

3CLpro 蛋白酶抑制剂

本申请要求申请日为 2021 年 9 月 7 日的中国专利申请 202111044417.4、申请日为 2021 年 10 月 21 日的中国专利申请 202111226591.0、申请日为 2021 年 12 月 3 日的中国专利申请 202111470155.8、申请日为 2021 年 12 月 31 日的中国专利申请 202111674718.5、申请日为 2022 年 8 月 26 日的中国专利申请 202211031927.2 的优先权，本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明属于药物化学领域，具体涉及冠状病毒 3CLpro 蛋白酶抑制剂，含有所述化合物的药物组合物以及利用本发明化合物治疗冠状病毒感染的方法。

背景技术

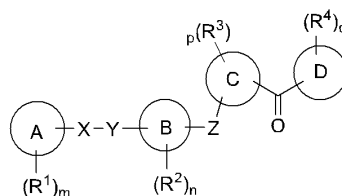
冠状病毒属于单正链 RNA 病毒，冠状病毒家族主要包括新型冠状病毒(SARS-CoV-2)，SARS 冠状病毒(SARS-CoV)，人冠状病毒 229E、人冠状病毒 NL63、人冠状病毒 OC43、人冠状病毒 HKU1、严重急性呼吸综合征冠状病毒(Severe Acute Respiratory Syndrome associated Coronavirus, SARS-CoV)、中东呼吸综合征病毒(Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, MERS-CoV)，其中 SARS-CoV 和 MERS-CoV 是高致病性 HCoV，可引起严重的急性呼吸道综合征并且有较高的致死率。感染新型冠状病毒(2019-nCoV)可引起轻度、中度或重度疾病(包括重症肺炎、脓毒血症和 ARDS 等)。

3CLPro (3C-like protease，又称 3C 样蛋白酶)是新型冠状病毒(COVID-19, SARS-CoV-2)产生的主要蛋白酶，冠状病毒大多数功能蛋白(非结构蛋白)由 ORF1ab 基因编码，先翻译成一个多蛋白体(7096aa)，再由 3CLPro 切割成多个有活性的蛋白如病毒复制蛋白 RdRp。此外，该蛋白可能切割胞内蛋白 NEMO 从而抑制干扰素信号途径的活化。因此抑制 3CLPro 能够有效抑制病毒的感染与复制。

与 SARS 相比，新冠病毒造成的疾病症状更为复杂、传播性更强，截止目前已经在全球确诊 5 亿多例，由于 3C 样蛋白酶在冠状病毒复制中起着至关重要的作用，因此开发针对 3CLPro 抑制剂的冠状病毒治疗药物有非常重要的价值与意义。

发明内容

本发明提供一种式(I)所示的化合物、其异构体或药学上可接受的盐，



(I)

其中，环 A 选自 C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基或 3-12 元杂环基；

X 选自 -(CH₂)_s-C(=O)-或-NH-C(=O)-；

Y 选自 NH 或化学键；

环 B 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基；

Z 选自 -O-、-S-、-CH₂-、-C(=O)-NH-或-(CH₂)_tNH-；

环 C 选自 C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；

环 D 选自 3-12 元杂环基或 5-6 元杂芳基；或者环 D 不存在；R¹ 选自卤素、OH、O、氰基、-NR^{1a}R^{1b}、

C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、-NR^{1a}COR^{1c}、-SR^{1d}或-CONR^{1a}R^{1b}，所述的 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基可进一步被一个或多个卤素取代；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和 R^{1d}各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基或卤代 C₁₋₄ 烷基，所述 C₁₋₄ 烷基可以被一个或多个氘取代；

或者，位于环 A 同一个 C 原子上的两个 R¹ 可以一起形成=CH₂、=S 或者 C₃₋₅ 环烷基；

R² 选自氘、氰基、C₂₋₄ 炔基、卤素、C₁₋₄ 烷基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、氘代 C₁₋₄ 烷氧基、-C(=O)-NR^{2a}R^{2b}、-C₂₋₄ 炔基-R^{2c}、5-6 元的杂芳基或-O-(CH₂)_y-R^{2d}；

R^{2c} 选自 5-6 元的杂芳基，所述的 5-6 元的杂芳基可进一步被 C₁₋₄ 烷基所取代；

R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、苯基、5-9 元的杂芳基、5-6 元的杂环基或 C₃₋₅ 环烷基，所述的 C₁₋₄ 烷基、苯基、5-9 元的杂芳基、5-6 元的杂环基、C₃₋₅ 环烷基可进一步被一个或多个选自甲基、乙基、环丙基、卤素、CF₃、-CH₂CF₃、苯基、甲氧基、吡啶基、嘧啶基、四氢吡喃基或-CH₂CH₂OCH₃ 的取代基所取代，所述的吡啶基、嘧啶基或四氢吡喃基可进一步被一个或多个甲基、CF₃、卤素、-NHCH₃ 或-CHF₂ 所取代；

或者，R^{2a}、R^{2b} 与其相连的 N 原子一起形成 4-9 元的杂环基或 5-9 元的杂芳基，所述的 4-9 元的杂环基或 5-9 元的杂芳基可进一步被一个或多个选自 C₁₋₄ 烷基、卤素、羟基或-CH₂CH₂OCH₃ 的取代基所取代；

R^{2d} 选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、苯基、5-6 元杂芳基或 5-6 元的杂环基，所述的苯基、5-6 元杂芳基或 5-6 元的杂环基可进一步被一个或多个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代；y 选自 0、1 或 2；

R³ 选自硝基、卤素、羟基、氰基、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、-NR^{3a}R^{3b} 或-N(R^{3a}R^{3b}R^{3c})⁺；

R^{3a}、R^{3b} 或 R^{3c} 各自独立地选自 H 或 C₁₋₄ 烷基；

R⁴ 选自卤素、羟基、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、3-8 元杂环基、-C(=O)R^{4a}、-NHC(=O)R^{4a}、-(CH₂)_rOR^{4b}、-NR^{4c}R^{4d}、C₁₋₄ 烷氧基、-(CH₂)_x-C₃₋₆ 环烷基、-NR^{4a}-(CH₂)_x-C₆₋₁₀ 芳基，所述的芳基可进一步被卤素取代；

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c} 或 R^{4d} 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、5-6 元杂环基或 C₃₋₆ 环烷基；

或者 R^{4c}、R^{4d} 与其相连的 N 原子一起形成六元杂环；

x 为 0、1 或 2；r 选自 0、1、2 或 3；

m、n、p 和 q 各自独立选自 0、1、2、3、4 或 5；

s 和 t 各自独立选自 0 或 1。

本发明某些实施方案，环 A 为 C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基或 3-12 元杂环基；

X 为-(CH₂)_s-C(=O)-或-NH-C(=O)-；

Y 选自 NH 或化学键；

环 B 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基；

Z 选自-O-、-S-、-CH₂-、-C(=O)-NH-或-(CH₂)_tNH-；

环 C 选自 C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；

环 D 为 3-12 元杂环基；或者环 D 不存在；

R¹ 选自卤素、OH、O、氰基、-NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、-NR^{1a}COR^{1c}、-SR^{1d}或-CONR^{1a}R^{1b}，所述的 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基可进一步被一个或多个卤素取代；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和 R^{1d}各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基或卤代 C₁₋₄ 烷基；

或者，位于环 A 同一个 C 原子上的两个 R¹ 可以一起形成=CH₂、=S 或者 C₃₋₅ 环烷基；

R² 选自卤素、C₁₋₄ 烷基、羟基或 C₁₋₄ 烷氧基；

R^3 选自硝基、卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{3a}R^{3b}$ 或 $-N(R^{3a}R^{3b}R^{3c})^+$;
 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 各自独立地选自 H 或 C_{1-4} 烷基;
 R^4 选自卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、3-8 元杂环基、 $-C(=O)R^{4a}$ 、 $-NHC(=O)R^{4a}$ 、 $-(CH_2)_rOR^{4b}$ 、 $-NR^{4c}R^{4d}$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 $-(CH_2)_x-C_{3-6}$ 环烷基、 $-NR^{4a}-(CH_2)_x-C_{6-10}$ 芳基, 所述的芳基可进一步被卤素取代;
 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 或 R^{4d} 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、5-6 元杂环基或 C_{3-6} 环烷基;
 或者 R^{4c} 、 R^{4d} 与其相连的 N 原子一起形成六元杂环;
 x 为 0、1 或 2;
 r 选自 0、1、2 或 3;
 m 、 n 、 p 和 q 各自独立选自 0、1、2、3、4 或 5;
 s 和 t 各自独立选自 0 或 1。
 本发明某些实施方案, 环 A 为 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基或 3-12 元杂环基;
 X 为 $-(CH_2)_s-C(=O)-$ 或 $-NH-C(=O)-$;
 Y 选自 NH 或化学键;
 环 B 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基;
 Z 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 或 $-(CH_2)_tNH-$;
 环 C 选自 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基;
 环 D 为 3-8 元杂环基; 或者环 D 不存在;
 R^1 选自卤素、OH、O、氰基、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基, 所述的 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基可进一步被一个或多个卤素取代;
 R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地选自 H 或 C_{1-4} 烷基;
 R^2 选自卤素或 C_{1-4} 烷基;
 R^3 选自硝基、卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 $-NR^{3a}R^{3b}$ 或 $-N(R^{3a}R^{3b}R^{3c})^+$;
 R^{3a} 、 R^{3b} 或 R^{3c} 各自独立地选自 H 或 C_{1-4} 烷基;
 R^4 选自卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、3-8 元杂环基、 $-C(=O)R^{4a}$ 、 $-NHC(=O)R^{4a}$ 、 $-(CH_2)_rOR^{4b}$ 或 $-NR^{4c}R^{4d}$;
 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 或 R^{4d} 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基;
 r 选自 0、1、2 或 3;
 m 、 n 、 p 和 q 各自独立选自 0、1、2 或 3;
 s 和 t 各自独立选自 0 或 1。
 当环 D 不存在时, $(R^4)_q$ 和与环 C 相连的 $-C(=O)-$ 键连接。
 优选地, 当环 A 为 9 元或 10 元杂芳基、环 D 不存在时, R^4 不为甲氨基。
 在本发明某些实施方案中,
 其中环 A 为 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或 7-10 元杂环基;
 X 为 $-(CH_2)_s-C(=O)-$ 或 $-NH-C(=O)-$;
 Y 选自 NH 或化学键;
 环 B 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基;
 Z 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 或 $-(CH_2)_tNH-$;
 环 C 选自 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基;

环 D 为 3-8 元杂环基；

R¹ 选自卤素、OH、O、氰基、-NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基，所述的 C₁₋₄烷基和 C₁₋₄烷氧基可进一步被一个或多个卤素取代；

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地选自 H 或 C₁₋₄烷基；

R² 选自卤素或 C₁₋₄烷基；

R³ 选自硝基、卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基、卤代 C₁₋₄烷基、-NR^{3a}R^{3b} 或 -N(R^{3a}R^{3b}R^{3c})⁺；

R^{3a}、R^{3b} 或 R^{3c} 各自独立地选自 H 或 C₁₋₄烷基；

R⁴ 选自卤素、羟基或 C₁₋₄烷基；

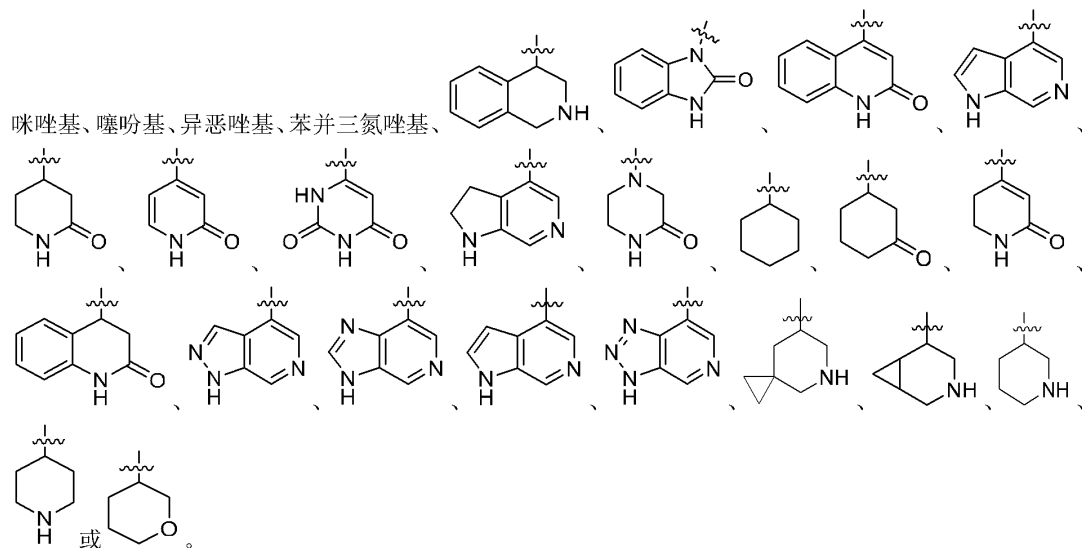
m、n、p 和 q 各自独立选自 0、1 或 2；

s 和 t 各自独立选自 0、1 或 2。

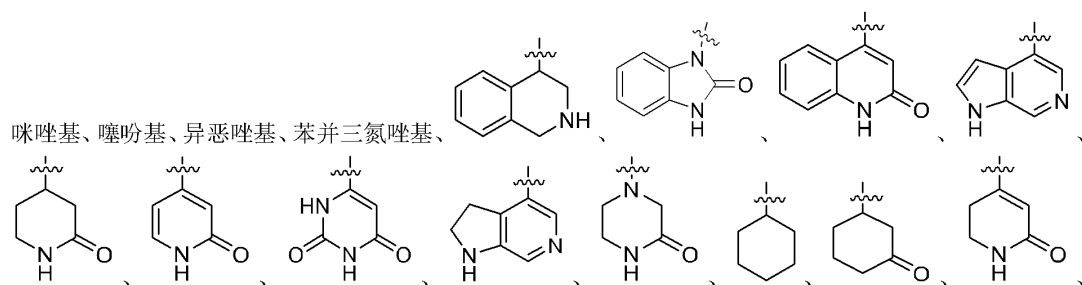
本发明某些实施方案，环 A 选自苯基、环己基、5-10 元杂芳基或 6-10 元杂环基，且所述的杂芳基或杂环基含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

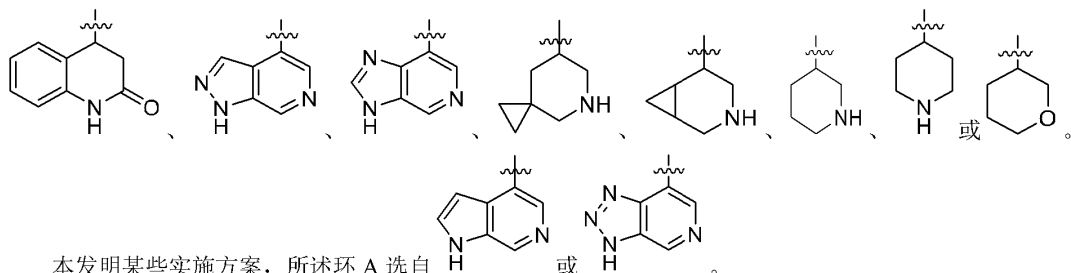
本发明某些实施方案，环 A 选自苯基、环己基、5-6 元单杂芳基、8-10 元稠杂芳基、6 元单杂环基、8 元螺杂环基、7-10 元稠杂环基，且所述的杂环基或杂芳基含有 1-3 个选自 N 或 O 的杂原子。

本发明某些实施方案，所述环 A 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、苯基、



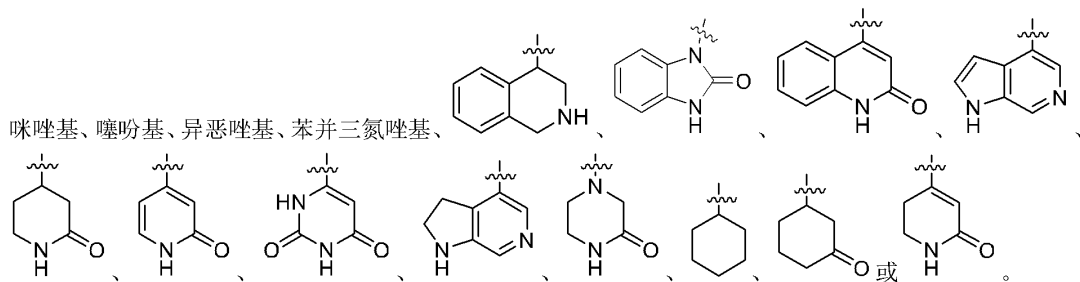
本发明某些实施方案，所述环 A 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、苯基、



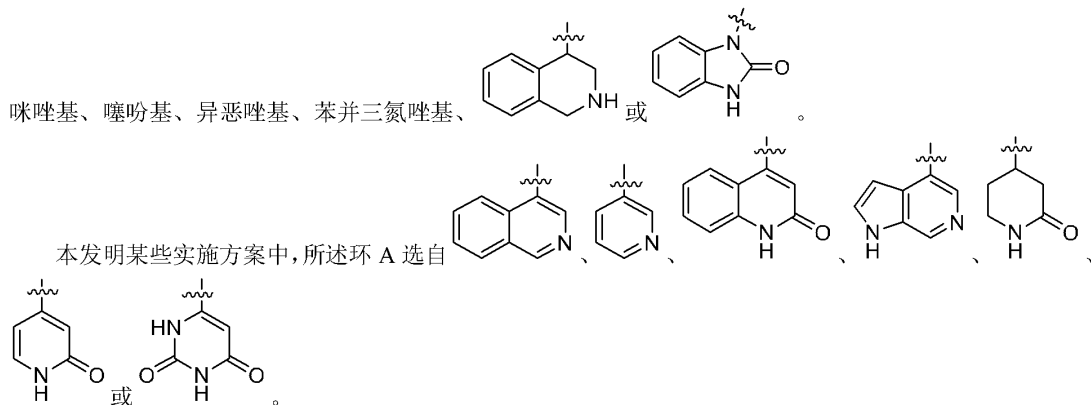


本发明某些实施方案，所述环 A 选自 或 。

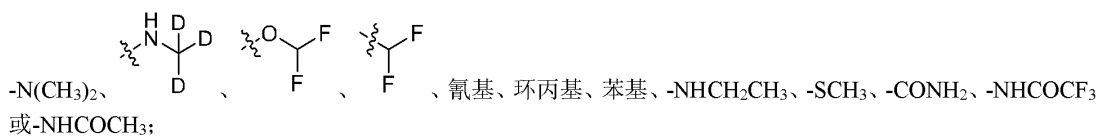
本发明某些实施方案，所述环 A 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、苯基、



本发明某些实施方案中，所述环 A 选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、苯基、



本发明某些实施方案中, 所述 R^1 选自 F、Cl、Br、I、O、羟基、甲基、甲氧基、三氟甲基、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、



或者，位于环 A 同一个 C 原子上的两个 R¹ 可以一起形成=CH₂、=S 或者环丙基；

m 选自 0、1、2 或 3。

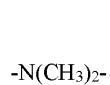
本发明某些实施方案中, 所述 R¹ 选自 F、Cl、Br、I、O、羟基、甲基、甲氧基、三氟甲基、-NH₂、-NHCH₃、



或者, 位于环 A 同一个 C 原子上的两个 R^1 可以一起形成 $=CH_2$ 、 $=S$ 或者环丙基;

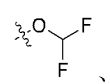
m 选自 0、1、2 或 3。

本发明某些实施方案中, 所述 R^1 选自 F、Cl、Br、I、O、羟基、甲基、甲氧基、三氟甲基、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、



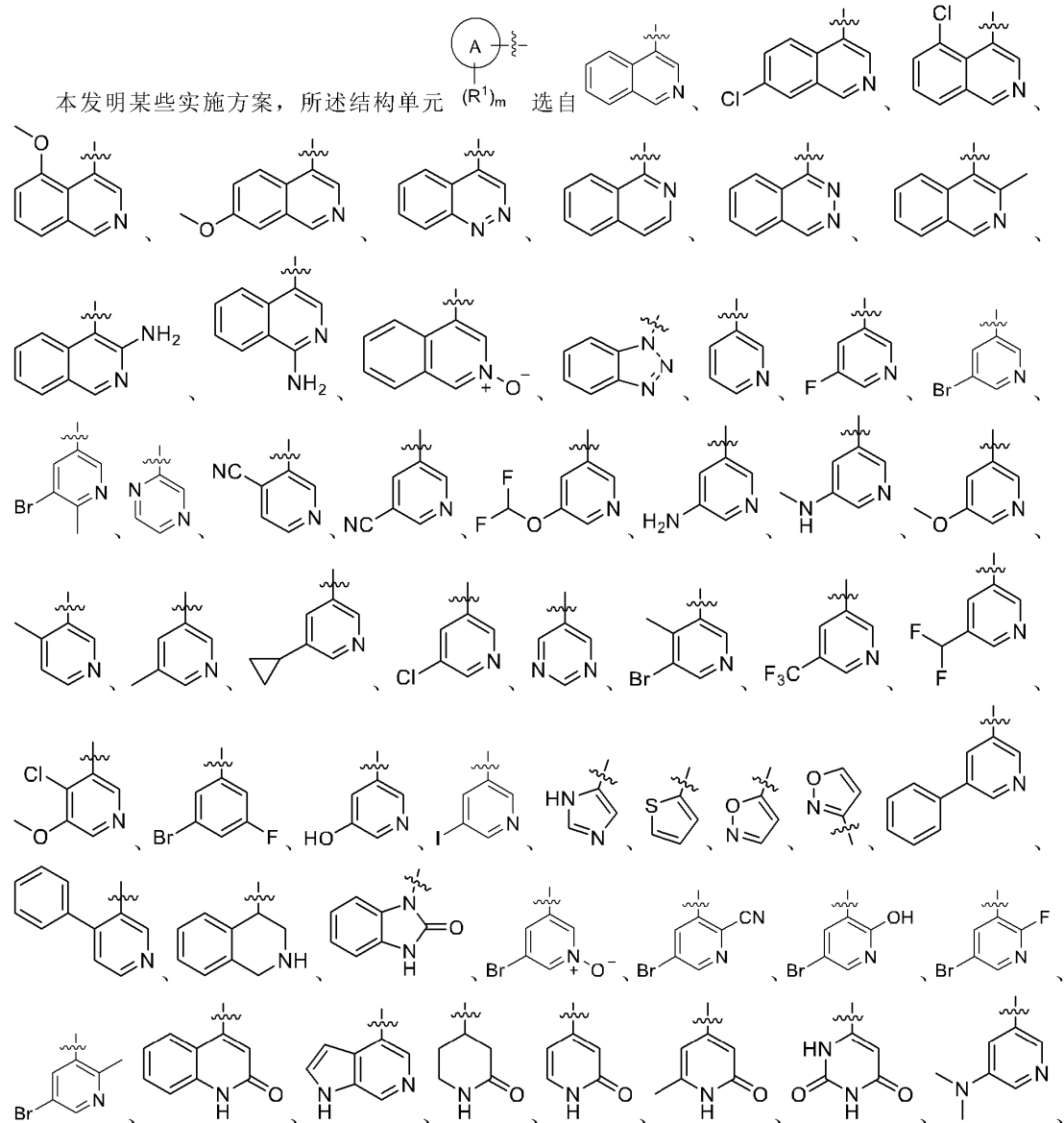

 、氰基、环丙基或苯基；

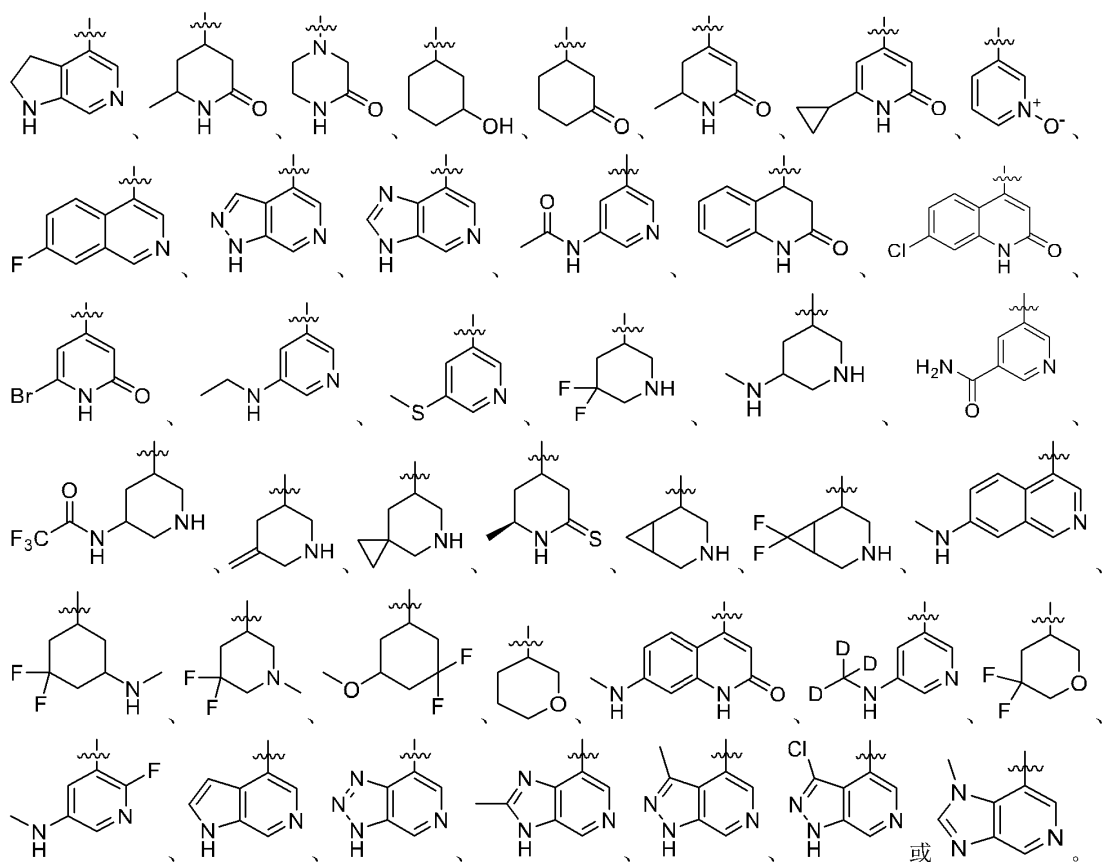
本发明某些实施方案中，所述 R¹ 选自 F、Cl、Br、I、O、羟基、甲基、甲氧基、三氟甲基、-NH₂、-NHCH₃、



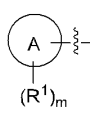
 、氰基、环丙基或苯基；

在本发明某些实施方案中，R¹ 选自 F、Cl、Br、羟基、甲基、-NH₂、-NHCH₃、氰基或环丙基。

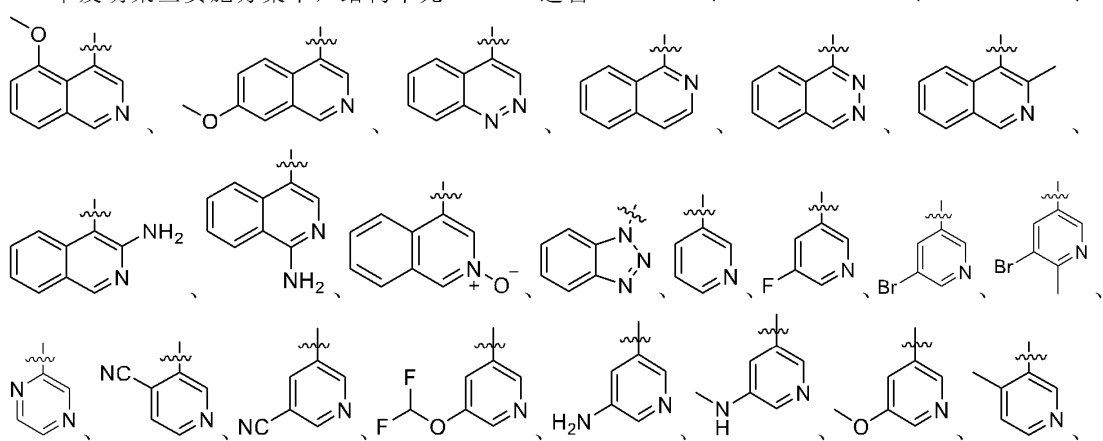
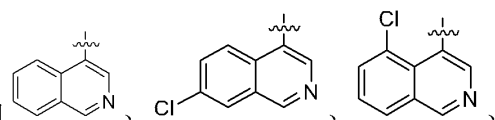


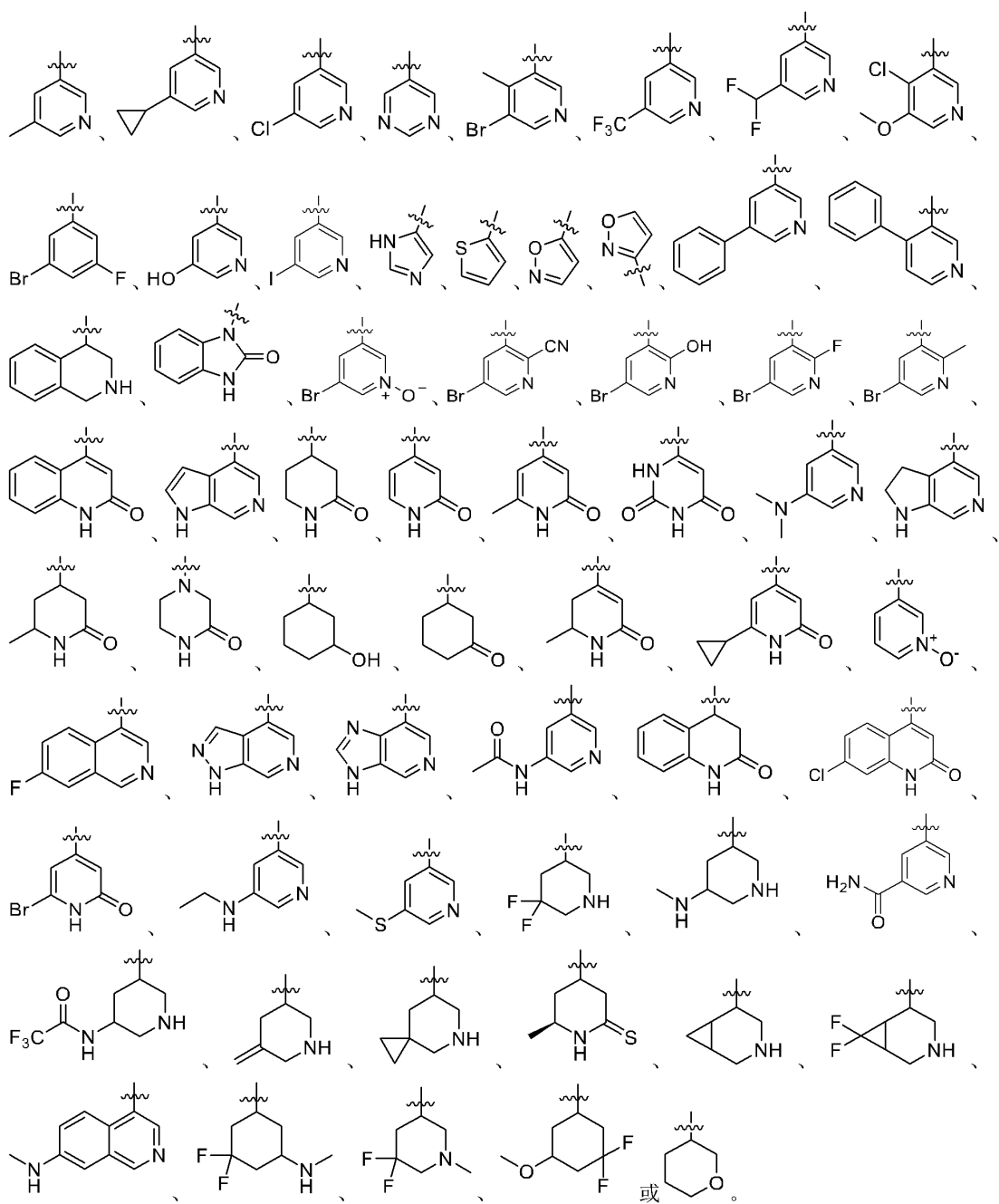


本发明某些实施方案中, 结构单元

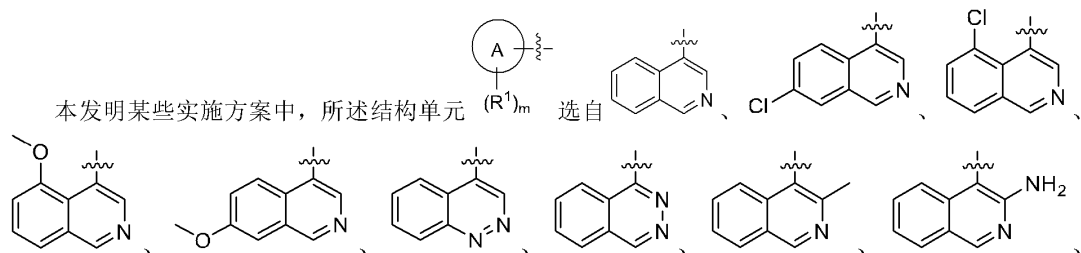
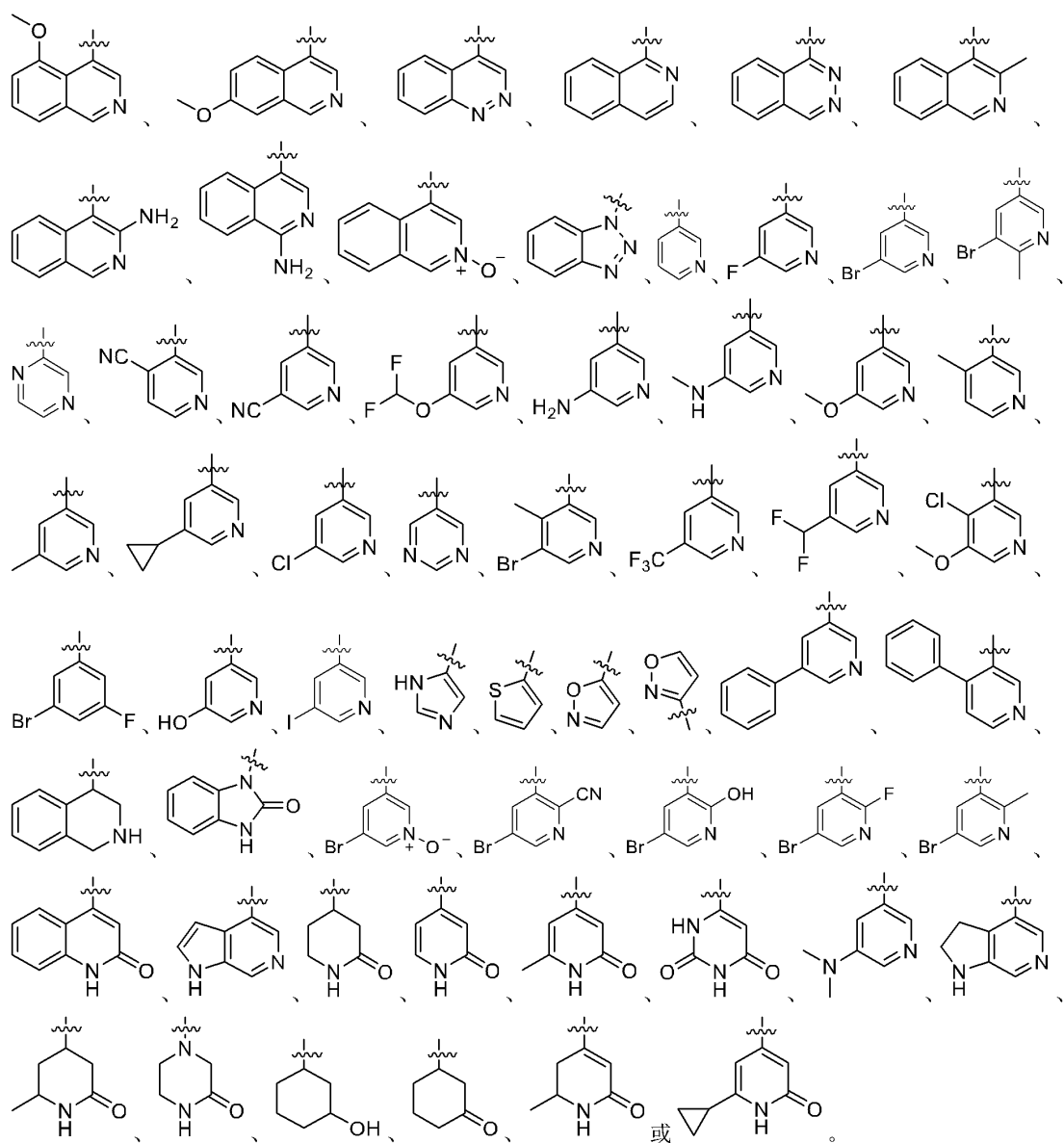


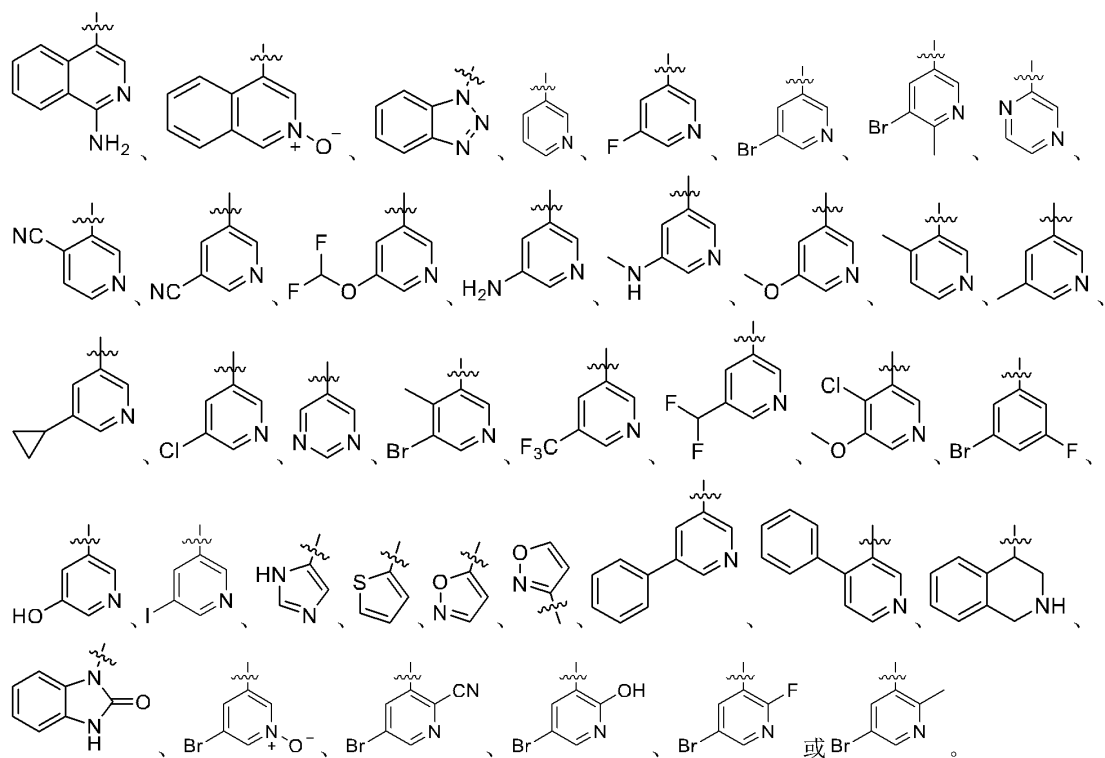
选自



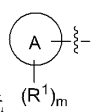


本发明某些实施方案中，结构单元 $(R^1)_m$ 选自 或 。

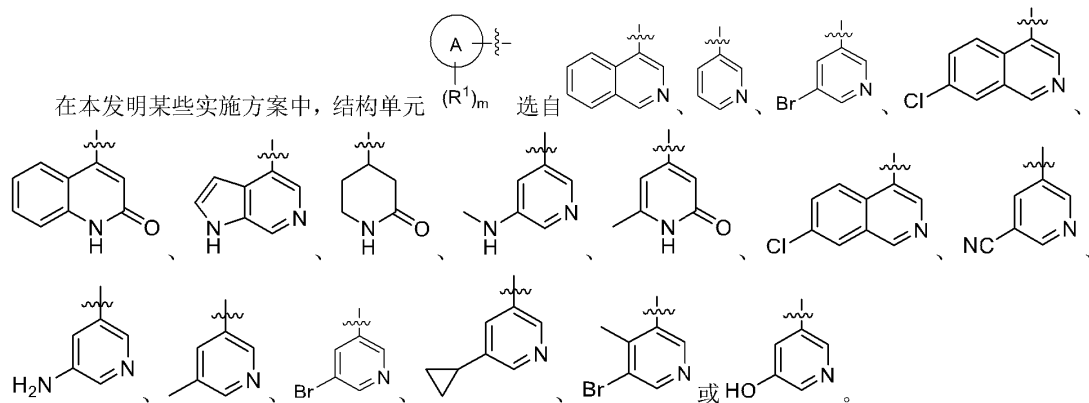




在本发明某些实施方案中, 结构单元



(R¹)_m 选自

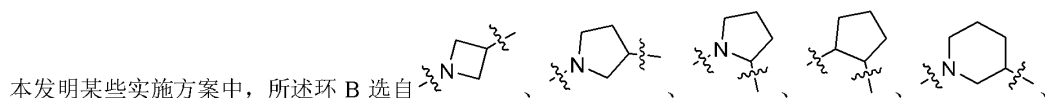


本发明某些实施方案中, 所述 X 选自 -CH₂-C(=O)-、-C(=O)-或 -NH-C(=O)-;

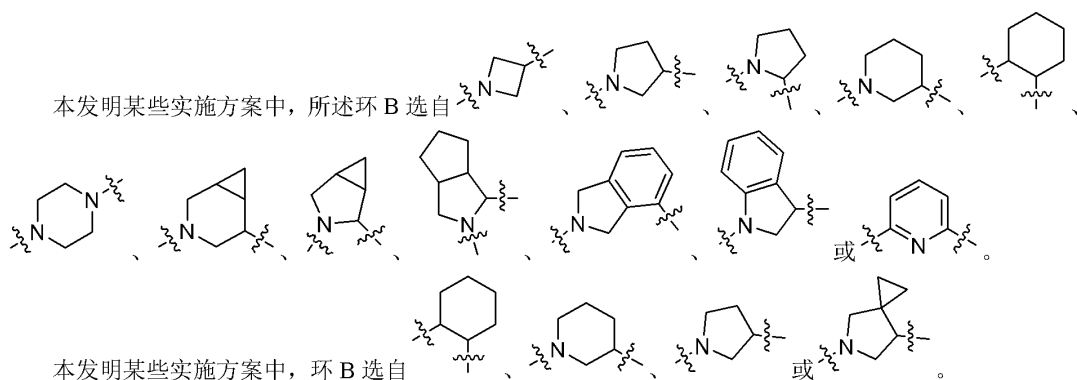
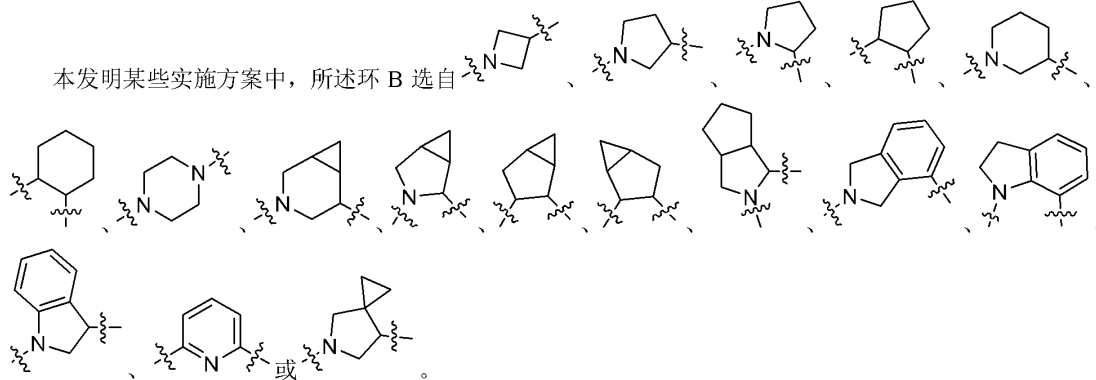
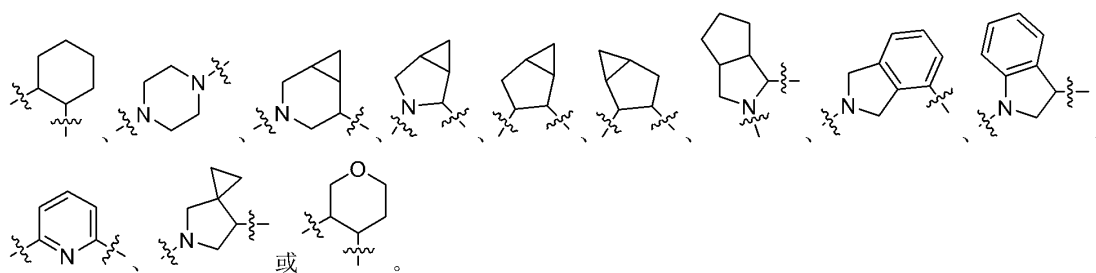
本发明某些实施方案中, 所述 X 选自 -C(=O)-。

本发明某些实施方案中, 所述环 B 选自 C₅₋₆ 环烷基、4-10 元杂环基或 5-6 元杂芳基。

本发明某些实施方案中, 所述环 B 选自 C₅₋₆ 环烷基、4-6 元单杂环基、6 元螺杂环基、6-9 元稠杂环基或 6 元杂芳基, 且所述的杂环基或杂芳基含有 1-2 个选自 N 或 O 的杂原子。

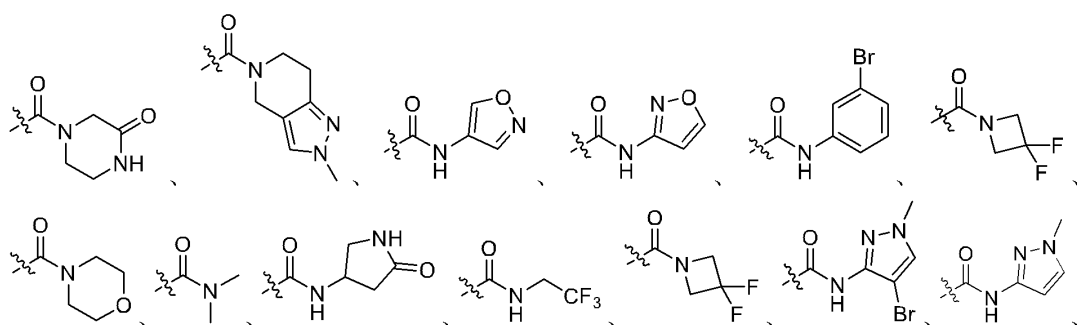


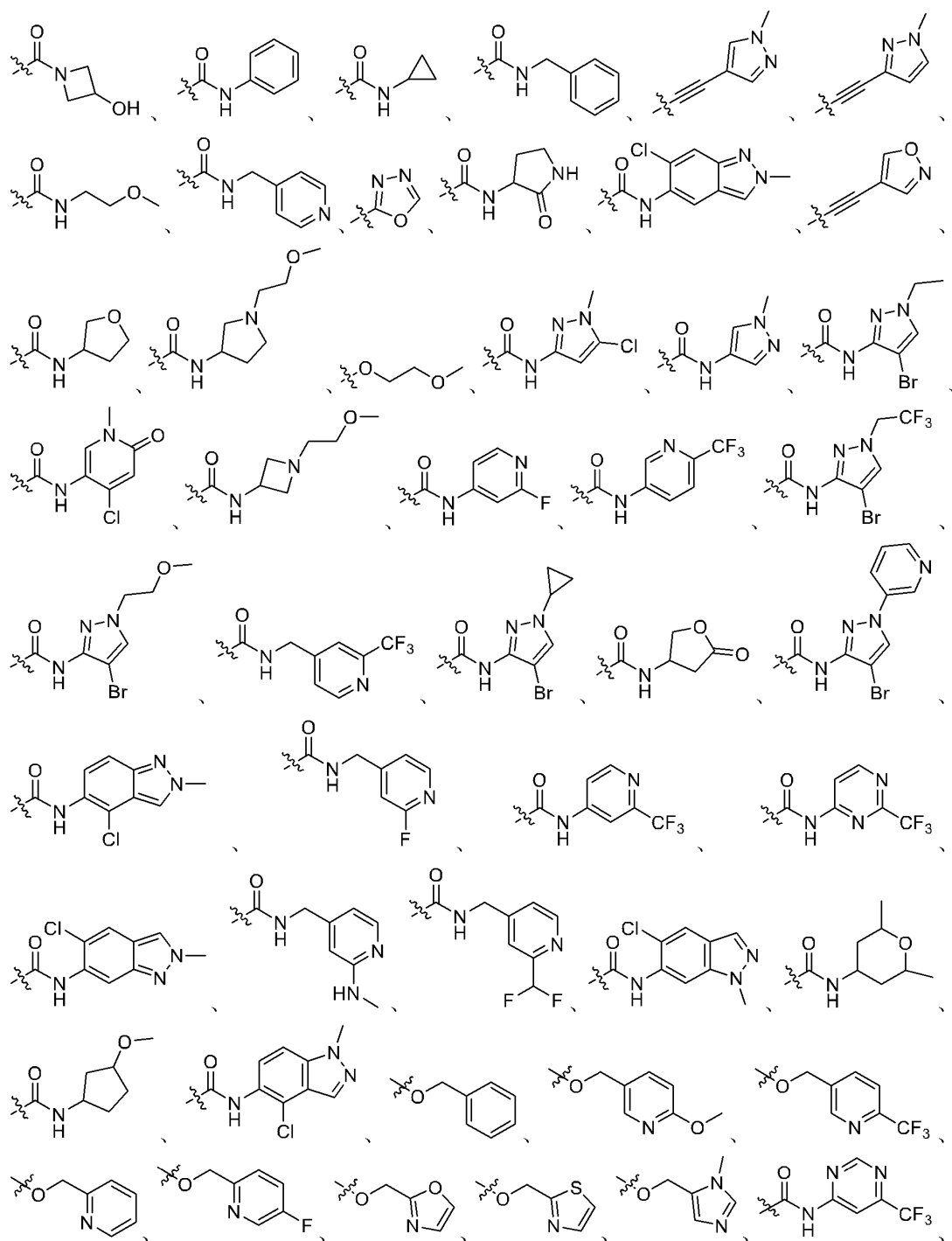
本发明某些实施方案中, 所述环 B 选自

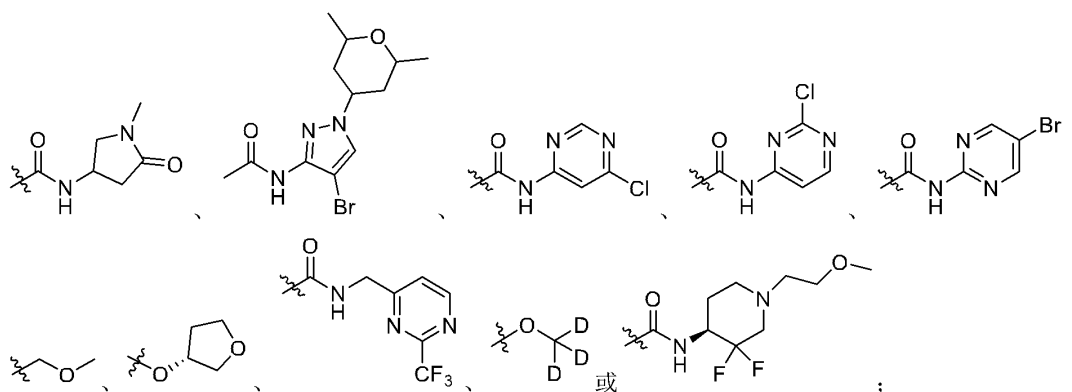


本發明某些實施方案中，所述 R^2 选自 F、甲基、羥基或甲氧基，n 选自 0、1 或 2。

本發明某些實施方案中，所述 R^2 选自氘、氰基、乙炔基、F、甲基、羥基、甲氧基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、

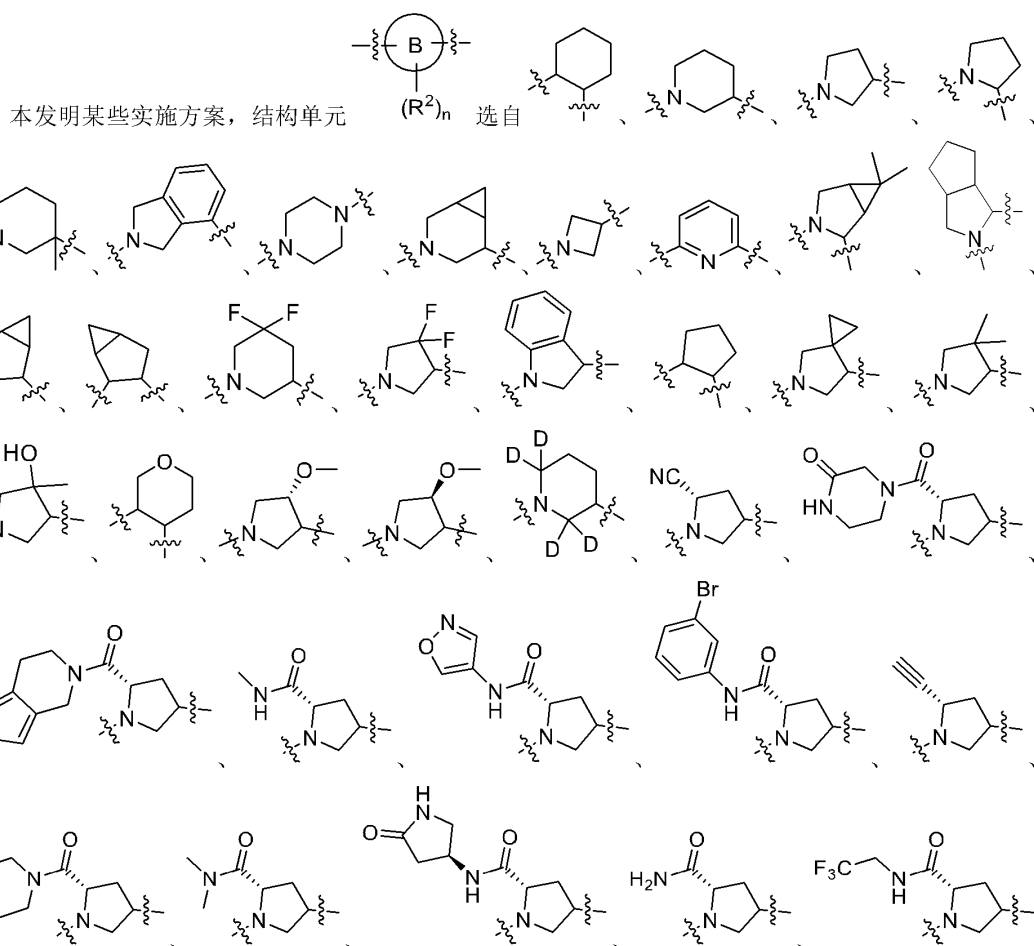




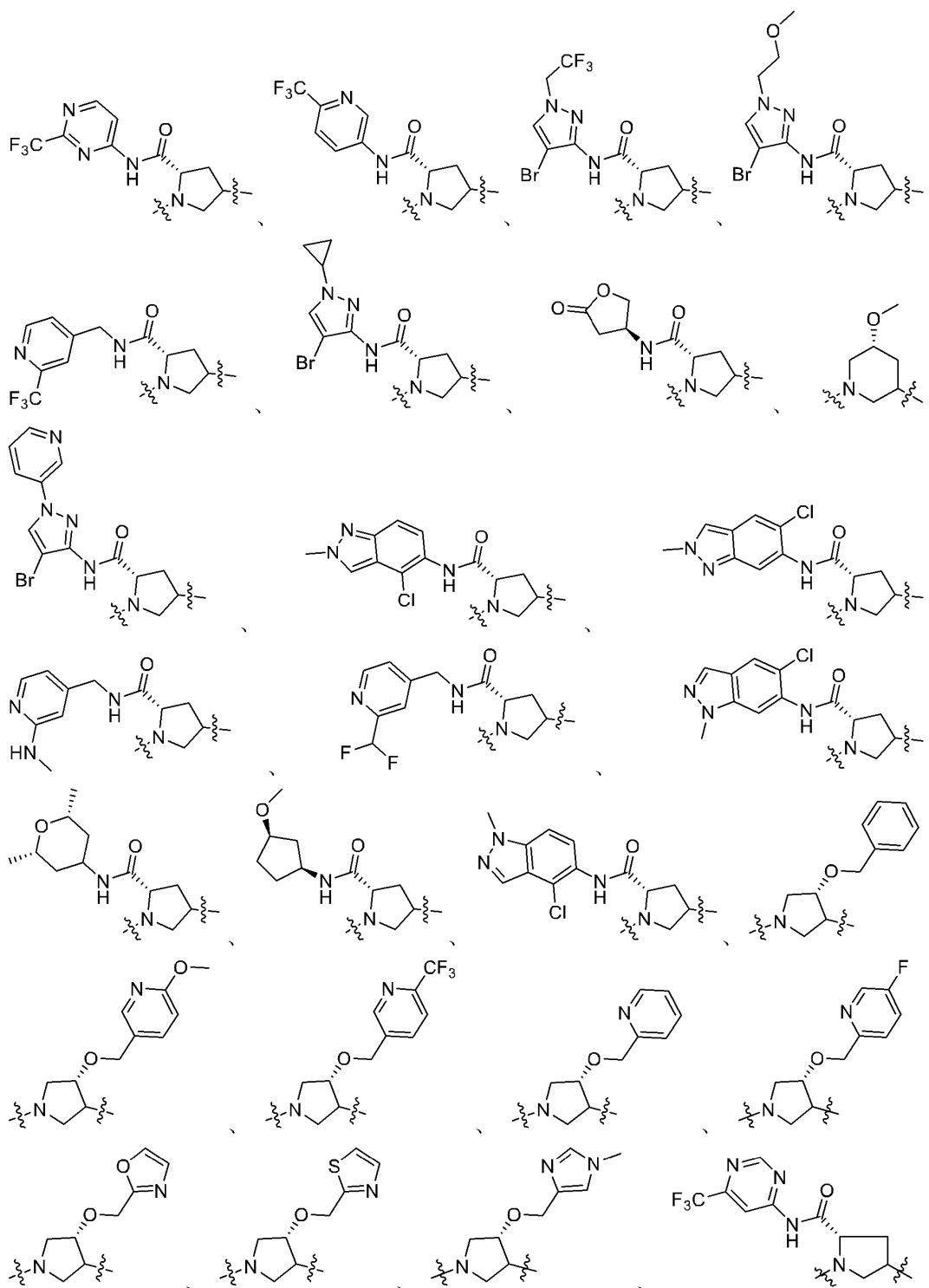


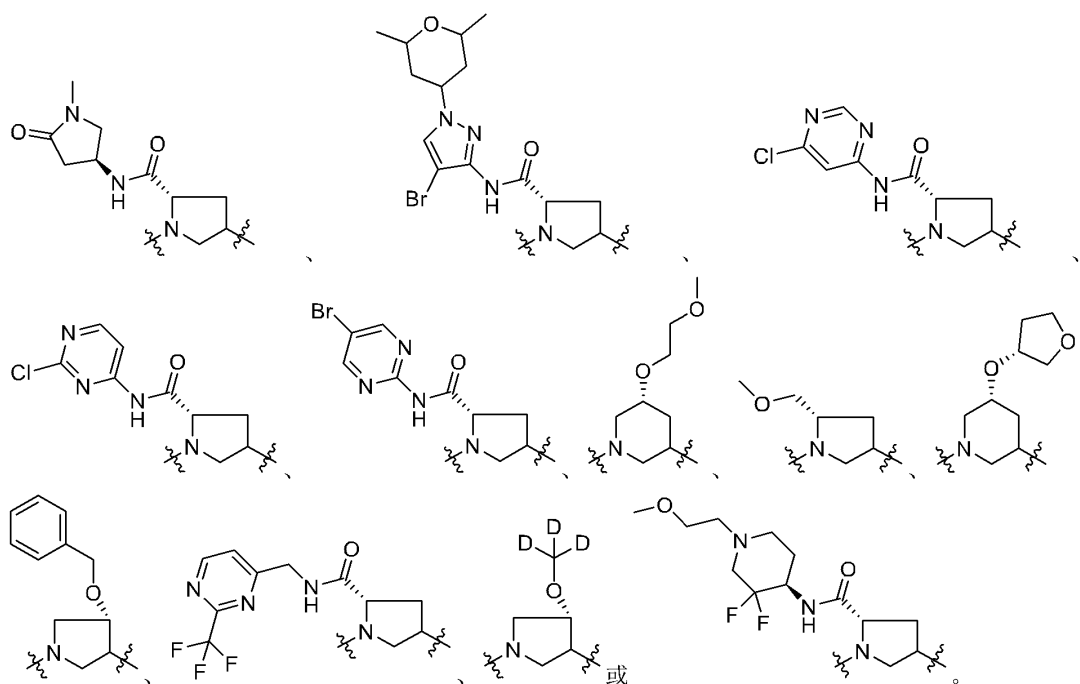
n 选自 0、1、2、3、4 或 5。

本发明某些实施方案中，所述 R^2 选自 F 或甲基，n 选自 0、1 或 2。

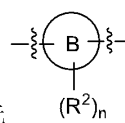




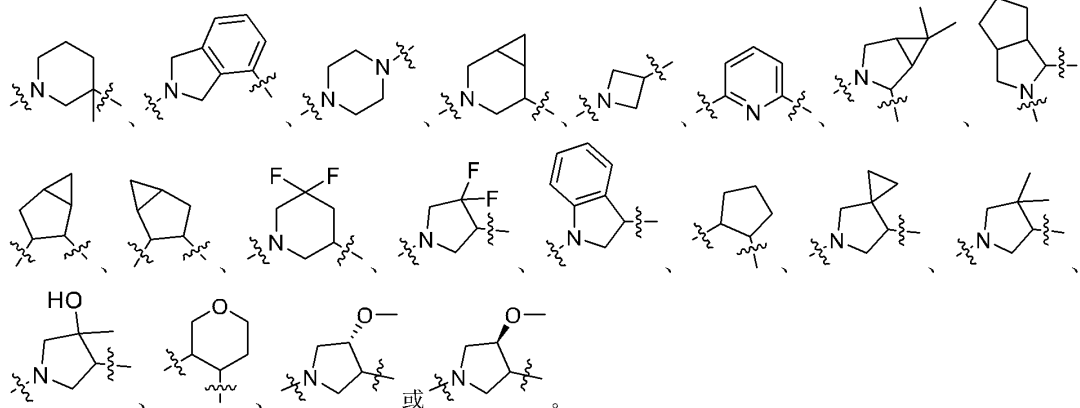




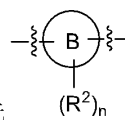
本发明某些实施方案中，结构单元



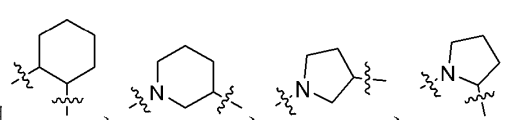
选自

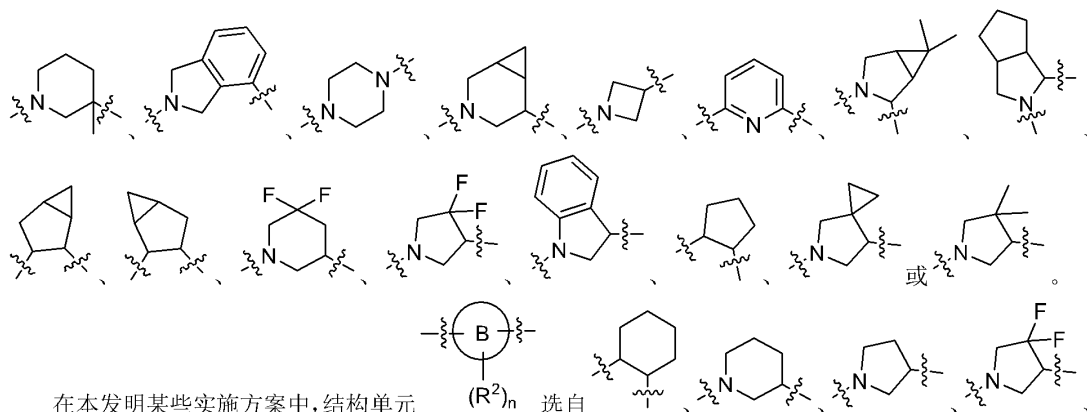


本发明某些实施方案中，结构单元



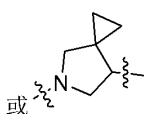
选自





在本发明某些实施方案中,结构单元

选自



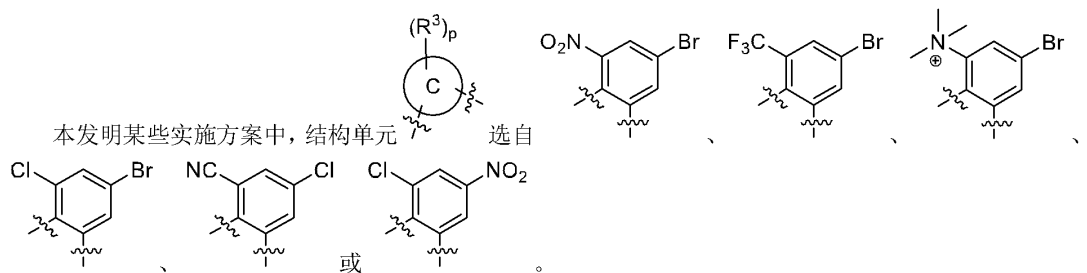
或

本发明某些实施方案中，所述 Z 选自 -NH-、-O-、-S-、-CH₂-、-CH₂NH- 或 -C(=O)-NH-。

本发明某些实施方案中, 所述 Z 选自 -NH-、-O-、-CH₂-、-CH₂NH- 或 -C(=O)-NH-; 在本发明某些实施方案中, Z 为 -NH-。

本发明某些实施方案中，所述环 C 选自苯基或吡啶基；在本发明某些实施方案中，环 C 为苯基。

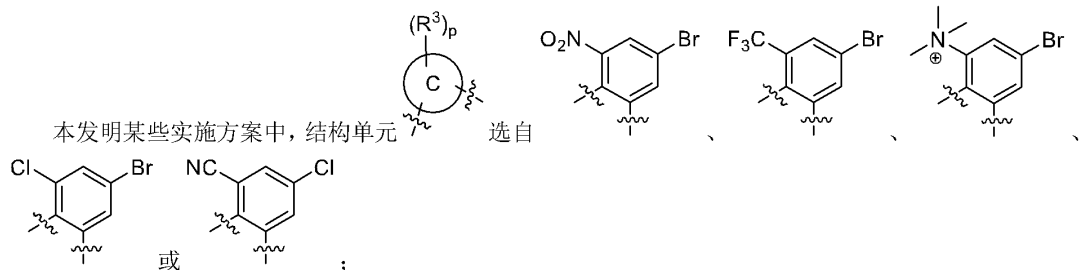
本发明某些实施方案中, 所述 R^3 选自硝基、Br、Cl、I、CN、 CF_3 、或 $-N(CH_3)_3^+$; 在本发明某些实施方案中, R^3 选自硝基、Br、Cl 或 CF_3 。



本发明某些实施方案中，结构单元选自

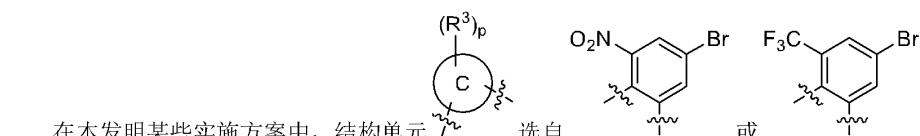
A diagram showing a circle labeled C . Above the circle is a vertical line segment labeled $(R^3)_p$. There are wavy lines on the left and right sides of the circle.

选自



本发明某些实施方案中，结构单元选自

选自



在本发明某些实施方案中，结构单元

选自

或

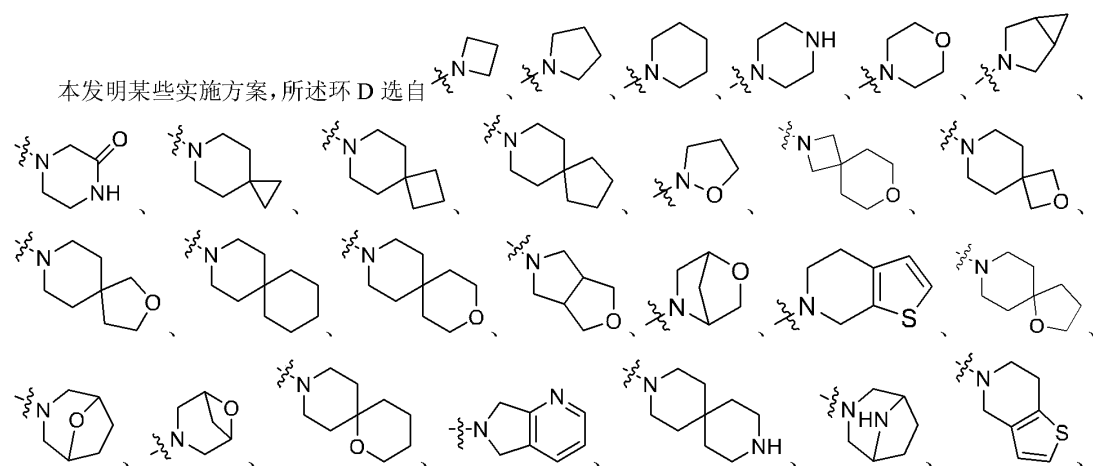
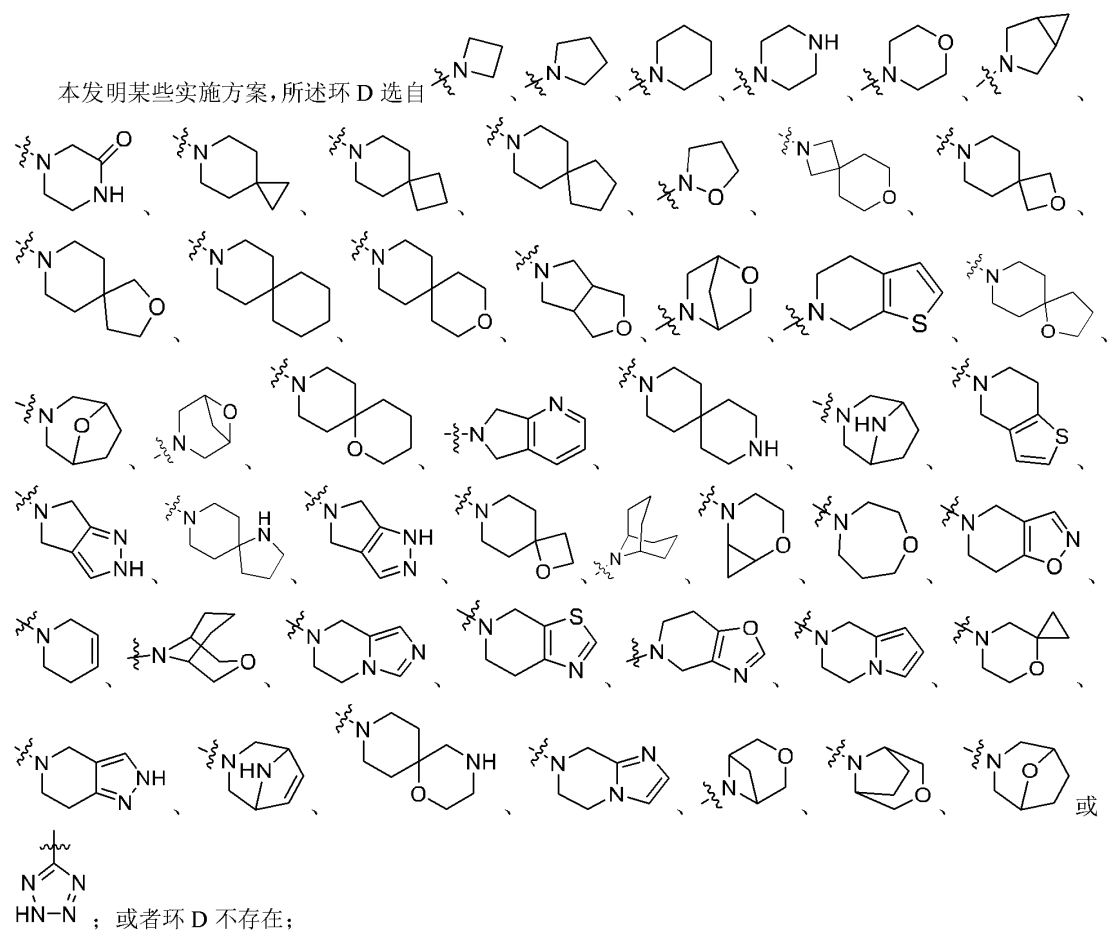
6

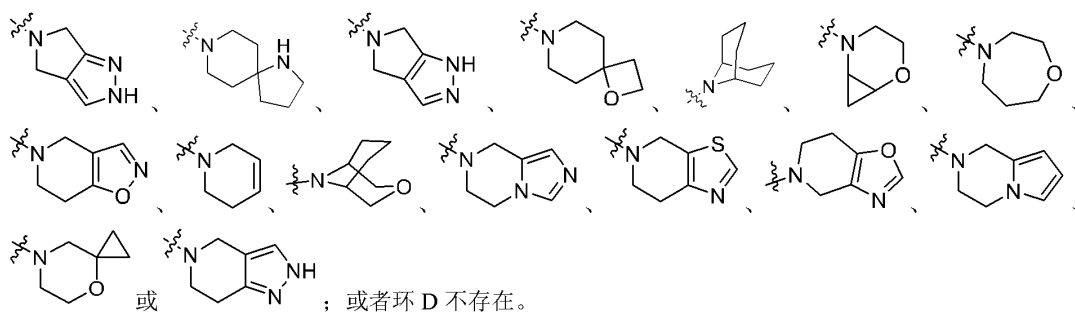
本发明某些实施方案，所述环 D 选自 3-12 元杂环基，所述的杂环基含有 1-3 个选自 N、O、或 S 的杂原子。

本发明某些实施方案，所述环 D 选自 4-7 元单杂环基、6-9 元的稠杂环基、7-11 元的螺杂环基或 7-9 元

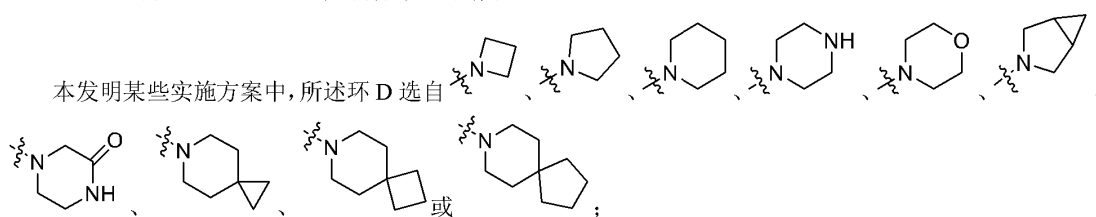
桥杂环基，且所述的杂环基含有 1-3 个选自 N、O、或 S 的杂原子。

本发明某些实施方案，所述环 D 选自 5-6 元杂芳基；



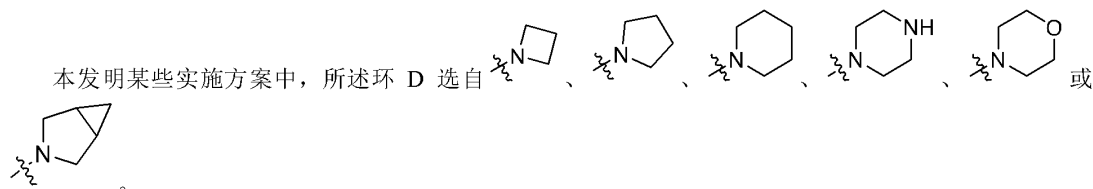


本发明某些实施方案中,所述环 D 选自

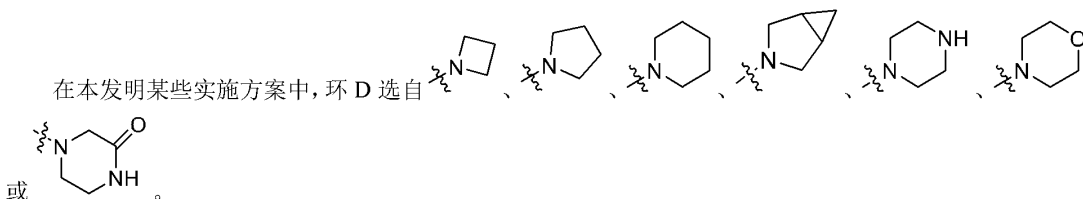


或者环 D 不存在。

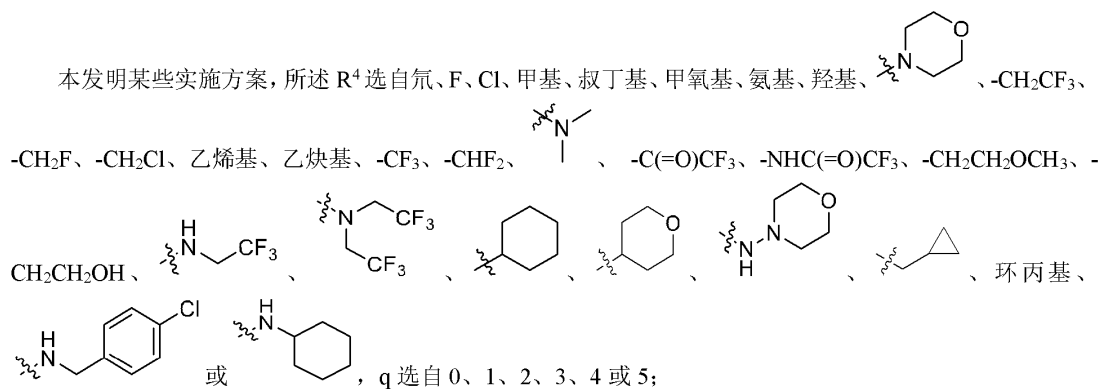
本发明某些实施方案中,所述环 D 选自



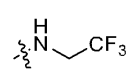
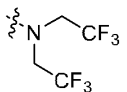
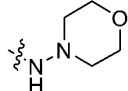
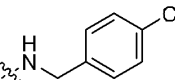
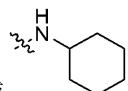
在本发明某些实施方案中,环 D 选自

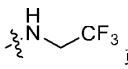
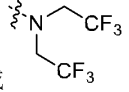


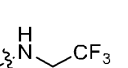
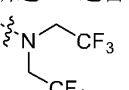
本发明某些实施方案,所述 R^4 选自氘、F、Cl、甲基、叔丁基、甲氧基、氨基、羟基、



本发明某些实施方案中,所述 R^4 选自 F、Cl、甲基、叔丁基、甲氧基、氨基、羟基、

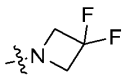
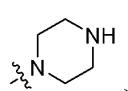
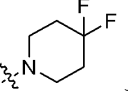
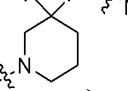
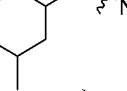
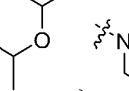
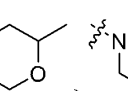
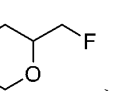
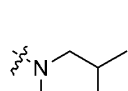
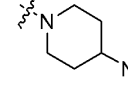
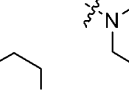
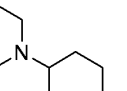
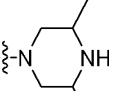
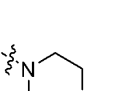
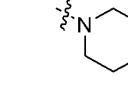
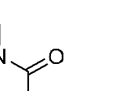
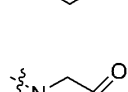
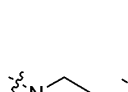
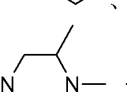
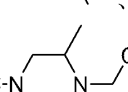
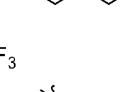
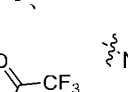
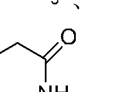
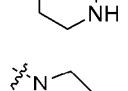
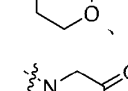
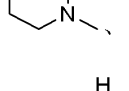
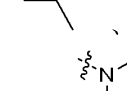
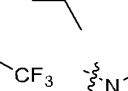
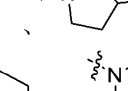
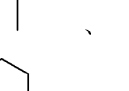
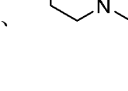
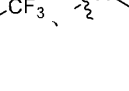
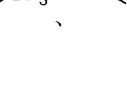
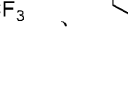
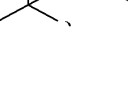
-CH₂F、-CHF₂、、-C(=O)CF₃、-NHC(=O)CF₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、、、、、、、 或 ，q 选自 0、1、2、3、4 或 5。

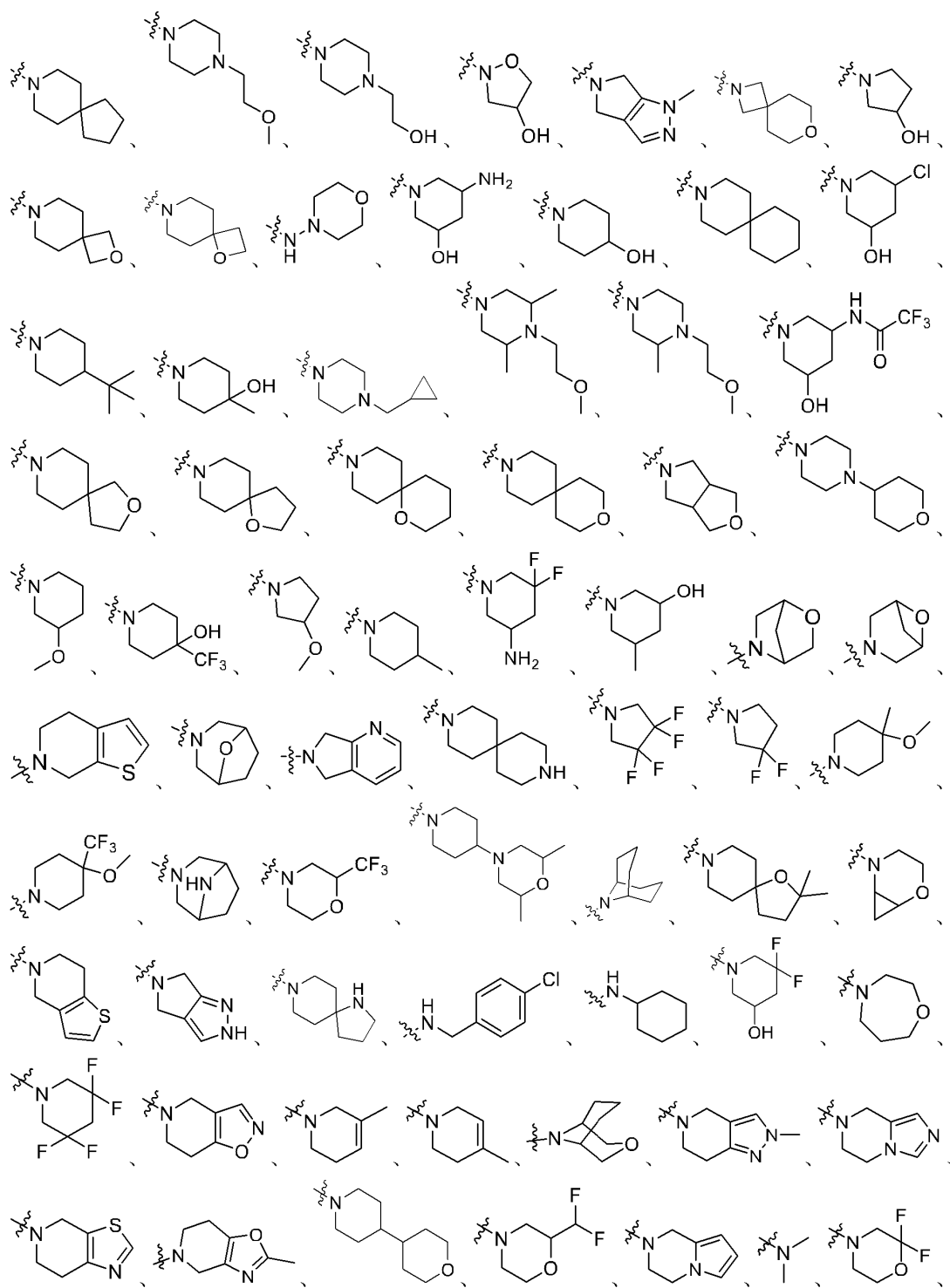
本发明某些实施方案中，所述 R⁴ 选自 F、甲基、、-CH₂CF₃、-CH₂F、-C(=O)CF₃、-NHC(=O)CF₃、-CH₂CH₂OCH₃、 或 ，q 选自 0、1、2 或 3。

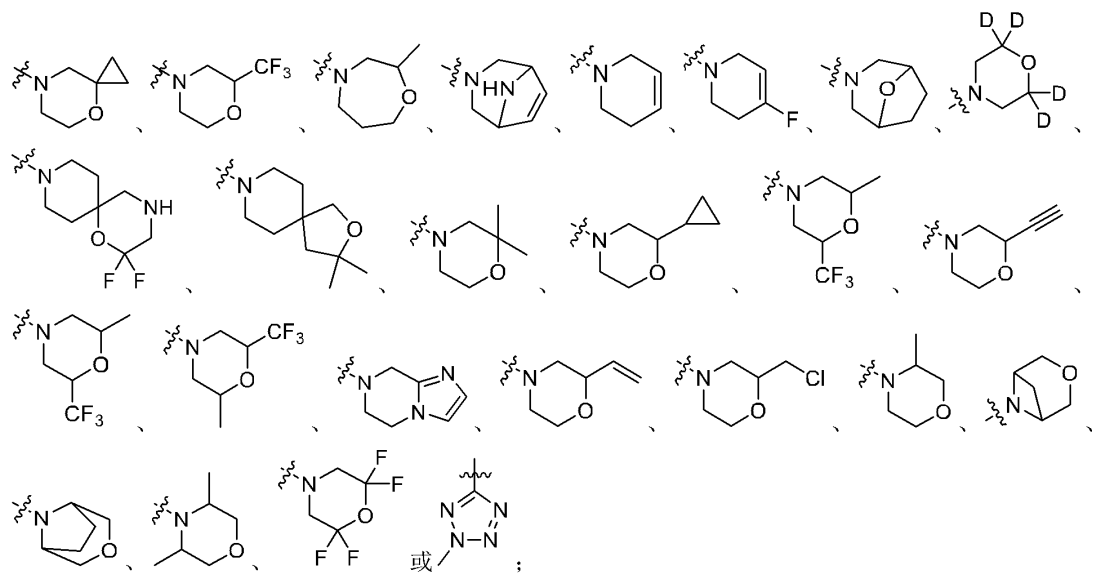
本发明某些实施方案中，所述 R⁴ 选自 F、甲基、、-CH₂CF₃、-C(=O)CF₃、-NHC(=O)CF₃、-CH₂CH₂OCH₃、 或 ，q 选自 0、1、2 或 3。

在本发明某些实施方案中，R⁴ 选自 F、甲基、、-CH₂CF₃ 或 -C(=O)CF₃。

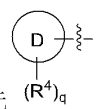
本发明某些实施方案中，所述 R⁴ 选自 F 或甲基，q 选自 0、1 或 2。

本发明某些实施方案，所述结构单元 $\begin{pmatrix} D \\ (R^4)_q \end{pmatrix}$ 选自 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、。

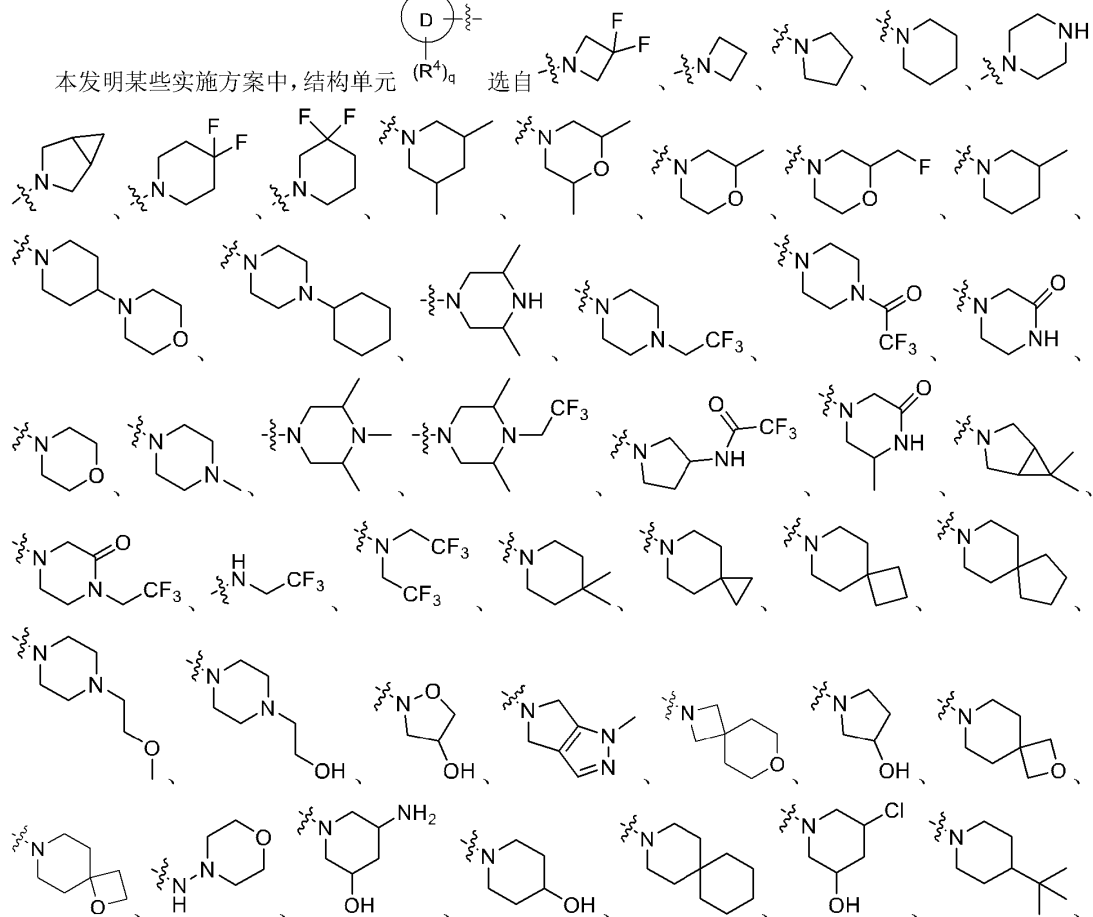


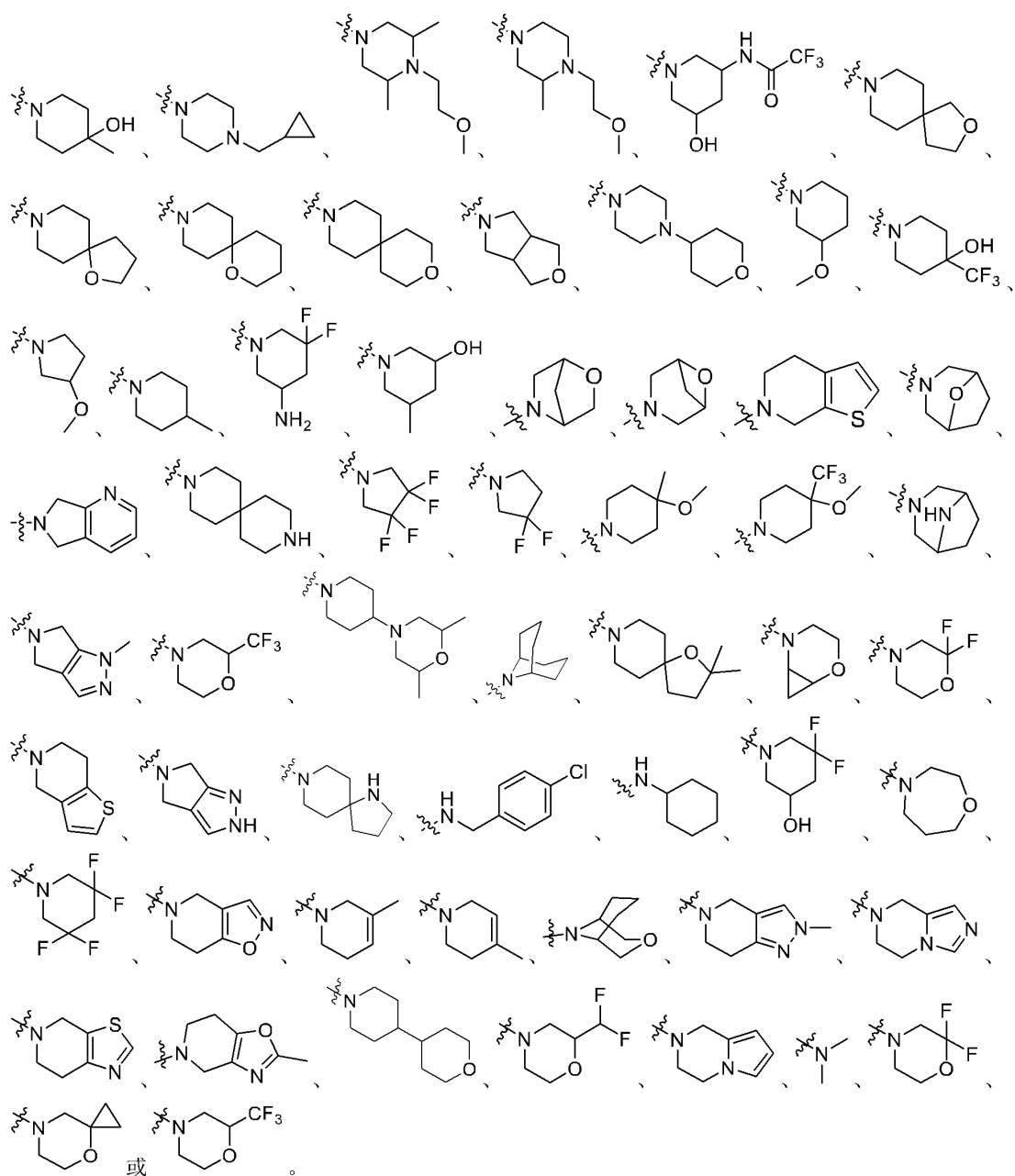


本发明某些实施方案中, 结构单元

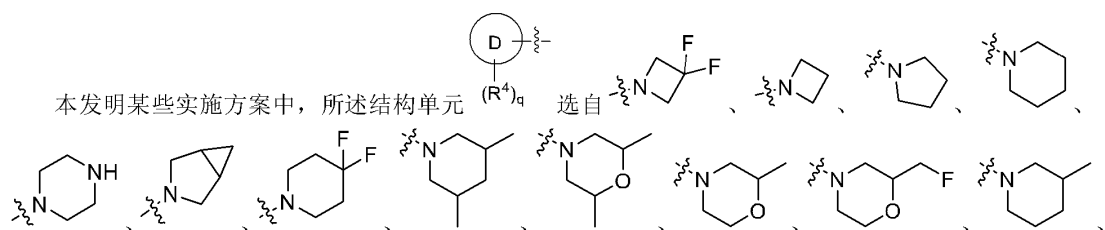


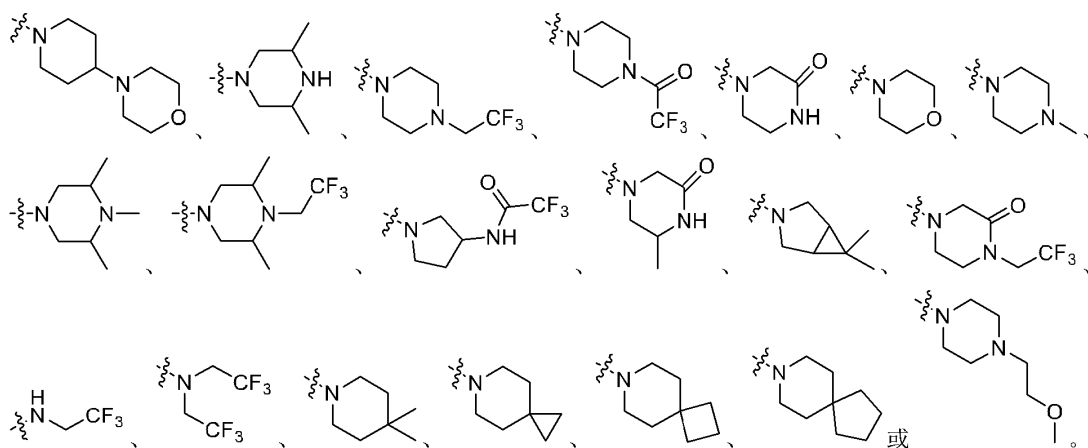
选自



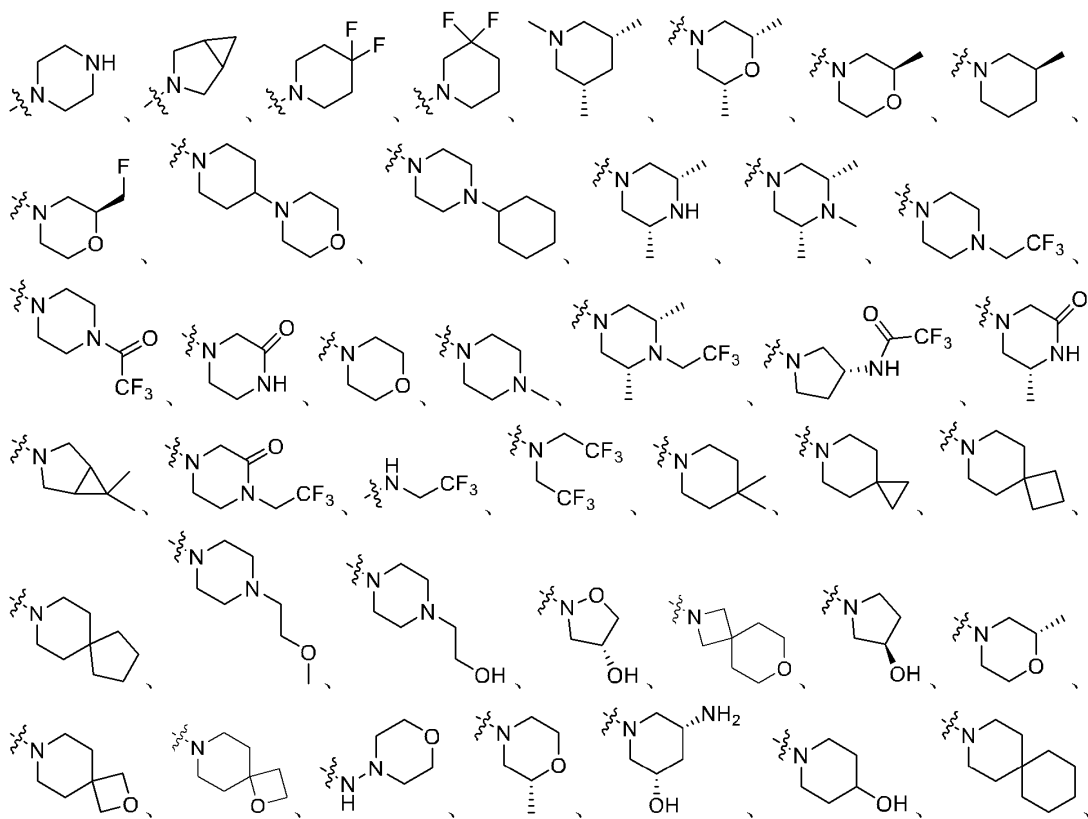


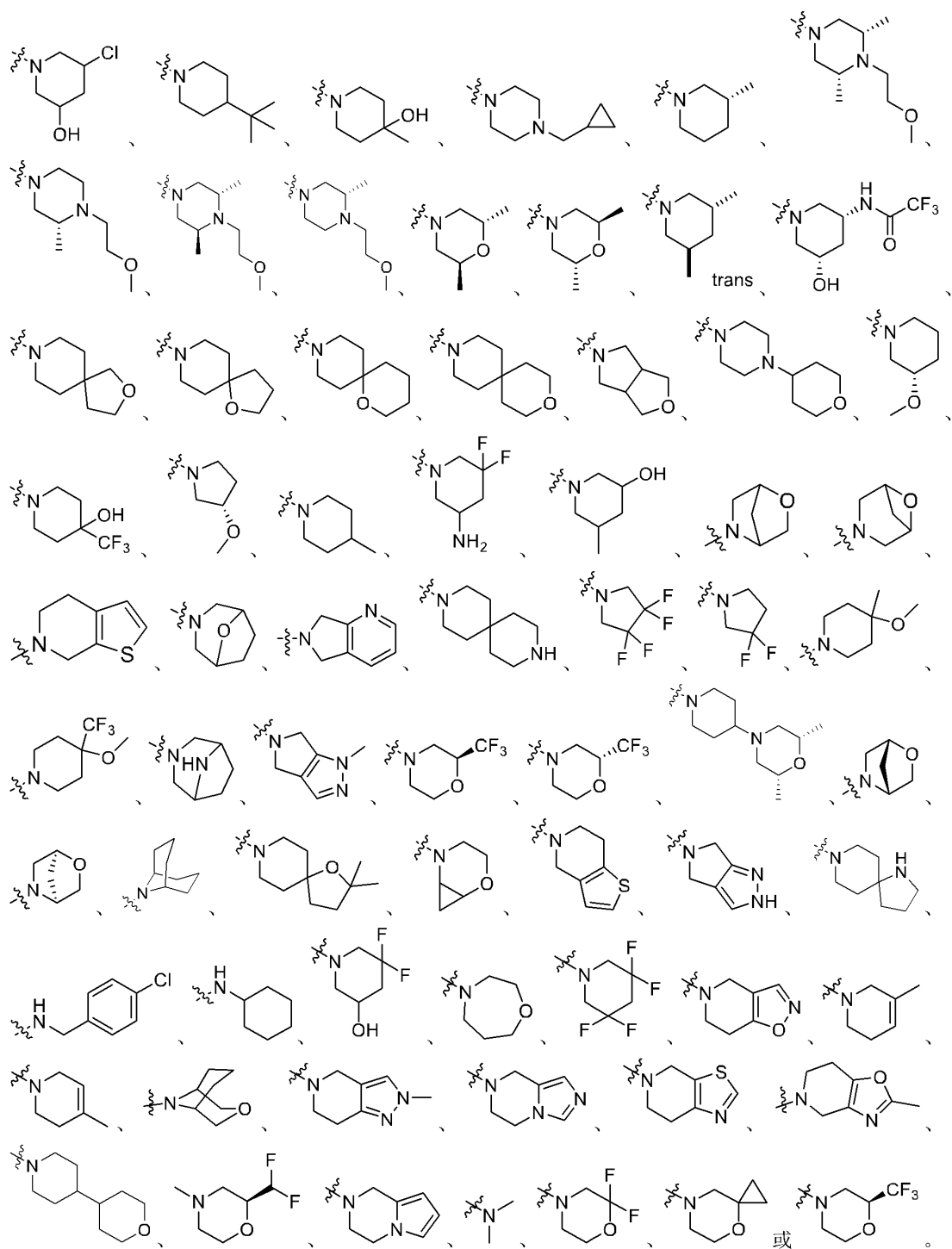
本发明某些实施方案中，所述结构单元 $(R^4)_q$ 选自



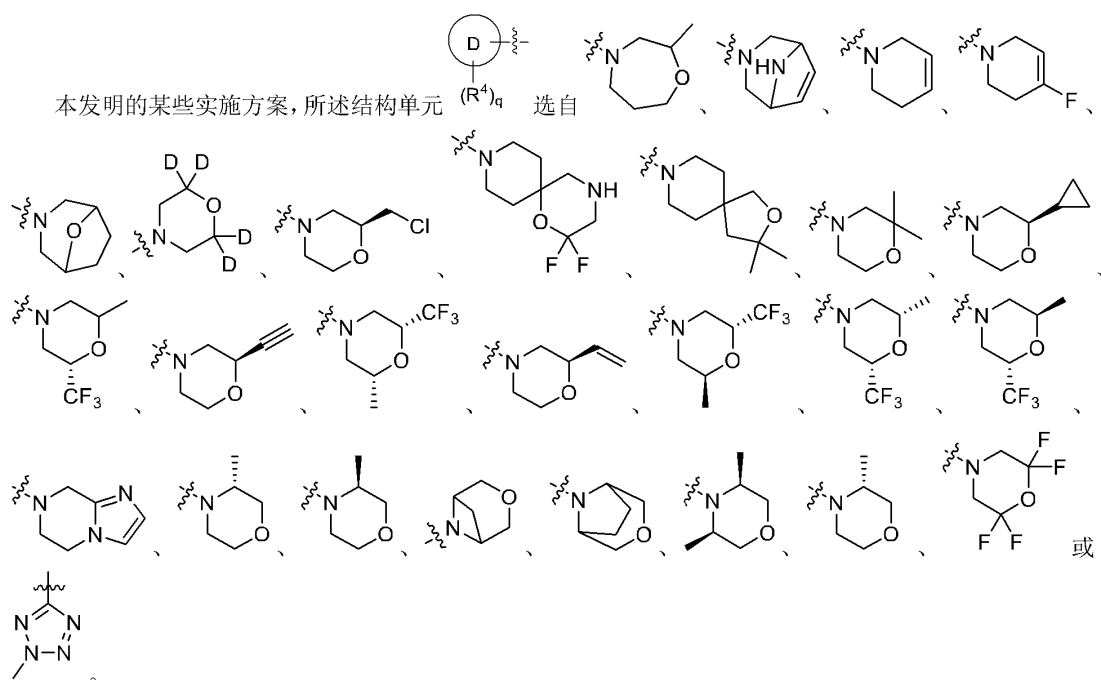


本发明的某些实施方案，所述结构单元 $(R^4)_q$ 选自

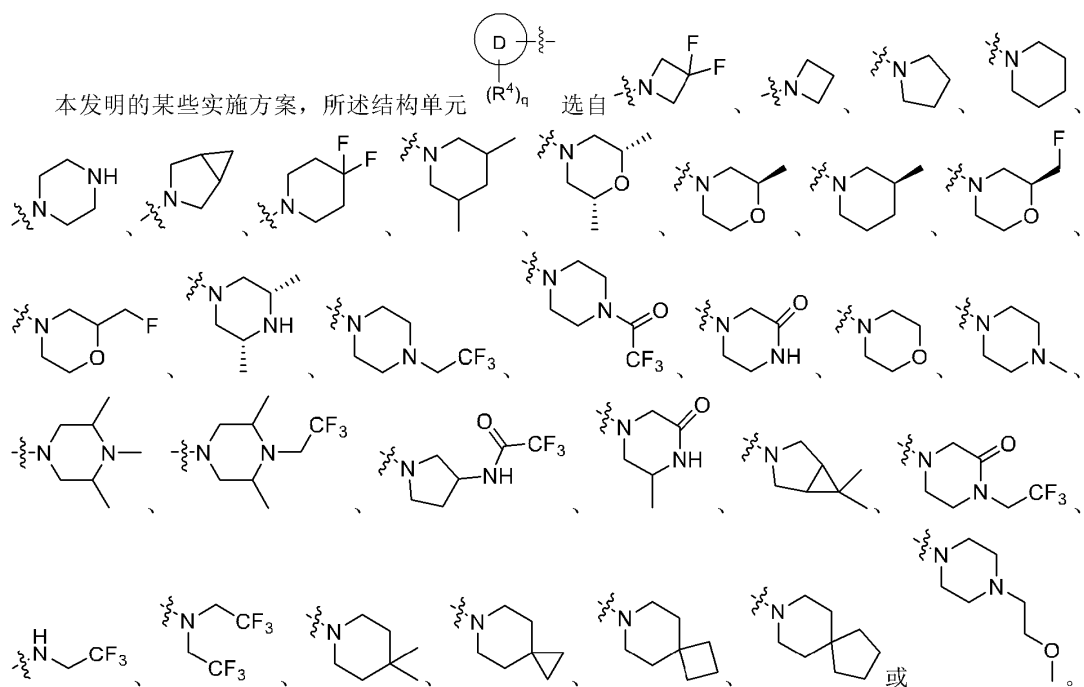




本发明的某些实施方案,所述结构单元

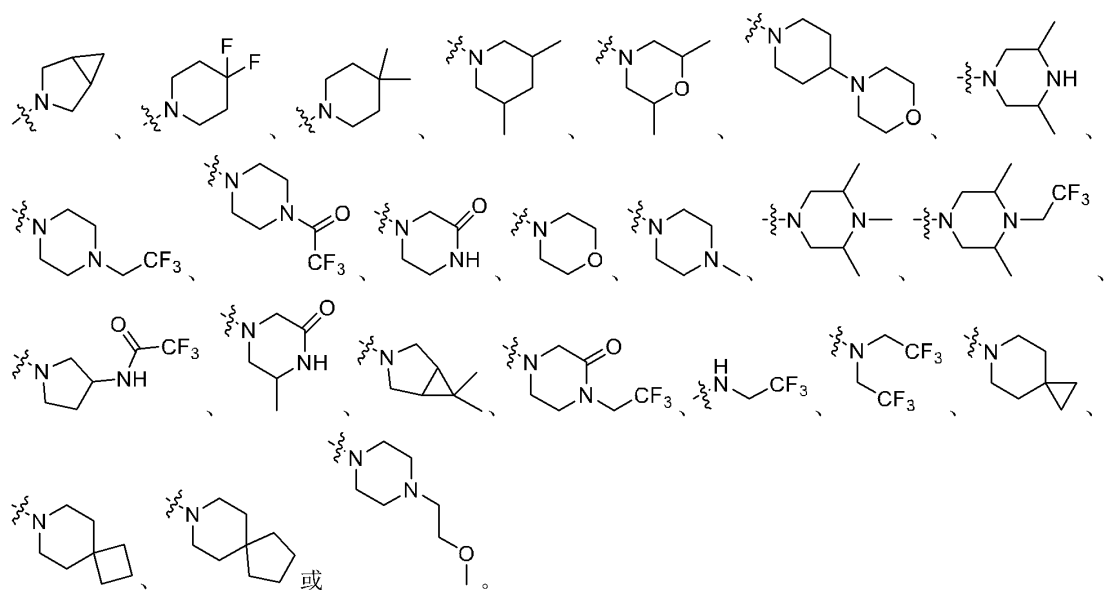


本发明的某些实施方案，所述结构单元

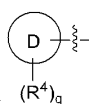


本发明某些实施方案中,结构单元

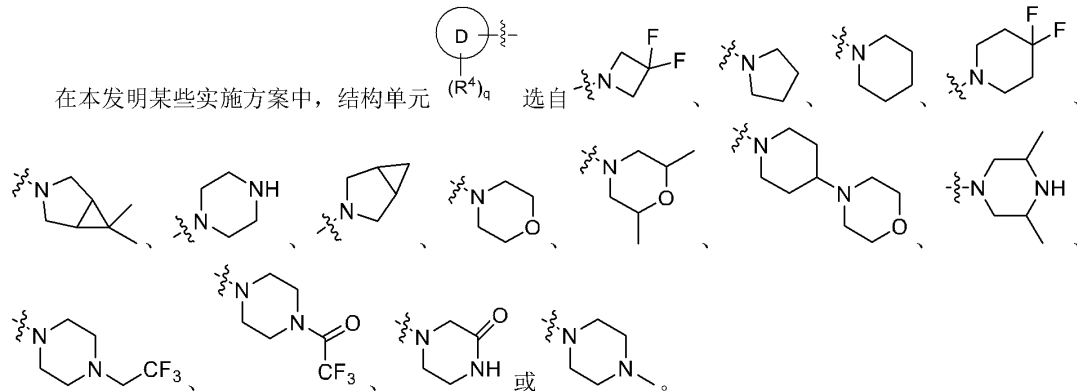




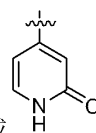
在本发明某些实施方案中，结构单元



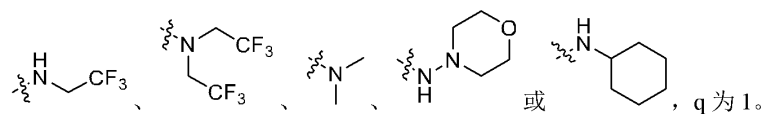
(R⁴)_q 选自



在本发明某些实施方案中，当环 D 不存在时，环 A 为吡啶基或

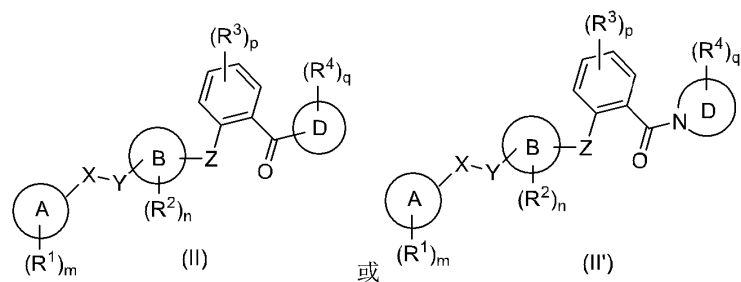


，R⁴为

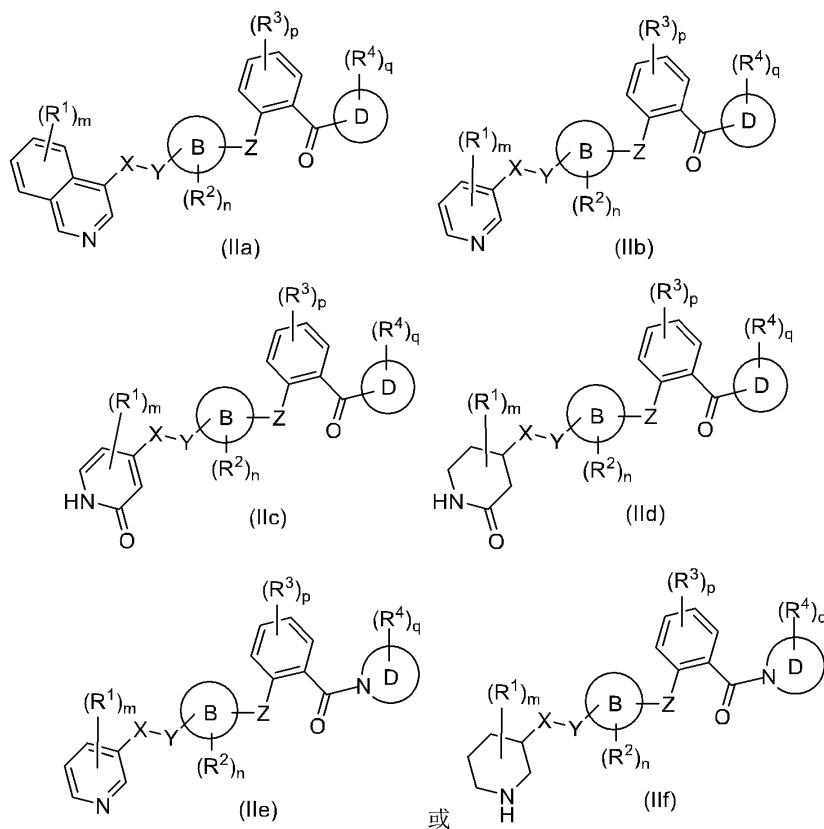


，q 为 1。

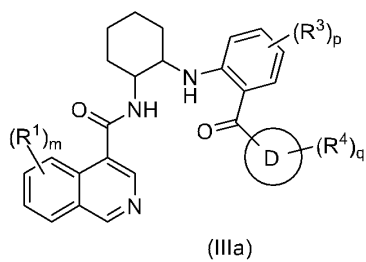
本发明某些实施方案中，所述化合物、其异构体或药学上可接受的盐，其选自：



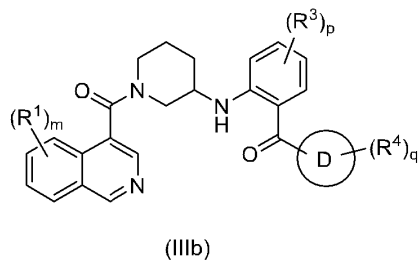
其中, 环 A、环 B、环 D、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、m、n、p 和 q 如式(I)所定义。
 本发明某些实施方案中, 所述化合物选自:



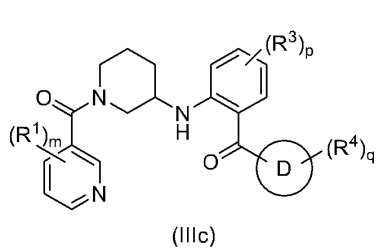
其中, 环 B、环 D、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、m、n、p 和 q 如式(I)所定义。
 本发明某些实施方案中, 所述的化合物及其异构体, 其选自:



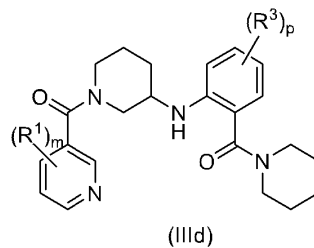
(IIIa)



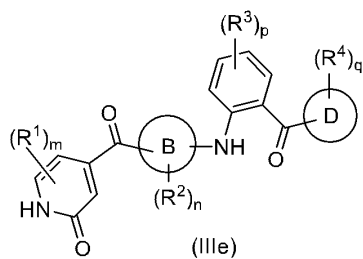
(IIIb)



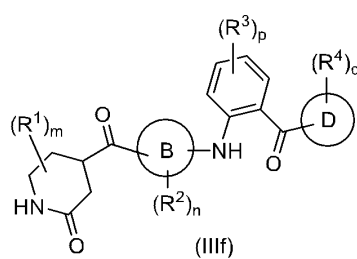
(IIIc)



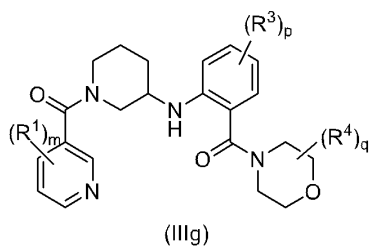
(IIIId)



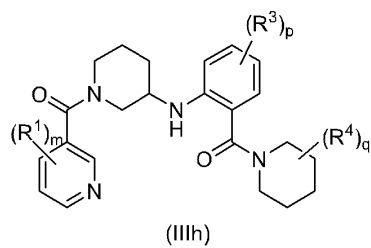
(IIIe)



(IIIIf)

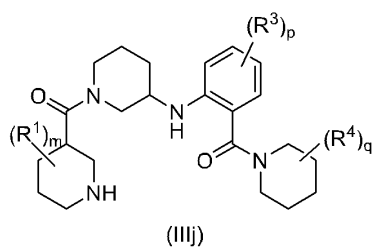


(IIIg)

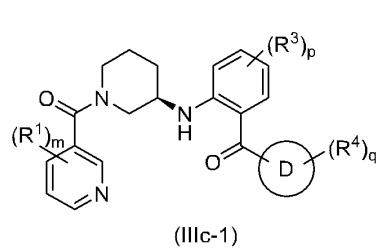


(IIIh)

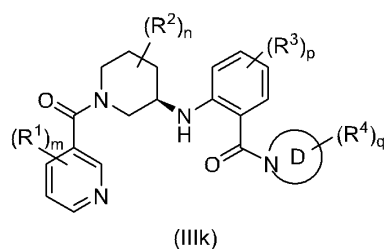
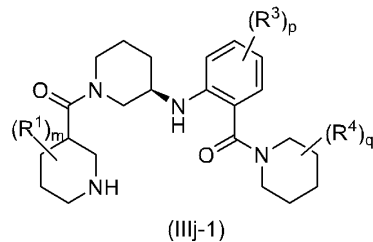
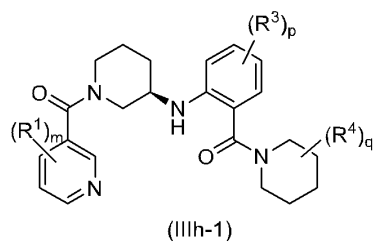
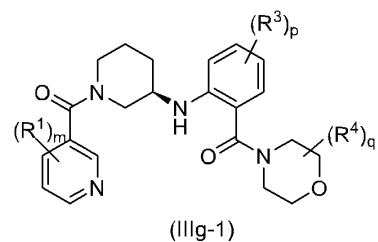
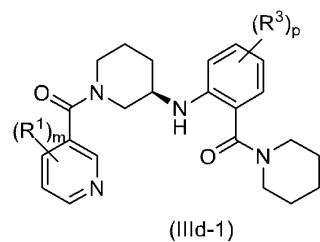
或



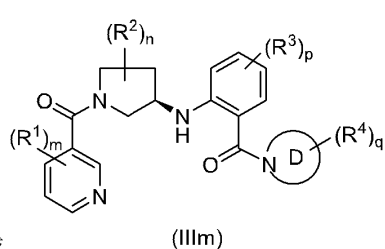
(IIIj)



(IIIc-1)

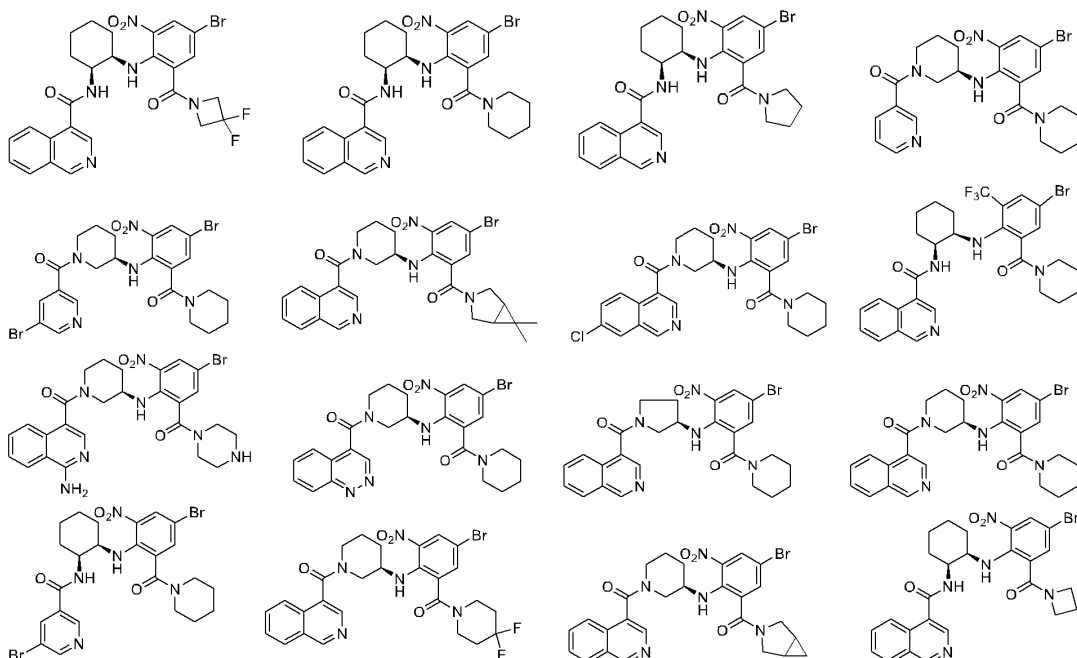


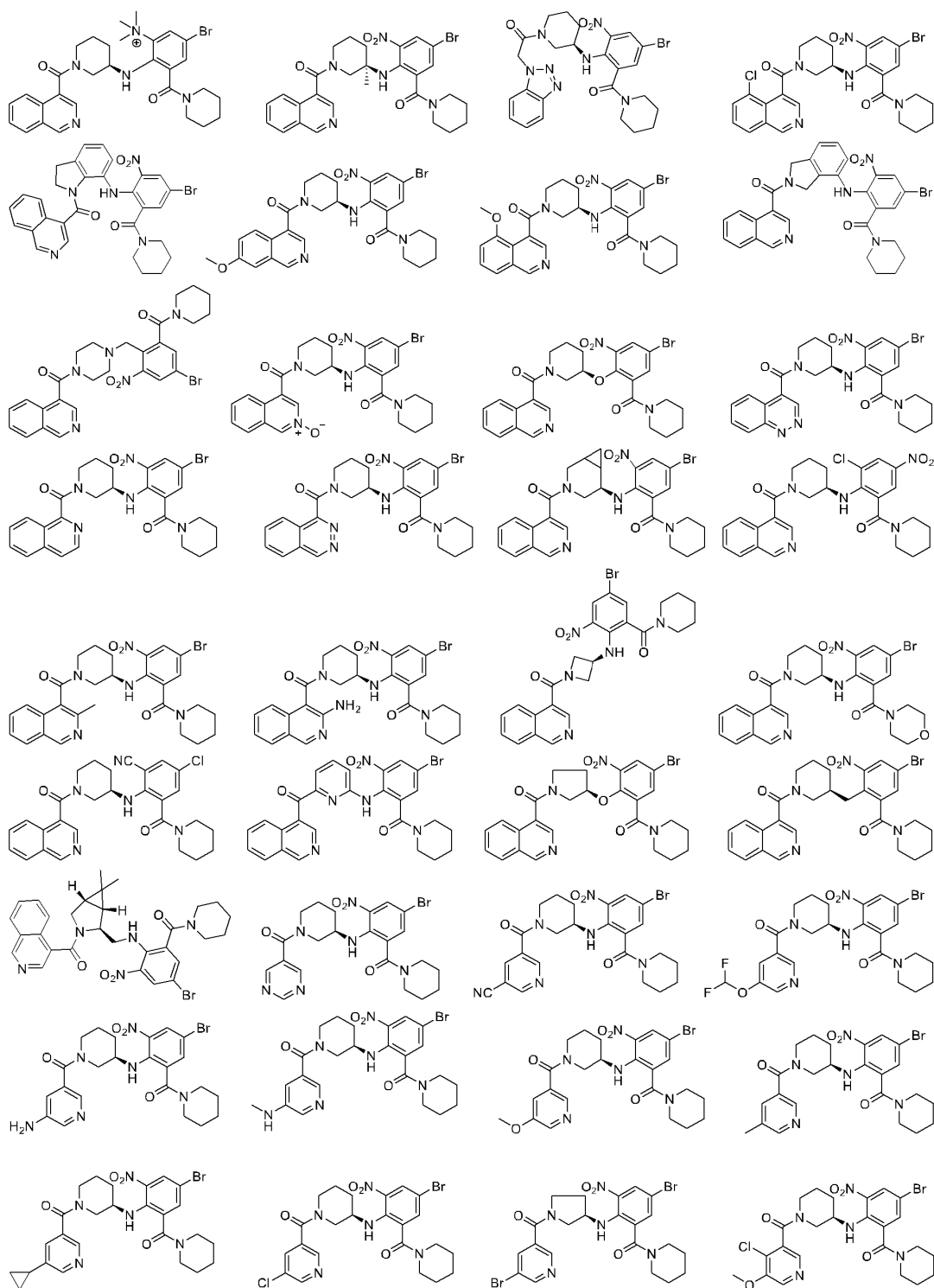
或

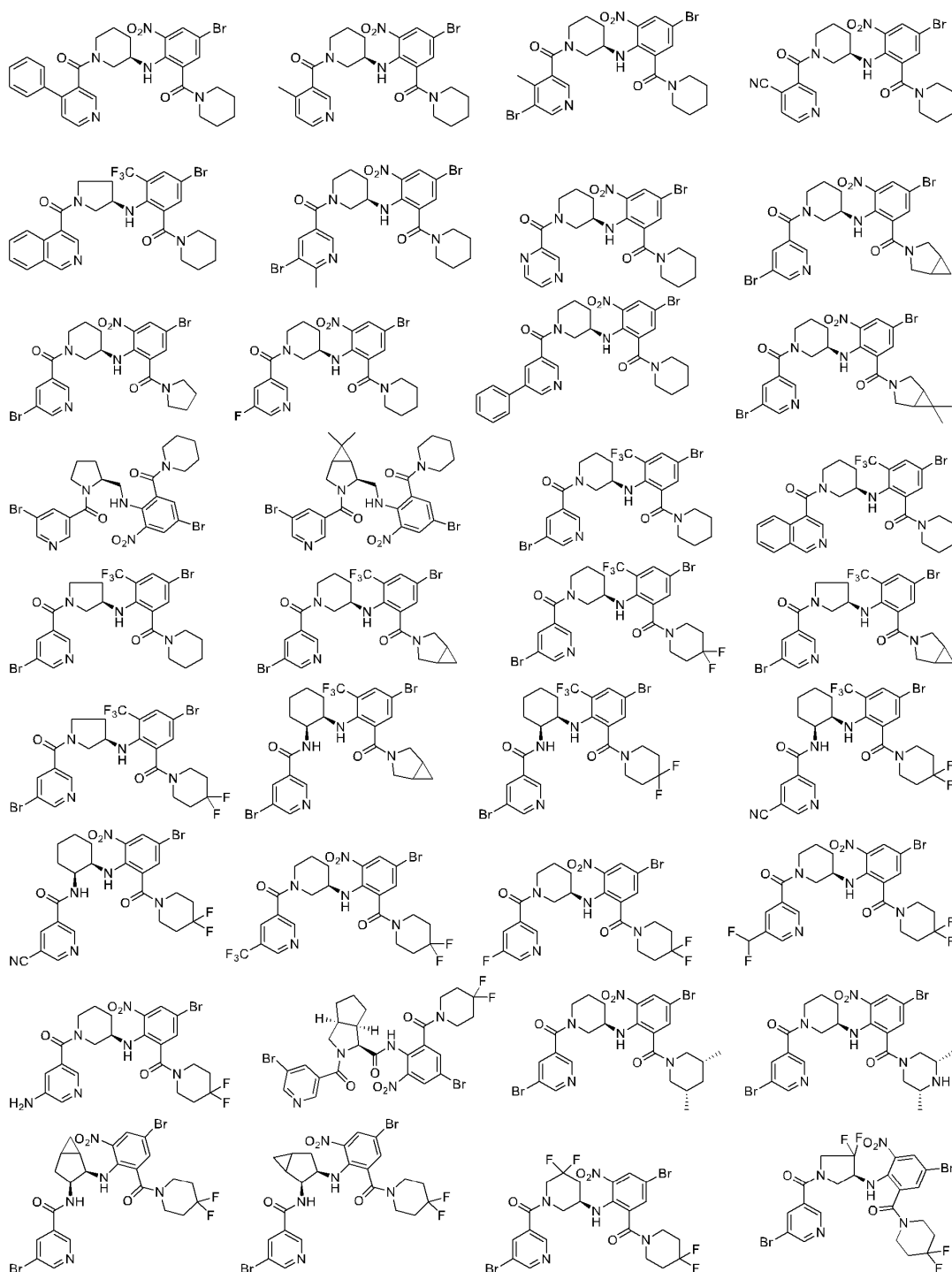


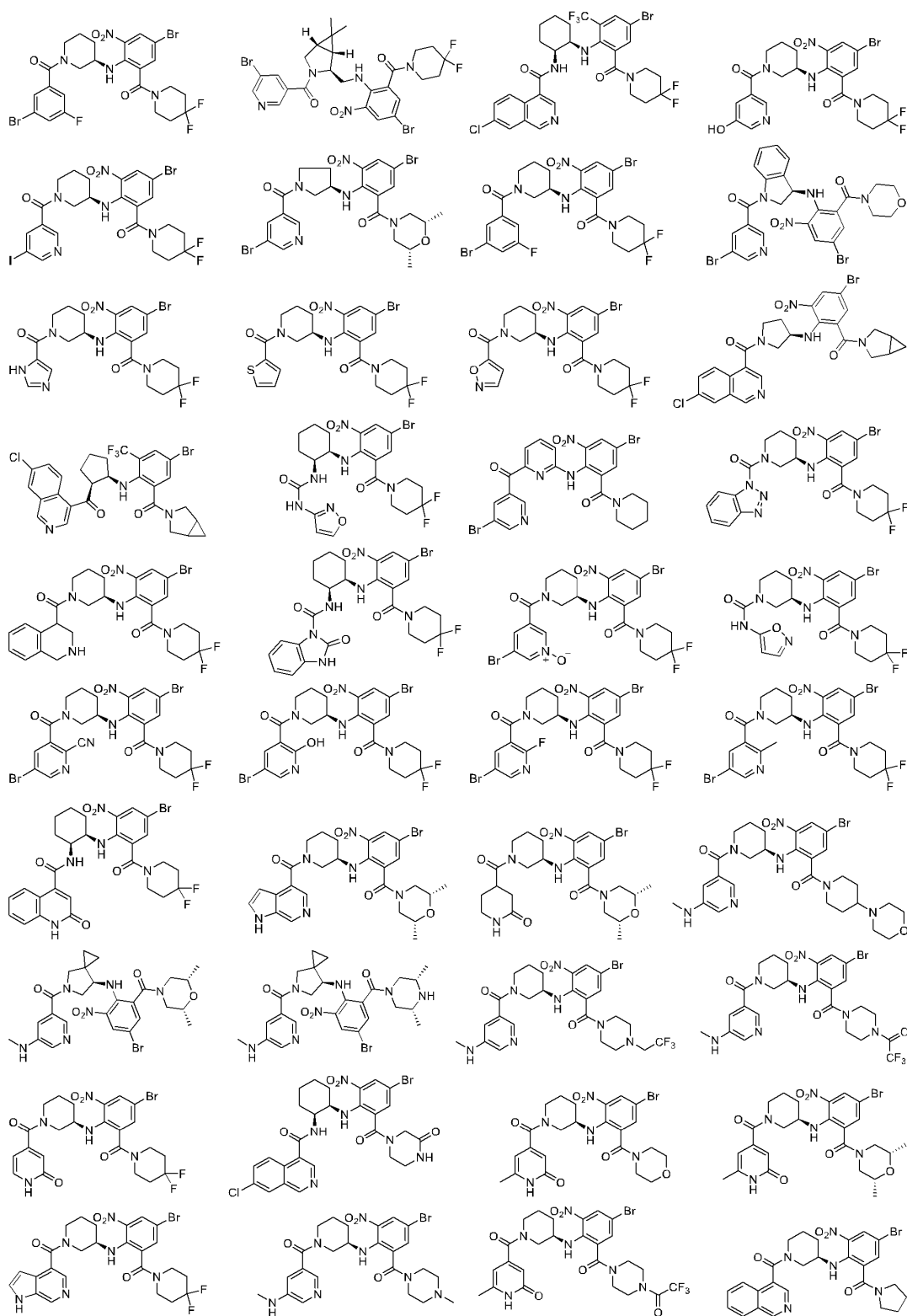
其中，环B、环D、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、m、n、p和q如式(I)所定义。

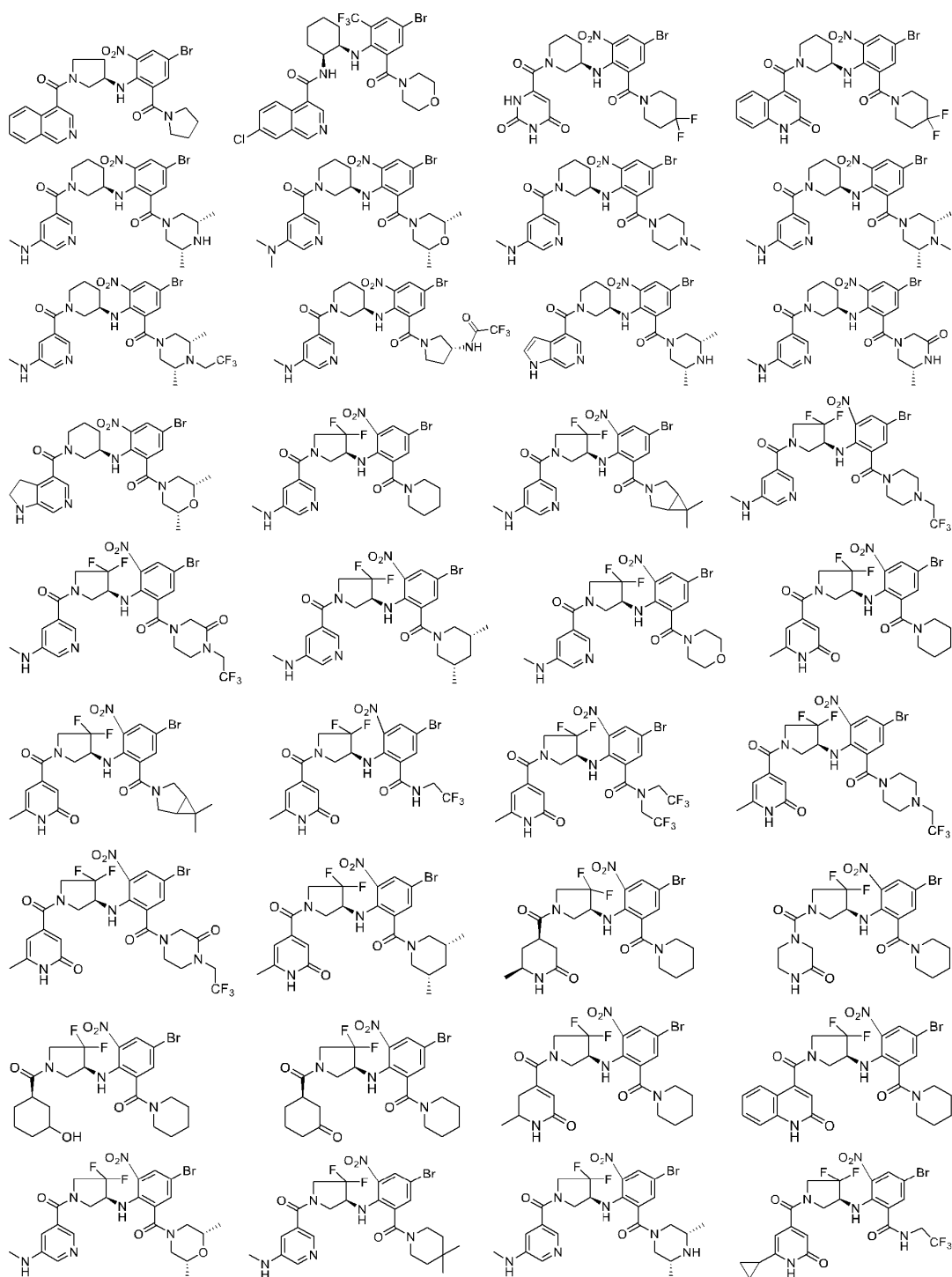
本发明还提供了化合物、其异构体或药学上可接受的盐，其选自：

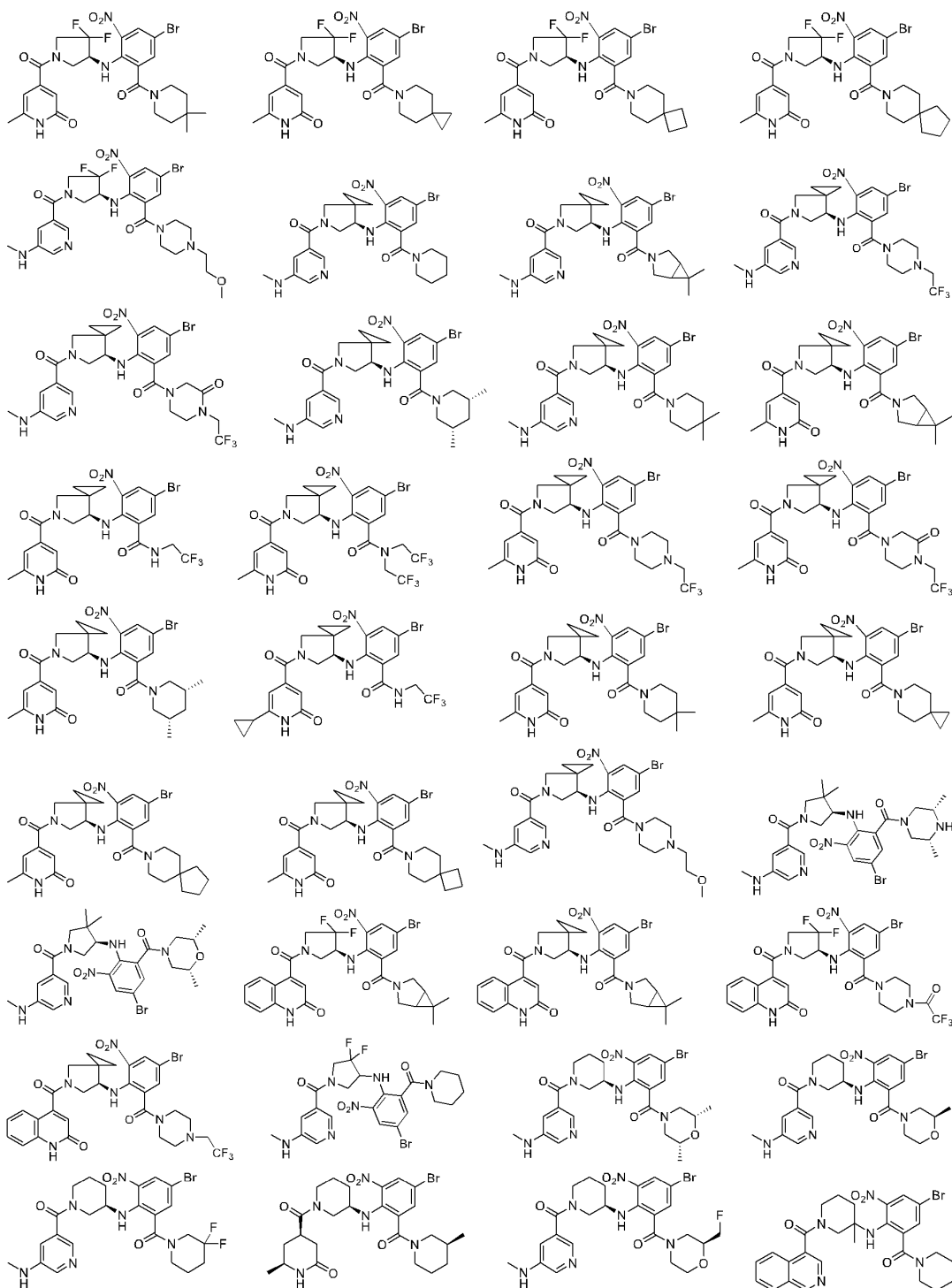


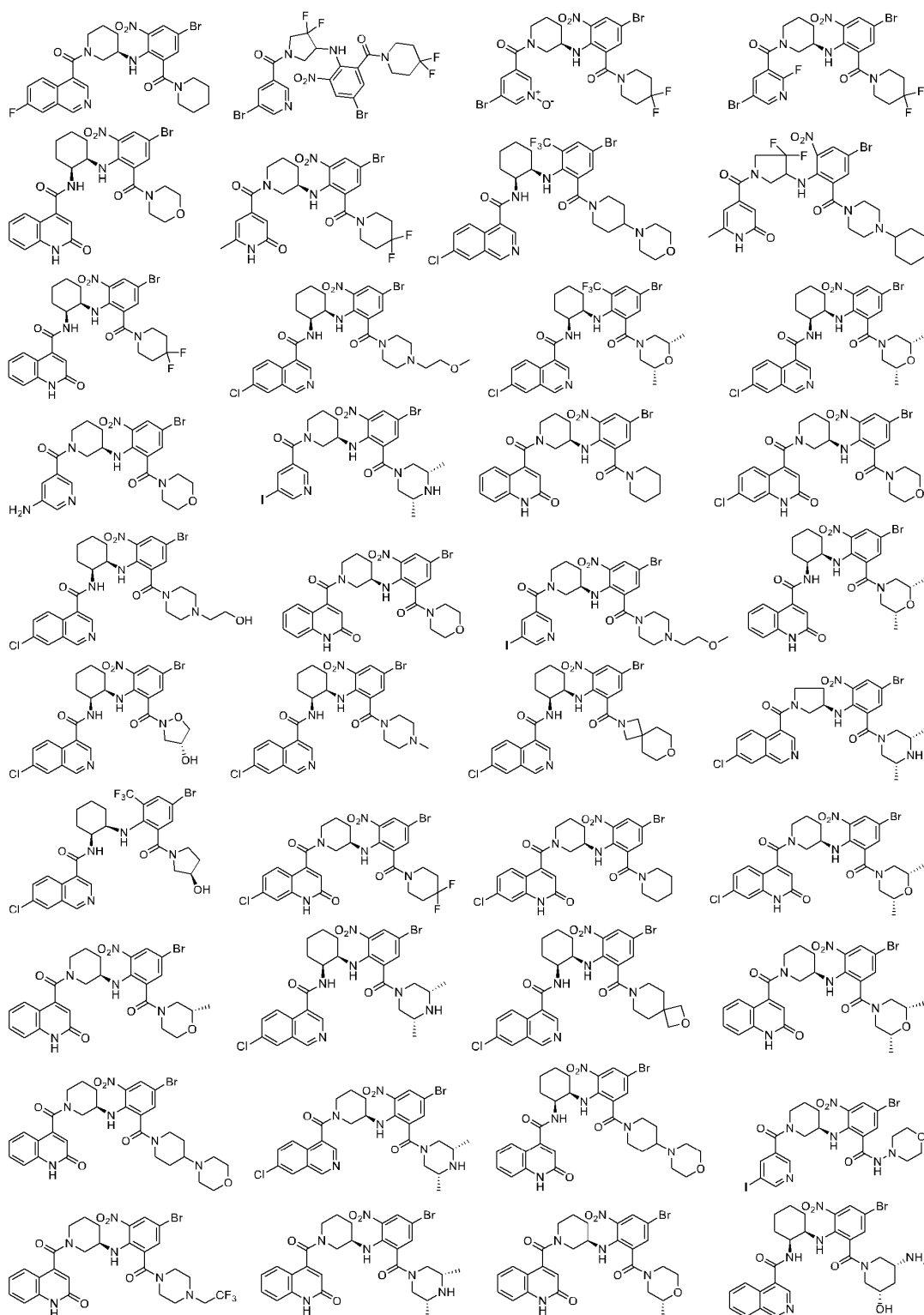


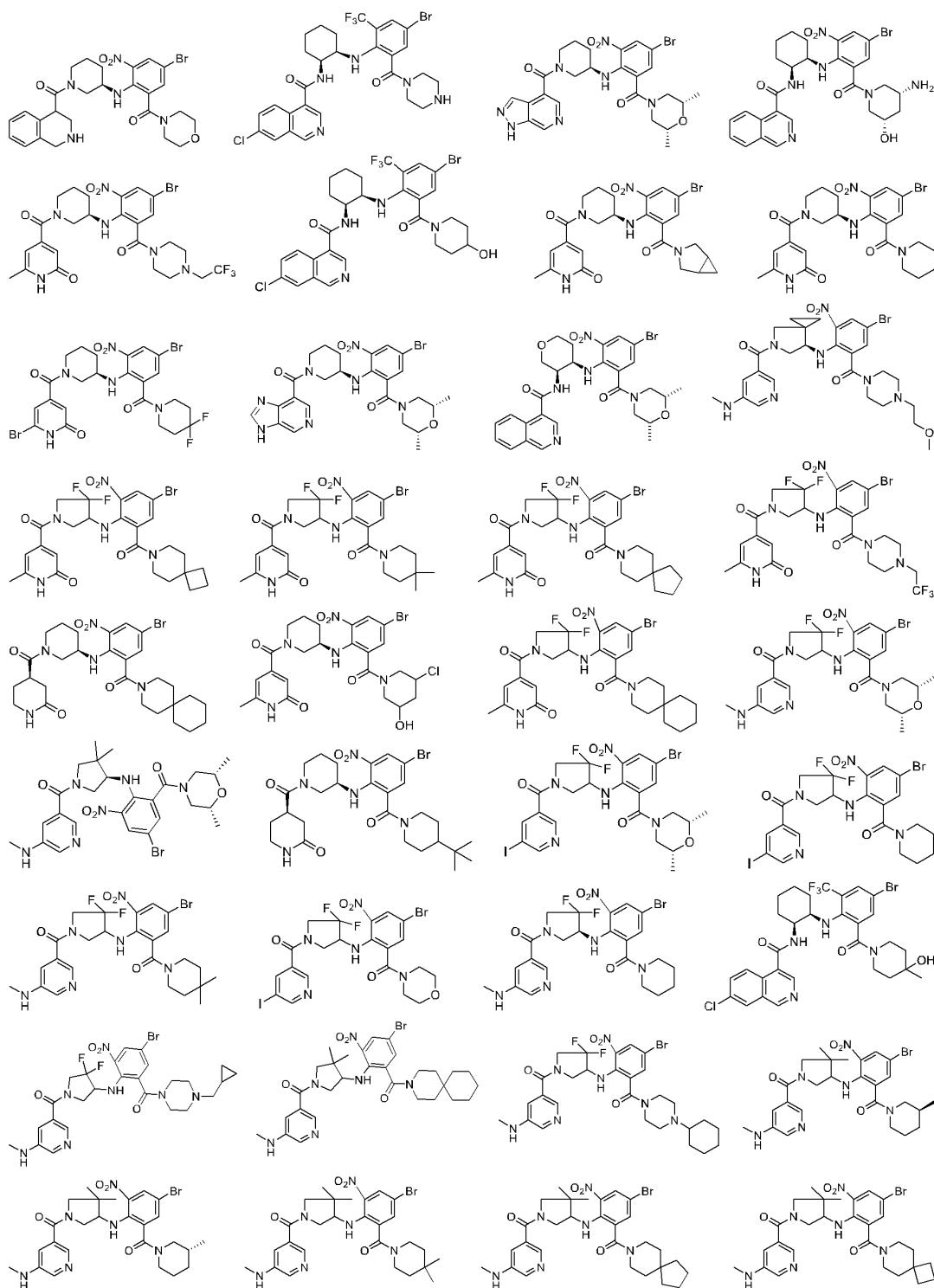


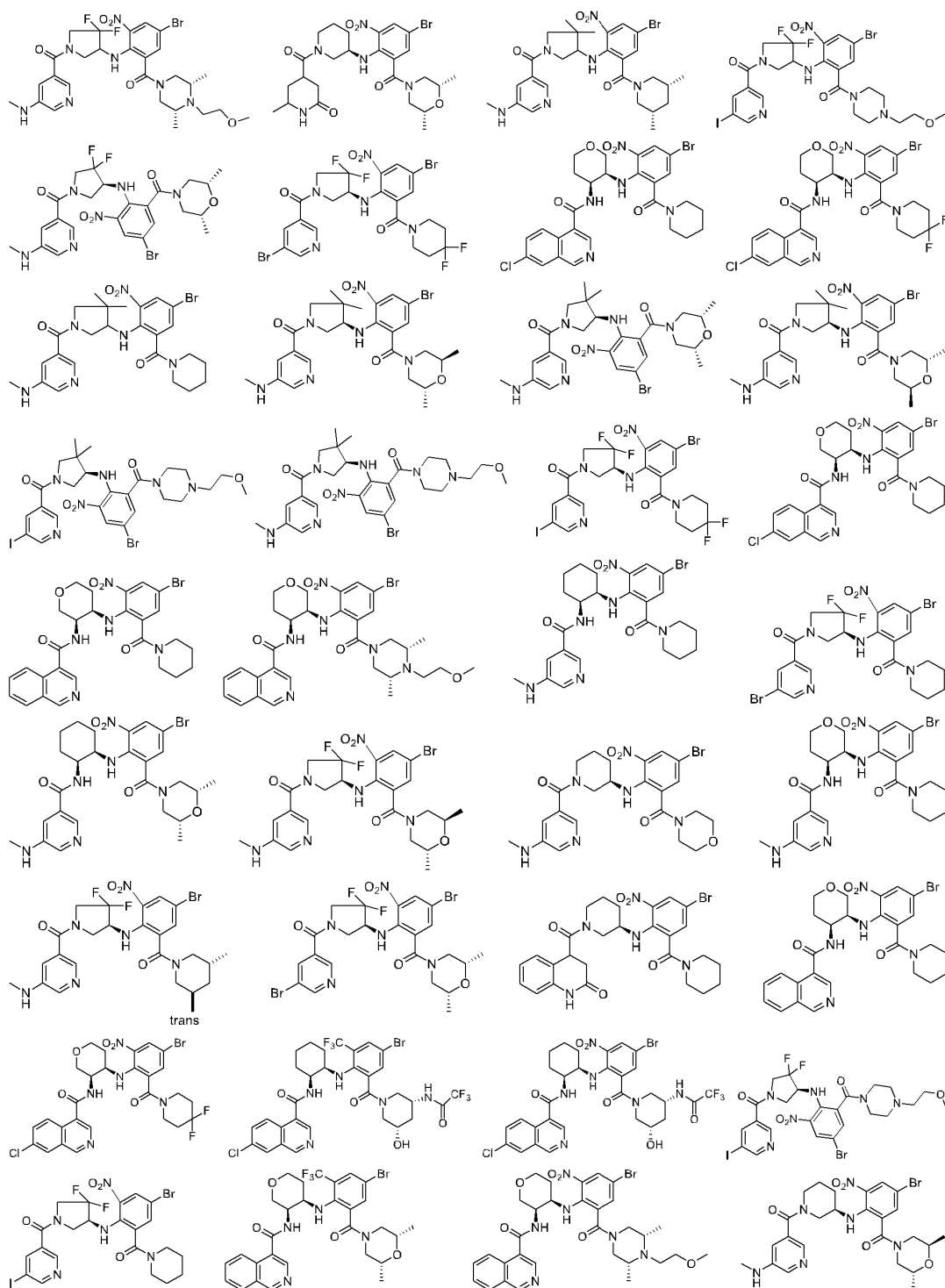


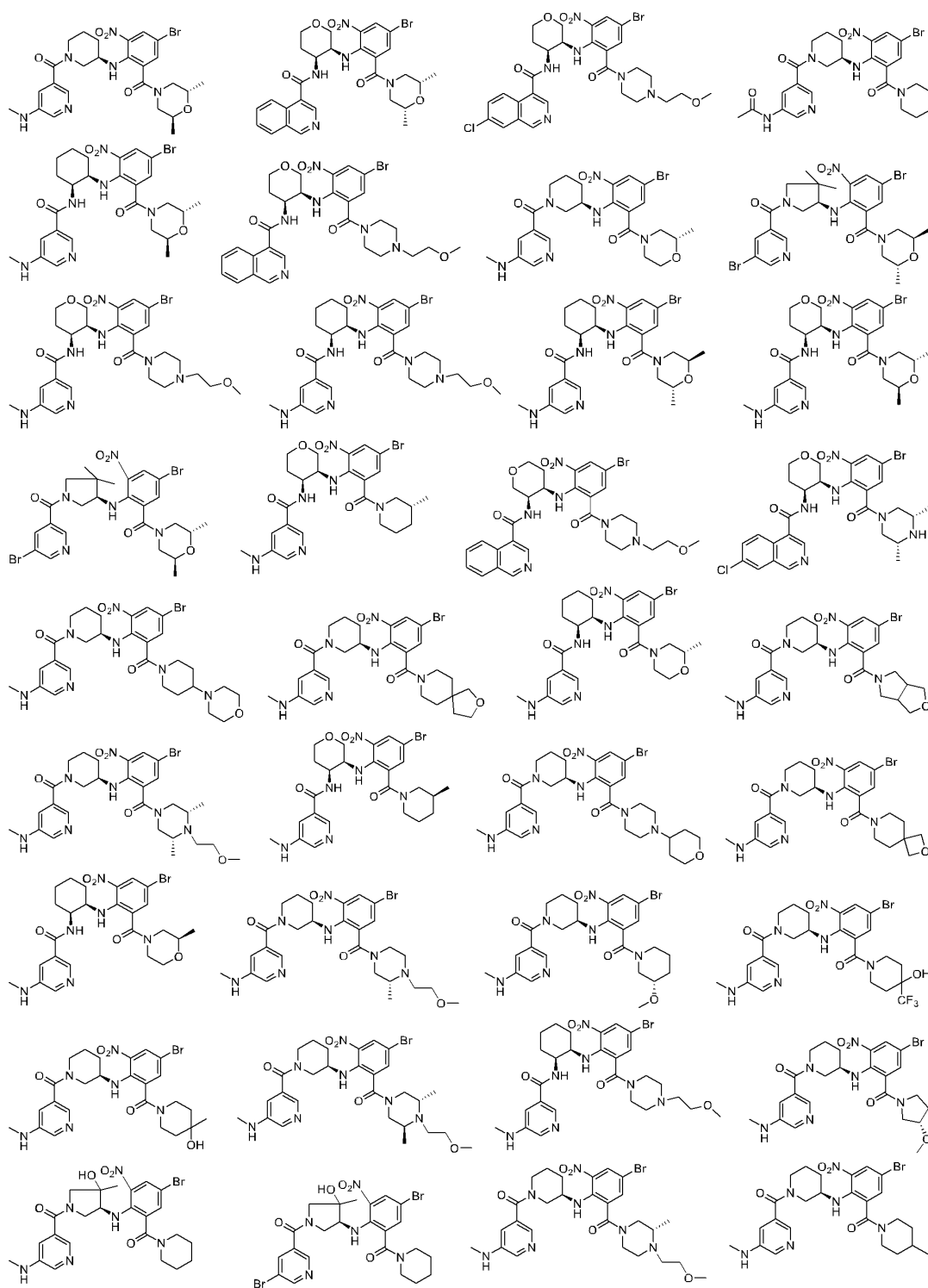


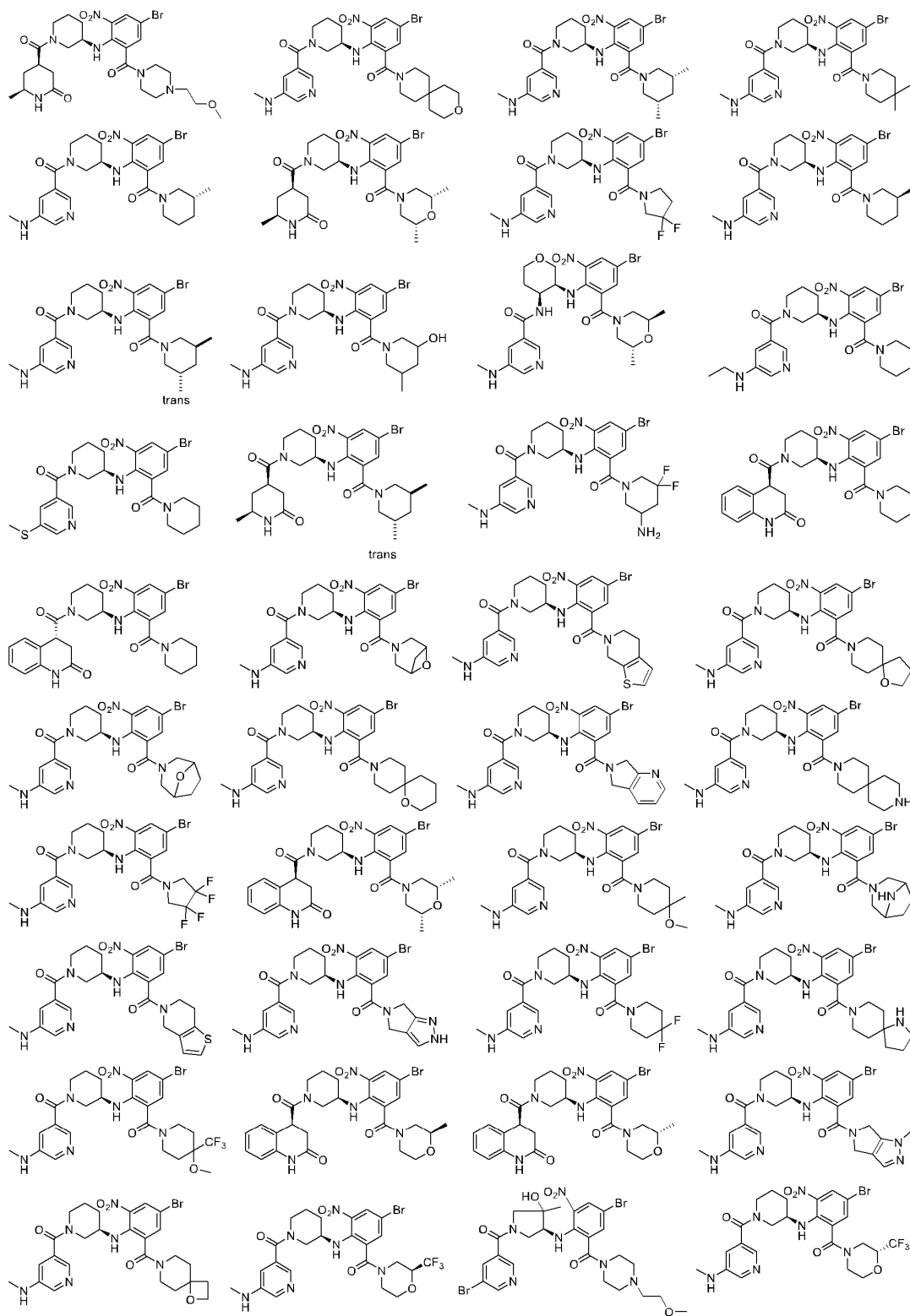


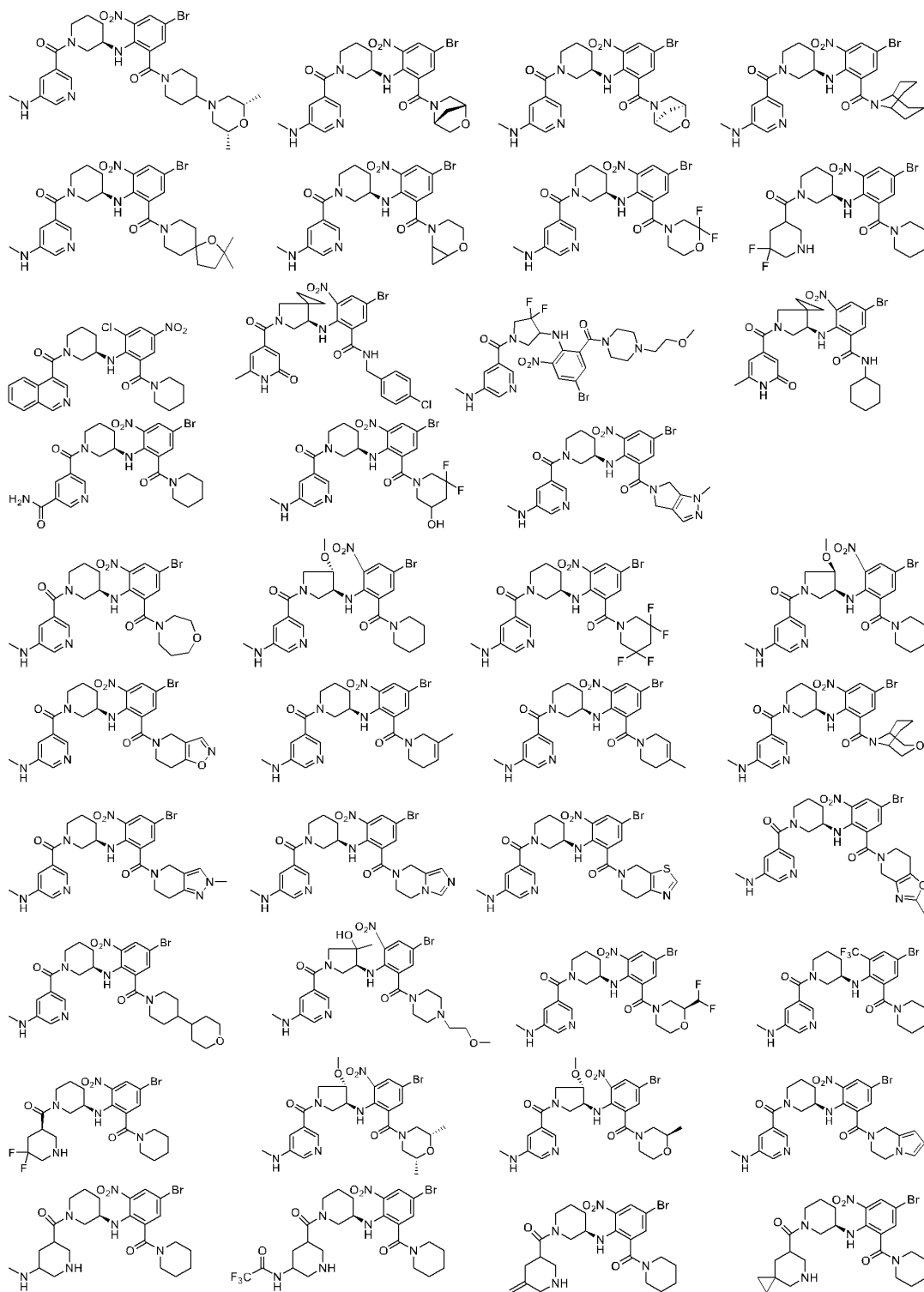


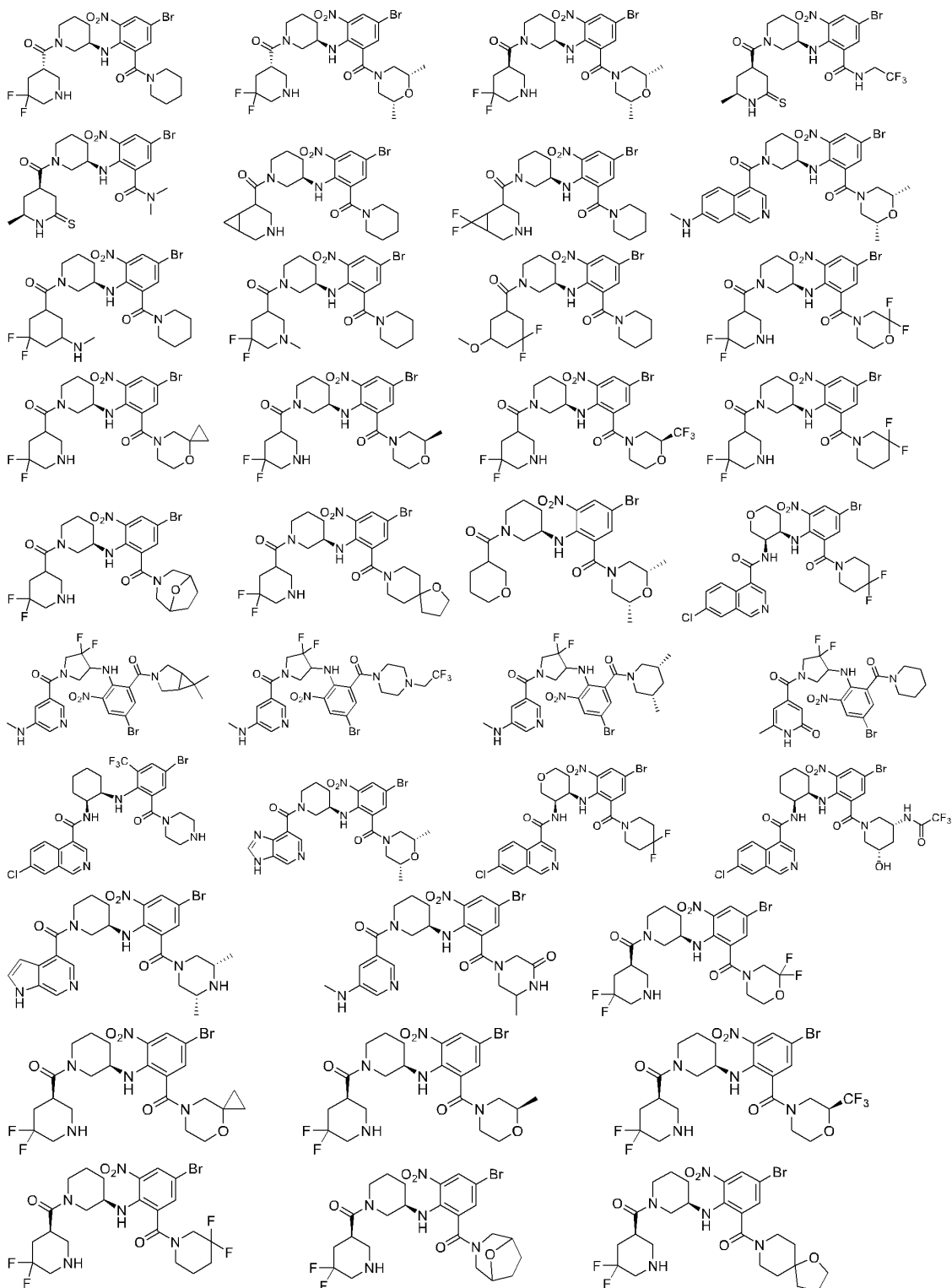


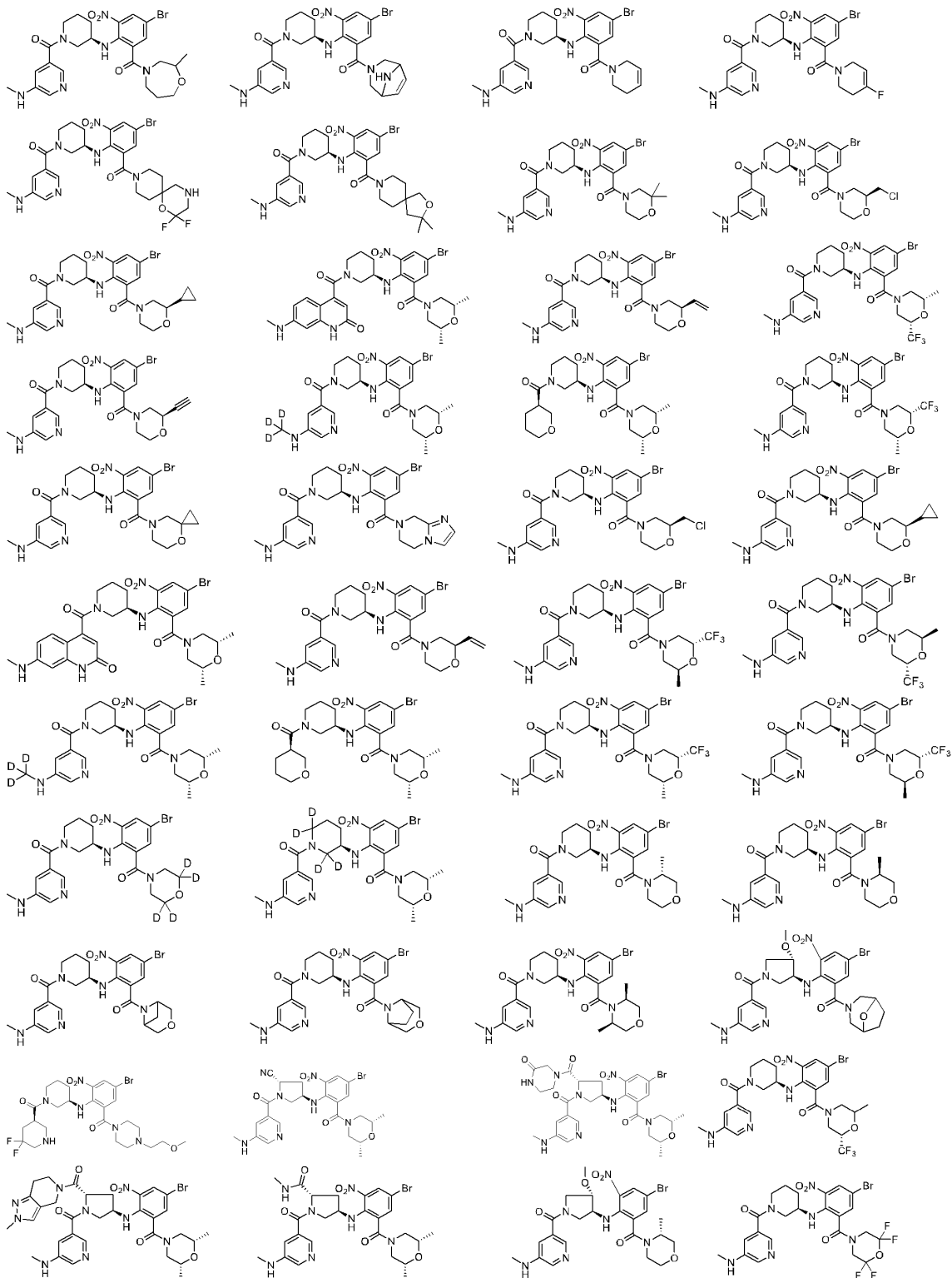


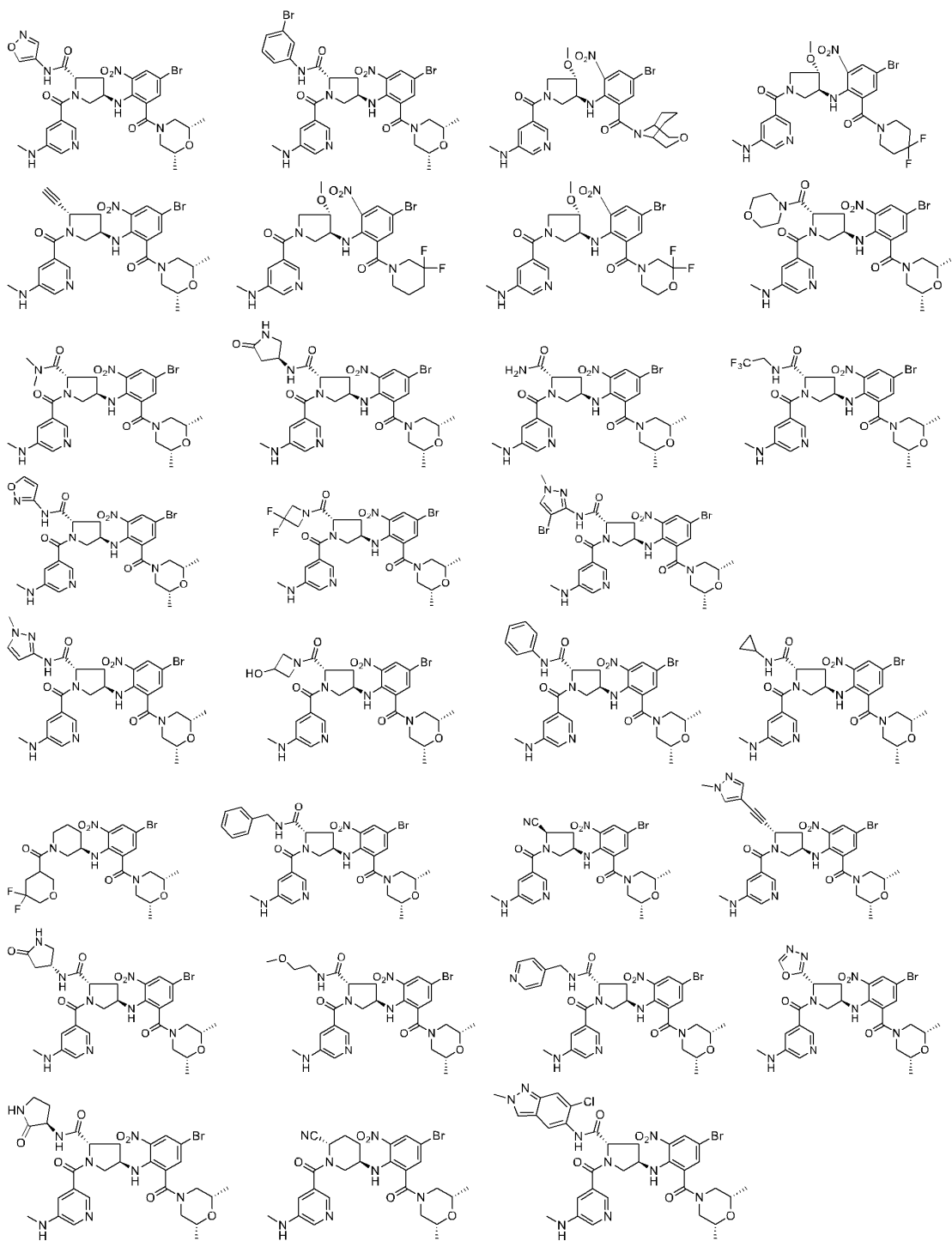


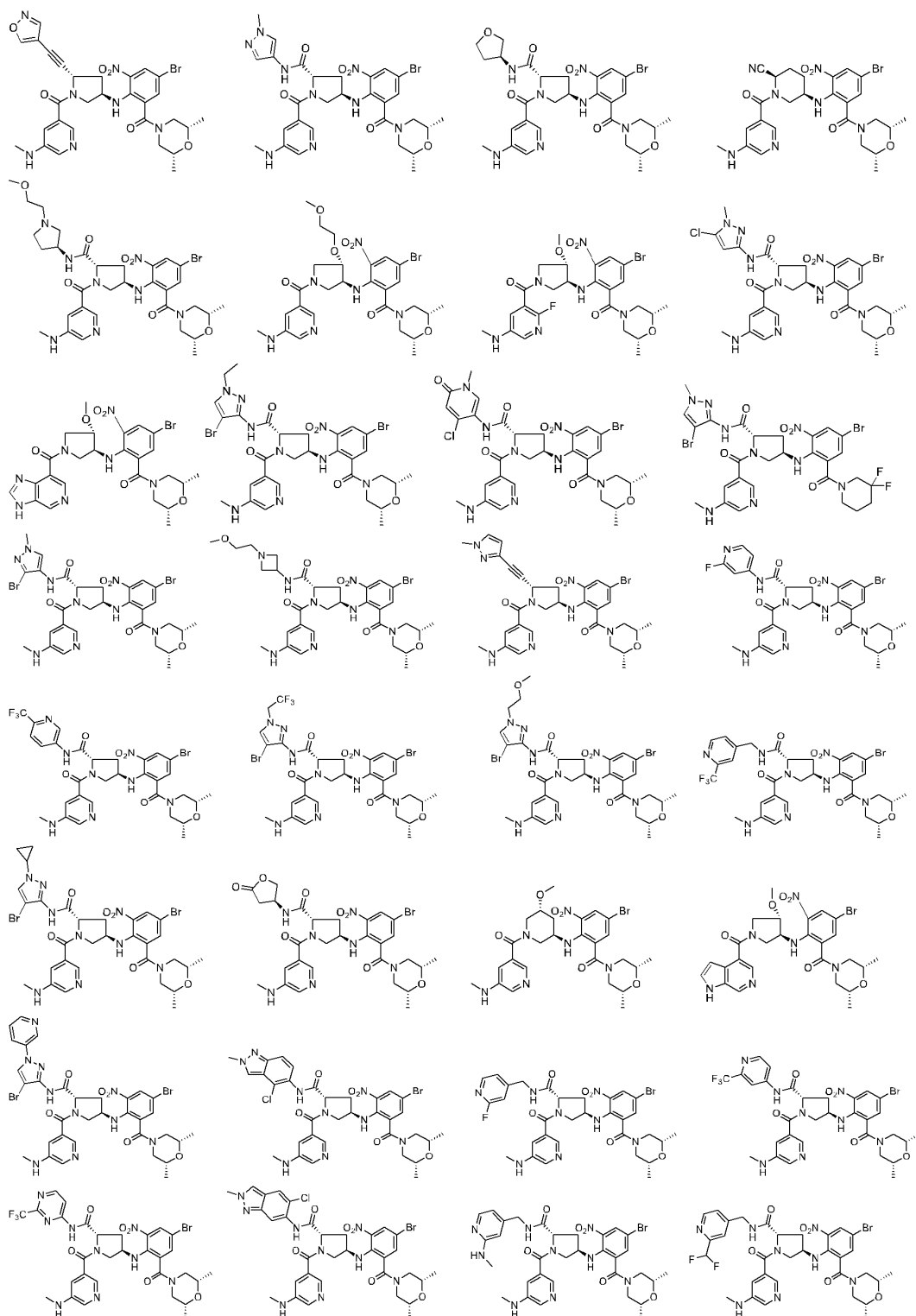


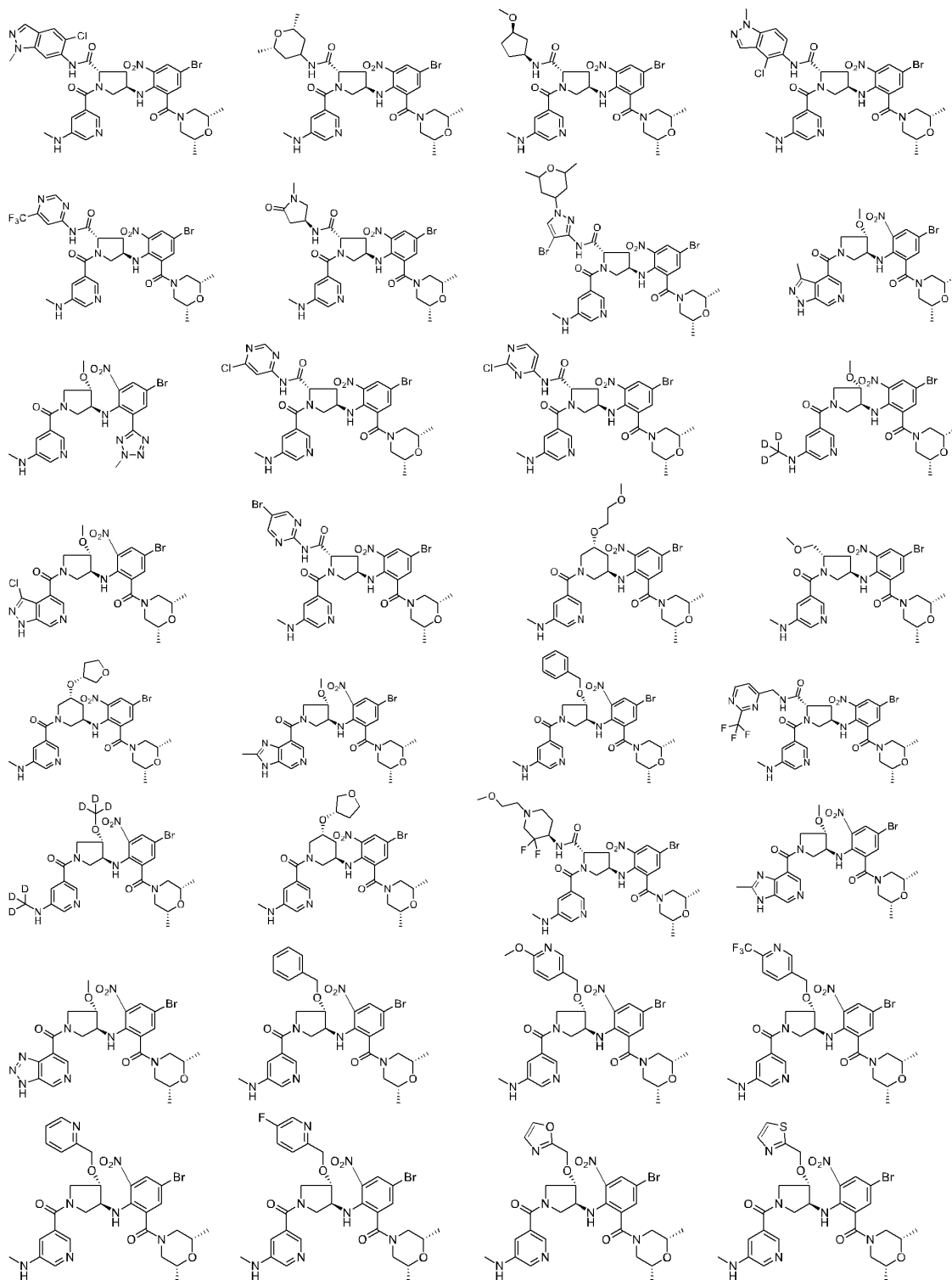


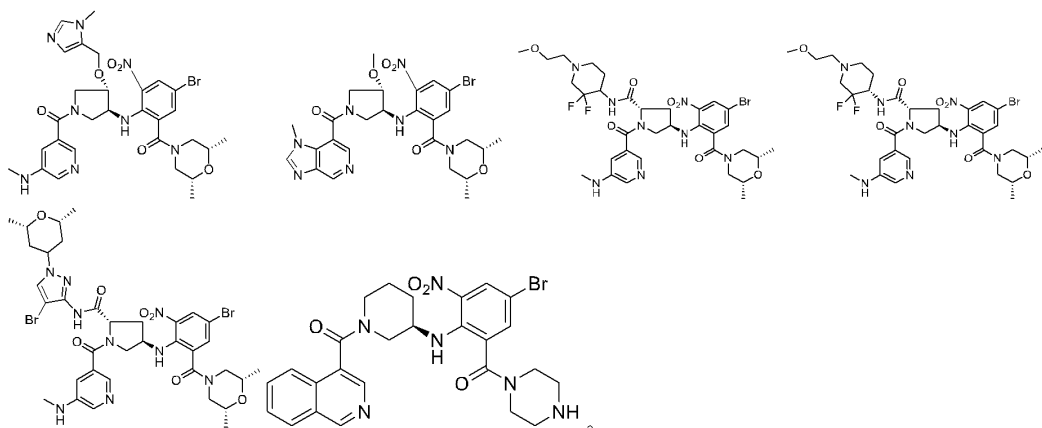




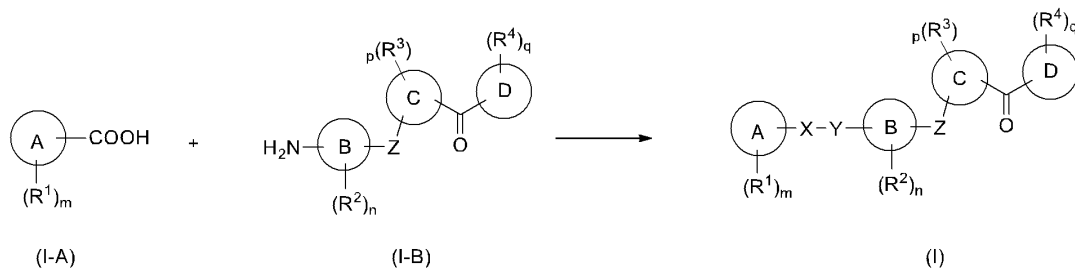








本发明还提供式(D)化合物的制备方法：其通过式(I-A)化合物与式(I-B)化合物发生缩合反应制备得到；



其中, 所述的环 A、环 B、环 C、环 D、X、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴、m、n、p 和 q 如式(I)所定义。

本发明还涉及药物组合物,其包含式(I)所述的化合物、其异构体或药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本发明还涉及所述的化合物、其异构体或药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂或所述的药物组合物在制备治疗由冠状病毒引起的疾病的药物中的应用。

优选地,所述疾病为呼吸道传染病。优选地所述呼吸道传染病为严重急性呼吸综合征。优选地,所述冠状病毒为 SARS-CoV-2。

本发明还提供式(I)所述的化合物、其异构体或药学上可接受的盐, 在治疗冠状病毒引起的疾病中的应用, 优选地, 所述疾病为呼吸道传染病。优选地所述呼吸道传染病为严重急性呼吸综合征。优选地, 所述冠状病毒为 SARS-CoV-2。

本发明还提供式(I)所述的化合物、其异构体或药学上可接受的盐在制备3CLpro蛋白酶抑制剂中的应用。

本发明还提供一种治疗冠状病毒引起的疾病的方法，其给予有效量的式(I)所述的化合物、其异构体或药学上可接受的盐；优选地，所述疾病为呼吸道传染病。优选地所述呼吸道传染病为严重急性呼吸综合征。优选地，所述冠状病毒为 SARS-CoV-2。

本发明化合物的有益效果包括但不限于：对 SARS-CoV-2 3CLpro/Mpro 蛋白酶具有良好的抑制作用，具有更好的药代动力学性质，且具有更好的成药性。

术语解释

除非另有说明,本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的,而应该按照普通的含义去理解。

术语“药理学上可接受的”指在合理的医学判断范围内适合与人类和动物的组织接触使用而无过度的毒性、刺激、过敏反应或其它的问题或并发症，与合理的收益/风险比相当的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物与相对无毒的酸或碱制备得到的衍生物。这些盐可以在化

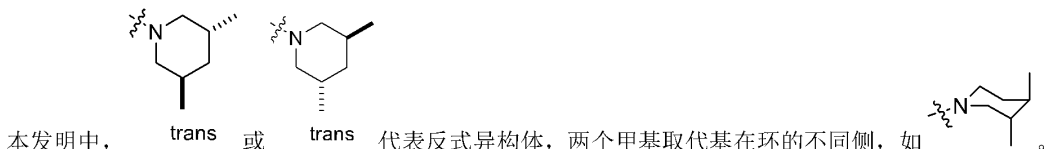
合物合成、分离、纯化期间就被制备，或者单独使用经过纯化的化合物的游离形式与适合的酸或碱反应。当化合物中含有相对酸性的官能团时，与碱金属、碱土金属氢氧化物或有机胺反应得到碱加成盐，包括基于碱金属与碱土金属的阳离子。当化合物中含有相对碱性的官能团时，与有机酸或无机酸反应得到酸加成盐。

本发明所述的异构体包含几何异构体和立体异构体，例如顺反异构体、对映异构体、非对映异构体、及其外消旋混合物和其他混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。

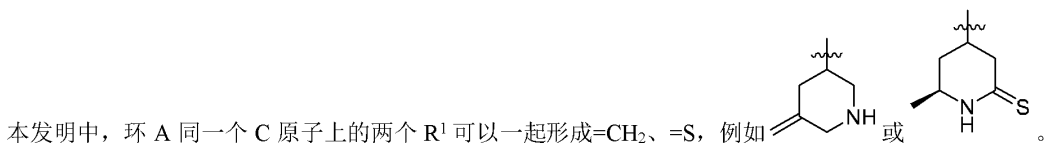
术语“对映异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

术语“顺反异构体”是指分子中双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而存在的构型。



本发明中， 代表环 D 中含有 N 原子。

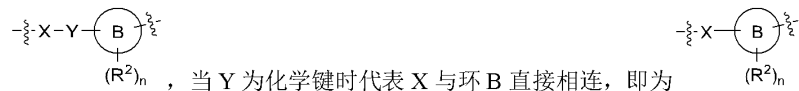


除非另有说明，用楔形实线键和楔形虚线键表示一个立体中心的绝对构型。

本发明化合物的立体异构体可以通过手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备。例如本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称催化技术或者手性助剂衍生技术制备得到。或者通过手性拆分技术，从混合物中得到单一立体构型的化合物。或者用手性起始原料，直接制备得到。本发明中的光学纯化化合物的分离通常是使用制备色谱完成的，采用手性色谱柱，达到分离手性化合物的目的。

本发明还包括同位素标记的化合物，包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，分别例如 ²H、³H、¹³C、¹¹C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F 和 ³⁶Cl。含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明化合物都属于本发明的范围。优选地，同位素选自下组：²H、³H、¹¹C 和 ¹⁸F。更优选地，放射性同位素是 ³H。具体地说，氘代的化合物旨在包含在本发明的范围内。

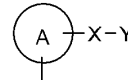
除非另有规定，术语“化学键”是一种粒子间的结合模式，其中粒子可以是原子或离子。例如结构单元

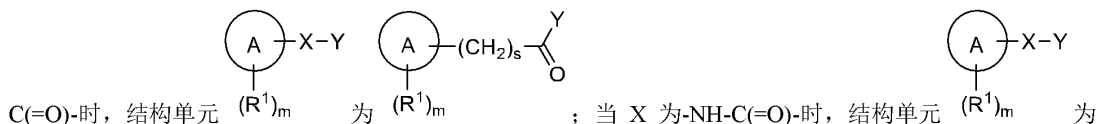


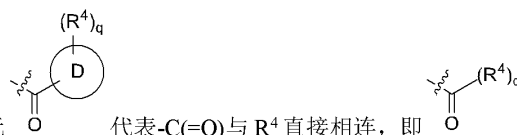
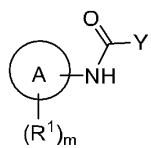
当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(CH₂)_s-C(=O)-，s=0 表示该连接基团为化学键，即为-C(=O)-。

当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合。例如，



在本发明中，结构单元  (R¹)_m，其中 X、Y 取代基的连接方式为从左至右，例如当 X 为-(CH₂)_s-

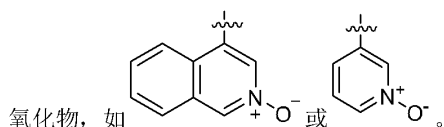




在本发明中，当环 D 不存在时，结构单元  代表 $-C(=O)-$ 与 R^4 直接相连，即 ，q 为 1；

优选地，当环 A 为 9 元或 10 元杂芳基，环 D 不存在时， R^4 不为甲氨基 $(-NHCH_3)$ ；

在本发明中， R^1 中可取代基为 O 时表示其连接的原子被氧化，例如环 A 中含有 N 原子时可以形成氮



氧化物，如

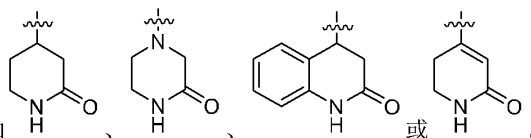
术语“药学上可接受的载体”是指本领域通常可接受的用于将生物活性药剂递送给动物、特别是哺乳动物的介质，根据给药方式和剂型的性质包括佐剂、赋形剂或赋形物，例如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、助悬剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂。药学上可接受的载体在本领域普通技术人员的眼界范围内根据大量因素配制。其包括但不限于：配制的活性药剂的类型和性质，要将含有该药剂的组合物给药的对象，组合物的预期给药途径，和目标治疗适应症。药学上可接受的载体包括含水介质和非水介质这两者以及多种固体和半固体剂型。除了活性药剂以外，这样的载体包括许多不同的成分和添加剂，因多种原因(例如稳定活性药剂、粘合剂等)在处方中包括的另外的成分对于本领域普通技术人员是众所周知的。术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

术语“有效预防或治疗量”是指本发明化合物或其药学上可接受的盐指以适用于任何医学治疗和/或预防的合理效果/风险比治疗障碍的足够量的化合物。但应认识到，本发明式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐和组合物的总日用量须由主治医师在可靠的医学判断范围内作出决定。对于任何具体的患者，具体的治疗有效剂量水平须根据多种因素而定，所述因素包括所治疗的障碍和该障碍的严重程度；所采用的具体化合物的活性；所采用的具体组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；所采用的具体化合物的给药时间、给药途径和排泄率；治疗持续时间；与所采用的具体化合物组合使用或同时使用的药物；及医疗领域公知的类似因素。例如，本领域的做法是，化合物的剂量从低于为得到所需治疗效果而要求的水平开始，逐渐增加剂量，直到得到所需的效果。

术语“任选被取代”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的，例如，术语“可任选地被一个或多个卤素取代”是指可以被一个或多个卤素取代，也可以不被卤素取代。

除非另有规定，“环”是指饱和的、部分饱和的或不饱和的单环以及多环。

除非另有规定，术语“杂环基”是指取代或未取代的饱和或不饱和的非芳香环，且包含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。包括饱和或部分饱和的单环杂环基和多环杂环基；所述杂环基与连接位置无关(即，可以通过碳原子或杂原子结合)。所述多环杂环基包括稠杂环基、螺杂环基、桥杂环基。



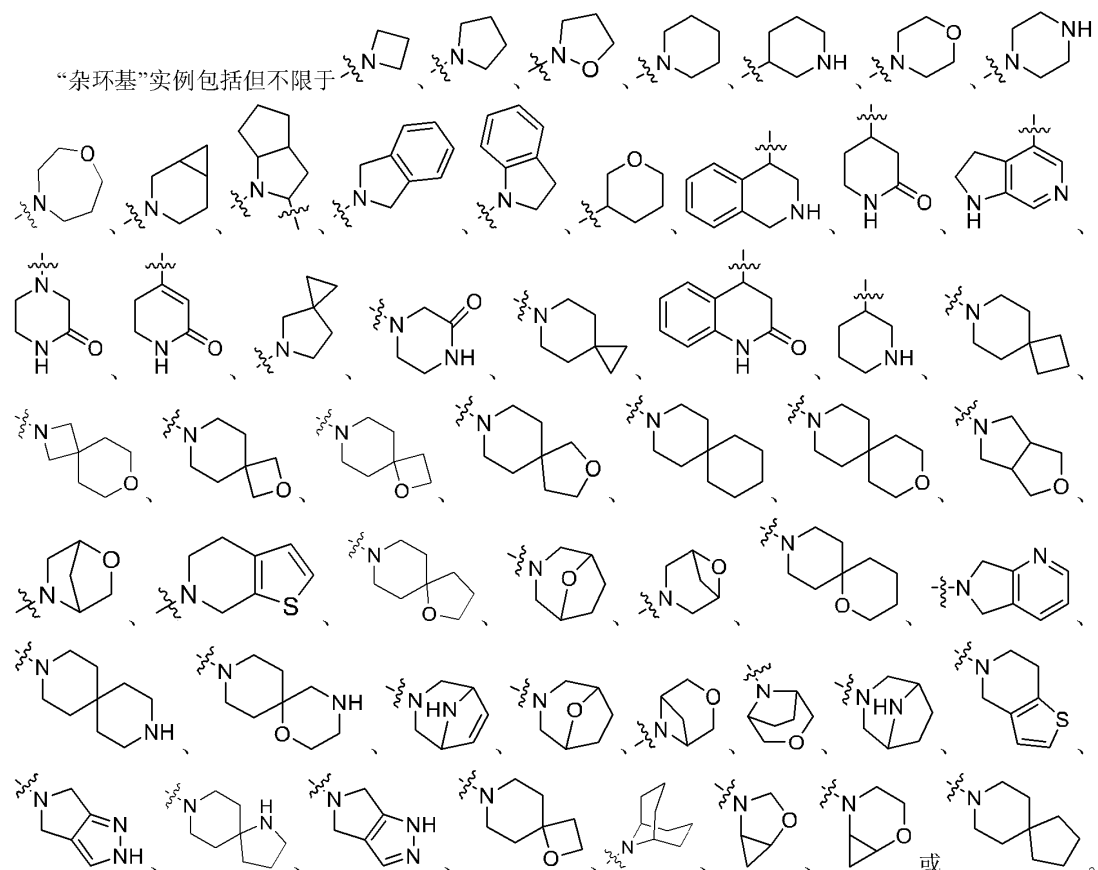
所述的杂环基可被氧化，例如

所述的“稠杂环基”是指两个或两个以上的环相互间共用两个相邻的环原子所形成的环状结构，且其中至少一个环为杂环；所述稠杂环基包括单杂环基与单杂环基或环烷基或芳基或杂芳基稠和而成的环状结构，亦包括杂芳基与环烷基或单杂环基稠和而成的环状结构。

所述的“螺杂环基”是指两个或两个以上的环相互间共用一个环原子所形成的环状结构、且至少一个环为杂环。

所述的“桥杂环基”是指两个或两个以上的环相互间共用非相邻的环原子所形成的环状结构、且至少一个环为杂环。

杂环基可选自 4-7 元单杂环、6-10 元稠杂环、8-11 元螺杂环或 7-9 元桥杂环。



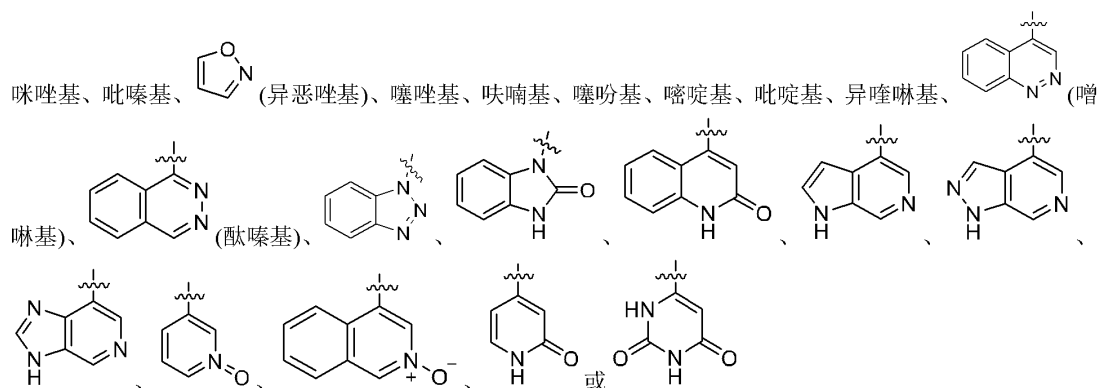
除非另有规定，术语“芳基”是指不饱和的、通常为芳族的烃基，其可为单环或稠合在一起的多个环。C₆₋₁₀ 芳基的实例包括但不限于苯基、萘基。

除非另有规定，术语“杂芳基”意指稳定的单环或者多环的芳族烃，优选包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独

立地选自 N、O 和 S 的环杂原子。所述的杂芳基可被氧化，例如

或

。优选 5-12 元杂芳基，更优选 5-10 元杂芳基；杂芳基的实例包括但不限于吡咯基、吡唑基、



除非另有规定，“环烷基”是指饱和的单环或多环烷基环烷基优选 C₃₋₁₂ 环烷基，更优选 C₃₋₈ 环烷基，进一步优选 C₃₋₆ 环烷基，环烷基的实例包括但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基或



除非另有规定，术语“烷基”用于表示直链或支链的饱和烃基。优选 C₁₋₆ 的烷基，更优选 C₁₋₄ 的烷基，烷基的实例包括，但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基等。

除非另有规定，术语“烷氧基”用于表示 -O-烷基，烷氧基优选 C₁₋₆ 的烷氧基，更优选 C₁₋₄ 的烷氧基，烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基等。

除非另有规定，术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘原子。

除非另有规定，术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的烷基，卤代烷基优选卤代 C₁₋₄ 烷基，卤代 C₁₋₄ 烷基的实例包括但不限于 CF₃、CH₂Cl、CH₂F 等。

在本发明中，严重急性呼吸道综合征，英语全称 Severe Acute Respiratory Syndrome，缩写为 SARS，是非典型肺炎的一种。严重急性呼吸道综合征冠状病毒 2(缩写为 SARS-CoV-2)，是冠状病毒科乙型冠状病毒属严重急性呼吸道综合征相关冠状病毒种的一个分型，它的基因序列和 SARS 病毒及 MERS 病毒属于同一谱系但不同进化枝，是已知的第七种可感染人类的冠状病毒。病毒的宿主包括哺乳动物和禽类动物，它造成了于 2019 年底爆发的 2019 冠状病毒病 (COVID-19)。该病毒可通过人类上呼吸道入侵人体，以多种细胞表面表达的 ACE2 为受体达到感染；主要感染器官包括肺部、心脏、肾脏等多个主要器官。

特别说明，本文中所有的取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进行将是显而易见的。

实验仪器汇总：

本发明的化合物结构是通过核磁共振 (NMR) 或/和液质联用色谱 (LC-MS)，或超高效液质联用色谱 (UPLC-MS) 来确定的。NMR 化学位移 (δ) 以百万分之一 (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker Neo 400M 或者 Bruker Ascend 400 核磁仪器，测定溶剂为氘代二甲基亚砜 (DMSO-*d*₆)，氘代甲醇 (CD₃OD) 和氘代氯仿 (CDCl₃)，重水 (D₂O)，内标为四甲基硅烷 (TMS)。

液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 1260-6125B single quadrupole mass spectrometer，柱子为 Welch

Biomate column (C18, 2.7 μm , 4.6 $\times$ 50 mm) 或者 waters H-Class SQD2, 柱子为 Welch Ultimate column (XB-C18, 1.8 μm , 2.1 $\times$ 50 mm) 质谱仪 (离子源为电喷雾离子化)。

超高效液质联用色谱 UPLC-MS 的测定用 Waters UPLC H-class SQD 质谱仪 (离子源为电喷雾离子化)。

HPLC 的测定使用 Waters e2695-2998 或 Waters ARC 和 Agilent 1260 或 Agilent Poroshell HPH 高效液相色谱。

薄层层析硅胶板使用烟台江友硅胶开发有限公司 GF254 硅胶板或乳山市上邦新材料有限公司 GF254 硅胶板, TLC 采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm, 制备型 20 $\times$ 20 cm, 柱层析一般使用于成化工 200~300 目硅胶为载体。

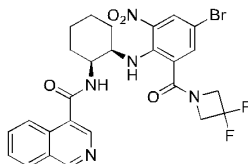
本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到, 或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

在无特殊说明的情况下, 本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下, 在干燥氮气或氩气气氛下进行, 溶剂为干燥溶剂, 反应温度单位为摄氏度或 $^{\circ}\text{C}$ 。如无特别说明, 室温指 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。

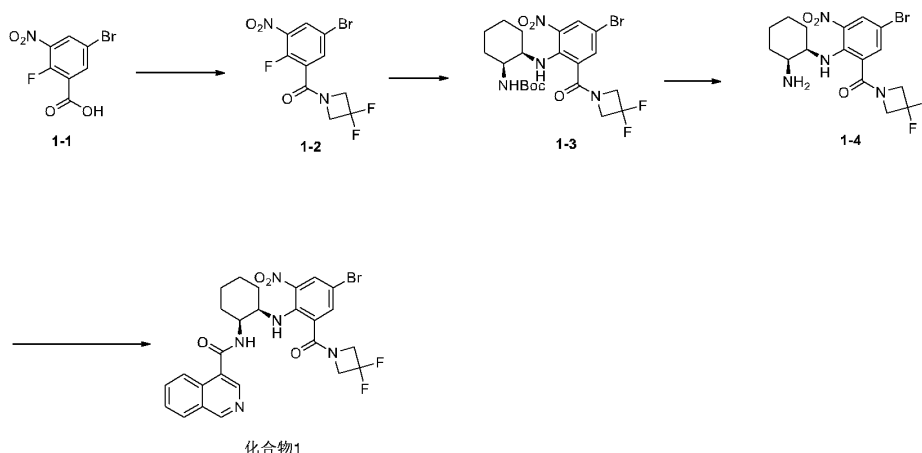
4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液中的 M 为浓度单位, 代表 mol/L。

实施例1

N-((1S,2R)-2-((4-溴-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-6-硝基苯基)氨基)环己基)异喹啉-4-甲酰胺



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温下, 氮气保护, 将化合物 1-1 (100 mg, 0.38 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL)。随后, 将上述溶液降温至 0°C , 然后依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (147 mg, 1.14 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (216 mg, 0.57 mmol) 和 3,3-二氟三甲叉亚胺盐酸盐 (58.3 mg, 0.46 mmol)。反应体系在 0°C 下搅拌 15 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (20 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 1-2 (108 mg, 收率 84%)。

MS (ESI) M/Z : 339.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 在室温下, 氮气保护, 将化合物 1-2 (108 mg, 0.32 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL)。随

后, 向上述溶液中依次加入叔丁基((1*S*,2*R*)-2-氨基环己基)氨基甲酸酯 (77 mg, 0.36 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (123.3 mg, 0.96 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 1-3 (150 mg, 收率 88.1%)。

MS (ESI) *M/Z*: 555.0 [M+Na]⁺。

步骤 C: 在室温下, 氮气保护, 将化合物 1-3 (150 mg, 0.28 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中。随后, 在 0°C 条件下, 向反应体系中缓慢滴加 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (2 mL)。反应体系在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到粗品化合物 1-4 (140 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 433.0 [M+H]⁺。

步骤 D: 在室温下, 氮气保护, 将化合物 1-4 (140 mg, 0.32 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入异喹啉-4-羧酸 (55 mg, 0.32 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (182 mg, 0.48 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (123 mg, 0.96 mmol)。反应体系在 0°C 下搅拌 30 分钟。

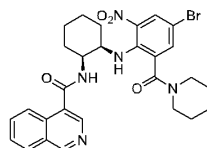
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 1 (68.2 mg, 收率 36.3%)。

MS (ESI) *M/Z*: 588.0 [M+H]⁺。

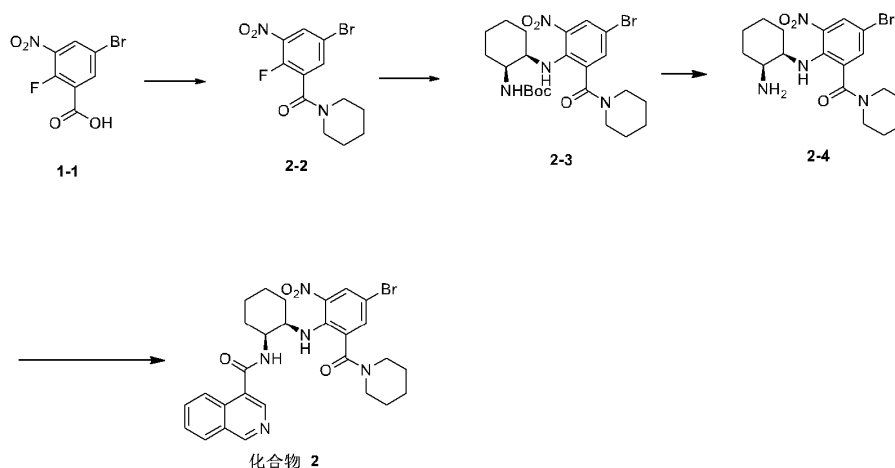
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.73 - 4.43 (m, 4H), 4.33 (brs, 1H), 3.85 (brs, 1H), 1.88 - 1.36 (m, 8H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -100.04 (s)。

实施例 2

N-((1*S*,2*R*)-2-((4-溴-2-硝基-6-(哌啶-1-羰基)苯基)氨基)环己基)异喹啉-4-甲酰胺



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 1-1 (200 mg, 0.76 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL)

中。随后,将上述溶液降温至-10℃,依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (292 mg, 2.3 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (381 mg, 1.06 mmol)和哌啶 (77 mg, 0.91 mmol)。反应体系搅拌 3 分钟。

TLC 监测显示原料消失后,向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭,混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取,合并有机相,有机相用氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次)洗涤。然后用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 2-2 (100 mg, 收率 40%)。

MS (ESI) *M/Z*: 331.2 [*M*+*H*]⁺。

步骤 B: 在室温条件下,氮气保护,将化合物 2-2 (100 mg, 0.30 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中。随后,向上述反应液中依次加入叔丁基((1*S*,2*R*)-2-氨基环己基)氨基甲酸酯 (77 mg, 0.36 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺 (96 mg, 0.75 mmol)。反应体系在 80℃ 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后,向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭,混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取,合并有机相,有机相用氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次)洗涤。然后用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 2-3 (120 mg, 收率 75.5%)。

MS (ESI) *M/Z*: 547.4 [*M*+*Na*]⁺。

步骤 C: 在室温条件下,氮气保护,将化合物 2-3 (120 mg, 0.23 mmol) 溶于 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (5 mL)。反应体系在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后,将反应液减压蒸馏浓缩。得到粗品化合物 2-4 (100 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 425.0 [*M*+*H*]⁺。

步骤 D: 在室温下,氮气保护,将化合物 2-4 (100 mg, 0.24 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中。随后,将上述溶液降温至 0℃,依次加入异喹啉-4-羧酸 (44 mg, 0.26 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (133 mg, 0.35mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺 (90 mg, 0.71 mmol)。反应体系在 0 摄氏度下搅拌 30 分钟。

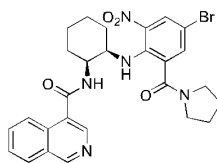
LCMS 监测显示原料消失后,向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭,混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取,合并有机相,有机相用氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 2 (50 mg, 收率 36.8%)。

MS (ESI) *M/Z*: 580.0 [*M*+*H*]⁺。

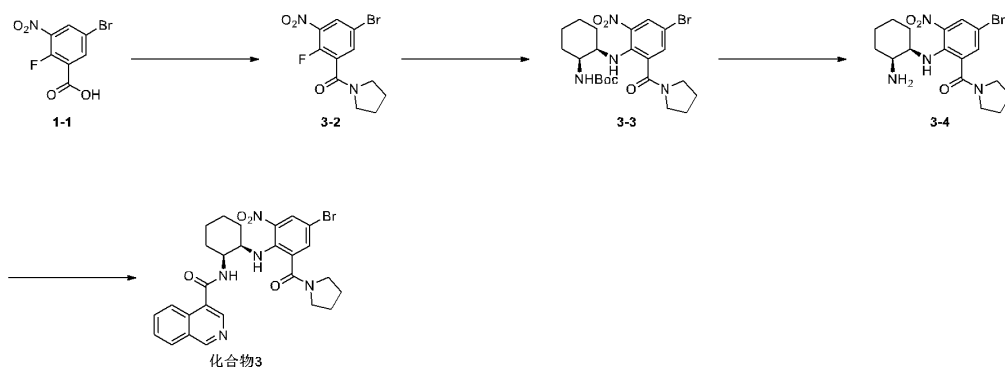
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 0.5H), 8.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 0.5H), 8.52 (s, 1H), 8.25 - 8.02 (m, 4H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.45 (brs, 1H), 3.86 - 3.62 (m, 3H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.27 - 3.11 (m, 1H), 1.99 - 1.27 (m, 14H)。

实施例 3

N-((1*S*,2*R*)-2-((4-溴-2-硝基-6-(吡咯烷-1-羰基)苯基)氨基)环己基)异喹啉-4-甲酰胺



反应路线:

**操作步骤:**

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 1-1 (200 mg, 0.76 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3.8 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 -10°C , 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (292 mg, 2.3 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (404 mg, 1.06 mmol) 和吡咯烷 (65 mg, 0.91 mmol)。反应体系继续搅拌 30 分钟。

TLC 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 3-2 (80 mg, 收率 33%)。

MS (ESI) M/Z : 317.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 在室温下, 氮气保护, 将化合物 3-2 (80 mg, 0.25 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.3 mL) 中。随后, 向混合液中依次加入叔丁基((1*S*,2*R*)-2-氨基环己基)氨基甲酸酯 (64 mg, 0.3 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (97 mg, 0.75 mmol)。反应体系在 80°C 搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向上述反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到粗品化合物 3-3 (127 mg)。

MS (ESI) M/Z : 513.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 3-3 (127 mg, 0.25 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷溶液 (1.3 mL) 中。随后, 在 0°C 条件下, 向反应体系中缓慢滴加 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.63 mL)。反应体系升至室温, 继续搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 3-4 (200 mg, 收率 100%)。

MS (ESI) M/Z : 413.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 D: 在室温下, 氮气保护, 将化合物 3-4 (60 mg, 0.15 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.75 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C , 依次加入异喹啉-4-羧酸 (26 mg, 0.15 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (86 mg, 0.23 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (97 mg, 0.75 mmol)。反应体系在 0°C 搅拌 30 分钟。

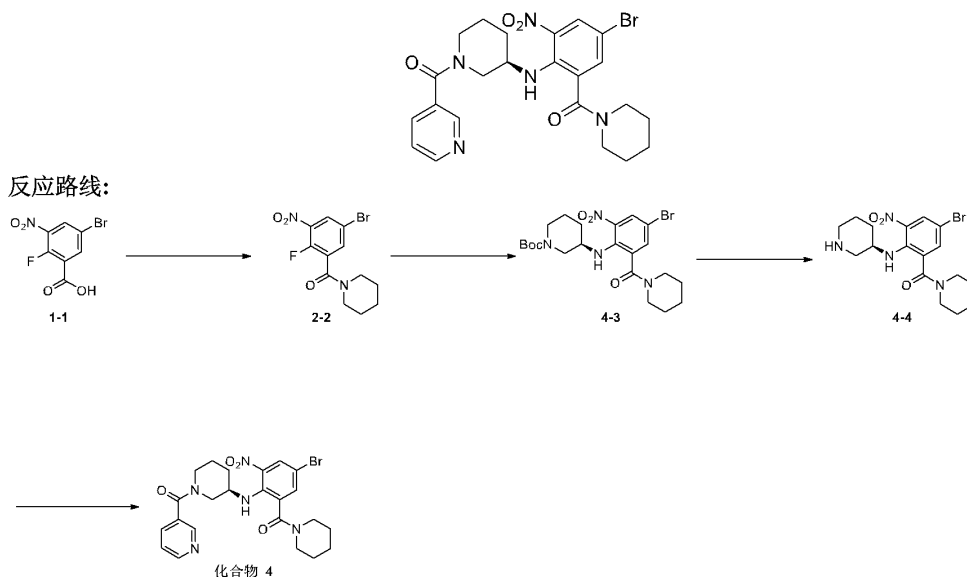
LCMS 监测显示原料消失后, 向上述反应液中加入水 (35 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 3 (42.4 mg, 收率 50%)。

MS (ESI) M/Z : 566.0 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.38 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.36 (brs, 1H), 3.83 (brs, 1H), 3.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 1.97 - 1.73 (m, 6H), 1.71 - 1.29 (m, 6H)。

实施例 4

(R)-(5-溴-2-((1-烟碱酰哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)(哌啶-1-基)甲酮



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 1-1 (200 mg, 0.76 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 -10°C , 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (292 mg, 2.3 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (381 mg, 1.06 mmol) 和哌啶 (77 mg, 0.91 mmol)。反应体系搅拌 3 分钟。

TLC 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (20 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 2-2 (100 mg, 收率 40%)。

MS (ESI) *m/z*: 331.2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 1-1 (120 mg, 0.60 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入 (R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (145 mg, 0.72 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (193 mg, 1.5 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (20 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 4-3 (160 mg, 收率 80.5%)。

MS (ESI) *m/z*: 411.0 $[\text{M}-99]^{+}$ 。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 1-2 (160 mg, 0.31 mmol) 溶于 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (5 mL)。反应体系在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 4-4 (130 mg, 收率 101.1%)。

MS (ESI) *m/z*: 411.0 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤 D: 在室温下, 氮气保护, 将化合物 1-3 (130 mg, 0.31 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C , 依次加入烟酸 (46 mg, 0.37 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (299 mg, 0.78 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (201 mg, 1.56 mmol)。反应体系在 0°C 下搅拌 30 分钟。

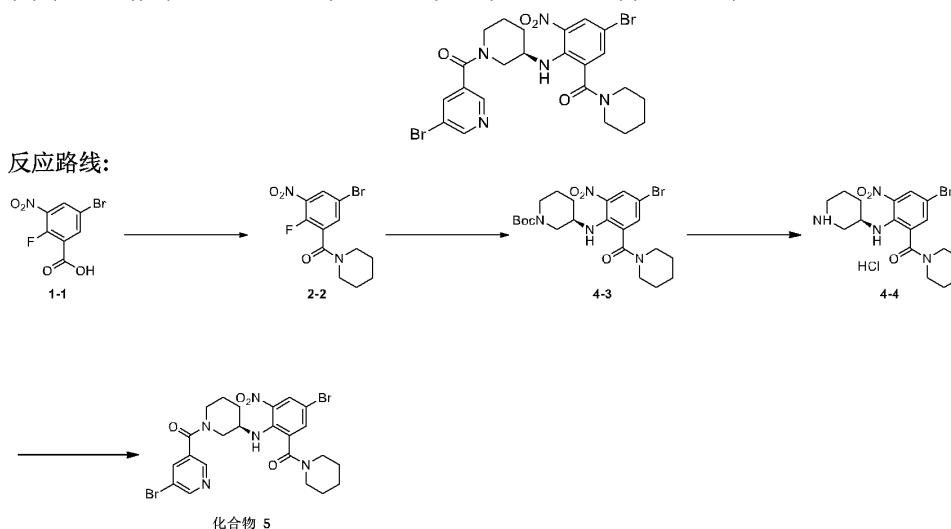
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (20 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 4 (37.5 mg, 收率 23.1%)。

MS (ESI) M/Z : 516.3 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.71 - 8.42 (m, 2H), 8.25 (brs, 1H), 7.97 - 7.31 (m, 4H), 3.91 - 3.32 (m, 7H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 2.01 - 1.83 (m, 1H), 1.80 - 1.34 (m, 9H).

