



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202432544 A

(43) 公開日：中華民國 113 (2024) 年 08 月 16 日

(21) 申請案號：112134112

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 09 月 07 日

(51) Int. Cl. :

*C07D401/14 (2006.01)**C07D487/10 (2006.01)**C07D409/14 (2006.01)**C07D471/10 (2006.01)**A61K47/55 (2017.01)**A61K31/517 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2022/09/07

美國

63/404,228

2023/03/13

美國

63/451,822

2023/07/10

美國

63/525,770

(71) 申請人：美商亞文納營運公司 (美國) ARVINAS OPERATIONS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：霍恩柏格 凱斯 R HORNBERGER, KEITH R. (US) ; 謝爾曼 丹 SHERMAN, DAN

(US)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：89 項 圖式數：5 共 502 頁

(54) 名稱

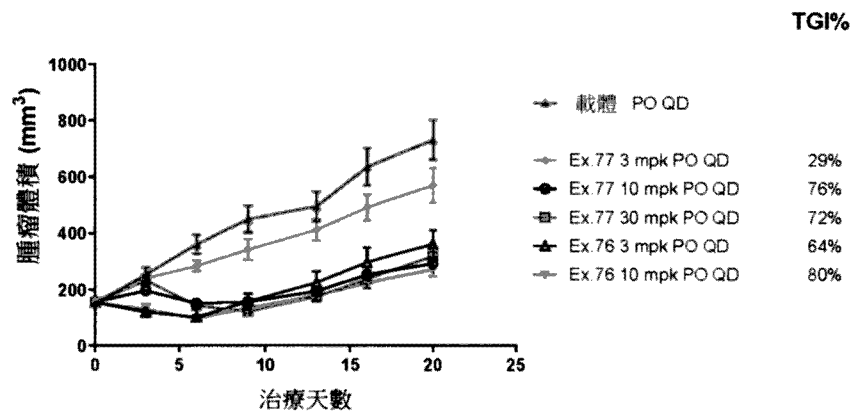
快速加速纖維肉瘤降解化合物及相關使用方法

(57) 摘要

本文提供雙功能化合物，其可用作快速加速纖維肉瘤(Raf，例如 c-Raf、A-Raf 和/或 B-RAF)的調節劑。

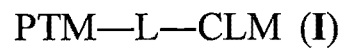
Provided herein are bifunctional compounds, which find utility as modulators of Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (Raf, such as c-Raf, A-Raf, and/or B-RAF).

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】 快速加速纖維肉瘤降解化合物及相關使用方法

【英文發明名稱】 RAPIDLY ACCELERATED FIBROSARCOMA (RAF)
DEGRADING COMPOUNDS AND ASSOCIATED
METHODS OF USE

【中文】

本文提供雙功能化合物，其可用作快速加速纖維肉瘤(Raf，例如 c-Raf、A-Raf和/或 B-RAF)的調節劑。

【英文】

Provided herein are bifunctional compounds, which find utility as modulators of Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (Raf, such as c-Raf, A-Raf, and/or B-RAF).

【指定代表圖】 圖 1

【代表圖之符號簡單說明】 無。

【特徵化學式】 PTM—L—CLM (I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 快速加速纖維肉瘤降解化合物及相關使用方法

【英文發明名稱】 RAPIDLY ACCELERATED FIBROSARCOMA (RAF)
DEGRADING COMPOUNDS AND ASSOCIATED
METHODS OF USE

相關申請

【0001】 本申請請求 2022 年 9 月 7 日提交的美國臨時申請第 63/404,228 號、2023 年 3 月 13 日提交的美國臨時申請第 63/451,822 號以及 2023 年 7 月 10 日提交的美國臨時申請第 63/525,770 號的優先權，該等各自的全部內容均藉由引用併入本文。

【技術領域】

本揭露係關於一種快速加速纖維肉瘤(RAF) 降解化合物及相關使用方法。

【先前技術】

【0002】 大多數小分子藥物在緊密且明確的口袋中結合酵素或受體。另一方面，由於蛋白質-蛋白質相互作用的接觸表面較大且涉及淺凹槽或平坦界面，因此使用小分子來靶向蛋白質-蛋白質相互作用是出了名的困難。E3 泛蛋白鏈接酶(人類中已知有數百種)賦予泛素化底物特異性，由於其對某些蛋白質底物的特異性，因此其為比一般蛋白酶體抑制劑更有吸引力的治療標靶。E3 鏈接酶配體的開發已被證明具有挑戰性，部分原因是它們必須破壞蛋白質-蛋白質相互作用。

然而，最近的發展提供了與這些鏈接酶結合的特異性配體。例如，自從發現第一個小分子 E3 鏈接酶抑制劑 nutlins 以來，已經報導了更多針對 E3 鏈接酶的化合物。

【0003】 Cereblon 是人類中由 CRBN 基因編碼的蛋白質。CRBN 直系同源物從植物到人類都高度保守，這強調了其生理重要性。Cereblon 與受損的 DNA 結合蛋白 1(DDB1)、Cullin-4A(CUL4A) 和 cullins 調節因子 1(ROC1) 形成 E3 泛蛋白鏈接酶複合物。該複合物泛素化許多其他蛋白質。藉由尚未完全闡明的機制，目標蛋白的 cereblon 泛素化導致纖維母細胞生長因子 8 (FGF8) 和纖維母細胞生長因子 10 (FGF10) 水平增加。FGF8 反過來調節許多發育過程，例如肢體和聽囊的形成。最終結果是，這種泛蛋白鏈接酶複合體對於胚胎肢體的生長非常重要。在缺乏 cereblon 的情況下，DDB1 與 DDB2 形成複合物，作為 DNA 損傷結合蛋白。

【0004】 本領域持續需要與快速加速纖維肉瘤(RAF) 過度表現或聚集、或 RAF 過度活化(例如組成型活性 RAF)相關的疾病的有效治療。例如，目前的 B-RAF 抑制劑(例如，vemurafenib 和 dabrafenib)可能會靶向 V600 突變體 B-RAF。因此，向對目前市售藥劑不敏感的具有不同 B-RAF 突變的疾病或失調(例如黑色素瘤、肺癌、胰腺癌和/或結直腸癌)仍存在需要。此外，B-RAF/MEK 抑制劑治療可能會出現抗藥性突變。例如，p61 剪接變異體可能出現在接受 B-RAF/MEK 抑制劑治療的黑色素瘤患者中，這使得這些患者沒有臨床選擇。目前上市的藥物也會與野生型 B-RAF 結合併引起其反常激活，導致臨床併發症。此外，藉由與 CRaf 異二聚化發出訊號的低活性 III 類 B-RAF 突變體家族，佔非小細胞肺癌(NSCLC) 中 B-RAF 突變的 40%，也零星出現在其他癌症中，其無法以

任何目前批准的或臨床階段的 B-RAF 抑制劑標靶。I 類 B-RAF 突變體(V600E、V600K、V600D)具有高激酶活性，不依賴 Ras 和二聚化，並且對維莫非尼敏感。II 類 B-RAF 突變體具有高至中等激酶活性，不依賴 Ras，且依賴二聚化，且對維莫非尼不敏感。III 類 B-RAF 突變體具有不同程度的激酶活性(例如一些 III 類 B-RAF 突變體具有高水平的激酶活性，而其他突變體沒有激酶活性)，依賴 Ras 和二聚化，並且對維莫非尼不敏感。

【0005】 因此，非特異性作用以及無法標靶和調節 RAF 仍然是開發有效治療的障礙。因此，本領域持續需要對 RAF 相關疾病及失調的有效治療。

【發明內容】

【0006】 本文提供異雙功能化合物，其功能是将快速加速纖維肉瘤(RAF)蛋白或其突變形式募集至 E3 泛蛋白鏈接酶，以用於靶向泛素化和隨後的蛋白酶體降解。此類化合物包括具有以下化學結構的化合物：



其中 PTM 是 RAF 標靶部分，CLM 是結合 cereblon E3 泛蛋白鏈接酶的 E3 泛蛋白鏈接酶結合部分，L 是將 CLM 共價交聯至 PTM 的化學鏈接部分。

【0007】 還包括包含這些異雙功能化合物的藥物組成物、其製備方法以及使用所揭露的異雙功能化合物治療 RAF 相關病症的方法。

【0008】 還包括使用所揭露的化合物、藥學上可接受的鹽及其組成物治療響應於 RAF 調節的病症的方法。

【圖式簡單說明】

【0009】圖 1 顯示使用本揭露的化合物 76 和 77 在 H1666 腫瘤的腫瘤生長抑制結果。

【0010】圖 2 顯示使用本揭露的化合物 74、73、76 和 77 在 H1666 腫瘤的腫瘤生長抑制結果。

【0011】圖 3 顯示使用本揭露的化合物 76、80 和 84 在 H1666 腫瘤的腫瘤生長抑制結果。

【0012】圖 4 顯示使用本揭露的化合物 76 和 112 在 H1666 腫瘤的腫瘤生長抑制結果。

【0013】圖 5 顯示使用本揭露的化合物 76 和 112 在 H1666 腫瘤的腫瘤生長抑制結果。

【實施方式】

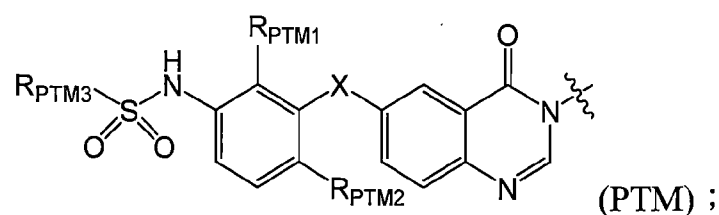
1. 化合物概述

【0014】在第一實施方案中，本文提供具有化學結構 I 的化合物：

PTM—L—CLM；(I)

或其藥學上可接受的鹽，其中：

(a) PTM 是一種小分子快速加速纖維肉瘤(RAF)標靶部分，例如由以下化學結構表示的一種：



其中：

X 是 O 或 NH；

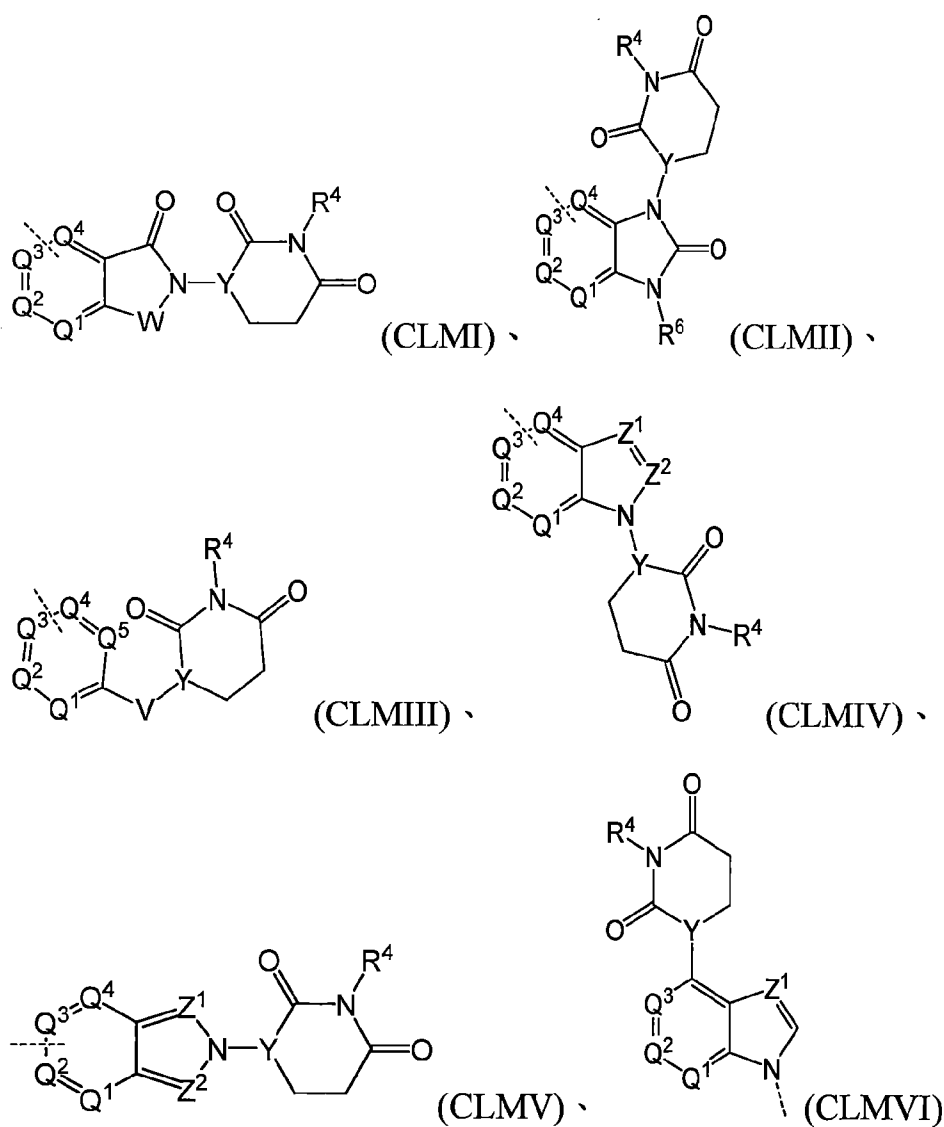
R_{PTM1} 選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基和氰基；

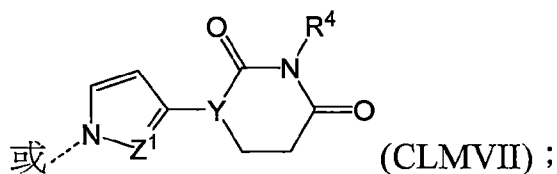
R_{PTM2} 選自氫、任選經取代的 C_{1-4} 烷基和任選經取代的 C_{1-4} 烷氧基；

R_{PTM3} 選自任選經取代的 C_{1-4} 烷基、-NH(任選經取代的 C_{1-4} 烷基)、-N(任選經取代的 C_{1-4} 烷基)₂、任選經取代的環烷基和任選經取代的雜環基；以及

~ 表示化學鏈接部分(L)的接附點；

(b) CLM 是 E3 泛蛋白鏈接酶結合部分，其結合 cereblon E3 泛蛋白鏈接酶，例如由以下化學結構表示的一種：





其中：

W 是 CH_2 或 C(O) ；

Y 是 N 或 CR^5 ；

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 各自獨立地為 CH 、 CR^w 或 N；

Z^1 和 Z^2 各自獨立地為 CH 、 CR^x 或 N；

V 不存在或是 NR^y 或 C(O)NR^z ；

R^4 、 R^5 和 R^6 各自獨立地為氫或任選經取代的 C_{1-4} 烷基；

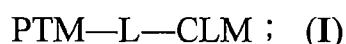
R^w 和 R^x 各自獨立地選自鹵素、任選經取代的 C_{1-4} 烷基、任選經取代的 C_{1-4} 烷氧基、氰基、 OH 、 -NH (任選經取代的 C_{1-4} 烷基)和 -NH (任選經取代的 C_{1-4} 烷基) $_2$ ；

R^y 和 R^z 各自獨立地為氫或任選經取代的 C_{1-6} 烷基、任選經取代的環烷基或任選經取代的雜環基；以及

虛線表示化學鏈接部分(L)所接附的結構部分；以及

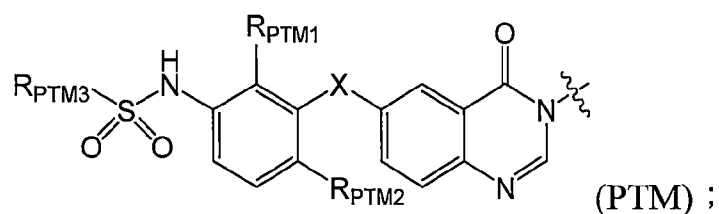
(c) L 是將 CLM 與 PTM 共價交聯的化學鏈接部分。

【0015】 或者，作為第一實施方案的一部分，本文提供具有化學結構 I 的化合物：



或其藥學上可接受的鹽，其中：

(a) PTM 是一種小分子快速加速纖維肉瘤(RAF) 標靶部分，例如由以下化學結構表示的一種：



其中：

X 是 O 或 NH；

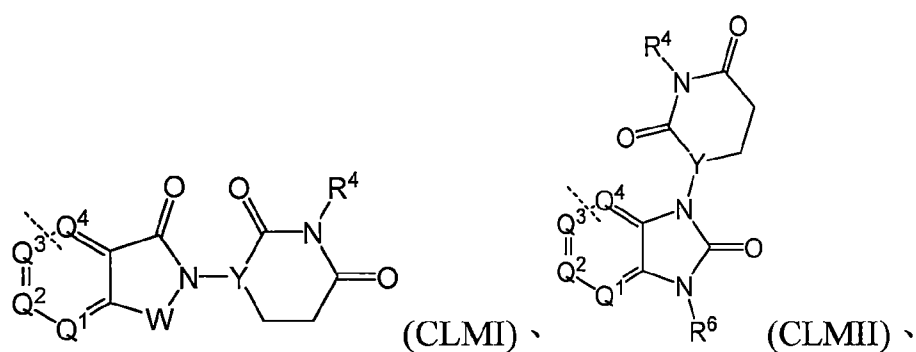
R_{PTM1} 選自氫、鹵素和氰基；

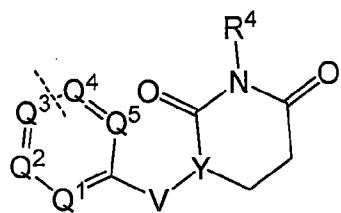
R_{PTM2} 選自氫、任選經取代的 C₁₋₄ 烷基和任選經取代的 C₁₋₄ 烷氧基；

R_{PTM3} 選自任選經取代的 C₁₋₄ 烷基、-NH(任選經取代的 C₁₋₄ 烷基)、-N(任選經取代的 C₁₋₄ 烷基)₂、任選經取代的環烷基和任選經取代的雜環基；以及

