



(10) 授权公告号 CN 114127073 B

(45) 授权公告日 2024. 05. 31

(21) 申请号 202080051201.8

(22) 申请日 2020.07.16

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114127073 A

(43) 申请公布日 2022.03.01

(30) 优先权数据
62/874,606 2019.07.16 US
62/944,608 2019.12.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.01.14

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/042219 2020.07.16

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/011713 EN 2021.01.21

(73) 专利权人 密歇根大学董事会
地址 美国密歇根州

(72) 发明人 王少萌 R·雷吉 C·王 M·王

J·卢 杨昭仪

E·费尔南德斯-萨拉斯

J·斯塔基

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

专利代理师 邵红 徐志明

(51) Int.Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/22 (2006.01)
C07D 487/22 (2006.01)
C07D 495/22 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

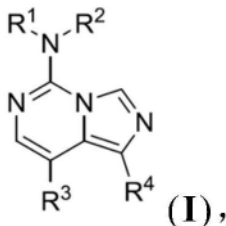
(56) 对比文件
CN 109790166 A, 2019.05.21
CN 109906224 A, 2019.06.18

审查员 吴俊威

权利要求书22页 说明书175页 附图2页

(54) 发明名称
作为EED抑制剂的咪唑并嘧啶和其用途

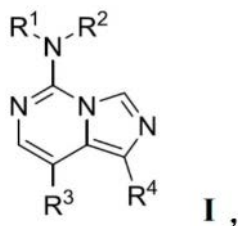
(57) 摘要
本公开提供由式(I)表示的化合物:



其中R¹、R²、R³和R⁴如本说明书

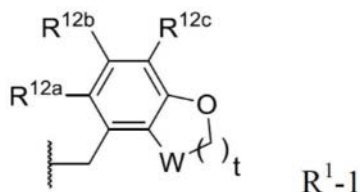
中所定义,以及其盐和溶剂化物。式(I)化合物为EED抑制剂。EED抑制剂可用于治疗癌症和其它疾病。

1. 一种式I化合物,



其中:

R^1 为芳烷基或 R^1-1 :



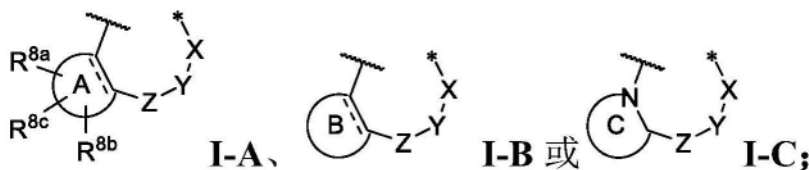
R^{12a} 、 R^{12b} 和 R^{12c} 各自独立地选自由氢、卤基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤烷基和 C_1 - C_4 烷氧基组成的群组;

W选自由 $-CH_2-$ 和 $-C(=O)-$ 组成的群组;并且

t为1或2;

R^2 选自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的群组;

R^3 和 R^4 与其所连接的碳原子一起形成式I-A、I-B或I-C的基团:



X选自由 $-C(R^{5a})(R^{5b})-$ 、 $-C(=O)-$ 和 $-S(=O)_2-$ 组成的群组;

R^{5a} 和 R^{5b} 独立地选自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的群组;

Y选自由 $-C(R^{6a})(R^{6b})-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 和 $-N(R^7)-$ 组成的群组;或

X和Y一起形成5元仲杂芳基;

Z为 $-C(R^{6c})(R^{6d})_m-$;

R^{6a} 和 R^{6b} 独立地选自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的群组;

每一 R^{6c} 和 R^{6d} 独立地选自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的群组;

m为0、1或2;

R^7 选自由氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、任选经取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选经取代的 C_4 - C_8 杂环基、羟烷基、(烷氧基)烷基、(环烷基)烷基和(杂环基)烷基组成的群组;

R^{8a} 、 R^{8b} 和 R^{8c} 独立地选自由氢、卤基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、甲酰氨基、任选经取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选经取代的4至8元杂环基、(杂环基) C_1 - C_4 烷基和烷基磺酰基组成的群组;

(A) 为稠合苯基、稠合5元杂芳基或稠合6元杂芳基;

(B) 为任选经取代的稠合3至8元环烷基或任选经取代的稠合4至8元杂环基;

(C) 为任选经取代的稠合4至8元杂环基；

用“ $\sim$ ”标明的键附接在式I的 R^3 位置,并用“*”标明的键附接在式I的 R^4 位置;或

R^3 为 R^{3a} ;

R^4 为 R^{4a} ;

R^{3a} 选自由任选经取代的芳基、任选经取代的5至10元杂芳基和任选经取代的4至8元杂环基组成的群组;并且

R^{4a} 选自由氢、卤基、 C_1 - C_4 卤烷基、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-P(=O)(R^{10a})(R^{10b})$ 、 $-C(=O)OR^{11a}$ 、 $-C(=O)NR^{11b}R^{11c}$ 和 $-S(=O)(=NR^{13a})R^{13b}$ 组成的群组;

R^9 选自由 C_1 - C_4 烷基和 C_3 - C_6 环烷基组成的群组;

R^{10a} 和 R^{10b} 独立地为 C_1 - C_4 烷基;

R^{11a} 选自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的群组;

R^{11b} 和 R^{11c} 独立地选自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的群组;或

R^{11b} 和 R^{11c} 与其所连接的氮原子一起形成任选经取代的4至6元杂环基;

R^{13a} 选自由氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基和羟烷基组成的群组;

R^{13b} 选自由 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基组成的群组;或

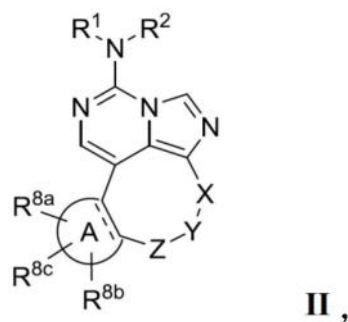
R^{13a} 和 R^{13b} 一起形成5至7元杂环基;并且

$\equiv$ 为单键或双键,

或其药学上可接受的盐。

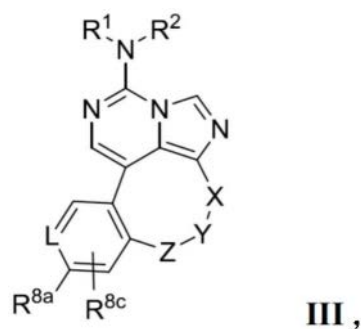
2. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^3 和 R^4 与其所连接的碳原子一起形成式I-A、I-B或I-C的基团,或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求2所述的化合物,其具有式II:



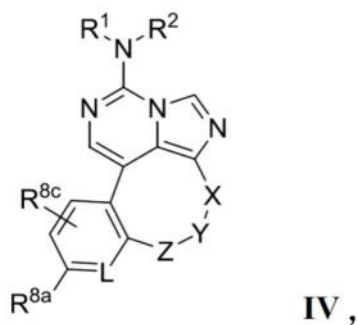
或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求3所述的化合物,其具有式III:



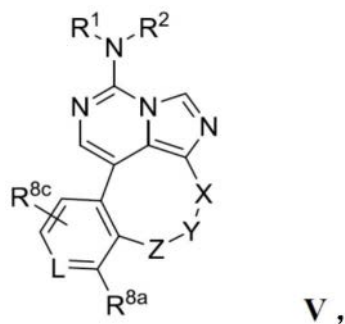
其中L选自由 $-C(R^{8b})=$ 和 $-N=$ 组成的群组,或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求3所述的化合物,其具有式IV:



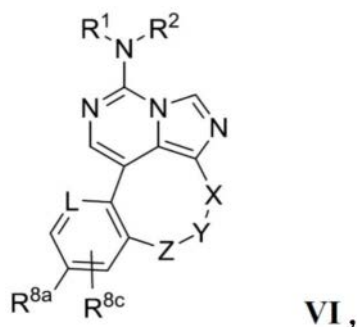
其中L选自由-C(R^{8b})=和-N=组成的群组,或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求3所述的化合物,其具有式V:



其中L选自由-C(R^{8b})=和-N=组成的群组,或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求3所述的化合物,其具有式VI:



其中L选自由-C(R^{8b})=和-N=组成的群组,或其药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求4所述的化合物,其中L为-C(R^{8b})=,或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求3至7中任一项所述的化合物,其中L为-N=,或其药学上可接受的盐。

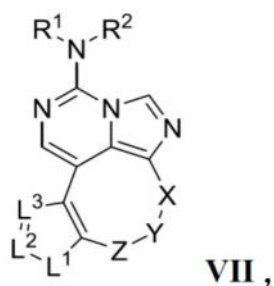
10. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中R^{8a}、R^{8b}和R^{8c}独立地选自由氢、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤烷基、C₃-C₆环烷基、任选经取代的4至8元杂环基和(杂环基)C₁-C₄烷基组成的群组,或其药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求10所述的化合物,其中:

R^{8a}选自由-CF₃、-CH₃、-CHF₂、-CD₃和环丙基组成的群组;并且

R^{8b}和R^{8c}为氢,或其药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求3所述的化合物,其具有式VII:



其中:

L¹选自由-S-、-O-和-N(R^{8a})-组成的群组;

L²选自由-C(R^{8b})=和-N=组成的群组;

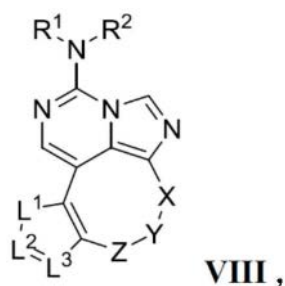
L³选自由-C(R^{8c})=和-N=组成的群组;

R^{8a}选自由氢和C₁-C₄烷基组成的群组;

R^{8b}选自由氢、C₁-C₄烷基和C₁-C₄卤烷基组成的群组;并且

R^{8c}选自由氢、C₁-C₄烷基和C₁-C₄卤烷基组成的群组,
或其药学上可接受的盐。

13. 根据权利要求3所述的化合物,其具有式VIII:



其中:

L¹选自由-S-、-O-和-N(R^{8a})-组成的群组;

L²选自由-C(R^{8b})=和-N=组成的群组;

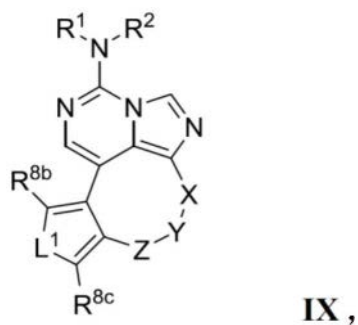
L³选自由-C(R^{8c})=和-N=组成的群组;

R^{8a}选自由氢和C₁-C₄烷基组成的群组;

R^{8b}选自由氢、C₁-C₄烷基和C₁-C₄卤烷基组成的群组;并且

R^{8c}选自由氢、C₁-C₄烷基和C₁-C₄卤烷基组成的群组,
或其药学上可接受的盐。

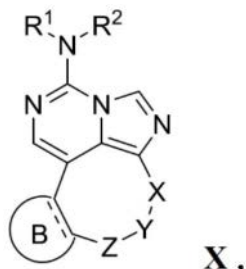
14. 根据权利要求所述3的化合物,其具有式IX:



其中:

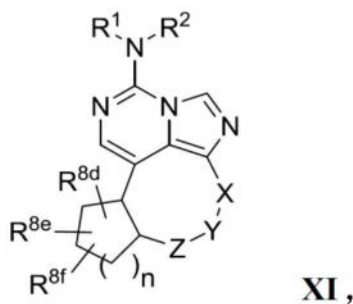
L^1 选自由-S-、-O-和-N(R^{8a})-组成的群组；
 R^{8a} 选自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的群组；
 R^{8b} 选自由氢、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 卤烷基组成的群组；并且
 R^{8c} 选自由氢、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 卤烷基组成的群组，
或其药学上可接受的盐。

15. 根据权利要求2所述的化合物，其具有式X：



或其药学上可接受的盐。

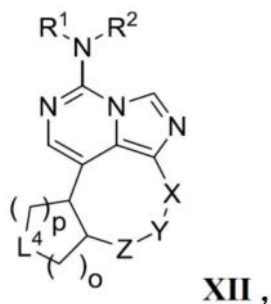
16. 根据权利要求15所述的化合物，其具有式XI：



其中：

R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 独立地选自由氢、卤基和 C_1 - C_4 烷基组成的群组；并且
 n 为1、2或3，或其药学上可接受的盐。

17. 根据权利要求15所述的化合物，其具有式XII：

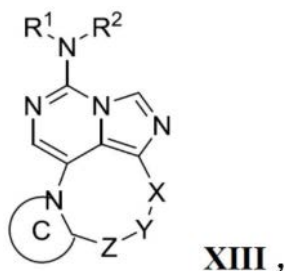


其中：

L^4 选自由-S-、-O-和-N(R^{8g})-组成的群组；
 R^{8g} 选自由氢、 C_1 - C_4 烷基、任选经取代的 C_3 - C_6 环烷基和任选经取代的4至8元杂环基组成的群组；
 o 为0、1、2或3；并且
 p 为0、1、2或3；
其中 o 与 p 之和为1、2、3、4或5，

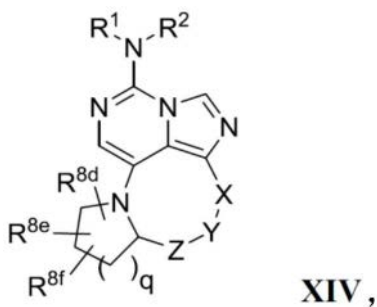
或其药学上可接受的盐。

18. 根据权利要求2所述的化合物,其具有式XIII:



或其药学上可接受的盐。

19. 根据权利要求18所述的化合物,其具有式XIV:

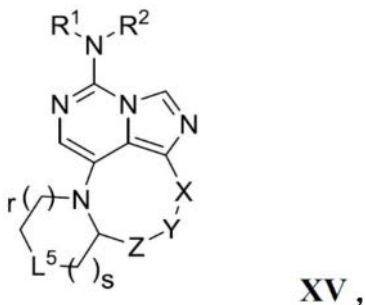


其中:

R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 独立地选自氢和 C_1 - C_4 烷基组成的群组;并且

q 为1、2或3,或其药学上可接受的盐。

20. 根据权利要求18所述的化合物,其具有式XV:



其中:

L^5 选自自由-S-、-O-和-N(R^{8h})-组成的群组;

R^{8h} 选自自由氢、 C_1 - C_4 烷基、任选经取代的 C_3 - C_6 环烷基、任选经取代的4至8元杂环基、-C(=O) R^{14a} 和-S(=O) R^{14b} 组成的群组;

R^{14a} 和 R^{14b} 独立地选自自由 C_1 - C_6 烷基和任选经取代的 C_3 - C_8 环烷基组成的群组;

r 为1、2或3;并且

s 为1、2或3,

或其药学上可接受的盐。

21. 根据权利要求1、3至7和18至20中任一项所述的化合物,其中 Z 为- CH_2 -,或其药学上可接受的盐。

22. 根据权利要求1、3至7和18至20中任一项所述的化合物,其中:

X选自自由-C(R^{5a})(R^{5b})-、-C(=O)-和-S(=O)₂-组成的群组;并且

Y选自自由-C(R^{6a})(R^{6b})-、-S-、-O-和-N(R⁷)-组成的群组,或其药学上可接受的盐。

23. 根据权利要求1所述的化合物,其中X为-CH₂-,或其药学上可接受的盐。

24. 根据权利要求22所述的化合物,其中X为-CH₂-,或其药学上可接受的盐。

25. 根据权利要求1所述的化合物,其中X为-C(=O)-,或其药学上可接受的盐。

26. 根据权利要求22所述的化合物,其中X为-C(=O)-,或其药学上可接受的盐。

27. 根据权利要求1所述的化合物,其中X为-S(=O)₂-,或其药学上可接受的盐。

28. 根据权利要求22所述的化合物,其中X为-S(=O)₂-,或其药学上可接受的盐。

29. 根据权利要求1所述的化合物,其中Y为-O-,或其药学上可接受的盐。

30. 根据权利要求22所述的化合物,其中Y为-O-,或其药学上可接受的盐。

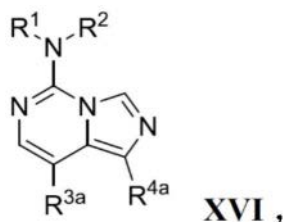
31. 根据权利要求1所述的化合物,其中Y为-N(R⁷)-,或其药学上可接受的盐。

32. 根据权利要求22所述的化合物,其中Y为-N(R⁷)-,或其药学上可接受的盐。

33. 根据权利要求31或32所述的化合物,其中R⁷选自自由C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基和任选经取代的C₃-C₈环烷基组成的群组,或其药学上可接受的盐。

34. 根据权利要求1、3至7和18至20中任一项所述的化合物,其中X和Y一起形成5元伸杂芳基,或其药学上可接受的盐。

35. 根据权利要求1所述的化合物,其具有式XVI:



或其药学上可接受的盐。

36. 根据权利要求1或35所述的化合物,其中R²为氢,或其药学上可接受的盐。

37. 根据权利要求1所述的化合物,其中W为-C(=O)-并且t为1,或其药学上可接受的盐。

38. 根据权利要求1所述的化合物,其中W为-CH₂-并且t为2,或其药学上可接受的盐。

39. 根据权利要求1所述的化合物,其中W为-CH₂-并且t为1,或其药学上可接受的盐。

40. 根据权利要求1所述的化合物,其中:

R^{12a}为氟;并且

R^{12b}和R^{12c}独立地选自自由氢和氟组成的群组,

或其药学上可接受的盐。

41. 根据权利要求40所述的化合物,其中:

R^{12a}为氟;并且

R^{12b}和R^{12c}为氢,

或其药学上可接受的盐。

42. 根据权利要求1所述的化合物,其选自以下的任一种或多种化合物:

N-(2-氟-6-甲基苯甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,6,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-12-胺,

N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,6,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-12-胺,

11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-2,4,10,11a-四氮杂二苯并[cd,f]萘-3(4H)-酮,

11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-2,4,5,10,11a-五氮杂二苯并[cd,f]萘-3(4H)-酮,

11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-6-(甲基磺酰基)-2,4,10,11a-四氮杂二苯并[cd,f]萘-3(4H)-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-3H,5H-4-氧杂-2,11,12a-三氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

7-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-3H,5H-4-氧杂-2,11,12a-三氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,11,12a-三氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-氟-3H,5H-4-氧杂-2,11,12a-三氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-3H,5H-4-氧杂-2,6,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

6-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-3H,5H-4-氧杂-2,11,12a-三氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-3H,5H-4-氧杂-2,6,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,8,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,6,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

7-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-3H,5H-4-氧杂-2,6,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

6-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,

12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

8-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(三氟甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,11,12a-三氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,11,12a-三氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-((2-氟-6-甲氧基苯甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,11,12a-三氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(三氟甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,9,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(三氟甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,6,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲氧基)-3H,5H-4-氧杂-2,11,12a-三氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(三氟甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,7,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-甲基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-甲基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-((1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-环丙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-((1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,9,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-((1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,9,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

4-环丙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-((1-羟基环丙基)甲基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-((1-羟基环丙基)甲基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-((3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2-羟基-2-甲基丙基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-((3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-((3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-((四氢呋喃-3-基)甲基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-6-甲基-5,6-二氢-2,4,6,7,10,11a-六氮杂环戊并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3(4H)-酮,

11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-5,7-二氢-3H-4-氧杂-2,6,7,10,11a-五氮杂环戊并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

4-(环丙基甲基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

4-环丙基-11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-6,8-二甲基-5,6-二氢-2,4,6,7,10,11a-六氮杂环戊并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3(4H)-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2-甲氧基乙基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2-羟基-2-甲基丙基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2-氟乙基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2-氟-2-甲基丙基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-(2,2-二氟丙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-环丙基-7-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

7-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-环丙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-((1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-环丙基-12-((2-氟-6-甲氧基苯甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-环丙基-12-((2-氟-6-甲氧基苯甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-((2-氟-6-甲氧基苯甲基)氨基)-4-异丙基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2-氟乙基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

7-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-(2,2-二氟丙基)-7-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-(2,2-二氟丙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

7-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2-氟-2-甲基丙基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

7-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2-氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-(2,2-二氟乙基)-7-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-(2,2-二氟乙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-(2,2-二氟丙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-(3,3-二氟环丁基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-环丙基-11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-8-硫杂-2,4,6,10,11a-五氮杂环戊并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-环丙基-11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-8-硫杂-2,4,10,11a-四氮杂环戊并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-环丙基-11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-6-硫杂-2,4,10,11a-四氮杂环戊并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-(2,2-二氟乙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-乙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-环丙基-11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-8-硫杂-2,4,6,10,11a-五氮杂环戊并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-环丙基-8-氟-13-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-5,6-二氢-2,4,12,13a-四氮杂苯并[4,5]环壬并[1,2,3-cd]茛-3(4H)-酮,

4-(2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4H-3-硫杂-2,5,10,11a-四氮杂二苯并[cd,f]萘3,3-二氧化物,

11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-6-甲基-4H-3-硫杂-2,5,10,11a-四氮杂二苯并[cd,f]萘3,3-二氧化物,

7-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3-硫杂-2,11,12a-三氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚3,3-二氧化物,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3-硫杂-2,6,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚3,3-二氧化物,

4-(2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

(S)-4-环丙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5,5a,6,8,9-六氢-3H-7-氧杂-2,4,9a,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

(S)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-甲基-7-(甲基磺酰基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-2,4,7,9a,11,12a-六氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3(4H)-酮,

(S)-4-乙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(甲基磺酰基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-2,4,7,9a,11,12a-六氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3(4H)-酮,

(S)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-(甲基磺酰基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-2,4,7,9a,11,12a-六氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3(4H)-酮,

(S)-4-环丙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(甲基磺酰基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-2,4,7,9a,11,12a-六氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3(4H)-酮,

(R)-7-(环丙烷羰基)-4-环丙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-2,4,7,9a,11,12a-六氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3(4H)-酮,

(S)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-甲基-4,5,5a,6,8,9-六氢-7-氧杂-3-硫杂-2,4,9a,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚3,3-二氧化物,

(S)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-甲基-7-(甲基磺酰基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-4H-3-硫杂-2,4,7,9a,11,12a-六氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚3,3-二氧化物,

(S)-4-乙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5,5a,6,8,9-六氢-7-氧杂-3-硫杂-2,4,9a,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚3,3-二氧化物,

(R)-4-乙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(甲基磺酰基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-4H-3-硫杂-2,4,7,9a,11,12a-六氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚3,3-二氧化物,

(S)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5,5a,6,8,9-六氢-7-氧杂-3-硫杂-2,9a,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚3,3-二氧化物,

(S)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(甲基磺酰基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-4H-3-硫杂-2,7,9a,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚3,3-二氧化物,

12-(((6-氟苯并二氢吡喃-5-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((6-氟苯并二氢吡喃-5-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((6-氟苯并二氢吡喃-5-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-

2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((6-氟苯并二氢吡喃-5-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-乙基-12-(((6-氟苯并二氢吡喃-5-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-乙基-12-(((6-氟苯并二氢吡喃-5-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-乙基-12-(((6-氟苯并二氢吡喃-5-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-乙基-12-(((6-氟苯并二氢吡喃-5-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-乙基-12-(((5-氟-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-乙基-12-(((5-氟-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-乙基-12-(((5-氟-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-乙基-12-(((5-氟-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-3-氧代-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-7-甲脒,

4-环丁基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-(2,2-二氟乙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-(2,2-二氟丙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-(2,2-二氟乙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-(2,2-二氟乙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-5-甲基-8-(三氟甲基)-6H-2,3,5a,9,12,13a-六氮杂苯并[4,5]环戊并[7,8]环辛并[1,2,3-cd]茛-13-胺,

7-(二氟甲基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

7-乙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-(2,2-二氟乙基)-7-乙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

7-环丙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-异丙基-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

4-(2,2-二氟丙基)-7-乙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-5-甲基-6H-2,3,5a,7,12,13a-六氮杂苯并[4,5]环戊并[7,8]环辛并[1,2,3-cd]茛-13-胺,

N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-5,8-二甲基-6H-2,3,5a,7,12,13a-六氮杂苯并[4,5]环戊并[7,8]环辛并[1,2,3-cd]茛-13-胺,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(甲基-d3)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基-d2)氨基)-7-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基-d2)氨基)-7-(甲基-d3)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基-2,3-d2)甲基-d2)氨基)-7-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基-2,3-d2)甲基-d2)氨基)-7-(甲基-d3)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基-d2)氨基)-N,N-二甲基-3-氧代-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-7-甲酰胺,

13-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-5,6-二氢-2,4,12,13a-四氮杂苯并[4,5]环壬并[1,2,3-cd]茛-3(4H)-酮,

13-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-甲基-5,6-二氢-2,4,7,12,13a-五氮杂苯并[4,5]环壬并[1,2,3-cd]茚-3(4H)-酮,

13-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)-5,6-二氢-2,4,7,12,13a-五氮杂苯并[4,5]环壬并[1,2,3-cd]茚-3(4H)-酮,

13-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-8-(三氟甲基)-5,6-二氢-2,4,9,12,13a-五氮杂苯并[4,5]环壬并[1,2,3-cd]茚-3(4H)-酮,

N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(三氟甲基)-6H-2,3,5a,7,12,13a-六氮杂苯并[4,5]环戊并[7,8]环辛并[1,2,3-cd]茚-13-胺,

N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(三氟甲基)-6H-2,3,5a,9,12,13a-六氮杂苯并[4,5]环戊并[7,8]环辛并[1,2,3-cd]茚-13-胺,

N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-甲基-6H-2,3,5a,7,12,13a-六氮杂苯并[4,5]环戊并[7,8]环辛并[1,2,3-cd]茚-13-胺,

N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-5-甲基-8-(三氟甲基)-6H-4-氧杂-2,3,9,12,13a-五氮杂苯并[4,5]环戊并[7,8]环辛并[1,2,3-cd]茚-13-胺,

N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-甲基-6H-4-氧杂-2,3,7,12,13a-五氮杂苯并[4,5]环戊并[7,8]环辛并[1,2,3-cd]茚-13-胺,

5-乙基-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(三氟甲基)-6H-2,3,5a,9,12,13a-六氮杂苯并[4,5]环戊并[7,8]环辛并[1,2,3-cd]茚-13-胺,

5-乙基-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-甲基-6H-2,3,5a,7,12,13a-六氮杂苯并[4,5]环戊并[7,8]环辛并[1,2,3-cd]茚-13-胺,

12-(((6-氟苯并二氢吡喃-5-基)甲基)氨基)-7-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

4-(2,2-二氟丙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

7-(二氟甲基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

7-(二氟甲基)-4-(2,2-二氟丙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

4-(2,2-二氟乙基)-7-(二氟甲基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

7-(叔丁基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

4-(2,2-二氟乙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-异丙基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮,

7-(1,4-二氧杂环己烷-2-基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-

(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

7-((1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

7-(叔丁基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(氧杂环丁-3-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,和

7-环丁基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮,

或其药学上可接受的盐。

43. 根据权利要求42所述的化合物,其选自由以下组成的群组:

4-乙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮;

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮;

4-环丙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮;

12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮;和

11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-6-甲基-4H-3-硫杂-2,5,10,11a-四氮杂二苯并[cd,f]萘3,3-二氧化物,

或其药学上可接受的盐。

44. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载剂。

45. 根据权利要求1至43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗有需要的受试者的癌症的药物中的用途。

46. 根据权利要求45所述的用途,其中所述癌症为选自以下的任一种或多种癌症:肾上腺癌、腺泡细胞癌、听神经瘤、肢端雀斑样痣原位黑素瘤、肢端汗腺瘤、急性嗜伊红性白血病、急性类红细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性成巨核细胞性白血病、急性单核细胞性白血病、急性前髓细胞性白血病、腺癌、腺样囊性癌、腺瘤、腺瘤样牙源性肿瘤、腺鳞癌、脂肪组织赘瘤、肾上腺皮质癌、成人T细胞白血病/淋巴瘤、侵袭性NK细胞白血病、AIDS相关淋巴瘤、腺泡状横纹肌肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、成釉细胞纤维瘤、间变性大细胞淋巴瘤、未分化甲状腺癌、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、血管肌脂瘤、血管肉瘤、星形细胞瘤、非典型畸胎样横纹肌样瘤、B细胞慢性淋巴细胞性白血病、B细胞前淋巴细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、基底细胞癌、胆道癌、膀胱癌、母细胞瘤、骨癌、布伦纳瘤、棕色瘤、伯基特氏淋巴瘤、乳癌、脑癌、癌、原位癌、癌肉瘤、软骨肿瘤、齿茎质瘤、骨髓肉瘤、软骨瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、脉络丛乳头状瘤、肾透明细胞肉瘤、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、宫颈癌、结肠直肠癌、

德戈斯病、促结缔组织增生小型圆形细胞肿瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤、无性细胞瘤、胚胎性癌、内分泌腺肿瘤、内胚层窦瘤、肠病相关T细胞淋巴瘤、食道癌、胚内胎、纤维瘤、纤维肉瘤、滤泡性淋巴瘤、滤泡性甲状腺癌、神经节细胞瘤、胃肠癌、生殖细胞肿瘤、妊娠绒毛膜癌、巨细胞成纤维细胞瘤、骨巨细胞瘤、胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、胶质瘤、脑胶质瘤病、升糖素瘤、成性腺细胞瘤、粒层细胞瘤、半阴阳胚细胞瘤、胆囊癌、胃癌、毛细胞白血病、成血管细胞瘤、头颈癌、血管外皮瘤、血液癌、肝母细胞瘤、肝脾T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、侵袭性小叶癌、肠癌、肾癌、喉癌、恶性雀斑样痣、致死性中线癌、白血病、莱迪格细胞瘤、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管瘤、淋巴管肉瘤、淋巴上皮瘤、淋巴瘤、急性淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、肝癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、MALT淋巴瘤、恶性纤维组织细胞瘤、恶性周围神经鞘瘤、恶性蝶螈瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区B细胞淋巴瘤、肥大细胞白血病、纵隔生殖细胞肿瘤、乳房髓质癌、甲状腺髓质癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、默克尔细胞癌、间皮瘤、转移性尿道上皮癌、混合性苗勒氏管肿瘤、粘液性肿瘤、多发性骨髓瘤、肌肉组织肿瘤、蕈样霉菌病、粘液样脂肪肉瘤、黏液瘤、黏液肉瘤、鼻咽癌、神经鞘瘤、成神经细胞瘤、神经纤维瘤、神经瘤、结节性黑素瘤、眼癌、少突星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、嗜酸性腺瘤、视神经鞘脑膜瘤、视神经肿瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、肺上沟瘤、甲状腺乳头状癌、副神经节瘤、松果体母细胞瘤、松果体细胞瘤、垂体细胞瘤、垂体腺瘤、垂体瘤、浆细胞瘤、多胚瘤、前体T成淋巴细胞性淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、原发性腹膜癌、前列腺癌、胰腺癌、咽癌、腹膜假黏液瘤、肾细胞癌、肾髓质癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤、里希特氏转化、直肠癌、肉瘤、许旺细胞瘤病、精原细胞瘤、塞特利氏细胞瘤、性索性腺间质瘤、印戒细胞癌、皮肤癌、小蓝圆形细胞瘤、小细胞癌、软组织肉瘤、生长抑素瘤、烟尘疣、脊髓肿瘤、脾边缘区淋巴瘤、鳞状细胞癌、滑膜肉瘤、塞萨里氏病、小肠癌、鳞状癌、胃癌、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、泡膜细胞瘤、甲状腺癌、移行细胞癌、咽喉癌、脐尿管癌、泌尿生殖癌、尿道上皮癌、葡萄膜黑素瘤、子宫癌、疣状癌、视觉通路神经胶质瘤、外阴癌、阴道癌、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、沃辛氏肿瘤和威尔姆斯瘤。

47. 根据权利要求45或46所述的用途,其进一步包含治疗有效量的可用于治疗癌症的任选的治疗剂。

48. 根据权利要求44所述的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

49. 根据权利要求48所述的用途,其中所述癌症为选自以下的任一种或多种癌症:肾上腺癌、腺泡细胞癌、听神经瘤、肢端雀斑样痣原位黑素瘤、肢端汗腺瘤、急性嗜伊红性白血病、急性类红细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性成巨核细胞性白血病、急性单核细胞性白血病、急性前髓细胞性白血病、腺癌、腺样囊性癌、腺瘤、腺瘤样牙源性肿瘤、腺鳞癌、脂肪组织赘瘤、肾上腺皮质癌、成人T细胞白血病/淋巴瘤、侵袭性NK细胞白血病、AIDS相关淋巴瘤、腺泡状横纹肌肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、成釉细胞纤维瘤、间变性大细胞淋巴瘤、未分化甲状腺癌、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、血管肌脂瘤、血管肉瘤、星形细胞瘤、非典型畸胎样横纹肌样瘤、B细胞慢性淋巴细胞性白血病、B细胞前淋巴细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、基底细胞癌、胆道癌、膀胱癌、母细胞瘤、骨癌、布伦纳瘤、棕色瘤、伯基特氏淋巴瘤、乳癌、脑癌、癌、原位癌、癌肉瘤、软骨肿瘤、齿茎质瘤、骨髓肉瘤、软骨瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、脉络丛乳头状瘤、肾透明细胞肉瘤、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、宫颈癌、结肠直肠癌、

德戈斯病、促结缔组织增生小型圆形细胞肿瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤、无性细胞瘤、胚胎性癌、内分泌腺肿瘤、内胚层窦瘤、肠病相关T细胞淋巴瘤、食道癌、胚内胎、纤维瘤、纤维肉瘤、滤泡性淋巴瘤、滤泡性甲状腺癌、神经节细胞瘤、胃肠癌、生殖细胞肿瘤、妊娠绒毛膜癌、巨细胞成纤维细胞瘤、骨巨细胞瘤、胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、胶质瘤、脑胶质瘤病、升糖素瘤、成性腺细胞瘤、粒层细胞瘤、半阴阳胚细胞瘤、胆囊癌、胃癌、毛细胞白血病、成血管细胞瘤、头颈癌、血管外皮瘤、血液癌、肝母细胞瘤、肝脾T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、侵袭性小叶癌、肠癌、肾癌、喉癌、恶性雀斑样痣、致死性中线癌、白血病、莱迪格细胞瘤、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管瘤、淋巴管肉瘤、淋巴上皮瘤、淋巴瘤、急性淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、肝癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、MALT淋巴瘤、恶性纤维组织细胞瘤、恶性周围神经鞘瘤、恶性蝶螈瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区B细胞淋巴瘤、肥大细胞白血病、纵隔生殖细胞肿瘤、乳房髓质癌、甲状腺髓质癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、默克尔细胞癌、间皮瘤、转移性尿道上皮癌、混合性苗勒氏管肿瘤、粘液性肿瘤、多发性骨髓瘤、肌肉组织肿瘤、蕈样霉菌病、粘液样脂肪肉瘤、黏液瘤、黏液肉瘤、鼻咽癌、神经鞘瘤、成神经细胞瘤、神经纤维瘤、神经瘤、结节性黑素瘤、眼癌、少突星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、嗜酸性腺瘤、视神经鞘脑膜瘤、视神经肿瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、肺上沟瘤、甲状腺乳头状癌、副神经节瘤、松果体母细胞瘤、松果体细胞瘤、垂体细胞瘤、垂体腺瘤、垂体瘤、浆细胞瘤、多胚瘤、前体T成淋巴细胞性淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、原发性腹膜癌、前列腺癌、胰腺癌、咽癌、腹膜假黏液瘤、肾细胞癌、肾髓质癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤、里希特氏转化、直肠癌、肉瘤、许旺细胞瘤病、精原细胞瘤、塞特利氏细胞瘤、性索性腺间质瘤、印戒细胞癌、皮肤癌、小蓝圆形细胞瘤、小细胞癌、软组织肉瘤、生长抑素瘤、烟尘疣、脊髓肿瘤、脾边缘区淋巴瘤、鳞状细胞癌、滑膜肉瘤、塞萨里氏病、小肠癌、鳞状癌、胃癌、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、泡膜细胞瘤、甲状腺癌、移行细胞癌、咽喉癌、脐尿管癌、泌尿生殖癌、尿道上皮癌、葡萄膜黑素瘤、子宫癌、疣状癌、视觉通路神经胶质瘤、外阴癌、阴道癌、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、沃辛氏肿瘤和威尔姆斯瘤。

50. 一种根据权利要求1至43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于制造治疗癌症的药物的用途。

51. 根据权利要求50所述的用途,其中所述癌症为选自以下的任一种或多种癌症:肾上腺癌、腺泡细胞癌、听神经瘤、肢端雀斑样痣原位黑素瘤、肢端汗腺瘤、急性嗜伊红性白血病、急性类红细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性成巨核细胞性白血病、急性单核细胞性白血病、急性前髓细胞性白血病、腺癌、腺样囊性癌、腺瘤、腺瘤样牙源性肿瘤、腺鳞癌、脂肪组织赘瘤、肾上腺皮质癌、成人T细胞白血病/淋巴瘤、侵袭性NK细胞白血病、AIDS相关淋巴瘤、腺泡状横纹肌肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、成釉细胞纤维瘤、间变性大细胞淋巴瘤、未分化甲状腺癌、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、血管肌脂瘤、血管肉瘤、星形细胞瘤、非典型畸胎样横纹肌样瘤、B细胞慢性淋巴细胞性白血病、B细胞前淋巴细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、基底细胞癌、胆道癌、膀胱癌、母细胞瘤、骨癌、布伦纳瘤、棕色瘤、伯基特氏淋巴瘤、乳癌、脑癌、癌、原位癌、癌肉瘤、软骨肿瘤、齿垂质瘤、骨髓肉瘤、软骨瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、脉络丛乳头状瘤、肾透明细胞肉瘤、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、宫颈癌、结肠直肠癌、德戈斯病、促结缔组织增生小型圆形细胞肿瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、胚胎发育不良性神

经上皮肿瘤、无性细胞瘤、胚胎性癌、内分泌腺肿瘤、内胚层窦瘤、肠病相关T细胞淋巴瘤、食道癌、胚内胎、纤维瘤、纤维肉瘤、滤泡性淋巴瘤、滤泡性甲状腺癌、神经节细胞瘤、胃肠癌、生殖细胞肿瘤、妊娠绒毛膜癌、巨细胞成纤维细胞瘤、骨巨细胞瘤、胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、胶质瘤、脑胶质瘤病、升糖素瘤、成性腺细胞瘤、粒层细胞瘤、半阴阳胚细胞瘤、胆囊癌、胃癌、毛细胞白血病、成血管细胞瘤、头颈癌、血管外皮瘤、血液癌、肝母细胞瘤、肝脾T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、侵袭性小叶癌、肠癌、肾癌、喉癌、恶性雀斑样痣、致死性中线癌、白血病、莱迪格细胞瘤、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管瘤、淋巴管肉瘤、淋巴上皮瘤、淋巴瘤、急性淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、肝癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、MALT淋巴瘤、恶性纤维组织细胞瘤、恶性周围神经鞘瘤、恶性蝶螈瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区B细胞淋巴瘤、肥大细胞白血病、纵隔生殖细胞肿瘤、乳房髓质癌、甲状腺髓质癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、默克尔细胞癌、间皮瘤、转移性尿道上皮癌、混合性苗勒氏管肿瘤、粘液性肿瘤、多发性骨髓瘤、肌肉组织肿瘤、蕈样霉菌病、粘液样脂肪肉瘤、黏液瘤、黏液肉瘤、鼻咽癌、神经鞘瘤、成神经细胞瘤、神经纤维瘤、神经瘤、结节性黑素瘤、眼癌、少突星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、嗜酸性腺瘤、视神经鞘脑膜瘤、视神经肿瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、肺上沟瘤、甲状腺乳头状癌、副神经节瘤、松果体母细胞瘤、松果体细胞瘤、垂体细胞瘤、垂体腺瘤、垂体瘤、浆细胞瘤、多胚瘤、前体T成淋巴细胞性淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、原发性腹膜癌、前列腺癌、胰腺癌、咽癌、腹膜假黏液瘤、肾细胞癌、肾髓质癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤、里希特氏转化、直肠癌、肉瘤、许旺细胞瘤病、精原细胞瘤、塞特利氏细胞瘤、性索性腺间质瘤、印戒细胞癌、皮肤癌、小蓝圆形细胞瘤、小细胞癌、软组织肉瘤、生长抑素瘤、烟尘疣、脊髓肿瘤、脾边缘区淋巴瘤、鳞状细胞癌、滑膜肉瘤、塞萨里氏病、小肠癌、鳞状癌、胃癌、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、泡膜细胞瘤、甲状腺癌、移行细胞癌、咽喉癌、脐尿管癌、泌尿生殖癌、尿道上皮癌、葡萄膜黑素瘤、子宫癌、疣状癌、视觉通路神经胶质瘤、外阴癌、阴道癌、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、沃辛氏肿瘤和威尔姆斯瘤。

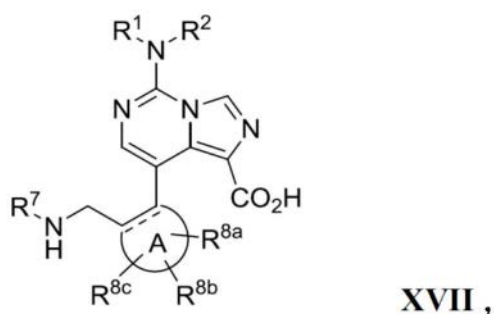
52. 根据权利要求1至43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制有需要的受试者的细胞内的EED蛋白的药物中的用途。

53. 一种试剂盒,其包含根据权利要求1至43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和向患有癌症的受试者施用所述化合物或其药学上可接受的盐的说明书。

54. 根据权利要求53所述的试剂盒,其中所述癌症为选自以下的任一种或多种癌症:肾上腺癌、腺泡细胞癌、听神经瘤、肢端雀斑样痣原位黑素瘤、肢端汗腺瘤、急性嗜伊红性白血病、急性类红细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性成巨核细胞性白血病、急性单核细胞性白血病、急性前髓细胞性白血病、腺癌、腺样囊性癌、腺瘤、腺瘤样牙源性肿瘤、腺鳞癌、脂肪组织赘瘤、肾上腺皮质癌、成人T细胞白血病/淋巴瘤、侵袭性NK细胞白血病、AIDS相关淋巴瘤、腺泡状横纹肌肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、成釉细胞纤维瘤、间变性大细胞淋巴瘤、未分化甲状腺癌、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、血管肌脂瘤、血管肉瘤、星形细胞瘤、非典型畸胎样横纹肌样瘤、B细胞慢性淋巴细胞性白血病、B细胞前淋巴细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、基底细胞癌、胆道癌、膀胱癌、母细胞瘤、骨癌、布伦纳瘤、棕色瘤、伯基特氏淋巴瘤、乳癌、脑癌、癌、原位癌、癌肉瘤、软骨肿瘤、齿茎质瘤、骨髓肉瘤、软骨瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、脉络丛乳头状瘤、肾透明细胞肉瘤、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、宫颈癌、结肠直肠癌、

德戈斯病、促结缔组织增生小型圆形细胞肿瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤、无性细胞瘤、胚胎性癌、内分泌腺肿瘤、内胚层窦瘤、肠病相关T细胞淋巴瘤、食道癌、胚内胎、纤维瘤、纤维肉瘤、滤泡性淋巴瘤、滤泡性甲状腺癌、神经节细胞瘤、胃肠癌、生殖细胞肿瘤、妊娠绒毛膜癌、巨细胞成纤维细胞瘤、骨巨细胞瘤、胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、胶质瘤、脑胶质瘤病、升糖素瘤、成性腺细胞瘤、粒层细胞瘤、半阴阳胚细胞瘤、胆囊癌、胃癌、毛细胞白血病、成血管细胞瘤、头颈癌、血管外皮瘤、血液癌、肝母细胞瘤、肝脾T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、侵袭性小叶癌、肠癌、肾癌、喉癌、恶性雀斑样痣、致死性中线癌、白血病、莱迪格细胞瘤、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管瘤、淋巴管肉瘤、淋巴上皮瘤、淋巴瘤、急性淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、肝癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、MALT淋巴瘤、恶性纤维组织细胞瘤、恶性周围神经鞘瘤、恶性蝶螈瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区B细胞淋巴瘤、肥大细胞白血病、纵隔生殖细胞肿瘤、乳房髓质癌、甲状腺髓质癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、默克尔细胞癌、间皮瘤、转移性尿道上皮癌、混合性苗勒氏管肿瘤、粘液性肿瘤、多发性骨髓瘤、肌肉组织肿瘤、蕈样霉菌病、粘液样脂肪肉瘤、黏液瘤、黏液肉瘤、鼻咽癌、神经鞘瘤、成神经细胞瘤、神经纤维瘤、神经瘤、结节性黑素瘤、眼癌、少突星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、嗜酸性腺瘤、视神经鞘脑膜瘤、视神经肿瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、肺上沟瘤、甲状腺乳头状癌、副神经节瘤、松果体母细胞瘤、松果体细胞瘤、垂体细胞瘤、垂体腺瘤、垂体瘤、浆细胞瘤、多胚瘤、前体T成淋巴细胞性淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、原发性腹膜癌、前列腺癌、胰腺癌、咽癌、腹膜假黏液瘤、肾细胞癌、肾髓质癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤、里希特氏转化、直肠癌、肉瘤、许旺细胞瘤病、精原细胞瘤、塞特利氏细胞瘤、性索性腺间质瘤、印戒细胞癌、皮肤癌、小蓝圆形细胞瘤、小细胞癌、软组织肉瘤、生长抑素瘤、烟尘疣、脊髓肿瘤、脾边缘区淋巴瘤、鳞状细胞癌、滑膜肉瘤、塞萨里氏病、小肠癌、鳞状癌、胃癌、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、泡膜细胞瘤、甲状腺癌、移行细胞癌、咽喉癌、脐尿管癌、泌尿生殖癌、尿道上皮癌、葡萄膜黑素瘤、子宫癌、疣状癌、视觉通路神经胶质瘤、外阴癌、阴道癌、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、沃辛氏肿瘤和威尔姆斯瘤。

55. 一种式XVII化合物，



其中：

R^1 为芳烷基；

R^2 选自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的群组；

R^7 选自由氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、任选经取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选经取代的 C_4 - C_8 杂环基、羟烷基、(烷氧基)烷基、(环烷基)烷基和(杂环基)烷基组成的群组；

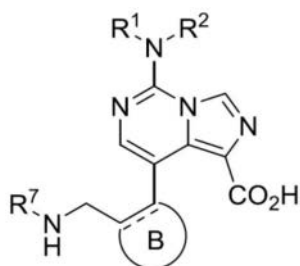
R^{8a} 、 R^{8b} 和 R^{8c} 独立地选自由氢、卤基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和烷基磺酰基

组成的群组；

(A) 为苯基、5元杂芳基或6元杂芳基；并且

==为单键或双键，
或其药学上可接受的盐。

56. 一种式XVIII化合物，



XVIII,

其中：

R¹为芳烷基；

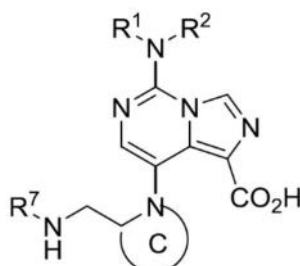
R²选自由氢和C₁-C₄烷基组成的群组；

R⁷选自由氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、任选经取代的C₃-C₈环烷基、任选经取代的C₄-C₈杂环基、羟烷基、(烷氧基)烷基、(环烷基)烷基和(杂环基)烷基组成的群组；

(B) 为任选经取代的3至8元环烷基或任选经取代的4至8元杂环基；并且

==为单键或双键，
或其药学上可接受的盐。

57. 一种式XIX化合物，



XIX,

其中：

R¹为芳烷基；

R²选自由氢和C₁-C₄烷基组成的群组；

R⁷选自由氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、任选经取代的C₃-C₈环烷基、任选经取代的C₄-C₈杂环基、羟烷基、(烷氧基)烷基、(环烷基)烷基和(杂环基)烷基组成的群组；并且

(C) 为任选经取代的4至8元杂环基，

或其药学上可接受的盐。

作为EED抑制剂的咪唑并嘧啶和其用途

技术领域

[0001] 本公开提供胚胎外胚层发育 (EED) 抑制剂、用于制备EED抑制剂的合成中间物以及治疗抑制EED蛋白提供益处的病况和疾病 (例如癌症) 的治疗方法。

背景技术

[0002] 多梳家族 (PcG) 蛋白为在许多人类癌症中失调的染色质修饰酶。多梳抑制复合物2 (PRC2) 包括SUZ12 (zeste 12的抑制因子)、EED和催化亚单位EZH2 (zeste同源物2的强化子), 通过使靶基因启动子区和周围的核心组蛋白H3赖氨酸27 (H3K27me3) 甲基化来抑制基因。PRC2为参与基因转录的表观遗传调控的细胞机制的关键组分, 并在发育、组织分化和再生中发挥关键作用。参见例如Moritz和Trievel, 《生物化学杂志 (J. Biol. Chem.)》293 (36): 13805-13814 (2018); Fiskus等人, 《分子癌症治疗学 (Mol Cancer Ther)》5 (12): 3096-3014 (2006)。

[0003] PRC2的甲基转移酶活性至少需要EED和SUZ12。EED、SUZ12和EZH2在许多癌症中过度表达, 包括但不限于乳癌、前列腺癌和肝细胞癌。所属领域中存在对抑制EED活性的小分子的需求以治疗癌症和其它疾病。

发明内容

[0004] 在一个方面, 本公开提供由以下式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A、XV-B或XVI中的任一种表示的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物, 例如水合物, 统称为“本公开的化合物”。本公开的化合物为EED抑制剂和/或可用于制备EED抑制剂的合成中间物。因此, 本公开的某些化合物可用于治疗或预防抑制EED蛋白提供益处的疾病或病况, 如癌症。

[0005] 在另一方面, 本公开提供通过向有需要的受试者 (例如人类患者) 施用治疗有效量的本公开的化合物来治疗或预防病况或疾病的方法。可通过抑制EED治疗或预防的所关注的疾病或病况例如癌症、慢性自体免疫病症、发炎性病况、增生性病况、败血症或病毒感染。还提供防止不想要的增殖性细胞 (如在癌症中) 在受试者增殖的方法, 其包含向处于罹患以不想要的增殖性细胞为特征的病况风险下的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。在一些实施例中, 本公开的化合物可通过诱导那些细胞的凋亡来减少不想要的细胞的增殖。在一些实施例中, 本公开的化合物与任选的治疗剂组合施用。

[0006] 在另一方面, 本公开提供一种抑制受试者的EED的方法, 其包含向所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0007] 在另一方面, 本公开提供一种药物组合物, 其包含本公开的化合物和赋形剂和/或药学上可接受的载剂。

[0008] 在另一方面, 本公开提供一种包含本公开的化合物和赋形剂和/或药学上可接受的载剂的组合物, 用于治疗或预防抑制EED提供益处的疾病或病况, 例如癌症。

[0009] 在另一方面, 本公开提供一种组合物, 其包含: (a) 本公开的化合物; (b) 第二治疗

活性剂;和(c)任选的赋形剂和/或药学上可接受的载剂。

[0010] 在另一方面,本公开提供用于治疗或预防所关注的疾病或病况(例如癌症)的本公开的化合物。

[0011] 在另一方面,本公开提供本公开的化合物用于制造治疗所关注的疾病或病况(例如癌症)的药物的用途。

[0012] 在另一方面,本公开提供一种试剂盒,其包含本公开的化合物和任选的封装组合物,所述封装组合物包含任选的可用于治疗所关注的疾病或病况的治疗剂,和含有用于治疗疾病或病况(例如癌症)的指示的药品说明书。

[0013] 在另一方面,本公开提供制备本公开的化合物和本公开的中间物的方法。

[0014] 本公开的其它实施例和优点将在下面的描述中部分阐述,并将从描述中流露出,或可通过本公开的实践而习得。本公开的实施例和优点将通过在随附权利要求书中特别指出的要素和组合来实现和获得。

[0015] 应理解,前述发明内容与以下实施方式仅为示例性和解释性的,而非限制所要求保护的发明。

附图说明

[0016] 图1为显示在小鼠的KARPAS422肿瘤模型中,本公开的代表性化合物的抗肿瘤功效的线图。

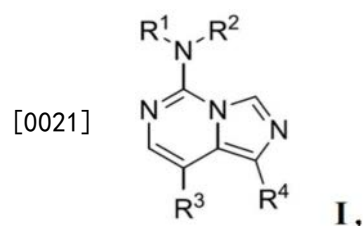
[0017] 图2为显示在小鼠的KARPAS422肿瘤模型中,用本公开的代表性化合物处理的荷瘤小鼠的体重变化的线图。

具体实施方式

[0018] I. 本公开的化合物

[0019] 本公开的化合物为EED抑制剂和/或可用于制备EED抑制剂的合成中间物。

[0020] 在一个实施例中,本公开的化合物为式I化合物:

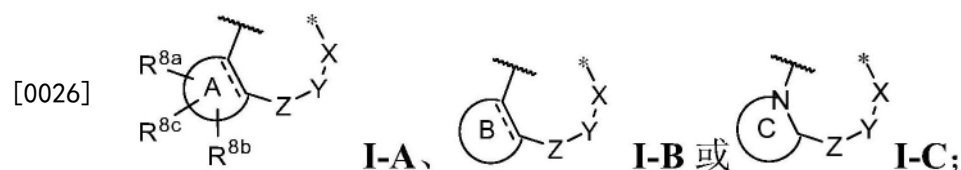


[0022] 其中:

[0023] R^1 为芳烷基;

[0024] R^2 选自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的群组;

[0025] R^3 和 R^4 与其所连接的碳原子一起形成式I-A、I-B或I-C的基团:



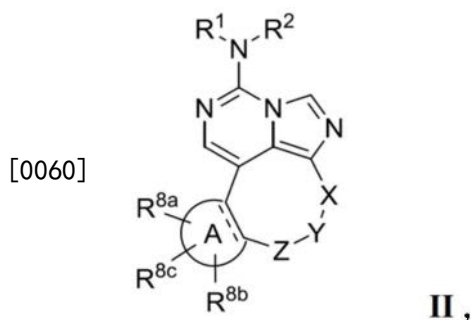
[0027] X选自由 $-C(R^{5a})(R^{5b})-$ 、 $-C(=O)-$ 和 $-S(=O)_2-$ 组成的群组;

- [0028] R^{5a} 和 R^{5b} 独立地选自自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的群组；
- [0029] Y选自自由- $C(R^{6a})(R^{6b})$ -、-S-、-O-和-N(R^7)-组成的群组；或
- [0030] X和Y一起形成5元伸杂芳基；
- [0031] Z为- $C(R^{6c})(R^{6d})_m$ -；
- [0032] R^{6a} 和 R^{6b} 独立地选自自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的群组；
- [0033] 每一 R^{6c} 和 R^{6d} 独立地选自自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的群组；
- [0034] m为0、1或2；
- [0035] R^7 选自自由氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、任选经取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选经取代的 C_4 - C_8 杂环基、羟烷基、(烷氧基)烷基、(环烷基)烷基和(杂环基)烷基组成的群组；
- [0036] R^{8a} 、 R^{8b} 和 R^{8c} 独立地选自自由氢、卤基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、甲酰氨基、任选经取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选经取代的4至8元杂环基、(杂环基) C_1 - C_4 烷基和烷基磺酰基组成的群组；
- [0037] **(A)** 为稠合苯基、稠合5元杂芳基或稠合6元杂芳基；
- [0038] **(B)** 为任选经取代的稠合3至8元环烷基或任选经取代的稠合4至8元杂环基；
- [0039] **(C)** 为任选经取代的稠合4至8元杂环基；并且
- [0040] 用“”标明的键附接在式I的 R^3 位置，并且用“*”标明的键附接在式I的 R^4 位置；或
- [0041] R^3 为 R^{3a} ；
- [0042] R^4 为 R^{4a} ；
- [0043] R^{3a} 选自自由任选经取代的芳基、任选经取代的5至10元杂芳基和任选经取代的4至8元杂环基组成的群组；并且
- [0044] R^{4a} 选自自由氢、卤基、 C_1 - C_4 卤烷基、-S(=O)₂ R^9 、-P(=O)(R^{10a})(R^{10b})、-C(=O)OR^{11a}、-C(=O)NR^{11b}R^{11c}和-S(=O)(=NR^{13a})R^{13b}组成的群组；
- [0045] R^9 选自自由 C_1 - C_4 烷基和 C_3 - C_6 环烷基组成的群组；
- [0046] R^{10a} 和 R^{10b} 独立地为 C_1 - C_4 烷基；
- [0047] R^{11a} 选自自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的群组；
- [0048] R^{11b} 和 R^{11c} 独立地选自自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的群组；或
- [0049] R^{11b} 和 R^{11c} 与其所连接的氮原子一起形成任选经取代的4至6元杂环基；
- [0050] R^{13a} 选自自由氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基和羟烷基组成的群组；
- [0051] R^{13b} 选自自由 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基组成的群组；或
- [0052] R^{13a} 和 R^{13b} 一起形成5至7元杂环基；并且
- [0053]  为单键或双键，或其药学上可接受的盐或溶剂化物。
- [0054] 在另一个实施例中，本公开的化合物为式I化合物，其中：
- [0055] X选自自由- $C(R^{5a})(R^{5b})$ -、-C(=O)-和-S(=O)₂-组成的群组；
- [0056] Y选自自由- $C(R^{6a})(R^{6b})$ -、-S-、-O-和-N(R^7)-组成的群组；并且
- [0057] R^{8a} 、 R^{8b} 和 R^{8c} 独立地选自自由氢、卤基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和烷基磺

酰基组成的群组,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

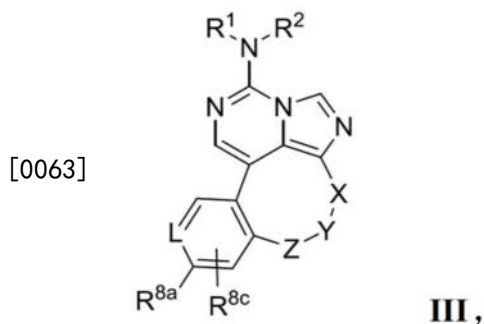
[0058] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I化合物,其中 R^3 和 R^4 与其所连接的碳原子一起形成式I-A、I-B或I-C的基团,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0059] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式II化合物:



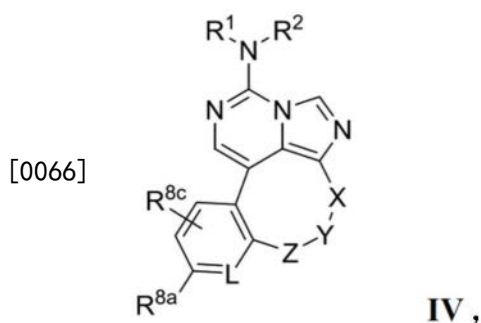
[0061] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、X、Y、Z、 $\textcircled{A}$ 和 == 如关于式I所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0062] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式III化合物:



[0064] 其中L选自由 $\text{-C(R}^{8b}\text{)=}$ 和 -N= 组成的群组;并且 R^1 、 R^2 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、X、Y和Z如关于式I所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

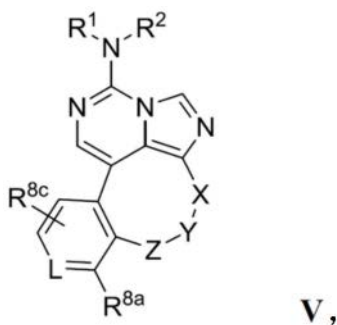
[0065] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式IV化合物:



[0067] 其中L选自由 $\text{-C(R}^{8b}\text{)=}$ 和 -N= 组成的群组;并且 R^1 、 R^2 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、X、Y和Z如关于式I所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0068] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式V化合物:

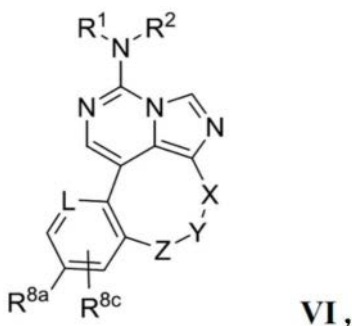
[0069]



[0070] 其中L选自由-C(R^{8b})=和-N=组成的群组;并且R¹、R²、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、X、Y和Z如关于式I所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0071] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式VI化合物:

[0072]



[0073] 其中L选自由-C(R^{8b})=和-N=组成的群组;并且R¹、R²、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、X、Y和Z如关于式I所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

