(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119585242 A
(43)申请公布日 2025.03.07

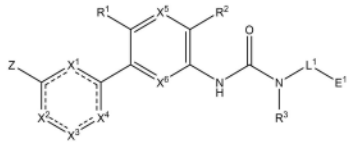
(21)申请号 202280091224.0
(22)申请日 2022.12.09
(30)优先权数据
63/287,866 2021.12.09 US
63/393,440 2022.07.29 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.08.08
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/081236 2022.12.09
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/108103 EN 2023.06.15
(71)申请人 德西费拉制药有限责任公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 D·L·弗林 Y·M·安
L·沃盖蒂 B·勒·布尔多内克
C·K·克劳雷
(74)专利代理机构 北京彩和律师事务所 11688
专利代理师 张红春
(51)Int.Cl.
C07D 213/72(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
A61K 31/435(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书55页 说明书265页

(54)发明名称

RAF激酶抑制剂及其使用方法

(57)摘要

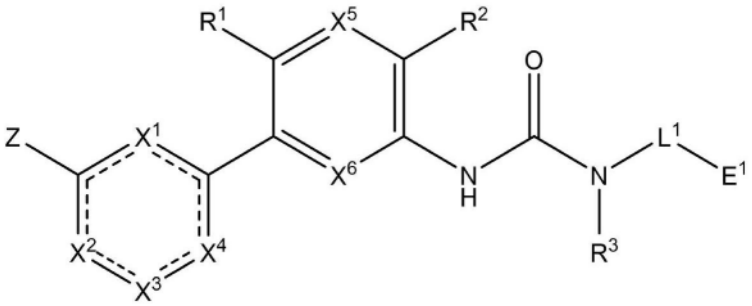


(I)

本文描述了作为RAF抑制剂的化合物(I)及其在治疗诸如癌症的病症中的用途。

CN 119585242 A

1.一种由式I表示的化合物：



式I

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体，其中：

X^1及X^4各自独立地为CR^5或N；

X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N；

X^2为N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2或N-L^2-E^2；

X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH、C=O、N或N-L^3-E^3，

其限制条件为X^1、X^2、X^3及X^4中的不超过两个为N；

其限制条件为当X^2为N时，X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、N或CH；

其限制条件为当X^3为N时，X^2为N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2或C-N(R^4)-L^2-E^2；

其限制条件为当X^2为C=O时，X^3为N-L^3-E^3；

其限制条件为当X^3为C=O时，X^2为N-L^2-E^2；

L^1选自直接键及任选经(E^{11})$_m$取代的C_1-C_6烷基，或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基；

L^2为直接键或任选经(E^{21})$_p$取代的C_1-C_6烷基；

L^3为直接键或任选经(E^{31})$_p$取代的C_1-C_6烷基；

E^1选自由以下组成的组：H、羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素，

任选取代的烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基，

任选取代的环烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基，

任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基，

任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜，及

任选取代的芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基；

E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧

基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

E^2选自由以下组成的组:H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤代烷氧基、卤代烷基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,及

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

E^{21}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{21}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

E^3选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基,及

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

Z为L^7-E^7,其中:

L^7为直接键

E^7选自由以下组成的组:

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

p在每次出现时独立地为0、1或2;

R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

R^2选自由以下组成的组:H及F;

R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

其限制条件为

当E^7为吗啉基,X^2及X^4均为N,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,则E^3不为杂芳基;

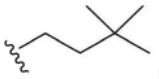
当E^7为吗啉基,X^1及X^4均为N,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,则E^3不为杂芳基;

当E^7为吗啉基,X^1、X^4、X^5及X^6为CH,R^1为-CH^3,X^2为N,且X^3为C-L^3-E^3时,则L^3-E^3不为任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_4-C_8环烷基烷基、任选取代的C_3-C_6杂环基、任选取代的C_4-C_8杂环基烷基、任选取代的5元或6元杂芳基、或酰胺;

当X^1、X^4、X^5及X^6为CH,R^1为-CH_3,X^2为N,X^3为C-L^3-E^3,L^3为直接键,且E^3为吗啉基时,则E^7不为任选取代的C_3-C_6杂环基或任选取代的5元或6元杂芳基;

当E^7为吗啉基,X^1为CH,X^2为N,X^3为C-O-L^3-E^3,X^4为CH,X^6为CH、CD或CF,且R^3为H时,则L^1-E^1不为任选取代的烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基烷基、任选取代的C_4-C_6杂环基或任选取代的杂环基烷基;当E^7为吗啉基,X^1为CH,X^2为C-O-L^2-E^2,X^3为N,X^4为CH,X^6为CH、CD或CF,且R^3为H时,则L^1-E^1不为任选取代的烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基烷基、任选取代的C_4-C_6杂环基或任选取代的杂环基烷基;

当E^7为吗啉基,X^1为CH,X^2为N,X^3为C-O-L^3-E^3,X^4为CH,X^6为CH、CD或CF,则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环;

当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,X^1为N或CH,X^4为N或CH,X^5为N或CH,X^6为CH,E^7为选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基,且

X^2选自由以下组成的组:

(i)C-L^2-E^2,其中L^2-E^2选自H;

(ii)C-O-L^2-E^2,其中O-L^2-E^2选自由以下组成的组:甲氧基、乙氧基、异丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基及(1-乙基哌啶-4-基)氧基;

(iii)C-N(R^4)-L^2-E^2,其中N(R^4)-L^2-E^2选自由(2-甲氧基乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基及(1-羟基丙-2-基)氨基组成的组;以及

(iv)N时,

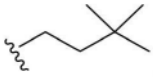
则X^3不选自由以下组成的组:

(i)C-L^3-E^3,其中L^3-E^3选自由以下组成的组:H、甲基、3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶-1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基;

(ii)C-O-L^3-E^3,其中O-L^3-E^3选自由甲氧基、2-羟基乙氧基及2,3-二羟基丙氧基组成的组;

(iii)C-N(R^4)-L^3-E^3,其中N(R^4)-L^3-E^3选自由双(2-羟乙基)氨基及(2-羟乙基)氨基组成的组;以及

(iv)N;

当L^1-E^1为，R^1为甲基，R^2为H，R^3为H，X^1为N或CH，X^4为N或CH，X^5为N或CH，X^6为CH，X^3为C-L^3-E^3，L^3为直接键，E^3选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组，且

X^2选自由以下组成的组：

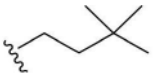
(i)C-L^2-E^2，其中L^2-E^2选自H；

(ii)C-O-L^2-E^2，其中O-L^2-E^2选自由以下组成的组：甲氧基、乙氧基、异丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基及(1-乙基哌啶-4-基)氧基；

(iii)C-N(R^4)-L^2-E^2，其中N(R^4)-L^2-E^2选自由(2-甲氧基乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基及(1-羟基丙-2-基)氨基组成的组；以及

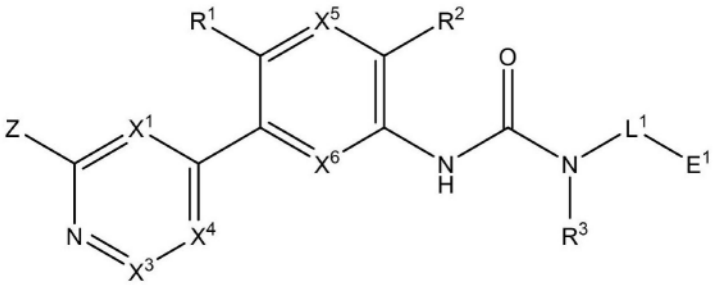
(iv)N时，

则E^7不选自由以下组成的组：3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基；

当L^1-E^1为R^1为甲基，R^2为H，R^3为H，X^1为N或CH，X^4为N或CH，X^5为N或CH，X^6为CH，E^7为选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基，X^2为C＝O，且X^3为N-L^3-E^3时，则L^3-E^3不选自由以下组成的组：H、甲基、羟基-乙基、羟基-丙基及2,3-二羟基丙基；以及

当E^7为任选取代的5元或6元杂芳基或任选取代的5元或6元杂环基，X^1及X^4各自独立地为N、CH或CF，X^5为CH，X^6为CH、CD或CF，X^2为N，且X^3为C-O-L^3-E^3或C-N(R^4)-L^3-E^3时，则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至7个原子的任选取代的杂环。

2.一种由式I-A表示的化合物：



式 I-A

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体，其中：

X^1及X^4各自独立地为CH、CR^5或N；

X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH或N；

X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N；

其限制条件为X^1、X^3及X^4中的不超过一个为N；

L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基，或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基；

L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

E^1选自由以下组成的组:H、羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

E^3选自由以下组成的组:H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、卤代烷氧基、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、磺酰基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基,及

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

Z为L^7-E^7,其中:

L^7为直接键;

E^7选自由以下组成的组:

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的

组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

p在每次出现时独立地为0、1或2;

R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

R^2选自由以下组成的组:H及F;

R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

其限制条件为

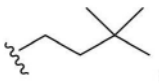
当E^7为吗啉基,X^4为N,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,则E^3不为杂芳基;

当E^7为吗啉基,X^1、X^4、X^5及X^6为CH,R^1为-CH_3,且X^3为C-L^3-E^3时,则L^3-E^3不为任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_4-C_8环烷基烷基、任选取代的C_3-C_6杂环基、任选取代的C_4-C_8杂环基烷基、任选取代的5元或6元杂芳基、或酰胺;

当X^1、X^4、X^5及X^6为CH,R^1为-CH_3,X^3为C-L^3-E^3,L^3为直接键,且E^3为吗啉基时,则E^7不为任选取代的C_3-C_6杂环基或任选取代的5元或6元杂芳基;

当E^7为吗啉基,X^1为CH,X^3为C-O-L^3-E^3,X^4为CH,X^6为CH或CF,且R^3为H时,则L^1-E^1不为任选取代的烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基烷基、任选取代的C_4-C_6杂环基或任选取代的杂环基烷基;

当E^7为吗啉基,X^1为CH,X^3为C-O-L^3-E^3,X^4为CH,X^6为CH、CD或CF时,则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环;

当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,X^1为N或CH,X^4为N或CH,X^5为N或CH,X^6为CH,且E^7为选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基时,

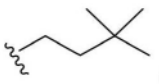
则X^3不选自由以下组成的组:

(i)C-L^3-E^3,其中L^3-E^3选自由以下组成的组:H、甲基、3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶-1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基;

(ii)C-O-L^3-E^3,其中O-L^3-E^3选自由甲氧基、2-羟基乙氧基及2,3-二羟基丙氧基组成的组;

(iii)C-N(R^4)-L^3-E^3,其中N(R^4)-L^3-E^3选自由双(2-羟乙基)氨基及(2-羟乙基)氨基组成的组;以及

(iv)N;

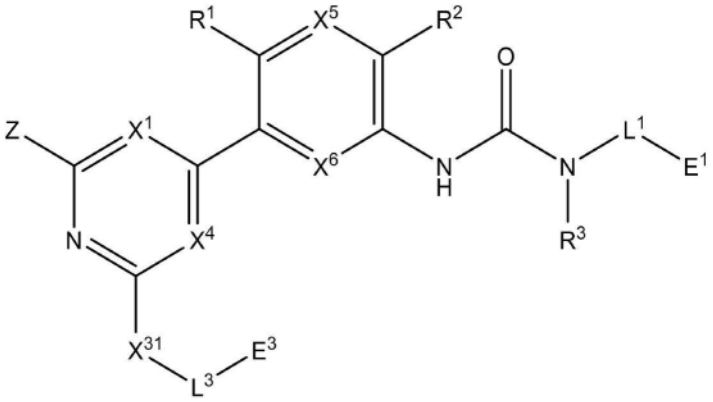
当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,X^1为N或CH,X^4为N或CH,X^5为N或CH,X^6为CH,X^3为C-L^3-E^3,L^3为直接键,且E^3选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组时,

则E^7不选自由以下组成的组:3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基;以及

当E^7为任选取代的5元或6元杂芳基或任选取代的5元或6元杂环基,X^1及X^4各自独立地

为N、CH或CF，X^5为CH，X^6为CH、CD或CF，X^2为N，且X^3为C-O-L^3-E^3或C-N(R^4)-L^3-E^3时，则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至7个原子的任选取代的杂环。

3.一种由式I-B表示的化合物：



式 I-B

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体，其中：

X^1及X^4各自独立地为CH、CR^5或N；

其限制条件为X^1及X^4中的不超过一个为N；

X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N；

X^{31}为O或N(R^4)；

L^1选自直接键及任选经(E^{11})m取代的C_1-C_6烷基，或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基；

L^3为直接键或任选经(E^{31})$_p$取代的C_1-C_6烷基；

E^1选自由以下组成的组：H、羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素，

任选取代的烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基，

任选取代的环烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基，

任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基，

任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜，及

任选取代的芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基；

E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素；

或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷

基或杂环基环;

E^3选自由以下组成的组:卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基,及

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

Z为L^7-E^7,其中:

L^7为直接键;

E^7选自由以下组成的组:

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

p在每次出现时独立地为0、1或2;

R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

R^2选自由以下组成的组:H及F;

R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

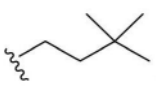
R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

其限制条件为

当E^7为吗啉基,X^1为CH,X^{31}为O,X^4为CH,X^6为CH或CF,且R^3为H时,则L^1-E^1不为任选取代的烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基烷基、任选取代的C_4-C_6杂环基或任选取代的杂环基烷基;

当E^7为吗啉基,X^1为CH,X^{31}为O,X^4为CH,且X^6为CH、CD或CF时,则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环;

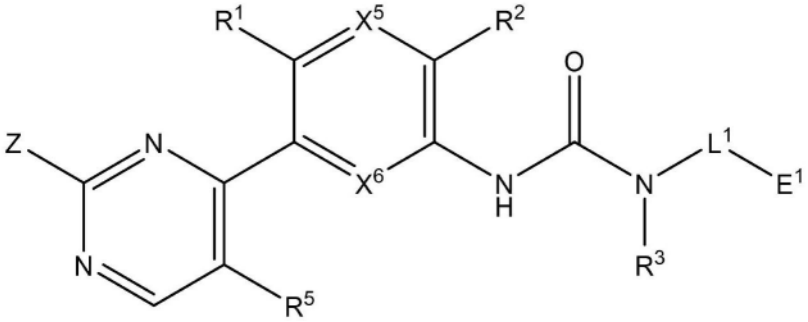
当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,X^1为N或CH,X^4为N或CH,X^5为N或CH,X^6为

CH,且E^7为选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基时,

则X^{31}-L^3-E^3不选自由以下组成的组:甲氧基、2-羟基乙氧基、2,3-二羟基丙氧基、双(2-羟乙基)氨基及(2-羟乙基)氨基;以及

当E^7为任选取代的5元或6元杂芳基或者任选取代的5元或6元杂环基,X^1及X^4各自独立地为N、CH或CF,X^5为CH,且X^6为CH、CD或CF时,则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至7个原子的任选取代的杂环。

4.一种由式I-CA表示的化合物:



式 I-CA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地为H、烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

Z为L^7-E^7,其中:

L^7为直接键;

E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

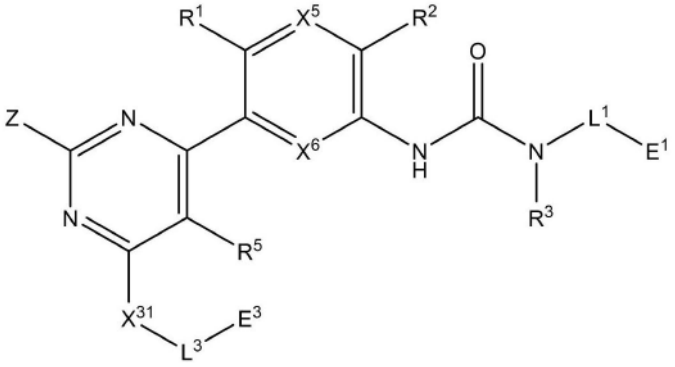
R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

R^2选自由以下组成的组:H及F;

R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;以及

R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

5.一种由式I-DA表示的化合物:



式 I-DA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^{31}为O或N(R^4);

X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当X^5为N时,L^1可与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:

烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

E^{3}选自由以下组成的组:卤代烷氧基、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基,及

任选经取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

Z为L^{7}-E^{7},其中:

L^{7}为直接键;

E^{7}为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

p在每次出现时独立地为0、1或2;

R^{1}选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

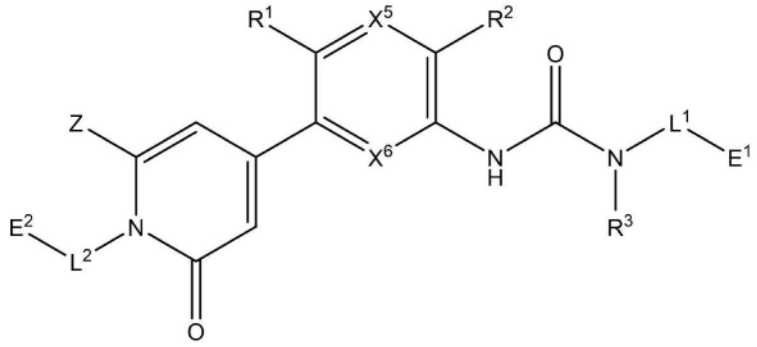
R^{2}选自由以下组成的组:H及F;

R^{3}选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

R^{4}在每次出现时独立地为H或烷基;以及

R^{5}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

6.一种式I-EA化合物:



式 I-EA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

L^2为直接键;

E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

E^2为烷基;

Z为L^7-E^7,其中:

L^7为直接键;

E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4；

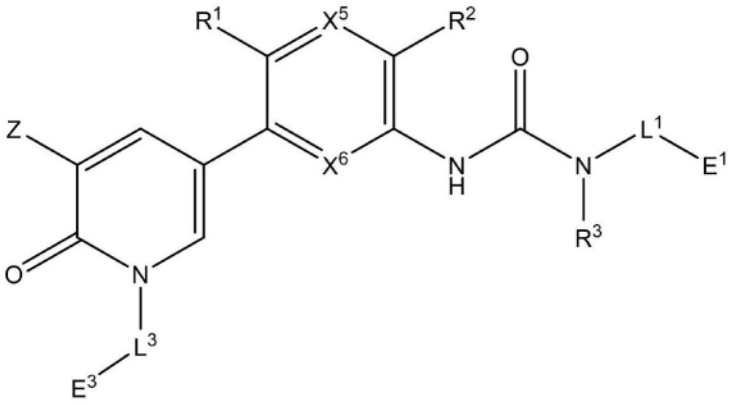
R^1选自由以下组成的组：H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素；

R^2选自由以下组成的组：H及F；

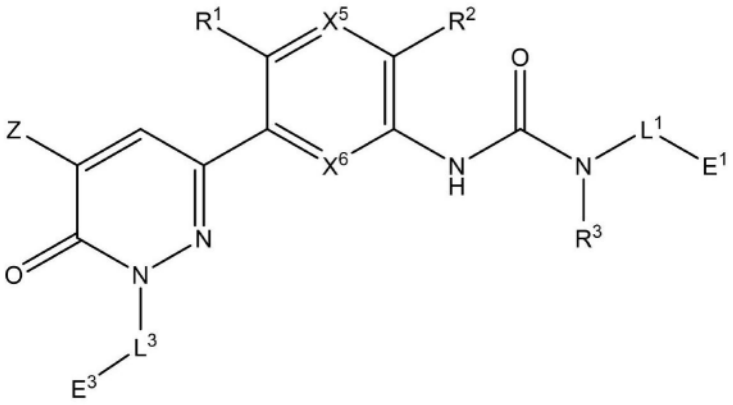
R^3选自由以下组成的组：H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基；以及

R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、烷基及卤素。

7.一种由式I-FA或式I-FB表示的化合物：



式 I-FA



式 I-FB

或者由由其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体表示，其中：

X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N；

L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基，或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基；

L^3为直接键；

E^1选自由以下组成的组：羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素，

任选取代的烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基，

任选取代的环烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基，

任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的

组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

E^{3}为烷基;

Z为L^{7}-E^{7},其中:

L^{7}为直接键;

E^{7}为任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜;

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

R^{1}选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

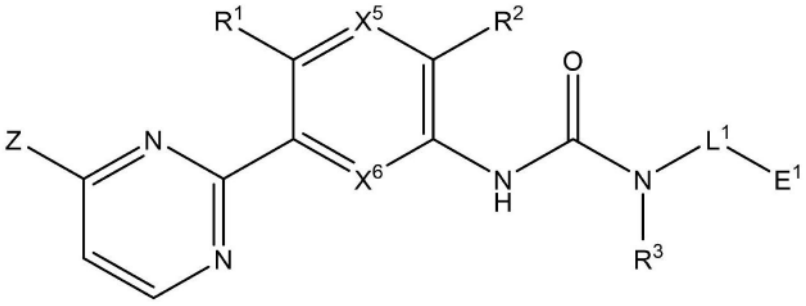
R^{2}选自由以下组成的组:H及F;

R^{3}选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;以及

R^{5}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

其限制条件为E^{7}不为氧杂环丁烷基、四氢呋喃基或四氢吡喃基。

8.一种由式I-GA表示的化合物:



式 I-GA

或者由由其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体表示,其中:

X^{5}及X^{6}各自独立地为CH、CF或N;

L^{1}选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^{3}以及L^{1}及R^{3}所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

E^{1}选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

Z为L^7-E^7,其中:

L^7为直接键;

E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

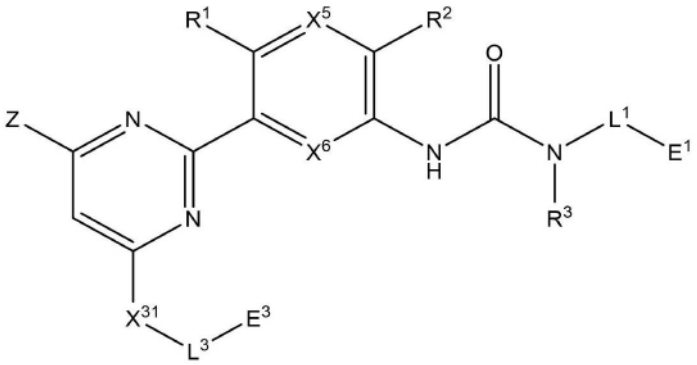
R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

R^2选自由以下组成的组:H及F;

R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;以及

R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

9.一种由式I-HA表示的化合物:



式 I-HA

或者由由其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体表示,其中:

X^{31}为O或N(R^4);

X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基，或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基；

L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基；

E^1选自由以下组成的组：羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素，

任选取代的烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基，

任选取代的环烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基，

任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基，

任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜，及

任选取代的芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基；

E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素；

或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环；

E^3选自由以下组成的组：卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基，

任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜，

任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基，及

任选取代的环烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基；

E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素；

或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环；

Z为L^7-E^7，其中：

L^7为直接键；

E^7为任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成

的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

p在每次出现时独立地为0、1或2;

R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

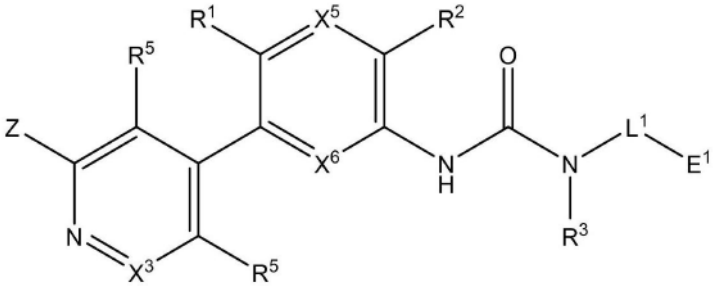
R^2选自由以下组成的组:H及F;

R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

10.一种由式I-JA表示的化合物:



式 I-JA

或者由由其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体表示,其中:

X^3为C-L^3-E^3或CH;

X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

L^3为直接键;

E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素;

任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

E^{3}选自由以下组成的组:烷基及

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

Z为L^{7}-E^{7},其中:

L^{7}选自由直接键组成的组;

E^{7}为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

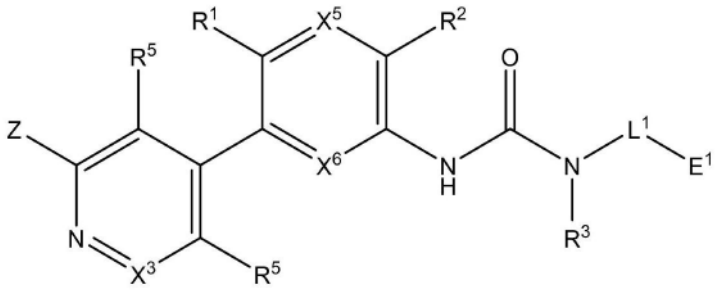
R^{1}选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

R^{2}选自由以下组成的组:H及F;

R^{3}选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;以及

R^{5}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

11.一种由式I-JB表示的化合物:



式 I-JB

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^{3}为C-O-L^{3}-E^{3}、C-L^{3}-E^{3}、C-N(R^{4})-L^{3}-E^{3}或CH;

X^{5}及X^{6}各自独立地为CH、CF或N;

L^{1}选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^{3}以及L^{1}及R^{3}所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

L^{3}为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

E^{1}选自由以下组成的组:

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,及

任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:

烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

E^{3}选自由以下组成的组:卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,及

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

Z为L^{7}-E^{7},其中:

L^{7}选自由直接键组成的组;

E^{7}为任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

p在每次出现时独立地为0、1或2;

R^{1}选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

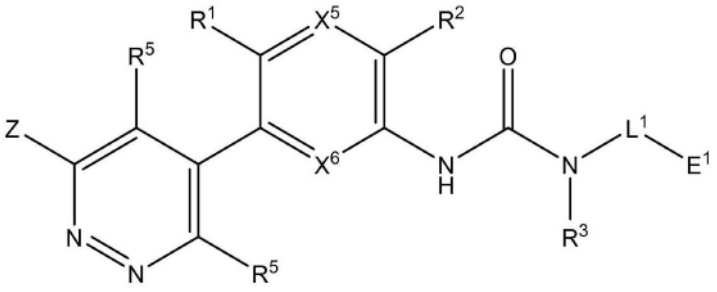
R^{2}选自由以下组成的组:H及F;

R^{3}选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

R^{4}在每次出现时独立地为H或烷基;以及

R^{5}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

12.一种由式I-JC表示的化合物:



式 I-JC

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^{5}及X^{6}各自独立地为CH、CF或N;

L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素;

任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

Z为L^7-E^7,其中:

L^7选自由直接键组成的组;

E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

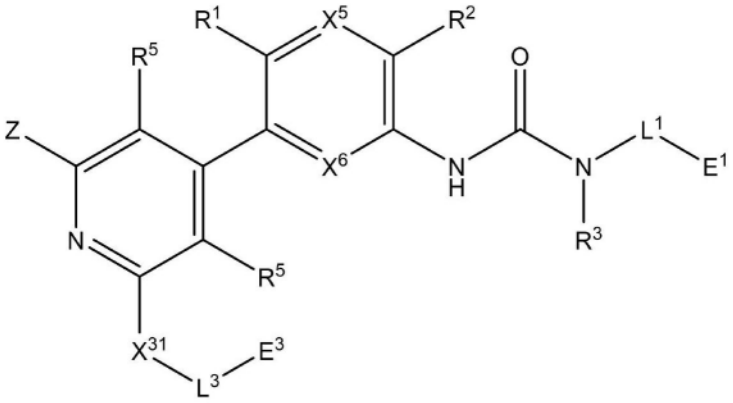
R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

R^2选自由以下组成的组:H及F;

R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;以及

R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

13.一种由式I-KA表示的化合物:



式 I-KA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

X^{31}为O或N(R^4);

L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当X^5为N时,L^1可与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,该位点与H或任选取代的取代基共价连接,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

E^3选自由以下组成的组:卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟

基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、或氰基、氰基烷基、杂环基,及

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基或氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

Z为L^7-E^7,其中:

L^7为直接键;

E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;以及

p在每次出现时独立地为0、1或2;

R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

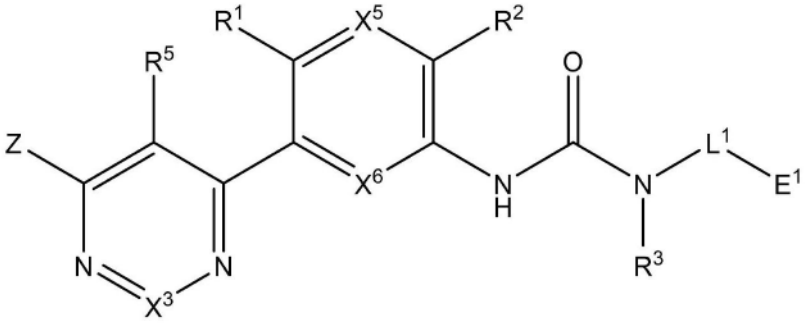
R^2选自由以下组成的组:H及F;

R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

14.一种由式I-LA表示的化合物:



式 I-LA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^3为C-L^3-E^3或CH;

X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

E^3选自由以下组成的组:烷基及

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

Z为L^7-E^7,其中:

L^7为直接键;

E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

p在每次出现时独立地为0、1或2;

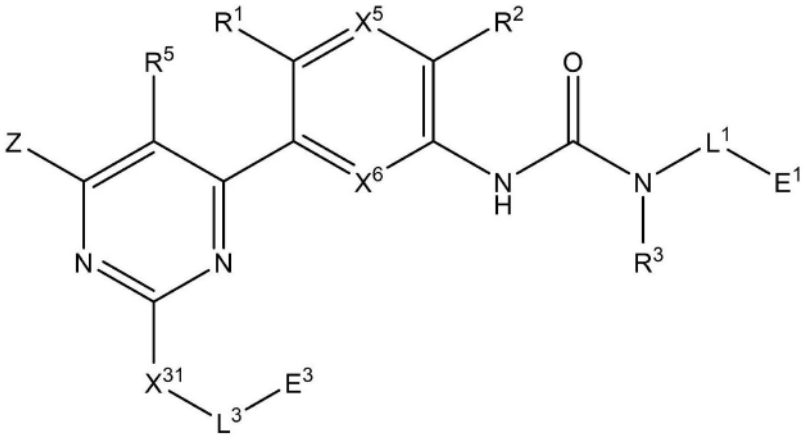
R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

R^2选自由以下组成的组:H及F;

R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;以及

R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

15.一种由式I-MA表示的化合物:



式 I-MA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

X^{31}为O或N(R^4);

L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当X^5为N时,L^1可与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

E^3选自由以下组成的组:卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的

组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基,及

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

Z为L^7-E^7,其中:

L^7为直接键;

E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

p在每次出现时独立地为0、1或2;

R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

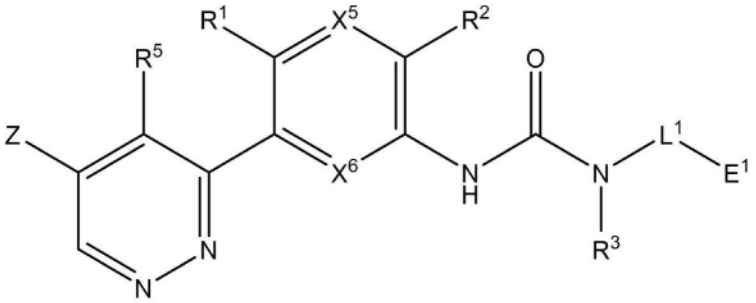
R^2选自由以下组成的组:H及F;

R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

16.一种由式I-NA表示的化合物:



式 I-NA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

Z为L^7-E^7,其中:

L^7为直接键;

E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

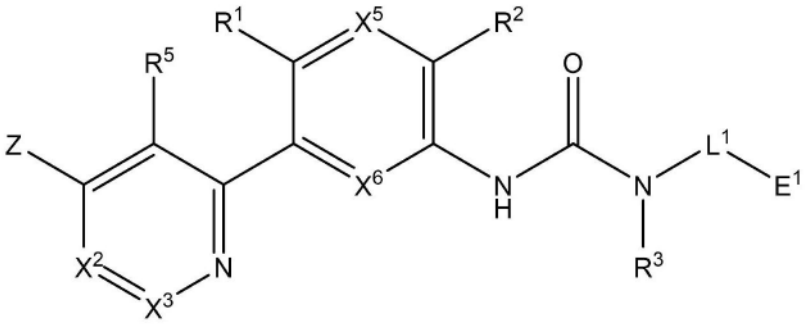
R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

R^2选自由以下组成的组:H及F;

R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;以及

R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

17.一种由式I-OA表示的化合物:



式 I-OA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^2为C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2、CH或N;

X^3为CH、C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3或N;

其限制条件为X^2及X^3中的不超过一个为N;

X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

L^2为直接键或任选经$(E^{21})_p$取代的C_1-C_6烷基;

L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

E^2选自由以下组成的组:H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤代烷氧基、卤代烷基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,及

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基,

E^{21}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{21}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

E^3选自由以下组成的组:卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的

组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、或氰基、氰基烷基、杂环基,及

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

Z为L^7-E^7,其中:

L^7为直接键;

E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

p在每次出现时独立地为0、1或2;

R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

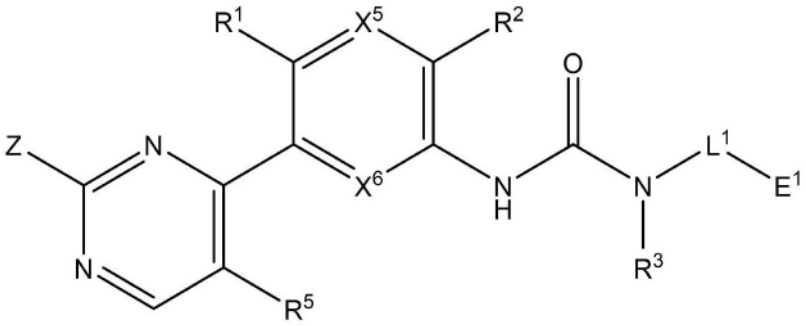
R^2选自由以下组成的组:H及F;

R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

18.一种由式I-PA表示的化合物:



式 I-PA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的

组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

Z为L^7-E^7,其中:

L^7为直接键;

E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

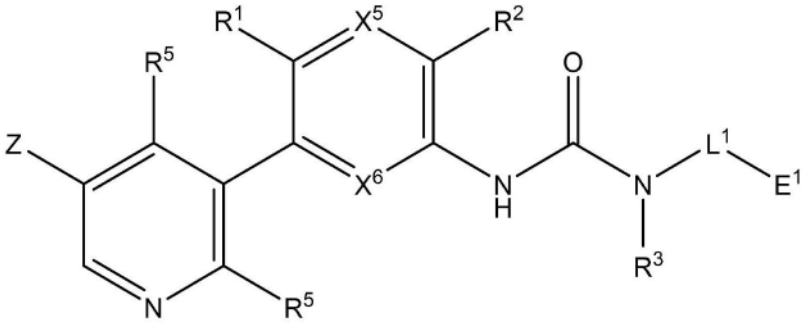
R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

R^2选自由以下组成的组:H及F;

R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;以及

R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

19.一种由式I-QA表示的化合物:



式 I-QA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

X^1各自独立地为CR^5或N;

X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、

羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基；

E^1选自由以下组成的组：羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素，

任选取代的烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基，

任选取代的环烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基，

任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基，

任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜，及

任选取代的芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基；

E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素；

或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环；

Z为L^7-E^7，其中：

L^7直接键；

E^7为任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基；

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4；

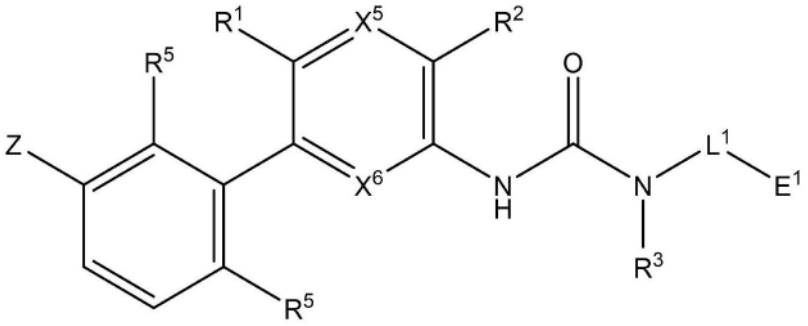
R^1选自由以下组成的组：H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素；

R^2选自由以下组成的组：H及F；

R^3选自由以下组成的组：H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基；以及

R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、烷基及卤素。

20.一种由式I-RA表示的化合物：



式I-RA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体，其中：

X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

Z为L^7-E^7,其中:

L^7直接键;

E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

R^2选自由以下组成的组:H及F;

R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;以及

R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

21.如权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中:

E^1选自由以下组成的组:羟基、C_1-C_6烷氧基、氰基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、卤素,

任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、胺、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基

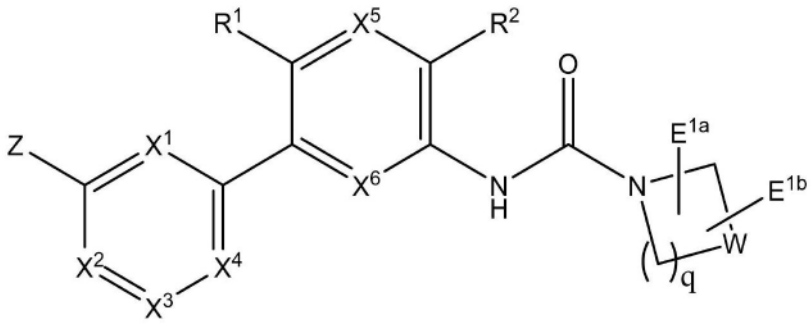
及氰基，

任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、胺、酰胺、酰基、C_1-C_6烷氧基烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基，

任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、酰胺、胺、C_1-C_6酰基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤素、羟基、C_1-C_6羟烷基、C_1-C_6烷氧基烷基、氧代、氰基、C_1-C_6氰基烷基及砜；以及

任选取代的芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、酰胺、胺、C_1-C_6酰基、C_1-C_6烷氧基烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基。

22.一种由式I-SA表示的化合物：



式 I-SA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体，其中：

X^1及X^4各自独立地为CR^5或N；

X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N；

X^2为N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2或N-L^2-E^2；

X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH、C=O、N或N-L^3-E^3，

其限制条件为X^1、X^2、X^3及X^4中的不超过两个为N；

其限制条件为当X^2为N时，X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、N或CH；

其限制条件为当X^3为N时，X^2为N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2或C-N(R^4)-L^2-E^2；

其限制条件为当X^2为C=O时，X^3为N-L^3-E^3；

其限制条件为当X^3为C=O时，X^2为N-L^2-E^2；

L^2为直接键或任选经$(E^{21})_p$取代的C_1-C_6烷基；

L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基；

E^{1a}及E^{1b}中的各自独立地选自由以下组成的组：H、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素，

任选取代的烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基，

任选取代的环烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基，及

任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜；

或其中E^{1a}及E^{1b}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的任选取代的环烷基环或任选取代的杂环基环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

或者,当E^{1a}及E^{1b}连接至同一碳原子时,E^{1a}及E^{1b}与其所连接的碳原子一起形成氧代;

E^{2}选自由以下组成的组:H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤代烷氧基、卤代烷基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,及

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

E^{21}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{21}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

E^{3}选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基,及

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

W选自由CH_2、O或$N\text{-}R^{10}$组成的组,

Z为$L^{7}\text{-}E^{7}$,其中:

L^{7}为直接键;

E^{7}为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

R^{1}选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

R^{2}选自由以下组成的组:H及F;

R^{3}选自由以下组成的组:H、$C_1\text{-}C_5$烷基及$C_3\text{-}C_5$环烷基;

R^{4}在每次出现时独立地为H或烷基;以及

R^{5}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

R^{10}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、$C_1\text{-}C_6$烷基、$C_3\text{-}C_5$环烷基及$C_1\text{-}C_6$酰基;

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4；

p在每次出现时独立地为0、1或2；

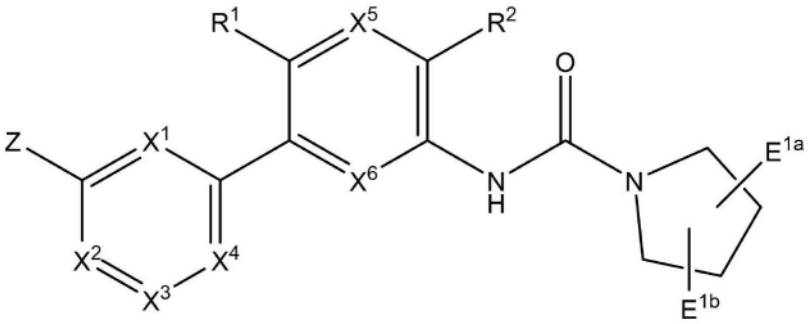
q在每次出现时独立地为1、2或3；

其限制条件为

当X^1、X^4、X^5及X^6为CH，R^1为$-CH_3$，X^2为N，X^3为C-L^3-E^3，且L^3为直接键时，E^3不为吗啉基；以及

当X^1及X^4各自独立地为N、CH或CF，X^5为CH，且X^6为CH、CD或CF时，E^7不为任选取代的5元或6元杂芳基。

23.一种由式I-TA表示的化合物：



式 I-TA

或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体，其中：

X^1及X^4各自独立地为CR^5或N；

X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N；

X^2为N、CH、C＝O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2或N-L^2-E^2；

X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH、C＝O、N或N-L^3-E^3，

其限制条件为X^1、X^2、X^3及X^4中的不超过两个为N；

其限制条件为当X^2为N时，X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、N或CH；

其限制条件为当X^3为N时，X^2为N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-$E^2$2或C-N(R^4)-L^2-E^2；

其限制条件为当X^2为C＝O时，X^3为N-L^3-E^3；

其限制条件为当X^3为C＝O时，X^2为N-L^2-E^2；

L^2为直接键或任选经$(E^{21})_p$取代的C_1-C_6烷基；

L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基；

E^{1a}及E^{1b}中的各自独立地选自由以下组成的组：H、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素，

任选取代的烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基，

任选取代的环烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基，及

任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜；

或其中E^{1a}及E^{1b}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的任选取代的环烷基环或任选取代的杂环基环，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下

组成的组:烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

或者,当E^{1a}及E^{1b}连接至同一碳原子时,E^{1a}及E^{1b}与其所连接的碳原子一起形成氧代;

E^2选自由以下组成的组:H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤代烷氧基、卤代烷基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,及

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

E^{21}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{21}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

E^3选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,

任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基,及

任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

Z为L^7-E^7,其中:

L^7为直接键;

E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

p在每次出现时独立地为0、1或2;

R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

R^2选自由以下组成的组:H及F;

R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

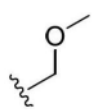
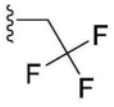
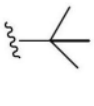
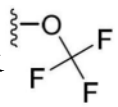
其限制条件为

当X^1、X^4、X^5及X^6为CH,R^1为-CH_3,X^2为N,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,E^3不为吗啉基;以

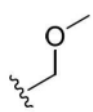
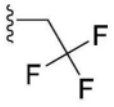
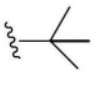
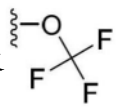
及

