(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112313235 A
(43)申请公布日 2021.02.02

(21)申请号 201980039582.5
(22)申请日 2019.04.11
(30)优先权数据
62/656,070 2018.04.11 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.11
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/059302 2019.04.11
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/197549 EN 2019.10.17
(71)申请人 奎利恩特有限公司
地址 韩国京畿道
申请人 立德探索中心股份有限公司
(72)发明人 南基然 金在昇 田義珍 俞東勳 徐武永 朴桐湜 J.艾克霍夫 G·齐施因斯基
(74)专利代理机构 北京安杰律师事务所 11627
代理人 孙秀武 吴润芝
(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61P 31/00(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 37/00(2006.01)

权利要求书15页 说明书162页 附图1页

(54)发明名称

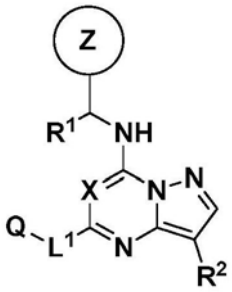
作为周期蛋白依赖性激酶的选择性抑制剂的吡唑并-三嗪和/或吡唑并-嘧啶衍生物

(57)摘要

本发明涉及吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪和吡唑并[1,5-a]嘧啶衍生物和/或其可药用盐，这些衍生物作为药物活性剂的用途，特别是用于细胞增殖性疾病、炎性疾病、免疫疾病、心血管疾病和传染性疾病的预防和/或治疗。此外，本发明涉及含有所述吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪和吡唑并[1,5-a]嘧啶衍生物和/或其可药用盐中的至少一者的药物组合物。

CN 112313235 A

1.一种化合物,其具有通式I



式 I

其中

X在每次出现时独立地选自CH和N;

L^1不存在或在每次出现时独立地选自由-NH-、-NH(CH_2)-、-NH(C=O)-、-$NHSO_2$-、-O-、-O(CH_2)-、-(C=O)-、-(C=O)NH-和-(C=O)(CH_2)-组成的组;

Q在每次出现时独立地选自由C3-C8环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和C1-C6烷基组成的组,其中C1-C6烷基被-OR^5、-N(R^5)R^5、芳基、杂芳基和杂环基中的一者或两者取代,

C3-C8环烷基可以被R^3、R^4和-(C=O)R^5中的一者或两者取代,

杂环基可以被R^3、R^4和-(C=O)R^5中的一者或两者取代,

芳基或杂芳基可以被C1-C6烷基、-OR^5、-N(R^5)R^5、-(C=O)R^5、卤素、杂芳基和杂环基中的一者或两者取代;

R^1在每次出现时独立地选自由氢和甲基组成的组;

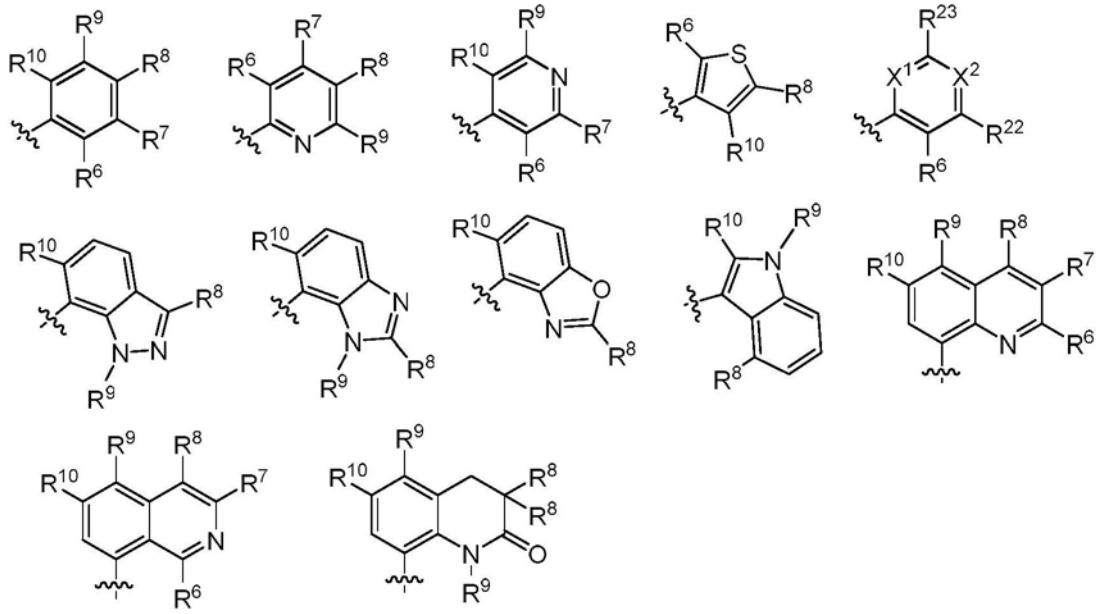
R^2在每次出现时独立地选自由卤素、C1-C6烷基、C3-C10环烷基、-CN、-(C=O)CH_3、-NR^9R^{12}和C1-C3卤代烷基组成的组,其中的任一者任选地被取代;

R^3在每次出现时独立地选自由氢、-OR^5、卤素、-N(R^5)R^5、-NR^9R^{12}、-NH(C=O)R^5、-(C=O)NH_2、芳基、杂芳基、杂环基、C1-C6烷基和被-OH或-NH_2取代的C1-C6烷基组成的组;

R^4在每次出现时独立地选自由氢、卤素、-OR^5、-N(R^5)R^5、(=O)、芳基、杂芳基、杂环基、C1-C6烷基和被-OH或-NH_2取代的C1-C6烷基组成的组;

R^5在每次出现时独立地选自由氢,C1-C6烷基,C3-C8环烷基,C1-C3卤代烷基,杂芳基,杂环基,被卤素、-OR^{11}、-N(R^{11})R^{11}、C1-C6烷基和被-OH或-NH_2取代的C1-C6烷基中的一者或两者取代的杂芳基,被卤素、-OR^{11}、-N(R^{11})R^{11}、C1-C6烷基和被-OH或-NH_2取代的C1-C6烷基中的一者或两者取代的杂环基组成的组;

Z是下述组A中的任一结构;



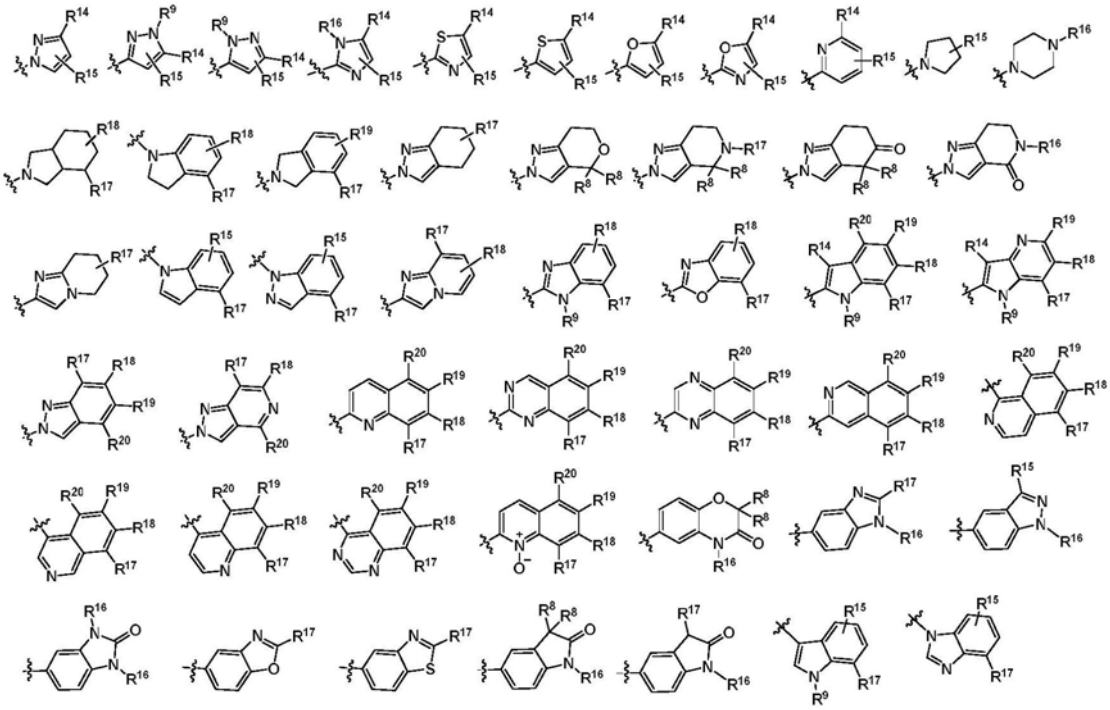
组 **A**

其中

X^1在每次出现时独立地选自CR^{24}和N；

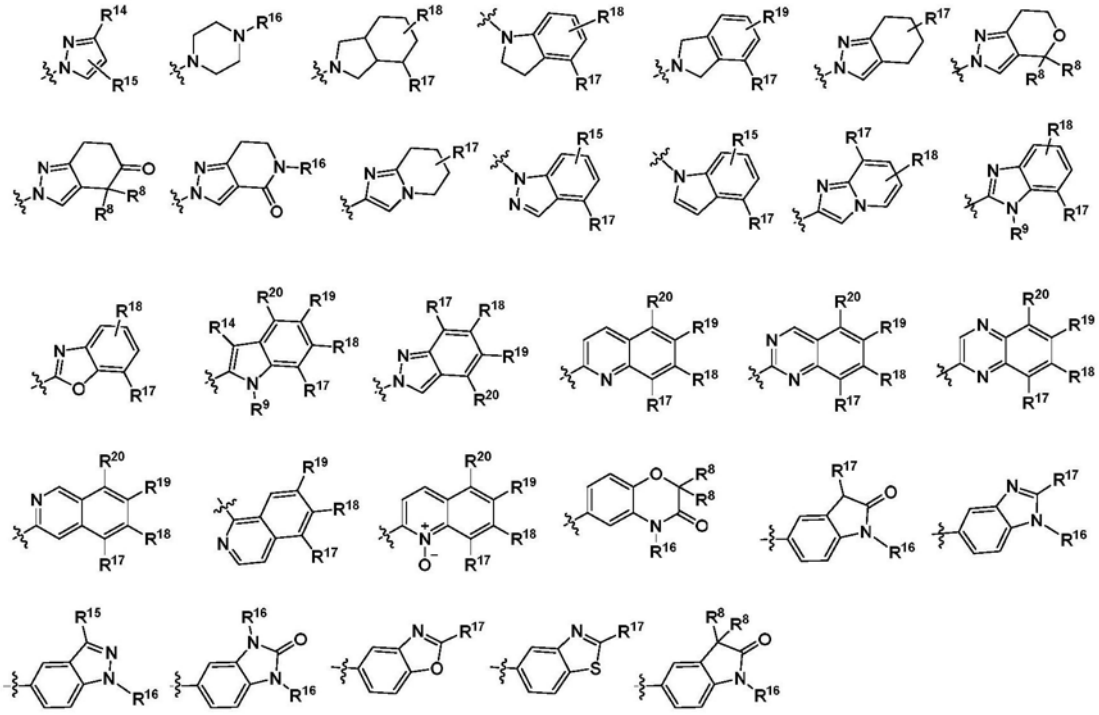
X^2在每次出现时独立地选自CR^{25}和N；

R^6在每次出现时独立地选自由氢，卤素，C1-C6烷基，被-OH取代的C1-C6烷基，C3-C10环烷基，C3-C10杂环基，$-(C=O)NHR^{11}$，$-NHR^9$，$-NH(C=O)NHR^{11}$，$-N(CH_3)(C=O)CH_3$，$-NH(C=O)R^{12}$，$-NR^9R^{12}$，$-OR^{12}$和下述组B中的任一结构组成的组；



组 **B**

R^7在每次出现时独立地选自由氢、卤素、C1-C6烷基、$-NH(C=O)R^{12}$、$-NR^9R^{12}$、$-OR^{12}$和下述组C中的任一结构组成的组；



组 **C**

R^8和R^{10}在每次出现时独立地选自由氢、卤素、C1-C6烷基、C1-C3卤代烷基、$-NH_2$、-OH、$-OR^5$、-CN、$-(C=O)R^5$、$-(C=O)OR^5$、$-(C=O)NH_2$、$-(C=O)NHR^{21}$、$-CH_2(C=O)NHR^{21}$、$-NH(C=O)R^{13}$、$-NHS(=O)_2R^5$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHR^{21}$和被-OH、$-OR^5$或$-NHR^9$取代的C1-C6烷基组成的组；

R^9在每次出现时独立地选自由氢、卤素、C1-C6烷基、C1-C3卤代烷基、$-OR^5$、-CN、C3-C10环烷基、C3-C10杂环基和被-OH或$-OR^5$取代的C1-C6烷基组成的组；

R^{11}在每次出现时独立地选自由氢、C1-C6烷基和C3-C10环烷基组成的组；

R^{12}不存在或在每次出现时独立地选自由C1-C6烷基，被$-OR^5$或$-N(R^5)R^5$取代的C1-C6烷基，C6-C10芳基，苯基，苯甲基，C3-C9杂芳基，C3-C6杂环基，被1至4个卤素或C1-C3烷基取代的苯甲基，被1至4个卤素或C1-C3烷基取代的C3-C9杂芳基，被C1-C3烷基取代的C3-C6杂环基和被1至4个卤素和/或1至4个$-NH(C=O)R^{13}$取代的C6-C10芳基组成的组；

R^{13}在每次出现时独立地选自由氢，C1-C6烷基，被-CN、-OH、$-OR^5$、$-NH_2$、$-NHR^5$或$-N(R^5)R^5$取代的C1-C6烷基和C3-C10环烷基组成的组；

R^{14}和R^{15}在每次出现时独立地选自由氢，卤素，C1-C6烷基，被-OH或$-NH_2$取代的C1-C6烷基，C3-C10环烷基，$-(C=O)R^5$，$-(C=O)NHR^{21}$，$-C(R^9)(R^{11})OR^{21}$，$-NH(C=O)R^{21}$，$-NR^9R^{21}$，$-OR^{21}$，$-OC(R^9)(R^{11})(R^{21})$，C3-C10杂环基，被R^4取代的C3-C10杂环基，被1至4个卤素或C1-C3烷基取代的C3-C10杂芳基，C6-C10芳基例如苯基和被$-(C=O)R^5$、$-(C=O)OR^5$、$-(C=O)NH_2$、$-(C=O)NHR^{21}$、$-CH_2(C=O)NHR^{21}$、$-NH(C=O)R^{13}$、$-NHS(=O)_2R^5$、$-S(=O)_2NH_2$或$-S(=O)_2NHR^{21}$取代的芳基组成的组；

R^{16}在每次出现时独立地选自由氢、C1-C6烷基、$-(C=O)R^{13}$和被$-OR^5$取代的C1-C6烷基组成的组；

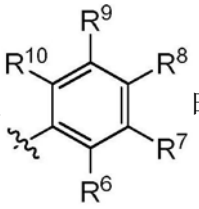
R^{17}、R^{18}、R^{19}和R^{20}在每次出现时独立地选自由氢，卤素，C1-C6烷基，C1-C3卤代烷基，C6-C10芳基例如苯基，-CN，$-CHCF_3NR^9R^{11}$，-OH，$-OR^{21}$，$-NO_2$，$-(C=O)R^5$，$-(C=O)OR^5$，$-(C=O)$

NH_2,-(C=O)NHR^{21},-NH(C=O)R^{13},-NHR^5,-$NHS(=O)_2R^5$,-$S(=O)_2NH_2$,-$S(=O)_2NHR^{21}$和被-CN、-OH、-OR^5、-(C=O)NHR^5、-NH_2、-NH(C=O)R^5、-NHR^5或-N(R^5)R^5取代的C1-C6烷基组成的组;

R^{21}在每次出现时独立地选自由C1-C6烷基,C3-C10环烷基,C3-C10杂环基,C1-C3卤代烷基,芳基,苯基,苯甲基,被-CN、-OH、-OR^5、-NH_2、-NHR^5或-N(R^5)R^5取代的C1-C6烷基,被卤素或C1-C3卤代烷基取代的芳基,被1至4个卤素或C1-C3烷基取代的C3-C10杂芳基和被R^4取代的C3-C10杂环基组成的组;

R^{22}和R^{23}在每次出现时独立地选自由氢、卤素、C1-C6烷基、C1-C3卤代烷基、-OH、-OR^5、-CN和被-OH、-OR^5或-NHR^9取代的C1-C6烷基组成的组;

R^{24}和R^{25}在每次出现时独立地选自由氢,卤素,C1-C6烷基,C1-C3卤代烷基,-NH_2,-OH,-OR^5,-CN,-(C=O)R^5,-(C=O)OR^5,-(C=O)NH_2,-(C=O)NHR^{21},-CH_2(C=O)NHR^{21},-NH(C=O)R^{13}、-$NHS(=O)_2R^5$,-$S(=O)_2NH_2$或-$S(=O)_2NHR^{21}$和被-OH、-OR^5或-NHR^9取代的C1-C6烷基组成的组;

前提是当Z是时,则R^6和R^7之一不是H;

其中,如果R^1是H,R^2是$CH(CH_3)_2$,L^1不存在,Q是被R^3和R^4取代的杂环基,R^3是N(R^5)R^5,R^4是H,R^5是H,X是N,Z是苯基,R^7是H,R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^6不是1H-吡唑;

其中,如果R^1是H,R^2是$CH(CH_3)_2$,L^1是O,Q是被R^3和R^4取代的杂环基,R^3是CH_3,R^4是H,X是N,Z是苯基,R^7是H,R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^6不是CH_3、Cl或1H-吡唑;

其中,如果R^1是H,R^2是$CH(CH_3)_2$,L^1是O,Q是被R^3和R^4取代的杂环基,R^3是CH_3,R^4是H,X是N,Z是苯基,R^6是OR^{12},R^7是H,R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^{12}不是苯基、$CH(CH_3)_2$、CH_2CH_3或CH_3;

其中,如果R^1是H,R^2是$CH(CH_3)_2$,L^1是O,Q是被R^3和R^4取代的杂环基,R^3是CH_3,R^4是H,X是N,Z是苯基,R^6是Cl,R^7是H,R^8是H并且R^9是H,则R^{10}不是Cl;

其中,如果R^1是H,R^2是$CH(CH_3)_2$,L^1是O,Q是被R^3和R^4取代的杂环基,R^3是CH_3,R^4是H,X是N,Z是苯基,R^7是H,R^8是H,R^9是H并且R^{10}是Cl,则R^6不是Cl;

其中,如果R^1是H,R^2是$CH(CH_3)_2$,L^1是O,Q是被R^3和R^4取代的杂环基,R^3是CH_3,R^4是H,X是N,Z是苯基,R^6是Cl,R^7是H,R^8是H并且R^9是H,则R^{10}不是CH_3;

其中,如果R^1是H,R^2是$CH(CH_3)_2$,L^1是O,Q是被R^3和R^4取代的杂环基,R^3是CH_3,R^4是H,X是N,Z是苯基,R^7是H,R^8是H,R^9是H并且R^{10}是Cl,则R^6不是CH_3;

其中,如果R^1是H,R^2是$CH(CH_3)_2$,L^1是O,Q是被R^3和R^4取代的杂环基,R^3是CH_3,R^4是H,X是N,Z是苯基,R^6是F,R^7是H,R^8是H并且R^9是H,则R^{10}不是F;

其中,如果R^1是H,R^2是$CH(CH_3)_2$,L^1是O,Q是被R^3和R^4取代的杂环基,R^3是CH_3,R^4是H,X是N,Z是苯基,R^7是H,R^8是H,R^9是H并且R^{10}是F,则R^6不是F;

其中,如果R^1是CH_3,R^2是$CH(CH_3)_2$,L^1是O,Q是被R^3和R^4取代的杂环基,R^3是CH_3,R^4是H,X是N,Z是苯基,R^6是OR^{12},R^7是H,R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^{12}不是CH_3;

其中,如果R^1是H,R^2是$CH(CH_3)_2$,L^1是-(C=O)-,Q是被R^3和R^4取代的杂环基,R^4是H,X是N,

Z是苯基，R^6是1H-吡唑，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^3不是H；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是-(C=O)-，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是$N(R^5)R^5$，R^4是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是H，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是H，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是$CH(CH_3)_2$；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是H，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的C3-C8环烷基，R^3是$N(R^5)R^5$，R^4是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是NH，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是H，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是NH，Q是被R^3和R^4取代的C3-C8环烷基，R^3是$N(R^5)R^5$，R^4是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是H，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是F，则R^6不是1H-吡唑；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是H，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是CH_3，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是H，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是CH_3，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^7不是Cl；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是CH_3，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的C3-C8环烷基，R^3是$N(R^5)R^5$，R^4是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是NH，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是H，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1不存在，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是$N(R^5)R^5$，R^4是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1不存在，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是$N(R^5)R^5$，R^4是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是NH，Q是被R^3和R^4取代的C3-C8环烷基，R^3是$N(R^5)R^5$，R^4是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

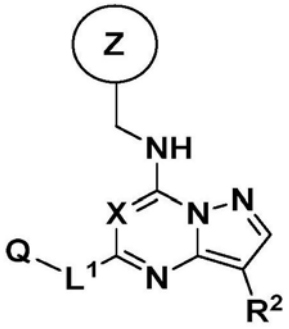
其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是-(C=O)-，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是H，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是-(C=O)-，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是$N(R^5)R^5$，R^4是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

或上述化合物的对映异构体、立体异构形式、对映异构体的混合物、非对映异构体、非对映异构体的混合物、外消旋体或其可药用盐。

2.根据权利要求1所述的化合物，

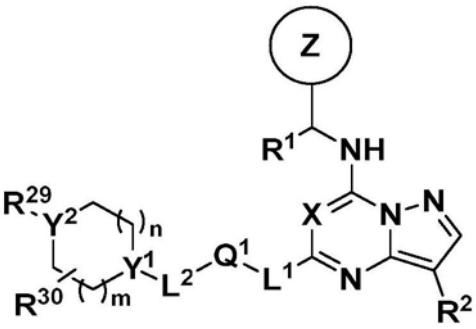
其中R^1是氢，并且所述化合物具有通式II



式 II

其中X、Q、L^1、R^2和Z如权利要求1中所定义。

3.根据权利要求1所述的化合物，其具有通式III



式 III

其中X、L^1、R^1、R^2和Z如权利要求1中所定义，并且

Q^1不存在或在每次出现时独立地选自由芳基，杂芳基，杂环基，被C1-C6烷基、$-OR^5$、$-N(R^5)R^5$和卤素中的一者或两者取代的芳基，被C1-C6烷基、$-OR^5$、$-N(R^5)R^5$和卤素中的一者或两者取代的杂芳基和被R^{29}和R^{30}中的一者或两者取代的杂环基组成的组；

R^{29}不存在或在每次出现时独立地选自由氢、$-OR^5$、卤素、$-N(R^5)R^5$、$-NR^9R^{12}$、$-NH(C=O)R^5$、$-(C=O)NH_2$、芳基、杂芳基、杂环基、C1-C6烷基和被-OH或$-NH_2$取代的C1-C6烷基组成的组；

R^{30}在每次出现时独立地选自由氢、卤素、$-OR^5$、$-N(R^5)R^5$、(=O)、芳基、杂芳基、杂环基、C1-C6烷基和被-OH或$-NH_2$取代的C1-C6烷基组成的组；

其中R^5、R^9和R^{12}如权利要求1中所定义；

L^2不存在或在每次出现时独立地选自由-O-、-NH-、-(C=O)-和-(C=O)NH-组成的组；

Y^1在每次出现时独立地选自CH、C(OH)和N；

Y^2在每次出现时独立地选自CH、CR^{30}、O和N；

m在每次出现时独立地选自0、1和2；

n在每次出现时独立地选自0和1；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1不存在，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是CH，m是1，n是1，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是CH_3、Cl或1H-吡唑；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是苯基、$CH(CH_3)_2$、CH_2CH_3或CH_3；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是Cl，R^7是H，R^8是H并且R^9是H，则R^{10}不是Cl；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是Cl，则R^6不是Cl；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是Cl，R^7是H，R^8是H并且R^9是H，则R^{10}不是CH_3；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是Cl，则R^6不是CH_3；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是F，R^7是H，R^8是H并且R^9是H，则R^{10}不是F；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是F，则R^6不是F；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是-(C＝O)-，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是N，m是1，n是1，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是1H-吡唑，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{29}不是H；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是-(C＝O)-，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是CH，m是1，n是1，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是$CH(CH_3)_2$；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是0，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是0，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是$CH(CH_3)_2$；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是CH，m是1，n是1，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是NH，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是0，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1不存在，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是CH，m是1，n是0，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是NH，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是CH，m是1，n是1，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1不存在，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是CH，m是2，n是0，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是2，n是0，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是F，则R^6不是1H-吡唑；

其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是0，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是2，n是0，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^7不是Cl；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是0，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是CH，m是1，n是1，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是NH，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是0，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1不存在，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是CH，m是1，n是0，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1不存在，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是CH，m是1，n是1，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则

R^{12}不是CH_3；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1不存在，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是CH，m是1，n是1，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是NH，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是CH，m是1，n是1，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

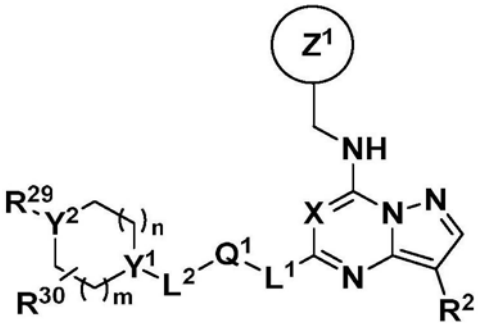
其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是-(C＝O)-，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是-(C＝O)-，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是CH，m是1，n是1，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1不存在，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是CH，m是2，n是0，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

或上述化合物的对映异构体、立体异构形式、对映异构体的混合物、非对映异构体、非对映异构体的混合物、外消旋体或其可药用盐。

4.权利要求1-3中的任一项所述的化合物，其具有通式IV

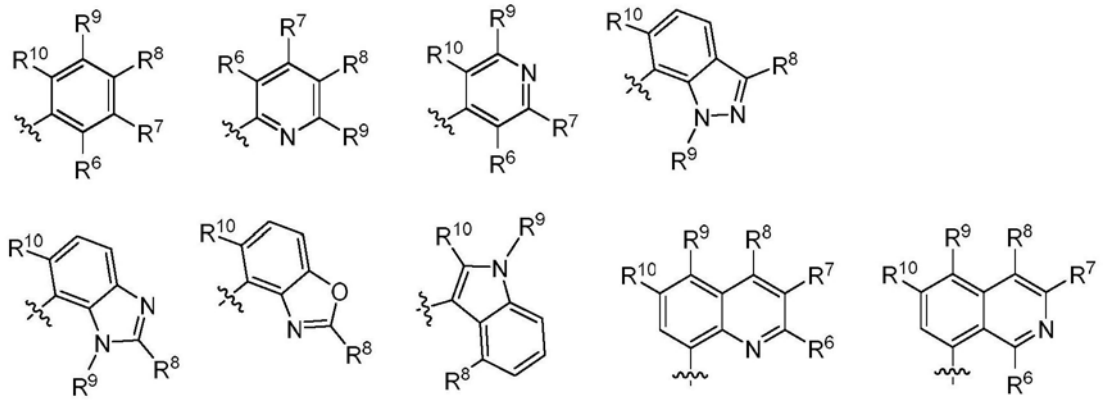


式 IV

其中X、L^1和R^2如权利要求1中所定义；

其中m、n、Y^1、Y^2、L^2、R^{29}、R^{30}和Q^1如权利要求3中所定义；

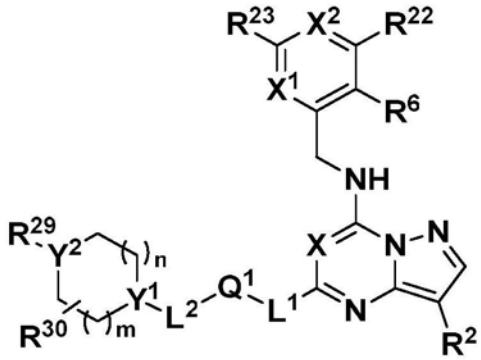
其中Z^1是下述组D中的任一结构；



组 D

其中R^6、R^7、R^8、R^9和R^{10}如权利要求1中所定义。

5.根据权利要求1-4中的任一项所述的化合物，其具有通式V

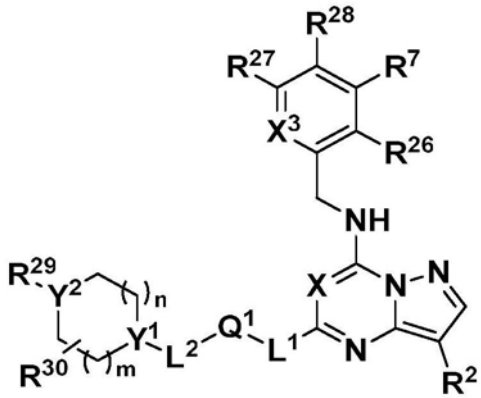


式 V

其中X、X^1、X^2、L^1、R^2、R^6、R^{22}和R^{23}如权利要求1中所定义；

其中m、n、Y^1、Y^2、L^2、R^{29}、R^{30}和Q^1如权利要求3中所定义。

6.根据权利要求1-4中的任一项所述的化合物，其具有通式VI



式 VI

其中X、L^1和R^2如权利要求1中所定义；

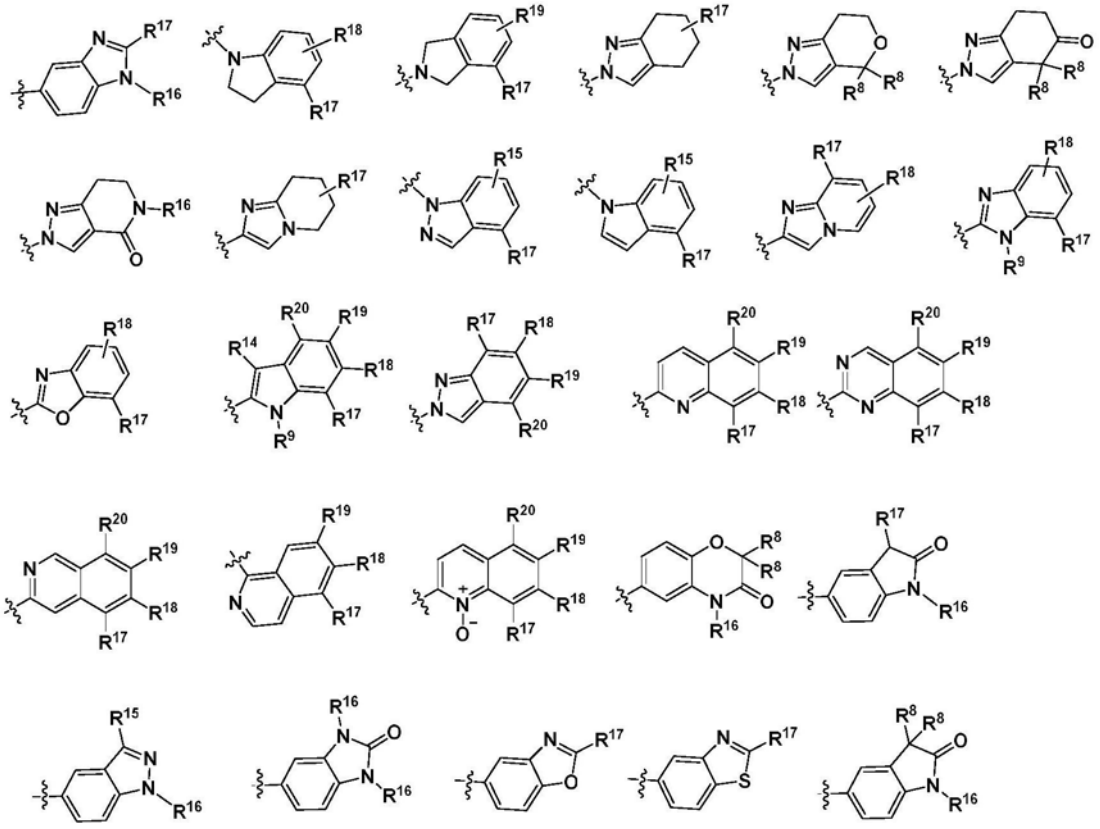
其中m、n、Y^1、Y^2、L^2、R^{29}、R^{30}和Q^1如权利要求3中所定义；

X^3在每次出现时独立地选自CR^{10}和N；

R^{26}、R^{27}和R^{28}在每次出现时独立地选自由氢、卤素、C1-C6烷基、C1-C3卤代烷基、$-OR^5$、-CN和被-OH、$-OR^5$或$-NHR^9$取代的C1-C6烷基组成的组；

R^5、R^9和R^{10}如权利要求1中所定义；

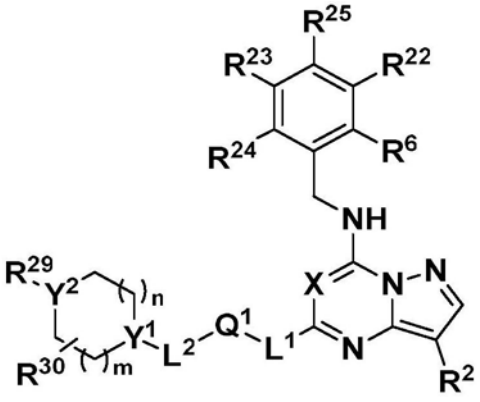
R^7是下述组E中的任一结构；



组 **E**

其中R^8和R^{14}-R^{20}如权利要求1中所定义。

7.根据权利要求1-5中的任一项所述的化合物，其具有通式VII

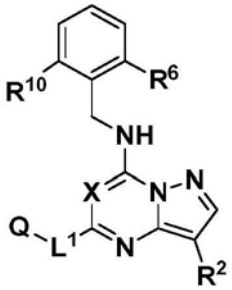


式 **VII**

其中X、L^1、R^2、R^6、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}如权利要求1中所定义；

m、n、Y^1、Y^2、L^2、R^{29}、R^{30}和Q^1如权利要求3中所定义。

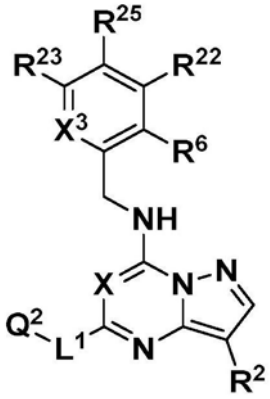
8.根据权利要求1和2中的任一项所述的化合物，其具有通式VIII



式 VIII

其中X、L^1、R^2、R^6和R^{10}如权利要求1中所定义。

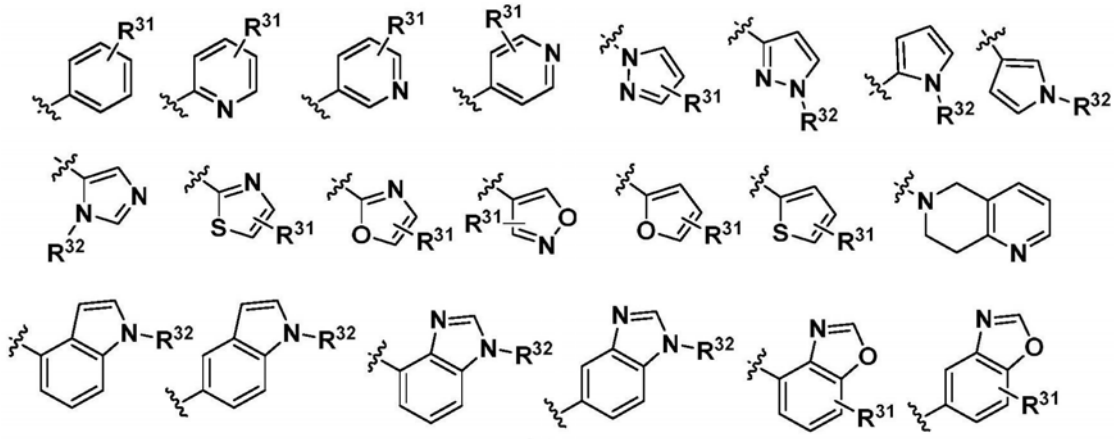
9.根据权利要求1-5中的任一项所述的化合物，其具有通式IX



式 IX

其中L^1、R^2、R^6、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}如权利要求1中所定义，并且X^3如权利要求6中所定义；

其中Q^2是下述组F中的任一结构；



组 F

R^{31}和R^{32}不存在或在每次出现时独立地选自由氢、-OR^5、卤素、-$N(R^5)R^5$、-NR^9R^{12}、-NH(C=O)R^5、-(C=O)NH_2、芳基、杂芳基、杂环基、C1-C6烷基和被-OH或-NH_2取代的C1-C6烷基组成的组；

其中R^5、R^9和R^{12}如权利要求1中所定义。

10.根据前述权利要求中的任一项所述的化合物，其具有选自如表11中所定义的结构1-279的结构。

11.一种药物组合物，其包含根据权利要求1-10中的任一项所述的化合物作为活性成

分,以及至少一种可药用载体、赋形剂和/或稀释剂。

12.根据权利要求1-10所述的化合物,其用作药物活性剂,其中所述药物活性剂优选地对周期蛋白依赖性激酶7(CDK7)具有抑制活性。

13.根据权利要求1至10中的任一项所述的化合物,其用于与凋亡的抑制、异常的转录活性和/或由异常活性引起的细胞周期停止和/或一种或几种周期蛋白依赖性激酶(CDK)、特别是周期蛋白依赖性激酶7(CDK7)的过表达相关的疾病的预防和/或治疗方法中,其中所述疾病选自增殖性疾病、包括机会性疾病在内的传染性疾病、免疫疾病、自身免疫疾病和炎性疾病。

14.根据权利要求13所述的用途的化合物,其中所述增殖性疾病是癌症,优选为选自下述的癌症:腺癌,脉络膜黑素瘤,急性白血病,听神经瘤,壶腹癌,肛门癌,星形细胞瘤,基底细胞癌,胰腺癌,硬纤维瘤,膀胱癌,支气管癌,雌激素依赖性和不依赖性乳腺癌,伯基特淋巴瘤,子宫体癌,未知原发肿瘤的癌(CUP综合征),结肠直肠癌,小肠癌,小肠肿瘤,卵巢癌,子宫内膜癌,室管膜瘤,上皮癌类型,尤文氏肿瘤,胃肠肿瘤,胃癌,胆囊癌,胆囊上皮癌,子宫癌,宫颈癌,宫颈,成胶质细胞瘤,妇科肿瘤,耳鼻喉肿瘤,血液肿瘤,毛细胞白血病,尿道癌,皮肤癌,皮肤睾丸癌,脑肿瘤(神经胶质瘤),脑转移肿瘤,睾丸癌,垂体肿瘤,类癌瘤,卡波西氏肉瘤,喉癌,生殖细胞肿瘤,骨癌,结肠直肠癌,头颈部肿瘤(耳鼻喉区域的肿瘤),结肠癌,颅咽管瘤,口腔癌(口部区域和唇上的癌),中枢神经系统的癌症,肝癌,肝转移肿瘤,白血病,眼睑肿瘤,肺癌,淋巴瘤,胃癌,恶性黑素瘤,恶性瘤变,胃肠道恶性肿瘤,乳腺癌,直肠癌,成神经管细胞瘤,黑素瘤,脑膜瘤,霍奇金/非霍奇金淋巴瘤,蕈样肉芽肿,鼻癌,神经鞘瘤,成神经细胞瘤,肾癌,肾细胞癌,少突神经胶质细胞瘤,食管癌,溶骨性和成骨性癌,骨肉瘤,卵巢癌,胰腺癌,阴茎癌,浆细胞瘤,前列腺癌,咽癌,直肠癌,成视网膜细胞瘤,阴道癌,甲状腺癌,食道癌,T-细胞淋巴瘤,胸腺瘤,管癌,眼肿瘤,尿道癌,泌尿系肿瘤,尿路上皮癌,外阴癌,疣外观,软组织肿瘤,软组织肉瘤,肾母细胞瘤,宫颈癌,舌癌,浸润性导管癌,浸润性小叶癌,原位导管癌,原位小叶癌,小细胞肺癌,非小细胞肺癌,支气管腺瘤,胸膜肺母细胞瘤,间皮瘤,脑干胶质细胞瘤,下丘脑神经胶质瘤,小脑星形细胞瘤,大脑星形细胞瘤,神经外胚层肿瘤,松果体肿瘤,子宫肉瘤,唾液腺癌,肛门腺腺癌,肥大细胞肿瘤,盆腔肿瘤,输尿管肿瘤,遗传性乳头状肾癌,散发性乳头状肾癌,眼内黑素瘤,肝细胞癌,胆管癌,混合肝细胞胆管癌,鳞状细胞癌,恶性黑素瘤,梅克尔细胞皮肤癌,非黑素瘤皮肤癌,下咽癌,鼻咽癌,口咽癌,口腔癌,鳞状细胞癌,口腔黑素瘤,AIDS相关淋巴瘤,皮肤T-细胞淋巴瘤,中枢神经系统的淋巴瘤,恶性纤维组织细胞瘤,淋巴肉瘤,横纹肌肉瘤,恶性组织细胞增生症,纤维母细胞肉瘤,血管肉瘤,血管外皮细胞瘤,平滑肌肉瘤(LMS),犬科动物乳腺癌和猫科动物乳腺癌。

15.根据权利要求13所述的用途的化合物,其中所述包括机会性疾病在内的传染性疾病选自AIDS、腺病毒感染、泡型包虫病(AHD)、阿米巴病、血管圆线虫病、异尖线虫病、炭疽、巴贝西虫病、小袋虫病、贝蛔虫感染、血吸虫病(血吸虫病)、人芽囊原虫感染、莱姆疏螺旋体病、肉毒中毒、布雷纳德腹泻、布鲁氏菌病、牛海绵状脑病(BSE)、念珠菌病、毛细线虫病、慢性疲劳综合征(CFS)、查加斯病、水痘、肺炎衣原体感染、霍乱、慢性疲劳综合征、克雅二氏症(CJD)、支睾吸虫病、皮肤幼虫移行症(CLM)、球孢子菌病、结膜炎、柯萨奇病毒A16(Cox A16)、隐球菌病、隐孢子虫病、西尼罗热、圆孢子虫病、脑囊虫病、巨细胞病毒感染、登革热、

犬复孔绦虫感染、埃博拉出血热(EHF)、泡型包虫病(AE)、脑炎、结肠内阿米巴感染、迪斯帕内阿米巴感染、哈氏内阿米巴感染、波列基内阿米巴感染、蛲虫感染、肠病毒感染(脊髓灰质炎/非脊髓灰质炎)、Epstein Barr病毒感染、大肠杆菌感染、食源性感染、口蹄疫、真菌性皮炎、真菌性感染、肠胃炎、A组链球菌病、B组链球菌病、汉森氏病(麻风病)、汉坦病毒肺综合征、头虱侵袭(虱病)、幽门螺旋杆菌感染、血液病、亨德拉病毒感染、肝炎(HCV、HBV)、带状疱疹(带状疱疹)、HIV感染、人类埃立克体病、人类副流感病毒感染、流感、等孢球虫病、拉沙热、利什曼原虫病、内脏利什曼原虫病(VL)、疟疾、马尔堡出血热、麻疹、脑膜炎、鸟分枝杆菌复合体(MAC)感染、纳氏虫感染、医院内感染、非致病性肠道阿米巴感染、盘尾丝虫病、后睾吸虫病、乳头状瘤病毒感染、细小病毒感染、鼠疫、肺孢子虫肺炎(PCP)、多瘤病毒感染、Q热病、狂犬病、呼吸道合胞病毒(RSV)感染、风湿热、里夫特裂谷热、轮状病毒感染、蛔虫感染、沙门氏菌病、疥疮、志贺氏菌病、带状疱疹、昏睡病、天花、链球菌感染、绦虫感染、破伤风、中毒性休克综合征、结核病、十二指肠、副溶血弧菌感染、弧菌性败血症、病毒性出血热、疣、水传播的感染性疾病、水痘-带状疱疹病毒感染、百日咳和黄热病。

16.根据权利要求13所述的用途的化合物,其中所述免疫疾病和/或自身免疫疾病选自:哮喘,糖尿病,风湿性疾病,AIDS,移植器官和组织的排斥,鼻炎,慢性阻塞性肺病,骨质疏松症,溃疡性结肠炎,鼻窦炎,红斑狼疮,复发性感染,特应性皮炎/湿疹和职业性过敏,食物过敏,药物过敏,严重过敏反应,过敏症,过敏性疾病的表现,原发性免疫缺陷,抗体缺乏状态,细胞介导的免疫缺陷,严重联合免疫缺陷,DiGeorge综合征,高IgE综合征(HIES),Wiskott-Aldrich综合征(WAS),共济失调性毛细血管扩张,免疫介导的癌症,白细胞缺陷,自身免疫疾病,系统性红斑狼疮(SLE),类风湿性关节炎(RA),多发性硬化症(MS),免疫介导的或1型糖尿病,免疫介导的肾小球肾炎,硬皮病,恶性贫血,脱发症,天疱疮,寻常天疱疮,重症肌无力,炎性肠病,克罗恩病,银屑病,自身免疫性甲状腺病,桥本氏病,皮肌炎,肺出血肾炎综合征(GPS),重症肌无力(MG),交感性眼炎,晶状体源性葡萄膜炎,慢性侵袭性肝炎,原发性胆汁性肝硬化,自身免疫性溶血性贫血和韦耳霍夫病。

17.根据权利要求13所述的用途的化合物,其中所述炎性疾病由细菌、病毒、朊病毒、寄生虫、真菌引起、诱导、引发和/或增强,和/或由刺激性、创伤性、代谢性、过敏性、自身免疫性或特发性因子引起。

18.根据权利要求13或17所述的用途的化合物,其中所述炎性疾病选自中枢神经系统(CNS)的炎性疾病、炎性风湿性疾病、血管的炎性疾病、中耳的炎性疾病、炎性肠病、皮肤的炎性疾病、葡萄膜炎炎性疾病和咽喉的炎性疾病。

19.根据权利要求13、17或18中的任一项所述的用途的化合物,其中所述炎性疾病选自中枢神经系统(CNS)的炎性疾病、炎性风湿性疾病、血管的炎性疾病、中耳的炎性疾病、炎性肠病、皮肤的炎性疾病、葡萄膜炎炎性疾病、咽喉的炎性疾病,其中优选地所述炎性疾病选自脓肿、棘阿米巴感染、寻常痤疮、放射菌病、急性炎性皮肤病、成人急性喉部感染、急性多灶性鳞状色素上皮病变、急性(热)损伤、急性视网膜坏死、急性化脓性中耳炎、藻类障碍、过敏性接触性皮炎、淀粉样变性血管性水肿、强直性脊柱炎、曲霉病、特应性皮炎、假狂犬病、血管炎中的自身抗体、细菌性障碍、细菌性喉炎、细菌性脑膜炎、白塞氏病(BD)、鸟枪弹样脉络膜病变、吉耳克里斯特氏病、博尔纳病、布鲁氏菌病、大疱性鼓膜炎、滑囊炎、念珠菌病、犬瘟热性脑脊髓炎、未成熟动物中的犬瘟热性脑脊髓炎、犬出血热、犬疱疹病毒脑脊髓炎、胆

脂瘤、慢性肉芽肿病(CGD)、慢性炎性皮肤病、慢性复发性脑脊髓炎、慢性化脓性中耳炎、眼瘢痕性类天疱疮(OCP)、常见上呼吸道感染、肉芽肿、克罗恩病、隐球菌病、皮肌炎、白喉、盘状红斑狼疮(DLE)、药物引起的血管炎、药物或超敏反应、脑原虫病、嗜酸细胞增多性脑膜脑炎、多形性红斑(EM)、猫白血病病毒、猫免疫缺陷病毒、猫传染性腹膜炎、猫脊髓灰质炎病毒脑炎、猫海绵状脑病、纤维肌痛、Fuchs异色性葡萄膜炎、胃食管(喉咽)反流病、巨细胞动脉炎、鼻疽病、青光眼睫状体炎综合征、淋病性肉芽性鼓膜炎、肉芽肿性脑膜脑炎(GME)、单纯性疱疹、组织胞浆菌病、特发性疾病、特发性炎性障碍、免疫和特发性障碍、免疫受损宿主的感染、传染性犬肝炎、吸入性喉炎、间质性肾炎、刺激性接触性皮炎、少年类风湿性关节炎、川崎病、拉克罗斯病毒脑炎、喉脓肿、喉气管支气管炎、利什曼原虫病、晶状体引起的葡萄膜炎、麻风病、钩端螺旋体病、白血病、扁平苔藓、狼疮、淋巴瘤、脑膜炎、灵缇犬中的脑膜脑炎、混杂的脑膜炎/脑膜脑炎、显微镜下多血管炎、多灶性脉络膜炎、成熟动物中的多灶性瘟热性脑脊髓炎、多发性硬化症、肌紧张性发声障碍(MTD)、霉菌(真菌)疾病、CNS的霉菌疾病、坏死性脑炎、新孢子虫病、老狗脑炎、盘尾丝虫病、寄生性脑脊髓炎、寄生虫感染、睫状体扁平部炎、细小病毒脑炎、儿科喉炎、污染和吸入过敏、多肌炎、疫苗后犬瘟热性脑炎、朊病毒蛋白引起的疾病、原藻病、原生动物脑炎-脑脊髓炎、银屑病、银屑病关节炎、哈巴狗脑炎、辐射损伤、辐射喉炎、放射性坏死、复发性多软骨炎、赖特综合征、色素性视网膜炎、成视网膜细胞瘤、类风湿性关节炎、立克次体障碍、落基山斑疹热、鲑鱼中毒病(SPD)、肉孢子虫病、结节病、血吸虫病、硬皮病、鼻硬结病、髓行性脉络膜炎、犬震颤病、干燥综合征、痉挛性喉头炎、螺旋体(梅毒)病、海绵状皮炎、孢子丝菌病、甾类响应性脑膜炎-动脉炎、Stevens-Johnson综合征(SJS、重症EM)、会厌炎、交感性眼炎、比翼线虫病、梅毒、结节病中的系统性血管炎、高安氏动脉炎、肌腱炎(腱鞘炎)、血栓闭塞性脉管炎(伯格病)、狗中的蜱传脑炎、中毒性表皮坏死松解症(TEN)、弓蛔虫病、弓形体病、外伤、创伤性喉炎、旋毛虫病、锥虫病、结核病、土拉菌病、溃疡性结肠炎、荨麻疹(荨麻疹)、血管炎、血管炎和恶性肿瘤、血管炎和类风湿性关节炎、特发性炎症肌病中的血管炎、中枢神经系统的血管炎、细菌、真菌和寄生虫感染继发的血管炎、病毒性障碍、病毒性喉炎、白癜风、声带滥用、声带出血、Vogt-Koyanagi-Harada综合征(VKH)、韦格纳氏肉芽肿病和惠普尔氏病。

作为周期蛋白依赖性激酶的选择性抑制剂的吡唑并-三嗪和/或吡唑并-嘧啶衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪和吡唑并[1,5-a]嘧啶衍生物和/或其可药用盐，这些衍生物作为药物活性剂的用途，特别是用于预防和/或治疗细胞增殖性疾病、炎性疾病、免疫疾病、心血管疾病和传染性疾病。此外，本发明涉及含有所述吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪和吡唑并[1,5-a]嘧啶衍生物和/或其可药用盐中的至少一者的药物组合物。

背景技术

[0002] 通过细胞周期触发传代的周期蛋白依赖性激酶(CDK)家族成员被认为是有吸引力的治疗靶点，特别是对于癌症来说。控制其他过程例如转录和RNA加工的CDK家族成员到目前为止吸引了较少注意，尽管它们参与不同病理过程的实验证据不断涌现。与细胞周期控制一起，CDK/周期蛋白复合物也被鉴定为RNA聚合酶II(Pol II)转录机制的保守组分(Bregman等，2000,Front Biosci.5:244-257)。目前存在20种已知的哺乳动物CDK。尽管已将CDK7-13与转录联系上，但只有CDK 1、2、4和6与细胞周期显示出可证实的关联。在哺乳动物CDK中，仅有CDK7具有坚实的激酶活性，调控细胞周期进程和转录两者(Desai等，1995,Mol.Cell Biol.15,345-350)。

[0003] 从哺乳动物细胞纯化的通用转录因子TFIIH由10个亚基构成，其中的7个亚基(p62、p52、p44、p34、XPD、XPB和TTDA)形成核心复合物。3个亚基(周期蛋白H、MAT1和CDK7)形成CDK活化激酶(CAK)，其通过复合物的XPD(ATP依赖性解旋酶)亚基连接到TFIIH的核心。在转录起始过程中，TFIIH的解旋酶活性打开核心启动子DNA，同时CDK7将Pol II的C-端结构域(CTD)的第5和7位丝氨酸(Akhtar等，2009,Mol.Cell 34,387-393)以及控制起始至延伸转变的其他转录因子(Larochelle等，2012,Nat.Strut.Mol.Biol.19,1108-1115)磷酸化。因此，CDK7是转录过程的必需因子，这建议CDK7是用于癌症疗法、特别是转录依赖性癌症的靶点。

[0004] 长期以来，CDK7被断言在细胞代谢和生存能力中具有必不可少的作用。转录的CDK抑制剂下调大量短寿命的抗凋亡蛋白，例如抗凋亡蛋白髓样细胞白血病蛋白-1(Mcl-1)、B-细胞淋巴瘤超长蛋白(Bcl-xL)和XIAP(X连锁的IAP)、D-周期蛋白、c-Myc、Mdm-2(导致p53稳定)、其转录由核因子-κB(NF-kB)和低氧诱导的VEGF介导的$p21^{waf1}$蛋白(Shapiro GI.2006,J Clin Oncol;24(11):1770-83)。转录的非选择性周期蛋白依赖性激酶抑制剂黄酮哌啶醇通过Mcl-1的转录抑制和下调在多发性骨髓瘤细胞中诱导凋亡。这些发现支持了先前的假设，即CDK7可能是针对恶性肿瘤和细胞周期相关疾病的治疗药物的有价值的靶点(Lolli G和Johnson LN.2005.Cell Cycle 4:572-577)。

[0005] CDK7作为总体转录的调控物和CDK7作为治疗许多疾病和综合症的治疗性靶点的功能，与调控区中和转录因子、辅因子、染色质调控物和非编码RNA中的突变相关。这些突变可以导致癌症、自身免疫病、神经系统障碍、发育综合症、糖尿病、心血管疾病和肥胖症等。一些转录因子控制RNA聚合酶II的暂停释放和延伸，并且当它们的表达或功能改变时，可以

产生侵袭性肿瘤细胞(c-Myc)或某些形式的自身免疫性(AIRE)(Tong Ihn Lee和Richard A.Young,Cell,2013,152:1237-1251)。因此,人类CDK7激酶活性的抑制可能通过总体转录过程的抑制来抑制与癌基因相关的某些转录因子,通过在细胞周期进程和转录调控中的功能而引起抗增殖活性。更重要的是,与癌细胞中其他看家基因相比,已显示CDK7更剧烈地调控致癌转录因子的指数表达。因此,CDK7的抑制可以差异性影响某些癌基因和看家基因的转录,因此可以确保治疗窗口。因此,通过CDK7引起的适合的总体转录抑制进行转录调控和药理抑制,可用于治疗包括癌症在内的增殖性障碍。作为转录的总体调控物,CDK7是用于治疗疾病如炎症、病毒复制例如HIV、EBV、癌症和心脏肥大的治疗靶点。

[0006] HIV-1基因表达受病毒反式激活蛋白(Tat)的调控,所述蛋白诱导HIV-1长串联重复序列的转录延伸。这种诱导需要RNA聚合酶II的C-端结构域重复序列的过磷酸化。为了实现所述过磷酸化,Tat刺激与启动子复合物的通用转录因子相关的CTD激酶,特别是与TFIIH相关的CDK7(Nekhai等,Biochem J.(2002)364,649-657)。US 615968的发明人也描述了Tat结合到CDK7,并且这种相互作用增加了CAK磷酸化CTD的能力。US 615968的作者进一步公开了Tat的转录激活依赖于CDK7的激酶活性。另外,Young Kyeung Kim及其同事得出结论,TFIIH的召集和激活代表了HIV从潜伏期出现的限速步骤(Young Kyeung Kim,EMBO(2006)25,3596-3604)。

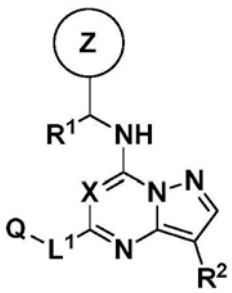
[0007] 在人类巨细胞病毒感染期间,CDK7和CDK9以及激酶复合物的其他组分MAT-1/周期蛋白H的水平被上调。另外,存在CDK7和CDK9的激酶活性的提高(Tamrakar等,Journal of Virology,2005,79;15477-15493)。

[0008] 许多抗病毒药物靶向病毒蛋白。它们具有病毒常常发展出对这些药物的耐药性的缺点。靶向病毒过程必需的细胞蛋白如CDK7的抗病毒药物可以避开这些缺点。这些药物也可能在治疗几种非相关病毒中有效,并且它们的效果将被累加到传统的抗病毒剂上。具有CDK活化激酶和转录调控的双重功能的CDK7抑制剂在几种病毒的治疗中非常有效。

发明内容

[0009] 本发明的目的是提供可用作药物活性剂,特别是用于预防和/或治疗细胞增殖性疾病、炎性疾病、免疫疾病、心血管疾病和传染性疾病的化合物和/或其可药用盐,以及包含这些化合物和/或其可药用盐中的至少一者作为药物活性成分的组合物。

[0010] 一方面,本发明涉及吡唑并-三嗪或吡唑并-嘧啶化合物,其由通式I定义

[0011] 

式 I

[0012] 其中

[0013] X在每次出现时独立地选自CH和N;

[0014] L^1不存在或在每次出现时独立地选自-NH-、-NH(CH_2)-、-NH(C=O)-、-$NHSO_2$-、-O-、-O(CH_2)-、-(C=O)-、-(C=O)NH-和-(C=O)(CH_2)-；

[0015] Q在每次出现时独立地选自C3-C8环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和C1-C6烷基，其中C1-C6烷基被-OR^5、-N(R^5)R^5、芳基、杂芳基和杂环基中的一者或两者取代，

[0016] C3-C8环烷基可以被R^3、R^4和-(C=O)R^5中的一者或两者取代，

[0017] 杂环基可以被R^3、R^4和-(C=O)R^5中的一者或两者取代，

[0018] 芳基或杂芳基可以被C1-C6烷基、-OR^5、-N(R^5)R^5、-(C=O)R^5、卤素、杂芳基和杂环基中的一者或两者取代；

[0019] R^1在每次出现时独立地选自氢和甲基；

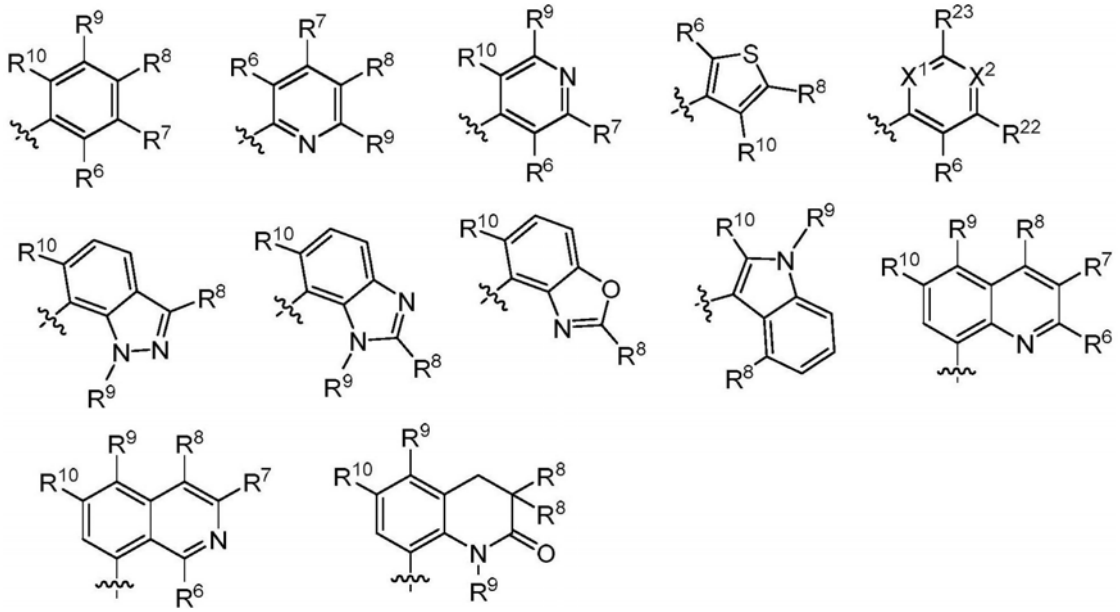
[0020] R^2在每次出现时独立地选自卤素、C1-C6烷基、C3-C10环烷基、-CN、-(C=O)CH_3、-NR^9R^{12}和C1-C3卤代烷基，其中的任一者任选地被取代；

[0021] R^3在每次出现时独立地选自氢、-OR^5、卤素、-N(R^5)R^5、-NR^9R^{12}、-NH(C=O)R^5、-(C=O)NH_2、芳基、杂芳基、杂环基、C1-C6烷基和被-OH或-NH_2取代的C1-C6烷基；

[0022] R^4在每次出现时独立地选自氢、卤素、-OR^5、-N(R^5)R^5、(=O)、芳基、杂芳基、杂环基、C1-C6烷基和被-OH或-NH_2取代的C1-C6烷基；

[0023] R^5在每次出现时独立地选自氢，C1-C6烷基，C3-C8环烷基，C1-C3卤代烷基，杂芳基，杂环基，被卤素、-OR^{11}、-N(R^{11})R^{11}、C1-C6烷基和被-OH或-NH_2取代的C1-C6烷基中的一者或两者取代的杂芳基，被卤素、-OR^{11}、-N(R^{11})R^{11}、C1-C6烷基和被-OH或-NH_2取代的C1-C6烷基中的一者或两者取代的杂环基；

[0024] Z是下述组A中的任一结构；

[0025] 