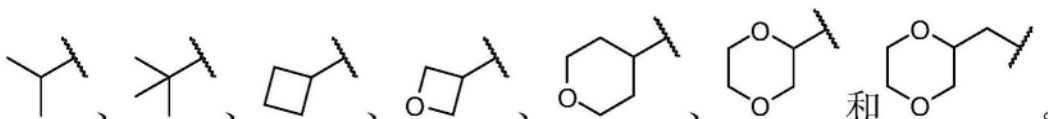
[0074] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式III-VI中的任一种的化合物,其中L为-C(R^{8b})=,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0075] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式III-VI中的任一种的化合物,其中L为-N=,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0076] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I-VI中的任一种的化合物,其中R^{8a}、R^{8b}和R^{8c}独立地选自由氢、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤烷基和C₃-C₆环烷基组成的群组,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施例中,R^{8a}选自由-CHF₂、-CF₃、-CH₃、-CD₃和环丙基组成的群组;并且R^{8b}和R^{8c}为氢。在另一个实施例中,R^{8a}选自由-CF₃或-CH₃组成的群组;并且R^{8b}和R^{8c}为氢。

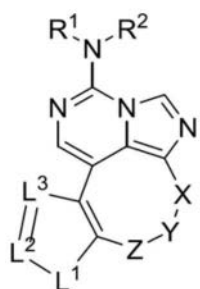
[0077] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I-VI中的任一种的化合物,其中R^{8a}选自由C₁-C₄烷基、4至8元杂环基和(杂环基)C₁-C₄烷基组成的群组;并且R^{8b}和R^{8c}为氢,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施例中,R^{8a}为C₁-C₄烷基。在另一个实施例中,R^{8a}为4至8元杂环。在另一个实施例中,R^{8a}为(杂环基)C₁-C₄烷基。在另一个实施例中,R^{8a}选自由以下组成的群组:

[0078]



[0079] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式VII化合物:

[0080]



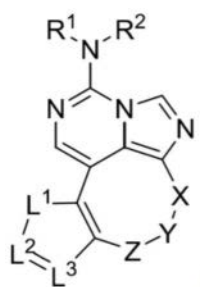
VII,

[0081] 其中:

[0082] L^1 选自由-S-、-O-和-N(R^{8a})-组成的群组;[0083] L^2 选自由-C(R^{8b})=和-N=组成的群组;[0084] L^3 选自由-C(R^{8c})=和-N=组成的群组;[0085] R^{8a} 选自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的群组;[0086] R^{8b} 选自由氢、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 卤烷基组成的群组;[0087] R^{8c} 选自由氢、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 卤烷基组成的群组;并且[0088] R^1 、 R^2 、X、Y和Z如关于式I所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0089] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式VIII化合物:

[0090]



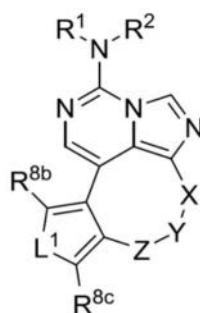
VIII,

[0091] 其中:

[0092] L^1 选自由-S-、-O-和-N(R^{8a})-组成的群组;[0093] L^2 选自由-C(R^{8b})=和-N=组成的群组;[0094] L^3 选自由-C(R^{8c})=和-N=组成的群组;[0095] R^{8a} 选自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的群组;[0096] R^{8b} 选自由氢、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 卤烷基组成的群组;[0097] R^{8c} 选自由氢、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 卤烷基组成的群组;并且[0098] R^1 、 R^2 、X、Y和Z如关于式I所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0099] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式IX化合物:

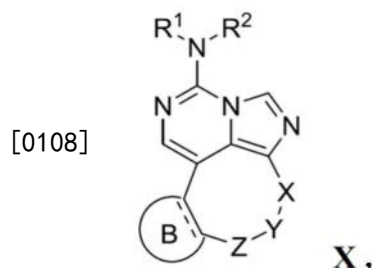
[0100]



IX,

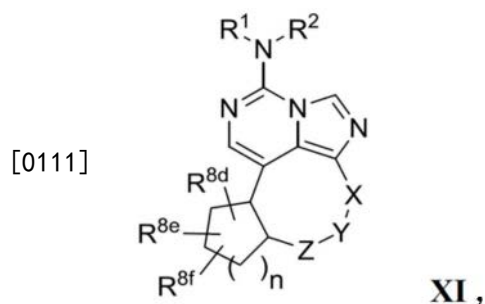
[0101] 其中:

- [0102] L^1 选自由-S-、-O-和-N(R^{8a})-组成的群组；
 [0103] R^{8a} 选自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的群组；
 [0104] R^{8b} 选自由氢、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 卤烷基组成的群组；
 [0105] R^{8c} 选自由氢、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 卤烷基组成的群组；并且
 [0106] R^1 、 R^2 、X、Y和Z如关于式I所定义，或其药学上可接受的盐或溶剂化物。
 [0107] 在另一个实施例中，本公开的化合物为式X化合物：

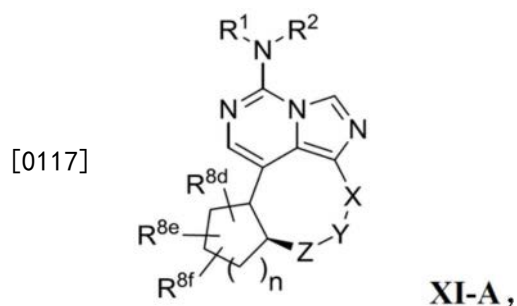


- [0109] 其中 R^1 、 R^2 、X、Y、Z、 $\textcircled{B}$ 和 == 如关于式I所定义，或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

- [0110] 在另一个实施例中，本公开的化合物为式XI化合物：

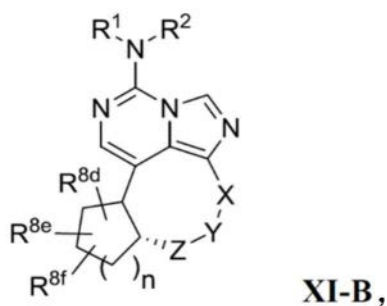


- [0112] 其中：
 [0113] R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 独立地选自由氢、卤基和 C_1 - C_4 烷基组成的群组；
 [0114] n为1、2或3；并且
 [0115] R^1 、 R^2 、X、Y和Z如关于式I所定义，或其药学上可接受的盐或溶剂化物。
 [0116] 在另一个实施例中，本公开的化合物为式XI-A化合物：



- [0118] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 、n、X、Y和Z如关于式XI所定义，或其药学上可接受的盐或溶剂化物。
 [0119] 在另一个实施例中，本公开的化合物为式XI-B化合物：

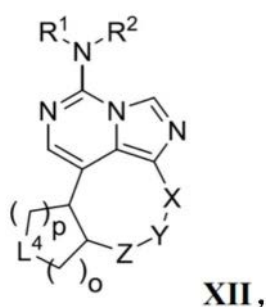
[0120]



[0121] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 、 n 、 X 、 Y 和 Z 如关于式XI所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0122] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XII化合物:

[0123]



[0124] 其中:

[0125] L^4 选自自由-S-、-O-和-N(R^{8g})-组成的群组;

[0126] R^{8g} 选自自由氢、 C_1 - C_4 烷基、任选经取代的 C_3 - C_6 环烷基和任选经取代的4至8元杂环基组成的群组;

[0127] o 为0、1、2或3;

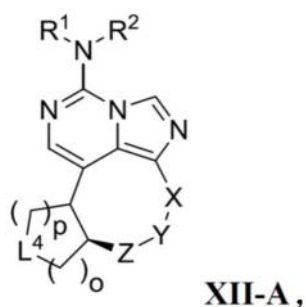
[0128] p 为0、1、2或3;

[0129] 其中 o 和 p 之和为1、2、3、4或5;并且

[0130] R^1 、 R^2 、 X 、 Y 和 Z 如关于式I所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0131] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XII-A化合物:

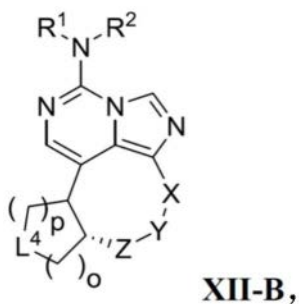
[0132]



[0133] 其中 R^1 、 R^2 、 L^4 、 o 、 p 、 X 、 Y 和 Z 如关于式XII所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0134] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XII-B化合物:

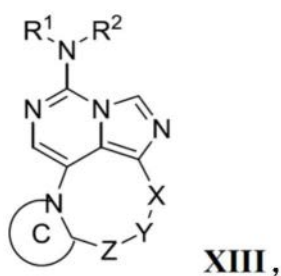
[0135]



[0136] 其中 R^1 、 R^2 、 L^4 、 o 、 p 、 X 、 Y 和 Z 如关于式XII所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0137] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XIII化合物:

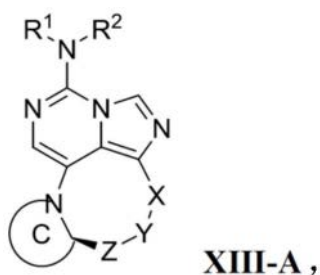
[0138]



[0139] 其中 R^1 、 R^2 、 X 、 Y 、 Z 和(C)如关于式I所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0140] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XIII-A化合物:

[0141]



[0142] 其中 R^1 、 R^2 、 X 、 Y 、 Z 和(C)如关于式I所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0143] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XIII-B化合物:

[0144]



[0145] 其中 R^1 、 R^2 、 X 、 Y 、 Z 和(C)如关于式I所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0146] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XIV化合物:

[0147]

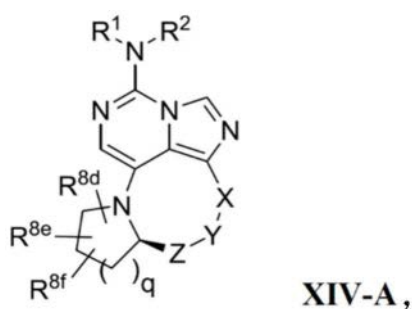


[0148] 其中:

[0149] R^{8d} 、 R^{8e} 和 R^{8f} 独立地选自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的群组;[0150] q 为1、2或3;并且[0151] R^1 、 R^2 、 X 、 Y 和 Z 如关于式I所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

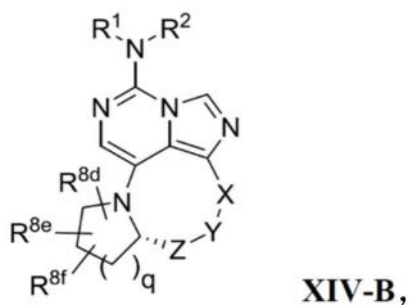
[0152] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XIV-A化合物:

[0153]

[0154] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 、 q 、 X 、 Y 和 Z 如关于式XIV所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

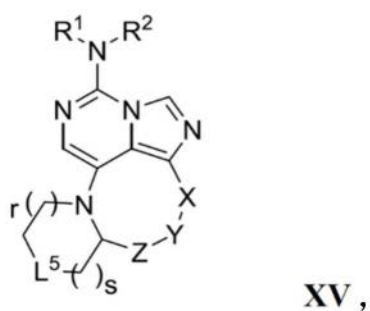
[0155] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XIV-B化合物:

[0156]

[0157] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8f} 、 q 、 X 、 Y 和 Z 如关于式XIV所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

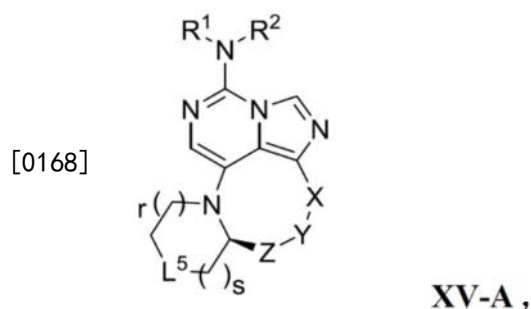
[0158] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XV化合物:

[0159]

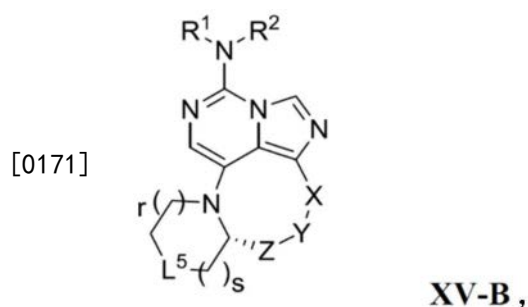


[0160] 其中:

- [0161] L^5 选自自由-S-、-O-和-N(R^{8h})-组成的群组；
- [0162] R^{8h} 选自自由氢、 C_1 - C_4 烷基、任选经取代的 C_3 - C_6 环烷基、任选经取代的4至8元杂环基、-C(=O) R^{14a} 和-S(=O) $_2R^{14b}$ 组成的群组；
- [0163] R^{14a} 和 R^{14b} 独立地选自自由 C_1 - C_6 烷基和任选经取代的 C_3 - C_8 环烷基组成的群组；
- [0164] r为1、2或3；
- [0165] s为1、2或3；并且
- [0166] R^1 、 R^2 、X、Y和Z如关于式I所定义，或其药学上可接受的盐或溶剂化物。
- [0167] 在另一个实施例中，本公开的化合物为式XV-A化合物：



- [0169] 其中 R^1 、 R^2 、 L^5 、r、s、X、Y和Z如关于式XV所定义，或其药学上可接受的盐或溶剂化物。
- [0170] 在另一个实施例中，本公开的化合物为式XV-B化合物：



- [0172] 其中 R^1 、 R^2 、 L^5 、r、s、X、Y和Z如关于式XV所定义，或其药学上可接受的盐或溶剂化物。
- [0173] 在另一个实施例中，本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A或XV-B中的任一种的化合物，其中Z为-CH₂-，或其药学上可接受的盐或溶剂化物。
- [0174] 在另一个实施例中，本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A或XV-B中的任一种的化合物，其中X为-CH₂-，或其药学上可接受的盐或溶剂化物。
- [0175] 在另一个实施例中，本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A或XV-B中的任一种的化合物，其中X为-C(=O)-，或其药学上可接受的盐或溶剂化物。
- [0176] 在另一个实施例中，本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A或XV-B中的任一种的化合物，其中X为-S(=O)₂-，或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

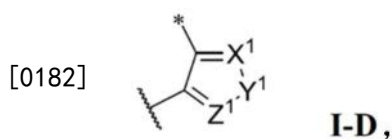
[0177] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A或XV-B中的任一种的化合物,其中Y为-O⁻,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0178] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A或XV-B中的任一种的化合物,其中Y为-N(R⁷)-,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施例中,R⁷选自由C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基和任选经取代的C₃-C₈环烷基组成的群组,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0179] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A或XV-B中的任一种的化合物,其中Z为-CH₂-,X为-C(=O)-并且Y为-N(R⁷)-,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施例中,R⁷选自由C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基和任选经取代的C₃-C₈环烷基组成的群组。在另一个实施例中,R⁷为C₁-C₄烷基。在另一个实施例中,R⁷选自由甲基、乙基、丙基或异丙基组成的群组。

[0180] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A或XV-B中的任一种的化合物,其中X-Y一起形成任选经取代的稠合5或6元杂芳基,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施例中,X和Y一起形成5元伸杂芳基。

[0181] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A或XV-B中的任一种的化合物,其中X和Y一起形成式I-D的5元伸杂芳基:



[0183] 其中:

[0184] X¹选自由=CR^{15a}-和=N-组成的群组;

[0185] Y¹选自由-O⁻、-S-和-NR^{15c}-组成的群组;

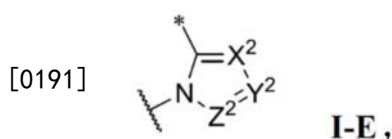
[0186] Z¹选自由=CR^{15b}-和=N-组成的群组;

[0187] R^{15a}和R^{15b}独立地选自由氢、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤烷基和C₃-C₆环烷基组成的群组;

[0188] R^{15c}选自由氢、C₁-C₄烷基和C₃-C₆环烷基组成的群组;并且

[0189] 用“”标明的键附接至Z,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0190] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A或XV-B中的任一种的化合物,其中X和Y一起形成式I-E的5元伸杂芳基:



[0192] 其中:

[0193] X²选自由=CR^{16a}-和=N-组成的群组;

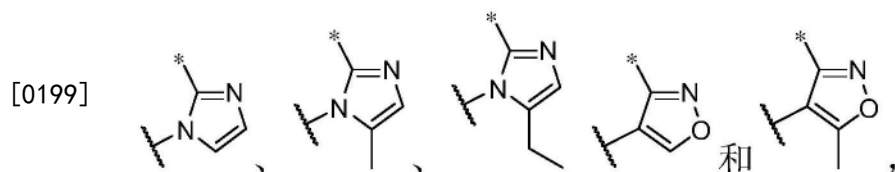
[0194] Y^2 选自由 $=CR^{16b}$ -和 $=N$ -组成的群组;

[0195] Z^2 选自由 $=CR^{16b}$ -和 $=N$ -组成的群组;并且

[0196] R^{16a} 、 R^{16b} 和 R^{16c} 独立地选自由氢、 C_1 - C_4 烷基和 C_3 - C_6 环烷基组成的群组;并且

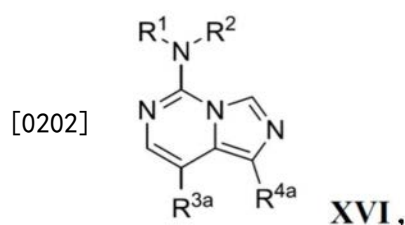
[0197] 用“”标明的键附接至Z,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0198] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A或XV-B中的任一种的化合物,其中X和Y一起形成选自由以下组成的群组的5元伸杂芳基:



[0200] 其中用“”标明的键附接至Z,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0201] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XVI化合物:

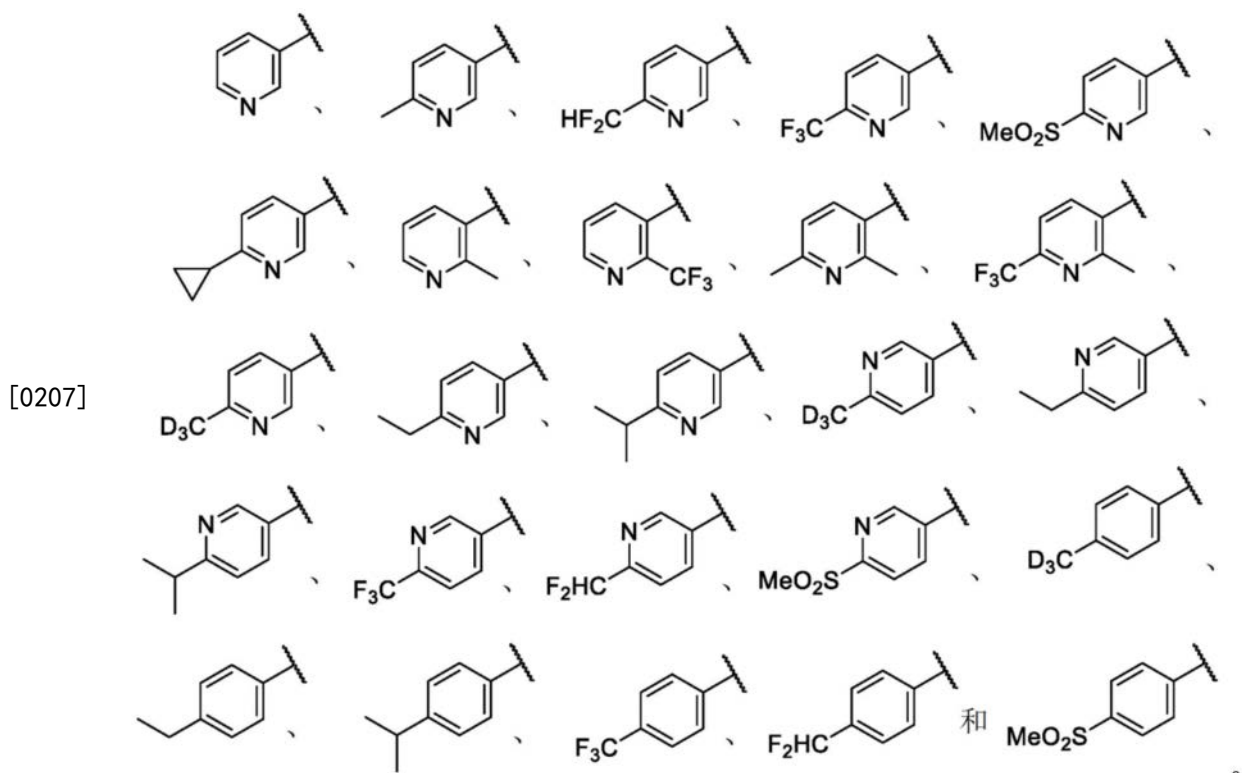


[0203] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 和 R^{4a} 如关于式I所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

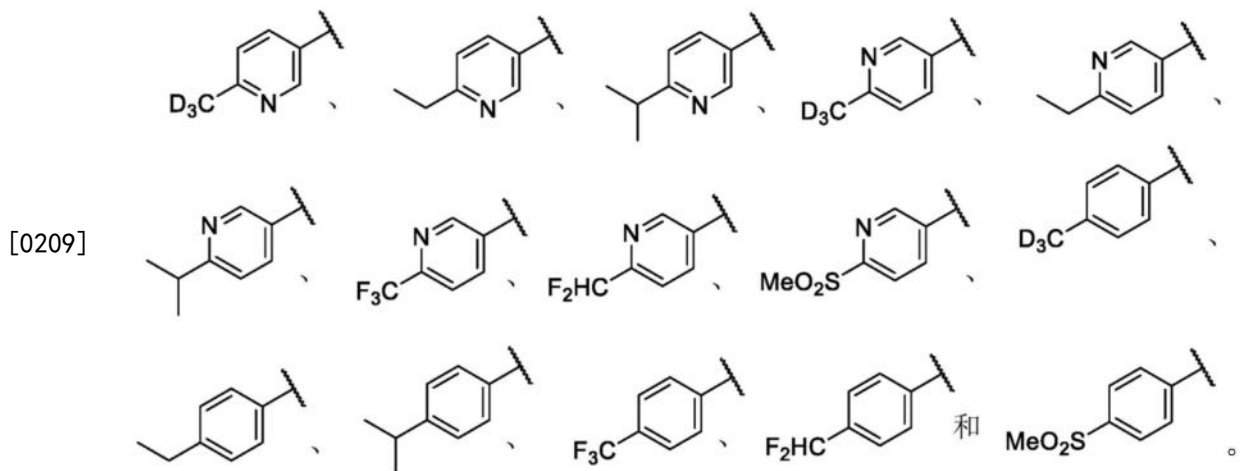
[0204] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XVI化合物,其中 R^{3a} 为任选经取代的苯基,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0205] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XVI化合物,其中 R^{3a} 为任选经取代的5元杂芳基,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

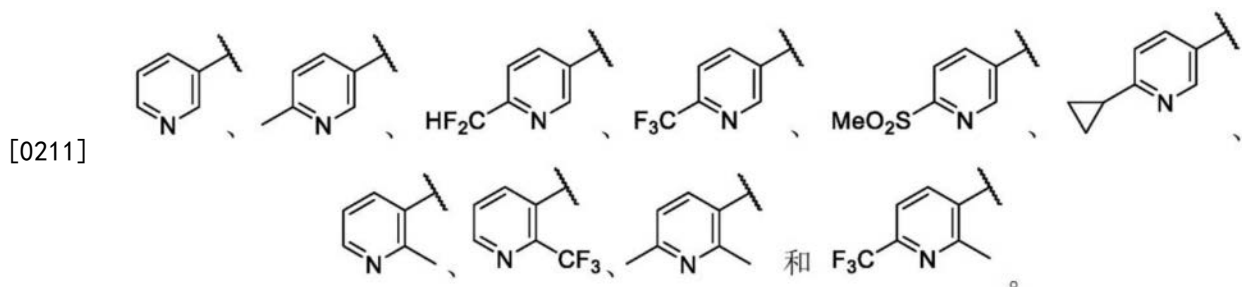
[0206] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XVI化合物,其中 R^{3a} 为任选经取代的6元杂芳基,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施例中, R^{3a} 选自由以下组成的群组:



[0208] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XVI化合物,其中R^{3a}选自由以下组成的群组:



[0210] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XVI化合物,其中R^{3a}选自由以下组成的群组:



[0212] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XVI化合物,其中R^{3a}为任选经取代的4至6元杂环基,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0213] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XVI化合物,其中 R^{4a} 为 C_1 - C_4 卤烷基,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

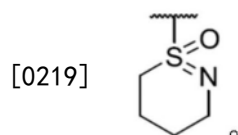
[0214] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XVI化合物,其中 R^{4a} 为 $-S(=O)_2R^9$,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0215] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XVI化合物,其中 R^{4a} 为 $-P(=O)(R^{10a})(R^{10b})$,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0216] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XVI化合物,其中 R^{4a} 为 $-C(=O)OR^{11a}$,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施例中, R^{11a} 为氢。

[0217] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XVI化合物,其中 R^{4a} 为 $-C(=O)NR^{11b}R^{11c}$,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

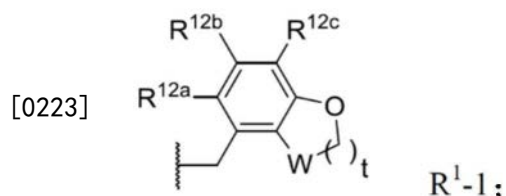
[0218] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式XVI化合物,其中 R^{4a} 为 $-S(=O)(=NR^{13a})R^{13b}$,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个实施例中, R^{13a} 选自由氢和 C_1 - C_4 烷基组成的群组,并且 R^{13b} 为 C_1 - C_4 烷基。在另一个实施例中, R^{13a} 和 R^{13b} 一起形成6元杂环基,例如,



[0220] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A、XV-B或XVI中的任一种的化合物,其中 R^2 为氢,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0221] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A、XV-B或XVI中的任一种的化合物,其中:

[0222] R^1 为 R^1-1 :



[0224] R^{12a} 、 R^{12b} 和 R^{12c} 各自独立地选自由氢、卤基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤烷基和 C_1 - C_4 烷氧基组成的群组;

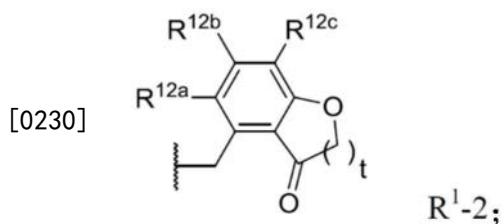
[0225] W选自由 $-CH_2-$ 和 $-C(=O)-$ 组成的群组;并且

[0226] t为1或2,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0227] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A、XV-B或XVI中的任一种的化合物,其中 R^1 为 R^1-1 , R^{12a} 为氟;并且 R^{12b} 和 R^{12c} 独立地选自由氢和氟组成的群组。在另一个实施例中, R^{12a} 为氟;并且 R^{12b} 和 R^{12c} 为氢。

[0228] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A、XV-B或XVI中的任一种的化合物,其中:

[0229] R^1 为 R^1-2 :



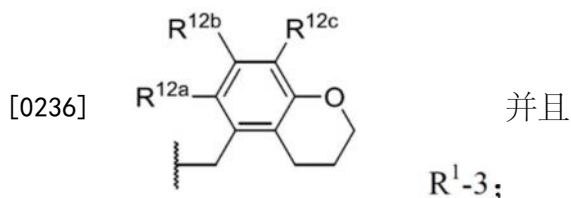
[0231] R^{12a} 、 R^{12b} 和 R^{12c} 各自独立地选自由氢、卤基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤烷基和 C_1 - C_4 烷氧基组成的群组;并且

[0232] t 为1或2,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0233] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A、XV-B或XVI中的任一种的化合物,其中 R^1 为 R^1-2 , R^{12a} 为氟;并且 R^{12b} 和 R^{12c} 独立地选自由氢和氟组成的群组。在另一个实施例中, R^{12a} 为氟;并且 R^{12b} 和 R^{12c} 为氢。

[0234] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A、XV-B或XVI中的任一种的化合物,其中:

[0235] R^1 为 R^1-3 :

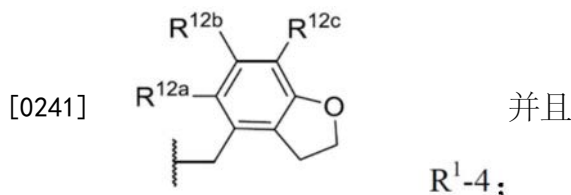


[0237] R^{12a} 、 R^{12b} 和 R^{12c} 各自独立地选自由氢、卤基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤烷基和 C_1 - C_4 烷氧基组成的群组,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0238] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A、XV-B或XVI中的任一种的化合物,其中 R^1 为 R^1-3 , R^{12a} 为氟;并且 R^{12b} 和 R^{12c} 独立地选自由氢和氟组成的群组。在另一个实施例中, R^{12a} 为氟;并且 R^{12b} 和 R^{12c} 为氢。

[0239] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A、XV-B或XVI中的任一种的化合物,其中:

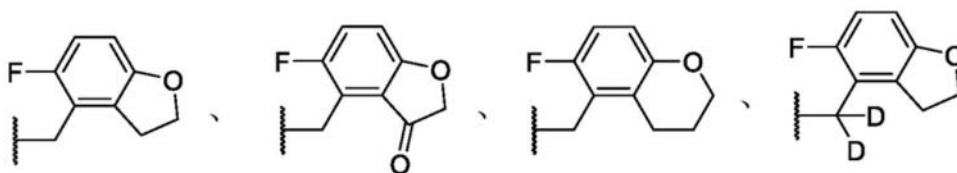
[0240] R^1 为 R^1-4 :



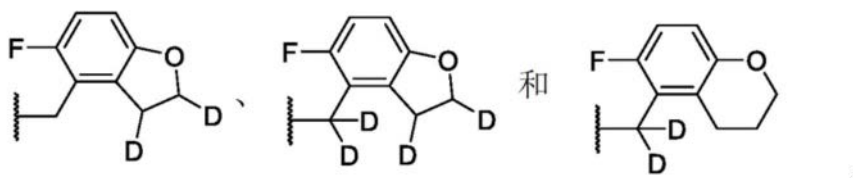
[0242] R^{12a} 、 R^{12b} 和 R^{12c} 各自独立地选自由氢、卤基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤烷基和 C_1 - C_4 烷氧基组成的群组,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0243] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A、XV-B或XVI中的任一种的化合物,其中 R^1 为 R^1-4 , R^{12a} 为氟;并且 R^{12b} 和 R^{12c} 独立地选自由氢和氟组成的群组。在另一个实施例中, R^{12a} 为氟;并且 R^{12b} 和 R^{12c} 为氢。

[0244] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A、XV-B或XVI中的任一种的化合物,其中R¹选自由以下组成的群组:

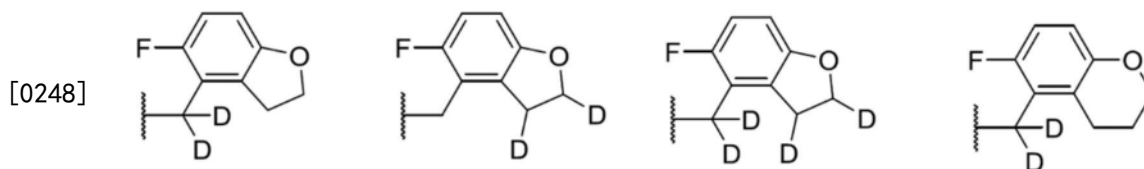


[0245]



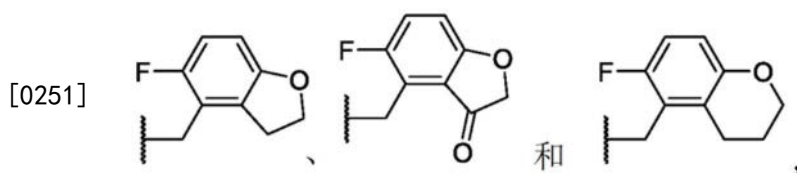
[0246] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0247] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A、XV-B或XVI中的任一种的化合物,其中R¹选自由以下组成的群组:



[0249] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0250] 在另一个实施例中,本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A、XV-B或XVI中的任一种的化合物,其中R¹选自由以下组成的群组:

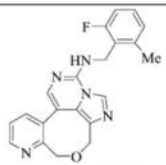
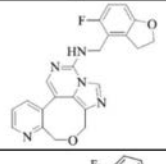
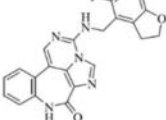
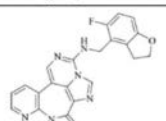


[0252] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0253] 在另一个实施例中,本公开的化合物为表1中列出的任何一种或多种化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0254] 表1

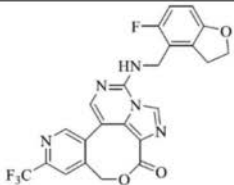
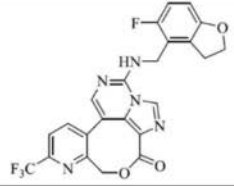
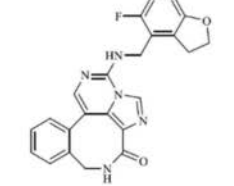
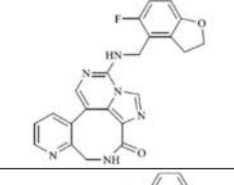
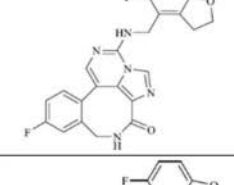
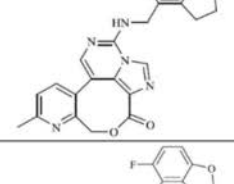
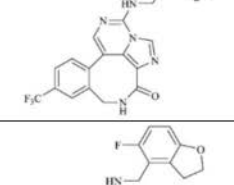
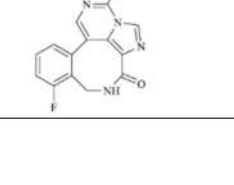
[0255]

化合物编号	结构	名称
1		N-(2-氟-6-甲基苯甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,6,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-12-胺
2		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,6,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-12-胺
3		11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-2,4,10,11a-四氮杂二苯并[cd,f]萸-3(4H)-酮
4		11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-2,4,5,10,11a-五氮杂二苯并[cd,f]萸-3(4H)-酮

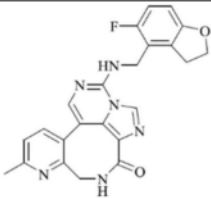
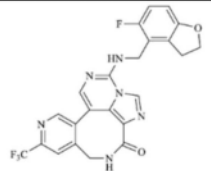
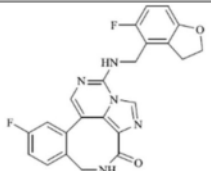
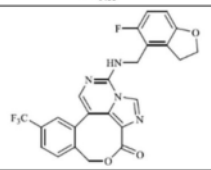
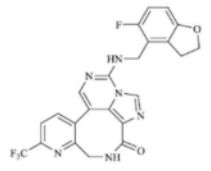
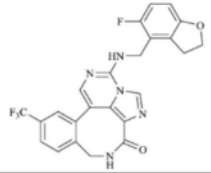
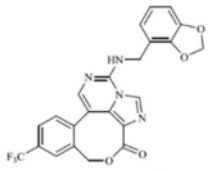
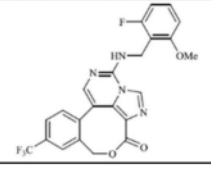
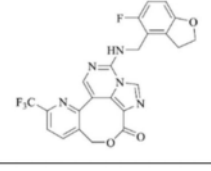
[0256]

5		11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-6-(甲基磺酰基)-2,4,10,11a-四氮杂二苯并[cd,f]萘-3(4H)-酮
6		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-3H,5H-4-氧杂-2,11,12a-三氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
7		7-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-3H,5H-4-氧杂-2,11,12a-三氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
8		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,11,12a-三氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
9		12-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-氟-3H,5H-4-氧杂-2,11,12a-三氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
10		12-(((5-氟苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-3H,5H-4-氧杂-2,6,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
11		6-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-3H,5H-4-氧杂-2,11,12a-三氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
12		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-3H,5H-4-氧杂-2,6,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮

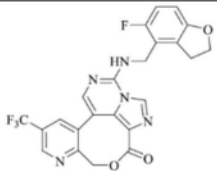
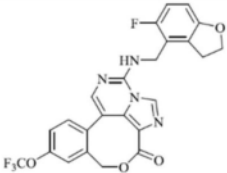
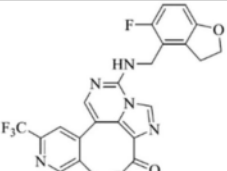
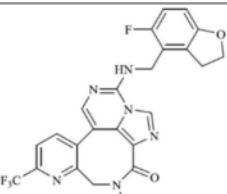
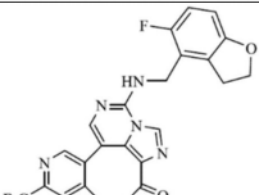
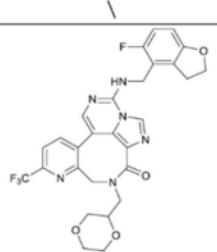
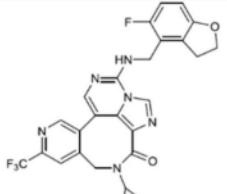
[0257]

13		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,8,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
14		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,6,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
15		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
16		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
17		7-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
18		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-3H,5H-4-氧杂-2,6,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
19		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
20		6-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮

[0258]

21		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
22		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
23		8-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
24		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(三氟甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,11,12a-三氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
25		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
26		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
27		12-((苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,11,12a-三氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
28		12-((2-氟-6-甲氧基苯基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,11,12a-三氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
29		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(三氟甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,9,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮

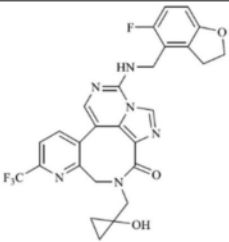
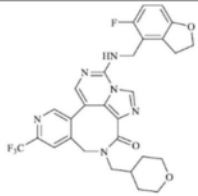
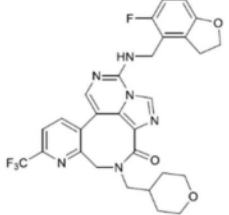
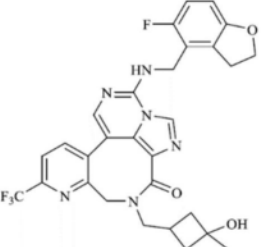
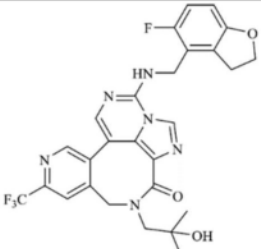
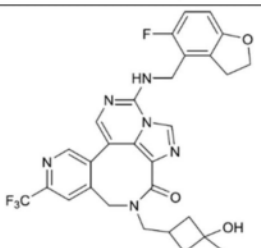
[0259]

30		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(三氟甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,6,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
31		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲氧基)-3H,5H-4-氧杂-2,11,12a-三氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
32		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(三氟甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,7,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
33		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-甲基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
34		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-甲基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
35		4-((1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
36		4-环丙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮

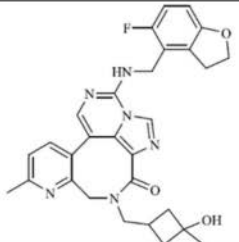
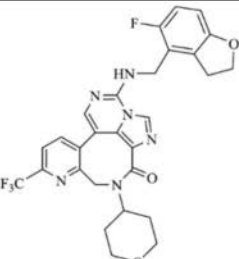
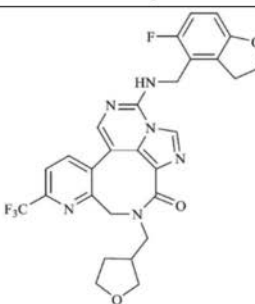
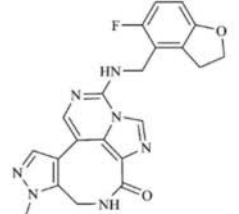
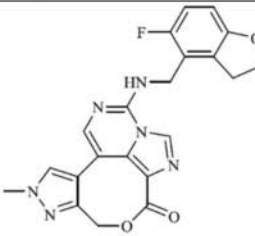
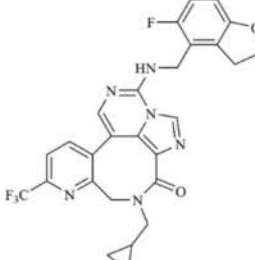
[0260]

37		4-((1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
38		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
39		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-甲基-8-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,9,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
40		4-((1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,9,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
41		4-环丙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
42		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
43		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-((1-羟基环丙基)甲基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮

[0261]

44		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-((1-羟基环丙基)甲基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
45		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
46		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
47		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-((3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
48		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2-羟基-2-甲基丙基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
49		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-((3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮

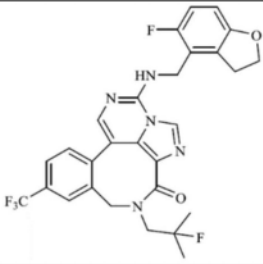
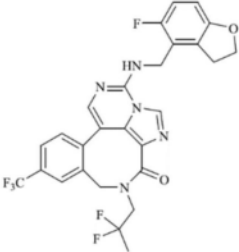
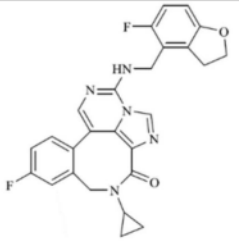
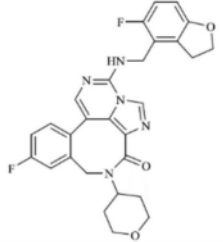
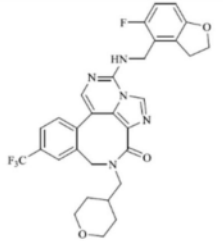
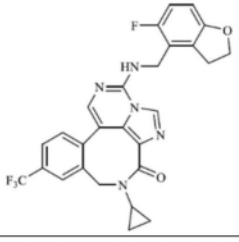
[0262]

50		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-((3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
51		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
52		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-((四氢呋喃-3-基)甲基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
53		11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-6-甲基-5,6-二氢-2,4,6,7,10,11a-六氮杂环戊并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3(4H)-酮
54		11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-5,7-二氢-3H-4-氧杂-2,6,7,10,11a-五氮杂环戊并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
55		4-(环丙基甲基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮

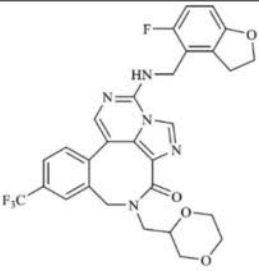
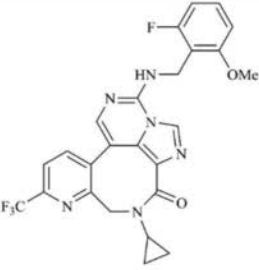
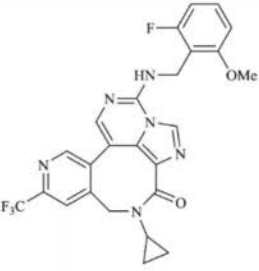
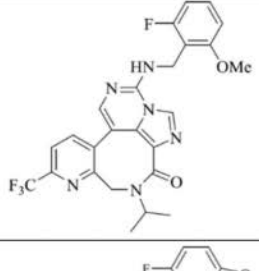
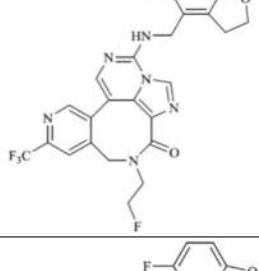
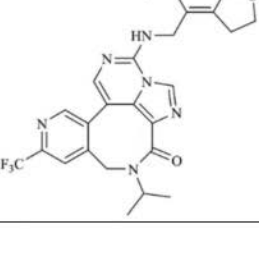
[0263]

56		4-环丙基-11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-6,8-二甲基-5,6-二氢-2,4,6,7,10,11a-六氮杂环戊并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3(4H)-酮
57		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2-甲氧基乙基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
58		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2-羟基-2-甲基丙基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
59		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
60		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
61		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2-氟乙基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮

[0264]

62		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2-氟-2-甲基丙基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
63		4-(2,2-二氟乙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
64		4-环丙基-7-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
65		7-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
66		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
67		4-环丙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮

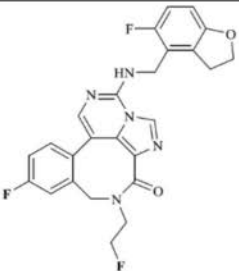
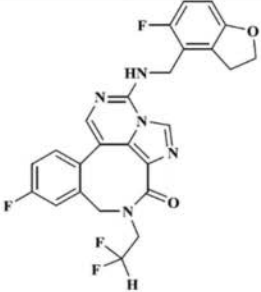
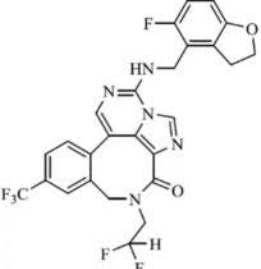
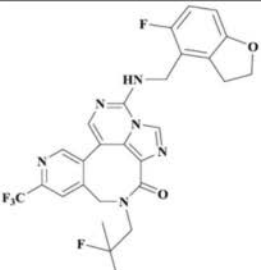
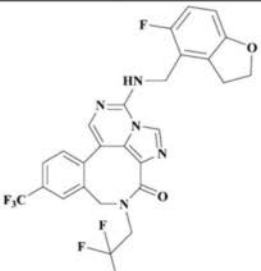
[0265]

68		4-((1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
69		4-环丙基-12-((2-氟-6-甲氧基苯甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
70		4-环丙基-12-((2-氟-6-甲氧基苯甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
71		12-((2-氟-6-甲氧基苯甲基)氨基)-4-异丙基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
72		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2-氟乙基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
73		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮

[0266]

74		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
75		7-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
76		4-(2,2-二氟丙基)-7-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
77		4-(2,2-二氟丙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
78		7-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2-氟-2-甲基丙基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮

[0267]

79		7-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2-氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
80		4-(2,2-二氟乙基)-7-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
81		4-(2,2-二氟乙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
82		4-(2,2-二氟丙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
83		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮

[0268]

84		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
85		4-(3,3-二氟环丁基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
86		4-环丙基-11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-8-硫杂-2,4,6,10,11a-五氮杂环戊并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
87		4-环丙基-11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-8-硫杂-2,4,10,11a-四氮杂环戊并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
88		4-环丙基-11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-6-硫杂-2,4,10,11a-四氮杂环戊并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮

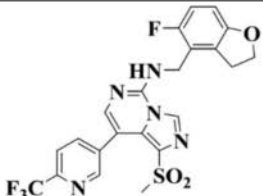
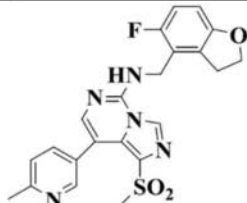
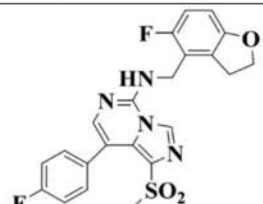
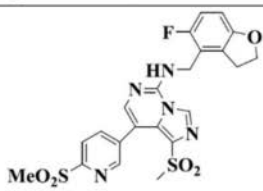
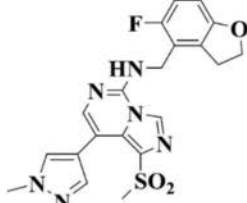
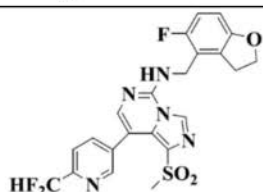
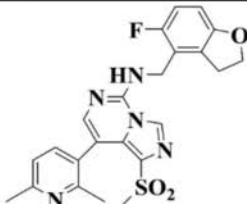
[0269]

89		4-(2,2-二氟乙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
90		4-乙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
91		4-环丙基-11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-8-硫杂-2,4,6,10,11a-五氮杂环戊并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
92		4-环丙基-8-氟-13-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-5,6-二氢-2,4,12,13a-四氮杂苯并[4,5]环壬并[1,2,3-cd]茛-3(4H)-酮
93		4-(2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
94		11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4H-3-硫杂-2,5,10,11a-四氮杂二苯并[cd,f]萸 3,3-二氧化物

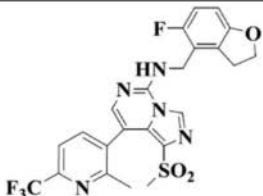
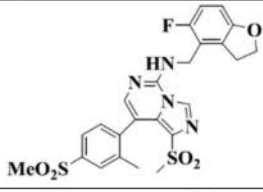
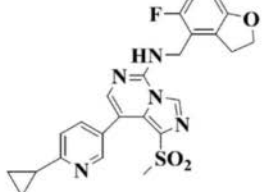
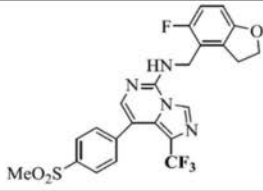
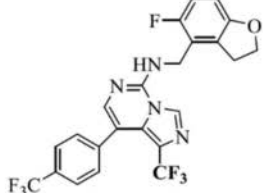
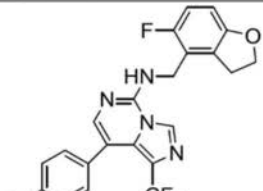
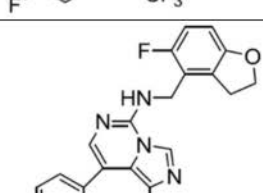
[0270]

95		11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-6-甲基-4H-3-硫杂-2,5,10,11a-四氮杂二苯并[cd,f]萘 3,3-二氧化物
96		7-氟-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3-硫杂-2,11,12a-三氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚 3,3-二氧化物
97		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3-硫杂-2,6,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚 3,3-二氧化物
98		4-(2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
99		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-(甲基磺酰基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
100		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-(甲基磺酰基)-8-(4-(甲基磺酰基)苯基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
101		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基吡啶-3-基)-1-(甲基磺酰基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

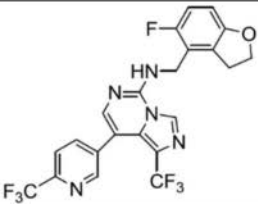
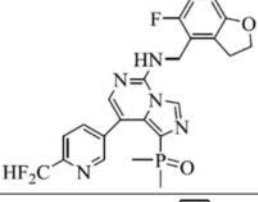
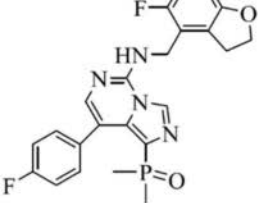
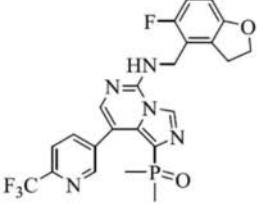
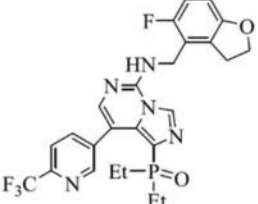
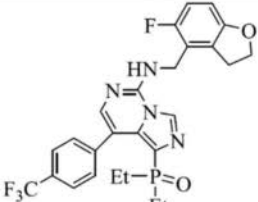
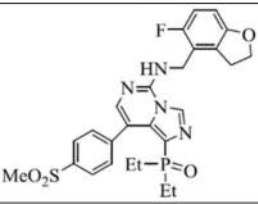
[0271]

102		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-(甲基磺酰基)-8-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
103		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲基吡啶-3-基)-1-(甲基磺酰基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
104		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-氟苯基)-1-(甲基磺酰基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
105		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-(甲基磺酰基)-8-(6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
106		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1-(甲基磺酰基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
107		8-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-(甲基磺酰基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
108		8-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-(甲基磺酰基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

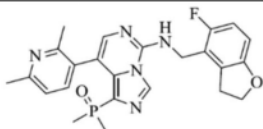
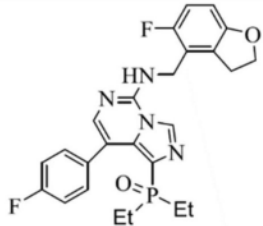
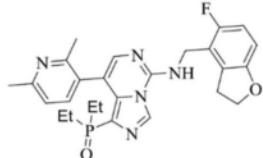
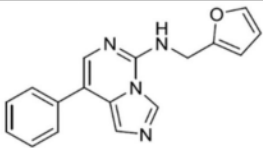
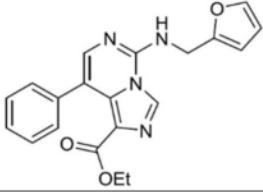
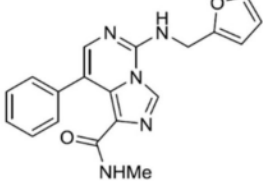
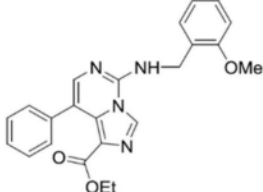
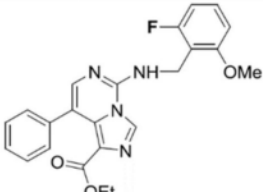
[0272]

109		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(甲基磺酰基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
110		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基-4-(甲基磺酰基)苯基)-1-(甲基磺酰基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
111		8-(6-环丙基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-(甲基磺酰基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
112		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1-(三氟甲基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
113		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
114		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-氟苯基)-1-(三氟甲基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
115		8-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-(三氟甲基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺

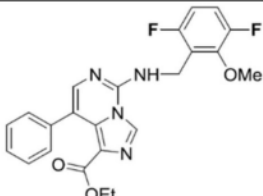
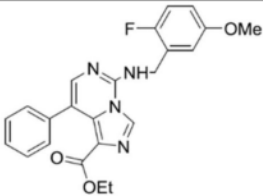
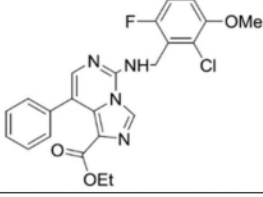
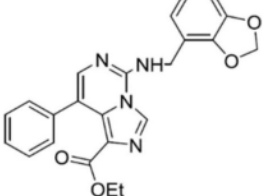
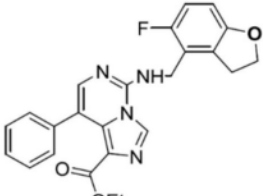
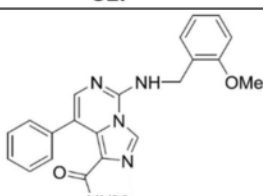
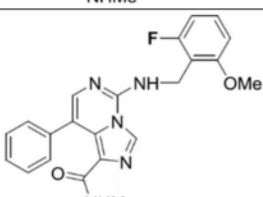
[0273]

116		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-(三氟甲基)-8-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
117		(8-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)二甲基氧化膦
118		(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(4-氟苯基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)二甲基氧化膦
119		(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)二甲基氧化膦
120		二乙基(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)氧化膦
121		二乙基(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)氧化膦
122		二乙基(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(4-(甲基磺酰基)苯基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)氧化膦

[0274]

123		(8-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)二甲基氧化膦
124		二乙基(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(4-氟苯基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)氧化膦
125		(8-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)二乙基氧化膦
126		N-(呋喃-2-基甲基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
127		5-((呋喃-2-基甲基)氨基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酸乙酯
128		5-((呋喃-2-基甲基)氨基)-N-甲基-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酰胺
129		5-((2-甲氧基苯甲基)氨基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酸乙酯
130		5-((2-氟-6-甲氧基苯甲基)氨基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酸乙酯

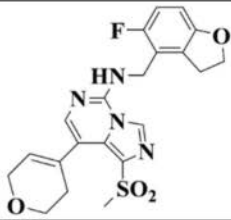
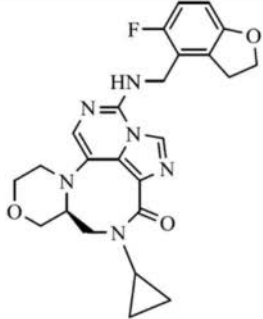
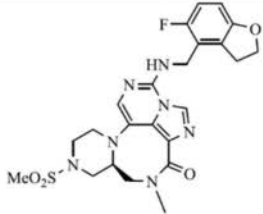
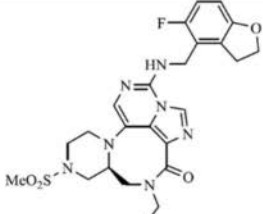
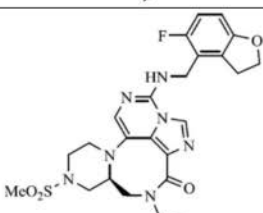
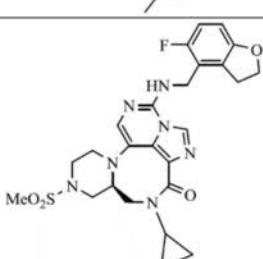
[0275]

131		5-((2,6-二氟-3-甲氧基苯甲基)氨基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酸乙酯
132		5-((2-氟-5-甲氧基苯甲基)氨基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酸乙酯
133		5-((2-氯-6-氟-3-甲氧基苯甲基)氨基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酸乙酯
134		5-((苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基甲基)氨基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酸乙酯
135		5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酸乙酯
136		5-((2-甲氧基苯甲基)氨基)-N-甲基-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酰胺
137		5-((2-氟-6-甲氧基苯甲基)氨基)-N-甲基-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酰胺

[0276]

138		5-((3,6-二氟-2-甲氧基苯甲基)氨基)-N-甲基-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酰胺
139		5-((2-氟-5-甲氧基苯甲基)氨基)-N-甲基-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酰胺
140		5-((2-氯-6-氟-3-甲氧基苯甲基)氨基)-N-甲基-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酰胺
141		5-((苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基甲基)氨基)-N-甲基-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酰胺
142		5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-N-甲基-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酰胺
143		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-苯基-1-(三氟甲基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
144		(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)二甲基氧化膦

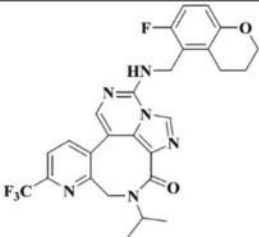
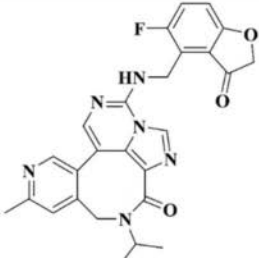
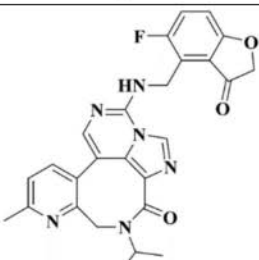
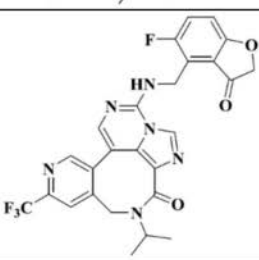
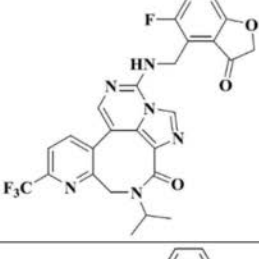
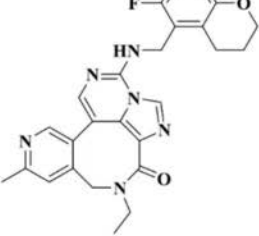
[0277]

146		8-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-(甲基磺酰基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
147		(S)-4-环丙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5,5a,6,8,9-六氢-3H-7-氧杂-2,4,9a,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
148		(S)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-甲基-7-(甲基磺酰基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-2,4,7,9a,11,12a-六氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3(4H)-酮
149		(S)-4-乙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(甲基磺酰基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-2,4,7,9a,11,12a-六氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3(4H)-酮
150		(S)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-(甲基磺酰基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-2,4,7,9a,11,12a-六氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3(4H)-酮
151		(S)-4-环丙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(甲基磺酰基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-2,4,7,9a,11,12a-六氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3(4H)-酮

[0279]

158		(S)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(甲基磺酰基)-5,5a,6,7,8,9-六氢-4H-3-硫杂-2,7,9a,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛 3,3-二氧化物
169		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-(甲基磺酰基)-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
160		8-(3,6-二氢-2H-硫代吡喃-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-(甲基磺酰基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺
161		4-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-1-(甲基磺酰基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)四氢-2H-硫代吡喃 1,1-二氧化物
162		12-(((6-氟苯并二氢吡喃-5-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
163		12-(((6-氟苯并二氢吡喃-5-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
164		12-(((6-氟苯并二氢吡喃-5-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮

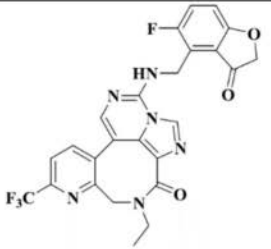
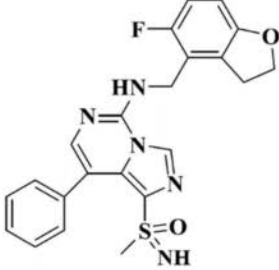
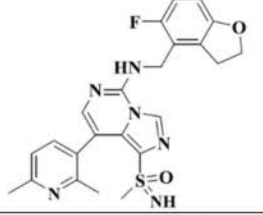
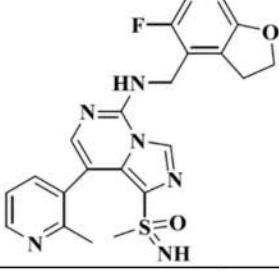
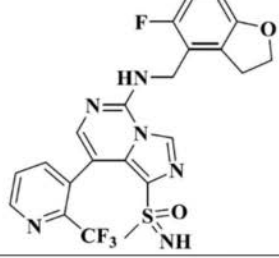
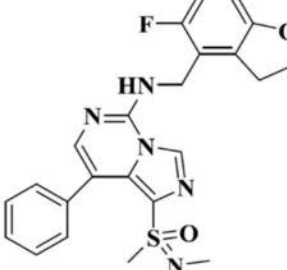
[0280]

165		12-(((6-氟苯并二氢吡喃-5-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
166		12-(((5-氟-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
167		12-(((5-氟-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
168		12-(((5-氟-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
169		12-(((5-氟-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
170		4-乙基-12-(((6-氟苯并二氢吡喃-5-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮

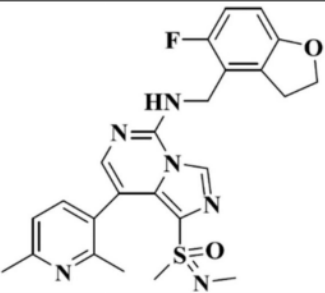
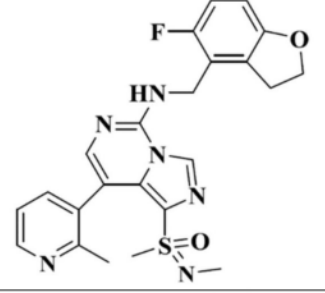
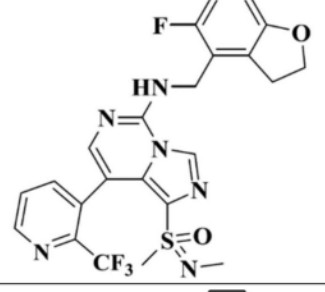
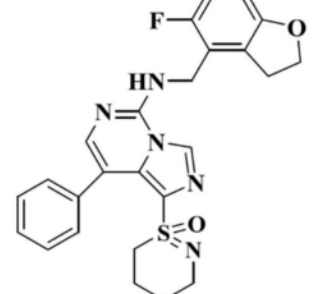
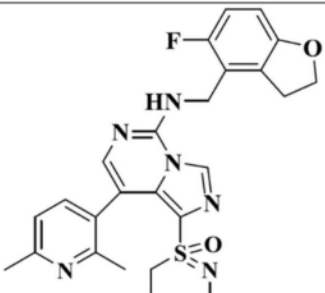
[0281]

171		4-乙基-12-(((6-氟苯并二氢吡喃-5-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
172		4-乙基-12-(((6-氟苯并二氢吡喃-5-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
173		4-乙基-12-(((6-氟苯并二氢吡喃-5-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
174		4-乙基-12-(((5-氟-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
175		4-乙基-12-(((5-氟-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
176		4-乙基-12-(((5-氟-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮

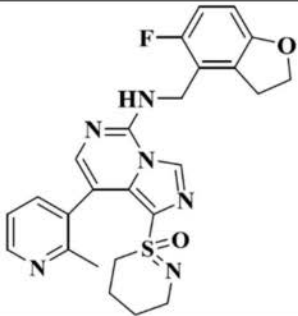
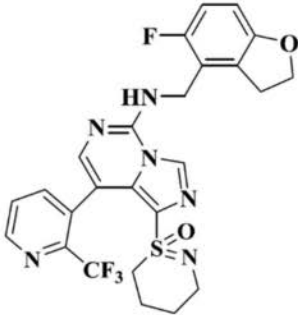
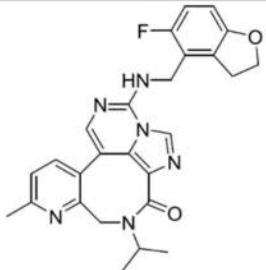
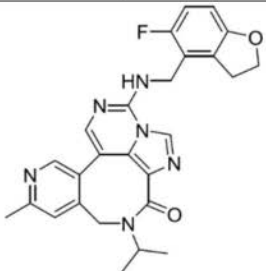
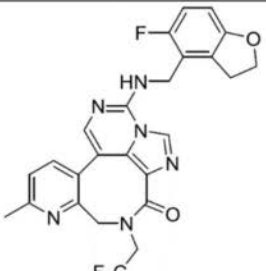
[0282]

177		4-乙基-12-(((5-氟-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
178		(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)(亚氨基)(甲基)-16-砒酮
179		(8-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)(亚氨基)(甲基)-砒酮
180		(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(2-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)(亚氨基)(甲基)-砒酮
181		(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)(亚氨基)(甲基)-16-砒酮
182		(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)(甲基)(甲基亚氨基)-16-砒酮

[0283]

183		(8-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)(甲基)(甲基亚氨基)-16-砒酮
184		(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(2-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)(甲基)(甲基亚氨基)-16-砒酮
185		(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)(甲基)(甲基亚氨基)-16-砒酮
186		1-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)-3,4,5,6-四氢-1,2-噻嗪 1-氧化物
187		1-(8-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)-3,4,5,6-四氢-1,2-噻嗪 1-氧化物

[0284]

188		1-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基))-8-(2-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)-3,4,5,6-四氢-1,2-噻嗪 1-氧化物
189		1-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基))-8-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)-3,4,5,6-四氢-1,2-噻嗪 1-氧化物
E 1		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 2		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 3		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮

[0285]

E 4		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-3-氧代-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-7-甲腈
E 5		4-环丁基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
E 6		4-(2,2-二氟乙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
E 7		4-(2,2-二氟丙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮
E 8		4-(2,2-二氟乙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮

[0286]

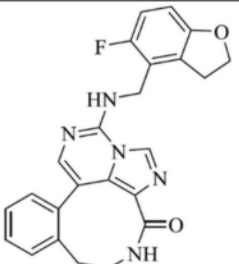
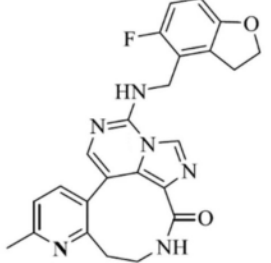
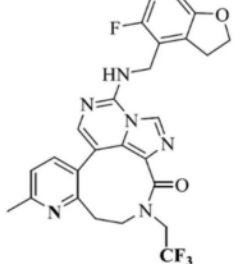
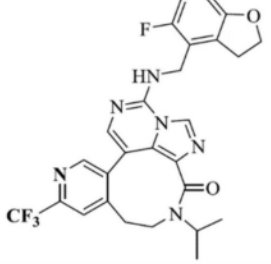
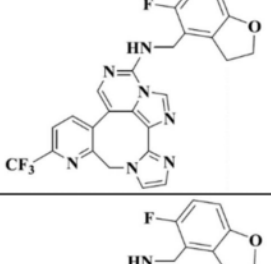
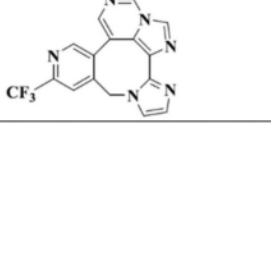
E 9		4-(2,2-二氟乙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 10		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-5-甲基-8-(三氟甲基)-6H-2,3,5a,9,12,13a-六氮杂苯并[4,5]环戊并[7,8]环辛并[1,2,3-cd]茛-13-胺
E 11		7-(二氟甲基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 12		7-乙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 13		4-(2,2-二氟乙基)-7-乙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 14		7-环丙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮

[0287]

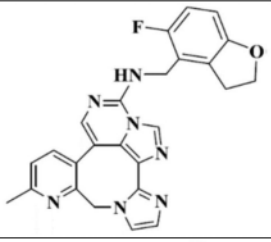
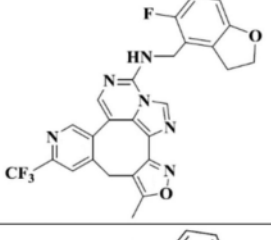
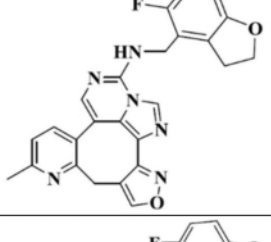
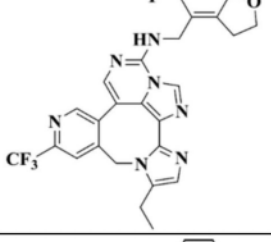
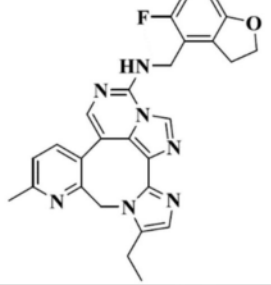
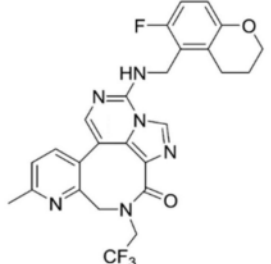
E 15		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-异丙基-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 16		4-(2,2-二氟丙基)-7-乙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 17		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-5-甲基-6H-2,3,5a,7,12,13a-六氮杂苯并[4,5]环戊并[7,8]环辛并[1,2,3-cd]茛-13-胺
E 18		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-5,8-二甲基-6H-2,3,5a,7,12,13a-六氮杂苯并[4,5]环戊并[7,8]环辛并[1,2,3-cd]茛-13-胺
E 19		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(甲基-d3)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 20		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基-d2)氨基)-7-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮

E 21		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基-d2)氨基)-7-(甲基-d3)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 22		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基-2,3-d2)甲基-d2)氨基)-7-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 23		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基-2,3-d2)甲基-d2)氨基)-7-(甲基-d3)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 24		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-2,3-d2)氨基)-N,N-二甲基-3-氧代-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-7-甲酰胺
E 25		8-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-1-(甲基磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲腈
E 26		8-(6-环丙基吡啶-3-基)-5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-1-(甲基磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲腈
E 27		5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(2-甲基吡啶-3-基)-1-(甲基磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲腈

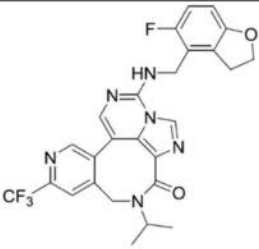
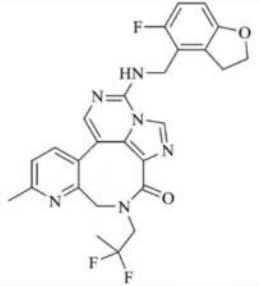
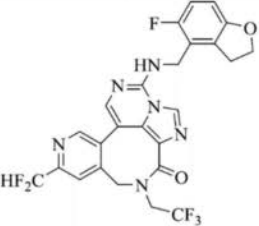
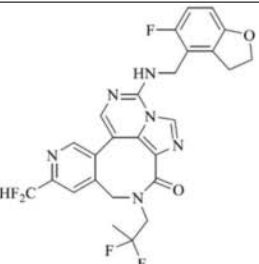
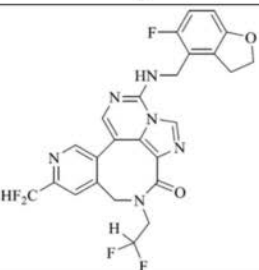
[0289]

E 28		13-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-5,6-二氢-2,4,12,13a-四氮杂苯并[4,5]环壬并[1,2,3-cd]茚-3(4H)-酮
E 29		13-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-甲基-5,6-二氢-2,4,7,12,13a-五氮杂苯并[4,5]环壬并[1,2,3-cd]茚-3(4H)-酮
E 30		13-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)-5,6-二氢-2,4,7,12,13a-五氮杂苯并[4,5]环壬并[1,2,3-cd]茚-3(4H)-酮
E 31		13-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-8-(三氟甲基)-5,6-二氢-2,4,9,12,13a-五氮杂苯并[4,5]环壬并[1,2,3-cd]茚-3(4H)-酮
E 32		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(三氟甲基)-6H-2,3,5a,7,12,13a-六氮杂苯并[4,5]环戊并[7,8]环辛并[1,2,3-cd]茚-13-胺
E 33		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(三氟甲基)-6H-2,3,5a,9,12,13a-六氮杂苯并[4,5]环戊并[7,8]环辛并[1,2,3-cd]茚-13-胺

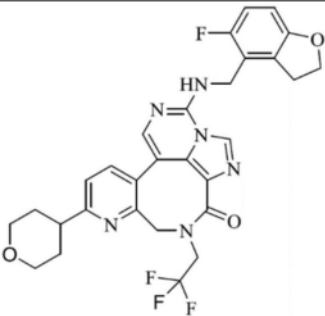
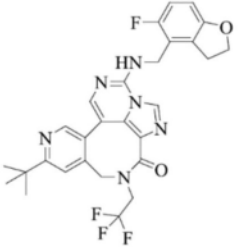
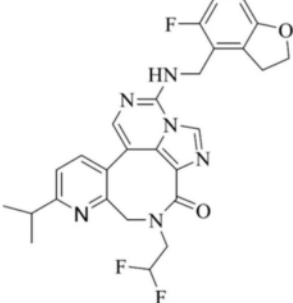
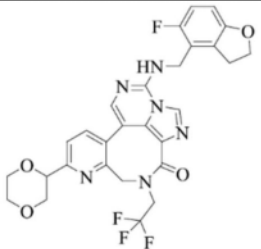
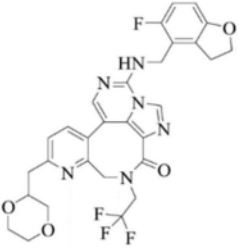
[0290]

E 34		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-甲基-6H-2,3,5a,7,12,13a-六氮杂苯并[4,5]环戊并[7,8]环辛并[1,2,3-cd]茚-13-胺
E 35		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-5-甲基-8-(三氟甲基)-6H-4-氧杂-2,3,9,12,13a-五氮杂苯并[4,5]环戊并[7,8]环辛并[1,2,3-cd]茚-13-胺
E 36		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-甲基-6H-4-氧杂-2,3,7,12,13a-五氮杂苯并[4,5]环戊并[7,8]环辛并[1,2,3-cd]茚-13-胺
E 37		5-乙基-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(三氟甲基)-6H-2,3,5a,9,12,13a-六氮杂苯并[4,5]环戊并[7,8]环辛并[1,2,3-cd]茚-13-胺
E 38		5-乙基-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-甲基-6H-2,3,5a,7,12,13a-六氮杂苯并[4,5]环戊并[7,8]环辛并[1,2,3-cd]茚-13-胺
E 39		12-(((6-氟苯并二氢吡喃-5-基)甲基)氨基)-7-甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮

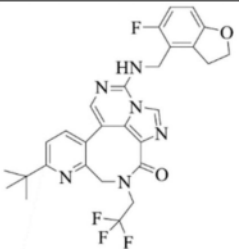
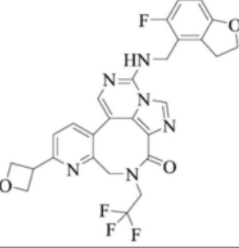
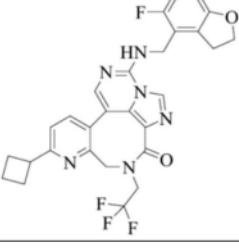
[0291]

E 40		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 41		4-(2,2-二氟丙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-甲基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 42		7-(二氟甲基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 43		7-(二氟甲基)-4-(2,2-二氟丙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 44		4-(2,2-二氟乙基)-7-(二氟甲基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮

[0292]

E 45		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 46		7-(叔丁基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 47		4-(2,2-二氟乙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-异丙基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 48		7-(1,4-二氧杂环己烷-2-基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 49		7-((1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮

[0293]

E 50		7-(叔丁基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 51		12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(氧杂环丁-3-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮
E 52		7-环丁基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮

[0294] 在另一个实施例中,本公开的化合物为选自由以下组成的群组的式I化合物:

[0295] 4-乙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮;

[0296] 12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮;

[0297] 4-环丙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮;

[0298] 12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮;和

[0299] 11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-6-甲基-4H-3-硫杂-2,5,10,11a-四氮杂二苯并[cd,f]萘3,3-二氧化物,

[0300] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0301] 本公开涵盖本公开的化合物的盐的制备和用途。如本文所用,药物“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物的盐或两性离子形式。本公开的化合物的盐可在化合物的最终分离和纯化期间制备,或通过使化合物与适合的酸反应而单独制备。本公开的化合物的药学上可接受的盐可为与药学上可接受的酸形成的酸加成盐。可用于形成药学上可接受的盐的酸的实例包括无机酸,如硝酸、硼酸、盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸;以及有机酸,如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸。本公开的化合物的盐的非限制性实例包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、2-羟基乙烷磺酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、乙酸盐、己二酸盐、褐藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、抗坏血酸盐、羟乙磺酸盐、水杨酸盐、甲烷磺酸盐、均三甲苯磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、

草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、葡萄糖酸盐、甲烷磺酸盐、乙烷二磺酸盐、苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐。另外,存在于本公开的化合物中的可用氨基可用甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物;二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐;癸基、月桂基、肉豆蔻基和固醇氯化物、溴化物和碘化物;以及苯甲基和苯乙基溴化物季铵化。鉴于前述内容,本文中出现的任何参考的本公开的化合物意图包括以下化合物:本公开的化合物以及其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0302] 本公开涵盖本公开的化合物的溶剂化物的制备和用途。溶剂化物通常不会显著变化化合物的生理活性或毒性,并且因此可充当药理学等效物。如本文所用,术语“溶剂化物”为本公开的化合物与溶剂分子的组合、物理缔合和/或溶合,例如二溶剂化物、单溶剂化物或半溶剂化物,其中溶剂分子与本公开的化合物的比率分别为约2:1、约1:1或约1:2。此物理缔合涉及不同程度的离子和共价键结,包括氢键结。在某些情况下,可分离溶剂化物,如当一个或多个溶剂分子并入结晶固体的晶格中时。因此,“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离的溶剂化物。本公开的化合物可与药学上可接受的溶剂(如水、甲醇和乙醇)一起以溶剂化形式存在,并且本公开意图包括本公开的化合物的溶剂化形式和非溶剂化形式。一种类型的溶剂化物为水合物。“水合物”是指溶剂化物的特定亚组,其中溶剂分子为水。溶剂化物通常可充当药理学等效物。溶剂化物的制备为所属领域中已知的。参见例如M.Caira等人,《药物科学杂志(J.Pharmaceut.Sci.)》,93(3):601-611(2004),其描述氟康唑与乙酸乙酯以及与水的溶剂化物的制备。溶剂化物、半溶剂化物、水合物等的类似制备由E.C.van Tonder等人,《美国药科学协会药科技(AAPS Pharm.Sci.Tech.)》,5(1):Article 12(2004)和A.L.Bingham等人,《化学通讯(Chem.Comm.)》603-604(2001)描述。制备溶剂化物的典型的非限制性方法涉及在高于20℃至约25℃的温度下,将本公开的化合物溶解于所需溶剂(有机溶剂、水或其混合物)中,随后以足以形成晶体的速率冷却溶液,并通过已知方法(例如过滤)分离晶体。可使用如红外光谱法的分析技术来确认溶剂化物晶体中溶剂化物的存在。

[0303] II. 本公开的中间物

[0304] 本公开还提供可用于制备本公开的化合物的合成中间物,统称为“本公开的中间物”。

[0305] 在一个实施例中,本公开的中间物为式I化合物,其中:

[0306] R^3 为 R^{3a} ;

[0307] R^4 为 R^{4a} ;

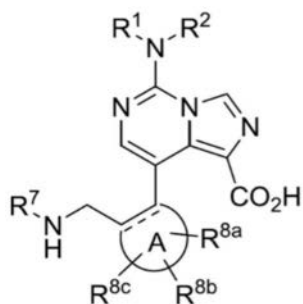
[0308] R^{3a} 选自由经取代的芳基、经取代的5至10元杂芳基和经取代的4至8元杂环组成的群组;

[0309] 其中芳基、5至10元杂芳基或4至8元杂环取代基中的至少一个为氨基、羟烷基或(氨基)烷基;并且

[0310] R^{4a} 为卤基或 $-C(=O)OR^{11a}$,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0311] 在一个实施例中,本公开的中间物为式XVII化合物:

[0312]

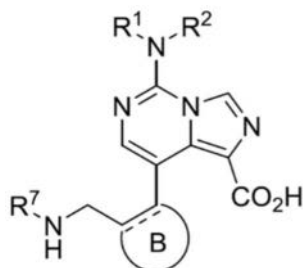


XVII,

[0313] 其中(A)为苯基、5元杂芳基或6元杂芳基；并且 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和==如关于式I所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0314] 在另一个实施例中,本公开的中间物为式XVIII化合物:

[0315]

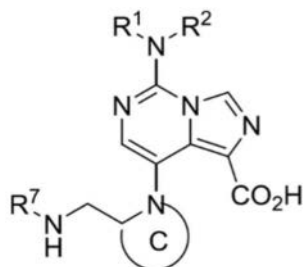


XVIII,

[0316] 其中(B)为任选经取代的3至8元环烷基或任选经取代的4至8元杂环基；并且 R^1 、 R^2 、 R^7 和==如关于式I所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0317] 在另一个实施例中,本公开的中间物为式XIX化合物:

[0318]

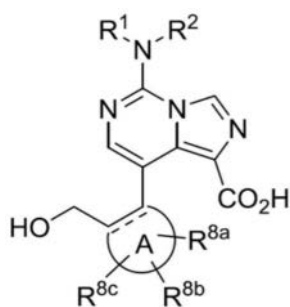


XIX,

[0319] 其中(C)为任选经取代的4至8元杂环基；并且 R^1 、 R^2 和 R^7 如关于式I所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0320] 在一个实施例中,本公开的中间物为式XX化合物:

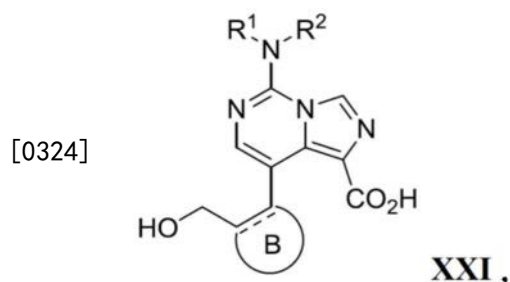
[0321]



XX,

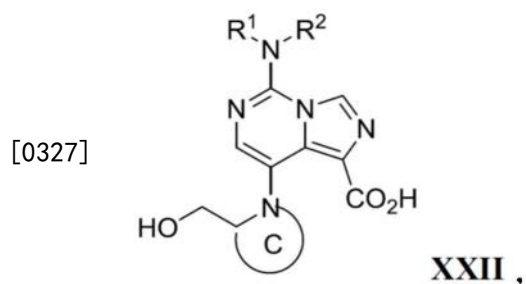
[0322] 其中(A)为苯基、5元杂芳基或6元杂芳基；并且 R^1 、 R^2 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 和 --- 如关于式I所定义，或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0323] 在另一个实施例中，本公开的中间物为式XXI化合物：



[0325] 其中(B)为任选经取代的3至8元环烷基或任选经取代的4至8元杂环基；并且 R^1 、 R^2 和 --- 如关于式I所定义，或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0326] 在另一个实施例中，本公开的中间物为式XXII化合物：



[0328] 其中(C)为任选经取代的4至8元杂环基；并且 R^1 和 R^2 如关于式I所定义，或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0329] 本公开的示例性中间物包括但不限于实例1的E12-8和E12-9、实例2的E16-1和E-16-2、实例3的E3-1、实例4的E36-6和E36-7、实例5的E10-8、实例6的E95-3、实例26的E-2211.2和E-2211.3、实例27的E-2189.1和E-2189.2以及实例28的E-2206.2和E-2206.3。

[0330] III. 本公开的化合物和中间物的制备方法

[0331] 本公开还提供制备本公开的化合物和/或本公开的中间物的方法。

[0332] 实例1-6和17提供制备本公开的化合物和/或本公开的中间物的示例性方法。

[0333] IV. 用本公开的化合物治疗疾病的方法

[0334] 本公开的化合物抑制EED，因此可用于治疗或预防多种疾病和病况。特别地，本公开的化合物可用于治疗或预防抑制EED提供益处的疾病或病况的方法。这些疾病和病况中最重要的为癌症和增生性疾病。在一个实施例中，此类癌症称为“EED介导的癌症”。“EED介导的癌症”为所属领域中已知的。本公开的治疗方法包含向有需要的受试者（例如人类）施用治疗有效量的本公开的化合物。除本公开的化合物的外，本发明方法还涵盖任选地向受试者施用任选的治疗剂。任选的治疗剂选自己知可用于治疗折磨有需要的受试者的疾病或病况的药物，例如已知可用于治疗特定癌症的化学治疗剂和/或辐射。

[0335] 在另一个实施例中，本发明涉及一种治疗罹患抑制EED提供益处的疾病或病况的个体的方法，所述方法包含施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0336] 由于本公开的化合物为EED蛋白的抑制剂,因此可通过采用这些化合物来治疗由EED介导的许多疾病和病况。因此,本公开大体上涉及一种用于治疗受试者(例如人类受试者)的对EED抑制有反应的病况或病症的方法,所述受试者罹患所述病况或病症或处于罹患所述病况或病症的风险下,所述方法包含向所述受试者施用有效量的一种或多种本公开的化合物。

[0337] 在另一个实施例中,本公开涉及一种在有需要的受试者中抑制EED的方法,所述方法包含向所述受试者施用有效量的至少一种本公开的化合物。

[0338] 本公开的方法可通过以纯化合物或以药物组合物形式施用本公开的化合物来实现。本公开的化合物的药物组合物或纯化合物的施用可在所关注的疾病或病况发作期间或之后进行。通常,药物组合物为无菌的,并且不含有会在施用时引起不良反应的毒性、致癌或诱变化合物。进一步提供试剂盒,其包含单独或一起封装的本公开的化合物和任选的治疗剂,以及具有使用这些活性剂的说明的说明书。

[0339] 在一个实施例中,本公开的化合物与任选的治疗剂一起施用,所述治疗剂可用于治疗抑制EED提供益处的疾病或病况。任选的治疗剂不同于本公开的化合物。本公开的化合物和任选的治疗剂可同时或依次施用以达到所需效果。另外,本公开的化合物和任选的治疗剂可由单个组合物或两个单独的组合物施用。

[0340] 任选的治疗剂以提供其所需治疗效果的量施用。每一任选的治疗剂的有效剂量范围为所属领域中已知的,并在此类确定的范围内向有需要的个体施用任选的治疗剂。

[0341] 本公开的化合物和任选的治疗剂可作为单个单位剂量一起施用或作为多个单位剂量分开施用,其中本公开的化合物在任选的治疗剂之前施用或反之亦然。可施用一个或多个剂量的本公开的化合物和/或一个或多个剂量的任选的治疗剂。因此,本公开的化合物可与一种或多种任选的治疗剂(例如但不限于抗癌剂)结合使用。

[0342] 通过本公开的方法可治疗的疾病和病况包括但不限于癌症和其它增生性病症、炎症性疾病、败血症、自体免疫疾病和病毒感染。在一个实施例中,用本公开的化合物或包含本公开的化合物的药物组合物治疗人类受试者,其中所述化合物以足以抑制受试者的EED蛋白的量施用。

[0343] 在另一方面,本公开提供一种治疗受试者的癌症的方法,其包含施用治疗有效量的本公开的化合物。尽管不限于特定机制,但在一些实施例中,本公开的化合物通过抑制EED来治疗癌症。可治疗癌症的实例包括但不限于表3的任何一种或多种癌症。

[0344] 表3

[0345]

肾上腺癌	腺泡细胞癌	听神经瘤	肢端雀斑样痣原位黑素瘤
肢端汗腺瘤	急性嗜伊红性白血病	急性类红细胞性白血病	急性成淋巴细胞性白血病
急性成巨核细胞性白血病	急性单核细胞性白血病	急性前髓细胞性白血病	腺癌
腺样囊性癌	腺瘤	腺瘤样牙源性肿瘤	腺鳞癌
脂肪组织赘瘤	肾上腺皮质癌	成人 T 细胞白血病/淋巴瘤	侵袭性 NK 细胞白血病
AIDS 相关淋巴瘤	腺泡状横纹肌肉瘤	腺泡状软组织肉瘤	成釉细胞纤维瘤
间变性大细胞淋巴瘤	未分化甲状腺癌	血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤	血管肌脂瘤
血管肉瘤	星形细胞瘤	非典型畸胎样横纹肌样瘤	B 细胞慢性淋巴细胞性白血病
B 细胞前淋巴细胞性白血病	B 细胞淋巴瘤	基底细胞癌	胆道癌
膀胱癌	母细胞瘤	骨癌	布伦纳瘤
棕色瘤	伯基特氏淋巴瘤	乳癌	脑癌
癌	原位癌	癌肉瘤	软骨肿瘤
齿垚质瘤	骨髓肉瘤	软骨瘤	脊索瘤
绒毛膜癌	脉络丛乳头状瘤	肾透明细胞肉瘤	颅咽管瘤
皮肤 T 细胞淋巴瘤	宫颈癌	结肠直肠癌	德戈斯病
促结缔组织增生小型圆形细胞肿瘤	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	胚胎发育不良性神经上皮肿瘤	无性细胞瘤
胚胎性癌	内分泌腺肿瘤	内胚层窦瘤	肠病相关 T 细胞淋巴瘤
食道癌	胚内胎	纤维瘤	纤维肉瘤
滤泡性淋巴瘤	滤泡性甲状腺癌	神经节细胞瘤	胃肠癌
生殖细胞肿瘤	妊娠绒毛膜癌	巨细胞成纤维细胞瘤	骨巨细胞瘤

[0346]

胶质瘤	多形性成胶质细胞瘤	胶质瘤	脑胶质瘤病
升糖素瘤	成性腺细胞瘤	粒层细胞瘤	半阴阳胚细胞瘤
胆囊癌	胃癌	毛细细胞白血病	成血管细胞瘤
头颈癌	血管外皮瘤	血液癌	肝母细胞瘤
肝脾 T 细胞淋巴瘤	霍奇金氏淋巴瘤	非霍奇金氏淋巴瘤	侵袭性小叶癌
肠癌	肾癌	喉癌	恶性雀斑样痣
致死性中线癌	白血病	莱迪格细胞瘤	脂肪肉瘤
肺癌	淋巴管瘤	淋巴管肉瘤	淋巴上皮瘤
淋巴瘤	急性淋巴细胞性白血病	急性骨髓性白血病	慢性淋巴细胞性白血病
肝癌	小细胞肺癌	非小细胞肺癌	MALT 淋巴瘤
恶性纤维组织细胞瘤	恶性周围神经鞘瘤	恶性蛛网膜瘤	套细胞淋巴瘤
边缘区 B 细胞淋巴瘤	肥大细胞白血病	纵隔生殖细胞肿瘤	乳房髓质癌
甲状腺髓质癌	成神经管细胞瘤	黑素瘤	脑膜瘤
默克尔细胞癌	间皮瘤	转移性尿道上皮癌	混合性苗勒氏管肿瘤
粘液性肿瘤	多发性骨髓瘤	肌肉组织肿瘤	蕈样霉菌病
粘液样脂肪肉瘤	黏液瘤	黏液肉瘤	鼻咽癌
神经鞘瘤	成神经细胞瘤	神经纤维瘤	神经瘤
结节性黑素瘤	眼癌	少突星形细胞瘤	少突胶质细胞瘤
嗜酸性腺瘤	视神经鞘脑膜瘤	视神经肿瘤	口腔癌
骨肉瘤	卵巢癌	肺上沟瘤	甲状腺乳头状癌
副神经节瘤	松果体母细胞瘤	松果体细胞瘤	垂体细胞瘤
垂体腺瘤	垂体瘤	浆细胞瘤	多胚瘤
前体 T 成淋巴细胞性淋巴瘤	原发性中枢神经系统淋巴瘤	原发性渗出性淋巴瘤	原发性腹膜癌
前列腺癌	胰腺癌	咽癌	腹膜假黏液瘤
肾细胞癌	肾髓质癌	视网膜母细胞瘤	横纹肌瘤
横纹肌肉瘤	里希特氏转化	直肠癌	肉瘤
许旺细胞瘤病	精原细胞瘤	塞特利氏细胞瘤	性索性腺间质瘤
印戒细胞癌	皮肤癌	小蓝圆形细胞瘤	小细胞癌
软组织肉瘤	生长抑素瘤	烟尘疣	脊髓肿瘤
脾边缘区淋巴瘤	鳞状细胞癌	滑膜肉瘤	塞萨里氏病
小肠癌	鳞状癌	胃癌	T 细胞淋巴瘤

[0347]

睾丸癌	泡膜细胞瘤	甲状腺癌	移行细胞癌
咽喉癌	脐尿管癌	泌尿生殖癌	尿道上皮癌
葡萄膜黑素瘤	子宫癌	疣状癌	视觉通路神经胶质瘤
外阴癌	阴道癌	瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症	沃辛氏肿瘤
威尔姆斯瘤			

[0348] 在另一个实施例中,癌症为实体肿瘤。在另一个实施例中,癌症为血液癌。示例性血液癌包括但不限于表4中列出的癌症。在另一个实施例中,血液癌为急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病(包括B细胞慢性淋巴细胞性白血病)或急性骨髓性白血病。

[0349] 表4

[0350]

急性淋巴细胞性白血病(ALL)	急性嗜伊红性白血病
急性骨髓性白血病(AML)	急性类红细胞性白血病
慢性淋巴细胞性白血病(CLL)	急性成淋巴细胞性白血病
小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)	急性成巨核细胞性白血病
多发性骨髓瘤(MM)	急性单核细胞性白血病
霍奇金氏淋巴瘤(HL)	急性前髓细胞性白血病
非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)	急性骨髓性白血病
套细胞淋巴瘤(MCL)	B细胞前淋巴细胞性白血病
边缘区B细胞淋巴瘤	B细胞淋巴瘤
脾边缘区淋巴瘤	MALT淋巴瘤
滤泡性淋巴瘤(FL)	前体T成淋巴细胞性淋巴瘤
瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(WM)	T细胞淋巴瘤
弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)	肥大细胞白血病
边缘区淋巴瘤(MZL)	成人T细胞白血病/淋巴瘤
毛细胞白血病(HCL)	侵袭性NK细胞白血病
伯基特氏淋巴瘤(BL)	血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤
里希特氏转化	

[0351] 在另一个实施例中,癌症为白血病,例如选自急性单核细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病和混合谱系白血病(MLL)的白血病。在另一个实施例中,癌症为NUT-中线癌。在另一个实施例中,癌症为多发性骨髓瘤。在另一个实施例中,癌症为肺癌,如小细胞肺癌(SCLC)。在另一个实施例中,癌症为成神经细胞瘤。在另一个实施例中,癌症为伯基特氏淋巴瘤。在另一个实施例中,癌症为宫颈癌。在另一个实施例中,癌症为食道癌。在另一个实施例中,癌症为卵巢癌。在另一个实施例中,癌症为结肠直肠癌。在另一个实施例中,癌症为前列腺癌。在另一个实施例中,癌症为乳癌。

[0352] 在另一个实施例中,癌症选自由以下组成的群组:急性单核细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病混合谱系白血病、NUT-中线癌、多发性骨髓瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、成神经细胞瘤、伯基特氏淋巴瘤、宫颈癌、食道癌、卵巢癌、结肠直肠癌、前列腺癌、乳癌、膀胱癌、卵巢癌、胶质瘤、肉瘤、食道鳞状细胞癌和甲

状腺乳头状癌。

[0353] 在另一个实施例中,本公开提供一种治疗良性增生性病症的方法,所述良性增生性病症如但不限于良性软组织肿瘤、骨肿瘤、脑和脊髓肿瘤、眼睑和眼眶肿瘤、肉芽肿瘤、脂肪瘤、脑膜瘤、多发性内分泌瘤、鼻息肉、垂体肿瘤、促乳素瘤、假脑瘤、皮脂溢性角化症、胃息肉、甲状腺结节、胰腺囊性赘瘤、血管瘤、声带结节、息肉和囊肿、卡斯特莱曼病(Castleman disease)、慢性潜毛疾病、皮肤纤维瘤、毛发囊肿、化脓性肉芽肿和青少年息肉综合征。

[0354] 本公开的化合物还可通过向需要此类治疗的哺乳动物,尤其人类施用有效量的本发明化合物来治疗感染性和非感染性炎症事件以及自体免疫和其它炎性疾病。使用本文所述的化合物和方法治疗的自体免疫和炎性疾病、病症和综合征的实例包括炎性骨盆疾病、尿道炎、皮肤晒伤、鼻窦炎、肺炎、脑炎、脑膜炎、心肌炎、肾炎、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、肠炎、皮肤炎、齿龈炎、阑尾炎、胰腺炎、胆囊炎、无 γ 球蛋白血症、牛皮癣、过敏、克罗恩氏病(Crohn's disease)、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、休格连氏病(Sjogren's disease)、组织移植排斥反应、移植器官的超急性排斥、哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、自体免疫多腺疾病(也称为自体免疫多腺综合征)、自体免疫秃发、恶性贫血、丝球体肾炎、皮炎、多发性硬化症、硬皮病、脉管炎、自体免疫溶血性和血小板减少性病况、古巴斯德氏综合征(Goodpasture's syndrome)、动脉粥样硬化、艾迪森氏病(Addison's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、I型糖尿病、败血性休克、全身性红斑性狼疮症(SLE)、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、青少年关节炎、骨关节炎、慢性特发性血小板减少性紫癜、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、异位性皮肤炎、退化性关节病、白斑病、自体免疫垂体机能减退、格-巴二氏综合征(Guillain-Barre syndrome)、白塞氏病(Behcet's disease)、硬肿症、蕈样霉菌病、急性发炎反应(如急性呼吸窘迫综合征和局部缺血/再灌注损伤)和格雷夫氏病(Graves'disease)。

[0355] 在另一个实施例中,本公开提供一种通过向需要此类治疗的哺乳动物,尤其人类施用有效量的本公开的化合物来治疗全身性炎症反应综合征,如LPS诱发的内毒素休克和/或细菌诱发的败血症的方法。

[0356] 在另一个实施例中,本公开提供一种用于治疗病毒感染和疾病的方法。使用本文所述的化合物和方法治疗的病毒感染和疾病的实例包括基于游离基因体的DNA病毒,包括但不限于人类乳头状瘤病毒、疱疹病毒、埃-巴二氏病毒、人类免疫缺陷病毒、B型肝炎病毒和C型肝炎病毒。

[0357] 在另一个实施例中,本公开提供在上述疾病,尤其癌症、炎性疾病和/或病毒性疾病中,通过向需要此类疗法的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物来调节体内蛋白质甲基化、基因表达、细胞增殖、细胞分化和/或凋亡的治疗方法。

[0358] 在另一个实施例中,本公开提供一种通过使细胞与本公开的化合物接触来调节内源或异源启动子活性的方法。

[0359] 在本公开的方法中,向有需要的人类施用通常根据药学实践调配的治疗有效量的本公开的化合物。此类治疗是否适用视个体情况而定,并要接受医学评定(诊断),所述评定(诊断)考虑到存在的病征、症状和/或功能障碍,出现特定病征、症状和/或功能障碍的风险

以及其它因素。

[0360] 本公开的化合物可通过任何适合的途径施用,例如通过经口、颊内、吸入、舌下、直肠、阴道、经由腰椎穿刺的脑池内或鞘内、经尿道、经鼻、经皮(即透皮)或肠胃外(包括静脉内、肌内、皮下、冠状动脉内、皮内、乳房内、腹膜内、关节内、鞘内、眼球后、肺内注射和/或手术植入特定部位)施用。肠胃外施用可使用针头和注射器或使用高压技术来完成。

[0361] 药物组合物包括其中以有效量施用本公开的化合物以达成其预期目的的那些组合物。精确调配物、施用途径和剂量由个别医师根据所诊断的病况或疾病来确定。可单独调整剂量和间隔,以提供足以维持治疗效果的本公开的化合物的水平。

[0362] 本公开的化合物的毒性和治疗功效可通过标准药理学程序在细胞培养物或实验动物中确定,例如用于确定化合物的最大耐受剂量(MTD),其定义为在动物体内不产生毒性的最高剂量。最大耐受剂量与治疗效果(例如抑制肿瘤生长)之间的剂量比为治疗指数。视所采用的剂型和所利用的施用途径而定,剂量可在此范围内变化。治疗有效量的确定完全在所属领域的技术人员的能力范围内,尤其是根据本文提供的详细公开内容。

[0363] 在疗法中使用所需的本公开的化合物的治疗有效量随所治疗的病况的性质、所需活性的时长和受试者的年龄和病况而变化,并最终由主治医师确定。可单独调整剂量和间隔,以提供足以维持所需治疗效果的本公开的化合物的血浆水平。所需剂量可以单次剂量施用,或以适当间隔施用的多次剂量施用,例如每天一次、两次、三次、四次或更多次子剂量。多次剂量通常为所要或所需的。举例来说,本公开的化合物可按以下频率施用:递送四次剂量,每天一次剂量,间隔四天($q4d \times 4$);递送四次剂量,每天一次剂量,间隔三天($q3d \times 4$);每天递送一次剂量,间隔五天($qd \times 5$);每周一次剂量,持续三周($qwk3$);五次每日剂量,休息两天,再五次每日剂量($5/2/5$);或确定为适合情况的任何剂量方案。

[0364] 在本公开的方法中使用的本公开的化合物可以每剂量约0.005至约500毫克、每剂量约0.05至约250毫克或每剂量约0.5至约100毫克的量施用。举例来说,本公开的化合物可以每剂量约0.005、约0.05、约0.5、约5、约10、约20、约30、约40、约50、约100、约150、约200、约250、约300、约350、约400、约450或约500毫克的量施用,包括0.005与500毫克之间的所有剂量。

[0365] 含有本公开的化合物的组合物或含有所述化合物的组合物的剂量可为约1ng/kg至约200mg/kg,约1 μ g/kg至约100mg/kg,或约1mg/kg至约50mg/kg。组合物的剂量可为任何剂量,包括但不限于约1 μ g/kg。组合物的剂量可为任何剂量,包括但不限于约1 μ g/kg、约10 μ g/kg、约25 μ g/kg、约50 μ g/kg、约75 μ g/kg、约100 μ g/kg、约125 μ g/kg、约150 μ g/kg、约175 μ g/kg、约200 μ g/kg、约225 μ g/kg、约250 μ g/kg、约275 μ g/kg、约300 μ g/kg、约325 μ g/kg、约350 μ g/kg、约375 μ g/kg、约400 μ g/kg、约425 μ g/kg、约450 μ g/kg、约475 μ g/kg、约500 μ g/kg、约525 μ g/kg、约550 μ g/kg、约575 μ g/kg、约600 μ g/kg、约625 μ g/kg、约650 μ g/kg、约675 μ g/kg、约700 μ g/kg、约725 μ g/kg、约750 μ g/kg、约775 μ g/kg、约800 μ g/kg、约825 μ g/kg、约850 μ g/kg、约875 μ g/kg、约900 μ g/kg、约925 μ g/kg、约950 μ g/kg、约975 μ g/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约25mg/kg、约30mg/kg、约35mg/kg、约40mg/kg、约45mg/kg、约50mg/kg、约60mg/kg、约70mg/kg、约80mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg、约125mg/kg、约150mg/kg、约175mg/kg、约200mg/kg或更多。上述剂量为平均情况的示例,但可存在值得更高或更低剂量的个别情况,并且此类均在本公开的范围内。在实践中,医师确定最适合个别受试者的实

际给药方案,其可随特定受试者的年龄、体重和反应而变化。

[0366] 本公开的化合物通常与药学载体混合施用,以给出根据预期施用途径和标准药学实践选择的药物组合物。根据本公开使用的药物组合物以常规方式使用一种或多种生理学上可接受的载体调配,所述载体包含便于加工本公开的化合物的赋形剂和/或助剂。

[0367] 这些药物组合物可例如通过常规混合、溶解、造粒、糖衣药丸制造、乳化、囊封、包覆或冻干工艺来制造。适当的调配物视所选施用途径而定。当经口施用治疗有效量的本公开的化合物时,组合物通常呈锭剂、胶囊、散剂、溶液或酏剂的形式。当以锭剂形式施用时,组合物另外可含有固体载体,如明胶或佐剂。锭剂、胶囊和散剂含有约0.01%至约95%,并且优选约1%至约50%的本公开的化合物。当以液体形式施用时,可添加液体载体,如水、石油或动植物来源的油。液体形式的组合物可进一步含有生理盐水溶液、右旋糖或其它糖溶液或二醇。当以液体形式施用时,组合物含有约0.1重量%至约90重量%,并且优选约1重量%至约50重量%的本公开的化合物。

[0368] 当通过静脉内、皮肤或皮下注射施用治疗有效量的本公开的化合物时,组合物呈无热原质、肠胃外可接受的水溶液形式。在适当考虑pH、等张性、稳定性等的情况下,制备此类肠胃外可接受的溶液在所属领域的技术范围内。用于静脉内、皮肤或皮下注射的优选组合物通常含有等张媒剂。

[0369] 本公开的化合物可易于与所属领域中熟知的药学上可接受的载体组合。标准药学载体描述于《雷明顿氏药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》,马克出版公司(Mack Publishing Co.),宾夕法尼亚州伊斯顿(Easton,PA),第19版1995中。此类载体使活性剂能够调配为锭剂、丸剂、糖衣药丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等,以供待治疗的受试者口服。经口使用的药制剂可通过将本公开的化合物添加到固体赋形剂中,任选地研磨所得混合物,并且必要时在添加适合的助剂之后加工颗粒混合物,以获得锭剂或糖衣药丸芯。适合的赋形剂包括例如填充剂和纤维素制剂。必要时,可添加崩解剂。

[0370] 本公开的化合物可经调配以通过注射,例如通过快速注射或连续输注进行肠胃外施用。注射用调配物可以单位剂型呈现,例如在安瓿或多剂量容器中,并添加防腐剂。组合物可采取如于油性或水性媒剂中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并可含有如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂的调配剂。

[0371] 用于肠胃外施用的药物组合物包括水溶性形式的活性剂的水溶液。另外,本公开的化合物的悬浮液可制备为适当的油性注射悬浮液。适合的亲脂性溶剂或媒剂包括脂肪油或合成脂肪酸酯。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液的粘度的物质。任选地,悬浮液还可含有适合的稳定剂或增加化合物溶解度并且允许制备高度浓缩溶液的试剂。或者,本发明的组合物可呈粉末形式,以便在使用前用适合的媒剂(例如无菌无热原质水)复原。

[0372] 本公开的化合物还可调配于直肠组合物中,如例如含有常规栓剂基质的栓剂或保留灌肠剂。除先前描述的调配物之外,本公开的化合物还可调配为储槽式制剂。此类长效调配物可通过植入(例如皮下或肌内)或通过肌内注射施用。因此,例如,本公开的化合物可用适合的聚合或疏水性材料(例如,作为可接受的油中的乳液)或离子交换树脂调配。

[0373] 确切地说,本公开的化合物可以含有赋形剂(如淀粉或乳糖)的锭剂形式、或以胶囊或卵形栓剂形式(单独或与赋形剂混合)或以含有调味剂或着色剂的酏剂或悬浮液形式经口、颊内或舌下施用。此类液体制剂可用药学上可接受的添加剂(如悬浮剂)制备。本公开

的化合物还可肠胃外注射,例如静脉内、肌内、皮下或冠状动脉内注射。对于肠胃外施用,本公开的化合物通常以无菌水溶液的形式使用,所述水溶液可含有其它物质,例如盐或单糖,如甘露糖醇或葡萄糖,以使溶液与血液等张。

[0374] V. 任选的治疗剂

[0375] 在本公开的一些治疗方法和用途中,将本公开的化合物作为单一药剂施用患有疾病、病症或病况(例如癌症)的受试者。在本公开的其它治疗方法和用途中,将本公开的化合物与一种或多种任选的治疗剂组合施用患有疾病、病症或病况(例如癌症)的受试者。在一个实施例中,本公开的化合物与一种任选的治疗剂组合施用。在另一个实施例中,本公开的化合物与两种任选的治疗剂组合施用。在另一个实施例中,本公开的化合物与三种任选的治疗剂组合施用。可用于治疗癌症患者的任选的治疗剂包括所属领域中已知的那些治疗剂以及未来开发的那些治疗剂。

[0376] 任选的治疗剂以提供其所需治疗效果的量施用。每一任选的治疗剂的有效剂量范围为所属领域中已知的,并在此类确定的范围内向有需要的个体施用任选的治疗剂。

[0377] 本公开的化合物和任选的治疗剂可作为单个单位剂量一起施用或作为多个单位剂量分开并且以任何顺序施用,例如其中本公开的化合物在任选的治疗剂之前施用,或反之亦然。可向受试者施用一个或多个剂量的本公开的化合物和任选的治疗剂。

[0378] 在一个实施例中,任选的治疗剂为免疫检查点抑制剂。免疫检查点抑制剂为阻断免疫系统抑制剂检查点的疗法。免疫检查点可为刺激性的或抑制性的。阻断抑制性免疫检查点活化免疫系统功能,并可用于癌症免疫疗法。Pardoll,《自然综述-癌症(Nature Reviews.Cancer)》12:252-64(2012)。当肿瘤细胞附着于特定的T细胞受体时,肿瘤细胞会关闭活化的T细胞。免疫检查点抑制剂防止肿瘤细胞附着于T细胞,从而导致T细胞保持活化。实际上,细胞和可溶性组分的协同作用对抗病原体和癌症的伤害。对免疫系统路径的调节可涉及改变路径中至少一种组分的表达或功能活性,随后调节免疫系统的反应。U.S.2015/0250853。免疫检查点抑制剂的实例包括PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、CTLA-4抑制剂、LAG3抑制剂、TIM3抑制剂、cd47抑制剂和B7-H1抑制剂。因此,在一个实施例中,免疫检查点抑制剂选自PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、CTLA-4抑制剂、LAG3抑制剂、TIM3抑制剂和cd47抑制剂组成的群组。

[0379] 在另一个实施例中,免疫检查点抑制剂为计划性细胞死亡(PD-1)抑制剂。PD-1为一种T细胞共抑制受体,其在肿瘤细胞逃避宿主免疫系统的能力中发挥关键作用。阻断PD-1与PD-L1(PD-1的配体)之间的相互作用增强免疫功能并介导抗肿瘤活性。PD-1抑制剂的实例包括特异性结合PD-1的抗体。特定抗PD-1抗体包括但不限于尼沃单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)、STI-A1014、皮立珠单抗(pidilizumab)和赛咪单抗-rwlc(cemiplimab-rwlc)。关于抗PD-1抗体的可获得性、生产方法、作用机制和临床研究的一般论述,参见U.S.2013/0309250、U.S.6,808,710、U.S.7,595,048、U.S.8,008,449、U.S.8,728,474、U.S.8,779,105、U.S.8,952,136、U.S.8,900,587、U.S.9,073,994、U.S.9,084,776和Naido等人,《英国癌症杂志(British Journal of Cancer)》111:2214-19(2014)。

[0380] 在另一个实施例中,免疫检查点抑制剂为PD-L1(也称为B7-H1或CD274)抑制剂。PD-L1抑制剂的实例包括特异性结合PD-L1的抗体。特定抗PD-L1抗体包括但不限于阿维鲁单抗(avelumab)、阿特珠单抗(atenzolizumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)和BMS-936559。关

于可获得性、生产方法、作用机制和临床研究的一般论述,参见U.S.8,217,149、U.S.2014/0341917、U.S.2013/0071403、WO 2015036499和Naido等人,《英国癌症杂志》111:2214-19(2014)。

[0381] 在另一个实施例中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂。CTLA-4,也称为细胞毒性T淋巴细胞抗原4,为一种下调免疫系统的蛋白质受体。CTLA-4表征为“制动器”,其与抗原呈递细胞上的共刺激分子结合,阻止与T细胞上的CD28相互作用,并且还生成一种明显的抑制信号,限制T细胞活化。CTLA-4抑制剂的实例包括特异性结合CTLA-4的抗体。特定的抗CTLA-4抗体包括但不限于伊匹单抗(ipilimumab)和曲美单抗(tremelimumab)。关于可获得性、生产方法、作用机制和临床研究的一般论述,参见U.S.6,984,720、U.S.6,207,156和Naido等人,《英国癌症杂志》111:2214-19(2014)。

[0382] 在另一个实施例中,免疫检查点抑制剂为LAG3抑制剂。LAG3,即淋巴细胞活化基因3,为一种负协同模拟受体,可调节T细胞稳态、增殖和活化。另外,据报道LAG3参与调节性T细胞(Tregs)的遏制功能。大部分LAG3分子保留在细胞中靠近微管组织中心,并且仅在抗原特异性T细胞活化后才会被诱导。U.S.2014/0286935。LAG3抑制剂的实例包括特异性结合LAG3的抗体。特定的抗LAG3抗体包括但不限于GSK2831781。关于可获得性、生产方法、作用机制和研究的一般论述,参见U.S.2011/0150892、U.S.2014/0093511、U.S.20150259420和Huang等人,《免疫(Immunity)》21:503-13(2004)。

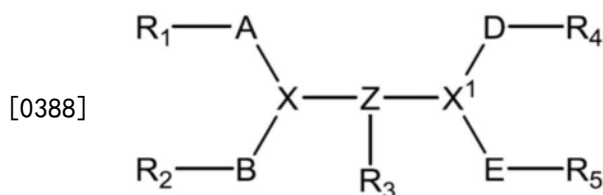
[0383] 在另一个实施例中,免疫检查点抑制剂为TIM3抑制剂。TIM3,即T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域3,为一种免疫检查点受体,用于限制 T_H1 和 T_C1 T细胞反应的持续时间和幅度。由于TIM3路径在功能异常的 $CD8^+$ T细胞和Tregs上表达,TIM3路径视为抗癌免疫疗法的靶标,而 $CD8^+$ T细胞和Tregs为据报道在肿瘤组织中构成免疫抑制的两个免疫细胞群体。Anderson,《癌症免疫学研究(Cancer Immunology Research)》2:393-98(2014)。TIM3抑制剂的实例包括特异性结合TIM3的抗体。关于TIM3抑制剂的可获得性、生产方法、作用机制和研究的一般论述,参见U.S.20150225457、U.S.20130022623、U.S.8,522,156、Ngiow等人,《癌症研究(Cancer Res)》71:6567-71(2011),Ngiow等人,《癌症研究》71:3540-51(2011)和Anderson,《癌症免疫学研究》2:393-98(2014)。

[0384] 在另一个实施例中,免疫检查点抑制剂为cd47抑制剂。参见Unanue, E. R., PNAS 110:10886-87(2013)。

[0385] 术语“抗体”意图包括完整单克隆抗体、多克隆抗体、由至少两个完整抗体形成的多特异性抗体和抗体片段,只要其展现出所需的生物活性即可。在另一个实施例中,“抗体”意图包括不具有抗体的Fc部分的可溶性受体。在一个实施例中,抗体为通过重组基因工程制得的人源化单克隆抗体和其片段。

[0386] 另一类免疫检查点抑制剂包括结合并阻断T细胞上的PD-1受体而不触发抑制剂信号转导的多肽。此类肽包括B7-DC多肽、B7-H1多肽、B7-1多肽和B7-2多肽以及其可溶性片段,如美国专利8,114,845中所公开。

[0387] 另一类免疫检查点抑制剂包括具有抑制PD-1信号传导的肽部分的化合物。此类化合物的实例公开于美国专利8,907,053中并具有以下结构:



[0389] 或其药学上可接受的盐,其中所述化合物包含至少5个可用作能够抑制PD-1信号传导路径的治疗剂的氨基酸。

[0390] 另一类免疫检查点抑制剂包括某些代谢酶的抑制剂,如由浸润性骨髓细胞和肿瘤细胞表达的吡哆胺2,3双加氧酶(IDO)和在白血病细胞中突变的异柠檬酸去氢酶(IDH)。IDH酶的突变体导致2-羟基戊二酸(2-HG)的水平增加,从而阻止骨髓细胞分化。Stein等人,《血液(Blood)》130:722-31(2017);Wouters,《血液》130:693-94(2017)。特定的突变体IDH阻断剂包括但不限于伊沃西尼(ivosidenib)和甲磺酸依那西尼(enasidenib mesylate)。Dalle和DiNardo,《血液学治疗进展(Ther Adv Hematol)》9(7):163-73(2018);Nassereddine等人,《肿瘤靶标和疗法(Onco Targets Ther)》12:303-08(2018)。IDO酶通过消耗T细胞合成代谢功能所必需的氨基酸或经由合成能够改变淋巴细胞功能的胞质受体的特定天然配体来抑制免疫反应。Pardoll,《自然综述-癌症》12:252-64(2012);Löb,《癌症免疫学与免疫疗法(Cancer Immunol Immunother)》58:153-57(2009)。特定的IDO阻断剂包括但不限于左-1-甲基色氨酸(L-1MT)和1-甲基-色氨酸(1MT)。Qian等人,《癌症研究(Cancer Res)》69:5498-504(2009);和Löb等人,《癌症免疫学与免疫疗法》58:153-7(2009)。

[0391] 在一个实施例中,免疫检查点抑制剂为尼沃单抗、派姆单抗、皮立珠单抗、STI-A1110、阿维鲁单抗、阿特珠单抗、德瓦鲁单抗、STI-A1014、伊匹单抗、曲美单抗、GSK2831781、BMS-936559或MED14736。

[0392] 在另一个实施例中,任选的治疗剂为表观遗传药物。如本文所用,术语“表观遗传药物”是指靶表观遗传调节因子的治疗剂。表观遗传调节因子的实例包括组蛋白赖氨酸甲基转移酶、组蛋白精氨酸甲基转移酶、组蛋白去甲基酶、组蛋白去乙酰基酶、组蛋白乙酰基酶和DNA甲基转移酶。组蛋白去乙酰基酶抑制剂包括但不限于伏立诺他(vorinostat)和乳酸帕比诺他(panobinostat lactate)。

[0393] 在另一个实施例中,任选的治疗剂为可与本公开的化合物组合施用以治疗癌症的化学治疗剂或其它抗增殖剂。可与本公开的化合物组合使用的常规疗法和抗癌剂的实例包括手术、放射疗法(例如,γ射线、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近接疗法和全身性放射性同位素)、内分泌疗法、生物反应调节剂(例如,干扰素、介白素、肿瘤坏死因子(TNF)、高热和冷冻疗法、减轻任何不良反应的药剂(例如止吐剂)和任何其它经核准的生物疗法或化学疗法,例如使用药物通过杀死癌细胞或阻止癌细胞分裂来阻止癌细胞生长的治疗方案。化学疗法可通过口服、注射或输注或在皮肤上进行,视所治疗癌症的类型和阶段而定。

[0394] 非限制性的示例性抗增殖化合物包括芳香酶抑制剂;抗雌激素;抗雄激素;性腺释放素激动剂;拓朴异构酶I抑制剂;拓朴异构酶II抑制剂;微管活性剂;烷基化剂,例如替莫唑胺(temozolomide);类视黄素、类胡萝卜素或生育酚;环加氧酶抑制剂;MMP抑制剂;mTOR抑制剂;抗代谢物;铂化合物;甲硫氨酸氨基肽酶抑制剂;双膦酸盐;抗增殖抗体;肝素酶抑制

剂;Ras致癌同种型的抑制剂;端粒酶抑制剂;蛋白酶体抑制剂;用于治疗血液科恶性疾病的化合物;Flt-3抑制剂;Hsp90抑制剂;驱动蛋白纺锤体蛋白抑制剂;MEK抑制剂;抗肿瘤抗生素;亚硝基脲;标靶/降低蛋白质或脂质激酶活性的化合物、标靶/降低蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物或任何其它抗血管生成化合物。

[0395] 非限制性的示例性芳香酶抑制剂包括类固醇,如阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)和福美司坦(formestane);以及非类固醇,如氨鲁米特(aminoglutethimide)、罗谷亚胺(roglethimide)、吡鲁米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睾内酯(testolactone)、酮康唑(ketokonazole)、伏罗唑(vorozole)、法屈唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)和来曲唑(letrozole)。

[0396] 非限制性抗雌激素包括他莫昔芬(tamoxifen)、氟维司群(fulvestrant)、雷洛昔芬(raloxifene)和盐酸雷洛昔芬(raloxifene hydrochloride)。抗雄激素包括但不限于比卡鲁胺(bicalutamide)和阿帕鲁胺(apalutamide)。性腺释放素激动剂包括但不限于阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)和乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)。

