(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119487041 A
(43)申请公布日 2025.02.18

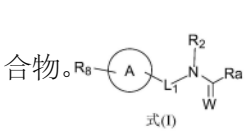
(21)申请号 202380051458.7
(22)申请日 2023.07.03
(66)本国优先权数据
202210775564.7 2022.07.01 CN
202211168268.7 2022.09.23 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.12.31
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2023/105593 2023.07.03
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/002376 ZH 2024.01.04
(71)申请人 上海赛岚生物科技有限公司
地址 201203 上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区哈雷路866号306室
(72)发明人 王龙 吴海平 米沅 刘依林 富兴年 王猛 石慧 郭剑南
(74)专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266
专利代理师 马思敏 徐迅
(51)Int.Cl.
C07F 5/02(2006.01)
C07D 487/14(2006.01)
C07D 491/14(2006.01)
C07D 491/04(2006.01)
A61K 31/4353(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

(54)发明名称

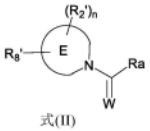
一类PRMT5抑制剂及其用途

(57)摘要

本发明提供了一类具有甲基转移酶抑制活性的化合物,具体地,本发明提供了一类具有PRMT5抑制活性的化合物。所述的化合物是可以被用于制备治疗PRMT5活性相关的疾病的药物组合物。



式(I)



式(II)

CN 119487041 A

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2024 年 1 月 4 日 (04.01.2024)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2024/002376 A1

(51) 国际专利分类号:
C07F 5/02 (2006.01) *C07D 491/04* (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01) *A61K 31/4353* (2006.01)
C07D 491/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/105593

(22) 国际申请日: 2023 年 7 月 3 日 (03.07.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202210775564.7 2022年7月1日 (01.07.2022) CN
202211168268.7 2022年9月23日 (23.09.2022) CN

(71) 申请人: 上海赛岚生物科技有限公司(**CYTOSINLAB THERAPEUTICS CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区哈雷路 866 号 306 室, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人:王龙(**WANG, Long**); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区哈雷路866号306室, Shanghai 201203 (CN)。 吴海平(**WU, Haiping**); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区哈雷路866号306室, Shanghai 201203 (CN)。 米沅(**MI, Yuan**); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区哈雷路866号306室, Shanghai 201203 (CN)。 刘依林(**LIU, Yilin**); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区哈雷路866号306室, Shanghai 201203 (CN)。 富兴年(**FU, Xingnian**); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区哈雷路866号306室, Shanghai 201203 (CN)。 王猛(**WANG, Meng**); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区哈雷路866号306室, Shanghai 201203 (CN)。 石慧(**SHI, Hui**); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区哈雷路866号306室, Shanghai 201203 (CN)。 郭剑南(**GUO, Jiannan**); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区哈雷路866号306室, Shanghai 201203 (CN)。

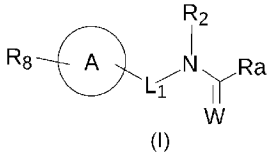
(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司(**XU & PARTNERS, LLC.**); 中国上海市普陀区真北路 958 号天地科技广场 1 号楼 106 室, Shanghai 200333 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

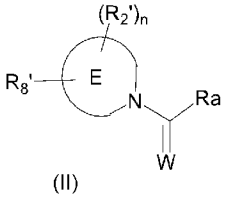
(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,

(54) **Title:** PRMT5 INHIBITORS AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一类PRMT5抑制剂及其用途



(I)



(II)

(57) **Abstract:** The present invention provides a class of compounds with inhibitory activity against methyltransferases. Particularly, the present invention provides a class of compounds with inhibitory activity against PRMT5. The compounds can be used for preparing pharmaceutical compositions for treating PRMT5 activity-related diseases. Formula (I) and formula (II).

(57) 摘要: 本发明提供了一类具有甲基转移酶抑制活性的化合物，具体地，本发明提供了一类具有PRMT5抑制活性的化合物。所述的化合物是可以被用于制备治疗PRMT5活性相关的疾病的药物组合物。式 (I), 式(II)。

[见续页]

WO 2024/002376 A1

CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一类PRMT5抑制剂及其用途

技术领域

本发明涉及药物化合物领域，具体地，本发明提供了一类用于抑制PRMT5的化合物，及其用于药物组合物的用途。

背景技术

基因表达的表观遗传调控是蛋白质产生和细胞分化的重要生物学决定因素，在许多人类疾病中起着重要的致病作用。

表观遗传调控涉及遗传物质的可遗传修饰而不改变其核苷酸序列。通常，表观遗传调控由DNA和蛋白质(例如组蛋白）的选择性和可逆修饰(例如甲基化）介导，这些修饰控制染色质转录活性和非活性状态之间的构象转变。这些共价修饰可以由甲基转移酶(例如PRMT5）等酶控制，其中许多与可能导致人类疾病的特定遗传改变有关。PRMT5在增殖性疾病、代谢性疾病和血液疾病等疾病中发挥作用。

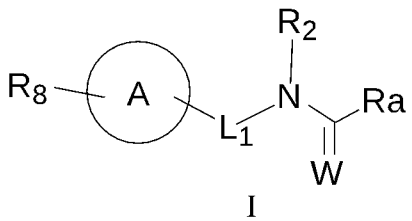
PRMT5是一种已知的细胞必需基因，条件性PRMT5敲除和siRNA敲除研究表明，正常组织中的PRMT5抑制与一系列疾病相关(例如，全血细胞减少症、不孕症、骨骼肌丧失、心脏肥大）。因此，需要新的策略来利用这种代谢脆弱性并优先针对MTAP无效肿瘤中的PRMT5，同时在正常组织中保留PRMT5(MTAPWT)。用MTA协同小分子抑制剂靶向PRMT5可以优先靶向PRMT5的MTA结合状态，富含MTAP无效肿瘤细胞，同时提供优于MTAP完整且MTA水平低的正常细胞的治疗指数。

因此，本领域需要提供新的靶向MTAP无效肿瘤中的PRMT5的小分子化合物。

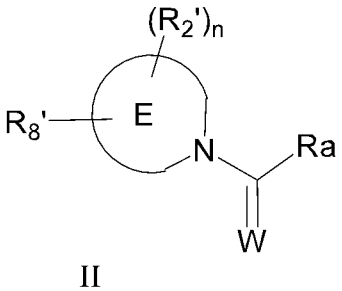
发明内容

本发明的目的是提供一类新的靶向MTAP无效肿瘤中的PRMT5的小分子化合物。

本发明的第一方面，提供了一种如下式I所示的化合物，或其药学上可接受的立体异构体、盐或氘代产物：

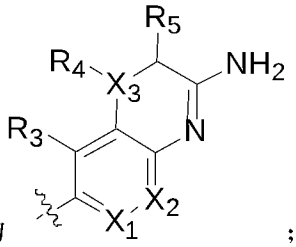


I



II

其中，

Ra为；

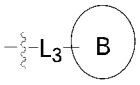
W为O或S；

X_1、X_2各自独立地选自下组：CR、N；X_3为N；

所述的L_1选自下组：化学键、-CHR-、-C(R)R-；

A环选自下组：取代或未取代的7-12元的桥环(包括碳环或杂环）、取代或未取代的7-12元的螺环(包括碳环或杂环）、取代或未取代的8-12元的稠合二环杂环基(包括碳环或杂环，优选为五并六环）、取代或未取代的7-10元的稠合二环杂芳基(优选为五并六环）、或所述的A环为取代或未取代的3-7元碳环或杂环、取代或未取代的5-6元芳环或杂芳环；

E环选自下组：取代或未取代的3-7元单杂环，取代或未取代的7-12元的桥杂环、取代或未取代的7-12元的螺杂环、取代或未取代的8-12元的稠合多环杂环基(如稠合二环)；

R_8选自下组：H、氘、卤素、氰基、炔基、SF_5、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、取代或未取代或卤代的C_1-C_6烷基、取代或未取代或卤代的C_1-C_6烷氧基、或R_8为；

R_8'选自下组：H、氘、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、未取代或卤代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的苯环、取代或未取代的5-12元的杂芳环、取代或未取代的C_3-C_{10}碳环(包括饱和或部分不饱和的情况)、取代或未取代的3-12元的杂环(包括饱和或部分不饱和的情况)、或R_8'为；

所述的L_3选自下组：化学键、-O-、-CHR-、-C(R)R-、羰基、S、-NH-；

B环选自下组：取代或未取代的苯环、取代或未取代的5-6元的杂芳环、取代或未取代的C_3-C_6碳环(包括饱和或部分不饱和的情况）、取代或未取代的3-7元的杂环(包括饱和或部分不饱和的情况）；

R_2和R_2'各自独立地选自下组：R_7、-L_2R_7；其中，所述的L_2选自下组：-O-、-CHR-、-C(R)R-；其中R_7选自下组：氢或无、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_{6-10}的芳环、取代或未取代的5-12元的杂芳环、取代或未取代的C_3-C_{10}碳环(包括饱和或部分不饱和的情况，包括单环、稠环、螺环或桥环)、取代或未取代的3-10元的杂环(包括饱和或部分不饱和的情况，包括单环、稠环、螺环或桥环)；n为0、1、2或3；

R_3选自下组：H、氘、卤素、氰基、取代或未取代的C_1-C_6烷基；

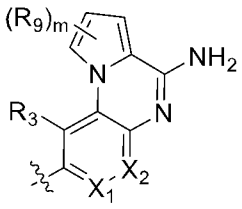
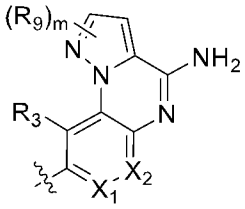
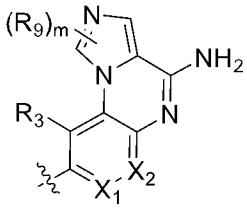
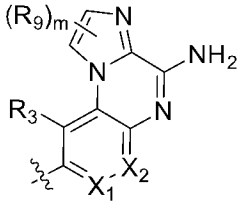
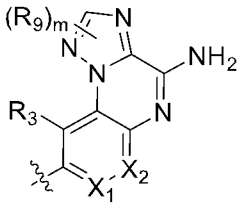
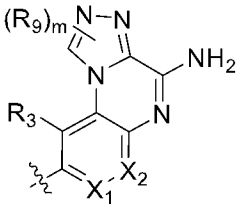
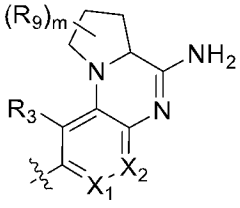
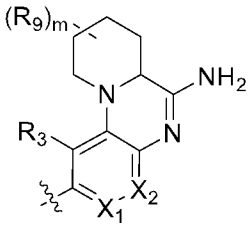
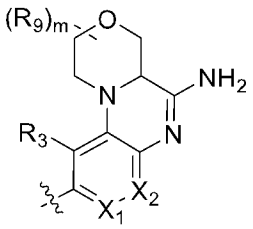
R_4和R_5与相连的环原子共同形成5-12元饱和或不饱和环，且所述的环可以是取代或未取代的；

R为H、氘、卤素、取代或未取代的C_1-C_4烷基，取代或未取代的C_1-C_4烷氧基、取代或未取代C_3-C_6环烷基；

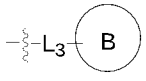
除非特别说明，上述各式中，所述的取代指对应基团上的氢原子被一个或多个选自下组的取代基所取代：氘、氚、卤素、羟基、羧基、巯基、苄基、C_1-C_{12}烷氧基羰基、C_1-C_6醛基、氨基、C_1-C_6酰胺基、硝基、氰基、未取代或卤代的C_1-C_6烷基、未取

代或卤代的C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-、未取代或卤代的C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-O-、未取代或卤代的C_1-C_6亚烷基-OH、未取代或卤代的C_3-C_8环烷基、C_2-C_{10}烯基、未取代或卤代的C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基-胺基、C_6-C_{10}芳基、五元或六元杂芳基、五元或六元非芳香性杂环基、-O-(C_6-C_{10}芳基)、-O-(五元或六元杂芳基)、C_1-C_{12}烷氨基羰基、未取代或卤代的C_2-C_{10}酰基、磺酰基(-SO_2-OH）、磷酰基(-PO_3-OH）、未取代或卤代的C_1-C_4烷基-$S(O)_2$-、未取代或卤代C_1-C_4烷基-SO-、-SF_6。

在另一优选例中，所述的Ra选自下组：

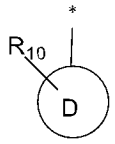










其中，所述的R_9选自下组：氘、氚、卤素、羟基、羧基、未取代或卤代的C_1-C_6烷基、未取代或卤代的C_1-C_6烷氧基、未取代或取代的C_1-C_6烷基-OH、-NH(未取代或卤代的C_1-C_6烷基)、-N(未取代或卤代的C_1-C_6烷基)$_2$；m选自0、1、2或3；较佳地，所述的R_9选自下组：氘、氚、卤素、未取代或卤代的C_1-C_6烷基。

在另一优选例中，所述的L_1为-CHR-、-C(R)R-；A环选自下组：取代或未取代的8-12元的稠合二环杂环基、取代或未取代的7-10元的稠合二环杂芳基；R_8选自下组：H、卤素、氰基、氨基、炔基、SF_5、羟基、巯基、醛基、羧基、未取代或卤代的C_1-C_6烷基、，且B环选自下组：取代或未取代的苯环、取代或未取代的5-6元的杂芳环、取代或未取代的C_3-C_6碳环、取代或未取代的3-6元的杂环；L_3选自下组：化学键，-O-、-CHR-、羰基、S、或-NH-。

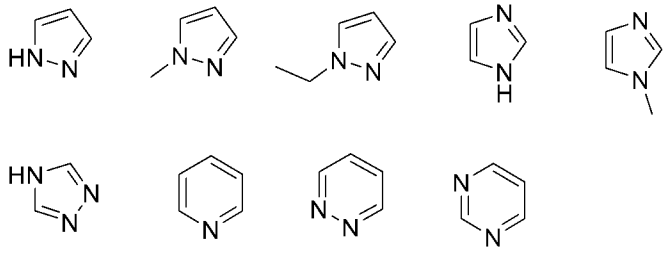
在另一优选例中，所述的R_2选自下组：R_7、-L_2R_7；其中，所述的L_2选自下组：-O-、-CHR-、羰基、S、-NH-；其中R_7选自下组：取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的$C_{6\text{-}10}$的芳环、取代或未取代的5-12元的杂芳环。

在另一优选例中，所述的R_2为邻位取代的5、6元杂芳环，如下式：



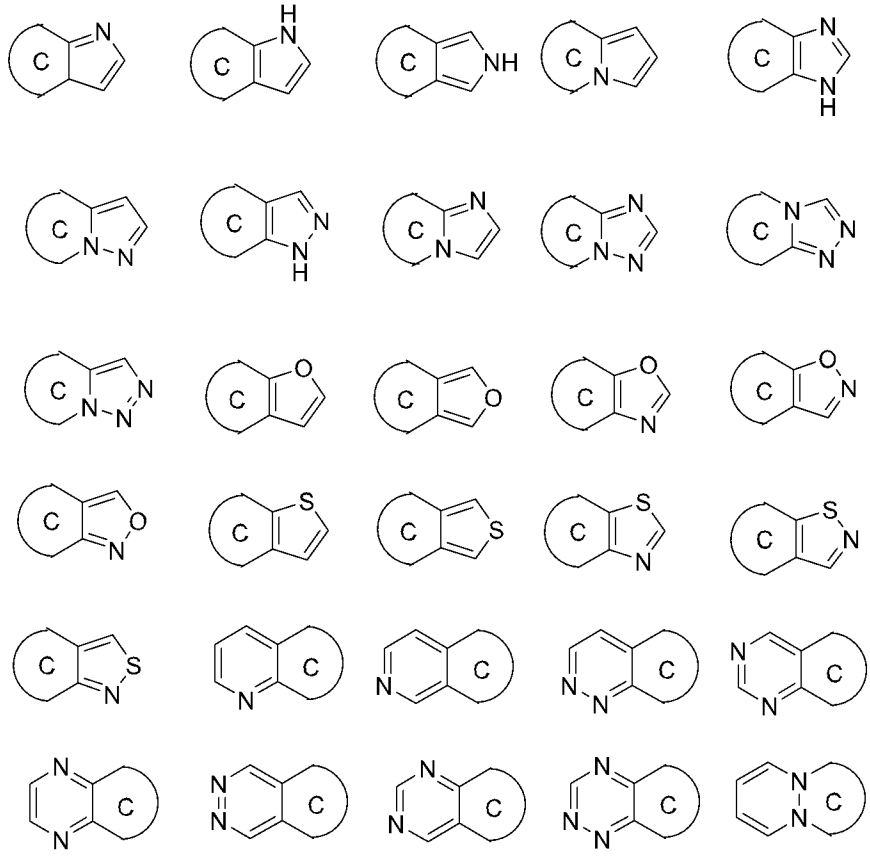
邻位取代基R_{10}选自下组：氢、氘、卤素、卤代或未卤代的C_1-C_3烷基，卤代或未卤代的C_1-C_3烷氧基；

D环选自下组：取代或未取代的苯环、取代或未取代的5-6元的杂芳环，较佳地，D环选自下组：



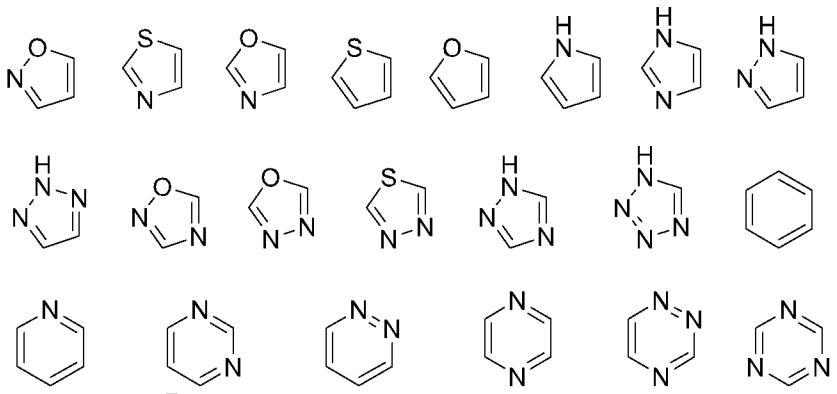
。

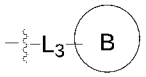
在另一优选例中，所述的L_1为-CH_2-、-$CH(CH_3)$-；A环选自下组：



其中，C环选自下组：取代或未取代的苯环、取代或未取代的5-6元的杂芳环、取代或未取代的C_3-C_6碳环(包括饱和或部分不饱和的情况）、取代或未取代的3-6元的杂环(包括饱和或部分不饱和的情况）；

或A环选自下组：



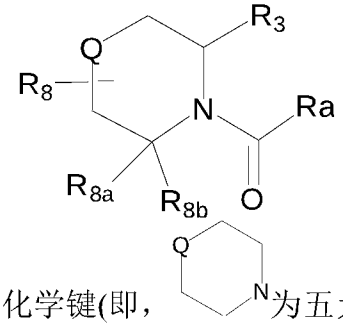
R_8为，且B环选自下组：取代或未取代的苯环、取代或未取代的5-6元的杂芳环、取代或未取代的C_3-C_6碳环、取代或未取代的3-6元的杂环；L_3选自下组：化学键，-O-、-CHR-、羰基、S、或-NH-。

在另一优选例中，所述的L_3为化学键。

在另一优选例中，所述的B环为取代或未取代的苯环、或取代或未取代的5-6元的杂芳环。

在另一优选例中，R_2选自下组：R_7、-(CHR)R_7；其中R_7选自下组：氢或无、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_{6-10}的芳环、取代或未取代的5-12元的杂芳环、取代或未取代的C_3-C_8碳环(包括饱和或部分不饱和的情况，包括单环、稠环、螺环或桥环）、取代或未取代的3-8元的杂环(包括饱和或部分不饱和的情况，包括单环、稠环、螺环或桥环）。

在另一优选例中，所述的化合物具有如下式所示的结构：



其中，Q为O、NH、CH_2，或化学键(即，为五元环）；

R_8的定义如上文中所述；

所述的R_{8a}和R_{8b}各自独立地选自下组：H；或所述的R_{8a}和R_{8b}及其相连的碳原子共同构成4-7元的碳环或杂环；

且当所述的R_{8a}和R_{8b}各自独立地为H时，所述的R_{8a}或R_{8b}可以任选地被R_8取代；当所述的R_{8a}和R_{8b}及其相连的碳原子共同构成4-7元的碳环或杂环时，所述的R_8可以位于该碳环或杂环上。

在另一优选例中，所述的R_3选自下组：H、氘、卤素、氰基、、取代或未取代的C_1-C_6烷基。

在另一优选例中，所述的R_2为取代或未取代的5-7元杂芳环；且所述的A环选自下组：取代或未取代的5-6元芳环或杂芳环、取代或未取代的7-10元的稠合二环杂芳基；所述的R_8为CF_3。

本发明的第二方面，提供了一种药物组合物，所述的药物组合物含有治疗有效量

的如前述任一方面所述的化合物、其可药用的盐、外消旋体、光学异构体、立体异构体或互变异构体中的一种或多种，以及一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。

本发明的第三方面，提供了一种如前述任一方面所述的化合物、其外消旋体、光学异构体或可药用盐在制备治疗或预防与PRMT5的基因水平异常或表达异常(如对应的核酸突变、缺失，或所述的甲基转移酶产生异位或融合或过高表达)相关的疾病的药物中的用途。

在另一优选例中，所述的疾病选自下组：所述疾病或病症卵巢癌、肺癌、淋巴癌、胶质母细胞瘤、结肠癌、黑色素瘤、胃癌、胰腺癌或膀胱癌。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

具体实施方式

本发明人通过广泛而深入的研究，首次意外地发现一类具有PRMT5调节作用的化合物。在此基础上完成了本发明。

术语

在本发明中，所述卤素为F、Cl、Br或I。

在本发明中，除非特别指出，所用术语具有本领域技术人员公知的一般含义。本发明中，如果没有特别指明，所有化学式意在涵盖可能的任何光学或几何异构体(例如R型、S型或外消旋体，或者烯烃的顺反异构体等）。

在本发明中，术语“C1-C6 烷基”是指具有1至6个碳原子的直链或支链烷基，非限制性地包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基等；优选乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

在本发明中，术语“C1-C6烷氧基”是指具有1至6个碳原子的直链或支链烷氧基，非限制性地包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基等。

在本发明中，术语“C2-C6烯基”是指具有2至6个碳原子的含有一个双键的直链或支链烯基，非限制性地包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、异丁烯基、戊烯基和己烯基等。

在本发明中，术语“C2-C6炔基”是指具有2至6个碳原子的含有一个三键的直链或支链炔基，非限制性地包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、异丁炔基、戊炔基和己炔基等。

在本发明中，术语“C3-C10环烷基”是指在环上具有3至10个碳原子的环状烷基，非限制性地包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和环癸基等。术语“C3-C8环烷基”、“C3-C7环烷基”、和“C3-C6环烷基”具有类似的含义。

在本发明中，术语“C3-C10环烯基”是指在环上具有3至10个碳原子的环状烯基，非限制性地包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基和环癸基烯等。术语“C3-C7环烯基”具有类似的含义。

在本发明中，术语“C1-C12烷氧羰基”是指在烷基链上具有1至12个碳原子的烷氧

羰基，非限制性地包括甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基等。

在本发明中，术语“C1-C12烷氨基羰基”是指在烷基链上具有1至12个碳原子的烷氨基羰基，非限制性地包括甲氨基羰基、乙氨基羰基、丙氨基羰基、异丙氨基羰基、叔丁氨基羰基、苄氨基羰基、二甲氨基羰基等。

在本发明中，术语“芳环”或“芳基”具有相同的含义，优选地“芳基”为“C6-C12芳基”或“C6-C10芳基”。术语“C6-C12芳基”是指在环上不含杂原子的具有6至12个碳原子的芳香族环基，如苯基、萘基等。术语“C6-C10 芳基”具有类似的含义。

在本发明中，术语“芳香杂环”或“杂芳基”具有相同的含义，指包含一个到多个杂原子的杂芳族基团。这里所指的杂原子包括氧、硫和氮。例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。杂芳基可以是任选取代的或未取代的。

在本发明中，术语“3-12元杂环基”是指在环上含有1～3个选自氧、硫和氮中的杂原子的饱和或不饱和的3-12元环基，例如二氧杂环戊基等。术语“3-7元杂环基”具有类似的含义。

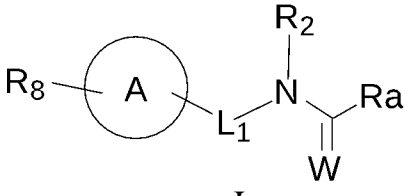
在本发明中，术语“取代”指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所取代。特定的取代基为在前文中相应描述的取代基，或各实施例中所出现的取代基。除非特别说明，某个取代的基团可以在该基团的任何可取代的位点上具有一个选自特定组的取代基，所述的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。环状取代基，例如杂环烷基，可以与另一个环相连，例如环烷基，从而形成螺二环系，例如，两个环具有一个共用碳原子。本领域技术人员应理解，本发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。所述取代基例如(但并不限于)：C1-8烷基、C2-8烯基、C2-8炔基、C3-8环烷基、3-至12-元杂环基，芳基、杂芳基、卤素、羟基、羧基(-COOH)、C1-8醛基、C2-10酰基、C2-10酯基、C1-C12烷氧羰基、氨基、烷氧基、C1-10磺酰基等。

当采用例如“C1-8”或类似表述时，指该基团可以具有1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、或8个碳原子。

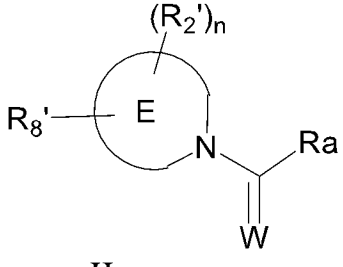
当采用例如“3-12元”或类似表述时，指该基团可以具有3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、或12个作为环原子的碳原子或杂原子。

PRMT5调节剂化合物

本发明中提供了一类具有PRMT5调节活性的化合物：

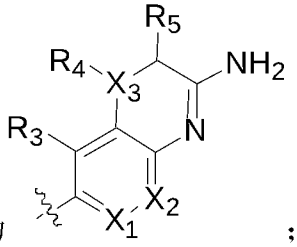


I



II

其中，

Ra为  ；

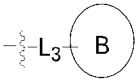
W为O或S；

X_1、X_2各自独立地选自下组：CR、N；X_3为N；

所述的L_1选自下组：化学键、-CHR-、-C(R)R-；

A环选自下组：取代或未取代的7-12元的桥环(包括碳环或杂环）、取代或未取代的7-12元的螺环(包括碳环或杂环）、取代或未取代的8-12元的稠合二环杂环基(包括碳环或杂环，优选为五并六环）、取代或未取代的7-10元的稠合二环杂芳基(优选为五并六环）、或所述的A环为取代或未取代的3-7元碳环或杂环、取代或未取代的5-6元芳环或杂芳环；

E环选自下组：取代或未取代的3-7元单杂环，取代或未取代的7-12元的桥杂环、取代或未取代的7-12元的螺杂环、取代或未取代的8-12元的稠合多环杂环基(如稠合二环)；

R_8选自下组：H、氘、卤素、氰基、炔基、SF_5、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、卤代或未卤代的的C_1-C_6烷基、卤代或未卤代的C_1-C_6烷氧基、或R_8为 ，且当所述的A环为取代或未取代的3-7元碳环或杂环、5-6元芳环或杂芳环时，所述的R_8为  ；

R_8'选自下组：H、氘、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、卤代或未卤代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的苯环、取代或未取代的5-12元的杂芳环、取代或未取代的C_3-C_{10}碳环(包括饱和或部分不饱和的情况)、取代或未取代的3-12元的杂环(包括饱和或部分不饱和的情况)、或R_8'为 ；

所述的L_3选自下组：化学键、-O-、-CHR-、-C(R)R-、羰基、S、-NH-；

B环选自下组：取代或未取代的苯环、取代或未取代的5-6元的杂芳环、取代或未取代的C_3-C_6碳环(包括饱和或部分不饱和的情况）、取代或未取代的3-7元的杂环(包括饱和或部分不饱和的情况）；

R_2和R_2'各自独立地选自下组：R_7、-L_2R_7；其中，所述的L_2选自下组：-O-、-CHR-、-C(R)R-、；其中R_7选自下组：氢或无、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_6-$_{10}$的芳环、取代或未取代的5-12元的杂芳环、取代或未取代的C_3-C_{10}碳环(包括饱和或部分不饱和的情况，包括单环、稠环、螺环或桥环)、取代或未取代的3-10元的杂环(包括饱和或部分不饱和的情况，包括单环、稠环、螺环或桥环)；n为0、1、2或3；

R_3选自下组：H、氘、卤素、氰基、取代或未取代的C_1-C_6烷基；

R_4和R_5与相连的环原子共同形成5-12元饱和或不饱和环，且所述的环可以是取代或未取代的；

R为H、氘、卤素、取代或未取代的C_1-C_4烷基，取代或未取代的C_1-C_4烷氧基、取代或未取代C_3-C_6环烷基；

除非特别说明，上述各式中，所述的取代指对应基团上的氢原子被一个或多个选自下组的取代基所取代：氘、氚、卤素、羟基、羧基、巯基、苄基、C_1-C_{12}烷氧基羰基、C_1-C_6醛基、氨基、C_1-C_6酰胺基、硝基、氰基、未取代或卤代的C_1-C_6烷基、未取代或卤代的C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-、未取代或卤代的C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-O-、未取代或卤代的C_1-C_6亚烷基-OH、未取代或卤代的C_3-C_8环烷基、C_2-C_{10}烯基、未取代或卤代的C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基-胺基、C_6-C_{10}芳基、五元或六元杂芳基、五元或六元非芳香性杂环基、-O-(C_6-C_{10}芳基)、-O-(五元或六元杂芳基)、C_1-C_{12}烷氨基羰基、未取代或卤代的C_2-C_{10}酰基、磺酰基(-SO_2-OH）、磷酰基(-PO_3-OH）、未取代或卤代的C_1-C_4烷基-S(O)$_2$-、未取代或卤代C_1-C_4烷基-SO-、-SF_6。

药物组合物和施用方法

由于本发明化合物具有优异的甲基转移酶抑制的活性，因此本发明化合物及其各种晶型，药学上可接受的无机或有机盐，水合物或溶剂合物，以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于治疗、预防以及缓解由于甲基转移酶(例如PRMT5）的活性或表达量异常引起的相关疾病。

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有1-2000mg本发明化合物/剂，更佳地，含有5-200mg本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

“药学上可以接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但并不限于)：口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c) 保湿剂，例如，甘油；(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，高岭土；和(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酊剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例知，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。在一些优选的实施方式中，本发明的化合物可以与其他小分子化合物一同形成PROTAC，或者与其他大分子化合物例如单抗共同形成ADC施用。

使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用时剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于60kg体重的人而言，日给药剂量通常为1～2000mg，优选5～500mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围之内的。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

各个缩写的定义如下所示：

Xantphos	4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
$Pd(dppf)Cl_2$	1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯
$Pd_2(dba)_3$	三二亚苄基丙酮二钯
$Pd(dba)_2$	双(二亚苄基丙酮)钯
BINAP	1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦
X-Phos	2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯

tBuXPhos	2-二叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯
tBuXPhos Pd G3	甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)
EDCI	1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
HOBT	1-羟基苯并三唑
LDA	二异丙基氨基锂
HATU	2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯

原料可以通过商业途径获得或者通过本领域已经已知或者公开的方法制备获得。

中间体和化合物的纯化采用正相或反向色谱法或者重结晶等常规的化学实验操作进行。正相色谱法为预装填硅胶色谱柱或者制备薄层色谱。硅胶色谱柱主要为玻璃柱或者快速制备色谱仪。正相色谱法的流动相从石油醚/乙酸乙酯，二氯甲烷/甲醇或者其它合适的溶剂中选择及配比进行洗脱。反相制备液相色谱采用 C18 柱，用制备型液相色谱仪或者快速制备色谱仪进行， 214nM 和 254nM 或者制备型液相色谱-质谱联用仪器检测，以含 0.1%盐酸的水/乙腈、水/乙腈、含 0.1%碳酸氢铵的水/乙腈、含 0.1%甲酸的水/乙腈、含 0.1%氨水/乙腈、含 0.1%三氟乙酸的水/乙腈或者其它合适的溶剂体系作为流动相进行梯度洗脱。

中间体和化合物结构表征采用核磁共振(NMR)和质谱(LCMS)的方法。核磁共振所用到的核磁共振波谱仪为 Bruker Ascend 400 或者 Varian 400 或者 ZKNJ BIXI-1 300MHz 或者 Bruker Avance III 400 MHz 或者 Bruker AVANCE Neo 400 MHz。所用溶剂为氘代二甲亚砜、氘代氯仿、氘代甲醇或者其它标注的氘代溶剂。光谱数据以模式报告：化学位移 δ(峰裂数，耦合常数 J(Hz)，氢数目）。四甲基硅烷作为化学位移的内 15 标，并把它的化学位移定为零(δ， 0 ppm）。一些缩写的含义为: s(单峰), d (双重峰),t (三重峰), q (四重峰), m (多重峰), br (宽峰)。

中间体和化合物结构表征中液相色谱-质谱联用(LCMS)代表性的方法如下：

方法一：在偶联有 6120 单四级杆质谱仪的 Agilent LC1260 系统上进行

柱： Waters CORTECS C-18, 2.7 μm, 4.6*30 mm。溶剂 A: 0.05%甲酸水溶液，溶剂 20 B: 0.05% 甲酸的乙腈溶液，历时一分钟 5%乙腈到 95%乙腈，保持一分钟，共 2.5 分钟；流速: 1.8 mL/min；柱温 40 ℃。

柱： XSelect CSH C18, 3.5 μm, 4.6*50 mm。 溶剂 A: 0.05%氨水溶液，溶剂 B: 0.05%氨的乙腈溶液，历时一分钟内 5%乙腈到 95%乙腈，保持一分钟，共 2.5 分钟; 流速: 1.8 mL/min; 柱温 40 ℃。

方法二：在偶联有四极杆质谱仪的 Agilent LC/MSD 1200 系统上进行。

柱: ODS2000 (50 × 4.6 mm, 5 μm)(ES (+) 或 (-) 电离模式），温度 30℃；流速 1.5 mL/min。

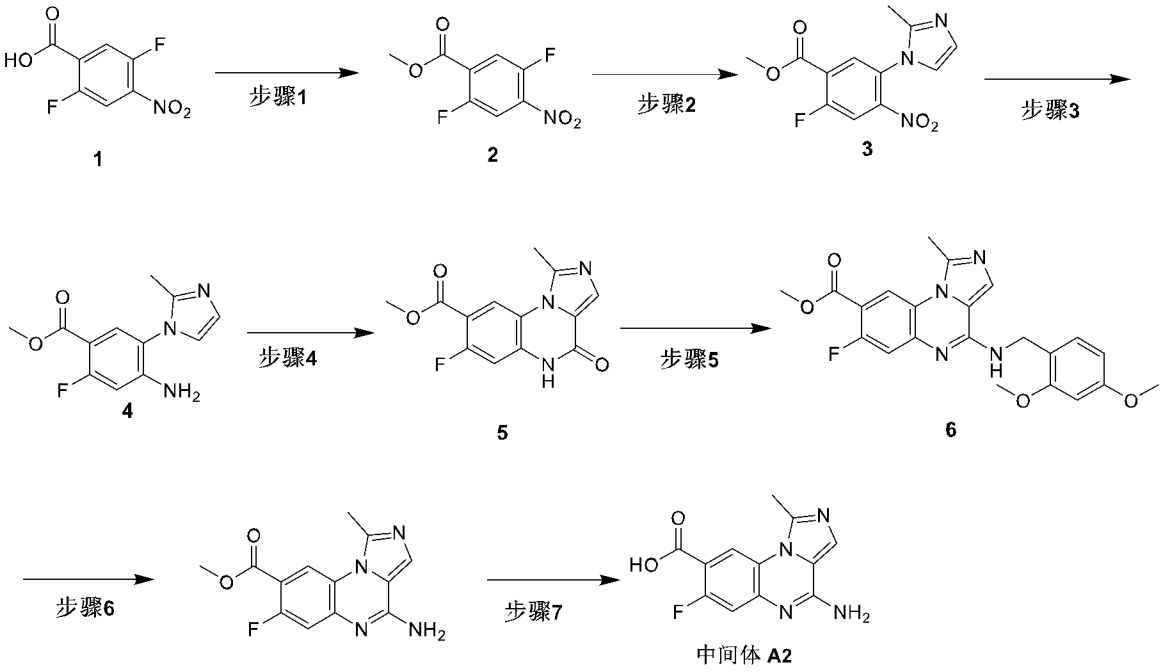
实施例合成通用方法：



中间体 A 中间体 B 目标化合物

通用方法：中间体A2的合成

合成路线：



步骤 1： 2,5-二氟-4-硝基苯甲酸甲酯 (2)

将 2,5-二氟-4-硝基苯甲酸 (1) (50g, 246.18 毫摩尔, 1 当量) 溶解在甲醇中 (500 毫升) 再在 0 摄氏度下加入二氯亚砜 (43.93 克, 369.28 毫摩尔, 26.79 毫升, 1.5 当量)。 反应液在 40 摄氏度下反应 16 小时。 LCMS 显示反应完全。反应液减压浓缩至干。加入 300 毫升的水稀释后用 1 升乙酸乙酯萃取三次。有机相用饱和食盐水(400 毫升)洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤滤液减压浓缩至干. 粗品在 25 摄氏度下用石油醚打浆 60 分钟得到白色固体 2,5-二氟-4-硝基苯甲酸甲酯 (2) (103 克, 474.38 毫摩尔, 96.35% 收率)。HNMR: ES23714-64-P1A, 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.89 (td, J=9.51, 5.63 Hz, 2 H) 4.00 (s, 3 H)。19F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm -110.27 (s, 1 F) -121.56 (m, 1 F)

步骤 2：2-氟-5-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (3)

将 2,5-二氟-4-硝基苯甲酸甲酯 (2) (80 克, 368.45 毫摩尔, 1 当量), 2-甲基-1H-咪唑 (36.30 克, 442.14 毫摩尔, 1.2 当量) 溶解在二甲基亚砜中 (1.2 升)。 反应液在 50 摄氏度下反应 16 小时。 LCMS 显示反应完全。反应液中加入 4 升的水稀释后用乙酸乙酯 4.5L 萃取。 有机相用饱和食盐水(3 升)洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤滤液减压浓缩至干。粗品用甲基叔丁基谜在 25 摄氏度下打浆 60 分钟 (25.5 克)。(2).母液经柱层析色谱纯化(二氧化硅，50%四氢呋喃在石油醚中)得到黄色液体再经甲基叔丁基谜在 25 摄氏度下打浆 60 分钟得到黄色固体 (8.23 克). 黄色固体 2-氟-5-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (3) (25.5 克, 91.32 毫摩尔, 24.79% 收率) 2,5-二氟-4-硝基苯甲酸甲酯 (2)(原料回收) (20.34 克, 93.68 毫摩尔, 25.43% 收率)。黄色固体 2-氟-5-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (3) (8.2 克, 29.07 毫摩尔, 7.89% 收率, 99% 纯度) HNMR: ES23714-67-P1A1, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.39 (d, J=9.90 Hz, 1 H) 8.08 - 8.20 (m, 1 H) 7.23 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H)。19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ ppm -105.45 (br s, 1 F)

步骤 3：4-氨基-2-氟-5-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲酸甲酯 (4)

将 2-氟-5-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (3) (13.9 克, 49.78 毫摩尔, 1 当量) 溶解在四氢呋喃中 (300 毫升)，在氢气氛围下加入氢氧化钯碳(2.8 克, 49.78 毫摩尔, 20% 纯度, 1 当量)。反应体系用氢气置换 3 次。反应液在氢气 (1 当量) (50 psi) 氛围下加热到 50 摄氏度反应 32 小时。 LCMS 显示反应完全。 反应液在硅藻土上过滤，滤饼用 300 毫升乙酸乙酯洗四遍。滤液在减压下浓缩至干，得到灰色固体。粗品直接用于投下一步。4-氨基-2-氟-5-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲酸甲酯 (4) (12 克, 48.15 毫摩尔, 96.72% 收率). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.46 (d, J=7.63 Hz, 1H), 7.07 (d, J=1.38 Hz, 1H), 6.93 (d, J=1.25 Hz, 1H), 6.59 (d, J=13.51 Hz, 1H), 6.15 (br s, 2H), 3.68-3.77 (m, 3H), 2.01-2.12 (m, 3H).19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -109.31--108.47 (m, 1F).

步骤 4：7-氟-1-甲基-4-氧-4,5-二氢咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯 (5)

在 25 摄氏度下将 4-氨基-2-氟-5-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲酸甲酯 (4) (12 克, 48.15 毫摩尔, 1 当量) 加入 1-甲基-2-吡咯烷酮，再加入 1,1-羰基二咪唑(19.52 克, 120.37 毫摩尔, 2.5 当量). 反应液加热到 115 摄氏度反应 16 小时。 LCMS 显示反应完全。两个批次反应液合并处理。 反应液中加入 600 毫升乙酸乙酯和 600 毫升的水在 25 摄氏度下打浆 16 小时。 浆液在减压下过滤，滤饼用 100 毫升的乙酸乙酯洗。固体在减压下浓缩得到灰色固体 7-氟-1-甲基-4-氧-4,5-二氢咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯 (5) (24.1 克, 87.56 毫摩尔, 86.60% 收率)。 粗品直接用于投下一步反应。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 11.71 (br s, 1H), 8.40 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.08 (d, J=11.38 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.89 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -111.43--110.58 (m, 1F)

步骤 5：4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯 (6)

将 7-氟-1-甲基-4-氧-4,5-二氢咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯 (5) (12.0 克, 43.60 毫摩尔, 1.0 当量), 2,4-二甲氧基苄胺 (10.9 克, 65.19 毫摩尔, 9.82 毫升, 1.50 当量) 和 1.8-二氮杂二环[5.4.0]十一烷-7-烯 (19.92 克, 130.80 毫摩尔, 19.72 毫升, 3.0 当量)加入乙腈中 (240 毫升)。在 15~20 摄氏度下分批加入苯并三唑-1-氧代-三(二甲氨基磷)六氟磷盐 (25.07 克, 56.68 毫摩尔, 1.3 当量)。反应液微微放热，反应液变均匀，固体析出。 氮气保护下反应液在 15~20 摄氏度下反应 16 小时。LCMS 显示起始物料消耗完全并检测到的目标化合物。反应悬浮液在减压下过滤并用 100 毫升乙腈洗涤滤饼。收集固体并在减压下抽干得到灰白色固体 4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯 (6) (15.3 克, 36.05 毫摩尔, 82.68% 收率) . LCMS ES15882-1146-P1A: (ESI) m/z= 425.3[M+1]+; RT= 1.721 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.49 (d, J=7.00 Hz, 1H), 8.45 (t, J=5.57 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.23 (d,J=12.51 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.38 Hz, 1H), 6.58 (d, J=2.38 Hz, 1H), 6.47 (dd, J=2.38, 8.38 Hz, 1H), 4.66 (d,J=5.25 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.93 (s, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -113.02。

步骤 6：4-氨基-7-氟-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯(7)

将 4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯 (6) (16.3 克, 38.40 毫摩尔, 1.0 当量) 加入二氯甲烷(50 毫升)中， 再加入三氟乙酸 (250 毫升)。反应液加热到 50 摄氏度反应 16 小时。 LCMS 显示起始物料消耗完

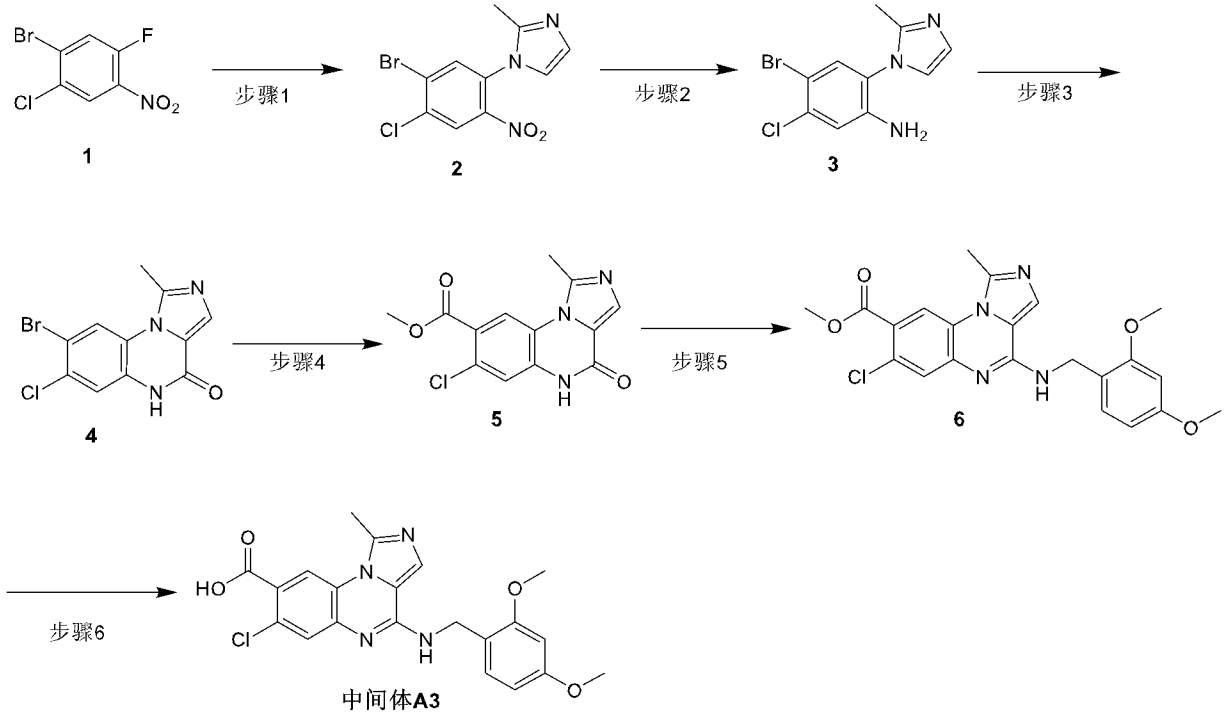
全并检测到的目标化合。反应液在减压下浓缩至干，得到紫色固体 4-氨基-7-氟-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯(7) (28.3 克, 粗品) 粗品直接用于投下一步反应。LCMS ES15882-1150-P1A: (ESI) m/z=275.3 [M+1]+; RT= 0.607 min

步骤 7：4-氨基-7-氟-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸 (中间体 A2)

将 4-氨基-7-氟-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯 (7)(上一步粗品) (28.3 克, 38.70 毫摩尔, 1 当量) 加入四氢呋喃 (80 毫升) 和甲醇中(80 毫升)。将氢氧化钠 (7.74 克, 193.48 毫摩尔, 5 当量)溶解在水中(80 毫升)后加入反应液。反应液加热到 50 摄氏度反应 4 小时。LCMS 检测到所需化合物。将反应液冷却到 20 摄氏度后，在减压下浓缩除去有机溶剂，残留物用水比甲醇 10 比 1(300 毫升)稀释后，在硅藻土上过滤，滤饼用水比甲醇 10 比 1(300 毫升)反复洗涤三次。合并所有的滤液，减压浓缩除去甲醇。残留物用醋酸调节 pH 至 5~6。得到的浆液在 15~20 摄氏度下搅拌 12 小时，减压下过滤得到的固体用水洗涤。收集固体经冷冻干燥后得到白色固体。4-氨基-7-氟-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸(中间体 A2) (9.9 克, 37.55 毫摩尔, 97.05% 收率, 98.71% 纯度)。LCMS ES15882-1154-P1C: (ESI) m/z= 261.1 [M+1]+; RT= 0.422 min。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 13.15 (br s, 1H), 8.53 (d, J=7.04 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.16 (d, J=12.10 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H)

通用方法：中间体 A3 的合成

合成路线：



步骤 1：1-(5-溴-4-氯-2-硝基-苯基)-2-甲基-咪唑 (2)

将 1-溴-2-氯-5-氟-4-硝基苯(1) (3 克, 11 毫摩尔, 1 当量)加入到 2-甲基-1H-咪唑 (1.2 克, 14 毫摩尔, 1.2 当量) 的乙腈 (50 毫升) 溶液中，随后将碳酸钾(4 克, 29 毫摩尔, 2.5 当量)加入到反应液中。升温到 80 摄氏度并搅拌 16 小时。检测到原料反应完全，目标产物生成。减压浓缩除去乙腈，加入水 (40 毫升), 用乙酸乙酯萃取 (3 x 50 毫升)。用无水硫酸镁干燥，过滤滤液减压浓缩至干，经柱层析色谱纯化(二氧化硅，35%四氢呋喃在石油醚中)得到白色固体 1-(5-溴-4-氯-2-硝基-苯基)-2-甲

基-咪唑 (2) (4 克)。H NMR: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.55 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.22 (d, J=1.32 Hz, 1H), 6.91 (d, J=1.32 Hz, 1H), 2.08-2.23 (m, 3H).