[0026] 组A

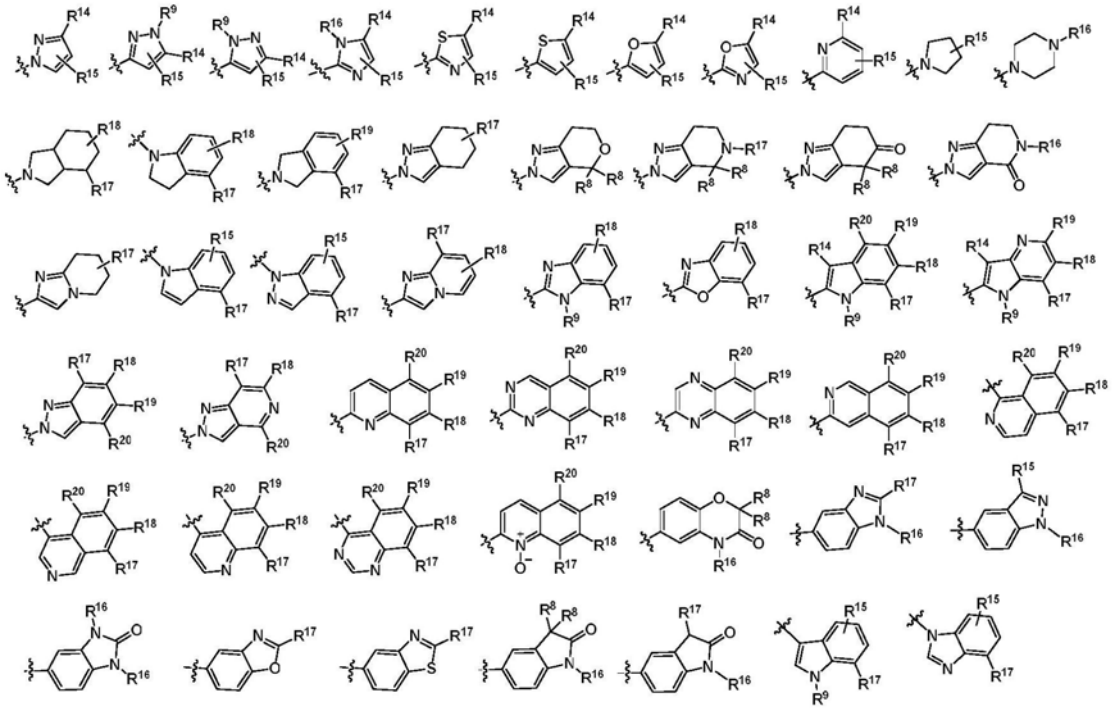
[0027] 其中

[0028] X^1在每次出现时独立地选自CR^{24}和N；

[0029] X^2在每次出现时独立地选自CR^{25}和N；

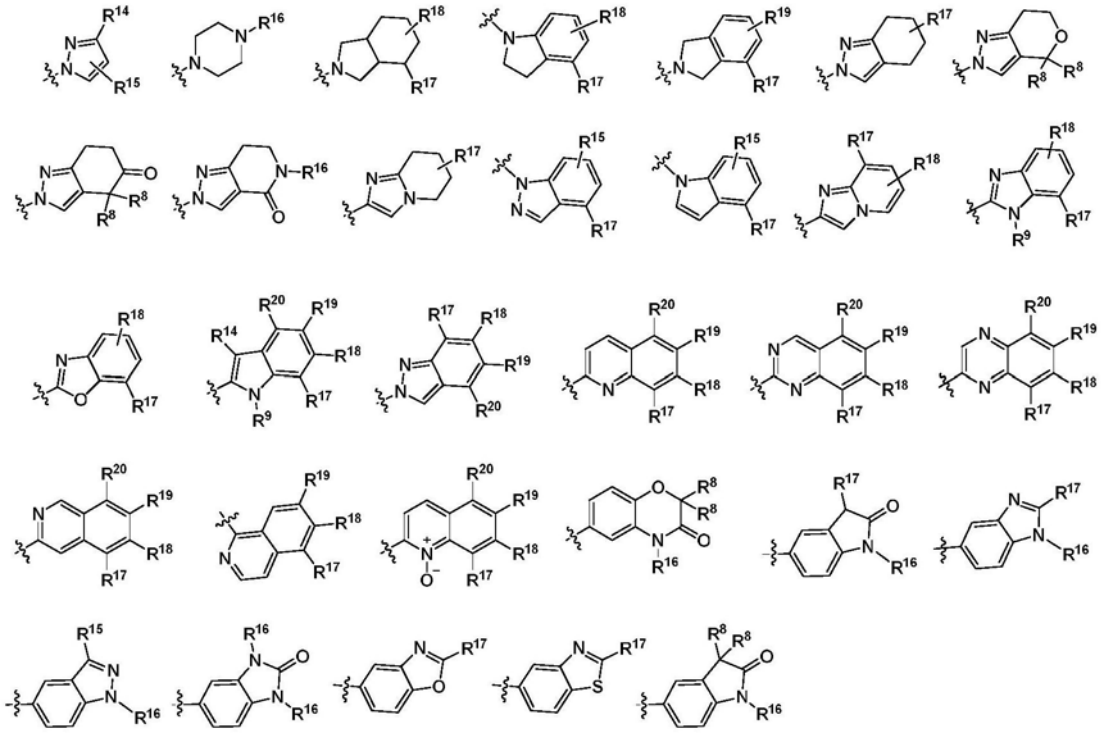
[0030] R^6在每次出现时独立地选自氢、卤素、C1-C6烷基、被-OH取代的C1-C6烷基、C3-C10环烷基、C3-C10杂环基、-(C=O)NHR^{11}、-NHR^9、-NH(C=O)NHR^{11}、-N(CH_3)(C=O)CH_3、-NH(C=

O)R^{12}、-NR^{9}R^{12}、-OR^{12}和下述组B中的任一结构；

[0031] 

[0032] 组B

[0033] R^{7}在每次出现时独立地选自氢、卤素、C1-C6烷基、-NH(C=O)R^{12}、-NR^{9}R^{12}、-OR^{12}和下述组C中的任一结构；

[0034] 

[0035] 组C

[0036] R^{8}和R^{10}在每次出现时独立地选自氢、卤素、C1-C6烷基、C1-C3卤代烷基、-NH$_2$、-OH、-OR^{5}、-CN、-(C=O)R^{5}、-(C=O)OR^{5}、-(C=O)NH$_2$、-(C=O)NHR^{21}、-CH$_2$(C=O)NHR^{21}、-NH(C=O)R^{13}、-NHS(=O)$_2$R^{5}、-S(=O)$_2$NH$_2$、-S(=O)$_2$NHR^{21}和被-OH、-OR^{5}或-NHR^{9}取代的C1-C6烷基；

[0037] R^9在每次出现时独立地选自氢、卤素、C1-C6烷基、C1-C3卤代烷基、$-OR^5$、-CN、C3-C10环烷基、C3-C10杂环基和被-OH或$-OR^5$取代的C1-C6烷基；

[0038] R^{11}在每次出现时独立地选自氢、C1-C6烷基和C3-C10环烷基；

[0039] R^{12}不存在或在每次出现时独立地选自C1-C6烷基、被$-OR^5$或$-N(R^5)R^5$取代的C1-C6烷基、C6-C10芳基、苯基、苯甲基、C3-C9杂芳基、C3-C6杂环基、被1至4个卤素或C1-C3烷基取代的苯甲基、被1至4个卤素或C1-C3烷基取代的C3-C9杂芳基、被C1-C3烷基取代的C3-C6杂环基和被1至4个卤素和/或1至4个$-NH(C=O)R^{13}$取代的C6-C10芳基；

[0040] R^{13}在每次出现时独立地选自氢，C1-C6烷基，被-CN、-OH、$-OR^5$、$-NH_2$、$-NHR^5$或$-N(R^5)R^5$取代的C1-C6烷基和C3-C10环烷基；

[0041] R^{14}和R^{15}在每次出现时独立地选自氢，卤素，C1-C6烷基，被-OH或$-NH_2$取代的C1-C6烷基，C3-C10环烷基，$-(C=O)R^5$，$-(C=O)NHR^{21}$，$-C(R^9)(R^{11})OR^{21}$，$-NH(C=O)R^{21}$，$-NR^9R^{21}$，$-OR^{21}$，$-OC(R^9)(R^{11})(R^{21})$，C3-C10杂环基，被R^4取代的C3-C10杂环基，被1至4个卤素或C1-C3烷基取代的C3-C10杂芳基，C6-C10芳基例如苯基和被$-(C=O)R^5$、$-(C=O)OR^5$、$-(C=O)NH_2$、$-(C=O)NHR^{21}$、$-CH_2(C=O)NHR^{21}$、$-NH(C=O)R^{13}$、$-NHS(=O)_2R^5$、$-S(=O)_2NH_2$或$-S(=O)_2NHR^{21}$取代的芳基；

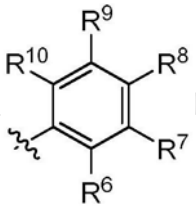
[0042] R^{16}在每次出现时独立地选自氢、C1-C6烷基、$-(C=O)R^{13}$和被$-OR^5$取代的C1-C6烷基；

[0043] R^{17}、R^{18}、R^{19}和R^{20}在每次出现时独立地选自氢，卤素，C1-C6烷基，C1-C3卤代烷基，C6-C10芳基例如苯基，-CN，$-CHCF_3NR^9R^{11}$，-OH，$-OR^{21}$，$-NO_2$，$-(C=O)R^5$，$-(C=O)OR^5$，$-(C=O)NH_2$，$-(C=O)NHR^{21}$，$-NH(C=O)R^{13}$，$-NHR^5$，$-NHS(=O)_2R^5$，$-S(=O)_2NH_2$，$-S(=O)_2NHR^{21}$和被-CN、-OH、$-OR^5$、$-(C=O)NHR^5$、$-NH_2$、$-NH(C=O)R^5$、$-NHR^5$或$-N(R^5)R^5$取代的C1-C6烷基；

[0044] R^{21}在每次出现时独立地选自C1-C6烷基，C3-C10环烷基，C3-C10杂环基，C1-C3卤代烷基，芳基，苯基，苯甲基，被-CN、-OH、$-OR^5$、$-NH_2$、$-NHR^5$或$-N(R^5)R^5$取代的C1-C6烷基，被卤素或C1-C3卤代烷基取代的芳基，被1至4个卤素或C1-C3烷基取代的C3-C10杂芳基和被R^4取代的C3-C10杂环基；

[0045] R^{22}和R^{23}在每次出现时独立地选自氢，卤素，C1-C6烷基，C1-C3卤代烷基，-OH，$-OR^5$，-CN和被-OH、$-OR^5$或$-NHR^9$取代的C1-C6烷基；

[0046] R^{24}和R^{25}在每次出现时独立地选自氢，卤素，C1-C6烷基，C1-C3卤代烷基，$-NH_2$，-OH，$-OR^5$，-CN，$-(C=O)R^5$，$-(C=O)OR^5$，$-(C=O)NH_2$，$-(C=O)NHR^{21}$，$-CH_2(C=O)NHR^{21}$，$-NH(C=O)R^{13}$，$-NHS(=O)_2R^5$，$-S(=O)_2NH_2$或$-S(=O)_2NHR^{21}$和被-OH、$-OR^5$或$-NHR^9$取代的C1-C6烷基；

[0047] 前提是当Z是

时，则R^6和R^7之一不是H；

[0048] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1不存在，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是$N(R^5)R^5$，R^4是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

[0049] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是CH_3，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是CH_3、Cl或1H-吡唑；

[0050] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是CH_3，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是苯基、$CH(CH_3)_2$、CH_2CH_3或CH_3；

[0051] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是CH_3，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^6是Cl，R^7是H，R^8是H并且R^9是H，则R^{10}不是Cl；

[0052] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是CH_3，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是Cl，则R^6不是Cl；

[0053] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是CH_3，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^6是Cl，R^7是H，R^8是H并且R^9是H，则R^{10}不是CH_3；

[0054] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是CH_3，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是Cl，则R^6不是CH_3；

[0055] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是CH_3，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^6是F，R^7是H，R^8是H并且R^9是H，则R^{10}不是F；

[0056] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是CH_3，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是F，则R^6不是F；

[0057] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是CH_3，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0058] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是-(C＝O)-，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^6是1H-吡唑，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^3不是H；

[0059] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是-(C＝O)-，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是$N(R^5)R^5$，R^4是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

[0060] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是H，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

[0061] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是H，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是$CH(CH_3)_2$；

[0062] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是H，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0063] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的C3-C8环烷基，R^3是$N(R^5)R^5$，R^4是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

[0064] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是NH，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是H，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

[0065] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是NH，Q是被R^3和R^4取代的C3-C8环烷基，R^3是$N(R^5)R^5$，R^4是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

[0066] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是H，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是F，则R^6不是1H-吡唑；

[0067] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是H，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

[0068] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是CH_3，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

[0069] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是H，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0070] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是CH_3，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^7不是Cl；

[0071] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是CH_3，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0072] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q是被R^3和R^4取代的C3-C8环烷基，R^3是$N(R^5)R^5$，R^4是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0073] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是NH，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是H，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0074] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1不存在，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是$N(R^5)R^5$，R^4是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0075] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1不存在，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是$N(R^5)R^5$，R^4是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

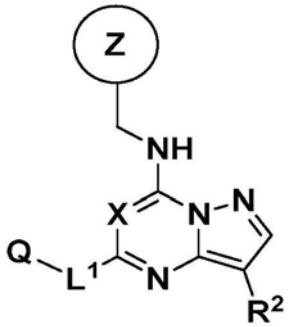
[0076] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是NH，Q是被R^3和R^4取代的C3-C8环烷基，R^3是$N(R^5)R^5$，R^4是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0077] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是-(C=O)-，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是H，R^4是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0078] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是-(C=O)-，Q是被R^3和R^4取代的杂环基，R^3是$N(R^5)R^5$，R^4是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0079] 或上述化合物的对映异构体、立体异构形式、对映异构体的混合物、非对映异构体、非对映异构体的混合物、外消旋体或其可药用盐。

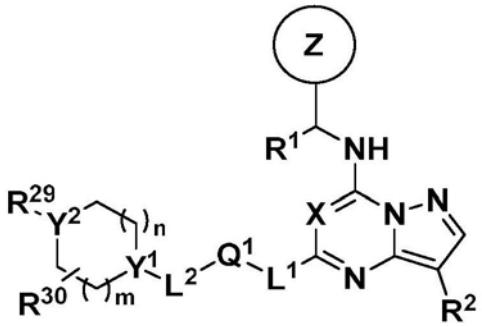
[0080] 在一个实施方式中，R^1是氢并且所述化合物具有通式II

[0081] 

式 II

[0082] 其中X、Q、L^1、R^2和Z如上文为通式II所定义。

[0083] 在一个实施方式中本发明涉及具有通式III的化合物

[0084] 

式 III

[0085] 其中X、L^1、R^1、R^2和Z如上文为通式I所定义，并且

[0086] Q^1不存在或在每次出现时独立地选自芳基，杂芳基，杂环基，被C1-C6烷基、-OR^5、-N(R^5)R^5和卤素中的一者或两者取代的芳基，被C1-C6烷基、-OR^5、-N(R^5)R^5和卤素中的一者或两者取代的杂芳基和被R^{29}和R^{30}中的一者或两者取代的杂环基；

[0087] R^{29}不存在或在每次出现时独立地选自氢、-OR^5、卤素、-N(R^5)R^5、-NR^9R^{12}、-NH(C=O)R^5、-(C=O)NH_2、芳基、杂芳基、杂环基、C1-C6烷基和被-OH或-NH_2取代的C1-C6烷基；

[0088] R^{30}在每次出现时独立地选自氢、卤素、-OR^5、-N(R^5)R^5、(=O)、芳基、杂芳基、杂环基、C1-C6烷基和被-OH或-NH_2取代的C1-C6烷基；

[0089] 其中R^5、R^9和R^{12}如权利要求1中所定义；

[0090] L^2不存在或在每次出现时独立地选自-O-、-NH-、-(C=O)-和-(C=O)NH-；

[0091] Y^1在每次出现时独立地选自CH、C(OH)和N；

[0092] Y^2在每次出现时独立地选自CH、CR^{30}、O和N；

[0093] m在每次出现时独立地选自0、1和2；

[0094] n在每次出现时独立地选自0和1；

[0095] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1不存在，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是CH，m是1，n是1，R^{29}是N(R^5)R^5，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

[0096] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是CH_3、Cl或1H-吡唑；

[0097] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是苯基、$CH(CH_3)_2$、CH_2CH_3或CH_3；

[0098] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是Cl，R^7是H，R^8是H并且R^9是H，则R^{10}不是Cl；

[0099] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是Cl，则R^6不是Cl；

[0100] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是Cl，R^7是H，R^8是H并且R^9是H，则R^{10}不是CH_3；

[0101] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是Cl，则R^6不是CH_3；

[0102] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是F，R^7是H，R^8是H并且R^9是H，则R^{10}不是F；

[0103] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是F，则R^6不是F；

[0104] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是-(C=O)-，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是N，m是1，n是1，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是1H-吡唑，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{29}不是H；

[0105] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是-(C=O)-，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是CH，m是1，n是1，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

[0106] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

[0107] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是$CH(CH_3)_2$；

[0108] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是0，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

[0109] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是0，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是$CH(CH_3)_2$；

[0110] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是CH，m是1，n是1，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

[0111] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是NH，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是0，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

[0112] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1不存在，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是CH，m是1，n是0，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

[0113] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是NH，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是CH，m是1，n是1，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

[0114] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1不存在，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是CH，m是2，n是0，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

[0115] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是2，n是0，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是F，则R^6不是1H-吡唑；

[0116] 其中，如果R^1是H，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

[0117] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是

CH_3；

[0118] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是0，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0119] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0120] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是2，n是0，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

[0121] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0122] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^7不是Cl；

[0123] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是0，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0124] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是CH_3，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0125] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是O，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是CH，m是1，n是1，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0126] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是NH，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，m是1，n是0，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0127] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1不存在，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是CH，m是1，n是0，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0128] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1不存在，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是CH，m是1，n是1，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0129] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1不存在，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是CH，m是1，n是1，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0130] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是NH，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是CH，m是1，n是1，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0131] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是-(C＝O)-，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是N，m是1，n是1，R^{29}是H，R^{30}是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

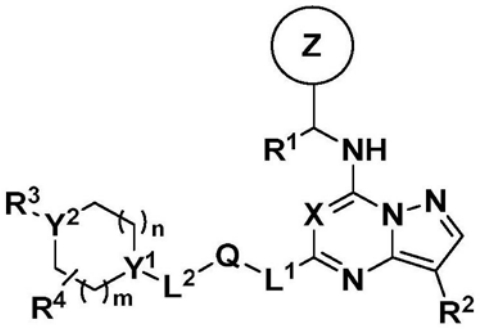
[0132] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，L^1是-(C＝O)-，Q^1不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是CH，m是1，n是1，R^{29}是$N(R^5)R^5$，R^{30}是H，R^5是H，X是N，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并

且R^{10}是H,则R^{12}不是CH_3;

[0133] 其中,如果R^1是CH_3,R^2是$CH(CH_3)_2$,L^1不存在,Q^1不存在,L^2不存在,Y^1是N,Y^2是CH,m是2,n是0,R^{29}是$N(R^5)R^5$,R^{30}是H,R^5是H,X是N,Z是苯基,R^6是H,R^7是OR^{12},R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^{12}不是CH_3;

[0134] 或上述化合物的对映异构体、立体异构形式、对映异构体的混合物、非对映异构体、非对映异构体的混合物、外消旋体或其可药用盐。

[0135] 在一个实施方式中,本发明涉及具有通式Ia的化合物

[0136] 

式 Ia

[0137] 其中

[0138] X在每次出现时独立地选自CH和N;

[0139] Y^1在每次出现时独立地选自CH、C(OH)和N;

[0140] Y^2在每次出现时独立地选自CH、CR^4、O和N;

[0141] m在每次出现时独立地选自0、1和2;

[0142] n在每次出现时独立地选自0和1;

[0143] L^1不存在或在每次出现时独立地选自-NH-、$-NH(CH_2)-$、-NH(C=O)-、$-NHSO_2-$、-O-、$-O(CH_2)-$、-(C=O)-、-(C=O)NH-和$-(C=O)(CH_2)-$;

[0144] Q不存在或在每次出现时独立地选自杂环基、C3-C6杂芳基、芳基例如苯基、被卤素取代的芳基;

[0145] L^2不存在或在每次出现时独立地选自-O-、-NH-、-(C=O)-和-(C=O)NH-;

[0146] R^1在每次出现时独立地选自氢和甲基;

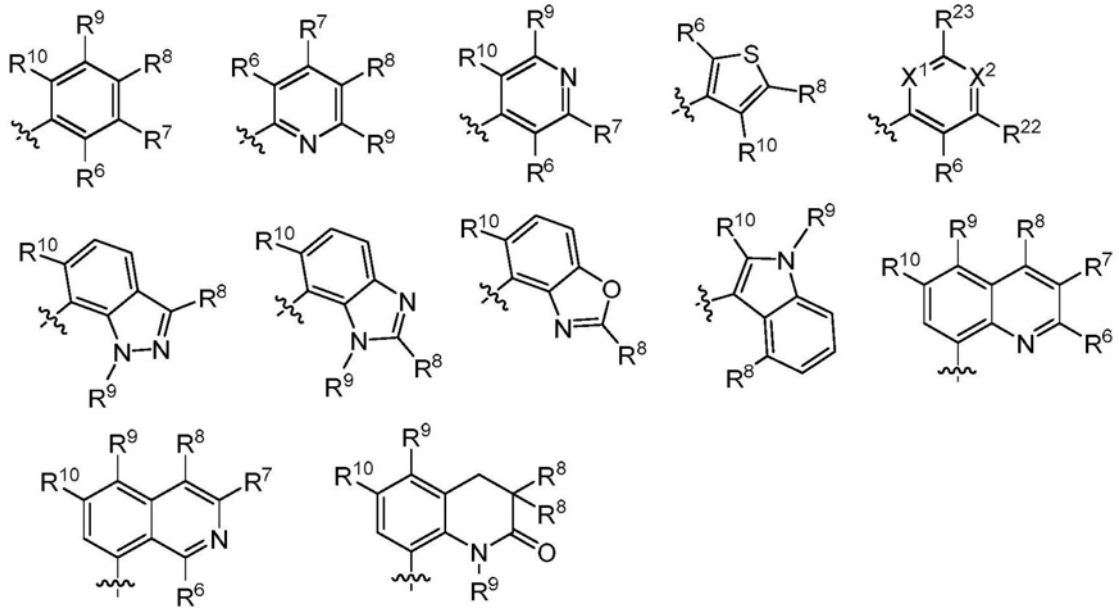
[0147] R^2在每次出现时独立地选自卤素、C1-C6烷基、C3-C10环烷基、-CN、$-(C=O)CH_3$、$-NR^9R^{12}$和C1-C3卤代烷基,其中的任一者任选地被取代;

[0148] R^3不存在或在每次出现时独立地选自氢、-OH、卤素、$-NH_2$、$-NR^9R^{12}$、$-NH(C=O)R^5$、$-(C=O)NH_2$、杂环基、C1-C6烷基和被-OH或$-NH_2$取代的C1-C6烷基;

[0149] R^4不存在或在每次出现时独立地选自氢、卤素、-OH、$-OR^5$、$-NH_2$、(=O)、C1-C6烷基和被-OH或$-NH_2$取代的C1-C6烷基;

[0150] R^5在每次出现时独立地选自C1-C6烷基,C3-C6环烷基,C3-C10杂环基,C1-C3卤代烷基和被卤素、-OH、$-NH_2$、C1-C6烷基和被-OH或$-NH_2$取代的C1-C6烷基取代的C3-C10杂环基;

[0151] Z是下述组A中的任一结构;

[0152] 

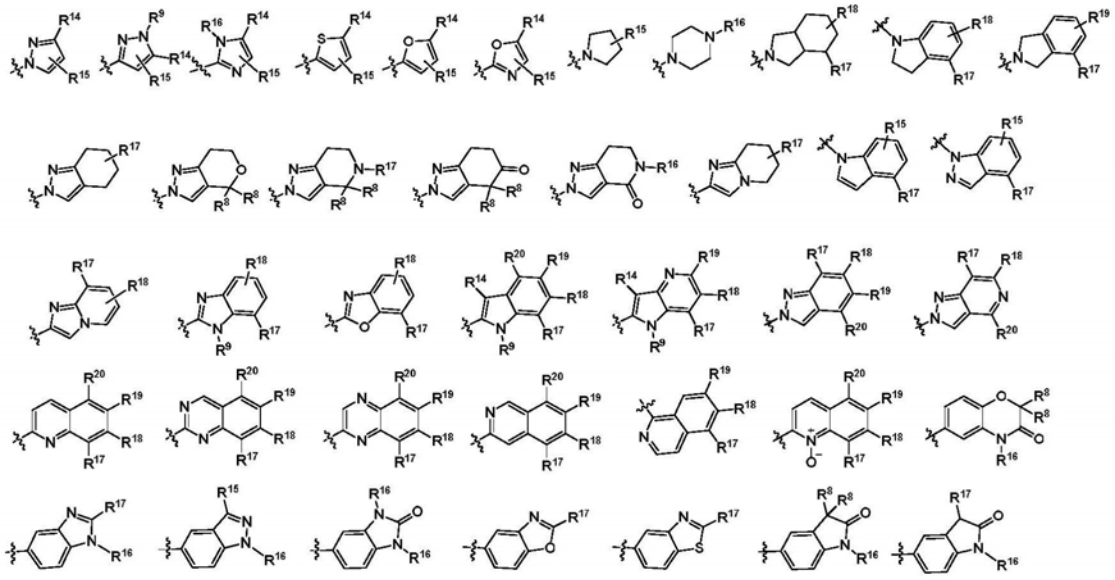
[0153] 组A

[0154] 其中

[0155] X^1在每次出现时独立地选自CR^{24}和N；

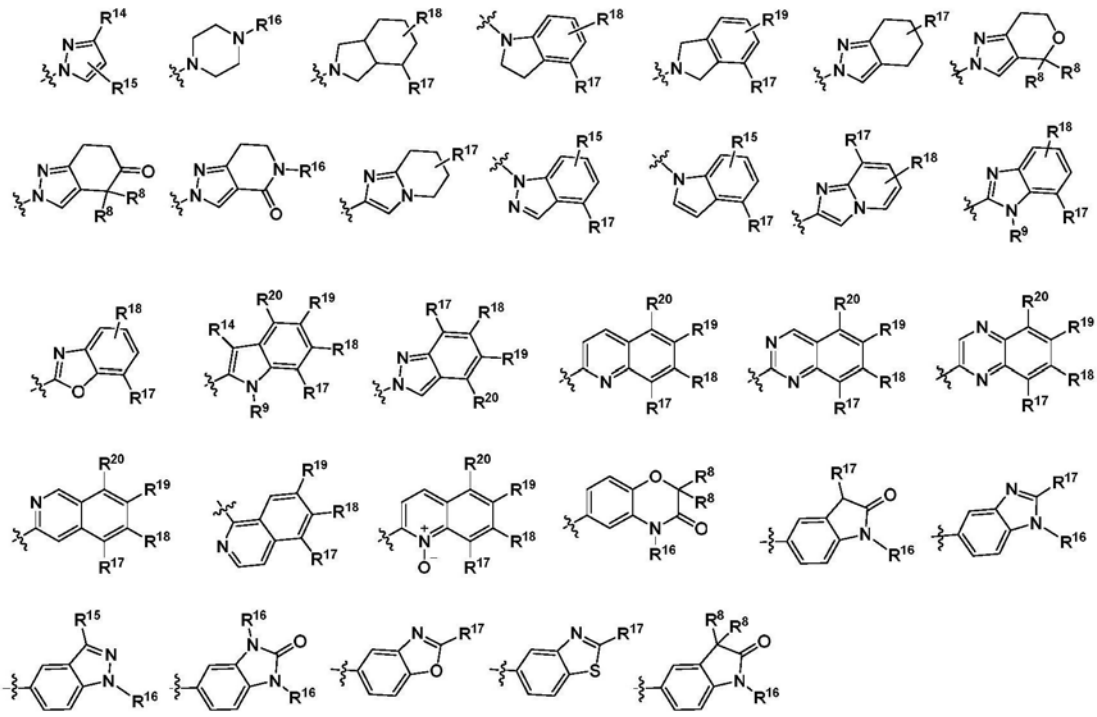
[0156] X^2在每次出现时独立地选自CR^{25}和N；

[0157] R^6在每次出现时独立地选自氢、卤素、C1-C6烷基、C3-C10环烷基、C3-C10杂环基、-(C=O)NHR^{11}、-NHR^9、-NH(C=O)NHR^{11}、-N(CH_3)(C=O)CH_3、-NH(C=O)R^{12}、-NR^9R^{12}、-OR^{12}和下述组B中的任一结构；

[0158] 

[0159] 组B

[0160] R^7在每次出现时独立地选自氢、卤素、C1-C6烷基、-NH(C=O)R^{12}、-NR^9R^{12}、-OR^{12}和下述组C中的任一结构；

[0161] 

[0162] 组C

[0163] R^8和R^{10}在每次出现时独立地选自氢，卤素，C1-C6烷基，C1-C3卤代烷基，$-NH_2$，-OH，$-OR^5$，-CN，$-(C=O)R^5$，$-(C=O)OR^5$，$-(C=O)NH_2$，$-(C=O)NHR^{21}$，$-CH_2(C=O)NHR^{21}$，$-NH(C=O)R^{13}$，$-NHS(=O)_2R^5$，$-S(=O)_2NH_2$，$-S(=O)_2NHR^{21}$和被OH、$-OR^5$或$-NHR^9$取代的C1-C6烷基；

[0164] R^9在每次出现时独立地选自氢、卤素、C1-C6烷基、C1-C3卤代烷基、$-OR^5$、-CN、C3-C10环烷基、C3-C10杂环基和被-OH或$-OR^5$取代的C1-C6烷基；

[0165] R^{11}在每次出现时独立地选自氢、C1-C6烷基和C3-C10环烷基；

[0166] R^{12}不存在或在每次出现时独立地选自C1-C6烷基、被$-OR^5$或$-N(R^5)R^5$取代的C1-C6烷基、C6-C10芳基、苯基、苯甲基、C3-C9杂芳基、C3-C6杂环基、被1至4个卤素或C1-C3烷基取代的苯甲基、被1至4个卤素或C1-C3烷基取代的C3-C9杂芳基、被C1-C3烷基取代的C3-C6杂环基和被1至4个卤素和/或1至4个$-NH(C=O)R^{13}$取代的C6-C10芳基；

[0167] R^{13}在每次出现时独立地选自氢，C1-C6烷基，被-CN、-OH、$-OR^5$、$-NH_2$、$-NHR^5$或$-N(R^5)R^5$取代的C1-C6烷基和C3-C10环烷基；

[0168] R^{14}和R^{15}在每次出现时独立地选自氢，卤素，C1-C6烷基，被-OH或$-NH_2$取代的C1-C6烷基，C3-C10环烷基，$-(C=O)R^5$，$-(C=O)NHR^{21}$，$-C(R^9)(R^{11})OR^{21}$，$-NH(C=O)R^{21}$，$-NR^9R^{21}$，$-OR^{21}$，$-OC(R^9)(R^{11})(R^{21})$，C3-C10杂环基，被R^4取代的C3-C10杂环基，被1至4个卤素或C1-C3烷基取代的C3-C10杂芳基，C6-C10芳基例如苯基和被$-(C=O)R^5$、$-(C=O)OR^5$、$-(C=O)NH_2$、$-(C=O)NHR^{21}$、$-CH_2(C=O)NHR^{21}$、$-NH(C=O)R^{13}$、$-NHS(=O)_2R^5$、$-S(=O)_2NH_2$或$-S(=O)_2NHR^{21}$取代的芳基；

[0169] R^{16}在每次出现时独立地选自氢、C1-C6烷基、$-(C=O)R^{13}$和被$-OR^5$取代的C1-C6烷基；

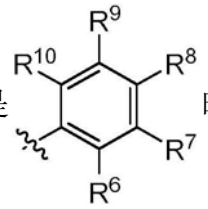
[0170] R^{17}、R^{18}、R^{19}和R^{20}在每次出现时独立地选自氢，卤素，C1-C6烷基，C1-C3卤代烷基，C6-C10芳基例如苯基，-CN，$-CHCF_3NR^9R^{11}$，-OH，$-OR^{21}$，$-NO_2$，$-(C=O)R^5$，$-(C=O)OR^5$，$-(C=O)NH_2$，$-(C=O)NHR^{21}$，$-NH(C=O)R^{13}$，$-NHR^5$，$-NHS(=O)_2R^5$，$-S(=O)_2NH_2$，$-S(=O)_2NHR^{21}$和被-

CN、-OH、-OR^5、-(C=O)NHR^5、-NH_2、-NH(C=O)R^5、-NHR^5或-N(R^5)R^5取代的C1-C6烷基；

[0171] R^{21}在每次出现时独立地选自C1-C6烷基，C3-C10环烷基，C3-C10杂环基，C1-C3卤代烷基，芳基，苯基，苯甲基，被-CN、-OH、-OR^5、-NH_2、-NHR^5或-N(R^5)R^5取代的C1-C6烷基，被卤素或C1-C3卤代烷基取代的芳基、被1至4个卤素或C1-C3烷基取代的C3-C10杂芳基和被R^4取代的C3-C10杂环基；

[0172] R^{22}和R^{23}在每次出现时独立地选自氢，卤素，C1-C6烷基，C1-C3卤代烷基，-OH，-OR^5，-CN和被-OH、-OR^5或-NHR^9取代的C1-C6烷基；

[0173] R^{24}和R^{25}在每次出现时独立地选自氢，卤素，C1-C6烷基，C1-C3卤代烷基，-NH_2，-OH，-OR^5，-CN，-(C=O)R^5，-(C=O)OR^5，-(C=O)NH_2，-(C=O)NHR^{21}，-CH_2(C=O)NHR^{21}，-NH(C=O)R^{13}，-NHS(=O)$_2R^5$，-S(=O)$_2NH_2$或-S(=O)$_2NHR^{21}$和被-OH、-OR^5或-NHR^9取代的C1-C6烷基；

[0174] 前提是当Z是时，则R^6和R^7之一不是H。

[0175] 其中，如果R^1是H，R^2是CH(CH_3)$_2$，R^3是NH_2，R^4是H，L^1不存在，Q不存在，L^2不存在，X是N，n是1，Y^1是N，Y^2是CH，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

[0176] 其中，如果R^1是H，R^2是CH(CH_3)$_2$，R^3是CH_3，R^4是H，L^1是O，Q不存在，L^2不存在，X是N，n是1，Y^1是CH，Y^2是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是CH_3、Cl或1H-吡唑；

[0177] 其中，如果R^1是H，R^2是CH(CH_3)$_2$，R^3是CH_3，R^4是H，L^1是O，Q不存在，L^2不存在，X是N，n是1，Y^1是CH，Y^2是N，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是苯基、CH(CH_3)$_2$、CH_2CH_3或CH_3；

[0178] 其中，如果R^1是H，R^2是CH(CH_3)$_2$，R^3是CH_3，R^4是H，L^1是O，Q不存在，L^2不存在，X是N，n是1，Y^1是CH，Y^2是N，Z是苯基，R^6是Cl，R^7是H，R^8是H并且R^9是H，则R^{10}不是Cl；

[0179] 其中，如果R^1是H，R^2是CH(CH_3)$_2$，R^3是CH_3，R^4是H，L^1是O，Q不存在，L^2不存在，X是N，n是1，Y^1是CH，Y^2是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是Cl，则R^6不是Cl；

[0180] 其中，如果R^1是H，R^2是CH(CH_3)$_2$，R^3是CH_3，R^4是H，L^1是O，Q不存在，L^2不存在，X是N，n是1，Y^1是CH，Y^2是N，Z是苯基，R^6是Cl，R^7是H，R^8是H并且R^9是H，则R^{10}不是CH_3；

[0181] 其中，如果R^1是H，R^2是CH(CH_3)$_2$，R^3是CH_3，R^4是H，L^1是O，Q不存在，L^2不存在，X是N，n是1，Y^1是CH，Y^2是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是Cl，则R^6不是CH_3；

[0182] 其中，如果R^1是H，R^2是CH(CH_3)$_2$，R^3是CH_3，R^4是H，L^1是O，Q不存在，L^2不存在，X是N，n是1，Y^1是CH，Y^2是N，Z是苯基，R^6是F，R^7是H，R^8是H并且R^9是H，则R^{10}不是F；

[0183] 其中，如果R^1是H，R^2是CH(CH_3)$_2$，R^3是CH_3，R^4是H，L^1是O，Q不存在，L^2不存在，X是N，n是1，Y^1是CH，Y^2是N，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是F，则R^6不是F；

[0184] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是CH(CH_3)$_2$，X是N，L^1是O，Q不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是N，n是1，R^3是CH_3，R^4是H，Z是苯基，R^6是OR^{12}，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0185] 其中，如果R^1是H，R^2是CH(CH_3)$_2$，X是N，L^1是-(C=O)-，Q不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是N，n是1，R^3是H，R^4是H，Z是苯基，R^7是H，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^6不是1H-吡唑；

[0186] 其中，如果R^1是H，R^2是CH(CH_3)$_2$，X是N，L^1是-(C=O)-，Q不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2

是CH,n是1,R^3是NH_2,R^4是H,Z是苯基,R^7是H,R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^6不是1H-吡唑;

[0187] 其中,如果R^1是H,R^2是$CH(CH_3)_2$,X是N,L^1是O,Q不存在,L^2不存在,Y^1是CH,Y^2是N,n是1,R^3是H,R^4是H,Z是苯基,R^7是H,R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^6不是1H-吡唑;

[0188] 其中,如果R^1是H,R^2是$CH(CH_3)_2$,X是N,L^1是O,Q不存在,L^2不存在,Y^1是CH,Y^2是N,n是1,R^3是H,R^4是H,Z是苯基,R^6是OR^{12},R^7是H,R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^{12}不是$CH(CH_3)_2$;

[0189] 其中,如果R^1是H,R^2是$CH(CH_3)_2$,X是N,L^1是O,Q不存在,L^2不存在,Y^1是CH,Y^2是N,n是0,R^3是H,R^4是H,Z是苯基,R^7是H,R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^6不是1H-吡唑;

[0190] 其中,如果R^1是H,R^2是$CH(CH_3)_2$,X是N,L^1是O,Q不存在,L^2不存在,Y^1是CH,Y^2是N,n是0,R^3是H,R^4是H,Z是苯基,R^6是OR^{12},R^7是H,R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^{12}不是$CH(CH_3)_2$;

[0191] 其中,如果R^1是CH_3,R^2是$CH(CH_3)_2$,X是N,L^1是O,Q不存在,L^2不存在,Y^1是CH,Y^2是N,n是0,R^3是H,R^4是H,Z是苯基,R^6是OR^{12},R^7是H,R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^{12}不是CH_3;

[0192] 其中,如果R^1是CH_3,R^2是$CH(CH_3)_2$,X是N,L^1是O,Q不存在,L^2不存在,Y^1是CH,Y^2是N,n是1,R^3是H,R^4是H,Z是苯基,R^6是OR^{12},R^7是H,R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^{12}不是CH_3;

[0193] 其中,如果R^1是H,R^2是$CH(CH_3)_2$,R^3是NH_2,R^4是H,L^1是O,Q不存在,L^2不存在,X是N,n是1,Y^1是CH,Y^2是CH,Z是苯基,R^7是H,R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^6不是1H-吡唑;

[0194] 其中,如果R^1是H,R^2是$CH(CH_3)_2$,R^3是H,R^4是H,L^1是NH,Q不存在,L^2不存在,X是N,n是0,Y^1是CH,Y^2是N,Z是苯基,R^7是H,R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^6不是1H-吡唑;

[0195] 其中,如果R^1是H,R^2是$CH(CH_3)_2$,R^3是NH_2,R^4是H,L^1不存在,Q不存在,L^2不存在,X是N,n是0,Y^1是N,Y^2是CH,Z是苯基,R^7是H,R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^6不是1H-吡唑;

[0196] 其中,如果R^1是H,R^2是$CH(CH_3)_2$,R^3是NH_2,R^4是H,L^1是NH,Q不存在,L^2不存在,X是N,n是1,Y^1是CH,Y^2是CH,Z是苯基,R^7是H,R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^6不是1H-吡唑;

[0197] 其中,如果R^1是H,R^2是$CH(CH_3)_2$,R^3是H,R^4是NH_2,L^1不存在,Q不存在,L^2不存在,X是N,n是1,Y^1是N,Y^2是CH,Z是苯基,R^7是H,R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^6不是1H-吡唑;

[0198] 其中,如果R^1是CH_3,R^2是$CH(CH_3)_2$,X是N,L^1是O,Q不存在,L^2不存在,Y^1是CH,Y^2是N,n是1,R^3是H,R^4是H,Z是苯基,R^6是H,R^7是OR^{12},R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^{12}不是CH_3;

[0199] 其中,如果R^1是CH_3,R^2是$CH(CH_3)_2$,X是N,L^1是O,Q不存在,L^2不存在,Y^1是CH,Y^2是N,n是1,R^3是CH_3,R^4是H,Z是苯基,R^6是H,R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^7不是Cl;

[0200] 其中,如果R^1是CH_3,R^2是$CH(CH_3)_2$,X是N,L^1是O,Q不存在,L^2不存在,Y^1是CH,Y^2是N,n是1,R^3是H,R^4是H,Z是苯基,R^6是H,R^7是OR^{12},R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^{12}不是CH_3;

[0201] 其中,如果R^1是CH_3,R^2是$CH(CH_3)_2$,X是N,L^1是O,Q不存在,L^2不存在,Y^1是CH,Y^2是N,n是1,R^3是NH_2,R^4是H,Z是苯基,R^6是H,R^7是OR^{12},R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^{12}不是CH_3;

[0202] 其中,如果R^1是CH_3,R^2是$CH(CH_3)_2$,X是N,L^1是O,Q不存在,L^2不存在,Y^1是CH,Y^2是CH,n是1,R^3是NH_2,R^4是H,Z是苯基,R^6是H,R^7是OR^{12},R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^{12}不是CH_3;

[0203] 其中,如果R^1是CH_3,R^2是$CH(CH_3)_2$,X是N,L^1不存在,Q不存在,L^2不存在,Y^1是N,Y^2是CH,n是1,R^3是NH_2,R^4是H,Z是苯基,R^6是H,R^7是OR^{12},R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^{12}不是CH_3;

[0204] 其中,如果R^1是CH_3,R^2是$CH(CH_3)_2$,X是N,L^1是NH,Q不存在,L^2不存在,Y^1是CH,Y^2是N,n是0,R^3是H,R^4是H,Z是苯基,R^6是H,R^7是OR^{12},R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^{12}不是CH_3;

[0205] 其中,如果R^1是CH_3,R^2是$CH(CH_3)_2$,X是N,L^1不存在,Q不存在,L^2不存在,Y^1是N,Y^2是CH,n是0,R^3是NH_2,R^4是H,Z是苯基,R^6是H,R^7是OR^{12},R^8是H,R^9是H并且R^{10}是H,则R^{12}不是CH_3;

[0206] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，X是N，L^1是NH，Q不存在，L^2不存在，Y^1是CH，Y^2是CH，n是1，R^3是NH_2，R^4是H，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

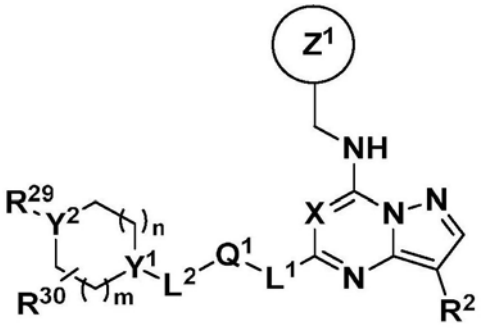
[0207] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，X是N，L^1是-(C=O)-，Q不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是N，n是1，R^3是H，R^4是H，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0208] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，X是N，L^1是-(C=O)-，Q不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是CH，n是1，R^3是NH_2，R^4是H，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0209] 其中，如果R^1是CH_3，R^2是$CH(CH_3)_2$，X是N，L^1不存在，Q不存在，L^2不存在，Y^1是N，Y^2是CH，n是1，R^3是NH，R^4是NH_2，Z是苯基，R^6是H，R^7是OR^{12}，R^8是H，R^9是H并且R^{10}是H，则R^{12}不是CH_3；

[0210] 或上述化合物的对映异构体、立体异构形式、对映异构体的混合物、非对映异构体、非对映异构体的混合物、外消旋体或其可药用盐。

[0211] 在一个实施方式中，本发明涉及具有通式IV的化合物

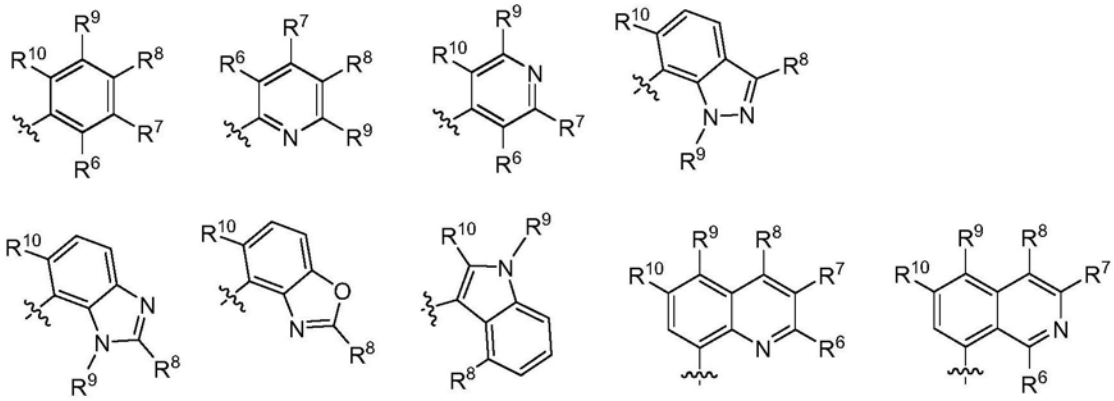
[0212] 

式 IV

[0213] 其中X、L^1和R^2如上文为通式I所定义；

[0214] 其中m、n、Y^1、Y^2、L^2、R^{29}、R^{30}和Q^1如上文为通式III所定义；

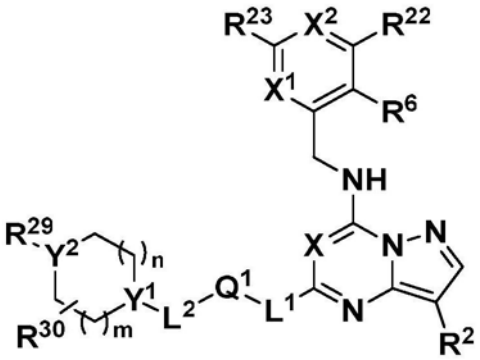
[0215] 其中Z^1是下述组D中的任一结构；

[0216] 

[0217] 组D

[0218] 其中R^6、R^7、R^8、R^9和R^{10}如上文为通式I所定义。

[0219] 在一个实施方式中，本发明涉及具有通式V的化合物

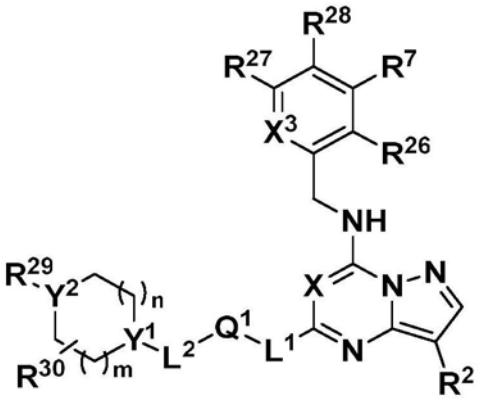
[0220] 

式 V

[0221] 其中X、X^1、X^2、L^1、R^2、R^6、R^{22}和R^{23}如上文为通式I所定义；

[0222] 其中m、n、Y^1、Y^2、L^2、R^{29}、R^{30}和Q^1如上文为通式III所定义。

[0223] 在一个实施方式中，本发明涉及具有通式VI的化合物

[0224] 

式 VI

[0225] 其中X、L^1和R^2如上文为通式I所定义；

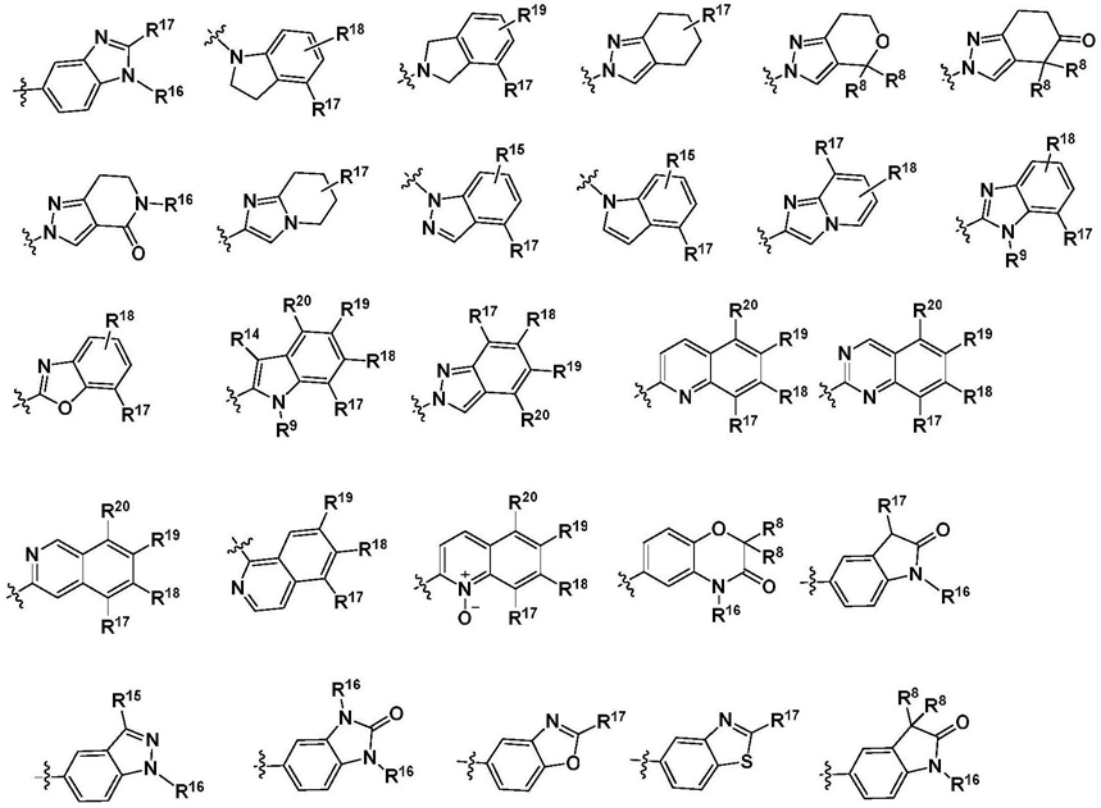
[0226] 其中m、n、Y^1、Y^2、L^2、R^{29}、R^{30}和Q^1如上文为通式III所定义；

[0227] X^3在每次出现时独立地选自CR^{10}和N；

[0228] R^{26}、R^{27}和R^{28}在每次出现时独立地选自氢，卤素，C1-C6烷基，C1-C3卤代烷基，-OR^5，-CN和被-OH、-OR^5或-NHR^9取代的C1-C6烷基；

[0229] R^5、R^9和R^{10}如上文为通式I所定义；

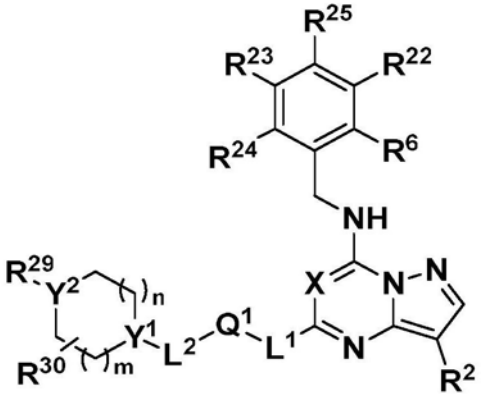
[0230] R^7是下述组E中的任一结构；

[0231] 

[0232] 组E

[0233] 其中R^8和R^{14}-R^{20}如上文为通式I所定义。

[0234] 在一个实施方式中，本发明涉及具有通式VII的化合物

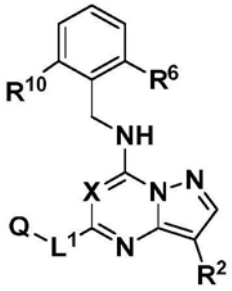
[0235] 

式 VII

[0236] 其中X、L^1、R^2、R^6、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}如上文为通式I所定义；

[0237] m、n、Y^1、Y^2、L^2、R^{29}、R^{30}和Q^1如上文为通式III所定义。

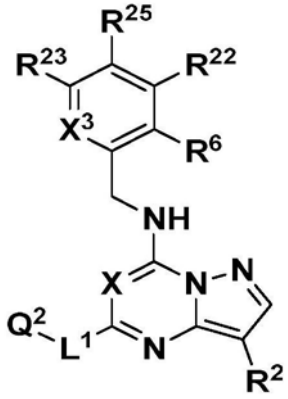
[0238] 在一个实施方式中，本发明涉及具有通式VIII的化合物

[0239] 

式 VIII

[0240] 其中X、L^1、R^2、R^6和R^{10}如上文为通式I所定义。

[0241] 在一个实施方式中，本发明涉及具有通式IX的化合物

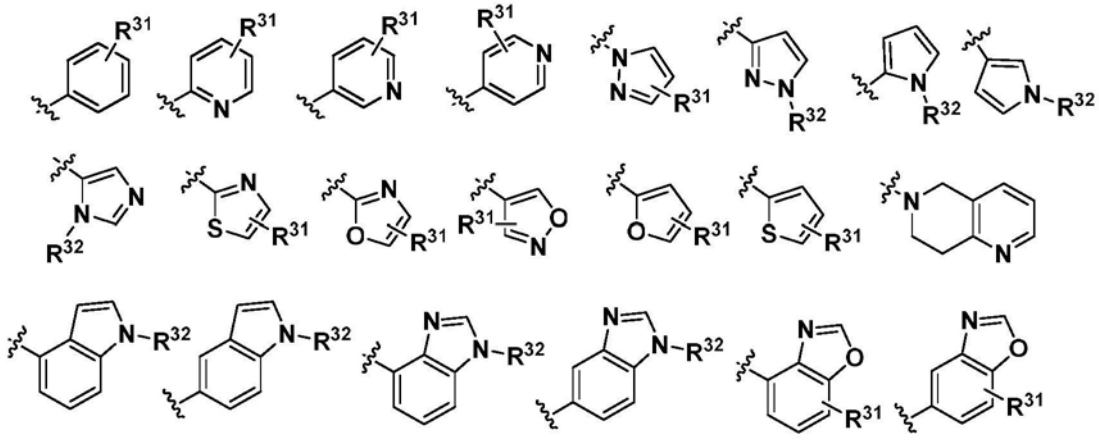
[0242] 

式 IX

[0243] 其中L^1、R^2、R^6、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}如上文为通式I所定义，并且

[0244] X^3如上文为通式VI所定义；

[0245] 其中Q^2是下述组F中的任一结构；

[0246] 

[0247] 组F

[0248] R^{31}和R^{32}不存在或在每次出现时独立地选自氢、-OR^5、卤素、-$N(R^5)R^5$、-NR^9R^{12}、-NH(C=O)R^5、-(C=O)NH_2、芳基、杂芳基、杂环基、C1-C6烷基和被-OH或-NH_2取代的C1-C6烷基；

[0249] 其中R^5、R^9和R^{12}如上文为通式I所定义。

[0250] 在一个实施方式中，本发明还涉及本文中所定义的根据本发明所述的化合物的可药用盐。

[0251] 在一个实施方式中，根据本发明所述的化合物是选自在下文表11中进一步列出的

结构1-279的化合物。

[0252] 另一方面，本发明还涉及一种药物组合物，其包含本文中所定义的根据本发明所述的化合物作为活性成分以及至少一种可药用载体、赋形剂和/或稀释剂。

[0253] 一方面，本发明还涉及本文中所定义的根据本发明所述的化合物，其用作药物或药物活性剂，其中所述药物或药物活性剂优选地对周期蛋白依赖性激酶7(CDK7)具有抑制活性。

[0254] 一方面，本发明还涉及本文中所定义的根据本发明所述的化合物，其用于与凋亡的抑制、异常的转录活性和/或由异常活性引起的细胞周期停止和/或一种或几种周期蛋白依赖性激酶(CDK)、特别是周期蛋白依赖性激酶7(CDK7)的过表达相关的疾病的预防和/或治疗方法中，其中所述疾病选自增殖性疾病、包括机会性疾病在内的传染性疾病、免疫疾病、自身免疫疾病和炎性疾病。

[0255] 在一个实施方式中，所述与凋亡的抑制、异常的转录活性和/或由异常活性引起的细胞周期停止和/或一种或几种周期蛋白依赖性激酶(CDK)、特别是周期蛋白依赖性激酶7(CDK7)的过表达相关的疾病，是与CDK7功能障碍和/或功能亢进相关、相伴、由其引起和/或由其诱导的疾病。在一个实施方式中，所述与凋亡的抑制、异常的转录活性和/或由异常活性引起的细胞周期停止和/或一种或几种周期蛋白依赖性激酶(CDK)、特别是周期蛋白依赖性激酶7(CDK7)的过表达相关的疾病是增殖性疾病。在一个实施方式中，所述增殖性疾病是癌症。

[0256] 在一个实施方式中，所述癌症选自腺癌、脉络膜黑素瘤、急性白血病、听神经瘤、壶腹癌、肛门癌、星形细胞瘤、基底细胞癌、胰腺癌、硬纤维瘤、膀胱癌、支气管癌、雌激素依赖性和不依赖性乳腺癌、伯基特淋巴瘤、子宫体癌、未知原发肿瘤的癌(CUP综合征)、结肠直肠癌、小肠癌、小肠肿瘤、卵巢癌、子宫内膜癌、室管膜瘤、上皮癌类型、尤文氏肿瘤、胃肠肿瘤、胃癌、胆囊癌、胆囊上皮癌、子宫癌、宫颈癌、宫颈、成胶质细胞瘤、妇科肿瘤、耳鼻喉肿瘤、血液肿瘤、毛细胞白血病、尿道癌、皮肤癌、皮肤睾丸癌、脑肿瘤(神经胶质瘤)、脑转移肿瘤、睾丸癌、垂体肿瘤、类癌瘤、卡波西氏肉瘤、喉癌、生殖细胞肿瘤、骨癌、结肠直肠癌、头颈部肿瘤(耳鼻喉区域的肿瘤)、结肠癌、颅咽管瘤、口腔癌(口部区域和唇上的癌)、中枢神经系统的癌症、肝癌、肝转移肿瘤、白血病、眼睑肿瘤、肺癌、淋巴瘤、胃癌、恶性黑素瘤、恶性瘤变、胃肠道恶性肿瘤、乳腺癌、直肠癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、霍奇金/非霍奇金淋巴瘤、蕈样肉芽肿、鼻癌、神经鞘瘤、成神经细胞瘤、肾癌、肾细胞癌、少突神经胶质细胞瘤、食管癌、溶骨性和成骨性癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、阴茎癌、浆细胞瘤、前列腺癌、咽癌、直肠癌、成视网膜细胞瘤、阴道癌、甲状腺癌、食道癌、T-细胞淋巴瘤、胸腺瘤、管癌、眼肿瘤、尿道癌、泌尿系肿瘤、尿路上皮癌、外阴癌、疣外观、软组织肿瘤、软组织肉瘤、肾母细胞瘤、宫颈癌、舌癌、浸润性导管癌、浸润性小叶癌、原位导管癌、原位小叶癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、支气管腺瘤、胸膜肺母细胞瘤、间皮瘤、脑干胶质细胞瘤、下丘脑神经胶质瘤、小脑星形细胞瘤、大脑星形细胞瘤、神经外胚层肿瘤、松果体肿瘤、子宫肉瘤、唾液腺癌、肛门腺腺癌、肥大细胞肿瘤、盆腔肿瘤、输尿管肿瘤、遗传性乳头状肾癌、散发性乳头状肾癌、眼内黑素瘤、肝细胞癌、胆管癌、混合肝细胞胆管癌、鳞状细胞癌、恶性黑素瘤、梅克尔细胞皮肤癌、非黑素瘤皮肤癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、口腔癌、鳞状细胞癌、口腔黑素瘤、AIDS相关淋巴瘤、皮肤T-细胞淋巴瘤、中枢神经系统的淋巴瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤、横纹肌肉

瘤、恶性组织细胞增生症、纤维母细胞肉瘤、血管肉瘤、血管外皮细胞瘤、平滑肌肉瘤(LMS)、犬科动物乳腺癌和猫科动物乳腺癌。

[0257] 在一个实施方式中，所述包括机会性疾病在内的传染性疾病选自AIDS、腺病毒感染、泡型包虫病(AHD)、阿米巴病、血管圆线虫病、异尖线虫病、炭疽、巴贝西虫病、小袋虫病、贝蛔虫感染、血吸虫病(血吸虫病)、人芽囊原虫感染、莱姆疏螺旋体病、肉毒中毒、布雷纳德腹泻、布鲁氏菌病、牛海绵状脑病(BSE)、念珠菌病、毛细线虫病、慢性疲劳综合征(CFS)、查加斯病、水痘、肺炎衣原体感染、霍乱、慢性疲劳综合征、克雅二氏症(CJD)、支睾吸虫病、皮肤幼虫移行症(CLM)、球孢子菌病、结膜炎、柯萨奇病毒A16(Cox A16)、隐球菌病、隐孢子虫病、西尼罗热、圆孢子虫病、脑囊虫病、巨细胞病毒感染、登革热、犬复孔绦虫感染、埃博拉出血热(EHF)、泡型包虫病(AE)、脑炎、结肠内阿米巴感染、迪斯帕内阿米巴感染、哈氏内阿米巴感染、波列基内阿米巴感染、蛲虫感染、肠病毒感染(脊髓灰质炎/非脊髓灰质炎)、Epstein Barr病毒感染、大肠杆菌感染、食源性感染、口蹄疫、真菌性皮炎、真菌性感染、肠胃炎、A组链球菌病、B组链球菌病、汉森氏病(麻风病)、汉坦病毒肺综合征、头虱侵袭(虱病)、幽门螺旋杆菌感染、血液病、亨德拉病毒感染、肝炎(HCV、HBV)、带状疱疹(带状疱疹)、HIV感染、人类埃立克体病、人类副流感病毒感染、流感、等孢球虫病、拉沙热、利什曼原虫病、内脏利什曼原虫病(VL)、疟疾、马尔堡出血热、麻疹、脑膜炎、鸟分枝杆菌复合体(MAC)感染、纳氏虫感染、医院内感染、非致病性肠道阿米巴感染、盘尾丝虫病、后睾吸虫病、乳头状瘤病毒感染、细小病毒感染、鼠疫、肺孢子虫肺炎(PCP)、多瘤病毒感染、Q热病、狂犬病、呼吸道合胞病毒(RSV)感染、风湿热、里夫特裂谷热、轮状病毒感染、蛔虫感染、沙门氏菌病、疥疮、志贺氏菌病、带状疱疹、昏睡病、天花、链球菌感染、绦虫感染、破伤风、中毒性休克综合征、结核病、十二指肠、副溶血弧菌感染、弧菌性败血症、病毒性出血热、疣、水传播的感染性疾病、水痘-带状疱疹病毒感染、百日咳和黄热病。