[0397] 非限制性的示例性拓扑异构酶I抑制剂包括拓扑替康(topotecan)、吉马替康(gimatecan)、伊立替康(irinotecan)、喜树碱(camptothecin)和其类似物、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱结合物PNU-166148。拓扑异构酶II抑制剂包括但不限于蒽环霉素(anthracycline),如阿霉素(doxorubicin)、道诺霉素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾达霉素(idarubicin)和奈莫柔比星(nemorubicin);蒽醌,如米托蒽醌(mitoxantrone)和洛索蒽醌(losoxantrone);以及鬼臼毒素(podophyllotoxine),如依托泊苷(etoposide)和替尼泊苷(teniposide)。

[0398] 微管活性剂包括微管稳定化、微管去稳定化化合物和微管蛋白聚合抑制剂,包括但不限于紫杉烷(taxane),如太平洋紫杉醇(paclitaxel)和多西他赛(docetaxel);圆皮海绵内酯(discodermolide);秋水仙碱(cochicine)和埃博霉素(epothilone)和其衍生物。

[0399] 非限制性的示例性烷基化剂包括环磷酰胺(cyclophosphamide)、异环磷酰胺(ifosfamide)、美法仑(melphalan)、曲贝替定(trabectedin)和亚硝基脲,如卡莫司汀(carmustine)和洛莫司汀(lomustine)。

[0400] 非限制性的示例性基质金属蛋白酶抑制剂(“MMP抑制剂”)包括胶原蛋白肽模拟物和非肽模拟物抑制剂、四环素衍生物、巴马司他(batimastat)、马立马司他(marimastat)、普琳司他(prinomastat)、美他司他(metastat)、BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B和AAJ996。

[0401] 非限制性的示例性mTOR抑制剂包括抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)并具有抗增殖活性的化合物,如西罗莫司(sirolimus)、依维莫司(everolimus)、CCI-779和ABT578。

[0402] 非限制性的示例性抗代谢物包括5-氟尿嘧啶(5-FU);卡培他滨(capecitabine);吉西他滨(gemcitabine);DNA去甲基化合物,如5-氮胞苷和地西他滨(decitabine);甲氨喋呤和依达曲沙(edatrexate);以及叶酸拮抗剂,如培美曲塞(pemetrexed)。

[0403] 非限制性的示例性铂化合物包括卡铂(carboplatin)、顺-铂(cis-platin)、顺铂(cisplatinum)和奥沙利铂(oxaliplatin)。

[0404] 非限制性的示例性甲硫氨酸氨基肽酶抑制剂包括苯胍麦(bengamide)或其衍生物

和PPI-2458。

[0405] 非限制性的示例性双膦酸盐包括依替酮酸(etridonic acid)、氯膦酸(clodronic acid)、替鲁罗酸(tiludronic acid)、帕米膦酸(pamidronic acid)、阿仑膦酸(alendronic acid)、伊班膦酸(ibandronic acid)、利塞膦酸(risedronic acid)和唑来膦酸(zoledronic acid)。

[0406] 非限制性的示例性肝素酶抑制剂包括标靶、降低或抑制硫酸肝素降解的化合物,如PI-88和OGT2115。

[0407] 标靶、降低或抑制Ras致癌活性的非限制性的示例性化合物包括法呢基转移酶抑制剂,如L-744832、DK8G557、替吡法尼(tipifarnib)和洛那法尼(lonafarnib)。

[0408] 非限制性的示例性端粒酶抑制剂包括标靶、降低或抑制端粒酶活性的化合物,如抑制端粒酶受体的化合物,如特罗他汀(telomestatin)。

[0409] 非限制性的示例性蛋白酶体抑制剂包括标靶、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物,包括但不限于硼替佐米(bortezomib)。在一些实施例中,蛋白酶体抑制剂为卡非佐米(carfilzomib)或依萨佐米(ixazomib)。

[0410] 非限制性的示例性FMS样酪氨酸激酶抑制剂为标靶、降低或抑制FMS样酪氨酸激酶受体(Flt-3R)活性的化合物,包括吉列替尼(gilteritinib)、干扰素- γ -D-阿糖呋喃胞嘧啶(ara-c)和白消安(bisulfan);以及ALK抑制剂,其为标靶、降低或抑制间变性淋巴瘤激酶的化合物,包括艾乐替尼(alectinib)、布加替尼(brigatinib)和劳拉替尼(lorlatinib)。

[0411] 非限制性的示例性Flt-3抑制剂包括PKC412、米哚妥林(midostaurin)、星形孢菌素衍生物、SU11248、MLN518和吉列替尼。

[0412] 非限制性的示例性HSP90抑制剂包括标靶、降低或抑制HSP90的内在ATP酶活性的化合物;或经由泛素蛋白酶体路径降解、标靶、降低或抑制HSP90客户蛋白的化合物。标靶、降低或抑制HSP90的内在ATP酶活性的化合物尤其为抑制HSP90的ATP酶活性的化合物、蛋白质或抗体,如17-烯丙基氨基,17-去甲氧基格尔德霉素(17AAG)(一种格尔德霉素衍生物);其它格尔德霉素相关化合物;根赤壳菌素(radicicol)和HDAC抑制剂。

[0413] 非限制性的示例性蛋白酪氨酸激酶和/或丝氨酸和/或苏氨酸激酶抑制剂或脂质激酶抑制剂包括a)标靶、降低或抑制血小板衍生生长因子受体(PDGFR)活性的化合物,如标靶、降低或抑制PDGFR活性的化合物,包括奥拉单抗(olatumab)和N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物,如伊马替尼、SU101、SU6668和GFB-111;b)标靶、降低或抑制成纤维细胞生长因子受体(FGFR)活性的化合物,如厄达替尼(erdafitinib)和乐伐替尼(lenvatinib);c)标靶、降低或抑制胰岛素样生长因子受体I(IGF-IR)活性的化合物,如布加替尼;d)标靶、降低或抑制血管内皮生长因子受体(VEGFR)活性的化合物,如乐伐替尼(lenvatinib);e)标靶、降低或抑制Trk受体酪氨酸激酶家族活性的化合物,或ephrin B4抑制剂,如拉罗替尼(larotrectinib);f)标靶、降低或抑制Axl受体酪氨酸激酶家族活性的化合物;g)标靶、降低或抑制Ret受体酪氨酸激酶活性的化合物,如艾乐替尼;h)标靶、降低或抑制Kit/SCFR受体酪氨酸激酶活性的化合物,如伊马替尼(imatinib);i)标靶、降低或抑制c-Kit受体酪氨酸激酶活性的化合物,如伊马替尼;j)标靶、降低或抑制c-Abl家族成员、其基因融合产物(例如Bcr-Abl激酶)和突变体活性的化合物,如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物,如伊马替尼或尼罗替尼(nilotinib);PD180970;AG957;NSC 680410;PD173955;或达沙替尼(dasatinib);k)

标靶、降低或抑制蛋白激酶C (PKC) 和Raf丝氨酸/苏氨酸激酶家族成员、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt和Ras/MAPK家族成员和/或细胞周期素依赖性激酶家族 (CDK) 成员活性的化合物, 如美国专利第5,093,330号中所公开的星形孢菌素衍生物, 如米哚妥林 (midostaurin); 其它化合物的实例包括UCN-01、沙芬戈 (safingol)、BAY 43-9006、苔藓虫素1、哌立福新 (perifosine); 伊莫福新 (ilmofosine); RO 318220和RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; 异喹啉化合物; 法呢基转移酶抑制剂; PD184352或QAN697、或AT7519; 阿贝西尼 (abemaciclib); 毕尼替尼 (binimetinib); 考比替尼 (cobimetinib); 恩拉非尼 (encorafenib); 来那替尼 (neratinib); 帕博西尼 (palbociclib); 瑞博西尼 (ribociclib); l) 标靶、降低或抑制蛋白质酪氨酸激酶活性的化合物, 如阿卡替尼 (acalabrutinib)、甲磺酸伊马替尼或酪氨酸磷酸化抑制剂 (tyrphostin), 如Tyrphostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin AG 1748; Tyrphostin AG 490; Tyrphostin B44; Tyrphostin B44(+) 对映异构体; Tyrphostin AG 555; AG 494; Tyrphostin AG556、AG957和阿达斯汀 (adaphostin) (4- {[(2,5-二羟基苯基) 甲基] 氨基} - 苯甲酸金刚烷基酯; NSC 680410, 阿达斯汀); m) 标靶、降低或抑制受体酪氨酸激酶的表皮生长因子家族 (呈均二聚体或杂二聚体的EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4) 和其突变体活性的化合物, 如布加替尼、CP 358774、ZD 1839、ZM 105180; 曲妥珠单抗 (trastuzumab)、西妥昔单抗 (cetuximab)、吉非替尼 (gefitinib)、埃罗替尼 (erlotinib)、奥希替尼 (osimertinib)、达可替尼 (dacomitinib)、莱西单抗 (necitumumab)、来那替尼 (neratinib)、OSI-774、C1-1033、EKB-569、GW-2016、抗体E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3和E7.6.3, 和7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物; n) 标靶、降低或抑制磷脂酰肌醇3-激酶 (PI3K) 活性的化合物, 如艾培昔布 (alpelisib)、考班昔布 (copanlisib) 和杜维昔布 (duvelisib); 以及o) 标靶、降低或抑制c-Met受体活性的化合物。

[0414] 标靶、降低或抑制蛋白质或脂质磷酸酶活性的非限制性的示例性化合物包括磷酸酶1、磷酸酶2A或CDC25的抑制剂, 如冈田井酸 (okadaic acid) 或其衍生物。

[0415] 其它抗血管生成化合物包括具有与蛋白质或脂质激酶抑制作用无关的另一种活性机制的化合物, 例如沙立度胺 (thalidomide) 和TNP-470。

[0416] 额外的非限制性的示例性化学治疗性化合物, 其中的一种或多种可与本公开的化合物组合使用, 包括: 阿瓦斯汀 (avastin)、道诺霉素、阿德力霉素 (adriamycin)、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、艾达霉素、卡铂、PKC412、6-巯基嘌呤 (6-MP)、磷酸氟达拉滨 (fludarabine phosphate)、奥曲肽 (octreotide)、SOM230、FTY720、6-硫鸟嘌呤、克拉屈滨 (cladribine)、6-巯基嘌呤、喷司他丁 (pentostatin)、羟基脲、2-羟基-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物、1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基) 酞嗪或其药学上可接受的盐、1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基) 酞嗪琥珀酸盐、血管生长抑素、内皮生长抑素、邻氨基苯甲酸酰胺、ZD4190、ZD6474、SU5416、SU6668、贝伐珠单抗 (bevacizumab)、rhuMAb、rhuFab、马库刚 (macugen); FLT-4抑制剂、FLT-3抑制剂、VEGFR-2IgG1抗体、RPI 4610、卟吩姆钠 (porfimer sodium)、阿奈可他 (anecortave)、曲安西龙 (triamcinolone)、氢皮质酮、11- α -表氢化皮质醇、皮质酮、17 α -羟基孕酮、皮质固酮、去氧皮质固酮、睾固酮、雌酮、地塞米松 (dexamethasone)、肤轻松 (fluocinolone)、植物生物碱、激素化合物和/或拮抗剂、生物反应调节剂 (如淋巴介质或干扰素)、反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物、shRNA和siRNA。

[0417] 设想在本文提供的治疗方法中使用许多适合的任选的治疗剂,例如抗癌剂。实际上,本文所提供的方法可包括但不限于施用许多任选的治疗剂,如:诱导细胞凋亡的药剂;多核苷酸(例如,反义、核酶、siRNA);多肽(例如,酶和抗体);生物模拟物(例如,棉籽酚或BH3模拟物);与Bcl-2家族蛋白如Bax结合(例如,寡聚或复合)的药剂;生物碱;烷基化剂;抗肿瘤抗生素;抗代谢物;激素;铂化合物;单克隆或多克隆抗体(例如,与抗癌药物、毒素、防御素结合的抗体)、毒素;放射核种;生物反应调节剂(例如,干扰素(例如IFN- α)和介白素(例如IL-2));授受免疫疗法剂;造血生长因子;诱导肿瘤细胞分化的药剂(例如全反式视黄酸);基因疗法试剂(例如反义治疗试剂和核苷酸);肿瘤疫苗;血管生成抑制剂;蛋白酶体抑制剂;NF- κ B调节剂;抗CDK化合物;HDAC抑制剂等。适合与所公开的化合物共同施用的任选的治疗剂的许多其它实例,如化学治疗性化合物和抗癌疗法,为所属领域的技术人员已知的。

[0418] 在某些实施例中,抗癌剂包含诱导或刺激细胞凋亡的药剂。诱导或刺激细胞凋亡的药剂包括例如与DNA相互作用或修饰DNA,如通过嵌入、交联、烷基化或以其它方式破坏或化学修饰DNA的药剂。诱导细胞凋亡的药剂包括但不限于辐射(例如,X射线、 γ 射线、UV);肿瘤坏死因子(TNF)相关因子(例如,TNF家族受体蛋白、TNF家族配体、TRAIL、TRAIL-R1或TRAIL-R2的抗体);激酶抑制剂(例如,表皮生长因子受体(EGFR)激酶抑制剂)。其它抗癌剂包括:血管生长因子受体(VGFR)激酶抑制剂、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)激酶抑制剂、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)激酶抑制剂和Bcr-Abl激酶抑制剂(如GLEEVEC);反义分子;抗体(例如,HERCEPTIN、RITUXAN、ZEVALIN和AVASTIN);抗雌激素(例如,雷洛昔芬和他莫昔芬);抗雄激素(例如,氟他胺(flutamide)、阿帕鲁胺、比卡鲁胺、非那雄安(finasteride)、氨鲁米特(aminoglutethamide)、酮康唑和皮质类固醇);BCL-2抑制剂(例如,维纳妥拉(venetoclax));环加氧酶2(COX-2)抑制剂(例如,塞内昔布(celecoxib)、美洛昔康(meloxicam)、NS-398和非类固醇抗炎药(NSAID));抗炎药(例如,保泰松(butazolidin)、DECADRON、DELTASONE、地塞米松(dexamethasone)、地塞米松英特生(dexamethasone intensol)、DEXONE、HEXADROL、羟基氯奎(hydroxychloroquine)、METICORTEN、ORADEXON、ORASONE、羟布宗(oxyphenbutazone)、PEDIAPRED、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、PLAQUENIL、泼尼松龙(prednisolone)、泼尼松(prednisone)、PRELONE和TANDEARIL);和癌症化学治疗药物(例如,伊立替康(CAMPTOSAR)、CPT-11、氟达拉滨(FLUDARA)、达卡巴嗪(DTIC)、地塞米松、米托蒽醌、MYLOTARG、VP-16、顺铂、卡铂、奥沙利铂、5-FU、阿霉素、吉西他滨、硼替佐米、吉非替尼、贝伐珠单抗、TAXOTERE或TAXOL);细胞信号传导分子;神经酰胺和细胞介素;星形孢菌素等。

[0419] 在其它实施例中,本文提供的治疗方法包括向患有癌症的受试者(癌症患者)施用治疗有效量的本公开的化合物、免疫检查点抑制剂和至少一种额外的任选的治疗剂,例如选自烷基化剂、抗代谢物和天然产物(例如,草药和其它植物和/或动物衍生的化合物)的抗过度增生性或抗赘生性剂。

[0420] 适用于本发明方法的烷基化剂包括但不限于:1)氮芥(例如,二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑(L-溶肉瘤素);和苯丁酸氮芥(chlorambucil));2)乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如,六甲基三聚氰胺和噻替派(thiotepa));3)磺酸烷基酯(例如,白消安);4)亚硝基脲(例如,卡莫司汀(BCNU);洛莫司汀

(CCNU); 司莫司汀(甲基-CCNU); 和链佐星(链佐霉素)); 以及5) 三氮烯(例如, 达卡巴嗪(DTIC; 二甲基三氮烯酰亚胺-唑甲酰胺)。

[0421] 在一些实施例中, 适用于本发明方法的抗代谢物包括但不限于: 1) 叶酸类似物(例如, 甲氨喋呤(氨甲喋呤)); 2) 嘧啶类似物(例如, 氟尿嘧啶(5-氟尿嘧啶; 5-FU)、氟尿苷(氟脱氧尿苷; FudR) 和阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷)); 以及3) 嘌呤类似物(例如, 巯基嘌呤(6-巯基嘌呤; 6-MP)、硫鸟嘌呤(6-硫鸟嘌呤; TG) 和喷司他丁(2'-去氧助间型霉素))。

[0422] 在其它实施例中, 适用于本公开的方法的化学治疗剂包括但不限于: 1) 长春花生物碱(例如, 长春花碱(VLB)、长春新碱); 2) 表鬼臼毒素(例如, 依托泊苷和替尼泊苷); 3) 抗生素(例如, 更生霉素(放线菌素D)、道诺霉素(柔红霉素; 红比霉素)、阿霉素、博来霉素、普卡霉素(光神霉素) 和丝裂霉素(丝裂霉素C)); 4) 酶(例如, L-天冬酰胺酶); 5) 生物反应调节剂(例如, 干扰素- α); 6) 铂配位复合物(例如, 顺铂(cis-DDP) 和卡铂); 7) 蒽二酮(例如, 米托蒽醌); 8) 经取代的脲(例如, 羟基脲); 9) 甲基胍衍生物(例如, 丙卡巴胍(N-甲基胍; MIH)); 10) 肾上腺皮质抑制剂(例如, 米托坦(o, p'-DDD) 和氨鲁米特); 11) 肾上腺皮质类固醇(例如, 泼尼松); 12) 孕激素(例如, 己酸羟孕酮、乙酸甲羟孕酮和乙酸甲地孕酮); 13) 雌激素(例如, 己烯雌酚和乙炔基雌二醇); 14) 抗雌激素(例如, 他莫昔芬); 15) 雄激素(例如, 丙酸睾酮和氟甲睾酮); 16) 抗雄激素(例如, 氟他胺); 以及17) 促性腺激素释放激素类似物(例如, 亮丙立德)。

[0423] 在癌症疗法背景下常规使用的任何溶瘤剂均可用于本公开的治疗方法。举例来说, 美国食品与药物管理局(FDA) 维持获准在美国使用的溶瘤剂的处方集。FDA的国际对应机构维持类似的处方集。所属领域的技术人员应了解, 所有美国批准的化学治疗剂上所要求的“产品标签”描述示例性药剂的经批准的适应症、给药信息、毒性数据等。

[0424] 抗癌剂进一步包括已确定具有抗癌活性的化合物。实例包括但不限于3-AP、12-O-十四酰基佛波醇-13-乙酸酯、17AAG、852A、ABI-007、ABR-217620、ABT-751、ADI-PEG 20、AE-941、AG-013736、AGR0100、丙氨菌素(alanosine)、AMG 706、抗体G250、抗癌酮(antineoplaston)、AP23573、阿帕兹醌(apaziquone)、APC8015、阿替莫德(atiprimod)、ATN-161、阿曲生坦(atrasenten)、阿扎胞苷(azacitidine)、BB-10901、BCX-1777、贝伐珠单抗、BG00001、比卡鲁胺、BMS 247550、硼替佐米、苔藓虫素-1、布舍瑞林、长效聚乙二醇化天冬酰胺酶(calaspargase pegol-mkn1)、促钙三醇、CCI-779、CDB-2914、头孢克肟(cefixime)、西妥昔单抗、CG0070、西仑吉肽(cilengitide)、氯法拉滨(clofarabine)、磷酸考布他汀A4(combretastatin A4phosphate)、CP-675,206、CP-724,714、CpG 7909、姜黄素、达土木单抗(daratumumab)、地西他滨(decitabine)、DENSPM、迪奴图单抗(dinutuximab)、度骨化醇(doxercalciferol)、E7070、E7389、海鞘素743(ecteinascidin 743)、乙丙昔罗(efaproxiral)、依氟鸟氨酸(eflornithine)、EKB-569、埃罗妥珠单抗(elotuzumab)、恩扎妥林(enzastaurin)、埃罗替尼(erlotinib)、依昔舒林(exisulind)、非瑞替尼(fenretinide)、夫拉平度(flavopiridol)、氟达拉滨、氟他胺、福莫司汀(fotemustine)、FR901228、G17DT、加利昔单抗(galiximab)、吉非替尼、金雀异黄酮(genistein)、格拉吉伯(glasdegib)、葡磷酰胺(glufosfamide)、GTI-2040、组氨瑞林(histrelin)、HKI-272、高粗榧碱(homoharringtonine)、HSPPC-96、hu14.18-介白素-2融合蛋白、HuMax-CD4、伊洛前列素(iloprost)、咪喹莫特(imiquimod)、英利昔单抗(infliximab)、奥英妥珠单抗

(inotuzumab ozogamicin)、介白素-12、IPI-504、伊洛福芬(irofulven)、伊沙匹隆(ixabepilone)、拉帕替尼(lapatinib)、来那度胺(lenalidomide)、来他替尼(lestaurtinib)、亮丙立德、LMB-9免疫毒素、洛那法尼、鲁昔单抗(luniliximab)、多塔塔特镭Lu 177、马磷酰胺(mafosfamide)、MB07133、MDX-010、MLN2704、莫格利珠单抗(mogamulizumab-kpkc)、单克隆抗体3F8、单克隆抗体J591、莫特沙芬(motexafin)、帕西妥莫单抗(moxetumomab pasudotox-tdfk)、MS-275、MVA-MUC1-IL2、尼鲁米特(nilutamide)、尼拉帕尼(niraparib)、硝基喜树碱、诺拉曲特二盐酸盐(nolatrexed dihydrochloride)、诺瓦得士(nolvadex)、NS-9、06-苯甲基鸟嘌呤、奥利默森钠(oblimersen sodium)、ONYX-015、奥戈伏单抗(oregovomab)、OSI-774、帕尼单抗(panitumumab)、铂尔定(paraplatin)、PD-0325901、培美曲塞、PHY906、吡格列酮(pioglitazone)、吡非尼酮(pirfenidone)、匹蒽醌(pixantrone)、保纳珠单抗维多汀(polatuzumab vedotin-piiq)、PS-341、PSC 833、PXD101、吡唑啉吡啶(pyrazoloacridine)、R115777、RAD001、豹蛙酶(ranpirnase)、蝴蝶霉素(rebeccamycin)类似物、重组人类血管生成抑制素蛋白(rhuAngiostatin protein)、rhuMab 2C4、罗格列酮(rosiglitazone)、鲁比替康(rubitecan)、芦卡帕尼(rucaparib)、S-1、S-8184、沙铂(satraplatin)、SB-15992、SGN-0010、SGN-40、索尼得吉(sonidegib)、索拉非尼(sorafenib)、SR31747A、ST1571、SU011248、辛二酰苯胺异羟肟酸(suberoylanilide hydroxamic acid)、苏拉明(suramin)、塔格索夫(tagraxofusp-erzs)、塔拉司他(talabostat)、他仑帕奈(talampanel)、塔拉佐帕瑞(talazoparib)、塔利奎达(tariquidar)、坦罗莫司(temsirelimus)、TGFa-PE38免疫毒素、沙立度胺、胸腺法新(thymalfasin)、替吡法尼(tipifarnib)、替拉扎明(tirapazamine)、TLK286、曲贝替定(trabectedin)、曲氟尿苷和盐酸替吡嘧啶(trifluridine and tipiracil hydrochloride)、葡萄糖醛酸曲美沙特(trimetrexate glucuronate)、TroVax、UCN-1、丙戊酸、长春氟宁(vinflunine)、VNP40101M、沃洛昔单抗(volociximab)、伏立诺他(vorinostat)、VX-680、ZD1839、ZD6474、齐留通(zileuton)和唑苏达三盐酸盐(zosuquidar trihydrochloride)。

[0425] 在一个实施例中,任选的治疗剂包含表5中所列的抗癌药或抗癌药组合中的一种。

[0426] 表5

[0427]

阿贝西尼	乙酸阿比特龙	Abraxane (白蛋白稳定化太平洋紫杉醇纳米粒子调配物)	ABVD
ABVE	ABVE-PC	AC	阿卡替尼
AC-T	Actemra (托珠单抗)	Adcetris (贝伦妥单抗维多汀)	ADE
曲妥珠单抗-美坦新偶联物	阿德力霉素(盐酸阿霉素)	双马来酸阿法替尼	Afinitor (依维莫司)
Akynzeo (奈妥吡坦和盐酸帕洛诺司琼)	Aldara (咪喹莫特)	阿地介白素	Alecensa (艾乐替尼)
艾乐替尼	阿仑单抗	Alimta (培美曲塞二钠)	Aliqopa (盐酸考班昔布)
Alkeran 注射剂(盐酸美法仑)	Alkeran 锭剂(美法仑)	Aloxi (盐酸帕洛诺司琼)	Alunbrig (布加替尼)
Ameluz (氨基乙酰丙酸)	阿米福汀	氨基乙酰丙酸	阿那曲唑
阿帕鲁胺	阿瑞匹坦	Aranesp (阿法达贝泊汀)	Aredia (帕米膦酸二钠)
Arimidex (阿那曲唑)	Aromasin (依西美坦)	Arranon (奈拉滨)	三氧化二砷
Arzerra (奥法木单抗)	菊欧文氏菌天冬酰胺酶	阿特珠单抗	Avastin (贝伐珠单抗)
阿维鲁单抗	西卡思罗	阿西替尼	阿扎胞苷

[0428]

Azedra (碘苄胍 I 131)	Bavencio (阿维鲁单抗)	BEACOPP	Beleodaq (贝利司他)
贝利司他	盐酸苯达莫司汀	Bendeka (盐酸苯达莫司汀)	BEP
Besponsa (奥英妥珠单抗)	贝伐珠单抗	贝瑟罗汀	比卡鲁胺
BiCNU (卡莫司汀)	毕尼替尼	博莱霉素	布林莫单抗
Blinicyto (布林莫单抗)	硼替佐米	Bosulif (伯舒替尼)	伯舒替尼
Braftovi (恩拉非尼)	贝伦妥单抗维多汀	布加替尼	BuMel
白消安	Busulfex (白消安)	卡巴他赛	Cabometyx (卡博替尼-S-苹果酸盐)
卡博替尼-S-苹果酸盐	CAF	Calquence (阿卡替尼)	Campath (阿仑单抗)
Camptosar (盐酸伊立替康)	卡培他滨	CAPOX	Carac (氟尿嘧啶--局部用)
卡铂	卡铂-紫杉醇	卡非佐米	卡莫司汀
卡莫司汀植入物	Casodex (比卡鲁胺)	CEM	赛咪单抗-rwlc
色瑞替尼	Cerubidine (盐酸道诺霉素)	Cervarix (重组 HPV 二价疫苗)	西妥昔单抗
CEV	苯丁酸氮芥	苯丁酸氮芥-泼尼松	CHOP
顺铂	克拉屈滨	氯法拉滨	Clolar (氯法拉滨)
CMF	考比替尼	Cometriq (卡博替尼-S-苹果酸盐)	盐酸考班昔布
COPDAC	Copiktra (杜维昔布)	COPP	COPP-ABV
Cosmegen (更生霉素)	Cotellic (考比替尼)	克唑替尼	CVP
环磷酰胺	Cyramza (雷莫芦单抗)	阿糖胞苷	阿糖胞苷脂质体
Cytosar-U (阿糖胞苷)	达拉非尼	达卡巴嗪	Dacogen (地西他滨)
达可替尼	更生霉素	达土木单抗	阿法达贝泊汀

[0429]

Darzalex (达土木单抗)	达沙替尼	盐酸道诺霉素	盐酸道诺霉和阿糖胞苷脂质体
地西他滨	去纤苷钠	Defitelio (去纤苷钠)	地加瑞克
地尼介白素	德诺单抗	DepoCyt (阿糖胞苷脂质体)	地塞米松
盐酸右雷佐生	迪奴图单抗	多西他赛	Doxil (盐酸阿霉素脂质体)
盐酸阿霉素	盐酸阿霉素脂质体	Dox-SL (盐酸阿霉素脂质体)	德瓦鲁单抗
杜维昔布	Efudex (氟尿嘧啶--局部用)	Eligard (乙酸亮丙立德)	Elitek (拉布立酶)
Ellence (盐酸表柔比星)	埃罗妥珠单抗	Eloxatin (奥沙利铂)	艾曲波帕乙醇胺
Emend (阿瑞匹坦)	Empliciti (埃罗妥珠单抗)	甲磺酸依那西尼	恩拉非尼
恩杂鲁胺	盐酸表柔比星	EPOCH	阿法依泊汀
Epogen (阿法依泊汀)	Erbitux (西妥昔单抗)	甲磺酸艾日布林	Erivedge (维莫德吉)
Erleada (阿帕鲁胺)	盐酸埃罗替尼	Erwinaze (菊欧文氏菌天冬酰胺酶)	Ethyol (阿米福汀)
Etopophos (磷酸依托泊苷)	依托泊苷	磷酸依托泊苷	Evacet (盐酸阿霉素脂质体)
依维莫司	Evista (盐酸雷洛昔芬)	Evomela (盐酸美法仑)	依西美坦
5-FU (氟尿嘧啶注射剂)	5-FU (氟尿嘧啶--局部用)	Fareston (托瑞米芬)	Farydak (乳酸帕比诺他)
Faslodex (氟维司群)	FEC	Femara (来曲唑)	非格司亭
Firmagon (地加瑞克)	磷酸氟达拉滨	Fluoroplex (氟尿嘧啶--局部用)	氟尿嘧啶注射剂
氟尿嘧啶--局部用	氟他胺	FOLFIRI	FOLFIRI-贝伐珠单抗
FOLFIRI-西妥昔单抗	FOLFIRINOX	FOLFOX	Folotyn (普拉曲沙)
福他替尼二钠	FU-LV	氟维司群	Fusilev (甲酰四氢叶酸钙)

[0430]

Gardasil (重组 HPV 四价疫苗)	Gardasil 9 (重组 HPV 九价疫苗)	Gazyva (奥比珠单抗)	吉非替尼
盐酸吉西他滨	吉西他滨-顺铂	吉西他滨-奥沙利铂	吉妥珠单抗奥佐米星
Gemzar (盐酸吉西他滨)	Gilotrif (双马来酸阿法替尼)	Gleevec (甲磺酸伊马替尼)	Gliadel Wafer (卡莫司汀植入物)
谷卡匹酶	乙酸戈舍瑞林	格拉司琼	盐酸格拉司琼
Granix (非格司亭)	Halaven (甲磺酸艾日布林)	Hemangeol (盐酸普萘洛尔)	Herceptin (曲妥珠单抗)
重组 HPV 二价疫苗	重组 HPV 九价疫苗	重组 HPV 四价疫苗	Hycamtin (盐酸拓扑替康)
Hydrea (羟基脲)	羟基脲	Hyper-CVAD	Ibrance (帕博西尼)
替伊莫单抗	依鲁替尼	ICE	Iclusig (盐酸普纳替尼)
盐酸伊达比星	艾德昔布	Idhifa (甲磺酸依那西尼)	Ifex (异环磷酰胺)
异环磷酰胺	IL-2 (阿地介白素)	甲磺酸伊马替尼	Imbruvica (依鲁替尼)
Imfinzi (德瓦鲁单抗)	咪喹莫特	Imlygic (塔里穆尼拉赫韦克)	Inlyta (阿西替尼)
奥英妥珠单抗	重组干扰素 α -2b	介白素-2 (阿地介白素)	Intron A (重组干扰素 α -2b)
碘苄胍 I 131	伊匹单抗	Iressa (吉非替尼)	盐酸伊立替康
盐酸伊立替康脂质体	Istodax (罗米地辛)	艾维顿尼	伊沙匹隆
柠檬酸依萨佐米	Ixempra (伊沙匹隆)	Jakafi (磷酸芦可替尼)	JEB
Jevtana (卡巴他赛)	Kadcyla (曲妥珠单抗-美坦新偶联物)	Kepivance (帕利夫明)	Keytruda (派姆单抗)
Kisqali (瑞博西尼)	Kymriah (替沙津鲁)	Kyprolis (卡非佐米)	乙酸兰瑞肽
二甲苯磺酸拉帕替尼	硫酸拉罗替尼	Lartruvo (奥拉单抗)	来那度胺
甲磺酸乐伐替尼	Lenvima (甲磺酸乐伐替尼)	来曲唑	甲酰四氢叶酸钙
Leukeran (苯丁酸氮芥)	乙酸亮丙立德	Levulan Kerastik (氨基乙酰丙酸)	Libtayo (赛咪单抗-rwlc)

[0431]

LipoDox (盐酸阿霉素脂质体)	洛莫司汀	Lonsurf (曲氟尿苷和盐酸替吡嘧啶)	Lorbrena (劳拉替尼)
劳拉替尼	Lumoxiti (帕西妥莫单抗)	Lupron (乙酸亮丙立德)	Lupron Depot (乙酸亮丙立德)
Lutathera (多塔塔特镱 Lu 177)	Lutetium (多塔塔特 Lu 177)	Lynparza (奥拉帕尼)	Marqibo (硫酸长春新碱脂质体)
Matulane (盐酸丙卡巴肼)	盐酸二氯甲基二乙胺	乙酸甲地孕酮	Mekinist (曲美替尼)
Mektovi (毕尼替尼)	美法仑	盐酸美法仑	巯基嘌呤
美司钠	Mesnex (美司钠)	甲氨喋呤	溴化甲基纳曲酮
米哌妥林	丝裂霉素 C	盐酸米托蒽醌	莫格利珠单抗-kpkc
帕西妥莫单抗-tdfk	Mozobil (普乐沙福)	Mustargen (盐酸二氯甲基二乙胺)	MVAC
Myleran (白消安)	Mylotarg (吉妥珠单抗奥佐米星)	太平洋紫杉醇纳米粒子(白蛋白稳定化太平洋紫杉醇纳米粒子调配物)	Navelbine (酒石酸长春瑞宾)
莱西单抗	奈拉滨	马来酸来那替尼	Nerlynx (马来酸来那替尼)
奈妥吡坦和盐酸帕洛诺司琼	Neulasta (培非格司亭)	Neupogen (非格司亭)	Nexavar (甲苯磺酸索拉非尼)
Nilandron (尼鲁米特)	尼罗替尼	尼鲁米特	Ninlaro (柠檬酸依萨佐米)
尼拉帕尼甲苯磺酸盐单水合物	尼沃单抗	Nplate (罗米司亭)	奥比珠单抗
Odomzo (索尼得吉)	OEPA	奥法木单抗	OFF
奥拉帕尼	奥拉单抗	高三尖杉酯碱	Oncaspar (培门冬酶)
盐酸昂丹司琼	Onivyde (盐酸伊立替康脂质体)	Ontak (地尼白介素)	Opdivo (尼沃单抗)
OPPA	奥希替尼	奥沙利铂	太平洋紫杉醇
白蛋白稳定化太平洋紫杉醇纳米粒子调配物	PAD	帕博西尼	帕利夫明

[0432]

盐酸帕洛诺司琼	盐酸帕洛诺司琼和 奈妥吡坦	帕米膦酸二钠	帕尼单抗
乳酸帕比诺他	盐酸帕唑帕尼	PCV	PEB
培门冬酶	培非格司亭	聚乙二醇化干扰素 α -2b	PEG-Intron (聚乙 二醇化干扰素 α -2b)
派姆单抗	培美曲塞二钠	Perjeta (帕妥珠单 抗)	帕妥珠单抗
普乐沙福	泊利度胺	Pomalyst (泊利度 胺)	盐酸普纳替尼
Portrazza (莱西单 抗)	Poteligeo (莫格利 珠单抗-kpkc)	普拉曲沙	泼尼松
盐酸丙卡巴肼	Procrit (阿法依泊 汀)	Proleukin (阿地介白 素)	Prolia (德诺单抗)
Promacta (艾曲波 帕乙醇胺)	盐酸普萘洛尔	Provenge (西普鲁塞 -T)	Purinethol (巯基嘌 呤)
Purixan (巯基嘌 呤)	二氯化镭 223	盐酸雷洛昔芬	雷莫芦单抗
拉布立酶	R-CHOP	R-CVP	重组人类乳头状 瘤病毒(HPV)二价 疫苗
重组人类乳头状 瘤病毒(HPV)九 价疫苗	重组人类乳头状瘤 病毒(HPV)四价疫 苗	重组干扰素 α -2b	瑞戈非尼
Relistor (溴化甲 基纳曲酮)	R-EPOCH	Retacrit (阿法依泊 汀)	Revlimid (来那度 胺)
Rheumatrex (甲 氨喋呤)	瑞博西尼	R-ICE	Rituxan (利妥昔单 抗)
Rituxan Hycela (利妥昔单抗和人 类玻尿酸酶)	利妥昔单抗	利妥昔单抗和人类 玻尿酸酶	盐酸罗拉匹坦
罗米地辛	罗米司亭	红比霉素(盐酸道诺 霉素)	Rubraca (樟脑磺酸 芦卡帕尼)
樟脑磺酸芦卡帕 尼	磷酸芦可替尼	Rydapt (米哌妥林)	Sancuso (格拉司 琼)
司兰索胸膜内气 溶胶(滑石)	司妥昔单抗	西普鲁塞-T	Somatuline Depot (乙酸兰瑞肽)

[0433]

索尼得吉	甲苯磺酸索拉非尼	Sprycel (达沙替尼)	STANFORD V
无菌滑石粉(滑石)	Steritalc (滑石)	Stivarga (瑞戈非尼)	苹果酸舒尼替尼
Sustol (格拉司琼)	Sutent (苹果酸舒尼替尼)	Sylatron (聚乙二醇化干扰素 α -2b)	Sylvant (司妥昔单抗)
Synribo (高三尖杉酯碱)	Tabloid (硫鸟嘌呤)	TAC	Tafinlar (达拉非尼)
Tagrisso (奥希替尼)	滑石	塔里穆尼拉赫韦克	柠檬酸他莫昔芬
Tarabine PFS (阿糖胞苷)	Tarceva (盐酸埃罗替尼)	Targretin (贝瑟罗汀)	Tasigna (尼罗替尼)
Tavalisse (福他替尼二钠)	紫杉醇(太平洋紫杉醇)	Taxotere (多西他赛)	Tecentriq (阿特珠单抗)
Temodar (替莫唑胺)	替莫唑胺	坦罗莫司	沙立度胺
Thalomid (沙立度胺)	硫鸟嘌呤	噻替派	Tibsovo (艾维顿尼)
替沙津鲁	托珠单抗	Tolak (氟尿嘧啶--局部用)	盐酸拓朴替康
托瑞米芬	Torisel (坦罗莫司)	Totect (盐酸右雷佐生)	TPF
曲贝替定	曲美替尼	曲妥珠单抗	Treanda (盐酸苯达莫司汀)
Trexall (甲氨喋呤)	曲氟尿苷和盐酸替吡嘧啶	Trisenox (三氧化二砷)	Tykerb (二甲苯磺酸拉帕替尼)
Unituxin (迪奴图单抗)	三乙酸尿苷	VAC	戊柔比星
Valstar (戊柔比星)	凡德他尼	VAMP	Varubi (盐酸罗拉匹坦)
Vectibix (帕尼单抗)	VeIP	Velcade (硼替佐米)	维罗非尼
Venclexta (维纳妥拉)	维纳妥拉	Verzenio (阿贝西尼)	Vidaza (阿扎胞苷)
硫酸长春花碱	硫酸长春新碱	硫酸长春新碱脂质体	酒石酸长春瑞宾
VIP	维莫德吉	Vistogard (三乙酸尿苷)	Vitrakvi (硫酸拉罗替尼)

[0434]	Vizimpro (达可替尼)	Voraxaze (谷卡匹酶)	伏立诺他	Votrient (盐酸帕唑帕尼)
	Vyxeos (盐酸道诺霉和阿糖胞苷脂质体)	Xalkori (克唑替尼)	Xeloda (卡培他滨)	XELIRI
	XELOX	Xgeva (德诺单抗)	Xofigo (二氯化镭 223)	Xtandi (恩杂鲁胺)
	Yervoy (伊匹单抗)	Yescarta (西卡思罗)	Yondelis (曲贝替定)	Zaltrap (Ziv-阿柏西普)
	Zarxio (非格司亭)	Zejula (尼拉帕尼 甲苯磺酸盐单水合物)	Zelboraf (维罗非尼)	Zevalin (替伊莫单抗)
	Zinecard (盐酸右雷佐生)	Ziv-阿柏西普	Zofran (盐酸昂丹司琼)	Zoladex (乙酸戈舍瑞林)
	唑来膦酸	Zolinza (伏立诺他)	Zometa (唑来膦酸)	Zydelig (艾德昔布)
	Zykadia (色瑞替尼)	Zytiga (乙酸阿比特龙)		

[0435] 本公开提供与治疗受试者的疾病有关的以下特定实施例。

[0436] 实施例I. 一种治疗受试者的方法, 所述方法包含向所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物, 其中所述受试者患有癌症、慢性自体免疫病症、炎性病症、增生性病症、败血症或病毒感染。

[0437] 实施例II. 如实施例I的方法, 其中所述受试者患有癌症。

[0438] 实施例III. 如实施例II的方法, 其中所述癌症为表3的任一种或多种癌症。

[0439] 实施例IV. 如实施例II的方法, 其中所述癌症选自由以下组成的群组: 急性单核细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病混合谱系白血病、NUT中线癌、多发性骨髓瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、成神经细胞瘤、伯基特氏淋巴瘤、宫颈癌、食道癌、卵巢癌、结肠直肠癌、前列腺癌、乳腺癌、膀胱癌、卵巢癌、神经胶质瘤、肉瘤、食道鳞状细胞癌和甲状腺乳头状癌。

[0440] 实施例V. 如实施例II的方法, 其中所述癌症为表4的任一种或多种癌症。

[0441] 实施例VI. 如实施例I-V中任一项的方法, 其进一步包含施用治疗有效量的可用于治疗疾病或病症的任选的治疗剂, 例如免疫检查点抑制剂或其它抗癌剂。

[0442] 实施例VII. 如实施例I-VI中任一项的方法, 其中本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A或XV-B中任一者的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0443] 实施例VIII. 如实施例I-VI中任一项的方法, 其中本公开的化合物为式XVI化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0444] 实施例IX. 一种药物组合物, 其包含本公开的化合物和药学上可接受的赋形剂, 用于治疗癌症、慢性自体免疫病症、炎性病症、增生性病症、败血症或病毒感染。

[0445] 实施例X. 如实施例IX的药物组合物, 其用于治疗癌症。

[0446] 实施例XI.如实施例X的药物组合物,其中所述癌症为表3的任一种或多种癌症。

[0447] 实施例XII.如实施例X的药物组合物,其中所述癌症选自由以下组成的群组:急性单核细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病混合谱系白血病、NUT-中线癌、多发性骨髓瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、成神经细胞瘤、伯基特氏淋巴瘤、宫颈癌、食道癌、卵巢癌、结肠直肠癌、前列腺癌、乳癌、膀胱癌、卵巢癌、神经胶质瘤、肉瘤、食道鳞状细胞癌和甲状腺乳头状癌。

[0448] 实施例XIII.如实施例X的药物组合物,其中所述癌症为表4的任一种或多种癌症。

[0449] 实施例XIV.如实施例IX-XIII中任一项的药物组合物,其中本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A或XV-B中任一种的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0450] 实施例XV.如实施例IX-XIII中任一项的药物组合物,其中本公开的化合物为式XVI化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0451] 实施例XVI.一种本公开的化合物,其用于治疗癌症、慢性自体免疫病症、发炎性病况、增生性病症、败血症或病毒感染。

[0452] 实施例XVII.如实施例XVI的化合物,其用于治疗癌症。

[0453] 实施例XVIII.如实施例XVII的化合物,其中所述癌症为表3的任一种或多种癌症。

[0454] 实施例XIX.如实施例XVII的化合物,其中所述癌症选自由以下组成的群组:急性单核细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病混合谱系白血病、NUT中线癌、多发性骨髓瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、成神经细胞瘤、伯基特氏淋巴瘤、宫颈癌、食道癌、卵巢癌、结肠直肠癌、前列腺癌、乳癌、膀胱癌、卵巢癌、神经胶质瘤、肉瘤、食道鳞状细胞癌和甲状腺乳头状癌。

[0455] 实施例XX.如实施例XVII的化合物,其中所述癌症为表4的任一种或多种癌症。

[0456] 实施例XXI.如实施例XVI-XX中任一项的化合物,其中本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A或XV-B中任一种的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0457] 实施例XXII.如实施例XVI-XX中任一项的化合物,其中本公开的化合物为式XVI化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0458] 实施例XXIII.一种本公开的化合物用于制造治疗癌症、慢性自体免疫病症、发炎性病况、增生性病症、败血症或病毒感染的药物的用途。

[0459] 实施例XXIV.如实施例XXIII的用途,其用于治疗癌症。

[0460] 实施例XXV.如实施例XXIV的用途,其中所述癌症为表3的任一种或多种癌症。

[0461] 实施例XXVI.如实施例XXIII的用途,其中所述癌症选自由以下组成的群组:急性单核细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病混合谱系白血病、NUT中线癌、多发性骨髓瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、成神经细胞瘤、伯基特氏淋巴瘤、宫颈癌、食道癌、卵巢癌、结肠直肠癌、前列腺癌、乳癌、膀胱癌、卵巢癌、神经胶质瘤、肉瘤、食道鳞状细胞癌和甲状腺乳头状癌。

[0462] 实施例XXVII.如实施例XXIV的用途,其中所述癌症为表4的任一种或多种癌症。

[0463] 实施例XXVIII.如实施例XXIII-XXVII中任一项的用途,其中本公开的化合物为式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A或

XV-B中任一种的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0464] 实施例XXIX.如实施例XXIII-XXVII中任一项的用途,其中本公开的化合物为式XVI化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0465] 实施例XXX.一种抑制有需要的受试者的细胞内的EED蛋白的方法,所述方法包含向所述受试者施用式I-XI、XI-A、XI-B、XII、XII-A、XII-B、XIII、XIII-A、XIII-B、XIV、XIV-A、XIV-B、XV、XV-A或XV-B中任一种的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0466] 实施例XXXI.一种抑制有需要的受试者的细胞内的EED蛋白的方法,所述方法包含向所述受试者施用式XVI化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0467] V.本公开的试剂盒

[0468] 在另一个实施例中,本公开提供包含本公开的化合物(或包含本公开的化合物的组合物)的试剂盒,所述试剂盒以有助于其用于实践本公开的方法的方式封装。在一个实施例中,所述试剂盒包括封装在容器如密封的瓶或器皿中的本公开的化合物(或包含本公开的化合物的组合物),以及贴附至容器或包括在试剂盒中的标签,所述标签描述使用所述化合物或组合物来实践本公开的方法,例如如实施例I-VI中任一项的方法。在一个实施例中,所述化合物或组合物以单位剂型封装。所述试剂盒可进一步包括适合于根据预期施用途径施用所述组合物的装置。

[0469] VI.定义

[0470] 术语“抑制EED提供益处的疾病或病况”等涉及EED例如对于疾病或病况的发作、进展、表现为重要或必需的疾病或病况,或已知由EED抑制剂治疗的疾病或病况。此类病况的实例包括但不限于癌症、慢性自体免疫疾病、炎性疾病、增生性疾病、败血症和病毒感染。所属领域的一般技术人员能够容易地确定化合物是否治疗由EED抑制剂介导的任何特定细胞类型的疾病或病况,例如通过可方便地用于评定特定化合物活性的分析。参见例如Yue和Turkson,《调研药物专家评论(Expert Opinion Invest Drugs)》18:45-56(2009)。

[0471] 术语“EED”是指胚胎外胚层发育蛋白。参见Moritz和Trievel,《生物化学杂志(J.Biol.Chem.)》293(36):13805-13814(2018)。

[0472] 术语“任选的治疗剂”是指不同于本公开的化合物并且已知治疗所关注的疾病或病况的治疗剂。举例来说,当癌症为所关注的疾病或病况时,任选的治疗剂可为已知的化学治疗药物,例如紫杉醇,或辐射。

[0473] 术语“疾病”或“病况”表示通常视为病理病况或功能并且本身可以特定病征、症状和/或功能障碍的形式显现的紊乱和/或异常。本公开的化合物为EED的抑制剂,并且可用于治疗或预防抑制EED提供益处的疾病和病况。

[0474] 如本文所用,术语“治疗(treat/treating/treatment)”等是指消除、减轻或改善疾病或病况和/或与其相关的症状。尽管不排除,但治疗疾病或病况无需将疾病、病况或与其相关的症状完全消除。术语“治疗”和同义词涵盖向需要此类治疗的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。治疗可以症状为导向,例如以抑制症状。其可在短期内实现、可面向中期或可为长期治疗,例如在维持疗法的情形下。

[0475] 如本文所用,术语“预防(prevent/preventing/prevention)”是指预防疾病或病况和/或其伴随症状发作或防止受试者患病的方法。如本文所用,“预防”还包括延迟疾病和/或其伴随症状发作和降低受试者患病的风险。术语“预防”可包括“预防性治疗”,其是指

降低受试者再次罹患疾病或病况或先前控制的疾病或病况复发的机率,所述受试者未患但处于再次罹患疾病或病况或疾病或病况复发的风险下,或容易再次罹患疾病或病况或疾病或病况复发。

[0476] 如本文所用,术语“治疗有效量”或“有效剂量”是指当通过本公开的方法施用足量以向有需要的受试者有效递送活性成分以治疗所关注的病况或疾病的活性成分的量。在癌症或其它增殖病症的情况下,治疗有效量的药剂可减少(即,在一定程度上延缓或停止)不想要的细胞增殖;减少癌细胞的数量;减小肿瘤尺寸;抑制(即,在一定程度上延缓或停止)癌细胞浸润至外周器官中;抑制(即,在一定程度上延缓或停止)肿瘤转移;在一定程度上抑制肿瘤生长;和/或在一定程度上缓解与癌症相关的一种或多种症状。在所施用的化合物或组合物阻止生长和/或杀死现有癌细胞的情况下,其可为细胞抑制性的和/或细胞毒性的。

[0477] 术语“容器”意指因此适合于储存、运送、分配和/或操纵药学产品的任何盛器和封闭件。

[0478] 术语“说明书”意指随附药学产品的信息,所述资讯提供关于如何施用产品的描述,以及使医师、药剂师和受试者就产品的使用做出知情决策所需的安全性和功效数据。药品说明书一般视为药学产品的“标签”。

[0479] “并行施用”、“组合施用”、“同时施用”和类似短语意指向所治疗的受试者并行施用两种或更多种药剂。“并行”意指同时或在不同的时间点以任何顺序依次施用每一药剂。然而,如果不同时施用,那么意味着其按顺序并在时间上足够接近地施用受试者,以提供所需治疗效果并可协同作用。举例来说,本公开的化合物可作为任选的治疗剂在同一时间或在不同时间点以任何顺序依次施用。本公开的化合物和任选的治疗剂可以任何适当形式并通过任何适合途径分开施用。当本公开的化合物和任选的治疗剂不并行施用时,应理解其可以任何顺序向有需要的受试者施用。举例来说,本公开的化合物可在任选的治疗剂治疗模式(例如放射疗法)施用之前(例如,之前5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周)、同时或之后(例如,之后5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周)向有需要的受试者施用。在各种实施例中,本公开的化合物和任选的治疗剂相隔1分钟、相隔10分钟、相隔30分钟、相隔少于1小时、相隔1小时、相隔1小时至2小时、相隔2小时至3小时、相隔3小时至4小时、相隔4小时至5小时、相隔5小时至6小时、相隔6小时至7小时、相隔7小时至8小时、相隔8小时至9小时、相隔9小时至10小时、相隔10小时至11小时、相隔11小时至12小时、相隔不超过24小时或相隔不超过48小时进行施用。在一个实施例中,组合疗法的组分相隔约1分钟至约24小时施用。

[0480] 在描述本公开的上下文中(尤其在权利要求书的下文中),除非另外指明,否则术语“一(a/an)”、“所述”和类似指代的使用应解释为涵盖单数和复数两者。除非本文中另外指明,否则本文中对数值范围的引述仅意图充当单独提及属于所述范围内的每一单独数值的速记方法,并且每一单独数值并入本说明书中,如同其在本文中单独引述一般。除非另外要求,否则本文提供的任何和所有实例或示例性语言(例如,“如”)的使用旨在更好地说明本公开,而非对本公开的范围的限制。本说明书的语言均不应解释为指示任何非要求的要素对于本公开的实践为必不可少的。

[0481] 如本文所用,术语“卤基”本身或作为另一基团的一部分是指-Cl、-F、-Br或-I。

[0482] 如本文所用,术语“硝基”本身或作为另一基团的一部分是指-NO₂。

[0483] 如本文所用,术语“氰基”本身或作为另一基团的一部分是指-CN。

[0484] 如本文所用,术语“羟基”本身或作为另一基团的一部分是指-OH。

[0485] 如本文所用,术语“烷基”本身或作为另一基团的一部分是指含有一至十二个碳原子(即C₁-C₁₂烷基)或指定碳原子数(例如C₁烷基,如甲基,C₂烷基,如乙基等)的直链或分支链脂肪族烃。在一个实施例中,烷基为C₁-C₁₀烷基。在另一个实施例中,烷基为C₁-C₆烷基。在另一个实施例中,烷基为C₁-C₄烷基。在另一个实施例中,烷基为C₁-C₃烷基,即甲基、乙基、丙基或异丙基。非限制性的示例性C₁-C₁₂烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基、3-戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。在另一个实施例中,烷基的一个或多个氢原子经氘原子置换,即烷基经氘同位素标记。非限制性的示例性氘代烷基为-CD₃。

[0486] 如本文所用,术语“任选经取代的烷基”本身或作为另一基团的一部分是指未经取代或经一个、两个或三个取代基取代的烷基,其中每一取代基独立地为硝基、卤烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷硫基、磺酰氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、脲基、胍基、氨基甲酸酯基、羧基、烷氧基羰基、羧基烷基、-N(R^{56a})C(=O)R^{56b}、-N(R^{56c})S(=O)₂R^{56d}、-C(=O)R⁵⁷、-S(=O)R^{56e}或-S(=O)₂R⁵⁸;其中:

[0487] R^{56a}为氢或烷基;

[0488] R^{56b}为烷基、卤烷基、任选经取代的环烷基、烷氧基、(烷氧基)烷基、(芳基)烷基、(杂芳基)烷基、(氨基)烷基、(羟基)烷基、(氰基)烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的环烷基、任选经取代的杂环基、任选经取代的C₆-C₁₀芳基或任选经取代的杂芳基;

[0489] R^{56c}为氢或烷基;

[0490] R^{56d}为烷基、卤烷基、任选经取代的环烷基、烷氧基、(烷氧基)烷基、(芳基)烷基、(杂芳基)烷基、(氨基)烷基、(羟基)烷基、(氰基)烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的环烷基、任选经取代的杂环基、任选经取代的C₆-C₁₀芳基或任选经取代的杂芳基;

[0491] R^{56e}为烷基、卤烷基、任选经取代的环烷基、烷氧基、(烷氧基)烷基、(芳基)烷基、(杂芳基)烷基、(氨基)烷基、(羟基)烷基、(氰基)烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的环烷基、任选经取代的杂环基、任选经取代的C₆-C₁₀芳基或任选经取代的杂芳基;

[0492] R⁵⁷为卤烷基、任选经取代的环烷基、烷氧基、(烷氧基)烷基、(芳基)烷基、(杂芳基)烷基、(氨基)烷基、(羟基)烷基、(氰基)烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的环烷基、任选经取代的杂环或任选经取代的杂芳基;并且

[0493] R⁵⁸为卤烷基、任选经取代的环烷基、烷氧基、(烷氧基)烷基、(芳基)烷基、(杂芳基)烷基、(氨基)烷基、(羟基)烷基、(氰基)烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、任选经取代的环烷基、任选经取代的杂环或任选经取代的杂芳基。非限制性的示例性任选经取代的烷基包括-CH(CO₂Me)CH₂CO₂Me和-CH(CH₃)CH₂N(H)C(=O)O(CH₃)₃。

[0494] 如本文所用,术语“烯基”本身或作为另一基团的一部分是指含有一个、两个或三个碳-碳双键的烷基。在一个实施例中,烯基为C₂-C₆烯基。在另一个实施例中,烯基为C₂-C₄

烯基。在另一个实施例中，烯基具有一个碳-碳双键。非限制性的示例性烯基包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、仲丁烯基、戊烯基和己烯基。

[0495] 如本文所用，术语“任选经取代的烯基”本身或作为另一基团的一部分是指未经取代或经一个、两个或三个取代基取代的烯基，其中每一取代基独立地为卤基、硝基、氰基、羟基、氨基（例如，烷基氨基、二烷基氨基）、卤烷基、羟烷基、烷氧基、卤烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷硫基、甲酰氨基、磺酰氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、脲基、胍基、羧基、羧基烷基、任选经取代的环烷基、烯基、炔基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基或任选经取代的杂环。非限制性的示例性任选经取代的烯基包括-CH=CHPh。

[0496] 如本文所用，术语“炔基”本身或作为另一基团的一部分是指含有一个、两个或三个碳-碳三键的烷基。在一个实施例中，炔基为 C_2-C_6 炔基。在另一个实施例中，炔基为 C_2-C_4 炔基。在另一个实施例中，炔基具有一个碳-碳三键。非限制性的示例性炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、2-丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0497] 如本文所用，术语“任选经取代的炔基”本身或作为另一基团的一部分是指未经取代或经一个、两个或三个取代基取代的炔基，其中每一取代基独立地为卤基、硝基、氰基、羟基、氨基（例如烷基氨基、二烷基氨基）、卤烷基、羟烷基、烷氧基、卤烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷硫基、甲酰氨基、磺酰氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、脲基、胍基、羧基、羧基烷基、任选经取代的环烷基、烯基、炔基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基或任选经取代的杂环。非限制性的示例性任选经取代的炔基包括- $C\equiv CPh$ 和- $CH(Ph)C\equiv CH$ 。

[0498] 如本文所用，术语“卤烷基”本身或作为另一基团的一部分是指经一个或多个氟、氯、溴和/或碘原子取代的烷基。在一个实施例中，烷基经一个、两个或三个氟和/或氯原子取代。在另一个实施例中，烷基经一个、两个或三个氟原子取代。在另一个实施例中，烷基为 C_1-C_6 烷基。在另一个实施例中，烷基为 C_1-C_4 烷基。在另一个实施例中，烷基为 C_1 或 C_2 烷基。非限制性的示例性卤烷基包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基和三氯甲基。

[0499] 如本文所用，术语“羟烷基”或“(羟基)烷基”本身或作为另一基团的一部分是指经一个、两个或三个羟基取代的烷基。在一个实施例中，烷基为 C_1-C_6 烷基。在另一个实施例中，烷基为 C_1-C_4 烷基。在另一个实施例中，烷基为 C_1 或 C_2 烷基。在另一个实施例中，羟烷基为单羟基烷基，即经一个羟基取代。在另一个实施例中，羟基烷基为二羟基烷基，即经两个羟基取代。非限制性的示例性(羟基)烷基包括羟甲基、羟乙基、羟丙基和羟丁基，如1-羟乙基、2-羟乙基、1,2-二羟基乙基、2-羟丙基、3-羟丙基、3-羟丁基、4-羟丁基、2-羟基-1-甲基丙基和1,3-二羟基丙-2-基。

[0500] 如本文所用，术语“烷氧基”本身或作为另一基团的一部分是指连接于末端氧原子的烷基。在一个实施例中，烷基为 C_1-C_6 烷基，所得烷氧基因此称为“ C_1-C_6 烷氧基”。在另一个实施例中，烷基为 C_1-C_4 烷基。非限制性的示例性烷氧基包括甲氧基、乙氧基和叔丁氧基。

[0501] 如本文所用，术语“卤烷氧基”本身或作为另一基团的一部分是指连接于末端氧原子的卤烷基。在一个实施例中，卤烷基为 C_1-C_6 卤烷基。在另一个实施例中，卤烷基为 C_1-C_4 卤烷基。非限制性的示例性卤烷氧基包括氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基。

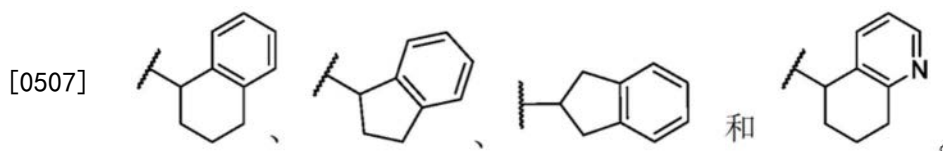
[0502] 如本文所用,术语“烷硫基”本身或作为另一基团的一部分是指连接于末端硫原子的烷基。在一个实施例中,烷基为 C_1-C_4 烷基。非限制性的示例性烷硫基包括 $-SCH_3$ 和 $-SCH_2CH_3$ 。