步骤 2：4-溴-5-氯-2-(2-甲基咪唑-1-基)苯胺 (3)

将 1-(5-溴-4-氯-2-硝基-苯基)-2-甲基-咪唑 (2) (3.5 克, 11 毫摩尔, 1 当量) 溶解在水 (8 毫升)，乙醇 (16 毫升)与四氢呋喃 (16 毫升)的混合溶液中，将氯化铵(8.9 克, 166 毫摩尔, 15 当量)加入到反应液中，升温到 70 摄氏度把铁粉 (2.5 克, 44 毫摩尔, 4 当量)加入到反应液中。反应在 90 摄氏度下搅拌 2 小时。LC-MS 检测到原料反应完全，目标产物生成。反应液在硅藻土下过滤并用乙酸乙酯洗涤(40 毫升 x3)。减压除去溶剂得到黑色固体 4-溴-5-氯-2-(2-甲基咪唑-1-基)苯胺 (3) (3.1 克, 10.8 毫摩尔, 98% 产率)。H NMR: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.41 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 2.13 (s, 3H).

步骤 3：8-溴-7-氯-1-甲基-5 氢-咪唑 [1, 5-a] 喹恶啉-4-酮 (4)

将 4-溴-5-氯-2-(2-甲基咪唑-1-基)苯胺 (3) (3 克, 10.5 毫摩尔, 1 当量)和 1,1-羰基二咪唑(2.6 克, 15.7 毫摩尔, 1.5 当量)依次溶解在 1,2-二氯苯 (30 毫升) 溶液中。反应液在 130 摄氏度下搅拌 16 小时。LC-MS 检测到原料反应完全，目标产物生成。反应液在乙酸乙酯和水(2/1 15 毫升)的溶液中搅拌 30 分钟后过滤得到滤饼，滤饼在真空下浓缩得到黑色固体 8-溴-7-氯-1-甲基-5 氢-咪唑 [1, 5-a] 喹恶啉-4-酮 (4) (2.2 克, 7 毫摩尔, 67% 产率)。H NMR: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (s, 1H), 7.33 (d, J=3.30 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H)

步骤 4：7-氯-1-甲基-4-氧代-5H-咪唑 [1, 5-a] 喹喔啉-8-羧酸甲酯 (5)

将 8-溴-7-氯-1-甲基-5 氢-咪唑 [1, 5-a] 喹恶啉-4-酮 (4) (500 毫克, 1.6 毫摩尔, 1 当量) 溶解在乙醇 (5 毫升)溶液中加入 1.8-二氮杂二环[5.4.0]十一十一烷-7-烯 (365 毫克, 2.4 毫摩尔, 362 微升, 1.5 当量)置换三次氮气，将四氟硼酸三丁基磷(46 毫克, 160 微摩尔, 0.1 当量), 六羰基钼 (232 毫克, 880 微摩尔, 118 微升, 0.55 当量)和醋酸钯(36 毫克, 160 微摩尔, 0.1 当量)。反应在 90 摄氏度下搅拌两小时。LC-MS 检测原料反应完全，目标产物生成。将反应液减压除去乙醇，加入水(10 毫升)，用乙酸乙酯 30 毫升 (10 毫升 * 3)萃取。用无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩至干。通过柱层析色谱纯化(二氧化硅，30%四氢呋喃在石油醚中)得到黄色固体 7-氯-1-甲基-4-氧代-5H-咪唑 [1, 5-a] 喹喔啉-8-羧酸甲酯 (5) (500 毫克)。

步骤 5：7-氯-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸甲酯 (6)

将 7-氯-1-甲基-4-氧代-5H-咪唑 [1, 5-a] 喹喔啉-8-羧酸甲酯 (5) (480 毫克, 1.6 毫摩尔, 1 当量) 溶解在乙腈中 (5 毫升) 加入 2,4-二甲氧基苄胺 (341 毫克, 2 毫摩尔, 306 微升, 1.3 当量), 苯并三唑-1-氧代-三(二甲氨基磷)六氟磷盐(1 克, 2.4 毫摩尔, 1.5 当量)和 1.8-二氮杂二环[5.4.0]十一十一烷-7-烯 (1.2 克, 7.9 毫摩尔, 1.2 毫升, 5 当量)。反应在室温下搅拌 16 小时。 LC-MS 检测原料反应完全，目标产物生成。将反应液减压除去乙腈，加入水(8 毫升)，用乙酸乙酯 30 毫升 (10 毫升 * 3)萃取。用无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩至干。通过柱层析色谱纯化(二氧化

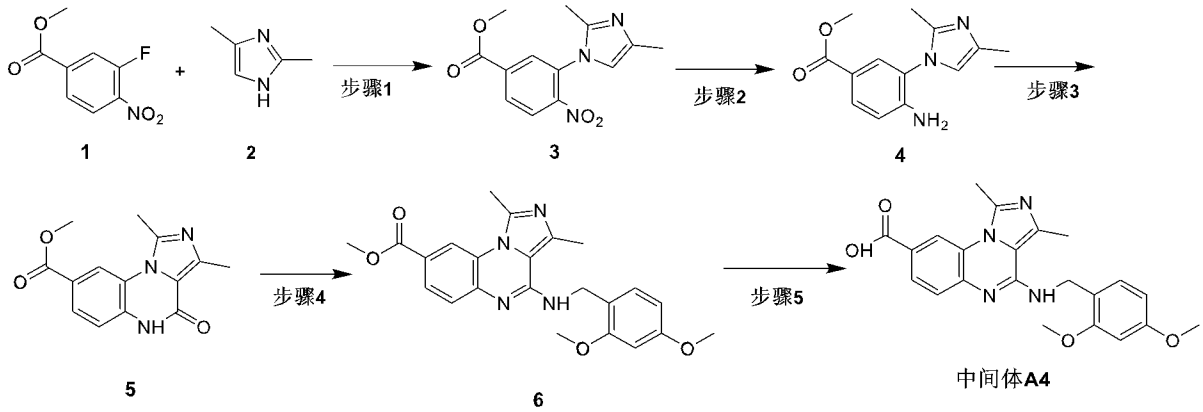
硅，30%四氢呋喃在石油醚中)得到黄色固体 7-氯-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸甲酯 (6) (500 毫克, 1.1 毫摩尔, 70 % 产率)。

步骤 6：7-氯-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸 (中间体 A3)

将 7-氯-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸甲酯 (6) (500 毫克, 1.1 毫摩尔, 1 当量) 溶解在水 (5 毫升) 和乙醇 (5 毫升)中，加入氢氧化钠 (132 毫克, 3.3 毫摩尔, 3 当量)。反应液在 50 摄氏度下搅拌 5 小时。LCMS 检测原料反应完全，目标产物生成。反应液加入 6 摩尔盐酸 (0.5 毫升) 减压浓缩至干，粗品直接用于下一步，得到白色固体 7-氯-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸 (中间体 A3) (350 毫克, 820 微摩尔, 74.6 % 产率)。

通用方法：中间体 A4 的合成

合成路线：



步骤 1：3-(2,4-二甲基咪唑-1-基)-4-硝基苯甲酸甲酯

将 3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯 (1) (2.00 克, 10.04 毫摩尔, 1 当量) 加到乙腈中 (40 当量)加碳酸钾 (4.16 克, 30.13 毫摩尔, 3 当量)和 2,4-二甲基-1H-咪唑 (2) (965 毫克, 10.04 毫摩尔, 1 当量)，反应液 85 摄氏度反应 16 小时。LC-MS 显示原料消耗完全，目标产物生成。反应液减压浓缩至干， 残留物用二氯甲烷 (80 当量)稀释，过滤， 滤液用硫酸镁干燥， 过滤， 减压浓缩至干得黄色固体 3-(2,4-二甲基咪唑-1-基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (3) (2.6 克, 9.45 毫摩尔, 94.05% 产率)，粗品直接用于下一步，不需要进一步纯化。

步骤 2：4-氨基-3-(2, 4-二甲基咪唑-1-基)苯甲酸甲酯

将 3-(2,4-二甲基咪唑-1-基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (3) (2.5 克, 9.08 毫摩尔, 1 当量) 溶解在乙醇 (20 当量), 四氢呋喃 (20 当量) 和水 (10 当量) 中，室温下加铁粉 (5.07 克, 90.82 毫摩尔, 10 当量) 和氯化铵 (2.43 克, 45.41 毫摩尔, 5 当量)。反应液 90 摄氏度反应 16 小时。LC-MS 显示原料消耗完全，目标产物生成。反应液过滤，减压浓缩至干， 残留物用水稀释 (50 当量)，用乙酸乙酯萃取(40 当量*3)，合并有机相用硫酸镁干燥，过滤， 减压浓缩至干得黄色固体 4-氨基-3-(2, 4-二甲基咪唑-1-基)苯甲酸甲酯 (4) (1.9 克, 6.13 毫摩尔, 67.49% 产率, 79.13% 纯度) ，粗品直接用于下一步，不需要进一步纯化。 LCMS: ES19974-375-P1C2, (ESI) m/z=246.1 [M+1] +; RT=0.61 min, purity: 79.13%

步骤 3：1,3-二甲基-4-氧代-4,5-二氢咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯

4-氨基-3-(2, 4-二甲基咪唑-1-基)苯甲酸甲酯 (4) (500 毫克, 2.04 毫摩尔, 1 当量)和 1,1-羰基二咪唑 (495 毫克, 3.06 毫摩尔, 1.5 当量)溶解在 1,2-二氯苯中 (10 当量)， 反应液在氮气保护下 120 摄氏度反应 16 小时。LC-MS 显示原料消耗完全，目标产物生成。反应液抽滤， 滤饼用水打浆， 减压干燥得棕色固体 1,3-二甲基-4-氧代-4,5-二氢咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯 (5) (460 毫克, 1.62 毫摩尔, 79.48% 产率, 95.55% 纯度)，粗品直接用于下一步，不需要进一步纯化。

LCMS: ES19974-392-P1B1, (ESI) m/z= 272.0 [M+1] +; RT=0.61 min, purity: 95.55%

步骤 4：4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1,3-二甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯

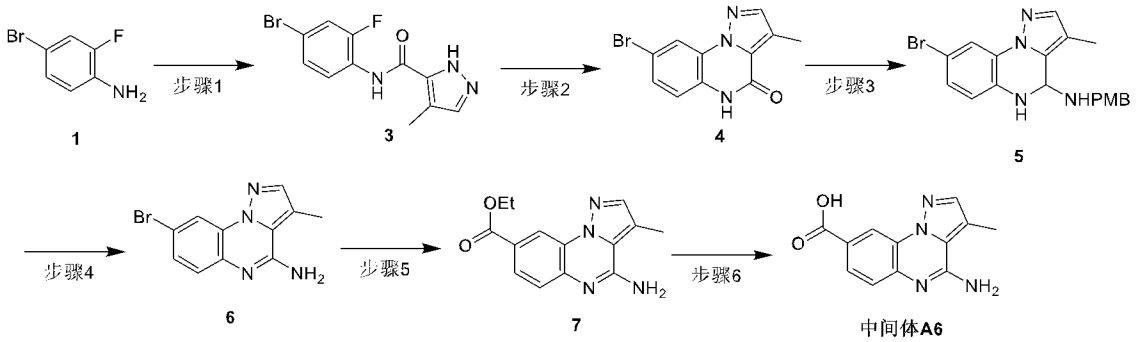
将二甲基-4-氧代-4,5-二氢咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯 (5) (700 毫克, 2.58 毫摩尔, 1 当量) 溶在乙腈中 (25 当量) 加苯并三唑-1-氧代-三(二甲氨基磷)六氟磷盐 (1.83 g, 4.13 毫摩尔, 1.6 当量) 和 1.8-二氮杂二环[5.4.0]十一十一烷-7-烯 (1.96 g, 12.90 毫摩尔, 1.94 当量, 5 当量)，反应液室温反应 0.5 小时， 将(2,4-二甲氧基苯基)甲胺 (647.2 毫克, 3.87 毫摩尔, 583.1 微升, 1.5 当量)加到反应液中，反应液 50 摄氏度反应 15.5 小时。LC-MS 显示原料消耗完全，目标产物生成。 反应液过滤， 滤饼减压干燥得棕色固体 4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1,3-二甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯 (6) (900 毫克, 2.08 毫摩尔, 80.57% 产率, 97.13% 纯度)，粗品直接用于下一步，不需要进一步纯化。LCMS: ES19974-397-P1B1, (ESI) m/z= 421.1 [M+1] +; RT=0.78 min, purity: 97.13%

步骤 5：4-((2，4-二甲氧基苄基)氨基)-1，3-二甲基咪唑并[1，5-a]喹喔啉-8-羧酸

将 4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1,3-二甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯(6) (850 毫克, 2.02 毫摩尔, 1 当量)溶解在甲醇(10 当量), 四氢呋喃(10 当量)和水中(5 当量)加氢氧化锂 (424.2 毫克, 10.11 毫摩尔, 5 当量)。反应液 50 摄氏度反应 16 小时。LC-MS 显示原料消耗完全，目标产物生成。反应液减压浓缩至干，残留物加醋酸调节 pH=6-7，过滤，滤饼减压干燥得棕色固体 4-((2，4-二甲氧基苄基)氨基)-1，3-二甲基咪唑并[1，5-a]喹喔啉-8-羧酸(中间体 A4) (800 毫克, 1.97 毫摩尔, 97.37% 产率)，粗品直接用于下一步，不需要进一步纯化。

通用方法：中间体 A6 的合成

合成路线：



步骤 1： N-(4-溴-2-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺 (3)

向 4-溴-2-氟苯胺(5.78g，30.4mmol，1 当量)和 4-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(4.60g，36.5mmol，1.2 当量)在 Py(120mL)中的溶液中添加 POCl3(4.66g，30.4mmol，2.82mL， 1 eq)在 0℃下搅拌 1 h。 LC-MS (ET63399-4-R1A1) 显示起始材料完全消耗，并检测到一个具有所需 m/z 的主峰。 将反应混合物用冰水(200mL)猝灭，然后用乙酸乙酯(60mL×6)萃取。 将合并的有机层用盐水(30.0mL)洗涤，经 Na 2 SO 4 干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物。 将粗产物用乙酸乙酯(50.0mL)研磨，得到呈白色固体的 N-(4-溴-2-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺 (3) (7.09g，23.8mmol，78.2 %产率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.26 (br s, 1H) 9.52 (s, 1H) 7.92 (t, J = 8.52 Hz, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.62 (dd, J = 10.31, 1.85 Hz, 1H) 7.41 (br d, J = 8.70 Hz, 1H) 2.25 (s, 3H). LC-MS; $[MH]^+$ 298.0

步骤 2： 8-溴-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮 (4)

向 N-(4-溴-2-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺 (3) (7.09g，23.8mmol，1 当量)在 DMA(70mL)中的溶液中添加 NaH(1.43g，35.7mmol，60%纯度，1.5 当量)。 将混合物在 120℃搅拌 16 小时。 LC-MS 显示起始材料完全消耗，并且一个主峰具有所需的 m/z。 将反应混合物用饱和氯化铵(300mL)淬灭，收集沉淀物并用水(50mL)洗涤，然后减压浓缩，得到呈白色固体状的 8-溴-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮 (4) (6.50g，粗品)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (d, J = 2.00 Hz, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.52 (dd, J = 8.63, 2.00 Hz, 1H) 7.28 (d, J = 8.63 Hz, 1H) 2.42 (s, 3H). LC-MS; $[MH]^+$ 278.0

步骤 3：8-溴-N-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4-胺 (5)

向 8-溴-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4(5H)-酮 (4) (1.00g，3.60mmol，1 当量)在 MeCN(10.0mL)中的溶液中添加 PMBNH 2 (1.23g，8.99mmol，1.16mL，2.5 当量)、BOP(3.18g，7.19mmol，2 当量))和 DBU(2.74 克，18.0 毫摩尔，2.71 毫升，5 当量)。 将混合物在 50℃搅拌 16 小时。 LC-MS 显示起始材料完全消耗，并且一个主峰具有所需的 m/z。 将反应混合物用饱和氯化铵(10.0mL)和乙醇(5.00mL)稀释。 收集沉淀物并用水(10.0mL)洗涤，然后减压浓缩，得到呈黄色固体状的 8-溴-N-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4-胺 (5) (1.09g，粗品)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, J = 1.88 Hz, 1H) 7.95 (s, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H) 7.38 (d, J = 8.63 Hz, 2H) 7.28 (br s, 1H) 6.87 (d, J = 8.75 Hz, 2H) 4.70 (d, J = 5.88 Hz, 2H) 3.71 (s, 3H) 2.53 (s, 3H). LC-MS; $[MH]^+$ 399.0

步骤 4：8-溴-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4-胺 (6)

将 8-溴-N-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-4,5-二氢吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4-胺 (5) (500mg，1.26mmol，1 当量)在 TFA(5mL)中的溶液在 60℃搅拌 12 小时。 LC-MS 显

示起始材料完全消耗，并且一个主峰具有所需的 m/z。 将反应混合物减压浓缩，得到化合物 8-溴-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4-胺 (6) (400mg，粗品)，为黄色固体。LC-MS: $[MH]^+$ 277.0

步骤 5：4-氨基-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸乙酯 (7)

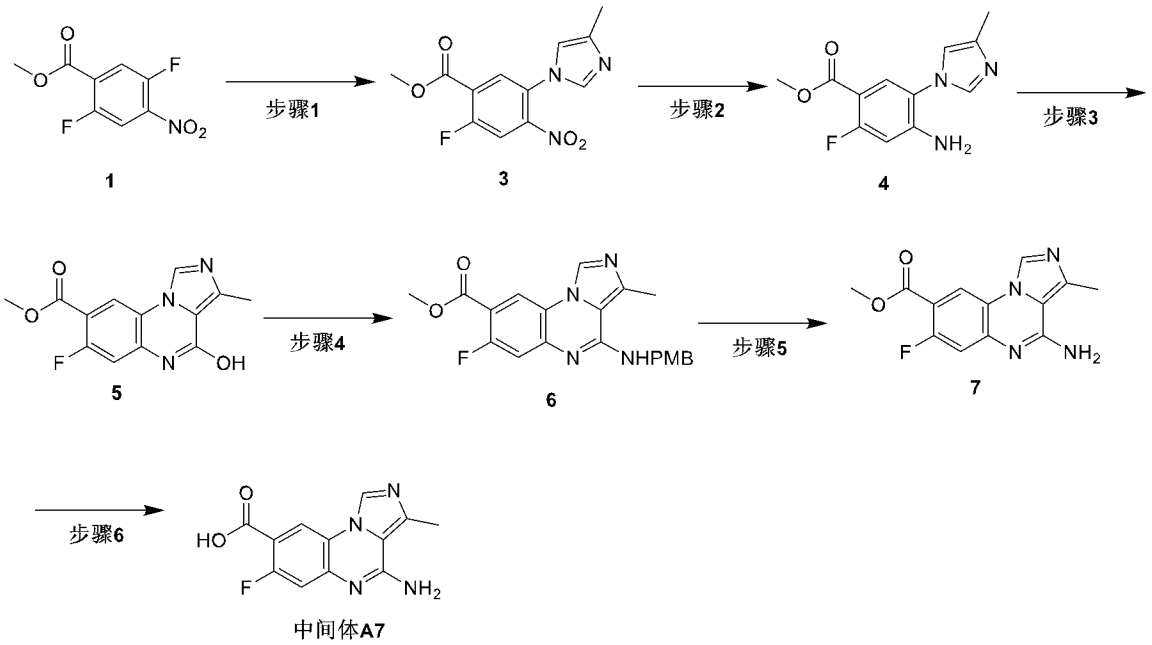
向 8-溴-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-4-胺 (6) (400mg，1.08mmol，1 当量)的 EtOH(4mL)溶液中添加 Mo(CO) 6 (143mg，541umol，72.9uL，0.5 当量)、DBU(659mg，4.33 mmol, 652 uL, 4 eq)、(t-Bu)3PBF4 (94.2 mg, 325 umol, 0.3 eq) 和 Pd(OAc) 2 (36.5 mg, 162 umol, 0.15 eq)。 将混合物在 90℃搅拌 12 小时。 LC-MS (ET63399-28-R1A1) 显示起始材料完全消耗并且检测到所需的质量。 将反应混合物用饱和氯化铵(10mL)和乙醇(10mL)稀释。 收集沉淀并用水(10.0mL)洗涤，然后减压浓缩以得到呈黄色固体的 4-氨基-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸乙酯 (7) (250mg，925umol，85.4%产率)。LC-MS; $[MH]^+$ 271.1

步骤 6：4-氨基-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸 (中间体 A6)

向 4-氨基-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸乙酯 (7) (250mg，925umol，1 当量)在 EtOH(3mL)和 H 2 O(1mL)中的溶液中添加 LiOH·H 2 O(116mg，2.77mmol，3 当量)。 将混合物在 25℃搅拌 12 小时。 LC-MS (ET63399-32-R1A1) 显示起始材料完全消耗并且检测到所需的质量。 将反应混合物浓缩，用水(10mL)稀释，用 DCM(10.0mL×3)洗涤以除去杂质。 用 1M HCl 调节水相至 pH=5，收集沉淀并通过制备型 HPLC 纯化(柱：Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um；流动相：[水(FA)-ACN]； B%：1%-35%，8 分钟，UV 220nm 和 254nm)，得到呈黄色固体的 4-氨基-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸 (中间体 A6) (60.0mg，248umol，26.8%产率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (br s, 1H) 8.67 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H) 7.96 (s, 1H) 7.89 (dd, *J* = 8.44, 1.96 Hz, 1H) 7.52 (d, *J* = 8.44 Hz, 1H) 7.19 (br s, 2H) 2.49 (br s, 3H). LC-MS, [MH]+ 243.1

通用方法：中间体 A7 的合成

合成路线：



步骤 1：2-氟-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (3)

将 2,5-二氟-4-硝基苯甲酸甲酯(20.0g，92.1mmol，1 当量)和 5-甲基-1H-咪唑(7.56g，92.1mmol，1 当量)在 DMSO(200mL)中的混合物在 50℃搅拌 12 小时。LCMS 显示剩余起始材料并检测到所需质量。 将残余物用 H_2O(400mL)稀释并用 EtOAc(200mL×3)萃取。 将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物。 将残余物通过柱色谱法(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯＝20/1 至 0/1)纯化，得到呈黄色固体的化合物 2-氟-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-硝基苯甲酸甲酯 (9.30g，33.3mmol，34.2％产率)。LC-MS (ESI) m/z = 280.1 $[M+H]^+$

步骤 2：4-氨基-2-氟-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲酸甲酯 (4)

向 2-氟-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-硝基苯甲酸甲酯(9.30g，33.3mmol，1 当量)和 NH_4Cl(26.7g，499mmol，15 当量)在 EtOH(90.0mL)/THF(90.0mL)/H_2O(45.0mL)中的溶液中添加 Fe 粉末(7.44 克，133 毫摩尔，4 当量)。将混合物在 80℃搅拌 2 小时。 LCMS 显示起始材料已消耗并且检测到所需质量。过滤反应混合物，用水(300mL)稀释滤液并用 EtOAc(200mL×3)萃取。 将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩，得到化合物 4-氨基-2-氟-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲酸甲酯(8.00g，32.1mmol，95.2％收率)，为黄色固体。LC-MS (ESI) m/z = 250.0 $[M+H]^+$

步骤 3：7-氟-4-羟基-3-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯 (5)

将 4-氨基-2-氟-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯甲酸甲酯(500 mg，2.01 mmol，1 eq)和 CDI(487 mg，2.41 mmol，1.2 eq)放入微波管中的 1, 2-二氯苯(20.0 mL)中。将密封管在微波下于 150℃加热 3 小时。进行 11 次平行反应，LCMS 显示起始材料已消耗并且检测到所需质量。过滤反应混合物，减压干燥滤饼，得到残余物。 将粗产物与 MTBE (20.0 mL)在 25℃ 下研磨 30 分钟以得到呈黄色固体的 7-氟-4-羟基-3-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯 (6.00 g, 21.80 mmol, 85.0%收率)。LC-MS (ESI) m/z = 276.0 $[M+H]^+$

步骤 4：7-氟-4-((4-甲氧基苄基)氨基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯 (6)

向 7-氟-4-羟基-3-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯 5(6.00g，21.8mmol，1 当量)在 MeCN(120mL)中的溶液中添加 BOP(19.2g，43.6mmol，2 当量)、DBU(16.5g，109mmol，16.4mL，5 当量))和 PMBNH2(7.48 克，54.5 毫摩尔，7.05 毫升，2.5 当量)。将混合物在 70℃搅拌 16 小时，LCMS 显示起始材料完全消耗并且检测到所需质量。将反应混合物用饱和氯化铵(20.0mL)稀释。滤饼用水(10.0mL)洗涤并减压浓缩，得到呈黄色固体的 7-氟-4-((4-甲氧基苄基)氨基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯 6(5.00g，12.6mmol，50.0％产率)。LC-MS (ESI) m/z = 395.1 $[M+H]^+$

步骤 5：4-氨基-7-氟-3-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯 (6)

将 7-氟-4-((4-甲氧基苄基)氨基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯 6(2.00g，5.07mmol，1 当量)在 TFA(20.0mL)中的溶液在 75℃搅拌 16 小时。 LCMS 显示起始材料已消耗并且检测到所需质量。将反应混合物减压浓缩，得到呈黄色固体状的 4-氨基-7-氟-3-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯 7(1.39g，粗品)。LC-MS (ESI) m/z = 275.0 $[M+H]^+$

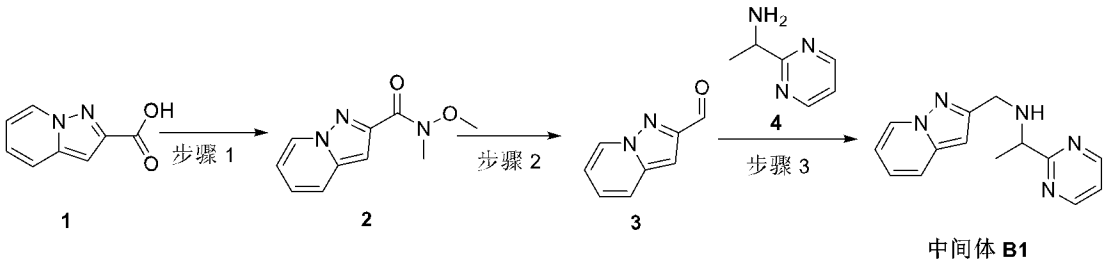
步骤 6：4-氨基-7-氟-3-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸 (中间体 A7)

向 4-氨基-7-氟-3-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸甲酯 7(1.39g，5.07mmol，1 当量)在 EtOH(15mL)/H_2O(5.00mL)中的溶液中添加 LiOH(638mg，15.2mmol，3 当量)。

将混合物在 25℃搅拌 12 小时。 LCMS 表明起始材料已消耗并且检测到具有所需质量的一个主峰。将反应混合物用 H 2 O(20.0mL)稀释并用(DCM 10.0mL×2)萃取以除去杂质。用 2M HCl 将水层调节至 pH＝6，收集沉淀物并减压干燥，得到呈白色固体的 4-氨基-7-氟-3-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸(中间体 A7) (1.30g，5.00mmol，98.5％产率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 13.15 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.56 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.35 (br s, 2H), 7.13 (br d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z = 261.0 $[M+H]^+$

通用方法：中间体 B1 的合成

合成路线：



步骤 1：N-甲氧基-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酰胺(1)

向吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(2.0 g，12.3 mmol)和 HATU(7.0 g，18.5 mmol)的 DMF(100 mL)溶液中加入 Et3N(6.2 g，61.7 mmol)和甲氧基(甲基)胺(1.9 g，30.83 mmol)，25 ℃。然后将混合物在 25℃ 搅拌 12 小时。用水(100mL)淬灭反应，然后用 EA(100mL×3)萃取。有机溶液用盐水(100mL)洗涤。有机相用 Na 2 SO 4 干燥并过滤。减压浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法纯化，用 MeOH 的 DCM 溶液在 20 分钟内从 0%洗脱到 10%，得到 N-甲氧基-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酰胺(2.01 g，79%产率)为黄色固体。LC-MS: Rt = 1.049 min, (ESI) m/z. $[M+H]^+$ 206.1; C10H11N3O2.

步骤 2：吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲醛(3)

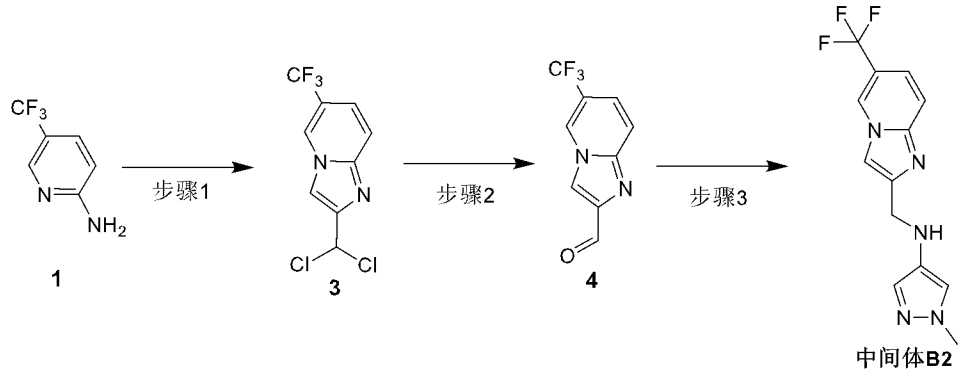
在-60℃ 向 N-甲氧基-N-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酰胺(1.5 g，7.31 mmol)的 THF(20 mL)溶液中加入 $LiAlH_4$(439 mg，10.96 mmol)。然后将混合物在-60℃搅拌 2 小时。用水(40mL)淬灭反应并过滤。减压浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法纯化，用 DCM 中的 MeOH 在 20 分钟内从 0％洗脱到 10％，得到黄色油状的吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲醛(450mg，42％产率)。LC-MS: Rt = 1.071 min, (ESI) m/z. [M+H]+ 147.1; C8H6N2O

步骤 3：N-(吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-1-(嘧啶-2-基)乙烷-1-胺(中间体 B1)

向吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲醛(100mg，0.68mmol)的 MeOH(5mL)溶液中加入 1-(嘧啶-2-基)乙胺(126mg，1.03mmol)和 NaBH3CN(86 毫克，1.37 毫摩尔)，在 25 ℃ 下反应。然后将混合物在 25℃ 搅拌 2 小时。用水(1mL)淬灭反应，减压浓缩溶剂。将残余物通过硅胶色谱法纯化，用 MeOH 的 DCM 溶液在 20 分钟内从 0%洗脱到 5%，得到 N-(吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-1-(嘧啶-2-基)乙胺(中间体 B1)(40 毫克，23%产率)，为黄色油状物。LC-MS: Rt = 0.521 min, (ESI) m/z. [M+H]+ 254.2; C14H15N5

通用方法：中间体 B2 合成

合成路线：



步骤 1：2-二氯甲基-6-三氟甲基咪唑并[1，2-a]吡啶(3)

5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (1) (30 克, 185 毫摩尔, 1 当量)，氯苯(450 毫升)和 1,1,3-三氯-2-丙酮(45 克, 277 毫摩尔, 1.5 当量)的混合物在 135 摄氏度反应 4 小时。LCMS 检测到目标产物生成。反应液用碳酸钠调 pH 到 8 左右，用乙酸乙酯萃取 (500 毫升 * 3)，合并有机相拥硫酸镁干燥，过滤滤液减压浓缩至干，经柱层析色谱纯化(二氧化硅，15%乙酸乙酯在石油醚中)得到黄色固体 2-二氯甲基-6-三氟甲基咪唑并[1，2-a]吡啶 (3) (30 克, 111 毫摩尔, 60% 产率)。H NMR: ES19506-784-P1A, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.24 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (d, J=9.68 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (dd, J=1.65, 9.57 Hz, 1H).

步骤 2：6-(三氟甲基)咪唑并[1，2-a]吡啶-2-甲醛(4)

将 2-二氯甲基-6-三氟甲基咪唑并[1，2-a]吡啶 (3) (30 克, 111 毫摩尔, 1 当量)，水(600 毫升) 碳酸钙(33 克, 334 毫摩尔, 3 当量)升温至 100 摄氏度反应 2 小时。LCMS 检测到目标产物生成。反应液加硅藻土和乙酸乙酯(600 毫升)，室温搅拌 30 分钟，过滤，用乙酸乙酯萃取(600 毫升*2)。合并有机相拥硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩至干得棕色固体 6-(三氟甲基)咪唑并[1，2-a]吡啶-2-甲醛(4) (35 克)，粗品直接用于下一步，不需要进一步纯化。H NMR: ES19506-789-P1A1, 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 10.09-10.29 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.82 (br d, J=9.46 Hz, 1H), 7.44 (br d, J=9.02 Hz, 1H).

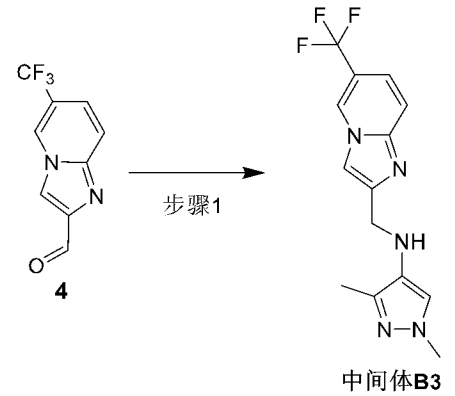
步骤 3：1-甲基-N-((6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-胺(中间体 B2)

向 6-(三氟甲基)咪唑并[1，2-a]吡啶-2-甲醛(4)(100mg，467umol，1 当量)在 DCM(2.00mL)中的溶液中添加 KOAc(91.7mg，934umol，2 当量)和 1-甲基-1H-吡唑-4-胺(45.4mg，467umol，1 当量)在-5℃下，将反应混合物在-5℃下搅拌 1 小时。 然后添加 $NaBH(OAc)_3$(198mg，934umol，2 当量)并在-5℃下再搅拌 3 小时。LCMS (ET63219-45-P1A1)显示 Cpd.4 完全消耗并且 LCMS 上显示几个新峰。将反应混合物用饱和 Na 2 CO 3 水溶液(3.00mL)稀释并用二氯甲烷(2.00mL×4)萃取。将合并的有机层用 Na 2 SO 4 干燥，减压浓缩，得到残余物。通过制备型 TLC(乙酸乙酯/甲醇=8/1)纯化残余物，得到呈黄色固体的 1-甲基-N-((6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-胺(中间体 B2)(80.0mg，271umol，58.0％产率)。^{1}H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 1.5, 9.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); LC-MS, $[MH]^+$ 217.0.

通用方法：中间体 B3 的合成

合成路线：



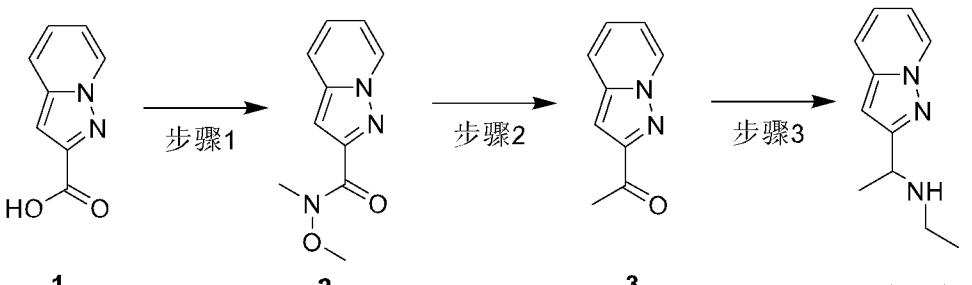
4 中间体B3

步骤 1：1,3-二甲基-N-((6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-胺(中间体 B3)

将 6-(三氟甲基)咪唑并[1，2-a]吡啶-2-甲醛(4) (10 克, 46 毫摩尔, 1 当量)和 1，3-二甲基吡唑-4-胺(6 克, 56 毫摩尔, 1.2 当量) 溶解在二氯甲烷 (150 毫升)中，加醋酸(3 克, 56 毫摩尔, 3 毫升, 1.2 当量)，反应液在 25 摄氏度反应 1 小时，加三乙酰氧基硼氢化钠 (25 克, 117 毫摩尔, 2.5 当量)，反应液在 25 摄氏度反应 3 小时，LCMS 检测到目标产物生产。反应液用 200 毫升碳酸氢钠萃灭，用乙酸乙酯萃取(150 毫升*2)。合并有机相用 400 毫升饱和食盐水洗涤，硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩至干。经柱层析色谱纯化(二氧化硅，35%乙酸乙酯：乙醇(3:1)在石油醚中)得到棕色固体 1，3-二甲基-N-(6-(三氟甲基)咪唑并[1，2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-胺 (中间体 B3) (14 克, 45 毫摩尔, 97% 产率)。H NMR: ES19506-795-P1A, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, J=9.46 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=1.76, 9.46 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.17 (br d, J=3.96 Hz, 2H), 3.52-3.61 (m, 3H), 2.04 (s, 3H).LCMS: ES19506-795-P1B, (ESI) m/z=310.3 (M+1) +, RT= 0.64 min.

通用方法：中间体 B5 的合成

合成路线：



1 2 3 中间体B5

步骤 1：吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(2)

向吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(10.0g，61.67mmol，1 当量)和 HATU(28.14g，74.01mmol，1.2 当量)、DIEA(31.88g，246.69mmol，4 当量)在 DCM(500mL)中的溶

液中添加 N,O-二甲基羟胺盐酸盐(12.03 克，123.35 毫摩尔，2 当量)。 将混合物在25℃搅拌 16 小时。 LCMS (ET63565-18-P1A)表明起始材料完全消耗并且检测到产物。 将反应混合物减压浓缩，得到残余物。 通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝1/1至 0/1)纯化残余物，得到呈白色固体的化合物吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(2)(12.1g，58.9mmol，产率 95.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.3, 8.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.49 (s, 3H); LC-MS, $[MH]^+$ 206.22.

步骤 2：1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙烷-1-酮(3)

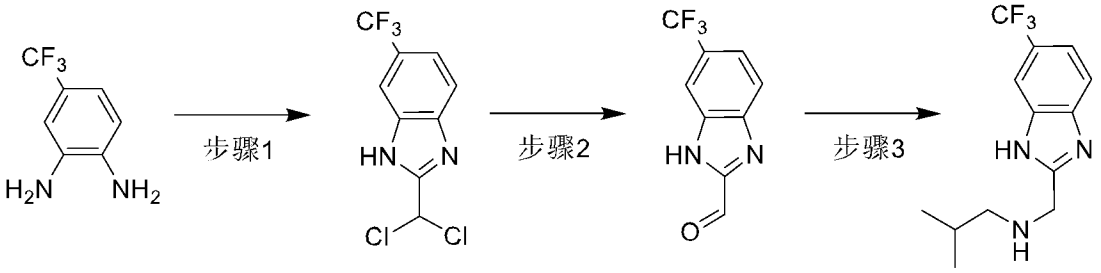
氮气气氛下，在-60℃下向吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸(2)(2g，9.75mmol，1 当量)的 THF(20.0mL)溶液中添加 MeLi(11.70mL，1.2 当量)，然后将混合物在 25℃下搅拌16 小时。LCMS (ET63565-13-P1A1)表明起始材料完全消耗并且检测到产物。 将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝50/1 至 3/1)纯化，得到呈白色固体的 1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙烷-1-酮(3)(277mg，1.73mmol，17.7%收率)。LC-MS, $[MH]^+$ 161.1.

步骤 3：N-乙基-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙-1-胺(中间体 B5)

将 1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙烷-1-酮(3)(0.1 g, 624.33 umol, 1 eq)和乙胺(112.58 mg, 2.50 mmol, 163.39 uL, 4 eq)在 DCM (2 mL) 中的混合物在-60℃ 搅拌 0.5 h，然后在 0℃下将 NaBH 4 (264.64mg，1.25mmol，2 当量)添加到混合物中并在 N 2 气氛下在 25℃下搅拌 16 小时。LCMS (ET63565-9-P1A2)表明起始材料完全消耗并且检测到产物。将反应混合物用 H_2O(5mL)淬灭，并用 DCM(5mL×3)稀释，将合并的有机层减压浓缩，得到残余物。通过制备型 TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化残余物以得到呈白色固体的 N-乙基-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙-1-胺(中间体 B5)(50mg，264umol，42.3%收率)。^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.39 (br d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.46 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H), 6.70 (br t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.13 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.32-3.21 (m, 1H), 2.77-2.56 (m, 2H), 1.53 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 1.17-1.14 (m, 3H): LC-MS, $[MH]^+$ 190.1.

通用方法：中间体 B6 的合成

合成路线：



1 3 4 中间体B6

步骤 1：2-(二氯甲基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(3)

将 4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(5 g, 28.3 mmol, 1 eq)和 2,2-二氯乙酸 (7.32 g, 56.7 mmol, 4.66 mL, 2 eq)在 HCl (125 mL) (4 M)中的混合物在 100°C 下搅拌 10 分钟。16 小时。LCMS (ET60224-68-P1A)显示 Cpd.1 被消耗并且检测到所需的质量。过滤反应混合物并用水洗涤滤饼。将合并的滤液用 DCM(20ml*3)萃取。将合并的有机层用

盐水(100mL)洗涤，经 $MgSO_4$ 干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝20/1 至 5/1)纯化，得到呈黄色油状的化合物 2-(二氯甲基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(3)(4.4g，16.3mmol，收率 57.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.01 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H); LCMS: $[M+H]^+$ 268.9

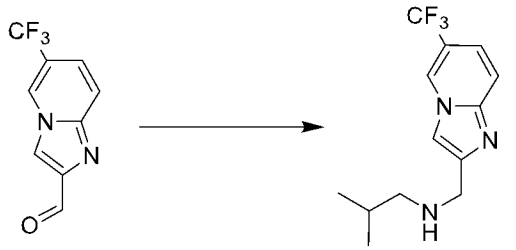
步骤 2：6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-甲醛(4)

向 2-(二氯甲基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(3)(1g，3.72mmol，1 当量)在 H 2 O(20mL)中的悬浮液中添加 $CaCO_3$(1.12g，11.1mmol，3 当量)。将混合物在 100°C搅拌 8 小时。LCMS (ET60224-74-P1B)显示 Cpd.3 被消耗并且检测到所需的质量。将反应混合物用 H_2O(50mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层减压浓缩，得到呈白色固体的 6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-甲醛(4)(310mg，1.45mmol，38.9%产率)。(^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 14.28-13.59 (m, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.40-8.30 (m, 2H), 8.23-8.05 (m, 3H), 8.00 (dd, *J* = 5.4, 8.5 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.83-7.61 (m, 3H), 7.34 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); LCMS: $[M+H]^+$ 215.2

步骤 3：2-甲基-N-((6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)丙-1-胺(中间体 B6)

在 25°C 下，向 6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-甲醛(4)(0.31g，1.45mmol，1 当量)和 2-甲基丙-1-胺 (105mg，1.45mmol，143uL，1 当量)在 DCM(6.2mL)中的溶液中添加 KOAc(170mg，1.74mmol，1.2 eq)。将混合物在 25°C搅拌 0.5 小时，然后在 25°C将 $NaBH(OAc)_3$(398mg，1.88mmol，1.3 当量)添加至上述混合物，将混合物在 25°C搅拌 15.5 小时。LCMS (ET60224-77-P1A)显示 Cpd.4 被消耗并且检测到所需的质量。将反应混合物用 H_2O(10mL)稀释并用 DCM(2mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤，经 $MgSO_4$ 干燥，过滤并减压浓缩，得到残余物。通过制备型 TLC(石油醚/乙酸乙酯=0/1)纯化残余物，得到呈无色油状的 2-甲基-N-((6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)丙-1-胺(中间体 B6)(100mg，368umol，25.4%收率，100%纯度)。^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 7.80 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.82-1.68 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); LCMS: $[M+H]^+$ 272.0

通用方法：中间体 B7 的合成



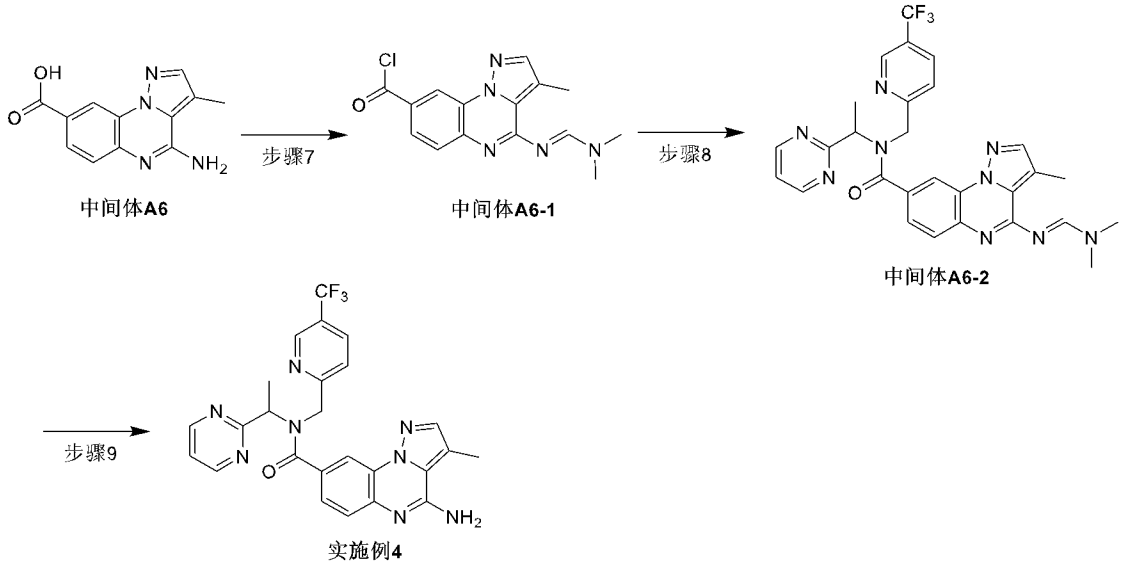
4 中间体B7

步骤：2-甲基-N-((6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)丙-1-胺(中间体 B7)

向 2-甲基丙-1-胺(68.3mg，933umol，92.8uL，1 当量)和 6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(0.2g，933umol，1 当量)在 DCM(4mL)中的溶液中添加 KOAc(109mg，1.12mmol，1.2 当量)在 25°C下，将混合物在 25°C下搅拌 0.5 小时，

然后在 25℃下将 $NaBH(OAc)_3$(257mg，1.21mmol，1.3 当量)添加到上述混合物中，将混合物 25℃搅拌 15.5 小时。LCMS (ET60224-75-P1A)显示 Cpd.4 被消耗并且检测到所需的质量。将反应混合物用 H_2O(10mL)稀释并用 DCM(2mL×3)萃取以除去杂质。将水层用饱和 Na_2CO_3 碱化至 pH＝8，然后用 DCM(10mL*3)萃取。将合并的有机层经 $MgSO_4$ 干燥，过滤并减压浓缩，得到呈无色油状的中间体 2-甲基-N-((6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)丙-1-胺(中间体 B7)(108mg，398umol，42.6％收率，100％纯度)。^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.49 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.33 (br d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.54 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.84 (quind, *J* = 6.6, 13.3 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); LC-MS, $[MH]^+$ 272.0.