[0258] 在一个实施方式中，所述免疫疾病和/或自身免疫疾病选自哮喘、糖尿病、风湿性疾病、移植器官和组织的排斥、鼻炎、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、溃疡性结肠炎、鼻窦炎、红斑狼疮、复发性感染、特应性皮炎/湿疹和职业性过敏、食物过敏、药物过敏、严重过敏反应、过敏症、过敏性疾病的表现、原发性免疫缺陷、抗体缺乏状态、细胞介导的免疫缺陷、严重联合免疫缺陷、DiGeorge综合征、高IgE综合征(HIES)、Wiskott-Aldrich综合征(WAS)、共济失调性毛细血管扩张、免疫介导的癌症、白细胞缺陷、自身免疫疾病、系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎(RA)、多发性硬化症(MS)、免疫介导的或1型糖尿病、免疫介导的肾小球肾炎、硬皮病、恶性贫血、脱发症、天疱疮、寻常天疱疮、重症肌无力、炎性肠病、克罗恩病、银屑病、自身免疫性甲状腺病、桥本氏病、皮肌炎、肺出血肾炎综合征(GPS)、重症肌无力(MG)、交感性眼炎、晶状体源性葡萄膜炎、慢性侵袭性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性溶血性贫血和韦耳霍夫病。

[0259] 在一个实施方式中，所述炎性疾病由细菌、病毒、朊病毒、寄生虫、真菌引起、诱导、引发和/或增强，和/或由刺激性、创伤性、代谢性、过敏性、自身免疫性或特发性因子引起。

[0260] 在一个实施方式中，所述炎性疾病选自中枢神经系统(CNS)的炎性疾病、炎性风湿性疾病、血管的炎性疾病、中耳的炎性疾病、炎性肠病、皮肤的炎性疾病、葡萄膜炎炎性疾病和咽喉的炎性疾病。

[0261] 在一个实施方式中，所述炎性疾病选自中枢神经系统(CNS)的炎性疾病、炎性风湿

性疾病、血管的炎性疾病、中耳的炎性疾病、炎性肠病、皮肤的炎性疾病、葡萄膜炎炎性疾病、咽喉的炎性疾病，其中优选地所述炎性疾病选自脓肿、棘阿米巴感染、寻常痤疮、放射菌病、急性炎性皮肤病、成人急性喉部感染、急性多灶性鳞状色素上皮病变、急性(热)损伤、急性视网膜坏死、急性化脓性中耳炎、藻类障碍、过敏性接触性皮炎、淀粉样变性血管性水肿、强直性脊柱炎、曲霉病、特应性皮炎、假狂犬病、血管炎中的自身抗体、细菌性障碍、细菌性喉炎、细菌性脑膜炎、白塞氏病(BD)、鸟枪弹样脉络膜病变、吉耳克里斯特氏病、博尔纳病、布鲁氏菌病、大疱性鼓膜炎、滑囊炎、念珠菌病、犬瘟热性脑脊髓炎、未成熟动物中的犬瘟热性脑脊髓炎、犬出血热、犬疱疹病毒脑脊髓炎、胆脂瘤、慢性肉芽肿病(CGD)、慢性炎性皮肤病、慢性复发性脑脊髓炎、慢性化脓性中耳炎、眼瘢痕性类天疱疮(OCP)、常见上呼吸道感染、肉芽肿、克罗恩病、隐球菌病、皮肌炎、白喉、盘状红斑狼疮(DLE)、药物引起的血管炎、药物或超敏反应、脑原虫病、嗜酸细胞增多性脑膜脑炎、多形性红斑(EM)、猫白血病病毒、猫免疫缺陷病毒、猫传染性腹膜炎、猫脊髓灰质炎病毒脑炎、猫海绵状脑病、纤维肌痛、Fuchs异色性葡萄膜炎、胃食管(喉咽)反流病、巨细胞动脉炎、鼻疽病、青光眼睫状体炎综合征、淋病性肉芽性鼓膜炎、肉芽肿性脑膜脑炎(GME)、单纯性疱疹、组织胞浆菌病、特发性疾病、特发性炎性障碍、免疫和特发性障碍、免疫受损宿主的感染、传染性犬肝炎、吸入性喉炎、间质性肾炎、刺激性接触性皮炎、少年类风湿性关节炎、川崎病、拉克罗斯病毒脑炎、喉脓肿、喉气管支气管炎、利什曼原虫病、晶状体引起的葡萄膜炎、麻风病、钩端螺旋体病、白血病、扁平苔藓、狼疮、淋巴瘤、脑膜炎、灵缇犬中的脑膜脑炎、混杂的脑膜炎/脑膜脑炎、显微镜下多血管炎、多灶性脉络膜炎、成熟动物中的多灶性瘟热性脑脊髓炎、多发性硬化症、肌紧张性发声障碍(MTD)、霉菌(真菌)疾病、CNS的霉菌疾病、坏死性脑炎、新孢子虫病、老狗脑炎、盘尾丝虫病、寄生性脑脊髓炎、寄生虫感染、睫状体扁平部炎、细小病毒脑炎、儿科喉炎、污染和吸入过敏、多肌炎、疫苗后犬瘟热性脑炎、朊病毒蛋白引起的疾病、原藻病、原生动物脑炎-脑脊髓炎、银屑病、银屑病关节炎、哈巴狗脑炎、辐射损伤、辐射喉炎、放射性坏死、复发性多软骨炎、赖特综合征、色素性视网膜炎、成视网膜细胞瘤、类风湿性关节炎、立克次体障碍、落基山斑疹热、鲑鱼中毒病(SPD)、肉孢子虫病、结节病、血吸虫病、硬皮病、鼻硬结病、蔓行性脉络膜炎、犬震颤病、干燥综合征、痉挛性喉头炎、螺旋体(梅毒)疾病、海绵状皮炎、孢子丝菌病、甾类响应性脑膜炎-动脉炎、Stevens-Johnson综合征(SJS、重症EM)、会厌炎、交感性眼炎、比翼线虫病、梅毒、结节病中的系统性血管炎、高安氏动脉炎、肌腱炎(腱鞘炎)、血栓闭塞性脉管炎(伯格病)、狗中的蜱传脑炎、中毒性表皮坏死松解症(TEN)、弓蛔虫病、弓形体病、外伤、创伤性喉炎、旋毛虫病、锥虫病、结核病、土拉菌病、溃疡性结肠炎、荨麻疹(荨麻疹)、血管炎、血管炎和恶性肿瘤、血管炎和类风湿性关节炎、特发性炎症肌病中的血管炎、中枢神经系统的血管炎、细菌、真菌和寄生虫感染继发的血管炎、病毒性障碍、病毒性喉炎、白癜风、声带滥用、声带出血、Vogt-Koyanagi-Harada综合征(VKH)、韦格纳氏肉芽肿病和惠普尔氏病。

[0262] 本发明还涉及一种治疗和/或预防与凋亡的抑制、异常的转录活性和/或由异常活性引起的细胞周期停止和/或一种或几种周期蛋白依赖性激酶(CDK)、特别是周期蛋白依赖性激酶7(CDK7)的过表达相关的疾病的方法，其中所述疾病选自增殖性疾病、包括机会性疾病在内的传染性疾病、免疫疾病、自身免疫疾病和炎性疾病，其中所述治疗和/或预防方法包括向需要的患者给药如本文中所定义的根据本发明所述的化合物。

[0263] 在一个实施方式中，所述需要的患者是哺乳动物。在一个实施方式中，所述需要的患者是人类。在另一个实施方式中，所述需要的患者是非人类动物。

[0264] 在一个实施方式中，在所述方法中预防或治疗的疾病如本文中所定义。

[0265] 本发明还涉及如本文中所定义的根据本发明所述的化合物在制造药物中的用途，所述药物用于预防和/或治疗与凋亡的抑制、异常的转录活性和/或由异常活性引起的细胞周期停止和/或一种或几种周期蛋白依赖性激酶(CDK)、特别是周期蛋白依赖性激酶7(CDK7)的过表达相关的疾病，其中所述疾病选自如本文中所定义的增殖性疾病、包括机会性疾病在内的传染性疾病、免疫疾病、自身免疫疾病和炎性疾病。

[0266] 从所述从属权利要求项、描述、实施例和附图，本发明的其他有利特点、方面和详情将变得明显。

[0267] 本发明的化合物是CDK7苏氨酸/丝氨酸激酶和/或其复合体CDK7/MAT1/CycH的高效抑制剂。本发明的化合物适合用作药物活性剂。本发明的化合物适用于治疗与CDK7及其复合体相关、相伴、由其引起和/或诱导的障碍，特别是其功能亢进或功能障碍。因此，本发明的化合物适用于治疗CDK7相关疾病或障碍和CDK7复合体诱导的障碍。

[0268] 本发明的化合物也可用于制造药物或药物组合物，用于治疗与CDK7及其复合体相关、相伴、由其引起和/或诱导的障碍，特别是其功能亢进或功能障碍。本发明的化合物被进一步用于制造药物或药物组合物，以用于治疗和/或预防CDK7及其复合体诱导的障碍。

[0269] 当在本文中使用时，术语“任选取代的”意指存在并附连到基团内的成员原子的氢原子或几个这样的氢原子可以被适合的基团例如包括氟在内的卤素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基、甲基羟基、COOMe、C(O)H、COOH、OMe或OCF_3代替。

[0270] 术语“烷基”是指具有指定范围内的碳原子数的单价直链、支链或环状链饱和脂族烃类游离基。因此，例如，“C_1-C_6烷基”是指己基和戊基异构体以及正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、正丙基和异丙基、环丙基、乙基和甲基中的任一者。

[0271] 术语“烯基”是指含有一个碳-碳双键并具有指定范围内的碳原子数的单价直链或支链脂族烃类游离基。因此，例如，“C_2-C_6烯基”是指所有的己烯基和丙烯基异构体以及1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、异丁烯基、1-丙烯基、2-丙烯基和乙烯基。

[0272] 除非另有定义，否则单独地或与任何其他术语相组合的术语“环烷基”是指具有3至8个碳原子的基团，例如任选取代或未取代的环状烃类基团。因此，例如，“C_3-C_8环烷基”是指环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0273] 术语“卤代烷基”是指被至少一个卤素取代的本文中所定义的烷基。在本发明中有用的直链或支链“卤代烷基”的实例包括但不限于独立地被一个或多个卤素取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基和叔丁基。术语“卤代烷基”应该被解释为包括诸如-CHF_2、-CF_3、-CH_2-CH_2-F、-CH_2-CF_3等的取代基。

[0274] 术语“杂烷基”是指其中一个或多个碳原子已被杂原子例如O、N或S代替的烷基。例如，如果附连到母体分子的烷基的碳原子被杂原子(例如O、N或S)代替，则得到的杂烷基分别是烷氧基(例如-OCH_3等)、胺(例如-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$等)或硫代烷基(例如-SCH_3等)。如果未附连到母体分子的烷基的非末端碳原子被杂原子(例如O、N或S)代替，则得到的杂烷基分别是烷基醚(例如-CH_2CH_2-O-CH_3等)、烷基胺(例如-CH_2NHCH_3、-$CH_2N(CH_3)_2$等)或硫代烷基醚(例如-CH_2-S-CH_3)。

[0275] 术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0276] 当在本文中使用时，术语“苯基”意指任选取代或未取代的苯基。

[0277] 当在本文中使用时，术语“苯甲基”意指任选取代或未取代的苯甲基。

[0278] 术语“杂芳基”是指(i)任选取代的5和6元杂芳环和(ii)其中至少一个环是芳香族的任选取代的9和10元双环稠合环系统，其中所述杂芳环或双环稠合环系统含有1至4个独立地选自N、O和S的杂原子，其中每个N任选地采取氧化物的形式，并且不是芳香族的环中的每个N任选为S(O)或$S(O)_2$。适合的5和6元杂芳环包括例如吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基和噻二唑基。适合的9和10元杂双环稠合环系统包括例如苯并呋喃基、吲哚基、吲唑基、萘啶基、异苯并呋喃基、苯并哌啶基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、色烯基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、异吲哚基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并三唑基、二氢吲哚基、二氢异吲哚基、吲唑基、吲哚啉基、异吲哚啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、2,3-二氢苯并呋喃基和2,3-二氢苯并-1,4-二氧杂环戊烯基。

[0279] 术语“杂环基”是指(i)含有至少一个碳原子和1至4个杂原子的任选取代的4至8元饱和和不饱和但非芳香族的单环，(ii)含有1至6个杂原子的任选取代的双环环系统，和(iii)人选取代的三环环系统，其中(ii)或(iii)中的每个环独立地稠合到或桥接到一个或多个其他环，并且每个环是饱和或不饱和但非芳香族的，并且其中(i)、(ii)和(iii)中的每个杂原子独立地选自N、O和S，其中每个N任选地采取氧化物的形式，并且每个S任选地被氧化成S(O)或$S(O)_2$。适合的4至8元饱和杂环基包括例如氮杂环丁烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡唑烷基、六氢嘧啶基、硫代吗啉基、硫代氮杂环庚烷基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、二氧杂环己烷基和氮杂环辛基。适合的不饱和杂环包括对应于上一句中列出的饱和杂环，其中单键被双键代替的不饱和杂环。应该理解，适合用于本发明的具体环和环系统不限于这里和前面段落中列出的那些。这些环和环系统仅仅是代表性的。

[0280] 可药用盐

[0281] 可药用加成盐的实例包括但不限于无毒性无机和有机酸加成盐，例如源自于乙酸的乙酸盐、源自于乌头酸的乌头酸盐、源自于抗坏血酸的抗坏血酸盐、源自于苯磺酸的苯磺酸盐、源自于苯甲酸的苯甲酸盐、源自于肉桂酸的肉桂酸盐、源自于柠檬酸的柠檬酸盐、源自于帕莫酸的帕莫酸盐、源自于庚酸的庚酸盐、源自于甲酸的甲酸盐、源自于延胡索酸的延胡索酸盐、源自于谷氨酸的谷氨酸盐、源自于乙醇酸的乙醇酸盐、源自于盐酸的盐酸盐、源自于氢溴酸的氢溴酸盐、源自于乳酸的乳酸盐、源自于马来酸的马来酸盐、源自于丙二酸的丙二酸盐、源自于扁桃酸的扁桃酸盐、源自于甲磺酸的甲磺酸盐、源自于萘-2-磺酸的萘-2-磺酸盐、源自于硝酸的硝酸盐、源自于高氯酸的高氯酸盐、源自于磷酸的磷酸盐、源自于邻苯二甲酸的邻苯二甲酸盐、源自于水杨酸的水杨酸盐、源自于山梨酸的山梨酸盐、源自于硬脂酸的硬脂酸盐、源自于琥珀酸的琥珀酸盐、源自于硫酸的硫酸盐、源自于酒石酸的酒石酸盐、源自于对甲苯磺酸的对甲苯磺酸盐等。这些盐可以通过本领域中公知和描述的程序来形成。

[0282] 可能不被当作可药用的其他酸例如草酸，可用于制备在获得本发明的化学化合物及其可药用酸加成盐中可用作中间体的盐。

[0283] 在另一个实施方式中，根据本发明，本发明的化合物以其相应的游离碱形式使用。

[0284] 本发明的化学化合物的金属盐包括碱金属盐，例如本发明的含有羧基的化学化合物的钠盐。

[0285] 本发明的化学化合物可以以非溶剂化或溶剂化形式与可药用溶剂例如水、乙醇等一起提供。溶剂化形式也可以包括水合形式例如单水合物、二水合物、半水合物、三水合物、四水合物等。通常，出于本发明的目的，溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

[0286] 本发明的其他方面通过下面的方案、实例、表格和程序描述来说明和示例，提供它们仅仅是为了说明而不是限制本发明。本发明的保护范围仅由随附的权利要求书限制。

[0287] 表和图

[0288] 现在将参考表格，其中

[0289] 表1示出了对于本发明的所选化合物来说，CDK1、CDK2、CDK5和CDK7酶测定法中的活性数据。抑制被指示为IC_{50}并使用下述图例：A＝IC_{50}小于100nM；B＝IC_{50}大于100nM但小于1,000nM；C＝IC_{50}大于1,000nM。表1还示出了对于本发明的所选化合物来说，在CDK1/CDK7、CDK2/CDK7和CDK5/CDK7中的选择性数据。选择性被指示为CDK1/CDK7*、CDK2/CDK7**和CDK5/CDK7***，并使用下述图例：A＝高于200倍；B＝低于200倍但高于20倍；C＝低于20倍。

[0290] 表2示出了对于本发明的所选化合物来说，细胞HCT116存活力测定法的活性数据。抑制被指示为IC_{50}并使用下述图例：A＝IC_{50}小于1uM；B＝IC_{50}大于1uM但小于10uM；C＝IC_{50}大于10uM。

[0291] 表3示出了对于本发明的所选化合物来说，细胞H460存活力测定法的活性数据。抑制被指示为IC_{50}并使用下述图例：A＝IC_{50}小于1uM；B＝IC_{50}大于1uM但小于10uM；C＝IC_{50}大于10uM。

[0292] 表4示出了对于本发明的所选化合物来说，细胞MM.1S存活力测定法的活性数据。抑制被指示为IC_{50}并使用下述图例：A＝IC_{50}小于1uM；B＝IC_{50}大于1uM但小于10uM；C＝IC_{50}大于10uM。

[0293] 表5示出了对于本发明的所选化合物来说，细胞MV4-11存活力测定法的活性数据。抑制被指示为IC_{50}并使用下述图例：A＝IC_{50}小于1uM；B＝IC_{50}大于1uM但小于10uM；C＝IC_{50}大于10uM。

[0294] 表6示出了对于本发明的所选化合物来说，细胞MOLT-4存活力测定法的活性数据。抑制被指示为IC_{50}并使用下述图例：A＝IC_{50}小于1uM；B＝IC_{50}大于1uM但小于10uM；C＝IC_{50}大于10uM。

[0295] 表7示出了对于本发明的所选化合物来说，细胞RPMI-8226存活力测定法的活性数据。抑制被指示为IC_{50}并使用下述图例：A＝IC_{50}小于1uM；B＝IC_{50}大于1uM但小于10uM；C＝IC_{50}大于10uM。

[0296] 表8示出了对于本发明的所选化合物来说，细胞A2780存活力测定法的活性数据。抑制被指示为IC_{50}并使用下述图例：A＝IC_{50}小于1uM；B＝IC_{50}大于1uM但小于10uM；C＝IC_{50}大于10uM。

[0297] 表9示出了对于本发明的所选化合物来说，OVCAR-3存活力测定法的活性数据。抑

制被指示为IC_{50}并使用下述图例:A=IC_{50}小于1uM;B=IC_{50}大于1uM但小于10uM;C=IC_{50}大于10uM。

[0298] 表10示出了一组测定法的比较性数据,显示了对于本发明的化合物210来说在CDK家族中的CDK7选择性情况。

[0299] 表11根据结构和相应特征概述了化合物1-279。

[0300] 图1示出了CDK7抑制剂在OVCAR-3异种移植模型中的体内抗肿瘤活性。

实施例

[0301] 现在参考下述实施例进一步描述本发明,所述实施例旨在说明而不是限制本发明的范围。

[0302] 实施例1:用于CDK1、CDK2、CDK5和CDK7的酶测定法

[0303] 用于CDK1、CDK2、CDK5和CDK7的酶结合测定法流程

[0304] 在基于FRET的LANCE®Ultra激酶测定法(Perkin Elmer)中,在ATP的Km值下测试了相应化合物对CDK激酶的抑制活性,所述测定法使用ULight™标记的肽底物和适合的铕标记的抗磷酸化蛋白抗体。测试化合物使用DMSO溶液制备,然后使用自动液体操作器(POD™810,Labcyte)制备8种剂量的4倍连续稀释液,并将80nL/孔的稀释化合物溶液添加到384孔板(Greiner,目录号784075)中。然后向所述板添加68nM的ULight-MBP肽(Perkin Elmer,目录号TRF0109-M)和5ul/孔的ATP(Sigma,目录号A7699)。在以1000rpm离心1min后,分别使用下述浓度添加纯化的CDK/周期蛋白复合体。向每块相应的板添加24uM CDK1/周期蛋白B(Invitrogen,目录号PR4768C)、22uM CDK2/周期蛋白A(Invitrogen,目录号PV6290)、10uM CDK5/p25(Invitrogen,目录号PR8543B)和400uM CDK7/周期蛋白H/MNAT1(Invitrogen,目录号PR6749B),用于CDK1、CDK2、CDK5和CDK7。在23℃温育60min,然后在每个孔中添加Lance检测缓冲液(Perkin Elmer,目录号CR97100)中的Eu标记的抗磷酸化髓鞘碱性蛋白抗体(PE,目录号TRF0201-M)和EDTA(Invitrogen,目录号15575038)的混合物。在23℃另外温育60min后,使用Envision leader(Perkin Elmer,USA)测量测试物的荧光[激光作为激发光;APC615nm和铕665作为第一和第二发射滤光片]。数据使用XL Fit软件来分析。

[0305] 实施例2:细胞HCT116、H460、MV4-11、MM.1S、MOLT-4、RPMI-8226、A2780和OVCAR-3存活力测定法

[0306] 细胞培养

[0307] 人类T-细胞急性成淋巴细胞白血病细胞系MOLT-4(ATCC,目录号CRL-1582)、人类多发性骨髓瘤细胞系RPMI-8226(Invitrogen,目录号22400-089)和MM.1S(ATCC,目录号CRL-2974)、NSCLC(非小细胞肺癌)细胞系H460(ATCC,目录号HTB-177)、人类结肠直肠癌细胞系HCT116(ATCC,目录号CCL-247)、人类急性单核细胞性白血病细胞系MV4-11(ATCC,目录号CRL-9591)、OVCAR-3(ATCC,目录号HTB-161)和A2780(ECACC,目录号93112519)从ATCC获得。将细胞生长在增补有10%FBS(Invitrogen,目录号10099141)和1%青霉素/链霉素(Invitrogen,目录号15070063)的RPMI-1640培养基(Invitrogen,目录号22400-089)中,并在加湿培养箱中在37℃、5%CO_2下培养。所有细胞系常规进行支原体测试。

[0308] 细胞HCT116、H460、MV4-11、MM.1S、MOLT-4、RPMI-8226、A2780和OVCAR-3存活力测

定法流程

[0309] 为了测试CDK7抑制剂抑制靶癌细胞生长的效果，进行了为期72小时的存活力测定。简单来说，将候选细胞系分别以下述细胞密度在96孔板中铺板。对于MOLT-4、RPMI-8226、MV4-11和MM.1S来说1X10^4个细胞/孔，对于H460、HCT116和OVCAR-3来说5X 10^3，并且对于A2780来说1X 10^3。在24小时后，将细胞用各种不同浓度的化合物(范围为0.0015uM至10uM)处理。不含化合物的DMSO溶剂充当对照，并且最终的DMSO浓度低于0.1％。在37℃、5％CO_2培养箱中温育72小时后，使用CellTiter-Glo发光细胞存活力测定法(Promega，目录号G7570)分析细胞的存活力。所有存活力测定进行一式两份，并使用Envision(Perkin Elmer，USA)读取发光。数据使用XLfit软件进行分析。

[0310] 实施例3:CDK家族激酶的体外IC_{50}情况

[0311] CDK7抑制剂在28种CDK家族激酶中的体外IC_{50}情况

[0312] 通过ProQinase GmbH(Freiburg，Germany)，使用28种CDK家族蛋白激酶确定化合物的IC50情况。所有流程和材料由ProQinase GmbH提供。简单来说，在所述过程中，向化合物稀释板的每个孔添加90μl H_2O。为了最小化潜在的沉淀，仅仅在将化合物溶液转移到测定板中之前几分钟将H_2O添加到所述板中。将所述板充分振摇，得到“化合物稀释板/10％DMSO”。在实验日结束时将所述化合物稀释板舍弃。对于所述测定法(参见下文)来说，将来自于所述化合物稀释板的每个孔的5μl溶液转移到测定板中。测定法的终体积为50μl。所有化合物以1x 10^{-05}M至3x 10^{-10}M范围内的10个最终测定浓度进行测试。在所有情况下反应混合物中的最终DMSO浓度为1％。由ProQinase提供的所有蛋白激酶作为重组GST融合蛋白或带有His标签的蛋白，作为全长或有酶活性的片段表达在Sf9昆虫细胞或大肠杆菌中。所有激酶从人类cDNA产生并通过GSH亲和层析或固定化的金属亲和层析进行纯化。所述蛋白激酶的纯度通过SDS-PAGE/考马斯染色来检查，身份通过质谱术来检查。对来自于外部供应商Carna Biosciences Inc.、Invitrogen Corp.和Millipore Corp.的激酶进行表达、纯化，并利用供应商的读物进行质量控制。使用放射测量蛋白激酶测定法(^{33}PanQinase® 活性测定法)测量所述28种蛋白激酶的激酶活性。所有激酶测定法在来自于PerkinElmer(Boston，MA，USA)的96孔FlashPlates™中，在50μl反应体积中进行。将反应混合物在30℃温育60分钟。用50μl 2％(v/v)H_3PO_4终止反应，将板吸空并用200μl 0.9％(w/v)NaCl洗涤两次。^{33}Pi的掺入使用微孔板闪烁计数器(Microbeta，Wallac)来确定。所有测定使用BeckmanCoulter/SAGIAN™核心系统进行。作为数据评估的一部分，将来自于特定板的低对照值从相应板的高对照值以及所有80个“化合物值”中减去。特定板的每个孔的残留活性(以％为单位)通过下述公式来计算:残留活性(％)＝100X[(化合物的cpm-低对照)/(高对照-低对照)]。结果呈现在表(表10)中。

[0313] 实施例4:用于OVCAR-3模型的体内效能研究

[0314] CDK7抑制剂在OVCAR-3人类上皮卵巢癌异种移植模型中的体内效能

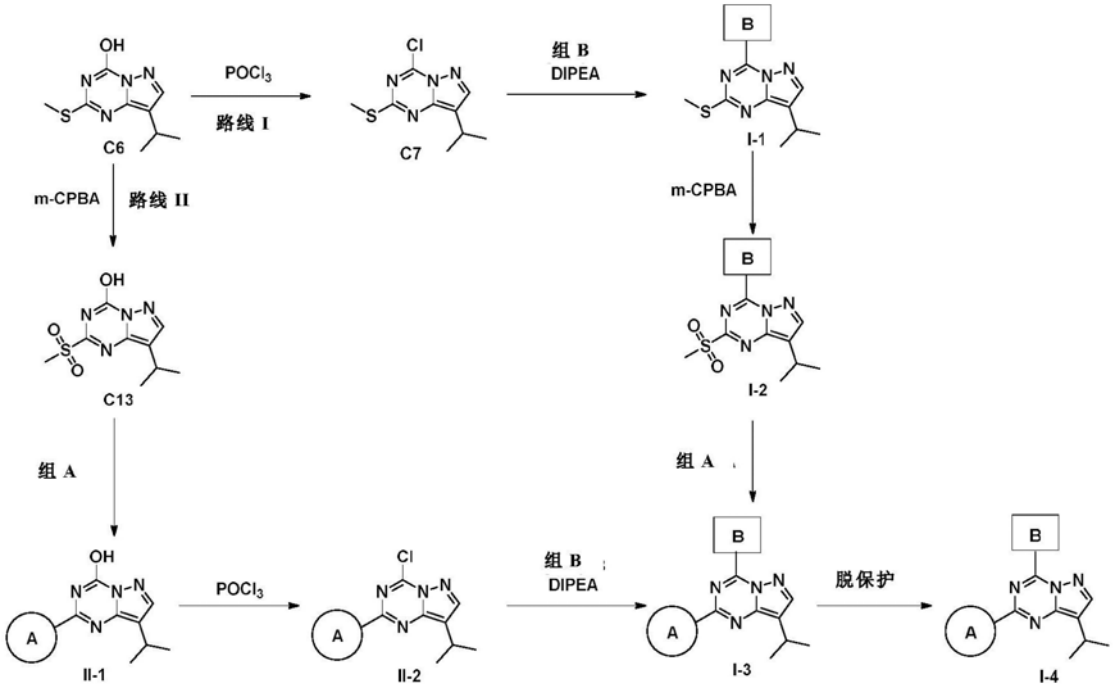
[0315] 为了评估对OVCAR-3(ATCC，HTB-161)异种移植肿瘤的生长的抑制活性，进行了体内效能研究。将OVCAR-3细胞在增补有20％胎牛血清(HyClone，SV30087.03)、0.01mg/ml牛胰岛素(Yuanyue，S12033)和1％抗生素(Gibco，15240-062)的RPMI-1640培养基(Gibco，C2400500BT)中，在37℃和含有5％CO_2的空气气氛下生长。为了建立肿瘤，将10X 10^6个OVCAR-3细胞在与50％基质胶(Corning，354234)混合的200μl PBS(Corning，21-031-CVR)

中，皮下注射到雌性Balb/c裸小鼠(Vital River Laboratory Animal Co.,LTD.,Beijing)的右上胁中。每周两次测量肿瘤体积并每天监测体重。小鼠的肿瘤尺寸使用卡尺在两个维度上测量，并使用公式“V＝0.5a X b^2”计算肿瘤体积(mm^3)，其中a和b分别是以mm为单位的肿瘤的长和短直径。将所述动物在肿瘤体积的基础上随机分成三组，每组8只动物。为了评估效能，使用蒸馏水中的70％PEG400(Sigma-Aldrich,P3265)作为介质将化合物-210口服给药。在平均肿瘤尺寸达到大约160mm^3后，将所述动物每天用介质、20mg/kg或40mg/kg的化合物-210治疗(q24h/qd时间表)到随机分组后25天。在PG-D25获得的数据上进行组之间的肿瘤体积差异的统计分析。所有数据使用Graphpad Prism(GraphPad,Prism 6.00)进行分析。$p<0.05$被认为是统计显著的。结果示出在图(图1)中。

[0316] 实施例5:吡唑并-三嗪和吡唑并-嘧啶通用骨架的衍生化

[0317] 提出的化合物按照下文概述的方法(方案1-56)进行衍生。使用上文(实施例1、23和4)描述的测定法检查得到的衍生物的酶结合细胞活性(HCT116、H460、MV4-11、MM.1S、MOLT-4、RPMI-8226、A2780和OVCAR-3)、在CDK家族中的CDK7选择性和体内效能研究(OVCAR-3)，并将结果概述在表1-10和图1中。合成的化合物1-279示出在表11中。

[0318] 方案1-a:通用合成路线

[0319] 

[0320] 制备I-3和I-4的化合物的方法示出在方案1-a中。

[0321] 路线I:化合物C7可以通过在$POCl_3$存在下进行处理来合成。可以将化合物C7在DIPEA存在下进一步用组B处理，得到化合物I-1。可以将化合物I-1进一步用m-CPBA处理，以提供式I-2的化合物。式I-3的化合物可以通过用组A处理化合物I-2来合成。

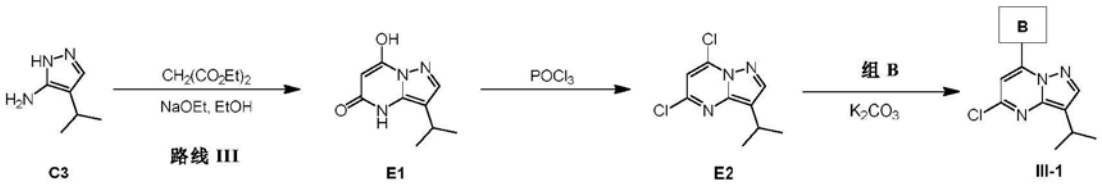
[0322] 路线II:路线II具有与路线I相似的反应条件和不同的次序。

[0323] 化合物C13可以通过在m-CPBA存在下进行处理来合成。式II-1的化合物可以通过用适合的组A处理化合物C13来合成。化合物II-2可以通过在$POCl_3$存在下进行处理来合成。式I-3的化合物可以通过用DIPEA和组B处理化合物II-2来合成。

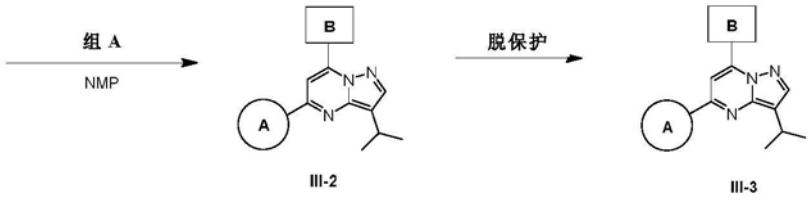
[0324] 脱保护步骤:式I-4的化合物可以通过在酸例如TFA、HBr和AcOH或碱例如肼存在下

使用式I-3的化合物来制备。

[0325] 方案1-b:通用合成路线



[0326]



[0327] 制备III-2和III-3的化合物的方法示出在方案1-b中。

[0328] 路线III:化合物E1可以通过在NaOEt存在下进行处理来合成。化合物E2可以通过在$POCl_3$存在下进行处理来合成。可以将化合物E2在K_2CO_3存在下进一步用组B处理,得到化合物III-1。可以将化合物III-1用组A进一步处理,以提供式III-2的化合物。式III-3的化合物可以通过在酸例如TFA、HBr和AcOH或碱例如肼存在下使用式III-2的化合物来制备。

[0329] E1的合成程序

[0330] 在10℃下将Na(859mg,37.4mmol)添加到无水EtOH(100mL)中,将得到的混合物在10℃和N_2气氛下搅拌1小时,然后向所述混合物添加化合物C3(3.90g,31.1mmol)和丙二酸二乙酯(5.99g,37.4mmol)。将所述混合物在N_2气氛下在80℃加热并继续搅拌15小时,得到黄色溶液。TLC显示反应完成。将所述反应混合物冷却至室温并浓缩,以获得残留物。将所述残留物溶解在水(60mL)并3M HCl用酸化至pH=3,过滤,得到作为灰白色固体的化合物E1(3.60g)。

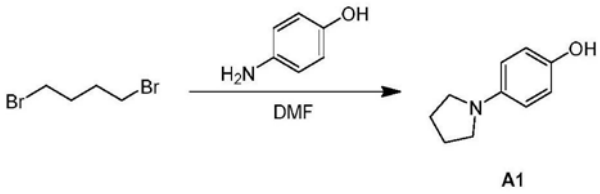
[0331] E2的合成程序

[0332] 向化合物E1(3.60g,18.6mmol)在$POCl_3$(57.1g,373mmol)中的溶液添加N,N-二乙基苯胺(2.78g,18.6mmol)。将得到的混合物在N_2气氛下在100℃加热并搅拌2小时,得到红色溶液。TLC显示反应完成,形成一个主要斑点。将所述反应混合物浓缩除去大部分溶剂,并倾倒在H_2O(40mL)中,用DCM(50mL x 3)萃取。将有机层用盐水(50mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物。将所述粗产物通过硅胶柱进行纯化,以获得作为微黄色固体的化合物E2(2.85g)。

[0333] 组A的通用方案

[0334] 方案2:A1的合成路线

[0335]

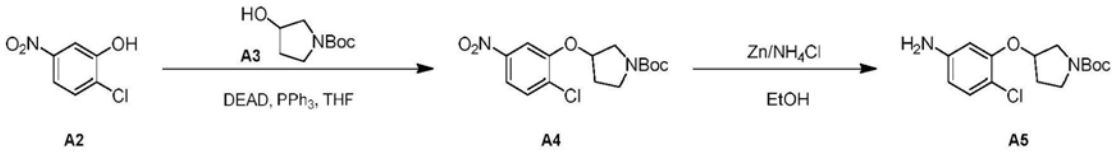


[0336] A1的合成程序

[0337] 将4-氨基酚(1.00g,9.16mmol)和1,4-二溴丁烷(9.89g,45.8mmol)在DMF(100mL)中的混合物在65℃搅拌18小时。将饱和$NaHCO_3$(150mL)小心地逐滴添加到所述反应混合物

中，以淬灭反应。将所述混合物用EtOAc(100mL)稀释。分离有机相，并将水相用EtOAc(100mL x 2)萃取，将合并的有机相用水(70mL x 4)、盐水(100mL)洗涤，在无水Na_2SO_4上干燥，过滤并在减压下浓缩，得到粗产物。将所述粗品化合物通过Combi-Flash进行纯化，得到作为棕色粉末的化合物A1(110mg)。

[0338] 方案3:A5的合成路线

[0339] 

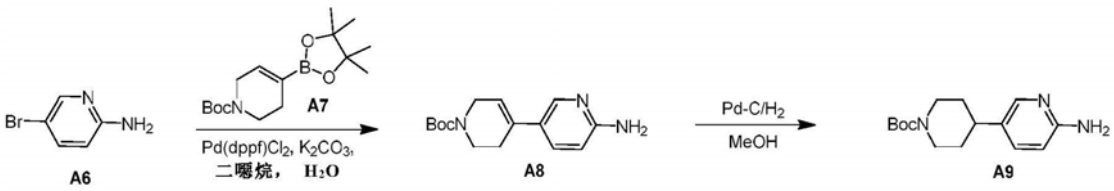
[0340] A4的合成程序

[0341] 向化合物A2(1.00g,5.76mmol)、化合物A3(2.16g,11.5mmol)和PPh_3(3.02g,11.5mmol)在无水THF(15mL)中的溶液添加DEAD(2.01g,11.5mmol)，将所述混合物在20℃搅拌17小时。TLC显示反应完成。将反应用水(50mL)淬灭，用EtOAc(50mL x 3)萃取，将合并的萃取液用盐水(100mL)洗涤，在无水Na_2SO_4上干燥，过滤，将滤液在减压下浓缩，得到残留物。将所述残留物通过Combi快速层析进行纯化，得到1.60g作为白色粉末的化合物A4。

[0342] A5的合成程序

[0343] 向化合物A4(800mg,2.33mmol)和NH_4Cl(1.25g,23.3mmol)在EtOH(15mL)中的悬液添加Zn(1.53g,23.3mmol)，将混合物在50℃搅拌17小时。TLC和LCMS显示反应完成。将所述混合物过滤，将滤饼用DCM(50mL x 2)洗涤，将合并的有机相在减压下浓缩得到残留物，将所述残留物溶解在DCM(100mL)中，用水(50mL x 3)洗涤，在无水Na_2SO_4上干燥，过滤，将滤液在减压下浓缩，得到650mg作为黄色胶质的化合物A5。

[0344] 方案4:A9的合成路线

[0345] 

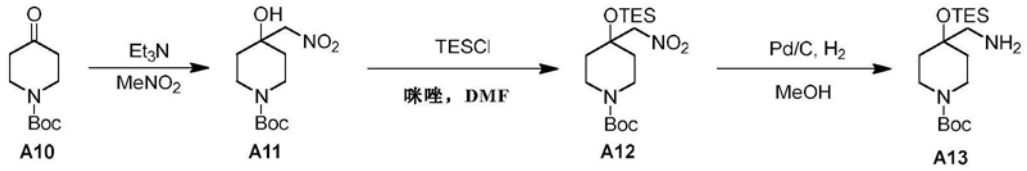
[0346] A8的合成程序

[0347] 向化合物A6(1.00g,5.78mmol)在H_2O(5mL)和二噁烷(10mL)中的溶液添加化合物A7(2.14g,6.94mmol)、K_2CO_3(2.00g,14.5mmol)和Pd(dppf)Cl_2(422mg,0.578mmol)。将所述反应混合物在N_2气氛下在90℃搅拌16小时。LCMS显示出50.4％的所需MS。将所述混合物在DCM(50mL)和H_2O(50mL)之间分配。将水相用DCM(50mL)萃取。将合并的有机萃取液用水(50mL x 2)洗涤，在无水Na_2SO_4上干燥，过滤并在减压下浓缩，得到残留物。将所述残留物通过Combi快速层析进行纯化，得到作为白色粉末的化合物A8(1.30g)。

[0348] A9的合成程序

[0349] 向化合物A8(1.30g,4.72mmol)在MeOH(2mL)中的悬液添加Pd/C(0.13g,50％水分含量,10％Pd)，将所述混合物在H_2气球(15psi)下在25℃搅拌2小时，得到黑色悬液。LCMS显示化合物A8被消耗，并观察到所需的MS。将所述混合物过滤并在减压下浓缩，得到作为黄色粉末的化合物A9(1.20g)。

[0350] 方案5:A13的合成路线

[0351] 

[0352] A11的合成程序

[0353] 向Et_3N(21mL)在$MeNO_2$(50mL)中的混合物添加化合物A10(5g,25.1mmol)。将所述混合物在10-15℃搅拌48小时得到黄色悬液。将所述悬液用EtOAc(100mL)稀释并用水(100mL)、饱和NH_4Cl(100mL)、盐水(100mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤,在减压下浓缩,得到作为黄色固体的化合物A11(7.6g)。

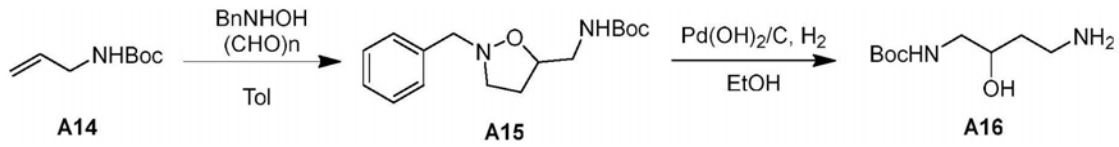
[0354] A12的合成程序

[0355] 向化合物A11(2g,7.68mmol)、咪唑(2.62g,38.4mmol)在DMF(5mL)中的混合物添加氯代(三乙基)甲硅烷(10mL)。将所述混合物在70-80℃搅拌12小时,得到黄色混合物。将所述混合物冷却至室温并用水(50mL)稀释。将水相用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的萃取相用盐水(50mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤,在减压下浓缩,得到作为黄色油状物的化合物A12(5g)。

[0356] A13的合成程序

[0357] 向Pd/C(1g,10%)在MeOH(100mL)中的混合物添加化合物A12(4.9g,13.08mmol)。将所述悬液在真空下脱气并用H_2吹扫几次。将所述混合物在25℃和H_2(50psi)下搅拌30小时,得到黑色混合物。粗品HNMR显示反应完成。将所述混合物过滤,将滤液在减压下浓缩得到黄色胶质,将其通过Combi快速层析进行纯化,得到作为黄色油状物的化合物A13(2.3g)。

[0358] 方案6:A16的合成路线

[0359] 

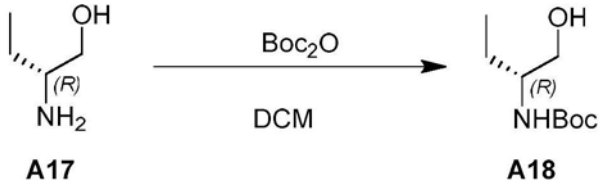
[0360] A15的合成程序

[0361] 将A14(1.5g,9.54mmol)、N-苯甲基羟基胺(2.28g,14.3mmol)、(HCHO)n(2.15g,23.8mmol)和TEA(1.45g,14.3mmol,2.0mL)在甲苯(100mL)中的混合物回流20小时。观察到许多白色固体。LCMS显示反应完成。在减压下除去大部分溶剂。将残留物在EtOAc(50mL)和H_2O(50mL)之间分配。将水相用EtOAc(50mL x 2)萃取。将有机萃取液用盐水(100mL x 3)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物,将其通过Combi快速层析进行纯化,得到作为浅黄色固体的化合物A15(2.05g)。

[0362] A16的合成程序

[0363] 向A15(1.5g,5.13mmol)在EtOH(10mL)中的溶液添加$Pd(OH)_2/C$(0.5g,20%纯度)。将反应悬液用H_2(气球,15psi)吹扫几次,并在15℃甲苯16小时得到黑色混合物。TLC(PE/EA=1/1)显示出新的斑点。将反应用MeOH(200mL)稀释并在硅藻土垫上过滤。将滤液在减压下浓缩,得到作为白色固体的A16(1.15g,粗品)。

[0364] 方案7:的合成路线A18

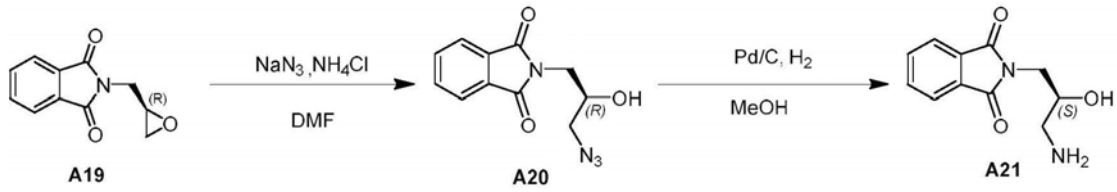
[0365] 

A17 A18

[0366] A18的合成程序

[0367] 向A17(500mg,5.61mmol)在DCM(10mL)中的混合物添加Boc_2O(1.35g,6.17mmol),将所述混合物在25℃搅拌16小时,得到无色油状物。TLC显示反应完成。将所述混合物在减压下浓缩,得到作为无色油状物的化合物A18(1.2g,粗品)。

[0368] 方案8:A21的合成路线

[0369] 

A19 A20 A21

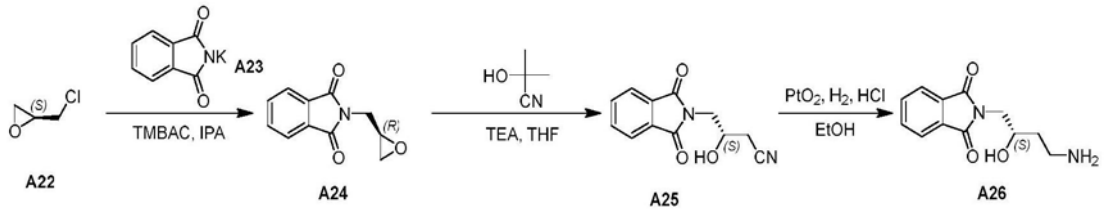
[0370] A20的合成程序

[0371] 向化合物A19(500mg,2.46mmol)在DMF(5mL)中的溶液添加NaN_3(319mg,4.92mmol)和NH_4Cl(158mg,2.95mmol)。将所述混合物在80℃搅拌3小时,得到黄色混合物。LCMS显示反应完成。将所述混合物在EtOAc(30mL)和H_2O(20mL)之间分配。将水相用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机萃取液在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到作为黄色油状物的化合物A20(820mg,粗品)。

[0372] A21的合成程序

[0373] 向化合物A20(820mg,3.33mmol)在MeOH(10mL)中的混合物添加Pd/C(100mg)。将所述混合物在25℃搅拌16小时,得到黑色混合物。TLC和LCMS显示反应完成。将混合物过滤。将滤液在减压下浓缩,得到作为黄色油状物的化合物A21(680mg,粗品)。

[0374] 方案9:A26的合成路线

[0375] 

A22 A24 A25 A26

[0376] A24的合成程序

[0377] 向A23(3.34g,18.0mmol)和TMBAC(335mg,1.80mmol)在IPA(50mL)中的混合物添加A22(5.00g,54.1mmol),将所述混合物在20℃搅拌72小时,以形成白色混合物。TLC(洗脱剂:PE/EtOAc=2/1)显示出新的斑点。将所述混合物在EtOAc(80mL)和H_2O(80mL)之间分配。将水相用EtOAc(80mL x 2)萃取。将合并的有机萃取液用盐水(80mL x 3)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残留物,将其通过Combi快速层析(combi flash)进行纯化,得到作为白色固体的A24(1.1g)。

[0378] A25的合成程序

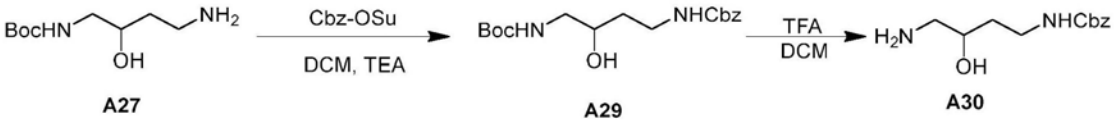
[0379] 向化合物A24(1g,4.92mmol)在THF(10mL)中的混合物添加TEA(597mg,5.91mmol,822uL)和2-羟基-2-甲基-丙腈(502mg,5.91mmol),将所述混合物在75℃搅拌12小时,得到

黄色混合物。LCMS显示反应物剩余。将所述混合物继续搅拌16小时，得到棕色混合物。TLC显示反应完成。将所述混合物在EtOAc(30mL)和H_2O(20mL)之间分配。将水相用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机萃取液在无水Na_2SO_4上干燥，过滤并在减压下浓缩，得到粗产物。将所述粗产物通过Combi快速层析进行纯化，得到作为灰白色固体的化合物A25(450mg)。

[0380] A26的合成程序

[0381] 向化合物A25(40mg，0.17mmol)在EtOH(10mL)中的混合物添加PtO_2(4.0mg，0.017mmol，0.1eq)和HCl(0.05mL)，将混合物在25℃搅拌1小时，得到黑色混合物。TLC显示反应完成。将所述混合物过滤并在减压下浓缩，得到作为灰白色胶质的化合物A26(40mg，粗品)。

[0382] 方案10:A29的合成路线

[0383] 

A27 A29 A30

[0384] A29的合成程序

[0385] 在0-10℃下向化合物A27(200mg，0.979mmol)、TEA(409uL)在DCM(5mL)中的溶液添加CbzOSu(217mg，0.870mmol)，并将所述混合物在20℃搅拌1小时，得到黄色混合物。TLC显示反应完成。将所述混合物用水(100mL)淬灭并用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机萃取液用水(100mL)洗涤，在Na_2SO_4上干燥，过滤，在减压下浓缩，得到黄色油状物，将其用PE(10mL)洗涤，得到作为黄色油状物的化合物A29(310mg)。

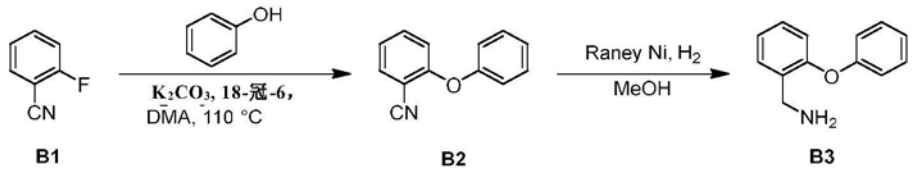
[0386] A30的合成程序

[0387] 将化合物A29(290mg)按照与B14相同的程序，以获得270mg作为黄色胶质的化合物A30。

[0388] 将可商购的试剂用于组A，例如哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯、4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯、哌啶-4-甲酰胺、(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯、哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯、哌啶-4-基氨基甲酸苯甲基酯、哌啶-4-醇、哌嗪、哌嗪-2-酮、四氢-2H-吡喃-4-胺、3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯、N-(哌啶-4-基)乙酰胺、1-甲基哌啶-4-醇、((4-羟基哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯、(吗啉-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯、4-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯、(R)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯、4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯、(哌啶-4-基甲基)氨基甲酸叔丁酯、1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶、(4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯、((4-氟哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯、(S)-2-(哌啶-2-基)乙-1-醇、(S)-哌啶-2-基甲醇、(1s,4s)-4-氨基环己-1-醇、(1r,4r)-4-氨基环己-1-醇、4-甲氧基环己-1-胺、(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺、吗啉、环己-1,4-二醇、(S)-3-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯、2-(氨基甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯、1H-吲哚-4-胺、4-(三氟甲氧基)哌啶、4-乙氧基哌啶、4-异丙氧基哌啶、4-甲氧基环己-1-胺、4-异丙氧基环己-1-胺、1H-吡咯-3-胺和4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0389] 组B的通用方案

[0390] 方案11:B3的合成路线

[0391] 

B1 B2 B3

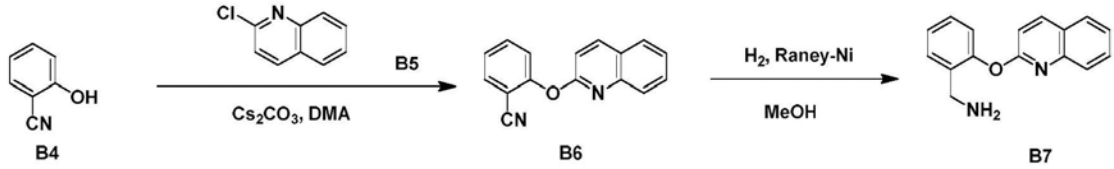
[0392] B2的合成程序

[0393] 向化合物B1(5.00g,41.3mmol)和苯酚(5.80g,61.9mmol)在DMA(50mL)中的溶液添加18-冠-6(1.10g,4.13mmol)和K_2CO_3(11.4g,82.6mmol),将所述反应混合物在110℃搅拌16小时得到棕色混合物。LCMS显示反应完成。向反应混合物添加H_2O(50mL),将反应混合物用EtOAc(50mL x 3)萃取,将合并的有机相用H_2O(40mL x 2)和盐水(100mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到棕色油状物,将其通过Combi快速层析进行纯化,得到作为黄色油状物的化合物B2(9.80g)。

[0394] B3的合成程序

[0395] 向化合物B2(1.00g,5.12mmol)在MeOH(30mL)中的溶液添加Raney-Ni(43.9mg,0.512mmol)和$NH_3.H_2O$(3mL),将所述反应混合物在H_2气球(15psi)和15℃下搅拌16小时,得到黑色悬液。TLC显示反应完成。将反应混合物过滤,将滤液在减压下浓缩以除去MeOH。将残留物用DCM(20mL)稀释,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到作为黄色油状物的化合物B3(820mg)。

[0396] 方案12:B7的合成路线

[0397] 

B4 B6 B7

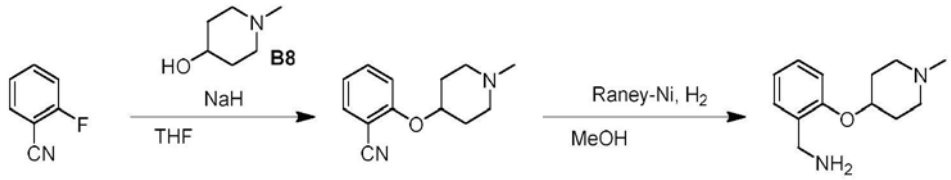
[0398] B6的合成程序

[0399] 向2-羟基苯甲腈B4(200mg,1.68mmol)和2-氯喹啉B5(261mg,1.60mmol)在DMA(3.0mL)中的溶液添加Cs_2CO_3(1.04g,3.20mmol)。将所述反应混合物在100℃搅拌5小时。TLC显示反应完成。将残留物在水(20mL)和EtOAc(20mL)之间分配。将有机层用水(10mL x 2)、盐水(10mL)洗涤,在无水Na2SO4上干燥并在减压下浓缩,得到残留物。将所述残留物通过Combi快速层析进行纯化,得到作为黄色粉末的化合物B6(80mg)。

[0400] B7的合成程序

[0401] 将化合物B6(80mg)按照与B3相同的程序,以获得64mg作为黄色粉末的化合物B7。

[0402] 方案13:B10的合成路线

[0403] 

B9 B10

[0404] B9的合成程序

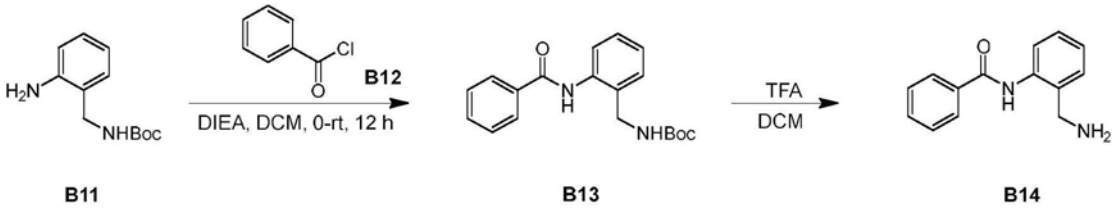
[0405] 向NaH(198mg,4.96mmol,60%,在矿物油中)在THF(3mL)中的混合物逐滴添加化合物B8(571mg,4.96mmol)在THF(3mL)中的溶液。在将反应混合物搅拌5分钟后,向所述混合物

添加2-氟苯甲腈(500mg,4.13mmol)。将反应混合物在40℃搅拌2小时。LCMS显示反应完成。将所述反应混合物用水(10mL)淬灭,用DCM(10mL x 2)萃取。将有机层用水(10mL)洗涤,在无水Na2SO4上干燥,过滤,在减压下浓缩。将残留物通过Combi快速层析进行纯化,得到作为浅棕色油状物的化合物B9(432mg)。

[0406] B10的合成程序

[0407] 将化合物B9(430mg)按照与B102相同的程序,以获得410mg作为白色粉末的化合物B10。

[0408] 方案14:B14的合成路线

[0409] 

B11 B13 B14

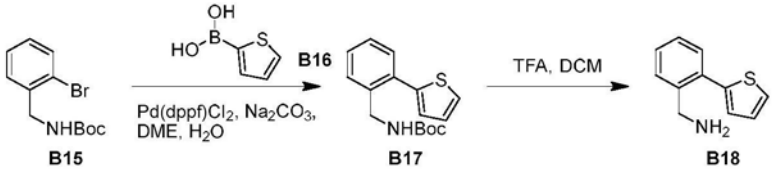
[0410] B13的合成程序

[0411] 向化合物B11(150mg,0.675mmol)和化合物B12(114mg,0.81mmol)在DCM(10mL)中的溶液添加DIPEA(174mg,1.35mmol)。将得到的混合物在20℃搅拌12小时,得到微黄色溶液。TLC显示反应完成,形成一个主要斑点。将所述反应混合物通过添加H_2O(30mL)进行淬灭,并用DCM(30mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残留物。将所述残留物通过Combi快速层析进行纯化,以获得作为白色固体的化合物B13(200mg)。

[0412] B14的合成程序

[0413] 向化合物B13(200mg,0.613mmol)在DCM(7mL)中的溶液添加TFA(3mL)。将得到的混合物在20℃搅拌1小时,得到黄色溶液。TLC显示反应完成。将所述反应混合物在减压下浓缩,得到作为黄色油状物的化合物B14(130mg)。

[0414] 方案15:B18的合成路线

[0415] 

B15 B17 B18

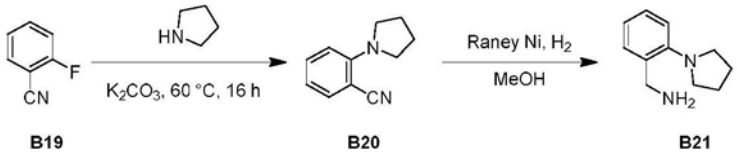
[0416] B17的合成程序

[0417] 向化合物B15(1.00g,3.49mmol)和化合物B16(536mg,4.19mmol)在DME(10mL)中的溶液添加H_2O(2.5mL)中的Pd(dppf)Cl_2(128mg,0.174mmol)和Na_2CO_3(370mg,3.49mmol),将所述反应混合物在90℃搅拌3小时,得到黑色悬液。TLC显示反应完成。向所述反应溶液添加H_2O(10mL),用EtOAc(10mL x 2)萃取,将有机层用盐水(10mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤,在减压下浓缩,得到棕色油状物,将其通过Combi快速层析进行纯化,得到作为黄色油状物的化合物B17(705mg)。

[0418] B18的合成程序

[0419] 将化合物B17(350mg)按照与B14相同的程序,以获得220mg作为黄色粉末的化合物B18。

[0420] 方案16:B21的合成路线

[0421] 

B19 B20 B21

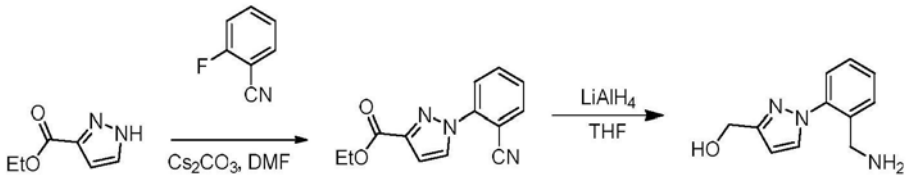
[0422] B20的合成程序

[0423] 将化合物B19(2.00g,16.5mmol)、吡咯烷(1.29g,18.1mmol)、K_2CO_3(4.56g,33.0mmol)在DMF(10mL)中的混合物在60℃搅拌16小时。TLC显示反应完成。将所述混合物倾倒在水(100mL)中。将混合物用EtOAc(30mL x3)萃取,将合并的混合物用水(50mL x2)、盐水(50mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到作为无色油状物的化合物B20(2.78g)。

[0424] B21的合成程序

[0425] 将化合物B20(1.5g)按照与B3相同的程序,以获得1.5g作为无色油状物的化合物B21。

[0426] 方案17:B24的合成路线

[0427] 

B22 B23 B24

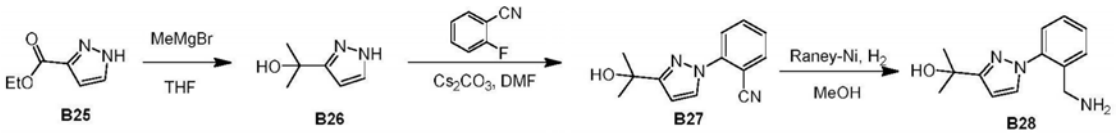
[0428] B23的合成程序

[0429] 向化合物B22(5g,35.7mmol)和Cs_2CO_3(29.1g,89.2mmol)在DMF(50mL)中的溶液添加2-氟苯甲腈(6.48g,53.5mmol,5.69mL)。将所述反应混合物在25℃搅拌16小时,得到黄色混合物。TLC显示反应完成。将所述反应混合物通过添加H_2O(200mL)进行淬灭,并用EtOAc(150mL x2)萃取。将合并的有机层在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物。将所述粗产物通过硅胶柱进行纯化,得到作为白色粉末的化合物B23(5g)。

