 7.68 (m, 4H), 7.28- 7.10 (m, 3H), 7.02- 6.94 (m, 1H), 6.64- 6.57 (m, 2H), 5.14 - 5.05 (m, 1H), 5.01-4.90 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.60- 3.33 (m, 3H), 3.21- 3.09 (m, 2H), 2.92- 2.30 (m, 10H), 2.28- 2.05 (m, 5H), 1.90-1.73 (m, 1H), 1.28- 1.22 (d, *J=18 Hz*, 12H).	73
339		B	839.56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.00-1.08 (m, 2H), 1.12 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.73-1.94 (m, 3H), 1.99-2.06 (m, 1H), 2.19 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.46-2.49 (m, 4H), 2.54-2.67 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 3H), 3.38-3.49 (m, 4H), 3.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.31-4.40 (m, 3H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.71, 6.75 (two singles, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H).	49, 109

图3续

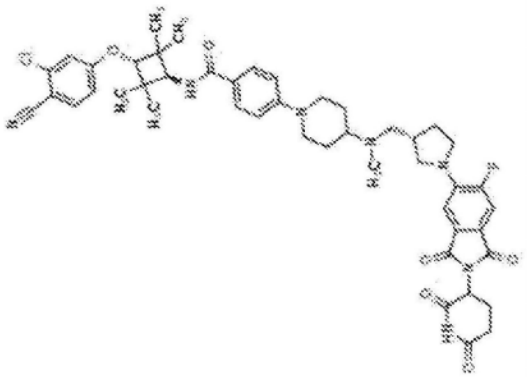
340		B	852.59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.47-1.51 (m, 3H), 1.67-1.78 (m, 3H), 1.99-2.03 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.43-2.45 (m, 2H), 2.53-2.60 (m, 3H), 2.73-2.92 (m, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.55-3.65 (m, 3H), 3.89-3.92 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 6.94-7.04 (m, 4H), 7.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H).	115

图3续

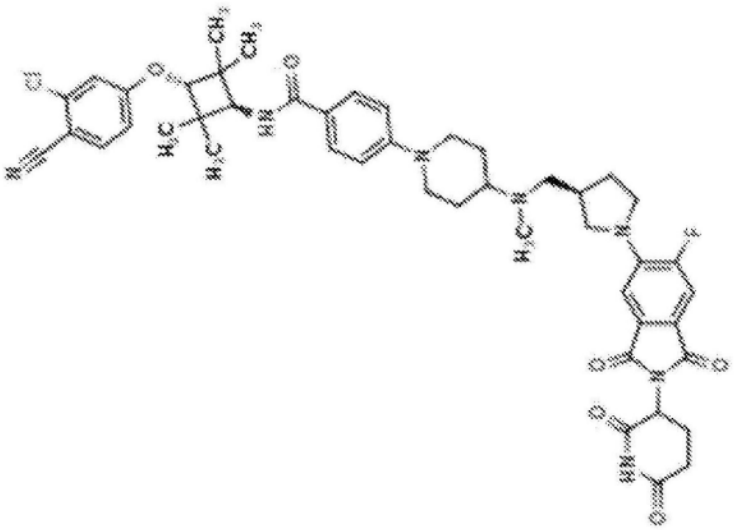
341		B	852.59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.12 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.48-1.49 (m, 3H), 1.67-1.78 (m, 3H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.43-2.45 (m, 2H), 2.53-2.60 (m, 3H), 2.73-2.92 (m, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.55-3.65 (m, 3H), 3.89-3.92 (m, 2H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 6.94-7.04 (m, 4H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H).	115

图3续

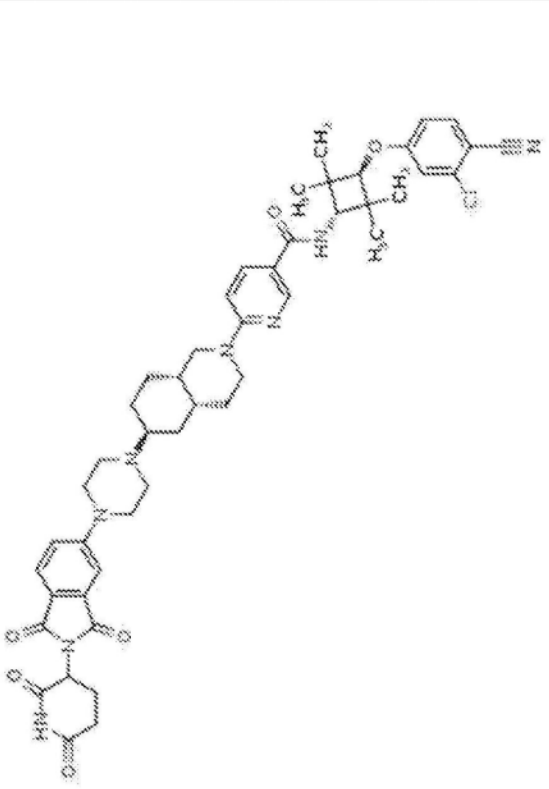
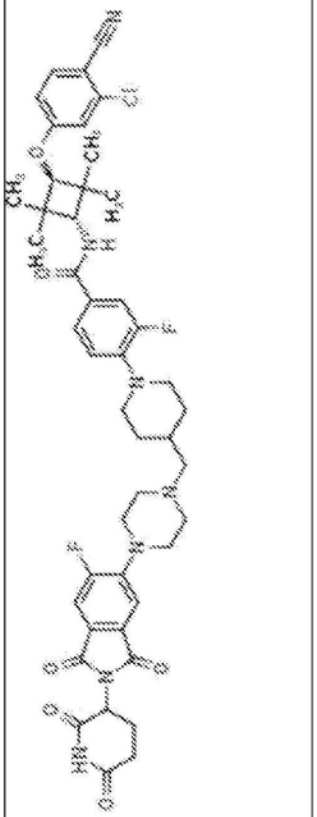
342		B	861.7	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.08 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 11.7, 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 25.1, 12.8 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 7H), 2.62 (m, 2H),2.51 (m, 1H), 2.01-1.75 (m, 5H), 1.64 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.50-1.11 (m, 21H).	94
343		B	856.56	H-NMR-PH-ARV-LS-049-E-0: (300 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 11.11 (br, 1H), 7.92-7.89 (d, *J*=8.7Hz, 1H), 7.75-7.61 (m, 4H), 7.47-7.45 (d, *J* =7.5Hz, 1H),7.22-7.21 (d, *J* =2.4Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.08-4.05 (d, *J* =9.3Hz, 1H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 4H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 6H), 2.27-2.25 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.31-1.28 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H);	49

图3续

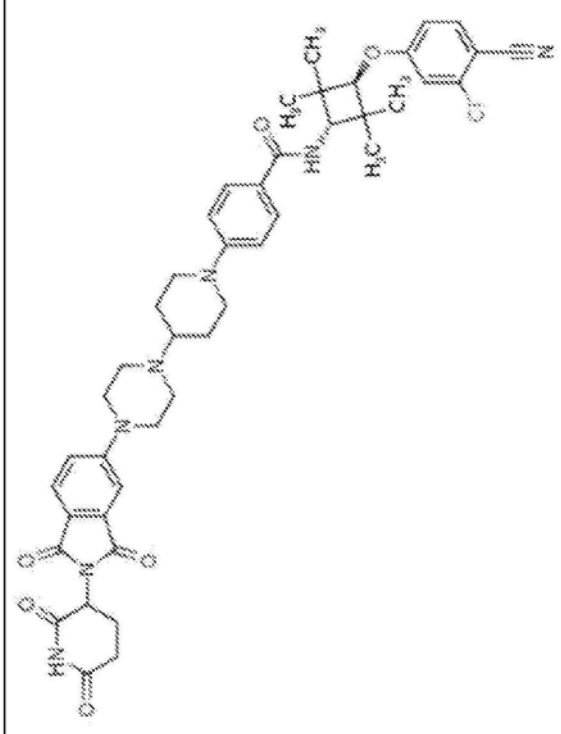
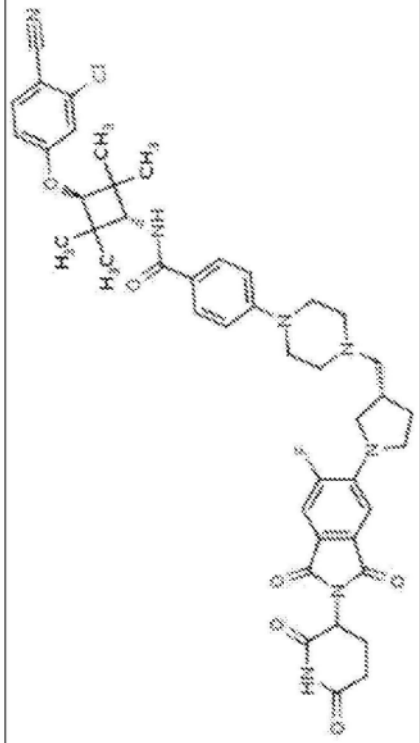
344		B	806.55	H-NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 11.11 (br, 1H), 7.92-7.89 (d, *J*=8.7Hz, 1H), 7.75-7.61 (m, 4H), 7.47-7.45 (d, *J* =7.5Hz, 1H),7.22-7.21 (d, *J* =2.4Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.08-4.05 (d, *J* =9.3Hz, 1H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 4H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 6H), 2.27-2.25 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.31-1.28 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H);	52
345		B	824.4	1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.06 – 6.89 (m, 4H), 5.03 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.78-3.56 (m, 3H), 3.35-3.26 (m, 4H), 2.94 – 2.75 (m, 1H), 2.60 – 2.48 (m, 5H), 2.45-2.37 (m, 3H), 2.32 – 2.28 (m, 2H), 2.19-1.98 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	53

图3续

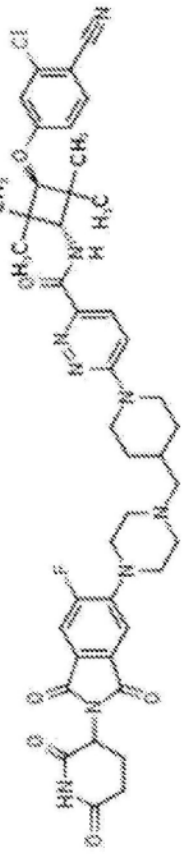
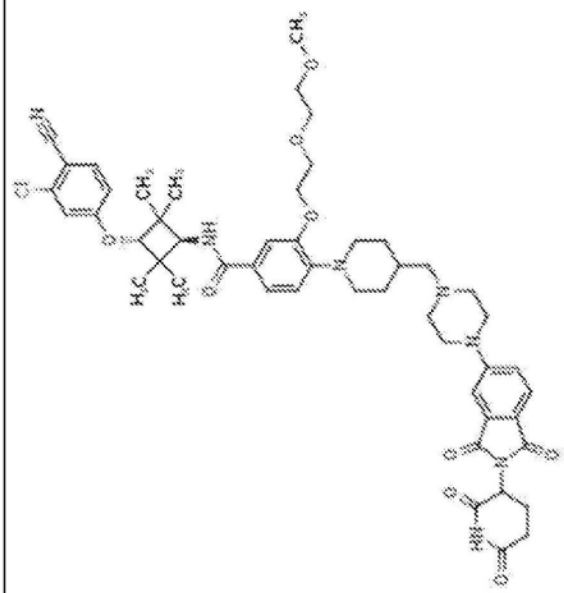
346		B	840.55	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.04 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 – 6.89 (m, 4H), 5.03 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.78-3.56 (m, 3H), 3.35-3.26 (m, 4H), 2.94 – 2.75 (m, 1H), 2.60 – 2.48 (m, 5H), 2.45-2.37 (m, 3H), 2.32 – 2.28 (m, 2H), 2.19-1.98 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.09 (s, 6H).	49
347		B	938.66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.29-1.34 (2H, m), 1.68-1.73 (1H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 2.24 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.51-2.61 (8H, m), 2.84-2.92 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.46-3.48 (6H, m), 3.55-3.57 (2H, m), 3.60-3.64 (2H, m), 3.78-3.80 (2H, m), 4.05 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.14-4.16 (2H, m), 4.32 (1H, s), 5.05-5.10 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.99-7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.32-7.35 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.09 (1H, s).	52, 116

图3续

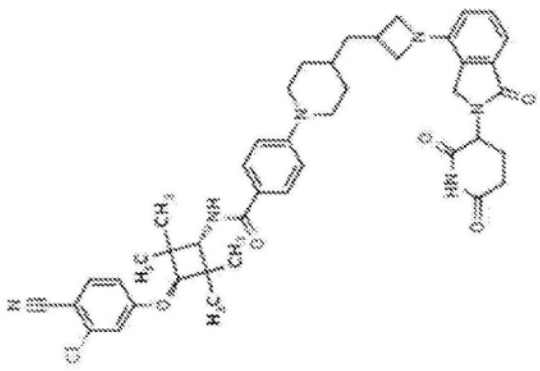
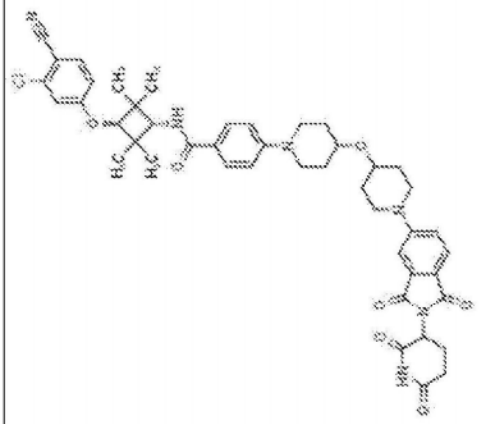
348		B	777.56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.13 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.29-1.34 (2H, m), 1.68-1.73 (1H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 2.24 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.51-2.61 (8H, m), 2.84-2.92 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.46-3.48 (6H, m), 3.55-3.57 (2H, m), 3.60-3.64 (2H, m), 3.78-3.80 (2H, m), 4.05 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.14-4.16 (2H, m), 4.32 (1H, s), 5.05-5.10 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.99-7.02 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.32-7.35 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.09 (1H, s).	117
349		B	821.56	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (6H, s), 1.26 (6H, s), 1.49-1.54 (4H, m), 1.89-1.91 (4H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.54-2.67 (1H, m), 2.85-2.89 (1H, m), 3.04 (2H, t, J = 10.0 Hz), 3.23-3.26 (3H, m), 3.64-3.83 (6H, m), 4.04 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.32 (1H, s), 5.04 (1H, dd, J = 5.2, 12.8 Hz), 6.96-7.02 (3H, d, m), 7.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.24 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.33 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.08 (1H, s).	52, 118

图3续

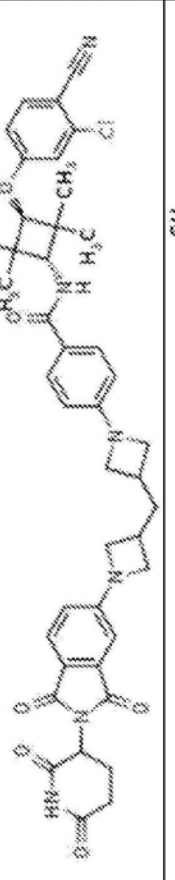
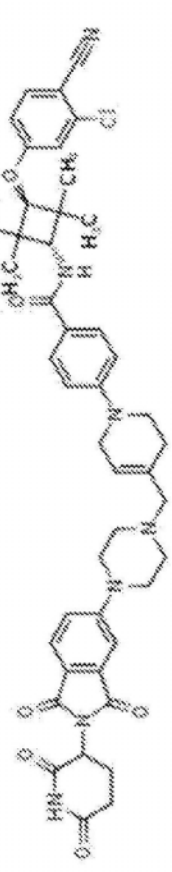
350		B	839.35	^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.54（s, 1H), 7.77- 7.64(m, 2H), 7.36(s, 1H), 7.26- 7.12(m, 2H), 7.02- 6.96(m, 1H), 6.65- 6.57(m , 1H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 4.28(s, 1H), 4.12- 4.04(m, 3H), 3.71(m, 4H), 3.08- 2.98(m, 2H), 2.90- 2.55(m, 7H), 2.37- 2.31(m, 2H), 2.15- 1.93(m, 4H), 1.37- 1.30(m, 2H), 1.28 - 1.23 (d, J=21 Hz, 12H).	52, 109
351		B	763.5		
352		B	818.55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.13 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.88-1.92 (m, 1H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.18 (t, J = 8 Hz, 1H), 2.25 (br, 2H), 2.46 (br, 3H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.84-2.89 (m, 1H), 2.96 (s, 2H), 3.46-3.47 (m, 5H), 3.79 (s, 2H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 5.05-5.11 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H).	119

图3续

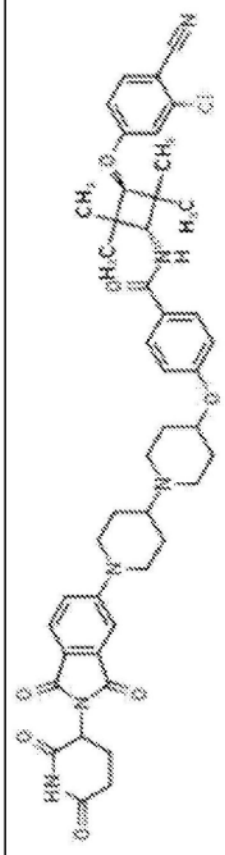
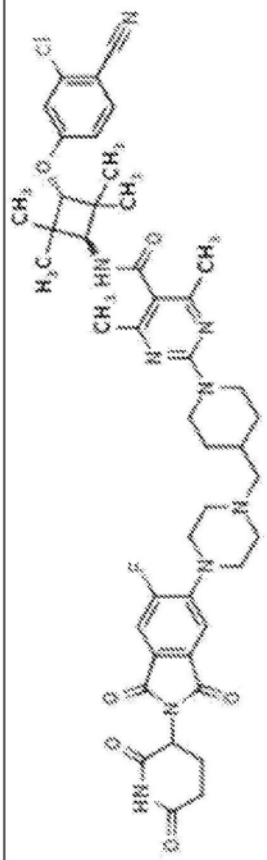
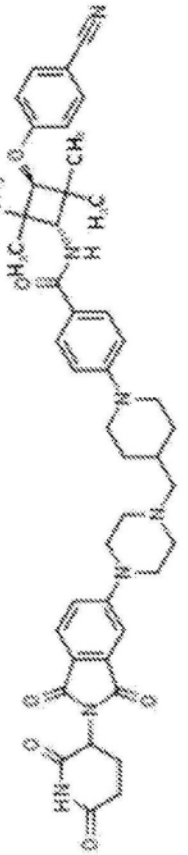
353		B	821.2	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.74-7.67 (m, 3H), 7.58-7.55(m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 3H), 6.83-6.81 (m, 1H), 6.14-6.11 (m, 1H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 3H), 3.04-2.92 (m, 4H), 2.88-2.51 (m, 3H) , 2.16-2.10 (m, 3H), 1.96-1.88 (m, 3H), 1.84-1.73(m, 2H) ,1.67-1.65 (m, 4H), 1.46 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 6H);	120
354		B	868.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCL_3$): δ 8.04 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 25.5, 9.1 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.97-4.78 (m, 3H), 4.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.27 (s, 4H), 2.96-2.63 (m, 6H), 2.59 (s, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.13 (dd, *J* = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 1.83 (d, *J* = 13.2 Hz, 3H), 1.20 (s, 12H), 1.11 (s, 2H).	63
355		B	786.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCL_3$): δ 8.04 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 25.5, 9.1 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.97-4.78 (m, 3H), 4.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.27 (s, 4H), 2.96-2.63 (m, 6H), 2.59 (s, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.13 (dd, *J* = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 1.83 (d, *J* = 13.2 Hz, 3H), 1.20 (s, 12H), 1.11 (s, 2H).	49

图3续

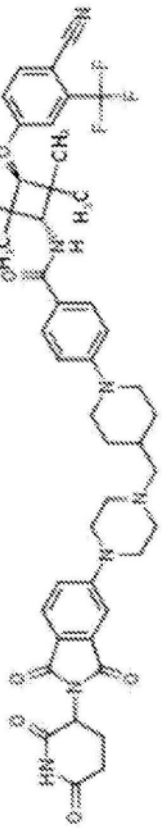
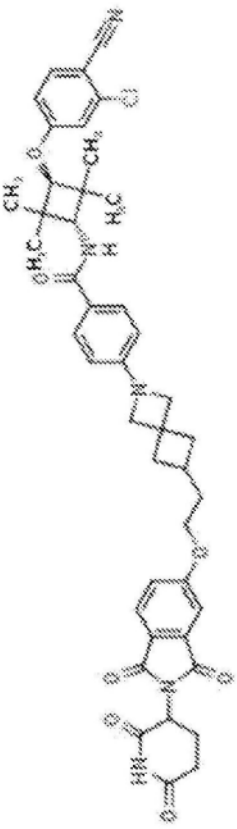
356		B	854.2	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 17.8, 8.5 Hz, 3H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44-7.22 (m, 4H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.08 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.95-3.75 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.38-3.20 (m, 4H), 2.95-2.70 (m, 3H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.32 (brs, 2H), 2.04-2.02 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 3H), 1.19 (d, J = 26.9 Hz, 14H).	49
357		B	778.5	^{1}H NMR (300 MHz, $d6$-DMSO) δ 1.13 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.89-2.08 (m, 5H), 2.31-2.40 (m, 3H), 2.51-2.64 (m, 2H), 2.82-2.98 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.04-4.07 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 5.10-5.16 (m, 1H), 6.40-6.42 (m, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.83-7.92 (m, 2H), 11.1 (s, 1H);	121