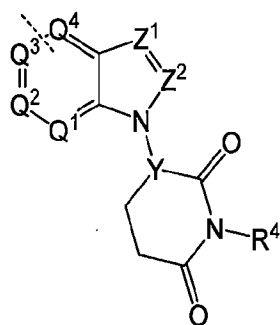
~~~~ 表示化學鏈接部分(L)的接附點；

(b) CLM 是 E3 泛蛋白鏈接酶結合部分，其結合 cereblon E3 泛蛋白鏈接酶，例如由以下化學結構表示的一種：

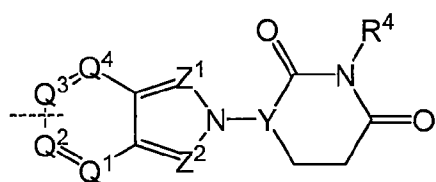




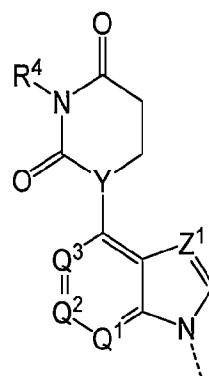
(CLMIII)、



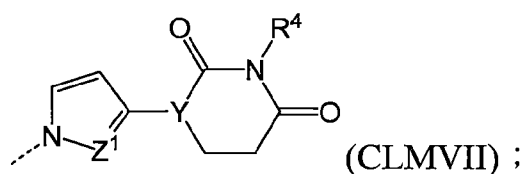
(CLMIV)、



(CLMV)、



(CLMVI)或



(CLMVII)；

其中：

W 是  $\text{CH}_2$  或  $\text{C(O)}$ ；

Y 是 N 或  $\text{CR}^5$ ；

$\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 、 $\text{Q}^4$  和  $\text{Q}^5$  各自獨立地為  $\text{CH}$ 、 $\text{CR}^w$  或 N；

$\text{Z}^1$  和  $\text{Z}^2$  各自獨立地為  $\text{CH}$ 、 $\text{CR}^x$  或 N；

V 不存在或是  $\text{NR}^y$  或  $\text{C(O)NR}^z$ ；

$\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  和  $\text{R}^6$  各自獨立地是氫或任選經取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷基；

$\text{R}^w$  和  $\text{R}^x$  各自獨立地選自鹵素、任選經取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷基、任選經取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、氰基、 $\text{OH}$ 、 $-\text{NH}$ (任選經取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷基)和  $-\text{NH}$ (任選經取代的  $\text{C}_{1-4}$  烷基)<sub>2</sub>；

$R^y$  和  $R^z$  各自獨立地是氫或任選經取代的  $C_{1-6}$  烷基、任選經取代的環烷基或任選經取代的雜環基；以及

虛線表示化學鏈接部分(L)所附加的結構部分；以及

(c) L 是將 CLM 與 PTM 共價交聯的化學鏈接部分。

## 2. 定義

【0016】 在本文沒有具體定義術語的情況下，該術語由本發明所屬技術領域中具有通常知識者在描述本揭露內容的上下文中應用該術語來賦予本領域公認的含義。

【0017】 除非上下文明確指出，否則本文和所附請求項中使用的冠詞「一(a)」和「一(an)」在本文中用於指冠詞的一個或多於一個(即，至少一個)語法對象。舉例來說，除非另有說明，「一元件」是指一個元件或多於一個元件。

【0018】 所有過渡短語諸如「包含(comprising)」、「包括(including)」、「攜帶(carrying)」、「具有(having)」、「含有(containing)」、「涉及(involving)」、「持有(holding)」、「構成(composed of)」等應被理解為開放式，即意味著包括但不限於。只有過渡短語「由...組成(consisting of)」和「基本上由...組成(consisting essentially of)」應分別是封閉式或半封閉式過渡短語，如《美國專利局專利審查程序手冊》第 2111.03 節中所述。

【0019】 當本文使用碳原子範圍，例如  $C_1-C_6$  或  $C_{1-6}$  時，涵蓋所有範圍以及碳原子的單獨數目。例如，「 $C_{1-3}$ 」包括  $C_{1-3}$ 、 $C_{1-2}$ 、 $C_{2-3}$ 、 $C_1$ 、 $C_2$  和  $C_3$ 。

【0020】 術語「鹵代(halo)」和「鹵素(halogen)」是指選自氟(氟基，F)、氯(氯基，Cl)、溴(溴基，Br)和碘(碘基，I)的原子。

【0021】術語「烷基」當單獨使用或作為較大部分例如「鹵代烷基」、「羧烷基」等的一部分使用時，是指飽和直鏈或支鏈單價烴基，除非另有說明，其具有 1 至 20 個碳原子，例如 C<sub>1-10</sub>、C<sub>1-6</sub> 或 C<sub>1-4</sub>。C<sub>1-6</sub> 烷基包括例如甲基、乙基、丙基(例如正丙基、異丙基)、丁基(例如正丁基、三級丁基、二級丁基、異丁基)、戊基(例如正戊基、3-戊基、戊基(amyl)、新戊基、3-甲基-2-丁基、三級戊基)和己基(例如，正己基)。應理解，當指定時，烷基上的任選取代基可以存在於任何可取代的位置。

【0022】術語「鹵代烷基」包括單、多和全鹵代烷基，其中鹵素獨立地選自氟、氯、溴和碘。

【0023】術語「羧烷基」包括單、多和全羧烷基，其中一個或多個氫原子被 OH 取代。

【0024】術語「烷氧基」是指藉由氧鏈接原子接附的烷基，由-O 烷基表示。非限制性實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基。應理解，當指定時，烷氧基上的任選取代基可以存在於任何可取代的位置上。

【0025】術語「鹵代烷氧基」包括單、多和全鹵代烷氧基，其中鹵素獨立地選自氟、氯、溴和碘。

【0026】除非另有說明，術語「雜芳基」是指含有 1-4 個選自 N、O 和 S 的雜原子的 5-16 員芳族基。在某些情況下，雜芳基中的氮原子可以被季銨化。單環雜芳基包括例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基等。雙環雜芳基包括以下基：其中單環雜芳基環稠合至一個或多

個芳基或雜芳基環。非限制性實例包括吡啶基、苯并噁唑基、苯并側氧基二唑基、噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡啶基、嘧啶基、辛啉基、蔡啶基和蝶啶基。應理解，當指定時，雜芳基上的任選取代基可以存在於任何可取代的位置上，並且包括例如接附雜芳基的位置(在化合價允許的情況下)。

**【0027】** 除非另有說明，否則術語「雜環基」是指含有 1 至 4 個獨立選自 N、O 和 S 的雜原子的 4 至 12 員飽和或部分不飽和雜環。雜環基環可以在任何雜原子或碳原子處接附至其側基，從而形成穩定的結構。雜環基可以是單環或雙環(例如，橋連環、稠合環或螺雙環)。單環飽和或部分不飽和雜環基的實例包括但不限於氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫吡喃基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、哌啶基、噁唑烷基、哌啶基、二噁烷基、二氧戊環基、咪啉基、二氫呋喃基、二氫吡喃基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、二氫嘧啶基、四氫嘧啶基、二氫噁二唑基和二氫異噁唑基。雙環雜環基包括例如與另一個不飽和雜環基團、環烷基、芳基或雜芳基環稠合的不飽和雜環基團，例如苯并間二氧雜環戊烯基、二氫苯并二噁英基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、5-氧雜-2,6-二氮雜螺環基[3.4]辛-6-烯基、6-硫雜-2,7-二氮雜螺[3.4]辛基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基、螺[二氫吡啶-3,3'-吡咯啶]-基、硫苯并二氫吡喃基(thiochromanyl)、7-氮雜螺[3.5]壬基、6-氮雜螺[3.4]辛基等。應理解，當指定時，雜環基上的任選取代基可以存在於任何可取代的位置上，並且包括例如雜環基所接附的位置。

**【0028】** 術語「螺」是指共享一個環原子(例如碳)的兩個環。

**【0029】** 術語「稠合」是指彼此共用兩個相鄰環原子的兩個環。

【0030】術語「橋連」是指彼此共用三個相鄰環原子的兩個環。

【0031】術語「環烷基」是指如本文所述的飽和環狀脂族單環或雙環環系統，除非另有說明，其具有 3 至 10 個碳環原子。單環環烷基包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環庚烯基和環辛基。應理解，當指定時，環烷基或環脂族基團上的任選取代基可以存在於任何可取代的位置上，並且包括例如環烷基所接附的位置。

【0032】術語「任選經取代的」是指指定部分的一個或多個氫可以被適當的取代基取代。除非另有說明，否則「任選經取代的」基團可以在化合價允許的情況下在該基團的每個可取代位置具有適當的取代基。任選的取代基包括但不限於選自氰基(-CN)、鹵素、亞胺基(=NH)、硝基(-NO<sub>2</sub>)、側氧基(=O)、-C(O)R<sup>i</sup>、-C(O)OR<sup>i</sup>、-C(O)NR<sup>ii</sup>R<sup>iii</sup>、-C(O)SR<sup>i</sup>、-C(NR<sup>i</sup>)NR<sup>ii</sup>R<sup>iii</sup>、-C(S)R<sup>i</sup>、-C(S)OR<sup>i</sup>、-C(S)NR<sup>ii</sup>R<sup>iii</sup>、-OR<sup>i</sup>、-OC(O)R<sup>i</sup>、-OC(O)OR<sup>i</sup>、-OC(O)NR<sup>ii</sup>R<sup>iii</sup>、-OC(O)SR<sup>i</sup>、-OC(NR<sup>i</sup>)NR<sup>ii</sup>R<sup>iii</sup>、-OC(S)R<sup>i</sup>、-OC(S)OR<sup>i</sup>、-OC(S)NR<sup>ii</sup>R<sup>iii</sup>、-OP(O)(OR<sup>ii</sup>)OR<sup>iii</sup>、-OS(O)R<sup>i</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>、-OS(O)NR<sup>ii</sup>R<sup>iii</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>ii</sup>R<sup>iii</sup>、-NR<sup>ii</sup>R<sup>iii</sup>、-NR<sup>i</sup>C(O)R<sup>iv</sup>、-NR<sup>i</sup>C(O)OR<sup>iv</sup>、-NR<sup>i</sup>C(O)NR<sup>ii</sup>R<sup>iii</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)SR<sup>iv</sup>、-NR<sup>i</sup>C(NR<sup>iv</sup>)NR<sup>ii</sup>R<sup>iii</sup>、-NR<sup>i</sup>C(S)R<sup>iv</sup>、-NR<sup>i</sup>C(S)OR<sup>iv</sup>、-NR<sup>i</sup>C(S)NR<sup>ii</sup>R<sup>iii</sup>、-NR<sup>i</sup>S(O)R<sup>iv</sup>、-NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>iv</sup>、-NR<sup>i</sup>S(O)NR<sup>ii</sup>R<sup>iii</sup>、-NR<sup>i</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>ii</sup>R<sup>iv</sup>、-SR<sup>i</sup>、-S(O)R<sup>i</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>、-S(O)NR<sup>ii</sup>R<sup>iv</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>ii</sup>R<sup>iv</sup>、烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環基，其中所述烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基和雜環基各自進一步任選地經一個或多個，在一實施方案中，一、二、三或四個取代基 Q<sup>a</sup> 取代，其中每個 R<sup>i</sup>、R<sup>ii</sup>、R<sup>iii</sup> 和 R<sup>iv</sup> 獨立地是烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，其各自任選地經一個或多個，在一實施方案中，一、二、三、或四個取代基 Q<sup>a</sup> 取代或

$R^{ii}$  和  $R^{iii}$  與它們所接附的 N 原子一起形成任選經一個或多個，在一實施方案中，一、二、三或四個取代基  $Q^a$  取代的雜環基，其中每個  $Q^a$  獨立地選自氰基、鹵素、亞胺基、硝基、側氧基、烷基、雜烷基、烯基、炔基、環烷基、 $C_{6-14}$  芳基、雜芳基，雜環基、 $-C(O)R^v$ 、 $-C(O)OR^v$ 、 $-C(O)NR^{vi}R^{vii}$ 、 $-C(O)SR^v$ 、 $-C(NR^v)NR^{vi}R^{vii}$ 、 $-C(S)R^v$ 、 $-C(S)OR^v$ 、 $-C(S)NR^{vi}R^{vii}$ 、 $-OR^v$ 、 $-OC(O)R^v$ 、 $-OC(O)OR^v$ 、 $-OC(O)NR^{vi}R^{vii}$ 、 $-OC(O)SR^v$ 、 $-OC(NR^v)NR^{vi}R^{vii}$ 、 $-OC(S)R^v$ 、 $-OC(S)OR^v$ 、 $-OC(S)NR^{vi}R^{vii}$ 、 $-OP(O)(OR^v)OR^{vi}$ 、 $-OS(O)R^v$ 、 $-OS(O)_2R^v$ 、 $-OS(O)NR^{vi}R^{vii}$ 、 $-OS(O)_2NR^{vi}R^{vii}$ 、 $-NR^{vi}R^{vii}$ 、 $-NR^vC(O)R^{viii}$ 、 $-NR^vC(O)OR^{vi}$ 、 $-NR^vC(O)NR^{vi}R^{vii}$ 、 $-NR^vC(O)SR^{vi}$ 、 $-NR^vC(NR^{viii})NR^{vi}R^{vii}$ 、 $-NR^vC(S)R^{viii}$ 、 $-NR^vC(S)OR^{vi}$ 、 $-NR^vC(S)NR^{vi}R^{vii}$ 、 $-NR^vS(O)R^{viii}$ 、 $-NR^vS(O)_2R^{viii}$ 、 $-NR^vS(O)NR^{vi}R^{vii}$ 、 $-NR^vS(O)_2NR^{vi}R^{vii}$ 、 $-SR^v$ 、 $-S(O)R^v$ 、 $-S(O)_2R^v$ 、 $-S(O)NR^{vi}R^{vii}$  和  $-S(O)_2NR^{vi}R^{vii}$ ；其中每個  $R^v$ 、 $R^{vi}$ 、 $R^{vii}$  和  $R^{viii}$  獨立地是烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或雜環基；或(iii)  $R^{vi}$  和  $R^{vii}$  與它們所接附的 N 原子一起形成雜環基。

**【0033】** 除非另有說明，否則術語「化合物」是指本文所述的任何異雙官能化合物。在某些方面，當指定時，揭露的化合物上的一個或多個氫原子可以被氘取代。與等效的「未氘化」化合物相比，此類氘化化合物可具有一種或多種改善的藥物動力學或藥效學特性(例如，更長的半衰期)。

**【0034】** 本文所描述的一種或多種化合物可以以各種互變異構形式存在並且是本揭露的一部分。術語「互變異構體(tautomers)」或「互變異構體的(tautomeric)」是指由至少一種氫原子形式遷移和至少一種化合價變化產生的兩種或更多種可相互轉化的化合物/取代基。明確包括此類化合物的所有此類異構



形式。因此，當本文的化合物由本文的結構式表示或由本文的化學名稱指定時，此結構式涵蓋該化合物可能存在的所有互變異構形式。

**【0035】** 具有一個或多個手性中心的化合物可以多種立體異構形式存在。立體異構體是僅空間排列不同的化合物。立體異構體包括所有非對映體、對映體和差向異構體形式以及外消旋體和其等的混合物。「幾何異構體」是指取代基相對於碳-碳雙鍵、環烷基環或橋聯雙環體系的取向不同的異構體。碳-碳雙鍵每一側的原子(除 H 之外)可以是 E (取代基位於碳-碳雙鍵的相對側)或 Z (取代基位於同一側)構型。「順式」是指取代基位於環的同一側，而「反式」是指取代基位於環的相對側。

**【0036】** 當具有一個或多個手性中心的化合物中的手性中心處的立體化學構型由其化學名稱(例如，其中該構型在化學名稱中由“R”或“S”表示)或結構(例如，構型由「楔形」鍵表示)描述時，所表示的構型相對於相反構型的富集大於 50%、60%、70%、80%、90%、99%或 99.9%。「指定構型相對於相反構型的富集度」是莫耳百分比，且藉由將手性中心處具有指定立體化學構型的化合物的數量除以混合物中具有相同或相反立體化學構型的所有化合物的總數來確定。

**【0037】** 當以名稱或結構描述幾何異構體時，所指示的異構體相對於相反異構體的富集大於 50%、60%、70%、80%、90%、99%或 99.9%。「指定異構體相對於相反異構體的富集度」是莫耳百分比，並且藉由將具有指定幾何構型的化合物的數量除以混合物中具有相同或相反幾何構型的所有化合物的總數來確定。

**【0038】** 當所揭露的化合物藉由結構命名或描述而不指明立體化學時，應理解，該名稱或結構涵蓋可能的立體異構體或幾何異構體中的一種而不含其他，

或涵蓋立體異構體或幾何異構體的混合。「R\*」和「S\*」表示一個或多個手性碳原子周圍取代基的相對構型，即該化合物是單一對映體，但絕對構型未知。

【0039】術語「受試者」和「患者」可以互換使用，並且是指需要治療的哺乳動物，例如伴侶動物(如狗、貓等)、農場動物(如牛、豬、馬、綿羊、山羊等)和實驗動物(如大鼠、小鼠、豚鼠等)。通常，受試者是需要治療的人。

【0040】術語「抑制(inhibit、inhibition 或 inhibiting)」包括生物活性或過程的基線活性的降低。

【0041】如本文所用，術語「治療」是指逆轉、減輕、延遲疾病或失調或其一種或多種症狀的發作或進展，如在此描述。在某些方面，可以在一種或多種症狀出現後進行治療，即治療性治療。在其他方面，可以在沒有症狀的情況下進行治療。例如，可以在症狀出現之前對易感個體進行治療(例如，根據症狀病史和/或根據暴露於特定生物體或其他易感因素)，即預防性治療。症狀緩解後也可以繼續治療，例如延緩復發。

【0042】術語「藥學上可接受的載體」是指不破壞與其配製的化合物的藥理活性的無毒載體、佐劑或媒介物。可用於本文所述的組成物中的藥學上可接受的載體、佐劑或媒介物包括但不限於離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白如人血清白蛋白、緩衝物質如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠體二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮，纖維素基物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

【0043】對於在藥物中的使用，本文所描述的化合物的鹽是指無毒的「藥學上可接受的鹽」。藥學上可接受的鹽形式包括藥學上可接受的酸性/陰離子或鹼性/陽離子鹽。本文所述化合物的適當的藥學上可接受的酸加成鹽包括例如無機酸(例如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硝酸和硫酸)和有機酸(例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、甲磺酸和對甲苯磺酸)的鹽。具有酸性基團例如羧酸的本教示的化合物可以與藥學上可接受的鹼形成藥學上可接受的鹽。適當的藥學上可接受的鹼性鹽包括例如銨鹽、鹼金屬鹽(例如鈉鹽和鉀鹽)和鹼土金屬鹽(例如鎂鹽和鈣鹽)。具有季銨基的化合物還含有抗衡陰離子，如氯離子、溴離子、碘離子、乙酸根、高氯酸根等。此類鹽的其他例子包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、苯甲酸鹽以及具有胺基酸例如麩胺酸的鹽。

【0044】本文所述化合物的術語「有效量」和「治療有效量」是指足以在受試者中誘導特定反應的量，例如，以在本文所述病症的治療中提供治療益處。本揭露的化合物或其藥學上可接受的鹽的治療有效量可以根據預期應用(體外或體內)、受試者和所治療的疾病病症而變化，例如受試者的體重和年齡、疾病病症的嚴重程度、給藥方式等。本文所述的化合物和化合物的藥學上可接受的鹽的治療有效量或劑量可以藉由常規方法例如建模、劑量遞增研究或臨床試驗，並藉由考慮因素例如給藥的模式或途徑或藥物傳遞、化合物或鹽的藥物動力學、疾病或失調的嚴重性和病程、受試者先前或正在進行的治療、受試者的健康狀況和對藥物的反應以及治療醫生的判斷來確定。用於受試者的劑量的說明性實例在約 0.001mg 至約 1000mg 化合物的範圍內(每天，以單一或分開的劑量單位(例如，BID、TID、QID))。

【0045】術語「病症」、「疾病」和「失調」在本文中可互換使用，並且是指對受試者的全部或部分的結構或功能產生負面影響的異常病症，並且該異常病症不是直接由於任何外部損傷造成的。在一些實施方案中，疾病是與一種或多種特定徵兆和症狀相關的醫學病症、疾病或不適。

【0046】術語「給藥 (administer、administering 和“administration)」是指提供、植入、吸收、攝取、注射、吸入或以其他方式將本文所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或藥物組成物引入受試者之中或之上。

【0047】術語「泛蛋白鏈接酶」是指促進一個或多個泛素蛋白轉移至特定底物蛋白的蛋白質家族。添加幾個泛素的鏈(多聚泛素化)可靶向底物蛋白進行降解。例如，cereblon 是一種 E3 泛蛋白鏈接酶，單獨使用或與 E2 泛素綴合酶組合，最終可以導致四個泛素的鏈接附到目標蛋白的離胺酸殘基上，從而靶向蛋白質用於被蛋白酶體降解。泛蛋白鏈接酶參與多泛素化，使得第一個泛素接附到目標蛋白上的離胺酸上；第二個泛素接附在第一個泛素上；第三個接附到第二個，且第四個接附到第三個。這種多聚泛素化標記蛋白質用於被蛋白酶體降解。

【0048】除非另有說明，否則術語「RAF」包括野生型 RAF 和因此的突變形式。

【0049】「RAF 相關病症」是指響應於 RAF 的調節的病症，例如透過降解 RAF 蛋白(例如，B-RAF)來調節的病症。RAF(例如，B-RAF)相關病症可能由蛋白質表現、過度表現、突變、錯誤折疊或失調(例如，患者中表達的蛋白質量升高)引起。

### 3. 化合物和組成物

【0050】 在第二實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的  $R_{PTM2}$  選自氫、鹵素、鹵代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基和鹵代  $C_{1-4}$  烷氧基； $R_{PTM3}$  選自  $C_{1-4}$  烷基、鹵代  $C_{1-4}$  烷基、氰基  $C_{1-4}$  烷基、羥基  $C_{1-4}$  烷基、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)、 $-N(C_{1-4}$  烷基)<sub>2</sub>、環烷基和雜環基，其中所述環烷基和雜環基各自任選地經 1 至 3 個選自鹵素、側氧基、 $C_{1-4}$  烷基、鹵代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵代  $C_{1-4}$  烷氧基和氰基的基團取代； $R^4$  和  $R^5$  各自獨立地為氫或  $C_{1-4}$  烷基； $R^w$  和  $R^x$  各自獨立選自鹵素、 $C_{1-4}$  烷基、鹵代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、鹵代  $C_{1-4}$  烷氧基、氰基、OH、 $-NH(C_{1-4}$  烷基)和 $-NH(C_{1-4}$  烷基)<sub>2</sub>；且  $R^y$  和  $R^z$  各自獨立地為氫或  $C_{1-4}$  烷基，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 所述。

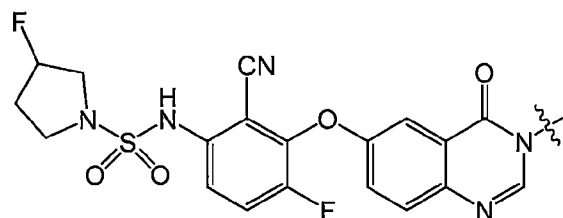
【0051】 在第三實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的 X 是 O，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二實施方案所述。

【0052】 在第四實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的  $R_{PTM1}$  是氰基，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二或第三實施方案所述。或者，作為第四實施方案的一部分，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的  $R_{PTM1}$  是氰基、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、F 或 Cl，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二或第三實施方案所述。

【0053】 在第五實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的  $R_{PTM2}$  是鹵素，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第四實施方案中任一者所述。或者，作為第五實施方案的一部分，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的  $R_{PTM2}$  是氟，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第四實施方案中任一者所述。

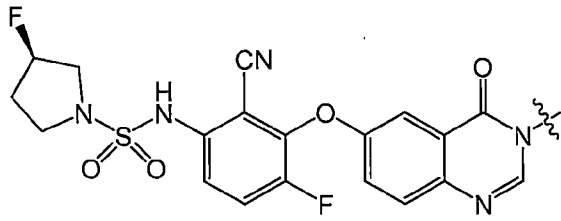
【0054】在第六實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的  $R_{PTM3}$  是任選地經 1 至 3 個選自鹵素、側氧基、 $C_{1-6}$  烷基、鹵代  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵代  $C_{1-6}$  烷氧基和氰基的基團取代的雜環基，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第五實施方案中任一者所述。或者，作為第六實施方案的一部分，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的  $R_{PTM3}$  是任選地經 1 至 3 個選自鹵素、側氧基、 $C_{1-6}$  烷基、鹵代  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵代  $C_{1-6}$  烷氧基和氰基的基團取代的 N-鏈接雜環基，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第五實施方案中任一者所述。或者，作為第六實施方案的一部分，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的  $R_{PTM3}$  是任選地經 1 至 3 個選自鹵素、側氧基、 $C_{1-6}$  烷基、鹵代  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵代  $C_{1-6}$  烷氧基和氰基的基團取代的吡咯啉基，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第五實施方案中任一者所述。在另一個替代方案中，作為第六實施方案的一部分，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的  $R_{PTM3}$  是任選地經 1 至 3 個鹵素取代的吡咯啉基，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 以及第二至第五實施方案中任一者所述。

【0055】在第七實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的 PTM 由以下化學結構表示：



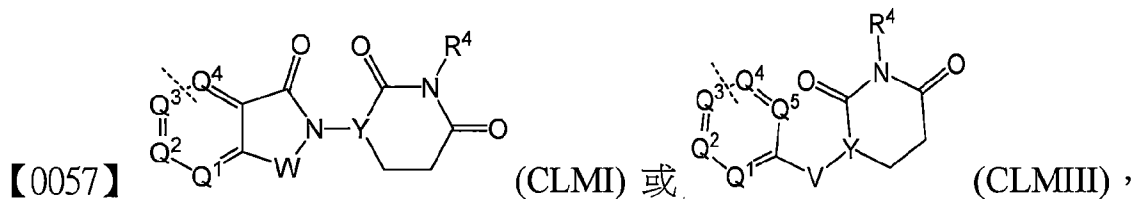
，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和

第二至第六實施方案中任一者所述。或者，作為第七實施方案的一部分，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的 PTM 由以下化學結構表示：

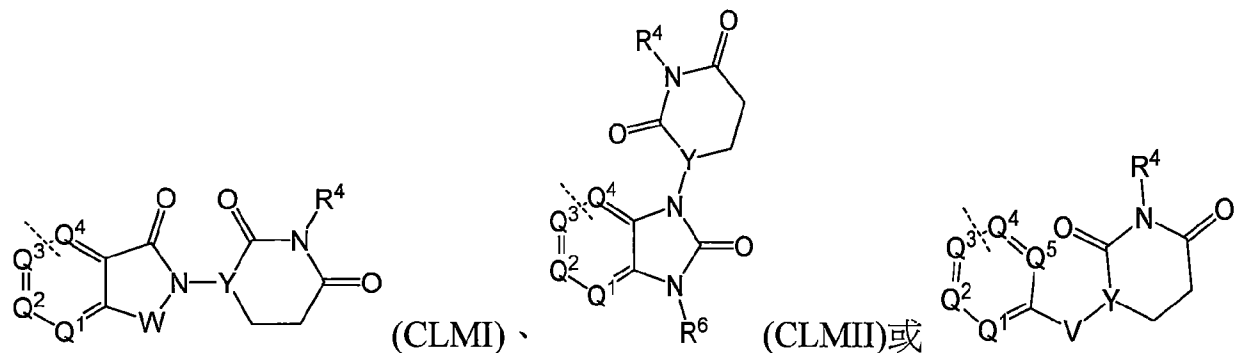


，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第六實施方案中任一者所述。

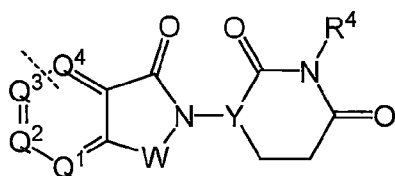
【0056】 在第八實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的 CLM 由以下化學結構表示：



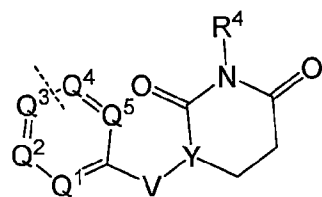
其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第七實施方案中任一者所述。或者，作為第八實施方案的一部分，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的 CLM 由以下化學結構表示：



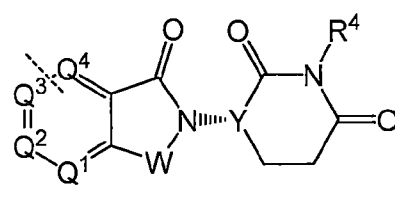
其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第七實施方案中任一者所述。或者，作為第八實施方案的一部分，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的 CLM 由以下化學結構表示：



(CLMI), 其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第七實施方案中任一者所述。或者, 作為第八實施方案的一部分, 具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的 CLM 由以下化學結構表示:



(CLMIII), 其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第七實施方案中任一者所述。或者, 作為第八實施方案的一部分, 具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的 CLM 由以下化學結構表示:



(CLMI'), 其中 Y 為 CH, 其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第七實施方案中任一者所述。

【0058】 在第九個實施例中, 具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的  $R^4$  是氫, 其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第八實施方案中任一者所述。

【0059】 在第十實施方案中, 具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的 Y 是 CH, 其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第九實施方案中任一者所述。

【0060】 在第十一實施方案中, 具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的  $R^y$  和  $R^z$  各自是氫, 其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第十實施方案中任一者所述。



【0061】 在第十二實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的  $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  各自獨立地是 CH 或  $CR^w$ ，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第十一實施方案中任一者所述。

【0062】 在第十三實施方案中，對於由化學結構 CLMI 和 CLMIII 表示的 CLM， $Q^3$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  各自是 CH，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第十二實施方案中任一者所述。

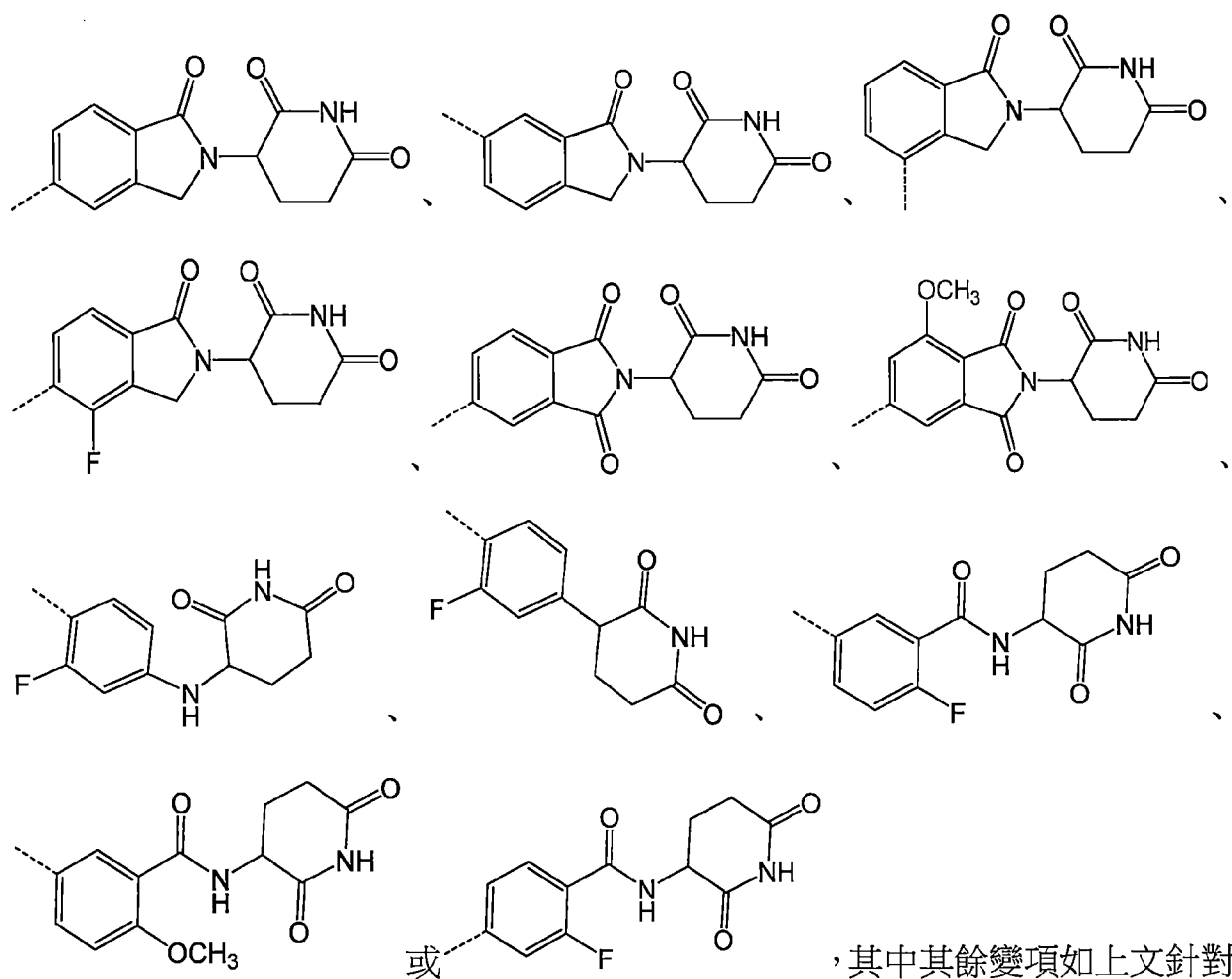
【0063】 在第十四實施方案中，對於由化學結構 CLMIII 表示的 CLM， $Q^1$  和  $Q^2$  各自是  $CR^w$ ，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第十三實施方案中任一者所述。在替代的第十四實施方案中，對於由化學結構 CLMIII 表示的 CLM， $Q^1$  是 CH 且  $Q^2$  是  $CR^w$ ，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第十三實施方案中任一者所述。

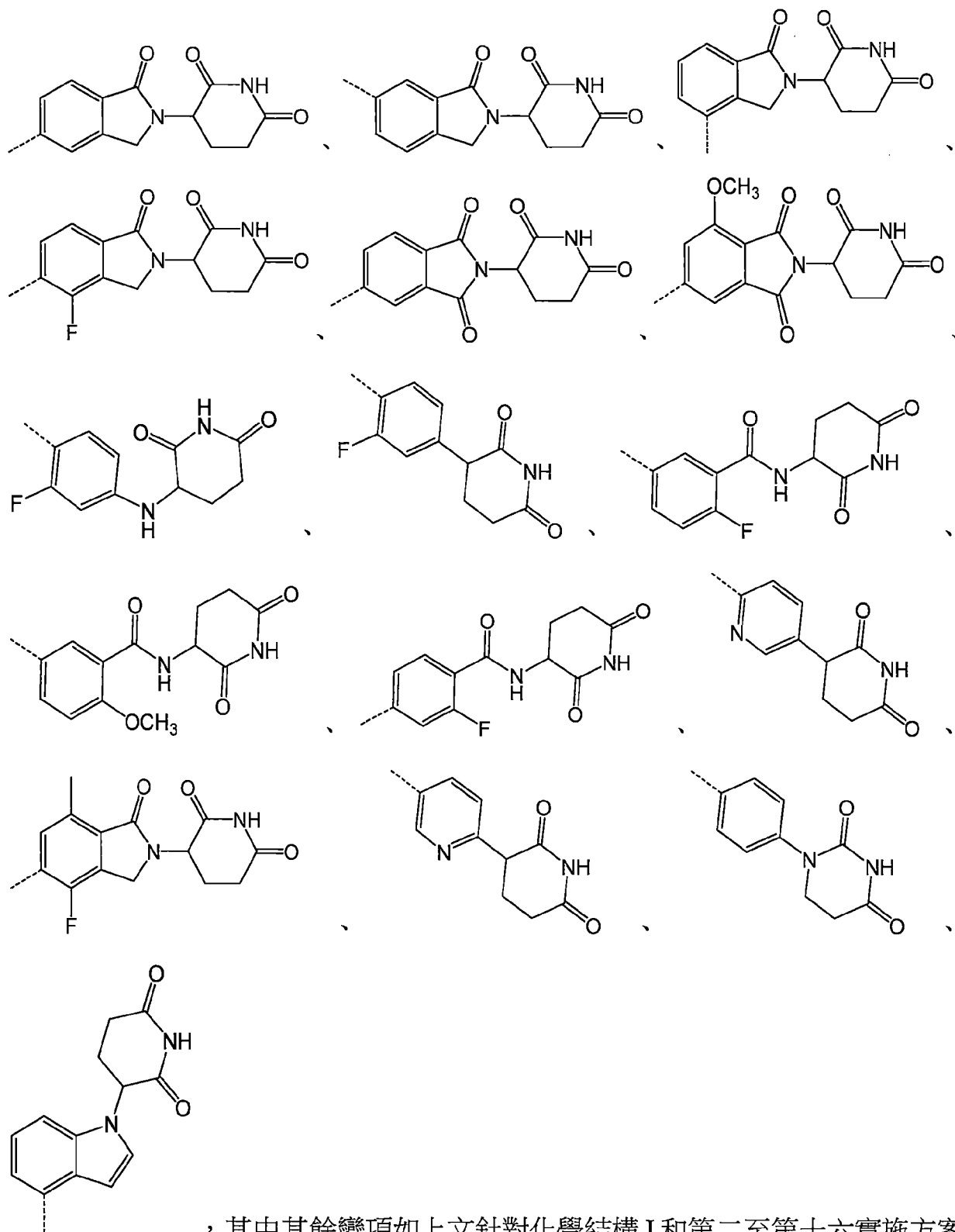
【0064】 在第十五實施例中，對於由化學結構 CLMI 表示的 CLM， $Q^1$  是  $CR^w$  且  $Q^2$  是 CH，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第十四實施方案中任一者所述。在替代方案中，作為第十五實施方案的一部分，對於由化學結構 CLMI 表示的 CLM， $Q^1$  是 CH 且  $Q^2$  是  $CR^w$ ，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第十四實施方案中的任一者所述。或者，作為第十五實施方案的一部分，對於由化學結構 CLMII 表示的 CLM， $Q^1$ 、 $Q^2$  和  $Q^3$  是 CH 並且  $Q^4$  是  $CR^w$ ，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第十四實施方案中任一者所述。

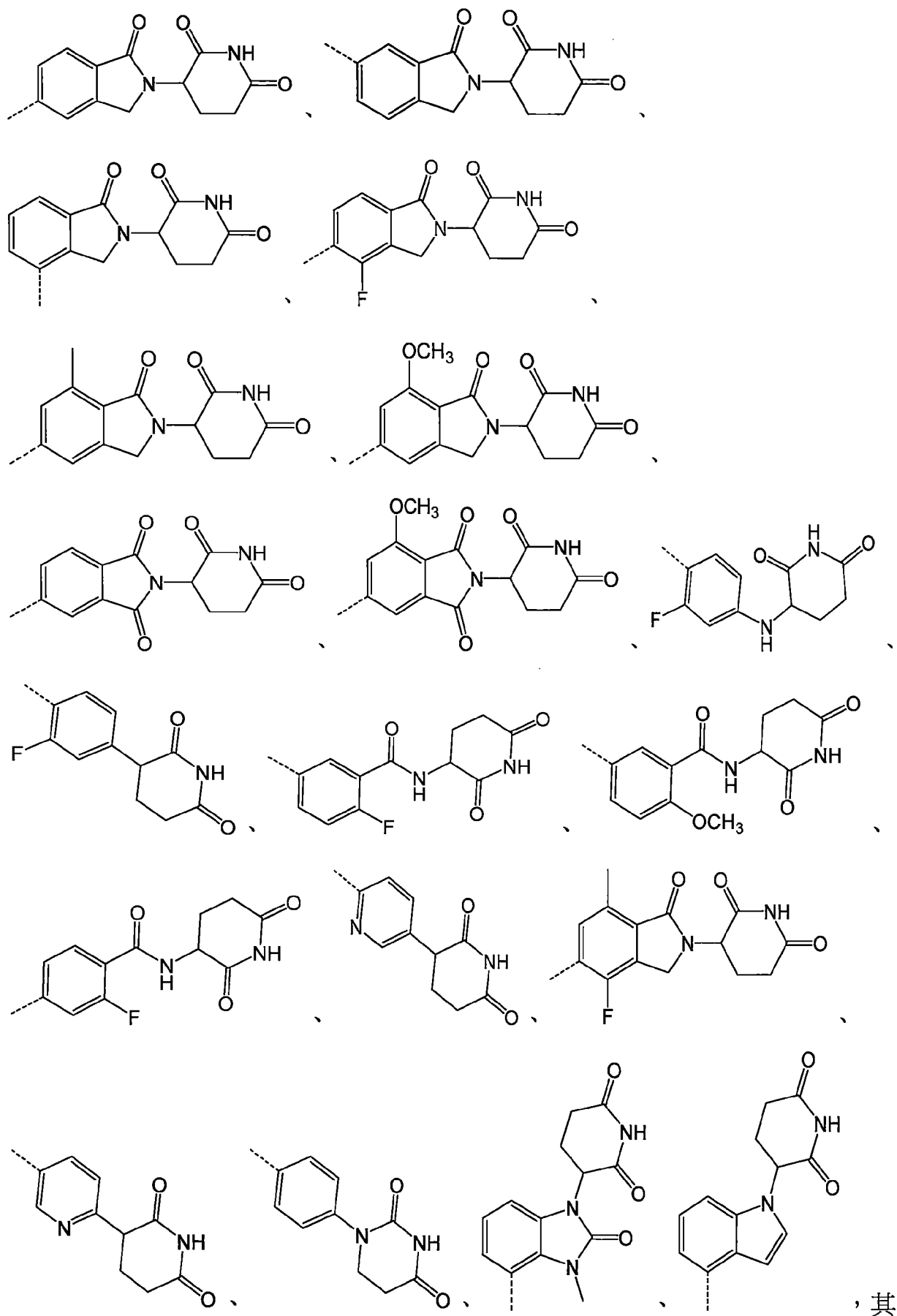
【0065】 在第十六實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的  $R^w$  選自鹵素和  $C_{1-4}$  烷氧基，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第十五實施方案中任一者所述。或者，作為第十六實施方案的一部分，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的  $R^w$  選自鹵素、 $C_{1-4}$  烷基和  $C_{1-}$

4 烷氧基，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第十五實施方案中任一者所述。

【0066】 在第十七實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的 CLM 由以下化學結構表示：



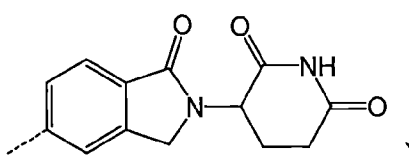
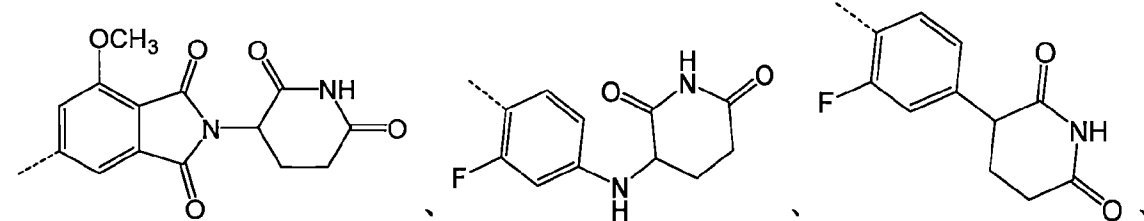
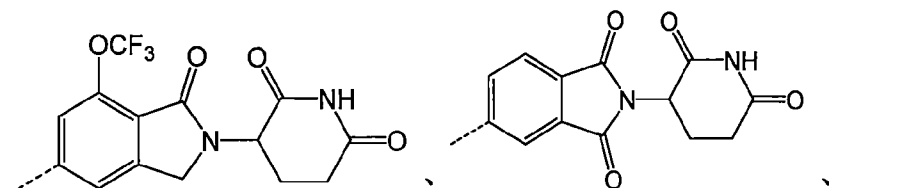
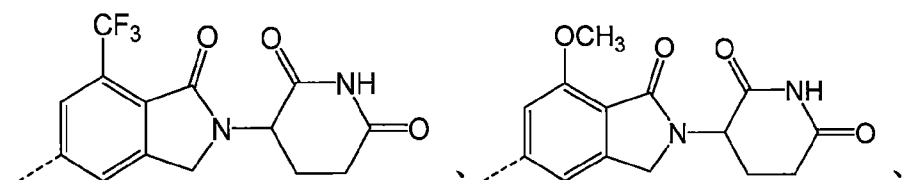
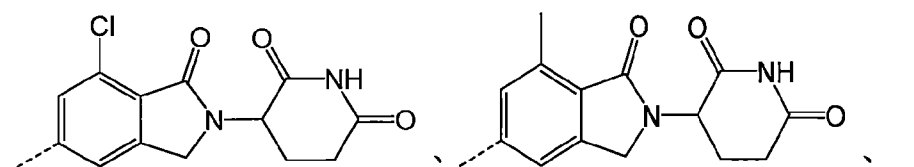
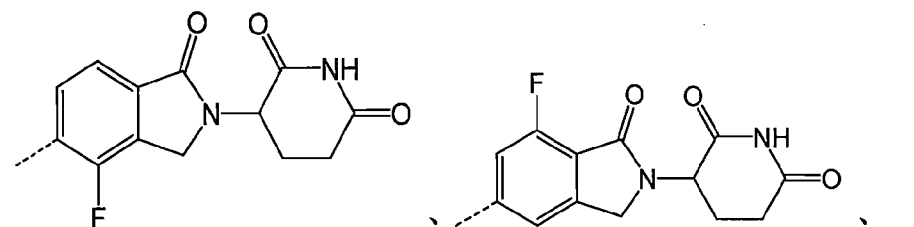
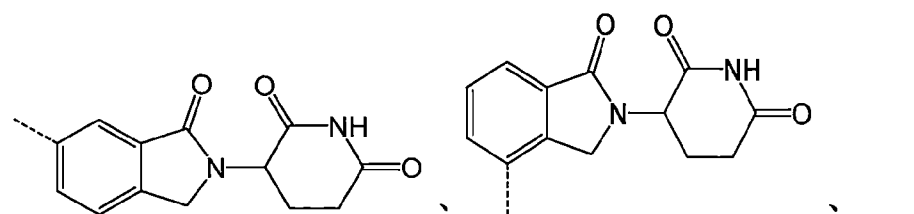


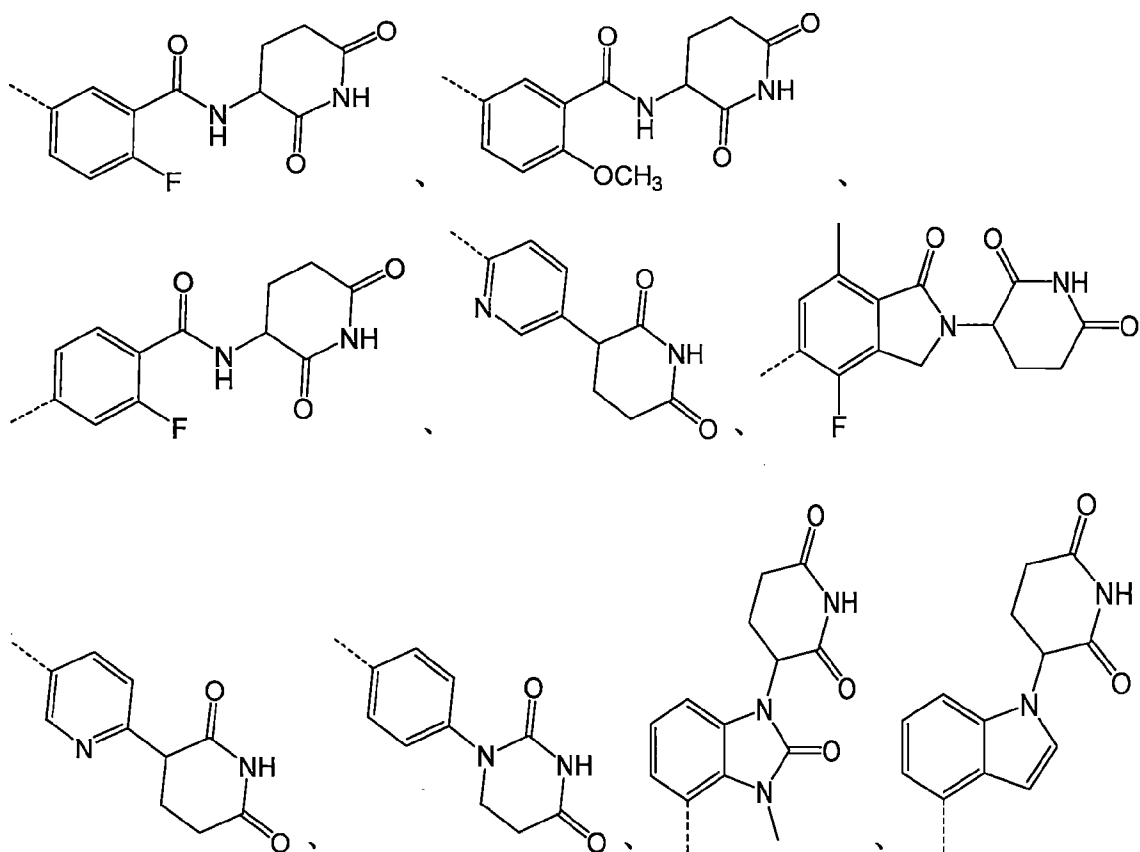


, 其

中其餘變項如上文針對化學結構 I 和第二至第十六實施方案中任一者所述。在替代的第十七實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中

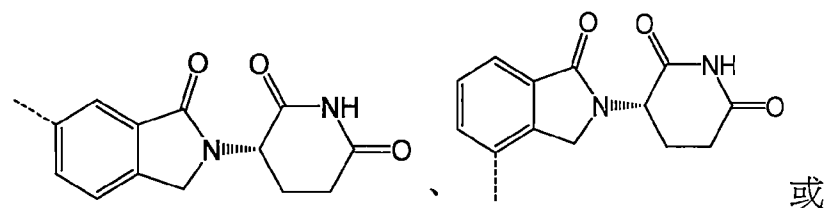
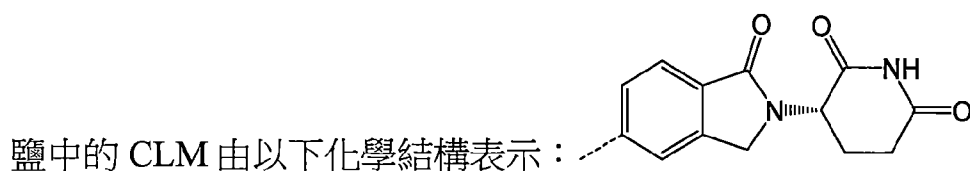
的 CLM 由以下化學結構表示：

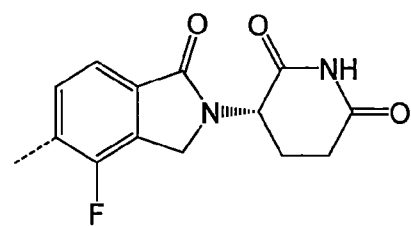


，其

中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第十六實施方案中任一者所述。在另一替代的第十七實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的

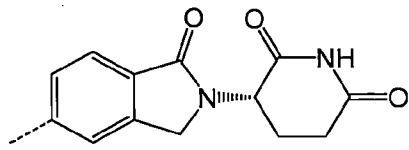


或

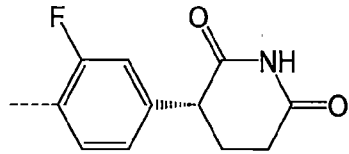


，其中其餘變項如上文針對化學結構 I 和第二至第十六實施方案中任一者所述。在另一替代的第十七實施方案中，具有化學結構 I

的化合物或其藥學上可接受的鹽中的 CLM 由以下化學結構表示：

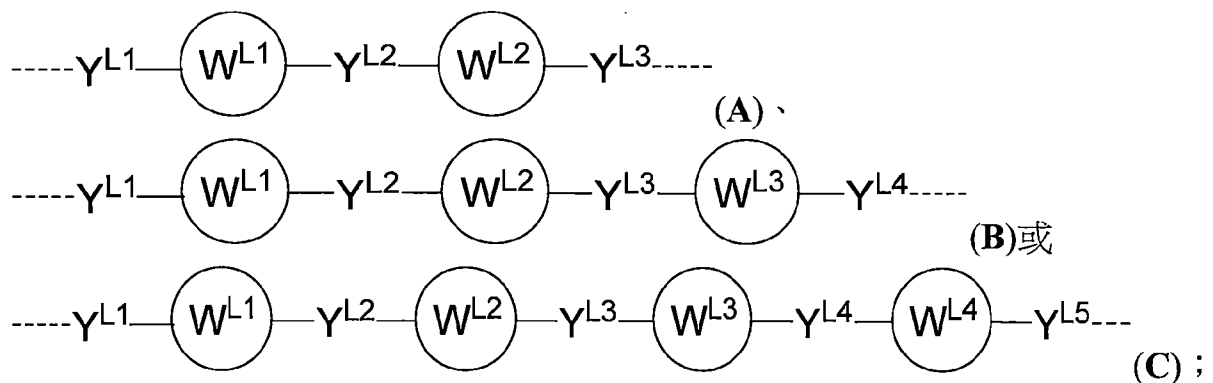


，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第十六實施方案中任一者所述。在另一替代的第十七實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的 CLM 由以下化學結構表示：



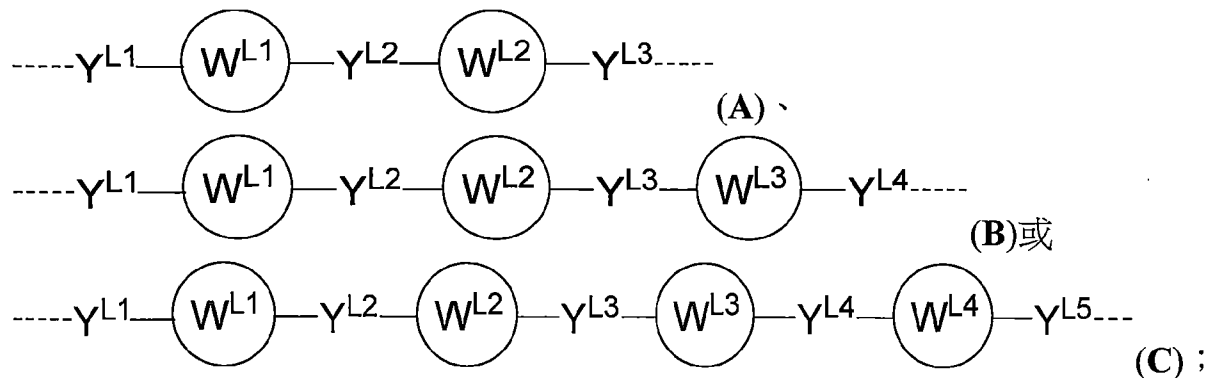
，其中其餘變項如上文針對化學結構 I 和第二至第十六實施方案中任一者所述。

【0067】 在第十八實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的化學鏈接部分(L)由化學結構 A、B 或 C 表示：

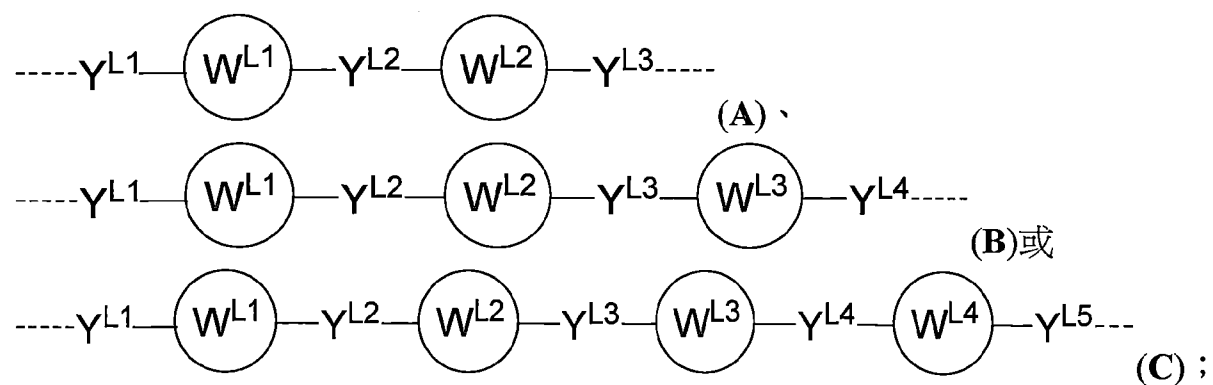


其中：Y<sup>L1</sup>、Y<sup>L2</sup>、Y<sup>L3</sup>、Y<sup>L4</sup>和 Y<sup>L5</sup> 各自獨立地不存在或選自 O、NH、N(C<sub>1-4</sub>烷基)和任選經取代的 C<sub>1-6</sub> 伸烷基，其中所述 C<sub>1-6</sub> 伸烷基還可以任選地被一個或多個 O、NH 和 N(C<sub>1-4</sub>烷基)間隔，且其中所述 C<sub>1-6</sub> 伸烷基的同一碳上的兩個氫可以一起形成側氧基；W<sup>L1</sup>、W<sup>L2</sup>、W<sup>L3</sup>和 W<sup>L4</sup> 各自獨立地選自苯基、雜環基、雜芳基和環烷基，它們各自任選地經取代，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第十七實施方案中任一者所述。在替代的第十八實施方案中，具有化學結構 I

的化合物或其藥學上可接受的鹽中的化學鏈接部分(L)由化學結構 A、B 或 C 表示：



其中：Y<sup>L1</sup>、Y<sup>L2</sup>、Y<sup>L3</sup>、Y<sup>L4</sup> 和 Y<sup>L5</sup> 各自獨立地不存在或選自 O、NH、N(C<sub>1-4</sub> 烷基) 和任選經取代的 C<sub>1-6</sub> 伸烷基，其中所述 C<sub>1-6</sub> 伸烷基也可以任選地被一個或多個 O、NH 和 N(C<sub>1-4</sub> 烷基) 間隔，且其中所述 C<sub>1-6</sub> 伸烷基的相同碳上的兩個氫可以一起形成側氧基或 C<sub>3-6</sub> 環烷基；且 W<sup>L1</sup>、W<sup>L2</sup>、W<sup>L3</sup> 和 W<sup>L4</sup> 各自獨立地選自苯基、雜環基、雜芳基和環烷基，它們各自任選地經取代，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第十七實施方案中任一者所述。在替代的第十八實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的化學鏈接部分(L)由化學結構 A、B 或 C 表示：



其中：Y<sup>L1</sup>、Y<sup>L2</sup>、Y<sup>L3</sup>、Y<sup>L4</sup> 和 Y<sup>L5</sup> 各自獨立地不存在或選自 O、NH、N(C<sub>1-4</sub> 烷基) 和任選經取代的 C<sub>1-6</sub> 伸烷基，其中所述 C<sub>1-6</sub> 伸烷基也可以任選地被一個或多個 O、NH 和 NR<sup>NY</sup> 間隔，並且其中所述 C<sub>1-6</sub> 伸烷基的同一碳上的兩個氫可以一起



形成側氧基或 C<sub>3-6</sub>環烷基；R<sup>NY</sup>是任選經 C<sub>1-3</sub>烷基或側氧基取代的 C<sub>1-4</sub>烷基；且 W<sup>L1</sup>、W<sup>L2</sup>、W<sup>L3</sup>和 W<sup>L4</sup>各自獨立地選自苯基、雜環基、雜芳基和環烷基，它們各自任選地經取代，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第十七實施方案中任一者所述。

【0068】在第十九實施方案中，化學結構 A、B 或 C 中的 Y<sup>L1</sup>、Y<sup>L2</sup>、Y<sup>L3</sup>、Y<sup>L4</sup>和 Y<sup>L5</sup>各自獨立地不存在或選自 O、NH、N(C<sub>1-4</sub>烷基)和 C<sub>1-6</sub>伸烷基，任選地被一個或多個 O、NH 和 N(C<sub>1-4</sub>烷基)間隔，且其中所述 C<sub>1-6</sub>伸烷基的相同碳上的兩個氫可以一起形成側氧基；W<sup>L1</sup>、W<sup>L2</sup>、W<sup>L3</sup>和 W<sup>L4</sup>各自獨立地選自苯基、雜環基、雜芳基和環烷基，它們各自任選地經 1 至 4 個選自 R<sup>M</sup>的基團取代；且 R<sup>M</sup>選自鹵素、OH、氰基、氧代、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>鹵代烷基、C<sub>1-4</sub>羥烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基和 C<sub>1-4</sub>鹵代烷氧基，其中其餘變數如上文化學結構 I 和第二至第十八實施方案中的任一者所述。在第十九實施方案中，化學結構 A、B 或 C 中的 Y<sup>L1</sup>、Y<sup>L2</sup>、Y<sup>L3</sup>、Y<sup>L4</sup>和 Y<sup>L5</sup>各自獨立地不存在或選自 O、NH、N(C<sub>1-4</sub>烷基)和 C<sub>1-6</sub>伸烷基，且 C<sub>1-6</sub>伸烷基任選地經一個或多個 O、NH 和 N(C<sub>1-4</sub>烷基)間隔，且其中所述 C<sub>1-6</sub>伸烷基的相同碳上的兩個氫可以一起形成側氧基或 C<sub>3-4</sub>環烷基；W<sup>L1</sup>、W<sup>L2</sup>、W<sup>L3</sup>和 W<sup>L4</sup>各自獨立地選自苯基、雜環基、雜芳基和環烷基，它們各自任選地經 1 至 4 個選自 R<sup>M</sup>的基團取代；且 R<sup>M</sup>選自鹵素、OH、氰基、側氧基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>鹵代烷基、C<sub>1-4</sub>羥烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基和 C<sub>1-4</sub>鹵代烷氧基，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第十八實施方案中任一者所述。

【0069】在第二十實施方案中，化學結構 A、B 或 C 中的 Y<sup>L1</sup>不存在，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第十九實施方案中任一者所述。

【0070】 在第二十一實施方案中，化學結構 A、B 或 C 中的  $W^{L1}$  選自苯基、4-至 7-員雜環基和 5-至 7-員雜芳基，其各自任選地經 1 至 3 個選自  $R^M$  的基團取代，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第二十實施方案中任一者所述。或者，作為第二十一實施方案的一部分，化學結構 A、B 或 C 中的  $W^{L1}$  選自苯基、4 至 7 員雜環基和 5 至 10 員雜芳基，其各自任選地經 1 至 3 個選自  $R^M$  的基團取代，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第二十實施方案中任一者所述。或者，作為第二十一實施方案的一部分，化學結構 A、B 或 C 中的  $W^{L1}$  選自苯基、哌啶基、吡啶基和嘧啶基，其各自任選地經 1 至 3 個選自  $R^M$  的基團取代，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第二十實施方案中任一者所述。在替代的第二十一實施方案中，化學結構 A、B 或 C 中的  $W^{L1}$  選自吡唑基、噁吩基、苯基、哌啶基、吡啶基、噻吡基、吡吡基和嘧啶基，其各自任選地經 1 至 3 個選自  $R^M$  的基團取代，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第二十實施方案中任一者所述。或者，作為第二十一實施方案的一部分，化學結構 A、B 或 C 中的  $W^{L1}$  選自吡唑基、噁吩基、苯基、哌啶基、吡啶基、1-氧雜-8-氮雜螺 [4.5]癸基、噻吡基、吡吡基、和嘧啶基，其各自任選地經 1 至 3 個選自  $R^M$  的基團取代，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第二十實施方案中任一者所述。

【0071】 在第二十二實施方案中，化學結構 A、B 或 C 中的  $Y^{L2}$  不存在或選自 NH 和  $C_{1-6}$  伸烷基，其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第二十一實施方案中任一者所述。在替代的第二十二實施方案中，化學結構 A、B 或 C 中的  $Y^{L2}$  不存在或選自 NH 和  $C_{1-6}$  伸烷基，其中所述  $C_{1-6}$  伸烷基的相同碳上的兩個

氫可以一起構成形成 C<sub>3-4</sub> 環烷基，並且其中其餘變數如上文針對化學結構 I 和第二至第二十一實施方案中任一者所述。

【0072】 在第二十三實施方案中，化學結構 A、B 或 C 中的 W<sup>L2</sup> 選自 4-至 11-員雜環基和環烷基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R<sup>M</sup> 的基團取代，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十二實施方案中任一者所述。或者，作為第二十三實施方案的一部分，化學結構 A、B 或 C 中的 W<sup>L2</sup> 選自哌啶基、哌啉基、氮雜環丁烷基、咪啉基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基、3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、環丁基和環己基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R<sup>M</sup> 的基團取代，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十二實施方案中任一者所述。在替代的第二十三實施方案中，化學結構 A、B 或 C 中的 W<sup>L2</sup> 選自吡咯烷基、哌啶基、哌啉基、氮雜環丁烷基、咪啉基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基、3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、環丁基和環己基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R<sup>M</sup> 的基團取代，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十二實施方案中任一者所述。在替代的第二十三實施方案中，化學結構 A、B 或 C 中的 W<sup>L2</sup> 選自吡咯啶基、哌啶基、哌啉基、吡咯啶基、氮雜環丁基、咪啉基、7-氮雜螺[3.5]壬基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基、3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、環丁基和環己基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R<sup>M</sup> 的基團取代，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十二實施方案中任一者所述。

【0073】 在第二十四實施方案中，化學結構 A、B 或 C 中的 Y<sup>L3</sup> 不存在或選自 O 和 C<sub>1-6</sub> 伸烷基，其中所述 C<sub>1-6</sub> 伸烷基可任選地被 O、NH 和 N(C<sub>1-4</sub> 烷基)間

隔，且其中所述 C<sub>1-6</sub> 伸烷基的相同碳上的兩個氫可以一起形成側氧基，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十三實施方案中任一者所述。

【0074】 在第二十五實施方案中，化學結構 A、B 或 C 中的 W<sup>L3</sup> 選自 4-至 7-員雜環基、環烷基及 5-至 7-員雜芳基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R<sup>M</sup> 的基團取代，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十四實施方案中任一者所述。在替代的第二十五實施方案中，化學結構 A、B 或 C 中的 W<sup>L3</sup> 選自 4-至 11-員雜環基、環烷基及 5-至 7-員雜芳基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R<sup>M</sup> 的基團取代，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十四實施方案中任一者所述。或者，作為第二十五實施方案的一部分，化學結構 A、B 或 C 中的 W<sup>L3</sup> 選自哌啶基、氮雜環丁烷基、哌啶基、環己基、環丁基和嘧啶基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R<sup>M</sup> 的基團取代，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十四實施方案中任一者所述。或者，作為第二十五實施方案的一部分，化學結構 A、B 或 C 中的 W<sup>L3</sup> 選自吡咯啶基、哌啶基、氮雜環丁基、哌啶基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷基、環己基、環丁基及嘧啶基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R<sup>M</sup> 的基團取代，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十四實施方案中任一者所述。或者，作為第二十五實施方案的一部分，化學結構 A、B 或 C 中的 W<sup>L3</sup> 選自吡咯啶基、哌啶基、氮雜環丁烷基、哌啶基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基，2-氮雜螺[3.5]壬基、3-氮雜螺[5.5]十一烷基、3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷基、環己基、環丁基和嘧啶基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R<sup>M</sup> 的基團取代，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十四實施方案中任一者所述。或者，作為第二十五實施方案的一部分，化學

結構 A、B 或 C 中的  $W^{L3}$  選自吡咯啉基、哌啉基、氮雜環丁基、哌啶基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷基、環己基、環丁基及嘧啶基，其各自任選地經 1 至 3 個選自  $R^M$  的基團取代，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十四實施方案中任一者所述。

【0075】 在第二十六實施方案中，化學結構 A、B 或 C 中的  $Y^{L4}$  不存在或選自 O、NH 和  $C_{1-6}$  伸烷基，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十五實施方案中任一者所述。或者，作為第二十六實施方案的一部分，化學結構 A、B 或 C 中的  $Y^{L4}$  不存在或選自 O、NH、 $NCH_3$  和  $C_{1-6}$  伸烷基，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十五實施方案中任一者所述。

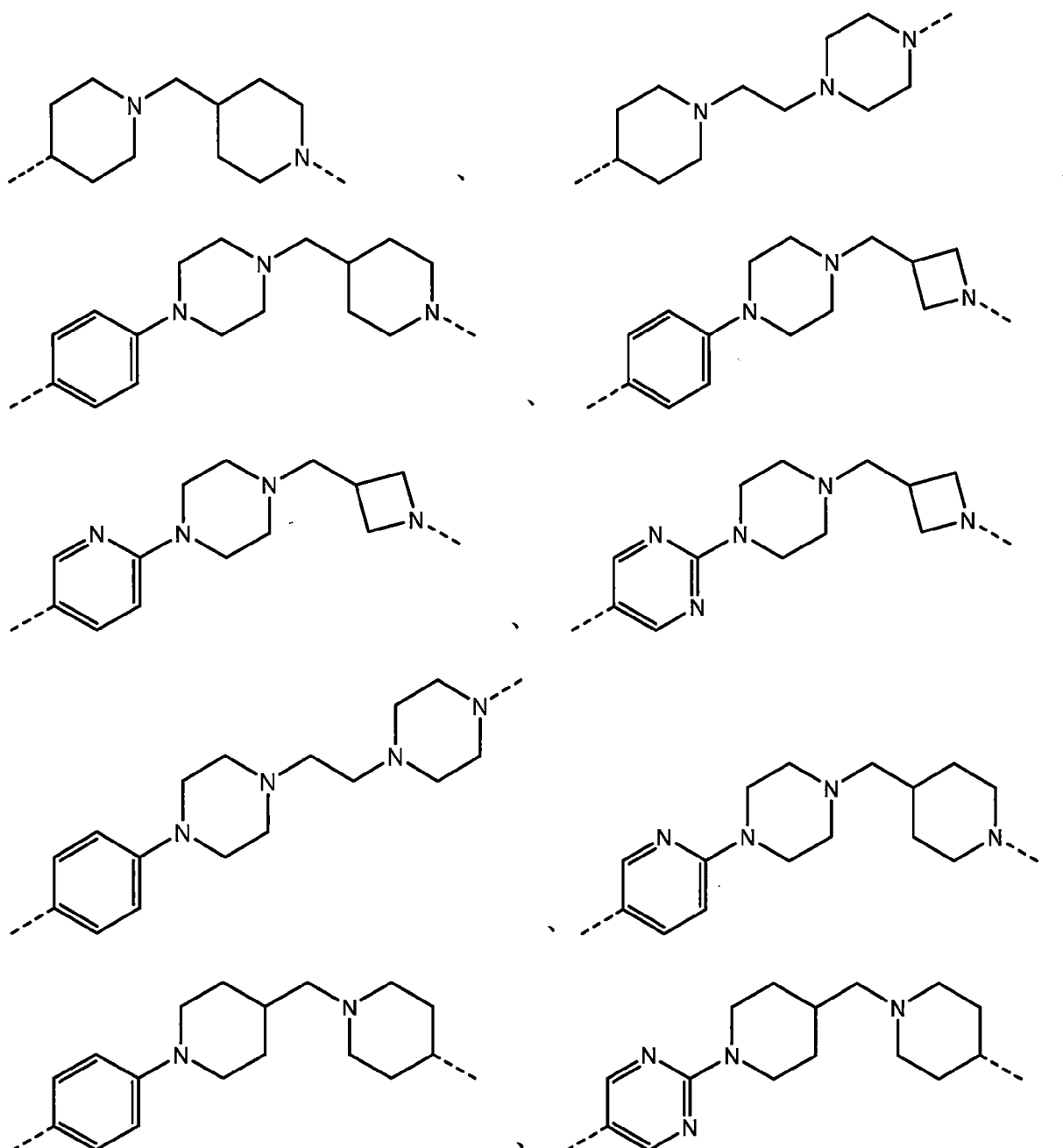
【0076】 在第二十七實施方案中，化學結構 A、B 或 C 中的  $W^{L4}$  是任選地經 1 至 3 個選自  $R^M$  的基團取代的 4 至 7 員雜環基，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十六實施方案中任一者所述。或者，作為第二十七實施方案的一部分，化學結構 A、B 或 C 中的  $W^{L4}$  選自哌啉基和哌啶基，其各自任選地經 1 至 3 個選自  $R^M$  的基團取代，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十六實施方案中任一者所述。

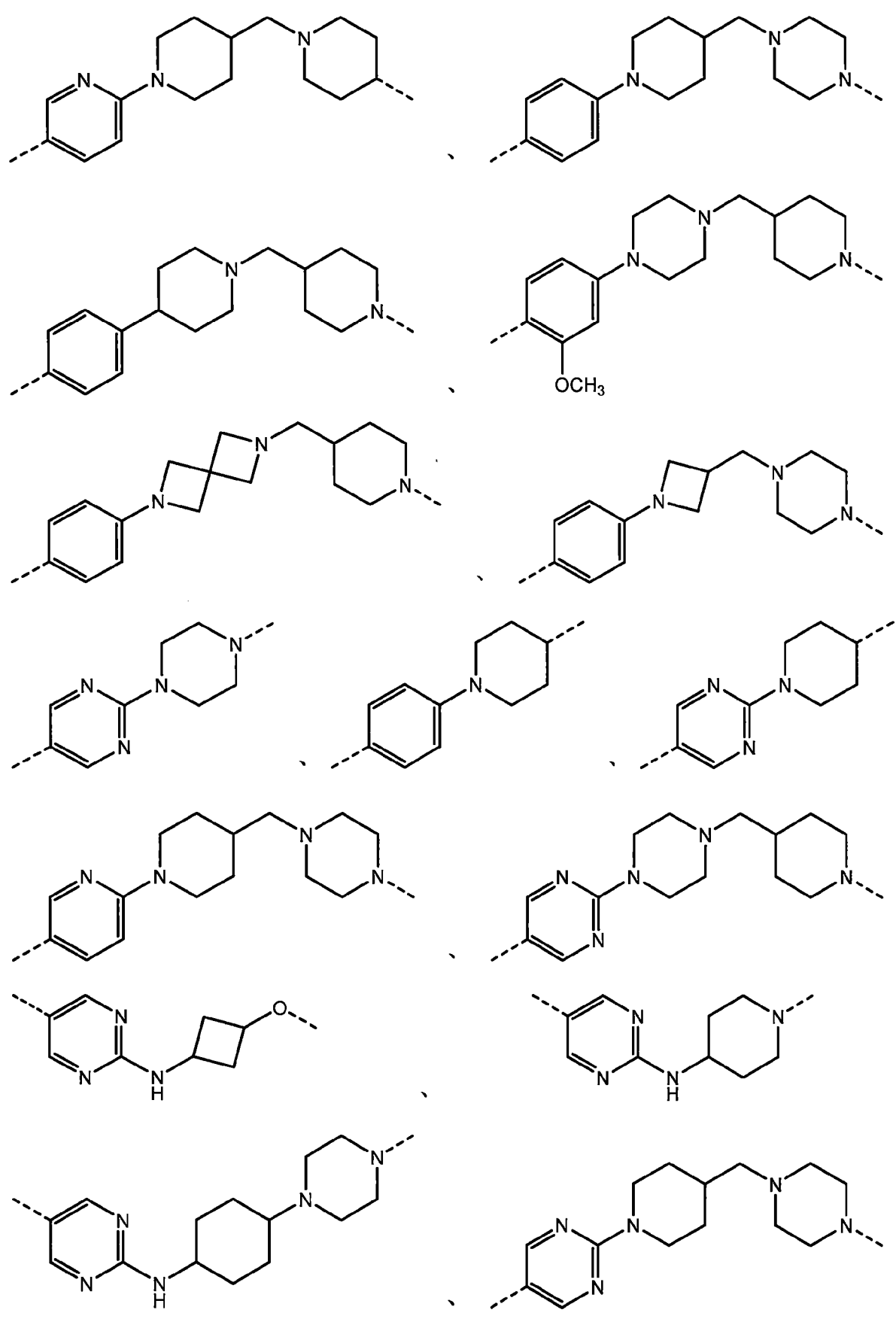
【0077】 在第二十八實施方案中，化學結構 A、B 或 C 中的  $Y^{L5}$  不存在或是  $C_{1-6}$  伸烷基，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十七實施方案中任一者所述。

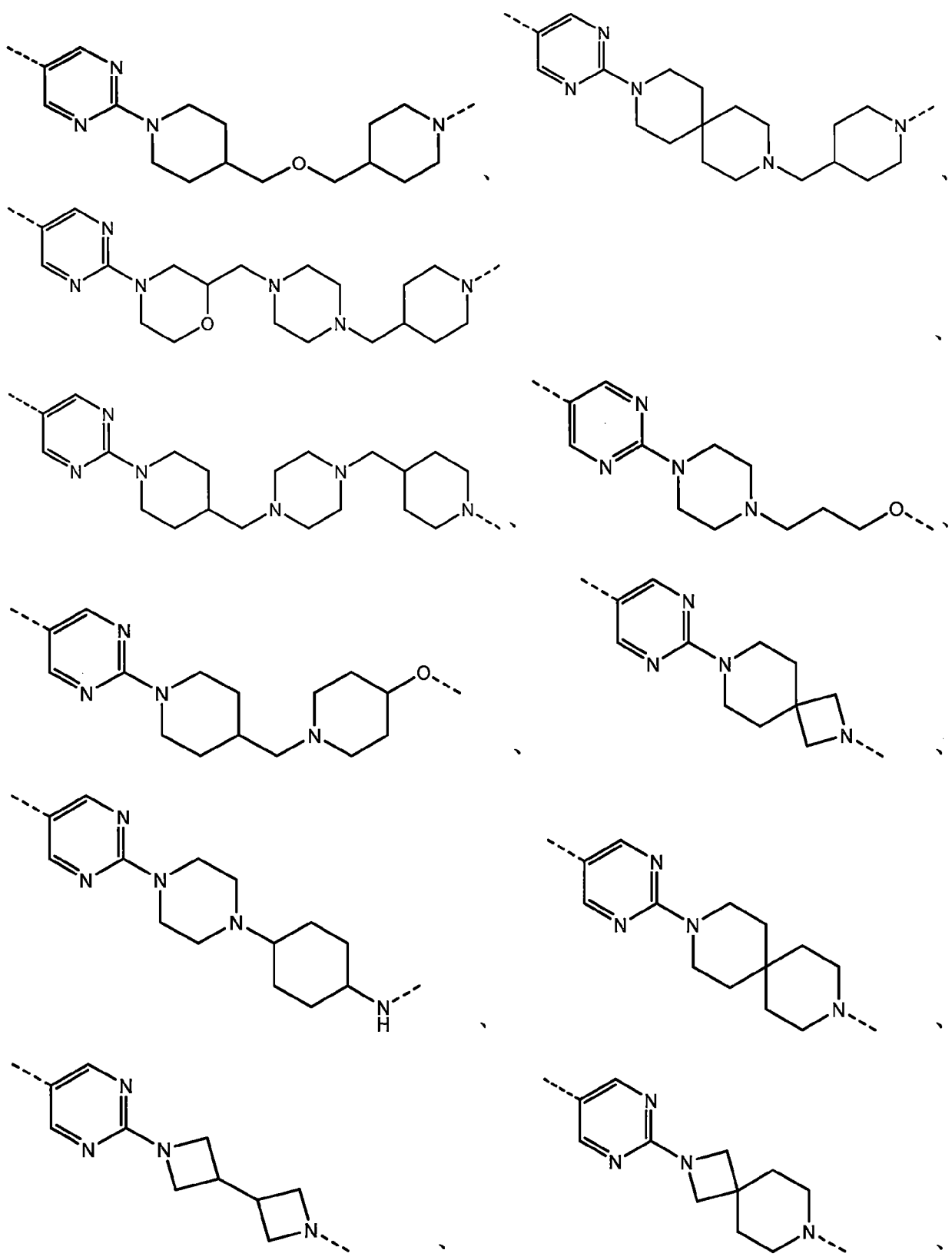
【0078】 在第二十九實施方案中，化學結構 A、B 或 C 中的  $R^M$  是  $C_{1-4}$  烷氧基或 OH，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十八實施方案中任一者所述。在替代的第二十九實施方案中，化學結構 A、B 或 C 中的  $R^M$  是  $C_{1-}$

4 烷氧基、鹵素或 OH，其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十八實施方案中任一者所述。

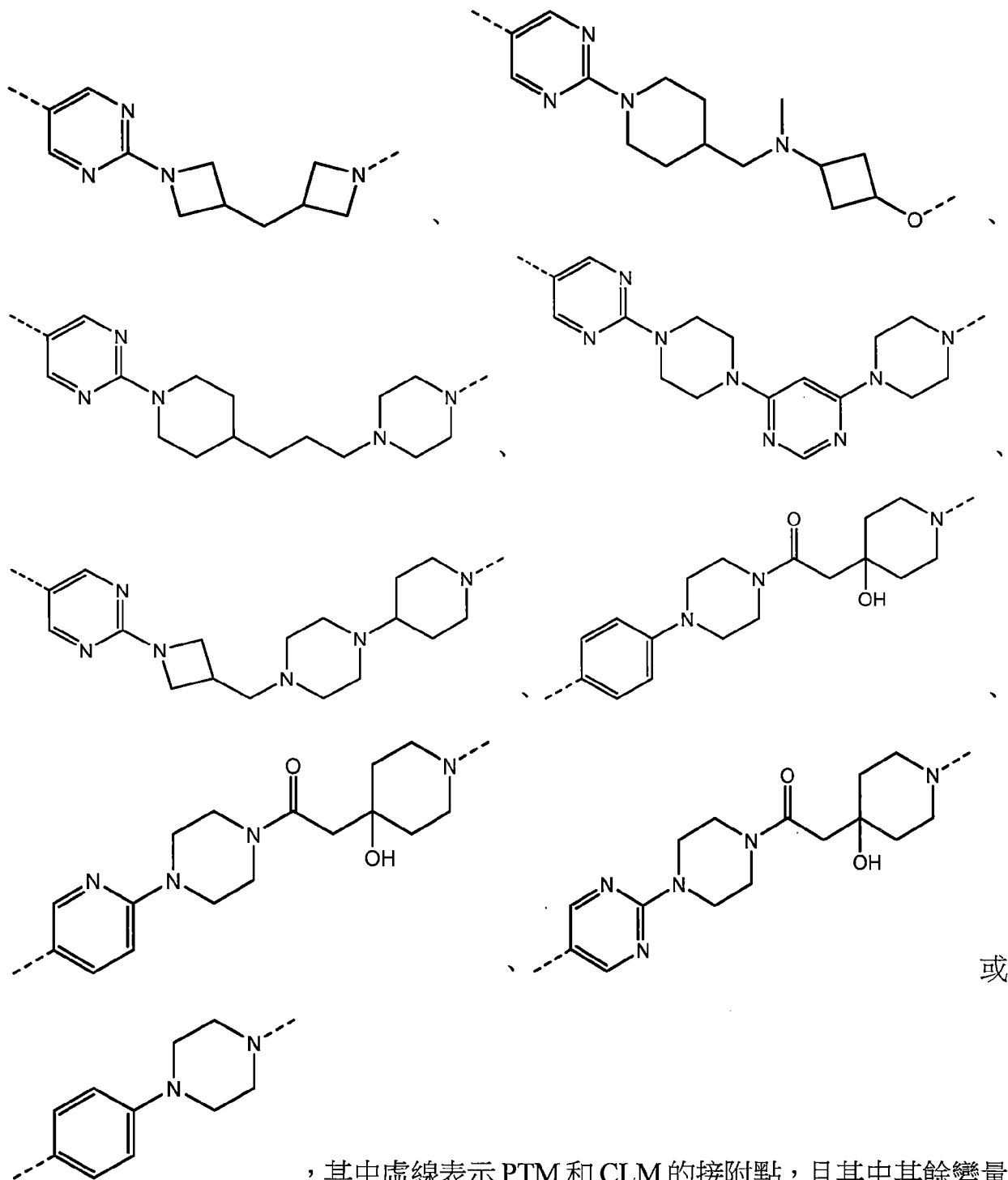
【0079】在第三十實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的化學鏈接部分(L)由以下結構表示：





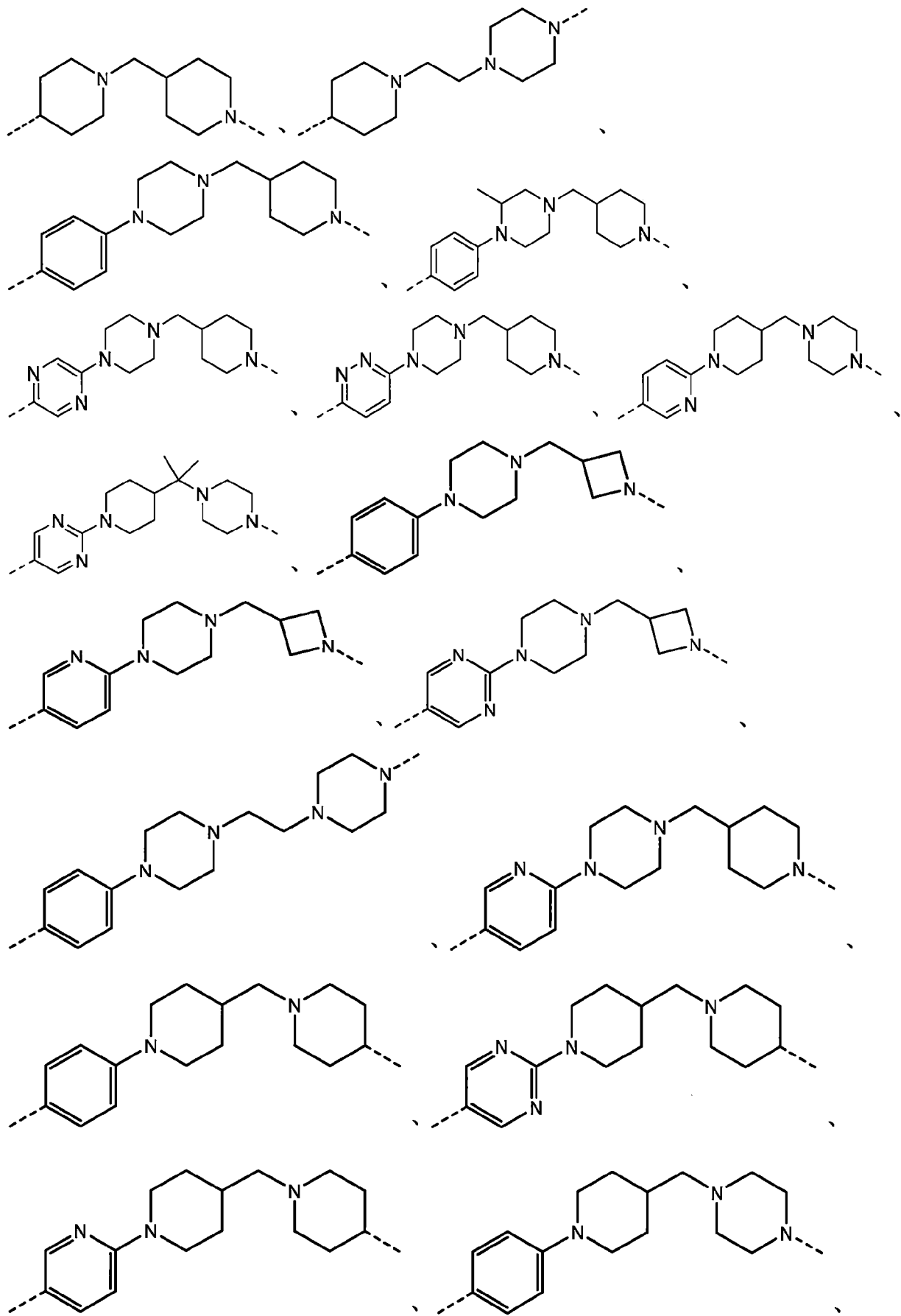


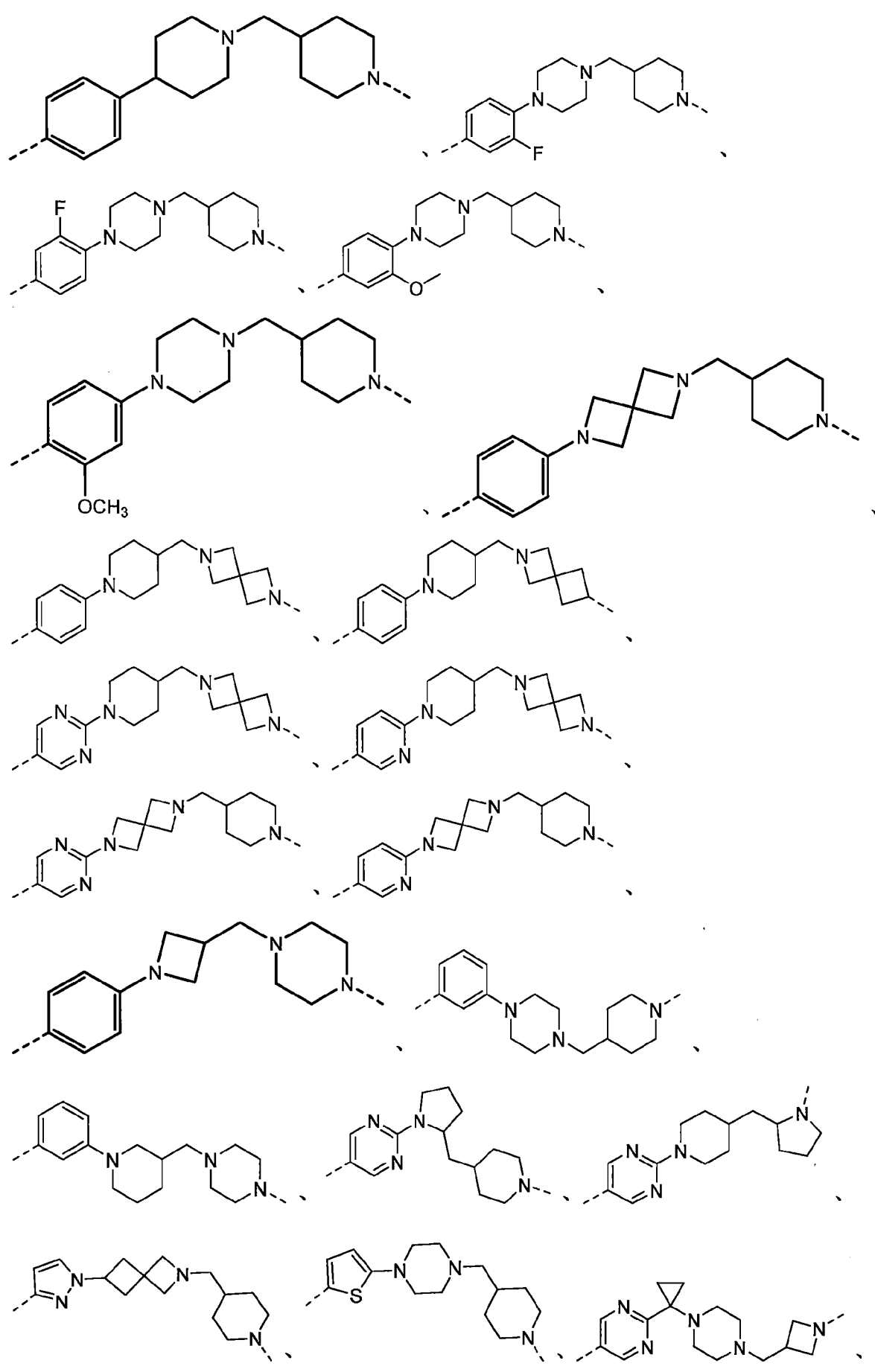


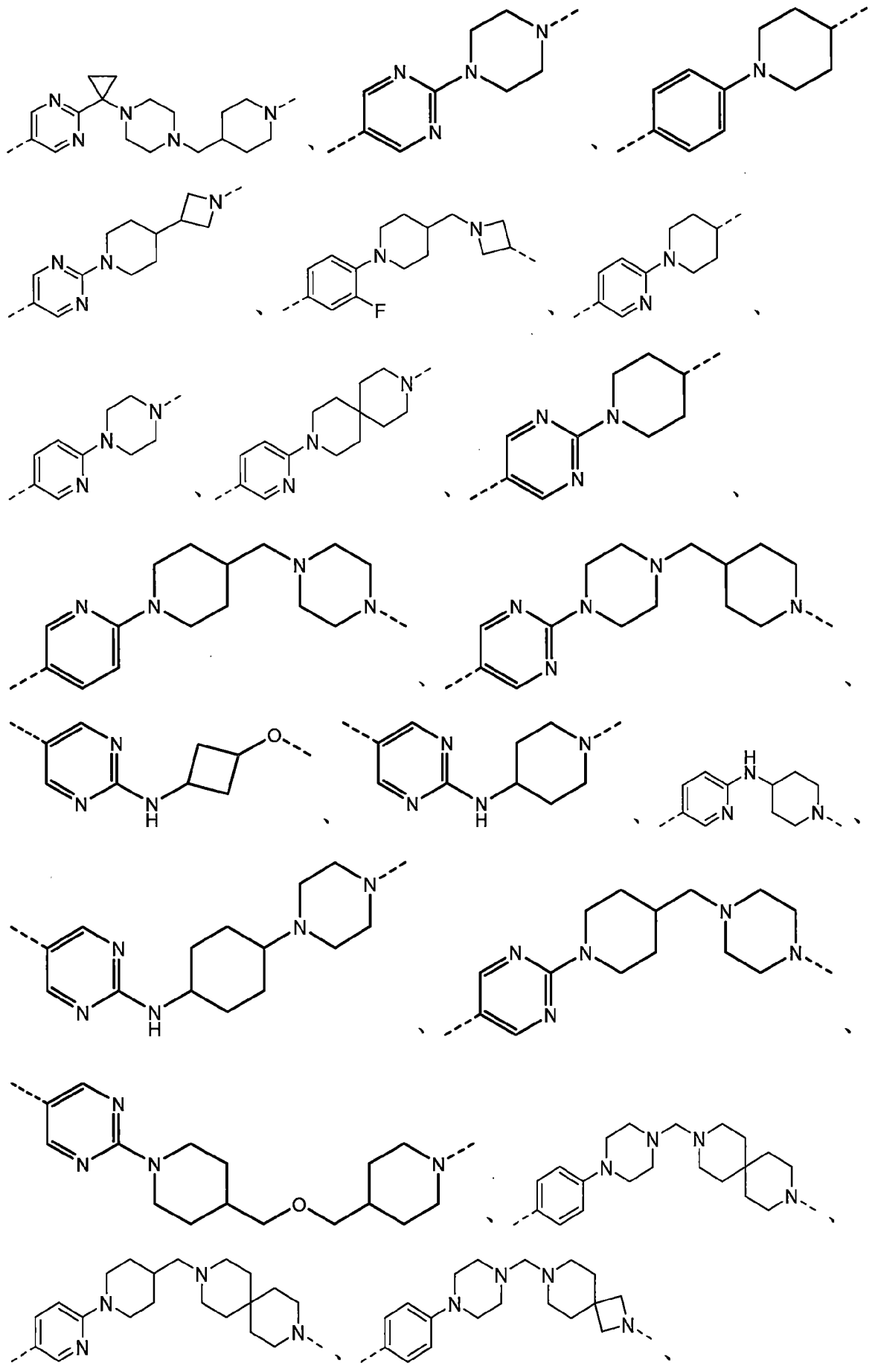


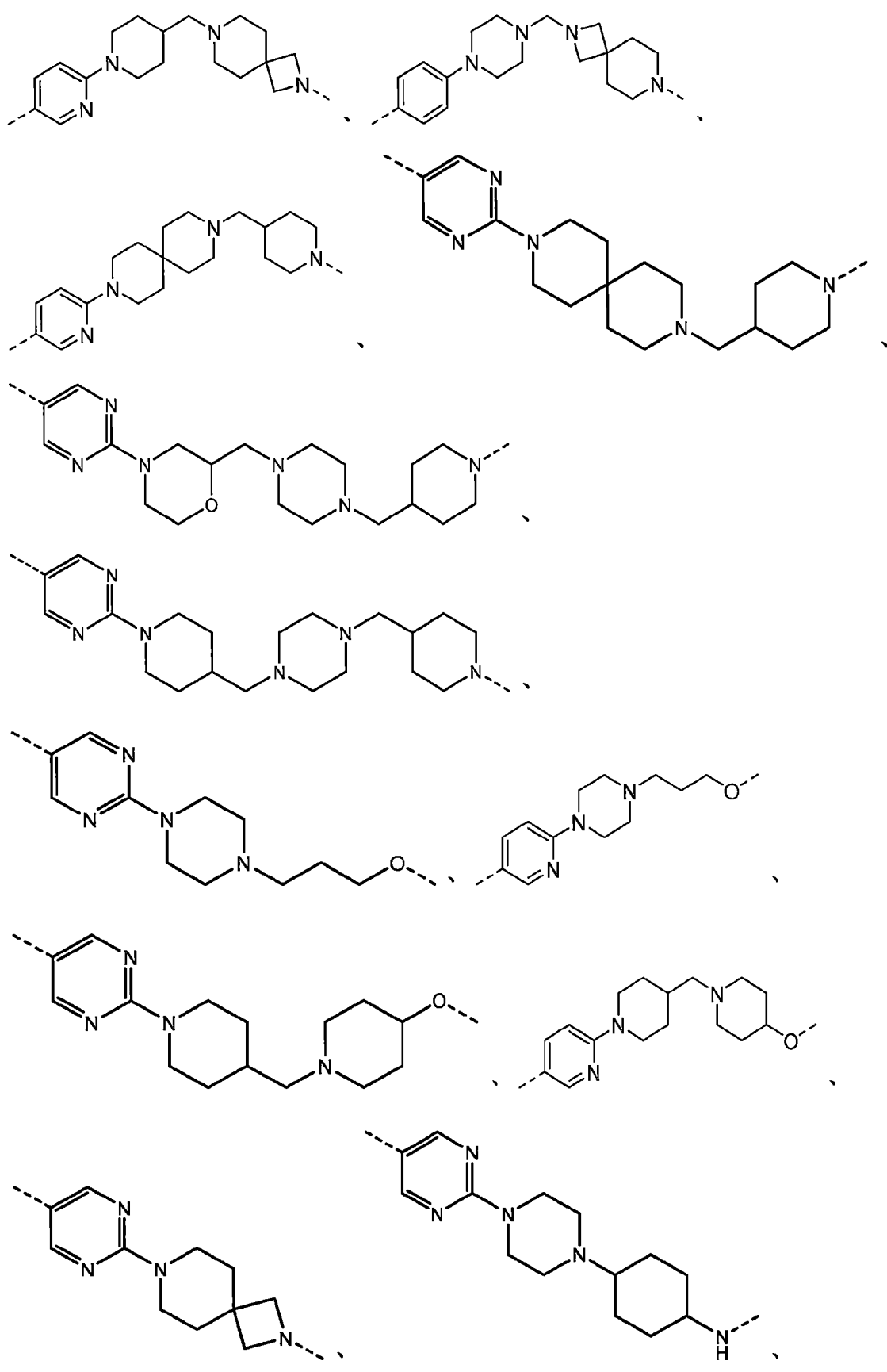
或

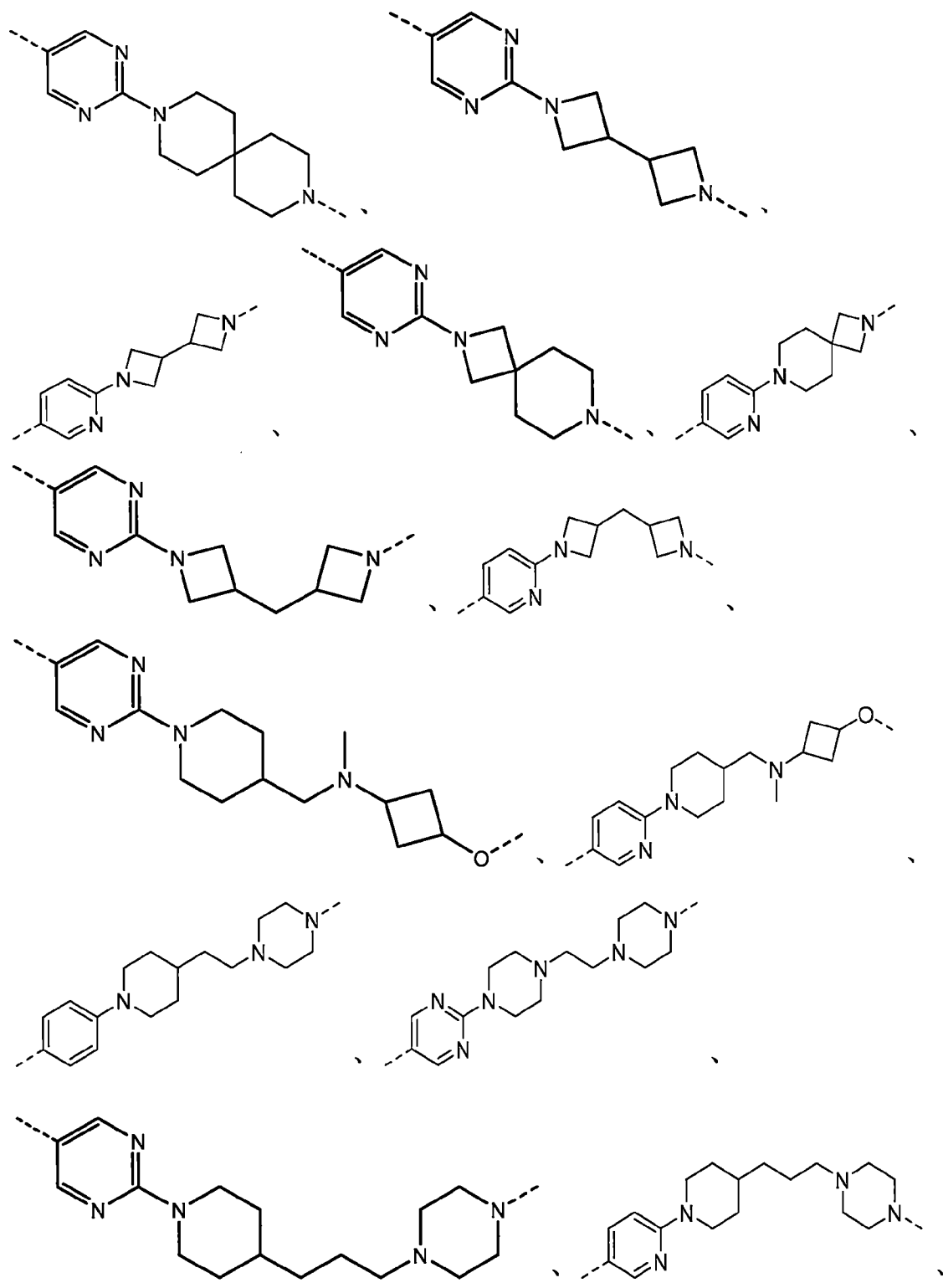
，其中虛線表示PTM和CLM的接附點，且其中其餘變量如上文針對化學結構I和第二至第二十九實施方案中任一者所述。在替代的第三十實施方案中，具有化學結構I的化合物或其藥學上可接受的鹽中的化學鏈接部分(L)由以下結構表示：

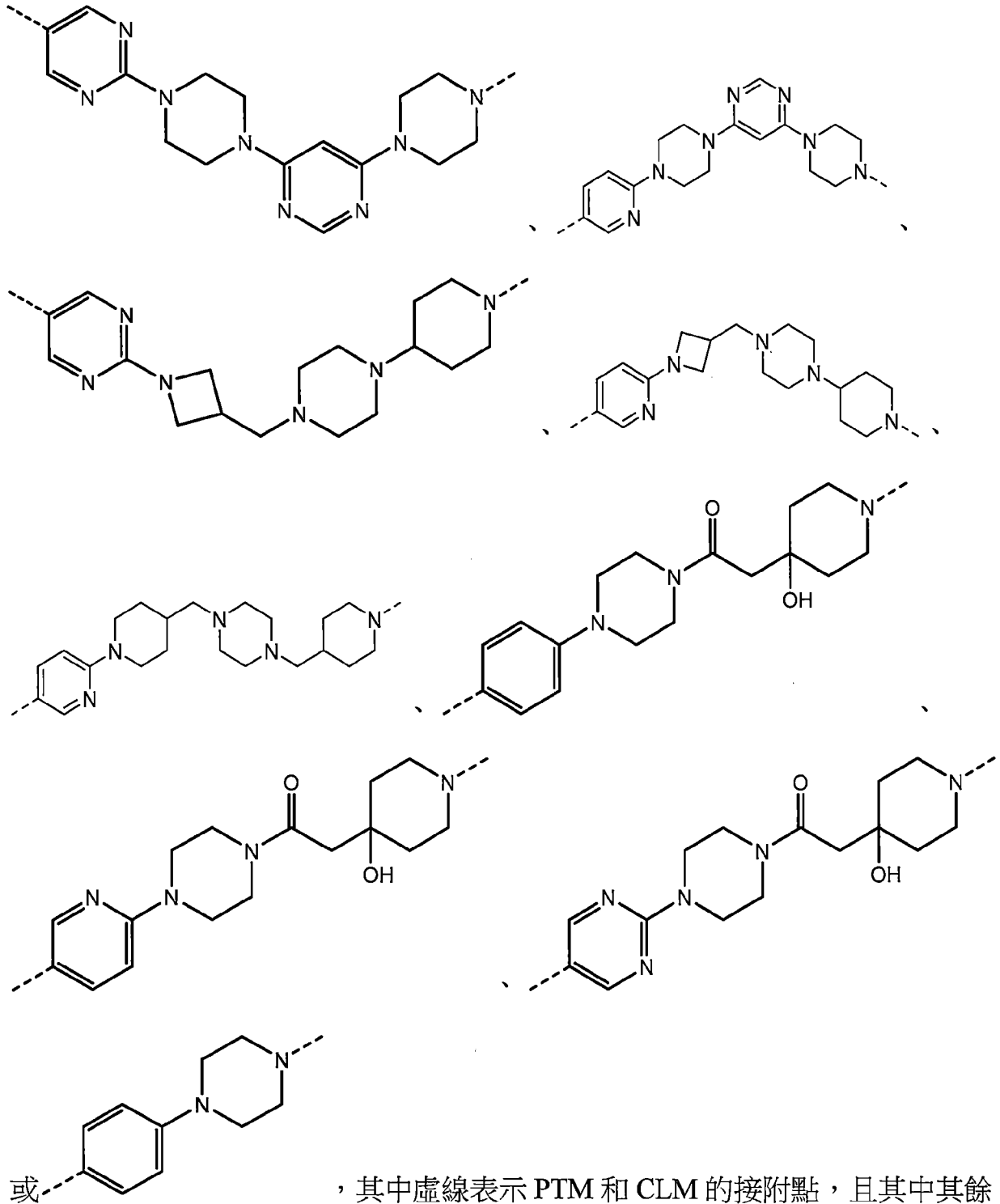




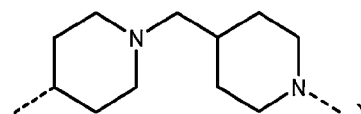


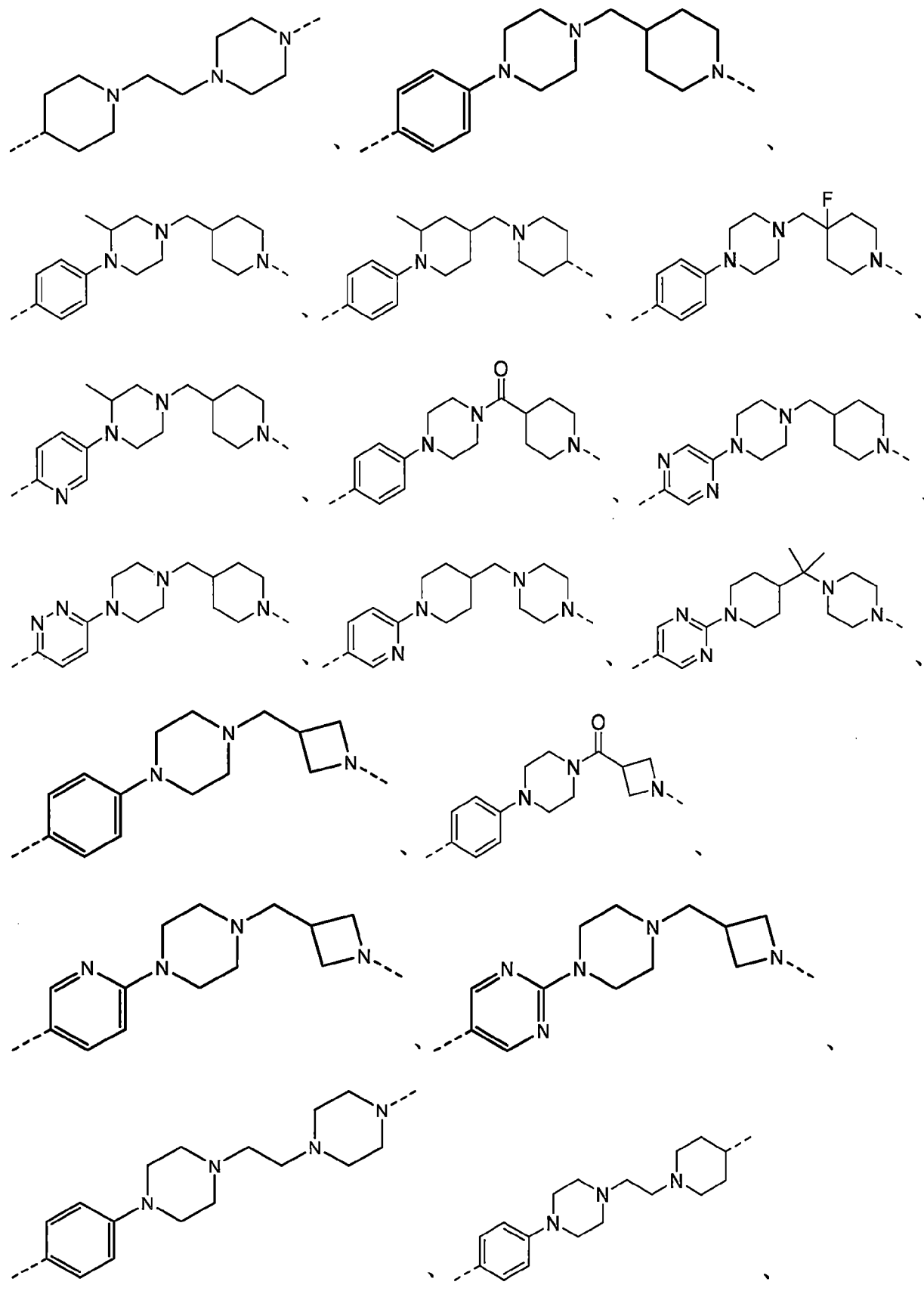




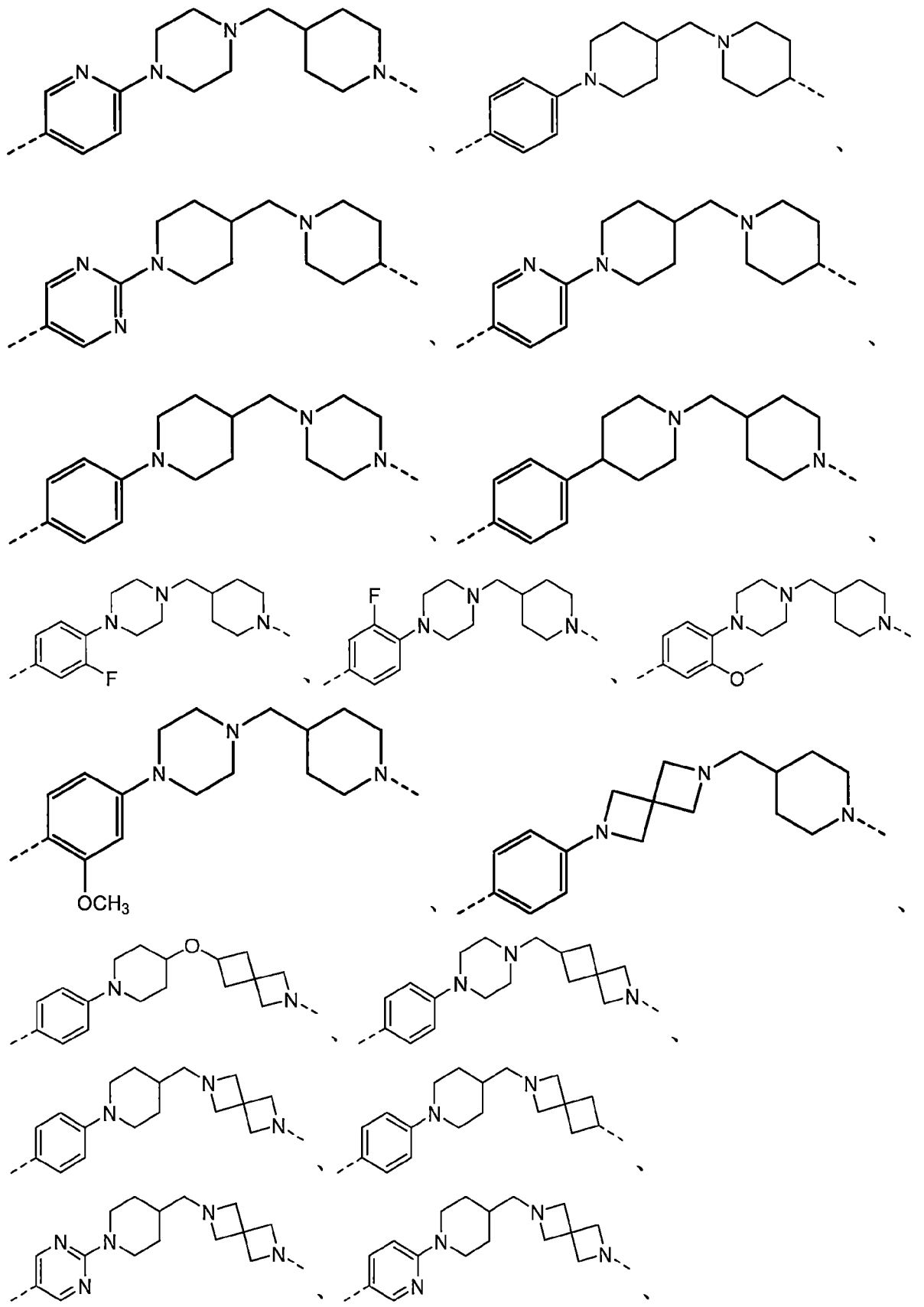


，其中虛線表示 PTM 和 CLM 的接附點，且其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十九實施方案中任一者所述。在替代的第三十實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的化學鏈接部分(L)由以下結構表示：

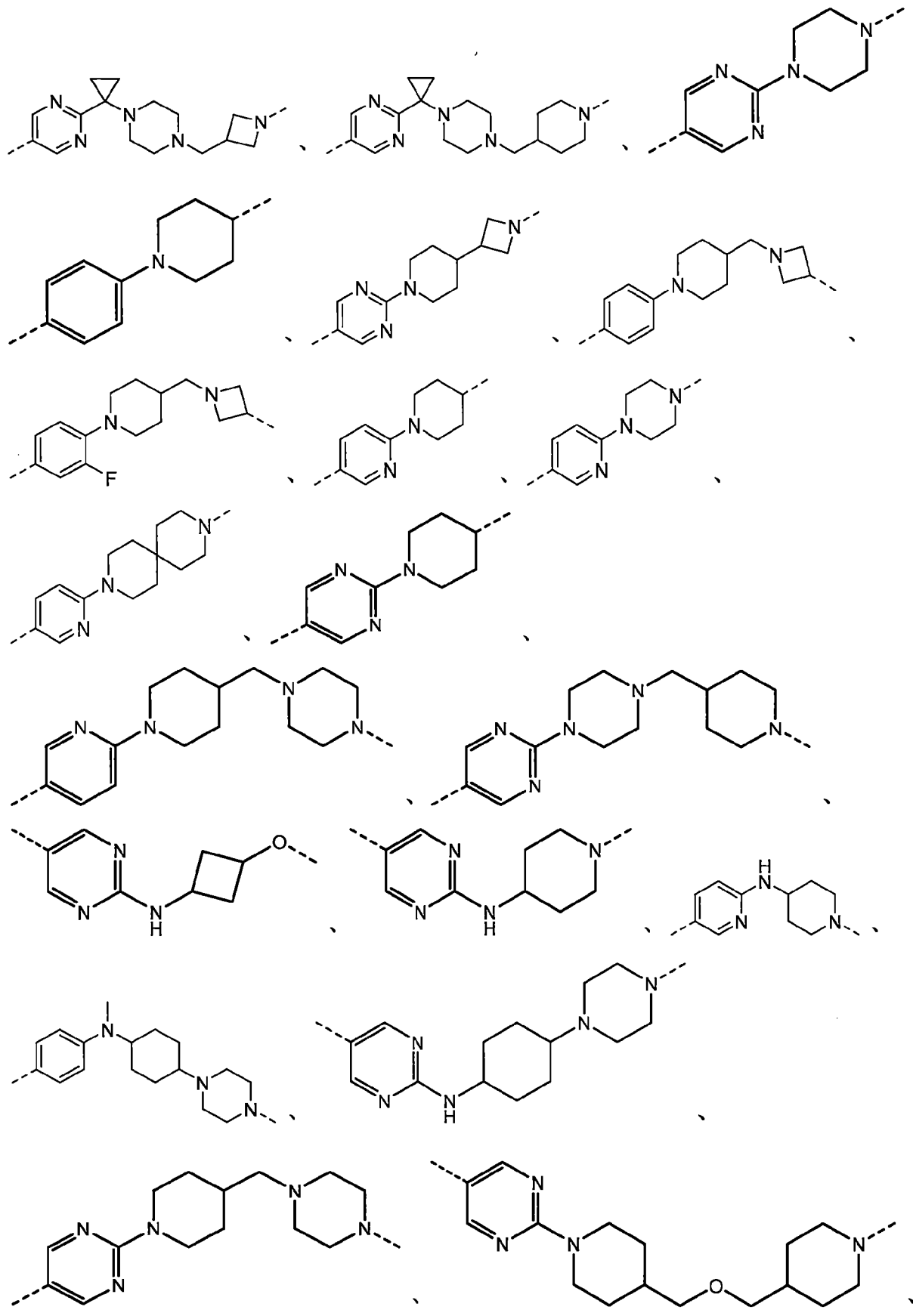


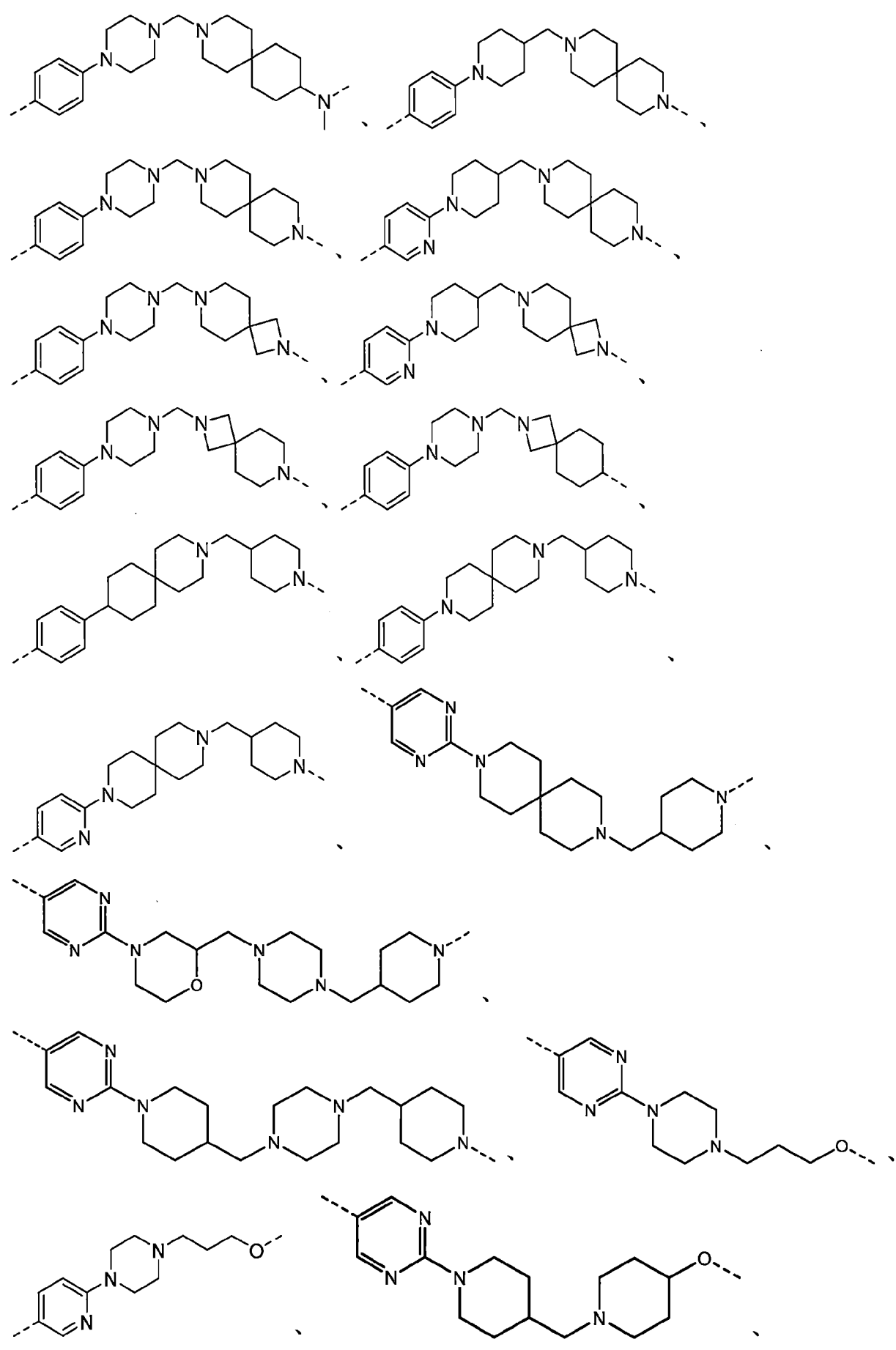


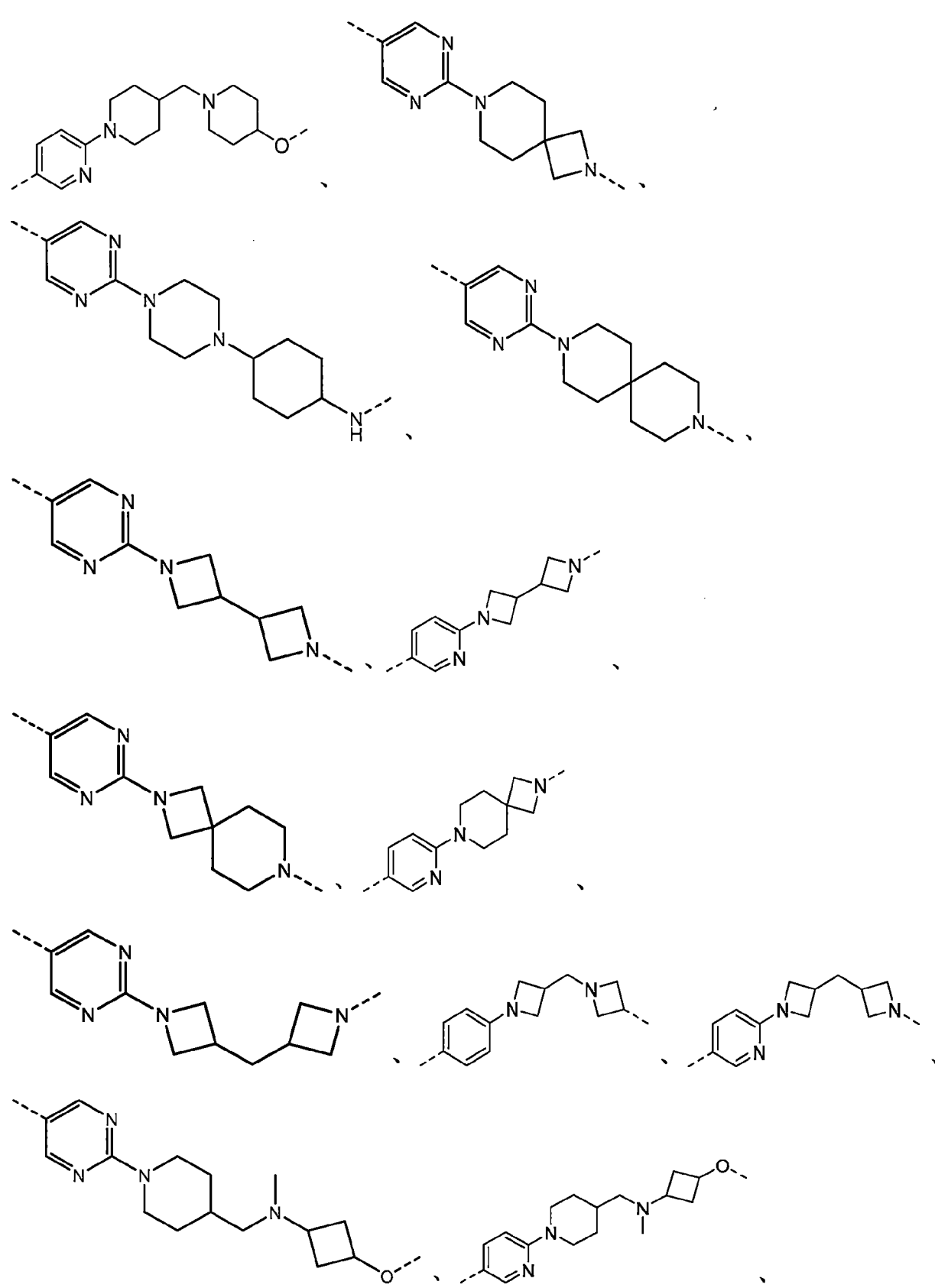


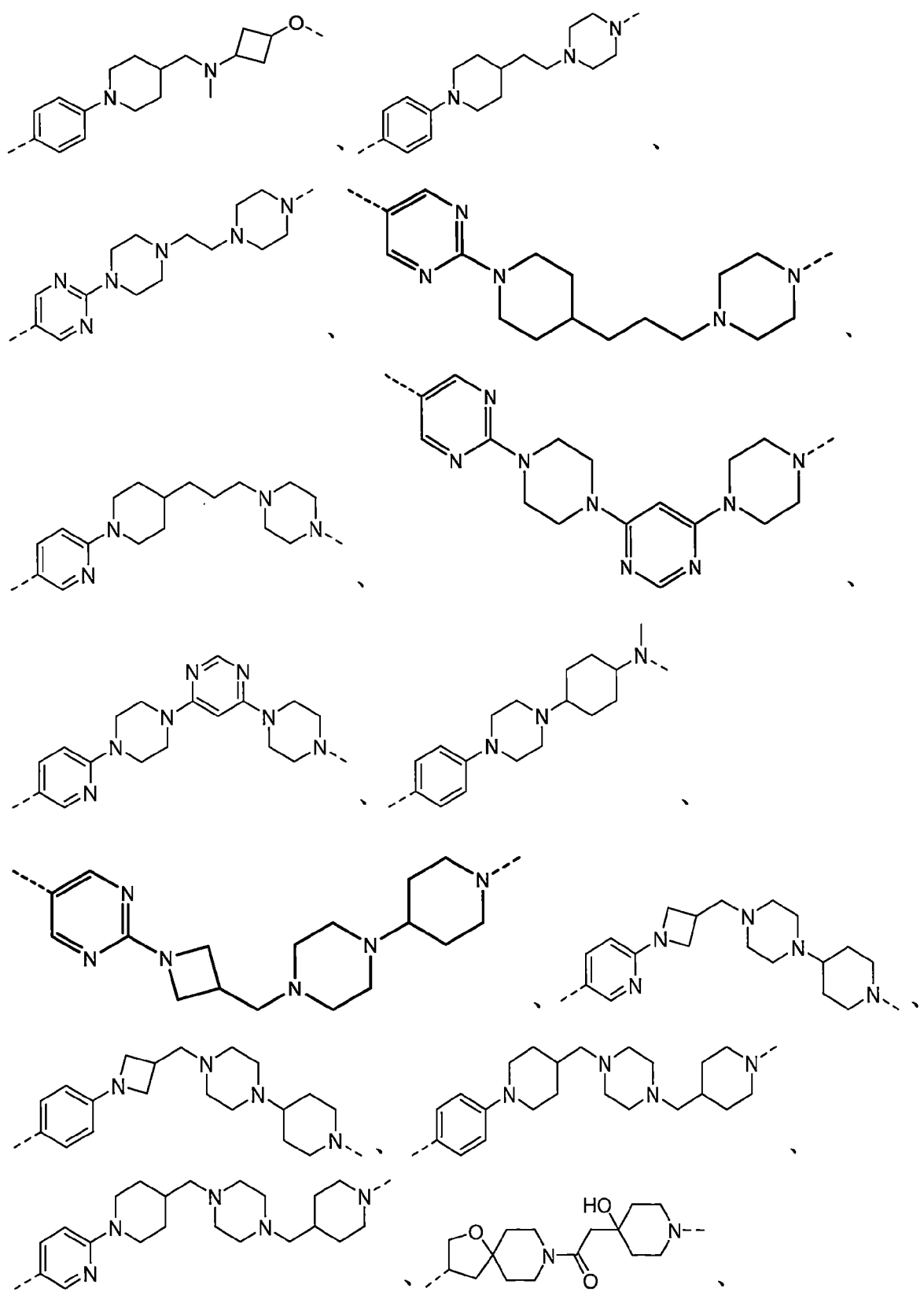


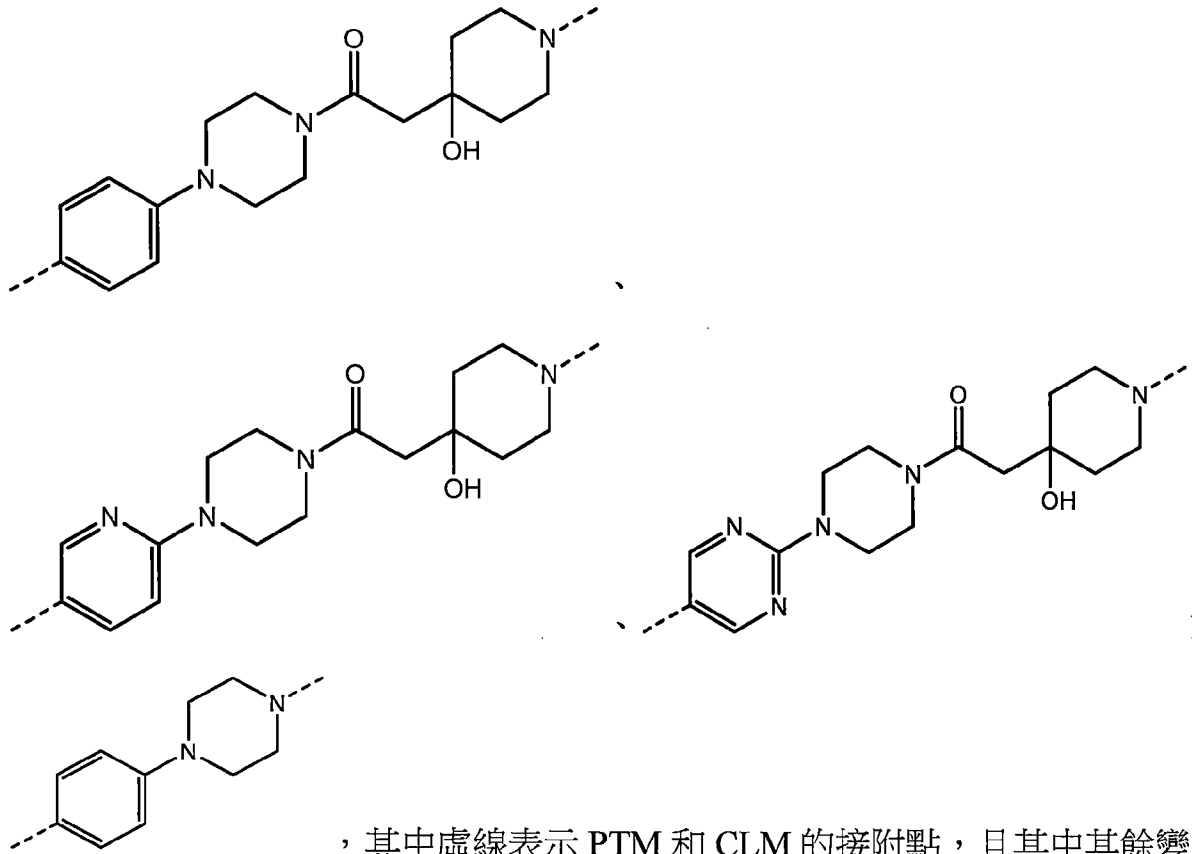








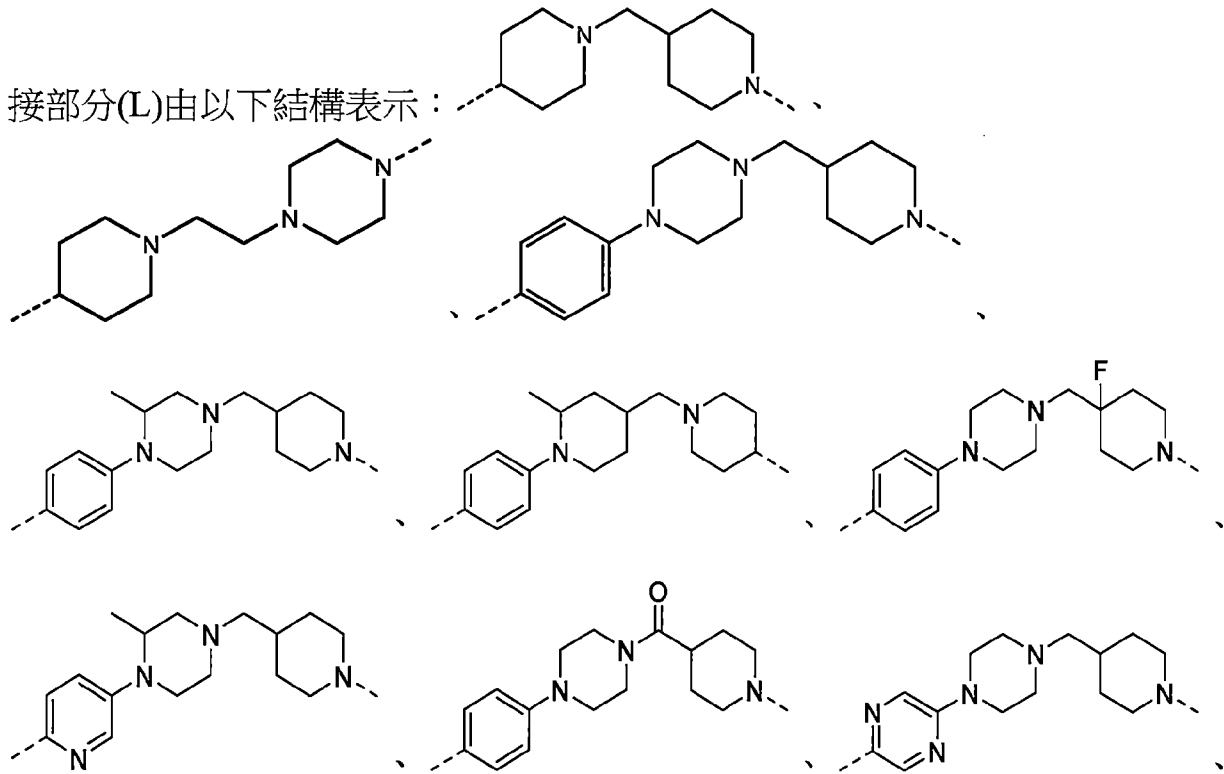


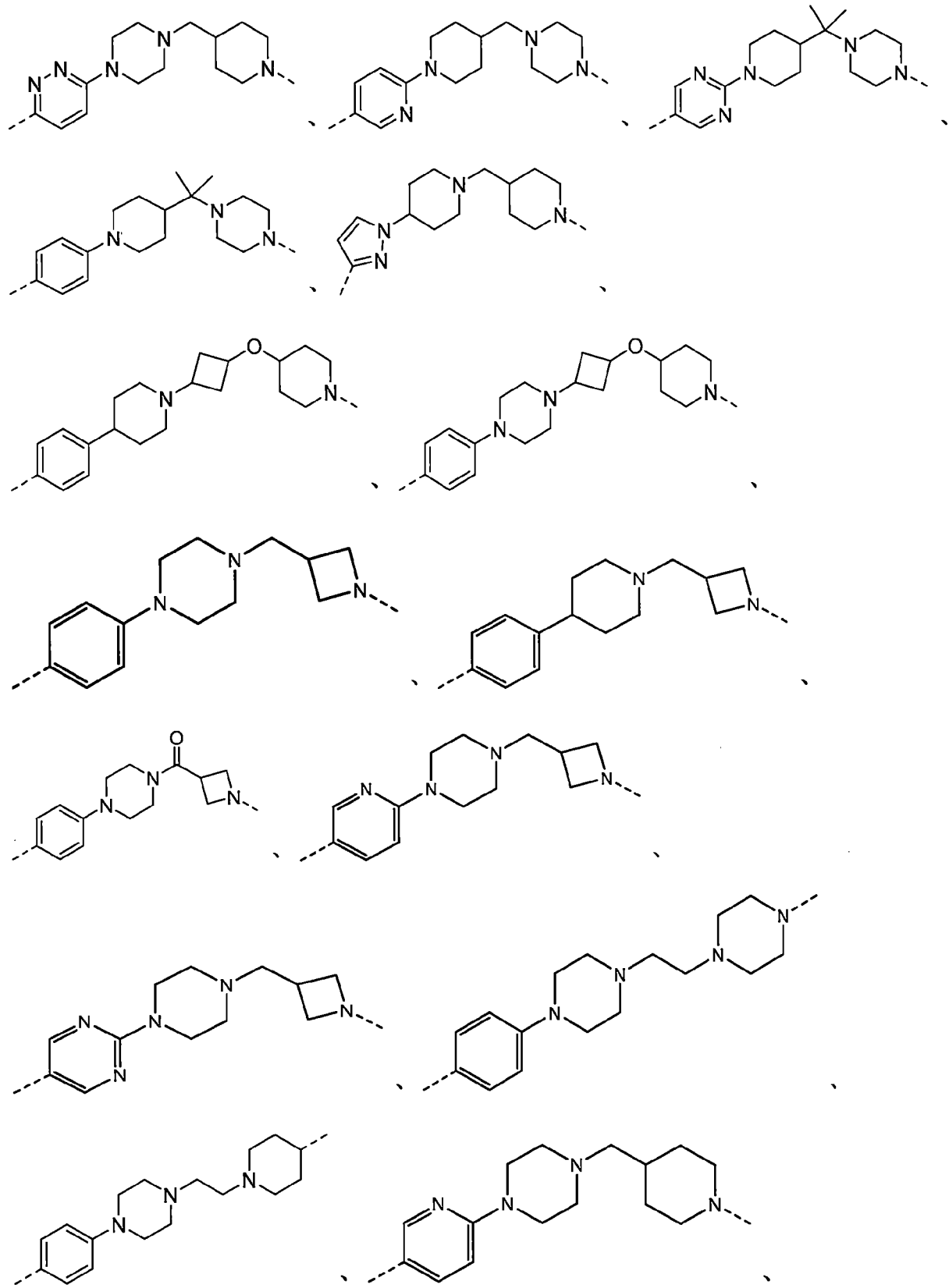


或

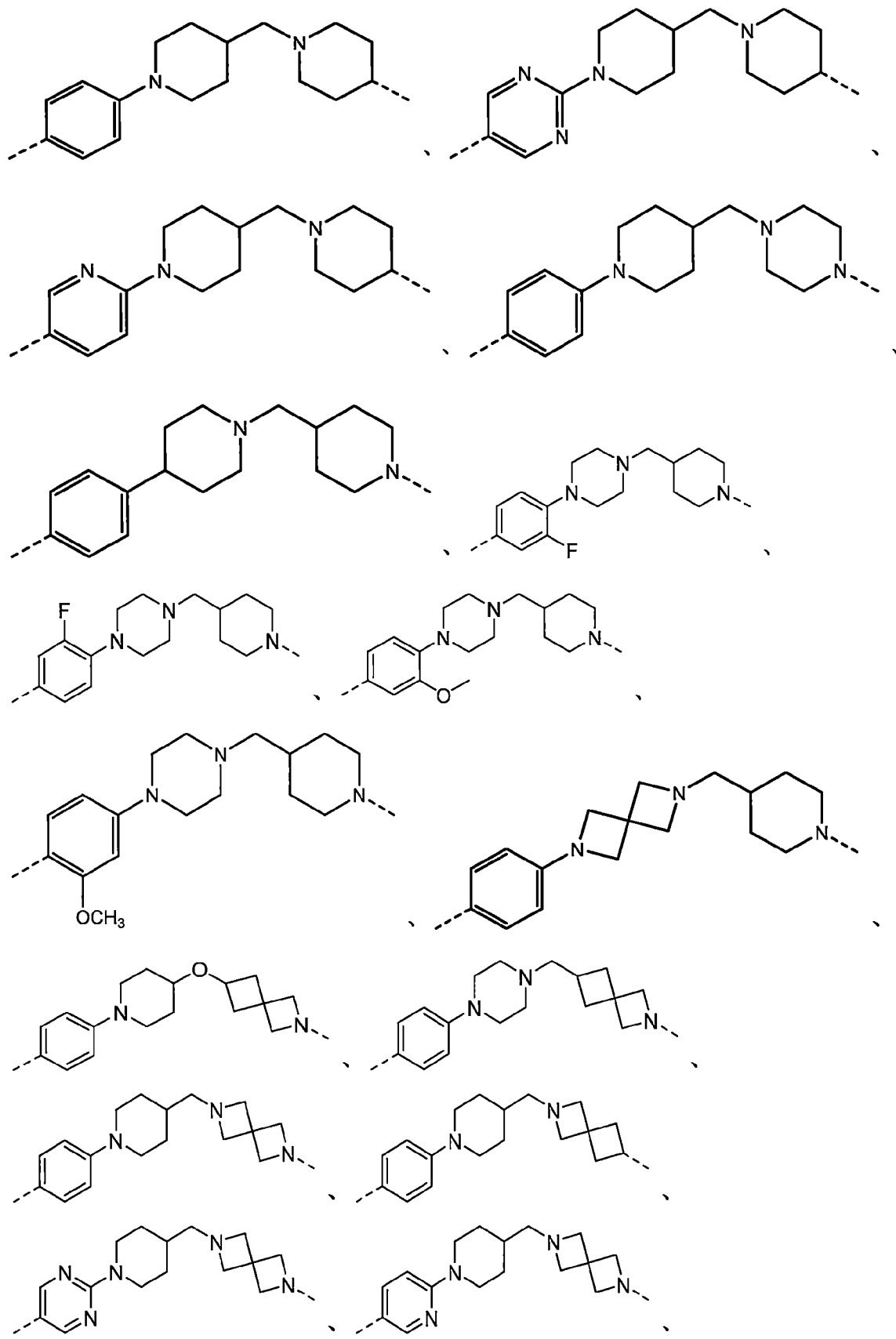
，其中虛線表示 PTM 和 CLM 的接附點，且其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十九實施方案中任一者所述。在替代的第三十實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的化學鏈

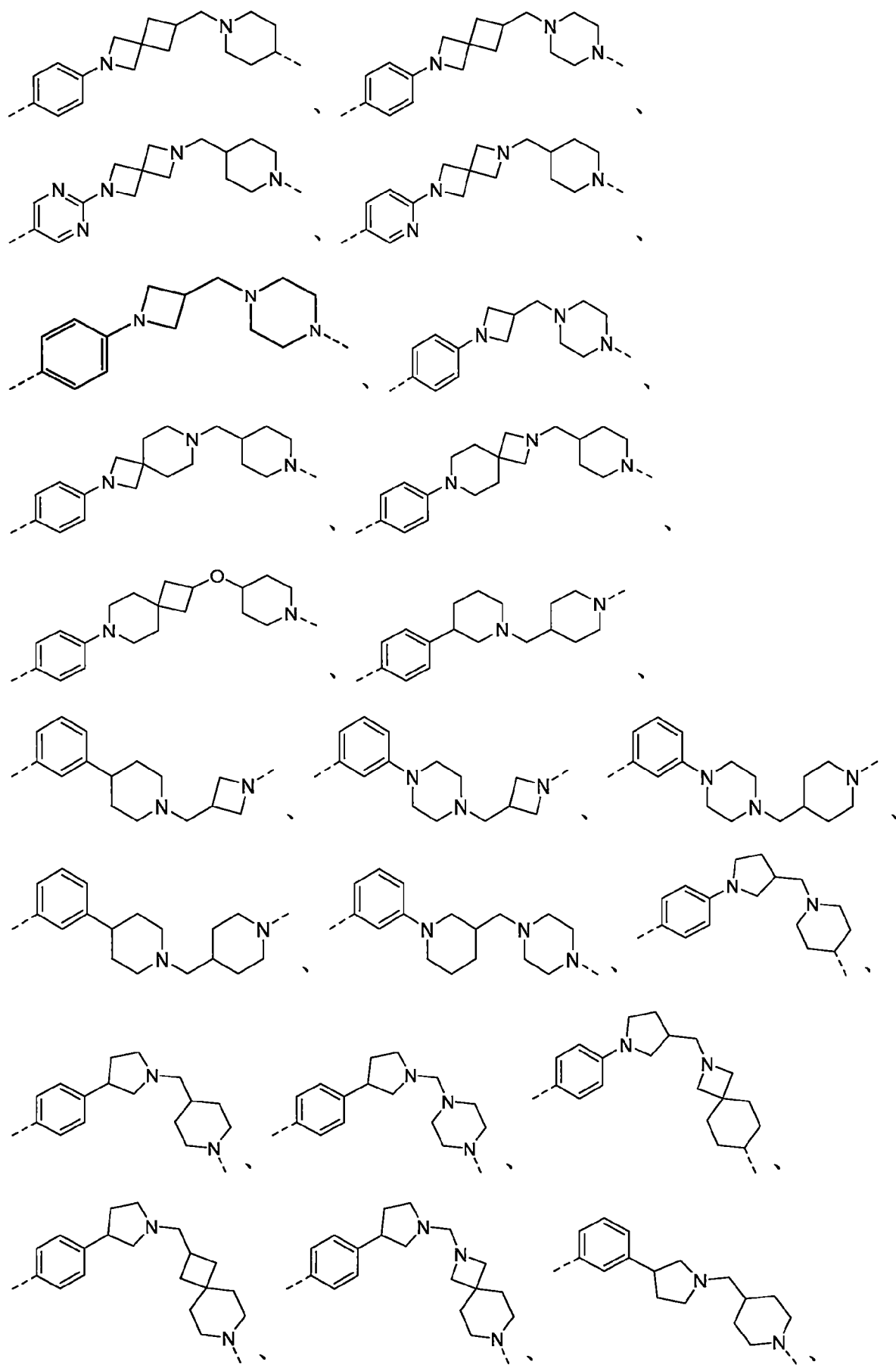
接部分(L)由以下結構表示：

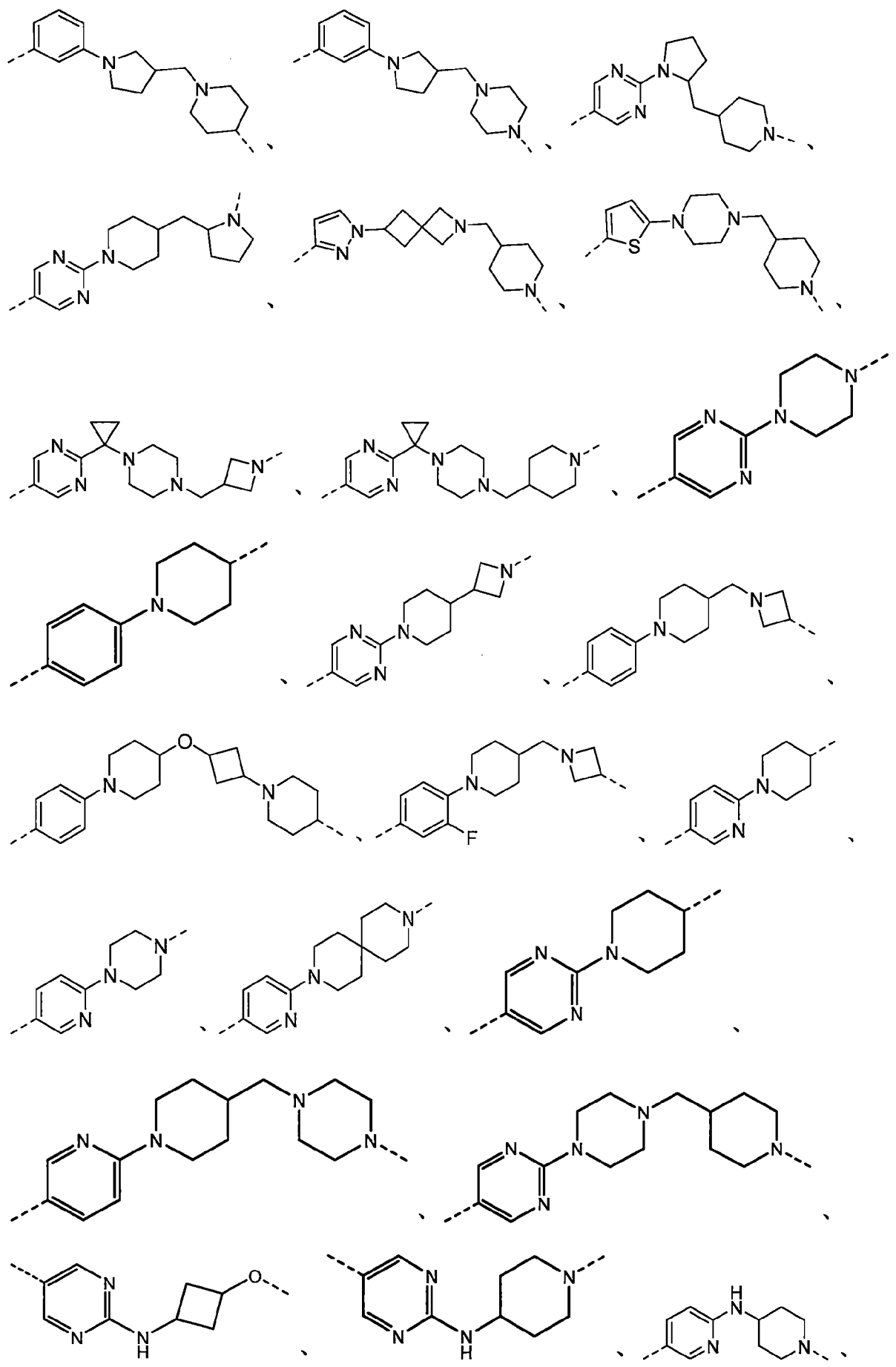


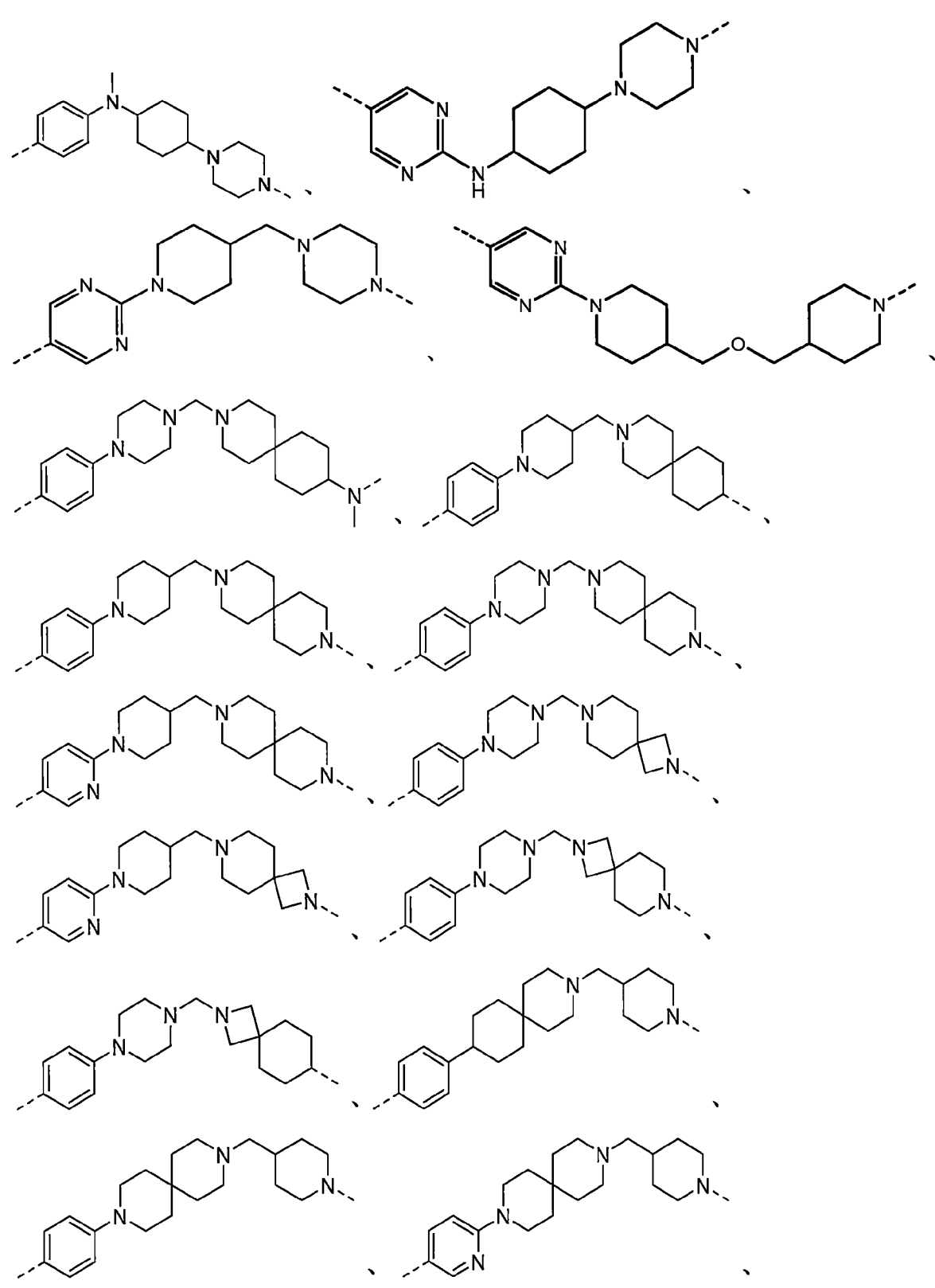


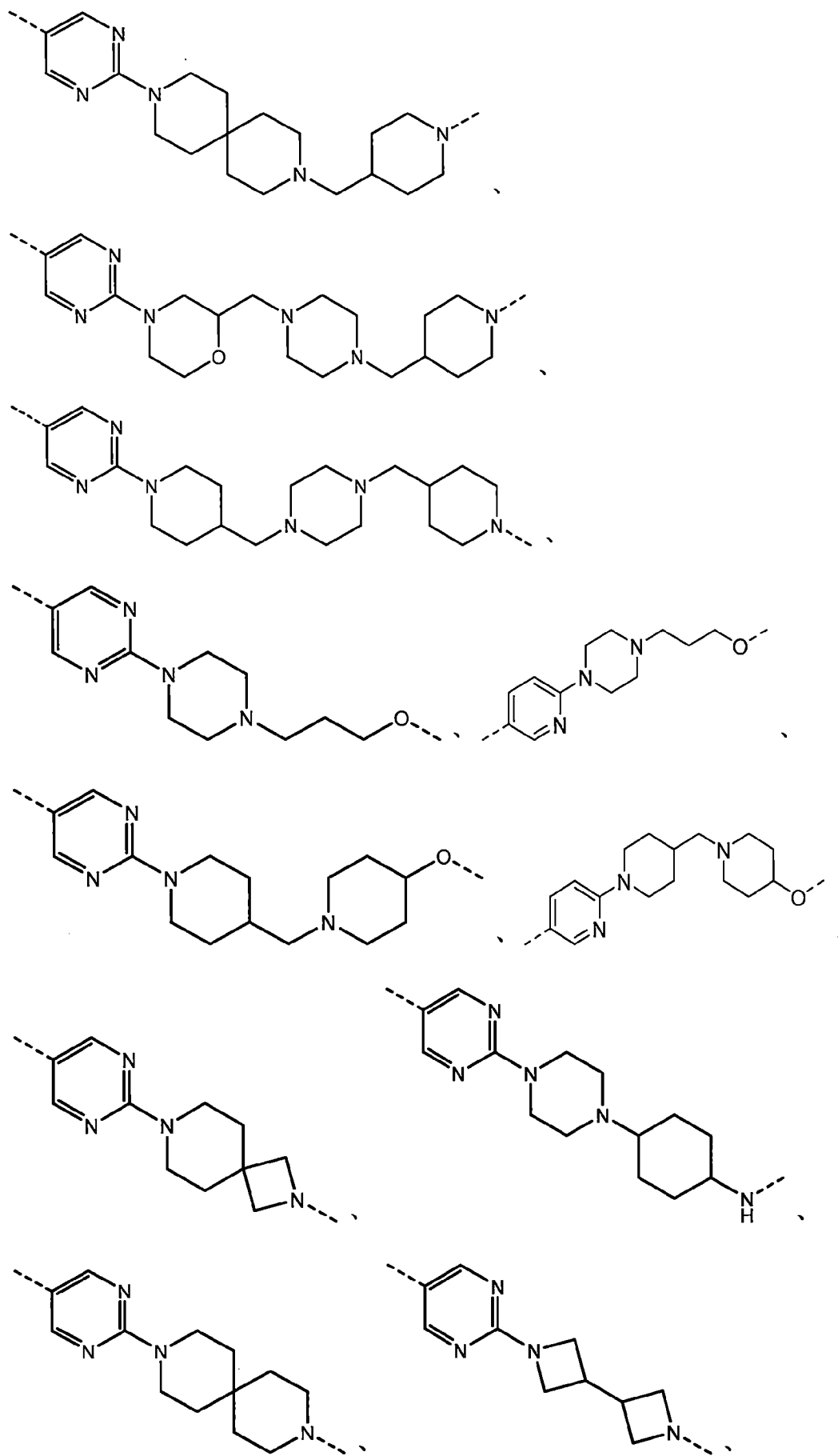


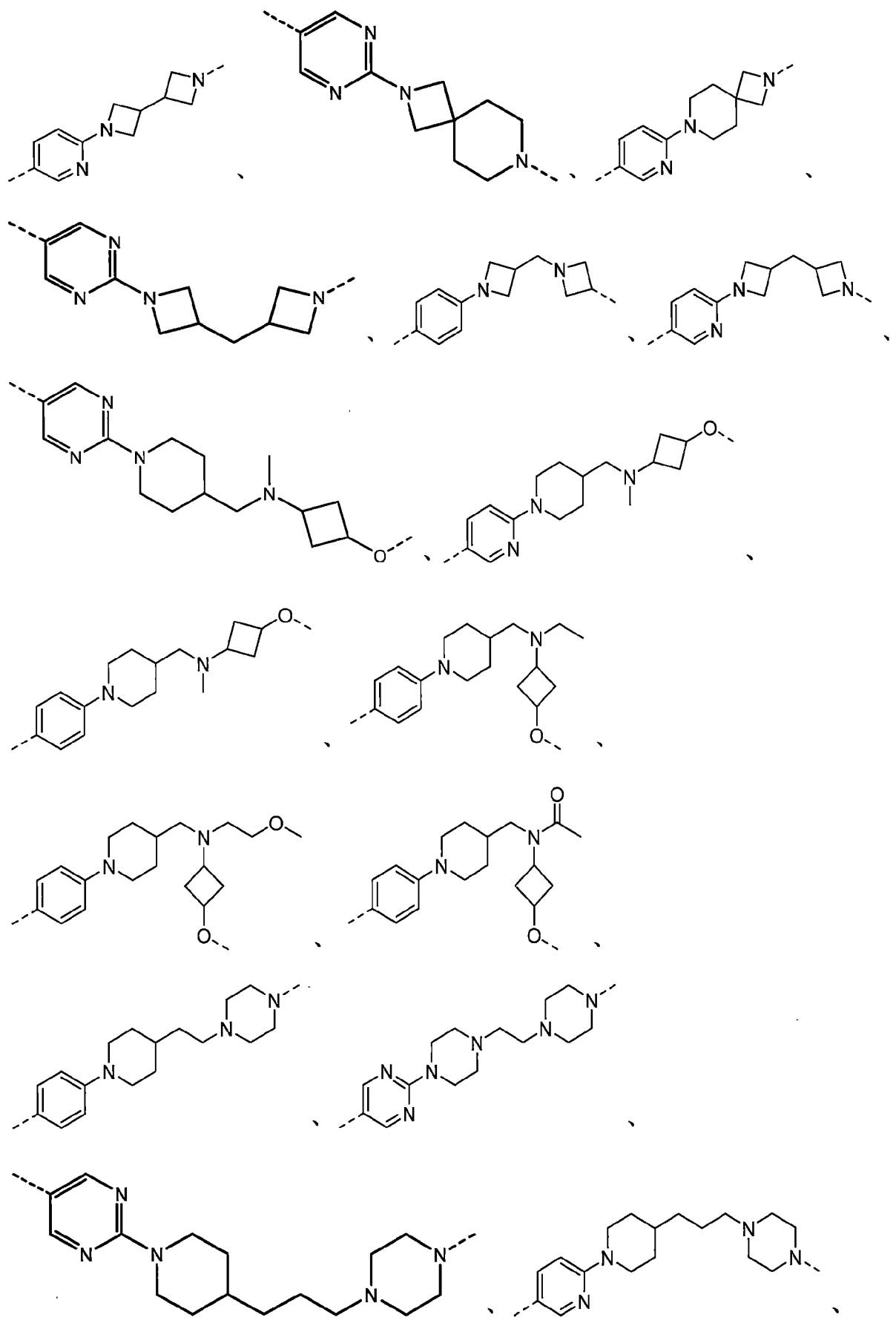


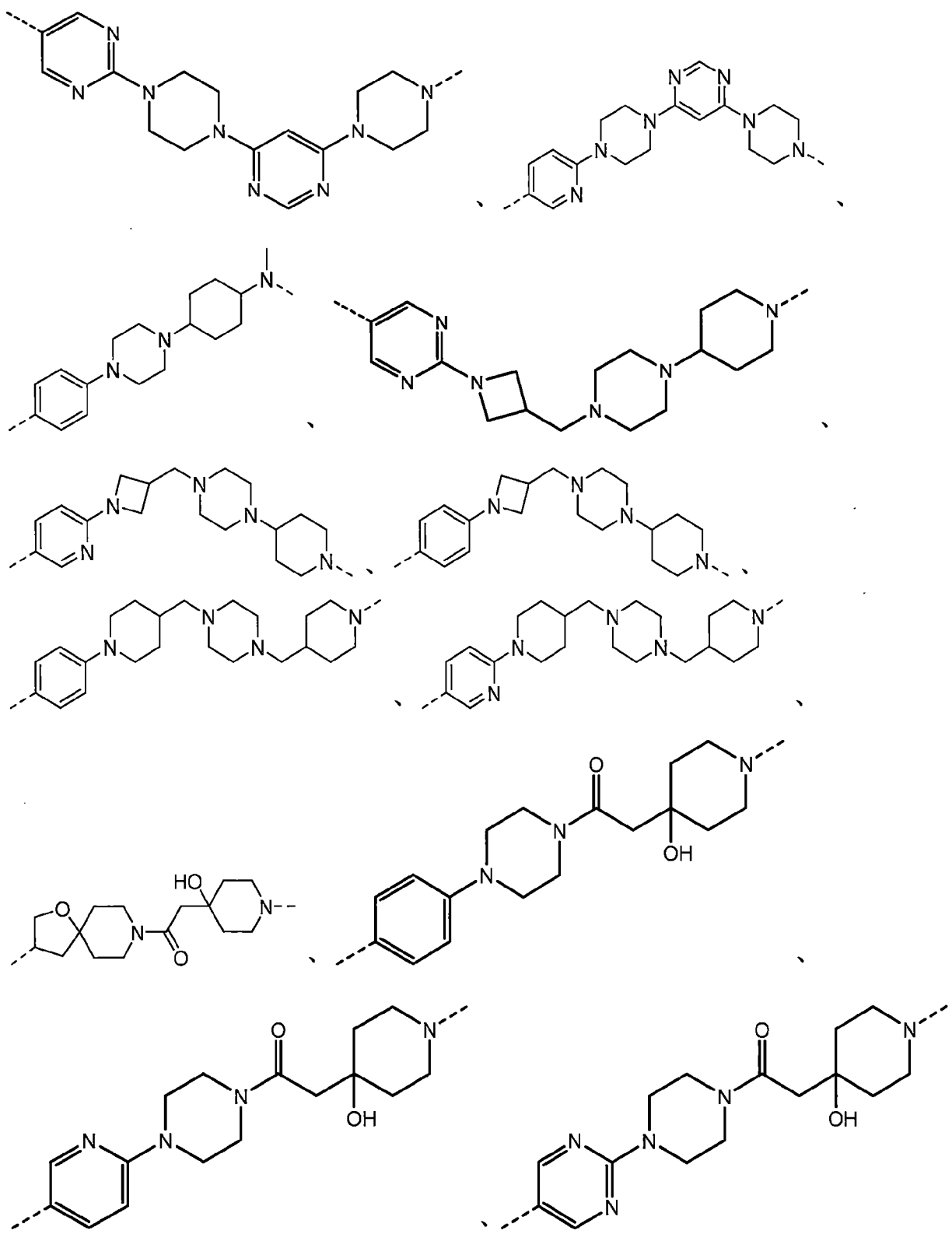


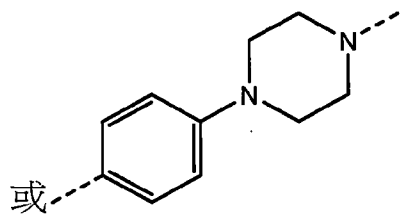


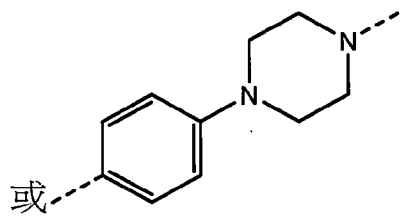




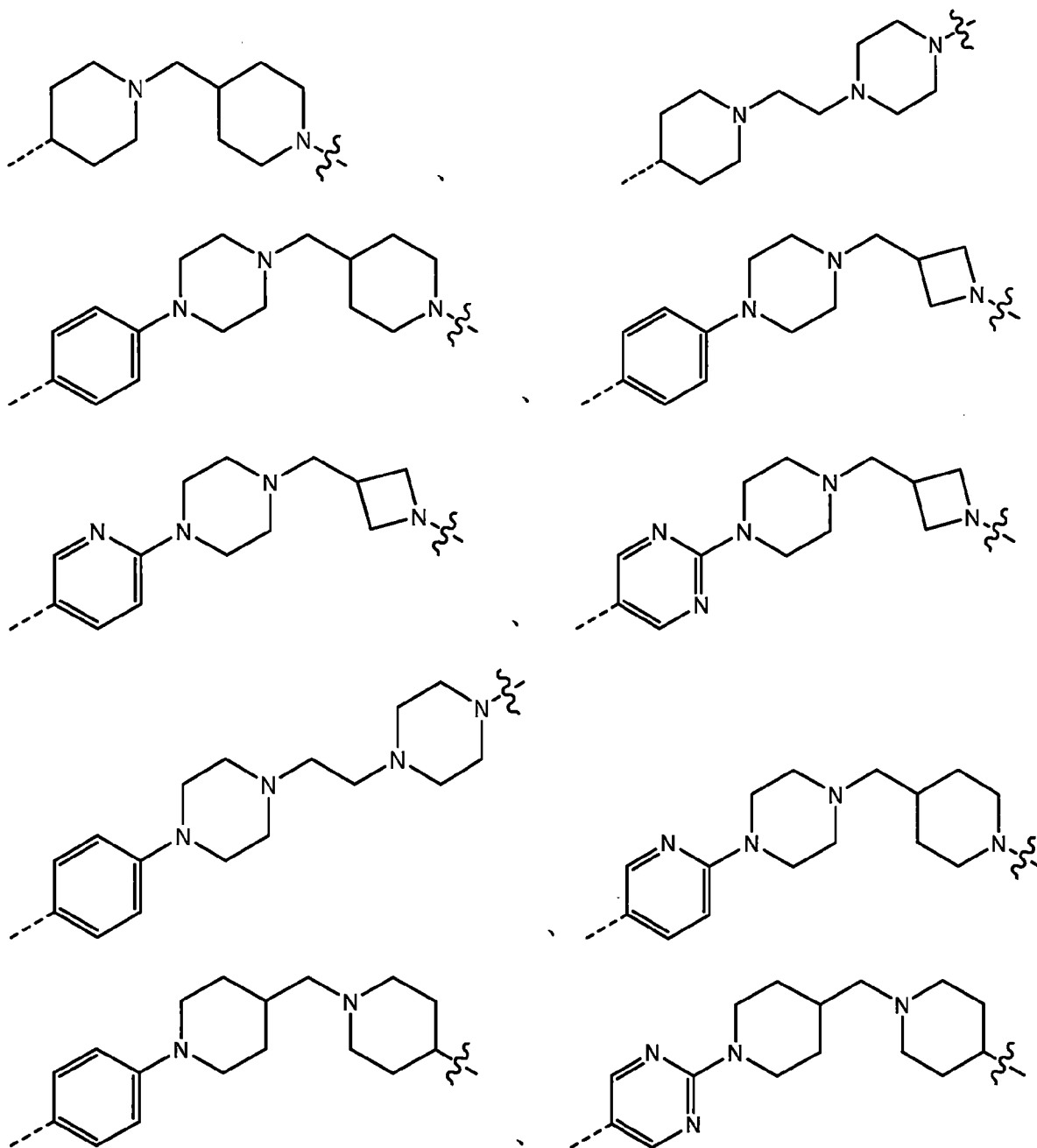




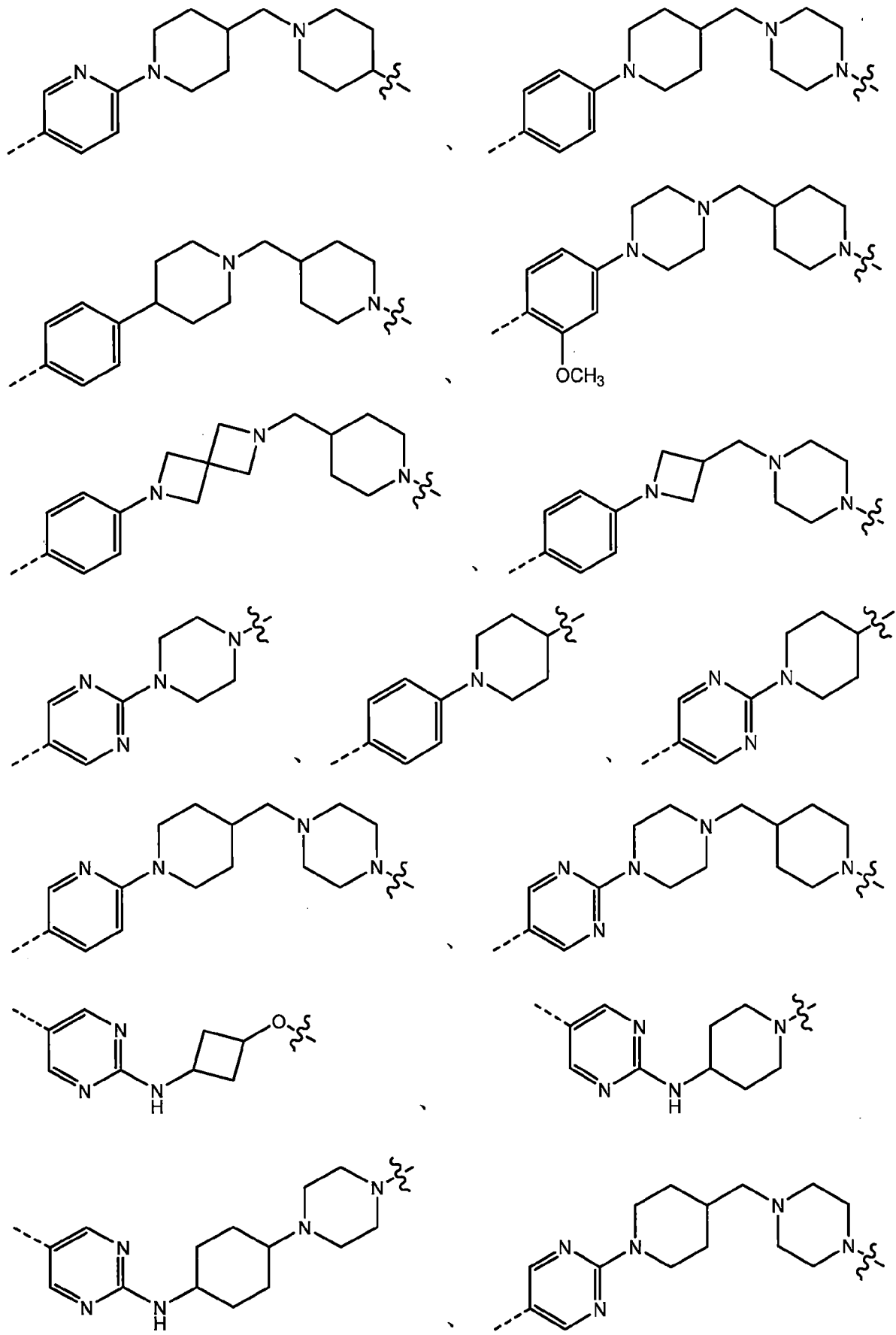


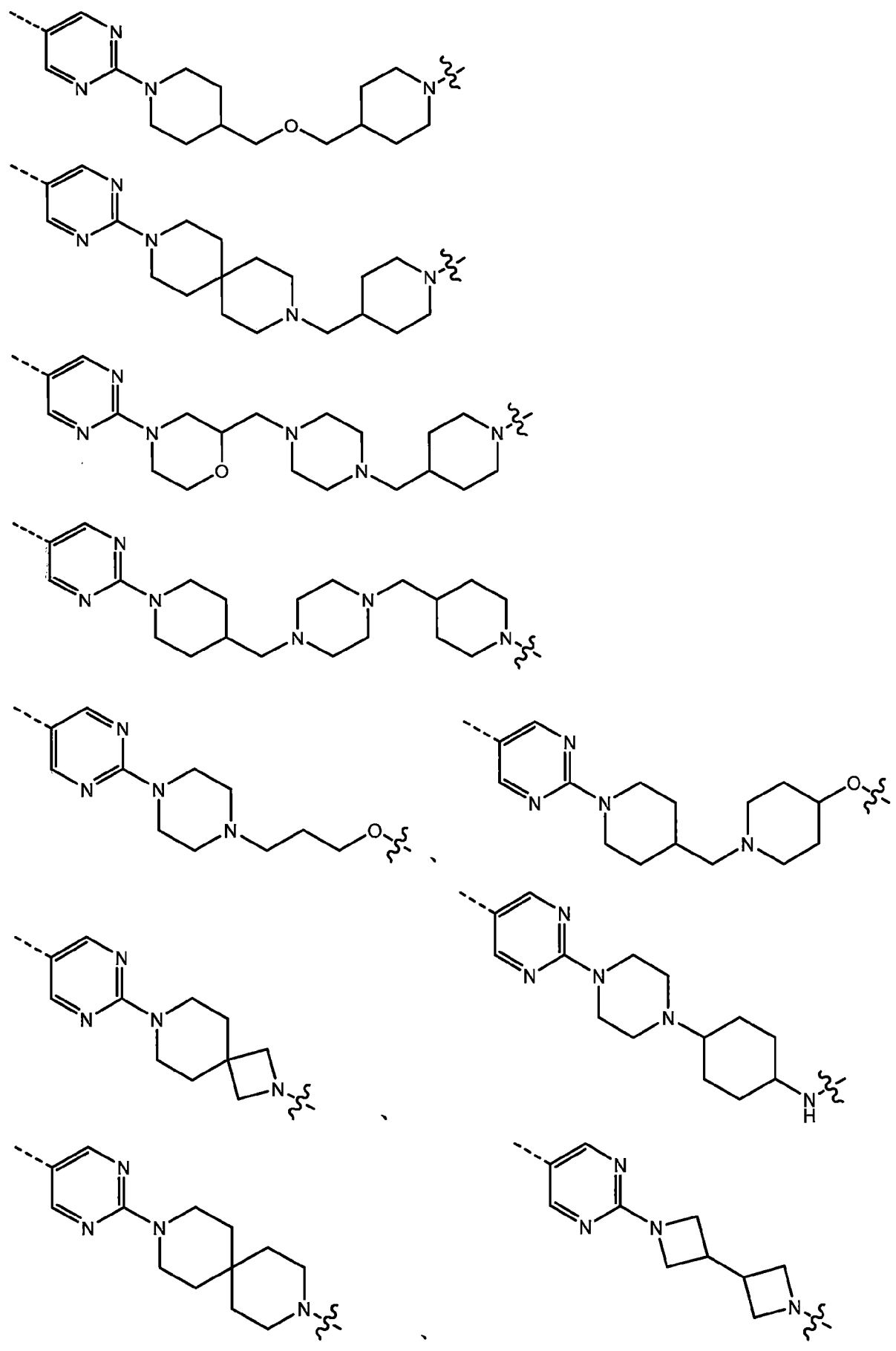
或 ，其中虛線表示 PTM 和 CLM 的接附點，且其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十九實施方案中任一者所述。

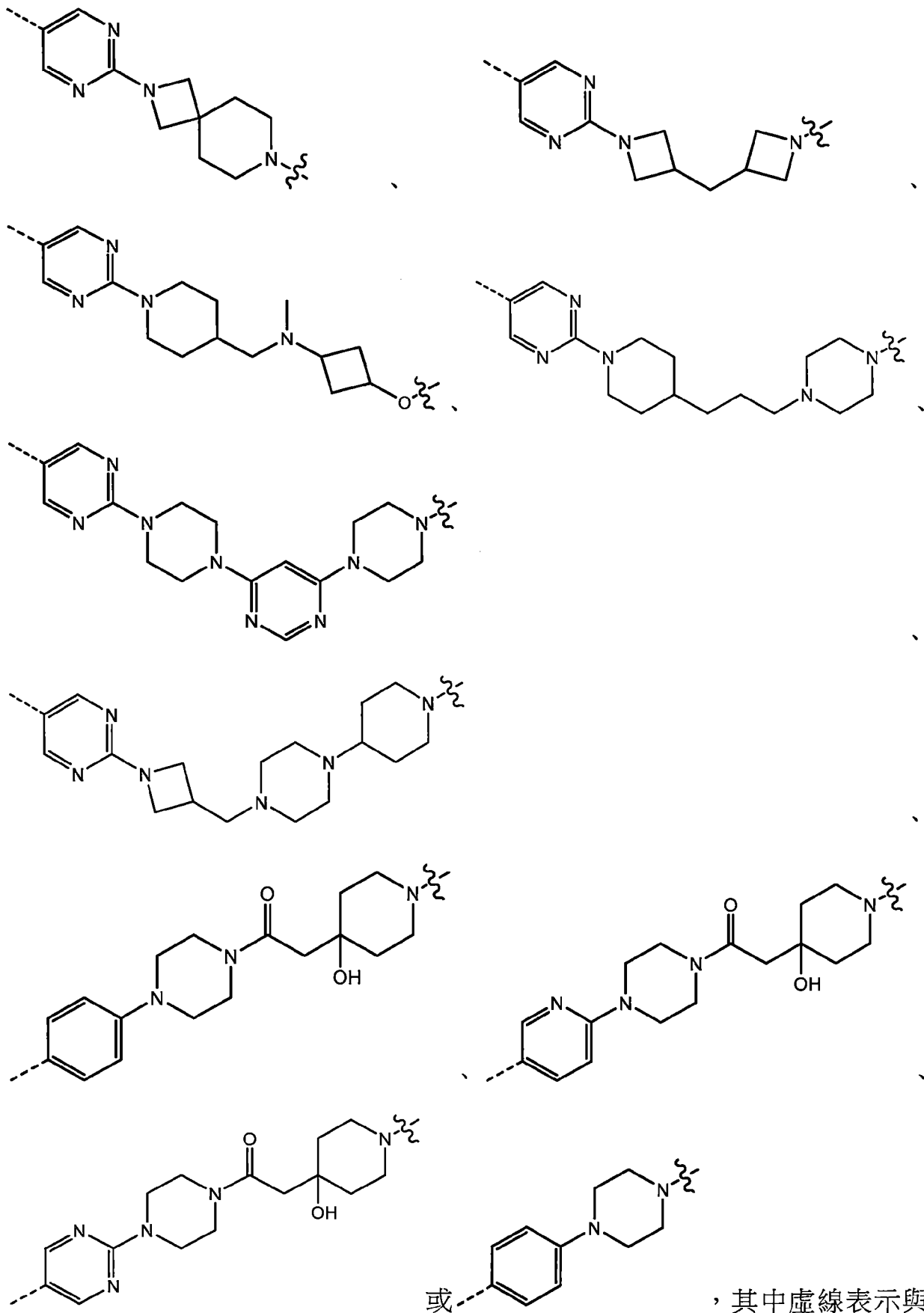
【0080】 在第三十一實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的化學鏈接部分(L)由以下結構表示：








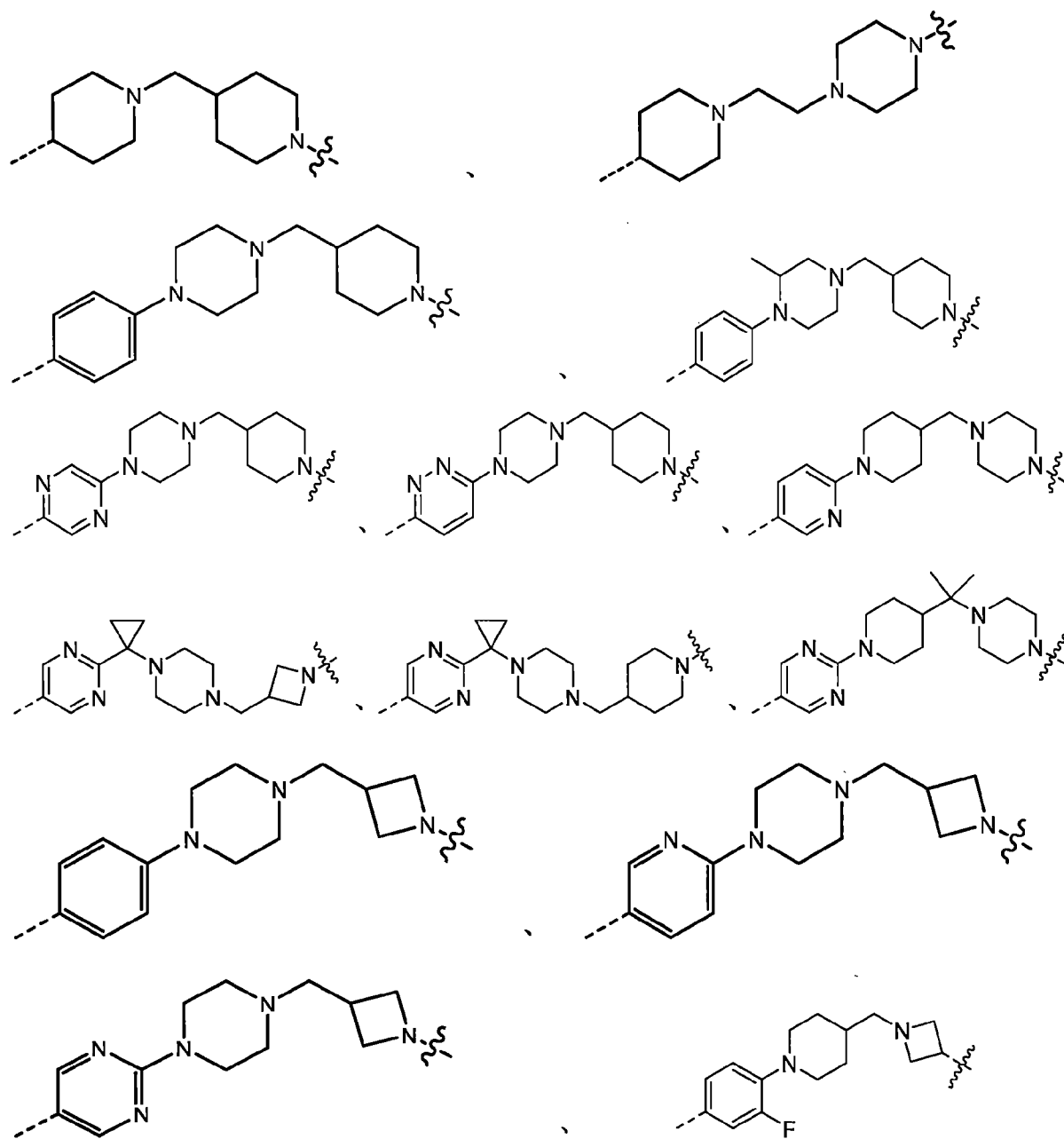


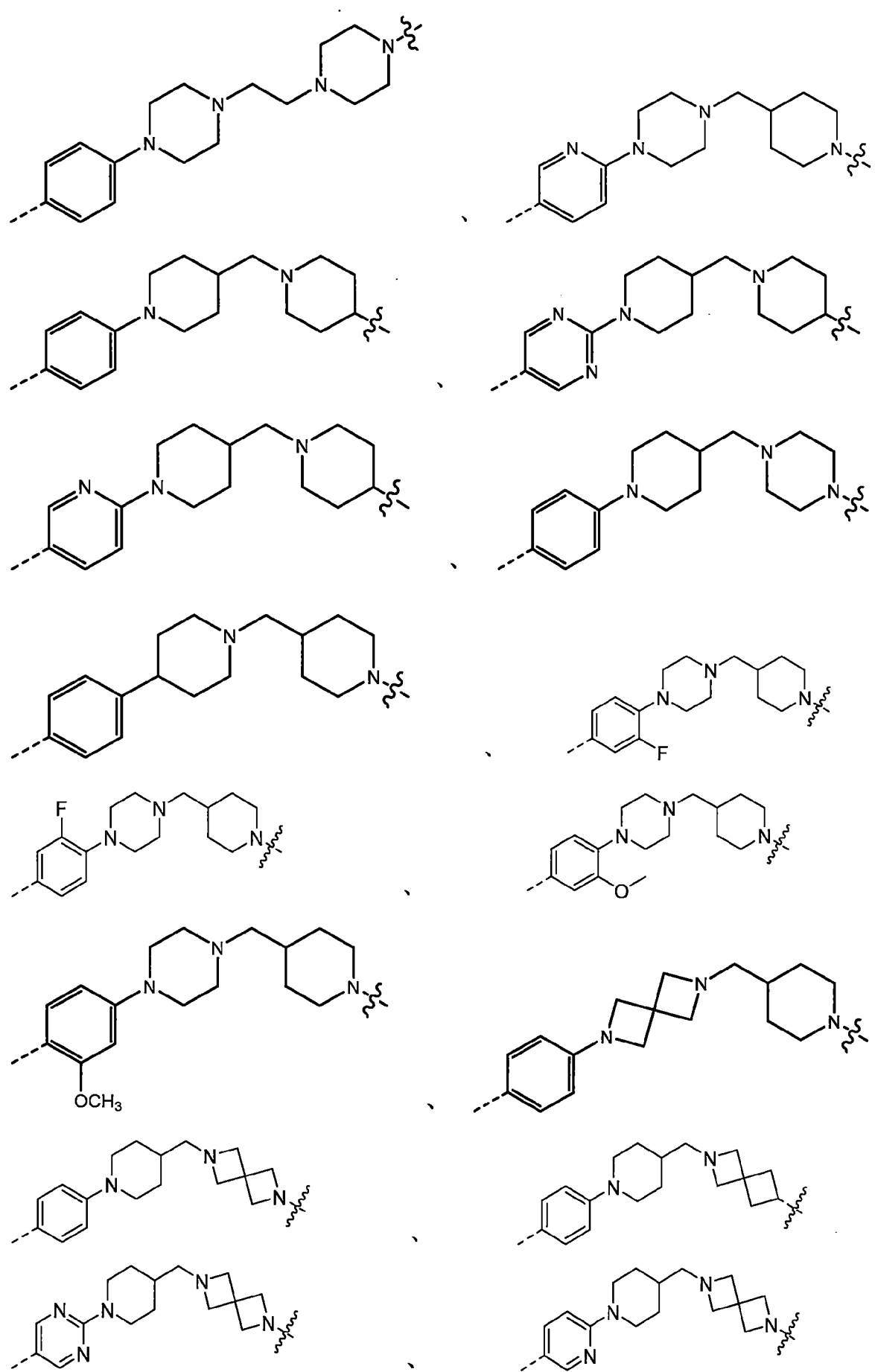


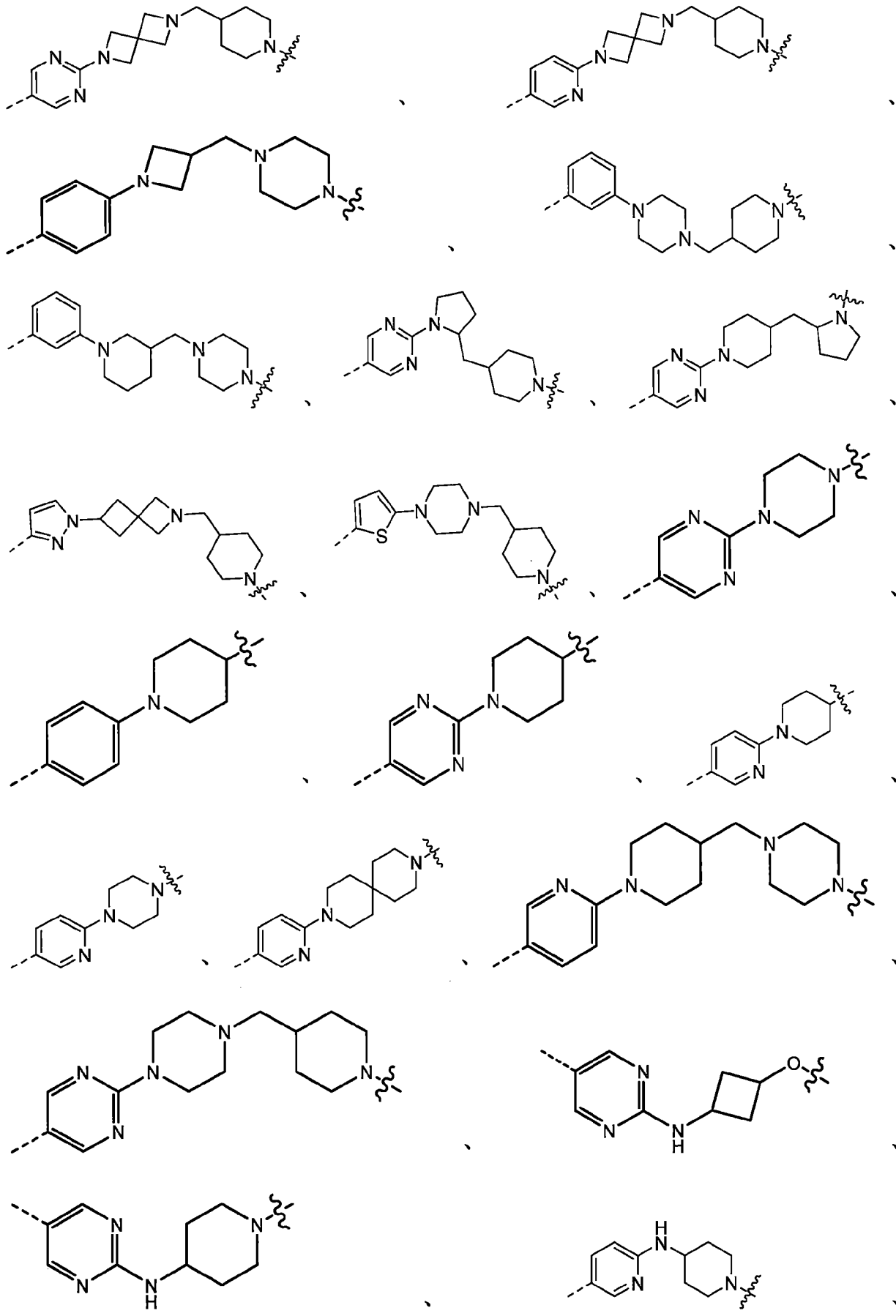
或  , 其中虛線表示與

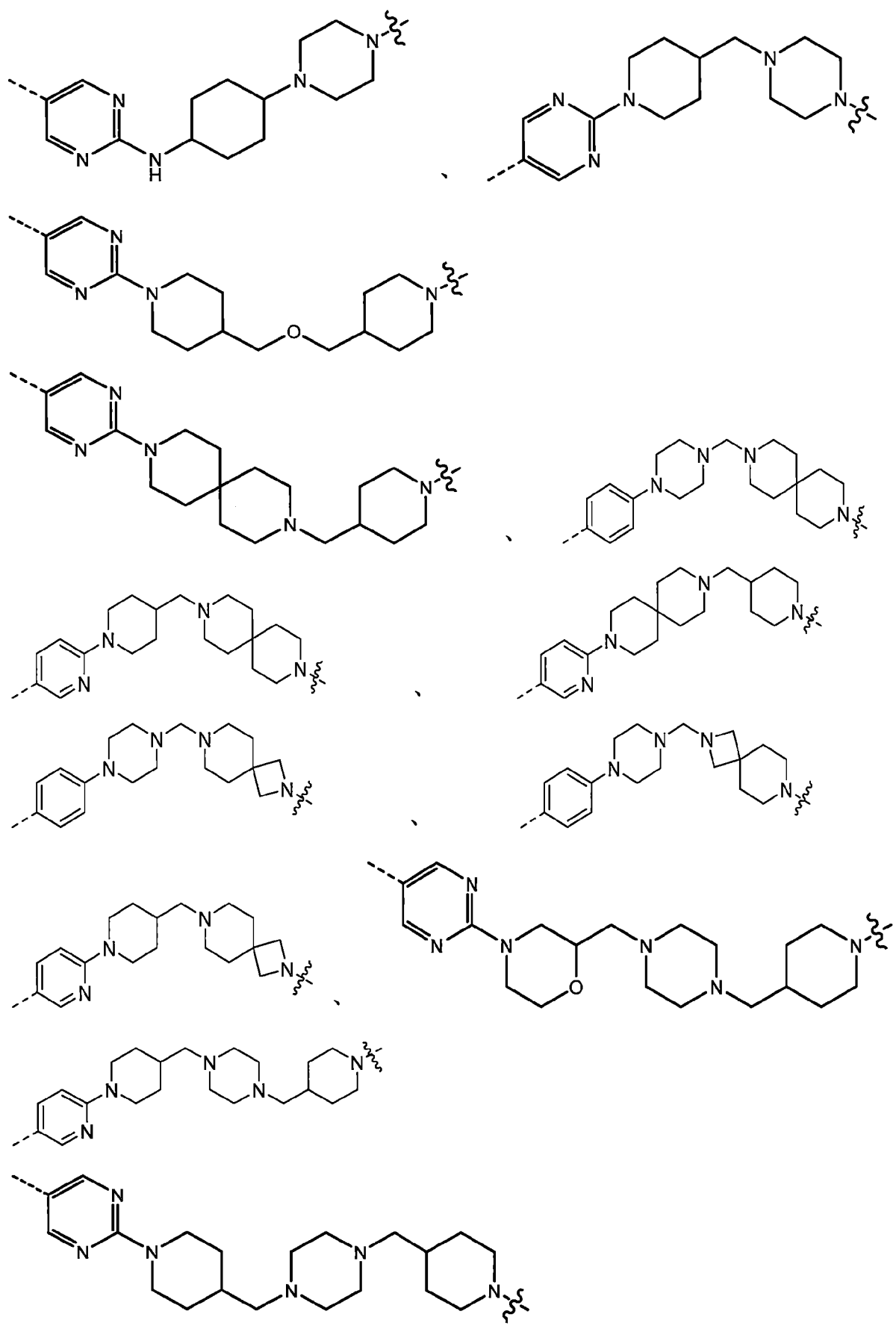
PTM 的接附點，和  表示與 CLM 的接附點，且其中其餘變量如上文針對化學

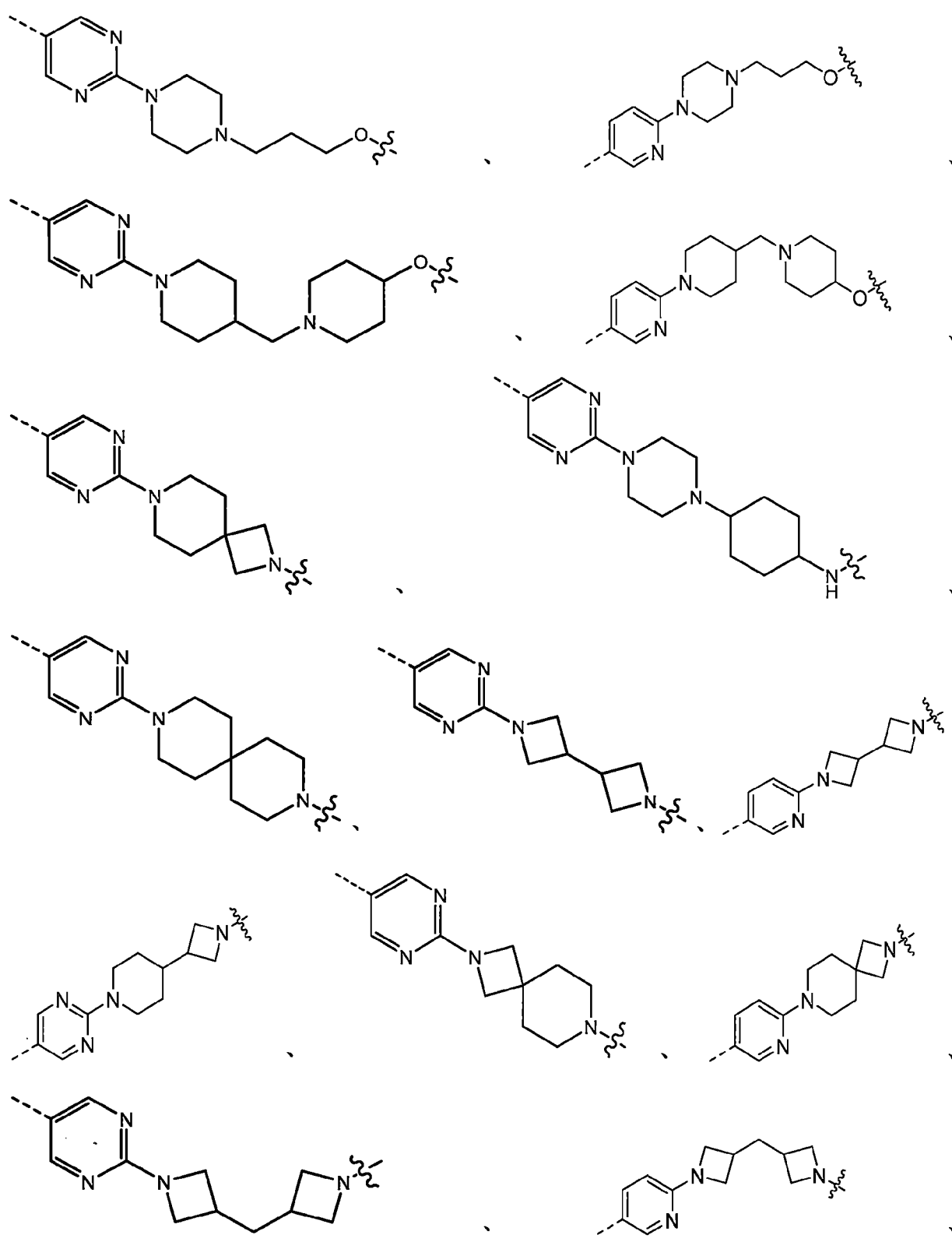
結構 I 和第二至第二十九實施方案中任一者所述。在替代的第三十一實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的化學鏈接部分(L)由以下結構表示：



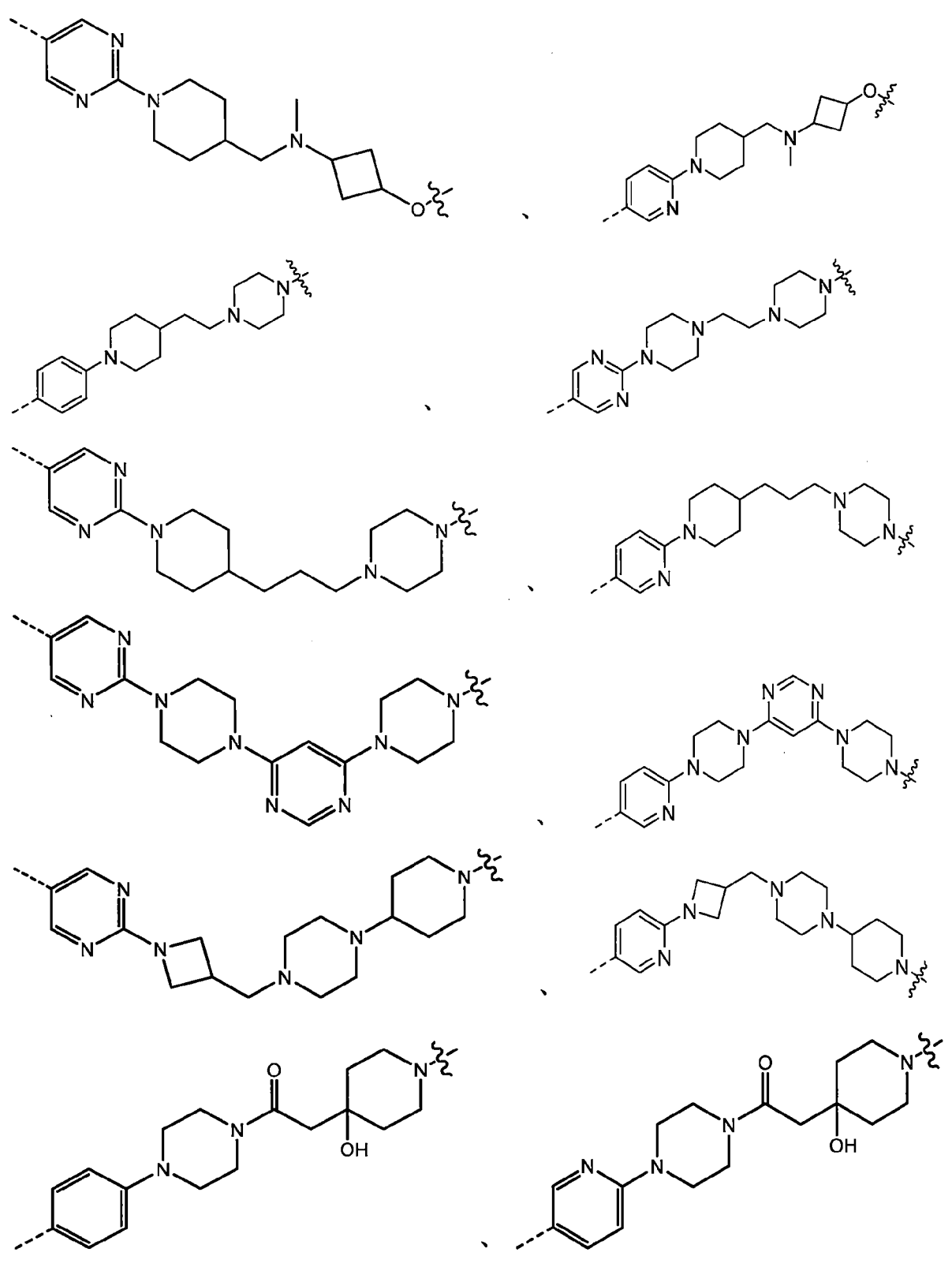


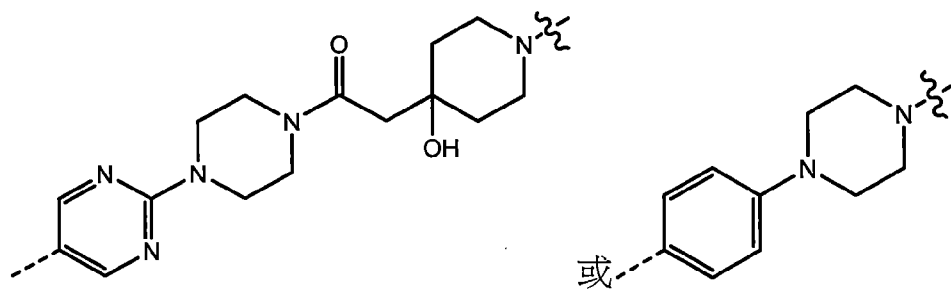




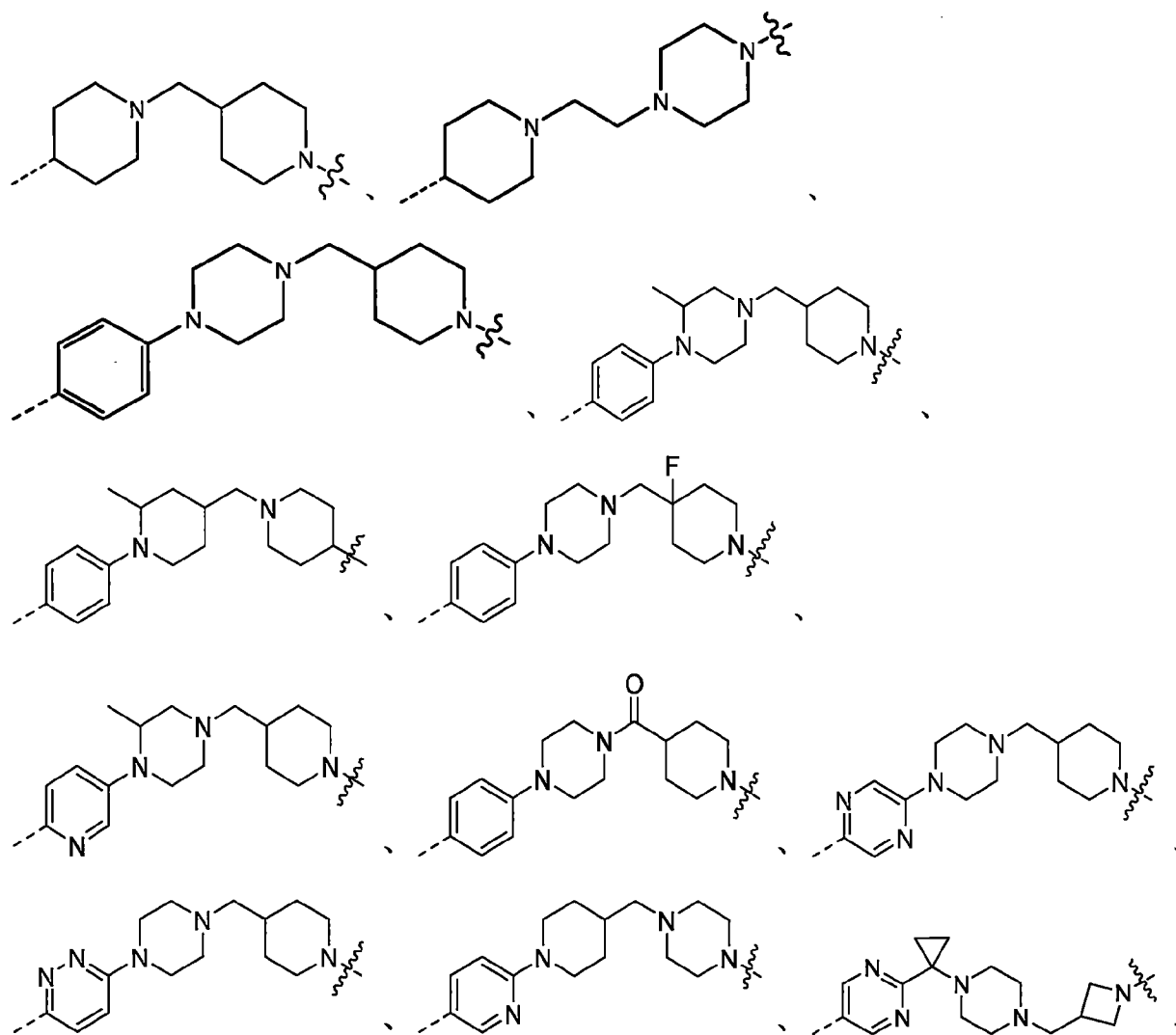


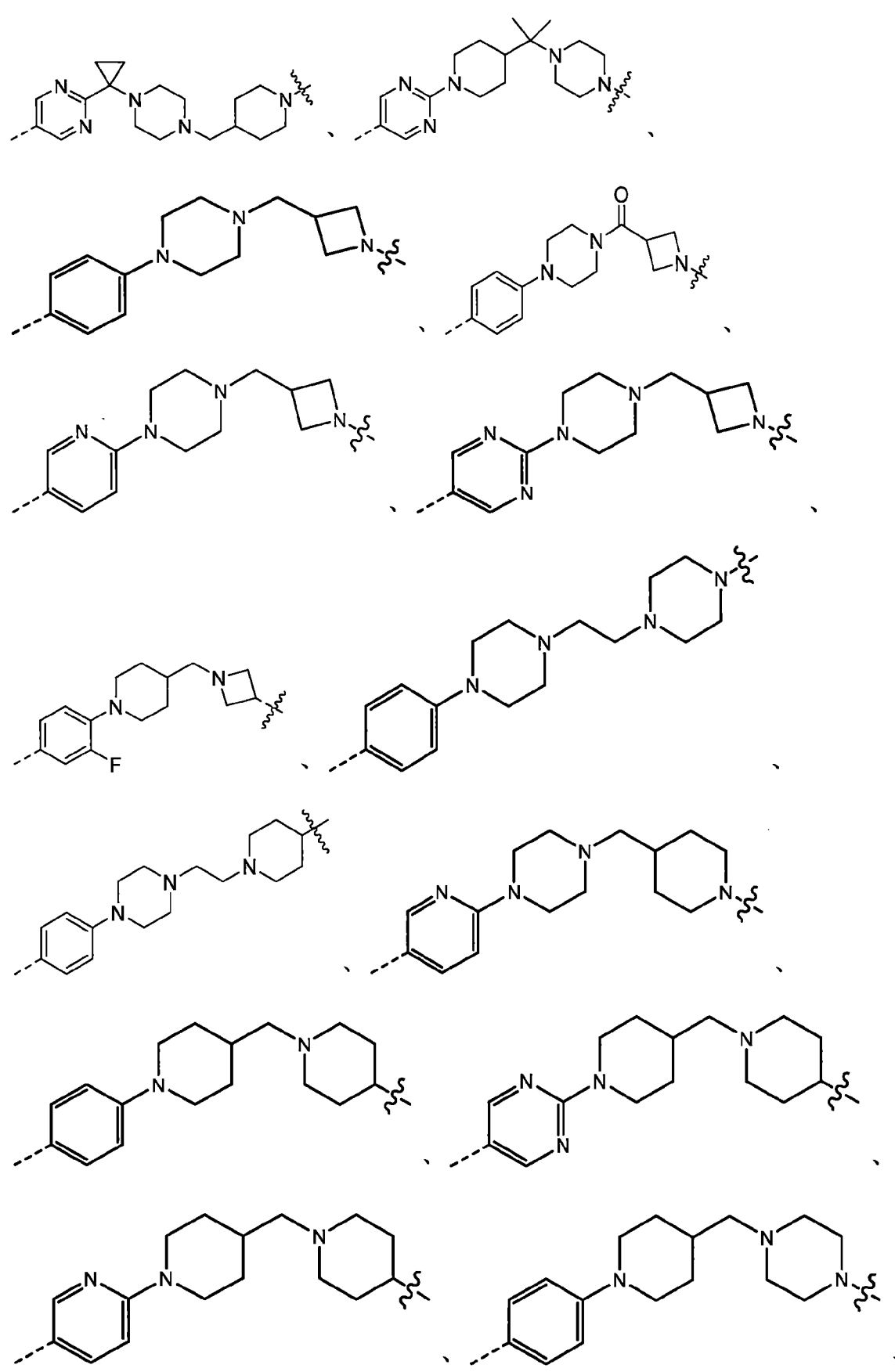


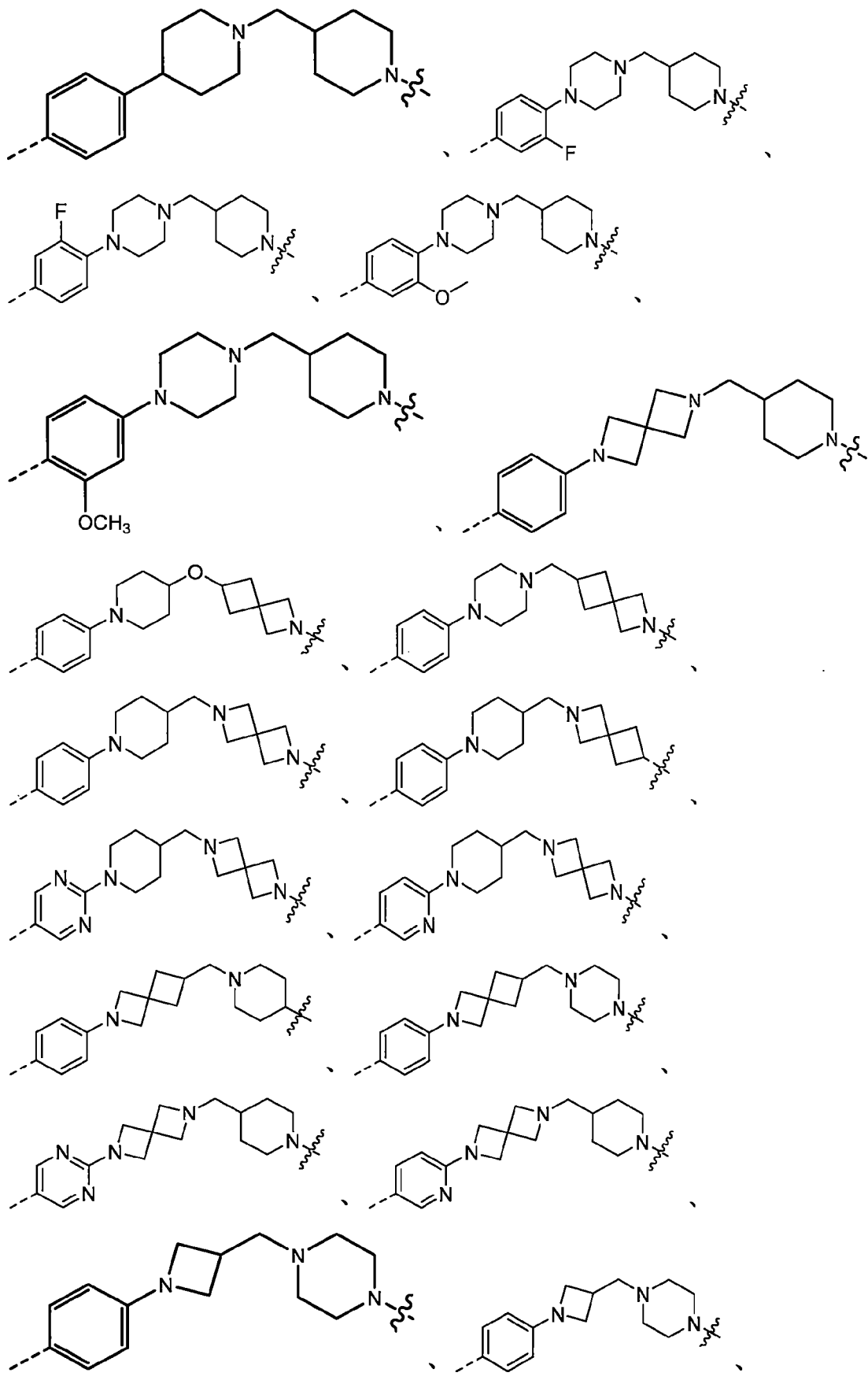


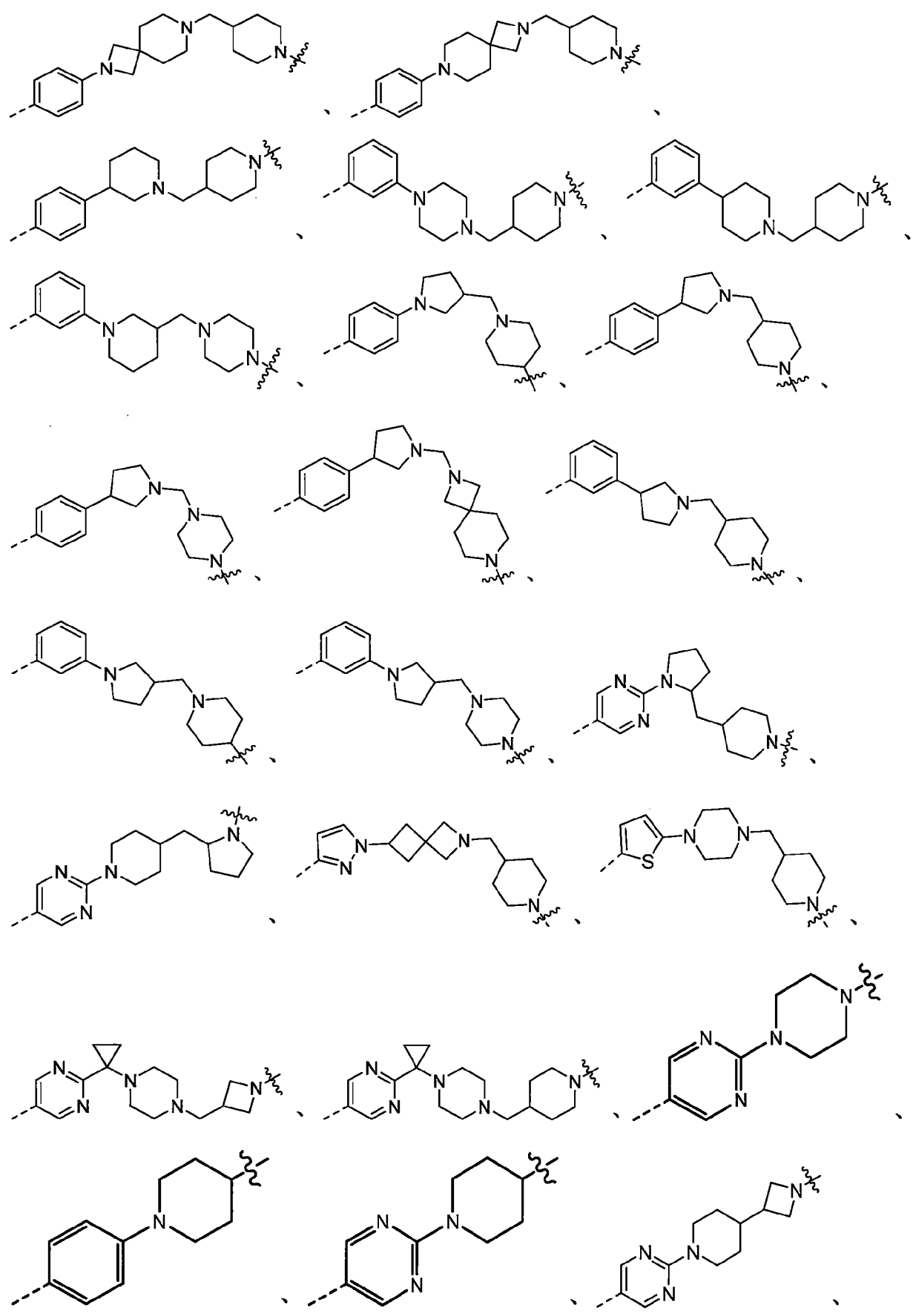


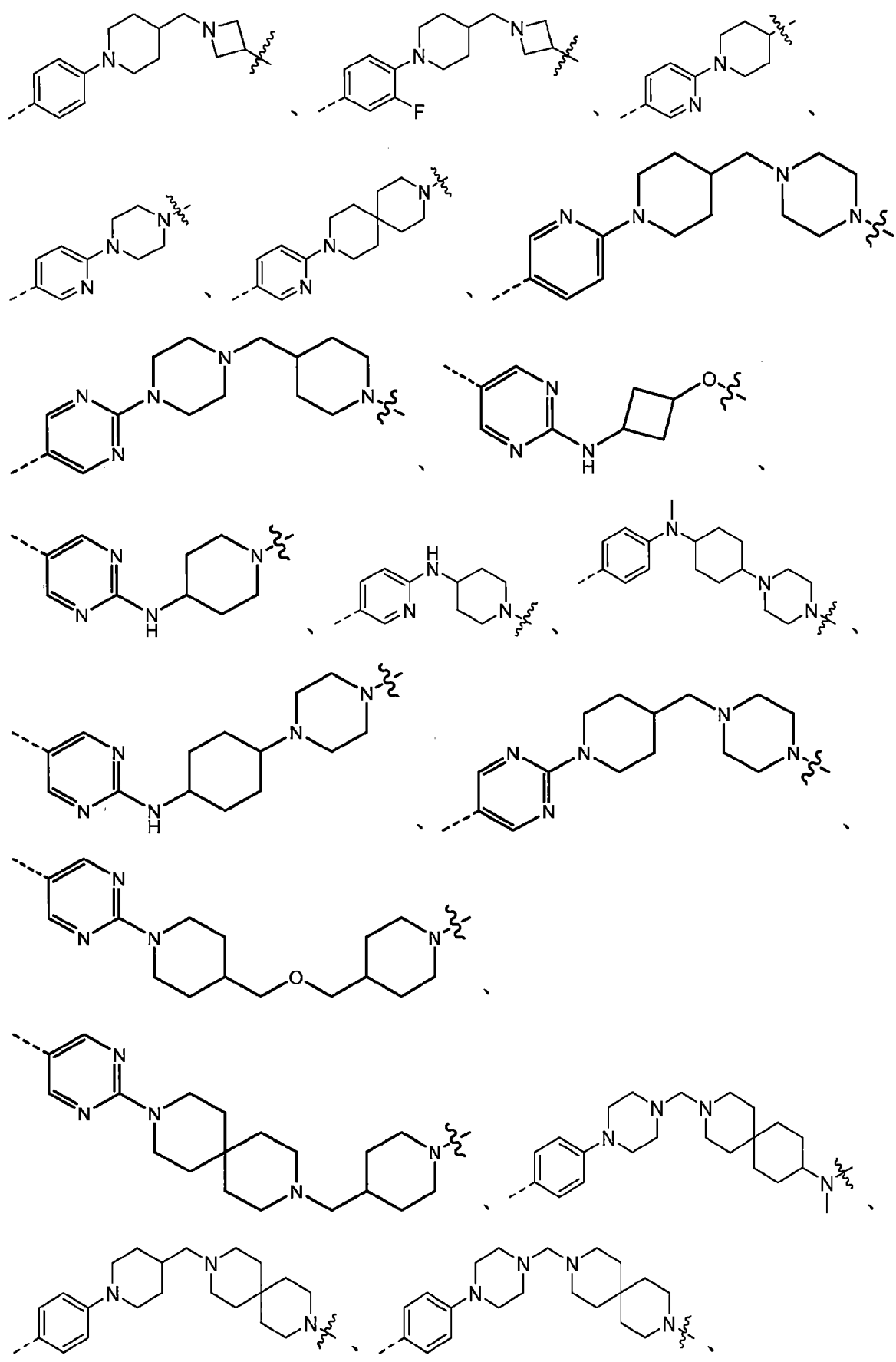
，其中虛線表示與 PTM 的接附點，和  $\sim$  表示與 CLM 的接附點，且其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十九實施方案中任一者所述。在替代的第三十一實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的化學鏈接部分(L)由以下結構表示：

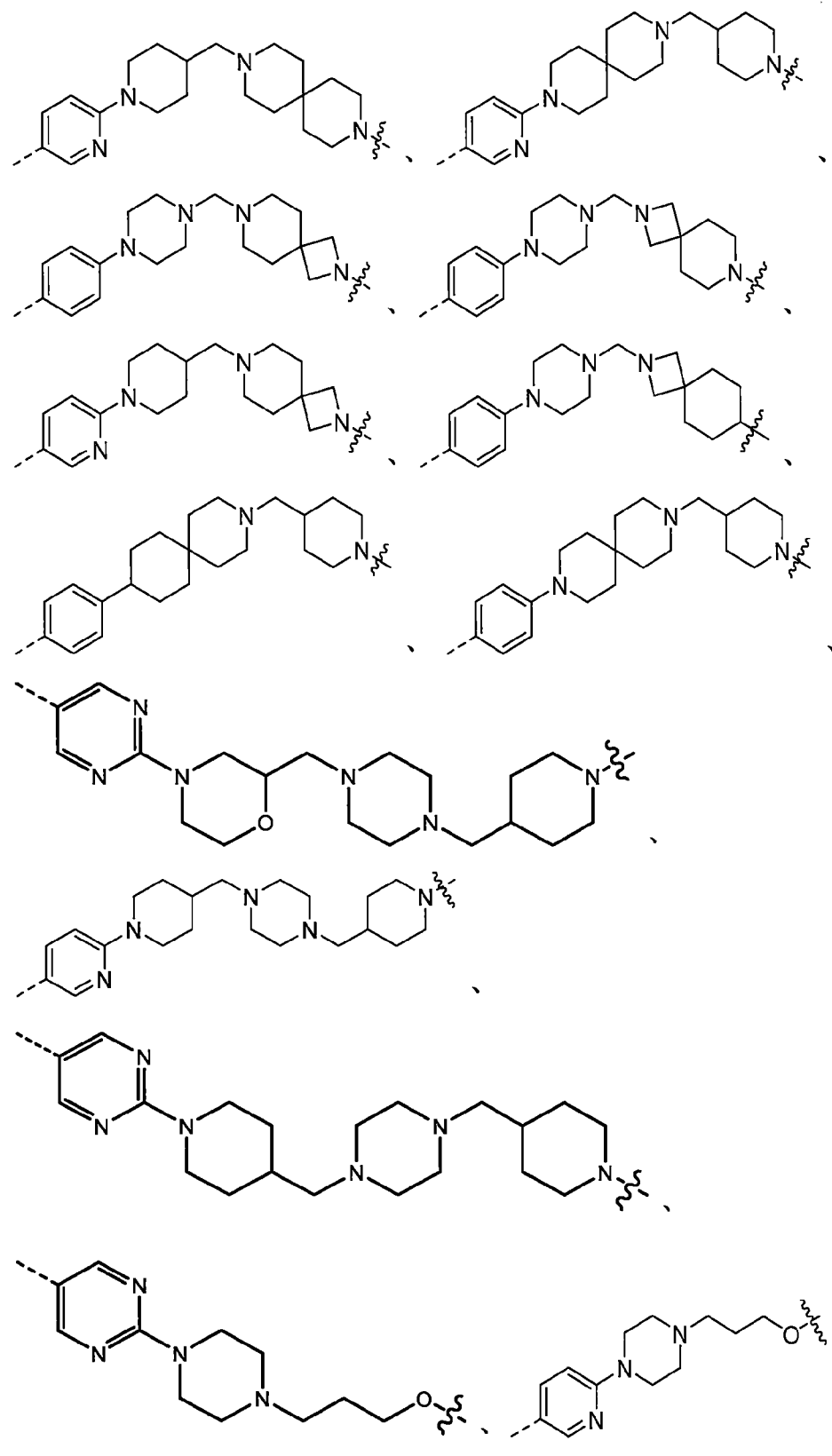


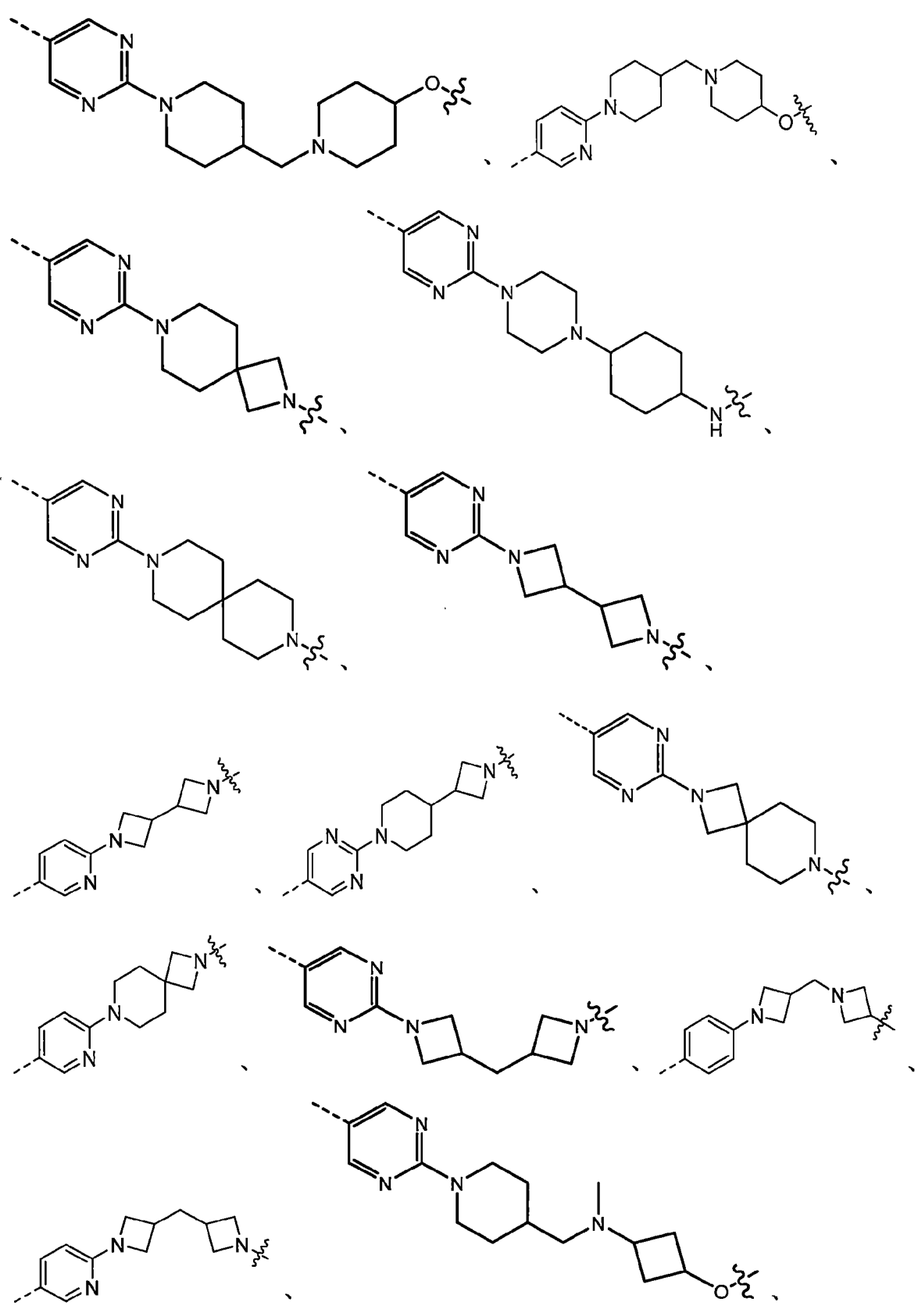




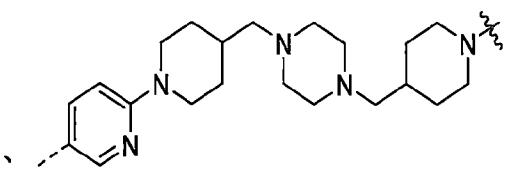
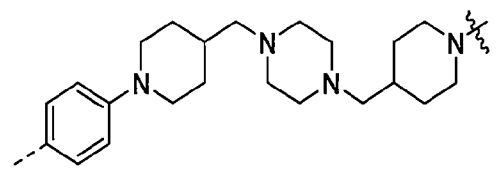
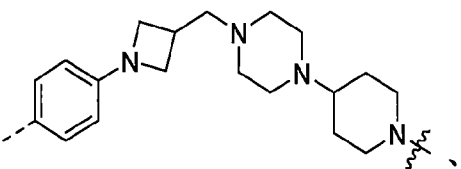
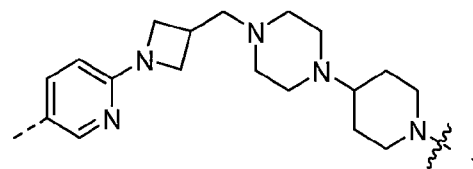
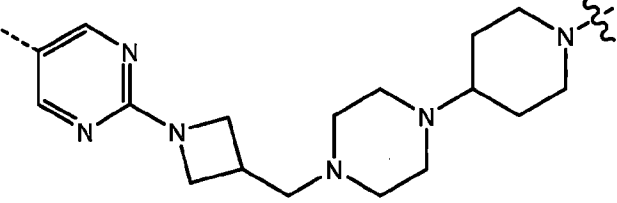
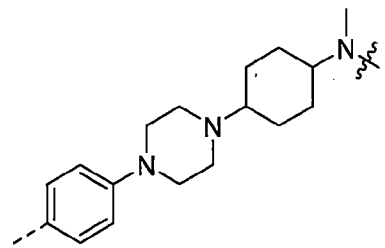
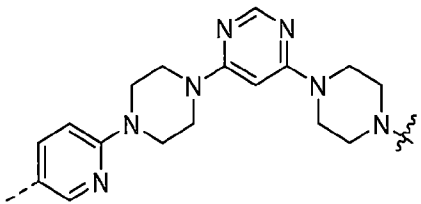
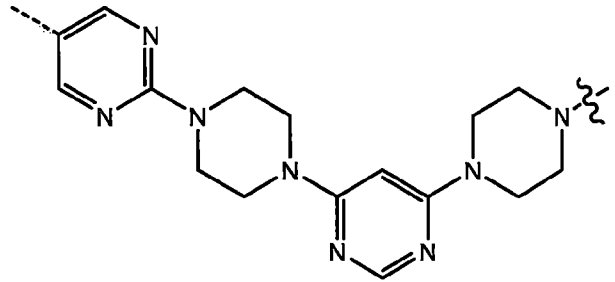
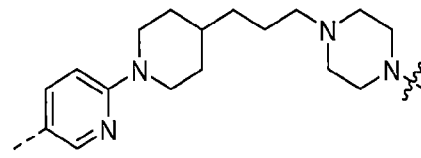
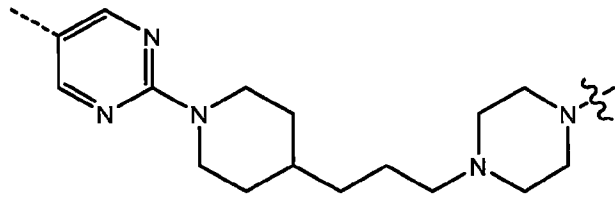
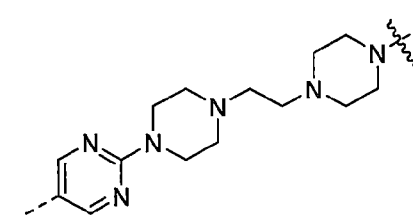
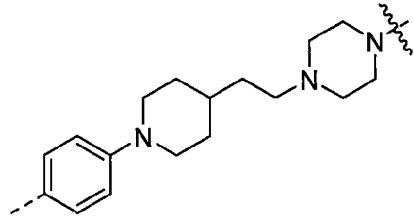
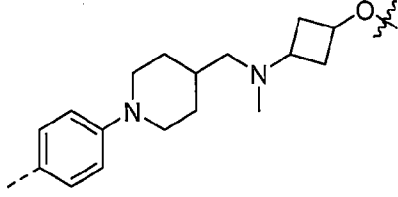
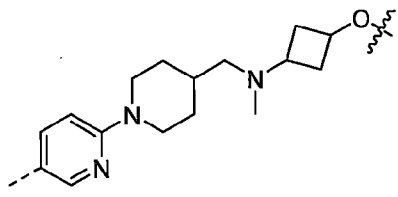


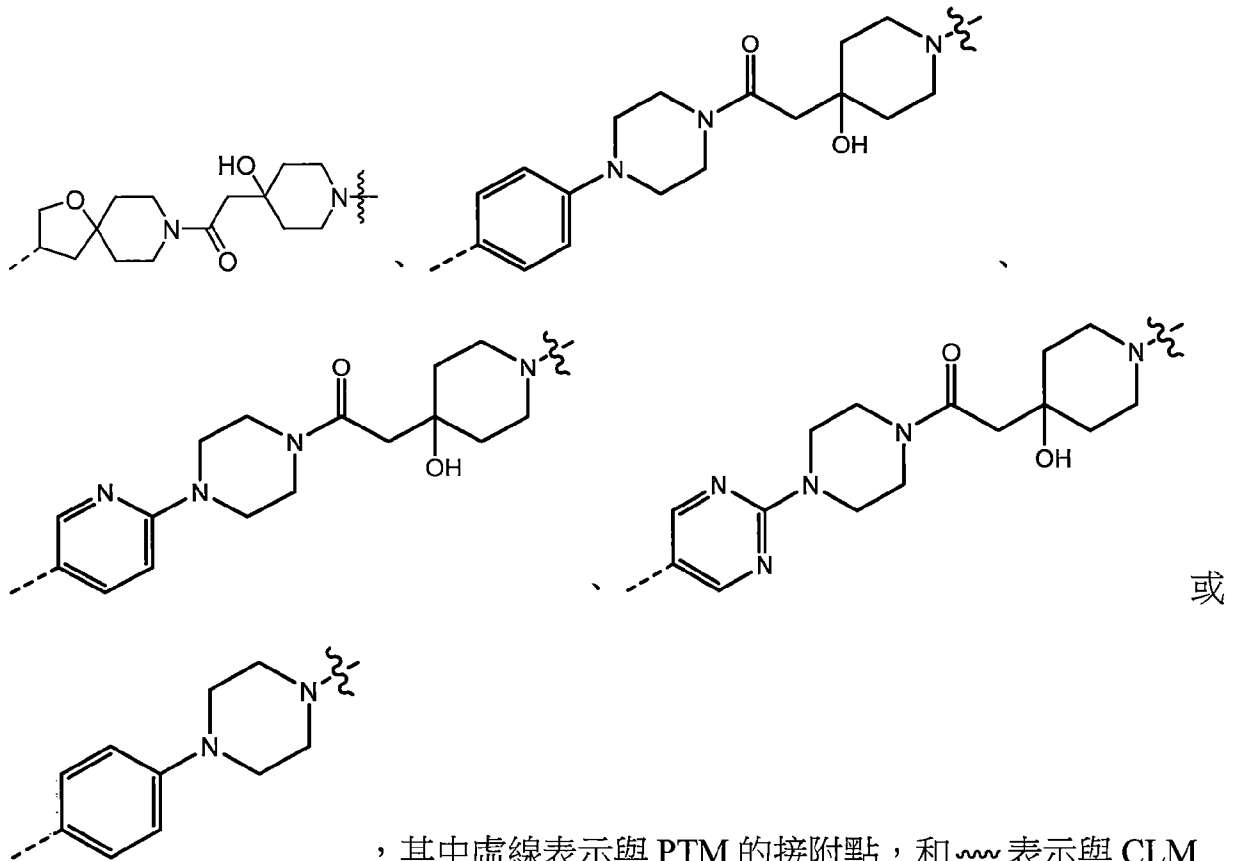






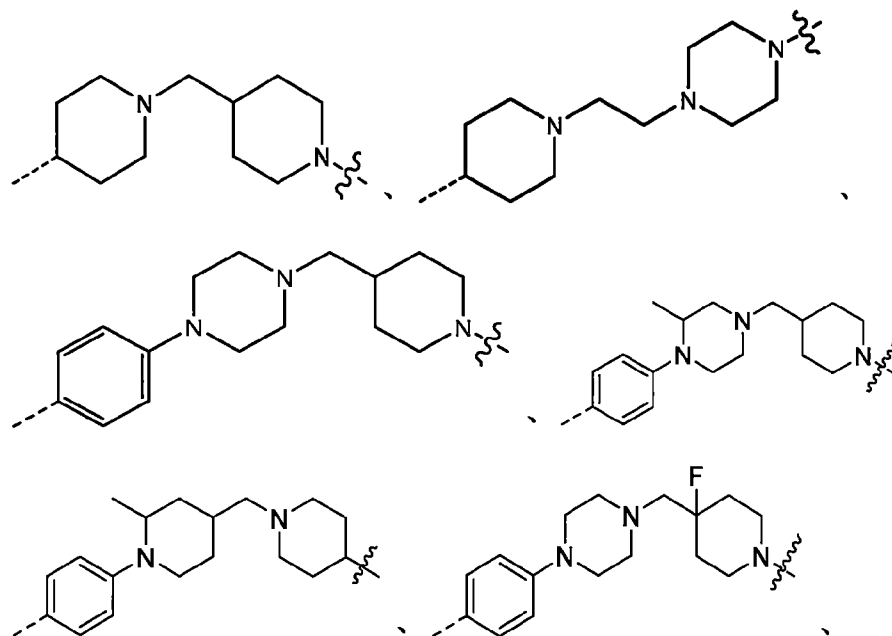


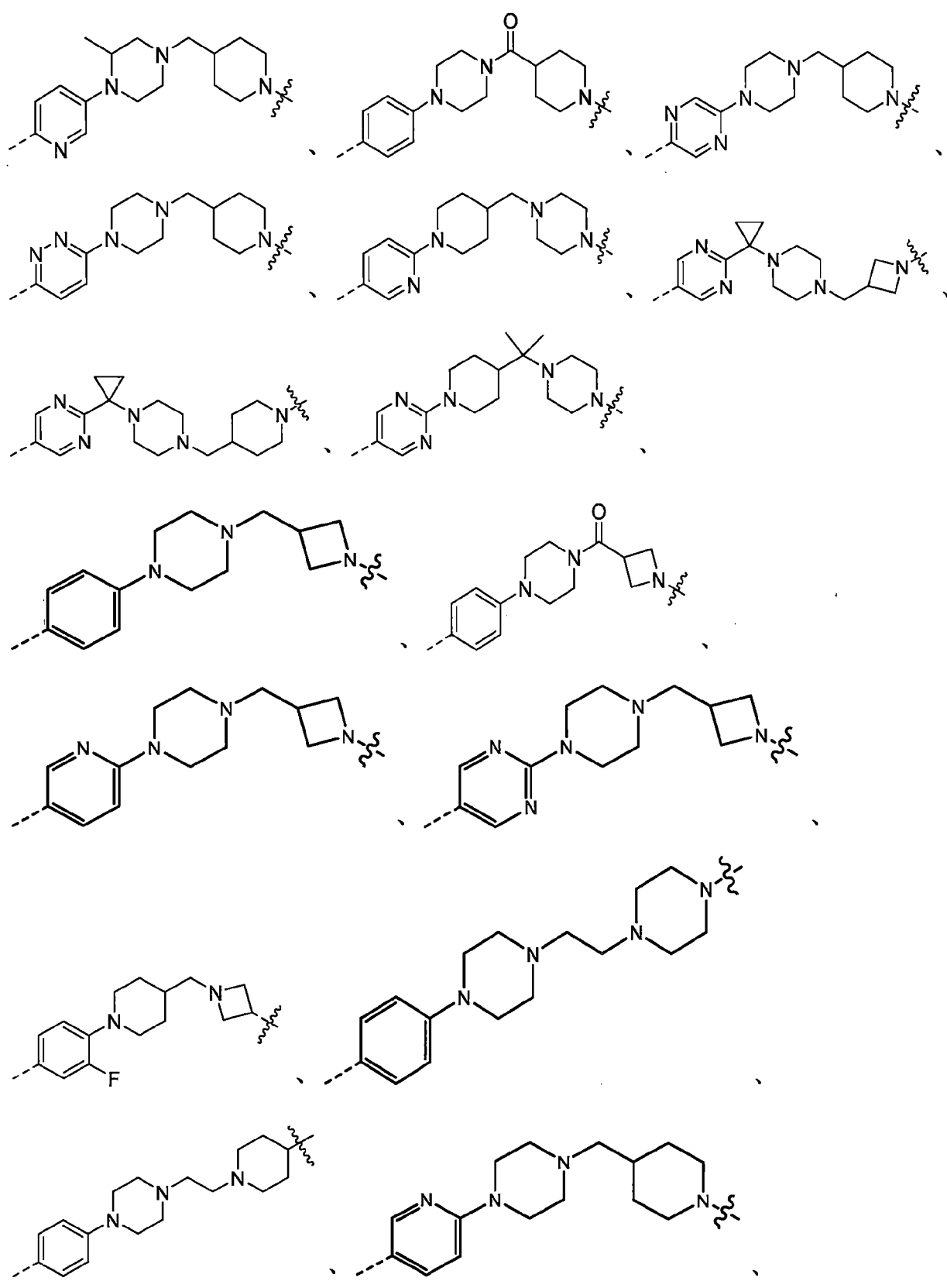


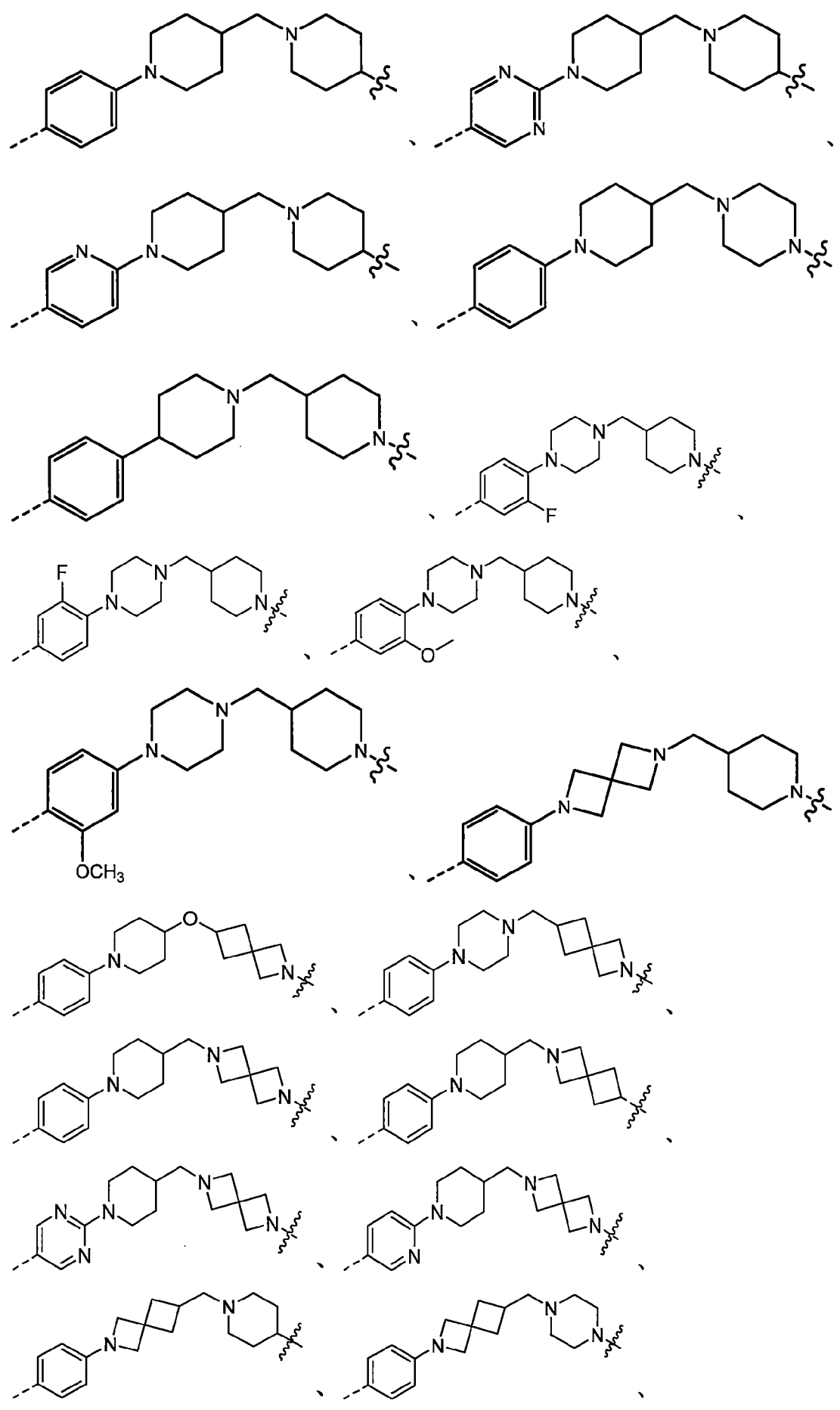


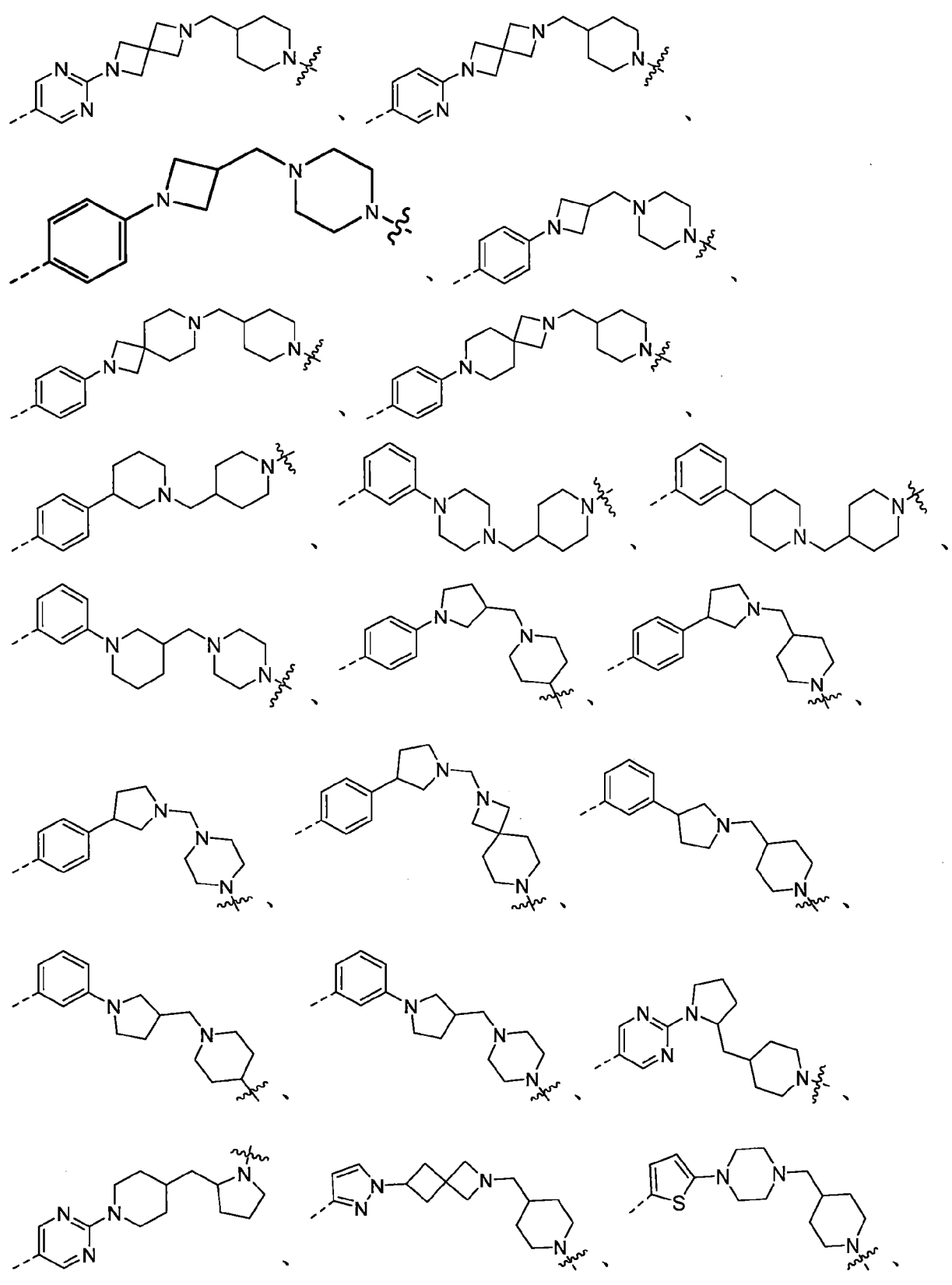
或

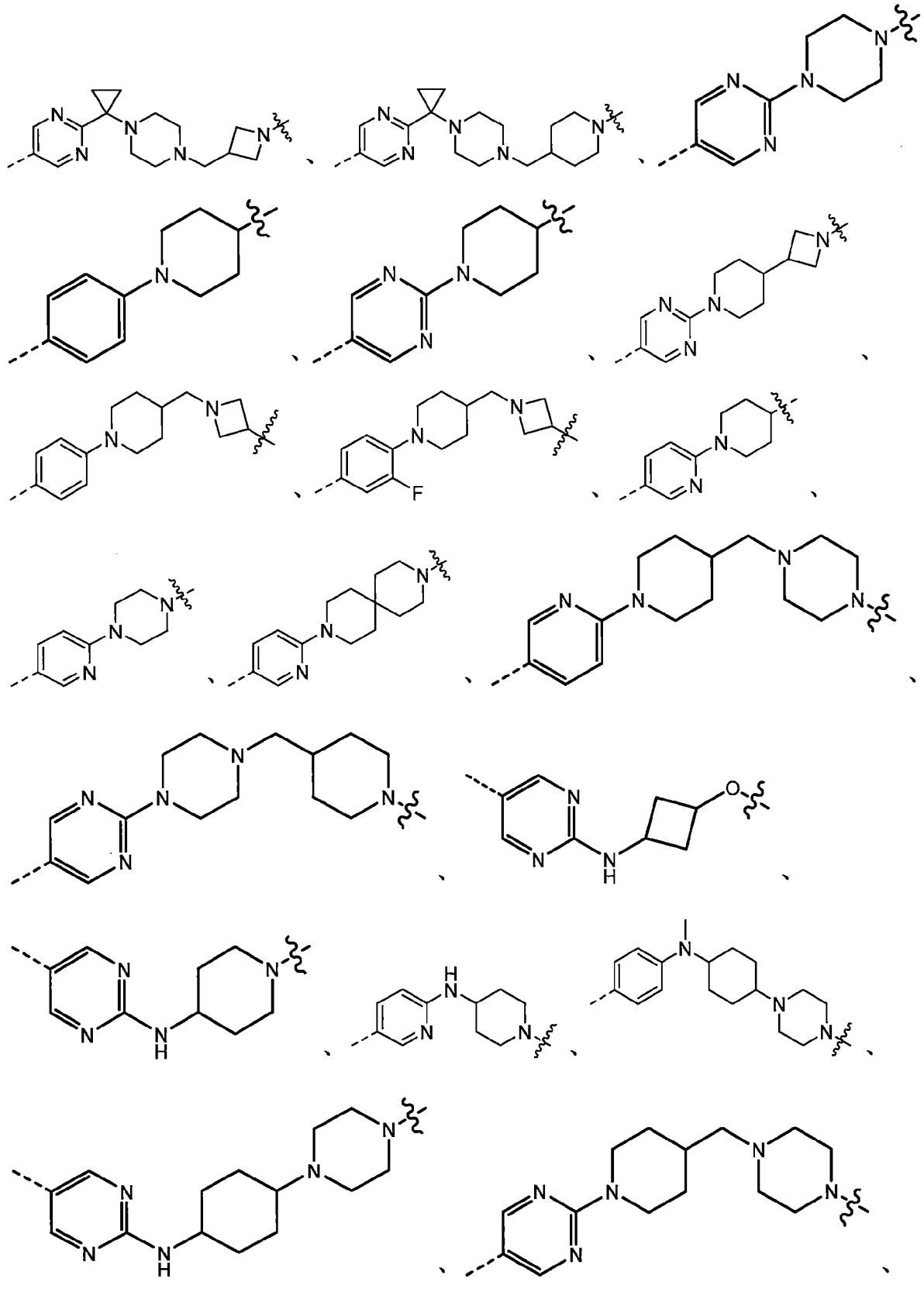
，其中虛線表示與 PTM 的接附點，和  $\sim$  表示與 CLM 的接附點，且其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十九實施方案中任一者所述。在替代的第三十一實施方案中，具有化學結構 I 的化合物或其藥學上可接受的鹽中的化學鏈接部分(L)由以下結構表示：

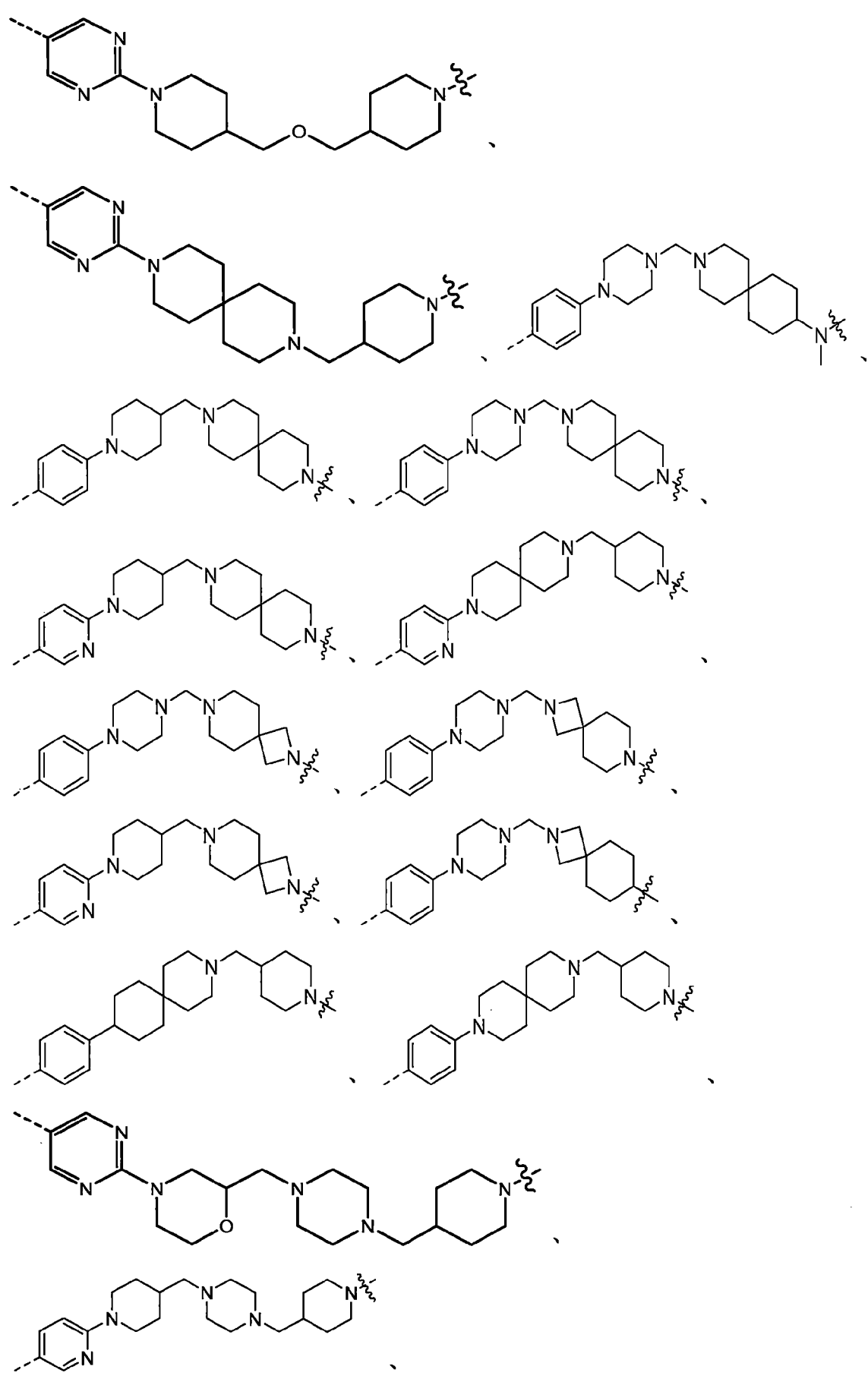


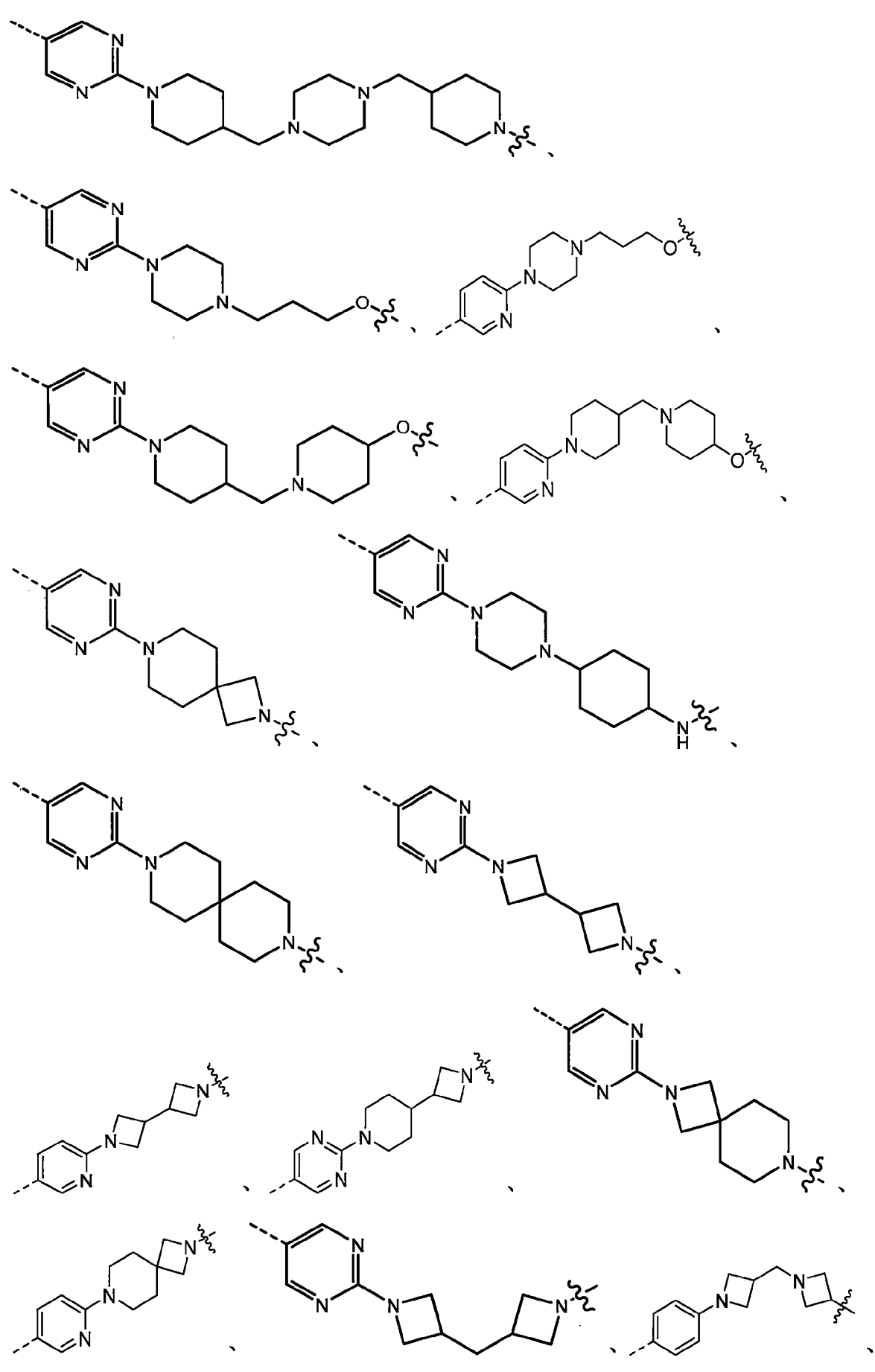




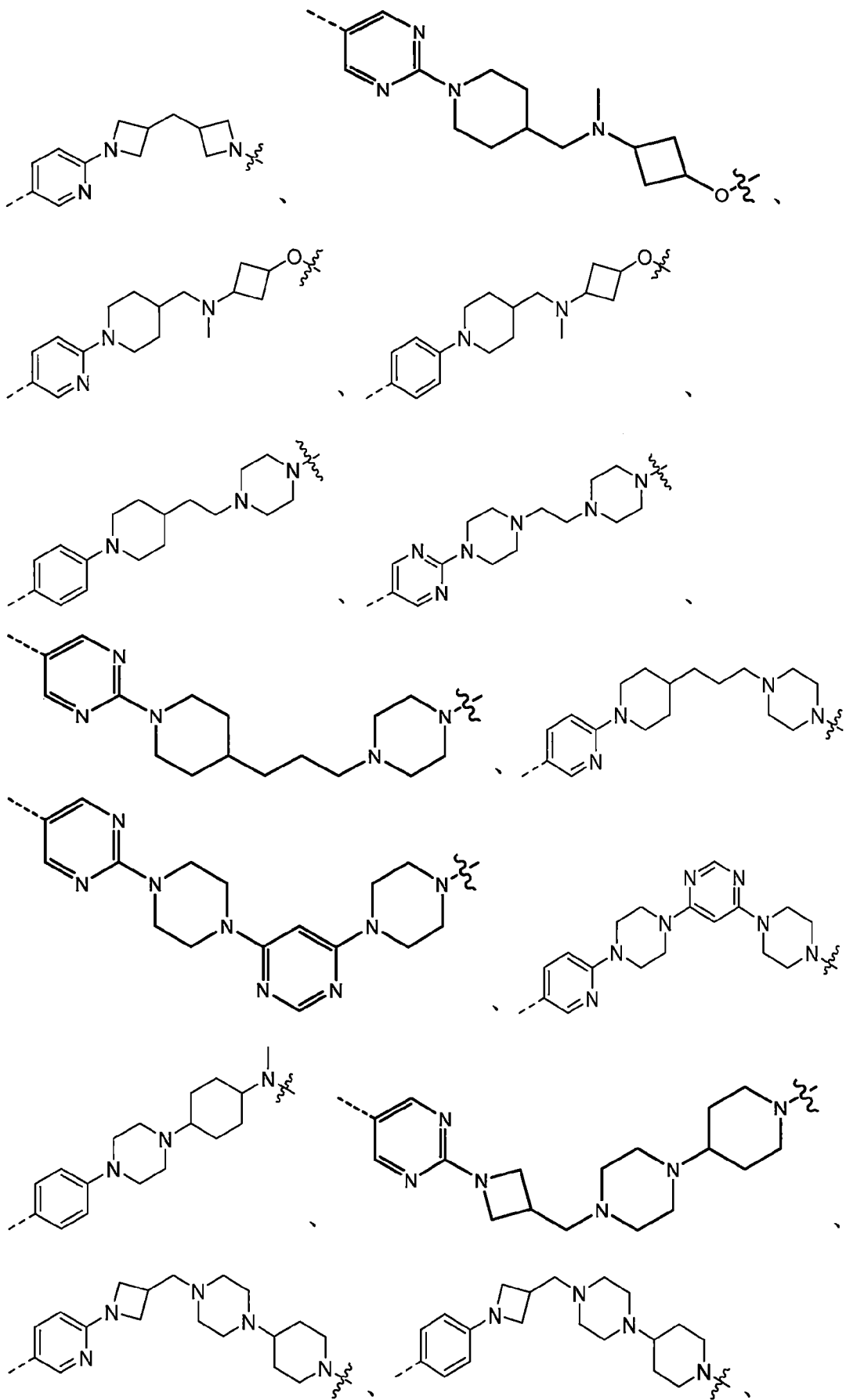


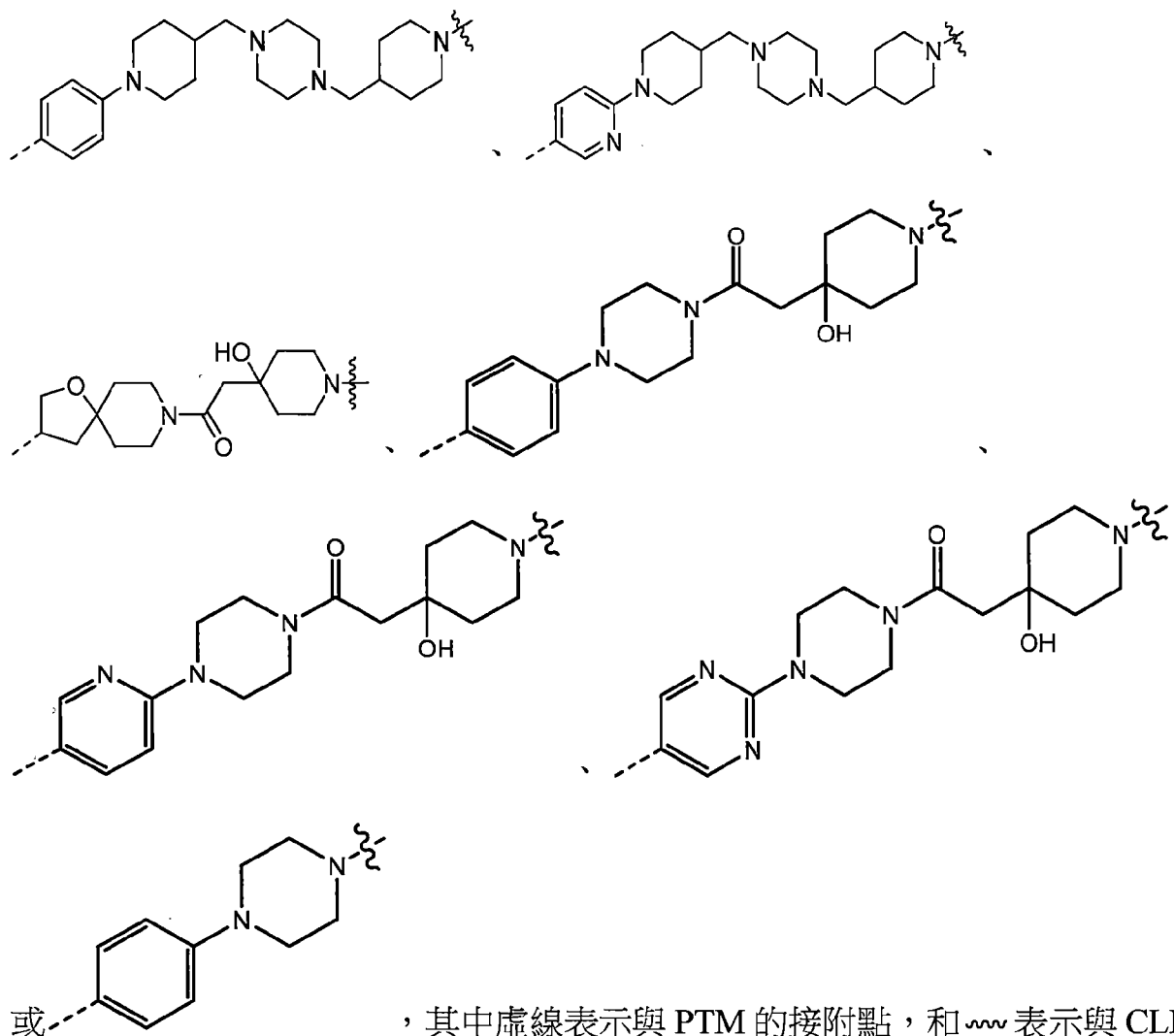












，其中虛線表示與 PTM 的接附點，和  $\sim$  表示與 CLM 的接附點，且其中其餘變量如上文針對化學結構 I 和第二至第二十九實施方案中任一者所述。

【0081】具有化學結構 I 的化合物在實施例中被進一步描述並且被納入本揭露內容中。還包括其藥學上可接受的鹽以及本文描述的化合物的中性形式。

【0082】本文也提供了包含本文所述化合物或所述化合物的藥學上可接受的鹽的藥物組成物，或包含本文所述的化合物或所述化合物的藥學上可接受的鹽；和藥學上可接受的載體的藥物組成物。

#### 4. 使用和給藥

【0083】 本文所述的化合物和組成物通常可用於治療 RAF(例如，B-RAF)相關病症。因此，一方面，提供了治療有需要的受試者中的 RAF(例如，B-RAF)相關病症的方法，包括向受試者給藥治療有效量的本文所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，或包含所揭露的化合物或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物。

【0084】 還提供了本文所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、或包含所公開的化合物或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物在製備用於治療 RAF(例如，B-RAF)相關病症的藥物的用途。還提供了本文所述的化合物或其藥學上可接受的鹽、或包含所揭露的化合物或其藥學上可接受的鹽的藥物組成物，其用於治療 RAF(例如，B-RAF)相關病症。

【0085】 一方面，RAF(例如，B-RAF)相關病症是藉由降解 RAF(例如，B-RAF)蛋白來調節的那些病症。

【0086】 在某些方面，RAF(例如，B-RAF)相關病症是癌症。

【0087】 在某些方面，RAF(例如，B-RAF)相關病症是選自腦癌、眼癌、乳癌、攝護腺癌、口腔癌、卵巢癌、肺癌、大腸直腸癌、肝癌的癌症、子宮內膜癌、膽管癌、子宮內膜癌、淋巴瘤、胃癌、食道癌、生殖癌、甲狀腺癌、皮膚癌及血癌的癌症。在其他方面，RAF(例如，B-RAF)相關病症是選自腎細胞癌、胰臟癌、大腸癌、肺癌、卵巢癌、乳癌、甲狀腺癌、毛細胞星狀細胞瘤、攝護腺癌、胃癌、肝細胞癌和黑色素瘤的癌症。在其他方面，RAF(例如，B-RAF)相關病症是選自胰臟癌、結腸癌、結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、膽道惡性腫瘤、子宮內膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、肝癌、骨髓性白血病和乳癌的癌症。在其他方面，RAF(例如，B-RAF)相關病症是選自肺癌、皮膚癌或結腸直腸癌的癌症。在其他方面，

RAF(例如，B-RAF)相關病症是肺癌。在其他方面，肺癌是非小細胞肺癌。在其他方面，皮膚癌是黑色素瘤。

【0088】在某些方面，RAF(例如，B-RAF)相關病症選自心面皮膚症候群、第一型神經纖維瘤病、科斯特洛症候群、努南氏症候群、LEOPARD(雀斑樣痣、心電圖異常、眼距過遠、肺動脈狹窄、生殖器異常、生長遲緩、耳聾)症候群。

【0089】本文所述的化合物、化合物的藥學上可接受的鹽和藥物組成物可以口服、腸胃外、透過吸入噴霧、局部、直腸、鼻、頰、陰道或透過植入型儲存庫給藥。此類藥物組成物的製劑是本發明所屬技術領域中眾所周知的。參見例如：Anderson, Philip O. ; Knoblen, James E. ; Troutman, William G., eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002 ; Pratt 和 Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990 ; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003 ; Goodman 和 Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001 ; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2000 ; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition(The Pharmaceutical Press, London, 1999) ; 所有這些均透過引用整體併入本文。本文所使用的術語「腸胃外」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內和顱內注射或輸注技術。本文包括本文所述的化合物、化合物的藥學上可接受的鹽和藥物組成物的液體劑型、注射製劑、固體分散體形式和用於局部或透皮給藥的劑型。在一方面中，本文所述的化合物、化合物的藥學上可接受的鹽和藥物組成物經口服給藥。

針對任意特定患者的具體劑量和治療方案將取決於各種因素，該等因素包括所採用的具體化合物的活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、給藥時間、排泄速率、藥物組合、治療醫生的判斷以及所治療的特定疾病的嚴重程度。組成物中本文所描述的化合物的量也將取決於藥物組成物中的特定化合物。

## 實施例

### 【0090】 一般綜合方法

【0091】 用於製備所述化合物的一般合成方案描述如下。這些方案是說明性的，並不意味著限制本發明所屬技術領域中具有通常知識者可以用來製備本文所述的化合物的可能技術。

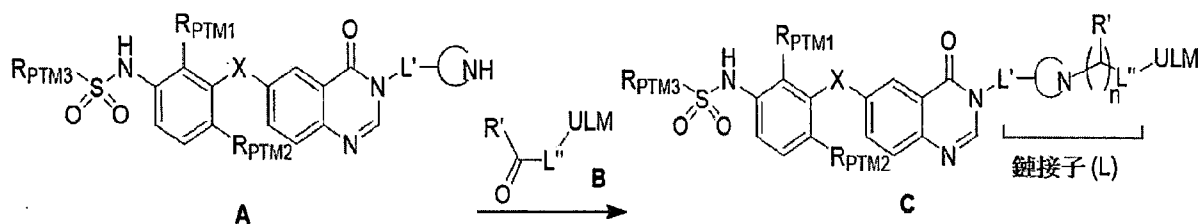
【0092】 這些實施例中使用的起始材料和試劑，當不是藉由本文所述的程序製備時，通常是可商購的，或者在化學文獻中報導，或者可以藉由使用化學文獻中描述的程序來製備。

【0093】 在某些情況下，可能需要保護基策略和/或官能基相互轉化(FGI)以促進所需材料的製備。這些化學過程對於合成有機化學家來說是眾所周知的，其中許多過程可以在諸如“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis” Peter G. M. Wuts 及 Theodora W. Greene(Wiley)，以及 “Organic Synthesis : The Disconnection Approach” Stuart Warren 和 Paul Wyatt(Wiley)的內文中找到。

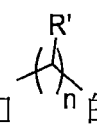
### 【0094】 合成步驟

### 【0095】 一般合成方案

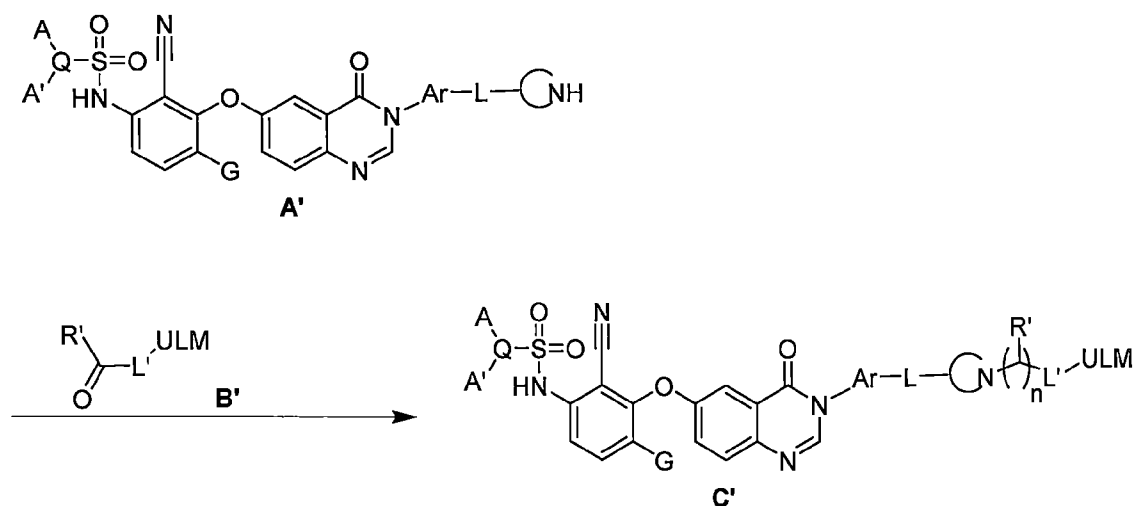
### 【0096】 方案 1



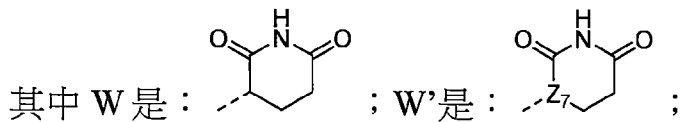
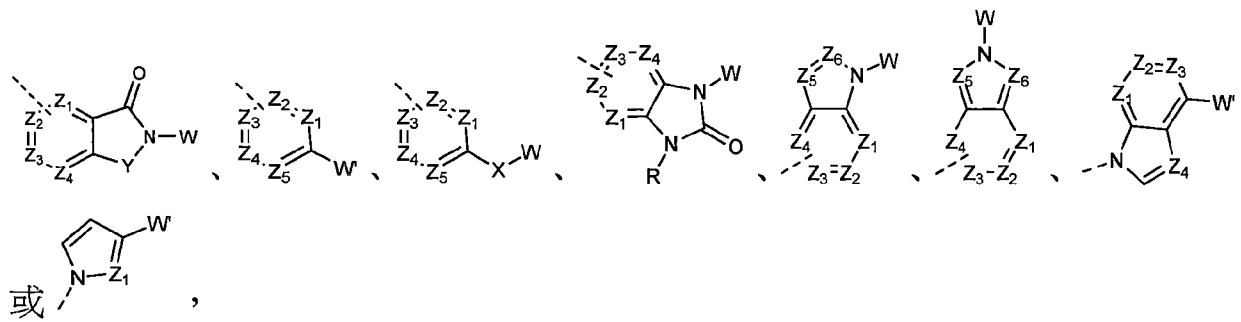
【0097】式 A 的化合物可以與式 B 的化合物在適合還原胺化反應的條件下反應，以得到式 C 的化合物，例如：三乙醯氧基硼氫化鈉和三乙胺或二異丙基乙胺；或氰基硼氫化鈉、乙酸鈉和乙酸；在室溫下，在適當的溶劑如異丙醇/二氯甲烷、二甲基亞砷/二氯甲烷、二氯甲烷、二氯乙烷或二甲基亞砷/二氯乙烷中。根據需要，可以使用本發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的技術，包括但不限於製備型高效液相層析法或製備型超臨界流體層析法，將對映異構體或非對映異構體的混合物拆分為其組成對映異構體或非對映異構體。L'、L''、R'及 $C_{NH}$ 各表示鏈接子(L)的一部分，n 是 1，且 $C_{NH}$ 表示具有能夠進行特定反應以形成鏈接子的一部分的鹼性一級胺或二級胺的環系統。所有其他變數均如本文所定義。對本發明所屬技術領域中具有通常知識者來說也顯而易見的是，式 A 中的 $C_{NH}$ 和式 B 中的 C(O)R'的位置在整個合成序列中可以顛倒，使得式 C 中

$C_{NH}$ 和 的位置顛倒。

【0098】方案 1'



【0099】式 A' 化合物可與式 B' 化合物在適合還原胺化反應的條件下反應，以提供式 C' 化合物，例如：三乙醯氧基硼氫化鈉和三乙胺或二異丙基乙胺；或氰基硼氫化鈉、乙酸鈉和乙酸；在室溫下，在適當的溶劑如異丙醇/二氯甲烷、二甲基亞砷/二氯甲烷、二氯甲烷、二氯乙烷或二甲基亞砷/二氯乙烷中。根據需要，任何化合物 A'、B' 或 C' 的對映異構體或非對映異構體的混合物可以使用本發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的技術拆分成它們的組成對映異構體或非對映異構體，包括但不限於製備型高效液相層析法或製備型超臨界流體層析。其中 Q 為 N 或 CH；A 和 A' 各自獨立地為 H、經取代的烷基、或任選地與 Q 稠合成環，其可具有進一步任選地取代基；G 為 H、鹵素、經取代的烷基或經取代的烷氧基；Ar 表示具有一個或多個任選取代基的任選芳香或雜芳環系統；L 表示任選的鏈接子或鏈接子的一部分；C<sub>NH</sub> 表示一級胺或二級胺，任選地環化成 4 至 8 員雜環和/或當 L 不存在時稠合至 Ar；R' 是 H 或烷基，並且當 R' 是烷基時，它可以任選地與 L' 連接成環；L' 是任選的鏈接子或鏈接子的一部分；n 是 1；且 ULM 是：



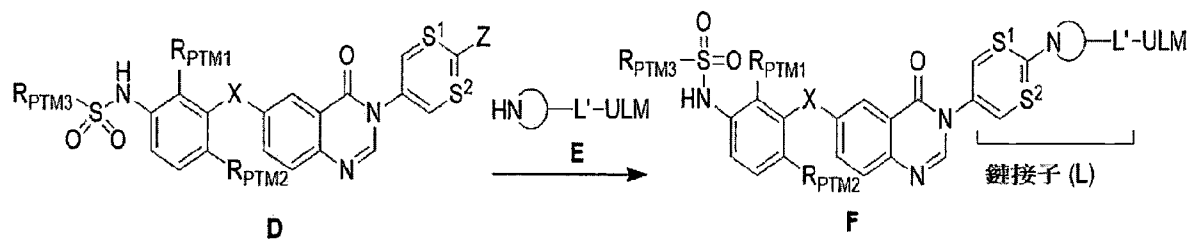
每個  $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $Z_5$ 、 $Z_6$  和  $Z_7$  獨立地選自 N 或 CR； $Z'_1$  是 NR 或 CHR；X 是 NR 或 C(O)NR；Y 是  $CH_2$  或 C=O；並且 R 是 H 或任選的取代基。

【0100】對本發明所屬技術領域中具有通常知識者來說也顯而易見的是，化合物 A' 中的  $C_{NH}$  和化合物 B' 中的 C(O)R' 的位置在整個合成序列中可以顛倒，

使得化合物 C' 中  $C_{NH}$  和 的位置顛倒。

【0101】對於本發明所屬技術領域中具有通常知識者來說也顯而易見的是，式 III 的化合物可以轉化為不同的式 III 的化合物。例如，在  $C_N$  表示二級胺的情況下，該胺可以藉由還原胺化或醯化進一步改性以分別產生三級胺或醯胺。

### 【0102】方案 2

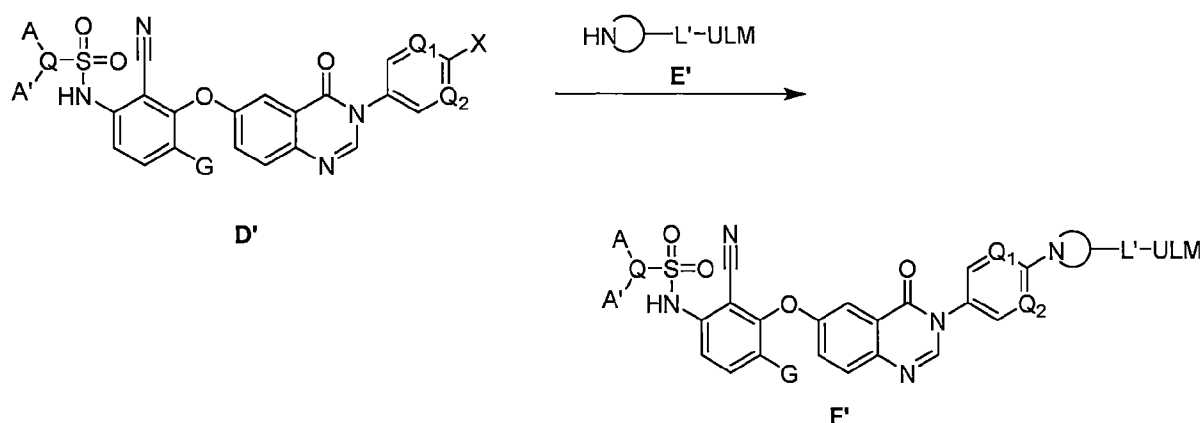


【0103】式 D 的化合物可以與式 E 的化合物在適合親核芳香取代反應的條件下反應，以得到式 F 的化合物，例如：在 80 至 100°C 下的二異丙基乙胺或碳酸鉀的 DMSO 溶液中或在 80°C 下的乙腈溶液中。根據需要，可以使用本發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的技術，包括但不限於製備型高效液相



層析法或製備型超臨界流體層析法，將對映異構體或非對映異構體的混合物拆分為其組成對映異構體或非對映異構體。 $S^1$  和  $S^2$  各自獨立為 N 或 CH，其中芳香環含有  $S^1$  和  $S^2$ ， $L'$  和  $\text{C}^{\text{NH}}$  各表示鏈接子(L)的一部分。所有其他變數均如本文所定義。

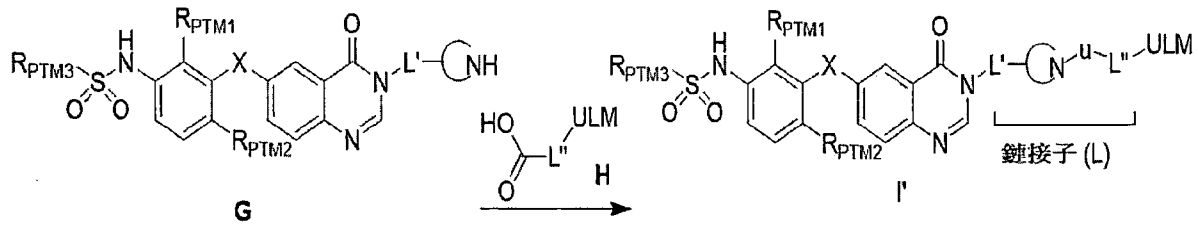
【0104】 方案 2'



【0105】 式 **D'** 的化合物可以與式 **E'** 的化合物在適合親核芳香取代反應的條件下反應，以得到式 **F'** 的化合物，例如：在 80 至 100°C 下的二異丙基乙胺或碳酸鉀的 DMSO 溶液中或在 80°C 下的乙腈溶液中。根據需要，可以使用本發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的技術，包括但不限於製備型高效液相層析法或製備型超臨界流體層析法，將任何化合物 **D'**、**E'** 或 **F'** 的對映異構體或非對映異構體的混合物拆分為其組成對映異構體或非對映異構體。於此 Q 是 N 或 CH；A 和 A' 各自獨立地為 H、經取代的烷基或任選地與 Q 稠合成環，其可具有進一步任選的取代基；G 是 H、鹵素、經取代的烷基或經取代的烷氧基；Q<sub>1</sub> 和 Q<sub>2</sub> 各自獨立為 CR' 或 N，其中至少一個 Q<sub>1</sub> 和 Q<sub>2</sub> 是 N，且 R' 表示任選的取代基；X 是適當的離去基，包括但不限於 F、Cl 或甲基磺醯基； $\text{C}^{\text{NH}}$  表示一級胺或二級胺，任選地環化成 4 至 8 員雜環；L' 是任選的鏈接子或鏈接子的一部分；

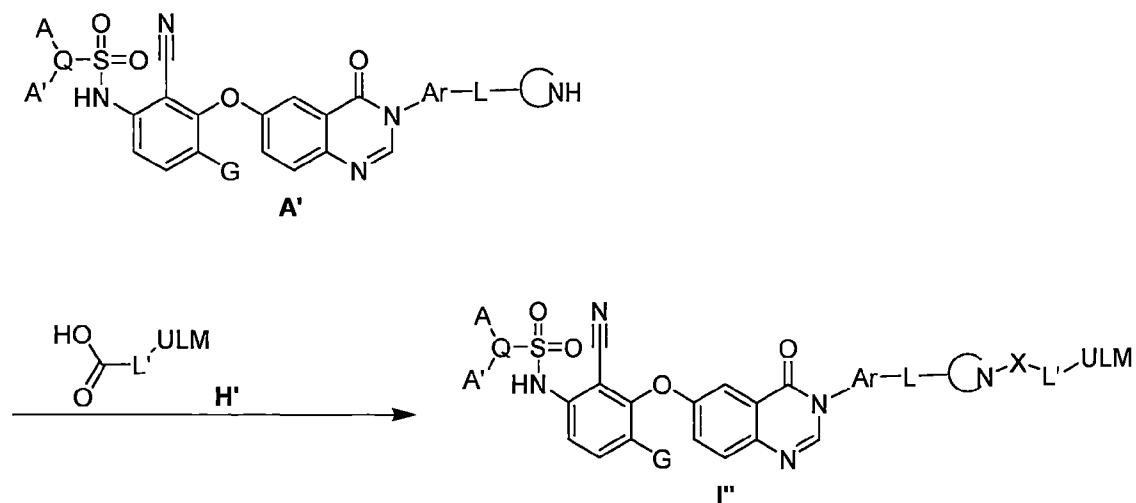
並且 ULM 如方案 1 或 1' 所定義。

【0106】 方案 3



【0107】 或者，式 G 的化合物可以與式 H 的化合物在適合醯胺交聯反應的條件下反應，以提供式 I' 的化合物，例如：在 N,N-二甲基甲醯胺中的 N-甲基咪唑和氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒六氟磷酸鹽；或在 N,N-二甲基甲醯胺中的(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽和二異丙基乙胺。根據需要，可以使用本發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的技術，包括但不限於製備型高效液相層析法或製備型超臨界流體層析法，將對映異構體或非對映異構體的混合物拆分為其組成對映異構體或非對映異構體。L'、L''、u 和  $\text{C}_{\text{NH}}$  各表示鏈接子(L)的一部分。所有其他變數均如本文所定義。對本發明所屬技術領域中具有通常知識者來說顯而易見的是，L'- $\text{C}_{\text{NH}}$  和 L''-CO<sub>2</sub>H 的位置可以顛倒。

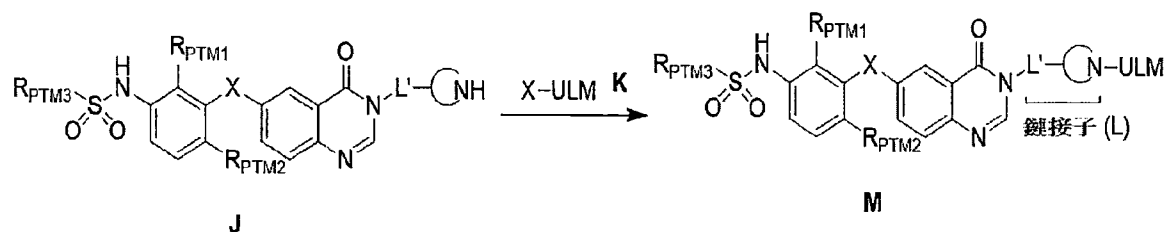
【0108】 方案 3'



【0109】 或者，式 A' 的化合物可以與式 H' 的化合物在適合醯胺交聯反應的條件下反應，以提供式 I'' 的化合物，例如：在 N,N-二甲基甲醯胺中的 N-甲基咪唑和氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒六氟磷酸鹽；或在 N,N-二甲基甲醯胺中的(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽和二異丙基乙胺。根據需要，可以使用本發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的技術，包括但不限於製備型高效液相層析法或製備型超臨界流體層析法，將任何化合物 A'、H' 或 I'' 的對映異構體或非對映異構體的混合物拆分為其組成對映異構體或非對映異構體。於此 Q 是 N 或 CH；A 和 A' 各自獨立地為 H、經取代的烷基或選擇性地與 Q 稠合成環，其可具有進一步任選的取代基；G 是 H、鹵素、經取代的烷基或經取代的烷氧基；Ar 表示具有一個或多個任選取代基的任選芳香或雜芳環系統；L 表示可選的鏈接子或鏈接子的一部分； $\text{C}^{\text{NH}}$  表示一級胺或二級胺，任選地環化成 4 至 8 員雜環和/或當 L 不存在時稠合至 Ar；L' 是可選的鏈接子或鏈接子的一部分；X 是 C=O；並且 ULM 如方案 1 或 1' 所定義。

【0110】 對本發明所屬技術領域中具有通常知識者來說，進一步顯而易見的是，化合物 A' 中  $\text{C}^{\text{NH}}$  的位置和化合物 H' 中的 C(O)OH 位置在整個合成序列中可以顛倒，使得化合物 I'' 中  $\text{C}^{\text{N}}$  和 X 的位置顛倒。

【0111】 方案 4

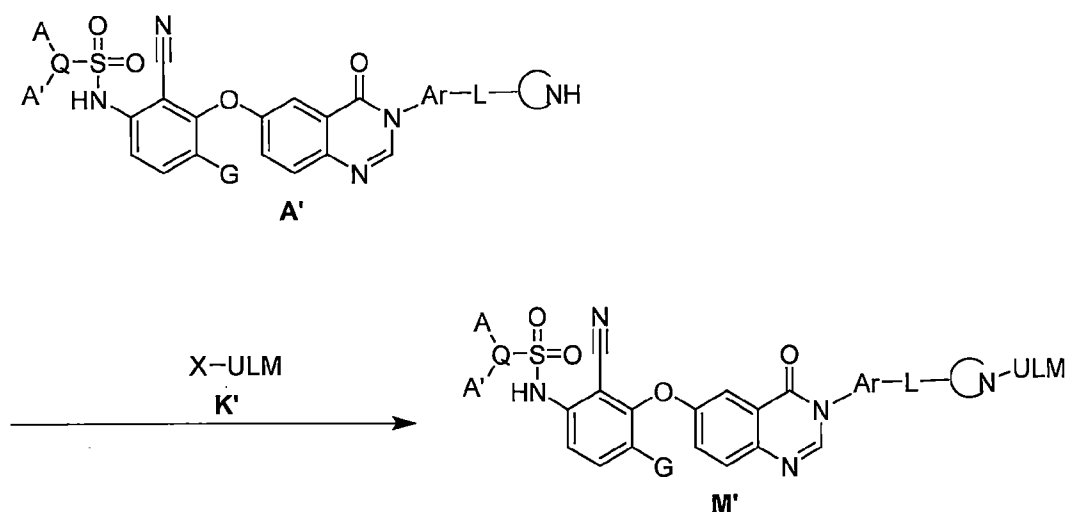


【0112】 或者，式 J 化合物可以與式 K 化合物在適合布赫瓦爾德-哈特維希 (Hartwig-Buchwald) 胺化反應的條件下反應，以得到式 M 化合物，例如：100°C

下在二甲基亞砷中的[1,3-雙(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)二氯化鈮(II)或二氯[1,3-雙(2,6-二-4-庚基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)鈮(II)和碳酸銻。根據需要，可以使用本發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的技術，包括但不限於製備型高效液相層析法或製備型超臨界流體層析法，將對映異構體或非對映異構體的混合物拆分為其組成對映異構體或非對映異構體。X 表示能夠進行鈮催化氧化加成的官能基，例如：碘化物、溴化物、氯化物或三氟甲磺酸鹽。L'、 $\text{C}^{\text{NH}}$  和  $\text{C}^{\text{N}}$  各表示鏈接子(L)的一部分。所有其他變數均如本文所定義。

【0113】 對本發明所屬技術領域中具有通常知識者來說還顯而易見的是  $\text{L}'\text{-C}^{\text{NH}}$  的位置可以顛倒。

【0114】 方案 4'

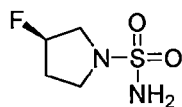


【0115】 或者，式 A' 化合物可以與式 K' 化合物在適合布赫瓦爾德-哈特維希胺化反應的條件下反應，以得到式 M' 化合物，例如：100°C 下在二甲基亞砷中的[1,3-雙(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)二氯化鈮(II)或二氯[1,3-雙(2,6-二-4-庚基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)鈮(II)和碳酸銻。根據需要，可以使用本發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的技術，包括但不限於製

備型高效液相層析法或製備型超臨界流體層析法，將任何化合物 A'、K'或 M'的對映異構體或非對映異構體的混合物拆分為其組成對映異構體或非對映異構體。於此 Q 是 N 或 CH；A 和 A'各自獨立地為 H、經取代的烷基或任選地與 Q 稠合成環，其可具有進一步任選的取代基；G 是 H、鹵素、經取代的烷基或經取代的烷氧基；Ar 表示具有一個或多個任選取代基的任選芳香或雜芳環系統；L 表示任選的鏈接子或鏈接子的一部分； $\text{C}^{\text{NH}}$  表示一級胺或二級胺，任選地環化成 4 至 8 員雜環和/或當 L 不存在時稠合至 Ar；X 表示能夠進行鈀催化氧化加成的官能基，例如：碘化物、溴化物、氯化物或三氟甲磺酸鹽；並且 ULM 如方案 1 或 1' 所定義。

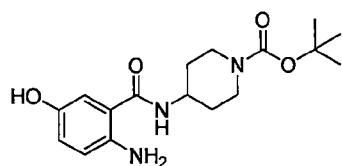
**【0116】 中間體 1: (3R)-N-[2-氟基-4-氟基-3-[4-側氧基-3-(4-哌啶基)喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺**

**【0117】 步驟 1: (3R)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺**



**【0118】** 將(3R)-3-氟基吡咯啉鹽酸鹽(5.00 g、39.8 mmol) 在 1,4-二噁烷(25mL)的溶液加入磺醯胺(2.0 mL、33 mmol) 和三乙胺(9.2 mL、66 mmol)。將混合物在 120°C 攪拌 15 小時，然後濃縮。藉由快速矽膠層析法(80% 乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物以獲得為白色固體的(3R)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(4.3 g、77%)。

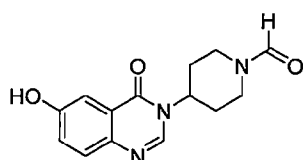
**【0119】 步驟 2: 4-[(2-胺基-5-羥基-苯甲醯基)胺基]哌啶-1-羧酸三級丁酯**



**【0120】** 將 2-胺基-5-羥基-苯甲酸(500 mg、3.3 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯

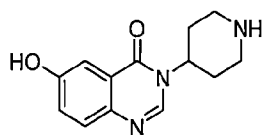
胺(15mL)的溶液加入三乙胺(1.3 mL、9.8 mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(938 mg、4.9 mmol) 和羥基苯并三唑(529 mg、3.9 mmol)。將混合物在 20°C 攪拌 0.5 小時。然後加入 4-氨基哌啶-1-羧酸三級丁酯(653 mg、3.3 mmol)，將混合物在 20°C 攪拌 11.5 小時。將反應物用水(20mL)稀釋並用二氯甲烷(3x20mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水(3x30mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型 HPLC(流動相:[0.2% 甲酸水-乙腈溶液];B%:5%-35%、10 分鐘)純化殘留物，以獲得為棕色固體的 4-[(2-氨基-5-羥基-苯甲醯基)胺基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(140 mg、12%)。MS(ESI)  $m/z$  : 336.0  $[M+H]^+$ 。

【0121】 步驟 3：4-(6-羥基-4-側氧基-喹啉-3-基)哌啶-1-甲醛



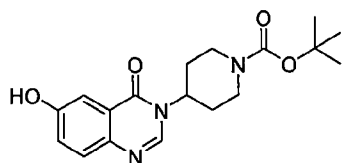
【0122】 將 4-[(2-氨基-5-羥基-苯甲醯基)胺基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(1 g、3 mmol) 溶解在醋酸(25mL)中。將反應物在 110°C 攪拌 12 小時，然後濃縮以獲得為棕色油的 4-(6-羥基-4-側氧基-喹啉-3-基)哌啶-1-甲醛(730 mg、89%)，其無需進一步純化即可用於下一步。MS(ESI)  $m/z$  : 274.1  $[M+H]^+$ 。

【0123】 步驟 4：6-羥基-3-(4-哌啶基)喹啉-4-酮



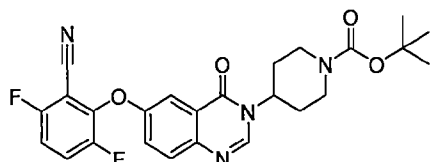
【0124】 將 4-(6-羥基-4-側氧基-喹啉-3-基)哌啶-1-甲醛(730 mg、2.7 mmol) 在 1,4-二噁烷(15mL) 的溶液加入 1 M 鹽酸(14.6mL)。將混合物在 100 °C 攪拌 16 小時，然後濃縮以獲得為白色固體的 6-羥基-3-(4-哌啶基)喹啉-4-酮(650 mg、粗製品)。MS(ESI)  $m/z$  : 245.8  $[M+H]^+$ 。

【0125】 步驟 5：4-(6-羥基-4-側氧基-喹啉-3-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯



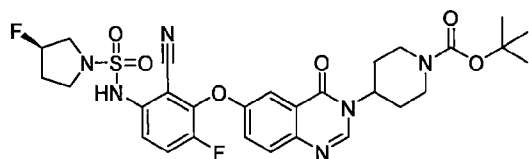
【0126】 將 6-羥基-3-(4-哌啶基)喹啉-4-酮(400 mg、1.6 mmol) 在二氯甲烷(40mL)的溶液加入三乙胺(0.7 mL、5 mmol)和二碳酸二三級丁酯(355 mg、1.6 mmol)。將混合物在 20°C 攪拌 12 小時。用水(50mL)稀釋反應混合物並用二氯甲烷(3x50mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x70mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速矽膠層析法(0 至 5% 甲醇/二氯甲烷)純化殘留物以獲得為白色固體的 4-(6-羥基-4-側氧基-喹啉-3-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(400 mg、71%)。MS(ESI)  $m/z$  : 345.9 [M+H]<sup>+</sup>。

【0127】 步驟 6：4-[6-(2-氰基-3,6-二氟基-苯氧基)-4-側氧基-喹啉-3-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯



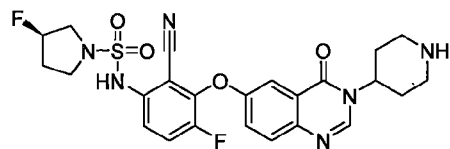
【0128】 將 4-(6-羥基-4-側氧基-喹啉-3-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(400 mg、1.2 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺(10mL)的溶液加入碳酸鈉(433 mg、1.3 mmol)和 2,3,6-三氟基苯甲腈(236 mg、1.5 mmol)。將混合物在 20°C 攪拌 12 小時。用水(30mL)稀釋反應混合物並用二氯甲烷(3x15mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x8mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-8% 乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物，以獲得為黃色固體的 4-[6-(2-氰基-3,6-二氟基-苯氧基)-4-側氧基-喹啉-3-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(440 mg、78%)。MS(ESI)  $m/z$  : 483.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0129】 步驟 7: 4-[6-[2-氰基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺醯基胺基]苯氧基]-4-側氧基-喹啉-3-基]哌啉-1-羧酸三級丁酯



【0130】 將(3R)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(292 mg、1.7 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(5mL)的溶液加入碳酸銻(594 mg、1.8 mmol)。將混合物在 50°C 攪拌 0.5 小時。然後冷卻至 20°C，並將在 N,N-二甲基甲醯胺(10mL)中的 4-[6-(2-氰基-3,6-二氟基-苯氧基)-4-側氧基-喹啉-3-基]哌啉-1-羧酸三級丁酯(400 mg、0.8 mmol)加入該混合物，在 100°C 攪拌 11.5 小時。將反應混合物用水(30mL)稀釋並用二氯甲烷(3x30mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x50mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-2% 甲醇/二氯甲烷)純化殘留物，以獲得為白色固體的 4-[6-[2-氰基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺醯基胺基]苯氧基]-4-側氧基-喹啉-3-基]哌啉-1-羧酸三級丁酯(30 mg、57%)。MS(ESI)  $m/z$  : 631.2  $[M+H]^+$ 。

【0131】 步驟 8 : (3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-[4-側氧基-3-(4-哌啉基)喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺



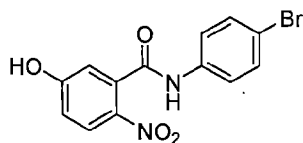
【0132】 將 4-[6-[2-氰基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺醯基胺基]苯氧基]-4-側氧基-喹啉-3-基]哌啉-1-羧酸三級丁酯(280 mg、0.4 mmol)在二氯甲烷(6mL)的溶液加入在 1,4-二噁烷(8mL)的 4 M 鹽酸鹽。將混合物在 20°C 攪拌 1 小時，然後濃縮，以獲得為白色固體的(3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-[4-側氧基-3-(4-



哌啶基)喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺鹽酸鹽(270 mg、粗製品)。MS(ESI)  $m/z$  : 530.16  $[M+H]^+$ 。

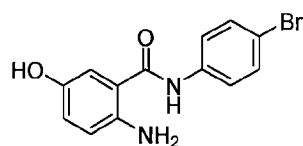
**【0133】 中間體 2 : (3R)-N-[3-[3-(4-溴基苯基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-2-氨基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺**

**【0134】 步驟 1 : N-(4-溴基苯基)-5-羥基-2-硝基-苯甲醯胺**



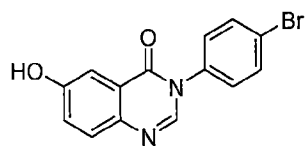
**【0135】** 將 5-羥基-2-硝基-苯甲酸(10 g、55 mmol)和 4-溴基苯胺(9.39 g、55 mmol)在吡啶(150mL)的溶液中加入 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(15.70 g、82 mmol)，將混合物在 80°C 攪拌 1 小時。將水(500mL)倒入混合物並攪拌 10 分鐘。藉由過濾收集沉澱物，然後藉由管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 1/1) 純化，以獲得為黃色固體的 N-(4-溴基苯基)-5-羥基-2-硝基-苯甲醯胺(4 g、21%)。MS(ESI)  $m/z$  : 338.6  $[M+H]^+$ 。

**【0136】 步驟 2 : 2-胺基-N-(4-溴基苯基)-5-羥基-苯甲醯胺**



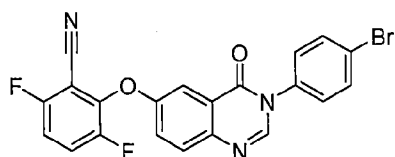
**【0137】** 將 N-(4-溴基苯基)-5-羥基-2-硝基-苯甲醯胺(4.0 g、12 mmol) 在乙醇(40mL) 和四氫呋喃(40mL)的溶液加入鐵(3.3 g、59 mmol)、鹽酸(12 M、0.9mL) 和氯化銨(1.9 g、36 mmol)。將混合物在 40°C 攪拌 12 小時。過濾反應混合物並濃縮，藉由管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 1/1)純化殘留物，以獲得為黃色固體的 2-胺基-N-(4-溴基苯基)-5-羥基-苯甲醯胺(3.2 g、87%)。MS(ESI)  $m/z$  : 308.8  $[M+H]^+$ 。

【0138】 步驟 3：3-(4-溴基苯基)-6-羥基-喹啉-4-酮



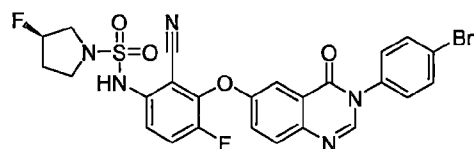
【0139】 將 2-胺基-N-(4-溴基苯基)-5-羥基-苯甲醯胺(5.0 g、16 mmol)懸浮在甲酸(70mL)。將混合物在 110°C 攪拌 12 小時，然後在減壓下濃縮。用乙酸乙酯(2x50mL) 研磨粗製品以獲得為白色固體的 3-(4-溴基苯基)-6-羥基-喹啉-4-酮(3.5 g、67%)。MS(ESI)  $m/z$ ：318.5  $[M+H]^+$ 。

【0140】 步驟 4：2-[3-(4-溴基苯基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-3,6-二氟基-苯甲腈



【0141】 將 3-(4-溴基苯基)-6-羥基-喹啉-4-酮(3.5 g、11 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺(70mL)的溶液加入碳酸鉀(4.14 g、13 mmol)和 2,3,6-三氟基苯甲腈(2.25 g、14 mmol)。將混合物在 20°C 攪拌 12 小時。將水(100mL) 倒入混合物並攪拌 1 分鐘。用乙酸乙酯(3x50mL)萃取水相。將合併的有機相用鹽水(2x50mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 1/1)純化殘留物，以獲得為白色固體的 2-[3-(4-溴基苯基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-3,6-二氟基-苯甲腈(4.5 g、89%)。MS(ESI)  $m/z$ ：455.8  $[M+H]^+$ 。

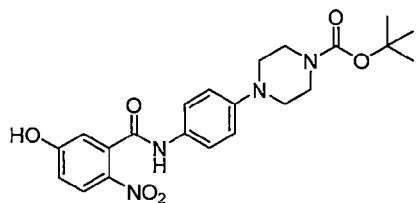
【0142】 步驟 5：(3R)-N-[3-[3-(4-溴基苯基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-2-氟基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺



【0143】將(3R)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(3.5 g、21 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(50mL)的溶液加入碳酸鈉(7.1 g、22 mmol)。將混合物在 50°C 攪拌 0.5 小時，然後冷卻至 20°C，將在 N,N-二甲基甲醯胺(10mL)中的 2-[3-(4-溴基苯基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-3,6-二氟基-苯甲腈(4.5g、10mmol) 加入混合物，並在 100°C 攪拌 11.5 小時。將水(100mL) 倒入混合物並攪拌 1 分鐘。用乙酸乙酯(3x100mL) 萃取水相。將合併的有機相用鹽水(2x100mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型 HPLC(流動相：[0.2% 甲酸水-乙腈溶液]；B%：30%-60%、25 分鐘)純化殘留物，以獲得為黃色固體的(3R)-N-[3-[3-(4-溴基苯基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-2-氟基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺(2.76 g、44%)。MS(ESI)  $m/z$ ：604.2 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.35(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.91 - 7.81(m, 2H), 7.80 - 7.70(m, 3H), 7.57 - 7.48(m, 3H), 7.43(d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 5.43 - 5.20(m, 1H), 3.53(s, 1H), 3.50 - 3.40(m, 2H), 3.39 - 3.35(m, 1H), 2.19 - 1.98(m, 3H)。

【0144】中間體 3:(3R)-N-[2-氟基-4-氟基-3-[4-側氧基-3-(4-哌啶-1-基苯基)喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺

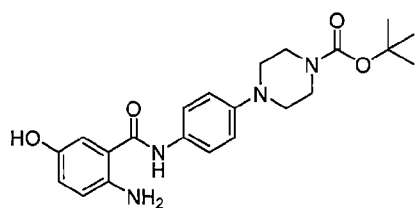
【0145】步驟 1：4-[4-[(5-羥基-2-硝基-苯甲醯基)胺基]苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0146】將 4-(4-胺基苯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯鹽酸鹽(9.43 g、30 mmol)和 5-羥基-2-硝基-苯甲酸(5.5 g、30 mmol)在吡啶(100mL)的溶液加入 1-(3-二甲基

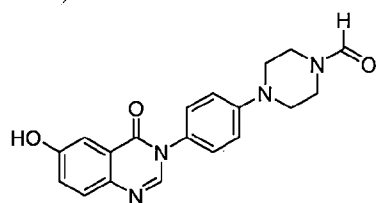
胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(8.64 g、45 mmol)。將混合物在 80°C 攪拌 2 小時，然後濃縮。用水(30mL)研磨粗製品，然後藉由快速矽膠層析法(5% 二氯甲烷/甲醇)純化以獲得為黑色固體的 4-[4-[(5-羥基-2-硝基-苯甲醯基)胺基]苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(7.2 g、54%)。MS(ESI)  $m/z$  : 443.0  $[M+H]^+$ 。

【0147】 步驟 2：4-[4-[(2-胺基-5-羥基-苯甲醯基)胺基]苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯



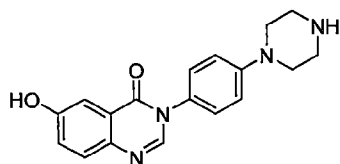
【0148】 將 4-[4-[(5-羥基-2-硝基-苯甲醯基)胺基]苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(6.2 g、14 mmol)在乙醇(40mL)、四氫呋喃(40mL)和水(25mL)的溶液加入鐵粉(4.7 g、84 mmol)、氯化銨(3.0 g、56 mmol)和鹽酸(12 M、2mL)。將混合物在 60°C 攪拌 12 小時，然後過濾並濃縮。藉由快速矽膠層析法(3-4% 二氯甲烷/甲醇)純化殘留物，以獲得為深棕色固體的 4-[4-[(2-胺基-5-羥基-苯甲醯基)胺基]苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(2.27 g、39%)。MS(ESI)  $m/z$  : 413.0  $[M+H]^+$ 。

【0149】 步驟 3：4-[4-(6-羥基-4-側氧基-喹啉-3-基)苯基]哌啶-1-甲酯



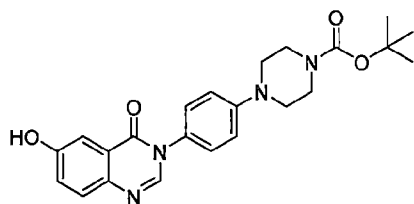
【0150】 將 4-[4-[(2-胺基-5-羥基-苯甲醯基)胺基]苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(470 mg、1.1 mmol)和甲酸(8mL)的混合物在 110°C 攪拌 12 小時，然後濃縮以獲得為黑色固體的 4-[4-(6-羥基-4-側氧基-喹啉-3-基)苯基]哌啶-1-甲酯(390 mg、粗製品)，其無需進一步純化即可用於下一步。MS(ESI)  $m/z$  : 350.8  $[M+H]^+$ 。

【0151】 步驟 4：6-羥基-3-(4-哌啶-1-基苯基)喹啉-4-酮



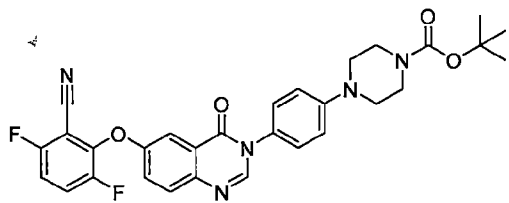
【0152】 將 4-[4-(6-羥基-4-側氧基-喹啉-3-基)苯基]哌啶-1-甲醛(390 mg、1.1 mmol)在 1,4-二噁烷(5mL)的溶液加入 1 M 鹽酸(5mL)。將混合物在 100°C 攪拌 12 小時，然後濃縮以獲得為黑色固體的 6-羥基-3-(4-哌啶-1-基苯基)喹啉-4-酮(355 mg、粗製品)，其無需進一步純化即可用於下一步。MS(ESI)  $m/z$ ：323.2  $[M+H]^+$ 。

【0153】 步驟 5：4-[4-(6-羥基-4-側氧基-喹啉-3-基)苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯



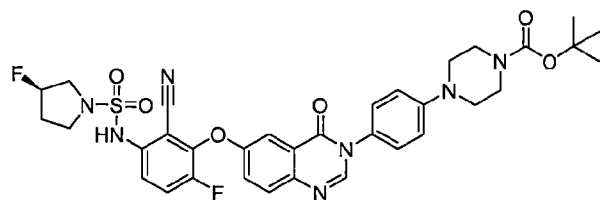
【0154】 將 6-羥基-3-(4-哌啶-1-基苯基)喹啉-4-酮(355 mg、1.1 mmol)在二氯甲烷(5mL)的溶液加入三乙胺(0.5 mL、3 mmol)和三級丁氧基羰基碳酸三級丁酯(240 mg、1.1 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 12 小時。用水(10mL)稀釋並用二氯甲烷(3x10mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x10mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速矽膠層析法(3% 二氯甲烷/甲醇)純化殘留物以獲得為深棕色固體的 4-[4-(6-羥基-4-側氧基-喹啉-3-基)苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(225 mg、48%)。MS(ESI)  $m/z$ ：423.3  $[M+H]^+$ 。

【0155】 步驟 6：4-[4-[6-(2-氟基-3,6-二氟基-苯氧基)-4-側氧基-喹啉-3-基]苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0156】 將 4-[4-(6-羥基-4-側氧基-喹啉-3-基)苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯 (225 mg、0.5 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺(5mL)的溶液加入碳酸鉀(199 mg、0.6 mmol) 和 2,3,6-三氟基苯甲腈(108mg、0.7 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 12 小時，用水(10mL)稀釋並以乙酸乙酯(3x10mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌 (3x10mL)，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速矽膠層析法(5% 二氯甲烷 / 甲醇) 純化殘留物以獲得為棕色油的 4-[4-[6-(2-氰基-3,6-二氟基-苯氧基)-4-側氧基-喹啉-3-基]苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(279 mg、93%)。MS(ESI)  $m/z$  : 560.4  $[M+H]^+$ 。

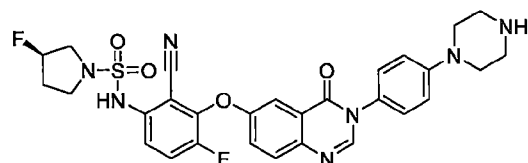
【0157】 步驟 7：4-[4-[6-[2-氰基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺醯基胺基]苯氧基]-4-側氧基-喹啉-3-基]苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0158】 將(3R)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(176 mg、1.1 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺(1mL)的溶液加入碳酸鉀(357 mg、1.1 mmol)。將混合物在 50°C 攪拌 0.5 小時。將混合物冷卻至 20°C，且將在 N,N-二甲基甲醯胺(2mL)中的 4-[4-[6-(2-氰基-3,6-二氟基-苯氧基)-4-側氧基-喹啉-3-基]苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(279 mg、0.5 mmol)加入該混合物，將混合物在 100°C 攪拌 11.5 小時。用水(5mL)稀釋該殘留物並以乙酸乙酯(3x5mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x5mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型 HPLC(流動相：[0.2% 甲酸水-乙

睛溶液]；B%：54%-84%，10分鐘) 純化殘留物，以獲得為黃色固體的 4-[4-[6-[2-氰基-6-氟基-3-[[3-(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺醯基胺基]苯氧基]-4-側氧基-喹啉-3-基]苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(200 mg、56%)。MS(ESI)  $m/z$ ：708.2 [M+H]<sup>+</sup>。

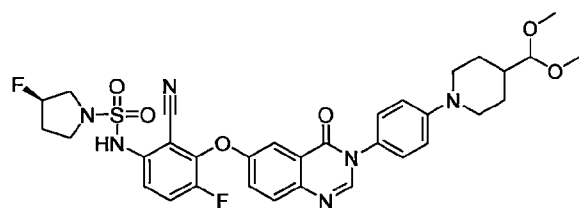
【0159】 步驟 8：(3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-[4-側氧基-3-(4-哌啶-1-基苯基)喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺



【0160】 將 4-[4-[6-[2-氰基-6-氟基-3-[[3-(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基] 磺醯基胺基]苯氧基]-4-側氧基-喹啉-3-基]苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(200 mg、0.3 mmol) 在二氯甲烷(1mL)的溶液加入在 1,4-二噁烷(2mL)中的 4 M 鹽酸。將混合物在 25°C 攪拌 1 小時，然後濃縮以獲得為白色固體的(3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-[4-側氧基-3-(4-哌啶-1-基苯基)喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺鹽酸鹽(171 mg、粗製品)，其無需進一步純化即可用於下一步。MS(ESI)  $m/z$ ：608.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0161】 中間體 4：(3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-[3-[4-(4-甲醯基-1-哌啶基)苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺

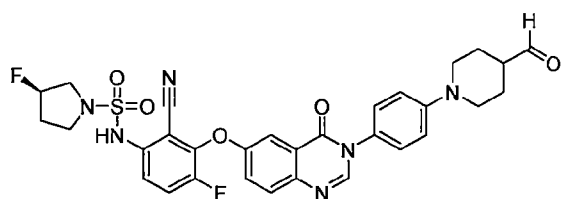
【0162】 步驟 1：(3R)-N-[2-氰基-3-[3-[4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺



【0163】 將(3R)-N-[3-[3-(4-溴基苯基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-2-氰基-

4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺(200 mg、0.3 mmol)和 4-(二甲氧基甲基)哌啶(68 mg、0.4 mmol)在 1,4-二噁烷(3mL)的溶液加入碳酸鈉(324 mg、1.0 mmol)和 RuPhos Pd G4(28 mg、0.03 mmol)。將混合物在 90°C 攪拌 12 小時，然後用水(30mL)稀釋並用四氫呋喃(3x20mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x40mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-1% 甲醇：二氯甲烷)純化殘留物。然後，藉由製備型薄層層析法(甲醇：二氯甲烷 = 20：1)進一步純化該粗製品，以獲得為淺黃色油的(3R)-N-[2-氟基-3-[3-[4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺(100 mg、44%)。MS(ESI)  $m/z$  : 681.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0164】 步驟 2：(3R)-N-[2-氟基-4-氟基-3-[3-[4-(4-甲醯基-1-哌啶基)苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺

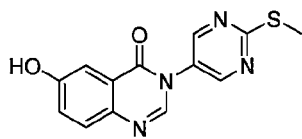


【0165】 將(3R)-N-[2-氟基-3-[3-[4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺(50 mg、0.1 mmol)在二氯甲烷(0.5mL)的溶液加入三氟基醋酸(0.1mL)。將混合物在 20°C 攪拌 1 小時，然後在真空下濃縮以獲得為棕色油的(3R)-N-[2-氟基-4-氟基-3-[3-[4-(4-甲醯基-1-哌啶基)苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺(40 mg、86%)，其無需進一步純化即可用於下一步。MS(ESI)  $m/z$  : 635.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0166】 中間體 5：(3R)-N-(2-氟基-4-氟基-3-{[3-(2-甲磺醯基嘧啶-5-基)-4-側氧基喹啉-6-基]氧基}苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺

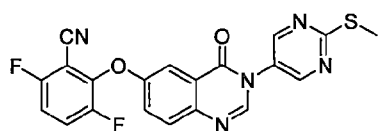


【0167】 步驟 1：6-羥基-3-[2-(甲基氫硫基)嘍啶-5-基]喹啉-4-酮



【0168】 室溫氮氣氛圍下將 2-胺基-5-羥基苯甲酸(6.0 g、39 mmol)和 2-(甲基氫硫基)嘍啶-5-胺(6.0 g、43 mmol)在醋酸(60mL) 的攪拌混合物加入原甲酸三甲酯(16.0 g、151 mmol)。將所得混合物在氮氣、120°C 下攪拌 3 小時。然後冷卻至室溫，懸浮在水(1000mL)中。藉由過濾收集沉澱物並用水(2x200mL)洗滌。將所得固體在 60°C 烘箱中乾燥以獲得為淡黃色固體的 6-羥基-3-[2-(甲基氫硫基)嘍啶-5-基]喹啉-4-酮(9.2 g、82%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.32(s, 1H), 8.88(d, J = 1.1 Hz, 2H), 8.25(d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.63(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.46 – 7.26(m, 1H), 2.59(s, 3H)；MS(ESI)：m/z 287.05 [M+H]<sup>+</sup>。

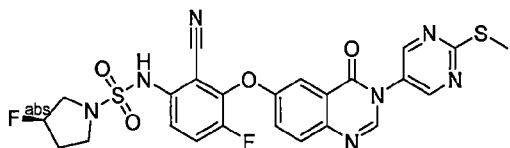
【0169】 步驟 2：3,6-二氟基-2-({3-[2-(甲基氫硫基)嘍啶-5-基]-4-側氧基喹啉-6-基}氧基)苯甲腈



【0170】 在室溫氮氣氛圍下，將 6-羥基-3-[2-(甲基氫硫基)嘍啶-5-基]喹啉-4-酮(9.0 g、31 mmol)和 2,3,6-三氟基苯甲腈(7.4 g、47 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(100mL) 的攪拌混合物加入碳酸銨(16 g、49 mmol)。將所得混合物在 40°C 隔夜攪拌，然後冷卻至室溫，用水(200mL)稀釋，並以乙酸乙酯(3x200mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x100mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由使用乙酸乙酯/石油醚(100 mL/100mL) 研磨純化殘留物，以獲得為灰白色固體的 3,6-二氟基-2-({3-[2-(甲基氫硫基)嘍啶-5-基]-4-側氧基喹啉-6-基}氧基)苯甲腈

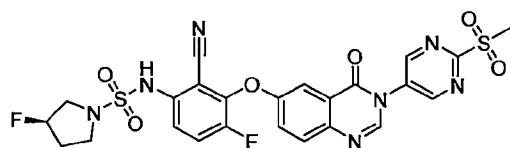
(12.2 g、92%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.56(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.81-7.78(m, 1H), 7.59(s, 2H), 7.44-7.36(m, 1H), 7.07-7.03(m, 1H), 2.56(s, 3H); MS(ESI): *m/z* 424.10 [M+H]<sup>+</sup>。

【0171】 步驟 3：(3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-({3-[2-(甲基氫硫基)嘓啶-5-基]-4-側氧基喹啉-6-基}氧基)苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺



【0172】 在 N<sub>2</sub> 氛圍下將(3R)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(12 g、71.3 mmol)和碳酸鉀(20 g、262.7 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺(150mL)的混合物在 40°C 攪拌 30 分鐘。然後，加入 3,6-二氟基-2-({3-[2-(甲基氫硫基)嘓啶-5-基]-4-側氧基喹啉-6-基}氧基)苯甲腈(12.2 g、28.8 mmol)。將所得混合物在氮氣、90°C 下隔夜攪拌。將混合物冷卻至室溫，用水(200mL)稀釋，並以乙酸乙酯(3x200mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x100mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由反相快速層析法(流動相：乙腈在水中(10 mM 碳酸氫銨)，在 20 分鐘內梯度從 20%升至 50%)純化殘留物，以獲得為灰白色油的(3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-({3-[2-(甲基氫硫基)嘓啶-5-基]-4-側氧基喹啉-6-基}氧基)苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(4.6 g、29%)。MS(ESI): *m/z* 572.20 [M+H]<sup>+</sup>。

【0173】 步驟 4：(3R)-N-(2-氰基-4-氟基-3-{{3-[2-(甲磺醯基嘓啶-5-基)-4-側氧基喹啉-6-基}氧基]苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺

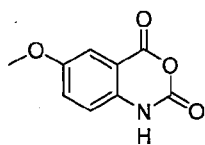


【0174】 在室溫氮氣氛圍下，將(3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-({3-[2-(甲基氫硫

基)嘧啶-5-基]-4-側氧基喹啉-6-基}氧基}苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(4.6 g、8.1 mmol) 在四氫呋喃/水(5 : 1、200mL)的攪拌溶液分批加入過一硫酸氫鉀(14.7 g、24 mmol)。將所得混合物攪拌 1 小時，然後藉由水(250mL)淬火，用乙酸乙酯(3x250mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(150mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1)純化殘留物以獲得粗製品，進一步藉由使用乙酸乙酯/石油醚研磨(20 mL/100mL)將其純化，以獲得為灰白色固體的(3R)-N-(2-氟基-4-氟基-3-{[3-(2-甲磺醯基嘧啶-5-基)-4-側氧基喹啉-6-基]氧基}苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(1.6 g、33%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.37(s, 1H), 9.37(s, 2H), 8.53(s, 1H), 7.94-7.84(m, 2H), 7.80(m, 1H), 7.54(m, 1H), 7.49(d, J = 3.0 Hz, 2H), 5.39-5.26(dd, 1H), 3.54(d, J = 2.0 Hz, 4H), 3.51-3.40(m, 2H), 3.44-3.35(s, 3H) ; MS(ESI) : *m/z* 601.95 [M-H]<sup>-</sup>。

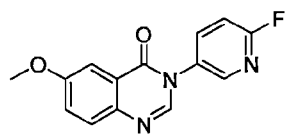
**【0175】 中間體 6: (3R)-N-[2-氟基-4-氟基-3-[3-(6-氟基-3-吡啶基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺**

**【0176】 步驟 1 : 6-甲氧基-1H-3,1-苯并噁啉-2,4-二酮**



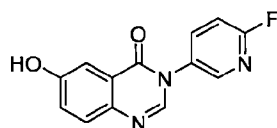
**【0177】** 將 2-胺基-5-甲氧基-苯甲酸(19.0 g、114 mmol)在四氫呋喃(1 L)的溶液加入三乙胺(15.8 mL、114 mmol)並冷卻至 0°C。然後，分批加入(2,2,2-三氯乙醯基) 2,2,2-三氯乙酸酯(23.7 mL、130 mmol)，並將混合物在 25°C 攪拌 18 小時。在 0°C 將水(38mL)加入該混合物，在減壓下去除溶劑以獲得為灰色固體的 6-甲氧基-1H-3,1-苯并噁啉-2,4-二酮(20 g、91%)，其無需進一步純化即可用於下一步。MS(ESI) *m/z* : 193.7 [M+H]<sup>+</sup>。

【0178】 步驟 2：3-(6-氟基-3-吡啶基)-6-甲氧基-喹啉-4-酮



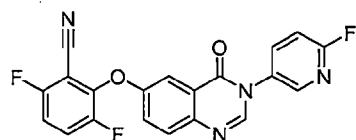
【0179】 將 6-甲氧基-1H-3,1-苯并噁吡-2,4-二酮(20.0 g、104 mmol)在三甲氧基甲烷(200mL)的溶液加入 6-氟基吡啶-3-胺(11.6 g、104 mmol)。將混合物在 100°C 攪拌 16 小時，然後在減壓下濃縮。用乙腈(50mL)在 25°C 研磨粗製品 60 分鐘，過濾以獲得為白色固體的 3-(6-氟基-3-吡啶基)-6-甲氧基-喹啉-4-酮(12 g、42%)。MS(ESI)  $m/z$ ：271.9 [M+H]<sup>+</sup>。

【0180】 步驟 3：3-(6-氟基-3-吡啶基)-6-羥基-喹啉-4-酮。



【0181】 將 3-(6-氟基-3-吡啶基)-6-甲氧基-喹啉-4-酮(6.0 g、22 mmol)在二氯甲烷(40mL)的溶液加入三溴化硼(8.5 mL、89 mmol)。將混合物在 0°C 攪拌 0.5 小時，然後在 25°C 攪拌 1 小時，並在減壓下濃縮。在 25°C 用水(3x50mL)研磨粗製品 2 小時，過濾以獲得為白色固體的 3-(6-氟基-3-吡啶基)-6-羥基-喹啉-4-酮(2.8 g、49%)。MS(ESI)  $m/z$ ：257.5 [M+H]<sup>+</sup>。

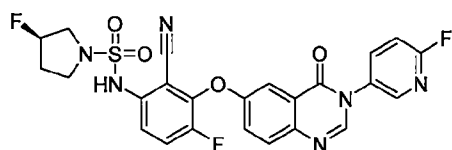
【0182】 步驟 4：3,6-二氟基-2-[3-(6-氟基-3-吡啶基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-苯甲腈。



【0183】 將 3-(6-氟基-3-吡啶基)-6-羥基-喹啉-4-酮(2.8 g、11 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺(30mL)的溶液加入碳酸鈉(4.08 g、12 mmol)和 2,3,6-三氟基苯

甲腈(1.71 g、11 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 12 小時。將水(30mL)倒入混合物並攪拌 1 分鐘。用乙酸乙酯(3x30mL)萃取水相。將合併的有機相用鹽水(3x90mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速矽膠層析法(20-30% 乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物以獲得為白色固體的 3,6-二氟基-2-[3-(6-氟基-3-吡啶基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-苯甲腈(3.4 g、79%)。MS(ESI)  $m/z$  : 395.0  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.47(d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 8.27 - 8.21(m, 1H), 7.97(dt,  $J = 5.2, 10.0$  Hz, 1H), 7.89 - 7.84(m, 1H), 7.82 - 7.77(m, 1H), 7.63(d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.58(dt,  $J = 3.6, 8.8$  Hz, 1H), 7.43(dd,  $J = 2.8, 8.8$  Hz, 1H)。

【0184】 步驟 5 : (3R)-N-[2-氟基-4-氟基-3-[3-(6-氟基-3-吡啶基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺

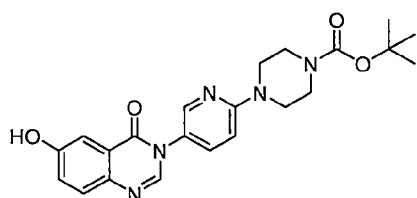


【0185】 將 3,6-二氟基-2-[3-(6-氟基-3-吡啶基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-苯甲腈(3.40 g、8.6 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(35mL)的溶液加入碳酸銻(8.43 g、26 mmol)和(3R)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(2.90 g、17 mmol)。將混合物在 80°C 攪拌 12 小時，然後冷卻至室溫。用 1 M 鹽酸水溶液(40mL)將反應混合物的 pH 調整至 3。將水(100mL) 倒入混合物並攪拌 1 分鐘。用乙酸乙酯(3x150mL) 萃取水相。將合併的有機相用鹽水(2x300mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型 HPLC(流動相：[0.2% 甲酸水-乙腈溶液]；B%：35%-63%，22 分鐘)純化殘留物，藉由製備型 HPLC(流動相：[10 mM 碳酸氫銨在水-乙腈中]；B%：14%-44%，8 分鐘)進一步純化該粗製品，以獲得為灰白色固體的(3R)-N-[2-氟基-4-氟基-3-[3-(6-氟基-3-吡啶基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯

啖-1-磺醯胺(761.7 mg、15%)。MS(ESI)  $m/z$  : 842.8  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.31(d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.93(ddd,  $J = 2.8, 6.4, 8.8$  Hz, 1H), 7.85(d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.68 - 7.58(m, 3H), 7.44(t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.16(dd,  $J = 3.2, 8.8$  Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 5.35 - 5.14(m, 1H), 3.76 - 3.49(m, 4H), 2.41 - 2.25(m, 1H), 2.20 - 1.96(m, 1H)。

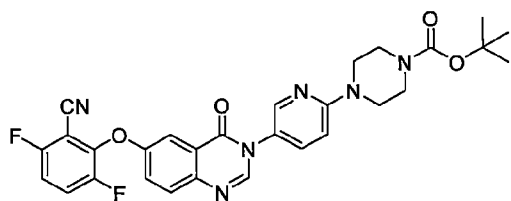
**【0186】 中間體 7: (3R)-N-[2-氟基-4-氟基-3-({4-側氧基-3-[6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基]喹啉-6-基}氧基)苯基]-3-氟基吡咯啖-1-磺醯胺**

步驟 1 : 4-[5-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)吡啶-2-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯



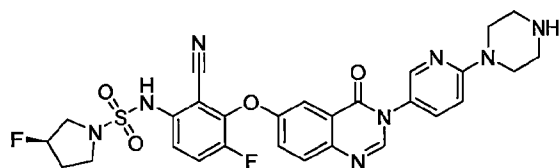
**【0187】** 將 2-胺基-5-羥基苯甲酸(5.0 g、33 mmol)和原甲酸三甲酯(20.0 g、188 mmol)在吡啶(50mL)的攪拌混合物在室溫滴加 4-(5-胺基吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(10.0 g、36 mmol)。將所得混合物在 120°C 隔夜攪拌，然後冷卻至室溫並濃縮。用水(200mL)稀釋殘留物並以乙酸乙酯(3x200mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x100mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯=1 : 1)純化殘留物，以獲得為棕色固體的 4-[5-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)吡啶-2-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(5.1 g、37%)。  $^1H$  NMR(300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.11(d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.62(d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.57 - 7.47(m, 1H), 7.33 - 7.23(m, 1H), 6.69(d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 3.61 - 3.47(m, 7H), 1.43(s, 8H), 1.19(s, 2H), 0.84 - 0.73(m, 2H) ; MS(ESI) :  $m/z$  424.20  $[M+H]^+$ 。

**【0188】 步驟 2 : 4-{5-[6-(2-氟基-3,6-二氟基苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]吡啶-2-基}哌啶-1-羧酸三級丁酯**



【0189】將 4-[5-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)吡啶-2-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(5.0 g、12 mmol) 和碳酸銨(6.0 g、18 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(60mL)的攪拌混合物在室溫加入 2,3,6-三氟基苯甲腈(3.0 g、19 mmol)，然後在 40°C 下隔夜攪拌。將反應物冷卻至室溫，用水(200mL)稀釋並以乙酸乙酯(3x200mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x100mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚 / 乙酸乙酯 = 1 : 1) 純化殘留物以獲得為紫色固體的 4-{5-[6-(2-氰基-3,6-二氟基苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]吡啶-2-基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(6.5 g、98%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.75(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.46(m, 3H), 7.46 – 7.30(m, 1H), 7.11 – 6.89(m, 1H), 6.69(d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.62 – 3.47(m, 6H), 2.89(s, 2H), 1.43(s, 7H), 1.19(s, 1H), 0.78(t, J = 7.6 Hz, 1H); MS(ESI) : m/z 561.25 [M+H]<sup>+</sup>。

【0190】步驟 3 : (3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-({4-側氧基-3-[6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基]喹啉-6-基}氧基)苯基]-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺

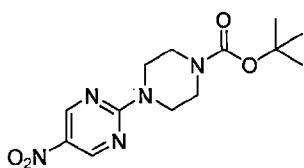


【0191】將 4-{5-[6-(2-氰基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啶-1-基磺醯基]胺基)苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]吡啶-2-基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.5 g、2.1 mmol) 在四氫呋喃(15mL)的攪拌混合物在室溫加入在 1,4-二噁烷中的 4 N 鹽酸(15mL)。將所得混合物攪拌 2 小時，然後在減壓下濃縮以獲得為粉紅色固體的

(3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-({4-側氧基-3-[6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基]喹啉-6-基}氧基)苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺鹽酸鹽(1.3 g、95%)。MS(ESI) : m/z 609.45 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.47(s, 1H), 8.38(d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.31(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.93 – 7.82(m, 3H), 7.85 – 7.61(m, 1H), 7.60 – 7.51(m, 1H), 7.44(d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.18(d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.75 – 3.53(m, 1H), 3.53(d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.52 – 3.41(m, 1H), 3.45 – 3.25(m, 2H), 3.29 – 3.20(m, 2H), 2.90(s, 1H), 2.73(s, 1H), 2.23 – 2.05(m, 4H), 1.79 – 1.70(m, 1H), 1.41 – 1.32(m, 1H), 1.29 – 1.12(m, 1H)。

【0192】 中間體 8:4-{5-[6-(2-氰基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基)苯氧基]-4-側氧基喹啉-3-基]嘧啶-2-基}哌啶-1-羧酸三級丁酯

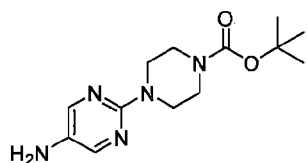
【0193】 步驟 1 : 4-(5-硝基嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0194】 將 2-氨基-5-硝基嘧啶(20.0 g、125 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺(400mL)的溶液在氮氣氛圍下加入哌啶-1-羧酸三級丁酯(25.7 g、138 mmol)，然後在室溫分批加入三乙胺(38.0 g、376 mmol)。將所得混合物在氮氣、90°C 下隔夜攪拌。將混合物冷卻至室溫，用水(1000mL)稀釋。藉由過濾收集沉澱物並用水(3x200mL)洗滌。將所得固體在 60°C烘箱中乾燥 3 小時以獲得為淡黃色固體的 4-(5-硝基嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(34.2 g、88%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.00(s, 2H), 3.92(s, 4H), 3.46(s, 4H), 1.42(s, 9H) ; MS(ESI) : m/z 328.10 [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>。

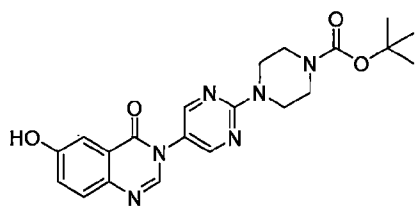
【0195】 步驟 2 : 4-(5-胺基嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯





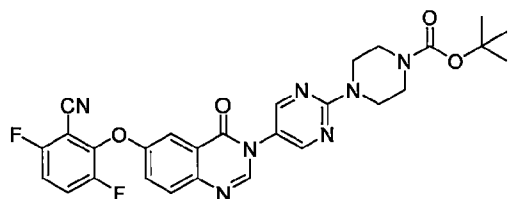
【0196】將 4-(5-硝基咪啶-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(10.3 g、33 mmol)在甲醇(150mL)的溶液在氫氣氛圍下加入 10% 鈀碳(5 g)。將混合物脫氣並用氫氣吹掃 3 次，然後在室溫、氫氣下攪拌 3 小時。藉由矽藻土墊過濾該混合物，並在減壓下濃縮以獲得為淡黃色固體的 4-(5-胺基咪啶-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(7.5 g、81%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91(s, 1H), 4.16(m, 2H), 3.64 – 3.54(m, 4H), 3.52 – 3.37(m, 4H), 3.10(s, 1H), 1.41(s, 8H), 1.39(s, 1H)；MS(ESI)：m/z 280.05 [M+H]<sup>+</sup>。

【0197】步驟 3：4-[5-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)咪啶-2-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯



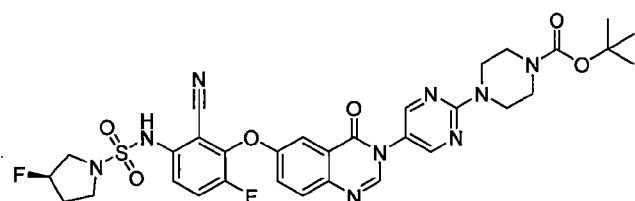
【0198】將 4-(5-胺基咪啶-2-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(5.0 g、18 mmol)和 2-胺基-5-羥基苯甲酸(2.5 g、16 mmol)在吡啶(60mL)中的攪拌混合物在室溫加入原甲酸三甲酯(10 g、94 mmol)。將所得混合物在 120°C 隔夜攪拌，然後冷卻至室溫並濃縮。用水(100mL)稀釋殘留物並以乙酸乙酯(3x200mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(100mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由用乙酸乙酯(100mL)和石油醚(100mL)研磨純化殘留物以獲得為黃色固體的 4-[5-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)咪啶-2-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(5.5 g、72%)。MS(ESI)：m/z 425.25 [M+H]<sup>+</sup>。

【0199】 步驟 4：4-{5-[6-(2-氰基-3,6-二氟基苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]嘧啶-2-基}哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0200】 將 4-[5-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)嘧啶-2-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(5.5 g、13 mmol)和 2,3,6-三氟基苯甲腈(3.1 g、20 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(60mL)中的攪拌溶液在室溫加入碳酸鈉(6.5 g、20 mmol)。將所得混合物在 40°C 隔夜攪拌，然後冷卻至室溫和用水(100mL)稀釋，用乙酸乙酯(3x200mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(1x100mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由用乙酸乙酯(200mL)和石油醚(100mL)研磨純化殘留物以獲得為黃色固體的 4-{5-[6-(2-氰基-3,6-二氟基苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]嘧啶-2-基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(6.11 g、84%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.29(s, 2H), 7.93(d, J = 12.5 Hz, 2H), 7.81 – 7.72(m, 1H), 7.61 – 7.50(m, 2H), 7.46 – 7.30(m, 1H), 7.12 – 6.97(m, 1H), 5.23(s, 1H), 3.87 – 3.72(m, 4H), 3.46(t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.89(s, 3H), 2.81(d, J = 0.6 Hz, 3H), 1.19(s, 1H)；MS(ESI)：m/z 562.25 [M+H]<sup>+</sup>。

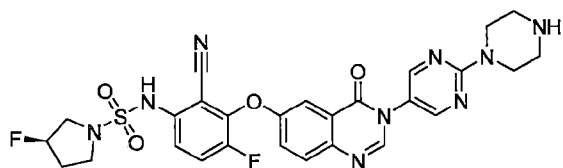
【0201】 步驟 5：4-{5-[6-(2-氰基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基)苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]嘧啶-2-基}哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0202】 將 4-{5-[6-(2-氰基-3,6-二氟基苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]嘧啶-2-基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(3.0 g、5 mmol)和(3R)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(1.4 g、

8 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺(40mL)中的攪拌混合物在室溫加入碳酸銨(3.0 g、9 mmol)。將所得混合物在 90°C 攪拌 3 小時，冷卻至室溫並用水(100mL)稀釋。用乙酸乙酯(3x200mL)萃取該混合物。將合併的有機層用鹽水(2x100mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由反相快速層析法(乙腈在水中(10 mM 碳酸氫銨)，在 20 分鐘內梯度從 20%升至 50%)純化殘留物，以獲得為淡黃色固體的 4-{5-[6-(2-氰基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基}苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]嘧啶-2-基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.8 g、47%)。MS(ESI): m/z 710.30 [M+H]<sup>+</sup>。

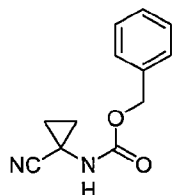
【0203】 步驟 6：4-{5-[6-(2-氰基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基}苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]嘧啶-2-基}哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0204】\* 將 4-{5-[6-(2-氰基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基}苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]嘧啶-2-基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.9 g、2.7 mmol) 在四氫呋喃(15mL)中的攪拌混合物在室溫加入在 1,4-二噁烷中的 4N 鹽酸(9.5mL)。將該反應物攪拌 2 小時，然後濃縮以獲得為淺棕色固體的(3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-({4-側氧基-3-[2-(哌啶-1-基)嘧啶-5-基]喹啉-6-基}氧基)苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺鹽酸鹽(1.5 g、92%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.43(s, 1H), 9.54(s, 2H), 8.61(s, 2H), 8.36(s, 1H), 7.93 – 7.81(m, 2H), 7.79 – 7.65(m, 1H), 7.58 – 7.50(m, 1H), 7.43(d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.39(q, J = 2.4 Hz, 2H), 3.73 – 3.61(m, 1H), 3.59 – 3.51(m, 2H), 3.49 – 3.30(m, 4H), 3.23 – 3.14(m, 4H), 1.81 – 1.69(m, 1H) ; MS(ESI) : m/z 610.15 [M+H]<sup>+</sup>。

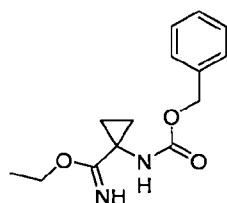
【0205】 中間體 9: (3R)-N-{2-氰基-4-氟基-3-[(4-側氧基-3-{2-[1-(哌啶-1-基)環丙基]嘧啶-5-基}喹啉-6-基)氧基]苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺

【0206】 步驟 1: N-(1-氰基環丙基)胺基甲酸苄酯



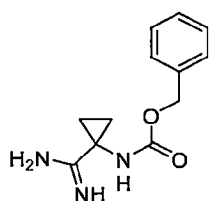
【0207】 將 1-胺基環丙烷-1-甲腈鹽酸鹽(50.0 g、422 mmol) 在四氫呋喃(300mL)和水(100mL)中的攪拌混合物在 10°C、氮氣氛圍下分批加入碳酸氫鈉(89.00 g、1054 mmol)和氯甲酸苄酯(64.8 g、379 mmol)。將所得混合物在室溫氮氣氛圍下隔夜攪拌。用乙酸乙酯萃取(3x300mL)該反應物。將合併的有機層用鹽水(2x100mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。使用石油醚(100mL) 研磨殘留物以獲得為白色固體的苄基 N-(1-氰基環丙基)胺基甲酸酯(65 g、71%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.38-7.25(m, 5H), 5.84(s, 1H), 5.13(s, 2H), 2.05-2.02(m, 2H), 1.31-1.11(m, 2H)。

【0208】 步驟 2: 1-[[苄基氧基]羰基]胺基]環丙烷-1-甲亞胺酯



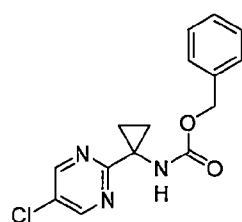
【0209】 將 N-(1-氰基環丙基)胺基甲酸苄酯(61.0 g、282 mmol) 在乙醇(400mL)中的攪拌溶液加入在 1,4-二噁烷中的 4 M 鹽酸(400mL)。在室溫攪拌所得的溶液 3 天，然後濃縮。使用石油醚/乙酸乙酯(1:5、2x200mL)研磨殘留物以獲得為白色固體的 1-[[苄基氧基]羰基]胺基]環丙烷-1-甲亞胺酯(52 g、粗製品)。MS(ESI): m/z 263.00[M+H]<sup>+</sup>。

步驟 3：N-(1-胺基甲醯基環丙基)胺基甲酸苄酯



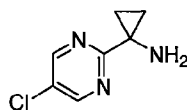
【0210】 將 1-[[[苄基氧基)羰基]胺基]環丙烷-1-甲亞胺乙酯(55.0 g、210 mmol) 在甲醇(300mL)中的溶液在 10°C 加入在甲醇中的 7 M 氨(500mL)。將該反應物在室溫攪拌 16 小時，然後濃縮。使用石油醚/乙酸乙酯(1：5、2x150mL) 研磨殘留物，以獲得為白色固體的 N-(1-胺基甲醯基環丙基)胺基甲酸苄酯(43.3 g、粗製品)。MS(ESI)：m/z 433.95 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 4：N-[1-(5-氯基嘓啶-2-基)環丙基]胺基甲酸苄酯



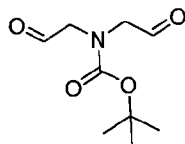
【0211】 將 N-(1-胺基甲醯基環丙基)胺基甲酸苄酯(130 g、557 mmol)和(Z)-N-(2-氯基-3-(二甲基胺基)烯丙基)-N-甲基甲銨(340.0 g、1114 mmol)在 N,N-二甲基乙醯胺(1500mL) 中的混合物加入 4-甲基味啉(150mL)。將該反應物在 75°C 隔夜攪拌。將混合物冷卻至室溫，用水(2000mL) 稀釋並以乙酸乙酯(3x1000mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水(4x300mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1：1) 純化殘留物，以獲得為棕色固體的 N-[1-(5-氯基嘓啶-2-基)環丙基]胺基甲酸苄酯(83.5 g、49%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55(s, 2H), 7.44 – 7.32(m, 5H), 5.70-5.25(s, 1H), 5.17(s, 2H), 1.95(s, 2H), 1.55 – 1.45(s, 2H)；MS(ESI)：m/z 304.00 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0212】 步驟 5：1-(5-氯基嘧啶-2-基)環丙-1-胺



【0213】 將 N-[1-(5-氯基嘧啶-2-基)環丙基]胺基甲酸苄酯(35.0 g、115 mmol)和三氟基醋酸(300mL)的溶液在 60°C 隔夜攪拌，然後在減壓下濃縮。將殘留物溶解在四氫呋喃(200mL)和水(50mL)中，使用氫氧化鈉固體調整至 pH 13，並在室溫攪拌 2 小時。將混合物用水(200mL)稀釋，使用鹽酸水溶液調整至 pH 至 7-8。用乙酸乙酯(3x250mL)萃取所得混合物。將合併的有機層用鹽水(3x25mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 2.5 : 1) 純化殘留物，以獲得為淡黃色固體的 1-(5-氯基嘧啶-2-基)環丙-1-胺(15.2 g、78%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.83(s, 1H), 3.46(s, 1H), 2.57(s, 2H), 1.30(m, 1H), 1.13(m, 1H)；MS(ESI)：m/z 170.15 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0214】 步驟 6：N,N-雙(2-側氧基乙基)胺基甲酸三級丁酯

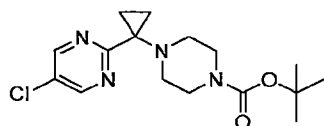


【0215】 將 N,N-雙(2-羥基乙基)胺基甲酸三級丁酯(15 g、73 mmol)在四氫呋喃(30mL)和水(10mL)的混合物中加入高碘酸鈉(21.9 g、102 mmol)，在室溫將反應物隔夜攪拌。用水(20mL)稀釋混合物並以乙酸乙酯(3x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x15mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘留物溶解在二氯甲烷(30mL)中，分批加入硫酸鎂(26.39 g、219 mmol)，並將所得混合物在室溫隔夜攪拌。過濾混合物並使用二氯甲烷(2x20mL)洗滌。在減壓下濃縮濾

液以獲得為灰白色油的 N,N-雙(2-側氧基乙基)胺基甲酸三級丁酯(14.5 g、99%)。

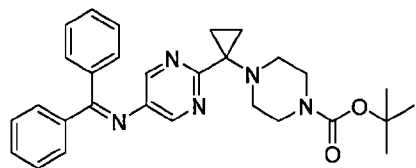
MS(ESI) : m/z 224.10 [M+Na]<sup>+</sup>。

步驟 7 : 4-[1-(5-氯基嘧啶-2-基)環丙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0216】 將 1-(5-氯基嘧啶-2-基)環丙-1-胺(7.2 g、42 mmol)在甲醇(40mL)、四氫呋喃(10mL)和醋酸(1mL)中的混合物加入 N,N-雙(2-側氧基乙基)胺基甲酸三級丁酯(17.08 g、85 mmol)和三乙醯氧基硼氫化鈉(6.67 g、106 mmol)。將該反應物在室溫隔夜攪拌。用水 (60mL) 稀釋混合物並用二氯甲烷(3x100mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水(2x35mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 2 : 1) 純化殘留物，以獲得為黃色固體的 4-[1-(5-氯基嘧啶-2-基)環丙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(6.3 g、43%)。MS(ESI): m/z 339.10 [M+H]<sup>+</sup>。

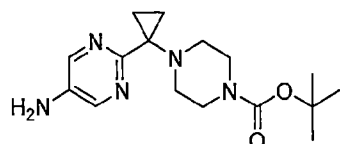
步驟 8 : 4-(1-{5-[(二苯基亞甲基)胺基]嘧啶-2-基}環丙基)哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0217】 將 4-[1-(5-氯基嘧啶-2-基)環丙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(1 g、3 mmol)、二氯基[1,3-雙(2,6-二-3-戊基苯基)亞咪唑-2-基](3-氯基吡啶基)鈣(II)(0.12 g、0.1 mmol)、碳酸鈉(2.4 g、7 mmol)和二苯基甲亞胺(0.8 g、4 mmol) 在 1,4-二噁烷(15mL)中的混合物在 110°C、氮氣氛圍下攪拌 3 小時。將混合物冷卻至室溫，用水 (40mL) 稀釋並以乙酸乙酯(3x100mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水

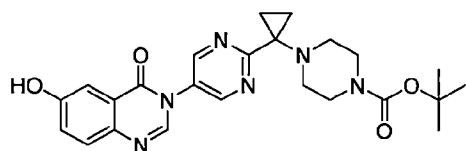
(2x20mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1) 純化殘留物，以獲得為白色固體的 4-(1-{5-[(二苯基亞甲基)胺基]嘓啶-2-基}環丙基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.14 g、79%)。MS(ESI) : m/z 484.35 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 9 : 4-[1-(5-胺基嘓啶-2-基)環丙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0218】 將 4-(1-{5-[(二苯基亞甲基)胺基]嘓啶-2-基}環丙基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(6.8 g、14 mmol)、鹽酸脛胺(4.4 g、63 mmol)和甲醇(50mL)的混合物在室溫攪拌 5 小時，然後濃縮。用水(60mL)稀釋殘留物並以乙酸乙酯(3x100mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水(15mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1) 純化殘留物，以獲得為白色固體的 4-[1-(5-胺基嘓啶-2-基)環丙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(4.2 g、93%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.00(s, 2H), 5.30(s, 2H), 3.20(m, 1H), 2.90(m, 4H), 1.38(s, 9H), 1.07-0.87(m, 4H) ; MS(ESI) : m/z 320.25 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 10 : 4-{1-[5-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)嘓啶-2-基]環丙基}哌啶-1-羧酸三級丁酯

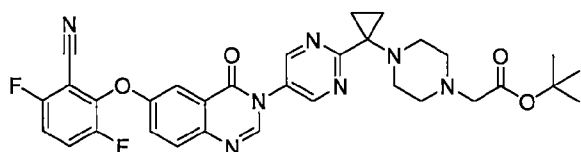


【0219】 將 4-[1-(5-胺基嘓啶-2-基)環丙基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(4.7 g、15 mmol)、原甲酸三乙酯(18.74 g、176 mmol)和醋酸(100mL)的混合物在 60°C 攪拌 28 小時。將該反應冷卻至室溫，用水(80mL) 稀釋並以乙酸乙酯(3x60mL) 萃取。



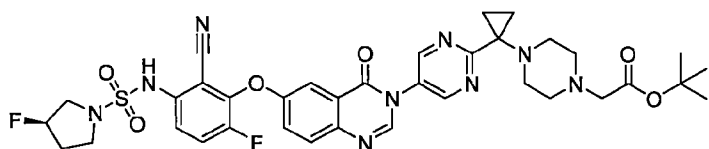
將合併的有機層用鹽水(5x20mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1)純化殘留物，以獲得為黃色固體的 4-{1-[5-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)嘧啶-2-基]環丙基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(4.2 g、61%)。MS(ESI) : m/z 465.15 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 11 : 4-(1-{5-[6-(2-氟基-3,6-二氟基苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]嘧啶-2-基}環丙基)哌啶-1-羧酸三級丁酯



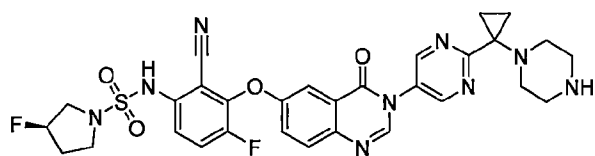
【0220】將 4-{1-[5-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)嘧啶-2-基]環丙基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(4.2 g、9 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(45mL)中的攪拌溶液加入碳酸銨(7.36 g、23 mmol)。將混合物在 40°C 攪拌 0.5 小時。然後分批加入 2,3,6-三氟基苯甲腈(2.13 g、14 mmol)，並在 40°C 隔夜攪拌該反應物。冷卻混合物至室溫，用水(60mL)稀釋並以乙酸乙酯(3x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x20mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。使用石油醚(20mL)研磨殘留物，以獲得為棕黃色固體的 4-(1-{5-[6-(2-氟基-3,6-二氟基苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]嘧啶-2-基}環丙基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(2.1 g、39%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.34(s, 1H), 8.90(s, 2H), 8.41(s, 1H), 7.98 – 7.62(m, 6H), 7.52(m, 1H), 7.46(m, 1H), 5.41(m, 1H), 5.23(s, 1H), 4.23(m, 2H), 4.03(m, 7H), 3.55(s, 1H), 3.52 – 3.41(m, 2H), 3.46 – 3.34(m, 5H), 3.12(s, 4H), 2.89(s, 1H), 2.73(m, 2H), 2.55 – 2.46(m, 2H), 2.29 – 2.16(m, 7H) ; MS(ESI) : m/z 602.40 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 12 : 4-(1-{5-[6-(2-氟基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啶-1-基磺基]胺基)苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]嘧啶-2-基}環丙基)哌啶-1-羧酸三級丁酯



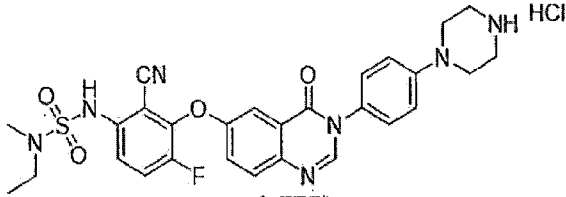
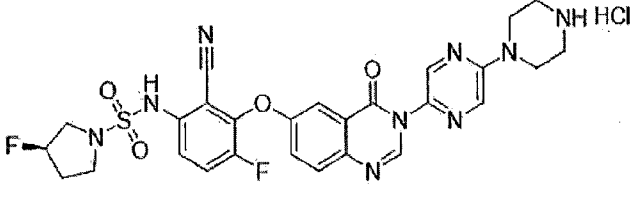
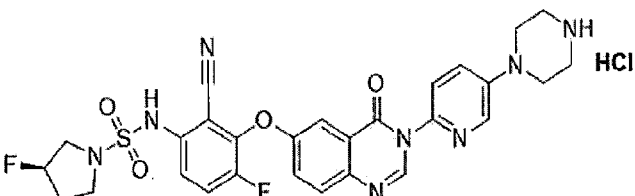
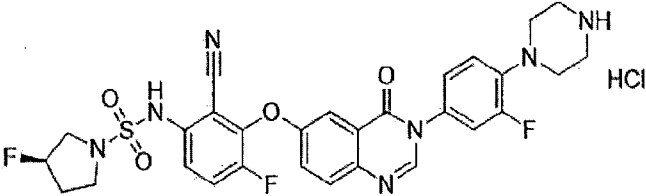
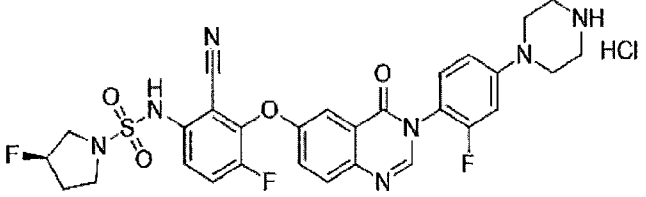
【0221】 將(3R)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(2.73 g、16 mmol)和碳酸鈉(5.28 g、16 mmol)的混合物在 50°C 攪拌 1 小時。然後分批加入 4-(1-{5-[6-(2-氟基-3,6-二氟基苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]嘧啶-2-基}環丙基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(3.9 g、6 mmol)，在 80°C 隔夜攪拌所得混合物。冷卻該反應至室溫，用水(60mL)稀釋並以乙酸乙酯(3x70mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x20mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由反相快速層析法(流動相：乙腈在水中(10 mM 碳酸氫銨)歷時 50 分鐘，15%至 56%)純化殘留物，以獲得為棕色固體的 4-(1-{5-[6-(2-氟基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基}苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]嘧啶-2-基}環丙基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(2.8 g、57%)。MS(ESI)：m/z 750.45 [M+H]<sup>+</sup>。

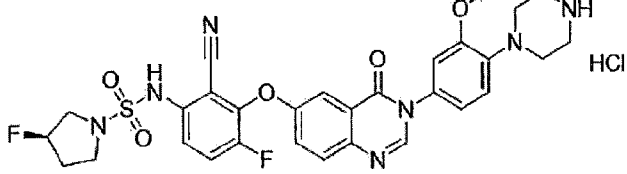
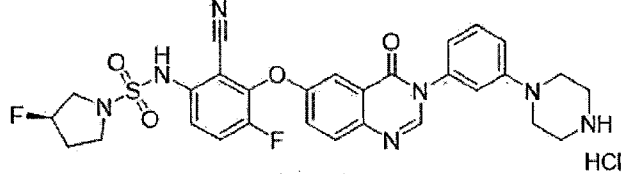
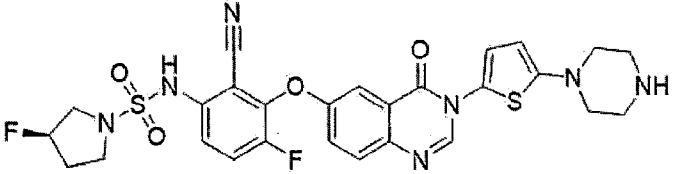
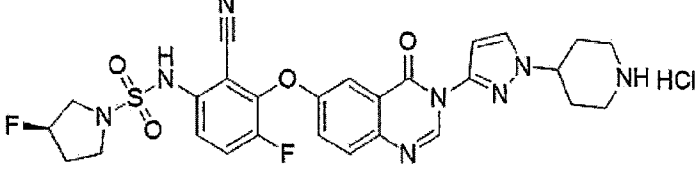
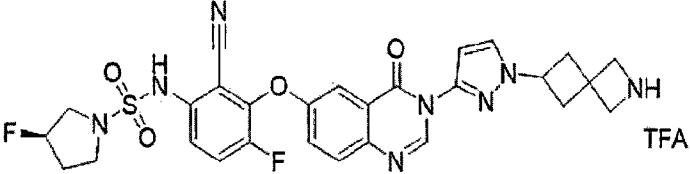
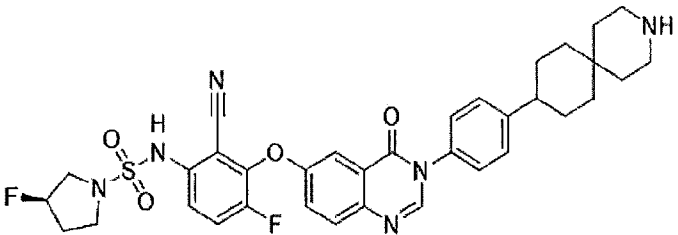
步驟 13：(3R)-N-{2-氟基-4-氟基-3-[(4-側氧基-3-{2-[1-(哌啶-1-基)環丙基]嘧啶-5-基}喹啉-6-基)氧基]苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺



【0222】 將 4-(1-{5-[6-(2-氟基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基}苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]嘧啶-2-基}環丙基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(400 mg、0.5 mmol)和在 1,4-二噁烷中的 4 M 鹽酸(15mL)的溶液在室溫氮氣氛圍下攪拌 2 小時。濃縮該反應物以獲得為白色固體的(3R)-N-{2-氟基-4-氟基-3-[(4-側氧基-3-{2-[1-(哌啶-1-基)環丙基]嘧啶-5-基}喹啉-6-基)氧基]苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺鹽酸鹽(365 mg、粗製品)。MS(ESI)：m/z 650.45 [M+H]<sup>+</sup>。

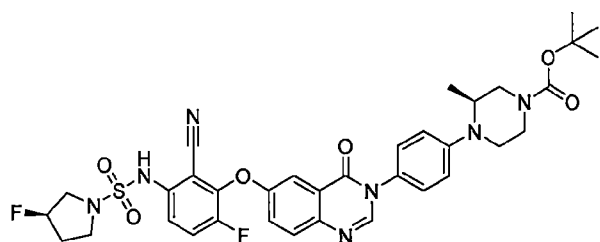
【0223】 以下中間體可以透過類似中間體 3 的程序來製備

| 結構                                                                                                                             | MS                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p style="text-align: center;">中間體 11</p>    | <p style="text-align: center;">578.50</p> <p style="text-align: center;">[M+H]<sup>+</sup></p> |
|  <p style="text-align: center;">中間體 12</p>   | <p style="text-align: center;">610.15</p> <p style="text-align: center;">[M+H]<sup>+</sup></p> |
|  <p style="text-align: center;">中間體 13</p>  | <p style="text-align: center;">609.35</p> <p style="text-align: center;">[M+H]<sup>+</sup></p> |
|  <p style="text-align: center;">中間體 14</p> | <p style="text-align: center;">625.7</p> <p style="text-align: center;">[M+H]<sup>+</sup></p>  |
|  <p style="text-align: center;">中間體 15</p> | <p style="text-align: center;">626.10</p> <p style="text-align: center;">[M+H]<sup>+</sup></p> |

|                                                                                                                                |                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|  <p style="text-align: center;">中間體 16</p>   | <p style="text-align: center;">638.35<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
|  <p style="text-align: center;">中間體 17</p>   | <p style="text-align: center;">625.7<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>  |
|  <p style="text-align: center;">中間體 18</p>   | <p style="text-align: center;">612.05<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
|  <p style="text-align: center;">中間體 19</p>  | <p style="text-align: center;">597.30<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
|  <p style="text-align: center;">中間體 20</p> | <p style="text-align: center;">609.20<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
|  <p style="text-align: center;">中間體 31</p> | <p style="text-align: center;">N/A</p>                          |

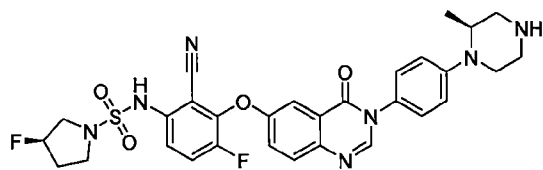
【0224】 中間體 10: (3R)-N-{2-氰基-4-氟基-3-[(3-{4-[(2S)-2-甲基哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺

【0225】 步驟 1: (3S)-4-{4-[6-(2-氰基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基)苯氧基]-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}-3-甲基哌啶-1-羧酸酯



【0226】 將(3R)-N-(3-{[3-(4-溴基苯基)-4-側氧基喹啉-6-基]氧基}-2-氰基-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(600 mg、1 mmol)和(3S)-3-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯(199 mg、1 mmol)在 1,4-二噁烷(15mL)中的攪拌混合物加入碳酸鈉(974 mg、3 mmol) 和(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]甲磺酸鈣(II)(83 mg、0.1 mmol)。將反應物在 90°C 隔夜攪拌，然後冷卻至室溫。用水(10mL)稀釋混合物並以乙酸乙酯(2x100mL)萃取。用水(2x20mL)洗滌合併的有機層，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯=1:1)純化殘留物，以獲得為白色固體的(3S)-4-{4-[6-(2-氰基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基)苯氧基]-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}-3-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯(300 mg、42%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.35(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.42(d, J = 3.0 Hz, 4H), 7.33(d, J = 8.5 Hz, 5H), 7.01(d, J = 8.8 Hz, 3H), 5.76(s, 2H), 5.39-5.20(d, J = 76 Hz, 1H), 4.09(s, 4H), 3.84 – 3.74(m, 1H), 3.46(s, 4H), 2.99(s, 2H), 2.29 – 2.19(m, 2H), 2.19 – 2.10(m, 2H), 1.43(s, 9H), 1.22 – 1.07(m, 2H), 0.96(d, J = 6.4 Hz, 2H); MS(ESI): m/z 722.1 [M+H]<sup>+</sup>。

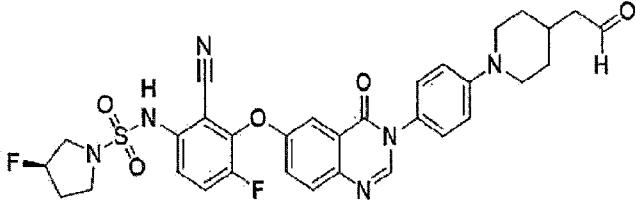
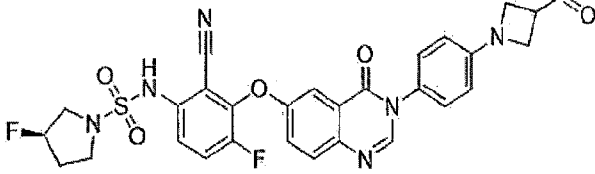
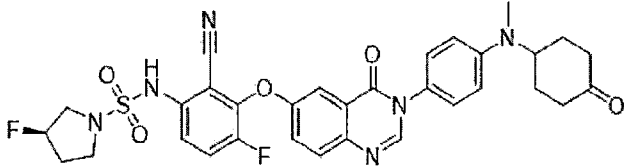
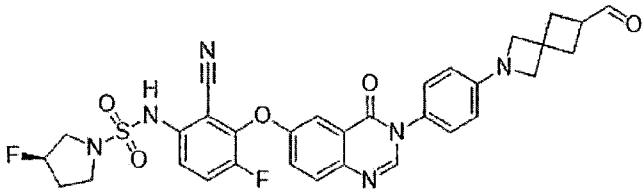
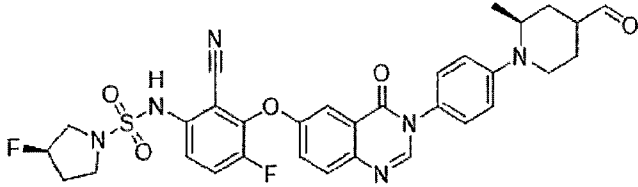
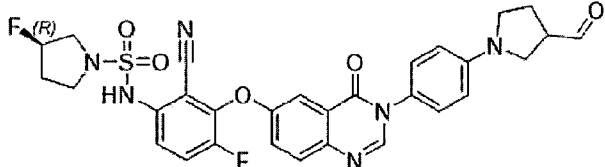
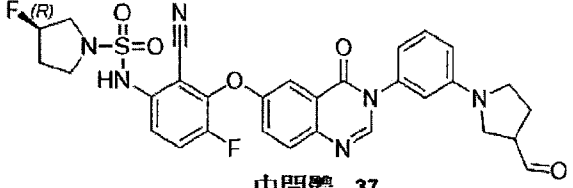
步驟 2: (3R)-N-{2-氰基-4-氟基-3-[(3-{4-[(2S)-2-甲基哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺



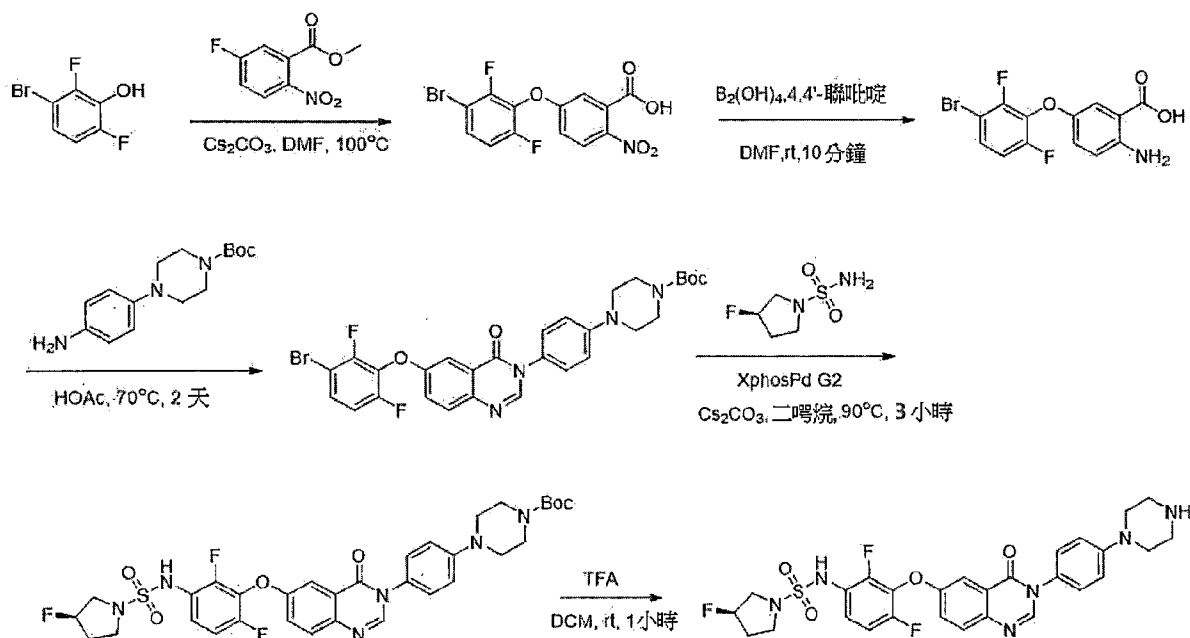
【0227】 將(3S)-4-{4-[6-(2-氰基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基)苯氧基]-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}-3-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯(160 mg、0.2 mmol)和在1,4-二噁烷中的4M鹽酸(10mL)的溶液在室溫攪拌2小時。將該反應物在減壓下濃縮。用乙酸乙酯(5mL)研磨殘留物以獲得為白色固體的(3R)-N-{2-氰基-4-氟基-3-[(3-{4-[(2S)-2-甲基哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺鹽酸鹽(130 mg、89%)。

【0228】 以下中間體可以透過類似中間體 4 的程序來製備

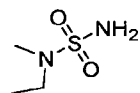
| 結構            | MS                                  |
|---------------|-------------------------------------|
| <p>中間體 21</p> | <p>635.15<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| <p>中間體 22</p> | <p>635.30<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |

|                                                                                                    |                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
|  <p>中間體 23</p>   | <p>649.2<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>  |
|  <p>中間體 32</p>    | <p>607.25<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
|  <p>中間體 33</p>   | <p>649.2<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>  |
|  <p>中間體 34</p> | <p>647.2<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>  |
|  <p>中間體 35</p> | <p>649.3<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>  |
|  <p>中間體 36</p> | <p>621.1<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>  |
|  <p>中間體 37</p>  | <p>621.0<br/>[M+H]<sup>+</sup></p>  |

【0229】 中間體 24 : 6-[[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基]-3-氟基-2-((4-側氧基-3-[4-(哌啶-1-基)苯基]喹唑啉-6-基)氧基)苯甲腈



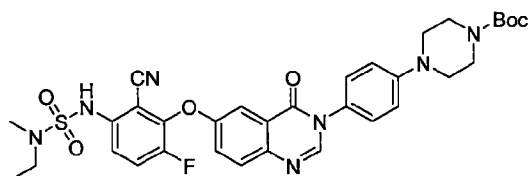
【0230】 步驟 1 : 乙基(甲基)胺磺醯基胺



【0231】 將 N-乙基甲基胺(22.14 g、374 mmol)在 1,4-二噁烷(1600mL)中的攪拌混合物在室溫以 5 分鐘加入磺醯胺(30.0 g、312 mmol) 和三乙胺(63.18 g、624 mmol)。將所得混合物在 110°C 密封壓力反應器中攪拌 12 小時。將該反應物冷卻至室溫，並在減壓下濃縮。用水(600mL)稀釋該殘留物並用二氯甲烷(5x600mL)萃取。將合併的有機層用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 2 : 1) 純化殘留物，以獲得作為棕色油的乙基(甲基)胺磺醯基胺(27.3 g、63%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.59(s, 2H), 2.98(m, 2H), 2.61(s, 3H), 1.08(s, 3H) ; MS(ESI) : m/z 139.20 [M+H]<sup>+</sup>。

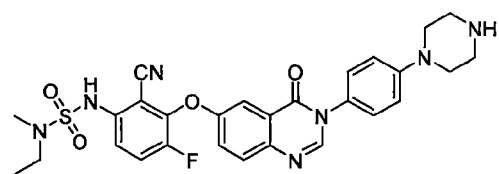


【0232】 步驟 2：4-{4-[6-(2-氰基-3-{[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基}-6-氟基苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯



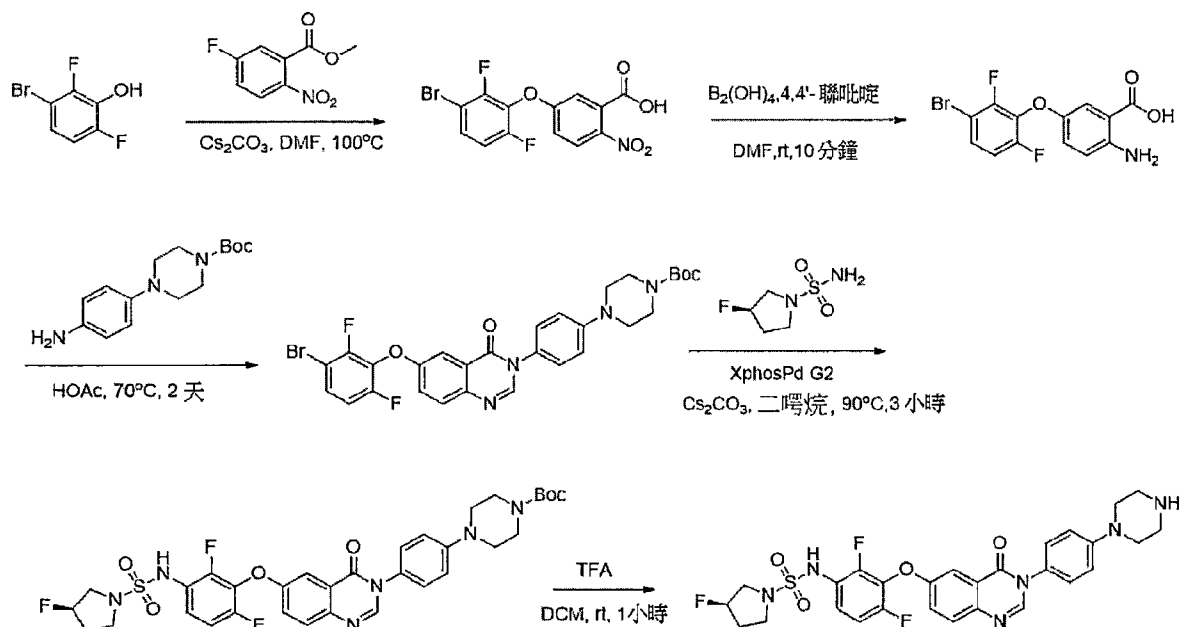
【0233】 將乙基(甲基)胺磺醯基胺(5.26 g、38 mmol)在 N, N-二甲基甲醯胺(120mL)中的攪拌混合物加入碳酸鈉(10.34 g、32 mmol)。將混合物在 50 °C 攪拌 1 小時，然後在 50 °C 滴加 4-{4-[6-(2-氰基-3,6-二氟基苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(7.1 g、13 mmol)。將混合物在 90 °C 攪拌 12 小時，然後冷卻至室溫。將反應物用水(200mL) 稀釋並以乙酸乙酯(3x200mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x20mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由反相快速管柱層析法(15%-60% 乙腈在水中[10 mmol/L 碳酸氫銨]歷時 45 分鐘)純化殘留物，以獲得為灰白色固體的 4-{4-[6-(2-氰基-3-{[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基}-6-氟基苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(3.3 g、38%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.18(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.94-7.78(m, 2H), 7.73(m, 1H), 7.50 m, 1H), 7.43-7.30(m, 3H), 7.07(m, 2H), 3.48(m, 4H), 3.17(m, 6H), 2.79(s, 3H), 1.43(s, 9H), 1.04(m, 3H)；MS(ESI)：m/z 678.35 [M+H]<sup>+</sup>。

【0234】 步驟 3：6-{[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基}-3-氟基-2-({4-側氧基-3-[4-(哌啶-1-基)苯基]喹啉-6-基}氧基)苯甲腈

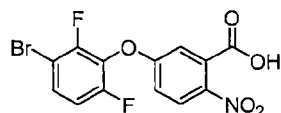


【0235】 將 4-{4-[6-(2-氟基-3-{[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基}-6-氟基苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.43 g、2 mmol)在 1,4-二噁烷中的 4 M 鹽酸(60mL)中的混合物在室溫攪拌 3 小時。將所得物在減壓下濃縮，以獲得為灰白色固體的 6-{[乙基(甲基)胺磺醯基]胺基}-3-氟基-2-({4-側氧基-3-[4-(哌啶-1-基)苯基]喹啉-6-基}氧基)苯甲腈鹽酸鹽(1.2 g、98%)，其無需進一步純化即可用於下一步。MS(ESI)：m/z 578.50 [M+H]<sup>+</sup>。

【0236】 中間體 25：(3R)-N-[2,4-二氟基-3-({4-側氧基-3-[4-(哌啶-1-基)苯基]喹啉-6-基}氧基)苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺



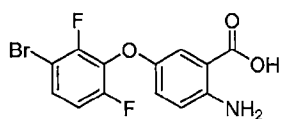
【0237】 步驟 1：5-(3-溴基-2,6-二氟基苯氧基)-2-硝基苯甲酸



【0238】 將 3-溴基-2,6-二氟基苯酚(10 g、48 mmol)和 5-氟基-2-硝基苯甲酸甲酯(9.53 g、48 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(20mL)中的攪拌溶液在室溫加入碳酸鉀(39.0 g、120 mmol)。將所得混合物在 100°C 攪拌 12 小時，然後冷卻至室

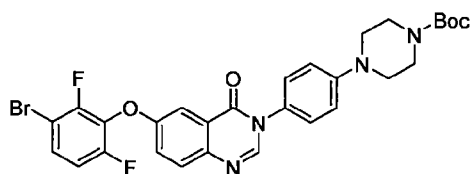
溫。用水(100mL)稀釋混合物並以乙酸乙酯(3x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x50mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1) 純化殘留物，以獲得為黃色固體的 5-(3-溴基-2,6-二氟基苯氧基)-2-硝基苯甲酸(12.7 g、71%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14.03(s, 1H), 8.22-8.10(m, 3H), 7.71-7.58(m, 4H), 3.93(s, 1H), 3.11(s, 1H) ; MS(ESI) : m/z 371.92 [M+H]<sup>+</sup>。

【0239】 步驟 2 : 2-胺基-5-(3-溴基-2,6-二氟基苯氧基)苯甲酸



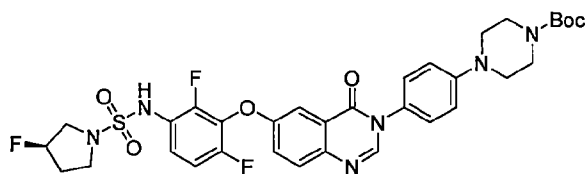
【0240】 將 5-(3-溴基-2,6-二氟基苯氧基)-2-硝基苯甲酸(8.0 g、21 mmol)和四羥基二硼(3.83 g、43 mmol)在 N, N-二甲基甲醯胺(20mL)中的攪拌溶液在室溫滴加 4,4'-二甲氧基-2,2'-聯吡啶(2.31 g、11 mmol)，將所得混合物在室溫攪拌 10 分鐘。將反應物用水(100mL)稀釋並以乙酸乙酯(2x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x50mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1)純化殘留物，以獲得為灰白色固體的 2-胺基-5-(3-溴基-2,6-二氟基苯氧基)苯甲酸(6 g、82%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO--d<sub>6</sub>) δ 7.95(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.14(s, 1H), 6.94(s, 1H), 3.17(s, 1H), 1.47(s, 2H) ; MS(ESI) : m/z 341.90 [M+H]<sup>+</sup>。

【0241】 步驟 3 : 4-{4-[6-(3-溴基-2,6-二氟基苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0242】將 2-胺基-5-(3-溴基-2,6-二氟基苯氧基)苯甲酸(2 g、6 mmol)在醋酸(20mL)中的攪拌溶液在室溫緩慢地加入 4-(4-胺基苯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.93 g、7 mmol)。將所得混合物在 70°C 攪拌 2 天，然後冷卻至室溫。用水(20mL)稀釋混合物並用二氯甲烷(2x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x20mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1)純化殘留物，以獲得為白色固體的 4-{4-[6-(3-溴基-2,6-二氟基苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.2g、34%)。MS(ESI)：m/z 615.00 [M+H]<sup>+</sup>。

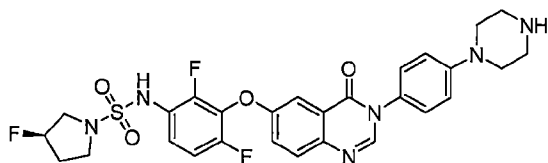
【0243】步驟 4：4-{4-[6-(2,6-二氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啶-1-基磺醯基]胺基)苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0244】將 4-{4-[6-(3-溴基-2,6-二氟基苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(1 g、2 mmol) 和 6-(苄基氧基)-3-(4-溴基苯基)喹啉-4-酮(961.80 mg、2 mmol) 在 1,4-二噁烷(15mL) 中的攪拌混合物在室溫分批加入碳酸鈹(1.59 g、5 mmol)和氯基(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈣(II)(0.12 g、0.2 mmol)。將所得混合物在 100°C、氮氣氛圍下攪拌 12 小時。將混合物冷卻至室溫，用水(10mL)稀釋並以乙酸乙酯(2x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x20mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯=1 : 1)純化殘留物，以獲得為白色固體的 4-{4-[6-(2,6-二氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啶-1-基磺醯基]胺基)苯氧基)-4-側氧基

喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(810 mg、71%)。MS(ESI)：m/z 699.15 [M+H]<sup>+</sup>。

【0245】 步驟 5：(3R)-N-[2,4-二氟基-3-({4-側氧基-3-[4-(哌啶-1-基)苯基]喹啉-6-基}氧基)苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺鹽酸鹽

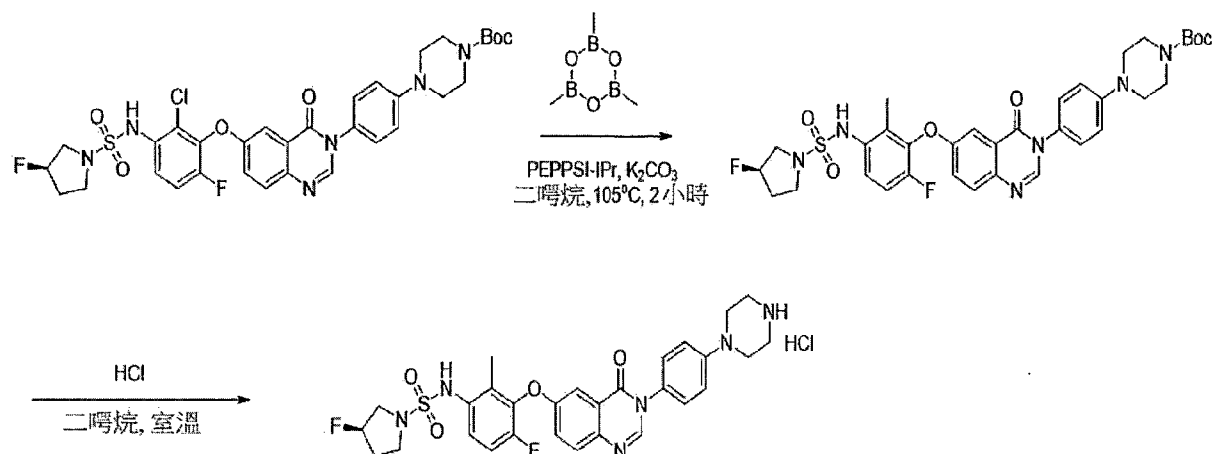


【0246】 將 4-{4-[6-(2,6-二氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基)苯氧基]-4-側氧基喹啉-3-基}苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(800 mg、1 mmol)在 1,4-二噁烷中的 4 M 鹽酸 (10mL)中的溶液在室溫攪拌 2 小時。將所得混合物在減壓下濃縮，將殘留物用乙酸乙酯(5mL)和石油醚(5mL)研磨以獲得為白色固體的(3R)-N-[2,4-二氟基-3-({4-側氧基-3-[4-(哌啶-1-基)苯基]喹啉-6-基}氧基)苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺鹽酸鹽(562 mg、77%)。MS(ESI)：m/z 601.25 [M+H]<sup>+</sup>。

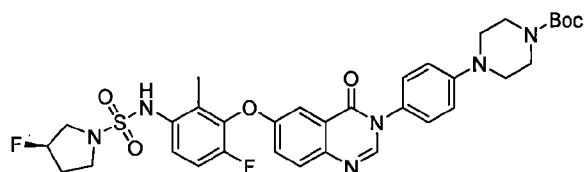
【0247】 以下中間體可以透過類似中間體 25 的程序來製備

| 結構            | MS                                    |
|---------------|---------------------------------------|
| <p>中間體 26</p> | <p>617.3</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |

【0248】 中間體 27：(3R)-3-氟基-N-[4-氟基-2-甲基-3-({4-側氧基-3-[4-(哌啶-1-基)苯基]喹啉-6-基}氧基)苯基]吡咯啉-1-磺醯胺



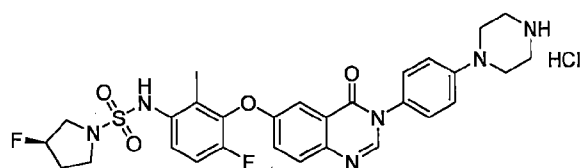
【0249】 步驟 1: 4-{4-[6-(6-氟基-3-[[3R]-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基)-2-甲基苯氧基]-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0250】 將 4-{4-[6-(2-氯基-6-氟基-3-[[3R]-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基)苯氧基]-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(720 mg、1 mmol)和三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧三硼烷(630 mg、5 mmol)在 1,4-二噁烷(14mL)中的攪拌混合物在室溫加入[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基](3-氯基吡啶基) 二氯化鈣(II)(68 mg、0.1 mmol)和碳酸鉀(555 mg、4 mmol)。將所得混合物在 90 °C、氮氣氛圍下攪拌 2 小時，然後冷卻至室溫。用水(40mL) 淬火混合物並以乙酸乙酯(3x40mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水(3x10mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由製備薄層層析法(乙酸乙酯) 純化殘留物，以獲得為淡黃色固體的 4-{4-[6-(6-氟基-3-[[3R]-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基)-2-甲基苯氧基]-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(560 mg、80%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.39(s, 1H), 8.29-8.16(m, 2H), 7.86-7.70(m, 2H), 7.65(m, 2H), 7.60-

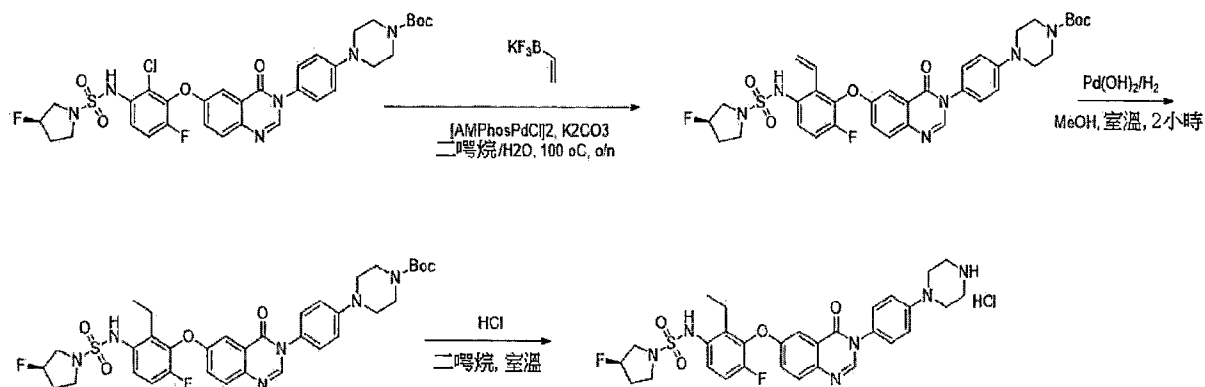
7.40(m, 1H), 7.49(s, 2H), 7.44-7.25(m, 2H), 7.22(d, J=3.0 Hz, 1H), 7.08(m, 3H), 5.76(d, J=0.9 Hz, 1H), 5.37(d, J=24.1 Hz, 1H), 5.23(s, 0H), 4.23(m, 1H), 4.10-3.97(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.41(s, 1H), 3.33-3.15(m, 2H), 2.19(s, 3H), 2.12(d, J=16.2 Hz, 1H), 2.00(d, J=0.9 Hz, 1H), 1.73-1.57(m, 1H), 1.43(s, 1H), 1.37-1.08(m, 3H), 0.89(m, 2H), 0.87(s, 3H) ; MS(ESI) : m/z 697.35 [M+H]<sup>+</sup>。

【0251】 步驟 2 : (3R)-3-氟基-N-[4-氟基-2-甲基-3-({4-側氧基-3-[4-(哌啶-1-基)苯基]喹啉-6-基}氧基)苯基]吡咯啉-1-磺醯胺

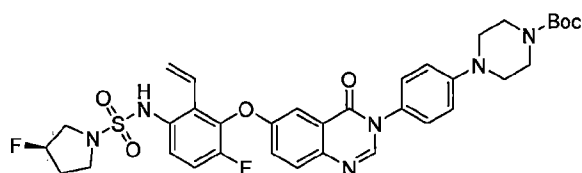


【0252】 將 4-{{4-[6-(6-氟基-3-{{(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基}胺基)-2-甲基苯氧基]-4-側氧基喹啉-3-基}苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(530 mg、0.8 mmol) 在 1,4-二噁烷中的 4 M 鹽酸(10mL)中的溶液在室溫攪拌 2 小時。將所得混合物在減壓下濃縮以獲得為黃色固體的(3R)-3-氟基-N-[4-氟基-2-甲基-3-({4-側氧基-3-[4-(哌啶-1-基)苯基]喹啉-6-基}氧基)苯基]吡咯啉-1-磺醯胺鹽酸鹽(450 mg、99%)。 <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.39(s, 1H), 8.27-8.25(m, 1H), 7.79-7.68(m, 1H), 7.66-7.10(m, 4H), 5.90-5.45(b, 2H), 3.57-3.30(m, 6H), 3.27-3.11(m, 2H) ; MS(ESI) : m/z 597.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0253】 中間體 28 : (3R)-N-[2-乙基-4-氟基-3-({4-側氧基-3-[4-(哌啶-1-基)苯基]喹啉-6-基}氧基)苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺



【0254】 步驟 1: 4-{4-[6-(2-乙烯基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基}苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯

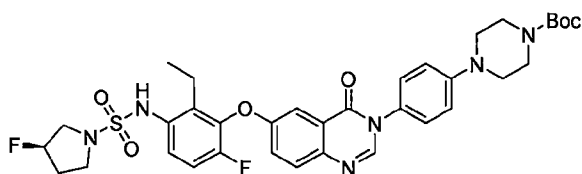


【0255】 將 4-{4-[6-(2-氟基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基}苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(300 mg、0.4 mmol)和雙(二-三級丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯基鈣(II)(30 mg、0.04 mmol)在水(2mL)和 1,4-二噁烷(10mL)中的攪拌混合物在室溫加入碳酸鉀(173 mg、1.2 mmol)。將所得混合物在 100 °C、氮氣氛圍下攪拌 12 小時。將混合物冷卻至室溫，用水(40mL)稀釋並用二氯甲烷(3x40mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x10mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型高效液相層析法(乙腈：氯化銨 = 50：50)純化粗製品以獲得為灰白色固體的 4-{4-[6-(2-乙烯基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基}苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(55 mg、19%)。MS(ESI)：m/z 708.3 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.42(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.78(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.58(dd, J=8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.39(d, J=7.2 Hz, 2H), 7.36-7.29(m, 2H), 7.23(d, J=3.0 Hz, 1H), 7.10-7.03(m, 1H), 910055