实施例 4 的合成



步骤 7：(E)-4-(((二甲氨基)亚甲基)氨基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-8-碳酰氯(中间体 A6-1)

向 4-氨基-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸(中间体 A6) (50.0mg，206umol，1 当量)在 DCM(2mL)中的溶液中添加 HCl/二恶烷(4M)。将混合物在 25℃搅拌 0.5 小时。然后将反应混合物浓缩，用己烷(10mL×3)蒸，并冷却至 0℃。在 0℃滴加草酰二氯(157mg，1.24mmol，108uL，6 当量)和 DMF(3.02mg，41.3umol，3.18uL，0.2 当量)。将混合物在 0℃搅拌 2 小时。在 MeOH 中取出样品。LC-MS 显示检测到所需质量的甲酯。将混合物减压浓缩，得到残余物。将残余物用正己烷(5mL)研磨，然后减压浓缩，得到呈黄色固体的(E)-4-(((二甲氨基)亚甲基)氨基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-8-碳酰氯 (中间体 A6-1) (50.0mg，158umol，76.7％产率)。LC-MS, $[MH]^+$ 243.1

步骤 8：(E)-4-(((二甲基氨基)亚甲基)氨基)-3-甲基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基) 甲基)吡唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (中间体 A6-2)

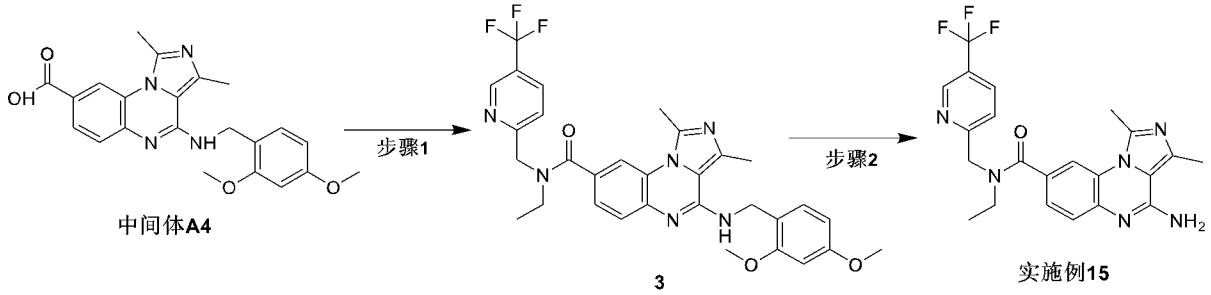
向 (E)-4-(((二甲氨基)亚甲基)氨基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]喹喔啉-8-碳酰氯(中间体 A6-1) (50.0 mg, 158 umol, 1 eq)和 DIEA (81.9 mg, 633 umol, 110 uL, 4 eq)的 THF (2 mL)溶液中添加 Int. 6 (44.7 mg, 158 umol, 1 当量)在 0℃。将混合物在 0℃搅拌 2 小时。LC-MS 显示起始材料完全消耗并且检测到所需的质量。将混合物减压浓缩，得到(E)-4-(((二甲基氨基)亚甲基)氨基)-3-甲基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)

吡啶-2-基) 甲基)吡唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (中间体 A6-2) (61.0mg，109umol，68.6%收率)，为黄色固体。LC-MS, [MH]+ 562.2.

步骤 9： 4-氨基-3-甲基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡唑并[1,5-a]喹喔啉- 8-甲酰胺(实施例 4)

将(E)-4-(((二甲基氨基)亚甲基)氨基)-3-甲基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基) 甲基)吡唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (中间体 A6-2) (60.0mg，107umol，1eq)在 NH3/MeOH(2mL)中的溶液在 70°C搅拌 2 小时。LC-MS 显示起始材料完全消耗并且检测到所需的质量。将反应混合物减压浓缩，得到残余物。残余物通过制备型 HPLC 纯化(柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 um；流动相：[水(NH4HCO3)-ACN]；B%：25%-65%，8 分钟，UV 220 & 254 nm)，得到白色固体状的 4-氨基-3-甲基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡唑并[1,5-a]喹喔啉- 8-甲酰胺(实施例 4) (19.2 mg，37.9 umol，35.48% 产率，100%纯度)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (br s, 1H) 8.79 (br d, J = 4.63 Hz, 2H) 8.28 (br s, 1H) 8.13 (br d, J = 6.75 Hz, 1H) 7.80 - 8.01 (m, 1H) 7.49 - 7.72 (m, 3H) 7.29 - 7.47 (m, 1H) 6.99 (br s, 2H) 5.43 (br s, 1H) 4.92 (br d, J = 17.01 Hz, 1H) 4.52 (br d, J = 16.51 Hz, 1H) 2.50 (br s, 3H) 1.62 (br d, J = 7.00 Hz, 3H). LC-MS, $[MH]^+$ 507.2

实施例 15 的合成



步骤 1：4-(2，4-二甲氧基苄基)氨基)-N-乙基-1，3-二甲基-N-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基甲基)咪唑并[1，5-a]喹喔啉-8-甲酰胺(3)

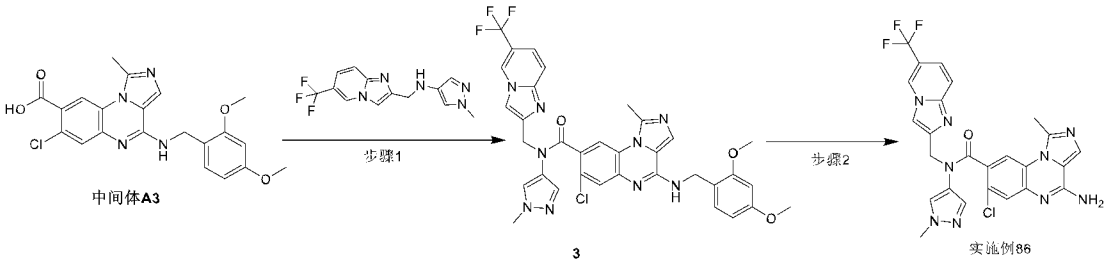
将 4-((2，4-二甲氧基苄基)氨基)-1，3-二甲基咪唑并[1，5-a]喹喔啉-8-羧酸 (h) (100 毫克, 246.0 微摩尔, 1 当量)溶解在 N，N-二甲基甲酰胺(2.5 毫升)中，加 N-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基甲基)乙胺(60.3 毫克, 295.2 微摩尔, 1.2 当量), N,N,N,N-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (138 毫克, 492.1 微摩尔, 2 当量)和 N-甲基咪唑 (101 毫克, 1.23 毫摩尔, 98.1 微升, 5 当量)，反应液 50 摄氏度反应 16 小时。 LCMS 原料消耗完全，目标产物生成。反应液减压浓缩至干通过柱层析色谱纯化 (ISCO®; 4 克 SepaFlash® 硅胶柱, 0~2.3% 甲醇/二氯甲烷体系，流速 20 毫升/分钟) 得黄色油状物 4-(2，4-二甲氧基苄基)氨基)-N-乙基-1，3-二甲基-N-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基甲基)咪唑并[1，5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (3) (150 毫克, 233.45 微摩尔, 94.88% 产率, 92.23% 纯度)。LCMS: ES19974-409-P1B1, (ESI) m/z= 593.2 [M+1] +; RT=0.82 min, purity: 92.23%

步骤 2：4-氨基-N-乙基-1，3-二甲基-N-((5-三氟甲基)吡啶-2-基甲基)咪唑并[1，5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (实施例 15)

将 4-(2，4-二甲氧基苄基)氨基)-N-乙基-1，3-二甲基-N-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基甲基)咪唑并[1，5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (3) (140 毫克, 236.2 微摩尔, 1 当量) 溶解在二氯甲烷中

(0.5 毫升) 加三氟乙酸 (2.5 毫升)，反应液 50 摄氏度反应 16 小时，LC-MS 检测到原料消耗完全，目标产物生成。反应液减压浓缩至干，加 10% 碳酸钠(10 毫升)，用二氯甲烷萃取(10 毫升*3)，合并有机相用饱和食盐水洗涤(10 毫升), 硫酸镁干燥, 过滤，浓缩至干，通过反相制备液相色谱纯化(Boston Prime C18 柱子， 150*30 毫米*5 微米; 流动相: [水 (氨水)-乙腈];B%梯度: 30%-50%, 9 分钟) 得到白色固体 4-氨基-N-乙基-1，3-二甲基-N-((5-三氟甲基)吡啶-2-基甲基)咪唑并[1，5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (实施例 15) (30 毫克, 67.81 微摩尔, 28.70% 产率)。 LCMS: ES19974-414-P1B1, (ESI) m/z= 443.1 [M+1] +; RT=2.623 min, purity: 100.0%。HNMR: ES19974-414-P1A, 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift = 8.97 (br s, 1H), 8.20 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.61 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.39 (br s, 2H), 6.72 (br s, 2H), 4.82 (br s, 2H), 3.45 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.10 - 2.60 (m, 3H), 2.56 (br s, 3H), 1.14 (t, J=7.0 Hz, 3H)

实施例 86 的合成



步骤 1：7-氯-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基氨基]-1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)-N-[[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (3)

将 7-氯-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸(中间体 A3) (145 毫克, 339 微摩尔, 1 当量)加入 1-甲基-N-[[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]吡唑-4-胺(中间体 B2) (100 毫克, 339 微摩尔, 1 当量)的到乙腈(2 毫升)溶液中，溶解后依次加入 N,N,N,N-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(285 毫克, 1 毫摩尔, 3 当量)和 N-甲基咪唑(139 毫克, 1.7 毫摩尔, 135 微升, 5 当量)。反应在 50 摄氏度下搅拌 16 小时。LC-MS 检测到原料反应完全，目标产物生成。反应液过滤后减压浓缩得到粗产物。粗产物经柱层析分离纯化(二氧化硅，10%甲醇在二氯甲烷中)得到黄色油状 7-氯-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基氨基]-1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)-N-[[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (3) (130 毫克, 185 微摩尔, 54.5%产率)。

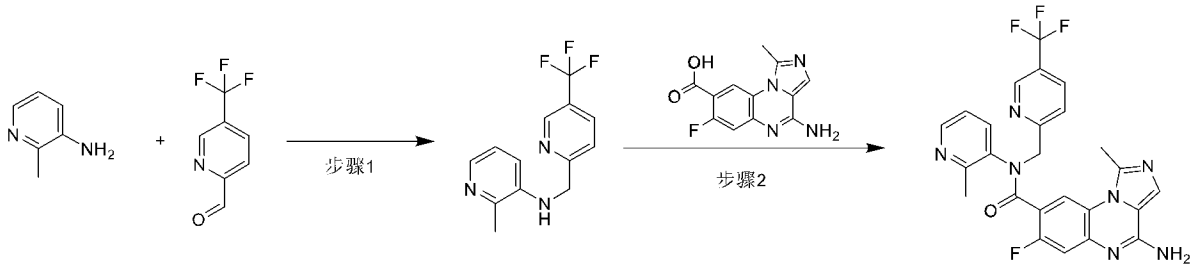
步骤 2：4-氨基-7-氯-1-甲基-N-(1-甲基-1 氢-吡唑-4-基)-N-((6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基])甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (实施例 86)

7-氯-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基氨基]-1-甲基-N-(1-甲基吡唑-4-基)-N-[[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (3) (120 毫克, 170 微摩尔, 1 当量)加入到三氟乙酸(0.4 毫升)和二氯甲烷(1 毫升)的混合溶液中并溶解。反应在 50 摄氏度下搅拌 16 小时。LC-MS 显示原料反应完全有目标产物生成。反应经减压浓缩至干。通过反相制备液相色谱纯化(Boston Prime C18 柱子，5 微米二氧化硅 30 毫米直径，150 毫米长度，使用水和乙腈的极性递减的混合物作为洗脱液)得到白色 4-氨基-7-氯-1-甲基-N-(1-甲基-1 氢-吡唑-4-基)-N-((6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基])甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (实施例 86) (30 毫克, 53 微摩尔, 31%

产率, 98.%纯度) . H NMR: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.15-9.31 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07-8.16 (m, 1H), 7.92-8.03 (m, 1H), 7.76-7.86 (m, 1H), 7.58-7.75 (m, 2H), 7.41-7.55 (m, 3H), 7.18-7.33 (m, 1H), 4.71-5.17 (m, 2H), 3.53-3.83 (m, 3H), 2.80-2.97 (m, 3H).LCMS: (ESI) m/z=554.2 (M+1)+, RT= 1.544 min, purity of 98.7 %.

实施例 143 的合成

合成方法：



1 2 3 实施例143

步骤 1：2-甲基-N-(5-三氟甲基)吡啶-2-基甲基)吡啶-3-胺 (3)

5-(三氟甲基)吡啶甲醛 (2) (300 毫克, 1.71 毫摩尔, 1.0 当量), 2-甲基吡啶-3-胺 (1) (216 毫克, 2.00 毫摩尔, 1.17 当量) 和醋酸 (123 毫克, 2.05 毫摩尔, 117.25 微升, 1.2 当量) 溶解在二氯甲烷中 (10 毫升)，室温搅拌 4 小时，加三乙酰氧基硼氢化钠 (1.09 g, 5.15 毫摩尔, 3.01 当量)，室温搅拌 12 小时。 LCMS 检测到原料消耗完全，产物生成。反应液加水和二氯甲烷稀释，用 2 摩尔碳酸钾水溶液调节 pH 到 12 左右，分液，水相用二氯甲烷萃取 (10 毫升*3)， 合并有机相用硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干经柱层析色谱纯化(ISCO®; 12 克 SepaFlash® 硅胶柱, 0~25% 乙酸乙酯/石油醚体系， 流速，30 毫升/分钟)得黄色浆状物 2-甲基-N-(5-三氟甲基)吡啶-2-基甲基)吡啶-3-胺 (3) (205 毫克, 44.7% 产率)。LCMS ES15882-1182-P1A: (ESI) m/z= 268.1 [M+1]+; RT= 0.65 min

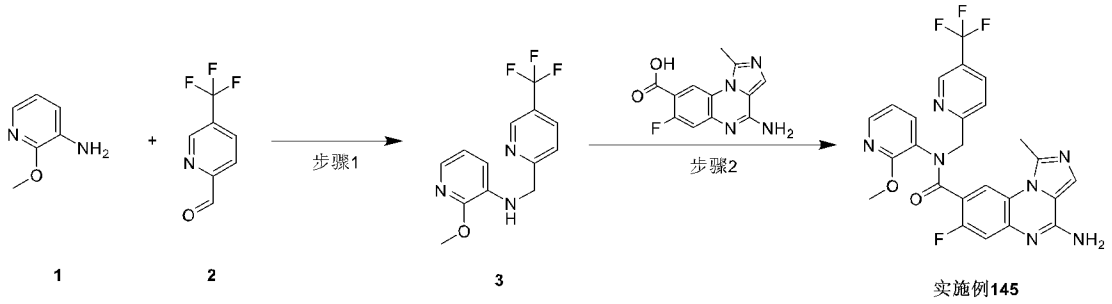
步骤 2：4-氨基-7-氟-1-甲基-N-(2-甲基吡啶-3-基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基甲基)咪唑并[1，5-a]喹喔啉-8-甲酰胺(实施例 143)

将 2-甲基-N-(5-三氟甲基)吡啶-2-基甲基)吡啶-3-胺 (3) (60 毫克, 224.51 微摩尔, 1.0 当量)，4-氨基-7-氟-1-甲基咪唑并[1，5-a]喹喔啉-8-羧酸(60 毫克, 230.57 微摩尔, 1.03 当量)和 N-乙基-N-异丙基-2-丙胺(119 毫克, 925.11 微摩尔, 161.13 微升, 4.12 当量)溶解在 1-甲基吡咯烷-2-酮 (1.0 毫升)中，加 2-氯-1，3-二甲基-4，5-二氢咪唑-1-氯化物 (DMC) (57.82 毫克, 342.02 微摩尔, 1.52 当量)，反应液 80 摄氏度反应 16 小时。LCMS 检测到目标产物生成。反应液通过反相制备液相色谱纯化(甲酸条件; Boston Prime C18 柱子，150*30 毫米*5 微米;流动相: [水(甲酸)-乙腈]; 梯度:15%-35% B，10 分钟) 得到黄色固体 4-氨基-7-氟-1-甲基-N-(2-甲基吡啶-3-基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基甲基)咪唑并[1，5-a]喹喔啉-8-甲酰胺(实施例 143)(8 毫克, 6.29% 产率)。LCMS ES15882-1205-P1B1: (ESI) m/z= 510.1 [M+1]+; RT= 0.996 min. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.84-8.98 (m, 1H), 8.17-8.27 (m, 2H), 7.72-7.87 (m, 4H), 7.50 (s, 2H), 7.13 (dd, J=4.64, 7.91 Hz, 1H), 7.01 (d, J=11.29 Hz, 1H), 5.44 (d, J=15.81 Hz, 1H), 5.01 (d, J=15.81 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)

19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.71, -60.85, -116.51, -119.18

实施例 145 的合成

合成方法：



1 2 3 实施例145

步骤 1：2-甲氧基-N-(5-三氟甲基)吡啶-2-基甲基)吡啶-3-胺 (3)

5-(三氟甲基)吡啶甲醛 (2) (300 毫克, 1.71 毫摩尔, 1.0 当量)，2-甲氧基吡啶-3-胺 (1) (248 毫克, 2.00 毫摩尔, 1.17 当量)和醋酸 (123 毫克, 2.05 毫摩尔, 1.2 当量)溶解在二氯甲烷中(10 毫升)室温搅拌 4 小时。 加 三乙酰氧基硼氢化钠 (1.09 g, 5.15 毫摩尔, 3.01 当量)室温搅拌 12 小时， LCMS 检测到原料消耗完全，产物生成。反应液加水和二氯甲烷稀释，用 2 摩尔碳酸钾水溶液调节 pH 到 12 左右，分液，水相用二氯甲烷萃取 (10 毫升*3)， 合并有机相用硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干经柱层析色谱纯化(ISCO®; 12 克 SepaFlash® 硅胶柱, 0~15% 乙酸乙酯/石油醚体系， 流速，30 毫升/min)得黄色浆状物 2-甲氧基-N-(5-三氟甲基)吡啶-2-基甲基)吡啶-3-胺 (3) (430 毫克, 1.52 毫摩尔, 88.61% 产率) 。

LCMS ES15882-1189-P1A: (ESI) m/z= 284.0 [M+1] +; RT= 0.82 min

步骤 2：4-氨基-7-氟-N-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-N-(5-三氟甲基)吡啶-2-甲基)咪唑并[1，5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (实施例 145)

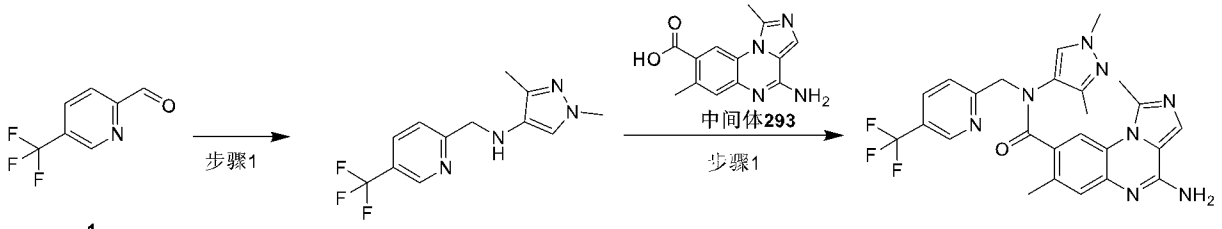
将 2-甲氧基-N-(5-三氟甲基)吡啶-2-基甲基)吡啶-3-胺 (3) (64 毫克, 226 微摩尔, 1.0 当量.), 4-氨基-7-氟-1-甲基咪唑并[1，5-a]喹喔啉-8-羧酸 (61 毫克, 234 微摩尔, 1.04 当量.)和 N-乙基-N-异丙基-2-丙胺 (119 毫克, 919 微摩尔, 4.07 当量.)溶解在 1-甲基吡咯烷-2-酮中 (1.0 毫升) 加 2-氯-1，3-二甲基-4，5-二氢咪唑-1-氯化物 (DMC) (58 毫克, 344 微摩尔, 1.52 当量.), 反应液 80 摄氏度反应 16 小时。 LCMS 检测到目标产物生成。反应液通过反相制备液相色谱纯化 (甲酸条件; Boston Prime C18 柱子，150*30 毫米*5 微米; 流动相: [水(甲酸)-乙腈];梯度:23%-43% B， 10 分钟)得到黄色固体 4-氨基-7-氟-N-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-N-(5-三氟甲基)吡啶-2-甲基)咪唑并[1，5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (实施例 145) (12 毫克, 8.79% 产率, 87% 纯度)LCMS ES15882-1206-P1B1: (ESI) m/z= 526.1 [M+1]+; RT= 1.140 min

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.91 (s, 1H), 8.23-8.30 (m, 1H), 8.20 (s, 0.2H, HCOOH), 7.91-7.95 (m, 1H), 7.86 (d, J=6.53 Hz, 1H), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.50 (br s, 2H), 7.03 (d, J=11.29 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=5.02, 7.53 Hz, 1H), 5.34 (d, J=16.06 Hz, 1H), 5.04 (d, J=15.81 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.80 (s, 3H)

19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.72, -117.24

实施例 188 的合成

合成方法：



1 2 实施例 188

步骤 1： 1,3-二甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-胺 (2)

将 5-(三氟甲基)吡啶甲醛(1) (300 毫克，1.71 毫摩尔，1 当量)溶解在二氯甲烷(8 毫升)中，加入 1,3-二甲基-1H-吡唑-4-胺 (247 毫克，2.22 毫摩尔，1.3 当量)和冰醋酸(134 毫克，2.23 毫摩尔，127.74 微升，1.3 当量)，反应在 15~20 摄氏度下搅拌 4 小时。再加入醋酸硼氢化钠(1.09 克，5.15 毫摩尔，3.01 当量)，15~20 摄氏度下搅拌 12 小时。LC-MS 检测到原料反应完全，目标产物生成。向反应液中加入 10 毫升水和 10 毫升二氯甲烷，用 2 摩尔每升的碳酸钾水溶液碱化至 pH 等于 12，分液，用二氯甲烷(10 毫升*3)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，经柱层析色谱纯化(12 克硅胶柱，洗脱液 0~40% (乙酸乙酯:乙醇=3:1)/石油醚，流速 @ 30 毫升/分钟)，减压浓缩得到黄色固体 1,3-二甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-胺 (3) (311 毫克,1.15 毫摩尔,67.17%产率)。

LCMS ES15882-1166-P1A: (ESI) m/z= 228.2 [M+1]+; RT= 0.601 min

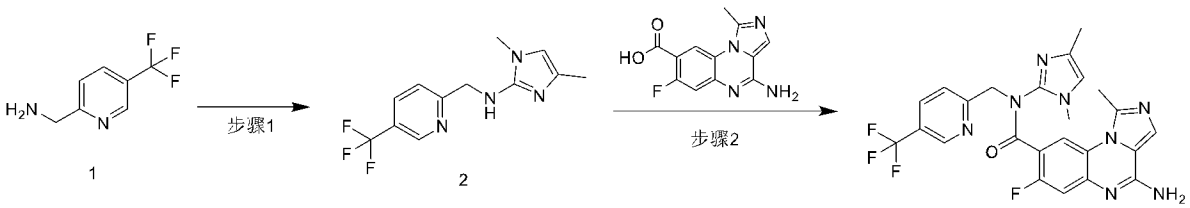
步骤 2：4-氨基-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1,7-二甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5 -a]喹喔啉-8-甲酰胺 (实施例 188)

向反应液 4-氨基-1,7-二甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸(c) (42 毫克,163.90 微摩尔，1 当量), 1,3-二甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-胺 (b) (45.18 毫克,167.17 微摩尔,1.02 当量)和 N,N-二异丙基乙胺 (84.73 毫克,655.59 微摩尔,114.19 微升,4 当量)溶解在 1-甲基-2-吡咯烷酮(1 毫升)中，加入 2-氯-1，3-二甲基-4，5-二氢咪唑-1-氯化物(41.56 毫克, 245.84 微摩尔，1.5 当量)。反应在 50 摄氏度下搅拌 3 小时。LC-MS 检测有原料反应完全，目标产物生成。通过反相制备液相色谱纯化 (Boston Prime C18 柱子，5 微米二氧化硅 30 毫米直径，150 毫米长度，使用水(含有 0.05%甲酸)和乙腈(20%-40%)的极性递减的混合物作为洗脱液)得到黄色固体。粗品再通过反相制备液相色谱纯化(Boston Prime C18 柱子，5 微米二氧化硅 30 毫米直径，150 毫米长度，使用水(含有 0.05%甲酸)和乙腈(18%-38%)的极性递减的混合物作为洗脱液)得到白色固体 4-氨基-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1,7-二甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5 -a]喹喔啉-8-甲酰胺 (实施例 188)(10 毫克,19.67 微摩尔,12.00% 产率)。LCMS: ES13685-1063-P1D, (ESI) m/z= 509.1 [M+1] +; RT= 1.066 minNMR: ES13685-1063-P1A, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.95 (s, 1H), 8.25 (br d, J=8.60 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.56-7.72 (m, 2H), 7.23 (br d, J=4.84 Hz, 3H), 5.14 (s, 2H), 3.51-3.70 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.38-2.44 (m, 3H), 1.83 (s, 3H) ， 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.68 (br s, 3F)

实施例 210 的合成

合成方法：

步骤 1：1,4-二甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-胺 (2)



1 2 实施例210

将 2-溴-1,4-二甲基-1H-咪唑 (210 毫克，1.20 毫摩尔，1 当量)溶解在四氢呋喃(12 毫升)中，在氮气保护下加入(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲胺 (1) (211 毫克，1.20 毫摩尔，1 当量), 三甲基(氧化)硅烷钠 (267 毫克，1.44 毫摩尔，1.2 当量)和溴代[二环己基[3-(1,1-二甲基乙氧基)-6-甲氧基-2′,6′-双(1-甲基乙基)[1,1′-联苯基]-2-基-κC1′]膦-κP][4-[[2-(三甲基硅基)乙氧基]羰基]苯基]-,(SP-4-2)-钯 (GPhos-Pd-G6)(50 毫克，59.99 微摩尔，0.05 当量)，反应在 80 摄氏度下搅拌 16 小时。LC-MS 检测到原料反应完全，目标产物生成。降至室温，向反应液中加入 10 毫升水，用乙酸乙酯萃取(10 毫升*3)，有机相用无水硫酸镁干燥，过滤滤液减压浓缩至干，经柱层析色谱纯化(4 克 +4 克 硅胶柱, 洗脱液 0~40%乙酸乙酯/石油醚，流速 20 毫升/分钟)得到黄色液体 1,4-二甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-胺 (2) (50 毫克,185.01 微摩尔,15.42%产率)。

LCMS: ES13685-1155-P1C, (ESI) m/z= 271.1[M+1] +; RT= 0.926min

步骤 2：4-氨基-N-(1,4-二甲基-1H-咪唑-2-基)-7-氟-1-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑[1 ,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (实施例 210)

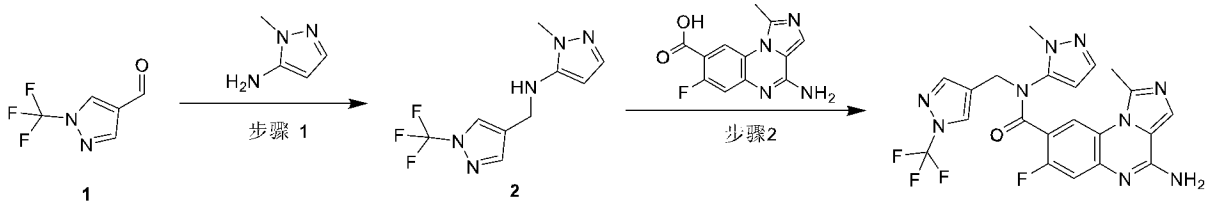
向反应液 4-氨基-7-氟-1-甲基咪唑并[1，5-a]喹喔啉-8-羧酸 (40 毫克,153.71 微摩尔,1 当量), 1,4-二甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-胺 (2) (41.54 毫克,153.71 微摩尔,1 当量)和 N,N-二异丙基乙胺(79.46 毫克,614.86 微摩尔,107.09 微升,4 当量)溶解在 1-甲基-2-吡咯烷酮(1 毫升)中，加入 2-氯-1，3-二甲基-4，5-二氢咪唑-1-氯化物(38.98 毫克, 230.5 微摩尔，1.5 当量)。反应在 60 摄氏度下搅拌 16 小时。LC-MS 检测有少量原料剩余，目标产物生成。通过反相制备液相色谱纯化(Boston Prime C18 柱子，5 微米二氧化硅 30 毫米直径，150 毫米长度，使用水(含有 0.05%甲酸)和乙腈(10%-30%)的极性递减的混合物作为洗脱液)得到黄色固体。粗品再通过反相制备液相色谱纯化(Boston Prime C18 柱子，5 微米二氧化硅 30 毫米直径，150 毫米长度，使用水(含有 0.05%氨水)和乙腈(28%-48%)的极性递减的混合物作为洗脱液)得到白色固体 4-氨基-N-(1,4-二甲基-1H-咪唑-2-基)-7-氟-1-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑[1 ,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (实施例 210) (3 毫克, 5.56 微摩尔, 3.62% 产率)。LCMS: ES13685-1158-P1C1, (ESI) m/z= 513.3 [M+1] +; RT= 0.759min

NMR: ES13685-1158-P1A, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.91 (br s, 1H), 8.23 (br d, J=8.13 Hz, 1H), 7.97 (br d, J=6.75 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 7.13 (br d, J=11.26 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.17 (br s, 2H), 3.23-3.28 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.96 (br s, 3H) . NMR: ES13685-1158-P1A, 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.85 (s, 3F), -118.24 (br s, 1F)

实施例 213 的合成

合成方法：

步骤 1：1-甲基-N-(1-三氟甲基)吡唑-4-基甲基)-1H-吡唑-5-胺 (3)



1 2 实施例S370

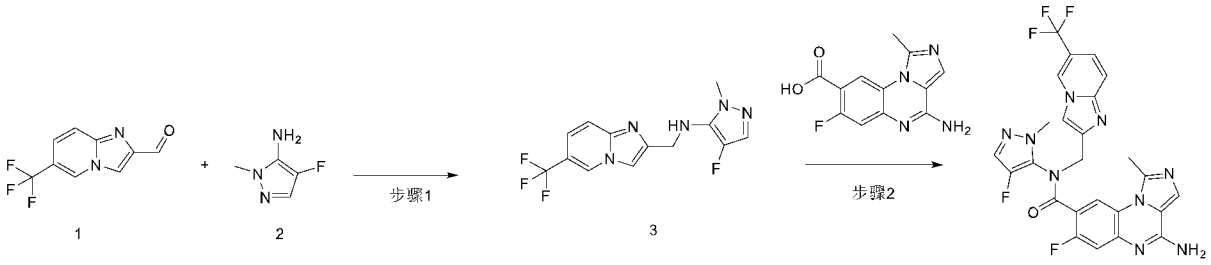
1-甲基吡唑-5-胺 (133 毫克, 1.37 毫摩尔, 1.5 当量) 和 1-三氟甲基吡唑-4-甲醛 (1) (150 毫克, 914.16 微摩尔, 1 当量) 溶解在甲醇中(5 毫升) 加醋酸 (164 毫克, 2.74 毫摩尔, 156.99 微升, 3 当量)，反应液室温搅拌半小时。加氰基硼氢化钠 (172.34 毫克, 2.74 毫摩尔, 3 当量)，室温搅拌 15.5 小时。 LCMS 检测反应完成，目标产物生成。减压浓缩至干， 加碳酸氢钠 (10 毫升), 用乙酸乙酯萃取(10 毫升*3), 合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干，通过柱层析色谱纯化 (ISCO®; 12 g SepaFlash® 硅胶柱, 0~60% 乙酸乙酯:乙醇 (3:1)/石油醚体系，流速，35 毫升/分钟)。得到无色油状物 1-甲基-N-(1-三氟甲基)吡唑-4-基甲基)-1H-吡唑-5-胺 (3) (220 毫克, 897.21 微摩尔, 86.86% 产率)。LCMS: ES13683-1961-P1C, (ESI) m/z= 246.1 (M+1) +, RT=0.786 min

步骤 2：4-氨基-7-氟-1-甲基-1-甲基吡唑-5-基)-N-(1-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)咪唑并[1，5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (实施例 213)

4-氨基-7-氟-1-甲基咪唑并[1，5-a]喹喔啉-8-羧酸 (63.6 毫克, 244.69 微摩尔, 1 当量) 和 1-甲基-N-(1-三氟甲基)吡唑-4-基甲基)-1H-吡唑-5-胺 (3) (60 毫克, 244.69 微摩尔, 1 当量) 溶解在 1-甲基吡咯烷-2-酮中 (1.5 毫升) 加 N-乙基-N-异丙基-2-丙胺(158 毫克, 1.22 毫摩尔, 213.11 微升, 5 当量) 和 2-氯-1，3-二甲基-4，5-二氢咪唑-1-氯化物 (DMC) (62.0 毫克, 367.04 微摩尔, 1.5 当量), 反应液 50 摄氏度反应 16 小时。 LCMS 检测原料消耗完全，目标产物生成。反应液用乙腈(1 毫升) 和水 (1 毫升) 稀释，过滤，滤液反相制备液相色谱纯化(Boston Prime C18 柱子 150*30 毫米*5 微米; 流动相: [水 (甲酸)-乙腈]; 梯度: 18%-38% ，10 分钟)得白色固体 4-氨基-7-氟-1-甲基-1-甲基吡唑-5-基)-N-(1-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)咪唑并[1，5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (实施例 213) (50 毫克, 100.53 微摩尔, 41.08% 产率, 98% 纯度) 。LCMS: ES13683-1966-P1C, (ESI) m/z= 488.3 [M+1] +, RT=0.767 min HNMR: ES13683-1966-P1A, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.39 (s, 1H), 8.17 (s, 0.2H), 7.84-8.07 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.23 (br s, 1H), 7.06 (br d, J=11.01 Hz, 1H), 6.06 (br s, 1H), 4.49-5.28 (m, 2H), 3.48-3.74 (m, 3H), 2.87 (s, 3H). FNMR: 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -59.21 (s, 3F), -118.10 (br s, 1F)

实施例 220 的合成

合成方法：



1 2 3 实施例220

步骤 1：4-氟-2-甲基-N-[[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]吡唑-3-胺 (3)

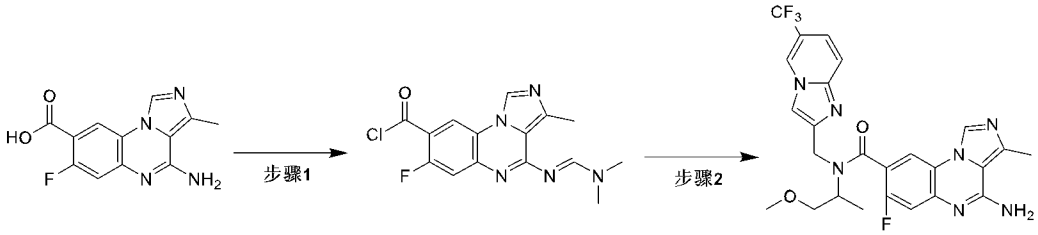
将 6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛 (1) (700 毫克，3.27 毫摩尔，1 当量)溶解在甲醇(14 毫升)中，加入 4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-胺 (2) (402.61 毫克，3.50 毫摩尔，1.07 当量)和冰醋酸 (255.18 毫克，4.25 毫摩尔，243.26 微升，1.3 当量)，反应在 25 摄氏度下搅拌 1 小时。再加入氰基硼氢化钠(616.24 毫克, 9.81 毫摩尔, 3 当量)，25 摄氏度下搅拌 15 小时。LC-MS 检测到原料反应完全，目标产物生成。反应液浓缩旋干，加入 14 毫升 2 摩尔/升的碳酸钠水溶液和 14 毫升乙酸乙酯，分液，用乙酸乙酯萃取(14 毫升*3)，有机相用无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，经柱层析色谱纯化(12 克+4 克 硅胶柱，洗脱液 0~30% 乙酸乙酯:乙醇 3:1/石油醚，流速 30 毫升/分钟)，减压浓缩得到浅黄色固体 4-氟-2-甲基-N-[[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]吡唑-3-胺 (3) (970 毫克,3.10 毫摩尔,94.73%产率)。LCMS: ES13685-1213-P1A，(ESI) m/z = 314.0[M+1] +; RT= 1.537 min。 NMR: ES13685-1213-R2A, 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) 7.11 (d, J=4.38 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.24 (br s, 2H)。HNMR: ES13685-1213-R2A, 19F NMR (376 MHz, CHLOROFORM-d) -185.48 (s, 1F)

步骤 2：4-氨基-7-氟-N-(4-氟-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-甲基-N-((6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶) -2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (实施例 220)

向反应液 4-氨基-7-氟-甲基-咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸 (500 毫克, 1.92 毫摩尔，1 *当量*), 4-氟-2-甲基-N-[[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]甲基]吡唑-3-胺 (3) (601.89 毫克,1.92 摩尔,1 当量)和 N,N-二异丙基乙胺(993.30 毫克,7.69 摩尔,1.34 毫升,4 当量)溶解在 1-甲基-2-吡咯烷酮(10 毫升)中，加入 2-氯-1，3-二甲基-4，5-二氢咪唑-1-氯化物 (487.23 毫克, 2.88 毫摩尔，1.5 当量)。反应在 50 摄氏度下搅拌 16 小时。LC-MS 检测有 47%原料剩余，36%目标产物生成。再加入 2-氯-1，3-二甲基-4，5-二氢咪唑-1-氯化物 (74.71 毫克, 441.93 微摩尔, 0.23 *当量*)。 反应在 50 摄氏度下搅拌 16 小时。LC-MS 检测有 49%原料剩余，38%目标产物生成。通过反相制备液相色谱纯化(Boston Prime C18 柱子，5 微米二氧化硅 30 毫米直径，150 毫米长度，使用水(含有 0.05%甲酸)和乙腈(20%-40%)的极性递减的混合物作为洗脱液)得到浅黄色固体。核磁检测有部分成甲酸盐，粗品再通过反相制备液相色谱纯化(Boston Prime C18 柱子，5 微米二氧化硅 30 毫米直径，150 毫米长度，使用水(含有 0.05% 氨水)和乙腈(32%-52%)的极性递减的混合物作为洗脱液)得到白色固体 4-氨基-7-氟-N-(4-氟-2-甲基-吡唑-3-基)-1-甲基-N-[[6-(三氟甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2 -基]甲基]咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (实施例 220) (155 毫克,276.26 微摩尔,14.38% 产率)

LCMS: ES13685-1217-P1D1, (ESI) m/z= 556.1 [M+1] +; RT= 1.929minNMR: ES13685-1217-P1B, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.28 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, J=9.76 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.47 (br d, J=8.63 Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.11 (br d, J=10.38 Hz, 1H), 5.19 (br s, 1H), 5.04-5.14 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.86 (br s, 3H)。NMR: ES13685-1217-P1B, 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.47 (s, 3F), -118.15 (s, 1F), -173.54 (s, 1F)

实施例 287 的合成



中间体A7　　中间体A7-1　　实施例287

步骤 1：(E)-4-(((二甲氨基)亚甲基)氨基)-7-氟-3-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-碳酰氯 (中间体 A7-1)

向 4-氨基-7-氟-3-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酸 (中间体 A7) (270mg，1.04mmol，1 当量)在 DCM(3.00mL)中的搅拌溶液中添加 HCl/二恶烷(4M，778uL，3 当量)。将混合物在 25℃搅拌 0.5 小时。然后将反应混合物浓缩，用甲苯(10mL x 3)蒸并干燥，将粗物质溶解在 DCM(3.00mL)中，并冷却至 0℃，加入草酰二氯(790mg，6.23mmol，544uL，在 0℃下滴加 6 当量)和 DMF(75.8 毫克，1.04 毫摩尔，79.8uL，1 当量)。将混合物在 25℃搅拌 12 小时。LCMS 表明起始材料已消耗并且检测到具有所需质量的一个主峰。将反应混合物浓缩，用正己烷(10mL×3)蒸煮并减压干燥，得到呈黄色固体状的(E)-4-(((二甲氨基)亚甲基)氨基)-7-氟-3-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-碳酰氯(中间体 A7-1) (340mg，粗品)。LC-MS (ESI) m/z = 330.0 $[M+H]^+$

步骤 2：4-氨基-7-氟-N-(1-甲氧基丙-2-基)-3-甲基-N-((6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)咪唑 [1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (实施例 287)

向 1-甲氧基-N-((6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)丙-2-胺 (50.0 mg, 174 umol, 1 eq) 和 DIEA (89.9 mg, 696 umol, 121 uL, 4 eq)的 THF (1.00 mL) 溶液中添加 Int.24_COCl (63.9 mg, 191 umol, 1.1 eq))在 0℃。将混合物在 25℃搅拌 3 小时。在 25℃下通过添加 MeOH(1.00mL)猝灭反应混合物，并减压浓缩，得到残余物。将残余物溶解于 MeOH(1mL)和 NH_3/MeOH(7M，1mL)中。将混合物在 70℃搅拌 2 小时。LCMS 表明起始材料已消耗并且检测到具有所需质量的一个主峰。将反应混合物减压浓缩。残余物通过制备型 HPLC 纯化(柱：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um；流动相：[水(NH4HCO3)-ACN]；B%：30%-60%，8 分钟，UV 220 nm & 254 nm)，得到黄色固体状的 4-氨基-7-氟-N-(1-甲氧基丙-2-基)-3-甲基-N-((6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)咪唑 [1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺 (实施例 287) (58.1 mg，109 umol，64.2% 产率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.29-8.54 (m, 2H), 8.18-7.78 (m, 2H), 7.66 (br s, 1H), 7.38 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 6.72 (br s, 2H), 4.95-4.39 (m, 2H), 4.22-3.82 (m, 1H), 3.52 (br s, 2H), 3.31-3.10 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.21 (br s, 3H) LC-MS (ESI) m/z = 530.2 $[M+H]^+$

以下化合物基于通用方法合成，产物结构见表 1、表 2，产物表征如下：

表 3

实施例编号	表征数据	实施例编号	表征数据
1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift = 8.89 - 8.73 (m, 3H), 8.34 (br s, 1H), 8.13 (br s, 2H), 7.72 - 7.49 (m, 4H), 7.40 (t, J=4.9 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 5.49 - 5.35 (m, 1H), 4.93 (d, J=17.1 Hz, 1H), 4.52 (br d, J=15.4 Hz, 1H), 1.63 (br d, J=7.0 Hz, 3H). LC-MS: Rt = 2.600 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 493.2; $C_{24}H_{19}F_3N_8O$	2	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.06 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 – 7.76 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.44 – 2.20 (m, 1H), 2.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.59 (s, 3H). LC-MS: Rt =0.995 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 507.1; $C_{25}H_{21}F_3N_8O$
3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.90 - 8.70 (m, 3H), 8.33 - 8.01 (m, 2H), 7.63 - 7.27 (m, 4H), 6.73 (br s, 2H), 5.54 (br s, 1H), 4.87 (br d, J=15.3 Hz, 1H), 4.57 (br s, 1H), 2.93 - 2.62 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.59 (d, J=7.0 Hz, 3H). LC-MS: Rt =2.792 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 521.2; $C_{26}H_{23}F_3N_8O$	4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.84 (br s, 1 H) 8.79 (br d, J=4.63 Hz, 2 H) 8.28 (br s, 1 H) 8.13 (br d, J=6.75 Hz, 1 H) 7.80 - 8.01 (m, 1 H) 7.49 - 7.72 (m, 3 H) 7.29 - 7.47 (m, 1 H) 6.99 (br s, 2 H) 5.43 (br s, 1 H) 4.92 (br d, J=17.01 Hz, 1 H) 4.52 (br d, J=16.51 Hz, 1 H) 2.50 (br s, 3 H) 1.62 (br d, J=7.00 Hz, 3 H) LC-MS: Rt = 2.693 min , (ESI) *m/z* = 507.2 [M+H]+; $C_{25}H_{21}F_3N_8O$
5	NT	6	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.85 (br s, 1H), 8.80 (d, J=4.8 Hz, 2H), 8.29 - 7.96 (m, 2H), 7.76 - 7.24 (m, 4H), 6.96 (br s, 2H), 5.74 - 5.30 (m, 1H), 5.03 - 4.79 (m, 1H), 4.54 (br d, J=16.8 Hz, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 6H), 1.63 (d, J=7.0 Hz, 3H). LC-MS: Rt =3.277 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 521.2; $C_{26}H_{23}F_3N_8O$
9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.93 (br d, J=19.59 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.15-8.27 (m, 2H), 7.87 (d, J=12.98 Hz, 1H), 7.57-7.68 (m, 3H), 5.02 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.63 (br d, J=7.26 Hz, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.88 (s, 1H), 1.18 (td, J=6.99, 14.20 Hz, 3H). LC-MS: Rt =3.430 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 430.1; $C_{20}H_{18}F_3N_7O$	10	NT
11	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 10.76 (br s, 1H), 8.78 (br t, J=4.84 Hz, 3H), 8.10 (br s, 1H), 7.45-7.68 (m, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.03 (br d, J=14.53 Hz, 1H), 6.89 (br s, 2H), 5.32-5.71 (m, 1H), 4.79-4.91 (m, 1H), 4.53 (br d, J=16.29 Hz, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.96 (br s, 1H), 3.37-3.71 (m, 4H), 2.59-2.88 (m, 1H), 1.52-1.61 (m, 3H). LC-MS: Rt =1.669 min, (ESI) *m/z*. [M+H]+ 513.2; $C_{25}H_{23}F_3N_6O_3$	12	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) Shift 7.91 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.76 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.76 Hz, 1H), 7.09 (t, JH-F = 9.76 Hz, 2H), 4.66-4.84 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.73-3.87 (m, 2H), 3.49-3.73 (m, 3H), 3.14-3.28 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.02-2.22 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) Shift-145.43. LC-MS: Rt =3.170 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 506.2; $C_{26}H_{22}F_3N_7O$
13	NT	14	NT