[0430] B24的合成程序

[0431] 在0℃和N_2气氛下向化合物B23(200mg,0.829mmol)在THF(2mL)中的溶液添加$LiAlH_4$(126mg,3.32mmol)。将所述反应混合物在25℃搅拌2小时,得到黄色溶液。LCMS显示反应完成。将反应用水(1mL)和NaOH水溶液(1mL,2.0M)在5℃下缓慢淬灭。将所述混合物在5℃搅拌10分钟。将所述混合物过滤,将滤液用EtOAc(5mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并浓缩,得到作为浅黄色胶质的粗品化合物B24(180mg)。

[0432] 方案18:B28的合成路线

[0433] 

B25 B26 B27 B28

[0434] B26的合成程序

[0435] 在0-5℃和N_2气氛下向化合物B25(5g,35.7mmol)在THF(50mL)中的溶液逐滴添加

MeMgBr(3M,47.6mL)。将得到的混合物在10℃搅拌15小时,以形成白色悬液。TLC显示反应完成。将所述混合物倾倒在饱和NH_4Cl水溶液(50mL)中。将所述混合物用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机萃取液用盐水(80mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到作为白色固体的化合物B26(2.6g)。

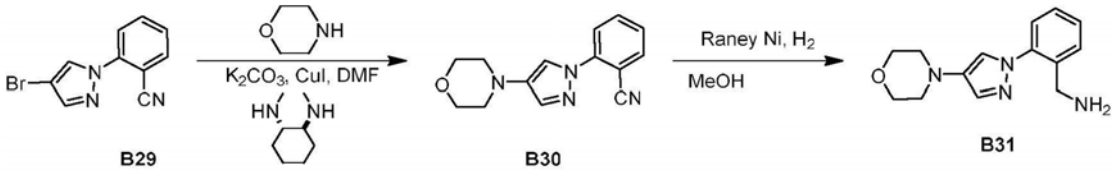
[0436] B27的合成程序

[0437] 向化合物B26(2.6g,20.6mmol)和2-氟苯甲腈(3.00g,24.7mmol)在DMF(50mL)中的混合物添加Cs_2CO_3(13.4g,41.2mmol)。将所述混合物在15℃搅拌15小时,以形成白色悬液。TLC显示反应完成。将混合物在EtOAc(150mL)和H_2O(150mL)之间分配。将水相用EtOAc(150mL x 2)萃取。将合并的有机萃取液用盐水(100mL x 3)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物,将其通过Combi快速层析进行纯化,得到作为白色固体的化合物B27(3.6g)。

[0438] B28的合成程序

[0439] 在N_2气氛下向化合物B27(3.6g,15.84mmol)在MeOH(100mL)中的溶液添加Raney-Ni(1g,在水中)。将所述悬液在真空下脱气并用H_2吹扫几次。将混合物在H_2(15psi)和20℃下搅拌15小时,以形成黑色悬液。TLC显示反应完成。将反应混合物在硅藻土垫上过滤。将滤饼用MeOH(80mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,得到作为无色胶质的化合物B28(3.5g)。

[0440] 方案19:B31的合成路线

[0441] 

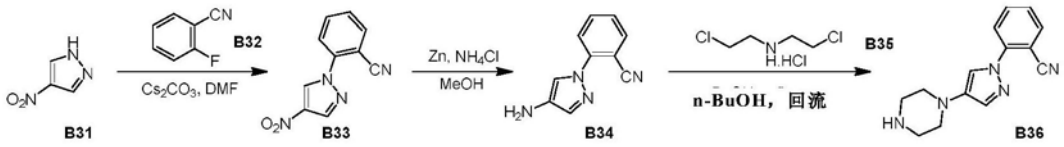
[0442] B30的合成程序

[0443] 向吗啉(2.63g,30.2mmol)和化合物B29(500mg,2.02mmol)在甲苯(5mL)中的混合物添加XPhos(192mg,0.403mmol)、Cs_2CO_3(1.64g,5.04mmol)和$Pd_2(dba)_3$(185mg,0.202mmol),将反应混合物在N_2气氛下在110℃搅拌16小时,得到黑色悬液。LCMS(Rt=0.908min)显示反应完成。将所述反应混合物在EtOAc(80mL)和水(80mL)之间分配。将水相用EtOAc(70mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(100mL x2)、盐水(100mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残留物。将所述反应混合物通过Combi快速层析进行纯化,得到作为棕色胶质的化合物B30(190mg)。

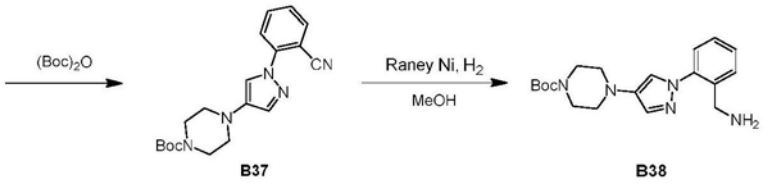
[0444] B31的合成程序

[0445] 将化合物B30(190mg)按照与B3相同的程序,以获得170mg作为无色胶质的化合物B31。

[0446] 方案20:B38的合成路线



[0447]



[0448] B33的合成程序

[0449] 向化合物B31(10g,37.7mmol)在DMF(5mL)中的混合物添加化合物B32(9.13g,75.3mmol)。将所述混合物在50℃搅拌12小时,得到黄色悬液。LCMS显示反应完成。向混合物添加水(30mL x2),将其过滤并在减压下浓缩,得到黄色粉末,将其用PE(50mL)洗涤,得到作为棕色粉末的化合物B32(7g)。

[0450] B34的合成程序

[0451] 向化合物B33(4g,18.7mmol)在MeOH(30mL)中的混合物添加NH_4Cl(9.99g,186mmol)和Zn(12.2g,186mmol)。将所述混合物在25℃搅拌15小时,得到灰白色悬液。LCMS显示反应完成。在过滤后,将滤饼用MeOH(50mL)洗涤,将滤液在DCM(50mL)和水(50mL)之间分配。将水相用DCM(50mL x 2)萃取,将合并的萃取相用水(50mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,在减压下浓缩,得到作为黄色粉末的化合物B34(2g)。

[0452] B36的合成程序

[0453] 向化合物B34(2g,10.8mmol)在n-BuOH(20mL)中的混合物添加化合物B35(1.94g,10.8mmol)。将所述反应在117℃回流48小时,得到黄色悬液。LCMS显示反应完成。向所述混合物添加NaOH(868mg,21.7mmol)和H_2O(10mL)、二噁烷(10mL)、叔丁氧基羰基叔丁基碳酸酯(3.56g,16.2mmol)。将混合物在25℃搅拌2小时,得到黄色悬液。LCMS(Rt=1.268min)显示反应完成。将所述混合物在DCM(50mL)和水(50mL)之间分配。将水相用DCM(50mL x 2)萃取,将合并的萃取相用水(50mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,在减压下浓缩,得到黄色胶质,将其通过Combi快速层析进行纯化,得到作为黄色油状物的化合物B36(400mg)。

[0454] B37的合成程序

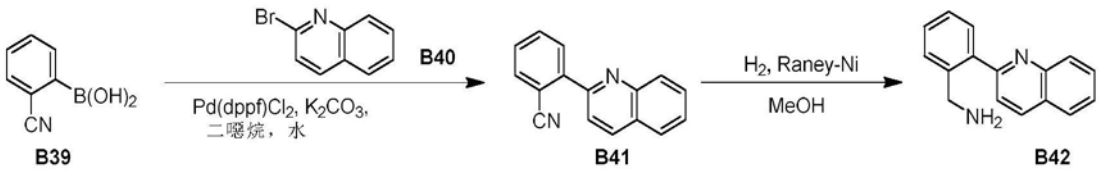
[0455] 将化合物B36(1.0g)按照与B72相同的程序,以获得400mg作为黄色固体的化合物B37。

[0456] B38的合成程序

[0457] 将化合物B37(200mg)按照与B3相同的程序,以获得200mg作为黄色粉末的化合物B38。

[0458] 方案21:B42的合成路线

[0459]



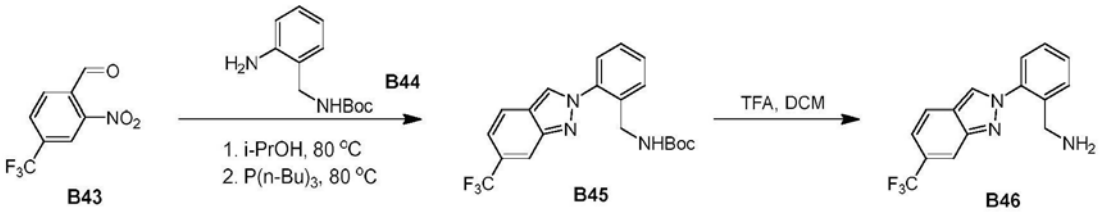
[0460] B41的合成程序

[0461] 向化合物B39(423mg,2.88mmol)、化合物B40(500mg,2.40mmol)、K_2CO_3(663mg,4.80mmol)在二噁烷(5mL)/H_2O(1mL)中的混合物添加Pd(dppf)Cl_2(175mg,0.24mmol)。将所述混合物在110℃搅拌16小时。TLC显示新的斑点。将所述混合物倾倒在水(20mL)中。将混合物用DCM(30mL x3)萃取。将合并的混合物用水(50mL x2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,然后过滤并在减压下浓缩,得到残留物(棕色胶质)。将所述残留物通过Combi快速层析进行纯化,得到作为红色粉末的化合物B41(200mg)。

[0462] B42的合成程序

[0463] 将化合物B41(200mg)按照与B3相同的程序,以获得200mg作为棕色油状物的化合物B42。

[0464] 方案22:B46的合成路线

[0465] 

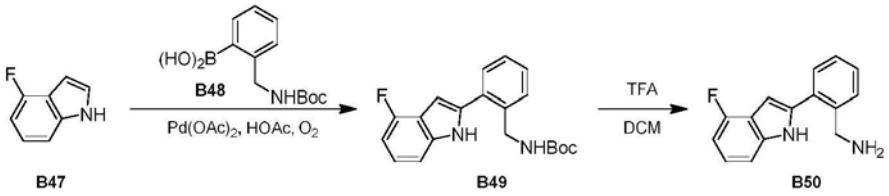
[0466] B45的合成程序

[0467] 将化合物B43(300mg,1.37mmol)和化合物B44(335mg,1.51mmol)在i-PrOH(10mL)中的溶液在80℃加热并搅拌4小时,然后向所述混合物添加三丁基膦(1.39g,6.85mmol)并继续搅拌12小时,得到黄色溶液。LCMS和TLC显示反应完成。将反应混合物通过添加H_2O(50mL)进行淬灭,并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL x 2)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残留物。将所述残留物通过Combi快速层析进行纯化,得到作为黄色固体的化合物B45(524mg)。

[0468] B46的合成程序

[0469] 将化合物B45(524mg)按照B14与相同的程序,以获得430mg作为黄色固体的化合物B46。

[0470] 方案23:B50的合成路线

[0471] 

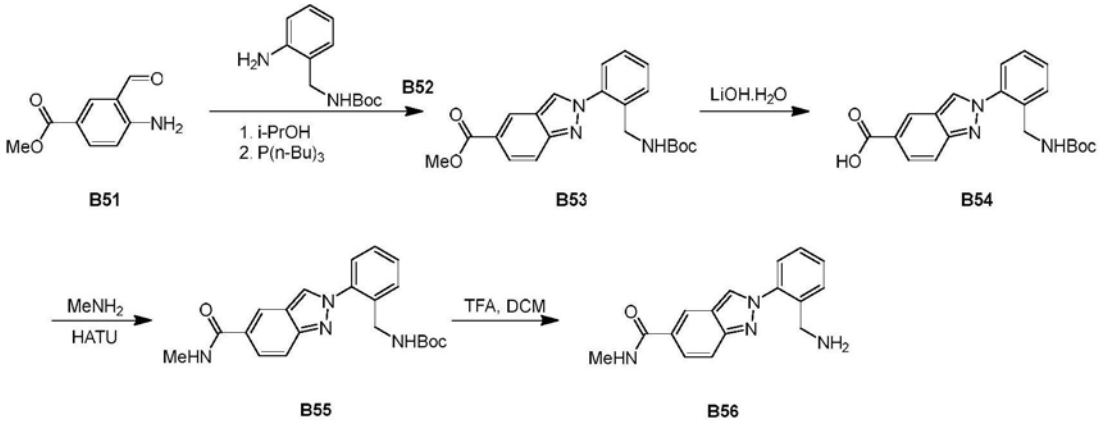
[0472] B49的合成程序

[0473] 向化合物B47(500mg,3.70mmol)在AcOH(10mL)中的溶液添加化合物B48(1.11g,4.44mmol)、Pd(OAc)$_2$(415mg,1.85mmol),然后将所述反应混合物在25℃和O_2(15psi)下搅拌16小时,得到黑色悬液。LCMS和TLC显示反应完成。将所述反应倾倒在水(50mL)中,并在EtOAc(100mL)和水(100mL)之间分配。将水相用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(100mL x 2)、盐水(100mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残留物。将所述残留物通过Combi快速层析进行纯化,得到作为黄色胶质的化合物B49(240mg,0.705mmol)。

[0474] B50的合成程序

[0475] 将化合物B49(240mg)按照与B14相同的程序,以获得170mg作为黄色胶质的化合物B50。

[0476] 方案24:B56的合成路线

[0477] 

[0478] B53的合成程序

[0479] 向化合物B51(600mg,3.35mmol)在i-PrOH(10mL)中的溶液添加化合物B52(744mg,3.35mmol)。将所述反应溶液加热到80℃并搅拌3小时,得到黄色溶液。将所述反应冷却至30-40℃,添加三丁基膦(2.03g,2.48mL)并在80℃继续搅拌16小时,得到黑色溶液。TLC显示反应完成。将所述反应混合物通过添加H_2O(100mL)进行淬灭,并用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用饱和NH_4Cl(50mL)和盐水(10mL x 2)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残留物。将所述残留物通过Combi快速层析进行纯化,得到作为黄色固体的化合物B53(784mg)。

[0480] B54的合成程序

[0481] 向化合物B53(784mg,2.06mmol)在MeOH(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液添加$LiOH.H_2O$(431mg,10.3mmol)。将得到的混合物在20℃搅拌12hrs,得到黄色悬液。TLC显示反应完成。将所述反应混合物在减压下浓缩以除去大部分MeOH,然后用1M HCl酸化至pH～4,沉淀出大量白色固体,将所述混合物在减压下过滤,得到作为白色固体的滤饼化合物B54(724mg)。

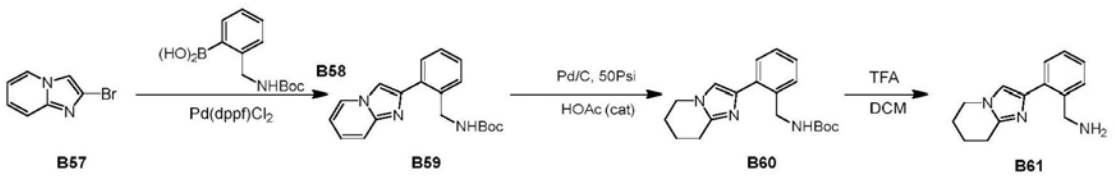
[0482] B55的合成程序

[0483] 向化合物B54(625mg,1.70mmol)和甲胺(230mg,3.40mmol)在DMF(10mL)中的溶液添加Et_3N(516mg,5.10mmol)和HATU(647mg,1.70mmol,1eq)。将得到的混合物在20℃搅拌2hr,得到黄色溶液。TLC显示反应完成,形成一个主要的新斑点。将反应混合物用H_2O(20mL)淬灭并沉淀出大量白色固体,然后在减压下过滤,得到作为白色固体的滤饼化合物B55(693mg)。

[0484] B56的合成程序

[0485] 将化合物B55(200mg)按照与B14相同的程序,以获得130mg作为黄色油状物的化合物B56。

[0486] 方案25:61的合成路线

[0487] 

[0488] B59的合成程序

[0489] 将化合物B57(500mg)按照与B41相同的程序,以获得840mg作为黄色固体的化合物B59。

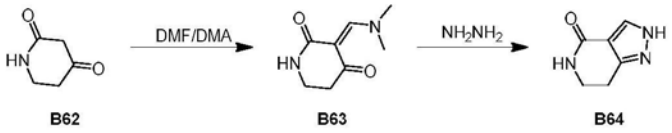
[0490] B60的合成程序

[0491] 在N_2气氛下向化合物B59(350mg,1.08mmol)在MeOH(10mL)中的溶液添加Pd/C(20mg,10%纯度,湿重)。将所述悬液在真空下脱气并用H_2吹扫几次。将所述混合物在H_2(50psi)和20℃下搅拌12小时,得到黑色悬液。LCMS显示反应没有进行,向所述反应添加乙酸(0.1mL)。将所述悬液在真空下脱气并用H_2吹扫几次。将所述混合物在H_2(50psi)和20℃下搅拌12小时,得到黑色悬液。LCMS显示反应完成。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并在减压下浓缩,得到作为浅黄色油状物的化合物B60(450mg,粗品),所述粗产物不需纯化用于下一步骤中。

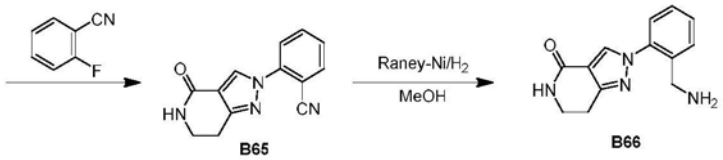
[0492] B61的合成程序

[0493] 将化合物B60(450mg)按照与B14相同的程序,以获得330mg作为黄色油状物的化合物B61。

[0494] 方案26:B66的合成路线



[0495]



[0496] B63的合成程序

[0497] 将化合物B62(1.00g,8.84mmol)在DMF/DMA(20mL)中的溶液在110℃加热并搅拌2小时,得到红色溶液。将所述反应混合物在减压下浓缩,得到作为红色固体的粗产物化合物B63(1.20g)。

[0498] B64的合成程序

[0499] 向化合物B63(700mg,4.16mmol)在EtOH(10mL)中的溶液添加$NH_2NH_2.H_2O$(208mg,4.16mmol)。将得到的混合物在100℃加热并搅拌16hrs,得到黄色溶液。将所述反应混合物在减压下浓缩,得到作为红色固体的化合物B64(550mg)。

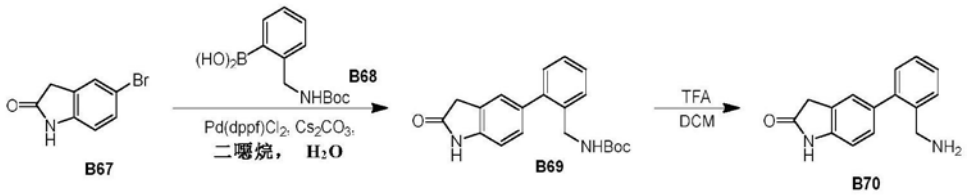
[0500] B65的合成程序

[0501] 将化合物B64(400mg)按照与B33相同的程序,以获得445mg作为黄色固体的化合物B65。

[0502] B66的合成程序

[0503] 将化合物B65(100mg)按照与B3相同的程序,以获得91mg作为白色粉末的化合物B66。

[0504] 方案27:B70的合成路线

[0505] 

[0506] B69的合成程序

[0507] 向化合物B67(300mg,1.41mmol)、化合物B68(710mg,2.83mmol)、Cs_2CO_3(1.15g,3.54mmol)在二噁烷(3mL)、H_2O(0.9mL)中的混合物添加Pd(dppf)Cl_2(104mg,0.141mmol)。将所述混合物在100℃和N_2气氛下搅拌12小时,得到棕色悬液。LCMS显示反应完成。将所述混合物冷却至室温,在DCM(50mL)和水(50mL)之间分配。将水相用DCM(30mL x 2)萃取。将合并的萃取相用水(30mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,给出作为红色油状物的粗产物,将其通过Combi快速层析进行纯化,得到作为棕色油状物的化合物B69(108mg)。

[0508] B70的合成程序

[0509] 向化合物B69(100mg,0.296mmol)在DCM(4mL)中的混合物添加TFA(1mL)。将所述混合物在15℃搅拌20分钟得到黄色混合物。LCMS显示反应完成。将所述混合物在减压下浓缩,得到作为黄色油状物的化合物B70(90mg)。

[0510] 方案28:B75的合成路线

[0511] 

[0512] B72的合成程序

[0513] 向化合物B71(1g,5.68mmol)在DCM(5mL)中的混合物添加Boc_2O(1.49g,6.82mmol)。将所述混合物在25℃搅拌2小时得到黄色混合物。LCMS显示反应完成。将混合物在DCM(50mL)和水(50mL)之间分配。将水相用DCM(30mL x 2)萃取,将合并的萃取液用水(50mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到作为白色粉末的化合物B72(950mg)。

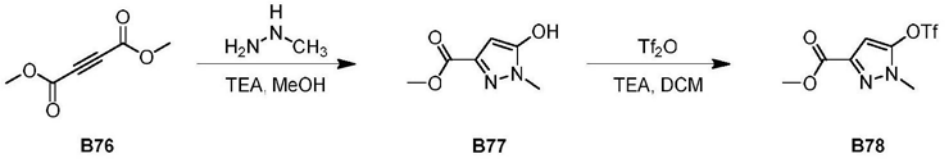
[0514] B74的合成程序

[0515] 向化合物B72(850mg,3.08mmol)、化合物B73(804mg,3.08mmol)和Cs_2CO_3(2.51g,7.69mmol)在二噁烷(5mL)和H_2O(1.5mL)中的混合物添加Pd(dppf)Cl_2(225mg,0.308mmol),将所述混合物在100℃和N_2气氛下搅拌12小时,得到红色混合物。LCMS显示反应完成。将所述混合物冷却至室温并在DCM(50mL)和水(50mL)之间分配。将水相用DCM(50mL x 2)萃取。将合并的萃取相用水(50mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物,将其通过Combi快速层析进行纯化,得到作为白色粉末的化合物B74(420mg)。

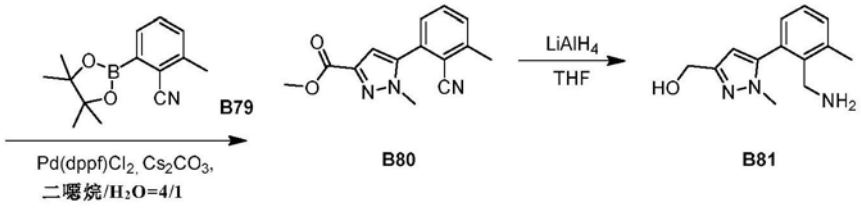
[0516] B75的合成程序

[0517] 将化合物B74(230mg)按照与B14相同的程序,以获得170mg作为黄色油状物的化合物B75。

[0518] 方案29:B81的合成路线



[0519]



[0520] B77的合成程序

[0521] 向化合物B76(8.00g,56.3mmol)在MeOH(60mL)中的混合物添加TEA(11.4g,113mmol)和甲基肼(8.11g,56.3mmol)。将所述混合物在60℃搅拌15小时,以形成棕色混合物。通过LC-MS检测到所需的MS值。将所述混合物冷却到5℃,允许静置2小时直至沉淀出白色晶体,过滤,用乙醇洗涤并干燥,得到作为白色固体的化合物B77(3.5g)。

[0522] B78的合成程序

[0523] 将化合物B77(750mg,4.80mmol)和TEA(1.34mL)在DCM(5mL)中的混合物在盐水/冰浴中冷却到0℃。然后逐滴添加Tf_2O(2.71g,9.61mmol),同时将温度保持在0℃。在添加完成后,将反应混合物升温到20℃并搅拌1小时,以形成无色混合物。LCMS显示起始原料被完全消耗。将反应混合物用水(30mL)淬灭并进行层分离。将水相用DCM(50mL x 2)萃取。将合并的有机萃取液用盐水(80mL x3)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残留物,将其通过Combi快速层析进行纯化,得到作为黄色油状物的化合物B78(530mg)。

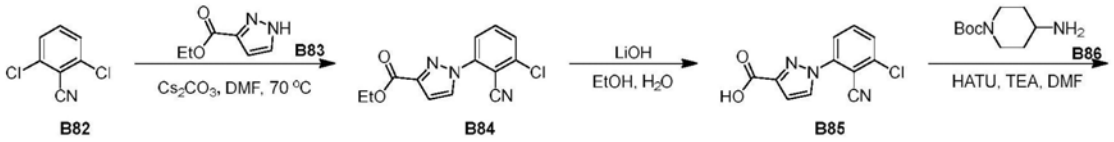
[0524] B80的合成程序

[0525] 向化合物B78(430mg,1.49mmol)和化合物B79(544mg,2.24mmol)在二噁烷(4mL)和H_2O(1mL)中的混合物添加Cs_2CO_3(1.22g,3.73mmol)和Pd(dppf)Cl_2(109mg,0.15mmol),将所述混合物在N_2气氛下在80℃搅拌12小时,以形成棕色混合物。LCMS显示反应完成。将所述混合物在硅藻土垫上过滤。将滤液在EtOAc(30mL)和H_2O(30mL)之间分配。将水相用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机萃取液用盐水(80mL x 3)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残留物,将其通过Combi快速层析进行纯化,得到作为白色固体的化合物B80(200mg)。

[0526] B81的合成程序

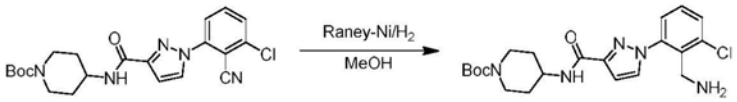
[0527] 在0℃下向甲基化合物B80(150mg,0.58mmol)在THF(4mL)中的混合物添加$LiAlH_4$(111mg,2.94mmol),将所述混合物在10℃搅拌12小时以形成白色混合物。LCMS显示反应完成。将所述混合物用饱和NH_4Cl(10mL)淬灭。将混合物在硅藻土垫上过滤并用EtOAc(10mL)洗涤。将滤液在EtOAc(30mL)和H_2O(30mL)之间分配。将水相用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机萃取液用盐水(50mL x 3)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到作为白色固体的化合物B81(100mg),其不需纯化用于下一步骤。

[0528] 方案30:B88的合成路线



B82 B84 B85

[0529]



B87 B88

[0530] B84的合成程序

[0531] 向化合物B82(1g,7.14mmol)、Cs_2CO_3(5.81g,17.8mmol)在DMF(15mL)中的混合物添加化合物B83(6.14g,35.68mmol)。将所述混合物在20℃搅拌12小时得到黄色悬液。TLC显示反应完成。将所述混合物在EtOAc(100mL)和水(100mL)之间分配,将水相用EtOAc(80mL x 2)萃取,将合并的萃取相用水(80mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤,在减压下浓缩,得到黄色油状物,将其通过Combi快速层析进行纯化,得到作为白色固体的化合物B84(1.9g)。

[0532] B85的合成程序

[0533] 向化合物B84(300mg,1.09mmol)在THF(2mL)、MeOH(2mL)、H_2O(1mL)中的混合物添加LiOH(130mg,5.44mmol)。将所述混合物在15℃搅拌12小时,得到黄色混合物。LCMS显示反应完成。将所述混合物在减压下浓缩,以除去MeOH。将水相用水(30mL)稀释,用HCl(3M)酸化到pH=4-5并冷冻干燥,得到作为白色固体的化合物B85(201mg)。

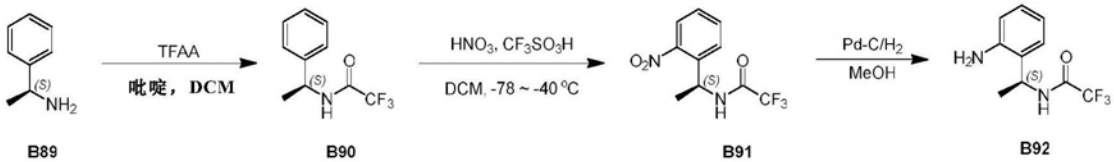
[0534] B87的合成程序

[0535] 向化合物B85(200mg,0.808mmol)、HOBt(131mg,0.969mmol)、EDCI(186mg,0.969mmol)在DMF(3mL)中的混合物添加DIEA(313mg,2.42mmol)、化合物B86(324mg,1.62mmol)。将所述混合物在20℃搅拌12小时,得到黄色混合物。LCMS显示反应完成。将所述反应混合物用H_2O(20mL)淬灭并沉淀出大量白色固体,然后在减压下过滤,得到作为白色粉末的化合物B87(205mg)。

[0536] B88的合成程序

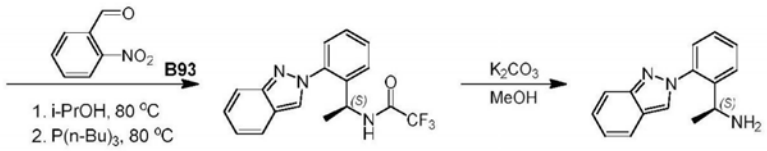
[0537] 将化合物B87(200mg)按照与B3相同的程序,以获得254mg作为黄色固体的化合物B88。

[0538] 方案31:B95的合成路线



B89 B90 B91 B92

[0539]



B94 B95

[0540] B90的合成程序

[0541] 在0℃下向化合物B89(5g,41.3mmol)、吡啶(8.33mL)在DCM(50mL)中的溶液添加

TFAA(7.17mL)。将所述混合物在20℃搅拌12小时,得到黄色混合物。LCMS显示反应完成。将反应混合物倾倒在0.5N HCl(30mL)中并剧烈搅拌5min。进行层分离,并将水性层用CH_2Cl_2(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用0.5N HCl(20mL)、H_2O(2x 20mL)和饱和$NaHCO_3$(20mL)洗涤并在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到作为黄色胶质的化合物B90(9.3g,粗品)。

[0542] B91的合成程序

[0543] 在0℃下向CF_3SO_3H(2.44mL)在DCM(50mL)中的溶液添加HNO_3(622uL),并在0℃搅拌30分钟。将混合物冷却到-70℃,并添加化合物B90(3.00g,13.8mmol)在DCM(20mL)中的溶液1小时。然后将所述混合物在-70℃搅拌30分钟。将混合物在-40℃搅拌12小时,得到黄色混合物。LCMS显示反应完成。将橙黄色反应混合物倾倒在冰(50g)中并剧烈搅拌10分钟。进行层分离,并将水性层用CH_2Cl_2(3x 25mL)萃取。将有机层合并,用H_2O(3x 50mL)、饱和$NaHCO_3$(50mL)和H_2O(50mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到作为黄色固体的化合物B91(3.12g)。

[0544] B92的合成程序

[0545] 向化合物B91(500mg,1.91mmol)在EtOH(10mL)中的混合物添加Pd/C(0.1g,10%纯度,50%水)。将所述悬液在真空下脱气并用H_2吹扫几次。将所述混合物在15℃和H_2气氛(15psi)下搅拌12小时,得到黑色悬液。LCMS显示反应完成。将合并的批料混合物过滤,将滤液在减压下浓缩,得到作为黄色油状物的化合物B92(480mg)。

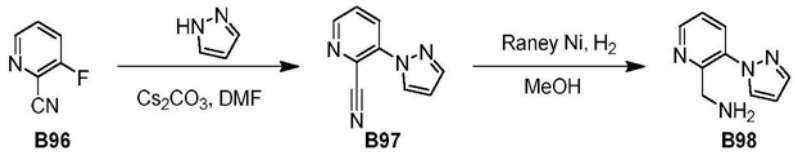
[0546] B94的合成程序

[0547] 向化合物B92(390mg,2.58mmol)在i-PrOH(15mL)中的溶液添加化合物B93(600mg,2.58mmol)。将所述反应溶液加热到80℃并搅拌3小时,得到黄色溶液。将所述反应冷却到30-40℃,添加$P(n\text{-}Bu)_3$(1.57g,7.74mmol)并在80℃下继续搅拌12小时,得到黑棕色溶液。LCMS显示反应完成。将反应混合物通过添加H_2O(100mL)进行淬灭,并用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用饱和NH_4Cl(50mL)和盐水(10mL x 2)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残留物,将其通过Combi快速层析进行纯化,得到作为作为黄色胶质的化合物B94(200mg)。

[0548] B95的合成程序

[0549] 向化合物B94(200mg,0.600mmol)在MeOH(8mL)中的溶液添加K_2CO_3(415mg,3.00mmol),将得到的混合物在60-70℃搅拌2小时,得到黄色溶液。TLC显示起始原料被消耗。将反应混合物在减压下浓缩,得到作为黄色胶质的化合物B95(141mg)。

[0550] 方案32:B98的合成路线

[0551] 

[0552] B97的合成程序

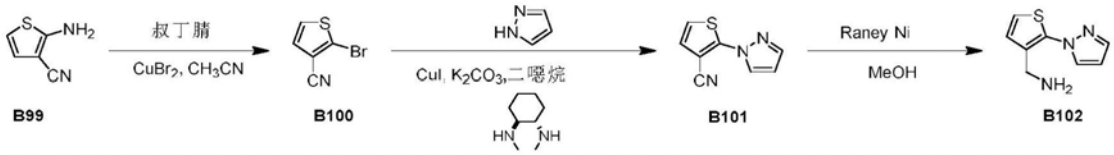
[0553] 向化合物B96(4.00g,32.8mmol)在DMA(50mL)中的溶液添加1H-吡唑(2.68g,39.3mmol)和Cs_2CO_3(10.7g,32.8mmol)。将所述反应混合物在80℃搅拌5小时。TLC显示反应完成。将反应混合物在水(250mL)和EtOAc(250mL)之间分配。将有机层用水(100mL x 2)、盐

水(10mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,并在减压下浓缩,得到残留物。将所述残留物通过Combi快速层析进行纯化,得到作为白色粉末的化合物B97(4.76g)。

[0554] B98的合成程序

[0555] 向化合物B97(1.3g,7.64mmol)在MeOH(30mL)中的溶液添加Raney-Ni(497mg,5.81mmol)。将所述反应混合物在H_2气氛(15psi)下在20℃搅拌3小时。TLC显示反应完成。将反应混合物通过硅藻土垫进行过滤。将滤液在减压下浓缩,得到560mg深棕色胶质作为粗产物。将所述粗产物通过Combi快速层析进行纯化,得到作为浅紫色油状物的化合物B98(350mg)。

[0556] 方案33:B102的合成路线

[0557] 

[0558] B100的合成程序

[0559] 在0℃下向化合物B99(1.00g,8.05mmol)和$CuBr_2$(2.16g,9.66mmol)在CH_3CN(10mL)中的溶液添加叔丁腈(1.25g,12.1mmol),将反应混合物在15℃搅拌3小时,得到棕色溶液。TLC显示反应完成。向所述反应混合物添加2M HCl(50mL),用EtOAc(30mL x 3)萃取,将有机相用盐水(50mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到棕色油状物。将所述产物通过Combi快速层析进行纯化,得到作为黄色油状物的化合物B100(380mg)。

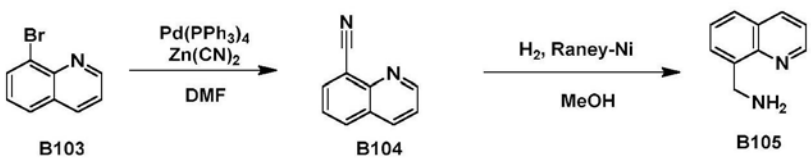
[0560] B101的合成程序

[0561] 向化合物B100(380mg,2.02mmol)在二噁烷(6mL)中的溶液添加CuI(115mg,0.606mmol)、K_2CO_3(559mg,4.04mmol)、反式-N_1,N_2-二甲基环己-1,2-二胺(86.2mg,0.606mmol)和1H-吡唑(165mg,2.42mmol),将所述反应在80℃搅拌16小时,得到棕色悬液。TLC显示新的斑点。向所述反应溶液添加1H-吡唑(500mg),将所述溶液在110℃搅拌8小时。TLC显示反应未完成。将所述混合物过滤。将滤液在EtOAc(20mL)和水(20mL)之间分配。有机层用28%$NH_3.H_2O$(30mL x 2)、盐水(20mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,然后过滤并在减压下浓缩,得到黄色油状物。将所述产物通过Combi快速层析进行纯化,得到作为白色固体的化合物B101(180mg)。

[0562] B102的合成程序

[0563] 将化合物B102(180mg)按照与B3相同的程序,以获得143mg作为黄色油状物的化合物B101。

[0564] 方案34:B105的合成路线

[0565] 

[0566] B104的合成程序

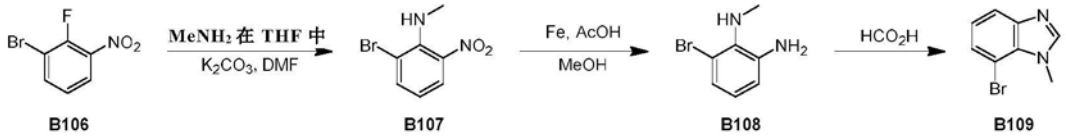
[0567] 向化合物B103(1.00g,4.81mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(556mg,0.481mmol)在无水DMF(10mL)中的混合物添加$Zn(CN)_2$(678mg,5.77mmol)。将反应混合物在N_2气氛下在80℃加热16小时。LCMS显示反应完成。将所述反应混合物冷却至室温,然后将混合物倾倒在水(50mL)

中，并将粗产物用EtOAc(100mL)萃取，将有机层用水(50mL x 2)、盐水(50mL)洗涤，在无水Na_2SO_4上干燥，过滤，在减压下浓缩，以提供作为棕色油状物的粗产物。将所述粗产物通过Combi快速层析进行纯化，得到作为作为白色粉末的化合物B104(700mg)。

[0568] B105的合成程序

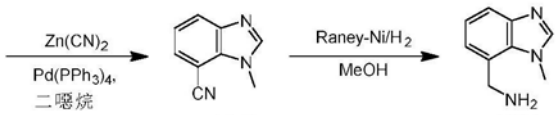
[0569] 将化合物B104(700mg)按照与B102相同的程序，以获得660mg作为棕色油状物的化合物B105。

[0570] 方案35:B111的合成路线



B106 B107 B108 B109

[0571]



B110 B111

[0572] B107的合成程序

[0573] 向化合物B106(10.0g，45.4mmol)在DMF(5mL)中的混合物添加$MeNH_2$(2M，在THF中，68.2mL)，然后添加K_2CO_3(9.42g，68.2mmol)，将得到的混合物在25℃搅拌12小时，得到黄色悬液。TLC显示反应完成。将所述混合物用EtOAc(300mL x 3)稀释，用水(200mL x 3)和盐水(200mL)洗涤，在无水Na_2SO_4上干燥，过滤并在减压下浓缩，得到作为黄色油状物的化合物B107(13.0g)，其不需纯化直接用于下一步骤。

[0574] B108的合成程序

[0575] 向化合物B107(6.00g)在MeOH(60mL)中的混合物添加AcOH(15.6g，259mmol)，然后添加Fe粉(7.25g，129.9mmol)，将得到的混合物在25℃搅拌12小时。粗品LCMS显示反应进展良好。将所述悬液过滤并用MeOH(80mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩。将残留物用饱和$NaHCO_3$碱化至pH＝9-10，用EtOAc(200mL x 2)萃取，将合并的有机相在无水Na_2SO_4上干燥，过滤并在减压下浓缩，得到作为棕色油状物的化合物B108(4.60g)。所述粗产物被直接用于下一步骤。

[0576] B109的合成程序

[0577] 向化合物B108(4.60g，粗品)添加HCOOH(20mL)，将得到的混合物在90℃搅拌12小时。LCMS显示反应进展良好。添加50mL水以淬灭反应，用饱和$NaHCO_3$中和以调整到pH＝8-9，将得到的混合物用EtOAc(200mL x 3)萃取，将合并的有机相用盐水(150mL)洗涤，在无水Na_2SO_4上干燥，过滤并在减压下浓缩，得到作为棕色固体的化合物B109(3.70g，3步得率：83.6％)。

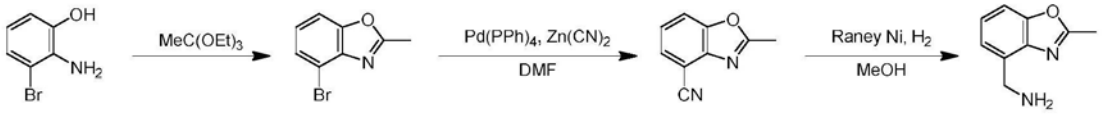
[0578] B110的合成程序

[0579] 将化合物B109(2.0g)按照与B104相同的程序，以获得900mg作为紫色粉末的化合物B110。

[0580] B111的合成程序

[0581] 将化合物B110(1.2g)按照与B3相同的程序，以获得1.0g作为白色粉末的化合物B111。

[0582] 方案36:B115的合成路线

[0583] 

B112 B113 B114 B115

[0584] B113的合成程序

[0585] 将化合物B112(1.00g,5.32mmol)在1,1,1-三乙氧基乙烷(4.40g,27.1mmol)中的混合物在120℃和N_2下搅拌2小时,以形成黑红色溶液。LCMS显示91.7%的所需MS。在减压下除去大部分MeC(OEt)$_3$,得到作为红色粉末的化合物B113(950mg)。

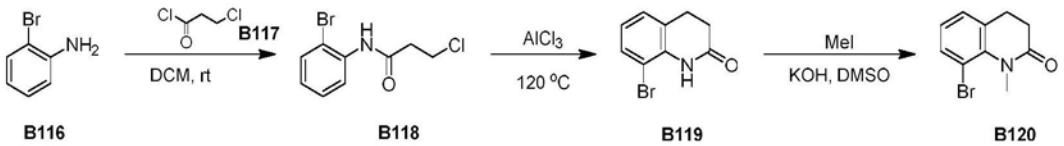
[0586] B114的合成程序

[0587] 将化合物B113(950mg)按照与B104相同的程序,以获得230mg作为粉色粉末的化合物B114。

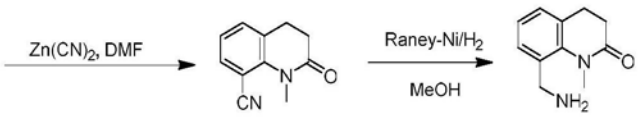
[0588] B115的合成程序

[0589] 将化合物B114(257mg)按照与B3相同的程序,以获得250mg作为黄色胶质的化合物B115。

[0590] 方案37:B122的合成路线

[0591] 

B116 B118 B119 B120



B121 B122

[0592] B118的合成程序

[0593] 在-5-0℃下向化合物B116(6.80g,53.5mmol)在DCM(50mL)中的搅拌的溶液逐滴添加溶解在DCM(50mL)中的化合物B117(8.38g,48.6mmol)。然后将所述混合物在1-11℃搅拌64小时。TLC显示化合物B116被完全消耗。将所述混合物用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥并浓缩,得到作为棕色固体的化合物B118(10.0g)。

[0594] B119的合成程序

[0595] 将化合物B118(10.0g,38.0mmol)和$AlCl_3$(12.7g,95.2mmol)在N_2气氛下在120℃搅拌4小时。TLC显示化合物B90被完全消耗。将所述混合物溶解在DCM(30mL)中,倾倒在冰水(50mL)中并分离。将有机层在无水硫酸钠上干燥并在减压下浓缩,得到作为棕色油状物的粗产物。将所述粗产物通过Combi快速层析进行纯化,得到作为黄色固体的化合物B119(1.10g)。

[0596] B120的合成程序

[0597] 向化合物B119(1.10g,4.87mmol)在DMSO(30mL)中的搅拌的溶液添加KOH(1.09g,19.4mmol)和MeI(2.07g,14.5mmol)。然后将所述混合物在10℃搅拌64小时。LCMS显示化合物B119被完全消耗。将所述混合物倾倒在水(100mL)中,用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL x 2)洗涤,在无水硫酸钠上干燥并浓缩,得到作为棕色油状物的粗产

物。将所述粗产物通过Combi快速层析进行纯化，得到作为黄色油状物的化合物B120(840mg)。

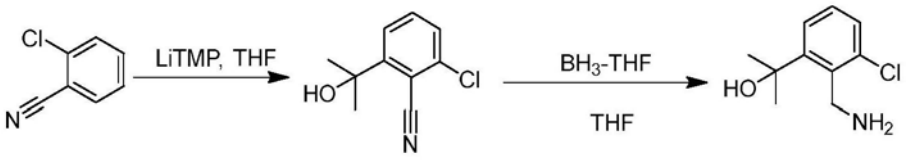
[0598] B121的合成程序

[0599] 将化合物B120(600mg)按照与B104相同的程序，以获得450mg作为黄色固体的化合物B121。

[0600] B122的合成程序

[0601] 将化合物B121(400mg)按照与B3相同的程序，以获得180mg作为红色油状物的化合物B122。

[0602] 方案38:B125的合成路线

[0603] 

B123 B124 B125

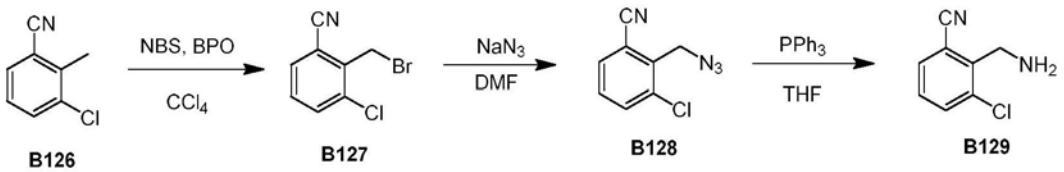
[0604] B124的合成程序

[0605] 在-10℃和N_2气氛下向2,2,6,6-四甲基哌啶(1.23g,8.72mmol)在THF(18mL)中的溶液添加n-BuLi(2.5M,2.91mL)10min。然后向所述混合物添加B123(1g,7.27mmol)在THF(10mL)中的溶液，并将反应混合物在-78℃搅拌10min。然后向所述反应混合物添加丙酮(844mg,14.5mmol,1.07mL)。将反应混合物在15℃搅拌16hr，得到棕色混合物。TLC显示出新的斑点。将所述反应混合物用NH_4Cl(200mL)淬灭并用EA(150mL x 2)萃取。将有机层在无水Na_2SO_4上干燥，过滤并在减压下浓缩，得到粗产物。将所述残留物通过柱层析进行纯化，得到作为浅黄色油状物的化合物B124(1.3g)。

[0606] B125的合成程序

[0607] 在0℃和N_2气氛下向B124(1.3g,6.64mmol)在THF(15mL)中的溶液添加BH_3.THF(1M,33.2mL)并搅拌30min。然后将反应混合物在60℃搅拌16小时，得到无色混合物。LCMS显示出所需的MS并且R1被消耗掉。将所述反应混合物用MeOH(20mL)淬灭，并用0.5M HCl aq调整到pH＝2。然后将所述混合物用DCM(100mL*2)萃取。将水相用2M NaOH碱化到pH＝8并用DCM(100mL*2)萃取。将有机层在无水Na_2SO_4上干燥，过滤并在减压下浓缩，得到作为白色固体的B125(800mg,粗品)。

[0608] 方案39:B129的合成路线

[0609] 

B126 B127 B128 B129

[0610] B127的合成程序

[0611] 向B126(1g,6.60mmol)在CCl_4(10mL)中的溶液添加NBS(1.29g,7.25mmol)和BPO(16mg,66umol)。将所述反应混合物在85℃搅拌16hr，得到浅黄色混合物。TLC显示出新的斑点。将所述反应混合物过滤，并将滤饼用CCl_4(100mL)洗涤。将滤液浓缩得到残留物。将所述残留物通过柱层析进行纯化，得到作为浅黄色固体的B127(1.5g)。

[0612] B128的合成程序

[0613] 向B127(1.5g,6.51mmol)在DMF(15mL)中的溶液添加NaN_3(570mg,8.77mmol)。然后将所述反应混合物在60℃和N_2气氛下搅拌16小时,得到浅黄色混合物。TLC显示出新的斑点。将反应混合物用盐水(150mL)淬灭并用MTBE(150mL)萃取。将有机层用盐水(100mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到作为浅黄色油状物的B128(1.1g,粗品)。

[0614] B129的合成程序

[0615] 向B128(1.1g,5.71mmol)在THF(9mL)/H_2O(1mL)中的溶液添加PPh_3(2.25g,8.57mmol)。将所述反应混合物在80℃搅拌16hr,得到棕色混合物。LCMS显示出所需的MS值。将反应混合物用水(100mL)稀释并用HCl(0.5M)调整到pH=3,然后用EtOAc(100mL x 2)萃取。将水相用$NaHCO_3$水溶液调整到pH=8并用EtOAc(100mL)萃取。在有机萃取液中通过TLC未观察到产物。将水相浓缩,得到作为棕色固体的B129(2.3g,粗品)。

[0616] 方案40:B136的合成路线

[0617] 

[0618] B131的合成程序

[0619] 将化合物B130(100mg)按照与B41相同的程序,以获得87mg作为棕色固体的化合物B131。

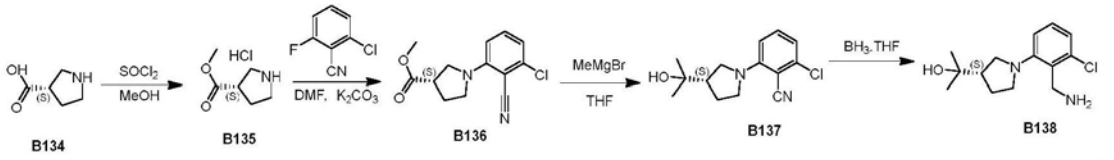
[0620] B132的合成程序

[0621] 将化合物B131(87mg)按照与B26相同的程序,以获得90mg作为棕色胶质的化合物B132。

[0622] B133的合成程序

[0623] 将化合物B132(90mg)按照与B28相同的程序,以获得80mg作为棕色固体的化合物B133。

[0624] 方案41:B138的合成路线

[0625] 

[0626] B135的合成程序

[0627] 在0℃下向$SOCl_2$(2.07g,17.4mmol,1.26mL)在MeOH(20mL)中的溶液添加B134(1g,8.69mmol)。将所述反应混合物在20℃搅拌3小时,得到无色混合物。TLC显示出新的斑点。将反应混合物在减压下浓缩,得到作为无色油状物的B135(1.3g)。

[0628] B136的合成程序

[0629] 将化合物B135(1.3g)按照与B21相同的程序,以获得1.8g作为白色固体的化合物B136。

[0630] B137的合成程序

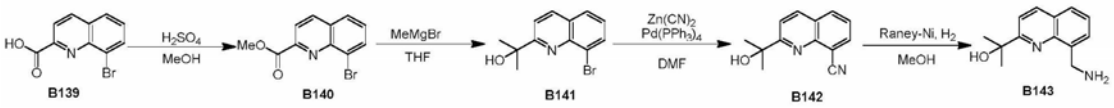
[0631] 将化合物B136(1.8g)按照与B26相同的程序,以获得1.81g作为黄色胶质的化合物

B137。

[0632] B138的合成程序

[0633] 将化合物B137(1g)按照与B125相同的程序,以获得600mg作为黄色胶质的化合物B138。

[0634] 方案42:B143的合成路线

[0635] 

[0636] B140的合成程序

[0637] 向化合物B139(3g,11.9mmol)在MeOH(20mL)中的溶液添加H_2SO_4(2.38g,23.8mmol,1.29mL)。将所述混合物回流17小时,以形成棕色溶液。TLC显示反应完成。将混合物在EtOAc(30mL)和H_2O(30mL)之间分配。将水相用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机萃取液用盐水(50mL x 3)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到作为黄色固体的化合物B140(2.8g)。

[0638] B141的合成程序

[0639] 将化合物B140(500mg)按照与B26相同的程序,以获得910mg作为黄色粉末的化合物B141。

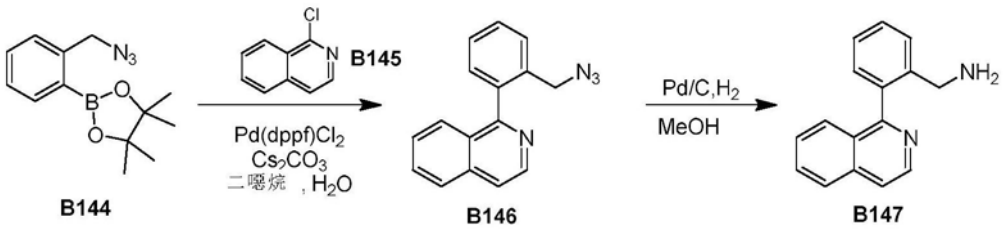
[0640] B142的合成程序

[0641] 将化合物B141(910mg)按照与B104相同的程序,以获得560mg作为浅黄色粉末的化合物B142。

[0642] B143的合成程序

[0643] 将化合物B142(100mg)按照与B28相同的程序,以获得100mg作为浅黄色粉末的化合物B143。

[0644] 方案43:B147的合成路线

[0645] 

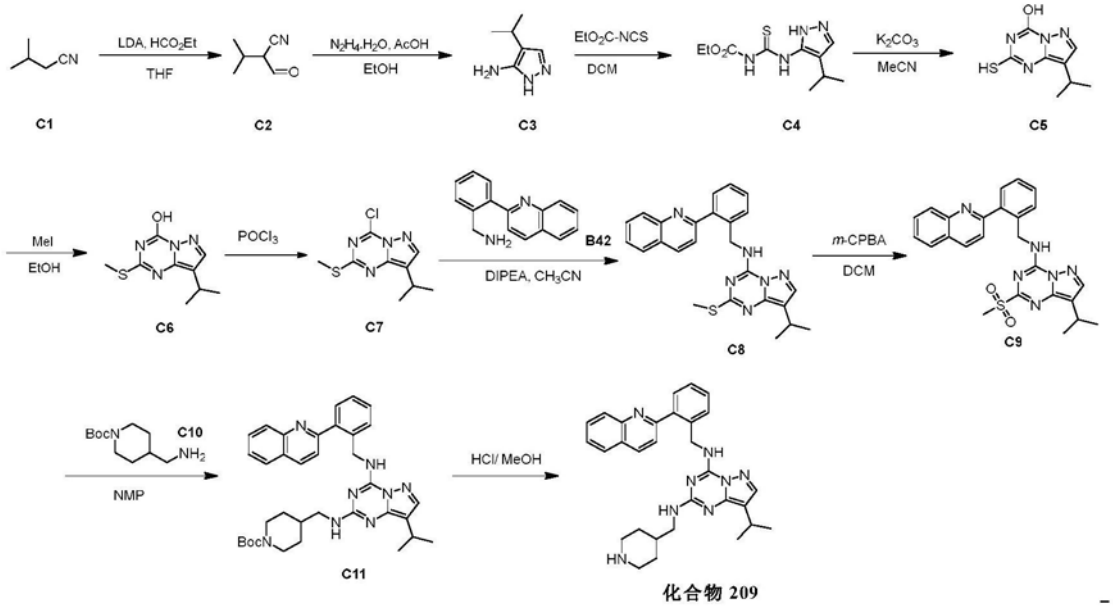
[0646] B146的合成程序

[0647] 在N_2下向化合物B144(792.88mg,3.06mmol)和化合物B145(500mg,3.06mmol)在二噁烷(10mL)和H_2O(2mL)中的溶液添加Pd(dppf)Cl_2(111.95mg,153.00umol)和Cs_2CO_3(1.99g,6.12mmol)。将得到的混合物在100℃加热并搅拌3小时,得到灰色悬液。LCMS显示反应未完成。然后将所述反应混合物在100℃搅拌18小时,并且LCMS显示反应具有32%的所需产物和36%的原料。将所述混合物在EtOAc(50mL)和水(30mL)之间分配。将水性层用EtOAc(30mL*3)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(30mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到作为黄色油状物的粗产物。将它通过柱层析进行纯化,以获得作为黄色油状物的化合物B146(236mg)。

[0648] B147的合成程序

[0649] 将化合物B146(236mg)按照与A30相同的程序,以获得200mg作为黄色油状物的化合物B147。

[0650] 方案44:化合物209通过路线I的合成路线

[0651] 

[0652] C2的合成程序

[0653] 在0℃下向二异丙基胺(6.69g,66.2mmol)在无水THF(20mL)中的混合物添加n-BuLi(2.5M,27.7mL),并在0℃搅拌0.5小时,然后将混合物冷却到-70℃,并将THF(20mL)中的C1(5.00g,60.2mmol)在-70℃下添加到所述混合物中,并在-70℃搅拌0.5小时。然后将所述混合物在-70℃和N_2气氛下倾倒在甲酸乙酯(4.90g,66.2mmol)在THF(20mL)中的混合物中,并将得到的混合物在-70℃搅拌0.5小时,然后升温至15℃,并在15℃搅拌17小时。TLC(硅胶,PE/EtOAc=2/1)显示反应完成。将所述反应混合物在0℃下倾倒在HCl水溶液(150mL,1M)中,并在0℃搅拌0.5小时,然后将所述混合物用EtOAc(150mL x 3)萃取。将有机层用盐水(250mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩,得到作为黄色油状物的化合物C2(5.0g)。所述粗产物不需进一步纯化直接用于下一步骤中。

[0654] C3的合成程序

[0655] 向化合物C2(8.82g,67.5mmol)和AcOH(7.09g,118mmol)在EtOH(5mL)中的溶液添加NH_2-NH_2.H_2O(4.39g,87.7mmol),将得到的混合物在78℃搅拌17小时,得到浅黄色溶液。TLC显示反应完成。将所述反应混合物在减压下浓缩得到残留物,然后将所述残留物的pH值用NaOH水溶液(1M)调整到9,用水(50mL)稀释并用EtOAc(100mL x 3)萃取。将有机层用盐水(150mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤,并将滤液在减压下浓缩,得到作为黄色胶质的化合物C3(10.0g,粗品)。所述粗产物不需进一步纯化直接用于下一步骤中。

[0656] C4的合成程序

[0657] 在-70℃下向化合物C3(5.00g,40.0mmol)在无水DCM(25mL)中的混合物添加乙氧基羰基异硫氰酸酯(4.72g,36.0mmol)在无水DCM(25mL)中的混合物,并在-70℃搅拌1小时,出现大量白色固体。TLC显示反应完成。然后允许所述混合物升温至-10℃并过滤,将滤饼用DCM(15mL)洗涤,得到4.50g作为白色固体的所需化合物,其结构通过HNMR确认。将滤液通过硅胶柱进行纯化,得到作为白色固体的化合物C4(1.80g)。

[0658] C5的合成程序

[0659] 向化合物C4(6.30g,24.6mmol)在MeCN(50mL)中的混合物添加K_2CO_3(6.79g,49.2mmol),将所述混合物在80℃搅拌8小时。粗品LCMS显示反应完成。将所述混合物冷却至室温,然后将AcOH(15mL)添加到所述混合物中,并在15℃搅拌20分钟,然后将得到的混合物在减压下浓缩得到残留物,将其用水(50mL x 3)洗涤,得到作为白色固体的化合物C5(4.20g)。

[0660] C6的合成程序

[0661] 在15℃下向化合物C5(4.20g,20.0mmol)在EtOH(40mL)中的混合物添加H_2O(20mL)中的NaOH(2.00g,50.0mmol),然后将MeI(2.84g,20.0mmol)添加到上述混合物中,并将得到的混合物在15℃搅拌2小时。粗品LCMS显示反应完成。将所述混合物在减压下浓缩,得到残留物将其用冰冷的水(50mL)和HCl水溶液(20mL,6M)处理30分钟,出现大量白色固体,过滤,给出粗产物。将所述粗产物倾倒在MeCN(50mL)中得到悬液,然后将所述悬液在减压下浓缩,得到作为白色固体的化合物C6(3.60g)。

[0662] C7的合成程序

[0663] 向化合物C6(500mg,2.23mmol)在$POCl_3$(5mL)中的溶液逐滴添加N,N-二乙基苯胺(998mg,6.69mmol)。将反应混合物在90℃搅拌2小时。将反应溶液在减压下浓缩,得到作为深色油状物的粗品化合物C7(710mg),其不需进一步纯化直接用于下一步骤中。

[0664] C8的合成程序

[0665] 向化合物B42(700mg,2.99mmol)在CH_3CN(20mL)中的混合物添加DIEA(772mg,5.98mmol)和化合物C7(652mg,2.69mmol),将所述混合物在15℃搅拌2小时,得到黄色混合物。LCMS显示反应完成。将所述反应在减压下浓缩,得到粗产物。将所述粗产物通过Combi快速层析进行纯化,得到作为黄色胶质的化合物C8(650mg)。

[0666] C9的合成程序

[0667] 在15℃下向化合物C8(650mg,1.48mmol)在DCM(10mL)中的混合物分部添加m-CPBA(659mg,3.25mmol)。将所述反应混合物在N_2气氛下在15℃搅拌2小时,得到黄色混合物。LCMS显示反应完成。将所述反应混合物过滤,合并滤液并在减压下浓缩,得到粗产物。将所述粗产物通过Combi快速层析进行纯化,得到作为黄色胶质的化合物C9(350mg)。

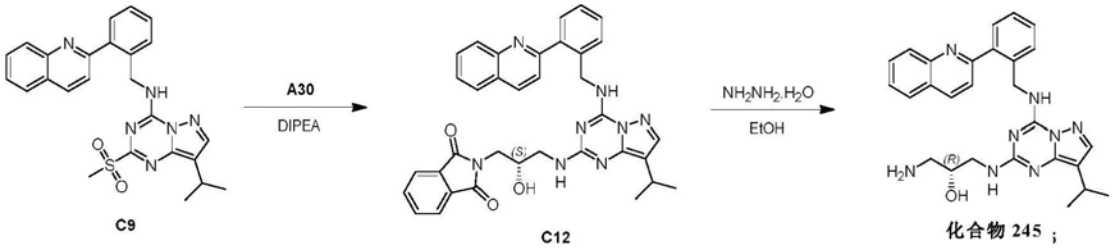
[0668] C11的合成程序

[0669] 将化合物C9(350mg,0.740mmol)和化合物C10(317mg,1.48mmol)在NMP(10mL)中的混合物在140℃搅拌16小时,得到棕色混合物。LCMS显示反应完成。将反应用水(50mL)淬灭并用EtOAc(100mLx2)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物,将其通过Combi快速层析进行纯化,得到作为黄色胶质的化合物C11(220mg)。

[0670] 化合物209的合成程序

[0671] 将化合物C11(220mg,0.362mmol)在HCl/MeOH(3mL,4M)中的溶液在15℃搅拌16小时,得到黄色溶液。LCMS显示反应完成。将所述溶液在减压下浓缩得到粗产物。将所述粗产物通过制备HPLC进行纯化(0.1%TFA),将级分用饱和$NaHCO_3$碱化至pH=8,用DCM(20mL x 2)萃取,将分离的有机层用盐水(20mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并冷冻干燥,得到作为白色粉末的化合物209(62mg)。