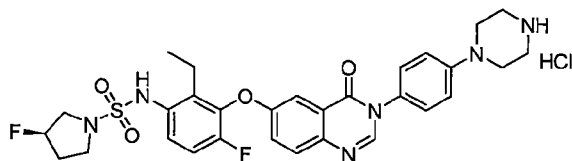
2H), 6.81(dd, J=18.0, 12.0 Hz, 1H), 5.85(dd, J=18.0, 1.8 Hz, 1H), 5.51(d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.37(s, 1H), 5.24(s, 1H), 4.03(q, J=7.1 Hz, 1H), 3.46(d, J=4.9 Hz, 5H), 3.39(q, J=11.1, 9.7 Hz, 2H), 3.32-3.23(m, 1H), 3.19(t, J=5.3 Hz, 4H), 2.15-2.05(m, 1H), 1.99(s, 2H), 1.43(s, 9H), 1.17(t, J=7.1 Hz, 2H)。

【0256】 步驟 2：4-{4-[6-(2-乙基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基)苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯



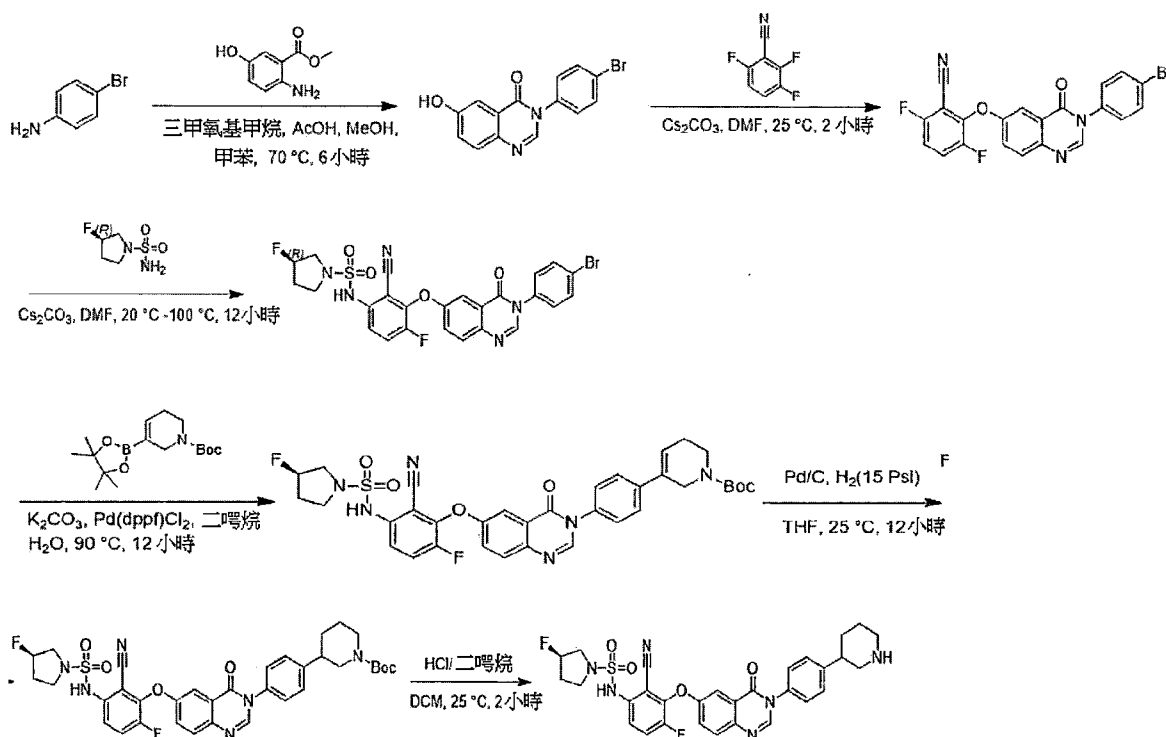
【0257】 將 4-{4-[6-(2-乙基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基)苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(100 mg、0.1 mmol)在甲醇(10mL)中的攪拌溶液加入 10%鈀碳(15 mg)。將混合物脫氣並用氫氣吹掃 3 次，然後在室溫、氫氣氛圍下攪拌 2 小時。將所得混合物以矽藻土墊過濾，用甲醇(3x30mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮以獲得為灰白色固體的 4-{4-[6-(2-乙基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基)苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(90 mg、90%)，其無需進一步純化即可用於下一步。MS(ESI)：m/z 710.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0258】 步驟 3：(3R)-N-[2-乙基-4-氟基-3-({4-側氧基-3-[4-(哌啶-1-基)苯基]喹啉-6-基}氧基)苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺

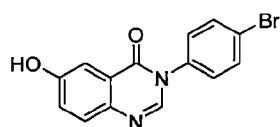


【0259】將 4-{4-[6-(2-乙基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基)苯氧基]-4-側氧基喹啉-3-基}苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(90mg、0.1 mmol)在 1,4-二噁烷中的 4M 鹽酸(15mL)中的溶液在室溫氮氣氛圍下攪拌 2 小時。將所得混合物在減壓下濃縮以獲得為灰白色固體的(3R)-N-[2-乙基-4-氟基-3-({4-側氧基-3-[4-(哌啶-1-基)苯基]喹啉-6-基}氧基)苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺鹽酸鹽(70 mg、91%)，其無需進一步純化即可用於下一步。MS(ESI)：m/z 610.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0260】中間體 29：(3R)-N-[2-氟基-4-氟基-3-[4-側氧基-3-[4-(3-哌啶基)苯基]喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺

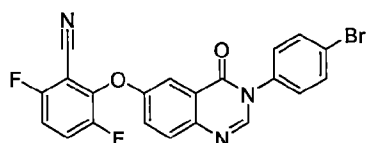


【0261】步驟 1：3-(4-溴基苯基)-6-羥基-喹啉-4-酮



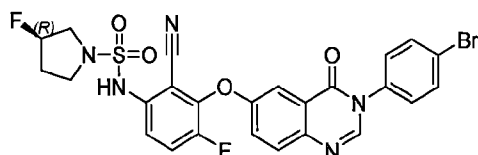
【0262】 將 4-溴基苯胺(5.0 g、29 mmol) 在甲苯(15mL)中的溶液加入三甲氧基甲烷(4.8 mL、44 mmol)和醋酸(1.7 mL、29 mmol)，然後加入在甲醇(2mL)中的 2-胺基-5-羥基-苯甲酸甲酯(4.86 g、29 mmol)。將混合物在 70°C 攪拌 6 小時，然後冷卻至室溫。將混合物懸浮在甲基三級丁基醚(15mL)中、過濾，並用水(15mL) 研磨濾餅以獲得為深棕色固體的 3-(4-溴基苯基)-6-羥基-喹啉-4-酮(9.65 g、83%)。MS(ESI) m/z : 318.8 [M+H]<sup>+</sup>。

【0263】 步驟 2：2-[3-(4-溴基苯基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-3,6-二氟基-苯甲腈



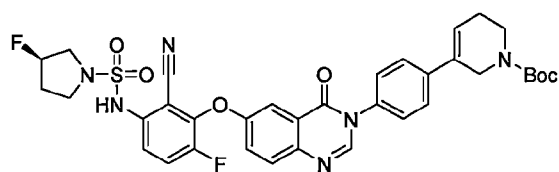
【0264】 將 3-(4-溴基苯基)-6-羥基-喹啉-4-酮(5.0 g、13 mmol)和 2,3,6-三氟基苯甲腈(2.58 g、16 mmol)在二甲基甲醯胺(100mL)中的溶液加入碳酸銨(4.73 g、14 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 2 小時，然後用水(20mL) 稀釋並以乙酸乙酯(3x20mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x15mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾、並在減壓下濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-36% 乙酸乙酯/石油醚) 純化殘留物以獲得為灰白色固體的 2-[3-(4-溴基苯基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-3,6-二氟基-苯甲腈(3.26 g、56%)。MS(ESI) m/z : 455.7 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.33(s, 1H), 7.98(dt, J = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 7.86-7.82(m, 1H), 7.80-7.75(m, 3H), 7.63-7.51(m, 4H)。

【0265】 步驟 3：(3R)-N-[3-[3-(4-溴基苯基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-2-氟基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺



【0266】將 2-[3-(4-溴基苯基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-3,6-二氟基-苯甲腈(4.97 g、11 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(100mL)中的溶液加入碳酸鈉(7.84 g、24 mmol)。將混合物在 50°C 攪拌 0.5 小時。然後將混合物冷卻至 20°C 並加入在 N,N-二甲基甲醯胺(50mL)中的 (3R)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(1.84 g、11 mmol)，將所得混合物在 100°C 攪拌 11.5 小時。將該反應物在減壓下過濾和濃縮。藉由反相高效液相層析法(40%-70% 乙腈在水中(0.2% 甲酸)歷時 22 分鐘)純化粗製品，以獲得為淡黃色固體的(3R)-N-[3-[3-(4-溴基苯基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-2-氟基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺(5 g、75%)。MS(ESI) m/z : 604.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.36(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.89-7.83(m, 2H), 7.78-7.72(m, 3H), 7.52-7.50(m, 2H), 7.44(d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.53(s, 1H), 3.50-3.39(m, 3H), 2.21-1.97(m, 3H)。

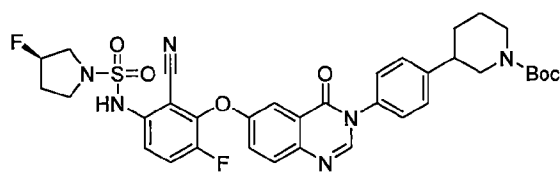
【0267】步驟 4: 5-[4-[6-[2-氟基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺醯基]苯氧基]-4-側氧基-喹啉-3-基]苯基]-3,6-二氫基-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯



【0268】將(3R)-N-[3-[3-(4-溴基苯基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-2-氟基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺(500 mg、0.8 mmol)和 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,6-二氫基-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(256 mg、0.8 mmol)在 1,4-二噁烷(10mL)和水(2mL)中的溶液加入碳酸鉀(229 mg、1.7 mmol)和[1,1'-

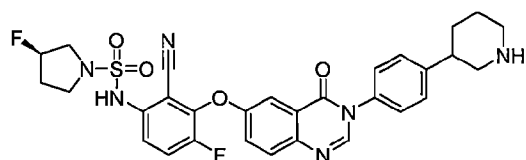
雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯基鈣(II)(60 mg、0.08 mmol)。將混合物在 90°C 攪拌 12 小時，然後冷卻至室溫。將反應混合物用水(10mL)稀釋並以乙酸乙酯(3x10mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x10mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾，並在減壓下濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-3% 甲醇/二氯甲烷)純化殘留物以獲得為淡黃色固體的 5-[4-[6-[2-氟基-6-氟基-3-[[3-(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺醯基胺基]苯氧基]-4-側氧基-喹啉-3-基]苯基]-3,6-二氫基-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(410 mg、70%)。MS(ESI) m/z : 705.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0269】 步驟 5: 3-[4-[6-[2-氟基-6-氟基-3-[[3-(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺醯基胺基]苯氧基]-4-側氧基-喹啉-3-基]苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0270】 將 5-[4-[6-[2-氟基-6-氟基-3-[[3-(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺醯基胺基]苯氧基]-4-側氧基-喹啉-3-基]苯基]-3,6-二氫基-2H-吡啶-1-羧酸酯(410 mg、0.6 mmol) 在四氫呋喃(5mL)中的溶液加入 10% 鈣載活性碳(60 mg)。將混合物脫氣並用氫氣吹掃 3 次，然後將混合物在 25°C、氫氣氛圍 (15 psi) 下攪拌 12 小時。將反應混合物以矽藻土墊過濾並在減壓下濃縮，以獲得為淡黃色固體的 3-[4-[6-[2-氟基-6-氟基-3-[[3-(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺醯基胺基]苯氧基]-4-側氧基-喹啉-3-基]苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(441 mg、粗製品)。MS(ESI) m/z : 707.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0271】 步驟 6 : (3R)-N-[2-氟基-4-氟基-3-[4-側氧基-3-[4-(3-哌啶基)苯基]喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺

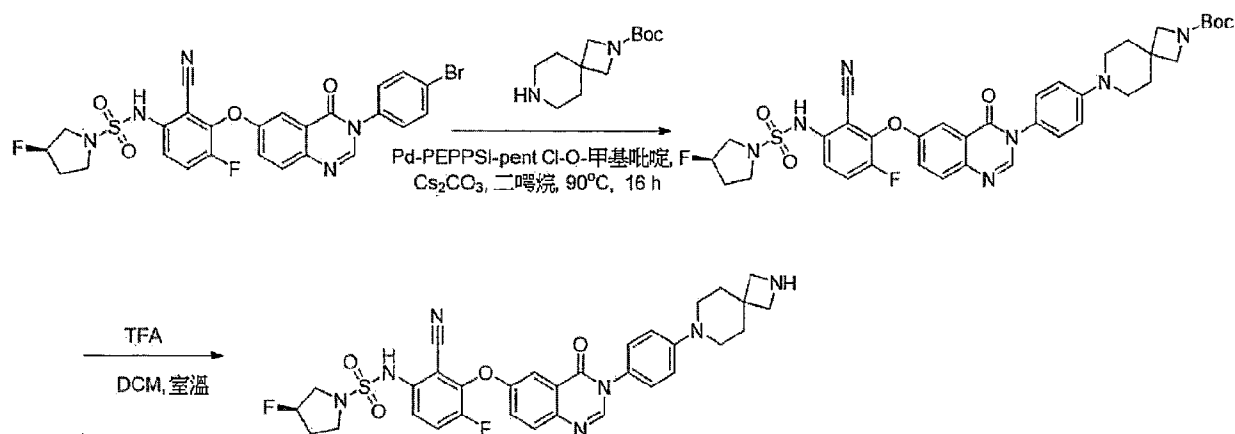


【0272】 將 3-[4-[6-[2-氟基-6-氟基-3-[[*(3R)*-3-氟基吡咯啉-1-基]磺醯基胺基]苯氧基]-4-側氧基-喹啉-3-基]苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(411 mg、0.6 mmol) 在二氯甲烷(4mL)中的溶液加入在 1,4-二噁烷中的 4M 鹽酸(5.8mL)。將混合物在 25°C 攪拌 2 小時，然後濃縮以獲得為黃色固體的(*3R*)-N-[2-氟基-4-氟基-3-[4-側氧基-3-[4-(3-哌啶基)苯基]喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺鹽酸鹽(510 mg、粗製品)，其無需進一步純化即可用於下一步。MS(ESI)  $m/z$  : 607.2  $[M+H]^+$ 。

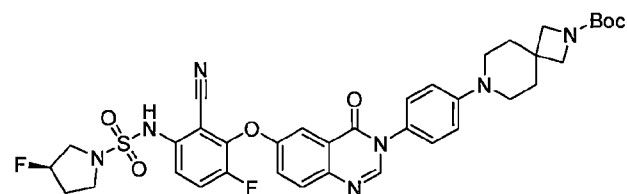
【0273】 以下中間體可以透過類似中間體 29 的程序來製備。

| 結構            | MS                 |
|---------------|--------------------|
| <p>中間體 38</p> | 593.2<br>$[M+H]^+$ |
| <p>中間體 39</p> | 593.0<br>$[M+H]^+$ |
| <p>中間體 40</p> | 607.2<br>$[M+H]^+$ |

【0274】 中間體 30：(3R)-N-(2-氰基-3-{[3-(4-{2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基}苯基)-4-側氧基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺



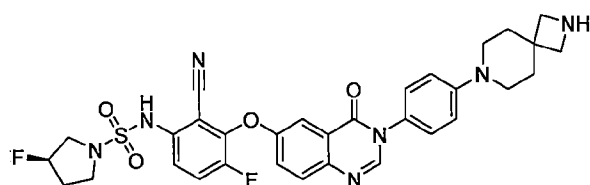
【0275】 步驟 1：7-{4-[6-(2-氰基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基)苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸三級丁酯



【0276】 將(3R)-N-(3-{[3-(4-溴基苯基)-4-側氧基喹啉-6-基]氧基}-2-氰基-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(1g、2 mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的溶液加入2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸三級丁酯(0.75 g、3 mmol)、[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基](3-氨基吡啶基)二氯化鈮(II)(0.08 g、0.08 mmol)和碳酸鈹(1.1 g、3 mmol)，將混合物在100°C氮氣下攪拌16小時。用水(50mL)稀釋所得混合物並以乙酸乙酯(2x50mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x20mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇 = 10 : 1)純化殘留物，以獲得為黃色固體的7-{4-[6-(2-氰基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基)苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸

三級丁酯(680 mg、55%)。  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.34(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.89-7.87(m, 2H), 7.83(d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.72(d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.31(d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.05(d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.32(d,  $J = 32$  Hz, 1H), 3.60-3.48(m, 5H), 3.46-3.44(m, 3H), 3.21-3.20(m, 4H), 2.20-2.18(m, 2H), 1.67-1.60(m, 4H), 1.40(s, 9H); MS(ESI):  $m/z$  748.35  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

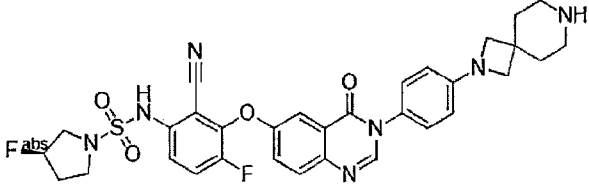
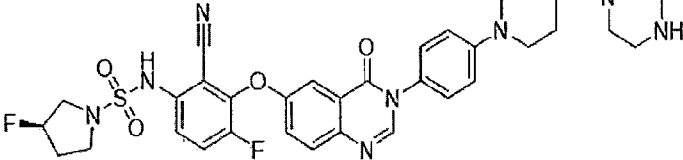
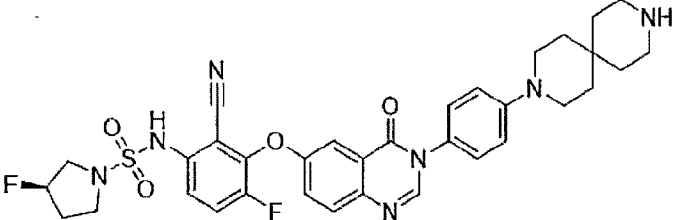
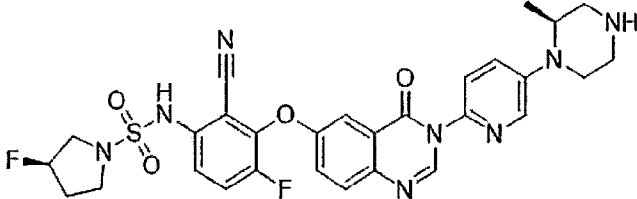
【0277】 步驟 2: (3R)-N-(2-氰基-3-{[3-(4-{2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基}苯基)-4-側氧基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺



【0278】 將 7-{4-[6-(2-氰基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基]胺基)苯氧基]-4-側氧基喹啉-3-基}苯基}-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸三級丁酯(690 mg、0.9 mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液加入三氟基醋酸(271 mg、2.8 mmol), 將反應物在室溫攪拌 2 小時, 然後濃縮以獲得為黃色油的(3R)-N-(2-氰基-3-{[3-(4-{2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基}苯基)-4-側氧基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺三氟乙酸酯(580 mg、97%)。MS(ESI):  $m/z$  648.50  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

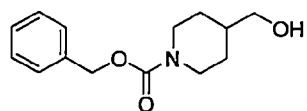


【0279】 以下中間體可以透過類似中間體 30 的程序來製備。

| 結構                                                                                                 | MS                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
|  <p>中間體 41</p>    | 648.25<br>$[M+H]^+$ |
|  <p>中間體 42</p>   | 705.40<br>$[M+H]^+$ |
|  <p>中間體 43</p>  | 676.25<br>$[M+H]^+$ |
|  <p>中間體 44</p> | 623.45<br>$[M+H]^+$ |

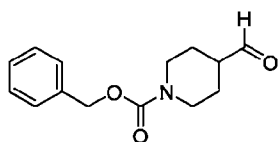
【0280】 實施例 1：(3R)-N-[2-氨基-3-[3-[4-[4-[[1-[2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啶-1-磺醯胺

【0281】 步驟 1：4-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸苄酯



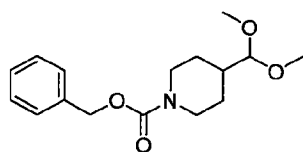
【0282】 將 4-哌啶基甲醇(5.0 g、43 mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液在 0°C 加入在水(100mL)中的碳酸鈉(20.7 g、195 mmol)，然後滴加苯甲醯氯(48 mmol、6.8mL)。將混合物在 20°C 攪拌 16 小時，用水(100mL)稀釋，並用二氯甲烷(2x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x100mL)洗滌、用硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮。藉由矽膠層析法(石油醚：乙酸乙酯 = 10 : 1 至 2 : 1)純化殘留物以獲得為無色油的 4-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸苄酯(14.2 g、66%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 - 7.30(m, 5H), 5.15(s, 2H), 4.35 - 4.16(m, 2H), 3.53(t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.81(s, 2H), 1.82 - 1.64(m, 3H), 1.42(t, *J*=5.4 Hz, 1H), 1.19(d, 2H)。

【0283】 步驟 2：4-甲醯基哌啶-1-羧酸苄酯



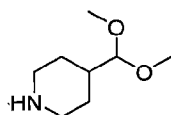
【0284】 將 4-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸苄酯(13.2 g、53 mmol)在二氯甲烷(200mL)中的溶液在 0°C 加入戴斯-馬丁試劑(18 mL、58 mmol)。將混合物在 20°C 攪拌 2 小時，然後用飽和碳酸氫鈉溶液(300mL)稀釋，並用二氯甲烷(2x200mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x200mL)洗滌、用硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮。藉由矽膠層析法(石油醚：乙酸乙酯 = 10 : 1 至 3 : 1)純化殘留物以獲得為無色油的 4-甲醯基哌啶-1-羧酸苄酯(11.6 g、88%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.69(s, 1H), 7.44 - 7.30(m, 5H), 5.15(s, 2H), 4.13 - 3.99(m, 2H), 3.05(t, *J*=11.0 Hz, 2H), 2.51 - 2.42(m, 1H), 1.94(s, 2H), 1.68 - 1.58(t, *J*=7.2 Hz, 2H)。

【0285】 步驟 3：4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-羧酸苄酯



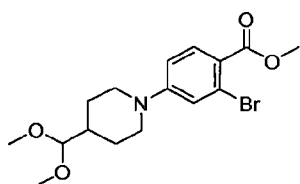
【0286】 將 4-甲醯基哌啶-1-羧酸苄酯(11 g、45 mmol) 在甲醇(100mL)中的溶液加入三甲氧基甲烷(24.0 mL、222 mmol)和 4-甲基苯磺酸水合物(423 mg、2.2 mmol)。將混合物在 20°C 攪拌 12 小時，用水(200mL) 稀釋，並用二氯甲烷(2x200mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x200mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮以獲得為無色油的 4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-羧酸苄酯(11.2 g、86%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 - 7.30(m, 5H), 5.14(s, 2H), 4.33 - 4.13(m, 2H), 4.04(d, *J*=6.9 Hz, 1H), 3.37(s, 6H), 2.76(s, 2H), 1.86 - 1.70(m, 3H), 1.34 - 1.16(m, 2H)。

【0287】 步驟 4：4-(二甲氧基甲基)哌啶



【0288】 將 4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-羧酸苄酯(11.2 g、38 mmol) 在甲醇(150mL)中的溶液在氫氣下加入 10% 鈀碳(1.25 g、3.8 mmol)。將懸浮液在真空下脫氣並用氫氣吹掃數次。將混合物在氫氣(15 psi)、20°C 下攪拌 12 小時，然後過濾，並濃縮以獲得為無色油的 4-(二甲氧基甲基)哌啶(5.92 g、97%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.95(d, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.28(s, 6H), 3.03(d, *J*=12.0 Hz, 2H), 2.50(d, 2H), 1.75 - 1.64(m, 4H), 1.24 - 1.04(m, 2H)。

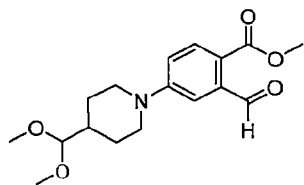
【0289】 步驟 5：2-溴基-4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]苯甲酸甲酯



【0290】 將 4-(二甲氧基甲基)哌啶(44.4 g、279 mmol)和 2-溴基-4-氟基-苯甲酸甲酯(50.0 g、215 mmol)在二甲基亞砜(500mL)中的溶液加入 N,N-二異丙基乙胺(55.5 g、429 mmol)。將混合物在 120°C 攪拌 2 小時，用水(1500mL) 稀釋，

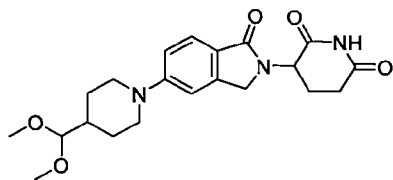
並以乙酸乙酯(3x500mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x1000mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。將粗製品用石油醚和乙酸乙酯(20:1、200mL)研磨以獲得為淡黃色固體的 2-溴基-4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]苯甲酸甲酯(64 g、79%)。

【0291】 步驟 6：4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-2-甲醯基-苯甲酸甲酯



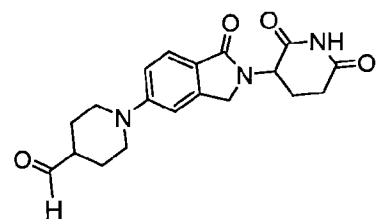
【0292】 將 2-溴基-4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]苯甲酸甲酯(52.0 g、140 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺(500mL)中的溶液加入 2-異氰基-2-甲基-丙烷(23.2 g、279 mmol)、醋酸鈣(3.14 g、14 mmol)、三環己基磷(3.92 g、14 mmol)、碳酸鈉(14.81 g、140 mmol)和三乙基矽烷(48.73 g、419 mmol)。將混合物於高壓釜中在 65 °C 攪拌 12 小時。將混合物用水(500mL)稀釋，並以乙酸乙酯(3x300mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x500mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-15 % 乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物。然後，將粗製品用石油醚和乙酸乙酯(10:1、300mL)研磨以獲得為淡黃色固體的 4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-2-甲醯基-苯甲酸甲酯(22 g、49%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.74(s, 1H), 7.90(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.33(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.00(dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 4.06(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.96(d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 3.38(s, 6H), 2.93 - 2.82(m, 2H), 1.86(d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 1.46 - 1.35(m, 2H)。

【0293】 步驟 7：3-[5-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮



【0294】 將 3-胺基吡啶-2,6-二酮鹽酸鹽(12.11 g、74 mmol)在甲醇(400mL)中的溶液加入醋酸鈉(10.98 g、134 mmol)。將混合物在 15°C 攪拌 10 分鐘。然後將醋酸(40.18 g、669 mmol)和 4-[4-(二甲氧基甲基)-1-吡啶基]-2-甲醯基-苯甲酸甲酯(21.5 g、67 mmol)加入該混合物，並在 15°C 攪拌 20 分鐘。然後將氰基硼氫化鈉(8.41 g、134 mmol)加入混合物。將混合物在 35°C 攪拌 11.5 小時。將粗製品倒入冰水(1000mL)並藉由飽和碳酸氫鈉將 pH 調整至 8。將混合物在 15°C 攪拌 10 分鐘、過濾，並用水(200mL)和乙腈(2x200mL)洗滌濾餅。將濾餅在真空下乾燥，用乙酸乙酯(100mL)研磨以獲得為淺黃色固體的 3-[5-[4-(二甲氧基甲基)-1-吡啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]吡啶-2,6-二酮(20 g、73%)。MS(ESI)  $m/z$  : 402.2  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.93(s, 1H), 7.49(d,  $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.07 - 7.00(m, 2H), 5.04(dd,  $J$ = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.25(m, 1H), 4.24 - 4.14(m, 1H), 4.07(d,  $J$ = 6.8 Hz, 1H), 3.89(d,  $J$ = 12.8 Hz, 2H), 3.27(s, 6H), 2.94 - 2.85(m, 1H), 2.83 - 2.72(m, 2H), 2.63 - 2.54(m, 1H), 2.36(dq,  $J$ = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 2.00 - 1.91(m, 1H), 1.80(dtd,  $J$ = 3.6, 7.6, 15.2 Hz, 1H), 1.70(d,  $J$ = 12.8 Hz, 2H), 1.30(dq,  $J$ = 3.6, 12.4 Hz, 2H)。

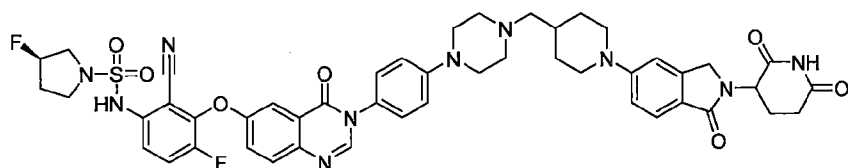
【0295】 步驟 8 : 1-[2-(2,6-二側氧基-3-吡啶基)-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]吡啶-4-甲醛



910055

【0296】 將 3-[5-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(500 mg、1.3 mmol) 在四氫呋喃(50mL)中的溶液加入 2M 硫酸(25mL)。將混合物在 20°C 攪拌 2 小時。將反應物用水(50mL)稀釋並用飽和碳酸氫鈉水溶液將 pH 調整至 8-9。將混合物用二氯甲烷(3x50mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x70mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮以獲得為白色固體的 1-[2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]哌啶-4-甲醛(390 mg、88%)。MS(ESI)  $m/z$  : 356.0  $[M+H]^+$ 。

【0297】 步驟 9：(3R)-N-[2-氰基-3-[3-[4-[4-[[1-[2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啶-1-磺醯胺



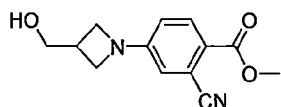
【0298】 將(3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-[4-側氧基-3-(4-哌啶-1-基苯基)喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啶-1-磺醯胺鹽酸鹽(100 mg、0.2 mmol)和 1-[2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]哌啶-4-甲醛(66 mg、0.2 mmol)在異丙醇(5mL)和二氯甲烷(5mL)中的溶液加入三乙胺(0.06 mL、0.5 mmol)。將混合物在 25 °C 攪拌 0.5 小時，然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉(98 mg、0.5 mmol)，並在 25°C 攪拌 12 小時。用水(10mL)稀釋該殘留物，並用二氯甲烷(3x10mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x10mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型 HPLC(流動相：[0.2% 甲酸水-乙腈溶液]；B%：17%-47%、10 分鐘)純化殘留物以獲得為白色固體的(3R)-N-[2-氰基-3-[3-[4-[4-[[1-[2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]苯基]-4-側氧基-喹啉

910055 第 155 頁，共 410 頁(發明說明書)

啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺(71.2 mg、46%)。MS(ESI)  $m/z$ : 947.3  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.94(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.82(d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.69(dd,  $J = 3.0, 8.8$  Hz, 1H), 7.51(d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.46 - 7.39(m, 2H), 7.35(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.12 - 7.03(m, 4H), 5.39 - 5.19(m, 1H), 5.04(dd,  $J = 5.2, 13.2$  Hz, 1H), 4.35 - 4.29(m, 1H), 4.23 - 4.17(m, 1H), 3.93 - 3.86(m, 2H), 3.48 - 3.41(m, 2H), 3.36(d,  $J = 3.2$  Hz, 4H), 3.29 - 3.22(m, 3H), 2.97 - 2.79(m, 5H), 2.60(d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 2.56(s, 4H), 2.38(dd,  $J = 8.8, 13.2$  Hz, 1H), 2.16 - 2.08(m, 1H), 2.07 - 2.00(m, 1H), 1.99 - 1.79(m, 4H), 1.30 - 1.19(m, 2H)。

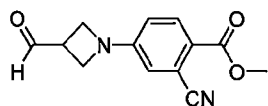
【0299】 實施例 2 : (3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{4-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吡啶-5-基]氮雜環丁烷-3-基}甲基)哌啶-1-基]苯基]-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基]氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺

【0300】 步驟 1 : 2-氟基-4-[3-(羥基甲基)氮雜環丁烷-1-基]苯甲酸甲酯



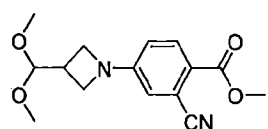
【0301】 將氮雜環丁烷-3-基甲醇三氟基醋酸(2.01 g、5.0 mmol, 50%)、2-氟基-4-氟基苯甲酸甲酯(1.08 g、6.0 mmol)、二異丙基乙胺(4.1mL)和二甲基亞砷(10mL)的混合物於密封管在 110°C 攪拌 2 小時，然後冷卻至室溫並用水(100mL)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。將有機部分合併且用鹽水(2x100mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠管柱(乙酸乙酯/石油醚 = 1 : 1)純化殘留物以獲得為黃綠色油狀的 2-氟基-4-[3-(羥基甲基)氮雜環丁烷-1-基]苯甲酸甲酯(0.45 g、37%)。MS(ESI) :  $m/z$  246.95  $[M+H]^+$ 。

【0302】 步驟 2 : 2-氟基-4-(3-甲醯基氮雜環丁烷-1-基)苯甲酸甲酯



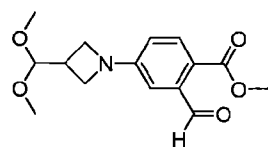
【0303】將 2-氰基-4-[3-(羥基甲基)氮雜環丁烷-1-基]苯甲酸甲酯(7.33 g、29.8 mmol)和戴斯-馬丁試劑(13.89 g、32.7 mmol)在二氯甲烷(150mL)中的混合物在室溫攪拌 3 小時，然後懸浮在水(100mL)中並過濾。將濾液用二氯甲烷(3x100mL)萃取、合併，並濃縮以獲得為固體的 2-氰基-4-(3-甲醯基氮雜環丁烷-1-基)苯甲酸甲酯(7.2 g、99%)。

【0304】步驟 3：2-氰基-4-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]苯甲酸甲酯



將 2-氰基-4-(3-甲醯基氮雜環丁烷-1-基)苯甲酸甲酯(7.30 g、30 mmol)、對甲苯磺酸(0.26 g、1.5 mmol)、甲醇(150mL)和三甲氧基甲烷(9.48 g、89 mmol)的混合物在 45°C 攪拌 2 小時，然後濃縮。藉由矽膠管柱(乙酸乙酯/石油醚 = 1 : 5)純化殘留物以獲得為固體的 2-氰基-4-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]苯甲酸甲酯(8 g、92%)。MS(ESI)： $m/z$  291.00  $[M+H]^+$ 。

【0305】步驟 4：4-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2-甲醯基苯甲酸甲酯

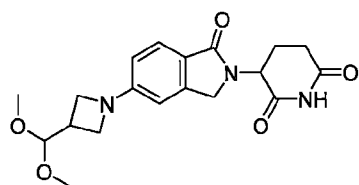


【0306】將 2-氰基-4-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]苯甲酸甲酯(8.3 g、29 mmol)、吡啶(120mL)、醋酸(60mL)、水(60mL)、次磷酸鈉(25.2 g、286 mmol)和雷尼鎳(24.5 g、286 mmol)的混合物在 70°C 隔夜攪拌，然後過濾。將濾液溶液



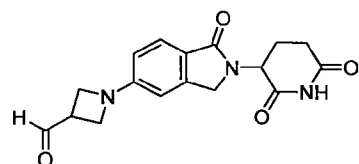
用乙酸乙酯(3x100mL) 萃取，用無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠管柱(乙酸乙酯/石油醚 = 1 : 5) 純化殘留物以獲得為黃色固體的 4-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2-甲醯基苯甲酸甲酯(3.11 g、37%)。MS(ESI) :  $m/z$  294.15 [M+H]<sup>+</sup>。

【0307】 步驟 5 : 3-[5-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



【0308】 將 4-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2-甲醯基苯甲酸甲酯(3.10 g、10.6 mmol)、3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(2.09 g、12.7 mmol)和二異丙基乙胺(2mL)在二氯甲烷(200mL)和甲醇(4mL)中的攪拌混合物加入醋酸(2mL)，將混合物在 35°C 攪拌 4 小時。然後加入氰基硼氫化鈉(1.99 g、31.7 mmol)並在 35°C 再攪拌 2 小時。將反應藉由水(100mL) 淬火，用二氯甲烷(3x100mL) 萃取，用無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠管柱(二氯甲烷/甲醇 = 95 : 5)純化殘留物以獲得為淺藍色固體的 3-[5-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(3.72 g、94%)。MS(ESI) :  $m/z$  374.15 [M+H]<sup>+</sup>。

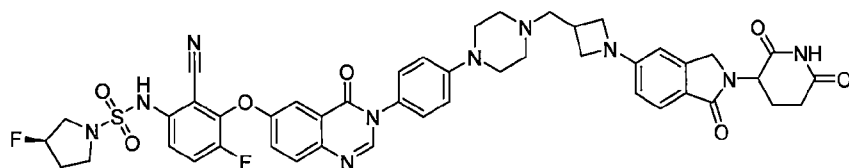
【0309】 步驟 6 : 1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]氮雜環丁烷-3-甲醛



【0310】 將 3-[5-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(1.5 g、4.0 mmol)溶解在三氟基醋酸(20mL)、二氯甲烷(40mL)

和水(10mL)。將所得的溶液在 40°C 隔夜攪拌，然後濃縮以獲得為黃色固體的 1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]氮雜環丁烷-3-甲醛(1.3 g、99%)。MS(ESI)： $m/z$  328.20  $[M+H]^+$ 。

【0311】 步驟 7：(3R)-N-{2-氰基-3-[(3-{4-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]氮雜環丁烷-3-基}甲基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺



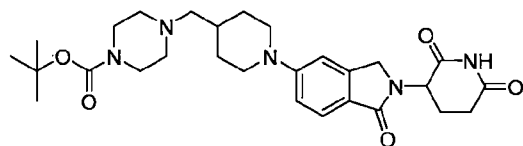
【0312】 將(3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-({4-側氧基-3-[4-(哌啶-1-基)苯基]喹啉-6-基}氧基)苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺鹽酸鹽(350 mg、0.5 mmol), 1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]氮雜環丁烷-3-甲醛(214 mg、0.7 mmol)、醋酸(98 mg、1.6 mmol)、二異丙基乙胺(70 mg、0.5 mmol)和二氯基乙烷(20mL)的混合物在室溫、氮氣氛圍下隔夜攪拌。對上述混合物加入三乙醯氧基硼氫化鈉(346 mg、1.6 mmol)，並再攪拌 1 小時。將該反應用水(100mL)淬火，用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x100mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型薄層層析法(二氯甲烷 / 甲醇 = 10 : 1) 純化殘留物，藉由反相快速層析法(流動相：乙腈在水中(10 mM 碳酸氫銨)、在 30 分鐘內梯度 5%至 42%)進一步純化粗製品，以獲得為黃色固體的(3R)-N-{2-氰基-3-[(3-{4-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]氮雜環丁烷-3-基}甲基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(130.5 mg、26%)。MS(ESI)： $m/z$  917.35  $[M+H]^+$ ； $^1H$  NMR(400 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.94(s, 1H), 10.15(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.82(d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.72 – 910055

7.65(m, 2H), 7.59 – 7.39(m, 3H), 7.35(d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.09(d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.56 – 6.44(m, 2H), 5.42 – 5.19(m, 1H), 5.15 – 4.85(m, 1H), 4.31(d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.18(d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.15 – 4.02(m, 2H), 3.68 – 3.55(m, 3H), 3.49 – 3.38(m, 4H), 3.31 – 3.19(m, 3H), 3.13 – 3.05(m, 1H), 2.95 – 2.86(m, 3H), 2.85 – 2.78(m, 3H), 2.64 – 2.55(m, 2H), 2.42 – 2.29(m, 1H), 2.19 – 2.11(m, 1H), 2.09 – 2.01(m, 1H), 1.99 – 1.91(m, 1H), 1.23(s, 3H)。

【0313】 實施例 3：(3R)-N-[2-氨基-3-[3-[6-[4-[[1-[2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]-3-吡啶基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺

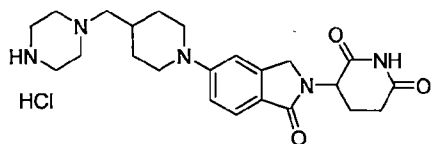
【0314】 步驟 1：4-[[1-[2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0315】 將 1-[2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]哌啶-4-甲醛(400 mg、1.1 mmol)和哌啶-1-羧酸三級丁酯鹽酸鹽(300 mg、1.4 mmol)在二氯甲烷(4mL)和異丙醇(4mL)中的溶液加入三乙胺(469  $\mu$ L、3.4 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 0.5 小時。然後將三乙醯氧基硼氫化鈉(715 mg、3.4 mmol)加入混合物。將該反應物在 25°C 攪拌 11.5 小時。將水(30mL)倒入混合物並攪拌 1 分鐘。用乙酸乙酯(3x30mL)萃取水相。將合併的有機相用鹽水(2x30mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾，並在真空下濃縮。藉由快速矽膠層析法(30-50% 乙酸乙酯/石油醚) 純化殘留物以獲得為白色固體的 4-[[1-[2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(530 mg、89%)。

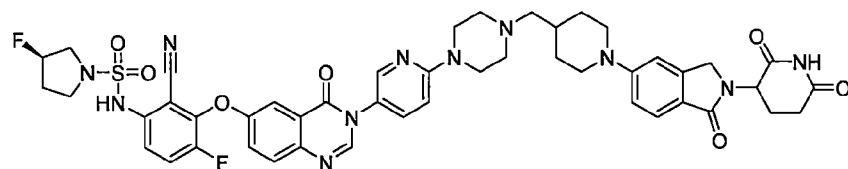
MS(ESI)  $m/z$  : 526.4 [M+H]<sup>+</sup>。

【0316】 步驟 2 : 3-[1-側氧基-5-[4-(哌啶-1-基甲基)-1-哌啶基]異二氫吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



【0317】 將 4-[[1-[2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-側氧基-異二氫吲哚-5-基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(530 mg、1.0 mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液加入在 1,4-二噁烷中的 4 N 鹽酸(0.8mL)。將混合物在 25°C 攪拌 12 小時，然後過濾以獲得為白色固體的 3-[1-側氧基-5-[4-(哌啶-1-基甲基)-1-哌啶基]異二氫吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(400 mg、85%)。MS(ESI)  $m/z$  : 426.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0318】 步驟 3 : (3R)-N-[2-氟基-3-[3-[6-[4-[[1-[2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-側氧基-異二氫吲哚-5-基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]-3-吡啶基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啶-1-磺醯胺

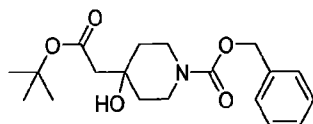


【0319】 將(3R)-N-[2-氟基-4-氟基-3-[3-(6-氟基-3-吡啶基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啶-1-磺醯胺(120 mg、0.2 mmol)和 3-[1-側氧基-5-[4-(哌啶-1-基甲基)-1-哌啶基]異二氫吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(204 mg、0.4 mmol)在二甲基亞砜(2mL)中的溶液加入二異丙基乙胺(85 mg、0.7 mmol)。將混合物在 100°C 攪拌 12 小時，然後冷卻、過濾、在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC(管柱：Phenomenex Luna C18 150x25 mm x 10um；流動相：[0.2% 甲酸水-乙腈溶液]；B%：15%-45%、10 分鐘)純化殘留物，以獲得為黃色固體的(3R)-N-

[2-氟基-3-[3-[6-[4-[[1-[2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]-3-吡啶基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺(41.8 mg、19%)。MS(ESI)  $m/z$ : 948.6  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.95(s, 1H), 10.36 - 9.74(m, 1H), 8.28(s, 1H), 8.23(d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.83(d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.78 - 7.61(m, 3H), 7.51(d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.47 - 7.39(m, 2H), 7.10 - 6.97(m, 3H), 5.42 - 5.20(m, 1H), 5.05(dd,  $J=4.8, 13.2$  Hz, 1H), 4.39 - 4.29(m, 1H), 4.27 - 4.15(m, 1H), 3.91(d,  $J=13.2$  Hz, 2H), 3.77 - 3.58(m, 3H), 3.51 - 3.41(m, 4H), 3.32 - 3.21(m, 4H), 2.97 - 2.91(m, 1H), 2.88 - 2.81(m, 2H), 2.61(s, 1H), 2.59 - 2.55(m, 2H), 2.44 - 2.37(m, 1H), 2.18 - 1.79(m, 7H), 1.31 - 1.21(m, 2H)。

【0320】 實施例 4：(3R)-N-(2-氟基-3-{[3-(4-{4-[2-(1-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吡啶-5-基]-4-羥基哌啶-4-基)乙醯基]哌啶-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺

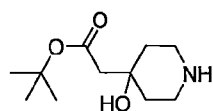
【0321】 步驟 1：4-(2-三級丁氧基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-哌啶-1-羧酸苄酯



【0322】 將 N-異丙基丙烷-2-胺(18.2 mL、129 mmol) 在四氫呋喃(120mL) 中的溶液在 0°C 加入正丁醇鋰(2.5 M, 51mL)，將混合物用氮氣吹掃 3 次，並在 0°C、氮氣下攪拌 0.5 小時。然後將混合物冷卻至-70°C，並加入乙酸三級丁酯(17.0 mL、129 mmol)。將混合物在-70°C 攪拌 1 小時。然後在-70°C 加入在四氫呋喃(70mL)中的 4-側氧基哌啶-1-羧酸苄酯(10.3 mL、51 mmol)並攪拌 1 小時。將混合物倒入冰飽和氯化銨水溶液(w/w = 1/10、400mL)並攪拌 30 分鐘。用乙酸

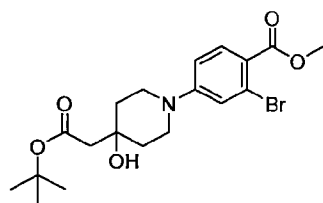
乙酯(3x500mL) 萃取水相。用飽和鹽水(3x500mL) 洗滌合併的有機相，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-30% 乙酸乙酯/石油醚)純化粗製品以獲得為黃色油的 4-(2-三級丁氧基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-哌啶-1-羧酸苄酯 (15.8 g、87%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.44 - 7.23(m, 5H), 5.06(s, 2H), 4.63(s, 1H), 3.73(td, *J* = 3.2, 12.8 Hz, 2H), 3.14(s, 2H), 2.32(s, 2H), 1.55(dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 4H), 1.39(s, 9H)。

【0323】 步驟 2：2-(4-羥基-4-哌啶基)醋酸三級丁酯



【0324】 將 4-(2-三級丁氧基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-哌啶-1-羧酸苄酯(8.5 g、24 mmol) 在乙酸乙酯(300mL)中的溶液在氫氣氛圍下加入 10%鈀碳(2 g)。將懸浮液脫氣並以氫氣吹掃 3 次，然後在 20°C、氫氣下攪拌 12 小時。將反應混合物以矽藻土墊過濾並濃縮，以獲得為灰白色油的 2-(4-羥基-4-哌啶基)醋酸三級丁酯(4.7 g、89%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.04 - 2.95(m, 2H), 2.78(td, *J* = 4.2, 12.4 Hz, 2H), 2.36(s, 2H), 1.70 - 1.56(m, 2H), 1.53 - 1.47(m, 2H), 1.45(s, 9H)。

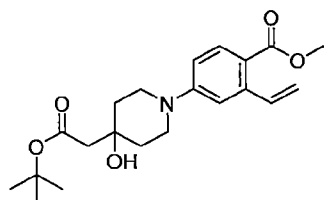
【0325】 步驟 3：2-溴基-4-[4-(2-三級丁氧基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-1-哌啶基]苯甲酸甲酯



【0326】 將 2-(4-羥基-4-哌啶基)醋酸三級丁酯(1.8 g、8.4 mmol) 在二甲基亞砜中(30mL) 中的溶液加入二異丙基乙胺(4.9 mL、28 mmol)和 2-溴基-4-氟基-苯甲酸甲酯(1.62 g、7.0 mmol)。將混合物在 90°C 攪拌 12 小時，然後用水 (150

mL) 稀釋並以乙酸乙酯 300 mL(3x100mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (5x200 mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-30% 乙酸乙酯/石油醚)純化粗製品以獲得為黃色油的 2-溴基-4-[4-(2-三級丁氧基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-1-哌啶基]苯甲酸甲酯(2.7 g、88%)。MS(ESI)  $m/z$ : 430.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.71(d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.15(d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 6.96(dd,  $J$  = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 4.67(s, 1H), 3.76(s, 3H), 3.64(br d,  $J$  = 13.2 Hz, 2H), 3.26 - 3.16(m, 2H), 2.33(s, 2H), 1.74 - 1.54(m, 4H), 1.35(s, 9H)。

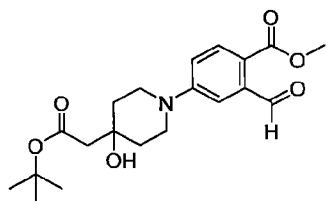
【0327】 步驟 4: 4-(2-三級丁氧基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-哌啶-1-羧酸苄酯



【0328】 將 2-溴基-4-[4-(2-三級丁氧基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-1-哌啶基]苯甲酸甲酯(2.8 g、6 mmol)、乙烯基三氟硼酸鉀(3.50 g、26 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯基鈮(II)(478 mg、0.7 mmol)、碳酸氫鈉(1.73 g、16 mmol)在 1,4-二噁烷(30mL) 和水(5mL)中的混合物脫氣並用氮氣吹掃 3 次，然後將混合物在 90°C、氮氣下攪拌 12 小時。將混合物用水 (150mL) 稀釋並以乙酸乙酯 (2x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x200mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-5% 乙酸乙酯/石油醚)純化粗製品以獲得為黃色油的 4-[4-(2-三級丁氧基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-1-哌啶基]-2-乙炔基-苯甲酸甲酯(2.4 g、95%)。MS(ESI)  $m/z$ : 376.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.73(d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.48(dd,  $J$  = 11.2, 17.6 Hz, 1H), 7.02(d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.91(dd,  $J$  = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.70(dd,  $J$  = 1.6, 17.4 Hz, 1H), 5.32 - 5.21(m, 1H), 4.64(s, 1H), 3.74(s,

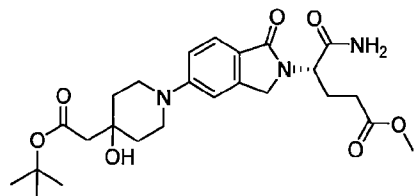
3H), 3.67(d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 3.27 - 3.17(m, 2H), 2.34(s, 2H), 1.78 - 1.56(m, 4H), 1.35(s, 9H)。

【0329】 步驟 5：2-(4-羥基-4-哌啶基)醋酸三級丁酯



【0330】 將 4-[4-(2-三級丁氧基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-1-哌啶基]-2-乙烯基-苯甲酸甲酯(1.2 g、3 mmol) 在 1,4-二噁烷(20mL)和水(4mL)中的溶液加入 2,6-二甲基吡啶(0.70 mL、6 mmol)、氧化鉀鐵(IV)(12.2 mg、0.06 mmol)和高碘酸鈉(0.70 mL、13 mmol)。將混合物在 20°C 攪拌 1 小時，然後用水 (150mL) 稀釋並以乙酸乙酯(2x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x200mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-10% 甲醇/二氯甲烷)純化粗製品，以獲得為黃色固體的 4-[4-(2-三級丁氧基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-1-哌啶基]-2-甲醯基-苯甲酸甲酯(0.85 g、68%)。MS(ESI)  $m/z$  : 378.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.50(s, 1H), 7.80(d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.24 - 7.13(m, 2H), 4.68(s, 1H), 3.87 - 3.79(m, 3H), 3.69(d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 3.30 - 3.20(m, 2H), 2.34(s, 2H), 1.71 - 1.58(m, 4H), 1.34(s, 9H)。

【0331】 步驟 6：(4S)-5-胺基-4-[5-[4-(2-三級丁氧基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-1-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡咯-2-基]-5-側氧基-戊酸甲酯

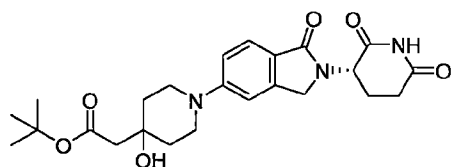


【0332】 將(4S)-4,5-二胺基-5-側氧基-戊酸甲酯鹽酸鹽(547 mg、2.8 mmol)



在甲醇(30mL)中的溶液加入氰基硼氫化鈉(233 mg、3.7 mmol)。將混合物在 15°C 攪拌 10 分鐘。然後將醋酸鈉(456 mg、5.6 mmol)和甲基 4-[4-(2-三級丁氧基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-1-哌啶基]-2-甲醯基-苯甲酸酯(0.7 g、2 mmol)加入至該混合物。將混合物在 15°C 攪拌 20 分鐘。然後將醋酸(2.0 mL、43 mmol)加入至該混合物。將混合物在 35°C 攪拌 11.5 小時。用碳酸氫鈉溶液鹼化反應混合物，用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x100mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-5% 甲醇/二氯甲烷)純化殘留物，以獲得為白色固體的(4S)-5-胺基-4-[5-[4-(2-三級丁氧基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-1-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]-5-側氧基-戊酸甲酯(850 mg、88%)。MS(ESI)  $m/z$  : 490.2 [M+H]<sup>+</sup>。

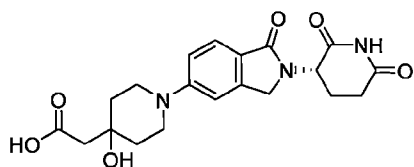
【0333】 步驟 7：(4S)-5-胺基-4-[5-[4-(2-三級丁氧基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-1-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]-5-側氧基-戊酸甲酯



【0334】 將(4S)-5-胺基-4-[5-[4-(2-三級丁氧基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-1-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]-5-側氧基-戊酸甲酯(750 mg、1.5 mmol)在四氫呋喃(20mL)中的溶液在-50°C 加入三級丁醇鋰(1 M, 2.8mL)。將混合物在-20 °C 攪拌 1 小時。藉由水溶液 2 M 硫酸(2mL)在 20°C 淬火反應混合物，然後用飽和碳酸氫鈉(20mL)鹼化，直到將 pH 調整至 7-8。用乙酸乙酯(2x30mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(2x60mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型 HPLC(流動相：[0.2% 甲酸水-乙腈溶液]；B%：30%-60%、2 分鐘)純化殘留物以獲得為白色固體的 2-[1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基

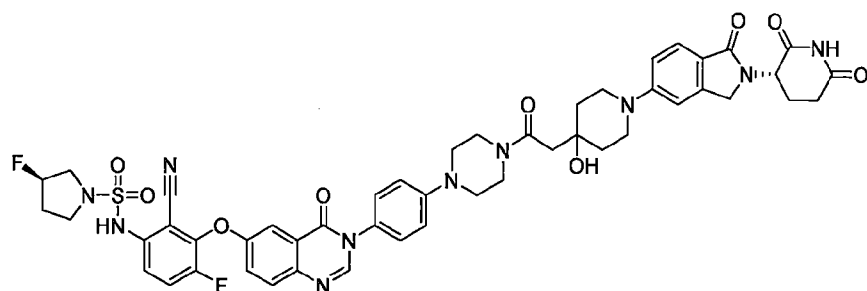
-異二氫吡啶-5-基]-4-羥基-4-哌啶基]醋酸三級丁酯(450 mg、53%)。MS(ESI)  $m/z$  : 458.5  $[M+H]^+$ 。

【0335】 步驟 8 : 2-[1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-4-羥基-4-哌啶基]醋酸



【0336】 將 2-[1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-4-羥基-4-哌啶基]醋酸三級丁酯(300 mg、0.7 mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液加入在 1,4-二噁烷中的鹽酸鹽(3mL)。將混合物在 20°C 攪拌 2 小時，然後在減壓下濃縮以獲得為白色固體的 2-[1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-4-羥基-4-哌啶基]醋酸鹽酸鹽(260 mg、72%)。MS(ESI)  $m/z$  : 402.2  $[M+H]^+$ 。

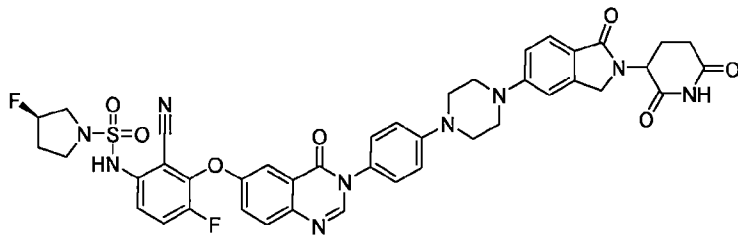
【0337】 步驟 9 : (3R)-N-[2-氰基-3-[3-[4-[4-[2-[1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-4-羥基-4-哌啶基]乙醯基]哌啶-1-基]苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺



【0338】 將 2-[1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-4-羥基-4-哌啶基]醋酸(81 mg、0.2 mmol)和(3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-[4-側氧基-3-(4-哌啶-1-基)苯基]喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺鹽酸鹽

(130 mg、0.2 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺(3mL)中的溶液加入 4-甲基咪啉(102 mg、1.0 mmol)。將混合物在 20°C 攪拌 10 分鐘。然後將 1-羥基苯并三唑(40 mg、0.3 mmol)和 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(58 mg、0.3 mmol)加入至該混合物。將混合物在 20°C 攪拌 50 分鐘，然後用水(30mL)稀釋並用四氫呋喃(3x20mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x40mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾，並在真空下濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-1.5% 甲醇/二氯甲烷)、然後藉由製備型薄層層析法(二氯甲烷：甲醇 = 10：1) 純化殘留物以獲得為白色固體的 (3R)-N-[2-氟基-3-[3-[4-[4-[2-[1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-4-羥基-4-哌啶基]乙醯基]哌啶-1-基]苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺(80.1 mg、38%)。MS(ESI)  $m/z$  : 991.1 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.93(s, 1H), 10.33(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.91-7.80(m, 2H), 7.72(dd,  $J = 3.2, 9.2$  Hz, 1H), 7.56 - 7.46(m, 2H), 7.42(d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.35(d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.14 - 6.99(m, 4H), 5.46 - 5.21(m, 1H), 5.09 - 4.92(m, 2H), 4.39 - 4.27(m, 1H), 4.24 - 4.13(m, 1H), 3.68(d,  $J = 16.4$  Hz, 4H), 3.61(d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 3.53(s, 1H), 3.47 - 3.38(m, 2H), 3.28 - 3.20(m, 6H), 2.97 - 2.81(m, 1H), 2.62 - 2.55(m, 4H), 2.40 - 2.33(m, 1H), 2.22 - 2.08(m, 2H), 2.00 - 1.91(m, 1H), 1.74 - 1.63(m, 4H)。

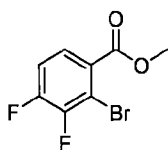
**【0339】 實施例 5：(3R)-N-[2-氟基-3-[3-[4-[4-[2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]哌啶-1-基]苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺**



【0340】 將 3-(5-溴基-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮(86 mg、0.3 mmol)、(3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-[4-側氧基-3-(4-哌啶-1-基苯基)喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺鹽酸鹽(172 mg、0.3 mmol)、碳酸銨(261 mg、0.8 mmol)和[1,3-雙(2,6-二-3-戊基苯基)亞咪唑-2-基](3-氟吡啶基)二氧化鈮(II)(10 mg、0.01 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(5mL)中的混合物脫氣並用氮氣吹掃 3 次，然後將混合物在 100°C、氮氣下攪拌 12 小時。用碳酸氫鈉溶液將該反應溶液的 pH 調整至 8-9，並以乙酸乙酯(3x10mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x10mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由反相 HPLC(管柱：Phenomenex Luna C18 150x25 mm x 10 um；流動相：[0.2% 甲酸水-乙腈溶液]；B%：36%-68%、10 分鐘)純化粗製品，以獲得為灰白色固體的(3R)-N-[2-氰基-3-[3-[4-[4-[2-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]哌啶-1-基]苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺(34.7 mg、14%)。MS(ESI)  $m/z$ ：850.5  $[M+H]^+$ ； $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.95(s, 1H), 10.39 - 10.29(m, 1H), 8.27(s, 1H), 7.90 - 7.79(m, 2H), 7.75 - 7.68(m, 1H), 7.56(d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.51(dd,  $J = 3.2, 8.8$  Hz, 1H), 7.42(d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.37(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.18 - 7.10(m, 4H), 5.42 - 5.20(m, 1H), 5.06(dd,  $J = 4.8, 13.2$  Hz, 1H), 4.41 - 4.32(m, 1H), 4.28 - 4.19(m, 1H), 3.55 - 3.38(m, 12H), 2.98 - 2.84(m, 1H), 2.59(d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 2.41 - 2.34(m, 1H), 2.16 - 1.94(m, 3H)。

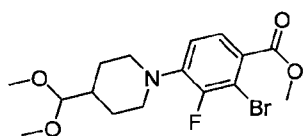
【0341】 實施例 73: (3R)-N-(2-氟基-3-{{3-(4-{{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-4-氟基-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基}哌啶-4-基)甲基}哌啶-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺

【0342】 步驟 1: 2-溴基-3,4-二氟基苯甲酸甲酯



【0343】 將 2-溴基-3,4-二氟基-苯甲酸(40.0 g、169 mmol)在甲醇(300mL)中的攪拌溶液在 0°C 加入硫酸(1.8 mL、34 mmol)。將混合物在 80°C 攪拌 48 小時，然後濃縮。用水(400mL)稀釋該殘留物並以乙酸乙酯(2x200mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x200mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮以獲得為黃色油的 2-溴基-3,4-二氟基苯甲酸甲酯(42g、99%)，其無需進一步純化即可用於下一步。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68(ddd, J = 2.1, 5.3, 8.8 Hz, 1H), 7.20(dt, J = 7.4, 8.8 Hz, 1H), 3.94(s, 1H)。

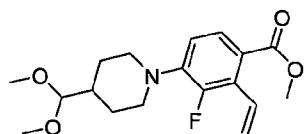
步驟 2: 2-溴基-4-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)-3-氟基苯甲酸甲酯



【0344】 將 2-溴基-3,4-二氟基-苯甲酸甲酯(8.0 g、32 mmol)在二甲基亞碲(80mL)中的攪拌溶液加入二異丙基乙胺(28.0 mL、159 mmol)和 4-(二甲氧基甲基)哌啶(5.58 g、35 mmol)。將混合物在 100°C 攪拌 2 小時。將反應物用水(200mL)稀釋並以乙酸乙酯(2x150mL)萃取。將合併的有機相用鹽水 (2x150mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠層析法(石油醚：乙酸乙酯 = 100：1 to

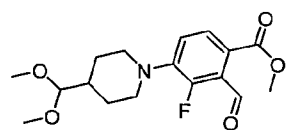
2 : 1) 純化殘留物以獲得為黃色固體的 2-溴基-4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-3-氟基-苯甲酸甲酯(6 g、48%)。MS(ESI)  $m/z$  : 390  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.63(dd,  $J = 1.6, 8.4$  Hz, 1H), 6.85(t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.10(d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.61(d,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 3.39(s, 6H), 2.81-2.55(m, 2H), 1.86(d,  $J = 13.6$  Hz, 3H), 1.52(d,  $J = 3.6$  Hz, 2H)。

步驟 3 : 4-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)-3-氟基-2-乙烯基苯甲酸甲酯



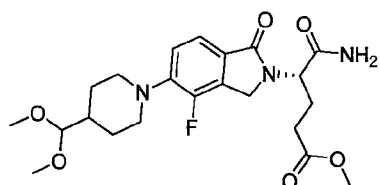
【0345】 將 2-溴基-4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-3-氟基-苯甲酸甲酯(3 g、8 mmol)在 1,4-二噁烷(25mL)和水(5mL)中的攪拌溶液加入乙烯基三氟硼酸鉀(4.12 g、31 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯基鈣(II)二氯甲烷(628 mg、0.8 mmol)和碳酸鈉(2.04 g、19 mmol)。將反應混合物在 90°C、氮氣下攪拌 12 小時。將混合物過濾並濃縮。藉由矽膠層析法(石油醚 : 乙酸乙酯 = 100 : 1 至 3 : 1) 純化殘留物，以獲得為淺黃色油的 4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-3-氟基-2-乙烯基-苯甲酸甲酯(2.3 g、89%)。MS(ESI)  $m/z$  : 338  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.63(dd,  $J = 1.2, 8.4$  Hz, 1H), 7.03(dd,  $J = 11.6, 17.6$  Hz, 1H), 6.83(t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.73-5.46(m, 2H), 4.10(d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.63-3.50(m, 2H), 3.38(s, 6H), 2.79-2.59(m, 2H), 1.93-1.72(m, 3H), 1.53(dd,  $J = 3.6, 12.0$  Hz, 2H)。

步驟 4 : 4-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)-3-氟基-2-甲醯基苯甲酸甲酯



【0346】將 4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-3-氟基-2-乙炔基-苯甲酸甲酯(1 g、3 mmol) 在 1,4-二噁烷(7.5mL)和水(2.5mL)中的攪拌溶液加入 2,6-二甲基吡啶(0.7 mL、6 mmol)、鐵酸鉀(VI)二水合物(22 mg、0.06 mmol)和高碘酸鈉(0.07 mL、12 mmol)。將混合物在 20°C 攪拌 2 小時。將反應物用水 (150mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (3x80mL) 萃取。將合併的有機相用鹽水 (80mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠層析法(石油醚：乙酸乙酯 = 100：1 to 2：1)純化殘留物以獲得為淡黃色固體的 4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-3-氟基-2-甲醯基-苯甲酸甲酯(900 mg、89%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.42(s, 1H), 7.66(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01(t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.10(d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.64(d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.38(s, 6H), 2.83-2.63(m, 2H), 1.90-1.73(m, 3H), 1.50(dd, J = 3.2, 11.8 Hz, 2H)。

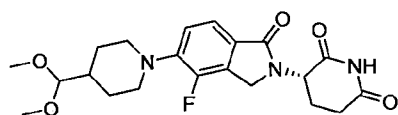
步驟 5：(S)-5-胺基-4-(5-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)-4-氟基-1-側氧基異二氮吡啶-2-基)-5-側氧基戊酸甲酯



【0347】將 4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-3-氟基-2-甲醯基-苯甲酸甲酯(600 mg、1.8 mmol)和甲基(4S)-4,5-二胺基-5-側氧基-戊酸甲酯鹽酸鹽(417 mg、2.1 mmol)在甲醇(10mL)中的攪拌溶液加入醋酸鈉(725 mg、8.8 mmol)。將混合物在 20°C 攪拌 0.5 小時，然後加入氰基硼氫化鈉(222 mg、3.5 mmol)。將所得混合物在 35°C 攪拌 11 小時，然後濃縮。將殘留物用乙酸乙酯(100mL)稀釋和用鹽水(2x60mL)洗滌。將合併的有機層用無水硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮。藉由矽膠層析法(石油醚：乙酸乙酯 = 3：1 至 1：100)純化殘留物以獲得為淡黃色固體的

(4S)-5-胺基-4-[5-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-4-氟基-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]-5-側氧基-戊酸甲酯(500 mg、59%)。MS(ESI) m/z: 452.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02(t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.40(s, 1H), 5.48(s, 1H), 4.97-4.78(m, 1H), 4.59-4.36(m, 2H), 4.11(d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.69-3.56(m, 5H), 3.39(s, 6H), 2.75(t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.52-2.29(m, 3H), 2.19(dt, J = 5.4, 9.8 Hz, 1H), 1.92-1.80(m, 3H), 1.61-1.44(m, 2H)。

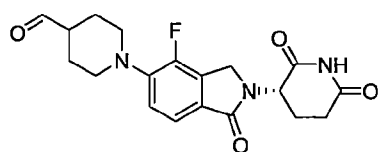
步驟 6：(S)-3-(5-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)-4-氟基-1-側氧基異二氫吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0348】將(4S)-5-胺基-4-[5-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-4-氟基-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]-5-側氧基戊酸甲酯(500 mg、1.1 mmol)在四氫呋喃(10mL)中的攪拌溶液在-70°C 滴加在四氫呋喃中的 2 M 三級丁醇鈉(1.11mL)。將反應物在-70°C 攪拌 4 小時。藉由在-70°C 加入 2 M 硫酸水溶液將混合物的 pH 調整至 5。然後加入飽和碳酸氫鈉溶液以調整 pH 至 8。用乙酸乙酯(2x100mL)萃取該混合物。將合併的有機層用無水硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮。藉由矽膠層析法(石油醚：乙酸乙酯 = 3：1 至 1：100)純化殘留物以獲得為淡黃色固體的(S)-3-(5-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)-4-氟基-1-側氧基異二氫吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮(370 mg、80%)。MS(ESI) m/z: 420 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15(s, 1H), 7.58(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05(t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.19(dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54-4.44(m, 1H), 4.43-4.27(m, 1H), 4.11(d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.67-3.52(m, 2H), 3.39(s, 6H), 3.00-2.70(m, 4H), 2.35(s, 1H), 2.23(s, 1H), 1.87(d, J = 13.6 Hz, 3H), 1.53(d, J = 12.4 Hz, 2H)。

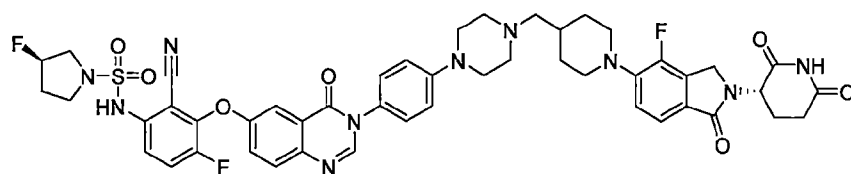


步驟 7：1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-4-氟基-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]哌啶-4-甲醛



【0349】將(3S)-3-[5-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-4-氟基-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(200 mg、0.5 mmol)在四氫呋喃(2mL)中的溶液加入 2 M 硫酸水溶液(2.4mL)。將混合物在 25°C 攪拌 1 小時，然後用水 (5mL) 稀釋並以乙酸乙酯(3x5mL)萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌(2x5mL)，用無水硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮以獲得為白色固體的 1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-4-氟基-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]哌啶-4-甲醛(180 mg、粗製品)，其無需進一步純化即可用於下一步。MS(ESI) m/z：374.1 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 8：(3R)-N-[2-氰基-3-[3-[4-[4-[[1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-4-氟基-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺

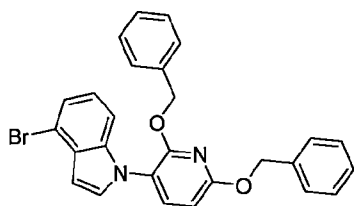


【0350】將 1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-4-氟基-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]哌啶-4-甲醛(92 mg、0.2 mmol)和(3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-[4-側氧基-3-(4-哌啶-1-基)苯基]喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺鹽酸鹽(160 mg、0.2 mmol)在二氯甲烷(3mL)和異丙醇(3mL)中的溶液加入三乙胺(0.06 mL、0.5 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 0.5 小時，然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉(157 mg、0.7 mmol)。將該反應物在 25°C 攪拌 12 小時，然後過濾並濃縮。藉由反相高性

能液體層析法(流動相：0.2% 甲酸在水：乙腈中；B%：16%-46%、10 分鐘)純化殘留物以獲得為灰白色固體的(3R)-N-[2-氟基-3-[3-[4-[4-[[1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-4-氟基-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺甲酸酯(112 mg、43%)。MS(ESI) m/z：965.6 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.98(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.82(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71-7.63(m, 2H), 7.48(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.39(m, 2H), 7.35(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.17(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08(d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.40-5.18(m, 1H), 5.07(dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.48(d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.31(d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.52(s, 2H), 3.47-3.42(m, 2H), 3.41-3.35(m, 6H), 3.28-3.23(m, 2H), 2.96-2.72(m, 8H), 2.61(s, 1H), 2.42(dd, J = 4.8, 12.8 Hz, 1H), 2.17-2.08(m, 1H), 2.07-1.95(m, 2H), 1.86(d, J = 10.8 Hz, 3H), 1.42-1.25(m, 2H)。

【0351】 實施例 74：(3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{4-[4-({1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺

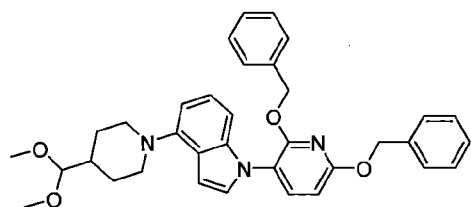
【0352】 步驟 1：1-[2,6-雙(苄基氧基)吡啶-3-基]-4-溴基吡啶



【0353】 將 4-溴基-1H-吡啶(2.0 g、10 mmol)和 2,6-雙(苄基氧基)吡啶-3-基硼酸(3.4 g、10 mmol)在 1,4-二噁烷(40mL)中的攪拌溶液在室溫分批加入醋酸銅(II)(5.6 g、30 mmol)和三級丁醇鉀(2.3 g、20 mmol)。將所得混合物在室溫氮氣氛圍下攪拌 8 小時。將反應物用水稀釋(50mL)並以乙酸乙酯萃取(3x50mL)。將合併的有機層用鹽水洗滌(3x50mL)，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管

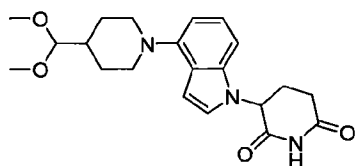
柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1) 純化殘留物以獲得為紅色固體的 1-[2,6-雙(苄基氧基)吡啶-3-基]-4-溴基吡啶(900 mg、18%)。MS(ESI) : m/z 487.10 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 2 : 1-[2,6-雙(苄基氧基)吡啶-3-基]-4-[4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基]吡啶



【0354】 將 1-[2,6-雙(苄基氧基)吡啶-3-基]-4-溴基吡啶(150 mg、0.1 mmol) 和 4-(二甲氧基甲基)哌啶(19.7 mg、0.1 mmol)在 1,4-二噁烷(20mL)中的攪拌混合物分批加入碳酸銨(101 mg、0.3 mmol)和二氯基[1,3-雙(2,6-二-3-戊基苯基)亞咪唑-2-基](3-氨基吡啶基)鈣(II)(134 mg、0.05 mmol)。將混合物在 90°C 攪拌 2 小時。冷卻該反應物至室溫，用飽和氯化銨溶液(20mL)稀釋並以乙酸乙酯 (2x10mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌(2x10mL)，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型薄層層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 5 : 1) 純化殘留物以獲得為白色固體的 1-[2,6-雙(苄基氧基)吡啶-3-基]-4-[4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基]吡啶(120 mg、43%)。MS(ESI) : m/z 564.35 [M+H]<sup>+</sup>。

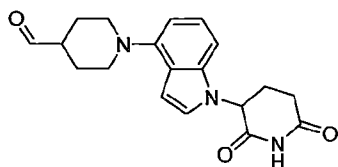
步驟 3 : 3-{4-[4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基]吡啶-1-基}哌啶-2,6-二酮



【0355】 將 1-[2,6-雙(苄基氧基)吡啶-3-基]-4-[4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基]吡啶(200 mg、0.3 mmol) 在乙酸乙酯(500mL)中的溶液加入 10% 鈣碳(5 g)。將混合物脫氣並用氫氣吹掃 3 次，然後在室溫、氫氣氛圍下隔夜攪拌。將反應混合物

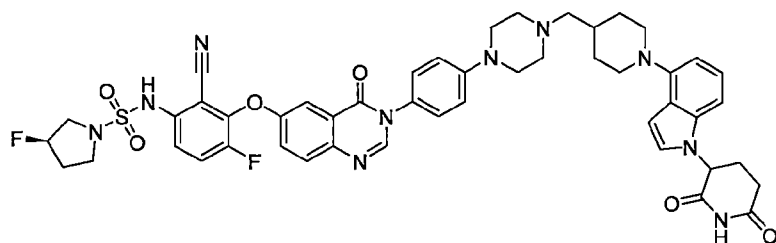
以矽藻土墊過濾，濃縮濾液以獲得為淺黃色固體的 3-{4-[4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基]吡啶-1-基}哌啶-2,6-二酮(80 mg、59%)。MS(ESI)：m/z 386.10 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 4：1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-4-基]哌啶-4-甲醛



【0356】將 3-{4-[4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基]吡啶-1-基}哌啶-2,6-二酮(80 mg、0.2 mmol)和三氟醋酸(2mL)在二氯甲烷(4mL)中的攪拌溶液加入水(1mL)。將反應混合物在 40°C 攪拌 2 小時。將所得混合物在真空下濃縮以獲得為白色油的 1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-4-基]哌啶-4-甲醛(60 mg、85%)。

步驟 5：(3R)-N-(2-氰基-3-[(3-(4-[4-((1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-4-基]哌啶-4-基)哌啶-1-基]苯基)-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺

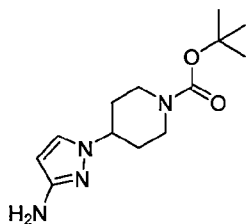


【0357】將 1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-4-基]哌啶-4-甲醛(260 mg、0.8 mmol)和(3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-((4-側氧基-3-[4-(哌啶-1-基)苯基]喹啉-6-基)氧基)苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(465 mg、0.8 mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液在室溫氮氣氛圍下攪拌 16 小時。將三乙醯氧基硼氫化鈉(487 mg、2 mmol)加入上述混合物。將該反應物在室溫攪拌 2 小時。將混合物用水稀釋(40mL)並用二氯甲烷 (3x30mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (30mL) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型薄層層析法(二氯甲烷/甲醇 = 10 : 1)

純化殘留物以獲得為灰白色固體的(3R)-N-(2-氰基-3-[(3-(4-[4-((1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)吡啶-4-基]哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基]苯基-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(300 mg、40%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.07(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.83(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.70(m, 1H), 7.44-7.34(m, 3H), 7.29(d, J=3.3 Hz, 1H), 7.14-6.98(m, 3H), 6.56-6.50(m, 1H), 6.43(d, J=3.1 Hz, 1H), 5.58(m, 1H), 5.39-5.26(d, J=56 Hz, 1H), 3.61(t, J=12.8 Hz, 2H), 3.54-3.44(m, 5H), 3.28(s, 3H), 2.90(d, J=15.3 Hz, 3H), 2.72(d, J=13.4 Hz, 4H), 2.65(s, 1H), 2.41(s, 1H), 2.13(m, 2H), 2.08(s, 1H), 2.04(s, 1H), 1.91(d, J=12.1 Hz, 2H), 1.46(s, 2H), 1.24(s, 3H); MS(ESI): m/z 931.10 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0358】 實施例 75 : (3R)-N-{2-氰基-3-[(3-{1-[1-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-4-基]-1H-吡啶-3-基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺**

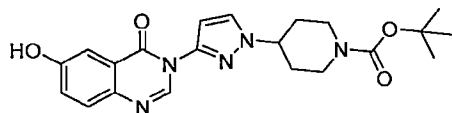
**【0359】 步驟 1 : 4-{4-[(2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基]-2-氟基苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯**



**【0360】 將 4-(3-硝基吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(6.5 g、22 mmol) 在甲醇(60mL)中的溶液加入 10% 鈣碳(3.0 g)。將混合物脫氣並用氫氣吹掃 3 次。將該反應物在室溫、氫氣氛圍下攪拌 2 小時，然後以矽藻土墊過濾和濃縮以獲得為**

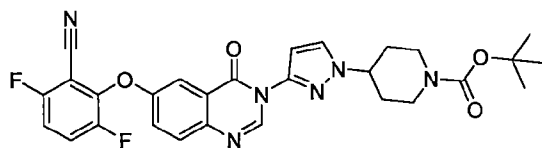
灰白色固體的 4-{4-[(2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基]-2-氟基苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(6.2 g、70%)。MS(ESI)：m/z 267.10 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 2：4-[3-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)吡啶-1-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0361】將 4-(3-胺基吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(6.0 g、22 mmol)和原甲酸三甲酯(14.3 g、135 mmol)在吡啶(80mL)中的溶液加入 2-胺基-5-羥基苯甲酸(6.9 g、45 mmol)。將所得混合物在 120°C、氮氣氛圍下攪拌 6 小時。將反應物冷卻至室溫，並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1) 純化殘留物以獲得為棕色固體的 4-[3-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)吡啶-1-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(3.5 g、38%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.37(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.94 – 7.80(m, 2H), 7.72-7.62(m, 1H), 7.61 – 7.46(m, 2H), 7.43(d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.29(m, 2H), 7.04 – 6.97(m, 2H), 5.76(s, 1H), 5.39-5.29(d, J = 40 Hz, 1H), 4.10(s, 2H), 3.97(s, 1H), 3.52 – 3.32(m, 6H), 2.99(s, 2H), 2.29 – 1.99(m, 3H), 1.99(s, 1H), 1.43(s, 9H), 1.29 – 1.07(m, 3H)；MS(ESI)：m/z 412.25 [M+H]<sup>+</sup>。

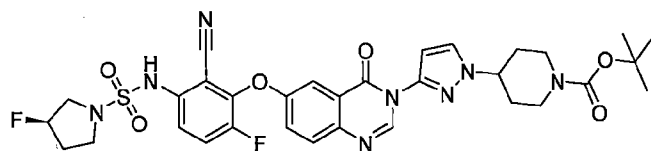
步驟 3：4-{3-[6-(2-氟基-3,6-二氟基苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]吡啶-1-基}哌啶-1-羧酸酯



【0362】將 4-[3-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)吡啶-1-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(3 g、7 mmol)和 2,3,6-三氟基苯甲腈(1.72 g、11 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(80mL)中的攪拌溶液在室溫分批加入碳酸鈉(7.13 g、22 mmol)，將所得混合物在

90 °C、氮氣氛圍下攪拌 3 小時。冷卻該反應物至室溫，用水 (20mL) 稀釋並以乙酸乙酯(2x100mL)萃取。將合併的有機層用水(2x100mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1) 純化殘留物以獲得為灰白色油的 4-{3-[6-(2-氰基-3,6-二氟基苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]吡啶-1-基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(2.8 g、70%)。MS(ESI) : m/z 493.25 [M-56+H]<sup>+</sup>。

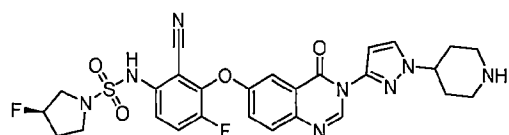
步驟 4 : 4-{4-[6-(2-氰基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啶-1-基磺醯基]胺基)苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]-3-甲氧基苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0363】 將(3R)-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺(1.1 g、7 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(50mL)中的溶液在 50°C、氮氣氛圍下攪拌 0.5 小時。然後在室溫、1 分鐘內緩慢地加入 4-{4-[6-(2-氰基-3,6-二氟基苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]-3-甲氧基苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(2.5 g、4 mmol)。將該反應在 90°C 攪拌 3 小時，然後冷卻至室溫。將混合物用水 (20mL) 稀釋並以乙酸乙酯(2x100mL)萃取。將合併的有機層用水(2x30mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1) 純化殘留物以獲得為白色固體的 4-{4-[6-(2-氰基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啶-1-基磺醯基]胺基)苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]-3-甲氧基苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(3 g、96%)。MS(ESI) : m/z 697.30 [M+H]<sup>+</sup> ;  
<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.36(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.01 – 7.81(m, 5H), 7.73-7.63(m, 1H), 7.54(dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 7.47(d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.64(d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.24-5.14(d, J = 30 Hz, 1H), 4.49 – 4.35(m, 1H), 4.04(td, J = 10.7, 5.3 Hz, 2H),

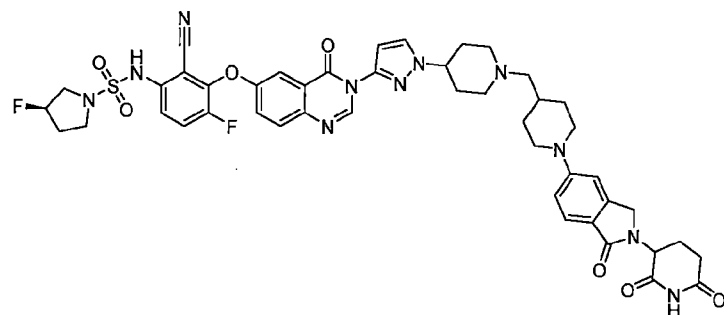
3.55(d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.53 – 3.35(m, 2H), 2.89(s, 4H), 2.73(d, J = 0.6 Hz, 4H), 2.03(d, J = 23.7 Hz, 5H), 1.82(qd, J = 12.3, 4.3 Hz, 2H), 1.42(s, 9H)。

步驟 5：(3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-({4-側氧基-3-[1-(哌啶-4-基)吡啶-3-基]喹啉-6-基}氧基)苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺鹽酸鹽



【0364】將 4-{3-[6-(2-氰基-6-氟基-3-{{(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基磺醯基}胺基}苯氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]吡啶-1-基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(500 mg、0.7 mmol)和 4 M 鹽酸在 1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在室溫攪拌 1 小時。將該反應物在減壓下濃縮。將殘留物用乙酸乙酯(10mL)研磨以獲得為白色固體的(3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-({4-側氧基-3-[1-(哌啶-4-基)吡啶-3-基]喹啉-6-基}氧基)苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺鹽酸鹽(300 mg、66%)。MS(ESI): m/z 597.30 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 6：(3R)-N-{2-氰基-3-[(3-{1-[1-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-4-基]吡啶-3-基]-4-側氧基喹啉-6-基}氧基)-4-氟基苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺



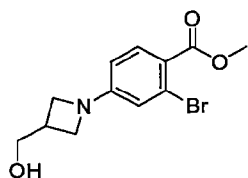
【0365】將(3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-({4-側氧基-3-[1-(哌啶-4-基)吡啶-3-基]喹啉-6-基}氧基)苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺鹽酸鹽(180 mg、0.3 mmol)在二氯甲烷(40mL)中的攪拌溶液在室溫分批加入 1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側



氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-4-甲醯(101 mg、0.3 mmol)。將混合物的 pH 用 N,N-二異丙基乙胺(0.1mL)調整至 9 並在室溫攪拌 1 小時。將三乙醯氧基硼氫化鈉(181 mg、0.9 mmol)分批加入至上述混合物。將該反應在室溫攪拌 1 小時，然後用水(50mL)稀釋並用二氯甲烷(2x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x20mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型薄層層析法(二氯甲烷/甲醇 = 10 : 1)純化殘留物以獲得為白色固體的(3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{1-[1-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-4-基]吡啶-3-基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺(154.3 mg、57%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.96(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.99(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70-7.65(m, 1H), 7.60(t, J = 9.9 Hz, 2H), 7.52(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.68(d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.39-5.21(d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.05-5.01(m, 1H), 4.41(s, 3H), 4.33(d, J = 16.9 Hz, 2H), 4.20(d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.91(d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.54-3.38(m, 4H), 3.24(q, J = 8.9 Hz, 2H), 2.88(q, J = 14.8, 12.1 Hz, 1H), 2.62(s, 1H), 2.55(s, 1H), 2.40-2.32(m, 1H), 2.18(s, 5H), 1.99(s, 3H), 1.99(d, J = 17.1 Hz, 2H), 1.83(d, J = 12.9 Hz, 4H), 1.24(s, 1H); MS(ESI): m/z 936.35 [M+H]<sup>+</sup>。

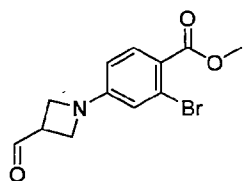
**【0366】 實施例 76: (3R)-N-(2-氟基-3-[(3-(4-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吡啶-5-基}氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌啶-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基]氧基]-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺**

**【0367】 步驟 1: 2-溴基-4-[3-(羥基甲基)氮雜環丁烷-1-基]苯甲酸甲酯**



【0368】將氮雜環丁烷-3-基甲醇鹽酸鹽(6.5 g、53 mmol)在二甲基亞砷(100mL)中的溶液加入 N,N-二異丙基乙胺(20.4 g、158 mmol)和 2-溴基-4-氟基-苯甲酸甲酯(11.03 g、47 mmol)。將混合物在 110°C 攪拌 12 小時，然後用水 (300mL) 稀釋並以乙酸乙酯 (2x150mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (4x300mL) 洗滌，用硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮。用石油醚/乙酸乙酯(93 mL、30 : 1) 研磨粗製品以獲得為白色固體的 2-溴基-4-[3-(經基甲基)氮雜環丁烷-1-基]苯甲酸甲酯(8.8 g、56%)。MS(ESI) m/z : 302.1 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.71(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.60(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.39(dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.81(t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.94(t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 3.66(dd, J = 5.6, 8.0 Hz, 2H), 3.56(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.88-2.75(m, 1H)。

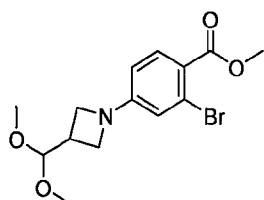
步驟 2 : 2-溴基-4-(3-甲醯基氮雜環丁烷-1-基)苯甲酸甲酯



【0369】將草醯氮(5.58 g、44 mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液在-70°C 滴加在二氯甲烷(10mL)中的二甲基亞砷(6.87 g、88 mmol)。將混合物在-70°C 攪拌 1 小時。然後將在二氯甲烷(30mL)中的 2-溴基-4-[3-(經基甲基)氮雜環丁烷-1-基]苯甲酸甲酯(8.8 g、29 mmol)滴加至該混合物，並在-70°C 攪拌 2 小時，然後加入三乙胺(14.83 g、147 mmol)。將該反應物在 20°C 攪拌 1 小時，然後用水 (200mL) 稀釋並用二氯甲烷 (2x150mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (3x300mL) 洗滌，

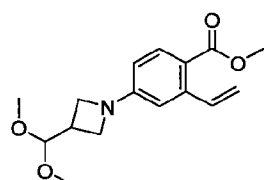
用硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮，以獲得為白色固體的 2-溴基-4-(3-甲醯基氮雜環丁烷-1-基)苯甲酸甲酯(8 g、91%)，其無需進一步純化即可用於下一步。MS(ESI)  $m/z$  : 318.0  $[M+H_2O+H]^+$ 。

步驟 3：2-溴基-4-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]苯甲酸甲酯



**[0370]** 將 2-溴基-4-(3-甲醯基氮雜環丁烷-1-基)苯甲酸甲酯(8.0 g、27 mmol) 在甲醇(30mL)中的溶液加入對甲苯磺酸吡啶鎊(823 mg、2.7 mmol)和三甲氧基甲烷(28.5 g、268 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 12 小時，然後用水(100mL)稀釋並以乙酸乙酯(2x50mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x80mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-20% 乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物以獲得為白色固體的 2-溴基-4-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]苯甲酸甲酯(6.2 g、67%)。MS(ESI)  $m/z$  : 344.0  $[M+H]^+$ ； $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.71(d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.62(d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.40(dd,  $J$  = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.60(d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.96(t,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 3.77-3.70(m, 5H), 3.29(s, 6H), 3.05-2.93(m, 1H)。

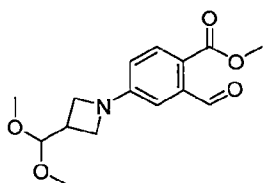
步驟 4：4-(3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)-2-乙基苯甲酸甲酯



**[0371]** 將 2-溴基-4-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]苯甲酸甲酯(20 g、58 mmol) 在 1,4-二噁烷(200mL)和水(30mL)中的溶液在氮氣氛圍下加入[1,1'-雙

(二苯基膦基)二茂鐵]二氯基鈹(II)(2.13 g、3 mmol)、乙烯基三氟硼酸鉀(31.13 g、232 mmol)和碳酸鈉(15.4 g、145 mmol)。將混合物在 90°C 攪拌 12 小時，然後冷卻至室溫。將混合物用水(1000mL)稀釋並以乙酸乙酯(2x500mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x800mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速矽膠層析法(0 至 5% 乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物以獲得為無色油的 4-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2-乙烯基苯甲酸甲酯(16 g、95%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58(dd, J = 10.8, 17.6 Hz, 1H), 6.45(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.30(dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.56(dd, J = 1.6, 17.2 Hz, 1H), 5.29(dd, J = 1.6, 10.8 Hz, 1H), 4.63(d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.03(t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.88-3.79(m, 5H), 3.39(s, 6H), 3.10-3.00(m, 1H)。

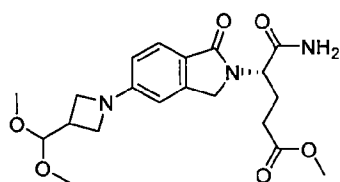
步驟 5：4-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2-甲醯基-苯甲酸甲酯



【0372】將 4-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2-乙烯基-苯甲酸甲酯(19 g、65 mmol)在 1,4-二噁烷(600mL)和水(150mL)中的溶液加入 2,6-二甲基吡啶(13.98 g、130 mmol)、二水合鐵酸鉀(VI)(480 mg、1.3 mmol)和高碘酸鈉(55.8 g、261 mmol)。將該反應物在 20°C 攪拌 2 小時。將混合物用水(1000mL)稀釋並以乙酸乙酯(3x500mL)萃取。將合併的有機相用鹽水(200mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮。藉由快速矽膠層析法(0 至 15% 乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物以獲得為黃色油的 4-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2-甲醯基-苯甲酸甲酯(45 g、78%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.72(s, 1H), 7.90(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82(d, J

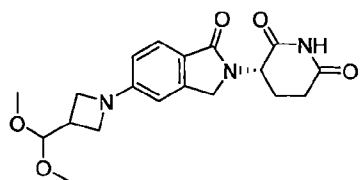
= 2.8 Hz, 1H), 6.50(dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 4.61(d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.05(t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 3.86(dd, J = 5.6, 8.0 Hz, 2H), 3.39(s, 6H), 3.12-2.99(m, 1H)。

步驟 6: (4S)-5-胺基-4-[5-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]-5-側氧基-戊酸甲酯



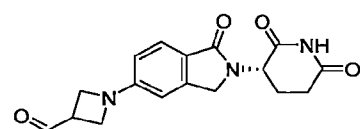
【0373】將(4S)-4,5-二胺基-5-側氧基-戊酸甲酯鹽酸鹽(18.5 g、94 mmol)在甲醇(450mL)中的溶液加入醋酸鈉(12.9 g、157 mmol)並在 25°C 攪拌 10 分鐘，然後加入 4-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-2-甲醯基-苯甲酸甲酯(23 g、78 mmol)和醋酸(22.4 mL、392 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 20 分鐘，然後加入氰基硼氫化鈉(9.86 g、157 mmol)，並將混合物在 35°C 攪拌 11.5 小時。將反應物濃縮，用水(1000mL)稀釋該殘留物，並藉由飽和碳酸氫鈉溶液將 pH 調整至 8。將混合物用乙酸乙酯(3x1000mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x1000mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-2% 甲醇/二氯甲烷)純化殘留物以獲得為灰白色固體的(4S)-5-胺基-4-[5-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]-5-側氧基-戊酸甲酯(25 g、73%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46-6.35(m, 3H), 5.39(s, 1H), 4.85(dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 4.62(d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.33(d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.01(t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.86-3.77(m, 2H), 3.63(s, 3H), 3.39(s, 6H), 3.11-2.99(m, 1H), 2.47-2.27(m, 3H), 2.22-2.11(m, 1H)。

步驟 7: (3S)-3-[5-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮



【0374】將(4S)-5-胺基-4-[5-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]-5-側氧基-戊酸甲酯(21 g、52 mmol)在四氫呋喃(400mL)中的溶液在-30°C滴加在四氫呋喃(93mL)中的1 M 三級丁醇鋰。將該反應在-30°C攪拌2小時。藉由2 M 檸檬酸水溶液在-30°C將混合物的pH調整至5。然後用鹽水(500mL)稀釋該混合物，並藉由飽和碳酸氫鈉溶液將pH調整至8。用四氫呋喃和乙酸乙酯(V : V = 1 : 1、2x300mL)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水(3x500mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。用乙酸乙酯(200mL)研磨粗製品以獲得為淡黃色固體的(3S)-3-[5-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(37.5 g、95%)。MS(ESI) m/z : 374.1 [M+H]<sup>+</sup> ;  
 1H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.93(s, 1H), 7.48(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55-6.44(m, 2H), 5.03(dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.62(d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.35-4.25(m, 1H), 4.22-4.12(m, 1H), 3.95(dt, J = 1.6, 8.0 Hz, 2H), 3.76-3.65(m, 2H), 3.29(s, 6H), 3.09-2.97(m, 1H), 2.96-2.84(m, 1H), 2.61-2.56(m, 1H), 2.40-2.31(m, 1H), 1.98-1.91(m, 1H)。

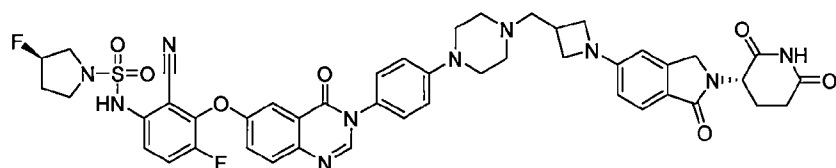
步驟 8 : 1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異吡啶啉-5-基]氮雜環丁烷-3-甲醛



【0375】將(3S)-3-[5-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(13 g、35 mmol)在丙酮(200mL)和水(30mL)中的溶液加

入 4-甲基苯磺酸(1.2 g、7 mmol)。將混合物在 70°C 攪拌 4 小時，然後在減壓下濃縮。用丙酮(250mL)研磨殘留物以獲得為黃色固體的 1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]氮雜環丁烷-3-甲醛(10.5 g、92%)。MS(ESI)  $m/z$  : 328.4  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.94(s, 1H), 9.85(s, 1H), 7.52(d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 6.54(d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.04(dd,  $J = 5.2, 13.2$  Hz, 1H), 4.36-4.17(m, 2H), 4.11-4.01(m, 4H), 3.64(d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.96-2.84(m, 1H), 2.58(d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 2.42-2.31(m, 1H), 1.99-1.89(m, 1H)。

步驟 9 : (3R)-N-[2-氰基-3-[3-[4-[4-[[1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]氮雜環丁烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺

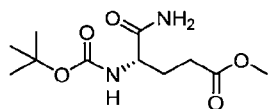


【0376】 將(3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-[4-側氧基-3-(4-哌啶-1-基苯基)喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺(450 mg、0.7 mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液加入 1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]氮雜環丁烷-3-甲醛(315 mg、1 mmol)在異丙醇(5mL)，然後加入醋酸(88 mg、1.5 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 10 分鐘。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉(313 mg、1.5 mmol)，並將該反應在 25°C 攪拌 30 分鐘。將混合物用水(30mL)稀釋，並用四氫呋喃(2x15mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x20mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由半製備型反相高性能液體層析法(流動相：0.2% 甲酸在水中：乙腈；B%：12% - 42%、15 分鐘) 純化殘留物以獲得為灰白色固體的(3R)-N-[2-氰基-3-[3-[4-[4-[[1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]氮

雜環丁烷-3-基]甲基]哌啶-1-基]苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺(257 mg、37%, 98% de)。MS(ESI) m/z : 919.3 [M+H]<sup>+</sup> ;  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.00-10.84(m, 1H), 10.23-10.00(m, 1H), 8.25(s, 1H), 7.82(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.69(dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.50(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.39(m, 2H), 7.38-7.29(m, 2H), 7.13-7.04(m, 2H), 6.56-6.44(m, 2H), 5.39-5.20(m, 1H), 5.08-4.99(m, 1H), 4.36-4.26(m, 1H), 4.23-4.14(m, 1H), 4.12-4.02(m, 2H), 3.71-3.56(m, 2H), 3.52-3.34(m, 4H), 3.29-3.18(m, 2H), 3.14-3.04(m, 1H), 2.98-2.72(m, 6H), 2.69-2.55(m, 3H), 2.41-2.26(m, 2H), 2.17-2.09(m, 1H), 2.09-2.00(m, 2H), 1.99-1.87(m, 1H)。

**【0377】 實施例 77: (3R)-N-(2-氟基-3-{[3-(4-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺**

**【0378】 步驟 1: (4S)-5-胺基-4-(三級丁氧基羰基胺基)-5-側氧基-戊酸甲酯**

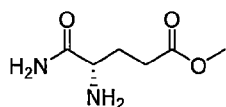


**【0379】** 將(2S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-5-甲氧基-5-側氧基-戊酸(25 g、96 mmol)、(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基碳酸三級丁酯(33.41 g、153 mmol)和吡啶(1 mL、191 mmol)在1,4-二噁烷(250mL)中的混合物脫氣並用氮氣吹掃3次，然後在0°C、氮氣氛圍下攪拌0.5小時。將混合物在0°C加入碳酸氫銨(22.7 g、287 mmol)，並在25°C攪拌16小時。將反應混合物用水(500mL)稀釋，並以乙酸乙酯(2x300 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x400mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮。用石油醚/乙酸乙酯(330 mL、30:1)研磨粗製品以獲得為白色固體的(4S)-5-胺基-4-(三級丁氧基羰基胺基)-5-側氧基-戊酸甲酯(39.4 g、79%)。



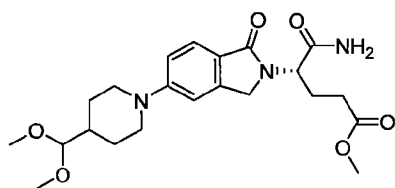
MS(ESI)  $m/z$  : 161.2  $[M-100+H]^+$  ;  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.24(s, 1H), 7.00(s, 1H), 6.78(d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.91--3.82(m, 1H), 3.58(s, 3H), 2.30(t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.94--1.82(m, 1H), 1.79--1.66(m, 1H), 1.37(s, 9H)。

步驟 2 : (4S)-4,5-二胺基-5-側氧基-戊酸甲酯



【0380】 將(4S)-5-胺基-4-(三級丁氧基羰基胺基)-5-側氧基-戊酸甲酯(50.0 g、192 mmol)在二氯甲烷(500mL)的溶液加入在 1,4-二噁烷(500mL)中的 4 M 鹽酸。將混合物在 25°C 攪拌 1 小時，然後在真空下濃縮。用石油醚/乙酸乙酯(620 mL、30 : 1)研磨粗製品以獲得為白色固體的(4S)-4,5-二胺基-5-側氧基-戊酸甲酯鹽酸鹽(35 g、92%)。  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.32(s, 3H), 8.00(s, 1H), 7.57(s, 1H), 3.78(d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.60(s, 3H), 2.47--2.40(m, 2H), 2.07--1.96(m, 2H)。

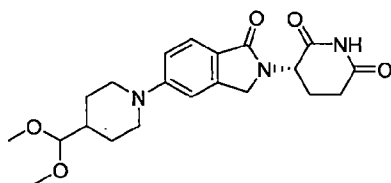
步驟 3 : (4S)-5-胺基-4-[5-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吲哚-2-基]-5-側氧基-戊酸甲酯



【0381】 將(4S)-4,5-二胺基-5-側氧基-戊酸甲酯鹽酸鹽(27.8 g、142 mmol)在甲醇(500mL)中的溶液加入醋酸鈉(17.9 g、218 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 30 分鐘，然後加入 4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-2-甲醯基-苯甲酸甲酯(35.0 g、109 mmol)和醋酸(31.1 mL、545 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 30 分鐘，然後加入氰基硼氫化鈉(13.7 g、218 mmol)，將該反應物在 35°C 攪拌 11 小時。將混合物用水(600mL)稀釋，並以乙酸乙酯(3x500mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(4x600

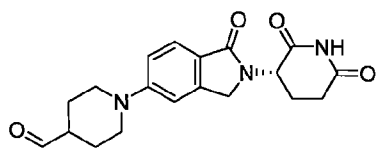
mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-10% 乙酸乙酯/石油醚) 純化殘留物以獲得為黃色固體的(4S)-5-胺基-4-[5-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吲哚-2-基]-5-側氧基-戊酸甲酯(40 g、84%)。MS(ESI) m/z : 434.3 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.55--7.43(m, 2H), 7.13(s, 1H), 7.08--6.97(m, 2H), 4.67(dd, J = 4.8, 10.4 Hz, 1H), 4.47(d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.38--4.27(m, 1H), 4.07(d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.87(d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.51(s, 3H), 3.27(s, 6H), 2.77(t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.27--2.12(m, 3H), 2.05--1.97(m, 1H), 1.80(dtd, J = 3.6, 7.6, 11.2 Hz, 1H), 1.70(d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.39--1.22(m, 2H)。

步驟 4 : (3S)-3-[5-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



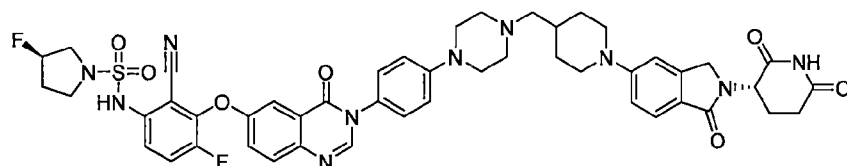
【0382】 將(4S)-5-胺基-4-[5-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吲哚-2-基]-5-側氧基-戊酸甲酯(15 g、35 mmol) 在四氫呋喃(300mL)中的溶液在-20°C 加入在四氫呋喃(62mL)中的 1 M 三級丁醇鋰。將混合物在-20°C 攪拌 2 小時。將該反應物藉由 0.2 M 硫酸水溶液淬火至 pH 6，然後用飽和碳酸氫鈉溶液將 pH 調整至 8。將混合物用水(300mL) 稀釋並以乙酸乙酯(3x200mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x200mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。用乙酸乙酯(100mL) 研磨粗製品以獲得為黃色固體的(3S)-3-[5-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(13 g、93%)。

步驟 5：(3S)-3-[5-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮



【0383】將(3S)-3-[5-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(2 g、5 mmol)在丙酮(20mL)和水(2mL)中的溶液加入 4-甲基苯磺酸(171 mg、1 mmol)。將混合物在 70 °C 攪拌 3 小時。用乙酸乙酯(20mL)研磨粗製品以獲得為黃色固體的 1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]哌啶-4-甲醛(1.5 g、85%)。MS(ESI) m/z：374.2 [M+H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>。

步驟 6：(3R)-N-[2-氟基-3-[3-[4-[4-[[1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啶-1-磺醯胺

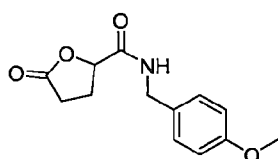


【0384】將 1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]哌啶-4-甲醛(342 mg、1 mmol)和(3R)-N-[2-氟基-4-氟基-3-[4-側氧基-3-(4-哌啶-1-基)喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啶-1-磺醯胺(450 mg、0.7 mmol)在異丙醇(5mL)和二氯甲烷(5mL)中的溶液在 25°C 加入醋酸(88 mg、1.5 mmol)並攪拌 10 分鐘。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉(313 mg、1.5 mmol)，將所得混合物在 25°C 攪拌 50 分鐘。將反應混合物在四氫呋喃(60mL)和鹽水(60mL)之間分配。將有機相用鹽水(3x80mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮。藉由半製備型反相高性能液體層析法(流動相：[0.2% 甲酸在水：乙腈]；B%：12%-42%、15 分鐘)

純化殘留物以獲得為白色固體的(3R)-N-[2-氟基-3-[3-[4-[4-[[1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺(250 mg、35%)。MS(ESI) m/z : 948.4 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.95(s, 1H), 10.26-9.64(m, 1H), 8.25(s, 1H), 7.82(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.74-7.63(m, 2H), 7.51(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.39(m, 2H), 7.35(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13-7.03(m, 4H), 5.41-5.16(m, 1H), 5.05(dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.39-4.28(m, 1H), 4.26-4.15(m, 1H), 3.90(d, J = 12 Hz, 2H), 3.52-3.36(m, 4H), 3.32-3.20(m, 4H), 2.91-2.76(m, 6H), 2.61(s, 3H), 2.47-2.31(m, 2H), 2.16-2.02(m, 2H), 1.96(dd, J = 5.6, 11.2 Hz, 2H), 1.83(d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.36-1.09(m, 2H)。

**【0385】 實施例 78 : (3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{4-[4-({1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫基-1H-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-1-基]苯基]-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺**

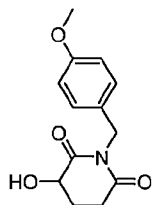
**【0386】 步驟 1 : N-(4-甲氧基苄基)-5-側氧基四氫呋喃-2-甲醯胺**



**【0387】** 將 5-側氧基四氫呋喃-2-羧酸(10 g、77 mmol)在 0 °C 緩慢地加入亞硫醯氯(21.0 g、173 mmol)。將混合物在 85 °C 攪拌 3 小時，然後在 15 °C 攪拌 6 小時。將混合物濃縮，將殘留物在 0 °C 氮氣下溶解於無水二氯甲烷(1 L)。然後，加入三乙胺(15.5 g、153 mmol)和 4-甲氧基苄基胺(8.4 g、62 mmol)在二氯甲烷(400mL)中的溶液，將混合物在 15 °C 攪拌 3 小時。將反應物用水(600mL)稀釋，

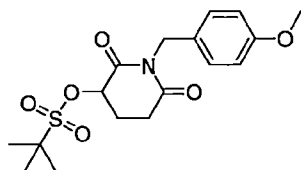
並用二氯甲烷(3x300mL) 萃取。將合併的有機相用 0.5 M 鹽酸水溶液(500mL)和鹽水(500mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速矽膠層析法(石油醚：乙酸乙酯=1：1) 純化殘留物以獲得為黃色固體的 N-(4-甲氧基苄基)-5-側氧基四氫呋喃-2-甲醯胺(12.4 g、65%)。MS(ESI)：m/z 250.10 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 2：3-羥基-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2,6-二酮



【0388】 將 N-[(4-甲氧基苄基)甲基]-5-側氧基-四氫呋喃-2-甲醯胺(12 g、48 mmol)在無水四氫呋喃(150mL)中的溶液冷卻至 -78°C。然後，將在無水四氫呋喃(100mL)中的三級丁醇鉀(6.45 g、58 mmol)在-78°C、氮氣氛圍下滴加至上述溶液。將該反應在-40°C攪拌 1 小時。將混合物用飽和氯化銨溶液(100mL) 稀釋，用乙酸乙酯(3x150mL) 萃取。將合併的有機相用鹽水(30mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠層析法(石油醚：乙酸乙酯=1：1) 純化殘留物以獲得為白色固體的 3-羥基-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2,6-二酮(11 g、92%)。

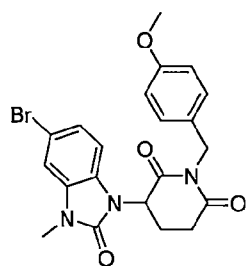
步驟 3：1-(4-甲氧基苄基)-2,6-二側氧基哌啶-3-基三氟基甲磺酸鹽



【0389】 將 3-羥基-1-[(4-甲氧基苄基)甲基]哌啶-2,6-二酮(4.0 g、16 mmol)和吡啶(2.6 mL、32 mmol)在二氯甲烷(40mL)中的攪拌溶液在 0°C、氮氣氛圍下滴加至三氟基甲磺酸酐(4.1 mL、24 mmol)。將所得混合物在室溫氮氣氛圍下攪拌 2 小時，然後濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1：1) 純化殘留物以獲

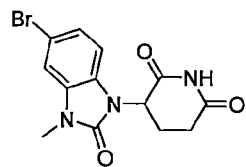
得為棕色固體的 1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,6-二側氧基哌啶-3-基三氟基甲磺酸鹽 (4 g、65%)。MS(ESI)：m/z 399.00 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 4：3-(5-溴基-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶-2,6-二酮



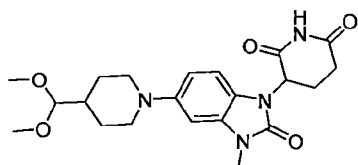
【0390】將 6-溴基-1-甲基-3H-1,3-苯并二唑-2-酮(0.89 g、4 mmol) 在四氫呋喃(30mL) 中的溶液加入三級丁醇鉀(0.53 g、5 mmol) 並在 50°C、氮氣氛圍下攪拌 1 小時。將混合物冷卻至 0°C 並滴加 1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,6-二側氧基哌啶-3-基三氟基甲磺酸鹽(1.5 g、4 mmol)。將所得混合物在室溫氮氣氛圍下攪拌 2 小時。將該反應物用飽和氯化銨溶液在 0°C 淬火，將混合物用乙酸乙酯(2x100mL) 萃取。將有機層在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚 / 乙酸乙酯 = 1 : 1) 純化殘留物以獲得為黃色固體的 3-(5-溴基-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶-2,6-二酮(1.2 g、66%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.48(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.25-7.15(m, 3H), 7.01(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90-6.82(m, 2H), 5.54(d, 1H), 4.83-4.76(d, J = 14.3 Hz, 2H), 3.73(s, 3H), 3.35-3.05(d, 1H), 2.82-2.73(d, 2H), 2.12-2.02(m, 1H)；MS(ESI)：m/z 460.00 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 5：3-(5-溴基-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮



【0391】將 3-(5-溴基-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶-2,6-二酮(1.2 g、2.6 mmol) 在甲苯(5mL)中的溶液分批在室溫氮氣氛圍下加入甲磺酸(2.5mL)。將所得混合物在 120°C、氮氣氛圍下攪拌 2 小時。將該反應冷卻至室溫、並濃縮，用水稀釋(30mL) 該殘留物，過濾混合物，並將固體用水(2x5mL) 洗滌。藉由反相快速層析法(流動相：乙腈在水中(10 mmol/L 碳酸氫銨)、在 40 分鐘內梯度 10% 至 80%)純化殘留物以獲得為白色固體的 3-(5-溴基-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(430 mg、48%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.13(s, 1H), 7.48(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.30-7.08(m, 2H), 5.39(d, 1H), 3.35(s, 1H), 2.97-2.57(m, 2H), 2.10-1.98(m, 1H); MS(ESI): m/z 339.85 [M+H]<sup>+</sup>。

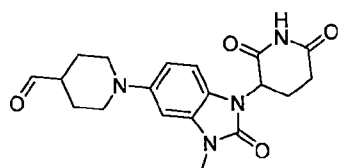
步驟 6：3-{5-[4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基}哌啶-2,6-二酮



【0392】將 3-(5-溴基-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(400 mg、1.2 mmol)和 4-(二甲氧基甲基)哌啶(283 mg、1.8 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺(10mL)中的攪拌溶液在室溫分批加入三級丁醇鈉(341 mg、3.5 mmol)和二氯基[1,3-雙(2,6-二-3-戊基苯基)亞咪唑-2-基](3-氯基吡啶基)鈣(II)(49.8 mg、0.06 mmol)。將所得混合物在 100 °C、氮氣氛圍下攪拌 2 小時。將混合物冷卻至室溫，用飽和氯化銨(100mL) 稀釋並以乙酸乙酯(3x200mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x50mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型薄層層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 5)純化殘留物以獲得為黃色固體的 3-{5-[4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基}哌啶-2,6-二酮(210 mg、42%)。<sup>1</sup>H

NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.08(s, 1H), 7.96(s, 1H), 6.93(d, J=8.5 Hz, 1H), 6.83(d, J=2.2 Hz, 1H), 6.72-6.59(m, 1H), 5.29(d, 1H), 4.21-4.03(m, 2H), 3.70-3.49(m, 2H), 3.33-3.21(m, 10H), 3.03-2.83(m, 2H), 2.74-2.54(m, 5H), 2.57-2.48(m, 1H), 1.99-1.61(m, 4H), 1.44-1.30(m, 2H), 1.24(s, 1H), 1.06(d, 1H); MS(ESI): m/z 417.15 [M+H]<sup>+</sup>。

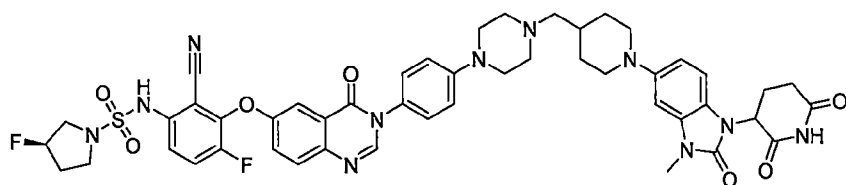
步驟 7: 1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-4-甲醛



【0393】將 3-{5-[4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基]-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-1-基}哌啶-2,6-二酮(60 mg、0.1 mmol)和三氟基醋酸(1mL)在二氯甲烷(4mL)中的攪拌溶液加入水(0.2mL)。將反應混合物在 40°C 攪拌 2 小時。將混合物冷卻至室溫，用飽和碳酸氫銨溶液將 pH 調整至 8。將所得混合物用二氯甲烷(3x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x50mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮，以獲得為黃色油的 1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-4-甲醛(50 mg、93%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.09(s, 1H), 7.23-7.01(m, 1H), 6.97(t, J=7.9 Hz, 1H), 6.93-6.84(m, 1H), 5.37(d, 1H), 4.17-3.62(s, 2H), 3.35(s, 2H), 3.30(s, 2H), 3.12(d, J=11.2 Hz, 1H), 2.89(d, 4H), 2.79-2.00(d, 1H), 1.74-1.49(d, J=12.3 Hz, 3H), 1.44-1.14(m, 2H); MS(ESI): m/z 371.10 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 8: (3R)-N-(2-氰基-3-[(3-(4-[4-((1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基]苯基-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺

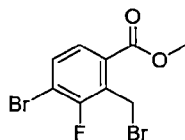




**【0394】** 將 1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-4-甲醛(225 mg、0.6 mmol)和(3R)-N-[2-氟基-4-氟基-3-((4-側氧基-3-[4-(哌啶-1-基)苯基]喹唑啉-6-基氧基)苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(369 mg、0.6 mmol)在二氯甲烷(15mL)中的攪拌溶液加入 N,N-二異丙基乙胺至 pH 為 9。將所得混合物在室溫氮氣氛圍下攪拌 16 小時。將三乙醯氧基硼氫化鈉(386 mg、1.8 mmol)加入至上述混合物。將該反應物在室溫再攪拌 2 小時，將混合物用水(50mL)稀釋，用二氯甲烷(3x50mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(50mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型薄層層析法(二氯甲烷/甲醇 = 10 : 1)純化殘留物以獲得為灰白色固體的(3R)-N-(2-氟基-3-[(3-(4-[4-((1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-5-基]哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基]苯基-4-側氧基喹唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(262 mg、43%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.12(s, 1H), 10.0(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.83(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.76(m, 2H), 7.50-7.30(m, 4H), 7.10(d, J=8.7 Hz, 2H), 6.98(m, 1H), 6.60(m, 1H), 5.45 -5.23(m, 2H), 3.64(m, 2H), 3.45(s, 2H), 3.40(m, 2H), 3.26(m, 5H), 2.89(m, 4H), 2.74-2.58(m, 6H), 2.52(m, 6H), 2.21-1.95(m, 3H), 1.88(d, J=12.6 Hz, 3H), 1.30(m, 2H), 1.29-1.21(m, 1H) ; MS(ESI) : m/z 962.45 [M+H]<sup>+</sup>。

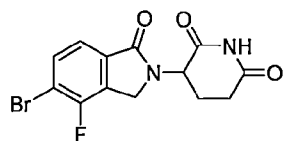
**【0395】 實施例 79 :** (3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{4-[4-((4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-氟基-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基]哌啶-1-基}甲基)哌啶-1-基]苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺

**【0396】 步驟 1 :** 4-溴基-2-(溴基甲基)-3-氟基苯甲酸甲酯



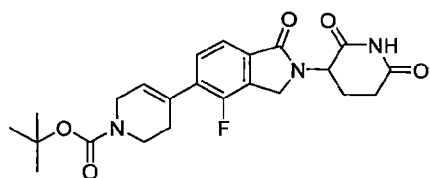
【0397】將 4-溴基-3-氟基-2-甲基苯甲酸甲酯(2.5 g、10 mmol)在二氯基乙烷(75mL)中的溶液在室溫加入過氧化苯甲醯(0.52 g、2 mmol)和 N-溴基琥珀醯亞胺(2.16 g、12 mmol)，將所得混合物在 90°C、氮氣氛圍下隔夜攪拌。冷卻該反應物至室溫，用水稀釋，並用二氯甲烷(3x50mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x10mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 5 : 1) 純化殘留物以獲得為灰白色固體的 4-溴基-2-(溴基甲基)-3-氟基苯甲酸甲酯(2 g、61%)。

步驟 2：3-(5-溴基-4-氟基-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮



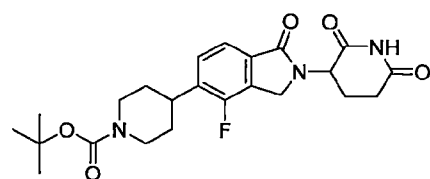
【0398】將 4-溴基-2-(溴基甲基)-3-氟基苯甲酸甲酯(1.5 g、4.6 mmol)和 3-胺基哌啶-2,6-二酮(1.77g、14 mmol)在乙腈(50mL)中的混合物在室溫加入 N,N-二異丙基乙胺(10mL、57 mmol)。將所得混合物在 80°C、氮氣氛圍下隔夜攪拌。將混合物冷卻至室溫，用水(20mL)稀釋並以乙酸乙酯(3x25mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x10mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯=1 : 1) 純化殘留物以獲得為淡黃色固體的 3-(5-溴基-4-氟基-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(1.23g、78%)。MS(ESI)：m/z 341.1 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 3：4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-氟基-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]-3,6-二氫基-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯



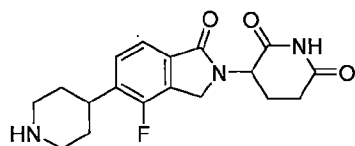
【0399】將 3-(5-溴基-4-氟基-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(450 mg、1.3 mmol)在水(3mL)和 1,4-二噁烷(12mL)中的混合物加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,6-二氫基-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(530 mg、1.7 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯基鈣(II)(72.9 mg、0.1 mmol)和氟化鈉(601 mg、4 mmol)。將所得混合物在 90°C、氮氣氛圍下攪拌 3 小時。冷卻該反應物至室溫，用水(20mL)稀釋，並以乙酸乙酯(3x25mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x10mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1) 純化殘留物以獲得為淡黃色固體的 4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-氟基-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]-3,6-二氫基-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(230 mg、39%)。MS(ESI) : m/z 443.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99(s, 1H), 7.65(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40(t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.02(s, 1H), 5.21(dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.54(d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.39(d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.10(d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.64(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.95 – 2.75(m, 2H), 2.53(s, 2H), 2.39(qd, J = 12.9, 5.0 Hz, 1H), 2.23(d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.26(s, 7H), 0.87(q, J = 7.0 Hz, 4H)。

步驟 4: 4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-氟基-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯



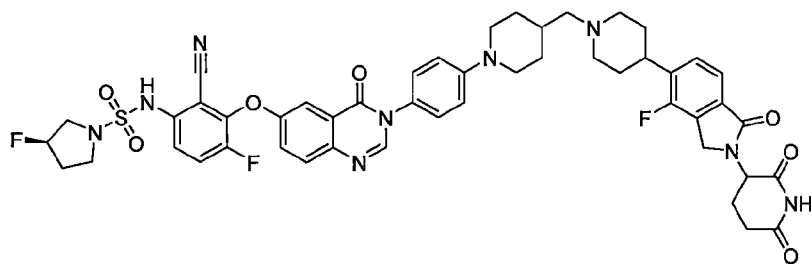
【0400】將 4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-氟基-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]-3,6-二氫基-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(200 mg、0.5 mmol) 在四氫呋喃(15mL) 中的溶液在室溫加入 10% 鈣碳(100 mg)。將所得混合物脫氣並用氫氣吹掃 3 次，然後在室溫、氫氣氛圍下攪拌 3 小時，將反應混合物以矽藻土墊過濾，用乙酸乙酯(3x50mL) 洗滌。將濾液濃縮以獲得為淡黃色固體的 4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-氟基-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(185 mg、92%)。MS(ESI)：m/z 445.4 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 5：3-[4-氟基-1-側氧基-5-(哌啶-4-基)-3H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮



【0401】將 4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-氟基-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(500 mg、1 mmol)和在 1,4-二噁烷(15mL)中的 4 M 鹽酸的溶液在室溫攪拌 3 小時。將該反應物濃縮以獲得為淡黃色固體的 3-[4-氟基-1-側氧基-5-(哌啶-4-基)-3H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(350 mg、90%)，其無需進一步純化即可用於下一步。MS(ESI)：m/z 345.3 [M+H]<sup>+</sup>。

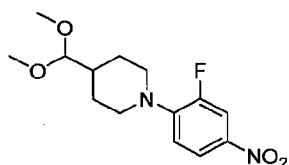
步驟 6：(3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{4-[4-({4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-氟基-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]哌啶-1-基}甲基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺



【0402】 將 3-[4-氟基-1-側氧基-5-(哌啶-4-基)-3H-異吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(136 mg、0.4 mmol)、(3R)-N-[2-氟基-4-氟基-3-({3-[4-(4-甲醯基哌啶-1-基)苯基]-4-側氧基喹啉-6-基}氧基)苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(250 mg、0.4 mmol)、二氯甲烷(15mL)和 N,N-二異丙基乙胺(3mL)的混合物在室溫氮氣氛圍下隔夜攪拌。在 1 分鐘內將三乙醯氧基硼氫化鈉(250.5 mg、1.2 mmol)加入至上述混合物。將該反應物在室溫攪拌 2 小時。將混合物用水(10mL)稀釋，用二氯甲烷(3x15mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x10mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型薄層層析法(二氯甲烷/甲醇 = 10 : 1)純化殘留物以獲得為灰白色固體的(3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{4-[4-({4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-氟基-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-1-基}甲基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(96.3 mg、23%)。MS(ESI) : m/z 964.3 [M+H]<sup>+</sup> ;  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.02(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.81(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.67(dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.61(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51(s, 2H), 7.39 – 7.33(d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.08(d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.35(s, 1H), 5.21(s, 1H), 4.57(d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.39(d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.92 – 3.80(m, 2H), 3.61(m, 1H), 3.25(d, 2H), 3.00 – 2.86(d, 2H), 2.80(t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.61(d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.55(s, 5H), 2.45(d, J = 13.0 Hz, 2H), 2.01 – 1.86(d, J = 12.9 Hz, 11H), 1.32(d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.24(s, 2H)。

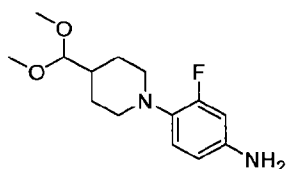
【0403】 實施例 80 : (3R)-N-(2-氟基-3-[[3-(4-{4-[(1-{4-[(3R\*)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-2-氟基苯基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基]氧基]-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺

【0404】 步驟 1 : 4-(二甲氧基甲基)-1-(2-氟基-4-硝基-苯基)哌啶



【0405】將 4-(二甲氧基甲基)哌啶(10 g、63 mmol)在二甲基亞砜(120mL)中的溶液加入 N,N-二異丙基乙胺(16.23 g、125 mmol)和 1,2-二氟基-4-硝基-苯(7.0 mL、63 mmol)。將該反應物在 110°C 攪拌 1 小時。將混合物用水(300mL)稀釋，並以乙酸乙酯(2x300mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(4x500mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。用石油醚/乙酸乙酯(63 mL、20 : 1)研磨粗製品以獲得為黃色固體的 4-(二甲氧基甲基)-1-(2-氟基-4-硝基-苯基)哌啶(15.8 g、84%)。MS(ESI) m/z : 299.2 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.03-7.93(m, 2H), 7.21-7.07(m, 1H), 4.10(d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.70(d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.27(s, 6H), 2.89(d, J = 2.0, 12.4 Hz, 2H), 1.88-1.68(m, 3H), 1.36(d, J = 4.0, 12.4 Hz, 2H)。

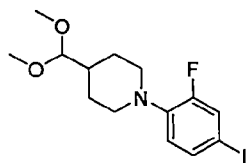
步驟 2 : 4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-3-氟基-苯胺



【0406】將 4-(二甲氧基甲基)-1-(2-氟基-4-硝基-苯基)哌啶(15.8 g、53 mmol)在乙醇(100mL)和水(100mL)中的溶液加入氯化銨(14.2 g、264 mmol)和鐵(14.8 g、264 mmol)。將混合物在 70°C 攪拌 2 小時，然後用水(500mL)稀釋，並以乙酸乙酯(2x600mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x800mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。用石油醚/乙酸乙酯(84 mL、20 : 1)研磨粗製品以獲得為黃色固體的 4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-3-氟基-苯胺(14 g、99%)。MS(ESI) m/z : 269.0 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.75(dd, J = 8.8, 10.0 Hz, 1H), 6.39-

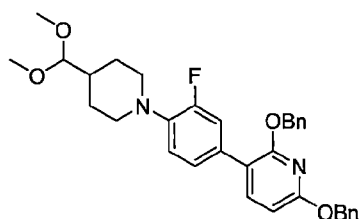
6.25(m, 2H), 4.93(s, 2H), 4.09(d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.27(s, 6H), 3.13-3.04(m, 2H), 2.49-2.42(m, 2H), 1.71-1.54(m, 3H), 1.41-1.26(m, 2H)。

步驟 3：4-(二甲氧基甲基)-1-(2-氟基-4-碘基-苯基)哌啶



【0407】將 4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-3-氟基-苯胺(12 g、45 mmol) 和對甲苯磺酸(25.5 g、134 mmol)在乙腈(120mL)中的溶液在 0°C 滴加在水(30mL)中的亞硝酸鈉(6.17 g、89 mmol)和碘化鉀(18.6 g、112 mmol)。將混合物在 40°C 攪拌 1 小時。將該反應物倒入水(500mL)中，並以乙酸乙酯(3x400mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水(3x800mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-20% 乙酸乙酯/ 石油醚) 純化殘留物以獲得為黃色固體的 4-(二甲氧基甲基)-1-(2-氟基-4-碘基-苯基)哌啶(9 g、53%)。MS(ESI)  $m/z$  : 380.0 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.47(dd,  $J = 2.0, 12.0$  Hz, 1H), 7.41(dd,  $J = 1.6, 8.4$  Hz, 1H), 6.85-6.78(m, 1H), 4.10(d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.41-3.29(m, 4H), 3.27(s, 6H), 1.74-1.63(m, 3H), 1.42-1.30(m, 2H)。

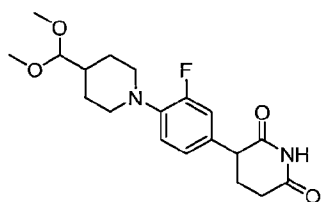
步驟 4：2,6-二苄基氧基-3-[4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-3-氟基-苯基]吡啶



【0408】將 4-(二甲氧基甲基)-1-(2-氟基-4-碘基-苯基)哌啶(7.8 g、21 mmol) 和 2,6-二苄基氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶(8.58 g、21 mmol) 在 1,4-二噁烷(80mL)和水(16mL)中的溶液在氮氣氛圍下加入碳酸鈉(6.54

g、62 mmol)和[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯基鈾(II)(1.51 g、2.1 mmol)。將混合物在 90°C 攪拌 3 小時。將反應物用水(200mL)稀釋並以乙酸乙酯(3x200mL)萃取。將合併的有機層用鹽水 (3x600mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-10% 乙酸乙酯/石油醚) 純化殘留物以獲得為黃色固體的 2,6-二苄基氧基-3-[4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-3-氟基-苯基]吡啶(9.3 g、83%)。MS(ESI) m/z : 543.4 [M+H]<sup>+</sup> ; 1H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.74(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.26(m, 12H), 7.01(t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.52(d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.40(s, 2H), 5.36(s, 2H), 4.10(d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.37(d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.27(s, 6H), 2.67-2.56(m, 2H), 1.76-1.63(m, 3H), 1.44-1.30(m, 2H)。

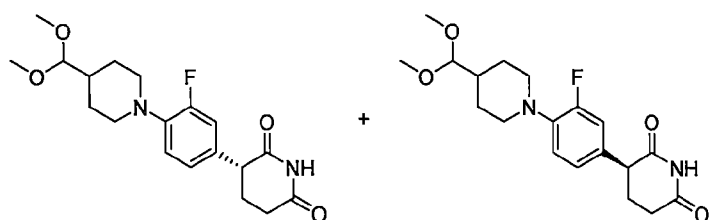
步驟 5 : 3-[4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-3-氟基-苯基]哌啶-2,6-二酮



【0409】將 2,6-二苄基氧基-3-[4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-3-氟基-苯基]吡啶(8.3 g、15 mmol)在 2,2,2-三氟基乙醇(150mL)中的溶液在氬氣下加入 10% 鈾碳(0.8 g)。將懸浮液脫氣並用氬氣吹掃 3 次。將混合物在氬氣(50 psi)、30°C 下攪拌 12 小時，然後以矽藻土墊過濾，並濃縮。用石油醚/乙酸乙酯(50 mL、1 : 1) 研磨粗製品以獲得為白色固體的 3-[4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-3-氟基-苯基]哌啶-2,6-二酮(5.2 g、93%)。MS(ESI) m/z : 365.2 [M+H]<sup>+</sup> ; 1H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.81(s, 1H), 7.02(d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.98(d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.96-6.93(m, 1H), 4.11(d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.79(dd, J = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.27(s, 6H), 2.71-2.54(m, 5H), 2.18(dd, J = 4.4, 12.4 Hz, 1H), 2.04-1.94(m, 1H), 1.77-1.61(m, 4H), 1.45-1.32(m, 2H)。

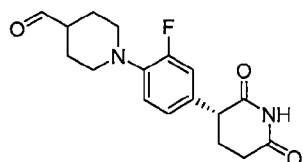


步驟 6: (3R)-3-[4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-3-氟基-苯基]哌啶-2,6-二酮和  
(3S)-3-[4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-3-氟基-苯基]哌啶-2,6-二酮



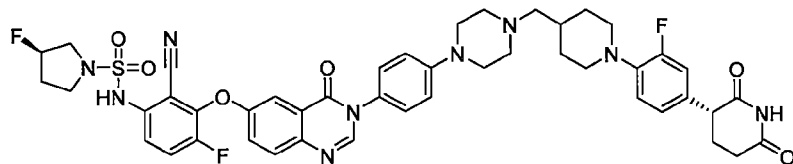
【0410】藉由製備型超臨界流體層析法(流動相：二氧化碳：異丙醇；50%  
B 等度洗脫)純化 3-[4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-3-氟基-苯基]哌啶-2,6-二酮  
(4.5 g)。峰 1 作為白色固體(3R)-3-[4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-3-氟基-苯基]  
哌啶-2,6-二酮(2.2 g、98%)分離。MS(ESI) m/z：365.2 [M+H]<sup>+</sup>。峰 2 作為白色固  
體(3S)-3-[4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-3-氟基-苯基]哌啶-2,6-二酮(2.2 g、98%)  
分離。MS(ESI) m/z：365.2 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 7：1-[4-[(3R)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-2-氟基-苯基]哌啶-4-甲醛



【0411】將(3R)-3-[4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-3-氟基-苯基]哌啶-2,6-  
二酮(2 g、5 mmol)在丙酮(20mL)和水(2mL)中的溶液加入對甲苯磺酸(189 mg、1.1  
mmol)。將混合物在 70 °C 攪拌 3 小時，然後濃縮以獲得為黃色固體的 1-[4-[(3R)-  
2,6-二側氧基-3-哌啶基]-2-氟基-苯基]哌啶-4-甲醛(1.7 g、97%)，其無需進一步純  
化即可用於下一步。MS(ESI) m/z：319.1 [M+H]<sup>+</sup>。

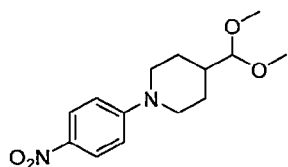
步驟 8：(3R)-N-[2-氟基-3-[3-[4-[4-[[1-[4-[(3R)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-2-氟  
基-苯基]-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯  
基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺



【0412】 將(3R)-N-[2-氟基-4-氟基-3-[4-側氧基-3-(4-吡啶-1-基苯基)喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺(2.5 g、4 mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液加入在二甲基亞砷(20mL)和醋酸(494 mg、8 mmol)中的 1-[4-[(3R)-2,6-二側氧基-3-吡啶基]-2-氟基-苯基]吡啶-4-甲醛(1.7 g、5 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 15 分鐘。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉(1.74 g、8 mmol)，並將混合物在 25°C 攪拌 30 分鐘。將反應物用水(100mL)稀釋並用四氫呋喃(2x60mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x200mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮。藉由製備型高性能液體層析法(流動相：0.2% 甲酸在水：乙腈；梯度：30%-60% B 歷時 20 分鐘)純化殘留物。藉由製備型超臨界流體層析法(流動相：二氧化碳：乙腈/異丙醇(0.1% 氨)；B%：57.5% 等度洗脫)進一步純化粗製品以獲得為白色固體的(3R)-N-[2-氟基-3-[3-[4-[4-[[1-[4-[(3R)-2,6-二側氧基-3-吡啶基]-2-氟基-苯基]-4-吡啶基]甲基]吡啶-1-基]苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺(1.85 g、64%)。MS(ESI) m/z：910.5 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.83(s, 1H), 10.30-9.74(m, 1H), 8.25(s, 1H), 7.82(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.74-7.62(m, 2H), 7.46-7.39(m, 2H), 7.36(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09(d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.05-6.98(m, 2H), 6.97-6.93(m, 1H), 5.41-5.19(m, 1H), 3.80(dd, J = 4.8, 11.8 Hz, 1H), 3.50-3.40(m, 2H), 3.36(s, 4H), 3.31-3.30(m, 2H), 3.29-3.22(m, 2H), 3.06-2.74(m, 4H), 2.73-2.60(m, 5H), 2.47-2.44(m, 1H), 2.27-2.17(m, 1H), 2.16-2.09(m, 1H), 2.07-1.95(m, 2H), 1.90-1.76(m, 3H), 1.42-1.27(m, 2H)。

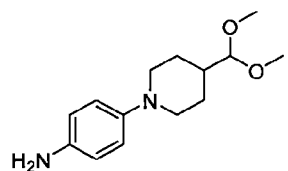
【0413】 實施例 81：(3R)-N-(2-氟基-3-([3-(4-{4-[(4-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吡啶-5-基]哌啶-1-基)甲基]哌啶-1-基)苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺

【0414】 步驟 1：4-(二甲氧基甲基)-1-(4-硝基苯基)哌啶



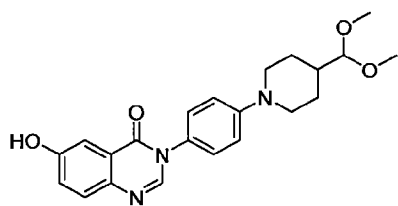
【0415】 將 1-氟基-4-硝基苯(11.3 mL、106 mmol)和 4-(二甲氧基甲基)哌啶(17.8 g、112 mmol)在二甲基亞砜(150mL)中的溶液加入 N-乙基-N,N-二異丙基胺(74.1 mL、425 mmol)。將該反應在 90°C 攪拌 3 小時。將混合物過濾，用乙腈(50mL)洗滌濾餅，並在真空下乾燥以獲得為黃色固體的 4-(二甲氧基甲基)-1-(4-硝基苯基)哌啶(29 g、95%)，其無需進一步純化即可用於下一步。MS(ESI) m/z：281.0 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 2：4-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)苯胺



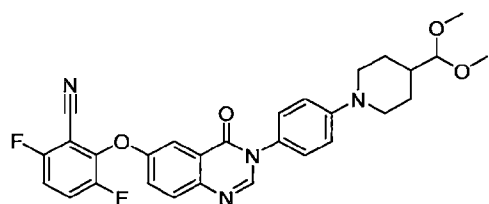
【0416】 將 4-(二甲氧基甲基)-1-(4-硝基苯基)哌啶(29.0 g、103 mmol) 在乙醇(300mL)和水(60mL)中的溶液加入鐵(28.9 g、517 mmol)和氯化銨(16.6 g、310 mmol)。將該反應物在 75 °C 攪拌 3 小時。將混合物用鹽水(50mL)稀釋並以乙酸乙酯萃取(3x50mL)。將合併的有機層用鹽水(3x50mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮。藉由管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 100：1 至 1：1)純化殘留物以獲得為棕色固體的 4-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)苯胺(21 g、77%)。MS(ESI) m/z：251.1 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 3：3-(4-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)苯基)-6-羥基喹啉-4(3H)-酮



【0417】 將 2-胺基-5-羥基苯甲酸甲酯(3.67 g、22 mmol)和 4-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)苯胺(5.5 g、22 mmol) 在甲苯(10mL)和甲醇(2mL)中的溶液加入三甲氧基甲烷(3.6 mL、33 mmol)和醋酸(1.3 mL、22 mmol)。將混合物在 70 °C 攪拌 6 小時，然後冷卻至室溫。將混合物懸浮在三級丁基甲基醚(35mL)，過濾，並用三級丁基甲基醚(35mL) 洗滌以獲得為棕色固體的 3-(4-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)苯基)-6-羥基喹啉-4(3H)-酮(7.7 g、87%)。MS(ESI) m/z：396.3 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.14(s, 1 H), 8.09(s, 1 H), 7.59(d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.47(d, J=2.8 Hz, 1 H), 7.24-7.34(m, 3 H), 7.03(d, J=8.8 Hz, 2 H), 4.10(d, J=6.8 Hz, 1 H), 3.80(d, J=12.4 Hz, 2 H), 3.28(s, 6 H), 2.64-2.79(m, 2 H), 1.72(d, J=12.0 Hz, 3 H), 1.25-1.42(m, 2 H)。

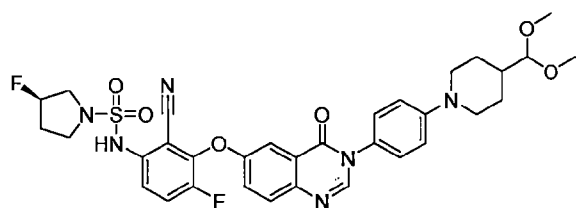