当X^1及X^4各自独立地为N、CH或CF,X^5为CH,且X^6为CH、CD或CF时,则E^7不为任选取代的5元或6元杂芳基。

24.如权利要求22或23所述的化合物,其中E^{1a}选自由H及OMe组成的组。

25.如权利要求24所述的化合物,其中E^{1a}选自由以下组成的组:H、OMe、、、及

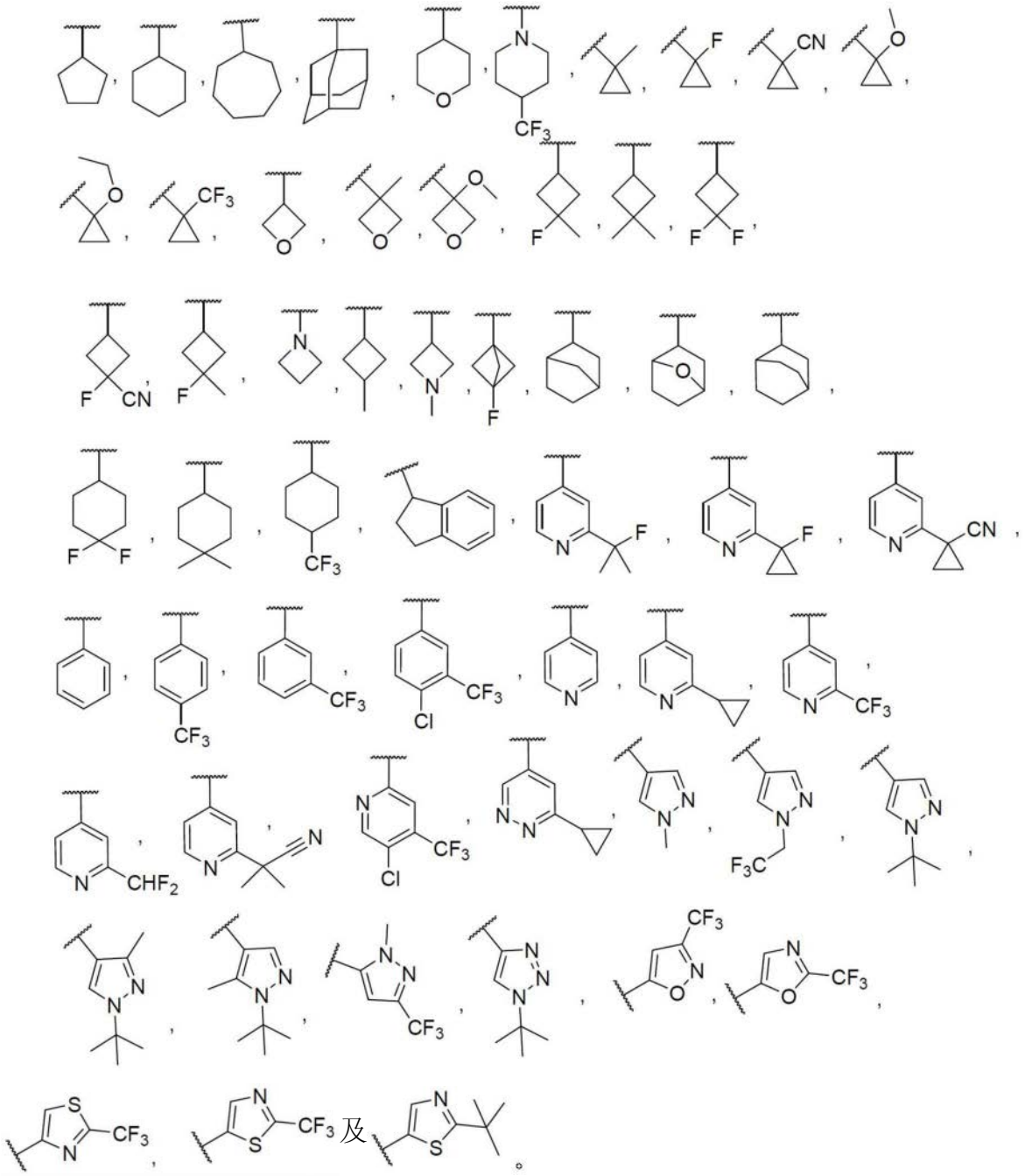
26.如权利要求22至25中任一项所述的化合物,其中E^{1b}选自由H及OMe组成的组。

27.如权利要求22至25中任一项所述的化合物,其中E^{1b}选自由以下组成的组:H、OMe、、、及

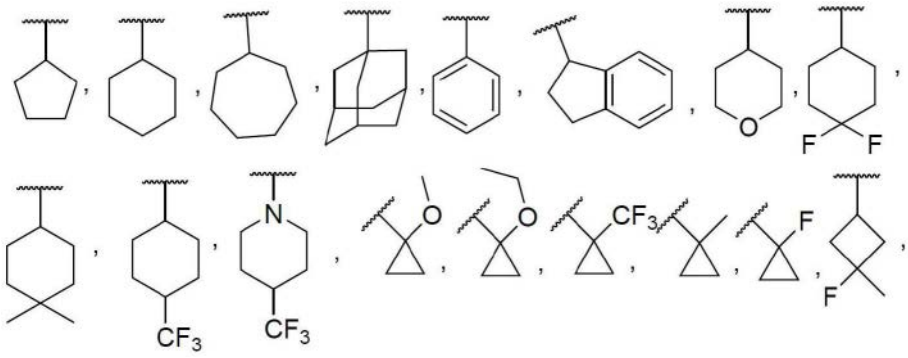
28.如权利要求22及24至27中任一项所述的化合物,其中W为CH_2或O。

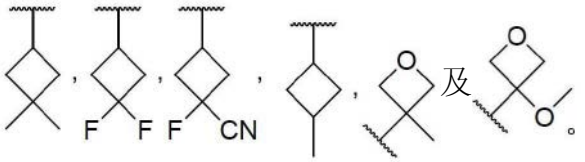
29.如权利要求28所述的化合物,其中W为CH_2。

30.如权利要求1至21中任一项所述的化合物,其中E^1选自由以下组成的组:H、Me、Et、CF_3、CH_2CF_3、OMe、OEt、OCF_3、CH_2OCH_3、F、CN、

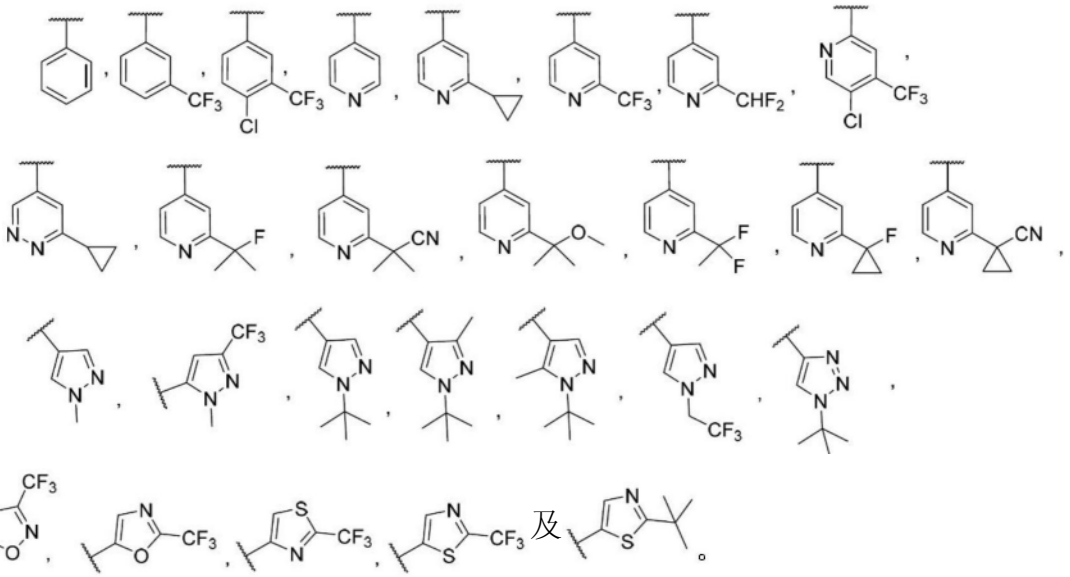


31.如权利要求1至21及30中任一项所述的化合物,其中E^1选自由以下组成的组:





32.如权利要求1至21及30中任一项所述的化合物,其中E^1选自由以下组成的组:

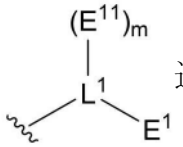


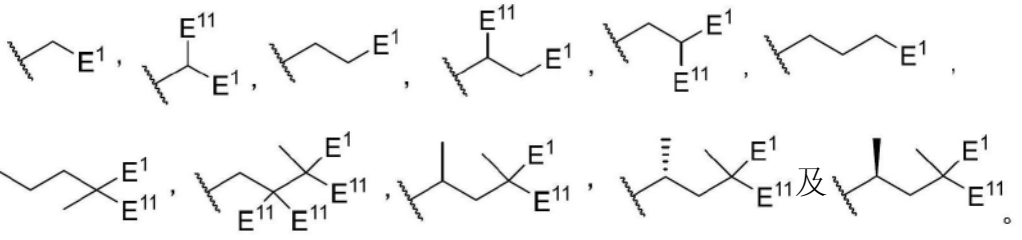
33.如权利要求1至21及30至32中任一项的化合物,其中E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧杂环丁烷基、氰基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、羟基、C_1-C_6羟烷基及卤素,

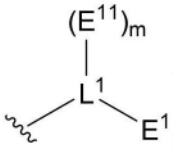
或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基环。

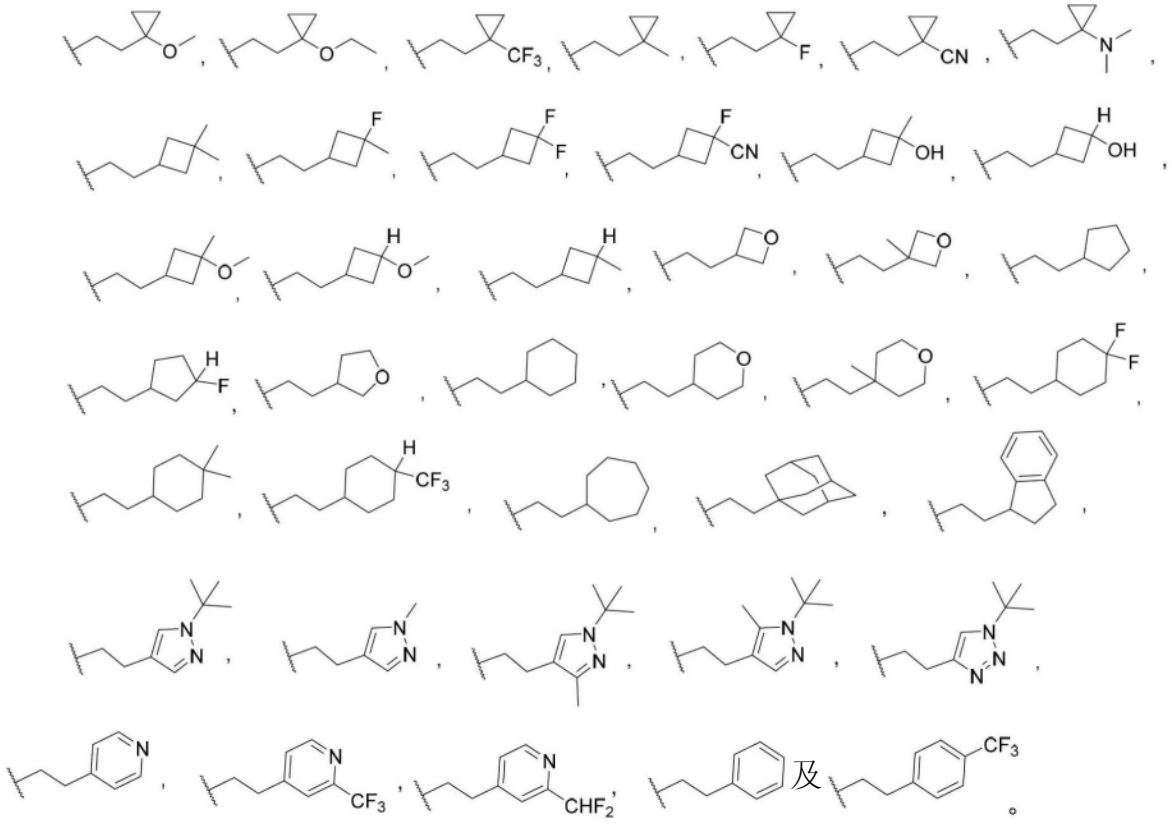
34.如权利要求1至21及30至33中任一项的化合物,其中E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、Me、CF_3、OH、OMe、OEt、氧杂环丁烷基、OCF_3、F及CN,

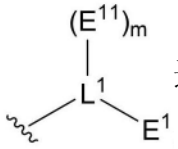
或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环丙基环。

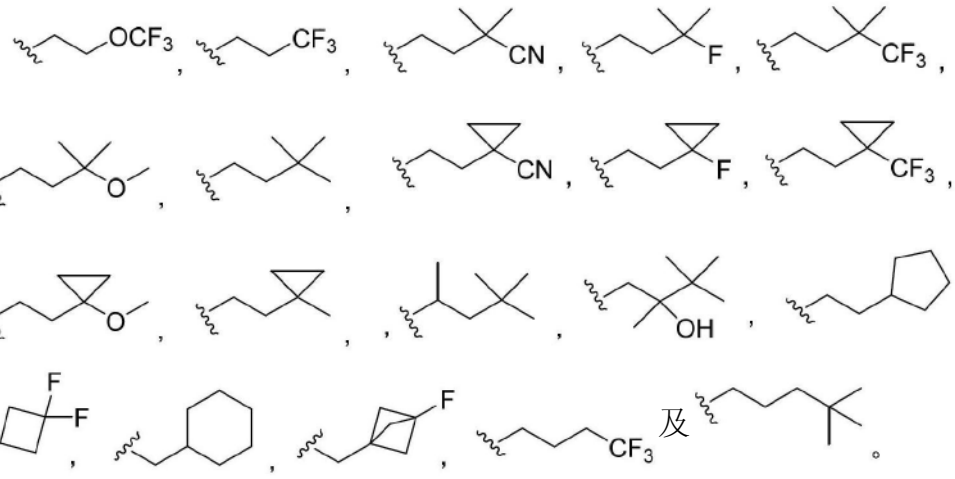
35.如权利要求1至21或30至34中任一项所述的化合物,其中  选自由以下组成的组:

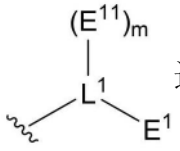


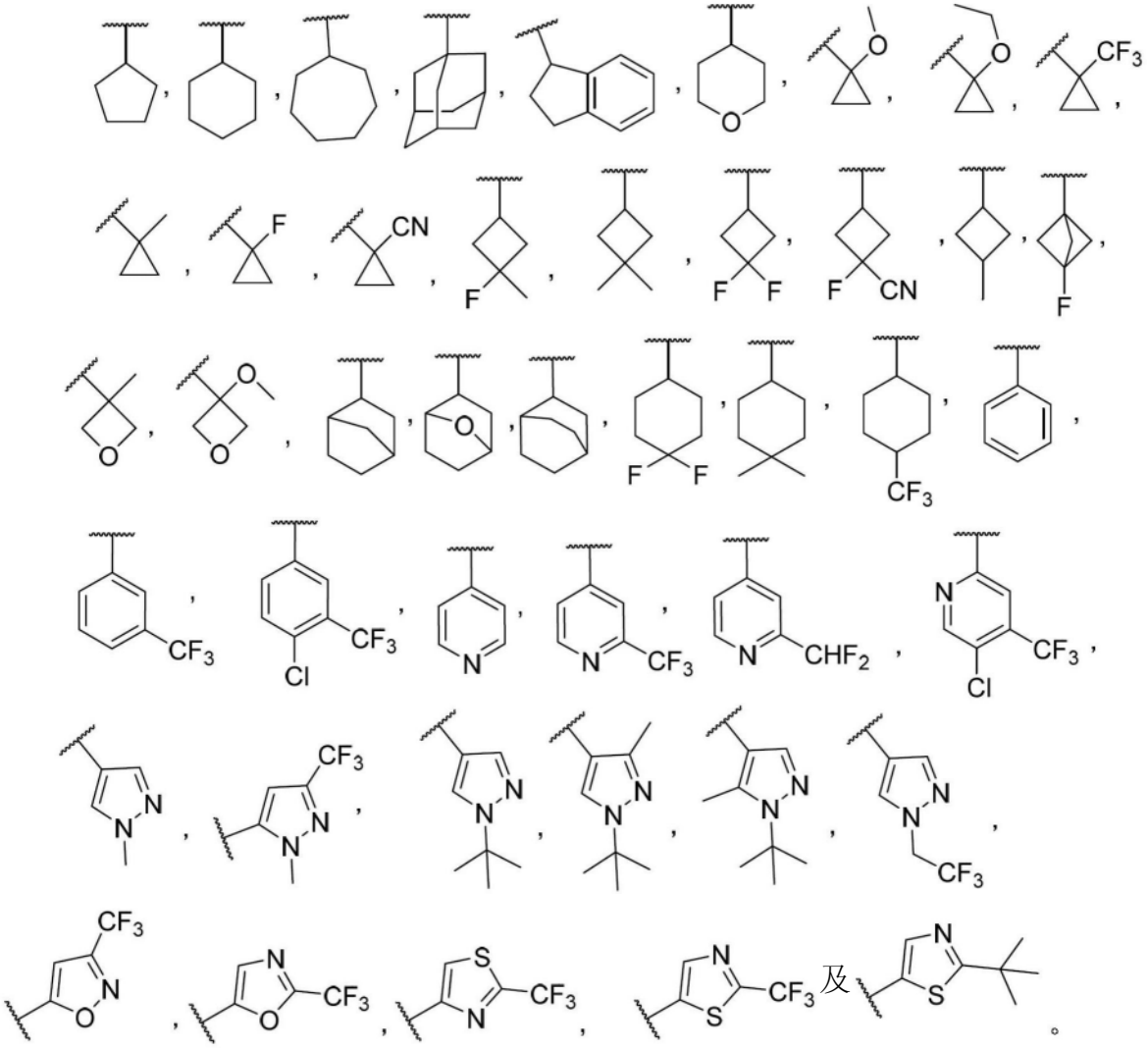
36.如权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中  选自由以下组成的组:

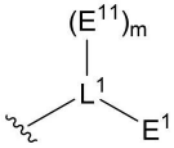


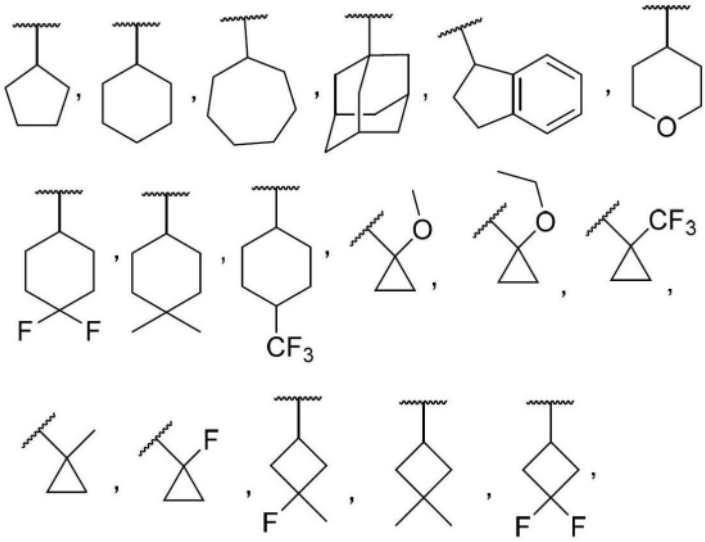
37.如权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中  选自由以下组成的组:

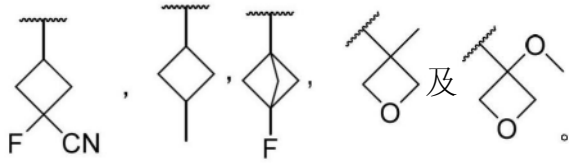


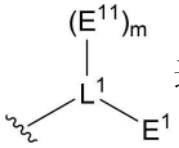
38.如权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中当L^1为直接键时,  选自由以下组成的组:

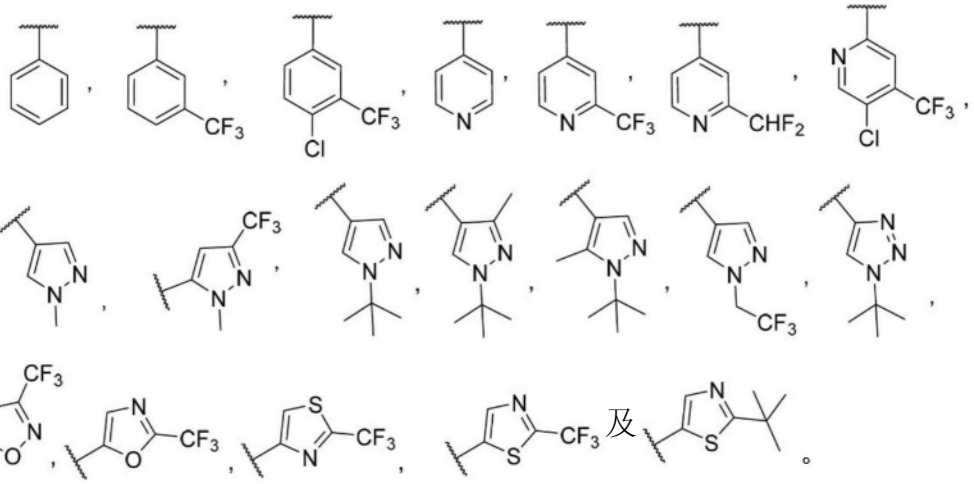


39.如权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中当L^1为直接键时,  选自由以下组成的组:

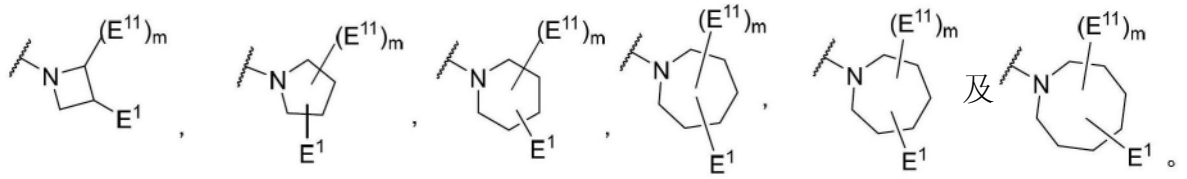




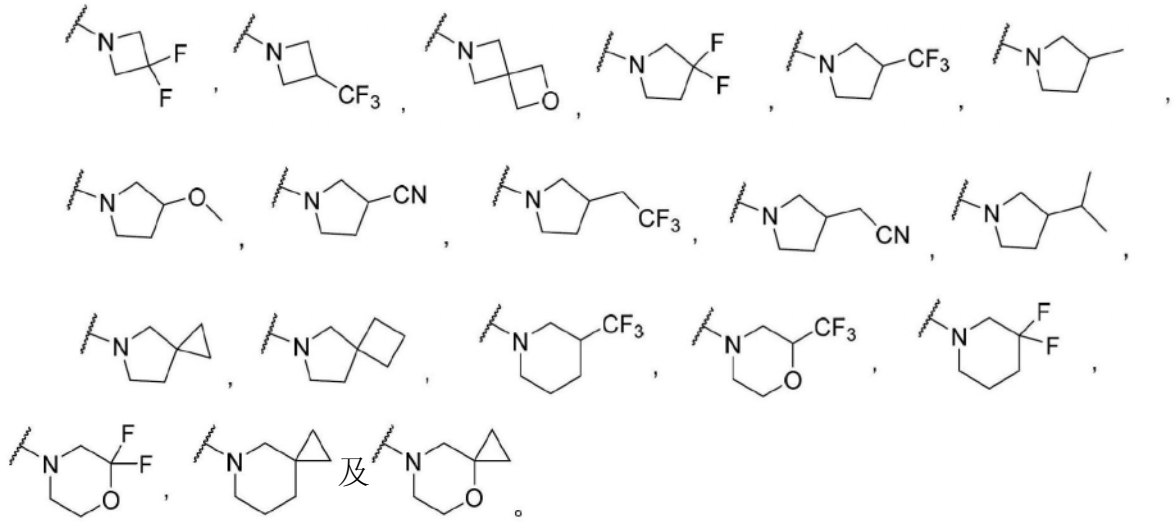
40.如权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中当L^1为直接键时，选自由以下组成的组：



41.如权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中L^1及R^3与其所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的杂环,其中该环结构选自由以下组成的组：

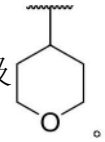


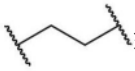
42.如权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中L^1及R^3与其所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的杂环,其中该环结构选自由以下组成的组：

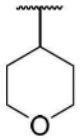
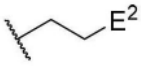


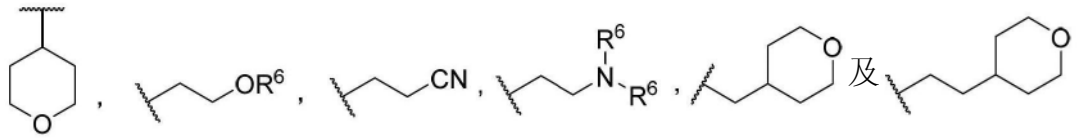
43.如权利要求1至42中任一项所述的化合物,其中E^2选自由以下组成的组:羟基、C_1-C_6

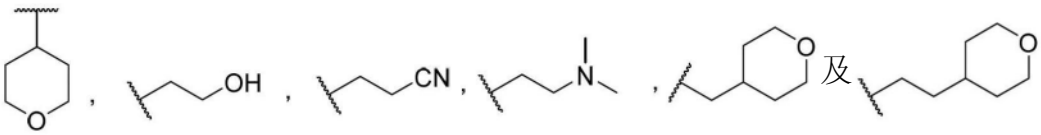
烷氧基、C_1-C_6烷氧基烷基、氰基、磺酰基、H、C_1-C_6烷基、胺、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、砜及任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、酰胺、胺、C_1-C_6酰基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤素、羟基、C_1-C_6羟烷基、氧代、氰基及C_1-C_6氰基烷基。

44.如权利要求43所述的化合物，其中E^2选自由以下组成的组：H、Me、$N(CH_3)_2$、OH、OCH_3、CN、SO_2CH_3及。

45.如权利要求1至44中任一项所述的化合物，其中L^2选自由直接键、及及组成的组。

46.如权利要求1至45中任一项所述的化合物，其中L^2-E^2选自由，及组成的组。

47.如权利要求1至46中任一项所述的化合物，其中L^2-E^2选自由以下组成的组：；其中R^6在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基及C_1-C_6酰基。

48.如权利要求1至47中任一项所述的化合物，其中L^2-E^2选自由以下组成的组：

49.如权利要求1至48中任一项所述的化合物，其中：

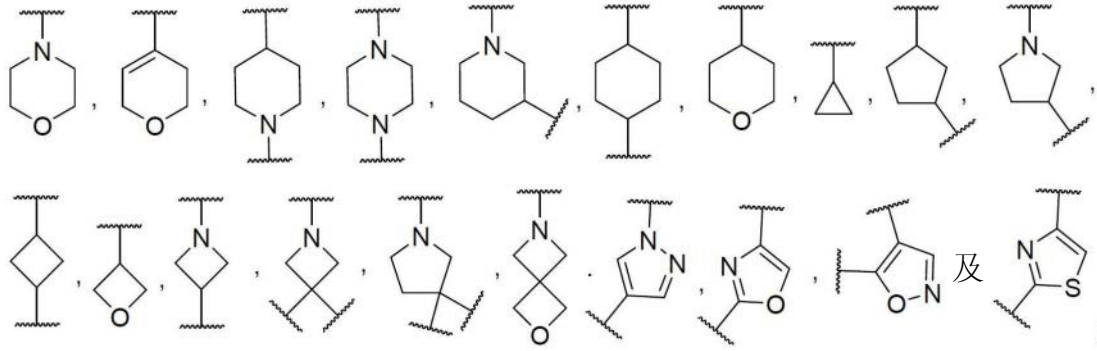
E^3选自由以下组成的组：羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基烷基、氰基、磺酰基、C_1-C_6卤代烷氧基、H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、胺、C_1-C_6氨基烷基、酰胺、C_1-C_6卤代烷基，

任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基烷基、酰胺、胺、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6酰基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤素、羟基、C_1-C_6羟烷基、氧代、氰基、C_1-C_6氰基烷基及砜，

任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、酰胺、胺、C_1-C_6酰基、C_1-C_6烷氧基烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤素、羟基、C_1-C_6羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基，及

任选取代的环烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基。

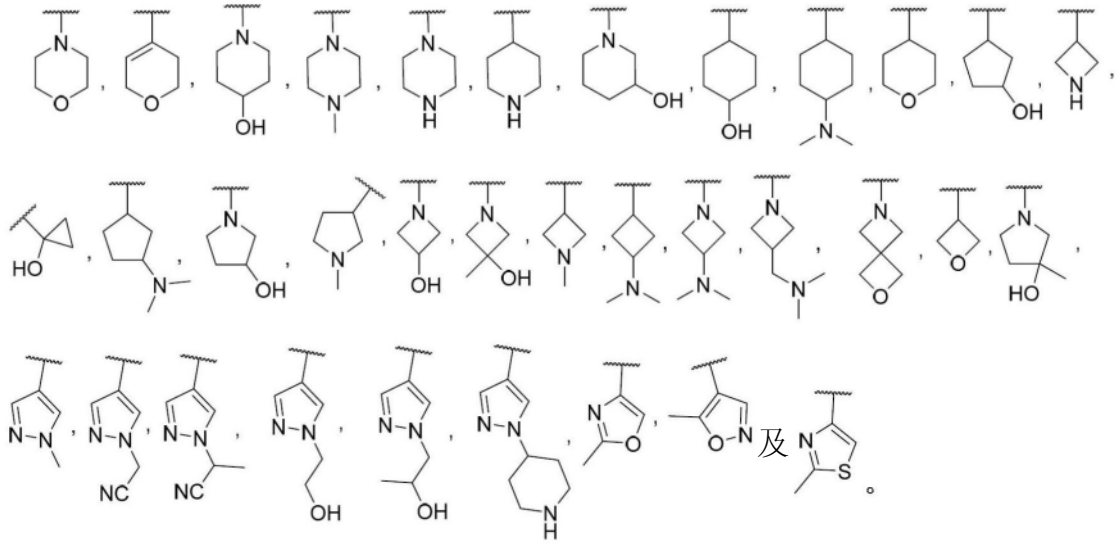
50.如权利要求1至48中任一项所述的化合物，其中E^3选自由以下组成的组：H、Me、$N(R^6)_2$、C(=O)Me、SO_2Me、OR^6、CN、



其中；

R^6在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基及C_1-C_6酰基。

51.如权利要求1至48中任一项所述的化合物，其中E^3选自由以下组成的组：H、Me、NMe_2、C(=O)Me、SO_2Me、OH、CN、



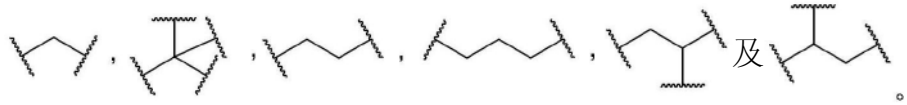
52.如权利要求1至48中任一项所述的化合物，其中E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧杂环丁烷基、C_1-C_6烷氧基烷基、氰基、C_1-C_6氰基烷基、C_1-$C_6$6卤代烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、羟基、C_1-C_6羟烷基及卤素，

或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基环。

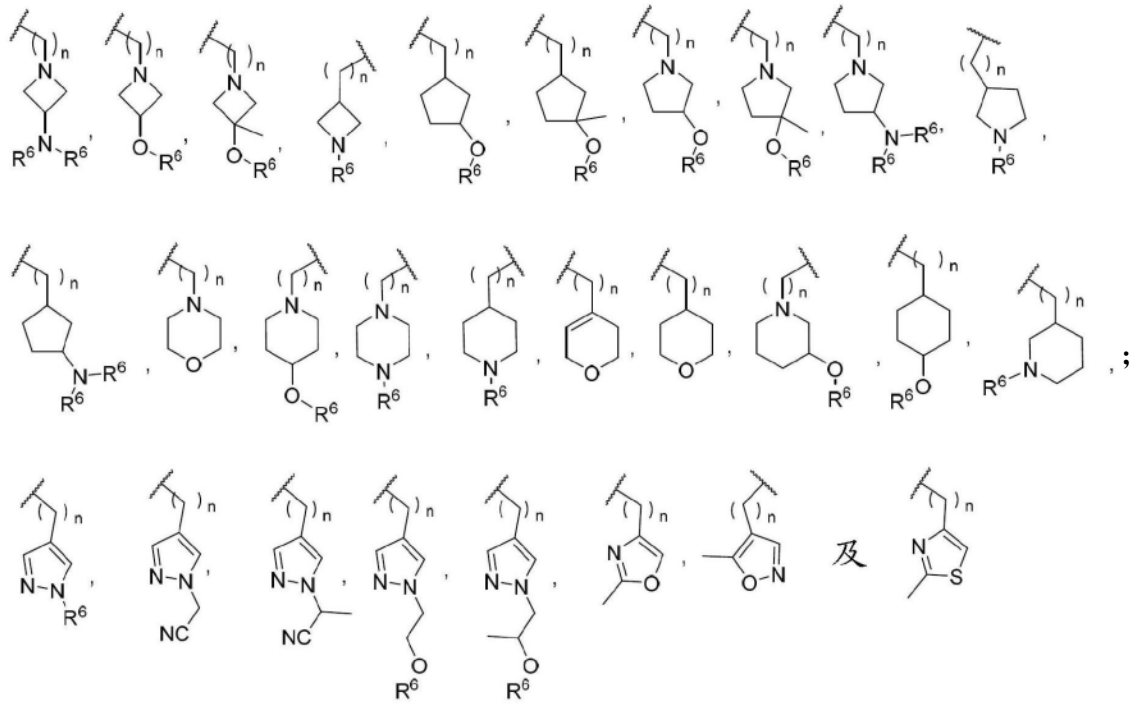
53.如权利要求1至48中任一项所述的化合物，其中E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、Me、CF_3、OH、OMe、OEt、氧杂环丁烷基、OCF_3、CH_2OH、F及CN，

或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环丙基环。

54.如权利要求1至53中任一项所述的化合物，其中L^3选自由以下组成的组：直接键、

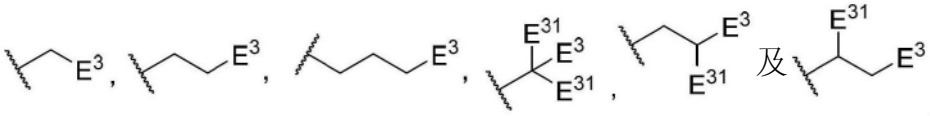


55.如权利要求1至54中任一项所述的化合物，其中$L^3(E^3)(E^{31})_p$选自由以下组成的组：

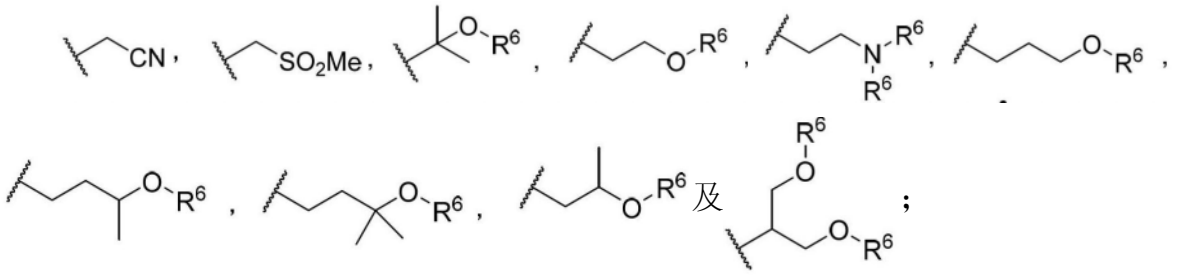


其中R^6在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基及C_1-C_6酰基。

56.如权利要求1至54中任一项所述的化合物,其中$L^3(E^3)(E^{31})_p$选自由以下组成的组:



57.如权利要求1至54中任一项所述的化合物,其中$L^3(E^3)(E^{31})_p$选自由以下组成的组:



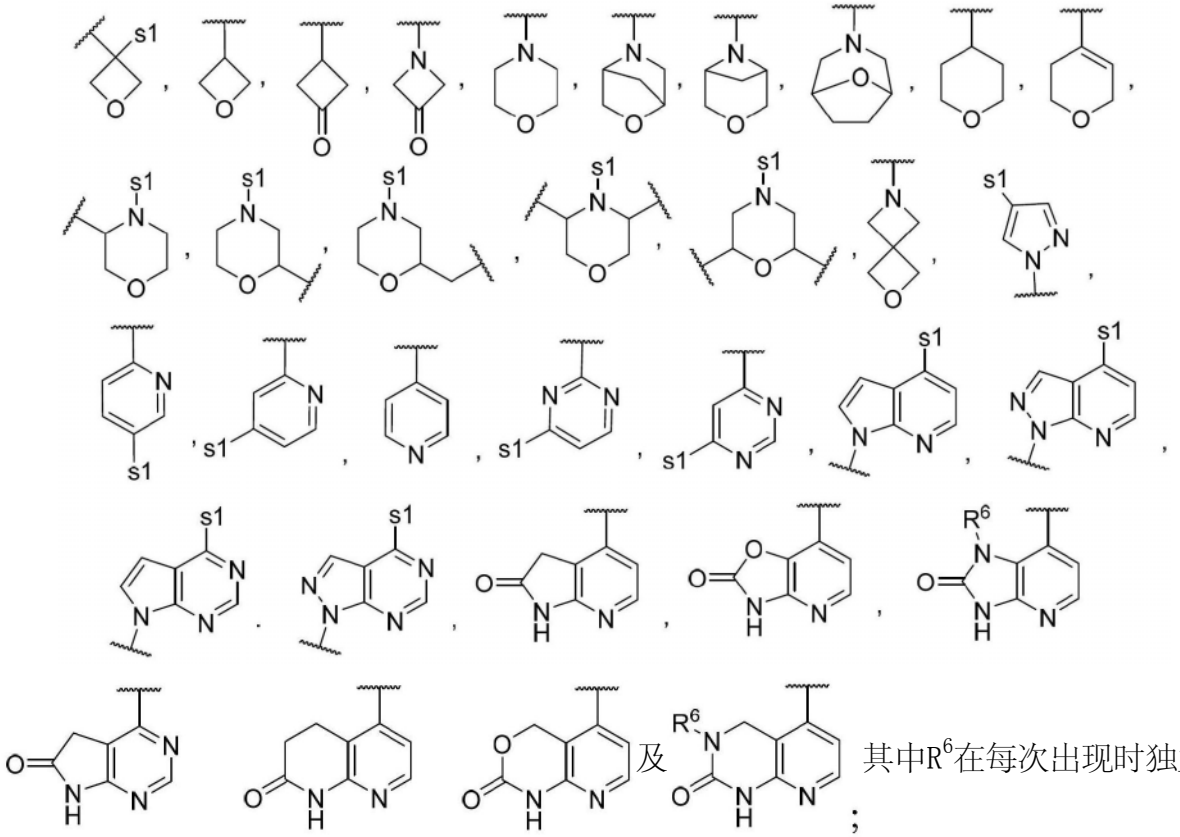
其中R^6在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基及C_1-C_6酰基。

58.如权利要求1至57中任一项所述的化合物,其中E^7选自由以下组成的组:H、酰胺、脲、胺、氰基、羟基、烷氧基,

任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

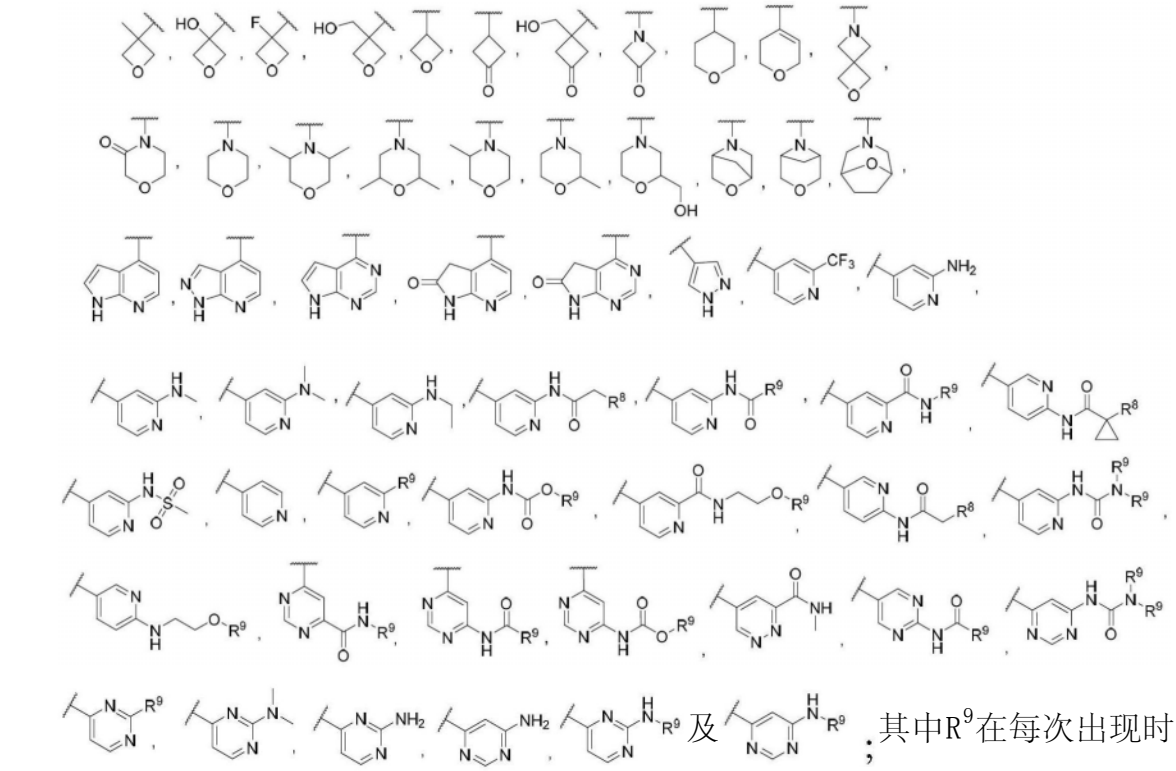
任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基。

59.如权利要求1至57中任一项所述的化合物,其中E^7选自由以下组成的组:



及 其中R^6在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基及C_1-C_6酰基;以及其中当s1存在时,s1指示与环连接的位点且其中 是指任选存在的取代基的位点,或者当s1不存在时, 指示与环连接的位点。

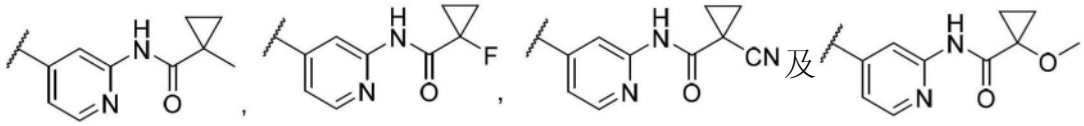
60.如权利要求1至57中任一项所述的化合物,其中E^7选自由以下组成的组:



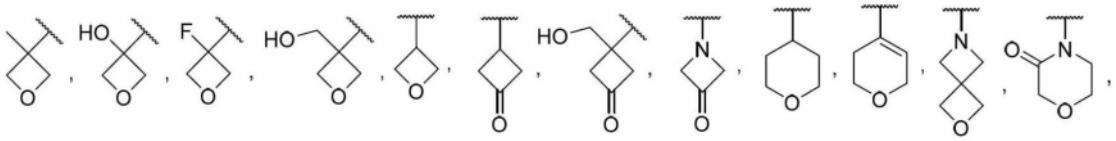
及 ;其中R^9在每次出现时独立

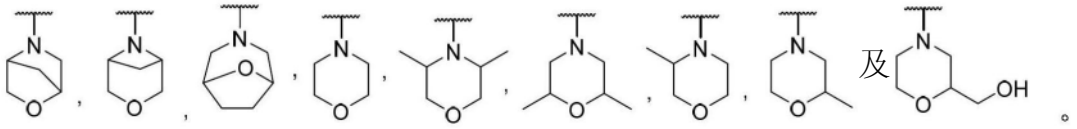
地选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基及C_1-C_6酰基;以及R^8选自由以下组成的组:H、OH、烷氧基、氰基、F及氨基。

61.如权利要求60所述的化合物,其中E^7在每次出现时独立地选自由以下组成的组:

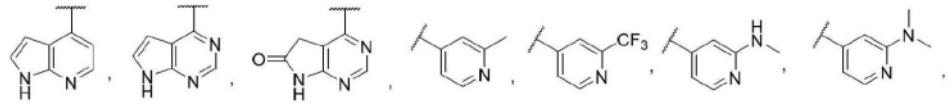


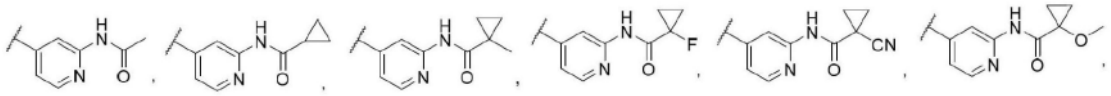
62.如权利要求1至57中任一项所述的化合物,其中E^7选自由以下组成的组:

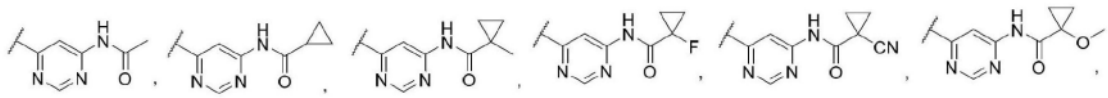


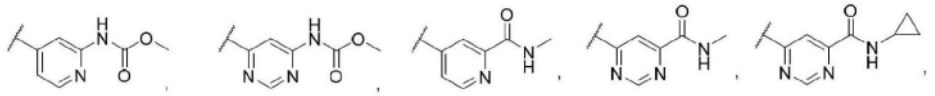


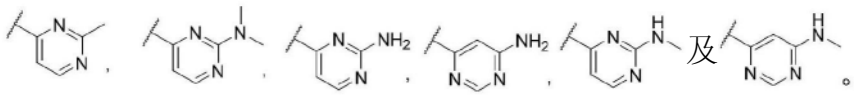
63.如权利要求1至57中任一项所述的化合物,其中E^7选自由以下组成的组:











64.如权利要求1至63中任一项所述的化合物,其中X^5为N且X^6为CH或CF。

65.如权利要求1至63中任一项所述的化合物,其中X^5为CH或CF且X^6为N。

66.如权利要求1至63中任一项所述的化合物,其中X^5及X^6为CH或CF。

67.如权利要求1至63中任一项所述的化合物,其中X^5及X^6为CH。

68.如权利要求1至67中任一项所述的化合物,其中R^1选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基、CN及卤素。

69.如权利要求1至68中任一项所述的化合物,其中R^1选自由以下组成的组:H、Me、Et、F、Br及Cl。

70.如权利要求1至69中任一项所述的化合物,其中R^1选自由Me及F组成的组。

71.如权利要求1至70中任一项所述的化合物,其中R^2选自由H及F组成的组。

72.如权利要求1至71中任一项所述的化合物,其中R^2为H。

73.如权利要求1至71中任一项所述的化合物,其中R^2为F。

74.如权利要求1至73中任一项所述的化合物,其中R^3为H或Me。

75.如权利要求1至74中任一项所述的化合物,其中R^3为H。

76.如权利要求1至75中任一项所述的化合物,其中R^4为H或C_1-C_6烷基。

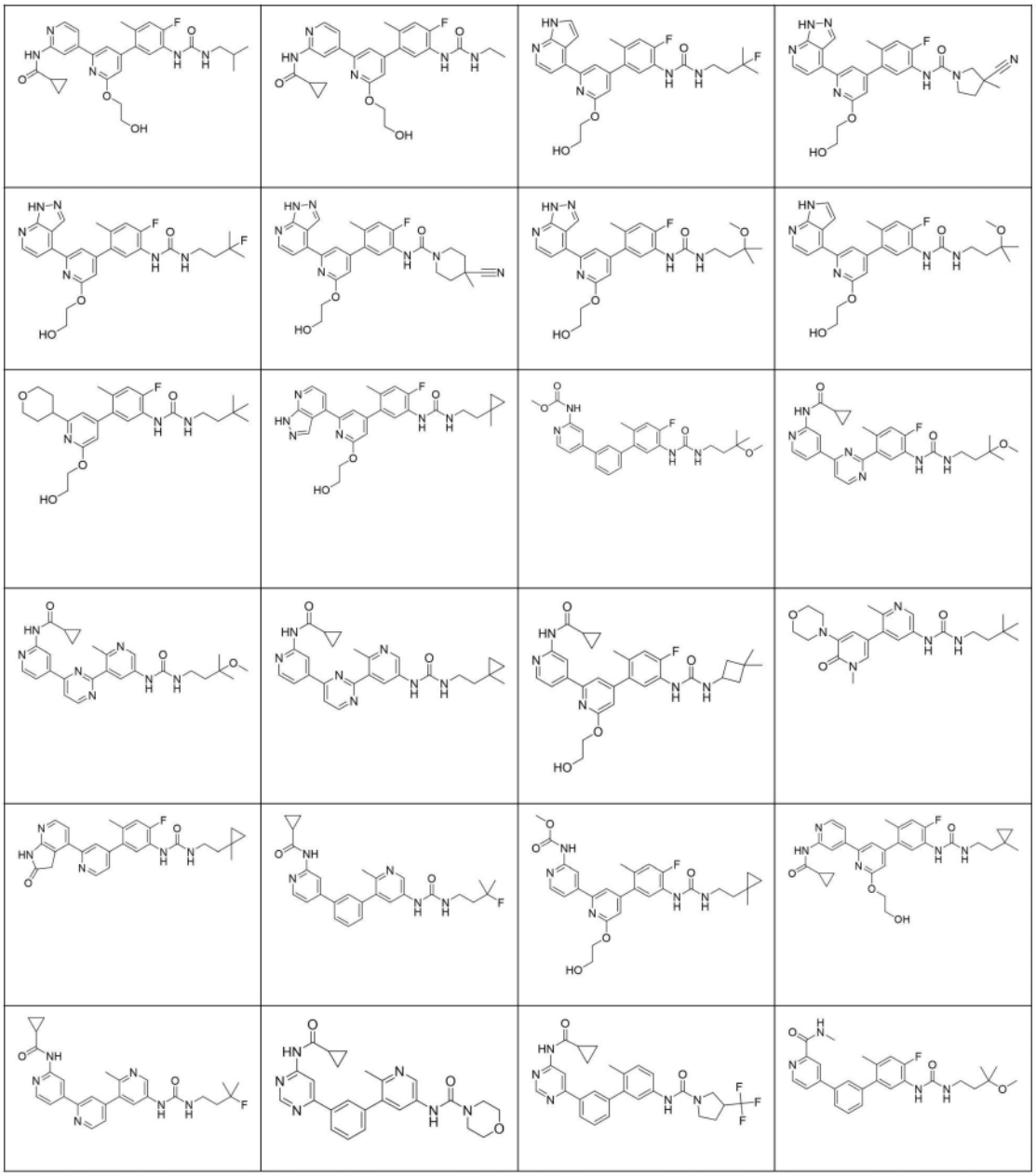
77.如权利要求1至76中任一项所述的化合物,其中R^4为H或Me。

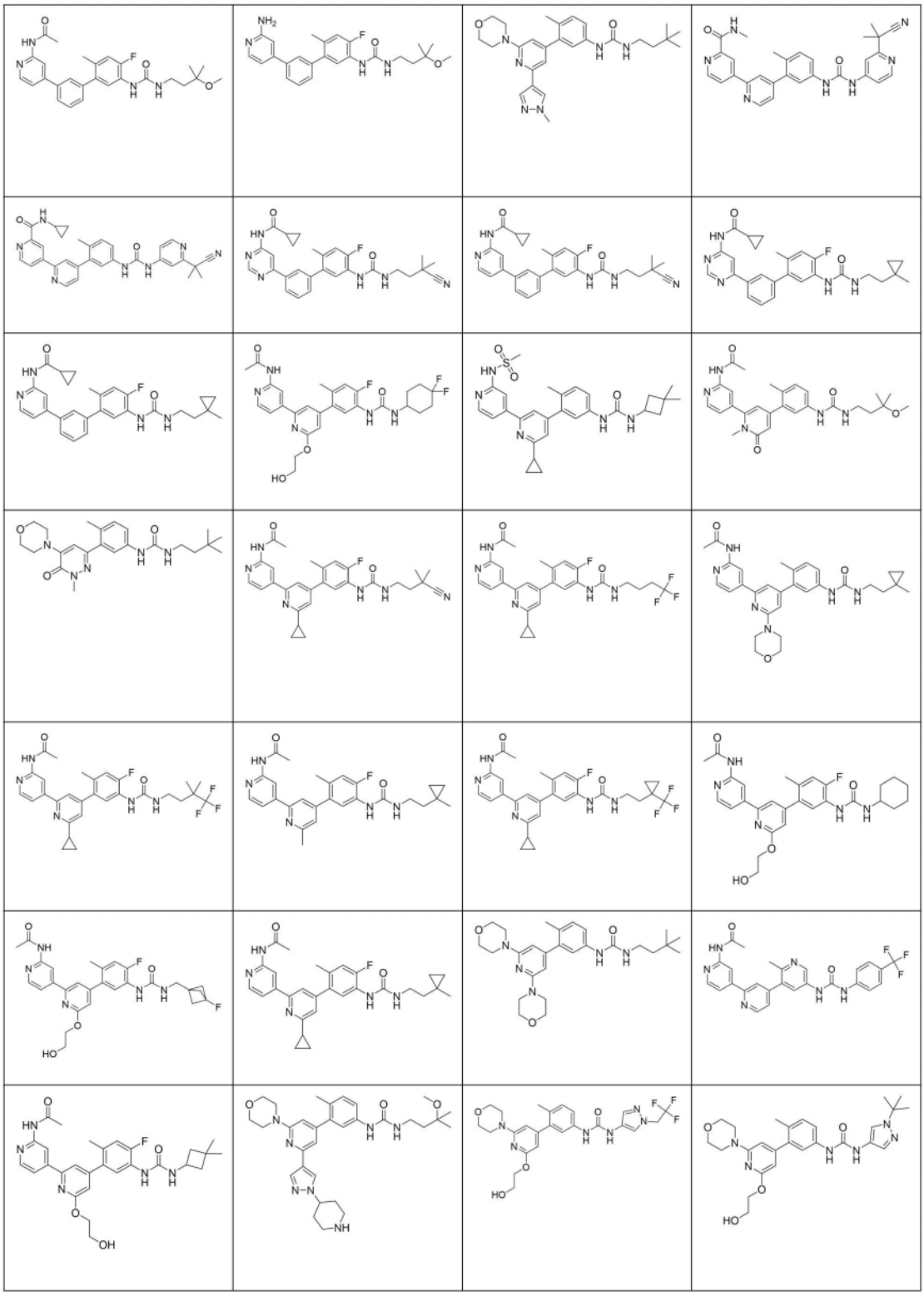
78.如权利要求1至77中任一项所述的化合物,其中R^5为H、C_1-C_6烷基或卤素。

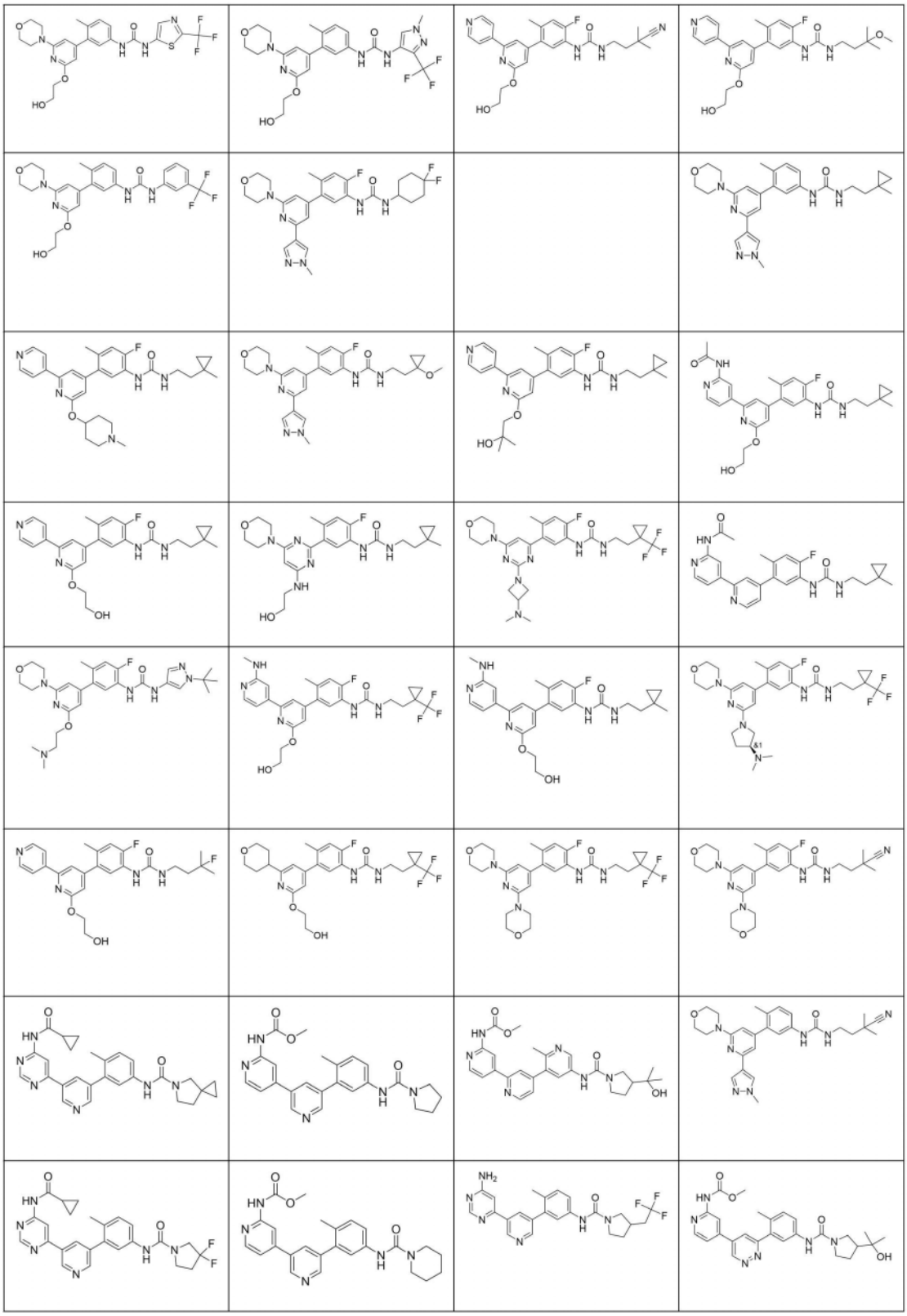
79.如权利要求1至78中任一项所述的化合物,其中R^5选自由以下组成的组:H、Me、Et、F及Cl。

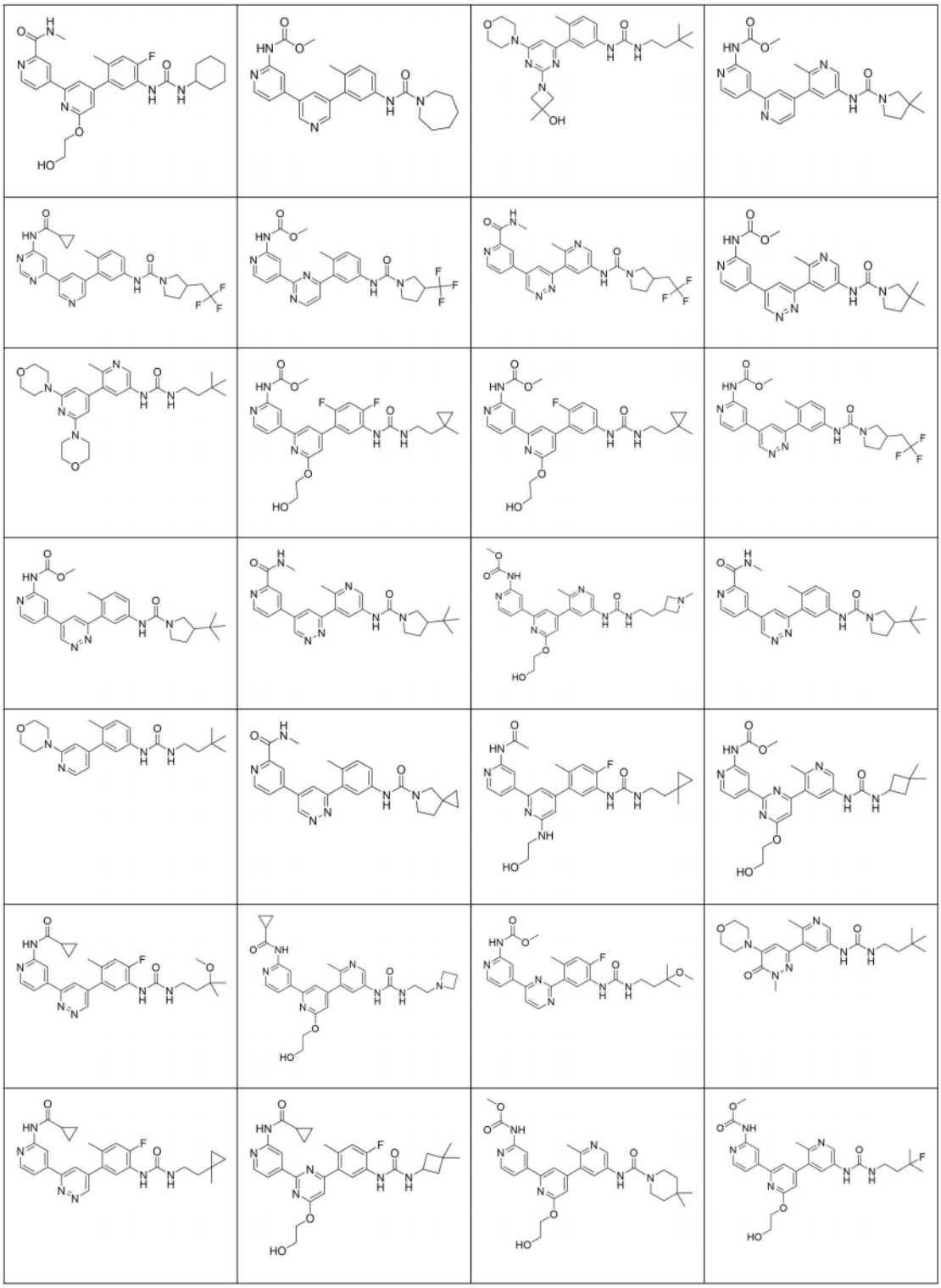
80.如权利要求1至79中任一项所述的化合物,其中R^5为H。

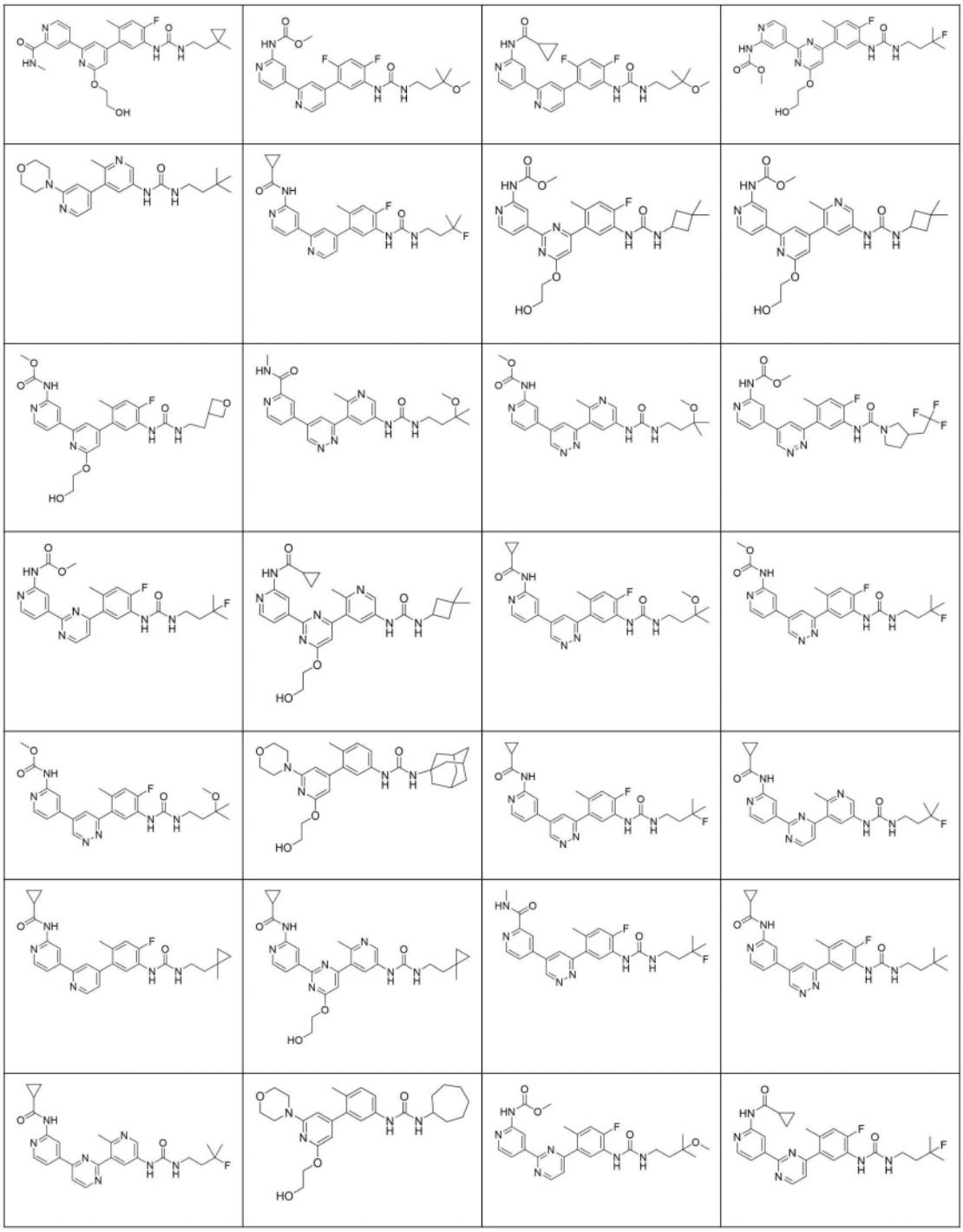
81.一种化合物,其选自由以下组成的组:

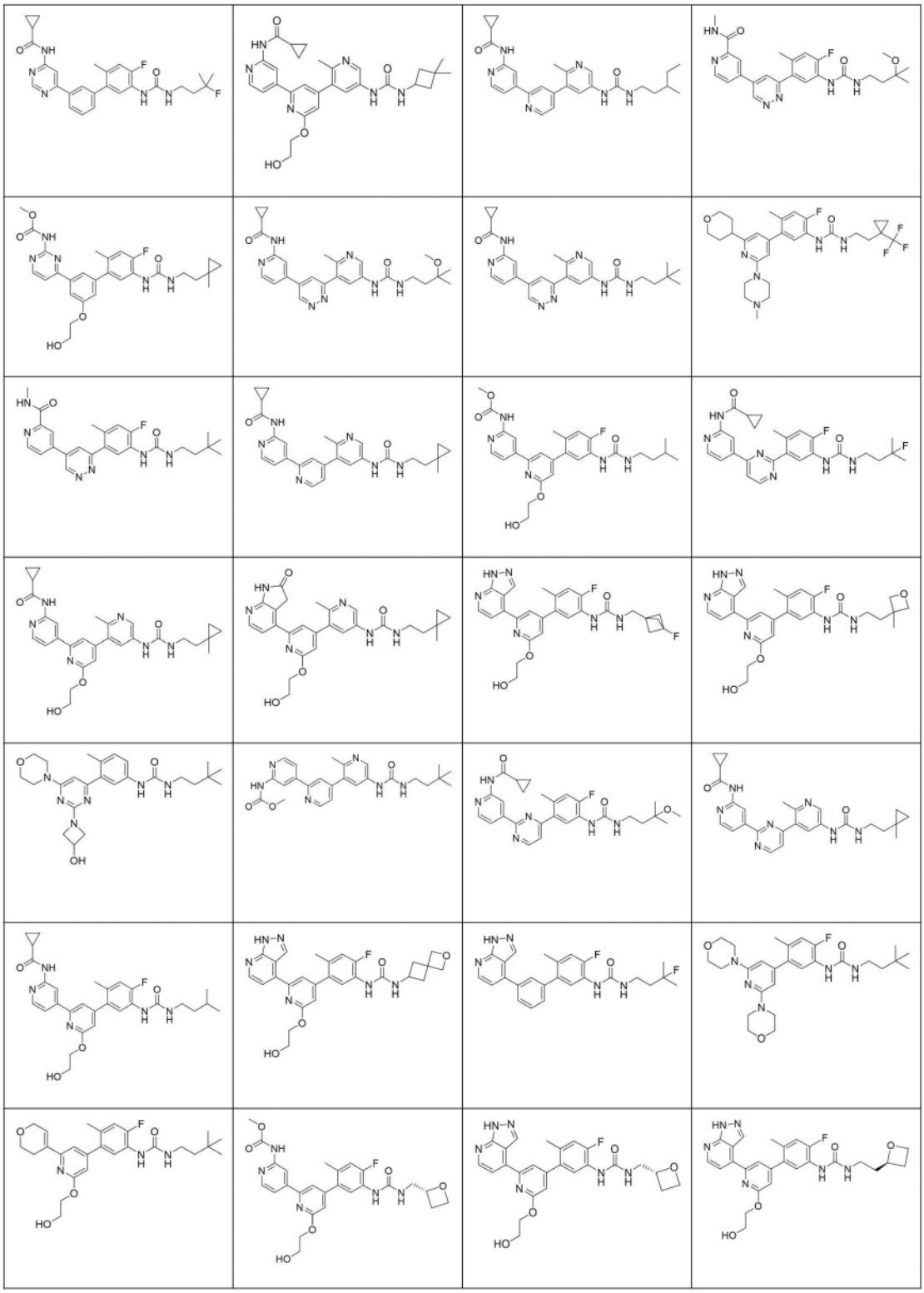


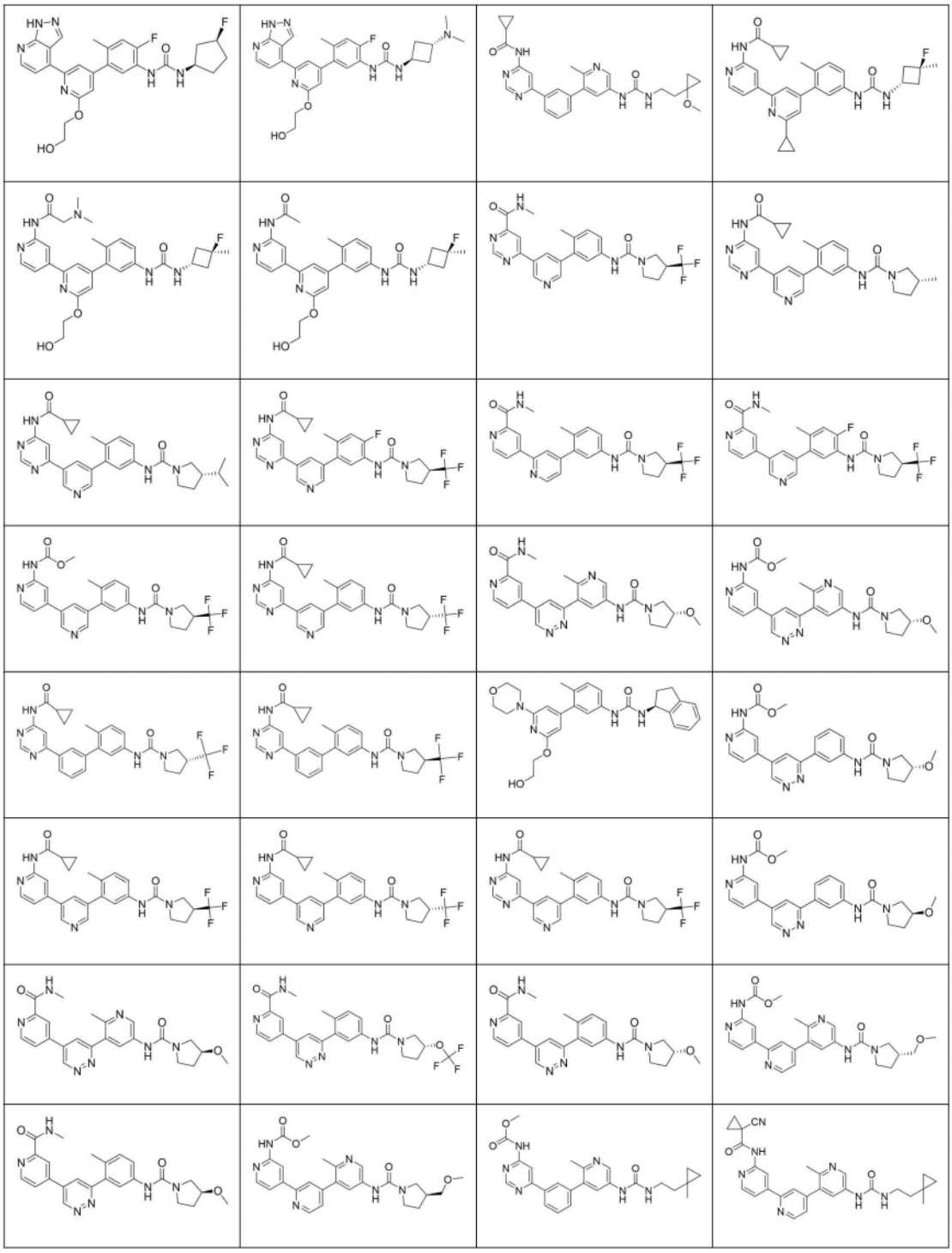


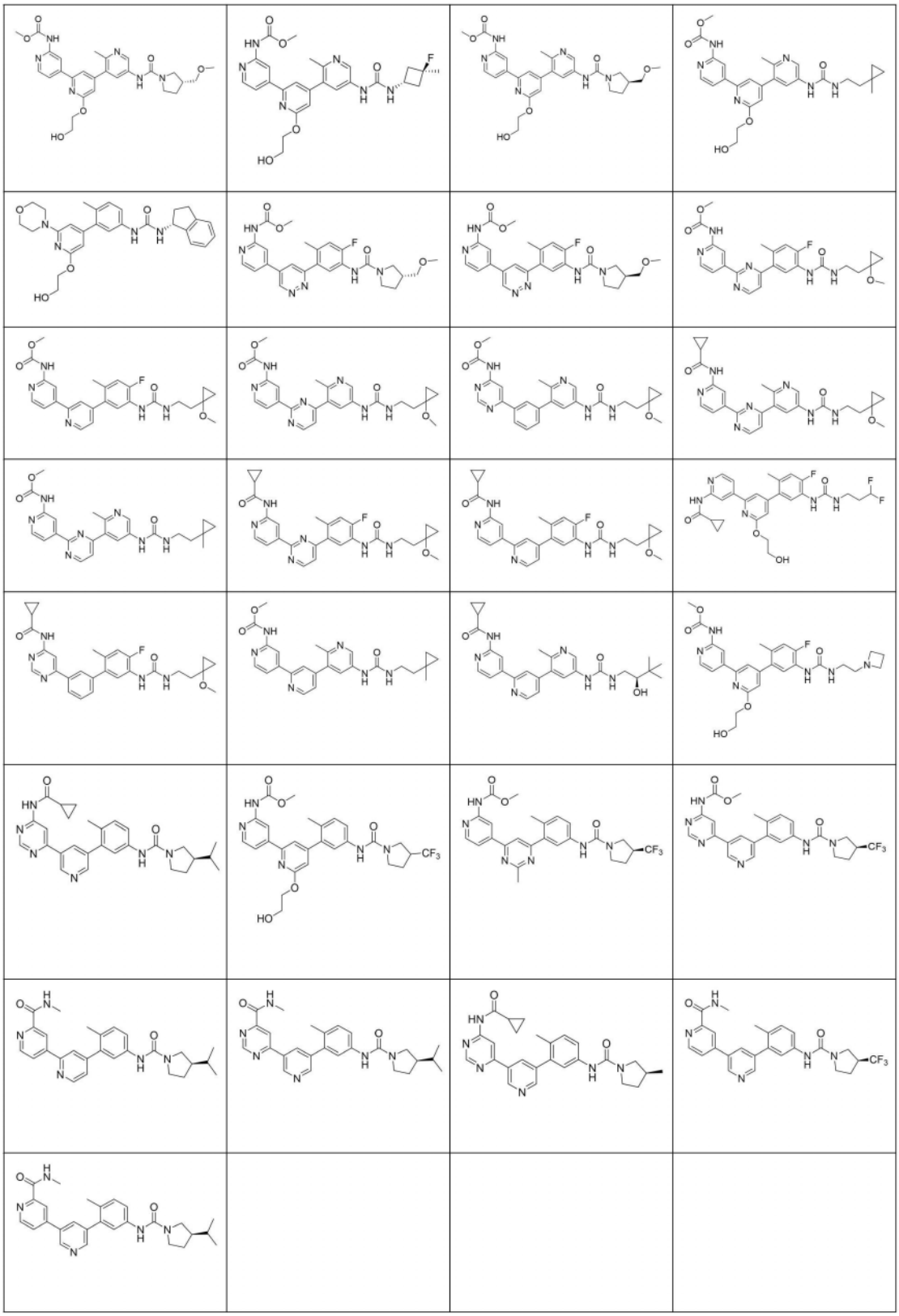












或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体。

82.一种医药组成物,其包含如权利要求1至81中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐及药学上可接受的载剂或赋形剂。

83.一种治疗有需要的患者的癌症的方法,其包含向该患者投与治疗有效量的如权利

要求1至81中任一项所述的化合物,或者如权利要求82的医药组成物。

84.如权利要求83所述的方法,其中该癌症选自由以下组成的组:黑色素瘤、多发性骨髓瘤、甲状腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、结肠癌、胰脏癌、肺癌、膀胱癌、胃肠道间质瘤、实体瘤、脑癌、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、星形细胞瘤、血源性癌、毛细胞白血病、急性骨髓性白血病(AML)或其他由RAS→RAF→MEK→ERK信号传导路径活化引起的癌症。

85.如权利要求84所述的方法,其中该癌症具有BRAF致癌突变。

86.如权利要求84或85所述的方法,其中该癌症具有RAS致癌突变。

87.如权利要求86所述的方法,其中该RAS致癌突变为RAS Q61R或Q61K突变。

88.如权利要求84所述的方法,其中该癌症具有NF1致癌突变。

89.一种治疗有需要的患者的病症的方法,该病症选自由以下组成的组:黑色素瘤、多发性骨髓瘤、甲状腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、结肠癌、胰脏癌、肺癌、膀胱癌、胃肠道间质瘤、实体肿瘤、脑癌、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、星形细胞瘤、血源性癌、毛细胞白血病、急性骨髓性白血病(AML)、其他由RAS→RAF→MEK→ERK信号传导路径活化引起的癌症,该方法包含向该患者投与治疗有效量的如权利要求1至81中任一项所述的化合物或者如权利要求82所述的医药组成物。

RAF激酶抑制剂及其使用方法

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2021年12月9日提交的美国临时申请第63/287866号和2022年7月29日提交的第63/393440号的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 已知BRAF的BRAF V600X(即,V600E)突变形式为致癌的,且现在有多种BRAF抑制剂市售以抑制黑色素瘤及其他癌症中致癌BRAF V600E的信号传导。BRAF V600E作为单体传导信号,且具有不依赖于RAS的上游控制的组成型活性。市售的BRAF V600E抑制剂包括维罗非尼(vemurafenib)、达拉非尼(dabrafenib)及恩拉非尼(encorafenib)。

[0004] 除BRAF V600X突变体以外,BRAF的几乎所有其他致癌形式经由形成同二聚体(BRAF-BRAF二聚体)或异二聚体(例如BRAF-CRAF二聚体)传导信号,难以用BRAF抑制剂诸如维罗非尼、达拉非尼及恩拉非尼治疗。此类二聚体在由BRAF融合、非典型BRAF突变驱动的癌症或RAS突变癌症中形成。

[0005] 致癌BRAF融合物来源于基因体重排,将编码激酶域的BRAF基因的3'部分置于另一基因的5'位置之后。重排的结果为表现致癌蛋白,由于基因体重排导致BRAF的N端自抑制域缺失,该等致癌蛋白表现组成性激酶活性。这些BRAF融合物由于自发性二聚化而展现组成性激酶活性,且因此能够在癌细胞中进行异常信号传导,而不依赖于上游效应子或调节机制。此外,一些5端易位重排基因促使N端域能够进一步诱导二聚化,从而增强BRAF融合蛋白激酶域的活化二聚化。由于这些基因体重排的表现受5端搭配物的启动子控制,因此通常会由于高效或过度的启动子活性而导致BRAF融合转录本的过度表现。BRAF融合物是实体肿瘤中最常见的激酶易位之一。自2005年首次描述为乳头状甲状腺癌的致癌基因以来,已在至少15种不同的肿瘤类型中鉴别出数百种肿瘤,其中BRAF激酶域与110多种不同的5端搭配物基因中之一个融合。BRAF融合物在乳头状甲状腺癌、星形细胞瘤、黑色素瘤中被发现,且也在耐药性EGFR突变型肺癌中鉴别出。BRAF融合蛋白以RAS非依赖性方式藉由二聚化传导信号,且对许多BRAF抑制剂诸如维罗非尼及达拉非尼具有抗性,该等抑制剂不能抑制信号传导同二聚体BRAF融合物的两个原聚体。罕见的CRAF融合蛋白也已证明为肿瘤驱动因素。此类CRAF融合蛋白作为CRAF-CRAF同二聚体传导信号。

[0006] 其他所谓的非典型BRAF突变也导致自发性二聚化及不依赖于RAS控制的信号传导。与BRAF融合物一样,这些非典型BRAF突变体作为异常同二聚体传导信号。

[0007] RAS突变型癌症占所有人类癌症的大约26-30%。RAS突变型癌症经由RAS→RAF→MEK→ERK信号传导路径传导信号。在此信号级联中,激酶非活性RAF单体(包含ARAF、BRAF及CRAF同功型)募集至致癌RAS,其中RAS诱导激酶活性信号传导RAF二聚体的形成。募集至突变型RAS的主要RAF异二聚体为BRAF/CRAF异二聚体。

[0008] 组合型siRNA筛选方法将RAF鉴别为RAS突变型癌症中的显性节点,且BRAF及CRAF的共耗尽以及自噬基因ATG7的耗尽给出RAS突变型信号传导的最佳合成致死性抑制,且另外提供抑制RAS突变型细胞与正常RAS野生型细胞中的信号传导的最佳治疗窗。此外,已经

报道了抑制RAF→MEK→ERK路径与自噬抑制剂组合有效阻断RAS突变型癌症的活体外及活体内生长。

[0009] 经由泛抑制RAF(特别是BRAF+CRAF)及ERK激酶活性来垂直抑制RAF→MEK→ERK路径显示出在KRAS突变型胰脏癌细胞、类器官研究以及KRAS突变型胰脏癌的鼠类模型中在阻断MAPK路径信号传导方面的违背常规的高度协同作用。对RAF(BRAF+CRAF)及MEK激酶活性的垂直抑制也显示在KRAS突变型肿瘤中具有协同作用。

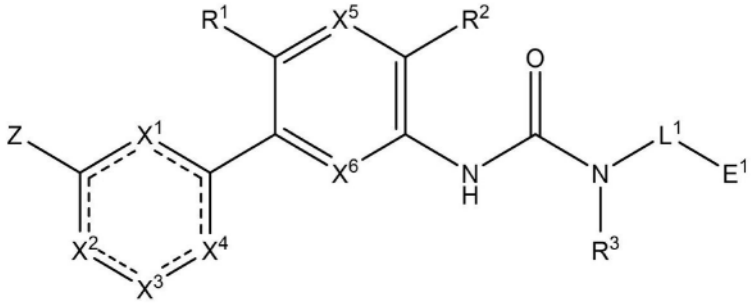
[0010] 抑制BRAF及CRAF同功型的重要性,以及抑制剂成功结合且抑制信号传导RAF二聚体的两个原聚体的要求已得到充分证明。RAF抑制剂,尤其BRAF抑制剂未能成功结合且抑制RAS突变型癌症中信号传导RAF二聚体的两个原聚体,导致矛盾的路径刺激而非所需路径抑制。此类BRAF抑制剂为治疗RAS突变型癌症的禁忌。

[0011] 需要鉴别可抑制多种RAF同功型,特别是抑制BRAF及CRAF同功型且尤其抑制信号传导BRAF/BRAF同二聚体及BRAF/CRAF异二聚体中存在的两种RAF原聚体的RAF抑制剂。此类泛RAF抑制剂在治疗BRAF V600X驱动的癌症、非典型BRAF突变癌症、BRAF融合癌症、CRAF融合癌症及RAS突变型癌症中发现效用。

发明内容

[0012] 本文部分描述作为RAF抑制剂,例如BRAF或CRAF抑制剂的化合物及其使用方法,诸如治疗由RAS或BRAF的致癌形式驱动的癌症。在一种实施方式中,本申请化合物抑制BRAF及CRAF同功型。在另一种实施方式中,本申请化合物抑制信号传导BRAF/BRAF同二聚体及BRAF/CRAF异二聚体中存在的两种RAF原聚体。

[0013] 在一个实施方式中,本文描述一种由式I表示的化合物:

[0014] 

[0015] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0016] X^1及X^4各自独立地为CR^5或N;

[0017] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0018] X^2为N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2或N-L^2-E^2;

[0019] X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH、C=O、N或N-L^3-E^3,

[0020] 其限制条件为X^1、X^2、X^3及X^4中的不超过两个为N;

[0021] 其限制条件为当X^2为N时,X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、N或CH;

[0022] 其限制条件为当X^3为N时,X^2为N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2或C-N(R^4)-L^2-E^2;

[0023] 其限制条件为当X^2为C=O时,X^3为N-L^3-E^3;

[0024] 其限制条件为当X^3为C=O时,X^2为N-L^2-E^2;

[0025] L^1选自直接键及任选经(E^{11})$_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原