[0672] 方案45:化合物245通过路线I的合成路线

[0673] 

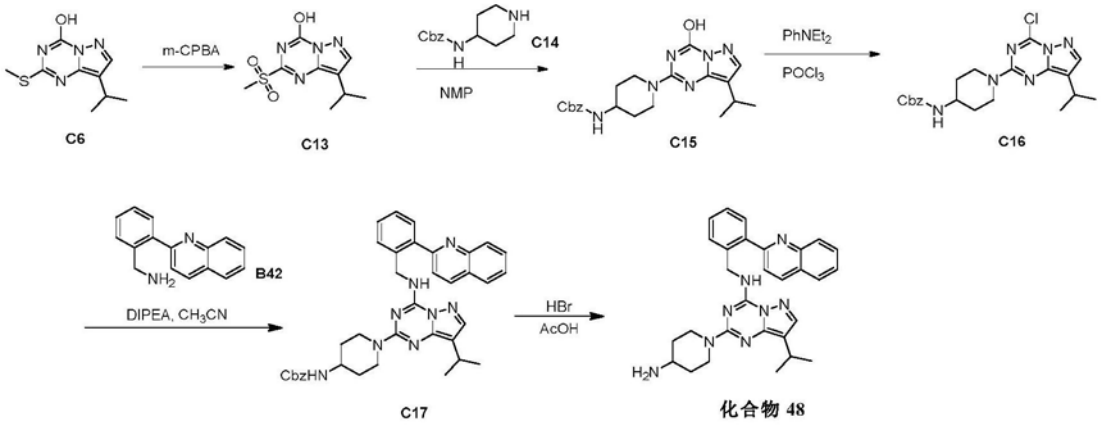
[0674] C12的合成程序

[0675] 将化合物C9(1.46g)和化合物A30(680mg)按照与C11相同的程序,以获得110mg作为黄色固体的化合物C12。

[0676] 化合物245的合成程序

[0677] 向化合物C12(110mg,0.179mmol)在EtOH(5mL)中的混合物添加$N_2H_4.H_2O$(12.7mg,12.3uL,85%纯度)。将所述混合物在25℃搅拌2小时,得到无色混合物。LCMS显示反应完成。将反应混合物在减压下浓缩以除去EtOH,将残留物用H_2O稀释,用EtOAc(10mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物,将其通过制备TLC进行纯化,得到作为白色粉末的化合物245(17.6mg)。

[0678] 方案46:化合物48通过路线II的合成路线

[0679] 

[0680] C13的合成程序

[0681] 在25℃下向化合物C6(5.00g,22.3mmol)在DCM(100mL)中的混合物分部添加m-CPBA(10.1g,46.8mmol)。将所述混合物在N_2气氛下在25℃搅拌2小时。出现大量白色固体。TLC显示反应完成。将所述反应混合物过滤。在减压下除去大部分DCM,然后将所述混合物过滤。将滤饼用冷DCM(15mL x 2)洗涤。将这个过程重复两次。将滤液在无水Na_2SO_4上干燥,然后过滤并在减压下浓缩,得到作为白色粉末的化合物C13(5.7g)。所述粗产物不需进一步纯化直接用于下一步骤。

[0682] C15的合成程序

[0683] 向化合物C13(6.62g,25.83mmol)在NMP(100mL)中的溶液添加化合物C14(18.15g,77.5mmol)。将所述反应混合物在140℃搅拌16小时。TLC显示反应完成。将所述反应混合物在盐水(500mL)和EtOAc(400mL)之间分配。将有机层用水(100mL x 2)、盐水(100mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥并在减压下浓缩,得到残留物。将所述残留物通过Combi快速层析进行纯化,得到棕色胶质,将其用CH_3CN(50mL)研磨,得到作为灰白色粉末的化合物C15(2.06g)。

[0684] C16的合成程序

[0685] 在20℃下向化合物C15(89mg,0.22mmol)在$POCl_3$(4.41g,28.7mmol)中的混合物添加N,N-二乙基苯胺(97mg,0.65mmol)。将所述反应混合物在80℃搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到作为棕色胶质的化合物C16(93mg)作为粗产物。所述粗产物不需进一步纯化直接用于下一步骤中。

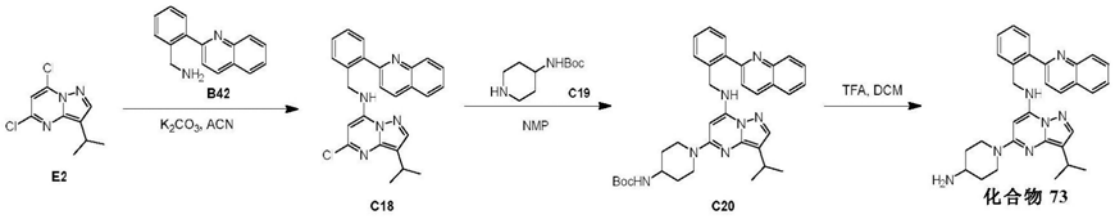
[0686] C17的合成程序

[0687] 向化合物C16(100mg,0.233mmol)、DIPEA(60.3mg,0.466mmol)在MeCN(3mL)中的混合物添加化合物B42(109mg,0.466mmol)。将所述混合物在15℃搅拌2小时。TLC显示反应完成。将所述混合物过滤。将滤饼用MeCN(1mL x2)、PE(1mL x2)洗涤,得到作为黄色粉末的化合物C17(100mg)。

[0688] 化合物48的合成程序

[0689] 将化合物C17(90mg,0.143mmol)在HBr/HOAc(2.5mL,35%纯度)中的混合物在15℃搅拌20分钟。TLC显示新的斑点。将所述混合物在减压下浓缩,得到残留物。向所述残留物添加饱和$NaHCO_3$溶液至pH=8。将所述混合物用DCM(30mL x2)萃取。将合并的萃取液用水(40mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,然后过滤并在减压下浓缩,得到残留物(作为黄色胶质)。将所述残留物通过制备HPLC进行纯化并通过冷冻干燥除去剩余的溶剂,得到作为白色粉末的化合物48(24.3mg)。

[0690] 方案47:化合物73通过路线III的合成路线

[0691] 

[0692] C18的合成程序

[0693] 向化合物E2(300mg,1.30mmol)在CH_3CN(20mL)中的溶液添加化合物B42(305mg,1.30mmol)和K_2CO_3(180mg,1.30mmol)。能够得到的混合物在80℃加热并搅拌3小时,得到黄色悬液。TLC显示反应完成。将所述反应混合物通过添加H_2O(50mL)进行淬灭,并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残留物。将所述粗产物通过硅胶柱进行纯化,将级分浓缩,以获得作为黄色固体的化合物C18(420mg)。

[0694] C20的合成程序

[0695] 向化合物C18(200mg,0.467mmol)在NMP(20mL)中的溶液添加化合物C19(468mg,2.34mmol)。将得到的混合物在140℃加热并搅拌12hrs,得到黄色溶液。TLC显示大部分化合物5被消耗,形成一个主要斑点。将所述反应混合物通过添加H_2O(100mL)进行淬灭,并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残留物。将所述残留物通过硅胶柱进行纯化,以获得作为灰白色固体的化合物C20(168mg)。

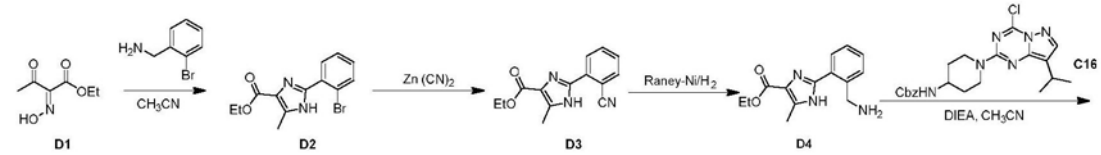
[0696] 化合物73的合成程序

[0697] 向化合物C20(168mg,0.284mmolq)在DCM(14mL)中的溶液添加TFA(6mL)。将得到的

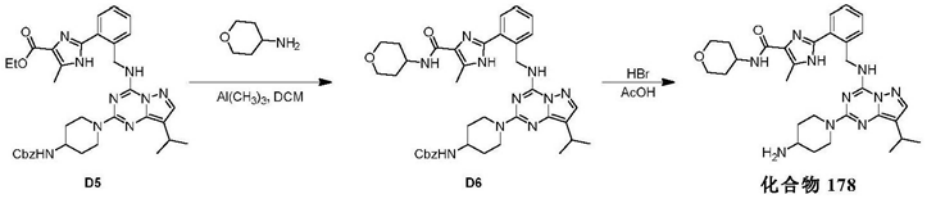
混合物在20℃搅拌1.5小时，得到黄色溶液。LCMS和HPLC显示反应完成。将所述反应混合物浓缩以除去大部分TFA，然后用饱和$NaHCO_3$水溶液碱化至pH～9并用EtOAc(50mL x 5)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL x 5)洗涤，在无水Na_2SO_4上干燥，过滤并在减压下浓缩，得到残留物。将所述残留物通过用MTBE(20mL)研磨进行纯化，在减压下过滤，以获得作为灰白色固体的化合物73(122.3mg)。

[0698] 例外的合成路线

[0699] 方案48:化合物178的合成路线



[0700]



[0701] D2的合成程序

[0702] 向(2-溴苯基)甲胺(5.14g,27.7mmol)在CH_3CN(50mL)中的混合物添加化合物D1(4.00g,25.1mmol)。将所述混合物在85℃搅拌12小时，得到黄色混合物。LCMS显示反应完成。将所述混合物在减压下浓缩，得到黄色残留物，将其通过Combi快速层析进行纯化，得到作为黄色粉末的化合物D2(3.2g)。

[0703] D3的合成程序

[0704] 向化合物D2(1g,3.23mmol)在DMA(8mL)中的溶液添加$Pd_2(dba)_3$(296mg,0.323mmol)、DPPF(359mg,0.647mmol)、$Zn(CN)_2$(228mg,1.94mmol)、Zn(21.2mg,0.323mmol)。将所述反应在N_2气氛下在微波条件下在150℃加热0.5小时，得到红棕色悬液。TLC显示反应完成。将所述混合物在水(50mL)和EtOAc(50mL)之间分配。将水相用EtOAc(50mL)萃取。将合并的萃取液用盐水(30mL x 3)洗涤，在无水Na_2SO_4上干燥，过滤并在减压下浓缩，得到作为棕色油状物的粗产物，将其通过Combi快速层析进行纯化，得到作为黄色胶质的化合物D3(530mg)。

[0705] D4的合成程序

[0706] 向Raney-Ni(100mg，在水中)在MeOH(30mL)中的混合物添加化合物D3(500mg,1.96mmol)、$NH_3.H_2O$(2mL)。将所述悬液在真空下脱气并用H_2吹扫几次。将所述混合物在15℃和H_2(15psi)下搅拌2小时，得到黑色悬液。TLC显示反应完成。将所述混合物过滤，将滤液在减压下浓缩，得到作为黄色粉末的化合物D4(500mg)。

[0707] D5的合成程序

[0708] 向化合物D4(500mg,1.93mmol)在MeCN(5mL)中的混合物添加DIEA(1mL)和化合物C16(827mg,1.93mmol)。将所述混合物在15℃搅拌12小时，得到黄色混合物。TLC显示反应完成。将所述混合物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将水相用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的萃取液用盐水(50mL)洗涤，在Na_2SO_4上干燥，过滤，在减压下浓缩，得到黄色油状物，

将其通过Combi快速层析进行纯化，得到作为黄色粉末的化合物D5(830mg)。

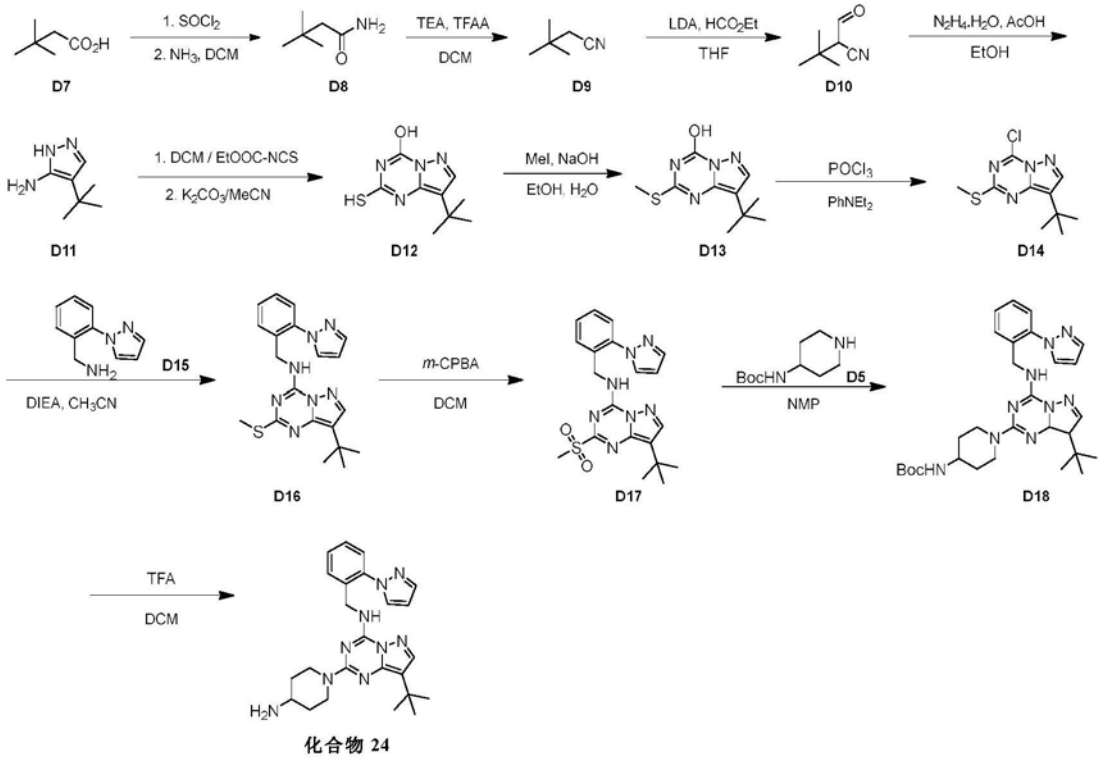
[0709] D6的合成程序

[0710] 在-60℃和N_2气氛下向四氢-2H-吡喃-4-胺(111mg，1.10mmol)在DCM(2mL)中的混合物添加Al$(CH_3)_3$(2M，405uL)。将所述混合物在20℃搅拌1小时。然后逐滴添加无水DCM(1mL)中的化合物D5(100mg，0.162mmol)。将所述混合物在20℃搅拌12小时得到黄色悬液。LCMS显示反应完成。将所述反应混合物通过硅藻土过滤，并在减压下浓缩得到黄色残留物，将其通过制备TLC进行纯化，得到作为黄色胶质的化合物D6(53mg)。

[0711] 化合物178的合成程序

[0712] 将化合物D6(53.0mg，0.0750mmol)在HBr/HOAc(1mL，35％HBr，在HOAc中)中的混合物在0-10℃搅拌0.5小时，得到黄色混合物。TLC(PE/EA＝1/1)显示反应完成。向所述反应混合物添加MTBE(10mL)以沉淀出红色粉末。通过过滤收集所述红色粉末并用MTBE(5mL x 2)洗涤。将所述红色固体通过阳离子交换树脂进行纯化，用5％$NH_3.H_2O$洗脱，然后冷冻干燥得到白色粉末，将其通过制备TLC进行纯化并冷冻干燥，得到作为白色粉末的化合物178(20.5mg)。

[0713] 方案49:化合物24的合成路线

[0714] 

[0715] D8的合成程序

[0716] 将化合物D7(50.0g，430mmol)在$SOCl_2$(328g，2.76mol)中的混合物在78℃搅拌2小时，得到浅黄色溶液。将所述溶液在减压下浓缩，得到作为浅黄色油状物的酰氯(65.0g，粗品)。所述粗产物被直接用于下一步骤中。向$NH_3.H_2O$(109g，22％)在DCM(300mL)中的溶液逐滴添加酰氯(65.0g，粗品)。将反应混合物在15℃搅拌0.5小时。将所述混合物用DCM(150mL x 3)萃取，将合并的有机层用盐水(250mL)洗涤，在无水Na_2SO_4上干燥，过滤并在减压下浓缩，得到作为白色粉末的化合物D8(20.5g)。

[0717] D9的合成程序

[0718] 在N_2气氛下向化合物D8(10.0g,86.8mmol)在DCM(150mL)中的溶液逐滴轮流添加TEA(43.9g,434mmol)和TFAA(45.6g,217mmol)。将所述反应混合物在15℃搅拌16小时。将所述反应用饱和NH_4Cl(200mL)淬灭,然后用DCM(100mL x 2)萃取,将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤,在真空下浓缩,得到作为黄色油状物的化合物D9(16.2g,粗品)。

[0719] D10的合成程序

[0720] 在-70℃和N_2气氛下向n-BuLi(2.5M,56.8mL)在无水THF(200mL)中的溶液逐滴添加N-异丙基丙-2-胺(13.7g,135mmol)。将所述混合物在N_2气氛下在15℃搅拌1小时。然后在-70℃和N_2气氛下将无水THF(20mL)中的化合物D9(12.0g,123mmol)添加到所述混合物中,并将得到的混合物在-70℃和N_2气氛下搅拌2小时。在-70℃和N_2气氛下逐滴添加无水THF(20mL)中的HCO_2Et(12.8g,173mmol),将所述反应混合物在15℃搅拌16小时。TLC显示新的斑点。将所述反应用HCl水溶液(10%)淬灭,调整到pH=3～4,用EtOAc(120mL x 2)萃取,将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在真空下浓缩,得到作为棕色油状物的化合物D10(13.0g,粗品)。所述粗产物不需任何纯化用于下一步骤中。

[0721] D11的合成程序

[0722] 向化合物D10(900mg,7.19mmol)在EtOH(15mL)中的溶液逐滴轮流添加$NH_2NH_2 \cdot H_2O$(478mg,9.35mmol)和AcOH(734mg,12.2mmol)。将所述溶液在78℃搅拌16小时。TLC显示新的斑点。将所述溶液在减压下浓缩,得到黄色油状物。向所述残留物添加EtOAc(20mL)和H_2O(50mL),将水相用1M NaOH中和并将pH调整到9,用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到作为黄色油状物的化合物D11(550mg,粗品),其不需任何纯化用于下一步骤中。

[0723] D12的合成程序

[0724] 在-78℃和N_2气氛下向化合物D11(550mg,3.95mmol)在DCM(10mL)中的溶液逐滴添加EtO_2C-NCS(518mg,3.95mmol)。将所述反应溶液在-78℃搅拌10分钟。TLC显示起始原料被消耗并且形成一些新的斑点。将所述反应溶液在减压下浓缩,得到黄色粗品油状物,将其通过Combi快速层析进行纯化,得到作为黄色固体的中间体(230mg)。向中间体(230mg,0.850mmol)在MeCN(4mL)中的溶液一次性添加K_2CO_3(235mg,1.70mmol)。将所述悬液在80℃搅拌1小时。LCMS显示反应完成。将该悬液用AcOH中和并将pH调整到4,在减压下浓缩,得到黄色油状物。添加DCM(20mL)以溶解所述产物,用H_2O(2x 20mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机层在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到作为黄色固体的化合物D12(300mg)。

[0725] D13的合成程序

[0726] 向化合物D12(300mg,1.34mmol)在EtOH(7mL)和NaOH(2M,1.34mL)中的溶液逐滴添加MeI(190mg,1.34mmol)。将所述混合物在15℃搅拌0.5小时。LCMS显示反应完成。将所述混合物在真空下浓缩,得到残留物,添加DCM(15mL),添加6M HCl(2mL),并将得到的混合物搅拌10分钟。将所述混合物用DCM(20mL x 2)萃取,将合并的有机层用水(20mL x 2)和盐水(30mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并真空浓缩,得到作为黄色固体的化合物D13(160mg),其不需任何纯化用于下一步骤中。

[0727] D14的合成程序

[0728] 向化合物D13(500mg,2.10mmol)在N,N-二乙基苯胺(1.57g,10.5mmol)中的溶液添

加$POCl_3$(16.5g,107mmol),将所述反应混合物在90℃搅拌2小时,得到棕色溶液。将所述混合物在减压下浓缩以除去$POCl_3$。所述产物不需进一步纯化用于下一步骤。

[0729] D16的合成程序

[0730] 向化合物D14(500mg,1.95mmol)在MeCN(2.00mL)中的溶液添加DIEA(1.26g,9.75mmol),然后将化合物D15(675mg,3.90mmol)添加到上述混合物中,将得到的混合物在20℃搅拌2小时。LCMS显示出所需的MS值。将所述混合物倾倒在水(50mL)中,用EtOAc(50mL x 3)萃取,将合并的萃取液用盐水(100mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩,得到残留物。将所述残留物通过Combi快速层析进行纯化,得到作为白色粉末的化合物D16(524mg)。

[0731] D17的合成程序

[0732] 向化合物D16(524mg,1.33mmol)在CH_2Cl_2(5.00mL)中的溶液添加m-CPBA(573mg,2.66mmol),将所述混合物在20℃搅拌1小时。LCMS显示化合物D16被消耗,并且已得到所需MS。将所述反应用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(20mL)淬灭,将所述混合物用DCM(30mL x 3)萃取,将合并的萃取液用饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)和水(30mL x 2)洗涤,将有机相在无水Na_2SO_4上干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩,得到作为黄色油状物的化合物D17(450mg)。

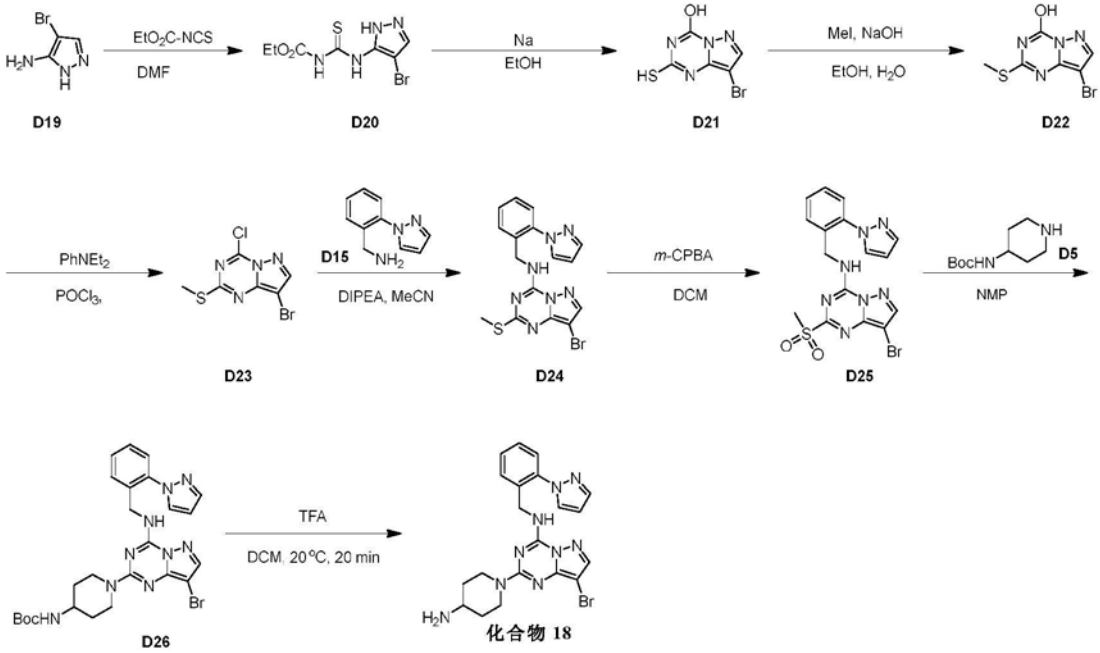
[0733] D18的合成程序

[0734] 在120℃和N_2下向化合物D17(450mg,1.06mmol)在NMP(5.00mL)中的混合物一次性添加化合物D5(423mg,2.12mmol)。将所述混合物在120℃搅拌3小时,得到黄色溶液。TLC显示化合物D17被消耗,并且形成新的斑点。将所述混合物倾倒在水(10mL)中,出现大量白色固体,将所述混合物过滤,将滤饼用水(10mL)洗涤并在在高真空下干燥,得到作为白色粉末的化合物D18(390mg)。

[0735] 化合物24的合成程序

[0736] 向化合物D18(390mg,0.714mmol)在CH_2Cl_2(10.0mL)中的混合物一次性添加TFA(4.84g,42.4mmol)。将所述混合物在25℃搅拌2小时,得到黄色溶液。LCMS显示反应完成。向所述反应溶液添加饱和$NaHCO_3$水溶液以给出pH=7~8,用DCM(10mL x 2)萃取,将合并的有机相在减压下浓缩,得到棕色油状物。将所述粗产物通过制备HPLC进行纯化(0.01%TFA)。在减压下除去大部分MeCN。通过冷冻干燥除去剩余的溶剂,得到作为白色粉末的化合物24(161.1mg)。

[0737] 方案50:化合物18的合成路线

[0738] 

[0739] D20的合成程序

[0740] 在0℃下向化合物D19(5.00g,30.9mmol)在无水DMF(30mL)中的混合物添加乙氧基羰基异硫氰酸乙酯(3.64g,27.8mmol),并在0℃搅拌1小时,然后出现大量白色固体。粗品LCMS显示反应完成。然后将所述混合物倾倒在水(200mL)中,出现大量白色固体,将所述混合物过滤,得到粗产物。将所述粗产物用EtOH(30mL)洗涤,得到作为白色粉末的化合物D20(4.50g)。

[0741] D21的合成程序

[0742] 向无水EtOH(40mL)添加Na(686mg,30.0mmol),将所述混合物在20℃搅拌0.5小时,然后将化合物D20(3.50g,11.9mmol)添加到上述混合物中,将得到的混合物在80℃搅拌3小时。粗品LCMS显示反应完成。将所述混合物在减压下浓缩得到残留物,然后用HCl水溶液(1M)将所述残留物的pH值调整到5,得到悬液,然后将所述混合物过滤,得到作为白色粉末的化合物D21(2.10g)。

[0743] D22的合成程序

[0744] 向化合物D21(900mg,3.64mmol)在EtOH(20mL)中的混合物添加H_2O(10mL)中的NaOH(364mg,9.11mmol),然后将MeI(517mg,3.64mmol)添加到上述混合物中,将得到的混合物在20℃搅拌17小时。将两批反应合并,粗品LCMS显示反应完成。将所述混合物在减压下浓缩,得到残留物。将所述残留物的pH值用HCl水溶液(1M)调整到5,出现大量白色固体,过滤,得到作为白色粉末的化合物D22(1.80g)。

[0745] D23的合成程序

[0746] 向化合物D22(800mg,3.06mmol在$POCl_3$(6mL)中的混合物添加N,N-二乙基苯胺(2.74g,18.4mmol),将所述混合物在90℃搅拌2小时。将所述混合物在减压下浓缩,得到4.20g(粗品)作为黄色胶质的化合物D23。

[0747] D24的合成程序

[0748] 向化合物D23(4.20g,粗品)和DIPEA(11.7g,90.1mmol)在MeCN(10mL)中的溶液添加化合物D15(1.20g,6.91mmol),将所述混合物在20℃搅拌17小时。粗品LCMS显示反应进展

不佳，然后将DIPEA(11.7g，90.1mmol)添加到上述混合物中，将所述混合物在20℃搅拌17小时。粗品LCMS显示反应完成。将所述混合物倾倒在水(50mL)中，用EtOAc(50mL x 3)萃取，将合并的萃取液用盐水(100mL)洗涤，在无水Na_2SO_4上干燥，过滤，将滤液在减压下浓缩，得到残留物，将其通过Combi快速层析进行纯化，得到300mg作为黄色胶质的化合物D24。

[0749] D25的合成程序

[0750] 向化合物D24(300mg，0.721mmol)在DCM(10mL)中的溶液添加m-CPBA(326mg，1.51mmol，80％纯度)，将所述混合物在20℃搅拌1小时。出现大量白色固体。粗品LCMS显示反应完成。将所述反应用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(3mL)淬灭，然后将所述混合物倾倒在DCM(100mL)中，用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL x 3)和盐水(100mL x 2)洗涤，将有机相在无水Na_2SO_4上干燥，过滤，将滤液在减压下浓缩，得到250mg作为白色粉末的化合物D25。

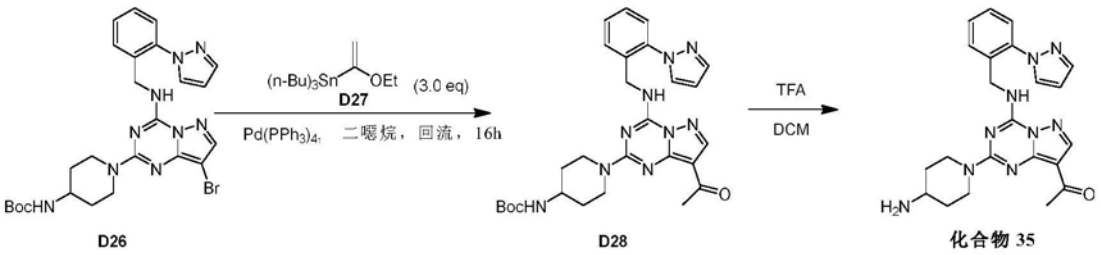
[0751] D26的合成程序

[0752] 向化合物D25(250mg，0.558mmol)在NMP(3mL)中的溶液添加化合物D5(223mg，1.12mmol)，将所述混合物在120℃和N_2气氛下搅拌1小时。粗品LCMS显示反应完成。在冷却至室温后，将所述混合物倾倒在水(30mL)中，出现大量白色固体，将所述混合物过滤，将滤饼用水(50mL)洗涤，得到153mg作为黄色粉末的化合物D26。

[0753] 化合物18的合成程序

[0754] 向化合物D26(150mg，0.264mmol)在DCM(3mL)中的溶液添加TFA(4.62g，40.5mmol)，将所述混合物在20℃搅拌20分钟。粗品LCMS显示反应完成。将所述混合物在减压下浓缩得到残留物，将所述残留物的pH值用饱和$NaHCO_3$水溶液调整到8，用水(20mL)稀释，将所述混合物用DCM(30mL x 3)萃取，将合并的萃取液用盐水(50mL)洗涤，在无水Na_2SO_4上干燥，过滤，将滤液在减压下浓缩，得到残留物，将其通过制备HPLC进行纯化(0.05％，HCl盐)。通过在减压下蒸发除去大部分CH_3CN，并通过冷冻干燥除去剩余的溶剂，得到78.6mg作为白色粉末的化合物18。

[0755] 方案51:化合物35的合成路线

[0756] 

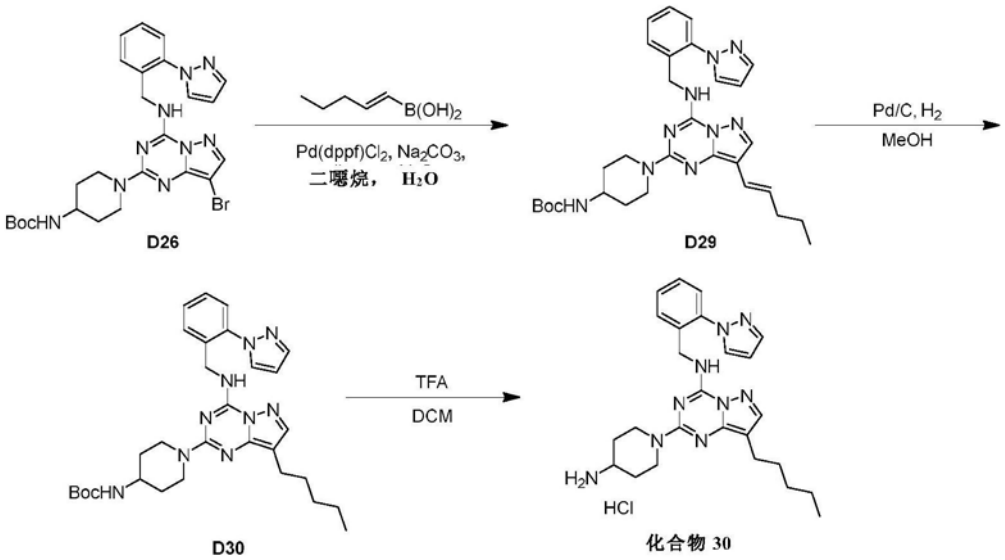
[0757] D28的合成程序

[0758] 在120℃和N_2气氛下向化合物D26(500mg，0.879mmol)在二噁烷(5mL)中的混合物一次性添加化合物D27(952mg，2.64mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(101mg，0.0879mmol)。将所述混合物在120℃搅拌16h，得到黄色溶液。LCMS显示出10.4％的所需MS。将所述混合物倾倒在NH_4Cl水溶液(50mL)中并搅拌10分钟。将所述混合物在EtOAc(50mL)和水(50mL)之间分配。将水相用EtOAc(50mL)萃取。将合并的有机萃取液用水(50mL x 2)洗涤，在无水Na_2SO_4上干燥，过滤并在减压下浓缩，得到残留物。将所述粗产物通过Combi快速层析进行纯化，得到作为白色粉末的化合物D28(91.6mg)。

[0759] 化合物35的合成程序

[0760] 向化合物D28(110mg,0.206mmol)在CH_2Cl_2(2mL)中的混合物一次性添加TFA(1.40g,12.3mmol)。将所述混合物在25℃搅拌1小时,得到黄色溶液。LCMS显示反应完成,并且显示出52.8%的所需MS。向所述反应溶液添加饱和$NaHCO_3$水溶液以调整pH=7～8,用DCM(10mL x 2)萃取,将合并的有机相在减压下浓缩,得到棕色油状物,将其通过制备HPLC进行纯化(0.01%TFA)。在减压下除去大部分MeCN。通过冷冻干燥除去剩余的溶剂,得到作为白色粉末的化合物35(10.40mg)。

[0761] 方案52:化合物30的合成路线

[0762] 

[0763] D29的合成程序

[0764] 向化合物D26(50mg,0.088mmol)、1-戊烯基硼酸(50mg,0.44mmol)、Na_2CO_3(19mg,0.18mmol)在H_2O(0.5mL)和二噁烷(2mL)中的混合物添加Pd(dppf)Cl_2(13mg,0.018mmol),将所述混合物用N_2吹扫一次,然后将所述混合物在N_2气氛下在微波下在110℃搅拌1小时。粗品LCMS显示出所需的MS值。将所述混合物倾倒在水(30mL)中,用DCM(30mL x 3)萃取,将合并的萃取液用盐水(50mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩,得到残留物。将所述残留物通过Combi快速层析进行纯化,得到150mg作为黄色胶质的化合物D29。

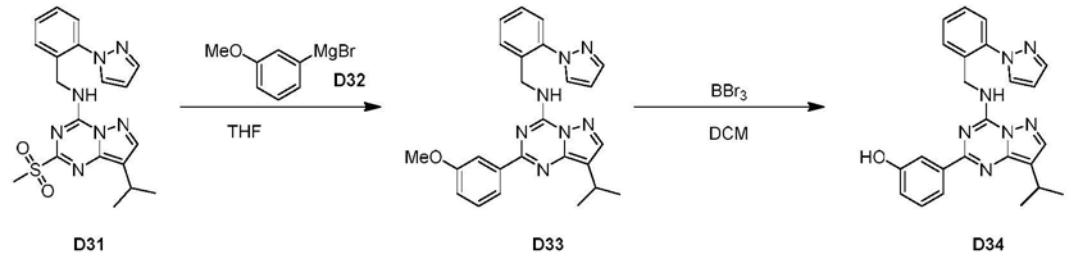
[0765] D30的合成程序

[0766] 向化合物D29(120mg,0.215mmol)在MeOH(10mL)中的溶液添加Pd/C(20mg),将所述混合物用H_2吹扫三次,并在20℃在H_2气球(15psi)下搅拌3小时。粗品LCMS显示反应完成。将所述混合物过滤,将滤液在减压下浓缩,得到100mg作为黄色胶质的化合物D30。

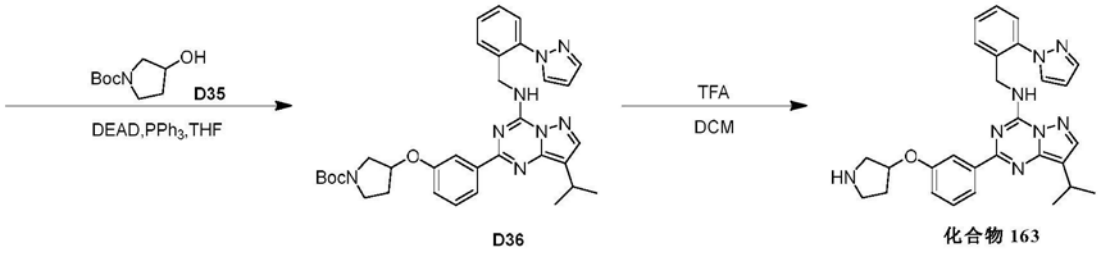
[0767] 化合物30的合成程序

[0768] 向化合物D30(100mg,0.179mmol)在DCM(3mL)中的溶液添加TFA(2mL),将所述混合物在20℃搅拌1小时。粗品LCMS显示反应完成。将所述混合物在减压下浓缩得到残留物,将所述残留物的pH值用饱和$NaHCO_3$水溶液调整到8,用DCM(30mL x 3)萃取,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩,得到残留物。将所述残留物通过制备HPLC进行纯化(0.05%HCl)。通过在减压下蒸发除去大部分CH_3CN,并通过冷冻干燥除去剩余的溶剂,得到10.5mg作为白色粉末的化合物30。

[0769] 方案53:化合物163的通用合成路线



[0770]



[0771] D33的合成程序

[0772] 在0℃下向化合物D31(1.00g,2.43mmol)在无水THF(10mL)中的溶液添加化合物D32(1.28g,6.08mmol),将所述混合物在0℃搅拌2小时。粗品LCMS显示反应完成。将所述反应用盐水(100mL)淬灭,将混合物用EtOAc(100mL x 2)萃取,将合并的萃取液用盐水(100mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩,得到残留物。将所述残留物通过Combi快速层析进行纯化,得到600mg作为黄色胶质的化合物D33。

[0773] D34的合成程序

[0774] 在0℃下向化合物D33(550mg,1.25mmol)在DCM(3mL)中的溶液添加BBr_3(627mg,2.50mmol),然后允许所述混合物升温至20℃并在20℃搅拌3小时。粗品LCMS显示反应进展良好。将所述反应用饱和NH_4Cl水溶液(30mL)淬灭,将所述混合物的pH值用饱和$NaHCO_3$水溶液调整到8,用EtOAc(50mL x 3)萃取,将合并的萃取液用盐水(100mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩,得到600mg粗产物,通过HNMR得以确认。将100mg用于下一步骤,但没有反应。然后将所述粗产物通过Combi快速层析进行纯化,得到360mg作为黄色胶质的化合物D34。

[0775] D36的合成程序

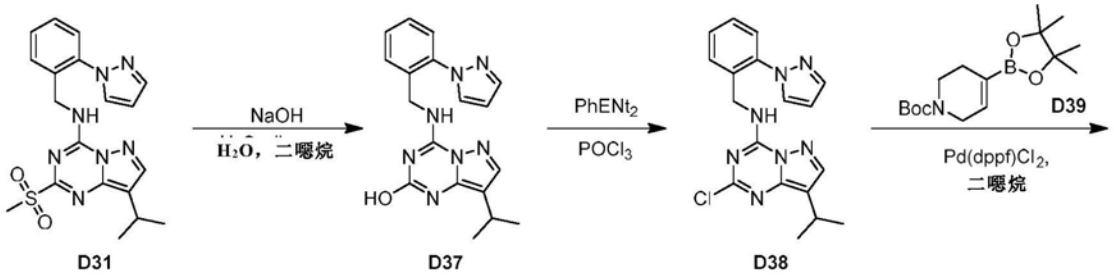
[0776] 在0℃下向化合物D34(310mg,0.729mmol)、化合物D35(409mg,2.19mmol)和PPh_3(382mg,1.46mmol)在无水THF(2mL)中的混合物添加DEAD(254mg,1.46mmol),然后允许所述混合物升温至20℃并在20℃搅拌17小时。粗品LCMS显示反应进展良好。将所述反应用水(30mL)淬灭,用EtOAc(30mL x 3)萃取,将合并的萃取液用盐水(50mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤,将滤液在减压下浓缩,得到残留物。将所述残留物通过Combi快速层析进行纯化,得到150mg作为黄色胶质的化合物D36。

[0777] 化合物163的合成程序

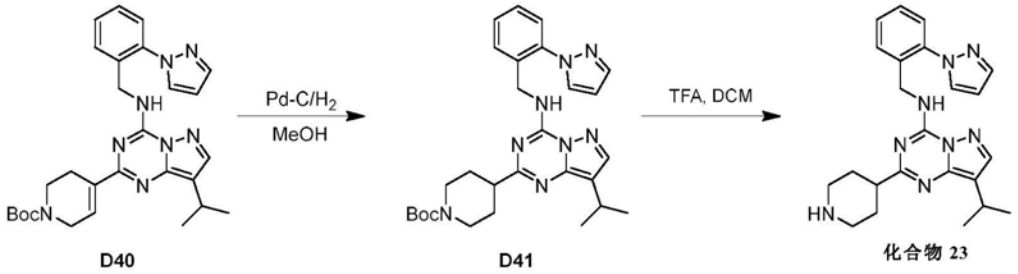
[0778] 向化合物D36(150mg,0.252mmol)在DCM(3mL)中的溶液添加TFA(3mL),将所述混合物在20℃搅拌0.5小时。粗品LCMS显示反应完成。将所述混合物在减压下浓缩,得到残留物。然后将所述混合物的pH值用$NaHCO_3$水溶液调整到pH=8,然后用水(15mL)稀释,用DCM(30mL x 3)萃取,将合并的萃取液用盐水(50mL)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤,将滤液在减压下

浓缩，得到残留物。将所述残留物通过制备HPLC进行纯化(0.05％HCl)。通过在减压下蒸发除去大部分CH_3CN，并通过冷冻干燥除去剩余的溶剂，得到27.8mg作为黄色胶质的化合物163。

[0779] 方案54:化合物23的合成路线



[0780]



[0781] D37的合成程序

[0782] 向化合物D31(1.00g，2.43mmol)在二噁烷(10mL)中的溶液添加NaOH(800mg，20.0mmol)和H_2O(10mL)，将所述混合物在50℃搅拌16小时得到黄色溶液。TLC显示反应完成。将所述反应溶液在减压下浓缩以除去二噁烷，然后向所述反应混合物逐滴添加6M HCl，直至pH＝5。将所述混合物用DCM(20mL x 2)萃取，在无水Na_2SO_4上干燥，过滤，在减压下浓缩，得到作为黄色固体的化合物D37(952mg)。

[0783] D38的合成程序

[0784] 向化合物D37(952mg，2.72mmol)在$POCl_3$(10mL)中的溶液添加N,N-二乙基苯胺(1.2g，8.16mmol)，将反应混合物在90℃搅拌2小时得到棕色溶液。LCMS显示反应完成。将所述混合物在减压下浓缩以除去$POCl_3$，然后将所述残留物在DCM(20mL)和饱和$NaHCO_3$(20mL)之间分配，将水相用DCM(20mL x 2)萃取，将合并的有机相用盐水(40mL)洗涤，在无水Na_2SO_4上干燥，过滤，在减压下浓缩，得到棕色油状物。将所述粗产物通过Combi快速层析进行纯化，得到作为黄色油状物的化合物D38(828mg)。

[0785] D40的合成程序

[0786] 向化合物D38(200mg，0.544mmol)和化合物D39(202mg，0.652mmol)在二噁烷(4mL)中的溶液添加H_2O(1mL)中的K_2CO_3(188mg，1.36mmol)和Pd(dppf)Cl_2(20mg，0.272mmol)，将所述混合物在N_2气球和90℃下搅拌16小时，得到黑色溶液。LCMS显示43.8％的所需MS值。向所述溶液添加H_2O(10mL)，用EtOAc(10mL x 2)萃取，将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤，在无水Na_2SO_4上干燥，过滤，在减压下浓缩，得到棕色油状物，将其通过Combi快速层析进行纯化，得到作为黄色油状物的化合物D40(119mg)。

[0787] D41的合成程序

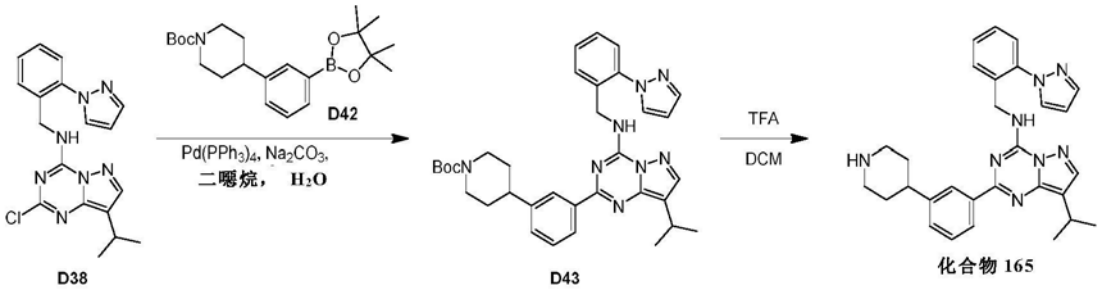
[0788] 向化合物D40(181mg，0.352mmol)在MeOH(5mL)中的悬液添加Pd/C(50％水分，10％Pd)，将所述混合物在H_2气球(15psi)下在25℃搅拌16小时，得到黑色悬液。LCMS显示反应完

成。将所述悬液通过硅藻土垫过滤，将合并的滤液在减压下浓缩，得到作为黄色油状物的化合物D41(121mg)。

[0789] 化合物23的合成程序

[0790] 向化合物D41(121mg，0.234mmol)在DCM(4mL)中的溶液添加TFA(1mL)，将所述反应溶液在25℃搅拌2小时，得到黄色溶液。LCMS显示反应完成。向所述反应溶液添加饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)，用DCM(10mL x 2)萃取，将合并的有机相在减压下浓缩，得到棕色油状物。将所述粗产物通过制备HPLC进行纯化(0.05%HCl)。向含有所需产物的洗脱物添加饱和$NaHCO_3$直至pH＝7，用DCM(20mL x 3)萃取，将合并的有机相在减压下浓缩。将残留的水性溶液冷冻干燥，得到作为白色粉末的化合物23(3.9mg)。

[0791] 方案55:化合物165的合成路线

[0792] 

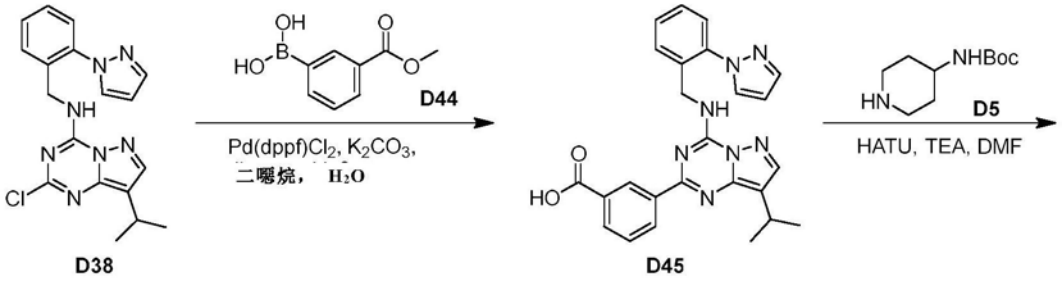
[0793] D43的合成程序

[0794] 向化合物D38(120mg，0.326mmol)、化合物D42(235mg，粗品，约0.489mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(65mg，0.056mmol)在二噁烷(3mL)和H_2O(750uL)中的溶液添加Na_2CO_3(86mg，0.82mmol)。将所述反应混合物在N_2下，在微波条件下在110℃搅拌1小时。TLC(PE/EtOAc＝5/1，SiO_2)显示反应完成。将所述反应混合物用DCM(10mL)和水(10mL)稀释，然后过滤。分离滤液。将有机层在无水Na_2SO_4上干燥，过滤，在减压下浓缩，得到作为棕色胶质的粗产物，将其通过Combi快速层析进行纯化，得到作为无色油状物的化合物D43(126mg)。所述不纯产物不需进一步纯化直接用于下一步骤中。

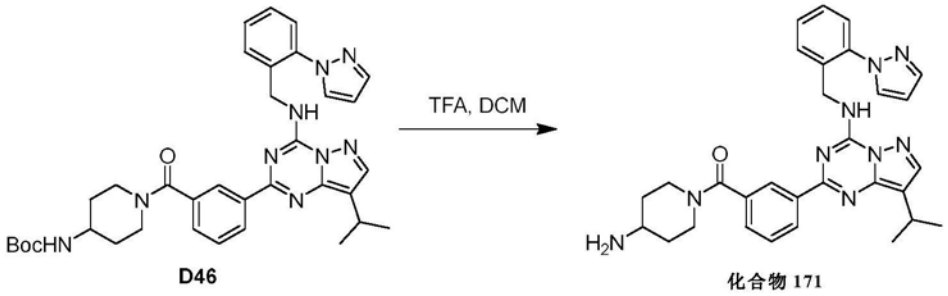
[0795] 化合物165的合成程序

[0796] 向化合物D43(133mg，粗品)在DCM(1.6mL)中的溶液添加TFA(400uL)。将所述反应溶液在25℃搅拌1小时。LCMS显示反应完成。将所述反应溶液用DCM(10mL)和水(5mL)稀释。向所述混合物添加氨水(0.5mL，28%)，直至水性层pH>7。分离有机层并用水(10mL)洗涤，然后在减压下浓缩，得到作为棕色油状物的粗产物，将其通过制备HPLC进行纯化(0.05%HCl作为添加剂)。在减压下除去大部分MeCN，通过冷冻干燥除去剩余的溶剂，得到作为灰白色粉末的化合物165(35.9mg)。

[0797] 方案56:化合物171的合成路线



[0798]



[0799] D45的合成程序

[0800] 向化合物D38(200mg,0.54mmol)和K_2CO_3(187mg,1.36mmol)在二噁烷(1mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液添加化合物D44(176mg,0.979mmol)和Pd(dppf)Cl_2(39.7mg,0.54mmol)。将所述反应混合物在N_2气氛下在110℃搅拌16小时。LCMS显示82.4%的所需MS值。将所述混合物在EtOAc(100mL)和H_2O(100mL)之间分配。将水性层用EtOAc(100mL)萃取。将合并的有机萃取液用水(50mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到作为红色粉末的化合物D45。

[0801] D46的合成程序

[0802] 在N_2气氛下向化合物D45(100mg,0.221mmol)和化合物D5(53mg,0.26mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液添加HATU(104mg,0.276mmol)和TEA(37mg,0.36mmol)。将所述混合物在25℃和N_2气氛下搅拌16小时。LCMS显示74.3%的所需MS值。将所述混合物在EtOAc(50mL)和H_2O(50mL)之间分配。将水性层用EtOAc(50mL)萃取。将合并的有机萃取液用水(50mL x 2)洗涤,在无水Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残留物。将所述残留物通过Combi快速层析进行纯化,得到作为黄色油状物的化合物D46(95.0mg)。

[0803] 化合物171的合成程序

[0804] 向化合物D46(95mg,0.15mmol)在CH_2Cl_2(4mL)中的混合物一次性添加TFA(1mL)。将所述混合物在25℃搅拌1小时,得到黄色溶液。LCMS显示反应完成和98.7%的所需MS值。向所述反应溶液添加饱和$NaHCO_3$水溶液以调整pH=7~8,用DCM(10mL x 2)萃取,将合并的有机相在减压下浓缩,得到黄色油状物将其通过制备HPLC进行纯化(0.05%HCl)。在减压下除去大部分MeCN。通过冷冻干燥除去剩余的溶剂,得到作为黄色粉末的化合物171(41.8mg)。

[0805] 参考文献

[0806] D.B.Bregman,R.G.Pestel和V.J.Kidd,细胞周期调控和RNA聚合酶II(Cell cycle regulation and RNA polymerase II),Front Biosci.2000Feb;1(5):D244-57.

[0807] D.Desai,H.C.Wessling,R.P.Fisher和D.O.Morgan,被CAK磷酸化对周期蛋白被CDC2和CDK2结合的影响(Effects of phosphorylation by CAK on cyclin binding by CDC2 and CDK2),Mol.Cell Biol.1995Jan;15(1):345-350.

[0808] S.Akhtar,M.Heidemann,J.R.Tietjen,D.W.Zhang,R.D.Chapman,D.Eick和A.Z.Ansari,TFIIH激酶将二价标记置于RNA聚合酶II的羧基端结构域上(TFIIH Kinase Places Bivalent Marks on the Carboxy-Terminal Domain of RNA Polymerase II),Mol.Cell.2009May;15;34(3):387-93.

[0809] S.Larochelle,R.Amat,K.G.Cutter,M.Sansó,C.Zhang,J.J.Allen,K.M.Shokat,D.L.Bentley和R.P.Fisher,周期蛋白依赖性激酶控制RNA聚合酶II的起始到延伸的切换(Cyclin-dependent kinase control of the initiation-to-elongation switch of RNA polymerase II),Nat.Struct.Mol.Biol.2012Nov;19(11):1108-15.

[0810] G.I.Shapiro,周期蛋白依赖性激酶途径作为用于癌症治疗的靶点(Cyclin-Dependent Kinase Pathways as Targets for Cancer Treatment),J.Clin.Oncol.2006Apr;10;24(11):1770-83.

[0811] G.Lolli和L.N.Johnson,CAK-周期蛋白依赖性活化激酶:细胞周期控制中的关键激酶和用于药物的靶点?(CAK-Cyclin-dependent Activating Kinase:a key kinase in cell cycle control and a target for drugs?),Cell Cycle.2005Apr;4(4):572-7.

[0812] T.I.Lee和R.A.Young,转录调控及其在疾病中的错误调控(Transcriptional Regulation and its misregulation in Disease),Cell.2013Mar;14;152(6):1237-51.

[0813] S.Nekhai,M.Zhou,A.Fernandez,W.S.Lane,Ned J.C.Lamb,J.Brady,A.Kumar.Biochem.J.2002Jun;15;364(Pt 3):649-57.

[0814] Y.K.Kim,C.F.Bourgeois,R.Pearson,M.Tyagi,M.J.West,J.Wong,S.Y.Wu,C.M.Chiang和J.Karn,将TFIIH召集到HIV LTR是HIV从潜伏期出现中的限速步骤(Recruitment of TFIIH to the HIV LTR is a rate-limiting step in the emergence of HIV from latency),EMBO.J.2006Aug;9;25(15):3596-3604.

[0815] A.J.Kapasi和D.H.Spector,在人类巨细胞病毒感染开始时周期蛋白依赖性激酶的抑制特异性改变病毒转录体上RNA聚合酶II羧基端结构域激酶cdk9和cdk7的水平和定位(Inhibition of the Cyclin-Dependent Kinases at the Beginning of Human Cytomegalovirus Infection Specifically Alters the Levels and Localization of the RNA Polymerase II Carboxyl-Terminal Domain Kinases cdk9 and cdk7 at the Viral Transcriptosome),J.Virol.2008Jan;82(1):394-407.