步驟 4：2-((3-(4-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基)-3,6-二氟基苯甲腈



【0418】 將 3-(4-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)苯基)-6-羥基喹啉-4(3H)-酮(7.7 g、19 mmol)和 2,3,6-三氟基苯甲腈(3.98 g、25 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(80mL) 中的溶液加入碳酸銨(8.25 g、25 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 5 小時，然後用鹽水(80mL) 稀釋並用四氫呋喃(3x80mL)和乙酸乙酯(3x80mL) 萃取。將合

併的有機層用鹽水(3x50mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮。用石油醚/乙酸乙酯(3：1)研磨粗製品以獲得為黃色固體的 2-((3-(4-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基)-3,6-二氟基苯甲腈(14.4 g、粗製品)。MS(ESI) m/z：533.3 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.28(s, 1 H), 7.98(td, J=10.8, 5.2 Hz, 1 H), 7.80-7.86(m, 1 H), 7.73-7.79(m, 1 H), 7.53-7.66(m, 2 H), 7.31(d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.04(d, J=9.2 Hz, 2 H), 4.04-4.16(m, 1 H), 3.82(d, J=12.4 Hz, 2 H), 3.29(s, 6 H), 2.67-2.77(m, 2 H), 1.69-1.85(m, 3 H), 1.27-1.43(m, 2 H)。

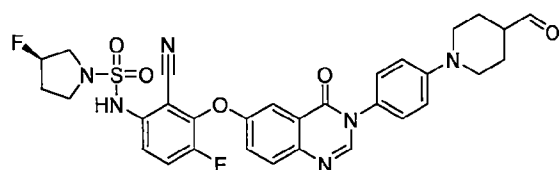
步驟 5：(R)-N-(2-氟基-3-((3-(4-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺



【0419】將 2-((3-(4-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基)-3,6-二氟基苯甲腈(10.4 g、19 mmol)和(3R)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(5.91 g、35 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(100mL)中的溶液加入碳酸鈉(19.1 g、59 mmol)。將混合物在 80°C 攪拌 5 小時，然後用水(100mL)稀釋，用四氫呋喃(3x100mL)和乙酸乙酯(3x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x80mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮。藉由製備型高性能液體層析法(流動相：[0.2% 甲酸水-乙腈溶液]；B%：46%-76%，20 分鐘)純化殘留物以獲得為黃色固體的(R)-N-(2-氟基-3-((3-(4-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(7.8 g、57%)。MS(ESI) m/z：681.3 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.12-10.47(m, 1 H), 8.26(s, 1 H),

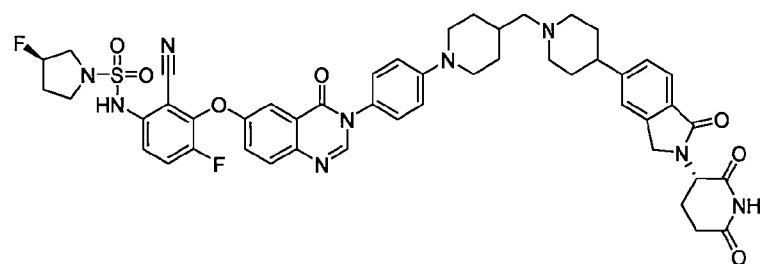
8.13(s, 1 H), 7.95(s, 1 H), 7.79-7.89(m, 2 H), 7.71(dd, J=8.8, 3.2 Hz, 1 H), 7.52(dd, J=9.2, 4.0 Hz, 1 H), 7.42(d, J=3.2 Hz, 1 H), 7.29(d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.03(d, J=9.2 Hz, 2 H), 5.21-5.43(m, 1 H), 4.09(d, J=6.8 Hz, 1 H), 3.80(d, J=12.4 Hz, 2 H), 3.52(s, 1 H), 3.41-3.49(m, 2 H), 3.27(s, 6 H), 2.65-2.72(m, 2 H), 1.97-2.20(m, 2 H), 1.64-1.84(m, 3 H), 1.26-1.43(m, 2 H)。

步驟 6：(R)-N-(2-氟基-4-氟基-3-(3-(4-(4-甲醯基哌啶-1-基)苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基)苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺



【0420】將(R)-N-(2-氟基-3-((3-(4-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(3 g、4 mmol)在丙酮(30mL)和水(3mL)中的溶液加入對甲苯磺酸(303 mg、1.8 mmol)。將混合物在 70°C 攪拌 3 小時，然後濃縮以獲得為黃色固體的(R)-N-(2-氟基-4-氟基-3-((3-(4-(4-甲醯基哌啶-1-基)苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基)苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(2.8 g、粗製品)。MS(ESI) m/z：635.2 [M+H]<sup>+</sup>。

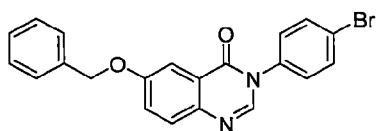
步驟 7：(R)-N-(2-氟基-3-((3-(4-(4-((4-(2-((S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異二氫吡咯-5-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺



【0421】 將(R)-3-((R)-1-側氧基-5-(哌啶-4-基)-2,3-二氫基-1H-茛-2-基)哌啶-2,6-二酮(2.47 g、4.4 mmol)在二氯甲烷(30mL)和異丙醇(30mL)中的溶液加入醋酸鈉(253 mg、3 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 10 分鐘，然後加入(R)-N-(2-氰基-4-氟基-3-((3-(4-(4-甲醯基哌啶-1-基)苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基)苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺(2.8 g、4.4 mmol)，將混合物在 25°C 攪拌 10 分鐘。然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉(1.87 g、8.8 mmol)，將混合物在 25°C 攪拌 40 分鐘。將反應物用鹽水(80mL)和碳酸氫鈉(80mL) 稀釋，用四氫呋喃(3x100mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水(3x80mL) 洗滌，用硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮。藉由製備型高性能液體層析法(流動相：0.2% 甲酸在水中：乙腈；梯度：20%-50% B，歷時 14 分鐘) 純化殘留物。藉由超臨界流體層析法(流動相：二氧化碳：乙腈/異丙醇(0.1% 氨溶液)；B%：70%)進一步純化粗製品以獲得為灰白色固體的(R)-N-(2-氰基-3-((3-(4-(4-((4-(2-((S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異二氫吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺(1.28 g、30%)。MS(ESI) m/z：946.3 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.99(s, 1 H), 9.05-9.67(m, 1 H), 8.23(s, 1 H), 7.80(d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.64-7.73(m, 2 H), 7.50(s, 2 H), 7.38-7.44(m, 2 H), 7.29-7.37(m, 3 H), 7.07(d, J=9.2 Hz, 2 H), 5.17-5.39(m, 1 H), 5.11(dd, J=13.2, 5.6 Hz, 1 H), 4.39-4.51(m, 1 H), 4.26-4.37(m, 1 H), 3.85(d, J=12.0 Hz, 2 H), 3.41(dd, J=12.4, 3.8 Hz, 3 H), 3.28(s, 2 H), 3.13-3.23(m, 1 H), 2.85-3.09(m, 4 H), 2.80(br t, J=12.0 Hz, 3 H), 2.53-2.69(m, 2 H), 2.30-2.47(m, 1 H), 2.08-2.18(m, 1 H), 1.91-2.05(m, 7 H), 1.87(d, J=12.4 Hz, 2 H), 1.26-1.40(m, 2 H)。

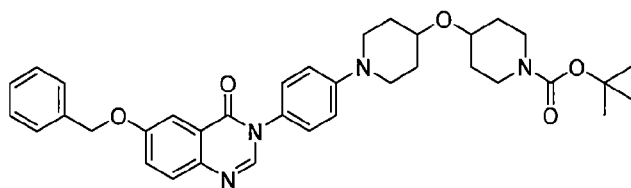
【0422】 實施例 82：(3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{4-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺

【0423】 步驟 1：6-(苄基氧基)-3-(4-溴基苯基)喹啉-4-酮



【0424】 將 3-(4-溴基苯基)-6-羥基喹啉-4-酮(8.3 g、26 mmol)和溴化苄(5.37 g、31 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(100mL)中的攪拌溶液在室溫分批加入碳酸銨(17.91 g、55 mmol)。將所得混合物在室溫攪拌 2 小時，然後懸浮在水(100mL)中。藉由過濾收集沉澱物並用水(2x100mL)洗滌。藉由用乙酸乙酯(20mL)和石油醚(20mL)研磨來純化粗製品以獲得為白色固體的 6-(苄基氧基)-3-(4-溴基苯基)喹啉-4-酮(10 g、94%)。MS(ESI)：m/z 409.05 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 2：4-[(1-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-4-基)氧基]哌啶-1-羧酸三級丁酯

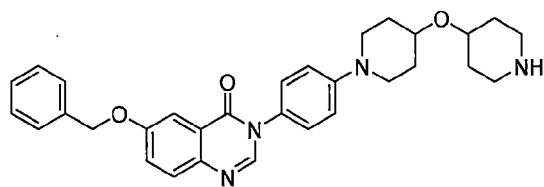


【0425】 將 6-(苄基氧基)-3-(4-溴基苯基)喹啉-4-酮(700 mg、1.7 mmol)和 4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(587 mg、2 mmol)在 1,4-二噁烷(20mL)中的攪拌混合物在室溫分批加入碳酸銨(1.68 g、5 mmol)和(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]甲磺酸鈣(II)(144 mg、0.2 mmol)。將所得混合物在 90°C 隔夜攪拌，然後冷卻至室溫。將混合物用水(10mL)稀釋，



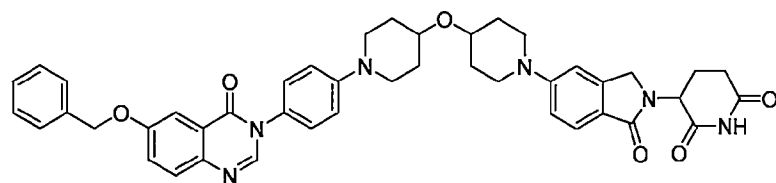
用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x20mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1) 純化殘留物以獲得為白色固體的 4-[(1-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-4-基)氧基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(980 mg、93%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.73 – 7.62(m, 1H), 7.59 – 7.45(m, 2H), 7.51 – 7.31(m, 3H), 7.34 – 7.24(m, 5H), 7.09 – 7.00(m, 2H), 5.26(s, 2H), 3.67(t, J = 4.3 Hz, 6H), 3.34(s, 4H), 3.05 – 2.91(m, 4H), 1.90(d, J = 11.7 Hz, 4H), 1.77(d, J = 11.5Hz, 2H), 1.40(s, 9H) ; MS(ESI) : m/z 611.45 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 3 : 6-(苄基氧基)-3-{4-[4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-基]苯基}喹啉-4-酮



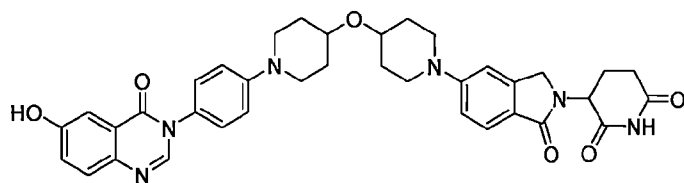
【0426】 將 4-[(1-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-4-基)氧基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(980 mg、1.6 mmol)和 4 M 氯化氫在 1,4-二噁烷(20mL)中的溶液在室溫攪拌 2 小時，然後濃縮。將殘留物用乙酸乙酯(10mL) 研磨，過濾以獲得為白色固體的 6-(苄基氧基)-3-{4-[4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-基]苯基}喹啉-4-酮鹽酸鹽(800 mg、91%)。MS(ESI) : m/z 511.40 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 4 : 3-(5-{4-[(1-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-4-基)氧基]哌啶-1-基}-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮



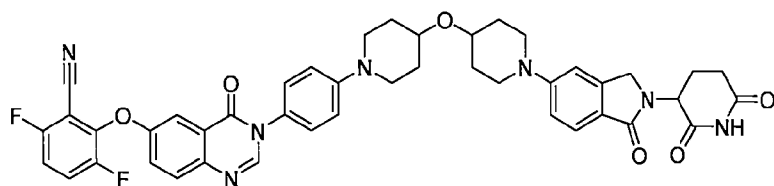
【0427】將 6-(苄基氧基)-3-{4-[4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-基]苯基}喹啉-4-酮鹽酸鹽(700 mg、1.3 mmol)和 3-(5-溴基-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(496 mg、1.5 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺(15mL)中的攪拌混合物在室溫加入碳酸銫(1.67 g、5 mmol)和二氯基[1,3-雙(2,6-二-3-戊基苯基)亞咪唑-2-基](3-氯基吡啶基)鈹(II)(53.8 mg、0.06 mmol)。將所得混合物在 90 °C 攪拌 5 小時，然後冷卻至室溫。將混合物用水(10mL)稀釋，用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。將合併的有機層用水(2x20mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯=1:1) 純化殘留物以獲得為灰白色固體的 3-(5-{4-[(1-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-4-基)氧基]哌啶-1-基}-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(900 mg、93%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.96 (s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.73 – 7.64(m, 2H), 7.56-7.55(m, 4H), 7.54 – 7.47(m, 2H), 7.42-7.41(m, 3H), 7.11 – 7.04(m, 4H), 5.77(s, 3H), 5.27(s, 2H), 5.05-4.98(m, 1H), 4.33(d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.21(d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.04(q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.69(q, J = 15.1, 12.2 Hz, 6H), 3.61(s, 4H), 3.10(t, J = 10.5Hz, 1H), 3.04(s, 2H), 3.01(d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.91-2.86(m, 1H), 2.63 – 2.54(m, 2H), 2.00(s, 1H), 1.96 – 1.91(m, 2H), 1.59 – 1.47(m, 4H), 1.24(s, 1H), 1.22(s, 1H), 1.18(t, J=7.1 Hz, 1H) ; MS(ESI) : m/z 753.35 [M+H]<sup>+</sup>。

步驟 5: 3-{5-[4-({1-[4-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)苯基]哌啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮



【0428】將 3-(5-{4-[(1-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-4-基)氧基]哌啶-1-基}-1-側氧基-3H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮(600 mg、0.8 mmol) 在四氫呋喃(50mL)和 N,N-二甲基甲醯胺(10mL)中的溶液加入 10% 鈣碳(300 mg)。將混合物脫氣並用氫氣吹掃 3 次，然後在氫氣氛圍下於室溫攪拌 2 小時。將混合物以矽藻土墊過濾，在減壓下濃縮以獲得為灰白色固體的 3-{5-[4-({1-[4-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)苯基]哌啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]-1-側氧基-3H-異吡啶-2-基}哌啶-2,6-二酮(400 mg、76%)。MS(ESI)：m/z 663.45 [M-56+H]<sup>+</sup>。

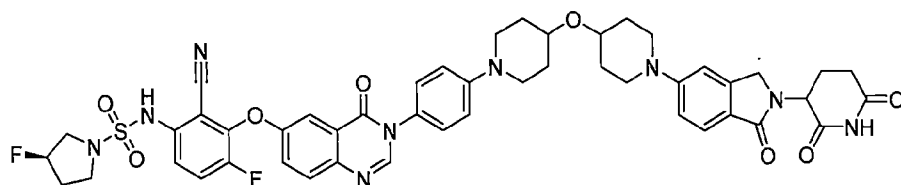
步驟 6：2-[(3-{4-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-3,6-二氟基苯甲腈



【0429】將 3-{5-[4-({1-[4-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)苯基]哌啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]-1-側氧基-3H-異吡啶-2-基}哌啶-2,6-二酮(500 mg、0.8 mmol)和 2,3,6-三氟基苯甲腈(178 mg、1.1 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(15mL)中的攪拌溶液在室溫加入碳酸鈉(614 mg、1.9 mmol)。將所得混合物在 90°C、氫氣氛圍下隔夜攪拌。冷卻該反應物至室溫，用水(20mL)稀釋並以乙酸乙酯(3x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x100mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1) 純化殘留物以獲得為灰白色固體的 2-[(3-{4-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-3,6-二氟基苯甲腈

基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-3,6-二氟基苯甲腈(510 mg、85%)。MS(ESI)：m/z 800.55 [M+H]<sup>+</sup>。

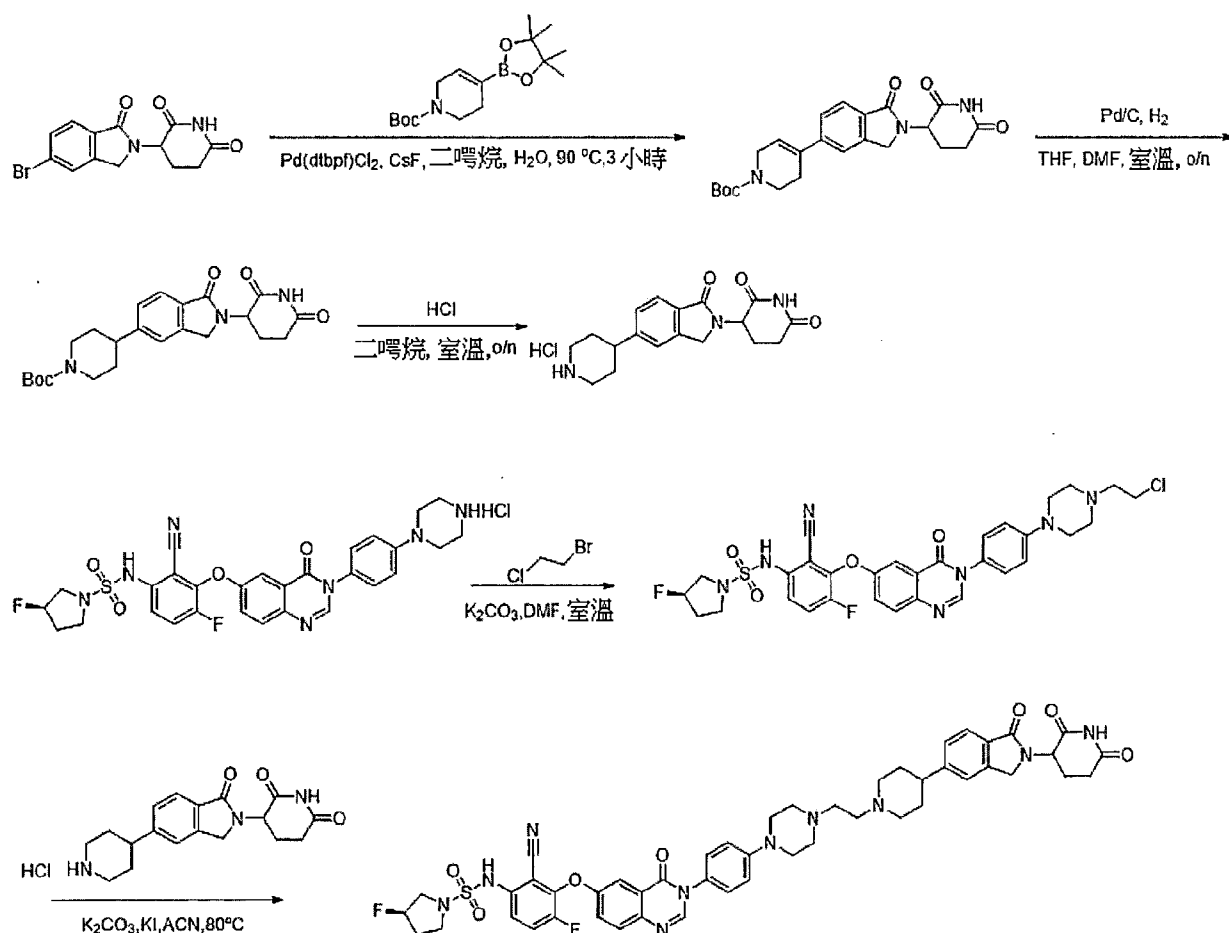
步驟 7：(3R)-N-{2-氰基-3-[(3-{4-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺



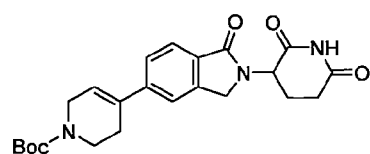
【0430】將(3R)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(101 mg、0.6 mmol)在N,N-二甲基甲醯胺(10mL)中的攪拌溶液加入碳酸銨(326 mg、1 mmol)。將所得混合物在50°C、氮氣氛圍下攪拌0.5小時。然後將2-[(3-{4-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-3,6-二氟基苯甲腈(320 mg、0.4 mmol)分批加入至上述混合物，將反應物在90°C攪拌3小時，然後冷卻至室溫。將混合物用水(80mL)稀釋並以乙酸乙酯(2x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x10mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型薄層層析法(二氯甲烷/甲醇=10：1)純化殘留物以獲得為白色固體的(3R)-N-{2-氰基-3-[(3-{4-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(53.4 mg、14%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.96(s, 1H), 10.36(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.93–7.79(m, 2H), 7.72-7.62(m, 1H), 7.58–7.39(m, 2H), 7.31(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11–6.99(m, 6H), 5.41-5.15(d, J = 78 Hz, 1H), 5.05-5.01(m, 2H), 4.28–4.14(m, 2H), 3.75–3.66(m, 6H), 3.64(t, J = 11.2

Hz, 1H), 3.55(s, 2H), 3.53 – 3.40(m, 5H), 2.59(d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.46 – 2.29(m, 3H), 1.92(d, J = 12.5 Hz, 5H), 1.59 – 1.50(m, 5H), 1.24(s, 2H) ; MS(ESI) : m/z 948.62 [M+H]<sup>+</sup> .

**【0431】 實施例 176 : (3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{4-[4-(2-{4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基]哌啶-1-基]乙基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺之示例性合成**

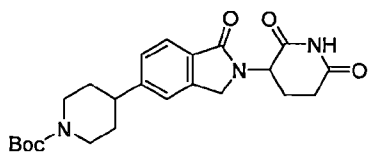


**【0432】 步驟 1 : 4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]-3,6-二氫基-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯**



【0433】將 3-(5-溴基-1-側氧基-3H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮(1.0 g、3 mmol)和三級丁基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2- 二氧雜硼烷-2-基)-3,6-二氫基-2H-吡啶-1-羧酸酯(0.96 g、3 mmol) 在 1,4-二噁烷(10mL)和水(2mL)中的溶液加入氟化鈰(1.4 g、9 mmol)和[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯基鈮(II)(0.23 g、0.3 mmol)。將混合物在 90°C、氬氣氛圍下攪拌 3 小時，然後在減壓下濃縮。藉由製備薄層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1) 純化殘留物以獲得為白色固體的 4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]-3,6-二氫基- 2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(1.0 g、76%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34(s, 1H), 7.86(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 6.15(s, 1H), 5.34-5.21(m, 1H), 4.51(d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.40-4.28(m, 1H), 4.15-4.10(m, 2H), 3.78-3.55(m, 2H), 2.98-2.79(m, 2H), 2.71-2.49(m, 2H), 2.48-2.31(m, 1H), 2.29-2.19(m, 1H), 1.65-1.41(m, 10H), 1.27(s, 2H), 0.95-0.79(m, 1H) ; MS(ESI) : m/z 426.20 [M+H]<sup>+</sup>。

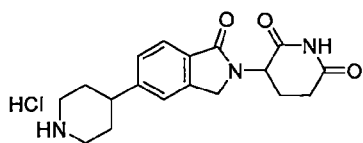
【0434】 步驟 2 : 4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0435】將 4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]-3,6-二氫基-2H-吡啶-1-羧酸三級丁酯(5.0 g、12 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(100mL)和四氫呋喃(200mL)中的溶液加入 10%鈰碳(2 g)。將混合物脫氣並用氬氣吹掃三次，然後在室溫氬氣氛圍下攪拌 12 小時。將混合物以矽藻土墊過濾，並在減壓下濃縮以獲得為白色固體的 4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(4.0 g、80%)。MS(ESI) : m/z 426.25 [M+H]<sup>+</sup>。

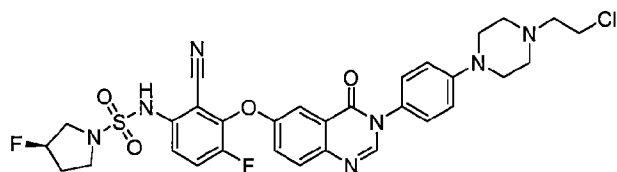
【0436】 步驟 3：3-[1-側氧基-5-(哌啶-4-基)-3H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮

鹽酸鹽



【0437】 將 4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(4.7 g、11 mmol)和在 1,4-二噁烷中的 4 M 鹽酸(80mL)的溶液在室溫攪拌 12 小時，然後濃縮。將殘留物用石油醚(20mL)研磨，並用石油醚(20mL)洗滌以獲得為白色固體的 3-[1-側氧基-5-(哌啶-4-基)-3H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(3.8 g、95%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：δ 11.01(s, 1H), 9.15-8.75(m, 2H), 7.71(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.41-7.31(m, 1H), 5.21-5.01(m, 1H), 4.45(d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.32(d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.71-3.61(m, 1H), 3.56-3.49(m, 2H), 3.37(d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.11-2.88(m, 4H), 2.60(d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.48-2.31(m, 1H), 2.04-1.83(m, 5H)；MS(ESI)：m/z 328.15 [M+H]<sup>+</sup>。

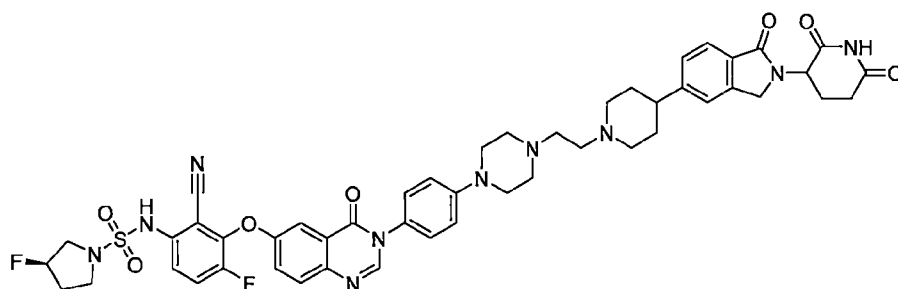
【0438】 步驟 4：(3R)-N-{{3-[[4-(4-(2-氯基乙基)哌啶-1-基)苯基]-4-側氧基喹啉-6-基]氧基]-2-氰基-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺



【0439】 將(3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-({4-側氧基-3-[4-(哌啶-1-基)苯基]喹啉-6-基}氧基)苯基]-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺鹽酸鹽(1 g、1 mmol)在 N,N-二異丙基乙胺(2mL)和二甲基亞砷(15mL)中的攪拌溶液加入 1-溴基-2-氯基乙烷(6.68 g、46 mmol)，將所得混合物在 50°C 攪拌 2 小時。將反應物用水(10mL)稀釋並以乙酸

乙酯(2x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水 (2x20mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇 = 10 : 1)純化殘留物以獲得為白色固體的(3R)-N-{3-[(3-{4-[4-(2-氯基乙基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-2-氰基-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(280 mg、27%)。  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.28(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.87-7.78(m, 2H), 7.71-7.62(m, 1H), 7.51-7.45(m, 1H), 7.42(d, J=3.1 Hz, 1H), 7.38-7.29(m, 2H), 7.11-7.04(m, 2H), 5.41-5.35(d, J=20 Hz, 1H), 3.79(t, J=6.7 Hz, 2H), 3.51(d, J=2.2 Hz, 1H), 3.48-3.39(m, 4H), 2.85(s, 3H), 2.75(s, 4H), 2.14(s, 1H), 2.13-1.97(m, 2H); MS(ESI): m/z 669.17 [M+H] $^+$ 。

【0440】 步驟 5 : (3R)-N-{2-氰基-3-[(3-{4-[4-(2-{4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-1-基}乙基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺

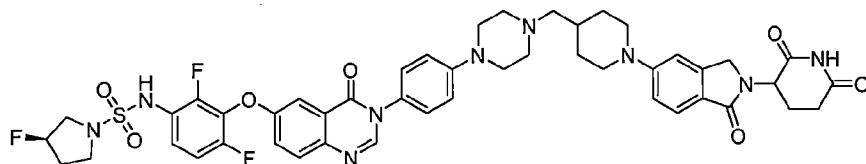


【0441】 將(3R)-N-{3-[(3-{4-[4-(2-氯基乙基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-2-氰基-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(160 mg、0.2 mmol)和 3-[1-側氧基-5-(哌啶-4-基)-3H-異吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(104 mg、0.3 mmol)在二甲基亞砜(5mL)中的攪拌溶液在室溫滴加 N,N-二異丙基乙胺(1mL)，將所得混合物在 80°C 攪拌 5 小時。將反應物用水(20mL)稀釋並以乙酸乙酯(3x60mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水(20mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾



並濃縮。藉由製備型高效液相層析法(25%-55% 乙腈在水中(10 mmol/L 碳酸氫銨) 歷時 9 分鐘)純化產物以獲得為白色固體的(3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{4-[4-(2-{4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-1-基}乙基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺(71.6 mg、30%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.28(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.87-7.78(m, 1H), 7.71-6.2(m, 2H), 7.51-7.47(m, 1H), 7.42(d, J=3.1 Hz, 4H), 7.38-7.29(m, 2H), 7.11-7.04(m, 2H), 5.41-5.35(d, J=3.1, 24 Hz, 1H), 5.24(d, J=3.9 Hz, 1H), 3.79(t, J=6.7 Hz, 1H), 3.51(d, J=2.2 Hz, 10H), 3.48-3.39(m, 2H), 2.85(s, 4H), 2.75(s, 6H), 2.14(s, 3H), 2.13-1.97(m, 7H), 0.96-0.87(m, 1H); MS(ESI): m/z 962.60 [M+H]<sup>+</sup>。

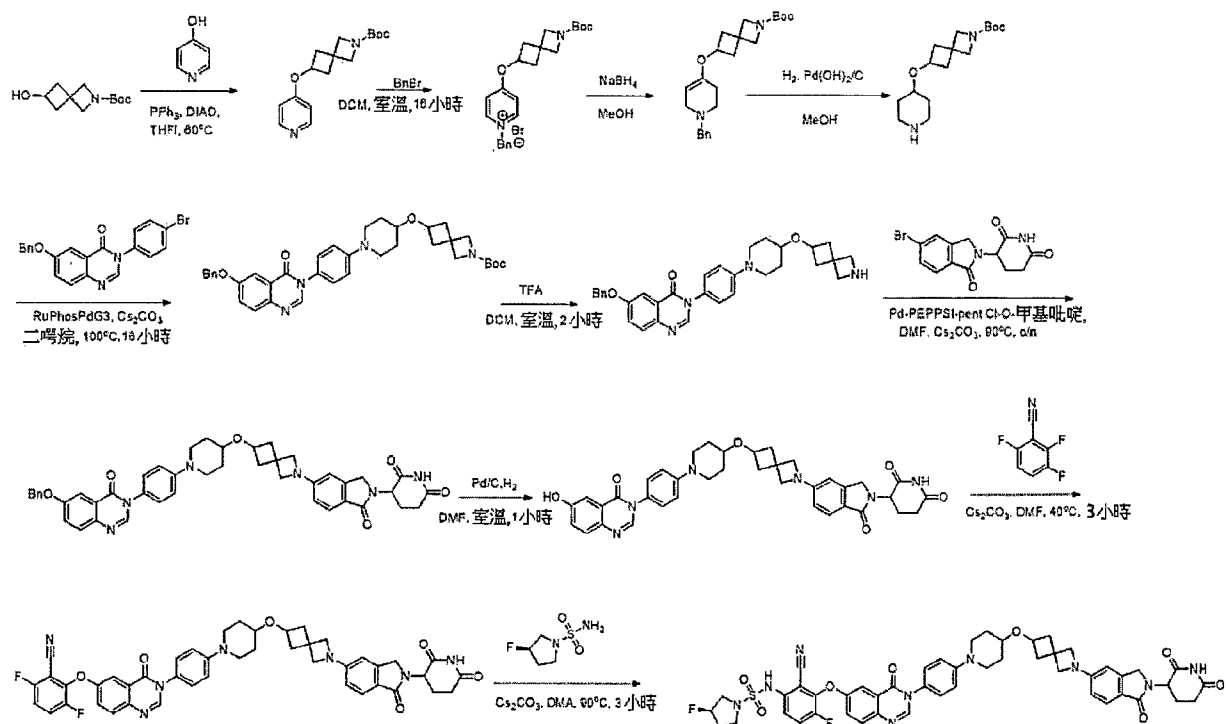
**【0442】 實施例 177: (3R)-N-{3-[(3-{4-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基]-2,4-二氟基苯基}-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺之示例性合成**



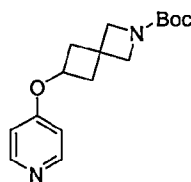
**【0443】** 將(3R)-N-[2,4-二氟基-3-({4-側氧基-3-[4-(哌啶-1-基)苯基]喹啉-6-基}氧基)苯基]-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺鹽酸鹽(120 mg、0.2 mmol)在二氯甲烷(40mL) 中的攪拌溶液在室溫分批加入 1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-4-甲醛(66.9 mg、0.2 mmol)，然後加入 N,N-二異丙基乙胺(1mL)。將混合物在室溫攪拌 1 小時，然後分批加入三乙醯氧基硼氫化鈉(119.8 mg、0.6 mmol)。將所得混合物在室溫攪拌 1 小時。將反應物用水(50mL)稀釋並用二氯甲烷(2x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x20mL)洗滌，以無水硫酸

鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由製備薄層層析法(二氯甲烷/甲醇 = 10 : 1)純化殘留物以獲得為白色固體的(3R)-N-{3-[(3-{4-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-2,4-二氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(107.1 mg, 60%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.93(s, 1H), 9.90(s, 1H), 8.25(s, 2H), 7.81(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.55-7.27(m, 6H), 7.10-7.00(m, 4H), 5.36-5.18(d, J=54 Hz, 1H), 5.04(s, 1H), 4.32(d, J=16.9 Hz, 2H), 3.89(d, J=12.5 Hz, 2H), 3.47(d, J=2.1 Hz, 3H), 3.44-3.32(m, 5H), 3.31-3.22(m, 3H), 2.89(s, 5H), 2.61(s, 1H), 2.24(s, 1H), 2.14-2.01(m, 2H), 2.00-1.91(m, 2H), 1.82(d, J=11.8 Hz, 3H), 1.21(d, J=13.0 Hz, 2H); MS(ESI): m/z 940.50 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0444】 實施例 178 : (3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{4-[4-({2-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基}氧基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺之示例性合成**

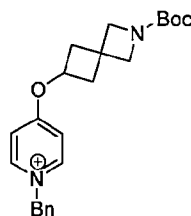


【0445】 步驟 1：6-(吡啶-4-基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基-羧酸三級丁酯



【0446】 將三苯基膦(8.85 g、34 mmol)在四氫呋喃(200.00mL)中的攪拌混合物加入偶氮二羧酸二乙酯(5.88 g、34 mmol)、4-羥基吡啶(2.14 g、22 mmol)和 6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯(4.80 g、22 mmol)。將所得的溶液在 60 °C攪拌 16 小時，然後用水(200mL)稀釋並以乙酸乙酯(3x120mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x60mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱(乙酸乙酯/石油醚 = 7/3)純化殘留物以獲得為淡黃色油的 6-(吡啶-4-基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯(6.53 g、粗製品)。MS(ESI)：m/z 291.20 [M+H]<sup>+</sup>。

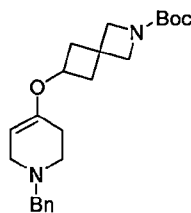
【0447】 步驟 2：1-苄基-4-[[2-(三級丁氧基羰基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基]氧基]溴化-1-吡啶鎊



【0448】 將 6-(吡啶-4-基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯(6.53 g、22 mmol)在二氯甲烷(100mL)中的攪拌溶液加入溴化苄(4.62 g、27 mmol)。將所得的溶液在室溫攪拌 16 小時，然後濃縮。用石油醚研磨殘留物以獲得為白色固體的 1-苄基-4-[[2-(三級丁氧基羰基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基]氧基]溴化-1-吡啶鎊(8.54 g、82%)。MS(ESI)：m/z 381.25 [M+H]<sup>+</sup>。

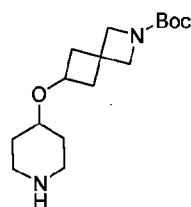
【0449】 步驟 3：6-[(1-苄基-3,6-二氫基-2H-吡啶-4-基)氧基]-2-氮雜螺[3.3]

庚烷-2-羧酸三級丁酯



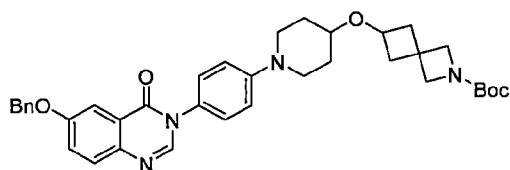
【0450】 將 1-苄基-4-[[2-(三級丁氧基羰基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基]氧基]溴化-1-吡啶鎊(8.54 g、18 mmol)在甲醇(100mL)中的攪拌溶液加入硼氫化鈉(2.04 g、55 mmol)。將所得混合物在室溫攪拌 16 小時，然後用冰水(100mL)稀釋並以乙酸乙酯(100mL)萃取。將有機層用無水硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮。藉由快速製備型高效液相層析法(10%-70% 乙腈在水中(10 mmol/L 碳酸氫銨)歷時 30 分鐘)純化殘留物以獲得為黃色油的 6-[(1-苄基-3,6-二氫基-2H-吡啶-4-基)氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯(3.6 g、51%)。MS(ESI)：m/z 385.10 [M+H]<sup>+</sup>。

【0451】 步驟 4：6-(哌啶-4-基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯



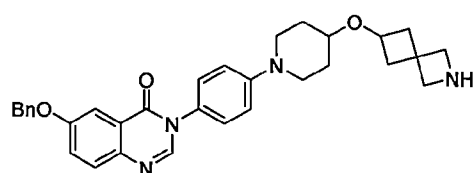
【0452】 將 6-[(1-苄基-3,6-二氫基-2H-吡啶-4-基)氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯(3.6 g、9 mmol)在甲醇(100mL)中的攪拌溶液加入 20%氫氧化鈣碳(1.50 g、0.01 mmol)，將混合物脫氣並用氫氣吹掃 3 次，在氫氣氛圍、30°C下攪拌 5 小時。將混合物以矽藻土墊過濾，濃縮濾液溶液以獲得為黃色固體的 6-(哌啶-4-基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯(2.81 g、98%)。

【0453】 步驟 5: 6-[(1-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-4-基)氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯



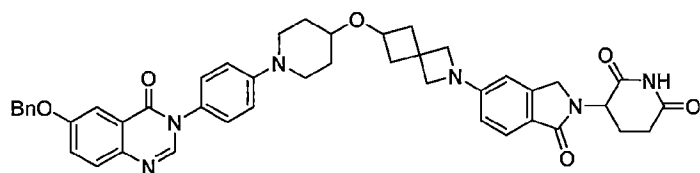
【0454】 將 6-(哌啶-4-基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯(700 mg、2 mmol)和 6-(苄基氧基)-3-(4-溴基苯基)喹啉-4-酮(962 mg、2 mmol) 在 1,4-二噁烷(20mL)中的攪拌混合物在室溫分批加入碳酸鈉(2.3 g、7 mmol)和氨基(2-二環己基磷基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈣(II)(200 mg、0.2 mmol)。將所得混合物在 100 °C、氮氣氛圍下攪拌 12 小時。將混合物冷卻至室溫，藉由水(10mL)淬火並以乙酸乙酯(2x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x20mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1)純化殘留物以獲得為白色固體的 6-[(1-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-4-基)氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯(902 mg、61%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.17(s, 1H), 7.73-7.63(m, 2H), 7.50(d, J=7.0 Hz, 8H), 7.05(d, J=8.7 Hz, 2H), 5.26(s, 2H), 3.97(p, J=7.0 Hz, 5H), 3.59(s, 2H), 3.47(s, 1H), 3.34(s, 2H), 2.95-2.85(m, 2H), 2.46-2.36(m, 2H), 2.02-1.89(m, 2H), 1.36(s, 9H) ; MS(ESI) : m/z 623.50 [M+H]<sup>+</sup>。

【0455】 步驟 6 : 3-[4-(4-{2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基氧基}哌啶-1-基)苯基]-6-(苄基氧基)喹啉-4-酮



【0456】將 6-[(1-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-4-基)氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸三級丁酯(900 mg、1 mmol)在二氯甲烷(10mL)中的攪拌溶液滴加三氟基醋酸(2mL)。將所得混合物在室溫攪拌 2 小時，然後在減壓下濃縮。將殘留物用二氯甲烷(20mL)稀釋，用 N,N-二異丙基乙胺將溶液的 pH 調整至 8 並在減壓下濃縮。藉由反相快速層析法(10%-50% 乙腈在水中(10 mmol/L 碳酸氫銨)歷時 10 分鐘)純化殘留物以獲得為白色固體的 3-[4-(4-{2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基氧基}哌啶-1-基)苯基]-6-(苄基氧基)喹啉-4-酮(720 mg、95%)。MS(ESI)：m/z 523.40 [M+H]<sup>+</sup>。

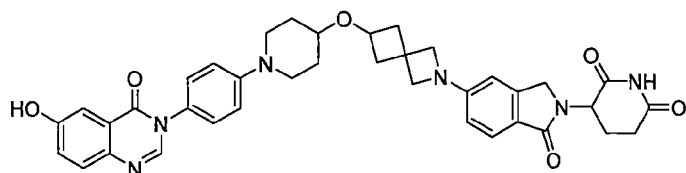
【0457】步驟 7：3-(5-{6-[(1-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-4-基)氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0458】將 3-[4-(4-{2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基氧基}哌啶-1-基)苯基]-6-(苄基氧基)喹啉-4-酮(700 mg、1.3 mmol)和 3-(5-溴基-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(433 mg、1 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(20mL)中的攪拌溶液在室溫氮氣氛圍下分批加入碳酸銻(1.75 g、5 mmol)和二氯基[1,3-雙(2,6-二-3-戊基苯基)亞咪唑-2-基](3-氨基吡啶基)鈹(II)(56.3 mg、0.07 mmol)。將所得混合物在 90°C、氮氣氛圍下攪拌 12 小時，然後冷卻至室溫。將混合物用水(10mL)稀釋並以乙酸乙酯(2x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x20mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇 = 10 : 1)純化殘留物以獲得為白色固體的 3-(5-{6-[(1-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-4-基)

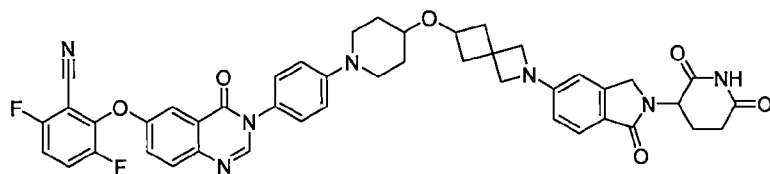
氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(451 mg、44%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.94(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.73-7.63(m, 2H), 7.59-7.27(m, 4H), 7.10-7.02(m, 5H), 6.49(d, J=1.9 Hz, 2H), 6.45(s, 2H), 5.26(s, 2H), 5.03-5.01(d, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.30(d, J=17.0 Hz, 2H), 4.17(d, J=16.9 Hz, 1H), 3.92(s, 4H), 3.86(s, 2H), 3.65-3.57(m, 1H), 3.55-3.47(m, 3H), 2.93-2.83(m, 2H), 2.62-2.52(m, 2H), 2.18-2.02(m, 2H), 2.01-1.86(m, 3H) ; MS(ESI) : m/z 765.60 [M+H]<sup>+</sup>。

【0459】 步驟 8 : 3-(5-{6-[(1-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-4-基)氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮



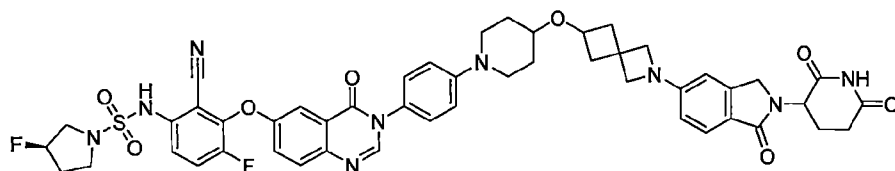
【0460】 將 3-(5-{6-[(1-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-4-基)氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(450 mg、0.6 mmol)在四氫呋喃(5mL)和 N,N-二甲基甲醯胺(15mL)中的溶液加入 10% 鈣碳(0.9 g)。將混合物脫氣並用氫氣吹掃 3 次，然後在室溫、氫氣氛圍下攪拌 1 小時。將混合物藉由矽藻土墊過濾並在減壓下濃縮以獲得為灰白色固體的 3-{5-[6-({1-[4-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)苯基]哌啶-4-基)氧基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基}-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(389 mg、98%)。MS(ESI) : m/z 673.50 [M+H]<sup>+</sup>。

【0461】 步驟 9 : 2-[(3-{4-[4-(2-{4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]哌啶-1-基}乙基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-3,6-二氟基苯甲腈



【0462】 將 3-{5-[4-(2-{4-[4-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)苯基]哌啶-1-基}乙基)哌啶-1-基]-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(210 mg、0.3 mmol)和 2,3,6-三氟基苯甲腈(24.4 mg、0.2 mmol)在二甲基乙醯胺(15mL)中的攪拌溶液在室溫分批加入碳酸鈉(303.3 mg、0.9 mmol)。將所得混合物在 90°C、在氮氣氛圍下攪拌 3 小時。將混合物冷卻至室溫，用水 (20mL) 稀釋並以乙酸乙酯(2x100mL)萃取。將合併的有機層用水(2x100mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1) 純化殘留物以獲得為灰白色固體的 2-[(3-{4-[4-(2-{4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]哌啶-1-基}乙基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-3,6-二氟基苯甲腈(200 mg、80%)。MS(ESI) : m/z 812.45 [M+H]<sup>+</sup>。

【0463】 步驟 10 : (3R)-N-{2-氰基-3-[(3-{4-[4-({1-[1-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-1,3-苯并二唑-4-基]氮雜環丁烷-3-基}甲基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺



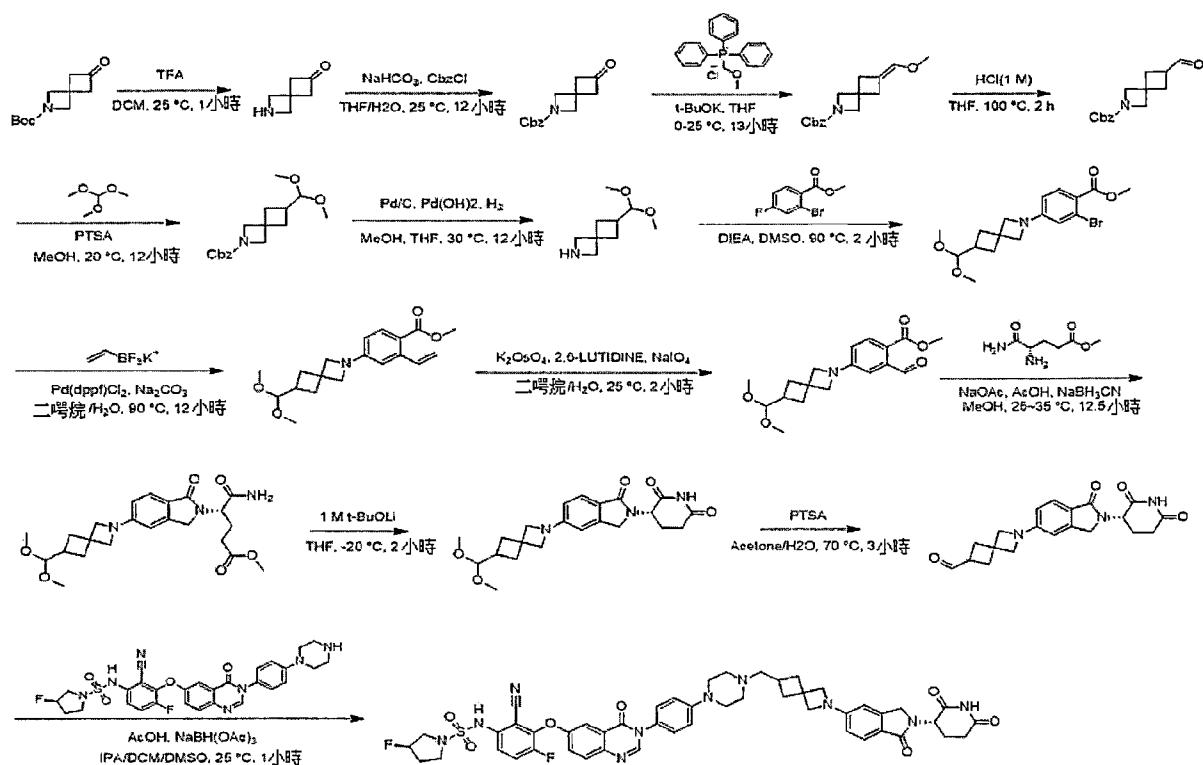
【0464】 將(3R)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(62.2 mg、0.4 mmol)在 N, N-二甲基甲醯胺(20mL)的攪拌溶液加入碳酸鈉(240.8 mg、0.7 mmol)，將混合物在 50°C、氮氣氛圍下攪拌 0.5 小時。將上述混合物在室溫分批加入 2-[(3-{4-[4-({2-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基}氧基)哌

910055 第 229 頁，共 410 頁(發明說明書)

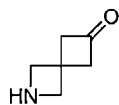


啉-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-3,6-二氟基苯甲腈(200 mg、0.2 mmol)。  
 將所得混合物在 90°C 攪拌 3 小時，然後冷卻至室溫，用水(10mL)稀釋並以乙酸  
 乙酯(2x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x20mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，  
 過濾並濃縮。藉由手性製備型高效液相層析法(20%-80% 甲醇/二氯甲烷(1 : 1)在  
 甲基三級丁基醚(0.1% 二乙基胺))純化粗製品以獲得為白色固體的(3R)-N-{2-氟  
 基-3-[(3-{4-[4-({2-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]-2-氮雜  
 螺[3.3]庚烷-6-基}氧基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯  
 基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(42.3 mg、17%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ  
 10.93(s, 1H), 10.34(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.83(s, 3H), 7.71-7.61(m, 2H), 7.34-7.27(m,  
 3H), 7.08-7.02(m, 2H), 6.52-6.41(m, 2H), 5.38(s, 1H), 5.25-5.03(d, J=88Hz, 1H),  
 4.30(d, J=17.0 Hz, 3H), 4.17(d, J=17.0 Hz, 2H), 4.06(p, J=7.1 Hz, 2H), 3.92(s, 2H),  
 3.86(s, 2H), 3.61(d, J=12.0 Hz, 2H), 3.53-3.46(m, 2H), 3.46-3.39(m, 2H), 3.01-2.88(m,  
 3H), 2.62-2.51(m, 3H), 2.42-2.27(m, 1H), 2.13-21.93(m, 7H), 1.51(d, J=9.6 Hz, 2H) ;  
 MS(ESI) : m/z 934.70 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0465】 實施例 179 : (3R)-N-(2-氟基-3-[(3-(4-{4-[(2-{2-[(3S)-2,6-二側氧基  
 哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吡啶-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)甲基  
 哌啶-1-基]苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡  
 咯啉-1-磺醯胺之示例性合成**

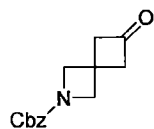


**【0466】 步驟 1：2-氨基雜螺[3.3]庚烷-6-酮**



**【0467】** 將 6-側氧基-2-氨基雜螺[3.3]庚烷-2-基-羧酸三級丁基酯(23.0 g、109 mmol)在二氯甲烷(230mL)中的溶液加入三氟基醋酸(88.3 g、774 mmol)。將反應物在 25 °C 攪拌 1 小時，然後濃縮以獲得為黃色油的 2-氨基雜螺[3.3]庚烷-6-酮三氟基醋酸酯(24.51 g)，其無需進一步純化即可用於下一步。

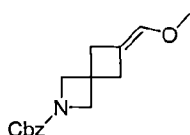
**【0468】 步驟 2：6-側氧基-2-氨基雜螺[3.3]庚烷-2-基-羧酸苄酯**



**【0469】** 將 2-氨基雜螺[3.3]庚烷-6-酮三氟基醋酸酯(24.51 g、109 mmol)在四氫呋喃(240mL)中的溶液滴加在水(120mL)中的碳酸氫鈉(45.72 g、544 mmol)，然後加入氯甲酸苄酯(22.28 g、131 mmol)。將所得混合物在 25°C 攪拌 12 小時。將

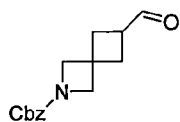
反應物用水 (100mL) 稀釋並以乙酸乙酯(3x200mL)萃取。將合併的有機層用鹽水 (3x200mL) 洗滌，用硫酸鈉乾燥、過濾，並在減壓下濃縮。藉由管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 至 3/2)純化殘留物以獲得為白色固體的 6-側氧基-2-氮雜螺 [3.3]庚烷-2-羧酸苄酯(26 g、97%)。MS(ESI) m/z : 268.0 [M+Na]<sup>+</sup>。

**【0470】 步驟 3： 6-(甲氧基亞甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸苄酯**



**【0471】** 將甲氧基甲基三苯基氯化磷(52.41 g、153 mmol)在四氫呋喃 (400mL)中的溶液在 0°C 滴加 1M 三級丁醇鉀(163mL)。將混合物在 0°C 攪拌 1 小時，然後在 0°C 加入在四氫呋喃(100mL)中的 6-側氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸苄酯(25.0 g、102 mmol)，將所得混合物在 25°C 攪拌 12 小時。將反應物用水 (200mL) 稀釋並以乙酸乙酯(3x200mL)萃取。將合併的有機層用鹽水 (3x200mL) 洗滌，用硫酸鈉乾燥、過濾，並在減壓下濃縮。藉由快速矽膠層析法 (0-30% 乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物以獲得為黃色油的 6-(甲氧基亞甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸苄酯(6 g、20%)。MS(ESI) m/z : 274.1 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30-7.41(m, 5 H), 5.77-5.88(m, 1 H), 5.09(s, 2 H), 4.01(s, 4 H), 3.55(s, 3 H), 2.88(s, 2 H), 2.80(s, 2 H)。

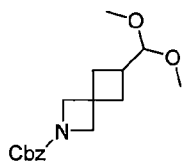
**【0472】 步驟 4： 6-甲醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸苄酯**



**【0473】** 將 6-(甲氧基亞甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸苄酯(6.0 g、22 mmol)在四氫呋喃(120mL)中的溶液加入 1 M 鹽酸水溶液(120mL)。將混合物在

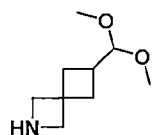
100 °C 攪拌 2 小時，然後用飽和碳酸氫鈉溶液(100mL) 稀釋並以乙酸乙酯 (3x100mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水(3x100mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮以獲得為黃色固體的 6-甲醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸苄酯(5.69 g、粗製品)，並將其直接用於後續步驟。MS(ESI) m/z : 260.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0474】 步驟 5：6-(二甲氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸苄酯



【0475】 將 6-甲醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基-羧酸苄酯(5.69 g、22 mmol)和三甲氧基甲烷(23.29 g、219 mmol)在甲醇(4mL)中的溶液加入對甲苯磺酸(377 mg、2 mmol)。將混合物在 20°C 攪拌 12 小時，然後用水 (120mL) 稀釋並以乙酸乙酯 (3x100mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水(3x100mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥、過濾，並在減壓下濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-20% 乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物以獲得為無色油的 6-(二甲氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸苄酯(4.15 g、43%、70% 純度)。MS(ESI) m/z : 306.1 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30-7.39(m, 5 H), 5.08(s, 2 H), 4.22(d, J=6.0 Hz, 1 H), 4.00(s, 2 H), 3.91(s, 2 H), 3.32(s, 6 H), 2.40-2.51(m, 1 H), 2.17-2.27(m, 2 H), 2.06-2.12(m, 2 H)。

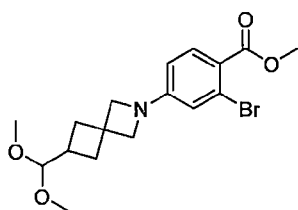
【0476】 步驟 6：6-(二甲氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷



【0477】 將 6-(二甲氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸苄酯(4.15 g、13 mmol)在甲醇(20mL)和四氫呋喃(20mL)中的溶液加入 10% 鈹碳(0.2 g)和 10% 氫氧化鈹(0.2 g)。將懸浮液脫氣並用氫氣吹掃 3 次。將混合物在氫氣(50 psi)、30°C

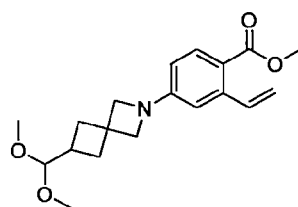
下攪拌 12 小時，然後以矽藻土墊過濾和濃縮以獲得為黑色固體的 6-(二甲氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷(2.2 g、94%)。MS(ESI)  $m/z$ : 172.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.20(d,  $J=6.0$  Hz, 1 H), 3.72(s, 2 H), 3.63(s, 2 H), 3.30(s, 6 H), 2.37-2.52(m, 1 H), 2.16-2.32(m, 2 H), 2.00-2.10(m, 2 H)。

【0478】 步驟 7: 2-溴基-4-[6-(二甲氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]苯甲酸甲酯



【0479】 將 6-(二甲氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷(720 mg、4.2 mmol)和 2-溴基-4-氟基-苯甲酸甲酯(817 mg、3.5 mmol)在二甲基亞砜(15mL)中的溶液加入 N-乙基-N,N-二異丙基胺(1.8 mL、10 mmol)。將混合物在 90°C 攪拌 2 小時，然後用水 (50mL) 稀釋並以乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (3x50mL) 洗滌，用硫酸鈉乾燥、過濾，並在減壓下濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-10% 乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物以獲得為無色油的 2-溴基-4-[6-(二甲氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]苯甲酸甲酯(870 mg、58%)。MS(ESI)  $m/z$ : 384.1  $[M+H]^+$ 。

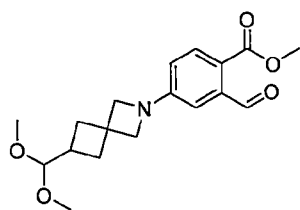
【0480】 步驟 8: 4-[6-(二甲氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-2-乙烯基-苯甲酸甲酯



【0481】 將 2-溴基-4-[6-(二甲氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]苯甲酸甲酯(870 mg、2.3 mmol)、碳酸鈉(480 mg、4.5 mmol)、1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵-

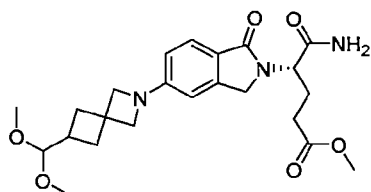
鈹(II)氮(166 mg、0.2 mmol)和乙烯基三氟硼酸鉀(1.21 g、9 mmol) 在 1,4-二噁烷(10mL)和水(2mL)中的混合物脫氣並用氮氣吹掃 3 次，然後將混合物在 90°C、氮氣氛圍下攪拌 12 小時。將反應物用水(30mL)稀釋並以乙酸乙酯(3x30mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x30mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥、過濾，並在減壓下濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-10% 乙酸乙酯/石油醚) 純化殘留物以獲得為黃色油的 4-[6-(二甲氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-2-乙烯基-苯甲酸甲酯(580 mg、73%)。MS(ESI) m/z : 332.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0482】 步驟 9： 4-[6-(二甲氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-2-甲醯基-苯甲酸甲酯



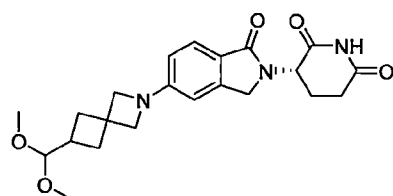
【0483】 將 4-[6-(二甲氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-2-乙烯基-苯甲酸甲酯(580 mg、1.8 mmol)在 1,4-二噁烷(6mL)和水(1.5mL)中的溶液加入 2,6-二甲基吡啶(375 mg、3.5 mmol)、高碘酸鈉(1.50 g、7 mmol)和二水合鐵酸鉀(VI)(13 mg、0.04 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 2 小時，然後過濾和用乙酸乙酯(10mL)洗滌。將該濾液溶液用水(30mL)稀釋並以乙酸乙酯(3x30mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x30mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-20% 乙酸乙酯/石油醚) 純化殘留物以獲得為黃色油的 4-[6-(二甲氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-2-甲醯基-苯甲酸甲酯(340 mg、55%)。MS(ESI) m/z : 334.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0484】 步驟 10：(4S)-5-胺基-4-[5-[6-(二甲氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]-5-側氧基-戊酸甲酯



【0485】 將(4S)-4,5-二胺基-5-側氧基-戊酸甲酯鹽酸鹽(200 mg、1 mmol) 在甲醇(10mL)中的溶液在 25°C 緩慢地加入醋酸鈉(83 mg、1 mmol)，然後加入 4-[6-(二甲氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-2-甲醯基-苯甲酸甲酯(340 mg、1 mmol)和醋酸(612 mg、10 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 15 分鐘。然後加入氰基硼氫化鈉(128 mg、2 mmol)，並將所得混合物在 35°C 攪拌 12 小時。將混合物稀釋用飽和碳酸氫鈉溶液調整 pH 至 8 並以乙酸乙酯和四氫呋喃(1：1, 3x20mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水(3x20mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥、過濾，並在減壓下濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-5% 甲醇/二氯甲烷)純化殘留物以獲得為無色油的(4S)-5-胺基-4-[5-[6-(二甲氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]-5-側氧基-戊酸甲酯(315 mg、69%)。MS(ESI) m/z：446.3 [M+H]<sup>+</sup>。

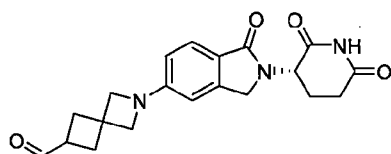
【0486】 步驟 11：(3S)-3-[5-[6-(二甲氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮



【0487】 將(4S)-5-胺基-4-[5-[6-(二甲氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]-5-側氧基-戊酸甲酯(315 mg、0.7 mmol) 在四氫呋喃(6mL) 中的溶液加入 1 M 三級丁醇鋰(1.3mL)。將混合物在-20°C 攪拌 2 小時，然後加

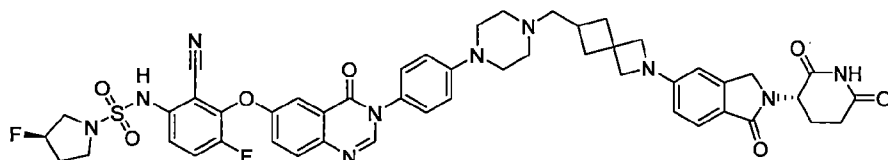
入 2 M 硫酸水溶液在 $-20^{\circ}\text{C}$ 將 pH 調整至 5，然後加入飽和碳酸氫鈉溶液以調整 pH 至 8。將混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x20mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。用乙酸乙酯研磨粗製品以獲得為白色固體的(3S)-3-[5-[6-(二甲氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(170 mg、58%)。MS(ESI) m/z : 414.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0488】 步驟 12：2-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲醛



【0489】 將(3S)-3-[5-[6-(二甲氧基甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]-1-側氧基-異二氫吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(170 mg、0.4 mmol)在丙酮(2mL)和水(0.2mL)中的溶液加入對甲苯磺酸(14 mg、0.8 mmol)。將混合物在  $70^{\circ}\text{C}$  攪拌 3 小時，然後濃縮以獲得為黃色固體的 2-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲醛(151 mg)，其無需進一步純化即可用於下一步。MS(ESI) m/z : 368.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0490】 步驟 13：(3R)-N-[2-氰基-3-[3-[4-[4-[[2-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]哌啶-1-基]苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啶-1-磺醯胺

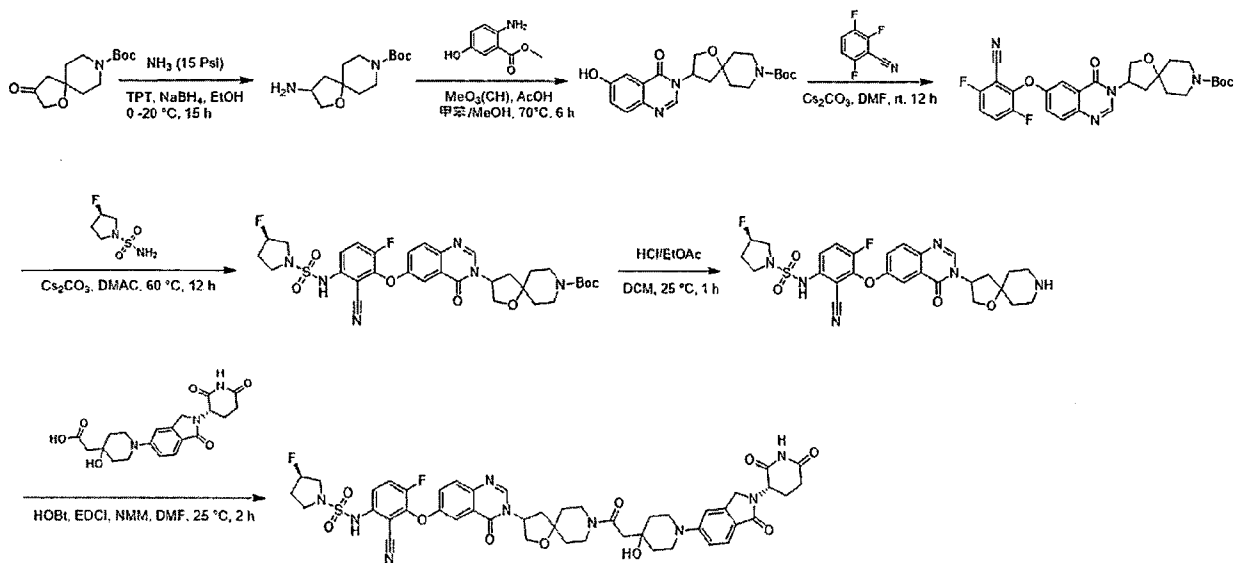


【0491】 將(3R)-N-[2-氰基-4-氟基-3-[4-側氧基-3-(4-哌啶-1-基苯基)喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啶-1-磺醯胺(178 mg、0.3 mmol)在二甲基亞砜(4mL)



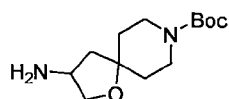
和二氯甲烷(2mL)中的溶液加入在二氯甲烷(4mL)和異丙醇(4mL)中的 2-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲醛 (151 mg、0.4 mmol)，然後加入醋酸(35 mg、0.6 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 10 分鐘，然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉(124 mg、0.6 mmol)，並將所得混合物在 25°C 攪拌 50 分鐘。將混合物倒入鹽水(30mL)、飽和碳酸氫鈉溶液(10mL)和四氫呋喃(20mL) 中並攪拌 10 分鐘。然後用四氫呋喃(3x10mL) 萃取該混合物。將合併的有機層用鹽水(3x20mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型高效液相層析法(15%-45% 乙腈在水中(0.2% 甲酸)歷時 15 分鐘)純化殘留物以獲得為灰白色固體的(3R)-N-[2-氟基-3-[3-[4-[4-[[2-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基]甲基]哌啶-1-基]苯基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啶-1-磺醯胺甲酸酯(193.4 mg、62%)。MS(ESI) m/z : 959.5 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.92(s, 1 H), 9.69-10.52(m, 1 H), 8.23(s, 1 H), 8.13(s, 1 H), 7.81(d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.67(dd, J=8.8, 3.0 Hz, 1 H), 7.53-7.64(m, 1 H), 7.48(d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.32-7.43(m, 4 H), 7.09(d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.42-6.54(m, 2 H), 5.18-5.39(m, 1 H), 5.03(dd, J=13.2, 5.2 Hz, 1 H), 4.13-4.35(m, 2 H), 3.97(s, 2 H), 3.78 - 3.87(m, 2 H), 3.35-3.52(m, 4 H), 3.33 - 3.34(m, 2 H), 3.17-3.27(m, 2 H), 2.65 - 2.98(m, 7 H), 2.54-2.63(m, 2 H), 2.31-2.44(m, 3 H), 1.91 - 2.15(m, 5 H)。

**【0492】 實施例 180：** (3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{8-[2-(1-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吡啶-5-基}-4-羥基哌啶-4-基)乙醯基]-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺之示例性合成



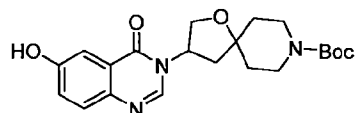
【0493】 步驟 1: 3-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3(4H)-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]

癸烷-8-羧酸三級丁酯



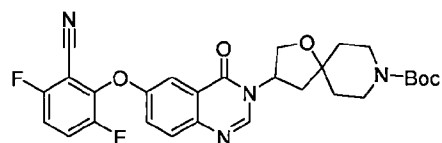
【0494】 將 3-胺基-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸三級丁酯(1.8 g、7 mmol)和 2-胺基-5-羥基苯甲酸甲酯(1.17 g、7 mmol)在甲苯(18mL)和甲醇(3.6mL)中的溶液加入三甲氧基甲烷(1.2 mL 10 mmol)和醋酸(0.4 mL、7 mmol)。將混合物在 70 °C 攪拌 6 小時，然後冷卻至室溫。將該反應物懸浮在三級丁基甲基醚(35mL)中，將混合物過濾並用三級丁基甲基醚(35mL) 洗滌。藉由製備型高效液相層析法(28-58% 乙腈在水中(0.2% 甲酸) 歷時 15 分鐘)純化該濾餅以獲得為棕色固體的 3-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3(4H)-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸三級丁酯(1.7 g、59%)。MS(ESI) m/z: 402.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0495】 步驟 2: 3-(6-(2-氰基-3,6-二氟基苯氧基)-4-側氧基喹啉-3(4H)-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸三級丁酯



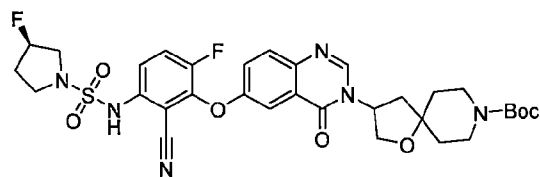
【0496】將 3-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3(4H)-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸三級丁酯(1.4 g、3 mmol)和 2,3,6-三氟基苯甲腈(548 mg、3.5 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(20mL)中的溶液加入碳酸鈉(1.31 g、4 mmol)。將混合物在 15 °C 攪拌 1 小時，然後用水(15mL)稀釋並以乙酸乙酯(3x15mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水(3x15mL) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由快速矽膠層析法(0-50% 乙酸乙酯/石油醚)純化殘留物以獲得為棕色固體的 3-(6-(2-氰基-3,6-二氟基苯氧基)-4-側氧基喹啉-3(4H)-基)-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸三級丁酯(1.8 g、90%)。MS(ESI) m/z : 539.4 [M+H]<sup>+</sup>。

【0497】步驟 3 : 3-[6-[2-氰基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺醯基胺基]苯氧基]-4-側氧基-喹啉-3-基]-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸三級丁酯



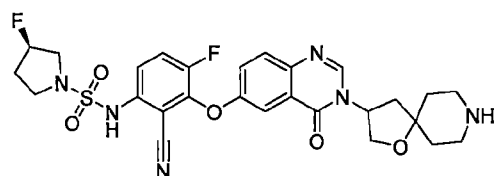
【0498】將(3R)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(406 mg、2 mmol)和 3-[6-(2-氰基-3,6-二氟基-苯氧基)-4-側氧基-喹啉-3-基]-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸三級丁酯(650 mg、1 mmol)在 N,N-二甲基乙醯胺(10mL)的溶液加入碳酸鈉(1.18 g、3.6 mmol)。將混合物在室溫攪拌 12 小時，然後用水(10mL)稀釋並以乙酸乙酯(3x10mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x10mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型高效液相層析法(42%-72% 乙腈在水中(0.2% 甲酸) 歷時 15 分鐘)純化殘留物以獲得為白色固體的 3-[6-[2-氰基-6-氟基-3-[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺醯基胺基]苯氧基]-4-側氧基-喹啉-3-基]-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸三級丁酯(400 mg、48%)。MS(ESI) m/z : 687.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0499】 步驟 4：3-[6-[2-氟基-6-氟基-3-[[3-(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺醯基胺基]苯氧基]-4-側氧基-喹啉-3-基]-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸三級丁酯



【0500】 將(3R)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(406 mg、2.4 mmol)和 3-[6-(2-氟基-3,6-二氟基-苯氧基)-4-側氧基-喹啉-3-基]-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸三級丁酯(650 mg、1.2 mmol)在 N,N-二甲基乙醯胺(10mL)中的溶液加入碳酸鈉(1.18 g、3.6 mmol)。將混合物在 60°C 攪拌 12 小時，然後用水(10mL)稀釋並以乙酸乙酯(3x10mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x10mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型高效液相層析法(42%-72% 乙腈在水中(0.2% 甲酸) 歷時 15 分鐘)純化殘留物以獲得為白色固體的 3-[6-[2-氟基-6-氟基-3-[[3-(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺醯基胺基]苯氧基]-4-側氧基-喹啉-3-基]-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸三級丁酯(400 mg、48%)。MS(ESI)  $m/z$  : 687.2 [M+H]<sup>+</sup>。

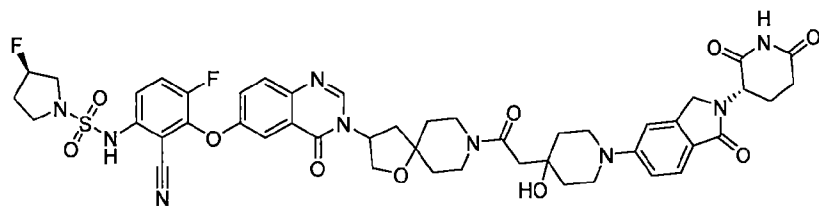
【0501】 步驟 5：(3R)-N-[2-氟基-4-氟基-3-[3-(1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-3-基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺



【0502】 將 3-[6-[2-氟基-6-氟基-3-[[3-(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺醯基胺基]苯氧基]-4-側氧基-喹啉-3-基]-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-羧酸三級丁酯(400 mg、0.6 mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液加入在乙酸乙酯中的 4 M 鹽酸(2mL)。將混合物在 25°C 攪拌 1 小時，然後濃縮以獲得為黃色固體的(3R)-N-[2-氟基-4-

氟基-3-[3-(1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺(340 mg)，其無需進一步純化即可用於下一步。MS(ESI)  $m/z$  : 587.2  $[M+H]^+$ 。

【0503】 步驟 6 : (3R)-N-[2-氟基-3-[3-[8-[2-[1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-4-羥基-4-哌啶基]乙醯基]-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺

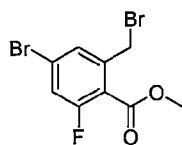


【0504】 將(3R)-N-[2-氟基-4-氟基-3-[3-(1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基)-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺(150 mg、0.3 mmol)和 2-[1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-4-羥基-4-哌啶基]醋酸(123 mg、0.3 mmol)在二甲基甲醯胺(5mL)中的溶液加入 N-甲基咪啉(0.1 mL、1 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 10 分鐘，然後加入 N-(3-二甲基胺基丙基)-N-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(64 mg、0.3 mmol)和 1-羥基苯并三唑(45 mg、0.3 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 2 小時。將該反應物用鹽水(10mL)稀釋並用四氫呋喃(3x10mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x10mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾，並在減壓下濃縮。藉由製備型高效液相層析法(35%-65% 乙腈在水中(0.2% 甲酸)歷時 7 分鐘) 純化殘留物以獲得為白色固體的(3R)-N-[2-氟基-3-[3-[8-[2-[1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-4-羥基-4-哌啶基]乙醯基]-1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-3-基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺(128.5 mg、50%)。MS(ESI)  $m/z$  : 970.6  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.94(s, 1H), 10.44-10.25(m, 1H), 8.35(s, 1H), 7.89-7.74(m, 2H), 7.68(dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 7.56-7.45(m, 2H), 7.38(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.11-6.97(m, 2H), 5.44-5.17(m, 2H), 5.07-5.01(m, 2H), 4.35-4.27(m, 1H), 4.23-4.06(m, 3H), 3.80-3.71(m, 1H), 3.60(d, J = 12.0 Hz, 3H), 3.54-3.38(m, 5H), 3.27-3.16(m, 2H), 2.95-2.83(m, 1H), 2.60(d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.44-2.29(m, 3H), 2.20-1.88(m, 5H), 1.77-1.42(m, 8H)。

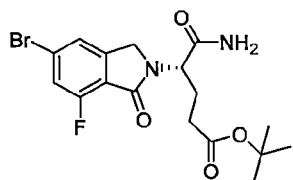
**【0505】 實施例 247：(3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{4-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟基-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吡啶-5-基]氮雜環丁烷-3-基)甲基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺之示例性合成**

**【0506】 步驟 1：4-溴基-2-(溴基甲基)-6-氟基苯甲酸甲酯**



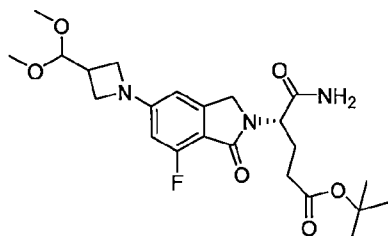
**【0507】** 將 4-溴基-2-氟基-6-甲基苯甲酸甲酯(6.0 g、24 mmol)和偶氮二異丁腈(0.8 g、5 mmol)在二氯基乙烷(20mL)中的混合物加入 N-溴基琥珀醯亞胺(4.32 g、24 mmol)，並將所得混合物在氮氣氛圍、80°C下攪拌 12 小時。將反應物用飽和氯化銨水溶液(100mL)稀釋並用二氯甲烷(2x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x20mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮以獲得為灰白色固體的 4-溴基-2-(溴基甲基)-6-氟基苯甲酸甲酯(7.2 g、91%)，其無需進一步純化即可用於下一步。

**【0508】 步驟 2：(4S)-4-(5-溴基-7-氟基-1-側氧基-3H-異吡啶-2-基)-4-胺基甲醯基丁酸三級丁酯**



【0509】 將 4-溴基-2-(溴基甲基)-6-氟基苯甲酸甲酯(1 g、3 mmol)和 (4S)-4-胺基-4-胺基甲醯基丁酸三級丁酯(620.5 mg、3 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(20mL)中的混合物加入 N,N-二異丙基乙胺(5mL)。將所得混合物在 50°C攪拌 3 小時，然後在 100°C攪拌 5 小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水 (60mL) 稀釋並以乙酸乙酯 (3x100mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水(2x20mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 1)純化殘留物以獲得為黃色固體的(4S)-4-(5-溴基-7-氟基-1-側氧基-3H-異吡啶-2-基)-4-胺基甲醯基丁酸三級丁酯(1.1 g、86%)。MS(ESI)：m/z 417.05 [M+H]<sup>+</sup>。

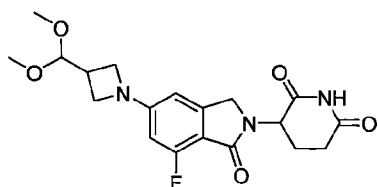
【0510】 步驟 3：(4S)-4-胺基甲醯基-4-{5-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-7-氟基-1-側氧基-3H-異吡啶-2-基}丁酸酯



【0511】 將(4S)-4-(5-溴基-7-氟基-1-側氧基-3H-異吡啶-2-基)-4-胺基甲醯基丁酸三級丁酯(500 mg、1 mmol)、3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷(158 mg、1 mmol)和氟化銫(549 mg、3.6 mmol)在 1,4-二噁烷(20mL)中的混合物分批加入二氯基[1,3-雙(2,6-二-3-戊基苯基)亞咪唑-2-基](2-甲基吡啶基)鈣(II)(50.6 mg、0.06 mmol)，將所得混合物在 70 °C、氮氣氛圍下攪拌 3 小時。將混合物冷卻至室溫，用水 (80mL) 稀釋並以乙酸乙酯(2x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水

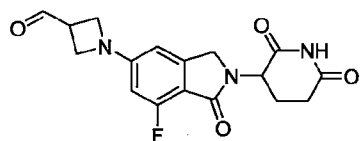
(2x20mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 3 : 1 至 1 : 100)純化粗製品以獲得為白色固體的(4S)-4-胺基甲醯基-4-{5-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-7-氟基-1-側氧基-3H-異吡啶-2-基}丁酸三級丁酯(260 mg、46%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.33(s, 1H), 6.12(s, 1H), 6.03-5.98 m, 1H), 5.23(s, 1H), 4.82-4.74(m, 1H), 4.60(d, J=6.8 Hz, 1H), 4.34(d, J=3.0 Hz, 2H), 3.99(t, J=8.0 Hz, 2H), 3.80-3.72(m, 2H), 3.39(s, 5H), 3.05(q, J=5.9 Hz, 1H), 2.39-2.05(m, 3H), 1.42(s, 9H), 1.26(s, 3H); MS(ESI): m/z 466.15 [M+H]<sup>+</sup>。

【0512】 步驟 4:3-{5-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-7-氟基-1-側氧基-3H-異吡啶-2-基}哌啶-2,6-二酮



【0513】 將(4S)-4-胺基甲醯基-4-{5-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-7-氟基-1-側氧基-3H-異吡啶-2-基}丁酸三級丁酯(210 mg、0.4 mmol)在乙腈(20mL)的攪拌混合物緩慢地加入碳酸銨(294 mg、0.9 mmol)。將所得混合物在 80°C 攪拌 3 小時。將反應混合物過濾、濃縮，以獲得為黃色固體的 3-{5-[3-(二甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基]-7-氟基-1-側氧基-3H-異吡啶-2-基}哌啶-2,6-二酮(145 mg、82%)。MS(ESI): m/z 392.15 [M+H]<sup>+</sup>。

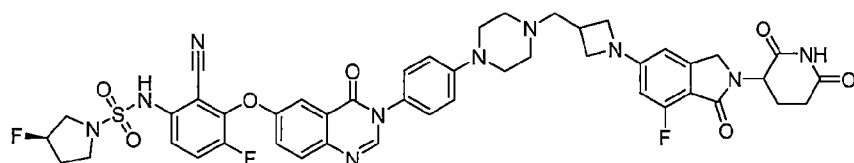
【0514】 步驟 5:1-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-7-氟基-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基}氮雜環丁烷-3-甲醯





【0515】 將(3S)-3-{5-[3-(二甲氧基甲基)環丁基]-7-氟基-1-側氧基-3H-異吡啶-2-基}哌啶-2,6-二酮(140 mg、0.4 mmol)在二氯甲烷(8mL)中的溶液加入水(2mL)和三氟基醋酸(4mL)。將所得混合物在 40°C 攪拌 2 小時，然後濃縮以獲得為白色固體的 1-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-7-氟基-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基}氮雜環丁烷-3-甲醛三氟基醋酸酯(95 mg、77%)。MS(ESI)：m/z 364.10 [M+H+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>。

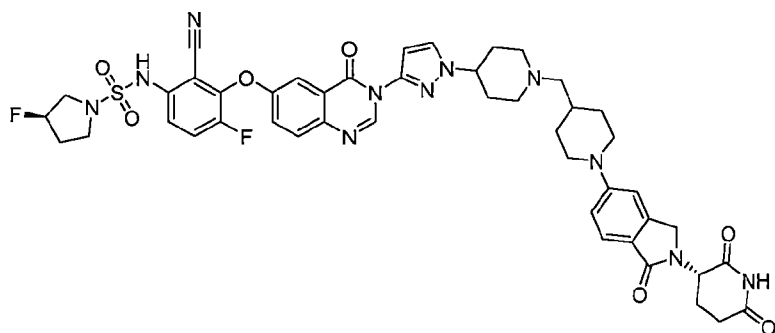
【0516】 步驟 6：(3R)-N-(2-氟基-3-{[3-(4-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-7-氟基-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基}氮雜環丁烷-3-基)甲基]哌啶-1-基}苯基)-4-側氧基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺



【0517】 將 1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-氟基-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]氮雜環丁烷-3-甲醛三氟基醋酸酯(90 mg、0.3 mmol)和(3R)-N-[2-氟基-4-氟基-3-({4-側氧基-3-[4-(哌啶-1-基)苯基]喹啉-6-基}氧基)苯基]-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺鹽酸鹽(201.4 mg、0.3 mmol)在二氯甲烷(20mL)中的混合物加入 N,N-二異丙基乙胺(0.1 mL、0.5 mmol)和醋酸(0.1 mL、1 mmol)。將混合物在室溫攪拌 3 小時，然後分批加入三乙醯氧基硼氫化鈉(166 mg、0.8 mmol)，並在室溫攪拌 2 小時。將反應混合物用水(20mL)稀釋並用二氯甲烷(3x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x20mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型薄層層析法(二氯甲烷/甲醇 = 10 : 1)純化殘留物以獲得為白色固體的(3R)-N-(2-氟基-3-{[3-(4-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-7-氟基-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基}氮雜環丁烷-3-基)甲基]哌啶-1-基}苯基)-4-側氧基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯

基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(10.5 mg、4.3%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.95(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.82(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.69(dd, J=8.9, 3.1 Hz, 2H), 7.64(s, 2H), 7.41(d, J=3.0 Hz, 2H), 7.35(d, J=8.6 Hz, 2H), 6.24(d, J=11.9 Hz, 1H), 5.7(s, 1H), 5.23(s, 1H), 5.00(dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.19(d, J=17.2 Hz, 1H), 4.08(t, J=7.8 Hz, 2H), 3.65(s, 2H), 3.07(s, 6H), 2.88(d, J=12.9 Hz, 1H), 2.70(s, 4H), 2.61(s, 1H), 2.31(s, 3H), 2.13(d, J=15.4 Hz, 2H), 2.04(s, 3H), 1.95(s, 1H), 1.24(s, 2H); MS(ESI): m/z 935.50 [M-H]<sup>-</sup>。

**【0518】 實施例 248：(3R)-N-(2-氟基-3-{{3-(1-{{1-[(1-{{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吡啶-5-基}哌啶-4-基)甲基}哌啶-4-基)-1H-吡啶-3-基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺之示例性合成**

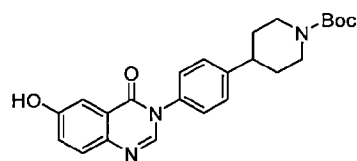


**【0519】** 將(3R)-N-[2-氟基-4-氟基-3-[4-側氧基-3-[1-(4-哌啶基)吡啶-3-基]喹啉-6-基]氧基-苯基]-3-氟基-吡咯啉-1-磺醯胺(3.35 g、6 mmol)在二甲基亞砜(40mL)中的溶液加入在異丙醇(10mL)和二氯甲烷(10mL)中的 1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]哌啶-4-甲醛(2.59 g、7 mmol)，然後加入醋酸(0.64 mL、11 mmol)。將混合物在 25°C 攪拌 10 分鐘，然後加入三乙醯氧基硼氫化鈉(2.38 g、11 mmol)，並將混合物在 25°C 攪拌 50 分鐘。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(1000mL)稀釋並用四氫呋喃 (3x300mL) 萃取。將合併

的有機層用鹽水洗滌(3x300mL)，用硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮。藉由製備型 HPLC(20%-50% 乙腈在水中(0.2% 甲酸)歷時 10 分鐘)純化殘留物，然後藉由快速管柱層析法(二氯甲烷/甲醇 = 1 : 0 至 10 : 1)進一步純化以獲得為白色固體的 (3R)-N-[2-氟基-3-[3-[1-[1-[[1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-1-側氧基-異二氫吡啶-5-基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]吡啶-3-基]-4-側氧基-喹啉-6-基]氧基-4-氟基-苯基]-3-氟基-吡咯啶-1-磺醯胺(2.51 g、47%)。MS(ESI)  $m/z$  : 936.2  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.94(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.83(d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.68(dd,  $J$  = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.58(t,  $J$  = 10 Hz, 1H), 7.51(d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.37(m, 2H), 7.10-7.02(m, 2H), 6.66(s, 1H), 5.40-5.18(m, 1H), 5.04(dd,  $J$  = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.46-4.27(m, 2H), 4.24-4.15(m, 1H), 3.90(d,  $J$  = 12.0 Hz, 2H), 3.48-3.43(m, 2H), 3.28-3.20(m, 4H), 2.92-2.80(m, 3H), 2.75-2.54(m, 5H), 2.42-2.30(m, 1H), 2.17(s, 4H), 2.08(d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 1.98-1.88(m, 2H), 1.82(d,  $J$  = 12.0 Hz, 2H), 1.32-1.17(m, 2H)。

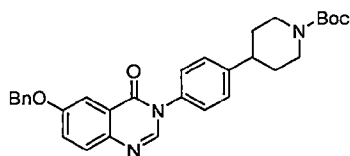
**【0520】 實施例 249 : (3R)-N-(2-氟基-4-氟基-3-{[4-側氧基-3-(4-{1-[(1r,3r)-3-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基}氧基)環丁基]哌啶-4-基}苯基)-3,4-二氫基喹啉-6-基]氧基}苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺之示例性合成**

**【0521】 步驟 1 : 4-[4-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯**



【0522】 將 2-胺基-5-羥基苯甲酸(6.0 g、39 mmol)和原甲酸三甲酯(12.47 g、117 mmol)在吡啶(75mL)中的混合物加入 4-(4-胺基苯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(14.08 g、51 mmol)，並將所得混合物在氮氣氛圍、120°C 下攪拌 12 小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(500mL)稀釋並以乙酸乙酯(3x200mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x10mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 1 : 8)純化殘留物以獲得為淺棕色固體的 4-[4-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(11 g、67%)。MS(ESI) : m/z 422.1 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.15(s, 1H), 8.14(d, J=1.9Hz,1H), 7.61(dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53-7.40(m, 5H), 7.36(s, 1H), 4.11-3.96(m, 2H), 2.79(t, J = 12.8 Hz, 3H), 1.81(d, J=12.9 Hz, 2H), 1.57(td, J=12.5, 4.1 Hz, 2H), 1.43(d, J = 1.9 Hz, 9H)。

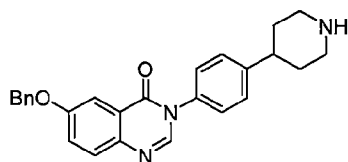
【0523】 步驟 2：4-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0524】 將 4-[4-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)苯基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(6.0 g、14 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(75mL)的溶液加入溴化苄(3.65 g、21 mmol)和碳酸銨(13.91 g、43 mmol)，將所得混合物在室溫氮氣氛圍下攪拌 2 小時。將反應混合物用水(200mL)稀釋並以乙酸乙酯(3x150mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x10mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯=1:1)純化殘留物以獲得為淺棕色固體的 4-{4-[6-(苄基氧基)-4-側

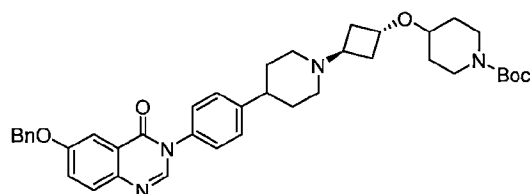
氧基喹啉-3-基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(6.1 g、84%)。MS(ESI)：m/z 511.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0525】 步驟 3：6-(苄基氧基)-3-[4-(哌啶-4-基)苯基]喹啉-4-酮鹽酸鹽



【0526】 將 4-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-羧酸三級丁酯(3 g、6 mmol)和在 1,4-二噁烷中的 4 M 鹽酸(25mL)的混合物在室溫攪拌 3 小時，然後濃縮以獲得為白色固體的 6-(苄基氧基)-3-[4-(哌啶-4-基)苯基]喹啉-4-酮鹽酸鹽(2.5 g、粗製品)，其無需進一步純化即可用於下一步。MS(ESI)：m/z 411.1 [M+H]<sup>+</sup>。

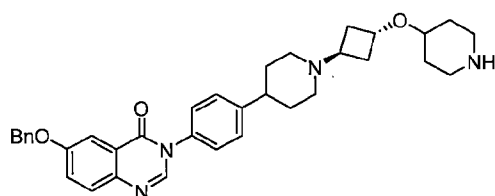
【0527】 步驟 4：4-[(1r,3r)-3-(4-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-基)環丁氧基]哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0528】 將 6-(苄基氧基)-3-[4-(哌啶-4-基)苯基]喹啉-4-酮鹽酸鹽(3 g、7 mmol)和 4-[(1s,3s)-3-(三氟基甲磺醯基氧基)環丁氧基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(2.7 g、7 mmol)在乙腈(70mL)中的混合物加入 N,N-二異丙基乙胺(5.8 mL、33 mmol)，並將所得混合物在室溫氮氣氛圍下攪拌 5 小時。將反應物用水 (100mL) 稀釋並以乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (3x10mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由反相快速層析法(10% 至 90% 乙腈在水中(10 mM 碳酸氫銨)歷時 45 分鐘)純化殘留物以獲得為淡黃色固體的 4-[(1r,3r)-3-(4-{4-[6-

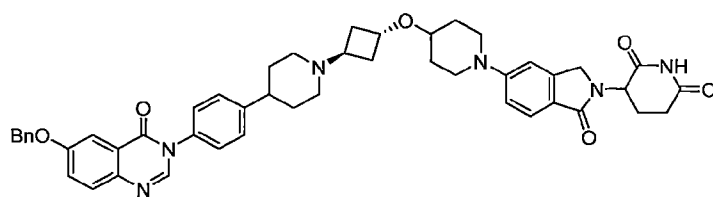
(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基}苯基}哌啶-1-基)環丁氧基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(3.9 g、88%)。MS(ESI)：m/z 664.8 [M+H]<sup>+</sup>。

【0529】 步驟 5：6-(苄基氧基)-3-(4-{1-[(1r,3r)-3-(哌啶-4-基氧基)環丁基]哌啶-4-基}苯基)喹啉-4-酮



【0530】 將 4-[(1r,3r)-3-(4-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基}苯基]哌啶-1-基)環丁氧基]哌啶-1-羧酸三級丁酯(3.5 g、5 mmol)在四氫呋喃(40mL)中的溶液加入在 1,4-二噁烷中的 4 M 鹽酸(25mL)。將所得混合物在室溫攪拌 2 小時，然後濃縮。藉由反相快速層析法(10% 至 90% 乙腈在水中(10 mM 碳酸氫銨) 歷時 45 分鐘)純化殘留物以獲得為灰白色固體的 6-(苄基氧基)-3-(4-{1-[(1r,3r)-3-(哌啶-4-基氧基)環丁基]哌啶-4-基}苯基)喹啉-4-酮(2.5 g、84%)。MS(ESI)：m/z 564.8 [M+H]<sup>+</sup>。

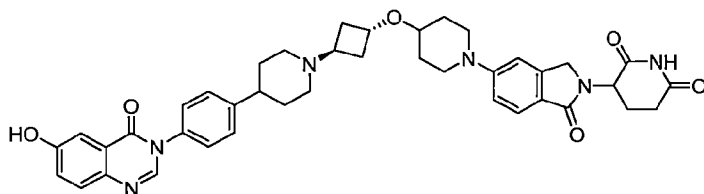
【0531】 步驟 6：6-(苄基氧基)-3-(4-{1-[(1r,3r)-3-(哌啶-4-基氧基)環丁基]哌啶-4-基}苯基)喹啉-4-酮



【0532】 將 6-(苄基氧基)-3-(4-{1-[(1r,3r)-3-(哌啶-4-基氧基)環丁基]哌啶-4-基}苯基)喹啉-4-酮(500 mg、0.9 mmol)、3-(5-溴基-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(343 mg、1 mmol)和碳酸銨(865 mg、2.7 mmol)在 N,N-二甲基乙醯胺(15mL)中的混合物加入二氯基[1,3-雙(2,6-二-3-戊基苯基)亞咪唑-2-基](2-甲基吡

啖基)鈹(II)(1.5 mg、0.002 mmol)。將所得混合物在 100°C、氬氣氛圍下攪拌 3 小時，然後冷卻至室溫。將混合物用水(100mL)稀釋並以乙酸乙酯(3x60mL)萃取。將合併的有機層用無水硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮以獲得為紫色固體的 3-(1-側氧基-5-{4-[(1r,3r)-3-(4-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-基)環丁氧基]哌啶-1-基}-3H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(510 mg、71%)。MS(ESI)：m/z 806.9 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.95(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.74-7.61(m, 2H), 7.57(dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.54-7.46(m, 2H), 7.50(s, 2H), 7.46-7.34(m, 7H), 7.38-7.31(m, 1H), 7.06(d, J = 10.0 Hz, 2H), 5.27(s, 2H), 5.04(dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.71(s, 2H), 4.33(d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.19(s, 2H), 3.71(s, 1H), 3.02(s, 6H), 2.95(s, 1H), 2.79(s, 1H), 2.59(d, J = 15.4 Hz, 3H), 2.22-2.14(m, 2H), 2.05-1.95(m, 0H), 1.96(s, 1H), 1.89(d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.80(t, J = 11.4 Hz, 3H), 1.70(t, J = 12.1 Hz, 2H), 0.90-0.79(m, 1H), 0.57(s, 2H), 0.51(s, 1H)。

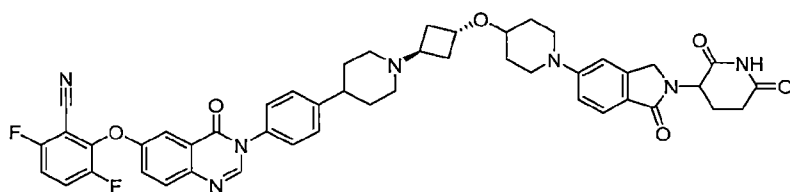
【0533】 步驟 7：6-(苄基氧基)-3-(4-{1-[(1r,3r)-3-(哌啶-4-基氧基)環丁基]哌啶-4-基}苯基)喹啉-4-酮



【0534】 將 3-(1-側氧基-5-{4-[(1r,3r)-3-(4-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}哌啶-1-基)環丁氧基]哌啶-1-基}-3H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(450 mg、0.6 mmol)在四氫呋喃(25mL)中的溶液加入 10%鈹碳(178 mg)。將懸浮液在真空下脫氣並用氬氣吹掃數次。將所得混合物在室溫氬氣氛圍下攪拌 2 小時，然後過濾並用 N,N-二甲基甲醯胺(3x10mL)洗滌。將濾液濃縮以獲得為灰白色固體的 3-(1-側氧基-5-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)苯基]哌

啉-1-基}環丁氧基]哌啶-1-基}-3H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮(290 mg、72%)。MS(ESI) :  $m/z$  716.8  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.99(d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.95(s, 2H), 7.91-7.68(m, 2H), 7.73-7.59(m, 2H), 7.04(m, 1H), 6.90-6.76(m, 1H), 5.18-5.00(m, 1H), 4.79(m, 1H), 4.66-4.09(m, 3H), 3.79(d, 1H), 3.52(m,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 3.11-2.92(m, 3H), 2.89(s, 4H), 2.85(d, 3H), 2.73(d, 1H), 2.61(m, 1H), 2.18(m, 2H), 1.91-1.58(m, 12H), 1.48(m, 2H), 1.37-1.25(m, 1H), 0.83(m, 3H)。

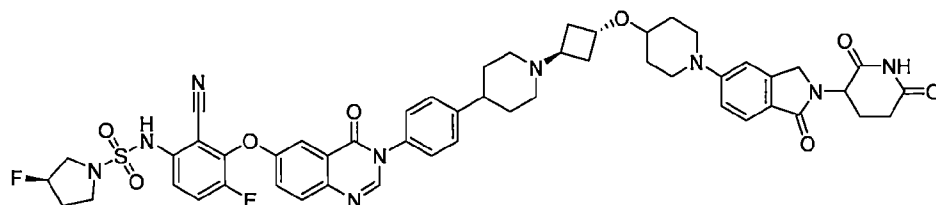
【0535】 步驟 8:3,6-二氟基-2-{[4-側氧基-3-(4-{1-[(1r,3r)-3-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基}氧基)環丁基]哌啶-4-基}苯基)喹啉-6-基]氧基}苯甲腈



【0536】 將 3-(1-側氧基-5-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)苯基]哌啶-1-基}環丁氧基]哌啶-1-基}-3H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮(200 mg、0.3 mmol) 在 N,N-二甲基甲醯胺(25mL)中的溶液加入碳酸銫(272.7 mg、0.8 mmol)和 2,3,6-三氟基苯甲腈(65.7 mg、0.4 mmol)。將所得混合物在室溫氮氣氛圍下攪拌 4 小時。將反應混合物用水(100mL)稀釋並用二氯甲烷(3x35mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x10mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由反相快速層析法(10%至 90% 乙腈在水中(10 mmol/L 碳酸氫銨)歷時 30 分鐘)純化殘留物以獲得為灰白色固體的 3,6-二氟基-2-{[4-側氧基-3-(4-{1-[(1r,3r)-3-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基}氧基)環丁基]哌啶-4-基}苯基)喹啉-6-基]氧基}苯甲腈(130 mg、55%)。MS(ESI) :  $m/z$  716.8  $[M+H]^+$ 。



【0537】 步驟 9：(3R)-N-(2-氰基-4-氟基-3-{[4-側氧基-3-(4-{1-[(1r,3r)-3-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基}氧基)環丁基]哌啶-4-基}苯基)喹啉-6-基]氧基}苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺

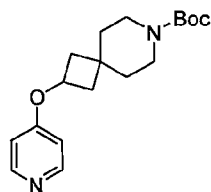


【0538】 將 3,6-二氟基-2-{[4-側氧基-3-(4-{1-[(1r,3r)-3-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基}氧基)環丁基]哌啶-4-基}苯基)喹啉-6-基]氧基}苯甲腈(100 mg、0.1 mmol)和(3R)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(19.7 mg、0.1 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(20mL)中的溶液加入碳酸鈰(114.5 mg、0.3 mmol)。將所得混合物在 50°C、氮氣氛圍下攪拌 12 小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水 (100mL) 稀釋並用二氯甲烷(3x20mL)萃取。將合併的有機層用鹽水 (10mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型薄層層析法(二氯甲烷/甲醇=10：1)純化殘留物以獲得為灰白色固體的(3R)-N-(2-氰基-4-氟基-3-{[4-側氧基-3-(4-{1-[(1r,3r)-3-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基}氧基)環丁基]哌啶-4-基}苯基)喹啉-6-基]氧基}苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(9.6 mg、7.4%)。MS(ESI)：m/z 1001.4 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.95(s, 2H), 8.27(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.55(d, 1H), 7.40(m, 9H), 7.16(m, 2H), 7.06(m, 2H), 4.31(m, 7H), 3.70(d, 10H), 3.01(d, 11H), 2.31(s, 9H), 1.89(m, 17H), 1.56(s, 5H), 1.36(s, 15H), 1.24(s, 2H)。

【0539】 實施例 250：(3R)-N-(2-氰基-3-{[3-(4-{2-[(1-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基}氧基]-7-氮雜螺[3.5]

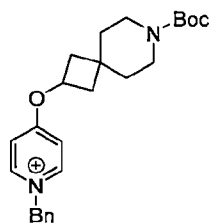
壬-7-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯  
啉-1-磺醯胺之示例性合成

【0540】 步驟 1：2-(吡啶-4-基氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸三級丁酯



【0541】 將氫化鈉(2.49 g、104 mmol)在二甲基亞砜(167mL)中的混合物滴加 2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸三級丁酯(10 g、41 mmol)。將混合物在 30 °C 攪拌 1 小時，然後緩慢地加入 4-氟基吡啶(4.70 g、41 mmol)，將混合物在室溫攪拌 1 小時，並在 80°C、氮氣氛圍下攪拌 12 小時。將該反應物用飽和氯化銨溶液(100mL)在 0°C 稀釋，並用二氯甲烷(3x200mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(3x150mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇 = 12 : 1) 純化殘留物以獲得為白色固體的 2-(吡啶-4-基氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸三級丁酯(10.62 g、80%)。MS(ESI)：m/z 319.15 [M+H]<sup>+</sup>。

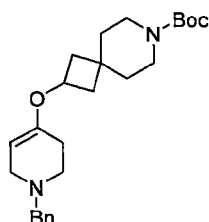
【0542】 步驟 2：1-苄基-4-[[7-(三級丁氧基羰基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]氧基]吡啶-1-鎊



【0543】 將 2-(吡啶-4-基氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸三級丁酯(10 g、31 mmol)在二氯甲烷(200mL)中的溶液加入溴化苄(26.86 g、157 mmol)。該反應物在室溫攪拌 2 小時，然後濃縮。藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇 = 10 : 1)純化

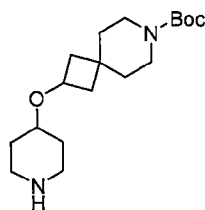
殘留物以獲得為黃色油的 1-苄基-4-[[7-(三級丁氧基羰基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]氧基]吡啶-1-鎊(12 g、93%)。MS(ESI)：m/z 409.35 [M+H]<sup>+</sup>。

【0544】 步驟 3：2-[(1-苄基-3,6-二氫基-2H-吡啶-4-基)氧基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸三級丁酯



【0545】 將 1-苄基-4-[[7-(三級丁氧基羰基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]氧基]吡啶-1-鎊(10 g、24 mmol)在甲醇(200mL)中的溶液加入硼烷鈉(2.70 g、73 mmol)。將該反應物在室溫攪拌 2 小時，然後用飽和氯化銨溶液(100mL)稀釋，並以乙酸乙酯(2x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x150mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 2 : 1) 純化殘留物以獲得為淺黃色油的 2-[(1-苄基-3,6-二氫基-2H-吡啶-4-基)氧基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸三級丁酯(6.3 g、63%)。MS(ESI)：m/z 413.25 [M+H]<sup>+</sup>。

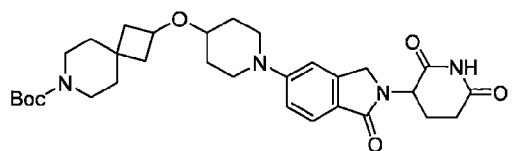
【0546】 步驟 4：2-(哌啶-4-基氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸三級丁酯



【0547】 將 2-[(1-苄基-3,6-二氫基-2H-吡啶-4-基)氧基]-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸三級丁酯(6.3 g、15 mmol)在甲醇(100mL)中的溶液在氬氣氛圍下加入 10% 鈣碳(5.0 g)。將懸浮液在真空下脫氣並用氬氣吹掃數次。將所得混合物在氬氣氛圍下攪拌 12 小時。將反應混合物藉由矽藻土墊過濾並濃縮，以獲得為灰白色油

的 2-(哌啶-4-基氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸三級丁酯(5 g、粗製品)，其無需進一步純化即可用於下一步。

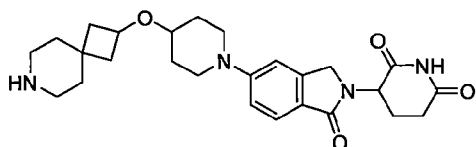
【0548】 步驟 5：2-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基}氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸三級丁酯



【0549】 將 2-(哌啶-4-基氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸三級丁酯(700 mg、2 mmol)和 3-(5-溴基-1-側氧基-3H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮(697 mg、2 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(20mL)中的溶液加入碳酸銻(2812 mg、9 mmol)和二氯基[1,3-雙(2,6-二-3-戊基苯基)亞咪唑-2-基](2-甲基吡啶基)鈣(II)(91 mg、0.1 mmol)。將所得混合物在 90°C、氮氣氛圍下攪拌 12 小時。將混合物冷卻至室溫，用水(10mL)稀釋，並以乙酸乙酯(2x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x20mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇 = 10 : 1)純化殘留物以獲得為白色固體的 2-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基}氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸三級丁酯(612 mg、67%)。

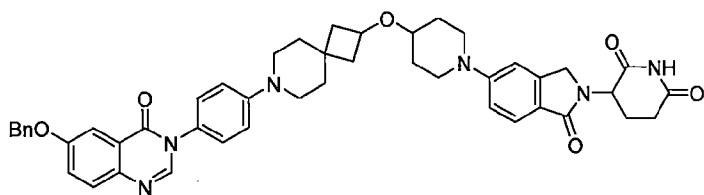
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.95(s, 1H), 7.60(d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.09-7.01(m, 2H), 5.52-5.42(m, 2H), 5.03(s, 1H), 4.30(d,  $J=17.0$  Hz, 1H), 4.17(d,  $J=17.0$  Hz, 1H), 4.07(p,  $J=7.1$  Hz, 1H), 3.92(s, 2H), 3.86(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.50-3.45(m, 1H), 3.03-2.83(m, 4H), 2.73(s, 1H), 2.62-2.52(m, 3H), 2.42-2.27(m, 1H), 2.18-2.08(m, 2H), 1.99-1.87(m, 3H), 1.59-1.46(m, 9H); MS(ESI):  $m/z$  566.55  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0550】 步驟 6：3-[5-(4-{7-氮雜螺[3.5]壬-2-基氧基}哌啶-1-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽



【0551】 將 2-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]哌啶-4-基}氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸三級丁酯(612 mg、1 mmol)和在 1,4-二噁烷(20mL)中的 4M 鹽酸鹽的溶液在室溫攪拌 2 小時。將該反應物濃縮以獲得為白色固體的 3-[5-(4-{7-氮雜螺[3.5]壬-2-基氧基}哌啶-1-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(541 mg、粗製品)，其無需進一步純化即可用於下一步。  
MS(ESI) : m/z 467.35 [M+H]<sup>+</sup>。

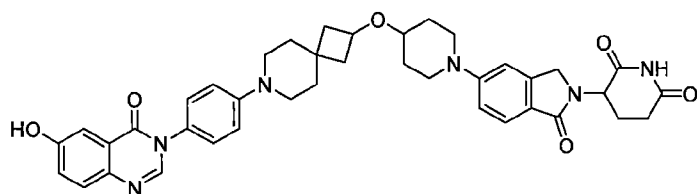
【0552】 步驟 7 : 3-(5-{4-[(7-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)氧基]哌啶-1-基}-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮



【0553】 將 3-[5-(4-{7-氮雜螺[3.5]壬-2-基氧基}哌啶-1-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(300 mg、0.6 mmol)和 6-(苄基氧基)-3-(4-溴基苯基)喹啉-4-酮(243 mg、0.6 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(5mL)中的混合物加入二氧基[1,3-雙(2,6-二-3-戊基苯基)亞咪唑-2-基](2-甲基吡啶基)鈣(II)(0.84 mg、0.001 mmol)和碳酸鈉(971.6 mg、3 mmol)。將所得混合物在 90°C 攪拌 5 小時，然後冷卻至室溫。將混合物用水 (20mL) 稀釋，並以乙酸乙酯(2x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x20mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇 = 10 : 1)純化殘留物以獲得為棕色固體的 3-(5-{4-[(7-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基}-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)氧基]哌啶-1-基}-

1-側氧基-3H-異吡啶-2-基)哌啶-2,6-二酮(325 mg、69%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.93(s, 1H), 8.16(d, J=1.6 Hz, 1H), 7.73-7.62(m, 3H), 7.59-7.25(m, 6H), 7.10-7.00(m, 5H), 6.66(t, J=9.5 Hz, 1H), 5.75(d, J=1.5 Hz, 1H), 5.26(s, 1H), 4.45-4.26(m, 3H), 3.68(d, J=12.9 Hz, 2H), 3.28(d, J=4.7 Hz, 2H), 3.15(s, 2H), 2.92-2.83(m, 2H), 2.60(s, 2H), 2.21(d, J=9.3 Hz, 1H), 1.49(d, J=9.7 Hz, 1H), 1.23(s, 9H), 1.10(d, J=5.9 Hz, 2H); MS(ESI): m/z 793.40 [M+H]<sup>+</sup>。

【0554】 步驟 8: 3-{5-[4-({7-[4-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基}氧基)哌啶-1-基]-1-側氧基-3H-異吡啶-2-基}哌啶-2,6-二酮

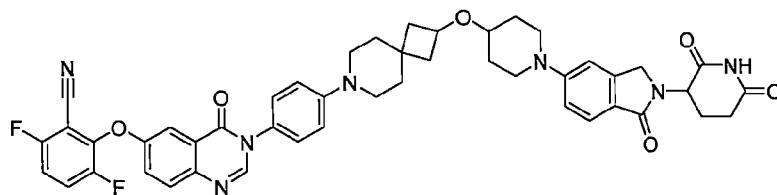


【0555】 將 3-(5-{4-[(7-{4-[6-(苄基氧基)-4-側氧基喹啉-3-基]苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基}氧基)哌啶-1-基]-1-側氧基-3H-異吡啶-2-基}哌啶-2,6-二酮(379 mg、0.5 mmol)在四氫呋喃(20mL)和 N,N-二甲基甲醯胺(20mL)中的溶液在氬氣氛圍下加入 10% 鈹碳(200 mg)。將懸浮液在真空下脫氣並用氬氣吹掃數次。將所得混合物在氬氣氛圍下攪拌 2 小時，然後藉由矽藻土墊過濾並濃縮以獲得為灰白色固體的 3-{5-[4-({7-[4-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基}氧基)哌啶-1-基]-1-側氧基-3H-異吡啶-2-基}哌啶-2,6-二酮(310 mg、92%)。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.95(s, 1H), 10.15(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.53-7.44(m, 2H), 7.36-7.26(m, 3H), 7.05-6.89(m, 4H), 5.04-5.01(d, J=12 Hz, 1H), 4.32(d, J=16.8 Hz, 3H), 4.24-4.13(m, 2H), 3.69(d, J=12.7 Hz, 1H), 3.21(s, 1H), 3.15(t, J=5.6 Hz, 2H), 3.04(t, J=10.3 Hz, 2H), 2.94(s, 3H), 2.89(s, 2H), 2.78(s, 2H), 2.41-

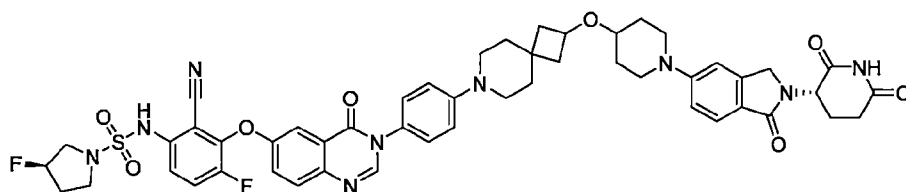
2.33(m, 1H), 2.22(t, J=9.0 Hz, 2H), 1.96(s, 3H), 1.89(d, J=12.2 Hz, 2H), 1.72-1.61(m, 5H), 1.48(t, J=11.1 Hz, 1H) ; MS(ESI) : m/z 703.45 [M+H]<sup>+</sup>。

【0556】 步驟 9 : 2-[(3-{4-[2-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基}氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-3,6-二氟基苯甲腈



【0557】 將 3-{5-[4-({7-[4-(6-羥基-4-側氧基喹啉-3-基)苯基]-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基}氧基)哌啶-1-基]-1-側氧基-3H-異吡啶-2-基}哌啶-2,6-二酮(300 mg、0.4 mmol) 在 N,N-二甲基乙醯胺(15mL)中的混合物分批加入 2,3,6-三氟基苯甲腈(101 mg、0.6 mmol)。將所得混合物在 40°C 攪拌 3 小時，然後過濾，並用 N,N-二甲基乙醯胺(20mL)洗滌。將濾液溶液濃縮以獲得為灰白色固體的 2-[(3-{4-[2-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基}氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-3,6-二氟基苯甲腈(218 mg、61%)。MS(ESI) : m/z 840.65 [M+H]<sup>+</sup>。

【0558】 步驟 10 : (R)-N-(2-氟基-3-((3-(4-(2-((1-[2-((S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異二氫吡啶-5-基)哌啶-4-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基]苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺



【0559】將(3R)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(45 mg、0.3 mmol)在 N,N-二甲基乙醯胺(20mL)的溶液加入碳酸銫(146 mg、0.4 mmol)，並將混合物在 50°C、氮氣氛圍下攪拌 0.5 小時。然後在 1 分鐘內加入 2-[(3-{4-[2-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]哌啶-4-基}氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基]苯基}-4-側氧基喹啉-6-基)氧基]-3,6-二氟基苯甲腈(150 mg、0.2 mmol)，並將所得混合物在 90 °C 攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(10mL)稀釋，並以乙酸乙酯(2x100mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(2x20mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型薄層層析法(甲醇/二氯甲烷 = 1 : 12)純化殘留物，然後藉由手性 SFC(甲基三級丁基醚(0.1% 甲酸)：(甲醇/二氯甲烷 = 1 : 1) = 20 : 80)進一步純化以獲得為白色固體的(R)-N-(2-氟基-3-((3-(4-(2-((1-(2-((S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基異二氫吲哚-5-基)哌啶-4-基)氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺(45.6 mg、25%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.95(s, 1H), 10.35(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.87-7.78(m, 2H), 7.71(s, 1H), 7.51-7.49(m, J=8.9, 3.9 Hz, 2H), 7.42(d, J=3.0 Hz, 1H), 7.29(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.09-7.00(m, 4H), 5.41-5.35(d, J=24 Hz, 1H), 5.25(s, 1H), 5.05(s, 1H), 4.32(d, J=16.8 Hz, 2H), 4.24-4.10(m, 2H), 3.68(d, J=12.8 Hz, 2H), 3.57-3.49(m, 2H), 3.52-3.39(m, 2H), 3.25-3.18(m, 2H), 3.09-2.99(m, 2H), 2.90-2.80(d, J=40 Hz, 1H), 2.58(d, J=17.5 Hz, 1H), 2.44-2.30(m, 3H), 2.26-2.15(m, 2H), 2.18-2.01(m, 3H), 2.01-1.92(m, 6H), 1.92-1.85(m, 2H)；MS(ESI)：m/z 986.40 [M+H]<sup>+</sup>。

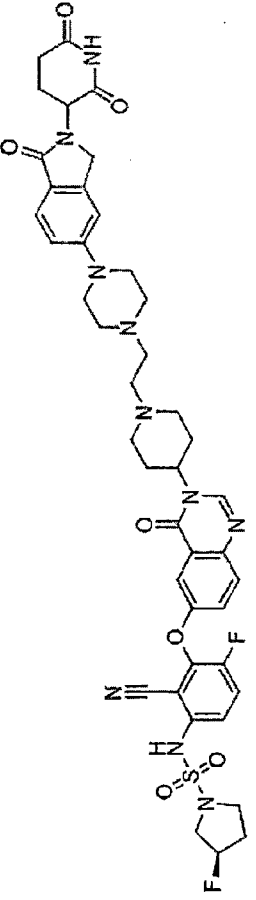
【0560】表 1 中的下列化合物依上述程序使用適當的起始材料和中間體製備。例如，化合物 6-29、181-240 和 254-268 可根據一般方案 1 或 1'以及實施例 1 和 2 中概述的程序來製備。實施例 83-138 可類似地根據一般方案 1 或 1'以及

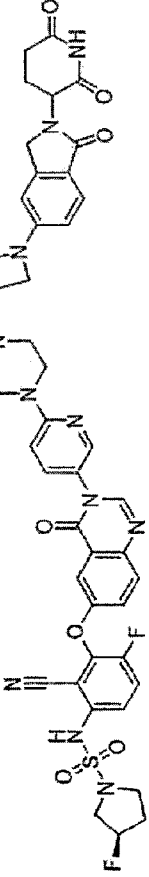


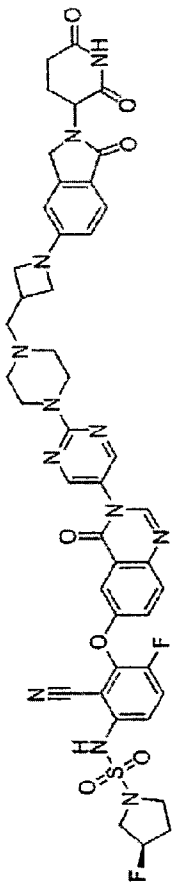
實施例 1 和 73-81 中概述的程序來製備。實施例 139-178 可根據一般方案 1 或 1' 和實施例 2 中概述的程序來製備。化合物 30-64 可根據一般方案 2 或 2' 和實施例 3 中概述的程序來製備。化合物 65-70 和 241-243 可根據一般方案 3 或 3' 和實施例 4 中概述的程序來製備。化合物 71、72 和 269 可根據一般方案 4 或 4' 和實施例 5 中概述的程序來製備。化合物 244-246 可根據實施例 176 中概述的程序來製備。化合物 251 可根據實施例 247 中概述的程序來製備。化合物 252 和 253 可以根據實施例 248 中概述的程序來製備。

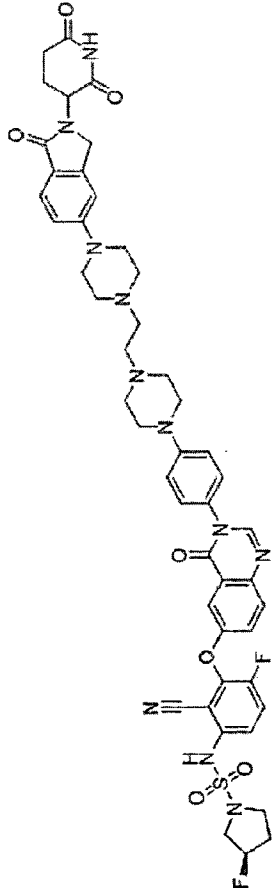
表 1

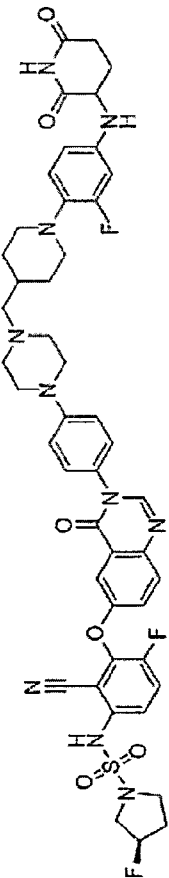
| 化合物<br>No. | 結構 | IUPAC 名                                                                                                                                | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6          |    | (3R)-N-[2-氧基-3-({3-[1-({1-[2-(2,6-二側氧基咪啉-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異咪啉-5-基]咪啉-4-基}甲基)咪啉-4-基]-4-側氧基-3,4-二氫基咪啉-6-基}氧基)-4-氟基苯基]-3-氧基吡咯啉-1-磺醯胺 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.94(s, 1H), 8.31-8.41(m, 1H), 8.13(s, 1H), 7.76(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55-7.69(m, 2H), 7.51(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36-7.43(m, 2H), 7.04-7.09(m, 2H), 5.18-5.41(m, 1H), 5.01-5.07(m, 1H), 4.59-4.72(m, 1H), 4.29-4.37(m, 1H), 4.17-4.23(m, 1H), 3.87-3.95(m, 2H), 3.39-3.47(m, 2H), 3.19-3.27(m, 3H), 2.81-2.95(m, 4H), 2.60(d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.56(s, 2H), 2.35-2.40(m, 1H), 2.17-2.27(m, 2H), 2.08-2.15(m, 1H), 1.79-2.06(m, 9H), 1.19-1.30 ppm(m, 2H) |

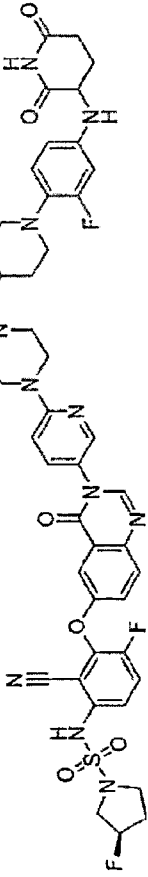
|   |                                                                                    |                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7 |  | <p>(3R)-N-[2-氨基-3-({3-[1-(2-{4-[2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吡啶-5-基]哌啶-1-基}乙基)哌啶-4-基]-4-側氧基-3,4-二氨基嘧啶-6-基}氧基)-4-氟基苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.95(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.76(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64(dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.54(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48(t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.32-7.39(m, 2H), 7.07-7.14(m, 2H), 5.19-5.37(m, 1H), 5.05(dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.65-4.72(m, 1H), 4.31-4.37(m, 1H), 4.19-4.25(m, 1H), 3.41(s, 4H), 3.25-3.32(m, 4H), 3.21(dd, J = 9.2, 7.2 Hz, 2H), 2.95-3.01(m, 2H), 2.86-2.93(m, 1H), 2.74(s, 7H), 2.57-2.61(m, 1H), 2.35-2.43(m, 1H), 2.21-2.30(m, 2H), 2.07-2.19(m, 1H), 2.04 ppm(d, J = 4.4 Hz, 5H)</p> |
|---|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|   |                                                                                    |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8 |  | <p>(3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{6-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基]氮雜環丁烷-3-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-3,4-二氫基噻唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.94(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.83(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.76- 7.58(m, 3H), 7.55- 7.45(m, 2H), 7.44- 7.39(m, 1H), 7.01(d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.55- 6.42(m, 3H), 5.13- 4.98(m, 1H), 4.35- 4.26(m, 1H), 4.22- 4.13(m, 1H), 4.09- 4.01(m, 2H), 3.98- 3.89(m, 1H), 3.68- 3.59(m, 5H), 3.45- 3.39(m, 2H), 3.31- 3.19(m, 2H), 3.15- 3.05(m, 1H), 2.95- 2.83(m, 3H), 2.60(s, 1H), 2.58- 2.53(m, 1H), 2.19- 2.01(m, 2H), 1.99- 1.89(m, 2H), 1.31- 1.25(m, 4H)</p> |
|---|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

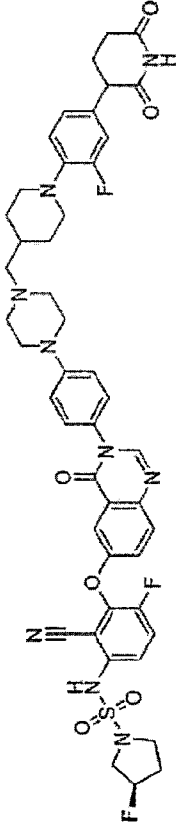
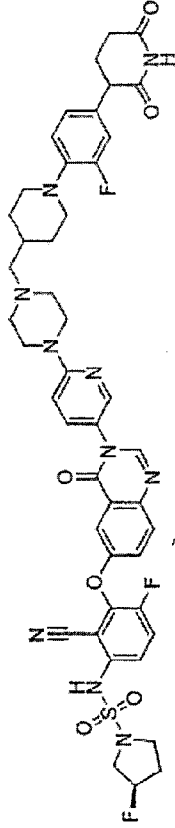
|   |                                                                                    |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9 |  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-[(3-{2-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基]氮雜環丁烷-3-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-5-基}-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.96(s, 1H), 10.23(s, 1H), 8.55(s, 2H), 8.33(s, 1H), 7.85(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.73(d, 2H), 7.53-7.41(d, J=3.0 Hz, 3H), 6.56-6.46(m, 2H), 5.38(d, J=3.4 Hz, 1H), 5.24(s, 1H), 5.05-4.31(d, J=16.9 Hz, 1H), 4.18(d, J=16.9 Hz, 1H), 4.07(t, J=7.8 Hz, 2H), 3.88(s, 4H), 3.63-3.63(s, 2H), 3.54-3.45(m, 3H), 3.29(t, J=8.8 Hz, 1H), 3.13-3.04(m, 1H), 2.98-2.84(m, 3H), 2.70(s, 3H), 2.59(d, J=17.3 Hz, 1H), 2.50-2.36(d, 1H), 2.11(d, J=20.0 Hz, 3H), 1.96(d, J=12.7 Hz, 1H), 1.24(s, 2H)</p> |
|---|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

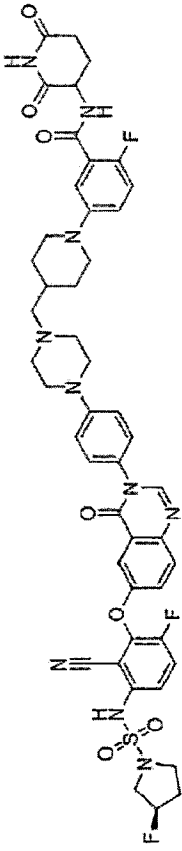
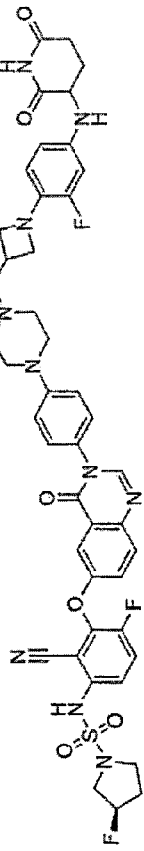
|                  |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>10</b></p> |  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-<br/>{4-[4-(2-{4-[2-(2,6-二<br/>側氧基哌啶-3-基)-1-側<br/>氧基-2,3-二氨基-1H-異<br/>吡啶-5-基]哌啶-1-基}<br/>乙基哌啶-1-基]苯基}-<br/>4-側氧基-3,4-二氨基喹<br/>啉-6-基)氧基]-4-氟<br/>基苯基}-3-氟基吡咯啉<br/>-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<br/>d<sub>6</sub>) δ 10.95 (s, 1H), 8.23 (s, 1H),<br/>8.13 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz,<br/>1H), 7.67 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz,<br/>1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.<br/>40 - 7.32 (m, 4H), 7.12 -<br/>7.05 (m, 4H), 5.40 -<br/>5.17 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 4.8,<br/>13.2 Hz, 1H), 4.37 -<br/>4.31 (m, 1H), 4.24 -<br/>4.18 (m, 1H), 3.48 (d, J = 2.8 Hz,<br/>z, 8H), 3.23 -<br/>3.17 (m, 3H), 2.91 -<br/>2.76 (m, 1H), 2.60 (d, J = 2.4<br/>Hz, 1H), 2.58 -<br/>2.53 (m, 2H), 2.45 -<br/>2.41 (m, 2H), 2.39 -<br/>2.35 (m, 1H), 2.16 -<br/>2.06 (m, 1H), 2.05 -<br/>1.95 (m, 2H)</p> |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

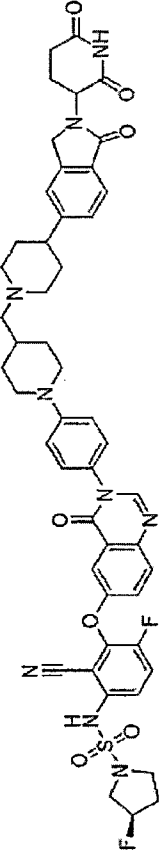
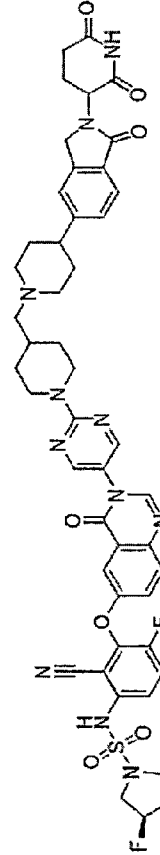
|                                              |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>11</b></p> |  | <p>(3R)-N-(2-oxo-3-[(3-{4-[(1-{4-[(2,6-dioxo-3-phenyl)amino]-2-phenylbenzyl)amino]-4-phenyl]-1-phenyl]pyridin-4-yl]-4-oxo-3,4-dihydroquinoline-6-yl]oxy)-4-fluorophenyl)-3-fluorophenylpyridin-1-ylmethylpiperazine-1-carboxamide</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.78(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.81(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.68(d, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.40-7.35(d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.08(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.84(t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.50(dd, J = 15.0, 2.5 Hz, 1H), 6.42(dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.80(d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.35(s, 1H), 4.31-4.18(m, 1H), 3.13(d, J = 11.0 Hz, 6H), 2.73(ddd, J = 17.6, 12.2, 5.5 Hz, 3H), 2.58(dd, J = 13.7, 8.2 Hz, 4H), 2.08-2.02(s, 4H), 1.82(t, J = 13.6 Hz, 5H), 1.71(s, 1H), 1.29(s, 3H), 1.23(s, 1H), 0.95-0.76(m, 1H)</p> |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

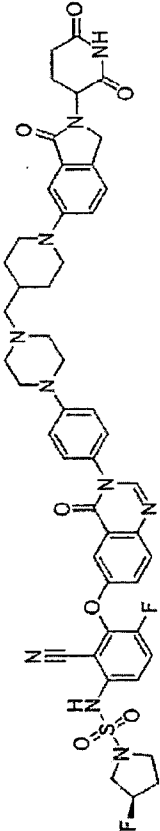
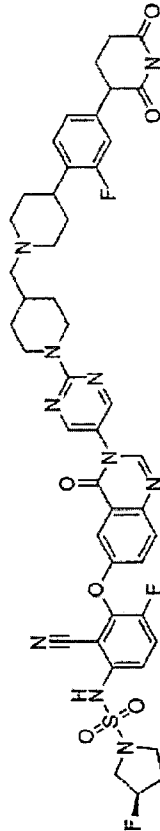
|    |                                                                                    |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12 |  | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[[3-(6-{4-[(1-{4-[(2,6-二側氧基哌啶-3-基)胺基]-2-氟基苯基]哌啶-4-基)甲基]吡啶-1-基}吡啶-3-基]-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.79(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.22(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.82(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75-7.65(m, 3H), 7.56-7.40(d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.00(d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.85(t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.51(dd, J = 14.9, 2.5 Hz, 1H), 6.43(d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.80(d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.36(s, 1H), 4.26(dt, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 3.61(s, 4H), 3.42(s, 1H), 3.13(d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.90-2.74(dt, J = 23.0, 5.3 Hz, 2H), 2.74(s, 1H), 2.62-2.53(m, 4H), 2.08(s, 2H), 2.02(s, 1H), 1.94-1.78(m, 3H), 1.70(s, 2H), 1.50(s, 1H), 1.31(s, 4H), 1.24(s, 9H), 0.99-0.77(m, 3H)</p> |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

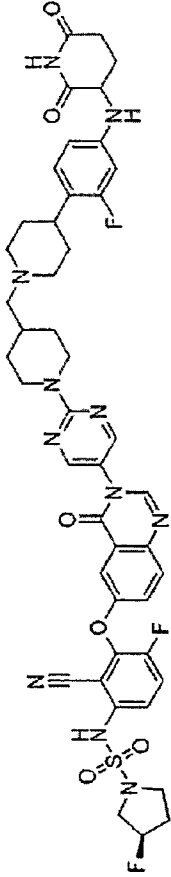
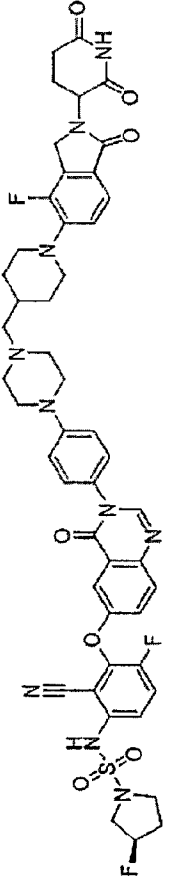


|                                                                                                                                  |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>13</b></p>   | <p>(3R)-N-{2-氧基-3-[(3-{4-[4-(1-[4-(2,6-二侧氧基吡啶-3-基)-2-氟基苯基]吡啶-4-基)甲基]吡啶-1-基]苯基}-4-侧氧基-3,4-二氢喹唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>     | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.83(s, 1H), 10.04(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.82(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.76-7.64(m, 2H), 7.55-7.49(m, 2H), 7.46-7.39(m, 2H), 7.36(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.13-6.92(m, 3H), 5.37(s, 1H), 3.81(dd, J = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 3.27(s, 3H), 3.15(s, 2H), 2.76-2.59(m, 7H), 2.33-2.06(m, 1H), 2.06-1.96(m, 3H), 1.85(d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.50(s, 3H), 1.43-1.30(m, 3H), 1.24(s, 3H), 0.96-0.78(m, 1H) |
| <p style="text-align: center;"><b>14</b></p>  | <p>(3R)-N-{2-氧基-3-[(3-{6-[4-(1-[4-(2,6-二侧氧基吡啶-3-基)-2-氟基苯基]吡啶-4-基)甲基]吡啶-1-基]吡啶-3-基}-4-侧氧基-3,4-二氢喹唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.83(s, 1H), 10.05(b, 1H), 8.28(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.71(s, 3H), 7.45-7.38(m, 2H), 7.06-6.86(m, 5H), 5.46-5.32(d, J = 56.0 Hz, 1H), 3.80(s, 1H), 3.64-3.61(m, 4H), 3.55-3.53(m, 1H), 3.46-3.31(m, 3H), 2.72-2.59(m, 7H), 2.41-2.36(m, 1H), 2.21-2.09(m, 2H), 2.11-2.10(m, 1H), 2.01-2.00(m, 1H), 1.85-1.80(m, 2H), 1.78-1.76(m, 4H), 1.40-1.29(m, 3H), 1.24(s, 3H)      |

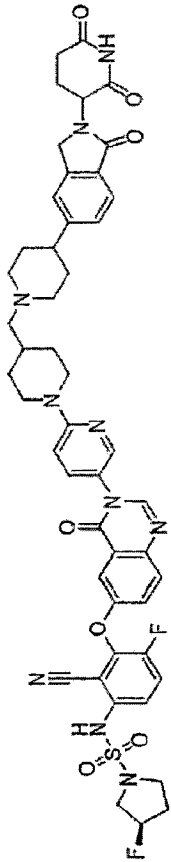
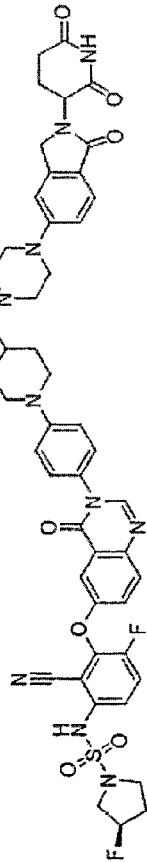
|                                              |                                                                                     |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>15</b></p> |   | <p>5-(4-[[4-(4-{6-[2-氧基-6-氟基-3-((3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺酰基)胺基)苯氧基]-4-(侧氧基-3,4-二氨基唑啉啉-3-基)苯基]哌啶-1-基]甲基)哌啶-1-基)-N-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-2-氟基苯甲酰胺</p>     | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.86(s, 1H), 9.74-10.32(m, 1H), 8.41-8.52(m, 1H), 8.25(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.82(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61-7.75(m, 2H), 7.39-7.49(m, 2H), 7.35(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06-7.19(m, 5H), 5.18-5.39(m, 1H), 4.70-4.80(m, 1H), 3.65(d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.40-3.50(m, 2H), 3.36(s, 4H), 3.27(d, J = 9.2 Hz, 4H), 2.68-2.89(m, 6H), 2.55(d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.08-2.16(m, 2H), 1.97-2.07(m, 2H), 1.84(d, J = 11.2 Hz, 3H), 1.19-1.37 ppm(m, 2H)</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>16</b></p> |  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-((3-((4-[[1-(1-{4-[(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)胺基]-2-氟基苯基)氮杂环丁烷-3-基)甲基]哌啶-1-基)苯基)-4-(侧氧基-3,4-二氨基唑啉啉-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.78(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.82(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.69-7.67(m, 2H), 7.61-7.32(m, 4H), 7.08(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.51-6.41(m, 3H), 5.57(s, 1H), 5.36-5.22(d, J=56.0 Hz, 1H), 4.21-4.00(m, 1H), 3.99(s, 2H), 3.70-3.68(m, 3H), 3.53-3.45(m, 2H), 2.96(s, 2H), 2.79-2.59(m, 4H), 2.55-2.53(m, 7H), 2.23-2.05(m, 3H), 1.82-1.80(m, 1H), 1.25-1.24(m, 5H)</p>                                                                                        |

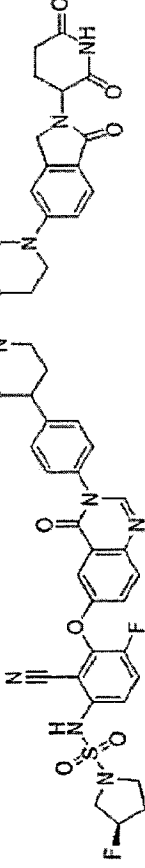
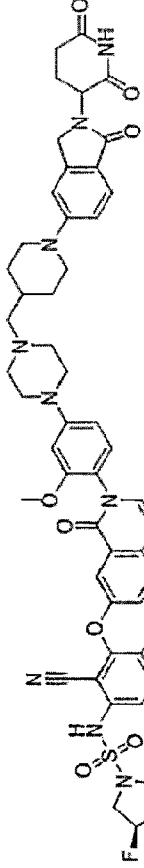
|    |                                                                                     |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17 |   | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[(3-{4-[4-({4-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1-侧氧基-2,3-二氢基-1H-异咪唑-5-基]哌啶-1-基}甲基)-4-侧氧基-3,4-二氢基喹唑啉-6-基]氧基]-4-氟苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>     | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.01(s, 1H), 9.43(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.81(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.74-7.63(m, 2H), 7.50(s, 2H), 7.46-7.28(m, 5H), 7.11-7.04(m, 2H), 5.32-5.18(d, J=56.0 Hz, 1H), 5.18-5.02(m, 1H), 4.45(d, J=17.3 Hz, 1H), 4.32(d, J=17.3 Hz, 1H), 3.85(d, J=12.1 Hz, 2H), 3.68-3.41(m, 3H), 3.31-3.11(m, 3H), 3.05-2.72(m, 7H), 2.65-2.56(m, 1H), 2.48-2.28(m, 1H), 2.25-1.82(m, 10H), 1.45-1.19(m, 6H)</p>                            |
| 18 |  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[(3-{2-[4-({4-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1-侧氧基-2,3-二氢基-1H-异咪唑-5-基]哌啶-1-基]噻唑-5-基)-4-侧氧基-3,4-二氢基喹唑啉-6-基]氧基]-4-氟苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.01(s, 1H), 8.52(s, 2H), 8.30(s, 1H), 7.82(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.69(m, 2H), 7.50(s, 2H), 7.43(s, 1H), 7.38(d, J=3.0 Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 5.35-5.21(d, J=56.0 Hz, 1H), 5.12(m, 1H), 4.74(d, J=12.8 Hz, 2H), 4.46(d, J=17.5 Hz, 1H), 4.32(d, J=17.2 Hz, 1H), 3.50(m, 3H), 3.27-3.07(m, 4H), 3.07-2.80(m, 6H), 2.65-2.52(m, 2H), 2.41(d, J=13.2 Hz, 1H), 2.00(d, J=14.5 Hz, 2H), 1.87(m, 6H), 1.25(d, J=9.2 Hz, 4H)</p> |

|                                                                                                                                  |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>19</b></p>   | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-[(3-{4-[4-(1-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-3-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异咪唑-5-基]哌啶-4-基}甲基)咪唑-1-基]苯基}-4-侧氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.98(s, 1H), 9.96(b, 1H), 8.26(s, 1H), 7.89-7.82(m, 1H), 7.70-7.66(m, 2H), 7.46-7.33(m, 5H), 7.30-7.28(m, 1H), 7.21-7.18(m, 1H), 7.14-7.10(m, 2H), 5.37-5.23(m, 1H), 5.14-5.10(m, 1H), 4.39-4.34(m, 1H), 4.28-4.21(m, 1H), 3.85-3.79(m, 2H), 3.45(s, 2H), 3.25(s, 2H), 2.99-2.85(m, 2H), 2.81-2.76(m, 3H), 2.64-2.52(m, 2H), 2.45-2.34(m, 2H), 2.04(s, 4H), 1.90-1.85(m, 3H), 1.32-1.27(m, 5H)                             |
| <p style="text-align: center;"><b>20</b></p>  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-[(3-{2-[4-(4-[4-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-2-氟基苯基]哌啶-1-基]甲基)咪唑-1-基]噻唑-5-基}-4-侧氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>               | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.87(s, 1H), 8.51(s, 3H), 8.29(s, 1H), 7.82(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.69-7.41(m, 2H), 7.39-7.25(m, 2H), 7.14-7.02(m, 2H), 5.36(s, 1H), 5.18(s, 1H), 4.73(d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.10-4.10-3.88(m, 1H), 3.26(d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.16(t, J = 8.8 Hz, 3H), 3.01(t, J = 12.0 Hz, 3H), 2.67(td, J = 12.3, 6.1 Hz, 2H), 2.54(s, 2H), 2.29-H), 2.29-2.07(m, 2H), 2.01(dt, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 1.86(d, J = 13.8 Hz, 3H), 1.23(s, 1H) |

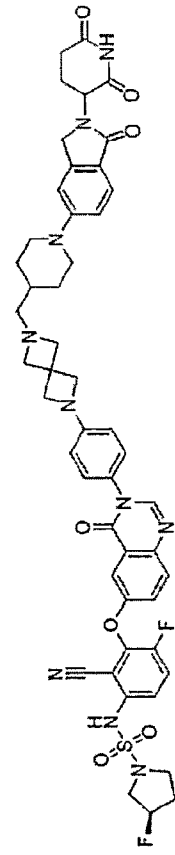
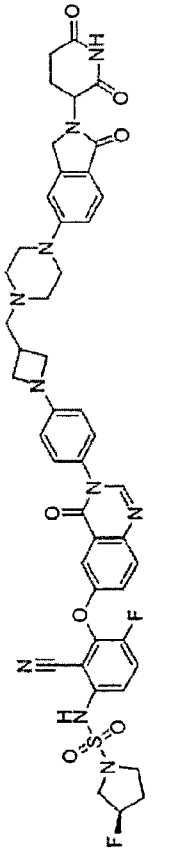
|                                                                                                                                  |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>21</b></p>   | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[(3-{2-[(4-[(4-[(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)胺基]-2-氟基苯基]吡啶-1-基)甲基]嘧啶-5-基}-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺</p>                  | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.87(s, 1H), 8.51(s, 3H), 8.29(s, 1H), 7.82(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.69-7.41(m, 2H), 7.39-7.25(m, 2H), 7.14-7.02(m, 2H), 5.36(s, 1H), 5.18(s, 1H), 4.73(d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.10-3.88(m, 1H), 3.26(d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.16(t, J = 8.8 Hz, 3H), 3.01(t, J = 12.0 Hz, 3H), 2.67(td, J = 12.3, 6.1 Hz, 2H), 2.54(s, 2H), 2.29-2.07(m, 2H), 2.01(dt, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 1.86(d, J = 13.8 Hz, 3H), 1.23(s, 1H)</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>22</b></p>  | <p>(3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{4-[(4-[(1-[2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-4-氟基-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基]吡啶-4-基)甲基]嘧啶-1-基]苯基}-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基)氧基]-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.00(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.83-7.79(m, 1H), 7.75-7.69(m, 2H), 7.49-7.36(m, 5H), 7.19-7.15(m, 1H), 7.10-7.05(m, 2H), 5.23-5.17(m, 1H), 5.08-5.04(m, 1H), 4.49-4.39(m, 1H), 4.32-4.22(m, 1H), 3.52-3.43(m, 4H), 3.34(s, 3H), 2.92(s, 5H), 2.99-2.83(m, 4H), 2.68-2.60(m, 2H), 2.55(s, 1H), 2.04(s, 3H), 1.98-1.89(m, 3H), 1.87-1.82(m, 2H), 1.35-1.31(m, 1H)</p>                                                   |

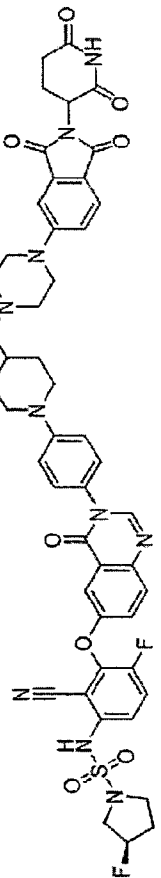
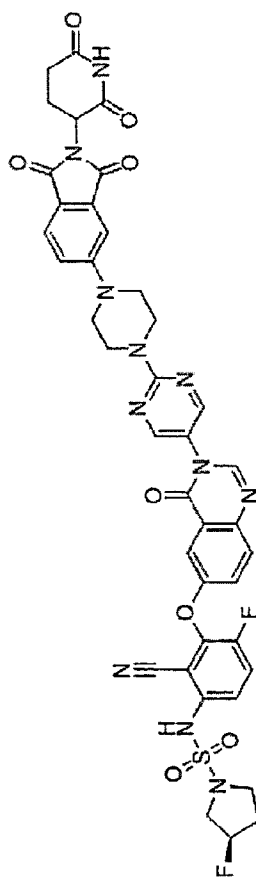
|    |  |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 23 |  | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[(3-{4-[4-(1-[4-(2,6-二側氧基咪啉-3-基)-2-氟基苯基]氮雜環丁烷-3-基}甲基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基]-4-喹啉基)-3-氟基吡咯啉-1-碘乙胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.80(s, 1H), 10.09(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.82(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.79-7.55(m, 2H), 7.51-7.26(m, 4H), 7.25-7.01(m, 2H), 6.99-6.76(m, 2H), 6.61-6.42(m, 1H), 5.43-5.15(m, 1H), 4.11-4.01(m, 2H), 3.81-3.69(m, 1H), 3.68-3.58(m, 2H), 3.55-3.39(m, 3H), 3.28-3.24(m, 2H), 3.11-2.72(m, 7H), 2.69-2.58(m, 1H), 2.49-2.44(m, 1H), 2.23-2.08(m, 2H), 2.07-1.98(m, 2H), 1.29-1.19(m, 3H)</p> |
|----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

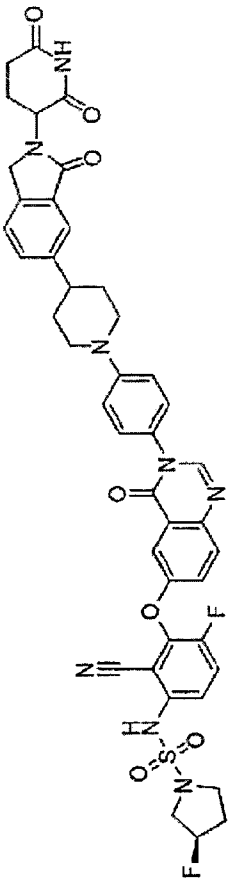
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 24 |   | <p>(3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{6-[4-({4-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1-侧氧基-2,3-二氢基-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-3-基]-4-侧氧基-3,4-二氢基-3-噻唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啶-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.01(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.20(d, J=2.8 Hz, 1H), 7.82(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.74-7.65(m, 4H), 7.50(s, 2H), 7.45-7.37(m, 2H), 7.00(d, J=9.2 Hz, 1H), 5.35-5.21(d, J=56.0 Hz, 1H), 5.12(m, 1H), 4.44(t, J=16.7 Hz, 4H), 4.32(d, J=17.5 Hz, 1H), 3.61(s, 3H), 3.55(m, 1H), 3.43(m, 2H), 3.23(m, 2H), 3.14(d, J=7.3 Hz, 3H), 3.00-2.92(m, 7H), 2.63(s, 2H), 2.57(d, J=16.9 Hz, 1H), 2.45-2.37(m, 1H), 2.01(s, 9H), 1.99(s, 2H), 1.87(d, J=12.6 Hz, 2H), 1.48(s, 1H)</p> |
| 25 |  | <p>(3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{4-[4-({4-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1-侧氧基-2,3-二氢基-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}甲基)哌啶-1-基]苯基}-4-侧氧基-3,4-二氢基-3-噻唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啶-1-磺酰胺</p>     | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.97(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.82(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.72-7.69(m, 2H), 7.69(s, 1H), 7.55(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.43-7.40(m, 2H), 7.31(d, J=8.8 Hz, 4H), 5.36-5.23(d, J=52.0 Hz, 1H), 4.34(d, J=17.1 Hz, 2H), 4.22(d, J=17.1 Hz, 2H), 3.82(d, J=12.3 Hz, 5H), 2.98-2.84(m, 2H), 2.77(t, J=11.9 Hz, 4H), 2.59(d, J=16.5 Hz, 2H), 2.54-2.34(m, 8H), 2.12-2.04(m, 4H), 2.00-1.93(m, 3H), 1.23-1.20(m, 3H)</p>                                                               |

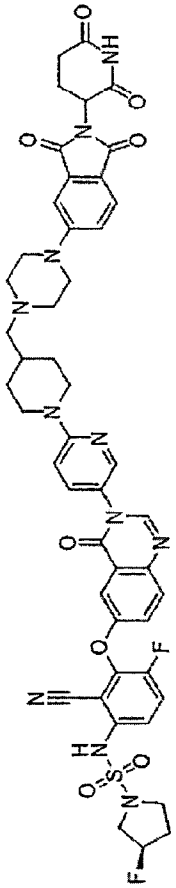
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 26 |   | <p>(3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{4-[1-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基]哌啶-4-基]苯基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>     | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.96(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.82(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.68-7.58(m, 1H), 7.57-7.37(m, 8H), 7.08(d, J=7.8 Hz, 2H), 5.36-5.22(d, J=56.0 Hz, 1H), 5.08-5.02(m, 1H), 4.34(d, J=17.0 Hz, 1H), 4.21(d, J=16.9 Hz, 1H), 3.93(d, J=12.6 Hz, 2H), 3.21-3.02(m, 8H) 2.96-2.87(m, 6H), 2.62(s, 2H), 2.43-2.31(m, 1H), 2.30-1.83(m, 10H), 1.30-1.27(m, 2H)</p>                                             |
| 27 |  | <p>(3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{4-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基]哌啶-4-基]甲氧基]苯基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.96(s, 1H), 10.03(b, 1H), 8.11(s, 1H), 7.82(d, J=4.6 Hz, 1H), 7.52-7.50(m, 2H), 7.43-4.42(m, 1H), 7.41-7.35(m, 2H), 7.25-7.23(m, 1H), 7.08(s, 2H), 6.73(s, 1H), 6.63(s, 1H), 5.37-5.22(d, J= 56.0 Hz, 1H), 5.05-4.98(m, 1H), 4.33-4.21(m, 2H), 3.95-3.86(m, 2H), 3.75(s, 1H), 3.45-3.42(m, 1H), 2.89-2.73(m, 7H), 2.59-2.32(m, 4H), 2.11-2.03(m, 6H), 1.99-1.94(m, 2H), 1.24(s, 2H)</p> |

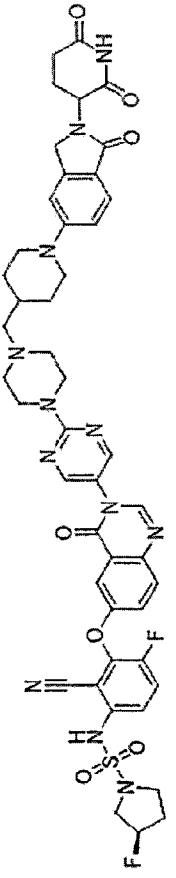
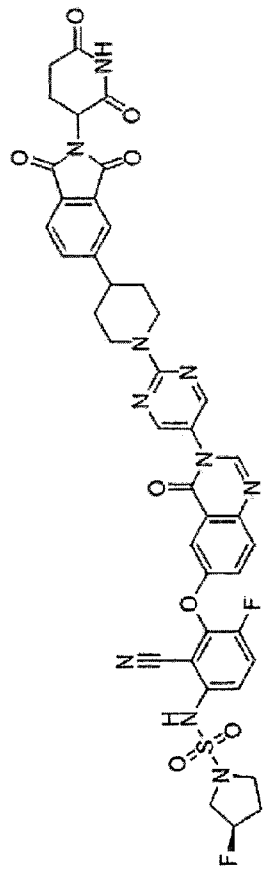


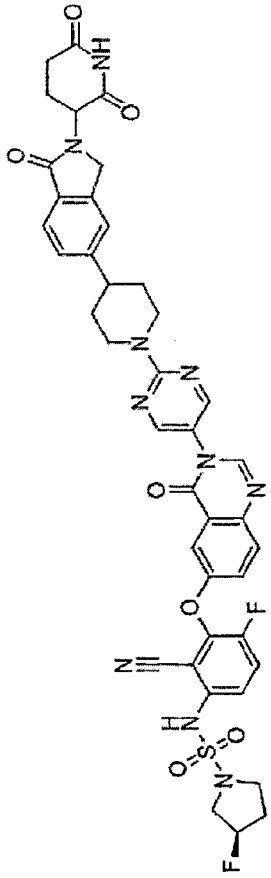
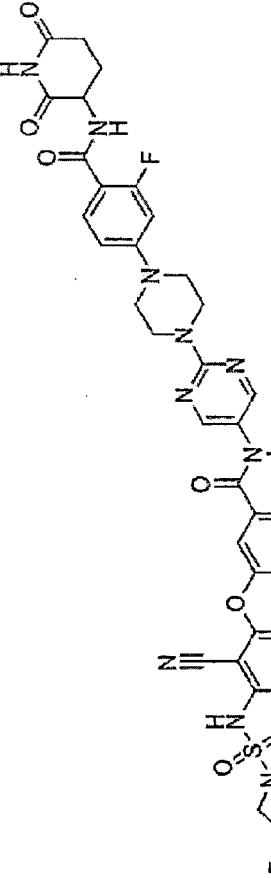
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 28 |   | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[(3-<br/>{4-[6-(1-[2-(2,6-二側<br/>氧基嘧啶-3-基)-1-側氧<br/>基-2,3-二氫基-1H-異吲<br/>哚-5-基]嘧啶-4-基}甲<br/>基)-2,6-二氫雜螺[3.3]<br/>庚-2-基]苯基}-4-側氧<br/>基-3,4-二氫基噻唑啉-<br/>6-基)氧基]-4-氟基苯基<br/>}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯<br/>胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-<br/>d<sub>6</sub>) δ 10.96(s, 1H), 8.20(s, 1H),<br/>7.80(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.72-<br/>7.69(m, 1H), 7.52(d, J=8.4 Hz,<br/>1H), 7.36(d, J=3.0 Hz, 1H), 7.3<br/>4-<br/>7.27(m, 5H), 7.06(d, J=8.6 Hz,<br/>2H), 6.58(d, J=8.2 Hz, 2H), 5.<br/>34-<br/>5.20(d, J=56.0 Hz, 1H), 4.33(d,<br/>J=16.9 Hz, 2H), 4.20(d, J=16.9<br/>Hz, 2H), 4.04(s, 5H), 3.90(d, J<br/>=12.7 Hz, 3H), 3.15(d, J=8.4 H<br/>z, 4H), 2.91 -<br/>2.85(m, 4H), 2.83 -<br/>2.75(m, 2H), 2.60(d, J=17.9 Hz<br/>, 1H), 1.74(d, J=12.2 Hz, 3H),<br/>1.26(d, J=10.3 Hz, 4H)</p> |
| 29 |  | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[(3-<br/>{4-[3-(1-[2-(2,6-二側<br/>氧基嘧啶-3-基)-1-側氧<br/>基-2,3-二氫基-1H-異吲<br/>哚-5-基]嘧啶-1-基}甲<br/>基)氮雜環丁烷-1-基]苯<br/>基)-4-側氧基-3,4-二氫<br/>基噻唑啉-6-基)氧基]-<br/>4-氟基苯基}-3-氟基吡<br/>咯啉-1-磺醯胺</p>                | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-<br/>d<sub>6</sub>) δ 10.95(s, 1H), 8.23(s, 1H),<br/>7.82(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.78-<br/>7.65(m, 2H), 7.55(d, J=8.4 Hz,<br/>1H), 7.46-<br/>7.43(m, 1H), 7.41(d, J=3.1 Hz,<br/>1H), 7.29(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.1<br/>0(d, J=8.6 Hz, 2H), 6.54(d, J=8<br/>.7 Hz, 2H), 5.40 -<br/>5.22(d, J=54.0 Hz, 1H), 4.35-<br/>4.15(m, 2H), 4.05(t, J=7.5 Hz,<br/>2H), 3.60(t, J=6.5 Hz, 2H), 3.5<br/>0(d, J=8.4 Hz, 2H), 2.94-<br/>2.86(m, 7H), 2.81-<br/>2.75(m, 7H), 2.62-<br/>2.60(m, 1H), 2.25-<br/>2.15(m, 5H), 1.48-1.46(m, 1H)</p>                     |

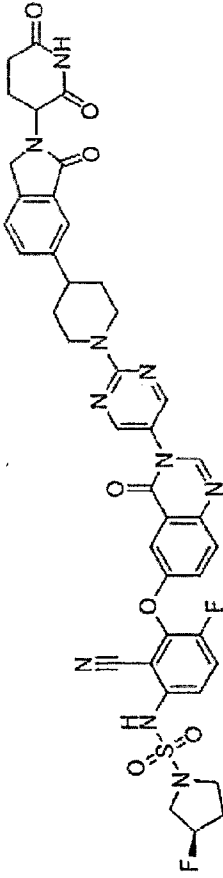
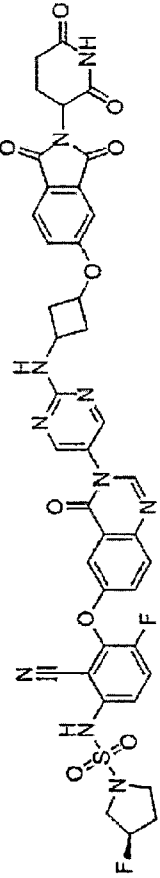
|                                                                                                                                  |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>30</b></p>   | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[(3-{4-[4-(2-(2,6-二侧氧基嘧啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氢基-1H-异喹啉-5-基]哌啶-1-基}甲基)哌啶-1-基]苯基}-4-侧氧基-3,4-二氢基喹唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>         | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.09(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.85 - 7.79(m, 1H), 7.74 - 7.66(m, 3H), 7.47 - 7.36(m, 3H), 7.33 - 7.26(m, 3H), 7.05(d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.39 - 5.20(m, 1H), 5.07(dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 3.84 - 3.76(m, 2H), 3.54 - 3.49(m, 4H), 3.35(s, 4H), 2.89 - 2.80(m, 2H), 2.78 - 2.71(m, 3H), 2.65 - 2.57(m, 3H), 2.46 - 2.40(m, 3H), 2.16 - 2.09(m, 1H), 2.07 - 2.00(m, 2H), 1.83(d, J = 10.0 Hz, 3H), 1.36 - 1.16(m, 3H)</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>31</b></p>  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[(3-{2-[4-(2-(2,6-二侧氧基嘧啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氢基-1H-异喹啉-5-基]哌啶-1-基}噻啶-5-基)哌啶-1-基]噻啶-5-基)-4-侧氧基-3,4-二氢基喹唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.10(s, 1H), 10.36(s, 1H), 8.58(s, 2H), 8.34(s, 1H), 7.84(t, J = 10.4 Hz, 2H), 7.78 - 7.69(m, 2H), 7.52(m, 1H), 7.42(m, 2H), 7.31(d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.39 - 5.25(dd, 1H), 5.09(m, 1H), 3.98(t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.64(s, 4H), 3.54-3.44(m, 4H), 2.96 - 2.83(m, 1H), 2.64 - 2.52(m, 2H), 2.16-2.02(m, 3H)</p>                                                                                                                      |

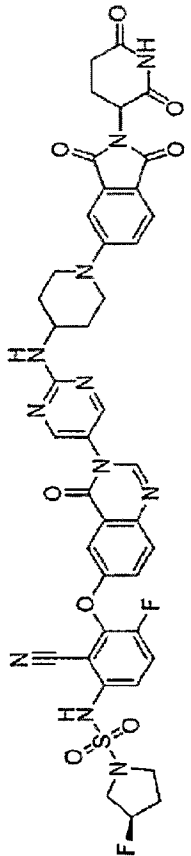
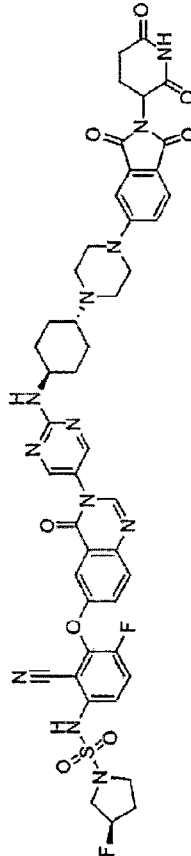
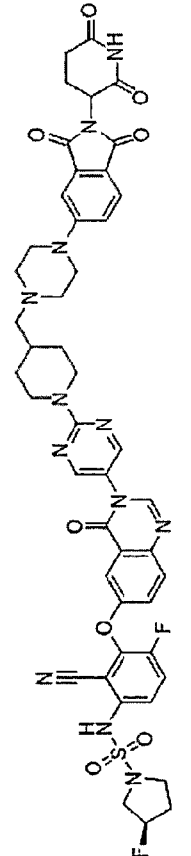