子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0026] L^2为直接键或任选经$(E^{21})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[0027] L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[0028] E^1选自由以下组成的组:H、羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[0029] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[0030] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[0031] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[0032] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0033] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0034] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0035] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0036] E^2选自由以下组成的组:H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤代烷氧基、卤代烷基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,及

[0037] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0038] E^{21}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0039] 或其中两次出现的E^{21}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0040] E^3选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜,

[0041] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

[0042] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基,及

[0043] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0044] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0045] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0046] Z为L^7-E^7,其中:

[0047] L^7为直接键

[0048] E^7选自由以下组成的组:

[0049] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0050] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0051] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[0052] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[0053] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[0054] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[0055] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

[0056] R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[0057] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

[0058] 其限制条件为

[0059] 当E^7为吗啉基,X^2及X^4均为N,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,则E^3不为杂芳基;

[0060] 当E^7为吗啉基,X^1及X^4均为N,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,则E^3不为杂芳基;

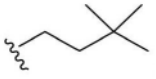
[0061] 当E^7为吗啉基,X^1、X^4、X^5及X^6为CH,R^1为-CH^3,X^2为N,且X^3为C-L^3-E^3时,则L^3-E^3不为任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_4-C_8环烷基烷基、任选取代的C_3-C_6杂环基、任选取代的C_4-C_8杂环基烷基、任选取代的5元或6元杂芳基、或酰胺;

[0062] 当X^1、X^4、X^5及X^6为CH,R^1为-CH_3,X^2为N,X^3为C-L^3-E^3,L^3为直接键,且E^3为吗啉基时,则E^7不为任选取代的C_3-C_6杂环基或任选取代的5元或6元杂芳基;

[0063] 当E^7为吗啉基,X^1为CH,X^2为N,X^3为C-O-L^3-E^3,X^4为CH,X^6为CH、CD或CF,且R^3为H时,则L^1-E^1不为任选取代的烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基烷基、任选取代的C_4-C_6杂环基或任选取代的杂环基烷基;当E^7为吗啉基,X^1为CH,X^2为C-O-L^2-E^2,X^3为N,X^4为CH,X^6为CH、CD或CF,且R^3为H时,则L^1-E^1不为任选取代的烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基烷基、任选取代的C_4-C_6杂环基或任选取代的杂环基烷基;

[0064] 当E^7为吗啉基,X^1为CH,X^2为N,X^3为C-O-L^3-E^3,X^4为CH,X^6为CH、CD或CF,则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环;

[0065] 当E^7为吗啉基,X^1为CH,X^2为C-O-L^2-E^2,X^3为N,X^4为CH,且X^6为CH、CD或CF时,则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环;

[0066] 当L^1-E^1为，R^1为甲基，R^2为H，R^3为H，X^1为N或CH，X^4为N或CH，X^5为N或CH，X^6为CH，E^7为选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基，且

[0067] X^2选自由以下组成的组：

[0068] (i)C-L^2-E^2，其中L^2-E^2选自H；

[0069] (ii)C-O-L^2-E^2，其中O-L^2-E^2选自由以下组成的组：甲氧基、乙氧基、异丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基及(1-乙基哌啶-4-基)氧基；

[0070] (iii)C-N(R^4)-L^2-E^2，其中N(R^4)-L^2-E^2选自由(2-甲氧基乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基及(1-羟基丙-2-基)氨基组成的组；以及

[0071] (iv)N时，

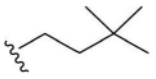
[0072] 则X^3不选自由以下组成的组：

[0073] (i)C-L^3-E^3，其中L^3-E^3选自由以下组成的组：H、甲基、3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶-1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基；

[0074] (ii)C-O-L^3-E^3，其中O-L^3-E^3选自由甲氧基、2-羟基乙氧基及2,3-二羟基丙氧基组成的组；

[0075] (iii)C-N(R^4)-L^3-E^3，其中N(R^4)-L^3-E^3选自由双(2-羟乙基)氨基及(2-羟乙基)氨基组成的组；以及

[0076] (iv)N；

[0077] 当L^1-E^1为，R^1为甲基，R^2为H，R^3为H，X^1为N或CH，X^4为N或CH，X^5为N或CH，X^6为CH，X^3为C-L^3-E^3，L^3为直接键，E^3选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组，且

[0078] X^2选自由以下组成的组：

[0079] (i)C-L^2-E^2，其中L^2-E^2选自H；

[0080] (ii)C-O-L^2-E^2，其中O-L^2-E^2选自由以下组成的组：甲氧基、乙氧基、异丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基及(1-乙基哌啶-4-基)氧基；

[0081] (iii)C-N(R^4)-L^2-E^2，其中N(R^4)-L^2-E^2选自由(2-甲氧基乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基及(1-羟基丙-2-基)氨基组成的组；以及

[0082] (iv)N时，

[0083] 则E^7不选自由以下组成的组：3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基；

[0084] 当L^1-E^1为R^1为甲基，R^2为H，R^3为H，X^1为N或CH，X^4为N或CH，X^5为N或CH，X^6为CH，E^7为选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基，X^2为C=O，且X^3为N-L^3-E^3时，则L^3-E^3不选自由以下组成的组：H、甲基、羟基-乙基、羟基-丙基及2,3-二羟基丙基；以及

[0085] 当E^7为任选取代的5元或6元杂芳基或任选取代的5元或6元杂环基，X^1及X^4各自独立地为N、CH或CF，X^5为CH，X^6为CH、CD或CF，X^2为N，且X^3为C-O-L^3-E^3或C-N(R^4)-L^3-E^3时，则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至7个原子的任选取代的杂环。

[0086] 在另一种实施方式中,本文描述一种医药组成物,其包含本文所述的化合物(例如,如本文所述的本申请化合物)及药学上可接受的载剂或赋形剂。

[0087] 在另一种实施方式中,本文描述一种治疗有需要的患者的癌症的方法,其包含向该患者投与治疗有效量的本文所述的化合物(例如,如本文所述的本申请化合物)。

[0088] 在另一种实施方式中,本文描述一种治疗有需要的患者的病症的方法,该病症选自由以下组成的组:组织细胞增多症、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、甲状腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、结肠癌、胰脏癌、肺癌、膀胱癌、胃肠道间质瘤、实体肿瘤、血源性癌、毛细胞白血病、急性骨髓性白血病(AML)及其他由RAS→RAF→MEK→ERK信号传导路径活化引起的癌症,该方法包含向该患者投与治疗有效量的本文所述的化合物(例如,如本文所述的本申请化合物)。

具体实施方式

[0089] 现在将更具体地描述本申请的特征和其他细节。这里收集说明书、实施例和所附权利要求中使用的某些术语。这些定义应根据本申请的其余部分阅读,并由本领域技术人员理解。除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的含义相同的含义。

[0090] 定义

[0091] 本申请中提出的定义旨在澄清本申请中使用的术语。

[0092] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本文主题所属领域的技术人员通常理解的含义相同的含义。如在说明书和所附权利要求中使用的,除非相反地指定,否则以下术语具有所指示的含义,以便于理解本申请。

[0093] 当与取代基的键与连接环中两个原子的键交叉时,该取代基可以与环上的任何原子键合。当列出取代基时,没有指明该取代基与给定通式化合物的其余部分键合的原子,则该取代基可以通过该取代基中的任何原子连接。只有当取代基、取代基的位置和/或变量的组合产生稳定的化合物时,才允许这些组合。

[0094] 如本文所用,单数形式“一(a)”或“一个(an)”和“该(the)”包含复数引用,除非上下文另有明确指示。

[0095] 如本文所用,术语“本文”是指整个申请。

[0096] 如本文所用,“氘化”是指至少一个氢原子被氘取代。在任何氘化化合物的样品中,化合物的一些离散分子在特定位置可能含有氢,而不是氘。然而,在特定位置具有氘的氘化化合物的分子百分比将比自然发生的要大得多。氘位置的氘被富集。

[0097] 如本文所用,术语“任选的”或“任选”是指随后描述的事件或情况可能发生或不发生,并且描述包括事件或情况发生的实例以及不发生的实例。例如,“任选取代的烷基”是指可以被取代的烷基以及烷基未被取代的情况。

[0098] 应当理解,所公开的化合物上的取代基和取代模式可以由本领域的普通技术人员选择,以产生化学稳定的化合物,该化合物可以通过本领域已知的技术以及下文所述的那些方法,从易得的起始材料容易地合成。如果取代基本身被一个以上的基团取代,则可以理解,只要得到稳定的结构,这些多个基团可以在同一个碳上或在不同的碳上。

[0099] 如本文所用,术语“任选取代的”是指用特定取代基的基团取代给定结构中的一到

六个氢原子,所述特定取代基包括但不限于:羟基、羟烷基、烷氧基、卤素、烷基、芳基、环烷基、杂环基、氨基、氨基烷基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基和-OC(=O)-CH_2-O烷基。优选地,"任选取代的"是指用上述取代基取代给定结构中的一到四个氢原子。更优选地,一至三个氢原子被如上所述的取代基取代。可以理解,取代基可以被进一步取代。

[0100] 如本文所用,术语"取代的"是指具有取代骨架的一个或多个碳上的氢的取代基的部分。应理解的是,"取代"或"被取代的"包括隐含的前提条件,即这种取代符合被取代原子和取代基的允许价,并且该取代导致稳定的化合物,例如,其不会自发地经历诸如重排、环化、消除等的转变。如本文所用,术语"被取代"应包括有机化合物的所有允许的取代基。在广泛的方面,允许的取代基包括有机化合物的无环和环状、支链和非支链、碳环和杂环、芳族和非芳族取代基。允许的取代基可以是一个或多个,并且对于适当的有机化合物可以相同或不同。为了本申请的目的,杂原子,如氮,可以具有氢取代基和/或本文所述的满足杂原子化合价的有机化合物的任何允许的取代基。

[0101] 取代基可包括本文所述的任何取代基,例如,如果未另行规定,此类取代基可包含,例如,卤素、羟基、羰基(如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧酰基、磷酰基、磷酸盐、膦酸酯、次膦酸酯、氨基、酰氨基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸盐、磺酸盐、氨磺酰基,磺酰氨基,磺酰基,杂环基,芳烷基,杂芳烷基,或芳族或杂芳族部分。本领域技术人员将理解,如果合适的话,取代基本身可以被取代。例如,取代烷基的取代基可以包括取代和未取代形式的氨基、叠氮基、亚氨基、酰胺基、磷酰基(包括膦酸盐和次膦酸盐)、磺酰基(包括硫酸盐、磺酰氨基、氨磺酰基和磺酸盐)和甲硅烷基,以及醚、烷硫基、羰基(包括酮、醛、羧酸盐和酯)、-CF_3、-CN等。除非特别说明为"未取代的",否则本文中提及的化学部分应理解为包括取代的变体。例如,提及"芳基"基团或部分隐含地包括取代和未取代的变体。

[0102] 如本文所用,术语"烷基"是指完全饱和的直链或支链非芳香烃。通常,直链或支链烷基具有1至约20个碳原子,优选1至约10个,例如可以是C_1-C_{10}烷基或例如C_1-C_6烷基,除非另有定义。直链和支链烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、2-丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、新戊基、1-己基、2-己基、3-己基、1-庚基、2-庚基、3-庚基、4-庚基、1-辛基、2-辛基、3-辛基或4-辛基等。此外,在整个说明书、实施例和权利要求书中使用的术语"烷基"旨在包括"未取代的烷基"和"取代烷基",后者是指具有取代烃骨架的一个或多个碳上的氢的取代基的烷基部分。"烷基"基团可以任选地被取代。

[0103] 当与化学部分(如酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基)一起使用时,术语"C_x-C_y"意指包括链中含有x至y个碳的基团。例如,术语"C_x-C_y"是指取代或未取代的饱和烃基,包括链中含有x至y个碳的直链烷基和支链烷基,包括卤代烷基,如三氟甲基和2,2,2-三氟乙基等。C_0烷基在基团位于末端位置时表示氢,如果在内部时表示键。

[0104] 如本文所用,术语"烃基"是指通过不具有=O或=S取代基的碳原子键合的基团,并且通常具有至少一个碳-氢键和主要碳骨架,但可任选地包括杂原子。因此,就本申请而言,甲基、乙氧基乙基、2-吡啶基和三氟甲基等基团被认为是烃基,但乙酰基(在连接碳上具有=O取代基)和乙氧基(通过氧而不是碳连接)等取代基则不是。烃基包括但不限于芳基、杂芳基、碳环、杂环基、烷基、烯基、炔基及其组合。"烃基"基团可以任选地被取代。

[0105] 如本文所用,术语"烷氧基"是指与连接在核心结构上的氧原子相连的直链或支链

饱和脂族(烷基)烃基。优选地,烷氧基具有1至6个碳原子,即可以是C_1-C_6烷氧基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基,丁氧基、异丁基、叔丁氧基,戊氧基,3-甲基丁氧基等。“烷氧基”基团可以任选地被取代。

[0106] 如本文所用,术语“烷氧基烷基”是指被烷氧基取代的烷基(如上定义),并且可以由通式烷基-O-烷基表示。烷氧基烷基的实例包括但不限于甲基-O-乙烯-、乙基-O-乙烯-。“烷氧基烷基”基团可以任选地被取代。

[0107] 如本文所用,术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的烷基(如上定义)。例如,一卤代烷基可以具有氯、溴、碘或氟原子。二卤代和多卤代烷基可以具有两个或多个相同或不同的卤原子。卤代烷基的实例包括但不限于氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、双氯乙基、二氯丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、两氯氟甲基、双氟乙基、二氟丙基等。“卤代烷基”基团可任选被取代。

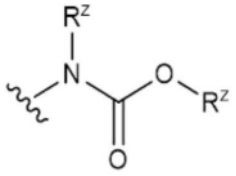
[0108] 如本文所用,术语“卤代烷氧基”是指烷氧基的一个或多个氢原子被一个或更多个卤素取代的基团。“卤代烷氧基”基团的代表性实例包括但不限于二氟甲氧基(-OCF_2)、三氟甲氧基(-OCF_3)或三氟乙氧基(OCH_2CF_3)。“卤代烷氧基”基团可以任选地被取代。

[0109] 如本文所用,术语“芳基”包括取代或未取代的单环芳族基团,其中环的每个原子都是碳。优选地,所述环为5至7元环,更优选6元环。术语“芳基”还包括具有两个或多个环的多环系,其中两个或更多个碳为两个相邻环(稠环)所共有的,其中至少一个环是芳族的,例如,其他环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。术语“稠合”是指第二个环通过与第一个环共有两个相邻原子而连接或形成。术语“稠和”相当于术语“缩合”。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、菲基、苯酚、苯胺或茚基等。除非另有规定,否则本文所述的所有芳基可以任选地被取代。

[0110] 如本文所用,术语“多环基”、“多环”和“多环的”是指两个或多个环(例如,环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基),其中一个或更多个原子对两个相邻的环是共有的,例如,这些环是“稠环”。多环的每个环可以是取代的或未取代的。在某些实施方式中,多环的每个环在环中包含3至10个原子,优选5至7个原子。

[0111] 如本文所用,术语“酰基”是指基团-C(=O)-R^w,其中R^w是任选取代的烷基。“酰基”的实例包括但不限于R^w为C_1-C_{10}烷基(C_1-C_{10}酰基)或C_1-C_6烷基(C_1-C_6酰基)的实例。在一些实施方式中,每次出现的任选取代的取代基独立地选自H、OH、烷氧基、氰基、F和氨基。“酰基”的其它实例包括-C(=O)-CH_3、-C(=O)-CH_2-CH_3,-C(=O)-CH_2-CH_2-CH_3或-C(=O-$CH(CH_3)_2$。

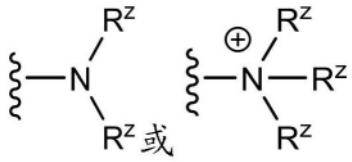
[0112] 如本文所用,术语“氨甲酰基”是指由

[0113] 

[0114] 代表的基团,其中R^z独立地表示氢或任选取代的烃基,或者R^z基团与它们所连接的-N-C(=O)-O-部分一起形成在环结构中具有5至8个原子的杂环,该杂环可以任选取代。

[0115] 如本文所用,术语“甲酰基”是指基团-C(=O)H。

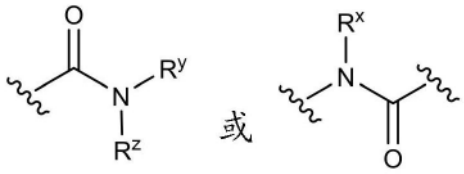
[0116] 如本文所用,术语“胺”和“氨基”指未取代和取代的胺及其盐,例如,可以由

[0117] 

[0118] 表示的部分，

[0119] 其中R^z独立地表示氢或任选取代的烃基，或者R^z基团与它们所连接的N原子一起形成在环结构中具有4至8个原子的杂环，该杂环可以任选取代。

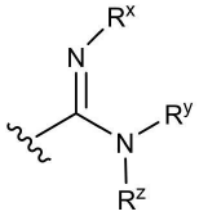
[0120] 如本文所用，术语“酰胺”和“酰胺基”各自指代由

[0121] 

[0122] 表示的基团，

[0123] 其中R^x、R^y和R^z各自独立地表示氢或任选被取代的烃基，或者R^y，以及R^z基团与它们所连接的N原子一起形成在环结构中具有4至8个原子的杂环，该杂环可以任选被取代。

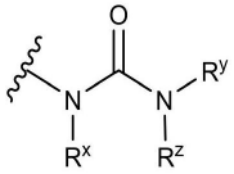
[0124] 如本文所用，术语“脒(amidine)”是指由

[0125] 

[0126] 表示的基团，

[0127] 其中R^x、R^y和R^z各自独立地表示氢或任选被取代的烃基，或者R^y以及R^z基团与它们所连接的N原子一起形成在环结构中具有4至8个原子的杂环，该杂环可以任选被取代。

[0128] 如本文所用，术语“脲”是指由

[0129] 

[0130] 表示的基团，

[0131] 其中R^x、R^y和R^z各自独立地表示氢或任选被取代的烃基，或者R^y以及R^z基团与它们所连接的N原子一起形成在环结构中具有4至8个原子的杂环，该杂环可以任选被取代。

[0132] 如本文所用，术语“烷基氨基”和“烷基胺”是指如上定义的被至少一个烷基取代的氨基。

[0133] 如本文所用，术语“氨基烷基”是指被氨基取代的烷基。

[0134] 如本文所用，术语“酰胺基烷基”是指被酰胺基取代的烷基。

[0135] 如本文所用，术语“氰基烷基”是指被氰基取代的烷基。

[0136] 如本文所用，术语“烷硫基”是指被烷基取代的硫醇基，并可由通式烷基-S-表示。

[0137] 如本文所用，术语“硫代烷基”是指被硫醇基取代的烷基。

[0138] 如本文所用,术语“羟烷基”是指被羟基取代的烷基。

[0139] 如本文所用,术语“环烷基”单独或与其他术语组合指完全饱和的环状烃。“环烷基”包括单环、双环和三环。典型地,单环环烷基具有3至约10个碳原子,更典型地具有3至8个碳原子(例如,C_3-C_{10}环烷基或例如C_3-C_6环烷基),除非另有定义。单环环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环已基、环庚基等。双环环烷基的第二环或三环环烷基的二环或三环可以选自饱和环、不饱和环和芳香环。环烷基包括双环和三环分子,其中一个、两个或三个或更多个原子在两个环之间共享。术语“稠合环烷基”是指双环或三环环烷基,其中每个环与另一个环共享两个相邻原子。稠合双环环烷基的第二环或稠合三环环烷基的二环或三环可以选自饱和环、不饱和环和芳香环。“环烯基”是指含有一个或多个双键的环状烃。环烷基可以进一步被烷基、链烯基、烷氧基、烷硫基、氨基烷基、羰基取代的烷基、-CF_3、-CN等取代。环烷基也可以是具有多于两个环的多环。多环环烷基的实例包括桥接的、稠合的和螺环的碳环基。

[0140] 如本文中可互换使用的,术语“环烷基烷基”或“碳环烷基”是指被环烷基取代的烷基。碳环烷基和/或环烷基烷基的烷基可以如上文分别定义的环烷基和烷基进一步被取代。

[0141] 如本文所用,术语“碳环”或“碳环的”包括双环分子,其中一个、两个或三个或更多个原子在两个环之间共享。术语“稠合碳环”是指双环碳环,其中每个环与另一个环共享两个相邻的原子。稠合碳循环的每个环可以选自饱和环、不饱和环和芳香环。在示例性实施方式中,芳族环,例如苯基,可以稠合到饱和或不饱和环,例如环已烷、环戊烷或环已烯。在价态允许的情况下,饱和、不饱和和芳香双环的任何组合都包括在碳环的定义中。示例性的“碳环”包括环戊烷、环已烷、双环[2.2.1]庚烷、1,5-环辛二烯、1,2,3,4-四氢萘、双环[4.2.0]辛-3-烯、萘和金刚烷。示例性的稠合碳环包括十氢萘、4,5-萘、1,2,3,4-四氢萘、双环[4.2.0]辛烷、4,5,6,7-四氢-1H-茚和双环[4.1.0]庚-3-烯。“碳环”可以在任何一个或多个能够携带氢原子的位置被取代。

[0142] 如本文所用,术语“氰基”是指-CN基团。

[0143] 如本文所用,术语“羟基”或“羟基的”是指-OH基团。

[0144] 如本文所用,术语“卤素(halo)”或“卤素(halogen)”单独或与其他术语组合表示氯、氟、溴和碘。

[0145] 如本文所用,术语“杂原子”是指除碳或氢以外的任何元素的原子。示例性的杂原子是氮(N)、氧(O)、硫(S)和硅(Si)。

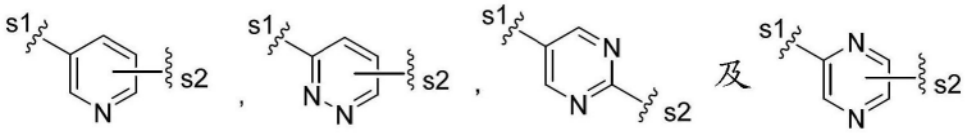
[0146] 如本文所用,术语“杂环基”、“杂环烷基”、“杂环”和“杂环”是指具有至少一个选自O、N、S、S(O)、S(O)$_2$、NH或C(O)的杂原子或杂基团的3至15个成员的非芳香、饱和或部分饱和、包括单环、多环(例如双环、三环)桥连或稠合的环系,其余环原子独立地选自碳、氧、氮和硫。“杂环基”的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基,咪唑烷基,吡咯烷基,恶唑烷基,噻唑烷基,吡唑烷基,四氢呋喃基,哌啶基,哌嗪基,四氢吡喃基,吗啉基,硫代吗啉基、1,4-二恶烷基,二氧代硫代吗啉,恶哌嗪基、恶哌啶基、四氢呋喃基,四氢吡喃基、四氢噻吩基、二氢吡喃、吲哚啉基、吲哚啉甲基、2-氮杂双环[2.2.2]辛基、氮唑啉基、色氨基、黄嘌呤及其N-氧化物。杂环烷基取代基的连接可以通过碳原子或杂原子发生。杂环烷基可以任选地被一个或多个合适的基团取代为一个或更多个上述基团。优选地,“杂环基”是指选自由以下组成的组:的4至6元环:咪唑烷基、吡咯烷基、恶唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、四氢呋

喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基，1,4-二恶烷基及其N-氧化物。更优选地，“杂环烷基”包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基和哌啶基。所有杂环烷基任选被一个或多个上述基团取代。

[0147] 如本文所用，“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基。如果杂环基是含氮杂环基，则杂环基任选地连接到氮原子处的烷基。杂环基烷基中的杂环基和/或烷基可以如上文分别对杂环基和烷基所定义的那样被进一步取代。

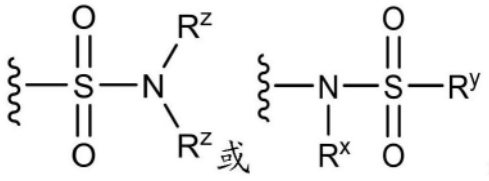
[0148] 如本文所用，术语“杂芳基”是指取代或未取代的芳族单环结构，优选5至7元环，更优选5至6元环，其环结构包括至少一个杂原子，优选1至4个杂原子、更优选1或2个杂原子。术语“杂芳基”还指含有至少一个杂原子并具有两个或多个环(双环、三环或多环)的取代或未取代的芳族或部分芳族环系，所述环含有8至20个环原子，适当地为5至10个环原子。所述环原子可以共价连接，或稠合，其中两个或更多个原子与两个相邻的环共有，其中至少一个环是杂芳族的，例如，其他环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。所述环可以包含N或S原子，其中所述N或S基团任选被氧化，或者所述N基团任选被季铵化。所有杂芳基都是任选取代的。杂芳基部分的任何合适的环位可以共价连接到限定的化学结构。杂芳基的实例包括但不限于：呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、恶唑基、**咔**啉基、异恶唑基，噻唑基、异噻唑基、1H-四唑基、恶二唑基、噻二唑基，三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并恶唑基、苯并异恶唑基、苯并噻唑基、苯甲酸呋喃基、苯二噻吩基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、嘌呤基、蝶呤基、9H-咔唑基、α-碳啉基、中氮茚基、苯并异噻唑基、苯甲恶唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、嘌呤基苯并噻二唑基、苯二恶二唑基、苯并三唑基、苯并三唑烷基、7-氮杂吲哚基、7-氮茚唑基、吡啶并吡啶基、吡咯并嘧啶基、恶唑酮吡啶基、恶唑酮嘧啶基、咪唑酮吡啶基咪唑酮嘧啶基吡唑啉基吡啶基、吡唑并嘧啶基四氢萘吡啶基、四氢吡啶基吡啶基、二氢萘吡啶基、萘吡啶基，恶嗪并二吡啶基、恶嗪并三嘧啶基、咔唑基、二苯并噻吩基、吖啶基等。

[0149] 关于本文所述的E^1，E^1不选自由

[0150] 

[0151] 组成的组中的环，其中s1是与L^1共价连接的位点；并且s2是与H或任选取代的取代基共价连接的位点。

[0152] 如本文所用，术语“磺酰胺”表示为：

[0153] 

[0154] 其中R^x、R^y和R^z在每次出现时独立地表示氢、任选取代的烃基或R^z基团与它们所连接的N原子一起形成在环结构中具有4至8个原子的杂环，该杂环可以任选取代。

[0155] 如本文所用，术语“砜”是指基团-$S(O)_2$-R^6，其中R^6表示任选取代的烃基。

[0156] 如本文所用，Z-H是醇或胺，其中H直接连接到Z部分内的氧或氮。

[0157] 如本文所用，Z-$B(OR)_2$是硼酸或硼酸酯，其中硼酸酯直接键合到Z部分内的碳上。

[0158] “联合疗法”是一种治疗方法,包括向需要的患者给药两种或多种治疗剂,例如本申请的化合物和MAPK通路抑制剂。

[0159] “疾病”、“病症”和“状况”在本文中可互换使用。

[0160] “个体”、“患者”或“受试者”可互换使用,包括任何动物,包括哺乳动物,最好是老鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔子、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物,最好是人类。本文所述的化合物可以给药于哺乳动物,例如人类,但也可以给药至其他哺乳动物,例如需要兽医治疗的动物,例如家畜(例如,狗、猫等)、农场动物(例如,牛、羊、猪、马等)和实验动物(例如,大鼠、小鼠、豚鼠等)。

[0161] 本文所用的MAPK途径是包含RAS→RAF→MEK→ERK的信号转导途径。

[0162] “MAPK通路抑制剂”是MAP激酶信号通路的抑制剂。该途径的抑制剂包括RAS抑制剂(例如,AMG-510、MRTX 849)、RAF抑制剂(例如达布仑尼、维穆拉芬尼、LY3009120、安可仑尼)、MEK抑制剂(例如曲美替尼、二甲替尼、司美替尼、考比替尼)和ERK抑制剂(如,优立替尼、SCH772984、LY3214996)。术语“MAPK途径抑制剂”和“MAPK激酶抑制剂”在本文中可互换使用。

[0163] “药学上或药理学上可接受的”包括对动物或人类(视情况而定)给药时不会产生不利、过敏或其他不良反应的分子实体和组合物。对于人体给药,制剂应符合美国食品药品监督管理局生物制品办公室标准要求的无菌性、热原性以及一般安全性和纯度标准。

[0164] 本文中使用的术语“可药用载体”或“可药用赋形剂”是指与药物给药相容的任何和所有溶剂、分散介质、涂层、等渗剂和延迟吸收剂等。这种介质和制剂用于药物活性物质的用途在本领域是众所周知的。组合物还可以含有提供补充、附加或增强治疗功能的其他活性化合物。

[0165] 本文使用的术语“药物组合物”是指包含至少一种本文公开的化合物与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的组合物。

[0166] 本文使用的术语“药学上可接受的盐”是指可能存在于组合物中使用的化合物中的酸性或碱性基团的盐。本申请组合物中所含的碱性化合物能够与各种无机酸和有机酸形成各种各样的盐。可用于制备这类碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是那些形成无毒的酸加成盐的酸,即含有药理学上可接受阴离子的盐,包括但不限于苹果酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸性磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、双酒石酸盐,抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(即,1,1’-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸酯)盐。本组合物中所含的酸性化合物能够与各种药理学上可接受的阳离子形成碱盐。这种盐的实例包括碱金属或碱土金属盐,特别是钙、镁、钠、锂、锌、钾和铁盐。本组合物中包括的包括碱性或酸性部分的化合物也可以与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。本申请的化合物可以同时含有酸性基团和碱性基团;例如一个氨基和一个羧酸基团。在这种情况下,化合物可以以酸加成盐、两性离子或碱的形式存在。

[0167] 本申请的化合物可能含有一个或多个手性中心,因此以立体异构体的形式存在。本文使用的术语“立体异构体”包括所有对映体或非对映体。根据立体碳原子周围取代基的构型,这些化合物可以用符号“R”或“S”表示,但本领域技术人员将认识到,结构可以隐含地

表示手性中心。根据它们的旋光性质,这些化合物也可以用“(+)”和“(-)”来命名。目前描述的化合物包括这些化合物及其混合物的各种立体异构体。对映体或非对映体的混合物在命名法中可以用符号“(±)”表示,但本领域技术人员将认识到,结构可以隐含地表示手性中心。

[0168] 在本说明书中,术语“治疗有效量”是指将引起研究人员、兽医、医生或其他临床医生正在寻求的组织、系统或动物(例如,哺乳动物或人类)的生物或医学反应的受试化合物的量。本文所述的化合物以治疗有效量给药以治疗病症。

[0169] “治疗”包括任何效果,例如,减轻、减少、调节或消除,从而改善病情、疾病、障碍等。

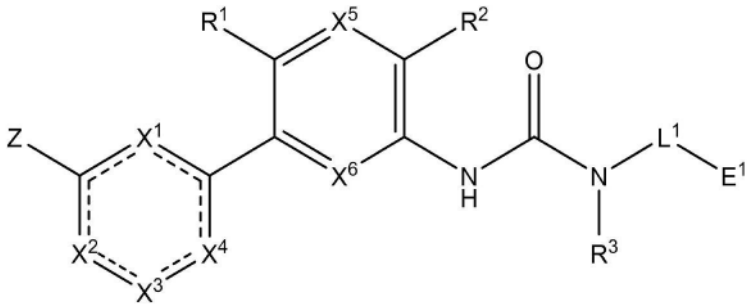
[0170] 本申请还包括同位素标记的化合物,其与本文所述的化合物相同,只是一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中通常发现的原子质量或数量的原子所取代。可掺入所公开的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,例如分别为^{2}H,^{3}H,^{13}C,^{14}C,^{15}N,^{18}O,^{17}O,^{31}P,^{32}P,^{35}S,^{18}F,和^{36}Cl。例如,本申请的化合物可以具有一个或多个被氘取代的H原子。

[0171] 公开化合物的单个对映体和非对映体可由含有不对称或立体中心的市售起始材料合成制备,或通过制备外消旋混合物,然后采用本领域普通技术人员熟知的拆分方法制备。这些拆分方法的示例为(1)将对映体混合物连接到手性助剂上,通过重结晶或色谱分离所得的非对映异构体混合物,并从助剂中释放光学纯产物,(2)使用光学活性拆分剂形成盐,(3)在手性液相色谱柱上直接分离光学对映体的混合物,或(4)使用立体选择性化学或酶试剂进行动力学拆分。外消旋混合物也可以通过众所周知的方法,如手性相液相色谱法或在手性溶剂中结晶化合物,分解成其组分对映体。立体选择性合成是一种化学或酶促反应,其中单个反应物在创建新立体中心或转化已有立体中心的过程中形成立体异构体的不等混合物,这在本领域是众所周知的。立体选择性合成包括对映和非对映选择性转化,并可能涉及手性助剂的使用。例如,参见Carreira和Kvaerno,Classics in Stereoselective Synthesis,Wiley VCH:Weinheim,2009。

[0172] 如本文所用,“本申请的化合物”包括式I、式I-A、式I-B、式I-C、式I-CA、式I-D、式I-DA、式I-E、式I-EA、式I-F、式I-FA、式I-FB、式I-G、式I-GA、式I-H、式I-HA、式I-J、式I-JA、式I-JB、式I JC、式IK、式I-KA、式I-L、式I-LA、式I-M、式I-MA、式I-N、式I-NA、式I-O、式I-OA、式I-P、式I-PA、式I-Q\式I-QA、式I-R、式I-RA、式I-S、式I-SA、式I-T和式I-TA。

[0173] 化合物

[0174] 在一个实施方式中,提供了由式I表示的化合物:

[0175] 

式I

[0176] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0177] X^1及X^4各自独立地为CR^5或N;

[0178] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0179] X^2为N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2或N-L^2-E^2;

[0180] X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH、C=O、N或N-L^3-E^3,

[0181] 其限制条件为X^1、X^2、X^3及X^4中的不超过两个为N;

[0182] 其限制条件为当X^2为N时,X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、N或CH;

[0183] 其限制条件为当X^3为N时,X^2为N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2或C-N(R^4)-L^2-E^2;

[0184] 其限制条件为当X^2为C=O时,X^3为N-L^3-E^3;

[0185] 其限制条件为当X^3为C=O时,X^2为N-L^2-E^2;

[0186] L^1选自直接键及任选经(E^{11})$_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0187] L^2为直接键或任选经(E^{21})$_p$取代的C_1-C_6烷基;

[0188] L^3为直接键或任选经(E^{31})$_p$取代的C_1-C_6烷基;

[0189] E^1选自由以下组成的组:H、羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[0190] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[0191] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[0192] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[0193] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0194] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0195] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0196] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0197] E^2选自由以下组成的组:H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤代烷氧基、卤代烷基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,及

[0198] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0199] E^{21}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代

烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素；

[0200] 或其中两次出现的E^{21}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环；

[0201] E^3选自由以下组成的组：羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜，

[0202] 任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜，

[0203] 任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基，卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基和杂环基，以及

[0204] 任选取代的环烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基，卤素、羟基及氰基；

[0205] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素；

[0206] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环；

[0207] Z为L^7-E^7，其中：

[0208] L^7为直接键

[0209] E^7选自由以下组成的组：

[0210] 任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜，及

[0211] 任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基；

[0212] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4；

[0213] p在每次出现时独立地为0、1或2；

[0214] R^1选自由以下组成的组：H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素；

[0215] R^2选自由以下组成的组：H及F；

[0216] R^3选自由以下组成的组：H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基；

[0217] R^4在每次出现时独立地为H或烷基；以及

[0218] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、烷基及卤素；

[0219] 其限制条件为

[0220] 当E^7为吗啉基，X^2及X^4均为N，X^3为C-L^3-E^3，且L^3为直接键时，则E^3不为杂芳基；

[0221] 当E^7为吗啉基，X^1及X^4均为N，X^3为C-L^3-E^3，且L^3为直接键时，则E^3不为杂芳基；

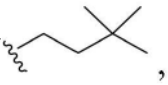
[0222] 当E^7为吗啉基，X^1、X^4、X^5及X^6为CH，R^1为-CH^3，X^2为N，且X^3为C-L^3-E^3时，则L^3-E^3不为任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_4-C_8环烷基烷基、任选取代的C_3-C_6杂环基、任选取代的C_4-C_8杂环基烷基、任选取代的5元或6元杂芳基、或酰胺；

[0223] 当X^1、X^4、X^5及X^6为CH,R^1为-CH_3,X^2为N,X^3为C-L^3-E^3,L^3为直接键,且E^3为吗啉基时,则E^7不为任选取代的C_3-C_6杂环基或任选取代的5元或6元杂芳基;

[0224] 当E^7为吗啉基,X^1为CH,X^2为N,X^3为C-O-L^3-E^3,X^4为CH,X^6为CH、CD或CF,且R^3为H时,则L^1-E^1不为任选取代的烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基烷基、任选取代的C_4-C_6杂环基或任选取代的杂环基烷基;当E^7为吗啉基,X^1为CH,X^2为C-O-L^2-E^2,X^3为N,X^4为CH,X^6为CH、CD或CF,且R^3为H时,则L^1-E^1不为任选取代的烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基烷基、任选取代的C_4-C_6杂环基或任选取代的杂环基烷基;

[0225] 当E^7为吗啉基,X^1为CH,X^2为N,X^3为C-O-L^3-E^3,X^4为CH,X^6为CH、CD或CF,则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环;

[0226] 当E^7为吗啉基,X^1为CH,X^2为C-O-L^2-E^2,X^3为N,X^4为CH,且X^6为CH、CD或CF时,则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环;

[0227] 当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,X^1为N或CH,X^4为N或CH,X^5为N或CH,X^6为CH,E^7为选自由以下组成的组:氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基的取代基,且

[0228] X^2选自由以下组成的组:

[0229] (i)C-L^2-E^2,其中L^2-E^2选自H;

[0230] (ii)C-O-L^2-E^2,其中O-L^2-E^2选自由以下组成的组:甲氧基、乙氧基、异丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基及(1-乙基哌啶-4-基)氧基;

[0231] (iii)C-N(R^4)-L^2-E^2,其中N(R^4)-L^2-E^2选自由以下组成的组:(2-甲氧基乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基及(1-羟基丙-2-基)氨基;以及

[0232] (iv)N时,

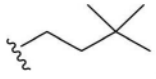
[0233] 则X^3不选自由以下组成的组:

[0234] (i)C-L^3-E^3,其中L^3-E^3选自由以下组成的组:H、甲基、3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶-1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基;

[0235] (ii)C-O-L^3-E^3,其中O-L^3-E^3选自由以下组成的组:甲氧基、2-羟基乙氧基及2,3-二羟基丙氧基;

[0236] (iii)C-N(R^4)-L^3-E^3,其中N(R^4)-L^3-E^3选自由以下组成的组:双(2-羟乙基)氨基及(2-羟乙基)氨基;以及

[0237] (iv)N;

[0238] 当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,X^1为N或CH,X^4为N或CH,X^5为N或CH,X^6为CH,X^3为C-L^3-E^3,L^3为直接键,E^3选自由以下组成的组:氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基,且

[0239] X^2选自由以下组成的组:

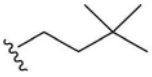
[0240] (i)C-L^2-E^2,其中L^2-E^2选自H;

[0241] (ii)C-O-L^2-E^2,其中O-L^2-E^2选自由以下组成的组:甲氧基、乙氧基、异丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基及(1-乙基哌啶-4-基)氧基;

[0242] (iii)C-N(R^4)-L^2-E^2,其中N(R^4)-L^2-E^2选自由(2-甲氧基乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基及(1-羟基丙-2-基)氨基;以及

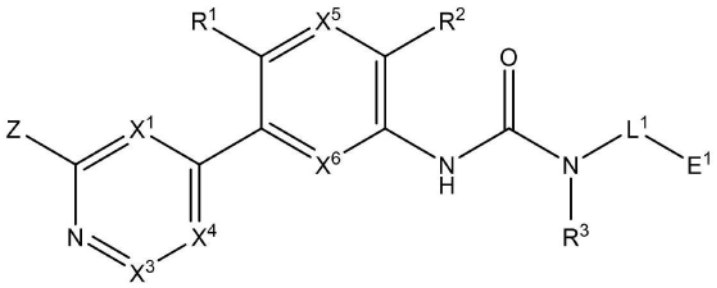
[0243] (iv)N时,

[0244] 则E^7不选自由以下组成的组:3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基;

[0245] 当L^1-E^1为R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,X^1为N或CH,X^4为N或CH,X^5为N或CH,X^6为CH,E^7为选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基,X^2为C=O,且X^3为N-L^3-E^3时,则L^3-E^3不选自由以下组成的组:H、甲基、羟基-乙基、羟基-丙基及2,3-二羟基丙基;以及

[0246] 当E^7为任选取代的5元或6元杂芳基或任选取代的5元或6元杂环基,X^1及X^4各自独立地为N、CH或CF,X^5为CH,X^6为CH、CD或CF,X^2为N,且X^3为C-O-L^3-E^3或C-N(R^4)-L^3-E^3时,则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至7个原子的任选取代的杂环。

[0247] 在一些实施方式中,所述化合物可以由式I-A表示:

[0248] 

式 I-A

[0249] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0250] X^1及X^4各自独立地为CH、CR^5或N;

[0251] X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH或N;

[0252] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0253] 其限制条件为X^1、X^3及X^4中的不超过一个为N;

[0254] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0255] L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[0256] E^1选自由以下组成的组:H、羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[0257] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[0258] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[0259] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[0260] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成

的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0261] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0262] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0263] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0264] E^{3}选自由以下组成的组:H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、卤代烷氧基、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、磺酰基,

[0265] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

[0266] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基,及

[0267] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0268] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0269] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0270] Z为L^{7}-E^{7},其中:

[0271] L^{7}为直接键;

[0272] E^{7}选自由以下组成的组:

[0273] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0274] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0275] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[0276] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[0277] R^{1}选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[0278] R^{2}选自由以下组成的组:H及F;

[0279] R^{3}选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

[0280] R^{4}在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[0281] R^{5}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

[0282] 其限制条件为

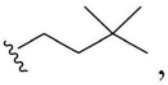
[0283] 当E^7为吗啉基,X^4为N,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,则E^3不为杂芳基;

[0284] 当E^7为吗啉基,X^1、X^4、X^5及X^6为CH,R^1为-CH_3,且X^3为C-L^3-E^3时,则L^3-E^3不为任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_4-C_8环烷基烷基、任选取代的C_3-C_6杂环基、任选取代的C_4-C_8杂环基烷基、任选取代的5元或6元杂芳基、或酰胺;

[0285] 当X^1、X^4、X^5及X^6为CH,R^1为-CH_3,X^3为C-L^3-E^3,L^3为直接键,且E^3为吗啉基时,则E^7不为任选取代的C_3-C_6杂环基或任选取代的5元或6元杂芳基;

[0286] 当E^7为吗啉基,X^1为CH,X^3为C-O-L^3-E^3,X^4为CH,X^6为CH或CF,且R^3为H时,则L^1-E^1不为任选取代的烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基烷基、任选取代的C_4-C_6杂环基或任选取代的杂环基烷基;

[0287] 当E^7为吗啉基,X^1为CH,X^3为C-O-L^3-E^3,X^4为CH,X^6为CH、CD或CF时,则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环;

[0288] 当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,X^1为N或CH,X^4为N或CH,X^5为N或CH,X^6为CH,且E^7为选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基时,

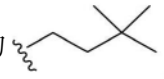
[0289] 则X^3不选自由以下组成的组:

[0290] (i)C-L^3-E^3,其中L^3-E^3选自由以下组成的组:H、甲基、3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶-1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基;