[0816] Eickhoff等,吡唑并-三嗪衍生物作为选择性周期蛋白依赖性激酶抑制剂(Pyrazolo-triazine derivatives as selective cyclin-dependent kinase inhibitors),PCT WO2013/128028A1

[0817] 表1.CDK(1、2、5和7)的酶活性和CDK7的选择性

[0818]

化合物编号	CDK1	CDK2	CDK5	CDK7	CDK1/CDK7*	CDK2/CDK7**	CDK5/CDK7***
1	C	C	B	A	B	B	C
2	C	B	B	B	A	B	B
3	C	C	B	A	A	B	B
4	C	B	B	A	B	B	B
8	C	C	C	B	B	B	C
9	B	B	A	A	B	B	C
10	B	B	A	A	B	B	C
11	C	B	B	A	A	B	B
12	B	B	A	A	B	B	C
13	C	C	B	A	A	B	B
14	B	B	B	A	A	B	B
15	C	C	C	A	A	A	B
16	B	B	A	A	B	B	C
17	C	B	B	A	B	B	C
18	B	B	A	A	B	B	C
19	C	B	B	A	A	B	B
20	C	C	C	A	A	A	A
21	C	C	C	A	A	A	A
24	B	B	A	A	B	B	B
25	B	A	A	A	B	C	C
27	B	B	A	A	A	B	B
28	C	B	B	A	B	B	C
31	B	A	A	A	B	B	C
33	B	B	A	A	B	B	C
34	C	B	B	A	B	C	C
36	B	B	A	A	B	C	C
38	C	C	B	A	A	A	B
39	C	C	C	A	A	A	A

40	C	B	B	A	A	B	C
42	C	B	B	A	A	A	B

活性范围：A 指示 $IC_{50} \leq 100$ nM，B 指示 $100 < IC_{50} \leq 1{,}000$ nM，C 指示 $IC_{50} > 1{,}000$nM

* CDK1/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK1 抑制的选择性[倍数]

** CDK2/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK2 抑制的选择性[倍数]

*** CDK5/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK5 抑制的选择性[倍数]

选择性范围：A 指示[倍数] > 200，B 指示 20 < [倍数] ≤ 200，C 指示[倍数] ≤ 20

[0819]

[0820] 表1续

化合物编号	CDK1	CDK2	CDK5	CDK7	CDK1 /CDK7*	CDK2 /CDK7**	CDK5 /CDK7***
43	C	C	C	A	A	A	A
44	B	B	A	A	B	B	B
46	C	C	C	A	A	A	A
47	B	B	A	A	B	B	C
48	C	C	B	A	A	A	B
51	C	C	C	A	B	B	B
52	C	B	B	A	C	C	C
54	C	B	B	A	B	B	C
55	B	B	B	A	B	B	C
56	C	C	B	A	B	B	C
57	C	C	B	A	A	A	B
61	C	B	B	A	B	B	C
62	B	B	A	A	B	B	C
63	B	B	B	A	B	B	B
64	C	C	B	A	A	A	B
65	C	C	B	A	B	B	C
66	C	C	B	A	A	A	A
67	C	B	B	A	B	C	C

[0821]

[0822]

69	B	A	A	A	B	B	C
70	C	B	B	A	A	B	B
71	C	C	B	A	B	B	B
72	B	B	B	A	A	B	B
73	C	C	B	A	A	A	B
74	C	C	B	A	B	B	B
75	C	C	B	A	A	B	B
76	C	C	B	A	A	B	B
77	B	B	B	A	A	B	B
78	B	B	A	A	A	B	B
79	C	C	C	A	A	A	A
80	B	B	A	A	A	B	B

活性范围：A 指示 $IC_{50} \leq 100$ nM，B 指示 $100 < IC_{50} \leq 1{,}000$ nM，C 指示 $IC_{50} > 1{,}000$nM

* CDK1/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK1 抑制的选择性[倍数]

** CDK2/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK2 抑制的选择性[倍数]

*** CDK5/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK5 抑制的选择性[倍数]

选择性范围：A 指示[倍数] > 200，B 指示 20 < [倍数] ≤ 200，C 指示[倍数] ≤ 20

[0823] 表1续

[0824]

化合物编号	CDK1	CDK2	CDK5	CDK7	CDK1 /CDK7*	CDK2 /CDK7**	CDK5 /CDK7***
81	C	C	C	A	A	A	A
83	C	B	B	A	A	A	B
86	B	B	A	A	B	B	C
87	C	C	B	A	A	A	B
88	C	C	B	A	A	B	B
89	C	C	B	A	A	A	B
90	C	C	C	A	A	A	A
91	B	B	B	A	A	B	B

[0825]

92	C	C	C	A	A	A	A
93	C	B	B	A	A	B	B
94	B	B	B	A	A	B	B
95	C	B	B	A	A	A	B
96	C	C	B	A	A	A	B
97	B	B	B	A	B	B	B
98	B	B	A	A	A	B	B
99	C	C	B	A	A	A	B
102	B	B	A	A	B	B	C
103	C	B	B	A	A	B	B
104	C	C	B	A	A	A	B
105	C	C	C	A	A	B	B
106	C	B	B	A	A	B	B
107	C	B	B	A	A	A	B
108	B	B	B	A	B	B	B
109	C	B	B	A	A	A	B
110	B	A	A	A	B	B	C
111	C	C	C	A	B	B	C
112	B	B	A	A	B	B	C
114	C	C	C	B	A	B	B
115	C	B	B	A	A	B	B
116	B	A	A	A	B	B	C

活性范围：A 指示 $IC_{50} \leq 100$ nM，B 指示 $100 < IC_{50} \leq 1{,}000$ nM，C 指示 $IC_{50} > 1{,}000$nM

* CDK1/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK1 抑制的选择性[倍数]

** CDK2/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK2 抑制的选择性[倍数]

*** CDK5/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK5 抑制的选择性[倍数]

选择性范围：A 指示[倍数] > 200，B 指示 20 < [倍数] ≤ 200，C 指示[倍数] ≤ 20

[0826] 表1续

[0827]

化合物编号	CDK1	CDK2	CDK5	CDK7	CDK1/CDK7*	CDK2/CDK7**	CDK5/CDK7***
117	C	C	C	B	A	A	B
118	C	B	B	A	B	B	B
119	C	B	B	A	A	B	B
120	C	B	B	A	A	A	B
121	C	B	B	A	A	B	B
122	C	B	B	A	A	B	B
123	B	B	A	A	B	B	C
124	B	B	A	A	B	B	C
125	C	C	C	A	A	B	B
126	C	B	B	A	A	B	B
127	C	B	B	A	A	B	B
128	B	B	A	A	B	B	C
129	C	B	B	A	A	A	B
130	C	B	B	A	A	B	B
131	C	C	C	A	B	B	B
132	C	C	B	A	A	B	B
133	C	B	B	A	A	B	B
134	C	B	B	A	A	B	B
135	C	C	C	A	A	B	B
136	C	C	B	A	A	A	B
137	B	A	A	A	C	C	C
138	B	B	A	A	A	B	C
139	C	B	B	A	A	B	B
140	B	B	A	A	B	B	C
141	B	B	A	A	B	B	C
142	C	B	B	A	A	B	B
143	B	B	A	A	B	B	C
144	B	B	A	A	B	B	C

145	B	B	A	A	B	B	C
146	B	B	B	A	A	A	B

活性范围：A 指示 $IC_{50} \leq 100$ nM，B 指示 $100 < IC_{50} \leq 1{,}000$ nM，C 指示 $IC_{50} > 1{,}000$nM

[0828] * CDK1/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK1 抑制的选择性[倍数]

** CDK2/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK2 抑制的选择性[倍数]

*** CDK5/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK5 抑制的选择性[倍数]

选择性范围：A 指示[倍数] > 200，B 指示 20 < [倍数] ≤ 200，C 指示[倍数] ≤ 20

[0829] 表1续

[0830]

化合物编号	CDK1	CDK2	CDK5	CDK7	CDK1 /CDK7*	CDK2 /CDK7**	CDK5 /CDK7***
147	C	C	B	A	A	B	B
148	C	B	A	A	A	A	B
149	B	A	A	A	B	B	C
150	C	C	B	A	A	A	B
151	B	B	B	A	A	B	B
152	C	B	A	A	A	B	B
153	C	C	B	A	A	A	B
154	C	B	A	A	A	A	B
155	B	B	A	A	A	B	B
156	C	B	B	A	A	B	B
157	C	B	B	A	A	A	B
158	B	B	A	A	B	B	B
159	C	B	B	A	A	B	B
160	C	B	B	A	A	B	B
161	B	B	B	A	A	B	B
163	C	B	B	A	A	B	B
164	C	C	C	A	B	B	B
165	C	C	B	A	A	B	B

[0831]

167	C	C	B	A	A	B	B
168	C	B	B	A	A	B	B
169	C	C	C	A	A	B	B
170	C	C	B	A	A	B	B
171	C	C	C	A	A	A	A
172	C	B	B	A	A	B	B
173	C	C	B	A	A	B	B
174	C	C	B	A	A	A	B
175	C	C	C	A	A	B	B
176	B	B	B	A	B	B	B
177	B	B	A	A	A	B	C
178	C	B	A	A	A	B	C

活性范围：A 指示 $IC_{50} \leq 100$ nM，B 指示 $100 < IC_{50} \leq 1{,}000$ nM，C 指示 $IC_{50} > 1{,}000$nM

* CDK1/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK1 抑制的选择性[倍数]

** CDK2/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK2 抑制的选择性[倍数]

*** CDK5/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK5 抑制的选择性[倍数]

选择性范围：A 指示[倍数] > 200，B 指示 20 < [倍数] ≤ 200，C 指示[倍数] ≤ 20

[0832] 表1续

[0833]

化合物编号	CDK1	CDK2	CDK5	CDK7	CDK1 /CDK7*	CDK2 /CDK7**	CDK5 /CDK7***
179	B	B	B	A	B	B	B
180	B	B	A	A	B	B	C
181	B	B	B	A	B	B	B
182	C	C	C	A	A	A	A
183	C	C	C	A	A	A	A
184	C	C	B	A	A	A	B
185	C	C	C	A	A	A	B
186	C	C	C	A	A	A	B

[0834]

187	C	C	C	A	A	A	A
188	C	C	C	B	B	C	C
189	C	C	B	A	A	A	B
190	C	C	C	A	A	A	B
191	B	B	B	A	B	B	B
192	C	C	C	A	A	A	A
193	C	C	B	A	A	A	B
194	C	C	C	A	A	A	A
195	C	C	B	A	A	A	A
196	C	C	B	A	A	A	A
197	C	C	B	A	A	A	B
198	C	C	B	A	A	A	A
199	C	C	C	A	A	A	A
200	C	C	C	A	A	A	A
201	C	C	B	A	A	A	B
202	C	C	C	A	A	A	A
203	C	C	C	A	A	A	A
204	C	C	C	A	A	A	A
205	C	C	B	A	A	A	B
206	C	C	B	A	A	A	B
207	C	C	B	A	A	A	B
208	B	A	B	A	B	C	B

活性范围：A 指示 $IC_{50} \leq 100$ nM，B 指示 $100 < IC_{50} \leq 1{,}000$ nM，C 指示 $IC_{50} > 1{,}000$nM

* CDK1/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK1 抑制的选择性[倍数]

** CDK2/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK2 抑制的选择性[倍数]

*** CDK5/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK5 抑制的选择性[倍数]

选择性范围：A 指示[倍数] > 200，B 指示 20 < [倍数] ≤ 200，C 指示[倍数] ≤ 20

[0835] 表1续

[0836]

化合物编号	CDK1	CDK2	CDK5	CDK7	CDK1/CDK7*	CDK2/CDK7**	CDK5/CDK7***
209	C	C	C	A	A	A	A
210	C	C	B	A	A	A	A
211	C	C	C	A	A	A	A
212	C	C	C	A	A	B	B
213	C	C	C	A	A	A	A
214	C	C	C	A	A	A	A
215	C	C	C	A	A	A	A
216	C	C	C	A	A	A	A
217	C	C	C	A	A	A	A
218	C	C	C	A	A	A	A
219	C	C	C	A	A	A	A
220	C	C	C	A	A	A	A
221	C	C	C	A	A	A	A
222	C	B	B	A	A	A	A
223	C	C	C	A	A	B	B
224	C	C	C	A	A	A	A
225	C	B	B	A	A	A	A
226	C	C	C	A	A	A	A
227	C	C	C	A	A	A	A
228	C	C	B	A	A	A	A
229	C	B	B	A	B	C	C
230	C	C	C	A	A	A	A
231	C	C	C	A	A	A	A
232	C	C	C	A	A	A	A
233	C	B	C	A	A	B	A
234	C	C	C	A	A	A	A
235	C	C	B	A	A	B	B
236	B	B	B	A	A	B	B

237	C	C	C	A	A	A	A
238	C	C	C	A	A	A	A

活性范围：A 指示 $IC_{50} \leq 100$ nM，B 指示 $100 < IC_{50} \leq 1{,}000$ nM，C 指示 $IC_{50} > 1{,}000$nM

[0837] * CDK1/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK1 抑制的选择性[倍数]

** CDK2/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK2 抑制的选择性[倍数]

*** CDK5/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK5 抑制的选择性[倍数]

选择性范围：A 指示[倍数] > 200，B 指示 20 < [倍数] ≤ 200，C 指示[倍数] ≤ 20

[0838] 表1续

[0839]

化合物编号	CDK1	CDK2	CDK5	CDK7	CDK1 /CDK7*	CDK2 /CDK7**	CDK5 /CDK7***
239	C	C	C	A	A	A	A
240	C	C	C	A	A	A	A
241	C	C	C	A	A	A	B
242	C	B	B	A	A	B	B
243	C	C	C	A	A	A	A
244	C	C	C	A	A	A	A
245	C	C	C	A	A	A	A
246	C	C	C	A	A	A	A
247	C	C	C	A	A	A	A
248	C	C	C	A	A	A	A
249	C	C	C	A	A	A	A
250	C	C	C	A	A	A	B
251	C	C	C	A	A	A	A
252	C	C	C	A	A	A	A
253	C	C	C	B	B	B	B
254	C	C	B	A	A	B	B
255	C	C	B	A	A	A	B
256	C	C	C	A	A	A	A

[0840]

257	C	B	B	A	A	B	B
258	C	C	C	A	A	A	A
259	C	C	C	A	A	A	A
260	C	C	C	B	B	B	B
261	C	C	C	A	A	A	A
262	C	C	C	B	B	B	B
263	C	C	C	B	B	B	B
264	C	C	C	B	B	B	B
265	C	C	C	A	A	A	A
266	C	C	C	A	A	A	A
267	C	C	C	B	B	B	B
268	C	C	C	A	A	A	A

活性范围：A 指示 $IC_{50} \leq 100$ nM，B 指示 $100 < IC_{50} \leq 1{,}000$ nM，C 指示 $IC_{50} > 1{,}000$nM

* CDK1/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK1 抑制的选择性[倍数]

** CDK2/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK2 抑制的选择性[倍数]

*** CDK5/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK5 抑制的选择性[倍数]

选择性范围：A 指示[倍数] > 200，B 指示 20 < [倍数] ≤ 200，C 指示[倍数] ≤ 20

[0841] 表1续

[0842]

化合物编号	CDK1	CDK2	CDK5	CDK7	CDK1 /CDK7*	CDK2 /CDK7**	CDK5 /CDK7***
269	C	C	C	A	A	A	A
270	C	C	C	A	A	A	A
271	C	C	C	A	A	A	A
272	C	C	C	A	A	A	A
273	C	C	C	A	A	A	A
274	C	C	B	A	A	B	B
275	C	C	C	A	A	B	B
276	C	C	C	C	B	B	B

277	C	C	C	C	C	C	C
278	C	C	C	A	A	A	A
279	C	C	C	B	B	B	B

[0843] 活性范围：A 指示 $IC_{50} \leq 100$ nM，B 指示 $100 < IC_{50} \leq 1{,}000$ nM，C 指示 $IC_{50} > 1{,}000$nM

* CDK1/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK1 抑制的选择性[倍数]

** CDK2/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK2 抑制的选择性[倍数]

*** CDK5/CDK7：CDK7 抑制超过 CDK5 抑制的选择性[倍数]

选择性范围：A 指示[倍数] > 200，B 指示 20 < [倍数] ≤ 200，C 指示[倍数] ≤ 20

[0844] 表2.HCT116存活力测定法

[0845]

化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50
1	B	116	A	180	A	215	B
14	A	122	A	181	A	216	A
18	A	124	A	182	A	217	A
21	A	133	A	183	A	218	A
24	A	134	A	184	A	219	A
27	A	136	A	189	A	220	A
31	A	139	A	192	A	221	A
43	A	144	A	193	A	222	A
47	A	145	A	194	A	223	A
48	A	146	A	195	A	224	A
49	B	147	A	196	A	225	A
50	B	148	A	197	A	226	A
51	B	150	A	198	A	227	A
52	C	151	A	199	A	228	A
53	B	152	A	200	A	229	B
66	A	153	A	201	A	230	A
72	A	154	A	202	A	231	A

[0846]

73	A	155	A	203	A	232	B
80	A	156	A	204	A	233	A
89	B	157	A	205	A	234	A
90	B	158	A	206	A	235	B
97	A	159	A	207	A	236	A
98	A	160	A	208	A	237	B
99	A	161	A	209	A	238	A
102	A	171	A	210	A	239	B
104	A	172	B	211	B	240	A
108	A	175	B	212	B	241	A
109	A	177	A	213	B	257	A
112	A	179	A	214	A		
活性范围：A 指示 $IC_{50} \leq 1$ uM，B 指示 $1 < IC_{50} \leq 10$ uM，C 指示 $IC_{50} > 10$ uM							

[0847] 表3.H460存活力测定法

[0848]

化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50
1	A	46	B	97	A	139	A
2	A	47	A	98	A	140	B
3	B	48	A	99	A	141	B
4	B	49	B	100	A	142	B
5	B	50	A	101	B	143	B
6	A	51	B	102	A	144	A
7	C	52	B	103	A	145	A
8	C	53	A	104	A	146	A
9	A	54	A	105	B	147	A
10	A	55	B	106	A	148	A
11	A	56	A	107	A	149	A
12	A	57	B	108	A	150	A

[0849]

13	A	59	B	109	A	151	A
14	A	60	A	110	A	152	A
16	A	61	A	112	A	153	A
17	B	62	A	113	A	154	A
18	A	63	A	116	A	155	A
20	A	64	A	118	A	156	A
21	A	65	B	119	A	157	A
22	A	66	A	120	A	160	A
23	A	67	B	121	A	161	A
24	A	68	A	122	A	163	A
25	A	69	A	123	A	165	A
27	A	70	B	124	A	167	A
29	B	71	B	126	A	170	A
31	A	72	A	127	A	171	A
33	A	73	A	128	A	172	B
34	B	74	B	129	A	173	B
38	A	75	B	130	A	174	A
39	B	76	A	132	B	175	B
40	A	77	A	133	A	176	A
41	A	78	A	134	B	177	A
42	A	79	B	135	B	178	A
43	A	80	A	136	B	179	A
44	A	90	B	137	A	180	A
45	A	96	A	138	A	181	A
活性范围：A 指示 $IC_{50} \leq 1$ uM，B 指示 $1 < IC_{50} \leq 10$ uM，C 指示 $IC_{50} > 10$ uM							

[0850] 表3续

[0851]

化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50

[0852]

182	A	206	A	230	A	254	A
183	A	207	A	231	A	255	A
184	A	208	A	232	B	256	A
185	B	209	A	233	A	257	A
186	B	210	A	234	A	258	A
187	B	211	B	235	B	260	B
188	B	212	B	236	A	261	A
189	A	213	B	237	B	262	C
190	B	214	A	238	A	263	C
191	A	215	A	239	B	264	C
192	B	216	A	240	A	265	A
193	A	217	A	241	A	266	A
194	A	218	A	242	A	267	B
195	A	219	A	243	A	268	A
196	B	220	A	244	A	269	A
197	A	221	A	245	A	270	B
198	B	222	A	246	A	271	A
199	A	223	A	247	B	272	B
200	A	224	A	248	A	273	B
201	A	225	A	249	A	274	A
202	A	226	A	250	B	275	B
203	A	227	A	251	A		
204	A	228	A	252	A		
205	A	229	B	253	B		

活性范围：A 指示 $IC_{50} \leq 1$ uM，B 指示 $1 < IC_{50} \leq 10$ uM，C 指示 $IC_{50} > 10$ uM

[0853] 表4.MM.1S存活力测定法

[0854]

化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50

[0855]

13	A	79	B	163	A	186	B
14	A	90	C	171	A	187	B
20	B	102	A	174	A	188	B
21	A	104	A	175	B	189	A
38	A	105	A	176	A	192	B
39	B	108	A	177	A	193	A
42	A	134	B	178	A	194	A
43	B	143	A	180	A	195	A
46	B	150	A	181	A	196	B
48	A	153	A	182	A	197	A
66	A	154	A	183	A	198	A
72	A	160	A	184	A		
73	A	161	A	185	B		
活性范围：A 指示 $IC_{50} \leq 1$ uM，B 指示 $1 < IC_{50} \leq 10$ uM，C 指示 $IC_{50} > 10$ uM							

[0856] 表5.MV4-11存活力测定法

[0857]

化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50
2	A	113	A	167	A	208	A
14	A	115	A	170	A	209	A
18	A	116	A	171	A	210	A
20	A	119	B	174	A	211	B
21	A	120	A	175	B	212	B
27	A	122	A	176	A	213	B
38	A	123	A	177	A	214	A
39	B	124	A	178	A	215	B
40	A	128	A	179	A	216	A
42	A	129	A	180	A	217	A
43	A	130	A	181	A	218	A

[0858]

46	B	133	A	182	A	219	A
48	A	134	A	183	A	220	A
64	A	136	A	184	A	221	A
66	A	139	A	185	B	222	A
71	B	140	A	186	B	223	A
72	A	143	A	187	B	224	A
73	A	144	A	188	B	225	A
77	A	145	A	189	A	226	B
78	A	146	A	190	B	227	B
79	B	147	A	191	A	228	A
80	A	148	A	192	A	229	B
89	A	150	A	193	A	230	A
90	A	151	A	194	A	231	A
92	A	152	A	195	A	232	B
97	A	153	A	196	A	233	A
98	A	154	A	197	A	234	A
99	A	155	A	198	A	235	B
102	A	156	A	199	B	236	A
103	A	157	A	200	A	237	B
104	A	158	A	201	A	238	A
106	A	159	A	202	A	239	B
107	A	160	A	203	A	240	A
108	A	161	A	204	A	241	A
109	A	163	A	205	A	242	A
110	A	164	B	206	A	243	A
112	A	165	A	207	A	244	A
活性范围：A 指示 $IC_{50} \leq 1$ uM，B 指示 $1 < IC_{50} \leq 10$ uM，C 指示 $IC_{50} > 10$ uM							

[0859] 表5续

[0860]

化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50
245	B	253	B	262	C	270	B
246	A	254	A	263	C	271	A
247	B	255	A	264	C	272	B
248	B	256	A	265	B	273	B
249	A	257	A	266	B	274	A
250	B	258	A	267	C	275	B
251	A	260	B	268	C	276	A
252	A	261	B	269	B		
活性范围：A 指示 $IC_{50} \leq 1$ uM，B 指示 $1 < IC_{50} \leq 10$ uM，C 指示 $IC_{50} > 10$ uM							

[0861] 表6.MOLT4存活力测定法

[0862]

化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50
1	B	51	B	78	B	103	B
2	B	52	B	79	C	104	B
3	C	53	B	80	B	105	B
4	C	54	B	81	C	106	B
5	C	55	B	82	B	107	B
6	C	56	B	83	B	108	B
9	B	57	B	84	B	109	A
18	B	58	B	85	C	110	A
24	B	59	B	86	B	111	B
27	B	60	C	87	B	112	A
36	B	61	B	88	B	113	A
37	C	62	B	89	B	114	B
38	B	63	C	90	C	115	B
39	C	64	C	91	B	116	A

[0863]

40	C	66	B	92	C	117	B
41	C	68	B	93	B	162	C
42	B	69	B	94	B	169	B
43	B	70	C	95	B	170	B
44	B	71	B	96	B	171	B
45	B	72	A	97	B	172	B
46	B	73	B	98	A	173	B
47	B	74	C	99	B	174	C
48	B	75	B	100	B		
49	B	76	B	101	B		
50	B	77	B	102	A		
活性范围：A 指示 $IC_{50} \leq 1$ uM，B 指示 $1 < IC_{50} \leq 10$ uM，C 指示 $IC_{50} > 10$ uM							

[0864] 表7.RPMI-8226存活力测定法

[0865]

化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50
17	B	73	B	109	A	132	B
14	A	76	A	110	A	133	A
18	A	77	A	111	B	134	A
19	A	78	A	112	A	135	B
21	B	79	B	113	A	136	B
27	A	80	A	114	B	137	A
38	A	87	A	115	B	138	A
39	B	90	B	116	A	139	A
42	A	92	B	117	B	140	B
43	B	95	A	118	A	141	A
44	A	96	A	119	B	142	B
46	B	97	A	120	A	143	B
48	A	98	A	121	A	144	A

[0866]

54	B	99	B	122	A	145	A
56	B	100	B	123	A	146	A
58	B	101	B	124	A	147	B
59	B	102	A	125	B	170	B
61	B	103	A	126	A	171	B
63	B	104	A	127	A	175	B
66	B	105	B	128	A	182	A
69	A	106	A	129	A	274	B
71	B	107	A	130	A		
72	A	108	A	131	B		
活性范围：A 指示 $IC_{50} \leq 1$ uM，B 指示 $1 < IC_{50} \leq 10$ uM，C 指示 $IC_{50} > 10$ uM							

[0867] 表8.A2780存活力测定法

[0868]

化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50
2	A	231	A	251	A	268	B
4	B	233	A	252	A	269	A
48	A	234	A	253	B	270	B
102	A	238	A	254	A	271	A
129	A	241	A	255	A	272	B
130	A	242	A	256	A	273	B
144	A	243	A	258	A	274	A
163	A	244	A	260	B	275	B
182	A	244	A	261	A	276	B
183	A	245	A	262	C	277	C
194	A	246	A	263	C	278	B
210	A	247	B	264	C	279	A
219	A	248	A	265	A		
225	A	249	A	266	A		

[0869]

230	A	250	B	267	B		
活性范围：A 指示 $IC_{50} \leq 1$ uM，B 指示 $1 < IC_{50} \leq 10$ uM，C 指示 $IC_{50} > 10$ uM							

[0870] 表9.OVCAR-3存活力测定法

[0871]

化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50	化合物编号	IC50
48	B	183	B	225	A	271	A
144	B	194	B	251	B	277	C
163	B	210	A	265	B	278	C
182	B	219	B	266	A	279	B
活性范围：A 指示 $IC_{50} \leq 1$ uM，B 指示 $1 < IC_{50} \leq 10$ uM，C 指示 $IC_{50} > 10$ uM							

[0872] 表10.CDK家族中CDK7选择性情况的比较性数据

[0873]

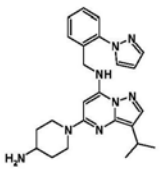
CDK 家族	WO2013128028 VIII-59 (uM)	化合物 210 (uM)
CDK1/CycA2	1.276	>10
CDK1/CycB1	2.131	>10
CDK1/CycE1	1.124	>10
CDK2/CycA2	0.407	3.606
CDK2/CycD1	1.7	>10
CDK2/CycE1	0.172	3.481
CDK3/CycC	3.976	>10
CDK3/CycE1	0.592	>10
CDK4/CycD1	7.746	>10
CDK4/CycD2	5.434	>10
CDK4/CycD3	>10	>10
CDK5/p25NCK	0.317	>10
CDK5/p35NCK	0.217	4.789

[0874]

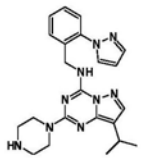
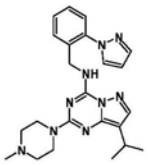
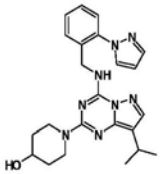
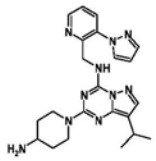
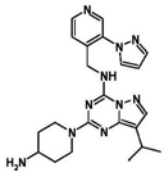
CDK6/CycD1	7.498	>10
CDK6/CycD2	>10	>10
CDK6/CycD3	>10	>10
CDK7/CycH/MAT1	0.003	0.015
CDK8/CycC	>10	>10
CDK9/CycK	2.573	>10
CDK9/CycT1	2.006	>10
CDK12 wt/CycK	2.812	>10
CDK12 R722C/CycK	N/A	>10
CDK13/CycK	7.415	>10
CDK16/CycY	0.054	3.96
CDK17/p35NCK	1.729	>10
CDK19/CycC	>10	>10
CDK20/CycH	8.786	>10
CDK20/CycT1	9.698	>10

[0875] 表11.根据结构和相应的特征概述的化合物1-279

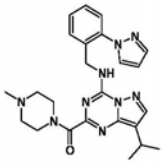
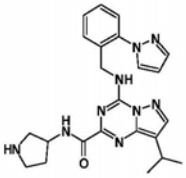
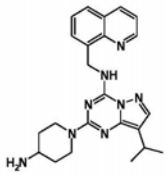
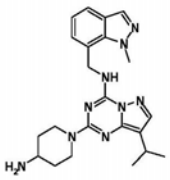
[0876]

化合物编号	结构	表征数据
1		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.79 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.64 (1H, s), 7.51-7.58 (1H, m), 7.32-7.43 (3H, m), 6.44-6.57 (2H, m), 5.38 (1H, s), 4.52 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.25-4.35 (2H, m), 3.03-3.14 (1H, m), 2.85-2.96 (3H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 1.10-1.40 (8H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 431.0[M + H]+

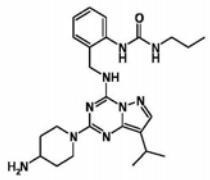
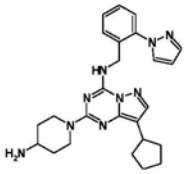
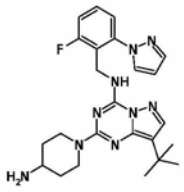
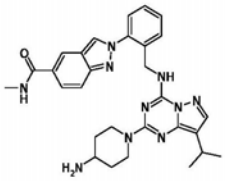
[0877]

2		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.86 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.55-7.65 (3H, m), 7.31-7.36 (3H, m), 6.50 (1H, s), 4.69 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.80-3.90 (4H, m), 2.94-3.05 (5H, m), 1.27 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 98.0%, MS (ESI): m/z = 418.0 [M + H] +
3		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.86 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.60-7.65 (3H, m), 7.31-7.40 (3H, m), 6.50 (1H, s), 4.69 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.80-4.00 (4H, m), 2.97-3.04 (1H, m), 2.45-2.55 (4H, m), 2.38 (3H, s), 1.26 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z = 432.1 [M + H] +
4		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.86 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.61-7.68 (3H, m), 7.31-7.40 (3H, m), 6.50 (1H, s), 4.69 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.45-4.55 (2H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 2.99-3.05 (1H, m), 1.95-2.00 (2H, m), 1.50-1.55 (2H, m), 1.27 (6H, d, J = 7.2 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z = 433.0 [M + H] +
5		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.65 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.83 (1H, s), 7.68-7.75 (2H, m), 7.50-7.67 (2H, m), 7.30-7.42 (1H, m), 6.53 (1H, s), 4.89 (2H, s), 4.60-4.70 (2H, m), 2.95-3.09 (1H, m), 2.76-2.94 (3H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 1.27 (8H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 97.8%, MS (ESI): m/z 433.1[M + H] +
6		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.62 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.92 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.62 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.42 (1H, brs), 6.56 (1H, s), 4.78 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.65-4.75 (2H, m), 2.89-3.05 (4H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 1.20-1.30 (8H, m)；LCMS: 99.0%, MS (ESI): m/z 433.1[M + H]+

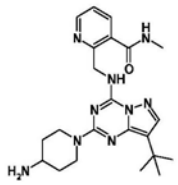
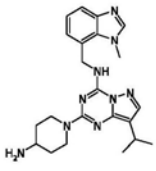
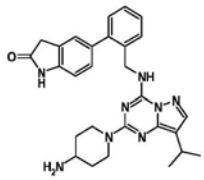
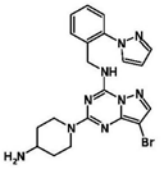
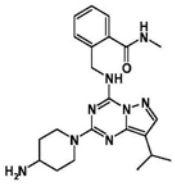
[0878]

7		黄色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.53 (1H, brs), 7.85-7.90 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.25-7.45 (3H, m), 6.53 (1H, s), 4.77 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.80-3.85 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.10-3.26 (1H, m), 2.55-2.60 (2H, m), 2.40-2.48 (2H, m), 2.36 (3H, s), 1.30 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 94.7%, MS (ESI): m/z = 460.1 [M + H] +
8		外消旋混合物；白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.07 (1H, brs), 7.92 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.75-7.80 (2H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 6.53 (1H, s), 4.85 (2H, s), 4.50-4.60 (1H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 3.15-3.20 (1H, s), 2.90-3.05 (2H, m), 2.25-2.30 (1H, m), 1.71-1.85 (1H, m), 1.32 (6H, d, J = 6.4 Hz)；LCMS: 99.4%, MS (ESI): m/z 446.1[M + H]+
9		灰白色固体；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.58 (1H, s), 7.37-7.51 (3H, m), 5.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.70-4.80 (2H, m), 2.88-3.05 (4H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 1.21-1.38 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 417.5[M + H] +
10		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.98 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.43 (1H, brs), 5.13 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.70-4.80 (2H, m), 4.28 (3H, s), 2.91-3.08 (4H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 1.26-1.40 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 420.1[M + H]+

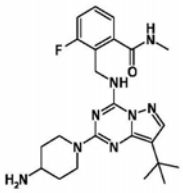
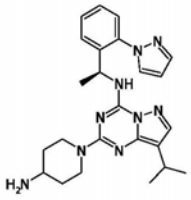
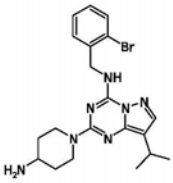
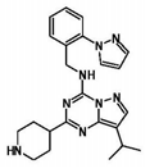
[0879]

11		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.97 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.62 (1H, s), 7.25-7.37 (2H, m), 7.04 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.69 (1H, brs), 4.75 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.60-4.72 (3H, m), 3.09-3.19 (2H, m), 2.91-3.09 (4H, m), 1.90-1.95 (2H, m), 1.41-1.45 (2H, m), 1.31-1.35 (2H, m), 1.29 (6H, d, J = 6.4 Hz), 0.83 (3H, t, J = 7.6 Hz)；LCMS: 95.6%, MS (ESI): m/z 488.1 [M + Na] +
12		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.85 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.63-7.65 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.56 (1H, brs), 7.29-7.40 (3H, m), 6.50 (1H, s), 4.76-4.80 (2H, m), 4.68 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.91-3.09 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 1.90-1.95 (2H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.30-1.44 (2H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 458.1[M + H] +
13		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.24 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.10-8.23 (4H, m), 7.87 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 6.55-6.65 (1H, m), 4.75 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.55-4.65 (2H, m), 3.20-3.35 (1H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 1.35-1.50 (2H, m), 1.31 (9H, s)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 464.1 [M + H]+
14		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.26 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.67-7.01 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.48-7.50 (3H, m), 7.39 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 6.43-6.44 (1H, m), 4.66-4.69 (4H, m), 3.06 (3H, d, *J* = 4.8 Hz), 2.86-3.04 (4H, m), 1.87-1.90 (2H, m), 1.25-1.34 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 539.1[M + H]$^+$

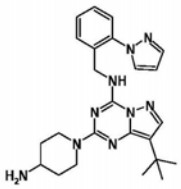
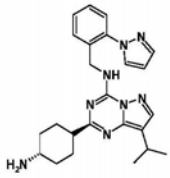
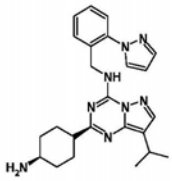
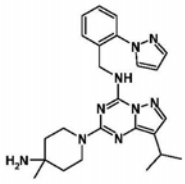
[0880]

15		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.66 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.72 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.65 (1H, brs), 7.63 (1H, s), 7.24-7.28 (1H, m.), 6.07 (1H, brs), 5.01 (2H, d, J = 4.0 Hz), 4.68-4.70 (2H, m), 3.00 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.85-2.95 (3H, m), 1.84-1.88 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.21-1.32 (2H, m)；LCMS: 96.2%, MS (ESI): m/z 438.1[M + H] +
16		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 7.70-7.75 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 6.37 (1H, brs), 5.02 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.65-4.75 (2H, m), 3.95 (3H, s), 2.83-3.02 (4H, m), 1.80-1.85 (2H, m), 1.20-1.31 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 420.1[M + H]+
17		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.59 (1H, s), 7.32-7.46 (3H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 6.84-7.09 (3H, m), 6.30 (1H, brs), 4.45-4.75 (4H, m), 3.37-3.49 (1H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 2.96-3.07 (1H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 1.20-1.35 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 519.2[M + Na]$^+$
18		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.00 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.45-7.50 (1H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 6.51 (1H, s), 4.55 (2H, s), 4.35-4.50 (2H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 1.15-1.35 (2H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 469.9 [M + H]+
19		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.54-7.65 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33-7.42 (2H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 6.05 (1H, brs), 4.81 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.70-4.80 (2H, m), 3.01 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.84-3.00 (4H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 1.25-1.39 (2H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 445.1[M + Na] +

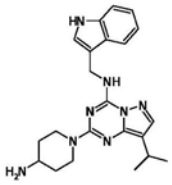
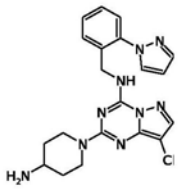
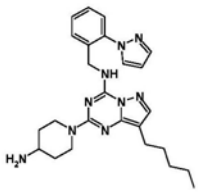
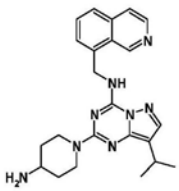
[0881]

20		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.64 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.10-8.35 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.40-7.50 (1H, m), 7.25-7.40 (2H, m), 4.80 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.55-4.75 (2H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 2.78 (3H, d, J = 4.4 Hz), 1.90-2.05 (2H, m), 1.40-1.55 (2H, m), 1.31 (6H, s)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 477.1 [M + Na]+
21		(*S*)-甲基；灰白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.79 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.62 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.27-7.42 (3H, m), 7.11 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.46 (1H, s), 5.37-5.50 (1H, m), 4.46-4.63 (2H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 2.74-2.86 (2H, m), 1.82-1.86 (2H, m), 1.50 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.13-1.35 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 446.1[M + H] +
22		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.12 (1H, brs), 8.00-8.20 (3H, m), 7.83 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.29-7.42 (2H, m), 7.21 (1H, t, J = 6.8 Hz), 4.70 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.50-4.60 (2H, m), 3.17-3.27 (1H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 1.28-1.43 (2H, m), 1.23 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 99.0%, MS (ESI): m/z 444.0[M + H] +
23		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.93-8.25 (1H, m), 7.88 (1H, s), 7.67-7.84 (3H, m), 7.28-7.42 (3H, m), 6.51 (1H, s), 4.76 (2H, s), 3.25-3.30 (2H, m), 3.12-3.23 (1H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 1.89-2.15 (4H, m), 1.29 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 99.1%, MS (ESI): m/z 417.1 [M + H] +

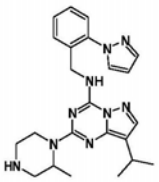
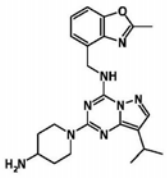
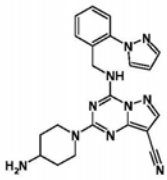
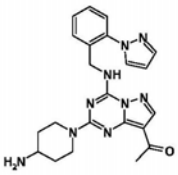
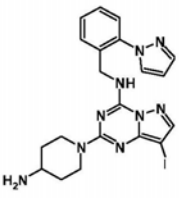
[0882]

24		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.79 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.95 (3H, brs), 7.81 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.51-7.58 (1H, m), 7.35-7.48 (3H, m), 6.56 (1H, s), 4.62 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.45-4.50 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 2.84 (2H, t, J = 12.4 Hz), 1.85-1.95 (2H, m), 1.20-1.40 (11H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 446.2 [M + H] +
25		(1*R*, 4*R*)；白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.98 (1H, brs), 7.88 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.29-7.45 (3H, m), 6.52 (1H, s), 4.76 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.14-3.26 (1H, m), 2.76-2.86 (1H, m), 2.60-2.72 (1H, m), 1.95-2.16 (4H, m), 1.73-1.86 (2H, m), 1.12-1.43 (8H, m)；LCMS: 98.1%, MS (ESI): m/z 431.1[M + H] +
26		(1*S*, 4*S*)；白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.98 (1H, brs), 7.88 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.28-7.41 (3H, m), 6.51 (1H, s.), 4.76 (2H, s), 3.12-3.16 (1H, m), 3.03-3.13 (1H, s), 2.75-2.89 (1H, m), 2.18-2.34 (2H, m), 1.73-1.85 (4H, m), 1.56-1.68 (2H, m), 1.30 (6H, d, J = 7.2 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 431.1[M + H] +
27		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.67 (1H, brs), 8.14 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.81 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.51-7.58 (1H, m), 7.36-7.46 (3H, m), 6.56 (1H, s), 4.59 (2H, s), 3.70-3.80 (2H, m), 3.40- 3.50 (2H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 1.25-1.30 (4H, m), 1.21 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.03 (3H, s)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 446.1 [M + H] +

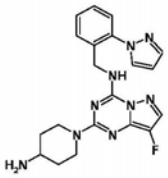
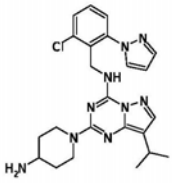
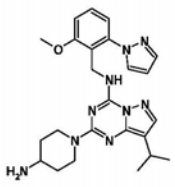
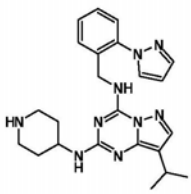
[0883]

28		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.12 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.18-7.25 (2H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 6.41 (1H, s), 4.93 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.80-4.85 (2H, m), 2.88-3.08 (4H, m), 1.90-1.95 (2H, m), 1.33-1.42 (2H, m), 1.29 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 96.9%, MS (ESI): m/z 405.1[M + H]+
29		黄色胶质；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.05 (1H, brs), 8.17 (1H, s), 7.95-8.15 (4H, m), 7.80 (1H, s), 7.50-7.60 (1H, m), 7.35-7.50 (4H, m), 6.56 (1H, s), 4.63 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.35-4.60 (2H, m), 3.10-3.35 (1H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 1.25-1.45 (2H, m)；LCMS: 99.2%, MS (ESI): m/z 424.0 [M + H]+
30		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.81 (1H, brs), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.70-8.00 (5H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.35-7.50 (3H, m), 6.57 (1H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.40-4.55 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.20-1.45 (6H, m), 0.80-0.90 (3H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 460.1 [M + H]+
31		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.60 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.60-7.73 (3H, m), 7.58 (1H, s), 6.60 (1H, s), 5.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.70-4.80 (2H, m), 2.88-3.07 (4H, m), 1.84-1.95 (2H, m), 1.23-1.39 (8H, m)；LCMS: 95.0%, MS (ESI): m/z 417.2[M + H]+

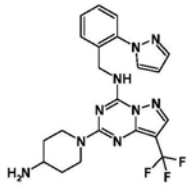
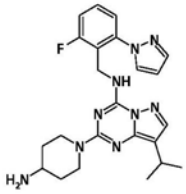
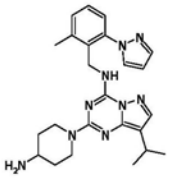
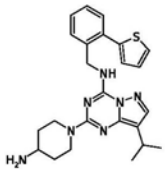
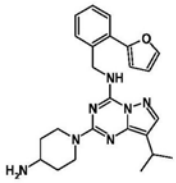
[0884]

32		外消旋混合物；白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.86 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.54-7.69 (3H, m), 7.28-7.42 (3H, m), 6.50 (1H, s), 4.95-5.05 (1H, m), 4.64-4.78 (2H, m), 4.54-4.62 (1H, m), 3.09-3.20 (2H, m), 2.94-3.09 (3H, m), 2.78-2.88 (1H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.4 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 432.1 [M + H] +
33		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.61 (1H, s), 7.29-7.43 (2H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 6.96 (1H, brs), 5.08 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.73-4.78 (2H, m), 2.85-3.09 (4H, m), 2.67 (3H, s), 1.84-1.89 (2H, m), 1.26-1.29 (8H, m)；LCMS: 98.8%, MS (ESI): m/z 421.0[M + H] +
34		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.23 (1H, brs), 7.83-7.92 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.30-7.46 (3H, m), 6.52 (1H, s), 4.85-4.95 (2H, m), 4.67 (2H, s), 3.04-3.23 (3H, m), 2.01-2.15 (2H, m), 1.43-1.60 (2H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 415.2 [M + H] +
35		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.15 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.22 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.80-7.90 (3H, m), 7.80 (1H, s), 7.51-7.59 (1H, m), 7.37-7.49 (3H, m), 6.56 (1H, s), 4.63-4.65 (3H, m), 4.40-4.55 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 2.47 (3H, s), 1.90-2.00 (2H, m), 1.25-1.50 (2H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 432.1 [M + H] +
36		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.01 (1H, brs), 8.17 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.94 (1H, s), 7.70-7.90 (4H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.35-7.50 (2H, m), 6.56 (1H, s), 4.62 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.40-4.60 (2H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 1.40-1.55 (2H, m)；LCMS: 89%, MS (ESI): m/z 516.1 [M + H]+

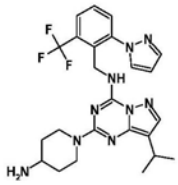
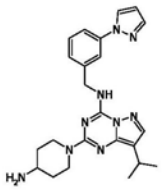
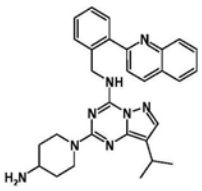
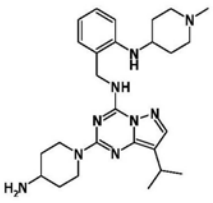
[0885]

37		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.02 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.90-8.10 (4H, m), 7.80 (1H, s), 7.50-7.60 (1H, m), 7.30-7.50 (3H, m), 6.56 (1H, s), 4.62 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.35-4.50 (2H, m), 3.15-3.35 (1H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 1.25-1.45 (2H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 408.0 [M + H]+
38		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.10 (1H, brs), 7.75-7.85 (4H, m), 7.73 (1H, s), 7.62-7.64 (1H, m), 7.46-7.56 (2H, m), 6.57 (1H, s), 4.68-4.78 (2H, m), 4.60-4.70 (2H, m), 3.29-3.33 (1H, m), 2.88-2.97 (3H, m), 1.86-1.99 (2H, m), 1.32-1.47 (2H, m), 1.23 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 466.0[M + H]+
39		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.78 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.30-7.39 (1H, m), 7.12-7.19 (1H, m), 6.93-7.01 (2H, m), 6.44 (1H, s), 4.77 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.63-4.69 (2H, m), 3.93 (3H, s), 2.96-3.06 (1H, m), 2.82-2.94 (3H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 1.20-1.38 (8H, m)；LCMS: 98.7%, MS (ESI): m/z 462.1[M + H]+
40		白色粉末；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.17 (1H, brs), 9.21 (1H, brs), 8.85-9.00 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.53-7.55 (1 H, m), 7.37-7.48 (3H, m), 6.59 (1H, s), 4.70 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.90-4.00 (1H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 2.87-3.05 (3H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 1.60-1.75 (2 H, m), 1.23 (6 H, d, J = 6.4 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 432.1 [M + H] +

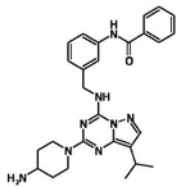
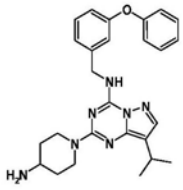
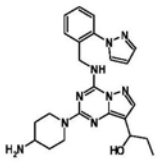
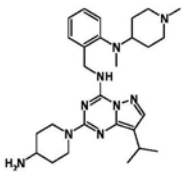
[0886]

41		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.17 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.21 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.95-8.15 (3H, m), 7.80 (1H, s), 7.53-7.60 (1H, m), 7.35-7.50 (3H, m), 6.56 (1H, s), 4.35-4.70 (4H, m), 3.20-3.45 (1H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 1.25-1.50 (2H, m)；LCMS: 95.9%, MS (ESI): m/z 458.1 [M + H]+
42		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.87 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.30-7.39 (1H, m), 7.07-7.18 (2H, m), 6.51 (1H, s), 4.71-4.88 (4H, m), 2.86-3.05 (4H, m), 1.84-1.93 (2H, m), 1.23-1.37 (8H, m)；LCMS: 98.9%, MS (ESI): m/z 450.1[M + H]+
43		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.81 (1H, s), 7.55-7.74 (3H, m), 7.27-7.37 (1H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.12-7.19 (1H, m), 6.47 (1H, s), 4.71-4.84 (2H, m), 4.60 (2H, d, J = 5.6 Hz), 2.89-3.11 (4H, m), 2.55 (3H, s), 1.88-1.96 (2H, m), 1.20-1.44 (8H, m)；LCMS: 91.7%, MS (ESI): m/z 446.1[M + H]+
44		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.59 (1H, s), 7.48-7.55 (1H, m), 7.40-7.46 (1H, m), 7.29-7.39 (3H, m), 7.03-7.13 (2H, m), 6.45 (1H, s), 4.80 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.64-4.75 (2H, m), 2.98-3.07 (1H, m), 2.85-2.97 (3H, m), 1.81-1.92 (2H, m), 1.21-1.39 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 448.0[M + H]+
45		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ 8.96 (1H, brs), 7.84 (1H, s), 7.68-7.80 (3H, m), 7.62 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.40-7.46 (1H, m), 7.25-7.36 (2H, m), 6.81 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.67 (1H, s), 4.83 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.28-4.48 (2 1.70-1.88 (2H, m), 1.23 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 432.1[M + H]+

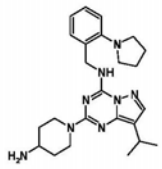
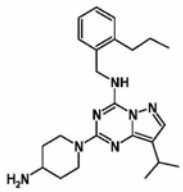
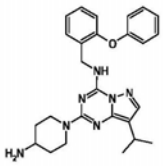
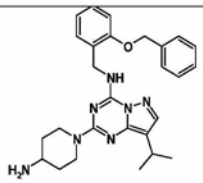
[0887]

46		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ 8.23-8.30 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.63-7.90 (7H, m), 6.57 (1H, s), 4.53-4.79 (4H, m), 3.27-3.35 (1H, m), 2.86-2.99 (3H, m), 1.87-1.99 (2H, m), 1.34-1.47 (2H, m), 1.23 (6H, d, J = 7.2 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 500.0[M + H]+
47		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ 9.07 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.96 (1H, s), 7.60-7.87 (6H, m), 7.39-7.46 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.54 (1H, s), 4.60-4.69 (4H, m), 3.20-3.31 (1H, m), 2.83-2.97 (3H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 1.18-1.41 (8H, m)；LCMS: 98.8%, MS (ESI): m/z 432.0[M + H]+
48		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ 9.32 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.56 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.77-7.95 (6H, m), 7.67-7.75 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.43-7.54 (2H, m), 4.76 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.55-4.67 (2H, m), 3.28 (1H, s), 2.83-2.98 (3H, m), 1.85-1.98 (2H, m), 1.30-1.45 (2H, m), 1.23 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 99%, MS (ESI): m/z 493.1[M + H]+
49		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.46-9.72 (2H, m), 8.64-8.85 (2H, m), 7.88 (3H, brs), 7.78 (1H, s), 7.25 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.05-7.14 (1H, m), 6.63-6.71 (1H, m), 6.54 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.65-4.75 (2H, m), 4.48 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.45-3.55 (2H, m), 3.24-3.38 (2H, m), 3.02-3.13 (2H, m), 2.87-2.99 (3H, m), 2.79 (3H, d, J = 4.0 Hz), 2.05-2.15 (2H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 1.57-1.71 (2H, m), 1.31-1.43 (2H, m), 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 478.1 [M + H] +

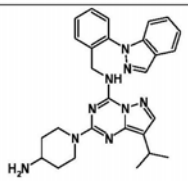
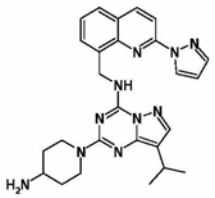
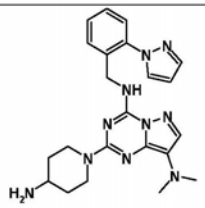
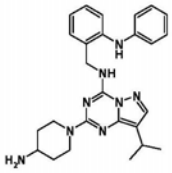
[0888]

50		白色粉末；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.91 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.87 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.48-7.60 (4H, m), 7.35 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.71-4.81 (4H, m), 3.36-3.42 (1H, m), 3.04-3.10 (3H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 1.50-1.59 (2H, m), 1.28 (6H, d, J = 7.2 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 485.1[M + H]+
51		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.62 (1H, s), 7.27-7.37 (3H, m), 7.05-7.14 (2H, m), 6.95-7.03 (3H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 6.60 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.77-4.91 (2H, m), 4.67 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.20-3.32 (1H, m), 2.98-3.09 (1H, m), 2.81-2.97 (2H, m), 1.97-2.12 (2H, m), 1.52-1.63 (2H, m), 1.28 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 98.3%, MS (ESI): m/z 458.0[M + H]+
52		外消旋混合物；白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.86 (1H, s), 7.70-7.80 (2H, m), 7.57-7.67 (2H, m), 7.30-7.43 (3H, m), 6.51 (1H, s), 4.71-4.83 (3H, m), 4.69 (2H, d, J = 6.0 Hz), 2.91-3.07 (3H, m), 1.85-1.94 (4H, m), 1.28-1.40 (2H, m), 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz)；LCMS: 94.1%, MS (ESI): m/z 470.0[M + Na] +
53		灰白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, , 400 MHz): δ 10.64 (1H, brs), 9.23 (1H, brs), 8.22 (3H, brs), 7.85 (1H, s), 7.17-7.41 (3H, m), 7.01-7.12 (1H, m), 4.65-4.89 (2H, m), 4.49-4.63 (2H, m), 3.37-3.47 (2H, m), 3.20-3.29 (1H, m), 3.01-3.18 (3H, m), 2.86-3.00 (3H, m), 2.58-2.78 (6H, m), 1.77-2.19 (6H, m), 1.34-1.50 (2H, m), 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 492.1 [M + H] +

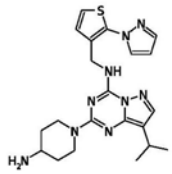
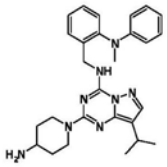
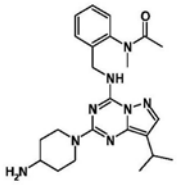
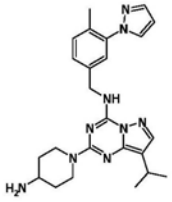
[0889]

54		黄色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.58 (1H, s), 7.28-7.32 (1H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.08-7.15 (1H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.92 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.70-4.85 (4H, m), 3.15-3.25 (4H, m), 2.86-3.07 (4H, m), 1.84-2.02 (6H, m), 1.26-1.36 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 435.1[M + H]+
55		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ 9.17 (1H, brs), 8.15-8.25 (3H, m), 7.85 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.09-7.21 (3H, m), 4.68 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.55-4.65 (2H, m), 3.22-3.32 (1H, m), 3.02-3.12 (1H, m), 2.93-3.03 (2H, m), 2.65-2.73 (2H, m), 1.89-1.99 (2H, m), 1.52-1.62 (2H, m), 1.38-1.48 (2H, m), 1.23 (6H, d, J = 6.8 Hz), 0.93 (3 H, t, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 408.1 [M + H] +
56		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.59 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.26-7.32 (2H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.04-7.13 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.63-6.71 (1H, m), 4.79 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.70-4.78 (2H, m), 2.86-3.07 (4H, m), 1.85-1.90 (2H, m), 1.21-1.38 (8H, m)；LCMS: 98.8%, MS (ESI): m/z 458.1 [M + H] +
57		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.60 (1H, s), 7.41-7.48 (2H, m), 7.29-7.40 (4H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 6.87-6.97 (2H, m), 6.67-6.76 (1H, m), 5.13 (2H, s), 4.68-4.82 (4H, m), 2.85-3.08 (4H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 1.23-1.35 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 472.1 [M + H] +

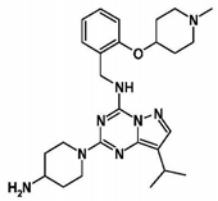
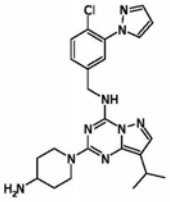
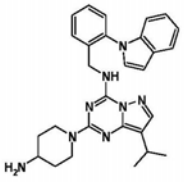
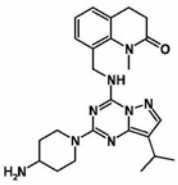
[0890]

58		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.30 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.60 (1H, s), 7.34-7.53 (5H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 4.70-4.75 (2H, m), 4.60 (2H, d, J = 6.0 Hz), 2.87-3.06 (4H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 1.25-1.35 (8H, m)；LCMS: 93.0%, MS (ESI): m/z 482.0 [M + H] +
59		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.86 (1H, brs), 8.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90-7.95 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.71 (1H, s), 7.53 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.68 (1H, s), 5.28 (2H, brs), 4.31-4.44 (2H, m), 2.84-2.93 (1H, m), 2.71-2.83 (2H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 1.40-1.60 (2H, m), 1.21 (6H, d, J = 6.8 Hz), 0.80-1.00 (2H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 483.0[M+H] +
60		浅粉色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6+D2O, 400 MHz): δ 8.15 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.03 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.51-7.58 (1H, m), 7.38-7.47 (3H, m), 6.54-6.59 (1H, m), 4.59-4.72 (2H, m), 4.36-4.58 (2H, m), 3.20-3.34 (1H, m), 3.10 (6H, s), 2.78-2.91 (2H, m), 1.80-1.97 (2H, m), 1.20-1.39 (2H, m)；LCMS: 92.0%, MS (ESI-HRMS): m/z 433.2577[M + H]+
61		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ 9.26 (1H, brs), 8.14-8.34 (3H, m), 7.87 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.13-7.24 (4H, m), 6.85-6.98 (3H, m), 6.78 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.52-4.71 (4H, m), 3.21-3.35 (1H, m), 3.06-3.16 (1H, m), 2.91-3.04 (2H, m), 1.89-2.01 (2H, m), 1.37-1.52 (2H, m), 1.22 (6H, d, J = 6.4 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 457.1[M + H]+

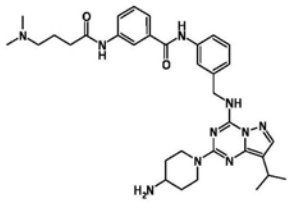
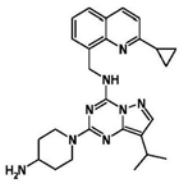
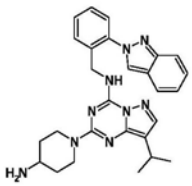
[0891]

62		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.97 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.25 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.73-7.84 (4H, m), 7.36 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.08 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.57 (1H, s), 4.64 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.36-4.45 (2H, m), 3.20-3.25 (1H, m), 2.87-2.94 (1H, m), 2.77 (2H, t, J = 12.4 Hz), 1.79-1.92 (2H, m), 1.14-1.42 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 438.0 [M + H] +
63		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ 8.96 (1H, brs), 7.99-8.21 (3H, m), 7.81 (1H, s), 7.33-7.40 (2H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.12 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.67 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.52 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.43-4.56 (4H, m), 3.18-3.29 (4H, m), 2.95-3.08 (1H, m), 2.80-2.93 (2H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 1.30-1.44 (2H, m), 1.23 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 471.0[M + H]+
64		黄色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ 8.89 (1H, brs), 7.75-7.85 (4H, m), 7.24-7.36 (4H, m), 4.50-4.61 (4H, m), 3.07 (3H, s), 2.79-2.94 (4H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 1.63 (3H, s), 1.29-1.38 (2H, m), 1.21 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 437.1[M + H]+
65		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ 9.02 (1H, brs), 7.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.72-7.90 (4H, m), 7.70 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.49 (1H, s), 4.55-4.67 (4H, m), 3.23-3.30 (1H, m), 2.85-2.94 (3H, m), 2.16 (3H, s), 1.82-1.93 (2H, m), 1.19-1.39 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 446.1[M + H]+

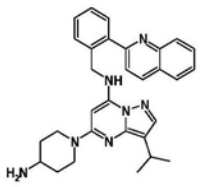
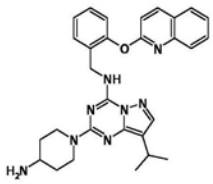
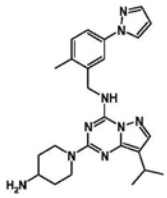
[0892]

66		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.56 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 6.92 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.85 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.57-6.65 (1H, m), 4.68-4.87 (4H, m), 4.52-4.57 (1H, m), 2.95-3.09 (4H, m), 2.69-2.83 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.18-2.30 (2H, m), 1.95-2.09 (4H, m), 1.38-1.50 (2H, m), 1.26 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 479.1[M + H]+
67		白色粉末；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 9.09 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.74-7.84 (4H, m), 7.66 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.53 (1H, s), 4.55-4.66 (4H, m), 3.24-3.28 (1H, m), 2.85-2.94 (3H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 1.18-1.42 (8H, m)；LCMS: 97.6%, MS (ESI): m/z 466.1[M + H]+
68		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.95 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.70-7.80 (3H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.41-7.62 (5H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.01-7.05 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.25-4.50 (4H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 1.65-1.85 (4H, m), 1.24 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 481.0 [M + H] +
69		浅蓝色固体；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.61 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.05 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.50 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.78 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.65-4.73 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.00-3.10 (1H, m), 2.82-2.97 (5H, m), 2.57-2.63 (2H, m), 1.83-1.96 (2H, m), 1.22-1.36 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 449.1[M + H]+

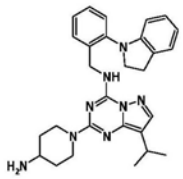
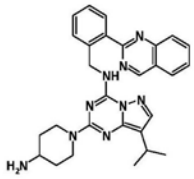
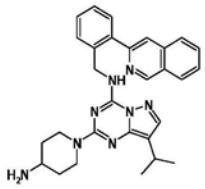
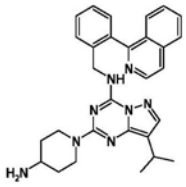
[0893]

70		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 10.24 (1H, brs), 10.14 (1H, brs), 8.87 (1H, brs), 8.06 (1H, s), 7.77-7.84 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.41 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.28 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.59 (2H, s), 4.44-4.55 (2H, m), 2.83-2.97 (3H, m), 2.70-2.78 (1H, m), 2.34 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.22 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.12 (6H, s), 1.65-1.76 (4H, m), 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.03-1.15 (2H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 613.2[M + H]+
71		灰白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.53 (1H, brs), 8.22 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.71 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, t, J = 8.0 Hz), 5.19 (2H, s), 4.34-4.44 (2H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.64-2.74 (1H, m), 2.27-2.36 (1H, m), 1.54-1.66 (2H, m), 1.17-1.23 (8H, m), 1.06-1.15 (2H, m), 0.95-1.06 (2H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 457.1[M + H] +
72		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.21 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.67-7.75 (2H, m), 7.60-7.67 (2H, m), 7.41-7.49 (3H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.11-7.21 (1H, m), 4.63-4.79 (4H, m), 2.87-3.06 (4H, m), 1.88 (2H, d, J = 10.0 Hz), 1.26-1.35 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 482.1 [M + H] +

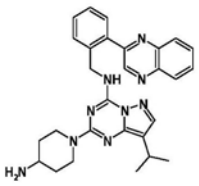
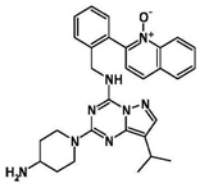
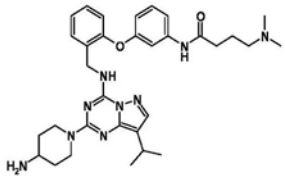
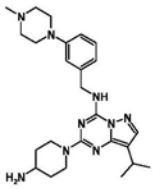
[0894]

73		灰白色固体；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.55-8.59 (2H, m), 8.39 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.80-7.85 (2H, m), 7.69-7.75 (4H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 5.87 (1H, s), 4.64 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.38-4.13 (2H, m), 3.26-3.28 (1H, m), 2.86-2.99 (3H, m), 1.86-1.89 (2H, m), 1.39-1.42 (2H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 492.1[M + H]+
74		light 棕色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 Hz): δ 8.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.56-7.63 (2H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 7.38-7.47 (2H, m), 7.29-7.38 (1H, m), 7.15-7.25 (3H, m), 4.54 (2H, s), 4.24-4.40 (2H, m), 2.80-2.89 (1H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 2.61-2.70 (1H, m), 1.48-1.66 (2H, m), 1.18 (6H, d, J = 7.2 Hz), 0.90-1.04 (2H, m)；LCMS: 99.2%, MS (ESI): m/z 531.1[M + Na] +
75		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.83 (1H, brs), 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.49 (1H, d, J = 1.6 Hz), 4.65 (2H, s), 4.43-4.46 (2H, m), 2.85-2.95 (3H, m), 2.74-2.76 (1H, m), 2.39 (3H, s), 1.63-1.66 (2H, m), 1.23 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.05-1.07 (2H, m)；LCMS: 99.5%, MS (ESI): m/z 446.1[M + H] +

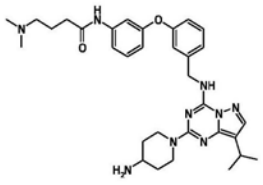
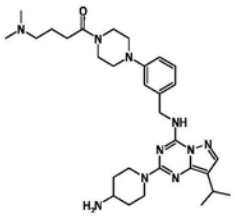
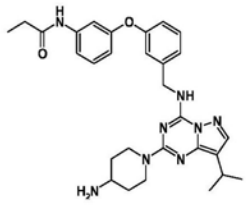
[0895]

76		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 7.73 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.28-7.35 (2H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.94 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.67 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.64 (2H, s), 4.31-4.43 (2H, m), 3.79 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.11 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.87-2.95 (1H, m), 2.79-2.87 (2H, m), 2.67-2.76 (1H, m), 1.56-1.69 (2H, m), 1.23 (6H, d, J = 7.2 Hz), 0.94-1.11 (2H, m)；LCMS: 97.8%, MS (ESI): m/z 483.0[M + H] +
77		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.59 (1H, s), 8.84 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.19-8.29 (1H, m), 7.94-8.06 (2H, m), 7.65-7.76 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.40-7.52 (2H, m), 4.92 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.81-4.91 (2H, m), 2.92-3.08 (4H, m), 1.86-2.04 (2H, m), 1.34-1.46 (2H, m), 1.28 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 494.0[M + H] +
78		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.47 (1H, s), 8.26-8.28 (1H, m), 8.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.87-7.90 (2H, m), 7.73-7.75 (1H, m), 7.58-7.66 (4H, m), 7.39-7.41 (2H, m), 4.75-4.82 (4H, m), 2.93-3.05 (4H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 1.28-1.38 (8H, m)；LCMS: 99.4%, MS (ESI): m/z 493.1[M + H]+
79		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.64 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62-7.66 (3H, m), 7.54 (1H, s), 7.40-7.49 (4H, m), 7.15 (1H, m), 4.84-4.91 (1H, m), 4.63-4.66 (2H, m), 4.22-4.27 (1H, m), 2.96-3.03 (1H, m), 2.83-2.92 (3H, m), 2.78-2.92 (3H, m), 1.84-1.87 (2H, m), 1.26-1.28 (8H, m)；LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 493.1[M + H]+

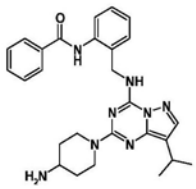
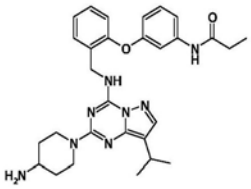
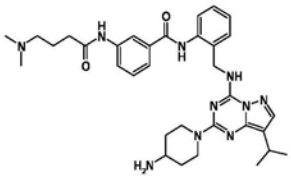
[0896]

80		黄色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.19 (1H, brs), 8.63 (1H, t, J =6.6 Hz), 8.52 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.82-7.89 (2H, m), 7.69-7.75 (3H, m), 7.47-7.53 (2H, m), 4.78-4.86 (4H, m), 2.92-3.09 (4H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 1.27-1.42 (8H, m)； LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 494.1[M + H]+
81		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 8.83 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.75-7.87 (2H, m), 7.58-7.68 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.39-7.52 (2H, m), 7.20-7.35 (2H, m), 7.04-7.14 (1H, m), 4.87-4.95 (1H, m), 4.50-4.62 (2H, m), 4.38-4.45 (1H, m), 2.93-3.02 (1H, m), 2.87 (1H, s), 2.68-2.80 (2H, m), 1.18-1.29 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 509.0[M + H]+
82		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 10.14 (1H, brs), 7.57 (1H, s), 7.46 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.17-7.31 (3H, m), 7.13 (1H, brs), 7.05-7.11 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.60-6.71 (2H, m), 4.77 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.69-4.76 (2H, m), 2.97-3.05 (1H, m), 2.86-2.97 (3H, m), 2.45-2.51 (2H, m), 2.42 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.24 (6H, s), 1.79-1.90 (4H, m), 1.22-1.35 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 608.3[M + Na] +
83		灰白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.61 (1H, s), 7.23 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.94 (1H, s), 6.85-6.87 (2H, m), 6.55 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.74-4.78 (2H, m), 4.68 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.21 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.92-3.07 (4H, m), 2.57 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.35 (3H, s), 1.87-1.89 (2H, m), 1.26-1.35 (8H, m)；LCMS: 97.4%, MS (ESI): m/z 464.1[M + H]+