图3续

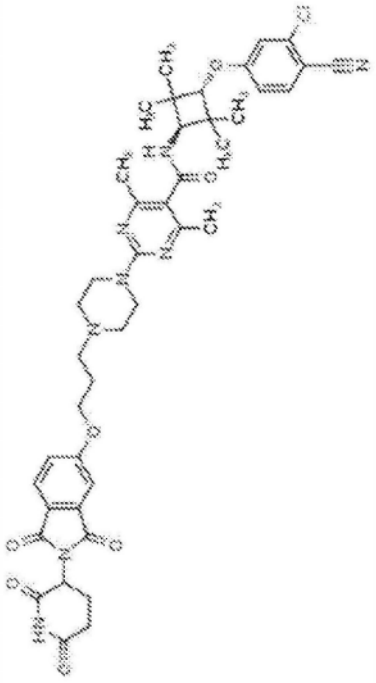
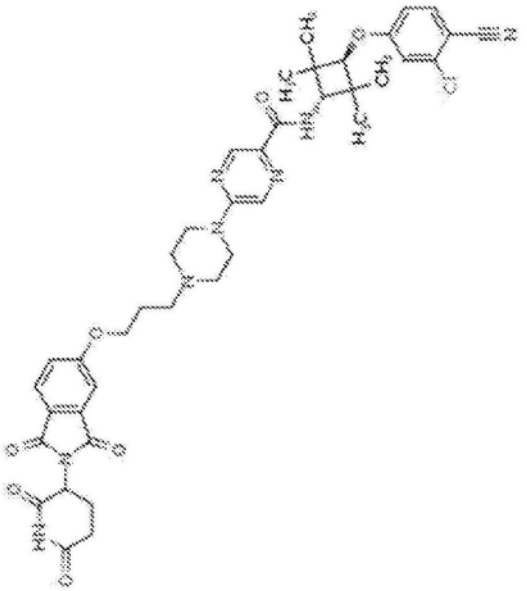
358		B	811.32	1H NMR (300 MHz, CDCL3) δ 8.29 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 4.24 (dt, J = 11.9, 7.0 Hz, 7H), 4.08 (s, 1H), 3.09 (s, 9H), 2.98 – 2.77 (m, 5H), 2.40(s, 2H), 2.21- 2.14 (m, 1H), 1.27 (d, J = 3.9 Hz, 12H);	9, 63
359		B	783.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96-7.81 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.28 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.89 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.60 (d, *J* = 15.9 Hz, 4H), 2.04 (s, 4H), 1.17 (d, *J* = 18.4 Hz, 12H), 1.05 (s, 4H);	9, 63

图3续

360		B	783.1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.27 – 8.12 (m, 1H), 7.92 – 7.76 (m, 3H), 7.46 – 7.29 (m, 3H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.23 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.95 – 2.76 (m, 1H), 2.59-2.50 (s, 6H),2.45(s,2H), 2.07 – 1.89 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.11 (s, 6H).	9, 63
361		B	854.3	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.27 – 8.12 (m, 1H), 7.92 – 7.76 (m, 3H), 7.46 – 7.29 (m, 3H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.23 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.95 – 2.76 (m, 1H), 2.59-2.50 (s, 6H),2.45(s,2H), 2.07 – 1.89 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.11 (s, 6H).	49
362		B	872.7	H-NMR (400 MHz, DMSO-$d6$) 11.12 (s, 1H),7.91-7.86 (m, 2H),7.75-7.72 (d, J = 11.6Hz, 1H), 7.47-7.45 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.34-7.32 (d, J = 8Hz, 1H), 7.22-7.21 (d, J = 4Hz, 1H), 7.01-6.91 (m, 3H), 5.14 -5.09 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.01- 3.98 (d, J = 9.2Hz, 1H), 3.84-3.81 (d, J = 12.8Hz, 2H), 3.26 (s, 4H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.81-2.755 (m,	49

图3续

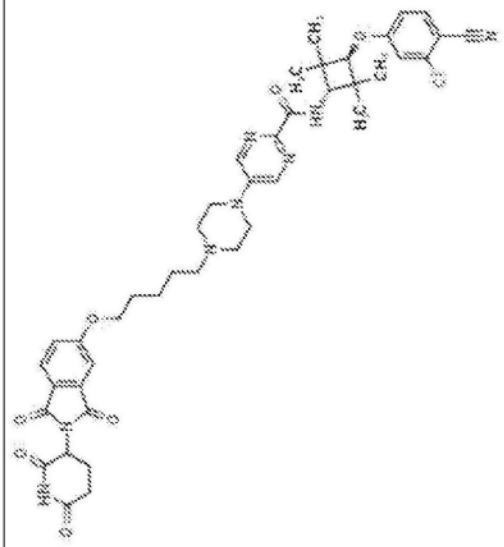
363		C	811.4	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.79-7.68 (m, 2H), 7.37 (s, 1H),7.31-7.28 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.51-3.45 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 7H), 2.57-2.48 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.75-1.46 (m, 4H), 1.26 (s, 6H),1.19 (s, 6H); 2H), 2.54-2.48 (m, 6H), 2.22-2.21 (d, *J* = 6Hz, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.05 (s, 6H)	9

图3续

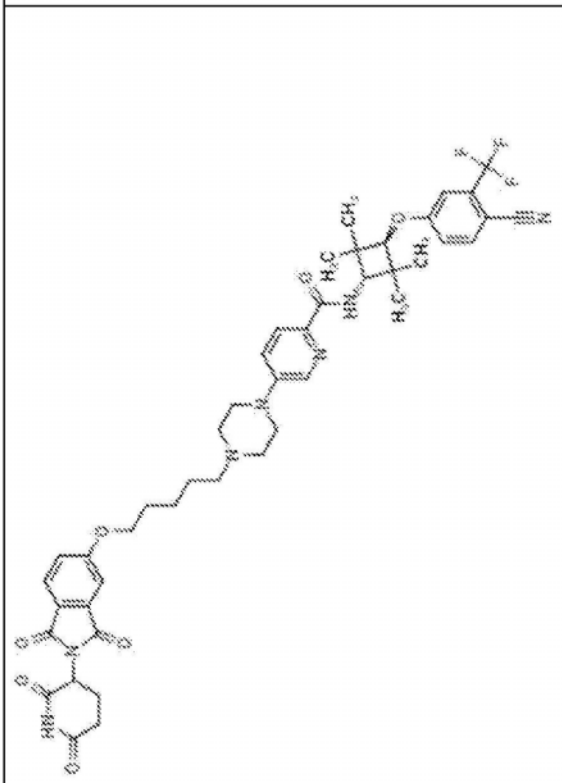
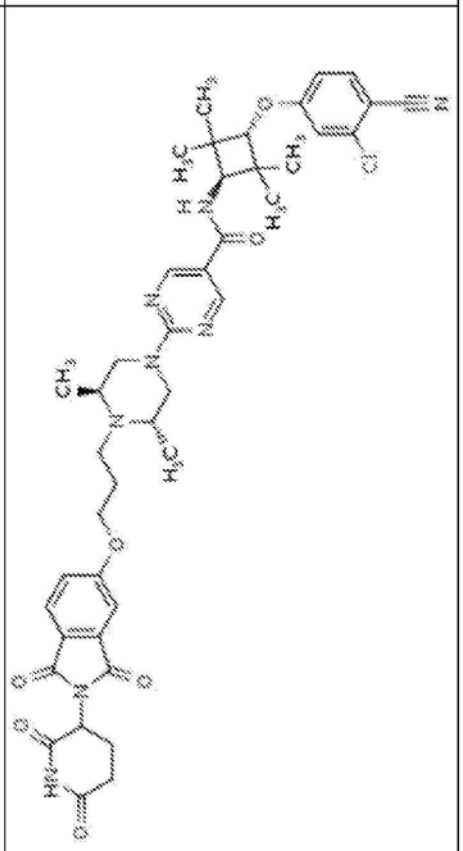
364		C	844.32
365		C	811.6

图3续

366	D			
367	D			
368	D			

图3续

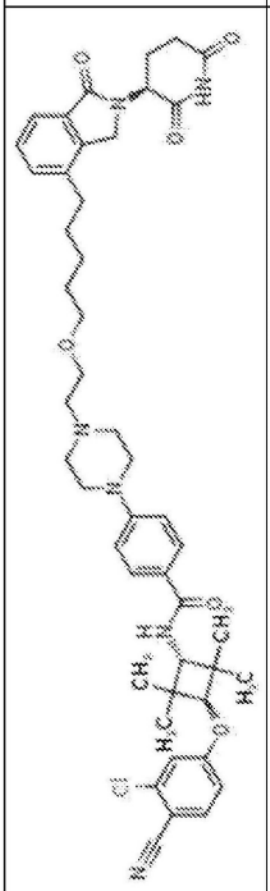
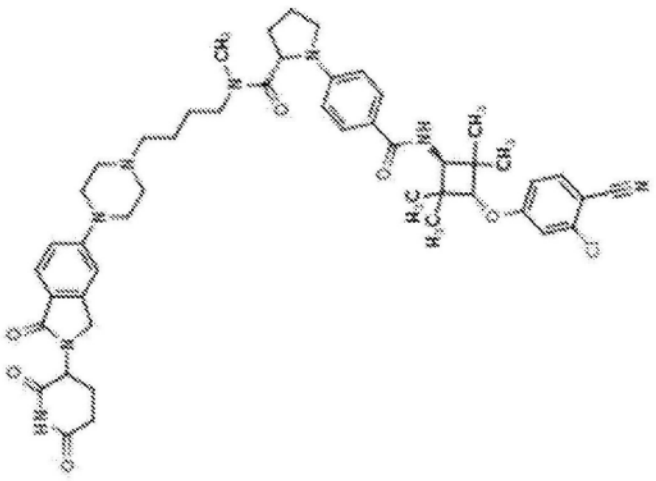
D	D
	
369	370

图3续

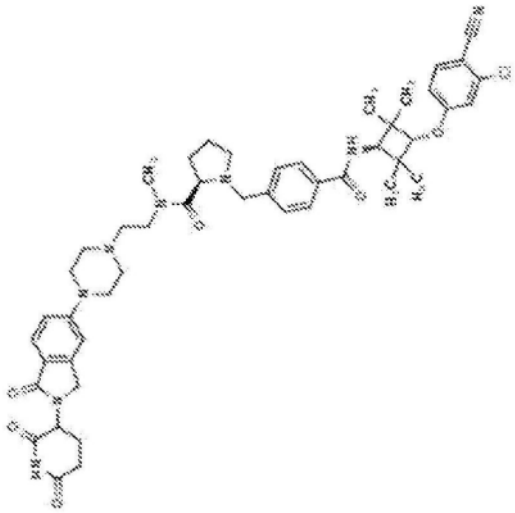
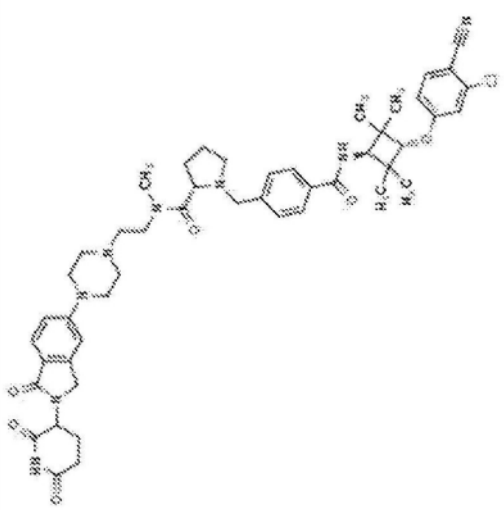
		877.4	
371		D	
372		D	

图3续

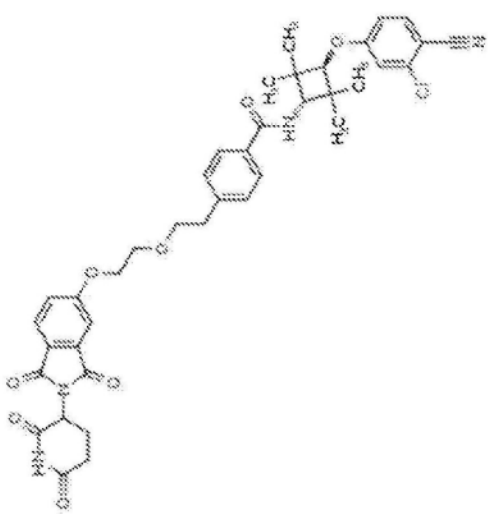
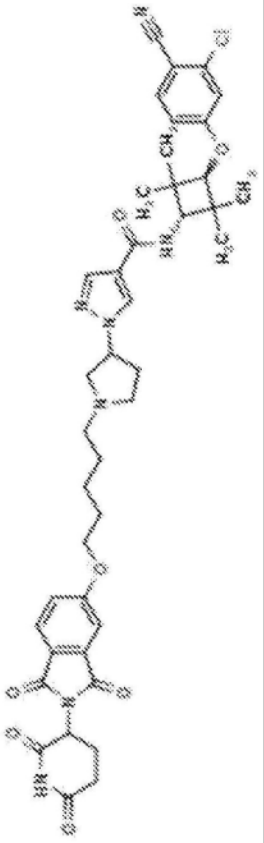
373		D	727.3
374		D	784.2

图3续

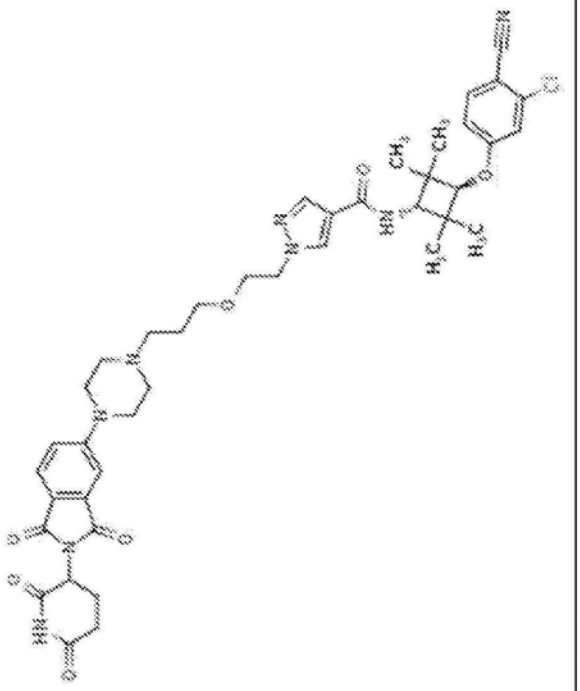
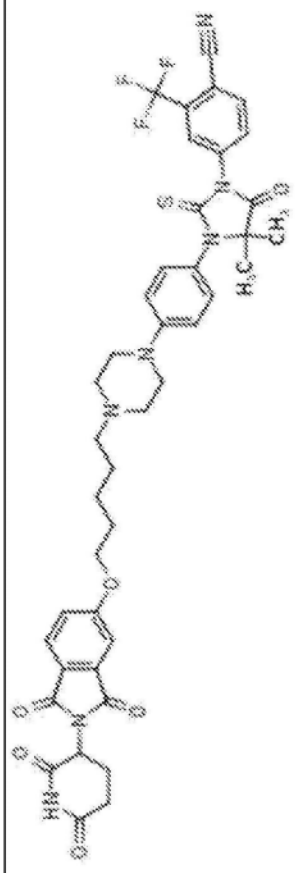
375		D	799.2
376		D	816.2

图3续

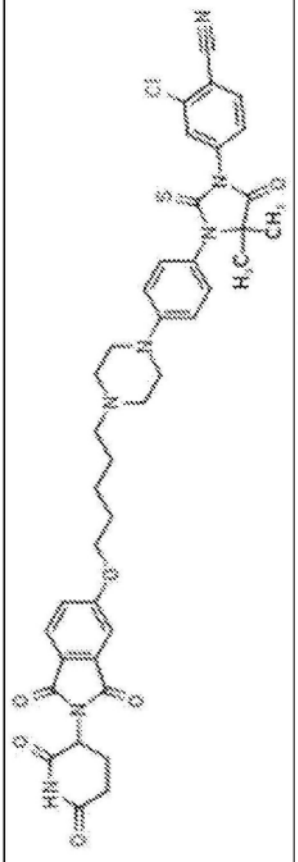
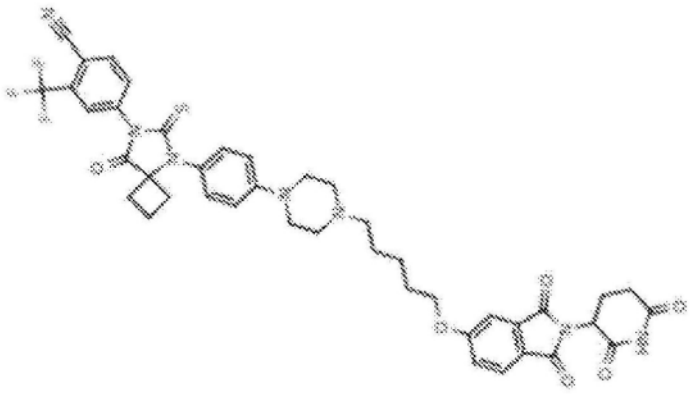
377		D	782.2
378		D	828.2

图3续

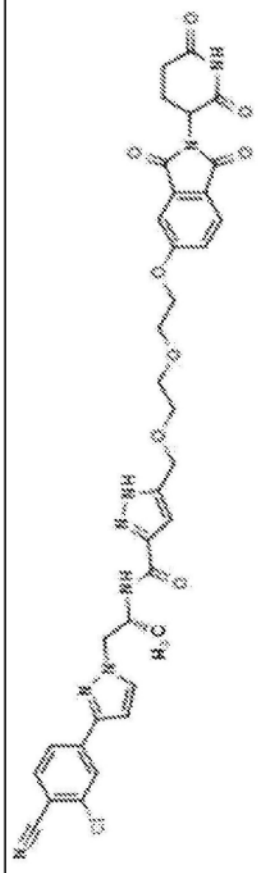
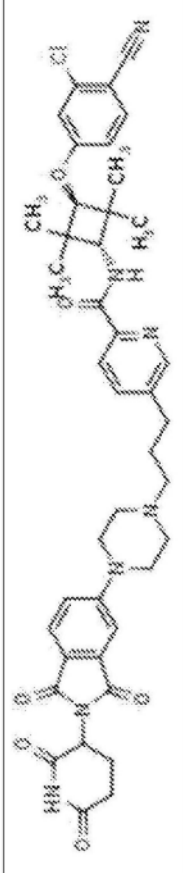
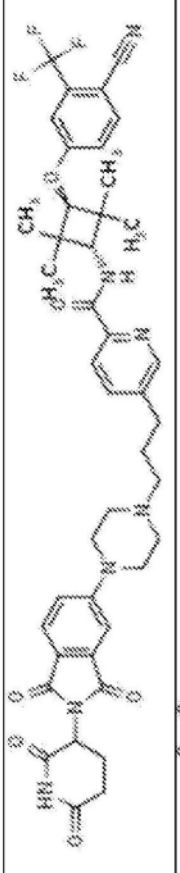
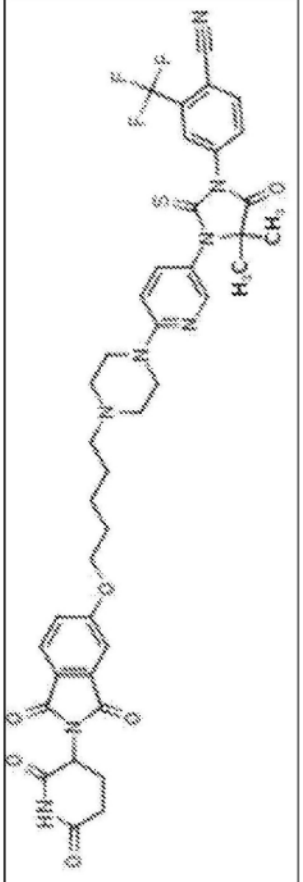
379		D	729.18	
380		D	766.27	
381		D	800.3	
382		D	817.2	