[0503] 如本文所用,术语“烷氧基烷基”或“(烷氧基)烷基”本身或作为另一基团的一部分是指经一个烷氧基取代的烷基。在一个实施例中,烷氧基为 C_1-C_6 烷氧基。在另一个实施例中,烷氧基为 C_1-C_4 烷氧基。在另一个实施例中,烷基为 C_1-C_6 烷基。在另一个实施例中,烷基为 C_1-C_4 烷基。非限制性的示例性烷氧基烷基包括甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、乙氧基丁基、丙氧基甲基、异丙氧基甲基、丙氧基乙基、丙氧基丙基、丁氧基甲基、叔丁氧基甲基、异丁氧基甲基、仲丁氧基甲基和戊氧基甲基。

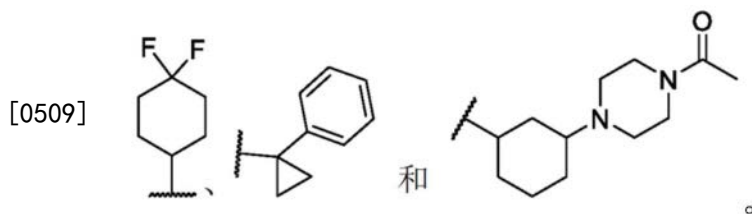
[0504] 单独或另一基团的一部分使用的术语“杂烷基”是指含有三至二十个链原子(即3至20元杂烷基)或指定链原子数的未经取代的直链或分支链脂肪族烃,其中至少一个 $-CH_2-$ 经 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})-$ 或 $-S-$ 中的至少一者置换。 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})-$ 或 $-S-$ 可独立地置于脂肪族烃链的任何内部位置,只要每一 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})-$ 或 $-S-$ 基团由至少两个 $-CH_2-$ 基团隔开。在一个实施例中,一个 $-CH_2-$ 基团经一个 $-O-$ 基团置换。在另一个实施例中,两个 $-CH_2-$ 基团经两个 $-O-$ 基团置换。在另一个实施例中,三个 $-CH_2-$ 基团经三个 $-O-$ 基团置换。在另一个实施例中,四个 $-CH_2-$ 基团经四个 $-O-$ 基团置换。非限制性的示例性杂烷基包括 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ 。

[0505] 如本文所用,术语“环烷基”本身或作为另一基团的一部分是指含有三至十二个碳原子(即 C_{3-12} 环烷基)或指定碳数(例如 C_3 环烷基,如环丙基, C_4 环烷基,如环丁基等)的饱和和部分不饱和(例如含有一或两个双键)的单环、双环或三环脂肪族烃。在一个实施例中,环烷基为双环的,即其具有两个环。在另一个实施例中,环烷基为单环的,即其具有一个环。在另一个实施例中,环烷基为 C_{3-8} 环烷基。在另一个实施例中,环烷基为 C_{3-6} 环烷基,即环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在另一个实施例中,环烷基为 C_5 环烷基,即环戊基。在另一个实施例中,环烷基为 C_6 环烷基,即环己基。非限制性的示例性 C_{3-12} 环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片烷基、十氢萘、金刚烷基、环己烯基和螺[3.3]庚烷。

[0506] 如本文所用,术语“任选经取代的环烷基”本身或作为另一基团的一部分是指未经取代或经一个、两个或三个取代基取代的环烷基,其中每一取代基独立地为卤基、硝基、氰基、羟基、氨基(例如, $-NH_2$ 、烷基氨基、二烷基氨基、芳烷基氨基、羟基烷基氨基或(杂环基)烷基氨基)、杂烷基、卤烷基、羟烷基、烷氧基、卤烷氧基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、烷硫基、甲酰氨基、磺酰氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、脲基、胍基、羧基、羧基烷基、任选经取代的烷基、任选经取代的环烷基、烯基、炔基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的杂环基、烷氧基烷基、(氨基)烷基、(氰基)烷基、(甲酰氨基)烷基、巯基烷基、(杂环基)烷基、(杂芳基)烷基、 $-N(R^{56a})C(=O)R^{56b}$ 、 $-N(R^{56c})S(=O)_2R^{56d}$ 、 $-C(=O)R^{57}$ 、 $-S(=O)R^{56e}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 或 $-OR^{59}$,其中 R^{56a} 、 R^{56b} 、 R^{56c} 、 R^{56d} 、 R^{56e} 、 R^{57} 和 R^{58} 如关于术语“任选经取代的烷基”所定义,并且 R^{59} 为(羟基)烷基或(氨基)烷基。术语任选经取代的环烷基还包括具有稠合的任选经取代的芳基或任选经取代的杂芳基的环烷基,如



[0508] 非限制性的示例性任选经取代的环烷基包括：

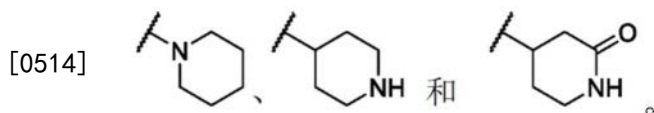


[0510] 如本文所用,术语“杂环基”本身或作为另一基团的一部分是指含有三至十四个环成员(即3至14元杂环基)的饱和和部分不饱和(例如含有一或两个双键)的单环、双环或三环基团,其包含一个、两个、三个或四个杂原子。每一杂原子独立地为氧、硫或氮。每一硫原子独立地经氧化以得到亚砷,即 $S(=O)$,或砷,即 $S(=O)_2$ 。

[0511] 术语杂环包括一个或多个 $-CH_2-$ 基团经一个或多个 $-C(=O)-$ 基团置换的基团,包括环脲基如咪唑啉基-2-酮,环酰胺基如吡咯烷-2-酮或哌啶-2-酮,和环氨基甲酸酯基如噁唑烷基-2-酮。

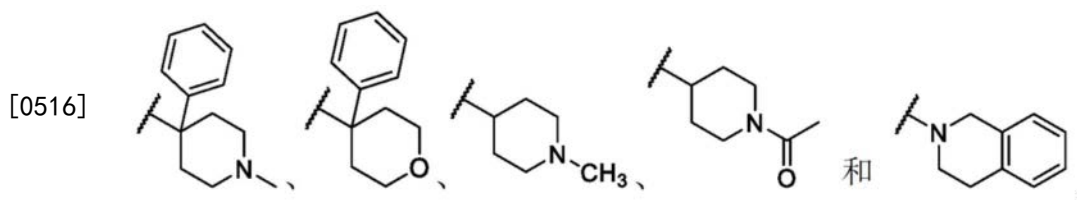
[0512] 术语杂环还包括具有稠合的任选经取代的芳基或任选经取代的杂芳基的基团,如吲哚、吲哚-2-酮、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶、2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮呋或1,3,4,5-四氢-2H-苯并[d]氮呋-2-酮。

[0513] 在一个实施例中,杂环基为含有一个环和一或两个氧原子(例如四氢呋喃或四氢吡喃)或一或两个氮原子(例如吡咯烷、哌啶或哌嗪)或一个氧和一个氮原子(例如吗啉),并且任选地,一个 $-CH_2-$ 经一个 $-C(=O)-$ 基团置换(例如吡咯烷-2-酮或哌啶-2-酮)的4至8元环状基团。在另一个实施例中,杂环基为含有一个环和一或两个氮原子,并且任选地,一个 $-CH_2-$ 基团经一个 $-C(=O)-$ 基团置换的5至8元环状基团。在另一个实施例中,杂环基为含有一个环和一或两个氮原子,并且任选地,一个 $-CH_2-$ 基团经一个 $-C(=O)-$ 基团置换的5或6元环状基团。在另一个实施例中,杂环基为含有两个环和一或两个氮原子的8至12元环状基团。杂环可经由任何可用的碳或氮原子连接于分子的其余部分。非限制性的示例性杂环基包括：



[0515] 如本文所用,术语“任选经取代的杂环”本身或作为另一基团的一部分是指未经取代或经一至四个取代基取代的杂环基,其中每一取代基独立地为卤基、硝基、氰基、羟基、氨基(例如, $-NH_2$ 、烷基氨基、二烷基氨基、芳烷基氨基、羟基烷基氨基或(杂环基)烷基氨基)、杂烷基、卤烷基、羟烷基、烷氧基、卤烷氧基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、烷硫基、甲酰氨基、磺酰氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、脲基、胍基、羧基、羧基烷基、任选经取代的烷基、任选经取代的环烷基、烯基、炔基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的杂环基、烷氧基烷基、(氨基)烷基、(氰基)烷基、(甲酰氨基)烷基、巯基烷基、(杂环基)烷基、(杂芳基)烷基、 $-N(R^{56a})C(=O)R^{56b}$ 、 $-N(R^{56c})S(=O)_2R^{56d}$ 、 $-C(=O)R^{57}$ 、 $-S(=$

O) R^{56e} 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 或 $-OR^{59}$,其中 R^{56a} 、 R^{56b} 、 R^{56c} 、 R^{56d} 、 R^{56e} 、 R^{57} 、 R^{58} 和 R^{59} 如关于术语“任选经取代的环烷基”所定义。取代可发生在杂环基的任何可用的碳或氮原子上。非限制性的示例性任选经取代的杂环基包括:



[0517] 如本文所用,术语“芳基”本身或作为另一基团的一部分是指具有六至十四个碳原子的芳香族环系统,即 C_6-C_{14} 芳基。非限制性的示例性芳基包括苯基(缩写为“Ph”)、萘基、菲基、蒽基、茚基、萘基、联苯基、伸联苯基和茚基。在一个实施例中,芳基为苯基或萘基。在另一个实施例中,芳基为苯基。

[0518] 如本文所用,术语“任选经取代的芳基”本身或作为另一基团的一部分是指未经取代或经一至五个取代基取代的芳基,其中所述取代基各自独立地为卤基、硝基、氰基、羟基、氨基(例如, $-NH_2$ 、烷基氨基、二烷基氨基、芳烷基氨基、羟基烷基氨基或(杂环基)烷基氨基)、杂烷基、卤烷基、羟烷基、烷氧基、卤烷氧基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、烷硫基、甲酰氨基、磺酰氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、脲基、胍基、羧基、羧基烷基、任选经取代的烷基、任选经取代的环烷基、烯基、炔基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的杂环基、烷氧基烷基、(氨基)烷基、(氰基)烷基、(甲酰氨基)烷基、硫基烷基、(杂环基)烷基、(杂芳基)烷基、 $-N(R^{56a})C(=O)R^{56b}$ 、 $-N(R^{56c})S(=O)_2R^{56d}$ 、 $-C(=O)R^{57}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 或 $-OR^{59}$,其中 R^{56a} 、 R^{56b} 、 R^{56c} 、 R^{56d} 、 R^{56e} 、 R^{57} 、 R^{58} 和 R^{59} 如关于术语“任选经取代的环烷基”所定义。

[0519] 在一个实施例中,任选经取代的芳基为任选经取代的苯基。在另一个实施例中,任选经取代的苯基具有四个取代基。在另一个实施例中,任选经取代的苯基具有三个取代基。在另一个实施例中,任选经取代的苯基具有两个取代基。在另一个实施例中,任选经取代的苯基具有一个取代基。非限制性的示例性任选经取代的芳基包括2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、2,6-二氟苯基、2,6-二氯苯基、2-甲基、3-甲氧基苯基、2-乙基、3-甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲氧基苯基、4-甲基苯基、2-氟-3-氯苯基、3-氯-4-氟苯基和2-苯基丙-2-胺。术语任选经取代的芳基包括具有稠合的任选经取代的环烷基和稠合的任选经取代的杂环基的芳基。非限制性实例包括:2,3-二氢-1H-茚-1-基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮呋-2-基、1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基和2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮呋-1-基。

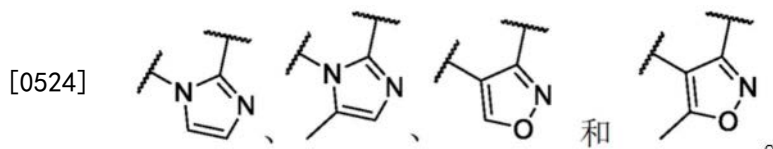
[0520] 如本文所用,术语“杂芳基”本身或作为另一基团的一部分是指具有五至14个环成员(即5至14元杂芳基)的单环和双环芳香族环系统,其包含一个、两个、三个或四个杂原子。每一杂原子独立地为氧、硫或氮。在一个实施例中,杂芳基具有三个杂原子。在另一个实施例中,杂芳基具有两个杂原子。在另一个实施例中,杂芳基具有一个杂原子。在另一个实施例中,杂芳基为5至10元杂芳基。在另一个实施例中,杂芳基具有5个环原子,例如噻吩

基,一种具有四个碳原子和一个硫原子的5元杂芳基。在另一个实施例中,杂芳基具有6个环原子,例如吡啶基,一种具有五个碳原子和一个氮原子的6元杂芳基。非限制性的示例性杂芳基包括噻吩基、苯并[b]噻吩基、萘并[2,3-b]噻吩基、噻嗯基、呋喃基、苯并呋喃基、吡喃基、异苯并呋喃基、苯并噁酮基、苯并吡喃基、二苯并吡喃基、2H-吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、异𪔐唑基、3H-𪔐唑基、𪔐唑基、𪔐唑基、𪔐唑基、异噻唑基、噻唑基、酞嗪基、萘啶基、噌啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、4aH-𪔐唑基、𪔐唑基、 β -𪔐唑基、啡啶基、𪔐啶基、嘧啶基、啡啉基、啡啉基、噻唑基、异噻唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、呋咕基和啡噻基。在一个实施例中,杂芳基选自噻吩基(例如,噻吩-2-基和噻吩-3-基)、呋喃基(例如,2-呋喃基和3-呋喃基)、吡咯基(例如,1H-吡咯-2-基和1H-吡咯-3-基)、咪唑基(例如,2H-咪唑-2-基和2H-咪唑-4-基)、吡唑基(例如,1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基和1H-吡唑-5-基)、吡啶基(例如,吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基)、嘧啶基(例如,嘧啶-2-基、嘧啶-4-基和嘧啶-5-基)、噻唑基(例如,噻唑-2-基、噻唑-4-基和噻唑-5-基)、异噻唑基(例如,异噻唑-3-基、异噻唑-4-基和异噻唑-5-基)、噻唑基(例如,噻唑-2-基、噻唑-4-基和噻唑-5-基)和异噻唑基(例如,异噻唑-3-基、异噻唑-4-基和异噻唑-5-基)。术语杂芳基还包括N-氧化物。非限制性的示例性N-氧化物为吡啶基N-氧化物。

[0521] 如本文所用,术语“任选经取代的杂芳基”本身或作为另一基团的一部分是指未经取代或经一至四个取代基取代的杂芳基,其中所述取代基独立地为卤基、硝基、氰基、羟基、氨基(例如, $-\text{NH}_2$ 、烷基氨基、二烷基氨基、芳烷基氨基、羟基烷基氨基或(杂环基)烷基氨基)、杂烷基、卤烷基、羟烷基、烷氧基、卤烷氧基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、烷硫基、甲酰氨基、磺酰氨基、烷基羰基、芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、脒基、胍基、羧基、羧基烷基、任选经取代的烷基、任选经取代的环烷基、烯基、炔基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的杂环基、烷氧基烷基、(氨基)烷基、(氰基)烷基、(甲酰氨基)烷基、巯基烷基、(杂环基)烷基、(杂芳基)烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{56a})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{56b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{56c})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{56d}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{57}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{56e}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$ 或 $-\text{OR}^{59}$,其中 R^{56a} 、 R^{56b} 、 R^{56c} 、 R^{56d} 、 R^{56e} 、 R^{57} 、 R^{58} 和 R^{59} 如关于术语“任选经取代的环烷基”所定义。

[0522] 在一个实施例中,任选经取代的杂芳基具有两个取代基。在另一个实施例中,任选经取代的杂芳基具有一个取代基。任何可用的碳或氮原子可经取代。

[0523] 如本文所用,术语“5元伸杂芳基”本身或作为另一基团的一部分是指任选经取代的5元杂芳基的二价形式。在一个实施例中,伸杂芳基为经取代的5元伸杂芳基。在一个实施例中,伸杂芳基为未经取代的5元伸杂芳基。非限制性的示例性5元伸杂芳基包括:



[0525] 如本文所用,术语“芳氧基”本身或作为另一基团的一部分是指连接于末端氧原子的任选经取代的芳基。非限制性的示例性芳氧基为 $\text{PhO}-$ 。

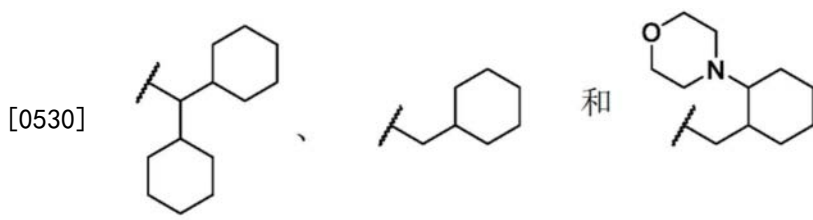
[0526] 如本文所用,术语“杂芳基氧基”本身或作为另一基团的一部分是指连接于末端氧原子的任选经取代的杂芳基。非限制性的示例性芳氧基为吡啶基 $-\text{O}-$ 。

[0527] 如本文所用,术语“芳烷氧基”本身或作为另一基团的一部分是指连接于末端氧原

子的芳烷基。非限制性的示例性芳烷氧基为 $\text{PhCH}_2\text{O}-$ 。

[0528] 如本文所用,术语“(氰基)烷基”本身或作为另一基团的一部分是指经一个、两个或三个氰基取代的烷基。在一个实施例中,烷基经一个氰基取代。在另一个实施例中,烷基为 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施例中,烷基为 C_1 - C_4 烷基。非限制性的示例性(氰基)烷基包括 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 。

[0529] 如本文所用,术语“(环烷基)烷基”本身或作为另一基团的一部分是指经一或两个任选经取代的环烷基取代的烷基。在一个实施例中,环烷基为任选经取代的 C_3 - C_6 环烷基。在另一个实施例中,烷基为 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施例中,烷基为 C_1 - C_4 烷基。在另一个实施例中,烷基为 C_1 或 C_2 烷基。在另一个实施例中,烷基经一个任选经取代的环烷基取代。在另一个实施例中,烷基经两个任选经取代的环烷基取代。非限制性的示例性(环烷基)烷基包括:



[0531] 如本文所用,术语“磺酰氨基”本身或作为另一基团的一部分是指式 $-\text{SO}_2\text{NR}^{50a}\text{R}^{50b}$ 的基团,其中 R^{50a} 和 R^{50b} 各自独立地为氢、烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的杂环基、任选经取代的芳基或任选经取代的杂芳基;或 R^{50a} 和 R^{50b} 与其所连接的氮一起形成任选经取代的3至8元杂环基。非限制性的示例性磺酰氨基包括 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ 和 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{Ph}$ 。

[0532] 如本文所用,术语“甲酰氨基”本身或作为另一基团的一部分是指式 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{50c}\text{R}^{50d}$ 的基团,其中 R^{50c} 和 R^{50d} 各自独立地为氢、烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的杂环基、任选经取代的芳基或任选经取代的杂芳基;或 R^{50c} 和 R^{50d} 与其所连接的氮一起形成任选经取代的3至8元杂环基。非限制性的示例性甲酰氨基包括 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0533] 如本文所用,术语“烷基羰基”本身或作为另一基团的一部分是指经烷基取代的羰基,即 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。在一个实施例中,烷基为 C_1 - C_4 烷基。非限制性的示例性烷基羰基为 $-\text{COCH}_3$ 。

[0534] 如本文所用,术语“芳基羰基”本身或作为另一基团的一部分是指经任选经取代的芳基取代的羰基,即 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。非限制性的示例性芳基羰基为 $-\text{COPh}$ 。

[0535] 如本文所用,术语“烷基磺酰基”本身或作为另一基团的一部分是指经烷基取代的磺酰基,即 $-\text{SO}_2-$ 。非限制性的示例性烷基磺酰基为 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 。

[0536] 如本文所用,术语“芳基磺酰基”本身或作为另一基团的一部分是指经任选经取代的芳基取代的磺酰基,即 $-\text{SO}_2-$ 。非限制性的示例性芳基磺酰基为 $-\text{SO}_2\text{Ph}$ 。

[0537] 如本文所用,术语“巯基烷基”本身或作为另一基团的一部分是指经 $-\text{SH}$ 基团取代的烷基。

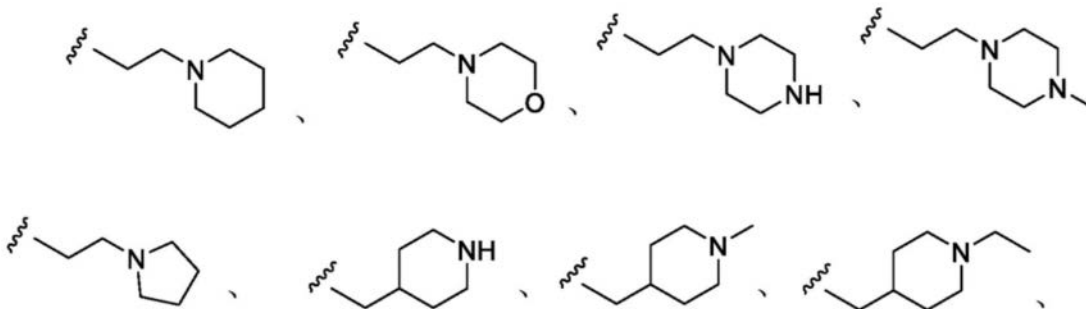
[0538] 单独或作为另一基团的一部分使用的术语“羧基”是指式 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 的基团。

[0539] 如本文所用,术语“脲基”本身或作为另一基团的一部分是指式 $-\text{NR}^{51a}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{51b}\text{R}^{51c}$ 的基团,其中 R^{51a} 为氢或烷基;并且 R^{51b} 和 R^{51c} 各自独立地为氢、烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的杂环基、任选经取代的芳基或任选经取代的杂芳基,或 R^{51b} 和 R^{51c} 与其所连接的氮一起形成任选经取代的4至8元杂环基。非限制性的示例性脲基包括 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$

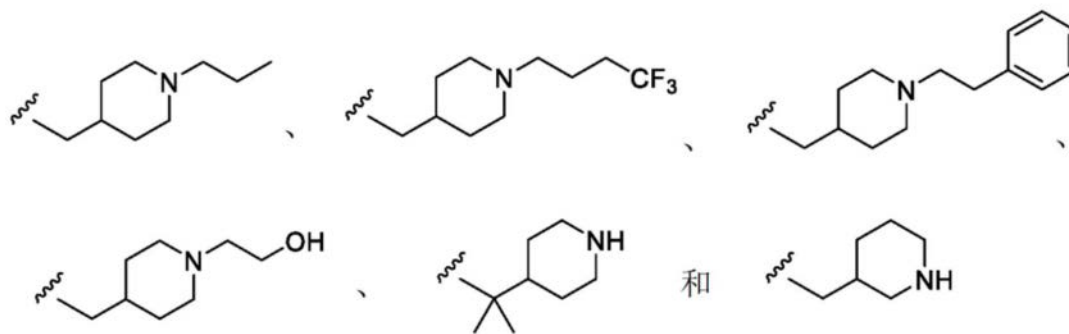
O) $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}=\text{O})-\text{NHCH}_3$ 。

[0540] 如本文所用,术语“胍基”本身或作为另一基团的一部分是指式 $-\text{NR}^{52a}-\text{C}(=\text{NR}^{53})-\text{NR}^{52b}\text{R}^{52c}$ 的基团,其中 R^{52a} 为氢或烷基; R^{52b} 和 R^{53c} 各自独立地为氢、烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的杂环基、任选经取代的芳基或任选经取代的杂芳基;或 R^{52b} 和 R^{52c} 与其所连接的氮一起形成任选经取代的4至8元杂环基;并且 R^{53} 为氢、烷基、氰基、烷基磺酰基、烷基羰基、甲酰氨基或磺酰氨基。非限制性的示例性胍基包括 $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}=\text{NH})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}=\text{NCN})-\text{NH}_2$ 和 $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}=\text{NH})-\text{NHCH}_3$ 。

[0541] 如本文所用,术语“(杂环基)烷基”本身或作为另一基团的一部分是指经一个、两个或三个任选经取代的杂环基取代的烷基。在一个实施例中,烷基经一个任选经取代的5至8元杂环基取代。在另一个实施例中,烷基为 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施例中,烷基为 C_1 - C_4 烷基。杂环基可经由碳或氮原子连接于烷基。非限制性的示例性(杂环基)烷基包括:

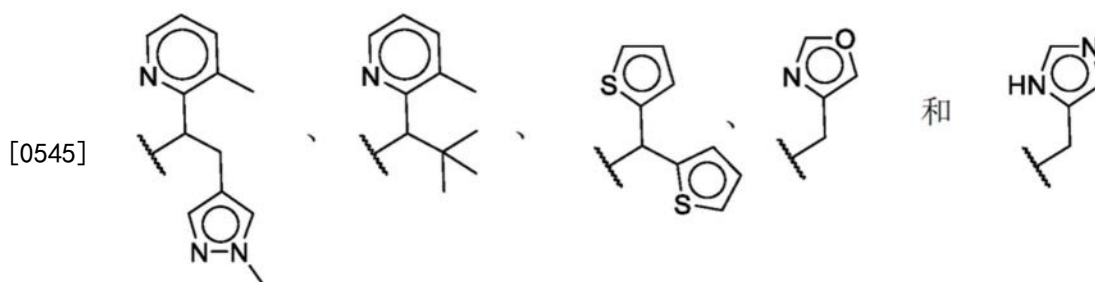


[0542]



[0543] 如本文所用,术语“氨基甲酸酯基”本身或作为另一基团的一部分是指式 $-\text{NR}^{54a}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{54b}$ 的基团,其中 R^{54a} 为氢或烷基,并且 R^{54b} 为氢、烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的杂环基、任选经取代的芳基或任选经取代的杂芳基。非限制性的示例性氨基甲酸酯基为 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OtBu}$ 。

[0544] 如本文所用,术语“(杂芳基)烷基”本身或作为另一基团的一部分是指经一或两个任选经取代的杂芳基取代的烷基。在一个实施例中,烷基经一个任选经取代的5至14元杂芳基取代。在另一个实施例中,烷基经两个任选经取代的5至14元杂芳基取代。在另一个实施例中,烷基经一个任选经取代的5至9元杂芳基取代。在另一个实施例中,烷基经两个任选经取代的5至9元杂芳基取代。在另一个实施例中,烷基经一个任选经取代的5或6元杂芳基取代。在另一个实施例中,烷基经两个任选经取代的5或6元杂芳基取代。在一个实施例中,烷基为 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施例中,烷基为 C_1 - C_4 烷基。在另一个实施例中,烷基为 C_1 或 C_2 烷基。非限制性的示例性(杂芳基)烷基包括:



[0546] 如本文所用,术语“芳烷基”或“(芳基)烷基”本身或作为另一基团的一部分是指经一个、两个或三个任选经取代的芳基取代的烷基。在一个实施例中,烷基经一个任选经取代的芳基取代。在另一个实施例中,烷基经两个任选经取代的芳基取代。在一个实施例中,芳基为任选经取代的苯基或任选经取代的萘基。在另一个实施例中,芳基为任选经取代的苯基。在一个实施例中,烷基为 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施例中,烷基为 C_1 - C_4 烷基。在另一个实施例中,烷基为 C_1 或 C_2 烷基。非限制性的示例性(芳基)烷基包括苯甲基、苯乙基、 $-CHPh_2$ 和 $-CH(4-F-Ph)_2$ 。

[0547] 如本文所用,术语“酰氨基”本身或作为另一基团的一部分是指式 $-C(=O)NR^{60a}R^{60b}$ 的基团,其中 R^{60a} 和 R^{60b} 各自独立地为氢、任选经取代的烷基、任选经取代的烯基、任选经取代的炔基、卤烷基、(烷氧基)烷基、(羟基)烷基、(氰基)烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的杂环基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、(芳基)烷基、(环烷基)烷基、(杂环基)烷基或(杂芳基)烷基;或 R^{60a} 和 R^{60b} 与其所连接的氮一起形成任选经取代的4至8元杂环基。在一个实施例中, R^{60a} 和 R^{60b} 各自独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基。

[0548] 单独或作为另一基团的一部分使用的术语“氨基”是指式 $-NR^{55a}R^{55b}$ 的基团,其中 R^{55a} 和 R^{55b} 独立地为氢、任选经取代的烷基、卤烷基、(羟基)烷基、(烷氧基)烷基、(氨基)烷基、杂烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的杂环基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、(芳基)烷基、(环烷基)烷基、(杂环基)烷基或(杂芳基)烷基。

[0549] 在一个实施例中,氨基为 $-NH_2$ 。

[0550] 在另一个实施例中,氨基为“烷基氨基”,即 R^{55a} 为 C_{1-6} 烷基并且 R^{55b} 为氢的氨基。在一个实施例中, R^{55a} 为 C_1 - C_4 烷基。非限制性的示例性烷基氨基包括 $-N(H)CH_3$ 和 $-N(H)CH_2CH_3$ 。

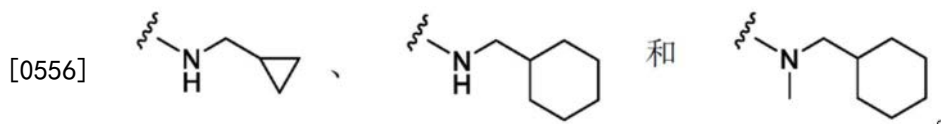
[0551] 在另一个实施例中,氨基为“二烷基氨基”,即 R^{55a} 和 R^{55b} 各自独立地为 C_{1-6} 烷基的氨基。在一个实施例中, R^{55a} 和 R^{55b} 各自独立地为 C_1 - C_4 烷基。非限制性的示例性二烷基氨基包括 $-N(CH_3)_2$ 和 $-N(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ 。

[0552] 在另一个实施例中,氨基为“羟基烷基氨基”,即 R^{55a} 为(羟基)烷基并且 R^{55b} 为氢或 C_1 - C_4 烷基的氨基。

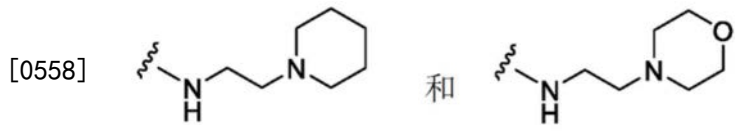
[0553] 在另一个实施例中,氨基为“环烷基氨基”,即 R^{55a} 为任选经取代的环烷基并且 R^{55b} 为氢或 C_1 - C_4 烷基的氨基。

[0554] 在另一个实施例中,氨基为“芳烷基氨基”,即 R^{55a} 为芳烷基并且 R^{55b} 为氢或 C_1 - C_4 烷基的氨基。非限制性的示例性芳烷基氨基包括 $-N(H)CH_2Ph$ 、 $-N(H)CHPh_2$ 和 $-N(CH_3)CH_2Ph$ 。

[0555] 在另一个实施例中,氨基为“(环烷基)烷基氨基”,即 R^{55a} 为(环烷基)烷基并且 R^{55b} 为氢或 C_1 - C_4 烷基的氨基。非限制性的示例性(环烷基)烷基氨基包括:



[0557] 在另一个实施例中,氨基为“(杂环基)烷基氨基”,即 R^{55a} 为(杂环基)烷基并且 R^{55b} 为氢或 C_1 - C_4 烷基的氨基。非限制性的示例性(杂环基)烷基氨基包括:



[0559] 如本文所用,术语“(氨基)烷基”本身或作为另一基团的一部分是指经一个氨基取代的烷基。在一个实施例中,氨基为 $-NH_2$ 。在一个实施例中,氨基为烷基氨基。在另一个实施例中,氨基为二烷基氨基。在另一个实施例中,烷基为 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施例中,烷基为 C_1 - C_4 烷基。非限制性的示例性(氨基)烷基包括 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2N(H)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2N(H)$ 环丙基、 $-CH_2N(H)$ 环丁基和 $-CH_2N(H)$ 环己基和 $-CH_2CH_2CH_2N(H)CH_2Ph$ 和 $-CH_2CH_2CH_2N(H)CH_2(4-CF_3-Ph)$ 。

[0560] 本公开涵盖通过将一个或多个原子置换为具有不同原子质量或质量数的原子而经同位素标记(即放射性标记)的任何本公开的化合物。可并入所公开的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,如分别为 2H (或氘(D))、 3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl ,例如 3H 、 ^{11}C 和 ^{14}C 。在一个实施例中,提供在本公开的化合物内的某一位置处的基本上所有原子经具有不同原子质量或质量数的原子置换的化合物。在另一个实施例中,提供在本公开的化合物内的某一位置处的基本上所有原子经氘原子置换,例如 $-CH_3$ 基团的所有氢原子经氘原子置换得到 $-CD_3$ 基团的化合物。在另一个实施例中,提供在本公开的化合物内的某一位置处的一部分原子经置换,即本公开的化合物在某一位置处经具有不同原子质量或质量数的原子富集的化合物。在另一个实施例中,提供本公开的化合物的原子均未经具有不同原子质量或质量数的原子置换的化合物。经同位素标记的本公开的化合物可通过所属领域中已知的方法制备。

[0561] 本公开的化合物可含有一个或多个不对称中心,并且因此可产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式。本公开涵盖使用所有此类可能的形式,以及其外消旋和解析形式和其混合物。鉴于本公开,个别对映异构体可根据所属领域中已知的方法分离。当本文所述的化合物含有烯烃双键或其它几何不对称性中心时,除非另外规定,否则预期其包括E和Z几何异构体。本公开还涵盖所有互变异构体。

[0562] 如本文所用,术语“立体异构体”为仅原子在空间中的取向不同的个别分子的所有异构体的通用术语。其包括具有多于一个手性中心的化合物的对映异构体和不为彼此镜像的异构体(非对映异构体)。

[0563] 术语“手性中心”或“不对称碳原子”是指与四个不同基团连接的碳原子。

[0564] 术语“对映异构体”和“对映异构体的”是指不能叠加于其镜像上并且因此具有光学活性的分子,其中对映异构体沿一个方向旋转偏光平面,其镜像化合物则沿相反方向旋转偏光平面。

[0565] 术语“外消旋”是指等份的对映异构体的混合物并且所述混合物为光学无活性的。在一个实施例中,本公开的化合物为外消旋的。

[0566] 术语“绝对构型”是指手性分子实体(或基团)的原子的空间排列和其立体化学描述,例如R或S。

[0567] 本说明书中使用的立体化学术语和惯例意图与《理论化学与应用化学(Pure&Appl.Chem)》68:2193(1996)中所述的立体化学术语和惯例一致,除非另外指明。

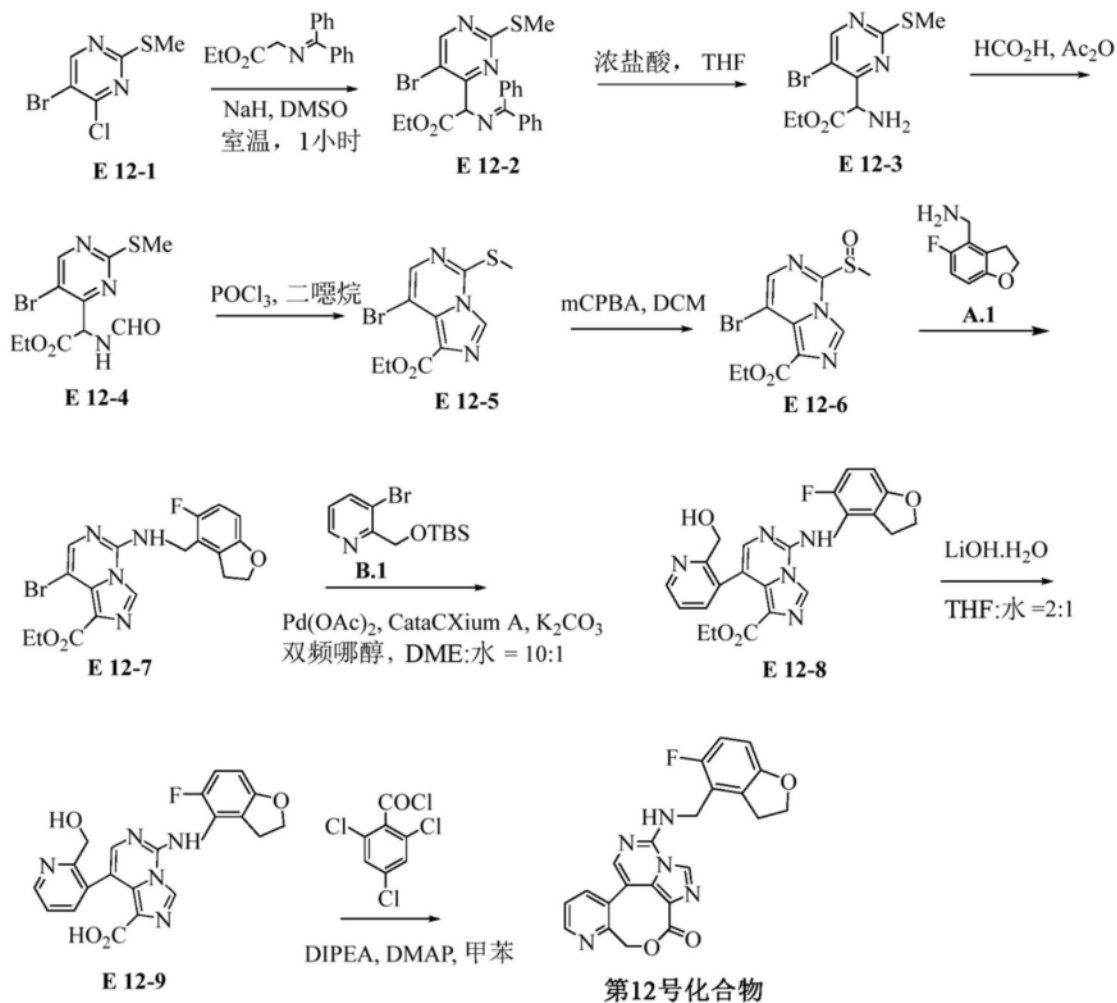
[0568] 术语“对映异构体过量”或“ee”是指一种对映异构体与另一种对映异构体相比存在多少的量度。对于R和S对映异构体的混合物,对映异构体过量百分比定义为 $|R-S|*100$,其中R和S为混合物中对映异构体各自的摩尔或重量分数,使得 $R+S=1$ 。在知道手性物质的旋光度的情况下,对映异构体过量百分比定义为 $([\alpha]_{\text{obs}}/[\alpha]_{\text{max}})*100$,其中 $[\alpha]_{\text{obs}}$ 为对映异构体混合物的旋光度并且 $[\alpha]_{\text{max}}$ 为纯对映异构体的旋光度。对映异构体过量的测定可使用多种分析技术,包括NMR光谱法、手性柱色谱或旋光测定法。

[0569] 如本文所用,术语“约”包括所叙述数目 $\pm 10\%$ 。因此,“约10”意指9至11。

[0570] 实例

[0571] 实例1

[0572] 合成12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-3H,5H-4-氧杂-2,6,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮(第12号化合物)



[0574] 在 0°C 下,将2-(二苯基亚甲基氨基)乙酸乙酯(18.4g,69mmol)于DMSO(50ml)中的溶液逐滴添加到 NaH (60%)(5.0g,125.5mmol)于70ml无水DMSO中的悬浮液中。反应混合物立即变为橙色。5分钟后,逐滴添加含2-(二苯基亚甲基氨基)乙酸乙酯(15g,62.7mmol)的

50ml DMSO。将混合物在室温下搅拌2小时。此后,通过小心地添加 NH_4Cl 水溶液来淬灭反应混合物。随后将混合物用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,干燥并浓缩,并用作下一步骤的粗物质。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=470.01$ 。

[0575] 在 0°C 下,向化合物E12-2(粗物质,5.0g,10.6mmol)于THF(50ml)中的溶液中添加10ml 3N HCl水溶液。将混合物在室温下搅拌1小时,并将反应混合物浓缩,随后用 Na_2CO_3 水溶液碱化到pH 8~9。将混合物用DCM萃取,用盐水洗涤。减压浓缩,随后通过快速色谱(0-100%EtOAc/己烷)纯化,以80%的总产率得到所需化合物E12-3。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=305.95$ 。

[0576] 将 HCOOH (4ml)和 Ac_2O (4ml)的混合物在 50°C 下加热1小时。将反应混合物冷却到室温,并添加到2-氨基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酸乙酯(化合物E12-3,2.0g,6.55mmol)于20ml DCM中的溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后,将混合物浓缩。将混合物用DCM($2\times 50\text{ml}$)萃取,依次用水(20ml)和盐水(10ml)洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩,得到呈油状的粗标题化合物E12-4,其未经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=334.05$ 。

[0577] 向化合物E12-4(2.0g,粗物质)于二噁烷(20ml)中的溶液中逐滴添加 POCl_3 (1.5ml)。将反应混合物在回流下加热4小时。将混合物冷却到室温并浓缩。添加冰冷冷却的水(50ml),并将混合物用饱和的 NaHCO_3 水溶液调节到pH 8。将混合物用DCM($2\times 50\text{ml}$)萃取,用盐水(10ml)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并过滤。浓缩滤液,并通过硅胶柱色谱(用50-100%EtOAc/己烷)洗脱纯化残余物,以70%的总产率分两步得到呈白色固体状的标题化合物E12-5(1.42g,4.59mmol)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=315.70$ 。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.67(s, 1H), 7.99(s, 1H), 4.33(q, 2H), 2.76(s, 3H), 1.34(t, 3H)。

[0578] 在 0°C 下,向化合物E12-5(567mg,1.8mmol,1.0eq.)于DCM(18ml)中的溶液中添加m-CPBA(464mg,2.7mmol, $\leq 77\%$,1.5eq.)。45分钟后,在 0°C 下添加 Et_3N (1ml,7.6mmol,4eq.)并搅拌2分钟,随后添加化合物A.1(300mg,1.8mmol)。随后将反应混合物在室温下搅拌3小时。此后,浓缩反应混合物并通过硅胶柱色谱(用50-100%EtOAc/己烷洗脱)纯化残余物,以55%的产率得到E12-7(429mg,0.99mmol)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=434.03$ 。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.75(s, 1H), 8.65(t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.68(s, 1H), 6.94(t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 6.70(dd, $J=8.7, 3.9\text{Hz}$, 1H), 4.68(d, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 4.54(t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 4.29(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.27(t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 1.32(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0579] 将乙酸钡(II)(70mg,0.31mmol,0.1eq.)和cataCXium A(221mg,0.62mmol,0.2eq.)在DME(2.0ml,脱气)中混合在一起,并在 70°C 下,经由移液管将所得溶液添加到化合物E12-7(1.34g,3.1mmol,1.0eq.)、化合物B.1(1.86g,6.2mmol,2.0eq.)、双频哪醇根基二硼(1.6g,6.2mmol,2.0eq.)和 K_2CO_3 (1.71g,12.4mmol,4.0eq.)于DME/ H_2O (10:1,22ml,脱气)中的搅拌溶液中。搅拌反应混合物12小时。此后,将反应混合物浓缩并用乙酸乙酯($2\times 50\text{ml}$)萃取,用水和盐水洗涤,并随后经 Na_2SO_4 干燥。浓缩混合物,并通过HPLC纯化残余物,得到所需化合物,其经TFA/DCM处理,以50%的产率得到呈白色固体状的所需化合物E12-8(719mg,1.55mmol)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=464.16$ 。

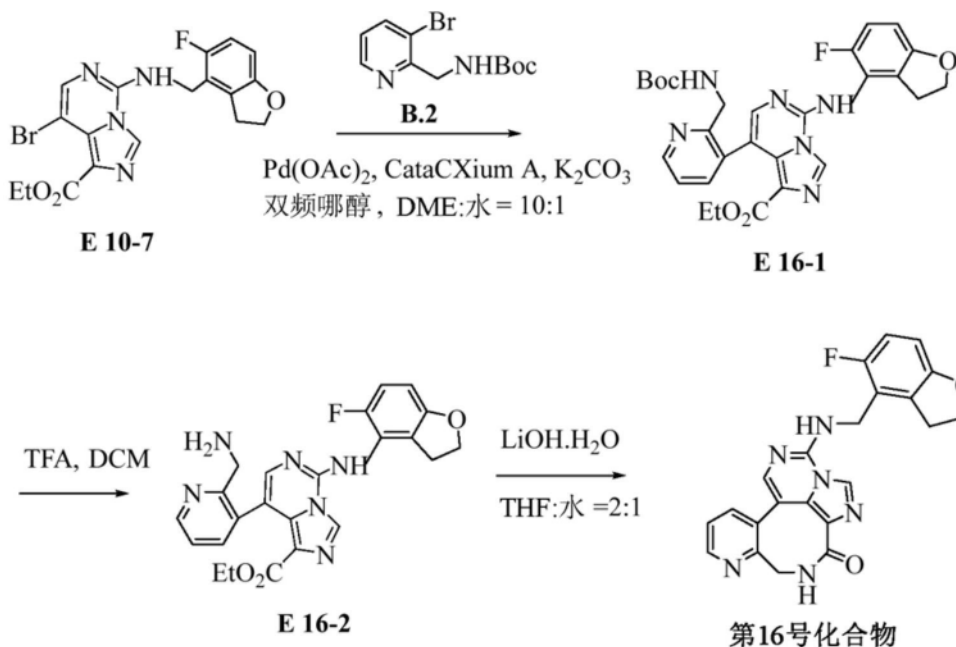
[0580] 将E12-8(40mg,0.090mmol,1eq.)和LiOH(20mg,0.90mmol,10eq.)于THF(4ml)和水(1.0ml)中的混合物在 70°C 下加热过液。在 0°C 下逐滴添加3N HCl水溶液直到pH 2-3。浓缩混合物,并通过HPLC纯化残余物,以90%的产率得到呈白色固体状的标题化合物E12-9(35mg,

0.081mmol)。LC-MS: $[M+H]^+ = 436.13$ 。

[0581] 经由套管向2,4,6-三氯苯甲酰氯(24mg, 0.01mmol, 1.5eq.)、DIPEA(85mg, 0.66mmol, 10.0eq.)和DMAP(4mg, 0.033mmol, 0.5eq.)于甲苯(2ml)中的混浊混合物中缓慢地添加开环酸E12-9(31mg, 0.066mmol)于甲苯(1ml)中的澄清溶液。2小时后, 浓缩反应混合物。将粗产物用乙酸乙酯(2×10ml)萃取, 在盐水中洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。浓缩混合物, 并通过HPLC纯化残余物, 以60%的产率得到呈白色固体状的第12号化合物(16mg, 0.039mmol)。LC-MS: $[M+H]^+ = 418.12$ 。 ^1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.77(s, 1H), 8.66(d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 8.20(s, 1H), 8.04(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.75(s, 1H), 7.56(dd, $J=8.0, 4.6\text{Hz}$, 1H), 6.90(t, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 6.67(dd, $J=8.6, 3.8\text{Hz}$, 1H), 6.04(s, 1H), 5.08(s, 1H), 4.90(s, 2H), 4.59(t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.49(t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H)。

[0582] 实例2

[0583] 12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮(第16号化合物):



[0584]

[0585] 将乙酸钡(II)(70mg, 0.31mmol, 0.1eq.)和cataCXium A(221mg, 0.62mmol, 0.2eq.)在DME(2.0ml, 脱气)中混合在一起, 并在70℃下, 经由移液管将所得溶液添加到化合物E10-7(1.34g, 3.1mmol, 1.0eq.)、化合物B.2(1.77g, 6.2mmol, 2.0eq.)、双频哪醇根基二硼(1.6g, 6.2mmol, 2.0eq.)和 K_2CO_3 (1.71g, 12.4mmol, 4.0eq.)于DME/H₂O(10:1, 22ml, 脱气)中的搅拌溶液中。搅拌反应混合物12小时。此后, 将反应混合物浓缩并用乙酸乙酯(2×50ml)萃取, 用水和盐水洗涤, 并随后经 Na_2SO_4 干燥。浓缩混合物, 并通过HPLC纯化残余物, 以50%的产率得到呈白色固体状的标题化合物E16-1(871mg, 1.55mmol)。LC-MS: $[M+H]^+ = 563.16$ 。

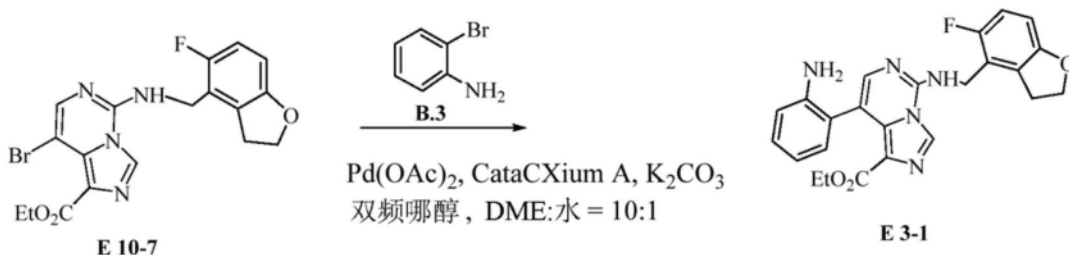
[0586] 在室温下将化合物E16-1用25%TFA/DCM处理1小时, 此后真空去除挥发物。将粗物质用乙酸乙酯稀释, 用饱和 Na_2CO_3 水溶液洗涤, 随后用盐水洗涤。有机层经 Na_2SO_4 并真空浓缩, 得到化合物E16-2, 其用作下一步的粗物质。

[0587] 将E16-2(40mg, 0.09mmol, 1eq.)和LiOH(20mg, 0.90mmol, 10eq.)于THF(4ml)和水

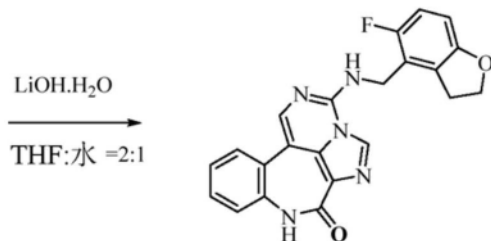
(1.0ml)中的混合物在70℃下加热过液。在0℃下逐滴添加3NHC1水溶液直到pH 2-3。浓缩混合物,并通过HPLC纯化残余物,以90%的产率得到呈白色固体状的第16号化合物。LC-MS: $[M+H]^+=416.14$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.65 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.54 (dd, $J=4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.92 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 6.96 (dd, $J=10.3, 8.7$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J=8.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.98-4.94 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.57-4.53 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.35 (t, $J=8.7$ Hz, 2H)。

[0588] 实例3

[0589] 合成11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-2,4,10,11a-四氮杂二苯并[cd,f]萘-3(4H)-酮(第3号化合物):



[0590]



第3号化合物

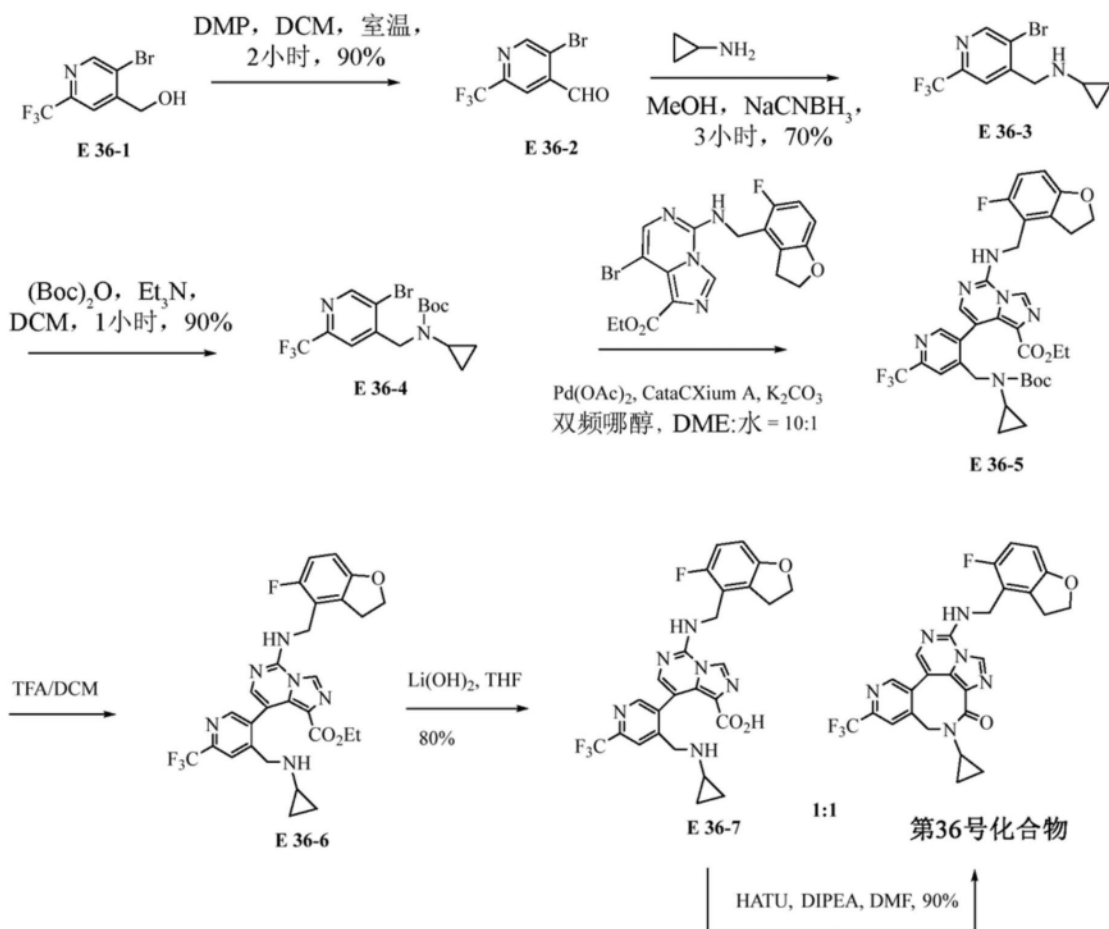
[0591] 将乙酸钯(II) (70mg, 0.31mmol, 0.1eq.)和cataCXium A (221mg, 0.62mmol, 0.2eq.)在DME (2.0ml, 脱气)中混合在一起,并在70℃下,经由移液管将所得溶液添加到化合物E10-7 (1.34g, 3.1mmol, 1.0eq.)、化合物B.3 (1.05g, 6.2mmol, 2.0eq.)、双频哪醇根基二硼 (1.6g, 6.2mmol, 2.0eq.)和K₂CO₃ (1.71g, 12.4mmol, 4.0eq.)于DME/H₂O (10:1, 22ml, 脱气)中的搅拌溶液中。搅拌反应混合物12小时。此后,将反应混合物浓缩并用乙酸乙酯 (2×50ml)萃取,用水和盐水洗涤,并随后经Na₂SO₄干燥。浓缩混合物,并通过HPLC纯化残余物,以50%的产率得到呈白色固体状的标题化合物E3-1 (692mg, 1.55mmol)。LC-MS: $[M+H]^+=563.16$ 。

[0592] 将E3-1 (40mg, 0.090mmol, 1eq.)和LiOH (20mg, 0.90mmol, 10eq.)于THF (4ml)和水 (1.0ml)中的混合物在70℃下加热过液。在0℃下逐滴添加3NHC1水溶液直到pH 2-3。浓缩混合物,并通过HPLC纯化残余物,以90%的产率得到呈白色固体状的第3号化合物 (32mg, 0.081mmol)。LC-MS: $[M+H]^+=402.13$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.50 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=6.1, 1.6$ Hz, 2H), 7.02 (ddd, $J=8.3, 6.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J=10.3, 8.7$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J=8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.31 (d, $J=8.5$ Hz, 2H)。

[0593] 实例4

[0594] 合成4-环丙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲

基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮(第36号化合物)



[0595]

[0596] 将(5-溴-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲醇(E36-1)的等分试样溶解于无水DCM($\sim 0.2\text{M}$)中,随后向此溶液中添加1.5eq.Dess-Martin高碘烷,并使反应混合物搅拌1小时,经由TLC监测。完成后,用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭,随后用DCM萃取并用水和盐水洗涤。收集有机层并合并,用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。在硅胶正相柱色谱上用增加量的乙酸乙酯/己烷进行纯化,得到所需醛E36-2(产率 $\sim 90\%$)。

[0597] 在冰浴下,向获得的醛中添加甲醇($\sim 0.2\text{M}$),随后添加2.2eq.环丙胺、2eq. $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ 和2eq.乙酸。随后去除冰浴并使反应混合物搅拌3小时,经由TLC监测。完成后,浓缩反应混合物,并通过HPLC纯化残余物,以70%的产率得到标题化合物E36-3。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=294.99$ 。

[0598] 向获得的仲胺中添加1.5eq.由无水DCM($\sim 0.2\text{M}$)溶解的 $(\text{Boc})_2\text{O}$,随后添加3eq TEA,使反应混合物搅拌1小时,经由TLC监测。完成后,将其用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭,随后用DCM萃取并用盐水洗涤。收集有机层并合并,经无水 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。在硅胶正相柱色谱上用增加量的乙酸乙酯/己烷进行纯化,得到Boc保护的仲胺E36-4(产率 $\sim 90\%$)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=395.10$ 。

[0599] 将乙酸钯(II)(0.1eq.)和cataCXium A(0.2eq.)在DME(0.5ml,脱气)中混合在一起,并在 70°C 下,经由移液管将所得溶液添加到8-溴-5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酸乙酯(1eq.)、Boc保护的仲胺E36-4(2eq.)、双频哪

醇根基二硼(2.0eq.)和 K_2CO_3 (4.0eq.)于DME/ H_2O (10:1, 10ml, 脱气)中的混合物中。搅拌反应混合物12小时。此后,将反应混合物浓缩并用乙酸乙酯($2 \times 50ml$)萃取,用水和盐水洗涤,并随后经 Na_2SO_4 干燥。浓缩混合物,并通过HPLC纯化残余物,以40%的产率得到标题化合物E36-5。LC-MS: $[M+H]^+ = 671.25$ 。

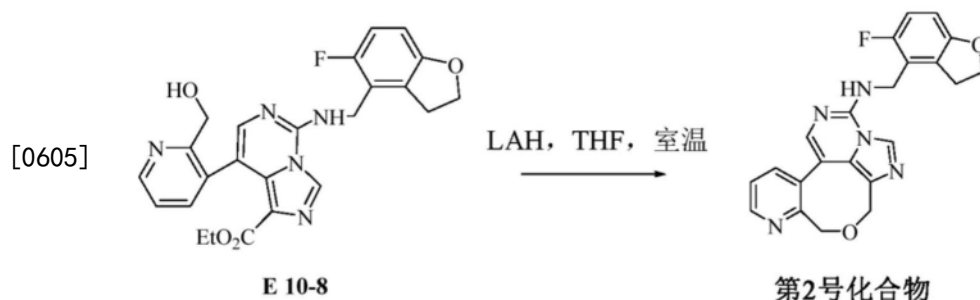
[0600] 将化合物E36-5在0℃下用25%TFA/DCM处理1小时,此后真空去除挥发物,用作下一步的粗物质(E36-6)。LC-MS: $[M+H]^+ = 571.25$ 。

[0601] 将化合物E36-6(1eq.)和LiOH(10eq.)于THF(10ml/mmol)和水(5ml/mmol)中的混合物在70℃下加热过液。浓缩混合物,并随后通过制备型HPLC纯化残余物,以~1:1的比率得到E36和化合物E36-7。

[0602] 向化合物E36-7(1eq.)和HATU(2eq.)于DMF(5ml/mmol)中的混合物中添加DIPEA(5eq.)。使反应混合物搅拌过液。随后将其浓缩,并通过制备型HPLC纯化残余物,得到第36号化合物。两种化合物的组合产率为~90%。LC-MS: $[M+H]^+ = 525.15$ 。 1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.84(s, 1H), 8.74(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.70(s, 1H), 6.86(t, $J=9.6Hz$, 1H), 6.65(dd, $J=8.7, 4.0Hz$, 1H), 5.42(d, $J=14.7Hz$, 1H), 4.81(d, $J=6.1Hz$, 2H), 4.59(t, $J=8.9Hz$, 2H), 4.37(d, $J=14.9Hz$, 1H), 3.42(t, $J=8.7Hz$, 2H), 2.55(s, 1H), 1.16(s, 1H), 1.00(d, $J=5.5Hz$, 2H), 0.94-0.77(m, 1H)。