|    |                                                                                    |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 32 |  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-[[3-(4-{4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-3-側氧基-2,3-二氧基-1H-異吲哚-5-基]哌啶-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基]氧基]-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.00(s, 1H), 10.36(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.83(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.71(dd, J = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.59 - 7.54(m, 2H), 7.53 - 7.48(m, 1H), 7.42(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.33(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11(d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.44 - 5.22(m, 1H), 5.18 - 5.06(m, 1H), 4.48 - 4.38(m, 1H), 4.34 - 4.22(m, 1H), 4.02 - 3.89(m, 2H), 3.54 - 3.48(m, 1H), 3.46 - 3.42(m, 2H), 2.92 - 2.85(m, 3H), 2.65 - 2.59(m, 2H), 2.45 - 2.38(m, 2H), 2.20 - 2.08(m, 2H), 2.06 - 1.89(m, 4H), 1.87 - 1.73(m, 2H)</p> |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                              |                                                                                    |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>33</b></p> |  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{6-[4-({4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基]哌啶-1-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.11 - 11.05(m, 1H), 8.27(s, 1H), 8.17(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.82(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.61(m, 4H), 7.49 - 7.35(m, 3H), 7.28(br d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95(d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.41 - 5.18(m, 1H), 5.08(dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.37(dd, J = 1.6, 11.2 Hz, 2H), 3.57 - 3.41(m, 8H), 2.95 - 2.83(m, 4H), 2.63 - 2.58(m, 2H), 2.44 - 2.35(m, 4H), 2.20 - 1.88(m, 6H), 1.82(d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.21 - 1.08(m, 2H)</p> |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                  |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>34</b></p>   | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{2-[4-({1-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-1-基]噻吩-5-基]-4-侧氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基}氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.94(s, 1H), 10.38 - 9.94(m, 1H), 8.54(s, 2H), 8.31(s, 1H), 7.83(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.62(m, 2H), 7.53 - 7.48(m, 1H), 7.47 - 7.42(m, 1H), 7.40(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.04(m, 2H), 5.39 - 5.21(m, 1H), 5.04(dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.29(m, 1H), 4.23 - 4.17(m, 1H), 3.94 - 3.84(m, 4H), 3.48 - 3.42(m, 2H), 3.30 - 3.26(m, 2H), 2.95 - 2.81(m, 5H), 2.61 - 2.60(m, 1H), 2.40 - 2.36(m, 1H), 2.14 - 2.10(m, 1H), 2.08 - 2.00(m, 2H), 2.00 - 1.92(m, 2H), 1.83(d, J = 12.8 Hz, 3H), 1.27 - 1.19(m, 6H)</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>35</b></p>  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-{3-(2-{4-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}噻吩-5-基)-4-侧氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基}氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>             | <p>N/A</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

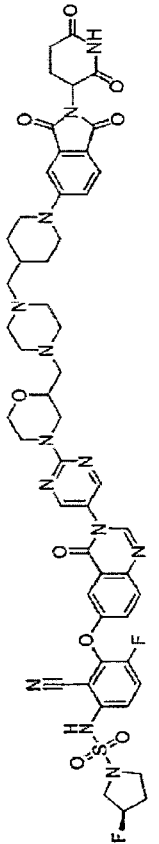
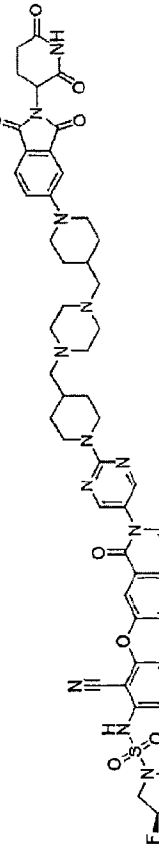
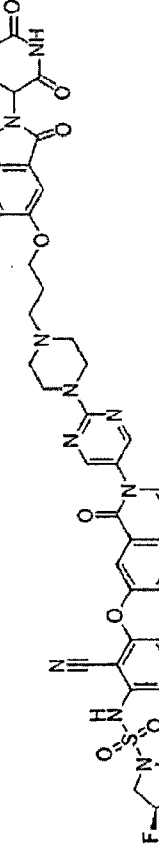
|    |                                                                                    |                                                                                                                                     |     |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 36 |  | (3R)-N-(2-氨基-3-{[3-(2-{4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吡啶-5-基]哌啶-1-基}嘧啶-5-基)-4-側氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺 | N/A |
| 37 |  | 4-[4-(5-{6-[2-氨基-6-氟基-3-({[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺醯基})胺基]苯氧基}-4-側氧基-3,4-二氨基喹唑啉-3-基}嘧啶-2-基)哌啶-1-基]-N-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-氟基苯甲醯胺            | N/A |

|    |                                                                                     |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 38 |   | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[[3-(2-{4-[2-(2,6-二侧氧基嘧啶-3-基)-3-侧氧基-2,3-二氧基-1H-异吲哚-5-基]嘧啶-1-基}嘧啶-5-基)-4-侧氧基-3,4-二氧基噻唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.99(s, 1H), 10.35(s, 1H), 8.52(s, 2H), 8.34(s, 1H), 7.90-7.83(m, 2H), 7.74(dd, J = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 7.61-7.51(m, 4H), 7.43(d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.40-5.23(m, 1H), 5.11(dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.90(d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.45-4.38(m, 1H), 4.32-4.25(m, 1H), 3.54-3.43(m, 3H), 3.12-3.02(m, 3H), 2.96-2.87(m, 1H), 2.60(d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.39(dd, J = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 2.18-1.88(m, 6H), 1.72-1.60(m, 2H)</p> |
| 39 |  | <p>(3R)-N-{2-氧基-3-[[3-基嘧啶-3-基]-1,3-二侧氧基-2,3-二氧基-1H-异吲哚-5-基]氧基}环丁基)-4-侧氧基嘧啶-5-基}-4-侧氧基-3,4-二氧基噻唑啉-6-基]氧基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>                 | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.12(s, 1H), 10.34(s, 1H), 8.45(s, 2H), 8.32(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.85(dd, J = 3.6, 8.4 Hz, 3H), 7.73(m, 1H), 7.52(dd, J = 4.0, 8.8 Hz, 1H), 7.42(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34-7.28(m, 2H), 5.41-5.23(m, 1H), 5.16-5.09(m, 2H), 4.56-4.46(m, 1H), 4.19-4.04(m, 3H), 3.52(s, 1H), 3.17(s, 6H), 2.94-2.82(m, 1H), 2.83-2.82(m, 1H), 2.16-2.02(m, 3H)</p>                                                                      |

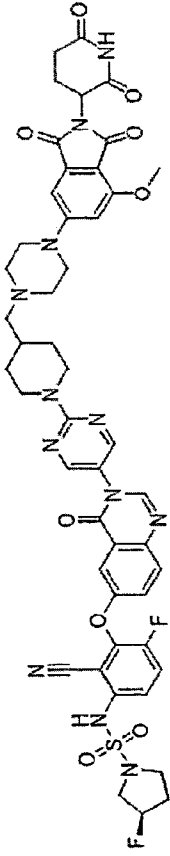
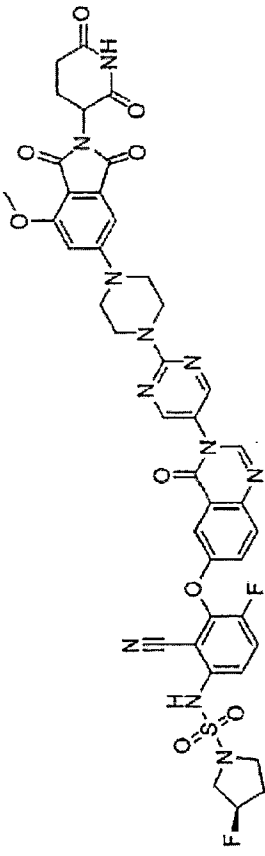
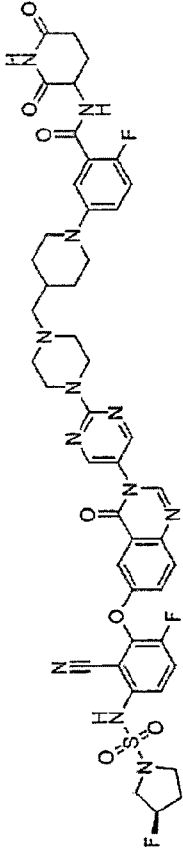
|    |                                                                                      |                                                                                                                                                           |     |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 40 |    | (3R)-N-[2-氨基-3-(3-[2-({1-[2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氨基-1H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基)胺基]噻啶-5-基]-4-(側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基)氧基)-4-氟基苯基]-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺                | N/A |
| 41 |    | (3R)-N-(2-氨基-4-氟基-3-[4-側氧基-3-(2-{{(1r,4r)-4-{4-[2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氨基基-1H-異吡啶-5-基]哌啶-1-基}環己基]胺基}噻啶-5-基)-3,4-二氨基噻唑啉-6-基]氧基)苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺 | N/A |
| 42 |  | (3R)-N-{2-氨基-3-[3-{2-[4-({4-[2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氨基-1H-異吡啶-5-基]哌啶-1-基}甲基)哌啶-1-基]噻啶-5-基]-4-(側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺      | N/A |

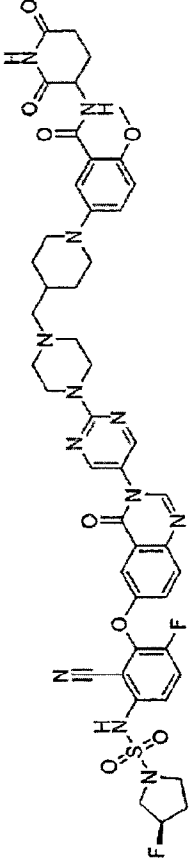
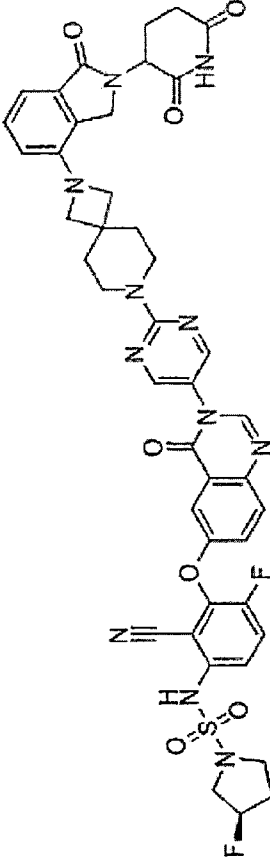
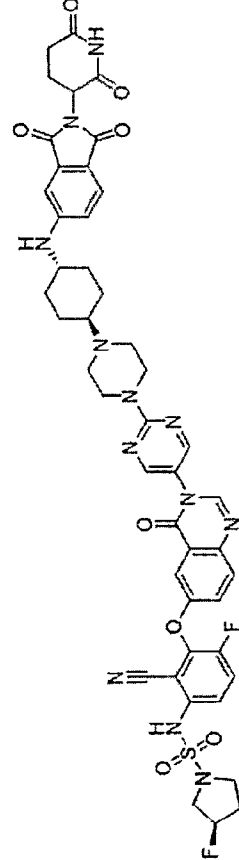


|           |  |                                                                                                                                                                            |            |
|-----------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>43</p> |  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[3-(2-{4-[(1-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氢基-1H-异吗啉-5-基]哌啶-4-基]甲氧基)甲基]哌啶-1-基]噻啶-5-基)-4-侧氧基-3,4-二氢基噻唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>             | <p>N/A</p> |
| <p>44</p> |  | <p>(3R)-N-{2-氧基-3-[3-{2-[9-(1-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氢基-1H-异吗啉-5-基]哌啶-4-基]甲基)-3,9-二氢杂螺[5.5]十一烷-3-基]噻啶-5-基}-4-侧氧基-3,4-二氢基噻唑啉-6-基)氧基}-1-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p>N/A</p> |

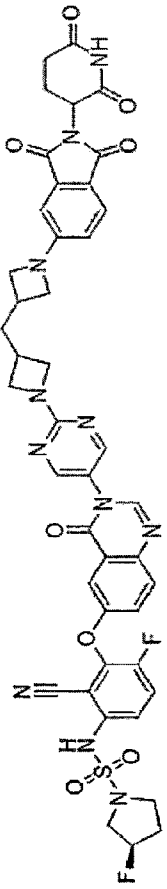
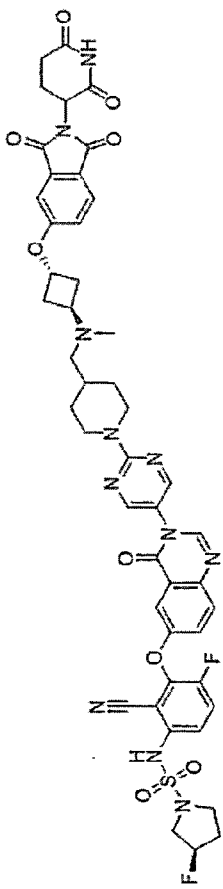
|    |                                                                                      |                                                                                                                                                                         |     |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 45 |    | <p>(3R)-N-[2-氨基-3-({3-[2-(2-{[4-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氮基-1H-異嗎啉-5-基]哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基]甲基)咪啉-4-基)噻啶-5-基]4-側氧基-3,4-二氮基噻啶-6-基}氧基)-4-氟基苯基]-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺</p> | N/A |
| 46 |    | <p>(3R)-N-[2-氨基-3-({3-[2-(4-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氮基-1H-異嗎啉-5-基]哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基]甲基)咪啉-1-基)噻啶-5-基]4-側氧基-3,4-二氮基噻啶-6-基}氧基)-4-氟基苯基]-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺</p>     | N/A |
| 47 |  | <p>(3R)-N-[2-氨基-3-({3-[2-[4-(3-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氮基-1H-異嗎啉-5-基]氧基)丙基]哌啶-1-基]噻啶-5-基]4-側氧基-3,4-二氮基噻啶-6-基}氧基)-4-氟基苯基]-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺</p>                    | N/A |

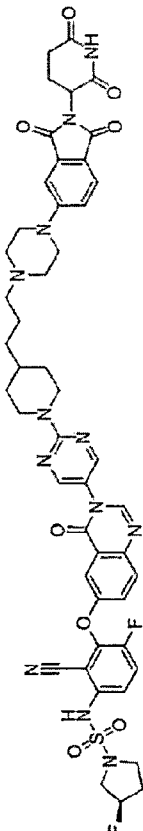
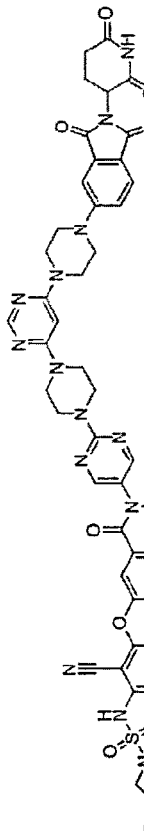
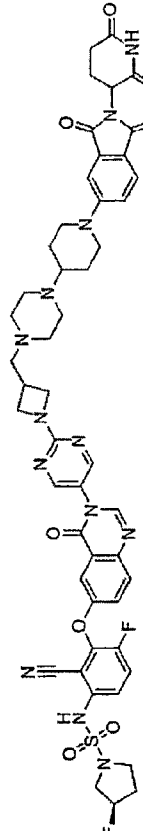
|           |  |                                                                                                                                                    |            |
|-----------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>48</p> |  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-{3-[2-{4-[4-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氨基-1H-异咪唑-5-基]氧基}哌啶-1-基]噻吩-5-基}-4-侧氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p>N/A</p> |
| <p>49</p> |  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[3-{2-[4-(3-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氨基-1H-异咪唑-4-基]氧基}丙基)哌啶-1-基]噻吩-5-基}-4-侧氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基]氧基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>      | <p>N/A</p> |
| <p>50</p> |  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-{3-[2-{4-[4-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氨基-1H-异咪唑-4-基]氧基}哌啶-1-基]噻吩-5-基}-4-侧氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p>N/A</p> |

|    |                                                                                      |                                                                                                                                                            |     |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 51 |    | (3R)-N-{2-氧基-3-[3-{2-[4-({4-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-7-甲氧基-1,3-二侧氧基-2,3-二氧基-1H-异咪唑-5-基]哌啶-1-基}甲基)甲基]哌啶-1-基]噻唑-5-基}-4-侧氧基-3,4-二氢基喹唑啉-6-基}氧基]4-氟基喹啉-3-氧基吡咯啉-1-磺酰胺 | N/A |
| 52 |    | (3R)-N-(2-氧基-3-[3-(2-{4-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-7-甲氧基-1,3-二侧氧基-2,3-二氧基-1H-异咪唑-5-基]哌啶-1-基}噻唑-5-基)-4-侧氧基-3,4-二氢基喹唑啉-6-基]氧基]-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺                | N/A |
| 53 |  | 5-(4-{4-(5-{6-[2-氧基-6-氟基-3-({(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺酰基}胺基)苯氧基]-4-侧氧基-3,4-二氢基喹唑啉-3-基}噻唑-2-基)哌啶-1-基]甲基)哌啶-1-基)-N-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-2-氟基苯甲酰胺                        | N/A |

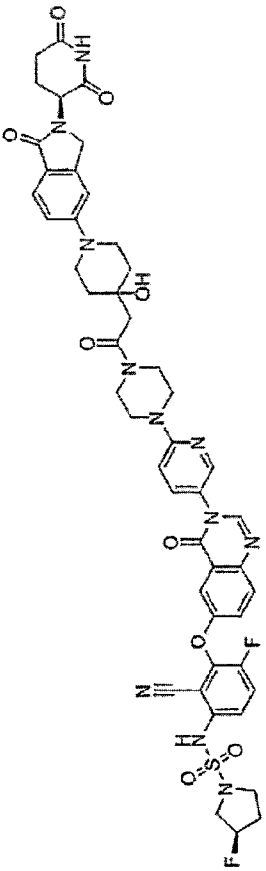
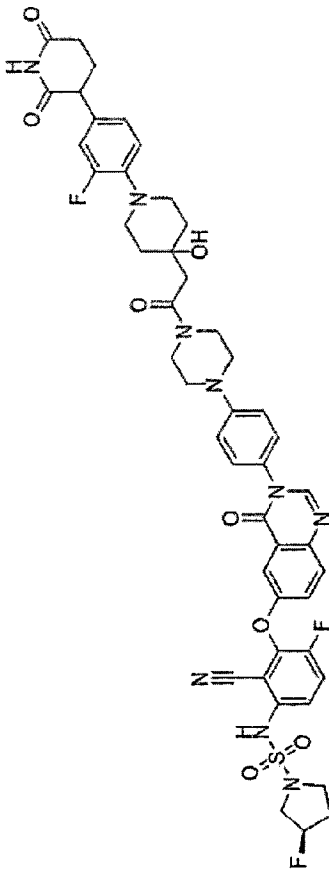
|    |                                                                                      |                                                                                                                                                         |     |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 54 |    | <p>5-(4-{[4-(5-{6-[2-氨基-6-氟基-3-({(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺酰基}胺基)苯氧基]-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-3-基}嘧啶-2-基)哌啶-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-甲氧基苯甲醯胺</p>            | N/A |
| 55 |    | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-{[3-(2-{2-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基}嘧啶-5-基)-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | N/A |
| 56 |  | <p>(3R)-N-(2-氨基-4-氟基-3-{[4-(1r,4r)-4-{2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基]胺基}環己基]哌啶-1-基}嘧啶-5-基)-3,4-二氨基噻唑啉-6-基]氧基}苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>      | N/A |

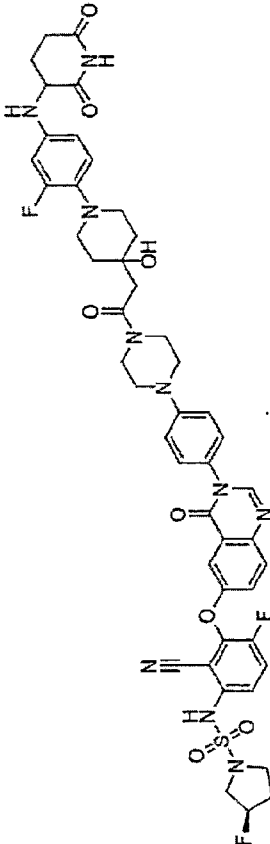
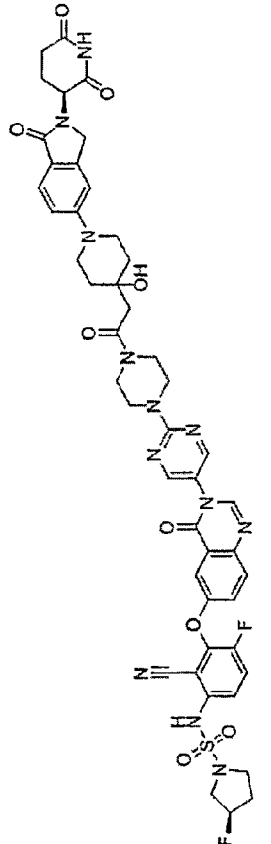
|           |  |                                                                                                                                                             |            |
|-----------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>57</p> |  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-{3-[2-(9-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氢基-1H-异吲哚-5-基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]嘧啶-5-基}-4-侧氧基-3,4-二氢基喹唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺酰胺</p> | <p>N/A</p> |
| <p>58</p> |  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-{3-[2-(1-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氢基-1H-异吲哚-5-基]-3,3'-联氮杂环丁烷]-1-基]嘧啶-5-基)-4-侧氧基-3,4-二氢基喹唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺酰胺</p>     | <p>N/A</p> |
| <p>59</p> |  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-{3-[2-(7-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氢基-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基]嘧啶-5-基)-4-侧氧基-3,4-二氢基喹唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺酰胺</p>   | <p>N/A</p> |

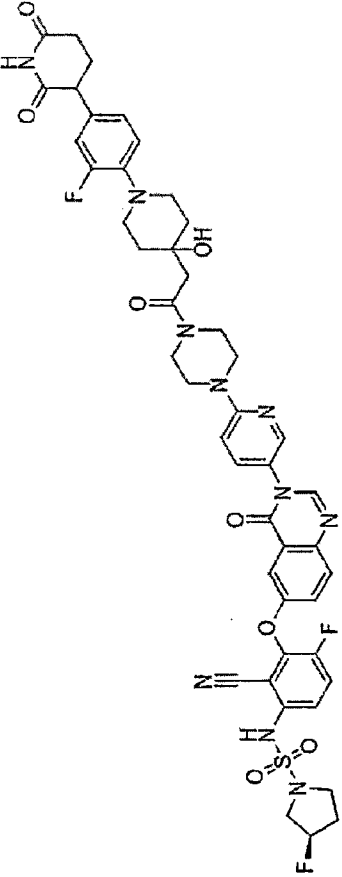
|                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>60</b></p>  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{2-[3-(1-[2-(2,6-二氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氢基-1H-咪唑-5-基]氮杂环丁烷-3-基)甲基]氮杂环丁烷-1-基]吡啶-5-基}-4-侧氧基-3,4-二氢基喹唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>           | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.08(s, 1H), 10.35(s, 1H), 8.48(s, 2H), 8.30(s, 1H), 7.92-7.69(m, 3H), 7.64(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54-7.47(m, 1H), 7.40(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78(s, 1H), 6.70-6.55(m, 1H), 5.49-5.18(m, 1H), 5.10-4.98(m, 1H), 4.23-4.12(m, 4H), 3.81-3.68(m, 4H), 3.51(s, 1H), 3.43(s, 2H), 2.90-2.73(m, 3H), 2.61-2.52(m, 3H), 2.16-1.98(m, 5H) |
| <p style="text-align: center;"><b>61</b></p>  | <p>(3R)-N-{2-氨基-4-氟基-3-[(3-{2-[4-(1-基[(1r,3r)-3-{2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氢基-1H-咪唑-5-基]氧基}环丁基]胺基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-5-基}-4-侧氧基-3,4-二氢基喹唑啉-6-基)氧基]苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p style="text-align: center;">N/A</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

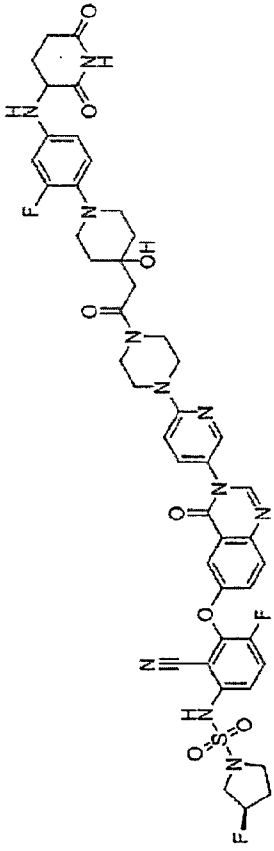
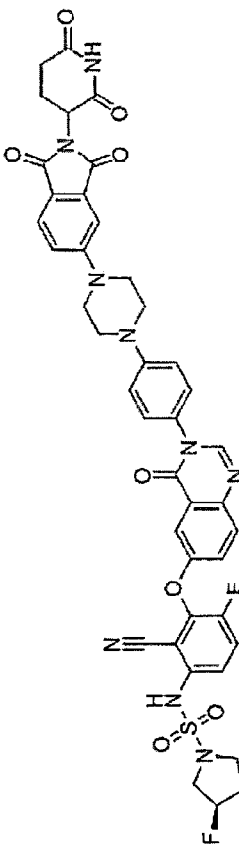
|    |                                                                                      |                                                                                                                                                                             |     |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 62 |    | <p>(3R)-N-{2-氟基-3-[3-{2-[4-(3-{4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氮基-1H-異吡啶-5-基]哌啶-1-基}丙基)哌啶-1-基]嘧啶-5-基}-4-側氧基-3,4-二氮基噻唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氧基吡咯啶-1-磺醯胺</p>                | N/A |
| 63 |    | <p>(3R)-N-{2-氟基-3-[3-{2-[4-(6-{4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氮基-1H-異吡啶-5-基]哌啶-1-基]嘧啶-4-基}哌啶-1-基]嘧啶-5-基)-4-側氧基-3,4-二氮基噻唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺</p>            | N/A |
| 64 |  | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[3-(2-{3-[4-(1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氮基-1H-異吡啶-5-基]哌啶-4-基]哌啶-1-基)噻唑啉-5-基]氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-基)-4-側氧基-3,4-二氮基噻唑啉-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺</p> | N/A |

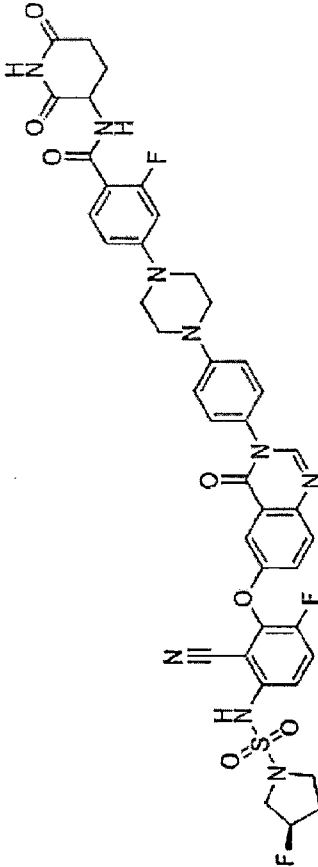
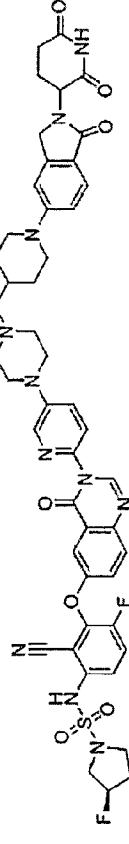


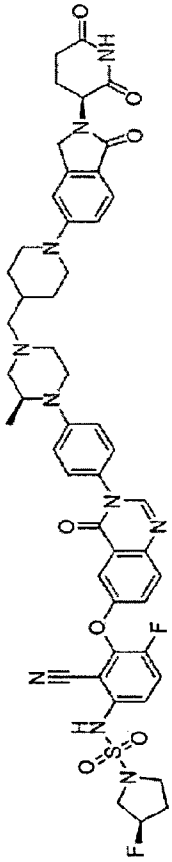
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 65 |   | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-[(3S)-6-{4-[2-(1-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基}-4-羧基哌啶-4-基)乙醯基]哌啶-1-基}吡啶-3-基)-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.96(s, 1H), 10.38(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.24(d, J=2.6 Hz, 1H), 7.85(d, J=8.9 Hz, 2H), 7.73(m, 2H), 7.56-7.47(m, 2H), 7.42(d, J=3.0 Hz, 1H), 7.08(s, 2H), 7.05-6.90(m, 1H), 5.39-5.26(d, J=56.0 Hz, 1H), 5.05-4.90(m, 1H), 4.32(d, J=16.9 Hz, 1H), 4.20(d, J=16.8 Hz, 1H), 3.80-3.57(m, 1H), 3.52-3.41(m, 4H), 3.25(t, J=10.7 Hz, 2H), 2.91(m, 1H), 2.61(m, 3H), 2.37(m, 1H), 2.19-2.01(m, 2H), 1.98(s, 1H), 1.71(d, J=13.8 Hz, 4H)</p> |
| 66 |  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-[(3S)-{4-[4-(2-{1-[4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-氟基苯基]-4-羧基哌啶-4-基}乙醯基)哌啶-1-基]苯基]-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>                           | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.83(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.82(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.75-7.65(m, 1H), 7.64-7.58(m, 1H), 7.45-7.33(m, 3H), 7.23(s, 1H), 7.12-6.94(m, 6H), 5.42-5.19(m, 1H), 5.11-4.75(m, 1H), 3.82-3.62(m, 10H), 3.49-3.35(m, 1H), 3.29-3.19(m, 4H), 3.12-2.97(m, 3H), 2.71-2.58(m, 3H), 2.46(s, 1H), 2.29-2.07(m, 2H), 2.06-1.95(m, 2H), 1.88-1.75(m, 2H), 1.74-1.61(m, 2H), 1.23(s, 1H)</p>                                                 |

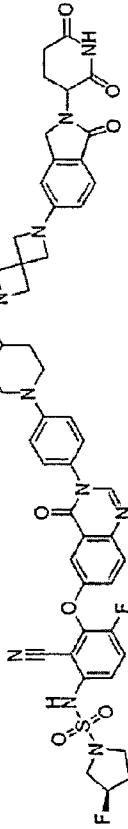
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 67 |   | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-{{3-侧氧基哌啶-3-基}胺基(4-{4-[2-(1-{{4-[2,6-二侧氧基哌啶-3-基}胺基]-2-氟基苯基}-4-羟基哌啶-4-基)乙酰胺]哌啶-1-基}苯基)-4-侧氧基-3,4-二氢基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氧基吡咯啉-1-磺酰胺</p>          | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.79(s, 2H), 8.27(s, 1H), 7.87-7.75(m, 2H), 7.71(d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.45-7.28(m, 4H), 7.13-7.06(m, 2H), 6.86(t, J=9.3 Hz, 1H), 6.50(m, 1H), 6.42(m, 1H), 5.78(d, J=7.6 Hz, 1H), 5.38-5.24(d, J=3.7 Hz, 1H), 4.86(s, 1H), 4.25(d, 1H), 3.77(s, 1H), 3.75-3.64(m, 4H), 3.42(d, J=4.9 Hz, 3H), 3.28-3.23(t, J=5.3 Hz, 6H), 2.89(d, 4H), 2.74(m, 1H), 2.63-2.53(m, 3H), 2.09(d, 3H), 1.86-1.71(m, 3H), 1.67(d, J=12.6 Hz, 2H), 1.24(s, 1H)</p> |
| 68 |  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-{{3-(2-{4-[2-(1-{{3S)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氢基-1H-异吗啉-5-基}-4-羟基哌啶-4-基)乙酰胺]哌啶-1-基}胺基)-5-基)-4-侧氧基-3,4-二氢基喹啉-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.96(s, 1H), 10.36(s, 1H), 8.56(s, 2H), 8.33(s, 1H), 7.85(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.74(m, 1H), 7.51(t, J=8.1 Hz, 2H), 7.42(d, J=3.0 Hz, 1H), 7.07(d, J=9.0 Hz, 2H), 5.39-5.25(d, J=56.0 Hz, 1H), 5.05-5.00(m, 2H), 4.32(d, J=16.8 Hz, 1H), 4.20(d, J=16.9 Hz, 1H), 3.87-3.79(m, 4H), 3.67-3.62(m, 6H), 3.45(m, 3H), 3.25(t, J=10.7 Hz, 2H), 2.97-2.84(m, 1H), 2.59(s, 3H), 2.44-2.30(m, 1H), 2.15-2.08(m, 2H), 2.00-1.92(m, 1H), 1.69(s, 3H)</p>   |

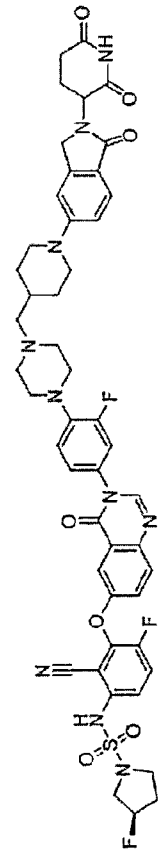
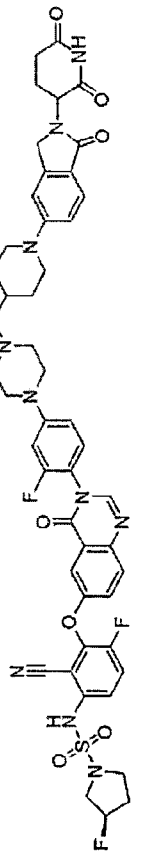
|    |                                                                                    |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 69 |  | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[(3-{6-[4-(2-{1-[4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-氟基苯基]-4-羥基哌啶-4-基}乙醯基)哌啶-1-基]吡啶-3-基]-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.83(s, 1H), 8.35-8.17(m, 1H), 7.82(d, J = 8.5 Hz, 3H), 7.78-7.65(m, 1H), 7.64-7.55(m, 1H), 7.45-7.35(m, 1H), 7.20(s, 2H), 7.05-6.93(m, 5H), 5.42-5.12(m, 1H), 4.93(s, 1H), 3.83-3.79(m, 1H), 3.75-3.69(m, 3H), 3.68-3.59(m, 6H), 3.57-3.46(m, 1H), 3.45-3.18(m, 4H), 3.12-2.95(m, 3H), 2.72-2.59(m, 2H), 2.48-2.42(m, 1H), 2.28-1.95(m, 3H), 1.89-1.65(m, 3H), 1.23(s, 1H)</p> |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 70 |   | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-{[3-(6-{4-[2-(1-{4-[2,6-二侧氧基哌啶-3-基]胺基}1-2-氟基苯基)-4-羟基哌啶-4-基)乙醯基]哌啶-1-基}吡啶-3-基)-4-侧氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.79(s, 2H), 8.30(s, 1H), 8.24(d, J=2.7 Hz, 1H), 7.88-7.76(m, 2H), 7.73(d, 2H), 7.49(m, 1H), 7.41(d, J=3.0 Hz, 2H), 7.00(d, J=9.1 Hz, 1H), 6.86(t, J=9.3 Hz, 1H), 6.50(m, 1H), 6.42(m, 1H), 5.79(s, 1H), 5.38-5.25(s, 1H), 4.86(s, 1H), 4.26(d, 1H), 3.76(d, J=1.4 Hz, 1H), 3.72-3.58(m, 9H), 3.42(d, J=4.9 Hz, 3H), 2.93(d, J=10.5 Hz, 4H), 2.82(m, 1H), 2.74(d, 3H), 2.63-2.02(m, 3H), 1.92-1.72(m, 1H), 1.68(d, J=12.6 Hz, 2H), 1.45(d, J=12.6 Hz, 2H), 1.24(s, 1H)</p> |
| 71 |  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-{[3-(4-{4-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}苯基)-4-侧氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>          | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.08(s, 1H), 10.39-10.22(m, 1H), 8.27(s, 1H), 7.8-8-7.78(m, 2H), 7.74-7.69(m, 2H), 7.51(dd, J = 4.0, 9.2 Hz, 1H), 7.42(d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.38-7.30(m, 3H), 7.12(d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.41-5.21(m, 1H), 5.08(dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.65(d, J = 5.6 Hz, 4H), 3.53-3.35(m, 8H), 2.95-2.83(m, 1H), 2.64-2.54(m, 2H), 2.19-1.97(m, 3H)</p>                                                                                                                                |

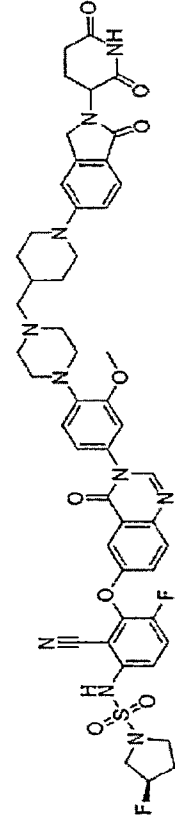
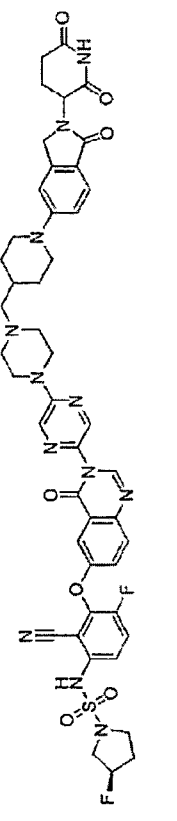
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 72 |   | <p>4-[4-(4-{6-[2-氨基-6-氟基-3-({(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺酰基)胺基]苯氧基}-4-侧氧基-3,4-二氨基唑啉-3-基}苯基)哌啶-1-基]-N-(2,6-二侧氧基吡啶-3-基)-2-氟基苯甲酰胺</p>                                | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.85(s, 1H), 10.34(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.11 - 8.05(m, 1H), 7.91 - 7.80(m, 2H), 7.75 - 7.63(m, 2H), 7.52(dd, J = 4.4, 9.2 Hz, 1H), 7.42(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.36(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 - 6.83(m, 2H), 5.42 - 5.22(m, 1H), 4.80 - 4.69(m, 1H), 3.54 - 3.42(m, 7H), 3.41 - 3.36(m, 5H), 2.83 - 2.71(m, 1H), 2.45 - 2.37(m, 1H), 2.20 - 2.01(m, 4H)</p>                                                  |
| 83 |  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{5-[4-({1-[2-(2,6-二侧氧基吡啶-3-基)-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异唑啉-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-2-基}-4-侧氧基-3,4-二氨基唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.96(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.31(d, J=2.5 Hz, 1H), 7.85(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.76(m, 2H), 7.61(d, J=3.5 Hz, 2H), 7.55(m, 1H), 7.50(m, 2H), 7.05(d, J=2.2 Hz, 1H), 5.38-5.24(d, J=5.6 Hz, 1H), 5.05(m, 1H), 4.33(d, J=16.9 Hz, 1H), 4.20(d, J=16.9 Hz, 1H), 3.91(d, J=12.5 Hz, 2H), 3.50-3.37(m, 7H), 3.25(m, 2H), 2.88(m, 6H), 2.78(s, 1H), 2.64(m, 1H), 2.37(m, 1H), 2.13(m, 2H), 2.06(d, J=7.5 Hz, 2H), 1.98(m, 1H), 1.24(m, 4H)</p> |

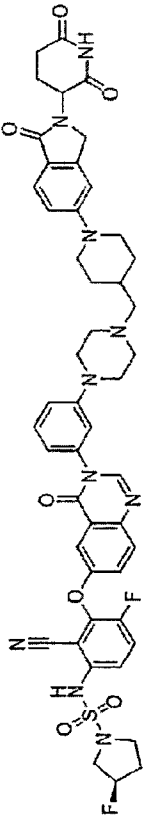
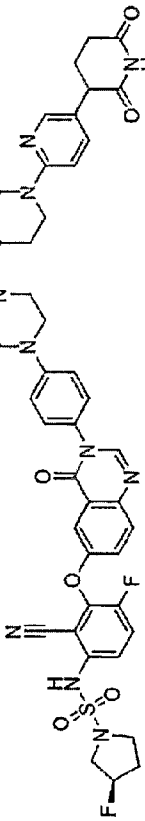
|    |                                                                                    |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 84 |  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{4-[(2S)-4-[(1-{2-[(3S)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吗啉-5-基}哌啶-4-基)甲基]-2-甲基咪唑-1-基]苯基}-4-侧氧基-3,4-二氨基唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.96(s, 1H), 10.21(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.88- 7.75(m, 2H), 7.70-7.60(m, 1H), 7.59(s, 2H), 7.42(d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.33(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09- 6.98(m, 4H), 5.37-5.27(d, J = 13.1, 40 Hz, 1H), 5.24(s, 1H), 4.32(d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.20(d, J = 16.8 Hz, 2H), 4.12(s, 3H), 3.49(s, 2H), 3.41(s, 2H), 3.06(s, 1H), 2.86(t, J = 12.9 Hz, 8H), 2.58(d, J = 17.0 Hz, 2H), 2.13(s, 4H), 2.00- 1.92(m, 3H), 1.83(s, 2H), 1.23(s, 3H), 1.10(d, J = 6.2 Hz, 3H)</p> |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

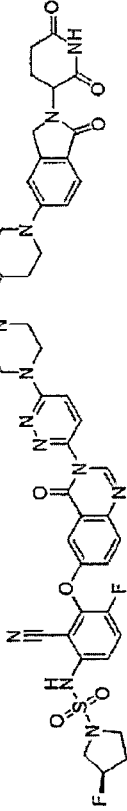
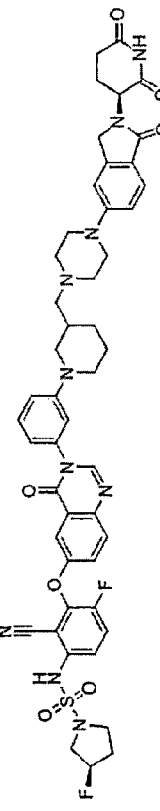
|                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>85</b></p>  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[(3-{4-[4-(6-[2-(2,6-二侧氧基咪啉-3-基)-1-侧氧基-2,3-二氢基]-1H-异吲哚-5-基]-2,6-二氢杂螺[3.3]庚-2-基}甲基)吡啶-1-基]苯基}-4-侧氧基-3,4-二氢基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.95(s, 1H), 10.35(s, 1H), 10.25(s, 1H), 8.63(s, 2H), 8.26(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.84(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.72-7.56(m, 1H), 7.52(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43(d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.32(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.07(d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.59(s, 1H), 6.53-6.40(m, 1H), 5.39(s, 0H), 5.26(s, 0H), 5.04-4.85(m, 1H), 4.41(s, 2H), 4.32(d, J = 16.8 Hz, 2H), 4.20(d, J = 17.5 Hz, 2H), 4.05(s, 2H), 3.83(d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.68-3.56(m, 3H), 3.52(s, 1H), 3.45(s, 2H), 3.14-3.05(m, 5H), 2.93-2.84(m, 1H), 2.76-2.60(m, 2H), 2.58(d, J = 25.7 Hz, 1H), 2.19-2.07(m, 1H), 1.79(d, J = 11.6 Hz, 3H), 1.27-1.05(m, 1H)</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

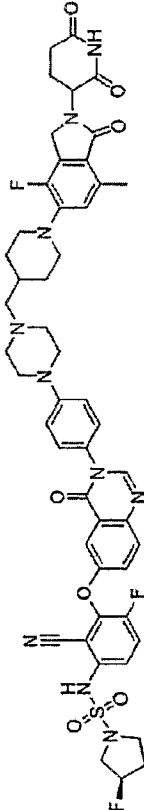
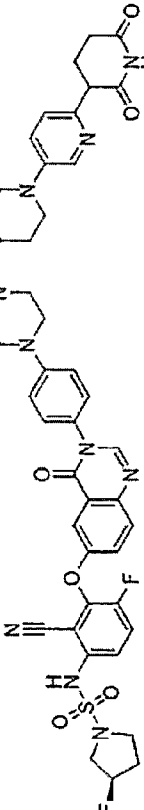
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 86 |   | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{4-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吡啶-5-基]嘧啶-4-基}甲基)嘧啶-1-基]-3-氟基苯基}-4-側氧基-3,4-二氨基噻啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.95(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.83(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70(dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 2H), 7.55-7.39(m, 4H), 7.31(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.21(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06(d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.37-5.23(s, 1H), 5.05(dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.33(d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.20(d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.91(d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.15(s, 4H), 2.98-2.80(m, 4H), 2.59(d, J = 16.6 Hz, 2H), 2.42-2.34(m, 2H), 2.12(s, 1H), 2.04-1.93(m, 4H), 1.83(d, J = 12.8 Hz, 3H), 1.24(s, 7H)</p> |
| 87 |  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{4-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吡啶-5-基]嘧啶-4-基}甲基)嘧啶-1-基]-2-氟基苯基}-4-側氧基-3,4-二氨基噻啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 9.62(s, 1H), 8.14(s, 2H), 7.87(s, 1H), 7.78-7.61(m, 2H), 7.51(t, J = 7.8 Hz, 3H), 7.42(d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.28-6.97(m, 1H), 7.04-6.95(m, 4H), 5.30-5.20(d, J = 30 Hz, 1H), 5.01(d, J = 12.9 Hz, 2H), 4.25-3.85(m, 6H), 3.83(d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.66-3.48(m, 10H), 3.34(s, 1H), 2.91-2.75(m, 3H), 2.61(t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.40(s, 5H), 2.01-1.87(m, 7H), 1.23(s, 1H)</p>                                                                                          |

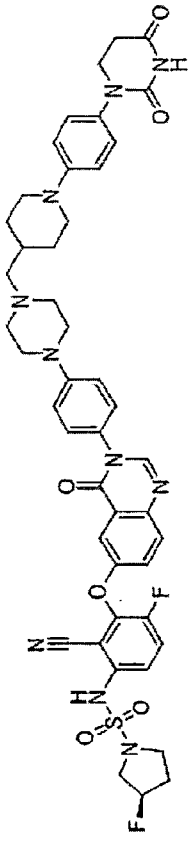
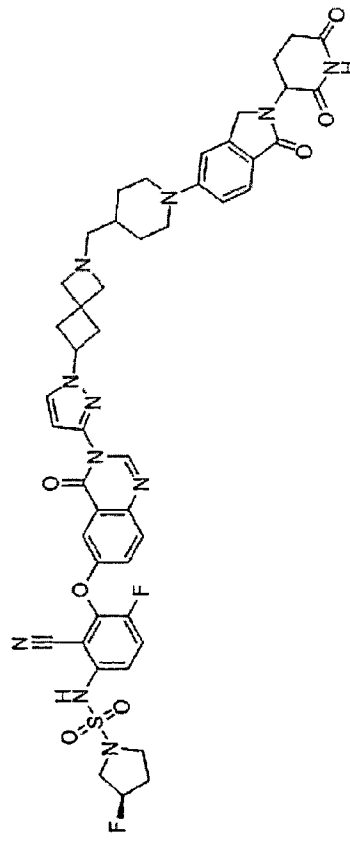


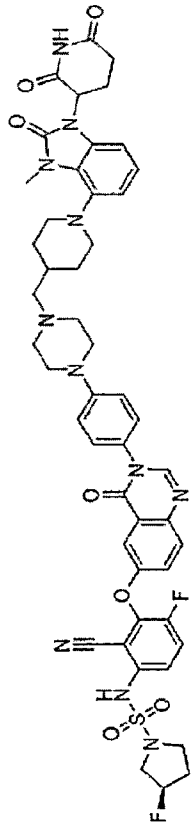
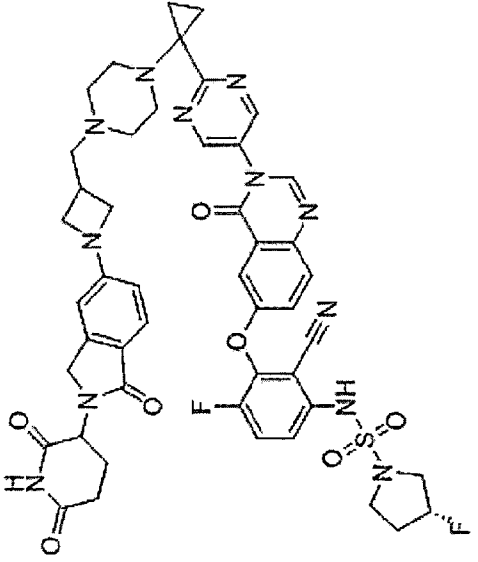
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 88 |   | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{4-[4-(1-[2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異呋啶-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-1-基]-3-甲氧基苯基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.97(s, 1H), 10.24-9.50(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.70(m, 1H), 7.61(s, 1H), 7.45(m, 1H), 7.30(m, 1H), 7.07(d, J = 7.7 Hz, 4H), 5.40-5.35(d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.05(m, 1H), 4.33(d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.20(d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.91(d, J = 12.3 Hz, 4H), 3.43(s, 1H), 3.24(d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.13(m, 2H), 3.02(t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.88(s, 4H), 2.63(m, 4H), 2.44-2.33(m, 2H), 2.09-1.84(m, 6H) 1.58(d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.24(s, 4H), 0.85(d, J = 7.5 Hz, 1H)</p>                                      |
| 89 |  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{5-[4-(1-[2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異呋啶-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-2-基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>   | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.96(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.83(s, 3H), 7.88-7.66(m, 2H), 7.56-7.39(m, 1H), 7.34(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11-6.98(m, 4H), 5.40-5.30(d, J = 30 Hz, 1H), 5.05-5.03(m, 1H), 4.33(d, J = 16.9 Hz, 3H), 4.20(d, J = 16.9 Hz, 2H), 4.13(s, 1H), 3.91(d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.51(s, 1H), 2.87(t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.62(s, 3H), 2.55(s, 3H), 2.42-2.40(m, 3H), 2.39-2.28(m, 1H), 2.16(s, 1H), 2.02-1.91(m, 1H), 1.84(d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.48(s, 1H), 1.27(s, 7H), 1.11(d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.85(q, J = 7.4, 6.7 Hz, 1H)</p> |

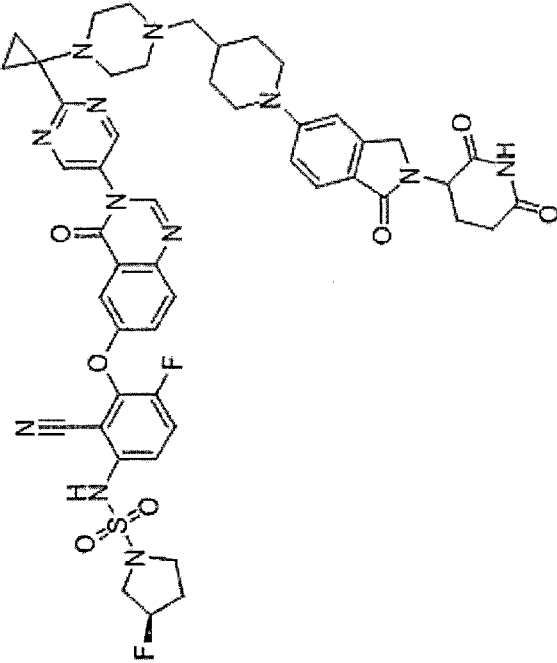
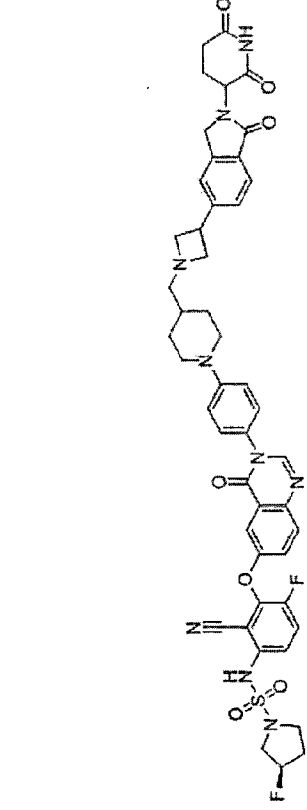
|                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>90</b></p>   | <p>(3R)-N-{2-氧基-3-[3-<br/>{3-[4-({1-[2-(2,6-二侧<br/>氧基哌啶-3-基)-1-侧氧<br/>基-2,3-二氧基-1H-异吲<br/>啉-5-基]哌啶-4-基}甲<br/>基]咪唑-1-基]苯基}-4-<br/>侧氧基-3,4-二氧基喹<br/>唑啉-6-基]氧基]-4-氟<br/>基苯基}-3-氟基吡咯啉<br/>-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.95(s, 1H), 8.28(d, J = 1.4<br/>       Hz, 1H), 7.87- 7.80(m, 1H),<br/>       7.71(dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 2H),<br/>       7.51(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44-<br/>       7.34(m, 3H), 7.12 - 7.06(d, J =<br/>       8.9 Hz, 4H), 6.91(d, J = 8.0 Hz,<br/>       1H), 5.37(s, 1H), 5.05(dd, J =<br/>       13.6, 4.9 Hz, 1H), 4.33-4.20(d,<br/>       J = 17.0 Hz, 2H), 3.90(d, J =<br/>       12.4 Hz, 2H), 3.45(s, 1H),<br/>       3.35(s, 2H), 2.87(q, J = 12.4,<br/>       10.8 Hz, 4H), 2.59(d, J = 15.6<br/>       Hz, 2H), 2.52(s, 2H), 2.37-<br/>       2.04(s, 5H), 1.82(d, J = 13.1<br/>       Hz, 2H), 1.24(s, 3H)</p>                              |
| <p style="text-align: center;"><b>91</b></p>  | <p>(3R)-N-{2-氧基-3-[3-<br/>{4-[4-({1-[5-(2,6-二侧<br/>氧基哌啶-3-基)吡啶-2-<br/>基]哌啶-4-基}甲基)咪<br/>唑-1-基]苯基}-4-侧氧<br/>基-3,4-二氧基喹唑啉-<br/>6-基]氧基]-4-氟基苯基<br/>}-3-氟基吡咯啉-1-磺<br/>胺</p>                          | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.83(s, 1H), 9.96(s, 1H),<br/>       8.26(s, 1H), 7.96(d, J = 2.5 Hz,<br/>       1H), 7.86- 7.82(m, 1H), 7.81-<br/>       7.75(m, 1H), 7.74- 7.68(m,<br/>       1H), 7.55- 7.48(m, 1H), 7.45-<br/>       7.35(m, 4H), 7.13(d, J = 9.0<br/>       Hz, 2H), 6.84(d, J = 8.9 Hz,<br/>       1H), 5.45- 5.22(m, 1H), 4.30(d,<br/>       J = 12.7 Hz, 2H), 3.81- 3.71(m,<br/>       1H), 3.55- 3.39(m, 5H), 3.35-<br/>       3.25(m, 4H), 3.10(s, 3H), 2.93-<br/>       2.76(m, 4H), 2.75- 2.65(m,<br/>       1H), 2.59- 2.52(m, 1H), 2.26-<br/>       2.15(m, 2H), 2.13- 1.92(m,<br/>       3H), 1.82(d, J = 12.6 Hz, 2H),<br/>       1.26- 1.12(m, 2H)</p> |

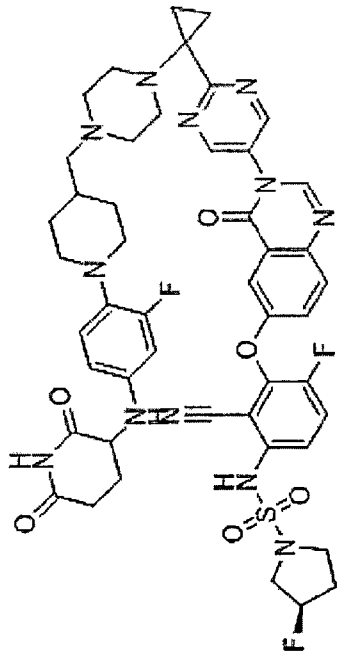
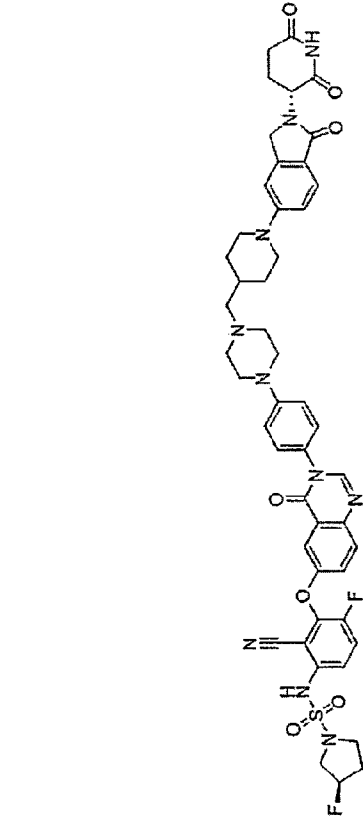
|                                                                                                                                  |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>92</b></p>   | <p>(3R)-N-{2-氧基-3-[3-{6-[4-(1-[2-(2,6-二侧氧基咪啉-3-基)]-1-侧氧基-2,3-二氧基-1H-异咪唑-5-基]咪啉-4-基}甲基]-4-侧氧基-3,4-二氧基-基唑啉-6-基}氧基}-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>    | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.97(s, 1H), 10.34(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.49(s, 1H), 7.92-7.66(m, 3H), 7.61-7.45(m, 4H), 7.07(d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.40-5.35(d, J = 15 Hz, 1H), 5.22(s, 1H), 4.33(d, J = 17.1 Hz, 2H), 4.20(d, J = 16.8 Hz, 5H), 3.91(d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.68-3.56(m, 1H), 3.38(s, 2H), 3.13(q, J = 7.6 Hz, 1H), 2.89(q, J = 14.0, 12.8 Hz, 6H), 2.62(s, 1H), 2.55(s, 1H), 2.13(d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.01-1.86(m, 6H), 1.27(td, J = 7.8, Hz, 9H)</p>                                                                                                                                   |
| <p style="text-align: center;"><b>93</b></p>  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-{3-(3-[4-(2-[2-(3S)-2,6-二侧氧基咪啉-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氧基-1H-异咪唑-5-基]咪啉-1-基)甲基]-4-侧氧基-3,4-二氧基-基唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.96(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.83(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70(dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.55(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.41(d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.33(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.08(dd, J = 20.0, 9.4 Hz, 4H), 5.37(s, 1H), 5.24(s, 1H), 5.06(dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.34(d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.22(d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.77(d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.67(d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.47(s, 2H), 3.39(s, 4H), 2.98-2.79(m, 2H), 2.63(d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.13(s, 1H), 2.05(s, 2H), 2.00-1.93(m, 1H), 1.83(s, 2H), 1.74(s, 1H), 1.61(d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.26-1.16(m, 2H)</p> |

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 94 |   | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-[(3-{4-[4-({1-[2-(2,6-二侧氧基吡啶-3-基)-4-氟基-7-甲基-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-咪唑-5-基]吡啶-4-基}甲基)咪唑-1-基]苯基}-4-侧氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰)胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.98(s, 1H), 10.04(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.82(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.69(ddd, J = 8.9, 3.0 Hz, 2H), 7.42(ddd, J = 13.2, 3.6 Hz, 2H), 7.35(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.09(d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.91(d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.36(d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.26-5.19(m, 1H), 4.40(d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.24(d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.55-3.42(m, 2H), 3.37(d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.29-3.21(m, 4H), 3.11(m, 3H), 2.97-2.71(m, 7H), 2.63-2.55(m, 1H), 2.54(s, 4H), 2.47-2.34(m, 2H), 2.17-2.03(m, 2H), 2.04(s, 1H), 1.96(dq, J = 10.7, 5.2, 4.2 Hz, 3H), 1.33(d, J = 12.1 Hz, 2H)</p> |
| 95 |  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-[(3-{4-[4-({1-[6-(2,6-二侧氧基吡啶-3-基)吡啶-3-基]咪唑-4-基}甲基)咪唑-1-基]苯基}-4-侧氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰)胺</p>                             | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.80(s, 1H), 9.97(s, 1H), 8.28-8.20(m, 2H), 7.87-7.64(m, 3H), 7.52-7.45(m, 1H), 7.44-7.29(m, 4H), 7.22-7.05(m, 3H), 5.37(d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.96-3.85(m, 1H), 3.77(d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.49(s, 1H), 3.47-3.37(m, 3H), 3.31-3.28(m, 1H), 3.22-2.96(m, 4H), 2.89-2.69(m, 4H), 2.65-2.55(m, 2H), 2.25-1.74(m, 8H), 1.42-1.21(m, 4H), 0.96-0.76(m, 1H)</p>                                                                                                                                                                                                  |

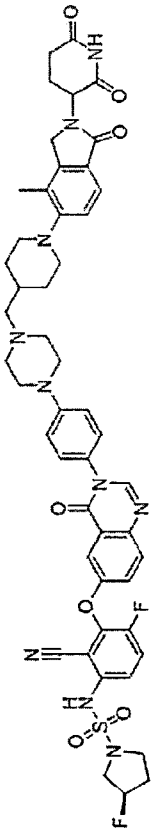
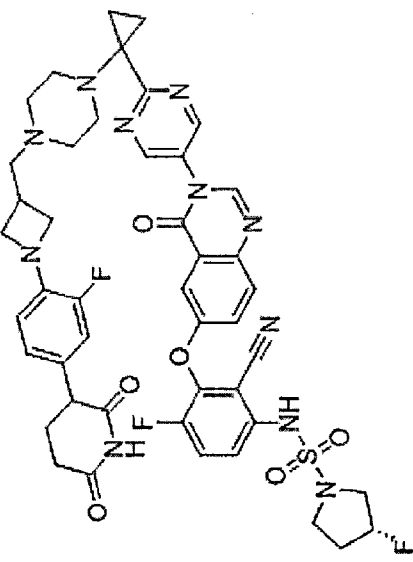
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 96 |   | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{4-[4-(1-[4-(2,4-二側氧基-1,3,5-三唑-2-基)哌啶-4-基]甲基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>                                       | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.27(s, 1H), 10.03(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.82(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.79- 7.55(m, 2H), 7.51- 7.29(m, 4H), 7.21- 7.07(m, 4H), 6.98- 6.91(m, 2H), 5.45- 5.15(m, 1H), 3.78- 3.65(m, 4H), 3.52- 3.38(m, 3H), 3.36- 3.21(m, 7H), 2.81(s, 4H), 2.75- 2.65(m, 4H), 2.25- 1.99(m, 2H), 1.95- 1.75(m, 3H), 1.33- 1.19(m, 2H)</p>                                                                                                                                                                                                                                               |
| 97 |  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{1-[2-(1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基]哌啶-4-基]甲基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基]-1H-吡啶-3-基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.96(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.99(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70-7.65(m, 1H); 7.60(t, J = 9.9 Hz, 2H), 7.52(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.68(d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.39-5.21(d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.05-5.01(m, 1H), 4.41(s, 3H), 4.33(d, J = 16.9 Hz, 2H), 4.20(d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.91(d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.54 -3.38(m, 4H), 3.24(q, J = 8.9 Hz, 2H), 2.88(q, J = 14.8, 12.1 Hz, 1H), 2.62(s, 1H), 2.55(s, 1H), 2.40-2.32(m, 1H), 2.18(s, 5H), 1.99(s, 3H), 1.99(d, J = 17.1 Hz, 2H), 1.83(d, J = 12.9 Hz, 4H), 1.24(s, 1H)</p> |

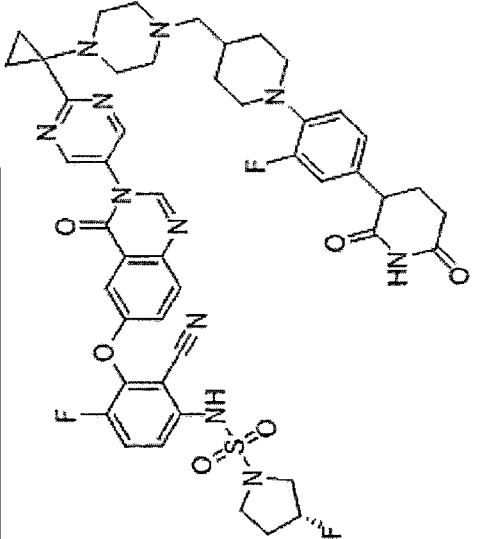
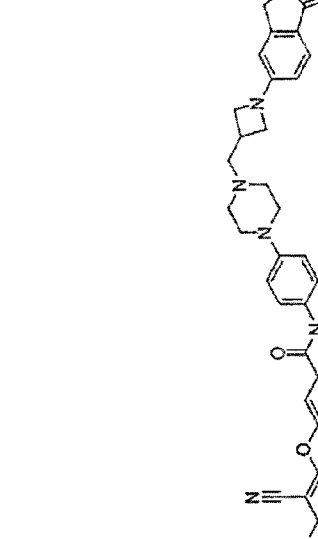
|    |                                                                                      |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 98 |    | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[(3-{4-[4-({1-[1-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-侧氧基-2,3-二氢基-1H-1,3-苯并二唑-4-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-1-基]苯基}-4-侧氧基-3,4-二氢基唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>$\delta$ 11.12(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.83(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.76(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.48(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.36(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.10(d, J=8.7 Hz, 2H), 6.98(m, 2H), 5.36-5.23(m, 2H), 3.64(s, 4H), 3.36(s, 9H), 3.26(m, 3H), 3.19(m, 4H), 2.89(m, 5H), 2.74-2.62(m, 7H), 2.66(s, 1H), 2.21-1.95(m, 2H), 1.88(d, J=12.6 Hz, 3H), 1.50(m, 3H), 1.29-1.21(m, 5H), 0.83(m, 1H)                                                |
| 99 |  | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[(2-{1-[4-({1-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1-侧氧基-2,3-二氢基-1H-异呋啉-5-基]氮杂环丁烷-3-基}甲基)哌啶-1-基]环丙基}噻啶-5-基)-4-侧氧基-3,4-二氢基唑啉-6-基]氧基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>        | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>$\delta$ 10.95(s, 1H), 8.93(s, 2H), 8.40(s, 1H), 7.85(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.72-7.62(m, 1H), 7.49-7.42(m, 2H), 7.41(d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.34-7.24(m, 1H), 6.56-6.44(m, 2H), 5.19-5.15(J = 12 Hz, 1H), 5.04-5.03(m, 1H), 4.32(d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.18(d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.09(s, 2H), 3.65(s, 2H), 2.93-2.81(m, 16H), 2.59(d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.36-2.21(m, 1H), 2.02-1.90(m, 3H), 1.48-1.41(m, 2H), 1.23(d, J = 5.9 Hz, 3H) |

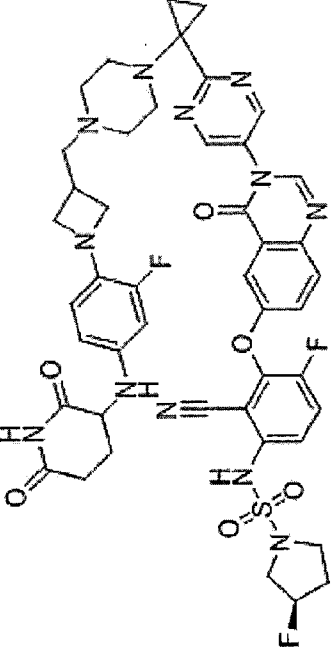
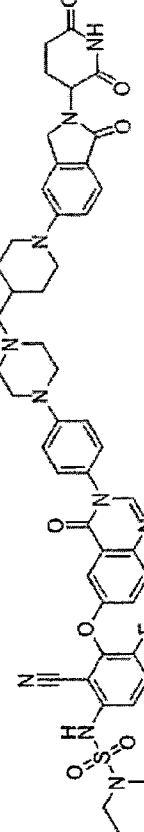
|                                               |                                                                                     |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>100</b></p> |   | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[[3-(2-{1-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基嘓啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氮基-1H-異吡啶-5-基]嘓啶-4-基}甲基)嘓啶-1-基]環丙基}嘓啶-5-基)-4-側氧基-3,4-二氮基嘓啶-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.97(s, 1H), 9.24(s, 2H), 8.94(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.85(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.73-7.71(m, 2H), 7.52(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41(d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.38-7.27(m, 2H), 7.07(d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.37-5.19(m, J = 5.4 Hz, 1H), 5.05-5.01(m, 1H), 4.33(d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.20(d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.91(d, J = 12.4 Hz, 6H), 3.13(s, 5H), 2.90-2.85(m, 1H), 2.62(s, 1H), 2.37-2.21(m, 1H), 2.00(s, 1H), 1.83(d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.45(s, 2H), 1.24(s, 9H)</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>101</b></p> |  | <p>(3R)-N-({3-[2-(2,6-二側氧基嘓啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氮基-1H-異吡啶-5-基]氮雜環丁烷-1-基}甲基)嘓啶-1-基]苯基)-4-側氧基-3,4-二氮基嘓啶-6-基]氧基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>                                   | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 11.01(s, 1H), 10.33(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.81(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75(s, 3H), 7.68(dd, J = 13.1, 4.6 Hz, 1H), 7.59-7.32(d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.07(d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.34(s, 1H), 5.21(s, 1H), 4.16(s, 6H), 3.84(d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.62(s, 4H), 3.60-3.14(dd, J = 7.4, 4.2 Hz, 5H), 2.93(s, 2H), 2.77(t, J = 11.9 Hz, 3H), 2.63(s, 4H), 2.51(s, 2H), 2.34(s, 3H), 1.81(d, J = 12.6 Hz, 3H), 1.31-1.22(m, 32H), 0.84(s, 1H)</p>              |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 102 |  | <p>(3R)-N-[2-氧基-3-[[3-[2-(1-{4-[(1-{4-[(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)胺基]-2-氧基苯基]哌啶-4-基)甲基]咪唑-1-基]环丙基]咪唑-5-基]-4-侧氧基-3,4-二氢喹唑啉-6-基]氧基]-4-氟基苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>           | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.79(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.94(s, 2H), 8.40(s, 1H), 7.85(m, 1H), 7.72(m, 1H), 7.41(s, 3H), 6.84(m, 1H), 6.57-6.46(m, 2H), 5.82(s, 1H), 5.21(s, 1H), 4.26(s, 2H), 3.83(s, 5H), 3.12(s, 10H), 2.74(s, 4H), 2.08(s, 2H), 1.83(s, 7H), 1.47(s, 4H), 1.37(s, 3H)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 103 |   | <p>(3R)-N-[2-氧基-3-[[3-(4-{4-[(1-{2-[(3R)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氢喹唑啉-6-基]咪唑-5-基}哌啶-4-基)甲基]咪唑-1-基]苯基)-4-侧氧基-3,4-二氢喹唑啉-6-基]氧基]-4-氟基苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.94(s, 1H), 10.15 - 9.86(m, 1H), 8.25(s, 1H), 7.83(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70(dd, J = 2.8, 8.9 Hz, 2H), 7.52(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.40(m, 2H), 7.36(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 - 7.04(m, 4H), 5.41 - 5.19(m, 1H), 5.05(dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.27(m, 1H), 4.25 - 4.16(m, 1H), 3.91(d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.51 - 3.43(m, 1H), 3.37(d, J = 11.2 Hz, 4H), 3.31 - 3.24(m, 3H), 2.99 - 2.72(m, 7H), 2.62(s, 1H), 2.57(s, 2H), 2.45 - 2.37(m, 1H), 2.15 - 2.01(m, 2H), 2.01 - 1.89(m, 2H), 1.84(d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.31 - 1.22(m, 2H)</p> |

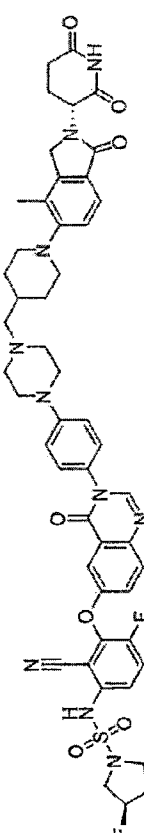


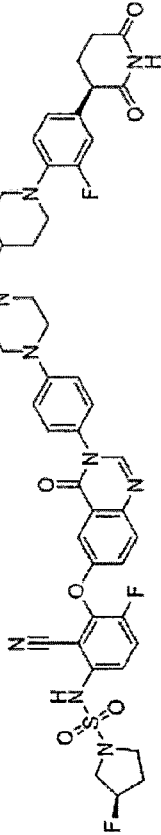
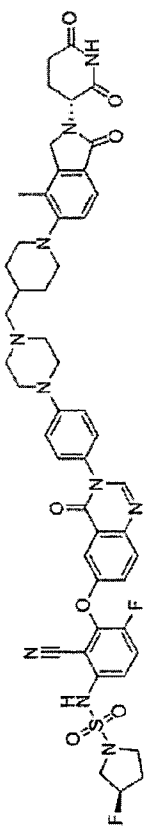
|                                               |                                                                                      |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>104</b></p> |    | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[(3-{4-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-4-甲基-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吡啶-5-基]嘧啶-4-基)甲基]嘧啶-1-基]苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基嘧啶-6-基]氧基]-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>$\delta$ 10.98(s, 1H), 8.23(s, 2H), 7.79(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.39- 7.30(m, 5H), 7.14(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06(d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.20(d, J = 32 Hz, 1H), 5.09-5.08(m, 1H), 4.33- 4.17(m, 2H), 4.02(s, 2H), 3.36- 3.25(m, 9H), 2.95- 2.83(m, 1H), 2.81- 2.43(m, 10H), 2.23(s, 3H), 2.11- 1.73(m, 6H), 1.36-1.33(m, 2H) |
| <p style="text-align: center;"><b>105</b></p> |  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[(2-{1-[4-({1-[4-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-2-氟基苯基]氮雜環丁烷-3-基}甲基]嘧啶-1-基]環丙基)噻啉-5-基)-4-側氧基-3,4-二氫基嘧啶-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>             | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>$\delta$ 10.78(s, 1H), 8.92(s, 2H), 8.39(s, 1H), 7.84(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.73- 7.72(m, 1H), 7.71- 7.40(m, 3H), 6.96- 6.87(m, 2H), 6.48(m, 1H), 5.38- 5.19(m, 1H), 4.45- 4.25(m, 1H), 4.02(s, 2H), 3.76- 3.55(m, 6H), 3.24- 3.02(m, 9H), 2.55- 2.53(m, 3H), 2.28- 1.97(m, 5H), 1.55(s, 2H), 1.25(s, 2H), 1.02(s, 1H)                                                     |

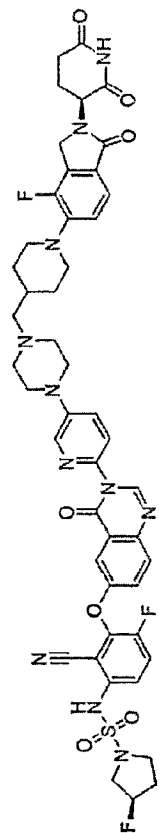
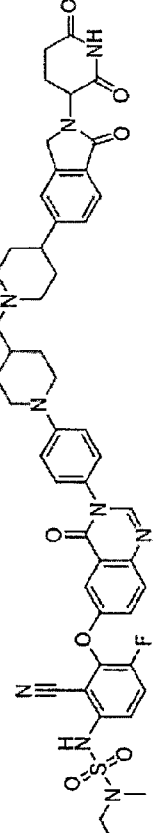
|     |                                                                                      |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 106 |   | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-{{3-(2-{{1-[4-{{1-[4-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-2-氟基}哌啶-1-基]环丙基}基}哌啶-5-基)-4-侧氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>                          | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.83(s, 1H), 8.93(s, 2H), 8.40(s, 1H), 7.85(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.78-7.66(m, 1H), 7.62-7.45(m, 1H), 7.41(d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.38-7.31(m, 1H), 7.07-6.92(m, 3H), 5.38-5.19(m, 1H), 3.99-3.65(m, 2H), 3.58-3.38(m, 3H), 3.35-3.25(m, 4H), 3.24-2.82(m, 6H), 2.75-2.59(m, 4H), 2.48-2.46(m, 1H), 2.28-2.09(m, 2H), 2.07-1.94(m, 3H), 1.85(d, J = 12.4 Hz, 3H), 1.45(s, 2H), 1.36(s, 2H), 1.24(s, 2H)</p>                                                                                                                                         |
| 107 |  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-{{3-(4-{{4-{{1-2-{{(3R)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基}-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吲哚-5-基}氮杂环丁烷-3-基)甲基]哌啶-1-基}苯基)-4-侧氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.94(s, 1H), 10.57-9.68(m, 1H), 8.25(s, 1H), 7.82(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75-7.62(m, 2H), 7.50(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.39(m, 2H), 7.35(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.64-6.41(m, 2H), 5.43-5.17(m, 1H), 5.04(dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.39-4.25(m, 1H), 4.23-4.13(m, 1H), 4.08(t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 3.52-3.37(m, 4H), 3.29-3.24(m, 2H), 3.14-3.05(m, 1H), 3.00-2.86(m, 3H), 2.85-2.71(m, 4H), 2.58(d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.39-2.29(m, 1H), 2.18-2.09(m, 1H), 2.07(s, 2H), 2.05-2.00(m, 1H), 1.99-1.89(m, 1H)</p> |

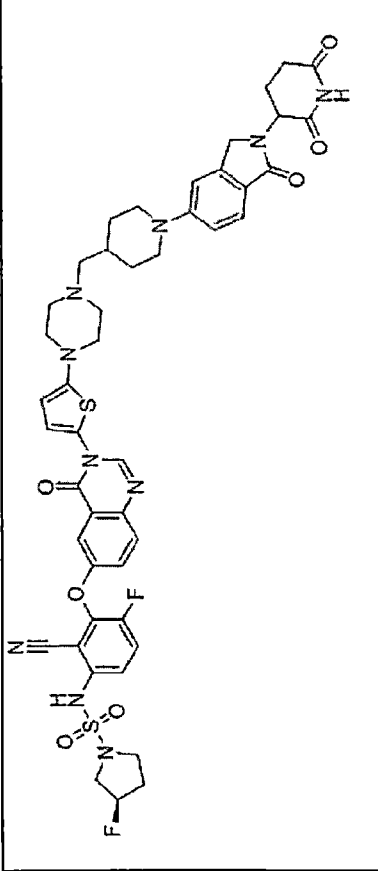
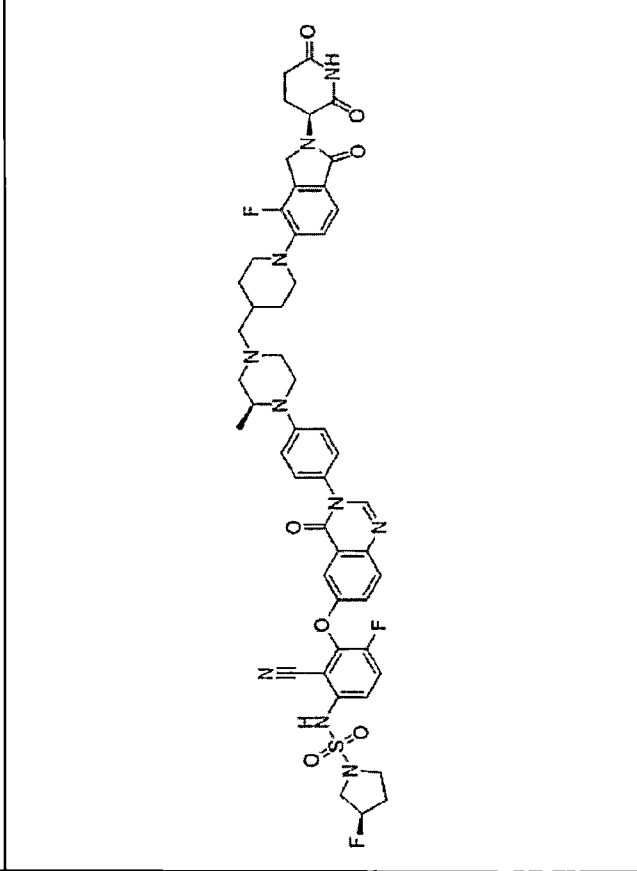
|     |                                                                                      |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 108 |   | <p>(3R)-N-[2-氟基-3-({3-[2-(1-{4-[1-(1-{4-[(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)胺基]-2-氟基苯基}氮雜環丁烷-3-基)甲基]哌啶-1-基}環丙基)嘧啶-5-基]-4-側氧基-3,4-二氧基喹唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.76(s, 1H), 9.51(s, 1H), 8.92(s, 2H), 8.39(s, 1H), 7.84(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.71-7.52(m, 1H), 7.47(s, 1H), 7.40(d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.34-7.24(m, 1H), 6.49-6.46(m, 1H), 6.45-6.32(m, 2H), 5.58-5.45(d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.34(t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.20-3.89(m, 2H), 3.96-3.87(m, 3H), 3.53-3.45(m, 3H), 3.30(d, J = 3.9 Hz, 3H), 3.18(d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.03(s, 2H), 2.73(td, J = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 2.62-2.52(m, 2H), 2.15-1.96(m, 4H), 2.05(s, 2H), 1.83-1.45(m, 1H), 1.45(d, J = 3.3 Hz, 2H), 1.23(d, J = 5.6 Hz, 3H)</p> |
| 109 |  | <p>2-[(3-{4-[4-(1-[2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氧基-1H-異吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-1-基]苯基]-4-側氧基-3,4-二氧基喹唑啉-6-基-[(乙基(甲基)胺磺醯基)胺基]-3-氟基苯基甲脞</p>                 | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.95(s, 1H), 9.99(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.83(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.76(d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.51(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49-7.38(m, 2H), 7.35(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.09-7.05(m, 4H), 5.05(m, 1H), 4.33(d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.20(d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.90(d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.20(m, 3H), 3.12(m, 2H), 2.96-2.81(m, 3H), 2.70-2.60(m, 6H), 2.59(d, J = 17.6 Hz, 2H), 2.55(s, 3H), 2.37(m, 2H), 1.96(m, 1H), 1.88(s, 3H), 1.29-1.22(m, 3H), 1.04(t, J = 7.1 Hz, 3H)</p>                                                           |



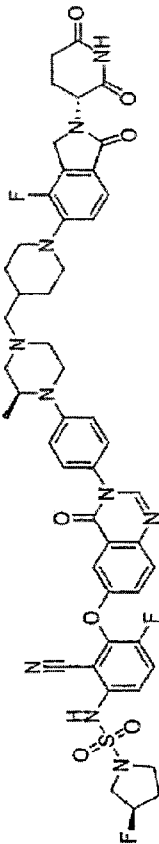
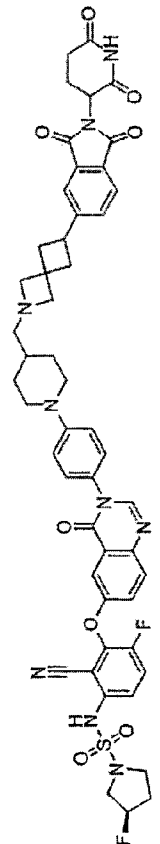
|                                               |                                                                                    |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>111</b></p> |  | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[[3-(4-{4-[(1-{2-(3R*)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-4-甲基-1-侧氧基-2,3-二氧基-1H-异咪唑-5-基]哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}苯基)-4-侧氧基-3,4-二氧基哌啶啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 1.20 - 1.28(m, 3 H), 1.33 - 1.42(m, 2 H), 1.82 - 1.93(m, 3 H), 1.94 - 2.06(m, 3 H), 2.16 - 2.22(m, 4 H), 2.53 - 2.56(m, 3 H), 2.57(s, 2 H), 2.67(td, J=4.0, 2.0 Hz, 2 H), 2.70(d, J=4.4 Hz, 1 H), 2.82 - 2.99(m, 2 H), 3.13 - 3.21(m, 3 H), 3.29(s, 2 H), 3.35 - 3.37(m, 2 H), 4.19(d, J=16.4 Hz, 1 H), 4.30 - 4.39(m, 1 H), 5.06 - 5.13(m, 1 H), 5.18 - 5.40(m, 1 H), 7.09(d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.15(d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.35(d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.40(d, J=2.8 Hz, 2 H), 7.52(d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.68(dd, J=8.8, 2.8 Hz, 2 H), 7.78 - 7.85(m, 1 H), 8.25(s, 1 H), 10.98(s, 1 H)</p> |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

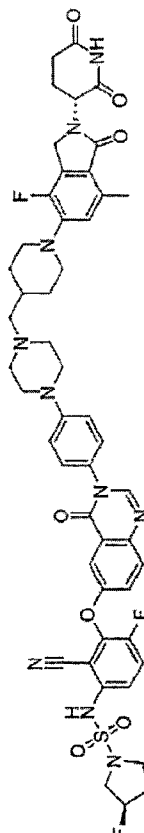
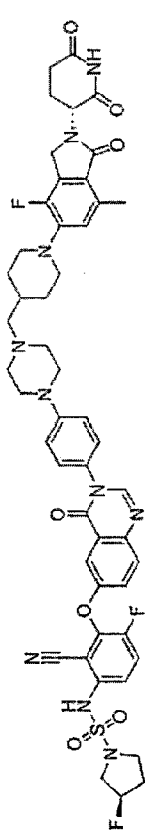
|                                               |                                                                                      |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>112</b></p> |    | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[[3-(4-{4-[1-(1-{4-[(3R*)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-2-氟基苯基}哌啶-4-基)甲基]咪唑-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氮基噻啉-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>                     | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.83(s, 1H), 10.30 - 9.74(m, 1H), 8.25(s, 1H), 7.82(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.62(m, 2H), 7.46 - 7.39(m, 2H), 7.36(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09(d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.05 - 6.98(m, 2H), 6.97 - 6.93(m, 1H), 5.41 - 5.19(m, 1H), 3.80(dd, J = 4.8, 11.8 Hz, 1H), 3.50 - 3.40(m, 2H), 3.36(s, 4H), 3.31 - 3.30(m, 2H), 3.29 - 3.22(m, 2H), 3.06 - 2.74(m, 4H), 2.73 - 2.60(m, 5H), 2.47 - 2.44(m, 1H), 2.27 - 2.17(m, 1H), 2.16 - 2.09(m, 1H), 2.07 - 1.95(m, 2H), 1.90 - 1.76(m, 3H), 1.42 - 1.27(m, 2H)</p>         |
| <p style="text-align: center;"><b>113</b></p> |  | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[[3-(4-{4-[1-(2-[(3R*)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-4-甲基-1-側氧基-2,3-二氮基-1H-異吲哚-5-基]哌啶-4-基)甲基]咪唑-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氮基噻啉-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 1.23(s, 3 H), 1.31 - 1.42(m, 2 H), 1.82 - 1.93(m, 3 H), 1.93 - 2.07(m, 3 H), 2.21(s, 4 H), 2.53 - 2.60(m, 2 H), 2.64 - 2.69(m, 2 H), 2.69 - 2.75(m, 2 H), 2.86 - 2.98(m, 2 H), 3.11 - 3.21(m, 3 H), 3.35 - 3.51(m, 6 H), 4.19(d, J=16.4 Hz, 1 H), 4.28 - 4.43(m, 1 H), 5.04 - 5.15(m, 1 H), 5.18 - 5.40(m, 1 H), 7.06 - 7.12(m, 2 H), 7.15(d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.35(d, J=9.2 Hz, 2 H), 7.39 - 7.46(m, 2 H), 7.49 - 7.54(m, 1 H), 7.69(dd, J=9.2, 3.2 Hz, 2 H), 7.79 - 7.86(m, 1 H), 8.25(s, 1 H), 10.98(s, 1 H)</p> |

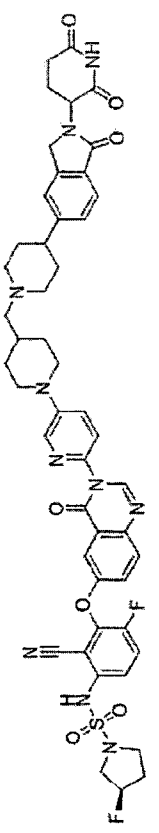
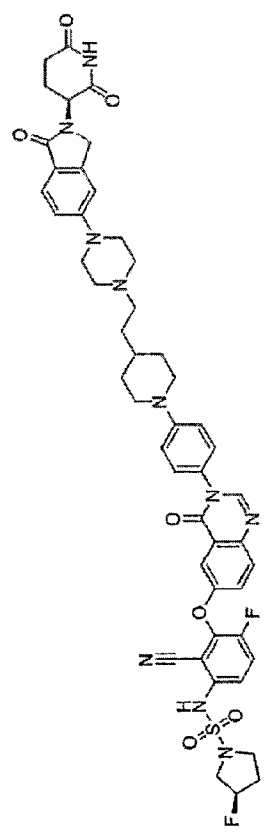
|                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>114</b></p>   | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-{3-(5-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-4-氟基-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吲哚-5-基}哌啶-4-基)甲基}哌啶-1-基)吡啶-2-基)-4-侧氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.98(s, 1H), 10.11(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.84(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.71(dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 2H), 7.60(d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.51-7.42(m, 3H), 7.18(t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.37(s, 1H), 5.07(dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.48(d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.31(d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.58(d, J = 17.1 Hz, 3H), 3.49(d, J = 17.1 Hz, 2H), 2.81(t, J = 11.9 Hz, 6H), 2.59(d, J = 16.3 Hz, 2H), 2.13(s, 1H), 2.05(s, 2H), 2.01-1.94(m, 1H), 1.87(d, J = 12.6 Hz, 3H), 1.34(d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.24(s, 1H)</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>115</b></p>  | <p>2-[3-{4-[4-({4-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}甲基)哌啶-1-基]苯基}-4-侧氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基]乙基(甲基)胺磺酰胺</p>                                           | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 11.00(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.8(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13-7.10(m, 2H), 7.69-7.58(m, 2H), 7.41-7.33(m, 5H), 7.06-7.03(m, 2H), 5.13-5.09(m, 1H), 4.49-4.29(m, 2H), 3.87-3.83(m, 2H), 3.04-3.02(m, 2H), 2.84-2.73(m, 10H), 2.38-2.31(m, 2H), 2.10-1.82(m, 10H), 1.25(s, 2H), 1.32-1.12(m, 2H), 1.03-1.01(m, 3H)</p>                                                                                                                                                                                             |

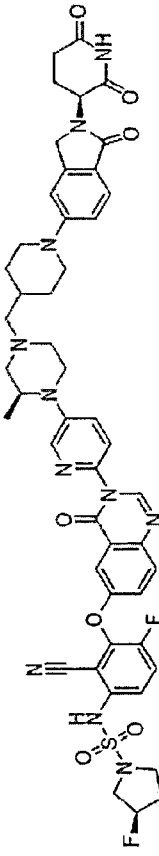
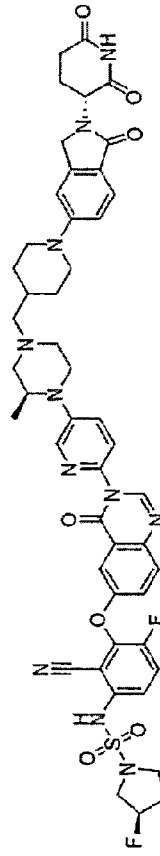
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 116 |   | (3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{5-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-1-基]噻吩-2-基]-4-側氧基-3,4-二氨基嘧啶-6-基}氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺                  | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>$\delta$ 10.98(d, J = 16.6 Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 8.15-7.35(m, 7H), 7.06(s, 3H), 6.14(s, 1H), 5.51-5.19(m, 1H), 5.05(s, 1H), 4.45-4.15(m, 3H), 3.90(s, 3H), 3.18(s, 6H), 2.86(s, 5H), 2.68(s, 5H), 2.38(s, 4H), 2.19-1.99(m, 4H), 1.82(d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.23(s, 3H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 117 |  | (3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{4-[(2S)-4-[(1-[2-[(3S)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]-4-氟基-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基]哌啶-4-基]甲基]-2-甲基哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>$\delta$ 10.98(s, 1H), 8.24(s, 2H), 7.80(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.65(dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.52-7.37(m, 1H), 7.32(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.81(d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.36(s, 1H), 5.18(s, 1H), 4.49(d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.32(d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.12(s, 1H), 3.52(s, 2H), 3.43(d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.32(m, 3H), 3.13(m, 1H), 2.95(d, J = 7.2 Hz, 8H), 2.79(d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.62(s, 1H), 2.27-2.14(d, J = 8.5 Hz, 5H), 2.01(s, 2H), 1.88(d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.76(s, 1H), 1.33(d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.15(dt, J = 13.6, 6.7 Hz, 8H) |

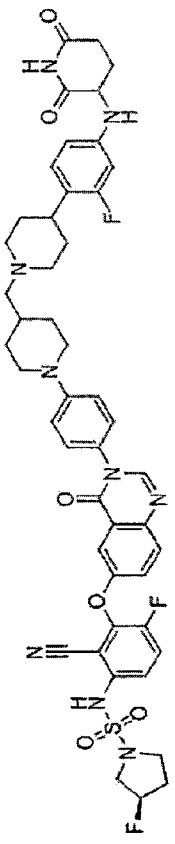
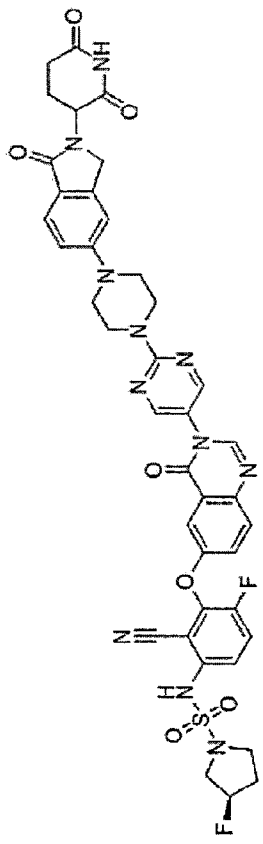


|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 118 |  | <p>(3R)-N-{2-氟基-3-[3-(4-[(2S)-4-[(1-{2-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-4-氟基-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基)哌啶-4-基]甲基]-2-甲基哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基]氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.98(s, 1H), 8.35(s, 2H), 7.81(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.52-7.37(m, 4H), 7.32(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.18(t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.37(s, 1H), 5.19(s, 1H), 4.49(d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.32(d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.12(s, 1H), 3.58(d, J = 12.3 Hz, 3H), 3.37(s, 1H), 2.92(d, J = 7.1 Hz, 8H), 2.84-2.78(s, 3H), 2.62(s, 2H), 1.99(d, J = 8.5 Hz, 3H), 1.31(s, 3H), 1.27-1.07(m, 7H)</p>                                         |
| 119 |  | <p>(3R)-N-{2-氟基-3-[3-{4-[4-(6-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基]-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基]氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>         | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 8.22(s, 1H), 7.89-7.81(m, 3H), 7.81(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.72-7.67(m, 1H), 7.47(s, 1H), 7.39(d, J = 3.0 Hz, 3H), 7.10-7.02(m, 2H), 5.34-5.24(d, J = 40 Hz, 1H), 5.24-5.10(m, 1H), 4.08(s, 4H), 3.81(d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.66-3.57(m, 2H), 3.40(s, 6H), 3.22-3.08(m, 1H), 2.90-2.81(m, 3H), 2.76(t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.67-2.53(m, 2H), 2.17-1.96(m, 1H), 1.76(d, J = 11.7 Hz, 5H), 1.31(s, 1H), 1.29-1.21(m, 6H)</p> |

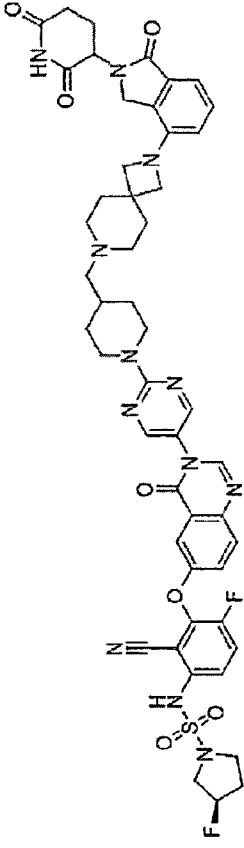
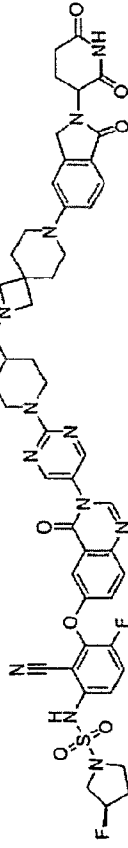
|                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>120</b></p>   | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[[3-(4-{4-[(1-{2-[(3R*)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-4-氟基-7-甲基-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.97(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.82(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60-7.71(m, 2H), 7.39-7.45(m, 2H), 7.35(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08(d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.90(d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.21-5.37(m, 1H), 5.03(dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.40(d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.20-4.27(m, 1H), 3.40-3.56(m, 8H), 3.21-3.29(m, 4H), 2.86-2.93(m, 2H), 2.79(t, J = 12.0 Hz, 4H), 2.60(d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.54(s, 3H), 2.40-2.43(m, 1H), 2.08-2.14(m, 1H), 1.92-2.07(m, 3H), 1.85(d, J = 11.6 Hz, 3H), 1.28-1.38 (m, 2H)</p>                               |
| <p style="text-align: center;"><b>121</b></p>  | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[[3-(4-{4-[(1-{2-[(3R*)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-4-氟基-7-甲基-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.97(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.82(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63-7.73(m, 2H), 7.39-7.46(m, 2H), 7.35(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90(d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.20-5.40(m, 1H), 5.03(dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.40(d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.24(d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.44-3.53(m, 5H), 3.36(s, 5H), 3.27(d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.86-2.93(m, 2H), 2.79(t, J = 11.2 Hz, 4H), 2.60(s, 1H), 2.54(s, 3H), 2.40(dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 2.09-2.14(m, 1H), 1.91-2.07(m, 3H), 1.85(d, J = 10.0 Hz, 3H), 1.29-1.39 (m, 2H)</p> |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 122 |   | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[(3-{5-[4-({4-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1-侧氧基-2,3-二氧基-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-2-基)-4-侧氧基-3,4-二氧基噻唑啉-6-基]氧基]-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>  | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 1.27 - 1.48(m, 2 H), 1.91 - 2.07(m, 6 H), 2.09 - 2.20(m, 2 H), 2.30 - 2.44(m, 3 H), 2.56 - 2.64(m, 1 H), 2.80 - 2.92(m, 3 H), 2.93 - 3.09(m, 5 H), 3.24 - 3.30(m, 1 H), 3.41(s, 2 H), 3.43 - 3.51(m, 1 H), 3.53 - 3.74(m, 2 H), 3.91(d, J=12.8 Hz, 2 H), 4.27 - 4.37(m, 1 H), 4.39 - 4.54(m, 1 H), 5.11(dd, J=13.2, 5.2 Hz, 1 H), 5.19 - 5.42(m, 1 H), 7.38 - 7.47(m, 3 H), 7.49(s, 1 H), 7.58(d, J=1.2 Hz, 2 H), 7.62 - 7.75(m, 3 H), 7.83(d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.29(s, 1 H), 8.44(s, 1 H), 10.69 - 10.89(m, 1 H), 10.99(s, 1 H)</p> |
| 123 |  | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[(3-{4-[2-(4-{2-[{(3S)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氧基-1H-异吲哚-5-基}哌啶-1-基]乙基]哌啶-1-基}苯基)-4-侧氧基-3,4-二氧基噻唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.94(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.81(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67(dd, J = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 7.56(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 - 7.35(m, 2H), 7.30(d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.14 - 7.00(m, 4H), 5.39 - 5.18(m, 1H), 5.05(dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.17(m, 2H), 3.80(d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.53 - 3.36(m, 6H), 3.27 - 3.18(m, 2H), 3.05 - 2.85(m, 5H), 2.83 - 2.68(m, 4H), 2.64 - 2.53(m, 2H), 2.42(s, 1H), 2.14 - 1.92(m, 3H), 1.85 - 1.73(m, 2H), 1.62 - 1.46(m, 3H), 1.36 - 1.21(m, 2H)</p>                                     |

|                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>124</b></p>   | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{5-[(2S)-4-[1-(2-{(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吡啶-5-基}哌啶-4-基)甲基]-2-甲基哌啶-1-基]吡啶-2-基}-4-側氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.94(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.84(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.71-7.67(m, 1H), 7.63-7.42(m, 5H), 7.05(d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.40-5.21(d, J = 5.7 Hz 1H), 5.04-5.01(m, 1H), 4.33(d, J = 17.1 Hz, 7H), 4.20(d, J = 16.8 Hz, 2H), 3.92(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.51(s, 1H), 3.40(s, 3H), 3.31(s, 3H), 2.88(d, J = 12.6 Hz, 7H), 2.60(s, 2H), 2.30(s, 5H), 2.15(s, 4H), 1.98(s, 4H), 1.24(s, 1H)</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>125</b></p>  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{5-[(2S)-4-[1-(2-{(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吡啶-5-基}哌啶-4-基)甲基]-2-甲基哌啶-1-基]吡啶-2-基}-4-側氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 10.94(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.84(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.71-7.67(m, 1H), 7.63-7.42(m, 5H), 7.05(d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.40-5.21(d, J = 5.7 Hz 1H), 5.04-5.01(m, 1H), 4.33(d, J = 17.1 Hz, 7H), 4.20(d, J = 16.8 Hz, 2H), 3.92(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.51(s, 1H), 3.40(s, 3H), 3.31(s, 3H), 2.88(d, J = 12.6 Hz, 7H), 2.60(s, 2H), 2.30(s, 5H), 2.15(s, 4H), 1.98(s, 4H), 1.24(s, 1H)</p> |

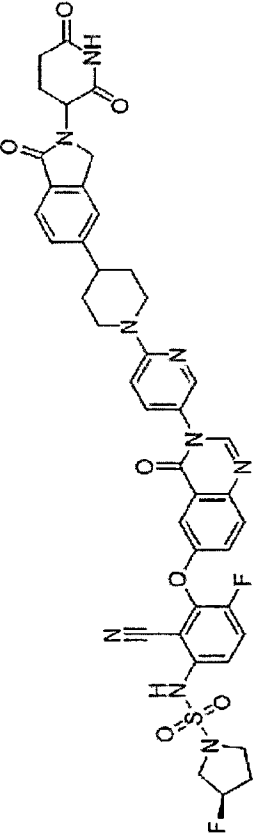
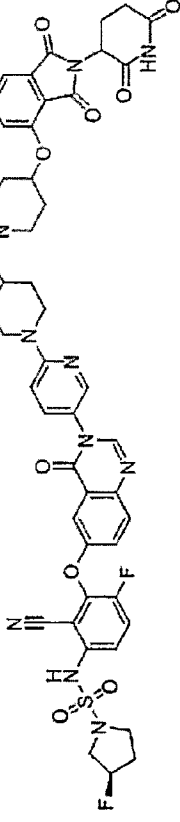
|     |                                                                                     |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 126 |   | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[[3-(4-{4-[4-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)胺基]-2-氟基苯基]哌啶-1-基}甲基]哌啶-1-基]苯基)-4-侧氧基-3,4-二氢基唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>          | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>$\delta$ 10.80(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.79(dd, J = 9.2 Hz, 1H), 7.65(dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.38(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.32(d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.06(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 - 6.89(m, 2H), 6.50 - 6.44(m, 2H), 6.08(d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.33(d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.26(m, 1H), 3.84(d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.42 - 3.37(m, 2H), 3.27 - 3.21(m, 4H), 2.83 - 2.75(m, 5H), 2.59(s, 2H), 2.13 - 2.07(m, 4H), 1.84(d, J = 12.4 Hz, 8H), 1.41 - 1.20(m, 4H) |
| 127 |  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[[3-(2-{4-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1-侧氧基-2,3-二氢基-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基]噻吩-5-基)-4-侧氧基-3,4-二氢基唑啉-6-基]氧基}-3-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p>N/A</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

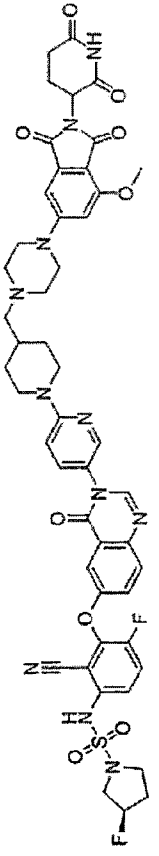
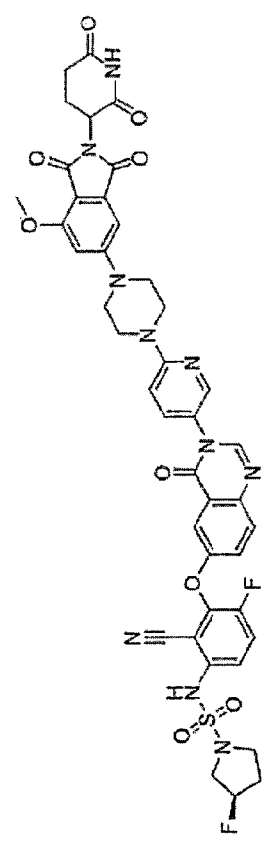
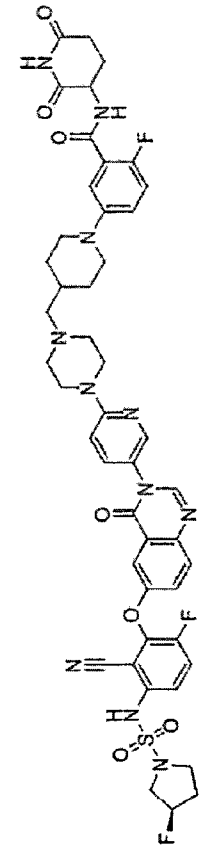
|            |  |                                                                                                                                                                       |
|------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>128</p> |  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{2-[4-(2-{4-[2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氨基-1H-異吡啶-5-基]嘧啶-1-基}乙基)嘧啶-1-基]嘧啶-5-基}-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氧基吡咯啉-1-磺醯胺</p>          |
| <p>129</p> |  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{2-[4-(9-[2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氨基-1H-異吡啶-5-基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]噻吩-1-基]嘧啶-5-基}-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氧基吡咯啉-1-磺醯胺</p> |
| <p>130</p> |  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{2-[2-(1-[2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氨基-1H-異吡啶-5-基]嘧啶-4-基]噻吩-1-基]嘧啶-5-基}-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氧基吡咯啉-1-磺醯胺</p>                |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                      |            |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>131</p> |  <p>The chemical structure of compound 131 is a complex molecule. It features a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 2-fluoropyrrolidine-1-sulfonyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(2-fluorophenyl)-5-cyano-2-pyridyl group. The 2-pyridyl ring is further substituted with a 1-(2,3,4,5-tetrahydropiperidin-1-yl)ethyl group. The 2,3,4,5-tetrahydropiperidine ring is substituted with a 2,7-diazaheptan-1-yl group. The 2,7-diazaheptane chain is terminated by a 3,4-dihydroquinoline-2(1H)-one ring system.</p>           | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{2-[4-({2-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吲哚-4-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-5-基}-4-侧氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基)氧基]-4-氟苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p>N/A</p> |
| <p>132</p> |  <p>The chemical structure of compound 132 is very similar to compound 131. It features a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 2-fluoropyrrolidine-1-sulfonyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(2-fluorophenyl)-5-cyano-2-pyridyl group. The 2-pyridyl ring is further substituted with a 1-(2,3,4,5-tetrahydropiperidin-1-yl)ethyl group. The 2,3,4,5-tetrahydropiperidine ring is substituted with a 2,7-diazaheptan-1-yl group. The 2,7-diazaheptane chain is terminated by a 3,4-dihydroquinoline-2(1H)-one ring system.</p> | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{2-[4-({7-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吲哚-5-基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-5-基}-4-侧氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基)氧基]-4-氟苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p>N/A</p> |

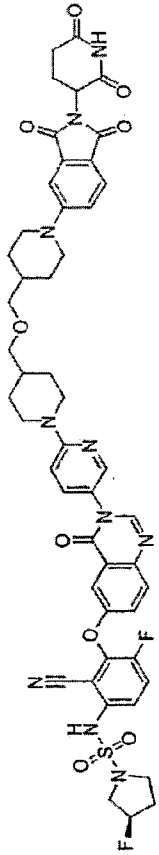
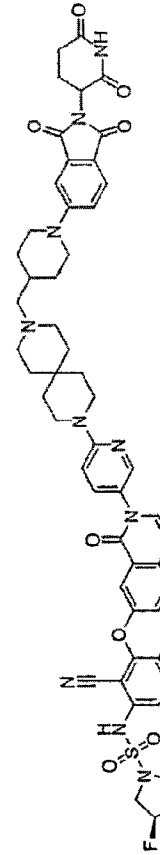


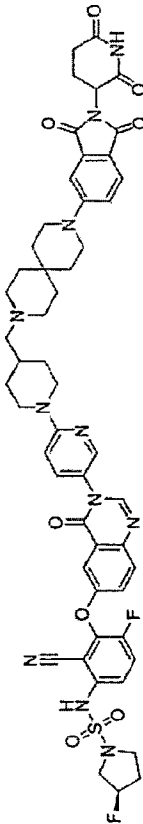
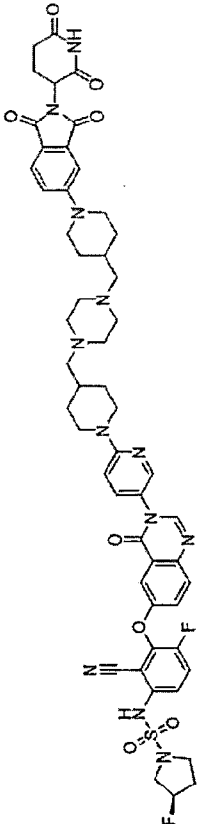
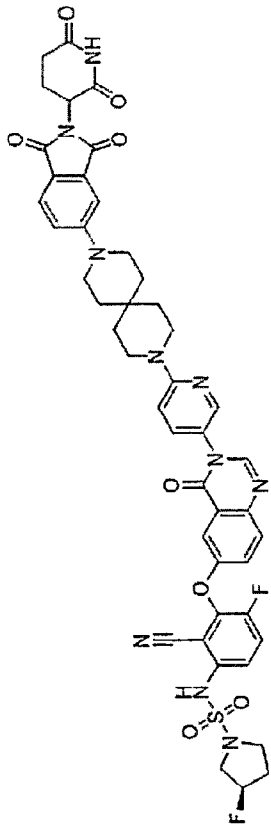


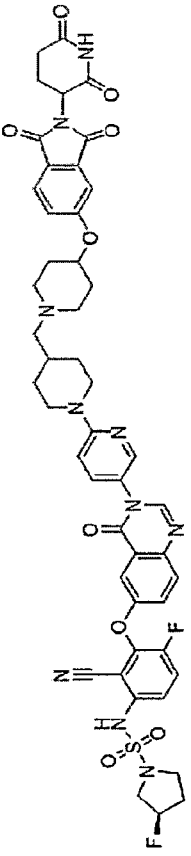
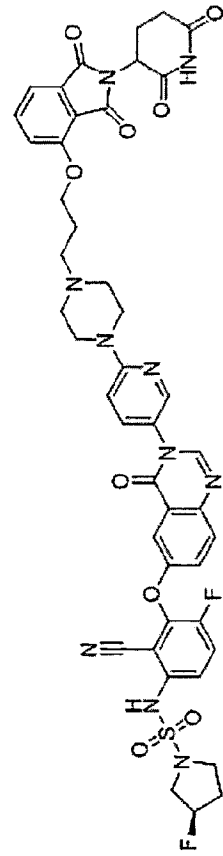
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 136 |  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-{3-(6-{4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基]吡啶-1-基}吡啶-3-基)-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基}氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>          | N/A | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>$\delta$ 11.13(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.18(d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.87-7.78(m, 2H), 7.71-7.65(m, 2H), 7.64-7.60(m, 1H), 7.57-7.47(m, 2H), 7.41-7.33(m, 2H), 6.97(d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.35-5.21(m, 1H), 5.10(dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.90(s, 1H), 4.39(d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.18-3.21(m, 4H), 3.00-2.83(m, 6H), 2.73(s, 2H), 2.65-2.54(m, 2H), 2.12-1.99(m, 7H), 1.97-1.88(m, 2H), 1.87-1.79(m, 2H), 1.25-1.13(m, 2H) |
| 137 |  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-{3-(6-{4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-4-基]氧基}吡啶-1-基)甲基]吡啶-1-基)-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基}氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

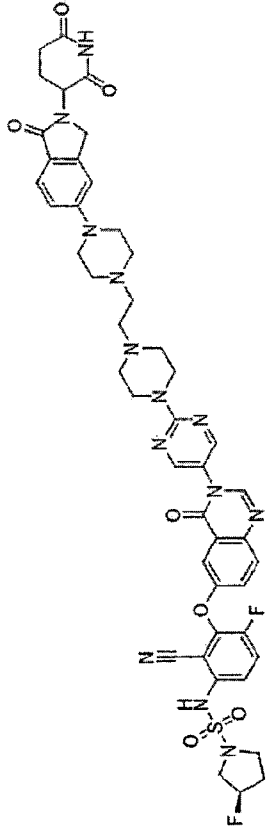
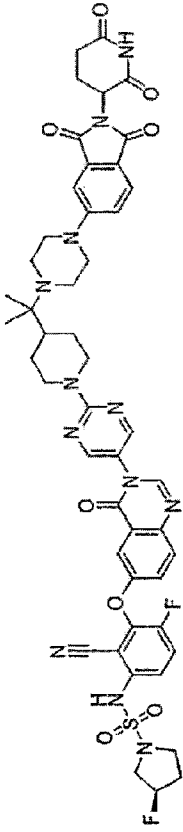
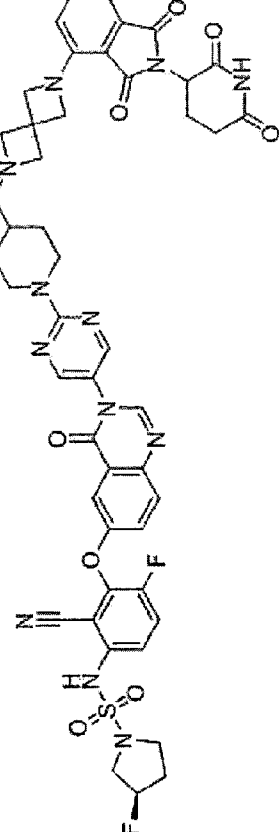
|     |                                                                                      |                                                                                                                                                            |     |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 138 |    | (3R)-N-(2-氨基-3-[(3-{6-[4-({4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-甲氧基-1,3-二側氧基-2,3-二氨基-1H-異吡啶-5-基]哌啶-1-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺 | N/A |
| 139 |    | (3R)-N-(2-氨基-3-[(3-{6-[4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-7-甲氧基-1,3-二側氧基-2,3-二氨基-1H-異吡啶-5-基]哌啶-1-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺               | N/A |
| 140 |  | 5-(4-{4-(5-{6-[2-氨基-6-氟基-3-({(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺醯基}胺基)苯氧基]-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-3-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基}甲基)哌啶-1-基)-N-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-氟基苯甲醯胺                        | N/A |

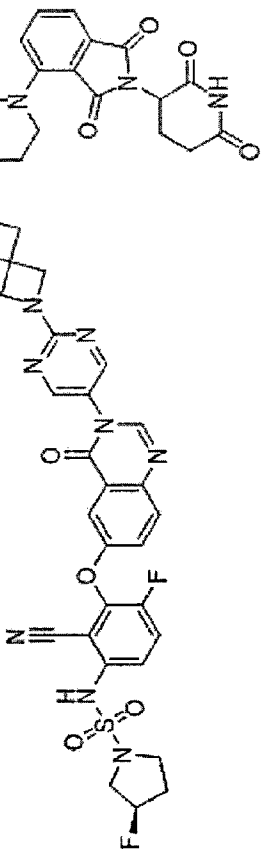
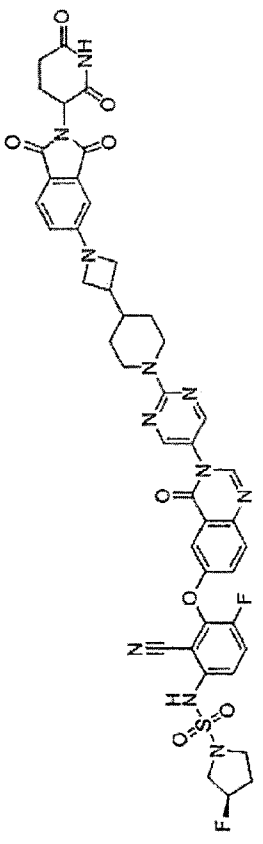
|            |  |                                                                                                                                              |            |
|------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>141</p> |  | <p>5-(4-{[4-(5-{6-[2-氨基-6-氟基-3-({(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺酰基}胺基)苯氧基]-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-3-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-甲氧基苯甲醯胺</p> | <p>N/A</p> |
| <p>142</p> |  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{6-[4-(1-[4-(2,4-二側氧基-1,3-二吡-1-基)-3-氟基苯基]哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}吡啶-3-基)-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基]氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>   | <p>N/A</p> |
| <p>143</p> |  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-[(3-(6-{4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基]哌啶-1-基}吡啶-3-基)-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>   | <p>N/A</p> |

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 144 |  | (3R)-N-(2-氟基-3-[(3-{6-[4-[(1-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲氧基)甲基]哌啶-1-基]吡啶-3-基)-4-(侧氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺酰胺            | N/A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 145 |  | (3R)-N-(2-氟基-3-[(3-{6-[9-({1-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]吡啶-3-基)-4-(侧氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺酰胺 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>$\delta$ 11.08(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.18(d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.80(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70-7.63(m, 3H), 7.45-7.24(m, 5H), 6.96(d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.35-5.17(m, 1H), 5.07(dd, J = 5.4, 12.9 Hz, 1H), 4.08(d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.59(s, 6H), 3.24-3.14(m, 4H), 3.10-2.99(m, 6H), 2.91-2.84(m, 3H), 2.17-1.93(m, 5H), 1.81(d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.71(s, 4H), 1.55(s, 4H), 1.31-1.18(m, 2H) |

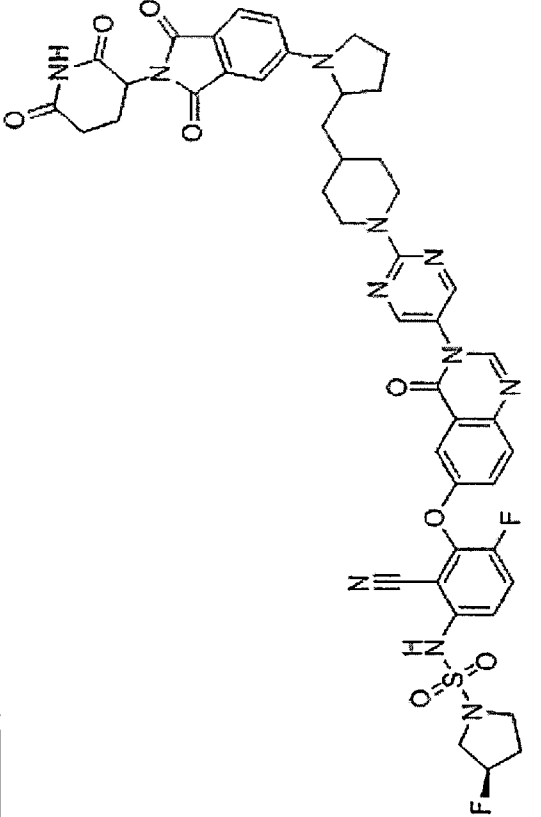
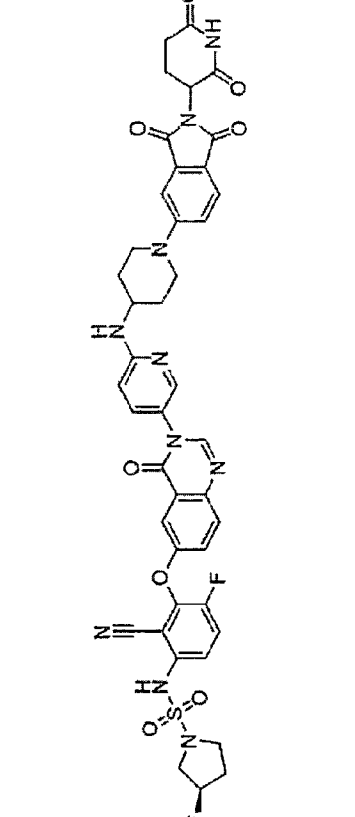
|     |                                                                                      |                                                                                                                                                                           |     |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 146 |    | <p>(3R)-N-[2-氨基-3-[(3-{6-[4-({9-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-3-基]-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | N/A |
| 147 |    | <p>(3R)-N-[2-氨基-3-[(3-{6-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-3-基]-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>                | N/A |
| 148 |  | <p>(3R)-N-[2-氨基-3-[(3-{6-[9-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基]-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]吡啶-3-基]-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>               | N/A |

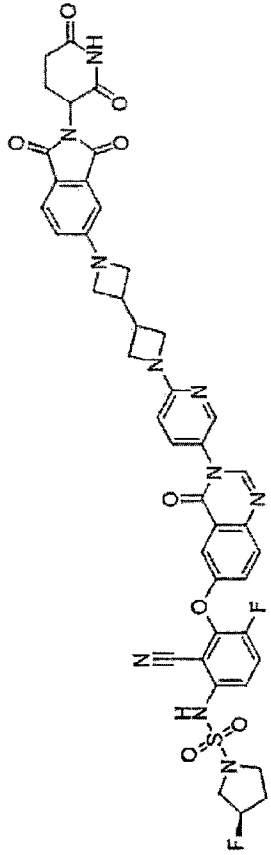
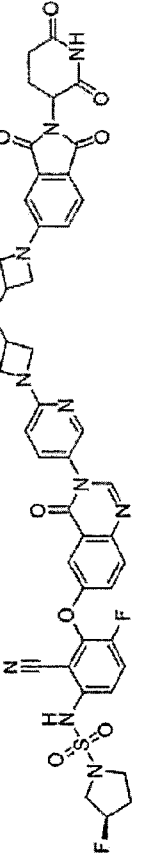
|                                                                                                                                  |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>149</b></p>  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[3-(6-{4-[4-{2-(2,6-二侧氧基吡啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氢基-1H-异吗啉-5-基]氧基}吡啶-1-基)甲基]吡啶-1-基)吡啶-3-基)-4-侧氧基-3,4-二氢基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 11.08(s, 1 H), 10.34(s, 1 H), 8.29(s, 1 H), 8.18(d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.77-7.90(m, 2 H), 7.69-7.75(m, 1 H), 7.62-7.68(m, 2 H), 7.47-7.53(m, 1 H), 7.41(d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.32(s, 1 H), 7.25(d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.96(d, J = 9.2 Hz, 1 H), 5.21-5.42(m, 1 H), 5.06(dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1 H), 3.62(s, 4 H), 3.35-3.55(m, 10 H), 2.82-2.93(m, 1 H), 2.51-2.63(m, 4 H), 1.98-2.17(m, 3 H), 1.52-1.65(m, 8 H)</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>150</b></p>  | <p>(3R)-N-{2-氧基-3-[3-{6-[4-(3-[2-(2,6-二侧氧基吡啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氢基-1H-异吗啉-4-基]氧基}丙基)吡啶-1-基]吡啶-3-基)-4-侧氧基-3,4-二氢基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>        | <p style="text-align: center;">N/A</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|     |                                                                                      |                                                                                                                                                                        |     |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 151 |    | <p>(3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{2-[4-(2-{4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基]哌啶-1-基]嘧啶-乙基]哌啶-1-基]嘧啶-5-基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>           | N/A |
| 152 |    | <p>(3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{2-[4-(2-{4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基]哌啶-1-基}丙烷-2-基)哌啶-1-基]嘧啶-5-基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>       | N/A |
| 153 |  | <p>(3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{2-[4-(6-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚-4-基]-2,6-二氫雜螺[3.3]庚-2-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-5-基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | N/A |

|                   |                                                                                    |                                                                                                                                                                        |            |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p><b>154</b></p> |  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-[2-(4-{1-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氨基-1H-咪唑-4-基]哌啶-4-基]甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基]嘧啶-5-基]-4-侧氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基}氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p>N/A</p> |
| <p><b>155</b></p> |  | <p>(3R)-N-[2-氨基-3-[(3-[2-(4-{1-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氨基-1H-咪唑-5-基]氮杂环丁烷-3-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-基]-4-侧氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基}氧基)-4-氟基苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>              | <p>N/A</p> |

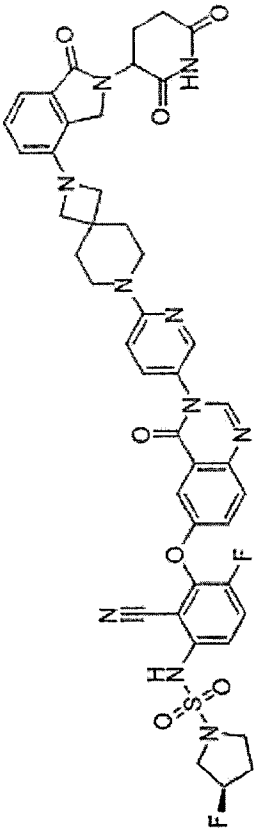
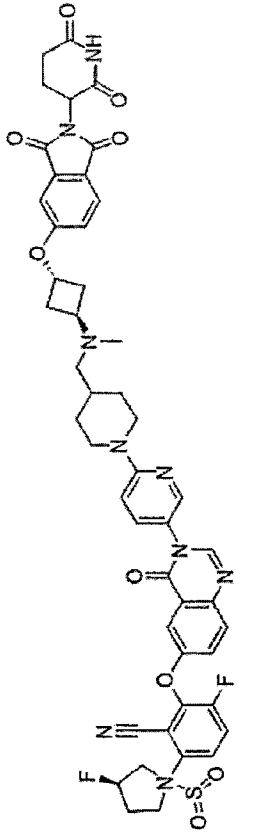
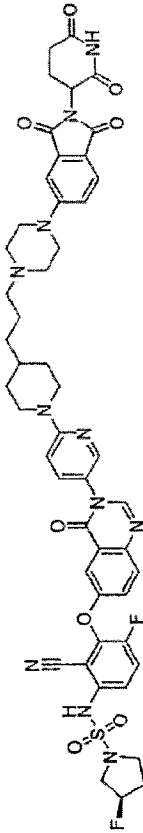


|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                              |            |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>156</p> |  <p>Chemical structure of compound 156: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. One nitrogen is substituted with a piperidine ring, which is further linked to a piperazine ring. The other nitrogen is part of a 2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-ylidene group. The benzimidazole core has a cyano group (-C≡N) and a sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>NH-) attached to the benzene ring. The sulfonamide nitrogen is connected to a 4-fluorophenyl ring. The benzimidazole core also has a 2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-ylidene group attached to the imidazole ring.</p> | <p>(3R)-N-[2-氨基-3-[(3-{2-[4-({1-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氨基-1H-异咪唑-5-基]吡咯啉-2-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-5-基]-4-侧氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p>N/A</p> |
| <p>157</p> |  <p>Chemical structure of compound 157: Similar to compound 156, but the piperidine ring is replaced by a piperazine ring. The rest of the structure, including the benzimidazole core, cyano group, sulfonamide group, and 4-fluorophenyl ring, remains the same.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>(3R)-N-[2-氨基-3-[(3-[6-({1-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氨基-1H-异咪唑-5-基]哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-基]-4-侧氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>            | <p>N/A</p> |

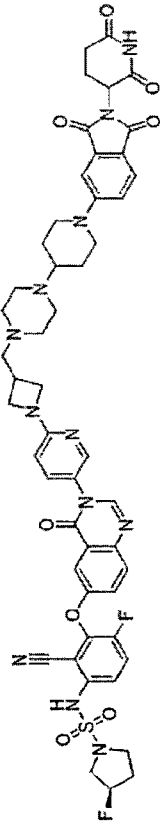
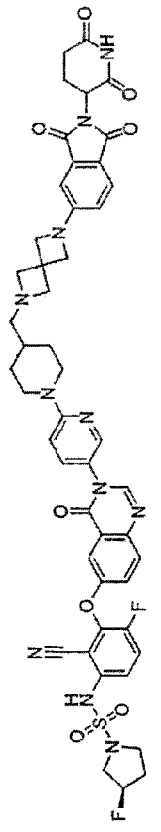
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                            |     |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 158 |  | (3R)-N-(2-氨基-3-[3-(6-{1'-[2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基]-[3,3'-聯氮雜環丁烷]-1-基}吡啶-3-基)-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺          | N/A |
| 159 |  | (3R)-N-({2-氨基-3-[3-{6-[3-({1'-[2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基]氮雜環丁烷-3-基}甲基)氮雜環丁烷-1-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺 | N/A |

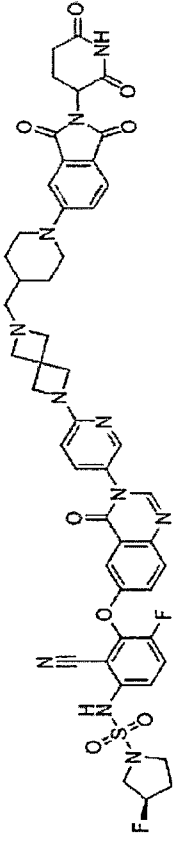
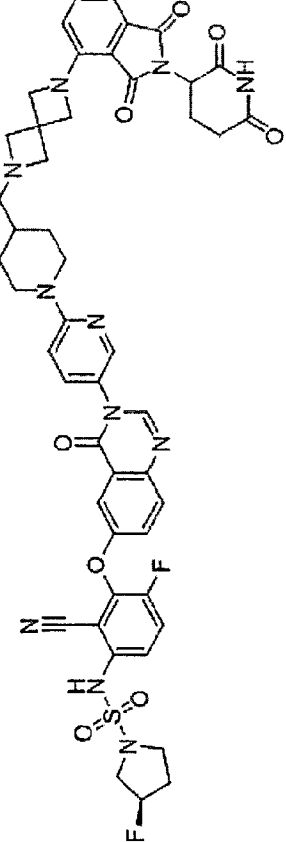
|            |  |                                                                                                                                                             |            |
|------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>160</p> |  | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[(3-{6-[4-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基]吡咯啶-2-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-3,4-二氫喹啉啶-6-基)氧基]-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺酰胺</p> | <p>N/A</p> |
| <p>161</p> |  | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[(3-{6-[4-[(2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基]吡啶-1-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-3,4-二氫喹啉啶-6-基)氧基]-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺酰胺</p>               | <p>N/A</p> |

|            |  |                                                                                                                                                               |            |
|------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>162</p> |  | <p>4-[4-(5-{6-[2-氨基-6-氟基-3-(3-{[(3R)-3-氟基吡咯啉-1-基]磺酰基}胺基)苯氧基]-4-侧氧基-3,4-二氨基噻唑啉-3-基}吡啶-2-基)哌啶-1-基]-N-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-2-氟基苯甲酰胺</p>                              | <p>N/A</p> |
| <p>163</p> |  | <p>(3R)-N-{2-氧基-3-[(3-{6-[4-(2-{4-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}乙基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}-4-侧氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p>N/A</p> |
| <p>164</p> |  | <p>(3R)-N-{2-氧基-3-[(3-{6-[4-(3-{[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1,3-二侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吲哚-5-基]氧基}丙基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}-4-侧氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>       | <p>N/A</p> |

|     |                                                                                      |                                                                                                                                              |     |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 165 |    | (3R)-N-(2-氨基-3-[(3-(6-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吡啶-4-基]-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡啶-3-基]-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺 | N/A |
| 166 |    | (3R)-N-{2-氨基-4-氟基-3-[(3-(6-[4-(1,3-二氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氫基-1H-異吡啶-5-基]氧基)環丁基]胺基}甲基哌啶-1-基吡啶-3-基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基]氧基]苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺 | N/A |
| 167 |  | (3R)-N-{2-氨基-3-[(3-(6-[4-(3-側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氫基-1H-異吡啶-5-基]哌啶-1-基)丙基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基]氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺    | N/A |

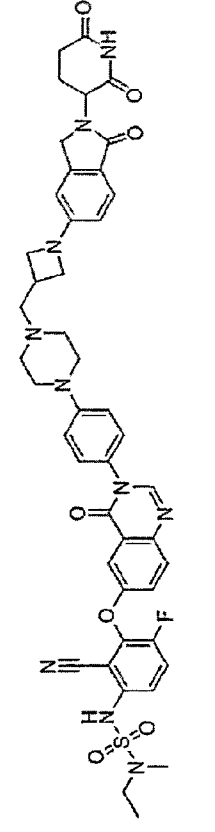
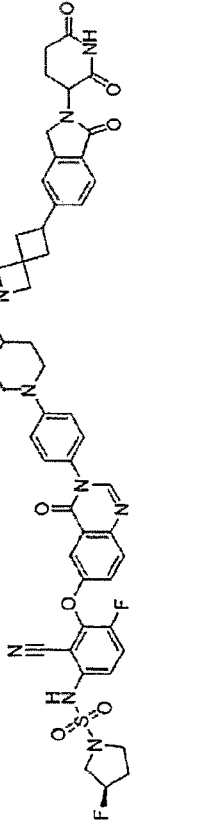
|            |  |                                                                                                                                                                      |            |
|------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>168</p> |  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{6-[4-(6-{4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氨基-1H-異呋啶-5-基]哌啶-1-基]嘧啶-4-基}哌啶-1-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>    | <p>N/A</p> |
| <p>169</p> |  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{6-[4-(2-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異呋啶-4-基]-2,7-二氨基螺[3.5]壬-7-基]甲基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p>N/A</p> |

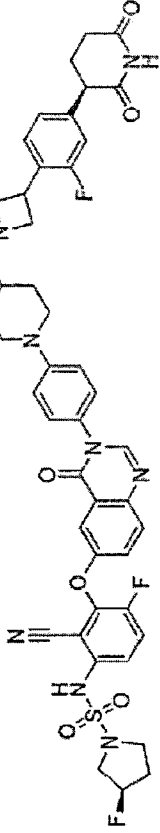
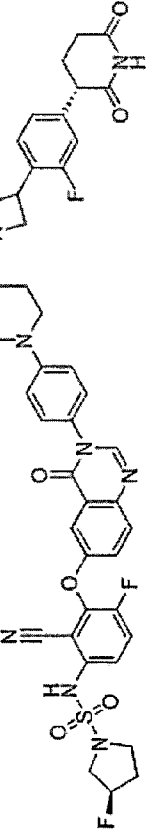
|                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>170</b></p>   | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-{[3-(6-{3-[(4-{1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氮基-1H-異吲哚-5-基]哌啶-4-基}哌啶-1-基]甲基]氧雜環丁烷-1-基}吡啶-3-基)-4-側氧基-3,4-二氮基噻唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>  | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>$\delta$ 11.09(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.15(d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.80(m, 1H), 7.70-7.62(m, 3H), 7.52-7.43(m, 1H), 7.39-7.31(m, 3H), 7.27(dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.48(d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.36-5.18(m, 1H), 5.07(dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.17-4.07(m, 4H), 3.69(m, 3H), 3.30(m, 2H), 3.27(m, 2H), 3.25-3.23(m, 2H), 3.21-3.15(m, 3H), 3.01-2.93(m, 4H), 2.91(m, 1H), 2.90-2.84(m, 4H), 2.61-2.53(m, 2H), 2.16-2.05(m, 1H), 2.04-1.93(m, 4H), 1.52(m, 2H)                   |
| <p style="text-align: center;"><b>171</b></p>  | <p>(3R)-N-{[2-氟基-3-[(3-{6-[4-({6-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氮基-1H-異吲哚-5-基]-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基]甲基}哌啶-1-基)吡啶-3-基]-4-側氧基-3,4-二氮基噻唑啉-6-基]氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>$\delta$ 11.08(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.18(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.80(m, 1H), 7.71-7.62(m, 3H), 7.48-7.35(m, 2H), 7.31(m, 1H), 6.97(d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.85(d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.70(dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 5.36-5.16(m, 1H), 5.06(dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.38(d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.20(s, 4H), 4.13(s, 2H), 3.25(m, 2H), 3.16(m, 2H), 2.99-2.93(m, 2H), 2.93-2.82(m, 4H), 2.70-2.53(m, 2H), 2.23-1.87(m, 4H), 1.86-1.77(m, 1H), 1.72(d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.17(m, 2H) |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 172 |   | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{6-[6-({1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基]哌啶-4-基}甲基)-2,6-二氨基雜螺[3.3]庚-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | N/A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 173 |  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{6-[4-({6-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-4-基]-2,6-二氨基雜螺[3.3]庚-2-基}甲基)哌啶-1-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/> <math>\delta</math> 11.08(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.18(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82-7.78(m, 1H), 7.70-7.64(m, 2H), 7.62-7.56(m, 1H), 7.37(s, 2H), 7.33-7.27(m, 1H), 7.15(d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82(d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.37-5.16(m, 1H), 5.05(dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.43-4.31(m, 6H), 4.26-4.07(m, 3H), 3.28-3.09(m, 6H), 3.02-2.82(m, 5H), 2.65-2.53(m, 2H), 2.18-2.03(m, 1H), 2.03-1.95(m, 2H), 1.86-1.75(m, 1H), 1.74-1.67(m, 2H), 1.24-1.13(m, 2H)</p> |

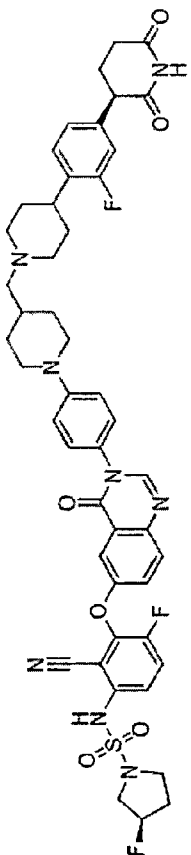
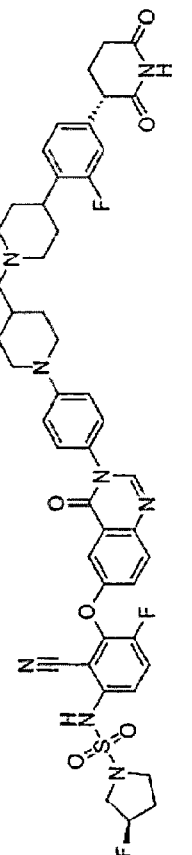


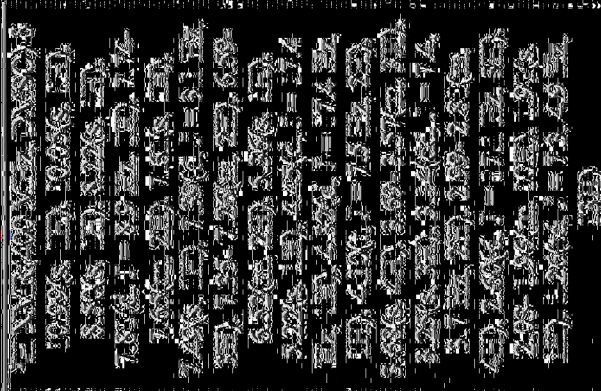
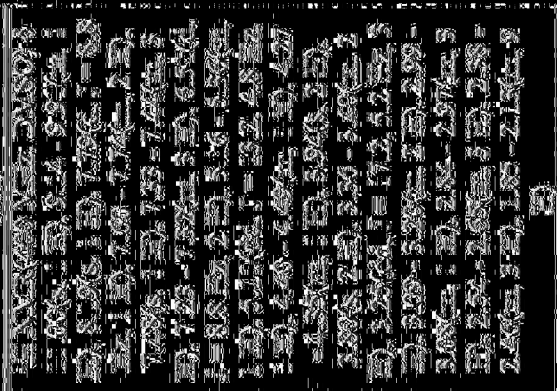
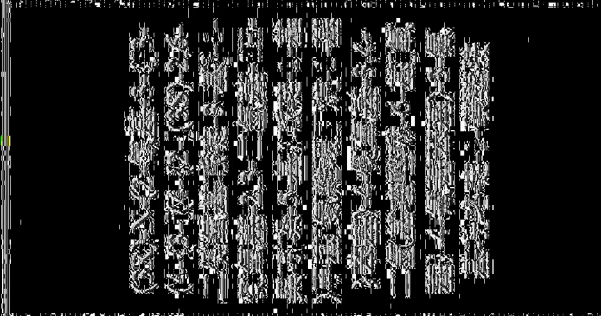
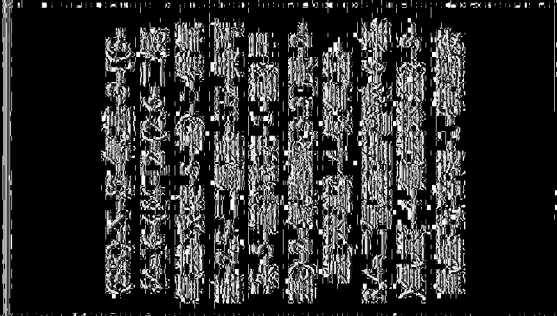
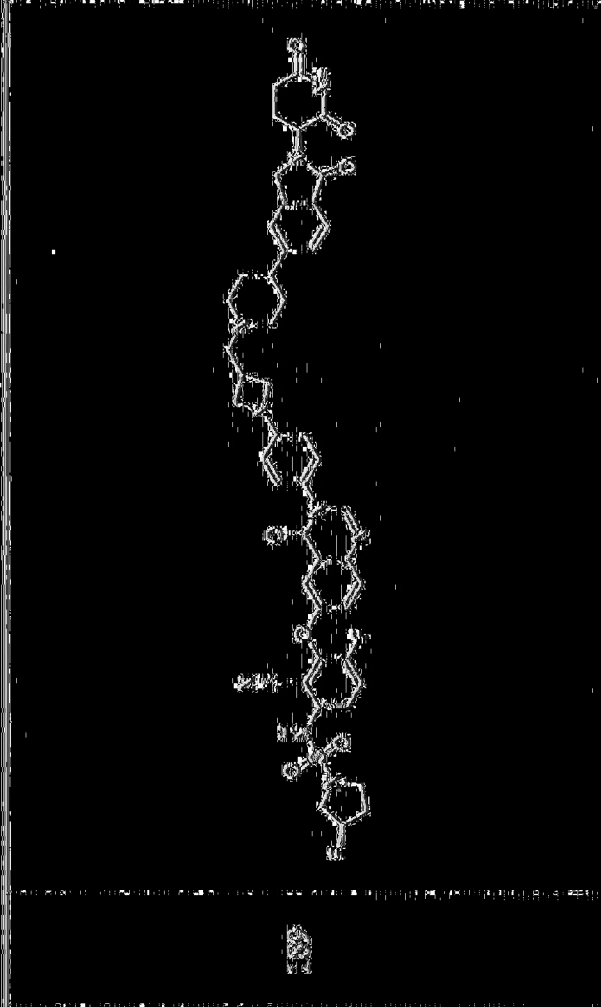
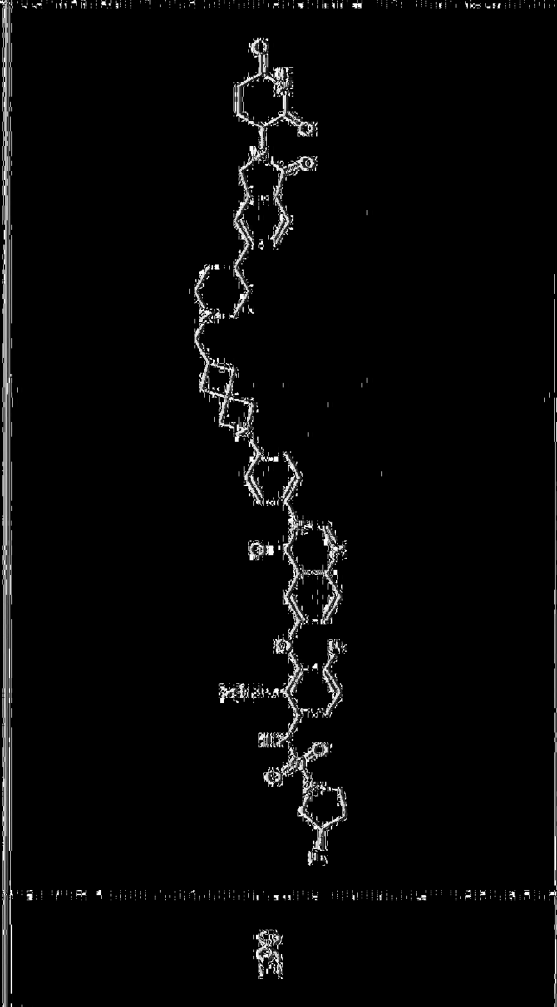
|            |  |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>174</p> |  | <p>(3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{6-[6-(1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1,3-二側氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚-4-基]哌啶-4-基}甲基)-2,6-二氫雜螺[3.3]庚-2-基]吡啶-3-基}-4-(側氧基-3,4-二氫基噻啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺</p> | <p>N/A</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>175</p> |  | <p>(3R)-N-{2-氟基-3-[(3-{2-[4-(2-{4-[4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-氟基苯基]哌啶-1-基}乙基)哌啶-1-基]噻啶-5-基}-4-側氧基-3,4-二氫基噻啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺</p>                                 | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)<br/>         δ 10.84(s, 1H), 8.55(s, 2H), 8.31(s, 1H), 7.83(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.78-7.67(m, 1H), 7.53(s, 1H), 7.42-7.32(m, 2H), 7.11-6.95(m, 3H), 5.35(s, 1H), 5.22(s, 1H), 3.89(s, 4H), 3.82-3.28(m, 1H), 3.14(s, 4H), 2.96(s, 7H), 2.73(s, 7H), 2.64-2.58(m, 1H), 2.55(s, 1H), 2.27-2.10(m, 1H), 2.13-1.96(m, 2H), 1.57(s, 1H), 1.24(s, 3H), 0.84-0.78(m, 1H)</p> |

|                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p align="center"><b>181</b></p> |  <p>The structure shows a central benzimidazole ring system substituted with a cyano group, a methylsulfonamide group, a 4-(2-(4-((1-(2-(2,6-dioxo-1,3-dihydro-4H-imidazolo[5,4-b]pyridin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl)methyl)piperazine)methyl)phenyl group, a 2-fluoro-5-methoxyphenyl group, and a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-5-yl group.</p>                               | <p>2-[3-[4-[4-((1-[2-(2,6-dioxo-1,3-dihydro-4H-imidazolo[5,4-b]pyridin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl)methyl)piperazine)methyl]phenyl]methyl]phenyl]-1-(4-(2-(4-((1-(2-(2,6-dioxo-1,3-dihydro-4H-imidazolo[5,4-b]pyridin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl)methyl)piperazine)methyl)phenyl)ethoxy)-2-fluorobenzimidazole-5-carbonitrile-1-methylsulfonamide</p>                                                                                                                                                                                        | <p><sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO) <math>\delta</math><br/> 10.94(s, 1H), 10.20(b, 1H), 8.26(s, 1H), 7.85-7.69(m, 3H), 7.51-7.32(m, 5H), 7.08(d, J=9.0Hz, 1H), 6.53-6.48(m, 2H), 5.07-5.01(m, 1H), 4.39-4.15(m, 2H), 4.09-4.07(m, 2H), 3.64(s, 2H), 3.34-3.32(m, 4H), 3.14-3.12(m, 3H), 2.65-2.51(m, 10H), 2.35-2.31(m, 3H), 1.95-1.91(m, 1H), 1.06-1.02(m, 3H)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p align="center"><b>182</b></p> |  <p>The structure shows a central benzimidazole ring system substituted with a cyano group, a 2-fluoropyrrolidine-1-sulfonamide group, a 4-(2-(4-((1-(2-(2,6-dioxo-1,3-dihydro-4H-imidazolo[5,4-b]pyridin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl)methyl)piperazine)methyl)phenyl)ethyl)phenyl group, a 2-fluoro-5-methoxyphenyl group, and a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-5-yl group.</p> | <p>(3R)-N-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(4-((1-[2-(2,6-dioxo-1,3-dihydro-4H-imidazolo[5,4-b]pyridin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl)methyl)piperazine)methyl)phenyl)ethyl)phenyl)methyl)phenyl)ethyl)-2-(2-(4-((1-(2-(2,6-dioxo-1,3-dihydro-4H-imidazolo[5,4-b]pyridin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl)methyl)piperazine)methyl)phenyl)-1-(4-(2-(4-((1-(2-(2,6-dioxo-1,3-dihydro-4H-imidazolo[5,4-b]pyridin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl)methyl)piperazine)methyl)phenyl)ethoxy)-2-fluorobenzimidazole-5-carbonitrile-1-(2-fluoropyrrolidin-1-yl)sulfonamide</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO) <math>\delta</math><br/> 10.99(s, 1 H), 10.35(dd, J=6.8, 3.6 Hz, 1 H), 9.72 - 9.91(m, 1 H), 8.24(s, 1 H), 7.82(d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.67(d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.45 - 7.49(m, 2 H), 7.41(d, J=3.6 Hz, 1 H), 7.37(d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.32(d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.06(d, J=9.2 Hz, 2 H), 5.20 - 5.42(m, 1 H), 5.06 - 5.16(m, 1 H), 4.37 - 4.47(m, 2 H), 4.24 - 4.35(m, 2 H), 4.11 - 4.23(m, 2 H), 4.01 - 4.09(m, 1 H), 3.79 - 3.86(m, 2 H), 3.13(dd, J=6.0, 3.2 Hz, 2 H), 2.86 - 2.97(m, 2 H), 2.70 - 2.81(m, 5 H), 2.60 - 2.65(m, 3 H), 2.09 - 2.19(m, 1 H), 1.94(s, 2 H), 1.74 - 1.82(m, 3 H), 1.19 - 1.37(m, 5 H)</p> |