15	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.97 (br s, 1H), 8.20 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.61 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.39 (br s, 2H), 6.72 (br s, 2H), 4.82 (br s, 2H), 3.45 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.10 - 2.60 (m, 3H), 2.56 (br s, 3H), 1.14 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC-MS: Rt =2.623 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 443.1; $C_{22}H_{21}F_3N_6O$	16	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.85 (s, 1H), 8.77 (d, J=4.88 Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (br d, J=8.50 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (br d, J=8.88 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53-7.71 (m, 3H), 7.35-7.42 (m, 1H), 5.91-5.99 (m, 1H), 5.81 (br d, J=7.25 Hz, 1H), 5.33 (br d, J=17.76 Hz, 1H), 5.26-5.39 (m, 1H), 4.97-5.09 (m, 1H), 4.51 (br d, J=17.01 Hz, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.53-2.58 (m, 1H), 1.67 (d, J=6.88 Hz, 2H), 1.60 (br d, J=7.13 Hz, 1H), 1.24 (s, 1H). LC-MS: RT =1.542 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 508.1; $C_{24}H_{20}F_3N_9O$
17	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.66 (d, J=6.88 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.88 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.30 (br s, 2H), 7.17-7.25 (m, 1H), 6.89 (br t, J=6.69 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.77 (br s, 2H), 3.41-3.57 (m, 2H), 2.54-3.11 (m, 3H), 1.17 (t, J=7.00 Hz, 3H). LC-MS: Rt =1.262 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 400.1; $C_{22}H_{21}N_7O$	18	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.95 (br s, 1H), 8.09-8.36 (m, 1H), 7.72-8.08 (m, 2H), 7.34-7.67 (m, 3H), 7.02-7.33 (m, 1H), 4.52-5.03 (m, 2H), 3.50 (br s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.65 (s, 1H), 0.95-1.20 (m, 3H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.76 (br d, J=50.35 Hz, 3F), -119.58 (br d, J=123.60 Hz, 1F). LC-MS: Rt =1.653 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 447.2; $C_{21}H_{18}F_4N_6O$
19	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.97 (br s, 1H), 8.21 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.73 - 7.27 (m, 3H), 6.93 (br s, 2H), 4.84 (br s, 2H), 3.46 (br s, 2H), 2.46 - 2.17 (m, 6H), 1.14 (br s, 3H) . LC-MS: Rt =3.237 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 443.2; $C_{22}H_{21}F_3N_6O$	20	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) Shift 7.56-7.65 (m, 4H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.30 (dd, *J*=2.76, 10.54 Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 4.45-4.58 (m, 2H), 3.95-4.04 (m, 1H), 3.82-3.94 (m, 3H), 3.64-3.70 (m, 2H), 3.48-3.59 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.34-2.47 (m, 1H), 2.17-2.31 (m, 3H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.82-1.99 (m, 1H). LC-MS: Rt =3.077 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 428.2; $C_{22}H_{20}F_3N_5O$
21	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 9.26 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.34 (br s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.41 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 3.33 (br s, 1H), 2.92 (br s, 2H), 2.13 - 1.91 (m, 1H), 0.76 (br s, 6H). LC-MS: Rt =0.723 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 446.3; $C_{23}H_{23}N_7OS$	22	NT
23	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 9.10 - 8.60 (m, 3H), 8.52 - 8.27 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 - 7.88 (m, 2H), 7.65 (br s, 2H), 7.52 (br s, 1H), 5.10 - 4.72 (m, 2H), 3.45 - 3.18 (m, 2H), 3.14 - 2.84 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.16 - 1.88 (m, 1H), 1.08 - 0.62 (m, 6H). LC-MS: Rt =1.623 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 442.2; $C_{25}H_{27}N_7O$	24	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.50 (br d, J=6.60 Hz, 2H), 7.91 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 6.89 (t, J=6.71 Hz, 1H), 5.03 (br d, J=6.82 Hz, 1H), 3.45-3.53 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.58 (br d, J=6.82 Hz, 3H), 0.72-1.15 (m, 3H). LC-MS: Rt =3.743 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 432.3;

25	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 9.10 - 8.60 (m, 3H), 8.52 - 8.27 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 - 7.88 (m, 2H), 7.65 (br s, 2H), 7.52 (br s, 1H), 5.10 - 4.72 (m, 2H), 3.45 - 3.18 (m, 2H), 3.14 - 2.84 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.16 - 1.88 (m, 1H), 1.08 - 0.62 (m, 6H). LC-MS: Rt =1.623 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 442.2; $C_{25}H_{27}N_7O$	26	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.45-8.60 (m, 1H), 7.82-8.31 (m, 2H), 7.42-7.82 (m, 5H), 7.13-7.31 (m, 1H), 6.83-6.92 (m, 1H), 4.30-5.09 (m, 2H), 3.11-3.33 (m, 2H), 2.55 (br s, 3H), 1.87-2.23 (m, 1H), 0.59-1.04 (m, 6H). LC-MS: Rt =1.568 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 429.2; $C_{23}H_{24}N_8O$
27	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.42-8.65 (m, 1H), 7.93-8.31 (m, 1H), 7.85-7.93 (m, 1H), 7.69-7.85 (m, 1H), 7.35-7.62 (m, 3H), 7.11-7.34 (m, 2H), 6.88 (t, J=6.71 Hz, 1H), 4.50-4.93 (m, 2H), 3.44-3.68 (m, 4H), 3.10-3.32 (m, 3H), 2.73-2.97 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.21, -119.78. LC-MS: Rt =1.289 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 448.3; $C_{23}H_{22}FN_7O_2$	28	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.00 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.01-8.11 (m, 1H), 7.39-7.52 (m, 3H), 7.28-7.39 (m, 2H), 6.76 (br s, 2H), 5.49-6.49 (m, 1H), 4.61-4.80 (m, 2H), 2.87-2.95 (m, 3H), 2.64-2.70 (m, 3H), 2.58 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -59.29 (s, 3F). LC-MS: Rt =1.840 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 522.2; $C_{26}H_{22}F_3N_7O_2$
29	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.97 (s, 1H), 8.44-8.55 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.14 Hz, 1H), 7.16-7.26 (m, 1H), 6.88 (t, J=6.27 Hz, 1H), 6.82 (br s, 2H), 5.01-5.39 (m, 1H), 4.53-4.71 (m, 1H), 4.11-4.48 (m, 1H), 3.84 (dd, J=3.85, 11.77 Hz, 1H), 3.62-3.77 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 0.94 (d, J=7.04 Hz, 3H). LC-MS: Rt =2.003 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 442.2; $C_{24}H_{23}N_7O_2$	30	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.41 - 8.63 (m, 1 H),7.92 - 8.15 (m, 1 H), 7.71 - 7.91 (m, 2 H),7.33 - 7.56 (m, 3 H), 7.14 - 7.27 (m, 2 H), 6.88 (t, J=6.75 Hz, 1 H), 4.34 - 5.02 (m, 2 H), 2.82 - 3.18 (m, 2 H), 2.52 - 2.81 (m, 2 H), 1.93 - 2.26 (m, 3 H), 1.56 - 1.87 (m, 3 H). LC-MS: Rt =1.462 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 456.2; $C_{25}H_{22}FN_7O$
31	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.10-9.39 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.16-8.74 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (d, J=7.53 Hz, 1H), 7.48 (d, J=9.54 Hz, 1H), 6.74-7.36 (m, 3H), 4.16-5.89 (m, 2H), 3.49-3.96 (m, 4H), 2.55-2.68 (m, 3H), 0.92 (d, J=6.53 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.43, -118.60, -119.72. LC-MS: Rt =1.583 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 528.2; $C_{25}H_{21}F_4N_7O_2$	32	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.47-8.58 (m, 1H), 7.85-8.46 (m, 2H), 7.75-7.85 (s, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.43 (br s, 2H), 7.20-7.32 (m, 2H), 6.89 (t, J=6.71 Hz, 1H), 4.85-5.92 (m, 1H), 3.39-3.62 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.05-3.28 (m, 1H) 2.92 (s, 3H), 1.50-1.75 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -118.53, -119.65, -120.69. LC-MS: Rt =1.383 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 462.3; $C_{24}H_{24}FN_7O_2$
33	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.22-8.61 (m, 2H), 7.87-8.07 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.41 (br s, 2H), 7.11-7.30 (m, 2H), 6.88 (t, J=6.65 Hz, 1H), 4.12-5.23 (m, 2H), 3.51-3.92 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 0.88 (d, J=6.78 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.26, -120.20. LC-MS: Rt =2.304 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 460.2; $C_{24}H_{22}FN_7O_2$	34	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.89 (s, 1H), 8.30 (d, J=9.26 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.48 (br s, 2H), 7.23 (d, J=10.13 Hz, 1H), 5.75 (br s, 1H), 4.78 (d, J=10.88 Hz, 1H), 3.55-4.13 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 0.91 (d, J=5.63 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.49, -119.37, -120.53. LC-MS: Rt =1.701 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 507.3; $C_{23}H_{19}F_5N_6O_2$
35	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.17-9.31 (m, 1H), 7.94-8.30 (m, 2H), 7.77-7.87 (m, 1H), 7.69-7.76 (m, 1H), 7.38-7.56 (m, 3H), 7.23 (d, J=11.00 Hz,	36	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.86-9.15 (m, 1H), 8.17-8.80 (m, 2H), 7.92 (br s, 1H), 7.57 (d, J=7.78 Hz, 1H), 6.72-7.34 (m, 5H), 5.41-5.85 (m,

	1H), 4.54-4.89 (m, 2H), 2.78-2.98 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.38, -60.44, -118.63, -119.29. LC-MS: Rt =1.503 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 475.2; $C_{22}H_{14}D_3F_4N_7O$		0.2H), 4.28-5.16 (m, 1.8H), 3.53-3.92 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.53 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.70, -120.05. LC-MS: Rt =2.166 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 460.2; $C_{24}H_{22}FN_7O_2$
37	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.40-8.64 (m, 1H), 7.95-8.32 (m, 1H), 7.69-7.94 (m, 2H), 7.40-7.61 (m, 3H), 7.15-7.36 (m, 2H), 6.89 (t, J=6.60 Hz, 1H), 6.11-6.50 (m, 1H), 4.53-5.04 (m, 2H), 3.63-4.10 (m, 2H), 2.72-2.98 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.26, -119.63, -120.56, -121.90. LC-MS: Rt =1.400 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 452.2; $C_{22}H_{18}F_3N_7O$	38	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.22-8.61 (m, 2H), 7.87-8.07 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.41 (br s, 2H), 7.11-7.30 (m, 2H), 6.88 (t, J=6.65 Hz, 1H), 4.12-5.23 (m, 2H), 3.51-3.92 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 0.88 (d, J=6.78 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.26, -120.20. LC-MS: Rt =2.304 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 460.2; $C_{24}H_{22}FN_7O_2$
39	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.34-8.54 (m, 1H), 7.94-8.11 (m, 1H), 7.71-7.94 (m, 2H), 7.32-7.68 (m, 3H), 7.10-7.30 (m, 2H), 6.77-6.93 (m, 1H), 3.78-4.09 (m, 0.7H), 3.49-3.74 (m, 4H), 3.02-3.08 (m, 0.3H), 2.85-2.99 (m, 3H), 2.04-2.42 (m, 2H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -118.69, -118.71. LC-MS: Rt =1.321 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 430.2; $C_{23}H_{20}FN_7O$	40	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.96-8.18 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.05-7.38 (m, 4H), 5.42-6.43 (m, 1H), 4.54-4.85 (m, 2H), 2.95 (br d, J=9.76 Hz, 3H), 2.55-2.68 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -119.37 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.813 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 470.1; $C_{21}H_{17}BrFN_5O_2$
41	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.41-8.58 (m, 1H), 8.21 (s, 0.21H, HCOOH), 7.91-8.15 (m, 1H), 7.65-7.90 (m, 2H), 7.33-7.59 (m, 3H), 7.13-7.32 (m, 2H), 6.87 (t, J=6.53 Hz, 1H), 4.57-4.98 (m, 2H), 4.05-4.57 (m, 1H), 3.71-4.01 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 3H), 2.91-3.16 (m, 3.9H), 2.58-2.65 (m, 0.6H), 1.91-2.03 (m, 2.5H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.18, -119.36, -119.98. LC-MS: Rt =1.349 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 474.3; $C_{24}H_{23}F_6N_7OS$	42	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.15-9.31 (m, 1H), 7.94-8.28 (m, 2H), 7.66-7.88 (m, 2H), 7.34-7.55 (m, 3H), 7.16-7.29 (m, 1H), 4.52-4.91 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 2H), 2.78-3.00 (m, 3H), 1.03-1.19 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.37, -60.44, -119.21, -119.92. LC-MS: Rt =1.580 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 486.3; $C_{23}H_{19}F_4N_7O$
43	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.41-8.61 (m, 1H), 7.93-8.13 (m, 1H), 7.69-7.89 (m, 2H), 7.34-7.58 (m, 3H), 7.12-7.31 (m, 2H), 6.87 (t, J=6.71 Hz, 1H), 4.11-5.02 (m, 3H), 2.57-3.02 (m, 3H), 1.78-2.31 (m, 4H), 1.30-1.70 (m, 2H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.35, -119.94. LC-MS: Rt =1.452 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 444.3; $C_{24}H_{22}FN_7O$	44	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.40-8.61 (m, 1H), 7.97-8.28 (m, 1H), 7.69-7.92 (m, 2H), 7.40-7.62 (m, 3H), 7.19-7.34 (m, 2H), 6.88 (t, J=6.49 Hz, 1H), 4.59-5.05 (m, 2H), 4.10-4.59 (m, 2H), 2.71-2.96 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -68.10, -68.99, -119.46, -120.09. LC-MS: Rt =1.337 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 444.3; $C_{22}H_{17}F_4N_7O$
45	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.13 - 9.28 (m, 1 H) 7.98 (br s, 2 H) 7.54 - 7.88 (m, 3 H) 7.36 - 7.53 (m, 3 H) 7.12 - 7.32 (m, 1 H) 7.02 (br d, J=10.88 Hz, 1 H) 4.90 - 5.20 (m, 2 H) 3.54 - 3.82 (m, 3 H) 2.73 - 2.94 (m, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.66 (s, 1 F) -	46	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.99 (br s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.19-7.43 (m, 4H), 5.43-6.46 (m, 1H), 4.50-4.91 (m, 2H), 2.97 (br d, J=13.20 Hz, 3H), 2.57 (br d, J=6.16 Hz, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -

	119.61 - -117.01 (m, 1 F). LC-MS: Rt =1.496 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 538.2; $C_{25}H_{19}F_4N_9O$		59.30 (br s, 3F), -119.40 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.836 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 526.2; $C_{25}H_{19}F_4N_7O_2$
47	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.12-9.33 (m, 1H), 8.05-8.17 (m, 1H), 7.90-8.02 (m, 1H), 7.67-7.88 (m, 2H), 7.36-7.49 (m, 3H), 7.23 (d, J=10.78 Hz, 1H), 4.47-4.96 (m, 2H), 3.40 (br s, 2H), 2.71-2.96 (m, 3H), 1.90-2.20 (m, 1H), 0.66-0.99 (m, 6H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -84.67--83.60 (m, 3F), -113.70--112.30 (m, 2F), -120.55--118.62 (m, 1F). LC-MS: Rt =1.887 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 564.3; $C_{26}H_{23}F_6N_7O$	48	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.13 - 9.28 (m, 1 H) 7.98 (br s, 2 H) 7.54 - 7.88 (m, 3 H) 7.36 - 7.53 (m, 3 H) 7.12 - 7.32 (m, 1 H) 7.02 (br d, J=10.88 Hz, 1 H) 4.90 - 5.20 (m, 2 H) 3.54 - 3.82 (m, 3 H) 2.73 - 2.94 (m, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.66 (s, 1 F) -119.61 - -117.01 (m, 1 F). LC-MS: Rt =1.496 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 538.2; $C_{25}H_{19}F_4N_9O$
49	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.41-8.61 (m, 1H), 7.93-8.34 (m, 1H), 7.85-7.93 (m, 1H), 7.71-7.85 (m, 1H), 7.32-7.71 (m, 3H), 7.13-7.32 (m, 2H), 6.88 (t, J=6.63 Hz, 1H), 4.39-4.89 (m, 2H), 3.38-3.58 (m, 2H), 2.75-3.04 (m, 3H), 1.01-1.21 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.31, -119.99. LC-MS: Rt =1.329 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 418.2; $C_{22}H_{20}FN_7O$	50	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.37-8.66 (m, 1H), 7.93-8.18 (m, 1H), 7.67-7.89 (m, 2H), 7.33-7.59 (m, 3H), 7.06-7.31 (m, 2H), 6.77-6.95 (m, 1H), 3.77-4.89 (m, 4H), 2.99-3.23 (m, 3H), 2.68-2.99 (m, 3H), 1.18-2.05 (m, 6H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.06, -119.59, -120.35. LC-MS: Rt =1.454 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 488.3; $C_{26}H_{26}FN_7O_2$
51	(400MHz, DMSO-d6) Shift 8.77 - 8.46 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.88 - 7.65 (m, 3H), 7.55 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 6.91 (br t, J=6.5 Hz, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.73 - 3.51 (m, 2H), 3.03 - 2.62 (m, 3H), 1.25 - 1.06 (m, 3H). LC-MS: Rt =2.973 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 401.2; $C_{21}H_{20}N_8O$	52	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.43-8.63 (m, 1H), 7.98-8.29 (m, 1H), 7.85-7.94 (m, 1H), 7.74-7.84 (m, 1H), 7.35-7.62 (m, 3H), 7.15-7.32 (m, 2H), 6.89 (t, J=6.65 Hz, 1H), 4.55-4.94 (m, 2H), 3.57-3.85 (m, 2H), 2.70-2.97 (m, 5H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.41. LC-MS: Rt =1.241 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 443.2; $C_{23}H_{19}FN_8O$
53	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.37 - 7.75 (m, 2H), 8.39 - 7.73 (m, 1H), 7.58 - 7.39 (m, 3H), 7.33 - 7.19 (m, 2H), 7.07 - 6.93 (m, 1H), 6.95 - 6.42 (m, 1H), 4.90 - 4.47 (m, 2H), 3.27 - 3.03 (m, 1H), 3.33 - 3.03 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.23 - 1.95 (m, 1H), 1.00 - 0.66 (m, 6H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -119.073, -120.192; 158.442, -159.220. LC-MS: Rt =1.97 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 464.1; $C_{24}H_{23}F_2N_7O$	54	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.01 (s, 0.7H), 8.66 (s, 0.3H), 8.53 (d, J=6.60 Hz, 0.7H), 8.31 (d, J=6.60 Hz, 0.3H), 8.04-8.20 (m, 1H), 7.35-7.86 (m, 2H), 7.08-7.26 (m, 2H), 6.91-7.08 (m, 2H), 6.71-6.91 (m, 1H), 4.19-5.11 (m, 3H), 2.75-2.86 (m, 1H), 2.63-2.70 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 3H), 2.34-2.46 (m, 1H), 2.15-2.27 (m, 3H), 1.92-2.15 (m, 2H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -118.93, -119.11, -119.89. LC-MS: Rt =1.824 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 572.3; $C_{24}H_{23}F_6N_7OS$
55	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.95-8.03 (m, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 7.40-7.52 (m, 4H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.41-3.47 (m, 4H), 3.21-3.31 (m, 2H), 3.21-3.30 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 3H), 1.76-1.92 (m, 2H), 1.59-1.74 (m, 2H), 1.52-1.59 (m, 2H).	56	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) Shift 8.28-8.68 (m, 1H), 7.57-8.19 (m, 3H), 7.07-7.57 (m, 5H), 6.75-6.98 (m, 1H), 5.49-5.86 (m, 1H), 4.44-5.01 (m, 2H), 3.74-4.41 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.18-1.96 (m, 6H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -118.56,

	19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -59.31, -59.34, -119.07, -119.10. LC-MS: Rt =1.959 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 549.3; $C_{27}H_{26}F_4N_6O$		-120.12. LC-MS: Rt =1.365 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 474.3; $C_{25}H_{24}FN_7O_2$
57	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.65 (d, J=6.16 Hz, 1H), 8.49 (br d, J=6.60 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.84-7.93 (m, 2H), 7.58 (br d, J=17.83 Hz, 2H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 6.88 (q, J=7.41 Hz, 1H), 4.78 (br d, J=6.16 Hz, 2H), 3.46-3.62 (m, 2H), 2.88-3.00 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 3H) LC-MS: Rt =1.640 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 401.2; $C_{21}H_{20}N_8O$	58	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.43-8.60 (m, 1H), 7.93-8.23 (m, 1H), 7.84-7.93 (m, 1H), 7.75-7.84 (m, 1H), 7.35-7.56 (m, 4H), 7.18-7.29 (m, 1H), 6.82-6.92 (m, 1H), 3.84-5.07 (m, 2H), 3.01-3.32 (m, 2H), 2.78-2.96 (m, 3H), 1.00-1.23 (m, 3H). LC-MS: Rt =1.390 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 434.2; $C_{22}H_{20}ClN_7O$
59	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 9.18 (s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.33 - 8.14 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 - 7.68 (m, 5H), 7.47 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.68 (br s, 3H), 2.71 (s, 3H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -60.427. LC-MS: Rt =3.535 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 521.3; $C_{24}H_{19}F_3N_{10}O$	60	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.37 - 7.75 (m, 2H), 8.39 - 7.73 (m, 1H), 7.58 - 7.39 (m, 3H), 7.33 - 7.19 (m, 2H), 7.07 - 6.93 (m, 1H), 6.95 - 6.42 (m, 1H), 4.90 - 4.47 (m, 2H), 3.27 - 3.03 (m, 1H), 3.33 - 3.03 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.23 - 1.95 (m, 1H), 1.00 - 0.66 (m, 6H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -119.073, -120.192; 158.442, -159.220. LC-MS: Rt =1.97 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 464.1; $C_{24}H_{23}F_2N_7O$
61	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.82 (br d, J=5.72 Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.97 (br d, J=5.72 Hz, 1H), 7.65-7.84 (m, 3H), 7.47 (br s, 2H), 7.25 (br s, 1H), 7.04 (br d, J=5.94 Hz, 2H), 5.10 (br s, 2H), 3.60 (br s, 3H), 2.78-3.06 (m, 3H). LC-MS: Rt =1.453 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 538.2; $C_{25}H_{19}F_4N_9O$	62	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.99 (d, J=6.38 Hz, 1H), 8.13-8.31 (m, 1H), 7.31-7.55 (m, 2H), 7.15 (dd, J=5.72, 11.00 Hz, 1H), 6.90-7.11 (m, 4H), 3.48-3.77 (m, 3H), 3.12-3.37 (m, 5H), 2.61 (m, 3H), 1.76-1.93 (m, 2H), 1.59-1.72 (m, 2H), 1.50-1.58 (m, 2H) 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -59.35, -118.93, -119.08. LC-MS: Rt =1.988 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 527.3; $C_{27}H_{26}F_4N_6O$
63	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.33 (br s, 1H), 7.88-8.42 (m, 2H), 7.55-7.85 (m, 3H), 7.37-7.55 (m, 3H), 6.91-7.36 (m, 2H), 4.92-5.14 (m, 2H), 3.48-3.85 (m, 3H), 2.74-2.93 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -120.51--115.64 (m, 1F). LC-MS: Rt =1.204 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 495.3; $C_{25}H_{19}FN_{10}O$	64	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.95-8.11 (m, 1H), 7.82 (d, J=5.52 Hz, 1H), 7.34-7.58 (m, 4H), 7.17-7.26 (m, 1H), 6.38-6.63 (m, 2H), 3.67-4.03 (m, 5H), 3.42-3.65 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.09-2.28 (m, 2H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -59.03, -59.05, -118.69, -118.86. LC-MS: Rt =1.905 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 499.3; $C_{25}H_{22}F_4N_6O$
65	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.33-8.61 (m, 1H), 8.20 (s, 0.6H, HCOOH), 7.63-8.05 (m, 3H), 7.33-7.61 (m, 3H), 7.09-7.30 (m, 2H), 6.72-6.96 (m, 1H), 4.34-5.03 (m, 3H), 2.63-3.02 (m, 6H), 1.92-2.35 (m, 6H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.22, -122.68. LC-MS: Rt =1.344 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 473.3;	66	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.23 (br s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 7.97-8.15 (m, 2H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.70 (br d, J=14.30 Hz, 2H), 7.57 (br s, 2H), 7.45 (br s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 5.05-5.30 (m, 2H), 3.56-3.88 (m, 3H), 2.91 (s, 3H). LC-MS: Rt =1.484 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 521.3; $C_{24}H_{19}F_3N_{10}O$

	$C_{25}H_{25}FN_8O$		
67	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.41 - 8.56 (m, 2 H) 8.21 - 8.32 (m, 1 H) 7.99 - 8.14 (m, 1 H) 7.87 - 7.95 (m, 1 H) 7.76 - 7.86 (m, 2 H) 7.44 - 7.56 (m, 3 H) 7.16 (s, 2 H) 6.81 - 7.03 (m, 2 H) 5.15 - 5.26 (m, 2 H) 2.88 (s, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -117.24 - -115.16 (m, 1 F). LC-MS: Rt =1.271 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 467.2; $C_{25}H_{19}FN_8O$	68	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.02-8.43 (m, 2H), 7.62-8.02 (m, 3H), 7.19-7.62 (m, 4H), 6.83-7.19 (m, 2H), 4.75-5.19 (m, 1H), 4.75-5.19 (m, 1H), 3.51-3.83 (m, 6H), 2.68-2.97 (m, 3H) LC-MS: Rt =1.319 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 500.3 $C_{25}H_{22}FN_9O_2$
69	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.53 - 8.36 (m, 1H), 8.28 - 7.92 (m, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 2H), 7.55 - 7.37 (m, 3H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 4.87 - 4.43 (m, 2H), 3.58 (br t, J=4.2 Hz, 4H), 3.52 - 3.36 (m, 4H), 3.00 - 2.76 (m, 3H), 2.45 - 2.29 (m, 4H), 1.19 - 1.05 (m, 3H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -119.304, -120.046. LC-MS: Rt =3.633 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 517.3 $C_{27}H_{29}FN_8O_2$	70	NT
71	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.55-8.69 (m, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.44 (br s, 2H), 7.10-7.31 (m, 2H), 6.86 (t, J=6.60 Hz, 1H)124, 6.61 (br s, 1H), 4.61-5.85 (m, 2H), 3.50-4.04 (m, 3H), 3.28-3.36 (m, 1H), 2.68-3.06 (m, 3H), 0.80-1.01 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.63 LC-MS: Rt =1.479 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 460.3; $C_{24}H_{22}FN_7O_2$	72	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.31-8.45 (m, 1H), 7.92-8.17 (m, 1H), 7.72-7.85 (m, 2H), 7.58-7.69 (m, 1H), 7.44 (br s, 3H), 7.14-7.32 (m, 2H), 7.02 (br d, J=11.13 Hz, 1H), 4.83-5.08 (m, 2H), 3.53-3.86 (m, 3H), 3.39-3.48 (m, 2H), 2.64-2.95 (m, 3H), 2.16 (br s, 6H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -120.02--116.80 (m, 1F).LC-MS: Rt =1.342 (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 527.4; $C_{27}H_{27}FN_{10}O$
73	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.16-9.45 (m, 1H), 8.38-8.63 (m, 2H), 7.71-8.04 (m, 3H), 7.38-7.53 (m, 2H), 7.18-7.31 (m, 1H), 4.85-5.12 (m, 2H), 2.54-2.93 (m, 5H), 1.08-1.25 (m, 3H) 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -66.23, -119.4, -119.5. LC-MS: Rt =1.625 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 530.3; $C_{24}H_{19}F_4N_7OS$	74	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.14-8.38 (m, 2H), 7.75-8.01 (m, 1H), 7.35-7.55 (m, 3H), 7.18-7.31 (m, 2H), 6.85 (br d, J=7.04 Hz, 1H), 5.53-5.67 (m, 1H), 4.45-4.94 (m, 2H), 3.44 (br s, 2H), 2.77-2.97 (m, 3H), 1.48-1.70 (m, 6H), 0.98-1.26 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -121.18--118.30 (m, 1F). LC-MS: Rt =1.370 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 476.3; $C_{25}H_{26}FN_7O_2$
75	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.00 (br s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.19-7.56 (m, 6H), 5.51 (br s, 1H), 4.62 (br s, 2H), 3.05-3.26 (m, 2H), 2.97 (br s, 3H), 0.97 (br s, 3H). LC-MS: Rt =1.752 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 540.2; $C_{26}H_{21}F_4N_7O_2$	76	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.14-8.38 (m, 2H), 7.75-8.01 (m, 1H), 7.35-7.55 (m, 3H), 7.18-7.31 (m, 2H), 6.85 (br d, J=7.04 Hz, 1H), 5.53-5.67 (m, 1H), 4.45-4.94 (m, 2H), 3.44 (br s, 2H), 2.77-2.97 (m, 3H), 1.48-1.70 (m, 6H), 0.98-1.26 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -121.18--118.30 (m, 1F). LC-MS: Rt =1.370 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 476.3; $C_{25}H_{26}FN_7O_2$
77	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 9.06 - 8.84 (m, 1H), 8.31 (d, J=6.6 Hz, 1H), 8.24 - 8.11 (m, 1H), 7.52 (br t,	78	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.50 - 8.26 (m, 1H), 8.21 - 7.93 (m, 1H), 7.81 (br d, J=5.9 Hz, 2H), 7.63 (br

	J=7.5 Hz, 1H), 7.33 - 6.89 (m, 5H), 4.94 - 4.45 (m, 2H), 3.60 (br s, 2H), 2.61 (d, J=2.4 Hz, 3H), 1.22 - 1.07 (m, 3H).19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -119.164, -119.681; -157.688, -158.649. C-MS: Rt =3.824 (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 436.3 $C_{22}H_{19}F_2N_7O$		s, 1H), 7.44 (s, 3H), 7.35 - 7.13 (m, 2H), 7.02 (br d, J=10.3 Hz, 1H), 5.12 - 4.86 (m, 2H), 3.86 - 3.46 (m, 9H), 2.96 - 2.69 (m, 3H), 2.44 - 2.30 (m, 4H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -117.195, -119.505. LC-MS: Rt =1.673 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 569.2; $C_{29}H_{29}FN_{10}O_2$
79	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.25 - 9.27 (m, 1 H) 9.26 (s, 1 H) 9.14 - 9.19 (m, 1 H) 8.87 - 9.01 (m, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 6.96 - 7.21 (m, 3 H) 4.62 - 4.95 (m, 2 H) 3.47 - 3.60 (m, 2 H) 2.58 - 2.63 (m, 3 H) 1.05 - 1.20 (m, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -65.75 - -65.59 (m, 1 F) -119.33 - -119.19 (m, 1 F). LC-MS: Rt =1.520 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 487.3; $C_{22}H_{18}F_4N_8O$	80	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.83-9.14 (m, 1H), 7.69-8.26 (m, 4H), 7.39-7.62 (m, 2H), 7.12-7.38 (m, 2H), 4.72-5.15 (m, 2H), 3.48-3.69 (m, 1H), 3.48-3.69 (m, 2H), 2.56-3.02 (m, 3H), 2.50-2.51 (m, 3H), 1.05-1.30 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.36, -119.49. LC-MS: Rt =0.975 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 476.2; $C_{24}H_{22}FN_7OS$
81	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.41 - 8.17 (m, 1H), 8.12 - 7.94 (m, 1H), 7.92 - 7.75 (m, 2H), 7.56 - 7.38 (m, 2H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.33 - 7.14 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.00 - 4.85 (m, 1H), 3.54 (br s, 1H), 3.01 - 2.65 (m, 3H), 1.25 - 1.05 (m, 3H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -64.74 - -66.99 (m, 1F), -118.68 - -120.65 (m, 1F). LC-MS: Rt =1.521 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 448.2; $C_{20}H_{17}F_4N_7O$	82	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 9.06 - 8.86 (m, 1H), 8.62 - 8.03 (m, 2H), 7.78 - 6.78 (m, 8H), 5.10 - 4.95 (m, 2H), 3.50 (br s, 3H), 2.62 - 2.59 (m, 3H). F NMR 376MHz, DMSO-d6) Shift -116.957; -157.804, -157.907.LC-MS: Rt =3.475 (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 488.3 $C_{24}H_{19}F_2N_9O$
83	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.01-8.14 (m, 1H), 7.06-7.54 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.60-6.92 (m, 3H), 6.14-6.59 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.72-2.17 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.63, -60.74, -117.34, -119.02. LC-MS: Rt =1.666 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 500.3; $C_{22}H_{17}F_4N_9O$	84	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 12.55-12.90 (m, 1H), 8.89-9.00 (m, 1H), 8.12-8.30 (m, 1H), 7.95-8.10 (m, 1H), 7.76-7.90 (m, 1H), 7.52-7.73 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.16-7.37 (m, 1H), 6.97-7.10 (m, 1H), 5.10-5.25 (s, 2H), 2.60-2.98 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.70, -60.82, -117.24, -119.11. LC-MS: Rt =1.490 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 485.3; $C_{22}H_{16}F_4N_8O$
85	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 0.61 - 0.73 (m, 2 H) 0.76 - 0.85 (m, 2 H) 1.01 - 1.14 (m, 3 H) 2.71 - 2.79 (m, 2 H) 2.88 - 3.01 (m, 1 H) 3.39 - 4.00 (m, 2 H) 4.46 - 4.79 (m, 2 H) 7.17 - 7.27 (m, 2 H) 7.31 - 7.60 (m, 4 H) 7.76 - 7.86 (m, 1 H) 7.93 - 8.03 (m, 1 H) 8.30 - 8.36 (m, 1 H). LC-MS: Rt =0.934 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 435.3; $C_{23}H_{23}FN_6O_2$	86	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.15-9.31 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07-8.16 (m, 1H), 7.92-8.03 (m, 1H), 7.76-7.86 (m, 1H), 7.58-7.75 (m, 2H), 7.41-7.55 (m, 3H), 7.18-7.33 (m, 1H), 4.71-5.17 (m, 2H), 3.53-3.83 (m, 3H), 2.80-2.97 (m, 3H). LC-MS: Rt =1.544 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 554.2; $C_{25}H_{19}ClF_3N_9O$
87	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.94-8.26 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.46 (br s, 3H), 7.19-7.31 (m, 2H), 7.03 (br d, J=8.36 Hz, 2H), 4.64 (br d, J=11.66 Hz, 1H), 3.62-3.92 (m, 4H), 3.58 (br d, J=5.94 Hz, 1H), 2.93 (br s, 3H), 1.17-1.41 (m, 1H), 0.66-0.90 (m, 5H), 0.63	88	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.72 - 9.11 (m, 1 H) 7.94 - 8.33 (m, 2 H) 7.75 - 7.88 (m, 1 H) 7.52 - 7.73 (m, 2 H) 7.37 - 7.52 (m, 2 H) 6.94 - 7.33 (m, 2 H) 4.99 - 5.32 (m, 2 H) 3.53 - 3.84 (m, 3 H) 2.90 (br s, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -

	(br s, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -120.00 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.751 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 476.3; $C_{26}H_{26}FN_5O_3$		61.16 - -60.44 (m, 1 F) -119.57 - -116.77 (m, 1 F). LC-MS: Rt =1.543 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 499.3; $C_{23}H_{18}F_4N_8O$
89	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.10 - 8.33 (m, 1 H) 8.02 (br d, J=5.02 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.51 (br s, 2 H) 7.27 (br d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.68 (br d, J=1.51 Hz, 1 H) 4.64 (br d, J=1.51 Hz, 1 H) 3.63 - 4.04 (m, 4 H) 2.95 (br s, 3 H) 0.83 (br s, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -59.89 (br s, 1 F) -119.98 (br d, J=52.64 Hz, 1 F) LC-MS: Rt =0.980 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 495.3; $C_{21}H_{18}F_4N_6O_2S$	90	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.72 - 9.11 (m, 1 H) 7.94 - 8.33 (m, 2 H) 7.75 - 7.88 (m, 1 H) 7.52 - 7.73 (m, 2 H) 7.37 - 7.52 (m, 2 H) 6.94 - 7.33 (m, 2 H) 4.99 - 5.32 (m, 2 H) 3.53 - 3.84 (m, 3 H) 2.90 (br s, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -61.16 - -60.44 (m, 1 F) -119.57 - -116.77 (m, 1 F). LC-MS: Rt =1.543 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 499.3; $C_{23}H_{18}F_4N_8O$
91	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.50 (br s, 1H), 7.74-8.27 (m, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.29-7.52 (m, 3H), 6.91-7.29 (m, 2H), 4.74-5.27 (m, 6H), 3.59 (br s, 3H), 2.62-2.98 (m, 3H). LC-MS: Rt =1.982 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 473.3; $C_{24}H_{21}FN_8O_2$	92	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.35 - 8.50 (m, 7 H) 6.96 - 7.35 (m, 1 H) 4.53 - 5.22 (m, 2 H) 2.60 - 2.98 (m, 3 H) 1.05 - 1.27 (m, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -58.95 - -58.53 (m, 1 F) -120.17 - -118.91 (m, 1 F). LC-MS: Rt =1.613 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 486.2; $C_{23}H_{19}F_4N_7O$
93	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.83 - 9.07 (m, 1 H) 8.34 - 8.50 (m, 2 H) 8.15 - 8.29 (m, 1 H) 7.62 - 7.72 (m, 1 H) 7.09 - 7.24 (m, 1 H) 6.96 - 7.07 (m, 2 H) 4.61 - 4.95 (m, 2 H) 3.51 - 3.61 (m, 2 H) 2.58 - 2.64 (m, 3 H) 1.05 - 1.19 (m, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -65.19 - -64.80 (m, 1 F) -119.50 (br d, J=20.60 Hz, 1 F). LC-MS: Rt =1.633 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 487.3; $C_{22}H_{18}F_4N_8O$	94	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.06 (s, 1H), 8.25-8.43 (m, 1H), 8.11 (d, J=6.02 Hz, 1H), 7.62-7.92 (m, 2H), 7.10-7.57 (m, 3H), 4.19-5.92 (m, 2H), 3.42-4.07 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 0.75 (d, J=6.78 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.78. LC-MS: Rt =0.567 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 446.1; $C_{23}H_{20}FN_7O_2$
95	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.08 - 7.94 (m, 1H), 7.81 (br d, J=19.6 Hz, 1H), 7.59 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.32 - 7.09 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.99 - 2.75 (m, 3H), 1.43 - 1.32 (m, 3H), 1.19 - 1.02 (m, 3H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -119.94 (br d, J=183.1 Hz, 1F) LC-MS: Rt =1.457 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 424.2; $C_{21}H_{22}FN_7O_2$	96	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.15 (s, 0.16H, HCOOH), 7.76-7.99 (m, 2H), 7.35-7.52 (m, 2H), 6.85-7.27 (m, 3H), 6.62-6.78 (m, 1H), 4.30-4.74 (m, 4H), 3.01-3.21 (m, 4H), 2.71-2.96 (m, 3H), 0.93-1.21 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.74, -119.89. LC-MS: Rt =1.623 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 420.3; $C_{23}H_{22}FN_5O_2$
97	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.99 (s, 1H), 8.06-8.47 (m, 1H), 7.57 (br d, J=7.75 Hz, 1H), 7.33 (br d, J=7.63 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (br d, J=10.76 Hz, 1H), 7.05 (br s, 2H), 5.49-6.15 (m, 1H), 4.50-5.06 (m, 2H), 3.17 (br dd, J=7.75, 14.88 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 0.83-1.04 (m, 3H) LC-MS: Rt =0.78 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 474.3; $C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$	98	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.15 (s, 0.16H, HCOOH), 7.76-7.99 (m, 2H), 7.35-7.52 (m, 2H), 6.85-7.27 (m, 3H), 6.62-6.78 (m, 1H), 4.30-4.74 (m, 4H), 3.01-3.21 (m, 4H), 2.71-2.96 (m, 3H), 0.93-1.21 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.74, -119.89. LC-MS: Rt =1.623 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 420.3; $C_{23}H_{22}FN_5O_2$

99	1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.15 (d, J=2.45 Hz, 1H), 7.96 (br dd, J=6.24, 16.75 Hz, 1H), 7.81 (br d, J=17.73 Hz, 1H), 7.43 (br d, J=19.20 Hz, 2H), 7.10-7.35 (m, 3H), 5.21-5.45 (m, 1H), 4.93 (td, J=6.71, 13.60 Hz, 2H), 4.74 (br s, 1H), 4.44-4.63 (m, 3H), 3.44 (br s, 1H), 3.29 (br d, J=11.00 Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.74 (s, 2H), 0.97-1.20 (m, 3H). LC-MS: Rt =0.61 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 451.3; $C_{23}H_{23}FN_6O_3$	100	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.13-9.40 (m, 1H), 8.86-9.09 (m, 1H), 8.11-8.31 (m, 1H), 7.71-7.98 (m, 1H), 7.42 (br dd, J=9.35, 19.50 Hz, 1H), 7.16 (br dd, J=10.94, 19.62 Hz, 1H), 7.01 (br d, J=8.93 Hz, 2H), 6.56-6.83 (m, 1H), 4.54-5.07 (m, 2H), 3.53 (br d, J=5.38 Hz, 1H), 3.29 (br s, 1H), 2.61 (br d, J=9.54 Hz, 3H), 1.02-1.19 (m, 3H). LC-MS: Rt =0.899 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 486.3; $C_{23}H_{19}F_4N_7O$
101	1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.15 (d, J=2.45 Hz, 1H), 7.96 (br dd, J=6.24, 16.75 Hz, 1H), 7.81 (br d, J=17.73 Hz, 1H), 7.43 (br d, J=19.20 Hz, 2H), 7.10-7.35 (m, 3H), 5.21-5.45 (m, 1H), 4.93 (td, J=6.71, 13.60 Hz, 2H), 4.74 (br s, 1H), 4.44-4.63 (m, 3H), 3.44 (br s, 1H), 3.29 (br d, J=11.00 Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.74 (s, 2H), 0.97-1.20 (m, 3H). LC-MS: Rt =1.572 min, (ESI) m/z. [M+H]+ 471.2; C23H21F3N6O2	102	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.08 - 7.94 (m, 1H), 7.81 (br d, J=19.6 Hz, 1H), 7.59 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.32 - 7.09 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.99 - 2.75 (m, 3H), 1.43 - 1.32 (m, 3H), 1.19 - 1.02 (m, 3H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -119.94 (br d, J=183.1 Hz, 1F) LC-MS: Rt =1.457 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 424.2; $C_{21}H_{22}FN_7O_2$
103	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.03 (br s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.36-7.55 (m, 1H), 6.90-7.31 (m, 3H), 5.57 (br s, 1H), 4.68-5.29 (m, 1H), 4.33-5.75 (m, 1H), 3.49-3.79 (m, 6H), 3.43 (br s, 2H), 2.81 (br d, J=6.24 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 0.99-1.11 (m, 3H), 0.80 (br d, J=6.97 Hz, 3H). LC-MS: Rt =1.593 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 493.3; $C_{26}H_{29}FN_6O_3$	104	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.75-9.25 (m, 1H), 8.14-8.49 (m, 2H), 7.64-7.86 (m, 1H), 7.46 (br d, J=7.82 Hz, 1H), 7.12-7.24 (m, 2H), 7.02 (br s, 2H), 4.31-4.93 (m, 2H), 3.49-3.65 (m, 4H), 3.00-3.32 (m, 3H), 2.54-2.77 (m, 6H), 2.43 (br s, 4H), 1.04-1.18 (m, 3H), ~90% of purity. LC-MS: Rt =0.774 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 531.3; $C_{28}H_{31}FN_8O_2$
105	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 - 9.12 (m, 1 H) 8.20 - 8.42 (m, 2 H) 7.31 - 7.55 (m, 2 H) 6.93 - 7.31 (m, 3 H) 4.48 (br s, 3 H) 4.17 (br s, 2 H) 3.61 - 3.72 (m, 4 H) 3.31 (br s, 4 H) 2.56 - 2.65 (m, 3 H) 0.64 - 0.87 (m, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -119.96 - -119.49 (m, 1 F). LC-MS: Rt =0.866 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 495.3; $C_{25}H_{27}FN_6O_4$	106	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.81-9.21 (m, 1H), 8.33-8.63 (m, 1H), 7.74-8.31 (m, 3H), 7.40-7.68 (m, 1H), 6.91-7.28 (m, 3H), 5.37-5.90 (m, 1H), 4.71-5.05 (m, 1H), 4.38-4.70 (m, 1H), 3.80-3.93 (m, 3H), 3.22 (br d, J=6.75 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 0.69-1.12 (m, 3H). LC-MS: Rt =2.220 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 487.3; $C_{25}H_{23}FN_8O_2$
107	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.88-8.15 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.41-7.60 (m, 3H), 7.14-7.28 (m, 1H), 6.84-7.13 (m, 3H), 6.62-6.77 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.38-4.61 (m, 2H), 3.51-3.91 (m, 3H), 3.00-3.22 (m, 2H), 2.64-2.97 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -117.53, -119.22. LC-MS: Rt =1.720 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 472.1; $C_{25}H_{22}FN_7O_2$	108	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.79 (s, 1H), 7.91-8.24 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 6.97-7.37 (m, 2H), 4.45-5.90 (m, 2H), 3.47-4.42 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 0.77 (d, J=6.88 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -111.03, -119.80. LC-MS: Rt =1.559 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 471.3; $C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$
109	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (s, 1H), 8.26 (br d, J=6.82 Hz, 1H), 7.91 (d, J=6.60 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H),	110	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.79 (s, 1H), 7.91-8.24 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (s, 2H),

	7.70 (d, J=8.36 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.07 (d, J=11.00 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.84 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -61.36--60.34 (m, 1F), -117.28 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.582 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 513.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O$		6.97-7.37 (m, 2H), 4.45-5.90 (m, 2H), 3.47-4.42 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 0.77 (d, J=6.88 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -111.03, -119.80. LC-MS: Rt =1.559 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 471.3; $C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$
111	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (s, 1H), 8.26 (br d, J=6.82 Hz, 1H), 7.91 (d, J=6.60 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.36 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.07 (d, J=11.00 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.84 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -61.36--60.34 (m, 1F), -117.28 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.582 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 513.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O$	112	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.02 (br s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.14-8.38 (m, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.03 (br s, 2H), 4.20-5.71 (m, 3H), 3.94 (br s, 3H), 3.68 (br s, 4H), 2.84 (br s, 1H), 2.62 (br s, 3H), 1.71 (br s, 4H), 0.81 (br d, J=6.88 Hz, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -119.62 (br s, 1F) LC-MS: Rt =1.501 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 505.3; $C_{27}H_{29}FN_6O_3$
113	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 9.00 - 8.77 (m, 1H), 7.72 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 1H), 7.47 (br d, J=9.9 Hz, 2H), 7.38 - 7.01 (m, 2H), 6.79 (br s, 2H), 5.33 - 5.20 (m, 2H), 5.14 - 4.86 (m, 4H), 3.82 - 3.53 (m, 3H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -60.560, -61.047, -61.162; -113.827, -115.669; -154.764. LC-MS: Rt =4.270 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 544.2; $C_{25}H_{18}F_5N_7O_2$	114	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.92-8.19 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.31 (br d, J=7.83 Hz, 1H), 7.13-7.28 (m, 2H), 5.48-6.23 (m, 1H), 4.49-5.02 (m, 2H), 3.18 (br d, J=8.44 Hz, 2H), 2.96 (br s, 3H), 0.81-1.11 (m, 3H). LC-MS: Rt =0.78 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 474.3; $C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$
115	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (s, 1 H) 8.22 - 8.29 (m, 2 H) 8.04 (d, J=6.63 Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.68 - 7.72 (m, 1 H) 7.51 - 7.56 (m, 2 H) 7.07 - 7.13 (m, 1 H) 5.24 - 5.32 (m, 2 H) 3.61 - 3.65 (m, 3 H) 2.81 (s, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.73 - -60.67 (m, 1 F) -117.75 - -117.69 (m, 1 F). LC-MS: Rt =1.545 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 500.2; $C_{22}H_{17}F_4N_9O$	116	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.30 - 8.41 (m, 1 H) 7.94 - 8.15 (m, 1 H) 7.77 - 7.84 (m, 1 H) 7.49 - 7.63 (m, 2 H) 7.29 - 7.49 (m, 3 H) 6.98 - 7.29 (m, 2 H) 4.77 - 5.05 (m, 4 H) 3.53 - 3.82 (m, 3 H) 2.66 - 2.94 (m, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -72.47 (br s, 1 F) -119.73 - -117.01 (m, 1 F). LC-MS: Rt =1.560 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 529.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O_2$
117	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.93 (br s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.97 (br d, J=6.38 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.50 (s, 3H), 7.11 (br d, J=10.56 Hz, 1H), 5.86 (br s, 1H), 5.25 (br s, 2H), 4.70 (br s, 1H), 3.90 (br s, 2H), 3.42 (br d, J=8.58 Hz, 2H), 2.65-2.92 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.70 (br s, 1F), -117.80 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.909 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 529.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O_2$	118	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.95 (s, 1H), 8.26 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -59.68 - -61.93 (m, 1F), -117.63 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.567 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 513.2; $C_{24}H_{20}F_4N_8O$
119	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.33 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 8.11 - 7.98 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (br d, J=10.8 Hz,	120	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.87 (s, 1H), 8.04-8.38 (m, 1H), 7.94 (br d, J=6.25 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.20 (s, 1H),