[0603] 实例5

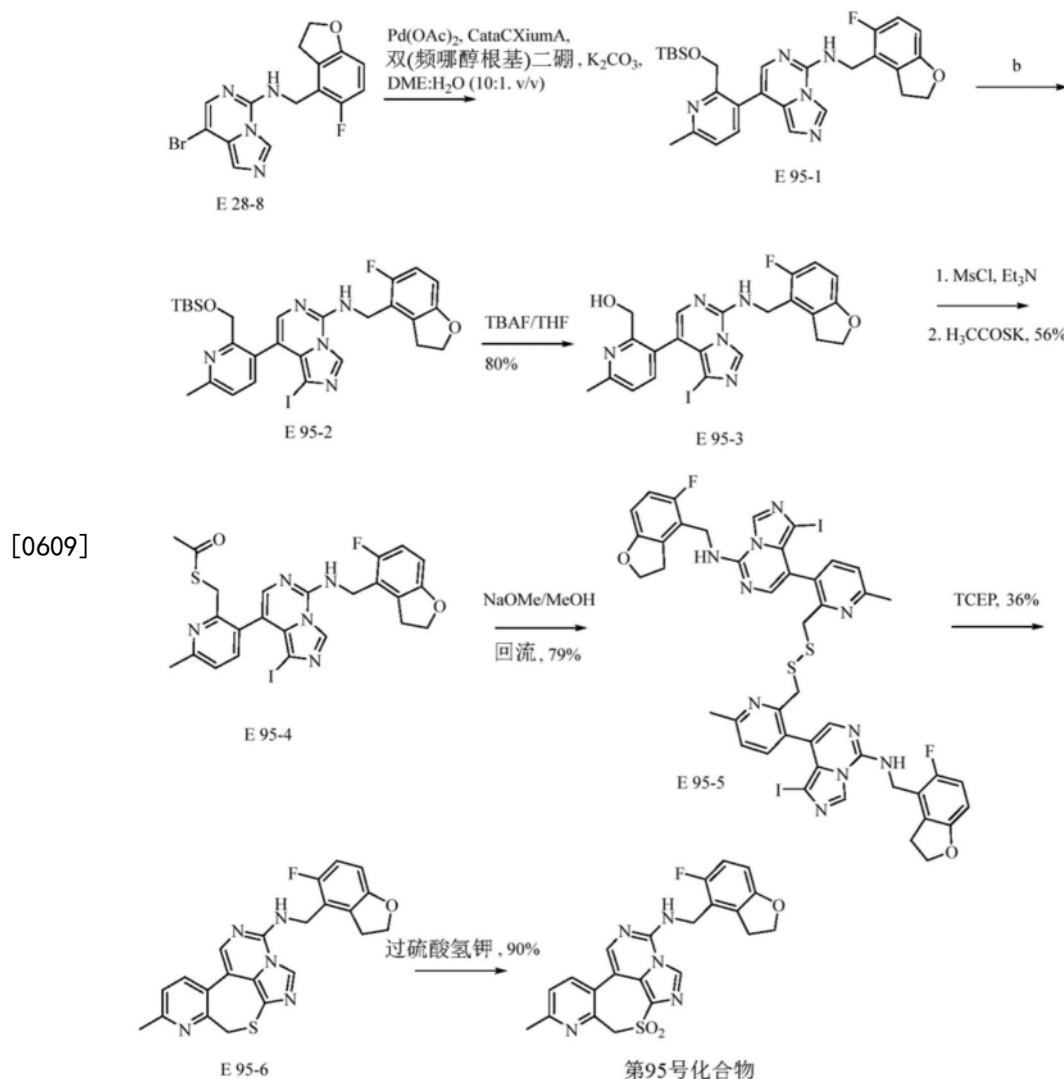
[0604] 合成N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-3H,5H-4-氧杂-2,6,11,12a-四氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-12-胺(第2号化合物)



[0606] 在0℃下用LAH(0.2ml 1M LAH于THF中的溶液)处理2ml THF中的化合物E10-8(25mg, 0.053mmol)。此后,将温度升高到50℃并搅拌过液。冷却到室温后,将反应物用0℃的饱和 Na_2SO_4 缓慢淬灭。随后将其过滤并用乙酸乙酯洗涤数次。通过快速色谱(0-10%MeOH/DCM)纯化,以50%的产率得到第2号化合物(10mg, 0.024mmol)。LC-MS: $[M+H]^+ = 404.14$ 。

[0607] 实例6

[0608] 合成11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-6-甲基-4H-3-硫杂-2,5,10,11a-四氮杂二苯并[cd,f]萘3,3-二氧化物(第95号化合物)



[0610] 合成8-(2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-6-甲基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺 (E95-1) :

[0611] 在 N_2 气氛下,将8-溴-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺 (795mg, 2.19mmol)、3-溴-2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-6-甲基吡啶 (1.393g, 4.38mmol)、乙酸钯(II) (0.1eq.)、cataCXium A (0.2eq.)、双频哪醇根基二硼 (2.0eq.)和 K_2CO_3 (5.0eq.)在DME:水 (10:1, 17.4ml, 脱气)中混合在一起。将反应混合物在70℃下搅拌12小时。此后,将反应混合物浓缩并用乙酸乙酯 ($2 \times 200\text{ml}$)萃取,用水和盐水洗涤,并随后经 Na_2SO_4 干燥。浓缩混合物,并通过HPLC纯化残余物,以38%的产率得到标题化合物E95-1 (304mg, 0.585mmol)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 520.30$ 。

[0612] 合成8-(2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-6-甲基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-碘咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺 (E95-2) :

[0613] 在0℃下,向8-(2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-6-甲基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺 (304mg, 0.585mmol)于DMF (5ml)中的溶液中添加NIS (125mg, 0.95mmol),并在室温下搅拌15分钟。将混合物用EA ($4 \times 50\text{ml}$)萃取,用盐水 (30ml)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并过滤。浓缩滤液,并通过柱色谱(硅胶,用20-80% EtOAc/己烷)洗脱纯化残余物,得到呈黄色固体状的E95-2 (190mg, 0.29mmol,

50%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 646.21$ 。

[0614] 合成(3-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-1-碘咪唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-6-甲基吡啶-2-基)甲醇(E95-3):

[0615] 向8-(2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-6-甲基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-碘咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(190mg, 0.29mmol)于THF(6ml)中的溶液中添加TBAF(3ml),并在室温下搅拌过液。完成后,将混合物用EA(3×60ml)萃取,用盐水(30ml)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并过滤。浓缩滤液,并通过柱色谱(硅胶,用0-15% MeOH/DCM洗脱)纯化残余物,得到E95-3(125mg, 0.24mmol, 80%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 532.19$ 。

[0616] 合成S-((3-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-1-碘咪唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-6-甲基吡啶-2-基)甲基)硫乙酸酯(E95-4):

[0617] 在0℃下,将含MsCl(41mg, 0.352mmol)的THF(0.5ml)逐滴添加到(3-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-1-碘咪唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-6-甲基吡啶-2-基)甲醇(125mg, 0.24mmol)和 Et_3N (36mg, 0.352mmol)于THF(2ml)中的溶液中。立即形成白色的 Et_3N 盐酸盐沉淀。将反应混合物搅拌2-3小时,完成后,添加含硫代乙酸钾(81mg, 0.704mmol)的DMF(1.0ml),产生橙色溶液,其在数小时后变成红色。经由UPLC监测反应,完成后将反应混合物停止并浓缩,随后溶解于DCM中。将此混合物溶液用饱和LiCl洗涤两次,随后用水和盐水洗涤。将饱和LiCl、盐水和水洗涤液合并,并分别用乙酸乙酯反萃取。将所有有机层合并,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩成深色油状物。快速色谱(硅胶,用20-100% EtOAc/己烷洗脱),得到呈黄色固体状的E95-4(78mg, 0.13mmol, 56%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 590.03$ 。

[0618] 合成8,8'-((二硫烷二基双(亚甲基))双(6-甲基吡啶-2,3-二基))双(N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-碘咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺)(E95-5):

[0619] 在 N_2 气氛下,向S-((3-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-1-碘咪唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-6-甲基吡啶-2-基)甲基)硫乙酸酯(78mg, 0.13mmol)于甲醇(5.0ml,脱气)中的溶液中添加0.9eq. NaOMe(7mg, 0.12mmol)。将反应混合物在80℃下回流一小时。快速色谱(硅胶,用20-100% EtOAc/己烷洗脱),得到呈黄色固体状的E95-5(57mg, 0.052mmol, 79%)。LC-MS: $[M/2+H]^+ = 547.14$ 。

[0620] 合成N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-6-甲基-4H-3-硫杂-2,5,10,11a-四氮杂二苯并[cd,f]萘-11-胺(E95-6):

[0621] 在 N_2 气氛下,向8,8'-((二硫烷二基双(亚甲基))双(6-甲基吡啶-2,3-二基))双(N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-碘咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺)(57mg, 0.052mmol)于DMF(3.0ml,脱气)中的溶液中添加1.2eq. TCEP(18mg, 0.0626mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24小时。通过UPLC监测反应。完成后,将其通过反相HPLC纯化,得到呈淡黄色固体状的E95-6(38mg, 0.091mmol, 87%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 420.15$ 。

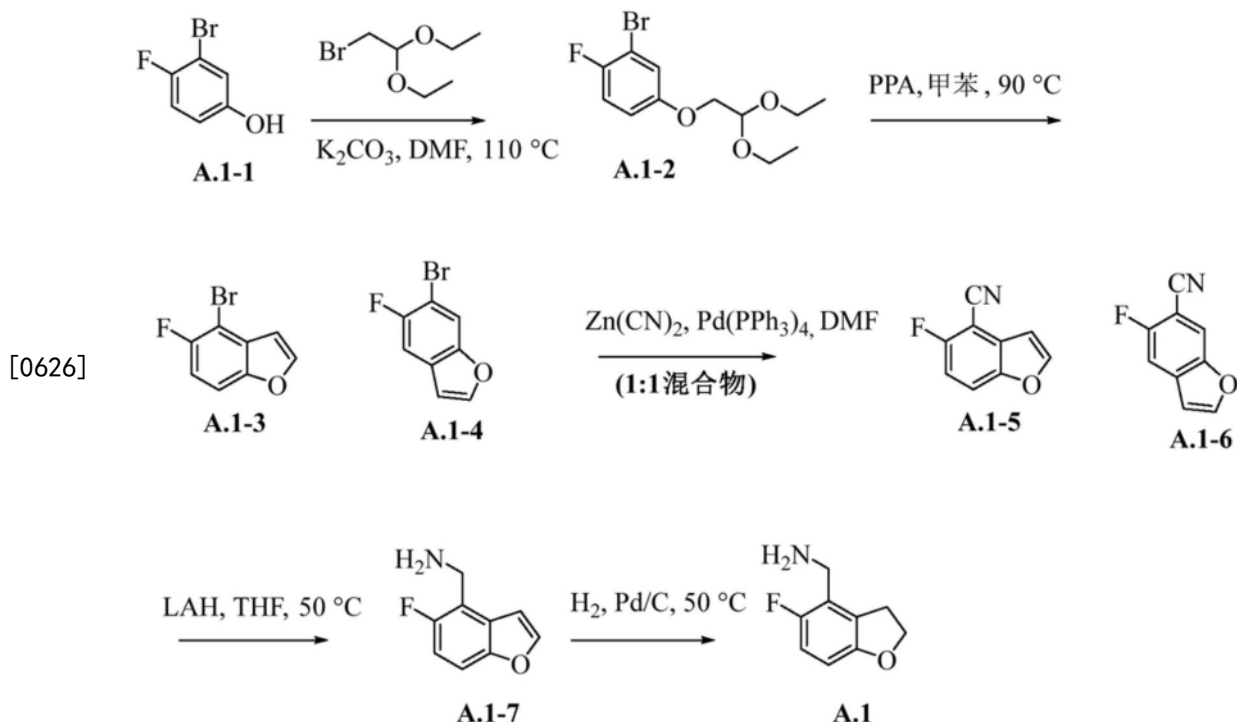
[0622] 合成11-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-6-甲基-4H-3-硫杂-2,5,10,11a-四氮杂二苯并[cd,f]萘3,3-二氧化物(E95):

[0623] 向N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-6-甲基-4H-3-硫杂-2,5,10,11a-四氮杂二苯并[cd,f]萘-11-胺(38mg, 0.091mmol)于MeOH:H₂O:THF(4.0mL, 5:5:10)中的溶液中添加5eq. 过硫酸氢钾(279mg, 0.45mmol)。将反应混合物搅拌5小时。完成后,反相HPLC得

到呈淡黄色固体状的第95号化合物(17mg, 0.038mmol, 41%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 452.25$ 。

[0624] 实例7

[0625] 合成(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲胺(A.1)



[0627] 向3-溴-4-氟苯酚(A.1-1, 50g, 0.26mol, 1eq.)和2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(67g, 0.34mol, 1.3eq.)于250ml DMF中的溶液中一次性添加 K_2CO_3 (109g, 0.78mol, 3eq.)。将悬浮液在 $110\text{ }^\circ\text{C}$ 下加热并在 N_2 下搅拌过液。冷却到室温后,将反应物用水稀释并用乙酸乙酯($2 \times 500\text{ml}$)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并经无水 Na_2SO_4 干燥。将残余物在硅胶(0-10% EtOAc/己烷)上纯化,得到呈黄色油状的标题化合物(A.1-2)(60.12g, 196mmol, 75%产率)。LC-MS: $[M+H]^+ = 307.02$ 。 1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.13(d, 1H), 7.04(dd, 1H), 6.84(dd, 1H), 4.82(t, 1H), 3.97(d, 2H), 3.78(q, 2H), 3.65(q, 2H), 1.27(t, 6H)。

[0628] 向在 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 下加热的PPA(132.4g, 0.39mol)和甲苯(300ml)的溶液中缓慢地添加化合物A.1-2(81g, 0.26mol)的50ml甲苯。将反应混合物在 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 下加热4小时。冷却到室温后,添加400ml冰水并用己烷萃取两次。将合并的有机相用盐水洗涤并经无水 Na_2SO_4 干燥。将残余物在硅胶(0-10% EtOAc/己烷)上纯化,以45%的总产率得到呈不可分离的非对映异构体混合物形式的标题化合物(A.1-3, A.1-4)。LC-MS: $[M+H]^+ = 214.94$ 。

[0629] 向A.1-3和A.1-4(31g, 0.144mol)和 $Zn(CN)_2$ (25.3g, 0.216mol)于100ml DMF中的溶液中添加 $Pd(PPh_3)_4$ (16.2g, 14mmol)。将反应混合物用 N_2 脱气,并在 N_2 气氛下在 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌24小时。冷却到室温后,添加水并用乙酸乙酯($2 \times 100\text{ml}$)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并经无水 Na_2SO_4 干燥。将残余物在硅胶(0-20% EtOAc/己烷)上纯化,以分离呈白色固体状的所需异构体(A.1-5)。使用NMR确认结构。LC-MS: $[M+H]^+ = 162.02$ 。化合物A.1-5: 1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.10(dd, 1H), 7.89(dd, 1H), 7.30(dd, 1H), 7.07(d, 1H)。

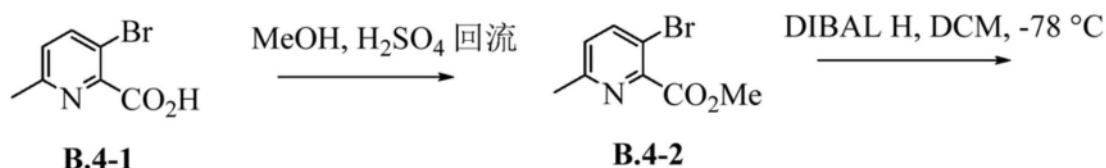
[0630] 含所需异构体A.1-5(2.3g, 14.55mmol)的10ml THF在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下用LAH(36ml LAH于THF中的1M溶液)处理。此后,将温度升高到 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 并搅拌过液。冷却到室温后,将反应物用 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 的

饱和 Na_2SO_4 缓慢淬灭。将其过滤并用乙酸乙酯洗涤数次。通过快速色谱(0-10%MeOH/含有1%三甲胺的DCM)纯化,以70%的产率得到所需化合物A.1-7(1.63g,10.1mmol)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=166.02$ 。

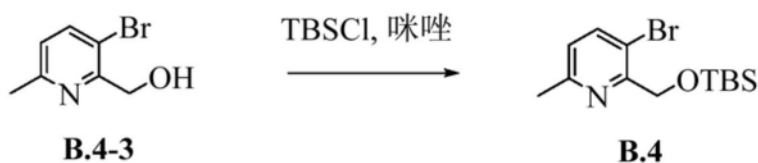
[0631] 向化合物A.1-7(1g,6.02mmol)于MeOH(50ml)中的溶液中添加Pd/C(100mg,10%wt)。将反应混合物用 H_2 脱气,并在 H_2 气氛下在40℃下搅拌6小时。随后将混合物经由硅藻土过滤,并用MeOH洗涤。减压浓缩,随后通过快速色谱(0-10%MeOH/含有1%三甲胺的DCM)纯化,以85%的产率得到所需化合物中间物A.1(859mg,5.11mmol)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=168.07$ 。 ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4): 6.81(dd,1H), 6.59(dd,1H), 4.56(t,2H), 3.77(s,2H), 3.27(t,2H)。

[0632] 实例8

[0633] 合成3-溴-2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-6-甲基吡啶(B.4)



[0634]



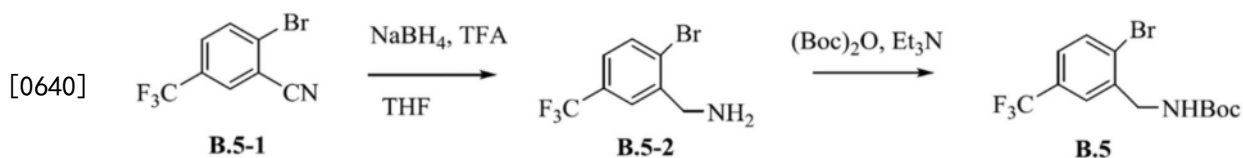
[0635] 将 H_2SO_4 (1.2mL,23.4mmol,1.0eq.)添加到3-溴-6-甲基吡啶甲酸(B.4-1,5.0g,23.4mmol,1.0eq.)于MeOH(50ml)中的溶液中。将所得溶液搅拌14小时,同时在油浴中维持回流的温度。将混合物冷却到室温并真空浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(50ml)中,并用水和饱和 NaCl 水溶液($2 \times 100\text{ml}$)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化并用EtOAc/己烷(1:5)洗脱,以90%的产率得到3-溴-6-甲基吡啶甲酸甲酯(B.4-2,4.7g)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+=229.97$ 。

[0636] 在-60℃下,向3-溴-6-甲基吡啶甲酸甲酯(B.4-2,520mg,2.28mmol)于DCM(15ml)中的溶液中逐滴添加DIBAL-H(4.6ml,4.60mmol,1M于环己烷中)。将反应混合物维持在-60℃至-15℃下30分钟,随后使其升温到室温并再搅拌12小时。将反应混合物再次冷却到0℃,并用饱和 NH_4Cl 水溶液(50ml)淬灭。将所得混合物用DCM($3 \times 100\text{ml}$)萃取,用盐水(50ml)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化并用EtOAc/己烷(1:3)洗脱,得到呈无色液体状的标题化合物(B.4-3)(1.36mmol,273mg,60%)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+=201.97$ 。

[0637] 将(3-溴-6-甲基吡啶-2-基)甲醇(B.4-3,273mg,1.36mmol)、咪唑(138mg,2.04mmol)和TBSCl(300mg,2.04mmol)于DCM(10ml)中的溶液在室温下搅拌3小时。添加 H_2O (5ml),并分离各层。将水相用DCM($2 \times 20\text{ml}$)萃取,并将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),并减压去除溶剂。将残余物通过硅胶柱纯化并用EtOAc/己烷(1:5)洗脱,得到呈无色液体状的标题化合物(B.4,1.22mmol,386mg,90%)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+=316.06$ 。

[0638] 实例9

[0639] 合成(2-溴-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(B.5):

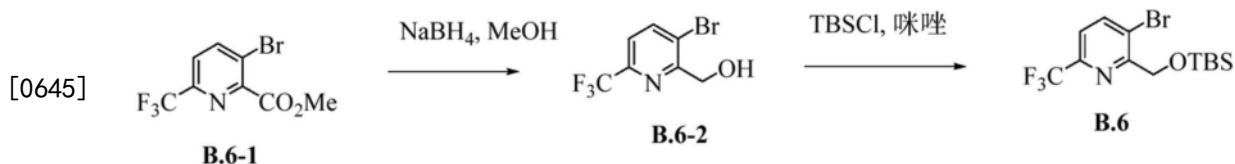


[0641] 将 NaBH_4 (0.66g, 14.81mmol) 装入100ml烧瓶中, 随后装入20ml无水THF。将混合物在冰水浴中冷却。在所述温度下将TFA (1.5ml) 添加到THF (4ml) 中0.5小时。去除冰水浴, 并将所得混合物在室温下搅拌2小时。将2-溴-5-三氟甲基-苯甲腈 (B.5-1, 2g, 8.0mmol) 溶解于THF (10mL) 中。再次在冰水浴中冷却TFA/ NaBH_4 混合物, 并经0.5小时添加腈溶液。使混合物达到环境温度, 同时搅拌16小时。对等分试样的LC分析显示反应完成。将混合物在冰浴中冷却, 并缓慢添加10ml甲醇。真空去除挥发物, 并添加乙酸乙酯 (50ml)。用水 (10ml) 洗涤此混合物。将水层用乙酸乙酯 (10ml) 洗涤, 并将合并的有机层用盐水 (10ml) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过反相combi flash (用1-20%乙腈/ H_2O 洗脱) 纯化残余物, 得到呈无色液体状的标题化合物 (B.5-2, 1.6g, 80%)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 256.96$ 。

[0642] 将化合物 (B.5-2, 512mg, 2mmol) 与 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.51g, 2.4mmol, 1.2eq.) 和 Et_3N (2eq., 4mmol, 380mg) 一起在20ml DCM中在室温下搅拌3小时。此后, 通过柱色谱使用0-50%EtOAc/己烷纯化残余物, 得到所需化合物 (B.5, 560mg), 总产率为80%。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 355.16$ 。

[0643] 实例10

[0644] 合成3-溴-2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啶 (B.6) :



[0646] 在 0°C 下, 向3-溴-6-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯 (B.6-1, 1g, 3.53mmol) 于MeOH (50ml) 中的溶液中添加 NaBH_4 (671mg, 17.65mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 随后减压浓缩。将所得残余物溶解于乙酸乙酯 (50ml) 中, 用 NH_4Cl 水溶液 ($3 \times 20\text{ml}$) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到标题化合物。将残余物通过柱色谱 (用0-50%EtOAc/己烷洗脱) 纯化, 得到呈无色液体状的标题化合物 (B.6-2, 3.17mmol, 806mg, 90%)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 255.95$ 。

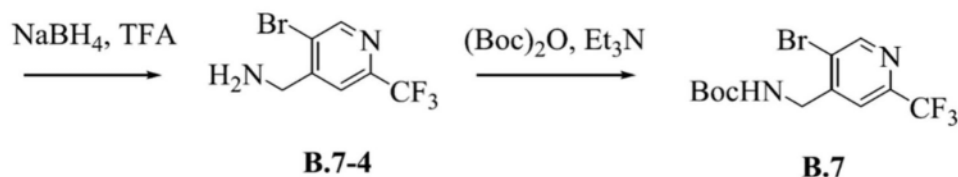
[0647] 如实例8中所述完成TBS保护。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 370.03$ 。

[0648] 实例11

[0649] 合成((5-溴-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (B.7) :



[0650]



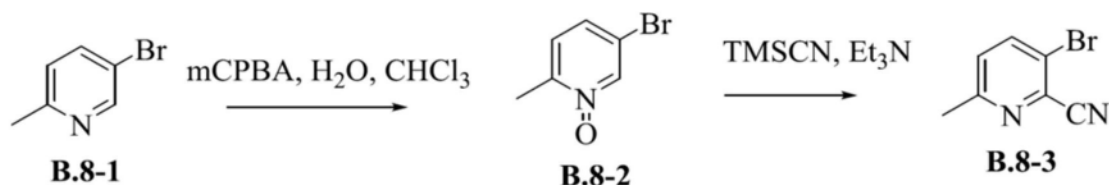
[0651] 向配备有搅拌棒、冷凝器和氮气入口的500ml圆底烧瓶中装入38.9g (144mmol) 5-溴-2-三氟甲基-异烟酸。向固体中添加250ml无水DCM,随后添加13.2ml (151mmol, 1.05eq.) 乙二酰氯。向混合物中添加0.5ml无水DMF,并将混合物在环境温度下搅拌2小时。真空去除溶剂。在冰浴中向配备有搅拌棒的1升锥形瓶中装入500mlNH₄OH水溶液。向冷却的溶液中逐滴添加粗酰氯。残余物用少量乙腈转移。添加后将混合物搅拌20分钟。通过过滤收集所得沉淀物并用水洗涤。滤饼在45℃下真空干燥,得到呈灰白色固体状的5-溴-2-三氟甲基-异烟酰胺 (B.7-2, 118mmol, 31.52g, 82%产率)。LC-MS[M+H]⁺=269.95。

[0652] 向配备有搅拌棒、冷凝器和氮气入口的100mL圆底中装入5.2g (19.3mmol) 5-溴-2-三氟甲基异烟酰胺 (B.7-2)。用12ml POCl₃稀释固体。将混合物在70℃下加热3小时。将混合物冷却到室温,并倒于冰上。通过小心添加50%氢氧化钠中和混合物。通过过滤收集所得灰白色固体,用水洗涤并在50℃下真空干燥18小时。由此以94%的产率得到4.5g呈灰白色固体状的5-溴-2-三氟甲基-异烟腈 (B.7-3, 4.53g, 18.1mmol)。LC-MS[M+H]⁺=250.95。¹H NMR (CDCl₃): δ, 9.03 (s, 1H), 7.91 (s, 1H)。

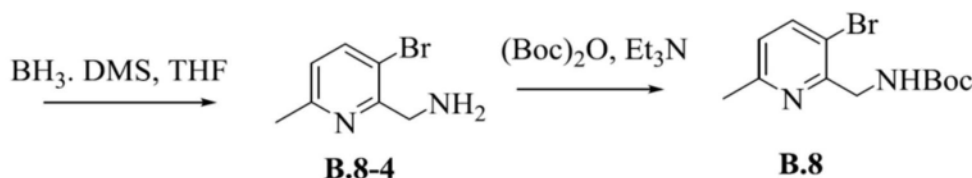
[0653] 如实例9中所述完成腈还原和Boc保护。

[0654] 实例12

[0655] 合成((3-溴-6-甲基吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (B.8):



[0656]



[0657] 向5-溴-2-甲基吡啶 (B.8-1, 510mg, 3.0mmol, 1.0eq.) 于CHCl₃ (8ml, 0.38M) 中的溶液中添加77% mCPBA (5.44g, 12.0mmol, 4.0eq.), 并在60℃下加热20小时。冷却到室温后, 添加Ca(OH)₂ (1.5g, 15.9mmol, 5.3eq.), 并将所得沉淀物搅拌30分钟。过滤沉淀物, 并用3:1CHCl₃/甲醇洗涤。真空浓缩滤液, 得到固体, 将其在含30%乙酸乙酯的己烷中搅拌并过滤, 得到所需N-氧化物。真空浓缩滤液, 并通过柱色谱使用0-100%乙酸乙酯/己烷纯化残余物, 得到更多所需N-氧化物 (B.8-2, 410mg, 2.4mmol)。

[0658] 向5-溴-2-甲基吡啶1-氧化物 (B.8-2, 372mg, 2.0mmol) 于乙腈 (10ml, 0.2M) 中的溶液中添加氰化三甲基硅烷 (TMSCN) (793mg, 8.0mmol, 4.0eq.) 和三乙胺 (606mg, 6.0mmol, 3.0eq.)。将反应物在100℃下加热过夜。冷却到室温后, 真空浓缩溶剂, 并通过柱色谱使用0-50%乙酸乙酯/己烷纯化残余物, 得到3-溴-6-甲基吡啶甲腈 (B.8-3, 273mg, 1.4mmol, 70%产率)。

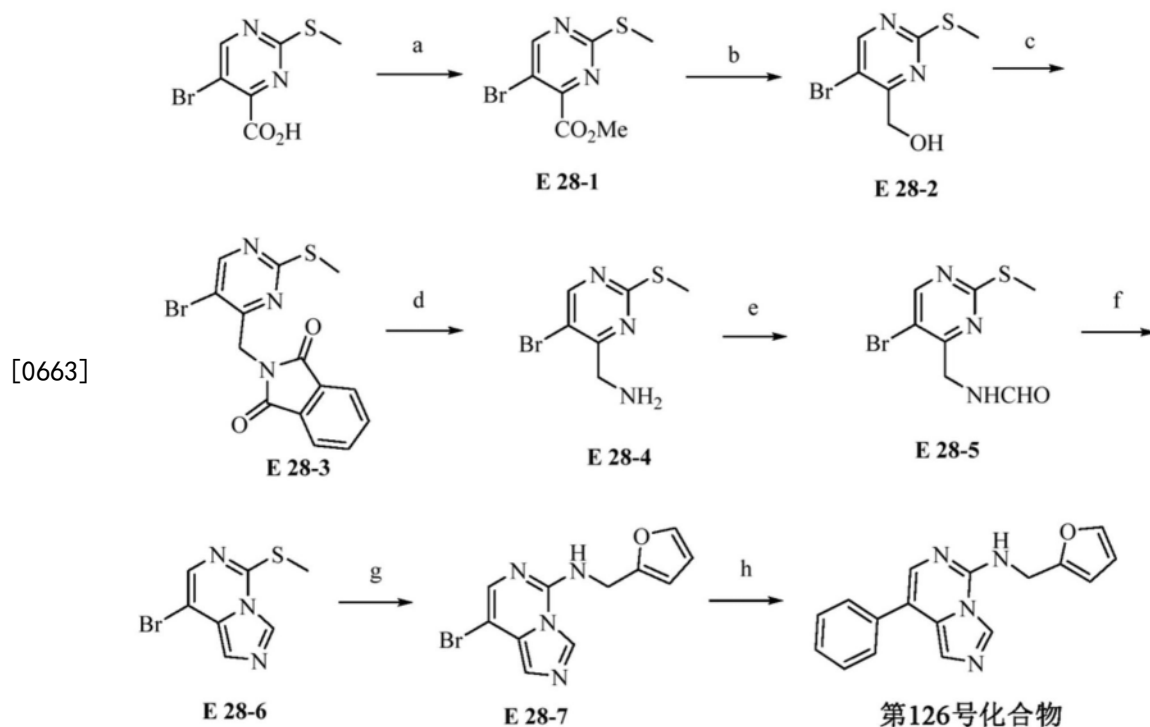
[0659] 将3-溴-6-甲基吡啶甲腈 (B.8-3, 273mg, 1.4mmol) 溶解于15ml无水THF中。在搅拌溶液的同时, 逐滴添加3.5ml BH₃·DMS复合物 (2M) (5eq.)。随后将混合物搅拌过夜, 并随后在0℃下通过缓慢添加30ml MeOH淬灭。搅拌1小时后, 随后将有机层减压浓缩, 接着通过快

速色谱 (0-10 % MeOH/含有1 % 三甲胺的DCM) 纯化, 得到所需化合物 (B.8-4, 199mg, 0.98mmol, 70% 产率)。

[0660] 如实例9中所述完成Boc保护。

[0661] 实例13

[0662] 合成N-(呋喃-2-基甲基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺 (第126号化合物) :



[0664] (a) CH_3COCl , MeOH, 79 %; (b) Dibal-H, 56 %; (c) DIAD, PPh_3 , 沙立度胺, 70 % (d) $\text{NH}_2 \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH, 80 %; (e) HCO_2H , Ac_2O , 60.0 %; (f) POCl_3 , 二噁烷, 47.0 %; (g) (i) mCPBA, DCM, (ii) 呋喃-2-基甲基胺, rt, 3h, 52 %; (h) 苯基硼酸, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , 二噁烷- H_2O , 90 °C 过液, 88 %。

[0665] 合成5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酸甲酯 (E28-1) :

[0666] 在0-5 °C 下, 将乙酰氯 (3.1mL, 43.8mmol) 逐滴添加到甲醇 (50ml) 中。将所得混合物在此温度下搅拌5分钟, 并添加5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酸 (5.5g, 22.2mmol)。将反应混合物加热到回流1小时, 随后冷却到室温。将反应混合物倒入饱和 NaHCO_3 水溶液 (100ml) 中。将混合物用DCM (3 × 100ml) 萃取, 用水 (50ml) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 并将残余物从石油醚再结晶, 以79 % 的产率得到呈黄色固体状的标题化合物 (E28-1) (4.6g, 34.6mmol)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 263.10$ 。

[0667] 合成 (5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基) 甲醇 (E28-2) :

[0668] 在-60 °C 下, 向5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酸甲酯 (E28-1, 600mg, 2.28mmol) 于DCM (15ml) 中的溶液中逐滴添加DIBAL-H (4.6ml, 4.60mmol, 1M于环己烷中)。将反应混合物维持在-60 °C 至-15 °C 下30分钟, 随后使其升温到室温并再搅拌12小时。将反应混合物再次冷却到0 °C, 并用饱和 NH_4Cl 水溶液 (50ml) 淬灭。将所得混合物用DCM (3 × 100ml) 萃取, 用盐水 (50ml) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱 (用0-50 % EtOAc/己烷洗脱) 纯化, 以56 % 的产率得到呈黄色固体状的标题化合物 (E28-2) (300mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ =$

235.02。

[0669] 合成2-((5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(E28-3)：

[0670] 将(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲醇(1.69g, 7.22mmol)、邻苯二甲酰亚胺(1.27g, 8.66mmol)和三苯基膦(2.19g, 10.84mmol)的THF溶液(10ml)与DIAD(1.88g, 10.84mmol)在用冰冷却下混合,并在室温下搅拌过液。反应完成后,将其用乙酸乙酯稀释,并将有机层用饱和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥且减压蒸发。将残余物通过柱色谱(用0-50% EtOAc/己烷洗脱)纯化,以70%的产率得到所需产物(E28-3, 479mg)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=363.12$ 。

[0671] 合成(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲胺(E28-4)：

[0672] 将2-((5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(910mg, 2.51mmol)在乙醇(10ml)中与 $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.16ml, 5.02mmol)在室温下搅拌4小时。反应完成后,将固体用乙醇滤出,并减压蒸发滤液。将其通过反相combi flash(用0-20%乙腈/ H_2O 洗脱)纯化,以80%的产率得到呈无色液体状的标题化合物(E28-4)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=236.10$

[0673] 合成N-((5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲基)甲酰胺(E28-5)：

[0674] 将 HCO_2H (4ml)和 Ac_2O (4ml)的混合物在50℃下加热1小时。将反应混合物冷却到室温,并添加到5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲胺(1.52g, 6.55mmol)于20ml DCM中的溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后,将混合物浓缩。将混合物用DCM($2\times 50\text{ml}$)萃取,依次用水(20ml)和盐水(10ml)洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩,得到呈油状的粗标题化合物(E28-5),其未经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=262.12$ 。

[0675] 合成8-溴-5-(甲硫基)咪唑并[1,5-c]嘧啶(E28-6)：

[0676] 向N-((5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)甲基)甲酰胺(800mg, 3.06mmol)于二噁烷(30ml)中的溶液中逐滴添加 POCl_3 (0.43ml, 4.60mmol)。将反应混合物在回流下加热2小时。添加冰水(50mL),并将混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液调节到pH 8。将混合物用DCM($4\times 50\text{ml}$)萃取,用盐水(30ml)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并过滤。浓缩滤液,并通过柱色谱(硅胶,用0-50% EtOAc/己烷洗脱)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(E28-6)(350mg, 47.0%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=244.0$ 。

[0677] 合成8-溴-N-(呋喃-2-基甲基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(E28-7)：

[0678] 在0℃下,向化合物E28-6(439mg, 1.8mmol, 1.0eq.)于DCM(18ml)中的溶液中添加m-CPBA(464mg, 2.7mmol, $\leq 77\%$, 1.5eq.)。45分钟后,在0℃下添加 Et_3N (1ml, 7.6mmol, 4eq.)并搅拌2分钟,随后添加呋喃-2-基甲胺(175mg, 1.8mmol)。随后将反应混合物在室温下搅拌3小时。此后,浓缩反应混合物,并通过硅胶柱色谱(用50-100% EtOAc/己烷洗脱)纯化残余物,以52%的产率得到标题化合物E28-7(274mg, 0.93mmol)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=294.12$ 。

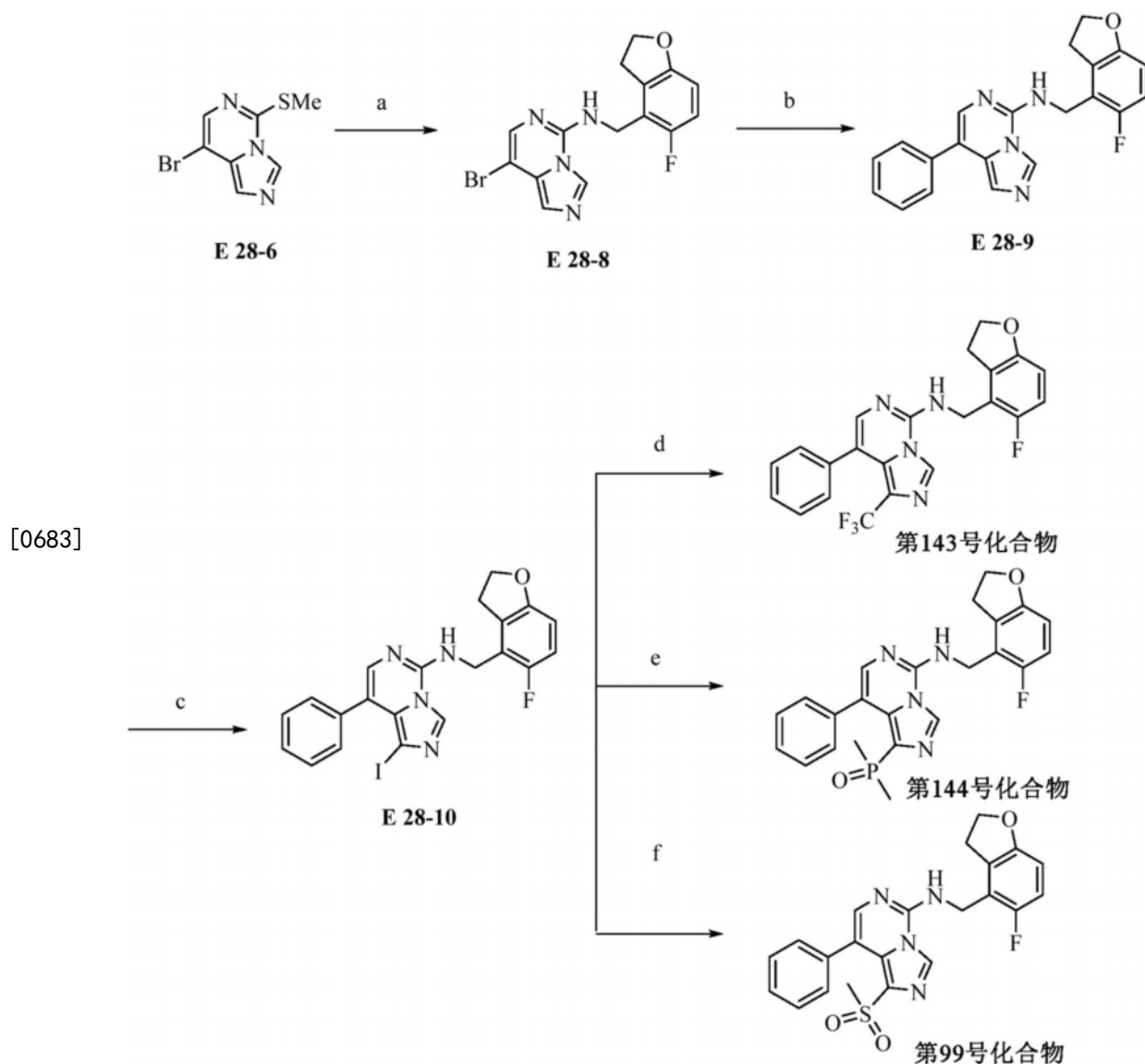
[0679] 合成N-(呋喃-2-基甲基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(第126号化合物)：

[0680] 向8-溴-N-(呋喃-2-基甲基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(160mg, 0.55mmol)于混合溶剂(二噁烷/水=10ml:2.5ml)中的溶液中添加碳酸钾(227mg, 1.64mmol)、苯基硼酸(168mg, 0.82mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (63mg, 0.055mmol)。将所得混合物在 N_2 下在90℃下搅拌过液。随后将混合物冷却到室温,并真空去除溶剂。残余物用硅胶色谱(用0-10% MeOH/DCM洗脱)纯化,以80%的产率得到第126号化合物(159mg, 0.34mmol)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=291.11$; ^1H

NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.13 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.51 (m, 4H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.37 (dd, $J=1.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 6.41 (dd, $J=3.2, 0.8\text{Hz}$, 1H), 6.34 (dd, $J=3.2, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.89 (s, 2H)。

[0681] 实例14

[0682] 合成N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-(甲基磺酰基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(第99号化合物), N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-苯基-1-(三氟甲基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(第143号化合物)和(5-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)二甲基氧化膦(第144号化合物)



[0684] (a) (5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲胺, 40°C , 24h, 60%; (b) 苯基硼酸, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , 二噁烷- H_2O , 90°C 过液, 88%; (c) NIS, DMF, 0°C , 70%; (d) 2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯, CuI , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{Cl}_2$, DMF, 90°C 42%; (e) 二甲基氧化膦, $\text{Pd}(\text{dba})_3$, xantphos, Et_3N , 二噁烷, 40%; (f) MeSO_2Na , CuI , DMSO, 50%

[0685] 合成8-溴-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(E28-8):

[0686] 将8-溴-5-(甲硫基)咪唑并[1,5-c]嘧啶(E28-6,1.0g,4.1mmol)和(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲胺(1.41g,8.2mmol)的混合物在40℃下加热并搅拌24小时。冷却到室温后,将粗混合物通过反相combi flash(用0-70%乙腈/H₂O洗脱)纯化,以60%的产率得到呈黄色固体状的标题化合物(E28-8)。LC-MS: [M+H]⁺=363.01; ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.58(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.32(s, 1H), 6.91-6.80(m, 1H), 6.65(dd, J=8.7, 3.9Hz, 1H), 4.74(s, 2H), 4.62-4.52(m, 2H), 3.37(s, 2H)。

[0687] 合成N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(E28-9):

[0688] 向8-溴-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(200mg,0.55mmol)于混合溶剂(二噁烷:水=10ml:2.5ml)中的溶液中添加碳酸钾(227mg,1.64mmol)、苯基硼酸(168mg,0.82mmol)和Pd(PPh₃)₄(63mg,0.055mmol)。将所得混合物在N₂下在90℃下搅拌过液。随后将混合物冷却到室温,并真空去除溶剂。将残余物通过硅胶色谱用0-10%MeOH/DCM洗脱纯化,以88%的产率得到标题化合物E28-9(174mg,0.34mmol)。LC-MS: [M+H]⁺=361.13。

[0689] 合成N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-碘-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(E28-10):

[0690] 在0℃下,向N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(500mg,1.38mmol)于DMF(10ml)中的溶液中添加NIS(278mg,1.24mmol),并在室温下搅拌15分钟。将混合物用DCM(4×50ml)萃取,用盐水(30ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并过滤。浓缩滤液,并通过柱色谱(硅胶,用20-50%EtOAc/己烷洗脱)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(E28-10)(610mg,1.26mmol,70%)。LC-MS: [M+H]⁺=487.03

[0691] 合成N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-苯基-1-(三氟甲基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(第143号化合物):

[0692] 将N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-碘-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(50mg,0.1mmol)于DMF(5ml)中的溶液添加到碘化铜(I)(190mg,1.0mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(192mg,1.0mmol)和PdCl₂(dppf)Cl₂(7mg,0.01mmol)的混合物中。将反应物在90℃下搅拌过液,并随后冷却到室温并通过倒入水中淬灭。过滤混合物并用乙醚萃取滤液。浓缩醚萃取物,并通过HPLC纯化残余物,以42%的产率得到第143号化合物(16mg,0.04mmol)。LC-MS: [M+H]⁺=429.12。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.85(s, 1H), 8.61(s, 1H), 7.44-7.31(m, 6H), 6.94(t, J=8.8Hz, 1H), 6.71(dd, J=8.4, 4.0Hz, 1H), 4.73(d, 2H), 4.54(t, J=8.8Hz, 2H), 3.31(t, J=8.8Hz, 2H)。

[0693] 合成(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)二甲基氧化膦(第144号化合物):

[0694] 向N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-碘-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(50mg,0.1mmol)于2ml二噁烷中的溶液中添加二甲基氧化膦(22mg,0.3mmol)、Pd(dba)₃(9mg,0.01mmol)、xantphos(6mg,0.01mmol)和Et₃N(0.2ml)。将混合物用氩气吹扫,并在100℃下加热过液。浓缩混合物,并通过HPLC纯化残余物,以40%的产率得到第144号化合物(17mg,0.04mmol)。LC-MS: [M+H]⁺=437.14。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.85(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.58-7.56(m, 2H), 7.42-7.41(m, 2H), 7.29(s, 1H), 6.94(t, J=9.2Hz, 1H), 6.70

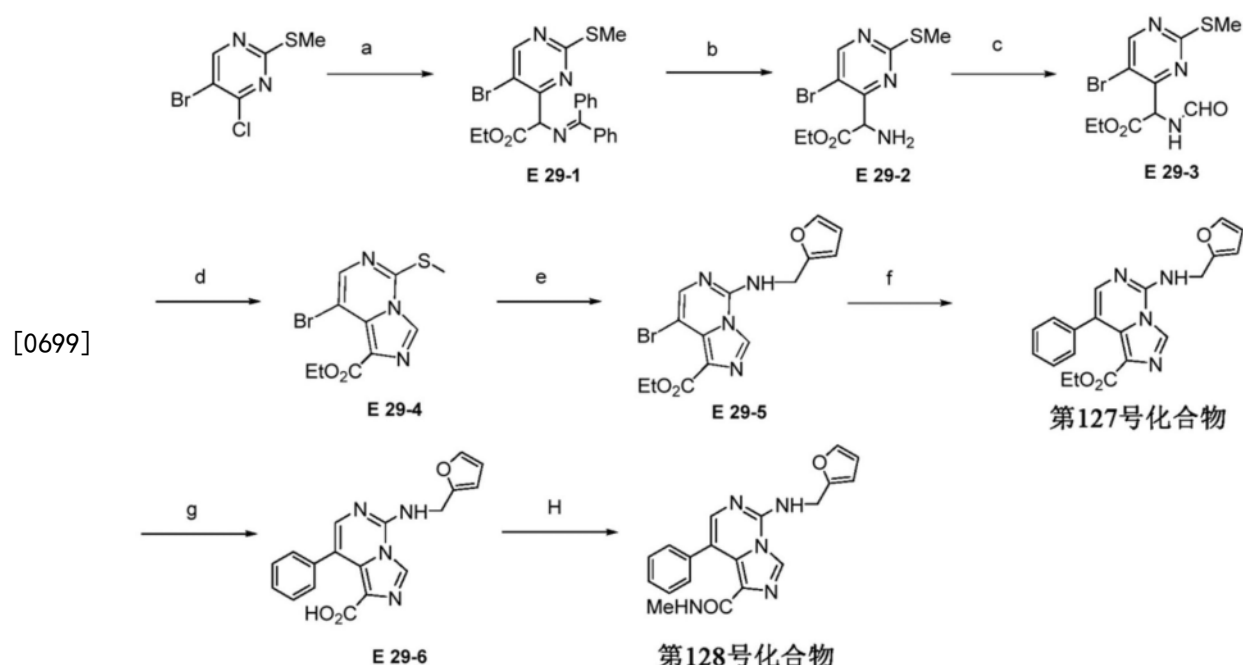
(dd, $J=8.4, 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.73 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 4.54 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.31 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 1.21 (s, 1H), 1.18 (s, 1H)。

[0695] N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-(甲基磺酰基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(第99号化合物)

[0696] 将化合物E28-10(50mg, 0.1mmol)、 MeSO_2Na (30mg, 0.3mmol) 和CuI (57mg, 0.3mmol) 于DMSO (2ml) 中的混合物用 N_2 鼓泡5分钟, 随后将密封管在微波反应器中在 120°C 下加热20分钟, 并随后在 100°C 下加热3小时。浓缩混合物, 并通过HPLC纯化残余物, 以50%的产率得到第99号化合物(21mg, 0.05mmol)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 7.55-7.35 (m, 6H), 6.77 (dd, $J=10.1, 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J=8.7, 3.9\text{Hz}$, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.61 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 3.40 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 2.86 (s, 3H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=439.12$ 。

[0697] 实例15

[0698] 合成5-((呋喃-2-基甲基)氨基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酸乙酯(第127号化合物)和5-((呋喃-2-基甲基)氨基)-N-甲基-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酰胺(第128号化合物)



[0700] (a) 2-(二苯基亚甲基氨基)乙酸乙酯, NaH, rt, 2h; (b) 含3N HCl的THF, rt, 1h, 70%; (c) HCO_2H , Ac_2O , rt, 2h; (d) POCl_3 , 二噁烷, 回流, 4h, 70%; (e) (i) mCPBA, DCM, (ii) 呋喃-2-基甲胺, rt, 3h, 55%; (f) 苯基硼酸, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , 二噁烷- H_2O , 90°C 过液, 90%; (g) $\text{Li}(\text{OH})_2$, THF- H_2O , 90%; (h) $\text{NHMe}\cdot\text{HCl}$, DIPEA, HATU, 90%

[0701] 合成2-(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2-((二苯基亚甲基)氨基)乙酸乙酯(E29-1):

[0702] 在 0°C 下, 将2-(二苯基亚甲基氨基)乙酸乙酯(18.4g, 69mmol)于DMSO (50ml) 中的溶液逐滴添加到NaH(60%) (5.0g, 125.5mmol) 于70ml无水DMSO中的悬浮液中。反应混合物立即变为橙色。5分钟后, 逐滴添加含5-溴-4-氯-2-(甲硫基)嘧啶(15g, 62.7mmol)的50mL DMSO。随后将混合物在室温下搅拌2小时。此后, 通过小心地添加 NH_4Cl 水溶液来淬灭反应混合物。随后将混合物用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 干燥并浓缩, 并用作下一步骤的粗物质。

LC-MS: $[M+H]^+ = 470.01$ 。

[0703] 合成2-氨基-2-(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酸乙酯(E29-2):

[0704] 在0℃下,向化合物E29-1(粗物质,5.0g,10.6mmol)于THF(50ml)中的溶液中添加10ml 3N HCl水溶液。将混合物在室温下搅拌1小时,并随后将反应混合物浓缩,接着用Na₂CO₃水溶液碱化到pH 8~9。将混合物用DCM萃取,用盐水洗涤。减压浓缩,随后通过快速色谱(0-100%EtOAc/己烷)纯化,以70%的总产率得到所需化合物8-2(2.26g)。LC-MS: $[M+H]^+ = 305.95$ 。

[0705] 合成2-(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2-甲酰氨基乙酸乙酯(E29-3):

[0706] 将HCO₂H(4ml)和Ac₂O(4ml)的混合物在50℃下加热1小时。将反应混合物冷却到室温,并添加到2-氨基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酸乙酯(2.0g,6.55mmol)于20ml DCM中的溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后,将混合物浓缩。将混合物用DCM(2×50ml)萃取,依次用水(20ml)和盐水(10ml)洗涤。将有机相干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩,得到呈油状的粗标题化合物E29-3,其未经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS: $[M+H]^+ = 334.05$ 。

[0707] 合成8-溴-5-(甲硫基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酸乙酯(E29-4):

[0708] 向化合物E29-3(2.0g,粗物质)于二噁烷(20ml)中的溶液中逐滴添加POCl₃(1.5ml)。将反应混合物在回流下加热4小时。将混合物冷却到室温并浓缩。添加冰冷却的水(50ml),并将混合物用饱和的NaHCO₃水溶液调节到pH 8。将混合物用DCM(2×50ml)萃取,用盐水(10ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并过滤。浓缩滤液,并通过硅胶柱色谱(用50-100%EtOAc/己烷)洗脱纯化残余物,以70%的总产率分两步得到呈白色固体状的标题化合物E29-4(1.42g,4.59mmol)。LC-MS: $[M+H]^+ = 315.70$ 。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): 8.67(s,1H), 7.99(s,1H), 4.33(q,2H), 2.76(s,3H), 1.34(t,3H)。

[0709] 合成8-溴-5-((呋喃-2-基甲基)氨基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酸乙酯(E29-5):

[0710] 在0℃下,向化合物E29-4(567mg,1.8mmol,1.0eq.)于DCM(18ml)中的溶液中添加m-CPBA(464mg,2.7mmol,≤77%,1.5eq.)。45分钟后,在0℃下添加Et₃N(1ml,7.6mmol,4eq.)并搅拌2分钟,随后添加呋喃-2-基甲胺(175mg,1.8mmol)。随后将反应混合物在室温下搅拌3小时。此后,浓缩反应混合物,并通过硅胶柱色谱(用50-100%EtOAc/己烷洗脱)纯化残余物,以55%的产率得到标题化合物E29-5(361mg,0.99mmol)。LC-MS: $[M+H]^+ = 365.017$ 。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ8.58(s,1H), 7.70(d,J=2.1Hz,1H), 7.47(dd,J=1.8,1.0Hz,1H), 6.39(dt,J=3.2,1.1Hz,2H), 4.78(t,J=0.9Hz,2H), 4.46-4.36(m,2H), 1.43-1.35(m,3H)。

[0711] 合成5-((呋喃-2-基甲基)氨基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酸乙酯(第127号化合物):

[0712] 向8-溴-5-((呋喃-2-基甲基)氨基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酸乙酯(200mg,0.55mmol)于混合溶剂(二噁烷:水=10ml:2.5ml)中的溶液中添加碳酸钾(227mg,1.64mmol)、苯基硼酸(168mg,0.82mmol)和Pd(PPh₃)₄(63mg,0.055mmol)。将所得混合物在N₂下在90℃下搅拌过夜。随后将混合物冷却到室温,并真空去除溶剂。通过硅胶色谱用0-10% MeOH/DCM洗脱纯化残余物,以80%的产率得到第127号化合物(159mg,0.34mmol)。LC-MS: $[M+H]^+ = 363.017$ 。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.81(s,1H), 7.49(d,J=1.0Hz,1H), 7.41(d,J=6.7Hz,3H), 7.34(dq,J=3.3,1.7Hz,3H), 6.35(d,J=3.2Hz,1H), 6.30(dt,J=3.1,1.4Hz,

1H), 4.87 (s, 2H), 3.87 (q, J=7.1Hz, 2H), 0.88 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0713] 合成5-((呋喃-2-基甲基)氨基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酸(E29-6):

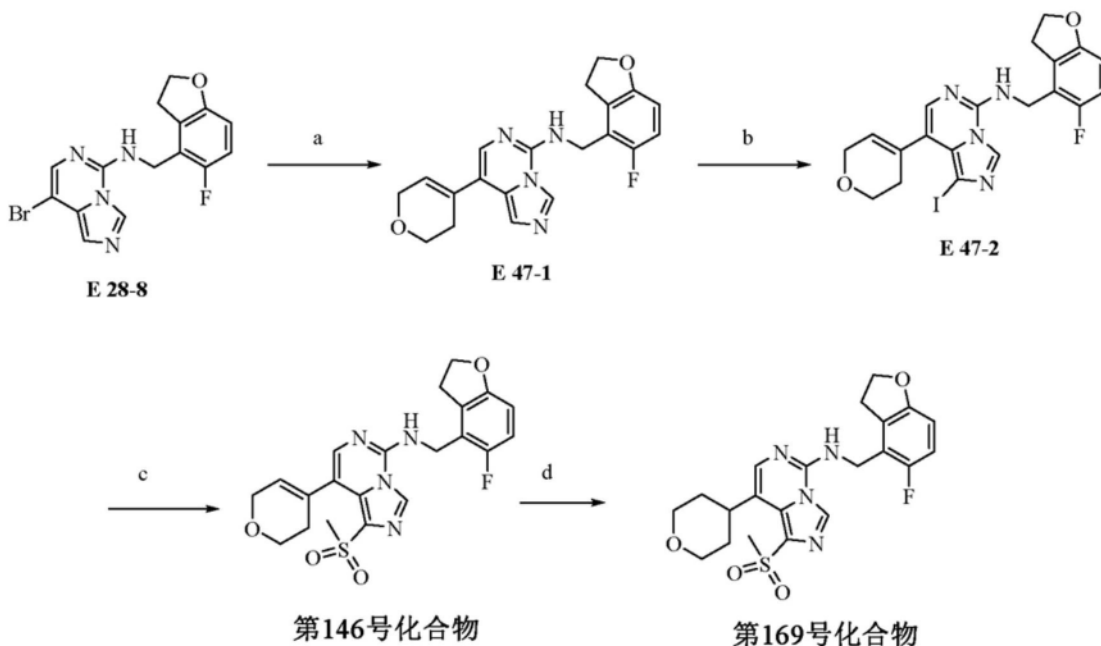
[0714] 将E29(40mg, 0.11mmol, 1eq.)和LiOH(26mg, 1.10mmol, 10eq.)于THF(4ml)和水(2.0ml)中的混合物在70℃下加热过液。在0℃下逐滴添加3NHC1水溶液直到pH 2-3。浓缩混合物,并通过HPLC纯化残余物,以90%的产率得到标题化合物E29-6(33mg, 0.099mmol)。LC-MS: [M+H]⁺=335.10。

[0715] 合成N-(呋喃-2-基甲基)-1-(((甲氨基)氧基)羰基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(第128号化合物):

[0716] 向化合物E29-6(10mg, 0.029mmol)于DMF(1ml)中的溶液中添加甲胺盐酸盐(4mg, 0.058mmol)和二异丙基乙胺(50μL, 0.29mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,并随后添加HATU(11mg, 0.029mmol)。将反应混合物升温到室温,在室温下搅拌过液。浓缩混合物,并通过HPLC纯化残余物,以90%的产率得到第128号化合物(9mg, 0.026mmol)。LC-MS: [M+H]⁺=348.13。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ9.22 (s, 1H), 7.55-7.43 (m, 3H), 7.38-7.30 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.31 (brs, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.54 (s, 3H)。

[0717] 实例16

[0718] 合成-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-(甲基磺酰基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(第146号化合物)和8-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-(甲基磺酰基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(第169号化合物):



[0720] 合成8-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(E47-1):

[0721] 向溶液(二噁烷:水=10ml:2.5ml)中添加化合物E28-8(250mg, 0.69mmol)、3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯(290mg, 1.38mmol)、Pd(PPh₃)₄(80mg, 0.069mmol)、285mg Na₂CO₃。将所得混合物在N₂下在90℃下搅拌过液。随后将混合物冷却到室温,并真空去除溶剂并通过柱色谱(DCM:MeOH=20:1)来纯化,以80%的产率获得呈白色固体状的标题化合物

E47-1。LC-MS: $[M+H]^+ = 366.14$ 。

[0722] 合成8-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-碘咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(E47-2):

[0723] 在0℃下,向化合物E47-1(160mg,0.43mmol)于DMF(4ml)中的溶液中添加NIS(82mg,0.4mmol),并在室温下搅拌15分钟。将混合物用DCM(4×50ml)萃取,用盐水(30ml)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并过滤。浓缩滤液,并通过柱色谱(硅胶,用20-50%EtOAc/己烷洗脱)纯化残余物,以60%的产率得到标题化合物(E47-2)(127mg,0.25mmol,70%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 493.04$

[0724] 合成8-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-(甲基磺酰基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(第146号化合物):

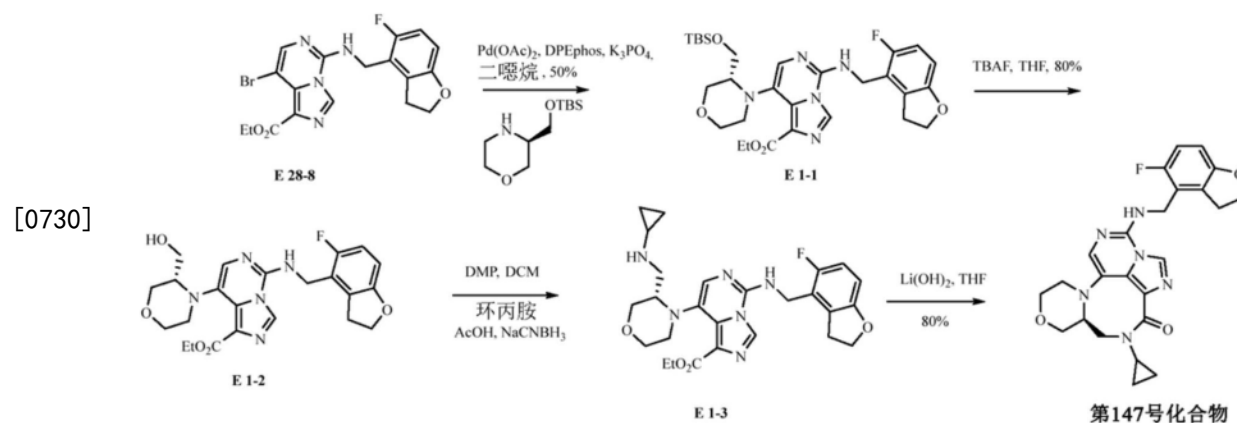
[0725] 将化合物E47-2(50mg,0.1mmol)、 MeSO_2Na (30mg,0.3mmol)和CuI(57mg,0.3mmol)于DMSO(2ml)中的混合物用 N_2 鼓泡5分钟,随后将密封管在微波反应器中在120℃下加热20分钟,并随后在100℃下加热3小时。浓缩混合物,并通过HPLC纯化残余物,以50%的产率得到第146号化合物(21mg,0.05mmol)。LC-MS: $[M+H]^+ = 445.12$ 。