[0291] (ii)C-O-L^3-E^3,其中O-L^3-E^3选自由甲氧基、2-羟基乙氧基及2,3-二羟基丙氧基组成的组;

[0292] (iii)C-N(R^4)-L^3-E^3,其中N(R^4)-L^3-E^3选自由双(2-羟乙基)氨基及(2-羟乙基)氨基组成的组;以及

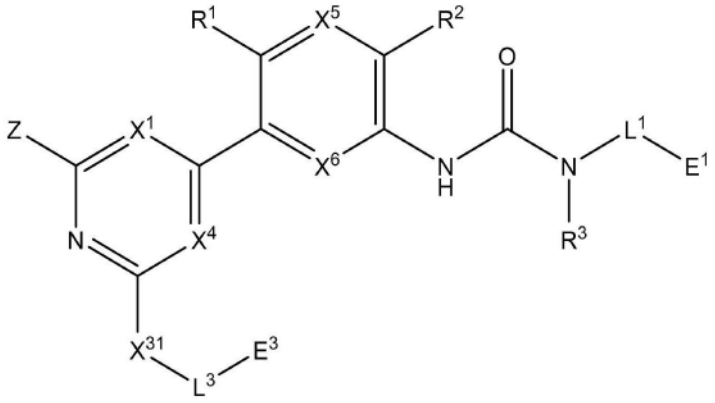
[0293] (iv)N;

[0294] 当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,X^1为N或CH,X^4为N或CH,X^5为N或CH,X^6为CH,X^3为C-L^3-E^3,L^3为直接键,且E^3选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组时,

[0295] 则E^7不选自由以下组成的组:3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基;以及

[0296] 当E^7为任选取代的5元或6元杂芳基或任选取代的5元或6元杂环基,X^1及X^4各自独立地为N、CH或CF,X^5为CH,X^6为CH、CD或CF,X^2为N,且X^3为C-O-L^3-E^3或C-N(R^4)-L^3-E^3时,则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至7个原子的任选取代的杂环。

[0297] 在一些实施方式中,所述化合物可以由式I-B表示:

[0298] 

式 I-B

[0299] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0300] X^1及X^4各自独立地为CH、CR^5或N;

[0301] 其限制条件为X^1及X^4中的不超过一个为N;

[0302] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0303] X^{31}为O或$N(R^4)$;

[0304] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0305] L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[0306] E^1选自由以下组成的组:H、羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[0307] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[0308] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[0309] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[0310] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0311] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0312] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0313] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0314] E^3选自由以下组成的组:卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

[0315] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

[0316] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基,及

[0317] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0318] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0319] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0320] Z为L^7-E^7,其中:

[0321] L^7为直接键;

[0322] E^7选自由以下组成的组:

[0323] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0324] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0325] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[0326] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[0327] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[0328] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[0329] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

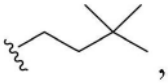
[0330] R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[0331] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

[0332] 其限制条件为

[0333] 当E^7为吗啉基,X^1为CH,X^{31}为O,X^4为CH,X^6为CH或CF,且R^3为H时,则L^1-E^1不为任选取代的烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基烷基、任选取代的C_4-C_6杂环基或任选取代的杂环基烷基;

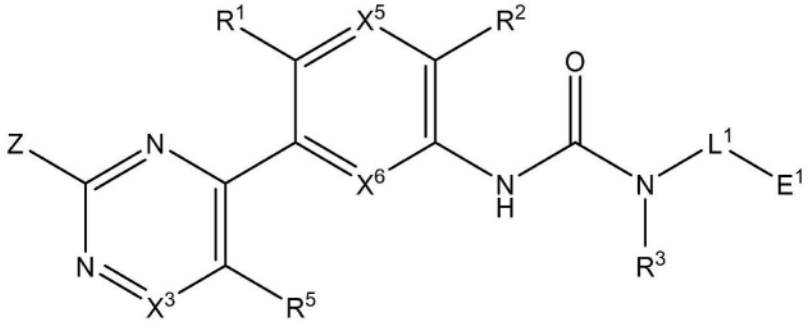
[0334] 当E^7为吗啉基,X^1为CH,X^{31}为O,X^4为CH,且X^6为CH、CD或CF时,则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环;

[0335] 当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,X^1为N或CH,X^4为N或CH,X^5为N或CH,X^6为CH,且E^7为选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基时,

[0336] 则X^{31}-L^3-E^3不选自由以下组成的组:甲氧基、2-羟基乙氧基、2,3-二羟基丙氧基、双(2-羟乙基)氨基及(2-羟乙基)氨基;以及

[0337] 当E^7为任选取代的5元或6元杂芳基或者任选取代的5元或6元杂环基,X^1及X^4各自独立地为N、CH或CF,X^5为CH,且X^6为CH、CD或CF时,则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至7个原子的任选取代的杂环。

[0338] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-C表示:

[0339] 

式 I-C

[0340] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0341] X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、或CH;

[0342] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0343] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0344] L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[0345] E^1选自由以下组成的组:H、羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[0346] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[0347] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[0348] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[0349] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0350] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地为H、烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0351] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0352] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0353] E^3选自由以下组成的组:卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

[0354] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自:H、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基,卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,

[0355] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基;

[0356] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0357] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0358] 或其中两次出现的$E3^{1}$与其所连接之碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0359] Z为L^{7}-E^{7},其中:

[0360] L^{7}为直接键;

[0361] E^{7}选自由以下组成的组:

[0362] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0363] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0364] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[0365] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[0366] R^{1}选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

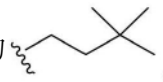
[0367] R^{2}选自由以下组成的组:H及F;

[0368] R^{3}选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

[0369] R^{4}在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[0370] R^{5}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

[0371] 其限制条件为

[0372] 当L^{1}-E^{1}为,R^{1}为甲基,R^{2}为H,R^{3}为H,X^{4}是CH,X^{5}为N或CH,X^{6}为CH,且E^{7}为选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基时,

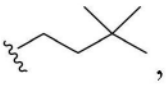
[0373] 则X^{3}不选自由以下组成的组:

[0374] (i)C-L^{3}-E^{3},其中L^{3}-E^{3}选自由以下组成的组:H、甲基、3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶-1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基;

[0375] (ii)C-O-L^{3}-E^{3},其中O-L^{3}-E^{3}选自由甲氧基、2-羟基乙氧基及2,3-二羟基丙氧基组成的组;以及

[0376] (iii)C-N(R^{4})-L^{3}-E^{3},其中N(R^{4})-L^{3}-E^{3}选自由双(2-羟乙基)氨基及(2-羟乙基)氨基组成的组;以及

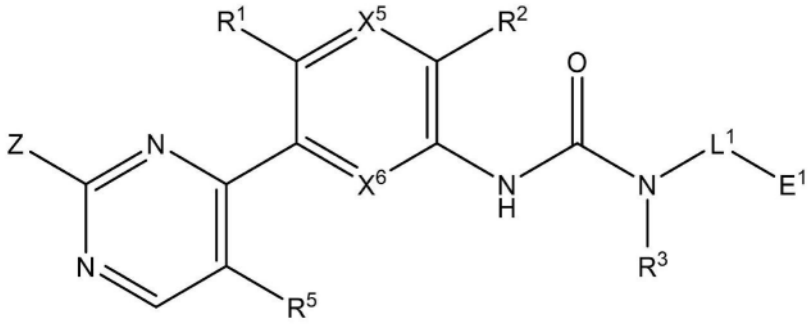
[0377] (iv)N;

[0378] 当L^1-E^1为，R^1为甲基，R^2为H，R^3为H，X^4为CH，X^5为N或CH，X^6为CH，X^3为C-L^3-E^3，L^3为直接键，E^3选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组，

[0379] 则E^7不选自由以下组成的组：3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基，及2-氧代恶唑烷-3-基；以及

[0380] 当E^7为任选取代的5元或6元杂芳基或任选取代的5元或6元杂环基，R^5为H或F，，X^5为CH，X^6为CH，CD或CF，并且X^3为C-O-L^3-E^3或C-N(R^4)-L^3-E^3时，则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至7个原子的任选取代的杂环。

[0381] 在一些实施方式中，所述化合物由式I-CA表示：

[0382] 

式 I-CA

[0383] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体，其中：

[0384] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N；

[0385] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基，或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基；

[0386] E^1选自由以下组成的组：羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素，

[0387] 任选取代的烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基，

[0388] 任选取代的环烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基，

[0389] 任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基，

[0390] 任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜，及

[0391] 任选取代的芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地为H、烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基；

[0392] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素；

[0393] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0394] Z为L^7-E^7,其中:

[0395] L^7为直接键;

[0396] E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0397] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

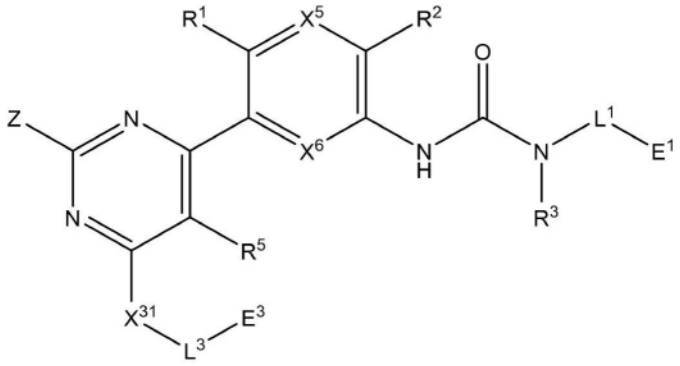
[0398] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[0399] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[0400] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;以及

[0401] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

[0402] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-D表示

[0403] 

式 I-D

[0404] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0405] X^{31}为O或N(R^4);

[0406] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0407] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0408] L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[0409] E^1选自由以下组成的组:H、羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[0410] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[0411] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[0412] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[0413] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成

的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0414] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0415] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0416] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0417] E^{3}选自由以下组成的组:卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

[0418] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

[0419] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基,及

[0420] 任选经取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0421] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0422] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0423] Z为L^{7}-E^{7},其中:

[0424] L^{7}为直接键;

[0425] E^{7}选自由以下组成的组:

[0426] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0427] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0428] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[0429] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[0430] R^{1}选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

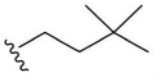
[0431] R^{2}选自由以下组成的组:H及F;

[0432] R^{3}选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

[0433] R^{4}在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[0434] R^{5}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

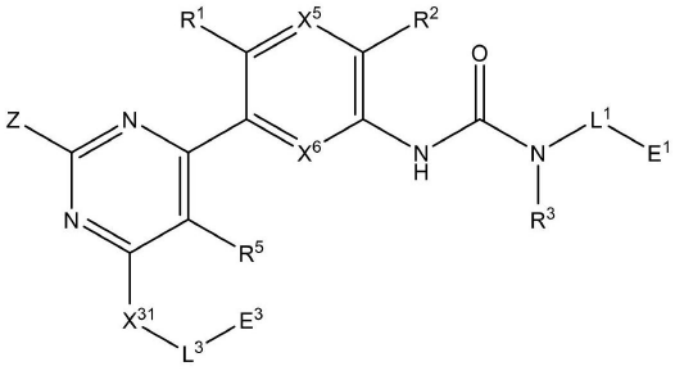
[0435] 其限制条件为

[0436] 当L^1-E^1为，R^1为甲基，R^2为H，R^3为H，X^1为N或CH，X^4为N或CH，X^5为N或CH，X^6为CH，且E^7为选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基时，

[0437] 则X^{31}-L^3-E^3不选自由以下组成的组：甲氧基、2-羟基乙氧基、2,3-二羟基丙氧基、双(2-羟乙基)氨基及(2-羟乙基)氨基；以及

[0438] 当E^7为任选取代的5元或6元杂芳基或任选取代的5元或6元杂环基，R^5为H或F，，X^5为CH，以及X^6为CH，CD或CF，则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至7个原子的任选取代的杂环。

[0439] 在一些实施方式中，所述化合物由式I-DA表示：

[0440] 

式 I-DA

[0441] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体，其中：

[0442] X^{31}为O或N(R^4)；

[0443] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N；

[0444] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基，或当X^5为N时，L^1可与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基；

[0445] L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基；

[0446] E^1选自由以下组成的组：羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素，

[0447] 任选取代的烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基，

[0448] 任选取代的环烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基，

[0449] 任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基，

[0450] 任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜，及

[0451] 任选取代的芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基；

[0452] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0453] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0454] E^{3}选自由以下组成的组:卤代烷氧基、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

[0455] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

[0456] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基,及

[0457] 任选经取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0458] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0459] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0460] Z为L^{7}-E^{7},其中:

[0461] L^{7}为直接键;

[0462] E^{7}为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0463] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[0464] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[0465] R^{1}选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

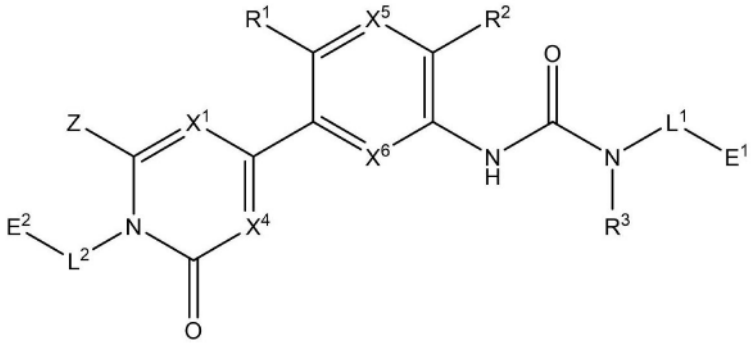
[0466] R^{2}选自由以下组成的组:H及F;

[0467] R^{3}选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

[0468] R^{4}在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[0469] R^{5}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

[0470] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-E表示:

[0471] 

式 I-E

[0472] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0473] X^1及X^4各自独立地为CH、CR^5或N;

[0474] 其限制条件为X^1及X^4中的不超过一个为N;

[0475] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0476] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0477] L^2为直接键或任选经$(E^{21})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[0478] E^1选自由以下组成的组:H、羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[0479] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[0480] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[0481] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[0482] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0483] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0484] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0485] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0486] E^2选自由以下组成的组:H、烷基、胺、卤代烷氧基、卤代烷基、砜、羟基、烷氧基,烷氧基烷基、氰基、磺酰基,及

[0487] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基

及氰基烷基;

[0488] E^{21}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0489] 或其中两次出现的E^{21}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0490] Z为L^7-E^7,其中:

[0491] L^7为直接键

[0492] E^7选自由以下组成的组:

[0493] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0494] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基

[0495] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[0496] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[0497] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

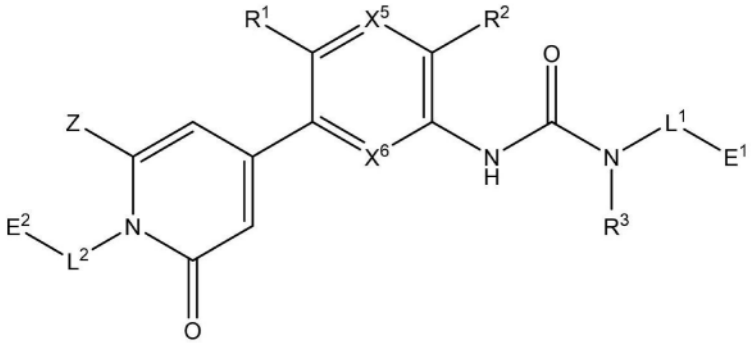
[0498] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[0499] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

[0500] R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[0501] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

[0502] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-EA表示

[0503] 

式 I-EA

[0504] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0505] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0506] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0507] L^2为直接键;

[0508] E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[0509] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[0510] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[0511] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[0512] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0513] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0514] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0515] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0516] E^{2}为烷基;

[0517] Z为L^{7}-E^{7},其中:

[0518] L^{7}为直接键;

[0519] E^{7}为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0520] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

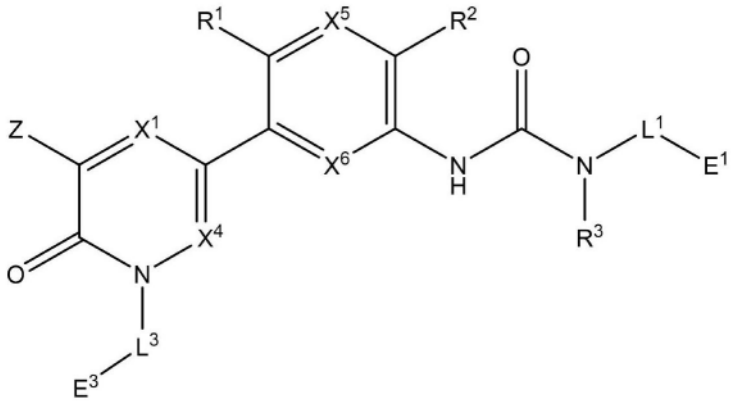
[0521] R^{1}选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[0522] R^{2}选自由以下组成的组:H及F;

[0523] R^{3}选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;以及

[0524] R^{5}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

[0525] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-F表示:

[0526] 

式 I-F

[0527] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0528] X^1及X^4各自独立地为CH、CR^5或N;

[0529] 其限制条件为X^1及X^4中的不超过一个为N;

[0530] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0531] L^1选自直接键及任选经(E^{11})m取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[0532] E^1选自由以下组成的组:H、羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[0533] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[0534] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[0535] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[0536] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0537] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0538] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0539] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0540] E^3选自由以下组成的组:卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

[0541] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

[0542] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基,及

[0543] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0544] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0545] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0546] Z为L^7-E^7,其中:

[0547] L^7为直接键;

[0548] E^7选自由以下组成的组:

[0549] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0550] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0551] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[0552] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[0553] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

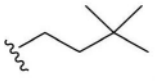
[0554] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[0555] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

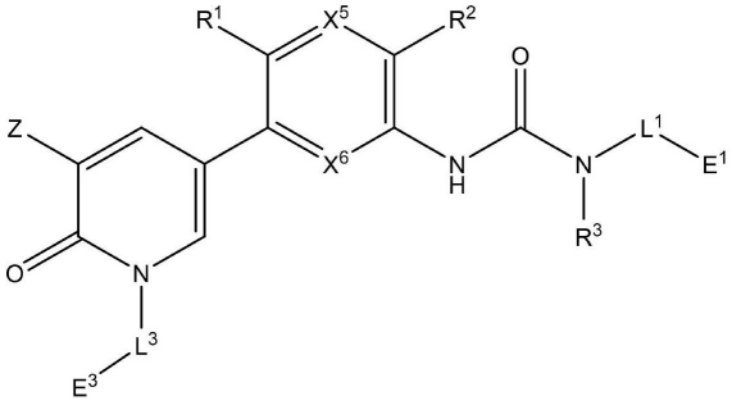
[0556] R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[0557] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

[0558] 其限制条件为

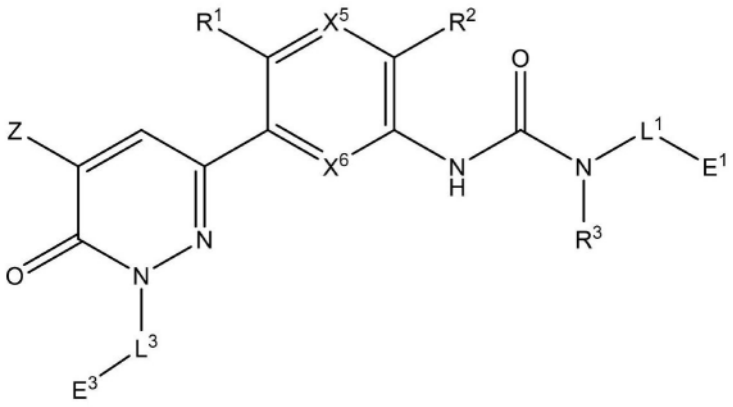
[0559] 当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,X^1为N或CH,X^4为N或CH,X^5为N或CH,X^6为CH,且E^7为选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基,则L^3-E^3不选自由以下组成的组:H、甲基、羟基-乙基、羟基-丙基及2,3-二羟基丙基。

[0560] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-FA或式I-FB表示



式 I-FA

[0561]



式 I-FB

[0562] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0563] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0564] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0565] L^3为直接键;

[0566] E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[0567] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[0568] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[0569] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[0570] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0571] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的

组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0572] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0573] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0574] E^3为烷基;

[0575] Z为L^7-E^7,其中:

[0576] L^7为直接键;

[0577] E^7为任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜;

[0578] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[0579] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

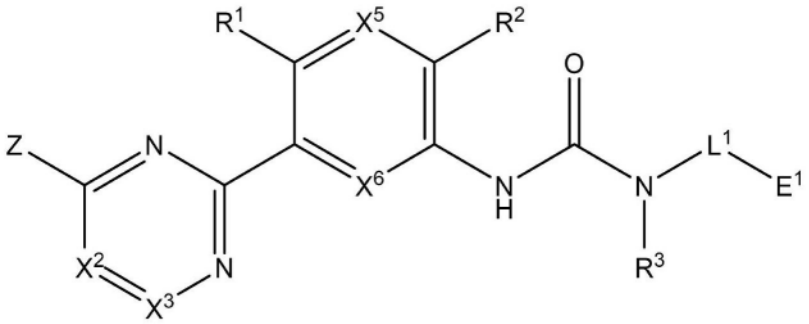
[0580] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[0581] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;以及

[0582] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

[0583] 其限制条件为E^7不为氧杂环丁烷基、四氢呋喃基或四氢吡喃基。

[0584] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-G表示:

[0585] 

式 I-G

[0586] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0587] X^2为C-O-L^2-E^2,C-L^2-E^2,C-N(R^4)-L^2-E^2或CH;

[0588] X^3是C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3,C-N(R^4)-L^3-E^3或CH;

[0589] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0590] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0591] L^2为直接键或任选经$(E^{21})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[0592] L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[0593] E^1选自由以下组成的组:H、羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[0594] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[0595] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[0596] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[0597] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0598] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0599] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0600] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0601] E^{2}选自由以下组成的组:H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤代烷氧基、卤代烷基和砜、羟基、烷氧基和烷氧基烷基、氰基、磺酰基,以及

[0602] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0603] E^{21}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0604] 或其中两次出现的E^{21}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0605] E^{3}选自由以下组成的组:卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

[0606] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

[0607] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基,及

[0608] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0609] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0610] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0611] Z为L^{7}-E^{7},其中:

[0612] L^{7}为直接键;

[0613] E^7选自由以下组成的组:

[0614] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0615] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0616] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[0617] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[0618] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[0619] R^2选自由以下组成的组:H及F;

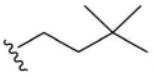
[0620] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

[0621] R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[0622] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

[0623] 其限制条件为

[0624] 当E^7为吗啉基,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,则E^3不为杂芳基;

[0625] 当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,X^5为N或CH,X^6为CH,E^7为选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基,及

[0626] X^2选自由以下组成的组:

[0627] (i)C-L^2-E^2,其中L^2-E^2选自H;

[0628] (ii)C-O-L^2-E^2,其中O-L^2-E^2选自由以下组成的组:甲氧基、乙氧基、异丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基及(1-乙基哌啶-4-基)氧基;以及

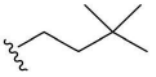
[0629] (iii)C-N(R^4)-L^2-E^2,其中N(R^4)-L^2-E^2选自由(2-甲氧基乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基及(1-羟基丙-2-基)氨基;

[0630] 则X^3不选自由以下组成的组:

[0631] (i)C-L^3-E^3,其中L^3-E^3选自由以下组成的组:H、甲基、3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶-1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基;

[0632] (ii)C-O-L^3-E^3,其中O-L^3-E^3选自由以下组成的组:甲氧基、2-羟基乙氧基及2,3-二羟基丙氧基;以及

[0633] (iii)C-N(R^4)-L^3-E^3,其中N(R^4)-L^3-E^3选自由以下组成的组:双(2-羟乙基)氨基及(2-羟乙基)氨基;以及

[0634] 当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,X^5为N或CH,X^6为CH,X^3为C-L^3-E^3,L^3为直接键,E^3选自由以下组成的组:氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基,且

[0635] X^2选自由以下组成的组:

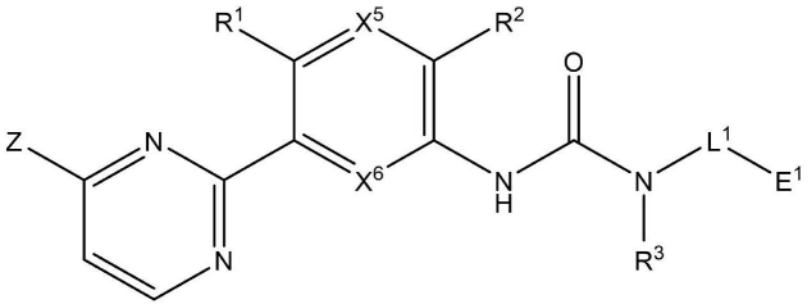
[0636] (i)C-L^2-E^2,其中L^2-E^2选自H;

[0637] (ii)C-O-L^2-E^2,其中O-L^2-E^2选自由以下组成的组:甲氧基、乙氧基、异丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基及(1-乙基哌啶-4-基)氧基;以及

[0638] (iii)C-N(R^4)-L^2-E^2,其中N(R^4)-L^2-E^2选自由以下组成的组:(2-甲氧基乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基及(1-羟基丙-2-基)氨基;

[0639] 则E^7不选自由以下组成的组:3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基;

[0640] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-GA表示:

[0641] 

式 I-GA

[0642] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0643] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0644] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0645] E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[0646] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[0647] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[0648] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[0649] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0650] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0651] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0652] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0653] Z为L^7-E^7,其中:

[0654] L^7为直接键;

[0655] E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下

组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0656] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

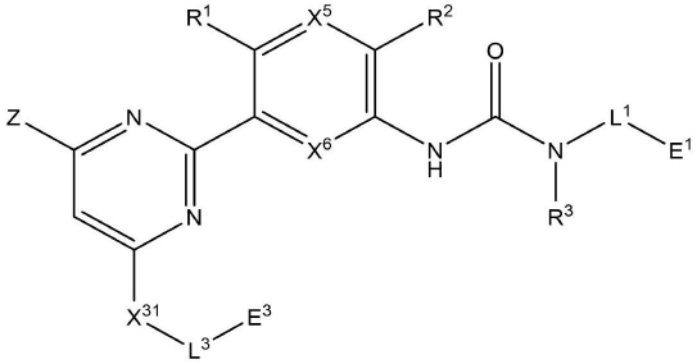
[0657] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[0658] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[0659] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;以及

[0660] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

[0661] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-H表示:

[0662] 

式 I-H

[0663] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0664] X^{31}为O或N(R^4);

[0665] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0666] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0667] L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[0668] E^1选自由以下组成的组:H、羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[0669] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[0670] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[0671] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[0672] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0673] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0674] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代

烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素；

[0675] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环；

[0676] E^3选自由以下组成的组：卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基，

[0677] 任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜，

[0678] 任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基，及

[0679] 任选取代的环烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基；

[0680] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素；

[0681] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环；

[0682] Z为L^7-E^7，其中：

[0683] L^7为直接键；

[0684] E^7选自由以下组成的组：

[0685] 任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜；

[0686] 任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基；

[0687] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4；

[0688] p在每次出现时独立地为0、1或2；

[0689] R^1选自由以下组成的组：H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素；

[0690] R^2选自由以下组成的组：H及F；

[0691] R^3选自由以下组成的组：H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基；

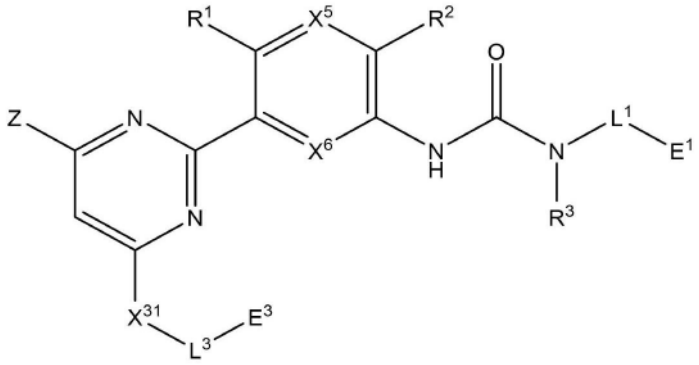
[0692] R^4在每次出现时独立地选自H或烷基；以及

[0693] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、烷基及卤素。

[0694] 其限制条件为

[0695] 当L^1-E^1为，R^1为甲基，R^2为H，R^3为H，X^5为N或CH，X^6为CH，E^7为选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基，则X^{31}-L^3-E^3不选自由以下组成的组：甲氧基、2-羟基乙氧基、2,3-二羟基丙氧基、双(2-羟乙基)氨基和(2-羟基乙基)氨基。

[0696] 在一些实施方式中，所述化合物由式I-HA表示

[0697] 

式 I-HA

[0698] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0699] X^{31}为O或N(R^4);

[0700] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0701] L^1选自直接键及任选经(E^{11})$_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0702] L^3为直接键或任选经(E^{31})$_p$取代的C_1-C_6烷基;

[0703] E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[0704] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[0705] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[0706] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[0707] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0708] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0709] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0710] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0711] E^3选自由以下组成的组:卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

[0712] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

[0713] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基,及

[0714] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0715] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0716] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0717] Z为L^7-E^7,其中:

[0718] L^7为直接键;

[0719] E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0720] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[0721] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[0722] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

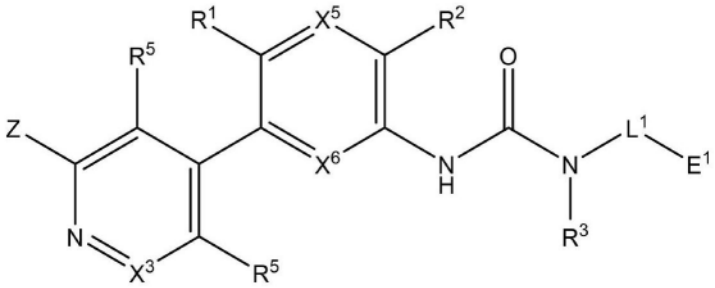
[0723] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[0724] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

[0725] R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[0726] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

[0727] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-J表示:

[0728] 

式 I-J

[0729] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0730] X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH或N;

[0731] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0732] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0733] L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[0734] E^1选自由以下组成的组:H、羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素

[0735] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[0736] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[0737] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[0738] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0739] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0740] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0741] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0742] E^{3}选自由以下组成的组:卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

[0743] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

[0744] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基,及

[0745] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0746] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素

[0747] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环

[0748] Z为L^{7}-E^{7},其中:

[0749] L^{7}选自由以下组成的组:直接键;

[0750] E^{7}选自由以下组成的组:

[0751] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0752] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0753] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4；

[0754] p在每次出现时独立地为0、1或2；

[0755] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素；

[0756] R^2选自由以下组成的组:H及F；

[0757] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基；

[0758] R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[0759] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素；

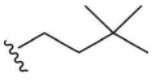
[0760] 其限制条件为

[0761] 当E^7为吗啉基,R^5为H,X^5和X^6为CH,R^1为-CH_3,且X^3为C-L^3-E^3,则L^3-E^3不为任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_4-C_8环烷基烷基、任选取代的C_3-C_6杂环基、任选取代的C_4-C_8杂环基烷基、任选取代的5元或6元杂芳基、或酰胺；

[0762] 当R^5为H,X^5和X^6为CH,R^1为-CH_3,X^3为C-L^3-E^3,L^3为直接键,并且E^3为吗啉基时,则E^7不是任选取代的C_3-C_6杂环基或任选取代的5-或6-元杂芳基；

[0763] 当E^7为吗啉基,X^3为C-O-L^3-E^3,R^5为H,X^6为CH或CF,且R^3为H时,则L^1-E^1不为任选取代的烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基烷基、任选取代的C_4-C_6杂环基或任选取代的杂环基烷基；

[0764] 当E^7为吗啉基,X^3为C-O-L^3-E^3,R^5为H,X^6为CH,CD或CF时,则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环；

[0765] 当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,R^5为H,X^5为N或CH,X^6为CH,且E^7为选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基时,

[0766] 则X^3不选自由以下组成的组:

[0767] (i)C-L^3-E^3,其中L^3-E^3选自由以下组成的组:H、甲基、3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶-1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基；

[0768] (ii)C-O-L^3-E^3,其中O-L^3-E^3选自由甲氧基、2-羟基乙氧基及2,3-二羟基丙氧基组成的组；

[0769] (iii)C-N(R^4)-L^3-E^3,其中N(R^4)-L^3-E^3选自由双(2-羟乙基)氨基及(2-羟乙基)氨基组成的组;以及

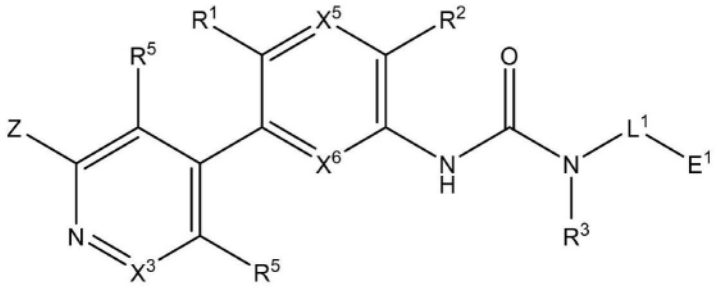
[0770] (iv)N;以及

[0771] 当L^1-E^1为R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,X^5为N或CH,X^6为CH,X^3为C-L^3-E^3,且E^3选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组时,

[0772] 则E^7不选自由以下组成的组:3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基;以及

[0773] 当E^7为任选取代的5元或6元杂芳基或任选取代的5元或6元杂环基,R^5为H或F,X^5为CH,X^6为CH、CD或CF,且X^3为C-O-L^3-E^3或C-N(R^4)-L^3-E^3时,则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至7个原子的任选取代的杂环。

[0774] 在一些实施方式中,所述化合物可以由式I-JA表示:

[0775] 

式 I-JA

[0776] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0777] X^3为C-L^3-E^3或CH;

[0778] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0779] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0780] L^3为直接键;

[0781] E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素;

[0782] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[0783] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[0784] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[0785] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0786] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0787] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0788] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0789] E^3选自由以下组成的组:烷基及

[0790] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0791] Z为L^7-E^7,其中:

[0792] L^7选自由直接键组成的组;

[0793] E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下

组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0794] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

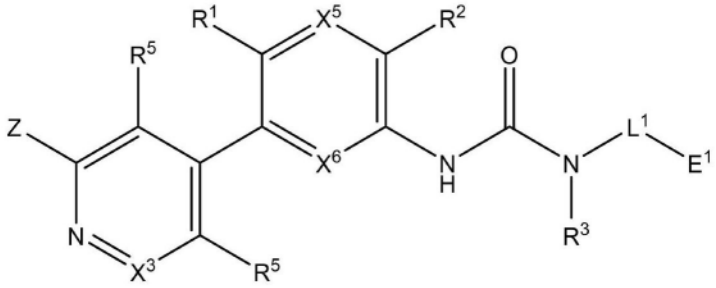
[0795] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[0796] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[0797] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;以及

[0798] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

[0799] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-JB表示:

[0800] 

式 I-JB

[0801] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0802] X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3或CH;

[0803] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0804] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0805] L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[0806] E^1选自由以下组成的组:

[0807] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,及

[0808] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0809] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0810] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0811] E^3选自由以下组成的组:卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

[0812] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,及

[0813] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0814] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0815] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0816] Z为L^7-E^7,其中:

[0817] L^7选自由直接键组成的组;

[0818] E^7为任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

[0819] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[0820] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[0821] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

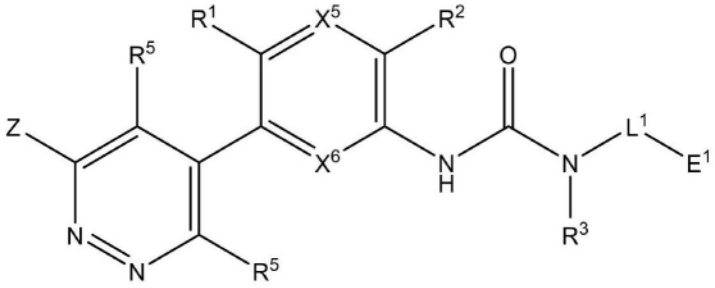
[0822] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[0823] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

[0824] R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[0825] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

[0826] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-JC表示:

[0827] 

式 I-JC

[0828] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0829] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0830] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0831] E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素;

[0832] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[0833] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[0834] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成

的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[0835] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0836] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0837] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0838] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0839] Z为L^7-E^7,其中:

[0840] L^7选自由直接键组成的组;

[0841] E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0842] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[0843] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

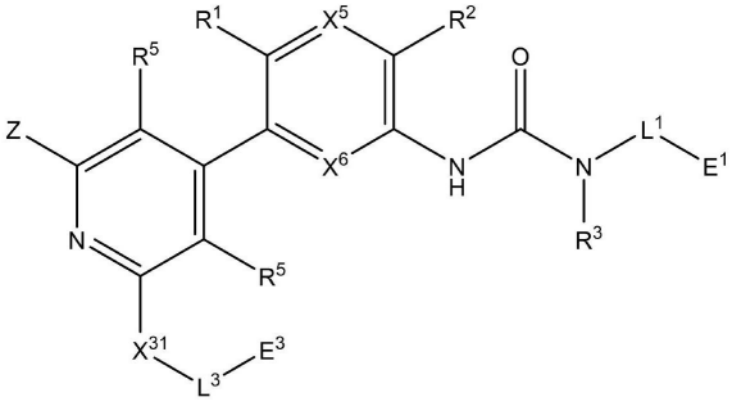
[0844] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[0845] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;以及

[0846] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

[0847] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-K表示

[0848]



式 I-K

[0849] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0850] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0851] X^{31}为O或N(R^4);

[0852] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0853] L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[0854] E^1选自由以下组成的组:H、羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[0855] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[0856] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[0857] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[0858] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0859] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0860] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0861] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0862] E^3选自由以下组成的组:卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

[0863] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

[0864] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基,及

[0865] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0866] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0867] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0868] Z为L^7-E^7,其中:

[0869] L^7为直接键;

[0870] E^7选自由以下组成的组:

[0871] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0872] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成

的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0873] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;以及

[0874] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[0875] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[0876] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[0877] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

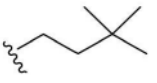
[0878] R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[0879] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

[0880] 其限制条件为

[0881] 当E^7为吗啉基,R^5为H,X^6为CH,CD,CF,X^{31}为O,且R^3为H,则L^1-E^1不为任选取代的烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基烷基、任选取代的C_4-C_6杂环基或任选取代的杂环基烷基;

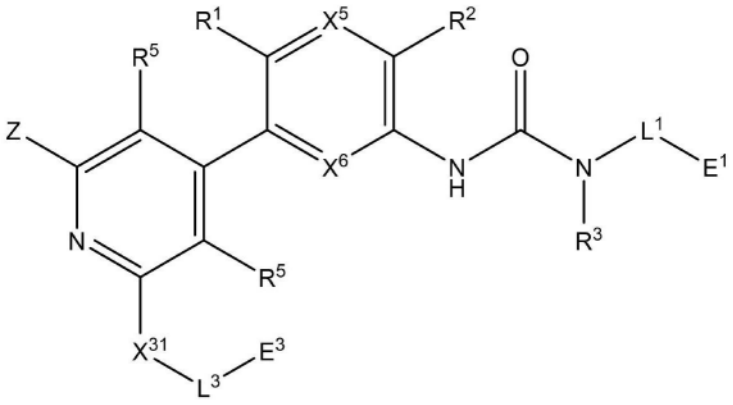
[0882] 当E^7为吗啉基,R^5为H,X^{31}为O,且X^6为CH,CD,CF,则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环;

[0883] 当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,R^5为H,X^5为N或CH,X^6为CH,且E^7为选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基时,

[0884] 则X^{31}-L^3-E^3不选自由以下组成的组:甲氧基、2-羟基乙氧基、2,3-二羟基丙氧基、双(2-羟乙基)氨基及(2-羟乙基)氨基;

[0885] 当E^7为任选取代的5元或6元杂芳基或任选取代的5元或6元杂环基,R^5为H或F,,X^5为CH,以及X^6为CH,CD或CF,则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至7个原子的任选取代的杂环。

[0886] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-KA表示:

[0887] 

式 I-KA

[0888] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0889] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0890] X^{31}为O或N(R^4);

[0891] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当X^5为N时,L^1可与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取

代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0892] L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[0893] E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[0894] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[0895] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[0896] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,该位点与H或任选取代的取代基共价连接,

[0897] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0898] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0899] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0900] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0901] E^3选自由以下组成的组:卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

[0902] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,

[0903] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、或氰基、氰基烷基、杂环基,及

[0904] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基或氰基;

[0905] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0906] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0907] Z为L^7-E^7,其中:

[0908] L^7为直接键;

[0909] E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0910] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;以及

[0911] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[0912] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

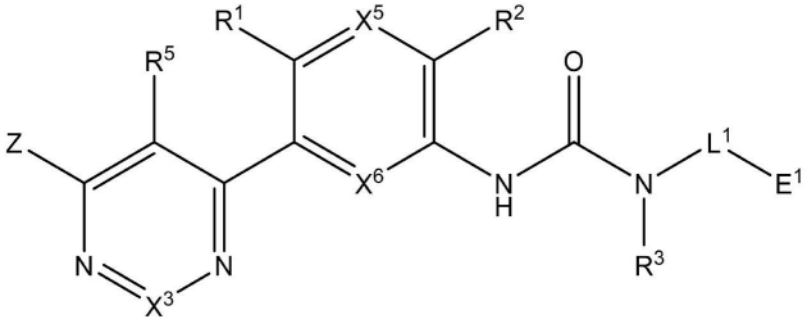
[0913] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[0914] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

[0915] R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[0916] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

[0917] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-L表示:

[0918] 

式 I-L

[0919] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0920] X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3或CH;

[0921] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0922] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;L3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[0923] E^1选自由以下组成的组:H、羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[0924] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[0925] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[0926] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[0927] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0928] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0929] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0930] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的

环烷基或杂环基环;

[0931] E^3选自由以下组成的组:卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

[0932] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

[0933] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、或氰基、氰基烷基、杂环基,及

[0934] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0935] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0936] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0937] Z为L^7-E^7,其中:

[0938] L^7为直接键

[0939] E^7选自由以下组成的组:

[0940] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜;

[0941] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0942] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[0943] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[0944] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[0945] R^2选自由以下组成的组:H及F;

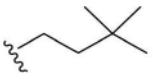
[0946] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

[0947] R^4在每次出现时独立地选自由H或烷基;以及

[0948] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

[0949] 其限制条件为

[0950] 当E^7为吗啉基,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,则E^3不为杂芳基;

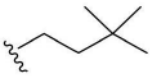
[0951] 当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,R^5为H,X^5为N或CH,X^6为CH,且E^7为选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基时,

[0952] 则X^3不选自由以下组成的组:

[0953] (i)C-L^3-E^3,其中L^3-E^3选自由以下组成的组:H、甲基、3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶-1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基;