图3续

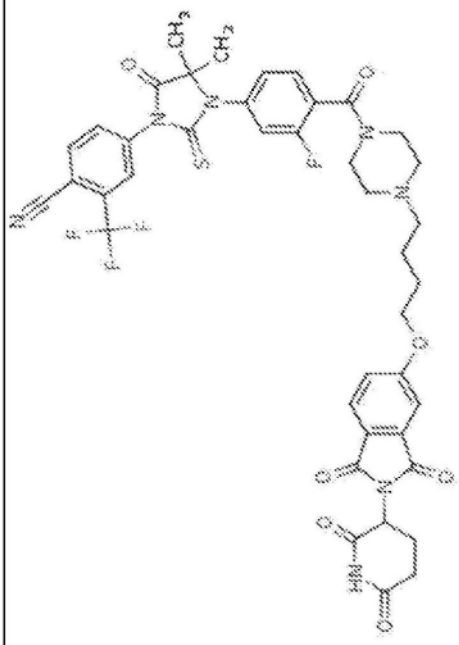
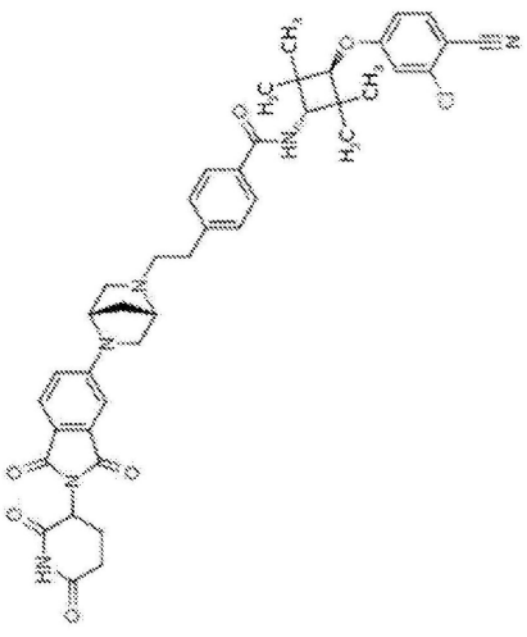
383		D	848.2	H-NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.04-7.95 (m, 3H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.34-7.33 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 3H), 4.98-4.93 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.94-2.72 (m, 3H), 2.67-2.56 (m, 5H), 2.25-2.13 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.68 (s, 6H); 122
384		D	763.5	

图3续

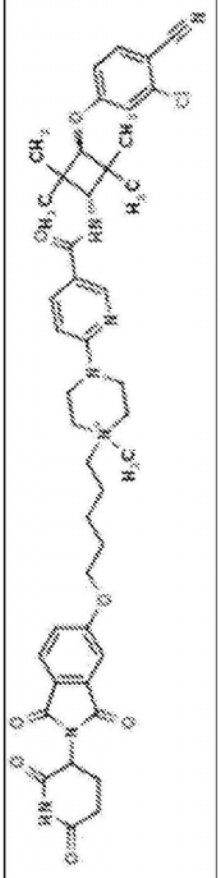
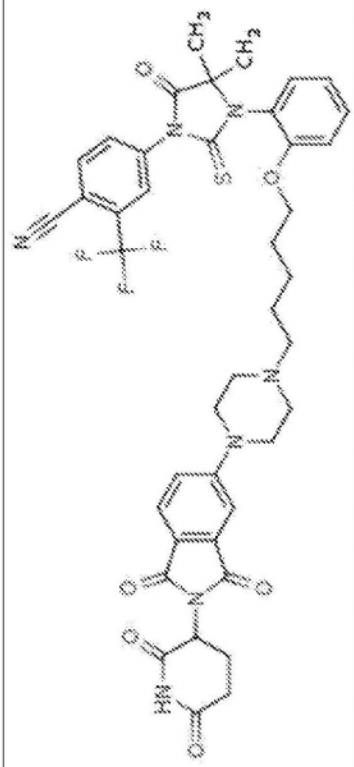
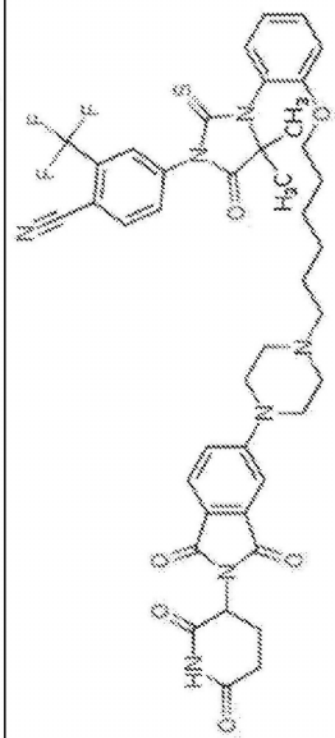
385		D	824.57
386		D	816.5
387		D	830.5

图3续

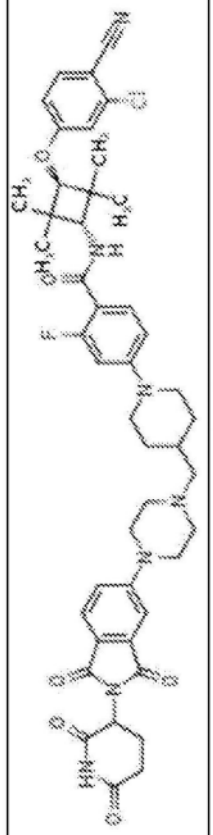
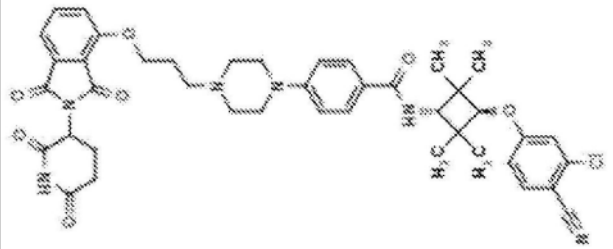
388		D	838.57
389		D	781.52

图3续

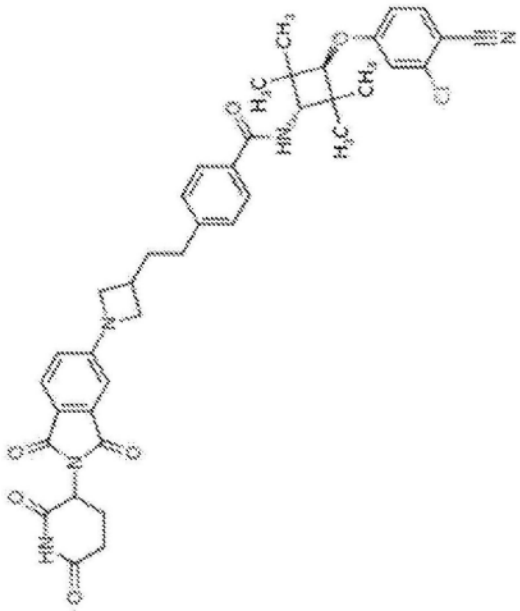
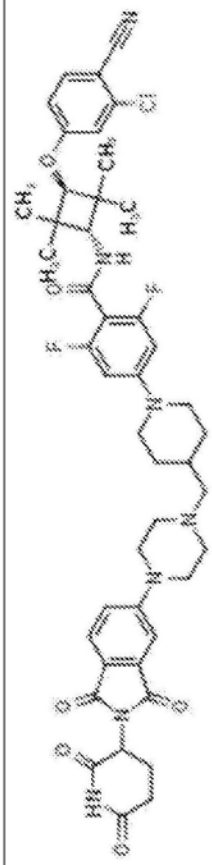
390		D	722.4
391		D	856.57

图3续

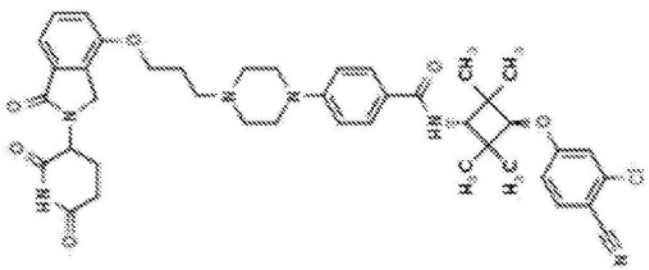
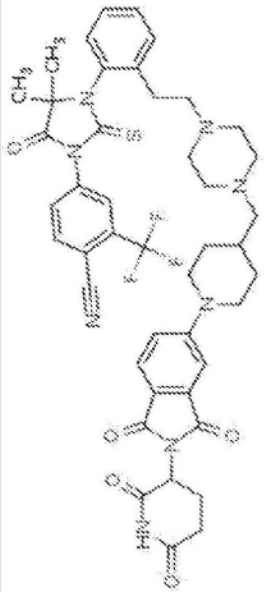
392		D	767.54
393		D	855.5

图3续

736.49	D		
394			

图3续

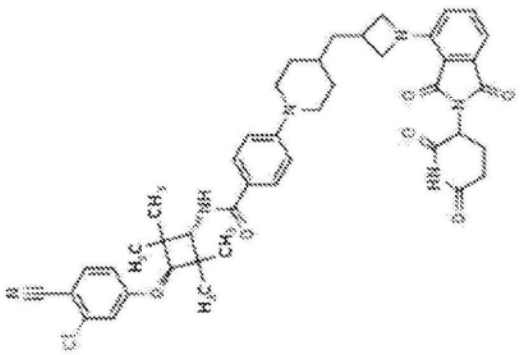
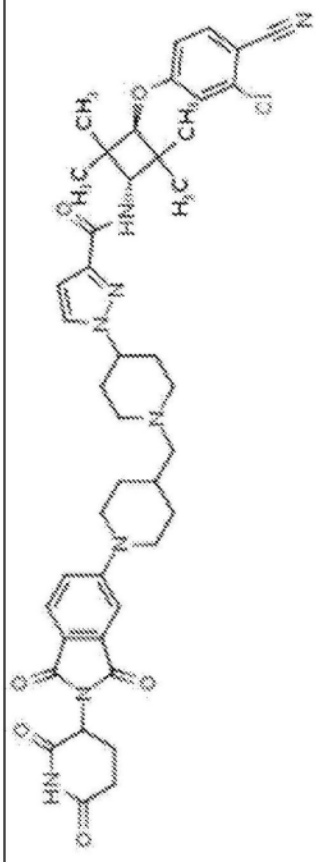
395		D	791.54	
396		D	809.6	

图3续

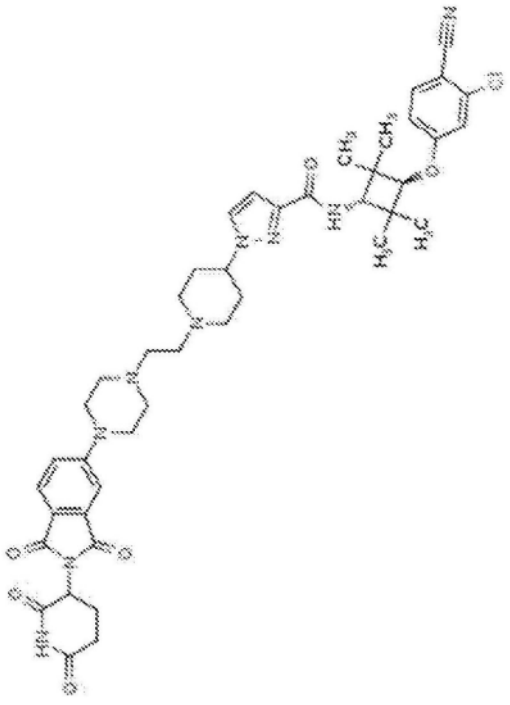
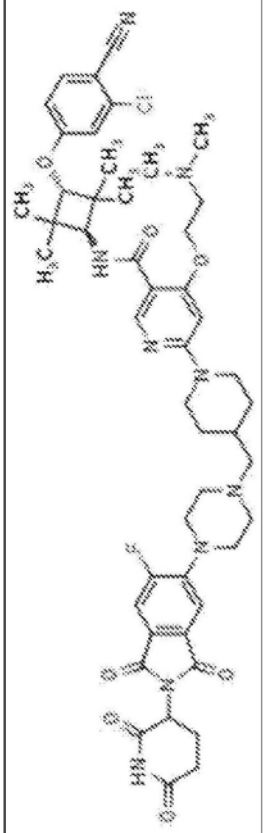
397		D	824.6
398		D	926.7

图3续

表4. 示范性化合物

	化合物结构	MW	Vcap DC50 (μM)	Dmax (%)	化学名称	制备所依据的通用流程
399		793.32	0.00235	60.15	N-((1s,4s)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟碱酰胺	1B
400		793.32	0.00066	78.6	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟碱酰胺	1B

图4

401		792.33	0.000625	81.8	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺	2B
402		792.33	0.0019	58.7	N-((1s,4s)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺	2B（使用顺式氨基环丁醇）

图4续

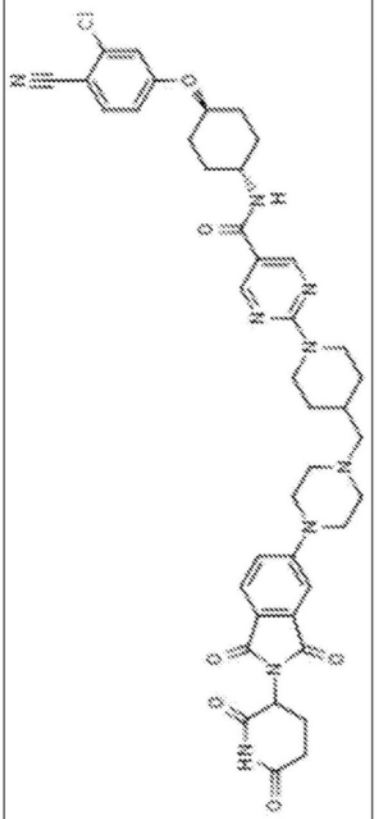
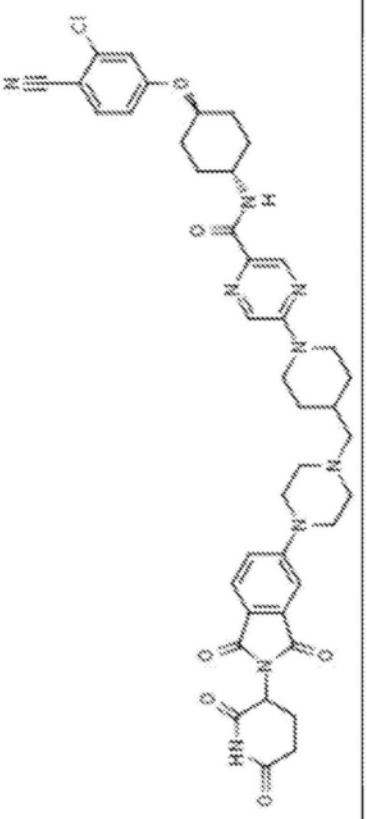
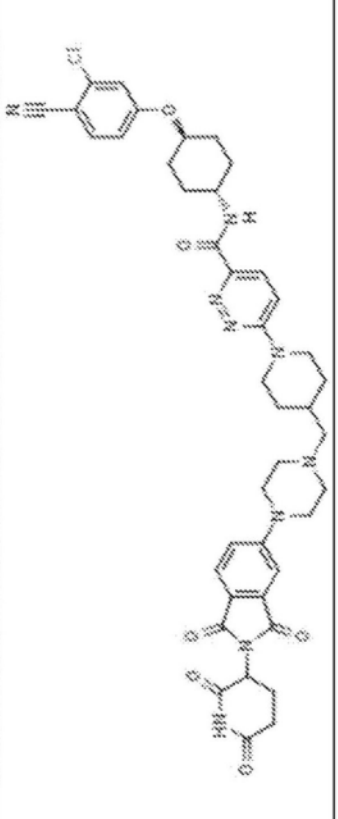
403		794.31	0.00075	81.15	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺	1B
404		794.31	0.00041	84.65	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺	1B
405		794.31	0.000165	85.3	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰	1B

图4续

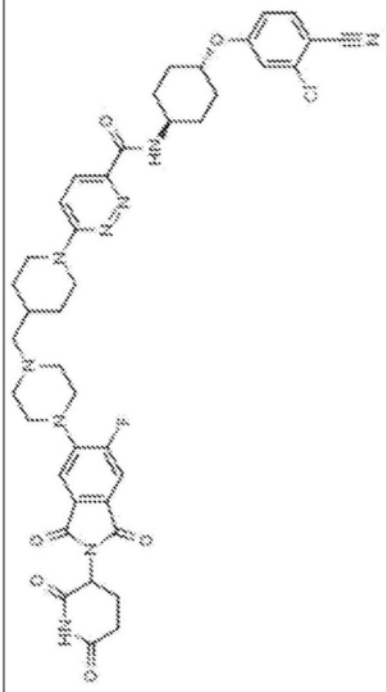
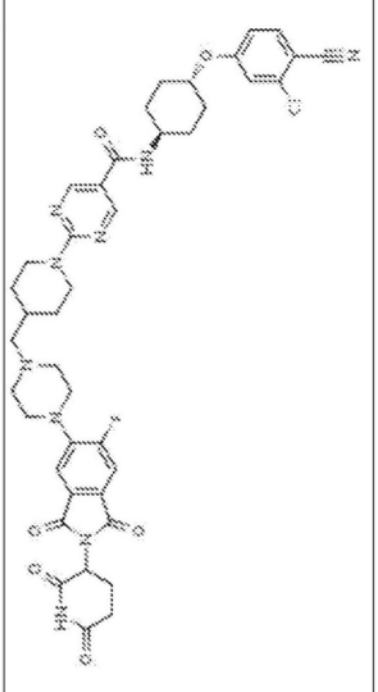
406		812.3	0.000242	82.4	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺	22B
407		812.3	0.00062	82.05	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰	1B

图4续

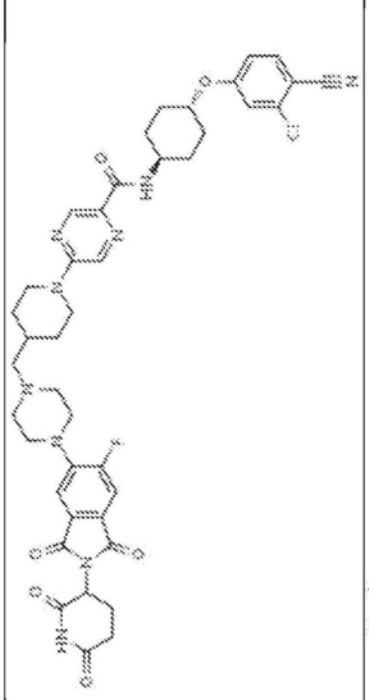
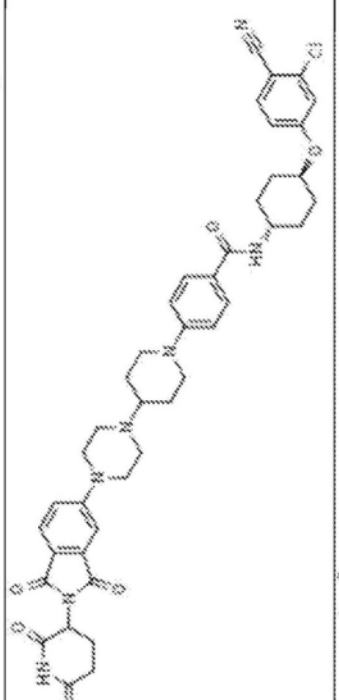
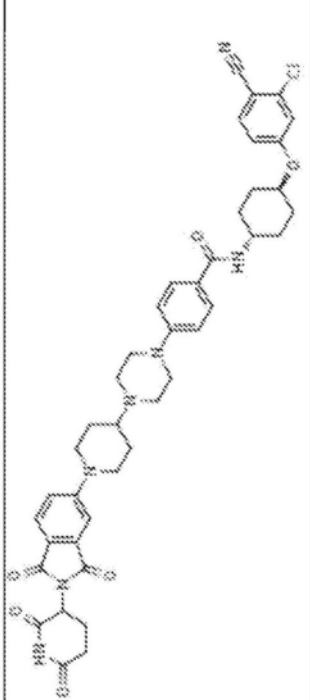
408		812.3	0.000285	84.05	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺	22B
409		778.31	0.00035	78.35	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯甲酰胺	5B
410		778.31	0.00097	68.4	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺	8B