[0726] 合成N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-1-(甲基磺酰基)-8-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(第169号化合物):

[0727] 向化合物第146号化合物(10mg)于MeOH(1ml)中的溶液中添加Pd/C(2mg,20%wt)。将反应混合物用 H_2 脱气并在 H_2 气氛下在室温下搅拌6小时。随后将混合物经由硅藻土过滤,并用MeOH洗涤。减压浓缩,随后通过HPLC纯化,以定量产率得到第169号化合物(10mg)。LC-MS: $[M+H]^+ = 447.14$ 。

[0728] 实例17

[0729] 合成(S)-4-环丙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4,5,5a,6,8,9-六氢-3H-7-氧杂-2,4,9a,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮(第147号化合物)



[0731] 钯催化的胺化反应的一般程序:

[0732] 向烘干的40ml小瓶中装入E28-8(1.0mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5mol%)、DPEphos(10mol%)、 K_3PO_4 (2.5mmol)和必需的胺(1.5mmol)。将倒置的隔垫置于小瓶上,并插入针头(作为排气孔),同时经由第二针头用氩气吹扫所得混合物数分钟。经由隔垫引入二噁烷(4ml)。将所得悬浮液用氩气吹扫3分钟。随后将小瓶快速加盖,随后加热到85℃过液。将混合物吸附于硅胶上,并通过快速色谱(0-10%MeOH/DCM)纯化,以50%的产率得到所需化合物

物E1-1 (293mg)。LC-MS: [M+H]⁺=586.27。

[0733] 在室温下,将TBAF(1M于THF中,1ml,1.0mmol)逐滴添加到E1-1(293mg,0.5mmol)于THF(2ml)中的溶液中。将反应混合物搅拌2小时,之后将其真空浓缩。通过快速色谱(0-10% MeOH/DCM)纯化,以80%的产率得到所需化合物E99-2(188mg,0.4mmol)。LC-MS: [M+H]⁺=472.19。

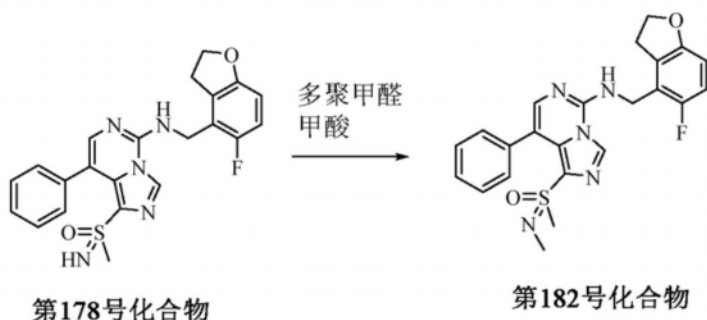
[0734] 将化合物(E1-2)溶解于无水DCM(~0.2M)中,随后向此溶液中添加1.5eq.DMP,并使反应混合物搅拌1小时,经由TLC监测。完成后,用饱和NH₄Cl溶液淬灭,随后用DCM萃取并用水和盐水洗涤。收集有机层并合并,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。在硅胶正相柱色谱上用增加量的乙酸乙酯/己烷进行纯化,得到所需醛。

[0735] 在冰浴下,向获得的醛中添加甲醇(~0.2M),随后添加2.2eq.环丙胺、2eq.Na(CN)BH₃和2eq.乙酸。随后去除冰浴并使反应混合物搅拌3小时,经由TLC监测。完成后,浓缩反应混合物,并通过HPLC纯化残余物,经两步以50%的产率得到化合物E1-3(100mg,0.2mmol)。LC-MS: [M+H]⁺=511.23。

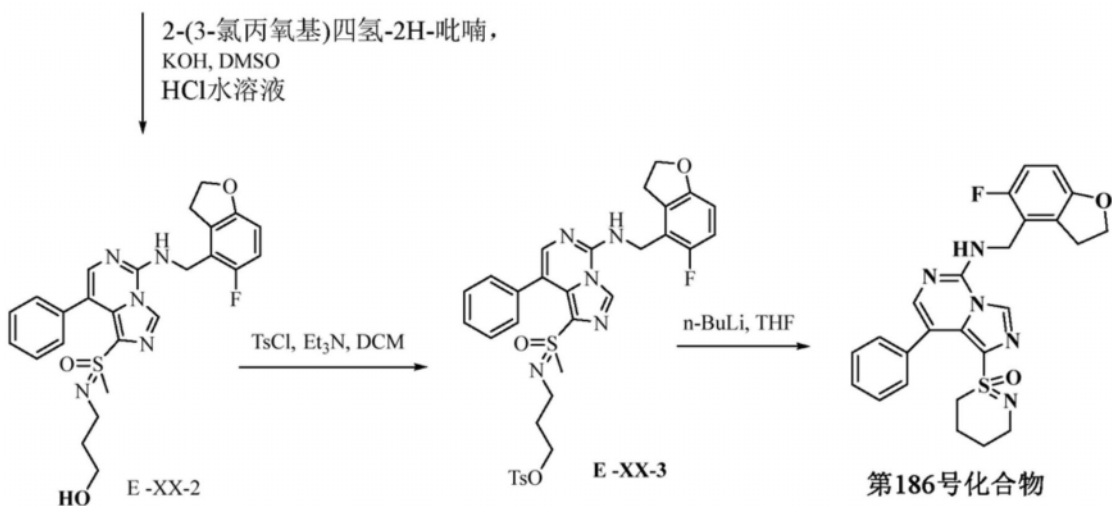
[0736] 将化合物E1-3(1eq.)和LiOH(10eq.)于THF(10ml/mmol)和水(5ml/mmol)中的混合物在70℃下加热过液。浓缩混合物,并随后通过制备型HPLC纯化残余物,以80%的产率得到第147号化合物。

[0737] 实例18

[0738] 合成(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)(亚氨基)(甲基)-16-砒酮(第178号化合物);(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)(甲基)(甲基亚氨基)-16-砒酮(第182号化合物);1-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-基)-3,4,5,6-四氢-1,2-噻嗪1-氧化物(第186号化合物)

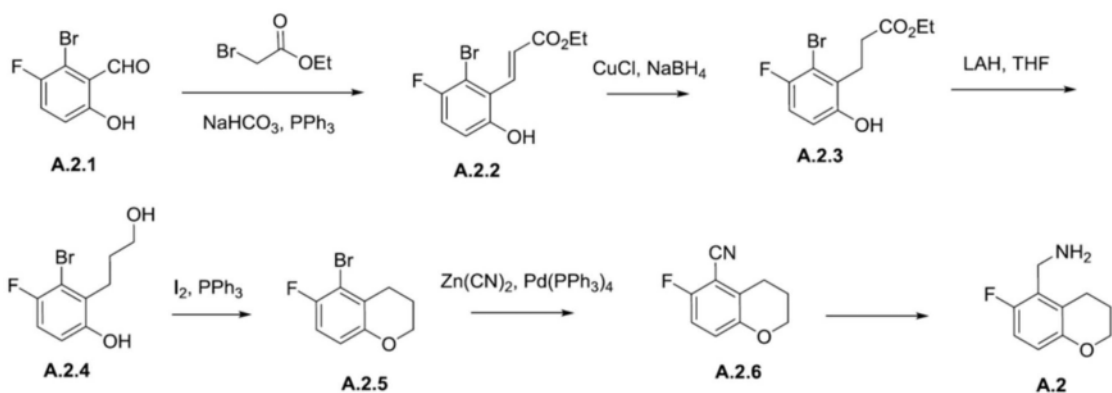


[0739]



[0740] 实例19

[0741] 合成6-氟苯并二氢吡喃-5-基)甲胺(A.2):



[0742]

[0743] 向圆底烧瓶中添加2-溴-3-氟-6-羟基苯甲醛(1eq.)、溴乙酸乙酯(1.5eq.)、饱和NaHCO₃水溶液(2ml/mmol)和含PPh₃(1.4eq.)的(1ml/mmol)EtOAc。将反应混合物在室温下剧

烈搅拌过液。在起始物质耗尽后,将反应物用水稀释并用EtOAc萃取($\times 3$)。合并有机相,用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥并真空浓缩。将残余物在硅胶上纯化(0-10%EtOAc/己烷),以80%的产率得到A.2.2。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=288.97$

[0744] 在氩气气氛下,将A.2.2(1eq.)、 CuCl (1.1eq.)于20ml MeOH中的混合物冷却到0℃。分数份添加 NaBH_4 (2eq.)。在起始物质耗尽后,将反应物用水稀释并用EtOAc萃取($\times 3$)。合并有机相,用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,真空浓缩,并通过快速色谱纯化,以70%的产率得到呈白色固体状的A.2.3。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=290.97$

[0745] 在0℃下,在氩气气氛下,向A.2.3(1eq.)于THF(4ml)中的溶液中添加LAH(1eq.)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,随后用水淬灭并用EtOAc稀释。随后过滤反应混合物,并通过快速色谱纯化,以65%的产率得到A.2.4。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=248.98$ 。

[0746] 在0℃下,将碘(1.30eq.)添加到三苯基膦(1.30eq.)和咪唑(1.35eq.)于25ml二氯甲烷中的溶液中。将反应混合物搅拌15分钟,随后添加含化合物A.2.4的二氯甲烷。黄色沉淀物在轻微放热反应期间消失,并且咪唑盐酸盐以白色絮状沉淀物形式出现。将混合物在室温下搅拌至少1小时,并添加3ml甲醇。继续搅拌30分钟。将溶液用二氯甲烷稀释并用水和盐水洗涤。有机相经 MgSO_4 干燥并在旋转蒸发仪上蒸发。粗物质未经进一步纯化即用于下一步骤。

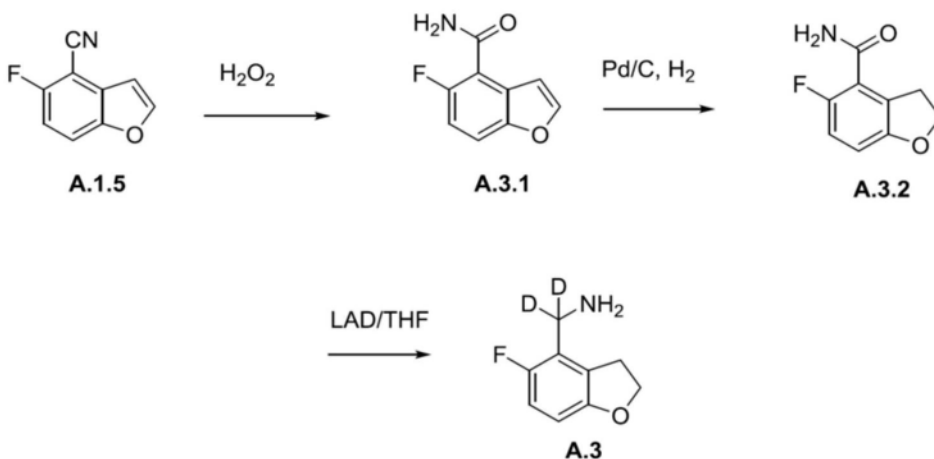
[0747] 向3-溴-4-氟-2-(3-碘丙基)苯酚(1eq.)于丙酮中的溶液中添加 K_2CO_3 (2eq.)。将混合物在50℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并真空浓缩。随后通过快速色谱纯化反应混合物,以65%的产率总产率得到A.2.5。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=230.97$ 。

[0748] 向A.2.5(1eq.)和 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (2eq.)于DMF(2ml/mmol)中的溶液中添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1eq.)。将反应混合物用 N_2 脱气,并在 N_2 气氛下在100℃下搅拌24小时。冷却到室温后,将反应物用水稀释并用乙酸乙酯($2 \times 100\text{ml}$)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并经无水 Na_2SO_4 干燥。将残余物在硅胶上纯化(0-20%EtOAc/己烷),以60%的产率分离得到A.2.6。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=178.05$ 。

[0749] 将A.2.6(1eq.)于THF中的溶液在0℃下用LAH(2eq., 1M LAH于THF中的溶液)处理。将温度升高到50℃并将反应混合物搅拌过液。冷却到室温后,将反应物用0℃的饱和 Na_2SO_4 缓慢淬灭。将其过滤并用乙酸乙酯洗涤数次。通过快速色谱(0-10%MeOH/含有1%三甲胺的DCM)纯化,以70%的产率得到所需化合物A.2。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=182.09$ 。

[0750] 实例20

[0751] 合成5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲-d2-胺(A.3)



[0752]

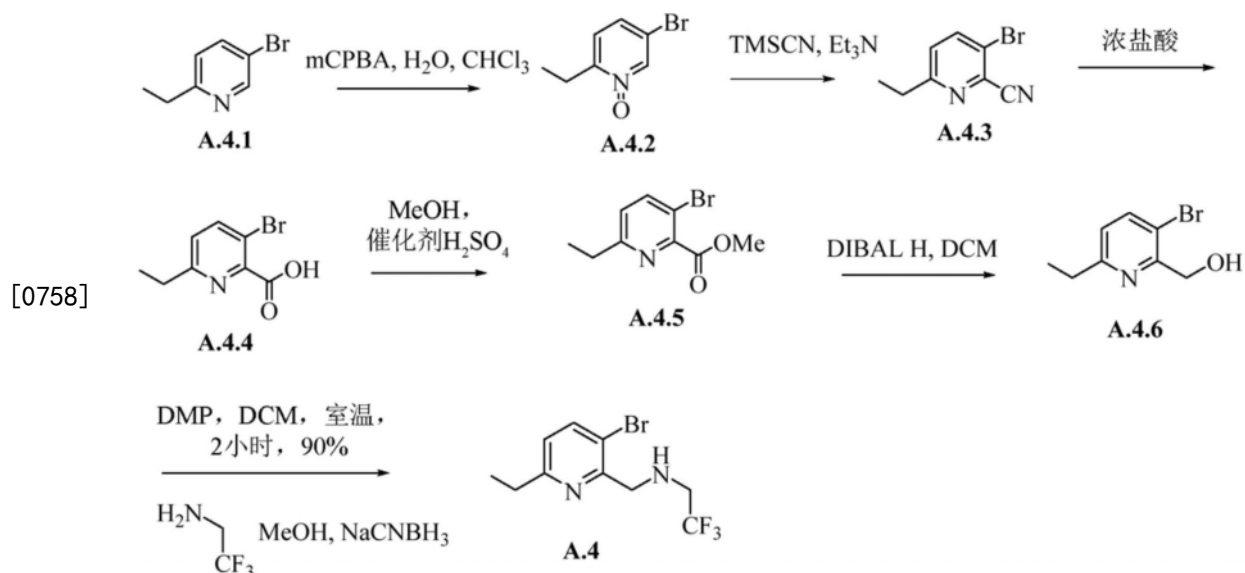
[0753] 在0℃下,向5-氟苯并呋喃-4-甲腈(2.00g,12.4mmol,1.0eq.)于DMSO(20ml)中的溶液中添加H₂O₂(7.04g,62.1mmol,6ml)和K₂CO₃(1.72g,12.4mmol,1.0eq.)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,倒入冰水(5.0ml)中并搅拌10分钟。将反应混合物过滤并真空浓缩,得到呈白色固体状的5-氟苯并呋喃-4-甲酰胺(A.3.1,1.80g,10.1mmol,80%产率)。LC-MS: [M+H]⁺=180.03。

[0754] 向化合物A.3.1(1g,5.05mmol)于MeOH(50ml)中的溶液中添加Pd/C(100mg,10%wt)。将反应混合物用H₂脱气,并在H₂气氛下在40℃下搅拌6小时。随后将混合物经由硅藻土过滤,并用MeOH洗涤。减压浓缩,随后通过快速色谱(0-10%MeOH/含有1%三甲胺的DCM)纯化,以85%的产率得到所需化合物中间物A.3.2(859mg,4.71mmol)。LC-MS: [M+H]⁺=182.05。

[0755] 将含化合物A.3.2(2.3g,12.63mmol)的15ml THF在0℃下用LAD(36ml1M LAD于THF中的溶液)处理。此后,将温度升高到50℃并将反应混合物搅拌过夜。冷却到室温后,将反应物用0℃的饱和Na₂SO₄缓慢淬灭。随后将其过滤并用乙酸乙酯洗涤数次。通过快速色谱(0-10%MeOH/含有1%三甲胺的DCM)纯化,以70%的产率得到所需化合物A.3(1.50g,8.84mmol)。LC-MS: [M+H]⁺=170.08。¹H NMR(400MHz,CDC1₃):6.82-6.76(m,1H),6.59(dd,J=8.8,4.0Hz,1H),4.59(t,J=8.8Hz,2H),3.27(t,J=8.8Hz,2H)。

[0756] 实例21

[0757] 合成N-((3-溴-6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2,2,2-三氟乙-1-胺(A.4)



[0759] 向5-溴-2-乙基吡啶 (A.4.1, 554mg, 3.0mmol, 1.0eq.) 于CHCl₃ (8ml, 0.38M) 中的溶液中添加77% mCPBA (5.44g, 12.0mmol, 4.0eq.), 并将反应混合物在室温下搅拌过液。冷却到室温后, 添加Ca (OH)₂ (1.5g, 15.9mmol, 5.3eq.), 并将所得沉淀物搅拌30分钟。过滤沉淀物, 并用3:1CHCl₃/甲醇洗涤。接着真空浓缩滤液, 并通过柱色谱使用0-100%乙酸乙酯/己烷纯化残余物, 得到所需N-氧化物 (A.4.2, 482mg, 2.4mmol)。LC-MS: [M+H]⁺=201.97。

[0760] 向5-溴-2-乙基吡啶1-氧化物 (A.4.2, 400mg, 2.0mmol) 于乙腈 (10ml, 0.2M) 中的溶液中添加氰化三甲基硅烷 (TMSCN) (793mg, 8.0mmol, 4.0eq.) 和三乙胺 (606mg, 6.0mmol, 3.0eq.)。将反应物在100℃下加热过液。冷却到室温后, 真空浓缩溶剂, 并通过柱色谱使用0-50%乙酸乙酯/己烷纯化残余物, 得到3-溴-6-乙基吡啶甲腈 (A.4.3, 293mg, 1.4mmol, 70%产率)。LC-MS: [M+H]⁺=210.97。

[0761] 将3-溴-6-乙基吡啶甲腈 (A.4.3, 1g, 4.78mmol) 溶解于浓盐酸 (20ml) 中, 并在110℃下搅拌2天。使反应混合物冷却到室温, 并蒸发到干燥。粗产物未经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS: [M+H]⁺=229.97。

[0762] 将3-溴-6-乙基吡啶甲酸 (A.4.4, 5.33g, 23.3mmol) 溶解于MeOH (50ml) 中并冷却到0℃, 并逐滴添加1.0ml H₂SO₄。随后将反应物在90℃下搅拌过液。将混合物冷却到室温并真空浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯 (50ml) 中, 并用水和饱和NaCl水溶液 (2×100ml) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化并用EtOAc/己烷 (1:5) 洗脱残余物, 以90%的产率产生3-溴-6-乙基吡啶甲酸甲酯 (A.4.5, 5.09g, 20.97mmol)。LC-MS [M+H]⁺=243.98

[0763] 在-60℃下, 向3-溴-6-乙基吡啶甲酸甲酯 (A.4.5, 522mg, 2.15mmol) 于DCM (15ml) 中的溶液中逐滴添加DIBAL-H (4.6ml, 4.60mmol, 1M于环己烷中)。将反应混合物维持在-60℃至-15℃下30分钟, 随后升温到室温并再搅拌12小时。将反应混合物冷却到0℃, 并用饱和NH₄Cl水溶液 (50ml) 淬灭。将所得混合物用DCM (3×100ml) 萃取, 用盐水 (50ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱纯化并用EtOAc/己烷 (1:3) 洗脱残余物, 得到呈无色液体状的A.4.6 (1.36mmol, 293mg, 60%)。LC-MS [M+H]⁺=215.99

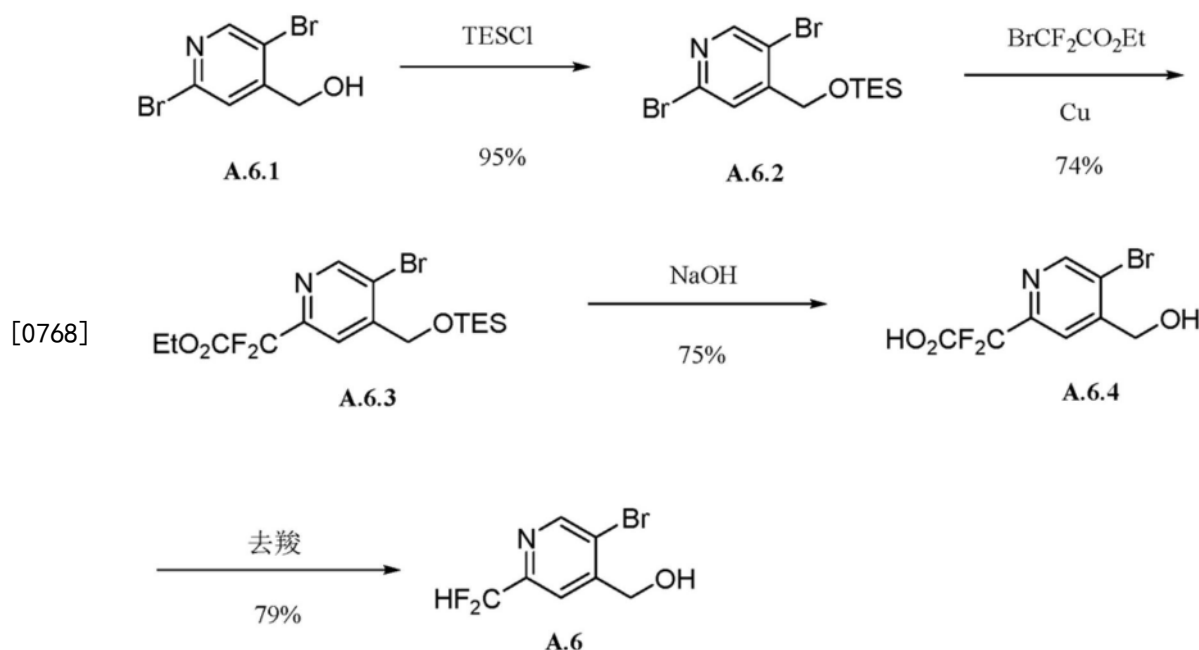
[0764] 将 (3-溴-6-乙基吡啶-2-基) 甲醇 (A.4.6) 的等分试样溶解于无水DCM (~0.2M) 中, 随后向此溶液中添加1.5eq. DMP, 并使反应混合物搅拌1小时。完成后 (通过TLC监测), 将反

应物用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭,随后用DCM萃取并用水和盐水洗涤。收集有机层并合并,用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。在硅胶正相柱色谱上用增加量的乙酸乙酯/己烷进行纯化,得到所需醛。

[0765] 在 0°C 下,向醛中添加甲醇($\sim 0.2\text{M}$),随后添加 2.2eq. 2,2,2-三氟乙-1-胺、 2eq. $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ 和 2eq. 乙酸。去除冰浴并使反应混合物搅拌3小时。完成后(通过TLC监测),浓缩反应混合物,并通过HPLC纯化残余物,以70%的产率得到A.4。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=297.01$ 。

[0766] 实例22

[0767] 合成(5-溴-2-(二氟甲基)吡啶-4-基)甲醇(A.6):



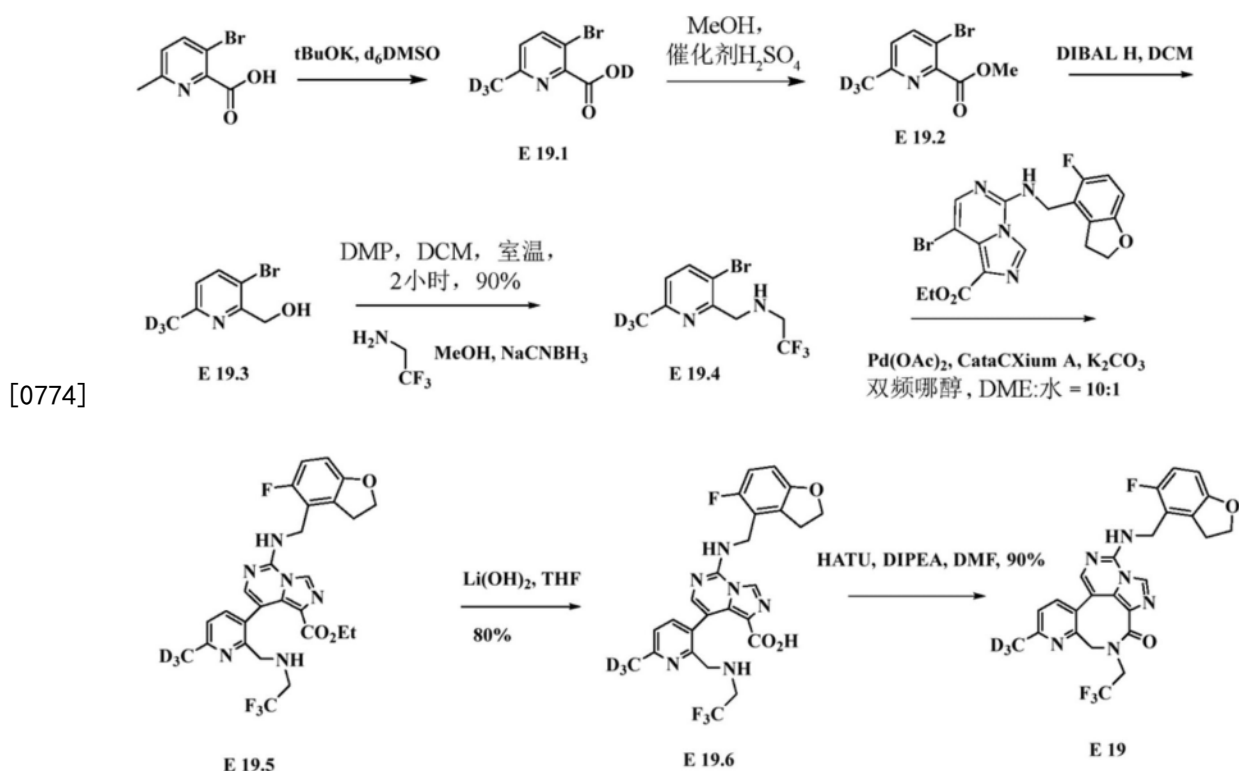
[0769] 在具有搅拌棒的100mL烧瓶中,添加铜粉(380mg, 5.94mmol, 2.25eq.)和(2,5-二溴吡啶-4-基)三乙基硅烷基甲醇(A.6.2, 1.006g, 2.64mmol, 1.0eq.)。将烧瓶抽空并用 N_2 气氛回填。添加无水DMSO(6mL)和溴二氟乙酸乙酯(589mg, 2.90mmol, 1.1eq.)。开始搅拌并将混合物加热到油浴 70°C 。2小时后,将反应混合物的等分试样稀释到 1.27M KH_2PO_4 水溶液中并添加EtOAc。超声波处理后,分离顶部有机层。缓慢添加 KH_2PO_4 (1.27M , 40mL),同时保持内部温度低于 10°C 。将混合物在 0°C 下搅拌0.5小时,随后经由硅藻土过滤。滤饼用EtOAc(40mL)洗涤。分离两相滤液层。将有机层用水和盐水洗涤,随后浓缩并通过快速色谱纯化,得到化合物A.6.3(825mg, 74%产率)。

[0770] 向冷却到 0°C 的A.6.3(825mg, 1.95mmol)于甲醇(2mL)中的溶液中逐滴添加6N NaOH(1mL, 3.0eq.)。将所得澄清溶液在 0°C 下搅拌。3小时后,UPLC-MS分析表明已完全转化为所需产物。在 0°C 下,将反应混合物用4N HCl(1.5mL)酸化到pH 3。HPLC纯化得到呈淡黄色固体状的A.6.4(412mg, 1.46mmol, 75%)。

[0771] 在具有搅拌棒的50mL烧瓶中,添加二氟酸A.6.4(412mg, 1.46mmol)。将烧瓶抽空并用 N_2 气氛回填。添加NMP(2mL)和85% H_3PO_4 (169mg, 1.46mmol)。将所得混合物加热到油浴 145°C 并搅拌。2小时后,UPLC-MS表明已完全转化为所需产物。将混合物冷却到 15°C 并用1N NaOH淬灭。通过HPLC纯化混合物,得到呈淡黄色固体状的所需化合物A.6(274mg, 1.15mmol, 79%)。

[0772] 实例23

[0773] 合成12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(甲基-d3)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮(第E19号化合物):



[0775] 向火焰干燥的烧瓶中添加3-溴-6-甲基吡啶甲酸(1g, 4.67mmol), 随后添加叔丁醇钾(1.0g, 9.34mmol)和DMSO-d₆(12mL), 并将混合物在室温下在氩气下搅拌12小时。将反应混合物用冷水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将乙酸乙酯层用盐水(20mL×2)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩, 以90%的产率产生粗产物(E19.1)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=215.95$ 。

[0776] 将H₂SO₄(1.0eq.)添加到3-溴-6-(甲基-d₃)吡啶甲酸-d(E19.1, 5.0g, 23.3mmol, 1.0eq.)于MeOH(50mL)中的溶液中。将所得溶液搅拌14小时, 同时在油浴中维持回流的温度。将混合物冷却到室温并真空浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(50mL)中, 并用水和饱和NaCl水溶液(2×100mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化并用EtOAc/己烷(1:5)洗脱残余物, 以90%的产率产生3-溴-6-甲基吡啶甲酸甲酯(E19.2, 4.7gm)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+=232.99$ 。

[0777] 在-60℃下, 向3-溴-6-(甲基-d₃)吡啶甲酸甲酯(E19.2, 520mg, 2.15mmol)于DCM(15mL)中的溶液中逐滴添加DIBAL-H(4.6mL, 4.60mmol, 1M于环己烷中)。将反应混合物维持在-60℃至-15℃下30分钟, 使其升温到室温并再搅拌12小时。将反应混合物再次冷却到0℃, 并用饱和NH₄Cl水溶液(50mL)淬灭。将所得混合物用DCM(3×100mL)萃取, 用盐水(50mL)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱纯化并用EtOAc/己烷(1:3)洗脱残余物, 得到呈无色液体状的E19.3(1.36mmol, 273mg, 60%)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+=204.99$ 。

[0778] 将(3-溴-6-(甲基-d₃)吡啶-2-基)甲醇(E19.3)的等分试样溶解于无水DCM(~0.2M)中。向此溶液中添加1.5eq.DMP, 并使反应混合物搅拌1小时(通过TLC监测)。完成后, 将反应物用饱和NH₄Cl溶液淬灭, 用DCM萃取, 并用水和盐水洗涤。收集有机层并合并, 用盐

水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。在硅胶正相柱色谱上用增加量的乙酸乙酯/己烷进行纯化,得到所需醛。

[0779] 在 0°C 下,向醛中添加甲醇($\sim 0.2\text{M}$),随后添加 2.2eq. 三氟乙-1-胺、 2eq. Na(CN) BH_3 和 2eq. 乙酸。去除冰浴并使反应混合物搅拌3小时。完成后,浓缩反应混合物并通过HPLC纯化残余物,以70%的产率得到E19.4。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=286.01$ 。

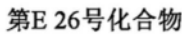
[0780] 将乙酸钪(II) (0.1eq.)和cataCXium A(0.2eq.) 在DME (0.5ml ,脱气) 中混合在一起,并在 70°C 下,经由移液管将所得溶液添加到8-溴-5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酸乙酯(1eq.)、仲胺E19.4(2eq.)、双频哪醇根基二硼(2.0eq.)和 K_2CO_3 (4.0eq.) 于DME/ H_2O ($10:1$, 10ml ,脱气) 中的混合物中。搅拌反应混合物12小时。将反应混合物浓缩并用乙酸乙酯($2\times 50\text{ml}$) 萃取,用水和盐水洗涤,并经 Na_2SO_4 干燥。浓缩混合物并通过HPLC纯化残余物,以50%的产率得到E19.5。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=561.21$ 。

[0781] 将化合物E19.5(1eq.)和LiOH(10eq.) 于THF ($10\text{ml}/\text{mmol}$) 和水 ($5\text{ml}/\text{mmol}$) 中的混合物在 70°C 下加热过液。浓缩混合物,并随后通过制备型HPLC纯化残余物,以80%的产率得到E19.6。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=534.18$ 。

[0782] 向化合物E19.6(1eq.)和HATU(2eq.) 于DMF ($5\text{ml}/\text{mmol}$) 中的混合物中添加DIPEA (5eq.)。使反应混合物搅拌过液,并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,以90%的产率得到第E19号化合物。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=516.17$ 。 ^1H NMR (400MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.85(s, 1H), 8.71(t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.93(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.54(s, 1H), 7.44(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.96(dd, $J=10.3, 8.6\text{Hz}$, 1H), 6.71(dd, $J=8.7, 3.9\text{Hz}$, 1H), 5.46(d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 4.75(d, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 4.71-4.61(m, 1H), 4.56(t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.19(d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 4.08(dq, $J=15.2, 9.0\text{Hz}$, 1H), 3.34(t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 2.57(s, 3H)。

[0783] 实例24

[0784] 合成8-(6-环丙基吡啶-3-基)-5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-1-(甲基磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲腈(第E26号化合物)



[0787] 在室温下,向5-溴-2-氯-6-甲基烟腈(4.46g,19.4mmol)和NBS(3.79mg,21.3mmol)于CCl₄(80ml)中的溶液中添加BPO(469mg,1.94mmol)。将所得混合物脱气并在80℃下在氮气下搅拌4小时。过滤反应混合物,用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱(用10%EtOAc/石油醚洗脱)纯化粗产物,得到呈黄色油状的5-溴-6-(溴甲基)-2-氯烟腈(E26.3)(4.1g,74%)。LC-MS:[M+H]⁺=308.83。

[0788] 向5-溴-6-(溴甲基)-2-氯烟腈(4.46g, 14.5mmol)于DMF(50ml)中的溶液中添加 NaN_3 (1.89g, 29mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时, 倒入水中, 并用EtOAc(30ml $\times$ 3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 得到呈黄色油状的6-(叠氮基甲基)-5-溴-2-氯烟腈(3.4g, 产率:87%), 其直接用于下一步骤。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=271.92$ 。

[0789] 向6-(叠氮基甲基)-5-溴-2-氯烟腈(3.4g, 12.6mmol)于THF(50ml)和 H_2O (5ml)中的溶液中添加 PPh_3 (4.93g, 18.9mmol)。将所得混合物在50℃下加热1小时, 并浓缩。将残余物溶解于50mlHCl水溶液中, 并用DCM(20ml $\times$ 2)洗涤。通过添加NaOH水溶液将水层碱化到pH $\sim$ 8, 并用EtOAc(30ml $\times$ 3)萃取。将有机层干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 得到呈黄色油状的所需产物6-(氨基甲基)-5-溴-2-氯烟腈(2.28g, 74%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=245.93$ 。

[0790] 向6-(氨基甲基)-5-溴-2-氯烟腈(2.25g, 9.3mmol)于甲酸乙酯(40ml)中的溶液中添加 NaHCO_3 (391mg, 4.6mmol)。将混合物在室温下搅拌24小时并过滤。浓缩滤液, 得到呈棕色油状的所需化合物(2.1g, 90%), 其直接用于下一步骤。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=273.93$ 。

[0791] 向粗化合物于二噁烷(30ml)中的溶液中添加 POCl_3 (2.59g, 16.8mmol)。使混合物回流3小时。将反应混合物用 NaHCO_3 水溶液淬灭并用EtOAc(30 $\times$ 3)萃取。有机层用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱(10%EtOAc/石油)纯化粗物质, 得到呈淡黄色固体状的所需化合物(E.26.6)(1.6g, 83%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=255.91$ 。

[0792] 将8-溴-5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲腈(60mg, 0.24mmol)、(6-环丙基吡啶-3-基)硼酸(50mg, 0.31mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (12mg, 0.015mmol)和 Na_2CO_3 (81mg, 0.77mmol)于 H_2O (0.5ml)和二噁烷(1.5ml)中的混合物在110℃下在 N_2 下加热1小时。将反应混合物过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物, 得到5-氯-8-(6-环丙基吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲腈(E26.7, 74mg, 产率:90%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=295.06$ 。

[0793] 在室温下, 向5-氯-8-(6-环丙基吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲腈(38mg, 0.13mmol)和(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲胺(65mg, 0.39mmol)于NMP(0.5ml)中的溶液中添加三乙胺(39mg, 0.39mmol)。通过微波将所得溶液在130℃下加热1小时。浓缩反应混合物并通过硅胶柱色谱(用PE:EA=1:1洗脱)纯化, 得到黄色固体(E26.8, 66%)。LC-MS(m/z): 426.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

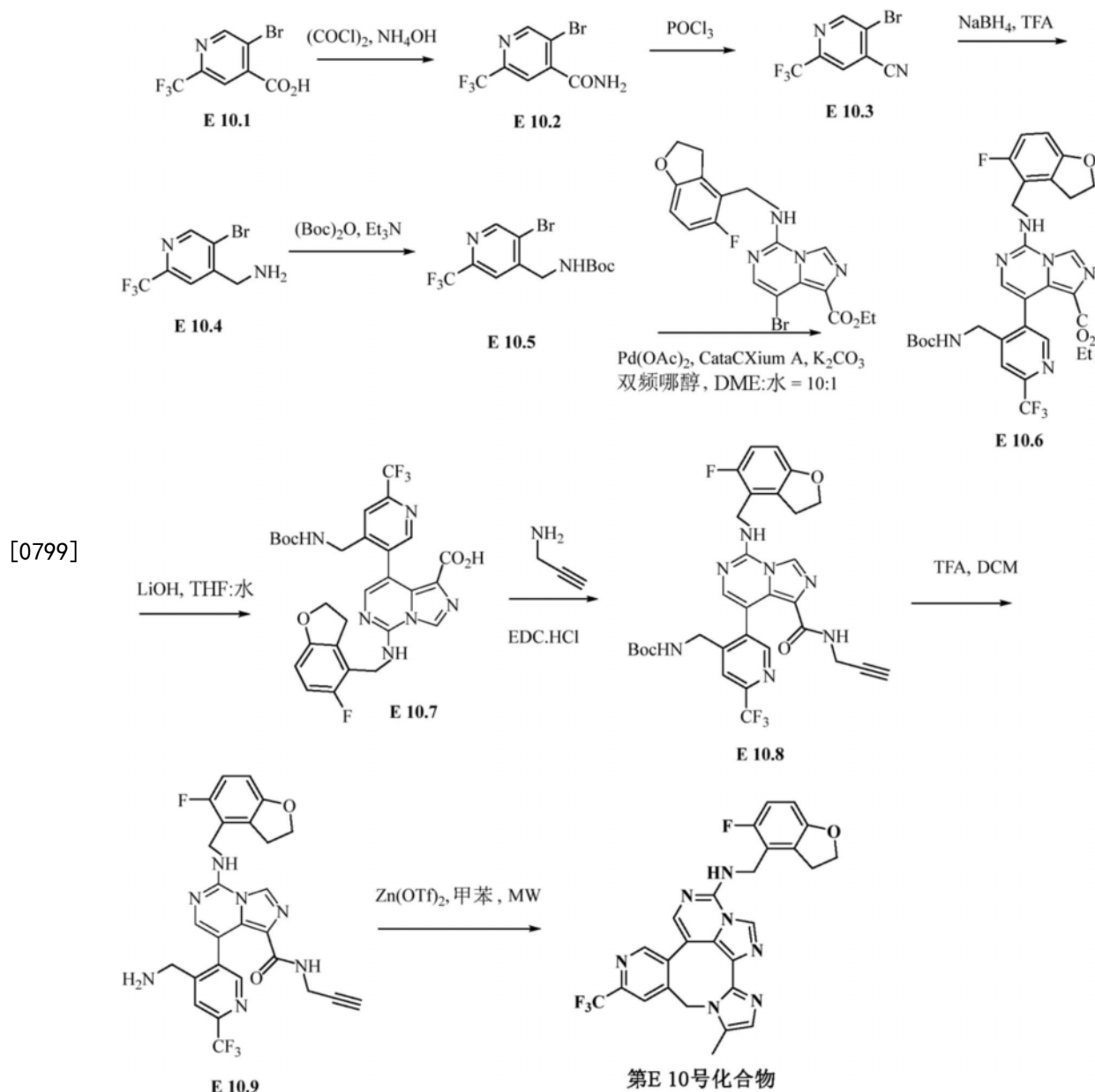
[0794] 在0℃下, 向N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-苯基咪唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺(500mg, 1.38mmol)于DMF(10ml)中的溶液中添加NIS(278mg, 1.24mmol)。将混合物在室温下搅拌15分钟。将混合物用DCM(4 $\times$ 50ml)萃取, 用盐水(30ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并过滤。浓缩滤液, 并通过柱色谱(硅胶, 用20-50%EtOAc/己烷洗脱)纯化残余物, 得到呈黄色固体状的标题化合物(E26.9)(610mg, 1.26mmol, 70%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=552.06$ 。

[0795] 将化合物E26.9(50mg, 0.09mmol)、 MeSO_2Na (30mg, 0.3mmol)和CuI(57mg, 0.3mmol)于DMSO(2ml)中的混合物用 N_2 鼓泡5分钟, 随后将密封管在微波反应器中在120℃下加热20分钟, 并随后在100℃下加热3小时。浓缩混合物, 并通过HPLC纯化残余物, 以50%的产率得到第E26号化合物(25mg, 0.05mmol)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=504.14$ 。

[0796] 实例25

[0797] 合成N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-5-甲基-8-(三氟甲基)-6H-2,3,5a,9,12,13a-六氮杂苯并[4,5]环戊并[7,8]环辛并[1,2,3-cd]茚-13-胺

[0798] (第E10号化合物)



[0799] 向配备有搅拌棒、冷凝器和氮气入口的500ml圆底烧瓶中装入38.9g (144mmol) 5-溴-2-三氟甲基-异烟酸 (E10.1)。向固体中添加250ml无水DCM,随后添加13.2ml (151mmol, 1.05eq.) 乙二酰氯。向混合物中添加0.5ml无水DMF,并将混合物在环境温度下搅拌2小时。真空去除溶剂。在冰浴中向配备有搅拌棒的1升锥形瓶中装入500mlNH₄OH水溶液。向冷却的溶液中逐滴添加粗酰氯。残余物用少量乙腈转移。添加后将混合物搅拌20分钟。通过过滤收集所得沉淀物并用水洗涤。滤饼在45℃下真空干燥,得到呈灰白色固体状的5-溴-2-三氟甲基-异烟酰胺 (E10.2, 118mmol, 31.52g, 82%产率)。LC-MS [M+H]⁺ = 269.95。

[0801] 向配备有搅拌棒、冷凝器和氮气入口的100mL圆底中装入5.2g (19.3mmol) 5-溴-2-三氟甲基异烟酰胺 (E10.2)。用12ml POCl₃稀释固体。将混合物在70℃下加热3小时。将混合物冷却到室温,并倒于冰上。通过小心添加50%氢氧化钠中和混合物。通过过滤收集所得灰白色固体,用水洗涤并在50℃下真空干燥18小时。由此以94%的产率得到4.5g呈灰白色固体状的5-溴-2-三氟甲基-异烟腈 (E10.3, 4.53g, 18.1mmol)。LC-MS [M+H]⁺ = 250.95。¹H NMR (CDCl₃) : δ, 9.03 (s, 1H), 7.91 (s, 1H)。

[0802] 将 NaBH_4 (0.66g, 14.81mmol) 装入100ml烧瓶中, 随后装入20ml无水THF。将混合物在冰水浴中冷却。在所述温度下将TFA (1.5ml) 添加到THF (4ml) 中0.5小时。去除冰水浴, 并将所得混合物在室温下搅拌2小时。将5-溴-2- (三氟甲基) 异烟腈 (E10.3, 2gm, 8.0mmol) 溶解于THF (10ml) 中。再次在冰水浴中冷却TFA/ NaBH_4 混合物, 并经0.5小时添加腈溶液。使混合物达到环境温度, 同时搅拌16小时。对等分试样的LC分析显示反应完成。将混合物在冰浴中冷却, 并缓慢添加10ml甲醇。真空去除挥发物并添加乙酸乙酯 (50ml)。用水 (10ml) 洗涤此混合物。将水层用乙酸乙酯 (10ml) 洗涤, 并将合并的有机层用盐水 (10ml) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过反相combi flash (用1-20%乙腈/ H_2O 洗脱) 纯化残余物, 得到呈无色液体状的标题化合物 (E10.4, 1.6g, 80%)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+=254.96$ 。

[0803] 将化合物 (E10.4, 512mg, 2mmol) 在室温下与 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.51g, 2.4mmol, 1.2eq.) 和 Et_3N (2eq., 4mmol, 380mg) 在20ml DCM中搅拌3小时。通过柱色谱使用0-50%EtOAc/己烷纯化残余物, 得到所需化合物 (E10.5, 560mg), 总产率为80%。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+=355.16$ 。

[0804] 将乙酸钪 (II) (0.1eq.) 和cataCXium A (0.2eq.) 在DME (0.5ml, 脱气) 中混合在一起, 并在70℃下, 经由移液管将所得溶液添加到8-溴-5- (((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基) 甲基) 氨基) 咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酸乙酯 (1eq.)、仲胺E10.5 (2eq.)、双频哪醇根基二硼 (2.0eq.) 和 K_2CO_3 (4.0eq.) 于DME/ H_2O (10:1, 10ml, 脱气) 中的混合物中。将反应混合物搅拌12小时。将反应混合物浓缩并用乙酸乙酯 (2×50ml) 萃取, 用水和盐水洗涤, 并随后经 Na_2SO_4 干燥。浓缩混合物并通过HPLC纯化残余物, 以50%的产率得到E10.6。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=631.22$

[0805] 将化合物E10.6 (1eq.) 和 LiOH (10eq.) 于THF (10ml/mmol) 和水 (5ml/mmol) 中的混合物在70℃下加热过液。浓缩混合物, 并随后通过制备型HPLC纯化残余物, 以80%的产率得到E10.7。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=603.19$ 。

[0806] 在250ml圆底烧瓶中, 将E10.7 (3.29g, 5.47mmol) 和丙-2-炔-1-胺 (0.601g, 10.94mmol) 于DMF (15mL) 中的搅拌溶液在室温下在氮气气氛下依序用EDCI·HCl (2.28g, 11.94mmol)、HOBt (1.61g, 11.93mmol) 和 Et_3N (2.03ml, 14.92mmol) 处理。将反应混合物在室温下在氮气气氛下搅拌12小时。反应完成后 (TLC), 将反应混合物用冰冷的水稀释。浓缩混合物, 并随后通过制备型HPLC纯化残余物, 以80%的产率得到E10.8。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=640.22$

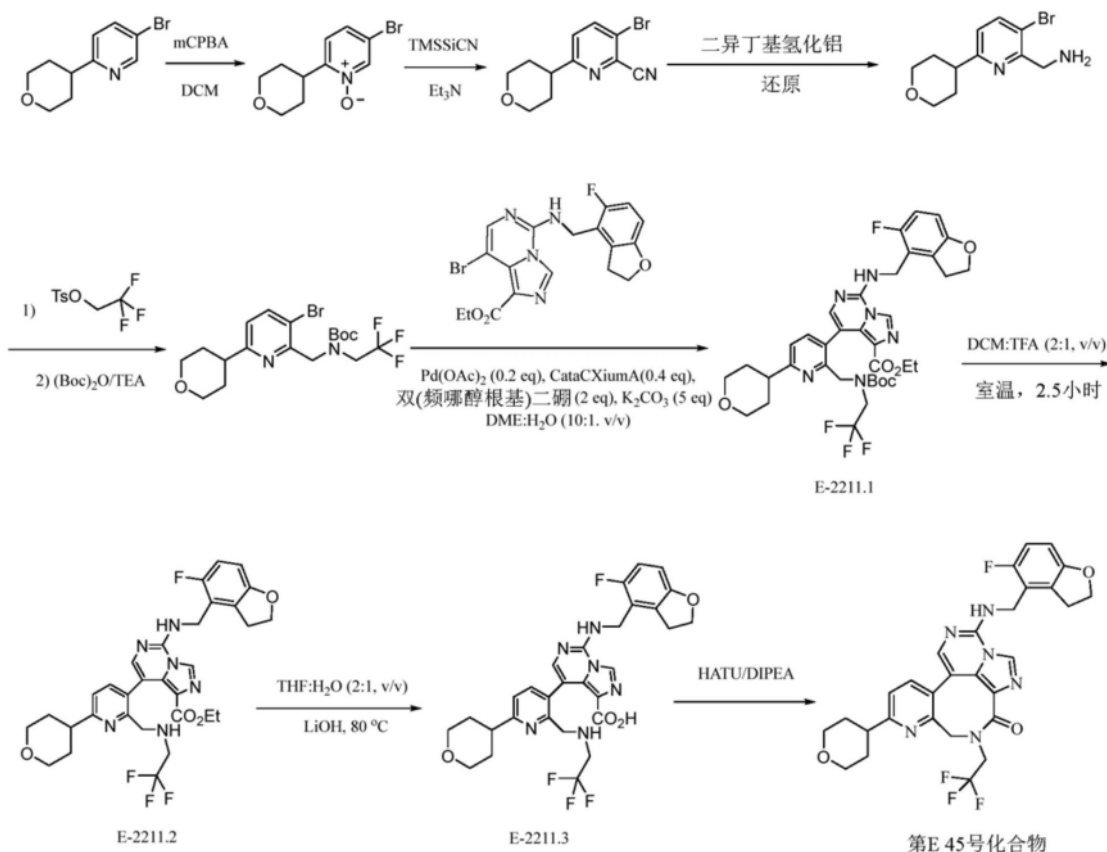
[0807] 在室温下将化合物E10.8用25%TFA/DCM处理1小时, 并真空去除挥发物。将粗产物用乙酸乙酯稀释, 用饱和 Na_2CO_3 水溶液和盐水洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩, 得到化合物E10.9, 其作为粗物质用于下一步骤。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=540.22$ 。

[0808] 在20ml微波小瓶中, 将化合物E10.9 (0.22g, 0.42mmol) 和 (2-甲氧基苯基) 甲胺 (0.086g, 0.63mmol) 于甲苯 (5mL) 中的溶液在室温下在氮气气氛下用 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (0.009g, 0.021mmol) 处理。在140℃下对反应混合物进行微波辐射1小时。反应完成后 (TLC), 将反应混合物用水稀释并用EtOAc (30mL) 萃取。将有机萃取物用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤, 并经无水 Na_2SO_4 干燥。减压浓缩溶液, 并通过制备型HPLC纯化获得的残余物, 以40%的产率得到第E10号化合物。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=522.15$ 。

[0809] 实例26

[0810] 合成12- (((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基) 甲基) 氨基) -7- (四氢-2H-吡喃-4-

基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮(第E45号化合物)



[0811]

[0812] 向5-溴-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶 (5.00g, 20.65mmol) 于DCM(100ml) 中的溶液中缓慢地添加1.5eq mCPBA (5.35g, 30.97mmol) 。4小时后, 将反应混合物用2.0eq $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (3.90g, 41.3mmol) 淬灭, 并将所得沉淀物搅拌30分钟。将沉淀物过滤并用3:1DCM/甲醇洗涤。真空浓缩滤液, 以粗制固体形式得到5-溴-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶1-氧化物, 其未经进一步纯化即用于后续反应。

[0813] 向前一步骤获得的粗物质5-溴-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶1-氧化物 (4.00g, 15.63mmol) 于乙腈 (78ml, 0.2M) 中的溶液中添加6.0eq 氰化三甲基硅烷 (TMSCN) (9.48g, 94.00mmol) 和4.5eq 三乙胺 (5.26g, 70.34mmol) 。将反应物在 100°C 下加热过液。冷却到室温后, 真空浓缩溶剂, 并通过HPLC(乙腈/ H_2O , 从25% ACN开始, 在42% ACN/ H_2O 获得化合物) 纯化残余物, 得到3-溴-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶甲腈 (1.60g, 5.97mmol, 2步产率为29%) 。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+=266.97/268.96$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) , 7.64 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) , 3.96-3.93 (m, 2H) , 3.46-3.40 (m, 2H) , 3.05-2.98 (m, 1H) , 1.79-1.68 (m, 4H) 。

[0814] 将3-溴-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶甲腈 (1.60g, 5.97mmol) 溶解于50ml 无水DCM 中并冷却到 -78°C 。在搅拌溶液的同时, 逐滴添加2eq DIBAL-H 的甲苯溶液 (12ml, 11.94mmol) 。将混合物搅拌5小时, 通过缓慢添加饱和罗谢尔盐(酒石酸钠钾) 水溶液淬灭, 升温到室温, 用乙酸乙酯稀释并搅拌, 直到形成两个易于分离的透明层。HPLC 纯化得到呈液体状的 (3-溴-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基) 甲胺 (1.12g, 4.12mmol, 69%) 。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+=271.04/273.03$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 (s, 宽峰, 2H) , 8.07 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) , 7.29 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) , 4.53-4.22 (m, 2H) , 3.48-3.42 (m, 2H) , 3.00-2.93 (m, 1H) , 1.91-1.69

(m, 4H)。

[0815] 向(3-溴-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)甲胺(181mg, 0.67mmol)于DCM(10ml)中的溶液中添加2.0eq 4-甲基苯磺酸2,2,2-三氟乙酯(311mg, 1.34mmol)和2.0eq DIPEA(173mg, 1.34mmol)。3小时后,将反应混合物用TFA和H₂O淬灭,随后HPLC纯化,得到N-((3-溴-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)-2,2,2-三氟乙-1-胺。LC-MS: [M+H]⁺ = 354.01。

[0816] 在经由冻干冷冻干燥之后,将化合物在室温下与2eq (Boc)₂O(292mg, 1.34mmol)和3eq Et₃N(2.01mmol, 203mg)在4ml DCM中搅拌5小时。完成后,通过combi-flash柱色谱使用0-100%EtOAc/己烷纯化残余物,得到化合物((3-溴-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸叔丁酯(85mg, 0.19mmol, 2步产率为28%)。LC-MS [M+H]⁺ = 454.07。

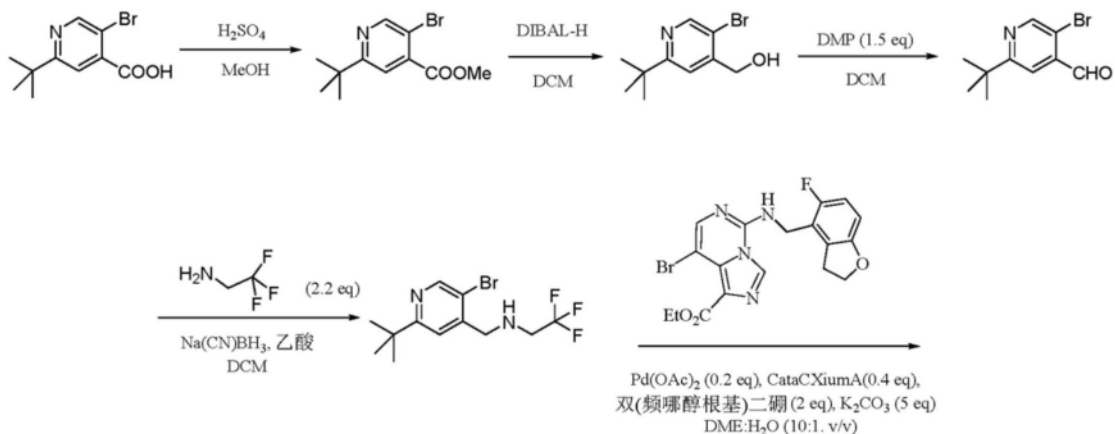
[0817] 将乙酸钪(II)(0.2eq.)和cataCXium A(0.4eq.)在DME(0.5ml, 脱气)中混合在一起,并在70℃下,经由移液管将所得溶液添加到8-溴-5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酸乙酯(1eq.)、((3-溴-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)甲基)(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸叔丁酯(83mg, 0.18mmol, 1.2eq.)、双频哪醇根基二硼(2eq.)和K₂CO₃(5eq.)于DME/H₂O(10:1, 5.0ml, 脱气)中的混合物中。将反应混合物搅拌过液。随后,将其浓缩并用乙酸乙酯(2×30ml)萃取,用水和盐水洗涤,并经无水Na₂SO₄干燥。浓缩混合物,随后制备型HPLC纯化,得到E-2211.1。LC-MS: [M+H]⁺ = 729.29。去除E-2211.1的Boc保护基,得到E-2211.2。LC-MS: [M+H]⁺ = 629.21。

[0818] 将化合物E-2211.2(1eq.)和LiOH(10eq.)于THF(10ml/mmol)和水(5ml/mmol)中的混合物在80℃下加热过液。浓缩混合物,并随后通过制备型HPLC纯化残余物,以50%的产率分3步得到E-2211.3。

[0819] 向化合物E-2211.3(1eq.)和HATU(2eq.)于DMF(5ml/mmol)中的混合物中添加DIPEA(5eq.)。使反应混合物搅拌2小时,并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,以定量产率得到第E45号化合物。LC-MS: [M+H]⁺ = 583.09。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.83(s, 1H), 8.68(t, J=4.8Hz, 1H), 7.90(d, J=8.4Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.43(d, J=8.4Hz, 1H), 6.95(dd, J=9.6, 8.8Hz, 1H), 6.72(dd, J=8.8, 4.0Hz, 1H), 5.47(d, J=14.8Hz, 1H), 4.74(d, J=4.8Hz, 2H), 4.70-4.63(m, 1H), 4.55(t, J=8.8Hz, 2H), 4.16(d, J=14.8Hz, 1H), 4.07-4.03(m, 4H), 3.45-3.51(m, 2H), 3.33(t, J=8.4Hz, 2H), 2.97-3.05(m, 1H), 1.75-1.84(m, 4H)。

[0820] 实例27

[0821] 合成7-(叔丁基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮(第E46号化合物)



[0823] 将 H_2SO_4 (0.5 mL, 9.69 mmol, 1.0 eq.) 添加到5-溴-2-(叔丁基)异烟酸 (2.5 g, 9.69 mmol, 1.0 eq.) 于MeOH (25 mL) 中的溶液中。将所得溶液在回流下搅拌14小时。将混合物冷却到室温并真空浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯 (50 mL) 中, 用水和饱和NaCl水溶液 (2×50 mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用EtOAc/己烷洗脱, 得到5-溴-2-(叔丁基)异烟酸甲酯。

[0824] 在 -78°C 下, 向5-溴-2-(叔丁基)异烟酸甲酯于DCM (50 mL) 中的溶液中逐滴添加DIBAL-H (18 mL, 18.90 mmol, 1.05 M 于甲苯中)。将反应混合物维持在 -78°C 至 -15°C 下30分钟, 随后升温到室温并再搅拌12小时。将反应混合物冷却到 0°C , 并用饱和 NH_4Cl 水溶液 (50 mL) 淬灭。所得混合物用DCM (3×250 mL) 萃取, 用盐水 (150 mL) 洗涤, 经无水 (Na_2SO_4) 干燥, 过滤并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用EtOAc/己烷洗脱, 得到(5-溴-2-(叔丁基)吡啶-4-基)甲醇 (1.78 g, 7.28 mmol, 75%, 分2步)。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 243.98/245.99$ 。

[0825] 将(5-溴-2-(叔丁基)吡啶-4-基)甲醇 (1.78 g, 7.28 mmol) 的等分试样溶解于无水DCM (~ 0.2 M) 中, 随后向此溶液中添加1.3 eq. Dess-Martin高碘烷 (4.11 g, 9.46 mmol), 并使反应混合物搅拌1小时, 经由TLC监测。完成后, 用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭, 随后用DCM萃取。收集有机层并合并, 用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。在硅胶正相柱色谱上用增加量的乙酸乙酯/己烷进行纯化, 得到所需5-溴-2-(叔丁基)异烟醛。