实施例 5

(R)-(5-溴-2-((1-(5-溴代鸟嘌呤基)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)(哌啶-1-基)甲酮



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 1-1 (2 g, 7.6 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (38 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 $-10^\circ C$, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸酯 (4.05 g, 10.6 mmol)、 N,N -二异丙基乙胺 (2.95 g, 23 mmol) 和哌啶 (777 mg, 9.1 mmol)。反应体系搅拌 3 分钟。

TLC 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (120 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (35 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (120 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化(得到产物 2-2 (1.03 g, 收率 41.2%)。

MS (ESI) M/Z : 331.0 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.40 (dd, $J = 6.4, 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 4.6, 2.2$ Hz, 1H), 3.61 (brs, 2H), 3.33 (brs, 2H), 1.76 - 1.35 (m, 6H)。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 1-2 (1.03 g, 3.1 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (1.5 mL)。随后, 依次加入(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (744 mg, 3.7 mmol) 和 N,N -二异丙基乙胺 (1.2 g, 9.3 mmol)。反应体系在 $80^\circ C$ 搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (30 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (25 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (60 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到粗品化合物 4-3 (1.2 g, 收率 76%)。

MS (ESI) M/Z : 411.0 $[M+99]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.72 - 3.76 (m, 5H), 3.29 - 3.00 (m, 4H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.71 - 1.16 (m, 18H)。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 1-3 (1.2 g, 2.34 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷溶液 (11.8 mL)。随后, 向反应体系中缓慢滴加 1,4-二氧六环的盐酸溶液 (5.9 mL)。反应体系在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到粗品化合物 4-4 (1.2 g)。

MS (ESI) M/Z : 411.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 D: 在室温下, 氮气保护, 将化合物 5-溴烟酸 (30 mg, 0.15 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (0.75 mL)。随后, 将上述溶液降温至 $0^\circ C$, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸酯 (86 mg,

0.23 mmol)、化合物 1-4 (60 mg, 0.15 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (97 mg, 0.75 mmol)。反应体系在 0°C 搅拌 30 分钟。

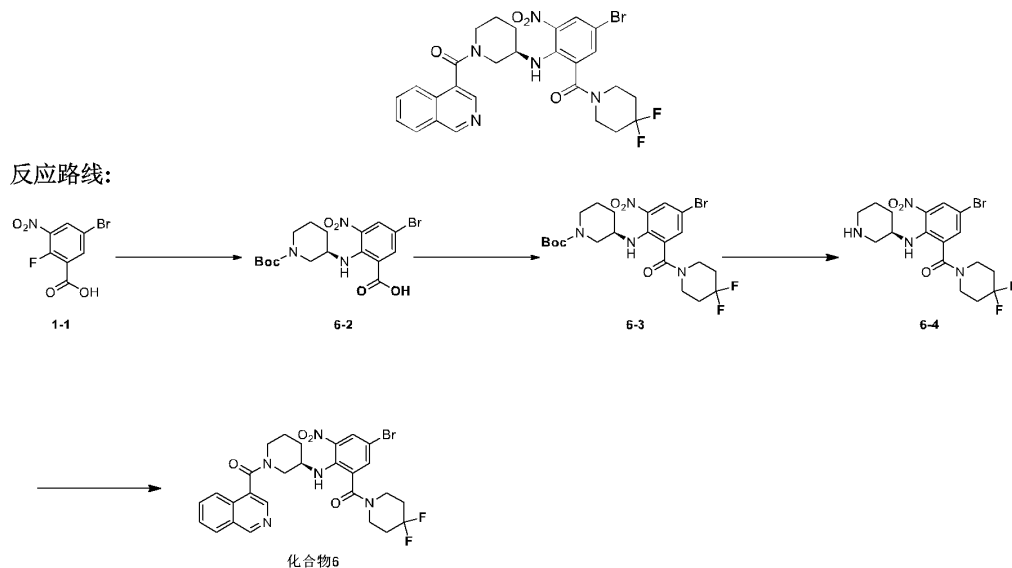
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (35 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 5 (19 mg, 收率 21%)。

MS (ESI) *M/Z*: 594.0 [*M*+*H*]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.86 - 8.71 (m, 1H), 8.65 - 8.54 (m, 1H), 8.42 - 8.25 (m, 1H), 8.15 - 7.35 (m, 3H), 4.02 - 3.39 (m, 7H), 3.25 - 2.95 (m, 2H), 2.01 - 1.29 (m, 10H)。

实施例 6

(*R*)-(5-溴-2-((1-(异喹啉-4-羰基)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 1-1 (2 g, 7.5 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中。随后, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (2.9 g, 22.5 mmol) 和 (*R*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.5 g, 7.5 mmol)。反应体系搅拌过夜。

TLC 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (120 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (35 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (120 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到粗品 6-2 (3.03 g)。

MS (ESI) *M/Z*: 466.0 [*M*+*Na*]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 6-2 (120 mg, 0.27 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中。随后, 依次加入 2-(7-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yl)-7,8-difluorophenyl)-*N,N,N',N'*-四甲基六氟磷酸酯 (154 mg, 0.41 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (105 mg, 0.81 mmol) 和 4,4-二氟哌啶 (33 mg, 0.27 mmol)。该反应体系升至 80°C, 搅拌 5 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (30 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (25 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (60 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到产物 6-3 (58 mg, 收率 39.2%)。

MS (ESI) *M/Z*: 447.0 [*M*-99]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 6-3 (58 mg, 0.1 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷溶液 (0.4 mL)。随后, 向反应体系中缓慢滴加三氟乙酸 (0.1 mL)。反应体系在室温下继续搅拌 30 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到粗品化合物 6-4 (50 mg)。

MS (ESI) M/Z : 447.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 D: 在室温下, 氮气保护, 将化合物异喹啉-4-羧酸 (17 mg, 0.1 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL)。随后, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (57 mg, 0.15 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (39 mg, 0.3 mmol) 和化合物 6-4 (50 mg, 0.1 mmol)。反应体系继续搅拌 1 小时。

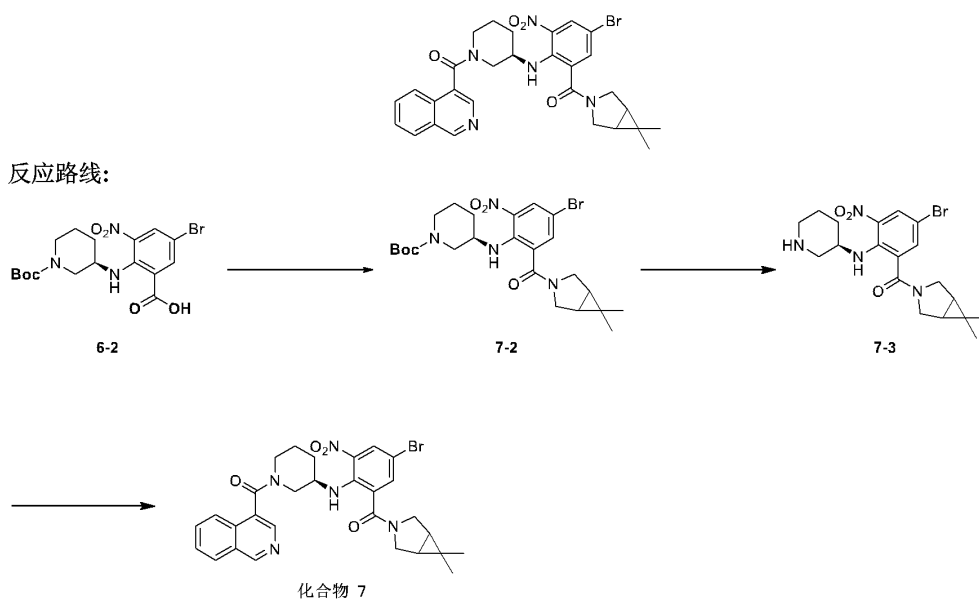
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (35 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 6 (3.07 mg, 收率 4.6%)。

MS (ESI) M/Z : 602.0 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 0.6H), 9.29 (s, 0.4H), 8.47 - 8.10 (m, 3H), 7.97 - 7.47 (m, 5H), 4.38 - 3.37 (m, 7H), 3.24 - 2.88 (m, 2H), 2.25 - 1.22 (m, 8H)。

实施例 7

(5-溴-2-((*R*)-1-(异喹啉-4-羧基)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)(6,6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)甲酮



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 6-2 (120 mg, 0.27 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中。随后, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (154 mg, 0.41 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (105 mg, 0.81 mmol) 和 4,4-二氟哌啶 (33 mg, 0.27 mmol)。反应体系在 80°C 搅拌 5 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (30 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (25 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (60 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到化合物 7-2 (77 mg, 收率 53.0%)。

MS (ESI) M/Z : 437.0 $[M-99]^+$ 。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 7-2 (77 mg, 0.14 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷溶液 (0.6 mL)。随后, 向反应体系中缓慢滴加三氟乙酸 (0.15 mL)。反应体系在室温下搅拌 30 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到粗品化合物 7-3 (65 mg)。

MS (ESI) M/Z : 437.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 C: 在室温下, 氮气保护, 将化合物异喹啉-4-羧酸 (24.3 mg, 0.14 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (80 mg, 0.21 mmol)、*N,N*-

二异丙基乙胺 (54 mg, 0.42 mmol) 和化合物 7-3 (65 mg, 0.14 mmol)。反应体系继续搅拌 1 小时。

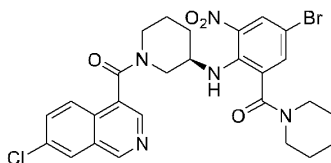
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (35 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 7 (10.8 mg, 收率 12.3%)。

MS (ESI) M/Z : 592.0 $[M+H]^+$ 。

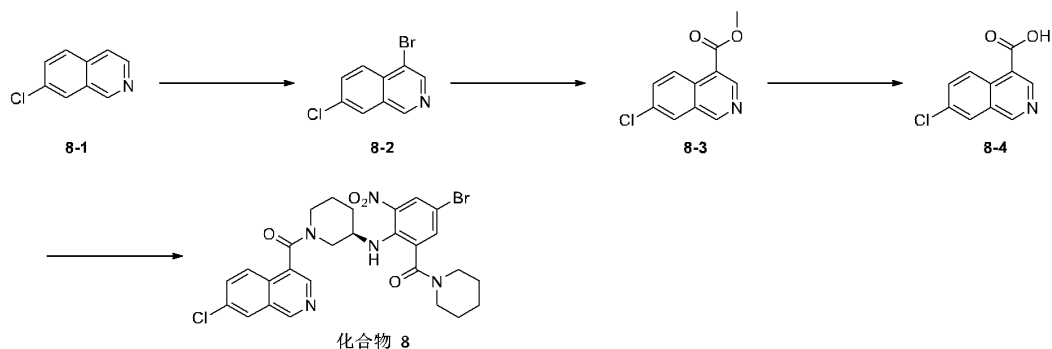
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.39 - 9.25 (m, 1H), 8.55 - 8.10 (m, 3H), 7.91 - 7.22 (m, 5H), 4.17 - 3.88 (m, 1H), 3.86 - 3.40 (m, 5H), 3.16 - 2.70 (m, 3H), 1.92 - 1.22 (m, 5.7H), 1.11 - 0.30 (m, 6.3H)。

实施例 8

(R)-(5-溴-2-((1-(7-氯异喹啉-4-羧基)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)(哌啶-1-基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 8-1 (300 mg, 1.84 mmol) 溶于硝基苯 (6 mL) 中。随后, 将上述溶液升温至 180°C, 缓慢滴加液溴 (315 mg, 2.02 mmol)。反应体系在 180°C 下继续搅拌 16 小时。

待反应完毕, 反应液降至室温, 向反应液中加入水 (20 mL), 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 8-2 (155 mg, 收率 35%)。

MS (ESI) M/Z : 241.9 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.32 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 1H)。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 8-2 (155 mg, 0.64 mmol) 溶于甲醇 (6 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入三乙胺 (1.3 g, 12.86 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (95 mg, 0.13 mmol)。在一氧化碳气氛下, 该反应体系在 90°C 下搅拌 24 小时。

待反应完毕, 反应液降至室温, 将反应液通过硅藻土过滤, 收集滤液。然后向滤液中加入水 (15 mL), 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 8-3 (45 mg, 收率 32%)。

MS (ESI) M/Z : 222.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 8-3 (45 mg, 0.20 mmol) 溶于四氢呋喃/甲醇/水 (1 mL/0.5 mL/0.1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 加入氢氧化锂一水化合物 (42 mg, 1.00 mmol)。然后反应体系升至室温, 继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL), 混合液用 1 摩尔/升的稀盐酸调节 pH 至 3。

混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到化合物 8-4 (35 mg, 收率 83%)。所得化合物直接用于下一步, 不需进一步纯化。

MS (ESI) M/Z : 208.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 8-4 (30 mg, 0.15 mmol) 和 (R) - (5-溴-2-((1-(7-氯异喹啉-4-羰基)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)(哌啶-1-基)甲酮 (66 mg, 0.16 mmol) (4-4) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (55 mg, 0.15 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (56 mg, 0.45 mmol)。反应体系在 0 摄氏度下搅拌 30 分钟。

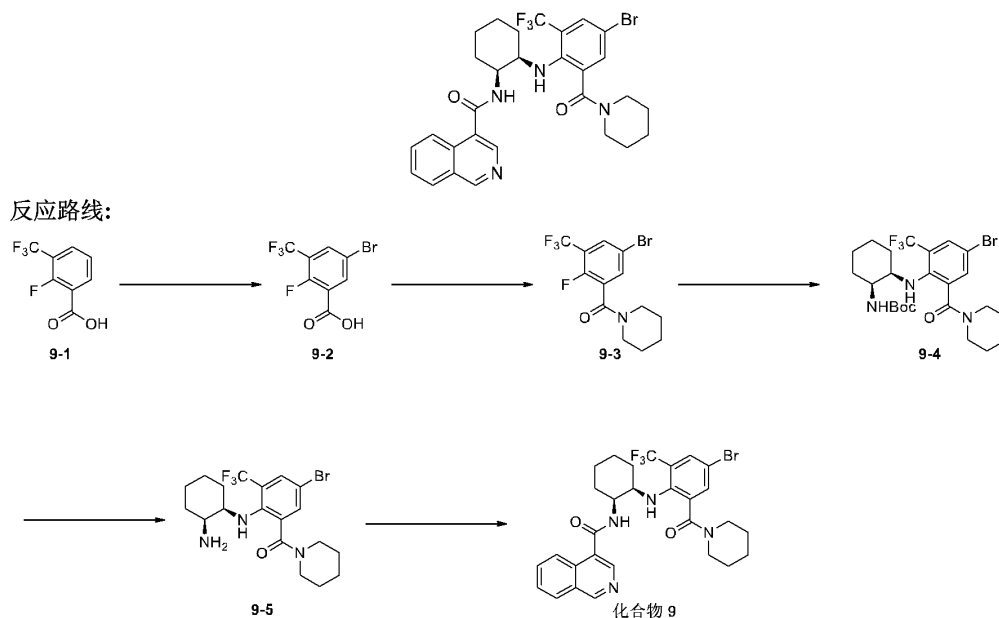
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (6 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 8 (46.2 mg, 收率 53%)。

MS (ESI) M/Z : 600.0 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 0.6H), 9.29 (s, 0.4H), 8.63 - 8.29 (m, 3H), 8.28 - 7.20 (m, 4H), 4.32 - 3.32 (m, 6H), 3.21 - 2.92 (m, 3H), 2.03 - 1.18 (m, 10H)。

实施例 9

N-(1*S*, 2*R*)-2-((4-溴-2-(哌啶-1-羰基)-6-(三氟甲基)苯基)氨基)环己基)异喹啉-4-甲酰胺



操作步骤:

步骤 A: 在 0°C 下, 将化合物 9-1 (400 mg, 1.92 mmol) 溶于三氟乙酸 (4 mL)/浓硫酸 (1 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 *N*-溴代琥珀酰亚胺 (512.6 mg, 2.88 mmol)。然后该反应体系升至室温, 并继续搅拌 18 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入冰水 (80 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 9-2 (390 mg, 收率 71%)。

1H NMR: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.03 (s, 1H), 8.23 - 8.26 (m, 2H)。

步骤 B: 在 0°C 条件下, 氮气保护, 将化合物 9-2 (390 mg, 1.36 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (770 mg, 2.05 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (526 mg, 4.08 mmol) 和哌啶 (115 mg, 1.36 mmol)。反应体系继续搅拌 15 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (50 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃

取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 9-3 (385 mg, 收率 80.2%)。

MS (ESI) M/Z : 354.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 9-3 (385 mg, 1.1 mmol) 和叔丁基((1*S*,2*R*)-2-氨基环己基)氨基甲酸酯 (233 mg, 1.1 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中。随后, 向上述反应液中滴加 *N,N*-二异丙基乙胺 (425 mg, 3.3 mmol)。该反应体系升至 135 度, 继续搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料转化为产物后, 向反应液中加入水 (40 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 9-4 (181 mg, 收率 30.1%)。

MS (ESI) M/Z : 548.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 D: 在室温条件下, 将化合物 9-4 (181 mg, 0.33 mmol) 溶于二氯甲烷中 (3 mL) 中。随后, 降至 0°C, 向反应液中缓慢滴加 4M 盐酸-1,4-二氧六环溶液 (1.5 mL, 6.6 mmol)。然后该反应体系升至室温, 继续搅拌 1 个小时。

LCMS 显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 9-5 (161 mg, 收率 109.1%)

MS (ESI) M/Z : 448.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 E: 在室温下, 氮气保护, 将化合物 9-5 (161 mg, 0.36 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入异喹啉-4-羧酸 (62 mg, 0.36 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (205.2 mg, 0.54 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (139 mg, 1.08 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 15 分钟。

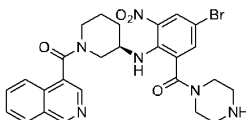
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 9 (30.5 mg, 收率 14.1%)。

MS (ESI) M/Z : 603.2 $[M+H]^+$ 。

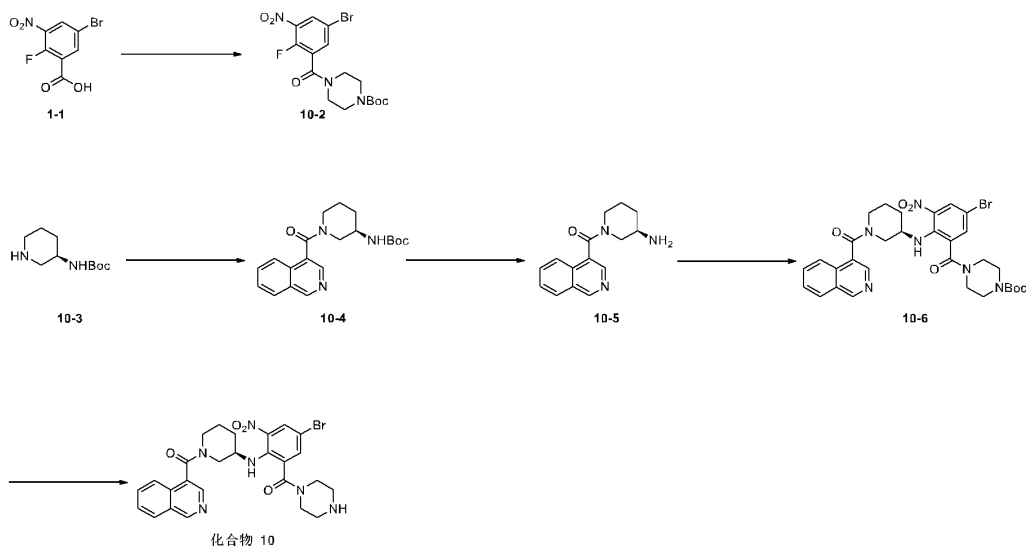
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.36 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (brs, 1H), 8.15 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.38 - 3.26 (m, 2H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.79 - 1.35 (m, 12H), 1.30 - 1.17 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -59.56 (s), -59.93 (s).

实施例 10

(R)-(3-氯-2-(1-(异喹啉-4-羧基)哌啶-3-基)氨基)-5-硝基苯基(哌嗪-1-基)甲酮



反应路线:

**操作步骤:**

步骤 A: 在室温下, 氮气保护, 将化合物 1-1 (200 mg, 0.76 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (403 mg, 1.06 mmol)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (169 mg, 0.91 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (297 mg, 2.28 mmol)。反应体系继续搅拌 10 分钟。

TLC 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 10-2 (200 mg, 收率 61.2%)。

MS (ESI) *M/Z*: 376.0 [*M*-55]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物异喹啉-4-羧酸 (103 mg, 0.6 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2.5 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (266 mg, 0.7 mmol)、化合物 10-3 (100 mg, 0.5 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (196 mg, 1.50 mmol)。反应体系继续搅拌 10 分钟。

TLC 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 10-4 (175mg, 收率 98.8%)。

MS (ESI) *M/Z*: 356.2 [*M*+H]⁺。

步骤 C: 在 0°C 下, 将化合物 10-4 (175 mg, 0.49 mmol) 溶于二氯甲烷 (2.5 mL) 中。随后, 向反应体系中缓慢滴加 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (2.5 mL)。然后反应体系升至室温, 搅拌 1.5 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到粗品化合物 10-5 (144 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 256.2 [*M*+H]⁺。

步骤 D: 在室温下, 氮气保护, 将化合物 10-5 (125 mg, 0.49 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2.5 mL) 中。随后, 依次加入化合物 10-2 (210 mg, 0.32 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (380 mg, 2.94 mmol)。该反应体系在 80°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (25 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 10-6 (210 mg, 收率 64.4%)。

MS (ESI) *M/Z*: 667.2 [*M*+H]⁺。

步骤 E: 在 0°C 下, 将化合物 10-6 (60 mg, 0.09 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.46 mL) 中。随后, 向反应体系

中缓慢滴加 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.23 mL)。反应体系升至室温, 继续搅拌 1.5 小时。

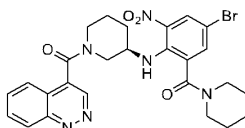
LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。所得残余物溶于水 (1.5 mL), 混合液用 10%wt 氨水调 pH = 8。所得溶液经反相色谱柱纯化得到标题化合物 10 (22.1 mg, 收率 43.3%)。

MS (ESI) M/Z: 567.0 [M+H]⁺。

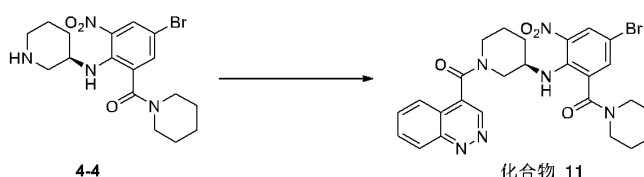
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.39 (s, 0.6H), 9.28 (s, 0.4H), 8.57 - 8.05 (m, 3H), 7.98 - 7.19 (m, 6H), 4.26 - 3.42 (m, 6H), 3.20 - 2.99 (m, 3H), 2.94 - 2.58 (m, 4H), 2.01 - 1.35 (m, 4H)。

实施例 11

(R)-(5-溴-2-((1-(4-噁唑-5-基)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)(哌啶-1-基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温下, 氮气保护, 将化合物 4-噁唑羧酸 (26 mg, 0.15 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (86 mg, 0.23 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (97 mg, 0.75 mmol) 和 (R)-(5-溴-3-硝基-2-(哌啶-3-基氨基)苯基)(哌啶-1-基)甲酮 (60 mg, 0.15 mmol) (4-4)。该反应体系继续搅拌 30 分钟。

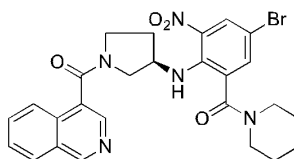
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (60 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 11 (40 mg, 收率 47%)。

MS (ESI) M/Z: 567.0 [M+H]⁺。

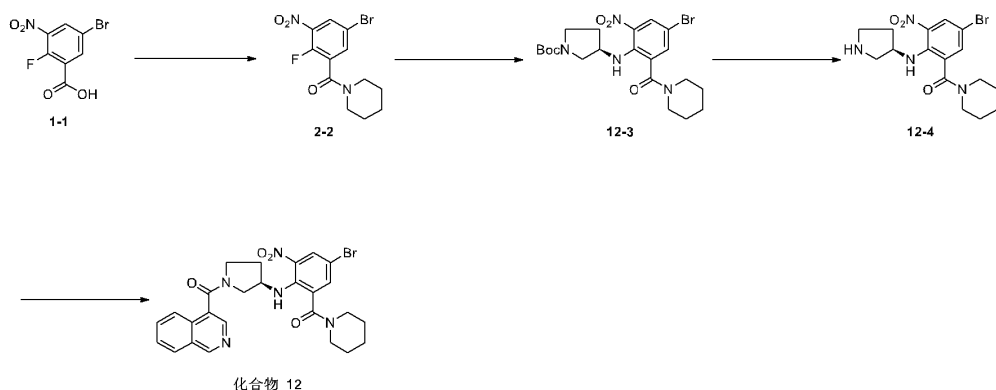
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.31 (s, 0.6H), 9.14 (s, 0.4H), 8.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.6H), 8.50 (brs, 0.4H), 8.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 0.6H), 8.08 - 7.75 (m, 4.4H), 7.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 0.6H), 7.44 - 7.18 (m, 0.4H), 4.07 - 3.40 (m, 6H), 3.25 - 3.00 (m, 3H), 2.00 - 1.28 (m, 10H)。

实施例 12

(R)-(5-溴-2-((1-(异噁唑-4-基)吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基)(哌啶-1-基)甲酮



反应路线:

**操作步骤:**

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 1-1 (400 mg, 1.5 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (7.6 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 -10°C , 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (587 mg, 4.5 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (806 mg, 2.1 mmol) 和哌啶 (155 mg, 1.8 mmol)。该反应体系继续搅拌 3 分钟。

TLC 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 5 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 2-2 (185 mg, 收率 37%)。

MS (ESI) M/Z : 331.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 2-2 (85 mg, 0.26 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.3 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入 (R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (57 mg, 0.31 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (100 mg, 0.77 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 3 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到化合物 12-3 (150 mg), 所得粗品直接用于下一步反应。

MS (ESI) M/Z : 397.0 $[M-99]^+$ 。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 12-3 (75 mg, 0.15 mmol) 溶于 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.38 mL)。反应体系在室温下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 12-4 (60 mg)。

MS (ESI) M/Z : 397.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 D: 在室温下, 氮气保护, 将化合物 12-4 (60 mg, 0.15 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.76 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C , 依次加入 4-甲酸异喹啉 (26 mg, 0.15 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (86 mg, 0.23 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (96 mg, 0.76 mmol)。反应体系在 0 摄氏度下搅拌 15 分钟。

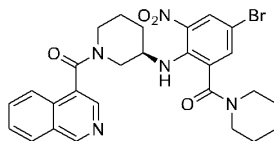
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 3 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相柱纯化得到标题化合物 12 (10.6 mg, 收率 12.8%)。

MS (ESI) M/Z : 552.0 $[M+H]^+$ 。

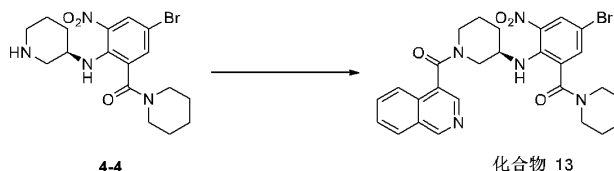
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.39 (s, 0.4H), 9.37 (s, 0.6H), 8.50 (s, 0.4H), 8.47 - 8.40 (m, 0.6H), 8.26 - 8.12 (m, 2H), 7.88 - 7.66 (m, 4.4H), 7.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.6H), 4.21 (s, 0.4H), 4.03 (s, 0.6H), 3.84 - 3.60 (m, 3H), 3.53 - 3.36 (m, 2H), 3.25 - 2.87 (m, 3H), 2.32 - 2.22 (m, 0.6H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 0.4H), 1.73 - 1.02 (m, 6H)。

实施例 13

(R) - (5-溴-2-((1-(异喹啉-4-羧基)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)(哌啶-1-基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 4-4 (50 mg, 0.12 mmol) 和 4-异喹啉甲酸 (23 mg, 0.13 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (46 mg, 0.12 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (47 mg, 0.36 mmol)。反应体系在 0 摄氏度下搅拌 30 分钟。

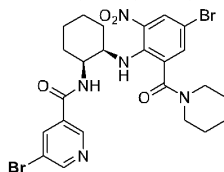
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (6 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 13 (11.7 mg, 收率 17%)。

MS (ESI) *M/Z*: 566.0 [*M*+*H*]⁺。

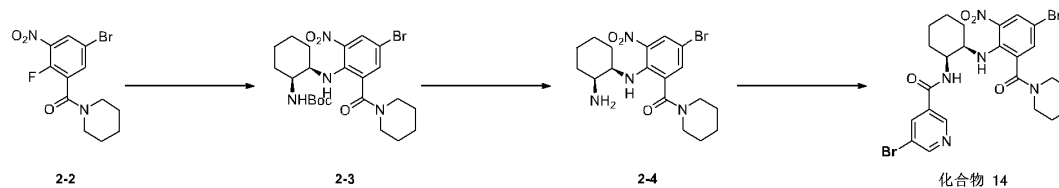
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.40 (s, 0.6H), 9.30 (s, 0.4H), 8.59 - 8.06 (m, 3H), 8.01 - 7.27 (m, 5H), 4.37 - 3.42 (m, 6H), 3.26 - 2.96 (m, 3H), 2.04 - 1.16 (m, 10H)。

实施例 14

5-溴-*N*-(1*S*,2*R*)-2-((4-溴-2-硝基-6-(哌啶-1-羰基)苯基)氨基)环己基)烟酰胺



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 2-2 (60 mg, 0.18 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入 (*R*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (47 mg, 0.22 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (70 mg, 0.54 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 2-3 (90 mg, 收率 95%)。

MS (ESI) *M/Z*: 547.1 [*M*+*Na*]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 2-3 (90 mg, 0.17 mmol) 溶于 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.4 mL) 中。反应体系在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 2-4 (80 mg)。

MS (ESI) M/Z : 425.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 D: 在室温下, 氮气保护, 将化合物 2-4 (80 mg, 0.19 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入烟酸 (32 mg, 0.16 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (85 mg, 0.22 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (103 mg, 0.80 mmol)。反应体系在 0°C 下搅拌 30 分钟。

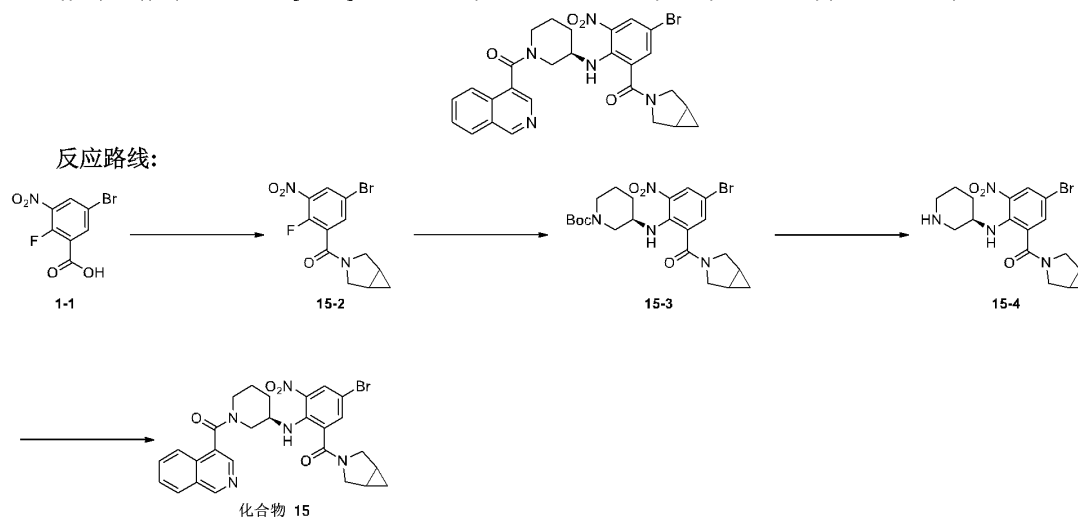
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 2) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 14 (37.5 mg, 收率 23.1%)。

MS (ESI) M/Z : 610.2 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 - 8.75 (m, 2H), 8.64 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 8.38 - 8.14 (m, 2.5H), 7.97 - 7.76 (m, 1H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.86 - 3.45 (m, 3H), 3.16 (s, 2H), 1.83 - 1.24 (m, 14H)。

实施例 15

((3*R*)-3-((2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羰基)-4-溴-6-硝基苯基)氨基)哌啶-1-基)(异喹啉-4-基)甲酮



操作步骤:

步骤 A: 在冰盐浴条件下, 氮气保护, 将化合物 1-1 (100 mg, 0.38 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中。随后, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (216 mg, 0.57 mmol)、三乙胺 (115 mg, 1.14 mmol) 和 3-氮杂双环[3.1.0]己烷盐酸盐 (45.3 mg, 0.38 mmol)。该反应体系继续搅拌 10 分钟。

TLC 监测显示原料消失后, 向反应液中加入冰水 (30 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 15-2 (70 mg, 收率 56.1%)。

MS (ESI) M/Z : 329.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 15-2 (70 mg, 0.21 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中。随后, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (82.5 mg, 0.63 mmol) 和 (*R*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (51 mg, 0.25 mmol)。该反应体系搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到粗品 15-3 (70 mg)。

MS (ESI) M/Z : 409.4 $[M-99]^+$ 。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 15-3 (70 mg, 0.15 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷溶液 (0.6 mL)。随后, 向反应体系中缓慢滴加三氟乙酸 (0.15 mL)。该反应体系继续搅拌 30 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到粗品化合物 15-4 (90 mg)。

MS (ESI) M/Z : 409.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 D: 在室温下, 氮气保护, 将化合物异喹啉-4-羧酸 (25 mg, 0.14 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯 (80 mg, 0.21 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (54 mg, 0.42 mmol) 和化合物 15-4 (90 mg, 0.1 mmol)。反应体系搅拌 1 小时。

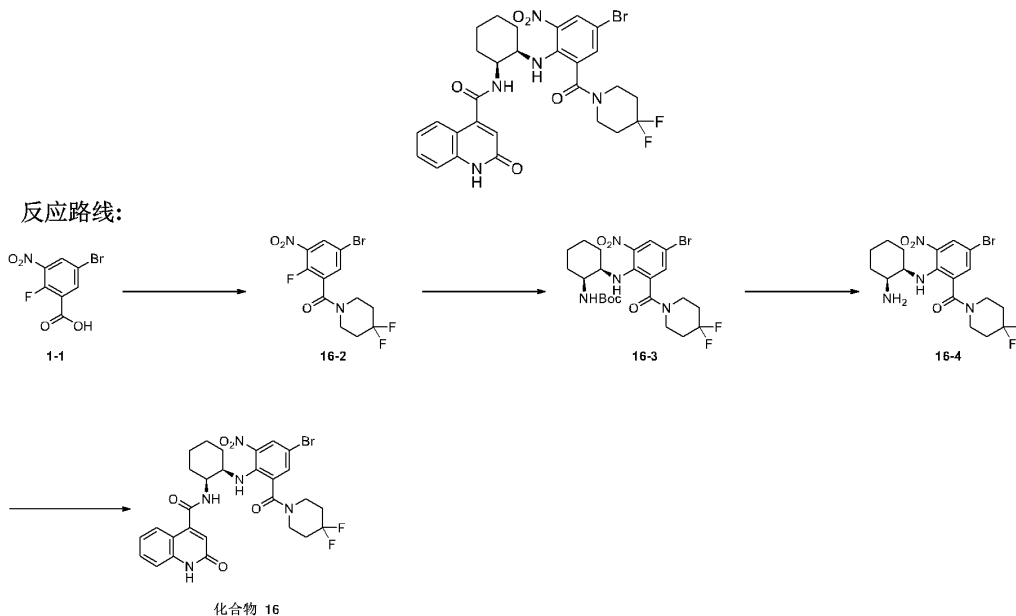
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (35 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL $\times$ 2) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 15 (20.5 mg, 收率 25.1%)。

MS (ESI) M/Z : 564.0 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.39 - 9.27 (m, 1H), 8.52 - 8.02 (m, 3H), 7.95 - 7.27 (m, 5H), 4.17 - 3.36 (m, 6H), 3.28 - 2.79 (m, 3H), 1.99 - 1.17 (m, 6H), 0.83 - 0.50 (m, 1H), 0.29 - 0.18 (m, 1H)。

实施例 16

N-((1S,2R)-2-((4-溴-2-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-6-硝基苯基)氨基)环己基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-甲酰胺



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 1-1 (200 mg, 0.76 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (294 mg, 2.28 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯 (404 mg, 1.06 mmol) 和 4,4-二氟哌啶 (144 mg, 0.91 mmol)。然后反应体系在 0°C 下搅拌 5 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 16-2 (217 mg, 收率 78%)。

MS (ESI) M/Z : 367.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 16-2 (217 mg, 0.59 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入 (*R*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (152 mg, 0.71 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (228 mg, 1.77 mmol)。然后反应体系在 80°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 16-3 (300 mg, 收率 90%)。

MS (ESI) M/Z: 461.0 [M-99]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 16-3 (300 mg, 0.53 mmol) 溶于 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (1.3 mL) 中。然后反应体系在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 16-4 (250 mg, 收率 100%)。

MS (ESI) M/Z: 461.27 [M+H]⁺。

步骤 D: 在室温下, 氮气保护, 将化合物 16-4 (60 mg, 0.13 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-羧酸 (20 mg, 0.11 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (58 mg, 0.15 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (71 mg, 0.55 mmol)。然后反应体系在 0 摄氏度下搅拌 30 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 16 (21.8 mg, 收率 36%)。

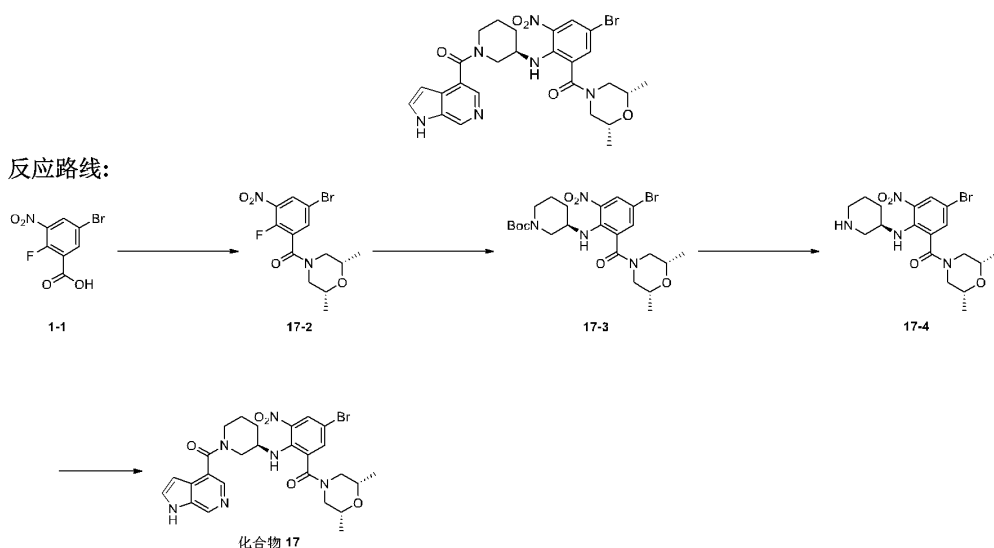
MS (ESI) M/Z: 632.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.90 (s, 1H), 8.83 (s, 0.5H), 8.66 (s, 0.5H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 1H), 7.59 - 7.40 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 0.5H), 6.39 (s, 0.5H), 4.31 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.63 - 3.45 (m, 3H), 2.30 - 1.84 (m, 4H), 1.83 - 1.24 (m, 8H)。

实施例 17

(2-((*R*)-1-(1H-吡咯[2,3-*c*]吡啶-4-羧基)哌啶-3-基)氨基)-5-溴-3-硝基苯基)((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮

反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 1-1 (1 g, 3.80 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (19 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 向上述反应液中依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (1.4 g, 11.4 mmol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (2 g, 5.32 mmol) 和 (2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉 (526 mg, 4.56 mmol)。该反应体系在 0°C 下继续搅拌 5 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (100 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (30 mL × 3 次) 萃

取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 17-2 (600 mg, 收率 44%)。

MS (ESI) M/Z : 361.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 17-2 (600 mg, 1.67 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (8.4 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入 (*R*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (400 mg, 2.00 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (649 mg, 5.01 mmol)。然后该反应体系在 80°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (40 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (20 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 17-3 (810 mg, 收率 89.8%)。

MS (ESI) M/Z : 441.0 $[M-99]^+$ 。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 17-3 (810 mg, 1.50 mmol) 溶于 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (2.8 mL)。然后该反应体系在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 17-4 (720 mg, 收率 100%)。

步骤 D:

在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 17-1 (20 mg, 0.05 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (17 mg, 0.14 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (24 mg, 0.06 mmol) 和 1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-4-羧酸 (9 mg, 0.05 mmol)。然后反应体系继续搅拌 2 小时。

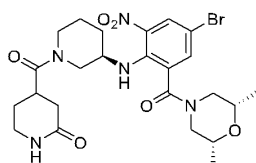
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (5 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相柱纯化得到标题化合物 17 (8.4 mg, 收率 31.7%)。

MS (ESI) M/Z : 585.2 $[M+H]^+$ 。

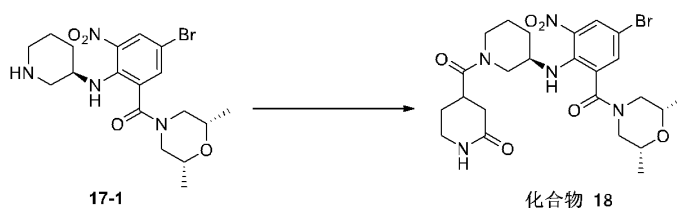
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.38 - 7.79 (m, 3H), 7.75 - 7.43 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.11 - 3.36 (m, 7H), 3.27 - 3.08 (m, 2H), 3.01 - 2.77 (m, 1H), 1.96 - 1.79 (m, 1H), 1.77 - 1.37 (m, 3H), 1.20 - 0.91 (m, 6H)。

实施例 18

4-((*R*)-3-((4-溴-2-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯基)氨基)哌啶-1-羰基)哌啶-2-酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温下, 氮气保护, 将化合物 17-1 (30 mg, 0.068 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-氧亚基哌啶-4-羧酸 (10 mg, 0.068 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (39 mg, 0.78 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (44 mg, 0.34 mmol)。反应体系在 0 摄氏度下搅拌 30 分钟。

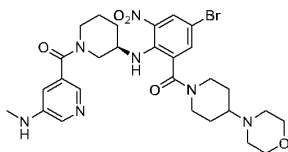
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题产物 18 (12 mg, 收率 38.4%)。

MS (ESI) M/Z : 566.2 $[M+H]^+$ 。

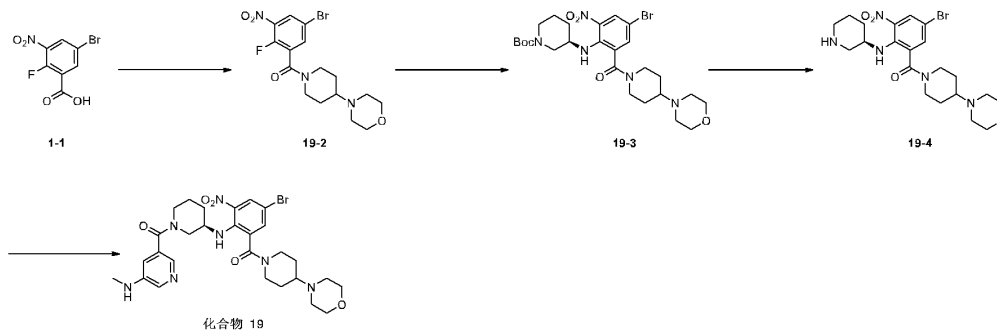
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.26 - 8.25 (m, 1H), 7.87 - 7.64 (m, 2H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 4.37 - 4.34 (m, 1H), 3.72 - 3.40 (m, 6H), 3.15 - 2.77 (m, 5H), 2.33 - 1.38 (m, 10H), 1.16 - 1.14 (m, 3H), 1.02 (s, 3H)。

实施例 19

(R)-(5-溴-2-((1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)(4-吗啉哌啶-1-基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 1-1 (150 mg, 0.57 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (3 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 N,N -二异丙基乙胺 (205 mg, 1.59 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸酯 (303 mg, 0.80 mmol) 和 4-(4-哌啶基)吗啉 (97 mg, 0.57 mmol)。然后反应体系在 0°C 下搅拌 40 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 19-2 (200 mg, 收率 85%)。

MS (ESI) M/Z : 416.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 19-2 (200 mg, 0.48 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (2 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入 (*R*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (116 mg, 0.58 mmol) 和 N,N -二异丙基乙胺 (186 mg, 1.44 mmol)。然后反应体系在 100°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (40 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (20 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 19-3 (270 mg, 收率 94%)。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 19-3 (270 mg, 0.45 mmol) 溶于 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (1.2 mL) 中。然后反应体系在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 19-4 (230 mg, 收率 100%)。

MS (ESI) M/Z : 496.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 D: 在室温条件下, 将化合物 19-4 (60 mg, 0.12 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 5-甲氨基烟酸 (15 mg, 0.10 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲

基脲六氟磷酸酯 (53 mg, 0.14 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (65 mg, 0.50 mmol)。然后反应体系在 0 摄氏度下继续搅拌 30 分钟。

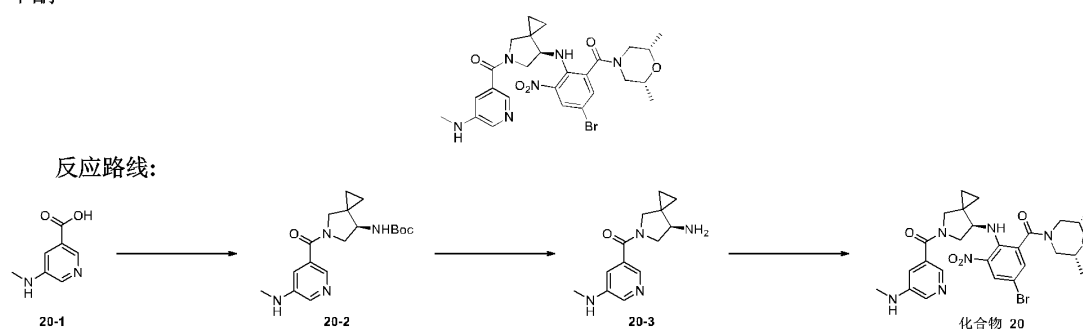
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 19 (12.6 mg, 收率 20%)。

MS (ESI) *M/Z*: 630.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (s, 1H), 8.04 - 7.42 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.56 - 4.28 (m, 1H), 4.17 - 3.40 (m, 9H), 3.26 - 2.97 (m, 2H), 2.93 - 2.76 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.48 - 2.20 (m, 5H), 1.97 - 1.20 (m, 8H)。

实施例 20

(5-溴-2-((*R*)-5-(5-(甲氨基)烟碱酰)-5-氮杂螺环[2.4]庚烷-7-基)氨基)-3-硝基苯基)((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉)甲酮



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 20-1 (60 mg, 0.39 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (1.0 mL) 中。将上述溶液降温至 -10°C, 依次加入 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (187.4 mg, 0.49 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (212 mg, 1.64 mmol) 和叔丁基(*R*)-5-氮杂螺环[2.4]庚烷-7-基)氨基甲酸酯 (65.1 mg, 0.30 mmol)。然后反应体系在 -10°C 条件下搅拌 10 分钟。

TLC 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (35 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (15 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到化合物 20-2 (100 mg, 收率 94%)。

MS (ESI) *M/Z*: 347.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (d, *J* = 2.8 Hz, 0.5H), 7.96 (d, *J* = 2.8 Hz, 0.5H), 7.86 (d, *J* = 1.6 Hz, 0.5H), 7.84 (d, *J* = 1.6 Hz, 0.5H), 7.37 - 7.17 (m, 1H), 7.00 - 6.85 (m, 1H), 6.21 - 6.02 (m, 1H), 3.85 - 3.56 (m, 3H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 1H), 2.71 (dd, *J* = 4.8, 2.7 Hz, 3H), 1.40 (s, 5H), 1.34 (s, 4H), 0.85 - 0.34 (m, 4H)。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 20-2 (100 mg, 0.28 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷溶液 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 缓慢滴加 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (1 mL)。然后反应体系在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 得到化合物 20-3 (50 mg, 收率 61%)。

MS (ESI) *M/Z*: 247.2 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 20-3 (50 mg, 0.17 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.73 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入(5-溴-2-氟-3-硝基苯基)((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉)甲酮 (53 mg, 0.14 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (94.9 mg, 0.73 mmol)。然后反应体系在 80°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并的有机相, 有机相用饱和食盐水 (15 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。

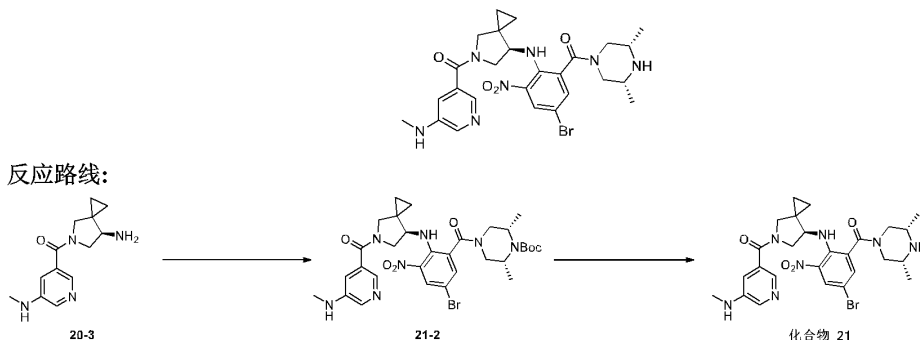
所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 20 (21 mg, 收率 20%)。

MS (ESI) M/Z : 587.0 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.33 - 8.17 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 - 7.45 (m, 3H), 6.93 - 6.64 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.44 - 4.16 (m, 1H), 3.93 - 3.38 (m, 7H), 3.23 - 2.61 (m, 6H), 1.23 - 0.50 (m, 10H)。

实施例 21

(5-溴-2-((R)-5-(5-(甲氨基)烟碱酰)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-7-基)氨基)-3-硝基苯基)((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲酮



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 20-3 (50 mg, 0.18 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (0.9 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 N,N -二异丙基乙胺 (114 mg, 0.89 mmol) 和 (2R,6S)-4-(5-溴-2-氟-3-硝基苯甲酰基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (98 mg, 0.21 mmol)。反应体系在 80°C 下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭。反应混合液用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (60 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化得到化合物 21-2 (100 mg, 收率 82.3%)。

MS (ESI) M/Z : 686.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 21-2 (100 mg, 0.15 mmol) 溶于二氯甲烷溶液 (1.4 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.74 mL)。然后反应体系继续搅拌 30 分钟。

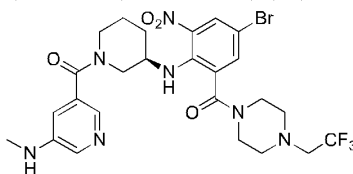
LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。所得粗品溶于水 (2 mL) 中, 然后用 25%wt 氨水调节 pH = 8。所得混合液经反相色谱柱纯化得到标题化合物 21 (34.6 mg, 收率 40%)。

MS (ESI) M/Z : 586.2 $[M+H]^+$ 。

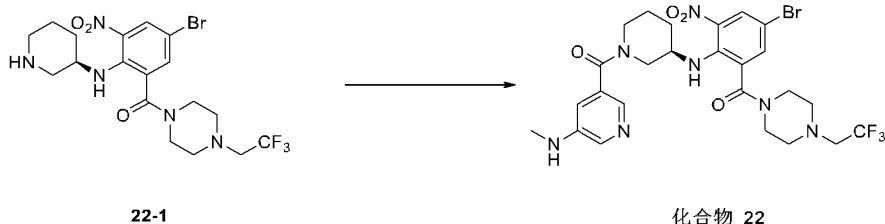
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.35 - 8.15 (m, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 1H), 7.88 - 7.49 (m, 3H), 6.89 - 6.70 (m, 1H), 6.20 - 6.04 (m, 1H), 4.45 - 4.13 (m, 1H), 3.86 - 3.36 (m, 4H), 3.24 - 2.61 (m, 7H), 2.39 - 1.84 (m, 2H), 1.05 - 0.61 (m, 10H)。

实施例 22

(R)-5-溴-2-(1-(5-(甲氨基)烟酰基)哌啶-3-基)-3-硝基苯基)-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)甲酮



反应路线:

**操作步骤:**

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 22-1 (30 mg, 0.061 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (33 mg, 0.085 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (26 mg, 0.183 mmol) 和 5-(甲氨基)烟酸 (11 mg, 0.073 mmol)。该反应体系在 0°C 下搅拌 2 小时。

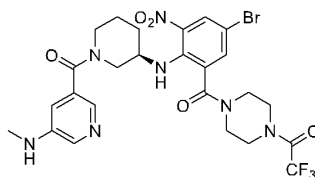
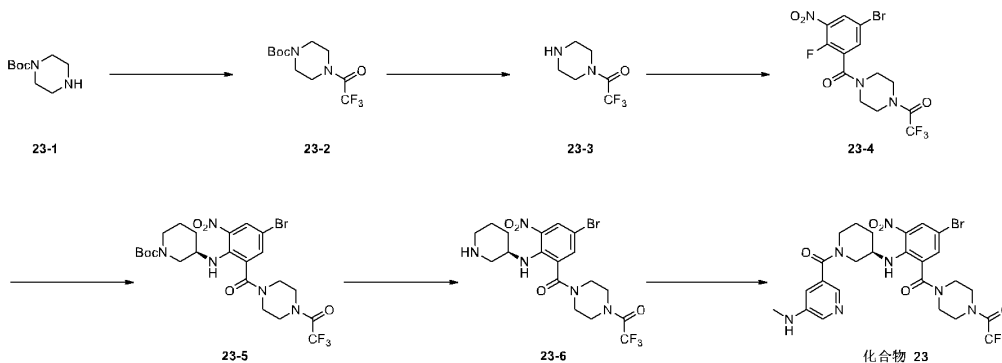
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (5 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (6 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (8 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 22 (4.8 mg, 收率 12.6%)。

MS (ESI) *M/Z*: 628.0 [*M*+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.04 - 7.46 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.15 - 3.41 (m, 6H), 3.28 - 3.12 (m, 5H), 2.90 - 2.56 (m, 7H), 1.99 - 1.39 (m, 4H)。

实施例 23

(R)-1-(4-(5-溴-2-((1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯甲酰)哌啶-1-基)-2,2,2-三氟乙烷-1-酮

**反应路线:****操作步骤:**

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 23-1 (500 mg, 2.69 mmol) 溶于二氯甲烷 (13 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入三氟醋酸酐 (846 mg, 4.03 mmol) 和三乙胺 (815 mg, 8.07 mmol)。然后反应体系在 0°C 下搅拌 50 分钟。

TLC 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到化合物 23-2 (500 mg, 收率 66%)。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 23-2 (600 mg, 2.12 mmol) 溶于 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (5.0 mL) 中。然后反应体系在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 22-3 (400 mg, 收率 100%)。

MS (ESI) M/Z: 183.2 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 5-溴-2-氟-3-硝基苯甲酸 (200 mg, 0.75 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (484 mg, 3.75 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (399 mg, 1.05 mmol) 和化合物 23-3 (166 mg, 0.90 mmol)。然后反应体系在 0°C 下搅拌 40 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 23-4 (160 mg, 收率 50%)。

MS (ESI) M/Z: 428.06 [M+H]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 22-4 (160 mg, 0.37 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入 (*R*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (90 mg, 0.45 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (143 mg, 1.11 mmol)。然后反应体系在 100°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (40 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (20 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 23-5 (200 mg, 收率 94%)。

MS (ESI) M/Z: 508.23 [M-99]⁺。

步骤 E: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 23-5 (200 mg, 0.33 mmol) 溶于 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.80 mL) 中。然后反应体系在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 23-6 (180 mg, 收率 100%)。

MS (ESI) M/Z: 508.0 [M+H]⁺。

步骤 F: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 23-6 (80 mg, 0.16 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 5-甲氨基烟酸 (20 mg, 0.13 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (69 mg, 0.18 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (84 mg, 0.65 mmol)。然后反应体系在 0 摄氏度下搅拌 30 分钟。

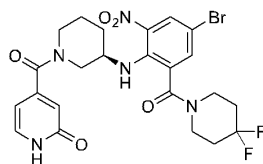
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 23 (25.7 mg, 收率 25%)。

MS (ESI) M/Z: 642.0 [M+H]⁺。

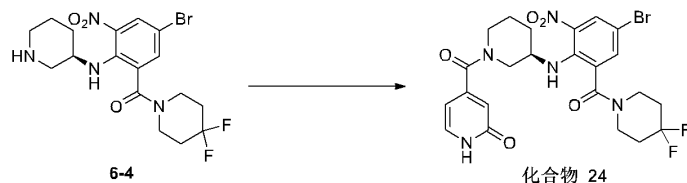
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29 (s, 1H), 8.04 - 7.49 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.04 - 3.36 (m, 12H), 3.25 - 3.07 (m, 1H), 2.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.97 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.24 (m, 2H)。

实施例 24

(*R*)-4-(3-((4-溴-2-(4,4-二氟哌啶-1-羧基)-6-硝基苯基)氨基)哌啶-1-羧基)吡啶-2(1H)-酮



反应路线:

**操作步骤:**

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酸 (13 mg, 0.09 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.45 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (48 mg, 0.11 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (35 mg, 0.27 mmol) 和化合物 6-4 (50 mg, 0.11 mmol)。然后反应体系在 0°C 下搅拌 10 分钟。

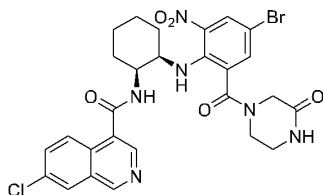
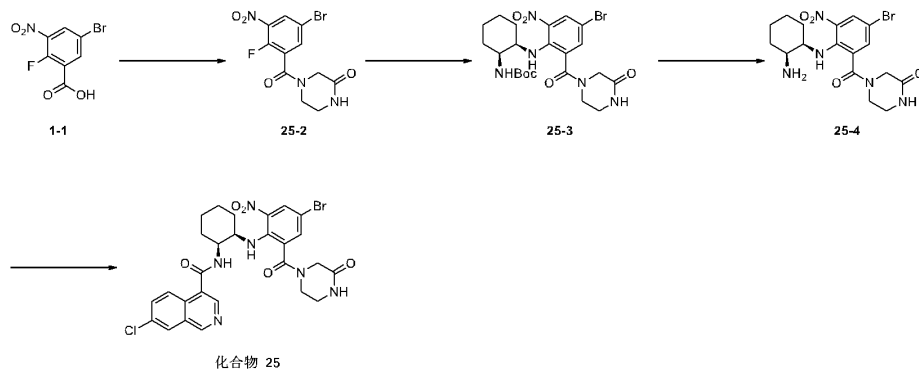
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (30 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 24 (11.7 mg, 收率 22.9%)。

MS (ESI) M/Z : 568.0 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.75 (s, 1H), 8.44 - 8.18 (m, 1H), 7.89 - 7.61 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 0.7H), 7.32 (s, 0.3H), 6.22 (s, 0.7H), 6.17 - 5.99 (m, 1H), 5.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 0.3H), 4.00 - 3.47 (m, 7H), 3.26 - 2.96 (m, 2H), 2.25 - 1.33 (m, 8H)。

实施例 25

N-((1S,2R)-2-((4-溴-2-硝基-6-(3-氧哌嗪-1-羰基)苯基)氨基)环己基)-7-氯异喹啉-4-甲酰胺

**反应路线:****操作步骤:**

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 1-1 (100 mg, 0.39 mmol) 和 2-哌嗪酮 (38 mg, 0.39 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (216 mg, 0.57 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (245 mg, 1.89 mmol)。然后反应体系在 0 摄氏度下继续搅拌 30 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所

得残留物经硅胶柱层析纯化得到化合物 25-2 (30 mg, 收率 22.9%)。

MS(ESI)M/Z: 346.1 [M+H]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 25-2 (30 mg, 0.087 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入叔丁基((1*S*,2*R*)-2-氨基环己基)氨基甲酸酯 (19 mg, 0.087 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (56 mg, 0.433 mmol)。然后该反应体系升至 80°C, 搅拌 4 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到化合物 25-3 (32 mg, 收率 68.3%)。

MS(ESI)M/Z: 440.3 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 25-3 (160 mg, 0.27 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 滴加入 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (3 mL) 中。然后反应体系在室温下搅拌 30 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 得到化合物 25-4 (130 mg, 粗品)。

MS (ESI) M/Z: 440.3 [M+H]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 25-4 (23 mg, 0.048 mmol) 和 7-氯异喹啉-4-羧酸 (10 mg, 0.048 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯 (27.47 mg, 0.072 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (32 mg, 0.241 mmol)。然后反应体系在 0 摄氏度下搅拌 30 分钟。

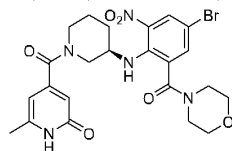
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (6 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 25 (11.8 mg, 收率 38.9%)。

MS (ESI) M/Z: 629.1[M+H]⁺。

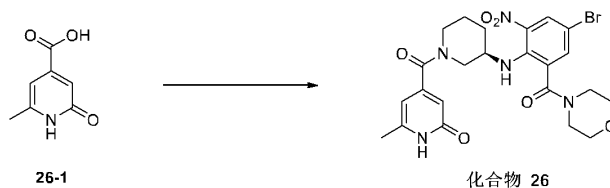
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.38 (s, 1H), 8.98 - 8.60 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 - 7.95 (m, 2H), 7.81 (dd, *J* = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 0.5H), 7.65 (s, 0.5H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 4.28 - 4.04 (m, 1H), 4.03 - 3.64 (m, 3H), 3.61 - 3.46 (m, 1H), 3.27 - 3.09 (m, 2H), 1.84 - 1.48 (m, 6H), 1.47 - 1.27 (m, 2H)。

实施例 26

(*R*)-4-(3-((4-溴-2-(吗啉-4-羧基)-6-硝基苯基)氨基)哌啶-1-羧基)-6-甲基吡啶-2(1*H*)-酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 26-1 (15 mg, 0.10 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.50 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯 (53 mg, 0.14 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (39 mg, 0.30 mmol) 和化合物(*R*)-(5-溴-3-硝基-2-(哌啶-3-基氨基)苯基)(吗啉基)甲酮 (50 mg, 0.12 mmol)。然后反应体系在 0°C 下搅拌 10 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (30 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓

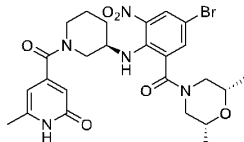
缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 26 (6.7 mg, 收率 12.2%)。

MS (ESI) M/Z : 548.0 $[M+H]^+$ 。

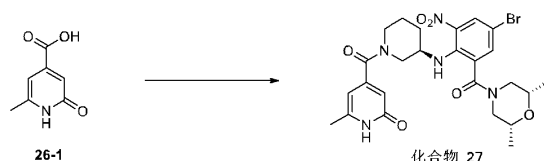
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.77 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.85 - 7.57 (m, 2H), 6.03 ((s, 0.7H), 5.95 - 5.79 (m, 1H), 5.70 - 5.53 (m, 0.3H), 4.04 - 3.49 (m, 11H), 3.25 - 3.08 (m, 2H), 2.19 (s, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.97 - 1.32 (m, 4H)。

实施例 27

4-((*R*)-3-((4-溴-2-((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯基)氨基)哌啶-1-羰基)-6-甲基吡啶-2(1*H*)-酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 26-1 (20 mg, 0.13 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.65 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (49 mg, 0.18 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (50 mg, 0.39 mmol) 和 (5-溴-3-硝基-2-((*R*)-哌啶-3-基)氨基)苯基((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮 (48 mg, 0.11 mmol)。然后反应体系在 0°C 下继续搅拌 10 分钟。

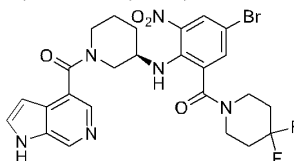
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 27 (36.2 mg, 收率 57.2%)。

MS (ESI) M/Z : 576.0 $[M+H]^+$ 。

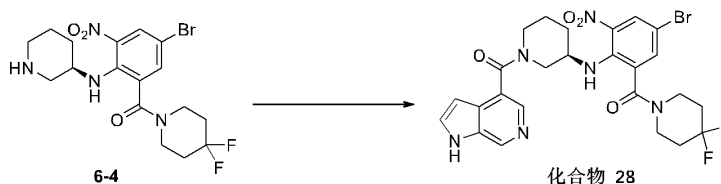
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.75 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.88 - 7.51 (m, 2H), 6.10 - 5.56 (m, 2H), 4.45 - 4.23 (m, 1H), 3.93 - 3.36 (m, 7H), 3.27 - 3.00 (m, 2H), 2.94 - 2.72 (m, 1H), 2.18 (s, 2H), 2.09 (s, 1H), 1.97 - 1.30 (m, 4H), 1.22 - 0.91 (m, 6H)。

实施例 28

(*R*)-(2-((1-(1-氢-吡咯[2,3-*c*]吡啶-4-羰基)哌啶-3-基)氨基)-5-溴-3-硝基苯基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温下, 氮气保护, 将化合物 6-4 (34 mg, 0.077 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-氧亚基哌啶-4-羧酸 (12 mg, 0.077 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (44 mg, 0.12 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (50 mg, 0.39 mmol)。反应体系在 0 摄氏度下搅拌 30 分钟。

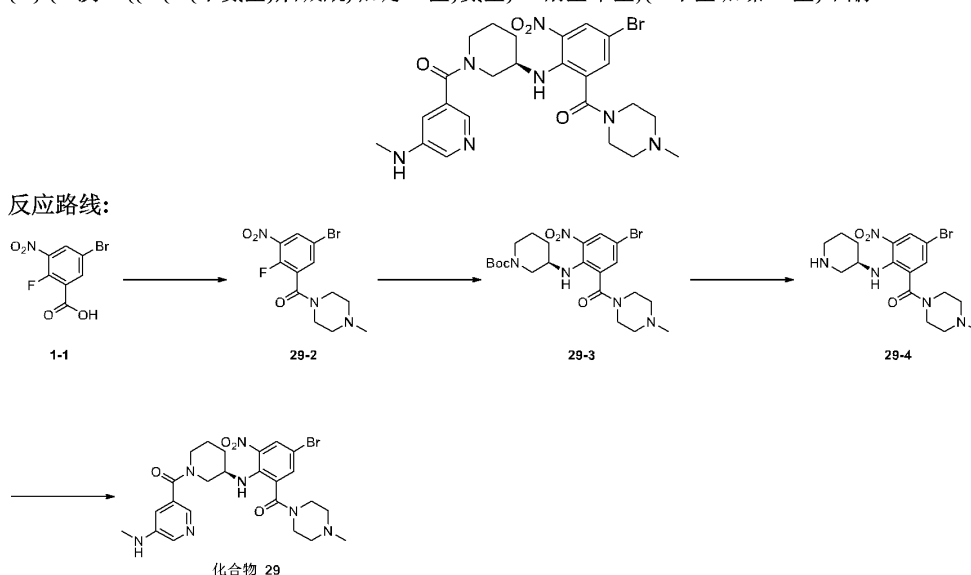
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题产物 28 (12.3 mg, 收率 27.0%)。

MS (ESI) *M/Z*: 591.0 [*M*+*H*]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.83 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.25 - 7.69 (m, 5H), 6.39 (s, 1H), 4.00 - 3.24 (m, 9H), 2.06 - 1.89 (m, 5H) 1.70 - 1.54 (m, 3H)。

实施例 29

(*R*)-(5-溴-2-((1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 1-1 (300 mg, 1.14 mmol) 和 1-甲基哌嗪 (125 mg, 1.25 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (648 mg, 1.71 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (587 mg, 4.55 mmol)。然后反应体系在 0 摄氏度下继续搅拌 30 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经硅胶柱层析纯化得到化合物 29-2 (195 mg, 收率 49.57%)。

MS(ESI)*M/Z*: 346.1 [*M*+*H*]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 29-2 (200 mg, 0.58 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入(*R*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (115.7 mg, 0.58 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (224 mg, 1.73 mmol)。然后该反应体系升至 80°C, 搅拌 4 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到化合物 29-3 (355 mg, 粗品)。

MS(ESI)M/Z: 526.4 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 29-3 (355 mg, 0.67 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 缓慢滴加 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (5 mL)。然后反应体系在室温下搅拌 30 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 得到化合物 29-4 (320 mg, 粗品)。

MS (ESI) M/Z: 426.3 [M+H]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 29-4 (60 mg, 0.13 mmol) 和 5-(甲氨基)烟酸 (19.7 mg, 0.13 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (74 mg, 0.194 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (83.8 mg, 0.65 mmol)。然后反应体系在 0 摄氏度下搅拌 30 分钟。

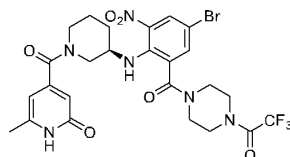
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (6 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 29 (27.5 mg, 收率 37.9%)。

MS (ESI) M/Z: 560.0 [M+H]⁺。

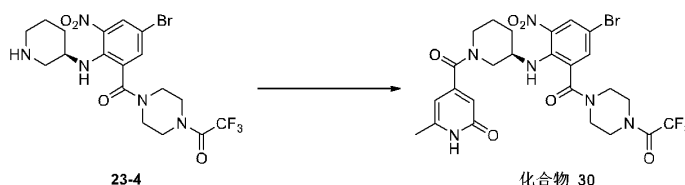
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.07 - 7.43 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.07 - 3.46 (m, 7H), 3.29 - 3.11 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.44 - 2.00 (m, 6.5H), 1.99 - 1.29 (m, 4.5H)。

实施例 30

(5-溴-2-((*R*)-1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 23-4 (80 mg, 0.16 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酸 (20 mg, 0.13 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (69 mg, 0.18 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (84 mg, 0.65 mmol)。然后反应体系在 0 摄氏度下搅拌 30 分钟。

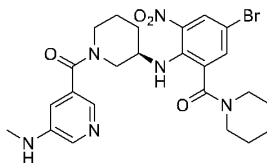
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 30 (22.7 mg, 收率 27%)。

MS (ESI) M/Z: 643.0 [M+H]⁺。

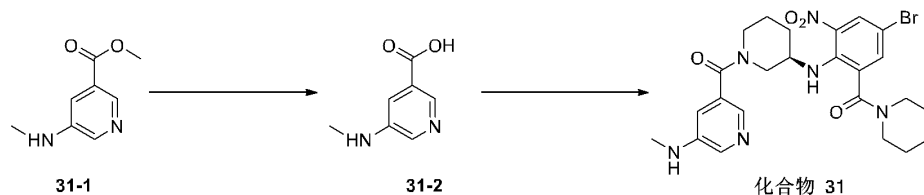
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.77 (s, 1H), 8.34 - 8.22 (m, 1H), 7.87 - 7.59 (m, 2H), 6.04 (s, 0.7H), 5.91 (s, 0.3H), 5.87 (s, 0.7H), 5.63 (s, 0.3H), 3.90 - 3.36 (m, 12H), 3.26 - 3.11 (m, 1H), 2.18 (s, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.93 - 1.64 (m, 2H), 1.62 - 1.32 (m, 2H)。

实施例 31

(*R*)-(5-溴-2-((1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)(哌啶-1-基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 31-1 (80 mg, 0.48 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) / 水 (0.5 mL) 中。随后, 向上述反应液中加入氢氧化锂一水合物 (40 mg, 0.96 mmol)。该反应体系在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (2 mL) 稀释, 混合液用 1M 稀盐酸调至 pH=5, 然后减压浓缩。得到化合物 31-2 (80 mg, 收率 100%)。

MS (ESI) M/Z : 153.05 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 31-2 (50 mg, 0.33 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 (*R*)-(5-溴-3-硝基-2-(哌啶-3-基氨基)苯基)(哌啶-1-基)甲酮 (162 mg, 0.26 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (108 mg, 0.46 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (213 mg, 1.65 mmol)。该反应体系在 0 摄氏度下搅拌 30 分钟。

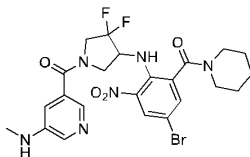
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 31 (21.5 mg, 收率 12%)。

MS (ESI) M/Z : 545.1 $[M+H]^+$ 。

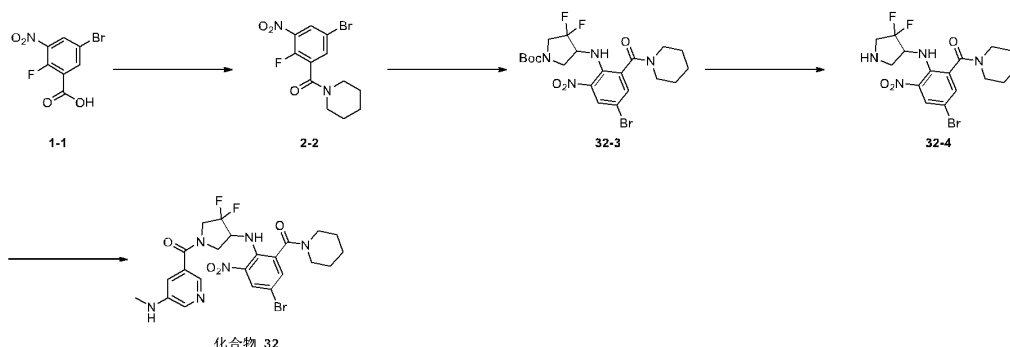
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.03 - 7.78 (m, 2H), 7.73 - 7.42 (m, 2H), 6.86 - 6.56 (m, 1H), 6.26 - 5.89 (m, 1H), 4.03 - 3.43 (m, 6H), 3.25 - 3.04 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.79 - 1.22 (m, 9H)。

实施例 32

(5-溴-2-((4,4-二氟-1-(5-(甲氨基)烟碱酰)吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基)(哌啶-1-基)甲酮



反应路线:

**操作步骤:**

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 1-1 (3 g, 11.4 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (57 mL) 中。然后, 在冰盐浴条件下, 向上述溶液中再加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (4.42 g, 34.2 mmol)、2-(7-偶氮苯并三唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (6.08 g, 16 mmol) 和哌啶 (1.17 g, 13.7 mmol)。然后该反应体系在冰盐浴条件下继续搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (60 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到化合物 2-2 (1.7 g, 收率 45%)。

MS (ESI) *M/Z*: 332.0 [M+H]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 2-2 (350 mg, 1.06 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5.3 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 4-氨基-3,3-二氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (282.5 mg, 1.27 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (410.2 mg, 3.18 mmol)。然后该反应体系在 100°C 下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应体系中加入水 (35 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (15 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到化合物 32-3 (320 mg, 收率 57%)。

MS (ESI) *M/Z*: 555.0 [M+23]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 32-3 (320 mg, 0.60 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷溶液 (3 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 缓慢滴加 4 M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (1.5 mL)。然后该反应体系在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 32-4 (260 mg, 收率 100%)。

MS (ESI) *M/Z*: 433.0 [M+H]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 5-(甲基氨基)烟酸 (5.4 mg, 0.03 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (0.2 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 -10°C, 依次加入 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (20 mg, 0.05 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (22.9 mg, 0.17 mmol) 和化合物 32-4 (20 mg, 0.04 mmol)。然后反应体系在 -10°C 条件下搅拌 1 小时。

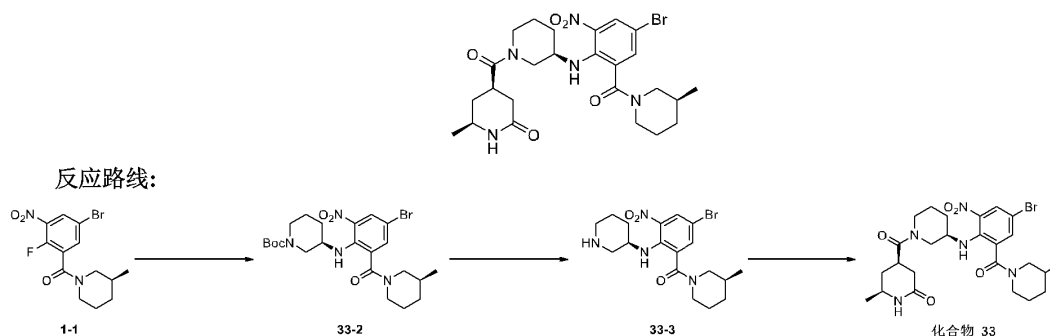
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并的有机相, 有机相用饱和食盐水 (15 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 32 (2.3 mg, 收率 11.5%)。

MS (ESI) *M/Z*: 567.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 - 7.50 (m, 1.6H), 7.18 (s, 0.4H), 6.93 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.46 - 3.51 (m, 6H), 3.27 - 2.83 (m, 3H), 2.72 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.71 - 1.07 (m, 6H)。

实施例 33

(4*R*,6*S*)-4-((*R*)-3-((4-溴-2-((*S*)-3-甲基哌啶-1-羰基)-6-硝基苯基)氨基)哌啶-1-羰基)-6-甲基哌啶-2-酮



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 1-1 (37 mg, 0.11 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.54 mL) 中。随后, 加入 (*R*)-1-叔丁氧羰基-3-氨基哌啶 (26 mg, 0.13 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.05 mL, 0.32 mmol)。然后该反应体系在 80°C 搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (20 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 33-2 (50 mg)。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 33-2 (50 mg, 0.10 mmol) 溶于二氯甲烷中 (0.5 mL) 中。随后, 降至 0°C, 向反应液中缓慢滴加 4M 盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.7 mL, 2.86 mmol)。然后该反应体系升至室温, 继续搅拌 1 个小时。

LCMS 显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 33-3 粗品 (45 mg)

MS (ESI) *M/Z*: 425.0 [*M*+*H*]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将 (2*S*,4*R*)-2-甲基-6-氧哌啶-4-羧酸 (19 mg, 0.12 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.44 mL)。随后, 向上述反应液中依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.06 mL, 0.35 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (37 mg, 0.10 mmol) 和化合物 33-3 (45 mg, 0.11 mmol)。然后该反应体系在室温搅拌 20 分钟。

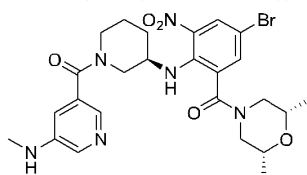
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (20 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 33 (16.6 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 564.2 [*M*+*H*]⁺。

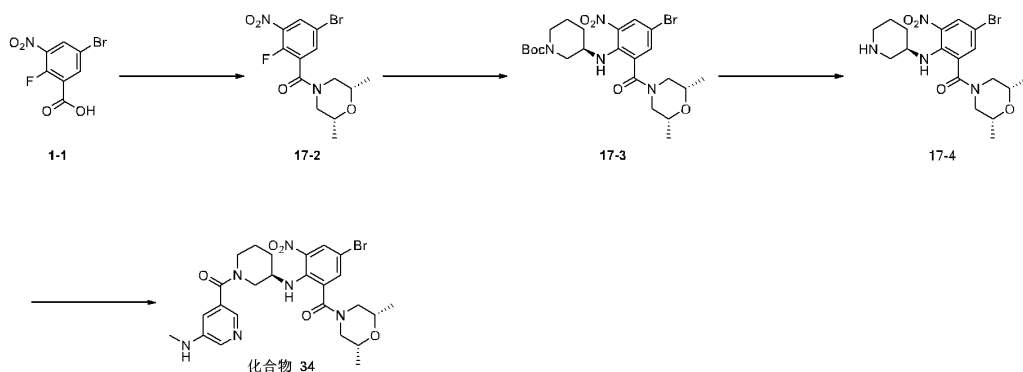
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 7.84 - 7.43 (m, 3H), 4.45 - 4.21 (m, 1H), 4.00 - 3.34 (m, 6H), 3.22 - 2.73 (m, 3H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.16 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.08 (m, 14H), 1.01 - 0.67 (m, 3H)。

实施例 34

(5-溴-2-((*R*)-1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮



反应路线:

**操作步骤:**

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 1-1 (1 g, 3.80 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (19 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 向上述反应液中依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (1.4 g, 11.4 mmol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (2 g, 5.32 mmol) 和 (2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉 (526 mg, 4.56 mmol)。该反应体系在 0°C 下继续搅拌 5 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (100 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (30 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 17-2 (600 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 361.0 [*M*+*H*]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 17-2 (600 mg, 1.67 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (8.4 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入 (*R*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (400 mg, 2.00 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (649 mg, 5.01 mmol)。然后该反应体系在 80°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (40 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (20 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (50 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 17-3 (810 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 441.0 [*M*-99]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 17-3 (810 mg, 1.50 mmol) 溶于 4*M* 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (2.8 mL)。然后该反应体系在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 17-4 粗品 (720 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 441.0 [*M*+*H*]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 5-(甲氨基)烟酸 (23 mg, 0.15 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 (5-溴-3-硝基-2-((*R*)-哌啶-3-基)氨基)苯基((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮 (80 mg, 0.18 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (108 mg, 0.46 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (79 mg, 0.21 mmol)。该反应体系在 0 摄氏度下搅拌 30 分钟。

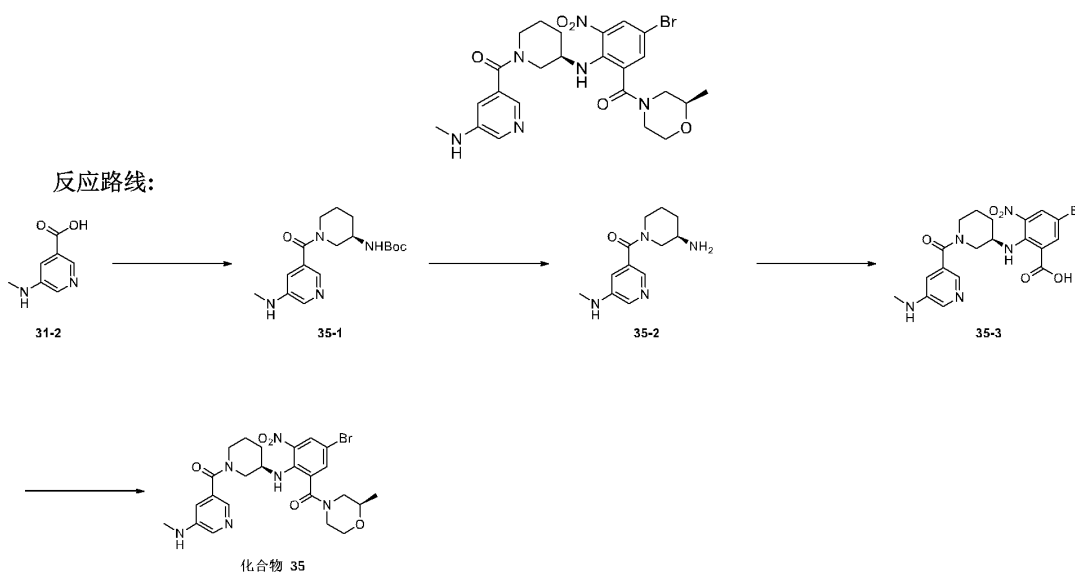
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 34 (21.5 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 575.0 [*M*+*H*]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.06 - 7.45 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.52 - 4.16 (m, 1H), 4.04 - 3.34 (m, 7H), 3.30 - 2.98 (m, 2H), 2.91 - 2.77 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.02 - 1.25 (m, 4H), 1.15 (brs, 3H), 1.03 (brs, 3H)。

实施例 35

(5-溴-2-((*R*)-1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基((*R*)-2-甲基吗啉基)甲酮

**操作步骤:**

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 31-2 (500 mg, 3.29 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (16 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 向上述反应液中依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (1.3 g, 9.87 mmol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (1.4 g, 3.62 mmol) 和叔丁基(*R*)-哌啶-3-基氨基甲酸酯 (725 mg, 3.62 mmol)。然后该反应体系在 0°C 下继续搅拌 10 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (40 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 35-1 (788 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 335.2 [*M*+*H*]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 35-1 (788 mg, 2.27 mmol) 溶于 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (11 mL) 中。然后该反应体系在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 35-2 粗品 (682 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 235.2 [*M*+*H*]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 35-2 (682 mg, 2.78 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (11.6 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入 5-溴-2-氟-3-硝基苯甲酸 (610 mg, 2.32 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (1.2 mL, 6.96 mmol)。然后该反应体系在 80°C 下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩, 然后用二氯甲烷 (10 mL) 稀释, 用 3M 稀盐酸调至 pH = 5-6, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到标题化合物 35-3 (1.02 g)。

MS (ESI) *M/Z*: 478.0 [*M*+*H*]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 35-3 (200 mg, 0.41 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (2.0 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 -10°C, 依次加入 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (191.2 mg, 0.50 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (162.2 mg, 1.25 mmol) 和 (*R*)-2-甲基吗啉 (70 mg, 0.50 mmol)。然后反应体系在 -10°C 条件下搅拌 30 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (15 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 35 (89.1 mg)。

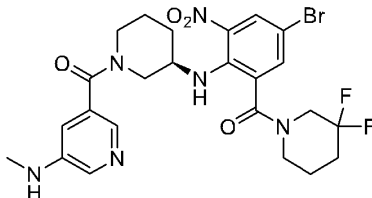
MS (ESI) *M/Z*: 561.2 [*M*+*H*]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.08 - 7.34 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.50 - 3.35 (m,

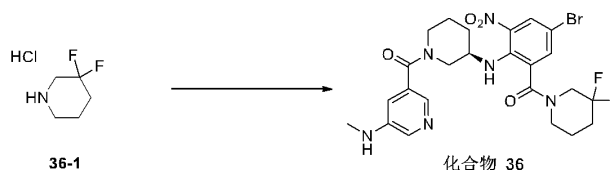
8H), 3.28 - 2.51 (m, 7H), 1.98 - 1.31 (m, 4H), 1.22 - 0.96 (m, 3H).

实施例 36

(R)-5-溴-2-((1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基(3,3-二氟哌啶-1-基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 36-1 (15 mg, 0.084 mmol) 和 (R)-5-溴-2-((1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯甲酸 (40 mg, 0.084 mmol, 化合物 35-3) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.0 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (32 mg, 0.084 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (32 mg, 0.252 mmol)。然后该反应体系在 0 摄氏度下搅拌 30 分钟。

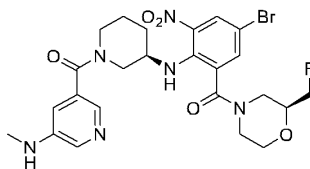
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (30 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (6 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 36 (14.2 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 581.0 [*M*+H]⁺。

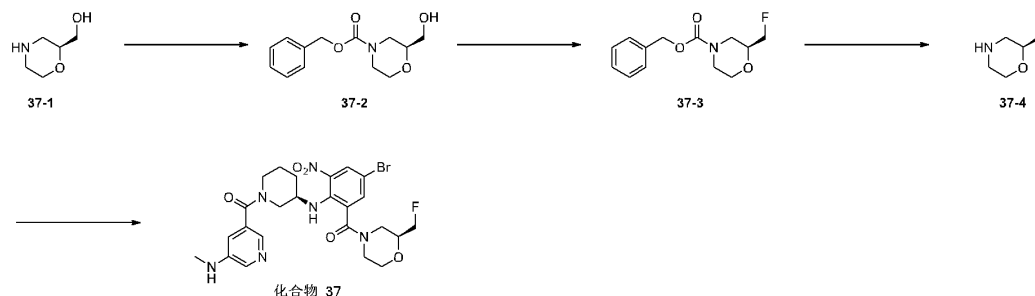
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (s, 1H), 8.08 - 7.33 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.49 - 3.35 (m, 7H), 3.27 - 2.87 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.24 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.29 (m, 6H)。

实施例 37

5-溴-2-((R)-1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基((S)-2-(氟甲基)吗啉基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 37-1 (300 mg, 1.96 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 和水 (1 mL) 中。随后,

向上述反应液中依次加入氯甲酸苄酯 (503 mg, 2.94 mmol) 和碳酸氢钠 (412 mg, 4.90 mmol)。然后该反应体系在室温下继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (40 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (20 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 37-2 (350 mg)。

MS (ESI) M/Z: 252.2 [M+H]⁺。

步骤 B: 在冰浴下, 氮气保护, 将化合物 37-2 (300 mg, 1.20 mmol) 溶于二氯甲烷 (6 mL) 中。随后, 向上述反应液中缓慢滴加二乙胺基三氟化硫 (503 mg, 2.94 mmol)。然后反应体系升至室温, 继续搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 37-3 (70 mg)。

MS (ESI) M/Z: 276.0 [M+23]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 37-3 (70 mg, 0.28 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入 10% 钨/碳 (10 mg) 和浓盐酸 (5 mg)。然后反应体系在室温下氢化 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩。得到化合物 37-4 粗品 (60 mg)。

MS (ESI) M/Z: 120.2 [M+H]⁺。

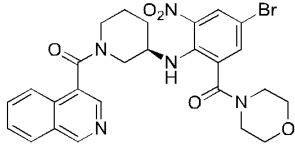
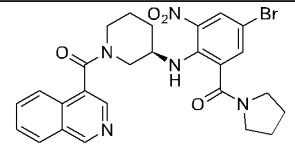
步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 37-4 (20 mg, 0.14 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 (*R*)-5-溴-2-((1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯甲酸 (40 mg, 0.08 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯 (43 mg, 0.11 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (52 mg, 0.14 mmol)。然后该反应体系在 0°C 下继续搅拌 30 分钟。

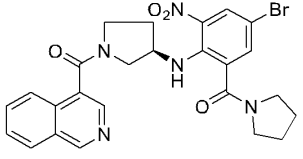
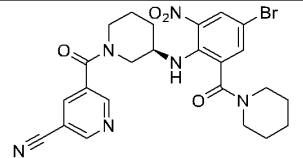
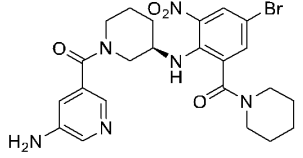
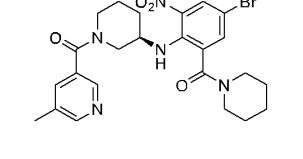
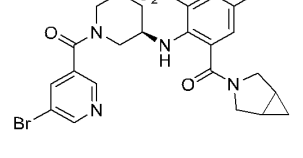
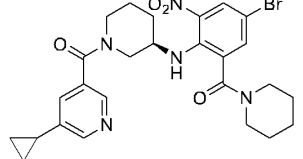
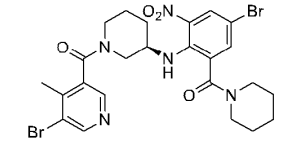
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化、得到标题化合物 37 (13 mg)。

MS (ESI) M/Z: 579.0 [M+H]⁺。

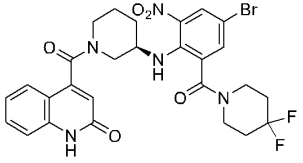
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (s, 1H), 8.14 - 7.40 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.13 - 3.44 (m, 11H), 3.24 - 2.61 (m, 6H), 2.12 - 1.29 (m, 4H)。

参考上述实施例的合成方法制备如下目标化合物:

实 施 例	结构式	¹ H NMR	MS (ESI) M/Z [M+H] ⁺
38		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.39 (s, 0.6H), 9.29 (s, 0.4H), 8.58 - 8.15 (m, 2.7H), 7.88 - 7.30 (m, 5.3H), 4.29 - 3.35 (m, 10.4H), 3.24 - 2.88 (m, 2.6H), 2.06 - 1.21 (m, 4H)。	568.0
39		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.39 (s, 0.6H), 9.29 (s, 0.4H), 8.54 - 8.09 (m, 3H), 7.88 - 7.32 (m, 5H), 4.12 - 3.46 (m, 5H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.20 - 2.82 (m, 2.6H), 2.38 - 2.31 (m, 0.4H), 2.08 - 1.22 (m, 8H)。	552.0

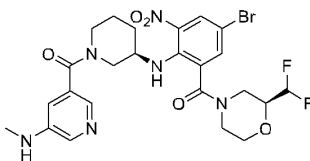
40		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (m, 0.4H), 9.37 (m, 0.6H), 8.51 (m, 0.4H), 8.44 (m, 0.6H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 0.4H), 8.23 - 8.19 (m, 1.6H), 7.86 - 7.67 (m, 4.4H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 0.6H), 4.19 (s, 0.4H), 4.02 (s, 0.6H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.52 (t, J = 6.8 Hz, 0.6H), 3.32 - 3.15 (m, 2.4H), 3.10 - 2.94 (m, 2H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 0.4H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.69 - 1.52 (m, 1.3H), 1.50 - 1.41 (m, 0.6H), 1.25 - 1.14 (m, 0.7H).	538.0
41		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 - 9.00 (m, 1H), 8.89 - 8.73 (m, 1H), 8.36 - 8.13 (m, 2H), 7.88 - 7.38 (m, 2H), 3.95 - 3.38 (m, 7H), 3.27 - 3.07 (m, 2H), 2.03 - 1.27 (m, 10H).	541.0
42		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.06 - 7.41 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.96 - 3.37 (m, 6H), 3.29 - 2.96 (m, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.83 - 1.18 (m, 9H).	531.2
43		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 - 8.16 (m, 3H), 7.97 - 7.32 (m, 3H), 3.98 - 3.32 (m, 6H), 3.29 - 3.03 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.97 - 1.32 (m, 10H).	530.0
44		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 - 8.67 (m, 1H), 8.61 - 8.38 (m, 1H), 8.29 - 8.13 (m, 1H), 8.08 - 7.84 (m, 1H), 7.80 - 7.45 (m, 2H), 3.95 - 3.40 (m, 7H), 3.27 - 2.88 (m, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.81 - 1.36 (m, 5H), 0.75 - 0.57 (m, 1H), 0.21 - 0.04 (m, 1H).	592.0
45		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 - 8.13 (m, 3H), 7.96 - 7.41 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.05 - 3.38 (m, 6H), 3.27 - 3.04 (m, 3H), 2.05 - 1.82 (m, 2H), 1.78 - 1.31 (m, 9H), 1.04 (s, 2H), 0.76 (s, 2H).	556.0
46		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 - 8.58 (m, 1H), 8.43 - 8.05 (m, 2H), 7.89 - 7.40 (m, 2H), 4.05 - 3.41 (m, 5H), 3.22 - 3.00 (m, 4H), 2.32 - 2.13 (m, 3H), 1.92 - 1.32 (m, 10H).	608.0

47		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 - 8.76 (m, 1H), 8.70 - 8.55 (m, 1H), 8.23 - 7.97 (m, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 1H), 4.76 (s, 0.5H), 4.68 (d, J = 7.2 Hz, 0.5H), 4.06 - 3.38 (m, 5H), 3.29 - 2.81 (m, 3H), 2.21 - 1.83 (m, 2H), 1.68 - 1.19 (m, 6H).	603.0
48		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 - 9.34 (m, 1H), 8.51 - 8.34 (m, 1H), 8.25 - 8.16 (m, 1H), 7.88 - 7.56 (m, 4.4H), 7.38 (s, 0.6H), 4.84 (s, 0.4H), 4.68 (s, 0.6H), 4.11 - 3.39 (m, 4H), 3.29 - 2.89 (m, 4.3H), 2.68 - 2.58 (m, 0.3H), 2.49 - 2.33 (m, 0.4H), 2.24 - 1.82 (m, 2H), 1.67 - 0.80 (m, 6H).	575.0
49		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 - 8.66 (m, 1H), 8.60 - 8.41 (m, 1H), 8.14 - 7.97 (m, 1H), 7.89 - 7.54 (m, 2H), 4.77 - 4.45 (m, 1H), 4.41 - 3.83 (m, 2H), 3.79 - 3.36 (m, 3H), 3.30 - 2.80 (m, 4H), 2.24 - 1.21 (m, 8H).	653.0
50		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.01 - 7.56 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 4.06 - 3.68 (m, 7H), 3.15 - 2.92 (m, 2H), 2.20 - 1.35 (m, 8H).	568.0
51		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 0.6H), 9.35 (s, 0.4H), 8.55 (s, 0.4H), 8.52 - 8.49 (m, 0.6H), 8.40 - 8.34 (m, 1H), 8.26 (dd, J = 4.4, 2.4 Hz, 0.4H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 0.6H), 7.91 - 7.80 (m, 1.4H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.64 - 7.48 (m, 1.6H), 4.14 - 3.37 (m, 6H), 3.26 - 2.88 (m, 3H), 2.29 - 1.83 (m, 2H), 1.69 - 1.34 (m, 2H), 0.79 - 0.40 (m, 1H), 0.25 - 0.02 (m, 1H).	584.0
52		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.81 (s, 0.6H), 8.63 (s, 1.4H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.70 - 4.41 (m, 2H), 3.82 - 3.52 (m, 8H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 1.95 - 1.12 (m, 8H).	655.0
53		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.48 - 10.87 (m, 1H), 8.30 - 8.16 (m, 1H), 7.87 - 7.44 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 5.54 (s, 0.7H), 5.33 (s, 0.3H), 4.06 - 3.91 (m, 1H), 3.67 - 3.40 (m, 8H), 2.26 - 1.80 (m, 5H), 1.75 - 1.38 (m, 3H).	585.0

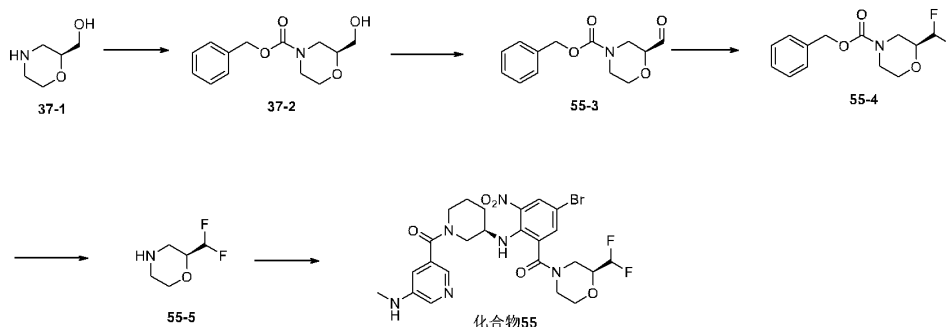
54		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.95 (s, 1H), 8.33 - 8.20 (m, 0.8H), 8.01 - 7.43 (m, 3.2H), 7.40 - 7.15 (m, 2.8H), 7.00 - 6.94 (m, 0.2H), 6.53 - 6.14 (m, 1H), 4.18 - 3.38 (m, 6H), 3.27 - 2.73 (m, 3H), 2.34 - 2.02 (m, 3H), 1.95 - 1.35 (m, 5H).	618.0
----	---	---	-------

实施例 55

(5-溴-2-((R)-1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)-((S)-2-(二氟甲基)吗啉基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 37-1 (500 mg, 3.27 mmol) 加入到乙腈 (5.0 mL) 和水 (5.0 mL) 中。随后, 向反应液中依次加入氯甲酸苄酯 (833 mg, 4.90 mmol) 和碳酸氢钠 (1.13 g, 8.2 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 15 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (8 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 37-2 (750 mg)。

MS (ESI) M/Z : 252.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.41 - 7.27 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.77 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.48 - 3.34 (m, 2H), 2.92 (brs, 1H), 2.50 (brs, 1H)。

步骤 B: 在氮气保护下, 将草酰氯 (760 mg, 5.98 mmol) 加入到无水二氯甲烷 (5.0 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 -78°C , 滴加无水二甲基亚砜 (700 mg, 8.96 mmol), 继续搅拌 30 分钟。然后缓慢滴加化合物 37-2 (600 mg, 2.39 mmol) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液, 继续搅拌 1 小时。最后在此温度下, 滴加三乙胺 (1.93 g, 19.1 mmol), 将反应体系升至室温, 继续搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入二氯甲烷 (20 mL) 稀释, 混合液依次用水 (15 mL)、1N 稀盐酸 (15 mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (15 mL) 以及饱和氯化钠水溶液 (15 mL) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到化合物 55-3 (630 mg)。

步骤 C: 在氮气保护下, 将化合物 55-3 (220 mg, 0.88 mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (5.0 mL) 中, 随后, 将上述溶液降温至 -78°C , 滴加二乙胺基三氟化硫 (500 mg, 3.09 mmol)。然后该反应体系升至室温, 继续搅拌 15 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入二氯甲烷 (20 mL) 稀释, 混合液用饱和碳酸氢钠水溶液

(10 mL) 萃取, 收集有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 55-4 (55 mg)。

步骤 D: 在室温下, 将化合物 55-4 (50 mg, 0.18 mmol) 和 10% 钨/碳 (10 mg) 溶于甲醇 (3 mL) 中, 然后该反应体系在室温下氢化反应 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液过滤, 所得滤液减压浓缩, 得到化合物 55-5 (22 mg)。

MS (ESI) M/Z: 138.2 [M+H]⁺。

步骤 E: 在室温条件下, 将化合物(R)-5-溴-2-((1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯甲酸 (30 mg, 0.06 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1.0 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (28 mg, 0.07 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (16 mg, 0.12 mmol) 和化合物 1-5 (10 mg, 0.07 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 1 小时。

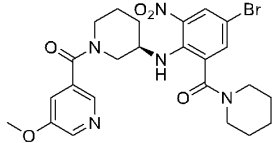
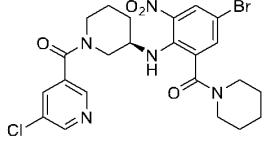
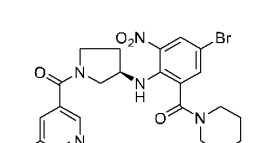
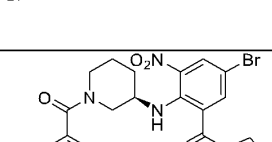
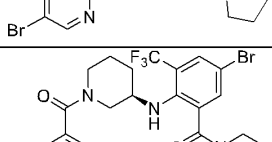
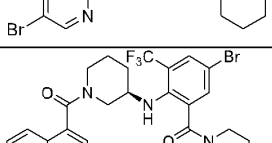
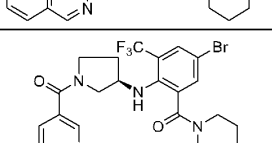
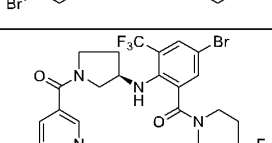
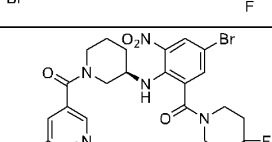
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化, 得到标题化合物 55 (10.7 mg)。

MS (ESI) M/Z: 597.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (s, 1H), 8.09 - 7.40 (m, 4H), 6.88 - 6.47 (m, 1H), 6.42 - 5.83 (m, 2H), 4.58 - 4.15 (m, 1H), 4.13 - 3.36 (m, 8H), 3.29 - 2.86 (m, 3H), 2.70 (brs, 3H), 2.03 - 1.30 (m, 4H)。

参考上述实施例的合成方法制备如下目标化合物:

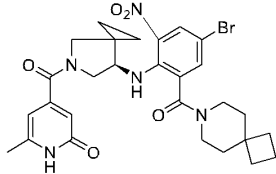
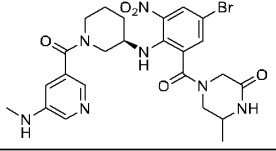
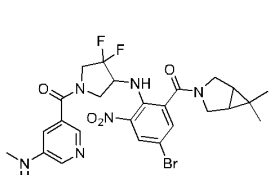
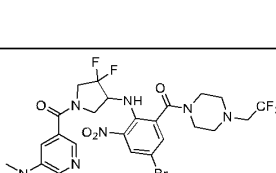
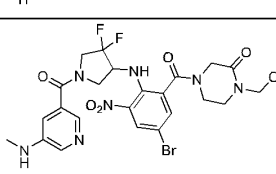
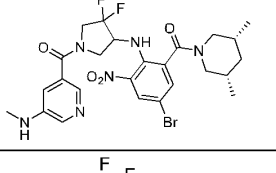
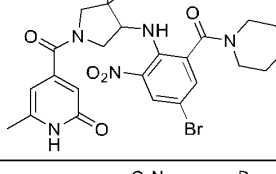
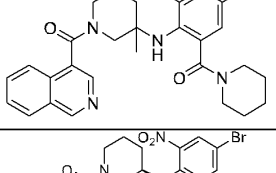
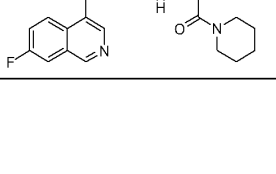
实施例	结构式	¹ H NMR	MS (ESI) M/Z [M+H] ⁺
56.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.31 (s, 0.6H), 9.14 (s, 0.4H), 8.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 0.6H), 8.50 (brs, 0.4H), 8.30 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 0.6H), 8.08 - 7.75 (m, 4.4H), 7.67 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 0.6H), 7.44 - 7.18 (m, 0.4H), 4.07 - 3.40 (m, 6H), 3.25 - 3.00 (m, 3H), 2.00 - 1.28 (m, 10H)。	567.5
57.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.40 (s, 0.6H), 9.29 (s, 0.4H), 8.55 - 7.56 (m, 7H), 6.16 (s, 0.6H), 5.85 (s, 0.4H), 4.47 - 3.38 (m, 6H), 3.26 - 2.85 (m, 3H), 2.07 - 1.38 (m, 10H)。	522.0
59.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.39 (s, 0.6H), 9.31 (s, 0.4H), 8.16 (s, 0.4H), 8.39 (s, 0.6H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 0.6H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 0.4H), 7.94 - 7.66 (m, 3.6H), 7.60 (s, 0.4H), 7.50 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 0.6H), 7.41 - 7.15 (m, 0.4H), 5.56 (brs, 0.6H), 5.35 - 5.07 (m, 0.4H), 4.34 - 3.39 (m, 5H), 3.28 - 2.94 (m, 3H), 2.89 - 2.58 (m, 1H), 1.94 - 1.01 (m, 10H)。	502.2
60.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.35 - 9.12 (m, 1H), 8.92 - 8.68 (m, 2H), 8.34 - 8.10 (m, 1H), 7.90 - 7.38 (m, 2H), 4.11 - 3.38 (m, 7H), 3.24 - 2.95 (m, 2H), 2.00 - 1.30 (m, 10H)。	517.0
61.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.67 - 8.33 (m, 2H), 8.32 - 8.12 (m, 1H), 7.91 - 6.51 (m, 4H), 4.25 - 3.54 (m, 6H), 3.30 - 3.00 (m, 3H), 1.99 - 1.26 (m, 10H)。	582.0

62.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.44 - 8.00 (m, 3H), 7.97 - 7.72 (m, 1H), 7.68 - 7.42 (m, 1H), 7.37 - 7.11 (m, 1H), 4.16 - 3.52 (m, 8H), 3.31 - 2.86 (m, 4H), 1.99 - 1.26 (m, 10H).	546.0
63.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.84 - 8.59 (m, 1H), 8.56 - 8.38 (m, 1H), 8.34 - 8.12 (m, 1H), 8.00 - 7.36 (m, 3H), 4.17 - 3.37 (m, 6H), 3.26 - 2.80 (m, 3H), 2.00 - 1.31 (m, 10H).	550.0
64.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.85 - 8.76 (m, 1H), 8.67 (s, 0.5H), 8.63 (s, 0.5H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 8.21 - 8.00 (m, 1.5H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 7.61 - 7.47 (m, 1.5H), 4.22 - 3.98 (m, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 5.5H), 3.51 - 3.34 (m, 0.5H), 3.25 - 2.88 (m, 2H), 2.27 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.68 - 1.09 (m, 6H).	580.0
65.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.86 - 8.67 (m, 1H), 8.56 - 8.39 (m, 1H), 8.33 - 8.17 (m, 1H), 8.08 - 7.89 (m, 1H), 7.84 - 7.52 (m, 2H), 3.87 - 3.35 (m, 7H), 3.27 - 2.84 (m, 2H), 1.96 - 1.37 (m, 8H).	580.0
66.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.87 - 8.67 (m, 1H), 8.59 - 8.43 (m, 1H), 8.10 - 7.91 (m, 1H), 7.75 - 7.39 (m, 2H), 4.76 - 4.39 (m, 1H), 4.10 (brs, 1H), 3.91 - 3.42 (m, 3H), 3.24 - 2.89 (m, 4H), 1.96 - 1.18 (m, 10H).	617.0
67.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.45 - 9.24 (m, 1H), 8.53 - 8.10 (m, 2H), 7.91 - 7.27 (m, 5H), 4.78 - 4.17 (m, 2H), 4.06 - 3.39 (m, 2.6H), 3.27 - 2.83 (m, 5.4H), 1.97 - 1.24 (m, 8.6H), 1.18 - 0.91 (m, 1.4H).	589.0
68.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.84 - 8.76 (m, 1H), 8.70 - 8.55 (m, 1H), 8.23 - 7.97 (m, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 1H), 4.76 (s, 0.5H), 4.68 (d, J = 7.2 Hz, 0.5H), 4.06 - 3.38 (m, 5H), 3.29 - 2.81 (m, 3H), 2.21 - 1.83 (m, 2H), 1.68 - 1.19 (m, 6H).	603.0
69.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.87 - 8.73 (m, 1H), 8.70 - 8.53 (m, 1H), 8.20 - 7.99 (m, 1H), 7.83 - 7.61 (m, 2H), 4.78 (d, J = 8.0 Hz, 0.5H), 4.69 (s, 0.5H), 4.11 - 3.79 (m, 2H), 3.69 - 3.35 (m, 5.5H), 3.27 - 2.99 (m, 1.5H), 2.23 - 1.71 (m, 6H).	639.0
70.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.14 - 8.958 (m, 1H), 8.94 - 8.76 (m, 1H), 8.34 - 8.05 (m, 2H), 7.90 - 7.54 (m, 2H), 4.04 - 3.38 (m, 9H), 2.25 - 1.78 (m, 5H), 1.73 - 1.35 (m, 3H).	620.0

71.		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 8.13 (s, 0.8H), 8.21 - 7.63 (m, 2.4H), 7.47 (s, 1H), 7.10 (s, 0.8H), 4.34 - 2.94 (m, 9H), 2.27 - 1.77 (m, 7H), 1.56 - 1.34 (m, 1H).	567.0
72.		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.86 - 8.64 (m, 1H), 8.59 - 8.38 (m, 1H), 8.33 - 8.15 (m, 1H), 8.10 - 7.39 (m, 3H), 4.58 - 4.16 (m, 1H), 4.02 - 3.37 (m, 5H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.70 - 2.53 (m, 1H), 2.29 - 2.10 (m, 1H), 2.03 - 1.31 (m, 8H), 0.97 - 0.65 (m, 6H).	622.0
73.		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.89 - 8.65 (m, 1H), 8.62 - 8.44 (m, 1H), 8.33 - 8.14 (m, 1H), 8.09 - 7.41 (m, 3H), 4.44 - 4.15 (m, 1H), 3.96 - 3.38 (m, 4H), 3.28 - 2.98 (m, 2H), 2.86 - 2.54 (m, 3H), 2.45 - 2.16 (m, 2H), 2.02 - 1.32 (m, 4H), 1.02 (brs, 3H), 0.88 (brs, 3H).	623.0
74.		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26 (s, 1H), 8.01 - 7.56 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 4.06 - 3.68 (m, 7H), 3.15 - 2.92 (m, 2H), 2.20 - 1.35 (m, 8H).	568.0
75.		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.90 - 8.68 (m, 1H), 8.62 - 8.37 (m, 1H), 8.34 - 7.92 (m, 2H), 7.87 - 7.54 (m, 2H), 4.07 - 3.36 (m, 7H), 3.28 - 2.83 (m, 2H), 2.25 - 1.80 (m, 5H), 1.78 - 1.32 (m, 3H).	678.0
76.		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81 (s, 1H), 8.74 - 8.58 (m, 1H), 8.30 - 8.03 (m, 2H), 7.74 - 7.45 (m, 2H), 4.47 - 3.82 (m, 2H), 3.77 - 3.42 (m, 6H), 3.29 - 2.69 (m, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.31 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.85 (m, 1H), 1.25 - 0.83 (m, 6H).	610.0
77.		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 (s, 1H), 8.04 - 7.49 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.04 - 3.36 (m, 12H), 3.25 - 3.07 (m, 1H), 2.69 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.97 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.24 (m, 2H).	642.0
78.		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26 (s, 1H), 8.07 - 7.43 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.07 - 3.46 (m, 7H), 3.29 - 3.11 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.44 - 2.00 (m, 6.5H), 1.99 - 1.29 (m, 4.5H).	560.0
79.		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.26 (s, 1H), 8.03 - 7.46 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.03 - 3.37 (m, 4H), 3.26 - 2.79 (m, 3H), 2.75 - 2.63 (m, 3H), 2.62 - 2.51 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.10 - 2.12 (m, 6H), 1.16 - 0.81 (m, 6H).	588.1

80.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.73 - 9.52 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 - 7.52 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 6.16 (brs, 1H), 4.51 - 4.17 (m, 1H), 4.03 - 3.37 (m, 7H), 3.29 - 3.06 (m, 2H), 2.70 (brs, 3H), 2.30 - 2.07 (m, 1H), 2.02 - 1.66 (m, 3H), 1.64 - 1.35 (m, 2H).	584.1
81.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 - 7.50 (m, 1.6H), 7.18 (s, 0.4H), 6.93 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.46 - 3.51 (m, 6H), 3.27 - 2.83 (m, 3H), 2.72 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.71 - 1.07 (m, 6H)	567.0
82.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 8.22 (s, 0.5H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.88 - 7.49 (m, 3H), 6.93 - 6.66 (m, 1H), 6.18 - 6.06 (m, 1H), 3.89 - 3.35 (m, 6H), 3.29 - 2.92 (m, 3H), 2.75 - 2.60 (m, 3H), 1.70 - 1.22 (m, 6H), 0.89 - 0.49 (m, 4H).	557.2
83.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 - 8.16 (m, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 1H), 7.81 - 7.39 (m, 3H), 6.89 - 6.71 (m, 1H), 6.17 - 6.04 (m, 1H), 3.87 - 3.35 (m, 7H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.11 - 2.84 (m, 1H), 2.75 - 2.63 (m, 3H), 1.54 - 1.12 (m, 2H), 1.05 - 0.53 (m, 10H).	583.0
84.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H), 8.24 (s, 0.5H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 7.87 - 7.51 (m, 3H), 6.93 - 6.65 (m, 1H), 6.16 - 6.06 (m, 1H), 3.92 - 3.41 (m, 6H), 3.29 - 3.01 (m, 5H), 2.96 - 2.58 (m, 6H), 2.47 - 2.10 (m, 1H), 0.91 - 0.51 (m, 4H).	640.1
85.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 0.5H), 8.26 (s, 0.5H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H), 7.86 - 7.47 (m, 3H), 6.85 (s, 0.5H), 6.75 (s, 0.5H), 6.18 - 6.03 (m, 1H), 4.39 - 3.36 (m, 11H), 3.27 - 3.11 (m, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 3H), 0.88 - 0.52 (m, 4H).	654.0
86.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 - 8.17 (m, 1H), 8.05 - 7.47 (m, 4H), 6.95 - 6.67 (m, 1H), 6.25 - 6.04 (m, 1H), 4.58 - 4.23 (m, 1H), 3.96 - 3.48 (m, 4H), 3.34 - 2.87 (m, 2H), 2.85 - 2.51 (m, 4H), 2.47 - 2.06 (m, 1H), 1.91 - 1.29 (m, 3H), 1.03 - 0.47 (m, 11H).	585.2
87.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 - 8.15 (m, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 1H), 7.89 - 7.47 (m, 3H), 6.92 - 6.70 (m, 1H), 6.19 - 6.04 (m, 1H), 3.89 - 3.44 (m, 5H), 3.27 - 2.93 (m, 4H), 2.76 - 2.60 (m, 3H), 1.56 - 1.08 (m, 4H), 1.05 - 0.52 (m, 11H).	585.2

88.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 1H), 7.67 - 7.36 (m, 2H), 6.13 - 5.68 (m, 2H), 3.76 - 3.34 (m, 7H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.09 - 2.84 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 3H), 1.54 - 1.25 (m, 2H), 1.04 - 0.96 (m, 3H), 0.94 - 0.53 (m, 7H).	584.1
89.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.75 (s, 1H), 9.57 (t, J = 6.4 Hz, 0.5H), 9.49 (t, J = 5.8 Hz, 0.5H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 8.01 (d, J = 7.2 Hz, 0.5H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 0.5H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 6.09 (s, 0.5H), 6.02 (s, 0.5H), 5.91 (s, 0.5H), 5.71 (s, 0.5H), 4.18 - 4.00 (m, 2H), 3.72 - 3.44 (m, 4H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.17 (s, 1.5H), 2.14 (s, 1.5H), 0.79 - 0.55 (m, 4H).	572.0
90.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 7.86 - 7.49 (m, 2H), 6.17 - 5.60 (m, 2H), 3.93 - 3.42 (m, 6H), 3.28 - 3.01 (m, 5H), 2.86 - 2.55 (m, 3H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.17 (s, 1.5H), 2.12 (s, 1.5H), 0.89 - 0.53 (m, 4H).	641.0
91.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (s, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 1H), 7.83 - 7.48 (m, 2H), 6.17 - 5.54 (m, 2H), 4.35 - 4.13 (m, 3H), 4.08 - 3.35 (m, 9H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 2.17 (s, 1.5H), 2.13 (s, 1.5H), 0.85 - 0.57 (m, 4H).	655.0
92.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.78 (s, 1H), 8.41 - 8.20 (m, 1H), 8.13 - 7.44 (m, 2H), 6.22 - 5.64 (m, 2H), 4.56 - 4.25 (m, 1H), 3.87 - 3.46 (m, 4H), 3.28 - 2.93 (m, 2H), 2.75 - 2.53 (m, 1H), 2.28 - 1.97 (m, 4H), 1.84 - 1.26 (m, 3H), 1.00 - 0.52 (m, 11H).	586.0
93.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 1H), 7.89 - 7.52 (m, 2H), 6.16 - 5.63 (m, 2H), 3.85 - 3.35 (m, 6H), 3.29 - 2.88 (m, 3H), 2.17 (s, 1.3H), 2.12 (s, 1.7H), 1.54 - 1.05 (m, 4H), 0.98 - 0.56 (m, 10H).	586.0
94.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 1H), 7.92 - 7.54 (m, 2H), 6.18 - 5.66 (m, 2H), 3.78 - 3.35 (m, 6H), 3.27 - 2.84 (m, 3H), 2.18 (s, 1.3H), 2.13 (s, 1.7H), 1.57 - 1.09 (m, 4H), 1.01 - 0.51 (m, 4H), 0.44 - 0.22 (m, 4H).	584.0

95.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.77 (s, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 1H), 7.85 - 7.53 (m, 2H), 6.15 - 5.67 (m, 2H), 3.78 - 3.41 (m, 6H), 3.26 - 2.74 (m, 3H), 2.17 (s, 1.3H), 2.13 (s, 1.7H), 1.93 - 1.24 (m, 10H), 0.85 - 0.53 (m, 4H).	598.1
96.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 - 8.14 (m, 2H), 8.02 - 7.50 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 4.48 - 3.40 (m, 8H), 3.25 - 2.83 (m, 2H), 2.70 (brs, 3H), 1.94 - 1.30 (m, 4H), 1.15 (brs, 1H), 1.01 (brs, 2H).	574.0
97.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 - 8.21 (m, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 0.3H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 0.2H), 7.09 - 6.83 (m, 1.5H), 6.25 - 6.09 (m, 1H), 4.48 - 4.14 (m, 1H), 4.10 - 3.49 (m, 7H), 3.08 - 2.89 (m, 1H), 2.77 - 2.63 (m, 3H), 1.58 - 1.18 (m, 2H), 1.08 - 0.71 (m, 6H).	593.0
98.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 - 7.48 (m, 1.5H), 7.09 - 6.80 (m, 1.5H), 6.17 (brs, 1H), 4.41 - 4.19 (m, 1H), 4.16 - 3.43 (m, 6H), 3.29 - 2.93 (m, 4H), 2.83 - 2.51 (m, 7H).	650.0
99.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.77 (m, 2H), 7.60 - 7.06 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.16 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 4.46 - 3.77 (m, 9H), 3.72 - 3.39 (m, 4H), 2.72 (d, J = 5.2 Hz, 3H).	664.0
100.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 - 8.18 (m, 0.85H), 8.04 (s, 0.85H), 7.88 (s, 0.85H), 7.78 - 7.44 (m, 1.45H), 7.08 - 6.72 (m, 1H), 6.23 (brs, 1H), 4.65 - 3.50 (m, 6H), 3.23 - 2.81 (m, 3H), 2.73 (brs, 3H), 2.28 - 1.36 (m, 4H), 1.00 - 0.50 (m, 6H).	595.0
101.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.85 (s, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 1H), 7.82 - 7.66 (m, 1H), 7.58 (s, 0.5H), 7.12 (s, 0.3H), 6.91 (s, 0.2H), 6.20 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.45 - 3.40 (m, 7H), 3.28 - 2.92 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.72 - 1.20 (m, 6H).	568.0
102.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.51 - 8.29 (m, 1H), 8.26 - 8.13 (m, 1.4H), 8.07 - 7.39 (m, 4.6H), 5.59 - 5.12 (m, 0.4H), 4.85 - 4.16 (m, 1H), 3.98 - 3.42 (m, 2H), 3.29 - 2.70 (m, 5H), 2.49 - 2.33 (m, 0.6H), 1.64 - 1.28 (m, 9H), 1.20 - 0.54 (m, 4H).	580.0
103.		^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.48 - 9.23 (m, 1H), 8.68 - 8.25 (m, 2H), 8.17 - 7.44 (m, 5H), 4.31 - 2.89 (m, 9H), 2.40 - 2.11 (m, 5H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.71 - 1.32 (m, 4H).	584.0

104.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.36 - 8.16 (m, 2H), 7.98 - 7.83 (m, 1H), 7.46 (s, 0.5H), 6.92 (s, 0.5H), 4.41 - 3.66 (m, 9H), 2.31 - 1.74 (m, 4H).	652.0
105.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 - 8.52 (m, 1H), 8.32 - 8.19 (m, 2H), 7.82 - 7.35 (m, 3H), 4.05 - 3.35 (m, 8H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.33 - 1.80 (m, 5H), 1.77 - 1.37 (m, 3H).	645.9
106.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 - 8.36 (m, 1H), 8.31 - 8.12 (m, 1.8H), 7.89 - 7.40 (m, 2.2H), 4.10 - 3.41 (m, 7H), 3.27 - 3.13 (m, 2H), 2.27 - 2.12 (m, 1.5H), 2.04 - 1.83 (m, 3H), 1.80 - 1.32 (m, 3.5H).	648.0
107.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.84 (s, 0.5H), 8.66 (s, 0.5H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 - 7.40 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.52 - 6.36 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.91 - 3.50 (m, 9H), 1.82 - 1.24 (m, 8H).	598.0
108.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.86 - 7.64 (m, 2H), 6.03 (s, 0.6H), 5.96 - 5.81 (m, 1H), 5.71 - 5.57 (m, 0.4H), 4.07 - 3.35 (m, 6H), 3.24 - 2.95 (m, 3H), 2.27 - 1.88 (m, 8H), 1.80 - 1.29 (m, 3H).	582.0
109.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.82 - 8.76 (m, 0.6H), 8.70 - 8.53 (m, 1.4H), 8.37 (s, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.68 - 7.45 (m, 1H), 4.72 - 4.28 (m, 3H), 3.72 - 3.51 (m, 5H), 3.18 - 2.74 (m, 3H), 2.47 - 2.23 (m, 5H), 2.00 - 1.32 (m, 12H).	722.0
110.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.90 (s, 1H), 8.83 (s, 0.5H), 8.66 (s, 0.5H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 1H), 7.59 - 7.40 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 0.5H), 6.39 (s, 0.5H), 4.31 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.63 - 3.45 (m, 3H), 2.30 - 1.84 (m, 4H), 1.83 - 1.24 (m, 8H).	632.0
111.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.89 - 8.78 (m, 0.5H), 8.69 - 8.60 (m, 0.5H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 - 7.99 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.93 - 3.69 (m, 2H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.49 - 3.36 (m, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 4H), 2.68 - 2.51 (m, 3H), 2.46 - 2.24 (m, 3H), 1.88 - 1.17 (m, 8H).	673.0

112.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 (s, 1H), 8.93 - 8.54 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.27 - 8.02 (m, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 1H), 4.74 - 4.33 (m, 3H), 3.92 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.42 (m, 2.4H), 3.19 - 3.02 (m, 0.6H), 2.96 - 2.71 (m, 1H), 1.99 - 1.36 (m, 7H), 1.32 - 1.09 (m, 4H), 1.07 - 0.79 (m, 3H).	667.0
113.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 - 9.34 (m, 1H), 8.98 - 8.79 (m, 0.6H), 8.74 - 8.48 (m, 1H), 8.42 - 7.91 (m, 4.4H), 7.87 - 7.76 (m, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 1H), 4.61 - 4.26 (m, 2H), 4.05 - 3.51 (m, 5H), 3.01 - 2.69 (m, 1H), 1.93 - 1.29 (m, 8H), 1.26 - 1.10 (m, 3H), 1.09 - 0.68 (m, 3H).	644.0
114.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.08 - 7.40 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.99 - 3.46 (m, 10.5H), 3.27 - 3.01 (m, 2H), 1.99 - 1.30 (m, 4H).	533.0
115.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 - 8.74 (m, 1H), 8.63 - 8.37 (m, 1H), 8.34 - 7.92 (m, 2H), 7.89 - 7.39 (m, 2H), 4.47 - 4.13 (m, 1H), 4.06 - 3.38 (m, 4H), 3.27 - 2.92 (m, 2H), 2.80 - 2.54 (m, 3H), 2.43 - 2.11 (m, 2H), 2.01 - 1.43 (m, 4H), 1.03 (brs, 3H), 0.88 (brs, 3H).	671.0
116.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.95 (s, 1H), 8.32 - 8.13 (m, 0.8H), 8.00 - 7.76 (m, 1.2H), 7.69 - 7.13 (m, 5H), 6.57 - 6.09 (m, 1H), 4.13 - 3.39 (m, 5H), 3.25 - 3.02 (m, 4H), 1.95 - 1.24 (m, 10H).	582.0
117.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.04 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 0.6H), 8.22 (s, 0.2H), 8.00 - 7.86 (m, 0.4H), 7.82 (d, J = 10.0 Hz, 0.5H), 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 0.8H), 7.63 - 7.42 (m, 0.5H), 7.39 - 7.13 (m, 2.8H), 7.03 - 6.93 (m, 0.2H), 6.55 - 6.34 (m, 0.8H), 6.22 (s, 0.2H), 4.29 - 3.35 (m, 10.5H), 3.24 - 2.97 (m, 2.5H), 2.02 - 1.17 (m, 4H).	618.0
118.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.88 - 8.81 (m, 0.5H), 8.70 - 8.59 (m, 0.5H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.45 (brs, 2H), 3.90 - 3.46 (m, 6H), 2.45 - 2.33 (m, 6H), 1.84 - 1.31 (m, 8H).	659.0
119.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.02 - 11.79 (m, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 0.65H), 8.23 (s, 0.15H), 8.01 - 7.69 (m, 1.85H), 7.63 - 7.25 (m, 3.15H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.2, 0.15H), 6.55 - 6.30 (m, 0.85H), 6.15 (s, 0.15H), 4.22 - 3.42 (m, 9H), 3.28 - 2.84 (m, 4H), 2.04 - 1.36 (m, 4H).	584.0

120.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 - 8.73 (m, 1H), 8.63 - 8.41 (m, 1H), 8.32 - 7.93 (m, 2H), 7.86 - 7.42 (m, 2H), 3.98 - 3.39 (m, 8H), 3.29 - 3.08 (m, 6H), 2.72 - 2.51 (m, 3H), 2.45 - 2.07 (m, 3H), 2.04 - 1.40 (m, 4H).	701.0
121.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.91 (s, 1H), 8.99 - 8.54 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 - 7.92 (m, 1H), 7.76 - 7.43 (m, 2.7H), 7.40 - 7.25 (m, 1.3H), 7.20 - 7.05 (m, 1H), 6.57 - 6.25 (m, 1H), 4.50 - 4.20 (m, 2H), 4.04 - 3.49 (m, 4H), 3.04 - 2.72 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 1.95 - 1.11 (m, 11H), 1.09 - 0.84 (m, 3H).	626.1
122.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.07 - 3.79 (m, 4H), 3.63 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.75 - 1.58 (m, 4H), 1.56 - 1.36 (m, 3H).	618.0
123.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.85 (brs, 0.5H), 8.63 (brs, 0.5H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 - 8.02 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.92 - 3.69 (m, 2H), 3.59 (brs, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 2.43 - 2.27 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.87 - 1.35 (m, 10H).	629.0
124.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.55 - 3.35 (m, 3H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.80 - 1.59 (m, 8H), 1.57 - 1.35 (m, 3H).	656.0
125.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 - 9.33 (m, 1H), 8.60 - 8.43 (m, 1H), 8.41 - 8.33 (m, 1H), 8.30 - 8.13 (m, 1H), 7.90 - 7.40 (m, 4H), 4.49 - 3.64 (m, 6H), 3.22 - 2.87 (m, 2H), 2.85 - 2.6 (m, 2H), 2.44 - 2.08 (m, 3H), 2.00 - 1.83 (m, 0.6H), 1.79 - 1.58 (m, 0.4H), 1.13 - 0.84 (m, 5H), 0.71 - 0.50 (m, 1H).	615.2
126.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 0.5H), 8.60 (s, 0.5H), 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.2 Hz, 0.5H), 8.10 (d, J = 9.2 Hz, 0.5H), 7.87 (t, J = 2.0 Hz, 0.5H), 7.85 (t, J = 2.0 Hz, 0.5H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 7.66 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.08 - 5.04 (m, 1H), 4.77 (d, J = 10.0 Hz, 0.5H), 4.66 (d, J = 10.4 Hz, 0.5H), 4.45 - 4.24 (m, 2H), 3.65 - 3.35 (m, 4.5H), 3.17 (d, J = 11.2 Hz, 0.5H), 2.00 - 1.36 (m, 9H), 1.31 - 1.16 (m, 1H).	639.0

127.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 0.6H), 8.23 (s, 0.2H), 8.00 - 7.47 (m, 2.2H), 7.45 - 7.10 (m, 2.8H), 6.96 (s, 0.2H), 6.55 - 6.14 (m, 1H), 4.26 - 3.38 (m, 6H), 3.30 - 2.87 (m, 3H), 2.25 - 1.24 (m, 8H).	652.0
128.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 - 11.75 (m, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 8.19 (s, 0.2H), 7.99 - 7.75 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 0.5H), 7.61 - 6.93 (m, 3.8H), 6.57 - 6.14 (m, 1H), 4.25 - 3.38 (m, 5H), 3.27 - 2.79 (m, 4H), 1.99 - 1.23 (m, 10H).	616.0
129.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.30 (s, 0.6H), 8.23 - 6.91 (m, 5.4H), 6.59 - 6.10 (m, 1H), 4.50 - 3.38 (m, 8H), 3.27 - 2.70 (m, 3H), 1.95 - 1.28 (m, 4H), 1.24 - 0.80 (m, 6H).	646.0
130.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.96 (s, 1H), 8.34 - 7.98 (m, 1H), 7.92 - 7.52 (m, 3H), 7.49 - 6.96 (m, 3H), 6.53 - 6.20 (m, 1H), 4.45 - 3.44 (m, 7H), 3.25 - 2.56 (m, 5H), 2.03 - 0.79 (m, 8H).	598.0
131.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.93 - 8.47 (m, 2H), 8.44 - 7.93 (m, 4H), 7.86 - 7.73 (m, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 1H), 4.56 - 4.28 (m, 2H), 4.01 - 3.51 (m, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 1H), 2.82 - 2.51 (m, 3.5H), 2.37 - 2.20 (m, 1.5H), 1.87 - 1.29 (m, 8H), 1.11 - 0.97 (m, 3H), 0.93 - 0.60 (m, 3H).	643.0
132.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 - 9.33 (m, 1H), 8.84 (d, J = 7.2 Hz, 0.5H), 8.63 (d, J = 7.6 Hz, 0.5H), 8.56 (s, 1H), 8.39 - 8.30 (m, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 1H), 8.14 - 7.99 (m, 2H), 7.87 - 7.76 (m, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.04 (m, 5H), 3.91 - 3.46 (m, 3H), 3.26 - 3.12 (m, 2H), 1.89 - 1.22 (m, 12H).	656
133.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.05 - 11.70 (m, 1H), 8.35 - 8.19 (m, 1H), 8.11 - 6.97 (m, 6H), 6.56 - 6.09 (m, 1H), 4.49 - 4.18 (m, 1H), 4.16 - 3.38 (m, 7H), 3.29 - 2.70 (m, 3H), 1.96 - 1.46 (m, 3H), 1.23 - 0.95 (m, 7H).	612
134.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.38 - 8.07 (m, 1H), 8.05 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 6.94 (m, 3H), 6.57 - 5.92 (m, 1H), 4.64 - 3.62 (m, 4H), 3.60 - 3.38 (m, 6H), 3.26 - 2.73 (m, 4H), 2.47 - 2.35 (m, 4H), 1.99 - 1.19 (m, 8H).	667.1
135.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 - 9.22 (m, 1H), 8.59 - 8.15 (m, 2.7H), 7.99 - 7.56 (m, 4H), 7.35 - 7.21 (m, 0.3H), 4.59 - 3.39 (m, 5H), 3.20 - 2.93 (m, 2H), 2.88 - 2.52 (m, 2H), 2.49 - 2.07 (m, 2H), 2.02 - 1.12 (m, 5H), 1.05 - 0.73 (m, 6H).	629.0

136.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.98 - 11.81 (m, 1H), 8.93 - 8.73 (m, 0.5H), 8.73 - 8.50 (m, 0.5H), 8.30 - 8.17 (m, 1H), 8.13 - 7.91 (m, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 6.51 - 6.39 (m, 1H), 4.59 - 4.17 (m, 2H), 3.91 - 3.38 (m, 6H), 3.27 - 2.63 (m, 3H), 2.49 - 2.39 (m, 4H), 1.95 - 1.25 (m, 12H).	681.2
137.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 - 9.73 (m, 1H), 8.95 - 8.75 (m, 1H), 8.63 - 8.43 (m, 1H), 8.30 - 8.06 (m, 2H), 8.03 - 7.86 (m, 1H), 7.79 - 7.60 (m, 1H), 4.10 - 3.88 (m, 1H), 3.87 - 3.58 (m, 5H), 3.56 - 3.36 (m, 2H), 3.27 - 3.12 (m, 2H), 2.86 (brs, 4H), 1.92 - 1.66 (m, 2H), 1.63 - 1.38 (m, 2H).	659.0
138.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.95 (s, 1H), 8.34 - 8.18 (m, 1H), 7.99 - 7.16 (m, 6H), 6.56 - 6.14 (m, 1H), 4.12 - 3.61 (m, 5H), 3.26 - 3.08 (m, 4H), 2.85 - 2.62 (m, 4H), 2.10 - 1.24 (m, 6H).	665.1
139.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.03 - 11.78 (m, 1H), 8.32 - 8.00 (m, 1H), 7.97 - 7.72 (m, 1H), 7.68 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.15 (m, 3H), 6.55 - 6.26 (m, 1H), 4.53 - 4.14 (m, 1H), 4.09 - 3.38 (m, 4H), 3.28 - 2.84 (m, 3H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.42 - 2.13 (m, 2H), 2.01 - 1.38 (m, 4H), 1.22 - 0.96 (m, 3H), 0.95 - 0.62 (m, 3H).	611.1
140.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.95 (s, 1H), 8.35 - 8.17 (m, 1H), 8.13 - 7.09 (m, 6H), 6.58 - 6.03 (m, 1H), 4.49 - 3.40 (m, 7H), 3.27 - 2.56 (m, 5H), 2.06 - 1.29 (m, 4H), 1.24 - 0.74 (m, 3H).	598.0
141.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 - 9.37 (m, 1H), 8.82 - 8.47 (m, 2H), 8.29 - 7.94 (m, 4H), 7.79 - 7.63 (m, 3H), 5.19 - 5.04 (m, 1H), 4.52 - 4.38 (m, 2H), 3.76 - 3.53 (m, 2H), 2.76 - 2.33 (m, 4H), 2.08 - 1.12 (m, 12H)	611.0
142.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 - 8.21 (m, 1H), 7.91 - 7.73 (m, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.18 - 6.98 (m, 3H), 6.93 - 6.76 (m, 1H), 4.26 - 4.08 (m, 1H), 4.00 - 3.44 (m, 13H), 3.18 - 2.74 (m, 4H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.76 - 1.34 (m, 3H).	572.1
143.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.79 (brs, 0.6H), 8.63 (brs, 1.4H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.46 - 5.27 (m, 0.6H), 4.69 - 4.40 (m, 2.4H), 3.81 - 3.51 (m, 5H), 3.00 - 2.71 (m, 4H), 2.06 - 1.72 (m, 2H), 1.69 - 1.37 (m, 6H).	638.0

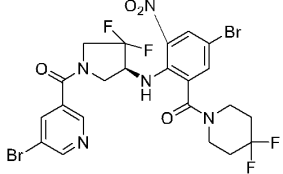
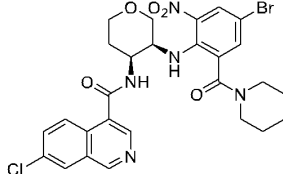
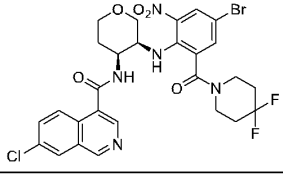
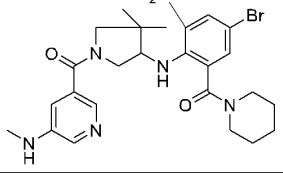
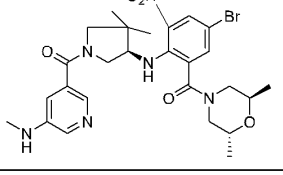
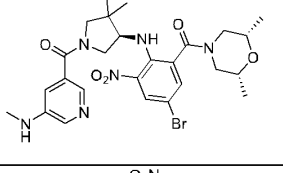
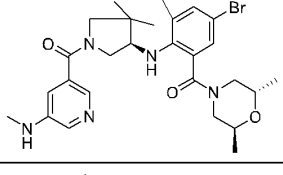
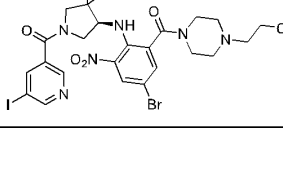
144.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.95 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.34 - 7.54 (m, 5H), 4.54 - 3.41 (m, 10H), 2.99 - 2.71 (m, 1H), 2.03 - 1.43 (m, 4H), 1.21 - 0.89 (m, 6H).	586.0
145.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 2H), 4.37 - 4.34 (m, 1H), 3.79 - 3.25 (m, 10H), 2.83 - 2.80 (m, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 1.92 - 1.40 (m, 8H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.02 (br, 3H).	553.0
146.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.77 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 1H), 6.04 (s, 0.65H), 5.94 - 5.78 (m, 1H), 5.76 - 5.50 (m, 0.35H), 3.91 - 3.43 (m, 4H), 3.27 - 3.11 (m, 5H), 2.85 - 2.56 (m, 4H), 2.18 (s, 2H), 2.08 (s, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.65 (m, 2H), 1.61 - 1.42 (m, 2H).	629.0
147.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 (s, 1H), 8.84 - 8.72 (m, 0.6H), 8.69 - 8.54 (m, 1.4H), 8.39 - 8.32 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 4.91 - 4.78 (m, 1H), 4.66 - 4.39 (m, 2H), 4.18 - 3.92 (m, 1H), 3.87 - 3.66 (m, 1H), 3.60 - 3.43 (m, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 1.92 - 1.37 (m, 12H).	653.0
148.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 8.27 - 8.17 (m, 1H), 7.79 - 7.57 (m, 2H), 6.07 - 5.58 (m, 2H), 3.86 - 3.66 (m, 2H), 3.63 - 3.35 (m, 5H), 3.26 - 2.89 (m, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 1H), 1.75 - 1.35 (m, 5H), 0.78 - 0.62 (m, 1H), 0.18 - 0.04 (m, 1H).	544.0
149.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.75 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 - 7.70 (m, 1H), 7.66 - 7.48 (m, 1H), 6.02 (s, 0.6H), 5.94 - 5.78 (m, 1H), 5.64 (m, 0.4H), 3.98 - 3.36 (m, 6H), 3.27 - 2.83 (m, 3H), 2.19 (s, 1.8H), 2.07 (s, 1.2H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.80 - 1.31 (m, 9H).	546.0
150.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.98 - 7.54 (m, 2H), 6.68 - 5.80 (m, 2H), 4.08 - 3.41 (m, 6H), 3.21 - 2.77 (m, 3H), 2.23 - 1.82 (m, 5H), 1.79 - 1.39 (m, 3H).	646.0
151.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.10 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.57 - 8.04 (m, 3H), 7.96 - 7.29 (m, 2H), 4.55 - 3.34 (m, 8H), 3.24 - 2.73 (m, 3H), 2.08 - 1.51 (m, 4H), 1.34 - 0.65 (m, 6H).	586.1

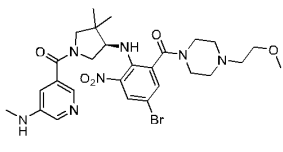
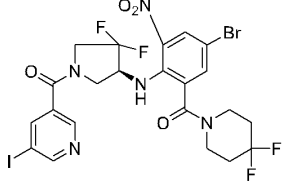
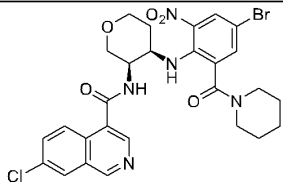
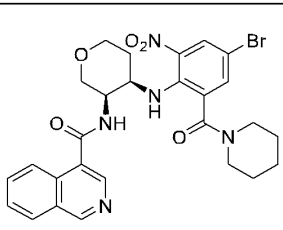
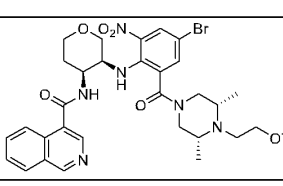
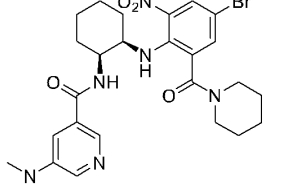
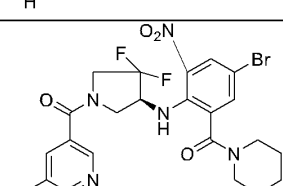
152.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 9.00 - 8.79 (m, 1H), 8.67 - 8.57 (m, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 8.07 - 7.63 (m, 5H), 4.47 - 4.44 (m, 2H), 4.01 - 3.34 (m, 8H), 3.00 - 2.80 (m, 1H), 2.67 - 2.49 (m, 1H), 2.07 - 1.74 (m, 2H), 1.20 - 1.19 (m, 3H), 1.03 - 1.01 (m, 3H).	612.1
153.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 0.5H), 8.24 (s, 0.5H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 7.91 - 7.51 (m, 3H), 6.94 - 6.62 (m, 1H), 6.25 - 5.96 (m, 1H), 3.91 - 3.41 (m, 8H), 3.28 - 3.06 (m, 6H), 2.86 - 2.54 (m, 7H), 2.45 - 2.06 (m, 2H), 0.85 - 0.62 (m, 4H).	616.2
154.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.85 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 - 7.46 (m, 1.5H), 7.10 (s, 0.3H), 6.92 (s, 0.2H), 6.19 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.44 - 4.18 (m, 1H), 4.08 - 3.84 (m, 3H), 3.81 - 3.54 (m, 3H), 3.21 - 2.83 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.96 - 1.21 (m, 10H).	608
155.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.83 (s, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 1H), 7.79 - 7.46 (m, 1.5H), 7.09 - 6.88 (m, 0.5H), 6.19 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.47 - 3.39 (m, 7H), 3.29 - 2.87 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.49 - 1.08 (m, 4H), 1.02 - 0.74 (m, 6H).	596
156.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.85 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.84 - 7.44 (m, 1.5H), 7.15 - 6.87 (m, 0.5H), 6.20 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.49 - 3.42 (m, 7H), 3.25 - 2.92 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.49 - 1.08 (m, 4H), 1.68 - 1.13 (m, 12H).	622.0
157.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.59 (brs, 1H), 8.33 - 8.22 (s, 1H), 7.82 - 7.68 (m, 1H), 7.58 (s, 0.5H), 6.97 (brs, 0.5H), 6.21 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.42 - 4.22 (m, 1H), 4.16 - 3.40 (m, 6.5H), 3.30 - 3.02 (m, 3.5H), 2.86 - 2.55 (m, 3.5H), 2.47 - 2.31 (m, 0.5H), 2.19 (s, 3H).	651.0
158.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.78 - 3.45 (m, 6H), 3.31 - 3.12 (m, 6H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.62 - 1.31 (m, 18H).	604.2
159.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.77 (s, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 7.88 - 7.45 (m, 2H), 6.05 - 5.69 (m, 2H), 5.12 (br, 1H), 4.54 - 3.61 (m, 7H), 3.19 - 3.16 (m, 3H), 2.19 - 1.55 (m, 10H).	596.1

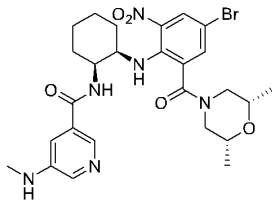
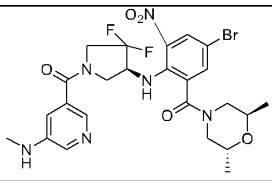
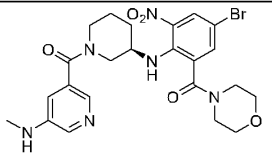
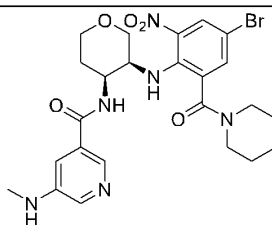
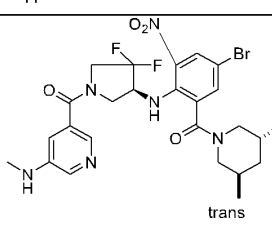
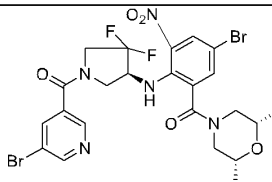
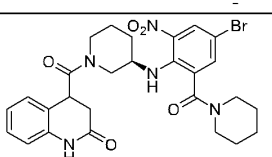
160.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.85 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 1H), 7.66 - 7.45 (m, 0.5H), 7.15 - 6.90 (m, 0.5H), 6.19 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.44 - 4.14 (m, 1H), 4.11 - 3.52 (m, 6H), 3.27 - 2.89 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.60 - 1.24 (m, 13H), 1.19 - 1.02 (m, 1H).	636.1
161.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 1H), 7.66 - 7.41 (m, 0.5H), 7.26 - 6.80 (s, 1.5H), 6.18 (brs, 1H), 4.56 - 3.36 (m, 8H), 3.23 - 2.59 (m, 5H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 1.30 - 0.79 (m, 6H).	597.0
162.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 - 8.19 (m, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.74 - 7.47 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.20 - 6.06 (s, 1H), 4.49 - 4.32 (m, 0.5H), 4.27 - 4.11 (m, 0.5H), 4.05 - 3.37 (m, 6H), 3.28 - 2.77 (m, 3H), 2.72 - 2.66 (m, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 0.5H), 2.46 - 2.31 (m, 0.5H), 1.18 - 0.77 (m, 12H).	589.2
163.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.58 (m, 2H), 7.46 (br, 1H), 4.58 - 4.53 (m, 1H), 3.94 - 3.32 (m, 4H), 3.13 - 3.12 (m, 5H), 2.67 - 2.66 (m, 1H), 2.13 - 1.00 (m, 14H), 0.84 (s, 9H).	592.1
164.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.39 - 8.20 (m, 2H), 7.88 - 7.64 (m, 1H), 7.61 - 7.30 (m, 0.5H), 7.19 - 6.99 (m, 0.5H), 4.76 - 4.10 (m, 5H), 3.87 - 2.70 (m, 6H), 1.22 - 0.80 (m, 6H).	693.9
165.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.42 - 8.29 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (s, 0.5H), 7.14 - 6.90 (m, 0.5H), 4.48 - 3.86 (m, 4H), 3.83 - 3.42 (m, 3H), 3.26 - 2.83 (m, 2H), 1.72 - 1.11 (m, 6H).	664.0
166.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 - 7.52 (m, 1.5H), 7.16 - 6.97 (m, 0.5H), 6.92 (s, 1H), 6.17 (brs, 1H), 4.49 - 4.17 (m, 1H), 4.16 - 3.51 (m, 5H), 3.26 - 2.83 (m, 3H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.53 - 1.10 (m, 4H), 1.05 - 0.66 (m, 6H).	595.1
167.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 - 8.19 (m, 1H), 7.83 (s, 0.5H), 7.77 (s, 0.5H), 7.47 (s, 0.5H), 6.93 (s, 0.5H), 4.38 - 3.47 (m, 13H).	665.9

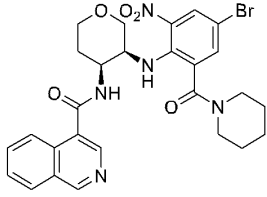
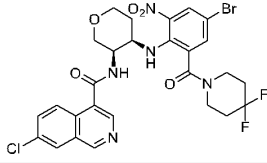
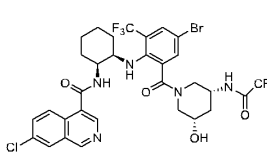
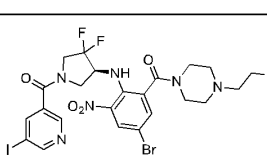
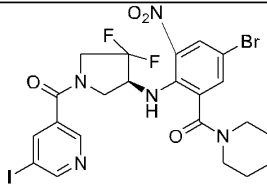
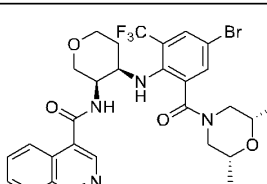
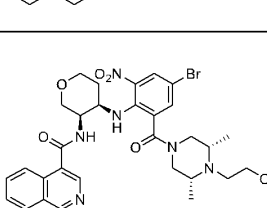
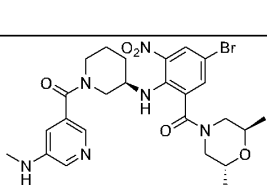
168.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.25 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 - 7.52 (m, 1.5H), 7.18 (s, 0.3H), 6.93 (s, 1.2H), 6.18 (brs, 1H), 4.46 - 3.36 (m, 7H), 3.28 - 2.81 (m, 2H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.75 - 1.08 (m, 6H).	567.0
169.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.41 (s, 1H), 8.86 - 8.71 (m, 0.6H), 8.68 - 8.52 (m, 1.4H), 8.37 (s, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.73 - 4.31 (m, 3H), 4.22 - 4.04 (m, 1H), 3.69 - 3.49 (m, 1H), 3.29 - 3.06 (m, 3H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.80 - 1.32 (m, 11H), 1.20 - 1.09 (m, 3H).	667.0
170.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.32 - 8.22 (m, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.87 (brs, 1H), 7.82 - 7.46 (m, 1.6H), 7.06 - 6.82 (m, 1.4H), 6.17 (brs, 1H), 4.47 - 3.43 (m, 7H), 3.22 - 2.91 (m, 2H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.32 - 1.77 (m, 4H), 0.91 - 0.59 (m, 1H), 0.55 - 0.31 (m, 2H), 0.16 - 0.01 (m, 2H).	622.2
171.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 0.4H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 0.6H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 0.6H), 7.83 (s, 0.4H), 7.73 - 7.46 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.18 - 6.06 (m, 1H), 3.98 - 3.42 (m, 5H), 3.30 - 3.11 (m, 3H), 3.06 - 2.80 (m, 1H), 2.71 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.62 - 1.09 (m, 15H), 1.07 - 0.84 (m, 5H).	627.2
172.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 - 7.54 (m, 1.6H), 6.92 (brs, 1.4H), 6.24 - 6.06 (m, 1H), 4.46 - 3.38 (m, 7H), 3.27 - 2.97 (m, 2H), 2.72 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 1.96 (m, 4H), 1.78 - 1.50 (m, 5H), 1.27 - 0.95 (m, 5H).	650.2
173.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.31 - 8.18 (m, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.78 - 7.47 (m, 2H), 6.89 (brs, 1H), 6.11 (brs, 1H), 4.44 - 3.52 (m, 6H), 3.16 - 2.90 (m, 3H), 2.73 - 2.69 (m, 3H), 1.85 - 1.35 (m, 4H), 1.18 - 0.57 (m, 10H).	573.2
174.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.30 - 8.19 (m, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 1H), 7.75 - 7.50 (m, 2H), 6.89 (brs, 1H), 6.12 (brs, 1H), 4.53 - 4.07 (m, 1H), 4.06 - 3.37 (m, 5H), 3.28 - 2.95 (m, 3H), 2.72 - 2.67 (m, 3H), 1.87 - 1.26 (m, 4H), 1.20 - 0.51 (m, 10H).	573.1

175.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 0.4H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 0.6H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.86 (s, 0.6H), 7.84 (s, 0.4H), 7.74 - 7.46 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.17 - 6.06 (m, 1H), 3.99 - 3.45 (m, 5H), 3.27 - 2.86 (m, 4H), 2.78 - 2.71 (m, 3H), 1.54 - 0.69 (m, 16H).	587.2
176.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 0.4H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 0.6H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (s, 0.6H), 7.83 (s, 0.4H), 7.75 - 7.47 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.21 - 6.02 (m, 1H), 4.01 - 3.45 (m, 6H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 3.07 - 2.81 (m, 1H), 2.71 (brs, 3H), 1.77 - 1.30 (m, 11H), 1.20 - 0.80 (m, 7H).	613.2
177.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 0.4H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 0.6H), 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 0.6H), 7.82 (s, 0.4H), 7.75 - 7.51 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 6.13 (brs, 1H), 4.00 - 3.41 (m, 5H), 3.29 - 2.91 (m, 4H), 2.71 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.94 - 1.39 (m, 10H), 1.18 - 0.80 (m, 6H).	599.2
178.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.27 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 - 7.60 (m, 1.3H), 7.51 (brs, 0.2H), 7.20 (brs, 0.2H), 7.07 - 6.80 (m, 1.3H), 6.19 (brs, 1H), 4.55 - 3.83 (m, 5H), 3.80 - 3.38 (m, 3H), 3.28 - 3.06 (m, 4H), 3.03 - 2.51 (m, 8H), 2.46 - 2.25 (m, 1H), 1.11 - 0.82 (m, 6H).	654.2
179.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.31 - 8.20 (m, 1H), 7.94 - 7.41 (m, 3H), 4.46 - 4.24 (m, 1H), 3.90 - 3.34 (m, 8H), 3.27 - 2.96 (m, 2H), 2.93 - 2.70 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.31 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.21 (m, 6H), 1.19 - 0.96 (m, 9H).	580.1
180.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.35 - 8.15 (m, 1H), 8.07 - 7.92 (m, 1H), 7.91 - 7.46 (m, 3H), 7.03 - 6.76 (m, 1H), 6.27 - 5.96 (m, 1H), 4.59 - 4.19 (m, 1H), 4.06 - 3.47 (m, 4H), 3.21 - 2.99 (m, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.34 - 2.10 (m, 1H), 2.06 - 1.34 (m, 4H), 1.19 - 0.57 (m, 12H).	587.2
181.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.94 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.42 - 8.21 (m, 2H), 7.85 - 7.65 (m, 1H), 7.58 (brs, 0.5H), 6.96 (brs, 0.5H), 4.51 - 3.90 (m, 4H), 3.89 - 3.39 (m, 6H), 3.26 - 2.95 (m, 5H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 1.83 (m, 4H).	723.0
182.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.27 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.39 (m, 0.5H), 7.16 (brs, 0.3H), 6.92 (brs, 1.2H), 6.17 (brs, 1H), 4.51 - 3.41 (m, 8H), 3.18 - 2.78 (m, 3H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.24 - 0.76 (m, 6H).	597.1

183.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.84 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.34 - 8.17 (m, 2H), 7.96 - 7.82 (m, 1H), 7.43 (brs, 0.5H), 6.89 (brs, 0.5H), 4.49 - 3.34 (m, 8H), 3.27 - 2.97 (m, 1H), 2.29 - 1.68 (m, 4H).	652.0
184.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.98 (br, 0.5H), 8.64 (br, 0.5H), 8.42 - 8.04 (m, 5H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.01 - 3.21 (m, 9H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 6H).	616.0
185.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.97 (s, 0.5H), 8.66 (s, 0.5H), 8.43 - 8.06 (m, 5H), 7.81 - 7.77 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.10 - 3.38 (m, 9H), 2.07 - 1.74 (m, 6H).	652.0
186.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 - 8.17 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 - 7.58 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.16 - 6.08 (m, 1H), 3.90 - 3.41 (m, 7H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 2.79 - 2.64 (m, 3H), 1.73 - 1.38 (m, 6H), 1.23 - 0.81 (m, 6H).	559.2
187.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 0.5H), 7.83 (s, 0.5H), 7.78 - 7.66 (m, 2H), 6.89 (s, 0.5H), 6.86 (s, 0.5H), 6.16 - 6.06 (m, 1H), 4.19 - 3.35 (m, 8H), 3.27 - 2.85 (m, 3H), 2.71 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.25 - 0.79 (m, 12H).	589.0
188.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 - 8.19 (m, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 1H), 7.74 - 7.48 (m, 2H), 6.89 (brs, 1H), 6.12 (brs, 1H), 4.51 - 4.11 (m, 1H), 4.08 - 3.36 (m, 6H), 3.28 - 2.78 (m, 3H), 2.75 - 2.69 (m, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 0.4H), 2.45 - 2.35 (m, 0.6H), 1.23 - 0.76 (m, 12H).	589.2
189.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H), 7.99 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (brs, 0.5H), 7.84 (brs, 0.5H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H), 7.69 - 7.57 (m, 1.5H), 6.88 (s, 1H), 6.16 - 6.06 (m, 1H), 4.11 - 3.35 (m, 8H), 3.27 - 2.81 (m, 3H), 2.74 - 2.68 (m, 3H), 1.25 - 0.93 (m, 12H).	589.2
190.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (m, 1H), 8.77 - 8.62 (m, 1H), 8.343 - 8.13 (m, 2H), 7.80 - 7.34 (m, 2H), 4.01 - 3.40 (m, 9H), 3.24 - 2.87 (m, 5H), 2.72 - 2.52 (m, 2.7H), 2.45 - 2.26 (m, 2.7H), 2.07 - 1.80 (m, 0.6H), 1.21 - 0.77 (m, 8H).	715.0

191.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 - 7.42 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.19 - 6.03 (m, 1H), 3.99 - 3.42 (m, 9H), 3.24 - 2.98 (m, 5H), 2.84 - 2.54 (m, 7H), 2.45 - 2.13 (m, 2H), 1.18 - 0.84 (m, 6H).	618.2
192.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.94 (s, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.41 - 8.20 (m, 2H), 7.93 (s, 0.4H), 7.88 (s, 0.6H), 7.44 (s, 0.6H), 6.90 (s, 0.4H), 4.50 - 3.38 (m, 8H), 3.24 - 2.95 (m, 1H), 2.27 - 1.72 (m, 4H).	699.8
193.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.40 (s, 1H), 9.04 (br, 0.5H), 8.83 (br, 0.5H), 8.69 - 8.62 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.08 - 7.83 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 4.42 (br, 1H), 3.92 - 3.91 (m, 3H), 3.68 (br, 2H), 3.54 - 3.20 (m, 4H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.75 - 1.49 (m, 7H).	616.1
194.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.40 (s, 1H), 8.99 (d, J = 8.8 Hz, 0.5H), 8.78 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 8.64 (s, 0.5H), 8.58 (s, 0.5H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 - 7.84 (m, 2H), 7.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.57 - 3.33 (m, 3H), 3.20 (brs, 1H), 2.19 - 1.92 (m, 1H), 1.83 - 1.39 (m, 7H).	582.0
195.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.37 (s, 1H), 9.04 - 8.84 (m, 0.5H), 8.72 - 8.45 (m, 0.5H), 8.41 - 7.87 (m, 5H), 7.83 - 7.51 (m, 3H), 4.62 - 3.43 (m, 7H), 3.28 - 3.01 (m, 7H), 2.98 - 2.56 (m, 5H), 2.04 - 1.64 (m, 2H), 1.15 - 0.85 (m, 4H), 0.59 (s, 1H), 0.43 (s, 1H).	669.2
196.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.42 (s, 0.6H), 8.22 (s, 1H), 8.07 - 7.67 (m, 3.4H), 7.55 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.07 (brs, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.92 - 3.54 (m, 3H), 3.21 - 2.98 (m, 2H), 2.72 (brs, 3H), 1.84 - 1.11 (m, 14H).	559.2
197.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.85 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.24 (brs, 1H), 7.82 - 7.63 (m, 1H), 7.54 (s, 0.5H), 7.16 - 6.83 (m, 0.5H), 4.52 - 3.39 (m, 7H), 3.24 - 2.84 (m, 2H), 1.77 - 1.24 (m, 6H).	616.0

198.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.59 (d, J = 6.4 Hz, 0.3H), 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 0.3H), 8.30 - 8.16 (m, 1H), 8.15 - 7.73 (m, 3.4H), 7.62 - 7.50 (m, 1H), 7.14 - 6.83 (m, 1H), 6.06 (brs, 1H), 4.52 - 4.03 (m, 2H), 3.95 - 3.40 (m, 3.4H), 3.12 - 2.96 (m, 0.6H), 2.93 - 2.61 (m, 4H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 1.97 - 1.26 (m, 8H), 1.25 - 0.92 (m, 4H), 0.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 0.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H).	589.2
199.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.41 (m, 1.7H), 7.06 - 6.80 (m, 1.3H), 6.17 (brs, 1H), 4.41 - 3.48 (m, 8H), 3.25 - 2.79 (m, 3H), 2.72 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.26 - 0.77 (m, 6H).	597.1
200.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.09 - 7.45 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.13 (brs, 1H), 4.11 - 3.41 (m, 11H), 3.25 - 2.88 (m, 3H), 2.70 (brs, 3H), 1.99 - 1.30 (m, 4H).	547.0
201.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 - 7.85 (m, 3H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.17 - 5.93 (m, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.87 - 3.35 (m, 6H), 3.25 - 3.00 (m, 2H), 2.68 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.08 - 1.77 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.53 (brs, 3H), 1.33 (brs, 3H).	561.2
202.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 - 7.39 (m, 1.6H), 7.25 (brs, 0.4H), 6.93 (s, 1H), 6.18 (brs, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 7H), 3.02 - 2.65 (m, 5H), 2.11 - 1.19 (m, 4H), 1.01 - 0.57 (m, 6H).	595.1
203.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.33 - 8.13 (m, 2H), 7.90 - 7.68 (m, 1H), 7.63 - 7.33 (m, 0.5H), 7.26 - 6.83 (m, 0.5H), 4.58 - 3.50 (m, 8H), 3.14 - 2.56 (m, 3H), 1.22 - 0.81 (m, 6H).	646.0
204.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 - 10.03 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 1H), 7.59 - 7.58 (m, 1H), 7.16 - 6.85 (m, 4H), 4.68 - 3.24 (m, 11H), 2.03 - 1.44 (m, 11H).	584.1

205.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.94 (brs, 0.5H), 8.63 (brs, 0.5H), 8.37 (brs, 1H), 8.29 - 7.95 (m, 4H), 7.82 - 7.66 (m, 2H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.53 - 4.40 (m, 1H), 4.10 - 3.45 (m, 7H), 3.21 - 2.95 (m, 2H), 1.98 - 1.83 (m, 1H), 1.82 - 1.67 (m, 1H), 1.66 - 1.33 (m, 6H).	582.0
206.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 9.03 - 8.85 (m, 1H), 8.67 - 8.63 (m, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 3H), 4.40 (br, 1H), 4.11 (br, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 3H), 3.54 - 3.52 (m, 5H), 2.09 - 1.73 (m, 6H).	652.0
207.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 - 9.07 (m, 2H), 8.87 - 8.73 (m, 0.7H), 8.69 - 8.52 (m, 1.3H), 8.37 (brs, 1H), 8.22 - 8.09 (m, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 1H), 7.75 - 7.43 (m, 2H), 5.60 - 5.07 (m, 1H), 4.76 - 4.08 (m, 3H), 4.05 - 3.41 (m, 4H), 3.08 - 2.87 (m, 1H), 2.77 - 2.61 (m, 1H), 2.19 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.24 (m, 8H).	764.0
208.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.80 - 7.64 (m, 1H), 7.56 (s, 0.5H), 6.95 (s, 0.5H), 4.46 - 3.44 (m, 9H), 3.23 - 2.84 (m, 5H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 1.77 (m, 5H).	723.0
209.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.45 - 8.28 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.82 - 7.62 (m, 1H), 7.52 (s, 0.5H), 7.21 - 6.83 (m, 0.5H), 4.48 - 3.39 (m, 7H), 3.22 - 2.83 (m, 2H), 1.79 - 1.27 (m, 6H).	664.0
210.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 9.03 - 8.88 (m, 0.7H), 8.81 - 8.66 (m, 0.3H), 8.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.04 (m, 2H), 7.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.66 - 7.53 (m, 1H), 4.82 - 4.23 (m, 3H), 4.08 - 3.35 (m, 7H), 3.26 - 3.09 (m, 1H), 3.01 - 2.53 (m, 2H), 2.18 - 1.82 (m, 1H), 1.77 - 1.51 (m, 1H), 1.21 - 0.72 (m, 6H).	635.0
211.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 (s, 1H), 9.12 - 8.91 (m, 0.5H), 8.87 - 8.72 (m, 0.5H), 8.70 - 8.51 (m, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.15 - 7.59 (m, 5H), 4.62 - 4.22 (m, 2H), 4.17 - 3.39 (m, 7H), 3.25 - 3.09 (m, 4H), 3.03 - 2.55 (m, 6H), 2.21 - 1.59 (m, 2H), 1.27 - 0.78 (m, 6H).	669.2
212.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.09 - 7.48 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 4.17 - 3.35 (m, 8H), 3.22 - 2.88 (m, 3H), 2.70 (brs, 3H), 1.96 - 1.33 (m, 4H), 1.24 - 0.81 (m, 6H).	575.1

213.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.05 - 7.37 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 4.15 - 3.36 (m, 8H), 3.27 - 2.80 (m, 3H), 2.70 (brs, 3H), 1.95 - 1.29 (m, 4H), 1.25 - 0.86 (m, 6H).	575.1
214.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 - 9.36 (m, 1H), 9.07 - 8.57 (m, 1H), 8.39 - 7.92 (m, 5H), 7.81 - 7.65 (m, 3H), 4.55 - 3.45 (m, 10H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 2.95 - 2.67 (m, 1H), 1.94 - 1.76 (m, 2H), 1.16 - 0.96 (m, 4H), 0.66 - 0.56 (m, 2H).	612.2
215.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (brs, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.00 (s, 0.5H), 8.66 (s, 0.5H), 8.52 - 7.57 (m, 7H), 4.74 - 4.19 (m, 3H), 4.13 - 3.45 (m, 12H), 3.30 - 2.84 (m, 6H), 1.99 - 1.60 (m, 2H).	675.1
216.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.30 - 7.92 (m, 3H), 7.90 - 7.32 (m, 2H), 4.02 - 3.39 (m, 7H), 3.23 - 3.05 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.81 - 1.25 (m, 9H).	573.1
217.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (s, 0.75H), 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 0.75H), 8.08 - 7.71 (m, 2.5H), 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.12 - 5.98 (m, 1H), 4.25 - 3.38 (m, 6H), 3.23 - 3.08 (m, 1H), 3.02 - 2.82 (m, 1H), 2.67 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 1.95 - 1.27 (m, 8H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.04 - 0.70 (m, 3H).	589.2
218.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 and D $_2$ O) δ 9.41 (s, 1H), 8.53 - 8.07 (m, 3H), 8.01 - 7.75 (m, 3.5H), 4.88 - 3.65 (m, 11H), 3.49 - 2.92 (m, 10H), 2.00 - 1.65 (m, 2H).	641.1
219.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.03 - 7.52 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 4.43 - 3.36 (m, 8H), 3.24 - 2.78 (m, 3H), 2.77 - 2.56 (m, 4H), 1.99 - 1.29 (m, 4H), 1.14 (d, J = 5.6 Hz, 1.5H), 1.01 (brs, 1.5H).	561.2
220.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 8.17 (s, 0.5H), 7.82 - 7.35 (m, 2H), 4.15 - 3.36 (m, 9H), 3.28 - 2.95 (m, 2H), 1.27 - 0.84 (m, 11H).	638.0
221.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (s, 0.6H), 8.22 - 7.99 (m, 4.4H), 7.54 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.06 (brs, 1H), 4.41 - 4.25 (m, 1H), 3.97 - 3.72 (m, 3H), 3.66 - 3.45 (m, 4H), 3.39 (brs, 2H), 3.26 - 3.08 (m, 5H), 2.68 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.46 - 2.38 (m, 4H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 2.04 - 1.79 (m, 1H), 1.74 - 1.57 (m, 1H).	620.2

222.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 - 8.10 (m, 2H), 8.08 - 7.75 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.16 (brs, 1H), 4.70 - 4.06 (m, 2H), 3.98 - 3.45 (m, 6H), 3.27 - 2.80 (m, 9H), 2.72 (brs, 3H), 1.88 - 1.28 (m, 8H).	618.4
223.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 0.5H), 8.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.18 - 7.71 (m, 3.5H), 7.59 (s, 1H), 7.19 - 6.91 (m, 1H), 6.06 (brs, 1H), 4.31 - 3.61 (m, 5H), 3.24 - 2.84 (m, 2H), 2.71 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 1.90 - 0.49 (m, 14H).	589.2
224.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.40 - 8.13 (m, 2H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.07 (brs, 1H), 4.40 - 4.23 (m, 1H), 4.13 - 3.77 (m, 5H), 3.69 - 3.35 (m, 4H), 3.24 - 3.17 (m, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.65 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.07 - 1.82 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.02 - 0.70 (m, 3H).	591.2
225.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 - 8.78 (m, 1H), 8.74 - 8.67 (m, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 8.27 - 8.16 (m, 1.5H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.56 (d, J = 9.6 Hz, 0.5H), 4.15 - 3.34 (m, 9H), 3.22 - 2.75 (m, 2H), 1.30 - 0.76 (m, 12H).	638.0
226.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 - 8.49 (m, 1H), 8.33 - 7.77 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.03 (s, 0.5H), 6.96 (s, 0.5H), 6.19 - 5.93 (m, 1H), 4.47 - 4.11 (m, 2H), 4.00 - 3.40 (m, 5H), 3.29 - 3.13 (m, 1H), 3.02 - 2.60 (m, 4.5H), 2.41 - 2.31 (m, 0.5H), 2.07 - 0.97 (m, 7H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H).	575.0
227.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 (s, 1H), 9.01 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 8.80 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 8.65 (s, 0.5H), 8.58 (s, 0.5H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (s, 0.5H), 8.19 (s, 0.5H), 8.10 - 7.94 (m, 1.5H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 0.5H), 7.81 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.03 - 3.74 (m, 4H), 3.66 - 3.47 (m, 6H), 3.29 - 3.13 (m, 4H), 2.79 - 2.52 (m, 4H), 2.48 - 2.23 (m, 2H), 2.18 - 1.95 (m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 1H).	641.1
228.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 - 9.25 (m, 1H), 9.11 - 8.82 (m, 0.5H), 8.77 - 8.49 (m, 0.5H), 8.45 - 7.93 (m, 5H), 7.86 - 7.72 (m, 1H), 7.69 - 7.49 (m, 1H), 4.57 - 3.43 (m, 7H), 3.21 - 2.96 (m, 1H), 2.80 - 2.54 (m, 2H), 2.357 - 2.11 (m, 2H), 2.02 - 1.48 (m, 3H), 1.07 - 0.40 (m, 6H).	645.2

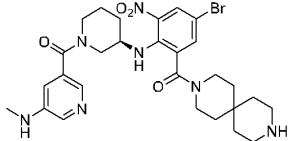
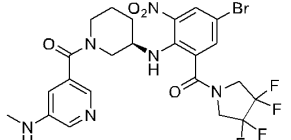
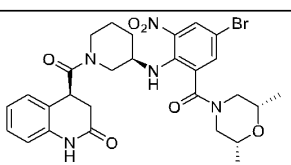
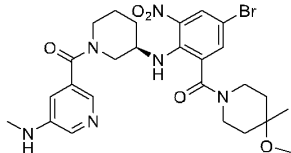
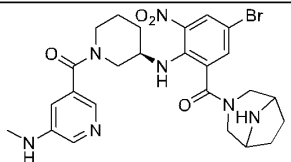
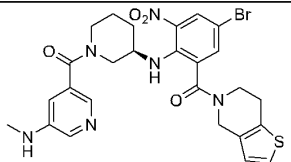
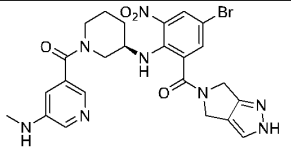
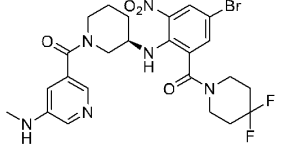
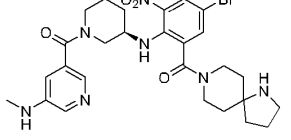
229.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.07 - 7.42 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.19 - 3.55 (m, 8H), 3.22 - 2.77 (m, 4H), 2.70 (brs, 3H), 2.49 - 2.20 (m, 5H), 1.97 - 1.37 (m, 8H).	630.2
230.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.07 - 7.41 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 4.13 - 3.41 (m, 10H), 3.25 - 3.09 (m, 3H), 2.70 (brs, 3H), 1.99 - 1.39 (m, 10H).	601.2
231.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 - 8.31 (m, 1H), 8.27 - 8.21 (m, 1H), 8.14 - 7.76 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.12 - 6.81 (m, 1H), 6.06 (brs, 1H), 4.45 - 4.09 (m, 2H), 4.01 - 3.38 (m, 4H), 3.20 - 2.77 (m, 2H), 2.76 - 2.51 (m, 4H), 1.97 - 1.24 (m, 8H), 1.20 - 0.74 (m, 3H).	575.3
232.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.05 - 7.54 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.12 (brs, 1H), 3.93 - 3.43 (m, 10H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 3.06 - 2.83 (m, 2H), 2.69 (brs, 3H), 1.93 - 1.35 (m, 5H).	573.2
233.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.08 - 7.39 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.00 - 3.32 (m, 6H), 3.27 - 2.98 (m, 5H), 2.90 - 2.56 (m, 9H), 2.02 - 1.33 (m, 4H), 1.08 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 0.93 (br, 3H).	632.4
234.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 - 8.49 (m, 0.7H), 8.31 - 7.77 (m, 4.3H), 7.62 - 7.46 (m, 1H), 7.09 - 6.86 (m, 1H), 6.19 - 5.95 (m, 1H), 4.46 - 4.04 (m, 2H), 4.01 - 3.39 (m, 5H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 3.12 - 2.83 (m, 1H), 2.68 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 0.4H), 2.47 - 2.41 (m, 0.2H), 2.38 - 2.28 (m, 0.6H), 2.10 - 1.02 (m, 7H), 0.98 - 0.77 (m, 2H), 0.31 (d, J = 6.4 Hz, 1H).	575.1
235.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.10 - 7.33 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 4.00 - 3.46 (m, 7H), 3.24 - 2.89 (m, 6H), 2.78 - 2.55 (m, 4H), 2.45 - 2.19 (m, 4H), 2.01 - 1.82 (m, 1H), 1.79 - 1.43 (m, 7H).	630.4
236.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.06 - 7.40 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 4.34 (brs, 4H), 3.99 - 3.41 (m, 5H), 3.23 - 2.86 (m, 4H), 2.70 (brs, 3H), 1.96 - 1.30 (m, 8H).	587.2
237.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (d, J = 7.6 Hz, 0.3H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 0.3H), 8.30 - 8.18 (m, 1H), 8.15 - 7.72 (m, 3.4H), 7.66 - 7.50 (m, 1H), 7.14 - 6.83 (m, 1H), 6.07 (brs, 1H), 4.47 - 4.09 (m, 2H), 4.02 - 3.80 (m, 1H), 3.74 - 3.43 (m, 4H), 3.12 - 2.82 (m, 1H), 2.70 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.62 - 2.51 (m, 1H), 1.87 - 1.28 (m, 8H), 1.21 - 0.92 (m, 2H), 0.64 (d, J = 5.5 Hz,	575.3

		1H).	
238.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.06 - 7.41 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 4.45 - 3.40 (m, 7H), 3.26 - 3.09 (m, 5H), 2.99 - 2.58 (m, 7H), 2.43 - 2.12 (m, 3H), 1.99 - 1.39 (m, 4H), 1.04 (brs, 1.5H), 0.90 (brs, 1.5H).	618.2
239.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.11 - 7.24 (m, 4H), 6.86 - 6.52 (m, 1H), 6.25 - 5.79 (m, 1H), 4.30 - 3.40 (m, 6H), 3.31 - 2.87 (m, 7H), 2.70 (brs, 3H), 1.94 - 1.27 (m, 8H).	575.1
240.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.03 - 7.38 (m, 4H), 6.90 - 6.51 (m, 1H), 6.26 - 5.87 (m, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.14 - 3.35 (m, 5H), 3.27 - 2.81 (m, 3H), 2.70 (brs, 3H), 2.00 - 1.35 (m, 8H).	629.0
241.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.05 - 7.35 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.29 - 3.33 (m, 6H), 3.28 - 2.86 (m, 3H), 2.70 (brs, 3H), 1.99 - 1.23 (m, 8H), 1.16 (s, 3H).	575.2
242.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.25 (s, 1H), 8.11 - 7.17 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 4.21 - 3.44 (m, 7H), 3.27 - 3.11 (m, 5H), 3.08 - 2.60 (m, 8H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 1.91 - 1.35 (m, 4H), 1.14 - 0.67 (m, 6H).	632.2
243.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.49 - 8.08 (m, 2H), 8.07 - 7.75 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.16 (brs, 1H), 4.70 - 4.06 (m, 2H), 3.98 - 3.45 (m, 6H), 3.27 - 2.80 (m, 9H), 2.72 (brs, 3H), 1.88 - 1.28 (m, 8H).	618.4
244.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.10 - 7.42 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 4.12 - 3.53 (m, 8H), 3.29 - 2.97 (m, 5H), 2.70 (brs, 3H), 2.07 - 1.43 (m, 6H).	561.2
245.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.31 - 8.16 (m, 0.9H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 0.4H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 0.5H), 7.84 (s, 0.4H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 0.5H), 7.74 - 7.48 (m, 2.4H), 6.88 (s, 0.41H), 6.83 (s, 0.5H), 6.21 - 6.05 (m, 0.9H), 5.50 (s, 0.9H), 4.00 - 3.40 (m, 6H), 3.23 - 2.88 (m, 3H), 2.72 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1.4H), 2.69 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1.6H), 1.77 - 1.07 (m, 9H).	561.0

246.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 - 8.77 (m, 1H), 8.69 (d, J = 1.6 Hz, 0.5H), 8.67 (d, J = 1.6 Hz, 0.5H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 0.5H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 7.78 - 7.50 (m, 2H), 5.65 - 5.30 (m, 1H), 4.06 - 3.35 (m, 7H), 3.22 - 2.75 (m, 2H), 1.72 - 1.11 (m, 9H).	610.0
247.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.08 - 7.39 (m, 4H), 6.88 - 6.54 (m, 1H), 6.15 (brs, 1H), 4.30 - 3.36 (m, 7H), 3.26 - 3.11 (m, 5H), 3.05 - 2.56 (m, 7H), 2.45 - 2.08 (m, 3H), 1.93 - 1.38 (m, 4H), 1.10 - 0.78 (m, 3H).	618.4
248.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1H), 8.07 - 7.30 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.13 - 3.42 (m, 4H), 3.23 - 2.97 (m, 2H), 2.96 - 2.56 (m, 5H), 2.00 - 1.39 (m, 7H), 1.28 - 0.87 (m, 5H).	559.4
249.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.32 (m, 3H), 4.18 - 3.38 (m, 9H), 3.23 - 2.74 (m, 9H), 2.70 - 2.56 (m, 1H), 2.41 - 2.02 (m, 4H), 1.99 - 1.16 (m, 7H), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	609.2
250.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 - 7.34 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 4.23 - 3.46 (m, 9H), 3.27 - 2.81 (m, 4H), 2.70 (brs, 3H), 2.02 - 1.05 (m, 12H).	615.2
251.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.07 - 7.24 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.36 - 5.85 (m, 1H), 4.67 - 4.17 (m, 1H), 4.14 - 3.49 (m, 4H), 3.26 - 3.01 (m, 2H), 2.98 - 2.56 (m, 5H), 2.22 - 2.06 (m, 1H), 2.02 - 1.26 (m, 7H), 1.04 - 0.54 (m, 6H).	573.2
252.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.07 - 7.21 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 4.31 - 3.50 (m, 6H), 3.18 - 2.78 (m, 3H), 2.70 (brs, 3H), 2.08 - 1.27 (m, 8H), 0.97 (s, 6H).	573.2
253.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.07 - 7.40 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.16 (brs, 1H), 4.49 - 4.12 (m, 1H), 4.08 - 3.37 (m, 4H), 3.28 - 2.91 (m, 2H), 2.89 - 2.55 (m, 4H), 2.45 - 2.17 (m, 1H), 2.03 - 1.25 (m, 8H), 1.21 - 0.97 (m, 1H), 0.96 - 0.62 (m, 3H).	559.3
254.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.16 - 7.29 (m, 3H), 4.81 - 3.60 (m, 10H), 3.24 - 3.00 (m, 2H), 2.97 - 2.64 (m, 2H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.27 - 1.42 (m, 6H), 1.33 - 0.89 (m, 9H).	580.2

255.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.10 - 7.48 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.13 (brs, 1H), 4.14 - 3.43 (m, 7H), 3.23 - 2.83 (m, 2H), 2.70 (brs, 3H), 2.46 - 2.22 (m, 2H), 1.96 - 1.31 (m, 4H).	567.0
256.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.04 - 7.40 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.83 - 4.18 (m, 1H), 4.00 - 3.37 (m, 5H), 3.25 - 2.76 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.01 - 1.26 (m, 8H), 1.20 - 1.04 (m, 1H), 0.98 - 0.56 (m, 3H).	559.2
257.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.07 - 7.22 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 4.20 - 3.40 (m, 5H), 3.23 - 2.86 (m, 4H), 2.70 (brs, 3H), 2.03 - 1.25 (m, 8H), 1.19 - 0.61 (m, 6H).	573.2
258.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.11 - 7.19 (m, 4H), 6.88 - 6.49 (m, 1H), 6.15 (brs, 1H), 5.09 (s, 0.5H), 4.94 (s, 0.5H), 4.65 - 4.23 (m, 1H), 4.14 - 3.43 (m, 5H), 3.23 - 2.95 (m, 2H), 2.84 - 2.53 (m, 4H), 2.49 - 2.19 (m, 1H), 2.06 - 1.31 (m, 6H), 1.13 - 0.58 (m, 4H).	575.4
259.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 - 7.74 (m, 3H), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.06 (brs, 1H), 4.43 - 4.22 (m, 1H), 4.19 - 3.40 (m, 8H), 3.21 - 2.57 (m, 6H), 2.13 - 1.73 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.30 - 0.87 (m, 4H), 0.61 (brs, 2H).	591.3
260.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.11 - 7.32 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 6.10 (brs, 1H), 4.15 - 3.41 (m, 6H), 3.25 - 2.81 (m, 5H), 2.01 - 1.84 (m, 1H), 1.82 - 1.28 (m, 9H), 1.17 (brs, 3H).	560.4
261.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 - 8.40 (m, 1H), 8.37 - 8.09 (m, 2H), 8.02 - 7.33 (m, 3H), 4.17 - 3.39 (m, 6H), 3.27 - 2.84 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.02 - 1.84 (m, 1H), 1.83 - 1.27 (m, 9H).	562.2
262.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.90 - 7.29 (m, 3H), 4.02 - 3.39 (m, 6H), 3.22 - 2.69 (m, 5H), 2.24 - 1.15 (m, 12H), 1.13 - 1.02 (m, 3H), 1.01 - 0.66 (m, 6H).	578.5

263.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 - 8.18 (m, 1H), 8.10 - 7.12 (m, 4H), 6.96 - 6.56 (m, 1H), 6.32 - 5.89 (m, 1H), 4.74 - 4.24 (m, 1H), 4.18 - 3.43 (m, 7H), 3.22 - 2.60 (m, 7H), 2.32 (brs, 1H), 1.94 - 1.34 (m, 5H).	596.4
264.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.04 - 10.2 (m, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.16 - 6.85 (m, 4H), 4.68 - 3.31 (m, 8H), 3.24 - 3.22 (m, 3H), 2.07 - 1.24 (m, 11H).	584.1
265.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.04 - 10.2 (m, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.16 - 6.85 (m, 4H), 4.68 - 3.31 (m, 8H), 3.24 - 3.22 (m, 3H), 2.07 - 1.24 (m, 11H).	584.1
266.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.96 - 7.58 (m, 4H), 6.75 (brs, 1H), 6.13 (brs, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.86 - 3.53 (m, 6H), 3.10 - 2.80 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.96 - 1.43 (m, 6H).	559.2
267.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (s, 1H), 8.09 - 7.46 (m, 4H), 7.45 - 7.28 (m, 1H), 6.97 - 6.81 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.12 (brs, 1H), 5.12 - 3.36 (m, 7.5H), 3.25 - 2.92 (m, 1.5H), 2.90 - 2.57 (m, 5H), 1.90 - 0.79 (m, 4H).	599.3
268.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.09 - 7.38 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.26 - 3.34 (m, 9H), 3.28 - 2.99 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.00 - 1.80 (m, 3H), 1.78 - 1.24 (m, 9H).	601.2
269.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.05 - 7.40 (m, 4H), 6.93 - 6.54 (m, 1H), 6.30 - 5.86 (m, 1H), 4.42 (brs, 1H), 4.30 - 3.37 (m, 6H), 3.26 - 2.81 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.07 - 1.27 (m, 8H).	573.2
270.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.05 - 7.41 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 4.28 - 3.40 (m, 7H), 3.25 - 2.93 (m, 4H), 2.70 (brs, 3H), 2.01 - 1.23 (m, 14H).	615.2
271.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 - 8.42 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 - 7.66 (m, 4H), 7.65 - 7.50 (m, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.12 (brs, 1H), 5.00 - 4.33 (m, 4H), 4.03 - 3.39 (m, 4H), 3.25 - 3.07 (m, 1H), 2.69 (brs, 3H), 1.90 - 1.66 (m, 2H), 1.64 - 1.27 (m, 2H).	580.2

272.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.11 - 7.35 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.16 (brs, 1H), 4.90 - 3.87 (m, 5H), 3.32 - 3.00 (m, 5H), 2.89 (brs, 4H), 2.70 (brs, 3H), 1.99 - 1.22 (m, 12H).	614.0
273.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 - 7.53 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 4.53 - 3.92 (m, 4H), 3.89 - 3.42 (m, 5H), 2.69 (brs, 3H), 1.87 (brs, 1H), 1.76 - 1.30 (m, 3H).	603.0
274.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.27 - 8.23 (m, 1H), 7.91 - 7.64 (m, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.03 - 6.85 (m, 3H), 4.50 - 3.32 (m, 11H), 2.86 - 2.85 (m, 1H), 2.50 - 2.33 (m, 2H), 2.04 - 1.46 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).	614.1
275.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.09 - 7.36 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 4.38 - 3.41 (m, 5H), 3.26 - 2.95 (m, 7H), 2.70 (s, 3H), 2.05 - 1.24 (m, 8H), 1.26 (s, 3H).	589.2
276.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.06 - 7.33 (m, 4H), 6.96 - 6.51 (m, 1H), 6.30 - 5.85 (m, 1H), 4.30 - 3.39 (m, 6H), 3.29 - 2.77 (m, 6H), 2.70 (brs, 3H), 2.07 - 1.22 (m, 8H).	572.1
277.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.08 - 7.47 (m, 4H), 7.39 (d, J = 5.2 Hz, 0.5H), 7.32 (s, 0.5H), 6.97 (d, J = 4.8 Hz, 0.5H), 6.87 - 6.81 (m, 1.5H), 6.14 (brs, 1H), 4.93 - 4.32 (m, 2H), 4.30 - 3.36 (m, 5H), 3.28 - 2.77 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 1.89 - 1.17 (m, 4H).	599.3
278.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.77 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08 - 7.37 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 6.27 - 5.94 (m, 1H), 4.86 - 4.03 (m, 4H), 3.97 - 3.41 (m, 4H), 3.24 - 3.06 (m, 1H), 2.69 (brs, 3H), 1.93 - 1.28 (m, 4H).	569.2
279.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.09 - 7.48 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.20 - 3.34 (m, 7H), 3.29 - 2.93 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.30 - 1.79 (m, 5H), 1.77 - 1.30 (m, 3H).	581.2
280.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.11 - 7.32 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.16 (brs, 1H), 4.74 - 3.90 (m, 4H), 3.54 - 3.07 (m, 6H), 2.95 (brs, 2H), 2.70 (brs, 3H), 2.07 - 1.22 (m, 12H).	600.2

281.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.14 - 7.38 (m, 4H), 6.92 - 6.56 (m, 1H), 6.15 (brs, 1H), 4.73 - 3.51 (m, 9H), 3.30 - 2.82 (m, 3H), 2.71 (brs, 3H), 2.29 - 1.29 (m, 8H).	643.2
282.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.27 - 8.23 (m, 1H), 7.90 - 7.66 (m, 2H), 7.16 - 7.14 (m, 1H), 7.00 - 6.85 (m, 3H), 4.50 - 3.32 (m, 11H), 2.89 - 2.88 (m, 1H), 2.56 - 2.49 (m, 3H), 1.90 - 1.46 (m, 4H), 1.15 - 1.03 (m, 3H).	600.2
283.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.27 - 8.23 (m, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 6.99 - 6.85 (m, 3H), 4.51 - 3.32 (m, 11H), 2.88 - 2.86 (m, 1H), 2.51 - 2.49 (m, 3H), 2.07 - 1.44 (m, 4H), 1.23 - 1.00 (m, 3H).	600.2
284.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 8.04 - 7.48 (m, 4H), 7.28 (s, 0.5H), 7.17 (s, 0.5H), 6.79 - 6.57 (m, 1H), 6.10 (brs, 1H), 4.86 - 4.18 (m, 4H), 3.96 - 3.41 (m, 7H), 3.23 - 3.07 (m, 1H), 2.69 (brs, 3H), 1.91 - 1.30 (m, 4H).	583.1
285.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.08 - 7.41 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.13 (brs, 1H), 4.63 - 4.28 (m, 2H), 4.22 - 3.41 (m, 6H), 3.27 - 2.99 (m, 3H), 2.70 (brs, 3H), 2.44 - 2.19 (m, 2H), 2.09 - 1.28 (m, 8H).	587.4
286.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.11 - 1.17 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 4.71 - 4.17 (m, 2H), 4.16 - 3.34 (m, 7H), 3.26 - 2.84 (m, 3H), 2.70 (brs, 3H), 2.01 - 1.32 (m, 4H).	615.0
287.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 - 8.74 (m, 1H), 8.69 (d, J = 1.6 Hz, 0.5H), 8.67 (d, J = 1.6 Hz, 0.5H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 7.80 - 7.44 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.08 - 3.61 (m, 3H), 3.59 - 3.37 (m, 7H), 3.26 - 3.15 (m, 4H), 2.69 - 2.51 (m, 3H), 2.49 - 2.16 (m, 3H), 1.35 (s, 1.4H), 1.22 (s, 1.6H).	669.0
288.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (s, 1H), 8.09 - 7.48 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 4.65 - 4.17 (m, 2H), 4.16 - 3.37 (m, 7H), 3.24 - 2.82 (m, 3H), 2.70 (brs, 3H), 2.05 - 1.29 (m, 4H).	615.0
289.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.10 - 7.36 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.16 - 3.35 (m, 7H), 3.28 - 2.93 (m, 2H), 2.90 - 2.57 (m, 6H), 2.46 - 2.13 (m, 1H), 2.05 - 1.20 (m, 10H), 1.03 (brs, 6H).	658.6

290.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 4.90 - 4.27 (m, 2H), 3.77 - 3.06 (m, 9H), 2.70 (s, 3H), 1.99 - 1.45 (m, 6H).	559.2
291.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 3H), 6.75 (brs, 1H), 6.13 (brs, 1H), 4.87 - 4.23 (m, 2H), 3.78 - 3.31 (m, 9H), 2.70 (s, 3H), 1.94 - 1.45 (m, 6H).	559.2
292.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.98 - 7.61 (m, 4H), 6.79 - 6.70 (m, 1H), 6.16 - 5.97 (m, 1H), 4.69 (br, 1H), 4.00 - 3.48 (m, 5H), 3.21 (s, 1H), 2.71 - 2.67 (m, 3H), 2.07 - 1.35 (t, J = 64.7 Hz, 16H).	585.3
293.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.05 - 7.31 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.24 - 5.89 (m, 1H), 4.34 - 3.36 (m, 6H), 3.27 - 2.94 (m, 3H), 2.70 (brs, 3H), 2.00 - 1.31 (m, 12H), 1.24 - 1.09 (m, 6H).	629.2
294.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.06 - 7.49 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.31 - 5.92 (m, 1H), 4.17 - 3.36 (m, 9H), 3.27 - 2.85 (m, 2H), 2.70 (brs, 3H), 2.02 - 1.38 (m, 4H), 1.01 - 0.36 (m, 2H).	559.0
295.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 1H), 8.16 - 7.44 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 4.79 - 3.49 (m, 10H), 3.27 - 3.09 (m, 1H), 2.70 (brs, 3H), 2.00 - 1.46 (m, 4H).	583.0
296.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (s, 1H), 8.00 - 7.41 (m, 2H), 4.59 - 3.69 (m, 5H), 3.25 - 2.58 (m, 9H), 2.43 - 2.21 (m, 1H), 2.16 - 1.79 (m, 3H), 1.77 - 1.27 (m, 9H).	558.2
297.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.73 (s, 1H), 9.43 (t, J = 5.8 Hz, 0.5H), 9.36 (t, J = 5.8 Hz, 0.5H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 0.5H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 0.5H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 7.46 - 7.30 (m, 4H), 6.08 (s, 0.5H), 5.99 (s, 0.5H), 5.91 (s, 0.5H), 5.65 (s, 0.5H), 4.46 - 4.29 (m, 2H), 3.69 - 3.52 (m, 1.5H), 3.44 (dd, J = 11.4, 4.2 Hz, 0.5H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 3.17 (d, J = 12.4 Hz, 0.5H), 3.12 (d, J = 10.8 Hz, 0.5H), 2.15 (s, 1.5H), 2.13 (s, 1.5H), 0.74 - 0.56 (m, 3H), 0.55 - 0.43 (m, 1H).	614.0

298.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.4, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 - 7.50 (m, 1.6H), 7.00 (brs, 0.4H), 6.92 (s, 1H), 6.17 (brs, 1H), 4.53 - 3.36 (m, 9H), 3.30 - 2.92 (m, 5H), 2.72 (d, J = 5.2, 3H), 2.65 - 2.51 (m, 2H), 2.46 - 1.85 (m, 4H).	626.0
299.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.0 Hz, 0.5H), 8.64 (d, J = 7.6 Hz, 0.5H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 0.5H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 8.08 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 0.5H), 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 6.09 (s, 0.5H), 6.03 (s, 0.5H), 5.92 (s, 0.5H), 5.75 (s, 0.5H), 3.73 - 3.52 (m, 4.5H), 3.39 - 3.36 (m, 0.5H), 3.27 (d, J = 12.4 Hz, 0.5H), 3.19 (d, J = 10.8 Hz, 0.5H), 2.17 (s, 1.5H), 2.14 (s, 1.5H), 1.89 - 1.65 (m, 4H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.37 - 1.16 (m, 5H), 0.80 - 0.61 (m, 4H).	572.1
300.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 1H), 7.61 (s, 0.5H), 6.92 (s, 0.5H), 6.24 - 6.12 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.45 - 4.16 (m, 1H), 4.13 - 3.38 (m, 6H), 3.29 - 2.90 (m, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.09 (m, 7H), 1.81 - 1.51 (m, 5H), 1.28 - 0.98 (m, 5H).	651.1
301.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 0.5H), 8.27 (s, 0.5H), 8.21 - 7.92 (m, 3H), 7.71 (d, J = 10.0 Hz, 0.5H), 7.62 - 7.38 (m, 1.5H), 7.11 (s, 0.5H), 7.05 (s, 0.5H), 6.19 - 5.95 (m, 1H), 3.97 - 3.36 (m, 7H), 3.30 - 3.05 (m, 5H), 2.71 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.83 - 1.29 (m, 6H).	549.2
302.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.35 - 8.05 (m, 3H), 7.96 - 7.36 (m, 3H), 4.02 - 3.51 (m, 4H), 3.49 - 3.37 (m, 3H), 3.21 - 3.00 (m, 2H), 2.05 - 1.24 (m, 10H).	559.0
303.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.16 - 7.37 (m, 4H), 6.94 - 6.56 (m, 1H), 6.29 - 5.88 (m, 1H), 5.61 - 4.92 (m, 1H), 4.94 - 3.37 (m, 8H), 3.22 - 2.80 (m, 2H), 2.70 (brs, 3H), 2.46 - 2.20 (m, 1H), 2.16 - 1.35 (m, 5H).	597.0
304.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 8.04 - 7.48 (m, 4H), 7.28 (s, 0.5H), 7.17 (s, 0.5H), 6.79 - 6.57 (m, 1H), 6.10 (brs, 1H), 4.86 - 4.18 (m, 4H), 3.96 - 3.41 (m, 7H), 3.23 - 3.07 (m, 1H), 2.69 (brs, 3H), 1.91 - 1.30 (m, 4H).	583.1
305.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.08 - 7.79 (m, 2H), 7.77 - 7.47 (m, 2H), 6.90 - 6.57 (m, 1H), 6.28 - 5.94 (m, 1H), 4.08 - 3.41 (m, 11H), 3.28 - 2.94 (m, 2H), 2.70 (brs, 3H), 1.99 - 1.34 (m, 6H).	561.0

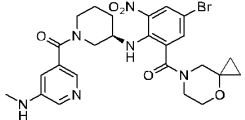
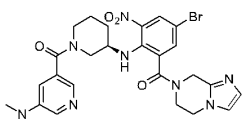
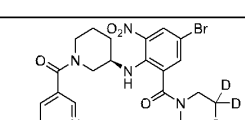
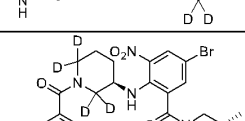
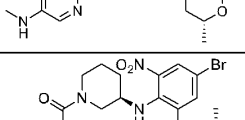
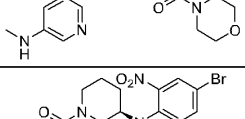
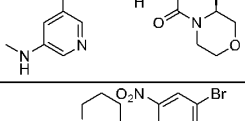
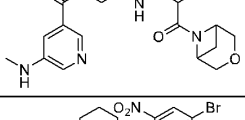
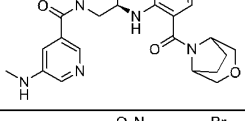
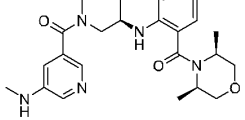
306.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 0.5H), 8.20 (s, 0.5H), 8.01 (s, 0.5H), 7.99 (s, 0.5H), 7.86 (s, 0.5H), 7.79 (s, 0.5H), 7.67 (s, 0.5H), 7.60 (s, 0.5H), 7.51 - 7.35 (m, 1H), 7.00 - 6.76 (m, 1H), 6.13 (brs, 1H), 4.32 - 3.55 (m, 8H), 3.29 - 2.87 (m, 5H), 2.81 - 2.62 (m, 3H), 1.76 - 1.18 (m, 6H).	561.0
307.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 1H), 8.13 - 7.84 (m, 2H), 7.81 - 7.47 (m, 2H), 6.95 - 6.60 (m, 1H), 6.32 - 5.85 (m, 1H), 4.52 - 3.44 (m, 7H), 3.26 - 2.81 (m, 4H), 2.70 (brs, 3H), 1.93 - 1.44 (m, 4H).	617.0
308.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 - 8.12 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.92 - 7.76 (m, 1H), 7.67 (d, J = 13.2 Hz, 0.4H), 7.58 (d, J = 15.2 Hz, 0.6H), 6.98 - 6.77 (m, 1H), 6.13 (brs, 1H), 4.31 - 3.38 (m, 9H), 3.31 - 3.14 (m, 3H), 3.07 - 2.84 (m, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 3H), 1.75 - 1.03 (m, 6H).	561.2
309.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (s, 0.5H), 8.36 (s, 0.5H), 8.29 (s, 1H), 8.10 - 7.34 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 5.00 - 3.48 (m, 7H), 3.23 - 2.79 (m, 4H), 2.70 (brs, 3H), 1.97 - 1.28 (m, 4H).	584.0
310.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.11 - 7.27 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 5.80 - 5.31 (m, 1H), 4.50 - 3.44 (m, 7H), 3.26 - 3.05 (m, 2H), 2.70 (brs, 3H), 2.29 - 1.25 (m, 9H).	557.1
311.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.08 - 7.23 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 5.61 - 5.02 (m, 1H), 4.45 - 3.49 (m, 6H), 3.28 - 3.01 (m, 2H), 2.96 - 2.78 (m, 1H), 2.70 (brs, 3H), 2.27 - 1.13 (m, 9H).	557.2
312.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.98 - 7.78 (m, 4H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.44 (br, 1H), 3.98 - 3.32 (m, 10H), 2.70 (s, 3H), 1.86 - 1.36 (m, 10H).	587.0
313.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.10 - 7.22 (m, 5H), 6.89 - 6.50 (m, 1H), 6.11 (brs, 1H), 4.92 - 3.48 (m, 10H), 3.17 - 2.91 (m, 2H), 2.86 - 2.59 (m, 5H), 1.99 - 1.27 (m, 4H).	597.1
314.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 8.07 - 7.48 (m, 5H), 6.83 (s, 0.5H), 6.79 - 6.56 (m, 1.5H), 6.13 (brs, 1H), 5.27 - 4.30 (m, 2H), 4.20 - 3.52 (m, 7H), 3.15 - 2.82 (m, 2H), 2.70 (brs, 3H), 1.90 - 1.32 (m, 4H).	583.0

315.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 0.5H), 8.97 (s, 0.5H), 8.29 (s, 1H), 8.08 - 7.38 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.13 (brs, 1H), 5.21 - 3.49 (m, 7H), 3.24 - 2.76 (m, 4H), 2.70 (brs, 3H), 1.99 - 1.08 (m, 4H).	600.0
316.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.08 - 7.51 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.15 (brs, 1H), 4.67 - 4.16 (m, 2H), 4.02 - 3.34 (m, 5H), 3.29 - 2.99 (m, 2H), 2.93 - 2.56 (m, 5H), 2.39 (s, 1.6H), 2.35 (s, 1.4H), 1.83 - 1.01 (m, 4H).	598.2
317.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.10 - 7.34 (m, 4H), 6.92 - 6.57 (m, 1H), 6.34 - 5.90 (m, 1H), 4.79 - 4.26 (m, 1H), 4.23 - 3.48 (m, 6H), 2.28 - 2.83 (m, 5H), 2.70 (brs, 4H), 2.02 - 1.42 (m, 8H), 1.39 - 1.26 (m, 2H), 1.22 - 0.92 (m, 4H).	629.2
318.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.84 (s, 0.5H), 7.79 (s, 0.5H), 7.73 - 7.52 (m, 2H), 6.88 (s, 0.5H), 6.83 (s, 0.5H), 6.18 - 6.04 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.07 - 3.62 (m, 3H), 3.60 - 3.35 (m, 7H), 3.27 - 3.02 (m, 4H), 2.96 - 2.59 (m, 4H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 2.45 - 2.11 (m, 3H), 1.35 (s, 1.5H), 1.23 (s, 1.5H).	620.1
319.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 - 7.83 (m, 1H), 7.80 - 7.60 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.28 - 5.86 (m, 1H), 4.77 - 4.30 (m, 1H), 4.22 - 3.38 (m, 4H), 3.27 - 2.80 (m, 5H), 2.69 (brs, 3H), 1.96 - 1.14 (m, 10H).	568.2
320.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 4.03 - 3.39 (m, 6H), 3.29 - 3.09 (m, 3H), 3.05 - 2.53 (m, 5H), 2.40 - 2.18 (m, 1H), 2.15 - 1.81 (m, 3H), 1.78 - 1.29 (m, 9H).	558.0
321.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 - 8.16 (m, 1H), 8.08 - 7.94 (m, 1H), 7.91 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.22 (m, 1H), 6.96 - 6.75 (m, 1H), 6.23 - 6.06 (m, 1H), 4.48 - 4.19 (m, 1H), 4.14 - 3.39 (m, 9H), 3.29 - 3.01 (m, 4H), 2.99 - 2.65 (m, 4H), 1.25 - 0.81 (m, 6H).	591.2
322.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 - 8.15 (m, 1H), 8.06 - 7.92 (m, 1H), 7.90 - 7.60 (m, 2H), 7.55 - 7.29 (m, 1H), 6.95 - 6.75 (m, 1H), 6.21 - 6.04 (m, 1H), 4.45 - 4.13 (m, 1H), 4.11 - 3.36 (m, 9H), 3.28 - 2.82 (m, 5H), 2.73 - 2.54 (m, 4H), 1.25 - 0.86 (m, 3H).	577.2

323.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.08 - 7.44 (m, 4H), 6.89 - 6.53 (m, 2H), 6.30 - 5.62 (m, 3H), 5.09 - 4.36 (m, 2H), 4.33 - 3.41 (m, 8H), 3.23 - 2.94 (m, 1H), 2.70 (brs, 3H), 2.05 - 0.98 (m, 4H).	582.0
实施例	结构式	$^1\text{HNMR}$	MS (ESI) M/Z [M+H] $^+$
324.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 - 8.13 (m, 2H), 8.00 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 1H), 4.84 - 4.51 (m, 2H), 4.21 - 3.63 (m, 3H), 3.36 - 2.70 (m, 11H), 2.67 - 2.55 (m, 0.7H), 2.36 - 2.10 (m, 2.3H), 2.02 - 1.31 (m, 10H).	534.2
325.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.55 (m, 2H), 4.48 - 4.23 (m, 1H), 3.97 - 3.32 (m, 7H), 3.28 - 3.13 (m, 1H), 3.12 - 2.58 (m, 6H), 2.47 - 2.18 (m, 2H), 2.17 - 1.24 (m, 6H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.01 (brs, 3H).	588.2
326.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 - 8.80 (m, 1H), 8.30 (s, 0.6H), 8.18 - 7.59 (m, 2.7H), 7.56 - 6.94 (m, 2.3H), 6.92 - 6.61 (m, 1H), 6.58 - 6.27 (m, 1H), 4.59 - 3.35 (m, 7H), 3.28 - 2.90 (m, 3H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.45 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.33 (m, 4H), 1.18 - 0.88 (m, 6H).	625.0
327.		^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.45 - 8.36 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 4.32 - 3.60 (m, 9H), 3.13 - 3.00 (m, 3H), 2.91 - 2.69 (m, 1.5H), 2.62 - 2.37 (m, 1.5H), 2.31 - 1.89 (m, 4H), 1.88 - 1.55 (m, 3H).	596.0
328.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 - 8.24 (m, 1H), 8.15 - 7.44 (m, 2H), 4.14 - 3.41 (m, 9H), 3.29 - 3.10 (m, 2H), 3.08 - 2.56 (m, 5H), 2.49 - 1.40 (m, 8H), 0.92 - 0.30 (m, 4H).	586.0
329.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.97 - 7.58 (m, 2H), 4.42 - 4.14 (m, 1H), 4.10 - 3.39 (m, 7H), 3.27 - 3.12 (m, 2H), 3.09 - 2.55 (m, 7H), 2.41 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 1.85 (m, 3H), 1.80 - 1.33 (m, 3H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 1.02 (d, J = 4.8 Hz, 1.5H).	574.2
330.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 - 7.52 (m, 2H), 4.70 - 3.61 (m, 8H), 3.14 - 2.91 (m, 5H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 2.13 - 1.80 (m, 3H), 1.75 - 1.34 (m, 3H).	628.0
331.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (s, 1H), 8.01 - 7.46 (m, 2H), 4.66 - 3.50 (m, 7H), 3.19 - 2.67 (m, 8H), 2.22 - 1.93 (m, 4H), 1.90 - 1.35 (m, 6H).	594.0

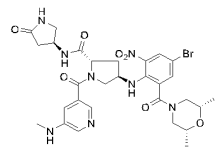
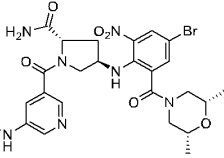
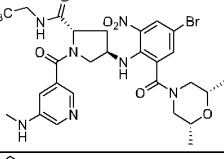
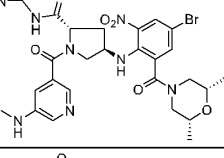
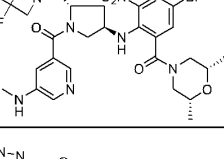
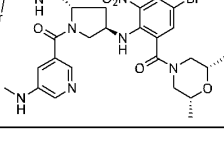
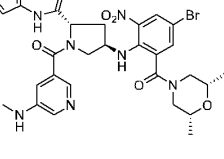
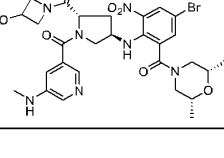
332.		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00 - 7.53 (m, 2H), 4.52 - 4.37 (m, 1H), 4.32 - 4.15 (m, 1H), 4.14 - 3.94 (m, 1H), 3.91 - 3.49 (m, 4H), 3.11 - 2.81 (m, 6H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.39 - 2.21 (m, 1H), 2.17 - 1.41 (m, 10H).	586.4
333.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.98 - 7.49 (m, 2H), 4.23 - 3.38 (m, 8H), 3.28 - 2.81 (m, 6H), 2.80 - 2.54 (m, 2H), 2.44 - 2.21 (m, 1H), 2.16 - 1.80 (m, 5H), 1.78 - 1.32 (m, 9H).	614.2
334.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.10 - 7.82 (m, 2H), 7.79 - 7.38 (m, 2H), 6.91 - 6.55 (m, 1H), 6.29 - 5.92 (m, 1H), 4.27 - 3.37 (m, 10H), 3.25 - 2.99 (m, 2H), 2.81 - 2.60 (m, 3H), 1.96 - 1.26 (m, 6H), 1.22 - 0.70 (m, 3H).	575.2
335.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1H), 8.05 - 7.13 (m, 4H), 6.95 - 6.55 (m, 1H), 6.37 - 5.89 (m, 3H), 4.32 - 3.39 (m, 7H), 3.29 - 2.80 (m, 5H), 2.70 (s, 3H), 2.04 - 1.31 (m, 4H).	570.0
336.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.05 - 7.45 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.96 - 5.57 (m, 2H), 4.27 - 3.48 (m, 7H), 3.29 - 3.13 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.27 - 1.37 (m, 6H).	543.0
337.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.10 - 7.40 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.54 - 5.06 (m, 1H), 4.42 - 3.34 (m, 8H), 3.28 - 3.01 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.46 - 2.17 (m, 2H), 1.96 - 1.28 (m, 4H).	561.05
338.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.08 - 7.37 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.32 - 3.33 (m, 6H), 3.29 - 2.88 (m, 6H), 2.83 - 2.59 (m, 5H), 2.13 - 1.30 (m, 8H).	652.1
339.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.07 - 7.41 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.27 - 3.44 (m, 8H), 3.28 - 3.05 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.98 - 1.32 (m, 10H), 1.31 - 0.92 (m, 6H).	629.2
340.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.10 - 7.36 (m, 4H), 6.93 - 6.51 (m, 1H), 6.16 (brs, 1H), 4.06 - 3.35 (m, 7H), 3.29 - 2.79 (m, 4H), 2.70 (brs, 3H), 1.97 - 1.31 (m, 4H), 1.20 (brs, 3H), 1.07 (brs, 3H).	575.2
341.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.10 - 7.34 (m, 4H), 6.91 - 6.44 (m, 1H), 4.62 - 4.12 (m, 1H), 4.09 - 3.37 (m, 10H), 3.32 - 2.88 (m, 3H), 2.87 - 2.68 (m, 3H), 2.00 - 1.38 (m, 5H).	595.1