图4续

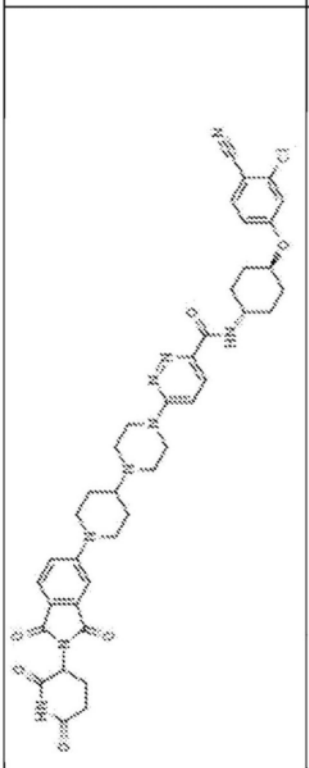
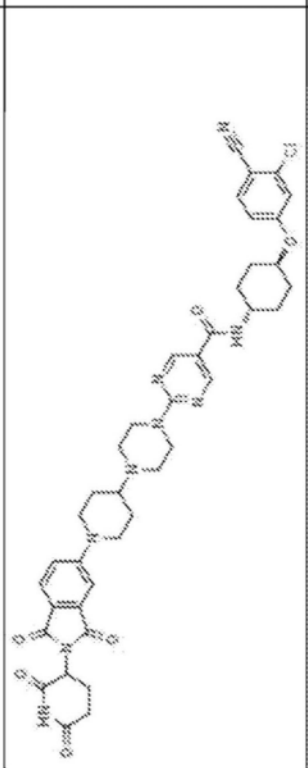
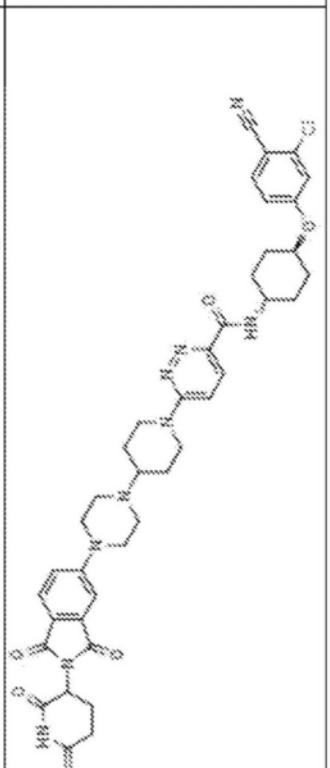
411		780.28	0.000195	78.25	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)吡嗪-3-甲酰胺	7B
412		780.28	0.000355	71.05	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺	6B
413		780.28	0.000335	62.85	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺	5B

图4续

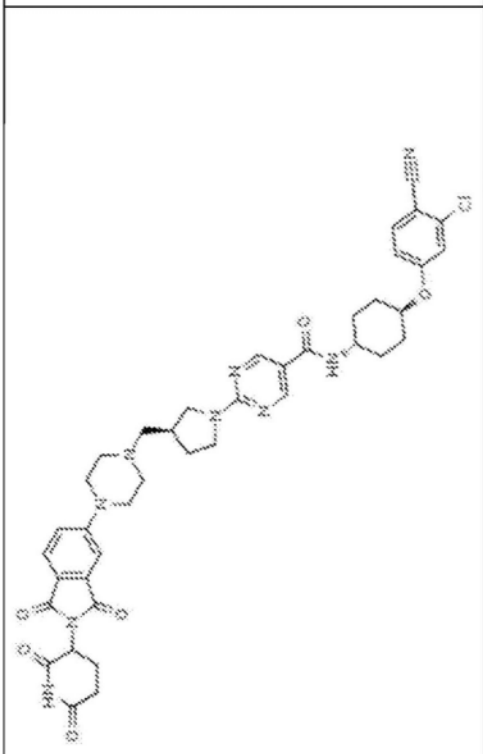
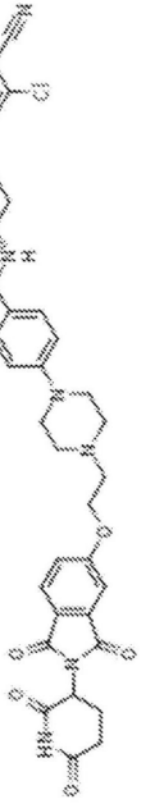
414		780.28	0. 00074	59.85	N-((1r,4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-((3S)-3-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲酰胺	4B
415		741.2	0.0004	62.1	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲酰胺	3B
416		739.23	0.000305	44.35	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺	3B

图4续

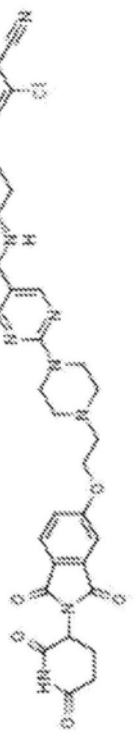
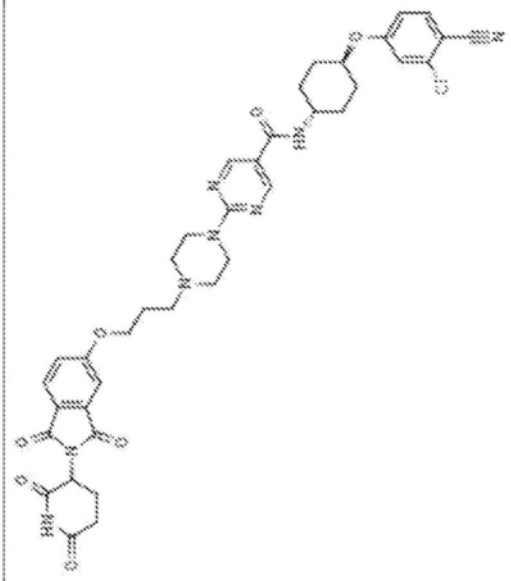
417		741.2	0.00062	55.62	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺	3B
418		755.23	0.00025	68.4	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺	3B

图4续

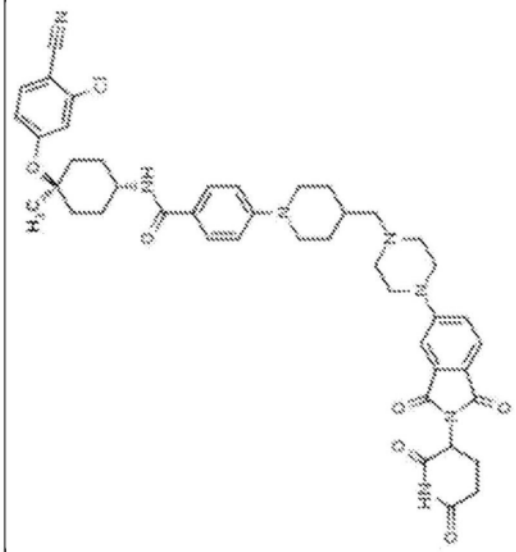
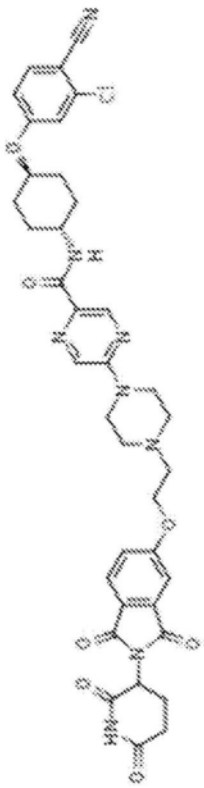
419		806.36	0.0025	38.6	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)-4-甲基环己基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺	1B, 24B
420		741.2	0.00017	75.4	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺	14B

图4续

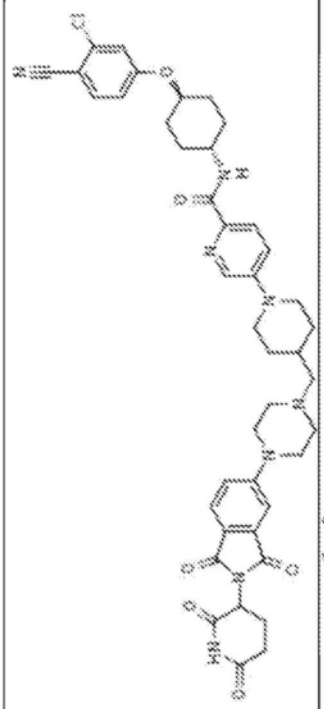
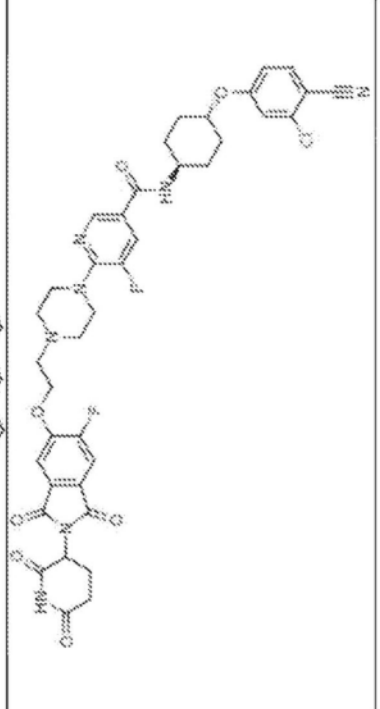
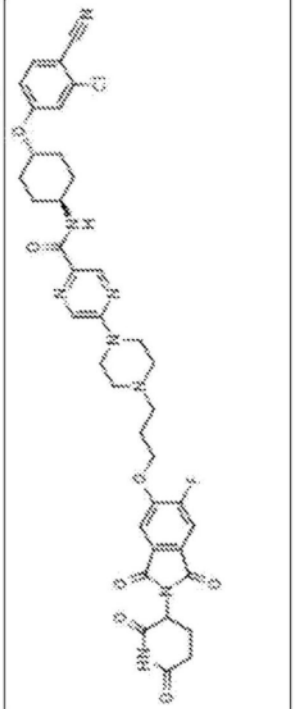
421		793.32	0.000575	84.6	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺	1B
422		776.19			N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)-5-氟烟碱酰胺	23B
423		773.22			N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺	3B

图4续

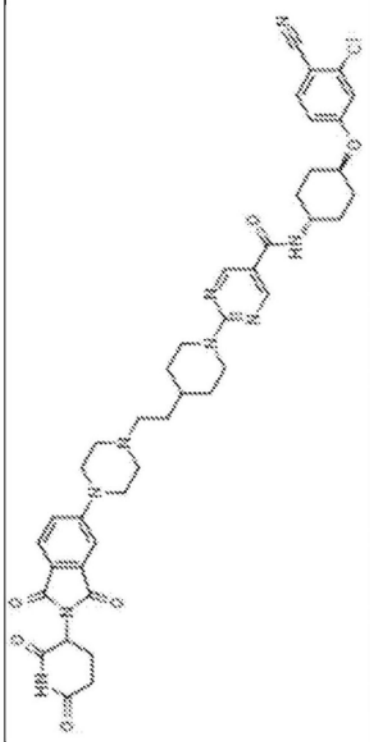
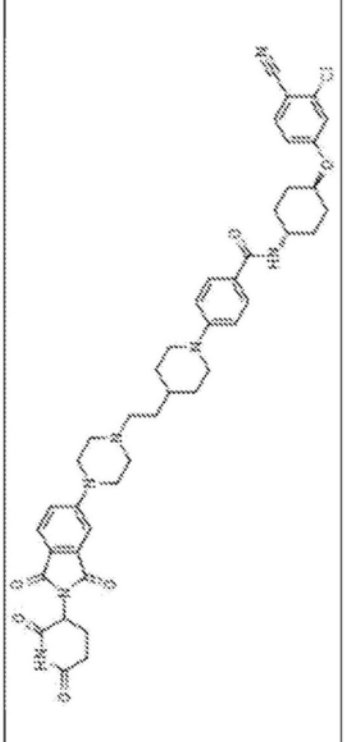
424		808.34			21B
					N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺
425		806.36			21B
					N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)苯甲酰胺

图4续

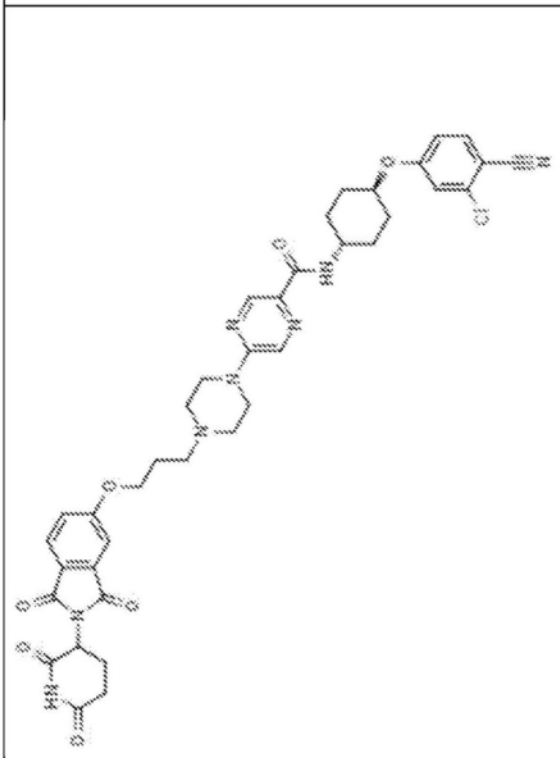
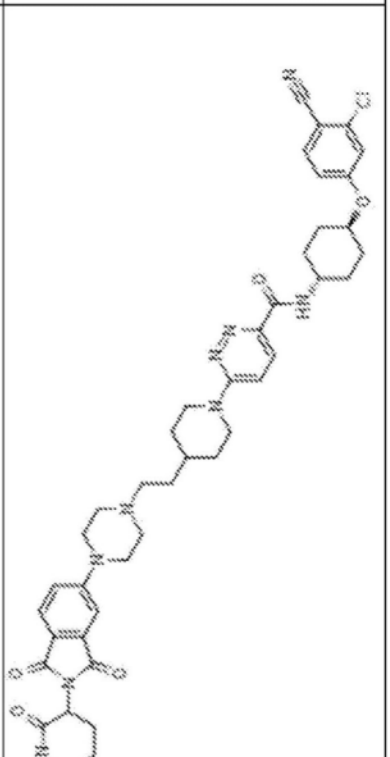
426		755.23	0.000295	79.6	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-甲酰胺	3B
427		808.34	0. 00014	81.1	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(2-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺	21B

图4续

表5. 示范性化合物

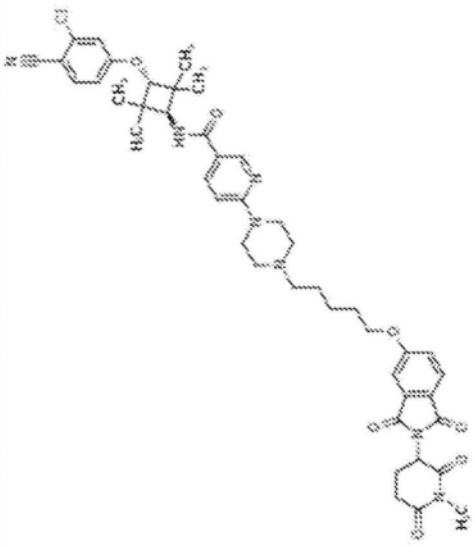
实例编号	化合物结构	MW	Vcap DC50 (μM)	Dmax (%)	
428		824.38	>1	2.1	N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(5-((2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)烟碱酰胺

图5

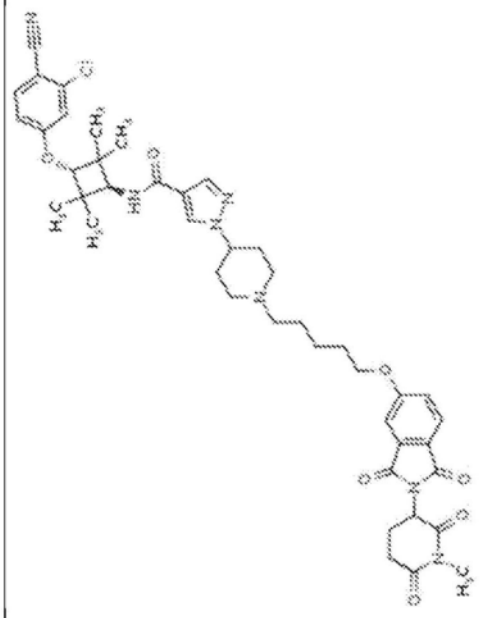
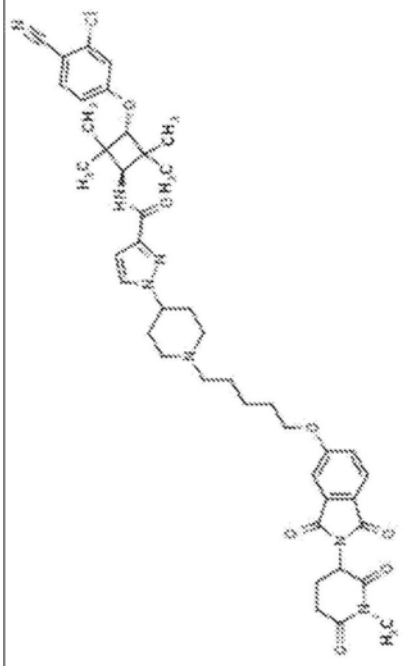
429		812.37	>1	1.3	N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1-(1-(5-((2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
430		812.37	>1	8.5	N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1-(1-(5-((2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

图5续

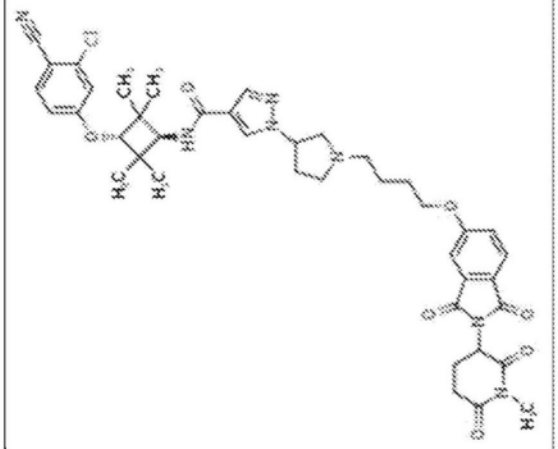
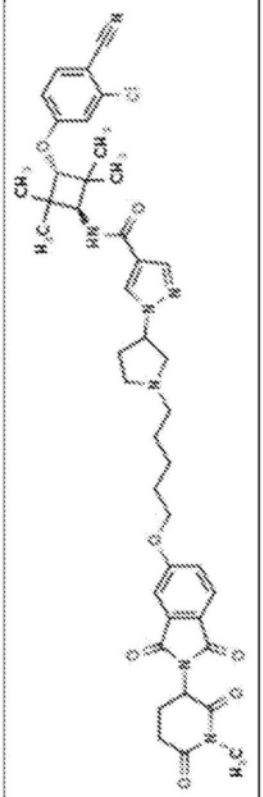
431		784.31	>1	12.5	N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1-(1-(4-((2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
432		798.34	>1	10.1	N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1-(1-(5-((2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

图5续

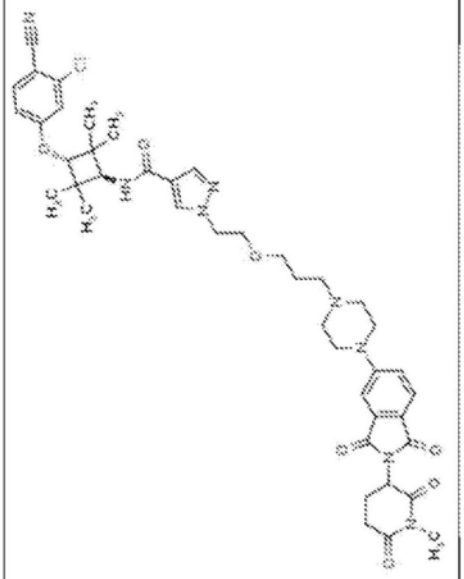
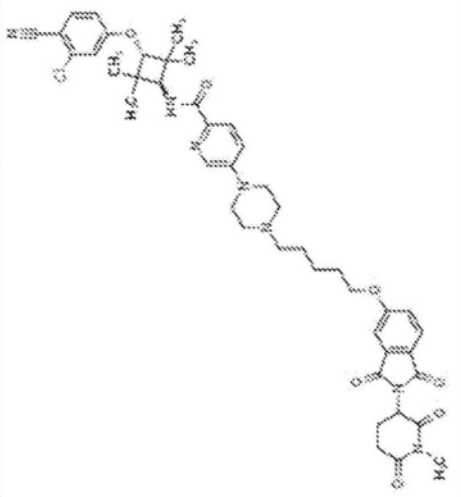
433		813.35	>1	15.5	N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-1-(2-(3-(4-(2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
434		824.38	>1	-1	N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(5-((2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)吡啶甲酰胺