[0954] (ii)C-O-L^3-E^3,其中O-L^3-E^3选自由以下组成的组:甲氧基、2-羟基乙氧基,及2,3-二羟基丙氧基;以及

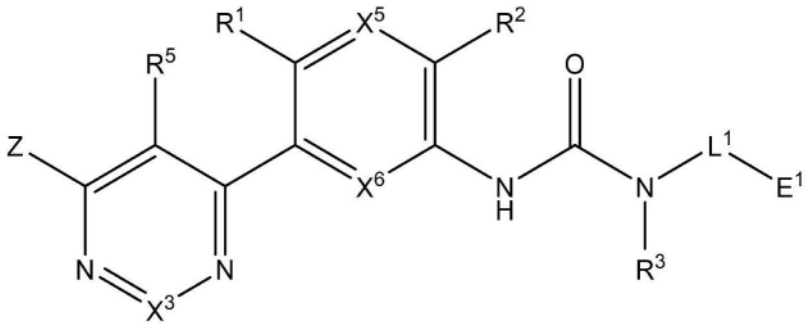
[0955] (iii)C-N(R^4)-L^3-E^3,其中N(R^4)-L^3-E^3选自由以下组成的组:双(2-羟乙基)氨基及(2-羟乙基)氨基;以及

[0956] 当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,X^5为N或CH,X^6为CH,X^3为C-L^3-E^3,且E^3选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组时,

[0957] 则E^7不选自由以下组成的组:3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基;以及

[0958] 当E^7为任选取代的5元或6元杂芳基或任选取代的5元或6元杂环基,R^5为H或F,X^5为CH,X^6为CH、CD或CF,且X^3为C-O-L^3-E^3或C-N(R^4)-L^3-E^3时,则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至7个原子的任选取代的杂环。

[0959] 在一些实施方式中,所述化合物可以由式I-LA表示

[0960] 

式 I-LA

[0961] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0962] X^3为C-L^3-E^3或CH;

[0963] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[0964] L^1选自直接键及任选经(E^{11})$_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[0965] L^3为直接键或任选经(E^{31})$_p$取代的C_1-C_6烷基;

[0966] E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[0967] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[0968] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[0969] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[0970] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷

基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[0971] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0972] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0973] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0974] E^{3}选自由以下组成的组:烷基及

[0975] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0976] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[0977] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[0978] Z为L^{7}-E^{7},其中:

[0979] L^{7}为直接键;

[0980] E^{7}为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[0981] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[0982] p在每次出现时独立地为0、1或2;

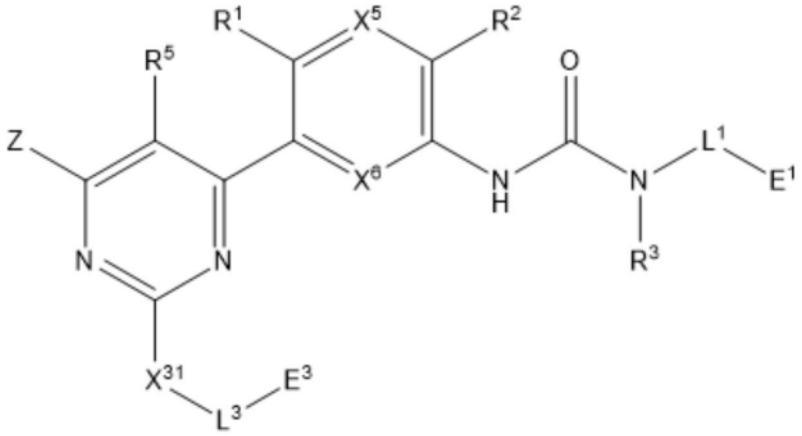
[0983] R^{1}选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[0984] R^{2}选自由以下组成的组:H及F;

[0985] R^{3}选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;以及

[0986] R^{5}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

[0987] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-M表示:

[0988] 

式 I-M

[0989] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[0990] X^{5}及X^{6}各自独立地为CH、CF或N;

[0991] X^{31}为O或N(R^4)；

[0992] L^1选自直接键及任选经(E^{11})$_m$取代的C_1-C_6烷基，或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基；

[0993] L^3为直接键或任选经(E^{31})$_p$取代的C_1-C_6烷基；

[0994] E^1选自由以下组成的组：H、羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素，

[0995] 任选取代的烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基，

[0996] 任选取代的环烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基，

[0997] 任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基，

[0998] 任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜，及

[0999] 任选取代的芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地为H、烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基；

[1000] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素；

[1001] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环；

[1002] E^3选自由以下组成的组：卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基，

[1003] 任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜，

[1004] 任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基，及

[1005] 任选取代的环烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基；

[1006] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素；

[1007] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环；

[1008] Z为L^7-E^7，其中：

[1009] L^7为直接键；

[1010] E^7选自由以下组成的组：

[1011] 任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜，及

[1012] 任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基；

[1013] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4；

[1014] p在每次出现时独立地为0、1或2；

[1015] R^1选自由以下组成的组：H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素；

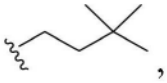
[1016] R^2选自由以下组成的组：H及F；

[1017] R^3选自由以下组成的组：H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基；

[1018] R^4在每次出现时独立地为H或烷基；以及

[1019] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、烷基及卤素；

[1020] 其限制条件为

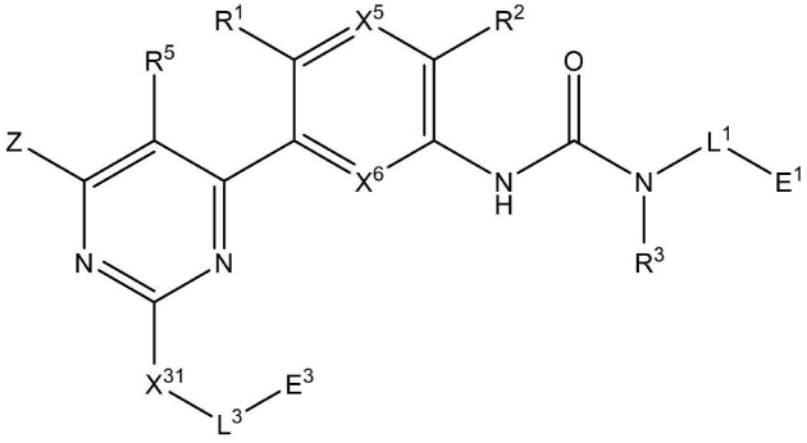
[1021] 当L^1-E^1为，

[1022] R^1为甲基，R^2为H，R^3为H，R^5为H，X^5为N或CH，X^6为CH，且E^7为选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基时，

[1023] 则X^{31}-L^3-E^3不选自由以下组成的组：甲氧基、2-羟基乙氧基、2,3-二羟基丙氧基、双(2-羟乙基)氨基及(2-羟乙基)氨基；以及

[1024] 当E^7为任选取代的5元或6元杂芳基或任选取代的5元或6元杂环基，R^5为H或F，，X^5为CH，以及X^6为CH，CD或CF，则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至7个原子的任选取代的杂环。

[1025] 在一些实施方式中，所述化合物由式I-MA表示：

[1026] 

式 I-MA

[1027] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体，其中：

[1028] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N；

[1029] X^{31}为O或N(R^4)；

[1030] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当X^5为N时,L^1可与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[1031] L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[1032] E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[1033] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[1034] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[1035] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[1036] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[1037] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1038] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1039] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1040] E^3选自由以下组成的组:卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

[1041] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

[1042] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基,及

[1043] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1044] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1045] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1046] Z为L^7-E^7,其中:

[1047] L^7为直接键;

[1048] E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下

组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1049] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[1050] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[1051] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

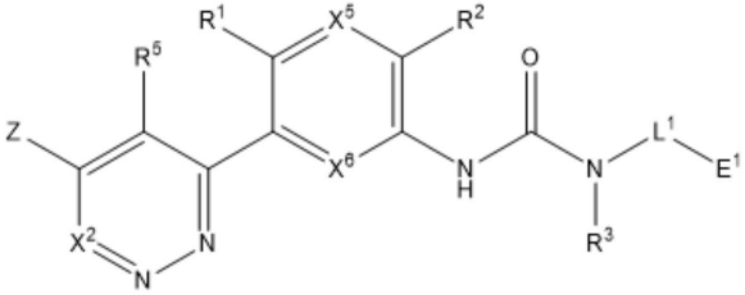
[1052] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[1053] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

[1054] R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[1055] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

[1056] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-N表示:

[1057] 

式 I-N

[1058] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[1059] X^2为C-O-L^2-E^2,C-L^2-E^2,C-N(R^4)-L^2-E^2或CH;

[1060] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[1061] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[1062] L^2为直接键或任选经$(E^{21})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[1063] E^1选自由以下组成的组:H、羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[1064] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[1065] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[1066] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[1067] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[1068] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1069] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1070] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1071] E^{2}选自由以下组成的组:H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤代烷氧基、卤代烷基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,及

[1072] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[1073] E^{21}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1074] 或其中两次出现的E^{21}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1075] Z为L^{7}-E^{7},其中:

[1076] L^{7}为直接键

[1077] E^{7}选自由以下组成的组:

[1078] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[1079] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基

[1080] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[1081] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[1082] R^{1}选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

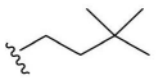
[1083] R^{2}选自由以下组成的组:H及F;

[1084] R^{3}选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

[1085] R^{4}在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[1086] R^{5}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

[1087] 其限制条件为

[1088] 当L^{1}-E^{1}为,R^{1}为甲基,R^{2}为H,R^{3}为H,X^{5}为N或CH,X^{6}为CH,E^{7}为选自由以下组成的组:氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基时,则

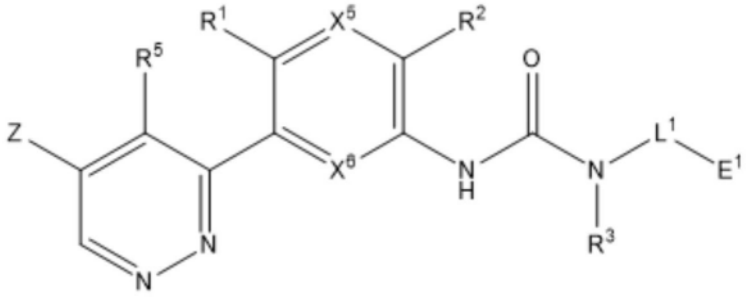
[1089] X^{2}不选自由以下组成的组:

[1090] (i)C-L^{2}-E^{2},其中L^{2}-E^{2}选自H;

[1091] (ii)C-O-L^{2}-E^{2},其中O-L^{2}-E^{2}选自由以下组成的组:甲氧基、乙氧基、异丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基及(1-乙基哌啶-4-基)氧基;以及

[1092] (iii)C-N(R^{4})-L^{2}-E^{2},其中N(R^{4})-L^{2}-E^{2}自由以下组成的组:(2-甲氧基乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基及(1-羟基丙-2-基)氨基;

[1093] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-NA表示:

[1094] 

式 I-NA

[1095] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[1096] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[1097] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[1098] E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[1099] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[1100] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[1101] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[1102] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[1103] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1104] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1105] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1106] Z为L^7-E^7,其中:

[1107] L^7为直接键;

[1108] E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1109] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

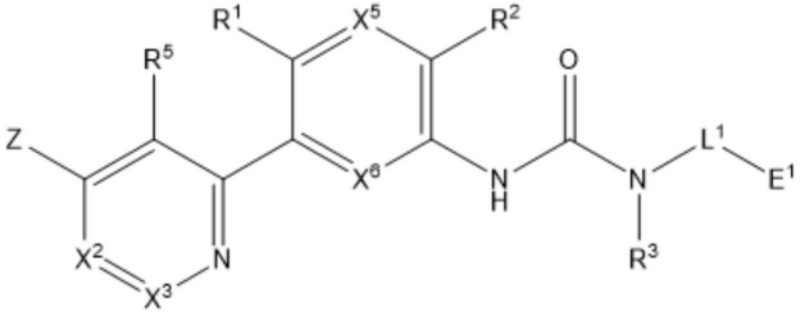
[1110] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[1111] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[1112] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;以及

[1113] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

[1114] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-O表示:

[1115] 

式 I-O

[1116] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[1117] X^2为C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2、CH或N;

[1118] X^3为CH、C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3或N;

[1119] 其限制条件为X^2及X^3中的不超过一个为N;

[1120] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[1121] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[1122] L^2为直接键或任选经$(E^{21})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[1123] L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[1124] E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[1125] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[1126] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[1127] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[1128] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[1129] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1130] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1131] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1132] E^2选自由以下组成的组:H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤代烷氧基、卤代烷基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,及

[1133] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基,

[1134] E^{21}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1135] 或其中两次出现的E^{21}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1136] E^3选自由以下组成的组:卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

[1137] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

[1138] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、或氰基、氰基烷基、杂环基,及

[1139] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1140] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1141] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1142] Z为L^7-E^7,其中:

[1143] L^7为直接键;

[1144] E^1选自由以下组成的组:

[1145] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷酰基烷基、胺、酰基、氨基甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基,卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基和砜,以及

[1146] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1147] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[1148] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[1149] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[1150] R^2选自由以下组成的组:H及F;

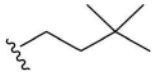
[1151] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

[1152] R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[1153] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

[1154] 其限制条件为

[1155] 当E^7为吗啉基,X^2是N,X^3是C-L^3-E^3,且L^3是直接键,则E^3不为杂芳基;

[1156] 当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,R^5为H,X^5为N或CH,X^6为CH,E^7选自由以下组成的组:氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基时,且

[1157] X^2选自由以下组成的组:

[1158] (i)C-L^2-E^2,其中L^2-E^2选自H;

[1159] (ii)C-O-L^2-E^2,其中O-L^2-E^2选自由以下组成的组:甲氧基、乙氧基、异丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基及(1-乙基哌啶-4-基)氧基;

[1160] (iii)C-N(R^4)-L^2-E^2,其中N(R^4)-L^2-E^2选自由(2-甲氧基乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基及(1-羟基丙-2-基)氨基;以及

[1161] (iv)N时,

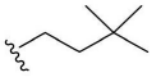
[1162] 则X^3不选自由以下组成的组:

[1163] (i)C-L^3-E^3,其中L^3-E^3选自由以下组成的组:H、甲基、3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶-1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基;

[1164] (ii)C-O-L^3-E^3,其中O-L^3-E^3选自由甲氧基、2-羟基乙氧基及2,3-二羟基丙氧基组成的组;

[1165] (iii)C-N(R^4)-L^3-E^3,其中N(R^4)-L^3-E^3选自由双(2-羟乙基)氨基及(2-羟乙基)氨基组成的组;以及

[1166] (iv)N;以及

[1167] 当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,R^5为H,X^5为N或CH,X^6为CH,X^3为C-L^3-E^3,L^3为直接键,E^3选自由以下组成的组:氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基,且

[1168] X^2选自由以下组成的组:

[1169] (i)C-L^2-E^2,其中L^2-E^2选自H;

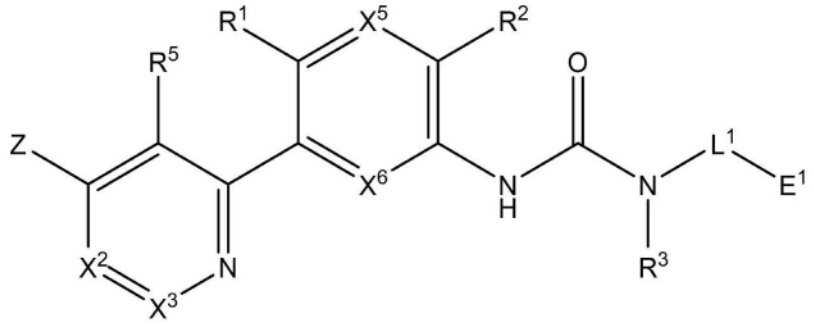
[1170] (ii)C-O-L^2-E^2,其中O-L^2-E^2选自由以下组成的组:甲氧基、乙氧基、异丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基及(1-乙基哌啶-4-基)氧基;

[1171] (iii)C-N(R^4)-L^2-E^2,其中N(R^4)-L^2-E^2选自由以下组成的组:(2-甲氧基乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基及(1-羟基丙-2-基)氨基;以及

[1172] (iv)N,

[1173] 则E^7不选自由以下组成的组:3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基,及2-氧代恶唑烷-3-基。

[1174] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-OA表示

[1175] 

式 I-OA

[1176] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[1177] X^2为C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2、CH或N;

[1178] X^3为CH、C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3或N;

[1179] 其限制条件为X^2及X^3中的不超过一个为N;

[1180] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[1181] L^1选自直接键及任选经(E^{11})$_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[1182] L^2为直接键或任选经(E^{21})$_p$取代的C_1-C_6烷基;

[1183] L^3为直接键或任选经(E^{31})$_p$取代的C_1-C_6烷基;

[1184] E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[1185] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[1186] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[1187] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[1188] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[1189] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1190] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1191] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1192] E^2选自由以下组成的组:H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤代烷氧基、卤代烷基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,及

[1193] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成

的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基,

[1194] E^{21}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1195] 或其中两次出现的E^{21}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1196] E^{3}选自由以下组成的组:卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

[1197] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

[1198] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、或氰基、氰基烷基、杂环基,及

[1199] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1200] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1201] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1202] Z为L^{7}-E^{7},其中:

[1203] L^{7}为直接键;

[1204] E^{7}为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1205] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[1206] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[1207] R^{1}选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

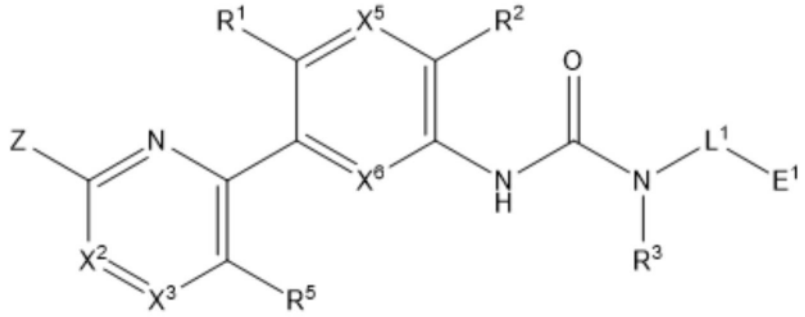
[1208] R^{2}选自由以下组成的组:H及F;

[1209] R^{3}选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

[1210] R^{4}在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[1211] R^{5}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

[1212] 在一些实施方式中,所述化合物可以由式I-P表示:

[1213] 

式 I-P

[1214] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[1215] X^2为C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2、CH或N;

[1216] X^3为CH、C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3或N;

[1217] 其限制条件为X^2及X^3中的不超过一个为N;

[1218] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[1219] L^1选自直接键及任选经(E^{11})$_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[1220] L^2为直接键或任选经(E^{21})$_p$取代的C_1-C_6烷基;

[1221] L^3为直接键或任选经(E^{31})$_p$取代的C_1-C_6烷基;

[1222] E^1选自由以下组成的组:H、羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[1223] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[1224] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[1225] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[1226] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[1227] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1228] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1229] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1230] E^2选自由以下组成的组:H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤代烷氧基、卤代烷基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,及

[1231] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成

的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基,

[1232] E^{21}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1233] 或其中两次出现的E^{21}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1234] E^{3}选自由以下组成的组:卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

[1235] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

[1236] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基,卤素、羟基、羟烷基或氰基、氰基烷基和杂环基,及

[1237] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基或氰基;

[1238] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1239] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1240] Z为L^{7}-E^{7},其中:

[1241] L^{7}为直接键;

[1242] E^{7}选自由以下组成的组:

[1243] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[1244] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1245] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[1246] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[1247] R^{1}选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[1248] R^{2}选自由以下组成的组:H及F;

[1249] R^{3}选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

[1250] R^{4}在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[1251] R^{5}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

[1252] 其限制条件为:

[1253] 当L^{1}-E^{1}为,R^{1}为甲基,R^{2}为H,R^{3}为H,R^{5}为H,X^{5}为N或CH,X^{6}为CH,E^{7}为选自

由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基,及

[1254] X^2选自由以下组成的组:

[1255] (i)C-L^2-E^2,其中L^2-E^2选自H;

[1256] (ii)C-O-L^2-E^2,其中O-L^2-E^2选自由以下组成的组:甲氧基、乙氧基、异丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基及(1-乙基哌啶-4-基)氧基;以及

[1257] (iii)C-N(R^4)-L^2-E^2,其中N(R^4)-L^2-E^2选自由(2-甲氧基乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基及(1-羟基丙-2-基)氨基;以及

[1258] (iv)N时,

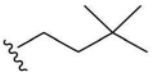
[1259] 则X^3不选自由以下组成的组:

[1260] (i)C-L^3-E^3,其中L^3-E^3选自由以下组成的组:H、甲基、3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶-1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基;

[1261] (ii)C-O-L^3-E^3,其中O-L^3-E^3选自由以下组成的组:甲氧基、2-羟基乙氧基及2,3-二羟基丙氧基;

[1262] (iii)C-N(R^4)-L^3-E^3,其中N(R^4)-L^3-E^3选自由以下组成的组:双(2-羟乙基)氨基及(2-羟乙基)氨基;以及

[1263] (iv)N,以及

[1264] 当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,X^5为N或CH,X^6为CH,X^3为C-L^3-E^3,L^3为直接键,E^3选自由以下组成的组:氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基,且

[1265] X^2选自由以下组成的组:

[1266] (i)C-L^2-E^2,其中L^2-E^2选自H;

[1267] (ii)C-O-L^2-E^2,其中O-L^2-E^2选自由以下组成的组:甲氧基、乙氧基、异丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基及(1-乙基哌啶-4-基)氧基;

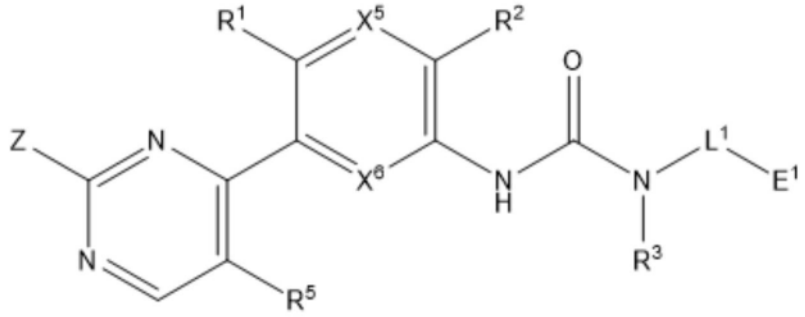
[1268] (iii)C-N(R^4)-L^2-E^2,其中N(R^4)-L^2-E^2选自由以下组成的组:(2-甲氧基乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基及(1-羟基丙-2-基)氨基;

[1269] (iv)N时,

[1270] 则E^7不选自由以下组成的组:3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基;以及

[1271] 当E^7为任选取代的5元或6元杂芳基或任选取代的5元或6元杂环基,R^5为H或F,,X^5为CH,X^6为CH,CD或CF,X^2为N,以及X^3为C-O-L^3-E^3或C-N(R^4)-L^3-E^3,则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至7个原子的任选取代的杂环。

[1272] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-PA表示:

[1273] 

式 I-PA

[1274] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[1275] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[1276] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[1277] E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[1278] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[1279] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[1280] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[1281] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[1282] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1283] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1284] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1285] Z为L^7-E^7,其中:

[1286] L^7为直接键;

[1287] E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1288] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

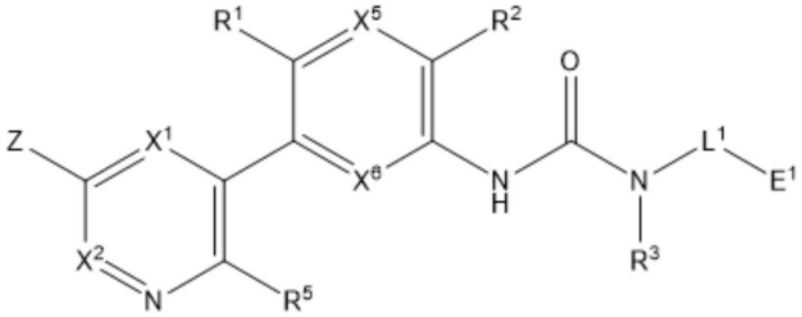
[1289] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[1290] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[1291] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;以及

[1292] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

[1293] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-Q表示:

[1294] 

式 I-Q

[1295] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[1296] X^1各自独立地为CR^5、或N;

[1297] X^2为C-O-L^2-E^2,C-L^2-E^2,C-N(R^4)-L^2-E^2,CH,或N;

[1298] 其限制条件为X^1和X^2中不超过一个是N;

[1299] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[1300] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[1301] L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[1302] E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[1303] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[1304] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[1305] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[1306] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[1307] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1308] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1309] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1310] E^2选自由以下组成的组:H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤代烷氧基、卤代烷基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,及

[1311] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基,

[1312] E^{21}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1313] 或其中两次出现的E^{21}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1314] Z为L^7-E^7,其中:

[1315] L^7为直接键;

[1316] E^7选自由以下组成的组:

[1317] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[1318] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1319] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[1320] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[1321] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[1322] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[1323] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

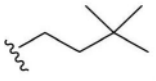
[1324] R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[1325] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

[1326] 其限制条件为:

[1327] 当E^7为吗啉基,X^1为CH,X^2为C-O-L^2-E^2,R^5为H,X^6为CH、CD或CF,R^3为H时,则L^1-E^1不为任选取代的烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基烷基、任选取代的C_4-C_6杂环基或任选取代的杂环基烷基;

[1328] 当E^7为吗啉基,X^1为CH,X^2为C-O-L^2-E^2,R^5为H,X^6为CH、CD或CF时,则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环;

[1329] 当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,X^1为N或CH,R^5为H,X^5为N或CH,X^6为CH,且E^7为选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基时,

[1330] 则X^2不选自由以下组成的组:

[1331] (i)C-L^2-E^2,其中L^2-E^2选自H;

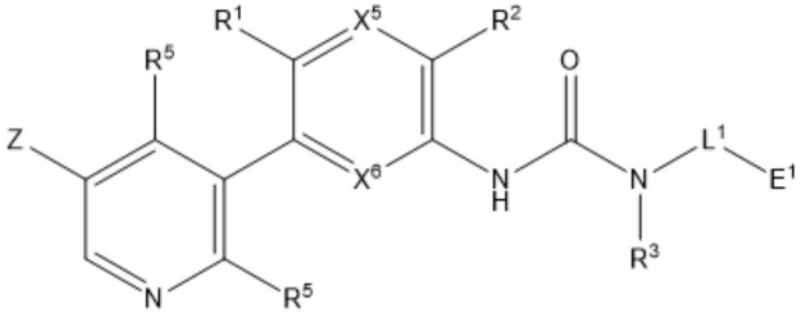
[1332] (ii)C-O-L^2-E^2,其中O-L^2-E^2选自由以下组成的组:甲氧基、乙氧基、异丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基及(1-乙基哌啶-4-基)氧基;

[1333] (iii)C-N(R^4)-L^2-E^2,其中N(R^4)-L^2-E^2选自由以下组成的组:(2-甲氧基乙基)氨

基、(2-羟乙基)(甲基)氨基及(1-羟基丙-2-基)氨基;以及

[1334] (iv)N。

[1335] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-QA表示

[1336] 

式 I-QA

[1337] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[1338] X^1各自独立地为CR^5或N;

[1339] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[1340] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[1341] E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[1342] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[1343] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[1344] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[1345] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[1346] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1347] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1348] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1349] Z为L^7-E^7,其中:

[1350] L^7直接键;

[1351] E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下

组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1352] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

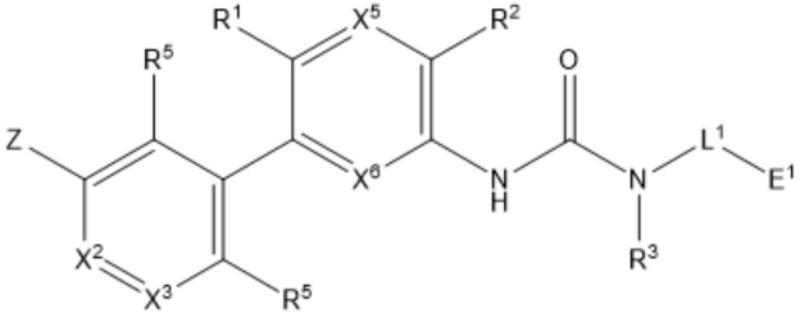
[1353] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[1354] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[1355] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;以及

[1356] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

[1357] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-R表示:

[1358] 

式 I-R

[1359] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[1360] X^2为CH,C-O-L^2-E^2,C-L^2-E^2或C-N(R^4)-L^2-E^2;

[1361] X^3为CH,C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3或C-N(R^4)-L^3-E^3;

[1362] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[1363] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[1364] L^2为直接键或任选经$(E^{21})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[1365] L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[1366] E^1选自由以下组成的组:H、羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[1367] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[1368] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[1369] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[1370] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[1371] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的

组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1372] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1373] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1374] E^{2}选自由以下组成的组:H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤代烷氧基、卤代烷基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,及

[1375] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[1376] E^{21}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1377] 或其中两次出现的E^{21}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1378] E^{3}选自由以下组成的组:卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,

[1379] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

[1380] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基,卤素、羟基、羟烷基或氰基、氰基烷基和杂环基,及

[1381] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1382] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1383] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1384] Z为L^{7}-E^{7},其中:

[1385] L^{7}为直接键;

[1386] E^{7}选自由以下组成的组:

[1387] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[1388] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1389] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;以及

[1390] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[1391] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

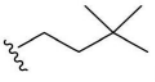
[1392] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[1393] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

[1394] R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[1395] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

[1396] 其限制条件为:

[1397] 当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,R^5为H,X^5为N或CH,X^6为CH,且E^7为选自由氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基组成的组的取代基时,

[1398] X^2选自由以下组成的组:

[1399] (i)C-L^2-E^2,其中L^2-E^2选自H;

[1400] (ii)C-O-L^2-E^2,其中O-L^2-E^2选自由以下组成的组:甲氧基、乙氧基、异丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基及(1-乙基哌啶-4-基)氧基;以及

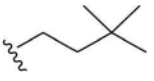
[1401] (iii)C-N(R^4)-L^2-E^2,其中N(R^4)-L^2-E^2选自由以下组成的组:(2-甲氧基乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基及(1-羟基丙-2-基)氨基;

[1402] 则X^3不选自由以下组成的组:

[1403] (i)C-L^3-E^3,其中L^3-E^3选自由以下组成的组:H、甲基、3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶-1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基;

[1404] (ii)C-O-L^3-E^3,其中O-L^3-E^3选自由甲氧基、2-羟基乙氧基及2,3-二羟基丙氧基组成的组;以及

[1405] (iii)C-N(R^4)-L^3-E^3,其中N(R^4)-L^3-E^3选自由双(2-羟乙基)氨基及(2-羟乙基)氨基组成的组;以及

[1406] 当L^1-E^1为,R^1为甲基,R^2为H,R^3为H,R^5为H,X^5为N或CH,X^6为CH,X^3为C-L^3-E^3,L^3为直接键,E^3选自由以下组成的组:氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢吡喃基,且

[1407] X^2选自由以下组成的组:

[1408] (i)C-L^2-E^2,其中L^2-E^2选自H;

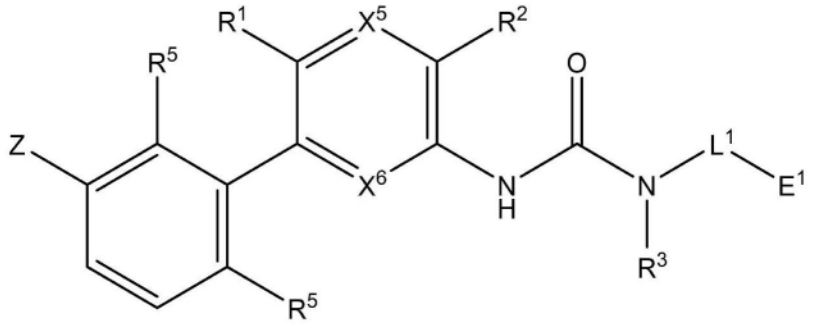
[1409] (ii)C-O-L^2-E^2,其中O-L^2-E^2选自由以下组成的组:甲氧基、乙氧基、异丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基及(1-乙基哌啶-4-基)氧基;

[1410] (iii)C-N(R^4)-L^2-E^2,其中N(R^4)-L^2-E^2选自由以下组成的组:(2-甲氧基乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基及(1-羟基丙-2-基)氨基;以及

[1411] 则E^7不选自由以下组成的组:3-羟基氧杂环丁-3-基、4-羟基-哌啶1-基、4-氨基-4-甲基哌啶-1-基及2-氧代恶唑烷-3-基,以及

[1412] 当E^7为任选取代的5元或6元杂芳基或任选取代的5元或6元杂环基,R^5为H或F,,X^5为CH,X^6为CH,CD或CF,X^2为N,以及X^3为C-O-L^3-E^3或C-N(R^4)-L^3-E^3,则L^1不与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起形成环结构中具有4至7个原子的任选取代的杂环。

[1413] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-RA表示:

[1414] 

式 I-RA

[1415] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[1416] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[1417] L^1选自直接键及任选经$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基,或当与R^3以及L^1及R^3所连接的N原子一起时形成环结构中具有4至8个原子的任选取代的杂环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[1418] E^1选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[1419] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[1420] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[1421] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,

[1422] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[1423] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1424] E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1425] 或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1426] Z为L^7-E^7,其中:

[1427] L^7直接键;

[1428] E^7为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1429] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[1430] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[1431] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[1432] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;以及

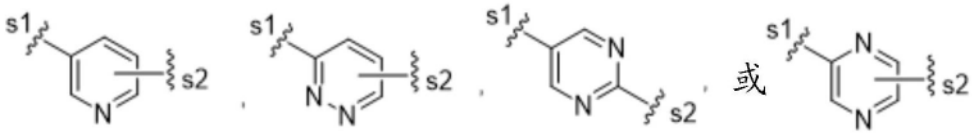
[1433] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素。

[1434] 在一些实施方式中,E^1选自由以下组成的组:H、羟基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基和卤素,

[1435] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基

[1436] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[1437] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,并且其中任选取代的杂芳基不为

[1438] 

[1439] 其中s1是与L^1共价连接的位点;并且s2是与H或任选取代的取代基共价连接的位点。

[1440] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

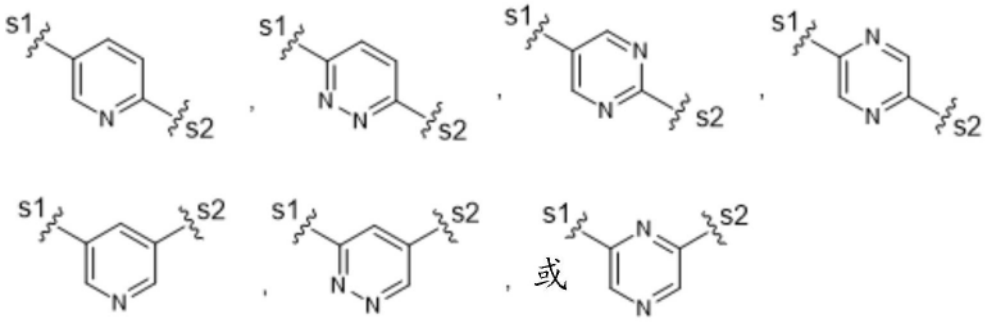
[1441] 任选取代的芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1442] 在一些实施方式中,E^1选自由以下组成的组:H、氢、烷氧基、氰基、卤代烷氧基和卤素,

[1443] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、烷基胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[1444] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:芳基、烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、杂环基及氰基,

[1445] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、酰胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、氰基及杂环基,以及其中,任选取代的杂芳基不为

[1446] 

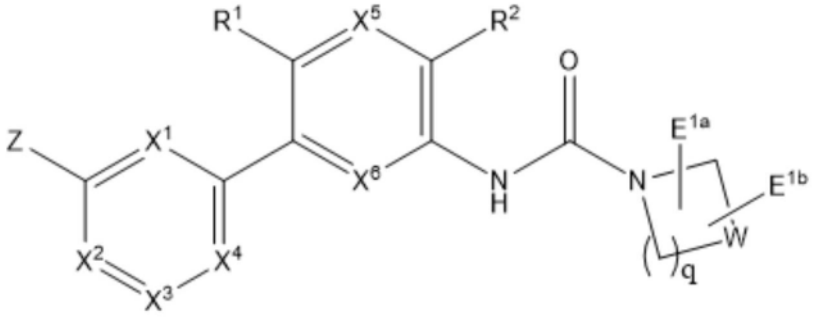
[1447] 其中s1是与L^1共价连接的位点;并且s2是与H或任选取代的取代基共价连接的位

点，

[1448] 任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、烷氧基烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜，及

[1449] 任选取代的芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基。

[1450] 在一些实施方式中，所述化合物由式I-S表示：

[1451] 

式 I-S

[1452] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体，其中：

[1453] X^1及X^4各自独立地为CR^5或N；

[1454] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N；

[1455] X^2为N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2或N-L^2-E^2；

[1456] X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH、C=O、N或N-L^3-E^3，

[1457] 其限制条件为X^1、X^2、X^3及X^4中的不超过两个为N；

[1458] 其限制条件为当X^2为N时，X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、N或CH；

[1459] 其限制条件为当X^3为N时，X^2为N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2或C-N(R^4)-L^2-E^2；

[1460] 其限制条件为当X^2为C=O时，X^3为N-L^3-E^3；

[1461] 其限制条件为当X^3为C=O时，X^2为N-L^2-E^2；

[1462] L^2为直接键或任选经(E^{21})$_p$取代的C_1-C_6烷基；

[1463] L^3为直接键或任选经(E^{31})$_p$取代的C_1-C_6烷基；

[1464] E^{1a}及E^{1b}中的各自独立地选自由以下组成的组：H、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素，

[1465] 任选取代的烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基，

[1466] 任选取代的环烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基，及

[1467] 任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜；

[1468] 或其中E^{1a}及E^{1b}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的任选取代的环烷基环或任选取代的杂环基环，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由

以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[1469] 或者,当E^{1a}及E^{1b}连接至同一碳原子时,E^{1a}及E^{1b}与其所连接的碳原子一起形成氧代;

[1470] E^{2}选自由以下组成的组:H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤代烷氧基、卤代烷基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,及

[1471] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[1472] E^{21}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1473] 或其中两次出现的E^{21}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1474] E^{3}选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜,

[1475] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

[1476] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基,及

[1477] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1478] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1479] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1480] W选自由CH_2、O或N-R^{10}组成的组,

[1481] Z为L^{7}-E^{7},其中:

[1482] L^{7}为直接键;

[1483] E^{7}选自由以下组成的组:

[1484] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

[1485] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1486] R^{1}选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[1487] R^{2}选自由以下组成的组:H及F;

[1488] R^{3}选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

[1489] R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[1490] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

[1491] R^{10}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基及C_1-C_6酰基;

[1492] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[1493] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[1494] q在每次出现时独立地为1、2或3;

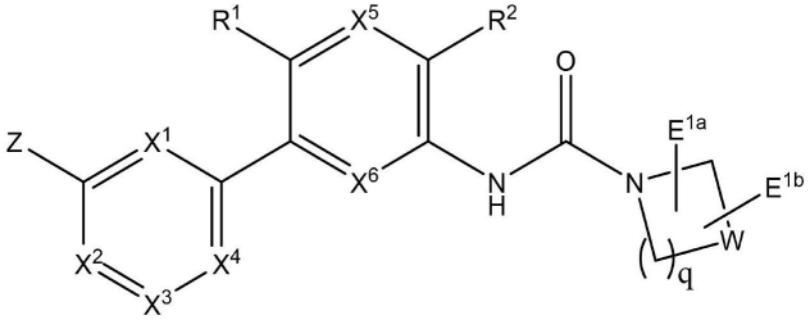
[1495] 其限制条件为

[1496] E^7不为吗啉基,

[1497] 当X^1、X^4、X^5及X^6为CH,R^1为-CH_3,X^2为N,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键,以及E^3为吗啉基时;则E^7不是任选取代的C_3-C_6杂环基或任选取代的5-或6-元杂芳基;以及

[1498] 当X^1和X^4各自独立地为N、CH或CF,X^5为CH,以及X^6为CH、CD或CF时,则E^7不是5或6元任选取代的杂芳基或5或6元任选取代的杂环基。

[1499] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-SA表示:

[1500] 

式 I-SA

[1501] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[1502] X^1及X^4各自独立地为CR^5或N;

[1503] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[1504] X^2为N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2或N-L^2-E^2;

[1505] X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH、C=O、N或N-L^3-E^3,

[1506] 其限制条件为X^1、X^2、X^3及X^4中的不超过两个为N;

[1507] 其限制条件为当X^2为N时,X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、N或CH;

[1508] 其限制条件为当X^3为N时,X^2为N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2或C-N(R^4)-L^2-E^2;

[1509] 其限制条件为当X^2为C=O时,X^3为N-L^3-E^3;

[1510] 其限制条件为当X^3为C=O时,X^2为N-L^2-E^2;

[1511] L^2为直接键或任选经(E^{21})$_p$取代的C_1-C_6烷基;

[1512] L^3为直接键或任选经(E^{31})$_p$取代的C_1-C_6烷基;

[1513] E^{1a}及E^{1b}中的各自独立地选自由以下组成的组:H、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[1514] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[1515] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成

的组:烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,及

[1516] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜;

[1517] 或其中E^{1a}及E^{1b}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的任选取代的环烷基环或任选取代的杂环基环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[1518] 或,当E^{1a}及E^{1b}连接至同一碳原子时,E^{1a}及E^{1b}与其所连接的碳原子一起形成氧代;

[1519] E^{2}选自由以下组成的组:H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤代烷氧基、卤代烷基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,及

[1520] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[1521] E^{21}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1522] 或其中两次出现的E^{21}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1523] E^{3}选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜,

[1524] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,

[1525] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基,及

[1526] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1527] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1528] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1529] W选自由CH_2、O或$N\text{-}R^{10}$组成的组,

[1530] Z为$L^{7}\text{-}E^{7}$,其中:

[1531] L^{7}为直接键;

[1532] E^{7}为任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1533] R^{1}选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[1534] R^{2}选自由以下组成的组:H及F;

[1535] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

[1536] R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[1537] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

[1538] R^{10}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基及C_1-C_6酰基;

[1539] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[1540] p在每次出现时独立地为0、1或2;

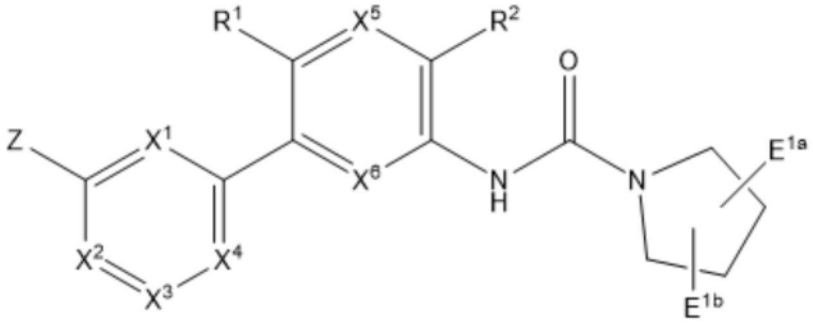
[1541] q在每次出现时独立地为1、2或3;

[1542] 其限制条件为

[1543] 当X^1、X^4、X^5及X^6为CH,R^1为-CH_3,X^2为N,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,E^3不为吗啉基;以及

[1544] 当X^1及X^4各自独立地为N、CH或CF,X^5为CH,且X^6为CH、CD或CF时,E^7不为任选取代的5元或6元杂芳基。

[1545] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-T表示:

[1546] 

式 I-T

[1547] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[1548] X^1及X^4各自独立地为CR^5或N;

[1549] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[1550] X^2为N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2或N-L^2-E^2;