342.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.08 - 7.38 (m, 4H), 6.88 - 6.44 (m, 1H), 4.51 - 4.12 (m, 1H), 4.09 - 3.36 (m, 6H), 3.34 - 3.06 (m, 3H), 3.05 - 2.67 (m, 5H), 1.97 - 1.29 (m, 4H), 0.98 - 0.63 (m, 1H), 0.57 - 0.18 (m, 3.6H), 0.13 - 0.01 (m, 0.4H).	587.1
343.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.46 (s, 1H), 8.45 - 8.25 (m, 1H), 7.97 - 7.63 (m, 2H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 6.62 - 6.42 (m, 2H), 6.30 - 6.22 (m, 1H), 6.02 - 5.70 (m, 1H), 4.44 - 4.41 (m, 1H), 4.10 - 3.58 (m, 5H), 3.21 - 2.88 (m, 3H), 2.71 - 2.67 (m, 3H), 1.91 - 1.42 (m, 3H), 1.24 - 0.97 (m, 9H).	641.2
344.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.10 - 7.39 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.97 - 5.52 (m, 1H), 5.36 (d, J = 17.6 Hz, 0.5H), 5.31 - 5.19 (m, 1H), 5.15 (d, J = 10.8 Hz, 0.5H), 4.52 - 4.16 (m, 1H), 4.15 - 3.37 (m, 7H), 3.30 - 2.85 (m, 3H), 2.70 (s, 4H), 2.04 - 1.30 (m, 4H).	573.4
345.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.09 - 7.46 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.70 - 4.19 (m, 2H), 4.18 - 3.34 (m, 6H), 3.29 - 3.05 (m, 1.5H), 3.04 - 2.79 (m, 1.5H), 2.70 (brs, 3H), 2.00 - 1.34 (m, 4H), 1.29 - 0.96 (m, 3H).	629.2
346.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (s, 1H), 8.14 - 7.37 (m, 4H), 6.89 - 6.49 (m, 1H), 6.26 - 5.92 (m, 1H), 4.80 - 4.32 (m, 1H), 4.31 - 3.32 (m, 10H), 3.30 - 2.94 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.02 - 1.31 (m, 4H).	571.4
347.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.09 - 7.40 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.12 (brs, 1H), 4.59 - 4.14 (m, 1H), 4.13 - 3.32 (m, 6.6H), 3.27 - 3.09 (m, 1.4H), 2.95 - 2.69 (m, 1H), 2.49 - 2.35 (m, 1H), 2.01 - 1.28 (m, 4H), 1.15 (brs, 3H), 1.02 (brs, 3H).	578.0
348.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.96 - 7.53 (m, 2H), 4.49 - 4.22 (m, 1H), 4.02 - 3.35 (m, 9H), 3.29 - 2.97 (m, 3H), 2.93 - 2.72 (m, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 2.03 - 1.26 (m, 8H), 1.15 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.02 (brs, 3H).	553.2
349.		^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (s, 1H), 8.27 - 7.66 (m, 2.7H), 7.63 - 7.34 (m, 1.3H), 7.05 (s, 1H), 4.78 - 3.04 (m, 11H), 2.92 (s, 3H), 2.08 - 1.41 (m, 4H), 1.38 - 1.02 (m, 3H).	629.0
350.		^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 1H), 8.23 - 7.81 (m, 2.3H), 7.80 - 7.34 (m, 1.7H), 7.15 - 6.96 (m, 1H), 4.98 - 3.06 (m, 10H), 2.92 (s, 3H), 2.73 - 2.46 (m, 1H), 2.12 - 1.41 (m, 4H), 1.40 - 1.15 (m, 3H).	629.0

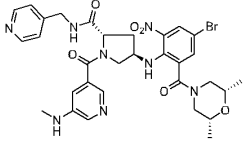
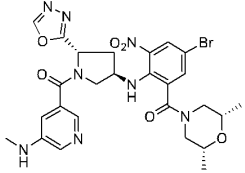
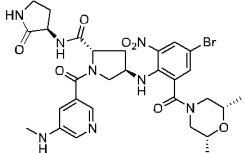
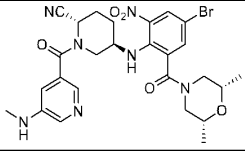
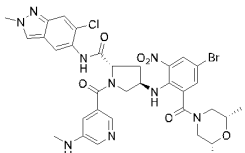
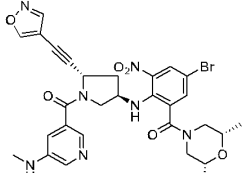
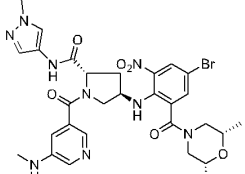
351.		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.37 - 8.15 (m, 1H), 8.10 - 7.35 (m, 4H), 6.92 - 6.48 (m, 1H), 6.15 (brs, 1H), 4.28 - 3.35 (m, 8.5H), 3.27 - 2.91 (m, 1.5H), 2.70 (brs, 3H), 2.05 - 1.30 (m, 4H), 0.93 - 0.21 (m, 4H).	573.0
352.		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 (s, 1H), 8.05 - 7.49 (m, 4H), 7.25 - 7.05 (m, 1H), 6.91 (s, 0.6H), 6.88 (s, 0.4H), 6.74 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.08 - 4.40 (m, 2H), 4.38 - 3.39 (m, 8H), 3.24 - 3.00 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.91 - 1.30 (m, 4H).	583.4
353.		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 1H), 8.25 - 7.77 (m, 2.7H), 7.48 (s, 1.3H), 7.00 (s, 1H), 4.04 - 3.10 (m, 9H), 2.91 (s, 3H), 2.23 - 1.76 (m, 3H), 1.56 - 1.38 (m, 1H).	550.6
354.		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26 (s, 1H), 8.07 - 7.38 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.97 - 3.36 (m, 4H), 3.29 - 3.17 (m, 0.5H), 2.96 - 2.77 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.47 - 2.39 (m, 0.5H), 2.01 - 1.29 (m, 4H), 1.15 (brs, 3H), 1.03 (brs, 3H).	579.0
355.		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26 (s, 1H), 8.08 - 7.32 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.64 - 3.36 (m, 9.5H), 4.328 - 2.84 (m, 2.5H), 2.70 (brs, 3H), 2.08 - 1.07 (m, 7H).	561.1
356.		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26 (s, 1H), 8.04 - 7.29 (m, 4H), 6.89 - 6.50 (m, 1H), 6.28 - 5.91 (m, 1H), 4.64 - 3.34 (m, 10H), 3.29 - 3.09 (m, 2H), 2.70 (brs, 3H), 2.01 - 1.11 (m, 7H).	560.9
357.		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.40 (s, 0.6H), 9.29 (s, 0.4H), 8.55 - 7.56 (m, 7H), 6.16 (s, 0.6H), 5.85 (s, 0.4H), 4.47 - 3.38 (m, 6H), 3.26 - 2.85 (m, 3H), 2.07 - 1.38 (m, 10H).	588.6
358.		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.27 (s, 1H), 8.10 - 7.36 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.38 - 5.83 (m, 1H), 4.75 - 4.36 (m, 1H), 4.18 - 3.37 (m, 9H), 3.24 - 3.06 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.11 - 1.30 (m, 8H).	573.0
359.		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.27 (s, 1H), 8.11 - 7.40 (m, 4H), 6.91 - 6.46 (m, 1H), 6.33 - 5.85 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.13 - 3.46 (m, 8H), 3.28 - 2.92 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.13 - 1.43 (m, 4H), 1.42 - 1.03 (m, 6H).	575.2
360.		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 - 8.10 (m, 1H), 8.08 - 7.92 (m, 1H), 7.90 - 7.57 (m, 2.3H), 7.46 - 7.10 (m, 0.7H), 7.01 - 6.68 (m, 1H), 6.25 - 6.04 (m, 1H), 4.53 - 3.38 (m, 9H), 3.32 - 2.83 (m, 6H), 2.79 - 2.61 (m, 3H), 2.00 - 1.34 (m, 4H).	589.2

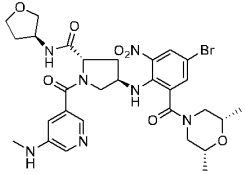
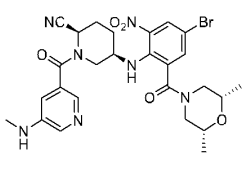
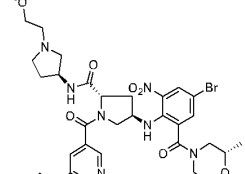
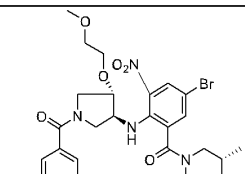
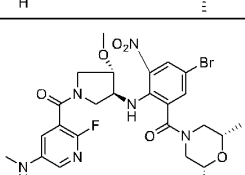
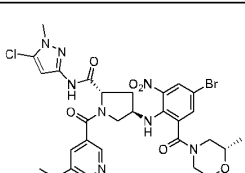
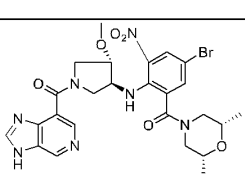
361.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.92 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 1H), 4.08 - 3.40 (m, 8H), 3.26 - 2.71 (m, 13H), 2.27 - 1.30 (m, 11H).	617.2
362.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 - 8.14 (m, 1H), 8.11 - 7.95 (m, 1H), 7.94 - 7.77 (m, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 1H), 7.53 - 7.26 (m, 1H), 6.99 - 6.78 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.12 - 4.86 (m, 1H), 4.53 - 3.40 (m, 6.5H), 3.30 - 3.08 (m, 1.5H), 3.00 - 2.67 (m, 4H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 1.11 (brs, 3H), 1.06 - 0.84 (m, 3H).	586
364.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 - 7.40 (m, 5.4H), 6.89 - 6.73 (m, 0.6H), 6.72 - 6.53 (m, 0.4H), 6.27 - 5.93 (m, 0.6H), 5.19 - 4.73 (m, 1H), 4.42 - 4.09 (m, 2H), 4.06 - 3.45 (m, 7H), 3.26 - 2.66 (m, 8H), 2.24 - 1.63 (m, 4H), 1.30 - 0.81 (m, 6H).	687.0
365.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 - 8.12 (m, 1H), 7.98 (s, 0.6H), 7.89 - 7.14 (m, 4.4H), 6.87 - 6.75 (m, 0.6H), 6.66 - 6.44 (m, 0.4H), 6.23 - 6.11 (m, 0.6H), 6.04 - 5.88 (m, 0.4H), 5.27 - 5.05 (m, 0.6H), 4.96 - 4.81 (m, 0.4H), 4.76 - 3.40 (m, 14H), 3.29 - 3.10 (m, 1H), 2.99 - 2.65 (m, 4H), 2.45 - 1.81 (m, 4H), 1.30 - 0.69 (m, 6H).	724.0
366.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 0.3H), 8.20 (s, 0.7H), 8.02 - 7.75 (m, 2.7H), 7.71 - 7.47 (m, 2H), 6.91 - 6.77 (m, 0.7H), 6.72 - 6.63 (m, 0.3H), 6.24 - 6.08 (m, 0.7H), 4.60 - 4.12 (m, 2.5H), 4.08 - 3.37 (m, 5H), 3.24 - 2.97 (m, 1H), 2.92 - 2.57 (m, 6.5H), 2.30 - 1.86 (m, 3H), 1.23 - 0.85 (m, 6H).	618.1
367.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 - 8.15 (m, 1H), 8.06 - 7.92 (m, 1H), 7.90 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.13 (m, 1H), 7.00 - 6.70 (m, 1H), 6.29 - 6.00 (m, 1H), 4.68 - 3.38 (m, 11H), 3.30 - 2.83 (m, 5H), 2.79 - 2.62 (m, 3H), 1.46 - 0.96 (m, 3H).	577.0
368.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 8.10 - 7.81 (m, 2H), 7.79 - 7.44 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.28 - 5.89 (m, 1H), 4.80 - 3.94 (m, 4H), 3.92 - 3.35 (m, 4H), 3.29 - 3.11 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.94 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.32 (m, 2H).	619.0
369.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.68 - 10.26 (m, 1H), 9.25 - 8.93 (m, 1H), 8.77 - 8.52 (m, 1H), 8.34 - 8.14 (m, 1H), 8.05 - 7.46 (m, 4H), 6.92 - 6.60 (m, 1H), 6.28 - 6.01 (m, 1H), 4.82 - 4.56 (m, 1H), 4.47 - 3.48 (m, 7H), 2.84 - 2.69 (m, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.40 - 2.11 (m, 3H), 1.18 - 0.83 (m, 6H).	671.0

370.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 - 10.25 (m, 0.7H), 10.12 - 9.97 (m, 0.3H), 8.29 - 8.15 (m, 1H), 8.12 - 7.56 (m, 5H), 7.52 - 7.19 (m, 3H), 6.92 - 6.80 (m, 0.7H), 6.67 (s, 0.3H), 6.26 - 6.13 (m, 0.7H), 6.12 - 6.02 (m, 0.3H), 4.75 - 4.57 (m, 0.8H), 4.52 - 4.43 (m, 6.5H), 3.29 - 3.11 (m, 0.7H), 2.90 - 2.54 (m, 4H), 2.44 - 2.15 (m, 3H), 1.18 - 0.75 (m, 6H).	757.8
371.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 - 8.15 (m, 1H), 8.08 - 7.93 (m, 1H), 7.91 - 7.60 (m, 2H), 7.48 - 7.04 (m, 1H), 7.01 - 6.70 (m, 1H), 6.20 - 6.05 (m, 1H), 4.58 - 4.29 (m, 1H), 4.22 - 3.37 (m, 10H), 3.27 - 2.95 (m, 3H), 2.81 - 2.65 (m, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.05 - 1.44 (m, 5H).	603.0
372.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 - 8.14 (m, 1H), 8.06 - 7.92 (m, 1H), 7.91 - 7.67 (m, 2H), 7.48 - 7.28 (m, 1H), 6.97 - 6.74 (m, 1H), 6.21 - 6.03 (m, 1H), 4.16 - 3.34 (m, 9H), 3.30 - 3.04 (m, 4H), 2.80 - 2.61 (m, 3H), 2.27 - 1.68 (m, 4H).	596.9
373.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 - 8.14 (m, 1H), 8.08 - 7.27 (m, 4H), 6.95 (s, 0.4H), 6.79 (s, 0.6H), 6.16 (brs, 1H), 4.85 (s, 0.6H), 4.63 (s, 0.4H), 4.52 - 3.91 (m, 2H), 3.86 - 3.44 (m, 4H), 3.34 - 3.03 (m, 2H), 2.98 - 2.64 (m, 4H), 2.49 - 2.07 (m, 3H), 1.14 - 0.80 (m, 6H).	584.6
374.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 - 8.15 (m, 1H), 8.06 - 7.93 (m, 1H), 7.90 - 7.71 (m, 1H), 7.69 - 7.22 (m, 2H), 6.98 - 6.70 (m, 1H), 6.24 - 6.05 (m, 1H), 4.60 - 3.39 (m, 9H), 3.29 - 2.99 (m, 4H), 2.81 - 2.67 (m, 3H), 2.26 - 1.93 (m, 2H), 1.85 - 1.58 (m, 2H).	597.0
375.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H), 8.23 (d, J = 1.2 Hz, 0.5H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 7.87 - 7.57 (m, 2H), 7.39 (brs, 1H), 6.94 - 6.72 (m, 1H), 6.19 - 6.01 (m, 1H), 4.40 - 3.39 (m, 11.5H), 3.28 - 3.09 (m, 3.5H), 2.68 (t, J = 6.0 Hz, 3H).	598.6
376.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 0.4H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 0.6H), 7.99 (s, 1H), 7.86 - 7.51 (m, 3H), 6.88 - 6.76 (m, 0.6H), 6.67 (m, 0.4H), 6.24 - 6.07 (m, 1H), 5.15 - 5.00 (m, 0.6H), 4.92 - 4.73 (m, 0.4H), 4.48 - 4.08 (m, 2H), 4.02 - 3.38 (m, 10H), 3.28 - 2.63 (m, 7H), 2.62 - 2.55 (m, 0.4H), 2.46 - 1.97 (m, 2.6H), 1.26 - 0.76 (m, 6H).	674.0
377.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 0.3H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 0.7H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.85 - 7.52 (m, 3H), 6.87 - 6.75 (m, 0.7H), 6.70 - 6.60 (m, 0.3H), 6.23 - 6.06 (m, 1H), 5.15 - 4.95 (m, 0.7H), 4.88 - 4.72 (m, 0.3H), 4.45 - 3.91 (m, 2H), 3.87 - 3.38 (m, 5H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 2.95 - 2.57 (m, 8H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.23 - 2.01 (m,	632.0

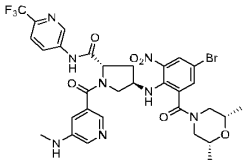
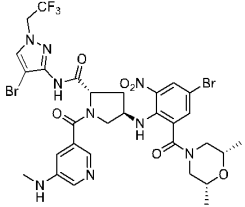
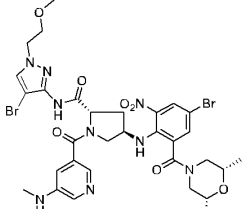
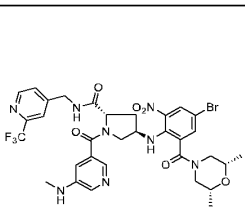
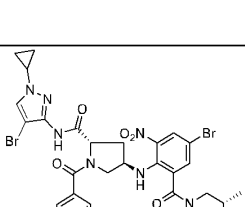
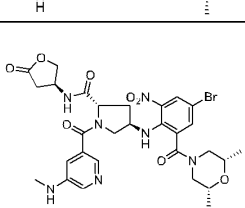
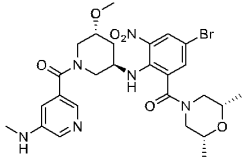
		1H), 1.20 - 0.85 (m, 6H).	
378.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55 - 8.42 (m, 0.65H), 8.39 - 8.14 (m, 1.35H), 8.05 - 7.92 (m, 1H), 7.89 - 7.51 (m, 4H), 6.90 - 6.77 (m, 0.65H), 6.66 (s, 0.35H), 6.25 - 6.02 (m, 1H), 4.60 - 3.45 (m, 9H), 3.27 - 2.93 (m, 2H), 2.92 - 2.62 (m, 5H), 2.45 - 1.99 (m, 4H), 1.21 - 0.82 (m, 6H).	686.6
379.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.29 - 8.12 (m, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 1H), 7.91 - 7.22 (m, 4H), 7.20 - 6.66 (m, 2H), 6.23 - 6.01 (m, 1H), 4.60 - 3.91 (m, 3H), 3.89 - 3.36 (m, 4.4H), 3.27 - 3.05 (m, 0.6H), 2.95 - 2.64 (m, 4H), 2.62 - 2.54 (m, 0.4H), 2.43 - 2.09 (m, 2.6H), 1.21 - 0.79 (m, 6H).	603.6
380.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.89 - 8.42 (m, 1H), 8.35 - 8.14 (m, 1H), 8.08 - 7.92 (m, 1H), 7.89 - 7.49 (m, 3H), 6.93 - 6.59 (m, 1H), 6.38 - 5.94 (m, 1H), 4.81 - 3.40 (m, 9H), 3.26 - 2.99 (m, 1H), 2.86 - 2.64 (m, 4H), 2.42 - 2.02 (m, 3H), 1.24 - 0.85 (m, 6H).	685.8
381.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.31 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.32 - 8.11 (m, 1H), 8.07 - 7.46 (m, 4H), 7.03 - 6.59 (m, 2H), 6.28 - 6.01 (m, 1H), 4.88 - 4.45 (m, 1H), 4.42 - 3.48 (m, 6H), 2.94 - 2.58 (m, 5H), 2.44 - 2.10 (m, 3H), 1.19 - 0.84 (m, 6H).	570.8
382.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 - 8.10 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 - 7.36 (m, 3H), 6.81 (s, 0.75H), 6.68 (s, 0.25H), 6.17 (s, 1H), 4.99 - 3.47 (m, 11H), 2.98 - 2.63 (m, 8H), 2.42 - 2.12 (m, 3H), 1.20 - 0.81 (m, 6H).	681.8
383.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.98 - 9.50 (m, 1H), 8.34 - 8.14 (m, 1H), 8.06 - 7.94 (m, 1H), 7.92 - 7.46 (m, 4H), 6.95 - 6.67 (m, 1H), 6.25 - 5.99 (m, 1H), 4.81 - 4.46 (m, 1H), 4.45 - 3.94 (m, 2H), 3.92 - 3.37 (m, 8H), 3.28 - 3.00 (m, 1H), 2.98 - 2.63 (m, 4H), 2.43 - 2.10 (m, 2H), 1.18 - 0.83 (m, 6H).	761.6
385.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.67 - 10.27 (m, 1H), 8.28 - 8.14 (m, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.92 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.48 (m, 3H), 6.91 - 6.79 (m, 0.7H), 6.70 - 6.58 (m, 0.3H), 6.51 - 6.29 (m, 1H), 6.21 - 6.02 (m, 1H), 4.80 - 3.80 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.66 - 3.38 (m, 3H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.88 - 2.51 (m, 4H), 2.46 - 2.04 (m, 3H), 1.19 - 0.77 (m, 6H).	684.0
386.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.32 - 8.14 (m, 1H), 8.11 - 7.92 (m, 1H), 7.88 - 7.45 (m, 3H), 6.79 (s, 0.7H), 6.67 (s, 0.3H), 6.30 - 6.04 (m, 1H), 5.88 - 5.56 (m, 1H), 4.69 - 3.36 (m, 12H), 3.27 - 3.01 (m, 1H), 2.97 - 2.65 (m, 4H), 2.45 - 1.98 (m, 3H), 1.21 - 0.81 (m, 6H).	660.0

387.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.27 - 10.10 (m, 0.7H), 9.94 - 9.75 (m, 0.3H), 8.31 - 8.14 (m, 1H), 8.07 - 7.52 (m, 5.5H), 7.50 - 7.37 (m, 0.5H), 7.36 - 7.21 (m, 2H), 7.13 - 6.99 (m, 1H), 6.91 - 6.79 (m, 0.7H), 6.68 (s, 0.3H), 6.30 - 6.12 (m, 0.7H), 6.09 - 5.97 (m, 0.3H), 4.71 (s, 0.7H), 4.51 - 3.50 (m, 6.3H), 3.31 - 3.15 (m, 1H), 2.94 - 2.54 (m, 4H), 2.47 - 2.16 (m, 3H), 1.16 - 0.79 (m, 6H).	679.5
388.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 0.4H), 8.20 (s, 0.6H), 8.07 (s, 0.6H), 8.01 - 7.74 (m, 2H), 7.73 - 7.44 (m, 2.4H), 6.90 - 6.74 (m, 0.6H), 6.67 (s, 0.4H), 6.22 - 6.03 (m, 1H), 4.56 - 3.35 (m, 7H), 3.29 - 3.11 (m, 1H), 2.93 - 2.56 (m, 5H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.31 - 1.96 (m, 2H), 1.21 - 0.81 (m, 6H), 0.68 - 0.48 (m, 2H), 0.47 - 0.08 (m, 2H).	643.6
389.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 0.6H), 9.29 (s, 0.4H), 8.55 - 7.56 (m, 7H), 6.16 (s, 0.6H), 5.85 (s, 0.4H), 4.47 - 3.38 (m, 6H), 3.26 - 2.85 (m, 3H), 2.07 - 1.38 (m, 10H).	688.6
390.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 - 8.47 (m, 0.7H), 8.39 - 8.16 (m, 1.3H), 8.06 - 7.93 (m, 1H), 7.92 - 7.54 (m, 3H), 7.38 - 7.17 (m, 4H), 7.07 - 6.92 (m, 0.7H), 6.91 - 6.78 (m, 0.7H), 6.73 (m, 0.3H), 6.23 - 6.04 (m, 1H), 4.73 - 3.43 (m, 9H), 3.24 - 3.07 (m, 1H), 2.91 - 2.65 (m, 4H), 2.47 - 2.04 (m, 3H), 1.32 - 0.82 (m, 6H).	694.0
391.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 - 8.15 (m, 1H), 8.10 - 7.97 (m, 1H), 7.93 - 7.80 (m, 1H), 7.78 - 7.48 (m, 2H), 7.02 - 6.82 (m, 1H), 6.34 - 6.10 (m, 1H), 5.07 - 4.63 (m, 1H), 4.49 - 3.40 (m, 6H), 3.28 - 2.79 (m, 2H), 2.78 - 2.58 (m, 4H), 2.46 - 2.10 (m, 2H), 1.20 - 0.79 (m, 6H).	585.7
392.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 - 8.11 (m, 1H), 8.07 - 7.74 (m, 3H), 7.73 - 7.34 (m, 3H), 6.98 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.5H), 6.25 - 6.03 (m, 1H), 5.19 - 4.70 (m, 1H), 4.51 - 3.98 (m, 2H), 3.95 - 3.35 (m, 8H), 3.29 - 3.06 (m, 1H), 2.96 - 2.61 (m, 4H), 2.43 - 2.21 (m, 2H), 1.13 - 0.81 (m, 6H).	664.6
393.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (s, 0.65H), 8.37 - 8.15 (m, 1.35H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.87 - 7.50 (m, 4H), 6.90 - 6.76 (m, 0.65H), 6.68 (s, 0.35H), 6.23 - 6.12 (m, 0.65H), 6.11 - 6.01 (m, 0.35H), 4.59 - 3.40 (m, 10.35H), 3.28 - 2.94 (m, 1.65H), 2.91 - 2.66 (m, 4H), 2.46 - 1.77 (m, 4H), 1.20 - 0.86 (m, 6H).	687.0
394.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 0.3H), 8.20 (s, 0.7H), 8.15 - 7.88 (m, 2H), 7.87 - 7.48 (m, 3H), 6.90 - 6.75 (m, 0.7H), 6.68 (s, 0.3H), 6.25 - 6.02 (m, 1H), 4.65 - 3.89 (m, 3H), 3.88 - 3.35 (m, 5.5H), 3.29 - 2.93 (m, 6.5H), 2.92 - 2.61 (m, 4H), 2.45 - 1.92 (m, 3H),	661.6

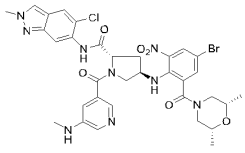
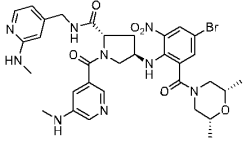
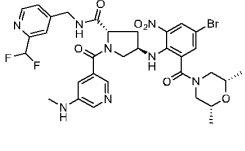
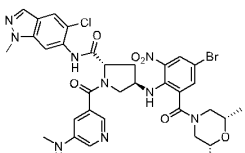
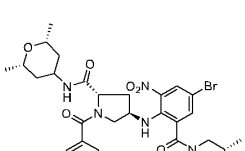
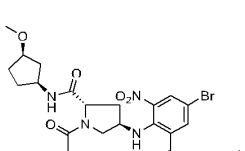
		1.20 - 0.81 (m, 5H).	
395.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.76 - 8.59 (m, 0.7H), 8.56 - 8.36 (m, 2.3H), 8.26 (s, 0.3H), 8.21 (s, 0.7H), 8.06 - 7.94 (m, 1H), 7.92 - 7.46 (m, 3H), 7.34 - 7.22 (m, 1.4H), 6.95 - 6.67 (m, 1.6H), 6.25 - 6.06 (m, 1H), 4.76 - 4.46 (m, 1H), 4.44 - 3.94 (m, 4H), 3.91 - 3.37 (m, 4H), 3.30 - 3.09 (m, 1H), 2.97 - 2.61 (m, 4H), 2.45 - 2.06 (m, 3H), 1.20 - 0.83 (m, 6H).	694.6
396.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.35 - 9.06 (m, 1H), 8.34 - 8.10 (m, 1H), 8.08 - 7.38 (m, 4H), 6.93 - 6.50 (m, 1H), 6.31 - 6.05 (m, 1H), 5.61 - 5.30 (m, 1H), 4.46 - 4.00 (m, 2H), 3.99 - 3.44 (m, 4H), 3.26 - 3.05 (m, 1H), 2.94 - 2.51 (m, 5H), 2.46 - 2.13 (m, 2H), 1.13 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3H), 0.97 (brs, 3H).	628.6
397.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36 - 8.09 (m, 2H), 8.05 - 7.47 (m, 5H), 6.93 - 6.68 (m, 1H), 6.28 - 5.99 (m, 1H), 4.72 - 3.40 (m, 8H), 3.23 - 2.97 (m, 3H), 2.92 - 2.64 (m, 4H), 2.43 - 1.92 (m, 4H), 1.87 - 1.63 (m, 1H), 1.21 - 0.81 (m, 6H).	686.6
398.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36 - 7.54 (m, 3H), 7.39 - 6.02 (m, 2H), 5.97 - 4.76 (m, 1H), 4.51 - 3.50 (m, 8H), 2.98 - 2.57 (m, 4H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.24 - 1.38 (m, 3H), 1.33 - 0.90 (m, 6H).	599.6
399.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.74 - 9.36 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 0.3H), 8.21 (s, 0.7H), 8.10 - 7.45 (m, 6H), 6.94 - 6.70 (m, 1H), 6.27 - 6.01 (m, 1H), 5.00 - 4.75 (m, 0.7H), 4.74 - 4.59 (m, 0.3H), 4.47 - 3.73 (m, 6H), 3.69 - 3.35 (m, 4H), 3.28 - 3.09 (m, 1H), 2.97 - 2.61 (m, 4H), 2.45 - 2.14 (m, 2H), 1.10 - 0.63 (m, 6H).	767.4
400.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.48 - 9.11 (m, 1H), 8.95 - 8.59 (m, 1H), 8.33 - 8.09 (m, 1H), 7.85 - 7.28 (m, 3H), 7.25 - 6.28 (m, 1H), 5.29 - 4.68 (m, 1H), 4.57 - 3.82 (m, 5H), 3.41 - 3.03 (m, 2H), 3.01 - 2.65 (m, 4H), 2.44 - 2.06 (m, 3H), 1.18 - 0.82 (m, 6H).	651.8
401.		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.29 - 9.82 (m, 1H), 8.42 - 8.13 (m, 1H), 8.06 - 7.51 (m, 5H), 7.44 (brs, 0.7H), 7.38 - 7.24 (m, 0.3H), 6.90 - 6.76 (m, 0.7H), 6.66 (s, 0.3H), 6.26 - 6.12 (m, 0.7H), 6.11 - 5.99 (m, 0.3H), 4.72 - 4.55 (m, 0.7H), 4.45 - 3.42 (m, 10.3H), 2.88 - 2.68 (m, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.09 (m, 3H), 1.17 - 0.81 (m, 6H).	684.0

402.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 - 7.91 (m, 3H), 7.88 - 7.48 (m, 3H), 6.90 - 6.73 (m, 0.6H), 6.68 (s, 0.4H), 6.23 - 6.01 (m, 1H), 4.68 - 3.41 (m, 13H), 3.27 - 3.07 (m, 0.6H), 3.00 - 2.64 (m, 4.4H), 2.46 - 1.98 (m, 3H), 1.96 - 1.68 (m, 1H), 1.21 - 0.76 (m, 6H).	673.6
403.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.09 - 7.93 (m, 1H), 7.80 - 7.57 (m, 2H), 7.37 - 6.92 (m, 1H), 6.88 - 6.70 (m, 1H), 6.34 - 6.04 (m, 1H), 5.72 - 5.26 (m, 1H), 4.56 - 3.36 (m, 5H), 3.25 - 2.93 (m, 2H), 2.90 - 2.67 (m, 4H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.19 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.57 (m, 2H), 1.19 - 1.09 (m, 3H), 1.07 - 0.91 (m, 3H).	599.6
404.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 - 8.09 (m, 1.6H), 8.06 - 7.48 (m, 4.4H), 6.91 - 6.75 (m, 0.6H), 6.66 (s, 0.4H), 6.27 - 6.11 (m, 0.6H), 6.11 - 5.99 (m, 0.4H), 4.65 - 3.53 (m, 9H), 3.26 - 3.01 (m, 5H), 2.95 - 2.55 (m, 8H), 2.45 - 1.78 (m, 6.4H), 1.65 - 1.49 (m, 0.6H), 1.19 - 1.09 (m, 3H), 1.07 - 0.88 (m, 3H).	730.6
405.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 - 8.17 (m, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.91 - 7.30 (m, 3H), 6.97 - 6.78 (m, 1H), 6.23 - 6.06 (m, 1H), 4.52 - 3.47 (m, 12H), 3.29 - 3.01 (m, 5H), 2.97 - 2.65 (m, 4H), 2.61 - 2.53 (m, 0.5H), 2.47 - 2.38 (m, 0.5H), 1.19 - 0.88 (m, 6H).	635.0
406.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 0.1H), 8.32 - 8.15 (m, 0.9H), 7.81 - 7.23 (m, 3H), 7.14 - 6.90 (m, 1H), 6.15 - 5.96 (m, 1H), 4.50 - 4.22 (m, 1H), 4.17 - 3.38 (m, 8H), 3.28 - 3.02 (m, 4H), 3.01 - 2.78 (m, 1H), 2.76 - 2.64 (m, 3H), 2.61 - 2.54 (m, 0.5H), 2.45 - 2.34 (m, 0.5H), 1.21 - 0.83 (m, 6H).	608.9
407.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 - 10.70 (m, 0.7H), 10.65 - 10.45 (m, 0.3H), 8.34 - 8.14 (m, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 0.7H), 7.96 - 7.90 (m, 0.3H), 7.90 - 7.72 (m, 1H), 7.71 - 7.51 (m, 2H), 6.97 - 6.78 (m, 0.7H), 6.75 - 6.38 (m, 1.3H), 6.26 - 6.02 (m, 1H), 4.84 - 4.61 (m, 0.7H), 4.56 - 3.81 (m, 3.3H), 3.79 - 3.40 (m, 7H), 2.95 - 2.58 (m, 4H), 2.43 - 2.01 (m, 3H), 1.19 - 0.81 (m, 6H).	717.8
408.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.13 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.65 - 8.09 (m, 3H), 7.85 - 7.19 (m, 2H), 4.55 - 3.40 (m, 9H), 3.29 - 3.01 (m, 4H), 2.99 - 2.73 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 0.5H), 2.42 - 2.25 (m, 0.5H), 1.23 - 0.68 (m, 6H).	601.9

409.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 - 9.44 (m, 1H), 8.32 - 8.14 (m, 1H), 8.06 - 7.50 (m, 5H), 6.92 - 6.60 (m, 1H), 6.23 - 6.01 (m, 1H), 4.84 - 4.51 (m, 1H), 4.44 - 3.51 (m, 8H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.92 - 2.63 (m, 5H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.12 (m, 1H), 1.40 - 1.27 (m, 3H), 1.15 - 0.86 (m, 6H).	775.8
410.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 - 9.33 (m, 1H), 8.32 - 8.14 (m, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 1H), 7.96 - 7.46 (m, 4H), 6.94 - 6.71 (m, 1H), 6.70 - 6.56 (m, 1H), 6.24 - 6.10 (m, 1H), 4.76 (s, 0.7H), 4.57 (s, 0.3H), 4.45 - 3.55 (m, 5H), 3.53 - 3.43 (m, 5H), 2.94 - 2.62 (m, 4H), 2.47 - 2.15 (m, 3H), 1.15 - 0.88 (m, 6H).	744.4
411.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 - 9.41 (m, 1H), 8.37 - 8.15 (m, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 1H), 7.94 - 7.38 (m, 4H), 6.85 (s, 0.7H), 6.73 (s, 0.3H), 6.28 - 5.98 (m, 1H), 4.82 - 4.53 (m, 1H), 4.21 - 3.69 (m, 7H), 3.59 - 3.45 (m, 2H), 2.79 - 2.63 (m, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.29 - 1.48 (m, 6H).	767.4
412.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 - 9.33 (m, 1H), 8.32 - 8.14 (m, 1H), 8.12 - 7.50 (m, 5H), 6.89 - 6.65 (m, 0.7H), 6.65 (s, 0.3H), 6.23 - 6.12 (m, 0.7H), 6.11 - 6.01 (m, 0.3H), 4.94 - 4.54 (m, 1H), 4.43 - 3.92 (m, 2H), 3.90 - 3.72 (m, 4H), 3.70 - 3.38 (m, 3H), 3.29 - 3.16 (m, 1H), 2.92 - 2.65 (m, 3H), 2.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1.7H), 2.87 - 2.07 (m, 1.3H), 1.17 - 0.76 (m, 6H).	765.4
413.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 - 8.38 (m, 0.6H), 8.36 - 8.13 (m, 1.4H), 8.05 - 7.90 (m, 1H), 7.87 - 7.50 (m, 3H), 6.89 - 6.73 (m, 0.6H), 6.64 (s, 0.4H), 6.26 - 5.99 (m, 1H), 4.58 - 3.35 (m, 12H), 3.29 - 3.14 (m, 5H), 2.96 - 2.63 (m, 6H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.34 - 1.96 (m, 2H), 1.20 - 0.86 (m, 6H).	716.9
414.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 - 8.11 (m, 1H), 8.05 - 7.47 (m, 5H), 7.03 - 6.77 (m, 1H), 6.49 - 6.26 (m, 1H), 6.20 - 6.05 (m, 1H), 5.20 - 4.77 (m, 1H), 4.53 - 3.97 (m, 2H), 3.92 - 3.32 (m, 8H), 3.30 - 3.10 (m, 1H), 2.88 - 2.60 (m, 4H), 2.49 - 2.26 (m, 2H), 1.08 - 0.87 (m, 6H).	664.9
415.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.91 (s, 0.8H), 10.58 (s, 0.2H), 8.30 - 8.18 (m, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 0.8H), 7.95 - 7.79 (m, 1H), 7.78 - 7.56 (m, 2.2H), 7.55 - 7.10 (m, 2H), 6.94 - 6.77 (m, 0.8H), 6.65 (s, 0.2H), 6.26 - 6.12 (m, 0.8H), 6.11 - 6.01 (m, 0.2H), 4.79 - 4.60 (m, 0.8H), 4.55 - 3.37 (m, 7H), 3.27 - 3.15 (m, 0.2H), 2.97 - 2.68 (m, 3.2H), 2.64 - 2.54 (m, 0.8H), 2.44 - 2.17 (m, 3H), 1.19 - 0.77 (m, 6H).	698.9

416.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 - 10.72 (m, 0.8H), 10.52 (s, 0.2H), 9.09 - 8.85 (m, 0.8H), 8.82 - 8.65 (m, 0.2H), 8.47 - 8.08 (m, 2H), 8.05 - 7.45 (m, 5H), 6.97 - 6.78 (m, 0.8H), 6.68 (s, 0.2H), 6.19 (m, 0.8H), 6.06 (m, 0.2H), 4.86 - 3.39 (m, 8H), 3.28 - 3.07 (m, 1H), 2.93 - 2.58 (m, 4H), 2.40 - 2.17 (m, 2H), 1.16 - 0.78 (m, 6H).	749.2
417.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.21 - 9.76 (m, 1H), 8.34 - 8.16 (m, 1H), 8.14 - 7.94 (m, 2H), 7.90 - 7.49 (m, 3H), 6.95 - 6.79 (m, 0.8H), 6.76 - 6.67 (m, 0.2H), 6.24 - 6.12 (m, 0.8H), 6.11 - 6.03 (m, 0.2H), 5.23 - 4.97 (m, 2H), 4.70 (s, 0.8H), 4.57 (s, 0.2H), 4.32 - 3.39 (m, 7H), 3.24 - 3.04 (m, 1H), 2.96 - 2.64 (m, 4H), 2.45 - 2.16 (m, 2H), 1.20 - 0.82 (m, 6H).	829.8
418.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.08 - 9.54 (m, 1H), 8.34 - 8.12 (m, 1H), 8.04 - 7.46 (m, 5H), 6.97 - 6.63 (m, 1H), 6.26 - 6.00 (m, 1H), 4.76 - 4.46 (m, 1H), 4.42 - 3.35 (m, 11H), 3.30 - 3.00 (m, 4H), 2.96 - 2.75 (m, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 3H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.31 - 2.10 (m, 1H), 1.19 - 0.82 (m, 6H).	805.4
419.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 - 8.75 (m, 0.8H), 8.69 (d, J = 4.8 Hz, 0.8H), 8.63 (d, J = 4.8 Hz, 0.2H), 8.57 - 8.48 (m, 0.2H), 8.26 (s, 0.2H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 0.8H), 8.05 - 7.94 (m, 1H), 7.90 - 7.53 (m, 4.8H), 7.16 - 7.03 (m, 0.2H), 6.91 - 6.80 (m, 0.8H), 6.71 (s, 0.2H), 6.24 - 6.08 (m, 1H), 4.76 - 3.95 (m, 5H), 3.93 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.40 (m, 3H), 3.26 - 3.10 (s, 1H), 2.90 - 2.64 (m, 4H), 2.48 - 2.14 (m, 3H), 1.16 - 0.86 (m, 6H).	764.2
420.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.03 - 9.59 (m, 1H), 8.32 - 8.14 (m, 1H), 8.10 - 7.49 (m, 5H), 6.97 - 6.61 (m, 1H), 6.26 - 5.84 (m, 1H), 4.79 - 4.46 (m, 1H), 4.43 - 3.39 (m, 8H), 3.29 - 3.07 (m, 1H), 2.91 - 2.66 (m, 4H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.31 - 2.12 (m, 1H), 1.20 - 0.81 (m, 10H).	787.4
421.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 - 8.39 (m, 1H), 8.33 - 8.13 (m, 1H), 8.07 - 7.91 (m, 1H), 7.89 - 7.42 (m, 3H), 6.88 - 6.77 (m, 0.6H), 6.67 (s, 0.4H), 6.28 - 6.03 (m, 1H), 4.67 - 3.39 (m, 10.4H), 3.26 - 3.11 (m, 0.6H), 2.99 - 2.66 (m, 5H), 2.44 - 2.11 (m, 3.4H), 2.04 - 1.91 (m, 0.6H), 1.19 - 1.07 (m, 3H), 1.06 - 0.89 (m, 3H).	687.8
422.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 - 7.35 (m, 3H), 6.77 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.64 - 3.98 (m, 2H), 3.92 - 3.36 (m, 6H), 3.30 - 2.80 (m, 6H), 2.70 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.47 - 1.63 (m, 3H), 1.28 - 0.87 (m, 6H).	605.2

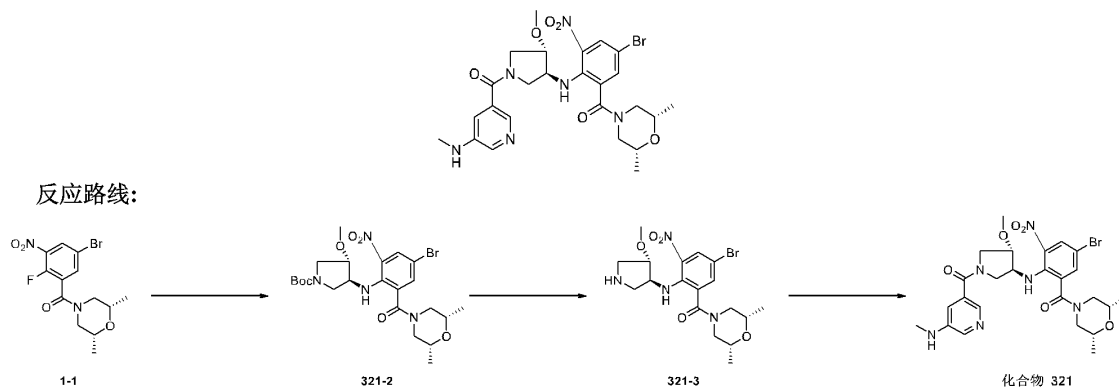
423.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.38 - 7.94 (m, 2H), 7.80 - 7.37 (m, 3H), 6.57 - 6.30 (m, 1H), 4.54 - 3.47 (m, 9H), 3.30 - 2.99 (m, 4H), 2.97 - 2.78 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 1.25 - 0.68 (m, 6H).	601.0
424.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 - 9.95 (m, 1H), 9.06 (d, J = 2.4 Hz, 0.75H), 9.01 (d, J = 2.0 Hz, 0.25H), 8.88 (d, J = 2.8 Hz, 0.75H), 8.83 (s, 0.25H), 8.58 - 8.48 (m, 1H), 8.28 - 8.11 (m, 2H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.91 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.44 (m, 3H), 6.93 - 6.63 (m, 1H), 6.26 - 6.06 (m, 1H), 4.86 - 3.36 (m, 7H), 3.15 - 3.01 (m, 1H), 2.93 - 2.79 (m, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 1.12 - 0.87 (m, 6H).	824.0
425.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 - 9.75 (m, 0.6H), 9.68 - 9.49 (m, 0.4H), 8.45 (s, 0.6H), 8.41 (s, 0.4H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 0.4H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 0.6H), 8.05 - 7.95 (m, 1H), 7.93 - 7.35 (m, 4.6H), 7.15 - 6.99 (m, 0.4H), 6.93 - 6.70 (m, 1H), 6.24 - 6.08 (m, 1H), 4.85 (brs, 0.6H), 4.67 (brs, 0.4H), 4.53 - 3.97 (m, 5H), 3.95 - 3.38 (m, 4.4H), 3.28 - 3.09 (m, 0.6H), 2.99 - 2.61 (m, 4H), 2.49 - 2.14 (m, 3H), 1.20 - 0.59 (m, 6H).	768.0
426.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 - 8.66 (m, 0.75H), 8.58 - 8.40 (m, 0.25H), 8.26 (s, 0.25H), 8.21 (s, 0.75H), 8.16 (d, J = 5.2 Hz, 0.75H), 8.11 (d, J = 4.8 Hz, 0.25H), 8.04 - 7.95 (m, 1H), 7.93 - 7.50 (m, 3H), 7.27 (s, 0.75H), 7.08 (s, 0.75H), 6.94 - 6.65 (m, 1.5H), 6.26 - 6.05 (m, 1H), 4.77 - 3.40 (m, 9.25H), 3.23 - 3.04 (m, 0.75H), 2.94 - 2.62 (m, 4H), 2.46 - 2.11 (m, 3H), 1.19 - 0.79 (m, 6H).	713.1
427.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.16 - 10.89 (m, 0.8H), 10.67 (s, 0.2H), 8.71 - 8.57 (m, 1H), 8.47 - 8.16 (m, 1.8H), 8.15 - 7.98 (m, 1H), 7.95 - 7.82 (m, 1H), 7.81 - 7.48 (m, 3.2H), 6.97 - 6.81 (m, 0.8H), 6.66 (s, 0.2H), 6.29 - 6.13 (m, 0.8H), 6.11 - 6.00 (m, 0.2H), 4.81 - 4.64 (m, 0.8H), 4.57 - 4.44 (m, 0.2H), 4.43 - 3.36 (m, 6.5H), 3.30 - 3.14 (m, 0.5H), 2.94 - 2.53 (m, 4H), 2.49 - 2.15 (m, 3H), 1.13 - 0.83 (m, 6H).	749.0
428.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.79 - 11.61 (m, 0.8H), 11.48 - 11.34 (m, 0.2H), 9.00 - 8.84 (m, 1H), 8.40 - 7.46 (m, 6H), 6.99 - 6.77 (m, 0.8H), 6.66 (s, 0.2H), 6.21 (s, 0.8H), 6.10 (s, 0.2H), 4.96 - 4.63 (m, 1H), 4.48 - 3.42 (m, 6.2H), 3.28 - 3.07 (m, 0.8H), 2.90 - 2.68 (m, 3.5H), 3.59 - 2.54 (m, 0.5H), 2.49 - 2.09 (m, 3H), 1.21 - 0.81 (m, 6H).	750.0

429.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 - 9.55 (m, 0.7H), 9.50 - 9.36 (m, 0.3H), 8.32 (s, 0.7H), 8.31 (s, 0.3H), 8.29 - 8.24 (m, 0.3H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 0.7H), 8.05 - 7.96 (m, 1.6H), 7.95 - 7.52 (m, 4.4H), 6.94 - 6.82 (m, 0.7H), 6.75 (s, 0.3H), 6.28 - 6.07 (m, 1H), 4.93 (brs, 0.7H), 4.72 (brs, 0.3H), 4.47 - 3.70 (m, 6H), 3.67 - 3.38 (m, 3.4H), 3.30 - 3.14 (m, 0.6H), 2.92 - 2.61 (m, 4H), 2.48 - 2.21 (m, 3H), 1.08 - 0.66 (m, 6H).	768.0
430.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 - 8.46 (m, 0.7H), 8.41 - 8.17 (m, 1.3H), 8.04 - 7.95 (m, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 1.8H), 7.74 - 7.55 (m, 2.2H), 6.90 - 6.78 (m, 0.7H), 6.73 (s, 0.3H), 6.46 - 6.25 (m, 2.5H), 6.22 - 6.02 (m, 1.5H), 4.62 (s, 0.7H), 4.51 - 3.42 (m, 8.6H), 3.28 - 3.11 (m, 0.7H), 3.08 - 2.65 (m, 7H), 2.46 - 2.11 (m, 3H), 1.18 - 0.86 (m, 6H).	724.0
431.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 - 8.69 (m, 0.8H), 8.67 - 8.43 (m, 1.2H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 0.2H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 0.8H), 8.05 - 7.93 (m, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 0.8H), 7.80 - 7.53 (m, 3H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.09 - 6.69 (m, 2.2H), 6.24 - 6.07 (m, 1H), 4.73 - 3.93 (m, 5.2H), 3.91 - 3.37 (m, 4H), 3.27 - 3.06 (m, 0.8H), 2.91 - 2.64 (m, 4H), 2.46 - 2.07 (m, 3H), 1.18 - 0.86 (m, 6H).	745
432.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 - 9.70 (m, 0.7H), 9.67 - 9.54 (m, 0.3H), 8.27 (d, J = 1.6 Hz, 0.3H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 0.7H), 8.20 - 8.05 (m, 0.8H), 8.04 - 7.95 (m, 2.5H), 7.93 - 7.81 (m, 1.2H), 7.80 - 7.54 (m, 2.5H), 6.96 - 6.83 (m, 0.7H), 6.82 - 6.71 (m, 0.3H), 6.29 - 6.06 (m, 1H), 5.14 - 4.90 (m, 0.7H), 4.85 - 4.72 (m, 0.3H), 4.52 - 3.99 (m, 5H), 3.97 - 3.73 (m, 1H), 3.70 - 3.46 (m, 3H), 3.27 - 3.00 (m, 1H), 2.92 - 2.61 (m, 4.5H), 2.45 - 2.16 (m, 2.5H), 1.14 - 0.71 (m, 6H).	768.0
433.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H), 8.22 (s, 0.5H), 8.14 - 8.02 (m, 0.5H), 8.01 - 7.96 (m, 0.5H), 7.95 - 7.56 (m, 4H), 6.86 - 6.75 (m, 0.5H), 6.72 - 6.63 (m, 0.5H), 6.22 - 6.13 (m, 0.5H), 6.12 - 6.04 (m, 0.5H), 4.64 (brs, 0.5H), 4.54 - 4.15 (m, 2H), 4.00 (brs, 1H), 3.88 - 3.38 (m, 6.5H), 3.29 - 3.04 (m, 1H), 2.96 - 2.63 (m, 4H), 2.47 - 1.90 (m, 3H), 1.71 - 1.48 (m, 1H), 1.44 - 1.19 (m, 2H), 1.17 - 0.89 (m, 13H).	716.0
434.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 0.4H), 8.21 (s, 0.6H), 8.06 - 7.90 (m, 1.6H), 7.86 - 7.53 (m, 3.4H), 6.89 - 6.76 (m, 0.6H), 6.67 (s, 0.4H), 6.24 - 6.12 (m, 0.6H), 6.11 - 6.02 (m, 0.4H), 4.61 - 4.11 (m, 2.6H), 4.09 - 3.90 (m, 1H), 3.88 - 3.35 (m, 6H), 3.27 - 3.06 (m, 3.4H), 2.96 - 2.64 (m, 4H), 2.63 - 2.54 (m, 0.4H), 2.48 - 2.37 (m, 0.6H), 2.34 - 1.96 (m, 3H), 1.91 - 1.18 (m, 5H), 1.16 - 0.86 (m, 6H).	702.0

435.		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.87 (s, 0.7H), 9.71 - 9.53 (m, 0.3H), 8.27 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 0.3H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 0.6H), 8.14 - 7.95 (m, 2H), 7.93 - 7.49 (m, 4.7H), 7.30 - 7.12 (m, 0.3H), 6.97 - 6.71 (m, 1H), 6.24 - 6.08 (m, 1H), 4.86 (s, 0.7H), 4.68 (s, 0.3H), 4.48 - 3.98 (m, 5H), 3.96 - 3.74 (m, 1H), 3.70 - 3.38 (m, 3.5H), 3.29 - 3.12 (m, 0.5H), 2.97 - 2.64 (m, 4H), 2.48 - 2.06 (m, 3H), 1.10 - 0.63 (m, 6H).	768.0
------	--	--	-------

实施例 321

(5-溴-2-((3*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-(5-(甲氨基)烟碱酰)吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 1-1 (886 mg, 3.37 mmol)、(3*S*, 4*S*)-3-氨基-4-甲氧基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (800 mg, 3.70 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (1.3 g, 10.11 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (17 mL) 中。然后该反应体系在 80°C 下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (60 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 321-2 (1.7 g, 收率 90%)。

MS (ESI) M/Z: 457.0 [M-99]⁺.

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 321-2 (1.7 g, 3.06 mmol) 溶于二氯甲烷溶液 (15 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 缓慢滴加 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (7.6 mL)。然后该反应体系在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 321-3 粗品(1.6 g)。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将 5-(氨基基)烟酸 (630 mg, 4.15 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (17 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (2.23 g, 17.3 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (1.97 g, 5.19 mmol) 和化合物 321-3 (1.7 g, 3.46 mmol)。然后该反应体系在 0°C 条件下搅拌 30 分钟。

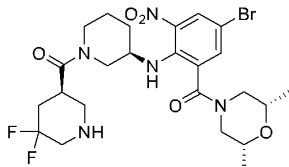
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (60 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后向所得有机相中加入水 (30 mL), 混合液用盐酸调节 pH 至 4~5, 所得有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL)、饱和食盐水 (20 mL) 洗涤。最后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到标题化合物 321 (1.088 g, 收率 53%)。

MS (ESI) M/Z: 591.2 [M+H]⁺.

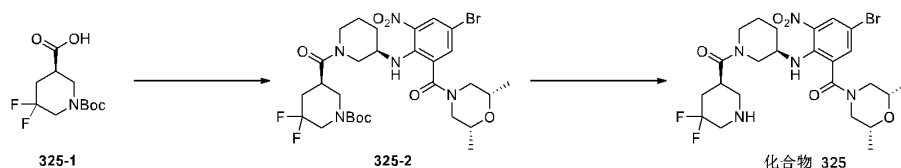
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.36 - 8.16 (m, 1H), 8.08 - 7.94 (m, 1H), 7.91 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.22 (m, 1H), 6.96 - 6.75 (m, 1H), 6.23 - 6.06 (m, 1H), 4.48 - 4.19 (m, 1H), 4.14 - 3.39 (m, 9H), 3.29 - 3.01 (m, 4H), 2.99 - 2.65 (m, 4H), 1.25 - 0.81 (m, 6H).

实施例 325

(5-溴-2-((R)-1-((R)-5,5-二氟哌啶-3-羰基)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)((2R, 6S)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在 0°C 条件下, 将化合物 **325-1** (16 mg, 0.06 mmol) 和 ((5-溴-3-硝基-2-((R)-哌啶-3-基)氨基)苯基)((2R, 6S)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮 (32 mg, 0.72 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.6 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸盐 (14.9 mg, 0.04 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (11.7 mg, 0.09 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (15 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **325-2** (36 mg)。

MS (ESI) M/Z : 588.2 $[M+99]$ 。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 **325-2** (36 mg, 0.052 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.6 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.6 mL)。然后该反应体系继续搅拌 2 小时。

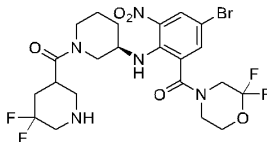
LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。所得残余物用饱和碳酸氢铵水溶液调节 pH 至 8, 所得残余物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 **325** (21.77 mg)。

MS (ESI) M/Z : 588.2 $[M+H]^+$ 。

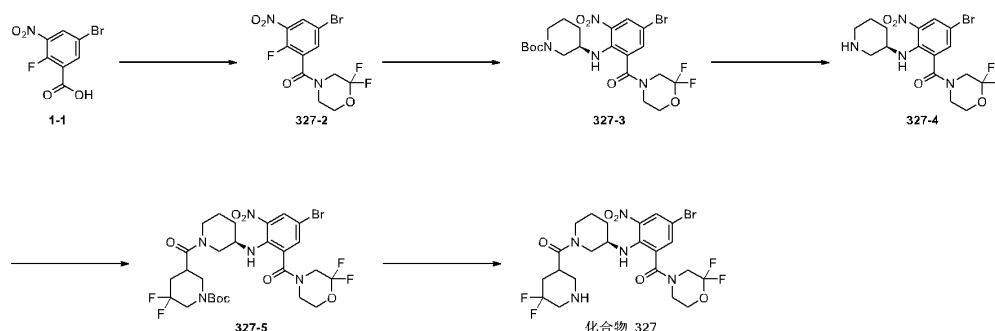
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.97 - 7.55 (m, 2H), 4.48 - 4.23 (m, 1H), 3.97 - 3.32 (m, 7H), 3.28 - 3.13 (m, 1H), 3.12 - 2.58 (m, 6H), 2.47 - 2.18 (m, 2H), 2.17 - 1.24 (m, 6H), 1.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.01 (brs, 3H)。

实施例 327

(5-溴-2-((3R)-1-(5,5-二氟哌啶-3-羰基)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)((2,2-二氟吗啉基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 1-1 (120 mg, 0.454 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2,2-二氟吗啉 (80.58 mg, 0.505 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基胍六氟磷酸酯 (288 mg, 0.757 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (326.37 mg, 2.53 mmol)。然后该反应体系在 0°C 下搅拌 30 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 327-2 (120 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 369.0 [*M*+*H*]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 327-2 (120 mg, 0.325 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入 (*R*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (78.14 mg, 0.390 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (98 mg, 0.975 mmol)。然后该反应体系升至 80°C, 搅拌 4 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 327-3 (180 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 449.0 [*M*+*H*]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 327-3 (180 mg, 0.327 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL) 中。随后, 缓慢滴加 4*M* 盐酸-1,4-二氧六环溶液 (2 mL)。然后该反应体系在室温下搅拌 4 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液过滤蒸馏浓缩。得到化合物 327-4 (100 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 451.0 [*M*+*H*]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 将化合物 327-4 (10.99 mg, 0.023 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 1-(叔丁氧羰基)-5,5-二氟哌啶-3-羧酸 (5 mg, 0.019 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基胍六氟磷酸酯 (10.7 mg, 0.028 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (12.18 mg, 0.094 mmol)。然后该反应体系在 0°C 下搅拌 30 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 327-5 (10 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 640.0 [*M*+*H*]⁺。

步骤 E: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 327-5 (10 mg, 0.014 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL) 中。随后, 缓慢滴加 4*M* 盐酸-1,4-二氧六环溶液 (1 mL)。然后该反应体系在室温下搅拌 1 小时。

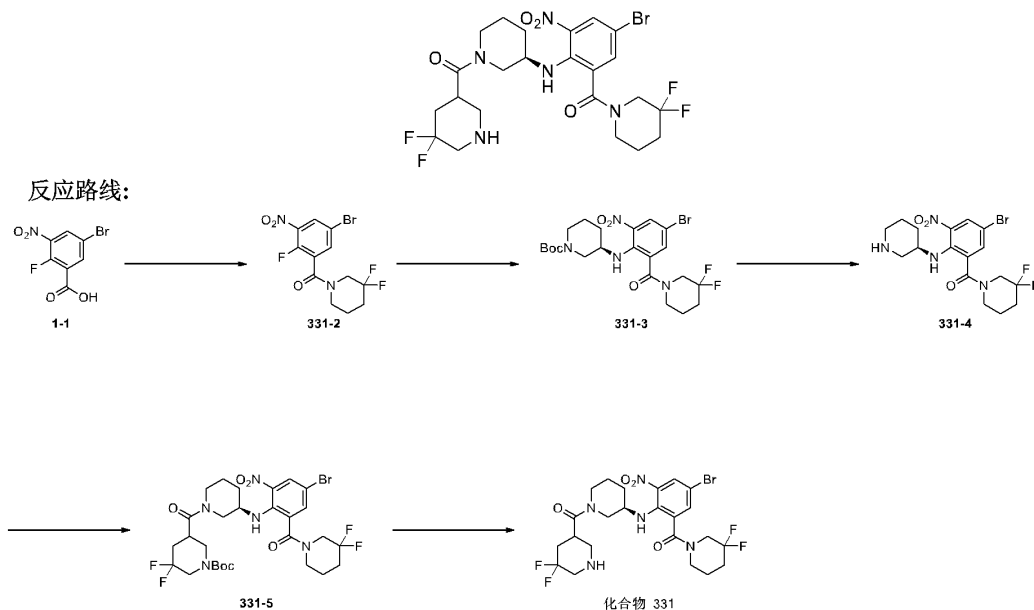
LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液蒸馏浓缩。所得残留物经反相柱纯化得到标题化合物 327 (6.14 mg, 产率: 71.71%)。

MS (ESI) *M/Z*: 596.0 [*M*+*H*]⁺。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.45 - 8.36 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 4.32 - 3.60 (m, 9H), 3.13 - 3.00 (m, 3H), 2.91 - 2.69 (m, 1.5H), 2.62 - 2.37 (m, 1.5H), 2.31 - 1.89 (m, 4H), 1.88 - 1.55 (m, 3H)。

实施例 331

(5-溴-2-((3R)-1-(5,5-二氟哌啶-3-羰基)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)(3,3-二氟哌啶-1-基)甲酮



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 331-1 (50 mg, 0.19 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.95 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (70 mg, 0.57 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (101 mg, 0.27 mmol) 和 3,3-二氟吡啶 (36 mg, 0.23 mmol)。然后该反应体系在 0°C 下搅拌 10 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (5 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (10 mL $\times$ 3 次) 洗涤。所得残留物所得残余物用硅胶柱层析纯化得到产物 331-2 (51 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 367.0 [*M*+H]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 331-2 (51 mg, 0.14 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.7 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 (*R*)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (33 mg, 0.17 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (55 mg, 0.42 mmol)。然后该反应体系在 80°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (25 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 331-3 (70 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 447.0 [*M*-99]。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 331-3 (70 mg, 0.13 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.33 mL) 中。随后, 向反应体系中缓慢滴加 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.33 mL)。然后该反应体系继续搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应体系减压浓缩。得到化合物 331-4 (58mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 447.0 [*M*+H]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 将化合物 1-(叔丁氧羰基)-5,5-二氟哌啶-3-羧酸 (5.4 mg, 0.02 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.10 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (7.7 mg, 0.06 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (10 mg, 0.03 mmol) 和化合物 1-4 (11 mg, 0.03 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 10 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (30 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到化合物 331-5 (11.8 mg)。

MS (ESI) M/Z: 594.0 [M-99]。

步骤 E: 在室温条件下, 将化合物 331-5 (11.8 mg, 0.02 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.1 mL) 中。随后, 向反应体系中缓慢滴加 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.1 mL)。然后该反应体系继续搅拌 12 小时。

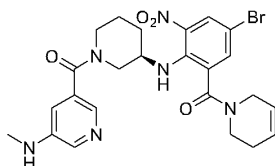
LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。所得残余物溶于水 (1.5 mL), 混合液用 10%wt 氨水调 pH = 8。所得溶液经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 331 (1.76 mg)。

MS (ESI) M/Z: 594.0 [M+H]⁺。

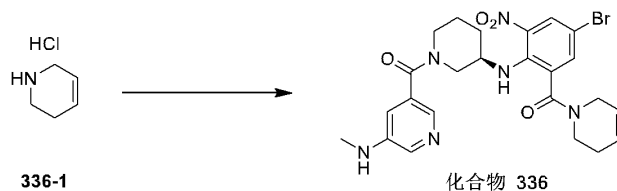
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (s, 1H), 8.01 - 7.46 (m, 2H), 4.66 - 3.50 (m, 7H), 3.19 - 2.67 (m, 8H), 2.22 - 1.93 (m, 4H), 1.90 - 1.35 (m, 6H)。

实施例 336

(R)-(5-溴-2-((1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)(3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物(R)-5-溴-2-((1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯甲酸 (40 mg, 0.08 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。随后, 在冰水浴条件下向其中加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯 (38 mg, 0.1 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (55 mg, 0.42 mmol) 和化合物 336-1 (12 mg, 0.1 mmol)。然后该反应体系在冰水浴条件下搅拌 1 小时。

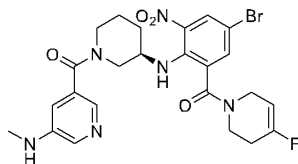
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应体系中加水 (15 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL × 2 次) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 336 (18.20 mg)。

MS (ESI) M/Z: 543.0 [M+H]⁺。

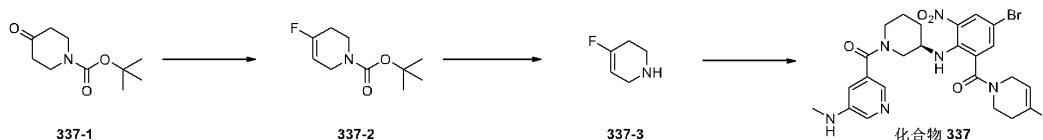
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.05 - 7.45 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.96 - 5.57 (m, 2H), 4.27 - 3.48 (m, 7H), 3.29 - 3.13 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.27 - 1.37 (m, 6H)。

实施例 337

(R)-(5-溴-2-((1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)(4-氟-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温下, 将三乙胺三氢氟酸盐 (486 mg, 3.02 mmol) 加入到 *N,N*-二甲基乙酰胺 (5.0 mL) 中。随后, 向上述溶液中, 依次加入三乙胺 (153 mg, 1.51 mmol)、(二乙氨基)二氟化硫四氟硼酸盐 (1.03 g, 4.52 mmol) 和 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮 (300 mg, 1.51 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 337-2 (180 mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.31 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.53 - 3.50 (m, 2H), 2.29 - 2.22 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 337-2 (80 mg, 0.40 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (1 mL) 中。随后, 缓慢滴加 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (2 mL)。然后该反应体系继续搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到 337-3 (60 mg)。

MS (ESI) M/Z : 102.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 (*R*)-5-溴-2-((1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯甲酸 (30 mg, 0.06 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.0 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (28 mg, 0.07 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (16 mg, 0.12 mmol) 和化合物 1-3 (10 mg, 0.07 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 1 小时。

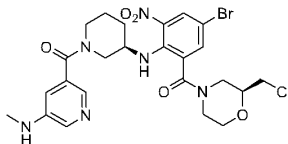
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 337 (12.14 mg)。

MS (ESI) M/Z : 561.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

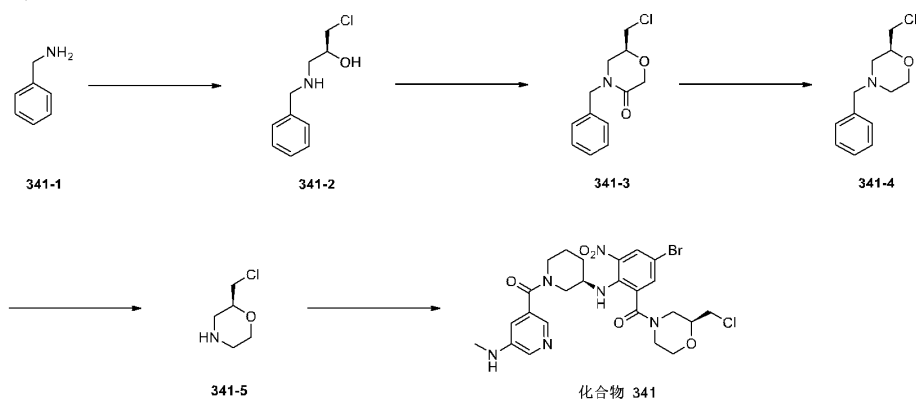
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.27 (s, 1H), 8.10 - 7.40 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.54 - 5.06 (m, 1H), 4.42 - 3.34 (m, 8H), 3.28 - 3.01 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.46 - 2.17 (m, 2H), 1.96 - 1.28 (m, 4H)。

实施例 341

(5-溴-2-((*R*)-1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)-((*S*)-2-(氯甲基)吗啉基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 341-1 (1.12 g, 10.9 mmol) 溶于环己烷 (5 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入(S)-2-(氯甲基)环氧乙烷 (1.00 g, 10.9 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入异丙醇 (20 mL) 淬灭, 混合液过滤得到化合物 341-2 (800 mg)。

MS (ESI) M/Z: 200.2 [M+H]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 341-2 (300 mg, 3.02 mmol)、氢氧化钠 (600 mg, 30.2 mmol) 溶于氯仿 (3.3 mL) 和水 (1.3 mL) 中。随后, 将上述溶液降至 0°C, 2-溴乙酰溴 (800 mg, 8.15 mmol) 溶于氯仿 (0.82 mL) 并加入上述溶液中, 搅拌 1 小时。然后该反应体系在室温下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用二氯甲烷 (10 mL × 2 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用水溶液 (20 mL × 3 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 341-3 (234 mg)。

MS (ESI) M/Z: 240.2 [M+H]⁺。**步骤 C:** 在室温条件下, 氮气保护, 将 1M 的硼烷四氢呋喃溶液 (0.25 mL) 溶于四氢呋喃 (0.4 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入化合物 341-3 (40 mg, 0.17 mmol)。然后该反应体系在 70°C 下加热搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 在 0°C 下, 向反应液中滴加 0.5M 的稀盐酸 (5 mL) 淬灭, 混合液用饱和的碳酸氢钠溶液调节 pH 至 10, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (15 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 341-4 (34 mg)。

MS (ESI) M/Z: 226.2 [M+H]⁺。

步骤 D: 在室温下, 将化合物 341-4 (34 mg, 0.15 mmol) 和钨/碳 (7 mg) 溶于甲醇 (2 mL) 中。然后该反应体系置换氢气, 搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液用硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 341-5 (22 mg)。

MS (ESI) M/Z: 136.2 [M+H]⁺。

步骤 E: 在室温条件下, 将化合物(R)-5-溴-2-((1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯甲酸 (67 mg, 0.14 mmol) 溶于 N,N'-二甲基甲酰胺 (0.70 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 N,N'-二异丙基乙胺 (55 mg, 0.42 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (64 mg, 0.17 mmol) 和化合物 1-5 (22.8 mg, 0.17 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 10 分钟。

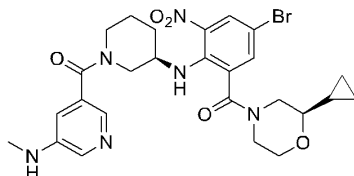
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (5 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (15 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 341 (21.52 mg)。

MS (ESI) M/Z: 595.1 [M+H]⁺。

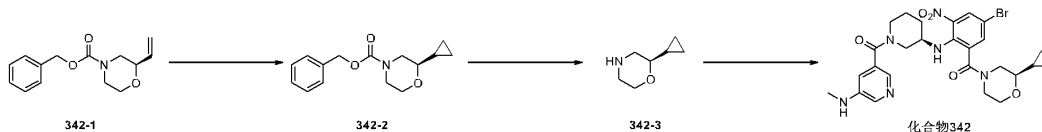
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.27 (s, 1H), 8.10 - 7.34 (m, 4H), 6.91 - 6.44 (m, 1H), 4.62 - 4.12 (m, 1H), 4.09 - 3.37 (m, 10H), 3.32 - 2.88 (m, 3H), 2.87 - 2.68 (m, 3H), 2.00 - 1.38 (m, 5H).

实施例 342

(5-溴-2-((R)-1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)((R)-2-环丙基吗啉基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 342-1 (30 mg, 0.12 mmol) 溶于四氢呋喃 (2.0 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入醋酸钨 (16 mg, 0.08 mmol), 并继续搅拌 1 小时。然后将上述溶液降温至 -60°C , 滴加重氮甲烷乙醚溶液 (48 mg, 2.4 mmol), 并升至 0°C , 搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用二氯甲烷 (15 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 342-2 (28 mg)。

MS (ESI) M/Z : 262.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 342-2 (28 mg, 0.11 mmol) 溶于甲醇 (1.25 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 10% 钨/碳 (6 mg), 反应体系在氢气气氛中继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液过滤减压浓缩。得到化合物 342-3 (11 mg)。

MS (ESI) M/Z : 128.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 342-3 (11 mg, 0.086 mmol) 和 (R)-5-溴-2-((1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯甲酸 (41 mg, 0.086 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (1.0 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C , 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸酯 (44 mg, 0.115 mmol) 和 N,N -二异丙基乙胺 (45 mg, 0.345 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 30 分钟。

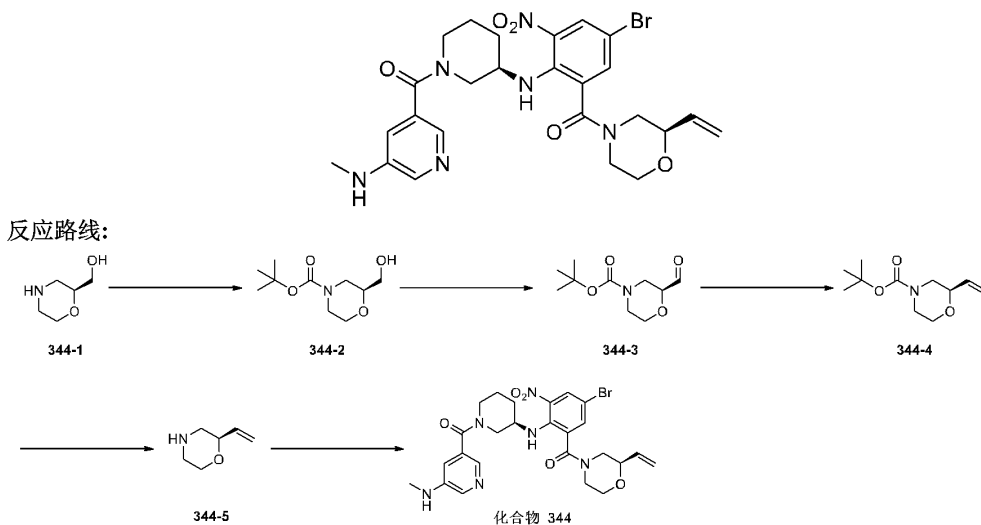
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (30 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (6 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化, 得到标题化合物 342 (9.5 mg)。

MS (ESI) M/Z : 587.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26 (s, 1H), 8.08 - 7.38 (m, 4H), 6.88 - 6.44 (m, 1H), 4.51 - 4.12 (m, 1H), 4.09 - 3.36 (m, 6H), 3.34 - 3.06 (m, 3H), 3.05 - 2.67 (m, 5H), 1.97 - 1.29 (m, 4H), 0.98 - 0.63 (m, 1H), 0.57 - 0.18 (m, 3.6H), 0.13 - 0.01 (m, 0.4H)。

实施例 344

(5-溴-2-((R)-1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)((R)-2-乙烯基吗啉基)甲酮



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 344-1 (154 mg, 1.00 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入三乙胺 (202 mg, 2.00 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (327 mg, 1.50 mmol)。然后该反应体系在 25°C 条件下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 向所得残余物中加入水 (30 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 344-2 (218 mg)。

MS (ESI) M/Z: 118.2 [M-99]。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 344-2 (100 mg, 0.46 mmol) 溶于乙酸乙酯 (2 mL) 中, 随后, 将上述溶液降温至 -5°C, 依次加入 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物 (1.0 mg, 0.0046 mmol)、碳酸氢钠 (116 mg, 1.38 mmol) 和三氯异氰尿酸 (112 mg, 0.48 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL) 和硫代硫酸钠溶液 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (20 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL) 和硫代硫酸钠溶液 (10 mL) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 344-3 (45 mg)。

MS (ESI) M/Z: 160.2 [M-55]。

步骤 C: 在 0°C 条件下, 将化合物甲基三苯基溴化膦 (114 mg, 0.32 mmol) 和双三甲基硅烷基氨基钾 (64 mg, 0.32 mmol) 溶于干燥的四氢呋喃 (3 mL) 中, 继续搅拌 0.5 小时。随后, 向上述溶液中加入化合物 344-3 (45 mg, 0.21 mmol), 并在室温条件下搅拌 0.5 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 344-4 (21 mg)。

MS (ESI) M/Z: 158.2 [M-55]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.93 - 5.74 (m, 1H), 5.31 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.74 (m, 3H), 3.69 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 2.87 (brs, 1H), 1.41 (s, 9H)。

步骤 D: 在 0°C 条件下, 将化合物 344-4 (21 mg, 0.098 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.9 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.49 mL, 1.96 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 得到化合物 344-5 (13 mg)。

MS (ESI) M/Z : 114.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 E: 在室温条件下, 将化合物 344-5 (13 mg, 0.115 mmol) 和 (*R*)-5-溴-2-((1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯甲酸 (60 mg, 0.126 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.0 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (44 mg, 0.115 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (45 mg, 0.345 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 30 分钟。

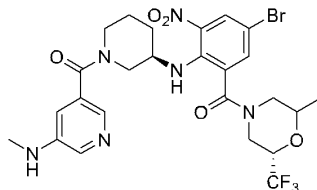
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (30 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (6 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 344 (15.53 mg)。

MS (ESI) M/Z : 573.4 $[M+H]^+$ 。

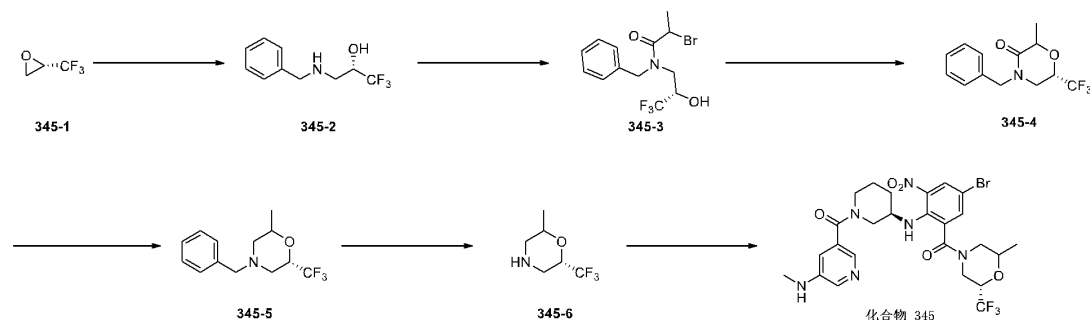
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.10 - 7.39 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.97 - 5.52 (m, 1H), 5.36 (d, J = 17.6 Hz, 0.5H), 5.31 - 5.19 (m, 1H), 5.15 (d, J = 10.8 Hz, 0.5H), 4.52 - 4.16 (m, 1H), 4.15 - 3.37 (m, 7H), 3.30 - 2.85 (m, 3H), 2.70 (s, 4H), 2.04 - 1.30 (m, 4H)。

实施例 345

(5-溴-2-((*R*)-1-(5-(甲氨基)烟酰胺基)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯)((2*S*,6*S*)-2-甲基-6-(三氟甲基)吗啉)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在 -10°C 条件下, 氮气保护, 将三氟甲磺酸锂 (73 mg, 0.47 mmol) 溶于乙腈 (11 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入化合物 345-1 (250 mg, 2.34 mmol), 然后该反应体系继续搅拌 5 分钟。随后, 向上述溶液中加入苄胺 (262 mg, 2.34 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (40 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 345-2 (200 mg)。

MS (ESI) M/Z : 220.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 在 0°C 条件下, 氮气保护, 将化合物 345-2 (230 mg, 1.14 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 2-溴丙酰氯 (214 mg, 1.25 mmol) 和三乙胺 (150 mg, 1.48 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所

得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 345-3 (202 mg)。

MS (ESI) M/Z : 354.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 C: 在 0°C 条件下, 氮气保护, 将化合物 345-3 (202 mg, 0.57 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 随后, 向上述溶液中缓慢加入氢氧化钠 (21 mg, 0.85 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 345-4 (150 mg, 收率 96%)。

MS (ESI) M/Z : 274.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 D: 在 0°C 条件下, 氮气保护, 将化合物 345-4 (150 mg, 0.55 mmol) 溶于四氢呋喃 (2.5 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入铝锂氢 (0.4 mL, 1.09 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中缓慢加入十水合硫酸钠 (20 mg), 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 345-5 (140 mg)。

MS (ESI) M/Z : 260.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 E: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 345-5 (140 mg, 0.54 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 10%钯/碳 (32 mg)。然后该反应体系继续搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将过滤, 减压浓缩。得到化合物 345-6 (100 mg)。

MS (ESI) M/Z : 170.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 F: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 345-6 (67 mg, 0.33 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (2 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 (R)-5-溴-2-(1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯甲酸 (130 mg, 0.27 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸酯 (0.38 mg, 143 mmol) 和 N,N -二异丙基乙胺 (174 mg, 1.35 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 5 分钟。

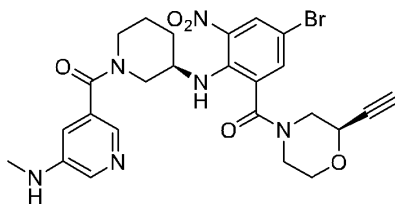
LCMS 监测显示原料消失后, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 345 (29 mg)。

MS (ESI) M/Z : 629.2 $[M+H]^+$ 。

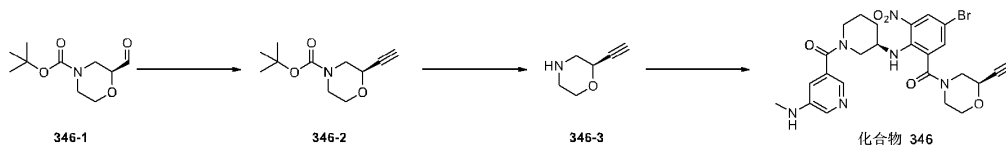
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.09 - 7.46 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.70 - 4.19 (m, 2H), 4.18 - 3.34 (m, 6H), 3.29 - 3.05 (m, 1.5H), 3.04 - 2.79 (m, 1.5H), 2.70 (brs, 3H), 2.00 - 1.34 (m, 4H), 1.29 - 0.96 (m, 3H)。

实施例 346

(5-溴-2-((R)-1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)((R)-2-乙炔基吗啉)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在 0°C 条件下, 将化合物 346-1 (120 mg, 0.56 mmol) 溶于甲醇 (2.8 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入碳酸钾 (232 mg, 1.68 mmol) 和 1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯 (108 mg, 0.56 mmol)。然后该反

应体系在室温条件下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 346-2 (48 mg)。

MS (ESI) M/Z : 156.2 [M-55]。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.38 - 4.30 (m, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.30 - 3.12 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

步骤 B: 在 0°C 条件下, 将化合物 346-2 (48 mg, 0.227 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.1 mL) 中, 随后, 向上述溶液中加入 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.85 mL, 3.41 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 得到化合物 346-3 (30 mg)。

MS (ESI) M/Z : 112.2 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 346-3 (30 mg, 0.27 mmol) 和 (R)-5-溴-2-((1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯甲酸 (129 mg, 0.27 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.3 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (103 mg, 0.27 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (105 mg, 0.81 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 30 分钟。

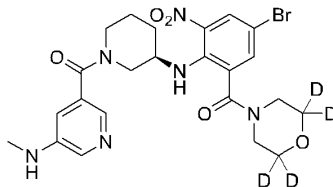
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (30 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (6 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化, 得到标题化合物 346 (28.46 mg)。

MS (ESI) M/Z : 571.4 [M+H]⁺。

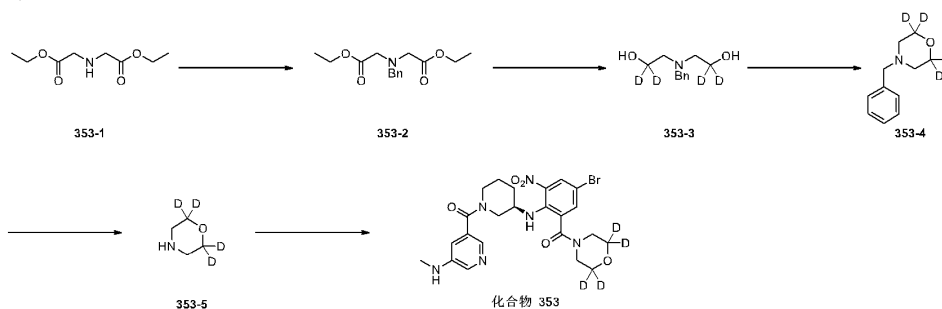
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.28 (s, 1H), 8.14 - 7.37 (m, 4H), 6.89 - 6.49 (m, 1H), 6.26 - 5.92 (m, 1H), 4.80 - 4.32 (m, 1H), 4.31 - 3.32 (m, 10H), 3.30 - 2.94 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.02 - 1.31 (m, 4H)。

实施例 353

(R)-2-(1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基 (吗啉-2,2,6,6- d_4) 甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 353-1 (5.0 g, 26.5 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (60 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入碳酸钾 (11.0 g, 80.5 mmol) 和溴化苄 (5.4 g, 31.7 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 12 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (180 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (50 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (150 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 353-2 (6.2 g)。

MS (ESI) M/Z : 280.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 353-2 (460 mg, 1.65 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5.5 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 加入氘代氢化锂铝 (200.0 mg, 4.94 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 在 0°C 下将反应液缓慢地加入水 (25 mL) 淬灭, 混合液过滤, 所得滤液用二氯甲烷 (8 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (15 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 353-3 (200 mg)。

MS (ESI) M/Z : 200.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 353-3 (90 mg, 0.45 mmol) 溶于浓硫酸 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液升温至 150°C 搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 在 0°C 下将反应液缓慢地滴加入水中 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 353-4 (36 mg)。

MS (ESI) M/Z : 182.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 D: 在室温条件下, 将化合物 353-4 (36 mg, 0.20 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入钨碳 (20 mg)。然后将该反应体系置换氢气三次, 搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 353-5 (13 mg)。

MS (ESI) M/Z : 92.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 E: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 353-5 (9.0 mg, 0.1 mmol) 和 (R)-5-溴-2-(1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯甲酸 (40.0 mg, 0.1 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.0 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯 (45 mg, 0.12 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (45 mg, 0.33 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 15 分钟。

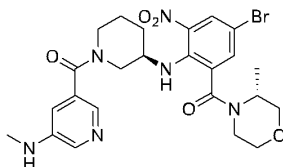
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 353 (21.3 mg)。

MS (ESI) M/Z : 550.6 $[M+H]^+$ 。

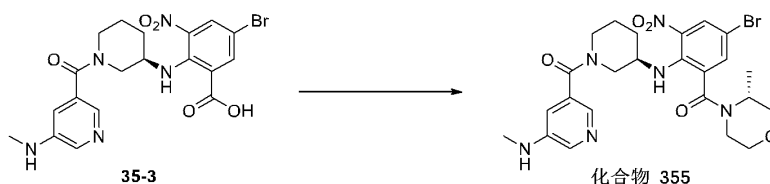
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 8.25 - 7.77 (m, 2.7H), 7.48 (s, 1.3H), 7.00 (s, 1H), 4.04 - 3.10 (m, 9H), 2.91 (s, 3H), 2.23 - 1.76 (m, 3H), 1.56 - 1.38 (m, 1H)。

实施例 355

(5-溴-2-((R)-1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯)((R)-3-甲基吗啉基)甲酮



反应路线:

**操作步骤:**

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 35-3 (900 mg, 0.19 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (1.0 mL) 中。随后, 向上述溶液中, 依次加入 (*R*)-3-甲基吗啉盐酸盐 (23 mg, 0.23 mmol)、*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (78 mg, 0.21 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (73 mg, 0.57 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 30 分钟。

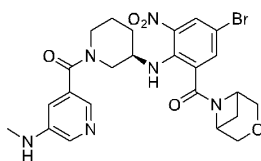
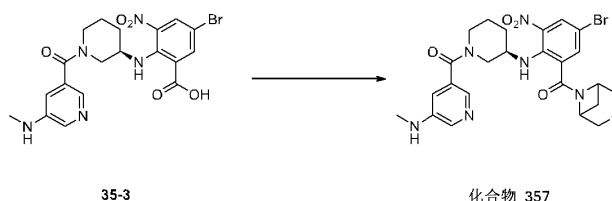
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (15 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 355 (43.97 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 561.1 [*M*+*H*]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.08 - 7.32 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.64 - 3.36 (m, 9.5H), 4.3.28 - 2.84 (m, 2.5H), 2.70 (brs, 3H), 2.08 - 1.07 (m, 7H)。

实施例 357

((3*R*)-3-((2-(3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羰基)-4-溴-6-硝基苯基)氨基)哌啶-1-基)(5-(甲氨基)吡啶-3-基)甲酮

**反应路线:****操作步骤:**

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 35-3 (32 mg, 0.08 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.34 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.03 mL, 0.20 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (28 mg, 0.07 mmol) 和 3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷 4-甲苯磺酸盐 (20 mg, 0.07 mmol)。然后该反应体系在室温下搅拌 10 分钟。

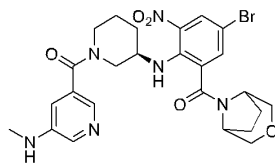
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (20 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 357 (13.87 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 558.9 [*M*+*H*]⁺。

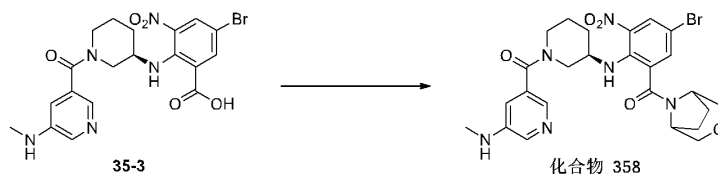
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 - 7.49 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.24 - 5.94 (m, 1H), 4.64 - 3.95 (m, 3H), 3.94 - 3.50 (m, 6H), 3.26 - 2.94 (m, 2H), 2.90 - 2.59 (m, 4H), 2.10 - 1.38 (m, 5H)。

实施例 358

(5-溴-2-((R)-1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)(2-甲基-1,4-恶氮杂环-4-基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷 (11 mg, 0.10 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.40 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (31 mg, 0.24 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (38 mg, 0.10 mmol) 和化合物 35-3 (40 mg, 0.08 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 10 分钟。

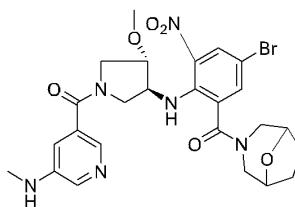
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (15 mL × 3 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 358 (17.28 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 573.0 [M+H]⁺。

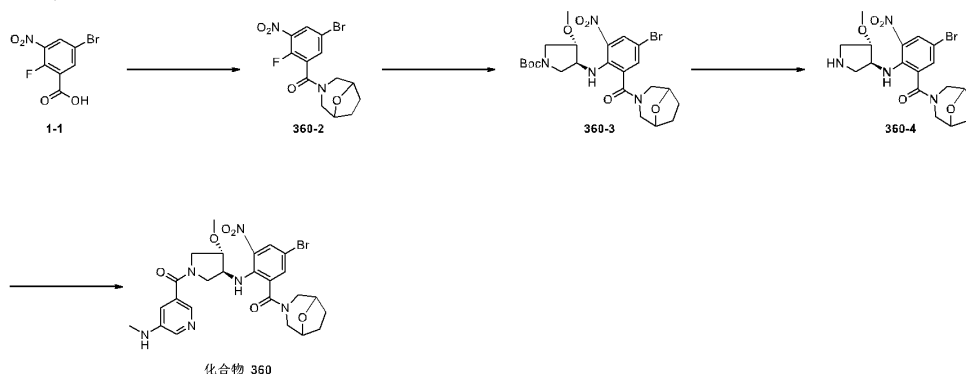
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.10 - 7.36 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.38 - 5.83 (m, 1H), 4.75 - 4.36 (m, 1H), 4.18 - 3.37 (m, 9H), 3.24 - 3.06 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.11 - 1.30 (m, 8H)。

实施例 360

(3*S*,4*S*)-3-(2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-4-溴-6-硝基苯基氨基)-4-甲氧基吡咯烷-1-基)5-甲氨基吡啶-3-甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 1-1 (97.3 mg, 0.37 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.18 mL, 1.1 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯 (195.7 mg, 0.52 mmol) 和 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷 (50 mg, 0.44 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 20 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (6 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (2 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (6 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物得到化合物 360-2 (100.7 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 358.9[M+H]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 360-2 (36 mg, 0.1 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.05 mL, 0.3 mmol) 和叔丁基(3*S*,4*S*)-3-氨基-4-甲氧基吡咯烷-1-羧酸酯 (21.7 mg, 0.1 mmol)。然后该反应体系在 80°C 条件下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (2 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (2 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (6 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物得到化合物 360-3 (74 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 455.9[M-99]。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 360-3 (66 mg, 0.11 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.6 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 4M 盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (0.6 mL)。然后该反应体系继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 反应液减压浓缩得到化合物 360-4 (67 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 455.0[M+H]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将 5-(甲基氨基)烟酸 (15 mg, 0.1 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.08 mL, 0.50 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯 (52.6 mg, 0.14 mmol) 和化合物 360-4 (54 mg, 0.12 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 20 分钟。

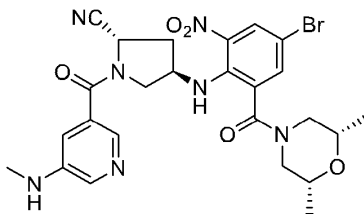
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (2 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (2 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (6 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 360 (22.37 mg)。

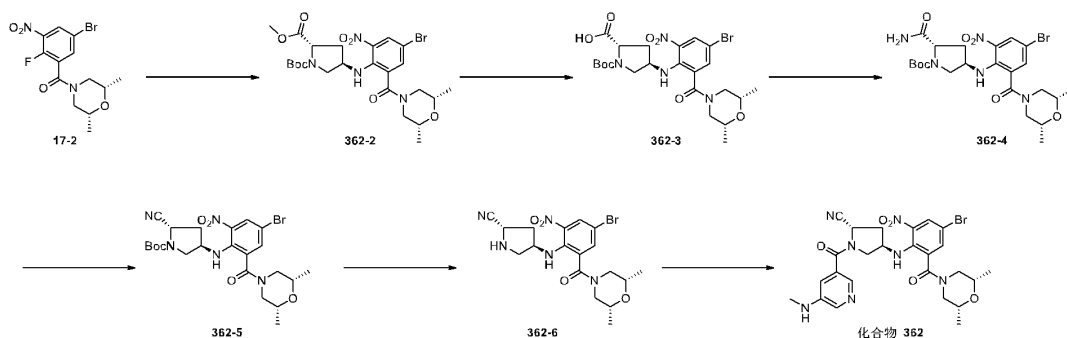
MS (ESI) *M/Z*: 589.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 - 8.10 (m, 1H), 8.08 - 7.92 (m, 1H), 7.90 - 7.57 (m, 2.3H), 7.46 - 7.10 (m, 0.7H), 7.01 - 6.68 (m, 1H), 6.25 - 6.04 (m, 1H), 4.53 - 3.38 (m, 9H), 3.32 - 2.83 (m, 6H), 2.79 - 2.61 (m, 3H), 2.00 - 1.34 (m, 4H)。

实施例 362

(2*S*,4*R*)-4-(4-溴-2-(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羧基)-6-硝基苯基氨基)-1-(5-(甲基氨基)烟酰基)吡咯烷-2-甲腈

**反应路线:**



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 17-2 (118 mg, 0.33 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.5 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.16 mL, 0.98 mmol) 和 2-甲基-2-叔丁基-4-氨基吡咯烷-1, 2-二羧酸酯 (80mg, 0.33 mmol)。然后该反应体系在 80°C 条件下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (8 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (2 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (6 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 362-2 (163 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 485.0 [M-99]。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 362-2 (58 mg, 0.14 mmol) 溶于四氢呋喃 (1.5 mL) 和水 (0.3 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入氢氧化锂 (23 mg, 0.56 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩得到化合物 362-3。

MS (ESI) *M/Z*: 471.0[M-99]。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 362-3 溶于四氢呋喃 (1.5 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 -20°C, 依次加入氯甲酸异丁酯 (57 mg, 0.42 mmol) 和三乙胺 (56.4 mg, 0.56 mmol), 并搅拌 30 分钟。接着, 升温至 0°C, 向上述溶液中加入氨水 (48.8 mg, 1.4 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 10 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (2 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (2 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (6 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 362-4 (129 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 469.9 [M-99]。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 362-4 (129 mg, 0.22 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.5 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入伯吉斯试剂 (523.6 mg, 2.2 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (6 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (2 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (6 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 362-5 (127 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 451.9 [M-99]。

步骤 E: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 362-5 (117 mg, 0.21 mmol) 溶于甲酸 (3 mL) 中。然后该反应体系在 0°C 条件下搅拌 20 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 在 0°C 条件下, 滴加氨水至 pH=9。所得粗品经制备型高效液相色谱纯化得到化合物 362-6 (30 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 452.0 [M+H]⁺。

步骤 F: 在室温条件下, 氮气保护, 将 5-(甲氨基)烟酸 (8.1 mg, 0.05mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.04mL, 0.26 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (28.2 mg, 0.07mmol) 和化合物 362-6 (30 mg, 0.06 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 20 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (2 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (2 mL × 3 次) 萃取,

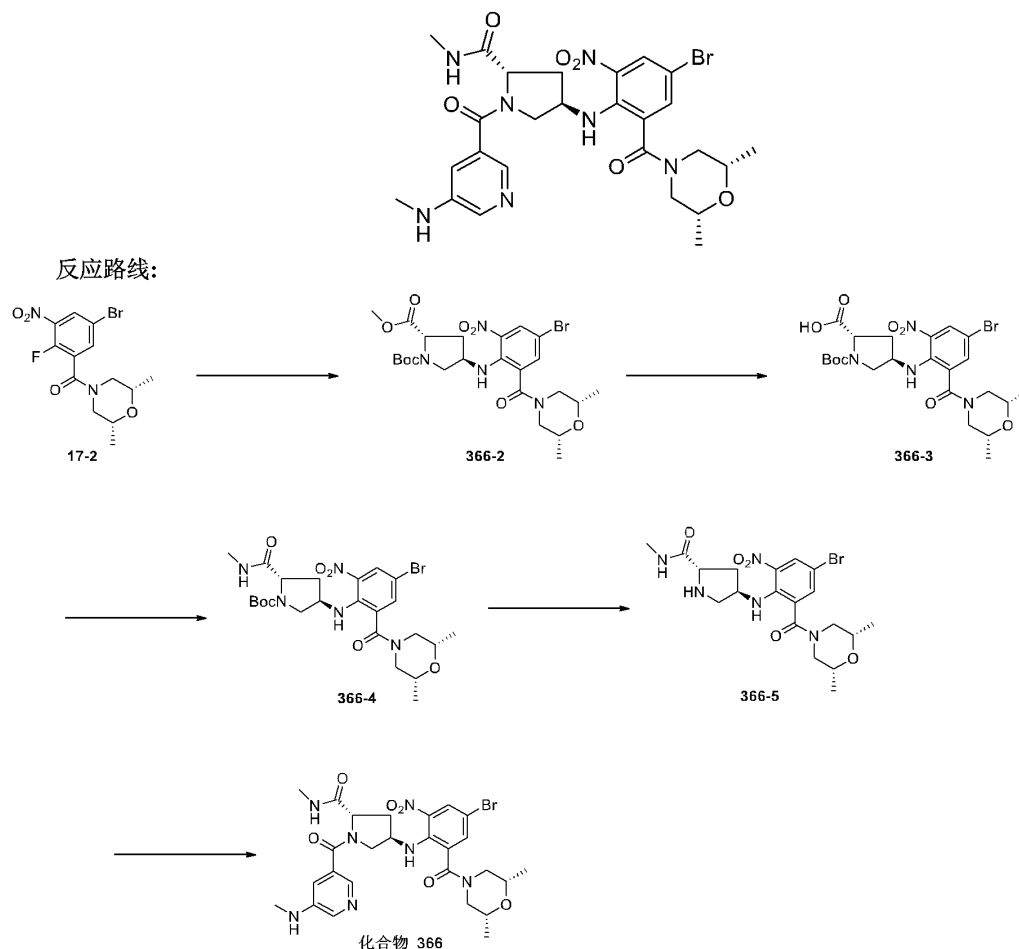
合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (6 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 362 (7.66 mg)。

MS (ESI) M/Z : 586.0 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.34 - 8.14 (m, 1H), 8.11 - 7.95 (m, 1H), 7.94 - 7.77 (m, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 1H), 7.53 - 7.26 (m, 1H), 6.99 - 6.78 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.12 - 4.86 (m, 1H), 4.53 - 3.40 (m, 6.5H), 3.30 - 3.08 (m, 1.5H), 3.00 - 2.67 (m, 4H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 1.11 (brs, 3H), 1.06 - 0.84 (m, 3H)。

实施例 366

(2S,4R)-4-(4-溴-2-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羧基)-6-硝基苯基氨基)-N-甲基-1-(5-(甲基氨基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酰胺



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 17-2 (295 mg, 0.82 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (4 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 N,N -二异丙基乙胺 (0.4 mL, 2.46 mmol) 和 2-甲基-2-叔丁基-4-氨基吡咯烷-1,2-二羧酸酯 (200 mg, 0.82 mmol)。然后该反应体系在 80°C 条件下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (6 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (2 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (6 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。

所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 366-2 (386 mg)。

MS (ESI) M/Z: 485.0[M-99]。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 366-2 (40 mg, 0.07 mmol) 溶于四氢呋喃 (0.3 mL) 和水 (0.1 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入氢氧化锂 (5.7 mg, 0.14 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 反应液减压浓缩得到化合物 366-3 (45 mg)。

MS (ESI) M/Z: 470.9[M-99]。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 366-3 (45 mg, 0.08 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.4 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.05 mL, 0.03 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (36.2 mg, 0.09 mmol) 和甲胺 (3.6 mg, 0.08 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 20 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (6 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (2 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (6 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 366-4 (47 mg)。

MS (ESI) M/Z: 484.0 [M-99]。

步骤 D: 在室温条件下, 将化合物 366-4 (47 mg, 0.08 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.4 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 4M 盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (0.4 mL)。然后该反应体系继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 反应液减压浓缩得到化合物 366-5 (52 mg)。

MS (ESI) M/Z: 484.0 [M+H]⁺。

步骤 E: 在室温条件下, 氮气保护, 将 5-(甲氨基)烟酸 (12.1 mg, 0.08 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.07 mL, 0.4 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (42.5 mg, 0.11 mmol) 和化合物 366-5 (52 mg, 0.1 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 20 分钟。

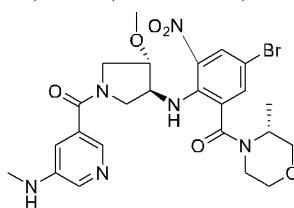
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (6 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (2 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (6 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物 336 (15.2 mg)。

MS (ESI) M/Z: 618.1 [M+H]⁺。

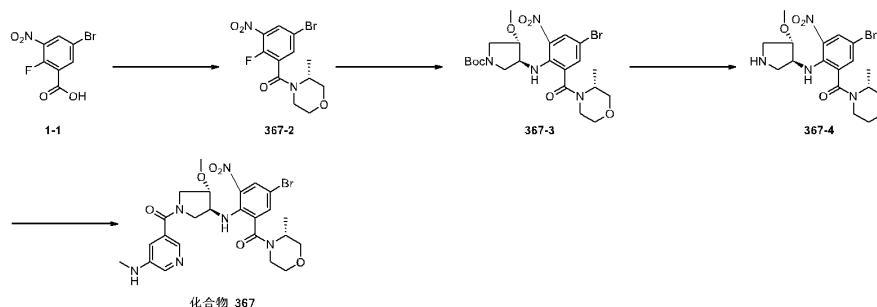
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 0.3H), 8.20 (s, 0.7H), 8.02 - 7.75 (m, 2.7H), 7.71 - 7.47 (m, 2H), 6.91 - 6.77 (m, 0.7H), 6.72 - 6.63 (m, 0.3H), 6.24 - 6.08 (m, 0.7H), 4.60 - 4.12 (m, 2.5H), 4.08 - 3.37 (m, 5H), 3.24 - 2.97 (m, 1H), 2.92 - 2.57 (m, 6.5H), 2.30 - 1.86 (m, 3H), 1.23 - 0.85 (m, 6H)。

实施例 367

(5-溴-2-((3*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-(5-(甲氨基)烟碱酰)吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯)((*R*)-3-甲基吗啉基)甲酮



反应路线:

**操作步骤:**

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 1-1 (100 mg, 0.38 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.9 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 -10°C, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.19 mL, 1.14 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (173 mg, 0.45 mmol) 和 (*R*)-3-甲基吗啉 (45 mg, 0.45 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 5 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (30 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (20 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 367-2 (56 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 347.0 [*M*+H]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 367-2 (56 mg, 0.16 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.8 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入叔丁基(3*S*,4*S*)-3-氨基-4-甲氧基吡咯烷-1-羧酸酯 (35 mg, 0.16 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (104 mg, 0.81 mmol)。然后该反应体系在 80°C 下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (25 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (25 mL) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 367-3 (60 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 443.0 [*M*-99]。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 367-3 (60 mg, 0.11 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 缓慢滴加 4*M* 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.6 mL, 2.21 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 2 小时。

LCMS 显示原料消失后, 将反应液减压浓缩。得到化合物 367-4 (53 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 443.0 [*M*+H]⁺。

步骤 D: 在 0°C 条件下, 将化合物 367-4 (52 mg, 0.12 mmol) 和 5-(甲氨基)烟酸 (27 mg, 0.18 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (45 mg, 0.12 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (46 mg, 0.35 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 20 分钟。

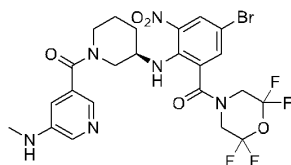
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (25 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (20 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 367 (26.33 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 577.0 [*M*+H]⁺。

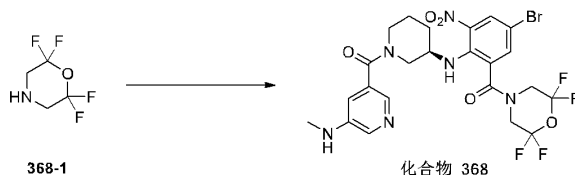
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 - 8.15 (m, 1H), 8.06 - 7.92 (m, 1H), 7.90 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.13 (m, 1H), 7.00 - 6.70 (m, 1H), 6.29 - 6.00 (m, 1H), 4.68 - 3.38 (m, 11H), 3.30 - 2.83 (m, 5H), 2.79 - 2.62 (m, 3H), 1.46 - 0.96 (m, 3H)。

实施例 368

(*R*)-(5-溴-2-((1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯基)(2,2,6,6-四氟吗啉基)甲酰胺



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将(R)-5-溴-2-((1-(5-(甲氨基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基)-3-硝基苯甲酸 (54 mg, 0.11 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.45 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (34 mg, 0.27 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (42 mg, 0.11 mmol) 和化合物 368-1 (15 mg, 0.09 mmol)。然后该反应体系在 0°C 搅拌 10 分钟。

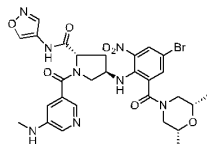
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 368 (29.07 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 619.0 [M+H]⁺。

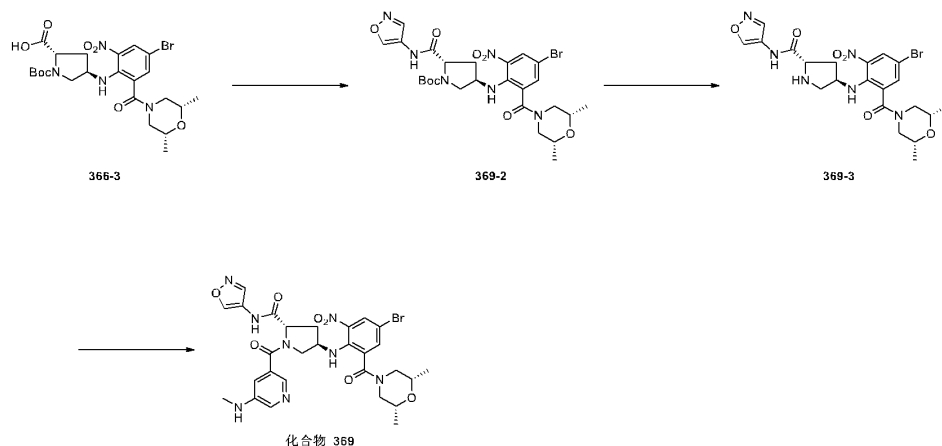
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (s, 1H), 8.10 - 7.81 (m, 2H), 7.79 - 7.44 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.28 - 5.89 (m, 1H), 4.80 - 3.94 (m, 4H), 3.92 - 3.35 (m, 4H), 3.29 - 3.11 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.94 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.32 (m, 2H)。

实施例 369

(2*S*,4*R*)-4-((4-溴-2-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羧基)-6-硝基苯基)氨基)-*N*-(异恶唑-4-基)-1-(5-(甲氨基)烟酰胺基)吡咯烷-2-甲酰胺



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 366-3 (40 mg, 0.07 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (28 mg, 0.21 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯 (27 mg, 0.07 mmol) 和异恶唑-4-胺 (11 mg, 0.08 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 369-2 (50 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 536.8 [M-99]。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 369-2 (50 mg, 0.08 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.8 mL) 中。随后, 将向上述溶液降温至 0°C, 加入 4M 的盐酸-1,4-二氧六环 (0.8 mL)。然后该反应体系在室温下搅拌 30 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 369-3 (50 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 536.8 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 将 5-(甲氨基)烟酸 (11 mg, 0.07 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。随后, 将上述溶液中降温至 0°C, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (47 mg, 0.36 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯 (41 mg, 0.11 mmol) 和化合物 369-3 (50 mg, 0.09 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 1 小时。

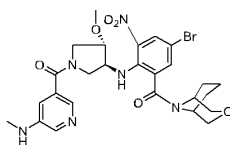
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 369 (10.89 mg)。

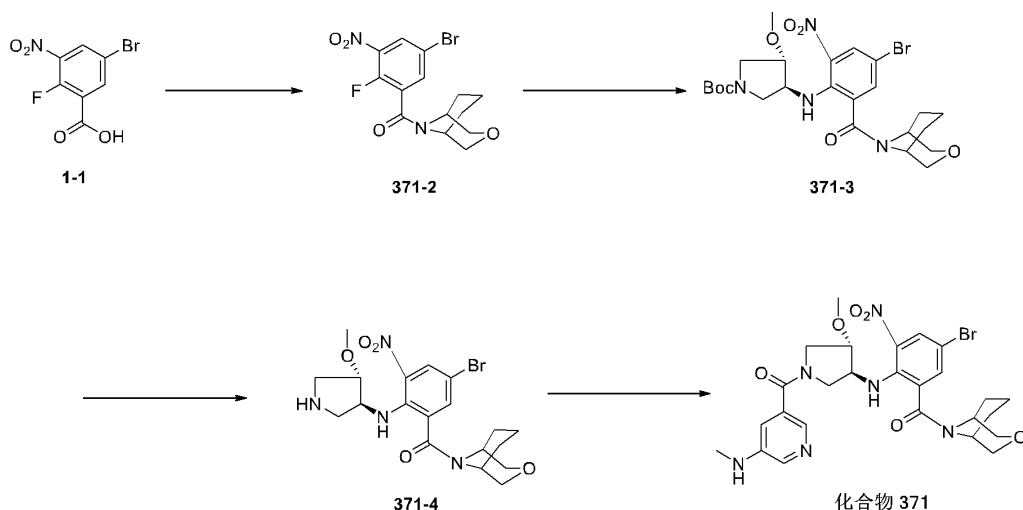
MS (ESI) *M/Z*: 671.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.68 - 10.26 (m, 1H), 9.25 - 8.93 (m, 1H), 8.77 - 8.52 (m, 1H), 8.34 - 8.14 (m, 1H), 8.05 - 7.46 (m, 4H), 6.92 - 6.60 (m, 1H), 6.28 - 6.01 (m, 1H), 4.82 - 4.56 (m, 1H), 4.47 - 3.48 (m, 7H), 2.84 - 2.69 (m, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.40 - 2.11 (m, 3H), 1.18 - 0.83 (m, 6H)。

实施例 371

((3*S*,4*S*)-3-(2-(1*R*,5*S*)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-羰基)-4-溴-6-硝基苯基)氨基)-4-甲氧基吡咯烷-1-基)(5-(甲氨基)吡啶-3-基)甲酮

**反应路线:**

**操作步骤:**

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 1-1 (21.65 g, 82.32 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (400 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 -10°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯 (43.79 g, 115.25 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (31.86 g, 246.96 mmol) 和 (1*R*,5*S*)-3-氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬烷盐酸盐 (16.2 g, 98.78 mmol)。然后该反应体系在 0°C 条件下搅拌 20 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (1.2 L) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (400 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (100 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 371-2 (29 g)。

MS (ESI) *M/Z*: 372.9 [M+H]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 371-2 (53 mg, 0.14 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (1 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入叔丁基(3*S*, 4*S*)-3-氨基-4-甲氧基吡咯烷-1-羧酸酯 (37 mg, 0.17 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (54 mg, 0.42 mmol)。然后该反应体系在 80°C 条件下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (9 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 371-3 (60 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 469.0 [M-99]。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 371-3 (60 mg, 0.11 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (0.5 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 缓慢加入 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.27 mL)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩。得到化合物 371-4 (50 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 469.0 [M+H]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 将 5-(甲胺基)烟酸 (19 mg, 0.12 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯 (75 mg, 0.15 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (85 mg, 0.5 mmol) 和化合物 371-4 (50 mg, 0.10 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 30 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (9 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 371 (6.45 mg)。

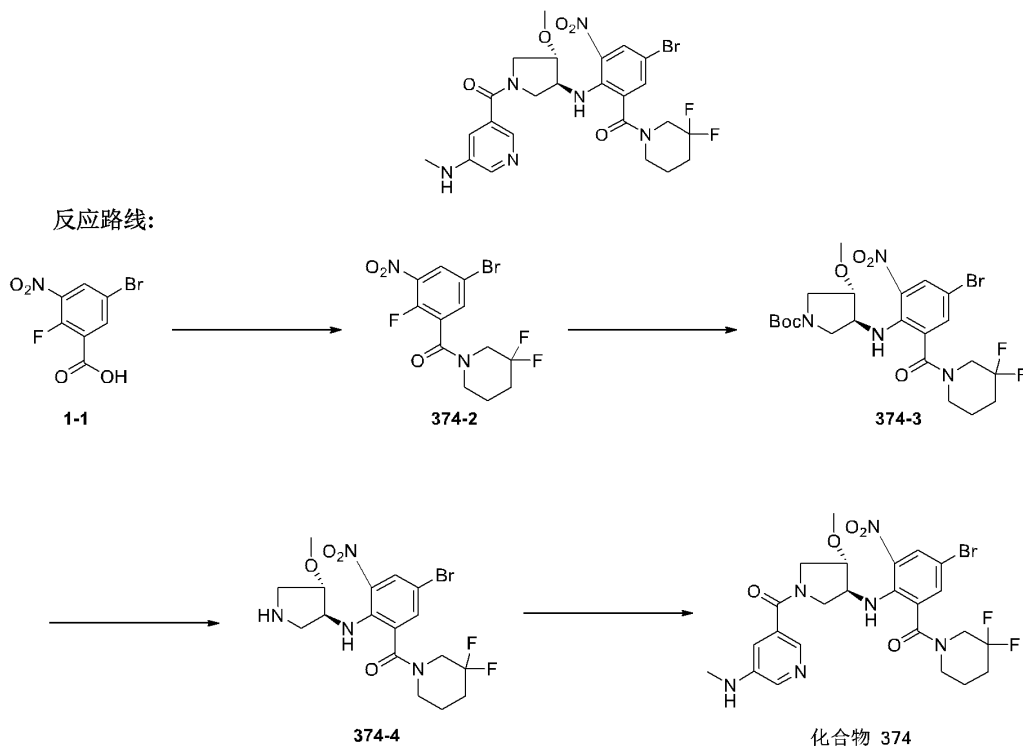
MS (ESI) *M/Z*: 603.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 - 8.15 (m, 1H), 8.08 - 7.93 (m, 1H), 7.91 - 7.60 (m, 2H), 7.48 - 7.04 (m,

1H), 7.01 - 6.70 (m, 1H), 6.20 - 6.05 (m, 1H), 4.58 - 4.29 (m, 1H), 4.22 - 3.37 (m, 10H), 3.27 - 2.95 (m, 3H), 2.81 - 2.65 (m, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.05 - 1.44 (m, 5H).