	1H), 5.39 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.90 (s, 3H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -64.18 - -67.55 (m, 1F), -117.26 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.413 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 500.3; $C_{22}H_{17}F_4N_9O$		7.04 (br d, J=10.88 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.55-3.88 (m, 3H), 2.60-2.91 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -61.38--60.23 (m, 3F), -117.45 (br s, 1F), -124.61--123.30 (m, 1F). LC-MS: Rt =1.595 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 517.3; $C_{23}H_{17}F_5N_8O$
121	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.93 (s, 1H), 8.13 (br d, J=6.16 Hz, 1H), 7.47 (br d, J=7.26 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (t, J=7.70 Hz, 1H), 6.86-7.13 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.72 (d, J=7.92 Hz, 1H), 6.56 (br d, J=6.16 Hz, 1H), 4.77 (br t, J=9.35 Hz, 1H), 4.49 (br dd, J=3.30, 10.34 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -117.76 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.802 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 458.3; $C_{24}H_{20}FN_7O_2$	122	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 10.11 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.35 (d, J=6.82 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (br d, J=8.14 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (br s, 2H), 7.38 (d, J=8.14 Hz, 1H), 7.24 (d, J=12.10 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.95 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.67 (br s, 1F), -116.08 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.038 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 529.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O_2$
123	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.00 (s, 1H), 8.89 (br d, J=16.51 Hz, 1H), 8.57 (br d, J=3.67 Hz, 1H), 8.15-8.48 (m, 1H), 7.95-8.15 (m, 1H), 7.41-7.66 (m, 2H), 6.83-7.41 (m, 5H), 5.45-6.29 (m, 1H), 4.61 (br d, J=10.15 Hz, 2H), 3.15-3.29 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 0.78-1.12 (m, 3H). LC-MS: Rt =0.807 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 483.3; $C_{27}H_{23}FN_6O_2$	124	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.96 (s, 1H), 8.26 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.05 (br d, J=6.6 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.50 (s, 2H), 6.99 (br d, J=10.8 Hz, 1H), 6.71 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.91 (s, 3H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -59.12 - -62.21 (m, 3F), -116.43 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.779 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 526.2; $C_{25}H_{19}F_4N_7O_2$
125	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.93 (s, 1H), 8.13 (br d, J=6.16 Hz, 1H), 7.47 (br d, J=7.26 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (t, J=7.70 Hz, 1H), 6.86-7.13 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.72 (d, J=7.92 Hz, 1H), 6.56 (br d, J=6.16 Hz, 1H), 4.77 (br t, J=9.35 Hz, 1H), 4.49 (br dd, J=3.30, 10.34 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -117.76 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.802 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 458.3; $C_{24}H_{20}FN_7O_2$	126	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.82 (br d, J=4.62 Hz, 2H), 8.09-8.21 (m, 1H), 7.99 (br d, J=5.94 Hz, 1H), 7.73-7.85 (m, 2H), 7.51 (br s, 2H), 7.42 (br t, J=4.73 Hz, 1H), 7.01 (br d, J=11.00 Hz, 1H), 6.69 (br d, J=8.80 Hz, 1H), 5.25 (br s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.87 (s, 3H). LC-MS: Rt =1.347 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 459.3; $C_{23}H_{19}FN_8O_2$
127	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.33 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.93 (d, J=6.60 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.08 (d, J=11.22 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.85 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -65.59 (br s, 1F), -117.21 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.741 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 514.3; $C_{23}H_{19}F_4N_9O$	128	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.00 (s, 1H), 8.25 (br d, J=6.38 Hz, 1H), 7.14-7.51 (m, 3H), 6.85-7.13 (m, 4H), 5.40-6.21 (m, 1H), 4.36-4.88 (m, 2H), 2.99-3.20 (m, 1H), 3.07 (br d, J=6.82 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 0.55-1.09 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -119.88 (br d, J=16.02 Hz, 1F). LC-MS: Rt =0.842 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 406.2; $C_{22}H_{20}FN_5O_2$
129	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (br s, 1H), 8.07-8.29 (m, 1H), 7.86-8.05 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.13 Hz, 1H), 7.56-7.66 (m, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.04-7.28 (m, 1H), 4.85-5.29	130	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.00 (s, 1H), 8.06-8.52 (m, 2H), 7.86 (d, J=7.95 Hz, 1H), 6.83-7.48 (m, 6H), 5.14-6.64 (m, 1H), 4.39-4.93 (m, 2H), 3.85 (d, J=5.01 Hz, 3H), 2.56-2.70 (m,

	(m, 2H), 3.77-4.01 (m, 2H), 2.73-2.93 (s, 3H), 1.78-2.13 (m, 3H), 0.98-1.34 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.73, -60.82, -117.12, -119.40. LC-MS: Rt =1.609 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 527.3; $C_{25}H_{22}F_4N_8O$		6H). LC-MS: Rt =0.761 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 472.2; $C_{25}H_{22}FN_7O_2$
131	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.85-7.99 (m, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.68 (br d, J=8.51 Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.46 (br s, 2H), 7.28 (br d, J=8.50 Hz, 1H), 7.06 (br d, J=10.63 Hz, 1H), 5.11 (br s, 2H), 4.02 (br s, 3H), 3.55 (br s, 3H), 2.85 (br s, 3H), 1.76 (br s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -117.38 (s, 1F). LC-MS: Rt =0.868 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 476.1; $C_{23}H_{22}FN_9O_2$	132	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.99 (s, 1H), 8.08-8.54 (m, 2H), 7.62 (d, J=1.63 Hz, 1H), 7.16 (d, J=10.88 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 5.42-5.78 (m, 1H), 4.75-5.07 (m, 1H), 4.54-4.75 (m, 1H), 3.28 (br d, J=7.38 Hz, 1H), 3.18 (br d, J=7.50 Hz, 1H), 2.61 (d, J=3.13 Hz, 3H), 0.87-1.04 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -120.15-118.26 (m, 1F). LC-MS: Rt =0.847 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 485.4; $C_{21}H_{18}BrFN_6O_2$
133	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (s, 1H), 8.21-8.32 (m, 1H), 7.95 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.36 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.05 (d, J=11.00 Hz, 1H), 5.16 (br s, 3H), 4.29 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.86 (s, 3H). LC-MS: Rt =0.986 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 529.2; $C_{24}H_{20}F_4N_8O_2$	134	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.98 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.26 (dd, J=1.88, 8.41 Hz, 1H), 8.19 (d, J=6.52 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.28 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32-7.43 (m, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.95 (d, J=11.04 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.85 (s, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.71, -60.79, -116.76, -118.94. LC-MS: Rt =1.552 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 513.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O$
135	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.60 (d, J=7.04 Hz, 1H), 7.89 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57-7.72 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.15-7.34 (m, 1H), 7.07 (d, J=11.22 Hz, 1H), 6.85 (t, J=6.71 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -117.27 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.719 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 484.4; $C_{25}H_{22}FN_9O$	136	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.19 (s, 1H), 7.87 (d, J=5.77 Hz, 1H), 7.67-7.81 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.21-7.51 (m, 4H), 6.99-7.21 (m, 1H), 4.65-4.94(m, 2H), 4.09 (q, J=6.78 Hz, 2H), 3.45-3.73 (m, 3H), 2.62-2.89 (m, 3H), 1.62-2.06 (m, 3H), 1.34 (t, J=6.90 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -117.41, -119.66. LC-MS: Rt =1.411 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 489.4;
137	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.52 (br s, 1H), 8.03 (br s, 2H), 7.91 (br s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.49 (br s, 3H), 7.22 (br s, 1H), 6.97 (br s, 1H), 6.87 (br s, 1H), 6.68 (br s, 1H), 5.17 (br s, 2H), 3.63-3.82 (m, 3H), 2.92 (br s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -116.39 (s, 1F) LC-MS: Rt =0.800 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 497.1; $C_{26}H_{21}FN_8O_2$	138	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.93 (s, 1H), 8.22-8.31 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (d, J=6.53 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.28 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38-7.52 (m, 2H), 7.08 (d, J=11.04 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.45 (s, 4H), 2.86 (s, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.73, -117.12. LC-MS: Rt =1.079 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 529.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O_2$
139	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, J=7.53 Hz, 1H), 8.05 (d, J=6.53 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, J=7.28 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=2.01, 8.28 Hz, 1H), 7.49 (br s, 2H), 7.13 (d, J=8.28 Hz, 1H), 6.98 (d,	140	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.30 (s, 2H), 7.91 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.09 (d, J=11.13 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).

	J=10.79 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.73, -116.52. LC-MS: Rt =1.614 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 510.3; $C_{25}H_{19}F_4N_7O$		LC-MS: Rt =0.872 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 514.3; $C_{23}H_{19}F_4N_9O$
143	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.84-8.98 (m, 1H), 8.17-8.27 (m, 2H), 7.72-7.87 (m, 4H), 7.50 (s, 2H), 7.13 (dd, J=4.64, 7.91 Hz, 1H), 7.01 (d, J=11.29 Hz, 1H), 5.44 (d, J=15.81 Hz, 1H), 5.01 (d, J=15.81 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.71, -60.85, -116.51, -119.18. LC-MS: Rt =0.996 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 510.1; $C_{25}H_{19}F_4N_7O$	144	1H NMR (400 MHz, DMSO) Shift Shift 8.29 (br d, J=2.20 Hz, 1H), 7.88 (br d, J=6.60 Hz, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.50-7.62 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.39 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.05 (d, J=11.22 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.94 (td, J=3.03, 5.83 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.62-1.82 (m, 3H), 0.55-0.89 (m, 4H). LC-MS: Rt =0.96 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 501.2; $C_{26}H_{25}FN_8O_2$
145	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.91 (s, 1H), 8.23-8.30 (m, 1H), 8.20 (s, 0.2H, HCOOH), 7.91-7.95 (m, 1H), 7.86 (d, J=6.53 Hz, 1H), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.50 (br s, 2H), 7.03 (d, J=11.29 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=5.02, 7.53 Hz, 1H), 5.34 (d, J=16.06 Hz, 1H), 5.04 (d, J=15.81 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.80 (s, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.72， -117.24. LC-MS: Rt =1.14 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 526.1; $C_{25}H_{19}F_4N_7O_2$	146	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.96 (br s, 1H), 8.63 (br s, 2H), 8.24 (br d, J=6.25 Hz, 1H), 8.10 (br d, J=6.13 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (br d, J=6.88 Hz, 1H), 7.52 (br s, 2H), 6.98 (br d, J=10.76 Hz, 1H), 5.30 (br s, 2H), 3.79 (br s, 3H), 2.93 (br s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.74 (br s, 3F), -116.07 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.640 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 527.3; $C_{24}H_{18}F_4N_8O_2$
147	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.87-9.41 (m, 1H), 7.64-8.23 (m, 4H), 7.35-7.59 (m, 3H), 7.07-7.32 (m, 1H), 4.36-5.16 (m, 3H), 3.47-4.08 (m, 4H), 2.60-3.08 (m, 3H), 1.97-2.30 (m, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.42 (br d, J=43.49 Hz, 3F), -122.45--117.86 (m, 1F). LC-MS: Rt =1.009 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 528.3; $C_{25}H_{21}F_4N_7O_2$	148	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.96 (br s, 1H), 8.63 (br s, 2H), 8.24 (br d, J=6.25 Hz, 1H), 8.10 (br d, J=6.13 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (br d, J=6.88 Hz, 1H), 7.52 (br s, 2H), 6.98 (br d, J=10.76 Hz, 1H), 5.30 (br s, 2H), 3.79 (br s, 3H), 2.93 (br s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.74 (br s, 3F), -116.07 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.640 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 527.3; $C_{24}H_{18}F_4N_8O_2$
149	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.83-8.96 (m, 1H), 7.64-8.32 (m, 3.5H, 0.5 HCOOH), 7.36-7.62 (m, 3H), 7.07-7.33 (m, 1H), 4.59-5.00 (m, 3H), 3.72-3.93 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 2H), 2.62-2.98 (m, 3H), 1.55-1.85 (m, 4H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.66, -60.86, -119.75, -120.17. LC-MS: Rt =1.047 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 503.2; $C_{24}H_{22}F_4N_6O_2$	150	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (br s, 1H), 8.07-8.29 (m, 1H), 7.86-8.05 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.13 Hz, 1H), 7.56-7.66 (m, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.04-7.28 (m, 1H), 4.85-5.29 (m, 2H), 3.77-4.01 (m, 2H), 2.73-2.93 (s, 3H), 1.78-2.13 (m, 3H), 0.98-1.34 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.73, -60.82, -117.12, -119.40. LC-MS: Rt =1.609 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 527.3; $C_{25}H_{22}F_4N_8O$
151	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 11.90-12.90 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.25 (dd, J=1.98, 8.36 Hz, 1H), 7.90 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.36 Hz, 1H), 7.16-7.60 (m, 3H), 7.05	152	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.19-8.31 (m, 1H), 7.87 (d, J=6.27 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.05 (d, J=11.04 Hz, 1H), 4.67-5.00

	(d, J=11.00 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.90 (s, 3H). LC-MS: Rt =0.906 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 499.2; $C_{23}H_{18}F_4N_8O$		(m, 2H), 4.05-4.21 (m, 2H), 3.60-3.72 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.70-2.05 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -117.38, -119.61. LC-MS: Rt =0.878 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 519.2; C26H27FN8O3
153	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.04 (s, 2H), 8.11-8.44 (m, 2H), 7.63-7.83 (m, 1H), 6.91-7.33 (m, 3H), 4.30-5.91 (m, 2H), 3.41-4.01 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 0.77 (d, J=6.78 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.69, -119.60. LC-MS: Rt =1.076 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 489.3; $C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$	154	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.60 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70-8.10 (m, 2H), 7.38-7.70 (m, 3H), 7.04-7.38 (m, 2H), 6.84 (br s, 1H), 6.27-6.60 (m, 1H), 4.36-5.18 (m, 3H), 3.79-4.04 (m, 2H), 3.45 (br s, 2H), 2.97 (br s, 2H), 2.38-2.50 (m, 1H), 2.11 (br s, 2H). LC-MS: Rt =1.081 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 460.4; $C_{24}H_{22}FN_7O_2$
155	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.03 (s, 2H), 8.01-8.61 (m, 2H), 7.64-7.88 (m, 1H), 6.95-7.34 (m, 2H), 3.40-5.90 (m, 6H), 2.62 (s, 3H), 0.77 (d, J=6.78 Hz, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.69, -119.63. LC-MS: Rt =1.695 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 489.3; $C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$	156	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (s, 1H), 8.01-8.32 (m, 1H), 7.69-8.01 (m, 2H), 7.34-7.67 (m, 3H), 7.12-7.28 (m, 1H), 5.06-5.23 (m, 2H), 4.78-4.97 (m, 1H), 4.56-4.76 (m, 4H), 2.59-2.96 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.67,-60.85, -119.33. LC-MS: Rt =1.004 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 475.0; $C_{22}H_{18}F_4N_6O_2$
157	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.63 (br s, 1H), 7.95 (br d, J=8.88 Hz, 1H), 7.90 (br d, J=6.38 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.07 (d, J=11.13 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.51-3.59 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.80 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -57.38--57.11 (m, 3F), -119.93--116.78 (m, 1F). LC-MS: Rt =1.079 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 529.1; $C_{24}H_{20}F_4N_8O_2$	158	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (s, 1H), 8.01-8.32 (m, 1H), 7.69-8.01 (m, 2H), 7.34-7.67 (m, 3H), 7.12-7.28 (m, 1H), 5.06-5.23 (m, 2H), 4.78-4.97 (m, 1H), 4.56-4.76 (m, 4H), 2.59-2.96 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.67,-60.85, -119.33. LC-MS: Rt =1.004 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 475.0; $C_{22}H_{18}F_4N_6O_2$
159	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.84-9.01 (m, 1H), 8.11-8.27 (m, 1H), 8.03 (t, J=6.60 Hz, 1H), 7.83 (d, J=5.28 Hz, 1H), 7.57-7.74 (m, 1H), 7.49 (br d, J=3.96 Hz, 2H), 7.22 (dd, J=7.59, 11.11 Hz, 1H), 3.51-4.11 (m, 5H), 2.93 (d, J=9.46 Hz, 3H), 2.04-2.47 (m, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.72 (br d, J=25.18 Hz, 3F), -118.69 (br d, J=18.31 Hz, 1F). LC-MS: Rt =1.054 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 459.3; $C_{22}H_{18}F_4N_6O$	160	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.50 (br d, J=3.38 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.63 Hz, 1H), 7.90 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.22 (dd, J=4.44, 9.19 Hz, 1H), 7.05 (d, J=11.13 Hz, 1H), 5.04 (br s, 2H), 3.47-3.71 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -120.22--116.68 (m, 1F). LC-MS: Rt =1.24 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 485.3; $C_{24}H_{21}FN_{10}O$
161	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.99 (s, 1H), 8.28 (d, J=2.75 Hz, 1H), 8.18 (d, J=6.50 Hz, 1H), 7.29-7.62 (m, 3H), 6.77-7.17 (m, 3H), 4.91 (s, 2H), 3.80-4.03 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 0.74-0.89 (m, 2H), 0.57-0.74 (m, 2H). 19F NMR (376 MHz,	162	NT

	DMSO). LC-MS: Rt =0.824 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 501.2; $C_{26}H_{25}FN_8O_2$		
163	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.25 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.38 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73 (d, J=9.46 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (dd, J=1.54, 9.46 Hz, 1H), 6.63-7.24 (m, 3H), 5.01 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.40 (br s, 3F), -116.73 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.994 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 522.3; $C_{26}H_{21}F_4N_9O$	164	NT
165	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.89-9.01 (m, 2H), 8.25 (dd, J=1.81, 8.32 Hz, 1H), 8.16 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.13 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.89-7.09 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.65 (br t, J=5.00 Hz, 1H), 3.80 (t, J=5.82 Hz, 2H), 3.42 (br d, J=5.13 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.85 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -61.84--59.73 (m, 3F), -116.72 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.460 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 543.3; $C_{25}H_{22}F_4N_8O_2$	166	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (br d, J=6.38 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, J=9.46 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37-7.56 (m, 3H), 7.07 (d, J=11.22 Hz, 1H), 5.04 (br s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.40, -117.07. LC-MS: Rt =1.017 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 522.3; $C_{26}H_{21}F_4N_9O$
167	1H NMR (400 MHz, DMSO) Shift 9.10 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.09 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.82 (d, J=9.24 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (d, J=9.24 Hz, 1H), 6.94 (d, J=10.78 Hz, 1H), 6.65-6.88 (m, 3H), 5.03 (br s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.73 (s, 3H). LC-MS: Rt =1.113 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 552.1; $C_{26}H_{21}F_4N_9O$	168	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.99 (s, 1H), 8.03-8.38 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 6.81-7.13 (m, 3H), 4.62-5.03 (m, 2H), 3.95-4.15 (m, 2H), 3.48-3.70 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.63-2.07 (m, 3H), 1.25-1.39 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -116.92, -118.98. LC-MS: Rt =2.382 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 489.2; $C_{25}H_{25}FN_8O_2$
169	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.98 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.26 (dd, J=2.01, 8.28 Hz, 1H), 8.16 (d, J=6.27 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.28 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.94 (d, J=11.04 Hz, 1H), 4.89-5.10 (m, 2H), 3.73-4.00 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.83-2.10 (m, 3H), 0.95-1.30 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.72, -60.80, -116.74, -118.95. LC-MS: Rt =1.609 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 527.3; $C_{25}H_{22}F_4N_8O$	170	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.99 (s, 1H), 8.64 (d, J=2.13 Hz, 1H), 8.19 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.95 (br d, J=7.00 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.63 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.95 (d, J=11.01 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.49-3.58 (m, 3H), 2.57-2.65 (m, 3H), 1.80 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -57.23 (s, 3F), -116.82 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.069 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 529.1; $C_{24}H_{20}F_4N_8O_2$
171	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.29 (d, J=2.63 Hz, 1H), 7.87 (d, J=6.50 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (dd, J=2.81, 8.57 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.39 (d, J=8.63 Hz, 1H), 7.05 (d, J=11.13 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.95 (td, J=3.02, 5.85 Hz, 1H), 3.81 (q, J=7.25 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.03 (t, J=7.19 Hz, 3H), 0.75-0.85 (m, 2H), 0.61-0.73 (m, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -117.25 (br s, 1F), -119.64 (br s, 1F). LC-	172	1H NMR (400 MHz, DMSO) Shift 9.26 (s, 1H), 7.84-7.96 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.42 (dd, J=1.21, 9.35 Hz, 1H), 7.06 (d, J=11.22 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC-MS: Rt =1.113 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 552.1; $C_{26}H_{21}F_4N_9O$

	MS: Rt =1.006 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 515.2; $C_{27}H_{27}FN_8O_2$		
173	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.94 (s, 1H), 8.24 (br d, J=6.60 Hz, 1H), 7.87 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.36 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (br s, 2H), 7.04 (d, J=11.22 Hz, 1H), 5.99 (br t, J=54.91 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.25-4.36 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.92 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.75 (s, 3F), -117.50 (s, 1F), -123.23 (s, 2F). LC-MS: Rt =1.114 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 563.2; C25H20F6N8O	174	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 10.05 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.37 (d, J=7.04 Hz, 1H), 8.07 (br d, J=6.38 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.38 (d, J=8.36 Hz, 1H), 7.24 (d, J=11.88 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). LC-MS: Rt =1.019 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 513.2; $C_{24}H_{20}F_4N_8O$
175	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (s, 1H), 8.27 (d, J=7.78 Hz, 1H), 7.86-8.02 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.28 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.08 (d, J=11.04 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.86 (s, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.71, -116.80 LC-MS: Rt =1.451 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 533.1; $C_{23}H_{17}ClF_4N_8O$	176	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.93 (s, 1H), 8.21 (br d, J=6.75 Hz, 1H), 7.62-7.76 (m, 2H), 7.43-7.57 (m, 2H), 7.38 (br d, J=8.63 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 5.19 (br s, 2H), 5.08 (br s, 2H), 4.98 (br s, 2H), 4.22 (td, J=6.50, 13.26 Hz, 1H), 1.74 (br s, 3H), 1.21 (br d, J=6.63 Hz, 6H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.71 (s, 3F). LC-MS: Rt =0.74 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 511.3; $C_{26}H_{25}F_3N_6O_2$
177	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.99 (s, 1H), 8.29 (d, J=2.63 Hz, 1H), 8.15 (d, J=6.13 Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.63 Hz, 1H), 6.89-7.19 (m, 3H), 4.93 (s, 2H), 3.91-4.02 (m, 1H), 3.79 (q, J=7.13 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.03 (t, J=7.19 Hz, 3H), 0.73-0.89 (m, 2H), 0.69 (br s, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -116.89 (br s, 1F), -118.95 (br s, 1F), -119.08--118.85 (m, 1F). LC-MS: Rt =1.002 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 515.2; $C_{27}H_{27}FN_8O_2$	178	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (s, 1H), 8.18-8.32 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87-7.96 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.28 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.06 (d, J=11.04 Hz, 1H), 4.45-5.60 (m, 2H), 3.69-3.89 (m, 3H), 2.71-2.92 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.00, -60.65, -60.75, -80.81, -116.77, -119.19. LC-MS: Rt =1.568 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 567.1; $C_{24}H_{17}F_7N_8O$
179	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.92 (s, 1H), 8.28 (br d, J=7.04 Hz, 1H), 7.73-7.95 (m, 3H), 7.53 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (d, J=11.44 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.59 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.71 (br s, 3F), -118.03 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.136 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 513.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O$	180	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.95 (br s, 1H), 8.26 (br d, J=7.75 Hz, 1H), 7.92 (br d, J=6.25 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62-7.75 (m, 2H), 7.46 (br s, 2H), 7.05 (br d, J=11.01 Hz, 1H), 5.88 (br s, 1H), 5.13 (br s, 2H), 4.31 (br t, J=13.63 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.92 (s, 3H). LC-MS: Rt =1.114 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 563.1; $C_{25}H_{20}F_6N_8O$
181	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.95 (s, 1H), 8.25 (br d, J=8.60 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.56-7.72 (m, 2H), 7.23 (br d, J=4.84 Hz, 3H), 5.14 (s, 2H), 3.51-3.70 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.38-2.44 (m, 3H), 1.83 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.68 (br s, 3F). LC-MS: Rt =1.066 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 509.1; $C_{25}H_{23}F_3N_8O$	182	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.71 (s, 1H), 8.03 (br d, J=7.53 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.03 Hz, 1H), 7.90 (d, J=6.53 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.05 (d, J=11.04 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.74 (s, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -66.24, -117.39. LC-MS: Rt =1.336 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 513.1;

			$C_{24}H_{20}F_4N_8O$
183	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.93 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.13-8.29 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (br d, J=8.25 Hz, 1H), 7.59 (br d, J=6.63 Hz, 3H), 5.10 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.81 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.70 (s, 3F). LC-MS: Rt =0.996 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 496.1; $C_{23}H_{20}F_3N_9O$	184	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.91-9.07 (m, 2H), 8.13-8.33 (m, 2H), 7.61-7.80 (m, 2H), 6.86-7.23 (m, 3H), 5.07 (br s, 2H), 3.51-3.76 (m, 3H), 2.60 (s, 2.8H), 2.22 (q, J=7.48 Hz, 2H), 1.85 (s, 0.2H), 0.87 (t, J=7.59 Hz, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.72 (br s, 1F), -116.75 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.022 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 527.4; $C_{25}H_{22}F_4N_8O$
187	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.78-9.15 (m, 1H), 7.99-8.36 (m, 1H), 7.44-7.95 (m, 6H), 6.88-7.37 (m, 2H), 4.79-5.56 (m, 2H), 2.84 (br s, 3H), 2.10-2.47 (m, 6H). LC-MS: Rt =1.117 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 524.3; $C_{26}H_{21}F_4N_7O$	188	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.95 (s, 1H), 8.25 (br d, J=8.60 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.56-7.72 (m, 2H), 7.23 (br d, J=4.84 Hz, 3H), 5.14 (s, 2H), 3.51-3.70 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.38-2.44 (m, 3H), 1.83 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.68 (br s, 3F). LC-MS: Rt =1.066 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 509.1; $C_{25}H_{23}F_3N_8O$
189	1H NMR (400 MHz, DMSO) Shift 8.45 (s, 1H), 8.28 (br d, J=2.25 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (br s, 2H), 7.23-7.53 (m, 3H), 4.94 (s, 2H), 3.94 (br s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 0.80 (br d, J=5.75 Hz, 2H), 0.68 (br s, 2H). LC-MS: Rt =2.187 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 484.2; $C_{25}H_{25}N_9O$	190	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.92 (s, 1H), 8.20 (dd, J=1.87, 8.25 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65-7.77 (m, 2H), 7.43-7.51 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.14 Hz, 1H), 6.81 (br s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.59-3.74 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (br s, 3H). LC-MS: Rt =1.062 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 509.3; $C_{25}H_{23}F_3N_8O$
191	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 12.20-12.38 (m, 1H), 8.75-8.97 (m, 1H), 8.14-8.65 (m, 1H), 7.56-7.67 (m, 2H), 7.35-7.54 (m, 1H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.03 (br s, 2H), 6.95 (d, J=11.04 Hz, 1H), 4.82-5.13 (m, 2H), 3.51-3.70 (m, 3H), 2.59-2.70 (m, 3H), 1.75-2.06 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -116.39, -118.62 LC-MS: Rt =0.790 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 484.1; $C_{25}H_{22}FN_9O$	192	1H NMR (400 MHz, DMSO) Shift 8.93 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (br d, J=7.50 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (br d, J=8.13 Hz, 1H), 7.49-7.67 (m, 3H), 5.11 (br s, 2H), 3.71-4.12 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.77-2.12 (m, 3H), 0.98-1.36 (m, 3H). LC-MS: Rt =1.034 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 510.1; $C_{24}H_{22}F_3N_9O$
193	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.97 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.76 Hz, 1H), 8.14-8.23 (m, 1H), 8.06 (d, J=8.75 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.96 (d, J=11.01 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.86 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift 65.59 (s, 3F), 116.72 (s, 1F). LC-MS: Rt =2.674 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 514.2; $C_{23}H_{19}F_4N_9O$	194	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.84-9.07 (m, 1H), 8.17-8.30 (m, 2H), 7.72-8.16 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 6.90-7.30 (m, 2H), 5.14-5.52 (m, 1H), 4.87 (d, J=15.63 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.18-2.41 (m, 6H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.71, -60.83, -116.80, -119.12. LC-MS: Rt =1.248 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 524.1; $C_{26}H_{21}F_4N_7O$
195	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.98 (s, 1H), 8.17 (d, J=6.38 Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.88 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.63 Hz, 1H), 7.17-7.29 (m, 1H), 6.96-7.15 (m, 2H), 6.93 (d, J=11.01 Hz, 1H), 5.36 (t, J=5.44 Hz, 1H), 4.74-	196	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.90-9.03 (m, 1H), 8.22-8.28 (m, 1H), 8.01-8.11 (m, 1H), 7.57-7.84 (m, 4H), 7.51 (s, 2H), 7.02-7.35 (m, 1H), 4.89-5.37 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 3H), 2.20-

	5.05 (m, 4H), 4.56 (dd, J=5.00, 7.13 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.76 (s, 3H). LC-MS: Rt =2.404 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 517.2; $C_{26}H_{25}FN_8O_3$		2.27 (m, 3H), 2.15 (s, 3H). LC-MS: Rt =1.670 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 524.3; $C_{26}H_{21}F_4N_7O$
197	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.96 (s, 1H), 8.18 (d, J=6.50 Hz, 1H), 7.67 (d, J=9.13 Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.17-7.32 (m, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.94 (d, J=11.01 Hz, 1H), 4.86-5.18 (m, 2H), 3.96-4.04 (m, 3H), 3.52-3.69 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.74-1.89 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -116.94, -118.89. LC-MS: Rt =0.863 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 476.2; $C_{23}H_{22}FN_9O$	198	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 10.10 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.45 (d, J=7.04 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (dd, J=1.98, 8.14 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.14 Hz, 1H), 7.18 (br d, J=11.88 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). LC-MS: Rt =1.014 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 513.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O$
199	1H NMR (400 MHz, DMSO) Shift 8.45 (s, 1H), 8.28 (br d, J=2.42 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.17-7.70 (m, 5H), 4.95 (s, 2H), 3.68-4.09 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 1.75 (s, 3H), 0.95-1.34 (m, 3H), 0.72-0.87 (m, 2H), 0.52-0.72 (m, 2H). LC-MS: Rt =2.229 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 498.2; $C_{26}H_{27}N_9O_2$	200	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.97 (br s, 1H), 8.08-8.34 (m, 1H), 7.95 (br d, J=6.13 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (br d, J=8.00 Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.21 (br s, 1H), 7.09 (br d, J=11.13 Hz, 1H), 6.15 (br s, 1H), 4.94-5.48 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.86 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.74, -117.78. LC-MS: Rt =2.652 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 499.2; $C_{23}H_{18}F_4N_8O$
201	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.96 (s, 1H), 8.29 (br d, J=6.88 Hz, 1H), 7.94 (br d, J=6.13 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (br d, J=8.25 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.31 (br d, J=4.00 Hz, 1H), 7.12 (br d, J=11.26 Hz, 1H), 5.40 (br d, J=15.63 Hz, 1H), 5.03 (br d, J=16.01 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.85 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.76 (s, 3F), -118.22 (s, 1F), -173.29 (s, 1F). LC-MS: Rt =1.117 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 517.2; $C_{23}H_{17}F_5N_8O$	202	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.31 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.91 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.06 (d, J=11.22 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.82 (q, J=7.12 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.05 (t, J=7.15 Hz, 3H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.73 (s, 3F), -117.41 (s, 1F), -123.65 (s, 2F). LC-MS: Rt =0.879 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 528.3; $C_{24}H_{21}F_4N_9O$
203	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.40 (s, 1H), 7.89 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.07 (d, J=11.22 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.78 (s, 3H) 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -52.94, -117.27. LC-MS: Rt =2.469 min, (ESI) *m/z*. [M+H]+ 519.0; $C_{22}H_{18}F_4N_8OS$	204	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.91 (br s, 1H), 8.23 (br d, J=8.13 Hz, 1H), 7.97 (br d, J=6.75 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 7.13 (br d, J=11.26 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.17 (br s, 2H), 3.23-3.28 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.96 (br s, 3H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.85 (s, 3F), -118.24 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.759 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 513.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O$
205	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (br s, 1H), 7.92 (br d, J=5.13 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (s, 3H), 7.39 (br d, J=8.13 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.08 (br d, J=10.88 Hz, 1H), 6.09 (br s, 1H), 4.98 (br s, 2H), 3.94 (br s, 1H), 3.50 (br s, 3H), 2.85 (s, 3H), 0.80 (br d, J=5.88 Hz, 2H), 0.67 (br s, 2H). FNMR: 19F NMR	206	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.97 (br s, 1H), 8.25 (br d, J=7.70 Hz, 1H), 7.91-8.02 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (br d, J=7.70 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (br d, J=11.22 Hz, 1H), 6.24 (br s, 1H), 4.98-5.38 (m, 2H), 3.62-4.12 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.08 (br t, J=6.82 Hz, 3H). LC-MS: Rt

	(376 MHz, DMSO-d6) -117.84, -119.28. LC-MS: Rt =2.478 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 487.1; $C_{25}H_{23}FN_8O_2$		=0.849 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 513.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O$
207	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.56 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.51 (br s, 3H), 7.20 (br s, 1H), 7.09 (br d, J=11.76 Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 5.03 (br s, 2H), 3.52-3.55 (m, 3H), 2.86 (br s, 3H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -117.87 (br s, 1F), -129.22 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.944 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 449.1; $C_{22}H_{18}F_2N8O$	208	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.83 (s, 1H), 8.13 (br d, J=9.02 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.04 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.14 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.12 (d, J=11.22 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). LC-MS: Rt =0.884 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 499.4; $C_{24}H_{22}F_4N_8$
209	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.93 (br s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.53 (br s, 2H), 7.13 (br s, 1H), 5.28 (br s, 2H), 3.97 (br s, 3H), 2.51 (br s, 3H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.76 (br s, 3F), -117.36 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.093 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 500.2; $C_{22}H_{17}F_4N_9O$	210	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.91 (br s, 1H), 8.23 (br d, J=8.13 Hz, 1H), 7.97 (br d, J=6.75 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 7.13 (br d, J=11.26 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.17 (br s, 2H), 3.23-3.28 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.96 (br s, 3H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.85 (s, 3F), -118.24 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.759 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 513.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O$
211	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.95 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (br s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (br d, J=7.78 Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.18 (br s, 1H), 5.97 (br s, 1H), 4.91-5.46 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.93 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.73. LC-MS: Rt =0.791 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 482.3; $C_{22}H_{18}F_3N_9O$	212	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.22 (s, 1H), 7.87-7.97 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 6.98-7.44 (m, 4H), 5.91-6.13 (m, 1H), 4.70-5.30 (m, 2H), 4.08 (q, J=6.75 Hz, 2H), 3.45-3.73 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.33 (t, J=6.94 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -117.889, -119.349. LC-MS: Rt =1.573 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 475.3; $C_{24}H_{23}FN_8O_2$
213	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.39 (s, 1H), 8.17 (s, 0.2H), 7.84-8.07 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.23 (br s, 1H), 7.06 (br d, J=11.01 Hz, 1H), 6.06 (br s, 1H), 4.49-5.28 (m, 2H), 3.48-3.74 (m, 3H), 2.87 (s, 3H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -59.21 (s, 3F), -118.10 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.767 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 488.3; $C_{21}H_{17}F_4N_9O$	214	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.39 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.35 (br d, J=7.63 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.09 (br d, J=11.76 Hz, 1H), 6.09 (br s, 1H), 4.71-5.26 (m, 2H), 3.53 (br s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.27-2.32 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -117.93 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.858 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 445.2; $C_{23}H_{21}FN_8O$
215	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (br d, J=7.88 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.28 (br d, J=8.13 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.08 (br d, J=11.13 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.06 (br s, 2H), 4.39 (td, J=3.08, 5.97 Hz, 1H), 3.58 (br s, 3H), 2.86 (s, 3H), 0.80-0.86 (m, 2H), 0.73 (br s, 2H). LC-MS: Rt =0.701 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 488.3;	216	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.23 (br s, 1H), 7.87-8.56 (m, 2H), 7.68-7.84 (m, 2H), 7.43-7.55 (m, 3H), 7.01-7.37 (m, 2H), 6.17 (br s, 1H), 4.84-5.28 (m, 2H), 3.45-3.83 (m, 3H), 2.86 (br s, 3H). LC-MS: Rt =0.811 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 538.3; $C_{25}H_{19}F_4N_9O$

	$C_{24}H_{22}FN_9O_2$		
217	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.15 (br s, 1H), 7.91 (br d, J=5.25 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.37 (br d, J=8.00 Hz, 1H), 7.14-7.29 (m, 2H), 7.08 (br d, J=10.88 Hz, 1H), 6.08 (br s, 1H), 5.34 (br d, J=4.75 Hz, 1H), 4.93 (br t, J=6.57 Hz, 4H), 4.45-4.63 (m, 2H), 3.50 (br s, 3H), 2.85 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -117.87 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.33 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 503.1; $C_{25}H_{23}FN_8O$	218	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.24 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95-8.16 (m, 2H), 7.74 (br d, J=9.02 Hz, 1H), 7.47 (br d, J=9.90 Hz, 1H), 6.92-7.38 (m, 4H), 6.19 (br s, 1H), 5.14 (br s, 2H), 4.29 (br s, 3H), 3.48 (br s, 3H).. LC-MS: Rt =0.786 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 538.3; $C_{25}H_{19}F_4N_9O$
219	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.68-8.07 (m, 3H), 7.50 (s, 2H), 6.84-7.38 (m, 4H), 6.08 (br s, 1H), 4.64-5.18 (m, 2H), 4.35 (br t, J=12.32 Hz, 4H), 3.46-3.67 (m, 3H), 2.75-2.99 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -98.30 (s, 2F), -117.91 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.759 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 522.3; $C_{25}H_{22}F_3N_9O$	220	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.28 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, J=9.76 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.47 (br d, J=8.63 Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.11 (br d, J=10.38 Hz, 1H), 5.19 (br s, 1H), 5.04-5.14 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.86 (br s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.47 (s, 3F), -118.15 (s, 1F), -173.54 (s, 1F). LC-MS: Rt =1.961 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 556.1; $C_{25}H_{18}F_5N_9O$
221	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.88 (br d, J=4.88 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53-7.64 (m, 1H), 7.48 (br s, 2H), 7.18-7.37 (m, 2H), 7.06 (br d, J=10.63 Hz, 1H), 6.11 (br s, 1H), 4.82 (br s, 2H), 4.21 (br t, J=5.00 Hz, 2H), 3.62 (br t, J=5.07 Hz, 2H), 3.40-3.48 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.86 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -117.97 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.613 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 478.4; $C_{23}H_{24}FN_9O_2$	222	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.23 (br s, 1H), 7.86-8.62 (m, 2H), 7.71-7.84 (m, 2H), 7.40-7.64 (m, 3H), 7.28 (br s, 1H), 7.09 (br d, J=10.38 Hz, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.76-5.34 (m, 2H), 3.47-4.17 (m, 2H), 2.85 (br s, 3H), 0.90-1.26 (m, 3H). LC-MS: Rt =0.801 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 552.3; $C_{26}H_{21}F_4N_9O$
223	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.24-8.47 (m, 1H), 8.05-8.19 (m, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.24 (br s, 1H), 7.10 (br d, J=11.26 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.33 (br s, 2H), 3.68 (br s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.08 (s, 1H).19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -65.62 (br s, 1F), -117.70 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.721 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 500.1; $C_{22}H_{17}F_4N_9O$	224	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.52 (br d, J=4.63 Hz, 1H), 7.62-8.03 (m, 3H), 7.44-7.59 (m, 3H), 7.02-7.39 (m, 3H), 6.72-6.99 (m, 1H), 6.18 (br s, 1H), 4.67-5.25 (m, 2H), 3.44-3.79 (m, 3H), 2.87 (br s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -120.00--116.92 (m, 1F). LC-MS: Rt =0.645 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 470.3; $C_{24}H_{20}FN_9O$
225	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.43 (br s, 1H), 7.76-7.97 (m, 1H), 7.72-8.01 (m, 2H), 7.39-7.66 (m, 3H), 7.03-7.36 (m, 3H), 6.17 (br s, 1H), 4.77-5.16 (m, 2H), 3.57 (br t, J=4.29 Hz, 4H), 3.37-3.50 (m, 6H), 2.86 (br s, 2H), 2.31-2.39 (m, 4H). LC-MS: Rt =0.614 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 569.4; $C_{29}H_{29}FN_{10}O_2$	226	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.77-7.93 (m, 2H), 7.49 (br s, 4H), 7.20 (br s, 1H), 7.03 (br d, J=11.38 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.83 (br s, 2H), 3.60 (br s, 3H), 3.41-3.45 (m, 3H), 2.78-2.93 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -117.85 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.155 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 434.1; $C_{21}H_{20}FN_9O$
227	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (br d, J=5.94 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64	228	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.89 (s, 1H), 8.27-8.41 (m, 1H), 7.92

	(br s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.33 (br s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.05 (br d, J=10.12 Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 4.82 (br s, 2H), 4.35 (br s, 1H), 3.92 (br d, J=11.66 Hz, 2H), 3.35-3.48 (m, 6H), 2.85 (s, 3H), 1.88 (br s, 3H). LC-MS: Rt =0.746 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 504.2; $C_{25}H_{26}FN_9O_2$		(br d, J=6.38 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (br d, J=11.26 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.02-5.53 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.46 (s, 3F), -117.87 (br s, 1F), -123.90 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.630 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 517.1; $C_{23}H_{17}F_5N_8O$
229	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.89-7.96 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (br d, J=8.14 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (br d, J=11.00 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.73-5.47 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.86 (s, 3H). LC-MS: Rt =0.903 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 556.2; $C_{23}H_{19}F_6N_7OS$	230	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.10 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (br d, J=7.00 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.17 (d, J=11.51 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 2.53 (br s, 3H), 2.47 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -61.07 (s, 3F), -121.32 (s, 1F). LC-MS: Rt =1.532 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 457.2; $C_{21}H_{16}F_4N_8$
231	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.90 (br s, 1H), 7.80 (br s, 2H), 7.49 (br s, 3H), 7.23 (br s, 1H), 7.05 (br d, J=10.26 Hz, 1H), 6.09 (br s, 1H), 5.54 (br d, J=6.13 Hz, 1H), 4.72-4.95 (m, 6H), 3.43 (br s, 3H), 2.86 (s, 3H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -117.94 (s, 1F). LC-MS: Rt =1.194 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 476.2; $C_{23}H_{22}FN_9O_2$	232	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.20 (s, 1H), 8.82 (br d, J=5.13 Hz, 1H), 7.97 (br d, J=5.63 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (br d, J=4.38 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (br d, J=11.63 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.23 (br s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.87 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -117.82 (s, 1F). LC-MS: Rt =1.14 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 432.2; $C_{21}H_{18}FN_9O$
233	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.74-7.86 (m, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.26 (d, J=1.25 Hz, 1H), 7.05 (d, J=11.01 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.03 (br s, 2H), 1.63-1.98 (m, 6H), 1.30 (br d, J=10.88 Hz, 2H).(ES15393-1398-P1A_HNMR) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -116.50 (s, 1F), -117.82 (br s, 2F). LC-MS: Rt =2.68 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 472.2; $C_{23}H_{24}F_3N_7O$	234	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.53 (br s, 1H), 8.46 (br d, J=3.79 Hz, 1H), 7.96-8.03 (m, 1H), 7.91 (br t, J=7.89 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.35 (dd, J=5.01, 6.36 Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.05 (br d, J=11.13 Hz, 1H), 6.06 (br s, 1H), 4.69-5.17 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.86 (s, 3H).19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -118.10 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.48 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 497.2; $C_{25}H_{21}FN_{10}O$
235	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (br d, J=5.94 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.33 (br s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.05 (br d, J=10.12 Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 4.82 (br s, 2H), 4.35 (br s, 1H), 3.92 (br d, J=11.66 Hz, 2H), 3.35-3.48 (m, 6H), 2.85 (s, 3H), 1.88 (br s, 3H).19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -117.82 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.65 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 424.4; $C_{21}H_{22}FN_7O_2$	236	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.99 (br s, 1H), 7.87-8.05 (m, 2H), 7.69-7.84 (m, 2H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.22 (br s, 1H), 6.97-7.13 (m, 1H), 6.22 (br s, 1H), 5.25 (br s, 2H), 3.54-3.66 (m, 3H), 2.87 (br s, 3H). LC-MS: Rt =0.774 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 538.2; $C_{25}H_{19}F_4N_9O$
237	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.84 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 - 7.85 (m, 2H), 7.72 - 7.45 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.17 - 6.90 (m, 3H), 5.26 (s, 1H), 4.93 - 4.79(m, 1H), 4.48 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.50 – 2.41 (m, 3H), 1.57 (s, 3H). LC-MS: Rt =1.233 min, (ESI) m/z. 485.2	238	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.15-9.28 (m, 1H), 8.05 (br s, 2H), 7.68-7.89 (m, 3H), 7.37-7.62 (m, 4H), 7.05 (br s, 1H), 6.42 (br s, 1H), 4.92-5.33 (m, 2H), 2.90 (br s, 3H). LC-MS: Rt =0.814 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 574.3;

	$[M+H]^+$. $C_{24}H_{20}F_4N_6O$		$C_{25}H_{17}F_6N_9O$
239	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.41 (br s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 7.76 (s, 3 H) 7.57 - 7.64 (m, 1 H) 7.50 - 7.56 (m, 1 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H) 7.19 - 7.32 (m, 2 H) 5.63 (br s, 1 H) 4.73 (br d, J=12.51 Hz, 1 H) 4.10 (br s, 1 H) 3.90 (dd, J=12.63, 3.75 Hz, 1 H) 3.75 (br dd, J=11.51, 2.88 Hz, 1 H) 3.60 (br d, J=11.26 Hz, 1 H) 2.85 (s, 3 H) 0.80 (d, J=7.00 Hz, 3 H) LC-MS: Rt = 2.839 min, (ESI) *m/z* = 470.2 [M+H]+; $C_{24}H_{22}F_3N_5O_2$	240	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.36 - 9.10 (m, 1H), 8.05 - 7.89 (m, 2H), 7.88 - 7.63 (m, 2H), 7.53 - 7.33 (m, 3H), 7.30 - 7.14 (m, 1H), 4.95 - 4.62 (m, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 2.96 (br d, J = 17.5 Hz, 3H), 2.69 - 2.51 (m, 3H), 2.03 - 1.61 (m, 3H), 1.50 - 1.12 (m, 1H) LC-MS: Rt = 2.526 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 542.2; $C_{26}H_{23}F_4N_7O_2$
241	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) Shift 8.84-8.73 (m, 1H), 8.33-8.10 (m, 2H), 8.00-7.86 (m, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.29-7.17 (m, 1H), 4.87-4.49 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.58-3.35 (m, 2H), 2.99-2.85 (m, 3H), 1.18-1.07 (m, 3H). LC-MS: Rt = 2.109 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 498.1; $C_{26}H_{24}FN_9O$	242	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.58-9.37 (m, 1H), 9.35-9.17 (m, 2H), 9.00-8.73 (m, 2H), 8.73-8.53 (m, 1H), 8.52-8.33 (m, 1H), 8.12-7.73 (m, 2H), 7.48 (br d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.13-4.75 (m, 2H), 3.43 (br d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.40 (br s, 1H), 3.13-2.98 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.12-1.95 (m, 4H), 1.16 (br s, 3H). LC-MS: Rt = 1.343 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 501.3; $C_{27}H_{30}ClFN_8O$
243	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.36 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.91 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 4H), 6.78 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.41 - 5.06 (m, 1H), 4.94 - 4.71 (m, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 2.74 (br s, 3H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H) LC-MS: Rt = 2.364 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 486.2; $C_{23}H_{19}F_4N_7O$	244	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.05 - 8.91 (m, 1H), 8.90 - 8.79 (m, 1H), 8.43 - 8.14 (m, 1H), 8.04 - 7.86 (m, 1H), 7.66 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (br dd, J = 2.6, 9.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.07 (m, 2H), 7.05 - 6.92 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.62 - 3.45 (m, 2H), 2.61 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.19 - 1.04 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.312 min, (ESI) *m/z* = 468.0 [M+H]+; $C_{23}H_{20}F_3N_7O$
245	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.04 - 8.82 (m, 1H), 8.55 - 8.15 (m, 2H), 7.94 - 7.74 (m, 1H), 7.53 (br t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.11 (m, 2H), 7.02 (br s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.75 - 3.38 (m, 8H), 2.70 - 2.51 (m, 7H), 1.20 - 1.03 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.142 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 517.3; $C_{27}H_{29}FN_8O_2$	246	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.00 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (br s, 2H), 5.47 (br s, 1H), 4.97 (br d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.22 (br s, 1H), 3.85 (dd, J = 3.9, 12.1 Hz, 1H), 3.74 (br dd, J = 2.6, 11.2 Hz, 1H), 3.59 (br d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 0.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H) LC-MS: Rt = 2.605 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 471.1; $C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$
247	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.07 - 8.88 (m, 1H), 8.55 - 8.40 (m, 2H), 7.90 - 7.77 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.16 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 5.22 - 5.18 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.51 (br d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.46 (t, J = 5.7 Hz, 6H), 1.16 - 1.04 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.138 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 476.2; $C_{25}H_{26}FN_7O_2$	248	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.56 (d, J=7.00 Hz, 2 H) 7.98 (d, J=6.38 Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.62 (br d, J=8.88 Hz, 1 H) 7.13 - 7.26 (m, 4 H) 6.77 - 6.90 (m, 1 H) 6.51 (br s, 1 H) 4.76 (br s, 2 H) 3.48 (br s, 2 H) 2.67 - 2.93 (m, 3 H) 1.15 (br s, 3 H) LC-MS: Rt = 2.357 min, (ESI) *m/z* = 418.2 [M+H]+ ; $C_{22}H_{20}FN_7O$
249	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.35 - 9.22 (m, 1H), 8.99 - 8.81 (m, 1H),	250	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.63 - 8.43 (m, 1H), 8.39 - 8.07 (m,