[1551] X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH、C=O、N或N-L^3-E^3,

[1552] 其限制条件为X^1、X^2、X^3及X^4中的不超过两个为N;

[1553] 其限制条件为当X^2为N时,X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、N或CH;

[1554] 其限制条件为当X^3为N时,X^2为N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-$E^2$2或C-N(R^4)-L^2-E^2;

[1555] 其限制条件为当X^2为C=O时,X^3为N-L^3-E^3;

[1556] 其限制条件为当X^3为C=O时,X^2为N-L^2-E^2;

[1557] L^2为直接键或任选经$(E^{21})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[1558] L^3为直接键或任选经$(E^{31})_p$取代的C_1-C_6烷基;

[1559] E^{1a}及E^{1b}中的各自独立地选自由以下组成的组:H、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤素,

[1560] 任选取代的烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,

[1561] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基,及

[1562] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜;

[1563] 或其中E^{1a}及E^{1b}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的任选取代的环烷基环或任选取代的杂环基环,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1564] 或者,当E^{1a}及E^{1b}连接至同一碳原子时,E^{1a}及E^{1b}与其所连接的碳原子一起形成氧代;

[1565] E^{2}选自由以下组成的组:H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤代烷氧基、卤代烷基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基,及

[1566] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基;

[1567] E^{21}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1568] 或其中两次出现的E^{21}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1569] E^{3}选自由以下组成的组:羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜,

[1570] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜,

[1571] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基,及

[1572] 任选取代的环烷基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1573] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素;

[1574] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环;

[1575] Z为L^{7}-E^{7},其中:

[1576] L^{7}为直接键;

[1577] E^{7}选自由以下组成的组:

[1578] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

[1579] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1580] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[1581] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[1582] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[1583] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[1584] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

[1585] R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

[1586] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

[1587] 其限制条件为

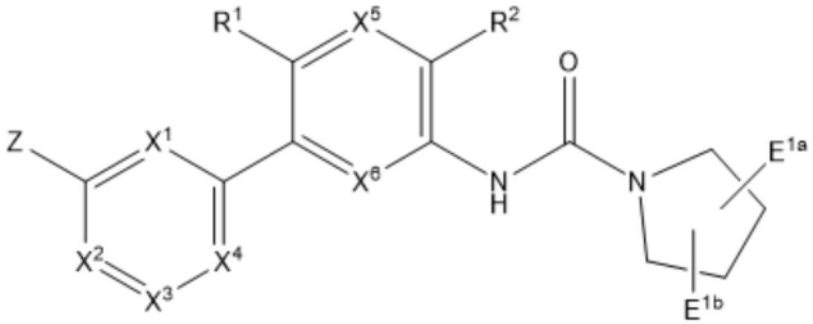
[1588] E^7不为吗啉基,

[1589] 当X^1、X^4、X^5及X^6为CH,R^1为-CH_3,X^2为N,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,以及E^3为吗啉基;则E^7不是任选取代的C_3-C_6杂环基或任选取代的5-或6-元杂芳基;以及

[1590] 当X^1和X^4各自独立地为N、CH或CF,X^5为CH,以及X^6为CH、CD或CF时,则E^7不是5或6元任选取代的杂芳基或5或6元任选取代的杂环基。

[1591] 在一些实施方式中,所述化合物由式I-TA表示:

[1592]



式 I-TA

[1593] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体,其中:

[1594] X^1及X^4各自独立地为CR^5或N;

[1595] X^5及X^6各自独立地为CH、CF或N;

[1596] X^2为N、CH、C=O、C-O-L^2-E^2、C-L^2-E^2、C-N(R^4)-L^2-E^2或N-L^2-E^2;

[1597] X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、CH、C=O、N或N-L^3-E^3,

[1598] 其限制条件为X^1、X^2、X^3及X^4中的不超过两个为N;

[1599] 其限制条件为当X^2为N时,X^3为C-O-L^3-E^3、C-L^3-E^3、C-N(R^4)-L^3-E^3、N或CH;

[1600] 其限制条件为当X^3为N时,X^2为N、CH、C-O-L^2-E^2、C-L^2-$E^2$2或C-N(R^4)-L^2-E^2;

[1601] 其限制条件为当X^2为C=O时,X^3为N-L^3-E^3;

[1602] 其限制条件为当X^3为C=O时,X^2为N-L^2-E^2;

[1603] L^2为直接键或任选经(E^{21})$_p$取代的C_1-C_6烷基;

[1604] L^3为直接键或任选经(E^{31})$_p$取代的C_1-C_6烷基;

[1605] E^{1a}及E^{1b}中的各自独立地选自由以下组成的组:H、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤

素，

[1606] 任选取代的烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基，

[1607] 任选取代的环烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基，及

[1608] 任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜；

[1609] 或其中E^{1a}及E^{1b}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的任选取代的环烷基环或任选取代的杂环基环，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、胺、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基；

[1610] 或者，当E^{1a}及E^{1b}连接至同一碳原子时，E^{1a}及E^{1b}与其所连接的碳原子一起形成氧代；

[1611] E^{2}选自由以下组成的组：H、烷基、胺、酰胺、酰基、卤代烷氧基、卤代烷基、砜、羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基，及

[1612] 任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基及氰基烷基；

[1613] E^{21}在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素；

[1614] 或其中两次出现的E^{21}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环；

[1615] E^{3}选自由以下组成的组：羟基、烷氧基、烷氧基烷基、氰基、磺酰基、卤代烷氧基、H、烷基、酰基、胺、氨基烷基、酰胺、卤代烷基、氰基、砜，

[1616] 任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、酰胺、胺、氨基烷基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基或砜，

[1617] 任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、酰胺、胺、酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基，及

[1618] 任选取代的环烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基；

[1619] E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、烷基、环烷基、烷氧基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基及卤素；

[1620] 或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环结构中具有3至6个原子的环烷基或杂环基环；

[1621] Z为L^{7}-E^{7}，其中：

[1622] L^{7}为直接键；

[1623] E^{7}为任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下

组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、脒、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基;

[1624] m在每次出现时独立地为0、1、2、3或4;

[1625] p在每次出现时独立地为0、1或2;

[1626] R^1选自由以下组成的组:H、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基及卤素;

[1627] R^2选自由以下组成的组:H及F;

[1628] R^3选自由以下组成的组:H、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基;

[1629] R^4在每次出现时独立地为H或烷基;以及

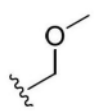
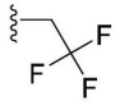
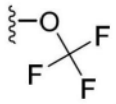
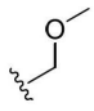
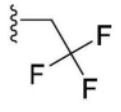
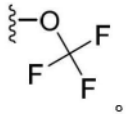
[1630] R^5在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、烷基及卤素;

[1631] 其限制条件为

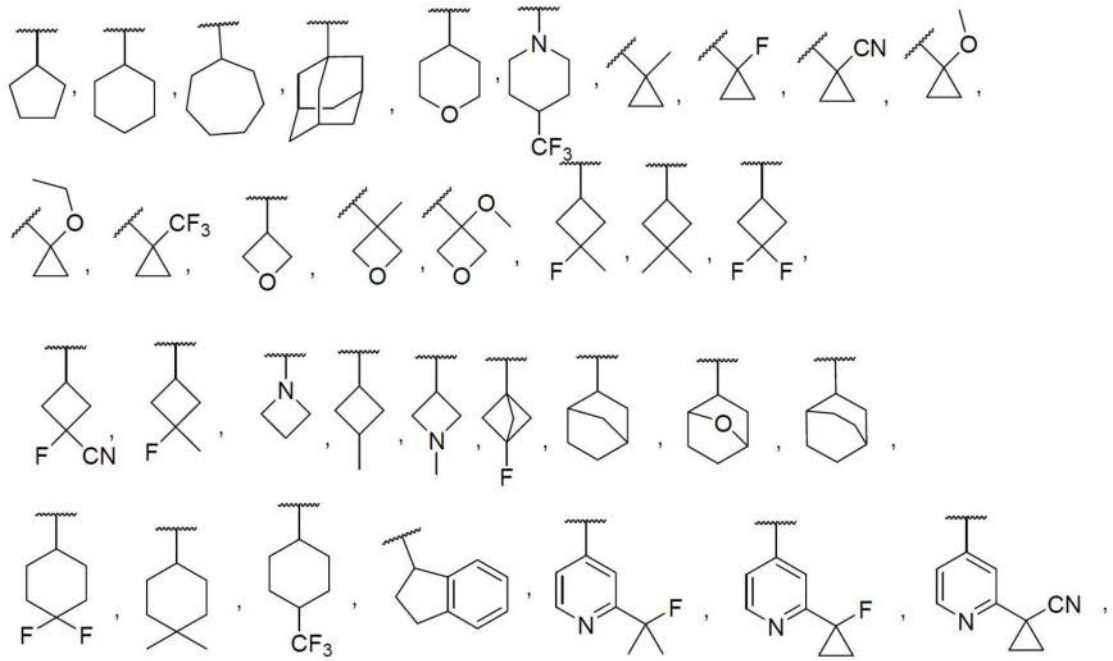
[1632] 当X^1、X^4、X^5及X^6为CH,R^1为-CH_3,X^2为N,X^3为C-L^3-E^3,且L^3为直接键时,E3不为吗啉基;以及

[1633] 当X^1及X^4各自独立地为N、CH或CF,X^5为CH,且X^6为CH、CD或CF时,则E^7不为任选取代的5元或6元杂芳基。

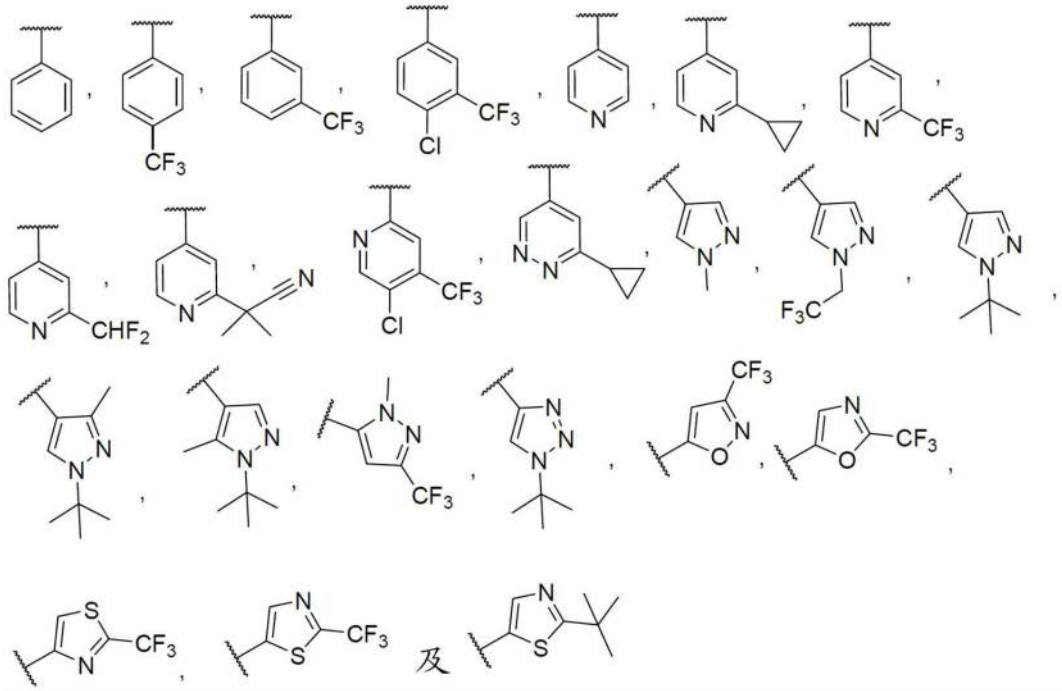
[1634] 在一些实施方式中,E^{1a}选自由H及OMe组成的组。

[1635] 在一些实施方式中,E^{1a}选自由以下组成的组:H、OMe、、、及。在一些实施方式中,E^{1b}选自由H及OMe组成的组。在一些实施方式中,E^{1b}选自由以下组成的组:H、OMe、、、及。在一些实施方式中,W为CH_2或O。在一些实施方式中,W为CH_2。

[1636] 在一些实施方式中,E^1选自由以下组成的组:H、Me、CF_3、CH_2CF_3、OMe、OEt、OCF_3、F、CN、



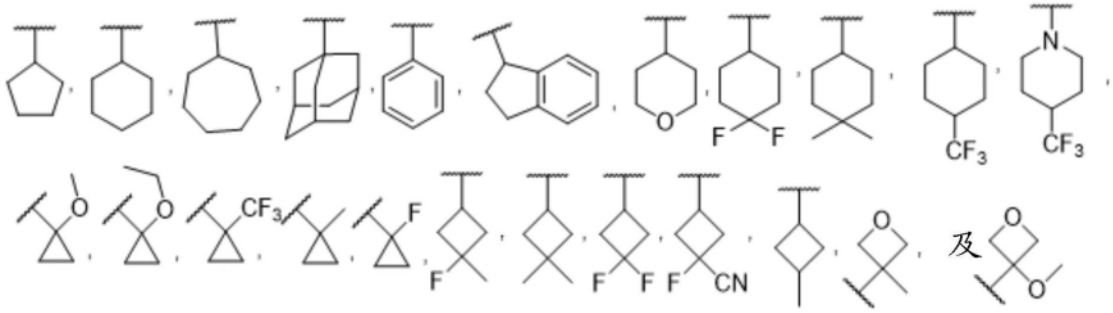
[1637]



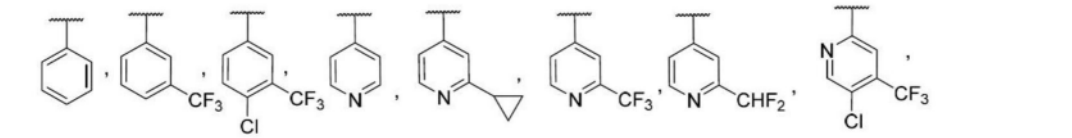
[1638] 在一些实施方式中,E^1选自由以下组成的组:H、Me、CF_3、CH_2CF_3、OMe、OEt、OCF_3、F及CN。

[1639] 在一些实施方式中,E^1选自由以下组成的组:

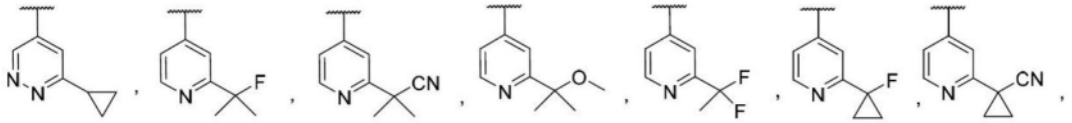
[1640]

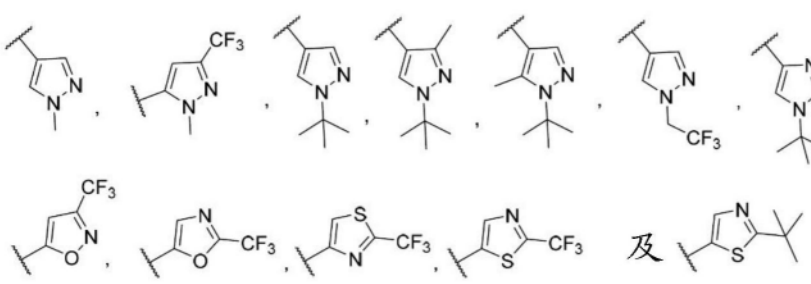


[1641] 在一些实施方式中,E^1选自由以下组成的组:



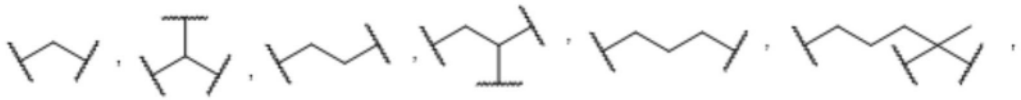
[1642]



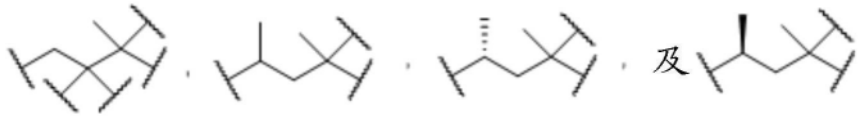


[1643] 在一些实施方式中,E^{11},在每次出现时,独立地选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧杂环丁烷基、氰基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、羟基、C_1-C_6羟烷基及卤素,或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基环。在一些实施方式中,E^{11}在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、Me、CF_3、OH、OMe、OEt、氧杂环丁烷基、OCF_3、F及CN。或其中两次出现的E^{11}与其所连接的碳原子一起形成环丙基环。

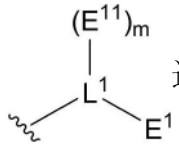
[1644] 在一些实施方式中,L^1选自由以下组成的组:

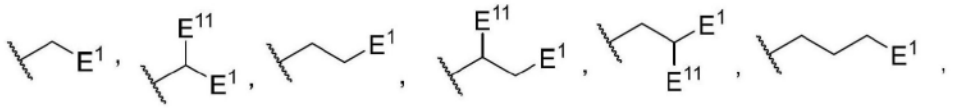


[1645]

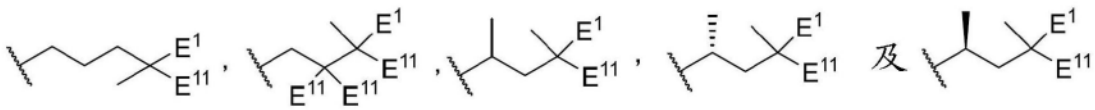


[1646] 在一些实施方式中,L^1是直接键,在一些实施方式中,L^1是任选被$(E^{11})_m$取代的C_1-C_6烷基。在一些实施方式中,L^1与R^3以及L^1和R^3连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的杂环。

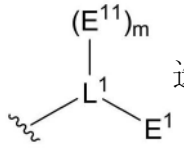
[1647] 在一些实施方式中,  选自由以下组成的组:

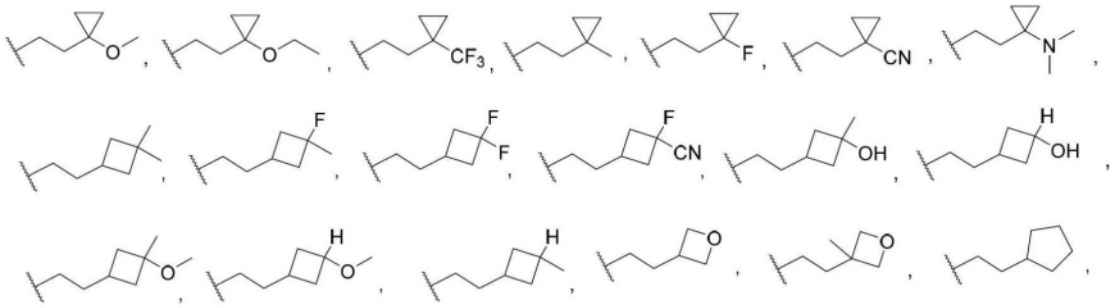


[1648]

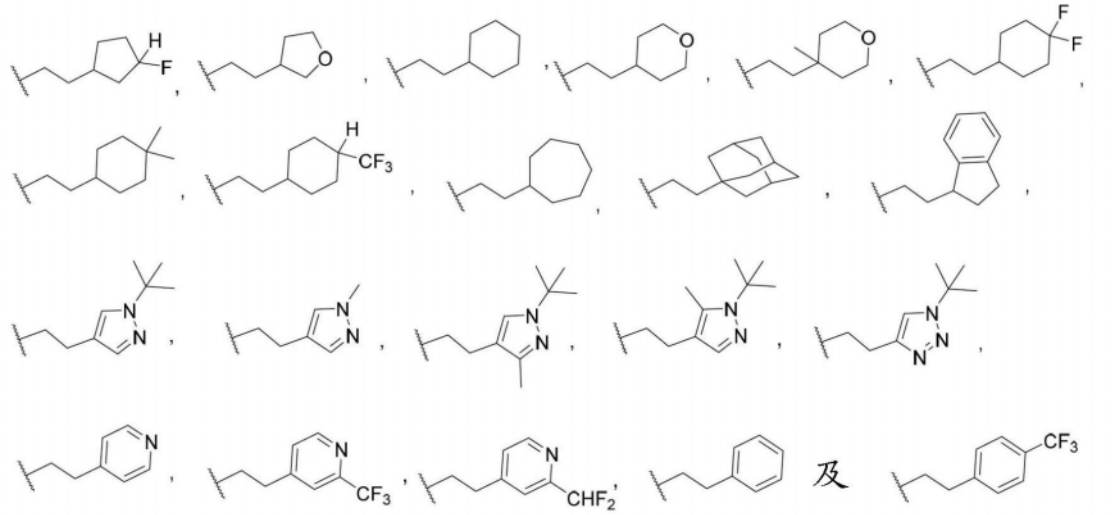


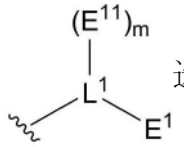
。

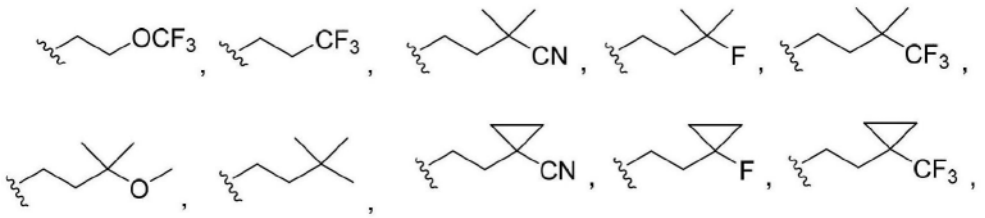
[1649] 在一些实施方式中，选自由以下组成的组：



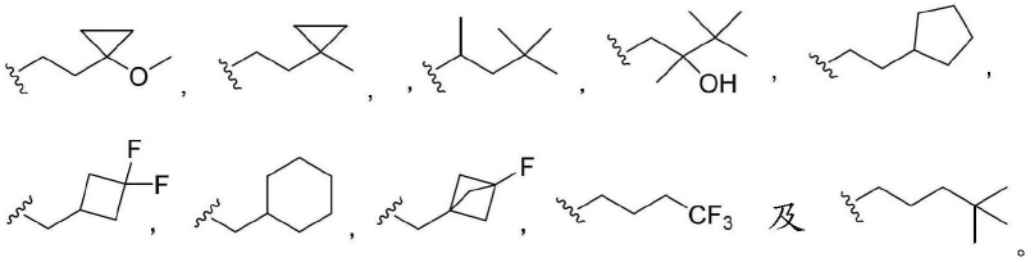
[1650]

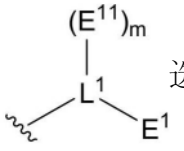


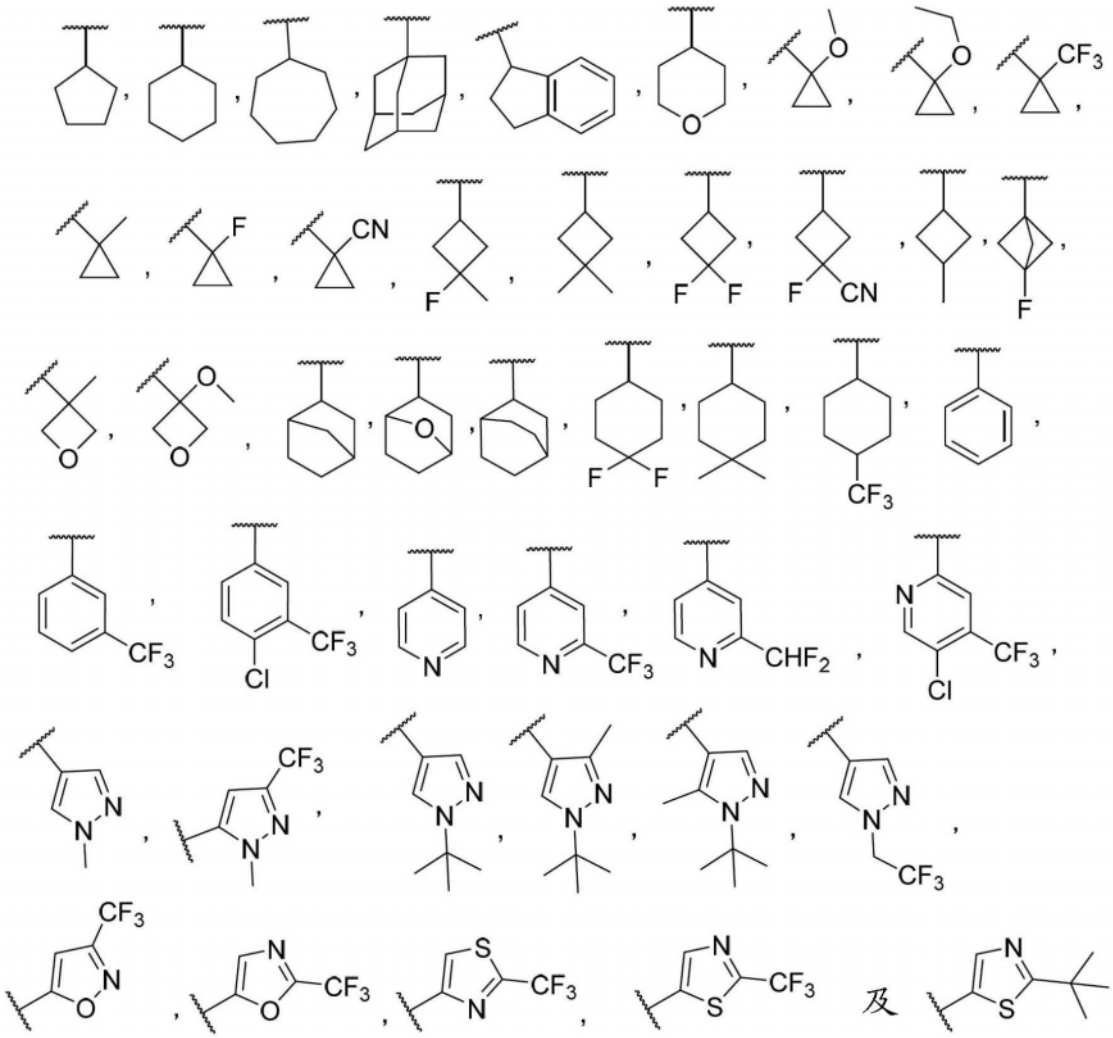
[1651] 在一些实施方式中，选自由以下组成的组：

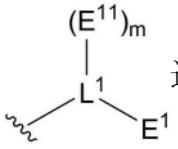


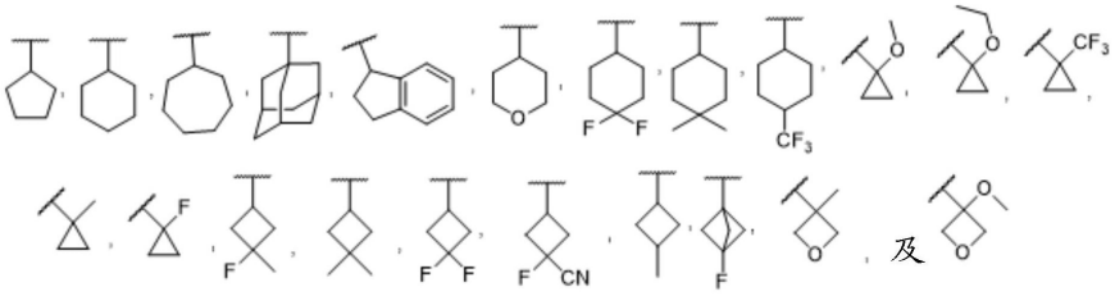
[1652]

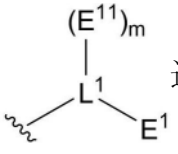


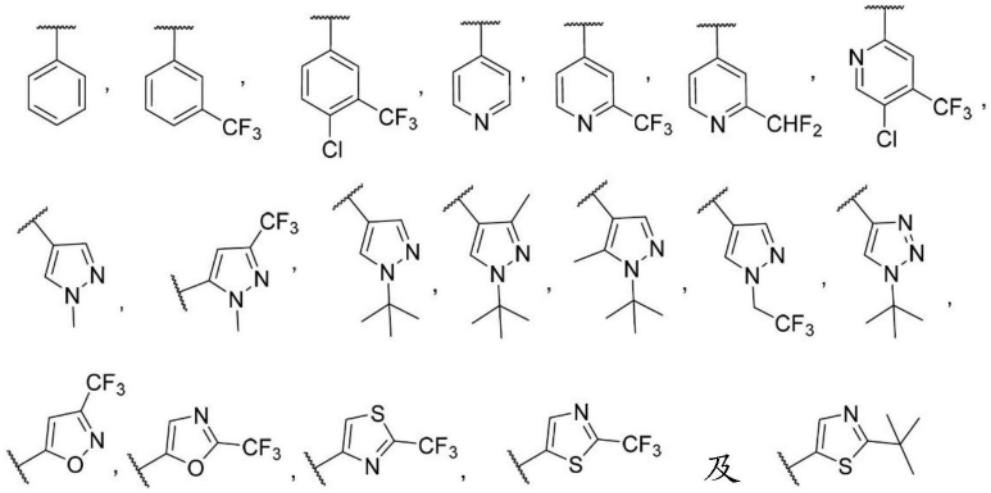
[1653] 在一些实施方式中，当L^1为直接键时，选自由以下组成的组：

[1654] 

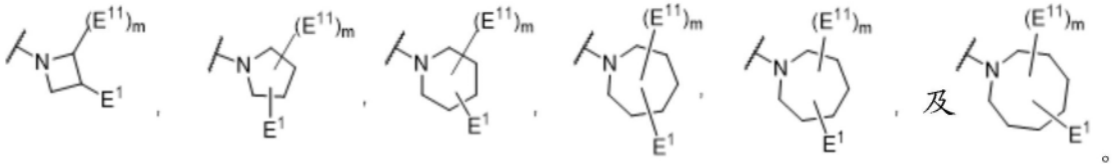
[1655] 在一些实施方式中，当L^1为直接键时，选自由以下组成的组：

[1656] 

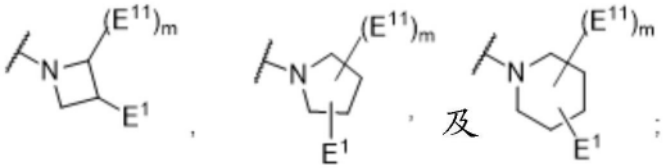
[1657] 在一些实施方式中，当L^1为直接键时，选自由以下组成的组：

[1658] 

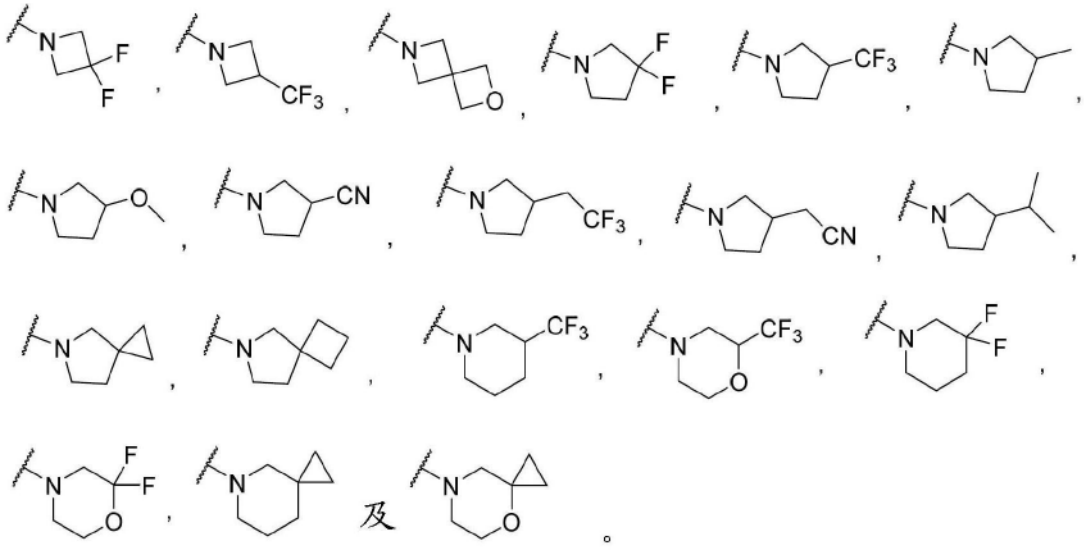
[1659] 在一些实施方式中,L^1及R^3与其所连接的N原子一起形成环结构中具有4至8个原子的杂环,其中该环结构选自由以下组成的组:

[1660] 

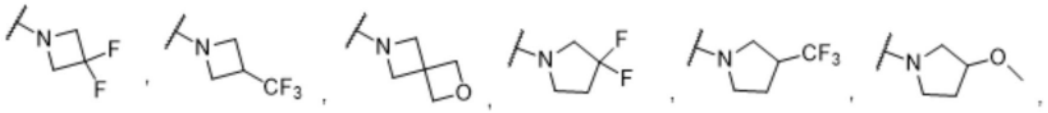
[1661] 在一些实施方式中,该环结构选自由以下组成的组:

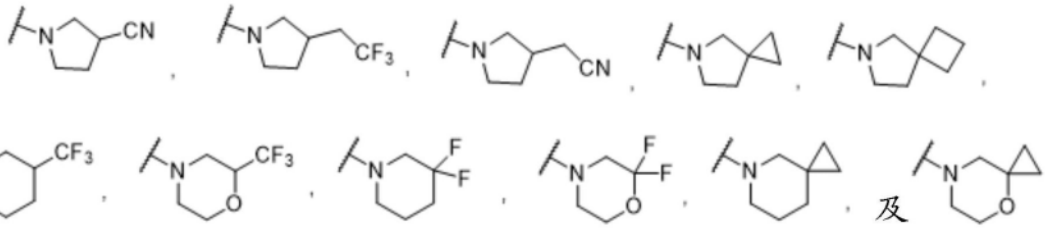
[1662]  其中,碳取代基位点连接至E^1。

[1663] 在一些实施方式中,该环结构选自由以下组成的组:

[1664] 

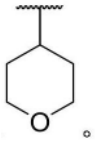
[1665] 在一些实施方式中,该环结构选自由以下组成的组:



[1666] 

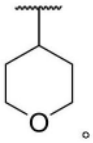
[1667] 在一些实施方式中，E^2选自由以下组成的组：羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基烷基、氰基、磺酰基、H、C_1-C_6烷基、胺、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、砜，及任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、酰胺、胺、C_1-C_6酰基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤素、羟基、C_1-C_6羟烷基、氧代、氰基及C_1-C_6氰基烷基。

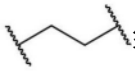
[1668] 在一些实施方式中，E^2选自由以下组成的组：H、Me、$N(CH_3)_2$、OH、OCH_3、CN、SO_2CH_3及

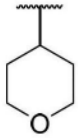


。

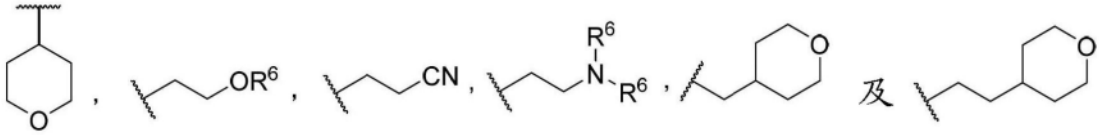
[1669] 在一些实施方式中，E^2选自由以下组成的组：H、Me、$N(CH_3)_2$、OH、NMe_2、OMe、CN以及SO_2CH_3。

[1670] 在一些实施方式中，E^2为。

[1671] 在一些实施方式中，L^2选自由直接键、及组成的组；其中一个附着位点结合至E^2。

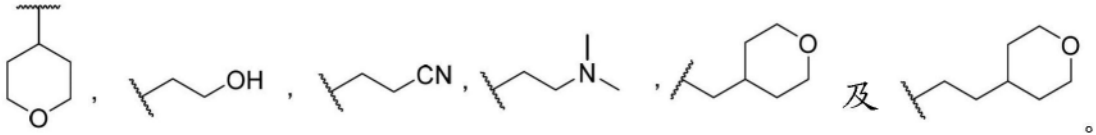
[1672] 在一些实施方式中，L^2-E^2选自由，及组成的组。

[1673] 在一些实施方式中，L^2-E^2选自由以下组成的组：

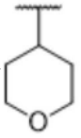


其中R^6在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基及C_1-C_6酰基。

[1674] 在一些实施方式中，L^2-E^2选自由以下组成的组：

[1675] 

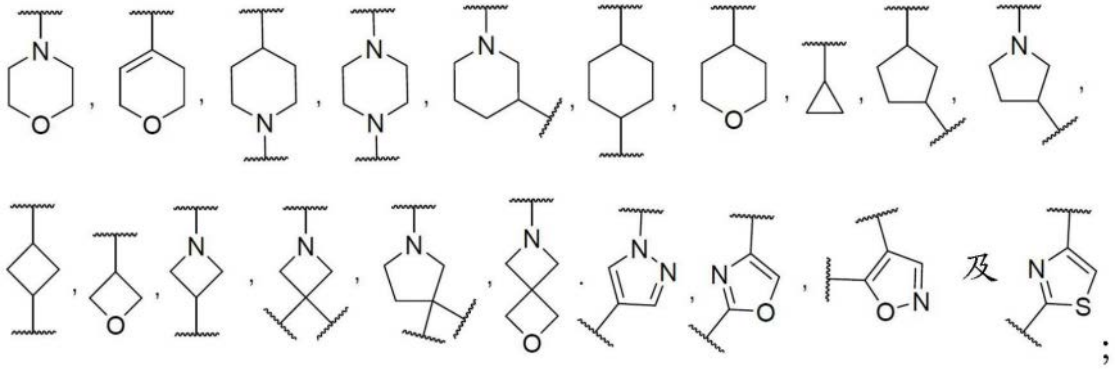
。

[1676] 在一些实施方式中，L^2-E^2为。

[1677] 在一些实施方式中，L^2-E^2为H、烷基或环烷基。

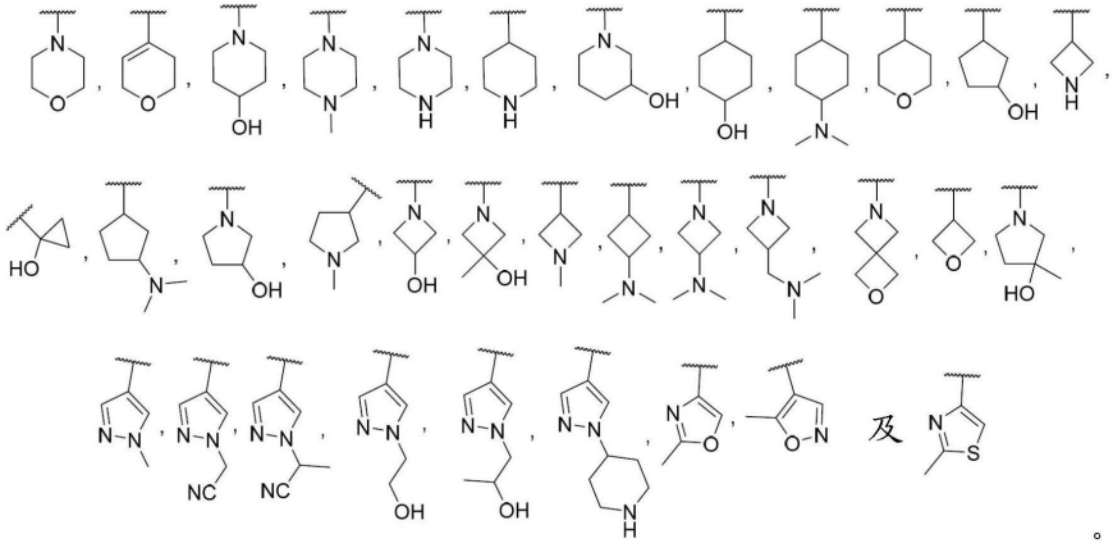
[1678] 在一些实施方式中，E^3选自由以下组成的组：羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基烷基、氰基、磺酰基、C_1-C_6卤代烷氧基、H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6酰基、胺、C_1-C_6氨基烷基、酰胺、C_1-C_6卤代烷基，其中任选取代的杂环基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷氧基烷基、酰胺、胺、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6酰基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤素、羟基、C_1-C_6羟烷基、氧代、氰基、C_1-C_6氰基烷基及砜，其中任选取代的杂芳基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、酰胺、胺、C_1-C_6酰基、C_1-C_6烷氧基烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤素、羟基、C_1-C_6羟烷基、氰基、氰基烷基及杂环基，及其中任选取代的环烷基，其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组：C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基。

[1679] 在一些实施方式中，E^3选自由以下组成的组：H、Me、$N(R^6)_2$、C(=O)Me、SO_2Me、OR^6、CN、

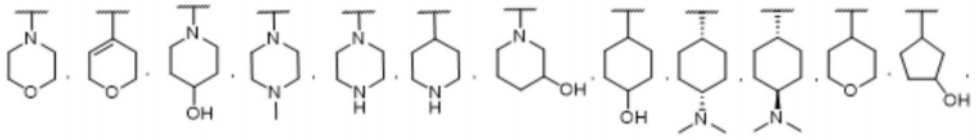
[1680] 

[1681] 其中，R^6在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基及C_1-C_6酰基，并且其中一个附着位点结合至E^3。

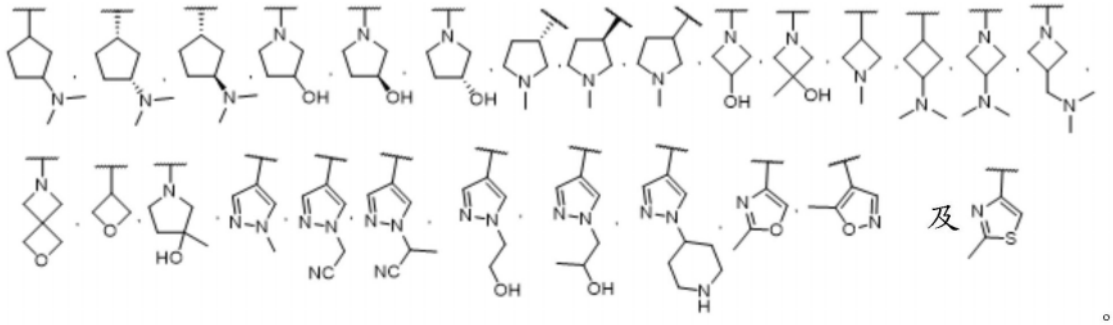
[1682] 在一些实施方式中，E^3选自由以下组成的组：H、Me、NMe_2、C(=O)Me、SO_2Me、OH、CN、

[1683] 。

[1684] 在一些实施方式中，E^3选自由以下组成的组：H、Me、NMe_2、C(=O)Me、SO_2Me、OH、CN，

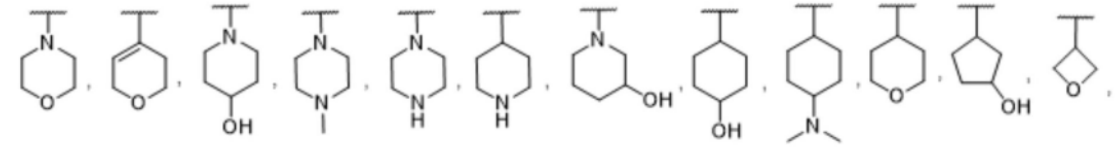


[1685]