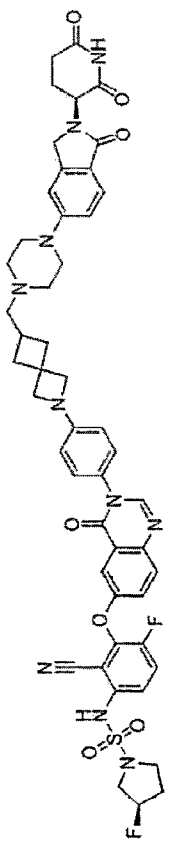
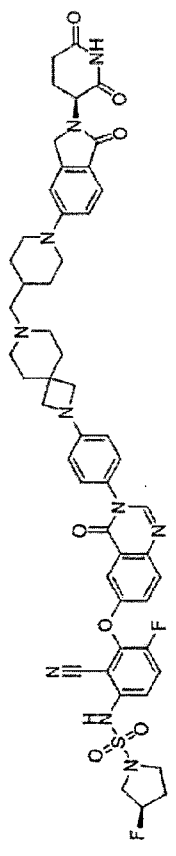
|                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>183</b></p>   | <p style="text-align: center;">(3R)-N-(2-氟基-3-[3-(4-{4-[3-(4-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-2-氟基苯基}氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡啶-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氮基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>10.89(s, 1H), 10.59(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.83(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.75(t, J=9.8 Hz, 2H), 7.70(m, 2H), 7.40(m, 1H), 7.32(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.19-7.11(m, 2H), 7.06(d, J=8.7 Hz, 2H), 5.25(d, J=5.6 Hz, 1H), 4.46-4.05(m, 5H), 3.93(m, 1H), 3.82(d, J=12.2 Hz, 2H), 3.52-3.43(m, 1H), 3.31(m, 3H), 3.21(s, 2H), 2.90-2.73(m, 3H), 2.63(m, 1H), 2.55(t, J=4.1 Hz, 1H), 2.27(m, 1H), 2.07(m, 2H), 1.83(d, J=11.8 Hz, 3H), 1.36-1.14(m, 2H) |
| <p style="text-align: center;"><b>184</b></p>  | <p style="text-align: center;">(3R)-N-(2-氟基-3-[3-(4-{4-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-2-氟基苯基}氮雜環丁烷-1-基)甲基]吡啶-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氮基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>       | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>10.89(s, 1H), 10.59(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.83(d, J=8.9 Hz, 2H), 7.75(t, J=9.8 Hz, 2H), 7.70(m, 2H), 7.40(m, 1H), 7.32(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.19-7.11(m, 2H), 7.06(d, J=8.7 Hz, 2H), 5.25(d, J=5.6 Hz, 1H), 4.46-4.05(m, 5H), 3.93(m, 1H), 3.82(d, J=12.2 Hz, 2H), 3.52-3.43(m, 1H), 3.31(m, 3H), 3.21(s, 2H), 2.90-2.73(m, 3H), 2.63(m, 1H), 2.55(t, J=4.1 Hz, 1H), 2.27(m, 1H), 2.07(m, 2H), 1.83(d, J=11.8 Hz, 3H), 1.36-1.14(m, 2H) |

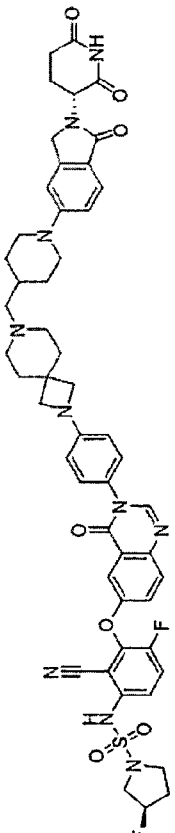
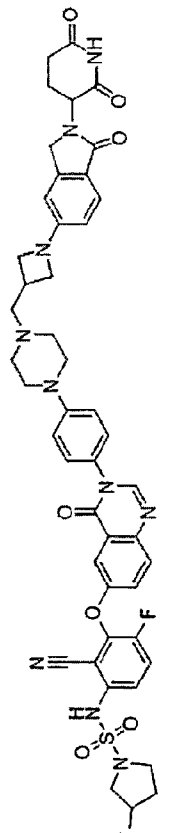
|                                               |  |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>185</b></p> |  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[(3-{4-[4-({4-[(1-{2-[(3S)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吲哚-5-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}甲基)哌啶-1-基]苯基]-4-侧氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>10.94(s, 1H), 9.45(b, 1H), 8.23(s, 1H), 7.80(d, J=8.4Hz, 1H), 7.67(d, J=3.2Hz, 1H), 7.50(d, J=8.4Hz, 2H), 7.40-7.30(m, 4H), 7.06(s, 4H), 5.17(d, J=32Hz, 1H), 5.02-5.00(m, 1H), 4.30-4.22(m, 2H), 3.90-3.79(m, 4H), 3.15-3.13(m, 2H), 2.92-2.55(m, 15H), 2.35-2.22(m, 3H), 2.12-1.93(m, 4H), 1.80-1.78(m, 6H), 1.30-1.20(m, 6H) |
| <p style="text-align: center;"><b>186</b></p> |  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[(3-{4-[4-({4-[(1-{2-[(3R)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吲哚-5-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-1-基}甲基)哌啶-1-基]苯基]-4-侧氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>10.94(s, 1H), 9.45(b, 1H), 8.23(s, 1H), 7.80(d, J=8.4Hz, 1H), 7.67(d, J=3.2Hz, 1H), 7.50(d, J=8.4Hz, 2H), 7.40-7.30(m, 4H), 7.06(s, 4H), 5.17(d, J=32Hz, 1H), 5.02-5.00(m, 1H), 4.30-4.22(m, 2H), 3.90-3.79(m, 4H), 3.15-3.13(m, 2H), 2.92-2.55(m, 15H), 2.35-2.22(m, 3H), 2.12-1.93(m, 4H), 1.80-1.78(m, 6H), 1.30-1.20(m, 6H) |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 187 |   | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[[3-(4-{4-[(4-{4-[(3R)-2,6-二侧氧基吡啶-3-基]-2-氧基苯基]吡啶-1-基)甲基]吡啶-1-基}苯基]-4-侧氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) $\delta$<br>10.87(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.81(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.67(m, 1H), 7.47(t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.40(d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.35-7.32(m, 4H), 7.13-7.03(m, 4H), 5.34-5.21(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.11(s, 1H), 3.93-3.81(m, 3H), 3.45-3.38(m, 3H), 3.28(m, 4H), 3.23-3.13(m, 3H), 3.02(s, 1H), 2.83-2.78(m, 5H), 2.75-2.66(m, 2H), 2.69-2.62(m, 1H), 2.31-2.17(m, 2H), 1.98(s, 10H), 1.45(d, J = 14.7 Hz, 2H), 1.39-1.22(m, 1H)     |
| 188 |  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[[3-(4-{4-[(4S)-2,6-二侧氧基吡啶-3-基]-2-氟基苯基]吡啶-1-基)甲基]吡啶-1-基}苯基)-4-侧氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>        | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) $\delta$<br>10.87(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.81(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.67(m, 1H), 7.47(t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.40(d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.35-7.32(m, 4H), 7.13-7.03(m, 4H), 5.34-5.21(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.98-3.80(m, 3H), 3.45-3.38(m, 3H), 3.28(m, 3H), 3.23-3.13(m, 2H), 3.02(s, 1H), 2.83-2.78(m, 5H), 2.75-2.66(m, 1H), 2.69-2.62(m, 1H), 2.31-2.17(m, 1H), 2.15(m, 1H), 2.10-1.98(m, 5H), 1.98-1.80(m, 4H), 1.45(d, J = 14.7 Hz, 2H) |

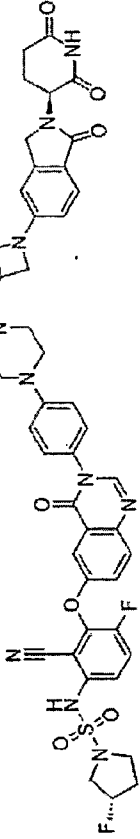
|                                                                                    |                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|   |   |
|   |   |
|  |  |

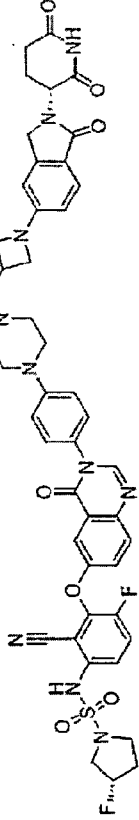


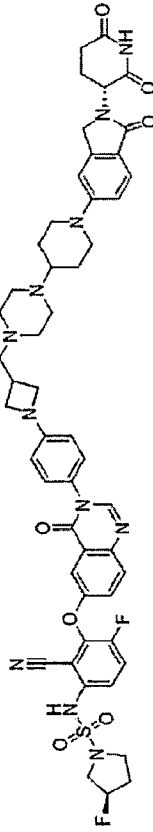
|                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>191</b></p>   | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-{[3-(4-{6-[4-{2-[(3S)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氢基-1H-异呋啉-5-基}哌啶-1-基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基}苯基)-4-侧氧基-3,4-二氢基噻唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氧基吡咯啉-1-磺酰胺</p>       | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>10.95(s, 1H), 8.21(s, 1H),<br>7.80(d, J = 8.8 Hz, 1H),<br>7.67(dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H),<br>7.64 - 7.52(m, 2H), 7.43 -<br>7.36(m, 2H), 7.26(d, J = 8.8<br>Hz, 2H), 7.13 - 7.05(m, 2H),<br>6.50(d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.38 -<br>5.19(m, 1H), 5.05(dd, J = 5.6,<br>13.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.29(m,<br>1H), 4.25 - 4.17(m, 1H),<br>3.92(s, 2H), 3.78(s, 2H), 3.51 -<br>3.39(m, 4H), 3.26 - 3.20(m,<br>3H), 2.93 - 2.69(m, 6H), 2.68 -<br>2.53(m, 4H), 2.42 - 2.33(m,<br>4H), 2.19 - 2.06(m, 1H), 2.04 -<br>1.90(m, 4H) |
| <p style="text-align: center;"><b>192</b></p>  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-{[3-(4-{7-[1-(1-{2-[(3S)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氢基-1H-异呋啉-5-基}哌啶-4-基)甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}苯基)-4-侧氧基-3,4-二氢基噻唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氧基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>8.89(s, 10H), 8.19(s, 1H),<br>7.77(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63(d,<br>J = 3.2 Hz, 1H), 7.60(d, J = 3.2<br>Hz, 1H), 7.31-7.25(m, 5H),<br>7.03(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50(d,<br>J = 8.8 Hz, 1H), 5.32(d, J = 3.2<br>Hz, 1H), 5.02-5.00(m, 2H),<br>4.34-4.17(m, 2H), 3.89-<br>3.86(m, 2H), 3.60-3.18(m, 4H),<br>2.89-2.81(m, 3H), 2.62-2.31(m,<br>5H), 2.12-1.86(m, 5H), 1.77-<br>1.74(m, 7H)                                                                                                                           |

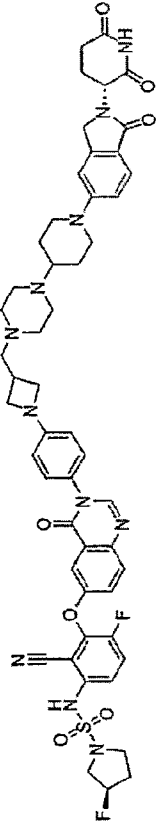
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 193 |   | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[3-(4-{7-[(1-{2-[(3R)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异咪唑-5-基}哌啶-4-基)甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}苯基)-4-侧氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br/>10.92(s, 1H), 8.18(s, 4H), 8.19(s, 1H), 7.77(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.60(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.31-7.25(m, 5H), 7.03(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50(d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.32(d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.02-5.00(m, 2H), 4.34-4.17(m, 2H), 3.89-3.86(m, 2H), 3.60-3.18(m, 5H), 2.89-2.81(m, 9H), 2.62-2.31(m, 6H), 2.12-1.86(m, 6H), 1.77-1.74(m, 7H)</p>                                                                                                                                      |
| 194 |  | <p>N-{2-氧基-3-[3-(4-[4-({1-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异咪唑-5-基]氮杂环丁烷-3-基}甲基)哌啶-1-基]苯基)-4-侧氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基]氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>                     | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br/>10.94(s, 1H), 10.35 - 10.01(m, 1H), 8.25(s, 1H), 7.82(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.62(m, 2H), 7.52 - 7.47(m, 1H), 7.46 - 7.38(m, 2H), 7.37 - 7.31(m, 2H), 7.08(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.55 - 6.46(m, 2H), 5.40 - 5.18(m, 1H), 5.10 - 4.99(m, 1H), 4.37 - 4.27(m, 1H), 4.24 - 4.13(m, 1H), 4.11 - 3.98(m, 2H), 3.69 - 3.56(m, 2H), 3.51(s, 1H), 3.47 - 3.43(m, 2H), 3.15 - 3.03(m, 2H), 2.95 - 2.82(m, 3H), 2.81 - 2.68(m, 3H), 2.68 - 2.65(m, 1H), 2.63 - 2.54(m, 4H), 2.24(s, 1H), 2.17 - 1.83(m, 4H)</p> |

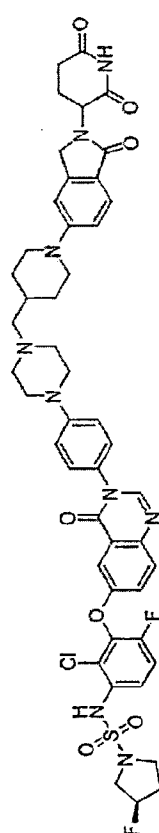
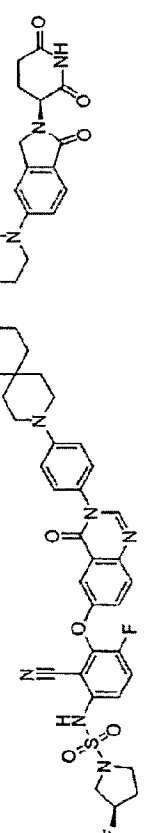


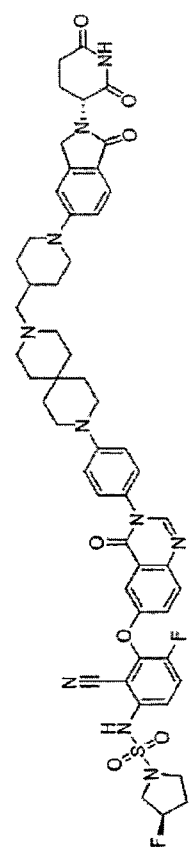
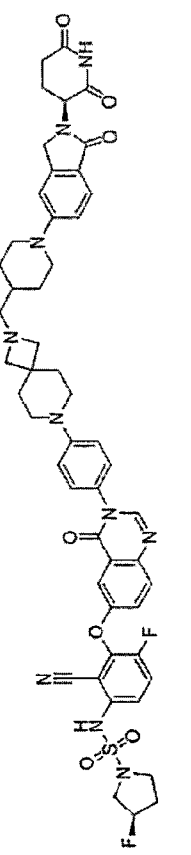
|                                               |                                                                                    |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>195</b></p> |  | <p>(3S)-N-(2-氨基-3-{[3-(4-{4-[1-2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基}氮雜環丁烷-3-基)甲基]哌啶-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>10.94(s, 1 H), 9.89 - 10.55(m, 1 H), 8.25(s, 1 H), 8.13(s, 1 H), 7.82(d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.64 - 7.76(m, 2 H), 7.47 - 7.53(m, 1 H), 7.38 - 7.47(m, 2 H), 7.35(d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.04 - 7.13(m, 2 H), 6.46 - 6.56(m, 2 H), 5.20 - 5.39(m, 1 H), 5.03(dd, J=13.2, 5.2 Hz, 1 H), 4.27 - 4.35(m, 1 H), 4.14 - 4.22(m, 1 H), 4.07(t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.63(s, 2 H), 3.45(s, 2 H), 3.29 - 3.31(m, 2 H), 3.27(s, 2 H), 3.07 - 3.12(m, 1 H), 2.73 - 2.99(m, 7 H), 2.54 - 2.63(m, 2 H), 2.31 - 2.47(m, 2 H), 1.99 - 2.15(m, 2 H), 1.90 - 1.99(m, 1 H) |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

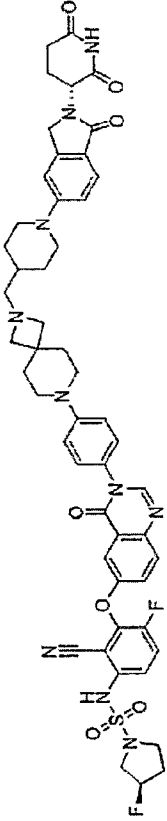
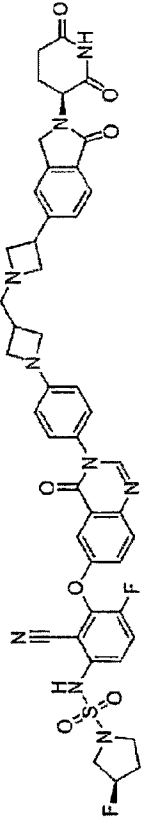
|                                               |                                                                                    |                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>196</b></p> |  | <p style="text-align: center;">(3S)-N-(2-氨基-3-[[3-(4-{4-[(1-{2-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基}氨基環丁烷-3-基)甲基]哌啶-1-基]苯基)-4-側氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氨基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>10.95(s, 1 H), 9.82 - 10.52(m, 1 H), 8.25(s, 1 H), 8.13(s, 1 H), 7.82(d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.69(dd, J=8.8, 3.2 Hz, 2 H), 7.49(d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.42 - 7.47(m, 1 H), 7.40(d, J=2.8 Hz, 1 H), 7.35(d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.09(d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.53(s, 1 H), 6.49(dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1 H), 5.19 - 5.41(m, 1 H), 5.04(dd, J=13.2, 4.8 Hz, 1 H), 4.26 - 4.35(m, 1 H), 4.14 - 4.22(m, 1 H), 4.04 - 4.12(m, 2 H), 3.60 - 3.68(m, 2 H), 3.40 - 3.48(m, 2 H), 3.37(s, 2 H), 3.25 - 3.29(m, 2 H), 3.05 - 3.13(m, 1 H), 2.69 - 3.01(m, 7 H), 2.60(d, J=2.4 Hz, 1 H), 2.56(d, J=1.2 Hz, 1 H), 2.33 - 2.48(m, 2 H), 2.08 - 2.17(m, 1 H), 2.00 - 2.07(m, 1 H), 1.90 - 1.99(m, 1 H) |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

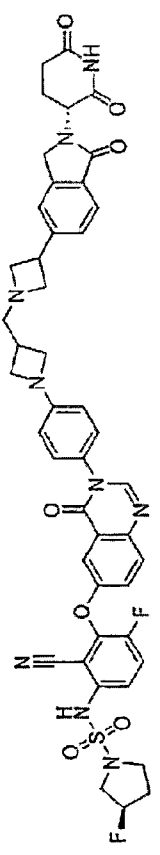
|                                        |                                                                                    |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;">197</p> |  | <p>(3R)-N-[2-氟基-3-({3-[4-(3-{[4-(1-{2-[(3R*)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基}哌啶-4-基)哌啶-1-基]甲基}氮雜環丁烷-1-基)苯基]-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基}氧基)-4-氟基苯基]-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>10.95(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.79(dd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65(dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.52(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.38(m, 1H), 7.38 - 7.35(m, 1H), 7.34 - 7.23(m, 3H), 7.10 - 7.05(m, 2H), 6.51(d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.35 - 5.17(m, 1H), 5.04(dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.17(m, 2H), 4.03 - 3.91(m, 4H), 3.57 - 3.50(m, 2H), 3.25 - 3.22(m, 2H), 3.17 - 3.08(m, 2H), 3.02 - 2.97(m, 1H), 2.92 - 2.75(m, 7H), 2.68 - 2.58(m, 3H), 2.41 - 2.33(m, 2H), 2.20 - 2.08(m, 1H), 2.03 - 1.87(m, 5H), 1.64 - 1.42(m, 3H), 1.24 - 1.14(m, 3H) |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                               |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>198</p>  | <p>(3R)-N-[2-氧基-3-({3-[4-(3-{[4-(1-{2-[(3R*)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氧基-1H-异吡啶-5-基}哌啶-4-基)咪唑-1-基]甲基}氨基环丁烷-1-基)苯基]氮杂环丁烷-1-基)-二氧基喹唑啉-6-基}氧基)-4-氧基苯基]-3-氧基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ</p> <p>10.95(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.79(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.65(dd, J = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 7.52(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.37(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.23(m, 3H), 7.12 - 7.02(m, 2H), 6.51(d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.36 - 5.17(m, 1H), 5.04(dd, J = 4.8, 12.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.16(m, 2H), 4.05 - 3.89(m, 4H), 3.58 - 3.49(m, 2H), 3.26 - 3.24(m, 2H), 3.19 - 3.14(m, 2H), 2.99(dd, J = 2.4, 6.4 Hz, 1H), 2.92 - 2.77(m, 7H), 2.69 - 2.58(m, 3H), 2.37 - 2.31(m, 2H), 2.15 - 2.07(m, 1H), 2.05 - 1.88(m, 5H), 1.67 - 1.42(m, 3H), 1.36 - 1.06(m, 3H)</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

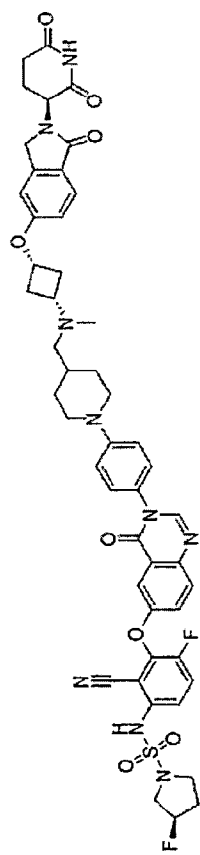
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 199 |   | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-[(3-{4-[4-{1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異咪啉-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-1-基]苯基]-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>                | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) <math>\delta</math><br/> 10.96(s, 1H), 9.69(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.81(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.68-7.62(m, 1H), 7.60-7.47(m, 3H), 7.36-7.23(m, 3H), 7.05(d, J = 8.5 Hz, 4H), 5.45-5.19(m, 1H), 5.15-4.95(m, 1H), 4.32(d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.19(d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.89(d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.52-3.39(m, 3H), 3.36-3.34(m, 1H), 3.31-3.19(m, 5H), 2.97-2.79(m, 3H), 2.65-2.52(m, 4H), 2.59(d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.23(d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.18-1.95(m, 3H), 1.81(d, J = 11.9 Hz, 3H), 1.26-1.14(m, 2H)</p> |
| 200 |  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-[(3-{4-[4-{1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異咪啉-5-基]哌啶-4-基}甲基)-3,9-二氫雜螺[5.5]十一烷-3-基]苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉啉-6-基]氧基]-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO) <math>\delta</math><br/> 10.94(s, 1H), 8.18(d, J = 16.0 Hz, 3H), 7.78(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.63-7.55(m, 2H), 7.50(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.44-7.21(m, 4H), 7.10-6.99(m, 5H), 5.3-5.24(d, J = 18 Hz, 1H), 5.21-5.01(m, 1H), 4.32-4.19(m, 6H), 3.88-3.87(m, 6H), 3.42-3.18(m, 9H), 2.98-2.87(m, 2H), 2.91-2.76(m, 1H), 2.62(s, 4H), 2.47-2.29(m, 3H), 1.58(s, 4H), 1.21(s, 2H), 1.27-1.11(m, 4H), 1.05(t, J = 7.1 Hz, 2H)</p>                                                                                  |

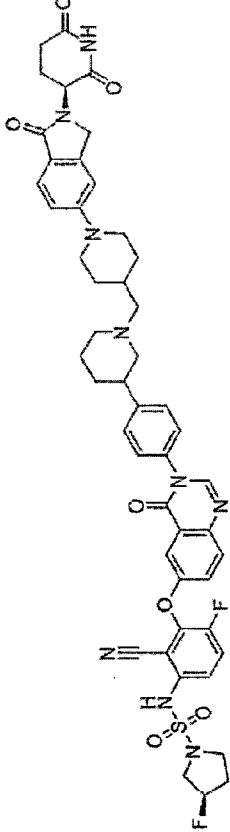
|                                               |                                                                                    |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>201</b></p> |  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-{[3-(4-{9-[(1-{2-[(3R)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吗啉-5-基}哌啶-4-基)甲基]-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基}苯基)-4-侧氧基-3,4-二氨基-4-喹啉-6-基}氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO) δ<br/>10.94(s, 1H), 8.47(s, 2H), 8.15(s, 1H), 7.79(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.51(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.41-7.22(m, 4H), 7.05-7.01(m, 4H), 5.35(s, 1H), 5.16-5.04(d, J=36Hz, 1H), 4.32(d, J=16.9 Hz, 1H), 4.20(d, J=16.8 Hz, 1H), 3.89(d, J=12.5 Hz, 2H), 3.38-3.18(m, 3H), 2.98-2.78(m, 1H), 2.62(s, 2H), 2.42-2.29(m, 1H), 1.94(s, 3H), 1.82(s, 2H), 1.62(s, 8H), 1.17(s, 7H)</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>202</b></p> |  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-{[3-(4-{2-[(1-{2-[(3S)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吗啉-5-基}哌啶-4-基)甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]十一基}苯基)-4-侧氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基}氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺酰胺</p>        | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br/>10.94(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.89-7.87(m, 2H), 7.80(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.49(d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.38-7.22(m, 5H), 7.03-7.22(m, 4H), 5.32(d, J = 32 Hz, 1H), 5.02-5.01(m, 1H), 4.32-4.22(m, 2H), 3.87-3.84(m, 2H), 3.48-3.34(m, 12H), 2.93-2.79(m, 9H), 2.51-2.45(m, 5H), 2.12-1.89(m, 4H), 1.79-1.78(m, 6H)</p>                            |

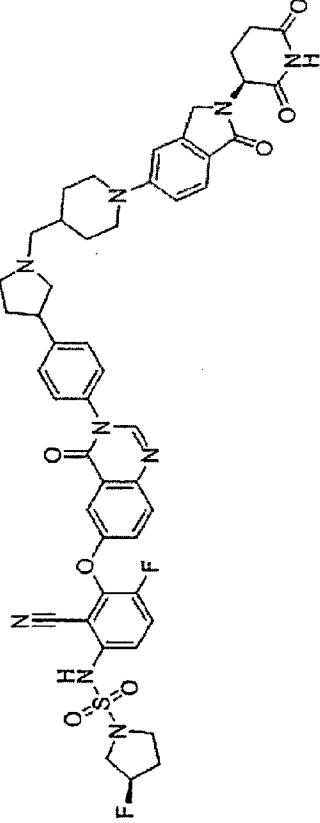
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 203 |   | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-{[3-(4-{2-[(1-{2-[(3R)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氢基-1H-异呋喃-5-基}哌啶-4-基)甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基}苯基)-4-侧氧基-3,4-二氢基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br/>10.94(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.89-7.87(m, 2H), 7.80(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.49(d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.38-7.22(m, 5H), 7.03-7.22(m, 4H), 5.32(d, J = 32 Hz, 1H), 5.02-5.01(m, 1H), 4.32-4.22(m, 2H), 3.87-3.84(m, 2H), 3.18-3.14(m, 8H), 2.93-2.79(m, 5H); 2.51-2.45(m, 2H), 2.02-1.69(m, 10H), 1.32-1.18(m, 3H)</p>                                                                                                                                                                                                                                               |
| 204 |  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-{[3-(4-{3-[(3-{2-[(3S)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氢基-1H-异呋喃-5-基}氮杂环丁烷-1-基)甲基]苯基)-4-侧氧基-3,4-二氢基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p>                  | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br/>11.00(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.81(d, 1H), 7.79(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70(d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.70-7.61(m, 1H), 7.51(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40-7.24(m, 3H), 6.53(d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.33(s, 1H), 5.19(s, 1H), 4.97(dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46(d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.33(d, J = 17.3 Hz, 2H), 3.98(t, J = 7.5 Hz, 3H), 3.86(s, 1H), 3.59(t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.30-3.08(m, 2H), 3.02(t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.92(dq, J = 12.4, 6.3, 5.4 Hz, 5H), 2.81(s, 2H), 2.61(d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.17-1.98(m, 1H), 2.02(s, 1H), 1.96(s, 3H), 1.24(s, 1H), 1.16(t, J = 7.3 Hz, 5H)</p> |

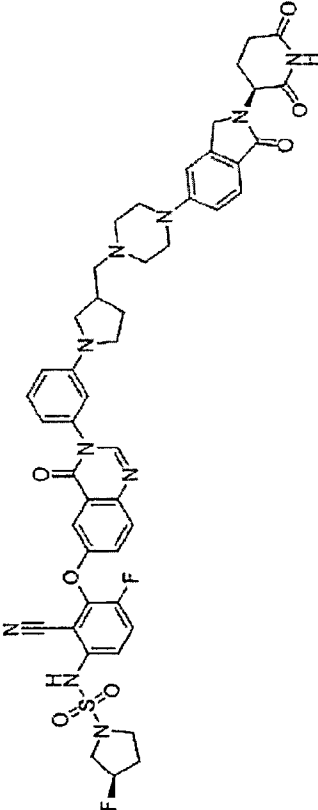
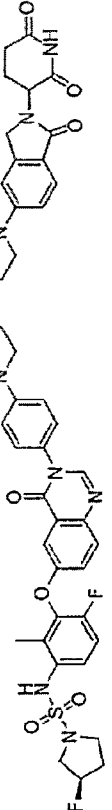
|                                               |                                                                                    |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>205</b></p> |  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[(3-(4-{3-[(3-2-[(3R)-2,6-二氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氧基-1H-异吲哚-5-基}氮杂环丁烷-1-基)甲基]氮杂环丁烷-1-基)苯基]-4-侧氧基-3,4-二氧基咪唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>11.00(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.15-7.80(d, J = 8.9 Hz, 1H),<br>7.74(m, 1H), 7.69-7.63(m, 2H), 7.54(d, J = 7.2 Hz, 1H),<br>7.38(d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.30(d, J = 8.4 Hz, 3H), 6.54(d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.34(s, 1H), 5.21(s, 1H), 4.46(d, J = 17.3 Hz, 1H),<br>4.34(d, J = 17.2 Hz, 1H),<br>4.00(t, J = 7.5 Hz, 3H), 3.63(s, 2H), 3.51(s, 1H), 3.31(s, 3H),<br>3.19(s, 1H), 2.93(s, 3H),<br>2.71(s, 3H), 2.00(s, 3H),<br>1.38(dd, J = 14.9, 6.7 Hz, 1H),<br>1.24(s, 3H), 1.17(t, J = 7.3 Hz, 2H), 0.85(d, J = 7.0 Hz, 1H) |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

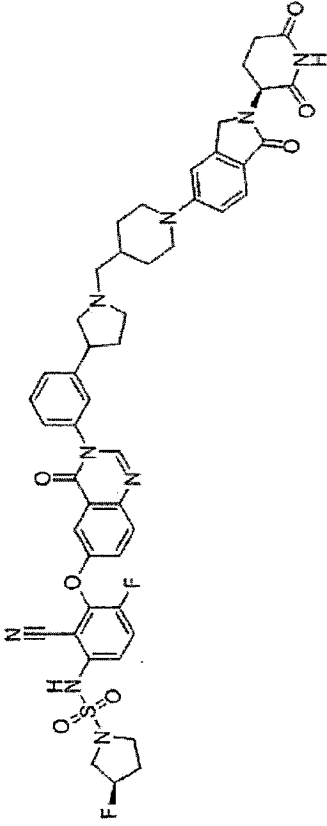
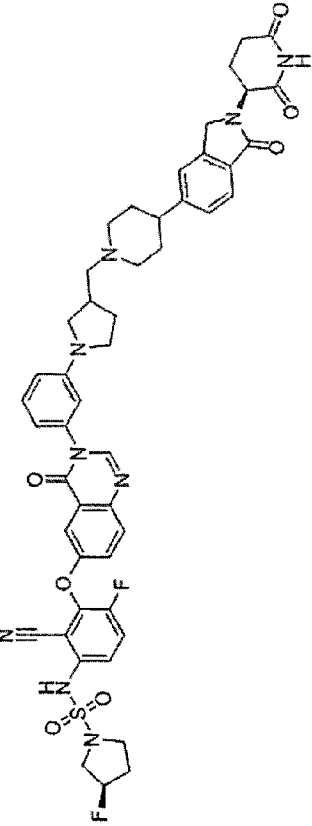


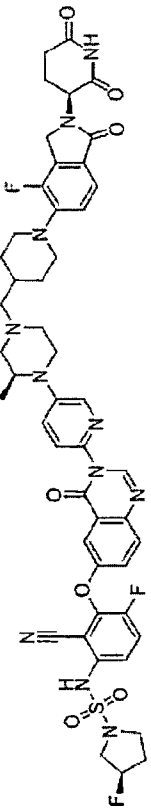
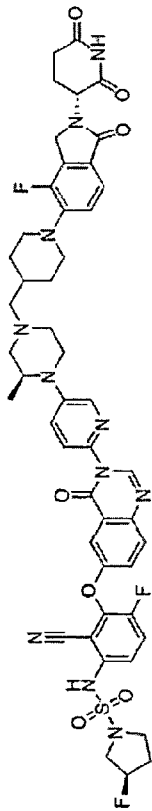
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 206 |  <p>The chemical structure of compound 206 is a complex molecule. It features a central benzimidazole ring system. One of the benzimidazole nitrogens is substituted with a 4-(2-(4-(3-(2,6-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)-2-oxoethyl)phenyl)ethyl)pyrrolidine-1-carboxamide group. The other benzimidazole nitrogen is substituted with a 4-(2-(4-(3-(2,6-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)-2-oxoethyl)phenyl)ethyl)pyrrolidine-1-carboxamide group. The benzimidazole ring also has a cyano group (-C≡N) at the 2-position and a 4-(2-(4-(3-(2,6-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)-2-oxoethyl)phenyl)ethyl)pyrrolidine-1-carboxamide group at the 4-position. The benzimidazole ring also has a cyano group (-C≡N) at the 2-position and a 4-(2-(4-(3-(2,6-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)-2-oxoethyl)phenyl)ethyl)pyrrolidine-1-carboxamide group at the 4-position.</p> | <p>(3R)-N-(2-氨基-4-氟基-3-(3-(4-(4-(3-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基)氧基)環丁基)胺基}甲基)哌啶-1-基]苯基}-4-(側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基)氧基]苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ</p> <p>10.98(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.81(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.72-7.55(m, 2H), 7.56(s, 2H), 7.41(d, J = 3.1 Hz, 2H), 7.32(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09-7.03(m, 3H), 7.02-6.91(m, 1H), 5.36(s, 1H), 5.22(s, 1H), 5.08(dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.89(s, 1H), 4.39(d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.27(d, J = 17.3 Hz, 2H), 3.91(d, 2H), 3.83(d, 3H), 3.66(d, 1H), 3.43(d, J = 12.0 Hz, 3H), 2.97-2.85(m, 2H), 2.79(t, J = 12.0 Hz, 3H), 2.62(s, 2H), 2.55(s, 10H), 2.43-2.34(m, 3H), 2.17-2.07(m, 2H), 2.04-1.95(m, 3H), 1.83(d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.34(d, J = 3.4 Hz, 2H), 1.29-1.14(m, 2H), 0.98(s, 1H), 0.85(s, 1H), 0.61(s, 1H)</p> |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|            |                                                                                    |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>207</p> |  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[[3-(4-{1-[1-(1-{2-[(3S)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吲哚-5-基}哌啶-4-基)甲基]哌啶-3-基]苯基)-4-侧氧基-3,4-二氨基-哌啶-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ</p> <p>10.95(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.82(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68(dd, J = 2.9, 8.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.46(m, 6H), 7.39(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.34(dd, J = 3.9, 9.2 Hz, 1H), 7.09 - 7.03(m, 2H), 5.37 - 5.17(m, 1H), 5.04(dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.28(m, 1H), 4.23 - 4.16(m, 1H), 3.90(d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.43 - 3.38(m, 2H), 3.28(d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.22 - 3.17(m, 1H), 3.12 - 3.03(m, 1H), 2.93 - 2.78(m, 5H), 2.58(d, J = 16.4 Hz, 2H), 2.43 - 2.33(m, 1H), 2.13 - 1.76(m, 11H), 1.71 - 1.56(m, 1H), 1.31 - 1.18(m, 2H)</p> |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 208 |  | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-{[3-(4-{1-[1-(2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氮基-1H-異吲哚-5-基}哌啶-4-基)甲基]吡咯啶-3-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氮基喹啉-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺</p> | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>10.94(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.82(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68(dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.44(m, 6H), 7.39(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.33(dd, J = 3.6, 9.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.05(m, 2H), 5.35 - 5.18(m, 1H), 5.04(dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.27(m, 1H), 4.24 - 4.15(m, 1H), 3.92(d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.73 - 3.53(m, 2H), 3.43 - 3.37(m, 2H), 3.28 - 3.24(m, 2H), 3.21 - 3.12(m, 2H), 3.09 - 2.96(m, 2H), 2.95 - 2.90(m, 1H), 2.90 - 2.81(m, 3H), 2.62 - 2.55(m, 1H), 2.46 - 2.40(m, 1H), 2.37(dd, J = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 2.09 - 1.93(m, 5H), 1.90 - 1.82(m, 2H), 1.36 - 1.26(m, 2H) |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|     |                                                                                      |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 209 |    | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[3-(3-[4-{2-[3-(3S)-2,6-二侧氧基嘧啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氢基-1H-异吗啉-5-基}哌啶-1-基)甲基]吡咯啶-1-基)苯基)-4-侧氧基-3,4-二氢基喹啉-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br/> 10.94(s, 1H), 10.54 - 9.82(m, 1H), 8.25(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.82(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70(dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 2H), 7.53(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.42(m, 1H), 7.41(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.30(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.05(m, 2H), 6.70 - 6.61(m, 3H), 5.40 - 5.19(m, 1H), 5.05(dd, J = 5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.33(d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.15(m, 1H), 3.44(s, 2H), 3.38(s, 4H), 3.28 - 3.23(m, 2H), 3.06 - 2.98(m, 1H), 2.96 - 2.84(m, 2H), 2.80 - 2.71(m, 2H), 2.69 - 2.64(m, 2H), 2.58(d, J = 17.6 Hz, 4H), 2.41 - 2.30(m, 1H), 2.22 - 1.90(m, 5H), 1.82 - 1.68(m, 1H)</p> |
| 210 |  | <p>(3R)-N-[3-[4-[4-({1-[2-(2,6-二侧氧基嘧啶-2,3-二氢基-1H-异吗啉-5-基]哌啶-4-基)甲基]吡咯啶-1-基]苯基]-4-侧氧基-3,4-二氢基喹啉-6-基]氧基]-4-氟基-2-甲基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺酰胺</p>                  | <p><sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO) δ<br/> 10.94(s, 2H), 8.22(s, 2H), 7.80(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.67 - 7.57(m, 1H), 7.51(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31(d, J = 9.2 Hz, 6H), 7.23(s, 2H), 7.05(d, J = 8.5 Hz, 5H), 5.41(s, 1H), 5.23(s, 1H), 4.33(d, J = 16.9 Hz, 2H), 4.20(d, J = 16.9 Hz, 2H), 3.89(d, J = 12.7 Hz, 3H), 3.50(s, 2H), 2.85 - 2.65(m, 5H), 2.61(s, 1H), 2.20-2.16(m, 5H), 2.08(s, 1H), 1.98(s, 2H), 1.83 - 1.80(m, 4H), 1.22-1.020(m, 4H)</p>                                                                                                                                                                          |

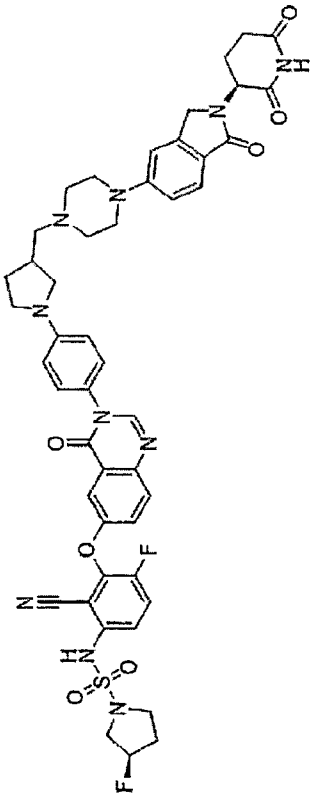
|                                  |                                                                                     |                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p align="center"><b>211</b></p> |   | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-{3-(3-{1-[(1-{2-[(3S)-2,6-二侧氧基吡啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吡啶-5-基}吡啶-4-基)甲基]吡咯啶-3-基}苯基)-4-侧氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡啶-1-磺酸盐</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ</p> <p>10.94(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.83(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.69(dd, J = 3.0, 8.8 Hz, 1H), 7.55(d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.52(s, 1H), 7.50 - 7.43(m, 3H), 7.39(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.27(m, 1H), 7.08 - 7.04(m, 2H), 5.35 - 5.16(m, 1H), 5.07 - 5.01(m, 1H), 4.34 - 4.29(m, 1H), 4.23 - 4.16(m, 1H), 3.90(d, J = 11.2 Hz, 3H), 3.68 - 3.48(m, 3H), 3.23(d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.18 - 3.12(m, 2H), 2.97 - 2.93(m, 1H), 2.92 - 2.80(m, 4H), 2.60(s, 1H), 2.35(s, 1H), 2.17 - 1.90(m, 7H), 1.85 - 1.78(m, 2H), 1.31 - 1.22(m, 2H)</p> |
| <p align="center"><b>212</b></p> |  | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-{3-(3-{1-[(1-{2-[(3S)-2,6-二侧氧基吡啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吡啶-5-基}吡啶-1-基)甲基]吡咯啶-1-基)苯基)-4-侧氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基]氧基)-3-氟基吡啶-1-磺酸盐</p>         | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ</p> <p>10.99(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.82(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.66(m, 2H), 7.49(s, 2H), 7.46 - 7.23(m, 5H), 6.70(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66(d, J = 2.0 Hz, 2H), 5.38 - 5.16(m, 1H), 5.11(dd, J = 5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.40(m, 1H), 4.36 - 4.26(m, 1H), 3.58 - 3.45(m, 3H), 3.25 - 3.15(m, 4H), 3.10 - 3.02(m, 2H), 2.97 - 2.84(m, 3H), 2.81 - 2.70(m, 2H), 2.64 - 2.56(m, 1H), 2.45 - 2.32(m, 2H), 2.25 - 2.08(m, 2H), 2.05 - 1.71(m, 9H)</p>                                                                             |

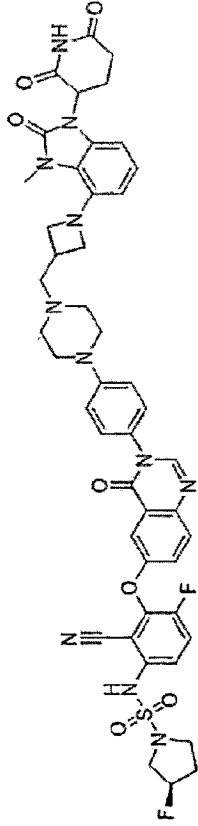
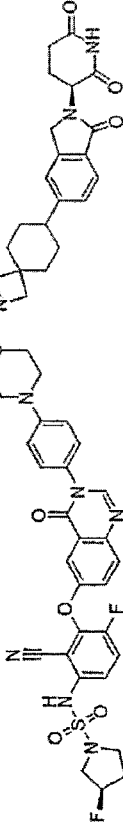
|                                                                                                                                   |  |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>213</b></p>   |  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{5-[(2S)-4-[(1-{2-[(3S)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-4-氟基-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异咪唑-5-基}哌啶-4-基)甲基]-2-甲基哌啶-1-基}吡啶-2-基}-4-侧氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基)氟基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啶-1-磺酰胺</p> | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>10.98(s, 1H), 10.31(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.85(d, 3H), 7.59(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.54-7.44(m, 4H), 7.19(t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.38-5.25(s, 1H), 5.08(dd, 5.1 Hz, 1H), 4.49(d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.32(d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.20(s, 1H), 3.65(d, 4H), 3.31(s, 2H), 3.10(s, 1H), 2.99-2.60(d, 5H), 2.43(dd, J = 13.1, 4.7 Hz, 1H), 2.28(s, 2H), 2.15(s, 2H), 2.00(s, 4H), 1.88(d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.79(s, 1H), 1.34(d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.24(s, 1H), 1.15(d, J = 6.2 Hz, 3H) |
| <p style="text-align: center;"><b>214</b></p>  |  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{5-[(2S)-4-[(1-{2-[(3R)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-4-氟基-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异咪唑-5-基}哌啶-4-基)甲基]-2-甲基哌啶-1-基}吡啶-2-基}-4-侧氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基)氟基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啶-1-磺酰胺</p> | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>10.98(s, 1H), 10.32(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.85-7.72(s, 3.0 Hz, 3H), 7.59(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54-7.44(m, 4H), 7.19(t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.38-5.25(s, 1H), 5.08(dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.49(d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.32(d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.20(s, 1H), 3.52(s, 4H), 3.42(s, 2H), 3.09(s, 1H), 2.93-2.82(t, 5H), 2.62(s, 1H), 2.28(s, 3H), 2.14(s, 2H)-2.00(s, 8H), 1.88(d, J = 12.5 Hz, 4H), 1.24(s, 5H), 1.15(d, J = 6.3 Hz, 3H)                                     |

|                   |  |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>215</b></p> |  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-{[3-(4-{4-[(3-{2-[ (3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基}氮雜環丁烷-1-基)甲基]哌啶-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO) δ<br/>         10.99(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.80(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.73(d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.65(dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.55(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.30(m, 2H), 7.35- 7.24(m, 3H), 7.06(d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.36(s, 1H), 5.10(d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.47(d, J = 17.4 Hz, 2H), 4.34(d, J = 17.4 Hz, 3H), 3.82(d, J = 12.2 Hz, 3H), 3.40(dd, J = 12.3, 4.3 Hz, 1H), 3.32(s, 3H), 3.29- 3.07(m, 3H), 3.00- 2.84(m, 3H), 2.76(t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.61(d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.47- 2.34(m, 1H), 2.12(ddd, J = 13.2, 8.9, 4.4 Hz, 3H), 2.06- 1.96(m, 2H), 1.80(d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.68(s, 3H), 1.39- 1.11(m, 2H)</p> |
|-------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

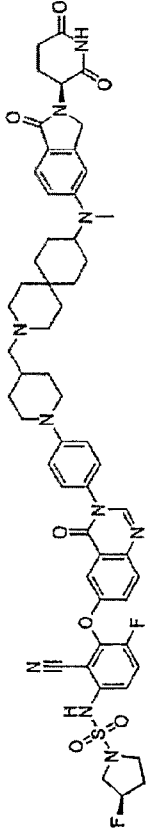


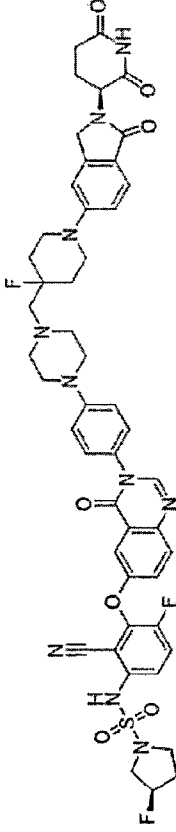
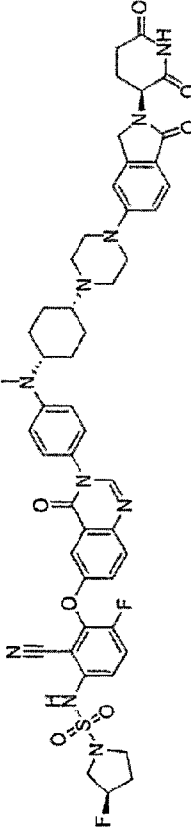


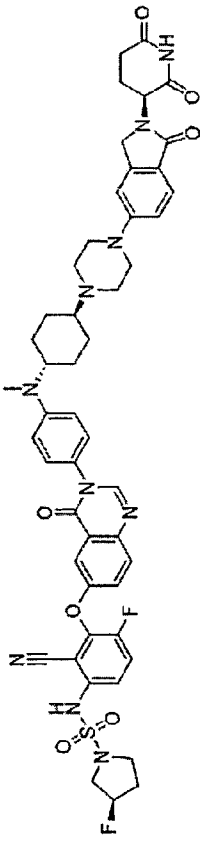
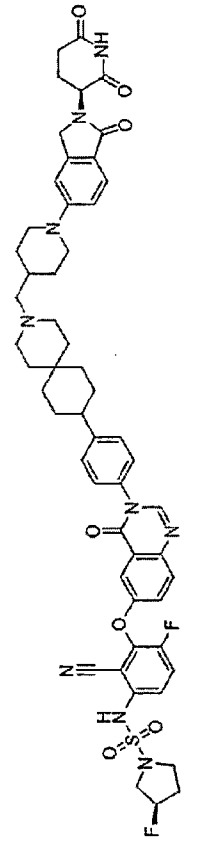
|                                               |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>217</b></p> |  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[(3-<br/>(4-{3-[(4-{2-[(3S)-2,6-<br/>二侧氧基咪啉-3-基]-1-<br/>侧氧基-2,3-二氢基-1H-<br/>咪啉-5-基)咪啉-1-基<br/>)甲基吡咯啉-1-基]苯<br/>基)-4-侧氧基-3,4-二氢<br/>基咪啉-6-基]氧基)-<br/>4-氟基苯基)-3-氟基吡<br/>咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br/>10.95(s, 1H), 10.48 - 9.90(m,<br/>1H), 8.22(s, 1H), 8.13(s, 1H),<br/>7.81(d, J = 9.2 Hz, 1H),<br/>7.69(dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 2H),<br/>7.54(d, J = 8.4 Hz, 1H),<br/>7.44(dd, J = 4.0, 9.2 Hz, 1H),<br/>7.40(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.26(d,<br/>J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 - 7.07(m,<br/>2H), 6.62(d, J = 9.2 Hz, 2H),<br/>5.39 - 5.20(m, 1H), 5.05(dd, J<br/>= 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.39 -<br/>4.30(m, 1H), 4.26 - 4.17(m,<br/>1H), 3.50 - 3.44(m, 2H),<br/>3.38(s, 6H), 3.30 - 3.24(m,<br/>2H), 3.07(dd, J = 6.4, 9.2 Hz,<br/>1H), 2.96 - 2.87(m, 1H), 2.83 -<br/>2.66(m, 5H), 2.65 - 2.54(m,<br/>4H), 2.42 - 2.34(m, 1H), 2.22 -<br/>2.08(m, 2H), 2.07 - 2.01(m,<br/>1H), 1.99 - 1.93(m, 1H), 1.83 -<br/>1.73(m, 1H)</p> |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 218 |  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-[3-{4-[4-({1-[1-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氨基-1H-1,3-苯并二唑-4-基]氮雜環丁烷-3-基]甲基)嘧啶-1-基]苯基]-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>     | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>11.09(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.81(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.55(t, J=9.7 Hz, 1H), 7.42-7.31(m, 4H), 7.07(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.96(t, J=8.0 Hz, 1H), 6.74(d, J=7.9 Hz, 1H), 6.67(d, J=8.2 Hz, 1H), 5.38-5.28(m, 1H), 5.21(s, 1H), 4.03-3.94(m, 2H), 3.57(d, J=11.3 Hz, 6H), 3.31-3.26(m, 9H), 3.20(s, 2H), 2.99-2.86(m, 2H), 2.82(s, 5H), 2.71(m, 1H), 2.65(d, J=9.4 Hz, 1H), 2.61(d, J=12.8 Hz, 1H), 2.06-1.95(m, 1H) |
| 219 |  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-[3-(4-{4-[7-{2-[(3S)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吡啶-5-基]-2-氨基-1H-[3,5]壬-2-基]甲基]嘧啶-1-基]苯基)-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO) δ<br>10.98(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.81(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.65(d, J=2.4 Hz, 2H), 7.81(s, 1H), 7.39-7.28(m, 6H), 7.06(d, J=9.0 Hz, 1H), 5.30(s, 1H), 5.12-5.09(m, 1H), 4.45-4.26(m, 2H), 3.93-3.78(m, 4H), 3.40-3.26(m, 9H), 3.11-2.71(m, 4H), 2.66-2.44(m, 3H), 2.22-1.88(m, 6H), 1.80-1.75(m, 5H), 1.70-1.43(m, 5H), 1.40-1.21(m, 5H)                                                                                          |

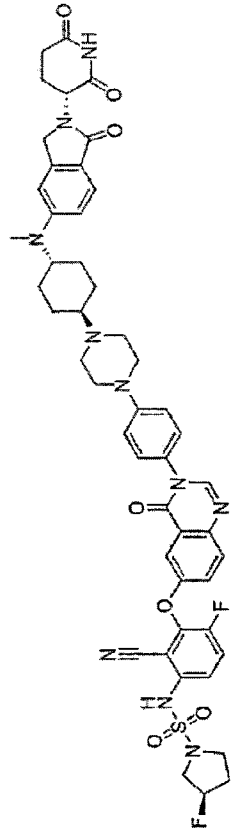
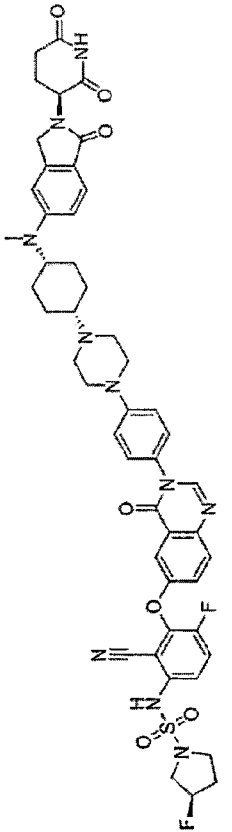


|                                               |                                                                                    |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>222</b></p> |  | <p>(3R)-N-[2-氧基-3-({3-[4-(4-{9-({2-[3(5S)-2,6-二氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氢基-1H-异吲哚-5-基}(甲基)胺基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-基]甲基)哌啶-1-基)苯基]-4-侧氧基-3,4-二氢喹啉-6-基}氧基)-4-氟基苯基]-3-氟基吡咯-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ</p> <p>10.93(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.83(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.73-7.68(m, 2H), 7.56-7.38(m, 3H), 7.33(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.07(d, J=9.0 Hz, 2H), 6.93-6.87(m, 2H), 5.40-5.20(m, 1H), 5.04(m, 1H), 4.31(d, J=16.7 Hz, 1H), 4.19(d, J=16.8 Hz, 1H), 3.92-3.70(m, 3H), 3.69-3.57(m, 1H), 3.53-3.43(m, 1H), 3.41-3.36(m, 2H), 3.28(d, J=8.9 Hz, 1H), 3.16-3.11(m, 1H), 3.04(s, 3H), 2.96-2.89(m, 1H), 2.83(d, J=17.0 Hz, 5H), 2.61(d, J=3.5 Hz, 1H), 2.56(d, J=10.0 Hz, 1H), 2.40-2.31(m, 1H), 2.28-2.08(m, 3H), 2.05-1.93(m, 2H), 1.92-1.87(m, 2H), 1.86(d, J=12.5 Hz, 2H), 1.74(d, J=32.3 Hz, 3H), 1.52(d, J=12.8 Hz, 5H), 1.40-1.32(m, 2H), 1.31-0.91(m, 10H), 0.91-0.78(m, 1H), 0.75(s, 1H)</p> |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

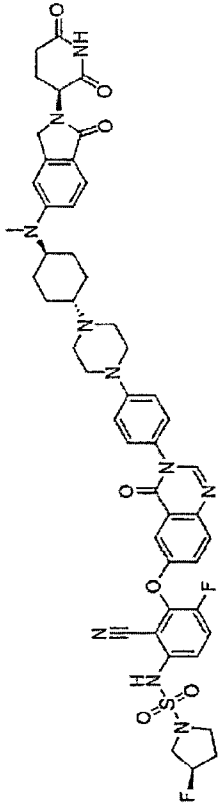
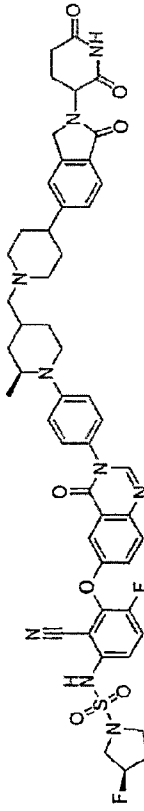
|                                               |                                                                                     |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>223</b></p> |   | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[[3-(4-{4-[(1-{2-[(3S)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吡啶-5-基]-4-氟基嘧啶-4-基]甲基]嘧啶-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基噻唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br/> 10.94(s, 1H), 10.32(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.86 - 7.73(m, 2H), 7.70(dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.45(m, 2H), 7.41(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.32(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 - 7.08(m, 2H), 7.05(d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.39 - 5.22(m, 1H), 5.04(dd, J = 5.4, 13.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.28(m, 1H), 4.26 - 4.13(m, 1H), 3.75 - 3.66(m, 2H), 3.51 - 3.46(m, 1H), 3.45 - 3.38(m, 2H), 3.28 - 3.12(m, 7H), 2.95 - 2.85(m, 1H), 2.72 - 2.62(m, 5H), 2.62 - 2.54(m, 2H), 2.40 - 2.31(m, 1H), 2.13(s, 2H), 2.00 - 1.91(m, 3H), 1.87 - 1.69(m, 2H)</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>224</b></p> |  | <p>(3R)-N-(2-氟基-4-氟基-3-[[3-(4-{(1r,4r)-4-(4-{2-[(3S)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吡啶-5-基}嘧啶-1-基)環己基]胺基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基噻唑啉-6-基]氧基}苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>  | <p><sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO) δ<br/> 10.96(s, 1H), 8.23(s, 2H), 7.81(d, J=5.7 Hz, 1H), 7.68(d, J=0.9Hz, 1H), 7.65-7.56(m, 2H), 7.53-7.50(m, 2H), 7.40-7.39(m, 2H), 7.26-7.13(m, 3H), 6.96-6.95(m, 2H), 5.36(q, J=5.7, 5.2 Hz, 1H), 5.08-5.00(m, 1H), 4.56-4.32(m, 2H), 3.89-3.86(m, 1H), 3.39-3.36(m, 1H), 3.13-3.03(m, 7H), 2.96-2.94(m, 3H), 2.74(s, 3H), 2.74-2.71(m, 2H), 2.21-1.85(m, 7H), 1.72-1.45(m, 4H), 1.23-1.03(m, 4H)</p>                                                                                                                                  |

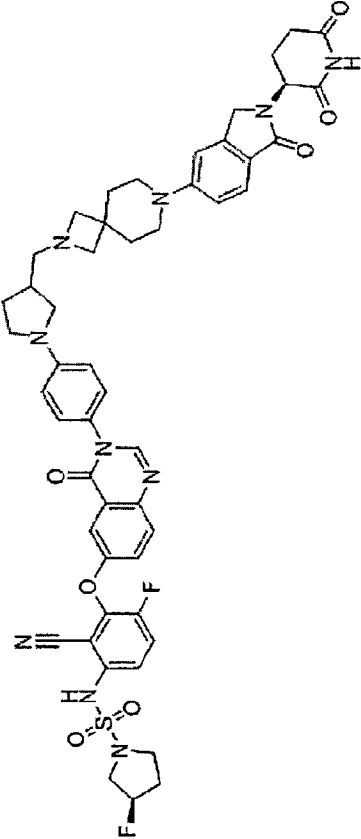
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 225 |   | <p>(3R)-N-(2-氨基-4-氟基-3-{[3-(4-{(3S)-2,6-二側氧基吡啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基}吡啶-1-基)環己基]胺基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉啉-6-基]氧基}苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>                       | <sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO) δ<br>10.96(s, 1H), 8.23(s, 2H), 7.81(d, J=5.7 Hz, 1H), 7.68(d, J=0.9 Hz, 1H), 7.65-7.56(m, 2H), 7.53-7.50(m, 2H), 7.40-7.39(m, 2H), 7.26-7.13(m, 3H), 6.96-6.95(m, 2H), 5.36(q, J=5.7, 5.2 Hz, 1H), 5.08-5.00(m, 1H), 4.56-4.32(m, 2H), 3.89-3.86(m, 1H), 3.39-3.36(m, 1H), 3.13-3.03(m, 7H), 2.96-2.94(m, 3H), 2.74(s, 3H), 2.74-2.71(m, 2H), 2.21-1.85(m, 7H), 1.72-1.45(m, 4H), 1.23-1.03(m, 4H)                                                                                                                         |
| 226 |  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-{[3-(4-{[1-(2-[(3S)-2,6-二側氧基吡啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基}吡啶-4-基)甲基]-3-氨基螺[5.5]十一烷-9-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>10.96(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.81(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67(dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 7.53(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45(s, 4H), 7.39(d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.33 - 7.26(m, 1H), 7.12 - 7.04(m, 2H), 5.40 - 5.14(m, 1H), 5.05(dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.27(m, 1H), 4.26 - 4.14(m, 1H), 3.92(br d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.28 - 3.12(m, 5H), 3.01 - 2.79(m, 6H), 2.59(br dd, J = 2.4, 14.8 Hz, 3H), 2.45 - 2.28(m, 2H), 2.19 - 1.88(m, 6H), 1.81(br d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.75 - 1.44(m, 8H), 1.37 - 1.15(m, 4H) |

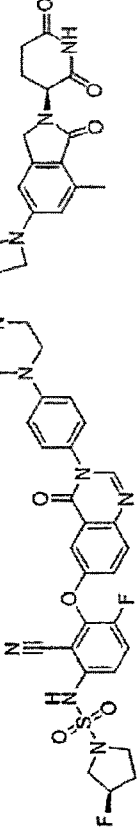
|            |  |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>227</p> |  | <p>(3R)-N-{3-[(3-{4-[4-(1-[2-(2,6-二側氧基嘧啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吡噪-5-基]嘧啶-4-基}甲基)嘧啶-1-基]苯基}-4-側氧基-3,4-二氨基嘧啶-6-基]氧基]-2-乙基-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺</p>                 | <p><sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO) δ<br/>         10.94(s, 1H), 7.80(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.63(dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.51(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37-7.24(m, 5H), 7.05(d, J = 8.6 Hz, 5H), 5.26(s, 1H), 4.30(s, 1H), 4.23(s, 2H), 3.89(d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.53(d, J = 8.3 Hz, 3H), 3.44(s, 5 H), 2.85(s, 3H), 2.72(s, 3H), 2.51(s, 1H), 2.32(s, 1H), 2.01(s, 4H), 1.82(d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.64(s, 3H), 1.36(t, J = 7.2 Hz, 14H), 1.06(t, J = 7.2 Hz, 5H), 0.95(s, 2H)</p>                                                                                 |
| <p>228</p> |  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-{3-(4-{4-[9-{2-[(3S)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吡噪-5-基}-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)嘧啶-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氨基嘧啶-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br/>         10.93(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.79(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.64(dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.51(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.29(m, 4H), 7.08 - 7.02(m, 4H), 5.38 - 5.15(m, 1H), 5.04(dd, J = 5.6, 13.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.26(m, 1H), 4.24 - 4.14(m, 1H), 3.89 - 3.76(m, 2H), 3.29(s, 8H), 3.24(dt, J = 2.0, 6.4 Hz, 2H), 3.19 - 3.10(m, 2H), 2.92 - 2.85(m, 2H), 2.83 - 2.73(m, 2H), 2.63 - 2.53(m, 2H), 2.43(s, 1H), 2.02 - 1.87(m, 4H), 1.85 - 1.75(m, 3H), 1.69 - 1.51(m, 6H), 1.40 - 1.20(m, 3H)</p> |

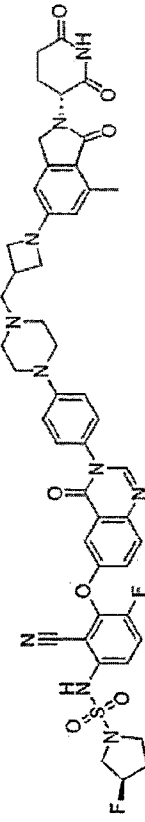
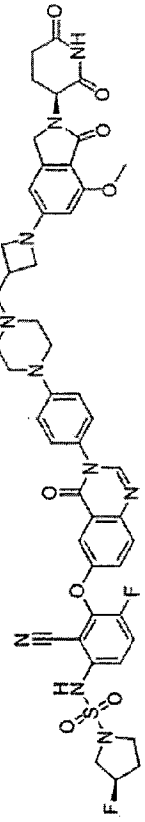
|                   |                                                                                     |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>229</b></p> |   | <p>(3R)-N-(2-氟基-4-氟基-3-{[4-侧氧基-3-(4-{4-[(1r,4r)-4-(2-{(3R)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氢基-1H-异吲哚-5-基})-(甲基)胺基]环己基}咪唑-1-基}苯基)-3,4-二氢基噻唑啉-6-基]氧基)苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br/>             10.95(s, 1H), 9.97(b, 1H), 8.25(s, 1H), 7.82(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81-7.80(m, 1H), 7.70-7.68(m, 1H), 7.52(d, J=9.6 Hz, 1H), 7.49-7.38(m, 4H), 7.11(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.92(s, 2H), 5.32(d, J=42 Hz, 1H), 5.05-5.01(m, 1H), 4.29-4.22(q, 2H), 3.85(s, 1H), 3.55-3.33(m, 3H), 3.33-3.31(m, 2H), 3.10-3.06(m, 4H), 2.99-2.89(m, 2H), 2.85(s, 3H), 2.71-2.61(m, 1H), 2.55-2.36(m, 1H), 2.22-1.82(m, 5H), 1.80-1.62(m, 6H)</p> |
| <p><b>230</b></p> |  | <p>(3R)-N-(2-氟基-4-氟基-3-{[4-侧氧基-3-(4-{4-[(1r,4r)-4-(2-{(3S)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氢基-1H-异吲哚-5-基})-(甲基)胺基]环己基}咪唑-1-基}苯基)-3,4-二氢基噻唑啉-6-基]氧基)苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br/>             10.95(s, 1H), 9.97(b, 1H), 8.25(s, 1H), 7.82(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81-7.80(m, 1H), 7.70-7.68(m, 1H), 7.52(d, J=9.6 Hz, 1H), 7.49-7.38(m, 4H), 7.11(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.92(s, 2H), 5.32(d, J=42 Hz, 1H), 5.05-5.01(m, 1H), 4.29-4.22(q, 2H), 3.85(s, 1H), 3.55-3.33(m, 3H), 3.33-3.31(m, 2H), 3.10-3.06(m, 4H), 2.99-2.89(m, 2H), 2.85(s, 3H), 2.71-2.61(m, 1H), 2.55-2.36(m, 1H), 2.22-1.82(m, 5H), 1.80-1.62(m, 6H)</p> |

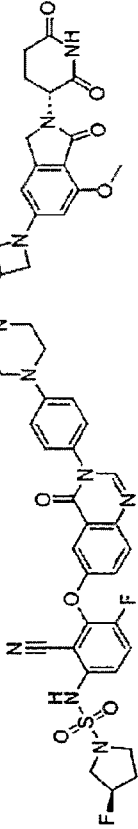


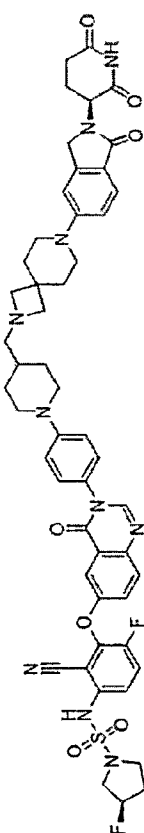
|                                               |                                                                                     |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>231</b></p> |   | <p>(3R)-N-(2-氨基-4-氟基-3-{4-侧氧基-3-(4-{4-[(1s,4s)-4-(2-{(3S)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吲哚-5-基}(甲基)胺基)环己基]哌啶-1-基}苯基)-3,4-二氨基喹唑啉-6-基]氧基}苯基)-3-氧基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>10.95(s, 1H), 9.97(b, 1H), 8.25(s, 1H), 7.82(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81-7.80(m, 1H), 7.70-7.68(m, 1H), 7.52(d, J=9.6 Hz, 1H), 7.49-7.38(m, 4H), 7.11(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.92(s, 2H), 5.32(d, J=4.2 Hz, 1H), 5.05-5.01(m, 1H), 4.29-4.22(q, 2H), 3.85(s, 1H), 3.55-3.33(m, 3H), 3.33-3.31(m, 2H), 3.10-3.06(m, 4H), 2.99-2.89(m, 2H), 2.85(s, 3H), 2.71-2.61(m, 1H), 2.55-2.36(m, 1H), 2.22-1.82(m, 5H), 1.80-1.62(m, 6H)                                                                                                     |
| <p style="text-align: center;"><b>232</b></p> |  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{4-[(2S)-4-({4-[2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基}甲基)-2-甲基哌啶-1-基]苯基)-4-侧氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基]氧基}苯基)-3-氧基吡咯啉-1-磺酰胺</p>        | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>10.98(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.80(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.62(m, 2H), 7.56 - 7.24(m, 7H), 7.01(d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.39 - 5.17(m, 1H), 5.11(dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.50 - 4.40(m, 1H), 4.39 - 4.27(m, 2H), 3.67 - 3.54(m, 1H), 3.46 - 3.38(m, 1H), 3.37 - 3.33(m, 2H), 3.29 - 3.25(m, 2H), 3.25 - 3.12(m, 2H), 3.05 - 2.78(m, 5H), 2.61(d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.40(dd, J = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 2.07(s, 3H), 2.03 - 1.91(m, 6H), 1.80 - 1.69(m, 1H), 1.56 - 1.42(m, 1H), 1.36 - 1.14(m, 2H), 1.08(d, J = 6.4 Hz, 3H) |

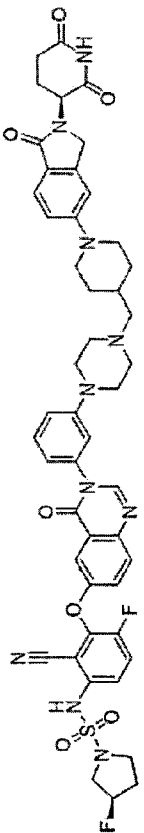
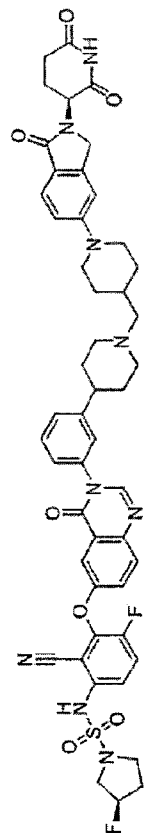
|                                               |                                                                                    |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>233</b></p> |  | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-{[3-(4-{3-[7-[2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基}-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲基]吡咯啶-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺</p> | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>10.94(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.80(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67(dd, J = 3.0, 8.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.44(m, 2H), 7.33(s, 2H), 7.29(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 - 7.06(m, 2H), 6.63(d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.36 - 5.19(m, 1H), 5.04(dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.28(m, 1H), 4.24 - 4.15(m, 1H), 3.95(s, 4H), 3.51 - 3.42(m, 2H), 3.39(d, J = 3.2 Hz, 4H), 3.30 - 3.25(m, 4H), 3.25 - 3.15(m, 2H), 3.10 - 3.03(m, 1H), 2.96 - 2.85(m, 1H), 2.60(d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.58 - 2.55(m, 2H), 2.43 - 2.34(m, 1H), 2.24 - 2.08(m, 2H), 2.07 - 1.93(m, 3H), 1.89(s, 4H), 1.82 - 1.74(m, 1H) |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

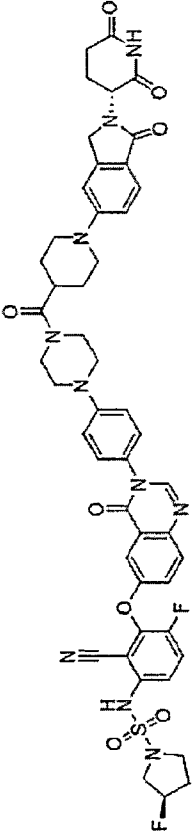
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 234 |  | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[[3-(4-{4-[1-{2-[3-(3,4-二侧氧基哌啶-3-基]-7-甲基-1-侧氧基-2,3-二氧基-1H-异吲哚-5-基}氮杂环丁烷-3-基)甲基]哌啶-1-基]苯基]-4-侧氧基-3,4-二氧基噻唑啉-6-基]氧基]-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br/> 10.94(s, 1H), 10.16(s, 1H),<br/> 8.26(s, 1H), 7.83(d, J=8.9 Hz,<br/> 1H), 7.73-7.68(m, 2H), 7.47-<br/> 7.41 (m, 2H), 7.36(d, J=8.8 Hz,<br/> 2H), 7.09(d, J=9.0 Hz, 2H),<br/> 6.38-6.22(m, 2H), 5.39-<br/> 5.22(m, 1H), 5.04-5.47 (m,<br/> 1H), 4.24(d, J=16.9 Hz, 1H),<br/> 4.18-4.01(m, 3H), 3.67-<br/> 3.57(m, 2H), 3.49-3.43(m, 1H),<br/> 3.41-3.38(m, 2H), 3.26(d,<br/> J=9.0 Hz, 2H), 3.08(d, J=6.9<br/> Hz, 1H), 2.96-2.73(m, 6H),<br/> 2.59(d, J=16.6 Hz, 1H), 2.55-<br/> 2.52(m, 6H), 2.40-2.29(m, 1H),<br/> 2.17-2.09(m, 1H), 2.07(d,<br/> J=12.6 Hz, 1H), 1.98-1.89(m,<br/> 1H), 1.24(s, 1H)</p> |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>235</b></p>    | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[3-(4-{4-[1-{2-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-7-甲基-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基}氮雜環丁烷-3-基)甲基]哌啶-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>  | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>10.94(s, 1H), 10.16(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.83(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.73-7.68(m, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.36(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.09(d, J=9.0 Hz, 2H), 6.38-6.22(m, 2H), 5.39-5.22(m, 1H), 5.04-5.47 (m, 1H), 4.24(d, J=16.9 Hz, 1H), 4.18-4.01(m, 3H), 3.67-3.57(m, 2H), 3.49-3.43(m, 1H), 3.41-3.38(m, 2H), 3.26(d, J=9.0 Hz, 2H), 3.08(d, J=6.9 Hz, 1H), 2.96-2.73(m, 6H), 2.59(d, J=16.6 Hz, 1H), 2.55-2.52(m, 6H), 2.40-2.29(m, 1H), 2.17-2.09(m, 1H), 2.07(d, J=12.6 Hz, 1H), 1.98-1.89(m, 1H), 1.24(s, 1H) |
| <p style="text-align: center;"><b>236</b></p>  | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[3-(4-{4-[1-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-7-甲氧基-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基}氮雜環丁烷-3-基)甲基]哌啶-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO) δ<br>10.89(d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.25(d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.83(dd, J = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 7.74- 7.64(m, 2H), 7.38(dt, J = 22.2, 3.9 Hz, 4H), 7.08(d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.08(s, 1H), 5.94(s, 1H), 5.39(s, 1H), 5.01-4.90(m, 1H), 4.21(d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.09(d, J = 7.0 Hz, 3H), 3.82(d, J = 4.2 Hz, 3H), 3.64(s, 3H), 3.47(s, 1H), 3.24(s, 3H), 3.07(s, 2H), 2.87(d, J = 13.8 Hz, 4H), 2.49(s, 4H), 2.13(s, 2H), 2.04(s, 1H), 1.91(s, 1H), 1.24(s, 1H), 0.83(s, 1H)                                                 |

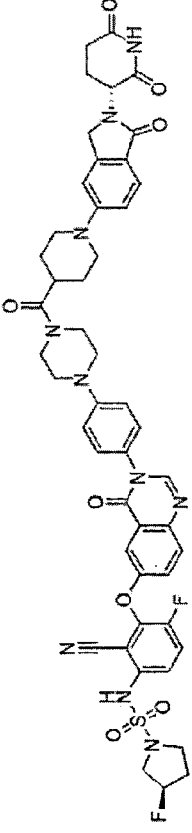
|                                               |                                                                                    |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>237</b></p> |  | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-{[3-(4-{4-[(1-{2-[(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-7-甲氧基-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基}氮雜環丁烷-3-基)甲基]哌啶-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO) δ</p> <p>10.90(d, J = 4.2 Hz, 1H), 9.98(s, 1H), 8.25(d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.83(dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 7.71(td, J = 8.5, 3.5 Hz, 2H), 7.44 - 7.36(dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 4H), 7.09(t, J = 6.6 Hz, 2H), 6.09(d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.95(d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.39(s, 1H), 5.21(s, 1H), 4.95(dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.07(dd, J = 11.7, 5.2 Hz, 3H), 3.82(d, J = 4.3 Hz, 3H), 3.64(s, 2H), 3.48(s, 1H), 3.37(s, 3H), 3.08(s, 2H), 2.88(s, 3H), 2.75(s, 4H), 2.49(s, 1H), 2.14(s, 3H), 2.04(s, 1H), 1.91(s, 1H), 1.64(s, 1H)</p> |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

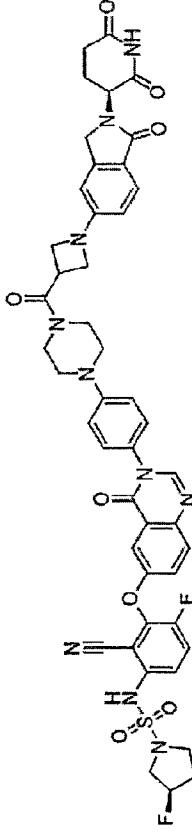
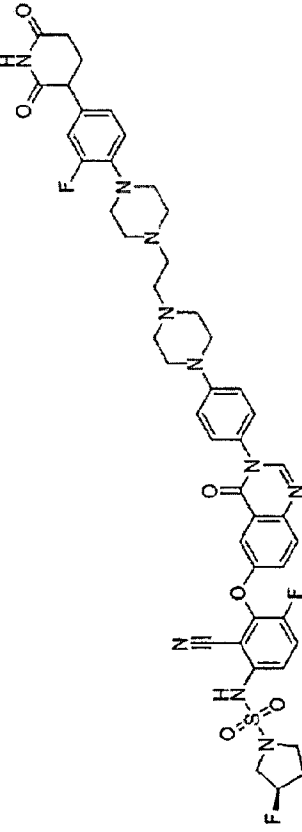
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 238 |  <p>The chemical structure of compound 238 is a complex molecule. It features a central benzimidazole ring system. One of the benzimidazole nitrogens is substituted with a 4-(2,7-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl group. The other benzimidazole nitrogen is substituted with a 4-(2,7-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenyl group. The benzimidazole ring is further substituted with a 2-fluoro-5-(2-fluoro-4-(2,7-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phenoxy)benzimidazole-5-carbonitrile group.</p> | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[[3-(4-{4-[7-{2-[(3S)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氢基-1H-异吲哚-5-基}-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲基]哌啶-1-基}苯基)-4-侧氧基-3,4-二氢基喹唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br/> 10.93(s, 1 H), 8.21(s, 1 H),<br/> 8.13(s, 1 H), 7.79(d, J=9.2 Hz,<br/> 1 H), 7.64(dd, J=8.8, 2.8 Hz, 1<br/> H), 7.51(d, J=8.4 Hz, 1 H),<br/> 7.34 - 7.43(m, 2 H), 7.25 -<br/> 7.34(m, 3 H), 6.97 - 7.14(m, 4<br/> H), 5.14 - 5.38(m, 1 H),<br/> 5.04(dd, J=13.2, 5.2 Hz, 1 H),<br/> 4.13 - 4.38(m, 2 H), 3.72 -<br/> 3.98(m, 6 H), 3.39 - 3.47(m, 2<br/> H), 3.17 - 3.26(m, 4 H), 3.14(d,<br/> J=7.6 Hz, 1 H), 3.05 - 3.12(m,<br/> 2 H), 2.83 - 2.95(m, 1 H),<br/> 2.75(t, J=11.2 Hz, 2 H), 2.52 -<br/> 2.63(m, 2 H), 2.33 - 2.44(m, 1<br/> H), 2.02 - 2.18(m, 1 H), 1.92 -<br/> 2.01(m, 2 H), 1.88(s, 4 H),<br/> 1.70 - 1.82(m, 3 H), 1.21 -<br/> 1.40(m, 2 H)</p> |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

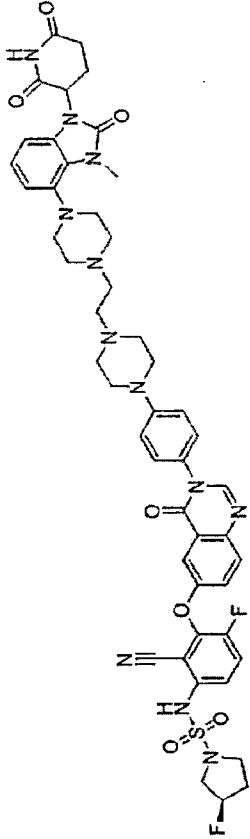
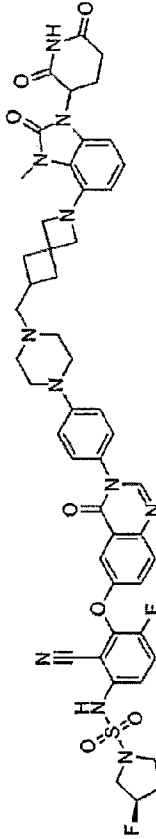
|                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>239</b></p>   | <p style="text-align: center;">(3R)-N-(2-氧基-3-{{3-<br/>(3-{{4-[(1-{{2-[(3S)-2,6-<br/>二侧氧基哌啶-3-基]-1-<br/>侧氧基-2,3-二氨基-1H-<br/>异吲哚-5-基}哌啶-4-基<br/>}甲基)哌啶-1-基}苯基<br/>)-4-侧氧基-3,4-二氨基<br/>喹唑啉-6-基}氧基}-4-<br/>氟基苯基)-3-氟基吡咯<br/>啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br/>10.94(s, 1H), 10.38 - 9.50(m, 1H), 8.27(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.83(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.63(m, 2H), 7.50(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.32(m, 3H), 7.14 - 7.03(m, 4H), 6.91(d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.39 - 5.20(m, 1H), 5.04(dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.27(m, 1H), 4.23 - 4.15(m, 1H), 3.89(d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.50 - 3.40(m, 2H), 3.37(s, 4H), 3.26(s, 2H), 2.91(s, 7H), 2.60(d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.57 - 2.54(m, 2H), 2.41 - 2.37(m, 1H), 2.15 - 2.08(m, 1H), 2.07 - 2.00(m, 1H), 1.88(s, 2H), 1.82(d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.30 - 1.17(m, 2H)</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>240</b></p>  | <p style="text-align: center;">(3R)-N-(2-氧基-3-{{3-<br/>(3-{{1-[(1-{{2-[(3S)-2,6-<br/>二侧氧基哌啶-3-基]-1-<br/>侧氧基-2,3-二氨基-1H-<br/>异吲哚-5-基}哌啶-4-基<br/>}甲基)哌啶-4-基}苯基<br/>)-4-侧氧基-3,4-二氨基<br/>喹唑啉-6-基}氧基}-4-<br/>氟基苯基)-3-氟基吡咯<br/>啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br/>10.0(s, 1H), 8.2(s, 1H), 8.2(s, 1H), 7.6(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.6(dd, J = 3.0, 8.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.20(m, 8H), 7.20 - 6.80(m, 2H), 5.2 - 5.2(m, 1H), 4.80(dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.4 - 4.0(m, 1H), 4.2 - 4.0(m, 1H), 3.6(d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.60 - 3.20(m, 4H), 3.20 - 3.20(m, 4H), 2.80(m, 7H), 2.4 - 2.4(m, 1H), 2.4 - 2.0(m, 1H), 2.4 - 1.6(m, 8H), 2.0(d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.20 - 1.20(m, 2H)</p>                                                                                                                                                |

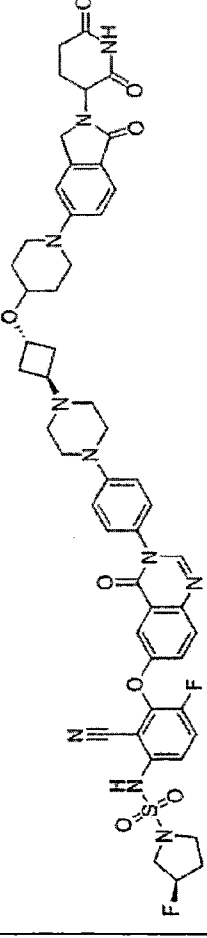
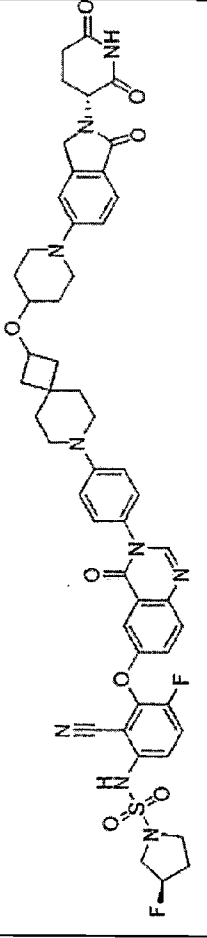
|                                               |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>241</b></p> |  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-[(3-<br/>{4-[4-(1-{2-[(3R*)-2,6-<br/>二側氧基哌啶-3-基]-1-<br/>側氧基-2,3-二氨基-1H-<br/>異吲哚-5-基}哌啶-4-羧<br/>基)哌啶-1-基]苯基}-4-<br/>側氧基-3,4-二氨基喹<br/>啉-6-基)氧基]-4-氟<br/>苯基)-3-氟基吡咯啉<br/>-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br/>10.96(s, 1H), 10.36(s, 1H),<br/>8.27(s, 1H), 7.96 - 7.80(m,<br/>2H), 7.72(dd, J = 3.2, 8.9 Hz,<br/>1H), 7.57 - 7.47(m, 2H),<br/>7.42(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36(d,<br/>J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 - 7.03(m,<br/>4H), 5.43 - 5.21(m, 1H), 5.09 -<br/>5.00(m, 1H), 4.37 - 4.29(m,<br/>1H), 4.25 - 4.16(m, 1H), 3.92(<br/>d, J = 13 Hz, 2H), 3.73(d, J =<br/>4.4 Hz, 2H), 3.63(d, J = 3.0<br/>Hz, 2H), 3.55 - 3.49(m, 1H),<br/>3.48 - 3.38(m, 3H), 3.27(s,<br/>2H), 3.23 - 3.17(m, 2H), 3.01 -<br/>2.94(m, 2H), 2.92 - 2.85(m,<br/>1H), 2.69 - 2.55(m, 2H), 2.39 -<br/>2.31(m, 1H), 2.17 - 1.93(m,<br/>3H), 1.77 - 1.61(m, 4H)</p> |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

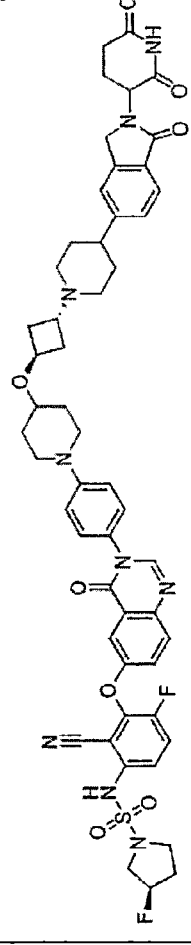
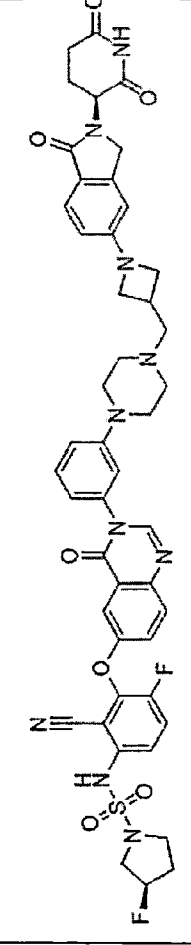


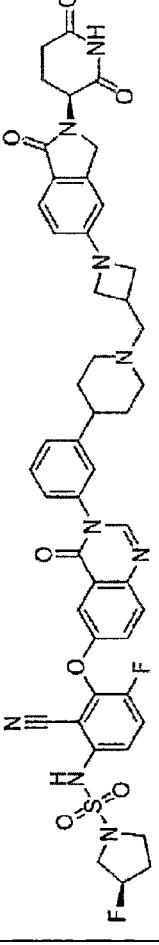
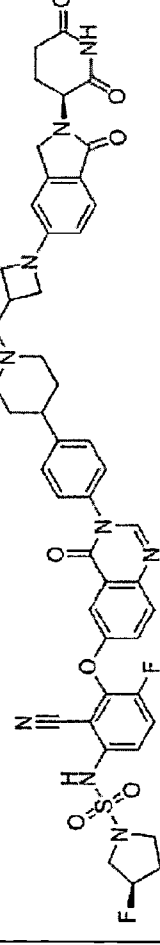
|                                               |                                                                                    |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>242</b></p> |  | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-[(3-{4-[4-(1-{2-[(3R*)-2,6-二側氧基吡啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氫基-1H-異吲哚-5-基}吡啶-4-羧基)吡啶-1-基]苯基}-4-側氧基-3,4-二氫基喹啉-2(1H)-噻吩-2-基]-2-基)吡啶-4-羧基)-1-碘乙胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br/> 10.96(s, 1H), 10.36(s, 1H),<br/> 8.27(s, 1H), 7.92 - 7.81(m, 2H), 7.72(dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.49(m, 2H),<br/> 7.42(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36(d, J = 9 Hz, 2H), 7.14 - 7.01(m, 4H), 5.43 - 5.21(m, 1H),<br/> 5.05(dd, J = 4.8, 13.3 Hz, 1H), 4.38 - 4.29(m, 1H), 4.25 - 4.15(m, 1H), 3.92(d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.73(s, 2H), 3.63(s, 2H), 3.52(s, 1H), 3.49 - 3.37(m, 3H), 3.27(s, 2H),<br/> 3.20(s, 2H), 3.03 - 2.95(m, 2H), 2.92 - 2.85(m, 1H), 2.73 - 2.54(m, 2H), 2.43 - 2.29(m, 1H), 2.19 - 1.92(m, 3H), 1.80 - 1.60(m, 4H)</p> |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

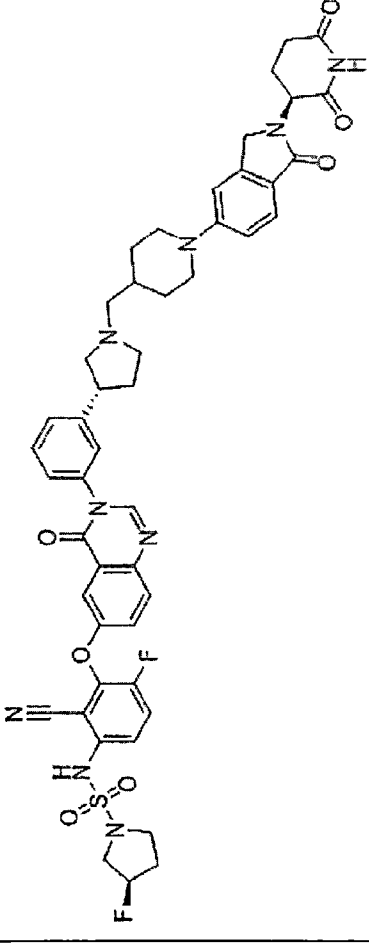
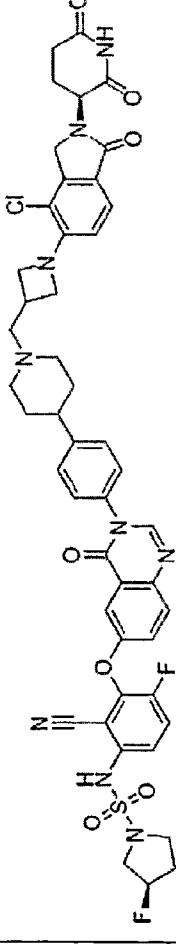
|                                               |                                                                                     |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>243</b></p> |   | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{4-[4-(1-{2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吡啶-5-基}氮雜環丁烷-3-羰基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>10.93(s, 1H), 10.33(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.90 - 7.80(m, 2H), 7.71(dd, J = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.47(m, 2H), 7.42(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09(d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.60 - 6.47(m, 2H), 5.46 - 5.19(m, 1H), 5.03(dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.26(m, 1H), 4.23 - 4.10(m, 3H), 4.07 - 4.00(m, 2H), 4.00 - 3.92(m, 1H), 3.65(d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.55 - 3.48(m, 3H), 3.48 - 3.40(m, 2H), 3.39 - 3.33(m, 1H), 3.29 - 3.21(m, 4H), 2.95 - 2.83(m, 1H), 2.59(d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.45 - 2.34(m, 1H), 2.19 - 2.01(m, 2H), 2.00 - 1.89(m, 1H) |
| <p style="text-align: center;"><b>244</b></p> |  | <p>(3R)-N-{2-氨基-3-[(3-{4-[4-(2-{4-[4-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-2-氟基苯基]哌啶-1-基}乙基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基-3,4-二氨基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>                      | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>10.82(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.80(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.67-7.65(m, 1H), 7.51(s, 1H), 7.42-7.31(m, 4H), 7.10(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.08-7.02(m, 2H), 7.01-6.94(m, 2H), 5.34-5.12(d, J = 88 Hz, 1H), 3.81-3.62(m, 1H), 3.42-3.41(m, 1H), 3.32-3.12(m, 5H), 3.29-3.19(m, 4H), 3.19-3.08(m, 4H), 2.72-2.59(m, 2H), 2.28-2.15(m, 2H), 2.06(m, 5H)                                                                                                                                                                                                                            |

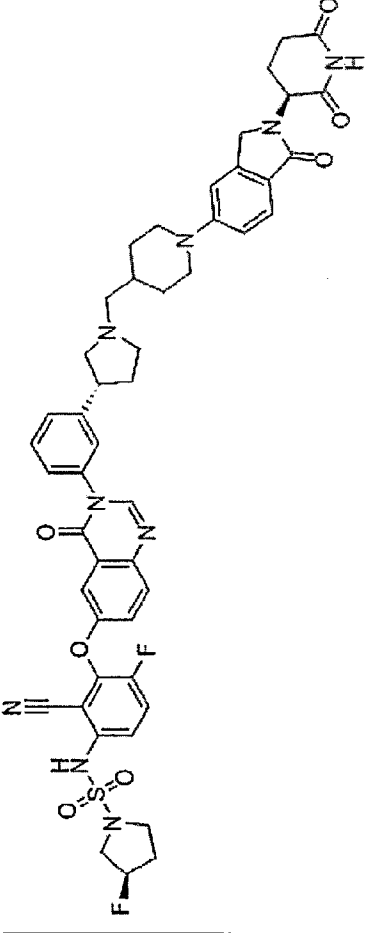
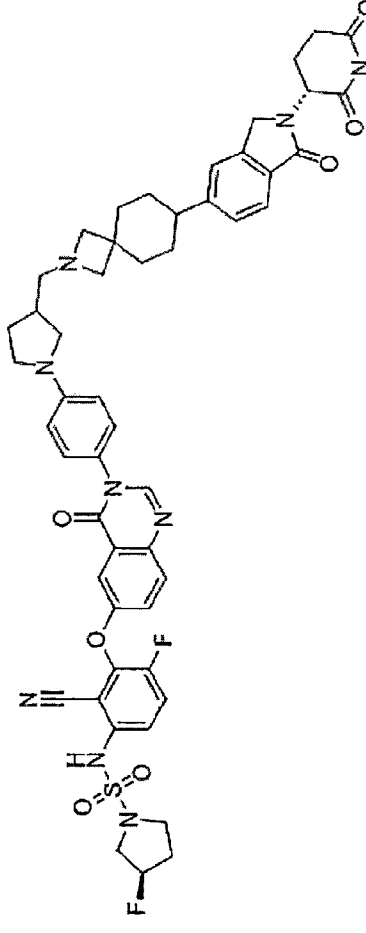
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 245 |  | (3R)-N-{2-氧基-3-[(3-{4-[4-(2-{4-[1-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-侧氧基-2,3-二氧基-1H-1,3-苯并二唑-4-基]哌啶-1-基}乙基)哌啶-1-基]苯基}-4-侧氧基-3,4-二氧基喹啉啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺            | <sup>1</sup> H NMR(300 MHz, DMSO) δ<br>11.10(s, 1H), 8.23(s, 2H), 7.81(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.67-7.57(m, 1H), 7.49(t, J=9.9 Hz, 1H), 7.43-7.28(m, 4H), 7.09(d, J=8.9 Hz, 2H), 7.06-6.87(m, 3H), 5.36(q, J=5.7, 5.2 Hz, 1H), 5.28-5.18(d, J=30 Hz, 1H), 3.43-3.33(m, 4H), 3.34-3.11(m, 5H), 2.84(s, 1H), 2.74-2.51(m, 4H), 2.31(s, 9H), 2.20-1.96(m, 4H)                                                                                             |
| 246 |  | (3R)-N-{2-氧基-3-[(3-{4-[4-(2-{4-[1-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-3-甲基-2-侧氧基-2,3-二氧基-1H-1,3-苯并二唑-4-基]-2-氧基螺[3.3]庚烷-6-基]甲基)哌啶-1-基]苯基}-4-侧氧基-3,4-二氧基喹啉啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO) δ<br>11.09(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.81(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.67(m, 1H), 7.51(t, J=9.9 Hz, 1H), 7.47-7.32(m, 4H), 7.09(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.95(t, J=7.9 Hz, 1H), 6.75(d, J=7.9 Hz, 1H), 6.61(d, J=8.2 Hz, 1H), 5.38-5.22(m, 2H), 3.87(s, 2H), 3.74(s, 2H), 3.58(s, 3H), 3.43(m, 1H), 3.29(m, 3H), 3.20(m, 1H), 3.00-2.80(m, 6H), 2.80-2.63(m, 3H), 2.38-2.30(m, 2H), 2.16-2.03(m, 1H), 2.06-1.95(m, 4H), 1.24(s, 1H) |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 251 |   | <p>(3R)-N-(2-氟基-4-氟基-3-{4-[4-(1,3-二氧基-3-(4-{4-[(1r,3r)-3-(1-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氧基-1H-異吲哚-5-基]哌啶-4-基}氧基)環丁基]哌啶-1-基}苯基)-3,4-二氨基噻唑啉-6-基]氧基}苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.95(s, 1H), 10.14(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.69(dd, 2H), 7.50(d, 1H), 7.41(t, 2H), 7.35(d, 2H), 7.12-7.02(m, 4H), 5.36(s, 1H), 5.23(s, 1H), 5.05(dd, 1H), 4.32-4.15(m, 3H), 3.70(d, 2H), 3.51(m, 1H),</p>              |
| 252 |  | <p>(3R)-N-(2-氟基-3-{3-(4-[2-{1-[2-(3R)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氧基-1H-異吲哚-5-基]哌啶-4-基}氧基]-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基}氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺</p>          | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.95(s, 1H), 10.35(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.87-7.78(m, 2H), 7.71(s, 1H), 7.51-7.49(m, J=8.9, 3.9 Hz, 2H), 7.42(d, J=3.0 Hz, 1H), 7.29(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.09-7.00(m, 4H), 5.41-5.35(d, J=24 Hz, 1H), 5.25(s, 1H), 5.05(s, 1H),</p> |

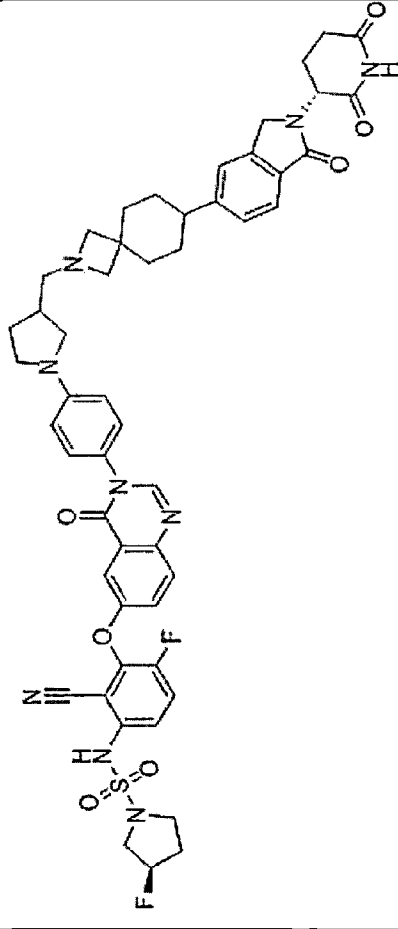
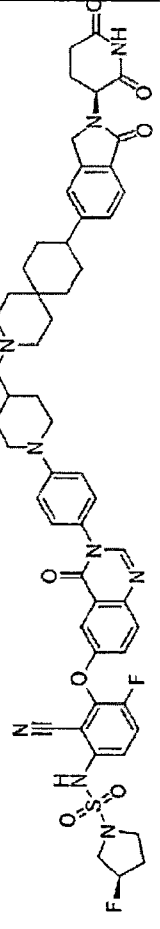
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 253 |  | (3R)-N-(2-氨基-4-氟基-3-{4-[2-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基]哌啶-1-基}環丁氧基]哌啶-1-基}苯基)-3,4-二氨基噻啉-6-基]氧基}苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺                     | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.00(s, 1H), 9.97(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.81(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.73- 7.63(m, 2H), 7.50(m, 2H), 7.44- 7.36(m, 3H), 7.32(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07(d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.34(m, 1H), 5.12(dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.4  |
| 254 |  | (3R)-N-(2-氨基-3-{3-(3-{4-[1-(2-(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基]氧雜環丁烷-3-基)甲基]咪唑-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氨基噻啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.93(s, 1H), 8.32 - 8.23(m, 1H), 8.13(s, 1H), 7.83(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.62(m, 2H), 7.49(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44(dd, J = 4.0, 9.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.34(m, 2H), 7.16 - 7.03(m, 2H), 6.97 - 6.84(m, 1H), 6.52(s, |

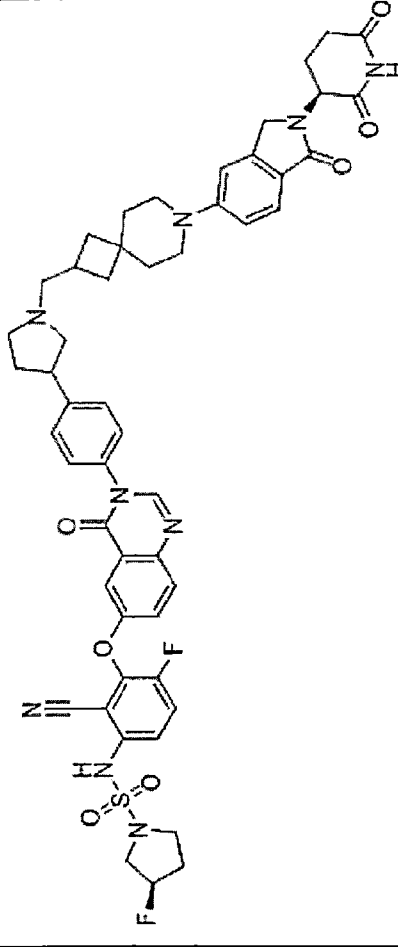
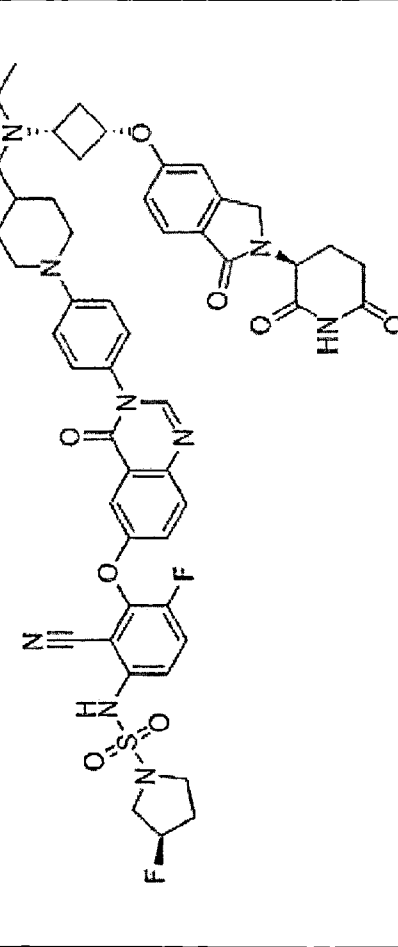
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 255 |  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-{[3-(3-{1-[(1-{2-[(3S)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氧基-1H-异咪唑-5-基}氮杂环丁烷-3-基)甲基]哌啶-4-基}苯基)-4-侧氧基-3,4-二氢基喹唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.0(s, 1H), 8.4(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.6 - 7.2(m, 1H), 7.6 - 7.2(m, 1H), 7.2(dd, J = 3.6, 9.2 Hz, 1H), 6.4 - 6.4(m, 2H), 5.2 - 4.8(m, 1H), 5.2 - 4.8(m, 1H), 4.4 - 4.0(m, 1H), 4.2 - 4.0(m, 1H), 4.4</p>                    |
| 256 |  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-{[3-(4-{1-[(1-{2-[(3S)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氧基-1H-异咪唑-5-基}氮杂环丁烷-3-基)甲基]哌啶-4-基}苯基)-4-侧氧基-3,4-二氢基喹唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.94(s, 1H), 10.35 - 9.58(m, 1H), 8.29(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.83(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68(dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.47(m, 4H), 7.47 - 7.41(m, 3H), 7.40 - 7.32(m, 1H), 6.58 - 6.49(m, 2H), 5.39 - 5.15(m, 1H),</p> |

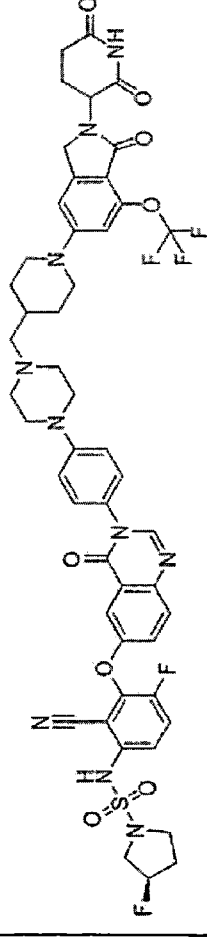
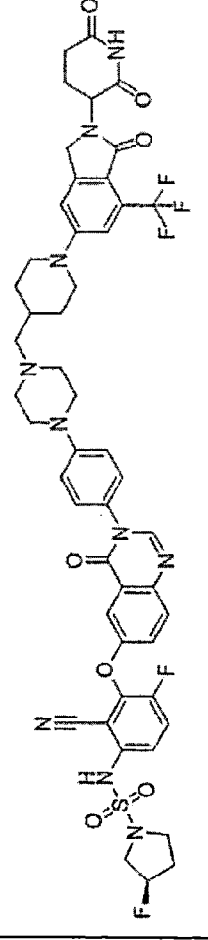
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 257 |   | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[(3-<br/>-{3-[3R<sup>*</sup>]-1-[1-(2-[(3S)-2,6-二侧氧基吡啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氧基-1H-异呋啉-5-基]吡啶-4-基)甲基]吡咯啶-3-基]苯基}-4-侧氧基-3,4-二氧基喹啉-6-基)氧基-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.98(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.84- 7.82(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69(dd, J = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.37(m, 8H), 7.31(dd, J = 4.2, 9.2 Hz, 1H), 7.09 - 7.03(m, 2H), 5.36 - 5.16(m, 1H), 5.08 - 4.99(m, 1H), 4.3</p> |
| 258 |  | <p>(3R)-N-(3-[(3-(4-[1-[(1-{4-氧基-2-[(3S)-2,6-二侧氧基吡啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氧基-1H-异呋啉-5-基]氮杂环丁烷-3-基)甲基]吡啶-4-基)苯基]-4-侧氧基-3,4-二氧基喹啉-6-基]氧基)-2-氧基-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺酰胺</p>              | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.96(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.81(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67(dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 7.52(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.47(m, 2H), 7.46(s, 2H), 7.43 - 7.38(m, 2H), 7.33(dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1H), 6.74 - 6.59</p> |

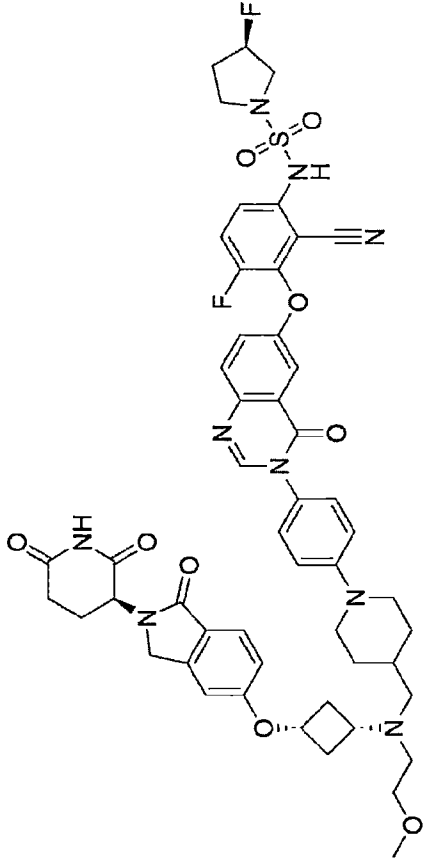
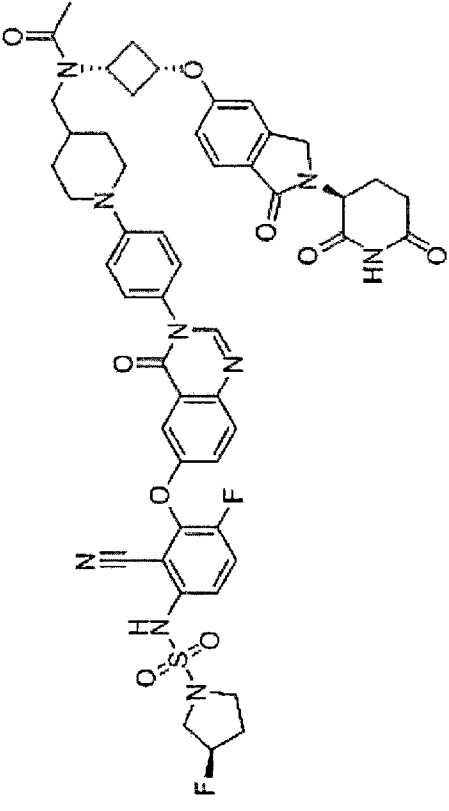
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 259 |   | (3R)-N-(2-氨基-3-[(3-{3-[(3R*)-1-[(1-{2-[(3S)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吡啶-5-基)嘧啶-4-基]甲基]吡咯啉-3-基]苯基]噻唑啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺                   | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.95(s, 1H), 8.0(s, 1H), 8.2(s, 1H), 7.83(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69(dd, J = 2.9, 8.8 Hz, 1H), 7.6 - 7.2(m, 8H), 7.2(dd, J = 2.8, 4.3 Hz, 1H), 7.2 - 6.8(m, 2H), 5.6 - 5.2(m, 1H), 5.00(s, 1H), 4.4 - 4.0(m, 1H), 4.4 - 4 |
| 260 |  | (3R)-N-(2-氨基-3-[(3-(4-{3-[(7-{2-[(3R*)-2,6-二側氧基嘧啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吡啶-5-基]-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)甲基]吡咯啉-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氨基嘧啶-6-基]氧基)-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.98(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.79(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.62(m, 2H), 7.47(s, 1H), 7.39(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.31(m, 2H), 7.31 - 7.24(m, 3H), 6.63(d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.35 - 5.15(m, 1H), 5.10(dd  |

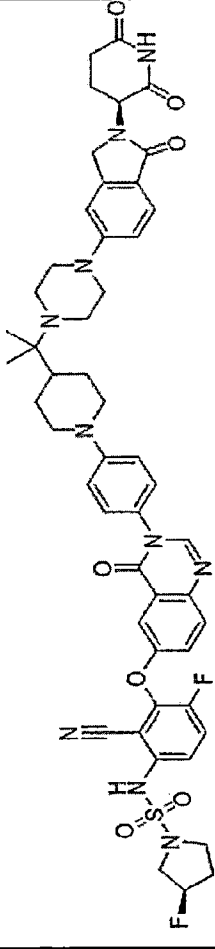


|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 261 |   | (3R)-N-(2-氧基-3-[(3R)-4-{3-[(7-{2-[(3R*)-2,6-二側氧基咪啉-3-基]-1-側氧基-2,3-二氧基-1H-異呋啉-5-基)-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲基}吡咯啉-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.98(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.79(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.62(m, 2H), 7.47(s, 1H), 7.39(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32(s, 2H), 7.31 - 7.24(m, 3H), 6.63(d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.35 - 5.16(m, 1H), 5.10(dd, J = 4 |
| 262 |  | (3R)-N-(2-氧基-3-[(3R)-4-{4-[(9-{2-[(3S)-2,6-二側氧基咪啉-3-基]-1-側氧基-2,3-二氧基-1H-異呋啉-5-基)-3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基]甲基}哌啶-1-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺醯胺 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.97(s, 1H), 8.2(s, 1H), 8.2(s, 1H), 8.0(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.8 - 7.6(m, 2H), 7.6(s, 1H), 7.4(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.4 - 7.2(m, 5H), 7.2(d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.4 - 5.2(m, 1H), 5.10(dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.4 - 4 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 263 |   | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-{3-[4-{1-[7-{2-[3-(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基}-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基]甲基吡咯啶-3-基}苯基)-4-側氧基-3,4-二氨基噁唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺</p> | <p><math>^1\text{H NMR}</math>(400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 10.94(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.81(d, <math>J = 8.8</math> Hz, 1H), 7.67(dd, <math>J = 3.0, 8.8</math> Hz, 1H), 7.57 - 7.46(m, 5H), 7.43 - 7.33(m, 2H), 7.32 - 7.27(m, 1H), 7.09 - 7.01(m, 2H), 5.35 - 5.16(m, 1H), 5.04(dd, <math>J = 5.1, 13</math></p> |
| 264 |  | <p>(3R)-N-(2-氨基-3-{3-[4-[4-({乙基}[(1r,3r)-3-(2-[3-(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吲哚-5-基)氧基)環丁基]胺基}甲基)哌啶-1-基]苯基}-4-側氧基-3,4-二氨基噁唑啉-6-基]氧基}-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺</p>   | <p><math>^1\text{H NMR}</math>(400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 10.96(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.80(d, <math>J = 9.2</math> Hz, 1H), 7.70 - 7.48(m, 3H), 7.43 - 7.35(m, 2H), 7.31(d, <math>J = 8.8</math> Hz, 2H), 7.09 - 7.02(m, 3H), 7.01 - 6.94(m, 1H), 5.39 - 5.16(m, 1H), 5.07(dd, <math>J = 5.2, 13.2</math> Hz, 1H), 4.88(s,</p> |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 265 |   | (3R)-N-{2-氧基-3-[(3-{4-[4-({1-2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1-侧氧基-7-(三氟基甲氧基)-2,3-二氧基-1H-异吗啉-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-1-基]苯基}-4-侧氧基-3,4-二氢基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰肼 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.98(s, 1H), 9.96(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.83(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.76-7.63(m, 2H), 7.50-7.39(m, 2H), 7.36(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.14-7.02(m, 3H), 6.89(s, 1H), 5.39(d, J=3.2 Hz, 1H), 5.21(t, J=2.8 Hz, 1H), 5.01(m, 2H), 4.3 |
| 266 |  | (3R)-N-{2-氧基-3-[(3-{4-[4-({1-2-(2,6-二侧氧基哌啶-3-基)-1-侧氧基-7-(三氟基甲氧基)-2,3-二氧基-1H-异吗啉-5-基]哌啶-4-基}甲基)哌啶-1-基]苯基}-4-侧氧基-3,4-二氢基喹啉-6-基)氧基]-4-氟基苯基}-3-氟基吡咯啉-1-磺酰肼 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.98(s, 1H), 9.96(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.83(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.76-7.63(m, 2H), 7.50-7.39(m, 2H), 7.36(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.14(m, 2H), 7.02(m, 2H), 5.39(d, J=3.2 Hz, 1H), 5.01(m, 1H), 4.36(m, 3H), 4.23(d, J=17.3 Hz  |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 267 |   | <p>(3R)-N-[2-氟基-4-氟基-3-({3-[4-(4-{{(2-甲氧基乙基)}(1r,3r)-3-({2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吡啶-5-基}氧基)環丁基]胺基}甲基)哌啶-1-基)苯基]-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-6-基}氧基)苯基]-3-氟基吡咯啶-1-磺醯胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.96(s, 1H), 8.27 - 8.19(m, 1H), 7.85 - 7.77(m, 1H), 7.68(dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.60(m, 1H), 7.46 - 7.37(m, 2H), 7.33 - 7.24(m, 2H), 7.06 - 6.99(m, 3H), 6.96(d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.41 - 5.20(m, 1H), 5.12 -</p>   |
| 268 |  | <p>N-{{1-(4-{6-[2-氟基-6-氟基-3-({(3R)-3-氟基吡咯啶-1-基}磺醯基)胺基}苯氧基]-4-側氧基-3,4-二氨基噻唑啉-3-基}苯基)哌啶-4-基]甲基}-N-[(1r,3r)-3-({2-[(3S)-2,6-二側氧基哌啶-3-基]-1-側氧基-2,3-二氨基-1H-異吡啶-5-基}氧基)環丁基]乙醯胺</p>    | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.96(s, 1H), 10.33(s, 1H), 8.26(d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.78(m, 2H), 7.71(dd, J = 3.2, 8.9 Hz, 1H), 7.64(dd, J = 3.2, 8.4 Hz, 1H), 7.52(dd, J = 4.4, 9.2 Hz, 1H), 7.43(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.30(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.</p> |

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 269 |  | <p>(3R)-N-(2-氧基-3-[[3-(4-[4-[2-(4-{2-[(3S)-2,6-二侧氧基哌啶-3-基]-1-侧氧基-2,3-二氨基-1H-异吲哚-5-基]哌啶-1-基)丙烷-2-基]哌啶-1-基}苯基)-4-侧氧基-3,4-二氨基喹唑啉-6-基]氧基}-4-氟基苯基)-3-氟基吡咯啉-1-磺酰胺</p> | <p><sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.95(s, 1H), 10.51 - 10.12(m, 1H), 8.25(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.82(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.65(m, 2H), 7.54(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46(dd, J = 4.0, 9.2 Hz, 1H), 7.41(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.31(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12</p> |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 【0561】 生物测定

**【0562】 標靶蛋白降解****【0563】 A. T-Rex 293 細胞(96 孔格式)**

**【0564】** T-Rex 293 細胞購自 Invitrogen (#R71007)，並以 pcDNA4/TO\_HA-B-RAF\_V600E 構建體穩定轉染，並使用 400ug Zeocin 進行篩選。V600e 細胞以 5,000 個細胞/孔的密度接種在含有 10%胎牛血清(FBS；Gibco#16000044)和 1 ng/mL 多西環素(Selleckchem #4163)的 Ulbecco 改良 Eagle 培養基(DMEM；Gibco #11965118) (50  $\mu$ l)中，置於聚 D-賴胺酸(PDL)塗覆的黑色透明底 96 孔板(Corning #354640)上並在 37°C、5% CO<sub>2</sub> 下培育 24 小時。隔天，將 50ul 測試化合物以 DMEM 中 2 倍濃度加入，終濃度範圍為 0.1%二甲基亞砜(DMSO)中 1 $\mu$ M 至 0.1nM，並在 37°C、5% CO<sub>2</sub> 下培育 24 小時。實驗處理結束時，彈去培養基，用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)++(含 CaCl 和 MgCl 的 PBS)洗滌細胞一次，並輕輕地用每孔 200 $\mu$ l PBS++替換。除去 PBS++，加入 50uL 4%多聚甲醛(PFA；EMS#15710)的 PBS++溶液，並在室溫下培育 15 分鐘。用 PBS++洗滌細胞一次並加入 50uL 0.1% Triton X-100(Fisher#BP151-500)的 PBS++溶液。將板在室溫下培育 5 分鐘。將細胞用 PBS++清洗一次。將細胞以 100 uL Licor 封閉緩衝液 (Licor #927-50000) 在室溫下封閉 1 小時。接下來，加入 50uL 以 1：1000 的比例在 Licor 封閉緩衝液中的 HA 抗體(CST #3724)，並將板在 4°C 下培育過夜。將板封上封口膜以防止蒸發。用 200 uL PBS++洗滌板 3 次。加入 50 微升 HCS 二抗溶液[1：1000 Hoechst (Invitrogen #H3570)、1：1000 鬼筆環肽(Invitrogen #A22287)和 1：5000 Alexa fluor(Invitrogen #A11008)]，培育 1 小時。用 200uL PBS++清洗板 3 次，並在高內涵讀取器(ImageXpress Micro XLS，Molecular Devices)上成像。

**【0565】 B. T-Rex 293 細胞(96 孔格式)**

【0566】 T-Rex 293 細胞購自 Invitrogen (#R71007)，並以 pcDNA4/TO\_HA-B-RAF\_G466V 構建體穩定轉染，並使用 400ug Zeocin 進行篩選。G466V 細胞以 5,000 個細胞/孔的密度接種在含有 10%胎牛血清(FBS；Gibco# 16000044)和 0.75 ng/mL 多西環素(Selleckchem#4163)的 Ulbecco 改良 Eagle 培養基(DMEM；Gibco#11965118) (50 $\mu$ l)中，置於聚 D-賴胺酸(PDL)塗覆的黑色透明底 96 孔板 (Corning#354640)上並在 37°C、5% CO<sub>2</sub> 下培育 24 小時。隔天，將 50ul 測試化合物以 DMEM 中 2 倍濃度加入，終濃度範圍為 0.1%二甲基亞砒(DMSO)中 30nM 至 3pM，並在 37°C、5% CO<sub>2</sub> 下培育 24 小時。實驗處理結束時，彈去培養基，用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)++(含 CaCl 和 MgCl 的 PBS)洗滌細胞一次，並輕輕地用每孔 200 $\mu$ l PBS++替換。除去 PBS++，加入 50uL 4%多聚甲醛(PFA；EMS#15710)的 PBS++溶液，並在室溫下培育 15 分鐘。用 PBS++洗滌細胞一次並加入 50uL 0.1% Triton X-100(Fisher#BP151-500)的 PBS++溶液。將板在室溫下培育 5 分鐘。將細胞用 PBS++清洗一次。將細胞以 100 uL Licor 封閉緩衝液 (Licor #927-50000) 在室溫下封閉 1 小時。接下來，加入 50uL 以 1：1000 的比例在 Licor 封閉緩衝液中的 HA 抗體(CST #3724)，並將板在 4°C 下培育過夜。將板封上封口膜以防止蒸發。用 200 uL PBS++洗滌板 3 次。加入 50 微升 HCS 二抗溶液[1：1000 Hoechst(Invitrogen #H3570)、1：1000 鬼筆環肽(Invitrogen #A22287)和 1：5000 Alexa fluor(Invitrogen #A11008)]，培育 1 小時。用 200uL PBS++清洗板 3 次，並在高內涵讀取器(ImageXpress Micro XLS，Molecular Devices)上成像。

**【0567】 C. T-Rex 293 細胞(384 孔格式)**

【0568】 T-Rex 293 細胞購自 Invitrogen (#R71007)，並以 pcDNA4/TO\_HA-BRAF\_V600E 構建體穩定轉染，並使用 400ug Zeocin 進行篩選。V600E 細胞以 910055

7,500 個細胞/孔的密度接種在含有 10%FBS (Gibco#16000044)、1%青黴素-鏈黴素(ThermoFisher #15140122)、1 : 250 博萊黴素(Invitrogen #R-25005)和 1 ng/mL 多西環素(Selleckchem# 4163)的 DMEM 培養基(Gibco#11965118) (45  $\mu$ l)中，置於 PDL 塗覆的黑色透明底 384 孔板(Corning#354663)上並在 37°C + 5% CO<sub>2</sub> 下培育 24 小時。隔天，使用 Agilent Bravo 將 1:3 11 點稀釋的 PROTAC 化合物稀釋入 DMEM 培養基中。將 5  $\mu$ l 懸浮於 DMEM 培養基中的 PROTAC 加入細胞中，最終測定濃度範圍為 300 nM 至 5 pM(0.5% DMSO)。將板在 37°C + 5% CO<sub>2</sub> 下培育 24 小時。處理結束時，吸出培養基，並將細胞固定在含 50 $\mu$ L 4% PFA(EMS#15710)的 PBS++(PBS、1mM CaCL、1mM MgCl)中，室溫固定 15 分鐘。將細胞以 60 $\mu$ L PBS++洗滌 2 次，並在室溫下以 50 $\mu$ L PBS++中的 1% Triton X-100(Sigma #93443)透化 5 分鐘。將細胞在 PBS++中洗滌，然後用 50 $\mu$ L Licor 封閉緩衝液 (Licor #927-60001)在室溫下封閉 1 小時。使用 50  $\mu$ L 以 1:1000 在 Licor 封閉緩衝液中的 HA 抗體(CST #3724)對 HA 標記的 BRAF 在室溫下染色兩小時。吸出一抗，然後加入 50  $\mu$ l 二抗溶液，其含有 1 : 1000 Hoechst (ThermoFisher #62249)、1 : 1000 HCS CellMask Deep Red Stain (ThermoFisher #H32721)和 1 : 5000 羊抗兔 IgG Alexa-Fluor 488 (ThermoFisher #A32731)在 PBS++中，在室溫下 1 小時。將板用 60  $\mu$ L PBS++洗滌 4 次，然後用黏性黑色吸光膜(VWR#89087-692)密封，並在 ThermoFisher CX7 PRO 高內涵儀器上成像。BRAF 強度在 HCS Studio 軟體(ThermoFisher)中使用自訂腳本進行量化、匯出、使用 KNIME 分析，並在 ELN(Scilligence)中進行曲線管理。藉由比較 PROTAC 處理孔與 DMSO 對照孔中的細胞核數量來測量細胞毒性。

#### **【0569】 D. T-Rex 293 細胞(384 孔格式)**



【0570】 T-Rex 293 細胞購自 Invitrogen (#R71007)，並以 pcDNA4/TO\_HA-BRAF\_G466V 構建體穩定轉染，並使用 400ug Zeocin 進行篩選。G466V 細胞以 7,500 個細胞/孔的密度接種在含有 10%FBS (Gibco#16000044)、1%青黴素-鏈黴素(ThermoFisher #15140122)、1 : 250 博萊黴素(Invitrogen #R-25005)和 1 ng/mL 多西環素(Selleckchem# 4163)的 DMEM 培養基(Gibco#11965118)(45  $\mu$ l)中，置於 PDL 塗覆的黑色透明底 384 孔板(Corning#354663)上並在 37°C + 5% CO<sub>2</sub> 下培育 24 小時。隔天，使用 Agilent Bravo 將 1:3 11 點稀釋的 PROTAC 化合物稀釋入 DMEM 培養基中。將 5 ul 懸浮於 DMEM 培養基中的 PROTAC 加入細胞中，最終測定濃度範圍為 300 nM 至 5 pM(在 0.5% DMSO 中)。將板在 37°C + 5% CO<sub>2</sub> 下培育 24 小時。處理結束時，吸出培養基，並將細胞固定在含 50uL 4% PFA(EMS#15710)的 PBS++(PBS、1mM CaCL、1mM MgCl)中，室溫固定 15 分鐘。將細胞以 60uL PBS++洗滌 2 次，並在室溫下以 50uL PBS++中的 1% Triton X-100(Sigma #93443)透化 5 分鐘。將細胞在 PBS++中洗滌，然後用 50uL Licor 封閉緩衝液 (Licor #927-60001)在室溫下封閉 1 小時。使用 50 uL 以 1:1000 在 Licor 封閉緩衝液中的 HA 抗體(CST#3724)對 HA 標記的 BRAF 在室溫下染色兩小時。吸出一抗，然後加入 50 ul 二抗溶液，其含有 1 : 1000 Hoechst (ThermoFisher #62249)、1 : 1000 HCS CellMask Deep Red Stain(ThermoFisher #H32721)和 1 : 5000 羊抗兔 IgG Alexa-Fluor 488 (ThermoFisher #A32731)在 PBS++中，在室溫下 1 小時。將板用 60 uL PBS++洗滌 4 次，然後用黏性黑色吸光膜(VWR#89087-692)密封，並在 ThermoFisher CX7 PRO 高內涵儀器上成像。BRAF 強度在 HCS Studio 軟體(ThermoFisher)中使用自訂腳本進行量化、匯出、使用 KNIME 分析，並在

ELN(Scilligence)中進行曲線管理。藉由比較 PROTAC 處理孔與 DMSO 對照孔中的細胞核數量來測量細胞毒性。

【0571】 導致半最大降解(DC<sub>50</sub>)以及觀察到的最大降解(D<sub>max</sub>，通常表示為對照組的百分比)的示例性化合物的濃度如下表 2 所示。

表 2

| 化合物<br>No. | B-RAF<br>V600E<br>DC <sub>50</sub> (nM) | B-RAF<br>V600E<br>D <sub>Max</sub> (%) | B-RAF<br>G466V<br>DC <sub>50</sub> (nM) | B-RAF<br>G466V<br>D <sub>Max</sub> (%) |
|------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
|            | 1                                       | B                                      | B                                       | A                                      |
| 2          | C                                       | C                                      | A                                       | B                                      |
| 3          | C                                       | C                                      | B                                       | B                                      |
| 4          | B                                       | B                                      | B                                       | B                                      |
| 5          | D                                       | NT                                     | D                                       | NT                                     |
| 6          | D                                       | NT                                     | A                                       | C                                      |
| 7          | D                                       | B                                      | C                                       | B                                      |
| 8          | C                                       | B                                      | B                                       | C                                      |
| 9          | C                                       | B                                      | D                                       | NT                                     |
| 10         | D                                       | NT                                     | D                                       | NT                                     |
| 11         | B                                       | B                                      | D                                       | NT                                     |
| 12         | B                                       | B                                      | D                                       | NT                                     |
| 13         | B                                       | B                                      | D                                       | NT                                     |
| 14         | C                                       | B                                      | D                                       | NT                                     |
| 15         | D                                       | NT                                     | D                                       | NT                                     |

|    |   |    |    |    |
|----|---|----|----|----|
| 30 | C | C  | B  | B  |
| 31 | D | NT | D  | NT |
| 32 | C | B  | D  | NT |
| 65 | D | NT | C  | B  |
| 66 | C | B  | D  | NT |
| 67 | C | B  | D  | NT |
| 68 | C | B  | B  | B  |
| 69 | C | B  | B  | B  |
| 70 | C | B  | B  | C  |
| 71 | D | NT | D  | NT |
| 72 | D | NT | D  | NT |
| 73 | B | B  | B  | B  |
| 74 | C | B  | B  | C  |
| 75 | C | B  | B  | C  |
| 76 | B | B  | B  | C  |
| 77 | C | B  | B  | B  |
| 78 | B | B  | B  | B  |
| 79 | C | B  | A  | B  |
| 80 | C | B  | B  | B  |
| 81 | C | B  | NT | NT |
| 82 | C | B  | B  | C  |
| 83 | C | B  | A  | C  |
| 84 | B | B  | A  | B  |

|     |   |    |   |    |
|-----|---|----|---|----|
| 85  | B | B  | B | B  |
| 86  | B | B  | A | C  |
| 87  | D | NT | D | NT |
| 88  | B | C  | A | B  |
| 89  | B | B  | B | C  |
| 90  | C | B  | B | B  |
| 91  | B | B  | B | C  |
| 92  | C | C  | C | C  |
| 93  | C | B  | B | C  |
| 94  | B | B  | B | C  |
| 95  | B | B  | B | C  |
| 96  | B | B  | B | C  |
| 97  | C | B  | B | B  |
| 98  | C | B  | B | B  |
| 99  | C | B  | B | B  |
| 100 | C | B  | B | B  |
| 101 | C | B  | B | B  |
| 102 | C | B  | D | NT |
| 103 | B | B  | B | B  |
| 104 | B | B  | B | B  |
| 105 | B | B  | B | C  |
| 106 | C | B  | B | C  |
| 107 | B | B  | B | B  |

|     |   |    |    |    |
|-----|---|----|----|----|
| 108 | B | B  | B  | C  |
| 109 | C | B  | B  | B  |
| 110 | C | B  | D  | NT |
| 111 | C | B  | B  | B  |
| 112 | B | B  | B  | B  |
| 113 | C | B  | B  | B  |
| 114 | C | C  | B  | B  |
| 115 | C | B  | NT | NT |
| 116 | C | C  | NT | NT |
| 117 | C | B  | NT | NT |
| 118 | D | NT | NT | NT |
| 119 | D | NT | NT | NT |
| 120 | B | C  | NT | NT |
| 121 | C | B  | NT | NT |
| 127 | C | B  | D  | NT |
| 128 | C | C  | B  | B  |
| 129 | C | B  | B  | B  |
| 130 | D | NT | C  | C  |
| 131 | C | B  | B  | C  |
| 132 | C | B  | A  | B  |
| 133 | C | B  | B  | B  |
| 134 | C | B  | B  | B  |
| 135 | D | NT | D  | NT |

|     |   |    |   |    |
|-----|---|----|---|----|
| 136 | B | C  | B | B  |
| 137 | D | NT | D | C  |
| 138 | C | C  | B | C  |
| 139 | B | C  | D | NT |
| 140 | C | C  | D | NT |
| 141 | C | C  | B | C  |
| 142 | B | B  | A | C  |
| 143 | A | B  | D | NT |
| 144 | B | C  | C | C  |
| 145 | C | B  | B | B  |
| 146 | B | B  | B | B  |
| 147 | B | B  | B | B  |
| 148 | C | C  | D | NT |
| 149 | B | C  | C | B  |
| 150 | A | B  | A | C  |
| 151 | B | B  | B | B  |
| 152 | C | B  | B | C  |
| 153 | C | B  | D | NT |
| 154 | C | C  | C | C  |
| 155 | D | NT | B | C  |
| 156 | C | B  | D | NT |
| 157 | C | B  | D | NT |
| 158 | C | C  | A | C  |

|     |   |    |   |    |
|-----|---|----|---|----|
| 159 | C | B  | B | C  |
| 160 | C | C  | D | NT |
| 161 | C | B  | B | C  |
| 162 | B | B  | A | C  |
| 163 | C | B  | C | C  |
| 164 | C | B  | A | C  |
| 165 | A | C  | D | C  |
| 166 | D | NT | B | C  |
| 167 | C | B  | B | C  |
| 168 | C | C  | C | B  |
| 169 | C | B  | B | C  |
| 170 | B | C  | B | C  |
| 171 | C | B  | B | B  |
| 172 | C | C  | B | C  |
| 173 | C | B  | D | NT |
| 174 | C | B  | B | C  |
| 175 | B | B  | B | B  |
| 176 | C | B  | B | B  |
| 177 | B | B  | B | B  |
| 178 | C | B  | C | B  |
| 179 | C | A  | B | A  |
| 180 | C | B  | D | B  |
| 181 | C | B  | B | C  |

|     |   |   |   |    |
|-----|---|---|---|----|
| 182 | C | C | B | B  |
| 183 | C | B | D | NT |
| 184 | C | C | D | NT |
| 185 | C | B | C | C  |
| 186 | C | B | C | C  |
| 187 | C | A | B | C  |
| 188 | C | B | B | B  |
| 189 | C | B | B | B  |
| 190 | C | B | B | B  |
| 191 | C | B | B | B  |
| 192 | C | B | B | B  |
| 193 | C | B | B | B  |
| 194 | C | C | B | B  |
| 195 | C | C | B | C  |
| 196 | C | B | B | B  |
| 197 | C | C | B | B  |
| 198 | C | C | B | B  |
| 199 | C | B | B | B  |
| 200 | C | B | B | B  |
| 201 | C | B | B | B  |
| 202 | C | B | B | B  |
| 203 | C | B | B | B  |
| 204 | C | B | B | C  |



|     |   |    |   |   |
|-----|---|----|---|---|
| 205 | C | C  | B | C |
| 206 | C | A  | B | C |
| 207 | C | A  | B | B |
| 208 | B | B  | B | C |
| 209 | C | B  | C | B |
| 210 | C | B  | C | B |
| 211 | C | B  | B | B |
| 212 | C | C  | B | B |
| 213 | C | C  | B | C |
| 214 | D | NT | C | C |
| 215 | C | B  | B | C |
| 216 | C | B  | B | C |
| 217 | C | B  | B | C |
| 218 | C | B  | B | B |
| 219 | C | B  | B | B |
| 220 | C | B  | C | B |
| 221 | C | B  | B | B |
| 222 | C | B  | B | B |
| 223 | C | B  | B | B |
| 224 | C | C  | C | B |
| 225 | D | NT | C | B |
| 226 | C | C  | B | B |
| 227 | C | C  | C | C |

|     |   |    |   |   |
|-----|---|----|---|---|
| 228 | C | B  | B | B |
| 229 | C | B  | B | B |
| 230 | C | B  | B | B |
| 231 | C | B  | B | B |
| 232 | C | B  | B | B |
| 233 | C | B  | C | B |
| 234 | C | B  | B | B |
| 235 | C | B  | B | B |
| 236 | C | B  | C | A |
| 237 | C | B  | B | A |
| 238 | C | A  | B | A |
| 239 | C | A  | B | A |
| 240 | B | A  | B | A |
| 241 | D | NT | D | B |
| 242 | D | NT | C | C |
| 243 | D | NT | C | B |
| 244 | C | B  | B | C |
| 245 | C | A  | B | B |
| 246 | C | B  | B | B |
| 247 | C | A  | B | B |
| 248 | C | A  | B | A |
| 249 | D | NT | B | B |
| 250 | C | B  | B | B |

|     |   |    |   |    |
|-----|---|----|---|----|
| 251 | C | B  | B | B  |
| 252 | B | C  | B | B  |
| 253 | C | B  | B | B  |
| 254 | C | B  | B | A  |
| 255 | C | B  | B | A  |
| 256 | C | B  | B | A  |
| 257 | C | B  | B | B  |
| 258 | C | B  | B | B  |
| 259 | C | B  | B | B  |
| 260 | C | B  | B | A  |
| 261 | C | B  | B | A  |
| 262 | B | A  | B | A  |
| 263 | C | A  | B | A  |
| 264 | C | B  | B | B  |
| 265 | C | B  | C | B  |
| 266 | C | B  | D | NT |
| 267 | C | B  | C | B  |
| 268 | D | NT | C | C  |
| 269 | C | B  | C | A  |

測定 A 和 B 用於實施例 1-82

測定 C 和 D 用於實施例 83-269

\*DC<sub>50</sub> V600E(nM) D > 500 ; 50 < C ≤ 500 ; 5 < B ≤ 50 ; A ≤ 5

\*DC<sub>50</sub> G446V(nM) A ≤ 1 ; 1 < B ≤ 10 ; 10 < C ≤ 30 ; D > 30

\*\*D<sub>Max</sub>(%) : C ≤ 35 ; 35 < B < 70 ; A ≥ 70

NT = 未測試

#### 【0572】 腫瘤生長抑制研究

【0573】 H1666 獲自 ATCC(CRL-5885)並維持在補充 10%胎牛血清(Gibco 26140-079)的 RPMI-1640 培養基(Gibco 21870-076)中。雌性 CB17SCID 小鼠右側皮下接種於 0.2ml 苯酚-無紅 RPMI(Gibco 11835030)中的 H1666 細胞( $5 \times 10^6$ )，並以 1:3 的比例補充 Matrigel 以促進腫瘤生長。每週兩次用卡尺測量腫瘤體積，按下式計算體積(mm<sup>3</sup>)： $V=0.5axb^2$ ，其中 a 和 b 分別為腫瘤的長徑和短徑，單位為 mm。植入後約 21 天，腫瘤平均體積達到 150mm<sup>3</sup> 後，動物隨機分入治療組，治療從第 0 天開始。

【0574】 將化合物以指定濃度口服(PO)、每天(QD)或每天兩次(BID) 給藥至攜帶 H1666 腫瘤的小鼠，持續 20-36 天。所有化合物均配製在作為載體的 10 mM 檸檬酸鹽(pH 3.0)中的 30% SBE-B-CD 中，並以 5ml/kg 的體積給藥。每週測量兩次體重和腫瘤體積並報告為平均值±SEM。腫瘤生長抑制百分比(%TGI)計算公式： $[1-(Tf-Ti)/(Cf-Ci)]*100$  (T：治療；C：載體；f：終點；i：初始點)。結果如圖 1 至圖 5 所示。

【0575】 雖然我們已描述了許多實施方案，但顯然我們的基本範例可改變以提供利用本發明的化合物和方法的其他實施方案。因此，應理解，本發明的範圍由所附申請專利範圍限定，而非由藉由實施例表示的具體實施方案限定。

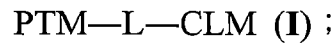
【0576】 本申請全文所引用的所有參考文獻(包括參考文獻、已公告的專利、已公開的專利申請和共同申請中的專利申請案)的內容均明確地整體併入本

文作為參考。除非另外定義，本文所使用的所有技術和科學術語均符合本發明所述技術領域中具有通常知識者公知的含義。

**【符號說明】** 無。

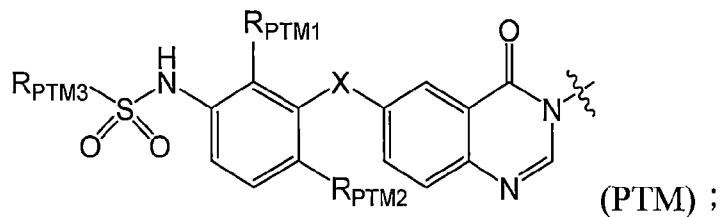
## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種具有化學結構 I 的化合物：



或其藥學上可接受的鹽，其中：

(a) PTM 係由下述化學結構表示：



其中：

X 係 O 或 NH；

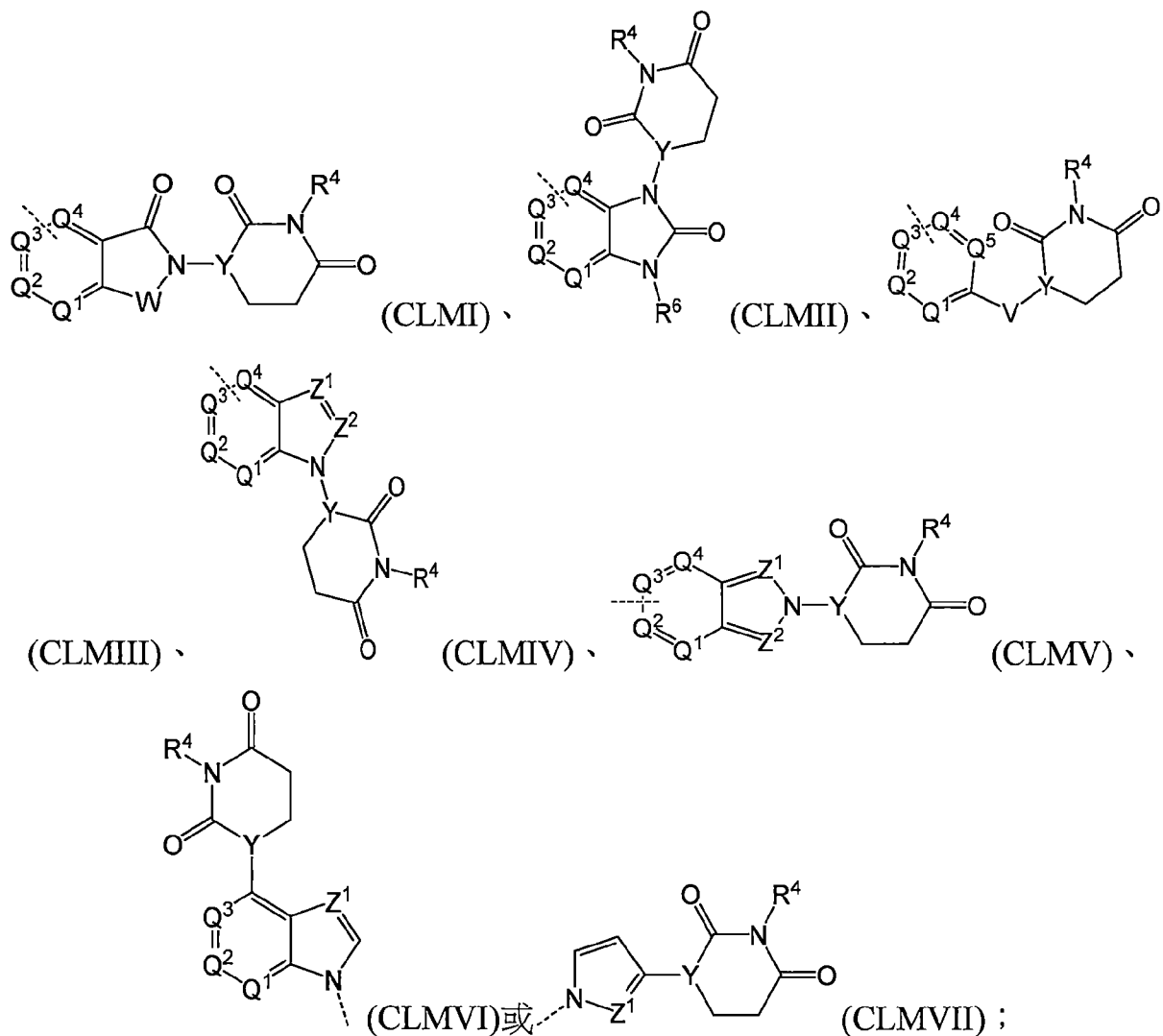
R<sub>PTM1</sub> 係選自氫、鹵素、C<sub>1-4</sub> 烷基、和氰基；

R<sub>PTM2</sub> 係選自氫、鹵素、任選經取代的 C<sub>1-4</sub> 烷基、和任選經取代的 C<sub>1-4</sub> 烷氧基；

R<sub>PTM3</sub> 係選自任選經取代的 C<sub>1-4</sub> 烷基、-NH(任選經取代的 C<sub>1-4</sub> 烷基)、-N(任選經取代的 C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>、任選經取代的環烷基、和任選經取代的雜環基；以及，