	8.22 - 8.10 (m, 1H), 8.01 - 7.84 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (br dd, J = 1.2, 9.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.94 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.60 (s, 3H) LC-MS: Rt = 2.092 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 495.2; $C_{25}H_{19}FN_{10}O$		1H), 7.95 - 7.68 (m, 2H), 7.59 - 7.36 (m, 3H), 7.33 - 7.18 (m, 2H), 6.90 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.49 - 6.15 (m, 1H), 4.64 (br s, 2H), 3.89 (br s, 2H), 2.95 - 2.73 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.178 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 454.1; $C_{22}H_{18}F_3N_7O$
251	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.96 (s, 1H), 8.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.03 - 6.84 (m, 4H), 4.97 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.85 (s, 3H) LC-MS: Rt = 2.088 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 484.2; $C_{25}H_{22}FN_9O$	252	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.04 - 8.80 (m, 1H), 8.46 - 8.31 (m, 1H), 8.23 - 8.09 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 - 7.55 (m, 1H), 7.47 (br d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 7.08 - 6.89 (m, 3H), 5.06 - 4.93 (m, 2H), 3.58 (br s, 9H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (br s, 4H) LC-MS: Rt = 2.046 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 569.3; $C_{29}H_{29}FN_{10}O_2$
253	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.04 - 8.78 (m, 1H), 8.62 - 8.40 (m, 1H), 8.26 - 8.07 (m, 1H), 7.91 - 7.74 (m, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 1H), 7.51 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.12 (m, 2H), 7.11 - 6.78 (m, 4H), 5.14 - 4.93 (m, 2H), 3.85 - 3.53 (m, 3H), 2.60 (br s, 3H) LC-MS: Rt = 2.060 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 470.2; $C_{24}H_{20}FN_9O$	254	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.03 - 8.87 (m, 1H), 8.52 - 8.14 (m, 1H), 7.70 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 2H), 7.05 - 6.94 (m, 2H), 5.46 - 5.07 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.61 - 4.37 (m, 2H), 3.57 - 3.39 (m, 2H), 2.85 (br dd, J = 4.8, 19.3 Hz, 2H), 2.61 (br d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.23 - 1.15 (m, 6H), 1.14 - 1.04 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.119 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 505.2; $C_{26}H_{29}FN_8O_2$
255	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.29 (br s, 2H), 8.81 - 8.32 (m, 3H), 8.30 - 8.08 (m, 1H), 7.84 (br d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.52 (m, 2H), 7.43 - 7.12 (m, 2H), 5.13 (br s, 2H), 3.64 (br s, 3H), 2.70 (s, 3H) LC-MS: Rt = 1.695 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 538.2; $C_{25}H_{19}F_4N_9O$	256	H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) Shift 9.15-8.91 (m, 1H), 8.90-8.72 (m, 1H), 8.55-8.23 (m, 1H), 8.20 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.97-7.74 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.23 (dd, *J* = 10.9, 13.2 Hz, 1H), 7.06 (br s, 2H), 4.93-4.51 (m, 2H), 3.94 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 3.41 (br s, 2H), 2.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 1.30-1.03 (m, 3H). LC-MS: Rt = 2.166 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 498.2; $C_{26}H_{24}FN_9O$
257	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.08 - 8.71 (m, 1H), 8.59 - 8.39 (m, 1H), 8.29 - 8.09 (m, 1H), 7.85 - 7.66 (m, 1H), 7.58 - 7.39 (m, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 7.12 - 6.94 (m, 2H), 6.91 - 6.78 (m, 1H), 5.53 - 5.30 (m, 1H), 4.90 - 4.79 (m, 1H), 4.67 - 4.38 (m, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 1H), 3.89 (br dd, J = 1.9, 3.7 Hz, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.70 - 1.40 (m, 2H), 1.28 - 1.12 (m, 1H) LC-MS: Rt = 1.996 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 460.1; $C_{24}H_{22}FN_7O_2$	258	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.07 - 8.85 (m, 1H), 8.48 - 8.14 (m, 1H), 8.12 - 7.95 (m, 1H), 7.80 - 7.59 (m, 1H), 7.44 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.24 (br d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.16 (dt, J = 3.1, 10.7 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 4.80 - 4.44 (m, 2H), 3.57 - 3.41 (m, 2H), 3.18 (br d, J = 3.3 Hz, 4H), 3.09 - 2.90 (m, 4H), 2.61 (br s, 6H), 1.18 - 1.03 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.158 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 516.3; $C_{27}H_{30}FN_9O$
259	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.05 - 8.85 (m, 1H), 8.44 - 8.25 (m, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 7.82 - 7.67 (m, 1H), 7.44 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 7.01 (br dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 3H), 4.76 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.76 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 3.51 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.30 (br s, 1H), 2.61 (d, J = 3.9 Hz,	260	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.13 - 8.79 (m, 1H), 8.60 - 8.21 (m, 2H), 7.79 (br s, 1H), 7.59 - 7.16 (m, 2H), 7.15 - 6.92 (m, 3H), 6.85 (br t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.11 - 3.84 (m, 3H), 2.60 (s, 3H) LC-MS: Rt = 2.170 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 471.2; $C_{23}H_{19}FN_{10}O$

	3H), 1.19 - 1.03 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.228 min, (ESI) m/z. [M+H]+ 448.2; $C_{23}H_{22}FN_7O_2$		
261	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.07 - 8.82 (m, 1H), 8.52 - 8.46 (m, 1H), 8.36 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 7.00 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.91 - 4.50 (m, 2H), 3.54 (br d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.17 - 1.06 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.131 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 419.2; $C_{21}H_{19}FN_8O$	262	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.00 - 8.80 (m, 1H), 8.62 - 8.12 (m, 2H), 7.97 - 7.73 (m, 1H), 7.54 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 2H), 7.03 (br s, 2H), 6.93 - 6.82 (m, 1H), 4.92 - 4.57 (m, 2H), 3.81 - 3.62 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.61 (s, 3H) LC-MS: Rt = 1.308 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 443.2; $C_{23}H_{19}FN_8O$
263	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.06 - 8.85 (m, 1H), 8.81 - 8.66 (m, 1H), 8.41 - 8.16 (m, 1H), 7.93 - 7.75 (m, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 10.9, 14.9 Hz, 1H), 7.01 (br d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.52 (br d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.20 - 1.03 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.244 min, (ESI) m/z. [M+H]+ 436.2; $C_{22}H_{19}F_2N_7O$	264	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift = 9.19 (s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.73 (d, J=9.5 Hz, 2H), 7.57 - 7.40 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (br s, 2H), 7.31 - 7.09 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.66 (br s, 3H), 2.72 - 2.58 (m, 3H). LC-MS: Rt = 1.711 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 520.1; $C_{25}H_{20}F_3N_9O$
265	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.99 - 8.68 (m, 1H), 8.27 - 8.08 (m, 1H), 8.00 - 7.40 (m, 4H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 7.07 - 6.94 (m, 2H), 4.99 - 4.71 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.50 (br s, 3H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.88 - 0.80 (m, 1H), 0.69 (d, J = 6.5 Hz, 3H) LC-MS: Rt = 1.617 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 514.3; $C_{25}H_{23}F_4N_7O$	266	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.47 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.48 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 6.98 (br s, 2H), 6.87 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.77 - 4.28 (m, 2H), 3.63 - 3.34 (m, 2H), 2.83 (br s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.22 - 1.11 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.057 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 414.2; C23H23N7O
267	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.04 (s, 1H), 9.10-8.76 (m, 1H), 8.61-8.39 (m, 1H), 8.31-8.14 (m, 1H), 8.34-8.11 (m, 1H), 7.91-7.72 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.56-7.42 (m, 1H), 7.24-7.06 (m, 2H), 7.05-6.90 (m, 2H), 6.89-6.76 (m, 1H), 4.83-4.52 (m, 2H), 4.00-3.58 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.27-3.05 (m, 4H), 2.64-2.57 (m, 3H), 1.23-1.13 (m, 3H). LC-MS: Rt = 1.104 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 462.3; $C_{24}H_{24}FN_7O_2$	268	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.06 - 8.86 (m, 2H), 8.56 - 8.50 (m, 1H), 8.48 - 8.18 (m, 1H), 7.89 - 7.73 (m, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 6.95 (m, 3H), 4.87 - 4.54 (m, 2H), 3.62 - 3.34 (m, 2H), 2.62 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.21 - 1.06 (m, 3H) ; LC-MS: Rt = 1.889 min, (ESI) m/z. [M+H]+ 419.1; $C_{21}H_{19}FN_8O$
269	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.05 - 8.75 (m, 1H), 8.53 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.16 (br d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 1H), 7.53 (br d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 7.04 (br d, J = 1.9 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.83 (br s, 2H), 3.89 (br dd, J = 3.8, 8.3 Hz, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.21 - 2.87 (m, 4H), 2.65 - 2.56 (m, 4H), 2.18 - 1.97 (m, 2H) LC-MS: Rt = 2.127 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 474.2; $C_{25}H_{24}FN_7O_2$	270	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.04 - 8.85 (m, 1H), 8.52 - 8.18 (m, 1H), 7.81 - 7.59 (m, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 1H), 7.34 - 7.14 (m, 2H), 7.04 (br s, 2H), 6.89 - 6.73 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.53 (br dd, J = 1.9, 14.5 Hz, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 6H), 1.24 - 1.05 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.265 min, (ESI) m/z. [M+H]+ 432.2; $C_{23}H_{22}FN_7O$
271	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift = 8.14 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 - 7.53 (m, 1H), 7.46 (br s, 2H), 7.33 - 7.07 (m, 2H), 6.04 - 4.59 (m, 2H), 4.04 (s, 3H),	272	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.04 - 8.87 (m, 1H), 8.60 - 8.46 (m, 1H), 8.45 - 8.17 (m, 1H), 7.94 - 7.79 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.30 - 7.11 (m, 2H), 7.02 (br s, 2H), 6.95 -

	3.96 - 3.48 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 0.75 (br d, J=5.8 Hz, 3H). LC-MS: Rt = 2.181 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 452.2; $C_{22}H_{22}FN_7O_3$		6.84 (m, 1H), 4.82 - 4.51 (m, 2H), 3.57 - 3.35 (m, 2H), 2.64 - 2.59 (m, 3H), 1.17 - 1.05 (m, 3H) LC-MS: Rt = 1.051 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 518.2; $C_{22}H_{20}FN_7O$
273	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.99 (br s, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 1H), 8.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.45 (br s, 2H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 5.28 - 4.80 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.47 (m, 2H), 3.33 - 3.31 (m, 2H), 2.93 (br s, 3H), 0.77 (br d, J = 6.9 Hz, 3H) LC-MS: Rt = 2.411 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 489.2; $C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$	274	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.73 - 12.43 (m, 1H), 8.02 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.47 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.17 (br s, 2H), 4.95 - 4.69 (m, 2H), 3.46 - 3.22 (m, 2H), 2.91 - 2.57 (m, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 0.99 - 0.78 (m, 6H) LC-MS: Rt = 2.498 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 514.2; $C_{25}H_{23}F_4N_7O$
275	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift = 8.02 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.65 (m, 5H), 7.46 (s, 2H), 7.26 (d, J=10.9 Hz, 1H), 5.99 - 5.38 (m, 1H), 4.74 (br d, J=12.4 Hz, 1H), 4.05 - 3.48 (m, 4H), 3.03 - 2.83 (m, 3H), 0.76 (br s, 3H). LC-MS: Rt = 2.809 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 488.2; $C_{24}H_{21}F_4N_5O_2$	276	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.97 - 8.71 (m, 1H), 8.54 - 8.39 (m, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.47 (br d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.06 (m, 2H), 6.83 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.72 (br s, 2H), 4.80 - 4.52 (m, 2H), 4.26 - 3.82 (m, 2H), 3.13 (br s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.87 - 1.81 (m, 2H), 1.73 - 1.33 (m, 4H) LC-MS: Rt = 2.317 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 488.2; $C_{26}H_{26}FN_7O_2$
277	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 6.55 (br s, 2H), 4.93 (br s, 2H), 4.62 (br s, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.19 (br s, 6H) LC-MS: Rt = 2.316 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 512.2; $C_{25}H_{24}F_3N_7O_2$	278	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift = 9.07 - 8.93 (m, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.31 (br d, J=6.0 Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.36 - 7.10 (m, 2H), 7.02 (br s, 2H), 5.14 (br s, 1H), 4.04 (br s, 3H), 3.87 (s, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 0.75 (br s, 3H). LC-MS: Rt = 2.187 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 452.2; $C_{22}H_{22}FN_7O_3$
279	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.75 - 8.99 (m, 1 H) 8.15 - 8.56 (m, 2 H) 7.74 (br s, 1 H) 7.50 (br d, J=9.06 Hz, 1 H) 7.09 - 7.26 (m, 2 H) 6.84 (br s, 1 H) 6.73 (br s, 2 H) 4.31 - 4.94 (m, 2 H) 3.37 (br s, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 2.15 (br s, 1 H) 0.84 - 0.85 (m, 1 H) 0.61 - 1.06 (m, 5 H) LC-MS: Rt = 2.387 min, (ESI) *m/z* = 446.2 [M+H]+; $C_{24}H_{24}FN_7O$	280	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.99 (br s, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 1H), 8.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.45 (br s, 2H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 5.28 - 4.80 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.47 (m, 2H), 3.33 - 3.31 (m, 2H), 2.93 (br s, 3H), 0.77 (br d, J = 6.9 Hz, 3H) LC-MS: Rt = 2.411 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 489.2; $C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$
281	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift = 8.52 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 8.46 - 8.11 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.66 - 7.46 (m, 3H), 7.40 - 7.12 (m, 4H), 6.90 (br t, J=6.6 Hz, 1H), 4.62 (br s, 2H), 3.45 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 2.98 - 2.55 (m, 3H), 1.15 (br t, J=6.9 Hz, 3H). LC-MS: Rt = 1.454 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 400.2; $C_{22}H_{21}N_7O$	282	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.13 - 8.93 (m, 2H), 8.32 (br d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.75 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 - 6.94 (m, 3H), 5.87 - 5.02 (m, 1H), 5.01 - 4.31 (m, 1H), 3.92 - 3.45 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 0.77 (br d, J = 6.9 Hz, 3H) LC-MS: Rt = 2.575 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 489.1; $C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$
283	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.09 - 8.94 (m, 1H), 8.72 (br dd, *J* = 2.3, 3.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.60 (m, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 1H), 7.11	284	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.32 - 9.07 (m, 1H), 9.00 - 8.73 (m, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.02 - 7.82 (m, 1H), 7.78 - 7.63 (m, 1H), 7.50 - 7.39

	(d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 6.71 (br s, 2H), 4.80 (br s, 2H), 4.49 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.60 (br s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.40 - 1.13 (m, 6H) LC-MS: Rt = 2.356 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 530.2; $C_{25}H_{23}F_4N_7O_2$		(m, 1H), 7.19 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.09 - 6.93 (m, 2H), 5.40 - 5.26 (m, 1H), 4.98 - 4.55 (m, 2H), 4.29 - 4.12 (m, 1H), 4.00 - 3.82 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.69 - 1.52 (m, 2H), 1.28 - 1.11 (m, 1H) LC-MS: Rt = 2.344 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 527.1; $C_{25}H_{21}F_4N_7O_2$
285	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.30 - 9.13 (m, 1H), 9.04 - 8.86 (m, 1H), 8.36 - 8.16 (m, 1H), 8.07 - 7.89 (m, 1H), 7.74 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 10.9, 17.5 Hz, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 2H), 4.87 - 4.56 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 3H), 1.20 - 1.06 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.497 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 486.2; $C_{23}H_{19}F_4N_7O$	286	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.32 - 9.09 (m, 1H), 9.05 - 8.85 (m, 1H), 8.31 - 8.13 (m, 1H), 8.11 - 7.83 (m, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 6.87 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.29 - 3.11 (m, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 3H), 2.18 - 1.97 (m, 1H), 0.97 - 0.69 (m, 6H) LC-MS: Rt = 1.965 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 514.2; $C_{25}H_{23}F_4N_7O$
287	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift = 9.29 - 8.54 (m, 2H), 8.18 - 7.78 (m, 2H), 7.66 (br s, 1H), 7.38 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 6.72 (br s, 2H), 4.95 - 4.39 (m, 2H), 4.22 - 3.82 (m, 1H), 3.52 (br s, 2H), 3.31 - 3.10 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.21 (br s, 3H). LC-MS: Rt = 2.517 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 530.2; $C_{25}H_{23}F_4N_7O_2$	288	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.33 - 9.07 (m, 1H), 9.05 - 8.75 (m, 1H), 8.22 - 8.09 (m, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 1H), 7.88 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.08 (m, 2H), 4.92 - 4.60 (m, 2H), 4.32 - 3.91 (m, 2H), 3.18 - 2.96 (m, 3H), 2.64 - 2.58 (m, 3H), 2.14 - 1.69 (m, 3H), 1.51 - 1.14 (m, 1H) LC-MS: Rt = 1.843 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 542.2; $C_{26}H_{23}F_4N_7O_2$
289	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.15 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 1.8, 9.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 6.79 (br s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.45 (s, 6H) LC-MS: Rt = 2.611 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 526.2; $C_{26}H_{26}F_3N_7O_2$	290	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.22 (br s, 1H), 9.01 - 8.75 (m, 1H), 8.22 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.73 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 1.6, 9.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 6.89 (br s, 2H), 4.85 (br d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.12 (br dd, J = 1.4, 7.7 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.98 - 1.66 (m, 3H), 1.38 - 1.08 (m, 1H) LC-MS: Rt = 2.518 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 524.2; $C_{26}H_{24}F_3N_7O_2$
291	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.08 - 8.87 (m, 1H), 8.71 - 8.55 (m, 1H), 8.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65 - 7.48 (m, 1H), 7.39 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 6.90 (br t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.85 (br s, 2H), 4.82 - 4.57 (m, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H) LC-MS: Rt = 2.093 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 400.2; $C_{22}H_{21}N_7O$	292	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.28 - 8.80 (m, 2H), 8.39 - 7.94 (m, 2H), 7.73 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.26 (m, 3H), 6.85 (br s, 2H), 4.87 - 4.57 (m, 2H), 4.16 (br d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.50 (br s, 1H), 3.31 - 3.02 (m, 4H), 2.67 - 2.56 (m, 3H), 1.16 (br s, 3H) LC-MS: Rt = 2.461 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 512.2; $C_{25}H_{24}F_3N_7O_2$
293	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.23-9.10 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.46-8.14 (m, 1H), 8.05-7.84 (m, 1H), 7.75 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.8, 9.5 Hz, 1H), 7.44 (br s, 2H), 6.90 (br s, 2H), 5.15 - 4.81 (m, 3H), 4.77 (br s, 2H), 4.60 (br t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H). LC-MS: Rt = 2.285 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 496.2; $C_{24}H_{20}F_3N_7O_2$	294	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift = 9.97 - 9.55 (m, 1H), 9.29 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 9.04 (br s, 1H), 8.74 - 8.55 (m, 1H), 8.27 - 7.88 (m, 2H), 7.49 - 7.23 (m, 2H), 6.87 (br s, 2H), 5.11 - 4.84 (m, 2H), 3.36 (br s, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 3H), 2.14 - 1.84 (m, 1H), 1.04 - 0.58 (m, 6H). LC-MS: Rt = 2.264 min, (ESI) *m/z*.

			$[M+H]^+$ 473.2; $C_{24}H_{24}N_8OS$
295	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.18 (br s, 1 H) 8.07 - 8.25 (m, 1 H) 7.81 - 8.06 (m, 2 H) 7.74 (br d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.28 - 7.65 (m, 3 H) 6.97 (br s, 2 H) 4.50 - 4.99 (m, 2 H) 3.30 (br s, 2 H) 2.50 (br s, 3 H) 1.91 - 2.19 (m, 1 H) 0.64 - 1.00 (m, 1 H) 0.64 - 1.00 (m, 5 H) LC-MS: Rt = 2.838 min , (ESI) *m/z* = 496.2 [M+H]+; $C_{25}H_{24}F_3N_7O$	296	NT
297	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.13 - 8.80 (m, 1H), 8.65 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.41 - 8.12 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (br s, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 3H), 6.59 (br s, 1H), 4.98 - 4.52 (m, 2H), 3.56 - 3.40 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.13 (br s, 3H) LC-MS: Rt = 2.283 min , (ESI) *m/z* = 400.2 [M+H]+; $C_{22}H_{21}N_7O$	298	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.15 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.10 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.6, 9.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (br s, 2H), 6.27 - 6.05 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H) LC-MS: Rt = 2.371 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 534.2; $C_{26}H_{22}F_3N_9O$
299	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.09 (s, 1H), 8.62 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.30 (m, 3H), 6.87 (br s, 2H), 5.55 - 5.33 (m, 1H), 3.38 (br d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.62 (s, 4H), 1.92 - 1.77 (m, 3H), 0.96 - 0.56 (m, 6H) LC-MS: Rt = 1.855 min , (ESI) *m/z* = 486.2 [M+H]+; $C_{26}H_{27}N_7OS$	300	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.22 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.21 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.31 (m, 3H), 6.87 (br s, 2H), 4.71 (br s, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 1H), 4.04 - 3.84 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.00 - 1.72 (m, 3H), 1.68 - 1.22 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.581 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 538.2; $C_{27}H_{26}F_3N_7O_2$
301	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.13 - 8.90 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 - 7.17 (m, 2H), 6.86 (br s, 2H), 6.22 (br s, 1H), 4.93 - 4.61 (m, 2H), 3.78 - 3.62 (m, 4H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 3.19 - 3.05 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.18 - 1.82 (m, 1H), 0.98 - 0.61 (m, 6H) LC-MS: Rt = 2.459 min , (ESI) *m/z* = 480.2 [M+H]+; $C_{24}H_{29}N_7O_2S$	302	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.24 (br d, *J* = 17.9 Hz, 2H), 9.09-8.57 (m, 2H), 8.35 (br s, 1H), 8.08 (br d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.79 (br d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.55 (br d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51-7.30 (m, 2H), 7.18 (br s, 1H), 5.09 (br s, 2H), 3.62 (br s, 3H), 2.71-2.68 (m, 3H). LC-MS: Rt = 1.707 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 520.1; $C_{25}H_{20}F_3N_9O$
303	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.02 (br s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 7.20 - 7.54 (m, 3 H) 6.87 (br s, 2 H) 6.58 (br s, 1 H) 4.91 (br s, 2 H) 4.22 (br s, 2 H) 3.79 (br s, 2 H) 3.11 - 3.31 (m, 2 H) 2.55 - 2.71 (m, 3 H) 2.22 - 2.46 (m, 2 H) 1.69 - 2.17 (m, 1 H) 0.63 - 1.03 (m, 6 H) LC-MS: Rt = 2.533 min , (ESI) *m/z* = 477.2 [M+H]+; $C_{25}H_{28}N_6O_2S$	304	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.65 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.33 - 8.04 (m, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.40 (m, 2H), 7.29 - 7.16 (m, 1H), 7.09 - 6.78 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 4.91 - 4.60 (m, 2H), 3.61 - 3.33 (m, 2H), 2.53 - 2.51 (m, 3H), 1.29 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.14 (br t, J = 6.3 Hz, 3H) LC-MS: Rt = 2.468 min , (ESI) *m/z* = 400.1 [M+H]+; $C_{22}H_{21}N_7O$
305	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift = 9.12 (br s, 1H), 8.91 (br d, J=4.5 Hz, 2H), 8.71 - 8.01 (m, 2H), 7.59 - 7.20 (m, 3H), 6.87 (br s, 2H), 5.21 - 4.69 (m, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.12 - 1.85 (m, 1H), 1.09 - 0.50 (m, 6H). LC-MS: Rt = 2.312 min, (ESI) *m/z*.	306	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.16 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.77 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.39 (m, 3H), 6.85 (br s, 2H), 5.24 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 7.2, 13.6 Hz, 1H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.07 - 1.87 (m,

	$[M+H]^+$ 473.2; $C_{24}H_{24}N_8OS$		1H), 1.64 (br s, 3H), 1.01 - 0.55 (m, 6H) LC-MS: Rt = 2.726 min , (ESI) *m/z* = 510.2 [M+H]+; $C_{26}H_{26}F_3N_7O$
307	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.10 - 8.96 (m, 1H), 8.61 (br d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.32 - 8.14 (m, 2H), 8.11 - 7.84 (m, 2H), 7.45 - 7.28 (m, 3H), 6.87 (br s, 2H), 5.11 - 4.89 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.07 - 1.88 (m, 1H), 1.01 - 0.65 (m, 6H) LC-MS: Rt = 2.514 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 472.1; $C_{25}H_{25}N_7OS$	308	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.50 - 11.98 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.58 - 6.53 (m, 2H), 4.53 (br s, 2H), 3.30 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.64 (s, 4H), 2.57 (s, 3H), 0.92 - 0.81 (m, 7H) LC-MS: Rt = 2.380 min , (ESI) *m/z* = 469.2 [M+H]+; $C_{26}H_{28}N_8O$
309	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.99 (br s, 1H), 8.61-8.42 (m, 2H), 7.88 (br s, 1H), 8.00-7.79 (m, 1H), 7.61-7.48 (m, 2H), 7.39 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (br t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 0.9, 6.8 Hz, 1H), 6.85 (br s, 2H), 4.62 (br s, 2H), 3.30-3.18 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.14-1.93 (m, 1H), 0.99-0.61 (m, 6H). LC-MS: Rt = 2.316 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 428.3; $C_{24}H_{25}N_7O$	310	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.01 (br s, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 7.13 - 7.47 (m, 3 H) 6.86 (br s, 2 H) 4.89 (br s, 2 H) 3.89 (br s, 2 H) 3.41 (br s, 3 H) 2.91 (br s, 1 H) 2.62 (s, 3 H) 1.33 - 2.15 (m, 6 H) 0.50 - 1.04 (m, 6 H) LC-MS: Rt = 2.473 min , (ESI) *m/z* = 479.2 [M+H]+; $C_{25}H_{30}N_6O_2S$
311	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.18 (br s, 1H), 9.13-9.03 (m, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.21-8.11 (m, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.77 (br d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.56-7.42 (m, 4H), 4.85-4.64 (m, 3H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.15-2.02 (m, 1H), 0.93 (br s, 4H), 0.70 (br s, 2H). LC-MS: Rt = 2.642 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 496.3; $C_{25}H_{24}F_3N_7O$	312	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift = 9.05 (br s, 1H), 8.29 - 8.11 (m, 2H), 7.77 (br s, 2H), 7.52 - 7.30 (m, 2H), 7.22 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.88 (br s, 2H), 4.99 (br s, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.52 (br s, 3H), 2.15 - 1.87 (m, 1H), 1.98 (br s, 1H), 1.00 - 0.58 (m, 6H). LC-MS: Rt = 2.702 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 486.2; $C_{26}H_{27}N_7OS$
313	NT	314	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.02 (br s, 1 H) 8.39 - 8.53 (m, 2 H) 7.91 (br s, 1 H) 7.49 - 7.62 (m, 2 H) 7.41 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 1 H) 6.74 - 7.01 (m, 3 H) 5.18 (br s, 1 H) 3.02 - 3.28 (m, 2 H) 2.62 (s, 3 H) 1.61 (br s, 3 H) 0.84 - 1.20 (m, 3 H) LC-MS: Rt = 2.178 min , (ESI) *m/z* = 414.2 [M+H]+; $C_{23}H_{23}N_7O$
315	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.02 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.79 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.31 (br s, 1H), 8.11 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 6.93-6.79 (m, 2H), 5.43 (td, J = 1.7, 3.6 Hz, 1H), 4.93 (br d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.57 (br d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.63 (br s, 3H), 1.63 (br d, J = 7.0 Hz, 3H). LC-MS: Rt = 2.472 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 507.2; $C_{25}H_{21}F_3N_8O$	316	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.80 (s, 1H), 8.46 (d, J=7.00 Hz, 1H), 7.96 (dd, J=2.13, 8.38 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.53 (d, J=8.25 Hz, 1H), 7.16 (d, J=12.38 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.63 Hz, 1H), 6.42 (t, J=5.94 Hz, 1H), 5.22 (d, J=1.63 Hz, 1H), 4.62 (t, J=5.25 Hz, 2H), 4.38 (br d, J=4.63 Hz, 4H), 2.86 (s, 3H). LC-MS: RT =0.764 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 529.3; $C_{24}H_{20}N_8O_2F_4$
317	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (br d, J=5.72 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.49 (br s, 2H), 7.17-7.33 (m,	318	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (br d, J=5.72 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.49 (br s, 2H), 7.17-

	2H), 7.05 (br d, J=10.56 Hz, 1H), 6.07 (br s, 1H), 4.78 (br s, 2H), 3.68 (br s, 1H), 3.38-3.44 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 0.89-0.98 (m, 4H) . LC-MS: Rt =0.645 min, (ESI) *m/z*. [M+H]+ 460.4; $C_{23}H_{22}FN_9O$		7.33 (m, 2H), 7.05 (br d, J=10.56 Hz, 1H), 6.07 (br s, 1H), 4.78 (br s, 2H), 3.68 (br s, 1H), 3.38-3.44 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 0.89-0.98 (m, 4H) . LC-MS: Rt =0.645 min, (ESI) *m/z*. [M+H]+ 460.4; $C_{23}H_{22}FN_9O$
319	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.88 (br d, J=4.63 Hz, 1H), 7.73-7.83 (m, 2H), 7.38-7.55 (m, 3H), 7.16-7.29 (m, 1H), 7.05 (br d, J=11.38 Hz, 1H), 6.06 (br s, 1H), 5.10 (q, J=9.05 Hz, 2H), 4.84 (br s, 2H), 3.40 (br s, 3H), 2.85 (s, 3H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -70.40 (s, 3F), -118.09 (br s, 1F) LC-MS: (ESI) m/z=502.1 [M+1]+; RT=1.544 min	320	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.74-8.35 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 6.72-7.40 (m, 4H), 6.06 (br s, 1H), 4.53-5.15 (m, 2H), 3.41-3.75 (m, 7H), 3.23 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.85 (s, 3H). LC-MS: (ESI) m/z=518.4 [M+1] +, RT= 0.704 min
321	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (br d, J=9.38 Hz, 1H), 7.33-7.50 (m, 6H), 5.03-5.19 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.84 (s, 3H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.48 (s, 1F), -174.29 (br s, 1F) LC-MS: (ESI) m/z=538.1 [M+1] +; RT=2.897 min	322	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.39 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.24-8.43 (m, 1H), 7.78-7.99 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.31 (br s, 1H), 7.10 (br d, J=11.29 Hz, 1H), 5.08-5.39 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.85 (br s, 3H). LC-MS: (ESI) m/z=557.3 [M+1] +, RT= 0.749 min
323	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (s, 1H), 7.75-8.02 (m, 3H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.19 (br s, 1H), 7.09 (br d, J=11.66 Hz, 1H), 6.11 (br s, 1H), 4.83-5.43 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.57 (br s, 3H), 2.85 (s, 3H). LC-MS: (ESI) m/z=455.1 [M+1] +, RT= 0.800 min	324	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.25 (br s, 1H), 8.30 (br d, J=3.38 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67-7.74 (m, 3H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.26 (br d, J=4.00 Hz, 1H), 4.94-5.26 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.96 (s, 3H). LC-MS: (ESI) m/z = 539.3 [M+1] +, RT = 0.755 min 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -60.46 (3F), -175.89 (1F)
325	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.93 (br s, 1H), 8.00-8.15 (m, 1H), 7.92 (br d, J=4.88 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, J=9.38 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.37 (br d, J=9.51 Hz, 1H), 6.90-7.32 (m, 3H), 4.94-5.30 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.86 (br s, 3H), 2.08 (s, 1H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -109.29 (br s, 1F), -118.19 (br s, 1F), -173.53 (br s, 1F) LC-MS: (ESI) m/z= 538.3 [M+1] +, RT=0.723 min	326	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06-8.20 (m, 1H), 7.90 (br d, J=6.16 Hz, 1H), 7.73-7.87 (m, 3H), 7.52 (s, 2H), 7.21 (br s, 1H), 7.09 (br d, J=11.22 Hz, 1H), 6.09-6.38 (m, 1H), 4.87-5.53 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.84 (s, 3H) LC-MS: (ESI) m/z=499.4 [M+1] +, RT= 0.776 min

生物测试例2 HCT116、HCT116-MTAP-KO细胞体外抑制增殖实验

实验材料

HCT116细胞系购自中国科学院细胞库，利用CRISPR/Cas9技术敲除MTAP基因，获得HCT116-MTAP-KO细胞株。

McCoy'5A培养基(Gibco，目录号16600082)，胎牛血清(Gibco，目录号 10099141C)，盘尼西林-链霉素双抗(Gibco，目录号 15140122)，胰酶(Gibco，目录号25200056)，CellTiter-Glo检测试剂盒(Promega，目录号G7572)，384 孔透明平底黑壁细胞培养板(Corning，目录号3764)，超微量加样仪(Tecan，目录号 D300e)，多功能酶标仪(Biotek，目录号SynergyHTX)

实验方法

1. 细胞培养：HCT116和HCT116-MTAP-KO细胞培养条件为McCoy'5A培养基+10%胎牛血清+1%盘尼西林-链霉素双抗；保证其始终处于对数生长期，细胞活率大于95%。

2. 化合物浓度梯度配制：待测化合物通过超微量加样仪加入384孔板中，从30 μM(HCT116细胞)或3 μM(HCT116-MTAP-KO细胞)开始，用DMSO进行3倍稀释，共9个浓度，设置三复孔。

3. 化合物处理细胞：将胰酶消化的HCT116或HCT116-MTAP-KO细胞悬液加入点好待测化合物的384 孔板中，每孔40 μL，即每孔含100个细胞，DMSO终浓度为0.4%。将细胞培养板置于37摄氏度，5%二氧化碳培养箱中培养6天。

4. 检测：向细胞培养板中加入每孔20 μL的CellTiter-Glo试剂，室温振荡孵育30分钟。使用多功能酶标仪检测578 nm的发光信号。

5. 数据分析：

GraphPad Prism 8.0软件使用四参数抑制剂-反应的模型对数据进行拟合，得到测试化合物的IC_{50}值(半数抑制浓度)。

经实验方法测得部分化合物生物活性，“A”表示 IC_{50}(nm)<100，“B”表示 100<IC_{50}(nm)<1000，“C”表示 1000<IC_{50}(nm)<10000，见表4：

其中，第一列为细胞增殖抑制率HCT116 MTAP WT IC_{50}(nm)，第二列为细胞增殖抑制率HCT116-MTAP null IC_{50}(nm)

所测试产物对应结构见表1、表2，活性测试结果如下：

表4

实施例编号	细胞增殖抑制率 HCT116 MTAP WT IC_{50}(nm)	细胞增殖抑制率 HCT116-MTAP null IC_{50}(nm)	实施例编号	细胞增殖抑制率 HCT116 MTAP WT IC_{50}(nm)	细胞增殖抑制率 HCT116-MTAP null IC_{50}(nm)
3	C	A	2	C	B
9	C	A	12	C	B
13	C	B	14	C	A
15	C	B	16	C	B
17	C	B	18	C	A
21	C	B	24	C	B
23	C	B	28	C	B
27	B	A	30	B	A
29	C	B	32	C	B
31	B	A	34	C	A
33	B	A	36	A	B
35	C	B	38	C	B
37	C	B	40	C	B
41	C	B	42	C	B
43	C	A	44	C	B
45	C	B	46	B	C
47	B	A	48	C	A

49	C	B	50	C	A
53	C	A	54	C	A
61	C	B	56	C	B
63	C	C	58	C	B
65	C	C	60	C	A
67	C	B	70	C	B
71	C	A	80	C	B
73	C	B	84	C	A
75	C	B	86	C	B
77	C	A	88	C	B
79	C	A	90	C	A
81	C	B	92	C	B
83	C	A	94	C	A
85	C	A	96	C	B
87	C	A	98	C	B
89	C	A	100	C	A
91	C	B	102	C	A
93	C	B	104	C	B
95	C	B	108	C	A
97	C	A	110	B	A
99	C	B	112	C	A
101	B	A	114	C	A
103	C	A	116	C	B
105	C	A	118	C	A
107	C	B	120	C	A
109	C	A	122	C	B
111	C	A	124	C	A
113	C	A	128	C	B
115	C	B	130	C	B
117	C	B	132	C	B
119	C	B	134	A	A
121	C	A	136	C	A
123	C	B	138	C	A
125	C	A	140	C	B
127	C	B	144	C	A
129	C	A	146	C	A
131	C	A	148	C	B
133	C	B	150	B	A
135	C	A	152	C	B
137	C	A	154	C	B
139	C	A	156	C	B

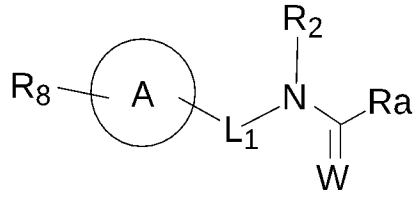
143	B	A	158	C	B
145	B	A	160	C	B
147	C	B	166	C	A
149	C	B	168	A	A
151	C	B	170	A	A
153	B	A	172	C	A
155	C	A	176	C	A
157	C	A	178	C	A
159	C	B	180	C	A
161	A	A	182	C	A
163	C	A	184	A	A
165	C	A	188	C	A
167	A	A	190	C	B
169	B	A	192	C	A
171	C	A	194	C	A
173	C	A	196	C	A
175	C	A	200	B	A
177	B	A	202	C	B
179	C	A	204	C	B
181	C	A	206	B	A
183	C	A	208	C	A
187	C	A	210	C	A
189	B	A	212	C	A
191	C	B	214	C	A
193	B	A	216	C	A
195	B	A	218	C	A
197	B	A	220	B	A
199	C	A	222	B	A
201	B	A	224	C	A
203	C	A	228	B	A
205	B	A	232	C	B
207	C	A	234	C	A
209	C	A	236	C	A
211	C	A	238	C	A
213	C	A	240	C	A
215	C	A	244	C	A
217	C	A	248	C	A
219	C	A	250	C	B
221	C	B	252	C	B
223	C	A	256	C	B
225	C	B	260	C	A

227	C	B	262	C	B
229	B	A	266	C	B
231	C	B	270	C	B
241	C	B	272	C	B
243	C	B	274	C	B
245	C	B	276	C	A
249	C	B	278	B	B
251	C	B	280	B	A
253	C	B	282	C	A
255	C	A	284	C	B
257	C	B	286	C	A
259	C	B	288	B	A
263	C	A	290	C	A
265	C	B	292	C	A
267	C	A	294	C	B
269	C	A	298	C	B
271	C	A	300	C	A
273	C	A	302	C	B
275	C	A	306	C	B
279	C	A	308	C	B
281	C	B	310	C	A
285	C	A	312	C	A
287	B	A	314	C	B
295	C	A	318	C	B
299	C	A	320	C	B
301	C	B	324	B	A
303	C	A	326	C	A
305	C	A	411	B	A
307	C	A	413	B	A
309	C	A	419	C	B
311	C	A	421	C	A
315	A	A	412	C	B
317	C	A	414	C	B
319	C	B	416	C	B
321	C	A	418	C	B
325	B	A			

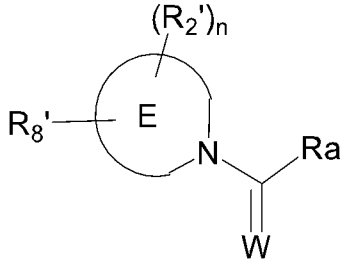
在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求 书

1、一种如下式I或II所示的化合物，或其药学上可接受的立体异构体、盐或氘代产物：

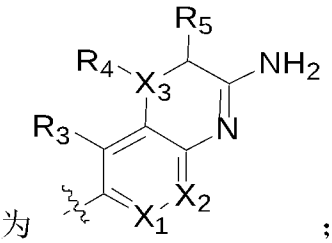


I



II

其中，



Ra为 ；

W为O或S；

X_1、X_2各自独立地选自下组：CR、N；X_3为N；

所述的L_1选自下组：化学键、-CHR-、-C(R)R-；

A环选自下组：取代或未取代的7-12元的桥环(包括碳环或杂环）、取代或未取代的7-12元的螺环(包括碳环或杂环）、取代或未取代的8-12元的稠合二环杂环基(包括碳环或杂环，优选为五并六环）、取代或未取代的7-10元的稠合二环杂芳基(优选为五并六环）、或所述的A环为取代或未取代的3-7元碳环或杂环、取代或未取代的5-6元芳环或杂芳环；

E环选自下组：取代或未取代的3-7元单杂环，取代或未取代的7-12元的桥杂环、取代或未取代的7-12元的螺杂环、取代或未取代的8-12元的稠合多环杂环基(如稠合二环)；

R_8选自下组：H、氘、卤素、氰基、C_2-C_6炔基、-SF_5、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、取代或未取代或卤代的C_1-C_6烷基、取代或未取代或卤代的C_1-C_6烷氧基、或R_8为 ；

R_8'选自下组：H、氘、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、未取代或卤代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的苯环、取代或未取代的5-12元的杂芳环、取代或未取代的C_3-C_{10}碳环(包括饱和或部分不饱和的情况)、取代或未取代的3-12元的杂环(包括饱和或部分不饱和的情况)、或R_8'为 ；

所述的L_3选自下组：化学键、-O-、-CHR-、-C(R)R-、羰基、S、-NH-；

B环选自下组：取代或未取代的苯环、取代或未取代的5-6元的杂芳环、取代或未取代的C_3-C_6碳环(包括饱和或部分不饱和的情况）、取代或未取代的3-7元的杂环(包括饱和或部分不饱和的情况）；

R_2和R_2'各自独立地选自下组：R_7、-L_2R_7；其中，所述的L_2选自下组：-O-、-CHR-、

-C(R)R-；其中R_7选自下组：氢或无、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_{6-10}的芳环、取代或未取代的5-12元(优选为5-6元或8-10元）的杂芳环、取代或未取代的C_3-C_{10}碳环(包括饱和或部分不饱和的情况，包括单环、稠环、螺环或桥环)、取代或未取代的3-10元的杂环(包括饱和或部分不饱和的情况，包括单环、稠环、螺环或桥环)；n为0、1、2或3；

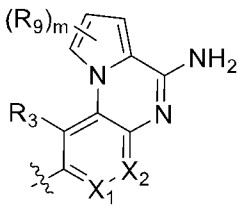
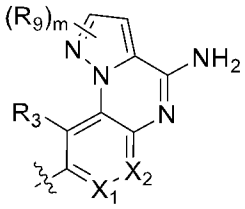
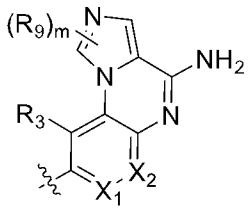
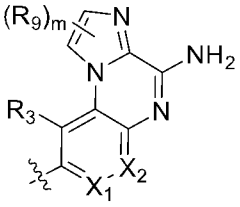
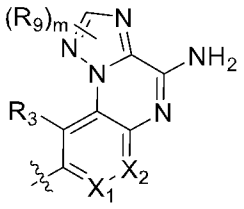
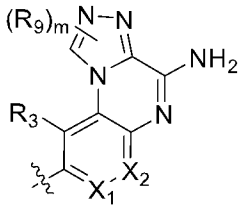
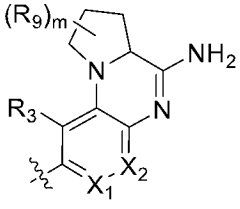
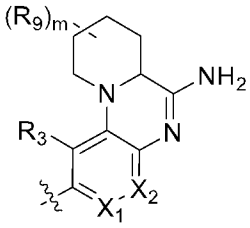
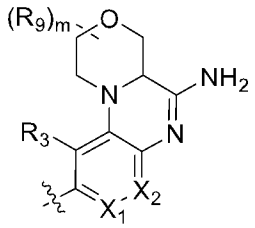
R_3选自下组：H、氘、卤素、氰基、取代或未取代的C_1-C_6烷基；

R_4和R_5与相连的环原子共同形成5-12元饱和或不饱和环，且所述的环可以是取代或未取代的；

R为H、氘、卤素、取代或未取代的C_1-C_4烷基，取代或未取代的C_1-C_4烷氧基、取代或未取代C_3-C_6环烷基；

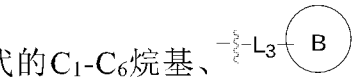
除非特别说明，上述各式中，所述的取代指对应基团上的氢原子被一个或多个选自下组的取代基所取代：氘、氚、卤素、羟基、羧基、巯基、苄基、C_1-C_{12}烷氧基羰基、C_1-C_6醛基、氨基、C_1-C_6酰胺基、硝基、氰基、未取代或卤代的C_1-C_6烷基、未取代或卤代的C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-、未取代或卤代的C_1-C_6烷基-O-C_1-C_6烷基-O-、未取代或卤代的C_1-C_6亚烷基-OH、未取代或卤代的C_3-C_8环烷基、C_2-C_{10}烯基、未取代或卤代的C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基-胺基、C_6-C_{10}芳基、五元或六元杂芳基、五元或六元非芳香性杂环基、-O-(C_6-C_{10}芳基)、-O-(五元或六元杂芳基)、C_1-C_{12}烷氨基羰基、未取代或卤代的C_2-C_{10}酰基、磺酰基(-SO_2-OH）、磷酰基(-PO_3-OH）、未取代或卤代的C_1-C_4烷基-S(O)$_2$-、未取代或卤代C_1-C_4烷基-SO-、-SF_5。

2、如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的立体异构体、盐或氘代产物，其特征在于，所述的Ra选自下组：