[0826] 在冰浴下, 向5-溴-2-(叔丁基)异烟醛中添加甲醇 (~ 0.2 M), 随后添加2.2 eq. 2,2,2-三氟乙-1-胺、2 eq. $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ 和 2 eq. 乙酸。去除冰浴并使反应混合物搅拌3小时, 经由TLC监测。完成后, 浓缩反应混合物, 并通过HPLC纯化残余物, 得到N-((5-溴-2-(叔丁基)吡啶-4-基)甲基)-2,2,2-三氟乙-1-胺 (800 mg, 2.27 mmol, 31%, 分2步)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 324.89/326.86$ 。

[0827] 将乙酸钯(II) (0.1 eq.) 和cataCXium A (0.2 eq.) 在DME (0.5 mL, 脱气) 中混合在一

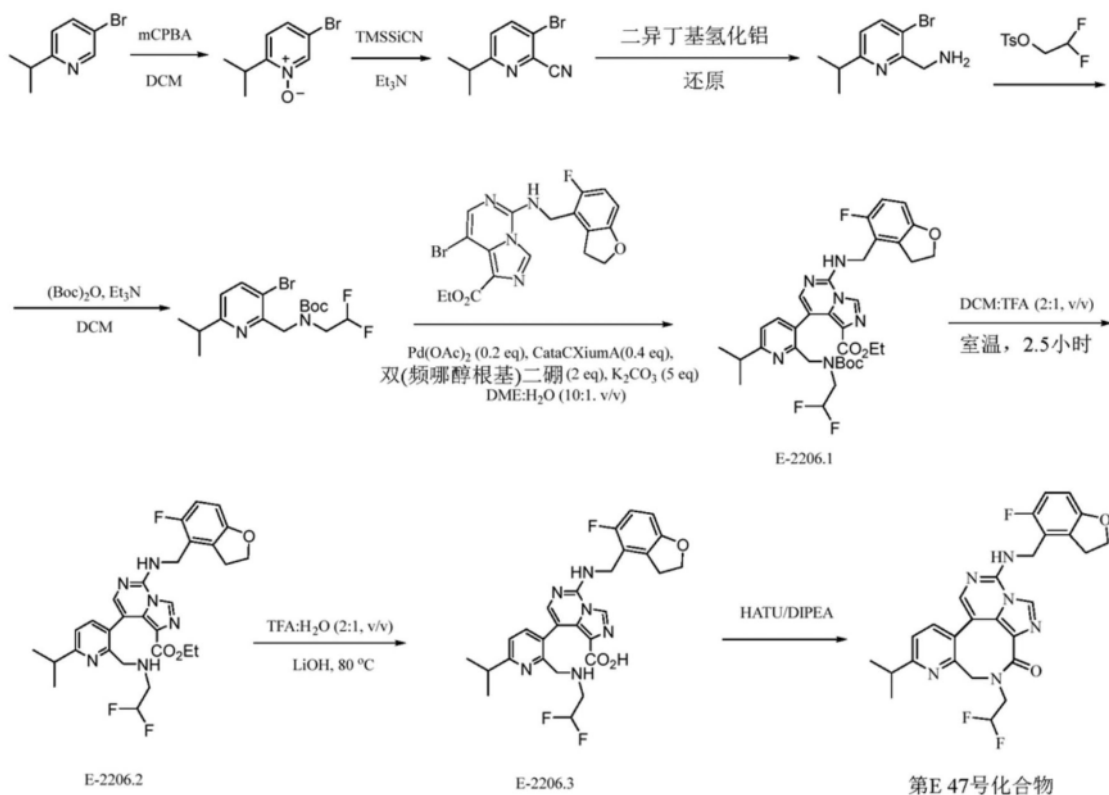
起,并在70℃下,经由移液管将所得溶液添加到8-溴-5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酸乙酯(1eq.)、N-((5-溴-2-(叔丁基)吡啶-4-基)甲基)-2,2,2-三氟乙-1-胺(2eq.)、双频哪醇根基二硼(2eq.)和 K_2CO_3 (5eq.)于DME/ H_2O (10:1, 22ml,脱气)中的混合物中。将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物浓缩并用乙酸乙酯(2×50ml)萃取,用水和盐水洗涤,并经 Na_2SO_4 干燥。浓缩混合物并通过HPLC纯化残余物,以~15%的产率得到E-2189.1。LC-MS: $[M+H]^+=601.20$ 。

[0828] 将化合物E-2189.1(1eq.)和LiOH(10eq.)于THF(10ml/mmol)和水(5ml/mmol)中的混合物在80℃下加热过夜。浓缩混合物,并通过制备型HPLC纯化残余物,以~5:1的比率得到E-2189.2和第E46号化合物。LC-MS: $[M+H]^+=573.15$ 。

[0829] 向化合物E-2189.2(1eq.)和HATU(2eq.)于DMF(5ml/mmol)中的混合物中添加DIPEA(5eq.)。使反应混合物搅拌2小时。浓缩反应混合物,并通过制备型HPLC纯化残余物,以~90%的组合产率得到第E46号化合物。LC-MS: $[M+H]^+=555.10$ 。 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.85(s, 1H), 8.72(t, 1H), 8.65(d, $J=2.4$, 1H), 7.91(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.58(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.96(t, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.71(dd, $J=8.8, 4.0$ Hz, 1H), 5.34(d, $J=14.8$ Hz, 1H), 4.75(d, $J=4.0$ Hz, 2H), 4.56(t, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.29(d, $J=14.8$ Hz, 1H), 4.06-4.12(m, 1H), 3.34(t, $J=8.8$ Hz, 2H), 1.40(s, 9H)。

[0830] 实例28

[0831] 合成4-(2,2-二氟乙基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-异丙基-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮(第E47号化合物)



[0833] 向5-溴-2-异丙基吡啶(1.00g, 5.00mmol)于DCM(20ml)中的溶液中添加1.5eq mCPBA。4小时后,将反应混合物用2.0eq $Ca(OH)_2$ 淬灭,并将所得沉淀物搅拌30分钟。将沉淀

物过滤并用3:1DCM/甲醇洗涤。真空浓缩滤液,以粗制固体形式得到5-溴-2-异丙基吡啶1-氧化物,其未经进一步纯化即用于后续反应。

[0834] 向前一步骤获得的粗物质5-溴-2-异丙基吡啶1-氧化物于乙腈中的溶液(20ml, 0.2M)中添加6.0eq氰化三甲基硅烷(TMSCN)和4.5eq三乙胺。将反应物在100℃下加热过液。冷却到室温后,真空浓缩溶剂,并通过制备型HPLC纯化残余物,得到3-溴-6-异丙基吡啶甲腈(443mg, 1.97mmol, 2步产率为39%)。LC-MS[M+H]⁺=225.01/227.03。

[0835] 将3-溴-6-异丙基吡啶甲腈(443mg, 1.97mmol)溶解于10ml无水DCM中并冷却到-78℃。在搅拌溶液的同时,逐滴添加2eq DIBAL-H溶液。将混合物搅拌5小时,随后通过缓慢添加饱和罗谢尔盐(酒石酸钠钾)水溶液淬灭。使反应混合物温热,用乙酸乙酯稀释,并搅拌直到形成两个可容易分离的透明层。HPLC纯化,得到呈液体状的(3-溴-6-异丙基吡啶-2-基)甲胺。LC-MS[M+H]⁺=229.01/230.97。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.34(s, 宽峰, 2H), 8.04(d, J=8.4Hz, 1H), 7.28(d, J=8.4Hz, 1H), 4.24-4.23(m, 2H), 3.33-3.02(m, 1H), 1.26(d, J=6.8Hz, 6H)。

[0836] 向(3-溴-6-异丙基吡啶-2-基)甲胺(107mg, 0.47mmol)于DCM(10ml)中的溶液中添加2.0eq 4-甲基苯磺酸2,2-二氟乙酯(200mg, 0.94mmol)和2.0eq DIPEA。3小时后,将反应混合物用TFA和H₂O淬灭。HPLC纯化得到N-((3-溴-6-异丙基吡啶-2-基)甲基)-2,2-二氟乙-1-胺。LC-MS[M+H]⁺=293.04/285.09。

[0837] 在经由冻干冷冻干燥之后,将N-((3-溴-6-异丙基吡啶-2-基)甲基)-2,2-二氟乙-1-胺(103mg, 0.35mmol)在室温下与2eq (Boc)₂O(153mg, 0.70mmol)和3eq Et₃N(203mg, 1.05mmol)在3ml无水DCM搅拌5小时。完成后,通过combi-flush柱色谱使用0-100%EtOAc/己烷纯化残余物,得到((3-溴-6-异丙基吡啶-2-基)甲基)(2,2-二氟乙基)氨基甲酸叔丁酯(52mg, 0.13mmol, 2步产率为28%)。

[0838] 将乙酸钪(II)(0.2eq.)和cataCXium A(0.4eq.)在DME(0.5ml, 脱气)中混合在一起,并在70℃下,经由移液管将所得溶液添加到8-溴-5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)咪唑并[1,5-c]嘧啶-1-甲酸乙酯(1eq.)、((3-溴-6-异丙基吡啶-2-基)甲基)(2,2-二氟乙基)氨基甲酸叔丁酯(52mg, 0.13mmol, 1.2eq.)、双频哪醇根基二硼(2.0eq.)和K₂CO₃(5.0eq.)于DME/H₂O(10:1, 4.0ml, 脱气)中的混合物中。将反应混合物搅拌过液。随后,将其浓缩并用乙酸乙酯(2×30ml)萃取,用水和盐水洗涤,并经Na₂SO₄干燥。将混合物浓缩并通过HPLC纯化,得到E-2206.1。LC-MS:[M+H]⁺=669.33。去除E-2206.1的Boc保护基,得到E-2206.2。LC-MS:[M+H]⁺=569.17。

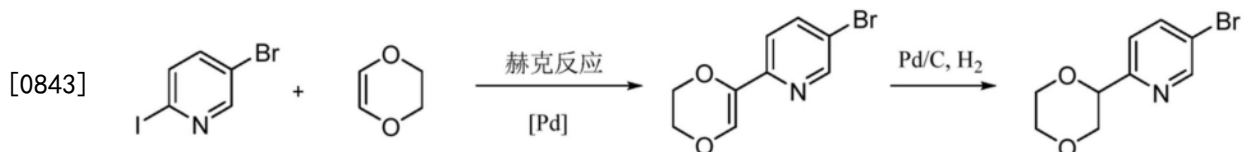
[0839] 将E-2206.2(1eq.)和LiOH(10eq.)于THF(10ml/mmol)和水(5ml/mmol)中的混合物在80℃下加热过液。浓缩混合物,并随后通过制备型HPLC纯化残余物,得到E-2206.3。LC-MS:[M+H]⁺=541.10。

[0840] 向E-2206.3(1eq.)和HATU(2eq.)于DMF(3ml/mmol)中的混合物中添加DIPEA(5eq.)。使反应混合物搅拌2小时,并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,以定量产率得到第E47号化合物。LC-MS:[M+H]⁺=523.15。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.80(s, 1H), 8.63(t, 1H), 7.85(d, J=8.0Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.37(d, J=8.0Hz, 1H), 6.94(dd, J=9.6, 8.8Hz, 1H), 6.70(dd, J=8.8, 4.0Hz, 1H), 6.29(t, J=57.2Hz, 1H), 5.40(d, J=8.4Hz, 1H), 4.72(d, J=3.6Hz, 2H), 4.54(t, J=8.8Hz, 2H), 4.14(d, J=14.8Hz, 1H), 4.09-4.03(m, 1H), 3.75-3.33

(m, 1H), 3.33 (t, J=8.8Hz, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 6H)。

[0841] 实例29

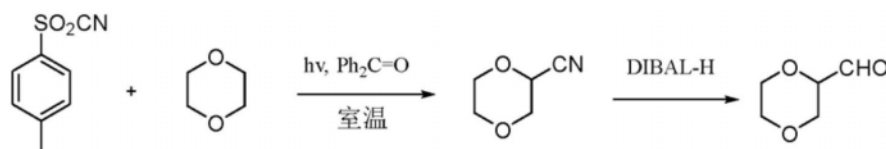
[0842] 合成7-(1,4-二氧杂环己烷-2-基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮(第E48号化合物)



[0844] 第E48号化合物可使用以上实例中所述的方法,以5-溴-2-(1,4-二氧杂环己烷-2-基)吡啶为起始物质来制备。

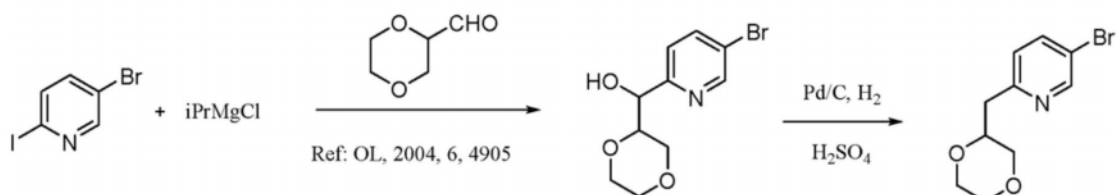
[0845] 实例30

[0846] 合成7-((1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基)-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-3H-2,4,6,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮(第E49号化合物)



参考: OL, 2011,13,5928

[0847]



[0848] 第E49号化合物可使用以上实例中所述的方法,以2-((1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基)-5-溴吡啶为起始物质来制备。

[0849] 实例31

[0850] 化合物表征

[0851] 表2的化合物使用实例1-17中所述,参见例如“合成方法”栏并且所属领域中已知的方法来制备。所有化合物均以TFA盐形式通过质谱分析和/或¹H NMR来表征。

[0852] 表2

[0853]

化合物编号	¹ H NMR (400 MHz)/ LC-MS 数据	合成方法
1	LC-MS: [M+H] ⁺ = 376.14	实例 5
2	LC-MS: [M+H] ⁺ = 404.14	实例 5
3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.50 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 6.1, 1.6 Hz, 2H), 7.02 (ddd, J = 8.3, 6.1, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 402.12	实例 3

[0854]

4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.26 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.66 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 10.4, 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 403.12	实例 3
5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.76 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.15 - 8.01 (m, 2H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 480.11	实例 3
6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.73 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.48 (qd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 417.13	实例 1
7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.74 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (td, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 8.7 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 435.12	实例 1
8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.79 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 485.12	实例 1
9	LC-MS: [M+H] ⁺ = 417.12	实例 1
10	LC-MS: [M+H] ⁺ = 416.10	实例 1

[0855]

11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.81 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (td, J = 8.1, 6.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 9.4, 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 12.9, 2.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.86 - 4.66 (m, 2H), 4.57 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 8.7 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 435.12	实例 1
13	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.98 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.91 (brs, 1H), 5.22 (brs, 1H), 4.79 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 8.7 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 486.11	实例 1
14	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 6.12 - 5.96 (m, 1H), 5.06 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 8.7 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 486.11	实例 1
15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.53 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.35 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 3H), 4.57 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.03 (dd, J = 14.2, 5.7 Hz, 1H), 3.35 (t, J = 8.7 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 416.14	实例 2
17	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.57 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (td, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 4.77-4.33 (m, 3H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 14.6, 5.4 Hz, 1H), 3.35 (t, J = 8.7 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 434.14	实例 2

[0856]

18	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.85 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 432.14	实例 1
19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.69 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 - 7.59 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.96 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 14.6, 8.8 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.11 (dd, J = 14.7, 5.5 Hz, 1H), 3.35 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 484.13	实例 2
20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.35 - 7.18 (m, 2H), 6.95 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.58 (dt, J = 17.7, 7.8 Hz, 3H), 4.31 (dd, J = 15.1, 5.8 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 434.14	实例 2
21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 14.4, 8.5 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 14.4, 5.9 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 431.15	实例 2
22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.76 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.96 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 14.5, 8.8 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.17 (dd, J = 14.6, 5.6 Hz, 1H), 3.35 (t, J = 8.7 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 485.13	实例 2

[0857]

23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.59 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.9, 5.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.75 (q, J = 5.0 Hz, 3H), 4.56 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 14.7, 5.5 Hz, 1H), 3.35 (t, J = 8.7 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 434.14	实例 2
24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 3H), 6.96 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.37 (dt, J = 9.0, 5.1 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 485.12	实例 1
25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.77 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.57 - 8.45 (m, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 14.4, 8.3 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.10 (dd, J = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 3.35 (t, J = 8.7 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 485.12	实例 2
26	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.76 (dq, J = 3.7, 1.9 Hz, 2H), 7.60 - 7.43 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 14.5, 8.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.07 (dd, J = 14.6, 5.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 9.6, 7.5 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 484.13	实例 2
27	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.02 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 5.87 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 5.3 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 469.10	实例 1

[0858]

28	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.53 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.50 - 7.33 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.87 (d, J = 1.0 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 473.11	实例 1
29	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.05 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.81 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.36 (dd, J = 9.6, 7.5 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 486.11	实例 1
30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.06 - 8.94 (m, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.86 - 4.67 (m, 2H), 4.57 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 8.7 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 486.11	实例 1
31	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.79 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 2.6, 1.1 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 8.7, 2.6, 1.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 501.11	流程 1
32	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.08 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.79 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 486.11	实例 1

[0859]

33	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.35 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.59 - 6.45 (m, 1H), 5.43 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.50 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.33 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 499.14	实例 4
34	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.84 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.87 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 499.14	实例 4
35	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.78 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.87 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.61-4.53 (m, 3H), 4.01 (s, 1H), 3.74 (dq, J = 48.4, 11.0, 10.5 Hz, 5H), 3.60 - 3.45 (m, 2H), 3.42 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 3.33-3.30 (m, 1H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 485.17	实例 4
37	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.82 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.86 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.71 - 6.58 (m, 1H), 5.47 (dd, J = 15.0, 9.3 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.68 - 4.49 (m, 3H), 4.09 - 3.76 (m, 4H), 3.76 - 3.47 (m, 4H), 3.41 (q, J = 8.6 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 585.17	实例 4
38	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.85 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.87 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 13.7, 8.9 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 13.7, 5.7 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 29.9, 11.6 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.07 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 14.1 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 596.23	实例 4

[0860]

39	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.87 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.33 (td, J = 8.5, 4.5 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 499.14	实例 4
40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 15.2, 6.4 Hz, 1H), 4.84 - 4.69 (m, 2H), 4.54 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.35 (dd, J = 15.2, 10.1 Hz, 1H), 3.96 - 3.83 (m, 1H), 3.81 - 3.41 (m, 6H), 3.39 - 3.21 (m, 3H), 3.11 - 2.90 (m, 1H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 585.17	实例 4
41	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.76 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.63 (tt, J = 7.4, 4.2 Hz, 1H), 0.99 (ddd, J = 10.9, 7.0, 5.1 Hz, 1H), 0.92 (ddt, J = 9.4, 7.1, 3.5 Hz, 1H), 0.81 - 0.74 (m, 1H), 0.72 - 0.64 (m, 1H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 525.15	实例 4
42	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.76 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.86 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 13.5, 8.5 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.52 - 3.37 (m, 3H), 2.97 (dd, J = 24.7, 12.5 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.28 (brs, 1H), 1.98 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 1.65 (t, J = 13.5 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 596.23	实例 4

[0861]

43	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.82 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.89 - 6.79 (m, 1H), 6.63 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.82 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.58 (td, J = 8.7, 1.2 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.41 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 0.91 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 0.86 - 0.72 (m, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 555.16	实例 4
44	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.75 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.87 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.82 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 0.92 (s, 1H), 0.80 (dd, J = 17.3, 9.1 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 555.16	实例 4
45	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.83 (s, 1H), 8.77 (brs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.95 - 6.80 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.56 - 3.35 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 3.15 - 3.10 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 1.57 (dd, J = 24.7, 12.9 Hz, 2H), 1.49 - 1.26 (m, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 583.20	实例 4
46	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.86 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.56 - 3.35 (m, 4H), 3.42 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.34-3.30 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 1.57 (dd, J = 24.7, 12.9 Hz, 2H), 1.49 - 1.26 (m, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 583.20	实例 4

[0862]

47	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.67 - 4.46 (m, 2H), 4.35 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 13.4, 6.9 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 13.4, 7.4 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.44 - 2.21 (m, 1H), 2.11 (ddt, J = 11.9, 7.6, 4.0 Hz, 2H), 1.98 (q, J = 11.4 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 583.20	实例 4
48	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.93 - 6.81 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 4.65 - 4.52 (m, 2H), 4.08 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.68 (s, 1H), 1.42 - 1.18 (m, 6H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 557.18	实例 4
49	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.83 (s, 1H), 8.76 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.86 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 13.6, 7.3 Hz, 1H), 3.41 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.26 (dd, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.31 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 2.14 (ddt, J = 17.7, 12.2, 5.1 Hz, 2H), 2.05 - 1.87 (m, 2H), 1.33 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 583.20	实例 4
50	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.77 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.51 (m, 2H), 6.85 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.65 - 4.50 (m, 2H), 4.35 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 13.5, 6.4 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.33 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 2.22 - 2.04 (m, 2H), 1.99 (td, J = 10.2, 3.8 Hz, 2H), 1.33 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 529.22	实例 4

[0863]

51	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.81 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.94 - 6.82 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.56 - 5.45 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.65 - 4.50 (m, 2H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.12 - 3.93 (m, 2H), 3.55 - 3.39 (m, 4H), 3.39 - 3.36 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.38-1.34 (m, 1H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 569.18	实例 4
52	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.76 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.85 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 14.8, 6.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.59 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.39 (t, J = 14.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.84 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.64 - 3.48 (m, 1H), 3.41 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.24 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.11 - 1.92 (m, 1H), 1.84 - 1.61 (m, 1H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 569.18	实例 4
53	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.45 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 10.4, 8.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.78 - 4.60 (m, 3H), 4.54 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.18 (dd, J = 16.0, 5.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.30 (t, J = 8.7 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 420.15	实例 2
54	¹ H NMR (400 MHz, d ₈ -MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 7.49-7.52 (m, 2H), 6.85 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.57 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.37 (t, J = 8.4 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 421.15	实例 1
55	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.97 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.57 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.41 (brs, 1H), 3.73 (brs, 1H), 3.38 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.10 (brs, 1H), 1.28-1.16 (m, 2H), 0.49 (d, J = 39.7 Hz, 2H), 0.24 (s, 1H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 539.17	实例 4

[0864]

56	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.96 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.32 (td, J = 8.9, 2.9 Hz, 2H), 2.5 -2.45 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 0.82 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 2H), 0.72 (dd, J = 8.3, 4.4 Hz, 1H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 474.20	实例 4
57	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.76 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.94 - 6.82 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.64 - 4.57 (m, 2H), 4.52 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 3H), 3.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 543.16	实例 4
58	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.80 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.96 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.9, 3.8 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.27 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 557.18	实例 4
59	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (brs, 2H), 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.95 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.53 (dt, J = 20.8, 7.8 Hz, 3H), 4.37 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 527.17	实例 4

[0865]

60	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.66 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.35-3.30 (m, 3H), 2.47 - 2.21 (m, 3H), 1.59 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 12.2 Hz, 1H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 568.54	实例 4
61	LC-MS: [M+H] ⁺ = 530.47	实例 4
62	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.70 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.85 - 7.69 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 33.2, 14.7 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.21 (dd, J = 14.7, 12.3 Hz, 1H), 1.39 (dd, J = 40.0, 21.9 Hz, 6H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 558.52	实例 4
63	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.72 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 15.3, 3.0 Hz, 2H), 3.53 (td, J = 14.2, 9.4 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.66 (t, J = 19.3 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 562.48	实例 4
64	LC-MS: [M+H] ⁺ = 474.48	实例 4
65	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.56 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 19.8, 9.1, 4.3 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (td, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 4.77 - 4.71 (m, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.03 (ddt, J = 12.2, 7.9, 3.9 Hz, 1H), 3.90 (td, J = 12.2, 4.3 Hz, 2H), 3.39 - 3.28 (m, 4H), 2.30 (qd, J = 12.0, 4.4 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 12.4 Hz, 1H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 518.53	实例 4

[0866]

66	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.67 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 10.2, 8.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 12.9, 8.1 Hz, 1H), 3.33 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.56 - 1.08 (m, 4H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 582.20	实例 4
67	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.67 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.67 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 17.5 Hz, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.02 (tq, J = 6.8, 4.2, 3.4 Hz, 1H), 0.90 - 0.69 (m, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 524.49	实例 4
68	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.76 - 8.62 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 15.1, 9.3 Hz, 1H), 3.91 - 3.38 (m, 7H), 3.38 - 3.25 (m, 3H), 3.09 (ddd, J = 53.1, 13.6, 5.9 Hz, 1H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 584.54	实例 4
69	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.43 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (td, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 9.3, 8.4, 0.9 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.62 (tt, J = 7.5, 4.2 Hz, 1H), 1.04 - 0.87 (m, 2H), 0.77 (tt, J = 9.4, 6.1 Hz, 1H), 0.72 - 0.62 (m, 1H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 513.46	实例 4

[0867]

70	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.07 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (td, J = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.86 - 4.68 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.62 (tt, J = 7.5, 4.2 Hz, 1H), 0.82 - 0.48 (m, 4H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 513.46	实例 4
71	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (td, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 2H), 4.49 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.35 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 515.48	实例 4
72	LC-MS: [M+H] ⁺ = 531.45	实例 4
73	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.02 - 8.67 (m, 2H), 8.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 6.72 (dq, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 15.2, 7.2 Hz, 2H), 4.78 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.56 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 15.4, 7.0 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.35 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 1.41 - 1.23 (m, 3H), 1.23 - 1.06 (m, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 527.49	实例 4
74	LC-MS: [M+H] ⁺ = 581.22	实例 4
75	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.45 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.60 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (td, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.88 (m, 1H), 3.33 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.81 - 2.64 (m, 4H), 1.91 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.35 - 1.15 (m, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 530.22	实例 4

[0868]

76	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.54 (td, J = 8.9, 4.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.03 - 6.89 (m, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.35 (q, J = 15.5 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.33 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.67 (t, J = 19.2 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 512.48	实例 4
77	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.30 (dd, J = 13.9, 7.1 Hz, 3H), 3.35 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 1.66 (t, J = 19.4 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 563.48	实例 4
78	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.30 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.82 - 4.67 (m, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 33.6, 15.1 Hz, 1H), 3.33 (t, J = 8.9 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 21.5 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 22.2 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 508.52	实例 4
79	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.56 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 12.1, 9.0, 4.2 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (td, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 15.6, 4.8 Hz, 2H), 4.65 - 4.46 (m, 3H), 4.18 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.12 - 3.93 (m, 1H), 3.47 (td, J = 15.0, 7.5 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 8.7 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 480.46	实例 4

[0869]

80	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.58 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 6.95 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 6.26 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.04-4.14 (m, 1H), 3.58-3.69 (m, 2H), 3.31-3.35 (m, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 548.46	实例 4
81	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.72 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.79-7.70 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.03-4.14 (m, 1H), 3.60-3.71 (m, 2H), 3.31-3.36 (m, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 548.46	实例 4
82	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.48 - 5.28 (m, 1H), 4.77 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.41 - 4.20 (m, 2H), 3.62 (td, J = 14.3, 10.0 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.66 (t, J = 19.3 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 563.15	实例 4
83	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.74 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 4.56 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 1H), 3.34 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 566.13	实例 4
84	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (dd, J = 14.5, 5.1 Hz, 3H), 8.36 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.69 - 4.51 (m, 3H), 4.38 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 3.34 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 567.13	实例 4

[0870]

85	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.81 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.96 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.21 (td, J = 8.3, 3.7 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.19 - 3.02 (m, 2H), 2.92 (d, J = 19.6 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 575.15	实例 4
86	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.64 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.30 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.78 (tt, J = 7.6, 4.1 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.02 (ddt, J = 9.2, 6.8, 4.3 Hz, 1H), 0.89 (dtd, J = 9.6, 7.0, 5.3 Hz, 1H), 0.77 (dtd, J = 9.6, 7.0, 5.1 Hz, 1H), 0.64 (ddt, J = 9.2, 6.9, 4.8 Hz, 1H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 477.14	实例 4
87	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.58 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.50 (m, 1H), 1.04 - 0.92 (m, 1H), 0.88 - 0.65 (m, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 462.13	实例 4
88	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.80 - 4.65 (m, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 1.04 - 0.93 (m, 1H), 0.77 (dddd, J = 16.2, 10.0, 7.6, 4.4 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 462.13	实例 4

[0871]

89	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86-8.80 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.96 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.36-3.32 (m, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 549.13	实例 4
90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.85 - 8.74 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.78 (dq, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.12 (dq, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 513.15	实例 4
91	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.76 (tt, J = 7.4, 4.1 Hz, 1H), 1.03 - 0.73 (m, 3H), 0.71 - 0.60 (m, 1H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 531.11	实例 4
92	LC-MS: [M+H] ⁺ = 488.15	实例 4
93	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.68 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.85 - 7.66 (m, 2H), 7.47 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.07 - 3.88 (m, 3H), 3.33 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.42 - 2.19 (m, 2H), 1.59 (dt, J = 13.0, 7.7 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.08 (dd, J = 15.7, 6.1 Hz, 1H), 1.02 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.84 (dt, J = 12.2, 5.7 Hz, 1H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 596.22	实例 4

[0872]

94	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.04 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 3.6, 1.4 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.53-4.58 (m, 3H), 3.34 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 438.09	实例 6
95	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.98 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.57-4.53 (m, 3H), 3.33 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 452.11	实例 6
96	LC-MS: [M+H] ⁺ = 469.10	实例 6
97	LC-MS: [M+H] ⁺ = 466.12	实例 6
98	LC-MS: [M+H] ⁺ = 597.21	实例 4
99	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.55 - 7.35 (m, 6H), 6.77 (dd, J = 10.1, 8.7 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.61 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 439.12。	实例 14
100	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.12 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 4.0 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.66 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.14 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 517.09	实例 14
101.	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 5.9, 1.8 Hz, 1H), 8.44 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.8, 6.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.88 (td, J = 9.5, 9.1, 1.9 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.60 (td, J = 8.7, 1.5 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.11 - 3.00 (m, 3H), 2.63 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 454.12。	实例 14

[0873]

102	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.89 - 6.72 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.63 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 508.09。	实例 14
103	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.87 - 8.80 (m, 1H), 8.76 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 6.66 (dt, J = 9.0, 3.4 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.60 (td, J = 8.7, 1.4 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.86 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 454.12	实例 14
104	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.68 (s, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 3H), 7.18 - 7.04 (m, 2H), 6.92 - 6.81 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 457.10	实例 14
105	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.79 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.23 - 8.01 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.93 - 6.80 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.14 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 518.08	实例 14
106	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.63 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.85 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.57 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.36 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.66 (s, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 443.12	实例 14
107	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.73 - 8.67 (m, 1H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.96 - 6.77 (m, 2H), 6.73 - 6.61 (m, 1H), 4.86 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 490.10	实例 14

[0874]

108	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.65 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.6, 3.6 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.20 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 468.14	实例 14
109	LC-MS: [M+H] ⁺ = 522.11	实例 14
110	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.75 (q, J = 14.4 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.41 - 3.29 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 531.10。	实例 14
111	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.03 - 6.91 (m, 1H), 6.72 (dt, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.56 (td, J = 8.8, 2.0 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 1.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.18 - 1.03 (m, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 480.14	实例 14
112	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.32 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.87 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.65 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 507.10	实例 14
113	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.89 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.66 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 8.7 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 497.11	实例 14
114	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 8.4 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 447.11	实例 14

[0875]

115	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92-8.91 (m, 2H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.95 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 4.80-4.68 (m, 2H), 4.55 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.35-3.31 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 458.15	实例 14
116	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 (s, 1H), 8.84 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.95 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 8.4 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 498.10	实例 14
117	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.76 (t, J = 1.5 Hz, 2H), 8.14 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.97 - 6.77 (m, 2H), 6.69 - 6.59 (m, 1H), 4.85 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 13.7 Hz, 6H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 488.13	实例 14
118	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.72 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 - 6.81 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 455.13	实例 14
119	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.17 (ddd, J = 8.1, 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.92 - 6.81 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.58 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 506.12	实例 14

[0876]

120	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.81 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 6.87 (t, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.66 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.45 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 1.98 (ddq, <i>J</i> = 27.6, 14.5, 7.6 Hz, 4H), 1.01 (dt, <i>J</i> = 18.4, 7.6 Hz, 6H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 534.06	实例 14
121	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.87 (t, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 6.69 (dd, <i>J</i> = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.64 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 3.45 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.64 (td, <i>J</i> = 14.2, 7.4 Hz, 2H), 0.96 (dt, <i>J</i> = 17.0, 7.6 Hz, 6H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 533.06	实例 14
122	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.30 (s, 1H), 8.07 - 7.94 (m, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.89 (t, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 6.76 - 6.62 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.66 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 3.47 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 3.15 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 3H), 2.06 (dq, <i>J</i> = 13.8, 7.4 Hz, 2H), 1.89 (dq, <i>J</i> = 14.4, 7.3 Hz, 2H), 1.00 (dt, <i>J</i> = 18.8, 7.6 Hz, 6H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 543.15	实例 14
123	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.96 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.94 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 4.80-4.68 (m, 2H), 4.55 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.34 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.63 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 3H), 1.31 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 466.17	实例 14
124	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.96 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, <i>J</i> = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 4.74-4.70 (m, 2H), 4.57 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.36 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.069-1.983 (m, 1H), 1.845-1.759 (m, 1H), 1.52-1.49 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 3H), 0.67-0.59 (m, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 483.16	实例 14

[0877]

125	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.87 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 6.94 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.44-1.33 (m, 2H), 0.83-0.75 (m, 6H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 493.20	实例 14
126	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.13 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 4H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 291.11	实例 13
127	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.81 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 7.34 (dq, J = 3.3, 1.7 Hz, 3H), 6.35 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.30 (dt, J = 3.1, 1.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.87 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 363.017	实例 13
128	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.22 (s, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 3H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.31 (brs, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.54 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 348.13。	实例 15
129	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.71 (s, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 7H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 403.16	实例 15
130	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.70 (s, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 7H), 6.90 (dt, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 9.3, 8.4, 0.9 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 421.16	实例 15
131	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.66 (s, 1H), 7.52 - 7.23 (m, 6H), 7.11 (td, J = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 439.15	实例 15

[0878]

132	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.70 (s, 1H), 7.50 - 7.29 (m, 6H), 7.15 - 6.98 (m, 2H), 6.91 - 6.77 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 421.15	实例 15
133	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.73 (s, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 6H), 7.21 - 7.05 (m, 2H), 4.99 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 455.12	实例 15
134	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.70 (s, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 6H), 6.95 (ddt, J = 7.7, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 6.88 - 6.75 (m, 2H), 5.99 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.80 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 417.14	实例 15
135	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.70 (s, 1H), 7.50 - 7.25 (m, 6H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 433.15	实例 15
136	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.80 (s, 1H), 7.50 - 7.30 (m, 7H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 388.16	实例 15
137	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.80 (s, 1H), 7.42 (m, 6H), 7.30 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.4, 8.4, 0.9 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 406.16	实例 15
138	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.70 (s, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 5H), 7.34 (s, 1H), 7.14 (dt, J = 9.5, 4.7 Hz, 1H), 7.06 - 6.88 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.89 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 424.15	实例 15

[0879]

139	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.75 (s, 1H), 7.55 - 7.35 (m, 5H), 7.30 (s, 1H), 7.16 - 7.02 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.78 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 406.16	实例 15
140	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.66 (s, 1H), 7.51 - 7.31 (m, 6H), 7.23 - 7.02 (m, 2H), 4.99 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 440.12	实例 15
141	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.02 (s, 1H), 7.55 - 7.35 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 - 6.83 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 2.52 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 402.14	实例 15
142	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.64 (s, 1H), 7.50 - 7.29 (m, 6H), 6.92 - 6.81 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 418.16	实例 15
143	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 6H), 6.94 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 4.73 (d, 2H), 4.54 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 429.12	实例 14
144	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.42-7.41 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.94 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.21 (s, 1H), 1.18 (s, 1H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 437.14	实例 14
E 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.62 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.46 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.33 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 473.20	

[0880]

E 2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶) δ 8.79 (d, J = 14.9 Hz, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.19 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.24 (dd, J = 35.6, 6.8 Hz, 6H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 473.20	
E 3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶) δ 8.85 (s, 1H), 8.71 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 4.56 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.08 (dq, J = 15.2, 9.0 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 513.15	
E 4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶) δ 8.79 (s, 1H), 8.71 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 2H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.23 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.33 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 483.19	
E 5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶) δ 8.86 (s, 1H), 8.84 - 8.70 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.35 - 4.17 (m, 1H), 3.33 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.27 - 2.09 (m, 2H), 1.70 (ddt, J = 25.8, 10.6, 7.5 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 539.17	

[0881]

E 6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶) δ 8.86 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 10.2, 8.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 6.47 - 6.09 (m, 1H), 5.46 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.26 (dt, J = 15.3, 5.5 Hz, 1H), 4.12 (dddd, J = 23.0, 13.9, 10.0, 3.2 Hz, 1H), 3.80 (qd, J = 12.9, 4.7 Hz, 1H), 3.33 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 2.9 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 495.47	
E 7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶) δ 8.87 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.43 (m, 2H), 6.96 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 - 4.17 (m, 2H), 3.80 (td, J = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.66 (dd, J = 21.1, 17.6 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 509.18	
E 8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶) δ 8.84 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 6.54 (brs, 1H), 5.56 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.10 (dt, J = 22.2, 11.0 Hz, 1H), 3.65 (qd, J = 13.1, 5.2 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 8.6 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 549.13	
E 9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶) δ 8.83 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 8.73 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 6.47 - 6.09 (m, 1H), 5.36 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.10 (dddd, J = 22.8, 13.5, 9.2, 3.3 Hz, 1H), 3.68 - 3.45 (m, 1H), 3.33 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 495.16	

[0882]

E 10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶) δ 9.08 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.79 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H), 5.57 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1H), 4.88 - 4.72 (m, 2H), 4.59 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 3H), 3.34 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 2.56 - 2.53 (m, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 522.16	
E 11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶) δ 8.79 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.70 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 55.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.85 (m, 1H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.20 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 4.55 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.36 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 4.25 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.33 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 509.18	
E 12	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶) δ 8.83 (s, 1H), 8.66 (brs, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 5.46 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 4.67 (dd, <i>J</i> = 15.2, 9.5 Hz, 1H), 4.56 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.17 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 1H), 3.34 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 2.82 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.28 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 527.49	
E 13	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶) δ 8.82 (s, 1H), 8.64 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.41 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 2H), 4.75 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 4.56 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.20-4.14 (m, 2H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.34 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 2.82 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 509.50	

[0883]

E 14	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶) δ 8.83 (s, 1H), 8.65 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.41 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.68 (dd, <i>J</i> = 15.2, 9.6 Hz, 1H), 4.56 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.08 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1H), 3.96 (dt, <i>J</i> = 15.3, 9.2 Hz, 1H), 3.34 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.32 - 1.15 (m, 1H), 1.16-0.99 (m, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 539.17	
E 15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶) δ 8.83 (s, 1H), 8.66 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.47 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 4.67 (dd, <i>J</i> = 15.0, 9.5 Hz, 1H), 4.56 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.17 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 1H), 3.34 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 3.09 (p, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.29 (dd, <i>J</i> = 6.9, 5.4 Hz, 6H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 541.18	
E 16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶) δ 8.85 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.40 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 4.56 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.27-4.12 (m, 3H), 3.34 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.84 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.67 (t, <i>J</i> = 19.3 Hz, 3H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 523.19	
E 17	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶) δ 9.06 (s, 1H), 8.88 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.60 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.82 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 5.34 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 4.78 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 4.59 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.34 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 454.17	

[0884]

E 18	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶) δ 9.04 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.03 - 6.91 (m, 1H), 6.72 (dd, <i>J</i> = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.76 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 5.27 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 4.58 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.34 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 468.18	
E 19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶) δ 8.85 (s, 1H), 8.71 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.46 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 4.56 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.19 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 4.08 (dq, <i>J</i> = 15.2, 9.0 Hz, 1H), 3.34 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 516.15	
E 20	LC-MS: [M+H] ⁺ = 515.18	
E 21	LC-MS: [M+H] ⁺ = 518.18	
E 22	LC-MS: [M+H] ⁺ = 517.18	
E 23	LC-MS: [M+H] ⁺ = 520.20	
E 24	LC-MS: [M+H] ⁺ = 571.19	
E 25	LC-MS: [M+H] ⁺ = 492.14	
E 26	LC-MS: [M+H] ⁺ = 504.14	
E 27	LC-MS: [M+H] ⁺ = 478.12	
E 28	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶) δ 8.74 (s, 1H), 8.44 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.38 (td, <i>J</i> = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (td, <i>J</i> = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.22 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.4 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.85 - 4.62 (m, 2H), 4.56 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.38 - 3.20 (m, 4H), 2.82 (dd, <i>J</i> = 8.9, 6.2 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 430.16	
E 29	LC-MS: [M+H] ⁺ = 445.17	
E 30	LC-MS: [M+H] ⁺ = 527.17	
E 31	LC-MS: [M+H] ⁺ = 541.18	
E 32	LC-MS: [M+H] ⁺ = 508.14	
E 33	LC-MS: [M+H] ⁺ = 508.14	
E 34	LC-MS: [M+H] ⁺ = 454.17	

[0885]

E 35	LC-MS: [M+H] ⁺ = 523.14	
E 36	LC-MS: [M+H] ⁺ = 455.15	
E 37	LC-MS: [M+H] ⁺ = 536.17	
E 38	LC-MS: [M+H] ⁺ = 482.20	
E 39	LC-MS: [M+H] ⁺ = 527.17	
E 40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶) δ 9.02 - 8.67 (m, 2H), 8.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 6.72 (dq, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 15.2, 7.2 Hz, 2H), 4.78 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.56 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 15.4, 7.0 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.35 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 1.41 - 1.23 (m, 3H), 1.23 - 1.06 (m, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 527.17	
E 41	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶) δ 8.86 (s, 1H), 8.68 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.27 (dd, J = 17.6, 13.4 Hz, 2H), 3.78 (td, J = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 3.33 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.65 (t, J = 19.3 Hz, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 509.18	
E 42	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶) δ 8.85 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.16 - 6.83 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.69 - 4.48 (m, 3H), 4.35 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.06 (dt, J = 15.1, 9.1 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 8.7 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 549.13	
E 43	LC-MS: [M+H] ⁺ = 545.16	
E 44	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶) δ 8.81 (d, J = 25.3 Hz, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.19 - 6.81 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 6.44 - 6.03 (m, 1H), 5.36 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.06 (dt, J = 15.1, 9.1 Hz, 1H), 3.66 (td, J = 13.0, 10.9, 4.6 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ = 531.14	
E 48	LC-MS: [M+H] ⁺ = 585.18	实例 26
E 49	LC-MS: [M+H] ⁺ = 599.20	实例 26
E 50	LC-MS: [M+H] ⁺ = 555.21	实例 26
E 51	LC-MS: [M+H] ⁺ = 555.21	实例 26
E 52	LC-MS: [M+H] ⁺ = 553.19	实例 26

[0886]

[0887] 实例27

[0888] 生物分析

[0889] 在EED Alpha筛选结合分析中测试本公开的代表性化合物,并在Karpas422和Pfeiffer细胞系中测定7天处理的抗增殖活性(IC_{50} 值)。“N/A”表示“未评定”。

[0890] 细胞增殖分析:

[0891] 人类B细胞淋巴瘤细胞KARPAS422购自美国菌种保藏中心(ATCC),并使用标准细胞培养条件在补充有10%FBS(Invitrogen,目录号10099-141)的RPMI-1640(Invitrogen,目录号11875)中在37℃、5%CO₂的含湿气培育箱中培养。为了评定PRC2抑制对细胞生长的影响,将细胞以2000-3000个细胞/孔的密度接种于96孔细胞培养板的200μL培养基中,并在37℃下在5%CO₂的气氛中用连续稀释的化合物处理7天。使用Tecan Infinite M1000多模式微量板读取器(Tecan,Morrisville,NC),通过基于乳酸脱氢酶的WST-8分析(Dojindo Molecular Technologies)评估细胞生长。将WST-8试剂添加到培养板,培育1-4小时,并在450nm下读取。将读数相对于经DMSO处理的细胞归一化,并使用GraphPad Prism 6软件通过非线性回归分析来计算 IC_{50}

[0892] 通过AlphaScreen(α-筛选)进行EED-H3K27Me3肽竞争结合分析:

[0893] 为了评定在EED-H3K27Me3竞争结合分析中的效力,将本公开的代表性化合物在DMSO中连续稀释3倍,以获得总共十二个浓度。将每一浓度的化合物(各2.5μl)转移到384孔Perkin Elmer OptiPlate-384白色培养板中。将5μl在缓冲液(25mM HEPES,pH 8,0.02% Tween-20,0.5%BSA)中含有20nM EED(1-441)-His蛋白的溶液添加到孔中,并随后与化合物培育15分钟。将2.5μl在缓冲液(25mM HEPES,pH 8,0.02% Tween-20,0.5%BSA)中含有20nM生物素-H3K27Me3(19-33)肽的溶液添加到孔中,并随后与化合物培育30分钟。AlphaScreen探测珠粒混合物在即将使用的前通过将镍螯合剂受体珠粒和抗生蛋白链菌素供体珠粒以1:1的比率(Perkin Elmer,产品编号6760619C/M/R)混合到上述缓冲液中来制备。随后将10μl探测珠粒混合物添加到培养板,并在黑暗中以室温下培育1小时。供体和受体珠粒的最终浓度各为10μg/ml。在680nm激发样品后,使用适合于用615nm滤光片进行最佳信号探测的AlphaScreen设置,在CLARIOStar板读取器(BMG Labtech)上读取培养板。615nm处的发射信号用于量化化合物抑制。基于来自阳性(最大信号对照)和阴性对照(最小信号对照)的读数对AlphaScreen信号进行归一化,得到剩余活性的百分比。随后将数据拟合到剂量反应方程式,得到 IC_{50} 值。

[0894] 结果列于表2A和2B。

[0895] 表2A

[0896]

化合物 编号	Pfeiffer 细胞系 (nM)	Karpas 细胞系 (nM)	Alpha screen (nM)
1	> 100	> 100	> 10
2	> 100	> 100	> 10
3	83.95	N/A	6.88
4	> 100	> 100	> 10
5	18.05	32.23	0.26
6	0.22	1.98	0.19
7	0.68	3.35	0.61
8	0.57	2.91	1.97
9	1.81	5.60	0.84
10	2.93	15.82	1.11
11	1.22	4.61	0.75
12	0.65	3.84	0.34
13	1.99	9.03	1.09
14	0.36	3.49	3.35

[0897]

15	1.25	4.36	0.52
16	3.39	14.67	0.70
17	4.17	20.51	0.66
18	0.73	15.28	0.70
19	0.79	9.60	1.13
20	0.90	13.88	0.61
21	0.61	14.95	0.55
22	4.88	45.57	0.67
23	9.95	89.21	1.18
24	38.38	> 100	4.75
25	0.29	16.46	3.31
26	32.91	41.4	9.84
27	> 100	> 100	5.87
28	> 100	> 100	2.58
29	N/A	N/A	20.73
30	N/A	N/A	2.03
31	N/A	3.68	0.6041
32	11.6	84.41	1.84
33	0.22	1.11	1.06
34	0.35	2.64	0.67
35	0.12	1.23	1.16
36	1.04	5.66	1.44
37	0.25	1.79	0.94
38	3.22	15.71	1.25
39	22.67	> 100	26.14
40	38.78	> 100	10.48
41	1.03	1.69	0.60
42	4.19	4.01	0.84
43	1.05	5.46	1.05
44	1.03	2.44	1.34
45	0.61	6.15	3.39
46	N/A	0.57	1.07
47	N/A	0.65	0.91
48	N/A	0.74	1.65
49	N/A	2.78	1.81
50	N/A	0.71	1.16
51	N/A	2.08	0.70

[0898]

52	N/A	0.54	0.70
53	N/A	> 100	3.96
54	N/A	> 100	0.95
55	N/A	8.08	2.14
56	N/A	21.01	4.49
57	N/A	2.63	4.20
58	N/A	N/A	2.74
59	N/A	39.86	2.14
60	N/A	1.18	N/A
61	N/A	1.63	1.19
62	N/A	4.86	1.44
63	N/A	3.69	1.89
64	N/A	2.44	N/A
65	N/A	0.69	N/A
66	N/A	0.74	3.61
67	N/A	7.78	2.87
68	N/A	1.35	3.86
69	N/A	>100	19.83
70	N/A	>100	>100
71	N/A	>100	8.94
72	N/A	3.86	2.69
73	N/A	11.33	0.50
74	N/A	46.98	1.67
75	N/A	11.06	1.72
76	N/A	14.53	0.97
77	N/A	22.46	1.90
78	N/A	34.46	3.23
79	N/A	15.28	1.61
80	N/A	2.42	1.61
81	N/A	1.43	1.70
82	0.074	3.51	10.49
83	0.304	6.32	9.95
84	0.048	1.48	3.07
85	0.13	2.71	9.82
86	0.021	2.29	2.56
87	0.018	8.67	11.15
88	0.035	25.68	12.32

[0899]

89	N/A	N/A	N/A
90	0.044	0.078	N/A
91	0.043	5.23	N/A
92	N/A	N/A	N/A
93	0.55	3.71	N/A
94	0.20	13.9	14.00
95	0.023	0.89	13.12
96	0.056	21.19	21.88
97	0.058	1.847	N/A
98	N/A	N/A	N/A
99	0.19	0.88	3.25
100	1.05	0.26	0.24
101	1.76	5.59	0.56
102	0.59	0.94	0.62
103	N/A	1.88	0.59
104	N/A	8.1	0.59
105	N/A	10.81	1.01
106	N/A	10.6	0.556
107	N/A	2.84	0.215
108	N/A	6.89	0.421
109	N/A	10.87	0.53
110	N/A	3.93	0.47
111	N/A	1.42	0.34
112	N/A	20.32	0.83
113	N/A	>100	0.98
114	N/A	> 100	1.48
115	N/A	50.09	2.35
116	N/A	> 100	1.98
117	N/A	19.49	0.19
118	N/A	28.38	0.27
119	N/A	27.93	0.20
120	N/A	>100	1.15
121	N/A	>100	0.31
122	N/A	>100	0.31
123	N/A	22.88	4.74
124	N/A	72.03	8.04
125	N/A	91.65	27.64

[0900]

126	N/A	>100	N/A
127	N/A	>100	N/A
128	N/A	>100	N/A
129	N/A	>100	N/A
130	N/A	>100	N/A
131	N/A	>100	N/A
132	N/A	>100	N/A
133	N/A	>100	N/A
134	N/A	>100	N/A
135	N/A	7.07	N/A
136	N/A	>100	N/A
137	N/A	>100	N/A
138	N/A	>100	N/A
139	N/A	>100	N/A
140	N/A	>100	N/A
141	N/A	>100	N/A
142	N/A	>100	N/A
143	N/A	>100	N/A
144	N/A	>10	N/A

[0901] 表2B

[0902] IC₅₀定义:A=<10nM;B=>10nM-<100nM;并且C=>100nM

[0903]

化合物编号	Pfeiffer 细胞系 (nM)	Karpas 细胞系 (nM)	Alpha screen (nM)
E 1	A	A	A
E 2	A	A	A
E 3	A	A	A
E 4	A	A	A
E 5	A	A	A
E 6	A	A	A
E 7	A	A	A
E 8	A	A	A
E 9	A	A	A
E 10	B	B	A
E 11	A	A	A
E 12	A	A	A

[0904]

E 13	A	A	A
E 14	A	A	A
E 15	A	A	A
E 16	A	A	A
E 17	B	B	A
E 18	A	B	A
E 19	A	A	A
E 20	A	A	A
E 21	A	A	A
E 22	A	A	A
E 23	A	A	A
E 24	B	B	B
E 25	B	B	A
E 26	A	B	B
E 27	A	B	B
E 28	B	C	B
E 29	B	B	B
E 30	B	B	B
E 31	B	B	B
E 32	A	B	B
E 33	B	B	B
E 34	A	B	B
E 35	B	B	B
E 36	B	B	B
E 37	B	B	B
E 38	B	B	B
E 39	A	B	B
E 40	A	A	A
E 45	A	A	A
E 46	A	A	A
E 47	A	A	A
E 48	A	A	A
E 49	A	A	A
E 50	A	A	A
E 51	A	A	A
E 52	A	A	A

[0905] 实例28

[0906] 体内功效

[0907] 在密歇根大学动物使用和管理委员会的指导下,使用经核准的动物方案进行动物实验。异种移植肿瘤通过在由Charles River获得的严重联合免疫缺陷(SCID)小鼠的背侧皮下注射含 1×10^7 个Karpas 422人类B细胞淋巴瘤细胞的50%基质胶来建立,每只小鼠一个肿瘤。当肿瘤达到 $\sim 100\text{mm}^3$ 时,将小鼠随机分配的处理组和媒介对照组。每日监测动物是否有任何毒性迹象,并在处理期间每周称重2-3次,处理结束后至少每周称重一次。在处理期间每周2-3次并在处理结束后至少每周一次,利用电子测径规测量肿瘤大小。肿瘤体积计算为 $V=L \times W^2/2$,其中L为肿瘤的长度,W为肿瘤的宽度。将化合物调配为在PEG 200中的悬浮液,并通过管饲以特定剂量经口施用。适用时,结果以平均值 $\pm$ SEM表示。使用GraphPad Prism 7.00(GraphPad软件)进行绘图和统计分析。

[0908] 图1中提供本公开的代表性化合物的抗肿瘤活性。图2提供经处理的动物的体重。

[0909] 现已完整描述本文的方法、化合物和组合物,所属领域的技术人员应理解,在不影响本文中或其任一实施例所提供的方法、化合物和组合物的范围的情况下,所述方法、化合物和组合物可在条件、调配物和其它参数的广泛并且等效范围内执行。

[0910] 本文中所引用的所有专利、专利申请和公开均全部以全文引用的方式并入本文中。

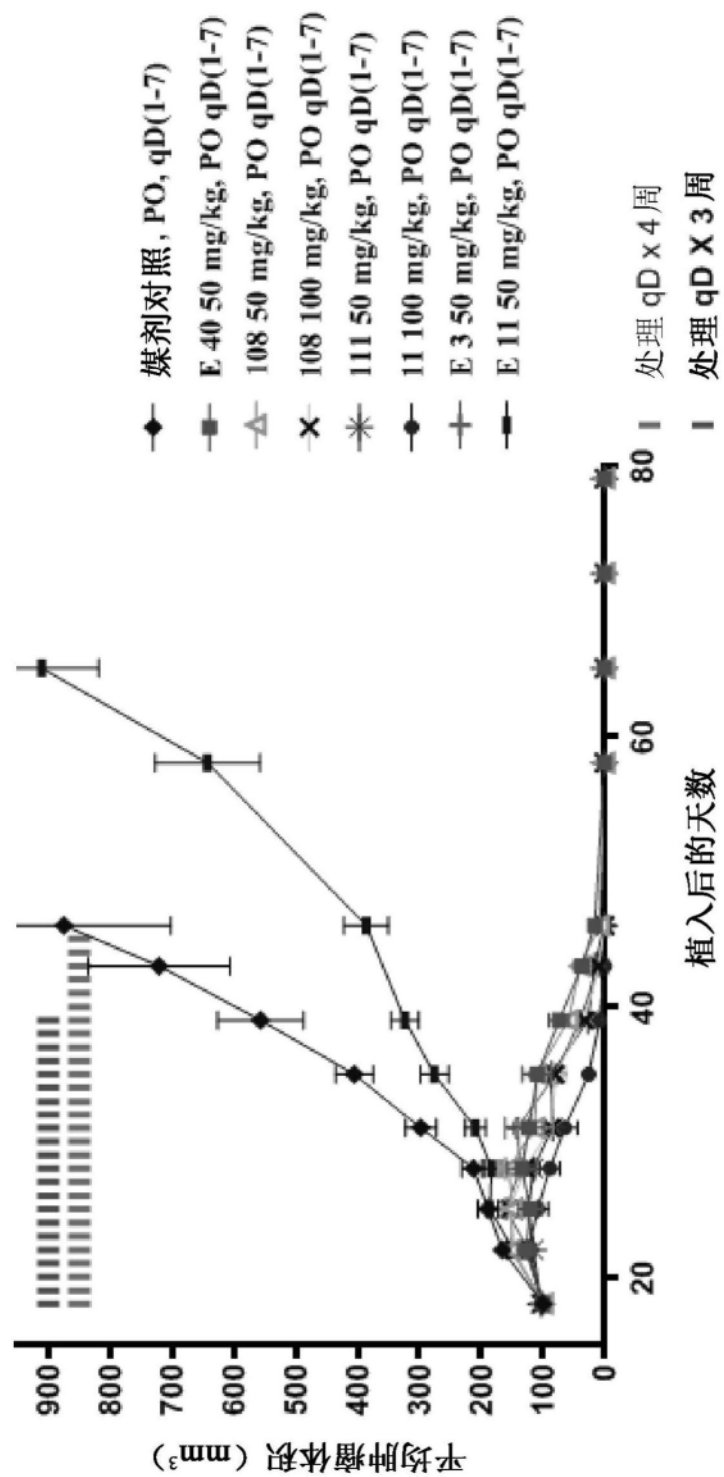


图1

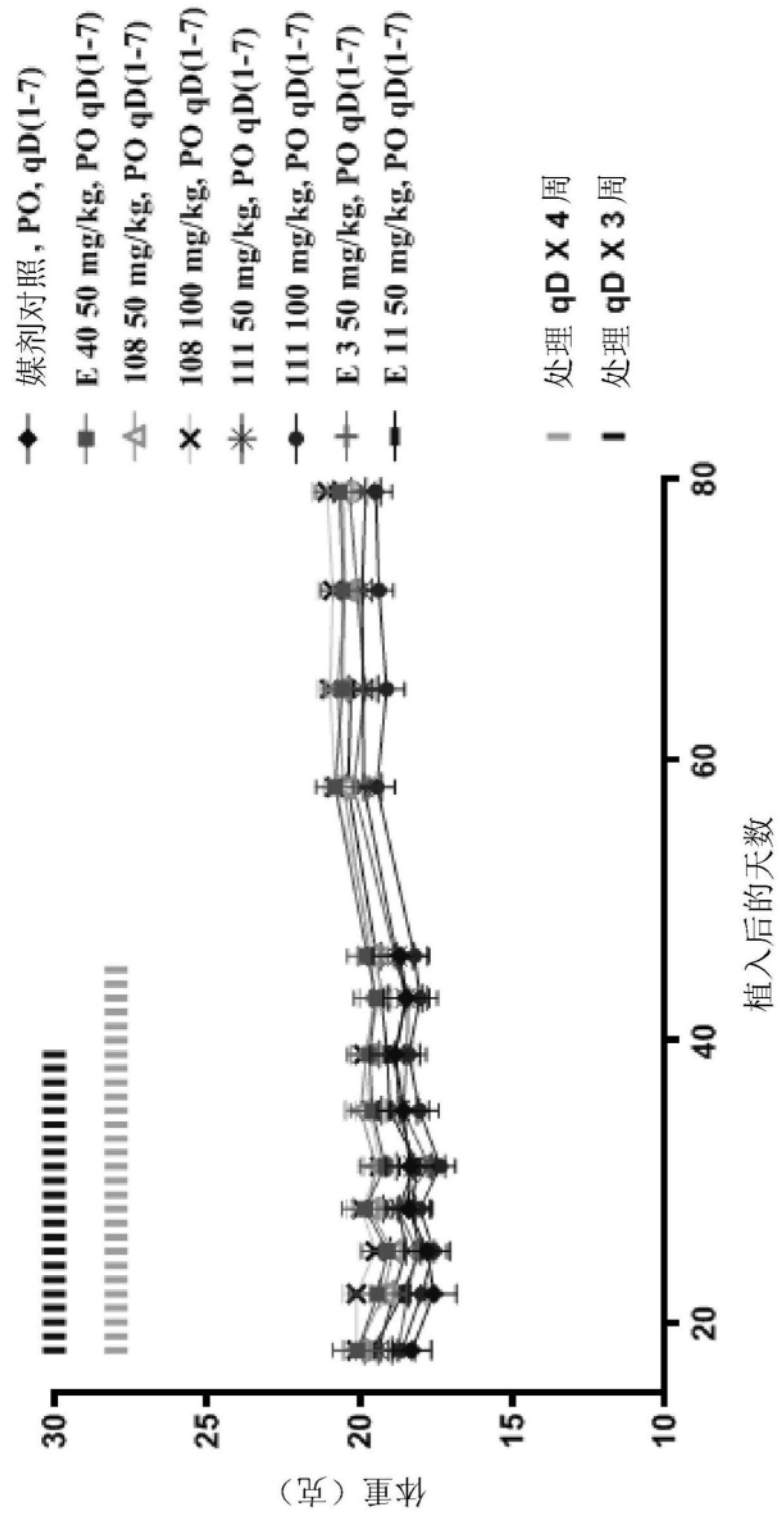


图2