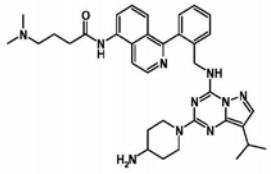
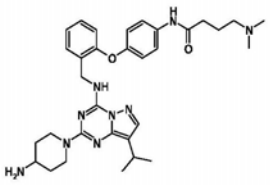
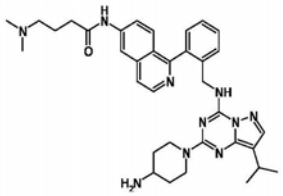
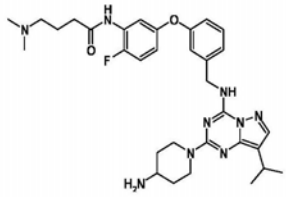
[0897]

84		灰白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.97 (1H, brs), 8.85 (1H, brs), 7.70 (1H, s), 7.28-7.39 (3H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.07 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 4.54 (2H, s), 4.39-4.60 (2H, m), 2.81-2.95 (3H, m), 2.69-2.79 (1H, m), 2.28 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.19 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.09 (6H, s), 1.60-1.72 (4H, m), 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 0.95-1.14 (2H, m)；LCMS: 98.5%, MS (ESI): m/z 608.3[M + Na] +
85		黄色固体；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.61 (1H, s), 7.23-7.25 (1H, m), 6.84-6.96 (3H, m), 6.56-6.59 (1H, m), 4.75-4.79 (2H, m), 4.68-4.70 (2H, m), 3.77 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.64 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.02-3.05 (1H, m), 2.92-2.99 (3H, m), 2.48-2.58 (4H, m), 2.40 (6H, s), 1.89-1.97 (4H, m), 1.26-1.37 (8H, m)；LCMS: 96.6%, MS (ESI): m/z 563.3[M + H]+
86		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.91 (1H, brs), 8.84 (1H, brs), 7.70 (1H, s), 7.29-7.38 (3H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.07 (1H, s), 6.85-6.92 (1H, m), 6.61-6.66 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.38-4.49 (2H, m), 2.81-2.94 (3H, m), 2.66-2.79 (1H, m), 2.27 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.59-1.73 (2H, m), 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 0.99-1.10 (5H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 529.3[M + H] +

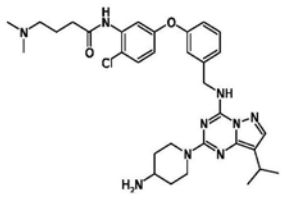
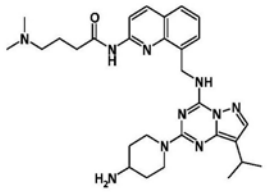
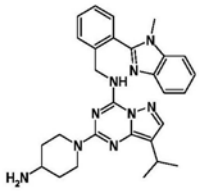
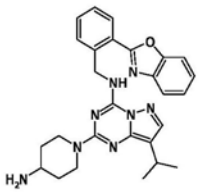
[0898]

87		白色固体；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.24 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62-7.65 (3H, m), 7.49-7.53 (1H, m), 7.34-7.41 (4H, m), 7.18-7.22 (1H, m), 7.68 (1H, t, J = 4.4 Hz), 4.82 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.53-4.57 (2H, m), 3.01-3.08 (1H, m), 2.89-2.95 (1H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 1.21-1.35 (8H, m)； LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 485.2[M + H]+
88		灰白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.58 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.29-7.32 (1H, m), 7.10-7.32 (3H, m), 7.02-7.25 (2H, m), 6.95(1H, d, J = 8.0 Hz), 6.52-6.79 (2H, m), 4.61-4.92 (4H, m), 2.82-3.12 (4H, m), 2.37 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.81-1.95 (2H, m), 1.27-1.46 (8H, m), 1.13 (3H, t, J = 7.6 Hz)；LCMS: 97%, MS (ESI): m/z 584.4[M + H] +
89		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 10.13 (1H, brs), 8.49 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.70 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.31-7.39 (3H, m), 7.22-7.30 (2H, m), 7.13-7.16 (1H, m), 6.81-6.84 (1H, m), 4.75 (2H, s), 4.48-4.51 (2H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 2.71-2.77 (1H, m), 2.59-2.66 (2H, m), 2.39-2.48 (4H, m), 2.26 (6H, s), 1.82-1.85 (4H, m), 1.69-1.73 (2H, m), 1.25 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.03-1.22 (2H, m)；LCMS: 96.5%, MS (ESI): m/z 613.3[M + H]+

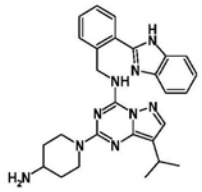
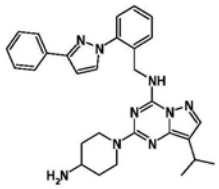
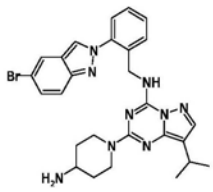
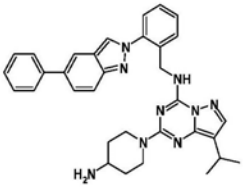
[0899]

90		白色固体；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 10.03 (1H, brs), 8.55 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.09 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.57-7.59 (1H, m), 7.35-7.53 (7H, m), 6.98 (1H, brs), 4.77-4.79 (1H, m), 4.56-4.58 (2H, m), 4.24-4.27 (1H, m), 2.84-3.05 (4H, m), 2.66-2.67 (2H, m), 2.52-2.54 (2H, m), 2.32 (6H, s), 1.99-2.01 (2H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 1.27-1.28 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 621.4[M + H]+
91		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.86 (1H, brs), 7.59 (1H, s), 7.43-7.50 (3H, m), 7.21-7.23 (1H, m), 7.02-7.07 (1H, m), 6.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.80-6.83 (2H, m), 4.73-4.81 (4H, m), 2.90-3.04 (4H, m), 2.43-2.51 (4H, m), 2.31 (6H, s), 1.75-1.90 (4H, m), 1.27-1.29 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 586.4[M + H]+
92		白色粉末 ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 10.41 (1H, brs), 8.44-8.50 (2H, m), 7.73 (1H, d, *J* = 5.6 Hz), 7.66 (1H, s), 7.44-7.56 (4H, m), 7.42 (1H, t, *J* = 6.8 Hz), 7.32 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 4.22-4.44 (4H, m), 2.67-2.91 (4H, m), 2.42 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.25 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.13 (6H, s), 1.63-1.78 (4H, m), 1.20 (6H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.04-1.07 (2H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 621.4[M + H] +
93		白色粉末；^{1}H-NMR(DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.89 (1H, brs), 7.68-7.71 (2H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J = 10.8, 9.20 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.05 (1H, s), 6.85 (1H, dd, J = 8.40, 2.0 Hz), 6.65-6.73 (1H, m), 4.49-4.54 (4H, m), 2.87-2.94 (4H, m), 2.38 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.18-2.22（2H, t, J = 7.2 Hz）, 2.10 (6H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.64-1.68 (2H, m), 1.21-1.23 (8H, m)；LCMS: 93.9%, MS (ESI): m/z 626.4[M + Na] +

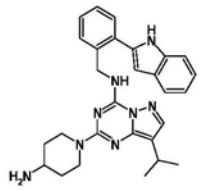
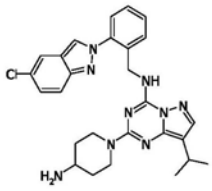
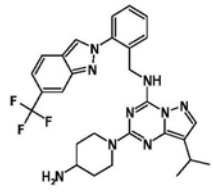
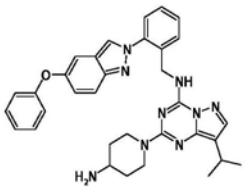
[0900]

94		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.59 (1H, brs), 8.11 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.29-7.30 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.06 (1H, t, J = 3.6 Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 6.64-6.67 (2H, m), 4.69-4.73 (4H, m), 2.94-3.03 (1H, m), 2.89-2.92 (3H, m), 2.50 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.41 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.27 (6H, s), 1.98-2.01 (2H, m), 1.86-1.91 (4H, m), 1.29-1.33 (8H, m)； LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 620.3[M + H]+
95		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 10.62 (1H, brs), 8.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.63 - 7.74 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.35 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.17 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.75-85 (2H, m), 2.86 - 3.06 (4H, m), 2.62 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.49 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.35 (6H, s), 1.85 - 2.04 (4H, m), 1.24 - 1.32 (10H, m)；LCMS: 93.5%, MS (ESI): m/z 567.4[M + Na]+
96		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.86-7.92 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.62 (1H, s), 7.43-7.49 (3H, m), 7.33-7.41 (3H, m), 4.72-4.75 (4H, m), 3.71 (3H, s), 2.90-3.05 (4H, m), 1.87-1.91 (2H, m), 1.27-1.36 (8H, m).； LCMS: 97.4%, MS (ESI): m/z 496.3[M + H]+
97		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.90 (1H, brs), 8.18 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.88-7.95 (1H, m), 7.82-7.88 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.55-7.62 (1H, m), 7.41-7.55 (3H, m), 5.21 (2H, s), 4.15-4.45 (2H, m), 2.85-3.00 (1H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 1.45-1.60 (2H, m), 1.21 (6H, d, J = 6.8 Hz), 0.85-1.00 (2H, m)； LCMS: 97.4%, MS (ESI): m/z 483.3 [M+H]+

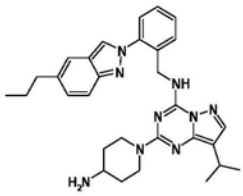
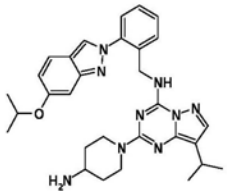
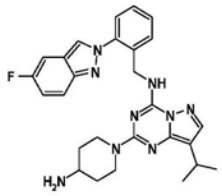
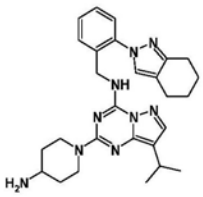
[0901]

98		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.95 (1H, brs), 8.88 (1H, brs), 7.91 (1H, brs), 7.58-7.65 (3H, m), 7.36-7.39 (2H, m), 7.24-2.28 (2H, m), 4.95 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.82-4.85 (2H, m), 2.96-3.02 (4H, m), 1.91-1.94 (2H, m), 1.34-1.40 (2H, m), 1.24 (6H, d, J = 7.2 Hz)； LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 482.3[M+H]+
99		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.00-8.05 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.51-7.52 (1H, m), 7.50-7.51 (1H, m), 7.44-7.48 (4H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.70 (2H, s), 4.35-4.45 (2H, m), 2.84-2.92 (3H, m), 2.71-2.75 (1H, m), 1.66-1.69 （2H, M，1.22 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.05-1.07 (2H, m)；LCMS: 97.6%, MS (ESI): m/z 508.3[M + H] +
100		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.73 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.70-7.71 (2H, m), 7.58-7.61(2H, m), 7.44-7.52 (3H, m), 4.58 (2H, s), 4.24-4.57 (2H, m), 2.87-2.90 (1H, m), 2.70-2.80 (3H, m), 1.60-1.65 (2H, m), 1.21 (6H, d, J = 6.8 Hz), 0.97-1.02 (2H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 560.1[M + H] +
101		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.25 (1H, brs), 7.89-7.95 (2H, m), 7.64-7.68 (6H, m), 7.45-7.49 (5H, m), 7.34-7.44 (1H, m), 4.74-4.77 (2H, m), 4.69 (2H, d, J = 6.0 Hz), 2.91-3.03 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 1.39-1.41 (2H, m), 1.27 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 95.1%, MS (ESI): m/z 580.3[M + Na] +

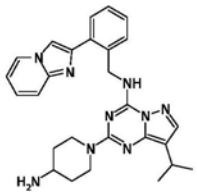
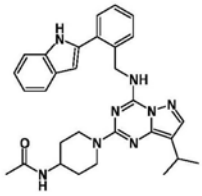
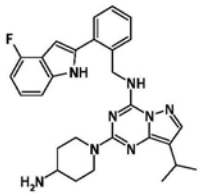
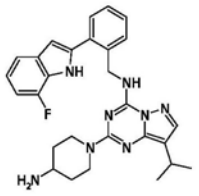
[0902]

102		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.56 (1H, brs), 7.65 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60 (1H, s), 7.49-7.56 (2H, m), 7.33-7.42 (3H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.11-7.17 (1H, m), 6.50 - 6.70 (2H, m), 4.86 (2H, d, J = 3.6 Hz), 4.55-4.69 (2H, m), 2.96-3.08 (1H, m), 2.79-2.92 (3H, m), 1.77-1.83 (2H, m), 1.19-1.31 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 481.3[M + H]+
103		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.15(1H, s), 7.80 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.70-7.75 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.49-7.51 (1H, m), 7.42-7.45 (3H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 4.66-4.75(4H, m), 2.92-3.04 (4H, m), 1.89-1.92 (2H, m), 1.28-1.34 (8H, m)；LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 516.2[M + H]+
104		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.29 (1H, s), 6.20 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.72-7.73 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.42-7.51 (4H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.68-4.75 (4H, m), 2.91-3.06 (4H, m), 1.89-1.92 (2H, m), 1.28-1.38 (8H, m)； LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 550.3[M + H]+
105		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.10 (1H, brs), 7.86 (1H, d, J = 10 Hz), 7.69-7.71 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.57 (1H, t , J = 6.60 Hz), 7.42-7.45 (3H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.06-7.15 (3H, m), 4.69-4.76 (4H, m), 2.91-3.05 (4H, m), 1.88-1.91 (2H, m), 1.32-1.35 (2H, m), 1.28 (6H, d, J = 6.4 Hz)； LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 574.3[M + H] +

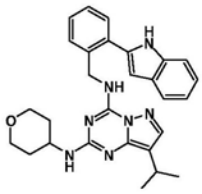
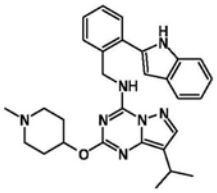
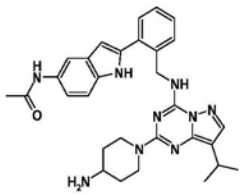
[0903]

106		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.12 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.65-7.71 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.42-7.47 (4H, m), 7.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.74-4.77 (2H, m), 4.68 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.90-3.04 (4H, m), 2.70 (2H, t, J = 7.8 Hz), 1.89-1.91 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 1.33-1.37 (2H, m), 1.29 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.0 (3H, t, J = 7.4 Hz)； LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 524.3[M + H]+
107		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.87 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 7.56 (1H, s), 7.45-7.56 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.38 (1H, brs), 4.50-4.67 (4H, m), 4.41-4.45 (1H, m), 2.94-3.06 (1H, m), 2.80-2.92 (3H, m), 1.78-1.89 (2H, m), 1.20-1.31 (14H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 540.3 [M+ H]+
108		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.16 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J = 9.6, 4.8 Hz), 7.68-7.70 (1H, m), 7.62 (1H, brs), 7.54-7.57 (1H, m), 7.44-7.50 (3H, m), 7.27-7.30 (1H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 4.66-4.77 (4H, m), 2.91-3.05 (4H, m), 1.86-1.99 (2H, m), 1.31-1.37 (2H, m), 1.28 (6H, d, J = 6.8 Hz)； LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 500.2[M + H] +
109		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.66 (1H, t, J = 6.2 Hz), 7.58-7.60 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.28-7.36 (3H, m), 4.78-4.81 (2H, m), 4.73 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.94-3.05 (4H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.61 (2H, t, J = 6.2 Hz), 1.85-1.95 (4H, m), 1.77-1.82 (2H, m), 1.31-1.41 (2H, m), 1.27 (6H, d, J = 6.8 Hz)； LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 486.4[M + H]+

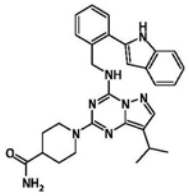
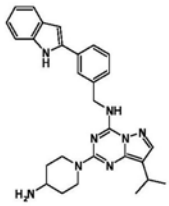
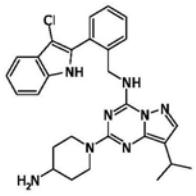
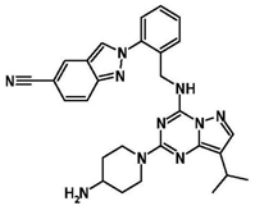
[0904]

110		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.92 (1H, t, J = 6.2 Hz), 8.16 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.76-7.79 (2H, m), 7.60-7.62 (3H, m), 7.31-7.33 (2H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 6.82-6.87 (1H, m), 4.85-4.91 (4H, m), 2.98-3.08 (4H, m), 2.00-2.03 (2H, m), 1.47-1.52 (2H, m), 1.27 (6H, d, J = 6.8 Hz)； LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 482.3[M + H]+
111		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.49 (1H, brs), 7.59-7.68 (2H, m), 7.48-7.57 (2H, m), 7.30-7.43 (3H, m), 7.11-7.24 (2H, m), 6.55-6.64 (2H, m), 5.26 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.85 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.50-4.60 (2H, m), 3.90-4.04 (1H, m), 2.86-3.08 (3H, m), 1.97 (3H, s), 1.88 (2H, d, J = 11.2 Hz), 1.20-1.31 (8H, d, J = 6.84 Hz)；LCMS: 95.8%, MS (ESI): m/z 545.1[M + Na]+
112		白色粉末；^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.71 (1H, brs), 7.60 (1H, s), 7.50-7.54 (2H, m), 7.37-7.39 (2H, m), 7.09-7.10 (2H, m), 6.78-6.83 (1H, m), 6.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.55-6.58 (1H, m), 4.86 (2H, d, J = 4.8 Hz), 4.55-4.62 (2H, m), 3.00-3.03 (1H, m), 2.82-2.88 (3H, m), 1.78-1.81 (2H, m), 1.22-1.30 (8H, m)； LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 499.4[M + H] +
113		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.92 (1H, brs), 7.58 (1H, s), 7.48-7.53 (2H, m), 7.35-7.38 (3H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 6.87-6.92 (1H, m), 6.60-6.63 (2H, m), 4.83 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.60-4.65 (2H, m), 2.96-3.03 (2H, m), 2.81-2.87 (2H, m), 1.85-1.90 (2H, m), 1.33-1.41 (2H, m), 1.26 (6H, d, J = 6.8 Hz)； LCMS: 97.0%, MS (ESI): m/z 499.2[M + H] +

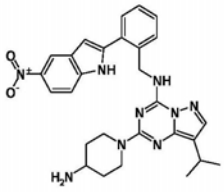
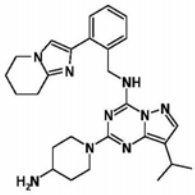
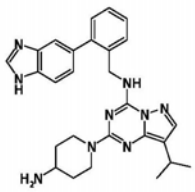
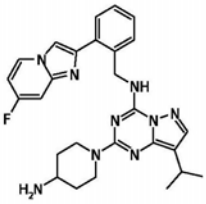
[0905]

114		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.66-7.69 (2H, m), 7.57-7.59 (1H, m), 7.52-7.54 (1H, m), 7.38-7.44 (3H, m), 7.24-7.25 (1H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 6.89-6.91 (1H, m), 6.66 (1H, s), 4.85 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.76-4.81 (1H, m), 3.94-4.05 (3H, m), 3.44-3.51 (2H, m), 3.01-3.08 (1H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 1.45-1.55 (2H, m), 1.30 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 482.3[M + H]+
115		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 11.53 (1H, brs), 7.76 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.56-7.60 (2H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.30 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.13 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.59 (1H, d, J = 1.6 Hz), 5.08-5.12 (1H, m), 4.85 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.03-3.10 (1H, m), 2.76-2.80 (2H, m), 2.34-2.40 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.17-2.21 (2H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 1.31 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 518.3[M + Na] +
116		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.48 (1H, brs), 7.78 (1H, s), 7.45-7.65 (3H, m), 7.33-7.43 (3H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 6.45-6.60 (2H, m), 4.83 (2H, s), 4.55-4.65 (2H, m), 2.96-3.10 (1H, m), 2.75-2.90 (3H, m), 2.19 (3H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 1.29 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.10-1.25 (2H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 538.4 [M + H]+

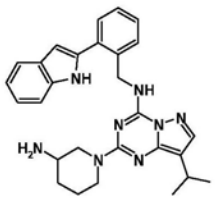
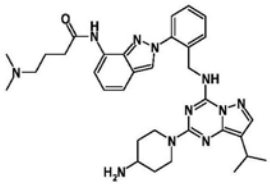
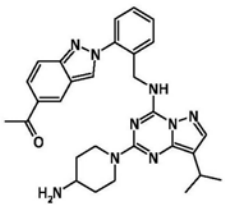
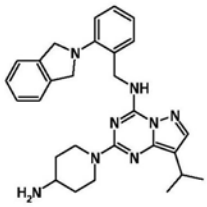
[0906]

117		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.55 (1H, brs), 7.63 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.62 (1H, s), 7.52-7.54 (2H, m), 7.36-7.40 (3H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.63-6.65 (2H, m), 5.33-5.42 (2H, m), 4.88 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.70-4.74 (2H, m), 3.04-3.06 (1H, m), 2.80-2.87 (2H, m), 2.32-2.36 (1H, m), 1.83-1.86 (2H, m), 1.59-1.66 (2H, m), 1.27-1.31 (8H, m)； LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 531.3[M + Na]+
118		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.52 (1H, brs), 7.59-7.66 (4H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.29-7.31 (1H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.13 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.82 (1H, s), 6.75 (1H, t, J = 5.8 Hz), 4.73-4.79 (4H, m), 3.02-3.08 (1H, m), 2.87-2.98 (3H, m), 1.84-1.87 (2H, m), 1.23-1.32 (8H, m)； LCMS: 99.3%, MS (ESI): m/z 481.3[M + H] +
119		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.68 (1H, brs), 7.61-7.63 (1H, m), 7.55-7.57 (2H, m), 7.39-7.43 (3H, m), 7.21-7.26 (3H, m), 6.58 (1H, brs), 4.73 (2H, d, J = 4.8 Hz), 4.56-4.60 (2H, m), 2.97-3.00 (2H, m), 2.76-2.82 (2H, m), 1.84-1.86 (2H, m), 1.25-1.44 (8H, m)； LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 515.2[M + H]+
120		白色粉末； ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.36 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.71-7.73 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.45-7.53 (4H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 4.68-4.76 (4H, m), 2.91-3.04 (4H, m), 1.92-1.95 (2H, m), 1.35-1.39 (2H, m), 1.28 (6H, d, J = 6.8 Hz)； LCMS: 95.5%, MS (ESI): m/z 507.2[M + H]+

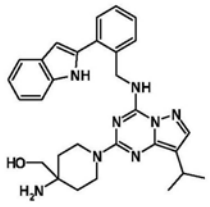
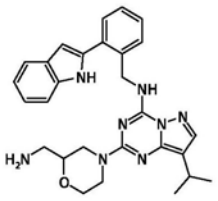
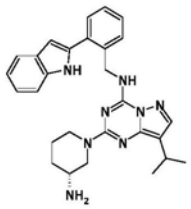
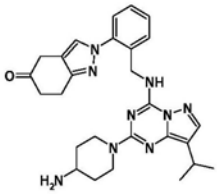
[0907]

121		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.19 (1H, brs), 8.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.60 (1H, s), 7.52-7.58 (2H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.76 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.55 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.82 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.55-4.58 (2H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 2.81-2.91 (3H, m), 1.78-1.82 (2H, m), 1.29 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.21-1.26 (2H, m)；LCMS: 99.2%, MS (ESI): m/z 526.3[M + H]+
122		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.94 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.59 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.18-7.25 (2H, m), 6.95 (1H, s), 4.82-4.87 (4H, m), 4.01 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.96-3.04 (6H, m), 1.94-2.04 (6H, m), 1.35-1.45 (2H, m), 1.26 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 486.3[M + H]+
123		粉色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.15 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.52-7.54 (2H, m), 7.47-7.48 (1H, m), 7.27-7.31 (3H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 6.61 (1H, brs), 4.65-4.70 (2H, m), 4.56-4.59 (2H, m), 2.95-3.01 (2H, m), 2.75-2.81 (2H, m), 1.83-1.85 (2H, m), 1.20-1.32 (8H, m)；LCMS: 97.6%, MS (ESI): m/z 482.2[M + H]+
124		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.06 (1H, brs), 8.65-8.75 (1H, m), 8.33 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.71 (1H, s), 7.46-7.52 (2H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 7.06 (1H, td, J = 7.6, 2.8 Hz), 4.93 (2H, s), 4.42-4.45 (2H, m), 2.82-2.91 (4H, m), 1.69-1.72 (2H, m), 1.21 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.12-1.14 (2 H, m)；LCMS: 98.6%, MS (ESI): m/z 522.2[M + Na]+

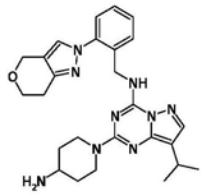
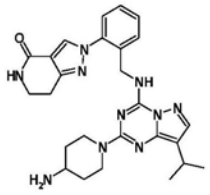
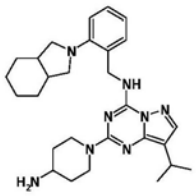
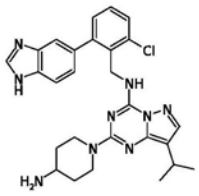
[0908]

125		外消旋混合物；白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.91 (1 H, t, J = 5.6 Hz), 7.75 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.52-7.56 (1H, m), 7.44-7.51 (2H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 7.09-7.15 (1H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 6.59 (1H, s), 4.78-4.89 (2H, m), 4.00-4.30 (2H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 2.30-2.35 (1H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 1.21 (6H, d, J = 7.2 Hz), 1.05-1.15 (2H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z = 481.2 [M + H]+
126		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.84 (1H, brs), 8.66 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.25 (1H, s), 7.71-7.73 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.45-7.47 (4H, m), 7.19 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.82-7.86 (2H, m), 4.58 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.94-3.07 (4H, m), 2.69 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.34-2.37 (2H, m), 1.93-1.97 (4H, m), 1.35-1.41 (2H, m), 8.66 (6H, d, J = 7.2 Hz)； LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 610.4[M + H]+
127		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.86 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.98-8.01 (1H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.72-7.74 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.44-7.48 (4H, m), 4.69-4.75 (4H, m), 2.89-3.06 (4H, m), 2.70 (3H, s), 1.85-1.91 (2H, m), 1.28-1.35 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 524.3[M + H]+
128		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.57 (1H, s), 7.38 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.25-7.30 (5H, m), 7.21 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.01 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.75-6.82 (1H, m), 4.87 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.70-4.80 (1H, m), 4.62 (4H, s), 2.87-3.06 (4H, m), 1.85-1.94 (2H, m), 1.23-1.38 (8H, m)； LCMS: 99.7%, MS (ESI): m/z = 483.3 [M+ H]+

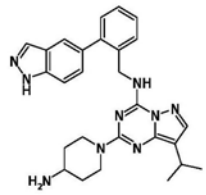
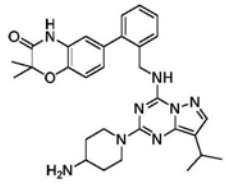
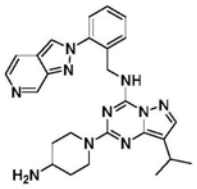
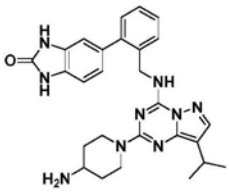
[0909]

129		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.84 (1H, brs), 7.62-7.65 (2H, m), 7.51-7.53 (2H, m), 7.35-7.38 (3H, m), 7.21 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.14 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.61-6.64 (2H, m), 4.86 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.99-4.03 (2H, m), 3.49-3.54 (2H, m), 3.40 (2H, s), 2.99-3.05 (1H, m), 2.19-2.24 (2H, m), 1.43-1.45 (2H, m), 1.29 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 98.3%, MS (ESI): m/z 511.2[M + H]+
130		外消旋混合物；白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.17 (1H, brs), 7.61-7.63 (2H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 7.34-7.39 (3H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.12 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.69 (1H, brs), 6.56 (1H, s), 4.88 (2H, s), 4.33-4.36 (2H, m), 3.82-3.85 (2H, m), 3.05-3.50 (2H, m), 2.88-3.03 (1H, m), 2.80-2.84 (3H, m), 2.58-2.64 (1H, m), 1.27 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 497.2[M + H] +.
131		(3*R*)；白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 10.45 (1H, brs), 7.65 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.62 (1H, s), 7.46-7.53 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.29-7.35 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.12 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.89 (1H, brs), 6.53 (1H, s), 4.75-5.01 (2H, m), 4.20-4.35 (2H, m), 2.83-3.06 (2H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 1.58-1.70 (2H, m), 1.24-1.29 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 481.3[M + H]+
132		白色粉末；^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.54-7.59 (2H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 7.27-7.29 (1H, m), 4.80-4.84 (2H, m), 4.69-4.72 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.15-3.21 (3H, m), 2.93-3.02 (3H, m), 2.76 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.02-2.07 (2H, m), 1.24-1.28 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 500.2[M + H]$^+$

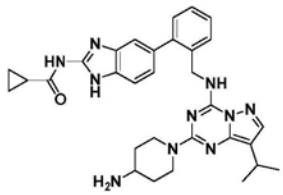
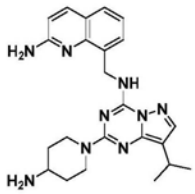
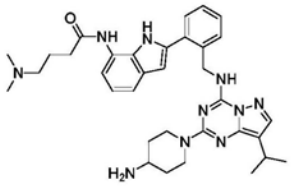
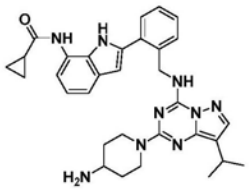
[0910]

133		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.57-7.63 (2H, m), 7.51 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 7.40 (1H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.27-7.30 (1H, m), 4.75-4.83 (4H, m), 4.71 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 4.02 (2H, t, *J* = 5.2 Hz), 2.92-3.06 (6H, m), 1.93-2.00 (2H, m), 1.31-1.44 (2 H, m), 1.27 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 488.2[M + H]$^+$
134		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.15 (1H, s), 7.63-7.65 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.39-7.42 (3H, m), 7.31-7.34 (1H, m), 5.95-6.03 (1H, m), 4.68-4.82 (4H, m), 3.65 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 2.93-3.10 (6H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 1.32-1.42 (2H, m), 1.27 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 98.2%, MS (ESI): m/z 523.3[M + Na]$^+$
135		白色粉末；^{1}H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.57 (1H, s), 7.23-7.28 (1H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 6.93(1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.75-6.84 (2H, m), 4.73-4.81 (4H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 3.19-3.26 (2H, m), 2.86-3.08 (4H, m), 2.23-2.33 (2H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 1.51-1.64 (4H, m), 1.39-1.46 (2H, m), 1.23-1.38 (10H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z = 489.3 [M + H]$^+$
136		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.10 (1H, s), 7.63 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.59 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.46 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 7.29-7.35 (1H, m), 7.27 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.15-7.20 (1H, m), 6.41-6.51 (1H, m), 4.81 (2H, d, *J* = 5.2 Hz), 4.38-4.42 (2H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 1.27 (6H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.10-1.22 (2 H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 516.2[M + H]$^+$

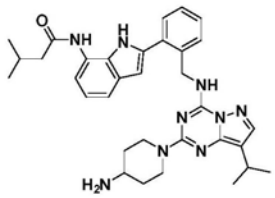
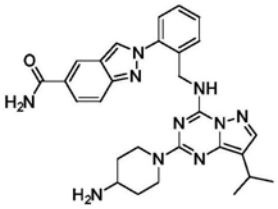
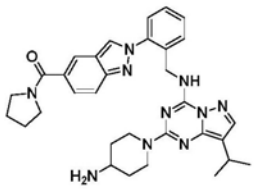
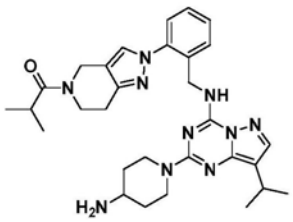
[0911]

137		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.96 (1H, s), 7.59-7.61 (2H, m), 7.50-7.52 (1H, m), 7.46-7.48 (1H, m), 7.32-7.41 (3H, m), 7.28-7.30 (1H, m), 6.39 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 4.63 (2H, d, *J* = 5.2 Hz), 4.53-4.56 (2H, m), 2.98-3.05 (2H, m), 2.72-2.78 (2H, m), 1.82-1.84 (2H, m), 1.18-1.29 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 482.3[M + H]$^+$
138		黄色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.58 (1H, s), 7.48-7.51 (1H, m), 7.33-7.35 (2H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 6.91-6.98 (2H, m), 6.70 (1H, s), 6.37 (1H, t, *J* = 5.2 Hz), 4.66-4.69 (4H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 2.89-2.95 (3H, m), 1.85-1.89 (2H, m), 1.55 (6H, s), 1.24-1.34 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 541.3[M + H]$^+$
139		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.43 (1H, s), 8.25-8.26 (2H, m), 7.73 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 7.63 (1H, s), 7.57-7.59 (1H, m), 7.48-7.53 (3H, m), 7.32 (1H, t, *J* = 6.2 Hz), 4.68-4.73 (4H, m), 2.0-3.04 (4H, m), 1.90-1.93 (2H, m), 1.28-1.37 (8H, m)；LCMS: 97.6%, MS (ESI): m/z 483.1[M + H]$^+$
140		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.81 (1H, brs), 7.72 (1H, s), 7.38-7.46 (1H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 6.96-7.01 (1H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 4.59 (2H, s), 4.18-4.32 (2H, m), 2.84-2.96 (1H, m), 2.65-2.81 (3H, m), 1.60-1.72 (2H, m),1.21 (6H, d, *J* = 7.2 Hz), 0.94-1.09 (2H, m)；LCMS: 99.1%, MS (ESI): m/z 498.1 [M + H]$^+$

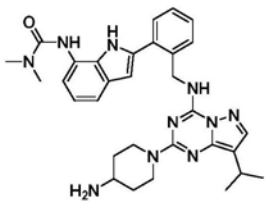
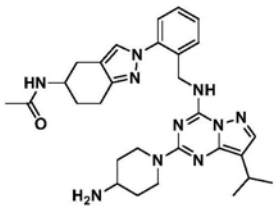
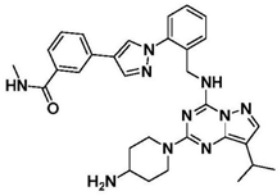
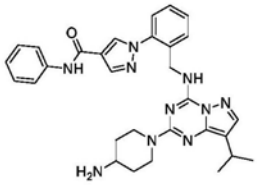
[0912]

141		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.79 (1H, brs), 7.71 (1H, brs), 7.37-7.51 (3H, m), 7.27-7.31 (3H, m), 7.08 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 4.61 (2H, s), 4.20-4.25 (2H, m), 2.82-2.95 (1H, m), 2.63-2.79 (3H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 1.21 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 0.86-1.15 (6H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 565.2[M + H]$^+$
142		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.82-7.91 (2H, m), 7.51-7.61 (3H, m), 7.17 (1H, t, *J* = 7.6 Hz) 6.72 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.13 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.93 (2H, brs), 4.75-4.82 (2H, m), 2.86-3.06 (4H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 1.29-1.38 (2H, m), 1.26 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 432.2[M + H]$^+$
143		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ11.10 (1H, brs), 9.62 (1H, brs), 8.91 (1H, brs), 7.71 (1H, s), 7.62 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.50-7.57 (2H, m), 7.31-7.42 (3H, m), 6.98 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 6.62 (1H, s), 4.85 (2H, s), 4.10-4.28 (2H, m), 2.85-2.91 (1H, m), 2.58-2.78 (3H, m), 2.43-2.47 (2H, m), 2.26 (2 H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.12 (6H, s), 1.72-1.80 (2H, m), 1.42-1.52 (2H, m), 1.20 (6H, d, *J* = 7.2 Hz), 0.81-0.98 (2H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 609.2[M + H]$^+$
144		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 11.30 (1H, brs), 10.08 (1H, brs), 8.90 (1H, brs), 7.72 (1H, s), 7.65 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.49-7.61 (2 H, m), 7.30-7.42 (3 H, m), 6.98 (1 H, t, *J* = 8.0 Hz), 6.62 (1H, s), 4.88 (2H, s), 4.10-4.65 (2H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 2.65-2.77 (3H, m), 1.91-2.01 (1H, m), 1.49-1.61 (2H, m), 1.21 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.91-1.01 (2H, m), 0.81-0.90 (4H, m)；LCMS: 96.9%, MS (ESI): m/z 564.1[M + H]$^+$

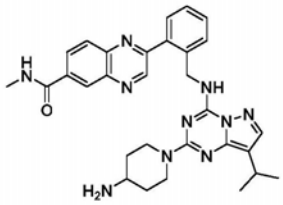
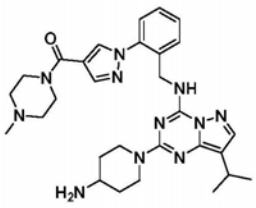
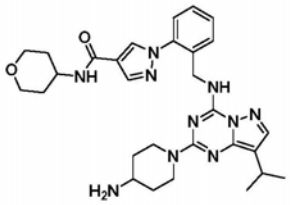
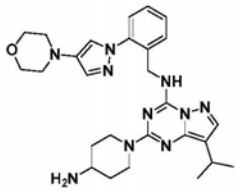
[0913]

145		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 11.17 (1H, brs), 9.68 (1H, s), 8.89 (1H, brs), 7.73 (1H, s), 7.67 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.49-7.60 (2H, m), 7.31-7.43 (3H, m), 6.99 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.62 (1H, s), 4.87 (2H, s), 4.10-4.30 (2H, m), 2.85-2.92 (1H, m), 2.64-2.81 (3H, m), 2.32 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 2.09-2.20 (1H, m), 1.50-1.62 (2H, m), 1.21 (6H, d, *J* = 7.2 Hz), 0.95-1.02 (8H, m)；LCMS: 97.7%, MS (ESI): m/z 580.1[M + H]$^+$
146		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.95 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.81-7.88 (1H, m), 7.70-7.77 (2H, m), 7.58-7.66 (2H, m), 7.46-7.55 (2H, m), 7.35 (1H, s), 4.61 (2H, s), 4.18-4.39 (2H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 2.70-2,82 (3H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 1.21 (6H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.93-1.10 (2H, m)；LCMS: 98.7%, MS (ESI): m/z 525.1[M + H]$^+$
147		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.83 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.69-7.79 (2H, m), 7.59-7.67 (2H, m), 7.44-7.56 (3H, m), 4.61 (2H, s), 4.15-4.32 (2H, m), 3.45-3.57 (4H, m), 2.83-2.93 (1H, m), 2.66-2.79 (3H, m), 1.81-1.92 (4H, m), 1.55-1.66 (2H, m), 1.20 (6H, d, *J* = 6.8 Hz) 0.91-1.05 (2H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 579.3[M + H]$^+$
148		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.56-7.65 (2H, m), 7.43-7.56 (2H, m), 7.26-7.39 (3H, m), 4.56-4.85 (6H, m), 3.82-3.95 (2H, m), 2.85-3.05 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 1.23-1.40 (8H, m), 1.13-1.23 (6H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 579.2[M + Na]$^+$

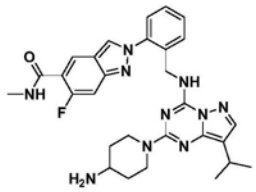
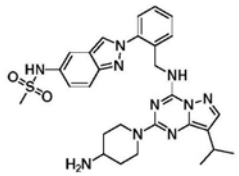
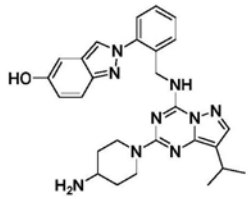
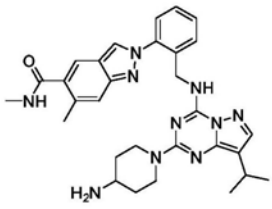
[0914]

149		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 10.30 (1H, brs), 7.53-7.62 (3H, m), 7.42 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.31-7.40 (2H, m), 6.98-7.05 (1H, m), 6.69 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 6.65 (1 H, brs), 6.58-6.62 (2H, m), 4.89 (2H, d, *J* = 5.2 Hz), 4.62-4.70 (2H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 3.02 (6H, s), 2.81-2.90 (3H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 1.29 (8H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 97.1%, MS (ESI): m/z 567.3 $[M + H]^+$
150		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.71 (1H, brs), 7.97 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 7.79 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.44-7.51 (1H, m), 7.28-7.39 (4H, m), 4.56-4.68 (2H, m), 4.26-4.38 (2H, m), 3.88-4.00 (1H, m), 2.75-2.93 (5H, m), 2.68-2.75 (1H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 1.84 (3H, s), 1.62-1.78 (4H, m), 1.17-1.24 (9H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 565.2 $[M + Na]^+$
151		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.12 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.57-7.68 (4H, m), 7.35-7.47 (5H, m), 6.40 (1H, brs), 4.68-4.82 (4H, m), 2.89-3.08 (7H, m), 1.88-1.93 (2H, m), 1.29-1.38 (2H, m), 1.26 (6H, d, *J* = 7.2 Hz)；LCMS: 98.5%, MS (ESI): m/z 565.2$[M + H]^+$
152		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.22 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.57-7.69 (4H, m), 7.30-7.44 (5H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.12-7.19 (1H, m), 4.60-4.82 (4H, m), 2.85-3.06 (4H, m), 1.80-1.99 (2H, m), 1.20-1.40 (8H, m)；LCMS: 99.5%, MS (ESI): m/z 551.1$[M + H]^+$

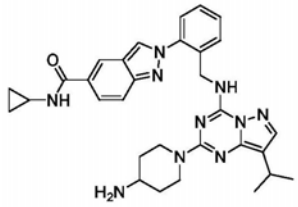
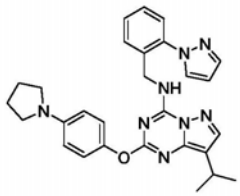
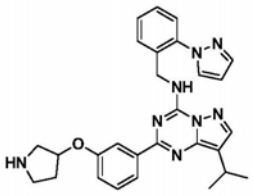
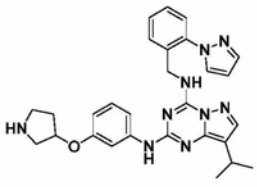
[0915]

153		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.34 (1H, s), 8.88-8.92 (2H, m), 8.65 (1H, s), 8.31-8.37 (1H, m), 8.24-8.29 (1H, m), 7.82 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.66-7.75 (2H, m), 7.48-7.58 (2H, m), 4.84 (2H, s), 4.29-4.33 (2H, m), 2.73-2.93 (7H, m), 1.62-1.67 (2H, m), 1.21 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.98-1.11 (2H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 551.3 $[M + H]^+$
154		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.04 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.63 (1H, t, *J* = 4.4 Hz), 7.59 (1H, s), 7.36-7.43 (3H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 4.75-4.85 (2H, m), 4.69 (2H, d, *J* = 4.8 Hz), 3.70-3.80 (4H, m), 3.09-3.23 (1H, m), 2.95-3.01 (3H, m), 2.40-2.50 (4H, m), 2.33 (3H, s), 1.95-2.10 (2H, m), 1.40-1.55 (2H, m), 1.25 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 98.8%, MS (ESI): m/z 558.4$[M + H]^+$
155		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.17 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.64-7.69 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.37-7.41 (2H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 5.76 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.72-4.82 (2H, m), 4.67 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 4.13-4.26 (1H, m), 3.98-4.05 (2H, m), 3.49-3.58 (2H, m), 2.93-3.05 (4H, m) 1.98-2.05 (2H, m), 1.87-1.94 (2H, m), 1.25-1.34 (10H, m)；LCMS: 99.1%, MS (ESI): m/z 559.3$[M + H]^+$
156		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.65 (1H, brs), 7.71-7.75 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.51 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.31-7.44 (3H, m), 4.65 (2H, s), 4.35-4.41 (2H, m), 3.69-3.76 (4H, m), 2.92-2.97 (4H, m), 2.76-2.90 (4H, m), 1.65-1.76 (2H, m), 1.19-1.25 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 517.3$[M + H]^+$

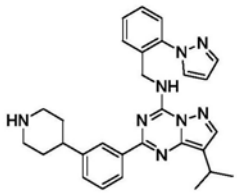
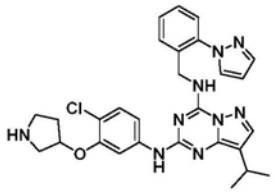
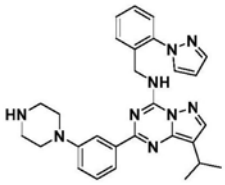
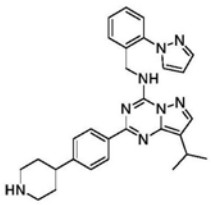
[0916]

157		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.55 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.33 (1H, s), 7.63 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.60 (1H, s), 7.44-7.51 (1H, m), 7.39-7.43 (2H, m), 7.34 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 6.98 (1H, dd, *J* = 12.8, 4.8 Hz), 4.66-4.75 (2H, m), 4.63 (2H, d, *J* = 5.6 Hz), 3.21-3.43 (1H, m), 3.05 (3 H, d, *J* = 4.4 Hz), 2.86-2.99 (3H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 1.48-1.63 (2H, m), 1.25 (6H, d, *J* = 7.2 Hz)；LCMS: 96.8%, MS (ESI): m/z 557.3[M + H]$^+$
158		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.16 (1H, s), 7.82 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 7.65-7.72 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.39-7.49 (4H, m), 7.18 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 4.61-4.74 (4H, m), 3.03 (3H, s), 2.86-3.02 (4H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 1.20-1.35 (8H, m)；LCMS: 98.3%, MS (ESI): m/z 575.3 [M + H]$^+$
159		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.90 (1H, brs), 8.44 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.52-7.61 (3H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 6.93-7.00 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.35-4.41 (2H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 2.72-2.80 (2H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 1.05-1.25 (8H, m)；LCMS: 98.3%, MS (ESI): m/z 498.2[M + H]$^+$.
160		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.99 (1H, s), 7.54-7.61 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.41-7.47 (2H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.11 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 6.64 (1H, q, *J* = 4.4 Hz), 4.50-4.68 (4H, m) 3.10-3.21 (1H, m), 2.90-3.00 (3H, m), 2.92-2.96 (1H, m), 2.77-2.83 (2H, m), 2.47 (3H, s), 1.94-2.05 (2H, m), 1.31-1.45 (2H, m), 1.25 (6 H, d, *J* = 7.2 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 553.3[M + H]$^+$.

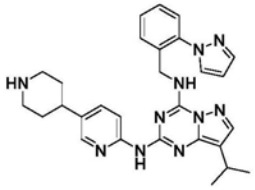
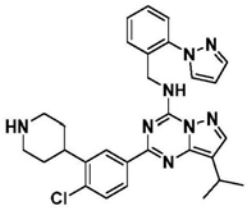
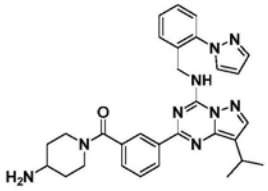
[0917]

161		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.12 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.81 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.63-7.70 (3H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 6.52 (1H, brs), 4.63-4.90 (4H, m), 2.85-3.10 (5H, m), 1.90-1.94 (2H, m), 1.25-1.28 (2H, m), 1.27 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.85-1.90 (2H, m), 0.65-0.70 (2H, m)；LCMS: 98.7%, MS (ESI): m/z 565.3[M + H] $^+$.
162		灰白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.20-8.30 (1H, m), 7.88 (1H, s), 7.70-7.76 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.14 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.61 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.5 (1H, s), 4.56 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.30-3.40 (4H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 1.24 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 495.1[M + H]+
163		外消旋混合物；黄色胶质；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.59 (1H, brs), 9.38 (1H, brs), 9.22 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.24 (6H, d, J = 2.0 Hz), 8.10 (1H, s), 7.85-7.95 (2H, m), 7.80 (1H, m), 7.57 (2H, d, J = 2.4 Hz), 7.35-7.50 (4H, m), 7.05-7.20 (1H, m), 6.62 (1H, s), 5.21 (1H, m), 4.82 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.25-3.45 (3H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 1.34 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 495.2 [M + H]+.
164		外消旋混合物；无色胶质；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.20-9.75 (3H, brs), 8.88 (1H, brs), 8.18 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.30-7.60 (6H, m), 7.10-7.25 (1H, m), 6.50-6.70 (2H, m), 4.95-5.10 (1H, m) 4.73 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.40-3.55 (1H, m), 3.15-3.40 (3H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 1.30 (6H, d, J = 6.4 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 532.1 [M + Na]+

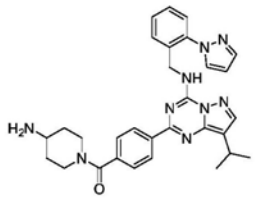
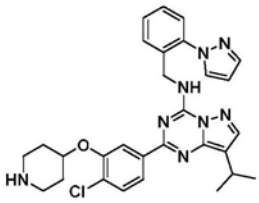
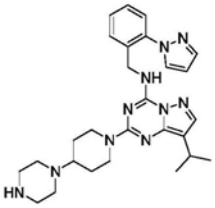
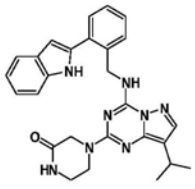
[0918]

165		灰白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ 9.13-9.25 (2H, m), 98.93-9.06 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.14 (1H, s), 8.04-8.12 (2H, m), 7.87 (1H, s), 7.55-7.63 (1H, m), 7.43-7.51 (2H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.61 (1H, s), 4.83 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.35-3.40 (2H, m), 3.15-3.20 (1H, m), 2.97-3.09 (2H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 1.84-2.00 (4H, m), 1.34 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 493.2[M + H] +
166		外消旋混合物；白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.45 (1H, brs), 8.84 (1H, brs), 8.19 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.75-7.84 (2H, m), 7.35-7.55 (6H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.59 (1H, s), 5.00-5.10 (1H, m), 4.73 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.20-3.40 (4H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 2.100-2.25 (2H, m), 1.30 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 544.1 [M + H]+
167		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.17 (1H, s), 8.00-8.15 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.80-7.82 (1H, m), 7.78 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.30-7.45 (4H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.53 (1H, s), 4.89 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.23-3.35 (5H, m), 3.10-3.15 (4H, m), 1.37 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 494.1 [M + H] +
168		灰白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.21 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.55-8.65 (1H, m), 8.25-8.35 (1H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.21 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.55-7.60 (1H, m), 7.45-7.49 (1H, m), 7.38-7.43 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.62 (1H, s), 4.83 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.14-3.18 (1H, m), 2.86-3.10 (4H, m), 1.95-2.00 (2H, m), 1.75-1.88 (2H, m), 1.34 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 493.1 [M + H] +

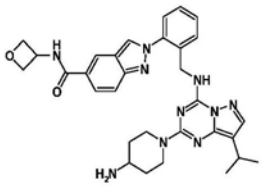
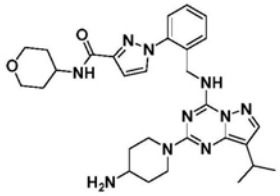
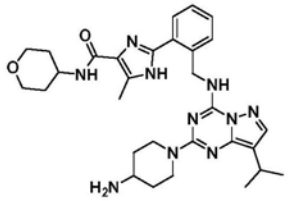
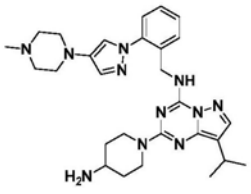
[0919]

169		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ 10.47 (1H, brs), 9.21-9.22 (1H, m), 8.71-8.72 (1H, m), 8.49-8.50 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.77-7.95 (3H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 7.43-7.47 (3H, m), 6.60 (1H, s), 4.75 (2H, d, J = 4.8 Hz), 3.39-3.45 (2H, m), 3.14-3.18 (1H, m) 3.00-3.03 (2H, m), 2.90-2.92 (1H, m), 1.95-2.01 (2H, m), 1.72-1.85 (2H, m), 1.30 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 531.1 [M + Na] +
170		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.81 (1H, brs), 9.16 (1H, brs), 8.44 (1H, s), 8.30-8.40 (1H, m), 8.10-8.25 (1H, m), 7.83-7.91 (2H, m), 7.69-7.78 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.30-7.42 (3H, m), 6.52 (1H, s), 4.88 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.55-3.65 (2H, m), 3.24-3.42 (2H, m) 3.10-3.20 (2H, m), 2.15-2.30 (4H, m), 1.36 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 99.4%, MS (ESI): m/z 527.1 [M + H] +
171		黄色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.30 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.25-8.45 (4H, m), 8.16-8.25 (2H, m), 8.11 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.51-7.63 (2H, m), 7.35-7.51 (4H, m), 6.60 (1H, s), 4.80 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.45-4.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 1.45-1.63 (2 H, m), 1.34 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 536.1 [M + H] +.