图5续

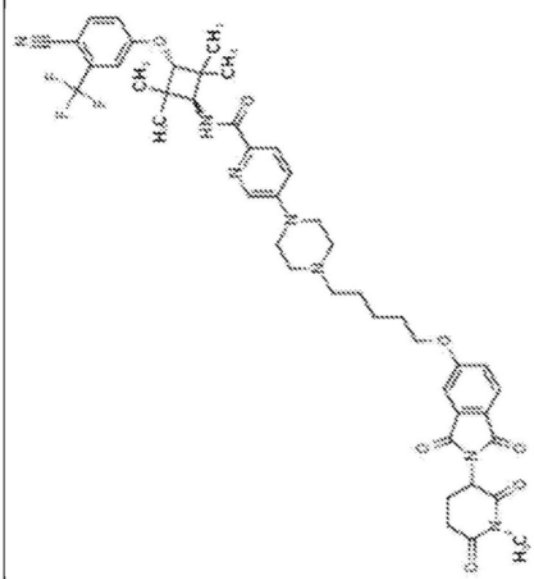
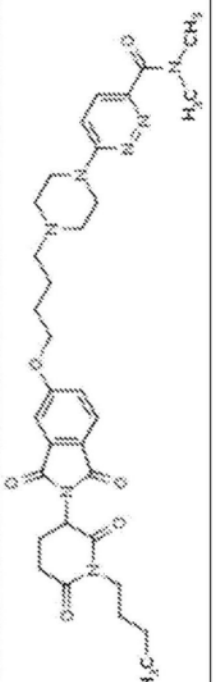
435		857.93	>1	0	N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(5-((2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)戊基)哌嗪-1-基)吡啶甲酰胺
436		780.32	>1	15.9	N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(3-(4-(2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)丙基)吡啶甲酰胺
437		619.72	>1	11.9	6-(4-(4-((2-(1-丁基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基哒嗪-3-甲酰胺

图5续

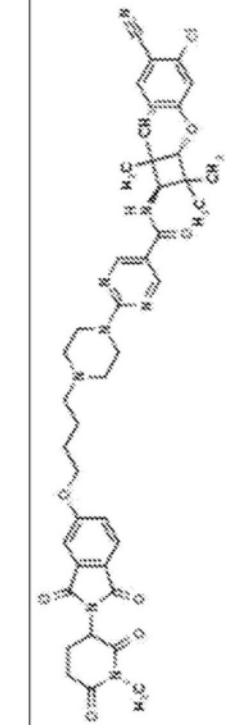
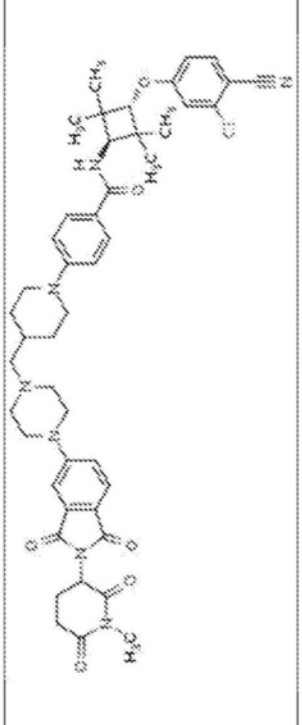
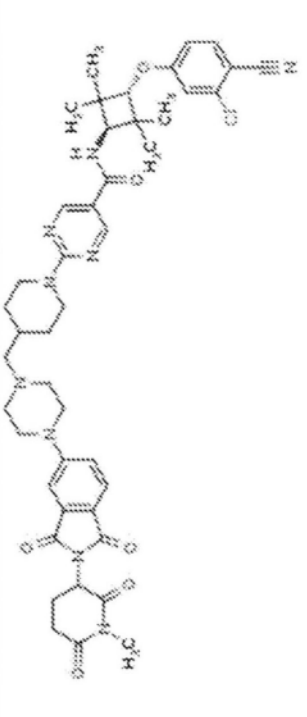
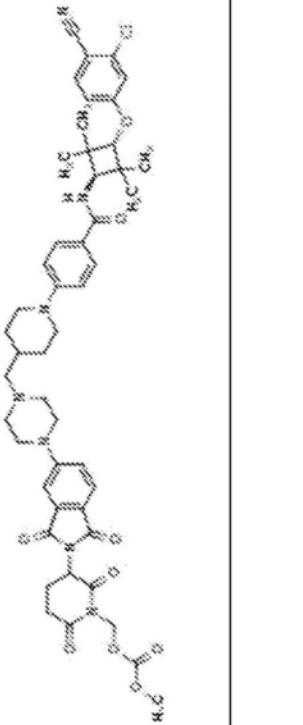
438		811.34	>1	12.3	N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-(4-((2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)丁基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺
439		834.42	0.508++	16.3	N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(4-((4-(2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺
440		836.39	0.667++	31.67	N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺
441		908.45	0.000575	78.8	碳酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲酯甲酯

图5续

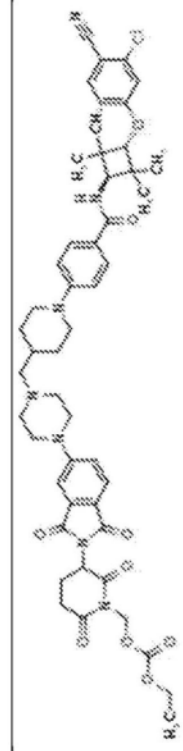
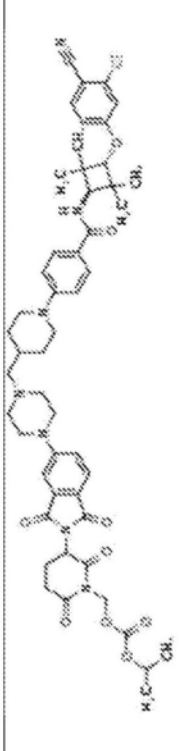
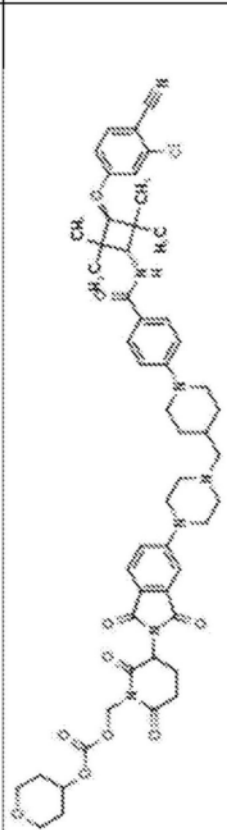
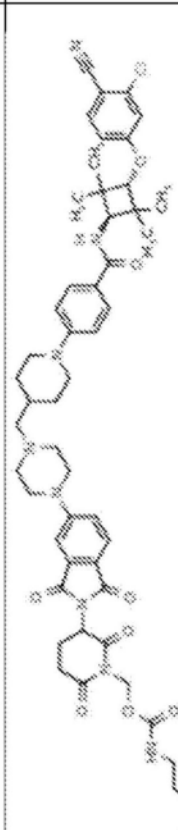
442		922.48	0.00081	77.6	碳酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲酯乙酯
443		936.5	0.000755	71.5	碳酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲酯异丙酯
444		978.54	0.000635	79.5	碳酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲酯(四氢-2H-吡喃-4-基)酯
445		978.55	1++	1.2	(2-乙酰胺基乙基)氨基甲酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲酯

图5续

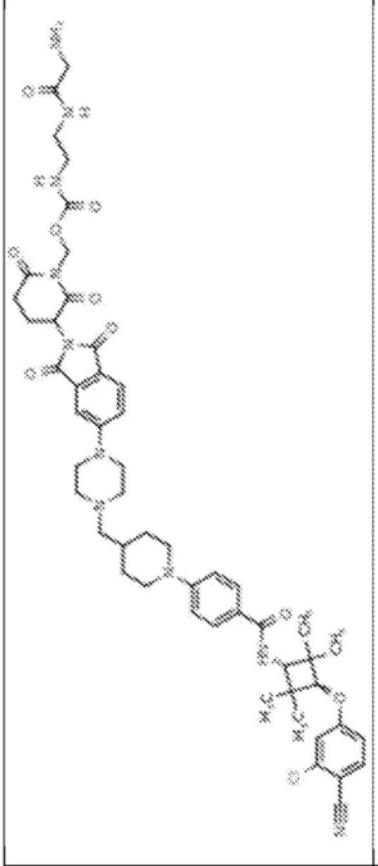
446		993.56	1++	13.55	(2-(2-氨基乙酰胺基)乙基)氨基甲酸(3-(5-(4-(((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲酯
447		1007.59	1++	4.2	(2-((S)-2-氨基丙酰胺基)乙基)氨基甲酸(3-(5-(4-(((1-(4-((((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲酯

图5续

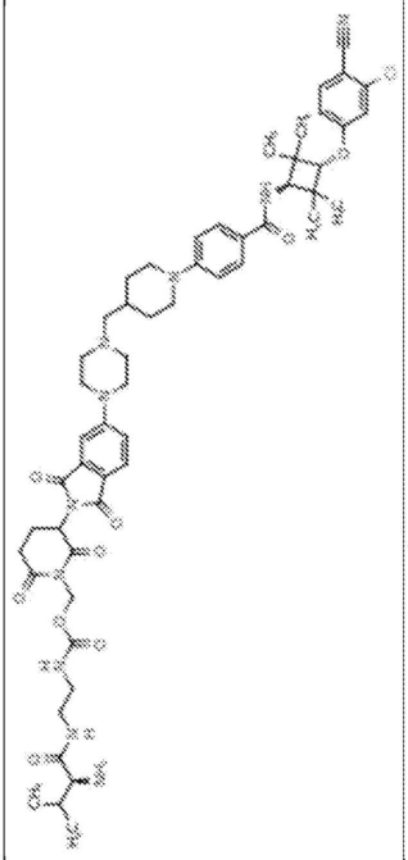
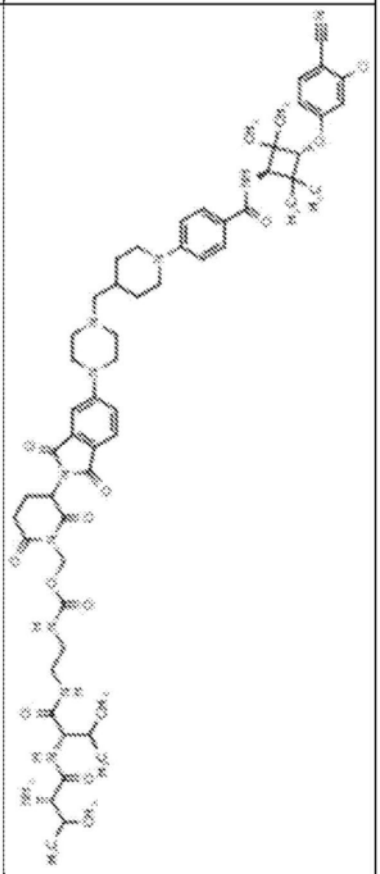
448		1035.64	1++	11.7	(2-((S)-2-氨基-3-甲基丁酰胺基)乙基)氨基甲酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲酯
449		1134.77	0.017	21.7	(2-((S)-2-((S)-2-氨基-3-甲基丁酰胺基)-3-甲基丁酰胺基)乙基)氨基甲酸(3-(5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲酯

图5续

450		1084.66	0.00034	77.4	碳酸(3-(5-(4-(((1-(4-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2,6-二氧代哌啶-1-基)甲酯(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)酯
451		798.33	1++	13.4	2-氯-4-(3-(3-氟-4-(5-(4-(2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)戊基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫酮基咪唑烷-1-基)苯甲腈

图5续

452		810.34	1++	17.1	2-氯-4-(5-(3-氟-4-(5-(4-(2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)戊基)苯基)-8-氧代-6-硫酮基-5,7-二氮杂螺[3.4]辛-7-基)苯甲腈

图5续

表6. 示范性化合物

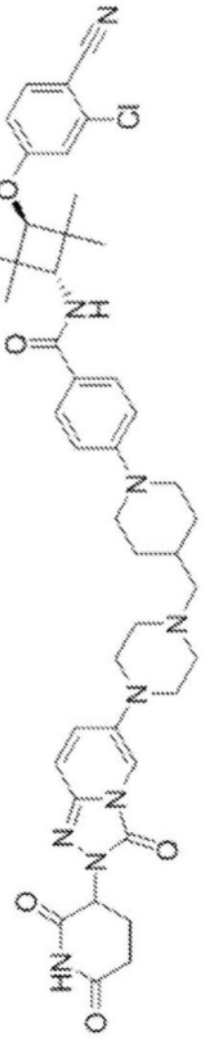
实例编号	化合物结构	Vcap DC50	Dmax	m/z+	1H NMR
528		A	A		

图6

表7. 示范性化合物

实例编号	化合物结构	m/z 观测值	DC50 类别	1H NMR	通用流程
529		832.610	A		
530		834.2	A	^{1}H NMR (300 MHz, *d6*-DMSO) δ 1.13 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.59-1.74 (m, 4H), 1.90-2.10 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.89-2.94 (m, 2H), 3.08-3.15 (m, 5H), 3.87-3.90 (m, 1H), 4.04-4.12 (m, 5H), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 5.06-5.10 (m, 1H), 5.15-5.30 (m, 1H), 6.47-6.49 (m, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.89-7.92 (m, 1H), 11.07 (s, 1H)	18
531		801.500	B	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 3H), 7.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.48 -4.41 (s, 3H), 4.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 9H), 2.94 – 2.53 (m, 4H), 2.35-2.08 (s, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.16 (s, 6H).	9

图7

532		801.500	B	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.96 – 7.80 (m, 3H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.70 – 7.51 (m, 1H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.48 – 4.33 (m, 4H), 3.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 2.98 – 2.81 (m, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 6H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.17 (d, J = 18.6 Hz, 12H).	9
533		773.470	A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.37-4.34 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.64-2.61(m, 2H), 2.56-2.44 (m, 5H), 2.11-1.91 (m, 7H), 1.57-1.44 (m, 4H)	3 B
534		826.540	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) 11.12 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.12-8.10 (d, J= 7.5Hz, 1H), 7.88-7.85 (d, J= 8.7Hz, 1H), 7.75-7.71 (d, J= 11.4Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.74-4.55 (m, 3H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 6H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.59-2.46 (m, 7H), 2.05-1.80 (m, 5H), 1.79-1.61 (m, 4H), 1.56-1.42 (m, 5H), 1.21-1.14 (m, 2H);	9 B
535		957.650	C	^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.6 (s, 1H), 8.08- 8.01 (m, 1H), 7.76- 7.69 (m, 1H), 7.59- 7.36 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.03- 6.96 (m, 1H), 635 (s, 1H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.50- 4.39 (m, 4H), 4.30- 4.27 (m, 1H), 4.18- 4.10 (m, 1H), 3.96- 3.90 (m, 2H), 3.73- 3.52 (m, 4H), 3.09- 2.66 (m, 10H), 2.37- 2.31(m, 2H), 2.15- 1.88 (m, 5H), 1.29 - 1.20 (m,	60

图7续

536		751.500	A	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 11.05 (s, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 4H), 7.22-7.10 (m, 2H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.85-2.52 (m, 7H), 2.25-1.87 (m, 5H), 1.54-1.45 (m, 4H), 1.21-0.97 (m, 6H).	10 B
537		811.600	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.05 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87-7.59 (m, 4H), 7.45 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.36-7.16 (m, 3H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.41 (s, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.28-2.20 (s, 2H), 2.10-1.90 (m, 1H),1.86-1.70 (m, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.08 (s, 6H	49
538		800.620	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.06 (s, 1H), 7.75-7.57 (m, 5H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36-7.15 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.41 (s, 4H), 2.81 (dt, J = 23.9, 12.5 Hz, 3H), 2.55 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 2.47 (p, J = 1.8 Hz, 6H), 2.22 (s, 5H), 1.98 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.10 (s, 6H).	49

图7续

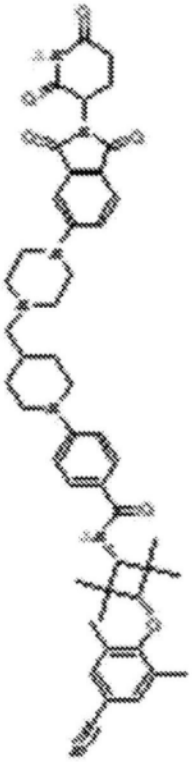
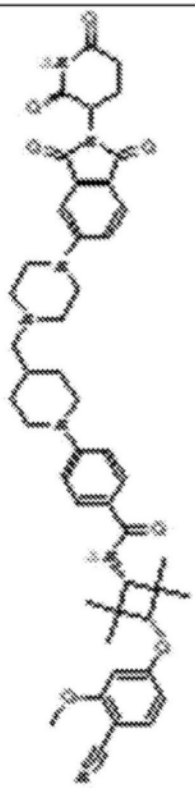
539		811.600	D	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.08 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.09 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.46 (brs, 4H), 2.95-2.75 (m, 3H), 2.66-2.46 (m, 8H), 2.23 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.02 (brs, 1H), 1.83 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 1.26 (s, 6H), 1.17 (s, 6H).	49
540		814.640	D	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.10 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 11.8, 8.6 Hz, 3H), 7.6-7.52 (m, 3H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.99 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 5.8 Hz, 4H), 2.95-2.75 (m, 3H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.50 (s, 5H), 2.32 (s, 6H), 2.20 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.81 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.35 (s, 6H), 1.20 (q, J = 12.3, 10.9 Hz, 2H), 1.06 (s, 6H)	49
541		816.620	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.07 (s, 1H), 7.77-7.58 (m, 4H), 7.48 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 5H), 3.43 (s, 4H), 2.77 (q, J = 13.8, 11.8 Hz, 3H), 2.53 (s, 5H), 2.19 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.79 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 23.6 Hz, 15H)	49

图7续

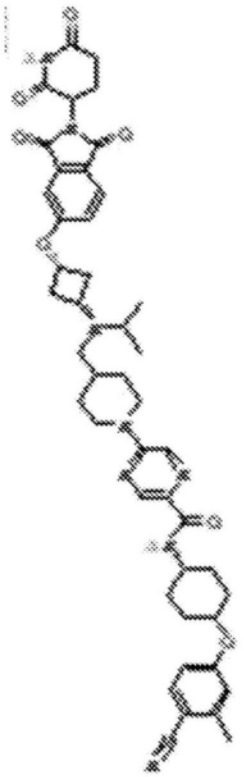
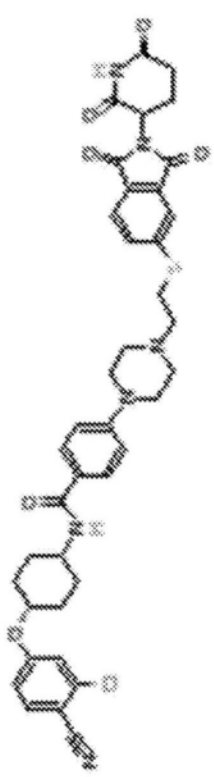
542		817.620	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.13 (s, 1H), 8.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.57-4.40 (m, 3H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.68 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.00-2.94 (m, 4H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.60-2.30 (m, 5H), 2.29-2.10 (m, 4H), 2.08-2.01 (m, 3H), 2.00-1.81 (m, 12.9 Hz, 4H),1.76-1.45 (m, 6H), 1.07 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 6H)	72
543		755.440	B	H-NMR (300 MHz, DMSO-$d6$) δ 11.11 (s, 1H), 7.97 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.85-7.70 (m, 6H), 7.37 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.22 (s, 4H), 2.87-2.57 (m, 9H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 4H)	11 B