实施例 374

(5-溴-2-((3S,4S)-4-甲氧基-1-(5-(甲氨基)烟碱酰)吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基)(3,3-二氟哌啶-1-基)甲酮



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 1-1 (80 mg, 0.30 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.5 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (117 mg, 0.90 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯 (160 mg, 0.42 mmol) 和 3,3-二氟吡啶 (58 mg, 0.37 mmol)。然后该反应体系在 0°C 搅拌 10 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (30 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物所得残余物用硅胶柱层析纯化得到产物 374-2 (75 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 366.8 [*M*+H]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 374-2 (42 mg, 0.12 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.6 mL) 中。随后, 依次加入 (3*S*,4*S*)-3-氨基-4-甲氧基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (30 mg, 0.14 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (46 mg, 0.36 mmol)。然后该反应体系在 80°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (25 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到化合物 374-3 (60 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 462.8 [*M*-99]。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 374-3 (60 mg, 0.11 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.28 mL) 中。随后, 向反

应体系中缓慢滴加 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.28 mL)。然后该反应体系继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应体系减压浓缩。得到化合物 374-4 (50mg)。

MS (ESI) M/Z: 463.0 [M+H]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 将 5-(甲氨基)烟酸 (19 mg, 0.13 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.55 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (43 mg, 0.33 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (49 mg, 0.13 mmol) 和化合物 374-4 (50 mg, 0.11 mmol)。然后该反应体系在 0°C 搅拌 10 分钟。

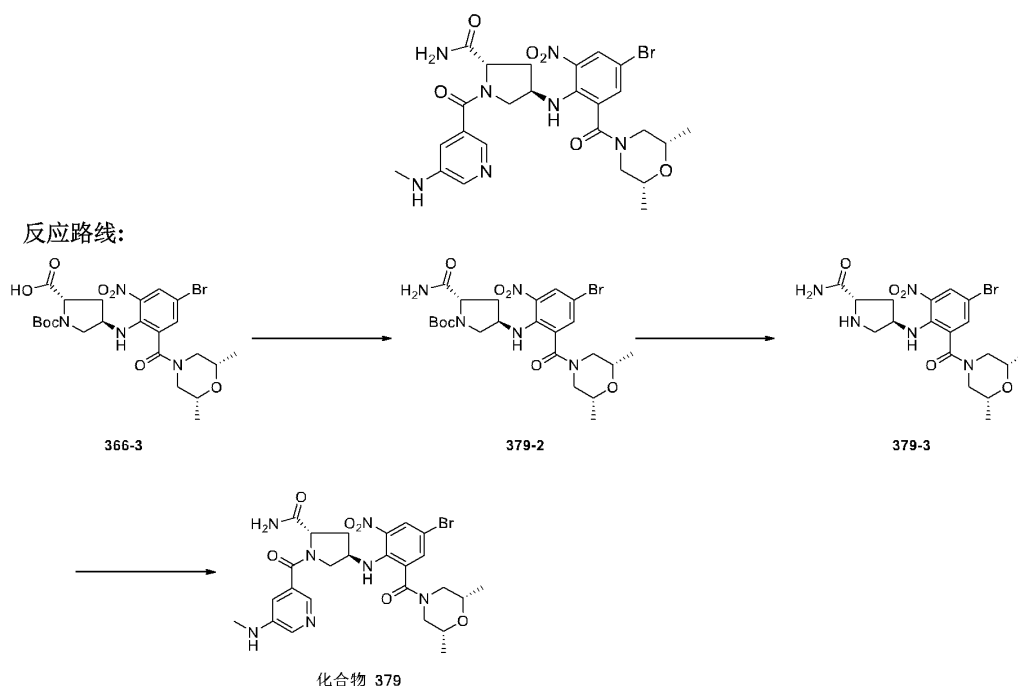
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (30 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 374 (11.98 mg)。

MS (ESI) M/Z: 597.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 - 8.15 (m, 1H), 8.06 - 7.93 (m, 1H), 7.90 - 7.71 (m, 1H), 7.69 - 7.22 (m, 2H), 6.98 - 6.70 (m, 1H), 6.24 - 6.05 (m, 1H), 4.60 - 3.39 (m, 9H), 3.29 - 2.99 (m, 4H), 2.81 - 2.67 (m, 3H), 2.26 - 1.93 (m, 2H), 1.85 - 1.58 (m, 2H)。

实施例 379

(2*S*,4*R*)-4-((4-溴-2-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯基)氨基)-1-(5-(甲氨基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酰胺



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 366-3 (44 mg, 0.08 mmol) 溶于四氢呋喃 (0.5 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 -20°C, 加入氯甲酸异丁酯 (16 mg, 0.12 mmol) 和三乙胺 (15 mg, 0.15 mmol)。然后该体系继续搅拌 30 分钟。然后将上述溶液升温到 0°C, 加入氨水 (13 mg, 0.39 mmol)。然后该体系继续搅拌 10 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中滴加 1M 的盐酸水溶液调 pH 到 4, 将上述溶液升至室温。然后向上述溶液中加入水 (3 mL), 混合液用乙酸乙酯 (3 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (15 mL) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物

物 379-2 (23 mg)。

MS (ESI) M/Z: 469.9[M-99]。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 379-2 (23 mg, 0.04 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.4 mL) 中。随后, 加入 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.4 mL)。然后该反应体系继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 379-3 (52 mg)。

MS (ESI) M/Z: 470.0 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 将 5-(甲氨基)烟酸 (16.7 mg, 0.11 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL)。随后, 向上述溶液中依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.09 mL, 0.55 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基胍六氟磷酸酯 (58.5 mg, 0.15 mmol) 和化合物 379-3 (52 mg, 0.11 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 20 分钟。

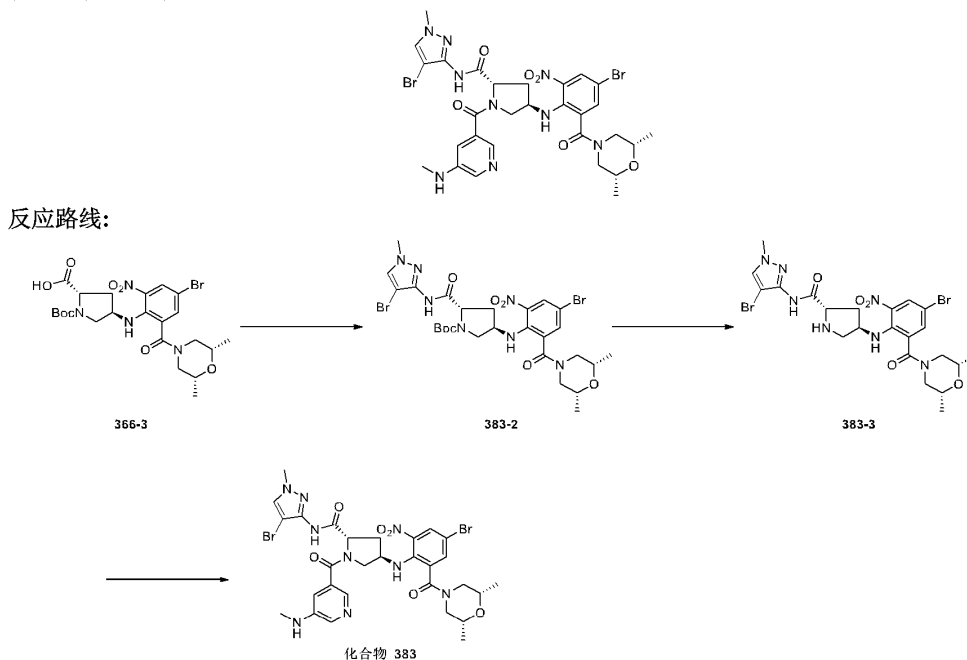
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 379 (13.09 mg)。

MS (ESI) M/Z: 603.6 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29 - 8.12 (m, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 1H), 7.91 - 7.22 (m, 4H), 7.20 - 6.66 (m, 2H), 6.23 - 6.01 (m, 1H), 4.60 - 3.91 (m, 3H), 3.89 - 3.36 (m, 4.4H), 3.27 - 3.05 (m, 0.6H), 2.95 - 2.64 (m, 4H), 2.62 - 2.54 (m, 0.4H), 2.43 - 2.09 (m, 2.6H), 1.21 - 0.79 (m, 6H)。

实施例 383

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-溴-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-4-((4-溴-2-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯基)氨基)-1-(5-(甲氨基)烟碱酰)吡咯烷-2-甲酰胺



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 366-3 (77 mg, 0.135 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 4-溴-1-甲基-1*H*-吡唑-3-胺 (23 mg, 0.135 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基胍六氟磷酸酯 (61 mg, 0.16 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (52 mg, 0.40 mmol)。然后该反应体系在 40°C 下搅拌 3 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (25 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 383-2 (45 mg)。

MS (ESI) M/Z: 627.8 [M-99]。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 383-2 (45 mg, 0.06 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.5 mL) 中, 随后, 向上述溶液中加入 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.25 mL) 然后该反应体系继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 383-3 (42 mg)。

MS (ESI) M/Z: 627.5 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 383-3 (42 mg, 0.06 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 5-(甲氨基)烟酸 (10 mg, 0.06 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (30 mg, 0.08 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (26 mg, 0.20 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 30 分钟。

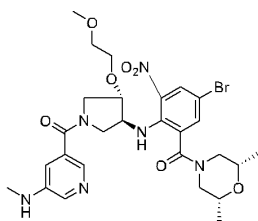
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 383 (15.8 mg)。

MS (ESI) M/Z: 761.6 [M+H]⁺。

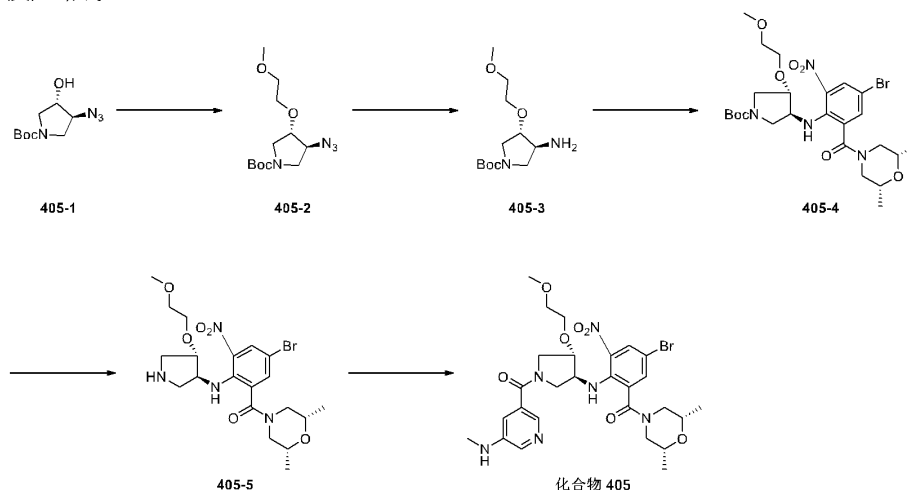
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.98 - 9.50 (m, 1H), 8.34 - 8.14 (m, 1H), 8.06 - 7.94 (m, 1H), 7.92 - 7.46 (m, 4H), 6.95 - 6.67 (m, 1H), 6.25 - 5.99 (m, 1H), 4.81 - 4.46 (m, 1H), 4.45 - 3.94 (m, 2H), 3.92 - 3.37 (m, 8H), 3.28 - 3.00 (m, 1H), 2.98 - 2.63 (m, 4H), 2.43 - 2.10 (m, 2H), 1.18 - 0.83 (m, 6H)。

实施例 405

(5-溴-2-((3*S*,4*S*)-4-(2-甲氧基乙氧基)-1-(5-(甲胺基)烟碱酰)吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 405-1 (80 mg, 0.35 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (2 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 缓慢加入氢化钠 (28 mg, 0.7 mmol), 并搅拌 30 分钟。然后向上述溶液中加入 1-溴-2-甲氧基乙烷 (72 mg, 0.53 mmol), 并在室温条件下搅拌 30 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入冰水 (35 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (15 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 405-2 (60 mg)。

MS (ESI) M/Z: 309.0 [M+23]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 405-2 (60 mg, 0.2 mmol) 溶于无水甲醇 (5 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 20%wt 二氧化铂 (12 mg)。然后该反应体系在氢气保护条件下继续搅拌 4 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 405-3 (60 mg, 收率 92%)。

MS (ESI) M/Z: 161.2 [M-99]。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 405-3 (60 mg, 0.23 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (1 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 (5-溴-2-氟-3-硝基苯)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉)甲酮 (83 mg, 0.23 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (89 mg, 0.69 mmol)。然后该反应体系在 80°C 条件下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (9 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 405-4 (77 mg)。

MS (ESI) M/Z: 501.0 [M-99]。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 405-4 (65 mg, 0.11 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (0.6 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 缓慢加入 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.3 mL)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 得到化合物 405-5 (65 mg)。

MS (ESI) M/Z: 501.0 [M+H]⁺。

步骤 E: 在室温条件下, 将 5-(甲胺基)烟酸 (22 mg, 0.15 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (68 mg, 0.18 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (77 mg, 0.6 mmol) 和化合物 405-5 (65 mg, 0.12 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 30 分钟。

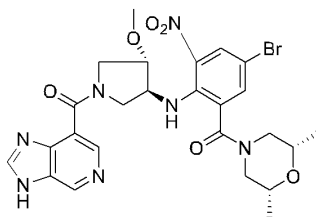
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (9 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 405 (31.68 mg)。

MS (ESI) M/Z: 635.0 [M+H]⁺。

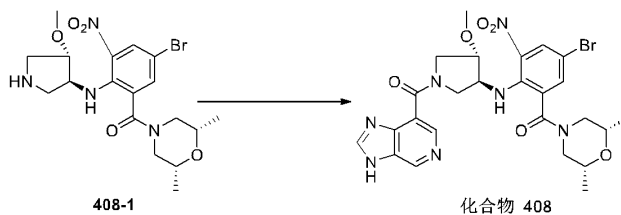
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 - 8.17 (m, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.91 - 7.30 (m, 3H), 6.97 - 6.78 (m, 1H), 6.23 - 6.06 (m, 1H), 4.52 - 3.47 (m, 12H), 3.29 - 3.01 (m, 5H), 2.97 - 2.65 (m, 4H), 2.61 - 2.53 (m, 0.5H), 2.47 - 2.38 (m, 0.5H), 1.19 - 0.88 (m, 6H)。

实施例 408

2-(3*S*,4*S*)-1-(3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-7-羰基)-4-甲氧基吡咯烷-3-基氨基)-5-溴-3-硝基苯基(2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将 3H-咪唑并[4,5-C]吡啶-7-羧酸 (8 mg, 0.04 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.03 mL, 0.16 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (19 mg, 0.05 mmol) 和化合物 408-1 (18.2 mg, 0.04 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 20 分钟。

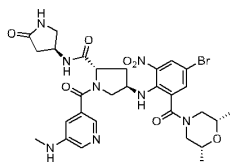
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (6 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (2 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (6 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 408 (4.01 mg)。

MS (ESI) M/Z : 601.9 $[M+H]^+$ 。

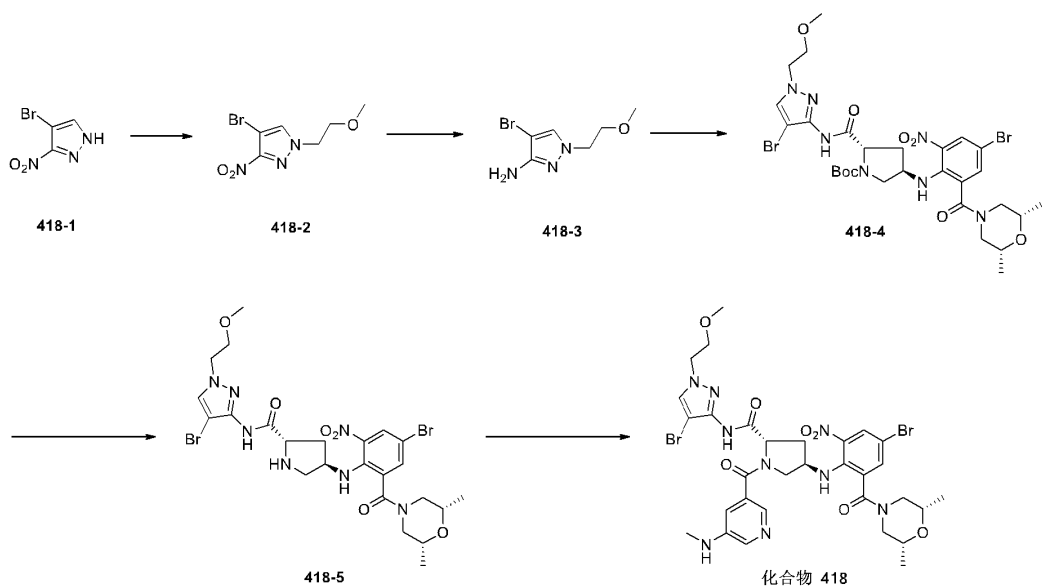
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.13 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.65 - 8.09 (m, 3H), 7.85 - 7.19 (m, 2H), 4.55 - 3.40 (m, 9H), 3.29 - 3.01 (m, 4H), 2.99 - 2.73 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 0.5H), 2.42 - 2.25 (m, 0.5H), 1.23 - 0.68 (m, 6H)。

实施例 418

(2S,4R)-4-((4-溴-2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羧基)-6-硝基苯基)氨基)-1-(5-(甲氨基)烟酰胺基)-N-((S-5-氧吡咯烷-3-基)吡咯烷-2-甲酰胺



反应路线:

**操作步骤:**

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 418-1 (40 mg, 0.21 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 1-溴-2-甲氧基乙烷 (35 mg, 0.25 mmol) 和碳酸钾 (145 mg, 1.05 mmol)。然后该反应体系在 50°C 条件下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (60 mL × 2 次) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 418-2 (42 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 250.0 [*M*+*H*]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 418-2 (42 mg, 0.17 mmol) 溶于乙醇 (0.6 mL) 和水 (0.3 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入铁粉 (48 mg, 0.85 mmol) 和氯化铵固体 (46 mg, 0.85 mmol)。然后该反应体系在 80°C 条件下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 反应液趁热过滤, 滤液减压浓缩。向所得残余物中加入水 (5 mL), 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL × 2 次) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到化合物 418-3 (42 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 220.0 [*M*+*H*]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将 (2*S*,4*R*)-4-((4-溴-2-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯基)氨基)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-羧酸 (50 mg, 0.09 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (57 mg, 0.44 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (40 mg, 0.11 mmol) 和化合物 418-3 (23 mg, 0.11 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 8 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (30 mL × 2 次) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 418-4 (45 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 671.8 [*M*-99]。

步骤 D: 在室温条件下, 将化合物 418-4 (45 mg, 0.06 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.6 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 加入 4*M* 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.6 mL)。然后该反应体系在室温下搅拌 30 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 418-5 (46 mg)。

MS (ESI) M/Z : 671.8 $[M+H]^+$.

步骤 E: 在室温条件下, 将化合物 5-(甲氨基)烟酸 (13 mg, 0.08 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (45 mg, 0.35 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (32 mg, 0.08 mmol) 和化合物 418-5 (46 mg, 0.07 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 1 小时。

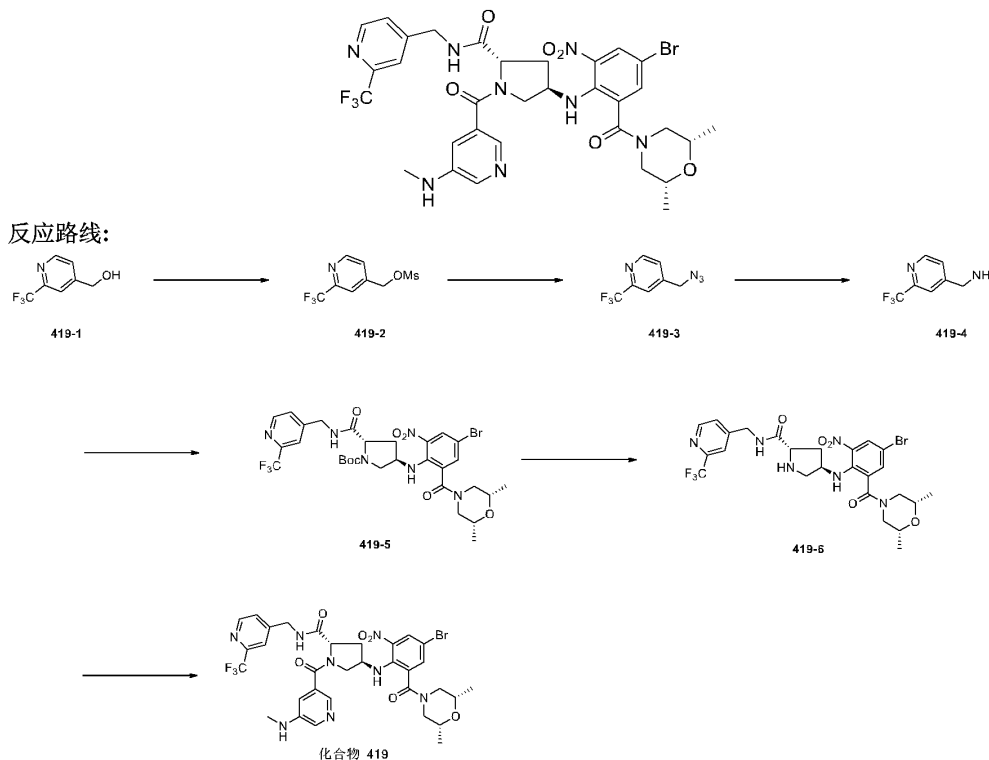
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (60 mL $\times$ 2 次) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 418 (16.19 mg)。

MS (ESI) M/Z : 805.4 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.08 - 9.54 (m, 1H), 8.34 - 8.12 (m, 1H), 8.04 - 7.46 (m, 5H), 6.97 - 6.63 (m, 1H), 6.26 - 6.00 (m, 1H), 4.76 - 4.46 (m, 1H), 4.42 - 3.35 (m, 11H), 3.30 - 3.00 (m, 4H), 2.96 - 2.75 (m, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 3H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.31 - 2.10 (m, 1H), 1.19 - 0.82 (m, 6H)。

实施例 419

(2*S*,4*R*)-4-(4-溴-2-(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯(氨基)-1-(5-(甲氨基)烟酰胺基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 419-1 (100 mg, 0.564 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入三乙胺 (114.26 mg, 1.13 mmol) 和甲基磺酰氯 (77.6 mg, 0.677 mmol)。然后该反应体系在室温下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入氯化铵水溶液 (20 mL) 淬灭, 混合液用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 419-2 (150 mg)。

MS (ESI) M/Z : 256.2 $[M+H]^+$.

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 419-2 (140 mg, 0.548 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 向上述反应液中加入叠氮化钠 (53.49 mg, 0.822 mmol)。然后该反应体系升至 80°C, 搅拌 4 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 419-3 (100 mg)。

MS (ESI) M/Z : 203.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 C: 在室温条件下, 氢气保护, 化合物 419-3 (30 mg, 0.148 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 中。随后, 向上述反应液中加入 10% 钨/碳 (10 mg)。然后该反应体系在室温下搅拌 6 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩。得到化合物 419-4 (30 mg)。

MS (ESI) M/Z : 176.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 D: 在室温条件下, 将化合物 (2*S*, 4*R*)-4-(4-溴-2-(2*R*, 6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯(氨基)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-羧酸 (60 mg, 0.105 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入化合物 419-4 (18.5 mg, 0.105 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (59.73 mg, 0.157 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (54.28 mg, 0.42 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 30 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 419-5 (70 mg)。

MS (ESI) M/Z : 753.3 $[M+23]^+$ 。

步骤 E: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 419-5 (70 mg, 0.096 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中。随后, 缓慢滴加 4*M* 盐酸-1,4-二氧六环溶液 (2 mL)。然后该反应体系继续搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩。得到化合物 419-6 (60 mg, 收率 99.35%)。

步骤 F: 在室温条件下, 将化合物 419-6 (80 mg, 0.127 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 5-(甲胺基)烟酸 (19.34 mg, 0.127 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (72.3 mg, 0.190 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (82.14 mg, 0.635 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 30 分钟。

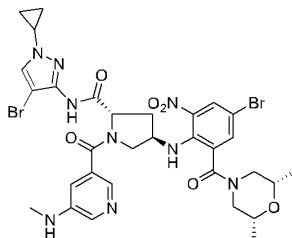
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相柱纯化得到标题化合物 419 (27.5 mg)。

MS (ESI) M/Z : 764.2 $[M+H]^+$ 。

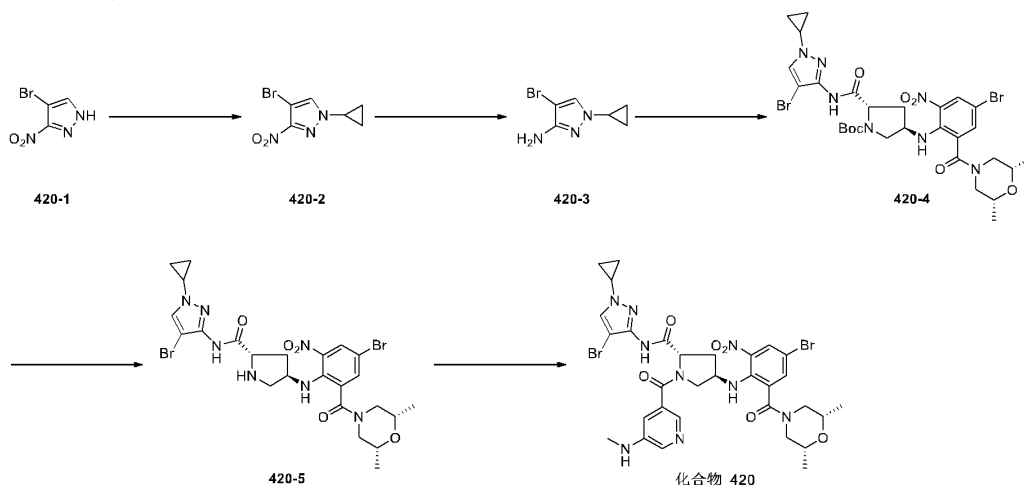
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.87 - 8.75 (m, 0.8H), 8.69 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.8H), 8.63 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.2H), 8.57 - 8.48 (m, 0.2H), 8.26 (s, 0.2H), 8.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.8H), 8.05 - 7.94 (m, 1H), 7.90 - 7.53 (m, 4.8H), 7.16 - 7.03 (m, 0.2H), 6.91 - 6.80 (m, 0.8H), 6.71 (s, 0.2H), 6.24 - 6.08 (m, 1H), 4.76 - 3.95 (m, 5H), 3.93 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.40 (m, 3H), 3.26 - 3.10 (s, 1H), 2.90 - 2.64 (m, 4H), 2.48 - 2.14 (m, 3H), 1.16 - 0.86 (m, 6H)。

实施例 420

(2*S*, 4*R*)-*N*-(4-溴-1-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-4-(4-溴-2-(2*R*, 6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯(氨基)-1-(5-(甲胺基)烟酰胺基)吡咯烷-2-甲酰胺



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氧气保护, 将化合物 420-1 (525 mg, 2.73 mmol)、环丙基硼酸 (258 mg, 3.0 mmol)、吡啶 (216 mg, 2.73 mmol)、碳酸钠 (435 mg, 4.1 mmol) 溶于干燥的二氧六环 (14 mL) 中, 继续搅拌 0.5 小时。随后, 向上述溶液中加入醋酸铜 (498 mg, 2.73 mmol), 并在 70°C 条件下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 420-2 (56 mg)。

MS (ESI) M/Z : 232.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 420-2 (56 mg, 0.24 mmol) 溶于乙醇 (2 mL) 和水 (2 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入铁粉 (68 mg, 1.2 mmol) 和氯化铵 (65 mg, 1.2 mmol)。然后该反应体系在 70°C 条件下搅拌 4 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 420-3 (45 mg)。

MS (ESI) M/Z : 202.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将 (2*S*,4*R*)-4-(4-溴-2-(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯(氨基)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-羧酸 (376 mg, 0.66 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (6.5 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入吡啶 (43 mg, 0.55 mmol) 和二氯亚砷 (31 mg, 0.26 mmol), 并继续搅拌 2 小时。然后向上述溶液中依次加入化合物 420-3 (45 mg, 0.22 mmol) 和三乙胺 (67 mg, 0.66 mmol), 并搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入冰水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 420-4 (24 mg)。

MS (ESI) M/Z : 653.8 $[M-99]$ 。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 420-4 (24 mg, 0.03 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (0.2 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 缓慢加入 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.1 mL)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 得到化合物 420-5 (24 mg)。

MS (ESI) M/Z : 653.8 $[M+H]^+$ 。

步骤 E: 在室温条件下, 将 5-(甲胺基)烟酸 (7 mg, 0.05 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (0.5 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (23 mg, 0.06 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (26 mg, 0.2 mmol) 和化合物 420-5 (24 mg, 0.04 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 30 分钟。

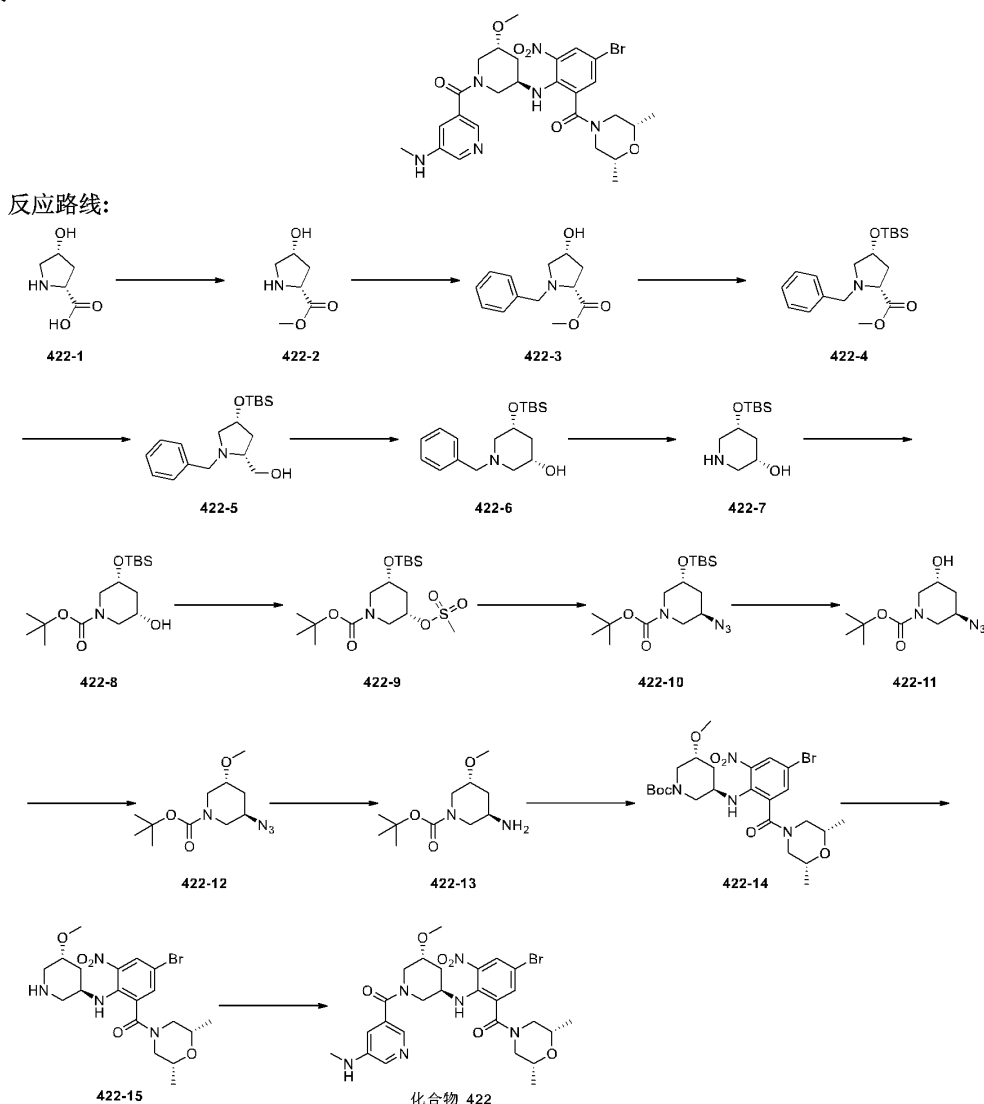
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入冰水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (9 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 420 (11.16 mg)。

MS (ESI) M/Z: 787.4 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.03 - 9.59 (m, 1H), 8.32 - 8.14 (m, 1H), 8.10 - 7.49 (m, 5H), 6.97 - 6.61 (m, 1H), 6.26 - 5.84 (m, 1H), 4.79 - 4.46 (m, 1H), 4.43 - 3.39 (m, 8H), 3.29 - 3.07 (m, 1H), 2.91 - 2.66 (m, 4H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.31 - 2.12 (m, 1H), 1.20 - 0.81 (m, 10H)。

实施例 422

(5-溴-2-(3R,5R)-5-甲氧基-1-(5-(甲胺基)烟碱酰)哌啶-3-基)氨基-3-硝基苯 ((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基) 甲酮



操作步骤:

步骤 A: 在 0°C 条件下, 将化合物 422-1 (25 g, 191 mmol) 溶于甲醇 (900 mL) 中。随后, 向上述溶液中缓慢滴加二氯亚砷 (80 g, 669 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩得到化合物 422-2 (27 g, 收率 97.5%)。

MS (ESI) M/Z: 146.0 [M+H]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 422-2 (27 g, 186.2 mmol) 溶于二氯甲烷 (480 mL) 中。随后, 将上述溶液降至 0°C, 依次加入三乙胺 (56.3 g, 558.6 mmol) 和溴化苄 (37.7 g, 223.4 mmol)。然后该反应体系在 50°C 条件下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 向所得残余物中加入水 (200 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (200 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (200 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 422-3 (31 g, 收率 70.9%)。

MS (ESI) M/Z: 236.0 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 422-3 (31 g, 131.9 mmol) 溶于二氯甲烷 (500 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入三乙胺 (39.9 g, 395.7 mmol)、叔丁基二甲基氯硅烷 (23.9 g, 158.3 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (158.6 mg, 1.3 mmol)。然后该反应体系在 50°C 条件下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩后, 向所得残余物中加入水 (250 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (250 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (200 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 422-4 (21 g, 收率 45.5%)。

MS (ESI) M/Z: 350.0 [M+H]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 422-4 (21 g, 60.0 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (180 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 缓慢加入硼氢化锂 (3.27 g, 150.0 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液缓慢加入冰水 (150 mL) 中淬灭, 混合液用二氯甲烷 (150 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (100 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 422-5 (14 g, 收率 72.7%)。

MS (ESI) M/Z: 322.0 [M+H]⁺。

步骤 E: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 422-5 (14 g, 43.6 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (150 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入三乙胺 (13.2 g, 130.8 mmol) 和三氟乙酸酐 (13.7 g, 65.4 mmol)。然后该反应体系在 90°C 条件下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液缓慢加入冰水 (150 mL) 中淬灭, 混合液用二氯甲烷 (150 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (100 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 422-6 (7.3 g, 收率 52.1%)。

MS (ESI) M/Z: 322.0 [M+H]⁺。

步骤 F: 在室温条件下, 将化合物 422-6 (850 mg, 2.64 mmol) 溶于无水乙醇 (13 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 10%钼/碳 (85 mg)。然后该反应体系置换氢气三次, 继续搅拌 3 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 反应液过滤, 减压浓缩得到化合物 422-7 粗品 (610 mg.)。

MS (ESI) M/Z: 232.2 [M+H]⁺。

步骤 G: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 422-7 (610 mg, 2.64 mmol) 溶于二氯甲烷 (13 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入三乙胺 (799.9 mg, 7.9 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (863.3 g, 3.96 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液缓慢加入冰水 (15 mL) 中淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 422-8 (600 mg, 收率 68.6%)。

MS (ESI) M/Z: 354.0 [M+23]⁺。

步骤 H: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 422-8 (600 mg, 1.81 mmol) 溶于二氯甲烷 (9 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入三乙胺 (548.4 mg, 5.4 mmol) 和甲基磺酰氯 (310.0 mg, 2.71 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 3 小时。

LCMS 监测显示原料消失后,将反应液缓慢加入冰水 (10 mL) 中淬灭,混合液用乙酸乙酯 (6 mL × 3 次) 萃取,合并有机相,有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到化合物 422-9 (700 mg, 收率 95.1%)。

步骤 I: 在室温条件下,氮气保护,将化合物 422-9 (700 mg, 1.71 mmol) 溶于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中。随后向上述溶液中加入叠氮化钠 (330.4 mg, 5.1 mmol)。然后该反应体系在 70°C 条件下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后,向反应液缓慢加入水 (25 mL) 中淬灭,混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取,合并有机相,有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 422-10 (320 mg, 收率 52.6%)。

MS (ESI) *M/Z*: 257.2 [M-99]。

步骤 J: 在室温条件下,将化合物 422-10 (320 mg, 0.90 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10 mL) 中。随后,将上述溶液降温至 0°C,缓慢加入 1 M 的四丁基氟化铵四氢呋喃溶液 (0.99 mL, 0.99 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 4 小时。

LCMS 监测显示原料消失后,向反应液缓慢加入水 (15 mL) 淬灭,混合液用二氯甲烷 (15 mL × 3 次) 萃取,合并有机相,有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥,过滤,所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 422-11 (150 mg, 收率 68.8%)。

MS (ESI) *M/Z*: 143.2 [M-99]。

步骤 K: 在室温条件下,将化合物 422-11 (150 mg, 0.62 mmol) 溶于碘甲烷 (3 mL) 中。随后,向上述溶液中加入氧化银 (214.8 mg, 0.93 mmol)。然后该反应体系在 60°C 条件下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后,将反应液过滤,滤液减压浓缩,得到化合物 422-12 (130 mg, 收率 81.9%)。

MS (ESI) *M/Z*: 157.2 [M-99]。

步骤 L: 在室温条件下,将化合物 422-12 (130 mg, 0.51 mmol) 溶于无水甲醇 (5 mL) 中。随后,向上述溶液中加入 10%钯/碳 (25 mg),然后该反应体系置换氢气三次,继续搅拌 3 小时。

LCMS 监测显示原料消失后,将反应液过滤,减压浓缩。得到化合物 422-13 粗品 (130 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 231.2 [M+H]⁺。

步骤 M: 在室温条件下,氮气保护,将化合物 422-13 (130 mg, 0.56 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2.5 mL) 中。随后,向上述溶液中依次加入(5-溴-2-氟-3-硝基苯基) ((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉)甲酮 (201 mg, 0.56 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (216.7 mg, 1.68 mmol)。然后该反应体系在 80°C 条件下搅拌 12 小时。

LCMS 监测显示原料消失后,向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭,混合液用乙酸乙酯 (8 mL × 3 次) 萃取,合并有机相,有机相用氯化钠水溶液 (15 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 422-14 (95 mg, 收率 29.7%)。

MS (ESI) *M/Z*: 471.2 [M-99]。

步骤 N: 在室温条件下,氮气保护,将化合物 422-14 (95 mg, 0.16 mmol) 溶于 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.4 mL) 和二氯甲烷 (0.8 mL) 中。然后该反应体系继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后,将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 422-15 粗品 (78 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 471.0 [M+H]⁺。

步骤 O: 在室温条件下,将化合物 422-15 (78 mg, 0.16 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后,将上述溶液降温至 0°C,依次加入 5-(甲氨基)烟酸 (24 mg, 0.16 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (68.4 mg, 0.18 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (61.9 mg, 0.48 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 15 分钟。

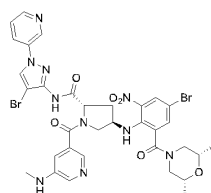
LCMS 监测显示原料消失后,向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭,混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取,合并有机相,有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 422 (30.2 mg, 收率 31.2%)。

MS (ESI) *M/Z*: 605.2 [M+H]⁺。

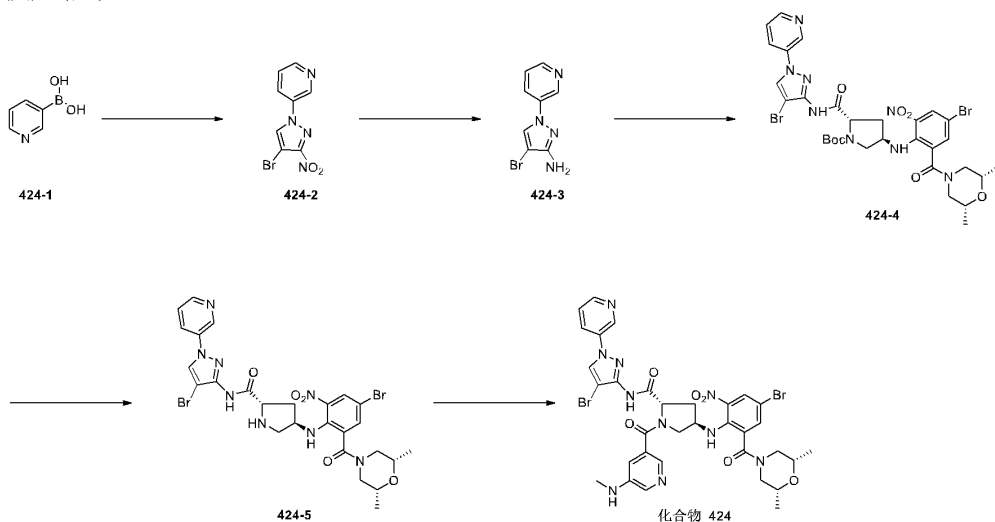
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 - 7.35 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.64 - 3.98 (m, 2H), 3.92 - 3.36 (m, 6H), 3.30 - 2.80 (m, 6H), 2.70 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.47 - 1.63 (m, 3H), 1.28 - 0.87 (m, 6H).

实施例 424

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-溴-1-(吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-3-基)-4-(4-溴-2-(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯基)氨基)-1-(5-(甲氨基)烟酰胺基)吡咯烷-2-甲酰胺



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 424-1 (213 mg, 1.73 mmol)、4-溴-3-硝基-1*H*-吡唑 (300 mg, 1.57 mmol)、碳酸钠 (250 mg, 2.36 mmol) 和吡啶 (124 mg, 1.57 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (8 mL) 中, 并搅拌 30 分钟。然后向上述溶液中加入醋酸铜 (286 mg, 1.57 mmol), 并在 70°C 条件下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (60 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化得到化合物 424-2 (110 mg)。

MS (ESI) M/Z : 269.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 424-2 (110 mg, 0.41 mmol)、铁粉 (115 mg, 2.05 mmol) 和氯化铵固体 (110 mg, 2.05 mmol) 溶于 EtOH/H₂O (v/v, 1/1, 2.1 mL) 中。然后该反应液在 90°C 条件下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (60 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 424-3 (80 mg)。

MS (ESI) M/Z : 239.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 (2*S*,4*R*)-4-(4-溴-2-(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯基)氨基)-1-(5-(甲氨基)烟酰胺基)吡咯烷-2-甲酰胺

(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-羧酸 (80 mg, 0.14 mmol)、吡啶 (28 mg, 0.35 mmol) 和二氯亚砷 (20 mg, 0.17 mmol) 溶于二氯甲烷(0.7 mL) 中, 并搅拌 1 小时。然后向上述溶液中依次加入化合物 424-3 (40 mg, 0.17 mmol) 和三乙胺 (43 mg, 1.4 mmol), 并继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭。混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (60 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化 得到化合物 424-4 (40 mg)。

MS (ESI) M/Z: 690.9 [M-99]。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 424-4 (40 mg, 0.05 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.5 mL) 中。随后, 在冰水浴条件下, 向上述溶液中加入 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.25 mL)。然后该反应体系继续搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将上述反应液减压浓缩, 得到化合物 424-5 (25 mg)。

MS (ESI) M/Z: 691.0 [M+H]⁺。

步骤 E: 在室温条件下, 将化合物 424-5 (8 mg, 0.05 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。随后, 在冰水浴条件下, 向上述溶液中依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (26 mg, 0.2 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (19 mg, 0.05 mmol) 和 (2*S*,4*R*)-*N*-(4-溴-1-(吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-3-基)-4-(4-溴-2-(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯基)氨基)吡咯烷-2-甲酰胺 (25 mg, 0.04 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 1 小时。

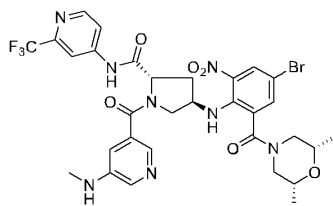
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (60 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 424 (1.86 mg)。

MS (ESI) M/Z: 824.0 [M+H]⁺。

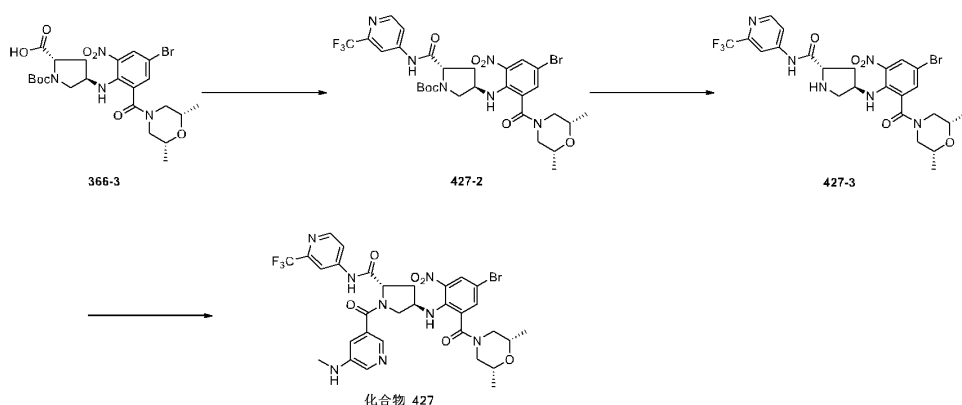
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.42 - 9.95 (m, 1H), 9.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 0.75H), 9.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.25H), 8.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 0.75H), 8.83 (s, 0.25H), 8.58 - 8.48 (m, 1H), 8.28 - 8.11 (m, 2H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.91 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.44 (m, 3H), 6.93 - 6.63 (m, 1H), 6.26 - 6.06 (m, 1H), 4.86 - 3.36 (m, 7H), 3.15 - 3.01 (m, 1H), 2.93 - 2.79 (m, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 1.12 - 0.87 (m, 6H)。

实施例 427

(2*S*,4*R*)-4-((4-溴-2-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯)氨基)-1-(5-(甲胺基)烟酰胺基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺



反应路线:

**操作步骤:**

步骤 A: 在 0°C 条件下, 将化合物 366-3 (108 mg, 0.19 mmol) 和 2-三氟甲基-4-氨基吡啶 (30 mg, 0.19 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.5 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入吡啶 (45 mg, 0.57 mmol) 和 1-丙基磷酸酐 (154 mg, 0.29 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 30 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (40 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (20 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 427-2 (100 mg)。

MS (ESI) M/Z: 715.0 [M+H]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 427-2 (100 mg, 0.14 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.4 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 滴加 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.7 mL, 2.80 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 2 小时。

LCMS 显示原料消失后, 将反应液减压浓缩。得到化合物 427-3 (86 mg)。

MS (ESI) M/Z: 615.0 [M+H]⁺。

步骤 C: 在 0°C 条件下, 将化合物 427-3 (80 mg, 0.13 mmol) 和 5-(甲氨基)烟酸 (24 mg, 0.16 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1.3 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (61 mg, 0.16 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (84 mg, 0.65 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 30 分钟。

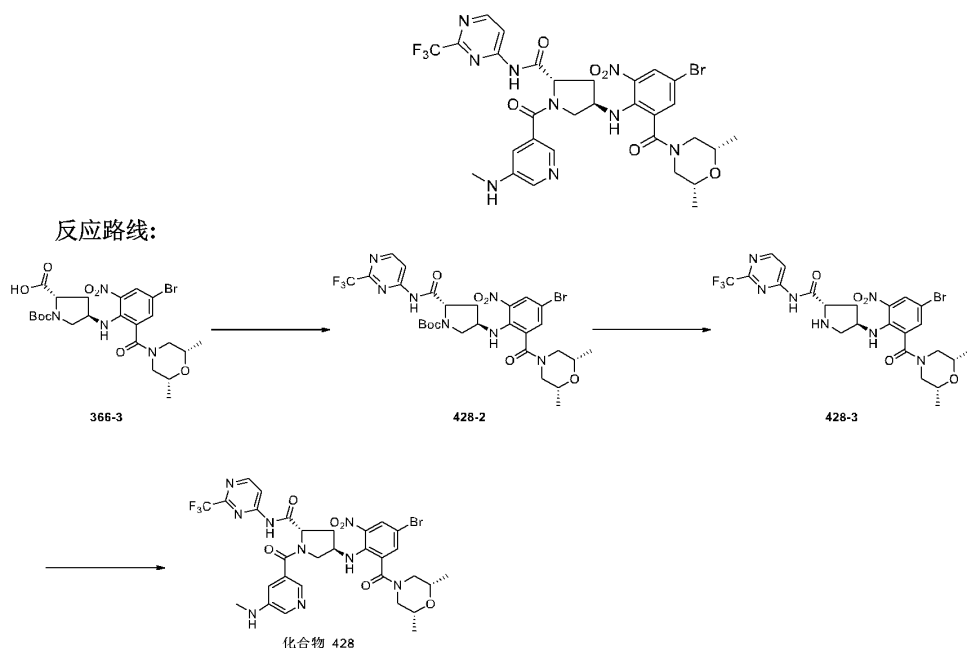
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (40 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 427 (36.66 mg)。

MS (ESI) M/Z: 749.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.16 - 10.89 (m, 0.8H), 10.67 (s, 0.2H), 8.71 - 8.57 (m, 1H), 8.47 - 8.16 (m, 1.8H), 8.15 - 7.98 (m, 1H), 7.95 - 7.82 (m, 1H), 7.81 - 7.48 (m, 3.2H), 6.97 - 6.81 (m, 0.8H), 6.66 (s, 0.2H), 6.29 - 6.13 (m, 0.8H), 6.11 - 6.00 (m, 0.2H), 4.81 - 4.64 (m, 0.8H), 4.57 - 4.44 (m, 0.2H), 4.43 - 3.36 (m, 6.5H), 3.30 - 3.14 (m, 0.5H), 2.94 - 2.53 (m, 4H), 2.49 - 2.15 (m, 3H), 1.13 - 0.83 (m, 6H)。

实施例 428

(2S,4R)-4-(4-溴-2-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯(氨基)-1-(5-(甲氨基)烟酰胺基)-N-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 366-3 (245 mg, 0.43 mmol)、2-(三氟甲基)嘧啶-4-胺 (70 mg, 0.43 mmol)、吡啶 (170 mg, 2.15 mmol) 溶于干燥的 1,4-二氧六环 (2 mL) 中。随后, 将反应体系溶液降温至 0°C, 加入三氯氧磷 (198 mg, 1.29 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 0.5 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入冰水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 428-2 (120 mg)。

MS (ESI) M/Z: 616.0 [M-99]。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 428-2 (120 mg, 0.03 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (0.8 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 缓慢加入 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.4 mL)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 得到化合物 428-3 (110 mg)。

MS (ESI) M/Z: 616.0 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 将 5-(甲胺基)烟酸 (33 mg, 0.22 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液 (4 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (103 mg, 0.27 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (116 mg, 0.9 mmol) 和化合物 428-3 (110 mg, 0.18 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 30 分钟。

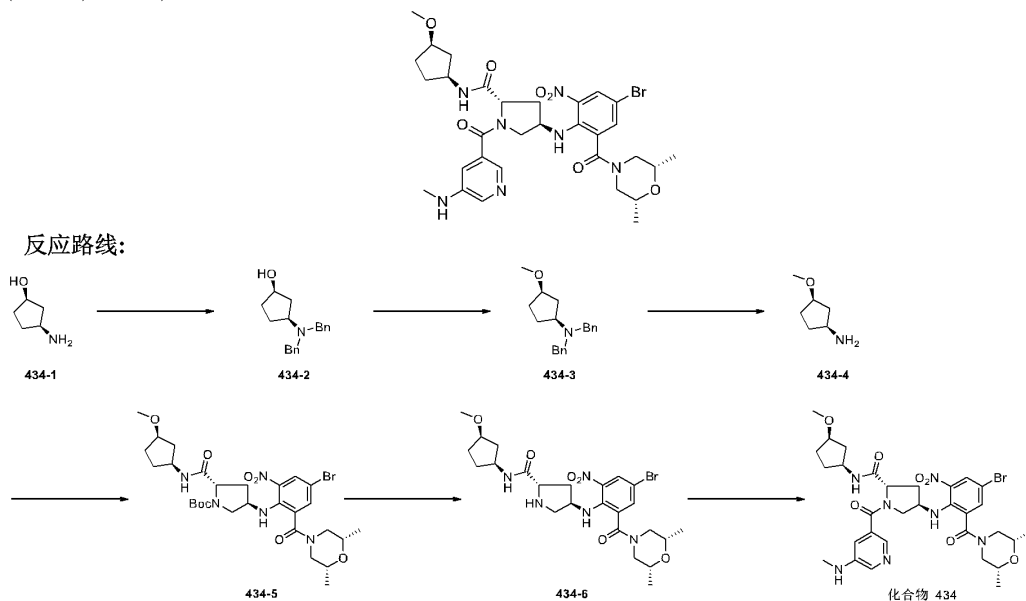
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入冰水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (9 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 428 (43.18 mg)。

MS (ESI) M/Z: 750.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.79 - 11.61 (m, 0.8H), 11.48 - 11.34 (m, 0.2H), 9.00 - 8.84 (m, 1H), 8.40 - 7.46 (m, 6H), 6.99 - 6.77 (m, 0.8H), 6.66 (s, 0.2H), 6.21 (s, 0.8H), 6.10 (s, 0.2H), 4.96 - 4.63 (m, 1H), 4.48 - 3.42 (m, 6.2H), 3.28 - 3.07 (m, 0.8H), 2.90 - 2.68 (m, 3.5H), 3.59 - 2.54 (m, 0.5H), 2.49 - 2.09 (m, 3H), 1.21 - 0.81 (m, 6H)。

实施例 434

(2*S*,4*R*)-4-((4-溴-2-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯基)氨基)-*N*-((1*S*,3*R*)-3-甲氧基环戊基)-1-(5-(甲氨基)烟碱基)吡咯烷-2-甲酰胺



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 434-1 (200 mg, 1.5 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 加入氢化钠 (125 mg, 3.1 mmol), 并搅拌 30 分钟。然后向上述反应溶液中加入溴化苄 (590 mg, 3.5 mmol), 并在室温条件下继续搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液缓慢加入冰水 (50 mL) 中淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 434-2 (300 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 282.2 [*M*+*H*]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 434-2 (320 mg, 1.2 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 加入氢化钠 (90 mg, 2.2 mmol), 并搅拌 30 分钟。然后向上述反应溶液中加入碘甲烷 (310 mg, 2.2 mmol), 并在室温条件下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液缓慢滴加入冰水 (40 mL) 中淬灭, 混合液用二氯甲烷 (40 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 434-3 (320 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 296.2 [*M*+*H*]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 434-3 (100 mg, 0.34 mmol) 溶于甲醇 (2.0 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 10% 钯/碳 (20 mg)。然后该反应体系在氢气气氛下继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液过滤, 减压浓缩得到化合物 434-4 (35 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 116.2 [*M*+*H*]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 将化合物 434-4 (35 mg, 0.30 mmol) 和 (2*S*,4*R*)-4-(4-溴-2-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯基)氨基)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-羧酸 (171 mg, 0.3 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3.0 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (138 mg, 0.36 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (120 mg, 0.90 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 15 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入冰水 (40 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。

所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 434-5 (124 mg)。

MS (ESI) M/Z : 568.0 $[M-99]$ 。

步骤 E: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 434-5 (122 mg, 0.18 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (2 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 缓慢加入 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.8 mL)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 得到化合物 434-6 (110 mg)。

MS (ESI) M/Z : 567.8 $[M+H]^+$ 。

步骤 F: 在室温条件下, 将化合物 434-6 (110 mg, 0.18 mmol) 和 5-(甲氨基)烟酸 (30 mg, 0.20 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (2.0 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸酯 (100 mg, 0.26 mmol) 和 N,N -二异丙基乙胺 (85 mg, 0.6 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 15 分钟。

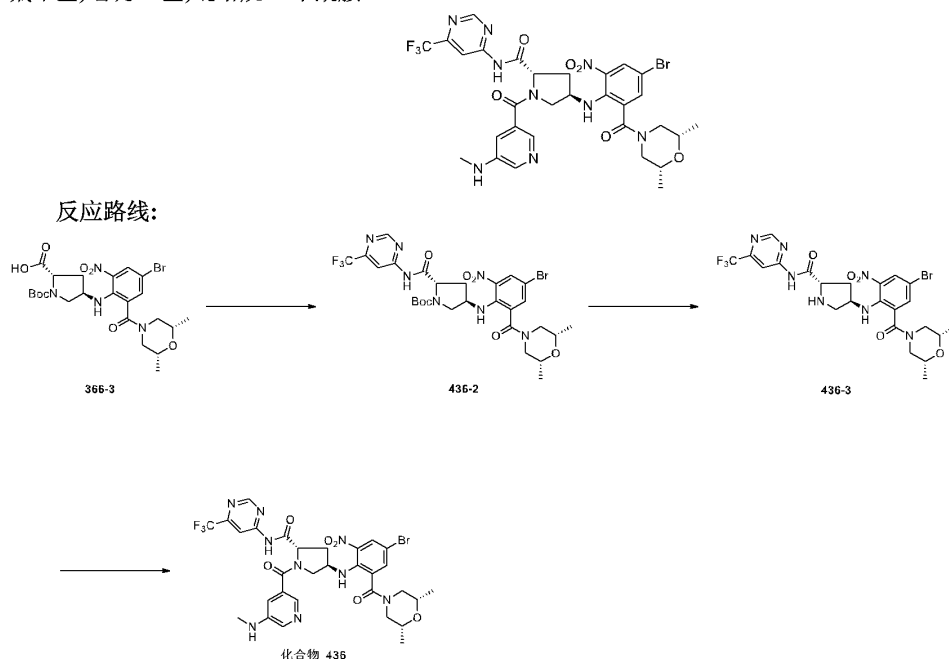
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (35 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (15 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 434 (15.5 mg)。

MS (ESI) M/Z : 702.0 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.4H), 8.21 (s, 0.6H), 8.06 - 7.90 (m, 1.6H), 7.86 - 7.53 (m, 3.4H), 6.89 - 6.76 (m, 0.6H), 6.67 (s, 0.4H), 6.24 - 6.12 (m, 0.6H), 6.11 - 6.02 (m, 0.4H), 4.61 - 4.11 (m, 2.6H), 4.09 - 3.90 (m, 1H), 3.88 - 3.35 (m, 6H), 3.27 - 3.06 (m, 3.4H), 2.96 - 2.64 (m, 4H), 2.63 - 2.54 (m, 0.4H), 2.48 - 2.37 (m, 0.6H), 2.34 - 1.96 (m, 3H), 1.91 - 1.18 (m, 5H), 1.16 - 0.86 (m, 6H)。

实施例 436

(2S,4R)-4-((4-溴-2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羧基)-6-硝基苯基)氨基)-1-(5-(甲氨基)烟酰基)-N-(6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 366-3 (153.9 mg, 0.27 mmol) 和 6-(三氟甲基)嘧啶-4-胺 (30 mg, 0.18 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.5 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入三氯氧磷 (82.6 mg, 0.54 mmol) 和

吡啶 (71 mg, 0.9 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 20 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (6 mL) 淬灭, 混合液用二氯甲烷 (2 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (6 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 436-2 (124.7 mg, 收率 96 %)。

MS (ESI) M/Z: 616.0 [M-99]。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 436-2 (124.7 mg, 0.17 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 4M 盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (1 mL)。然后该反应体系继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 反应液减压浓缩得到化合物 436-3 粗品。

MS (ESI) M/Z: 616.0 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将 5-(甲氨基)烟酸 (40 mg, 0.27 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.24 mL, 1.33 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (140 mg, 0.37 mmol) 和化合物 436-3 (164 mg, 0.27 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 20 分钟。

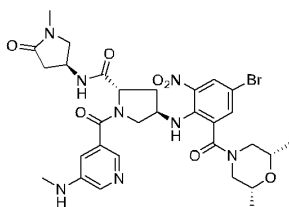
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (6 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (2 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (6 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 436 (53.01 mg, 收率 26.6%)。

MS (ESI) M/Z: 750.0 [M+H]⁺。

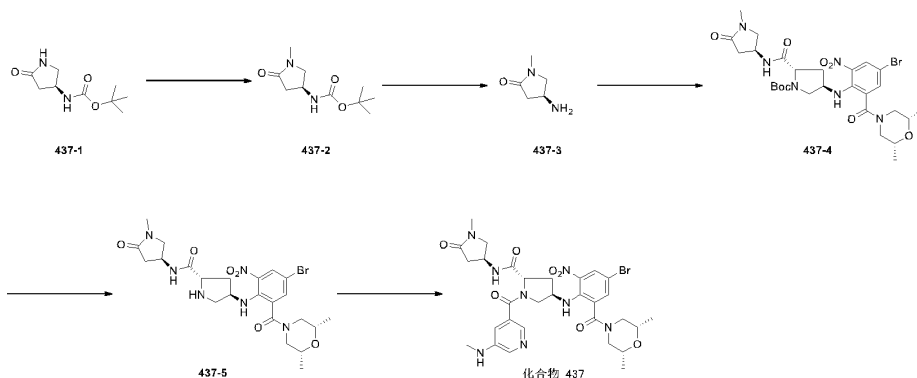
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.978 (s, 0.8H), 11.48 (s, 0.2H), 9.16 (s, 0.8H), 9.10 (s, 0.2H), 8.56 - 8.40 (m, 0.8H), 8.39 - 8.13 (m, 1.2H), 8.05 - 7.99 (m, 0.8H), 7.94 - 7.81 (m, 1H), 7.80 - 7.53 (m, 2.2H), 6.95 - 6.83 (m, 0.8H), 6.65 (s, 0.2H), 6.27 - 6.14 (m, 0.8H), 6.13 - 6.02 (m, 0.2H), 4.87 (s, 0.8H), 4.71 (s, 0.2H), 4.51 - 3.75 (m, 3H), 3.72 - 3.44 (m, 3H), 3.29 - 3.10 (m, 1H), 2.92 - 2.68 (m, 3.4H), 2.65 - 2.55 (m, 0.6H), 2.46 - 2.12 (m, 3H), 1.19 - 0.83 (m, 6H)。

实施例 437

(2*S*,4*R*)-4-((4-溴-2-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯基)氨基)-*N*-((*S*)-1-甲基-5-氧吡咯烷-3-基)-1-(5-(甲氨基)烟酰胺基)吡咯烷-2-甲酰胺



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在 0°C 条件下, 氮气保护, 将化合物 437-1 (80 mg, 0.40 mmol) 溶于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入氢氧化钠 (36.0 mg, 0.6 mmol), 并搅拌 30 分钟。然后向上述溶液中加入碘甲烷 (113.6 mg, 0.80 mmol), 升至室温, 继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示产物生成后, 将反应液缓慢滴加入水 (20 mL) 中淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (8 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 437-2 (45 mg, 收率 52.5%)。

MS (ESI) *M/Z*: 215.0 [M+H]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 437-2 (45 mg, 0.21 mmol) 溶于 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.5 mL) 和二氯甲烷 (1.0 mL) 中。然后反应体系继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 437-3 粗品 (24 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 115.2 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 437-3 (24 mg, 0.21 mmol) 和 (2*S*,4*R*)-4-(4-溴-2-(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯(氨基)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-羧酸 (123.9 mg, 0.21 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2.0 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (117.8 mg, 0.31 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (81.3 mg, 0.63 mmol)。然后反应体系在 0°C 下搅拌 15 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入冰水 (30 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 437-4 (110 mg, 收率 78.6%)。

MS (ESI) *M/Z*: 567.0 [M-99]。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 437-4 (55 mg, 0.08 mmol) 溶于 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (1.0 mL) 和二氯甲烷 (2.0 mL) 中。然后反应体系在室温下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 得到化合物 437-5 (44 mg, 收率 97.1%)。

MS (ESI) *M/Z*: 567.0 [M+H]⁺。

步骤 E: 在室温条件下, 将化合物 437-5 (44 mg, 0.08 mmol) 和 5-(甲氨基)烟酸 (12.0 mg, 0.08 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.0 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (38 mg, 0.10 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (31.0 mg, 0.24 mmol)。然后该反应体系在 0°C 下搅拌 15 分钟。

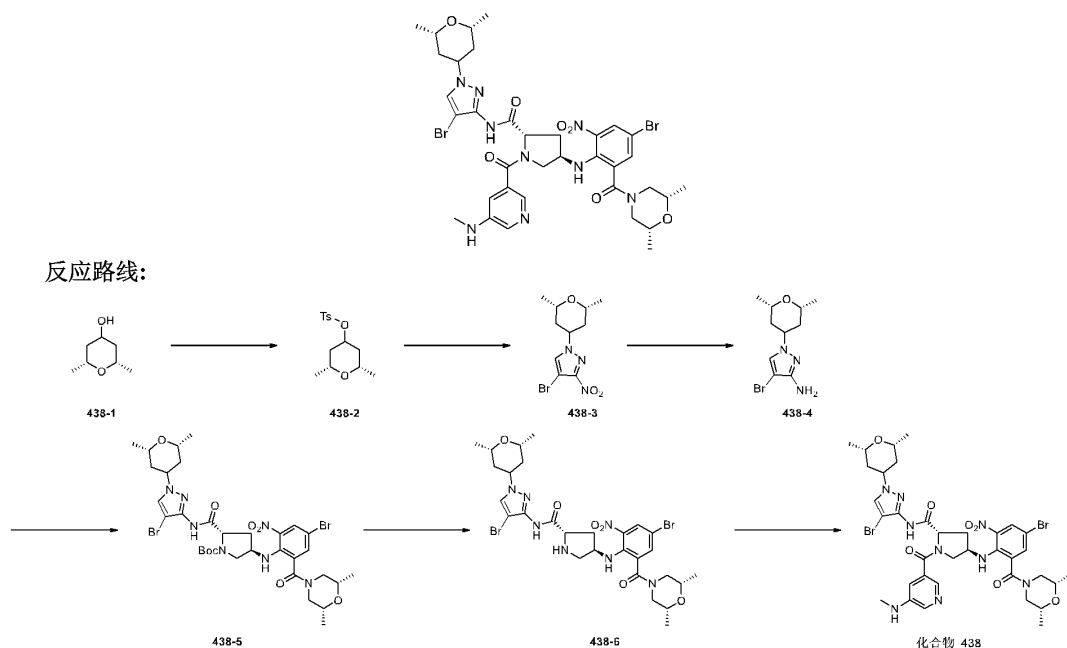
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (25 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (15 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 437 (25.3 mg, 收率 45.2%)。

MS (ESI) *M/Z*: 701.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.58 - 8.41 (m, 0.7H), 8.38 - 8.13 (m, 1.3H), 8.07 - 7.94 (m, 1H), 7.90 - 7.52 (m, 3H), 6.93 - 6.77 (m, 0.65H), 6.68 (s, 0.35H), 6.27 - 6.06 (m, 1H), 4.58 - 3.93 (m, 4H), 3.91 - 3.38 (m, 5.7H), 3.29 - 3.02 (m, 1.3H), 3.01 - 2.59 (m, 8H), 2.48 - 1.99 (m, 3.7H), 1.86 - 1.68 (m, 0.3H), 1.24 - 1.10 (m, 3H), 1.09 - 0.83 (m, 3H)。

实施例 438

(2*S*,4*R*)-*N*-(4-溴-1-(2,6-二甲基四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-3-基)-4-((4-溴-2-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯基(氨基)-1-(5-(甲氨基)烟碱基)吡咯烷-2-甲酰胺



操作步骤:

步骤 A: 在 0°C 条件下, 氮气保护, 将化合物 438-1 (500 mg, 3.8 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入吡啶 (1.2 g, 15.2 mmol)、对甲苯磺酰氯 (1.45 g, 7.60 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (46 mg, 0.38 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 438-2 (500 mg, 收率 46%)。

MS (ESI) M/Z : 307.0 $[M+23]^+$ 。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 438-2 (200 mg, 0.65 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3.3 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 1,4-二溴-3-硝基-1*H*-吡唑 (78 mg, 0.41 mmol) 和碳酸钾 (113 mg, 0.82 mmol)。然后该反应体系在 80°C 搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 15/1)得到化合物 438-3 (60 mg, 收率 30%)。

MS (ESI) M/Z : 304.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 438-3 (60 mg, 0.20 mmol) 溶于乙醇 (3 mL) 和水 (3 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入铁粉 (56 mg, 1 mmol) 和氯化铵 (56 mg, 1 mmol)。然后该反应体系在 90°C 下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液热过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 438-4 (40 mg, 收率 73%)。

MS (ESI) M/Z : 274.4 $[M-99]$ 。

步骤 D: 在室温条件下, 将化合物 438-4 (40 mg, 0.15 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入(2*S*,4*R*)-4-(4-溴-2-(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯)氨基-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-羧酸 (86 mg, 0.15 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (76 mg, 0.20 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (97 mg, 0.75 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 5 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃

取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 438-5 (70 mg, 收率 64%)。

MS (ESI) M/Z: 728.8 [M+H]⁺。

步骤 E: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 438-5 (70 mg, 0.80 mmol) 溶于 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.4 mL)。然后该反应体系继续搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到 438-6 (60 mg, 收率 73 %)。

步骤 F: 在室温条件下, 将化合物 438-6 (60 mg, 0.10 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 5-氨基烟酸 (11 mg, 0.07 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (37 mg, 0.10 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (36 mg, 0.28 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 5 分钟。

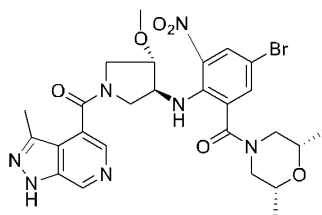
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 438 (13.44 mg, 收率 19%)。

MS (ESI) M/Z: 682.0 [M+H]⁺。

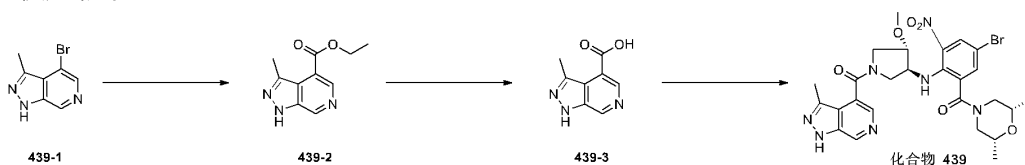
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.23 - 9.42 (m, 1H), 8.33 - 7.38 (m, 6H), 6.98 - 6.59 (m, 1H), 6.36 - 5.96 (m, 1H), 4.88 - 3.41 (m, 10H), 3.25 - 3.04 (m, 1H), 2.97 - 2.61 (m, 4H), 2.46 - 2.11 (m, 5H), 1.67 - 1.40 (m, 2H), 1.21 - 0.82 (m, 12H)。

实施例 439

(5-溴-2-(((3*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-(3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-4-羧基)吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 439-1 (1 g, 4.7 mmol) 溶于乙醇 (30 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入三乙胺 (6.5 mL, 47 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (575 mg, 0.7 mmol)。氢气保护, 然后该反应体系在 85°C, 30MPa 压力条件下搅拌 20 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液过滤并用甲醇 (20 mL × 3 次) 洗涤, 所得滤液用硅胶柱层析纯化得到产物 439-2 (808 mg, 收率 83%)。

MS (ESI) M/Z: 206.0 [M+H]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 439-2 (868 mg, 4.21 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中。随后, 将氢氧化锂 (530 mg, 12.6 mmol) 溶于水 (10 mL) 并加入至上述溶液中。然后该反应体系继续搅拌 4 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 在 0°C 条件下, 向反应液中滴加稀盐酸调节 pH 至 4, 随后, 将上述溶液减压浓缩, 向所得残余物中加入甲醇 (2 mL) 和水 (15 mL), 过滤得到化合物 439-3 (702 mg, 收率 96%)。

MS (ESI) M/Z : 178.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 439-3 (60 mg, 0.33 mmol) 和 (5-溴-2-((3*S*,4*S*)-4-甲氧基吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉)甲酮 (103 mg, 0.23 mmol) 溶于乙腈 (1.6 mL) 中。随后, 将上述溶液中依次加入 *N*-甲基咪唑 (94 mg, 1.15 mmol) 和四甲基氯代脲六氟磷酸酯 (92 mg, 0.33 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 1 小时。

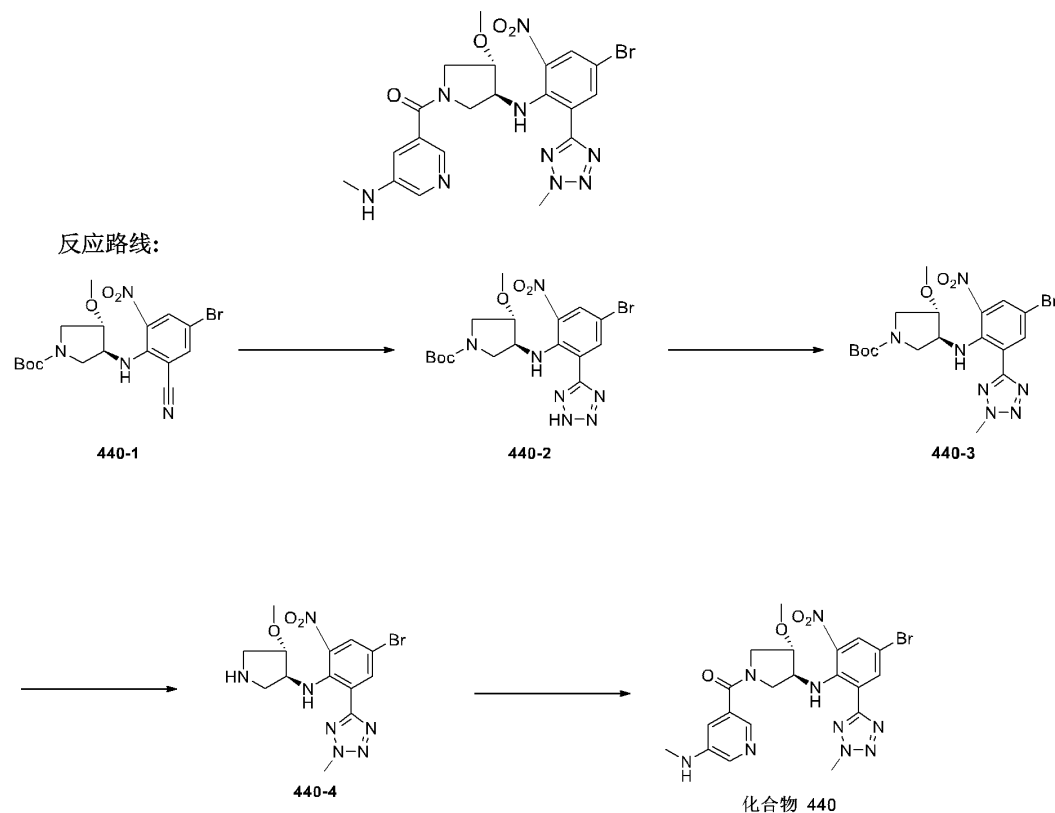
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 2 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 439 (55.39 mg, 收率 47%)。

MS (ESI) M/Z : 616.0 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.50 (s, 1H), 9.13 - 8.94 (m, 1H), 8.33 - 8.00 (m, 2H), 7.80 - 7.31 (m, 2H), 4.52 - 4.34 (m, 0.4H), 4.29 - 3.42 (m, 7.6H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 3.24 - 3.02 (m, 2.7H), 2.99 - 2.70 (m, 1.3H), 2.61 - 2.54 (m, 0.3H), 2.45 - 2.30 (m, 3.7H), 1.23 - 0.93 (m, 5H), 0.89 - 0.71 (m, 1H)。

实施例 440

((3*S*,4*S*)-3-((4-溴-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-6-硝基苯基)氨基)-4-甲氧基吡咯烷-1-基)(5-(甲氨基)吡啶-3-基)甲酮



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 440-1 (1.5 g, 3.41 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (17 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入叠氮钠 (443 mg, 6.82 mmol)。然后该反应体系在 80°C 搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所

得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 440-2 (1 g, 收率 60%)。

MS (ESI) M/Z : 384.40 [M-99]。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 440-2 (40 mg, 0.08 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入碘甲烷 (12 mg, 0.08 mmol) 和碳酸钾 (22 mg, 0.16 mmol)。然后该反应体系在室温下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 440-3 (30 mg, 收率 75%)。

MS (ESI) M/Z : 398.5 [M-99]。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 440-3 (40 mg, 0.08 mmol) 溶于 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.4 mL)。然后该反应体系继续搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩得到 440-4 (30 mg, 收率 94 %)。

MS (ESI) M/Z : 398.4 [M+H]⁺。

步骤 E: 在室温条件下, 将化合物 440-4 (30 mg, 0.08 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 5-甲氨基烟酸 (12 mg, 0.08 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (43 mg, 0.11 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (45 mg, 0.32 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 5 分钟。

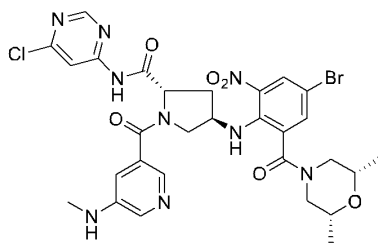
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 440 (10.45 mg, 收率 25%)。

MS (ESI) M/Z : 531.8 [M+H]⁺。

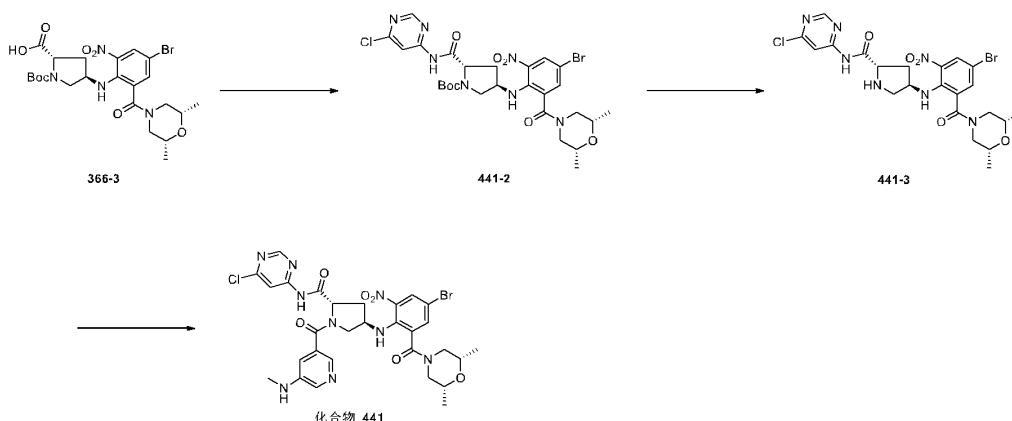
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 - 8.15 (m, 2H), 8.05 - 7.93 (m, 1H), δ 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 0.45H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 0.55H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 0.45H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 0.55H), 6.84 (t, J = 2.0 Hz, 0.45H), 6.80 (t, J = 2.0 Hz, 0.55H), 6.17 - 6.06 (m, 1H), 4.49 (s, 1.6H), 4.47 (s, 1.4H), 3.89 - 3.82 (m, 0.6H), 3.81 - 3.46 (m, 4.2H), 3.43 - 3.35 (m, 1.2H), 3.22 (s, 1.6H), 3.12 (m, 1.4H), 2.70 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。

实施例 441

(2*S*,4*R*)-4-((4-溴-2-((2*R*,6*S*)-2, 6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯基)氨基)-*N*-(6-氯嘧啶-4-基)-1-(5-(甲氨基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酰胺



反应路线:

**操作步骤:**

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 366-3 (150 mg, 0.26mmol) 和 6-氯嘧啶-4-胺 (31.02 mg, 0.17mmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入三氯氧磷 (78 mg, 0.51 mmol) 和吡啶 (0.07 mL 0.85 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 20 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用二氯甲烷 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (15 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 441-2 (110 mg, 收率 95%)。

MS (ESI) M/Z: 583.0 [M-99]。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 441-2 (110 mg, 0.16 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 4M 盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (1 mL)。然后该反应体系继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 得到化合物 441-3 (90 mg, 收率 96%)。

MS (ESI) M/Z: 583.0 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 将 5-(甲氨基)烟酸 (15.6 mg, 0.1 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.07 mL, 0.43 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (45 mg, 0.12 mmol) 和化合物 441-3 (50 mg, 0.09 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 20 分钟。

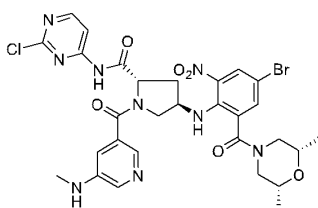
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (6 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (2 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (6 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 441 (26.63 mg, 收率 43.3%)。

MS (ESI) M/Z: 716.2 [M+H]⁺。

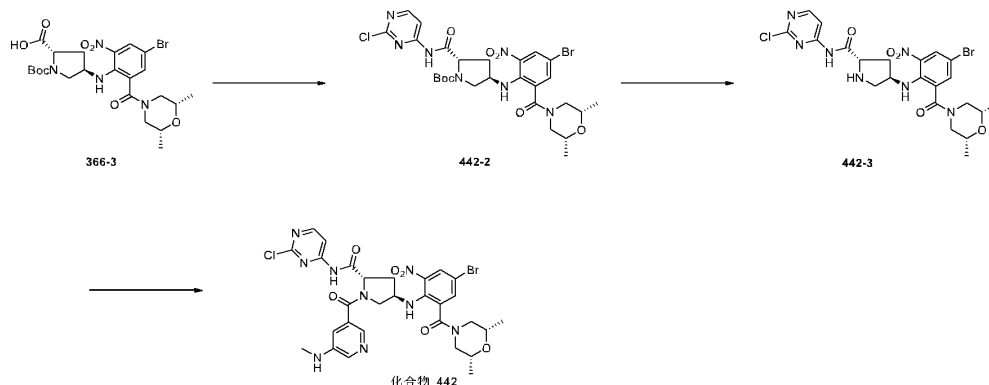
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.39 (s, 1H), 8.81 (s, 0.8H), 8.74 (s, 0.2H), 8.32 - 7.72 (m, 4H), 7.70 - 7.56 (m, 2H), 6.94 - 6.81 (m, 0.8H), 6.65 (s, 0.2H), 6.27 - 6.15 (m, 0.8H), 6.13 - 6.05 (s, 0.2H), 4.84 (s, 0.8H), 4.72 - 4.55 (m, 0.2H), 4.45 - 3.39 (m, 6.8H), 3.26 - 3.17 (m, 0.2H), 2.91 - 2.69 (m, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.47 - 2.16 (m, 3H), 1.19 - 0.82 (m, 6H)。

实施例 442

(2*S*,4*R*)-4-((4-溴-2-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羧基)-6-硝基苯基)氨基-*N*-(2-氯嘧啶-4-基)-1-(5-(甲氨基)烟酰基)吡咯烷-2-甲酰胺



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 366-3 (150 mg, 0.26mmol) 和 2-氯嘧啶-4-胺 (31.02 mg, 0.17mmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入三氯氧磷 (78 mg, 0.51 mmol) 和吡啶 (0.07 mL 0.85 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 20 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用二氯甲烷 (15 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 442-2 (76 mg, 收率 66 %)。

MS (ESI) M/Z: 583.0 [M-99]。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 442-2 (76 mg, 0.13 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.65 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 4M 盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (0.65 mL)。然后该反应体系继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 得到化合物 442-3 粗品 (80 mg)。

MS (ESI) M/Z: 583.0 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 将 5-(氨基甲基)烟酸 (31.4 mg, 0.21 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.18 mL, 1.05 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (110 mg, 0.29 mmol) 和化合物 442-3 (80 mg, 0.13 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 20 分钟。

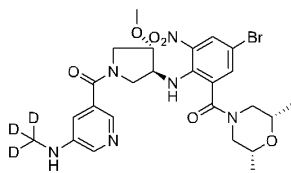
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (6 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (2 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (6 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 442 (4.31 mg, 收率 4.6%)。

MS (ESI) M/Z: 716.2 [M+H]⁺。

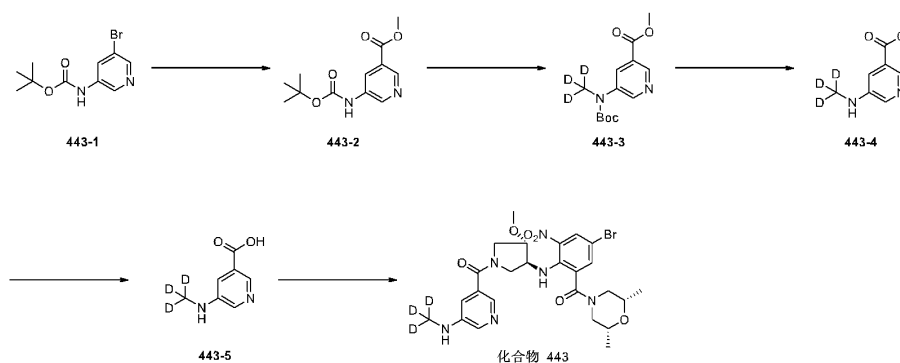
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.45 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.31 - 7.80 (m, 3.8H), 7.70 - 7.53 (m, 2.2H), 6.96 - 6.79 (m, 0.8H), 6.65 (s, 0.2H), 6.19 (s, 0.8H), 6.08 (s, 0.2H), 4.90 - 4.52 (m, 1H), 4.45 - 3.42 (m, 6H), 3.23 - 3.02 (m, 1H), 2.91 - 2.69 (m, 3.5H), 2.63 - 2.55 (m, 0.5H), 2.46 - 2.16 (m, 3H), 1.16 - 0.84 (m, 6H)。

实施例 443

(5-溴-2-((3*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-(5-((甲基-*d*3)氨基)烟碱酰基)吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基)((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮



反应路线:

**操作步骤:**

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 443-1 (1 g, 45.58 mmol)、三乙胺 3.72 g, 36.8 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (446 mg, 0.55 mmol) 溶于甲醇 (18 mL) 中。然后该反应体系置换一氧化碳 3 次, 在 90°C 条件下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 减压浓缩, 向所得残余物中加水 (40 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (30 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 443-2 (600 mg, 收率 65%)。

MS (ESI) M/Z: 253.2 [M+H]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 443-2 (600 mg, 2.38 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (12 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 加入氢化钠 (190 mg, 4.76 mmol), 并搅拌 30 分钟。然后加入氘代碘甲烷 (521 mg, 3.57 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将上述溶液缓慢滴加到冰水 (40 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (20 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (15 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 443-3 (359 mg, 收率 56%)。

MS (ESI) M/Z: 270.2 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 443-3 (120 mg, 0.13 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷溶液 (2 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 缓慢加入 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (1.1 mL)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩, 得到化合物 443-4 粗品 (76 mg)。

MS (ESI) M/Z: 170.2 [M+H]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 将化合物 443-4 (76 mg, 0.45 mmol) 和氢氧化锂 (95 mg, 2.25 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL)、无水甲醇 (0.5 mL) 和水 (0.25 mL) 中。然后该反应体系继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将上述溶液降温至 0°C, 然后用 1M 的盐酸调节 pH 至 3, 减压浓缩, 得到化合物 443-5 (39 mg, 收率 56%)。

MS (ESI) M/Z: 156.2 [M+H]⁺。

步骤 E: 在室温条件下, 将化合物 443-5 (39 mg, 0.25 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (120 mg, 0.32 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (135 mg, 1.1 mmol) 和 (5-溴-2-((3*S*,4*S*)-4-甲氧基吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉)甲酮 (95 mg, 0.21 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 30 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (35 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (15 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 443 (40.75 mg, 收率 33%)。

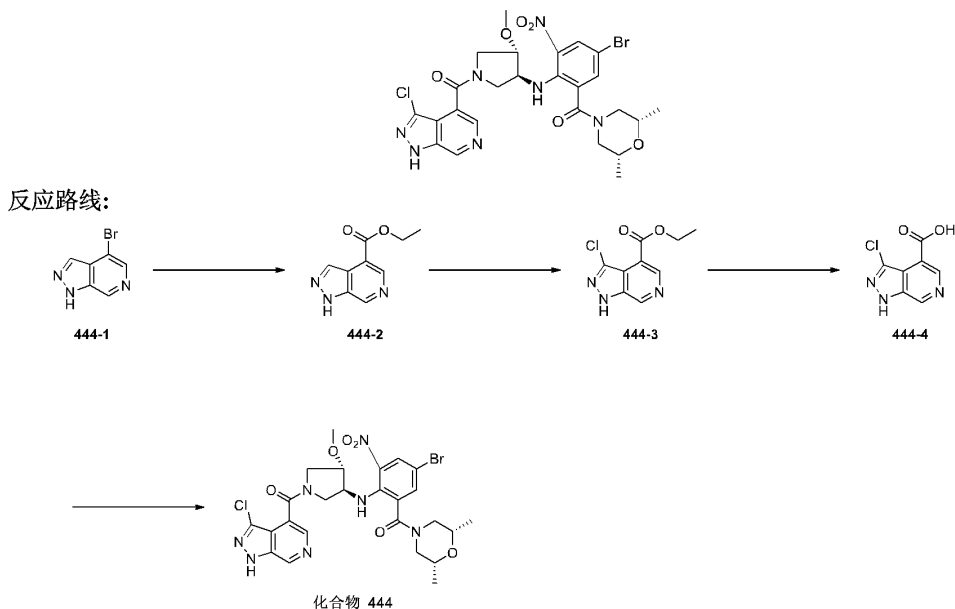
MS (ESI) M/Z: 594.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29 - 8.18 (m, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 1H), 7.90 - 7.60 (m, 2H), 7.56 - 7.24 (m,

1H), 6.95 - 6.76 (m, 1H), 6.17 - 6.03 (m, 1H), 4.49 - 4.20 (m, 1H), 4.15 - 3.37 (m, 8H), 3.29 - 3.04 (m, 4H), 2.99 - 2.69 (m, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 0.5H), 2.47 - 2.36 (m, 0.5H), 1.26 - 0.84 (m, 6H).