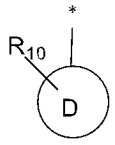
其中，所述的R_6选自下组：氘、氚、卤素、羟基、羧基、未取代或卤代的C_1-C_6烷基、未取代或卤代的C_1-C_6烷氧基、未取代或取代的C_1-C_6烷基-OH、-NH(未取代或卤代的C_1-C_6烷基)、-N(未取代或卤代的C_1-C_6烷基)$_2$；m选自0、1、2或3；较佳地，所述

的R_9选自下组：氘、氚、卤素、未取代或卤代的C_1-C_6烷基。

3、如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的立体异构体、盐或氘代产物，其特征在于，所述的L_1为-CHR-、-C(R)R-；A环选自下组：取代或未取代的8-12元的稠合二环杂环基、取代或未取代的7-10元的稠合二环杂芳基；R_8选自下组：H、卤素、氰基、氨基、C_2-C_6炔基、SF_5、羟基、巯基、醛基、羧基、未取代或卤代的C_1-C_6烷基、，且B环选自下组：取代或未取代的苯环、取代或未取代的5-6元的杂芳环、取代或未取代的C_3-C_6碳环、取代或未取代的3-6元的杂环；L_3选自下组：化学键，-O-、-CHR-、羰基、S、或-NH-。

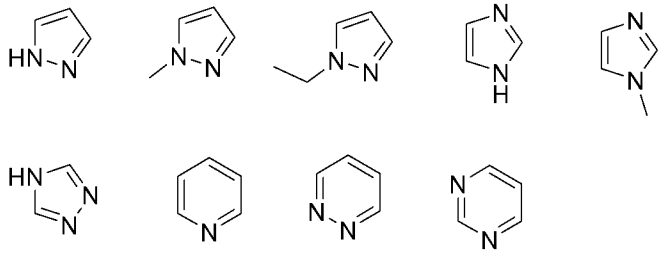
4、如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的立体异构体、盐或氘代产物，其特征在于，所述的R_2选自下组：R_7、$-L_2R_7$；其中，所述的L_2选自下组：-O-、-CHR-、羰基、S、-NH-；其中R_7选自下组：取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_{6-10}的芳环、取代或未取代的5-12元的杂芳环。

5、如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的立体异构体、盐或氘代产物，其特征在于，所述的R_2为邻位取代的5元或6元杂芳环，如下式：



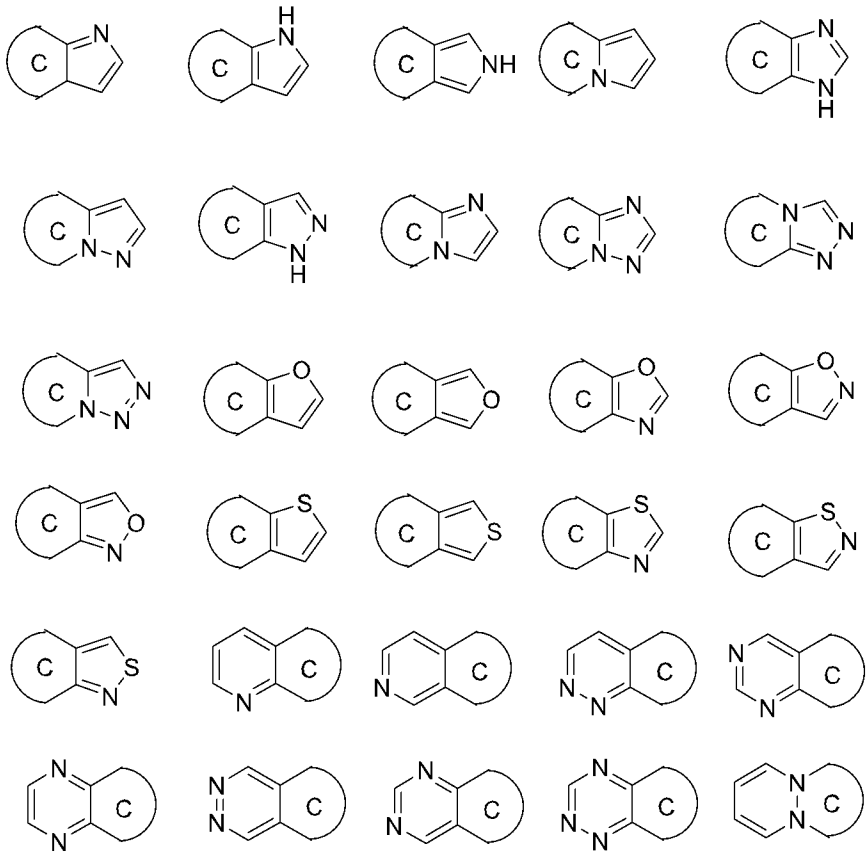
其中，R_{10}为位于连接位点邻位的取代基，其选自下组：氢、氘、卤素、卤代或未卤代的C_1-C_3烷基，卤代或未卤代的C_1-C_3烷氧基；

D环选自下组：取代或未取代的苯环、取代或未取代的5-6元的杂芳环，较佳地，D环选自下组：



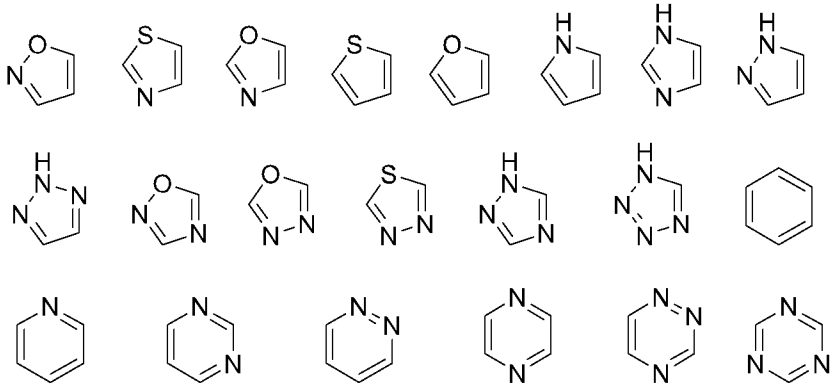
。

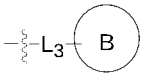
6、如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的立体异构体、盐或氘代产物，其特征在于，所述的L_1为$-CH_2$-、$-CH(CH_3)$-；A环选自下组：



其中，C环选自下组：取代或未取代的苯环、取代或未取代的5-6元的杂芳环、取代或未取代的C_3-C_6碳环(包括饱和或部分不饱和的情况）、取代或未取代的3-6元的杂环(包括饱和或部分不饱和的情况）；

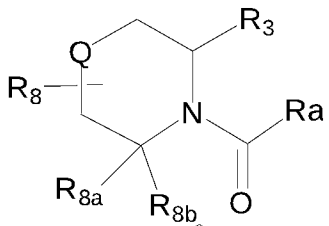
或A环选自下组：

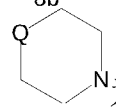


R_8为卤代或未卤代的C_1-C_6烷基，或，且B环选自下组：取代或未取代的苯环、取代或未取代的5-6元的杂芳环、取代或未取代的C_3-C_6碳环、取代或未取代的3-6元的杂环；L_3选自下组：化学键，-O-、-CHR-、羰基、S、或-NH-。

7、如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的立体异构体、盐或氘代产物，其特征在于，R_2选自下组：R_7、-(CHR)R_7；其中R_7选自下组：氢或无、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_{6-10}的芳环、取代或未取代的5-12元的杂芳环、取代或未取代的C_3-C_8碳环(包括饱和或部分不饱和的情况，包括单环、稠环、螺环或桥环）、取代或未取代的3-8元的杂环(包括饱和或部分不饱和的情况，包括单环、稠环、螺环或桥环）。

8、如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的立体异构体、盐或氘代产物，其特征在于，所述的化合物具有如下式所示的结构：



其中，Q为O、NH、CH_2，或化学键(即，为五元环）；

R_8的定义如上文中所述；

所述的R_{8a}和R_{8b}各自独立地选自下组：H；或所述的R_{8a}和R_{8b}及其相连的碳原子共同构成4-7元的碳环或杂环；

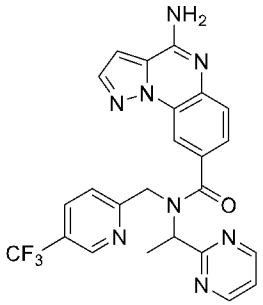
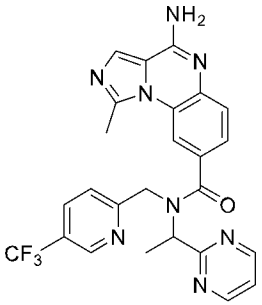
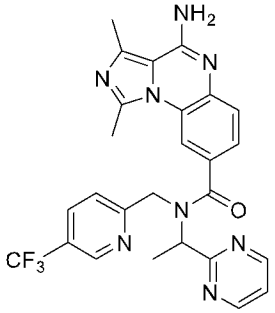
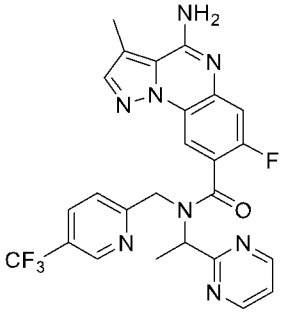
且当所述的R_{8a}和R_{8b}各自独立地为H时，所述的R_{8a}或R_{8b}可以任选地被R_8取代；当所述的R_{8a}和R_{8b}及其相连的碳原子共同构成4-7元的碳环或杂环时，所述的R_8可以位于该碳环或杂环上。

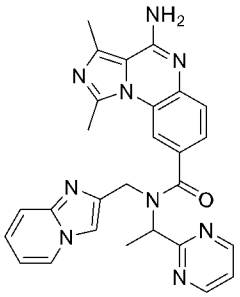
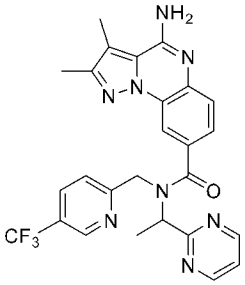
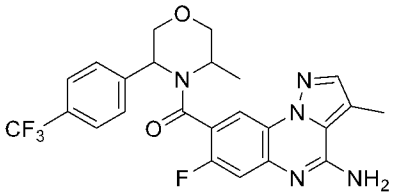
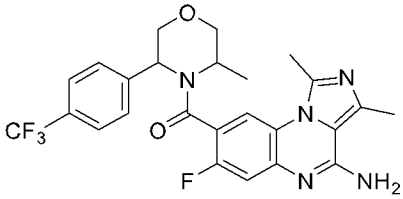
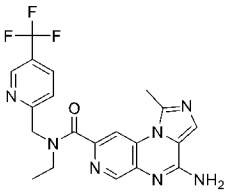
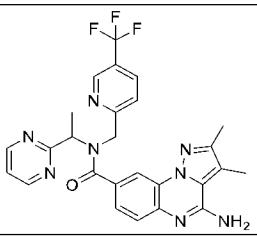
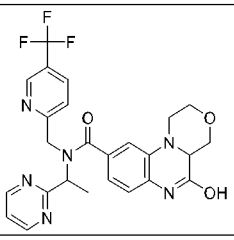
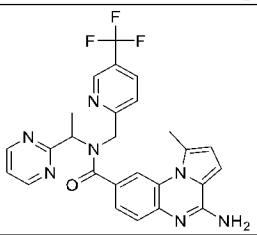
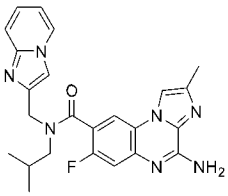
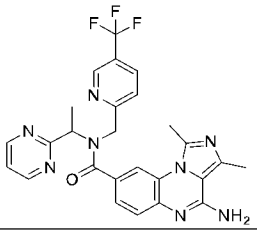
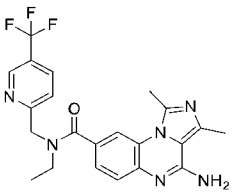
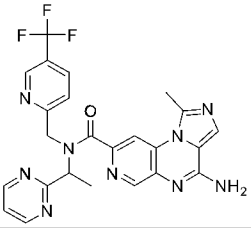
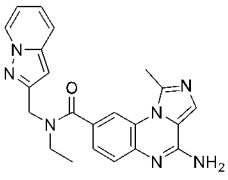
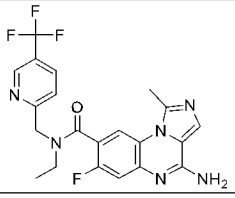
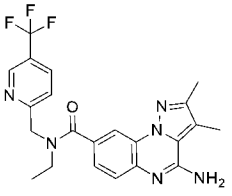
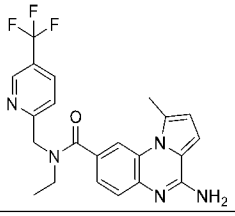
9、如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的立体异构体、盐或氘代产物，其特征在于，所述的R_3选自下组：H、氘、卤素、氰基、取代或未取代的C_1-C_6烷基。

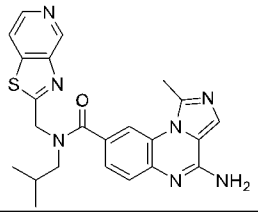
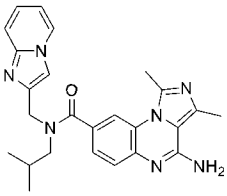
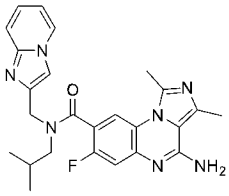
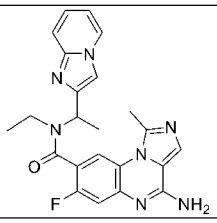
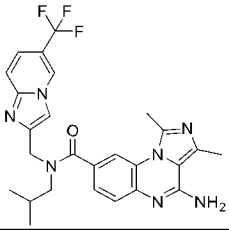
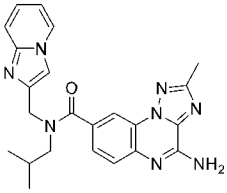
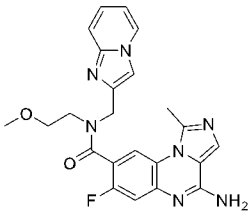
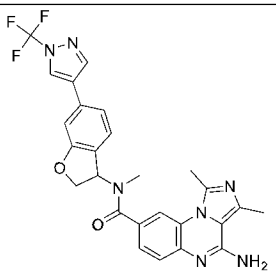
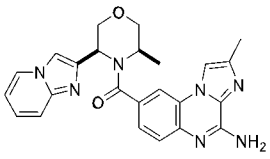
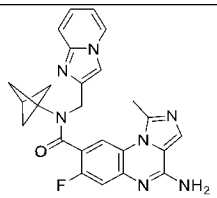
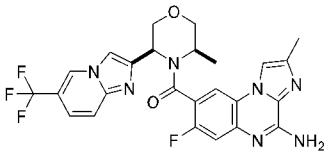
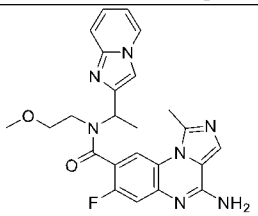
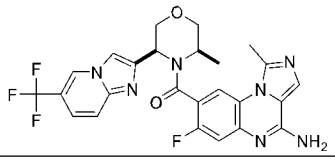
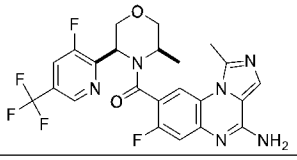
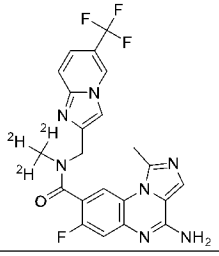
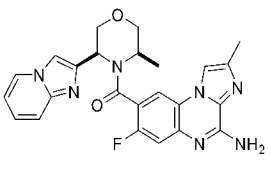
10、如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的立体异构体、盐或氘代产物，其特征在于，所述的R_2为取代或未取代的5-7元杂芳环；且所述的A环选自下组：取代或未取代的5-6元芳环或杂芳环、取代或未取代的7-10元的稠合二环杂芳基；所述的R_8为CF_3。

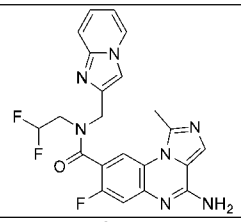
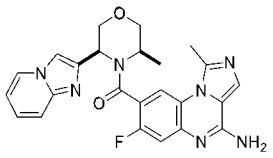
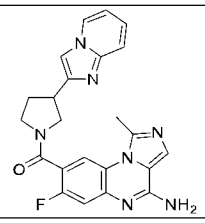
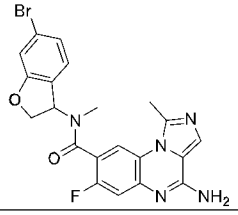
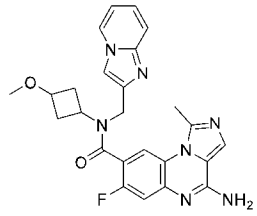
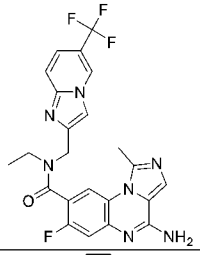
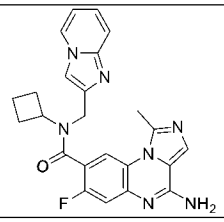
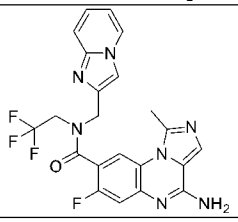
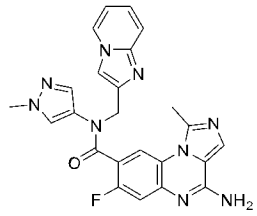
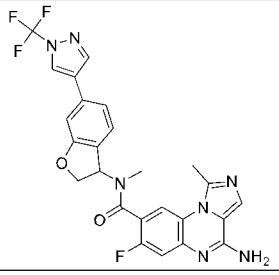
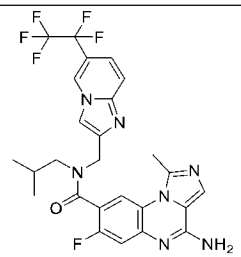
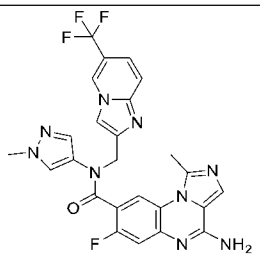
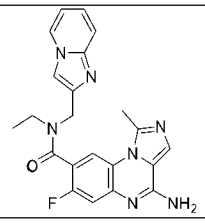
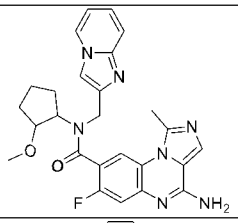
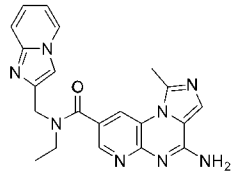
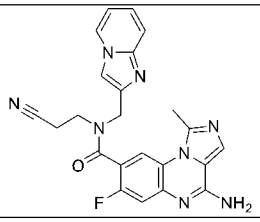
11、如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的立体异构体、盐或氘代产物，其特征在于，所述的化合物选自下组：

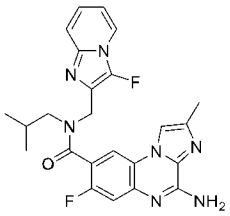
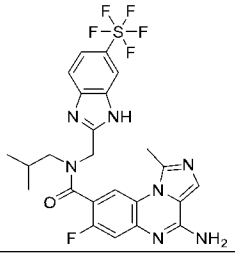
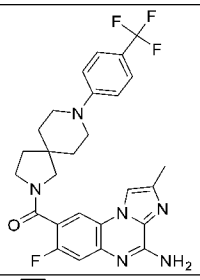
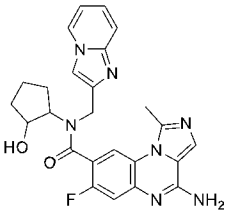
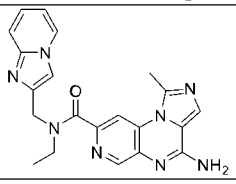
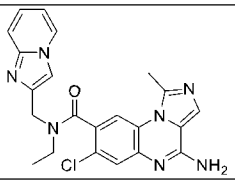
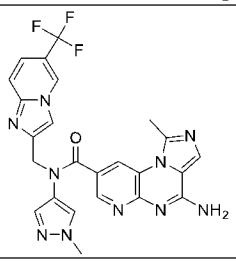
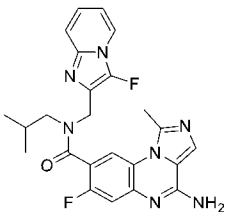
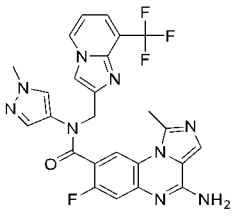
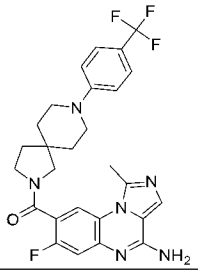
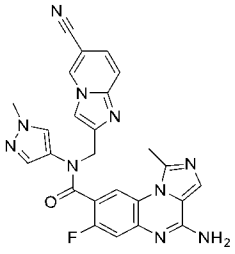
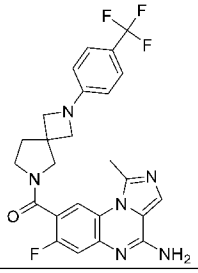
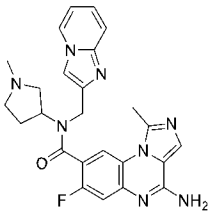
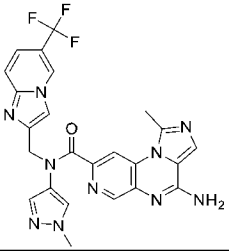
表1

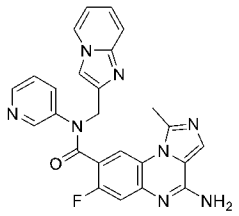
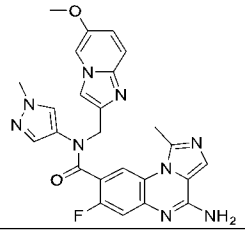
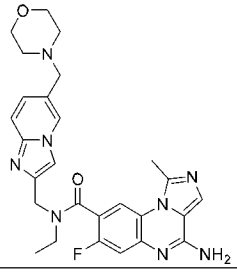
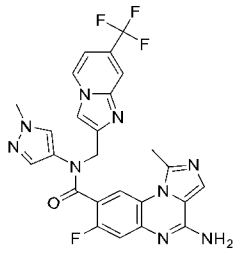
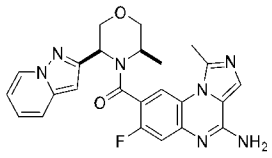
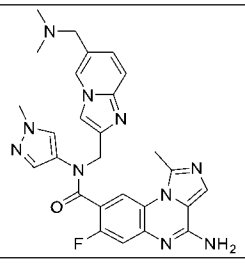
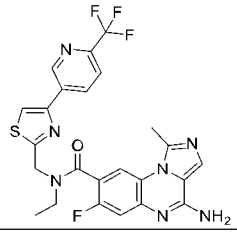
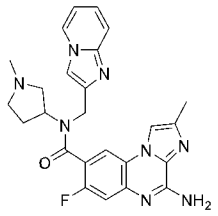
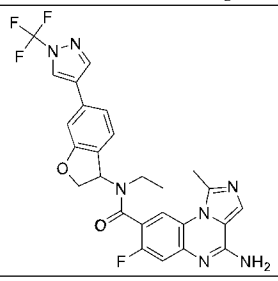
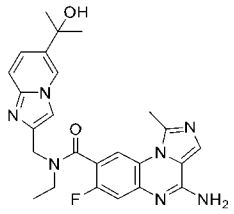
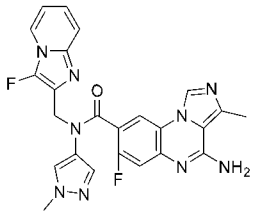
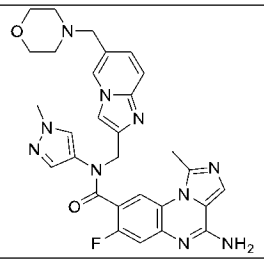
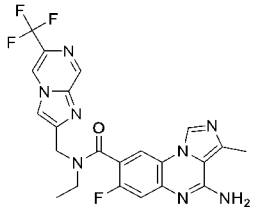
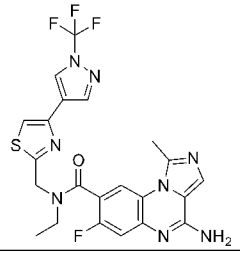
No.	结构	No.	结构
1		2	
3		4	

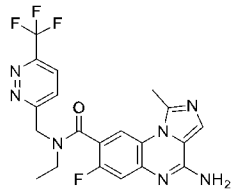
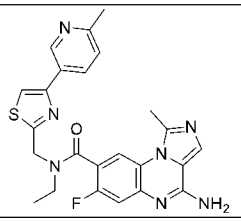
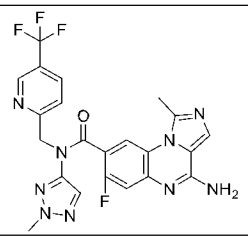
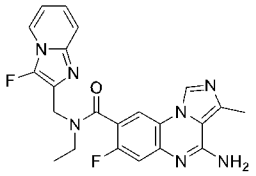
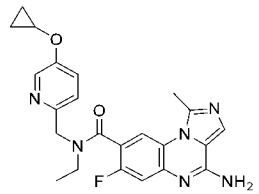
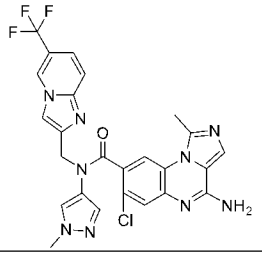
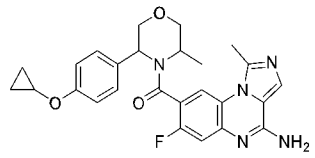
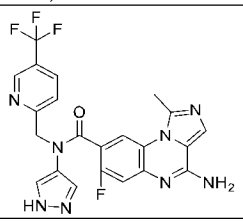
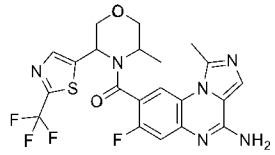
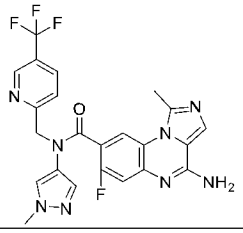
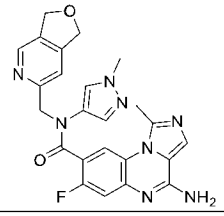
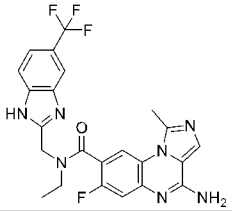
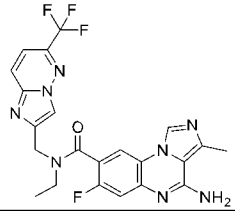
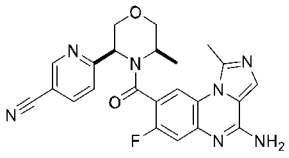
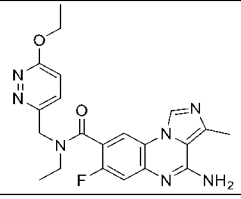
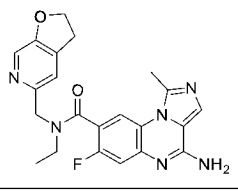
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

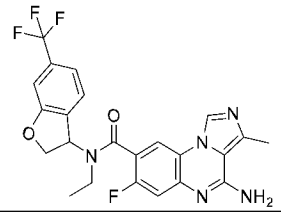
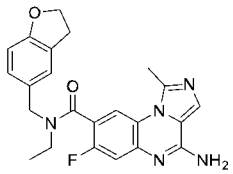
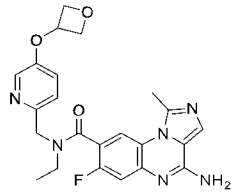
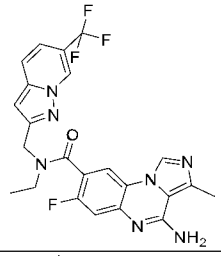
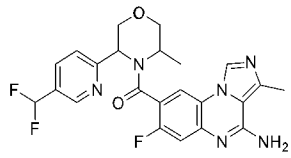
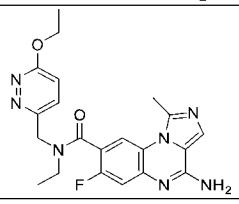
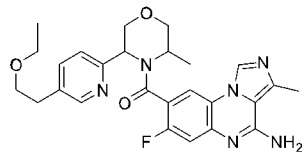
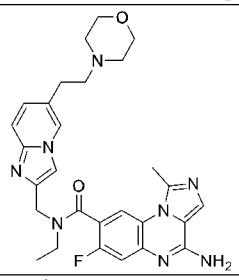
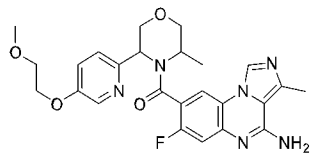
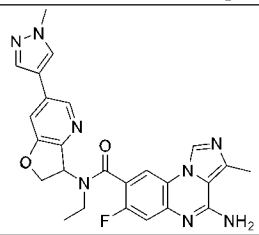
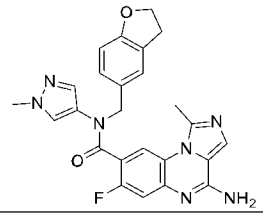
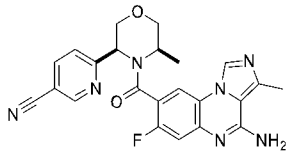
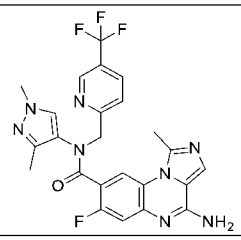
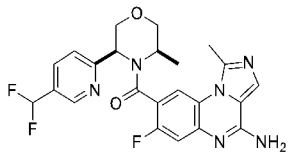
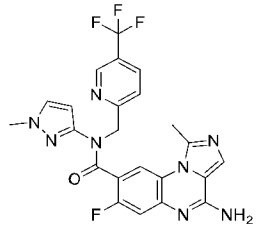
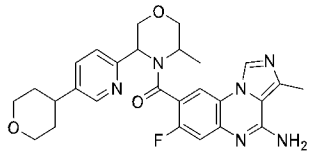
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

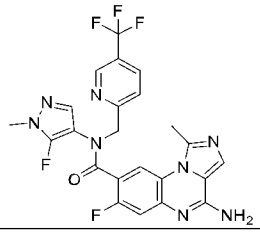
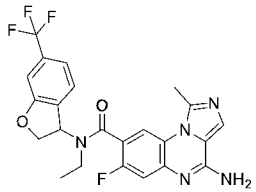
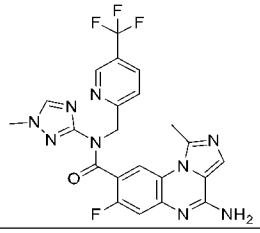
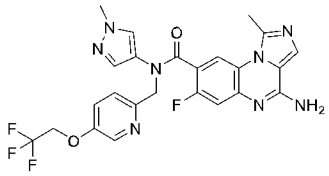
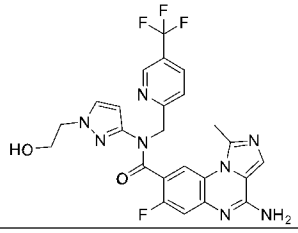
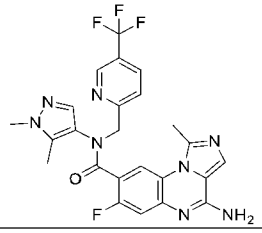
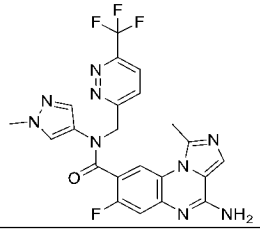
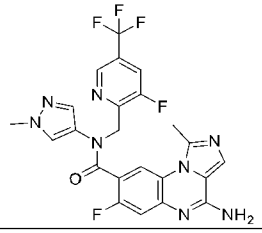
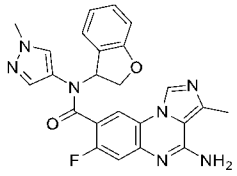
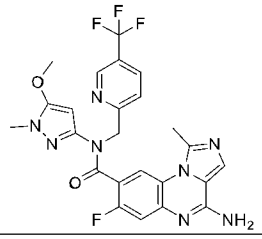
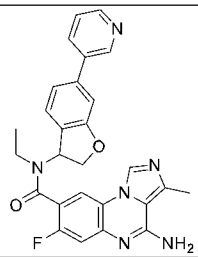
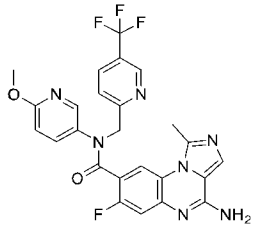
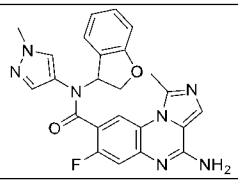
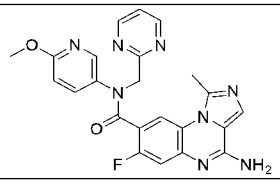
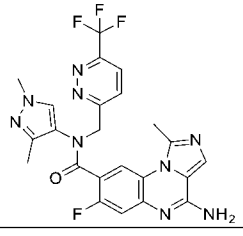
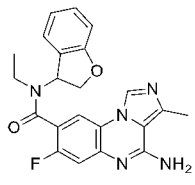
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

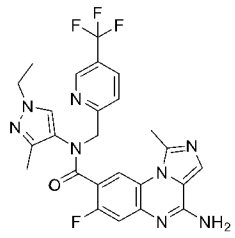
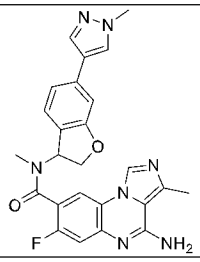
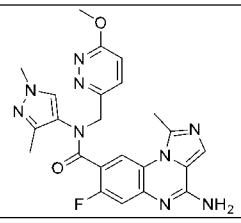
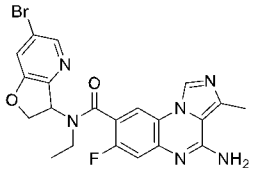
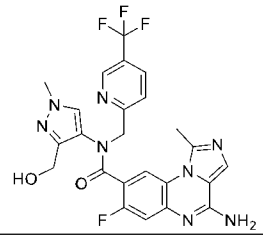
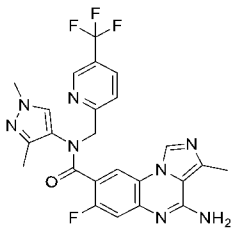
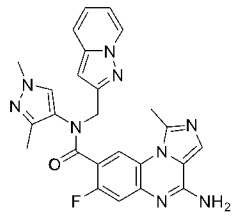
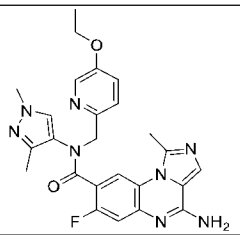
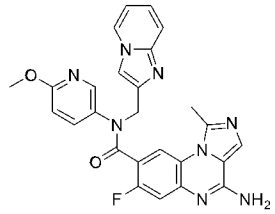
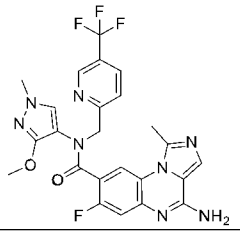
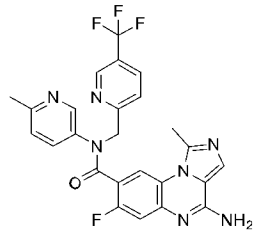
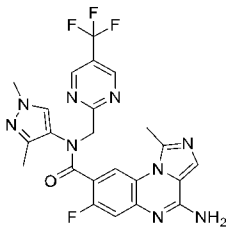
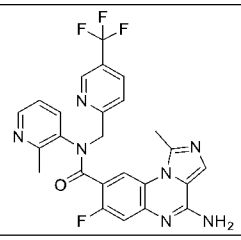
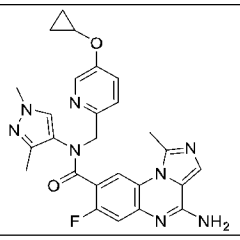
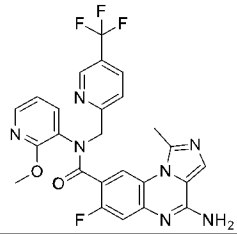
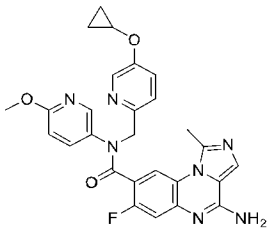
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	

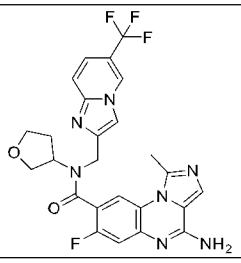
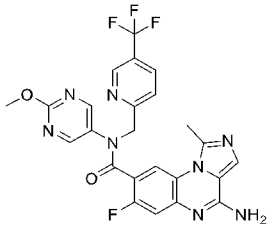
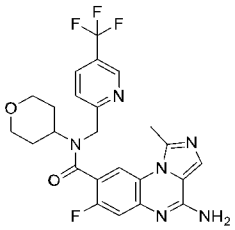
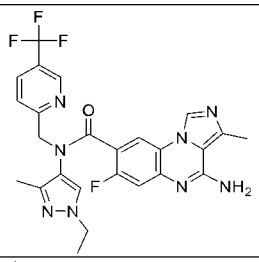
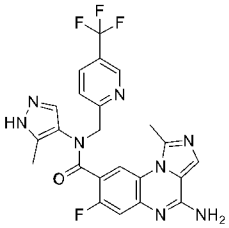
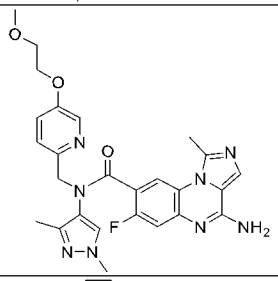
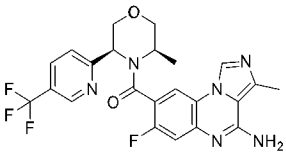
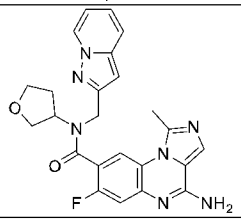
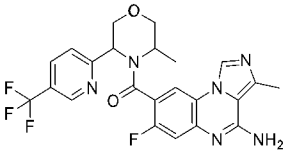
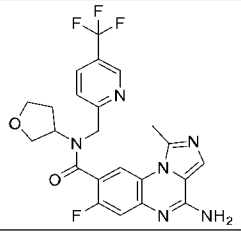
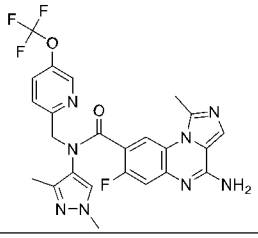
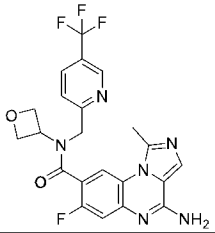
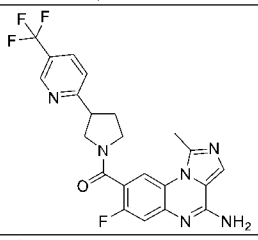
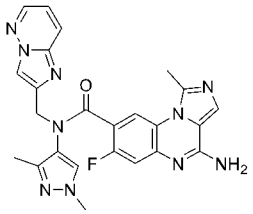
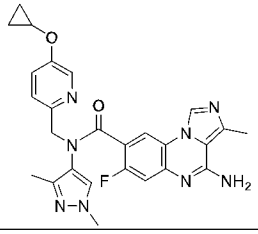
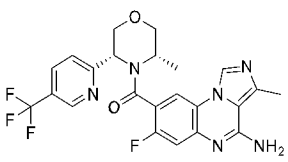
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

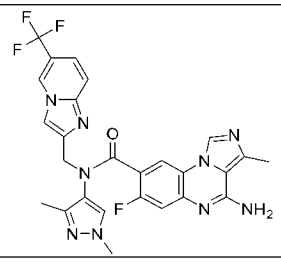
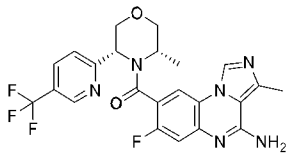
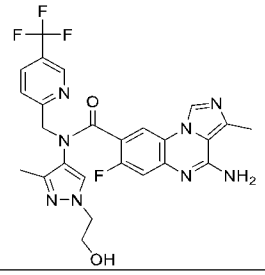
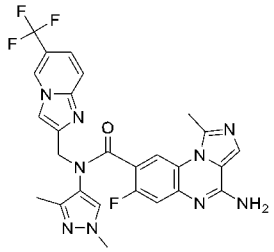
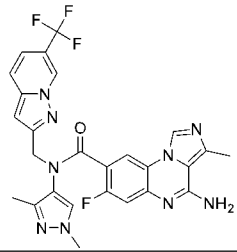
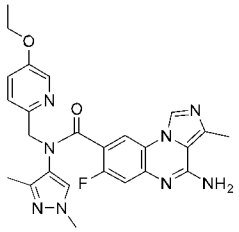
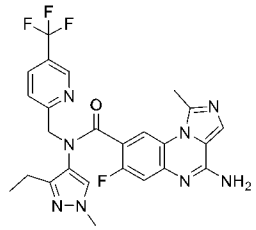
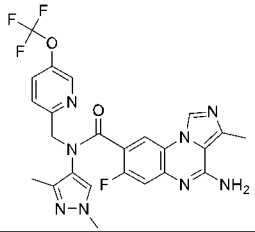
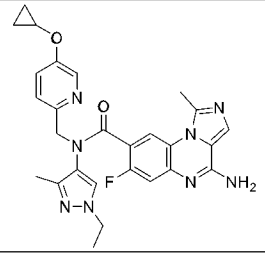
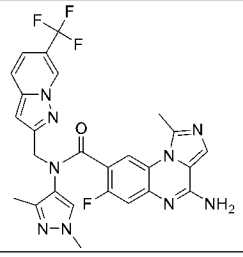
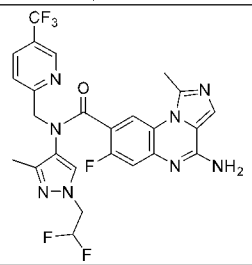
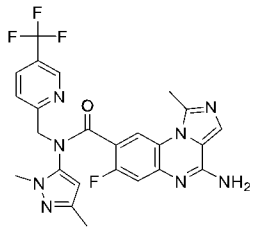
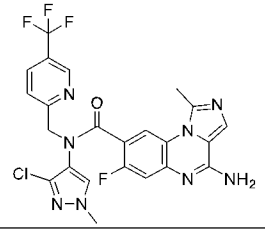
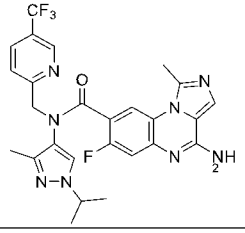
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

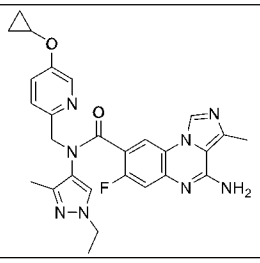
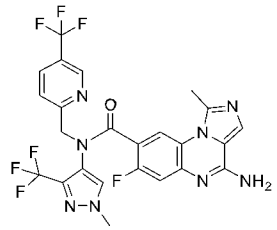
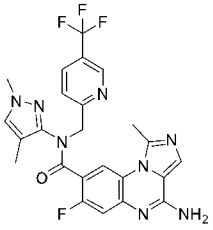
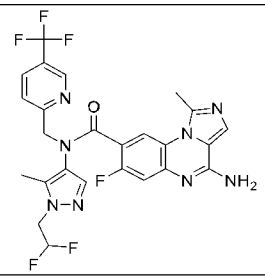
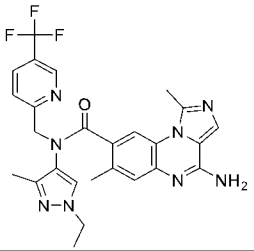
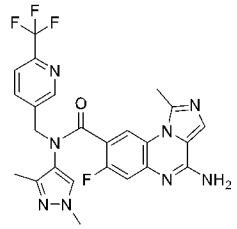
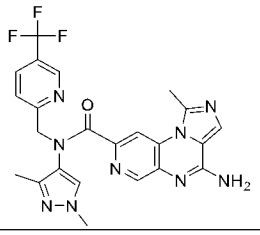
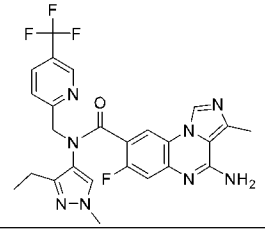
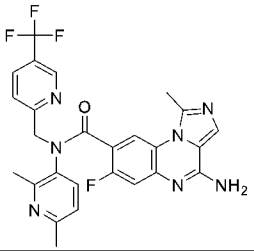
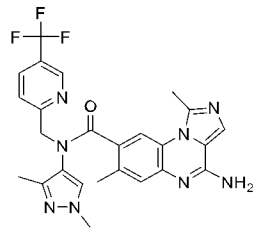
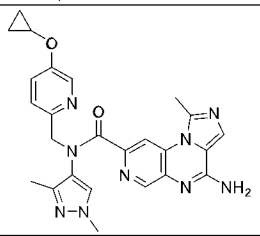
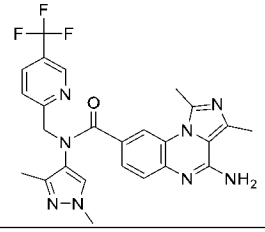
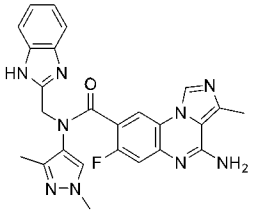
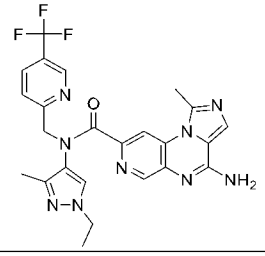
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	