~~~~ 表示化學鏈接部分(L)的接附點；

(b) CLM 係由下述化學結構表示：



其中：

W 係 CH_2 或 $\text{C}(\text{O})$ ；

Y 係 N 或 CR^5 ；

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 各自獨立為 CH、 CR^w 或 N ；

Z^1 和 Z^2 各自獨立為 CH、 CR^x 或 N ；

V 係不存在或係 NR^y 或 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^z$ ；

R^4 和 R^5 各自為氫 ；

R^6 係氫或任選經取代的 C_{1-4} 烷基 ；

R^w 和 R^x 各自獨立地選自鹵素、任選經取代的 C_{1-4} 烷基、任選經取代的 C_{1-4} 烷氧基、氰基、OH、-NH(任選經取代的 C_{1-4} 烷基)和-NH(任選經取代的 C_{1-4} 烷基)₂；

R^y 和 R^z 各自獨立地為氫或任選經取代的 C_{1-6} 烷基、任選經取代的環烷基或任選經取代的雜環基；以及，

虛線表示化學連接部分(L)所接附的結構部分；以及，

(c) L 係將 CLM 與 PTM 共價交聯的化學連接部分。

【請求項2】 如請求項 1 所述之化合物，其中：

(a) X 係 O 或 NH；

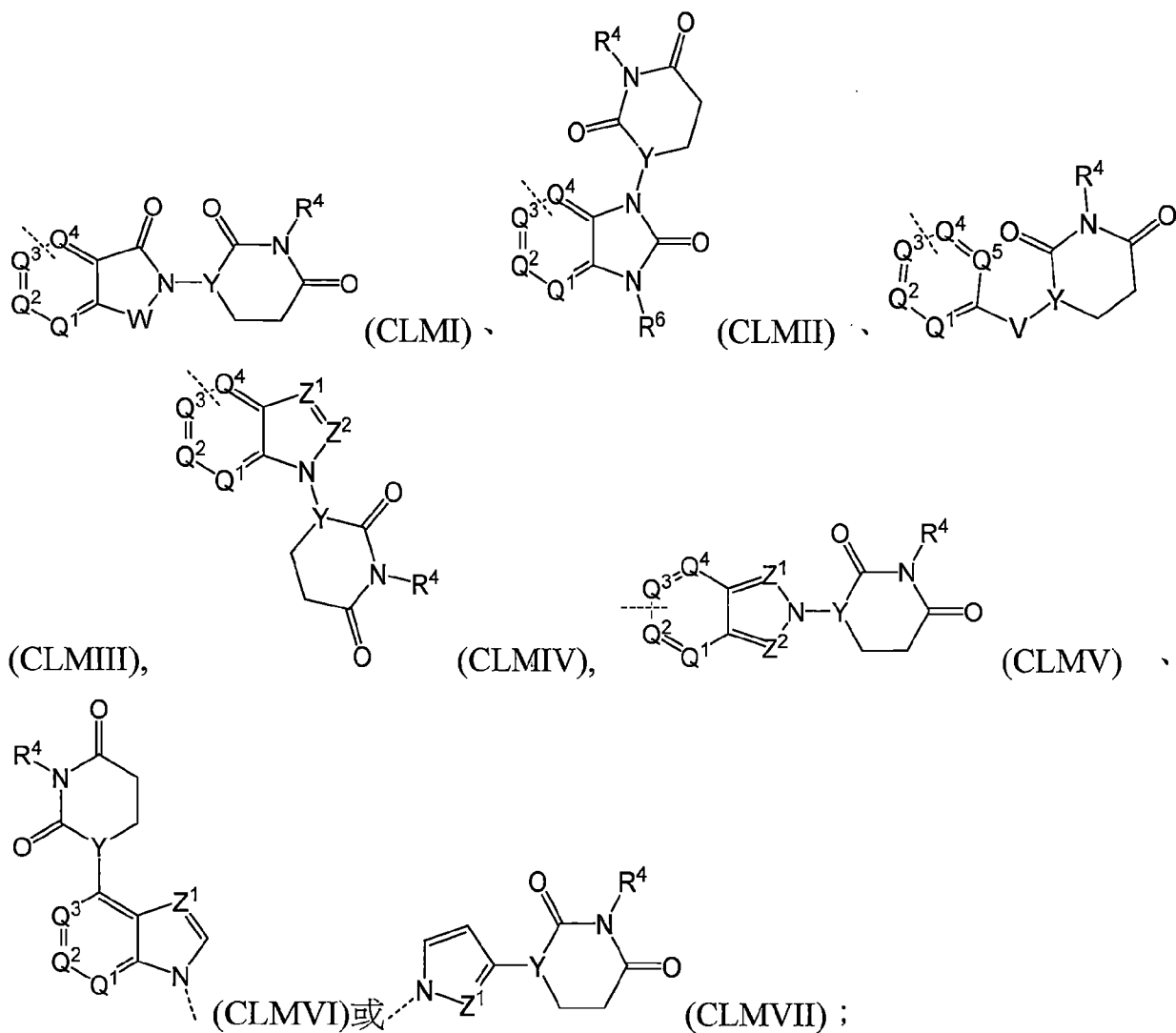
R_{PTM1} 係選自氫、鹵素、和氰基；

R_{PTM2} 係選自氫、鹵素、任選經取代的 C_{1-4} 烷基、和任選經取代的 C_{1-4} 烷氧基；

R_{PTM3} 係選自任選經取代的 C_{1-4} 烷基、-NH(任選經取代的 C_{1-4} 烷基)、-N(任選經取代的 C_{1-4} 烷基)₂、任選經取代的環烷基、和任選經取代的雜環基；以及

~ 表示化學鏈接部分(L)的接附點；

(b) CLM 係由下述化學結構表示：



其中：

W 係 CH_2 或 $\text{C}(\text{O})$ ；

Y 係 N 或 CR^5 ；

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 各自獨立為 CH 、 CR^w 或 N ；

Z^1 和 Z^2 各自獨立為 CH 、 CR^x 或 N ；

V 係不存在或係 NR^y 或 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^z$ ；

R^4 和 R^5 各自為氫 ；

R^6 係氫或任選經取代的 C_{1-4} 烷基 ；

R^w 和 R^x 各自獨立地選自鹵素、任選經取代的 C_{1-4} 烷基、任選經取代的 C_{1-4} 烷氧基、氰基、OH、-NH(任選經取代的 C_{1-4} 烷基)和-NH(任選經取代的 C_{1-4} 烷基)₂；

R^y 和 R^z 各自獨立地為氫或任選經取代的 C_{1-6} 烷基、任選經取代的環烷基、或任選經取代的雜環基；以及

虛線表示化學連接部分(L)所接附的結構部分；以及

(c) L 係將 CLM 與 PTM 共價交聯的化學連接部分。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，

R_{PTM2} 係選自氫、鹵素、鹵代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、和鹵代 C_{1-4} 烷氧基；

R_{PTM3} 係選自 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基、氰基 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷基、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)₂、環烷基、和雜環基，其中所述環烷基和雜環基各自任選地經 1 至 3 個選自鹵素、側氧基、 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、和氰基的基團取代；

R^w 和 R^x 各自獨立地選自鹵素、 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、氰基、OH、-NH(C_{1-4} 烷基)和-NH(C_{1-4} 烷基)₂；以及

R^y 和 R^z 各自獨立地為氫或 C_{1-4} 烷基。

【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，X 係 O。

【請求項5】 如請求項 1 至 4 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_{PTM1} 係氰基、-CH₃、-CH₂CH₃、F 或-Cl。

【請求項6】 如請求項 1 至 4 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_{PTM1} 係氰基。

【請求項7】 如請求項 1 至 6 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_{PTM2} 係鹵素。

【請求項8】 如請求項 1 至 7 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_{PTM2} 係氟基。

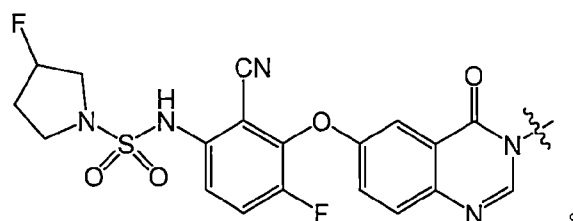
【請求項9】 如請求項 1 至 8 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_{PTM3} 係任選地經 1 至 3 個選自鹵素、側氧基、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、和氰基的基團取代的雜環基。

【請求項10】 如請求項 1 至 8 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_{PTM3} 係任選地經 1 至 3 個選自鹵素、側氧基、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、和氰基的基團取代的 N-連接雜環基。

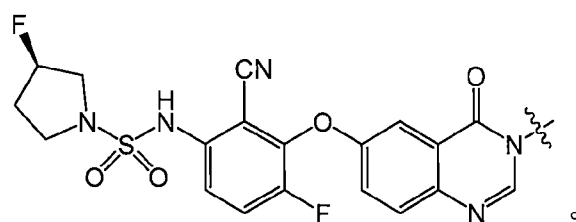
【請求項11】 如請求項 1 至 10 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_{PTM3} 係任選地經 1 至 3 個選自鹵素、側氧基、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、和氰基的基團取代的吡咯啉基。

【請求項12】 如請求項 1 至 11 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R_{PTM3} 係任選地經 1 至 3 個鹵素取代的吡咯啉基。

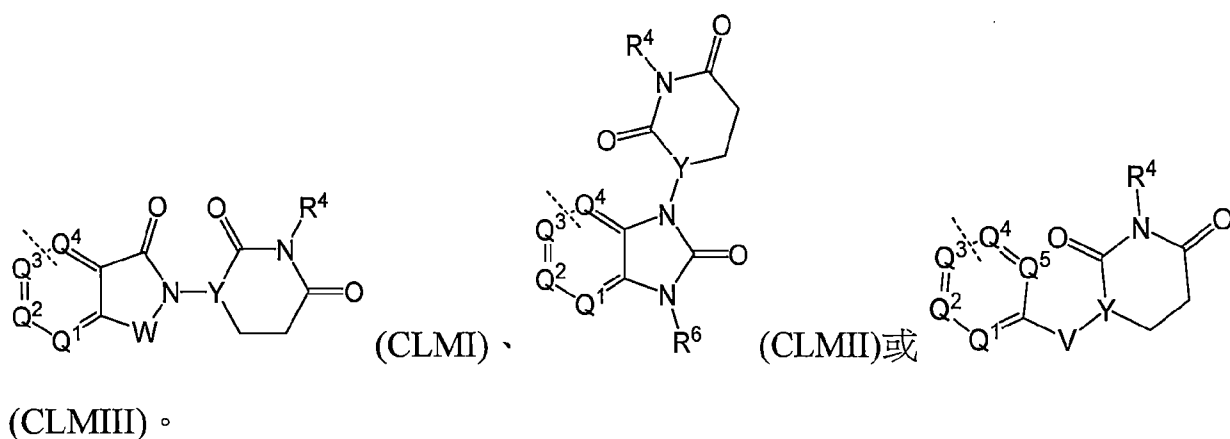
【請求項13】 如請求項 1 至 12 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述 PTM 係由下述化學結構表示：



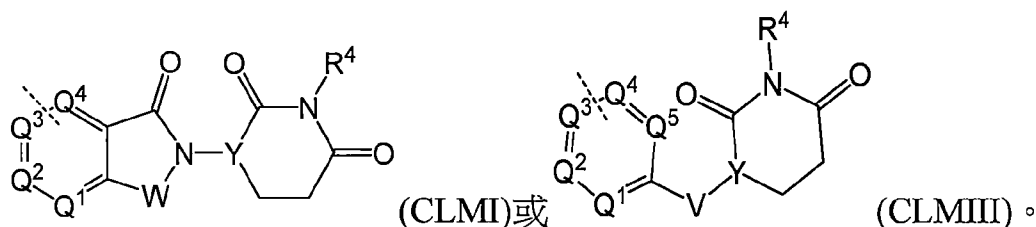
【請求項14】 如請求項 1 至 13 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述 PTM 係由下述化學結構表示：



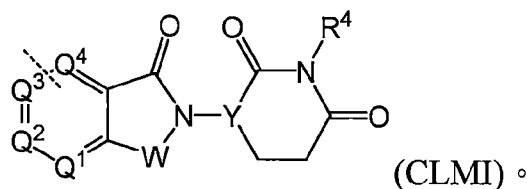
【請求項15】 如請求項 1 至 14 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述 CLM 係由下述化學結構表示：



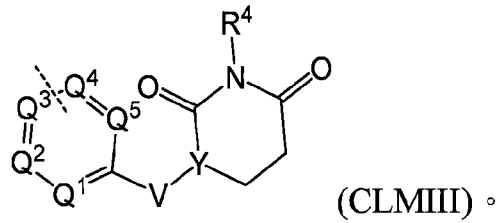
【請求項16】 如請求項 1 至 14 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述 CLM 係由下述化學結構表示：



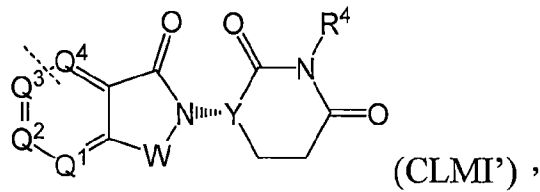
【請求項17】 如請求項 1 至 14 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述 CLM 係由下述化學結構表示：



【請求項18】 如請求項 1 至 14 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述 CLM 係由下述化學結構表示：



【請求項19】 如請求項 1 至 14 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述 CLM 係由下述化學結構表示：



其中，Y 係 CH。

【請求項20】 如請求項 1 至 19 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，R^y和 R^z 各自為氫。

【請求項21】 如請求項 1 至 20 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，Q¹、Q²、Q³、Q⁴和 Q⁵各自獨立為 CH 或 CR^w。

【請求項22】 如請求項 1 至 21 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，Q³、Q⁴和 Q⁵各自係由化學結構 CLMI 和 CLMIII 所表示的所述 CLM 的 CH。

【請求項23】 如請求項 1 至 22 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，Q¹和 Q²各自係由化學結構 CLMIII 表示的所述 CLM 的 CR^w。

【請求項24】 如請求項 1 至 22 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，對於由化學結構 CLMIII 表示的所述 CLM，Q¹係 CH 和 Q²係 CR^w。

【請求項25】 如請求項 1 至 22 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，對於由化學結構 CLMI 表示的所述 CLM，Q¹係 CR^w和 Q²係 CH。

【請求項26】 如請求項 1 至 22 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，對於由化學結構 CLMI 表示的所述 CLM， Q^1 係 CH 和 Q^2 係 CR^w 。

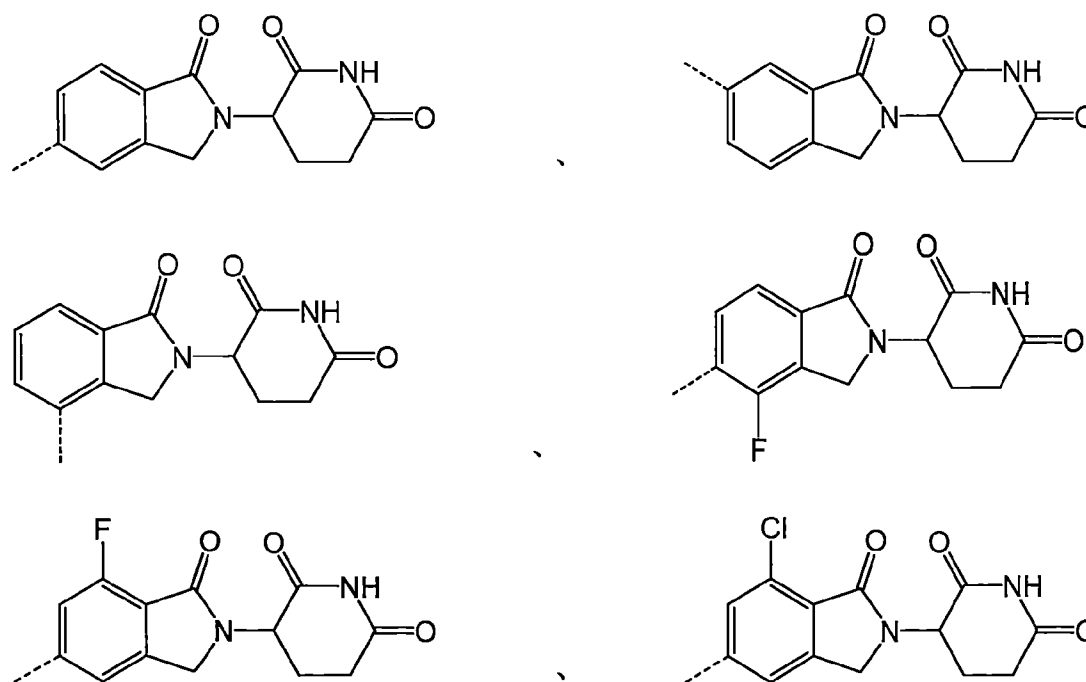
【請求項27】 如請求項 1 至 21 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，對於由化學結構 CLMII 表示的所述 CLM， Q^1 、 Q^2 和 Q^3 係 CH，和 Q^4 係 CR^w 。

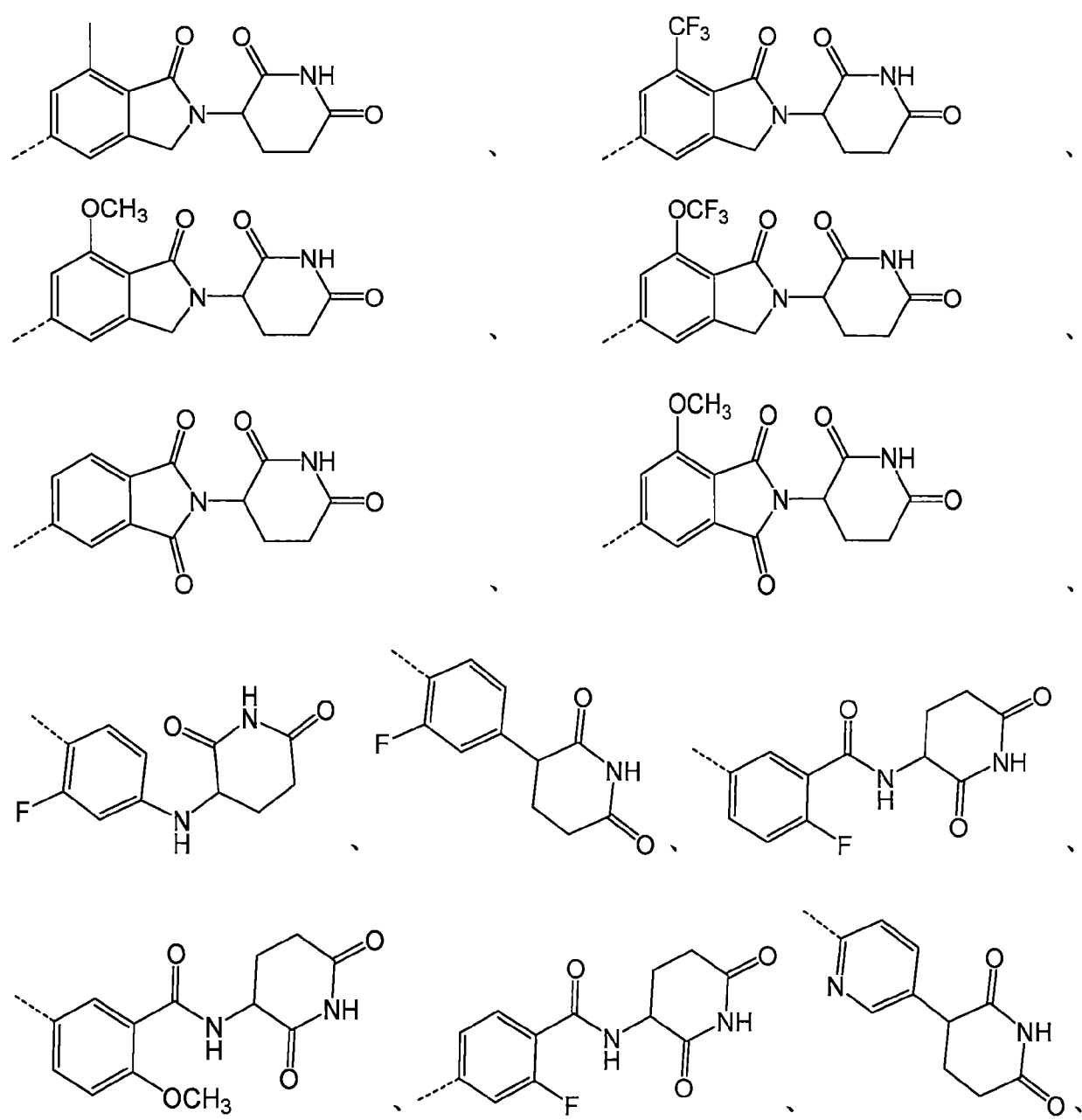
【請求項28】 如請求項 1 至 27 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R^w 係選自鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵代烷基、和 C_{1-4} 烷氧基。

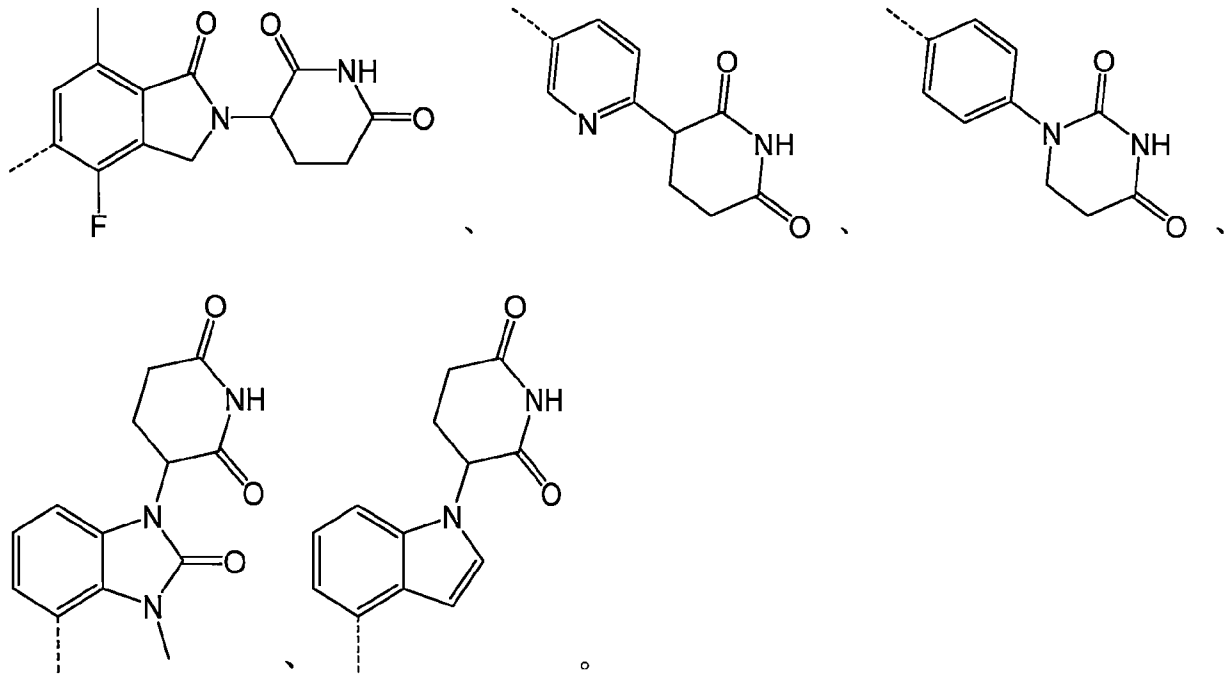
【請求項29】 如請求項 1 至 27 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R^w 係選自鹵素、 C_{1-4} 烷基、和 C_{1-4} 烷氧基。

【請求項30】 如請求項 1 至 28 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R^w 係選自鹵素和 C_{1-4} 烷氧基。

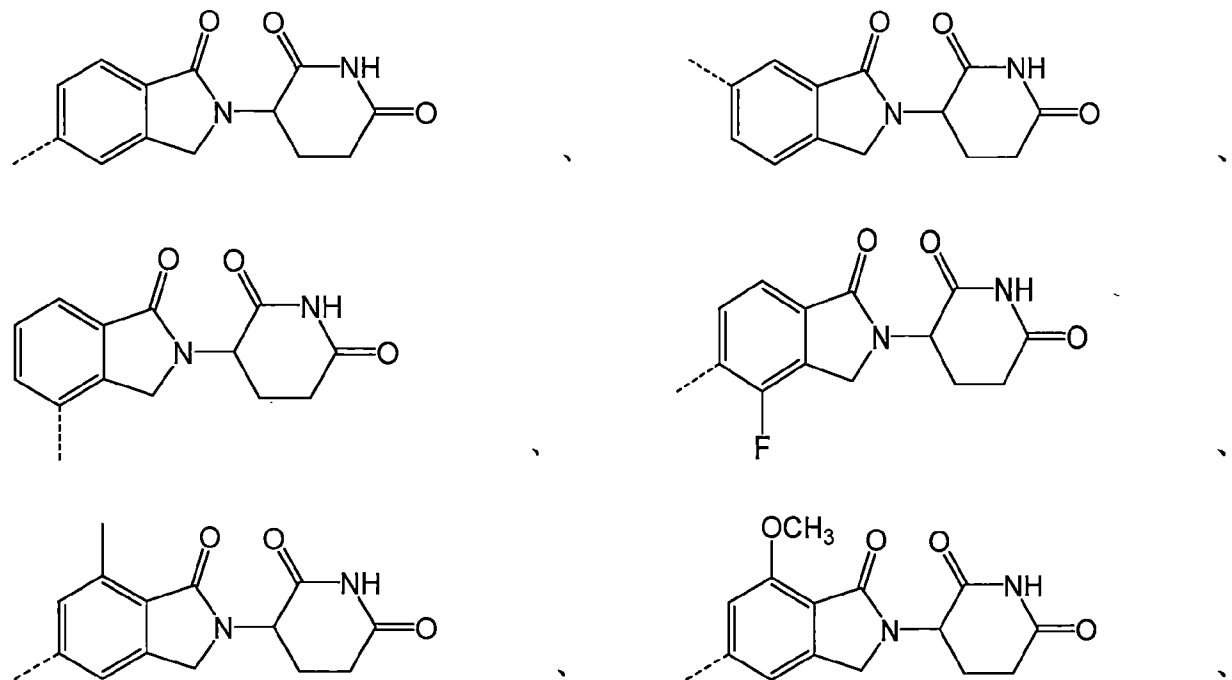
【請求項31】 如請求項 1 至 14 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述 CLM 係由下述化學結構表示：

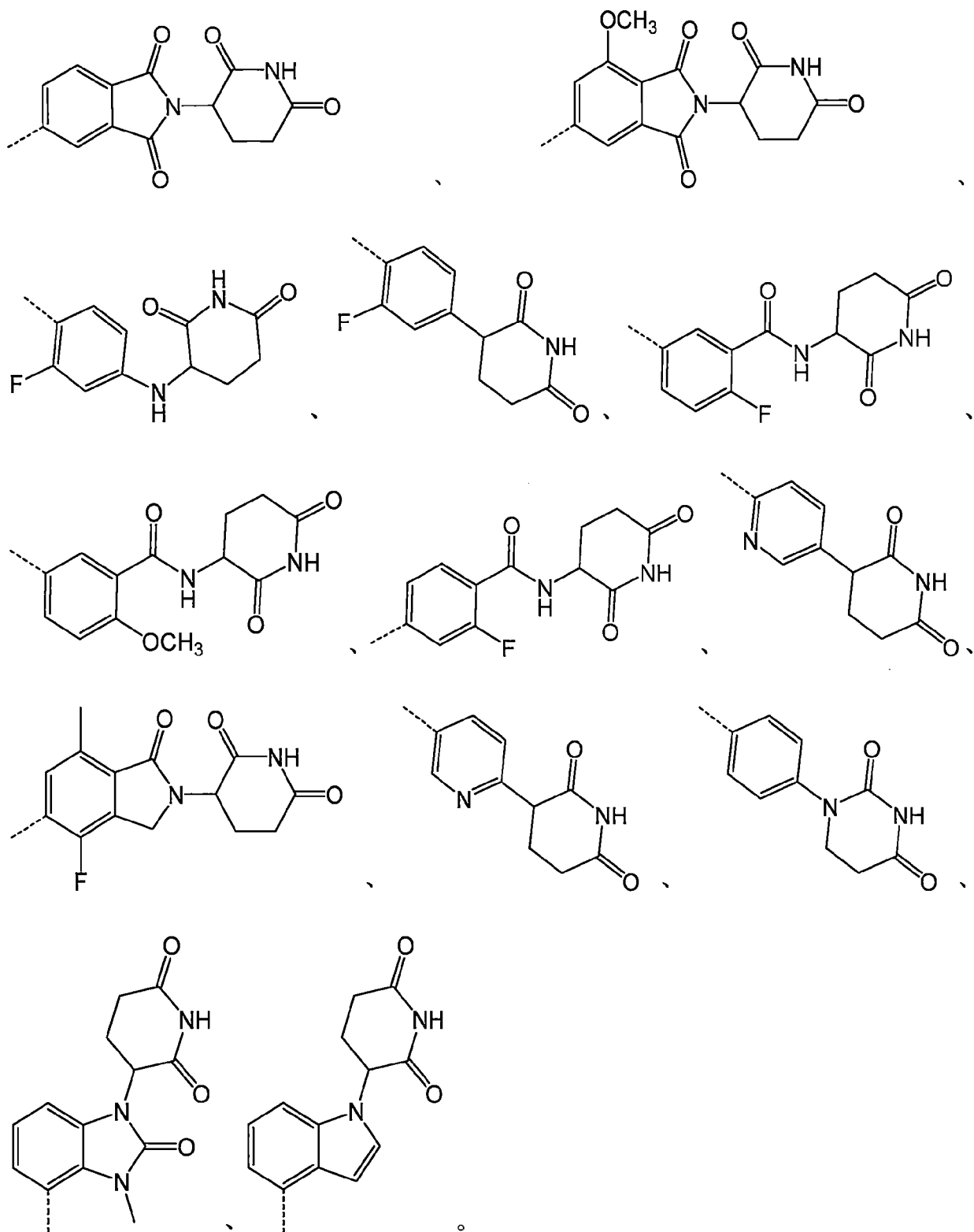




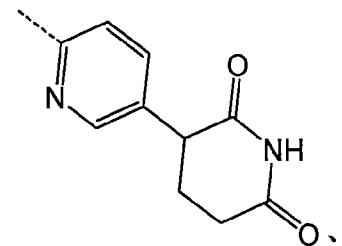
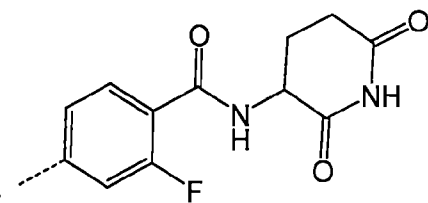
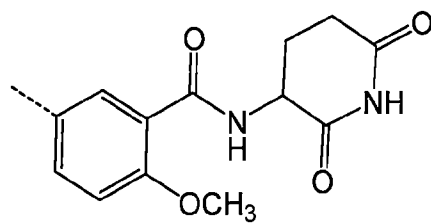
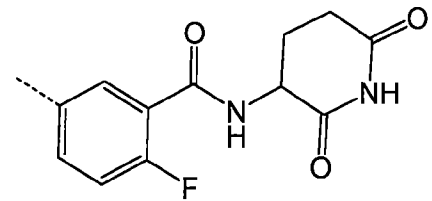
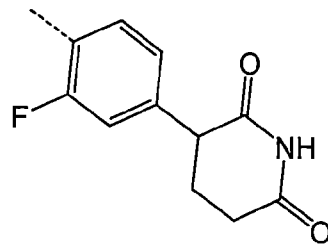
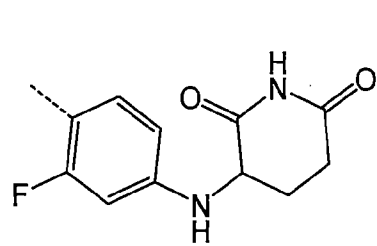
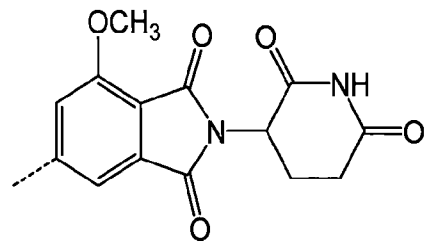
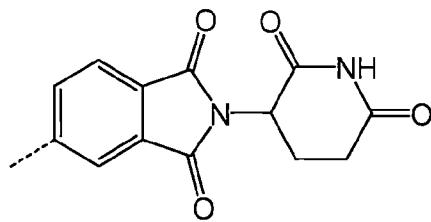
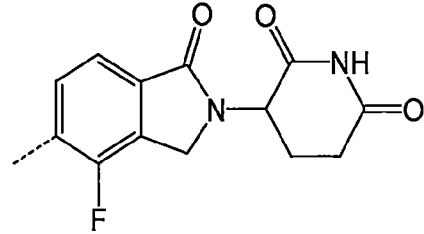
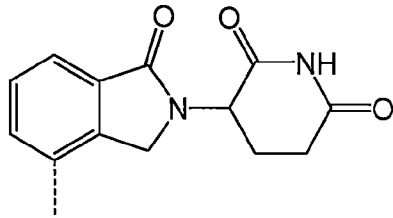
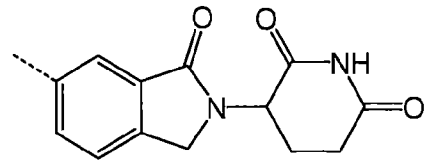
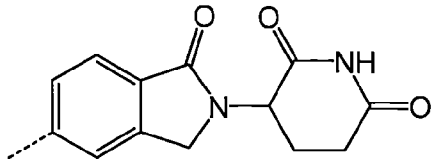


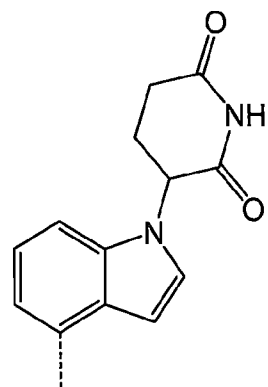
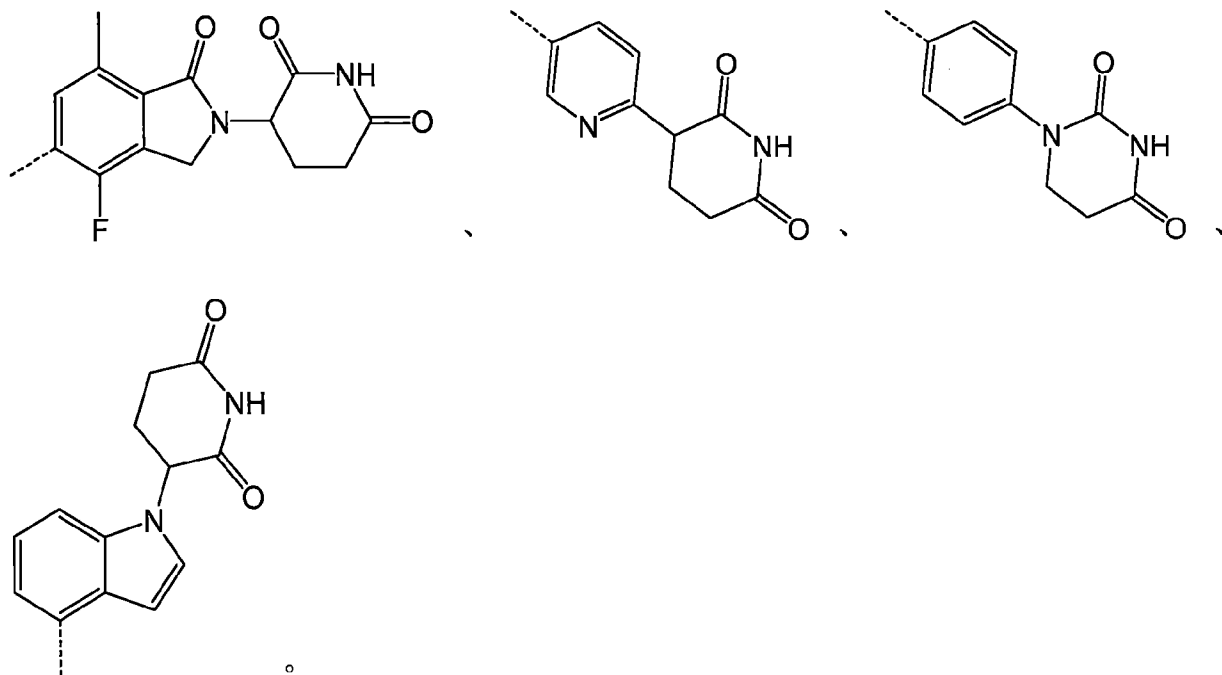
【請求項32】 如請求項 1 至 14 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中所述所述 CLM 係由下述化學結構表示：



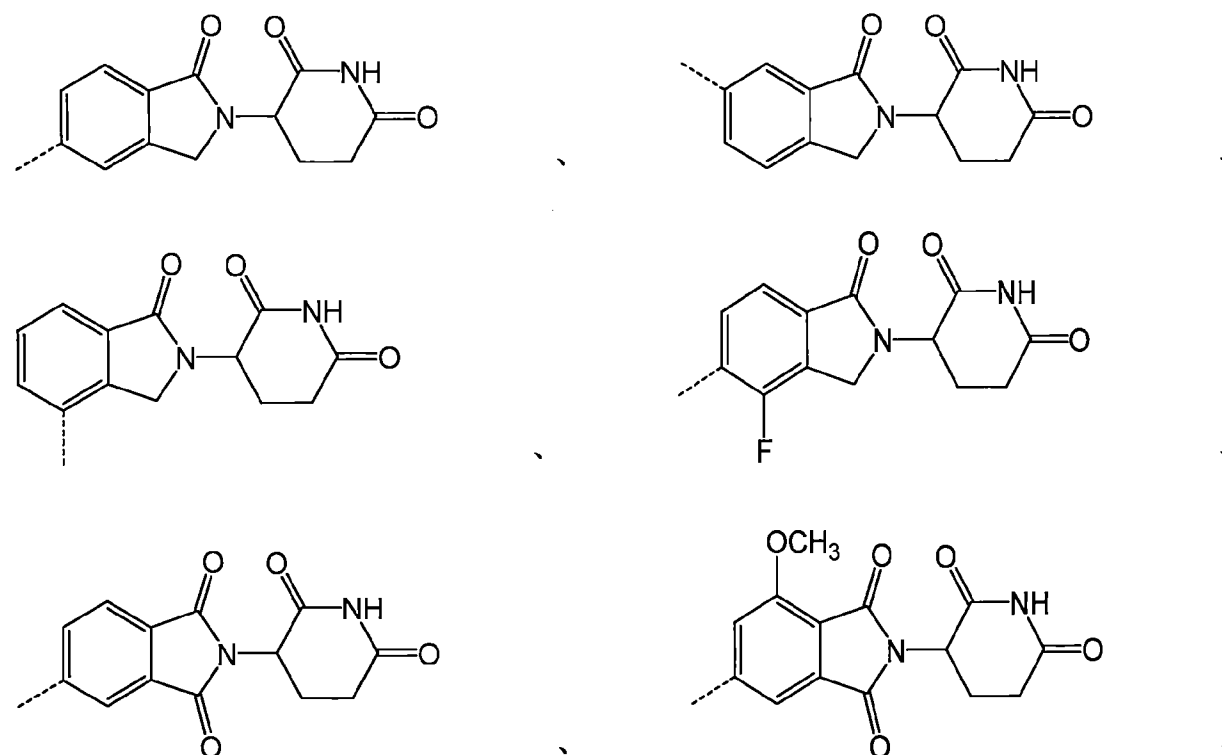


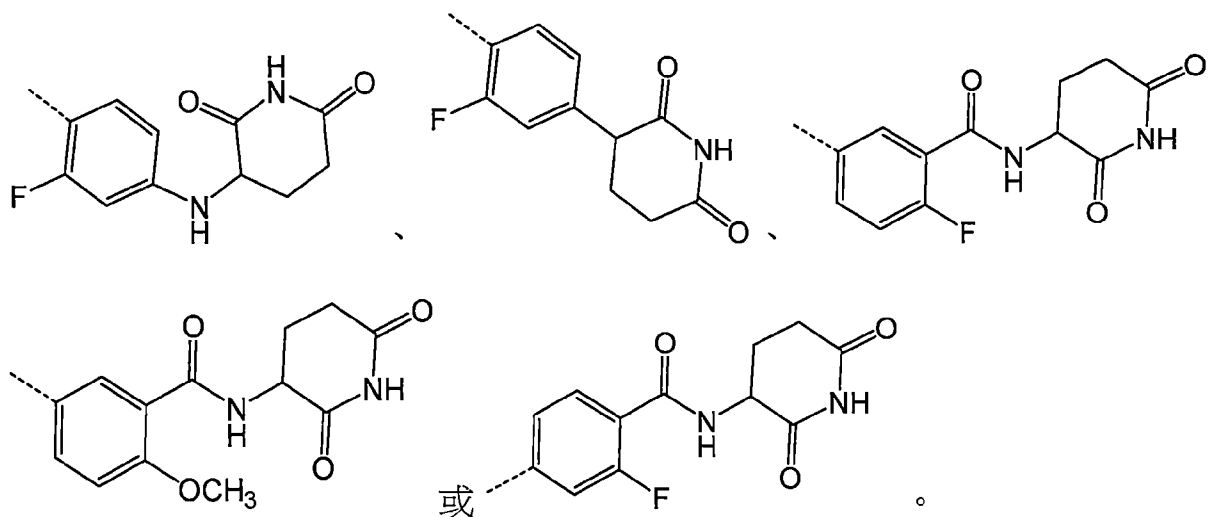
【請求項33】 如請求項 1 至 14 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述 CLM 係由下述化學結構表示：



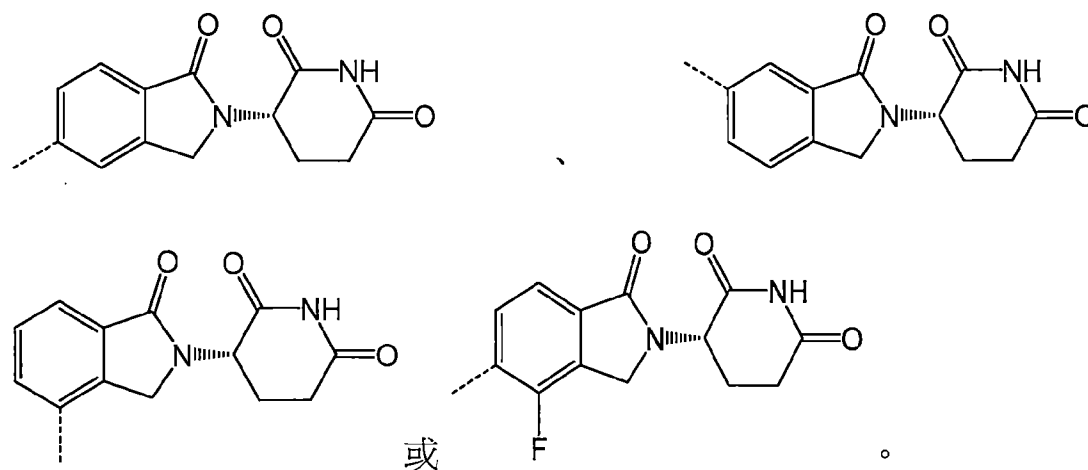


【請求項34】 如請求項 1 至 14 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述 CLM 係由下述化學結構表示：

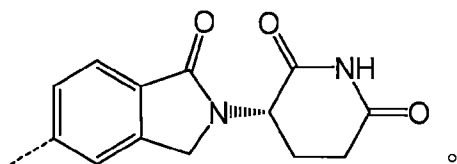




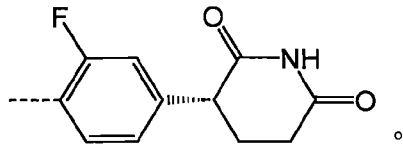
【請求項35】 如請求項 1 至 14 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述 CLM 係由下述化學結構表示：



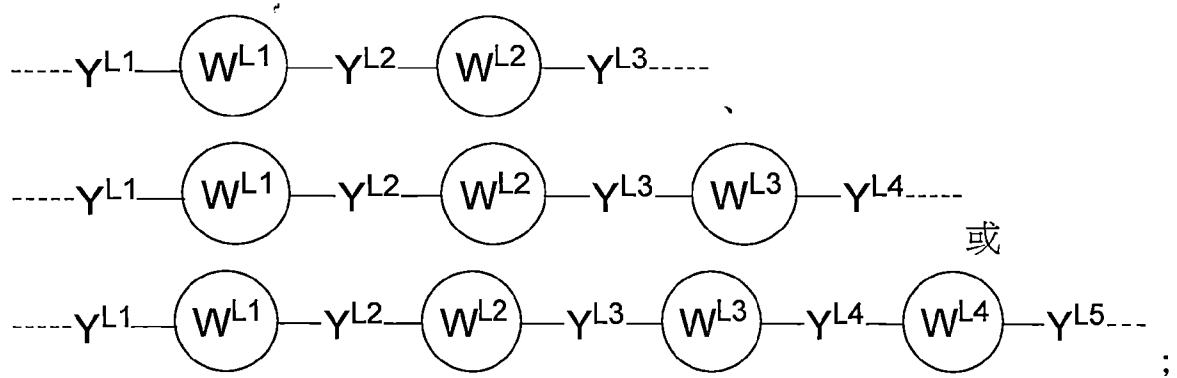
【請求項36】 如請求項 1 至 14 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述 CLM 係由下述化學結構表示：



【請求項37】 如請求項 1 至 14 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述 CLM 係由下述化學結構表示：



【請求項38】 如請求項 1 至 36 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述化學連接部分(L)係由下述化學結構表示：



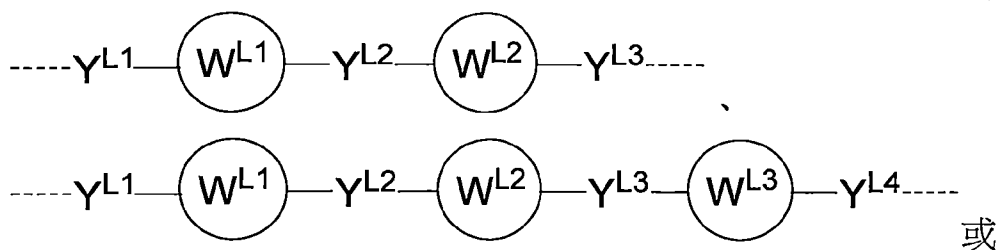
其中：

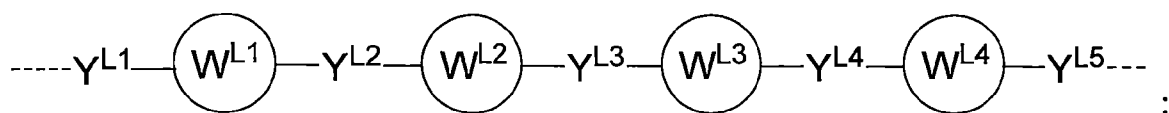
Y^{L1} 、 Y^{L2} 、 Y^{L3} 、 Y^{L4} 和 Y^{L5} 各自獨立為不存在或選自 O、NH、N(C₁₋₄ 烷基) 和任選經取代的 C₁₋₆ 伸烷基，其中，所述 C₁₋₆ 伸烷基也可以選擇性地被一個或多個 O、NH 和 NR^{NY} 中斷，且其中所述 C₁₋₆ 伸烷基的同一碳上的兩個氫可以一起形成側氧基或 C₃₋₆ 環烷基；

R^{NY} 係任選地經 C₁₋₃ 烷氧基或側氧基取代的 C₁₋₄ 烷基，以及

W^{L1} 、 W^{L2} 、 W^{L3} 和 W^{L4} 各自獨立地選自苯基、雜環基、雜芳基和環烷基，它們各自任選地經取代。

【請求項39】 如請求項 1 至 36 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述化學連接部分(L)係由下述化學結構表示：



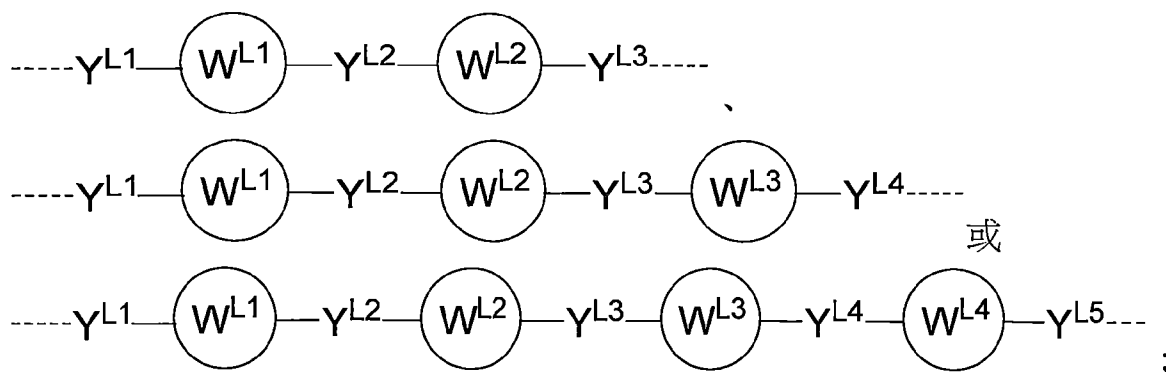


其中：

Y^{L1} 、 Y^{L2} 、 Y^{L3} 、 Y^{L4} 和 Y^{L5} 各自獨立為不存在或選自 O、NH、N(C₁₋₄ 烷基) 和任選經取代的 C₁₋₆ 伸烷基，其中所述 C₁₋₆ 伸烷基也可以選擇性地經一個或多個 O、NH 和 N(C₁₋₄ 烷基) 中斷，且其中所述 C₁₋₆ 伸烷基的同一碳上的兩個氫可以一起形成側氧基或 C₃₋₆ 環烷基；以及

W^{L1} 、 W^{L2} 、 W^{L3} 和 W^{L4} 各自獨立地選自苯基、雜環基、雜芳基和環烷基，它們各自任選地經取代。

【請求項40】如請求項 1 至 36 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述化學連接部分(L)係由下述化學結構表示：



其中：

Y^{L1} 、 Y^{L2} 、 Y^{L3} 、 Y^{L4} 和 Y^{L5} 各自獨立為不存在或選自 O、NH、N(C₁₋₄ 烷基) 和任選經取代的 C₁₋₆ 伸烷基，其中所述 C₁₋₆ 伸烷基也可以任選地經一個或多個 O、NH 和 N(C₁₋₄ 烷基) 中斷，且其中所述 C₁₋₆ 伸烷基的同一碳上的兩個氫可以一起形成側氧基；以及

W^{L1} 、 W^{L2} 、 W^{L3} 和 W^{L4} 各自獨立地選自苯基、雜環基、雜芳基和環烷基，它們各自任選地經取代。

【請求項41】 如請求項 37 或 38 所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，

Y^{L1} 、 Y^{L2} 、 Y^{L3} 、 Y^{L4} 和 Y^{L5} 各自獨立為不存在選自 O、NH、N(C₁₋₄ 烷基)和可任選地經一個或多個 O、NH 和 N(C₁₋₄ 烷基)中斷的 C₁₋₆ 伸烷基，且其中所述 C₁₋₆ 伸烷基的同一碳上的兩個氫可以一起形成側氧基或 C₃₋₄ 環烷基；

W^{L1} 、 W^{L2} 、 W^{L3} 和 W^{L4} 各自獨立地選自苯基、雜環基、雜芳基和環烷基，其各自任選地經 1 至 4 個選自 R^M 的基團取代；以及

R^M 係選自鹵素、OH、氰基、側氧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵代烷基、C₁₋₄ 羥基烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 鹵代烷氧基。

【請求項42】 如請求項 39 所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，

Y^{L1} 、 Y^{L2} 、 Y^{L3} 、 Y^{L4} 和 Y^{L5} 各自獨立為不存在或選自 O、NH、N(C₁₋₄ 烷基)和可任選地經一個或多個 O、NH 和 N(C₁₋₄ 烷基)中斷的 C₁₋₆ 伸烷基，且其中所述 C₁₋₆ 伸烷基的同一碳上的兩個氫可以一起形成側氧基；

W^{L1} 、 W^{L2} 、 W^{L3} 和 W^{L4} 各自獨立地選自苯基、雜環基、雜芳基和環烷基，其各自任選地經 1 至 4 個選自 R^M 的基團取代；以及

R^M 係選自鹵素、OH、氰基、側氧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵代烷基、C₁₋₄ 羥基烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 C₁₋₄ 鹵代烷氧基。

【請求項43】 如請求項 37 至 41 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 Y^{L1} 係不存在。

【請求項44】 如請求項 37 至 42 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 W^{L1} 係選自苯基、4-至 10-員雜環基和 5-至 7-員雜芳基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R^M 的基團取代。

【請求項45】 如請求項 37 至 42 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， W^{L1} 係選自苯基、4-至 7-員雜環基和 5-至 7-員雜芳基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R^M 的基團取代。

【請求項46】 如請求項 37 至 42 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， W^{L1} 係選自吡唑醯基、苯硫基、苯基、哌啶基、吡啶基、1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸基、嗒吡基、吡吡基和嘧啶基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R^M 的基團取代。

【請求項47】 如請求項 37 至 42 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， W^{L1} 係選自吡唑醯基、苯硫基、苯基、哌啶基、吡啶基、嗒吡基、吡吡基和嘧啶基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R^M 的基團取代。

【請求項48】 如請求項 37 至 42 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， W^{L1} 係選自苯基、哌啶基、吡啶基和嘧啶基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R^M 的基團取代。

【請求項49】 如請求項 37 至 47 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， Y^{L2} 係不存在或選自 NH 和 C_{1-6} 伸烷基；其中所述 C_{1-6} 伸烷基的同一碳上的兩個氫可以一起形成 C_{3-4} 環烷基或側氧基。

【請求項50】 如請求項 37 至 47 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， Y^{L2} 係不存在或選自 NH 和 C_{1-6} 伸烷基；其中所述 C_{1-6} 伸烷基的同一碳上的兩個氫可以一起形成 C_{3-4} 環烷基。

【請求項51】 如請求項 37 至 47 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， Y^{L2} 係不存在或選自 NH 和 C_{1-6} 伸烷基。

【請求項52】 如請求項 37 至 50 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， W^{L2} 係選自 4-至 11-員雜環基和環烷基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R^M 的基團取代。

【請求項53】 如請求項 37 至 50 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， W^{L2} 係選自吡咯啉基、哌啉基、哌啉基、氮雜環丁烷基、咪啉基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基、3,9-二氮雜螺[5.5]十一基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、環丁基和環己基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R^M 的基團取代。

【請求項54】 如請求項 37 至 50 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， W^{L2} 係選自哌啉基、哌啉基、吡咯啉基、氮雜環丁烷基、咪啉基、7-氮雜螺[3.5]壬基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基、3,9-二氮雜螺[5.5]十一基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、環丁基和環己基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R^M 的基團取代。

【請求項55】 如請求項 37 至 50 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， W^{L2} 係選自哌啉基、哌啉基、氮雜環丁烷基、咪啉基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基、3,9-二氮雜螺[5.5]十一基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、環丁基和環己基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R^M 的基團取代。

【請求項56】 如請求項 37 至 54 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， Y^{L3} 係不存在或選自 O 和 C_{1-6} 伸烷基，其中所述 C_{1-6} 伸烷基可任選地經一個或多個 O、NH 和 NR^{NY} 中斷，且其中所述 C_{1-6} 伸烷基的同一碳上的兩個氫可以一起形成側氧基。

【請求項57】 如請求項 37 至 55 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， W^{L3} 係選自 4-至 11-員雜環基、環烷基和 5-至 7-員雜芳基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R^M 的基團取代。

【請求項58】 如請求項 37 至 55 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， W^{L3} 係選自吡咯啉基、哌啉基、氮雜環丁烷基、哌啉基、7-氮雜螺[3.5]壬基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、2-氮雜螺[3.5]壬基、3-氮雜螺[5.5]十一基、3,9-二氮雜螺[5.5]十一基、環己基、環丁基和嘧啶基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R^M 的基團取代。

【請求項59】 如請求項 37 至 55 任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， W^{L3} 係選自吡咯啉基、哌啉基、氮雜環丁烷基、哌啉基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、2-氮雜螺[3.5]壬基、3-氮雜螺[5.5]十一基、3,9-二氮雜螺[5.5]十一基、環己基、環丁基和嘧啶基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R^M 的基團取代。

【請求項60】 如請求項 37 至 55 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， W^{L3} 選自吡咯啉基、哌啉基、氮雜環丁基、哌啉基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚基、2-氮雜螺[3.3]庚基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷基、環己基、環丁基及嘧啶基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R^M 的基團取代。

【請求項61】 如請求項 37 至 55 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， W^{L3} 選自哌啉基、氮雜環丁烷基、哌啉基、環己基、環丁基、嘧啶基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R^M 的基團取代。

【請求項62】 如請求項 37 至 60 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， Y^{L4} 係不存在或選自 O、NH、 NCH_3 和 C_{1-6} 伸烷基。

【請求項63】 如請求項 37 至 60 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， Y^{L4} 係不存在或選自 O、NH 和 C_{1-6} 伸烷基。

【請求項64】 如請求項 37 至 62 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， W^{L4} 係任選地經 1 至 3 個選自 R^M 的基團取代的 4 至 7 員雜環基。

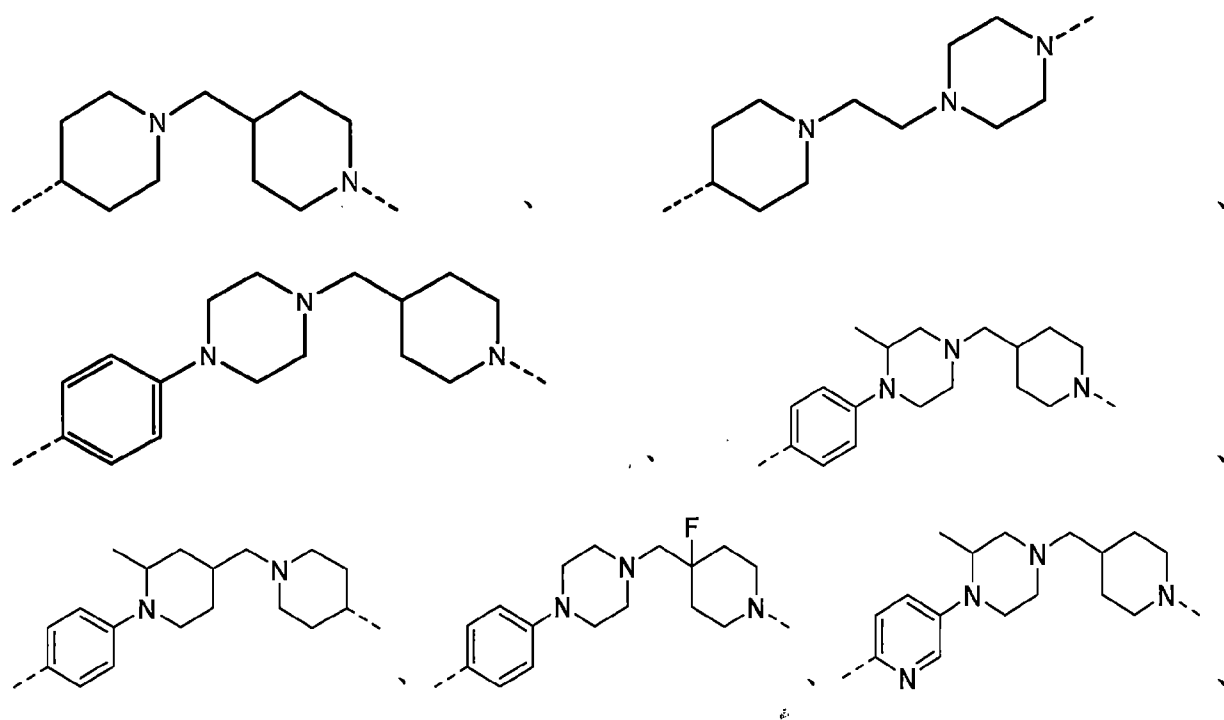
【請求項65】 如請求項 37 至 62 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， W^{L4} 係選自哌啶基和哌嗪基，其各自任選地經 1 至 3 個選自 R^M 的基團取代。

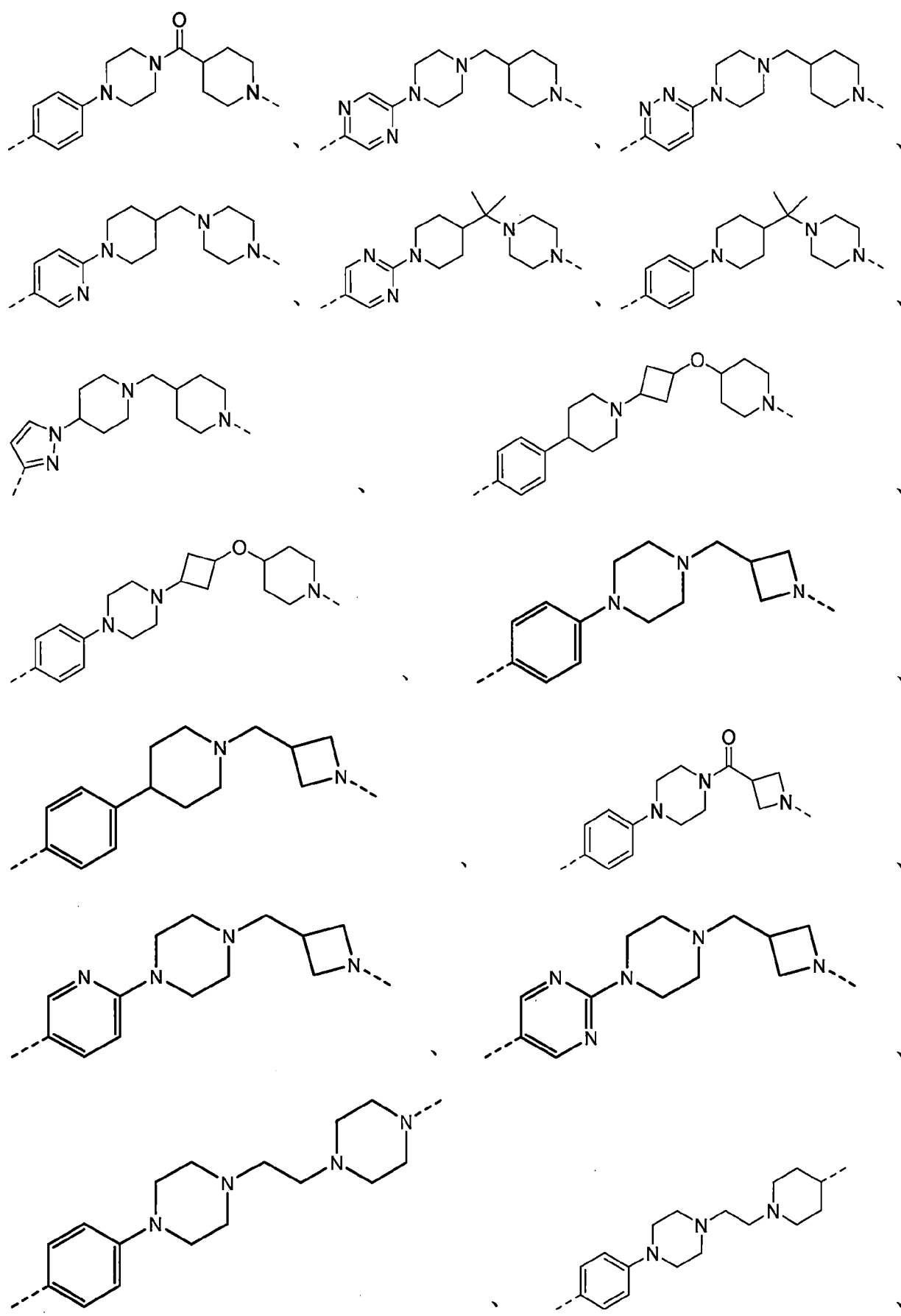
【請求項66】 如請求項 37 至 64 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， Y^{L5} 係不存在或係 C_{1-6} 伸烷基。

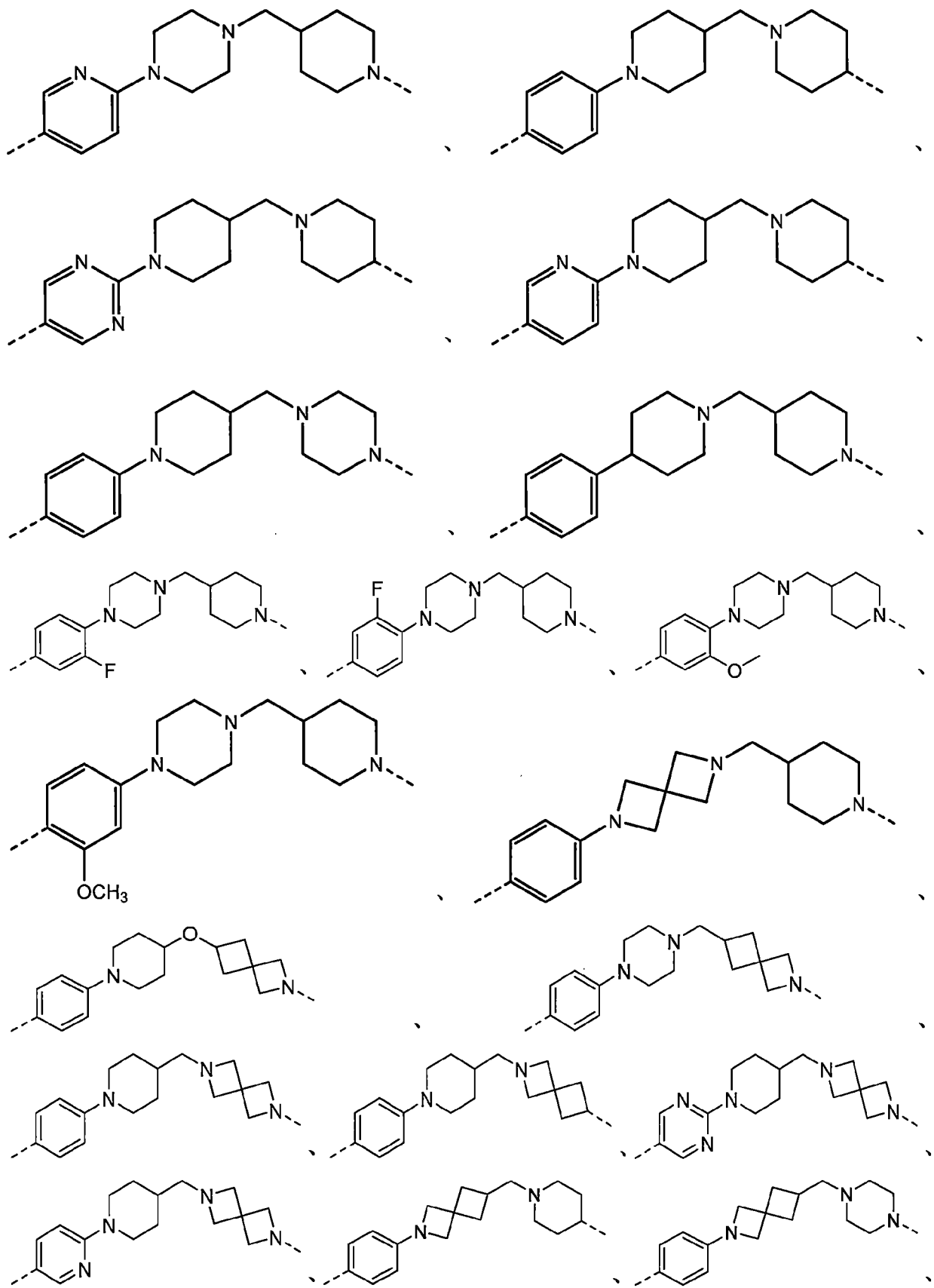
【請求項67】 如請求項 37 至 65 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R^M 係 C_{1-4} 烷氧基、鹵素、或 OH。

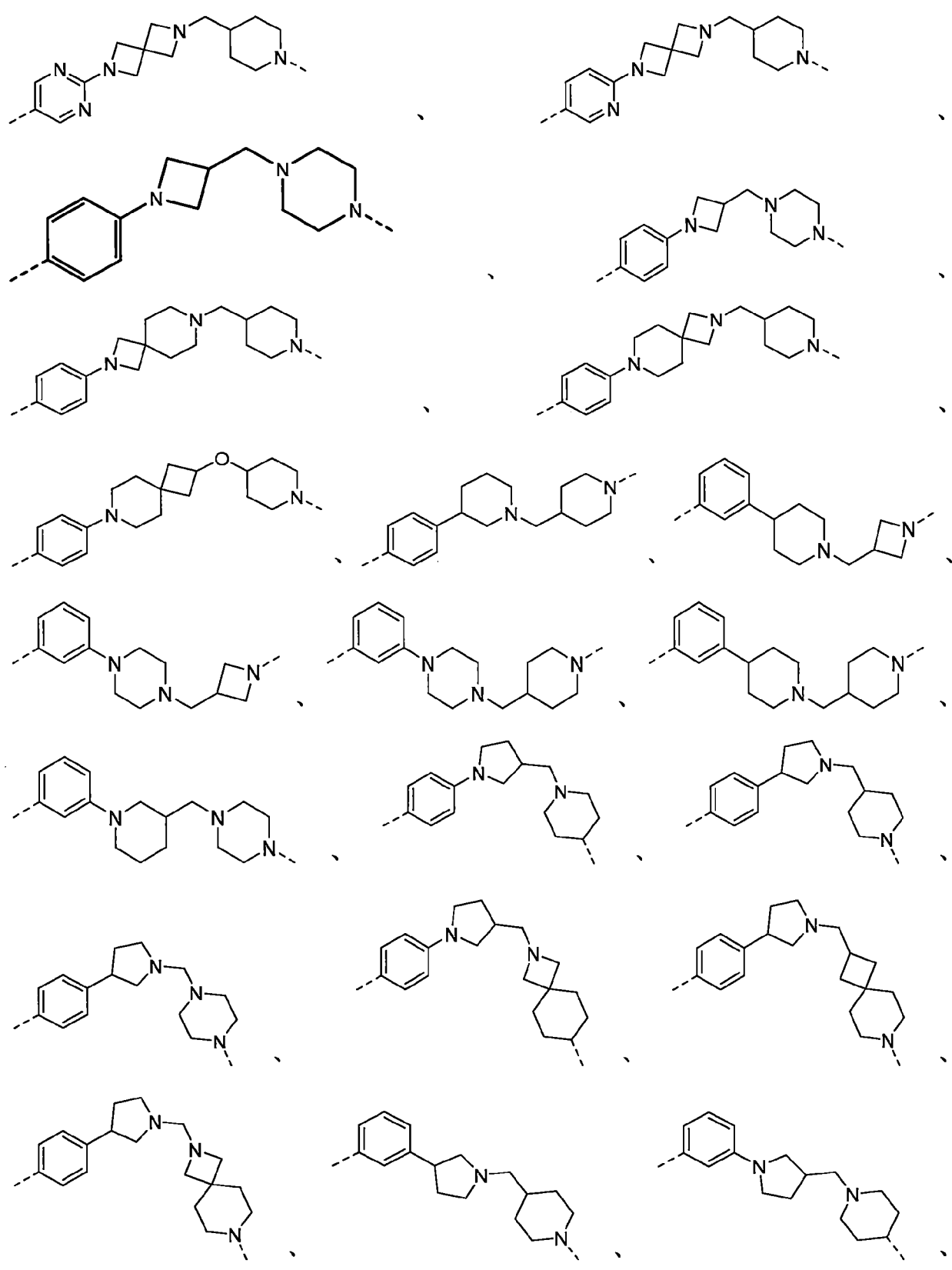
【請求項68】 如請求項 37 至 65 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R^M 係 C_{1-4} 烷氧基或 OH。

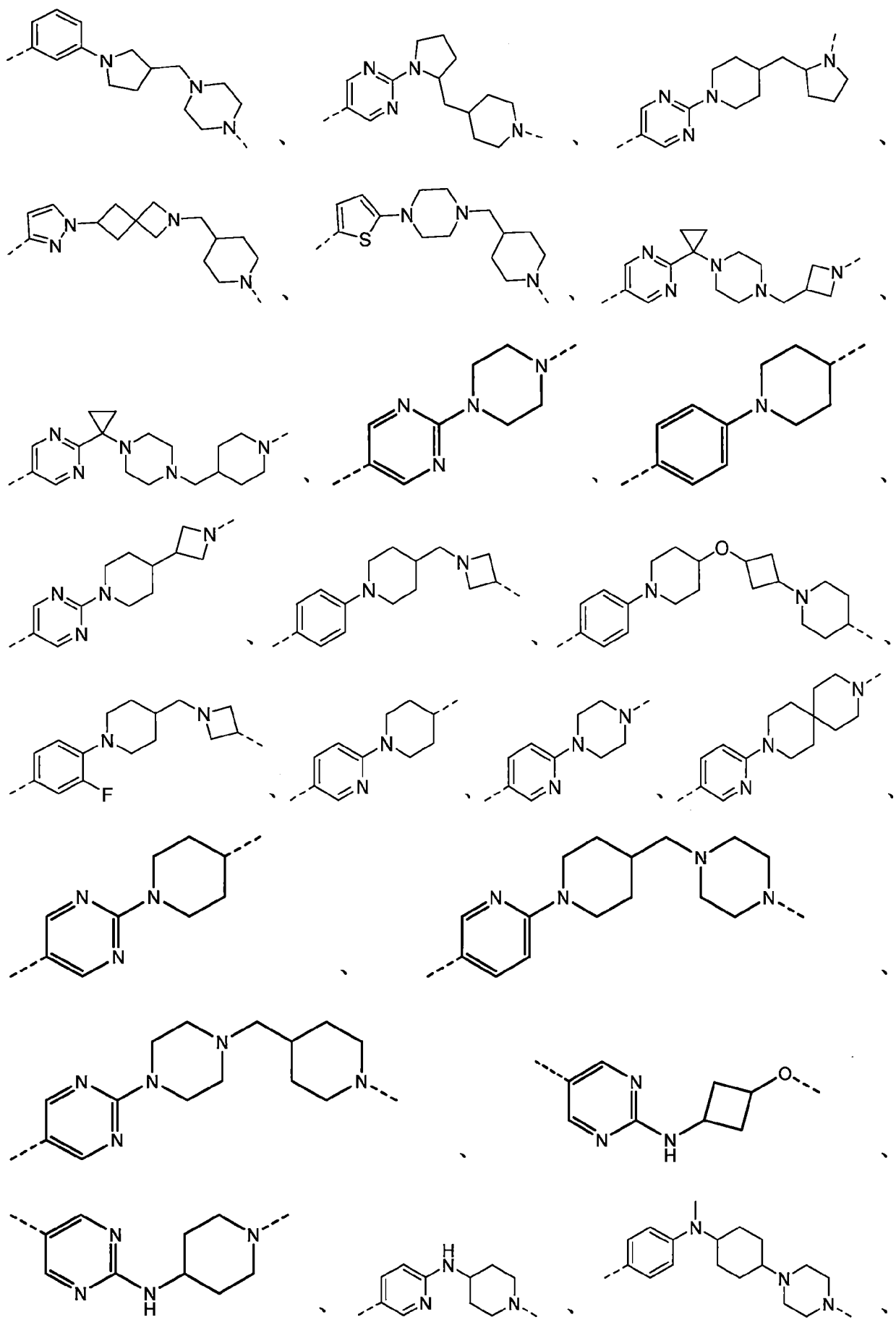
【請求項69】 如請求項 1 至 36 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述化學連接部分(L)係由下述結構表示：

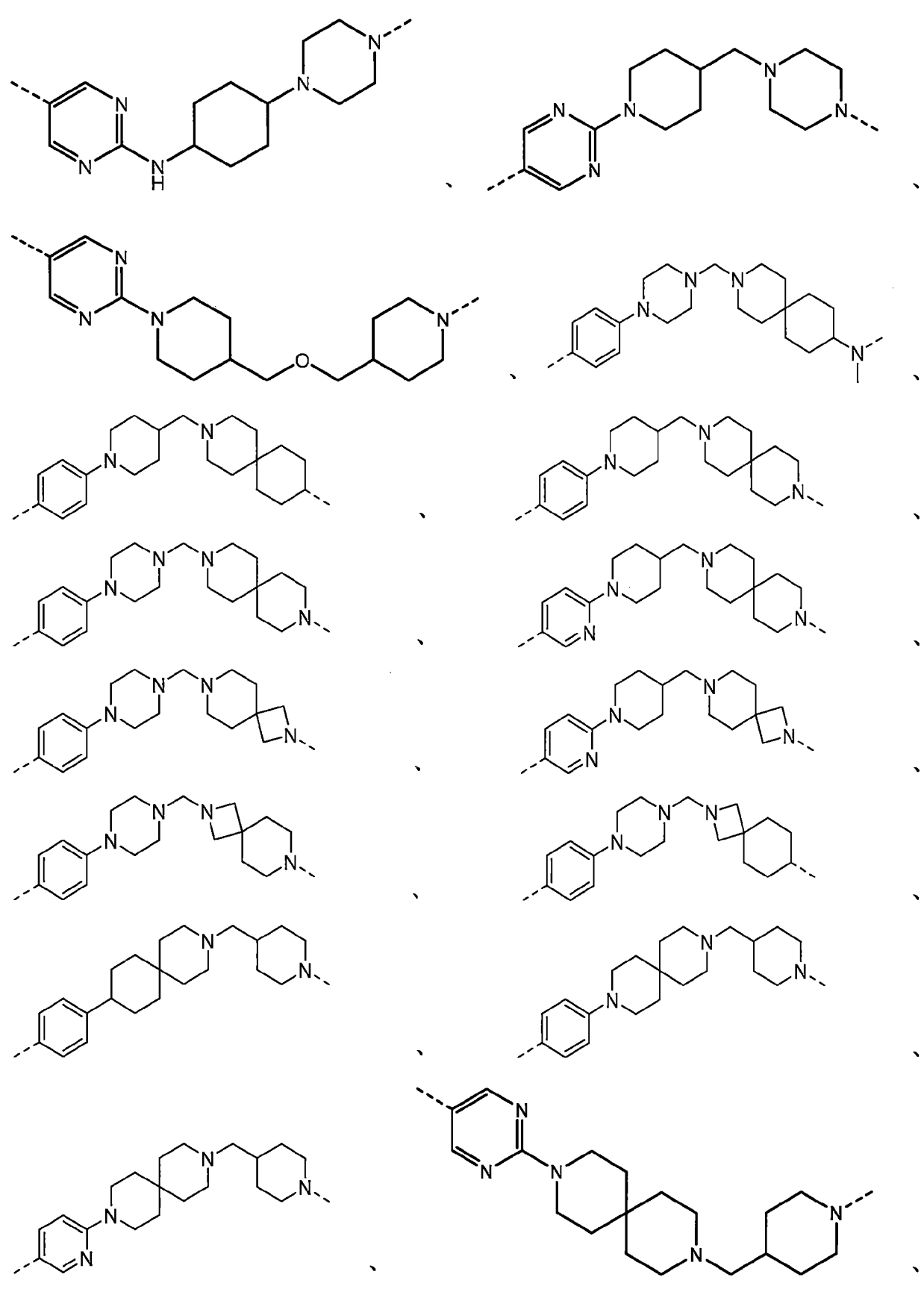


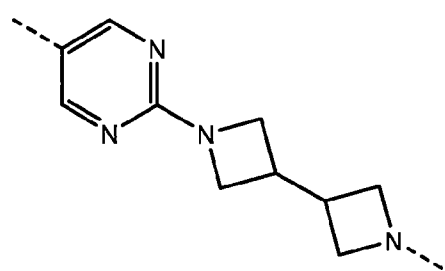
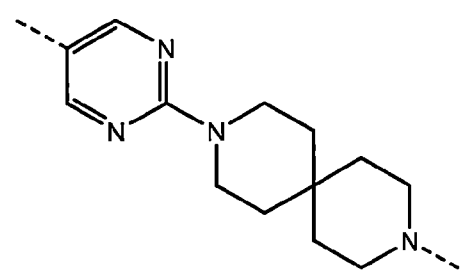
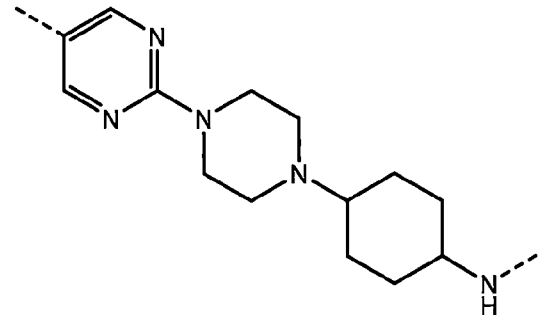
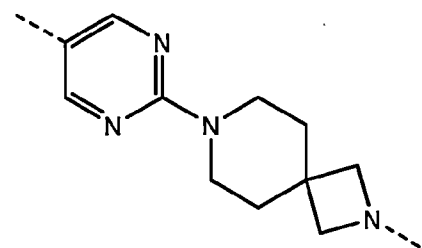
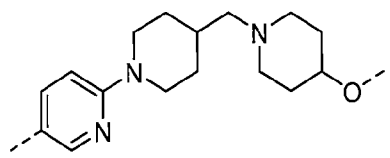
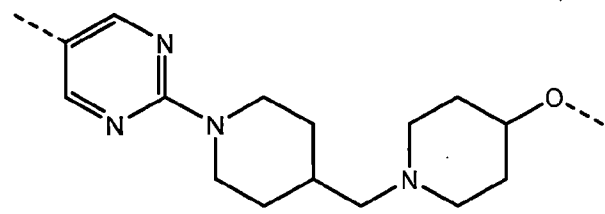
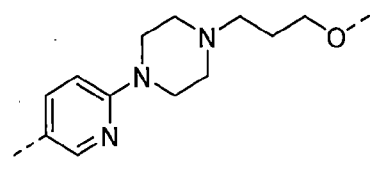
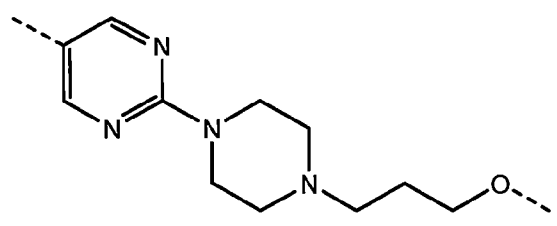
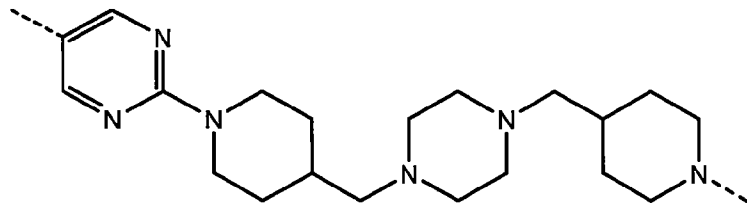
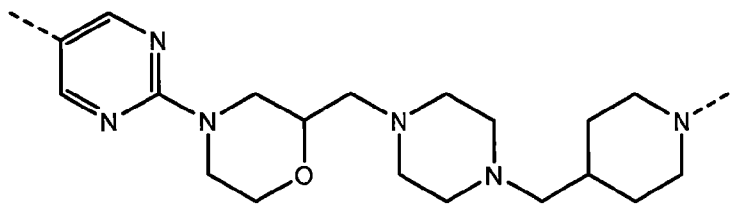


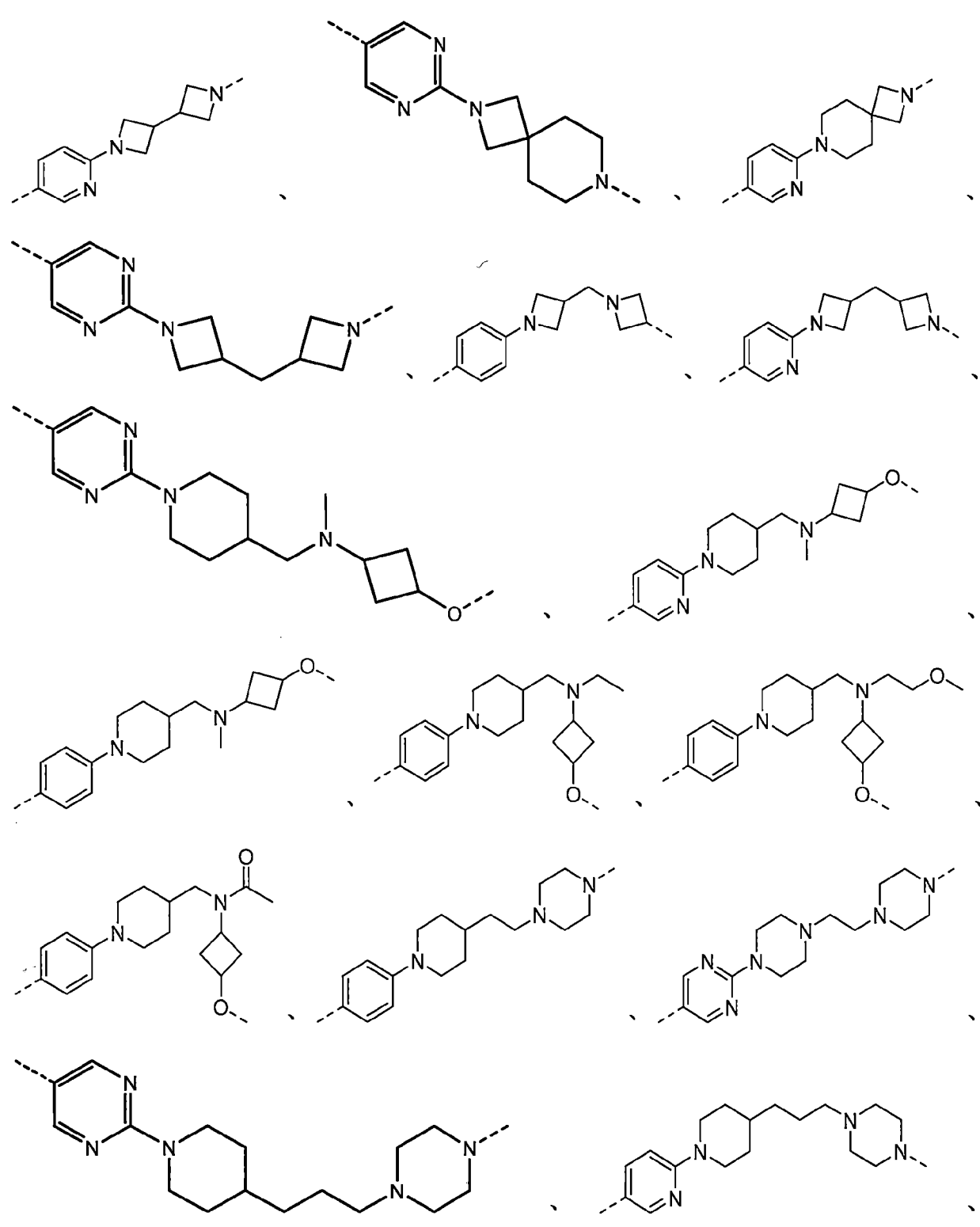


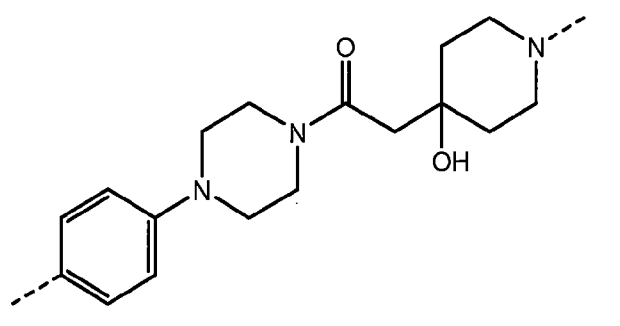
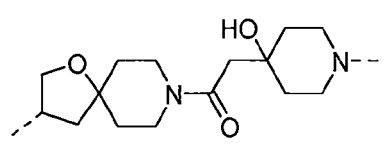
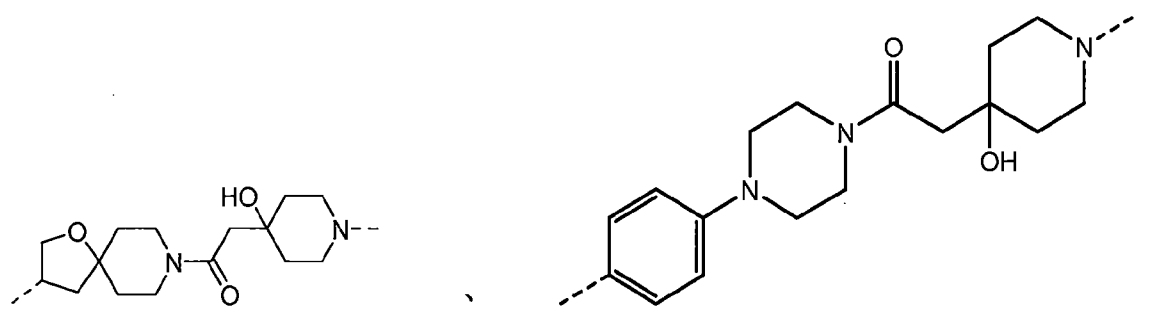
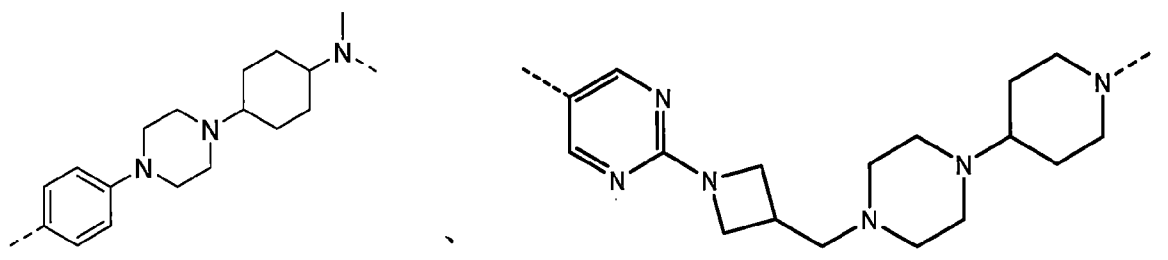
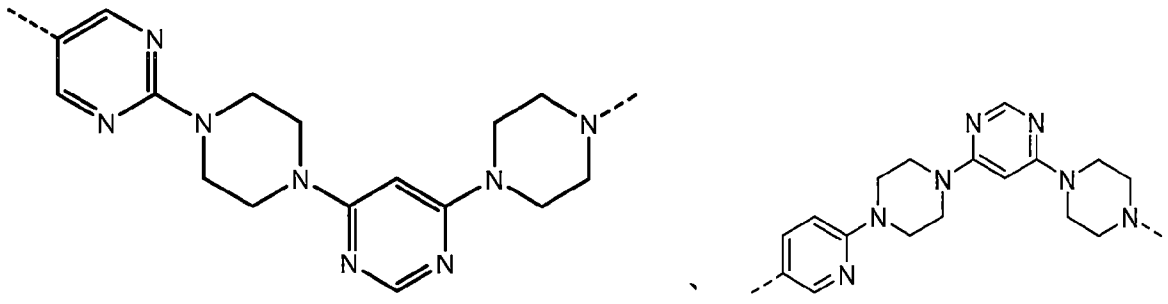


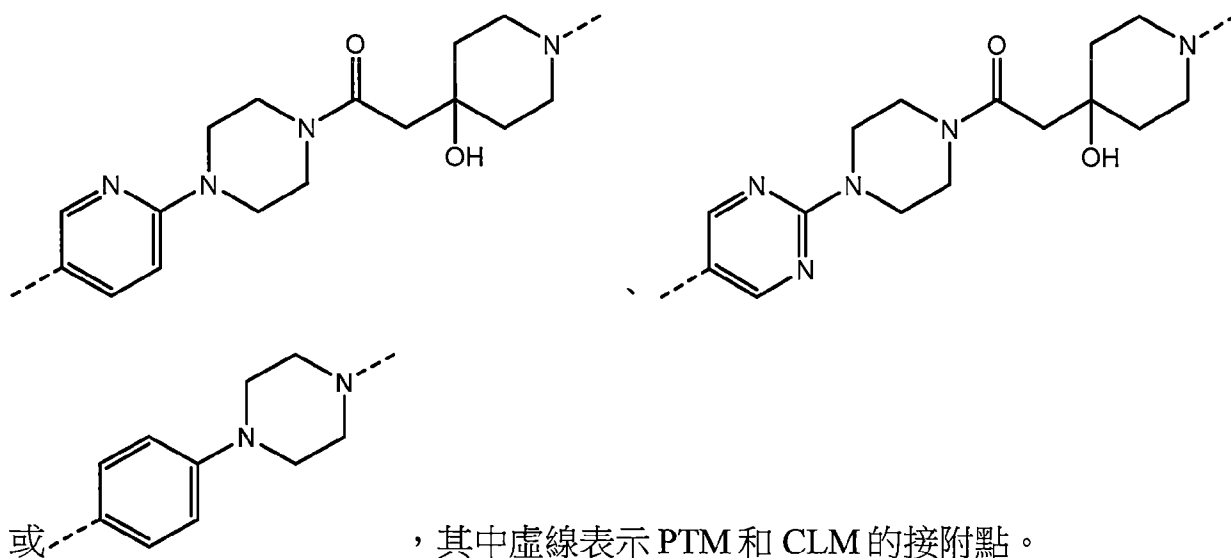




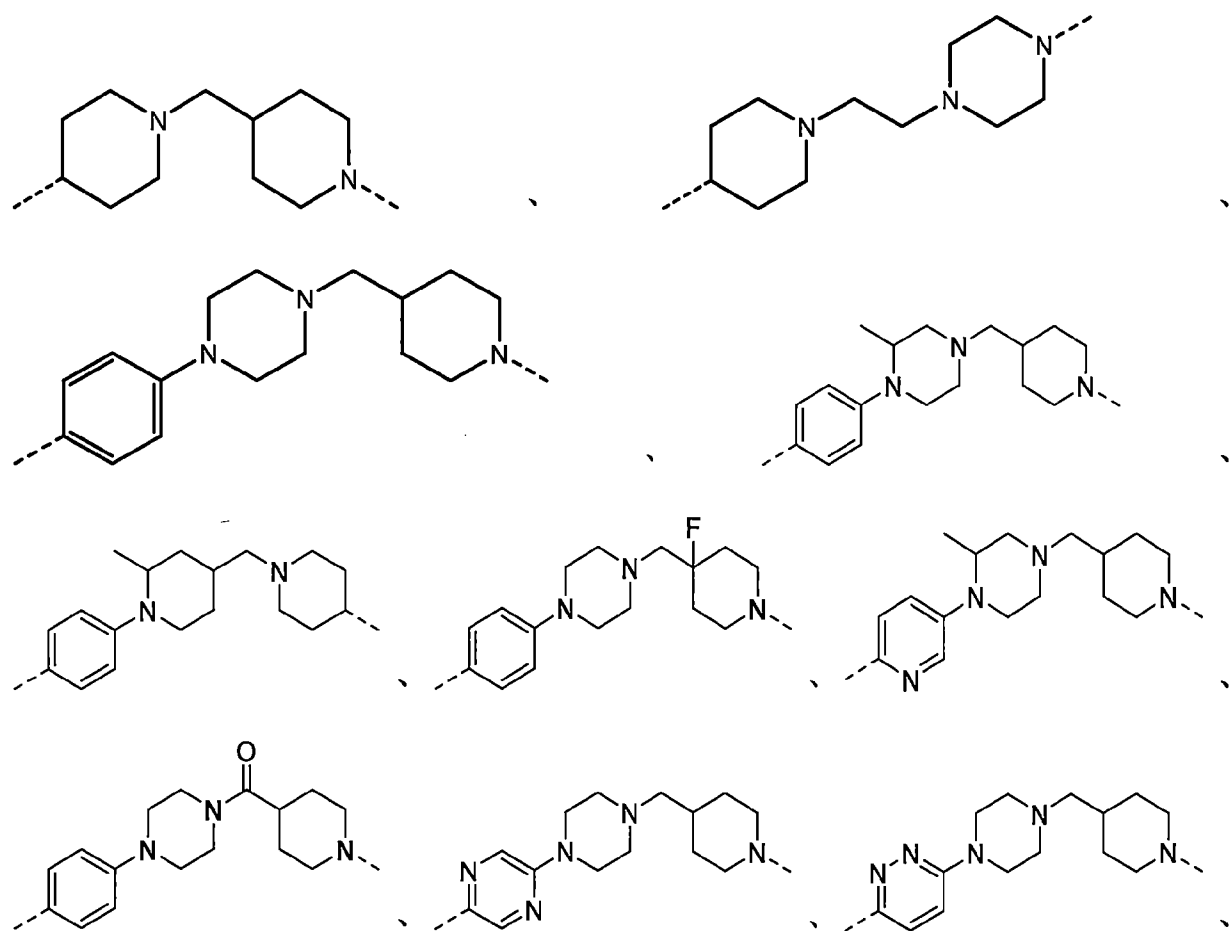


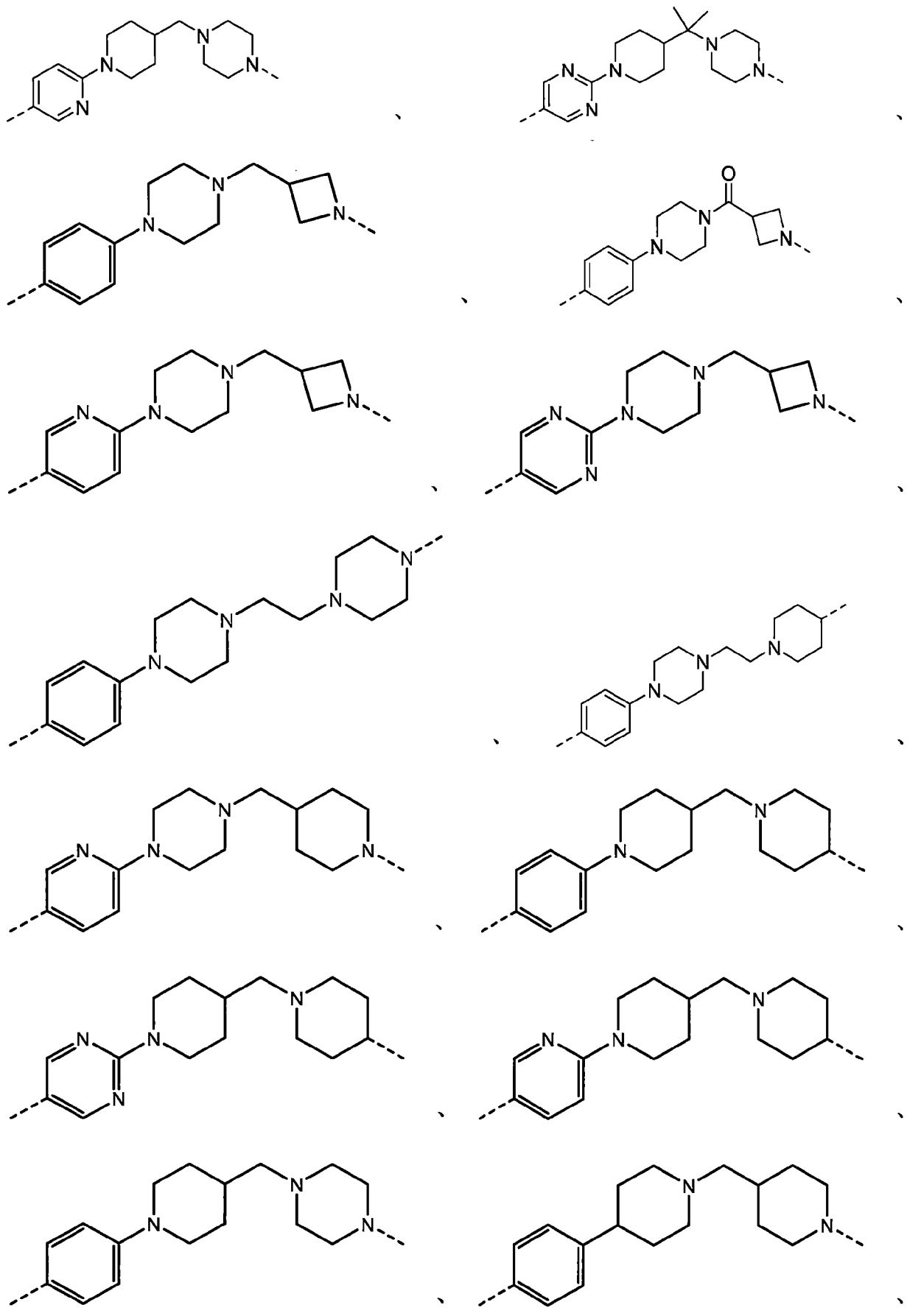


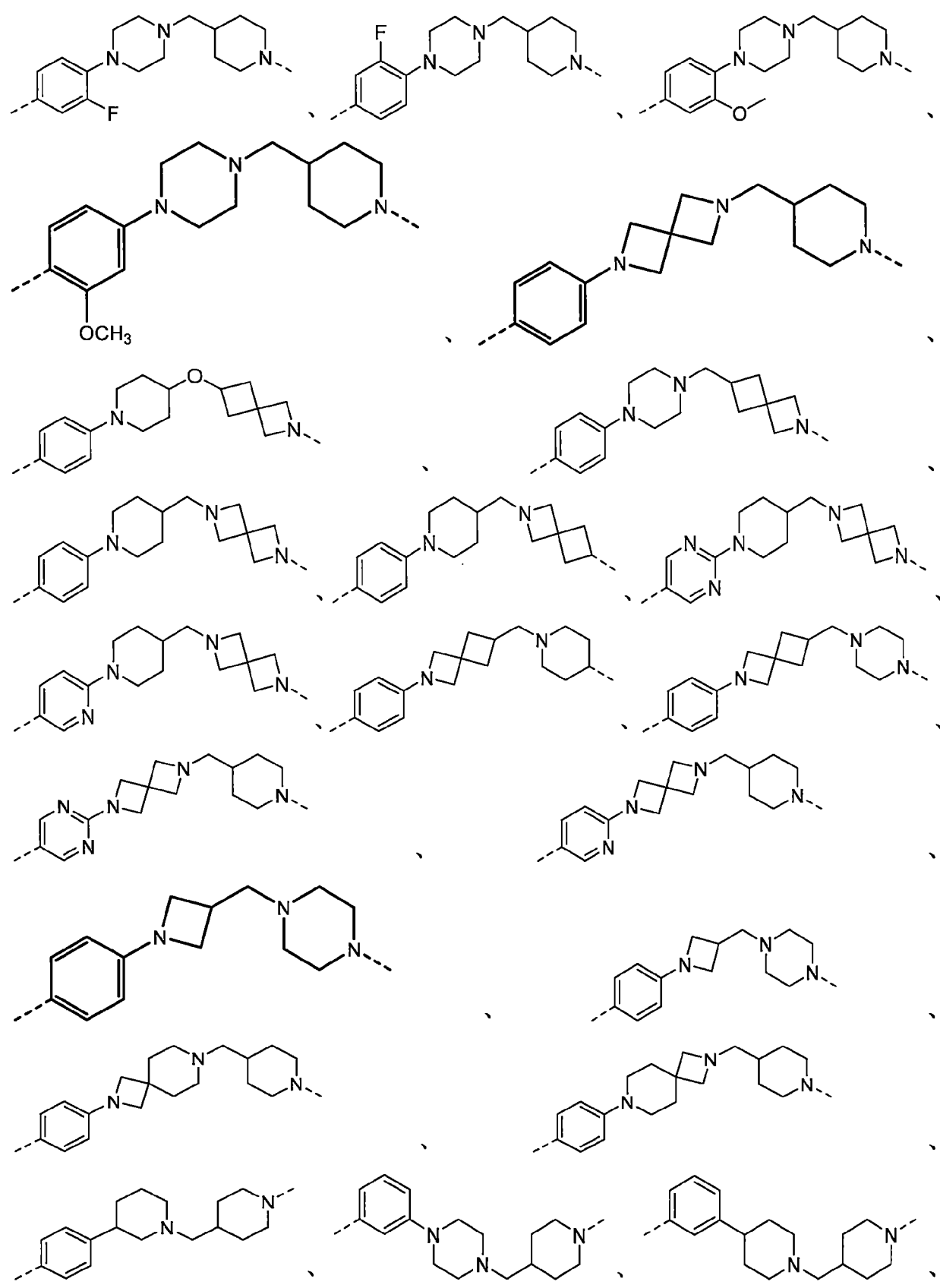


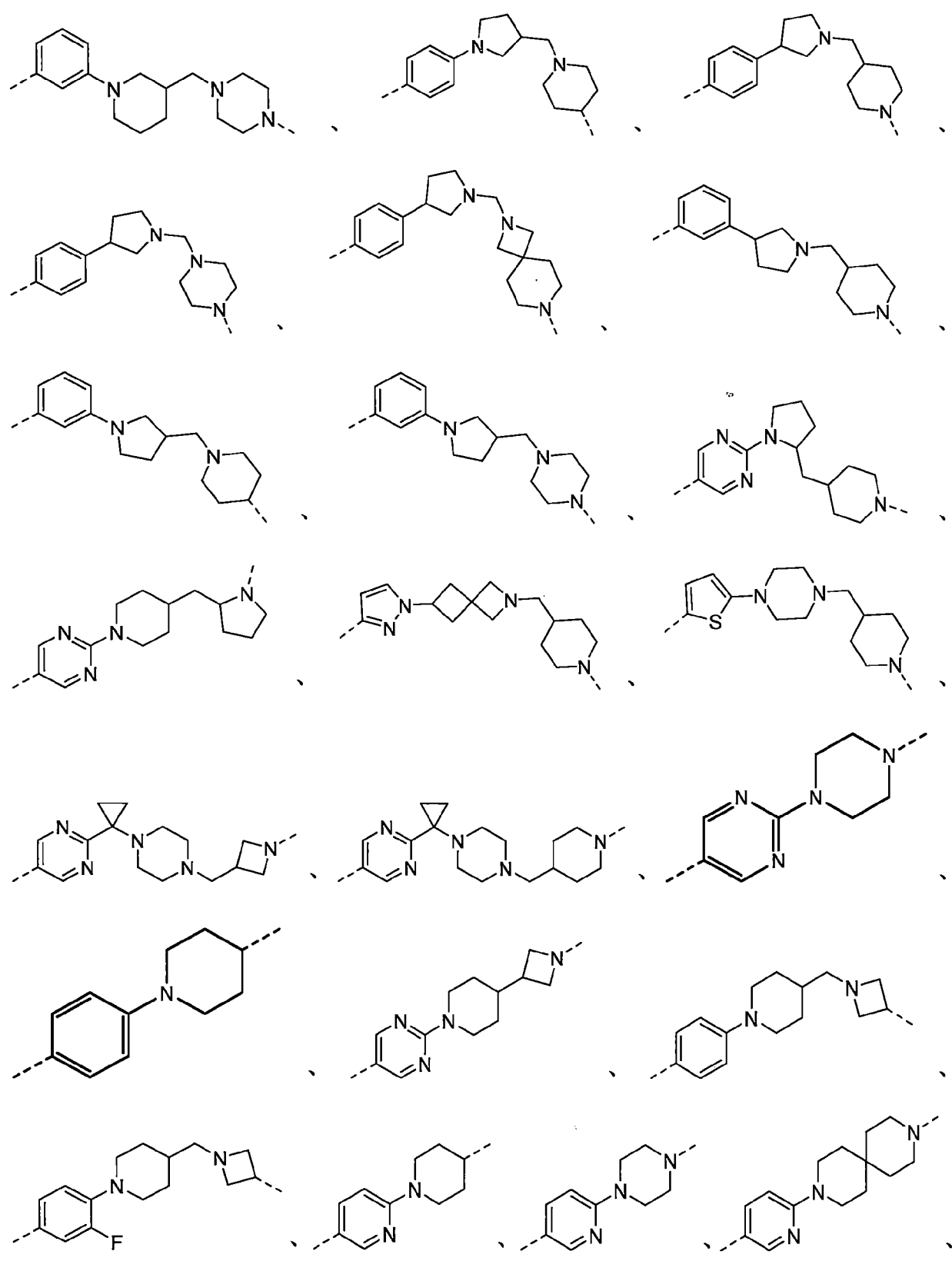


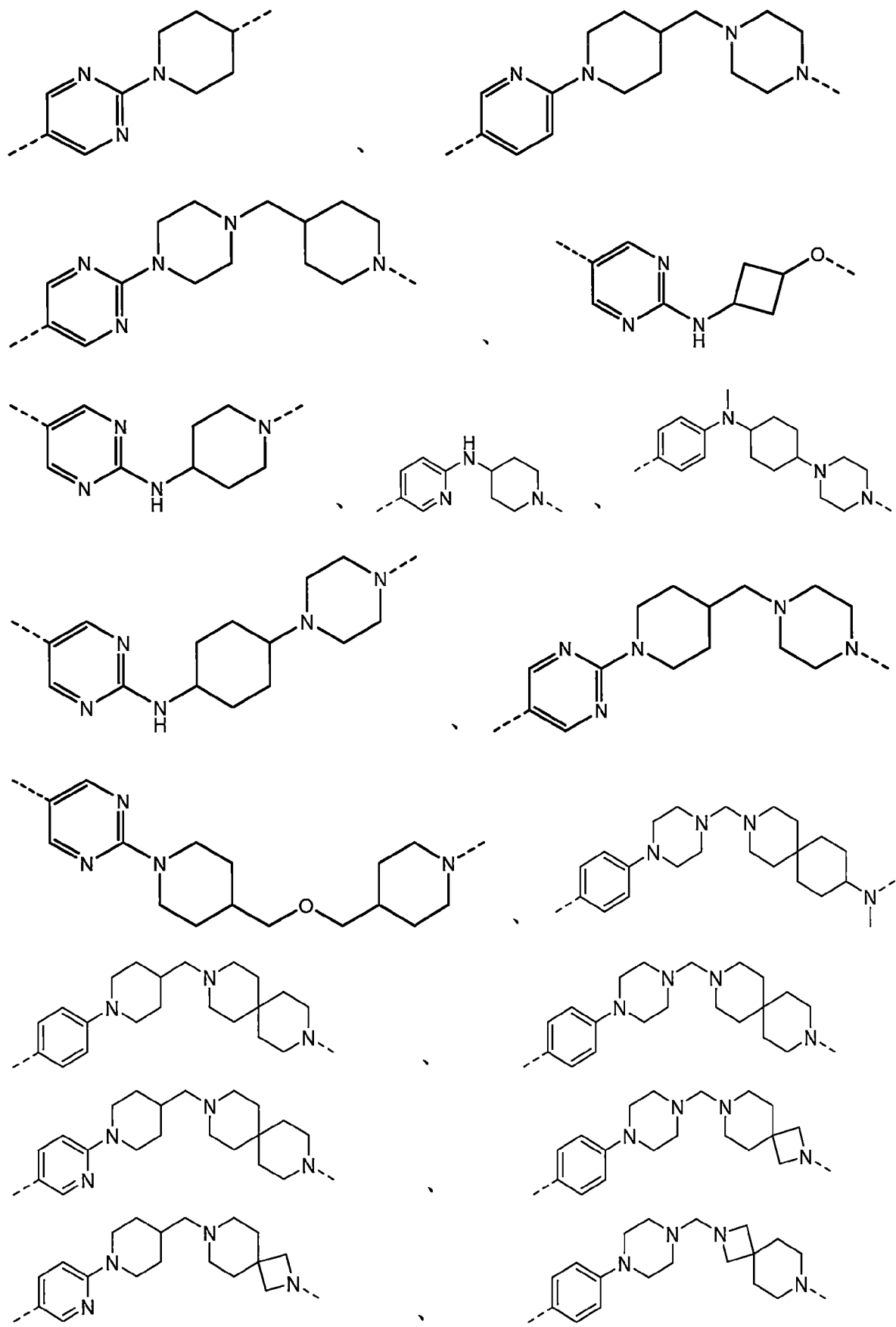
【請求項70】 如請求項 1 至 36 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述化學連接部分(L)係由下述結構所示：

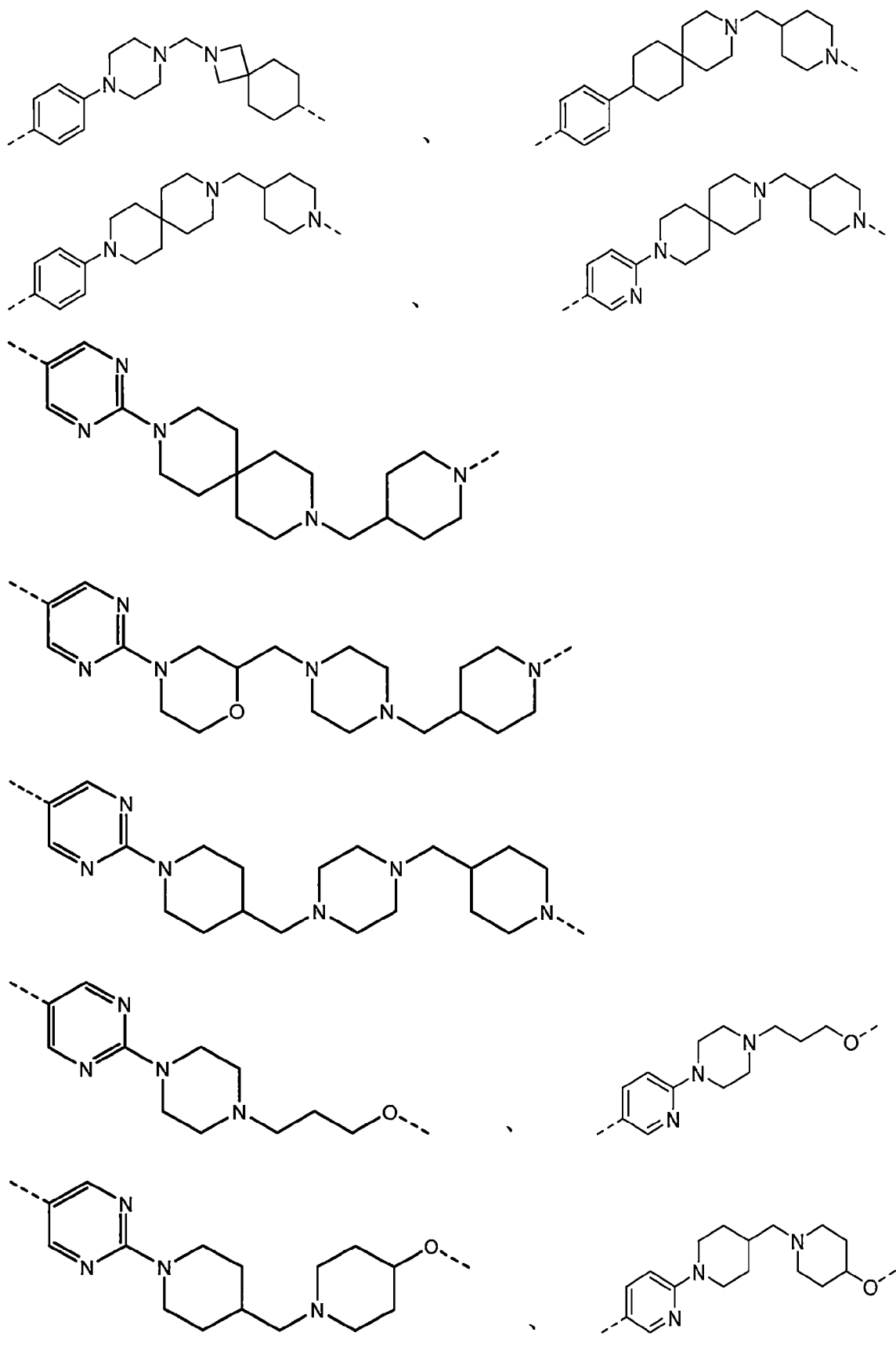


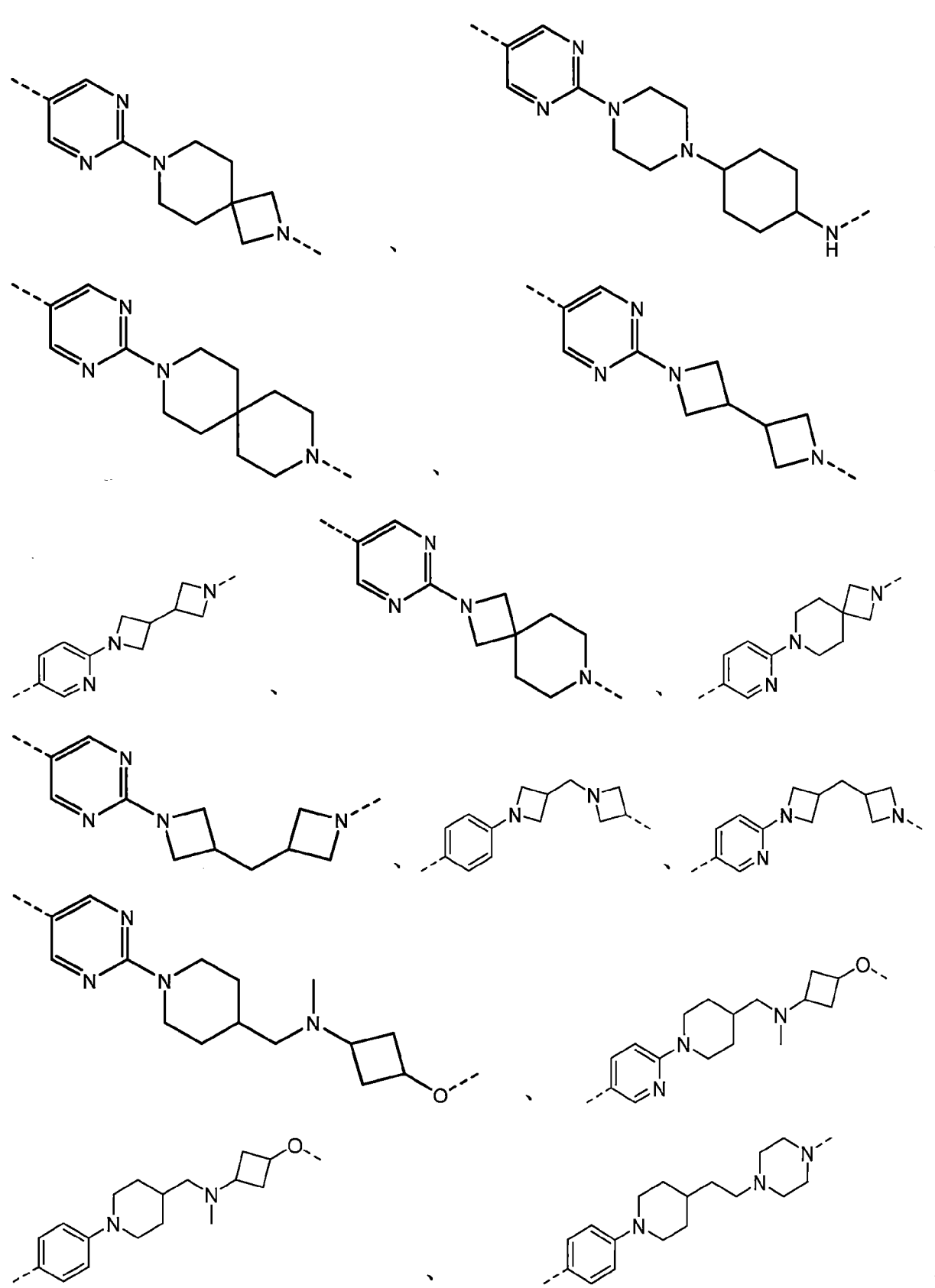


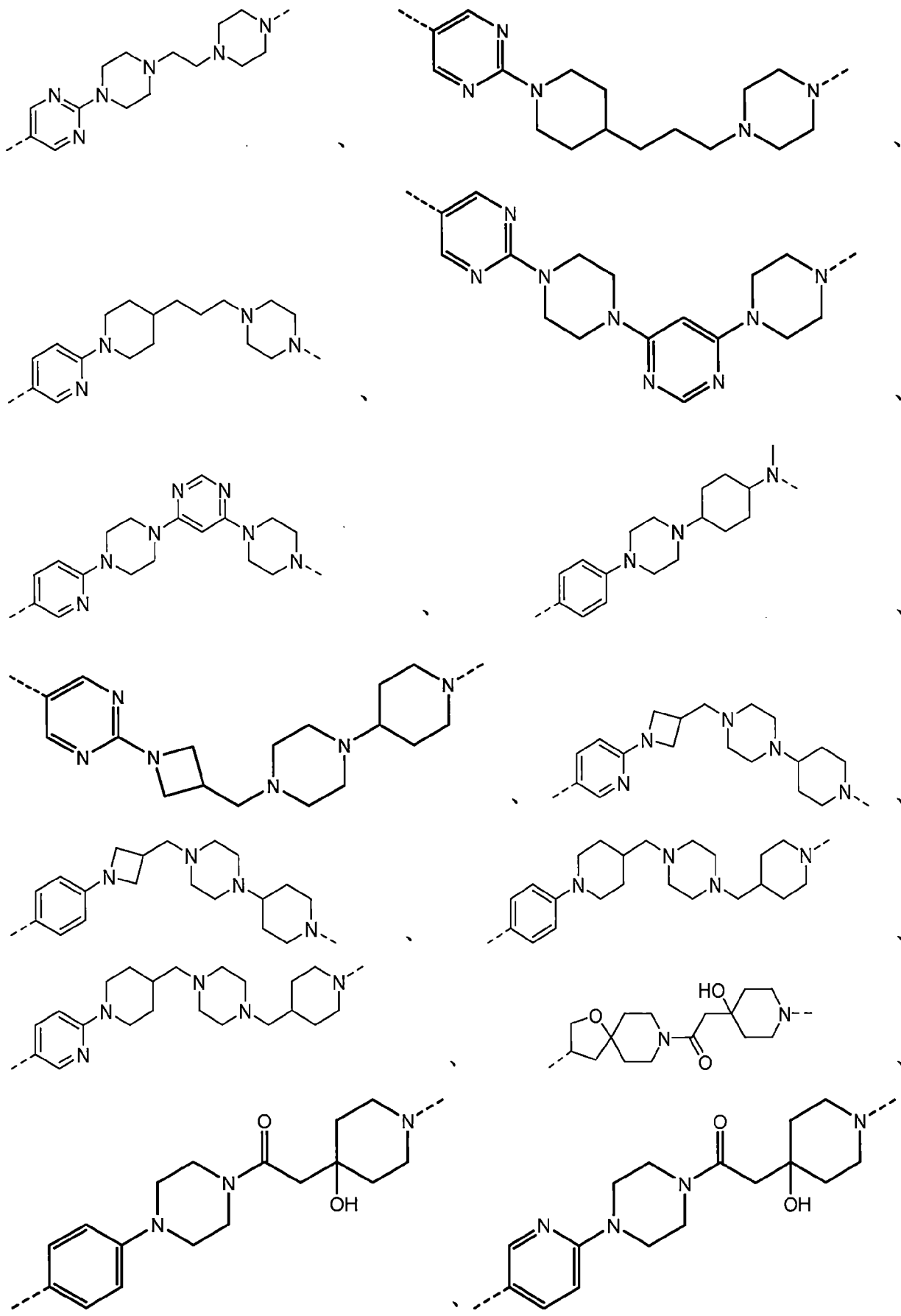


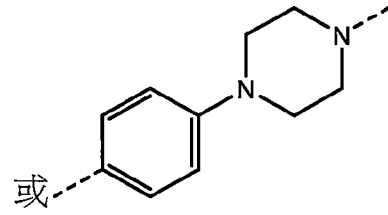
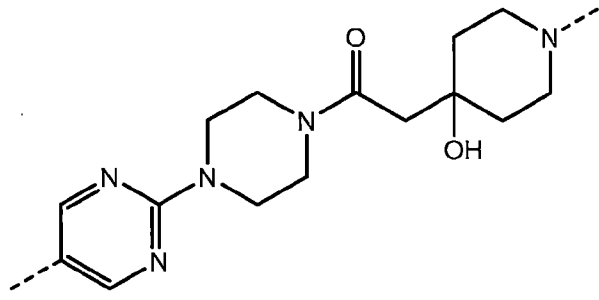








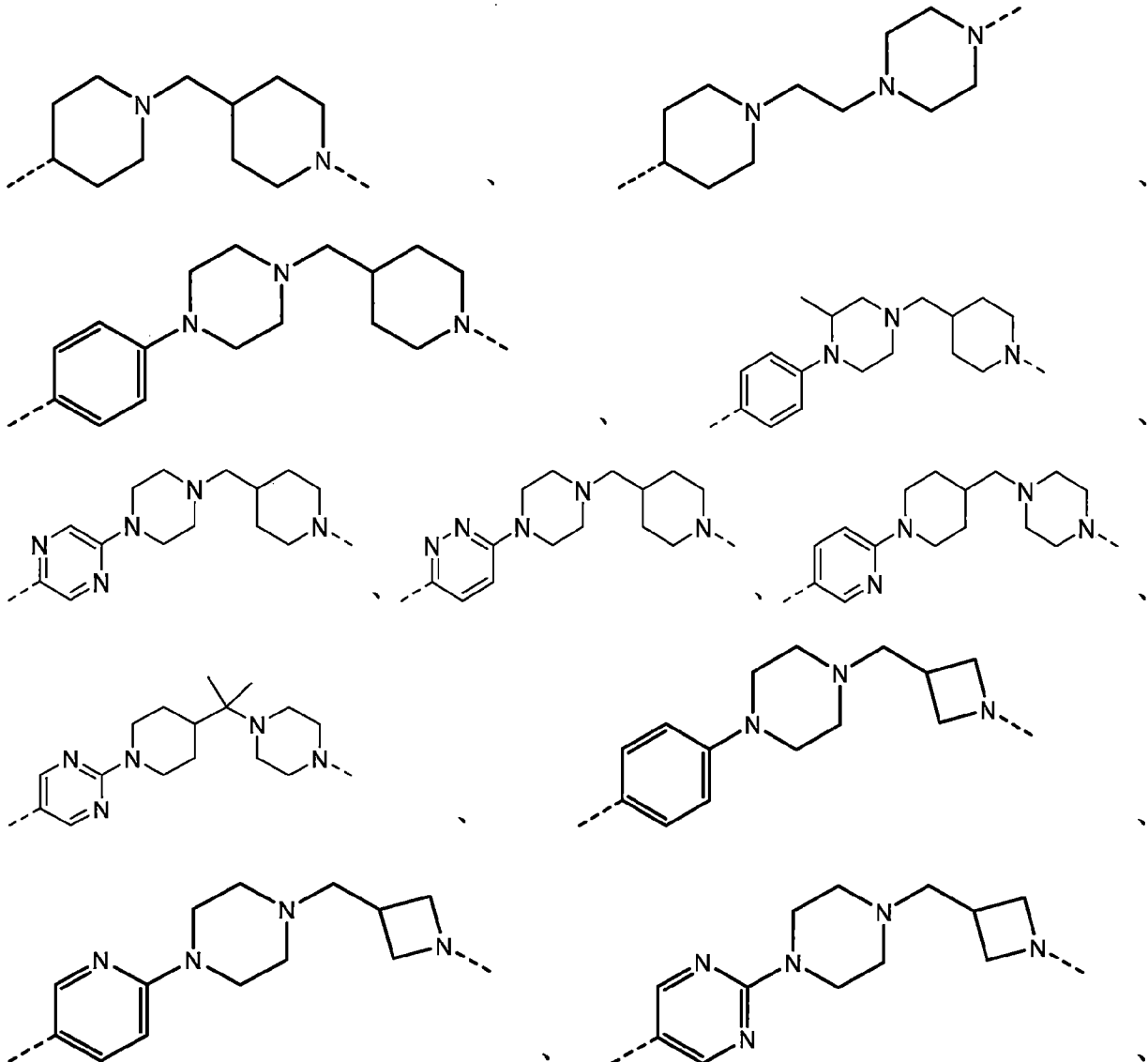


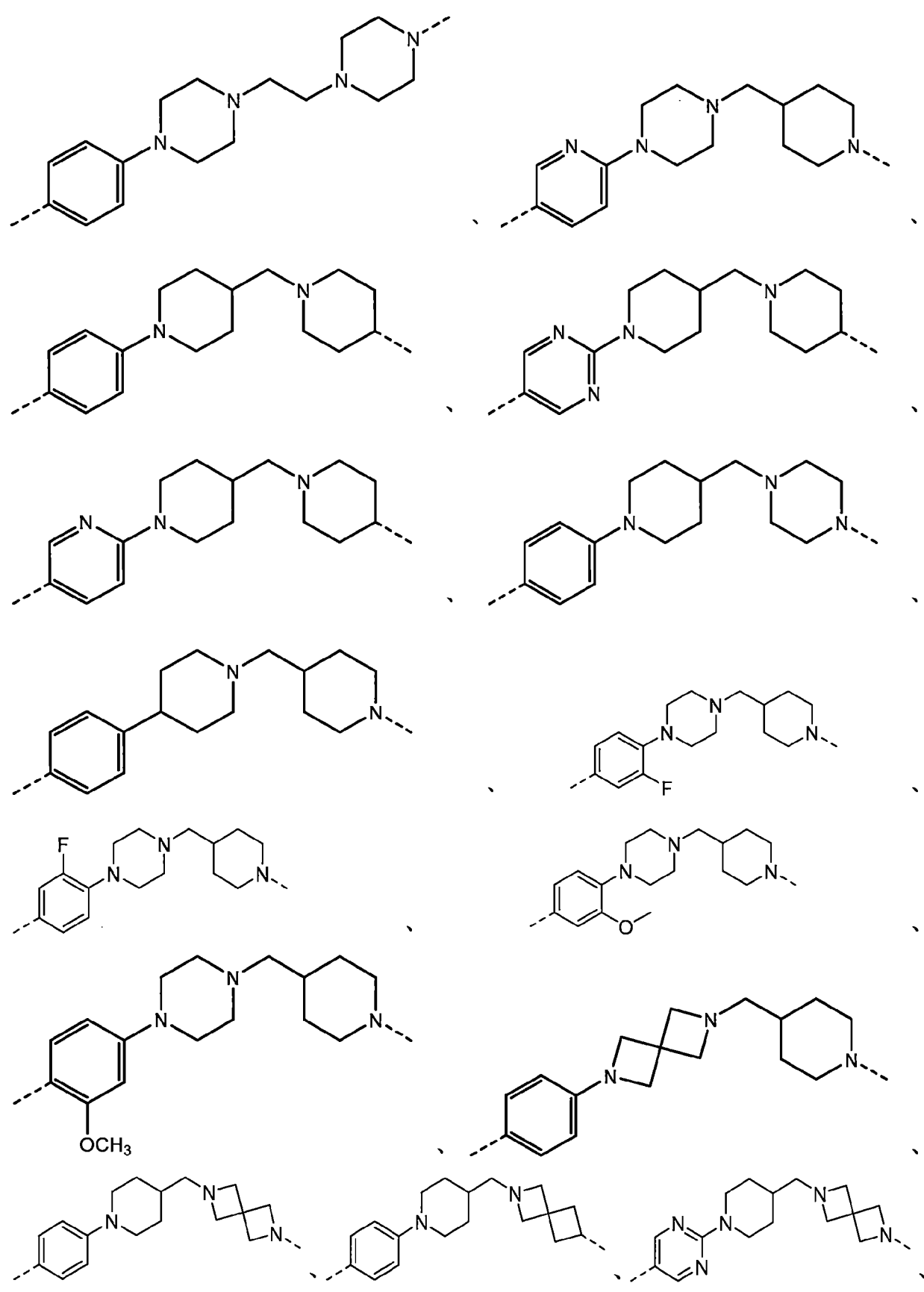


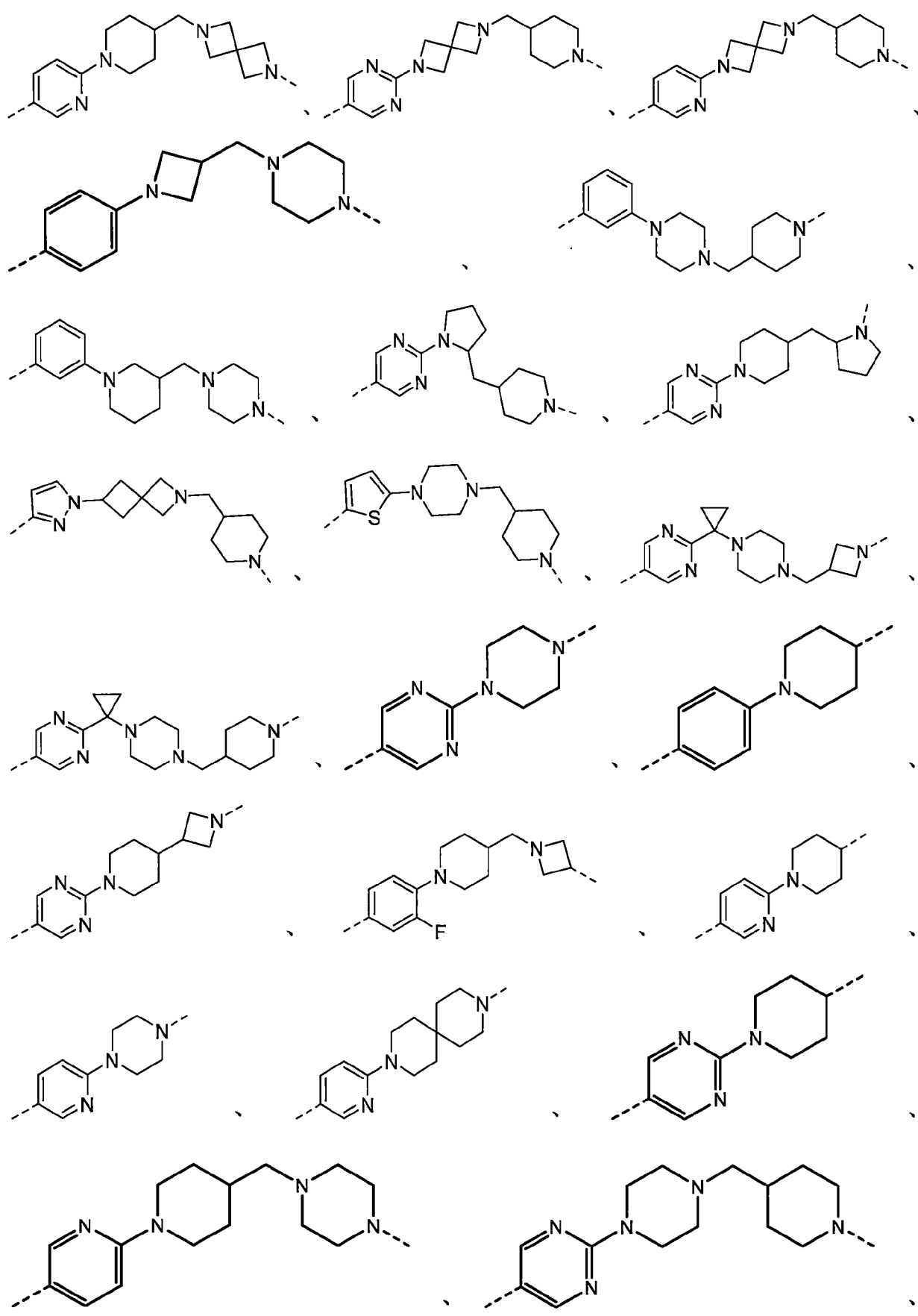
，其中虛線表示

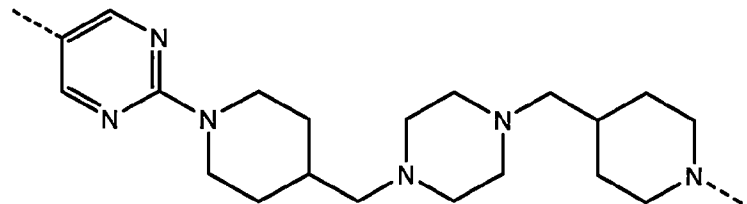
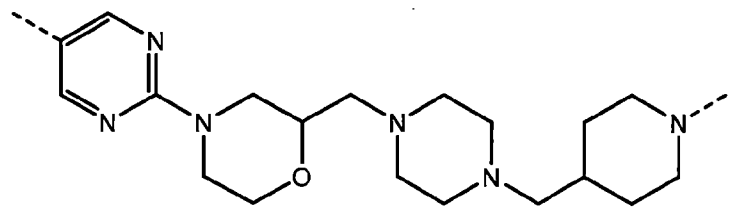
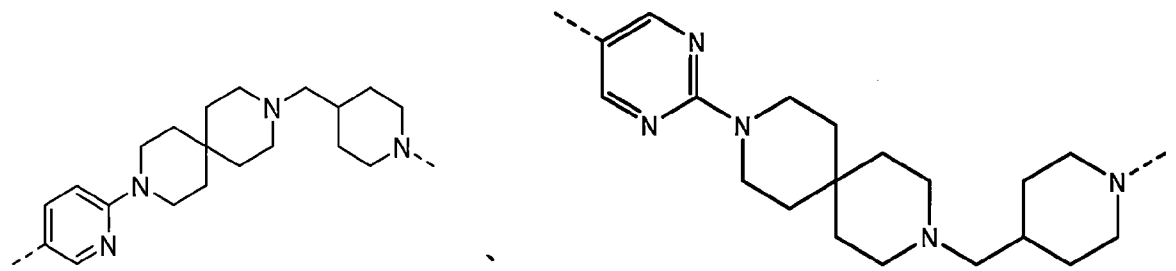
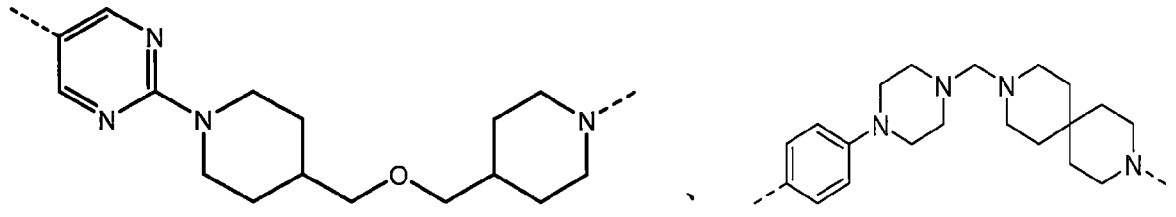
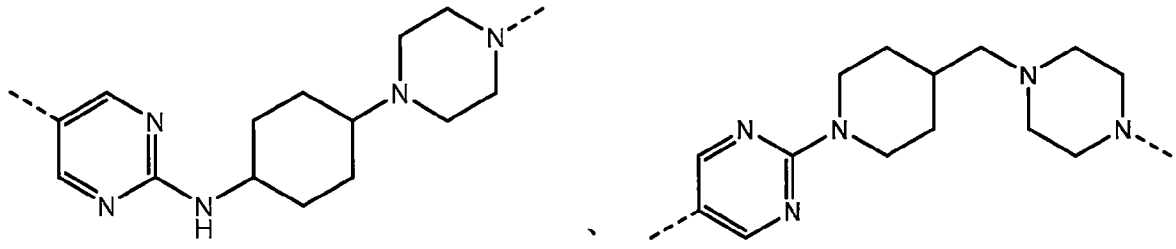
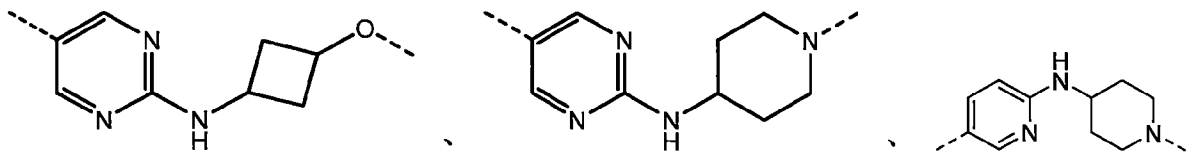
PTM 和 CLM 的接附點。

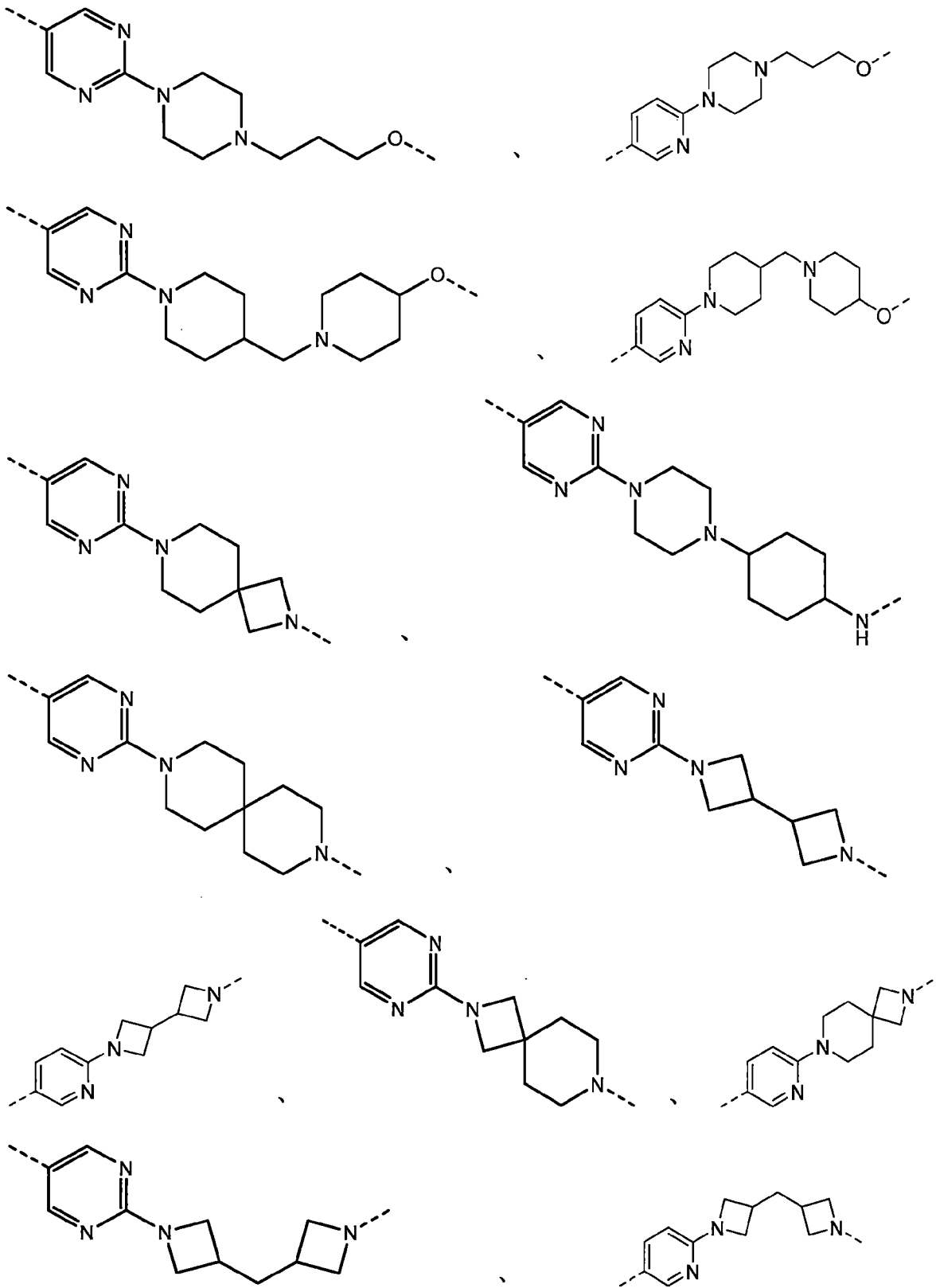
【請求項71】 如請求項 1 至 36 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述化學連接部分(L)係由下述結構所示：

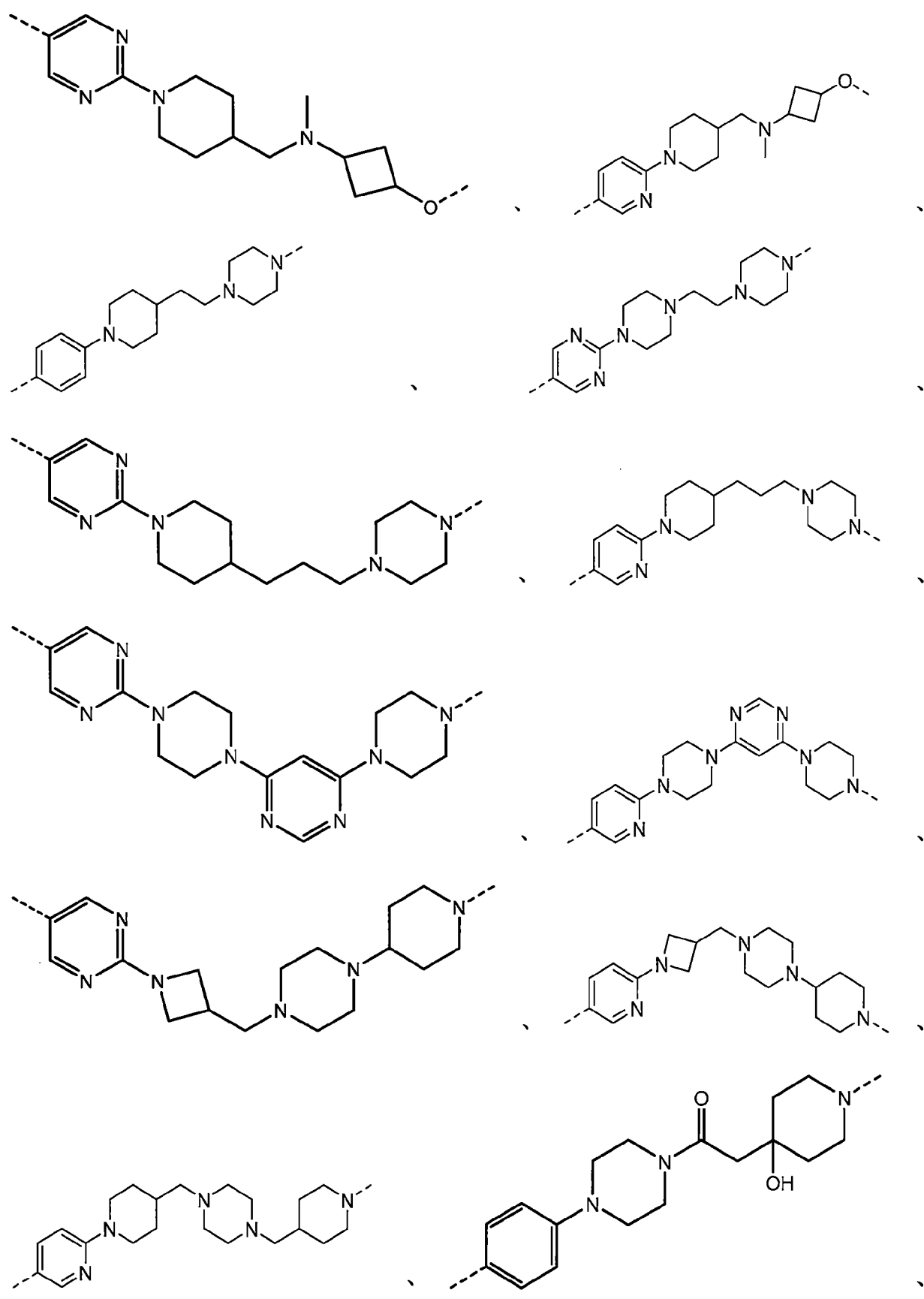


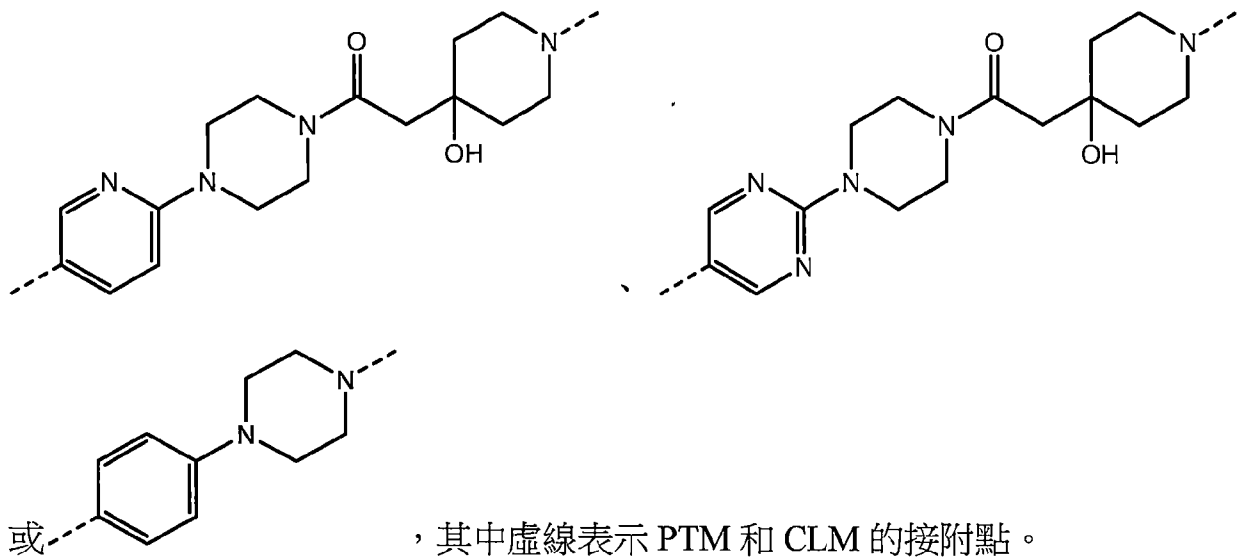




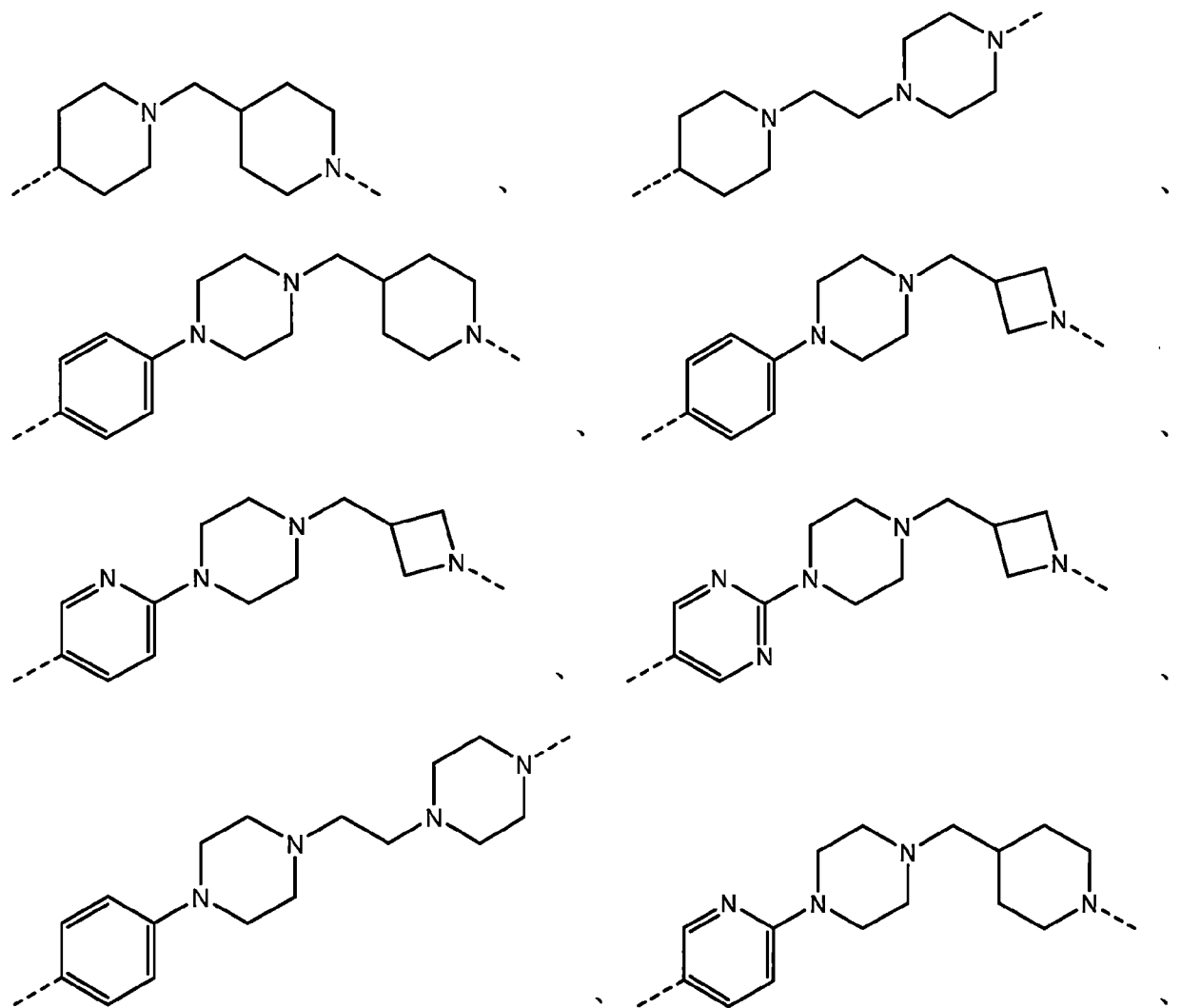


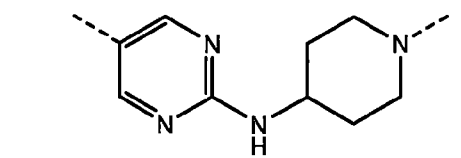
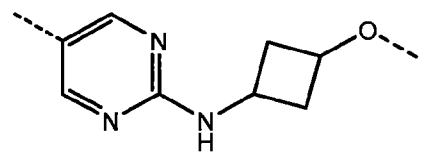
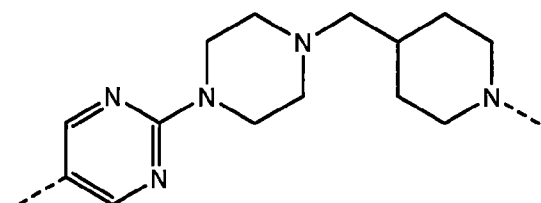
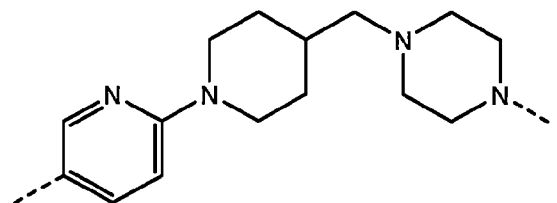
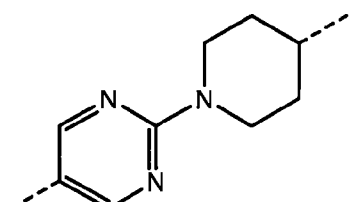
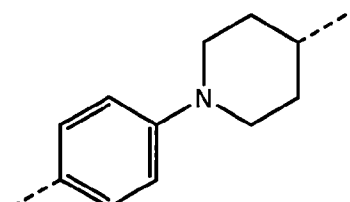
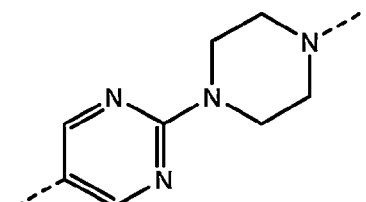
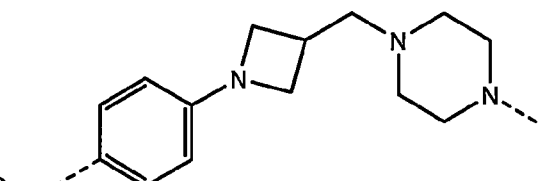
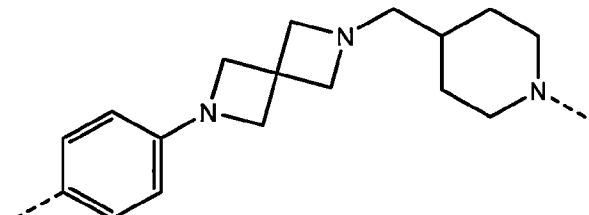
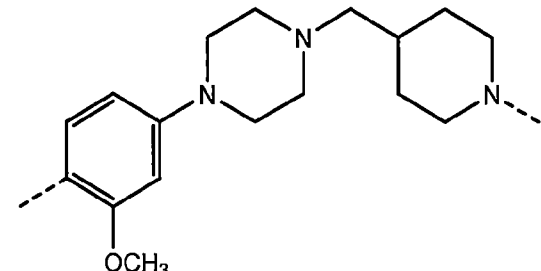
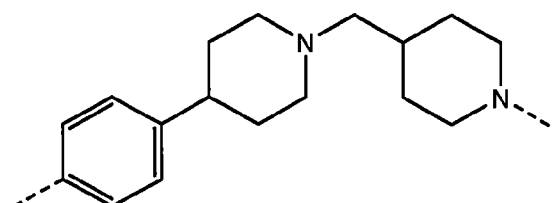
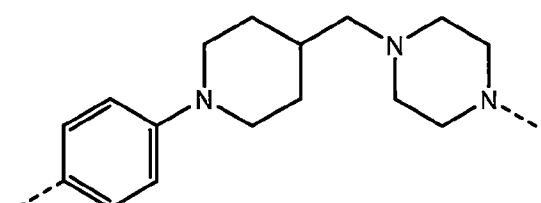
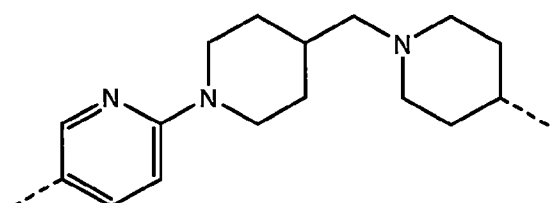
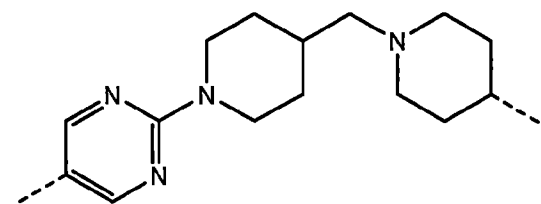
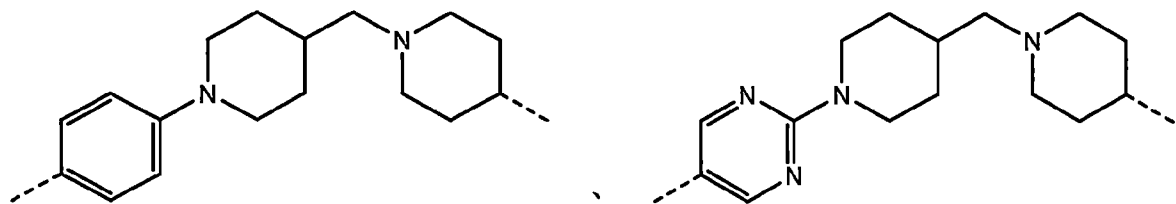