实施例 444

(5-溴-2-((3*S*,4*S*)-1-(3-氯-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-4-羧基)-4-甲氧基吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 444-1 (1.8 g, 9.1 mmol)、三乙胺 (9.2 g, 91 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (1.1 g, 1.36 mmol) 溶于乙醇 (50 mL) 中。然后该反应体系置换一氧化碳 3 次, 在 90°C 条件下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 向所得残余物中加水 (40 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (30 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 444-2 (1.1 g, 收率 65%)。

MS (ESI) M/Z : 192.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 444-2 (800 mg, 4.19 mmol) 溶于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺 (21 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 *N*-氯代丁二酰亚胺 (1.1 g, 8.38 mmol)。然后该反应体系在 40°C 条件下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将上述溶液缓慢滴加到冰水 (80 mL) 中淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (20 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (15 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 444-3 (200 mg, 收率 21%)。

MS (ESI) M/Z : 226.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 444-3 (35 mg, 0.16 mmol) 和氢氧化锂 (33 mg, 0.78 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL)、无水甲醇 (0.5 mL) 和水 (0.25 mL) 中。然后该反应体系继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将上述溶液降温至 0°C, 然后用 1M 的盐酸调节 pH 至 3, 减压浓缩, 得到化合物 444-4 (30 mg, 收率 94%)。

MS (ESI) M/Z : 156.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 444-4 (30 mg, 0.25 mmol)、(5-溴-2-((3*S*,4*S*)-4-甲氧基吡咯

烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉)甲酮 (57 mg, 0.13 mmol)、*N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (110 mg, 0.39 mmol) 和 *N*-甲基咪唑 (53 mg, 0.65 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中。然后该反应体系在 50 摄氏度条件下搅拌 2 小时。

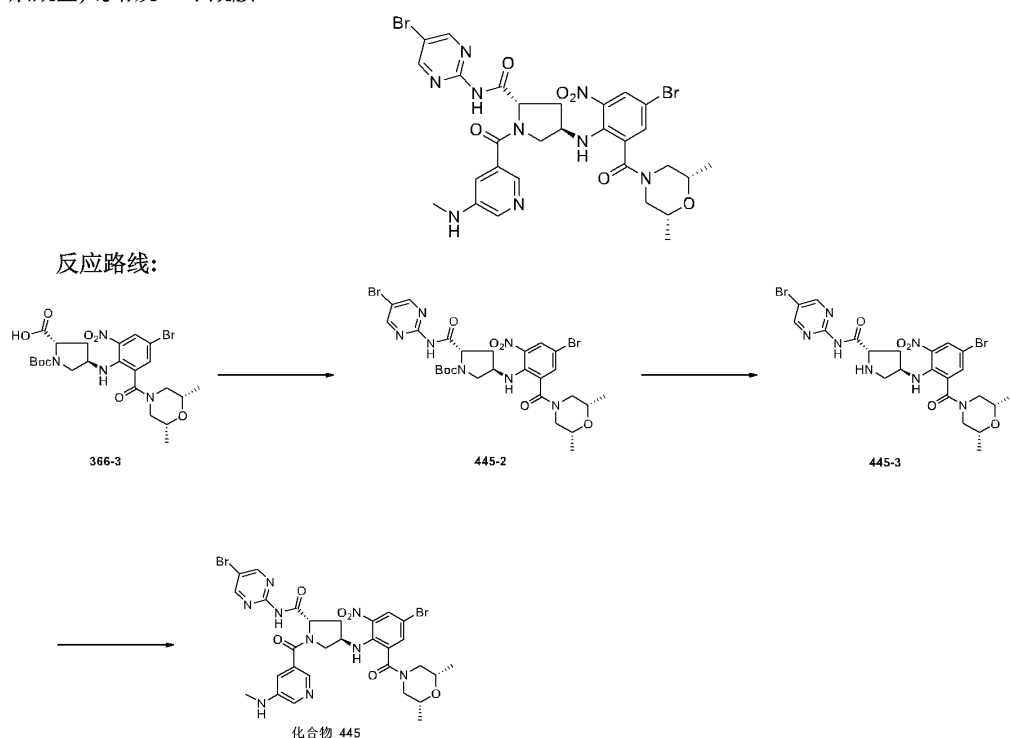
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (35 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (15 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 444 (40.75 mg, 收率 33%)。

MS (ESI) *M/Z*: 636.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.57 - 7.99 (m, 2H), 7.84 - 7.32 (m, 2H), 4.50 - 3.75 (m, 7H), 3.17 - 2.70 (m, 6H), 2.69 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.23 (m, 1H), 1.26 - 0.72 (m, 6H)。

实施例 445

(2*S*,4*R*)-4-((4-溴-2-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯基)氨基)-*N*-(5-溴嘧啶-2-基)-1-(5-(甲基烟酰基)吡咯烷-2-甲酰胺



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 366-3 (198 mg, 0.38 mmol) 和 5-溴嘧啶-2-胺 (50 mg, 0.29 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.45 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入三氯氧磷 (133 mg, 0.87 mmol) 和吡啶 (0.11 mL 1.45 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 20 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (6 mL) 淬灭, 混合液用二氯甲烷 (2 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (6 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 445-2 (213 mg, 收率 86%)。

MS (ESI) *M/Z*: 627.0 [M-99]。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 445-2 (213 mg, 0.29 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.5 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 4M 盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (1.5 mL)。然后该反应体系继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 得到化合物 445-3 (181 mg, 收率 70%)。

MS (ESI) M/Z: 627.0 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将 5-(甲氨基)烟酸 (52.8 mg, 0.35 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.5 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.26 mL, 1.45 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (154 mg, 0.41 mmol) 和化合物 445-3 (181 mg, 0.29 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 20 分钟。

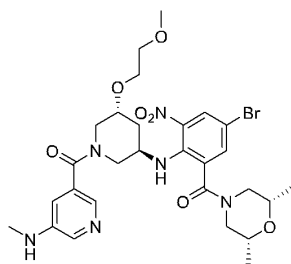
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (6 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (2 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (6 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 445 (21.06 mg, 收率 9.5%)。

MS (ESI) M/Z: 762.2 [M+H]⁺。

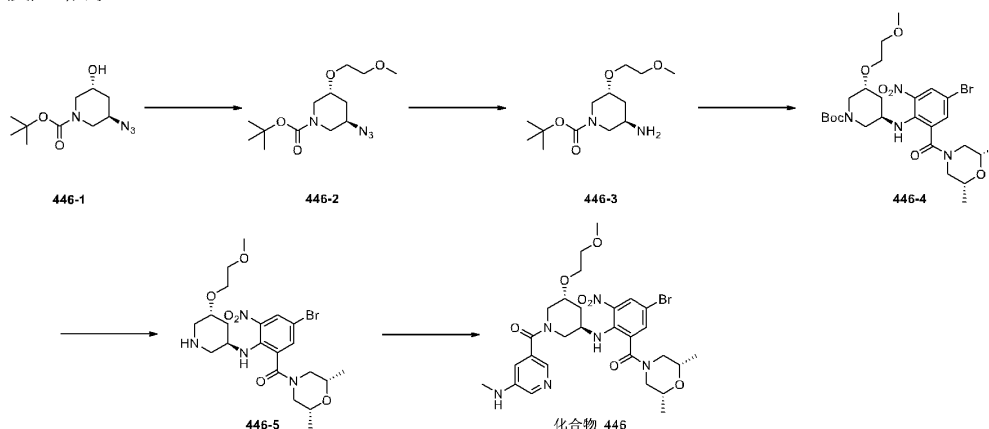
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 0.7H), 10.79 (m, 0.3H), 8.89 - 8.64 (m, 2H), 8.29 - 8.12 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 - 7.74 (m, 1.3H), 7.72 - 7.53 (m, 2H), 6.93 - 6.78 (m, 0.7H), 6.66 (s, 0.3H), 6.19 (s, 0.7H), 6.08 (s, 0.3H), 5.05 - 4.55 (m, 1H), 4.43 - 3.41 (m, 6H), 3.28 - 3.00 (m, 1H), 2.92 - 2.56 (m, 4H), 2.46 - 1.99 (m, 3H), 1.14 - 0.74 (m, 6H)。

实施例 446

(5-溴-2-((3*S*,4*S*)-1-(5-(甲氨基)烟碱基)-4-(吡啶-2-基甲氧基)吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基 ((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在 0°C、氮气保护下, 将化合物 446-1 (70 mg, 0.29 mmol) 溶于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入氢化钠 (17.3 mg, 0.43 mmol), 并搅拌 30 分钟。然后向上述溶液中加入 1-溴-2-甲氧基乙烷 (120 mg, 0.87 mmol), 升至室温, 继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示产物生成后, 将反应液缓慢滴加入水中 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (5 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 446-2 (64 mg, 收率 73.5%)。

MS (ESI) M/Z: 323.2 [M+Na]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 446-2 (64 mg, 0.21 mmol) 溶于甲醇 (4 mL) 中。随后, 向上述反应液中加入二氧化铂 (12 mg)。然后该反应体系在氢气气氛下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 446-3 粗品 (59 mg)。

MS (ESI) M/Z: 275.0 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 446-3 (59 mg, 0.21 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入(5-溴-2-氟-3-硝基苯基) ((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉)甲酮 (75.6 mg, 0.21 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (80.0 mg, 0.62 mmol)。然后该反应体系在 80°C 下搅拌 12 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 446-4 (65 mg, 收率 50.4%)。

MS (ESI) M/Z: 515.1 [M-99]。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 446-4 (65 mg, 0.11 mmol) 溶于 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.5 mL) 和二氯甲烷 (1.0 mL) 中。然后该反应体系在室温下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 446-5 粗品 (59 mg)。

MS (ESI) M/Z: 515.0 [M+H]⁺。

步骤 E: 在室温下, 将化合物 446-5 (59 mg, 0.11 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 5-(甲氨基)烟酸 (16.5 mg, 0.11 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (50.1 mg, 0.13 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (42.6 mg, 0.33 mmol)。然后该反应体系在 0°C 下搅拌 15 分钟。

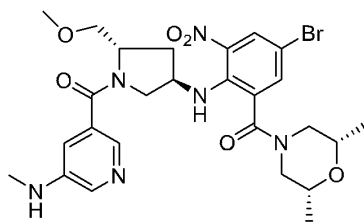
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 446 (35.7 mg, 收率 50.1%)。

MS (ESI) M/Z: 649.0 [M+H]⁺。

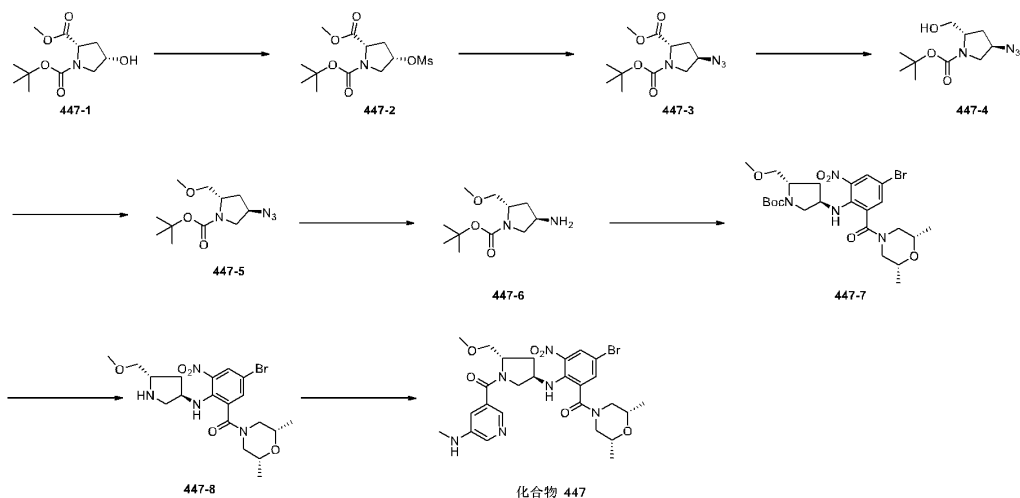
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.06 - 7.84 (m, 1H), 7.82 - 7.22 (m, 3H), 6.89 - 6.51 (m, 1H), 6.29 - 5.88 (m, 1H), 4.61 - 3.96 (m, 2H), 3.95 - 3.38 (m, 9H), 3.27 - 3.00 (m, 6H), 2.99 - 2.78 (m, 1H), 2.71 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.47 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 1.67 (m, 2H), 1.37 - 0.80 (m, 6H)。

实施例 447

(5-溴-2-((3*R*,5*S*)-5-(甲氧基甲基)-1-(5-(甲氨基)烟碱酰)吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基)((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在 0°C 条件下, 氮气保护, 将化合物 447-1 (1 g, 4.08 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入三乙胺 (824 g, 8.16 mmol) 和甲磺酰氯 (808 g, 6.12 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到化合物 447-2 (1.2 g, 收率 91%)。

MS (ESI) M/Z: 346.0 [M+23]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 447-2 (1.2 g, 3.52 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3.3 mL) 中。随后, 向上述溶液加入叠氮钠 (457 mg, 7 mmol)。然后该反应体系在 80°C 搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 447-3 (700 mg, 收率 73%)。

MS (ESI) M/Z: 293.1 [M+23]⁺。

步骤 C: 在 0°C 条件下, 氮气保护, 将化合物 447-3 (700 mg, 2.58 mmol) 溶于四氢呋喃 (18 mL) 中。随后, 向上述溶液中缓慢加入四氢铝锂 (2 mL, 5.16 mmol)。然后该反应体系在 0°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 447-4 (600 mg, 收率 96%)。

MS (ESI) M/Z: 265.2 [M+23]⁺。

步骤 D: 在 0°C 条件下, 氮气保护, 将化合物 447-4 (600 mg, 2.48 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入氢化钠 (994 mg, 8.28 mmol), 并搅拌 30 分钟。然后向上述溶液加入碘甲烷 (1.18 g, 8.28 mmol), 继续搅拌 0.5 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 447-5 (90 mg, 收率 13%)。

MS (ESI) M/Z: 279.1 [M+23]⁺。

步骤 E: 在室温条件下, 将化合物 447-5 (90 mg, 0.35 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入二氧化铂 (9 mg)。然后该反应体系在氢气气氛下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩。得到化合物 447-6 (30 mg, 收率 37%)。

MS (ESI) M/Z: 175.2 [M-55]。

步骤 F: 在室温条件下, 将化合物 447-6 (30 mg, 0.13 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液加入(5-溴-2-氟-3-硝基苯基)((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉)甲酮 (47 mg, 0.13 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (50 mg, 0.39 mmol)。然后该反应体系在 80°C 下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 447-7 (50 mg, 收率 67%)。

MS (ESI) M/Z: 471.0 [M-99]。

步骤 G: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 447-7 (50 mg, 0.09 mmol) 溶于 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.5 mL)。然后该反应体系继续搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到 447-8 粗品 (50 mg)。

MS (ESI) M/Z: 471.0 [M+H]⁺。

步骤 H: 在室温条件下, 将化合物 447-8 (50 mg, 0.11 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 5-氨基烟酸 (16 mg, 0.11 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基胍六氟磷酸酯 (59 mg, 0.15 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (71 mg, 0.55 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 5 分钟。

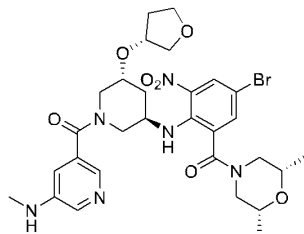
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 447 (10.99 mg, 收率 16%)。

MS (ESI) M/Z: 603.2 [M+H]⁺。

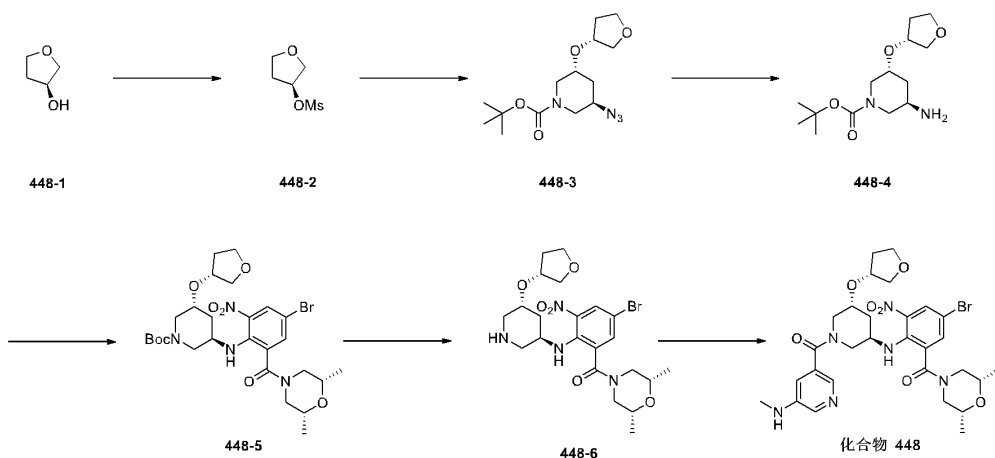
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 - 8.08 (m, 1H), 8.05 - 7.86 (m, 1H), 7.84 - 7.35 (m, 3H), 6.93 - 6.61 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.52 - 3.45 (m, 8H), 3.30 - 2.91 (m, 1H), 2.90 - 2.65 (m, 4H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.25 - 1.96 (m, 2H), 1.27 - 0.81 (m, 6H)。

实施例 448

(5-溴-2-(3*R*,5*R*)-1-(5-(甲氨基)烟碱酰基)-5-((*R*)-四氢呋喃-3-基)氧基)哌啶-3-氨基)-3-硝基苯基 ((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 448-1 (1 g, 11.4 mmol) 溶于二氯甲烷溶液 (25 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 缓慢依次加入三乙胺 (3.45 g, 34.2 mmol) 和甲基磺酰氯 (1.95 g, 17.1 mmol)。然后该反应体系在室温下搅拌 3 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液浓缩后缓慢加入冰水 (25 mL) 中淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 448-2 (1.2 g, 收率 63.4%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.36 - 5.26 (m, 1H), 4.07 - 3.87 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H)。

步骤 B: 在 0°C 条件下, 氮气保护, 将化合物 448-2 (760 mg, 4.57 mmol) 溶于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入氢化钠 (274 mg, 6.85 mmol), 并搅拌 30 分钟。然后加入 (3*R*,5*R*)-3-叠氮-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.1 g, 4.57 mmol), 升至 70°C, 继续搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示产物生成后, 将反应液缓慢滴加入水 (20 mL) 中淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 448-3 (30 mg, 收率 2.1%)。

MS (ESI) *M/Z*: 213.0 [M-99]。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 448-3 (30 mg, 0.96 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中。随后, 向上述反应液中加入二氧化铂 (6 mg)。然后该反应体系在氢气气氛下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 448-4 (25 mg, 收率 91.1%)。

MS (ESI) *M/Z*: 231.2 [M-55]。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 448-4 (25 mg, 0.09 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入 (5-溴-2-氟-3-硝基苯基) ((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉) 甲酮 (36.1 mg, 0.1 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (39.0 mg, 0.3 mmol)。然后该反应体系在 80°C 下搅拌 12 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 448-5 (35 mg, 收率 62.1%)。

MS (ESI) *M/Z*: 527.2 [M-99]。

步骤 E: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 448-5 (35 mg, 0.056 mmol) 溶于 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.3 mL) 和二氯甲烷 (0.6 mL) 中。然后该反应体系在室温下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 448-6 粗品 (32 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 527.0 [M+H]⁺。

步骤 F: 在室温条件下, 将化合物 448-6 (32 mg, 0.06 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 5-(甲氨基)烟酸 (9.0 mg, 0.06 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (26.6 mg, 0.07 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (23.2 mg, 0.18 mmol)。然后该反应体系在 0°C 下搅拌 15 分钟。

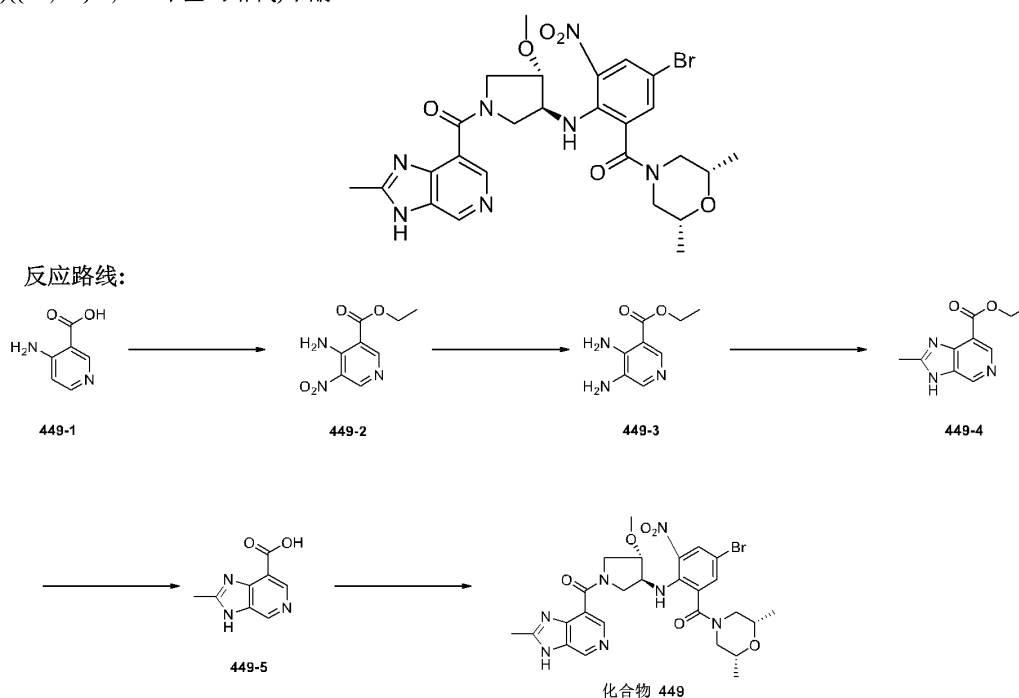
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 448 (14.6 mg, 收率 36.8%)。

MS (ESI) *M/Z*: 660.8 [*M*+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 - 8.07 (m, 1H), 8.03 - 7.84 (m, 1H), 7.82 - 7.18 (m, 3H), 6.95 - 6.65 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.60 - 3.93 (m, 3H), 3.89 - 3.46 (m, 10H), 3.19 - 2.77 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.12 - 1.58 (m, 4H), 1.20 - 1.08 (m, 3H), 1.01 (brs, 3H)。

实施例 449

(5-溴-2-(((3*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-(2-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-7-羰基)吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉代)甲酮



操作步骤:

步骤 A: 在 0°C 条件下, 将化合物 449-1 (2.5 g, 18.11 mmol) 溶于浓硫酸 (24 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入硝酸钾 (1.8 g, 18.11 mmol), 升至 30°C, 搅拌 30 分钟, 再升温到 70°C, 继续搅拌 3 小时。然后将反应体系冷却到 0°C, 加入乙醇 (9.5 mL), 升至 60°C, 搅拌 18 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液滴加到冰的到醋酸钾溶液中淬灭, 再用饱和的碳酸氢钠水溶液调节 pH 为 7~8。混合液用乙酸乙酯 (100 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (500 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 449-2 (880 mg, 收率 23%)。

MS (ESI) *M/Z*: 212.0 [*M*+H]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 449-2 (880 mg, 4.17 mmol) 溶于乙醇 (21 mL) 中。随后, 向上述溶

液中加入 10%钯/碳 (88 mg)。然后该反应体系在氢气氛围下继续搅拌 6 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 449-3 (725 mg, 收率 95.6%)。

MS (ESI) M/Z: 182 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 449-3 (245 mg, 1.35 mmol) 和 1,1,1-三乙氧基乙烷 (2.18 g, 13.5 mmol) 溶于醋酸 (2.5 mL) 中。然后该反应体系在 120°C 条件下搅拌 8 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 449-4 (231 mg, 收率 83%)。

MS (ESI) M/Z: 206.0 [M+H]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 将化合物 449-4 (231 mg, 1.13 mmol) 溶于四氢呋喃 (5.6 mL) 和水 (2.8 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入氢氧化锂 (94 mg, 2.25 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 8 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 得到化合物 449-5 (197 mg, 收率 98%)。

MS (ESI) M/Z: 178.0 [M+H]⁺。

步骤 E: 在室温条件下, 将化合物 449-5 (63 mg, 0.36 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.2 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.13 mL, 0.72 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基胍六氟磷酸酯 (182 mg, 0.48 mmol) 和 (5-溴-2-((3*S*,4*S*)-4-甲氧基吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉代)甲酮 (109 mg, 0.24 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 20 分钟。

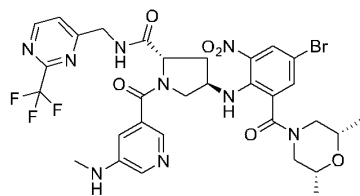
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (3 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 449 (4.67 mg, 收率 3.2%)。

MS (ESI) M/Z: 616.1 [M+H]⁺。

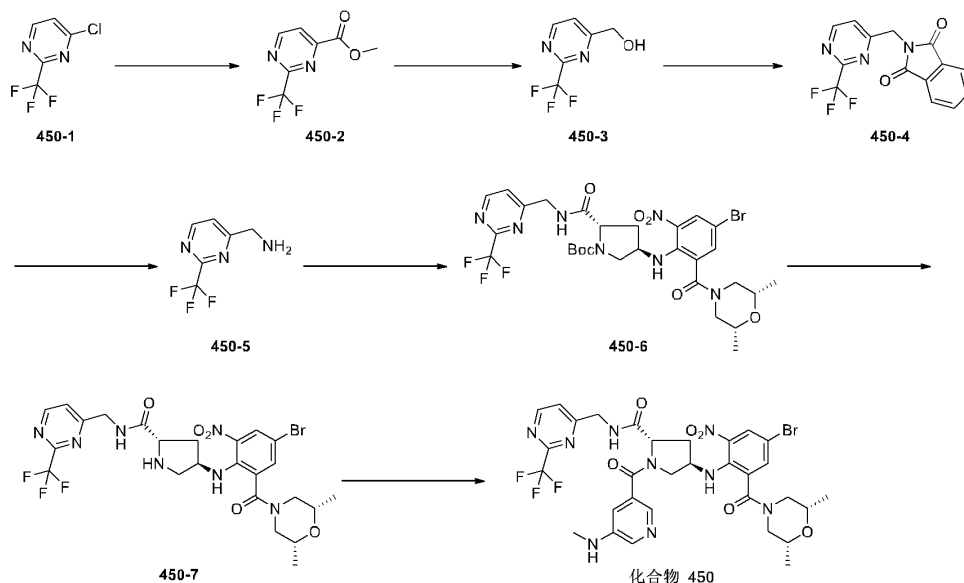
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.13 - 12.63 (m, 1H), 8.94 - 8.74 (m, 1H), 8.53 - 8.12 (m, 2H), 7.83 - 7.25 (m, 2H), 4.54 - 3.51 (m, 7H), 3.31 - 2.76 (m, 6H), 2.66 - 2.53 (m, 3H), 2.45 - 1.70 (m, 1H), 1.30 - 0.63 (m, 6H)。

实施例 450

(2*S*,4*R*)-4-((4-溴-2-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯基)氨基)-1-(5-(甲氨基)烟碱基)-*N*-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 450-1 (1.0 g, 5.49 mmol) 溶于甲醇 (50 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入醋酸钾 (808.2 mg, 8.24 mmol)、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (4.0 g, 5.49 mmol), 然后该反应体系在一氧化碳气氛、80°C 条件下搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液过滤, 减压浓缩。向所得残余物中加入水 (50 mL) 淬灭, 混合液用二氯甲烷 (30 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (40 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 450-2 (370 mg, 收率 32.7%)。

MS (ESI) M/Z : 207.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 在 0°C 条件下, 氮气保护, 将化合物 450-2 (370 mg, 1.80 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 和乙醇 (1 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入硼氢化钠 (138 mg, 3.6 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 30 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液缓慢滴加入水 (15 mL) 中淬灭, 混合液用二氯甲烷 (20 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 450-3 (120 mg, 收率 37.4%)。

MS (ESI) M/Z : 179.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 C: 在 0°C 条件下, 氮气保护, 将化合物 450-3 (120 mg, 0.67 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (3.5 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入邻苯二甲酰亚胺 (191.1 mg, 1.3 mmol)、三苯基膦 (340 mg, 1.3 mmol) 和偶氮二甲酸二异丙酯 (203.0 mg, 1.0 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 12 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用二氯甲烷 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 450-4 (150 mg, 收率 72.9%)。

MS (ESI) M/Z : 308.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 450-4 (60 mg, 0.20 mmol) 溶于甲醇 (1.0 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入水合肼 (50.0 mg, 1.0 mmol)。然后该反应体系在 70°C 条件下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到化合物 450-5 (12 mg, 收率 33.8%)。

步骤 E: 在室温条件下, 将化合物 450-5 (12 mg, 0.067 mmol) 和 (2*S*,4*R*)-4-(4-溴-2-(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯(氨基)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-羧酸 (41.0 mg, 0.067 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺

(1.0 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (31.9 mg, 0.084 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (25.9 mg, 0.20 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 15 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入冰水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 450-6 (32 mg, 收率 65.5%)。

MS (ESI) *M/Z*: 629.5 [M-99]。

步骤 F: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 450-6 (32 mg, 0.044 mmol) 溶于 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.5 mL) 和二氯甲烷 (1.0 mL) 中。然后该反应体系继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 得到化合物 450-7 (30 mg, 收率 108.4%)。

MS (ESI) *M/Z*: 630.0 [M+H]⁺。

步骤 G: 在室温条件下, 将化合物 450-7 (30 mg, 0.044 mmol) 和 5-(甲氨基)烟酸 (6.7 mg, 0.044 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (19.0 mg, 0.05 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (16.8 mg, 0.13 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 15 分钟。

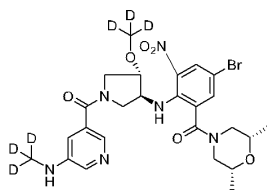
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 450 (17.2 mg, 收率 51.2%)。

MS (ESI) *M/Z*: 763.4 [M+H]⁺。

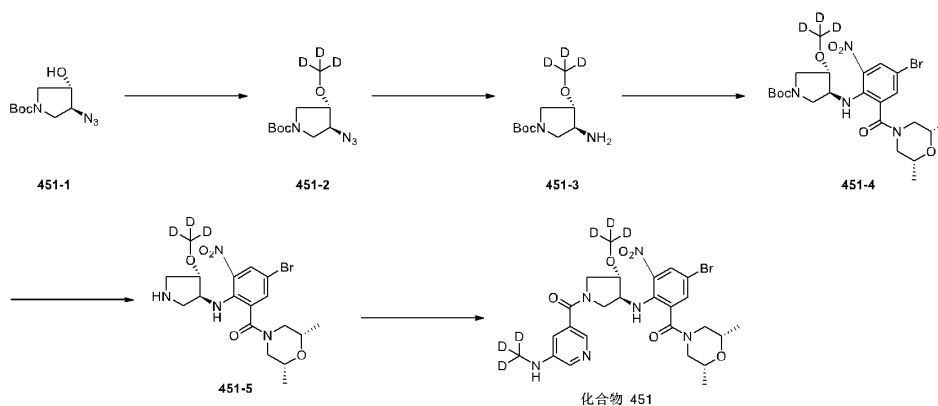
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.17 - 8.75 (m, 2H), 8.35 - 8.16 (m, 1H), 8.10 - 7.94 (m, 1H), 7.94 - 7.45 (m, 4H), 6.98 - 6.80 (m, 0.8H), 6.72 (s, 0.2H), 6.36 - 6.10 (m, 1H), 4.75 - 3.47 (m, 9H), 3.30 - 3.07 (m, 1H), 2.89 - 2.63 (m, 4H), 2.44 - 2.12 (m, 3H), 1.14 - 0.77 (m, 6H)。

实施例 451

(5-溴-2-((3*S*,4*S*)-4-(甲氧基-*d*₃)-1-(5-((甲基-*d*₃)氨基)烟碱酰)吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基)-((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 451-1 (200 mg, 0.88 mmol) 和氘代碘甲烷 (1.02 g, 7.04 mmol) 溶于乙

腈 (3.0 mL) 和水 (0.6 mL) 中。随后, 加入氧化银 (600 mg, 2.59 mmol)。然后该反应体系在 60°C 下继续搅拌 48 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (25 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (20 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 451-2 (165 mg, 收率 76.7%)。

MS (ESI) M/Z: 146.0 [M-99]。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 451-2 (100 mg, 0.41 mmol) 溶于甲醇 (2.0 mL) 中。随后, 向上述溶液加入二氧化铂 (30 mg)。然后该反应体系在氢气气氛下室温搅拌 2 个小时。

LCMS 显示原料消失后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 451-3 粗品 (100 mg)。

MS (ESI) M/Z: 120.2 [M-99]。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 451-3 (100 mg, 0.46 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2.3 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入 (5-溴-2-氟-3-硝基苯基) ((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉) 甲酮 (166 mg, 0.46 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (297 mg, 2.30 mmol)。然后该反应体系在 80°C 下继续搅拌 1 个小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (40 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 451-4 (55 mg, 收率 22.0%)。

MS (ESI) M/Z: 460.0 [M-99]。

步骤 D: 在室温条件下, 将化合物 451-4 (55 mg, 0.10 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 滴加 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (1 mL)。然后该反应体系在室温下继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩。得到化合物 451-5 (45 mg, 收率 101%)。

MS (ESI) M/Z: 460.0 [M+H]⁺。

步骤 E: 在 0°C 条件下, 将化合物 451-5 (38 mg, 0.08 mmol) 和 5-((甲基-*d*₃)氨基)烟酸 (13 mg, 0.08 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.8 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (32 mg, 0.08 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (32 mg, 0.25 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 20 分钟。

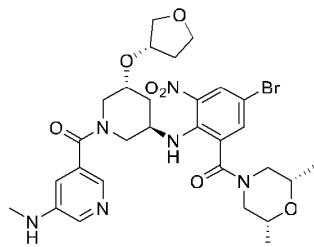
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (30 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 451 (30.8 mg, 收率 62.8%)。

MS (ESI) M/Z: 596.8 [M+H]⁺。

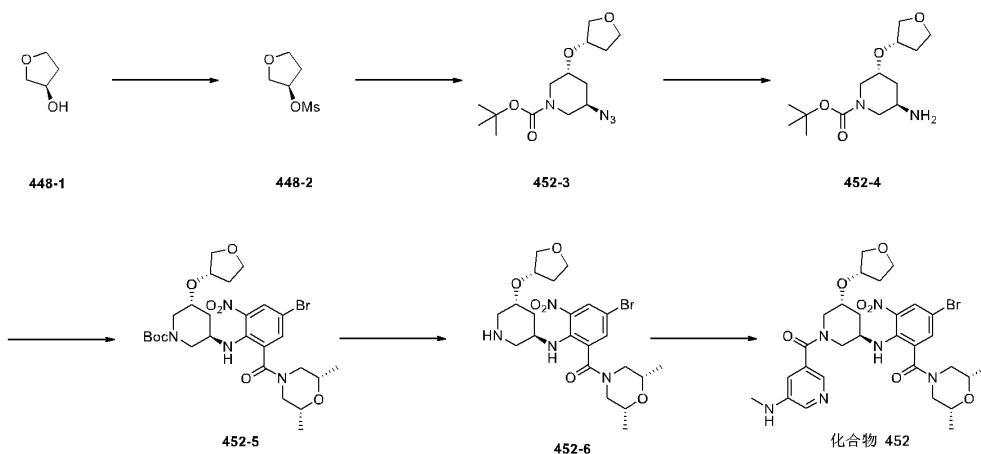
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 - 8.22 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 - 7.76 (m, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 1H), 7.55 - 7.28 (m, 1H), 6.96 - 6.78 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.47 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 3.44 (m, 9H), 3.30 - 3.05 (m, 1H), 3.01 - 2.72 (m, 1H), 1.24 - 0.84 (m, 6H)。

实施例 452

(5-溴-2-(((3*R*,5*R*)-1-(5-(氨基)烟碱基)-5-((*S*)-四氢呋喃-3-基)氧基)哌啶-3-氨基)-3-硝基苯基) ((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮



反应路线:

**操作步骤:**

步骤 A: 在室温下, 氮气保护, 将化合物 448-1 (800 mg, 9.1 mmol) 溶于二氯甲烷溶液 (20 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 缓慢依次加入三乙 (2.75 g, 27.3 mmol) 和甲基磺酰氯 (1.55 g, 13.65 mmol)。然后该反应体系在室温下搅拌 3 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液缓慢加入冰水 (20 mL) 中淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 448-2 (1.1 g, 收率 72.8%)。

步骤 B: 在 0°C 条件下, 氮气保护, 将化合物 448-2 (700 mg, 4.21 mmol) 溶于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入氢化钠 (252.6 mg, 6.32 mmol), 并搅拌 30 分钟。然后加入 (3*R*,5*R*)-3-叠氮-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.02 g, 4.21 mmol), 升至 70°C, 继续搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示产物生成后, 将反应液缓慢滴加入水 (20 mL) 中淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 452-3 (32 mg, 收率 2.4%)。

MS (ESI) *M/Z*: 213.0 [*M*-99]。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 452-3 (32 mg, 0.1 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中。随后, 向上述反应液中加入二氧化铂 (6 mg)。然后反应体系在氢气气氛下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 452-4 (27 mg, 收率 94.4%)。

MS (ESI) *M/Z*: 187.0 [*M*-99]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 452-4 (27 mg, 0.09 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入 (5-溴-2-氟-3-硝基苯基) ((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉) 甲酮 (36.1 mg, 0.1 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (39.0 mg, 0.3 mmol)。然后反应体系在 80°C 下搅拌 12 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 452-5 (38 mg, 收率 60.7%)。

MS (ESI) *M/Z*: 527.0 [*M*-99]⁺。

步骤 E: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 452-5 (38 mg, 0.06 mmol) 溶于 4*M* 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.3 mL) 和二氯甲烷 (0.6 mL) 中。然后反应体系在室温下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 452-6 粗品 (32 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 527.0 [*M*+H]⁺。

步骤 F: 在室温下, 将化合物 452-6 (32 mg, 0.06 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将

上述溶液降温至 0°C, 依次加入 5-(甲氨基)烟酸 (9.0 mg, 0.06 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (26.6 mg, 0.07 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (23.2 mg, 0.18 mmol)。然后反应体系在 0°C 下搅拌 15 分钟。

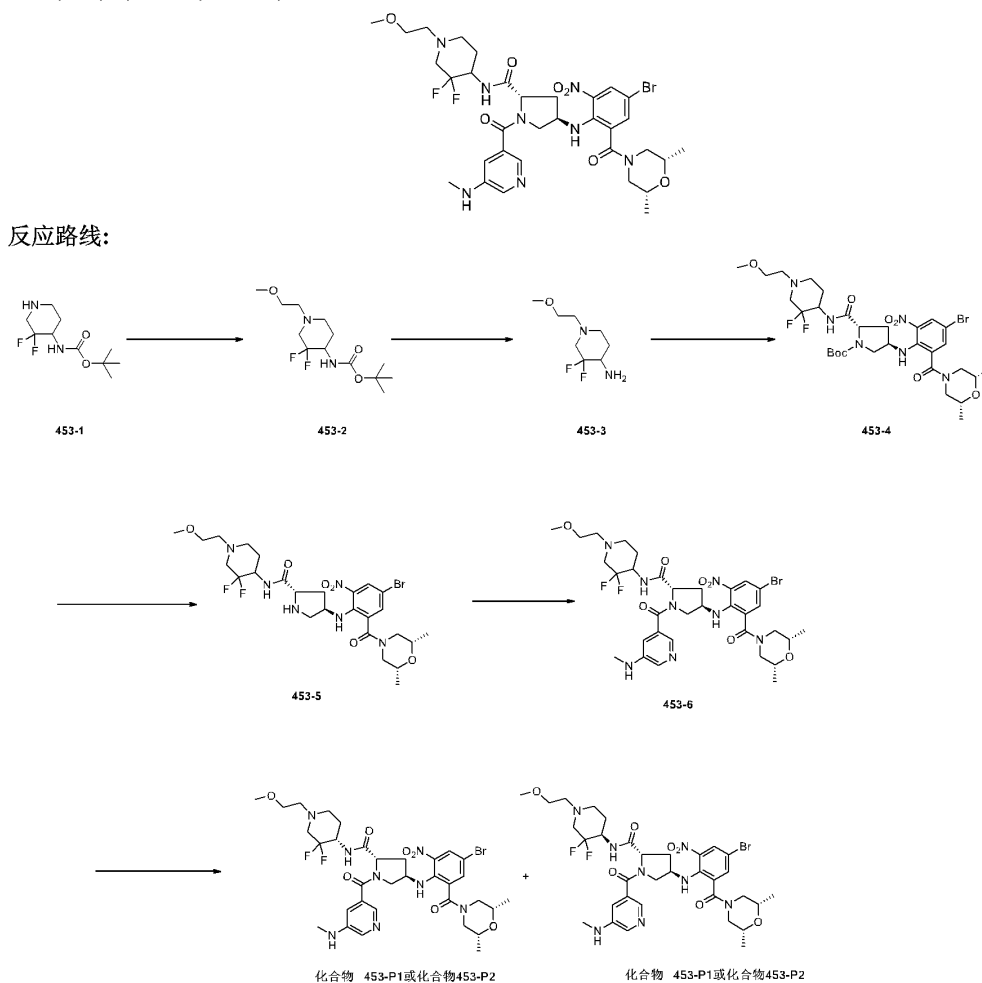
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 452 (12.5 mg, 收率 31.5%)。

MS (ESI) M/Z : 660.8 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.05 - 7.82 (m, 1H), 7.79 - 7.24 (m, 3H), 6.86 - 6.54 (m, 1H), 6.24 - 5.88 (m, 1H), 4.64 - 4.06 (m, 2H), 4.02 - 3.36 (m, 11H), 3.28 - 2.76 (m, 3H), 2.70 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.16 - 1.61 (m, 4H), 1.21 - 1.08 (m, 3H), 1.02 (brs, 3H)。

实施例 453

(2*S*,4*R*)-4-((4-溴-2-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)-6-硝基苯基)氨基)-*N*-(3,3-二氟-1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-1-(5-(甲氨基)烟碱酰)吡咯烷-2-甲酰胺



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 453-1 (258 mg, 1.09 mmol) 溶于乙腈 (5.0 mL) 中。随后, 加入碳酸钾 (449 mg, 3.25 mmol) 和 1-溴-2-甲氧基乙烷 (362 mg, 2.62 mmol)。该反应体系在 50°C 条件下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (30 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (60 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 453-2 (136 mg, 收率 45.8%)。

MS (ESI) M/Z: 295.0 [M+H]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 453-2 (136 mg, 0.46 mmol) 溶于二氯甲烷 (2.0 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 滴加 4M 盐酸-1,4-二氧六环溶液 (2.0 mL)。然后该反应体系在室温搅拌 3 个小时。

LCMS 显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 453-3 粗品 (140 mg)。

MS (ESI) M/Z: 195.2 [M+H]⁺。

步骤 C: 在 0°C 条件下, 将化合物 453-3 (140 mg, 0.72 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3.6 mL)。随后, 向上述溶液中依次加入 (2*S*,4*R*)-4-((4-溴-2-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉-4-羧基)-6-硝基苯基)氨基)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-羧酸 (400 mg, 0.72 mmol)、2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐 (356 mg, 0.94 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (279 mg, 2.2 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 10 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (30 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (60 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 453-4 (125 mg, 收率 23%)。

MS (ESI) M/Z: 747.1 [M+H]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 将化合物 453-4 (125 mg, 0.17 mmol) 溶于二氯甲烷 (16.0 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 滴加 4M 盐酸-1,4-二氧六环溶液 (8.0 mL)。然后该反应体系在室温搅拌 3 个小时。

LCMS 显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 453-5 粗品 (130 mg)。

MS (ESI) M/Z: 647.2 [M+H]⁺。

步骤 E: 在 0°C 条件下, 将化合物 453-5 (130 mg, 0.20 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.0 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 5-(甲氨基)烟酸 (30.6 mg, 0.20 mmol)、2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐 (99.3 mg, 0.26 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (77.8 mg, 0.60 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 10 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (30 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 453-6。所得残留物经 SFC 手性拆分, 手性色谱柱: YMC Cellulose-SC (4.6*100mm, 3μm), 流动相: 二氧化碳/甲醇 (含有 0.2% 氨) = 60/40, 流速: 3 mL/分钟, 收集产品得到化合物 453-P1 (14.72 mg, 保留时间 2.985min) 和 化合物 453-P2 (15.20 mg, 保留时间 4.548min)。

化合物 453-P1:

MS (ESI) M/Z: 781.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 - 8.14 (m, 1.7H), 8.13 - 7.88 (m, 1.3H), 7.87 - 7.72 (m, 1H), 7.71 - 7.52 (m, 2H), 6.88 - 6.76 (m, 0.7H), 6.65 (s, 0.3H), 6.22 - 6.09 (m, 0.7H), 6.04 - 5.90 (m, 0.3H), 4.77 - 4.54 (m, 0.7H), 4.51 - 3.36 (m, 10.3H), 3.22 - 3.19 (m, 3H), 3.18 - 2.97 (m, 1H), 2.94 - 2.63 (m, 5H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.47 - 1.89 (m, 5H), 1.78 - 1.36 (m, 2H), 1.19 - 1.09 (m, 3H), 1.08 - 0.88 (m, 3H)。

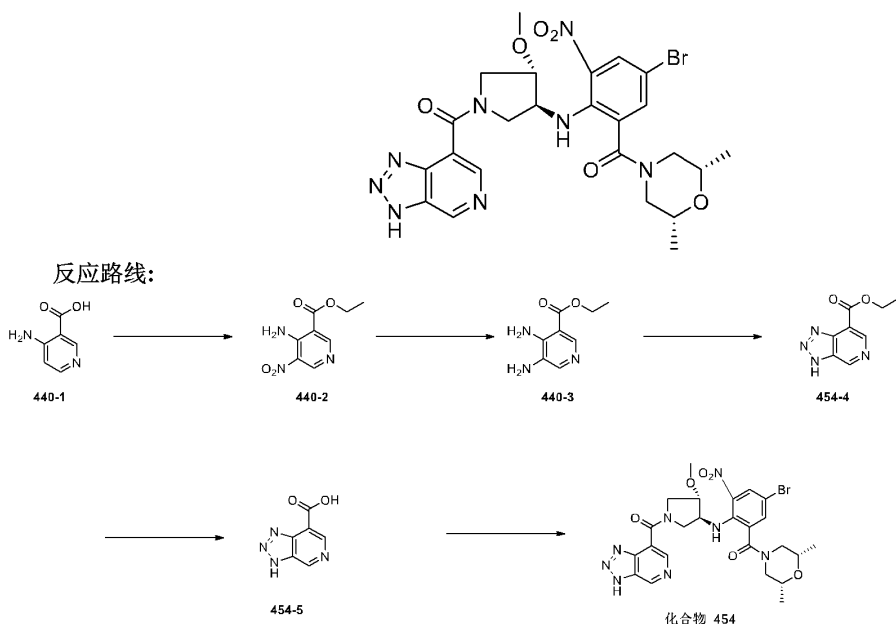
化合物 453-P2:

MS (ESI) M/Z: 781.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 - 8.14 (m, 1.6H), 8.09 - 7.90 (m, 1.4H), 7.88 - 7.52 (m, 3H), 6.87 - 6.75 (m, 0.6H), 6.66 (s, 0.4H), 6.24 - 6.12 (m, 0.6H), 6.11 - 6.01 (m, 0.4H), 4.72 - 4.56 (m, 0.6H), 4.53 - 3.35 (m, 10.4H), 3.25 - 3.18 (m, 3H), 3.17 - 2.97 (m, 1H), 2.94 - 2.64 (m, 5H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.45 - 1.92 (m, 5H), 1.79 - 1.36 (m, 2H), 1.18 - 0.88 (m, 6H)。

实施例 454

(5-溴-2-(((3*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-(2-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-7-羧基)吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉代)甲酮



操作步骤:

步骤 A: 在 0°C 下, 将化合物 440-1 (2.2 g, 15.9 mmol) 溶于浓硫酸 (21 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入硝酸钾 (1.6 g, 15.9 mmol), 升至 30°C, 搅拌 30 分钟, 再升温到 70°C, 继续搅拌 3 小时。然后将反应体系冷却到 0°C, 加入乙醇 (8.4 mL), 升至 60°C, 搅拌 18 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液滴加到冰的到醋酸钾溶液中淬灭, 再用饱和的碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7~8。混合液用乙酸乙酯 (100 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (500 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 440-2 (788 mg, 收率 23.5%)。

MS (ESI) M/Z: 212.0 [M+H]⁺。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 440-2 (788 mg, 3.73 mmol) 溶于乙醇 (18 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 10%钯/碳 (78 mg)。然后该反应体系在氢气氛围下继续搅拌 6 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 440-3 (672 mg, 收率 99%)。

MS (ESI) M/Z: 182[M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 440-3 (200 mg, 1.1 mmol) 溶于盐酸 (6 mL) 中。随后, 将亚硝酸钠 (343 mg, 4.97 mmol) 溶于水 (6 mL), 并滴加到上述溶液中。然后该反应体系在室温条件下搅拌 10 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (36 mL) 稀释, 用饱和的碳酸氢钠水溶液调节 pH 值至 7~8。然后将混合液减压冻干, 得到化合物 454-4 (178 mg, 收率 84%)。

MS (ESI) M/Z: 193.0 [M+H]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 将化合物 454-4 (70 mg, 0.36 mmol) 溶于四氢呋喃 (1.8 mL) 和水 (0.9 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入氢氧化锂 (31 mg, 0.72 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 8 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 得到化合物 454-5 (46 mg, 收率 78%)。

MS (ESI) M/Z: 165.2 [M+H]⁺。

步骤 E: 在室温条件下, 将化合物 454-5 (63 mg, 0.36 mmol) 和 (5-溴-2-(((3*S*,4*S*)-4-甲氧基吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉代)甲酮 (52 mg, 0.12 mmol) 溶于乙腈 (0.6 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 *N*-甲基咪唑 (42.2 mg, 0.57 mmol) 和 *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (48 mg, 0.17 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 30 分钟。

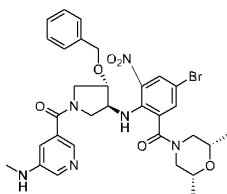
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (3 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 454 (23.65 mg, 收率 33%)。

MS (ESI) M/Z : 603.2 $[M+H]^+$ 。

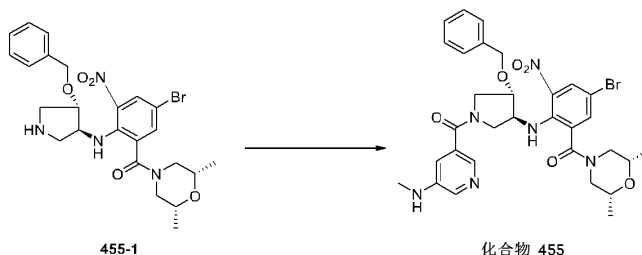
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.62 - 9.47 (m, 1H), 8.76 - 8.53 (m, 1H), 8.33 - 8.12 (m, 1H), 7.82 - 7.31 (m, 2H), 4.52 - 3.53 (m, 9H), 3.21 - 2.71 (m, 5H), 2.47 - 2.21 (m, 1H), 1.24 - 0.94 (m, 5H), 0.90 - 0.72 (m, 1H)。

实施例 455

(2-((3S,4S)-4-(苄氧基)-1-(5-(甲氨基)烟碱酰基)吡咯烷-3-基)氨基)-5-溴-3-硝基苯)((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 455-1 (53.2 mg, 0.1 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 5-(甲氨基)烟酸 (15.2 mg, 0.1 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脒六氟磷酸酯 (45 mg, 0.12 mmol) 和 N,N -二异丙基乙胺 (39 mg, 0.3 mmol)。然后该反应体系在 0°C 下搅拌 15 分钟。

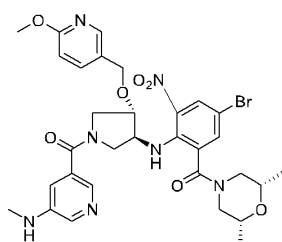
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经反相色谱柱纯化。得到标题化合物 455 (35.6 mg, 收率 53.3%)。

MS (ESI) M/Z : 667.0 $[M+H]^+$ 。

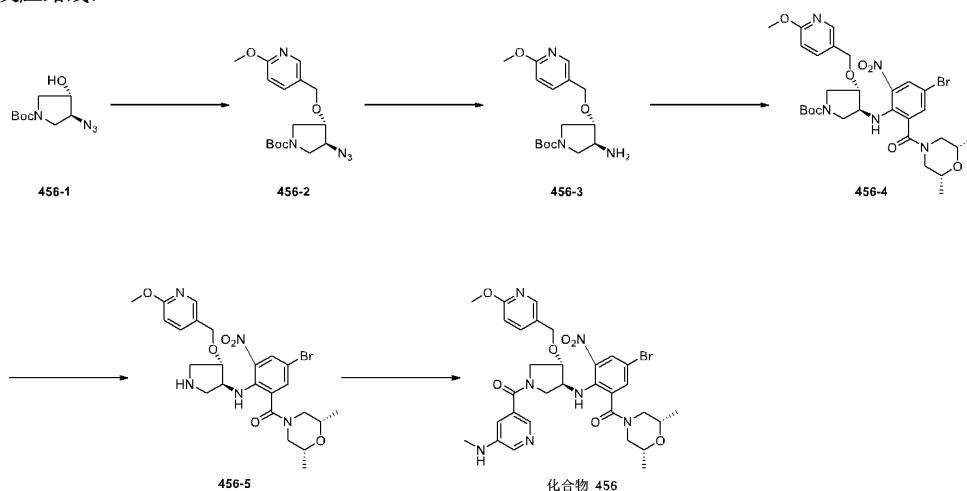
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.31 - 8.16 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 - 7.76 (m, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.02 (m, 6H), 6.94 - 6.79 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.69 - 3.38 (m, 11H), 3.27 - 3.01 (m, 1H), 2.95 - 2.65 (m, 4H), 2.47 - 1.82 (m, 1H), 1.18 - 0.77 (m, 6H)。

实施例 456

(5-溴-2-(((3S,4S)-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-1-(5-(甲氨基)烟碱酰基)吡咯烷-3-氨基)-3-硝基苯基)((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 456-1 (80 mg, 0.35 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.7 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 加入氢化钠 (21.2 mg, 0.53 mmol), 并继续搅拌 30 分钟。接着加入 5-(氯甲基和 2-甲氧基吡啶) (66 mg, 0.42 mmol), 升至室温, 继续搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 456-2 (87mg, 收率 71%)。

MS (ESI) *M/Z*: 294.1 [M-55]。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 456-2 (87 mg, 0.25 mmol) 溶于四氢呋喃 (12.5 mL) 和水 (0.13 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入三苯基磷 (97 mg, 0.37 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 48 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 加入六滴 1M 的盐酸水溶液, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 2 次) 萃取。水相减压浓缩得到化合物 456-3 (77 mg, 收率 96%)。

MS (ESI) *M/Z*: 268.1 [M-55]。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 456-3 (77 mg, 0.24 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.2 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入(5-溴-2-氟-3-硝基苯基)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉)甲酮 (86 mg, 0.24 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (93 mg, 0.72 mmol)。然后该反应体系在 80°C 条件下搅拌 3 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (20 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 456-4 (120 mg, 收率 70%)。

MS (ESI) *M/Z*: 663.8 [M+H]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 456-4 (120 mg, 0.18 mmol) 溶于二氯甲烷 (4.5 mL) 中。

随后,将上述溶液降温至 0°C,缓慢加入 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (4.5 mL)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后,将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 456-5 粗品 (110 mg)。

MS (ESI) M/Z: 564.0 [M+H]⁺。

步骤 E: 在室温条件下,将 5-氨基烟酸 (15 mg, 0.10 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。随后,将上述溶液降温至 0°C,依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (38 mg, 0.10 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (35 mg, 0.27 mmol) 和化合物 456-5 (50 mg, 0.09 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 10 分钟。

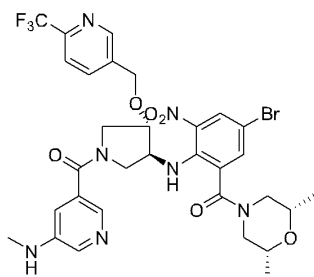
LCMS 监测显示原料消失后,向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭,混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取,合并有机相,有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 456 (19.69 mg, 收率 31%)。

MS (ESI) M/Z: 697.5 [M+H]⁺。

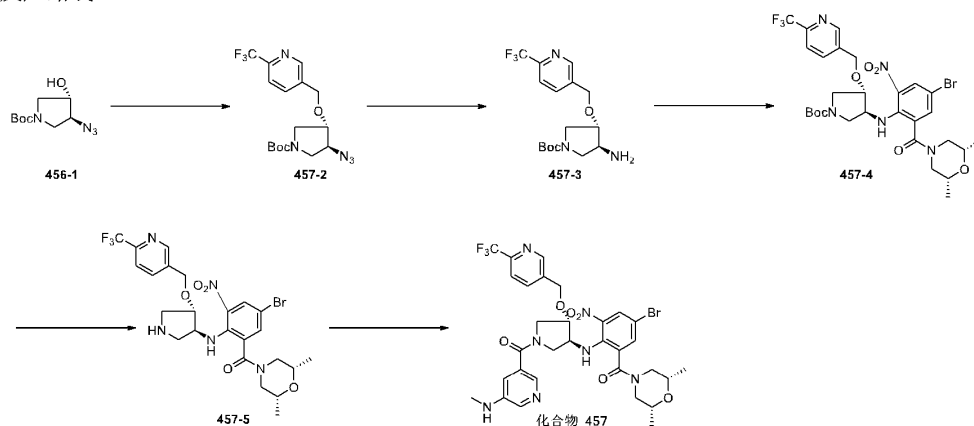
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 - 7.14 (m, 6H), 7.05 - 6.52 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.70 - 3.99 (m, 4H), 3.94 - 3.71 (m, 4H), 3.69 - 3.43 (m, 4H), 3.19 - 2.97 (m, 3H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.76 - 2.64 (m, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 1.33 - 0.45 (m, 6H)。

实施例 457

(5-溴-2-((3*S*,4*S*)-1-(5-(氨基基)烟碱基)-4-(((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)吡咯烷-3-氨基)-3-硝基苯基)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下,氮气保护,将化合物 456-1 (50 mg, 0.22 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后,将上述溶液降温至 0°C,加入氢氧化钠 (13 mg, 0.33 mmol),并继续搅拌 30 分钟。接着加入 5-(溴甲基)-2-(三氟甲基)吡啶 (63 mg, 0.26 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 457-2 (60 mg, 收率 70%)。

MS (ESI) M/Z: 332.0 [M-55]。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 457-2 (60 mg, 0.16 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL) 和水 (0.1 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入三苯基磷 (60 mg, 0.23 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 48 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (2 mL) 淬灭, 加入两滴 1M 的盐酸水溶液, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 2 次) 萃取。然后所得水相经减压浓缩, 得到化合物 457-3 粗品 (60 mg)。

MS (ESI) M/Z: 306.0 [M-55]。

步骤 C: 在室温条件下, 将化合物 457-3 (60 mg, 0.17 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.7 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入(5-溴-2-氟-3-硝基苯基)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉)甲酮 (60 mg, 0.17 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.14 mL, 0.85 mmol)。然后该反应体系在 80°C 条件下搅拌 5 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 457-4 (60 mg, 收率 50%)。

MS (ESI) M/Z: 602.0 [M-99]。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 457-4 (36 mg, 0.05 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.3 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 缓慢加入 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.5 mL)。然后该反应体系在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩得到化合物 457-5 粗品(52 mg)。

MS (ESI) M/Z: 602.0 [M+H]⁺。

步骤 E: 在室温条件下, 将 5-氨基烟酸 (6 mg, 0.04 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (18 mg, 0.05 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (0.05 mL, 0.30 mmol) 和化合物 457-5 (25 mg, 0.04 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 10 分钟。

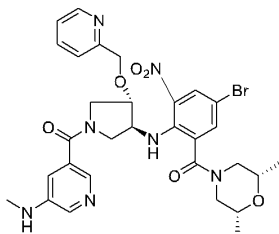
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 457 (4.70 mg, 收率 16%)。

MS (ESI) M/Z: 734.0 [M+H]⁺。

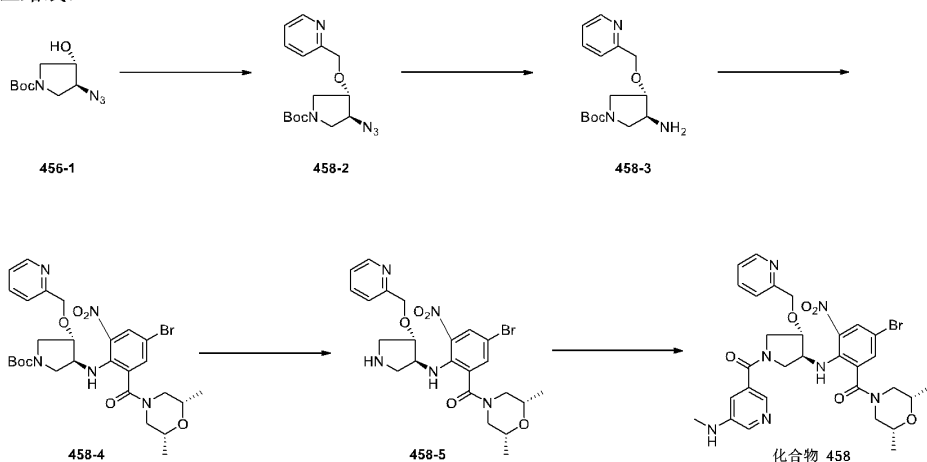
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.83 - 8.52 (m, 1H), 8.33 - 8.15 (m, 1H), 8.13 - 7.77 (m, 4H), 7.74 - 7.28 (m, 2H), 6.98 - 6.77 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.88 - 4.50 (m, 2H), 4.46 - 3.42 (m, 9H), 3.28 - 3.03 (m, 1H), 2.92 - 2.68 (m, 4H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 1.16 - 0.83 (m, 6H)。

实施例 458

(5-溴-2-((3*S*,4*S*)-1-(5-(甲氨基)烟碱基)-4-(吡啶-2-基甲氧基)吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温下, 氮气保护, 将化合物 456-1 (60.0 mg, 0.26 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2.0 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 加入 60% 氢化钠 (26 mg, 0.65 mmol), 并搅拌 30 分钟。然后向上述反应体系中加入 2-(氯甲基)吡啶 (49.5 mg, 0.39 mmol), 升至室温, 继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液缓慢滴加入冰水 (15 mL) 中淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 458-2 (45 mg, 收率 54.2%)。

MS (ESI) *M/Z*: 320.0 [M+H]⁺。

步骤 B: 在室温下, 氮气保护, 将化合物 458-2 (45.0 mg, 0.14 mmol) 溶于四氢呋喃 (0.9 mL) 和水 (0.1 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入三苯基磷 (55.0 mg, 0.21 mmol), 继续搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液缓慢滴加入水 (5 mL) 中淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (8 mL × 3 次) 萃取, 收集水相, 减压浓缩, 得到化合物 458-3 (28 mg, 收率 68.2%)。

MS (ESI) *M/Z*: 294.2 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 458-3 (28 mg, 0.1 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 向上述反应液中依次加入 (5-溴-2-氟-3-硝基苯基)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉)甲酮 (36 mg, 0.1 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (39 mg, 0.3 mmol)。然后该反应体系在 80°C 下搅拌 12 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用氯化钠水溶液 (10 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 458-4 (39 mg, 收率 29.7%)。

MS (ESI) *M/Z*: 634.0 [M+H]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 458-4 (39 mg, 0.06 mmol) 溶于 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.6 mL) 和二氯甲烷 (0.6 mL) 中。然后反应体系在室温下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 458-5 粗品 (35 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 534.0 [M+H]⁺。

步骤 E: 在室温下, 将化合物 458-5 (35 mg, 0.06 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 5-(氨基)烟酸 (9 mg, 0.06 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基胍六氟磷酸酯 (31 mg, 0.08 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (31 mg, 0.24 mmol)。然后该反应体系在 0°C 下继续搅拌 15 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所

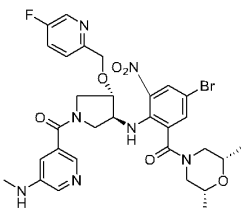
得残留物经反相色谱柱纯化得到标题化合物 458 (12.3 mg, 收率 30.7%)。

MS (ESI) M/Z : 667.5 $[M+H]^+$ 。

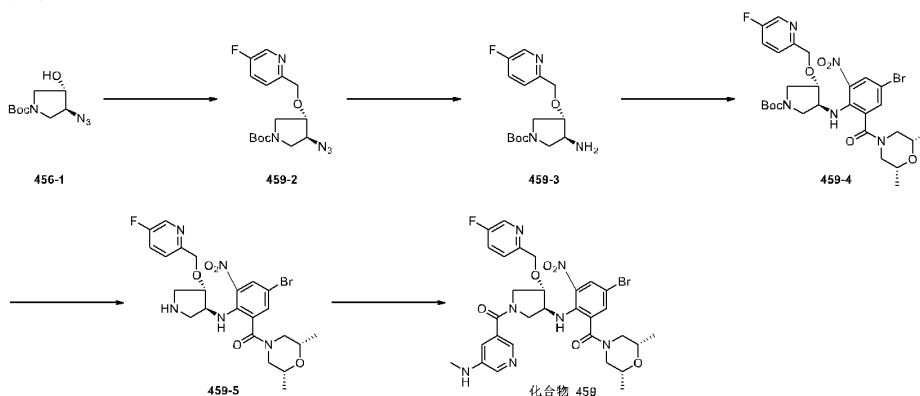
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.58 - 8.35 (m, 1H), 8.31 - 8.14 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 - 7.15 (m, 6H), 6.99 - 6.75 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.91 - 4.03 (m, 10H), 3.28 - 2.98 (m, 2H), 2.94 - 2.80 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.44 - 2.23 (m, 1H), 1.26 - 0.73 (m, 6H)。

实施例 459

(5-溴-2-((3*S*,4*S*)-4-((5-氟吡啶-2-基)甲氧基)-1-(5-(甲氨基)烟碱酰基)吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 456-1 (228 mg, 1.00 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5.0 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 加入氢氧化钠 (80 mg, 2.00 mmol), 并继续搅拌 30 分钟。接着加入 2-(氯甲基)-5-氟吡啶 (189 mg, 1.30 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (40 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 459-2 (310 mg, 收率 91%)。

MS (ESI) M/Z : 282.0 $[M-55]$ 。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 459-2 (310 mg, 0.92 mmol) 溶于四氢呋喃 (4.6 mL) 和水 (0.5 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入三苯基磷 (724 mg, 2.76 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 24 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 加入两滴 1M 的盐酸水溶液, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 2 次) 萃取。水相减压浓缩得到化合物 459-3 粗品 (120 mg)。

MS (ESI) M/Z : 312.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 459-3 (120 mg, 0.39 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.9 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入(5-溴-2-氟-3-硝基苯基)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉)甲酮 (212 mg, 0.59 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (252 mg, 1.95 mmol)。然后该反应体系在 80°C 条件下搅拌 5 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (40 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 459-4 (155 mg, 收率 62%)。

MS (ESI) M/Z : 652.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 459-4 (155 mg, 0.24 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.2 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 缓慢滴加 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (1.0 mL)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 459-5 粗品 (135 mg)。

MS (ESI) M/Z : 552.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 E: 在室温条件下, 将化合物 459-5 (100 mg, 0.18 mmol) 和 5-氨基烟酸 (33 mg, 0.22 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.9 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (68 mg, 0.18 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (116 mg, 0.90 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 10 分钟。

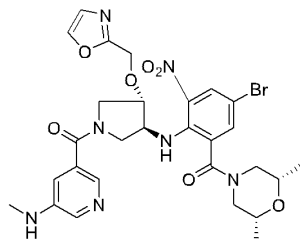
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (30 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 459 (30 mg, 收率 24%)。

MS (ESI) M/Z : 685.4 $[M+H]^+$ 。

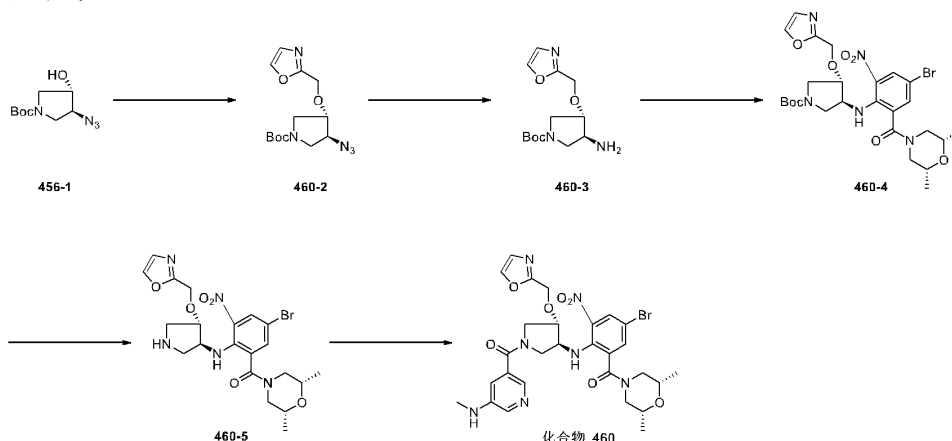
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.58 - 8.33 (m, 1H), 8.30 - 8.14 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 - 7.22 (m, 5H), 6.99 - 6.77 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.77 - 3.40 (m, 11H), 3.28 - 3.00 (m, 1H), 2.95 - 2.63 (m, 4H), 2.47 - 2.26 (m, 1H), 1.17 - 0.82 (m, 6H)。

实施例 460

(5-溴-2-((3*S*,4*S*)-1-(5-(甲氨基)烟碱基)-4-(恶唑-2-基甲氧基)吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 456-1 (100 mg, 0.44 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2.2 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 加入氢化钠 (26 mg, 0.66 mmol), 并继续搅拌 30 分钟。然后加入 2-氯甲基噻唑 (62 mg, 0.53 mmol), 并在室温条件下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 460-2 (70 mg, 收率 51.7%)。

MS (ESI) M/Z: 254.0 [M-55]。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 460-2 (70 mg, 0.23 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL) 和水 (0.1 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入三苯基磷 (89 mg, 0.34 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 48 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (2 mL) 淬灭, 加入两滴 1M 的盐酸水溶液, 混合液用乙酸乙酯 (5 mL × 2 次) 萃取, 水相减压浓缩得到化合物 460-3 (40 mg, 收率 62.5%)。

MS (ESI) M/Z: 184.2 [M-99]。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 460-3 (40 mg, 0.14 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.7 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入(5-溴-2-氟-3-硝基苯基)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉)甲酮 (56 mg, 0.16 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.07 mL, 0.42 mmol)。然后该反应体系在 80°C 条件下搅拌 5 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 460-4 (60 mg, 收率 68.2%)。

MS (ESI) M/Z: 524.0 [M-99]。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 460-4 (60 mg, 0.10 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.5 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 缓慢加入 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (0.5 mL)。然后该反应体系在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 460-5 粗品 (52 mg)。

MS (ESI) M/Z: 524.0 [M+H]⁺。

步骤 E: 在室温条件下, 将 5-氨基烟酸 (15 mg, 0.10 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (42 mg, 0.11 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (0.05 mL, 0.30 mmol) 和化合物 460-5 (52 mg, 0.10 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 10 分钟。

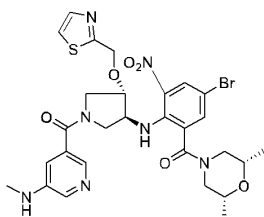
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (15 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 460 (22.16 mg, 收率 33.9%)。

MS (ESI) M/Z: 658.0 [M+H]⁺。

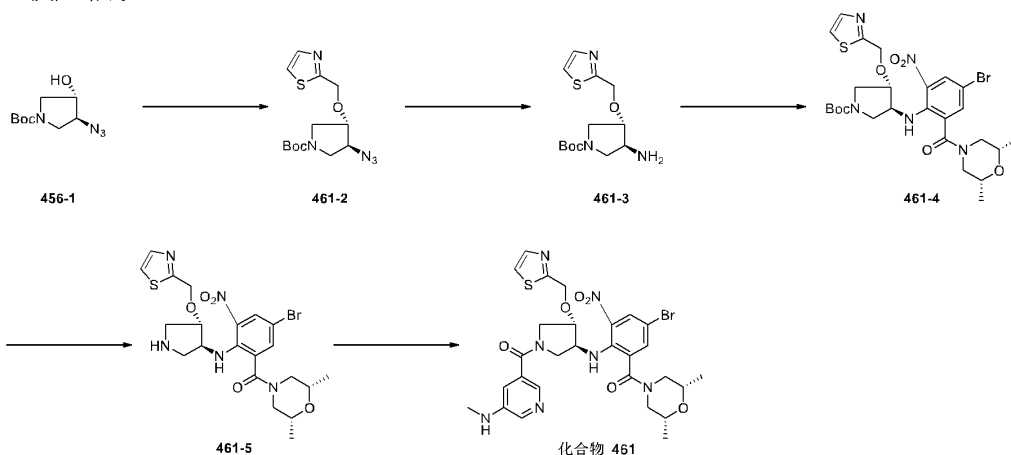
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 - 8.18 (m, 1H), 8.17 - 7.94 (m, 2H), 7.90 - 7.29 (m, 3H), 7.27 - 7.06 (m, 1H), 6.96 - 6.77 (m, 1H), 6.21 - 6.06 (m, 1H), 4.75 - 4.50 (m, 2H), 4.48 - 3.39 (m, 9H), 3.29 - 3.00 (m, 1H), 2.94 - 2.67 (m, 4H), 2.49 - 2.36 (m, 1H), 1.20 - 0.87 (m, 6H)。

实施例 461

(5-溴-2-((3*S*,4*S*)-1-(5-(甲氨基)烟碱基)-4-(噻唑-2-基甲氧基)吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉基)甲酮



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 456-1 (200 mg, 0.88 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (4.0 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 加入氢化钠 (70 mg, 1.76 mmol), 并继续搅拌 30 分钟。接着加入 2-(氯甲基)噻唑 (141 mg, 1.06 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (40 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 461-2 (95 mg, 收率 33%)。

MS (ESI) *M/Z*: 270.0 [M-55]。

步骤 B: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 461-2 (95 mg, 0.29 mmol) 溶于四氢呋喃 (3.1 mL) 和水 (0.5 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入三苯基磷 (228 mg, 0.87 mmol)。然后该反应体系在室温条件下搅拌 24 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (20 mL) 淬灭, 加入两滴 1M 的盐酸水溶液, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 2 次) 萃取。水相减压浓缩得到化合物 461-3 粗品 (45 mg)。

MS (ESI) *M/Z*: 300.0 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 461-3 (40 mg, 0.13 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1.9 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 (5-溴-2-氟-3-硝基苯基)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉)甲酮 (58 mg, 0.16 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (50 mg, 0.39 mmol)。然后该反应体系在 80°C 条件下搅拌 5 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (40 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 461-4 (15 mg, 收率 18%)。

MS (ESI) *M/Z*: 640.0 [M+H]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 461-4 (15 mg, 0.023 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.2 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 缓慢滴加 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液 (1.0 mL)。然后该反应体系在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压蒸馏浓缩。得到化合物 461-5 粗品 (15 mg)。

MS (ESI) M/Z : 540.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 E: 在室温条件下, 将化合物 461-5 (15 mg, 0.028 mmol) 和 5-甲氨基烟酸 (5 mg, 0.034 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.4 mL) 中。随后, 将上述溶液降温至 0°C, 依次加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (21 mg, 0.056 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (18 mg, 0.14 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 10 分钟。

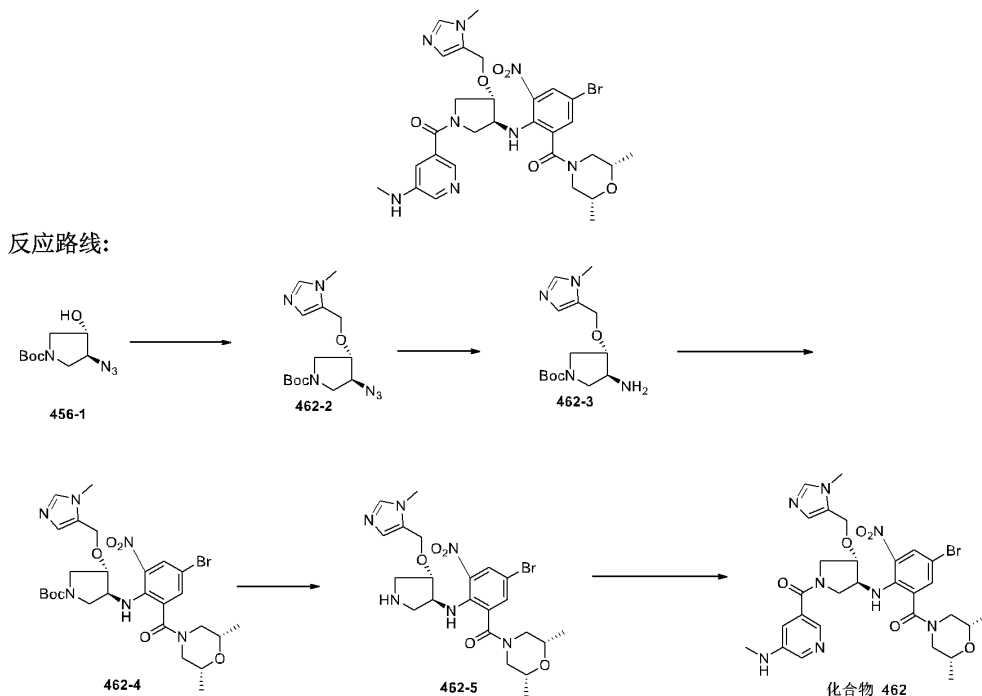
LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (30 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 461 (2.7 mg, 收率 17%)。

MS (ESI) M/Z : 674.0 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 - 8.15 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 - 7.27 (m, 5H), 6.99 - 6.74 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.01 - 4.68 (m, 2H), 4.48 - 3.43 (m, 9H), 3.29 - 3.00 (m, 1H), 2.95 - 2.66 (m, 4H), 2.48 - 1.94 (m, 1H), 1.16 - 0.88 (m, 6H)。

实施例 462

(5-溴-2-(((3*S*,4*S*)-4-((1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲氧基)-1-(5-(甲基氨基)烟酰基)吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉代)甲酮



操作步骤:

步骤 A: 在室温条件下, 将化合物 456-1 (100 mg, 0.44 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入氢化钠 (26.4 mg, 0.66 mmol), 并搅拌 30 分钟。然后向溶液中加入 5-(氯甲基)-1-甲基-1*H*-咪唑 (68.4 mg, 0.58 mmol), 升至室温, 继续搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (2 mL $\times$ 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (6 mL $\times$ 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 462-2 (76 mg, 收率 53 %)。

MS (ESI) M/Z : 323.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 在室温条件下, 将化合物 1-2 (76 mg, 0.23 mmol) 溶于四氢呋喃 (2.2 mL) 和水 (0.25 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入三苯基膦 (93.9 mg, 0.35 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 10 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 用 1 mol/L 的盐酸调节反应溶液的 pH 至 5, 减压浓缩得到化合物 462-3 (43 mg, 收率 63%)。

MS (ESI) M/Z: 297.0 [M+H]⁺。

步骤 C: 在室温条件下, 氮气保护, 将化合物 462-3 (43 mg, 0.14 mmol) 和 (5-溴-2-氟-3-硝基苯基)((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉代)甲酮 (52 mg, 0.14 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.08 mL, 0.42 mmol)。然后该反应体系在 80°C 的条件下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (15 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (20 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 462-4 (15 mg, 收率 16.8%)。

MS (ESI) M/Z: 636.8 [M+H]⁺。

步骤 D: 在室温条件下, 将化合物 462-4 (15 mg, 0.03 mmol) 溶于二氯甲烷 (0.5 mL) 中。随后, 向上述溶液中加入 4M 盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (0.5 mL)。然后该反应体系继续搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 将反应液减压浓缩, 得到化合物 462-5 粗品 (15 mg)。

MS (ESI) M/Z: 536.8 [M+H]⁺。

步骤 E: 在室温条件下, 将 5-(甲氨基)烟酸 (5 mg, 0.03 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。随后, 向上述溶液中依次加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.03 mL, 0.14 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (14.8 mg, 0.04 mmol) 和化合物 462-5 (15 mg, 0.03 mmol)。然后该反应体系继续搅拌 20 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 向反应液中加入水 (6 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (2 mL × 3 次) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (6 mL × 2 次) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品经制备型高效液相色谱纯化得到标题化合物 462 (5.06 mg, 收率 25%)。

MS (ESI) M/Z: 671.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 - 8.15 (m, 1H), 8.08 - 7.94 (m, 1H), 7.91 - 7.24 (m, 4H), 6.97 - 6.73 (m, 2H), 6.23 - 6.05 (m, 1H), 4.67 - 3.39 (m, 14H), 3.25 - 2.98 (m, 1H), 2.94 - 2.65 (m, 4H), 2.42 - 2.03 (m, 1H), 1.21 - 0.80 (m, 6H)。

生物学测试评价

测试例 1: 评价本发明化合物对 SARS-CoV-2 3CL^{Pro}/M^{Pro} 靶点的抑制效果

本实验采用荧光共振能量转移的方法来检测 SARS-CoV-2 3CL^{Pro}/M^{Pro} 蛋白酶的活性, 并得出化合物对 SARS-CoV-2 3CL^{Pro}/M^{Pro} 蛋白酶的半数抑制浓度 IC₅₀。

1. 实验材料

新型冠状病毒 M^{Pro}/3CL^{Pro} 抑制剂筛选试剂盒 (P0315M) 购自 Beyotime 公司。

2. 实验方法

- 1) 用反应缓冲液配置酶溶液, 在各孔中加 49.5 μL 的酶溶液; 在 Min 孔中加 49.5 μL 的反应缓冲溶液。
- 2) 化合物检测 IC₅₀, 测试终浓度为 10 μM 起始, 3 倍稀释, 10 个浓度, 每个浓度设置复孔测试。将待测化合物稀释成 200 倍终浓度的溶液, 使用 D300e (TECAN) 超微量加样器加入 250 nL 梯度稀释的待测化合物到 384 孔反应板中。Max 孔和 Min 孔中均转移 250 nL 的 100% DMSO。
- 3) 置冰上孵育 10 分钟。
- 4) 用 D300e (TECAN) 在各孔中加入 250 nL 底物溶液。
- 5) 将反应板 1000 rpm 离心 1 min, 使用 Envision 酶标仪 (PerkinElmer) 连续读取 30 分钟的荧光信号。

6) 使用 GraphPad Prism 8 软件进行数据分析, 计算化合物的 IC₅₀。

3. 实验结果

本发明化合物对 3CL^{pro} 蛋白酶的抑制作用结果见表 1, 活性数据分为 A、B、C、D 四个区间, IC₅₀≤10 nM 的化合物用 A 标识, 10 nM<IC₅₀≤50 nM 的化合物用 B 标识, 50 nM<IC₅₀≤100 nM 的化合物用 C 标识, 100 nM<IC₅₀<200nM 的化合物用 D 标识。

表 1 对 SARS-CoV-2 3CL^{pro}/M^{pro} 蛋白酶的抑制结果

实施例	IC ₅₀ (nM)	实施例	IC ₅₀ (nM)	实施例	IC ₅₀ (nM)
1	B	2	A	3	A
4	C	5	A	6	A
7	B	8	A	9	A
10	B	11	C	12	B
13	A	14	B	15	B
16	B	17	B	18	D
19	B	20	B	21	B
22	B	23	B	24	D
25	B	26	B	27	B
28	B	29	B	30	B
31	B	32	B	33	B
34	B	35	B	36	B
37	B	38	A	39	A
40	B	41	B	42	B
43	B	44	A	45	B
46	B	47	B	48	B
49	B	50	C	51	B
52	B	53	C	54	B
55	B	56	B	57	B
59	B	60	C	61	C
62	B	63	B	64	B
65	B	66	B	67	B
68	C	69	C	70	B
71	B	72	A	73	B
74	C	75	A	76	A
77	B	78	B	79	C
80	B	81	B	82	B
83	B	84	B	85	B
86	B	87	B	88	B
89	B	90	B	91	B
92	B	93	B	94	B
95	B	96	C	97	B
98	B	99	D	100	B
101	C	102	B	103	B
104	B	105	C	106	B
107	B	108	B	109	B
110	B	111	A	112	B
113	A	114	B	115	B
116	A	117	B	118	B
119	B	120	A	121	A

122	B	123	A	124	B
125	A	126	B	127	B
128	B	129	B	130	B
131	B	132	B	133	B
134	B	135	B	136	A
137	B	138	B	139	B
140	B	141	B	142	B
143	B	144	B	145	B
146	B	147	B	148	C
149	B	150	C	151	B
152	B	153	B	154	C
155	C	156	B	157	C
158	B	159	A	160	B
161	B	162	B	163	B
164	B	165	B	166	B
167	B	168	B	169	B
170	B	171	B	172	B
173	B	174	B	175	B
176	B	177	B	178	C
179	C	180	C	181	B
182	B	183	B	184	A
185	B	186	B	187	B
188	B	189	B	190	B
191	B	192	B	193	B
194	B	195	B	196	B
197	B	198	B	199	C
200	B	201	B	202	B
203	B	204	B	205	A
206	C	207	B	208	B
209	B	210	B	211	B
212	B	213	B	214	B
215	B	216	B	217	C
218	B	219	B	220	C
221	B	222	B	223	B
224	B	225	A	226	B
227	B	228	B	229	B
230	A	231	B	232	B
233	C	234	B	235	B
236	B	237	B	238	B
239	B	240	B	241	B
242	B	243	B	244	B
245	C	246	B	247	B
248	B	249	B	250	B
251	C	252	B	253	C
254	B	255	B	256	B
257	B	258	B	259	B
260	B	261	B	262	B
263	B	264	B	265	B

266	B	267	B	268	A
269	B	270	B	271	B
272	B	273	B	274	A
275	B	276	B	277	B
278	B	279	B	280	B
281	C	282	B	283	B
284	B	285	B	286	B
287	B	288	B	289	B
290	B	291	B	292	B
293	B	294	B	295	B
296	B	297	B	298	B
299	B	300	B	301	C
302	D	303	B	304	C
305	B	306	B	307	B
308	B	309	B	310	B
311	B	312	B	313	B
314	B	315	B	316	B
317	B	318	B	319	C
320	B	321	B	322	B
323	B	324	D	325	B
326	B	327	B	328	B
329	B	330	B	331	B
332	B	333	B	334	B
335	B	336	B	337	B
338	B	339	B	340	B
341	B	342	B	343	B
344	B	345	B	346	B
347	B	348	B	349	B
350	C	351	B	352	B
353	B	354	B	355	B
356	B	357	B	358	B
359	B	360	B	361	B
362	C	364	C	365	C
366	B	367	B	368	B
369	C	370	C	371	B
372	B	373	C	374	B
375	B	376	C	377	C
378	B	379	B	380	B
381	C	382	C	383	B
385	B	386	C	387	B
388	C	389	C	390	B
391	C	392	C	393	C
394	C	395	C	396	C
397	C	398	B	399	C
400	D	401	C	402	C
403	C	404	D	405	B
406	C	407	C	408	B
409	C	410	D	411	C

412	C	413	D	414	D
415	C	416	D	417	C
418	C	419	C	420	C
421	D	422	C	423	B
424	C	425	D	426	D
427	D	428	C	429	D
430	D	431	C	432	D
433	D	434	D	435	C
436	C	437	C	438	B
439	B	440	C	441	B
442	B	443	B	444	B
445	C	446	B	447	C
448	B	449	C	450	B
451	B	452	C	453-P1	C
454	B	455	B	456	B
457	D	458	B	459	B
460	B	461	B	462	B

结论：从表 1 中可以看出，本发明化合物对 SARS-CoV-2 3CL^{pro}/M^{pro} 蛋白酶具有良好的抑制作用。

测试例2：CD1小鼠的体内药代动力学实验

以雄性CD1小鼠为受试动物，研究本发明化合物对雄性CD1小鼠在剂量为10 mg/kg时经口服给药后的体内药代动力学行为。

1. 试验方案

1.1 供试品：

对照化合物和本发明部分化合物。

1.2 试验动物

动物基本信息

种属：雄性CD1小鼠 (3只/组)

等级：SPF级

体重：约20~30g

年龄：6~8周

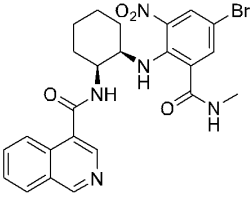
来源：维通利华

1.3 给药：

雄性CD1小鼠灌胃给予供试品溶液，给药剂量为10 mg/kg，给药体积为10 mL/kg。

供试品溶液的配制：供试品采用溶媒（10%DMSO+50%PEG400+40%纯净水）溶解，配制时依次加入DMSO、PEG400 和纯净水。

对照组：CN113072497A 专利化合物 2，其结构式如下：



实验组：本发明部分化合物。

1.5 样品采集：

分别于给药前（0 h）和给药后0.25h, 0.5h, 1h, 2h, 4h, 8h, 24h,

按照设置的采血时间点，从小鼠足背静脉采集约0.025~0.03 mL全血（用EDTA-K2抗凝），置于湿冰条件下，并在采集后30 min内以4000 g离心力、4 °C、离心5 min，分离血浆并转移到检测管中。

2. 实验结果与分析

药代动力学主要参数用 WinNonlin（Phoenix™, version 6.1）计算得到，药代动力学参数参见如下表 2，结果显示与对照组相比，口服给药，本发明化合物在小鼠体内具有较高的暴露量和生物利用度，具有良好的药代动力学性质。

表 2-1 CD1 小鼠静脉给药的药代动力学参数

化合物	Dose (mg/kg)	CL (mL/min/kg)	Vss (L/kg)	T _{1/2} (hr)	AUC (hr*ng/mL)
CN113072497A 化合物 2	1	8.8	1.73	0.185	114
实施例 31	1	11.6	1.56	NA	88
实施例 34	1	9.4	1.02	0.114	107
实施例 35	1	9.12	1.28	0.135	112
实施例 36	1	11.2	1.70	0.136	92
实施例 295	1	7.4	1.06	0.127	136
实施例 312	1	10.6	1.38	0.128	95
实施例 320	1	6.3	2.1	0.36	156
实施例 321	1	6.2	7.1	1.6	153
实施例 422	1	9.82	1.32	0.106	102

表 2-2 CD1 小鼠口服给药的药代动力学参数

化合物	Dose (mg/kg)	T _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC (hr*ng/mL)	F (%)
CN113072497A 化合物 2	10	NA	18.0	7.9	0.74
实施例 31	10	0.25	401	369	42.1
实施例 34	10	0.5	1021	702	63
实施例 35	10	NA	1018	668	60
实施例 36	10	NA	365	273	29.7
实施例 295	10	0.193	697	494	36.3
实施例 312	10	0.769	594	605	65.5
实施例 320	10	0.437	825	280	27.7
实施例 321	10	2.4	1640	1354	84.7
实施例 422	10	0.32	725	628	62.6

备注：NA 代表无相应数据。

测试例3：食蟹猴的体内药代动力学实验

以雄性食蟹猴为受试动物，研究本发明化合物在10 mg/kg下口服给药在食蟹猴体内血浆的药代动力学行为。

1. 试验方案

1.1 供试品：

本发明部分化合物。

1.2 试验动物

动物基本信息

种属：食蟹猴

等级：普通级

数量：18 只食蟹猴（雄）用于给药实验

体重：约2.5~4.5kg

年龄：约 3~5 岁

来源：从化市华珍动物养殖场（普通合伙）

1.3 给药：

9只雄性食蟹猴，3只/组，共3组。动物给药前禁食 12 小时，灌胃给药供试品溶液（10 mg/kg），给药体积 2.5 mL/kg。

供试品溶液的配制：供试品采用 10%DMSO+50%PEG400+40%纯净水溶解，配制时依次加入 DMSO、PEG400 和纯净水。

1.4 样品采集：

分别于给药前（0 min）、给药后 0.25 h，0.5 h，1 h，2 h，4 h，6 h，8h，12 h，24 h 和48h （11个）。

按照设置的采血时间点，由从猴后肢静脉采血约1.5 mL，置于湿冰条件下，并在采集后1.5h内离心，以1700g离心力，4℃，离心10 min。离心之后，取血浆加入到检测管中。离心后 2 小时内可将血浆样本置于-20℃ 以下的冰箱中保存。

2. 实验结果与分析

药代动力学主要参数用 WinNonlin 8.1.0.3530 计算得到，结果显示，本发明化合物具有良好的药代动力学性质。

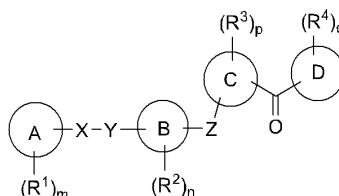
表 3 食蟹猴口服给药的药代动力学参数

化合物	Dose (mg/kg)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC (hr*ng/mL)
实施例 31	10	1.33	0.49	232	454
实施例 34	10	1.33	0.584	1960	4090
实施例 321	10	1.17	NA	699	994

备注：NA 代表无相应数据。

权利要求书

1. 式(I)所示的化合物、其异构体或药学上可接受的盐,



(I)

其中, 环 A 选自 C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基或 3-12 元杂环基;

X 选自 -(CH₂)_s-C(=O)- 或 -NH-C(=O)-;

Y 选自 NH 或化学键;

环 B 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基或 5-10 元杂芳基;

Z 选自 -O-、-S-、-CH₂-、-C(=O)-NH- 或 -(CH₂)_tNH-;

环 C 选自 C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基;

环 D 选自 3-12 元杂环基或 5-6 元杂芳基; 或者环 D 不存在;

R¹ 选自卤素、OH、O、氰基、-NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、-NR^{1a}COR^{1c}、-SR^{1d} 或 -CONR^{1a}R^{1b}, 所述的 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基可进一步被一个或多个卤素取代;

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c} 和 R^{1d} 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基或卤代 C₁₋₄ 烷基, 所述 C₁₋₄ 烷基可以被一个或多个氘取代;

或者, 位于环 A 同一个 C 原子上的两个 R¹ 可以一起形成 =CH₂、=S 或者 C₃₋₅ 环烷基;

R² 选自氘、氰基、C₂₋₄ 炔基、卤素、C₁₋₄ 烷基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、氘代 C₁₋₄ 烷氧基、-C(=O)-NR^{2a}R^{2b}、-C₂₋₄ 炔基-R^{2c}、5-6 元的杂芳基或 -O-(CH₂)_y-R^{2d};

R^{2c} 选自 5-6 元的杂芳基, 所述的 5-6 元的杂芳基可进一步被 C₁₋₄ 烷基所取代;

R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、苯基、5-9 元的杂芳基、5-6 元的杂环基或 C₃₋₅ 环烷基, 所述的 C₁₋₄ 烷基、苯基、5-9 元的杂芳基、5-6 元的杂环基、C₃₋₅ 环烷基可进一步被一个或多个选自甲基、乙基、环丙基、卤素、CF₃、-CH₂CF₃、苯基、甲氧基、吡啶基、嘧啶基、四氢吡喃基或 -CH₂CH₂OCH₃ 的取代基所取代, 所述的吡啶基、嘧啶基或四氢吡喃基可进一步被一个或多个甲基、CF₃、卤素、-NHCH₃ 或 -CHF₂ 所取代;

或者, R^{2a}、R^{2b} 与其相连的 N 原子一起形成 4-9 元的杂环基或 5-9 元的杂芳基, 所述的 4-9 元的杂环基或 5-9 元的杂芳基可进一步被一个或多个选自 C₁₋₄ 烷基、卤素、羟基或 -CH₂CH₂OCH₃ 的取代基所取代。

R^{2d} 选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、苯基、5-6 元杂芳基或 5-6 元的杂环基, 所述的苯基、5-6 元杂芳基或 5-6 元的杂环基可进一步被一个或多个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷基的取代基所取代; y 选自 0、1 或 2。

R³ 选自硝基、卤素、羟基、氰基、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、-NR^{3a}R^{3b} 或 -N(R^{3a}R^{3b}R^{3c})⁺;

R^{3a}、R^{3b} 或 R^{3c} 各自独立地选自 H 或 C₁₋₄ 烷基;

R⁴ 选自卤素、羟基、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、3-8 元杂环基、-C(=O)R^{4a}、-NHC(=O)R^{4a}、-(CH₂)_rOR^{4b}、-NR^{4c}R^{4d}、C₁₋₄ 烷氧基、-(CH₂)_x-C₃₋₆ 环烷基、-NR^{4a}-(CH₂)_x-C₆₋₁₀ 芳基, 所述的芳基可进一步被卤素取代;

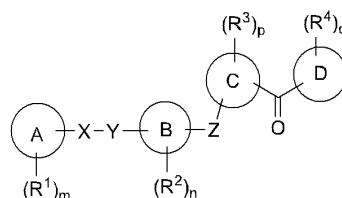
R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 或 R^{4d} 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、5-6 元杂环基或 C_{3-6} 环烷基；
或者 R^{4c} 、 R^{4d} 与其相连的 N 原子一起形成六元杂环；

x 为 0、1 或 2； r 选自 0、1、2 或 3；

m 、 n 、 p 和 q 各自独立选自 0、1、2、3、4 或 5；

s 和 t 各自独立选自 0 或 1。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或药学上可接受的盐，



(I)

其中，环 D 为 3-12 元杂环基；或者环 D 不存在；

R^1 选自卤素、OH、O、氰基、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-NR^{1a}COR^{1c}$ 、 $-SR^{1d}$ 或 $-CONR^{1a}R^{1b}$ ，所述的 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基可进一步被一个或多个卤素取代；

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基；

或者，位于环 A 同一个 C 原子上的两个 R^1 可以一起形成 $=CH_2$ 、 $=S$ 或者 C_{3-5} 环烷基；

R^2 选自卤素、 C_{1-4} 烷基、羟基或 C_{1-4} 烷氧基；

环 A、环 B、环 C、X、Y、Z、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 p 和 q 各自定义同式(I)化合物。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或药学上可接受的盐，其中：

环 D 为 3-8 元杂环基；或者环 D 不存在；

R^1 选自卤素、OH、O、氰基、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基，所述的 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基可进一步被一个或多个卤素取代；

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地选自 H 或 C_{1-4} 烷基；

R^2 选自卤素或 C_{1-4} 烷基；

R^4 选自卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、3-8 元杂环基、 $-C(=O)R^{4a}$ 、 $-NHC(=O)R^{4a}$ 、 $-(CH_2)_rOR^{4b}$ 或 $-NR^{4c}R^{4d}$ ；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 或 R^{4d} 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基；

r 选自 0、1、2 或 3；

m 、 n 、 p 和 q 各自独立选自 0、1、2 或 3；环 A、环 B、环 C、X、Y、Z、 R^3 各自定义同式(I)化合物。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物其异构体或药学上可接受的盐，其中，

环 A 为 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或 7-10 元杂环基；

环 D 为 3-8 元杂环基；

R^1 选自卤素、OH、O、氰基、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基，所述的 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基可进一步被一个或多个卤素取代；

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地选自 H 或 C_{1-4} 烷基；

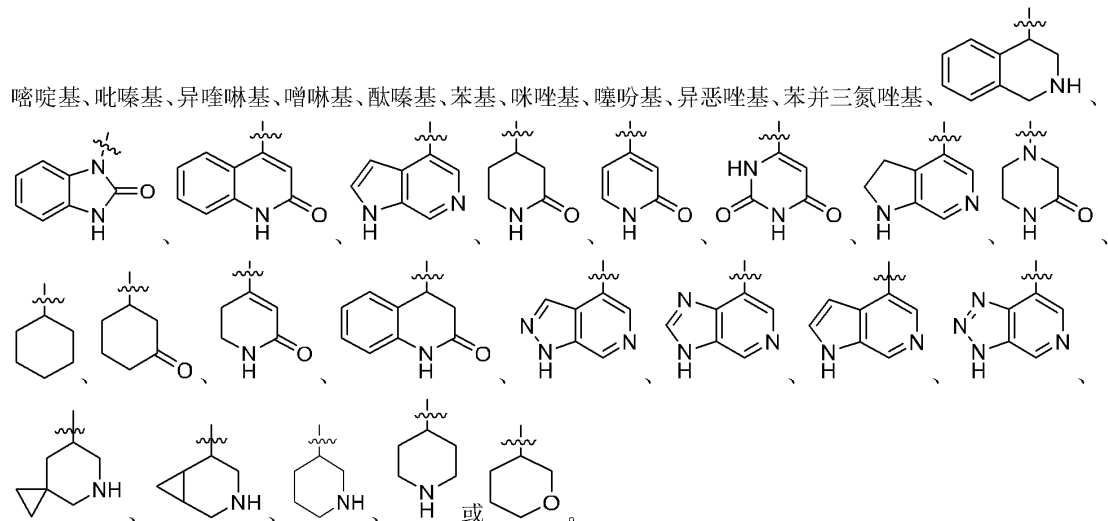
R^2 选自卤素或 C_{1-4} 烷基；

R^4 选自卤素、羟基或 C_{1-4} 烷基；

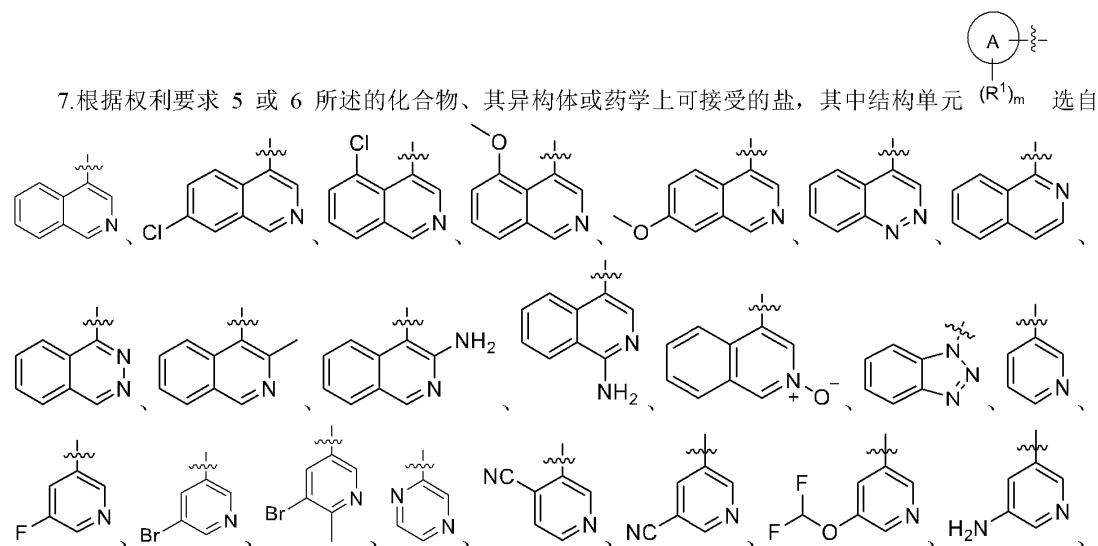
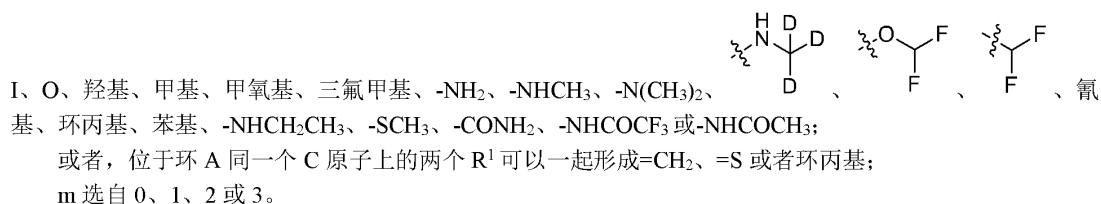
m、n、p 和 q 各自独立选自 0、1 或 2；

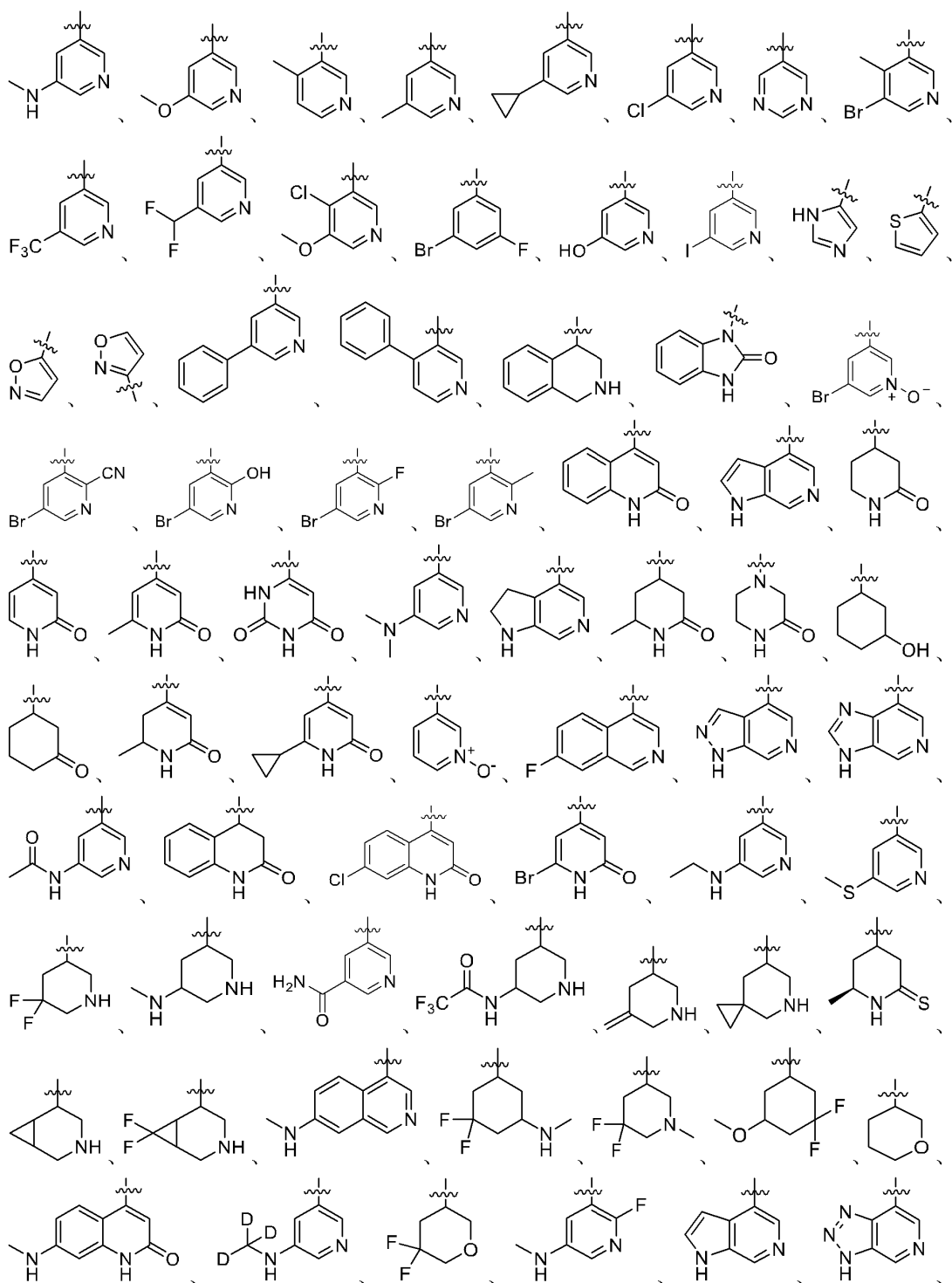
环 B、环 C、X、Y、Z、R³ 各自定义同式(I)化合物。

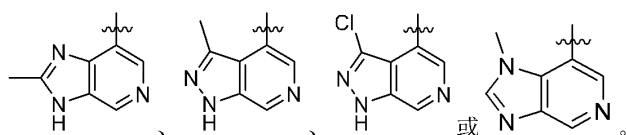
5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物、其异构体或药学上可接受的盐，其中，环 A 选自吡啶基、



6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的化合物、其异构体或药学上可接受的盐，其中 R¹ 选自 F、Cl、Br、

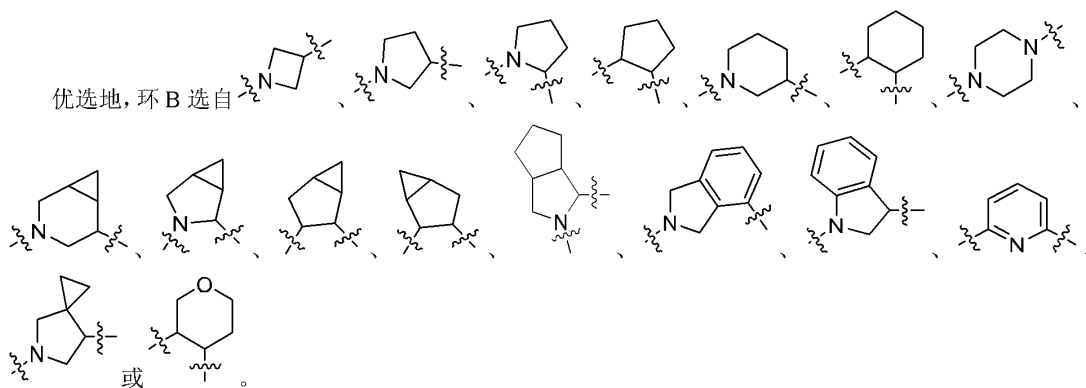




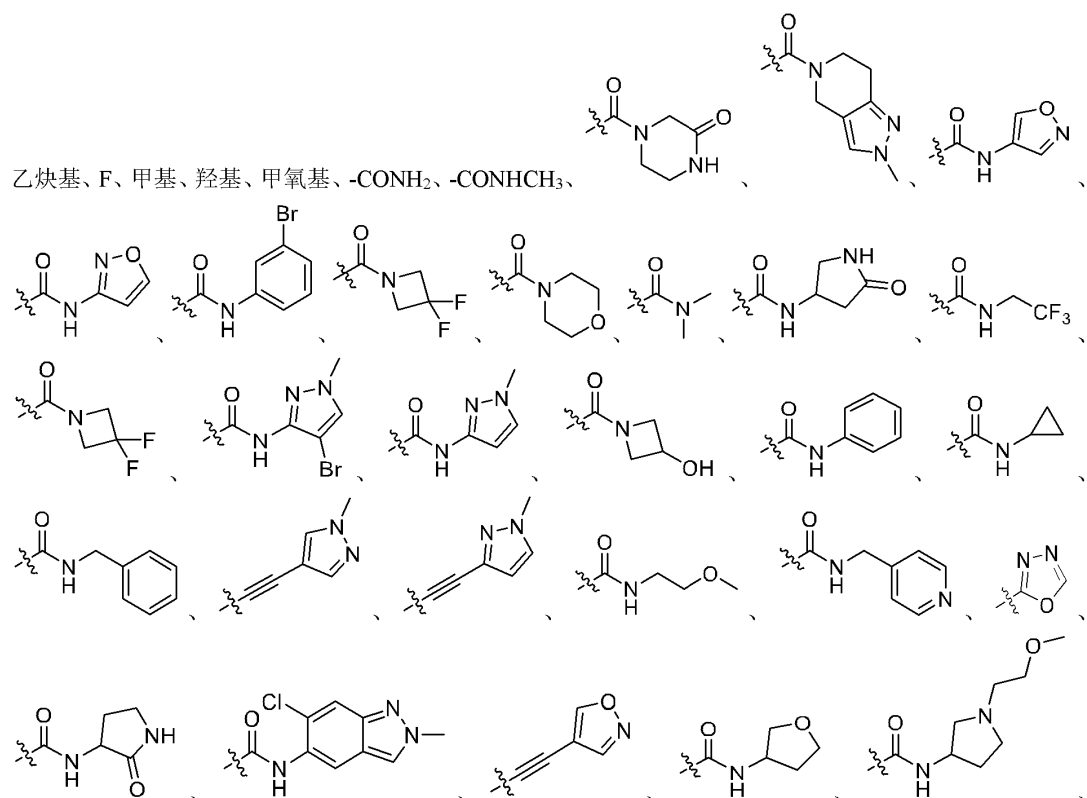


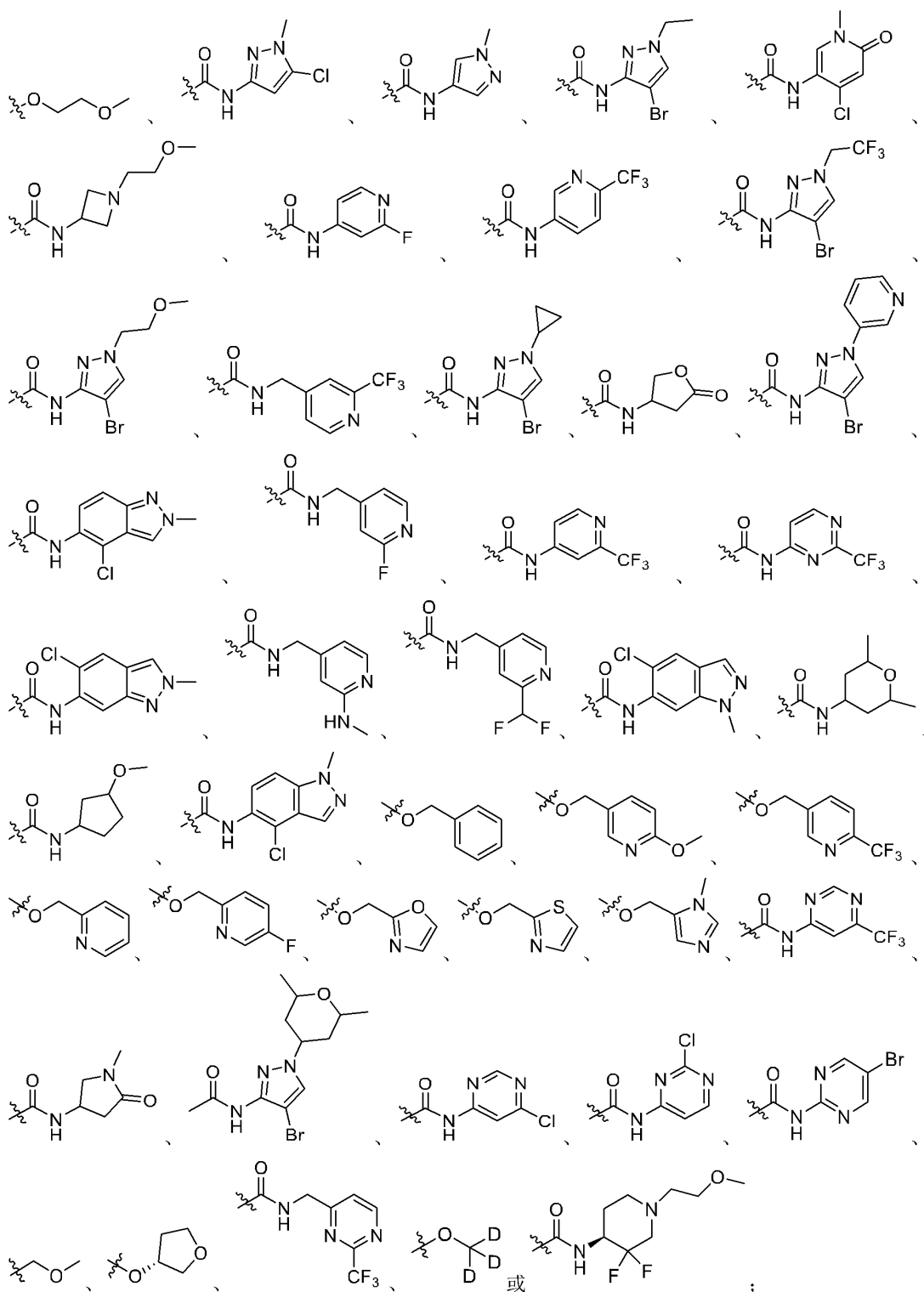
8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的化合物、其异构体或药学上可接受的盐, 其中 X 选自 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 或 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的化合物、其异构体或药学上可接受的盐, 其中环 B 选自 C_{5-6} 环烷基、4-10 元杂环基或 5-6 元杂芳基;