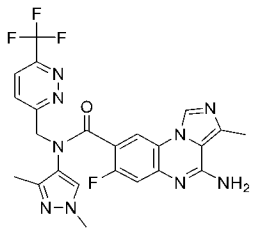
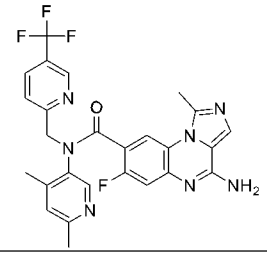
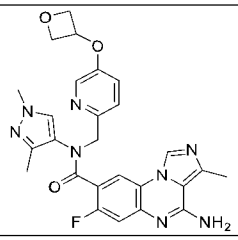
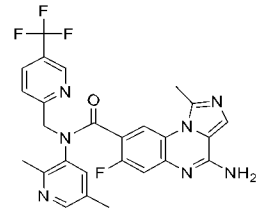
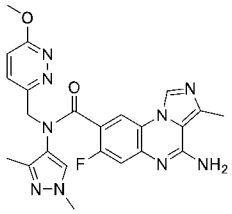
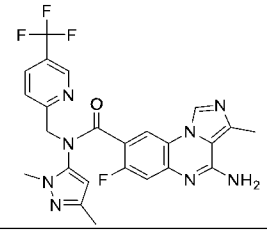
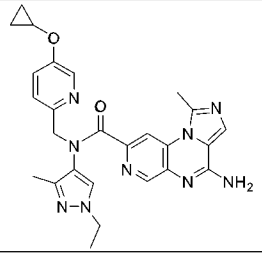
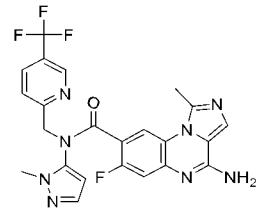
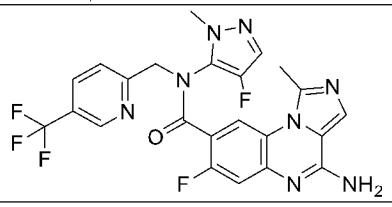
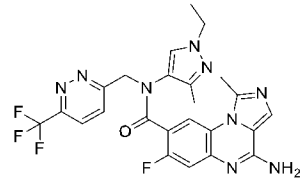
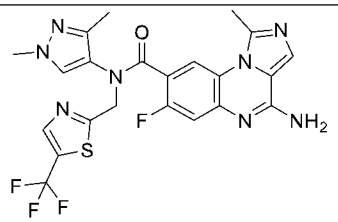
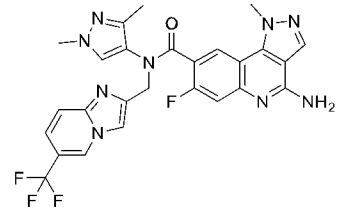
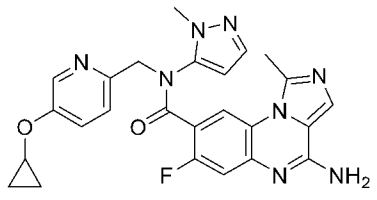
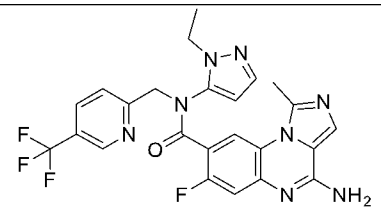
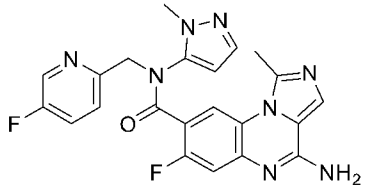
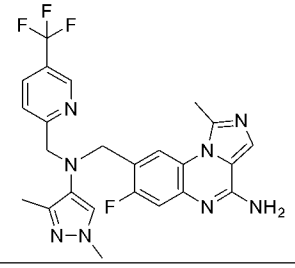
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

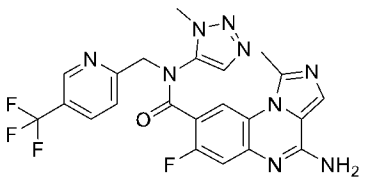
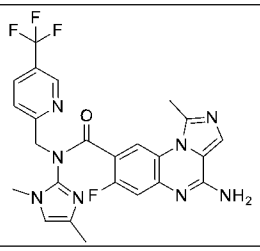
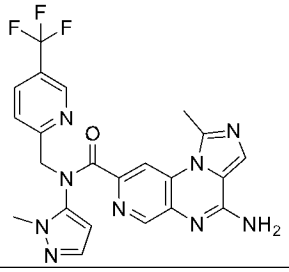
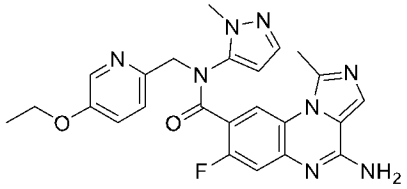
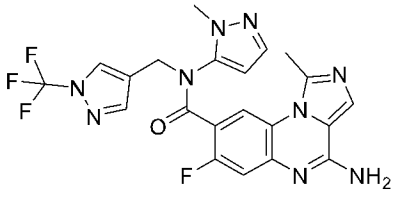
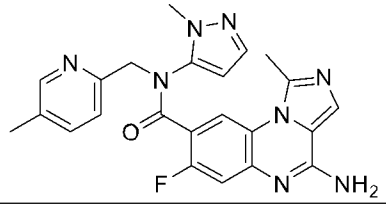
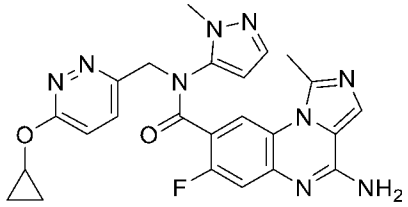
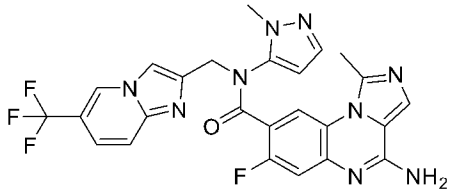
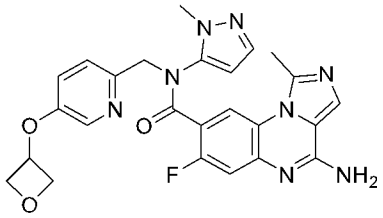
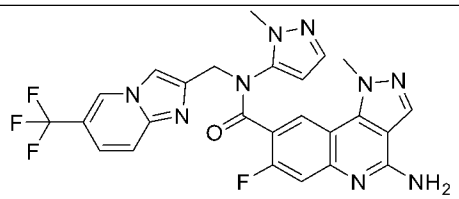
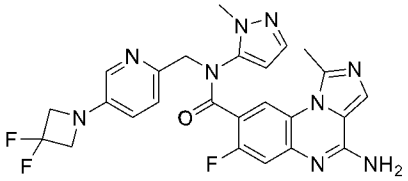
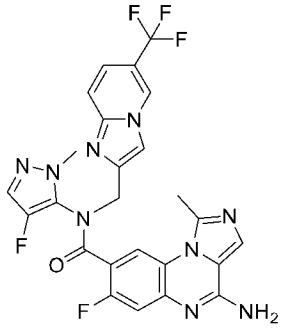
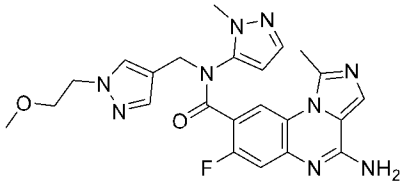
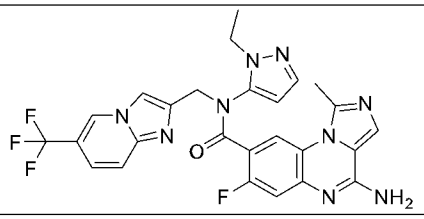
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
143		144	
145		146	

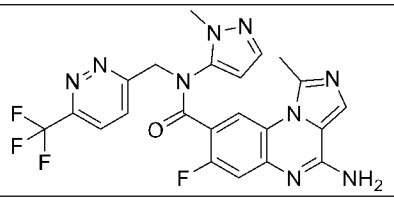
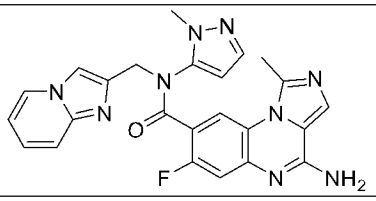
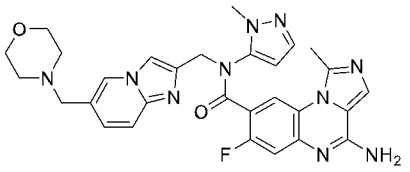
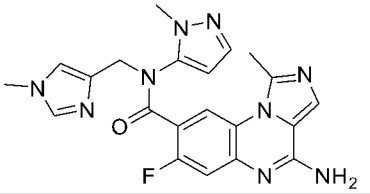
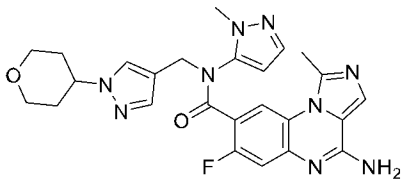
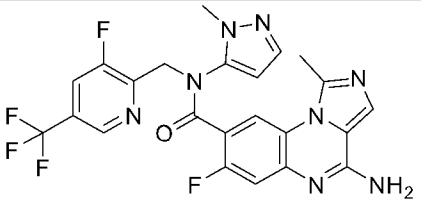
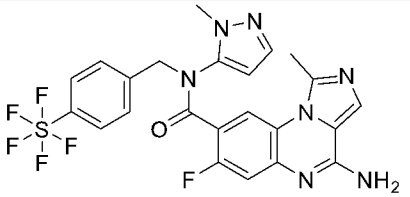
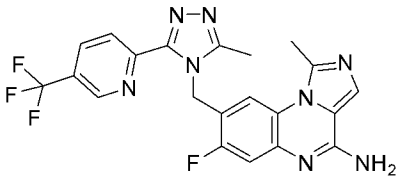
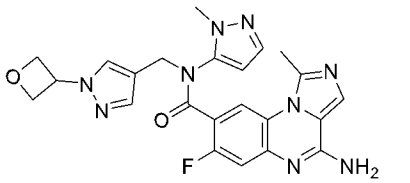
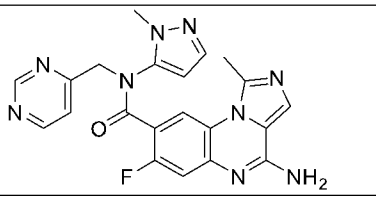
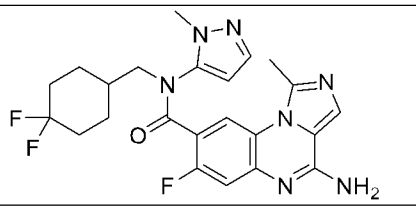
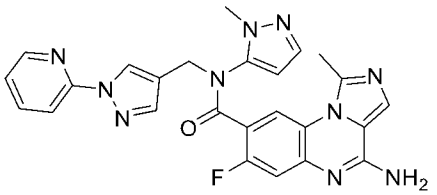
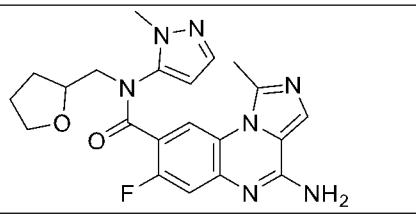
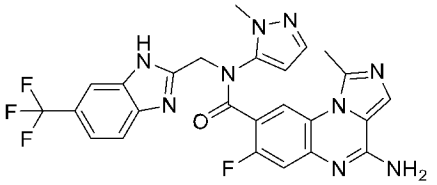
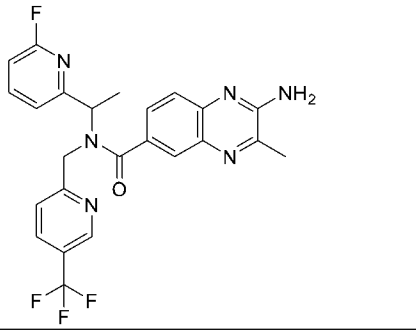
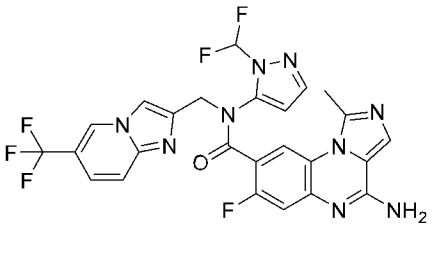
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	

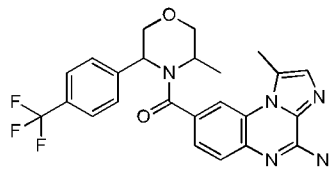
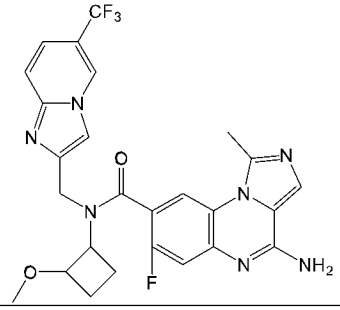
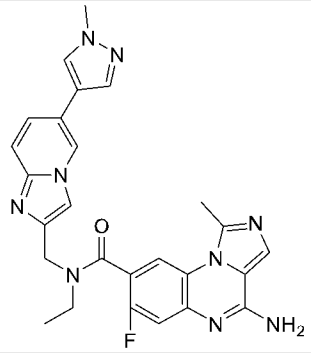
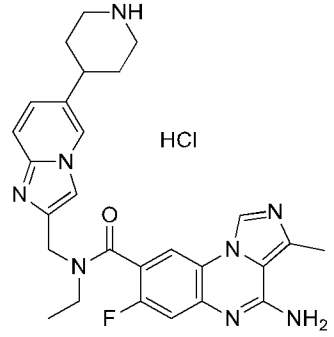
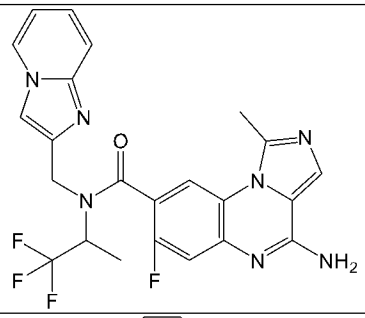
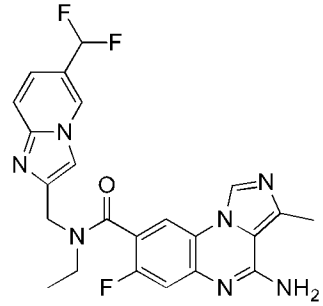
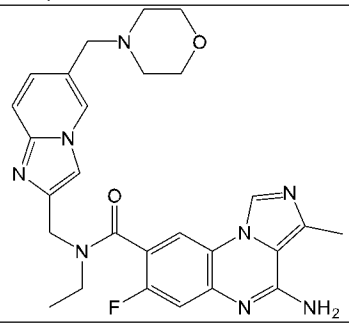
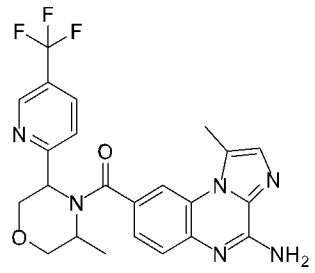
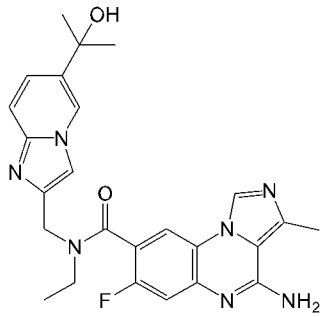
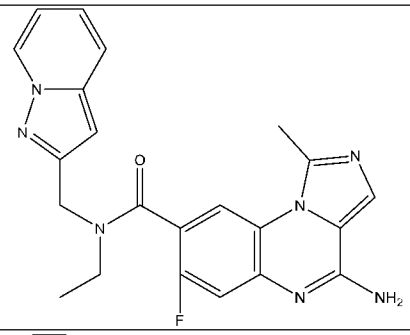
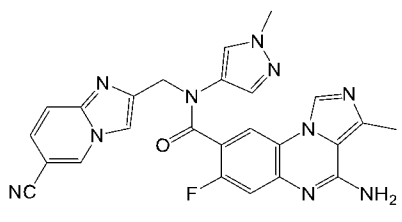
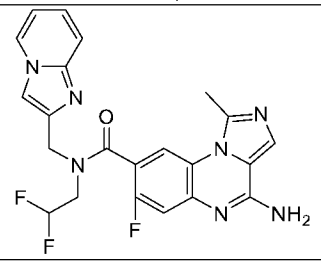
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	

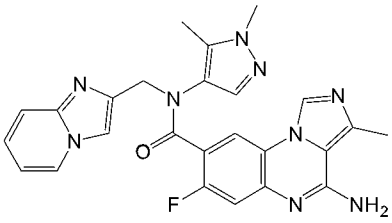
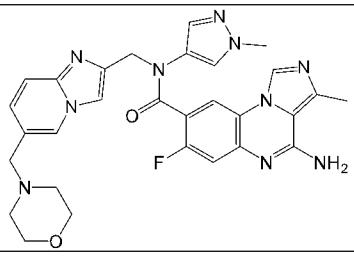
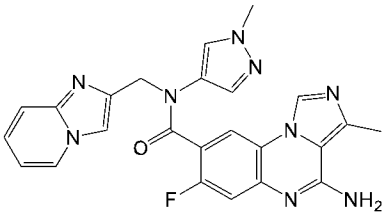
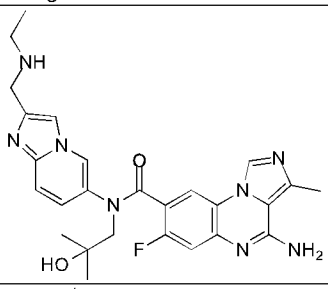
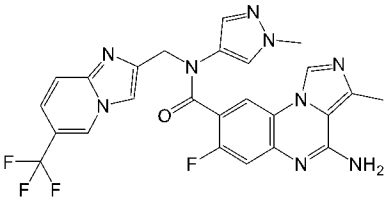
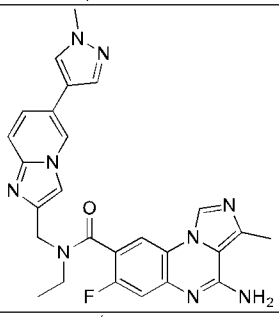
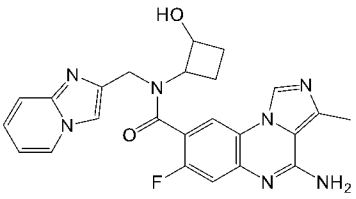
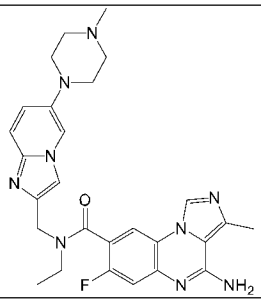
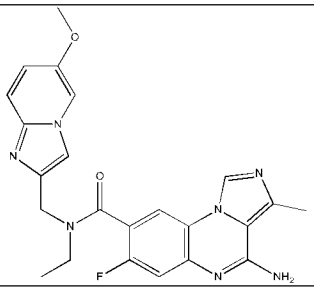
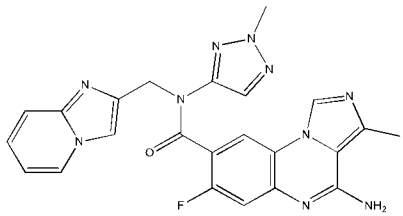
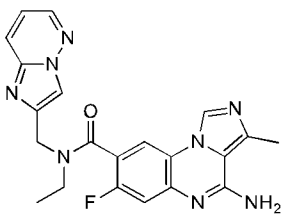
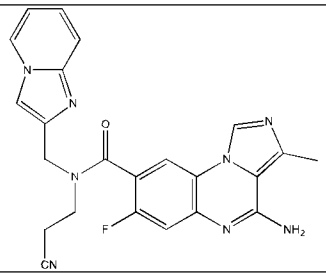
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
187		188	
189		190	
191		192	

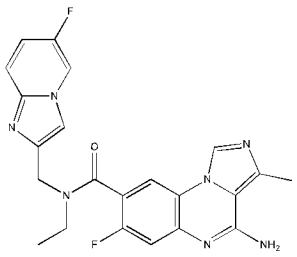
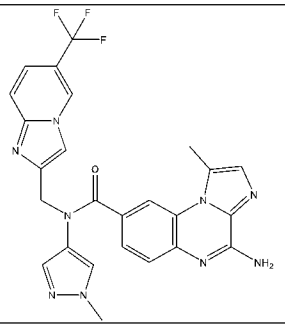
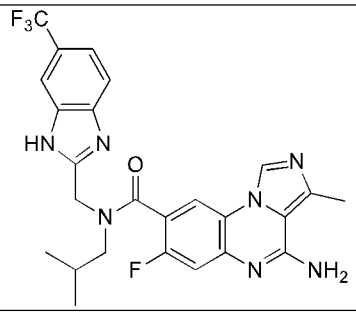
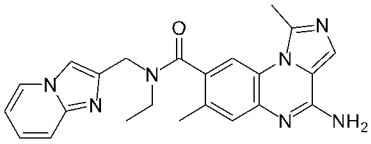
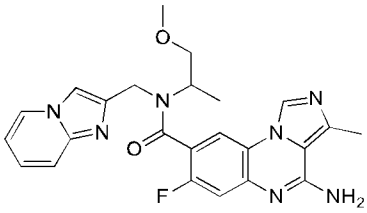
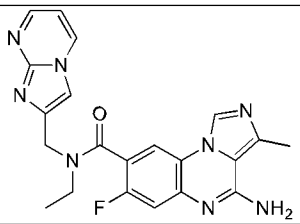
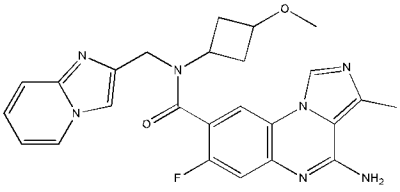
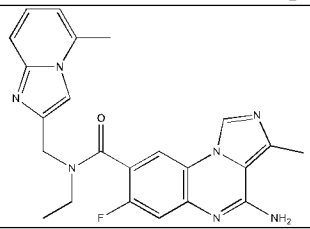
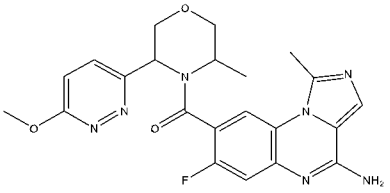
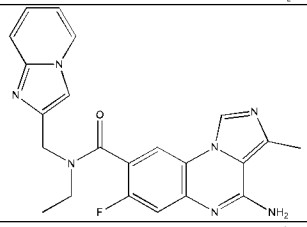
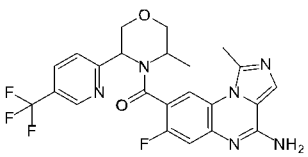
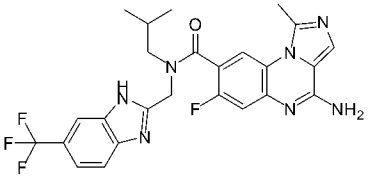
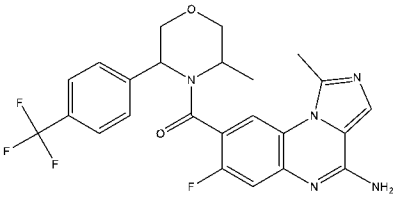
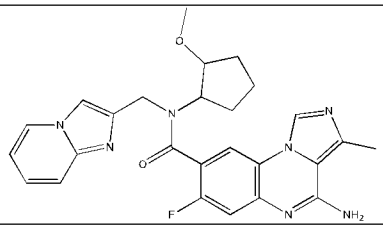
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	

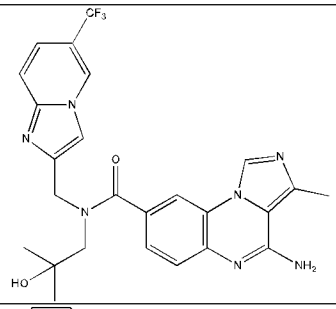
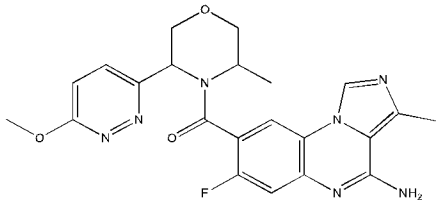
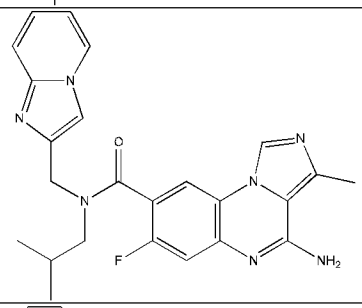
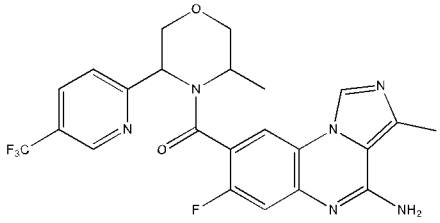
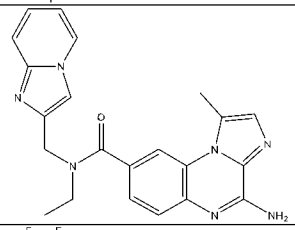
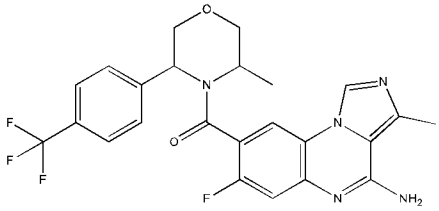
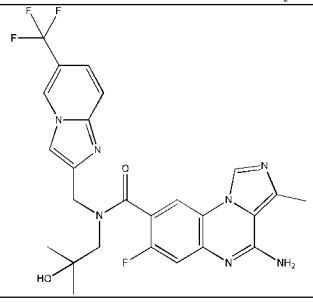
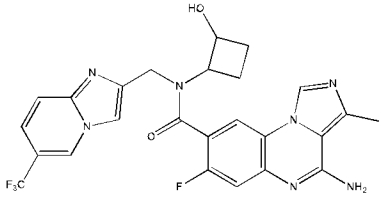
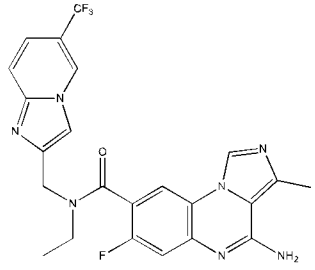
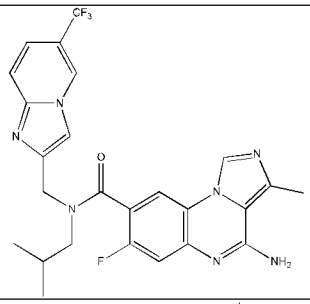
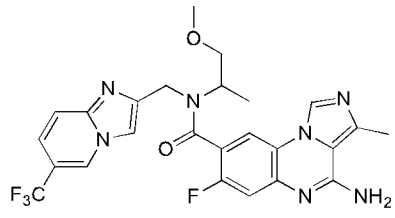
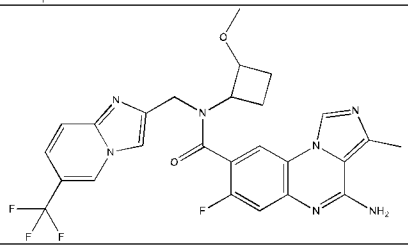
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	

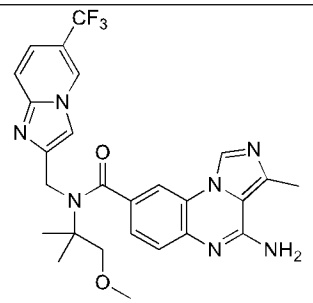
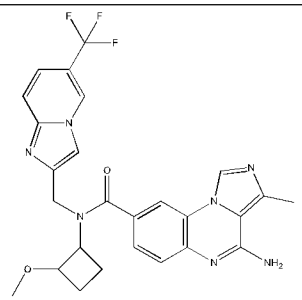
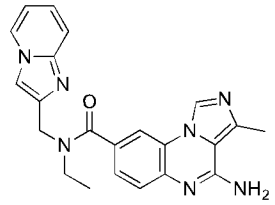
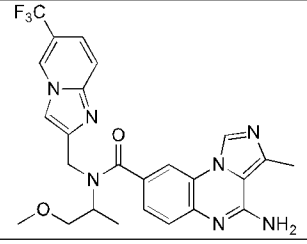
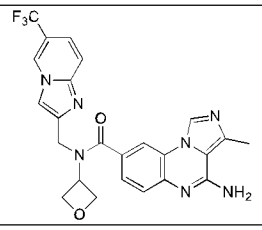
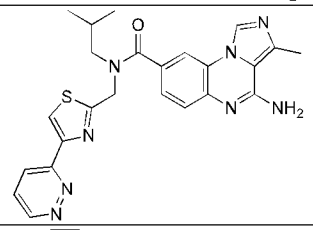
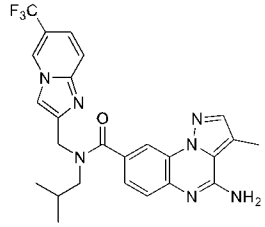
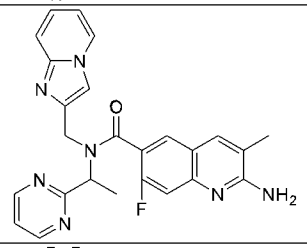
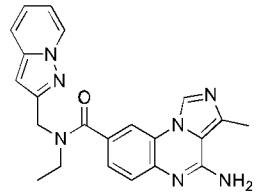
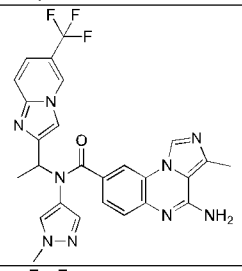
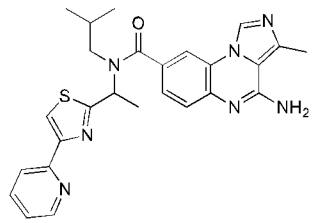
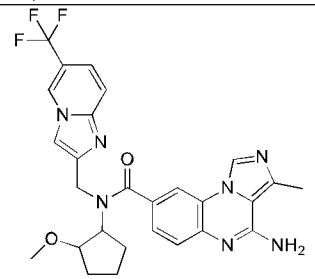
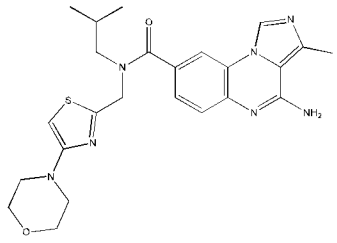
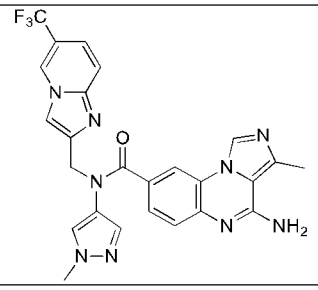
223		224	
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	

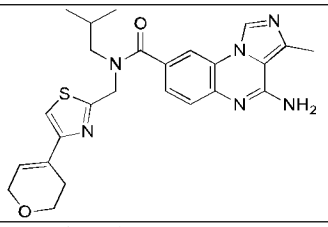
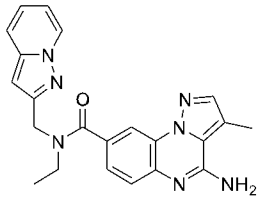
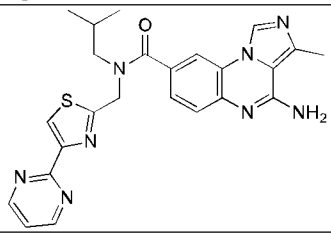
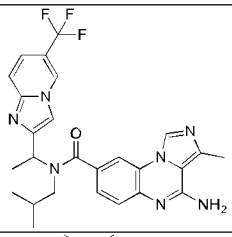
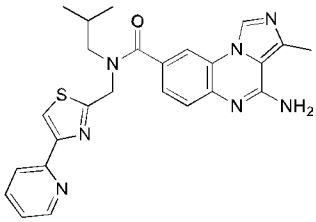
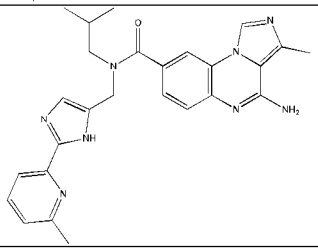
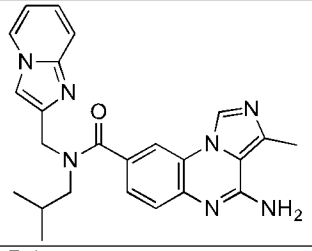
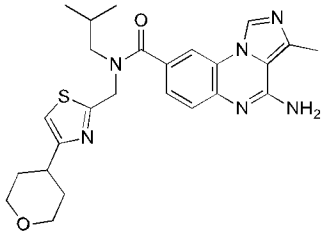
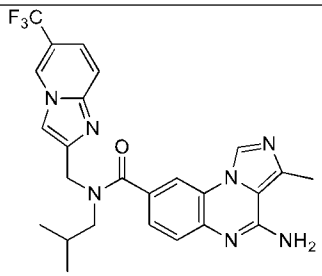
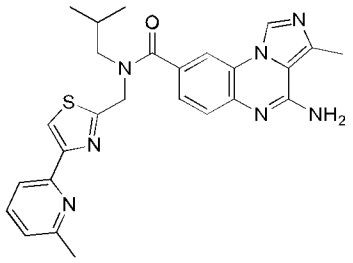
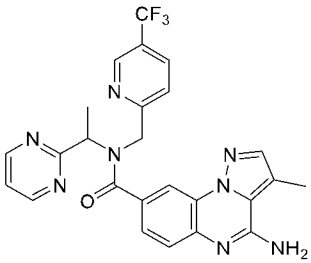
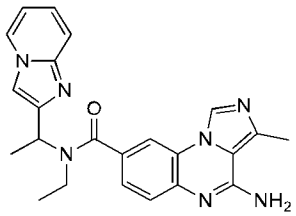
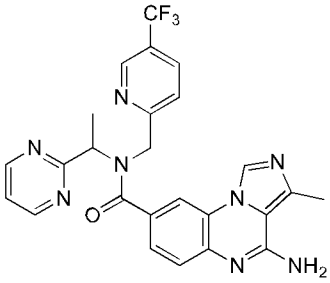
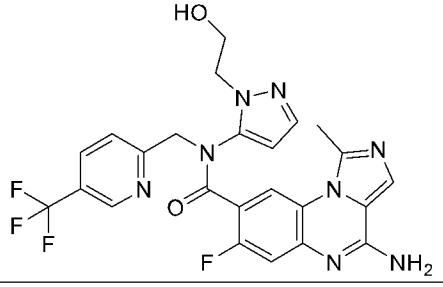
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	

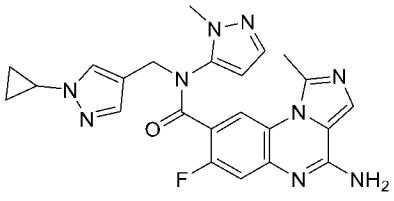
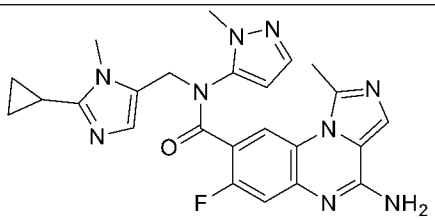
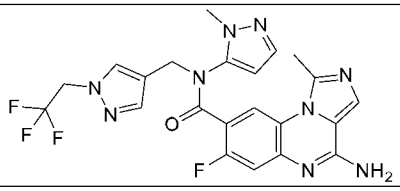
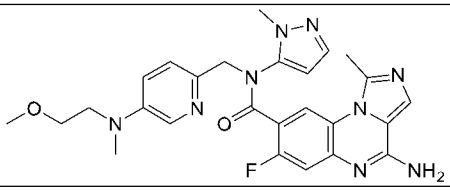
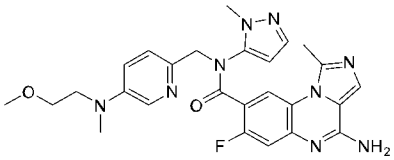
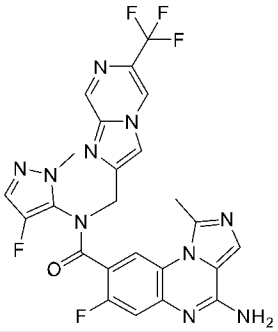
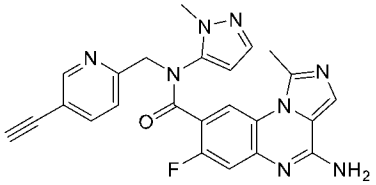
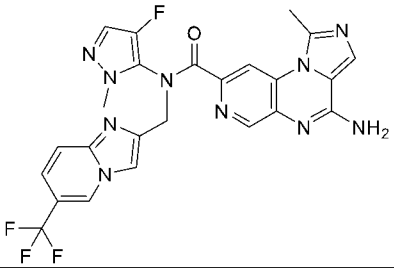
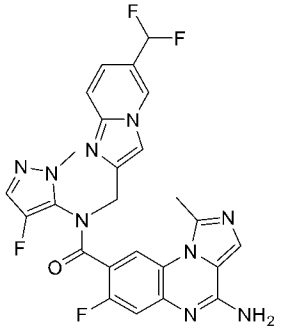
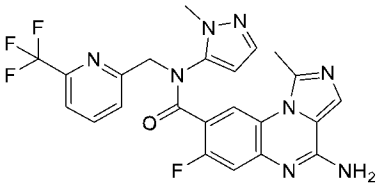
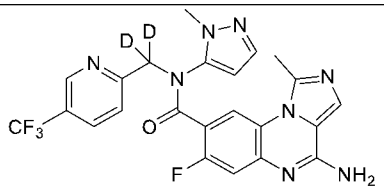
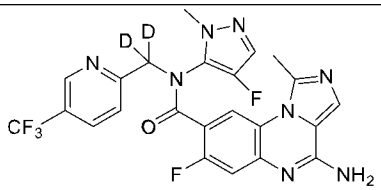
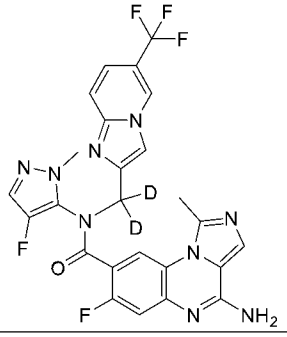
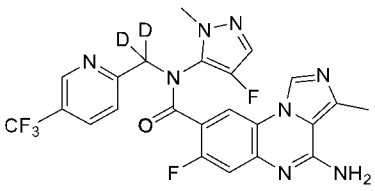
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	
261		262	

263		264	
265		266	
267		268	
269		270	
271		272	
273		274	
275		276	

277		278	
279		280	
281		282	
283		284	
285		286	
287		288	

289		290	
291		292	
293		294	
295		296	
297		298	
299		300	
301		302	

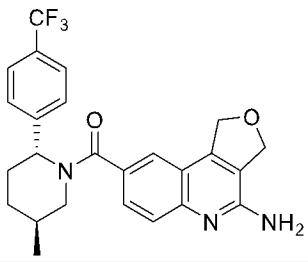
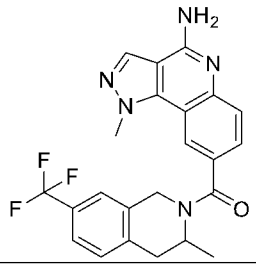
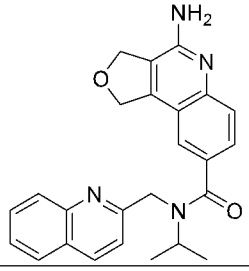
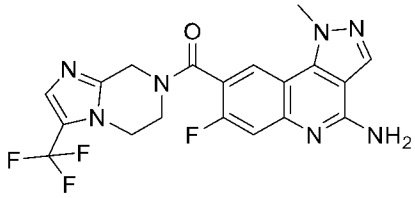
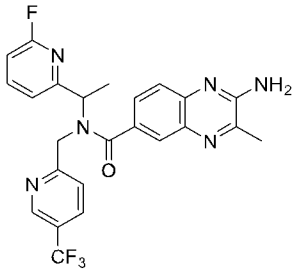
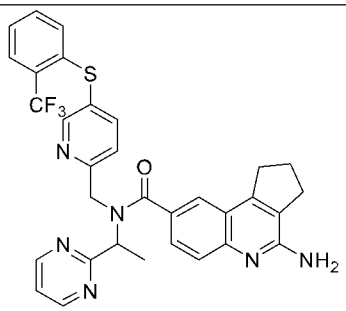
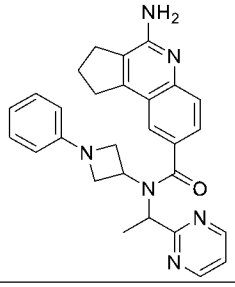
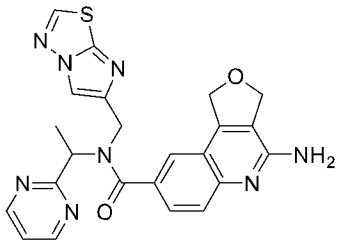
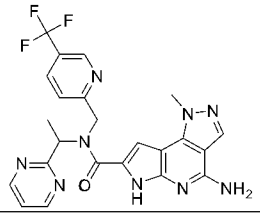
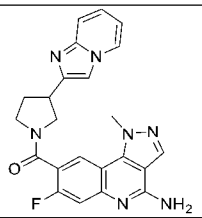
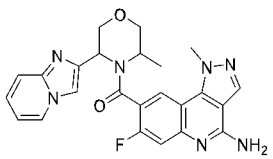
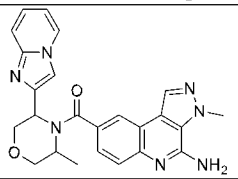
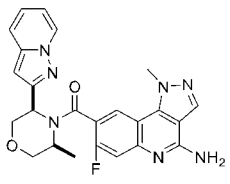
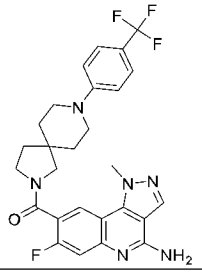
303		304	
305		306	
307		308	
309		310	
311		312	
313		314	
315		316	

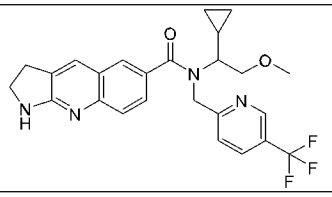
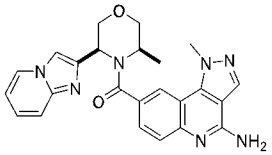
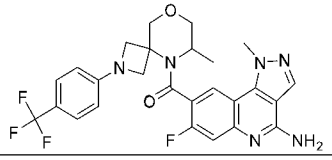
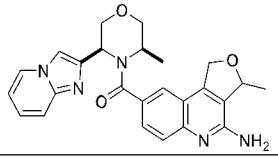
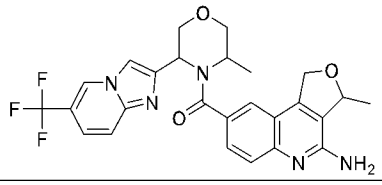
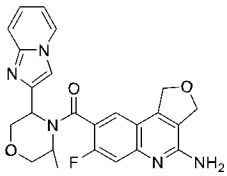
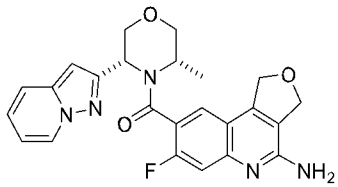
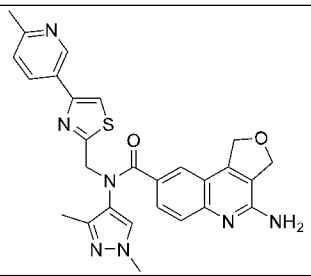
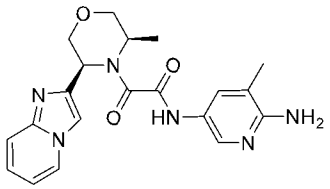
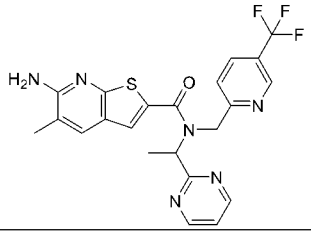
317		318	
319		320	
321		322	
323		324	
325		326	
327		328	
329		330	

。

12、一种选自下组的化合物，或其药学上可接受的立体异构体、盐或氘代产物：

表2

401		402	
403		404	
237		406	
407		408	
409		410	
411		412	
413		414	

415		416	
417		418	
419		420	
421		422	
423		425	

。

13、一种药物组合物，其特征在于，所述的药物组合物含有治疗有效量的如权利要求1-12任一所述的化合物、其可药用的盐、外消旋体、光学异构体、立体异构体或互变异构体中的一种或多种，以及一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。

14、如权利要求1-12任一所述的化合物、其外消旋体、立体异构体或可药用盐在制备治疗或预防与PRMT5的基因水平异常或表达异常(如对应的核酸突变、缺失，或MTAP基因水平异常，或所述的甲基转移酶产生异位或融合或过高表达)相关的疾病的药物中的用途。

15、如权利要求14所述的用途，其特征在于，所述的疾病选自下组：所述疾病或病症卵巢癌、食管癌、肺癌、淋巴癌、胶质母细胞瘤、结肠癌、黑色素瘤、胃癌、胰腺癌或膀胱癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/105593

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F5/02(2006.01)i; C07D487/14(2006.01)i; C07D491/14(2006.01)i; C07D491/04(2006.01)i; A61K31/4353(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC:C07F C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

CNABS; WPABS; DWPI; VEN; CNKI; CNTXT; USTXT; WOTXT; EPTXT; STN-REGISTRY; STN-CAPLUS; PATENTICS; 超星读秀, DUXIU; ISI-Web of Science: 上海赛岚生物科技有限公司, 王龙, 吴海平, 米沅, 刘依林, 富兴年, 王猛, 石慧, 郭剑南, 结构式检索, 甲基转移酶, 肿瘤, 癌, PRMT5, MTAP, cancer, tumor, tumour

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2022132914 A1 (AMGEN INC.) 23 June 2022 (2022-06-23) claims 1 and 22-24, and description, paragraph [0066]	1-15
A	WO 2020033282 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP. et al.) 13 February 2020 (2020-02-13) entire document	1-15
A	WO 2021163344 A1 (AMGEN INC.) 19 August 2021 (2021-08-19) entire document	1-15
A	WO 2020033285 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP. et al.) 13 February 2020 (2020-02-13) entire document	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 September 2023	**08 October 2023**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/105593

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2022132914 A1	23 June 2022	US 2022194955 A1	23 June 2022
		TW 202233183 A	01 September 2022
		AR 124369 A1	22 March 2023
WO 2020033282 A1	13 February 2020	US 2021277009 A1	09 September 2021
		EP 3833668 A1	16 June 2021
		EP 3833668 A4	11 May 2022
WO 2021163344 A1	19 August 2021	AU 2021219730 A1	25 August 2022
		JP 2023513580 A	31 March 2023
		EP 4103558 A1	21 December 2022
		US 2023159510 A1	25 May 2023
		CA 3170321 A1	19 August 2021
WO 2020033285 A1	13 February 2020	EP 3833669 A1	16 June 2021
		EP 3833669 A4	11 May 2022
		US 2021309687 A1	07 October 2021

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/105593

A. 主题的分类

C07F5/02(2006.01)i; C07D487/14(2006.01)i; C07D491/14(2006.01)i; C07D491/04(2006.01)i; A61K31/4353(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC:C07F C07D A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

CNABS;WPABS;DWPI;VEN;CNKI;CNTXT;USTXT;WOTXT;EPTXT;STN-REGISTRY;STN-CAPLUS;PATENTICS;超星读秀;ISI-Web of Science:上海赛岚生物科技有限公司，王龙，吴海平，米沅，刘依林，富兴年，王猛，石慧，郭剑南，结构式检索，甲基转移酶，肿瘤，癌，PRMT5, MTAP, cancer, tumor, tumour

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2022132914 A1 (AMGEN INC.) 2022年6月23日 (2022-06-23) 权利要求1、22-24，说明书第[066]段	1-15
A	WO 2020033282 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.等) 2020年2月13日 (2020-02-13) 全文	1-15
A	WO 2021163344 A1 (AMGEN INC.) 2021年8月19日 (2021-08-19) 全文	1-15
A	WO 2020033285 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.等) 2020年2月13日 (2020-02-13) 全文	1-15

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"D" 申请人在国际申请中引证的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年9月18日	2023年10月8日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 王茜 电话号码 (+86) 0512-88996833

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/105593

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2022132914	A1	2022年6月23日	US	2022194955	A1	2022年6月23日
				TW	202233183	A	2022年9月1日
				AR	124369	A1	2023年3月22日
WO	2020033282	A1	2020年2月13日	US	2021277009	A1	2021年9月9日
				EP	3833668	A1	2021年6月16日
				EP	3833668	A4	2022年5月11日
WO	2021163344	A1	2021年8月19日	AU	2021219730	A1	2022年8月25日
				JP	2023513580	A	2023年3月31日
				EP	4103558	A1	2022年12月21日
				US	2023159510	A1	2023年5月25日
				CA	3170321	A1	2021年8月19日
WO	2020033285	A1	2020年2月13日	EP	3833669	A1	2021年6月16日
				EP	3833669	A4	2022年5月11日
				US	2021309687	A1	2021年10月7日