图7续

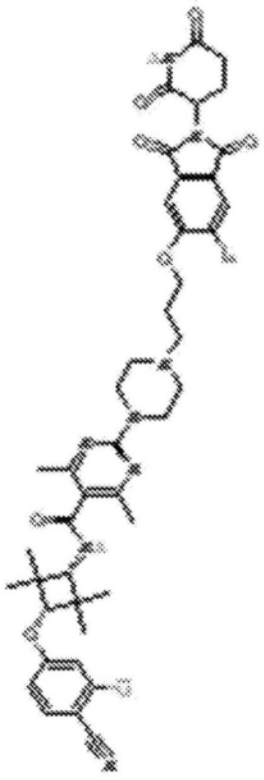
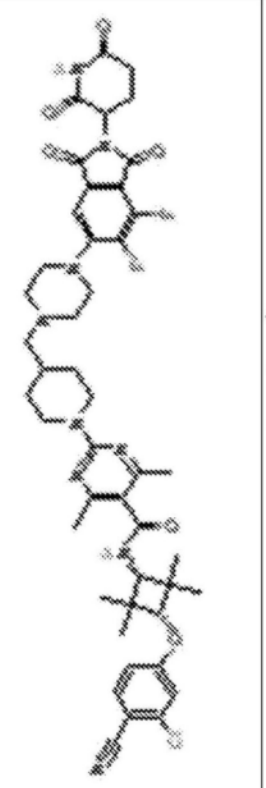
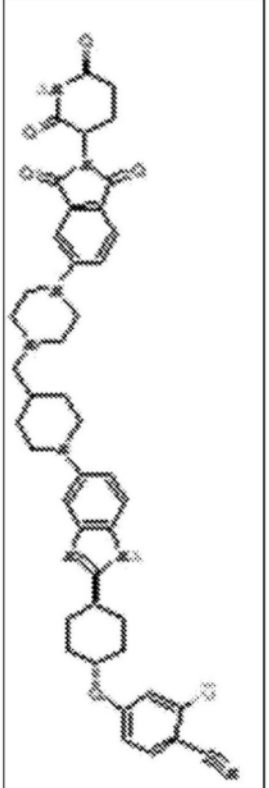
544		829.540	B	1H NMR (300 MHz, CDCL3) δ 8.09 (s, 1H), 7.65 – 7.48 (m, 3H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.01 – 2.69 (m, 3H), 2.63 (s, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.39 (s, 6H), 2.19 (d, J = 14.7 Hz, 4H), 1.26 (s, 12H	62
545		886.590	B	1H NMR (300 MHz, $CDCL_3$): δ 8.05 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.02 – 4.84 (m, 3H), 4.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.00 – 2.73 (m, 5H), 2.64 (s, 4H), 2.38 (s, 5H), 2.31 (s, 2H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 1.89 (d, *J* = 13.3 Hz, 3H), 1.26 (s, 15H), 1.05 - 0.87 (m, 1H);	63
546		789.530	B	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.86 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.41-6.80 (m, 7H), 5.09 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.64 (brs, 1H), 3.58-3.46 (m, 6H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.68-2.55 (m, 4H), 2.55-2.47 (m, 4H), 2.26-1.99 (m, 7H), 1.87-1.51 (m, 7H), 1.31 (q, *J* = 12.4, 11.6 Hz, 2H).	12 B

图7续

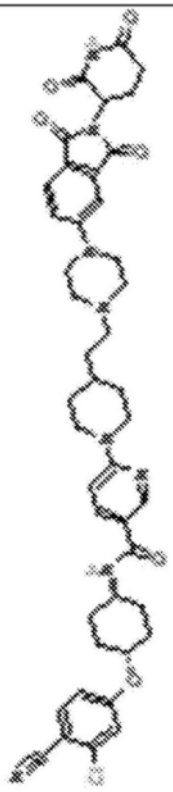
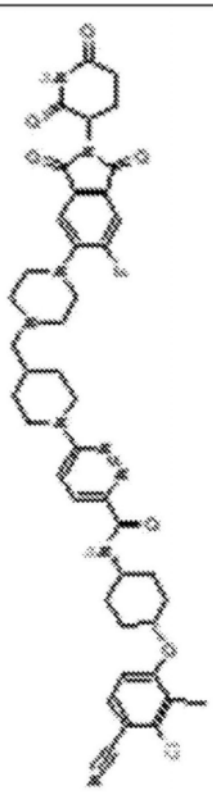
547		807.550	A	^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) 11.07(s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.98-7.88(m, 2H), 7.85-7.67(m, 1H), 7.37-7.36 (m, 3H), 7.24-7.13 (m, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.52-4.39 (m, 1H), 4.37-4.31 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.77-3.41 (m, 4H), 2.86-2.82 (m, 3H), 2.79(m, 2H), 2.58-2.56 (m, 4H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.32-2.08 (m, 3H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.71-1.48 (m, 7H), 1.37-1.09 (m, 2H)	9 B
548		826.540	A	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (td, J = 13.7, 11.7, 7.4 Hz, 3H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 23.7, 9.3 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 3.86 (s, 1H), 3.22 (s, 5H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.59-2.48 (m, 4H), 2.20-2.18 (m, 5H), 2.10 – 1.95 (m, 3H), 1.90-1.78 (m, 5H), 1.58 (td, J = 21.0, 18.4, 11.8 Hz, 4H), 1.20 (s, 1H), 1.09 (q, J = 11.7 Hz, 2H).	1 B

图7续

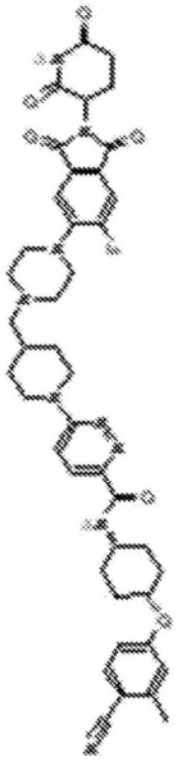
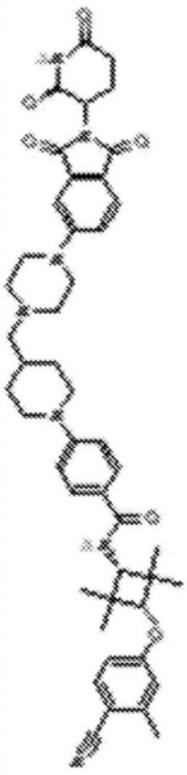
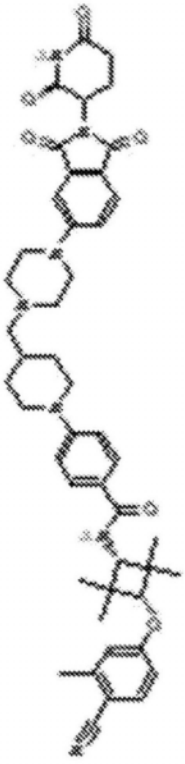
549		792.570	A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 13.0 Hz, 3H), 3.87 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 3.03 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.60 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.23 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.15 – 2.00 (m, 3H), 1.95 – 1.84 (m, 4H), 1.83 (s, 1H), 1.57 (dq, J = 52.6, 12.2, 11.7 Hz, 4H), 1.14 (q, J = 11.5 Hz, 2H);	1 B
550		800.620	A		49
551		801.620	B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-$d6$): δ 11.09 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.77-7.74 (m, 3H), 7.70-7.68 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.56-7.53 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28-7.25 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.97 -6.95 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.87-6.85 (d, J = 8.8Hz, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.04-4.02 (d, J = 9.2Hz, 1H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.45 (s, 4H), 2.93-2.76 (m, 3H), 2.61-2.51 (m, 4H), 2.50 (m, 6H), 2.22-2.21(d, J = 6.4Hz, 2H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.88-1.68 (m, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.12 (s, 6H);	49

图7续

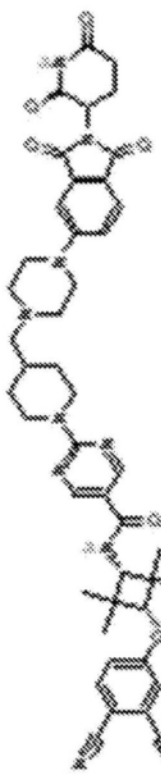
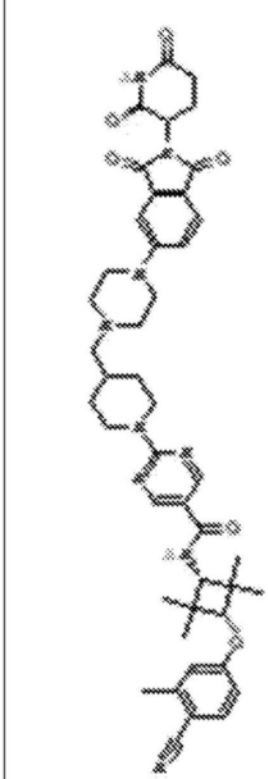
552		787.600	D	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.06 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 3H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 2H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.02 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.41 (s, 4H), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.58-2.47 (m, 4H), 2.19-2.01(m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H),1.89-1.76 (m, 3H), 1.36-0.98(m, 15H);	49
553		813.600	A	^{1}H NMR (400 MHz, *d6*-DMSO): δ 11.09 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.07-8.05 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 3H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.28-7.25 (d, J=9.2Hz, 1 H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.77-4.73 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.02-2.85 (m, 3H), 2.61-2.54 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 2.22-2.20 (m, 2H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.10-1.07 (m, 8H);	49
554		803.610	A	^{1}H NMR (400 MHz, d-DMSO):δ11.051(s,1H),8.740(s,2H),8.055-8.027(d,J=11.2Hz,2H),7.731-7.647(m,2H),7.327(s,1H),7.255-7.226(d,J=11.6Hz,1H),6.854-6.825(d,J=11.6Hz,1H),5.082-5.064(m,1H),4.747-4.692(m,3H),4.002-3.971(d,J=12.4Hz,1H),3.427(s,4H),3.305-2.806(m,3H),2.589-2.545(m,9H),2.247-2.173(m,2H),2.052-1.792(m,4H),1.178(s,6H),1.087-1.17(m,8H)	49

图7续

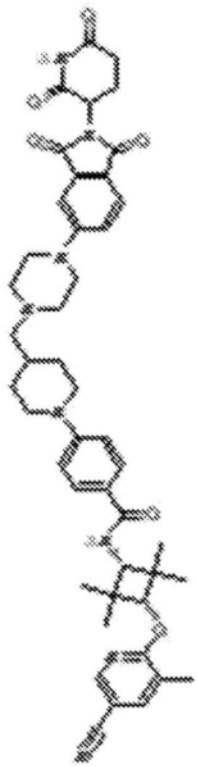
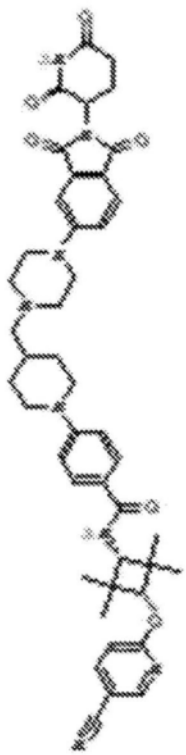
555		834.560	A	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6,ppm) ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 17.4, 8.5 Hz, 3H), 7.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.38(m, 1H) 7.21 (m, 1H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 12.5 Hz, 2H),3.35(m, 8H) ,2.98-2.72 (m, 3H), 2.59 (m, 3H), 2.25 (m, 5H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.81 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 23.5 Hz, 14H)	49
556		801.620	C		
557		788.595	D	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.09 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.46 (s, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.85 (dt, J = 37.2, 12.7 Hz, 3H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.22 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.03 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 26.1 Hz, 16H).	49

图7续

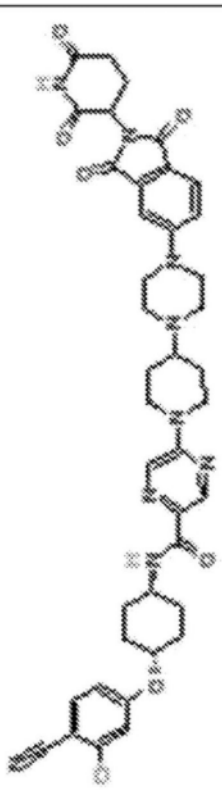
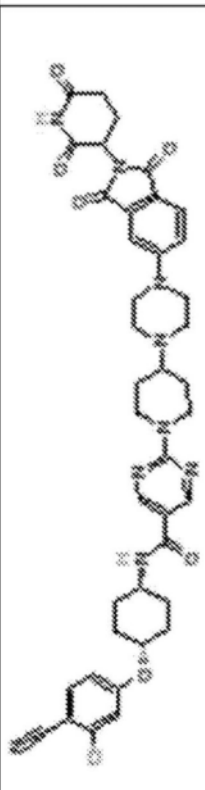
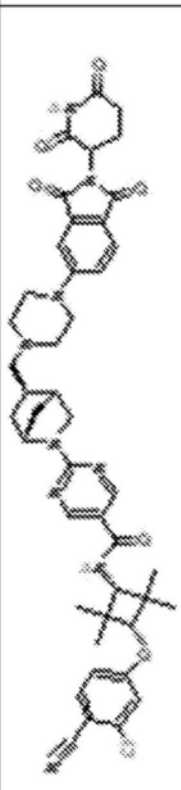
558		814.643	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 16.0, 8.6 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.75 (s, 2H), 5.09 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.47 (s, 6H), 2.83 (q, J = 14.0, 12.0 Hz, 3H), 2.60 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 8H), 2.24 (s, 2H), 2.03 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 8H), 1.13 (s, 6H).	49
559		780.510	A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) 11.08 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 3H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.42-3.40 (m, 4H), 3.05-2.80 (m, 3H), 2.64-2.49 (m, 7H), 2.10-1.88 (m, 7H), 1.62-1.38 (m, 6H).	5 B
560		780.510	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-$d6$) 11.09 (s, 1H), 8.78-8.72 (m, 2H), 8.29-8.22 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.40-7.14 (m, 4H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.80-4.56 (m, 3H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.03-2.63 (m, 11H), 2.30-1.92 (m, 8H), 1.55-1.24 (m, 8H);	5 B
561		834.560	A		

图7续

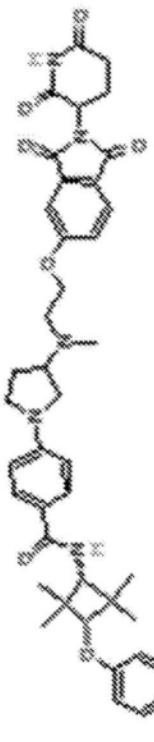
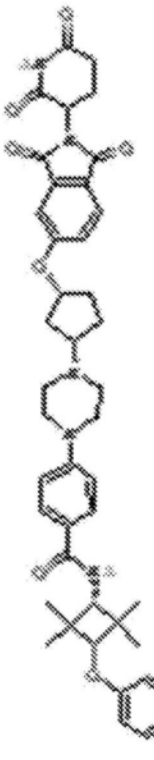
562		781.520	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11 (s, 1H), 7.88 (dd, J=20.8, 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.45 -7.32 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.13 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 4.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.50 (dt, J = 30.2, 8.2 Hz, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 2.91 (m, 3H), 2.60 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.96 -1.83 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)	46
563		807.540	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06-6.91 (m, 3H), 5.18-75.03 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.25-3.43 (m, 4H), 2.99 - 2.80 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.11-1.95 (m, 4H), 1.70-1.51 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).	64
564		801.620	B	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 17.0, 8.5 Hz, 3H), 7.50 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.23 (m, 3H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.09 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.00 – 2.73 (m, 5H), 2.66 – 2.54 (m, 6H), 2.50 (s, 4H), 2.23 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.03 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 31.9 Hz, 15H).	49

图7续

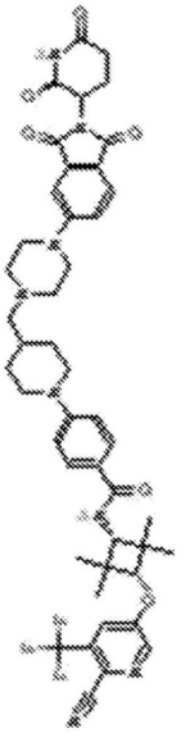
565		855.600	B	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.09 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.86-7.65 (m, 4H), 7.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.47-3.43 (m, 4H), 2.93-2.70 (m, 3H), 2.63-2.56(m, 5H), 2.55-2.47 (m, 3H), 2.23 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.83 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 1.25 (s, 6H), 1.17 (s, 6H).	49
566		794.520	B	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (m, 8.7 Hz, 2H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.50 (s, 4H), 3.15 (s, 1H), 2.96-2.56 (m, 9H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.23 (s, 6H);	65
567		766.490	A	^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$): δ 8.85 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.33 (m, 3H), 4.11-3.99 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.45 (s, 4H), 3.11 (s, 1H), 2.96-2.78 (m, 2H), 2.82-2.68 (m, 3H), 2.64 (m, 4H), 2.25-2.10 (m, 5H), 1.78-1.63 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 2H);	7, 16 B

图7续

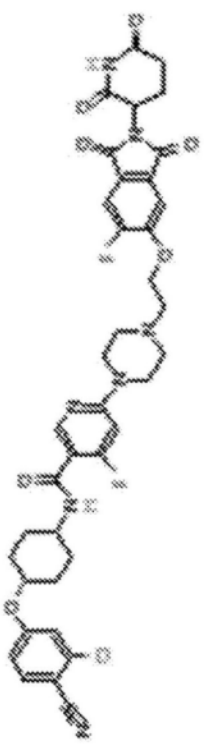
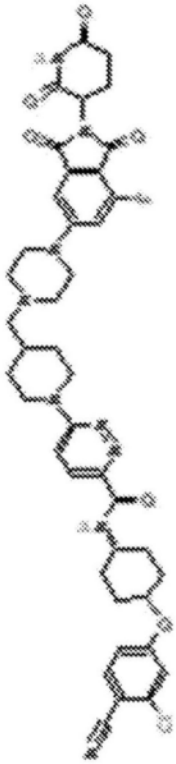
568		806.590	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ10.68(s, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.49-7.46(m, 2H), 7.19-7.18 (m, 1H), 7.05-6.89 (m, 5H), 5.28(s, 2H), 4.57-4.52(m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.31-3.26(m, 10H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.19-2.17(m, 2H), 2.10-1.87 (m, 2H), 1.82-1.67 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.10 (s, 6H);	13 B
569		776.450	A	H-NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.37-8.33 (d, J=10.8Hz, 1H), 7.92-7.80 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.10-7.08 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.89-6.84 (d, J=14.1Hz, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.67-4.30 (m, 4H), 3.83-3.67 (m, 3H), 3.37-2.93 (m, 6H), 2.91-2.56 (m, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.11-1.73 (m, 5H), 1.17 (s, 4H);	14 B
570		812.520	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.10 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.40–7.35 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.15 – 6.99 (m, 3H), 5.10 (m, 1H), 4.74 – 4.50 (m, 3H), 3.95 – 3.75 (m, 1H), 3.60 (s, 4H), 3.10 – 2.80 (m, 3H), 2.53 – 2.50 (m, 5H), 2.21 – 2.15 (m, 2H), 2.14 – 1.75 (m, 8H), 1.74 – 1.50 (m, 4H), 1.25 – 1.00 (m, 2H)	15 B
571		840.560	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.10 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.24–7.21 (m, 2H), 7.07 – 6.99 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 4H), 3.00 – 2.95 (m, 3H), 2.53 – 2.50 (m, 5H), 2.21 – 2.19 (m, 2H), 2.08 – 1.81 (m, 5H), 1.21 – 1.04 (m, 14H)	66和49

图7续

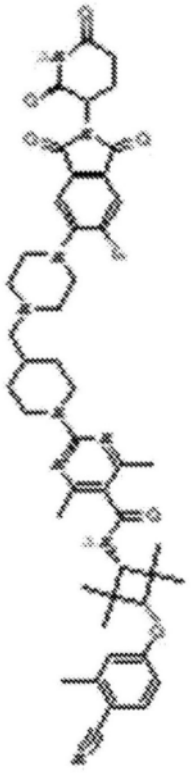
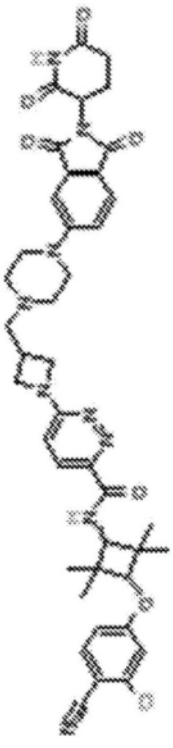
572		848.650	B	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*):δ 11.12 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.80 – 7.65 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.08 (d, J = 9.5 Hz, 1H),3.26 - 3.18 (m, 4H), 2.89 (q, *J* = 11.2 Hz, 3H), 2.56 (s, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (s, 8H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.81 (d, *J* = 13.2 Hz, 3H), 1.26 -1.17 (m, 7H), 1.12 (s, 6H), 1.06 - 0.94 (m,2H);	63
573		794.520	B	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.08 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.69 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.89 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.26 (t, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.00 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.46 (s, 4H), 3.10 (m, 1H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.69 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.62-2.56 (m, 6H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.22-1.14 (m, 12H);	65
574		766.490	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.22 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.82-3.70 (m, 3H), 3.48-3.46 (m, 4H), 3.09-2.75 (m, 2H), 2.67 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.54-2.52 (m, 2H), 2.20-1.68 (m, 5H), 1.51 (s, 4H);	7, 16 B