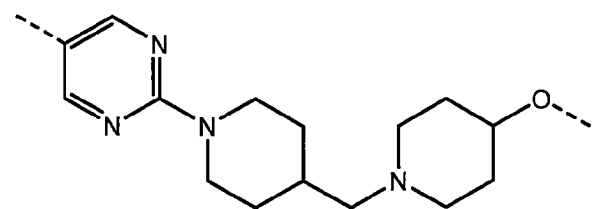
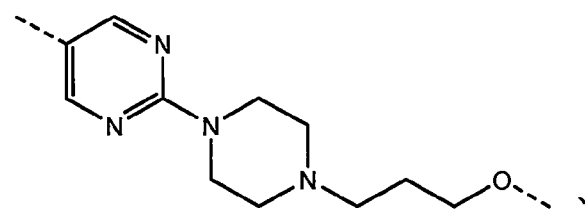
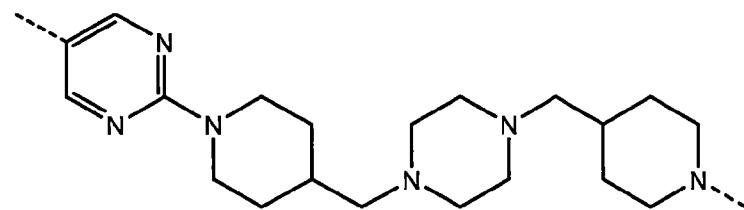
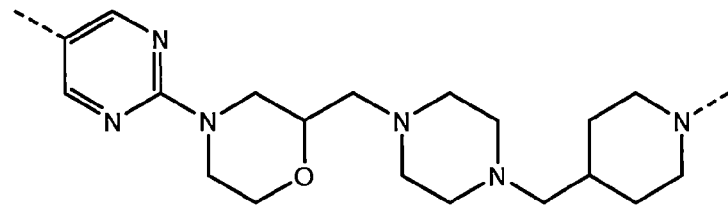
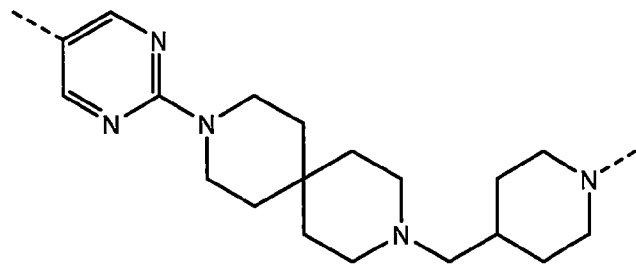
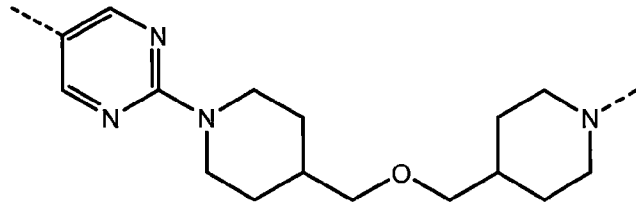
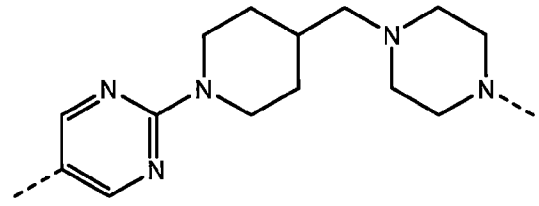
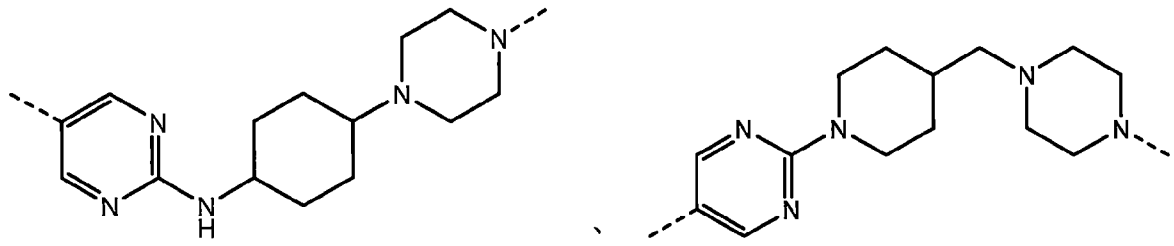


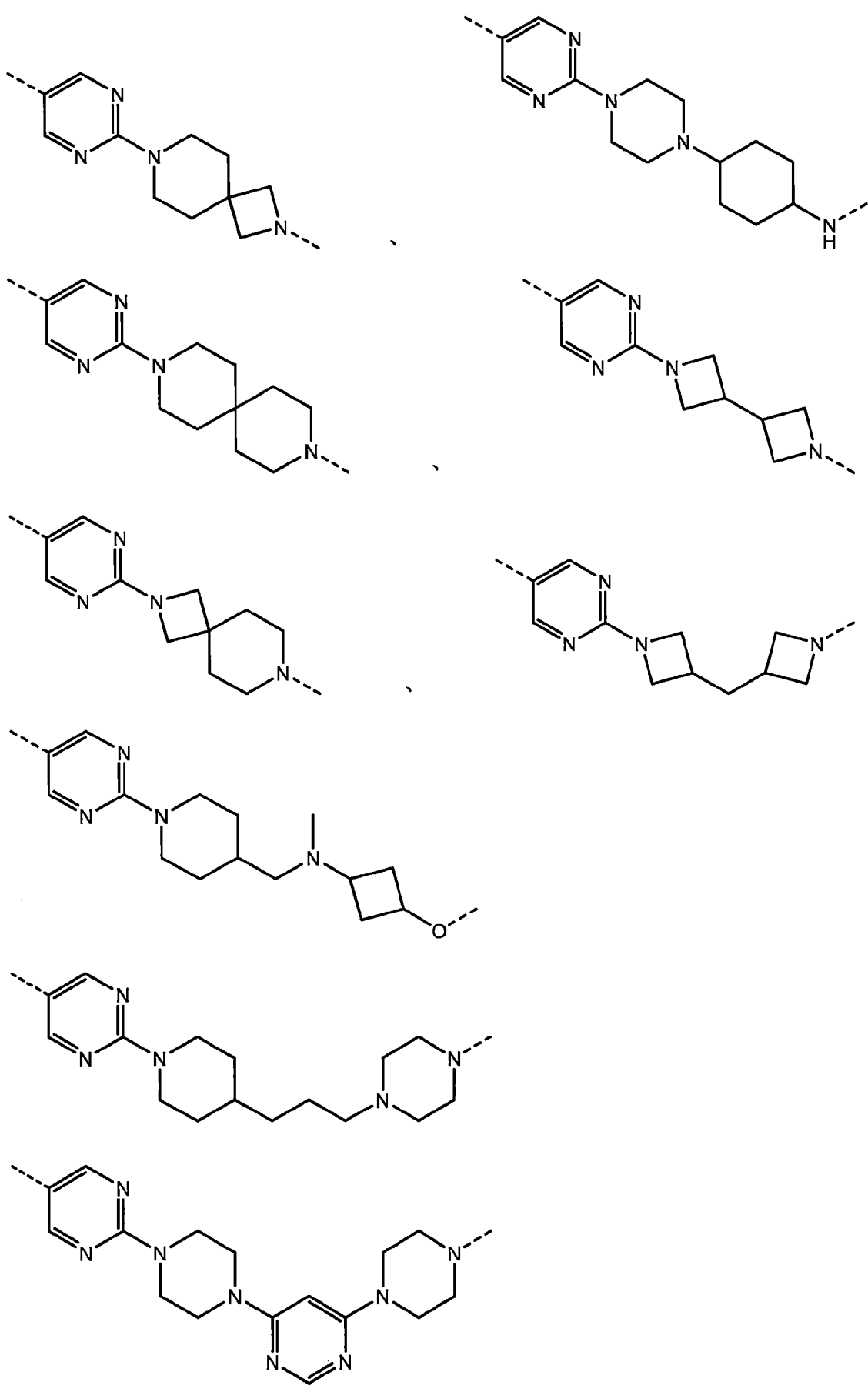


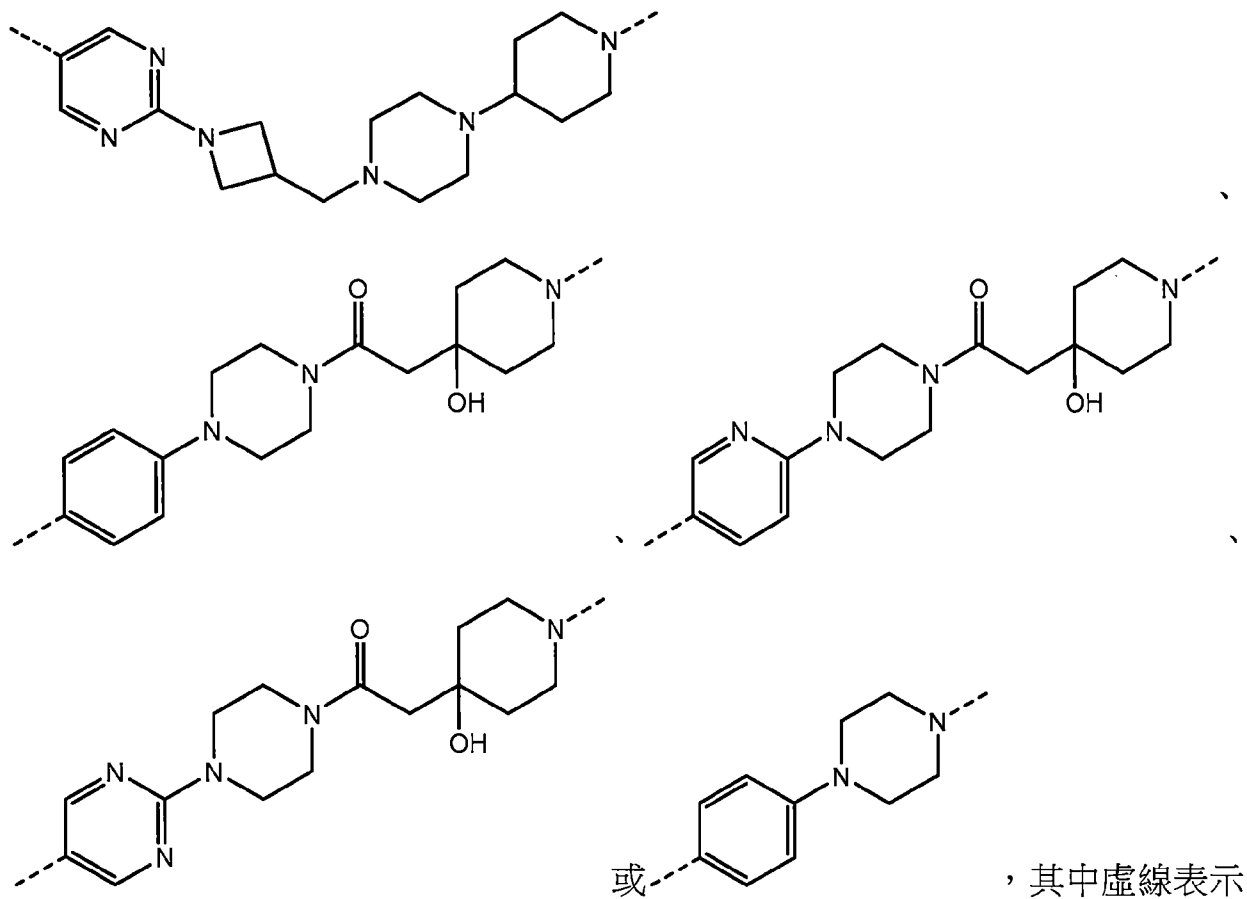
【請求項72】 如請求項 1 至 36 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述化學連接部分(L)係由下述結構所示：





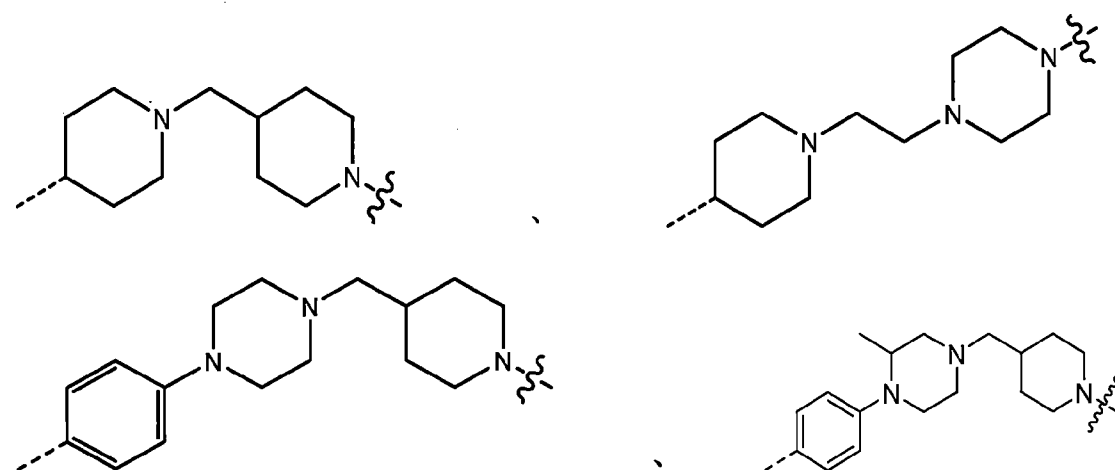


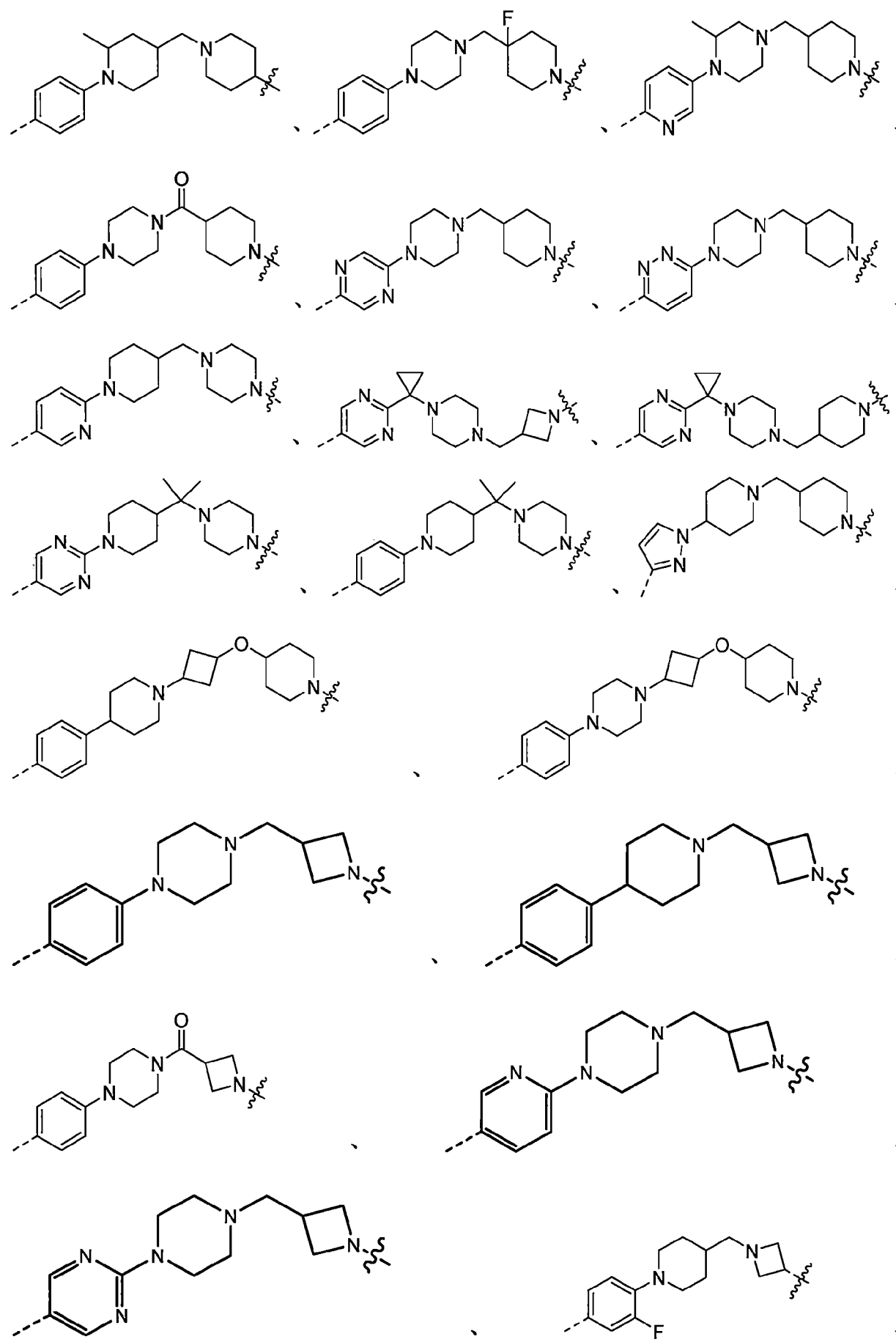


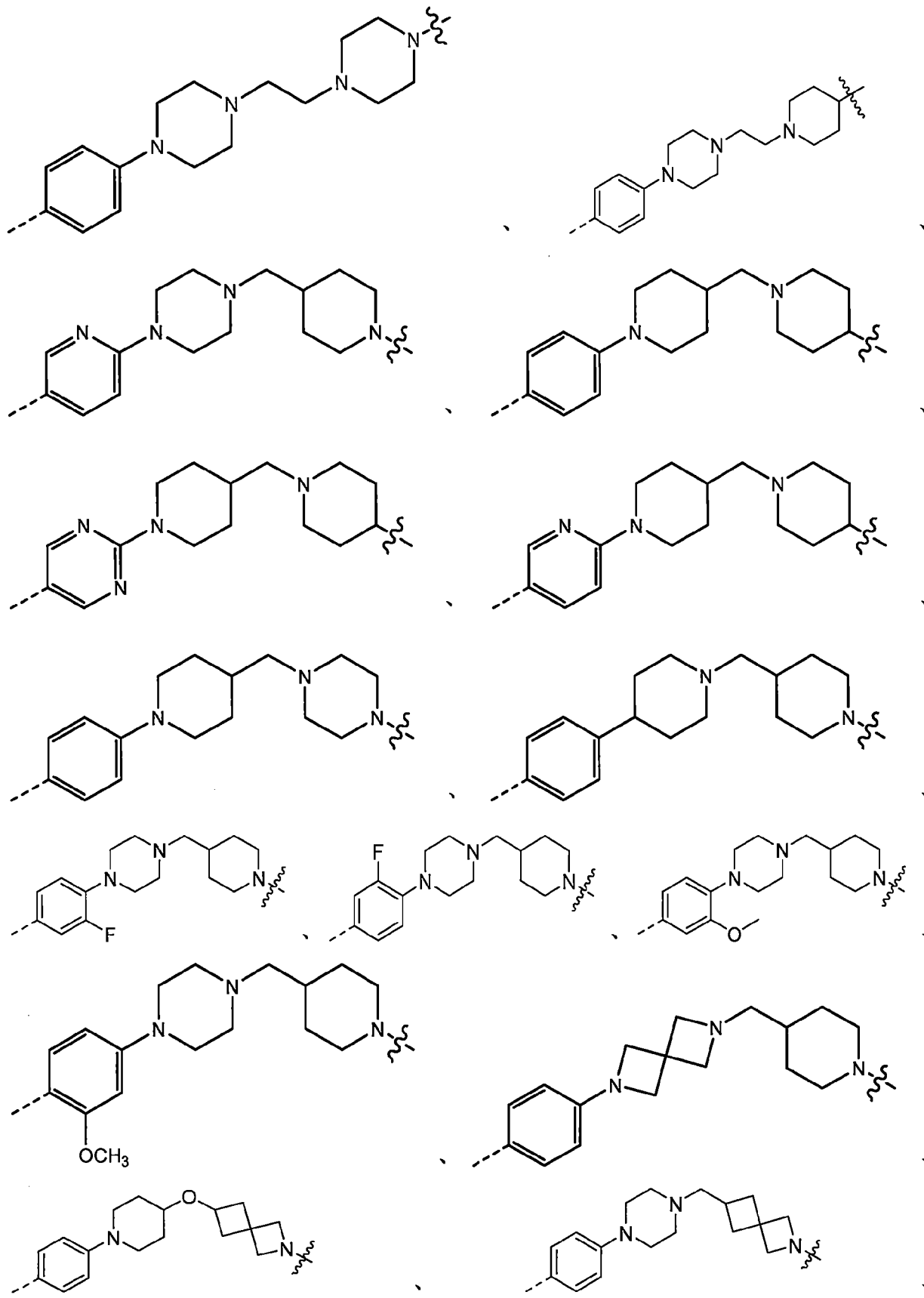


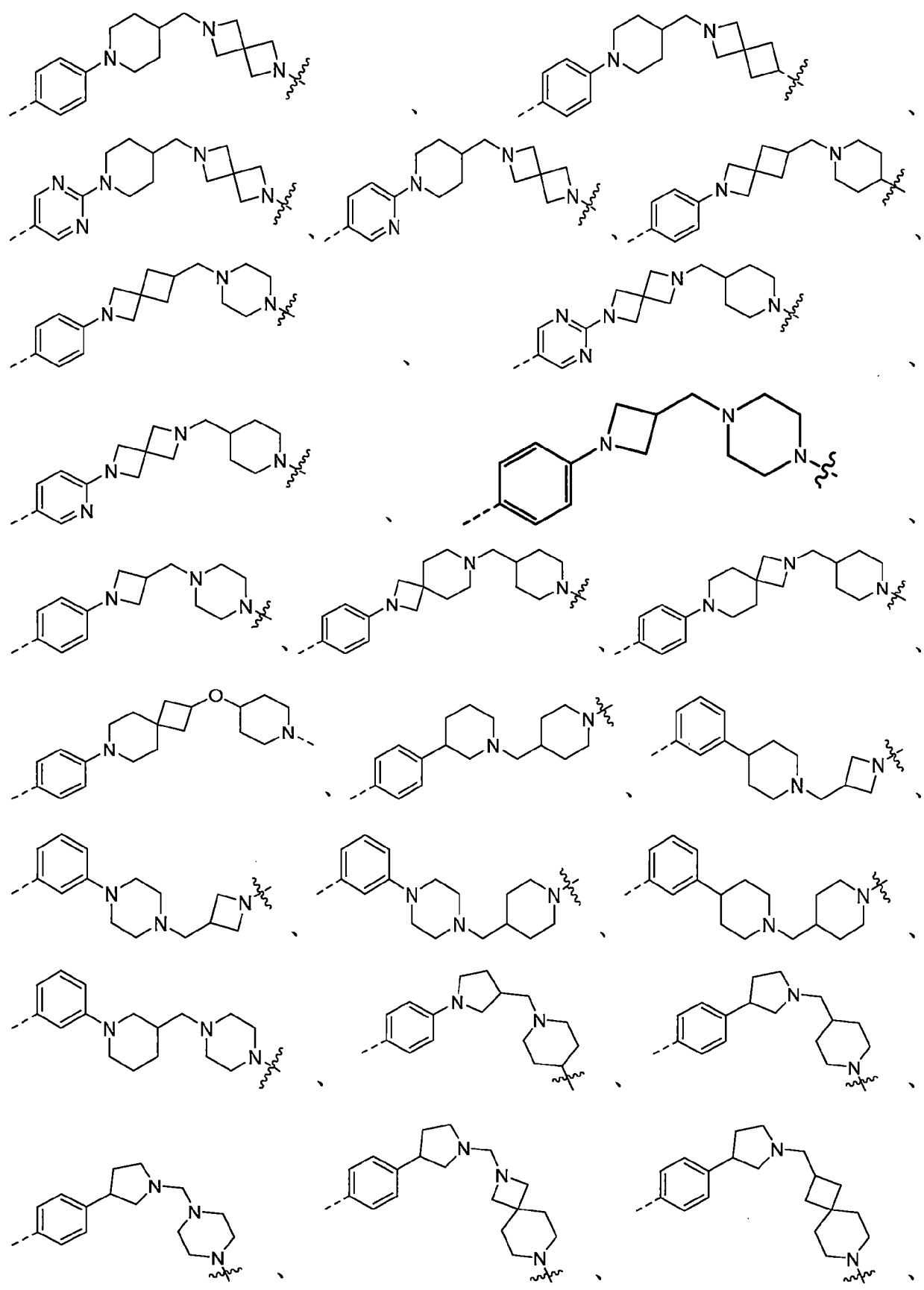
PTM 和 CLM 的接附點。

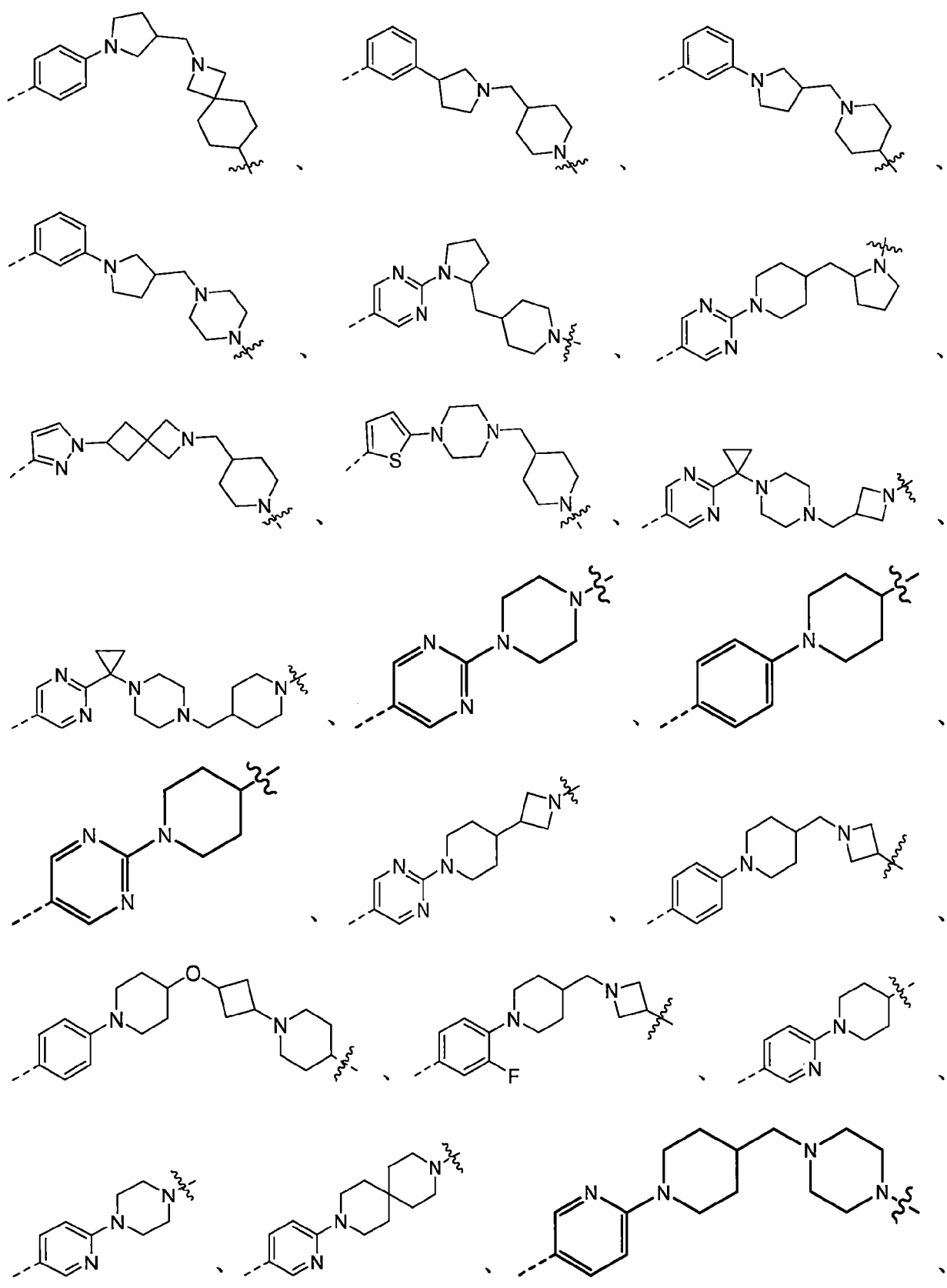
【請求項73】 如請求項 1 至 36 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述化學連接部分(L)係由下述結構所示：

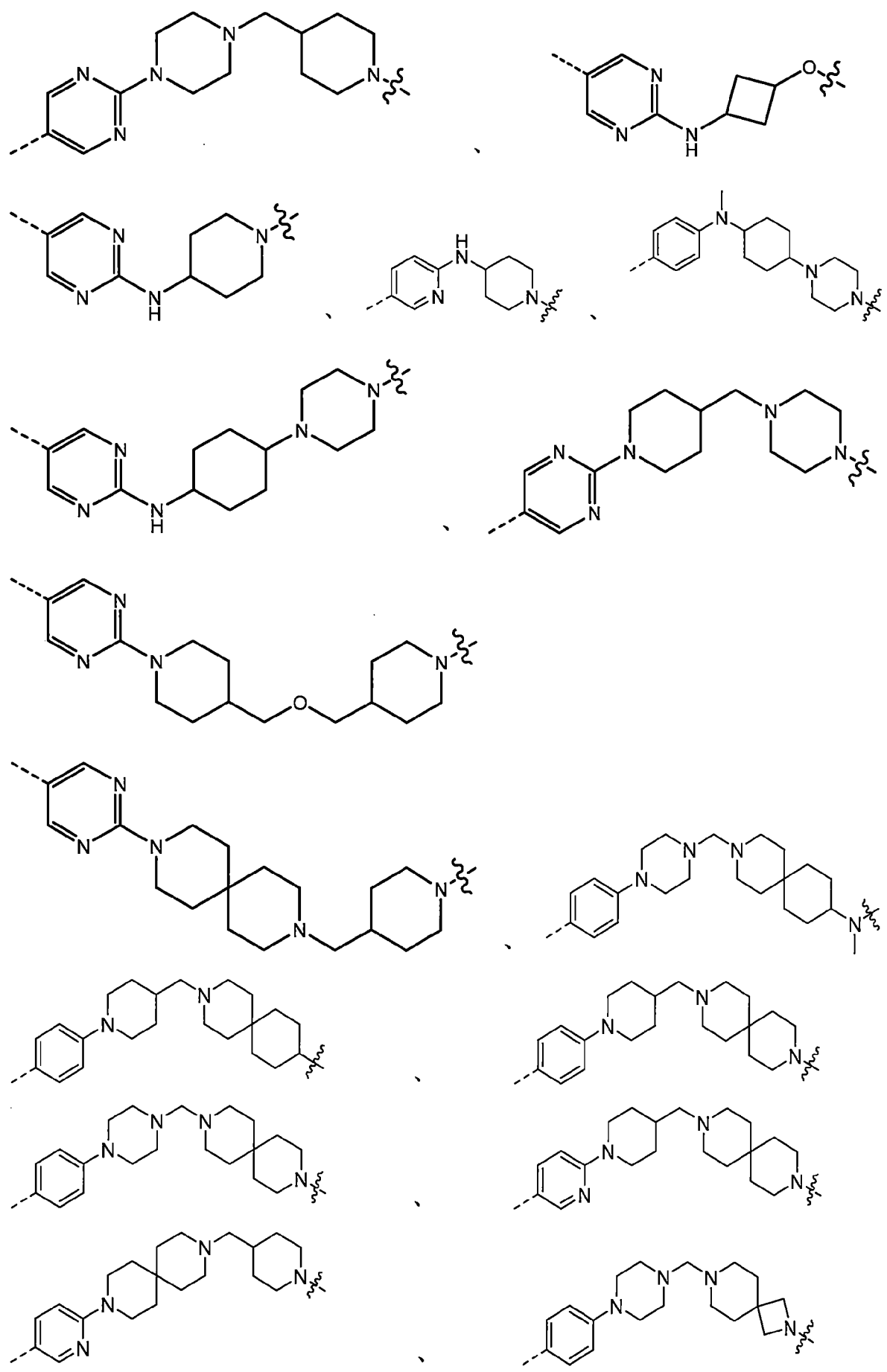


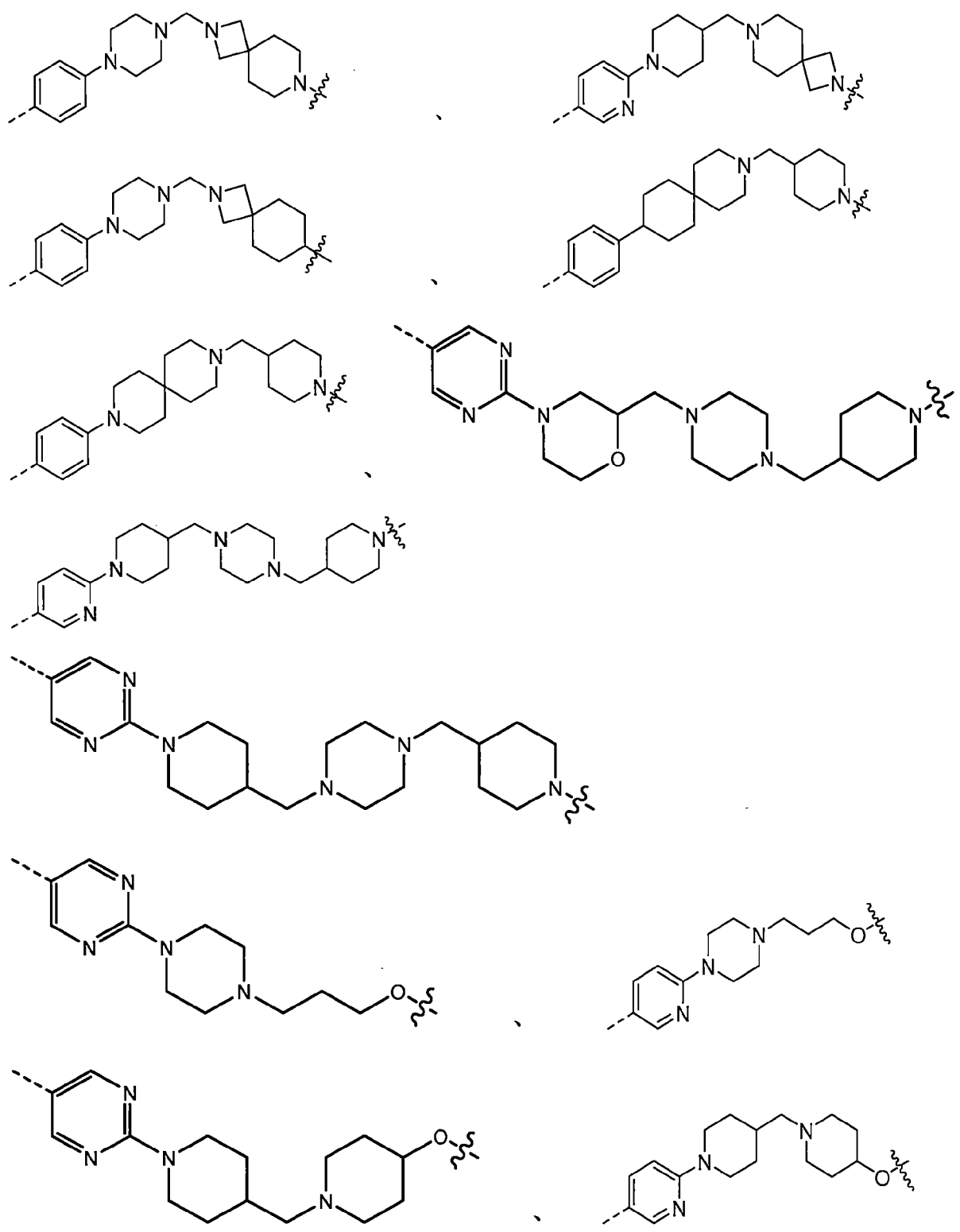


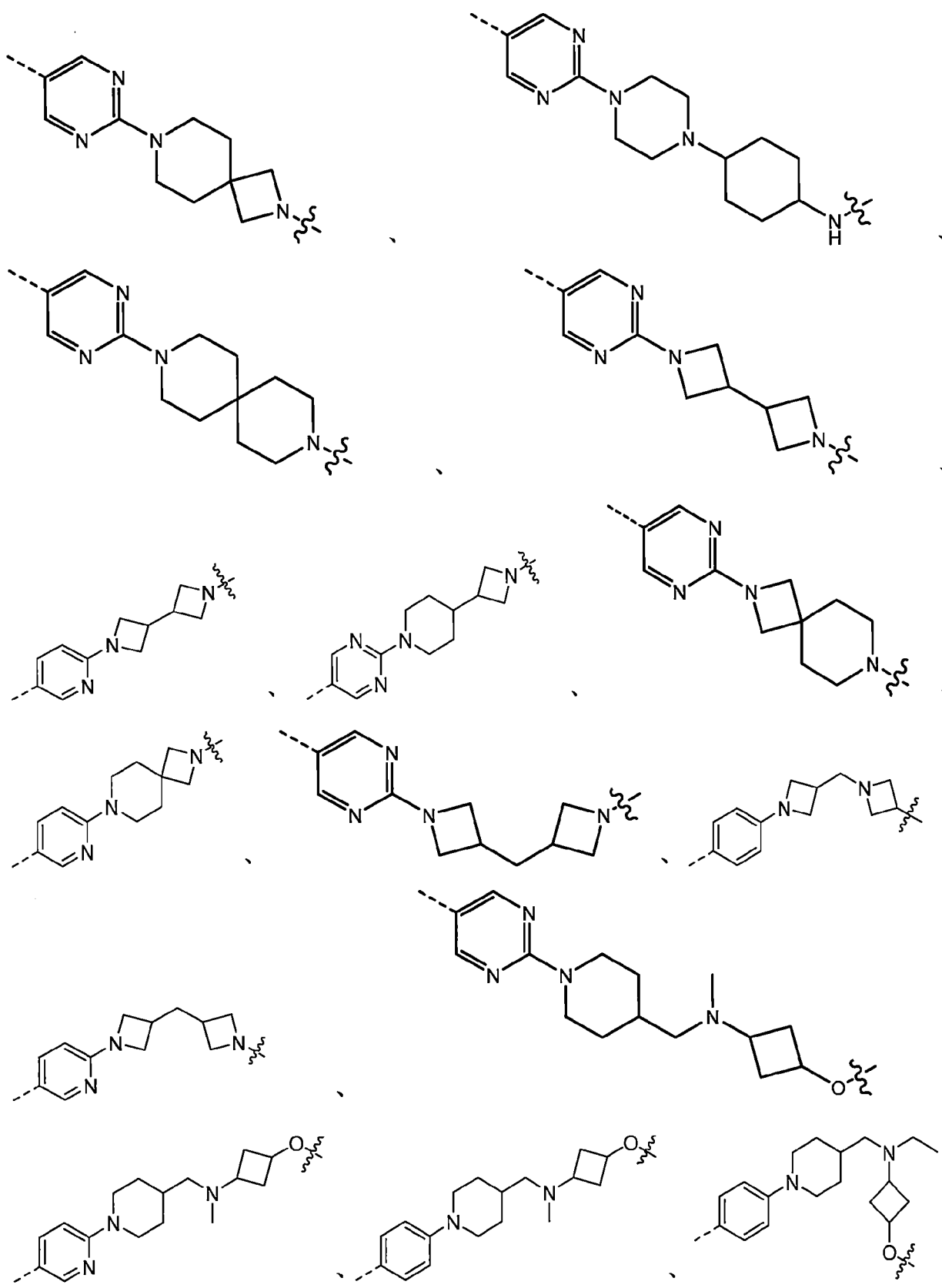


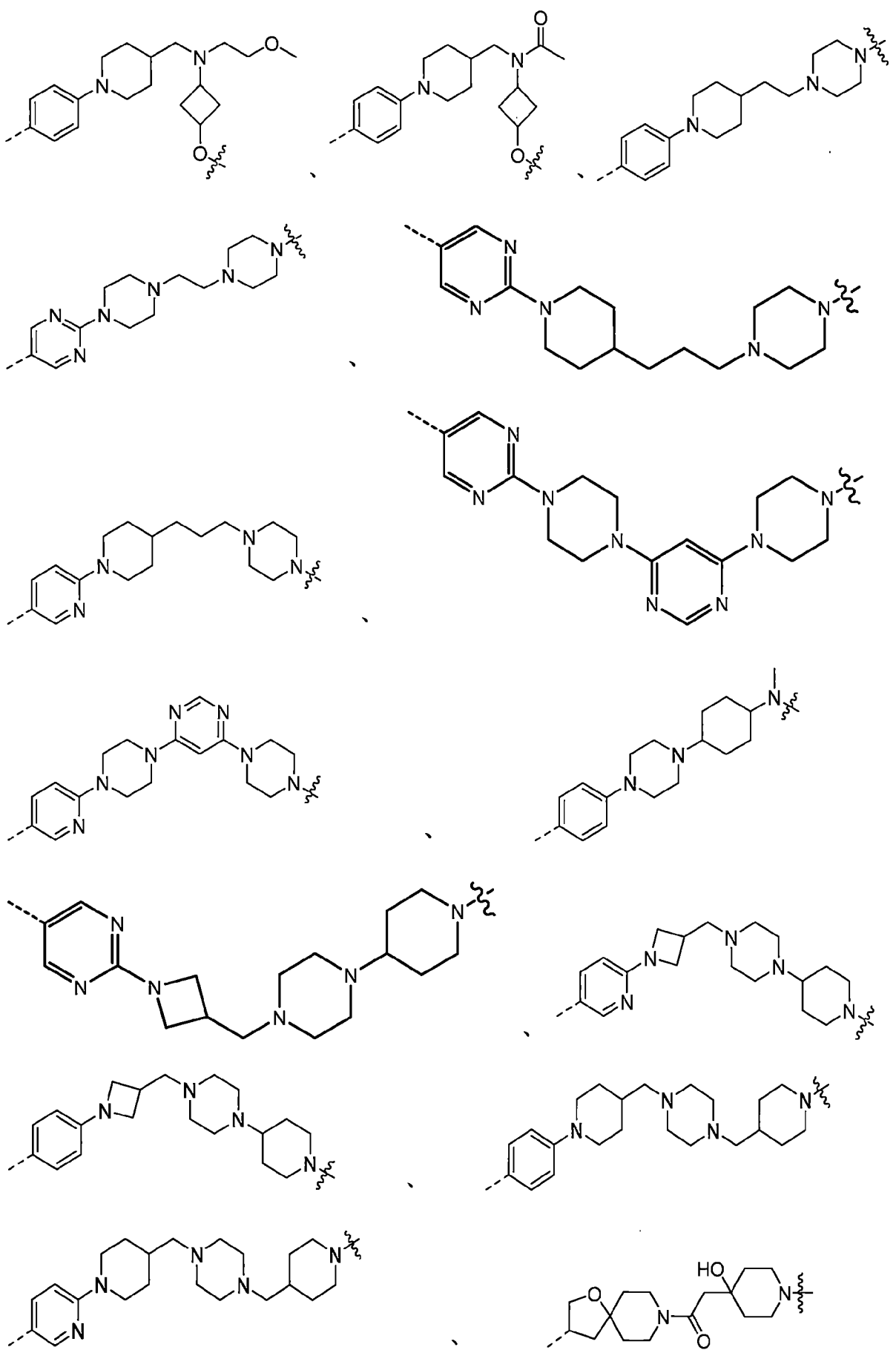


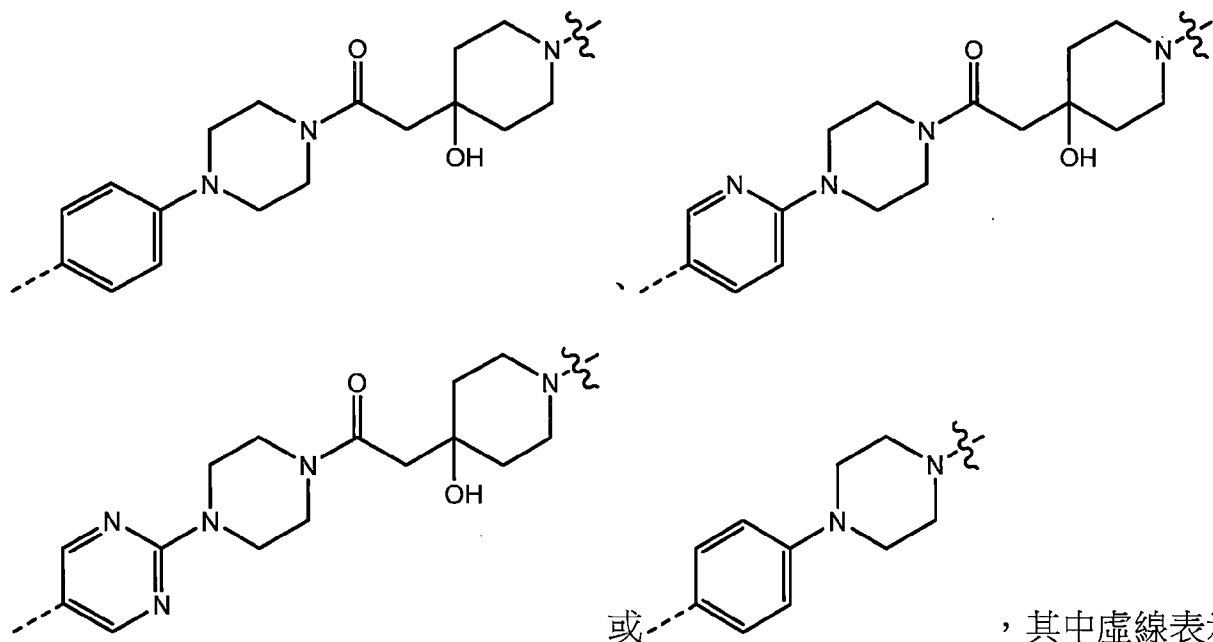






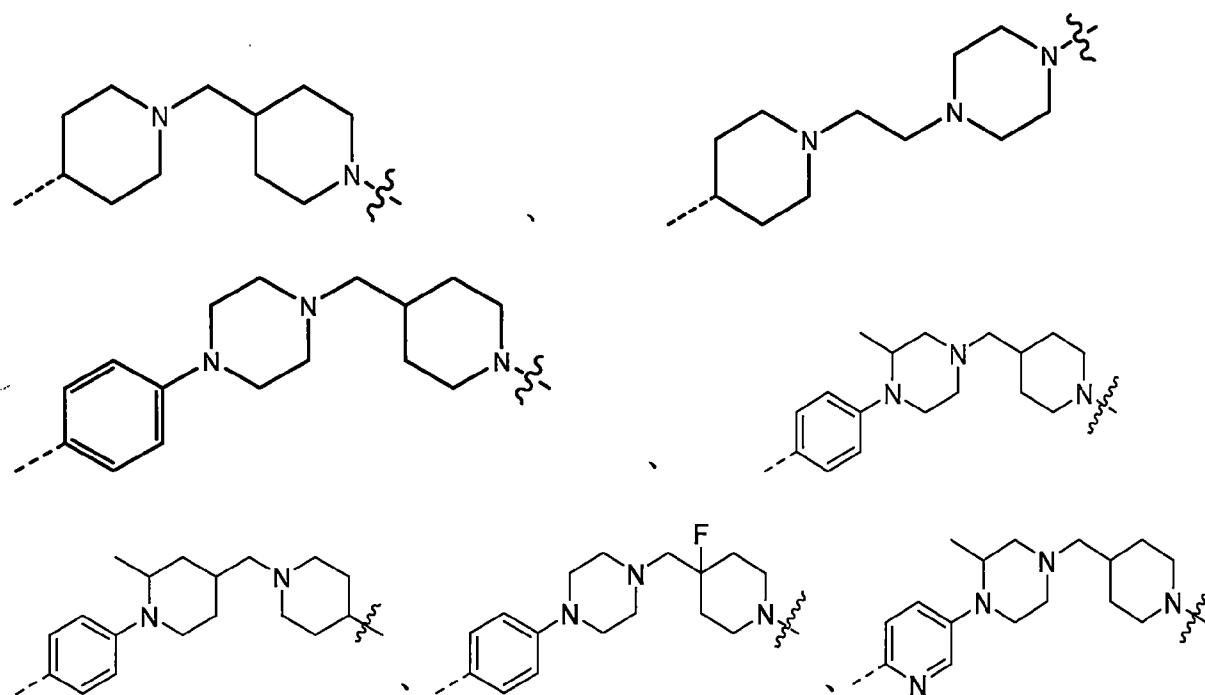


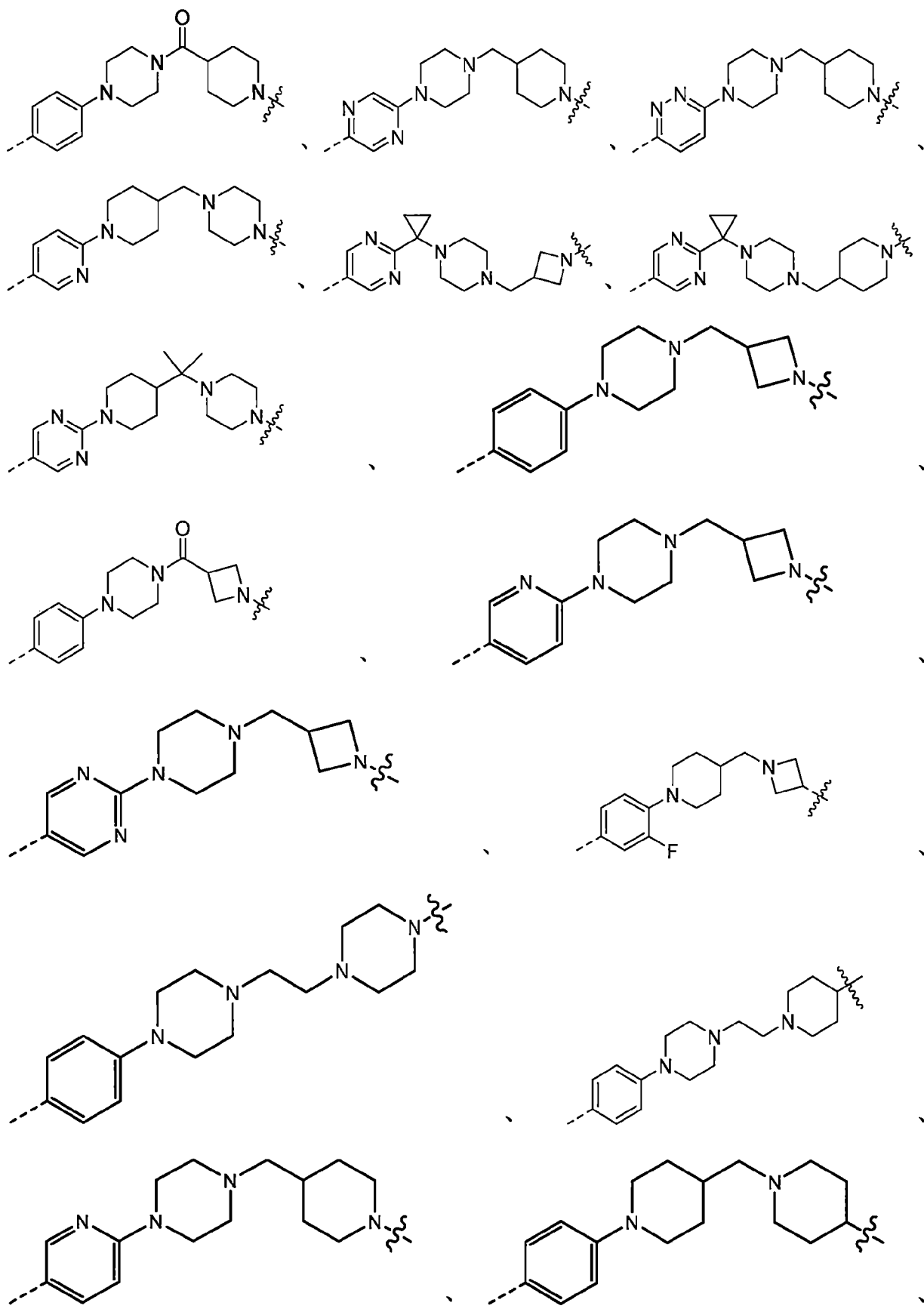


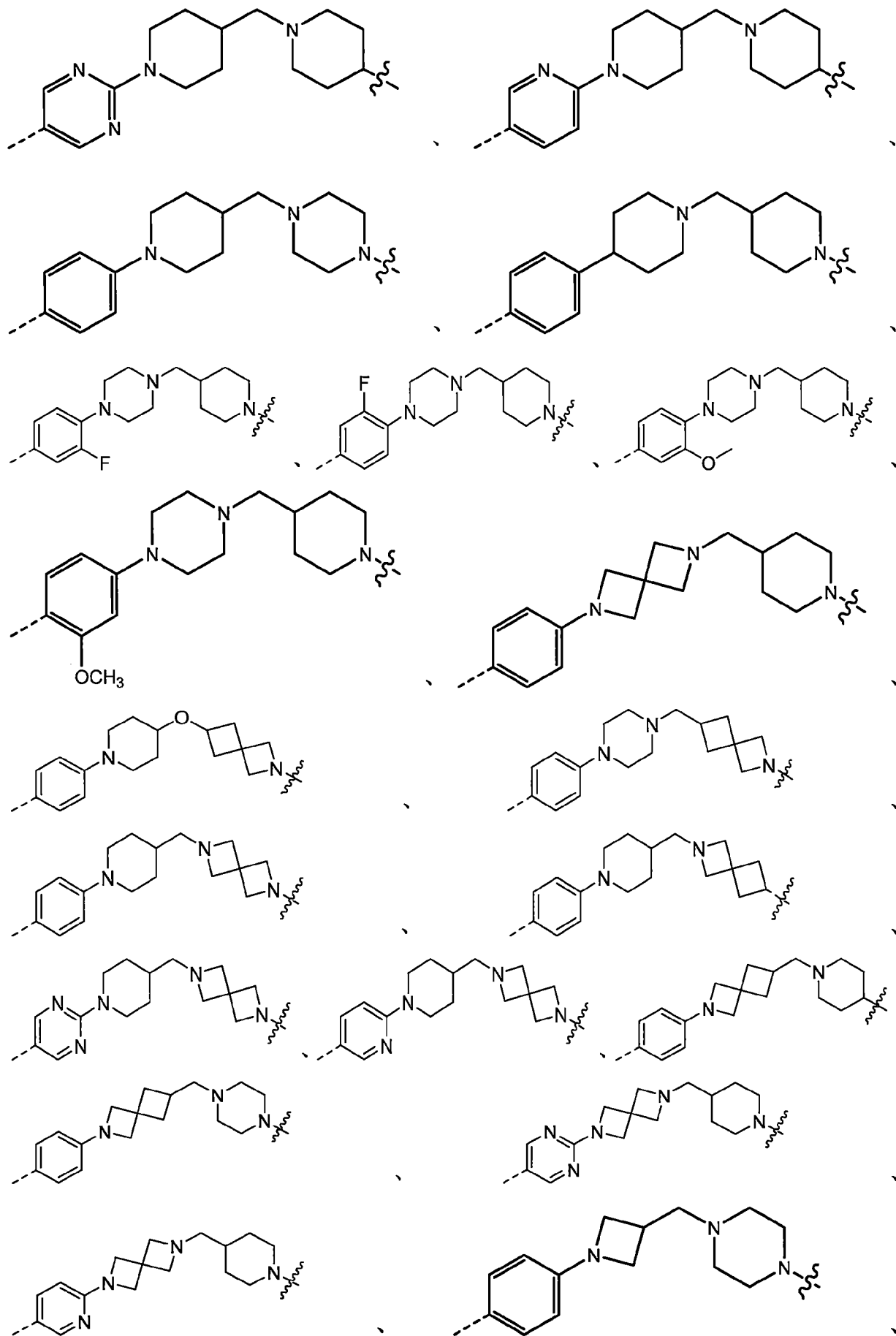


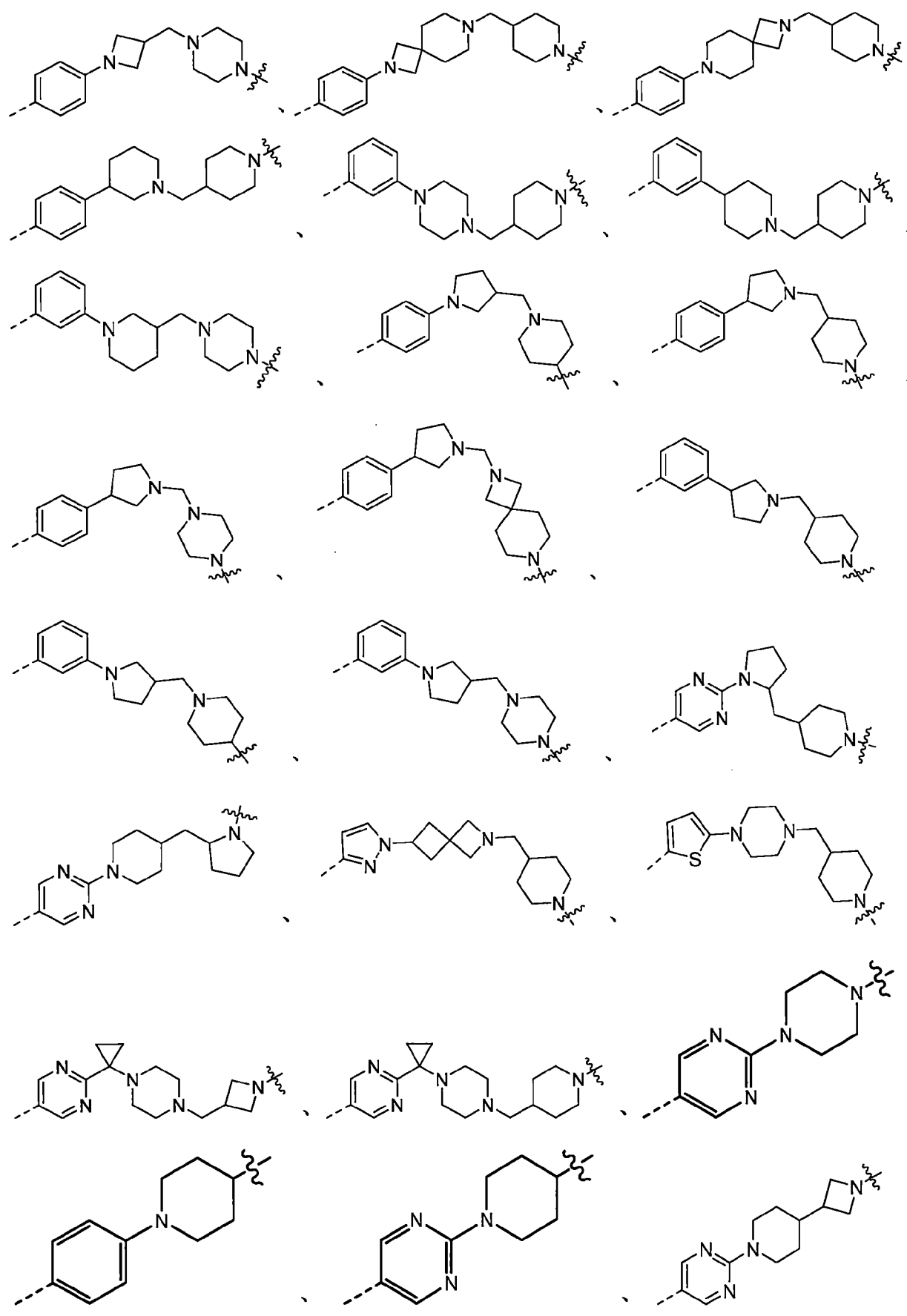
與 PTM 的接附點和 \sim 表示與 CLM 的接附點。

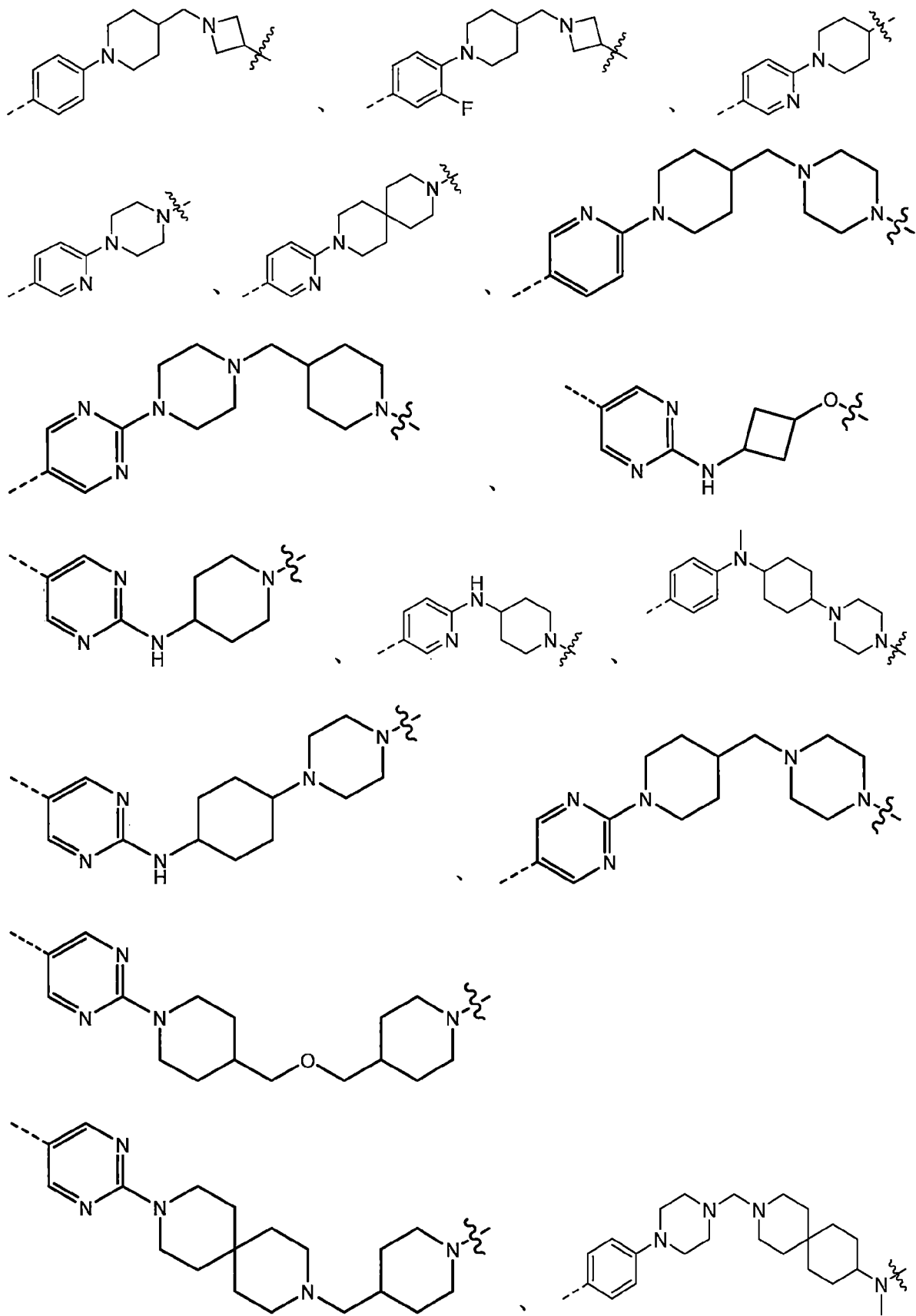
【請求項74】 如請求項 1 至 36 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述化學連接部分(L)係由下述結構所示：

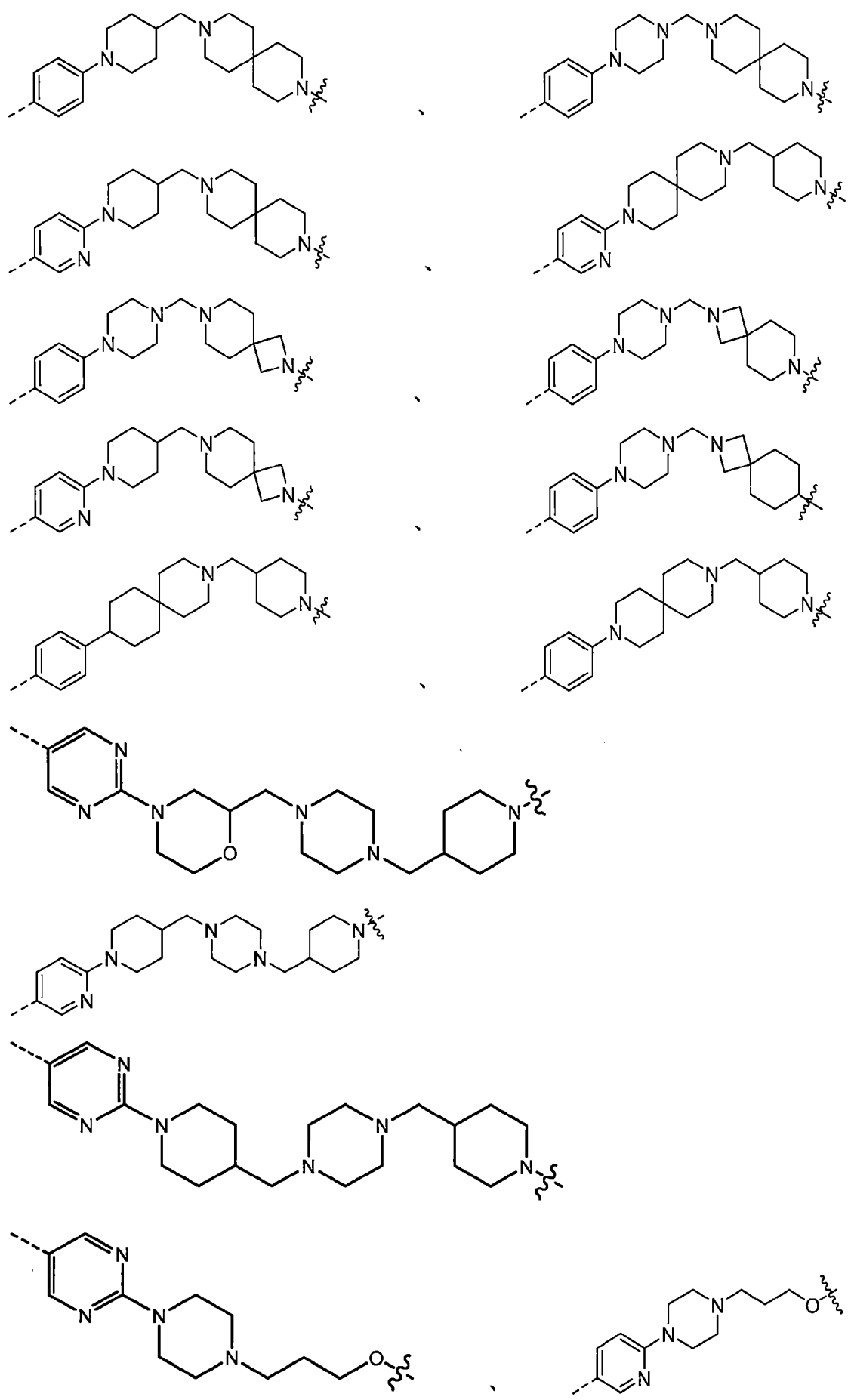


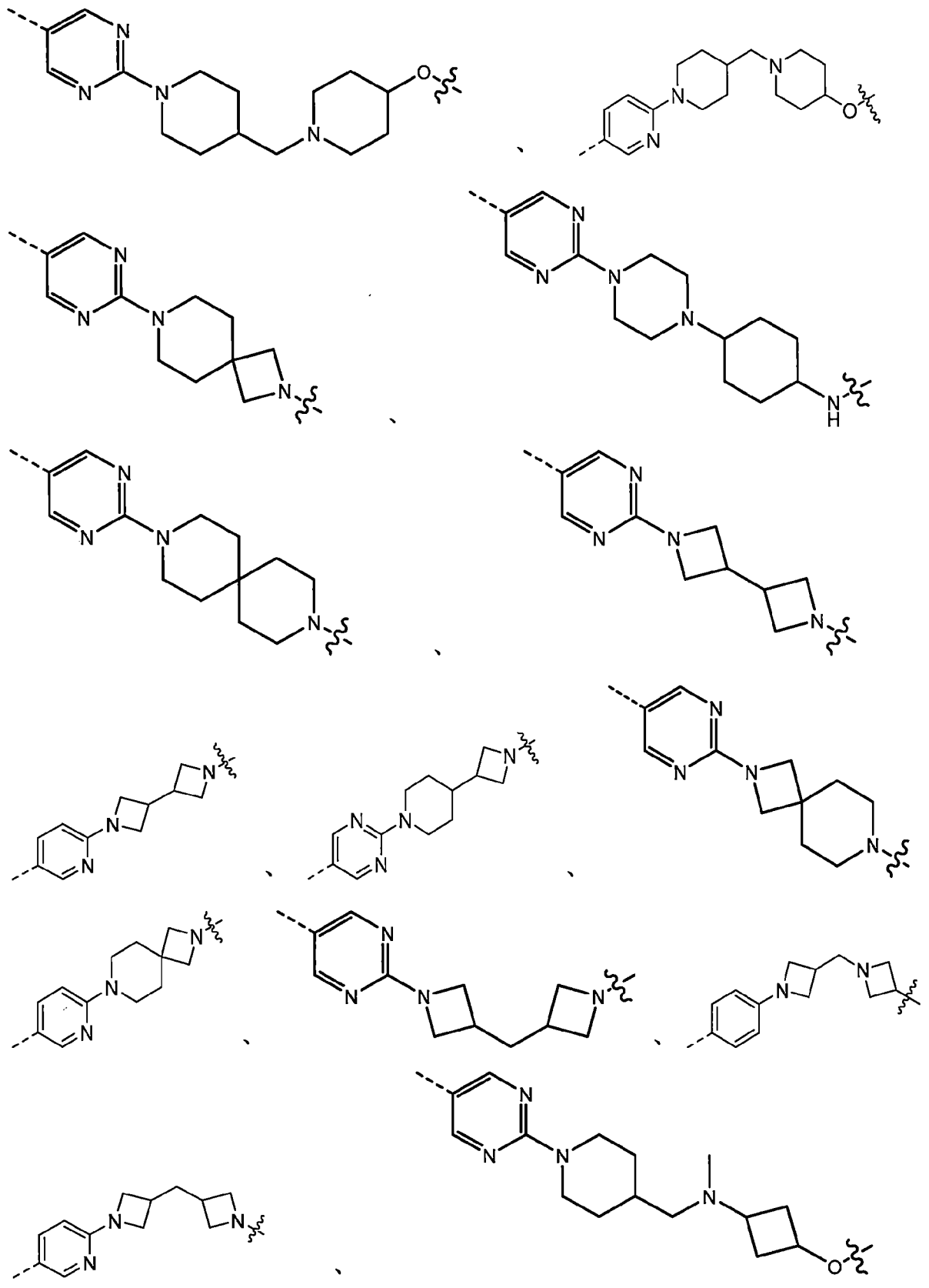


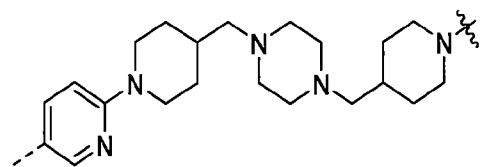
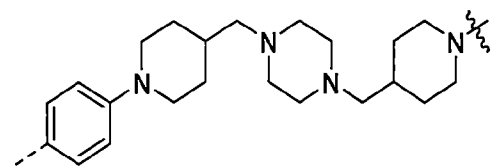
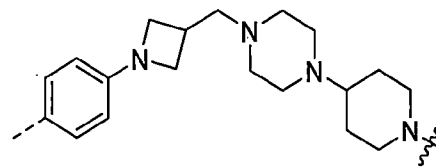
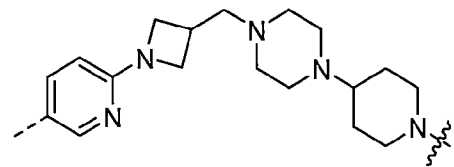
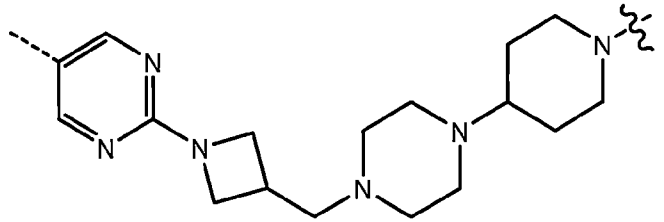
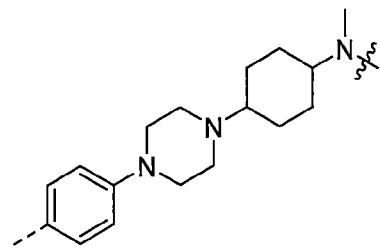
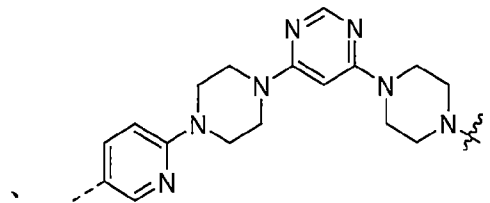
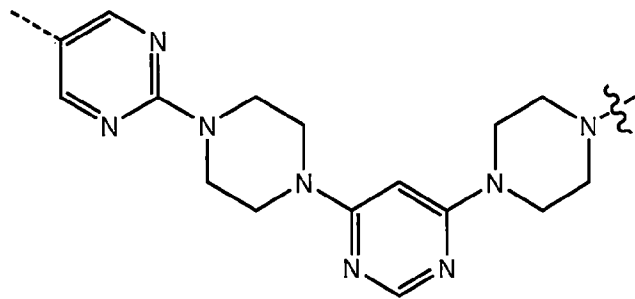
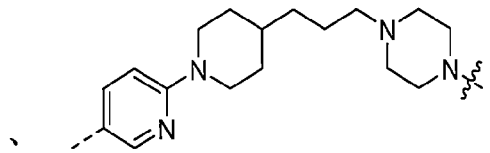
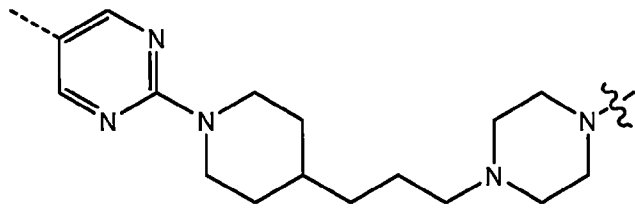
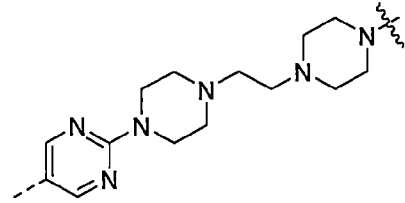
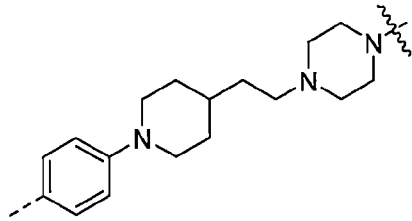
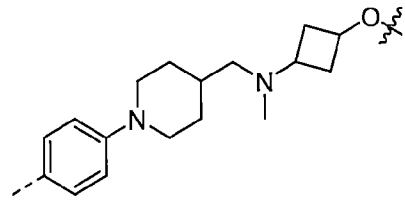
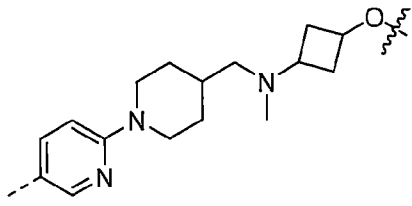


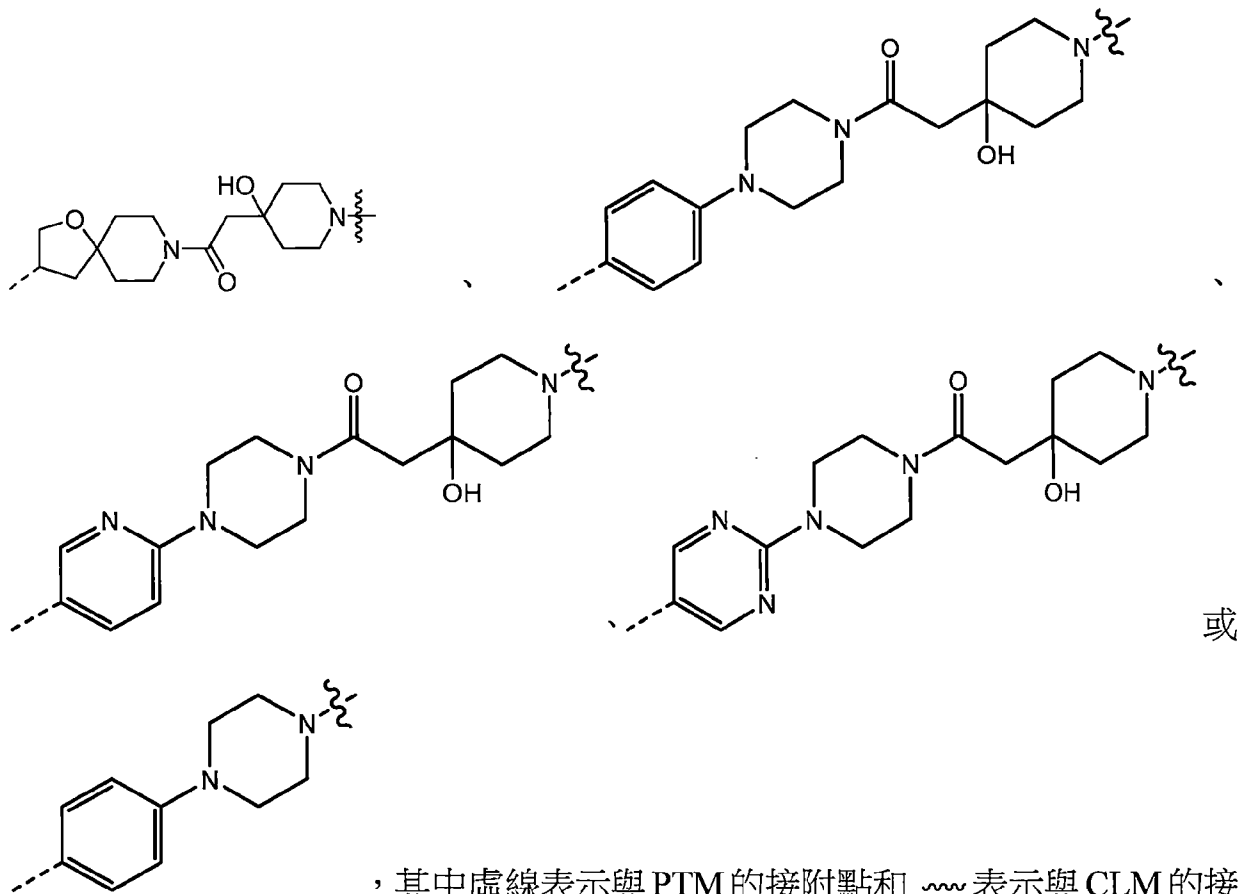








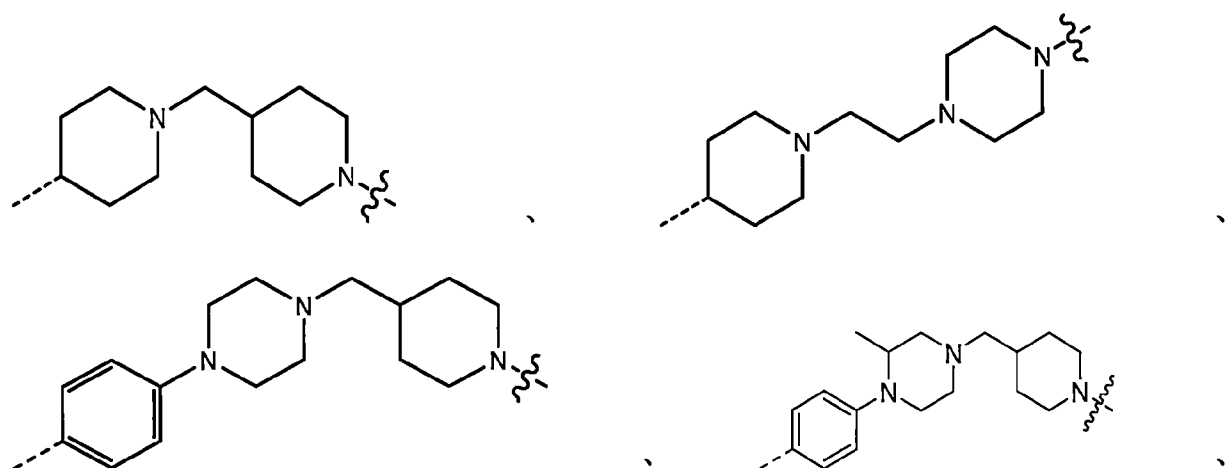


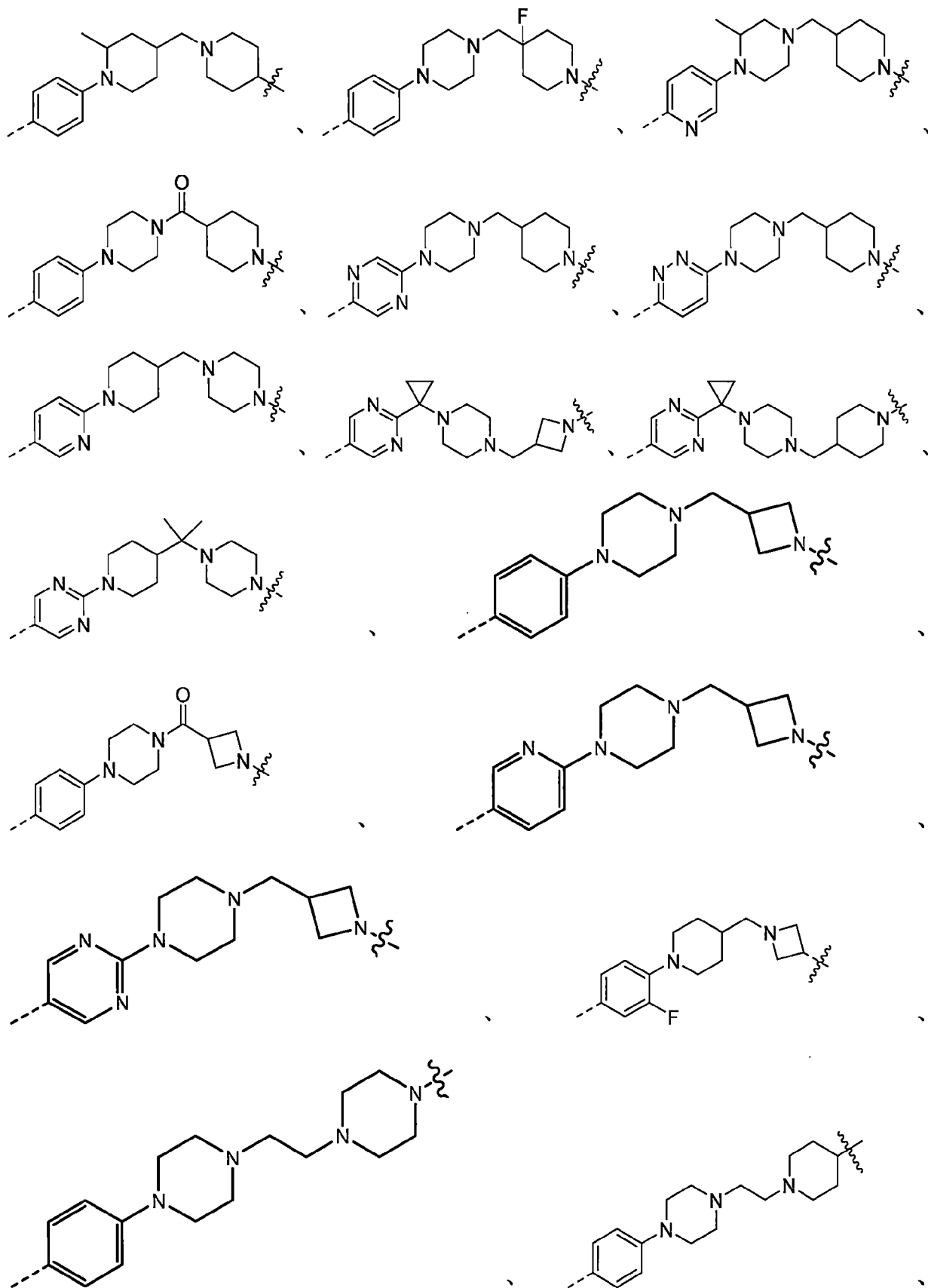


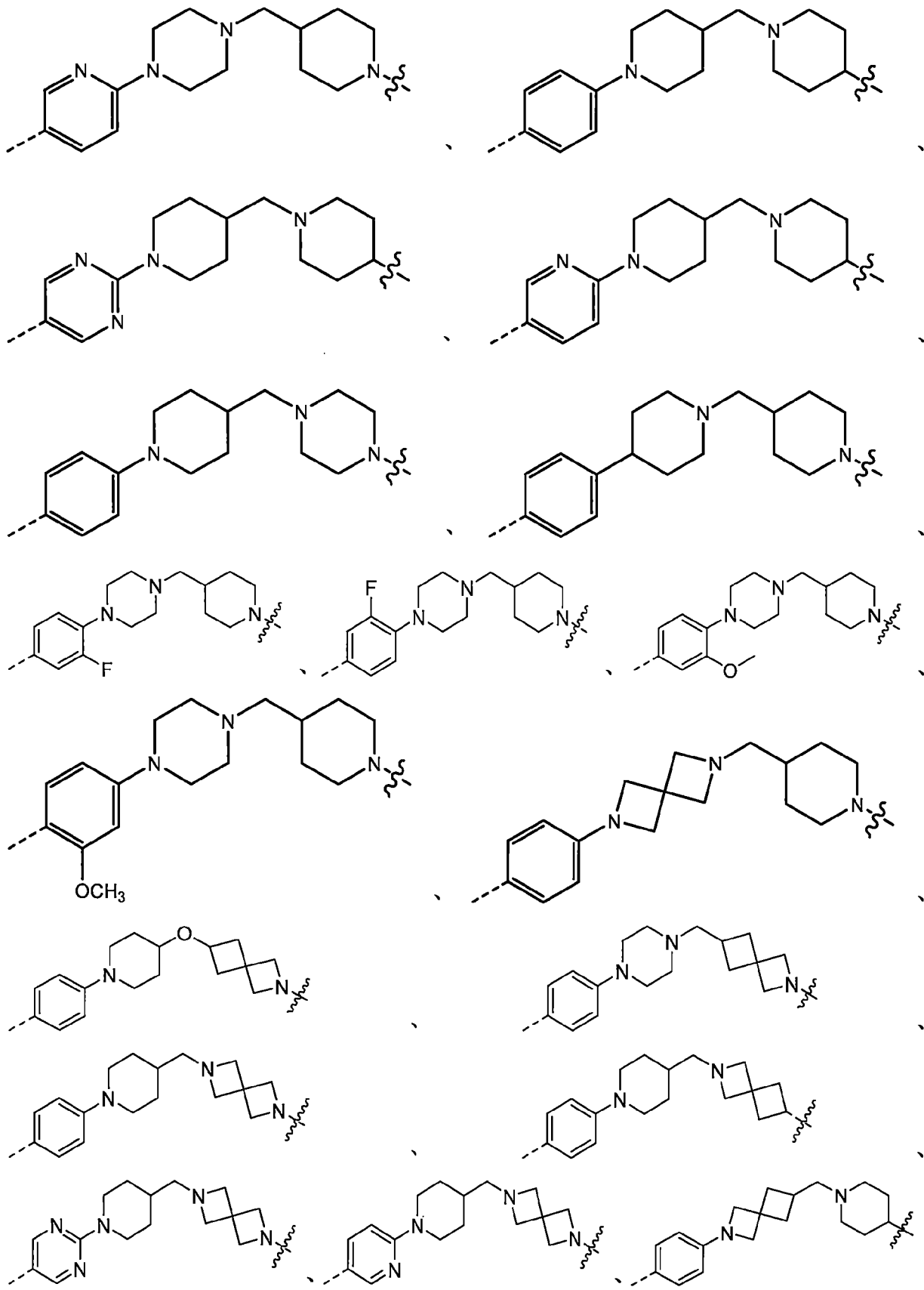
或

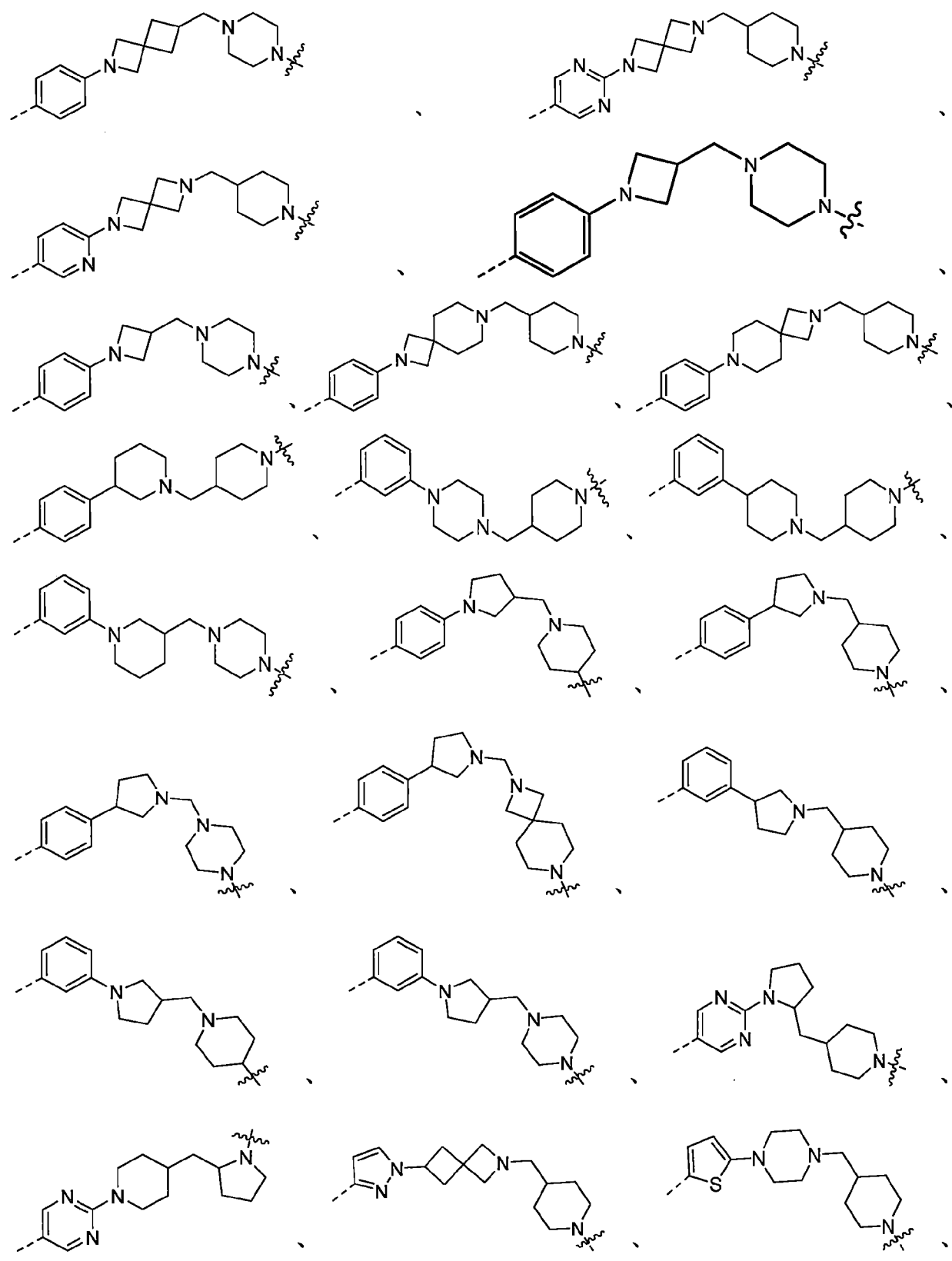
，其中虛線表示與PTM的接附點和 \sim 表示與CLM的接附點。

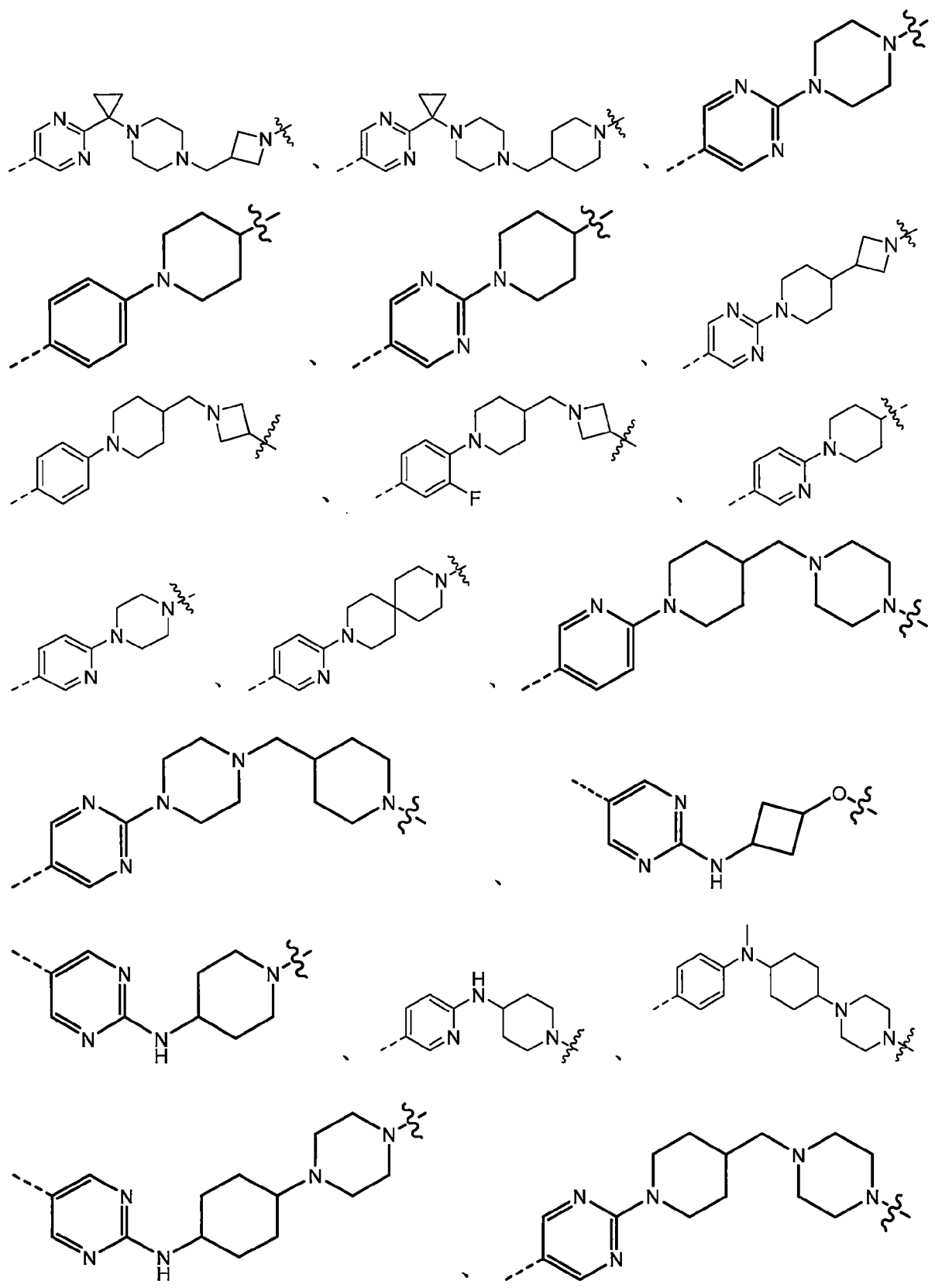
【請求項75】 如請求項 1 至 36 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述化學連接部分(L)係由下述結構所示：

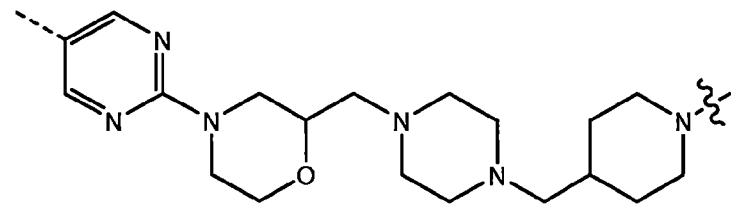
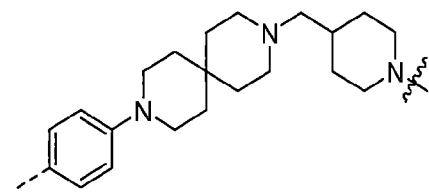
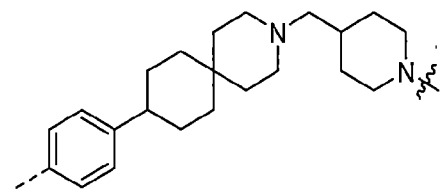
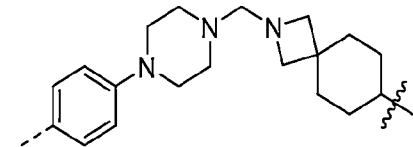
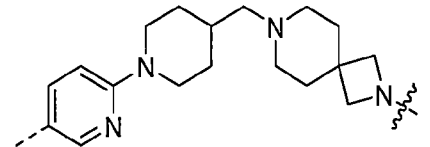
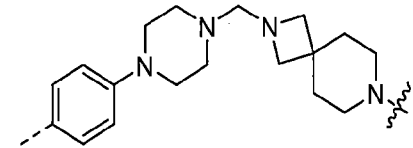
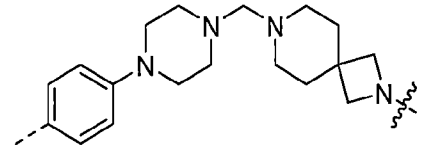
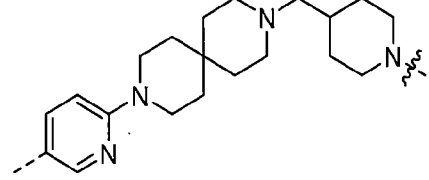
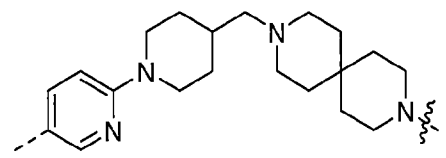
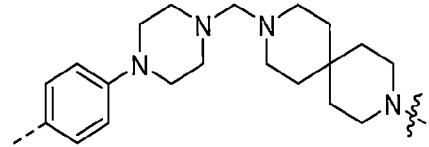
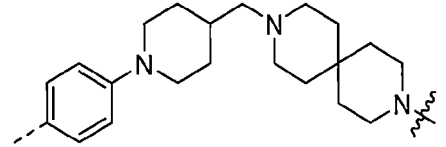
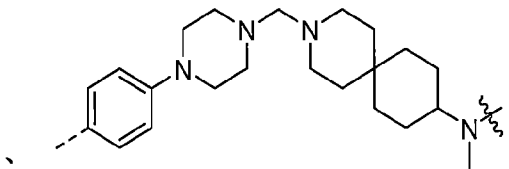
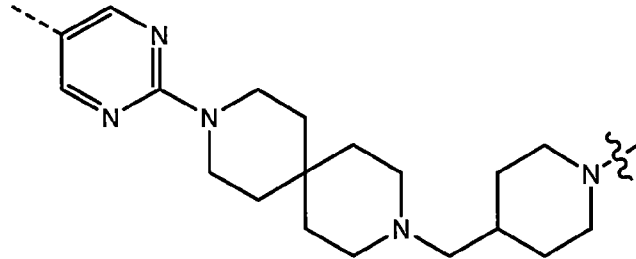
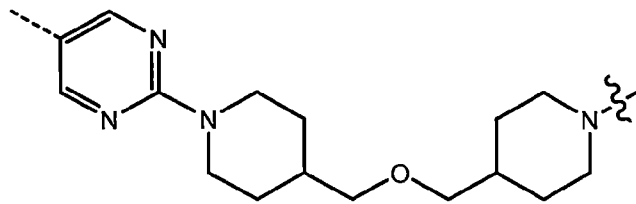


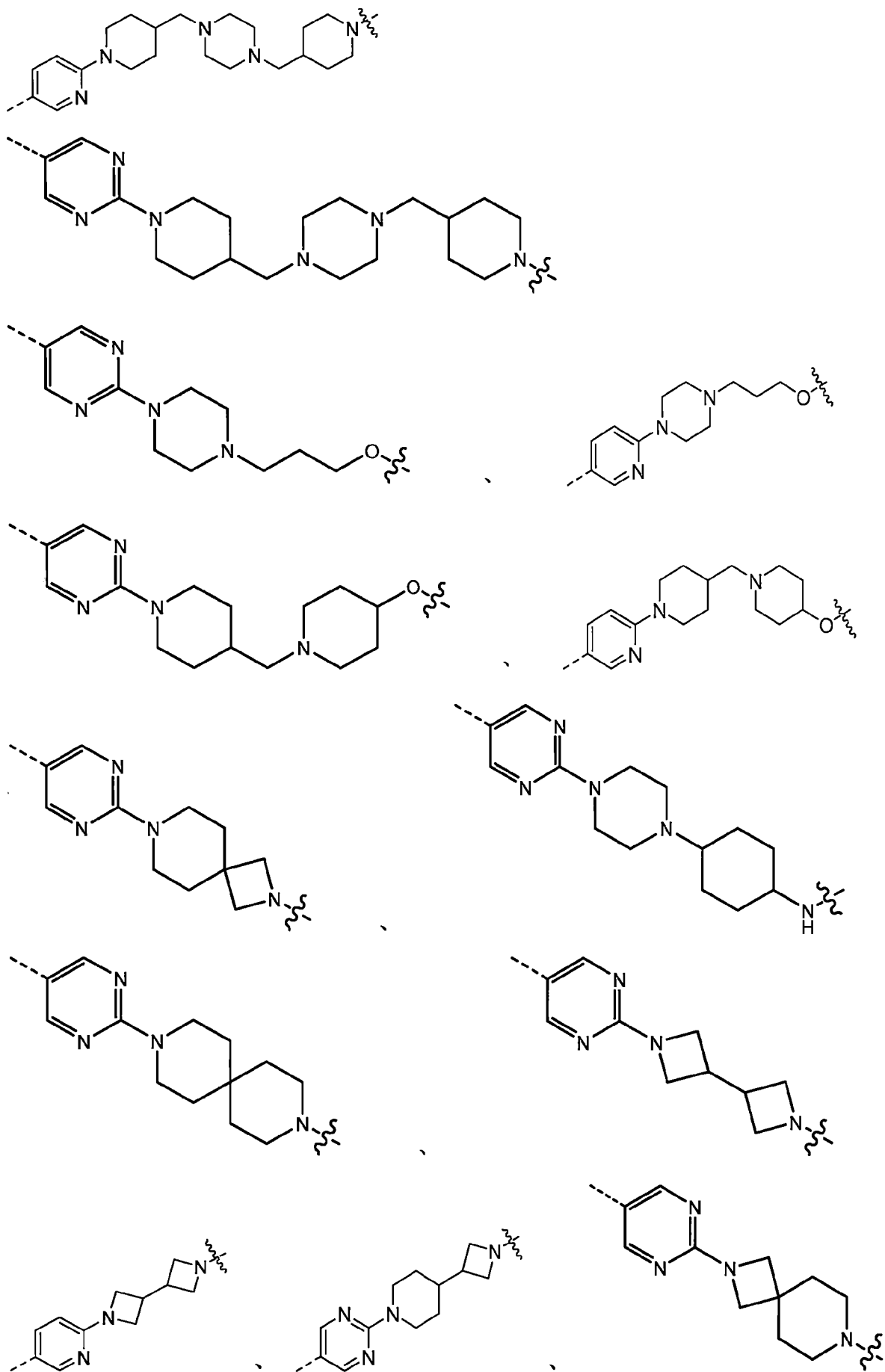


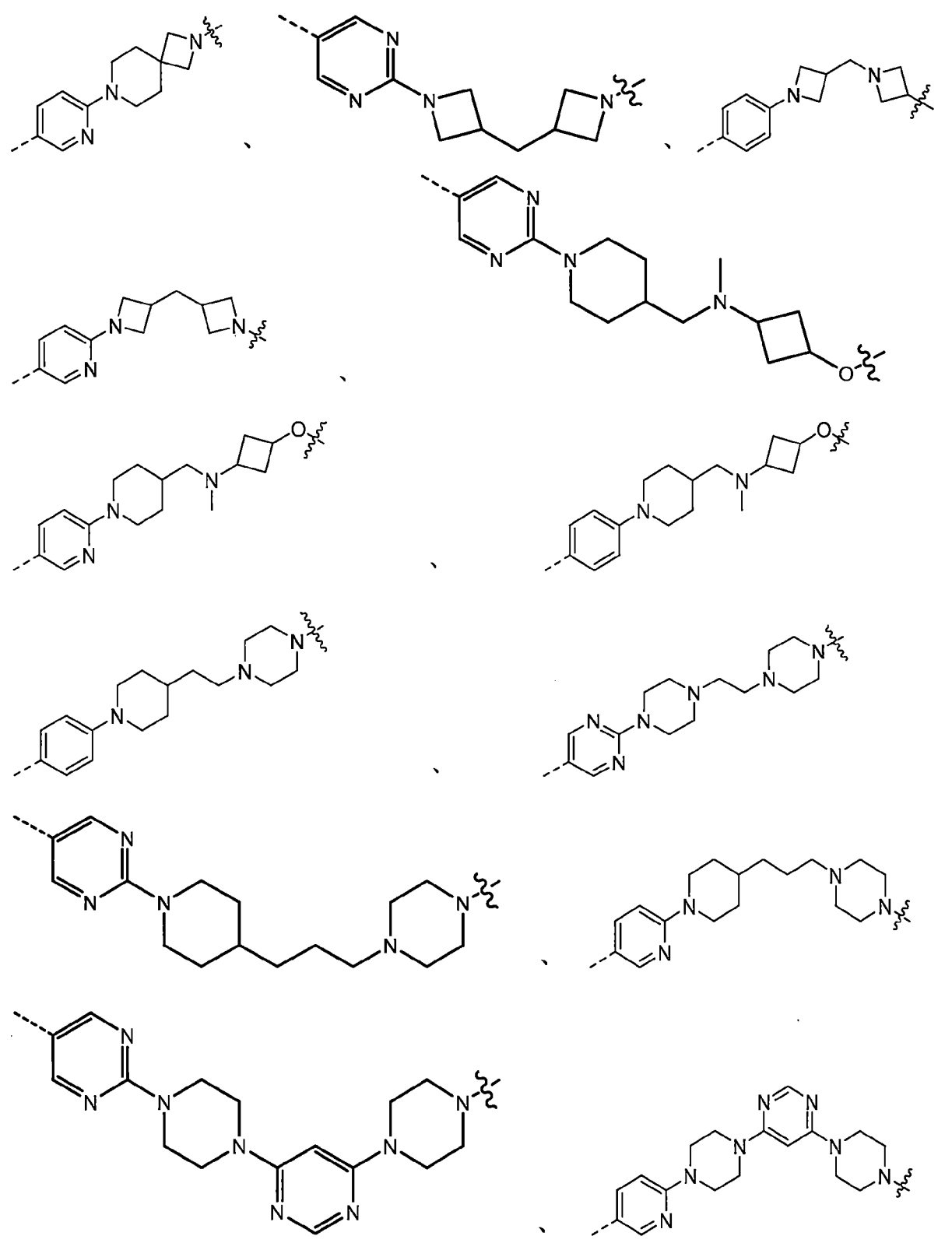


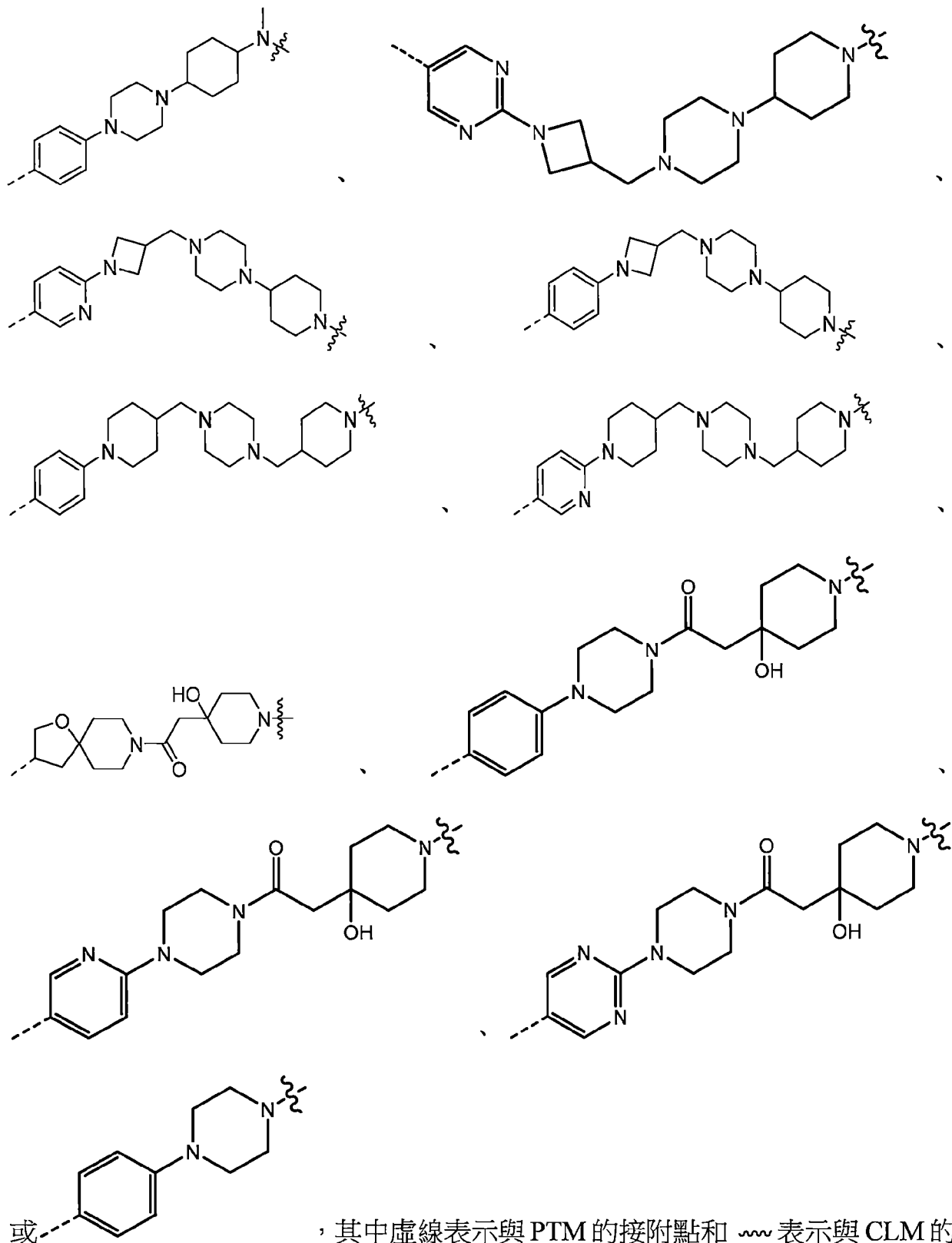






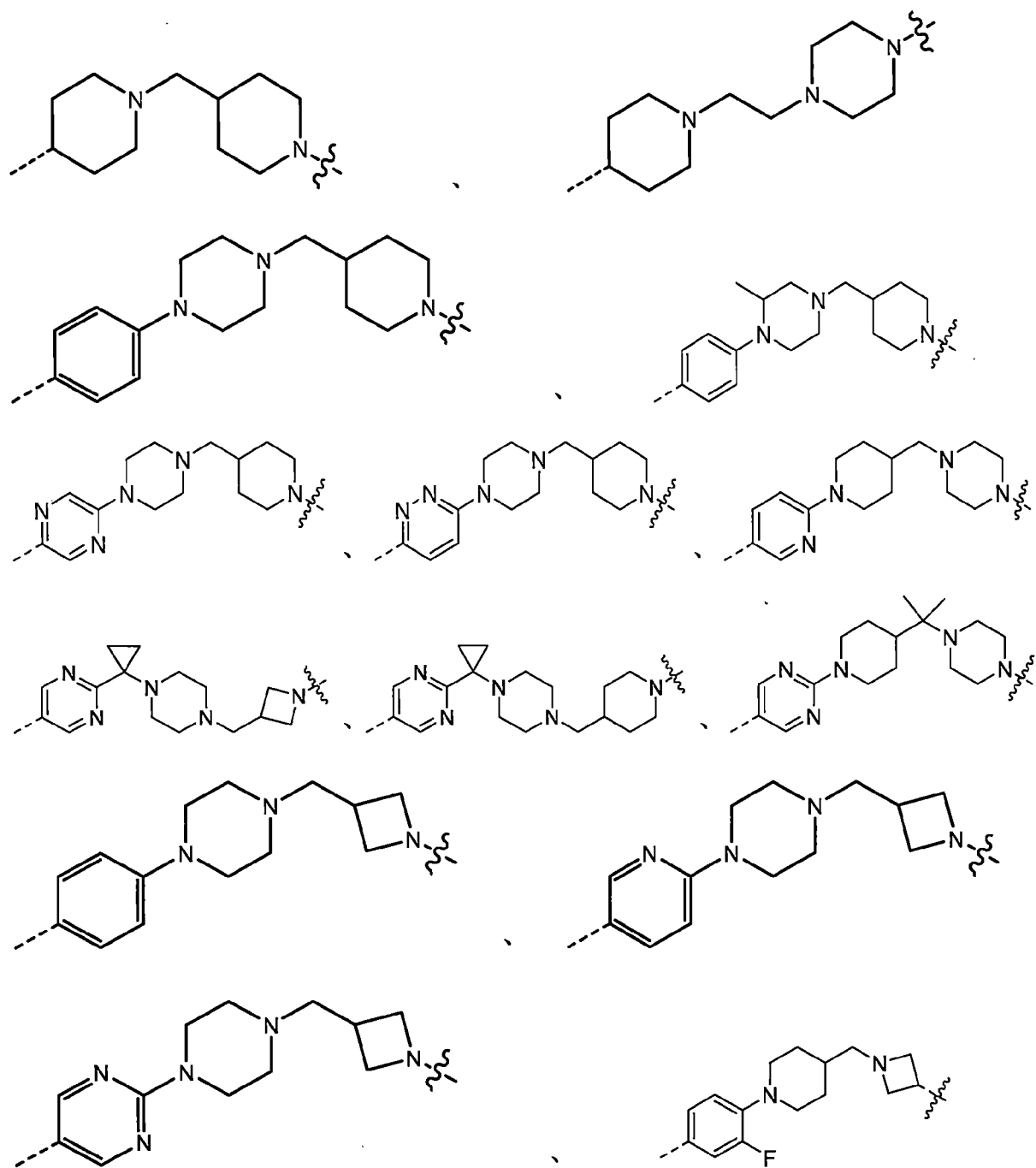


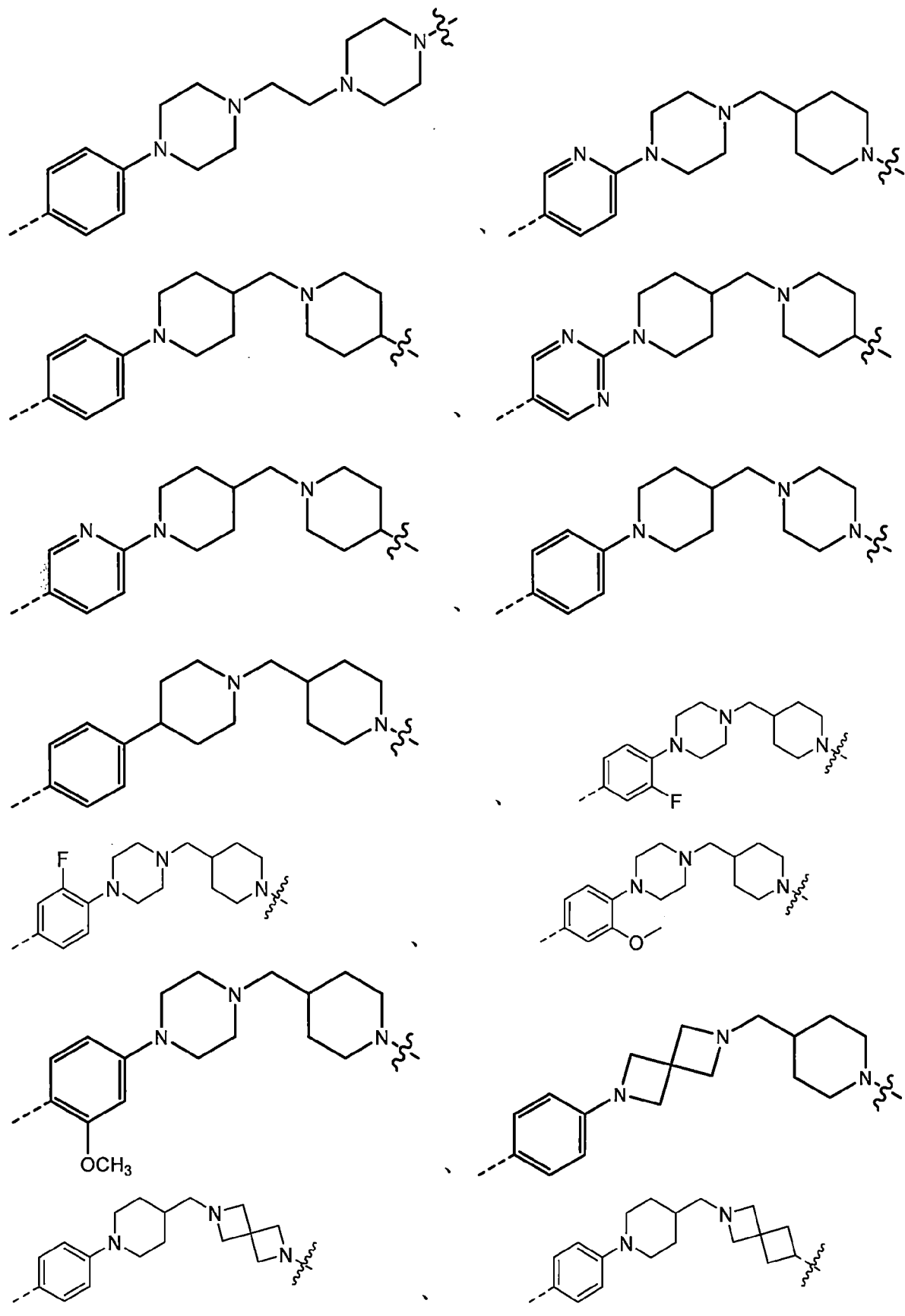


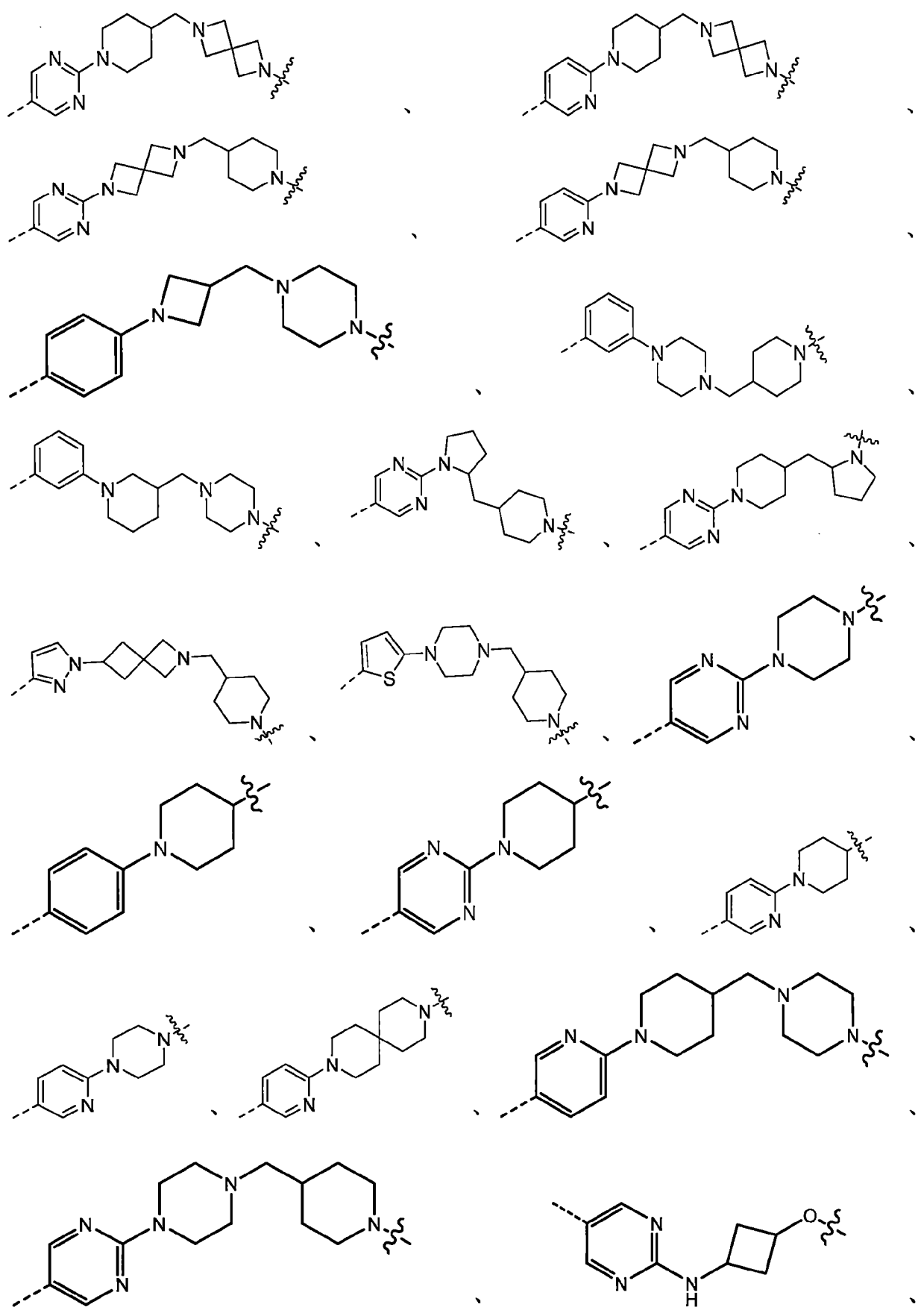


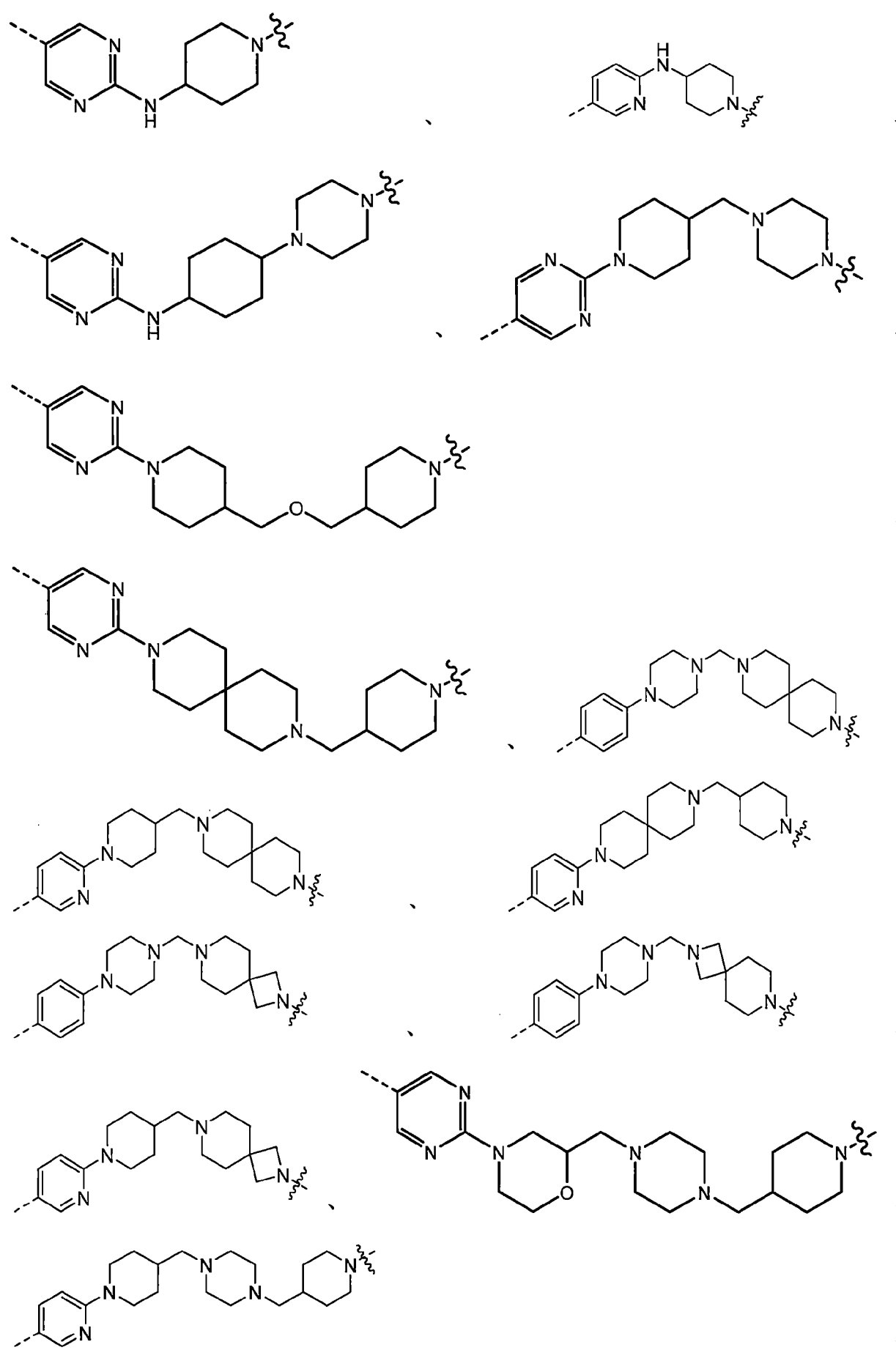
或，其中虛線表示與PTM的接附點和 \sim 表示與CLM的接附點。

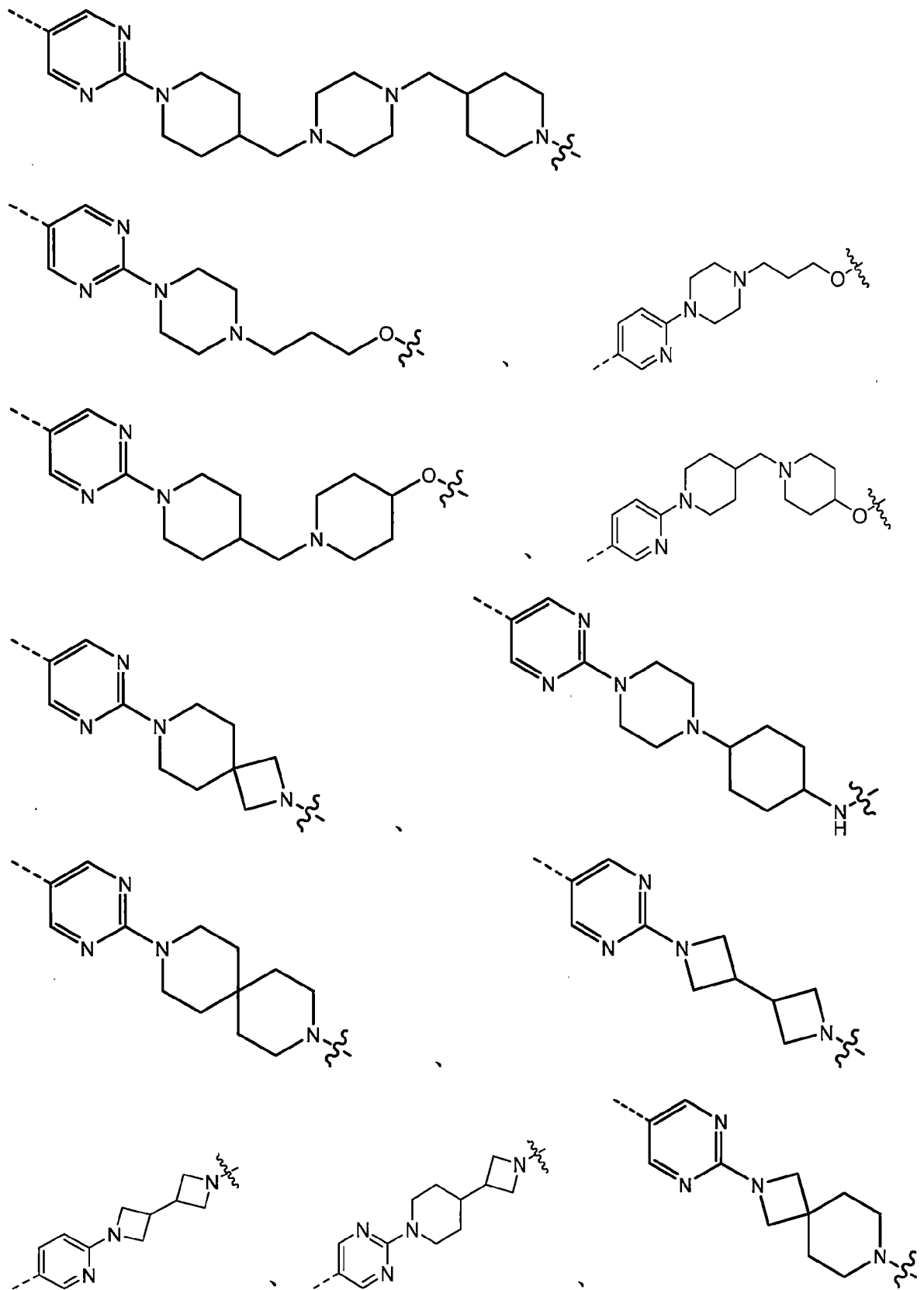
【請求項76】 如請求項 1 至 36 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述化學連接部分(L)係由下述結構所示：

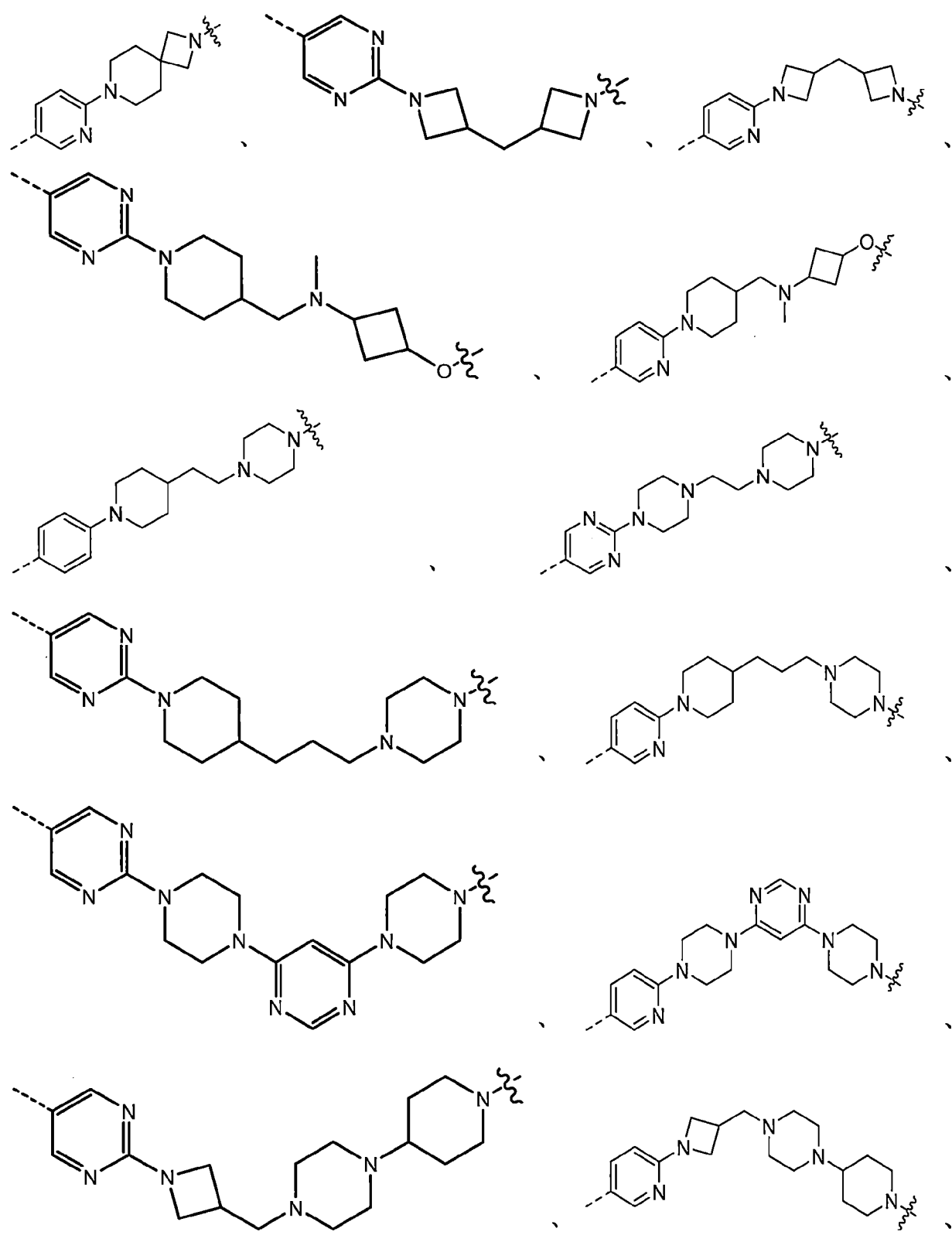


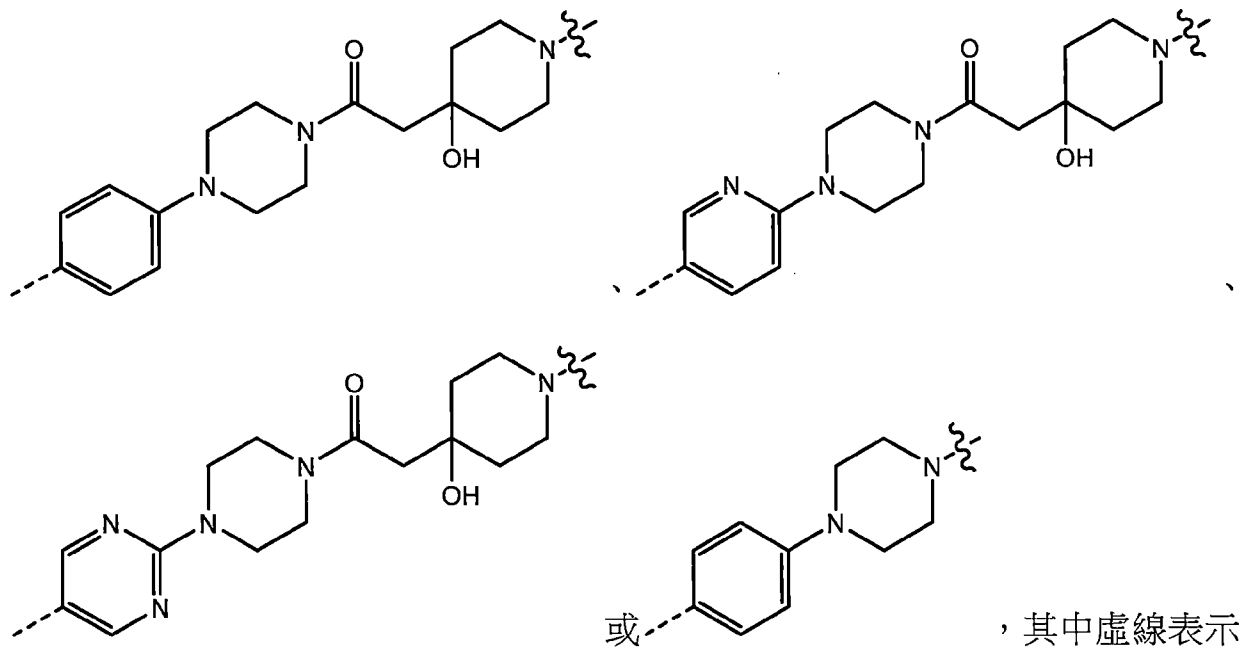






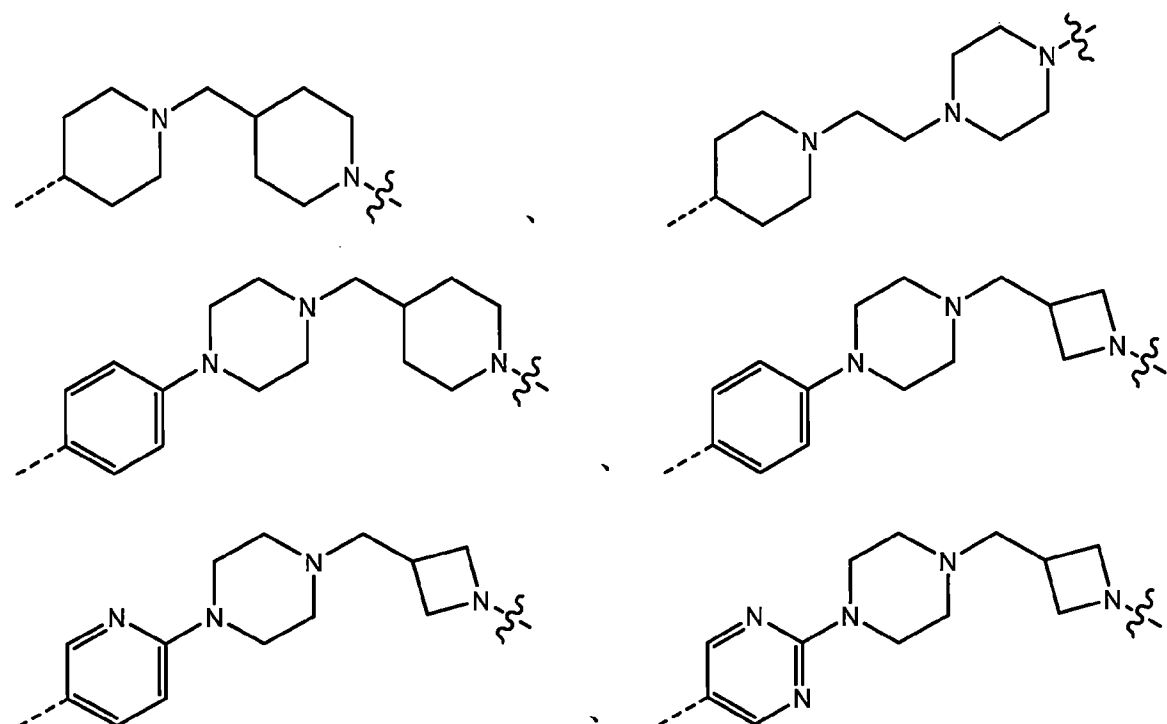


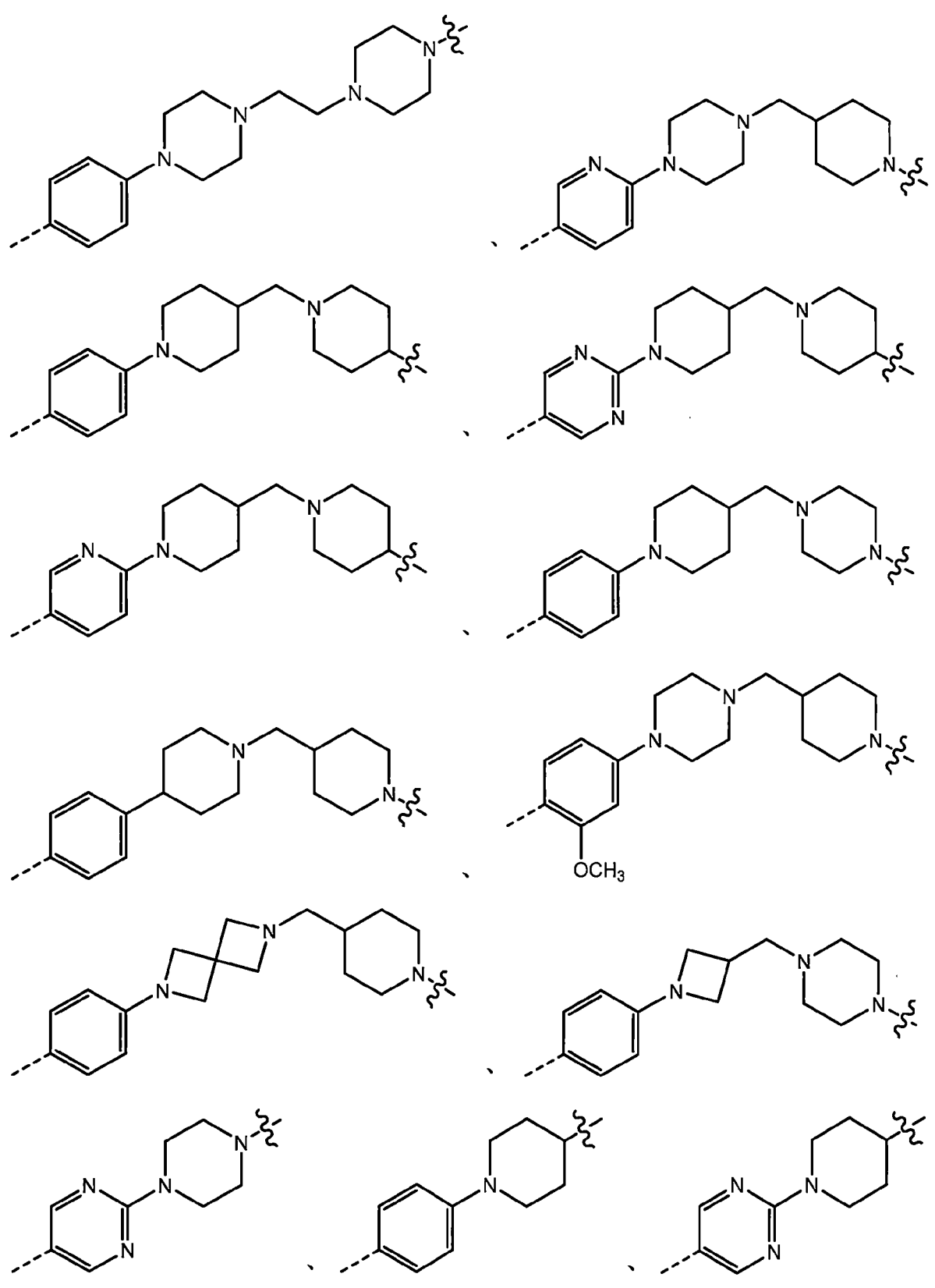


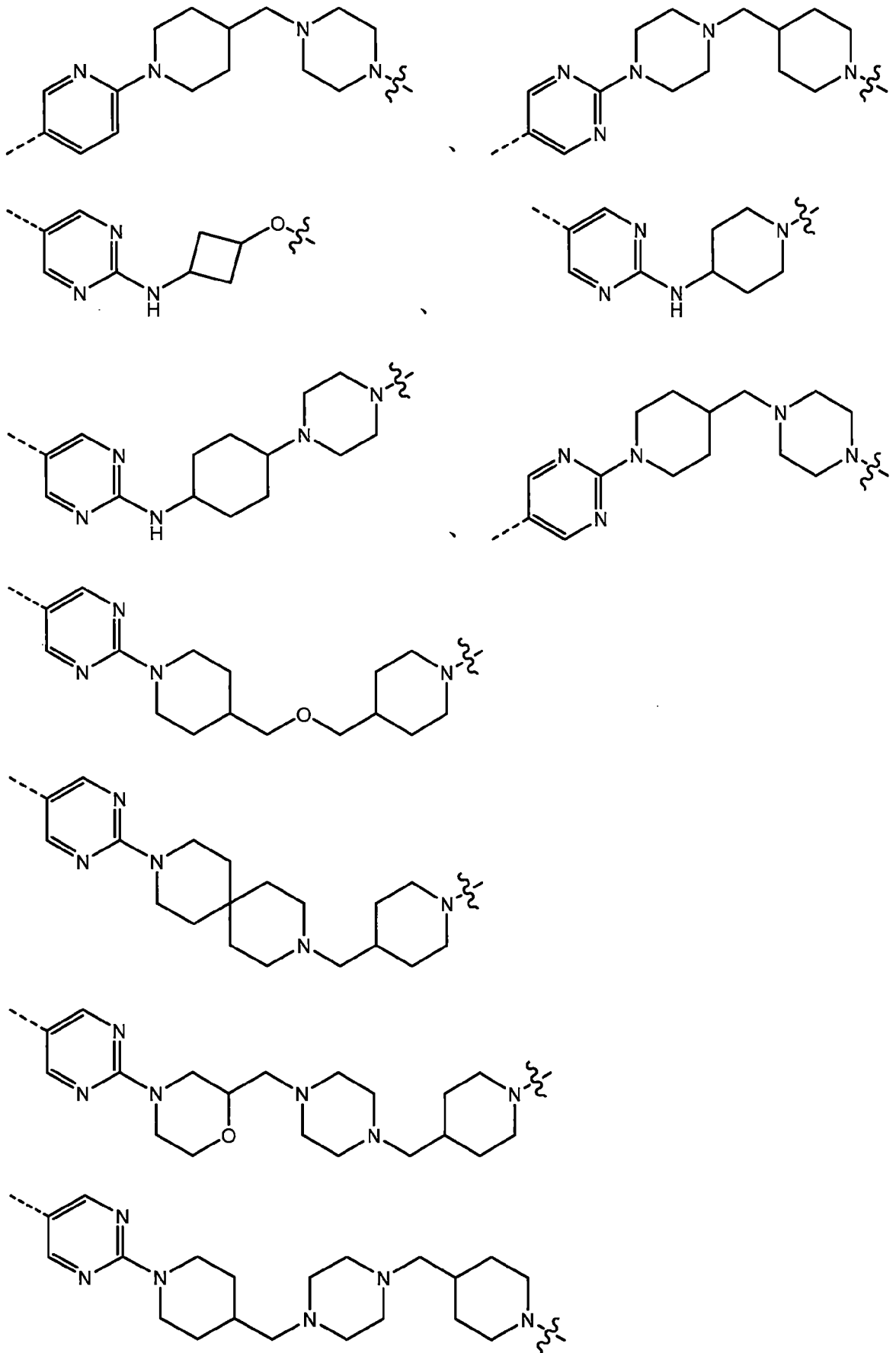


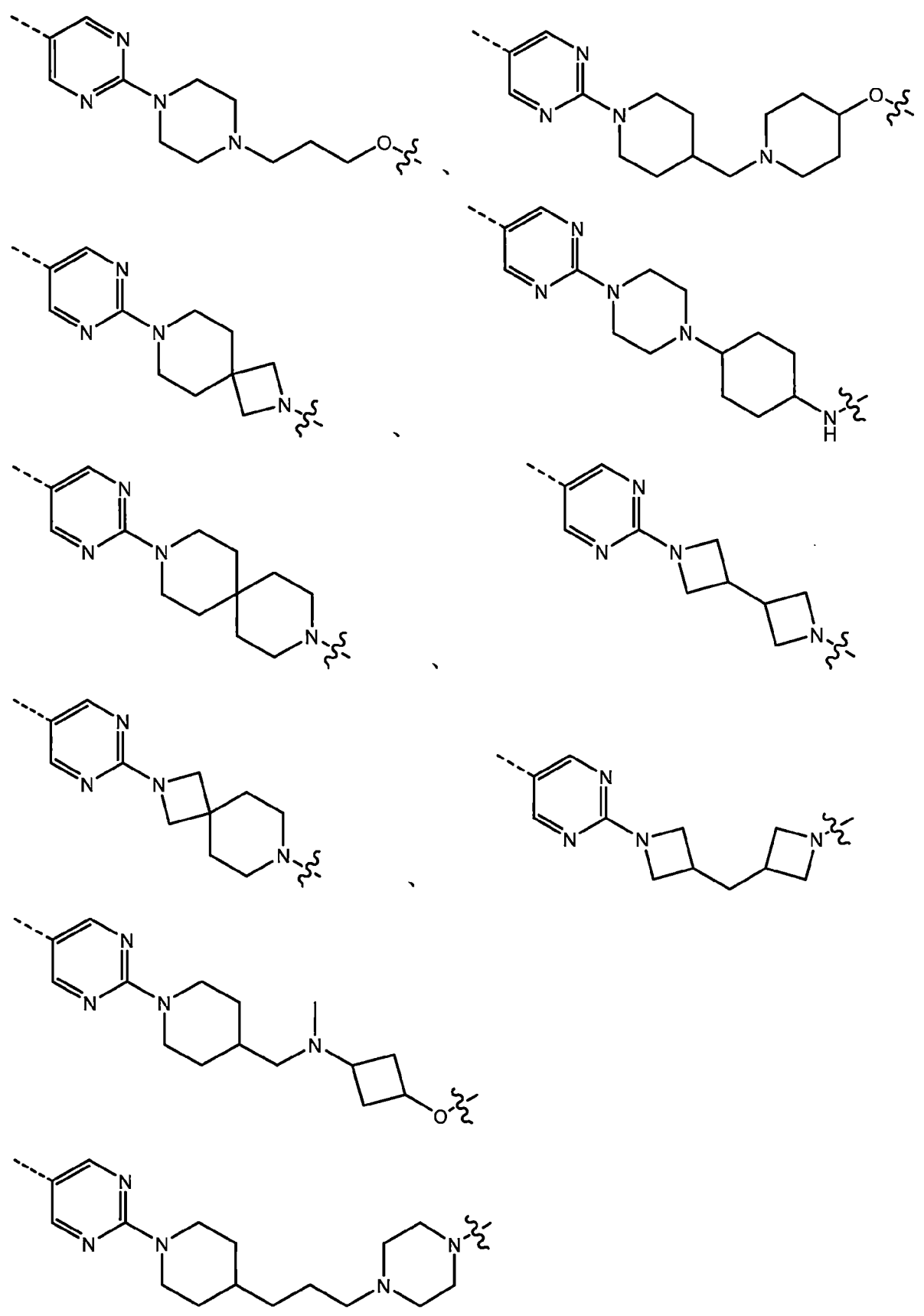
與 PTM 的接附點和 \sim 表示與 CLM 的接附點。

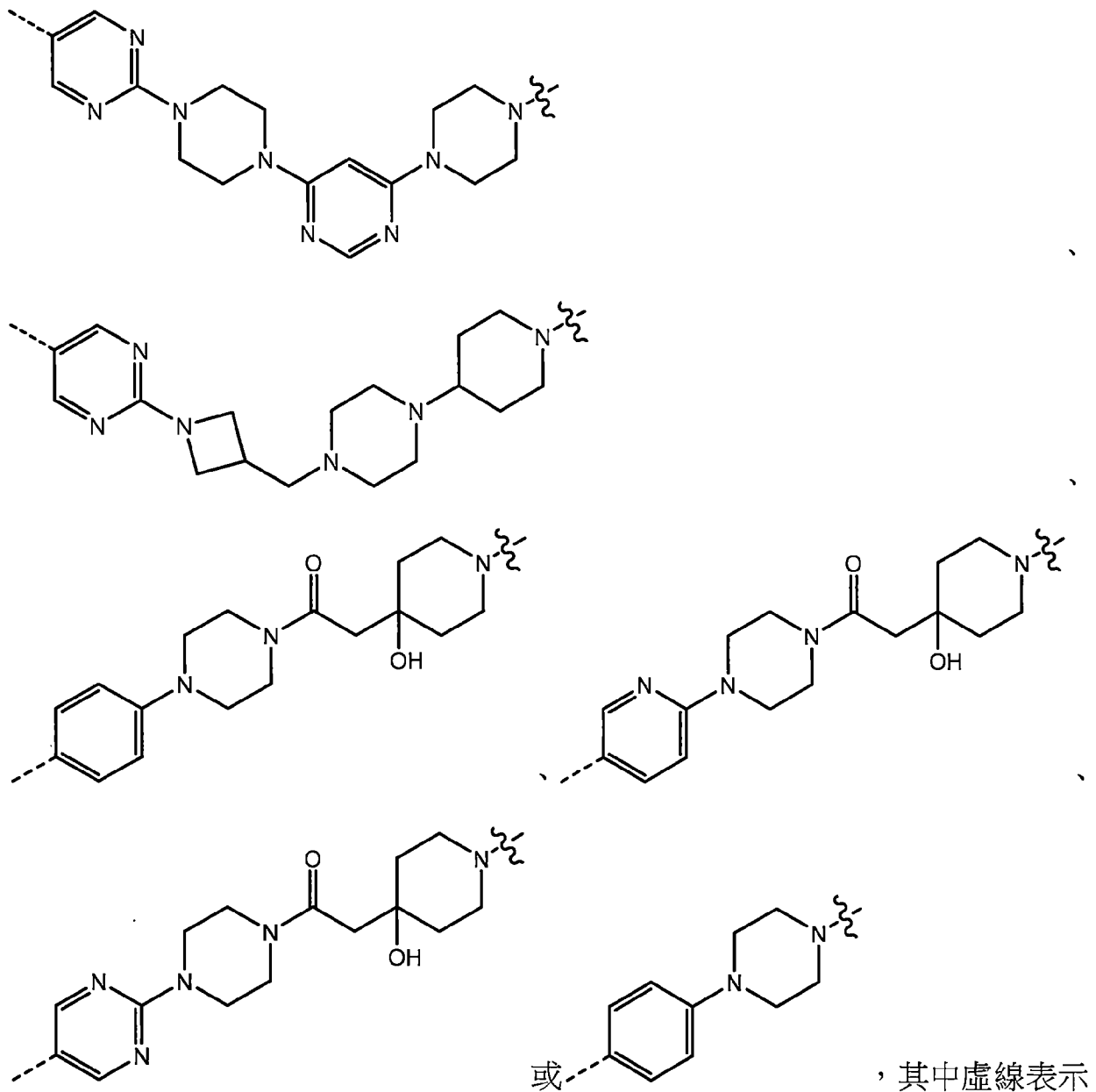
【請求項77】 如請求項 1 至 36 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，所述化學連接部分(L)係由下述結構所示：











與 PTM 的接附點和 \sim 表示與 CLM 的接附點。

【請求項78】 如請求項 1 所述之化合物，其中，所述化合物選自實施例 1-5、實施例 73-82、實施例 176-180、實施例 247-250 或來自表 1 中的那些；或其藥學上可接受的鹽。

【請求項79】 如請求項 1 所述之化合物，其中，所述化合物選自實施例 1-5、實施例 73-82、實施例 176-180 或來自表 1 中的那些；或其藥學上可接受的鹽。

【請求項80】 如請求項 1 所述之化合物，其中，所述化合物選自實施例 1-5、實施例 73-82 或來自表 1 中的那些；或其藥學上可接受的鹽。

【請求項81】 如請求項 1 所述之化合物，其中，所述化合物選自實施例 1-5 或來自表 1 中的那些；或其藥學上可接受的鹽。

【請求項82】 如請求項 1 所述之化合物，其中，所述化合物選自實施例 73-82 或來自表 1 中的那些；或其藥學上可接受的鹽。

【請求項83】 一種藥物組成物，其包含如請求項 1 至 81 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽；以及藥學上可接受的載體。

【請求項84】 一種治療有需要的受試者的 RAF 相關病症的方法，其包含向所述受試者給藥治療有效量的如請求項 1 至 81 中任一項所述之化合物或其藥學上可接受的鹽，或如請求項 82 所述的藥物組成物。

【請求項85】 如請求項 83 所述之方法，其中，所述 RAF 相關病症係癌症。

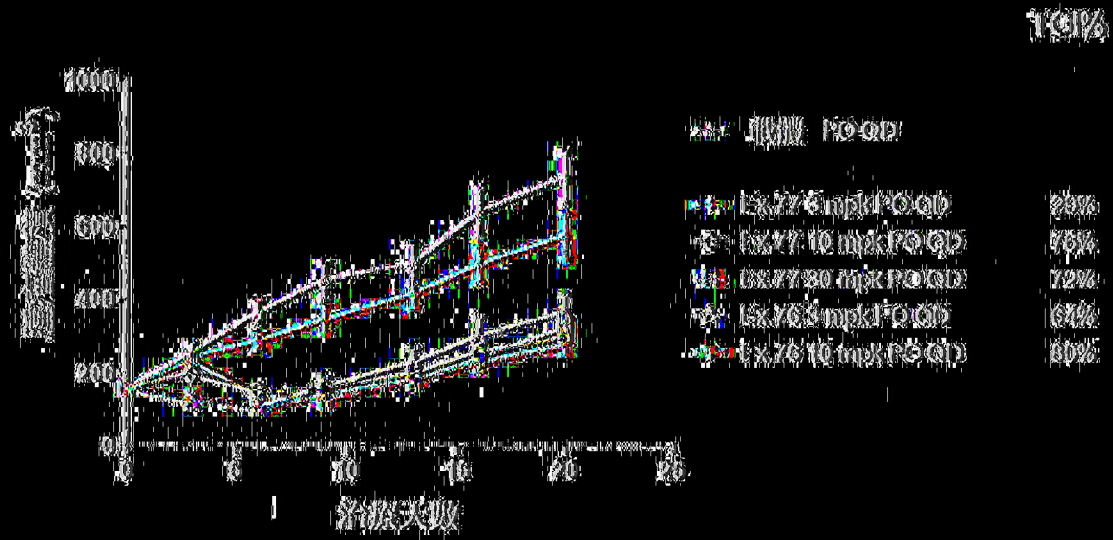
【請求項86】 如請求項 84 所述之方法，其中，所述癌症係選自腦癌、眼癌、乳癌、攝護腺癌、口腔癌、卵巢癌、大腸直腸癌、肺癌、肝癌、子宮內膜癌、膽管癌、子宮內膜癌、淋巴癌癌症、胃癌、食道癌、生殖癌、甲狀腺癌、皮膚癌和血癌。

【請求項87】 如請求項 84 或 85 所述之方法，其中，所述癌症係肺癌、皮膚癌或大腸直腸癌。

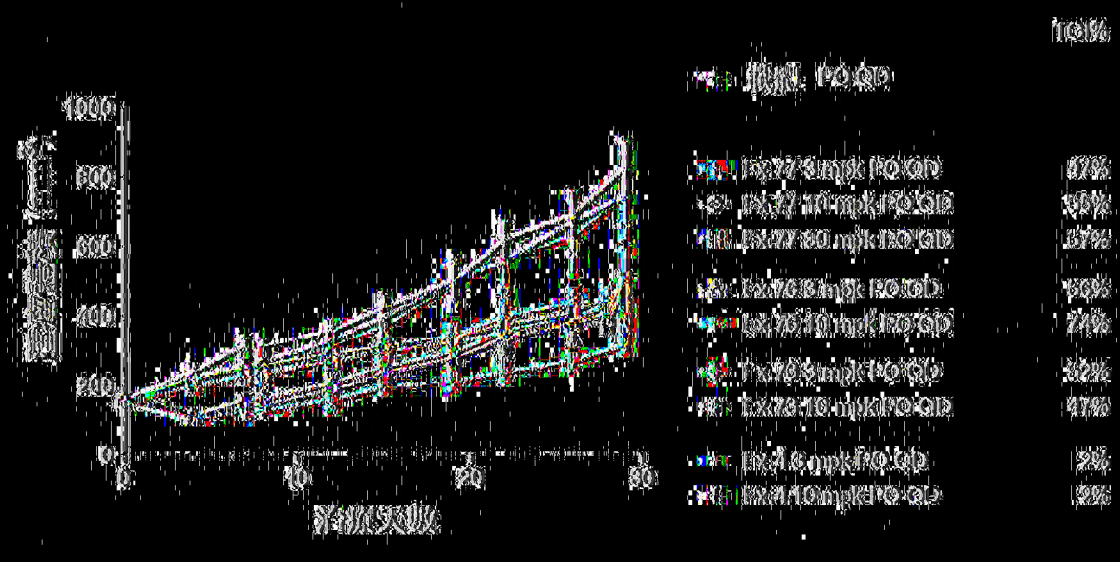
【請求項88】 如請求項 86 所述之方法，其中，所述肺癌係非小細胞肺癌。

【請求項89】 如請求項 86 所述之方法，其中，所述皮膚癌係黑素瘤。

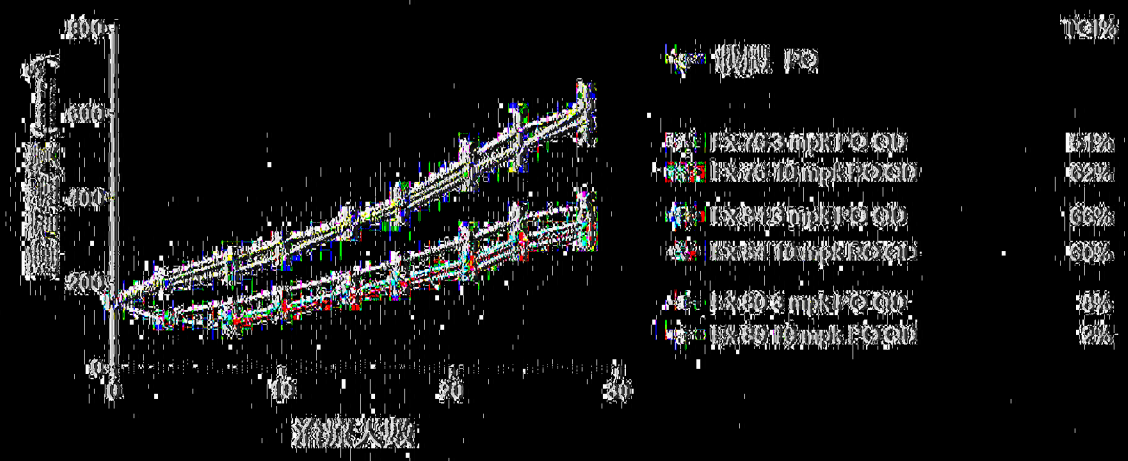
發明圖式



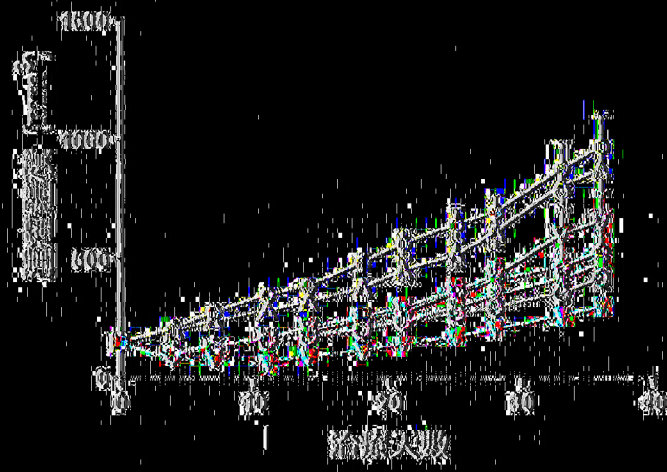
說明



(1112)

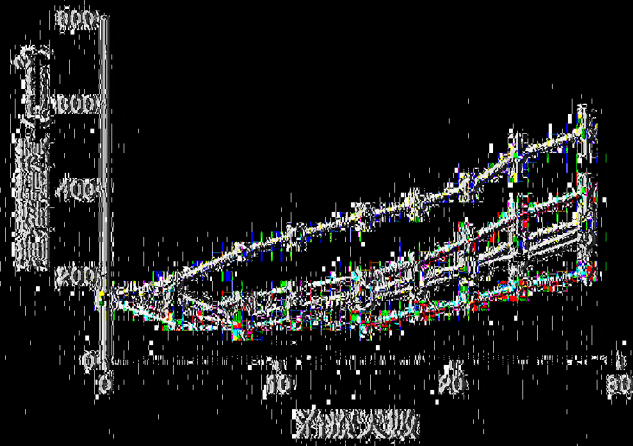


(1) (1) (1)



| 項目 | 割合 |
|---------------------|-----|
| EX.76 1mpk PO Q1 | 60% |
| EX.76 3mpk PO Q1 | 82% |
| EX.76 10 mpk PO Q1 | 88% |
| EX.112 1mpk PO Q1 | 12% |
| EX.112 3mpk PO Q1 | 87% |
| EX.112 10 mpk PO Q1 | 86% |

EX.112



| Category | Percentage |
|----------|------------|
| Blue | 20% |
| Red | 18% |
| Green | 15% |
| Yellow | 12% |
| Purple | 10% |

(Sales)