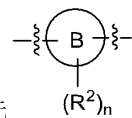


10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的化合物、其异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^2 选自氘、氰基、

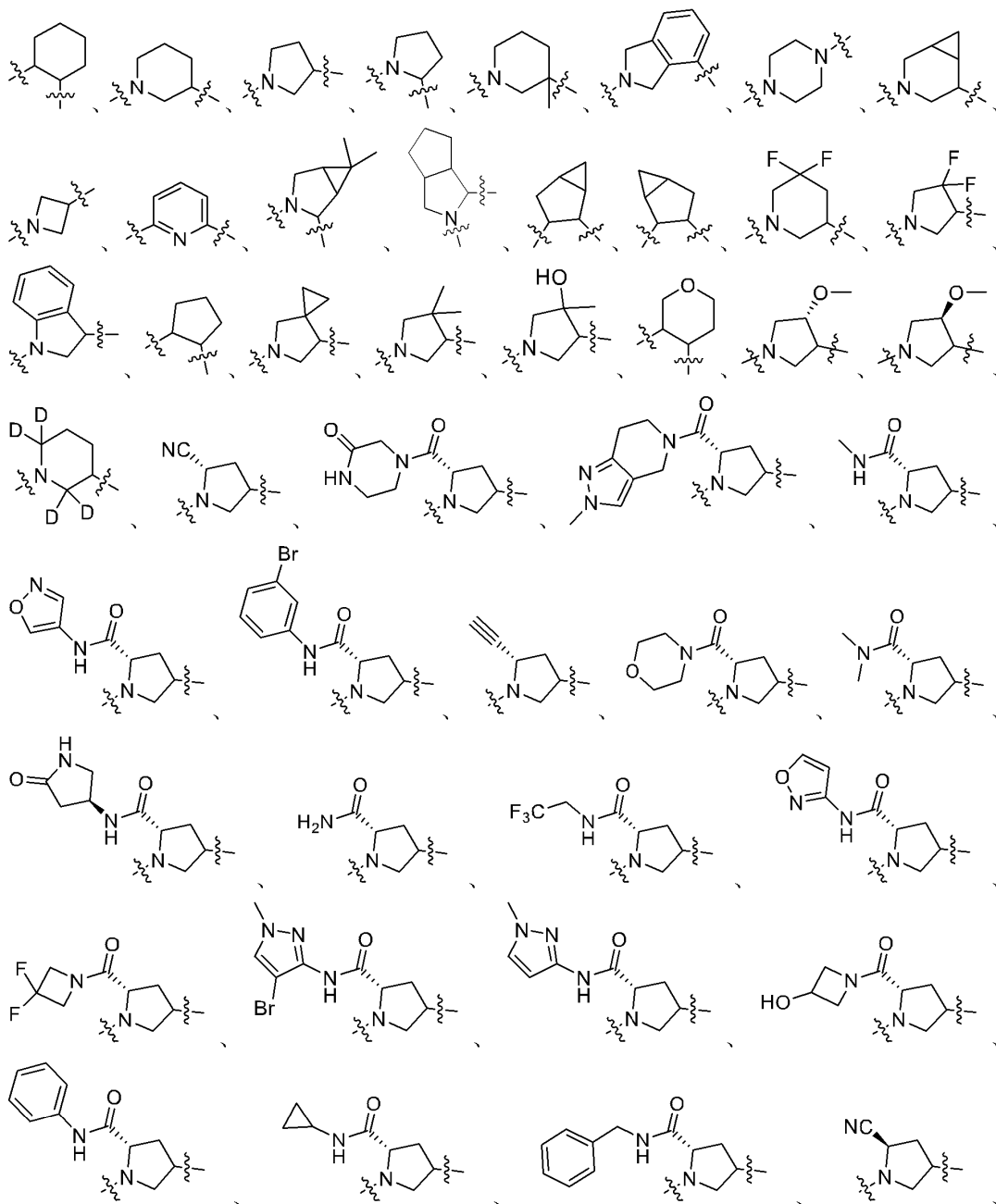


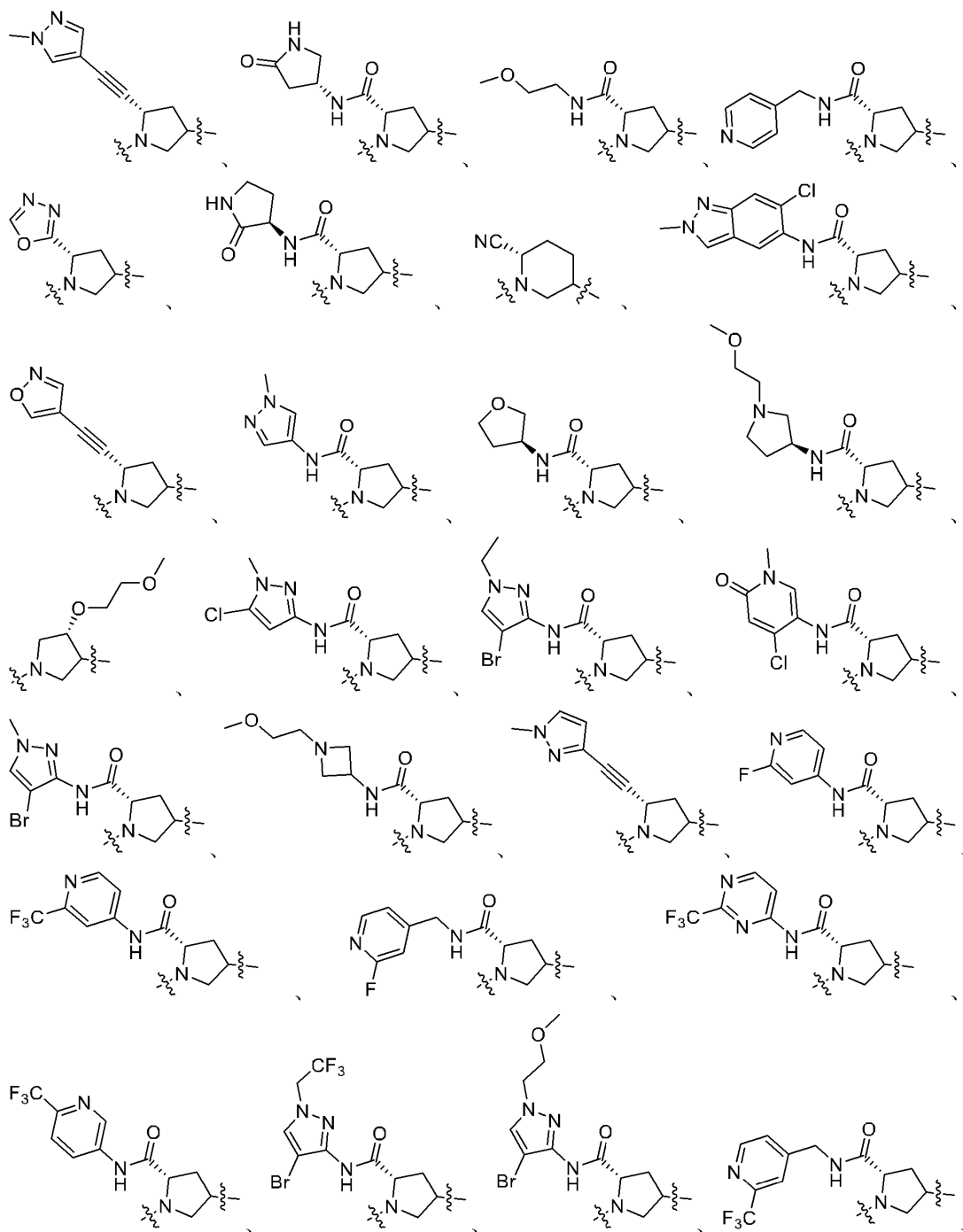


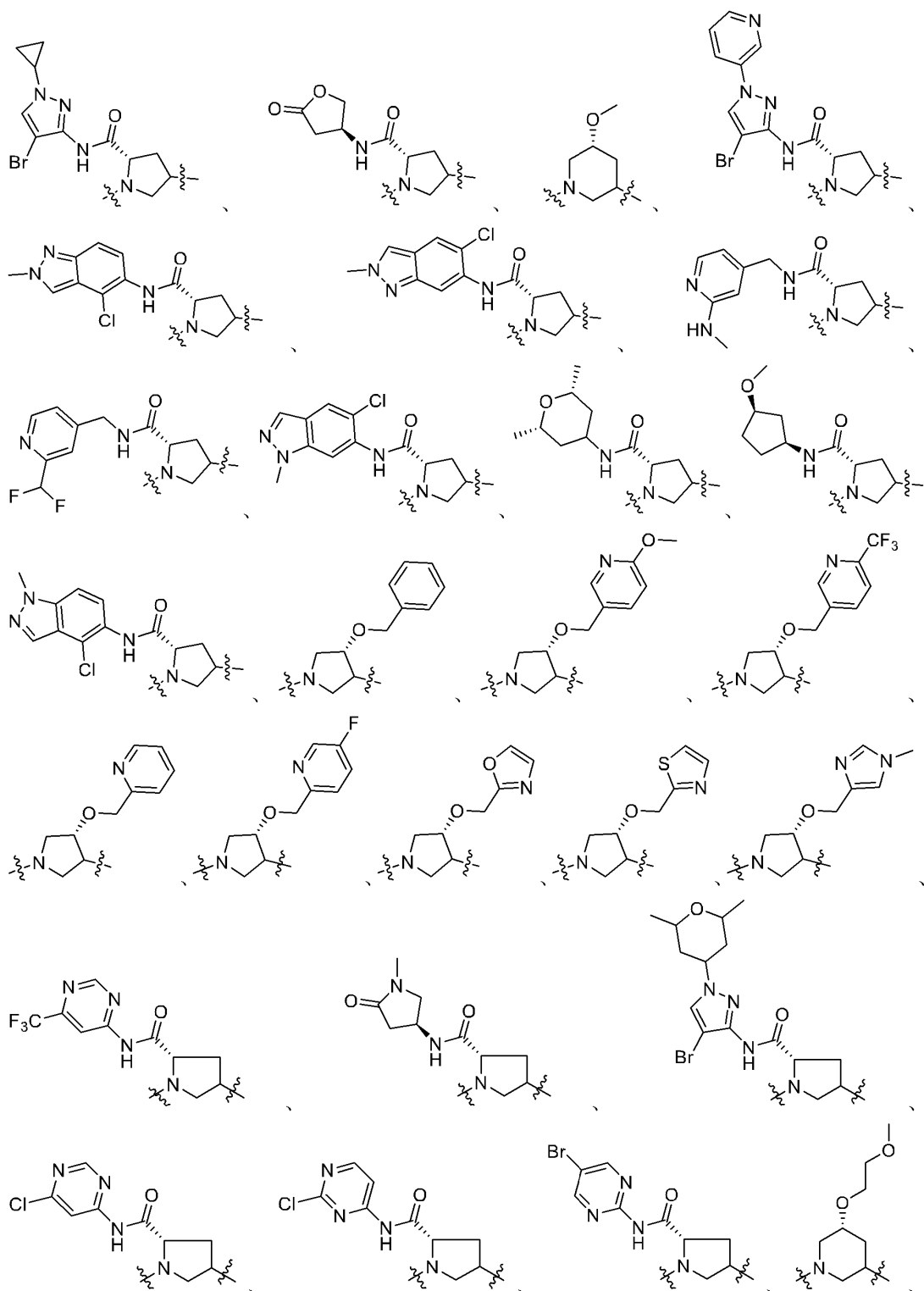
n 选自 0、1、2、3、4 或 5。

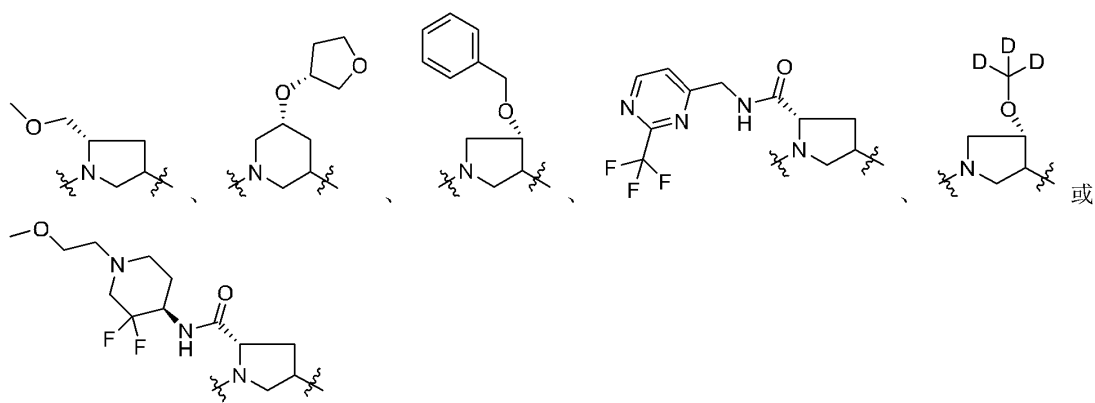


11. 根据权利要求 9 或 10 所述的化合物、其异构体或药学上可接受的盐，结构单元 $(R^2)_n$ 选自





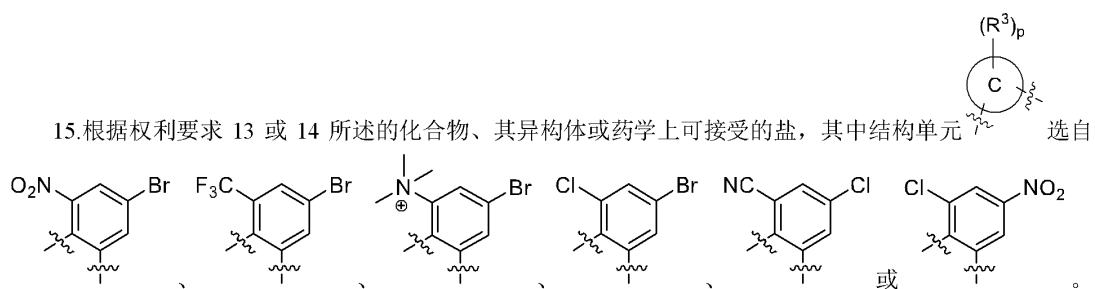




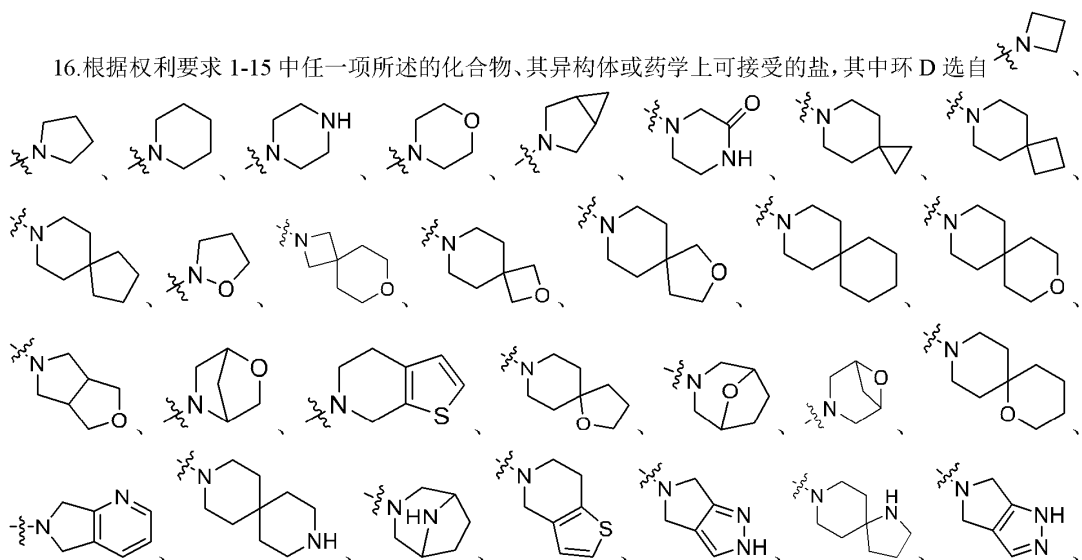
12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的化合物、其异构体或药学上可接受的盐, 其中 Z 选自 -NH-、-O-、-S-、-CH₂-、-CH₂NH- 或 C(=O)-NH-。

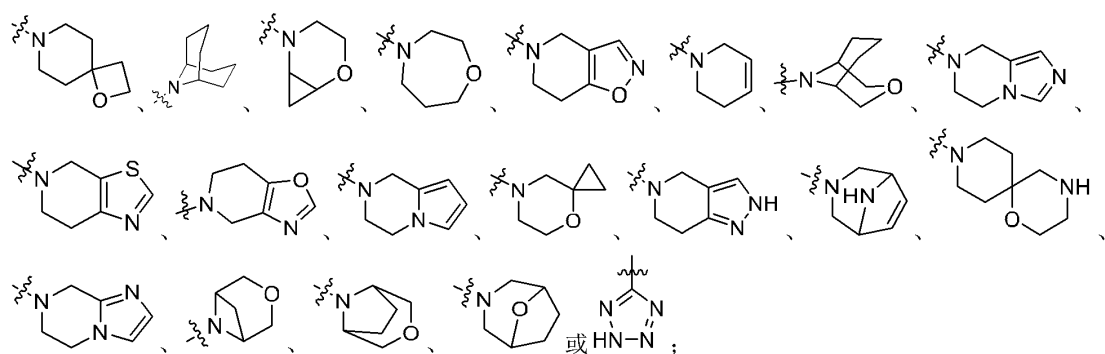
13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的化合物、其异构体或药学上可接受的盐, 其中环 C 选自苯基或吡啶基。

14. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的化合物、其异构体或药学上可接受的盐, 其中 R³ 选自硝基、Br、Cl、I、CN、CF₃、或 -N(CH₃)₃⁺。

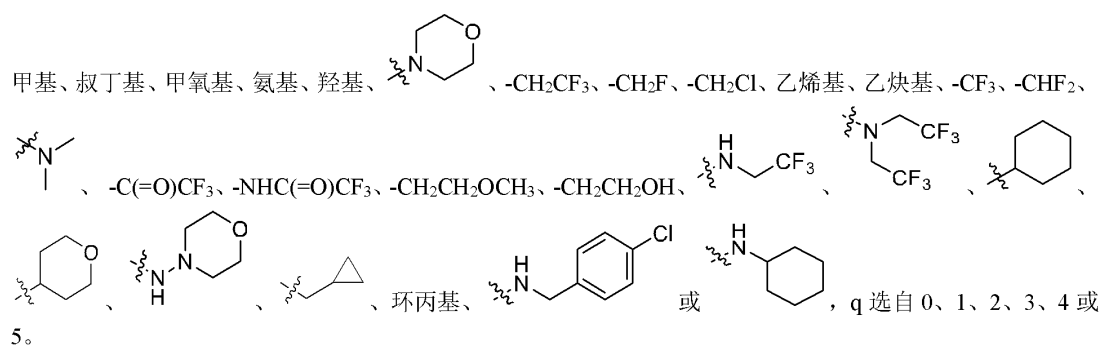


16. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的化合物、其异构体或药学上可接受的盐, 其中环 D 选自

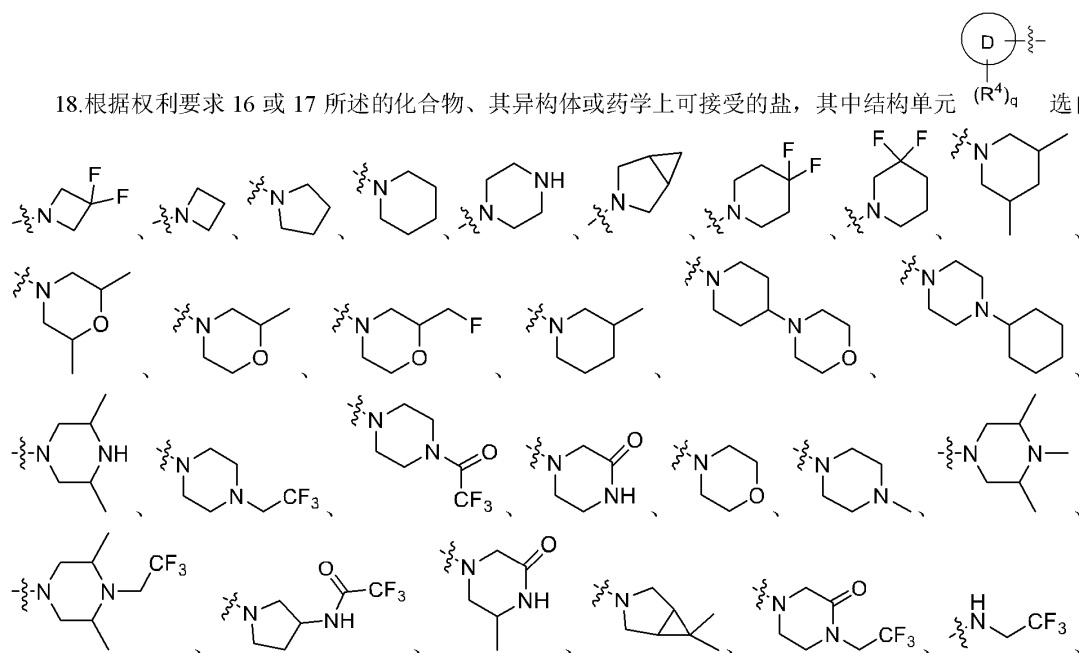


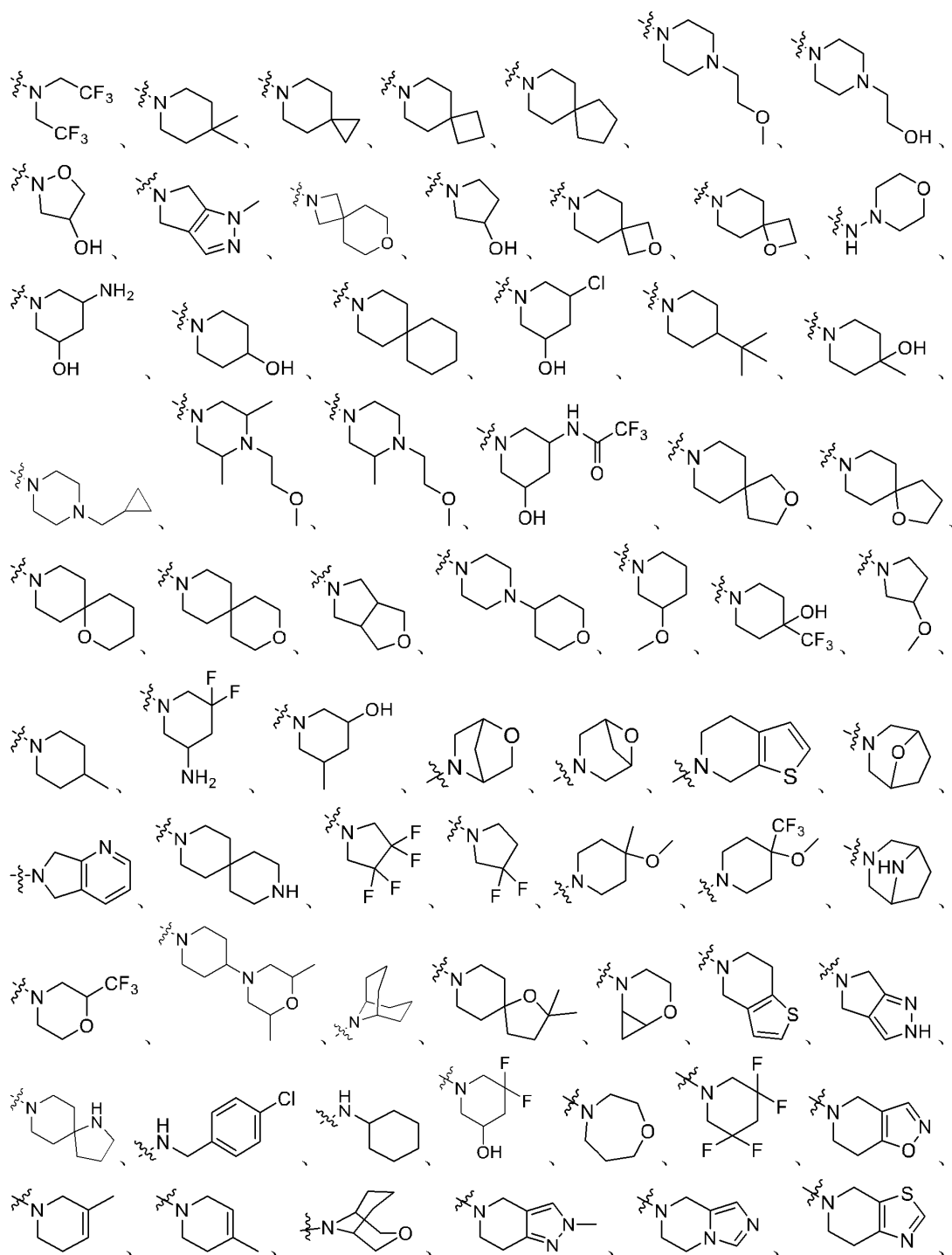


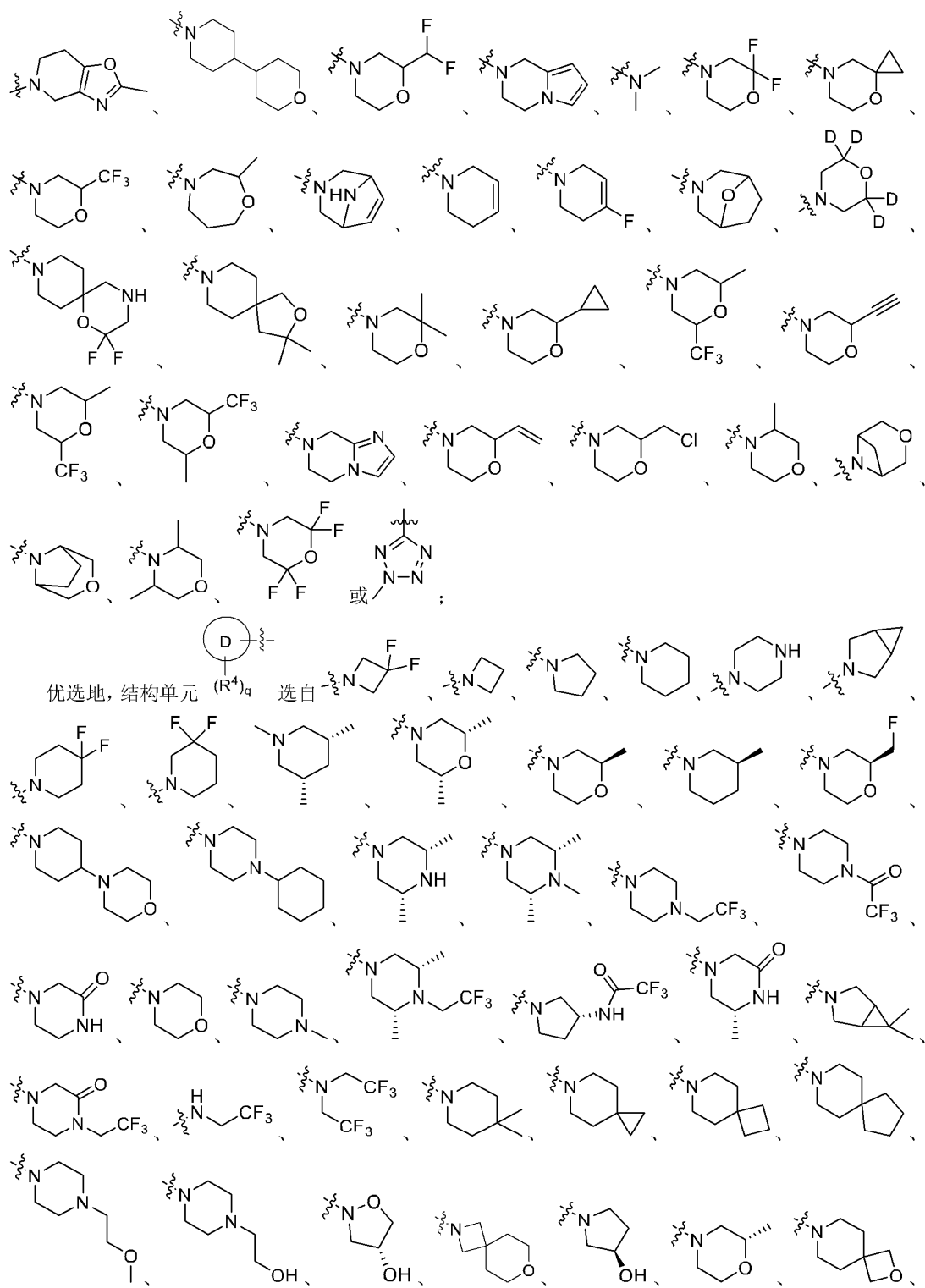
17. 根据权利要求 1-16 任一项所述的化合物、其异构体或药学上可接受的盐, 其中 R^4 选自氘、F、Cl、

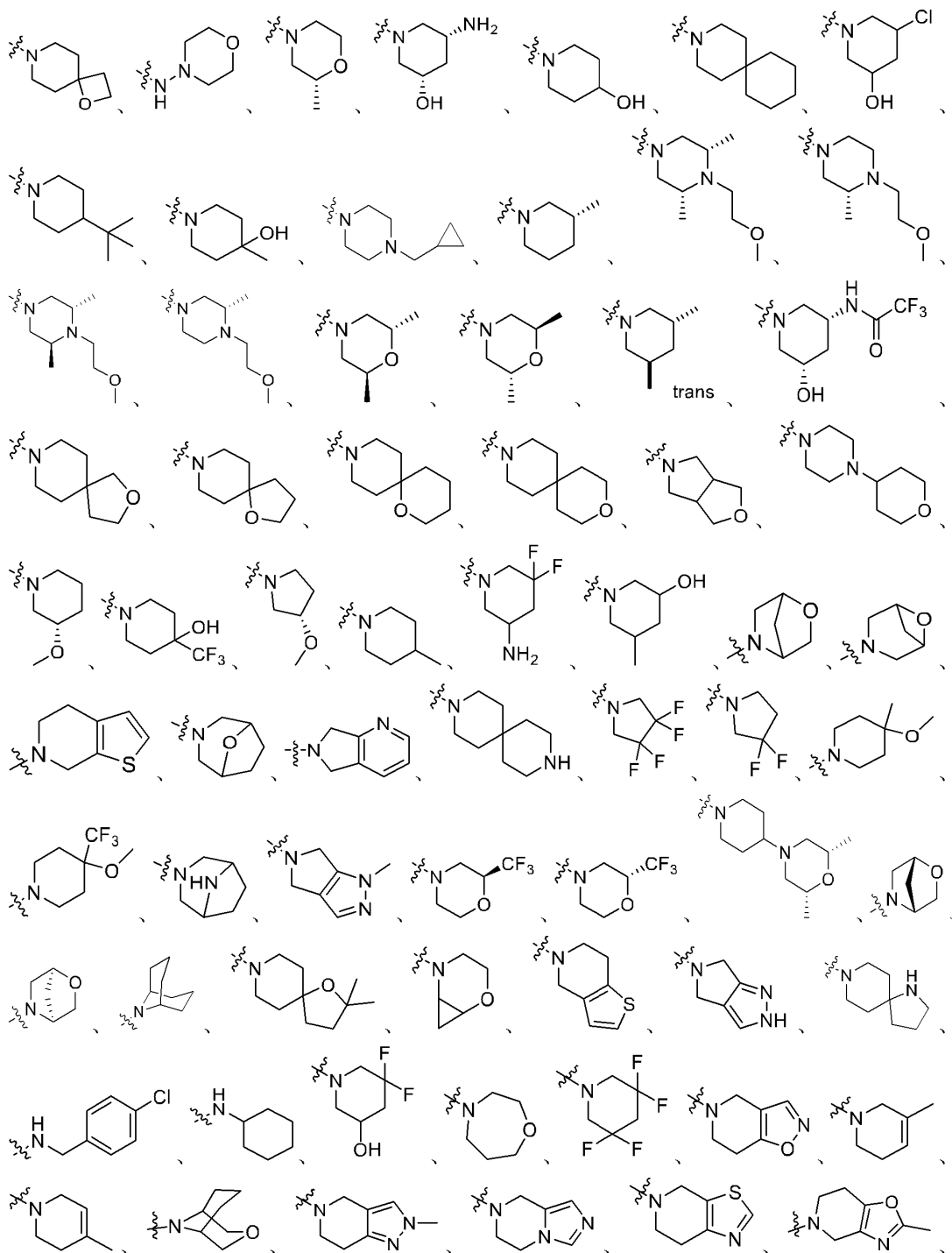


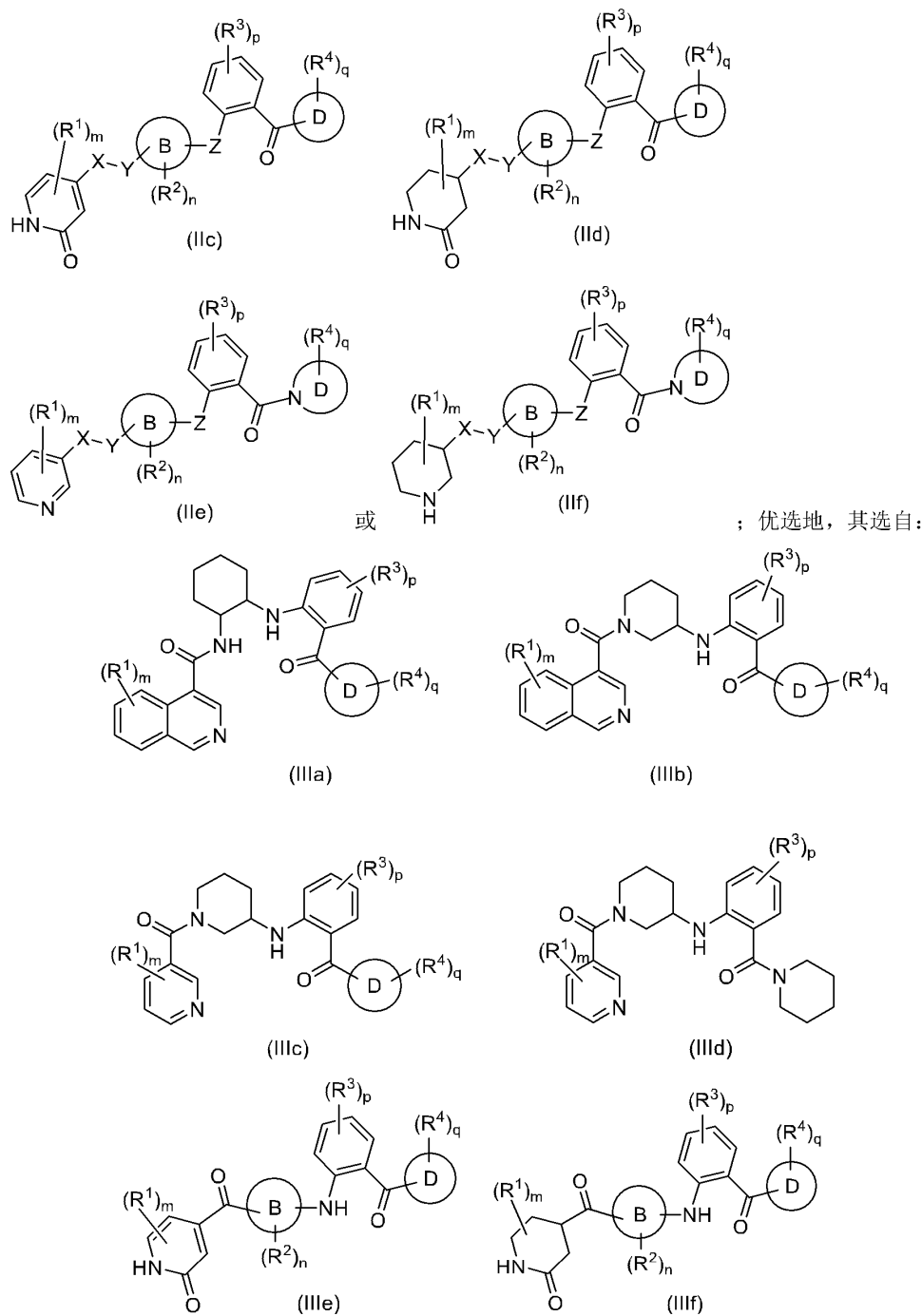
18. 根据权利要求 16 或 17 所述的化合物、其异构体或药学上可接受的盐, 其中结构单元 $(R^4)_q$ 选自

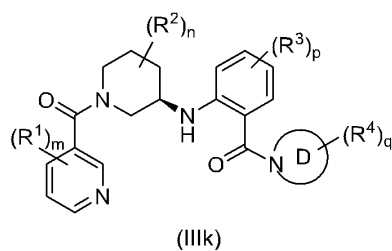
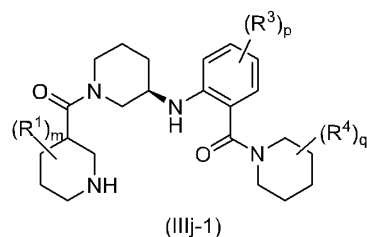
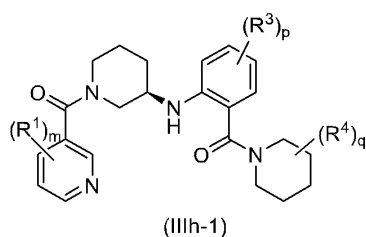
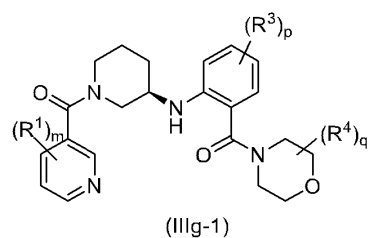
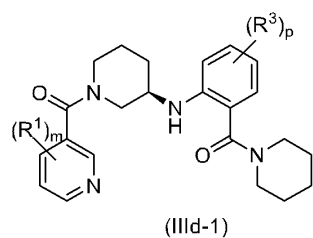
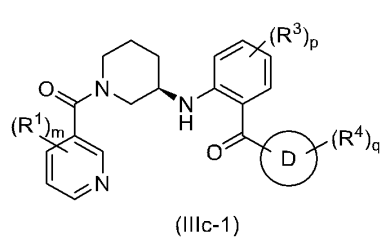
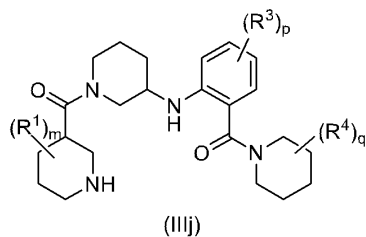
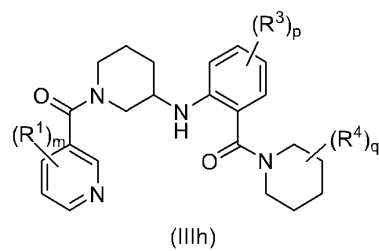
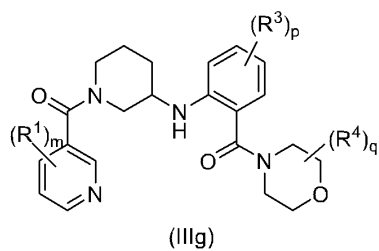




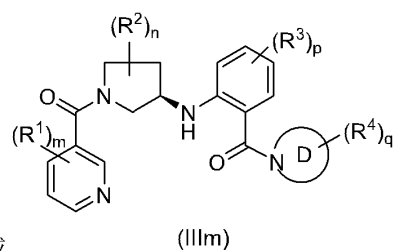








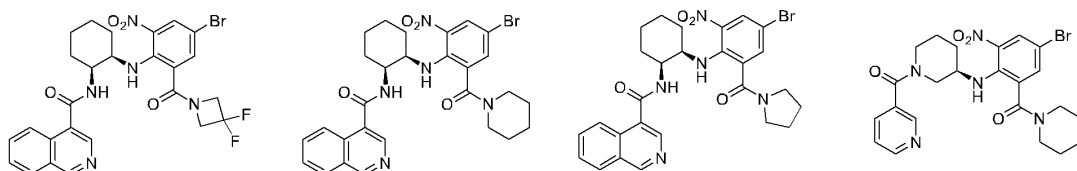
或

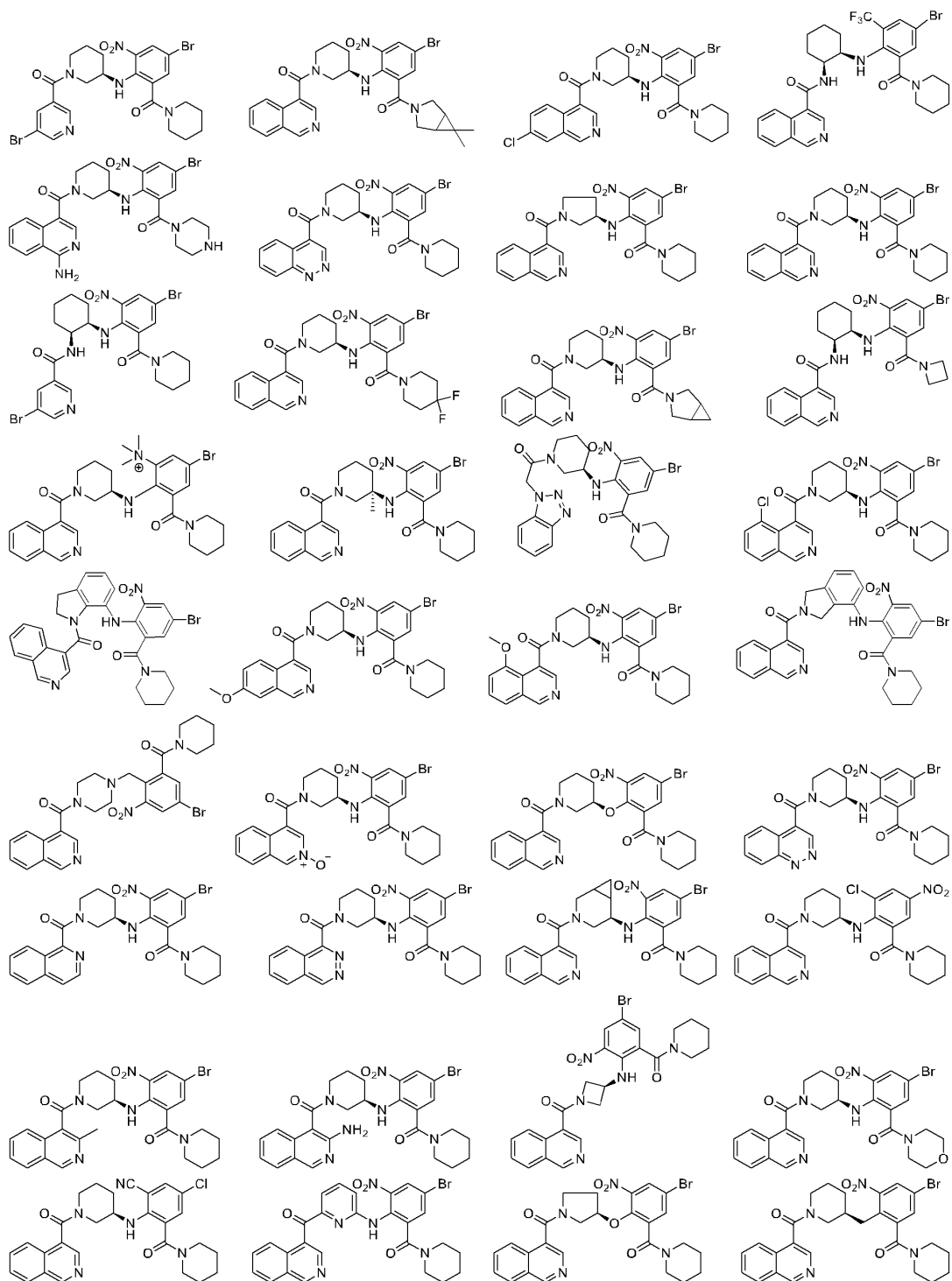


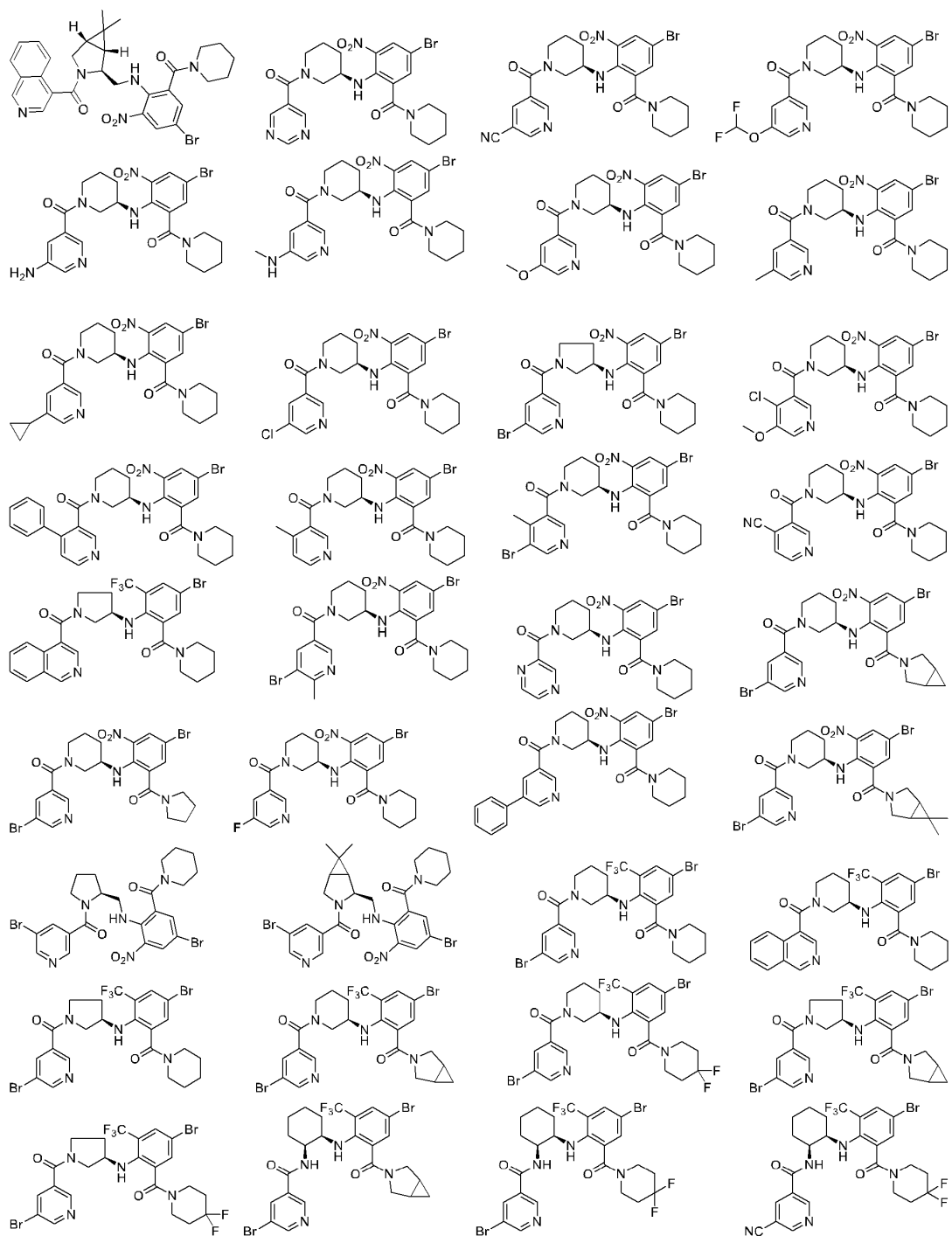
,

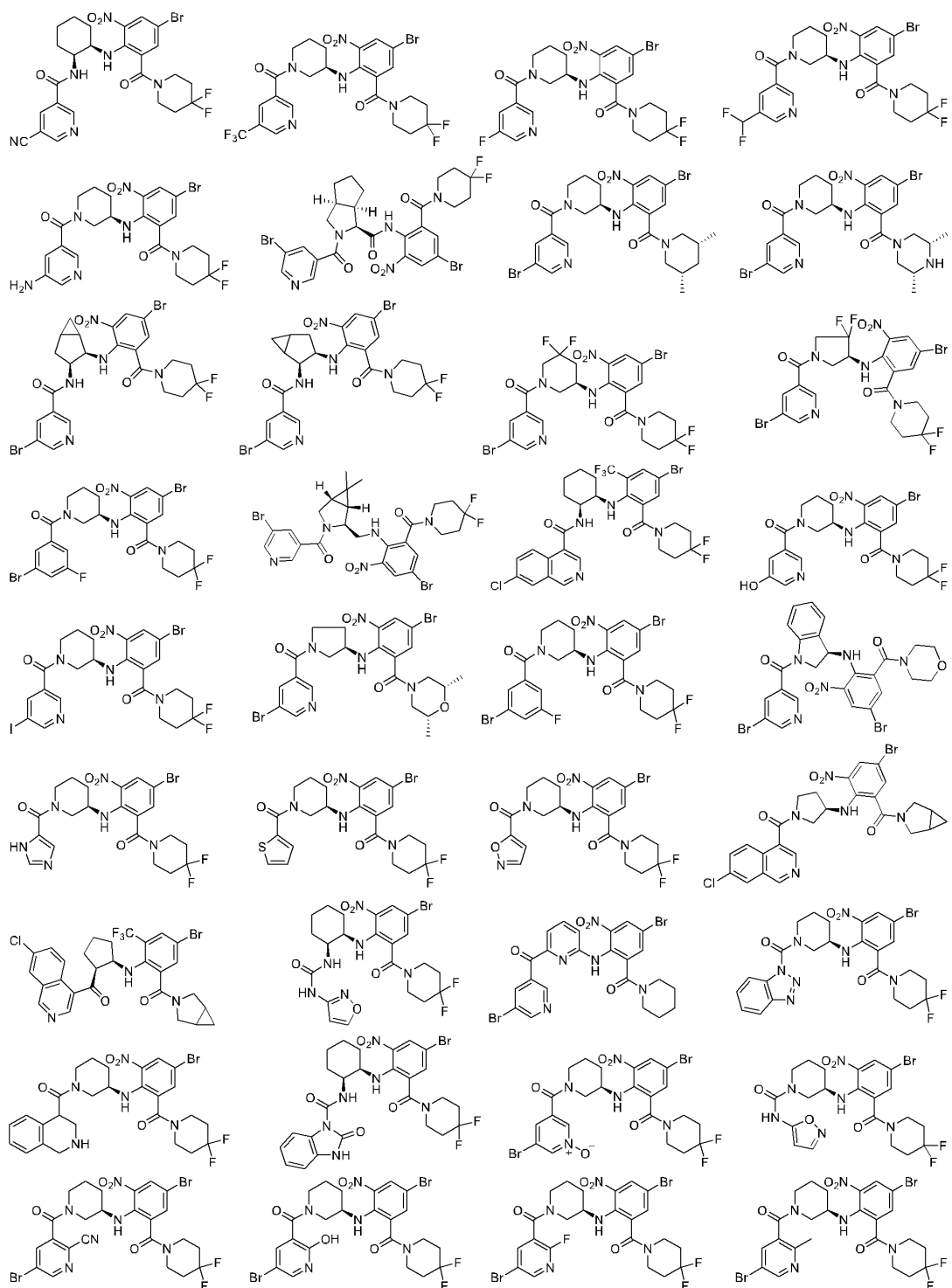
其中, 环 A、环 B、环 D、X、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴、m、n、p 和 q 如权利要求 1-18 所定义。

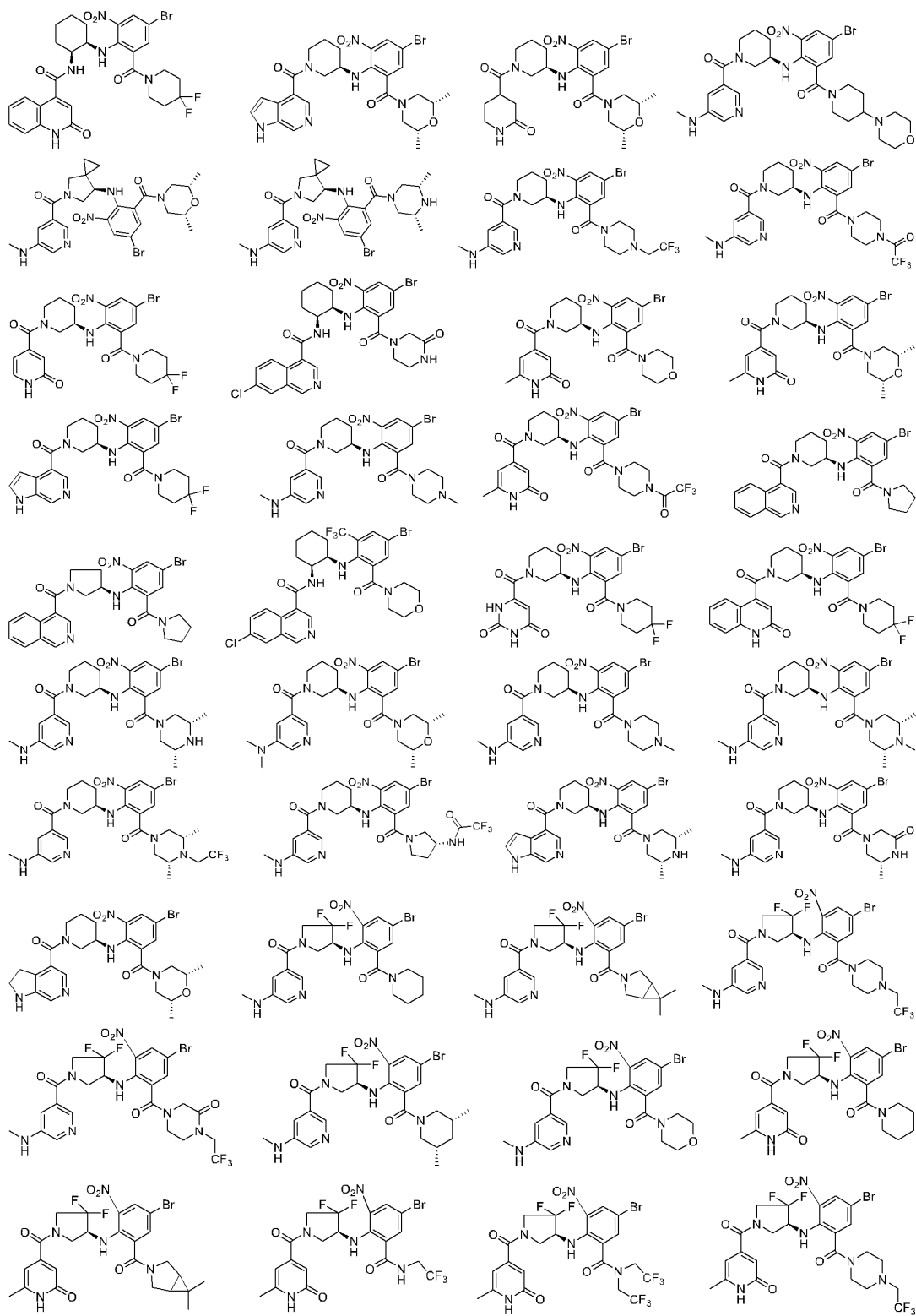
20. 化合物、其异构体或药学上可接受的盐, 所述化合物选自:

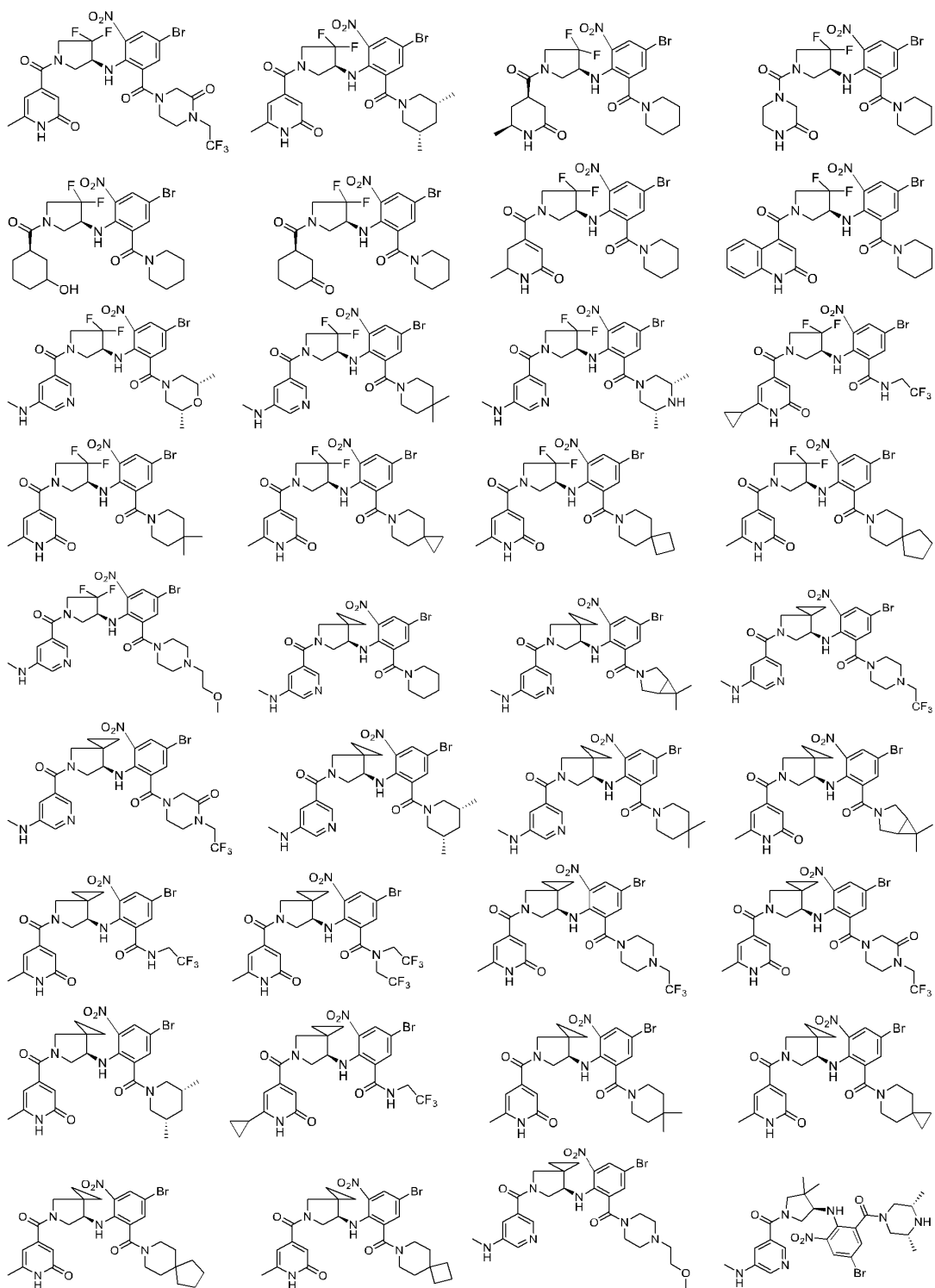


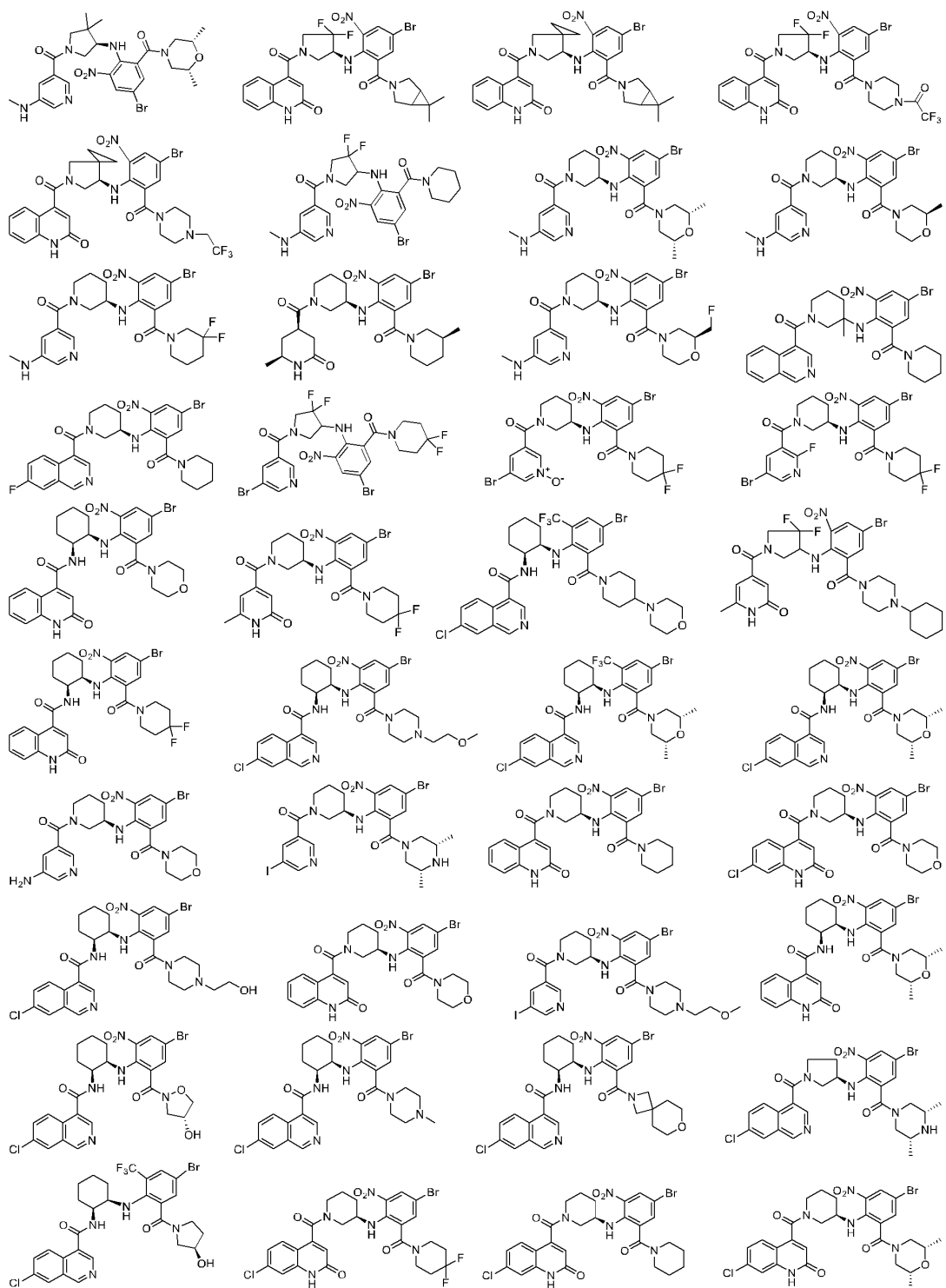


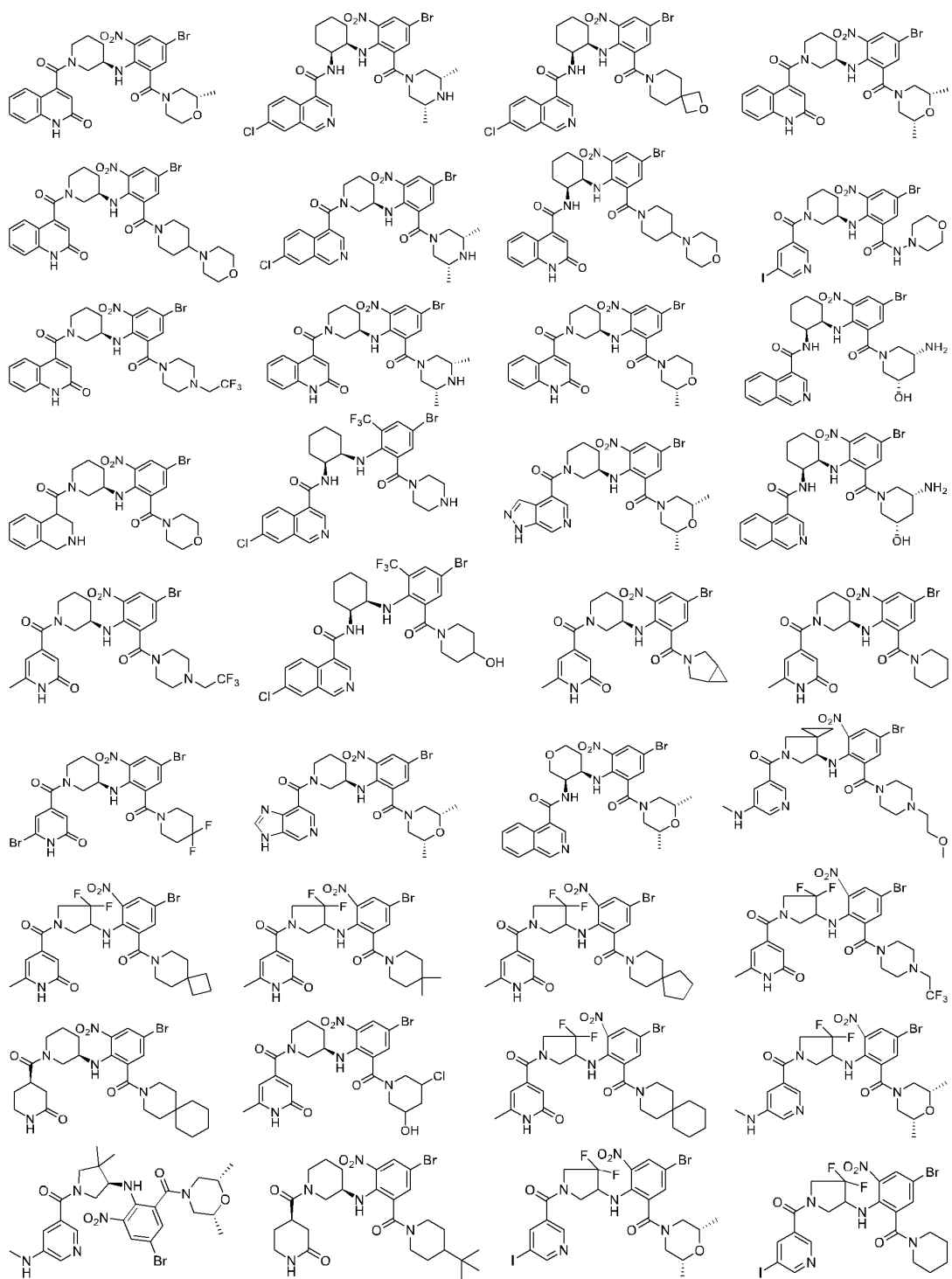


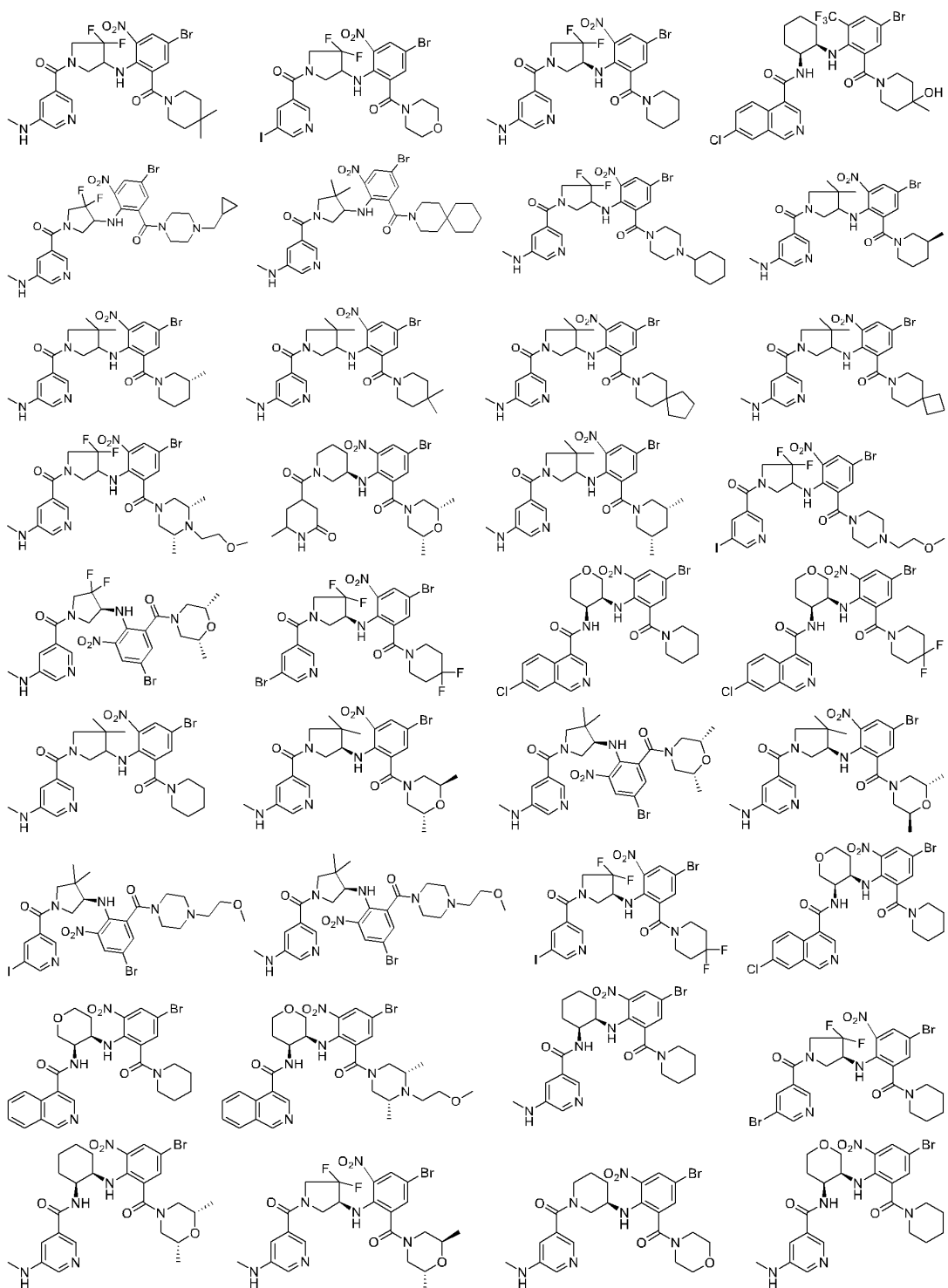


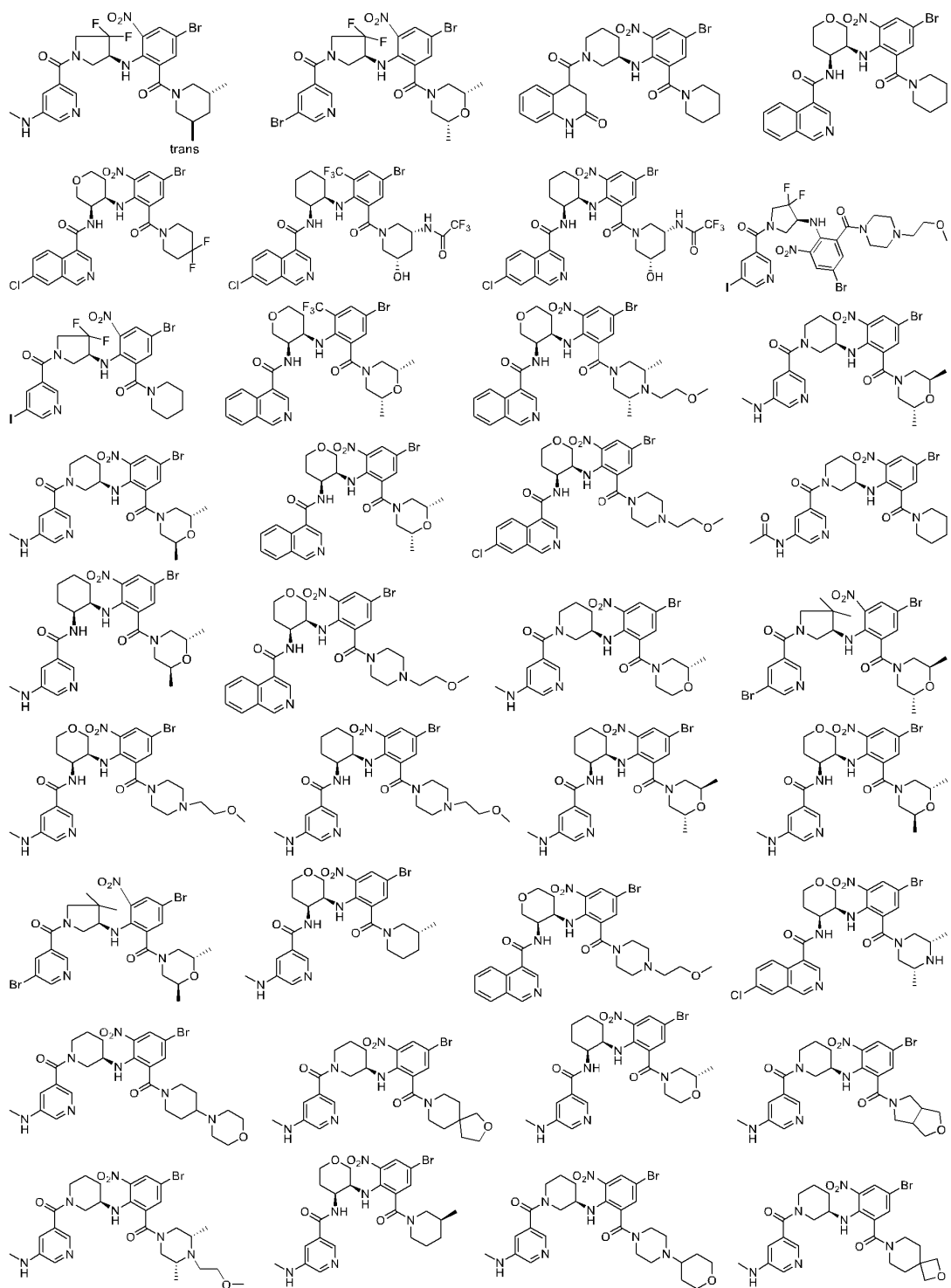


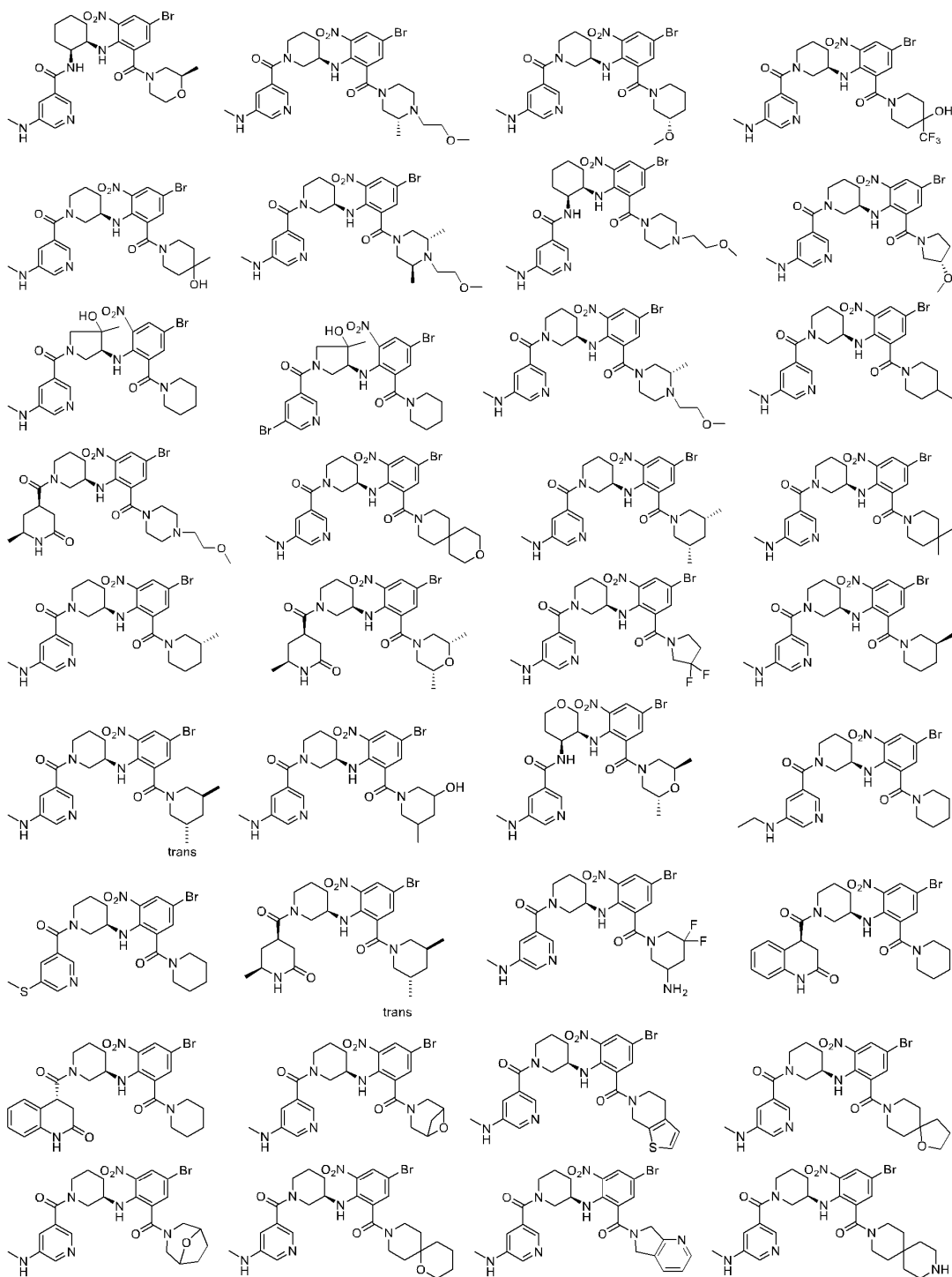


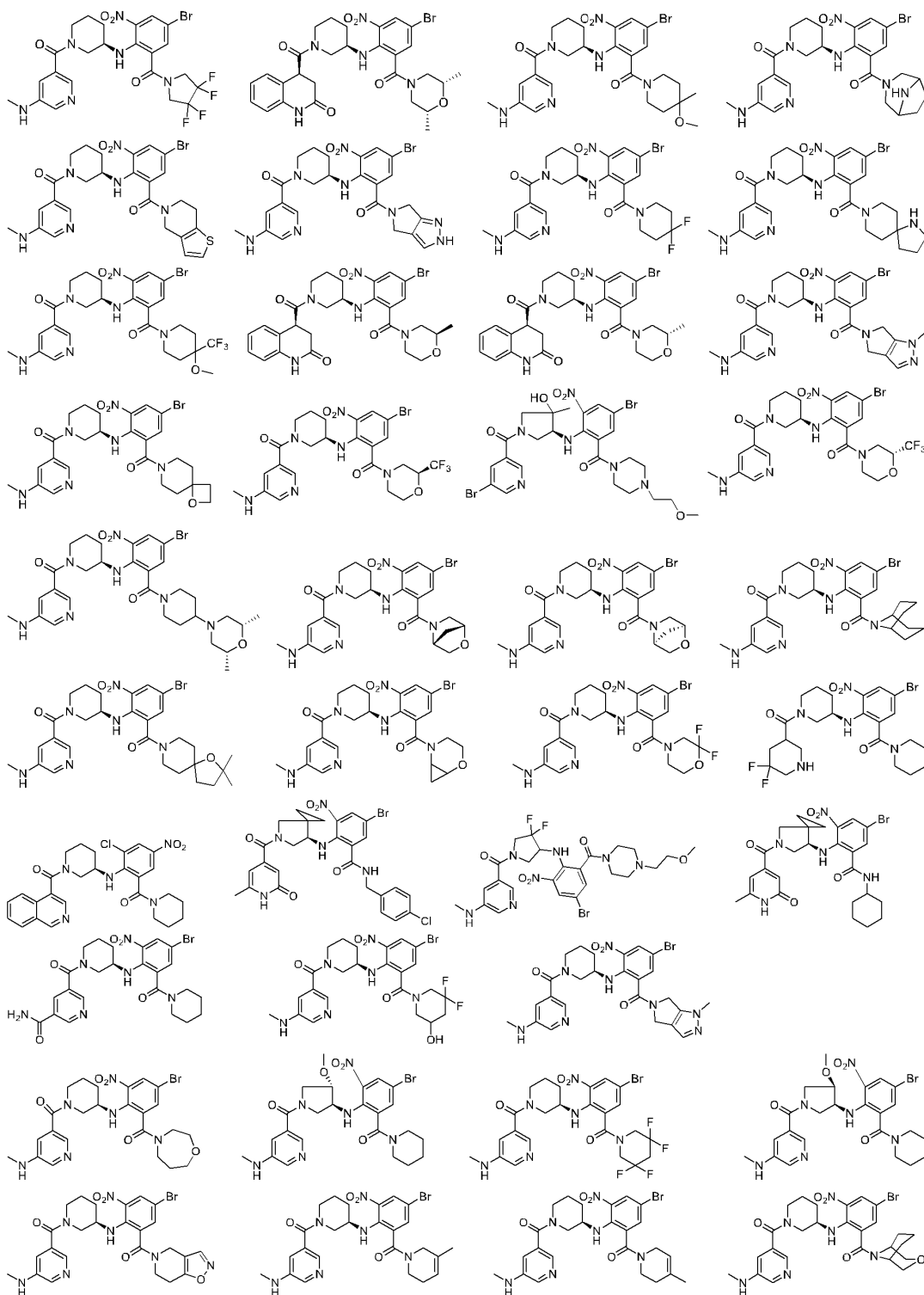


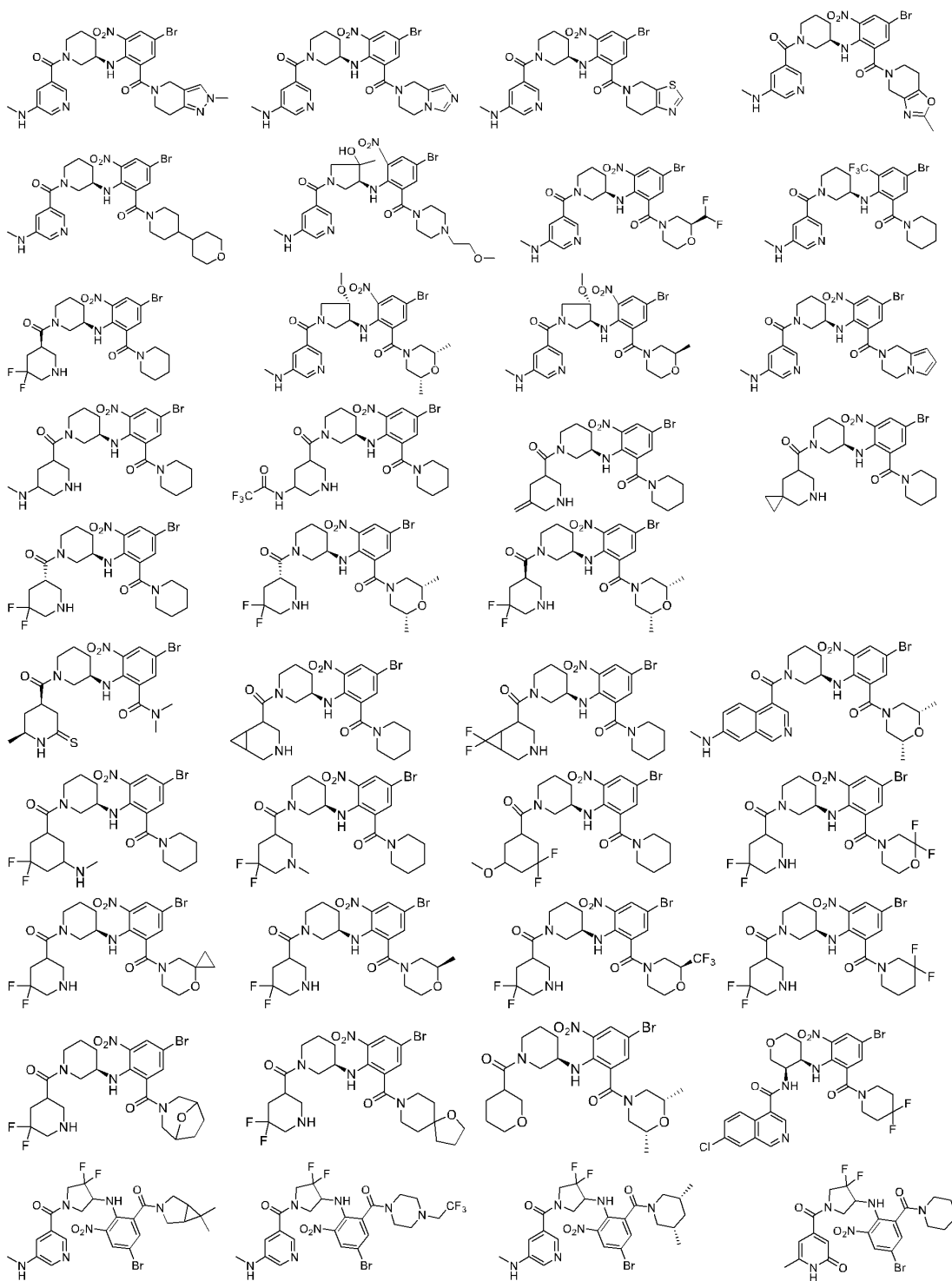


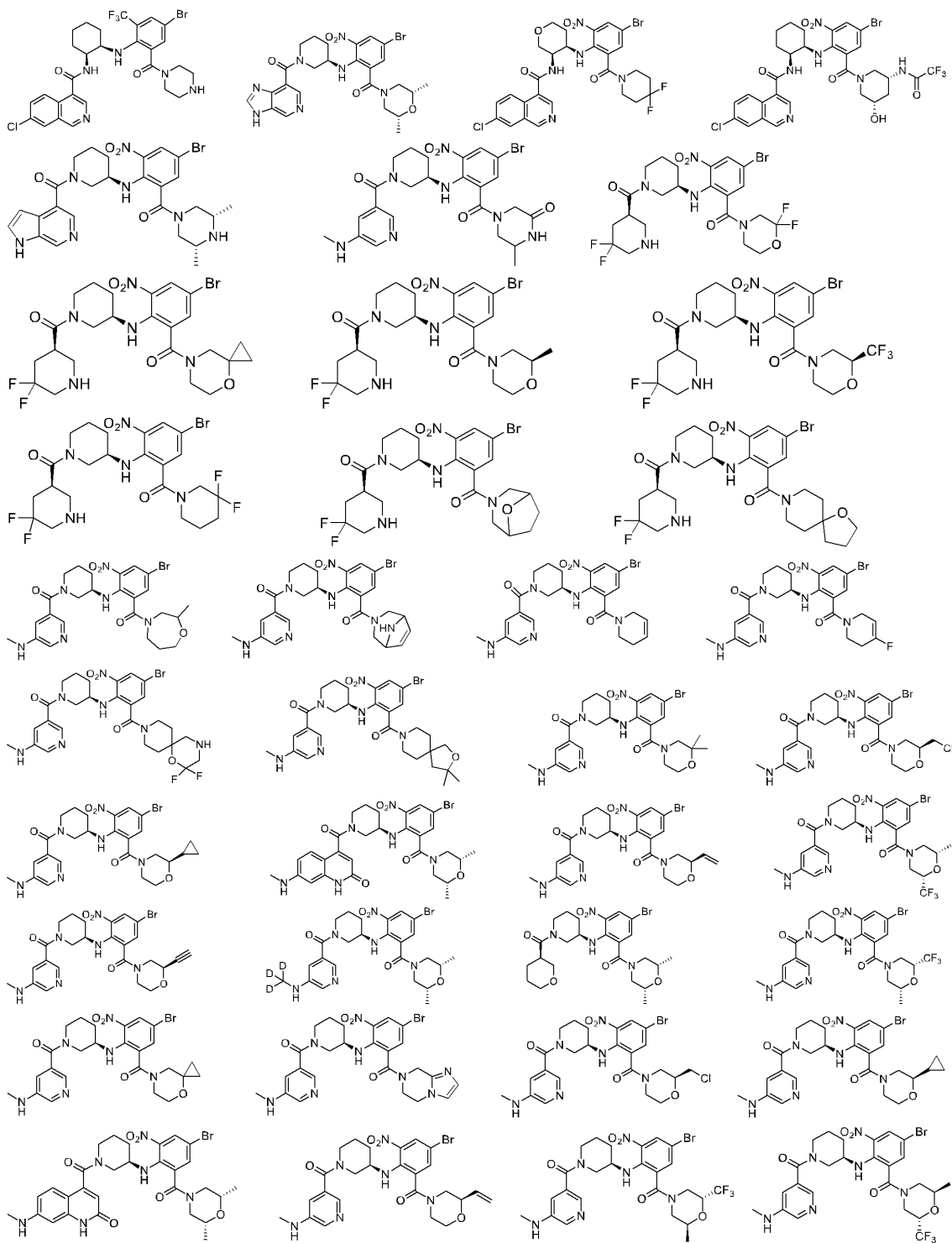


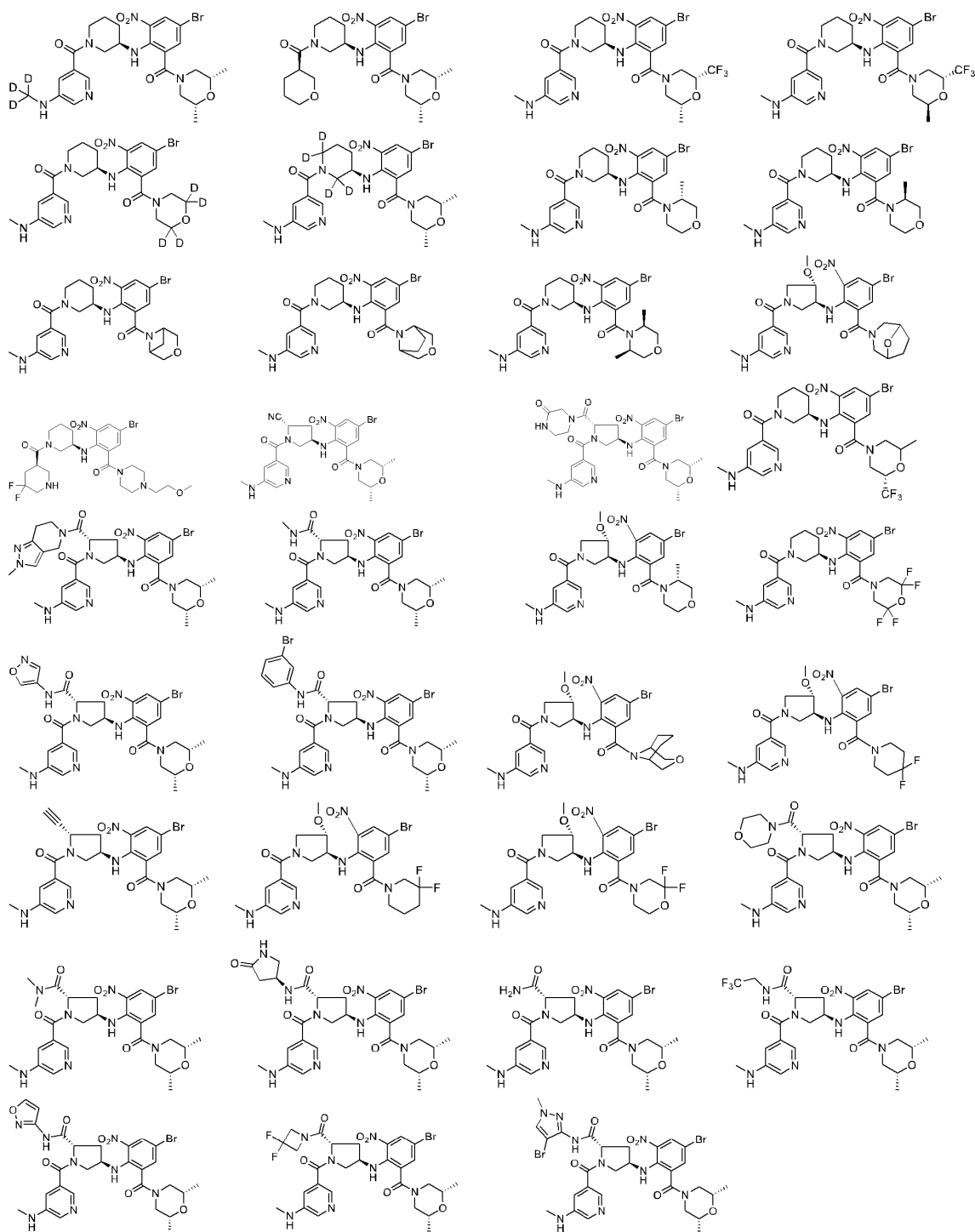


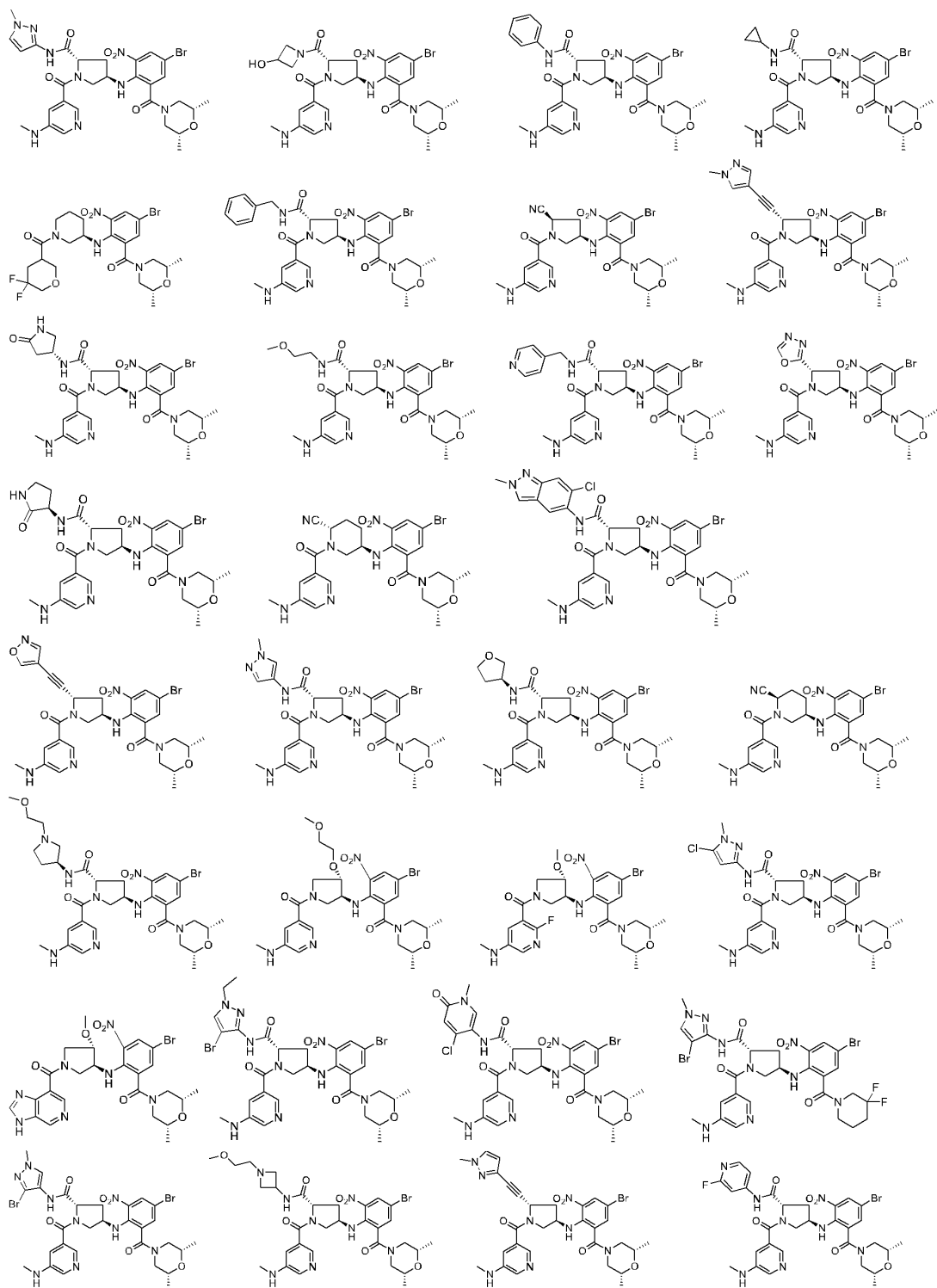


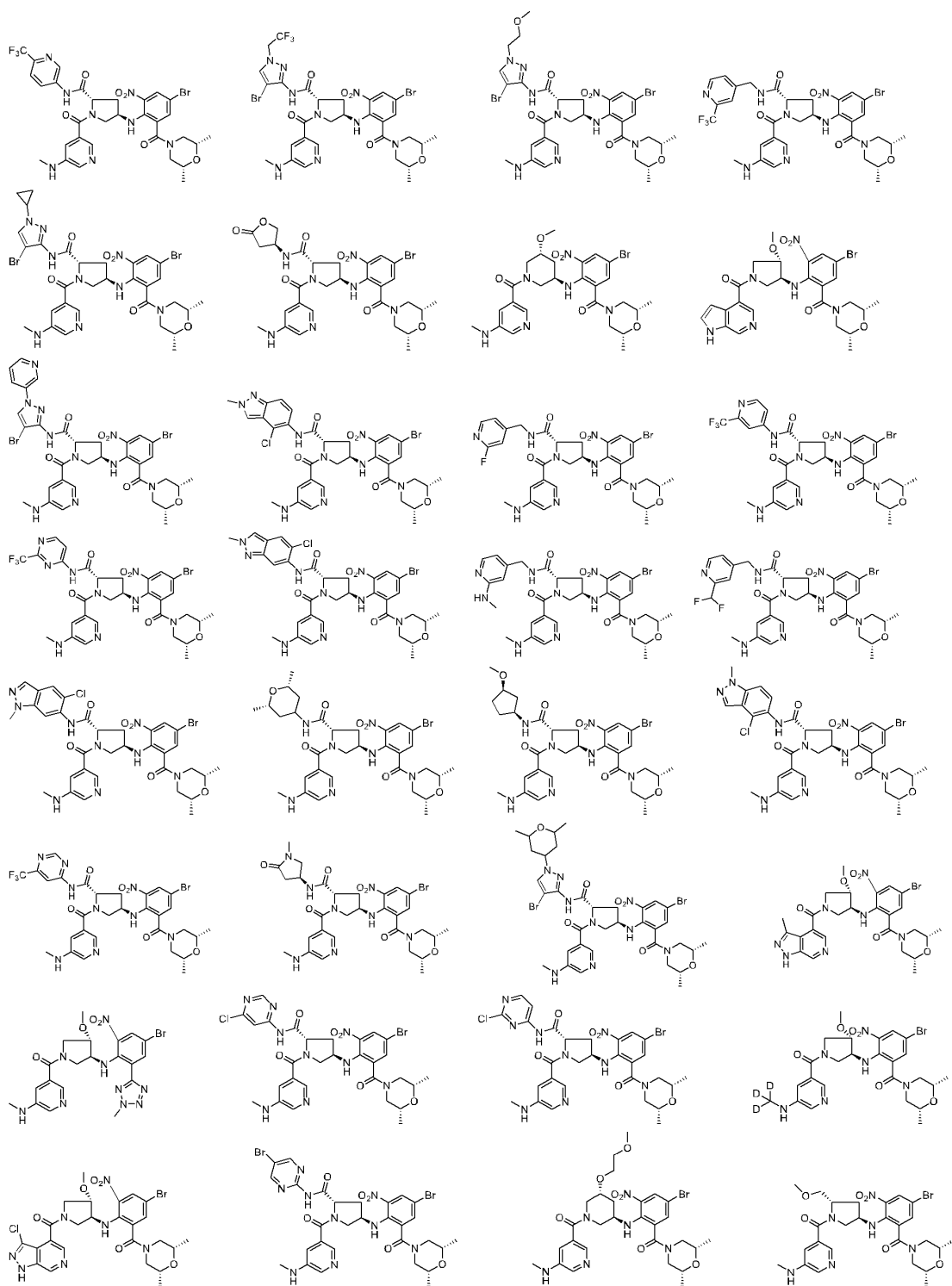


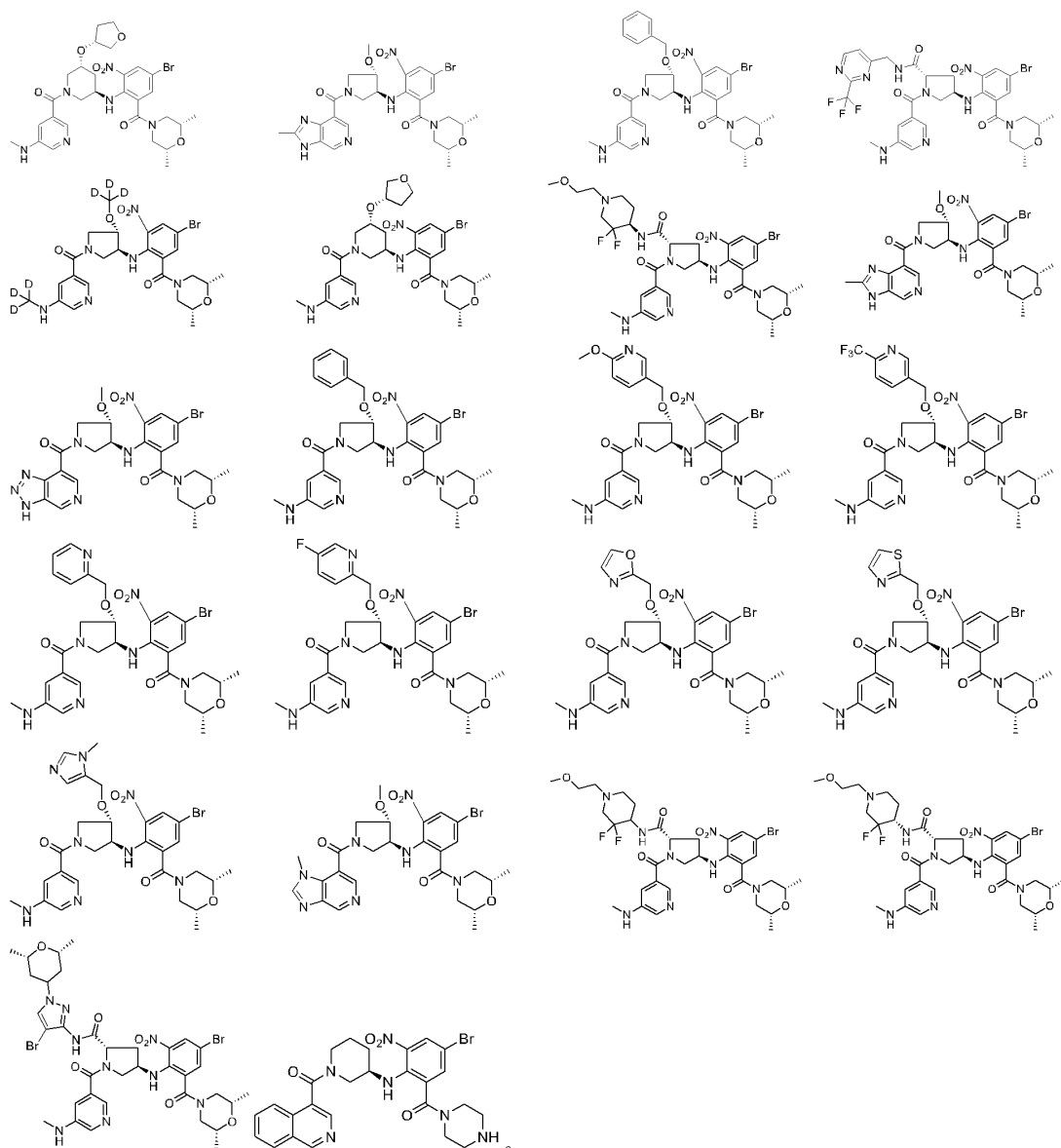




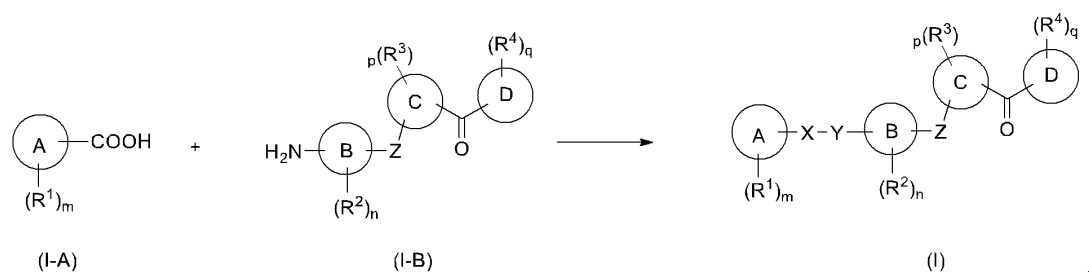








21. 根据权利要求 1-20 任一项所述的式(I)化合物的制备方法：其特征在于，通过式(I-A)化合物与式(I-B)化合物发生缩合反应制备得到；



其中，所述的环 A、环 B、环 C、环 D、X、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴、m、n、p 和 q 如式(I)所定义。

22.一种药物组合物，其包含权利要求 1-20 任一项所述的化合物、其异构体或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

23.权利要求 1-20 任一项所述的化合物、其异构体或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂或权利要求 22 所述的药物组合物在制备用于治疗由冠状病毒引起的疾病的药物中的应用；

优选地，所述疾病为呼吸道传染病；

优选地，所述呼吸道传染病为严重急性呼吸综合征；

优选地，所述冠状病毒为 SARS-CoV-2。