图7续

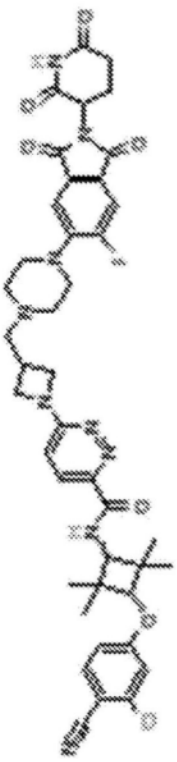
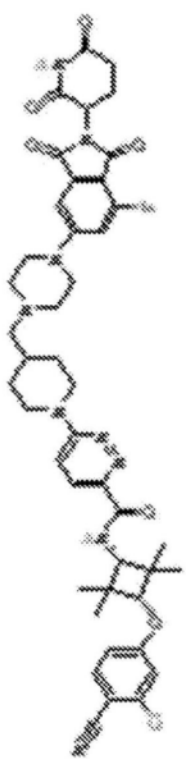
575		746.540	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11 (s, 1H), 8.75 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.46-7.19 (m, 2H), 7.16-6.89 (m, 2H), 5.11-5.01 (m, 1H), 4.47 (brs, 1H), 4.22 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.80-3.71 (m, 3H), 3.50-3.42 (m, 4H), 3.10-2.80 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 3H), 2.55-2.52 (m, 5H), 2.45-2.43 (m, 3H), 2.24-1.84 (m, 5H), 1.53-1.48 (m, 4H).	7, 16 B
576		812.520	B	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.74 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.89 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.26 (t, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.00 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.27 (s, 4H), 3.11 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.71 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.60 (m, 6H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 6H);	65
577		840.560	B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 5.07 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.54-4.44 (m, 3H), 4.01 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 4H), 3.05 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.88 (ddd, *J* = 16.6, 13.6, 5.3 Hz, 1H), 2.63-2.51 (m, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.10-2.00(m, 1H), 1.95-1.85(m, 1H), 1.85-1.76(m, 2H), 1.18 (d, *J* = 31.8 Hz, 15H).	49, 66

图7续

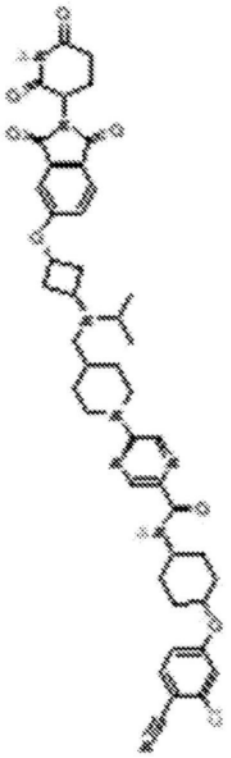
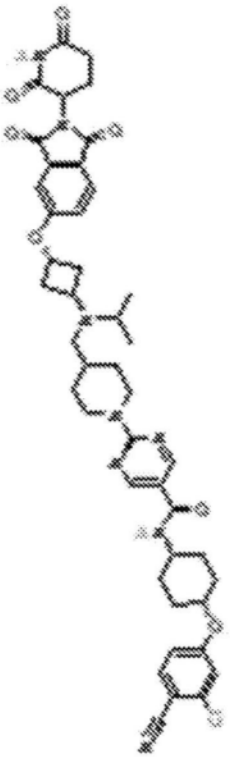
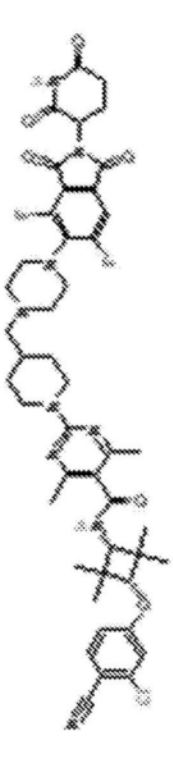
578		808.580	A	1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.78(s, 1H), 8.77 (s, 2 H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.34 – 6.92 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 4.77 (d, *J* = 13.2 Hz, 3H), 4.32 (s, 1H), 4.06 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.05 – 3.09 (m, 5H), 2.82 – 2.62 (m, 2H), 1.91 – 2.29 (m, 8H), 1.18 (d, *J* = 31.3 Hz, 16H);	49, 67
579		837.568	A	H-NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24-8.04 (m, 2H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.36-7.09 (m, 4H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.50-4.46 (d, *J* = 12 Hz, 3H), 3.82-3.65 (m, 2H), 2.99-2.82 (m, 4H), 2.60 (s, 1H), 2.41-2.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.22-2.06 (m, 7H), 1.85 (s, 4H), 1.64-1.51 (m, 5H), 1.46-1.32 (m, 9H);	25B
580		837.567	A	H-NMR-PH-ARV-LS-059-H-0: (300 MHz, DMSO-*d6*, ppm) δ 11.09 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.26-7.14 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 4.78-4.72 (m, 2H), 4.56-4.53 (m, 1H), 3.77-3.61 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 4H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.48-2.47 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 7H), 1.91-1.80 (m, 4H), 1.71-1.50 (m, 5H), 0.96-0.90 (m, 9H);	25B
581		886.590	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 11.15 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.09 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.31 -3.22 (m, 6H),2.89 (q, *J* = 14.1, 11.4 Hz, 3H), 2.61 (d, *J* = 18.0 Hz, 2H), 2.46 – 2.43(m, 2H),	63

图7续

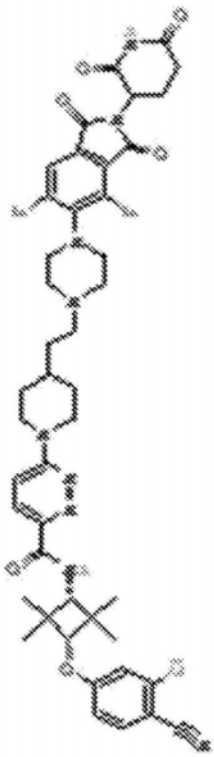
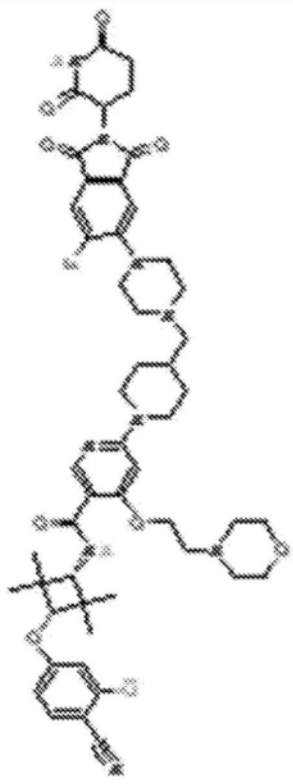
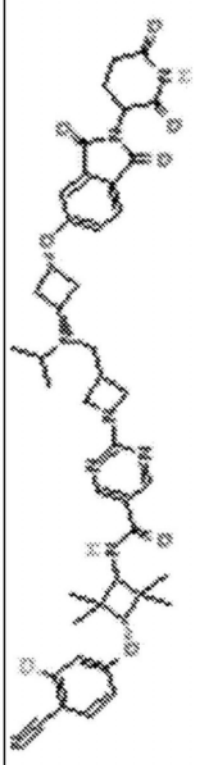
582		872.570	A	49	2.24 (s, 8H), 2.04 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.01 (d, J = 12.8 Hz, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.30 – 8.14 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 3H), 4.02-3.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.44-3.29 (m, 3H), 3.05-2.93 (m, 4H), 2.62-2.56 (m, 4H), 2.47 – 2.35 (m, 4H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.70-1.69 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 14H)
583		968.670	C	60	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ11.11 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.31 (m, 1H), 3.26 (m, 4H), 2.94-2.85 (m, 3H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.54 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.23 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.19 (m, 1H), 1.10 (s, 6H), 1.05 (m, 1H);
584		837.570	A	72	

图7续

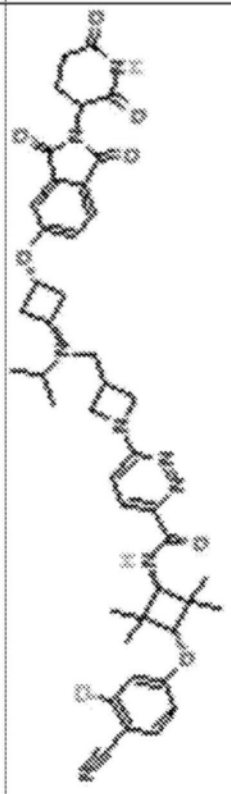
585		815.640	D	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.07 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 2.96 -2.74 (m, 5H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.52(s, 1H),2.50(s, 3H), 2.22 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 1.32-1.24 (m, 3H),1.22 (s, 8H), 1.12 (s, 6H);	49
586		837.570	B		72
587		810.530	A	^{1}H NMR (400 MHz, *d6*-DMSO) δ11.13 (s, 1H), 7.93-7.90 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 3H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.22-7.21 (d, *J* = 2.4Hz, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.45-6.43 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.07-4.00 (m, 3H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.26 (s, 4H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 6H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13(m, 6H)	65

图7续

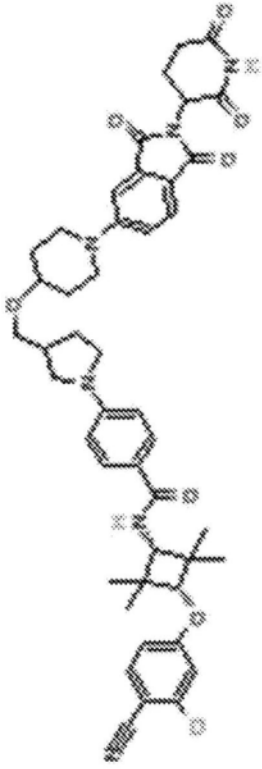
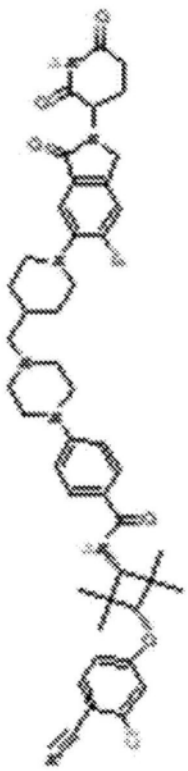
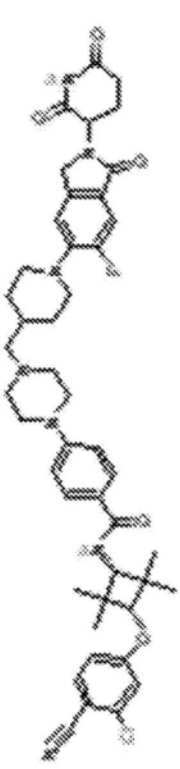
588		819.575	A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 3H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 3H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06 (dd, J = 10.3, 5.2 Hz, 3H), 3.02 – 2.82 (m, 5H), 2.68 – 2.51 (m, 3H), 2.18 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 3H), 1.82 (d, J = 12. 2 Hz, 3H), 1.79 – 1.61 (m, 4H), 1.18 (d, J = 35.8 Hz, 14H).	69
589		821.560	A		
590		824.580	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*): δ10.96 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.54-7.48(m, 1H), 7.42-7.38(m, 1H), 7.29-7.27(m, 1H), 7.19-7.18(m, 1H), 7.00-6.94 (m, 3H), 5.09-5.03(m, 1H), 4.37-4.18 (m, 3H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.63-3.45(m, 2H), 3.28-3.16(m, 5H), 2.93-2.59 (m, 5H), 2.48-2.18 (m, 4H), 1.98-1.70(m, 4H), 1.35-0.96 (m, 15H)	70
591		824.580	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*): δ 10.95 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.56-7.46(m, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.30-7.16 (m, 2H), 7.05-6.89 (m, 3H), 5.08-5.00 (m, 1H), 4.38-4.13 (m, 3H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 4H), 2.94-2.58 (m, 5H),	70

图7续

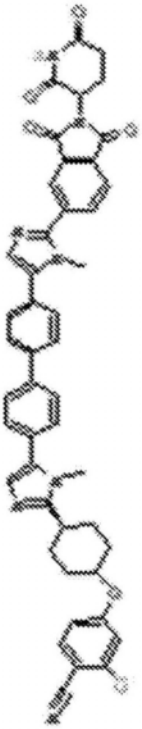
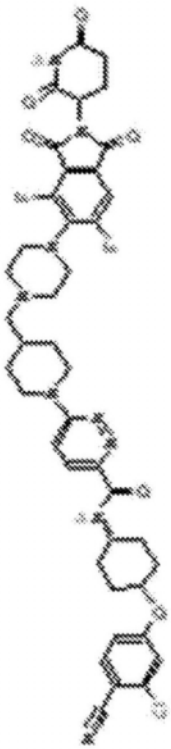
592		858.550	A	2.36-2.14 (m, 4H), 2.07-1.71 (m, 5H), 1.43-0.96 (m, 15H);	49
593		804.480	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 3H), 4.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.36-3.29 (m, 4H), 3.04 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.91 – 2.81 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 3H), 2.48-2.40 (m, 3H)2.23 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.85 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 8H).	19 B
594		830.510	A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 20.9, 9.2 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.51 (t, J = 13.8 Hz, 3H), 3.87 (s, 1H), 3.21 (s, 1H),3.02 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.94-2.81 (m, 1H), 2.59 (d, J = 18.6 Hz, 5H), 2.46 (m, 3H), 2.24-2.11(m, 2H), 2.07-1.87 (m, 9H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 2H);	5 B

图7续

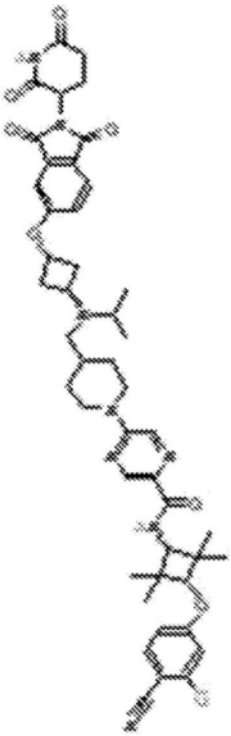
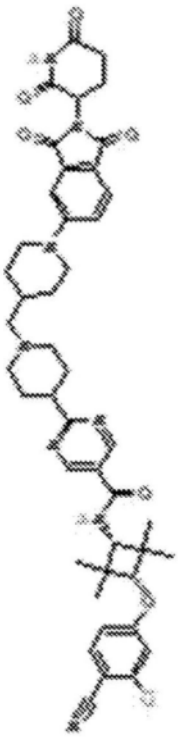
595		858.550	A	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 (s, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 12.5, 5.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.43 (s, 4H), 3.10-2.70 (m,5H), 2.66 (m, 4H), 2.36 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.14 (s, 1H), 1.94 (d, J = 13.4 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.23 (s, 8H)	49
596		764.500	A	^{1}H NMR (400 MHz, *d6*-DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, *J* = 7.6Hz, 1H), 7.87-7.84 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 3H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.41-6.39 (d, J = 8.4Hz, 2H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.54-4.53 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.80(s, 1H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.44 (s, 4H), 2.99-2.80 (m, 2H), 2.65-2.53 (m, 8H), 2.11-2.00 (m, 3H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 4H);	5, 16 B
597		865.600	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) 11.09 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.91-7.73 (m, 3H), 7.25-7.22 (m, 3H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.16-5.03 (m, 1H), 4.88-4.79 (s, 1H), 4.51-4.47 (m, 3H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.72-3.61 (s, 1H), 2.96-2.81 (m, 4H), 2.71-2.69 (m, 1H), 2.68-2.48 (m, 2H), 2.34-2.16 (m, 4H), 2.12-2.00 (s, 1H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.80-1.78 (s, 1H), 1.31-1.06 (m, 15H), 0.96-0.80 (m, 6H);	71
598		821.570	A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) 11.09 (s, 1H), 9.06 (s,2H), 8.24 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 5.21-5.02 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 3H), 3.00-2.81 (m, 6H), 2.71-2.56 (m, 2H), 2.31-2.20 (s, 2H), 2.10-2.02 (m, 3H), 2.00-1.91	70

图7续

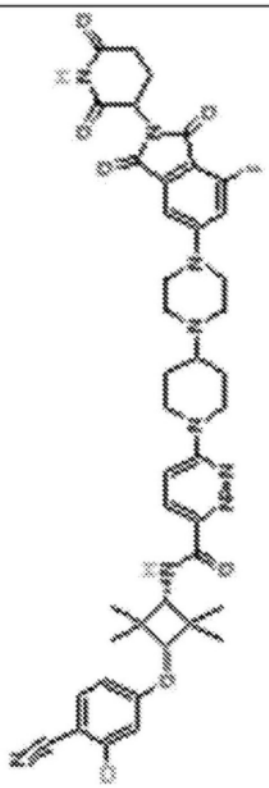
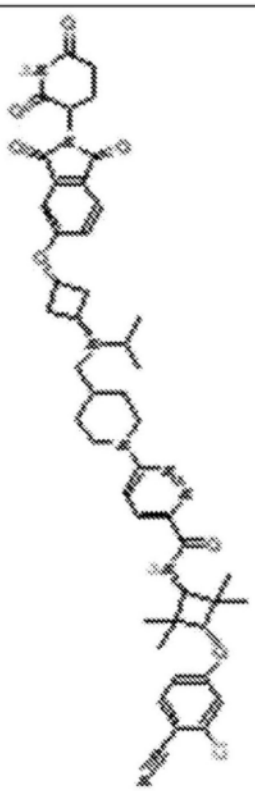
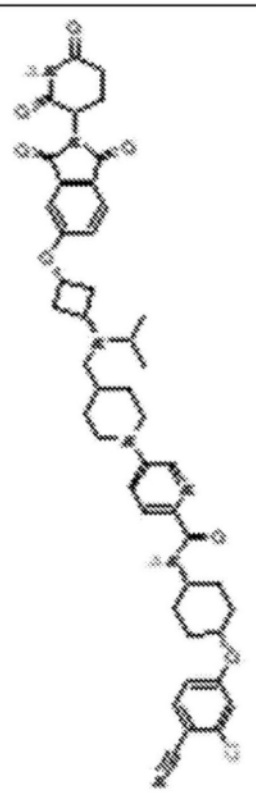
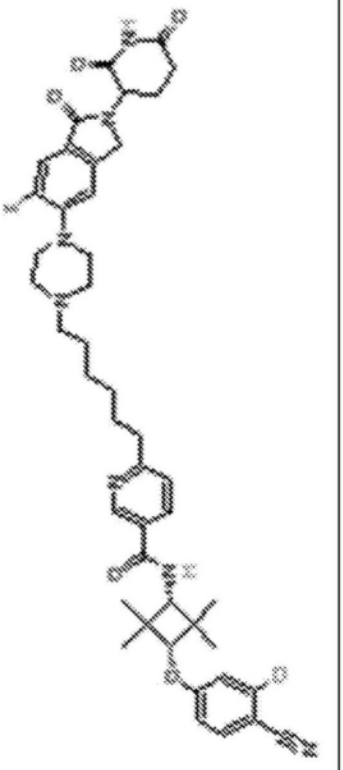
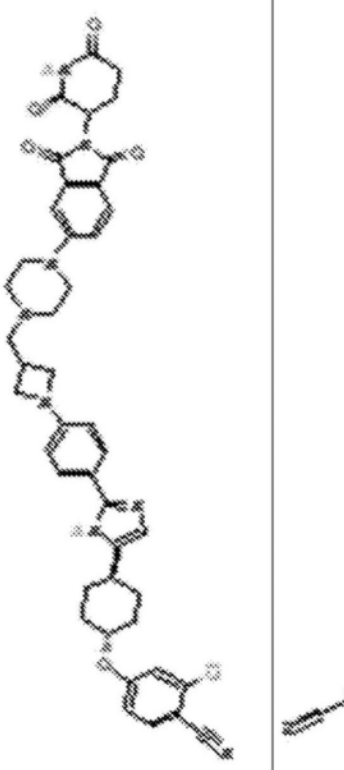
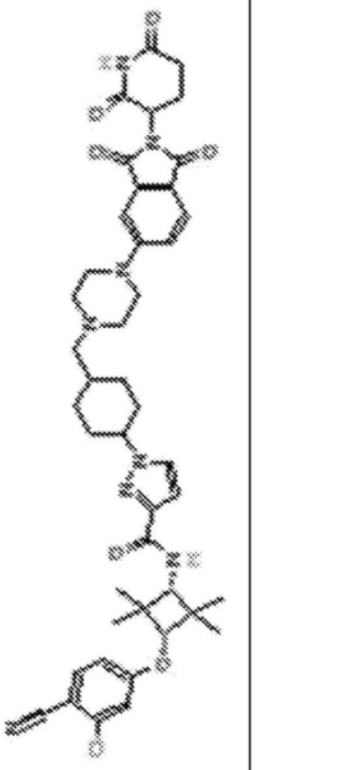
599		826.540	A	(m, 2H), 2.96-2.81 (m, 5H), 1.30-1.28 (m, 6H), 1.21-1.06 (m, 8H);	49,, 66
600		865.600	A	^{1}H NMR (300 MHz, *d6*-DMSO) δ11.09 (s, 1H), 8.26-8.23 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 7.92-7.89 (d, *J* = 8.7Hz, 1H), 7.85-7.82 (d, *J* = 9.3Hz, 1H), 7.42-7.40 (d, *J* = 9.9Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 2H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.56-4.51 (m, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.02-3.99 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 3.47 (m, 4H), 3.08-3.04 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 6H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 3H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.22(s, 6H), 1.14 (s, 6H);	72
601		836.570	A	H-NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.09 (s, 1H), 8.23-8.20 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.90-7.78 (m, 3H), 7.36-7.33 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 3H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.53-4.44 (m, 3H), 4.00-3.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.33-2.87 (m, 4H), 2.81-2.38 (m, 3H), 2.25-2.14 (m, 4H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.86-1.69 (m, 3H), 1.20-1.00 (m, 15H), 0.92-0.89 (d, *J* = 9.9 Hz, 6H);	72
				^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.6, 4.9 Hz, 3H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.16 – 5.03 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.86 (s, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 11.1, 12.5 Hz, 8H), 1.57 (dd, J = 25.4, 12.6 Hz, 4H), 1.32 – 1.12 (m, 9H);	