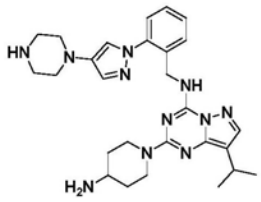
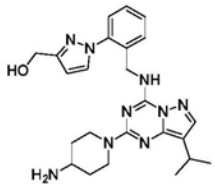
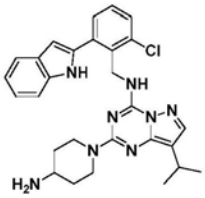
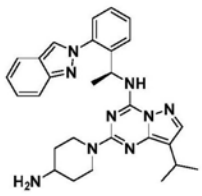
[0920]

172		黄色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.31 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.24-8.35 (3H, m), 8.16-8.26 (2H, m), 8.11 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.58-7.66 (1H, m), 7.29-7.55 (5H, m), 6.63 (1H, s), 4.84 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.43-4.53 (1H, m), 3.58-3.68 (1H, m), 3.25-3.34 (1H, m), 3.08-3.23 (2H, m), 2.84-2.94 (1H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 1.46-1.56 (2H, m), 1.35 (6H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 97.7%, MS (ESI): m/z 558.1 [M + Na] +
173		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.10-8.23 (3H, m), 7.89 (1H, d, *J* = 1.2 Hz), 7.86 (1H, s), 7.78 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.72 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.29-7.43 (3H, m), 6.53 (1H, s), 4.91-4.98 (1H, m), 4.83-4.91 (2H, m), 3.42-3.58 (2H, m), 3.20-3.35 (3H, m), 2.16-2.38 (4H, m), 1.37 (6H, d, *J* = 6.4 Hz)；LCMS: 96.6%, MS (ESI): m/z 543.0[M + H]$^+$
174		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 12.09 (1H, brs), 9.93 (1H, brs), 9.66 (1H, brs), 9.09 (1H, brs), 8.18 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.83 (2H, s), 7.50-7.62 (1H, m), 7.35-7.48 (3H, m), 6.58 (1H, s), 4.63 (4H, d, J = 6.0 Hz), 3.59-3.75 (2H, m), 3.42-3.59 (5H, m), 3.26-3.42 (2H, m), 2.95-3.11 (1H, m), 2.71-2.90 (2H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 1.44-1.66 (2H, m), 1.21 (6H, d, J = 7.2 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 501.1[M + H] +
175		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.30 (1H, brs), 7.64-7.66 (2H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.19-7.26 (1H, m), 7.13-7.16 (1H, m), 6.82-6.86 (1H, m), 6.5 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.99 (1H, brs), 4.92 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.20 (2H, s), 3.86-3.91 (2H, m), 3.32-3.37 (2H, m), 2.97-3.04 (1H, m), 1.28 (6H, d, J = 7.2 Hz)；LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 481.3[M + H]+

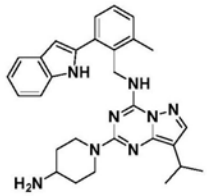
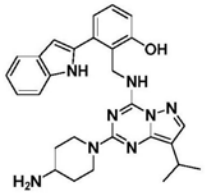
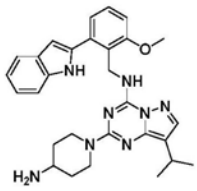
[0921]

176		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.89 (1H, brs), 8.32 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.70-7.75 (2H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 4.59 (2H, s), 4.43-4.49 (1H, m), 4.27-4.30 (4H, m), 3.60-3.63 (1H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 2.82-2.91 (2H, m), 2.74-2.80 (2H, m), 1.60-1.68 (2H, m), 1.10-1.22 (8H, m)；LCMS: 98.8%, MS (ESI): m/z 581.3[M + H] +
177		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.87 (1H, brs), 7.74 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.62-7.67 (2H, m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.29-7.38 (2H, m), 7.09 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 4.75-4.85 (2H, m), 4.54 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.06-4.33 (3H m), 3.90-4.05 (2H, m), 3.42-3.57 (2H, m), 3.25-3.30 (1H, m), 2.91-3.10 (3H, m), 2.10-2.15 (2H, m), 1.80-1.15 (2H, m), 1.55-1.76 (4H, m), 1.27 (6H, d, *J* = 7.2 Hz)；LCMS: 98.1%, MS (ESI): m/z = 581.3[M + Na]$^+$
178		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ 13.00 (1H, brs), 9.76 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 7.72 (1H, s), 7.69 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.60 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.42-7.47 (1H, m), 7.36-7.41 (1H, m), 4.64-4.82 (4H, m), 4.00-4.13 (1H, m), 3.81-3.93 (2H, m), 2.87-3.02 (3H, m), 2.56 (3H, s), 1.95-2.02 (2H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 1.53-1.65 (2H, m), 1.37-1.48 (2H, m), 1.21 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 573.3[M + H] $^+$
179		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 8.71 (1H, brs), 7.74 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.49-7.52 (1H, m), 7.31-7.48 (3H, m), 4.65(2H, s), 4.45-4.51 (2H, m), 3.01-3.10 (1H, m), 2.60-2.90 (7H, m), 2.30-2.50 (4H, m), 2.22 (3H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 1.10-1.30 (8H, m)；LCMS: 98.3%, MS (ESI): m/z 530.3[M + H] $^+$

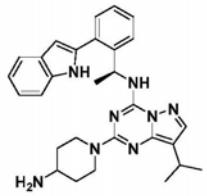
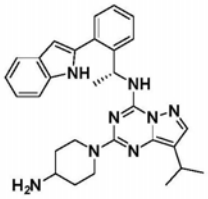
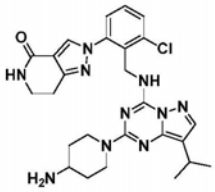
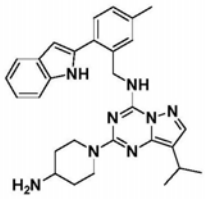
[0922]

180		白色粉末；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.67 (1H, s), 7.60-7.63 (3H, m), 7.40-7.42 (3H, m), 4.78-4.85 (2H, m), 4.71 (2H, s), 3.25-3.35 (1H, m), 3.05-3.20 (8H, m), 2.90-3.10 (3H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 1.45-1.55 (2H, m), 1.27 (3H, d, *J* = 7.2 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 516.3[M + H] $^+$
181		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz,): δ 8.68 (1H, brs), 7.64 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.50-7.59 (2H, m), 7.26-7.37 (2H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 6.33 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 4.79 (2H, s), 4.70-4.80 (2H, m), 4.55 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 2.80-2.99 (4H, m), 1.81-1.85 (2H, m), 1.17-1.26 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 462.1[M + H]$^+$
182		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.85 (1H, s), 7.60-7.66 (2H, m), 7.43-7.50 (2H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.17-7.23 (1H, m), 7.10-7.16 (1H, m), 6.67 (1H, brs), 6.63 (1H, d, *J* = 1.2 Hz), 4.97 (2H, d, *J* = 5.2 Hz), 4.43-4.49 (2H, m), 2.97-3.08 (1H, m), 2.75-2.80 (1H, m), 2.72-2.75 (2H, m), 1.59-1.64 (2H, m), 1.28-1.30 (6H, m), 1.10-1.19 (2H, m)；LCMS: 96.5%, MS (ESI): m/z 515.2[M + H]$^+$
183		(*S*)-甲基；白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.16 (1H, s), 7.82 (1H, dd, *J* = 8.8, 0.8 Hz), 7.70 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.60-7.65 (2H, m) 7.45-7.51 (1H, m), 7.39-7.43 (2H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 4.36-4.54 (2H, m), 2.95-3.07 (1H, m), 2.66-2.88 (3H, m), 1.68-1.85 (2H, m), 1.50 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.27 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.05-1.22 (2H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 496.2[M + H] $^+$

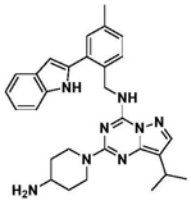
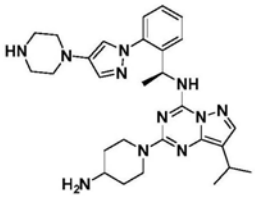
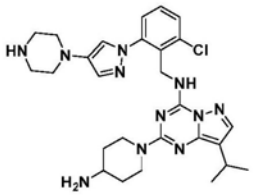
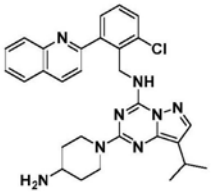
[0923]

184		白色粉末；^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 11.37 (1H, brs), 7.70 (1H, s), 7.52 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.31-7.36 (2H, m), 7.26-7.28 (1H, m), 7.08 (1H, t, *J* = 7.2, 8.8 Hz), 7.00 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 6.52 (1H, s), 4.78 (2H, s), 4.39-4.42 (2H, m), 2.82-2.94 (3H, m), 2.67-2.77 (1H, m), 2.36 (3 H, s), 1.64-1.67 (2H, m), 1.21-1.23 (6H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.01-1.11 (2H, m)；LCMS: 98.1%, MS (ESI): m/z 495.3[M + H]$^+$
185		白色粉末；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ: 7.60 (1H, s), 7.56 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.23 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.13 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.01-7.07 (2H, m), 6.90 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.49 (1H, s), 5.07 (2H, s), 4.20-4.33 (2H, m), 2.90-3.03 (1H, m), 2.63-2.75 (1H, m), 2.41-2.55 (2H, m), 1.45-1.55 (2H, m), 1.24 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.95-1.10 (2H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 497.3[M + H]$^+$
186		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.67 (1H, s), 7.58-7.66 (2H, m), 7.31-7.39 (2H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 7.09-7.15 (2H, m), 6.95 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.87 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 6.63 (1H, d, *J* = 1.2 Hz), 4.97 (2H, d, *J* = 5.6 Hz), 4.30-4.45 (2H, m), 3.96 (3H, s), 2.95-3.08 (1H, m), 2.71-2.82 (1H, m), 2.58-2.69 (2H, m), 1.53-1.63 (2H, m), 1.28 (6H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.01-1.16 (2 H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 511.3[M + H]$^+$

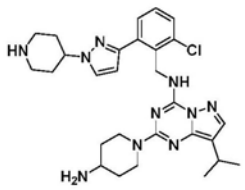
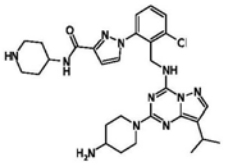
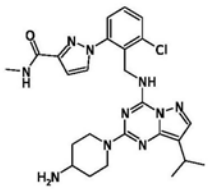
[0924]

187		(*S*)-甲基；白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.85 (1H, brs), 7.60-7.67 (2H, m), 7.57 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.43-7.49 (1H, m), 7.29-7.40 (3H, m), 7.11-7.25 (2H, m), 6.58-6.65 (2H, m), 5.70-5.80 (1H, m), 4.24-4.29 (2H, m), 2.94-3.08 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 2.60-2.74 (2H, m), 1.53-1.67 (5H, m), 1.19-1.30 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 495.3$[M + H]^+$
188		(*R*)-甲基；白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.85 (1H, brs), 7.60-7.67 (2H, m), 7.57 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.43-7.49 (1H, m), 7.29-7.40 (3H, m), 7.11-7.25 (2H, m), 6.58-6.65 (2H, m), 5.70-5.80 (1H, m), 4.24-4.29 (2H, m), 2.94-3.08 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 2.60-2.74 (2H, m), 1.53-1.67 (5H, m), 1.19-1.30 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 495.3$[M + H]^+$
189		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.04 (1H, s), 7.61 (1H, s) 7.50-7.55 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 6.87-6.96 (2H, m), 4.86 (2H, d, *J* = 5.6 Hz), 4.65-4.70 (2H, m), 3.55-3.59 (2H, m), 3.32-3.38 (1H, m), 2.96-3.04 (1H, m), 2.985-2.95 (2H, m), 2.81 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 2.10-2.20 (2H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 1.26 (6H, d, *J* = 7.06 Hz)；LCMS: 94.97%, MS (ESI): m/z 535.3$[M+H]^+$
190		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.50 (1H, brs), 7.60-7.65 (2H, m), 7.41 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.32-7.37 (2H, m), 7.16-7.23 (2H, m), 7.09-7.16 (1H, m), 6.52-6.60 (2H, m), 4.82 (2H, d, *J* = 4.8 Hz), 4.58-4.68 (2H, m), 2.97-3.08 (1H, m), 2.8-2.93 (3H, m), 2.37 (3H, s), 1.77-1.87 (2H, m), 1.24-1.32 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 495.3$[M + H]^+$

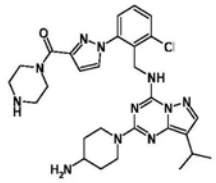
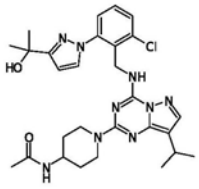
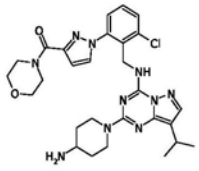
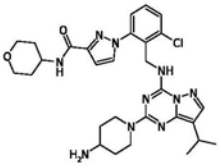
[0925]

191		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.44 (1H, brs), 7.58-7.68 (2H, m), 7.42 (1H, d, *J* = 7.6 Hz) 7.31-7.38 (2H, m), 7.10-7.24 (3H, m), 6.60 (1H, d, *J* = 1.2 Hz), 6.45-6.54 (1H, m), 4.82 (2H, d, *J* = 5.6 Hz), 4.60-4.65 (2H, m), 2.97-3.08 (1H, m), 2.81-2.94 (3H, m), 2.39 (3H, s), 1.80-1.85 (2H, m), 1.23-1.33 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 495.3[M+H]$^+$
192		(*S*)-甲基；白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.61 (1H, s), 7.50-7.56 (2H, m), 7.27-7.37 (3H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 5.44-5.54 (1H, m), 4.52-4.64 (2H, m), 2.80-3.06 (12H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 1.48 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.26-1.33 (8H, m)； LCMS: 99.4%, MS (ESI): m/z 530.4[M + H] $^+$
193		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.59 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.42 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 7.27-7.30 (1H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.17 (1H, s), 4.87 (2H, d, *J* = 6.0Hz), 4.72-4.77 (2H, m), 2.90-3.09 (12H, m), 1.85-1.88 (2H, m), 1.27 (8H, d, *J* = 7.2 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 550.3[M+H]$^+$
194		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.71 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 8.55 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.28 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.71 (1H, s), 7.64 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.58 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.44-7.54 (2H, m), 7.37 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.93 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.65-4.80 (2H, m), 3.00-3.13 (1H, m), 2.83-2.95 (3H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 1.24-1.35 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 527.3[M + H]$^+$

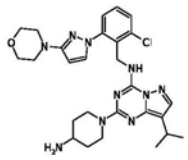
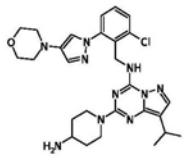
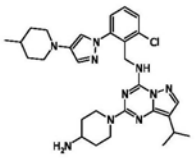
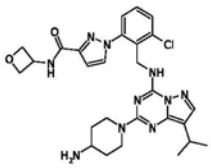
[0926]

195		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.14-8.20 (1H, m), 7.56 (1H, s) 7.50 (1H, d, *J* = 2.4 Hz) 7.45 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 7.39 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 7.27-7.30 (1H, m), 6.46 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 5.02 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.82-4.91 (2H, m), 4.25-4.37 (1H, m), 3.20-3.29 (2H, m), 2.89-3.05 (4H, m), 2.70-2.82 (2H, m), 2.16-2.24 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 1.91-1.96 (2H, m), 1.35-1.41 (2H, m), 1.28 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 549.3[M + H]$^+$
196		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.71 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.68 (1H, s), 7.50-7.59 (2H, m), 7.39 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.29 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 7.15 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.07 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 4.70-4.85 (4H, m), 3.98-4.14 (1H, m), 2.89-3.13 (6H, m), 2.63-2.75 (2H, m), 1.83-1.94 (4H, m), 1.27-1.44 (10H, m)；LCMS: 96.8%, MS (ESI): m/z 614.3[M + Na] $^+$
197		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.38 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 7.75 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.62 (1H, s), 7.54 (1 H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.37 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.27 (1H, s), 7.10 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 4.70-4.91 (4H, m), 2.85-3.10 (7H, m), 1.89-1.95 (2H, m), 1.26-1.42 (8H, m)；LCMS: 98.0%, MS (ESI): m/z 523.2[M + H] $^+$

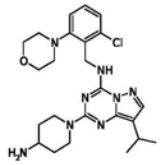
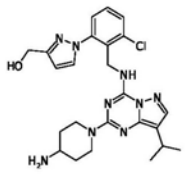
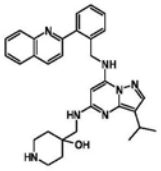
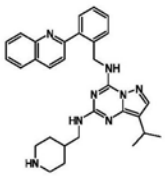
[0927]

198		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.69 (1H, d, *J* = 2.20 Hz), 7.58 (1H, s), 7.50-7.56 (1H, m), 7.39 (1H, t, *J*= 7.95 Hz), 7.29 (1H, d, *J* = 6.85 Hz), 6.93 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.81 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 4.76 (2H, d, *J* = 5.6 Hz), 4.70-4.75 (2H, m), 3.90-3.95 (2H, m), 3.70-3.75 (2H, m), 2.86-3.07 (6H, m), 2.72-2.75 (2H, m), 1.88-1.90 (2H, m), 1.28 (8H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 578.3[M+H]$^+$
199		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.93 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 7.62-7.71 (2H, m), 7.45-7.52 (1H, m) 7.32 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 6.39 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 5.35 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.77-4.95 (4H, m), 3.97-4.16 (1H, m), 2.93-3.15 (3H, m), 1.93-2.04 (5H, m), 1.66 (6H, s), 1.31-1.44 (2H, m), 1.26 (6H, d, *J* = 7.2 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 566.2[M + H]$^+$
200		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.70 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.55 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.40 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.25-7.29 (1H, m), 6.97 (1H, s), 6.79 (1H, brt, *J* = 5.2 Hz), 4.64-4.77 (4H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 3.72-3.78 (4H, m), 3.50-3.75 (2H, m), 2.84-3.08 (4H, m), 1.93-2.05 (2H, m), 1.25-1.35 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 579.3[M + H]$^+$
201		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.72 (1H, d, *J* = 2.45 Hz), 7.68 (1H, s), 7.51-7.61 (2H, m), 7.40 (1H, t, *J* = 8.07 Hz), 7.26-7.29 (1H, m), 7.18 (1H, d, *J* = 8.07 Hz), 7.09 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 4.69-4.83 (4H, m), 4.15-4.19 (1H, m), 3.92-3.97 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 2.88-3.08 (4H, m), 1.76-1.98 (4H, m), 1.49-1.57 (4H, m), 1.33-1.45 (2H, m), 1.27-1.31 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 615.3[M + Na] $^+$

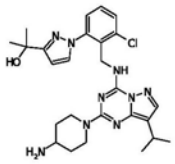
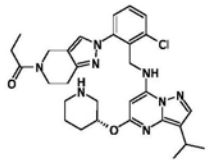
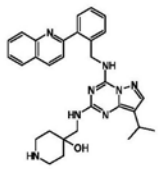
[0928]

202		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.79 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.51 (1H, s), 7.40 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.17 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 5.93 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 4.89 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.75-4.85 (2H, m), 3.80 (4H, t, *J* = 4.8 Hz), 3.34 (4H, t, *J* = 4.8 Hz), 2.88-3.05 (4H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 1.31-1.40 (2H, m), 1.28 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 551.2[M + H] $^+$
203		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.59 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.43 (1H, d, *J* =8.0 Hz), 7.30 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.22-7.25 (1H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 4.88 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 4.71-4.83 (2H, m), 3.78-3.90 (4H, m), 2.84-3.08 (8H, m), 1.85-1.98 (2H, m), 1.31-1.41 (2H, m), 1.28 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 551.2[M + H] $^+$
204		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.58 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.38-7.42 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.14 (1H, s), 4.87 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.70-4.80 (2H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 2.87-3.06 (4H, m), 2.49-2.59 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 1.68-1.72 (2H, m), 1.24-1.43 (11H, m), 0.98 (3H, d, *J* = 7.2 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 563.3[M + H]$^+$
205		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.64 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.62 (1H, s), 7.56-7.62 (1H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.34-7.37 (1H, m), 6.94 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.73-6.76 (1H, m), 4.77- 4.94 (2H, m), 4.42-4.71 (4H, m), 4.33-4.39 (1H, m), 3.98 (1H, dd, *J* = 12.0, 3.6 Hz), 3.67 (1 H, dd, *J* = 12.0, 4.4 Hz), 2.83-3.09 (4H, m), 1.84-1.88 (2H, m), 1.27-1.33 (8 H, m)；LCMS: 91.5%, MS (ESI): m/z 565.2[M + H]$^+$

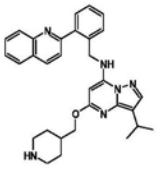
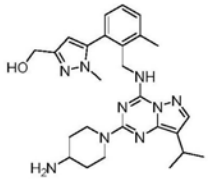
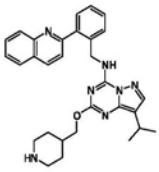
[0929]

206		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.58 (1H, s), 7.30 (1H, t, *J* = 5.2 Hz), 7.17-7.26 (2H, m), 7.10 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 5.01 (2H, d, *J* = 5.6 Hz), 4.76-4.91 (2H, m), 3.84-3.97 (4H, m), 2.89-3.07 (8H, m), 1.86-1.97 (2H, m), 1.25-1.40 (8H, m)； LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 485.2[M + H] $^+$
207		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.47 (1H, brs), 7.62-7.65 (2H, m), 7.43-7.52 (1H, m), 7.29-7.33 (1H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 6.41 (1H, s), 4.78-4.85 (6H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 2.90-3.06 (3H, m), 2.00-2.05 (2H, m), 1.48-1.54 (2H, m), 1.19-1.34 (6H, m)；LCMS: 97.4%, MS (ESI): m/z 518.1[M + Na]$^+$
208		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.44 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.25 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.98 (1H, s), 7.85 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.76 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 7.35-7.70 (7H, m), 4.95-5.34 (2H, m), 4.44-4.64 (2H, m), 3.19-3.78 (6H, m), 2.95-3.13 (1H, m), 1.78-1.91 (4H, m), 1.24-1.29 (6H, m)；LCMS: 97.1%, MS (ESI): m/z 522.3[M + H] $^+$
209		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.26 (1H, brs), 8.62 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.30 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.80 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.68-7.75 (2H, m), 7.56-7.67 (3H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 5.11 (1H, brs), 4.72 (2H, s), 3.40-3.45 (4H, m), 3.00-3.05 (1H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 1.97-2.05 (3H, m), 1.53-1.69 (2H, m), 1.29 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 507.3 [M + H]$^+$

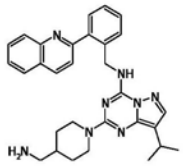
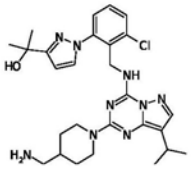
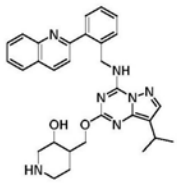
[0930]

210		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.86 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 7.61-7.69 (2H, m), 7.48 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.32 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.22 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.39 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 4.73-4.95 (4H, m), 2.89-3.06 (4H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 1.65 (6H, s), 1.29-1.38 (2H, m) 1.26 (6H, d, *J* = 7.0 Hz)；LCMS: 94.9%, MS (ESI): m/z 524.1[M + H]$^+$
211		(3*R*)；白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.64-7.72 (1H, m), 7.47-7.52 (1H, m), 7.34-7.44 (2H, m), 7.27 (1H, d, *J* = 1.0 Hz), 6.78 (0.7H, t, *J* = 6.0 Hz) 6.56 (0.3H, t, *J* = 5.5 Hz), 5.28-5.39 (1H, m) 5.09-5.25 (1H, m), 4.46-4.79 (4H, m), 3.68-4.02 (2H, m), 3.20-3.27 (1H, m), 3.05-3.13 (1H, m), 2.78-3.02 (5H, m) 2.35-2.52 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 1.75-1.91 (1H, m) 1.53-1.66 (1H, m), 1.30 (6H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.17-1.23 (3H,m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 577.2[M + H]$^+$
212		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.28 (1H, brs), 8.56 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.25 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.63-7.77 (3H, m), 7.51-7.63 (3H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 5.20 (1H, brs), 4.65 (2H, d, *J* = 5.6 Hz), 3.22-3.53 (6H, m), 2.88-3.01 (1H, m), 1.88-2.00 (4H, m), 1.21 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 523.2[M + H]$^+$

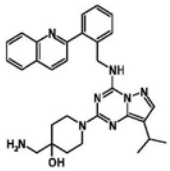
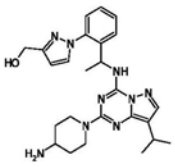
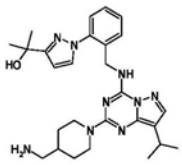
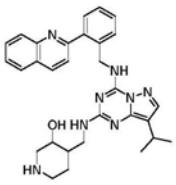
[0931]

213		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.51 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 8.22- 8.31 (2H, m), 7.87 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.73-7.81 (2H, m), 7.68 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.54-7.64 (3H, m), 7.38-7.49 (2H, m), 5.51 (1H, s), 4.56 (2H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.25 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 3.34-3.43 (2H, m), 3.07-3.17 (1H, m), 2.76-2.88 (2H, m), 1.93-2.01 (3H, m), 1.55-1.70 (2H, m), 1.33 (7 H, d, *J* = 7.0 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 529.2[M + Na]$^+$
214		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.56 (1H, s), 7.28-7.35 (2H, m), 7.08 (1H, dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz), 6.07-6.14 (1H, m), 6.05 (1H, s), 4.65-4.75 (2H, m), 4.56-4.61 (4H, m), 3.58 (3H, s), 3.09-3.23 (1H, m), 2.84-3.06 (3H, m), 2.5 (3H, s), 1.96-2.04 (2H, m), 1.43-1.57(2H, m), 1.27 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 490.2[M + H] $^+$
215		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.78 (1H, brs), 8.66 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.32 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.89 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.85 (1H, s), 7.80 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.65-7.75 (2H, m), 7.57-7.67 (2H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 4.78 (2H, d, *J* = 5.6 Hz), 4.31 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.35-3.40 (2H, m), 3.08-3.16(1H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.18-2.24 (1H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 1.53-1.67 (2H, m), 1.32 (6H, d, *J* = 7.2 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 530.3[M + H] $^+$

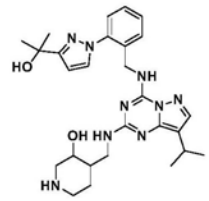
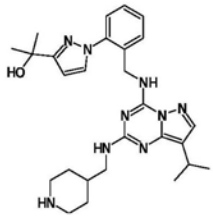
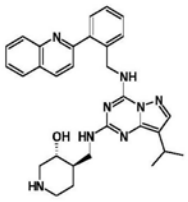
[0932]

216		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.08 (1H, brt, *J* = 6.4 Hz), 8.62 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.27 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.86 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.76-7.83 (1H, m), 7.67-7.73 (2H, m), 7.62-7.66 (1H, m), 7.55-7.61 (2H, m), 7.36-7.44 (2H, m), 4.90-5.02 (2H, m), 4.72 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 2.99-3.08 (1H, m), 2.85-2.96 (2H, m), 2.75 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.69-1.93 (3H, m), 1.23-1.30 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 507.2[M + H]$^+$
217		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.75-8.89 (1H, m), 7.57-7.68 (2H, m), 7.60-7.65 (1H, m), 7.26-7.33 (1H, m), 7.18-7.23 (1H, m), 6.38 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 4.88-5.01 (2H, m), 4.82 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 2.96-3.01 (1H, m), 2.82-2.92 (2H, m), 2.7 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.78-1.86 (2H, m), 1.60-1.77 (7H, m), 1.22-1.29 (8H, m)；LCMS: 94.8%, MS (ESI): m/z 538.4[M + H]$^+$
218		2 种反式异构体的混合物；白色粉末；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 9.03 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.29 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.21-8.26 (1H, m), 8.11-8.19 (2H, m), 7.93-8.02 (1H, m), 7.77-7.85 (2H, m), 7.61-7.77 (3H, m), 4.97-5.08 (2H, m), 4.56-4.63 (1H, m), 4.38-4.47 (1H, m), 3.75-3.86 (1H, m), 3.35-3.46 (2H, m), 2.93-3.05 (2H, m), 2.77-2.87 (1H, m), 1.95-2.16 (2H, m), 1.64-1.78 (1H, m), 1.27 (6 H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 546.2[M + Na]$^+$

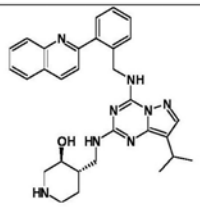
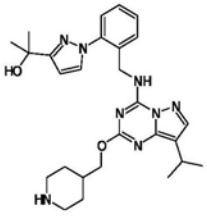
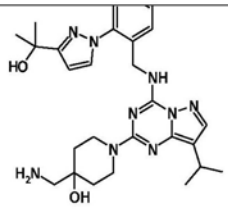
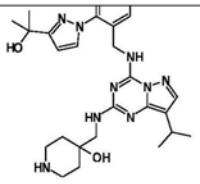
[0933]

219		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.10 (1 H, brt, *J* = 6.0 Hz), 8.62 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.27 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.80 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.67-7.72 (2H, m), 7.62-7.66 (1H, m), 7.55-7.62 (2H, m), 7.35-7.44 (2H, m), 4.73 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 4.57-4.68 (2H, m), 3.37-3.51 (2H, m), 2.98-3.10 (1H, m), 2.78 (2H, s), 1.66-1.79 (2H, m), 1.52-1.65 (2H, m), 1.28 (6H, d, *J* = 7.2 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 523.1[M + H]$^+$
220		外消旋混合物；白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.16 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 7.32-7.42 (2H, m), 7.24-7.25 (2H, m), 6.33-6.41 (1H, m), 5.43-5.55 (1H, m), 4.86-4.93 (1H, m), 4.71-4.83 (3H, m), 2.86-2.98 (4H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 1.23-1.26 (8H, m), 1..19 (3H, d, *J* = 7.09 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 476.2[M + H] $^+$
221		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.95-9.10 (1H, m), 7.68 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.63 (1H, s), 7.56-7.61 (1H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 6.38 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 4.86-4.96 (2H, m), 4.57-4.64 (2H, m), 2.95-3.04 (1H, m), 2.83-2.93 (2H, m), 2.65 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.78-1.87(2H, m), 1.57-1.70 (7H, m), 1.20-1.29 (8H, m)；LCMS: 97.5%, MS (ESI): m/z 526.2[M + Na] $^+$
222		2 种反式异构体的混合物；白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.04 (1H, d, *J* = 8.80 Hz), 8.29 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 8.09-8.22 (2 H, m), 7.94-8.04 (1H, m), 7.65-7.82 (5H, m), 5.07-5.15 (2H, m), 3.67-3.80 (2H, m), 3.54-3.61 (1H, m), 3.34-3.45 (2H, m), 2.86-3.00 (2H, m), 2.73-2.78 (1H, m), 2.03-2.08 (1H, m), 1.86-1.92 (1H, m), 1.51-1.67 (1H, m), 1.26 (6H, d, *J* = 7.2 Hz)；LCMS: 99.6%, MS (ESI): m/z 523.2[M+H]$^+$

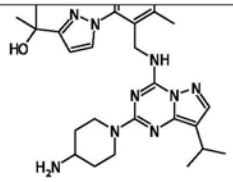
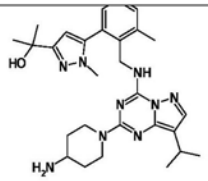
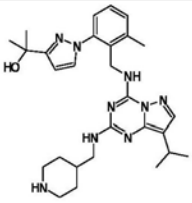
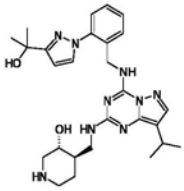
[0934]

223		2 种反式异构体的混合物；白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.25-9.38 (1H, m), 7.66-7.67 (2H, m), 7.58-7.59 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 7.35-7.37 (2H, m), 7.27-7.28 (1H, m), 6.36-6.40 (1H, m), 5.16-5.23 (1H, m), 4.52-3.63 (2H, m), 4.15-4.22 (1H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 3.38-3.40 (2H, m), 3.29-3.32 (1H, m), 2.96-3.05 (1H, m), 2.73-2.77 (1H, m), 2.63-2.66 (1H, m), 1.67-1.75 (2H, m), 1.66-1.67 (6H,m), 1.20-1.24 (6H, d, *J* = 4.8 Hz)； LCMS:100%, MS (ESI): m/z 520.2$[M+H]^+$
224		白色粉末；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.07-9.18 (1H, m), 7.68 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.66 (1H, s), 7.54-7.61 (1H, m), 7.33-7.43 (2H, m), 7.28-7.32 (1H,m), 6.39 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 5.03 (1H, brs), 4.55-4.65 (2H, m), 3.36-3.43 (2H, m), 3.30-3.35 (2H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 2.71-2.80 (2H, m), 1.83-1.95 (3H, m), 1.68 (6H, s), 1.43-1.56 (2H, m), 1.24 (6H, d, *J* = 7.0 Hz)； LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 504.2$[M + H]^+$
225		(3*R*, 4*R*)；白色粉末；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.30-8.39 (2H, m), 7.94 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.70-7.83 (2H, m), 7.58-7.69 (4H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 4.55-4.75 (2H, m), 3.75-4.06 (1H, m), 3.35-3.40 (1H, m), 3.08-3.19 (2H, m), 2.90-3.06 (2H, m), 2.52-2.69 (1H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 1.68-180 (1 H, m), 1.36-1.60 (2H, m), 1.20-1.31 (6H, m)； LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 522.3$[M+H]^+$

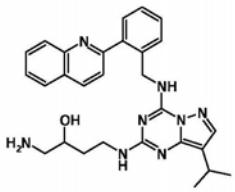
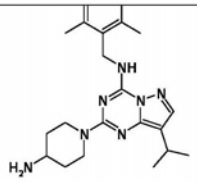
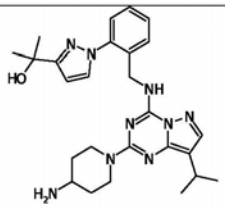
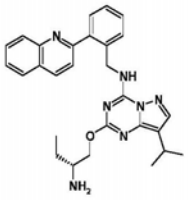
[0935]

226		(3*S*, 4*S*)；白色粉末；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.30-8.39 (2H, m), 7.94 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.70-7.83 (2H, m), 7.58-7.69 (4H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 4.55-4.75 (2H, m), 3.75-4.06 (1H, m), 3.35-3.40 (1H, m), 3.08-3.19 (2H, m), 2.90-3.06 (2H, m), 2.52-2.69 (1H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 1.68-180 (1 H, m), 1.36-1.60 (2H, m), 1.20-1.31 (6H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 522.3$[M+H]^+$
227		白色粉末；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.55-9.71 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.70 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.67 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 7.34-7.43 (2H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 6.39 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 4.63-4.72 (2H, m), 4.26 (2H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.17-3.26 (2H, m), 3.00-3.12 (1H, m), 2.68-2.77 (2H, m), 2.04-2.13 (1H, m), 1.92-1.985 (2H, m), 1.68 (6H, s), 1.35-1048 (2H, m), 1.27 (6H, d, *J* = 6.5 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 527.2$[M + Na]^+$
228		白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.00-9.05 (1H, m), 7.68 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.63 (1H, s), 7.59 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.31-7.4 (2H, m), 7.27-7.3 (1H, m), 6.39 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 4.53-4.65 (4H, m), 3.35-3.49 (2H, m), 2.93-3.05 (1H, m), 2.65 (2H, s), 1.69 (6H, s), 1.6-1.65 (2H, m), 1.49-1.56 (2H, m), 1.25 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 520.2 $[M + H]^+$
229		白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.31-9.48 (1H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 7.33-7.43 (2H, m), 7.27-7.30 (1H, m), 6.39 (1H, s), 5.37-5.37 (1H, m), 4.60 (2H, s), 3.41-3.59 (2H, m), 3.10-3.22 (2H, m), 2.95-3.06 (3H, m), 1.6-1.81 (10H, m), 1.19-1.24 (6H, d, *J* = 7.2 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 520.2 $[M + H]^+$

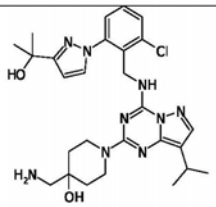
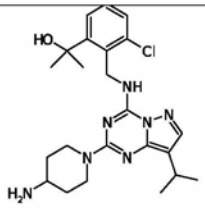
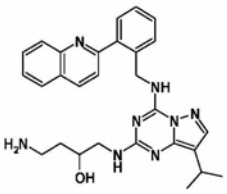
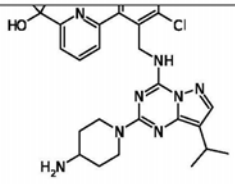
[0936]

230		白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.15-9.26 (1H, m), 7.64-7.69 (2H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.10-7.17 (1H, m), 6.37 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 4.75-4.85 (2H, m), 4.60 (2H, d, *J* = 5.6 Hz), 2.89-3.06 (4H, m), 2.65 (3H, s), 1.86-1.94 (2H, m), 1.67 (6H, s), 1.30-1.40 (2H, m), 1.27 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 504.3 $[M + H]^+$
231		白色粉末；^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.54-7.58 (1H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 7.09-7.14 (1H, m), 6.03-6.11 (2H, m), 4.65-4.79 (2H, m), 4.48-4.63 (2H, m), 3.61 (3H, s), 2.86-3.07 (4H, m), 2.50 (3H, s), 1.89-1.98 (2H, m), 1.37-1.49 (8H, m), 1.26 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 518.3 $[M + H]^+$
232		白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.15-9.35 (1H, m), 7.64-7.66 (2H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.12-7.15 (1H, m), 6.36 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 4.98 (1H, brs), 4.58 (2H, d, *J* = 4.4 Hz), 3.36 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 3.12-3.13 (2H, m), 2.96-3.03 (1H, m), 2.56-2.64 (m, 5H), 1.77-1.80 (m, 3H), 1.66 (6H, s), 1.20-1.30 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 518.3 $[M + H]^+$
233		(3*R*, 4*R*)；白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.20-9.33 (1H, m), 7.68 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.66 (1H, s), 7.58-7.63 (1H, m), 7.32-7.42 (2H, m) 7.28-7.32 (1H, m), 6.39 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 5.36 (1H, brs), 4.53-4.65 (2H, m), 4.16-4.32 (1H, m), 3.34-3.45 (1H, m), 3.23-3.28 (1H, m), 3.10-3.18 (1H, m), 2.92-3.07 (2H, m), 2.61-2.68 (1H, m), 2.53-2.58 (1H, m) 1.68 (6H, d, *J* = 2.4 Hz), 1.50-1.65 (3H, m), 1.20-1.27 (6H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 520.3$[M + H]^+$

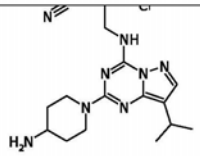
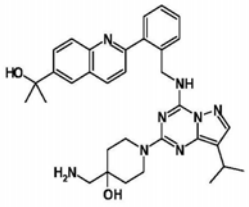
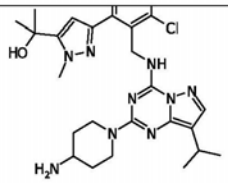
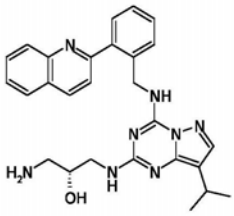
[0937]

234		外消旋混合物；白色粉末；^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.20-9.31 (1H, m), 8.60 (1H, *J* = 8.4 Hz, d), 8.23 (1H, *J* = 8.4 Hz, d), 7.80 (1H, *J* = 8.0 Hz, d), 7.70-7.76 (1H, m), 7.62-7.68 (2H, m), 7.49-7.62 (3H, m), 7.32-7.41 (2H, m), 4.98-5.12 (1H, m), 4.55-4.74 (2H, m), 3.86-4.02 (1H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 3.20-3.37 (1H, m), 2.91-3.08 (1H, m), 2.54-2.75 (2H, m), 1.40-1.65(2H, m), 1.15-1.31(6H, m)；LCMS: 95.9%, MS (ESI): m/z 497.2[M+H]$^+$
235		白色固体；^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.57 (1H, m), 7.12-7.16(1H, m), 7.05-7.07 (2H, m), 6.04 (1H, t, *J* = 4Hz), 4.79-4.83 (2H, m), 4.74-4.75 (2H, d, *J* = 5.2 Hz) 2.94-3.06 (4H, m), 2.41 (1H, s), 1.91-1.94 (2H, m), 1.34-1.41 (2H, m), 1.29-1.31 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 394.2 [M + H]$^+$
236		白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.05 (1 H, t, *J* = 6.4 Hz), 7.68 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.64 (1H, s), 7.59 (1H, dd, *J* = 7.2 Hz, 1.6 Hz), 7.27-7.41 (3H, m), 6.39 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 4.77-4.87 (2H, m), 4.61 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 2.91-3.07 (4H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 1.68 (6H, s), 1.31-1.44 (2H, m), 1.25 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 590.3[M + H]$^+$
237		(3*R*)；白色粉末；^{1}H-NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 9.66-9.78 (1H, m), 8.59 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.24 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.70-7.85 (3H, m), 7.62-7.68 (2H, m), 7.50-7.59 (2H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 4.71 (2H, d, *J* = 4.8 Hz), 4.40-4.50 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 3.15-3.26 (1H, m), 2.98-3.10 (1H, m), 1.45-1.68 (1H, m), 1.20-1.26 (6H, m), 1.00 (3H, t, *J* = 7.2 Hz)；LCMS: 98.1%, MS (ESI): m/z 482.2[M+H]$^+$

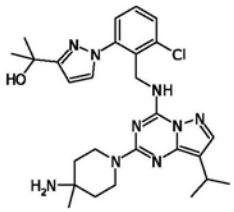
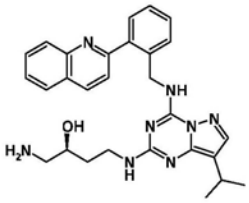
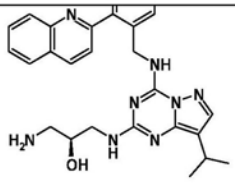
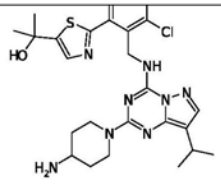
[0938]

238		白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.81 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 7.57-7.71 (2H, m), 7.45 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.29 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.20 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.39 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 4.83 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.55-4.65 (2H, m), 3.34-3.46 (2H, m), 2.93-3.05 (1H, m), 2.67 (2H, s), 1.58-1.68 (8H, m), 1.45-1.55 (2H, m), 1.25 (6H, d, *J* = 7.2 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 554.2[M + H]$^+$
239		白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.55 (1H, s), 7.34 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.28 (1H, d, *J* = 8.0, Hz), 7.19 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 6.79 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 5.27 (2H, d, *J* = 5.6 Hz), 4.71-4.85 (2H, m), 2.94-3.05 (4H, m), 1.91-1.93 (2H, m), 1.68 (6H, s), 1.31-1.44 (2H, m), 1.27 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 458.2 [M + H]$^+$
240		外消旋混合物；白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.25-9.30 (1H, m), 8.61 (1 H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.26 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.86 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.78 (1 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.53-7.73 (5H, m), 7.36-7.45 (2H, m), 5.44 (1H, brs), 4.68 (2H, s), 3.95-4.10 (1H, m), 3.54-3.65 (1H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.08-3.24 (1H, m), 2.93-3.07 (3H, m), 1.65-1.81 (2H, m), 1.26 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 497.2[M + H]$^+$
241		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.32-8.40 (1H, m), 7.73 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.56 (1H, s), 7.39-7.43 (1H, m), 7.35-7.38 (1H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 4.82 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.7.-4.78 (2H, m), 2.80-2.99 (4H, m), 1.80-1.85 (2H, m), 1.59 (6 H, s), 1.18-1.23 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 535.2[M+H]$^+$

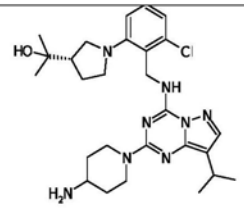
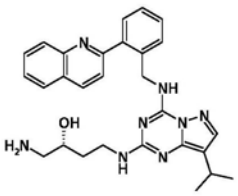
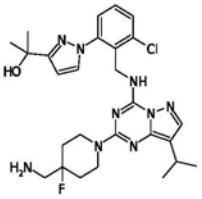
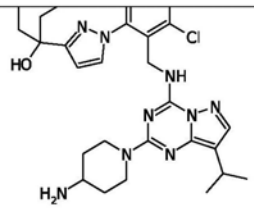
[0939]

242		白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58-7.70 (3H, m), 7.37 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 6.85-6.94 (1H, m), 5.07 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.79-4.82 (2H, m), 2.89-3.05 (4H, m), 1.87-1.89 (2H, m), 1.25 - 1.33 (10H, m)；LCMS: 95.5%, MS (ESI): m/z 425.1 $[M + H]^+$
243		白色粉末； 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.86 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 8.55 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.26 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.98 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.91 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.66-7.69 (2H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.37-7.44 (2H, m), 4.74 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.53-4.56 (2H, m), 3.32-3.38 (2H, m), 3.0-3.07 (1H, m), 2.67 (2H, s), 1.71 (6H, s), 1.60-1.63 (3H, m), 1.50-1.52 (3H, m), 1.29 (6 H, d, J = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 581.2 $[M + H]^+$
244		白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55-7.64 (2H, m), 7.31-7.40 (2H, m), 7.19-7.25 (1H, m), 6.14 (1H, s), 5.04 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 4.76-4.86 (2H, m), 4.12(3H, s), 2.85-3.07(4H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 1.6 (6H, s), 1.30-1.40 (2H, m), 1.26 (6H, d, *J* = 7.2 Hz)；LCMS: 98.0%, MS (ESI): m/z 538.2 $[M + H]^+$
245		(3*R*)；白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.28-9.46 (1H, m), 8.65 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.33 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.83 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.72-7.78 (2H, m), 7.59-7.70 (3H, m), 7.42-7.52 (2H, m), 5.08-5.17 (1H, m), 4.74 (2H, d, *J* = 5.6 Hz), 3.75-3.86 (1H, m), 3.51-3.72 (2H, m), 3.03-3.14 (1H, m), 2.84 (2H, d, *J* = 5.6 Hz), 1.32 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS:100%, MS (ESI): m/z 497.3$[M+H]^+$

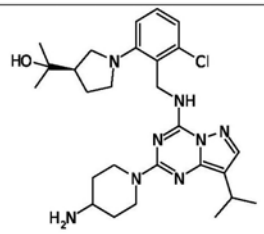
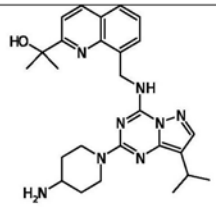
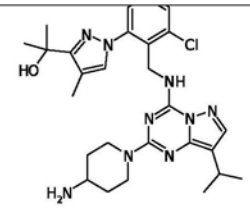
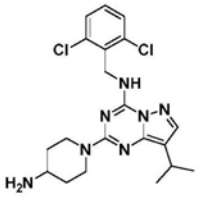
[0940]

246		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.86 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 7.66-7.68 (2H, m), 7.48 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.32 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.23 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 6.41-6.42 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 4.85 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.98-4.00 (2H, m), 3.38-3.42 (1H, m), 2.97-3.06 (1H, m), 2.86 (1H, s), 2.37-2.42 (1H, m), 1.98-2.07 (2H, m), 1.68-1.76 (2H, m), 1.67 (6H, s), 1.36-1.39 (3H, s), 1.27 (6H, d , *J* = 6.8 Hz)； LCMS: 97.0%, MS (ESI): m/z 538.2[M+H]$^+$
247		(4*S*)；白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.32-9.55 (1H, m), 8.65 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.33 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.83 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.72-7.78 (2H, m), 7.59-7.70 (3H, m), 7.42-7.52 (2H, m), 5.11-5.20 (1H, m), 4.66-4.80 (2H, m), 3.97-4.11 (1H, m), 3.55-3.69 (1H, m), 3.28-3.42 (1H, m), 3.03-3.14 (1H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 1.25-1.34 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 497.2[M+H]$^+$
248		(3*S*)；白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.23-9.49 (1H, m), 8.52-8.61 (1H, m), 8.12-8.23 (1H, m), 7.69-7.84 (2H, m), 7.45-7.67 (5H, m), 7.28-7.4 (2H, m), 4.47-4.71 (2H, m), 4.12-4.33 (1H, m), 3.58-3.77 (2H, m), 3.09-3.30 (3H, m), 2.87-3.00 (2H, m), 1.19 (6H, d, *J* = 5.6 Hz)； LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 483.2 [M + H] $^+$
249		白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77-7.84 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.47-7.54 (2H, m), 7.30 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.12 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.75-4.86 (2H, m), 2.85-3.11 (4H, m), 1.84-1.92 (2H, m), 1.71 (6H, s), 1.29-1.34 (2H, m), 1.27 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)； LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 541.2 [M + H] $^+$

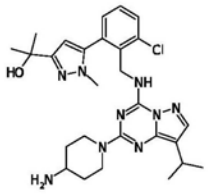
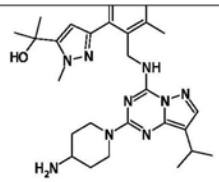
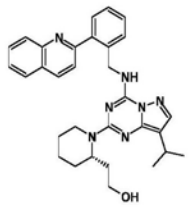
[0941]

250		(3*S*)；白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.81 (1H, brt, J = 5.6 Hz), 7.56 (1H, s), 7.11-7.17 (1H, m), 7.05-7.09 (1H, m), 7.02-7.05 (1H, m), 5.08-5.20 (1H, m), 4.81-4.90 (3H, m), 3.32-3.36 (1H, m), 3.20-3.26 (1H, m), 2.89-3.09 (6H, m), 2.30-2.38 (4H, m), 1.92-2.09 (4H, m), 1.36-1.48 (2H, m), 1.20-1.30 (12H, m)；LCMS: 98%, MS (ESI): m/z 527.10 $[M + H]^+$
251		(4*R*)；白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.19-9.47 (1H, m), 8.58-8.67 (1H, m), 8.25-8.33 (1H, m), 7.85-7.91 (1H, m), 7.76-7.84 (1H, m), 7.57-7.74 (5H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 5.04-5.31(1H, m), 4.64-4.76 (2H, m), 3.91-4.08 (1H, m), 3.55-3.76 (1H, m), 3.26-3.43 (1H, m), 2.93-3.15 (2H, m), 2.68-2.87 (1H, m), 1.47-1.74 (2H, m), 1.24-1.30 (6H, m)； LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 497.2 $[M + H]^+$
252		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.81-8.87 (1H, m), 7.57-7.61 (2H, m), 7.42 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.26 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.13-7.18 (1H, m), 6.33 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 4.78 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.60-4.68 (2H, m), 3.19-3.28 (2H, m), 2.89-2.98 (1H, m), 2.74 (2H, d, *J* = 20.4 Hz), 1.82-1.91 (2H, m), 1.57-1.63 (6H, m), 1.19 (6H, d , *J* = 7.2 Hz)； LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 556.2$[M+H]^+$
253		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.16-9.62 (1H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.48-7.54 (1H, m), 7.50 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.19-7.24 (1H, m), 7.07-7.13 (1H, m), 6.33-6.38 (1H, m), 6.22-6.28 (1H, m), 4.75-4.90 (4H, m), 2.76-3.01 (4H, m), 1.75-1.98 (6H, m), 1.15-1.26 (8H, m), 0.91-1.02 (3H, m), 0.69-0.77 (3H, m)； LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 552.2$[M+H]^+$

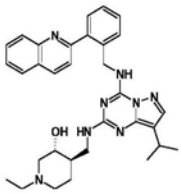
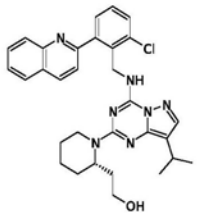
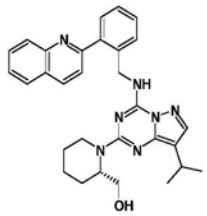
[0942]

254		(3*R*)；白色粉末；1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.85 (1H, brt, *J* = 5.2 Hz), 7.55 (1H, s), 7.12-7.16 (1H, m), 7.04-7.08 (2H, m), 5.15 (1H, dd, *J* = 14.8, 6.40 Hz), 4.83-4.89 (3H, m), 3.36 (1H, dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz), 3.20-3.29 (1H, m), 3.05-3.09 (1H, m), 2.91-3.04 (5H, m), 2.36 (1H, m), 1.96-2.14 (3H, m), 1.91 (2H,m), 1.29-1.40 (2H, m), 1.16-25 (12H, m)；LCMS: 96.5%, MS (ESI): m/z 527.2 $[M + H]^+$
255		白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.21 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.89 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 7.77 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 7.59 (1 H, s), 7.56 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.49 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 5.38 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.72-4.82 (2H, m), 2.86-3.10 (4H, m), 1.84-1.92 (2H,m), 1.69 (6H, s), 1.30-1.37 (1H, m), 1.28 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 475.2 $[M + H]^+$
256		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.31 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 7.56 (1H, s), 7.34-7.40 (2H, m), 7.23(1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.12 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 4.81 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.70-4.78 (2H, m), 4.44 (1H, brs), 2.79-2.98 (4H, m), 2.15 (3H, s), 1.75-1.84 (2H, m), 1.58 (6H, s), 1.22-1.29 (2H, m), 1.19 (6H, d, J = 6.4 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 538.2$[M+H]^+$
257		黄色粉末；^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.60 (1H, s), 7.33-7.35 (2H, m), 7.18-7.23 (1H, m), 6.59 (1H, t, *J* = 4.0 Hz), 5.08 (2H, d, *J* = 5.6 Hz), 4.82-4.85 (2H, m), 2.95-3.04 (4H, m), 1.89-1.92 (2H, m), 1.34-1.37 (2H, m), 1.28 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100.0%, MS (ESI): m/z 434.1 $[M + H]^+$

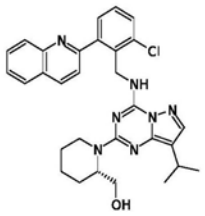
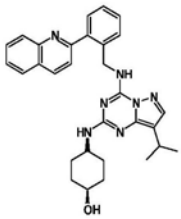
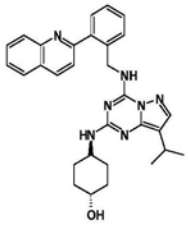
[0943]

258		白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ7.51 (1H, s) 7.46 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.28 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.12 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 6.19-6.26 (1H, m), 6.04-6.08 (1H, m), 4.72 (2H, br s), 4.55-4.60 (2H, m), 3.52 (3H, s), 2.79-2.97 (4H, m), 1.71-1.99 (2H, m), 1.44 (6H, s), 1.24-1.27 (2H, m), 1.20 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 538.3$[M+H]^+$
259		白色粉末；^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.16 (1H, d, *J*=6.0 Hz), 7.59 (1H, s), 7.10-7.30 (3H, m), 6.20 (1H, s), 4.75-4.85 (4H, m), 4.15 (3H, s), 2.85-3.05 (4H, m), 2.60 (3H, s), 1.65-1.90 (2H, m), 1.64 (3H, s), 1.25-1.35 (2H, m), 1.26 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 98.70%, MS (ESI): m/z 518.3 $[M + H]^+$
260		(2*S*)；白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.25 (1H, br s), 8.62 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.31 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.78-7.83 (1H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.38-7.50 (2H, m), 4.93-5.14 (2H, m), 4.74 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.60-3.64 (1H, m), 3.33-3.44 (1H, m), 2.96-3.09 (1H, m), 2.84-2.90 (1H, m), 2.05-2.21 (1H, m), 1.61-1.89 (7H, m), 1.24-1.29 (6H, m)； LCMS: 96.9%, MS (ESI): m/z 522.3$[M+H]^+$

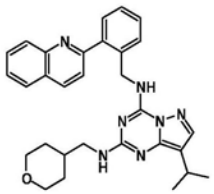
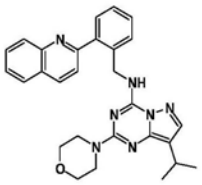
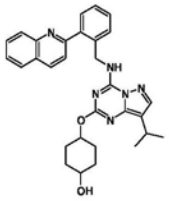
[0944]

261		(3*R*, 4*R*)；白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.35-9.37 (1H, m), 8.63 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.31 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.76-7.85 (1H, m), 7.73-7.74 (1H, m), 7.57-7.69 (3H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 5.16-5.18 (1H, m), 4.66-4.73 (2H, m), 4.24-4.27 (1H, m), 3.57-3.64 (2H, m), 3.24-3.27 (1H, m), 2.98-3.15 (3H, m), 2.55-2.61 (2H, m), 1.98-2.19 (2H, m), 1.48-1.51 (1H, m), 1.25-1.31 (6H, m), 1.15-1.18 (3H, m)；LCMS: 98.9%, MS (ESI): m/z 551.2[M+H]$^+$
262		(2*S*)；白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.91 (1H, br t, *J* = 6.0 Hz), 8.56 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.30 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.88 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 7.77 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.72 (1H, s), 7.66 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.57-7.62 (1H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 7.39 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 5.64 (1H, br s), 4.81-5.09 (4H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 3.32-3.38 (1H, m), 2.96-3.08 (1H, m), 2.68-2.76 (1H, m), 2.08-2.14 (1H, m), 1.74-1.85 (1H, m), 1.63-1.70 (4H, m), 1.40-1.52 (2H, m), 1.27-1.32 (6H, m)；LCMS: 98.1%, MS (ESI): m/z 556.2[M+H]$^+$
263		(2*S*)；白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.11-9.23 (1H, m), 8.64 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.33 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.83 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.70-7.76 (2H, m), 7.60-7.69 (3H, m) 7.42-7.50 (2H, m), 4.97-5.05 (1H, m), 4.72-4.89 (3H, m), 4.47 (1H, brs), 3.98-4.13 (1H, m), 3.70-3.84 (1H, m), 3.15 - 3.25 (1H, m), 2.98-3.08 (1H, m), 1.63-1.84 (5H, m), 1.27-1.34 (6H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 508.2[M+H]$^+$

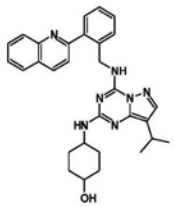
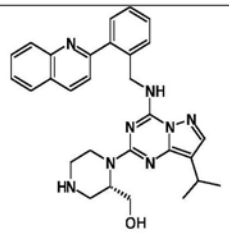
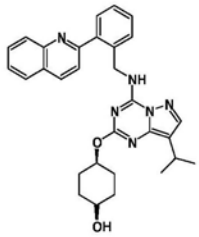
[0945]

264		(2*S*)；白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.97-9.03 (1H, m), 8.59 (1H, d, *J* = 8.4 Hz) ,8.45 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.09 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.80-7.87 (2H, m), 7.65-7.71 (3H, m), 7.53-7.59 (1H, m), 4.88-4.98 (2H, m), 4.74-4.84 (1H, m), 4.61-4 .69 (2H, m), 3.65 (1H, m), 3.47 (1H, m), 2.94 (1 H, m), 2.79-2.89 (1H, m), 1.91 (1 H, m), 1.49-1.69 (3H, m), 1.21-1.29 (8H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 542.2 [M + H]+
265		(1*S*, 4*S*) ；白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.86-9.27 (1H, m), 8.56 (1 H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.35 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.08 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.81-7.93 (2H, m), 7.56-7.79 (4H, m), 7.46-7.53 (2H, m), 6.58-6.90 (1H, m), 4.75 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 4.33 (1H, brs), 3.66-3.74 (2H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 1.32-1.81 (8H, m), 1.23 (6H, d, *J* = 5.6 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 508.2[M+H]$^+$
266		(1*R*, 4*R*)；白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.87-9.28 (1H, m), 8.56 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.30-8.45 (1H, m), 8.08 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.82-7.95 (2H, m), 7.64-7.79 (3H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 6.58-6.95 (1H, m), 4.74 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 4.53 (1H, brs), 3.55-3.75 (1H, m), 3.35-3.41 (2H, m), 2.82-2.98 (1H, m), 1.73-2.02 (4H, m), 1.15-1.35 (10H, m)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 508.2[M+H]$^+$

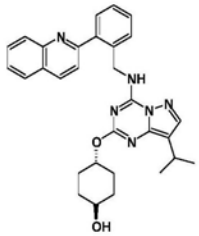
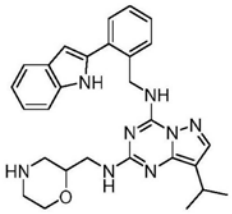
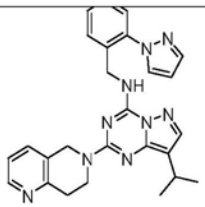
[0946]

267		白色固体；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 9.20 (1H, br s), 8.63 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.30 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.80 (1H, m), 7.70-7.74 (2H, m), 7.57-7.69 (3H, m), 7.38-7.48 (2H, m), 4.96-5.03 (1H, m), 4.74 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.95-4.05 (2H, m), 3.40-3.45 (4H, m), 3.01-3.10 (1H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 1.70-1.79 (2H, m), 1.36-1.45 (2H, m), 1.29 (6H, d, *J* = 7.2 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 508.2 $[M + H]^+$
268		白色粉末；1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 9.17 (1H, br t, *J* = 6.4 Hz), 8.62 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.29 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.78-7.83 (1H, m), 7.69-7.74 (2H, m), 7.56-7.66 (3H, m), 7.43 (2H,m), 4.75 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.87-3.92 (4H, m), 3.78-3.83 (4H, m), 3.05 (1H, m), 1.30 (6H, d, *J* = 7.2 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 480.2 $[M + H]^+$
269		白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 9.50 (1H, br t, *J* = 6.4 Hz), 8.56 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.32 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.08 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.97 (1H, s), 7.88-7.92 (1H, m), 7.81-7.87 (1H, m), 7.64-7.74 (2H, m), 7.53-7.59 (1H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 4.89-4.95 (1H, m), 4.74-4.83 (2H, m), 4.57-4.60 (0.2H, m), 4.47-4.51 (0.8H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 2.90-3.03 (1H, m), 1.78-1.93 (2H, m), 1.51-1.71 (5H, m), 1.18-1.32 (7H, m)；LCMS: 99.7%, MS (ESI): m/z 509.2$[M+H]^+$

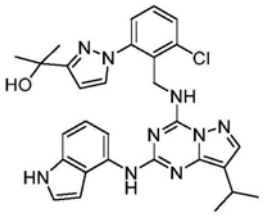
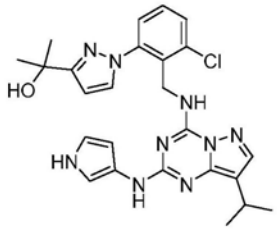
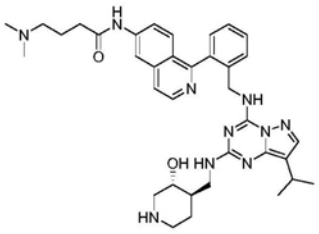
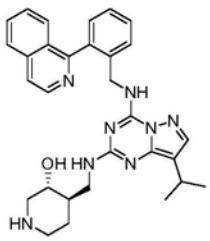
[0947]

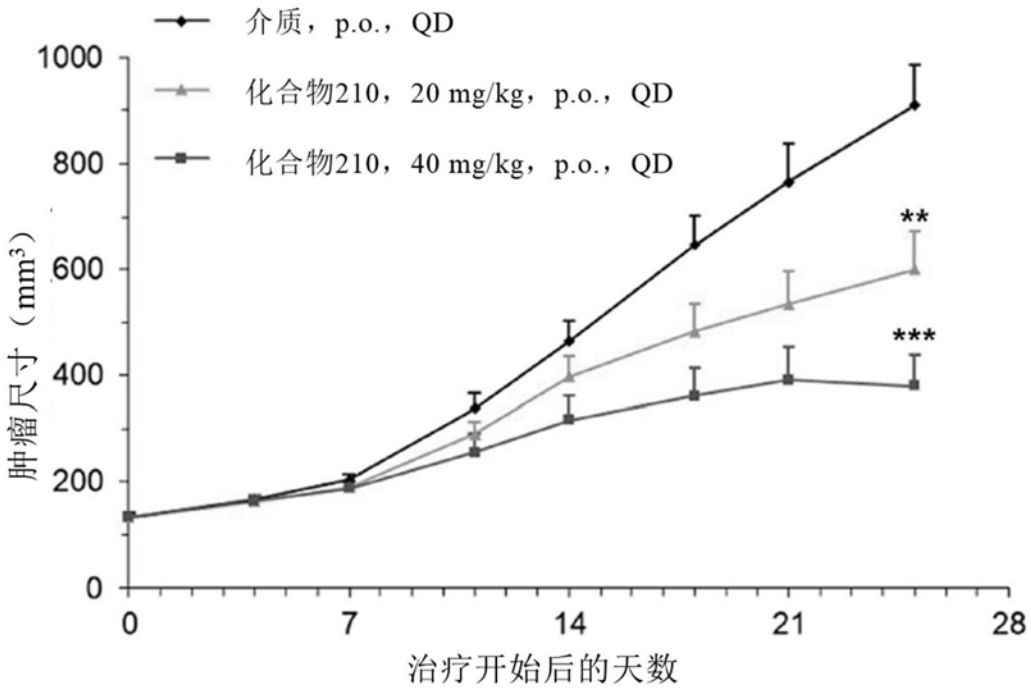
270		白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.86-9.49 (1H, m), 8.57 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.35 (1H, br d, *J* = 8.4 Hz), 8.09 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.83-7.96 (2H, m), 7.65-7.83 (3H, m), 7.57-7.64 (1H, m), 7.46-7.54 (2H, m), 6.57-7.10 (1H, m), 4.72-4.81 (2H, m), 4.20-4.63 (1H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 3.24-3.30 (1H, m), 2.83-2.98 (1H, m), 1.79-2.02 (2H, m), 1.41-1.75 (5H, m), 1.18-1.31 (9H, br s)；LCMS: 96.8%, MS (ESI): m/z 508.2[M+H]$^+$
271		(2*S*)；白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.20-9.27 (1H, m), 8.62 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.29 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.78-7.83 (1H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.57-7.66 (3H, m), 7.39-7.48 (2H, m), 4.74 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 4.51-4.60 (2H, m), 3.86-3.94 (1H, m), 3.73-3.82 (1H, m), 3.50-3.57 (1H, m), 3.28-3.43 (2H, m), 3.14-3.21 (1H, m), 2.96-3.08 (2H, m), 1.29 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 509.2 [M + H]$^+$
272		(1*S*, 4*S*)；白色粉末；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.67 (1H, br t, *J* = 6.4 Hz), 8.66 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.32 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.89 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.83 (1H, s), 7.77-7.82 (1H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 7.57-7.66 (2H, m), 7.41-7.49 (2H, m), 5.18 (1H, br t, *J* = 6.8 Hz), 4.79 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.88 (1H, br s), 3.03-3.19 (1H, m), 2.09 - 2.21 (2H, m), 1.74-1.97 (6H, m) 1.34-1.40 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 1.32 (6 H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 509.2[M+H]$^+$

[0948]

273		(1*R*, 4*R*)；白色粉末；1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 (1H, br t, *J* = 6.4 Hz), 8.66 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.31 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.89 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.84 (1H, s), 7.80 (1H, td, *J* = 7.2, 1.6 Hz), 7.69-7.75 (2H, m), 7.58-7.66 (2H, m), 7.44 (2H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 4.79 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.74-3.85 (1H, m), 3.06-3.19 (1H, m), 2.23-2.31 (2H,m), 2.08-2.13 (2H, m), 1.63-1.76 (2H, m), 1.50-1.56 (2H, m), 1.42-1.49 (1H, m), 1.32 (6H, d, *J* = 7.2 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 509.2 $[M + H]^+$
274		外消旋混合物；白色固体；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.63-7.70 (2H, m), 7.43-7.59 (3H, m), 7.33-7.40 (2H, m), 7.21 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.14 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 6.96 (1H, brs), 6.62 (1H, s), 5.18-5.21 (1H, m), 4.84 (2H, s), 3.84 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 3.45-3.70 (3H, m), 3.23-3.37 (1H, m), 2.97-3.07 (1H, m), 2.75-2.95 (3H, m), 2.61 (1H, s), 1.28 (6H, d, *J* = 6.8 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 497.3$[M + H]^+$
275		白色固体；^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.44 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 7.87 (1H, s), 7.75 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.65-7.70 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.50-7.55 (1H, m), 7.29-7.43 (3H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 6.51 (1H, s), 5.01 (2H, s), 4.74 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.25 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.13 (2H, t, *J* = 5.6 Hz), 3.00-3.10 (1H, m), 1.29 (6H, d, *J* = 6.4 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 466.1 $[M + H]^+$

[0949]

276		白色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)；δ 8.85 (1H, br s), 8.19 (2H, br s), 7.68 (1H, s), 7.60 (1 H, d, *J*=2.40z), 7.43 (1H, d, *J*=8.00 Hz), 7.27 (1H, t, *J*=8.00 Hz), 7.10-7.18 (4H, m), 7.04 (1H, d, *J*=8.00 Hz),6.60 (1H, br s),6.34 (1H, d, *J*=2.38 Hz),4.82 (2H, d, *J*=6.40 Hz),4.61 (1H, s),3.02-3.13(1H, m), 6.80 Hz), 1.59 (6H, s),1.27 (6 H, d, *J*=6.80 Hz)； HPLC: 96.1% MS (ESI): m/z 556.2$[M+H]^+$
277		黄色粉末；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.58-8.97 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.59 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.28 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.16-7.19 (1H, m), 6.68 (1H, t, *J* = 2.8 Hz), 6.34 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 5.77 (1H, t, *J* = 2.8 Hz), 4.70-4.92 (3H, m), 3.03-3.12 (1H, m), 1.60 (6H, s), 1.25 (6H, d, *J* = 7.2 Hz)；HPLC: 99.4% MS (ESI): m/z 506.1$[M+H]^+$
278		黄色固体；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.47-8.53 (1H, m), 8.36 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 7.95-8.04 (1H, m), 7.47-7.81 (7H, m), 5.02-5.11 (1H, m), 4.63-4.72 (1H, m), 3.62-3.74 (1H, m), 3.27-3.61 (4H, m), 3.21-3.25 (1H, m), 2.64-3.03 (12H, m), 2.08-2.17 (2H, m), 1.97-2.04 (1H, m), 1.75-1.88 (1H, m), 1.49-1.62 (1H, m), 1.23 (6H, d, *J* = 6.4 Hz)；LCMS: 97.9%, MS (ESI): 651.3 m/z $[M+H]^+$
279		白色粉末；^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.63 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 8.46-8.49 (1H, m), 8.21 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.01-8.05 (1H, m), 7.82-7.98 (2H, m), 7.69-7.81 (3H, m), 7.59-7.67 (2H, m), 5.02-5.11 (1H, m), 4.70-4.79 (1H, m), 3.73-3.79 (1H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 3.33-3.51 (3H, m), 2.79-3.02 (3H, m), 1.83-2.07 (2H, m), 1.51-1.68 (1H, m), 1.29 (6H, d, *J* = 7.2 Hz)；LCMS: 100%, MS (ESI): 523.2 m/z $[M+H]^+$



进行单向ANOVA以比较介质组和治疗组之间的肿瘤体积

*指示p<0.5，**指示p<0.01，***指示p<0.001。

图1