图7续

602		812.590	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 10.96 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.15-7.94 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 4.41-4.26 (m, 3H), 4.22 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.08-2.67 (m, 3H), 2.98-2.60 (m, 6H), 2.53-2.50 (m, 2H), 2.42-2.24 (m, 3H), 2.09-1.90 (m, 1H) 1.72-1.68 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 4H),1.21 (s, 6H), 1.11 (s, 7H).
603		787.520	D	^{1}H NMR (300 MHz, Me_2SO-d_6): δ 11.08 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 3H), 7.39-7.25 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.60 (brs, 1H), 3.98 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.54-3.30 (m, 7H), 3.29-3.120 (m, 5H), 3.11-2.79 (m, 3H), 2.67-2.55 (m, 3H), 2.18-2.01 (m, 5H), 1.75-1.35 (m, 4H);
604		809.570	B	

	20	
	20 B	

图7续

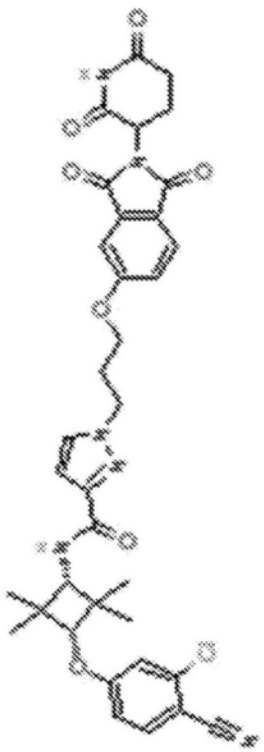
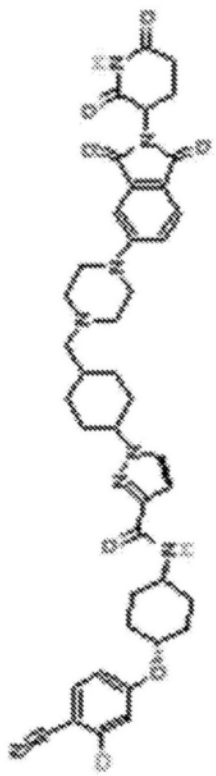
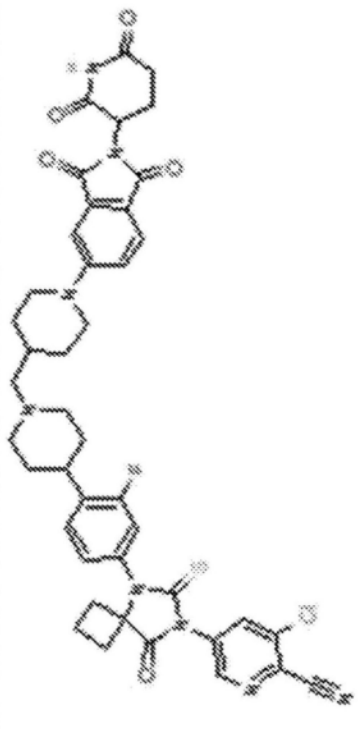
605		687.420	D	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.13 (s, 1H), 7.97 – 7.82 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.27 – 7.17 (m, 2H), 7.01 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.47 – 4.30 (m, 3H), 4.19 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.93 – 2.81 (m, 1H), 2.60 (d, *J* = 19.9 Hz, 2H), 2.31 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.14 – 1.06 (m, 12H);	73
606		781.530	A		
607		823.470	A	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.08 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.35 – 7.21 (m, 4H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.06 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.0-2.90 (m, 4H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.61-2.59 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.20-2.18 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 7H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.26 – 1.13 (m, 2H);	74

图7续

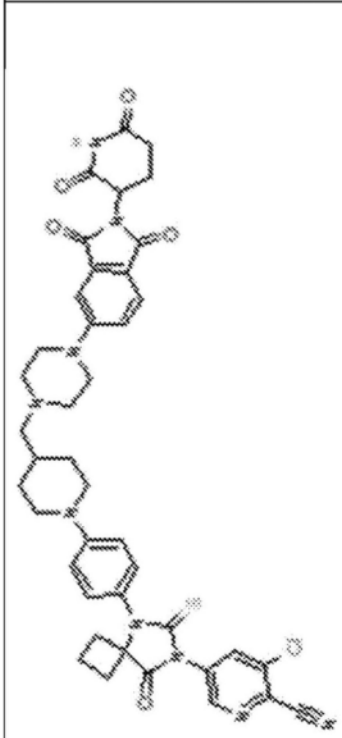
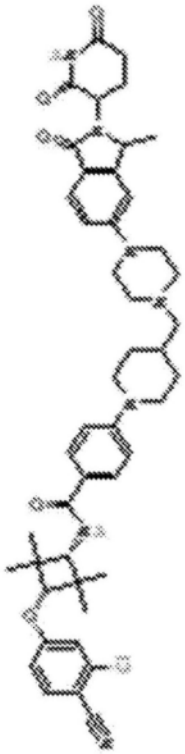
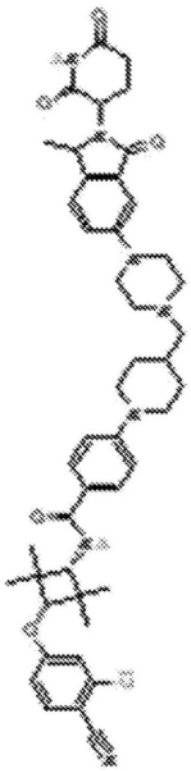
608		806.470	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.88 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.12 (m, 3H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.44 (s, 4H), 2.87 (t, J = 13.4 Hz,4H), 2.76 (t, J = 12.6 Hz, 5H), 2.56 (d, J = 15.3 Hz, 3H), 2.41 (s, 2H), 1.97 -1.75 (s, 6H), 1.55 (s, 1H), 1.23 (d, J = 10.9 Hz, 2H).	75
609		820.610	A	H-NMR-PH-ARV-LS-046-E-0: (300 MHz, DMSO, ppm) δ 10.90-10.88 (br, 1H), 7.92-7.89 (d, J = 9Hz, 1H), 7.75-7.72 (d, J = 9Hz, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.21 (br, 1H), 7.10-6.94 (m, 5H), 4.65-4.64 (m, 1H), 4.54-4.52 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06-4.03 (d, J = 9Hz, 1H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 4H), 2.83-2.75 (m, 3H), 2.63-2.58 (m, 6H), 2.22-2.20 (m, 2H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 3H), 1.43-1.38 (m, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.18-1.17 (m, 2H), 1.12 (s, 6H);	49, 76
610		820.610	A		49, 76

图7续

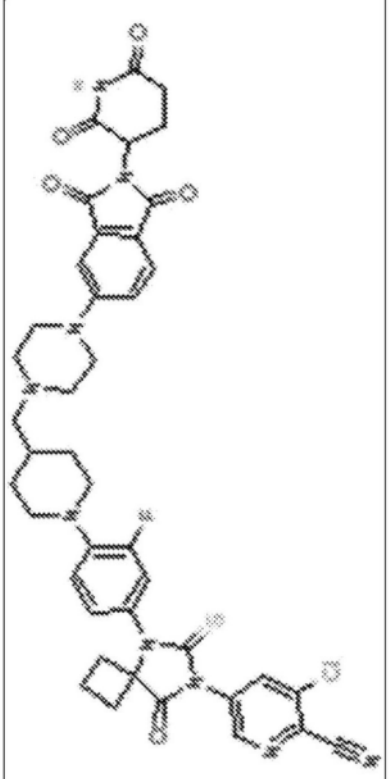
611		840.560	B	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.55-4.44 (m, 3H), 4.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.25-3.22 (m, 4H), 3.04 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.95-2.81 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 5H), 2.23 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.84 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 9H).	49, 77
612		824.470	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.09 (m, 5H), 5.06 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 14.2 Hz, 6H), 3.47 (s, 1H), 2.76 (t, J = 12.5 Hz, 3H), 2.56 (d, J = 14.7 Hz, 6H), 2.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.00 - 1.56 (d, J = 12.1 Hz, 7H), 1.36 – 1.19 (m, 3H).	75

图7续

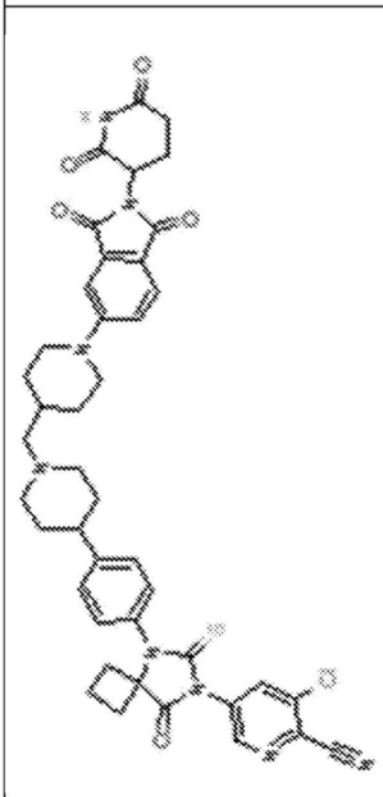
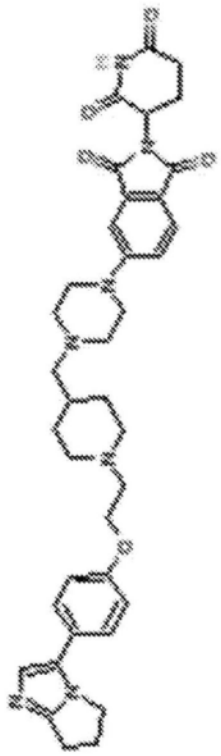
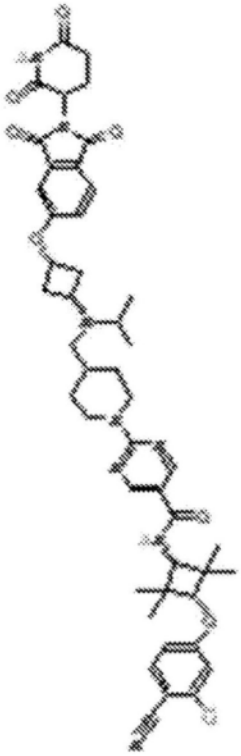
613		805.480	B	74
614		666.520	D	^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 – 7.15 (m, 2H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.62-3.47 (m, 9H), 3.07-2.69 (m, 14H), 2.35 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.13-2.09 (m, 3H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 2H);	78
615		865.600	A	1H NMR (300 MHz, DMSO-$d6$) δ 11.10 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.90 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.71–7.69 (m, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 7.02 – 7.00 (m, 1H), 5.13 – 5.09 (m, 1H), 4.90 – 4.85 (m, 1H), 4.79 – 4.75 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.05 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 1H), 2.94 – 2.89 (m, 4H), 2.57 – 2.50 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 2H), 2.25 – 2.19 (m, 4H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.75 – 1.65 (s, 1H), 1.20 (s, 7H), 1.10 (s, 6H), 1.00 – 0.91 (m, 8H);	72

图7续

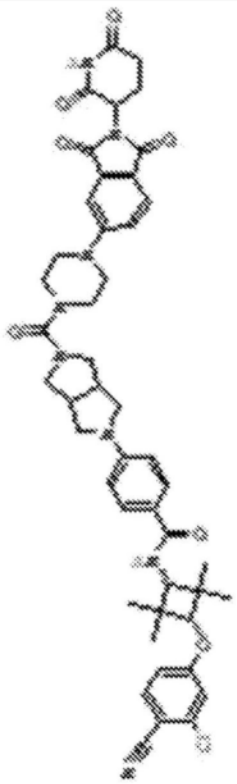
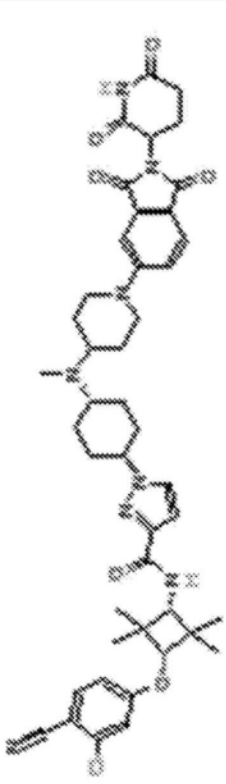
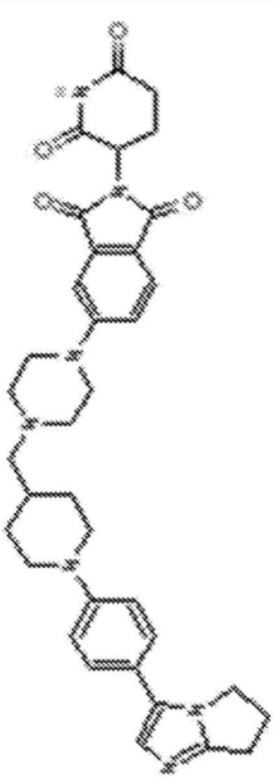
616		861.570	A	1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*): δ 11.06 (s ,1H), 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 2H), 7.01 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.08 (dd, *J* = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.07 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), , 3.51- 3.48 (m, 6H), 3.32 – 3.16 (m, 3H), 3.31 - 3.19 (m, 4H), 3.17 - 2.81 (m, 3H), 2.06 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H);	49, 79
617		823.590	D	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) 11.08 (s, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 4H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.67-6.66 (m, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 2H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.02-2.88 (m, 4H), 2.67-2.49 (m, 3H), 2.18-1.84 (m, 10H), 1.71-1.46 (m, 6H), 1.20-1.09 (m, 12H).	49, 80
618		622.480	D	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 3H), 7.24 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.04 – 6.89 (m, 3H), 5.05 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 2.95 – 2.76 (m, 11H), 2.73 – 2.49 (m, 5H), 2.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.99 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.79 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.29-1.10 (m, 3H)	81

图7续

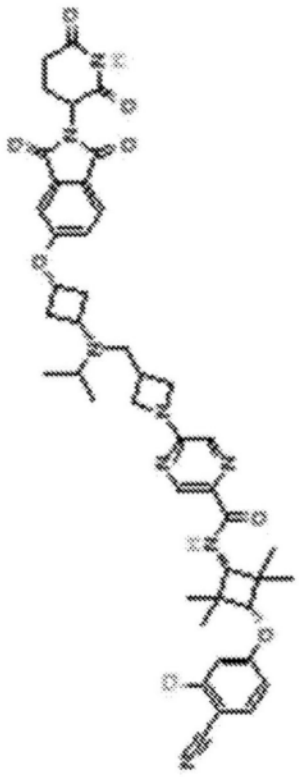
72				
		B		
		837.570		
				
619				

图7续

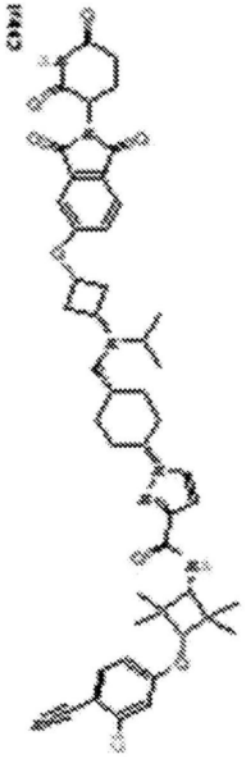
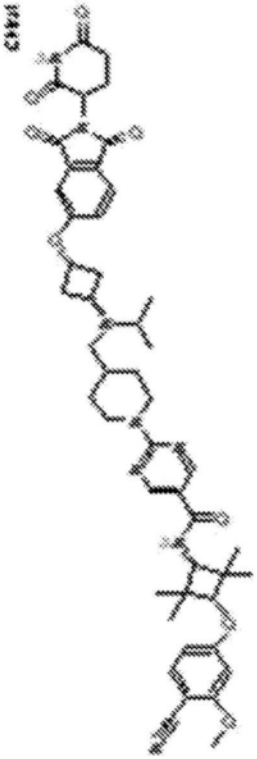
620		852.605	B	
621		861.650	A	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.17-7.0 (m, 1H), 6.45-6.37 (m, 2H), 5.94-5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.97-4.87 (m, 3H), 4.74 (m, 1H), 4.13-4.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.91(s, 3H), 3.82-3.72 (m, 1H), 2.96-2.74 (m, 6H), 2.40-2.14 (m, 7H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 14H), 1.22-1.06 (m, 1H), 0.98-0.97 (m, 6H).	72

图7续

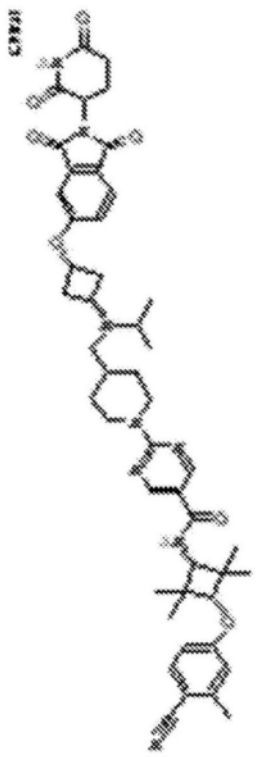
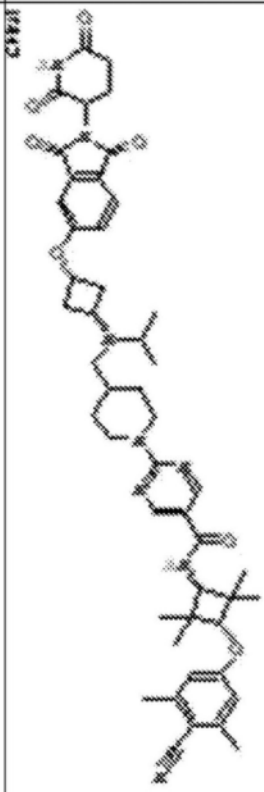
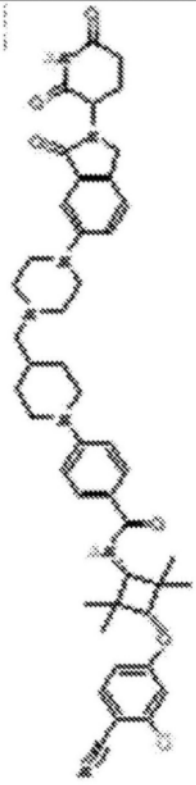
622		845.650	A	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.78-7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.50(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13-7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.69-6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.94-5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.97-4.87 (m, 3H), 4.74 (m, 1H), 4.12-4.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 2.96-2.74 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.38-2.13 (m, 7H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.67-1.30 (m, 2H), 1.24 (s, 12H), 1.22-0.96 (m, 7H).	72
623		859.670	A		72
624		806.595	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ10.68(s, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.49-7.46(m, 2H), 7.19-7.18 (m, 1H), 7.05-6.89 (m, 5H), 5.28(s, 2H), 4.57-4.52(m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.31-3.26(m, 10H), 2.80-2.72 (m, 2H),	13B

图7续

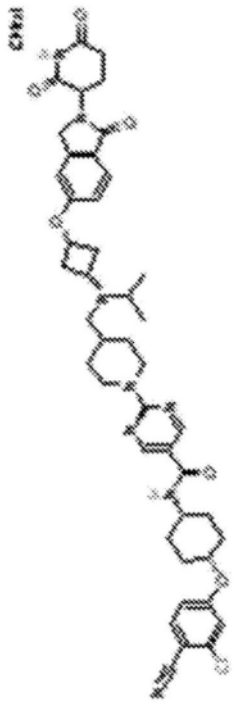
625		823.590	A	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.96 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.04 – 7.01 (m, 1H),6.98-6.88(m,1H), 5.13-5.05 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 11.8 Hz,3H), 4.53 (s, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 12.9 Hz, 4H),2.62- 2.57 (m ,1H), 2.43-2.35 (m, 3H), 2.28- 2.12 (m, 6H), 2.08-1.79 (m, 5H), 1.77-1.38 (m, 5H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 8H).	2.61-2.57 (m, 2H), 2.19-2.17(m, 2H), 2.10-1.87 (m, 2H), 1.82-1.67 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.10 (s, 6H);

图7续