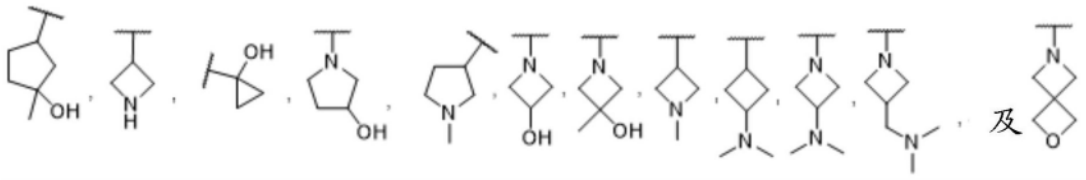


[1686] 在一些实施方式中，E^3选自由以下组成的组：H、Me、$N(R^6)_2$、C(=O)Me、SO_2Me、OR^6、CN。

[1687] 在一些实施方式中，E^3选自由以下组成的组：

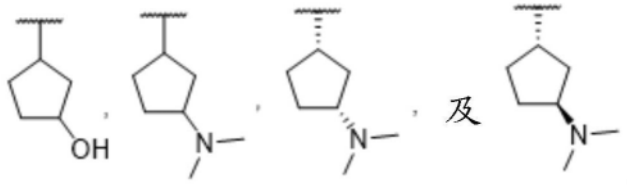


[1688]



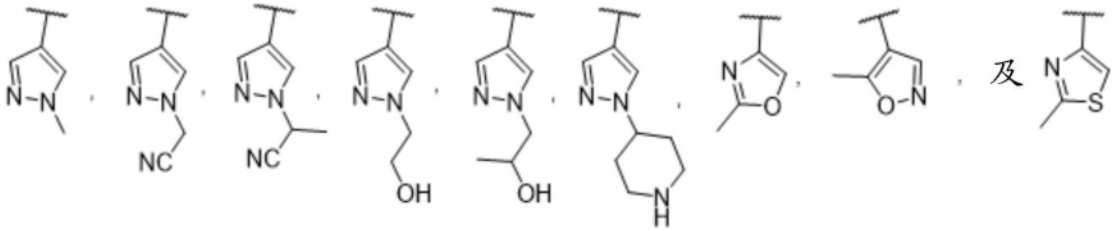
[1689] 在一些实施方式中，E^3选自由以下组成的组：

[1690]



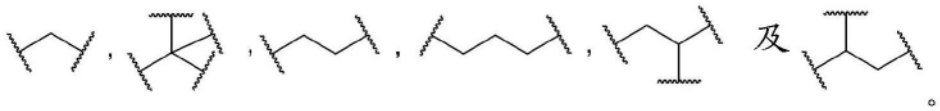
[1691] 在一些实施方式中，E^3选自由以下组成的组：

[1692]

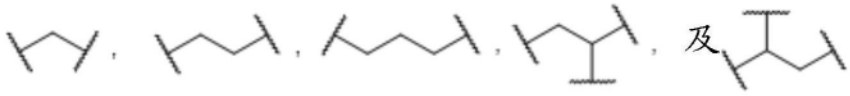


[1693] 在一些实施方式中，E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基、C_1-C_6烷氧基、氧杂环丁烷基、C_1-C_6烷氧基烷基、氰基、C_1-C_6氰基烷基、C_1-$C_6$6卤代烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、羟基、C_1-C_6羟烷基及卤素，或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成C_3-C_6环烷基环。在一些实施方式中，E^{31}在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、Me、CF_3、OH、OMe、OEt、氧杂环丁烷基、OCF_3、CH_2OH、F及CN，或其中两次出现的E^{31}与其所连接的碳原子一起形成环丙基环。

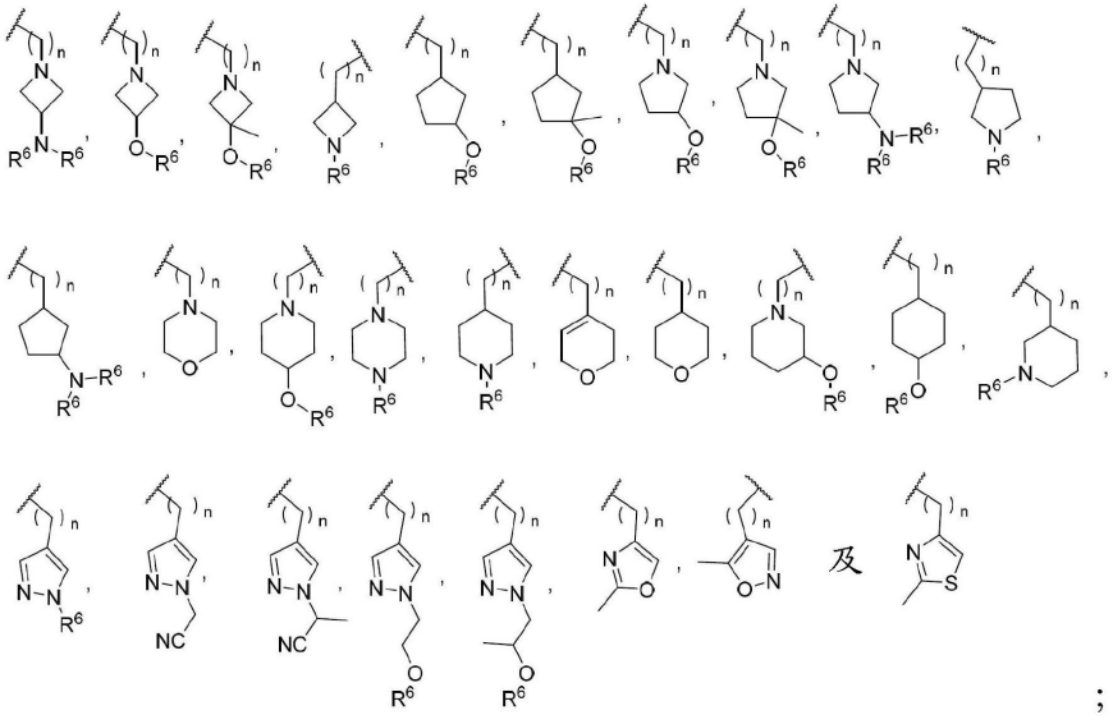
[1694] 在一些实施方式中，L^3选自由以下组成的组：直接键、

[1695] 

[1696] 在一些实施方式中，L^3选自由以下组成的组：直接键、

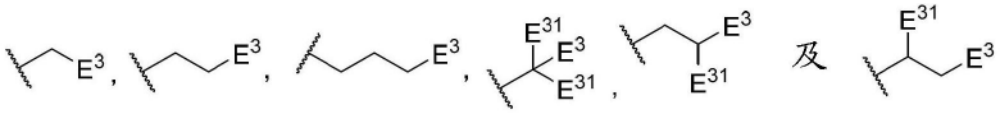
[1697] 

[1698] 在一些实施方式中，$L^3(E^3)(E^{31})_p$选自由以下组成的组：

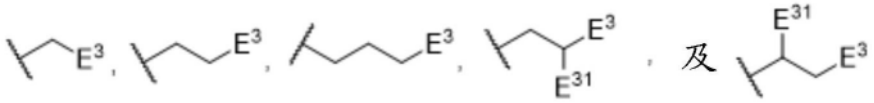
[1699] 

[1700] 其中R^6在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基及C_1-C_6酰基。

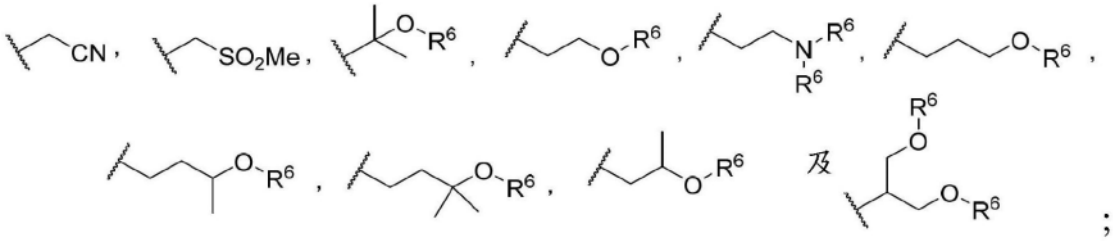
[1701] 在一些实施方式中，$L^3(E^3)(E^{31})_p$选自由以下组成的组：

[1702] 

[1703] 在一些实施方式中，$L^3(E^3)(E^{31})_p$选自由以下组成的组：

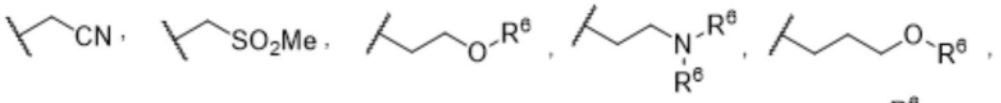
[1704] 

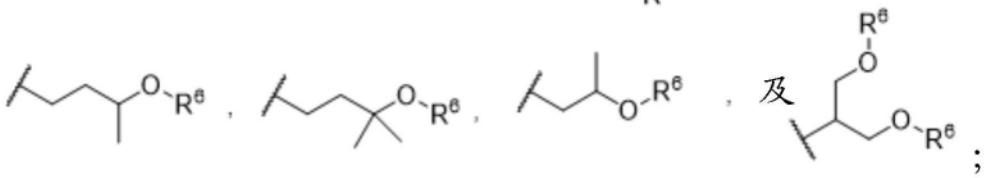
[1705] 在一些实施方式中，$L^3(E^3)(E^{31})_p$选自由以下组成的组：

[1706] 

[1707] 其中R^6在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基及C_1-C_6酰基。

[1708] 在一些实施方式中,$L^3(E^3)(E^{31})_p$选自由以下组成的组:



[1709]  其中R^6在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基及C_1-C_6酰基。

[1710] 在一些实施方式中,E^7选自由以下组成的组:

[1711] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

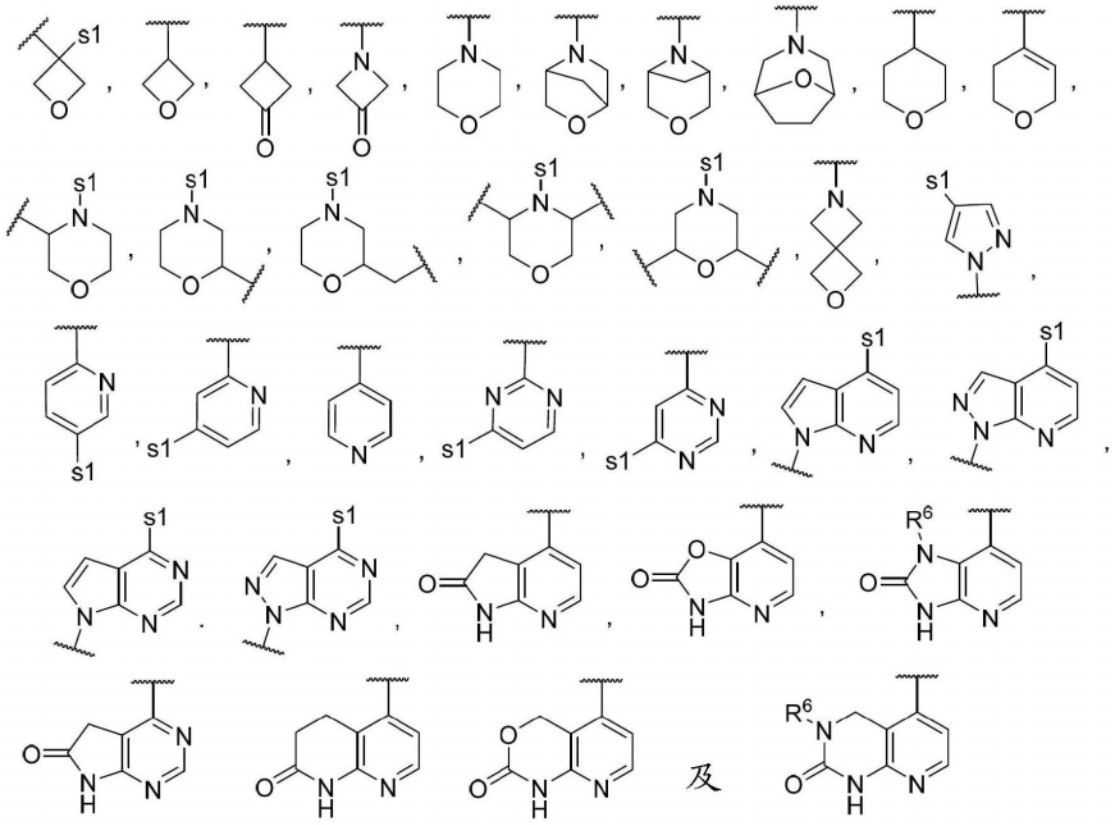
[1712] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、烷氧基、酰胺、脲、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基及氰基。

[1713] 在一些实施方式中,E^7选自由以下组成的组:H,

[1714] 任选取代的杂环基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺、酰基、氨甲酰基、甲酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氧代、氰基、氰基烷基及砜,及

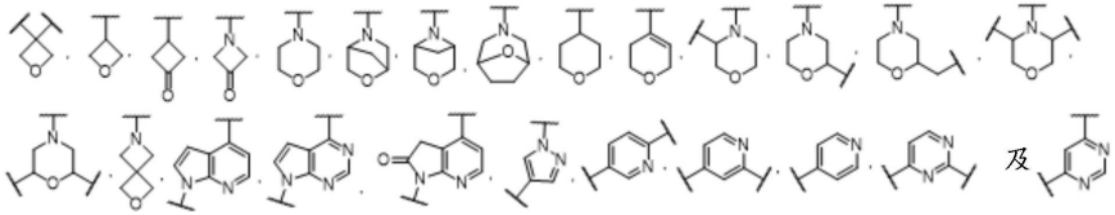
[1715] 任选取代的杂芳基,其中任选取代的取代基在每次出现时独立地选自烷基、烷氧基、酰胺、氨基甲酰基、脲、胺、酰基、氨基甲酰、甲酰基、烷氧基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基,卤素、羟基和氰基。

[1716] 在一些实施方式中,E^7选自由以下组成的组:

[1717] 

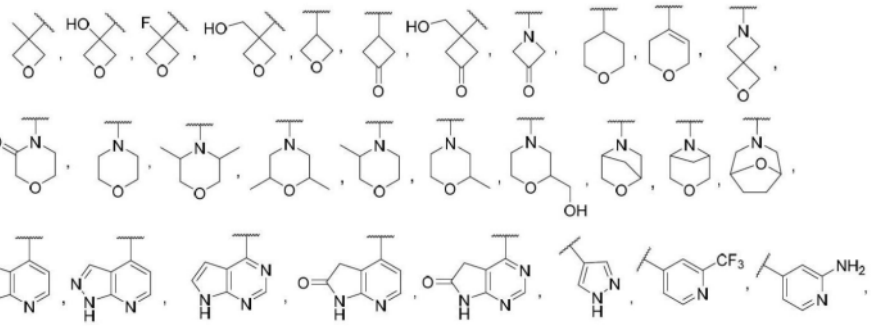
[1718] 其中R^6在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基及C_1-C_6酰基;以及其中当s1存在时,s1指示与环连接的位点且其中是指任选存在的取代基的位点,或者当s1不存在时,指示与环连接的位点。

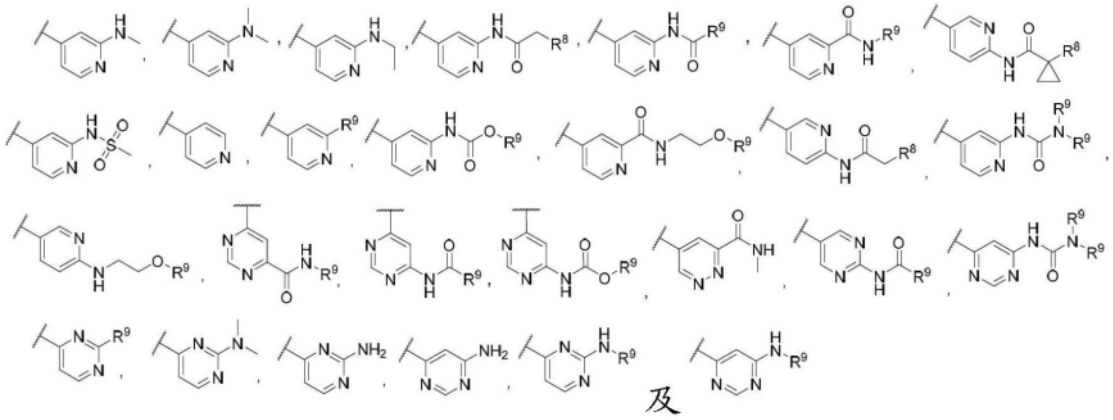
[1719] 在一些实施方式中,E^7选自由以下组成的组:

[1720] 

[1721] 其中R^6在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基及C_1-C_6酰基;其中一个附着位点与环结合,以及如果存在多于一个的连接位点,则另一个连接位点与任选的取代基结合。

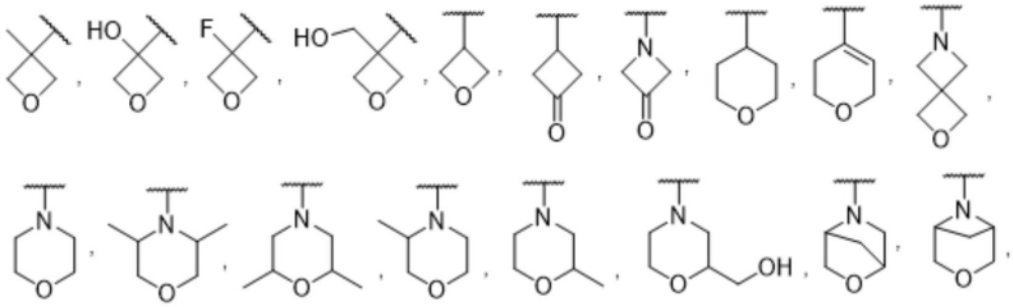
[1722] 在一些实施方式中,E^7选自由以下组成的组:

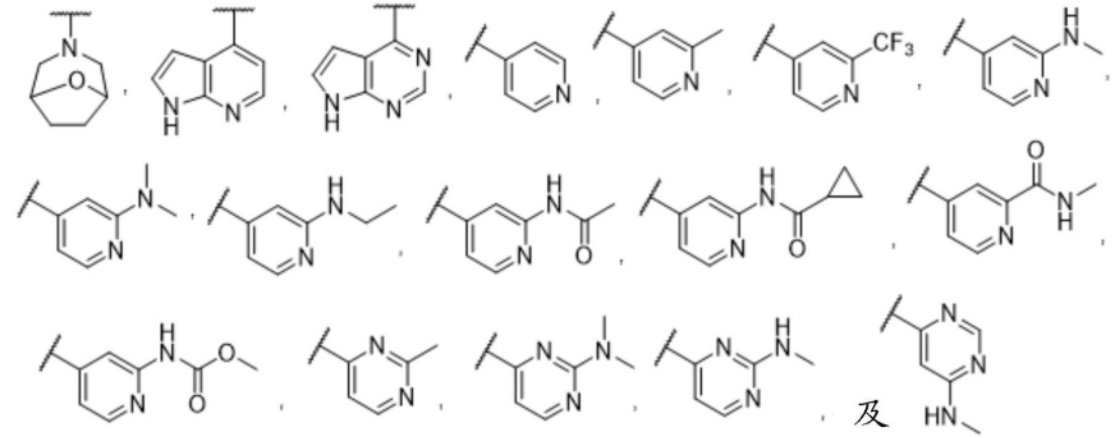


[1723] 

[1724] 其中R^6在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基和C_1-C_6酰基;R^8选自H、OH、烷氧基、氰基、F和氨基;以及R^9在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基以及C_3-C_5环烷基。

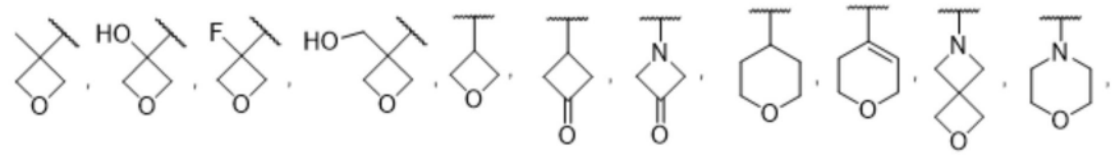
[1725] 在一些实施方式中,E^7选自由以下组成的组:



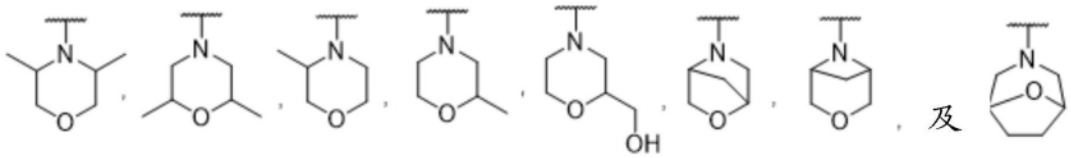
[1726] 

[1727] ,其中,R^6在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基和C_1-C_6酰基。

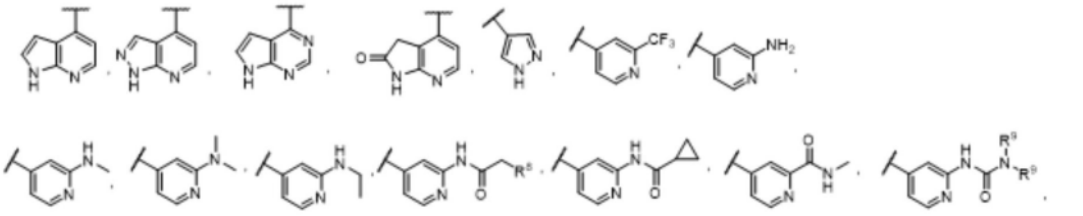
[1728] 在一些实施方式中,E^7选自由以下组成的组:



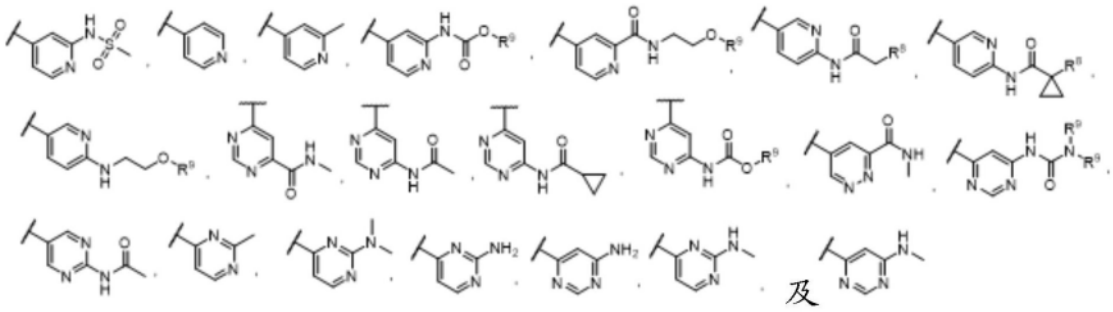
[1729]



[1730] 在一些实施方式中,E^7选自由以下组成的组:

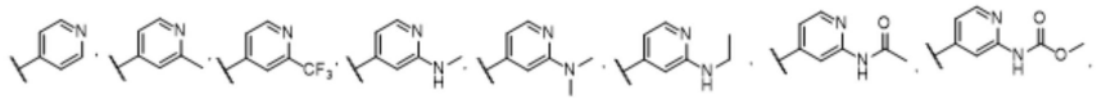


[1731]

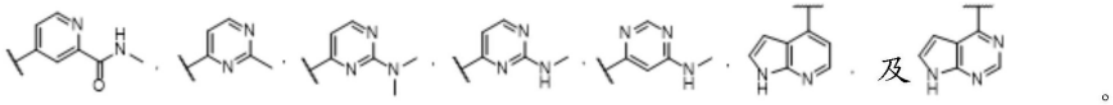


[1732] ,其中R^8选自由以下组成的组:H、OH、烷氧基、氰基、F及氨基;以及R^9在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_5环烷基。

[1733] 在一些实施方式中,E^7选自由以下组成的组:



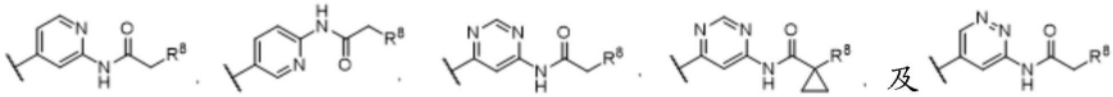
[1734]



。

[1735] 在一些实施方式中,E^7选自:

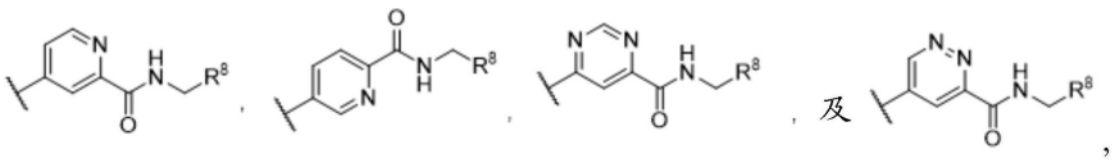
[1736]



[1737] ,其中R^8选自由以下组成的组:H、OH、烷氧基、氰基、F及氨基。

[1738] 在一些实施方式中,E^7选自:

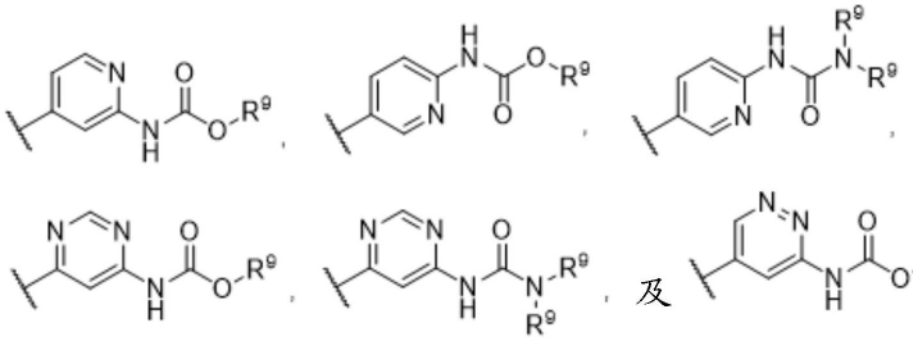
[1739]



,

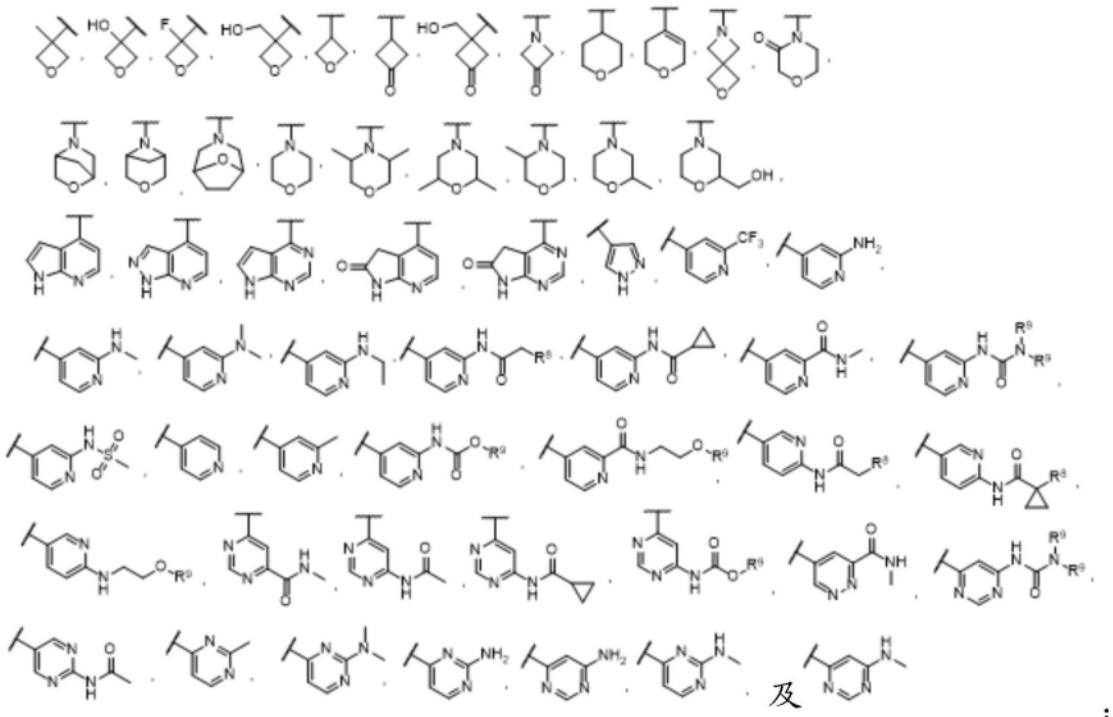
[1740] 其中R^8选自由以下组成的组:H、OH、烷氧基、氰基、F及氨基。

[1741] 在一些实施方式中,E^7选自:

[1742] 

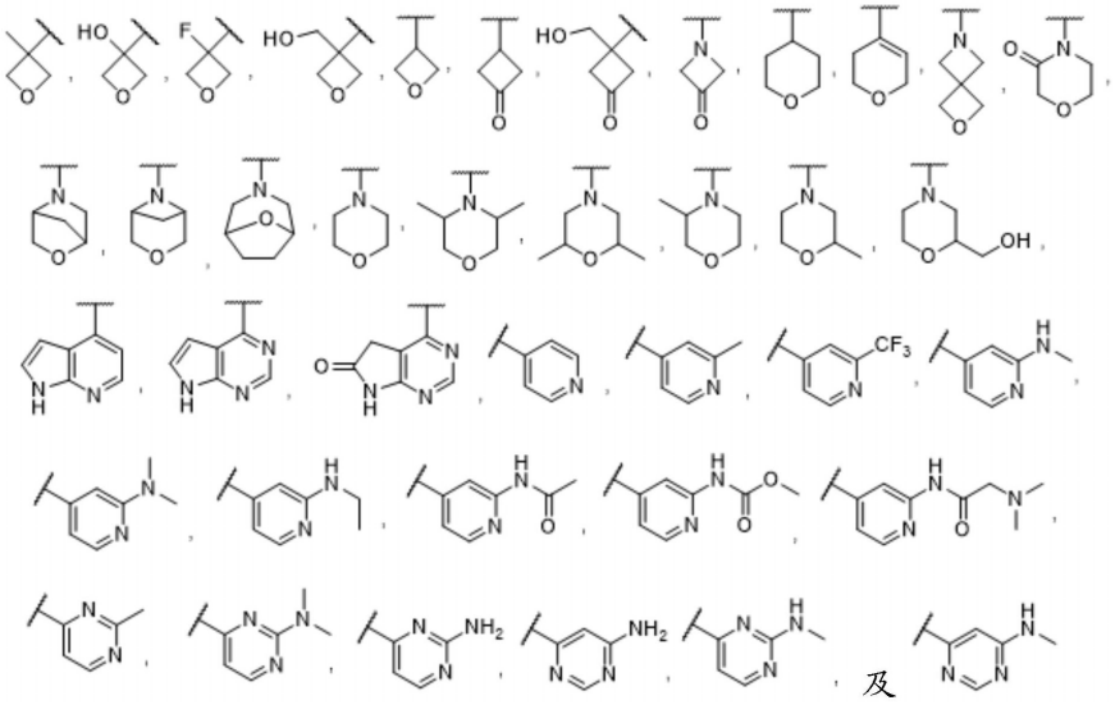
其中,R^9在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基以及C_3-C_5环烷基。

[1743] 在一些实施方式中,E^7选自由以下组成的组:

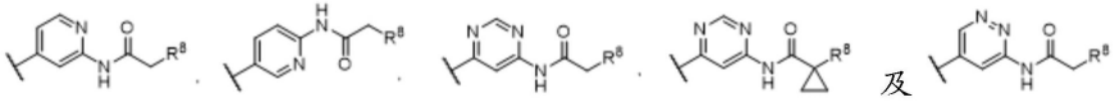
[1744] 

[1745] 其中,R^8选自由以下组成的组:H、OH、烷氧基、氰基、F及氨基。

[1746] 在一些实施方式中,E^7选自由以下组成的组:

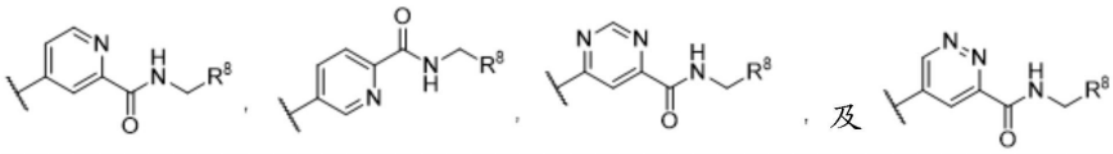
[1747] 

[1748] 在一些实施方式中,E^7选自:

[1749] 

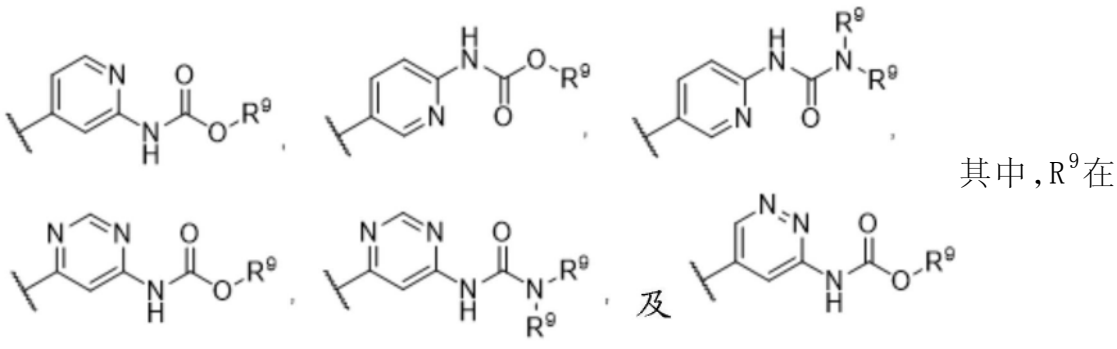
[1750] 其中,R^8选自由以下组成的组:H、OH、烷氧基、氰基、F及氨基。

[1751] 在一些实施方式中,E^7选自:

[1752] 

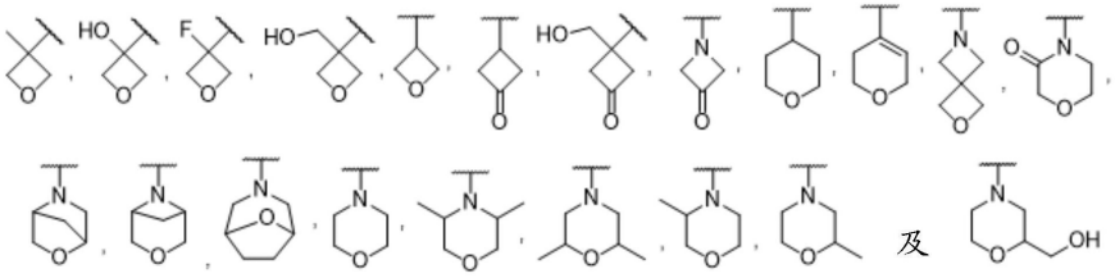
[1753] 其中,R^8选自由以下组成的组:H、OH、烷氧基、氰基、F及氨基。

[1754] 在一些实施方式中,E^7选自:

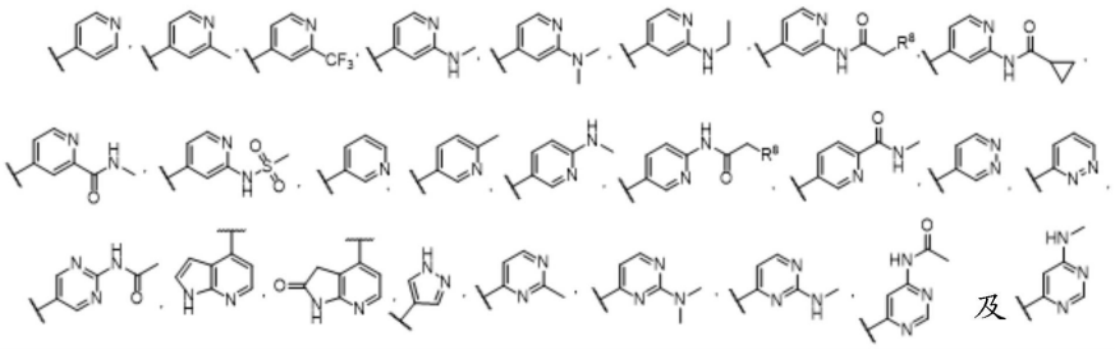
[1755] 

其中,R^9在每次出现时独立地选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基以及C_3-C_5环烷基。

[1756] 在一些实施方式中,E^7选自由以下组成的组:

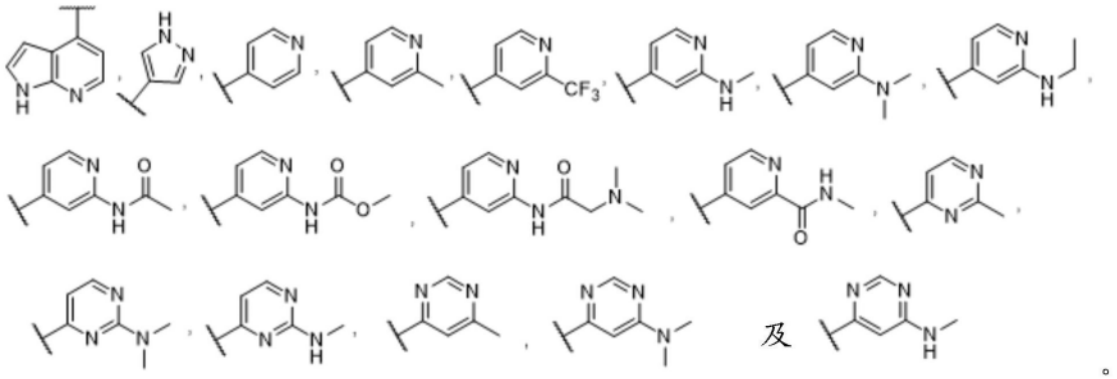
[1757] 

[1758] 在一些实施方式中,E^7选自由以下组成的组:

[1759] 

[1760] ,其中R^8选自由以下组成的组:H、OH、烷氧基、氰基、F及氨基。

[1761] 在一些实施方式中,E^7选自由以下组成的组:

[1762] 

[1763] 在一些实施方式中,X^5是N,X^6是CH或CF。在一些实施方式中,X^5是CH或CF,X^6是N。在一些实施方式中,X^5和X^6是CH。在一些实施方式中,X^5是N,X^6是CH。在一些实施方式中,X^5是N,X^6是CF。在一些实施方式中,X^5是CH,X^6是N。在一些实施方式中,X^5是CF,X^6是N在一些实施方式中,X^5和X^6是CH或CF。在一些实施方式中,X^5是CH,X^6是CH。在一些实施方式中,X^5是CH,X^6是CF在一些实施方式中,X^5是CF,X^6是CH。在一些实施方式中,X^5是CF,X^6是CF。

[1764] 在一些实施方式中,R^1选自H、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基和卤素。在一些实施方式中,R^1选自H、C1-C6烷基、CN和卤素。在一些实施方式中,R^1选自H、Me、Et、F、Br和Cl。在一些实施方式中,R^1选自Me和F。

[1765] 在一些实施方式中,R^2是H或F。

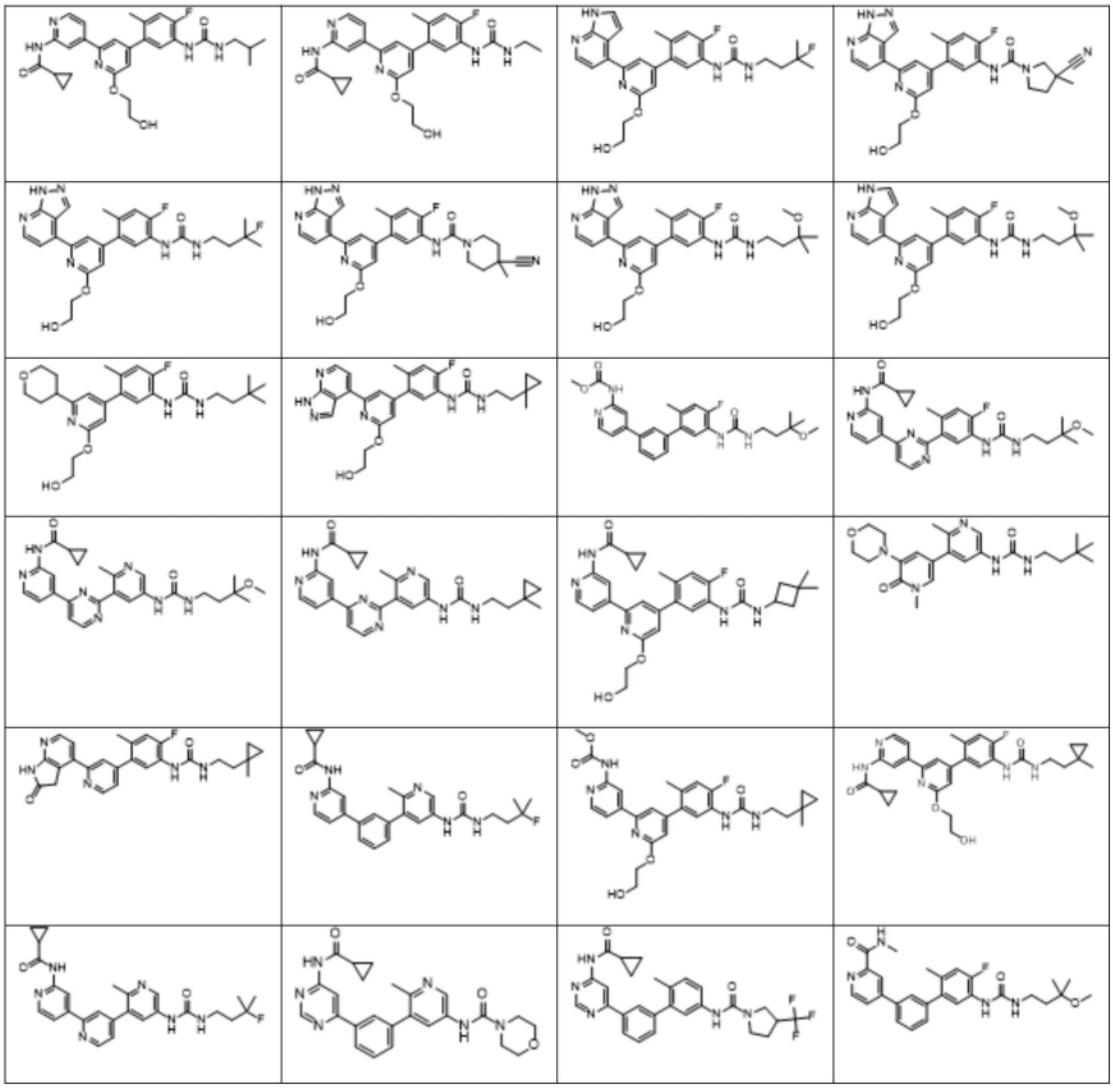
[1766] 在一些实施方式中,R^3是H或Me。

[1767] 在一些实施方式中,R^4是H或C_1-C_6烷基。在一些实施方式中,R^4是H或Me。

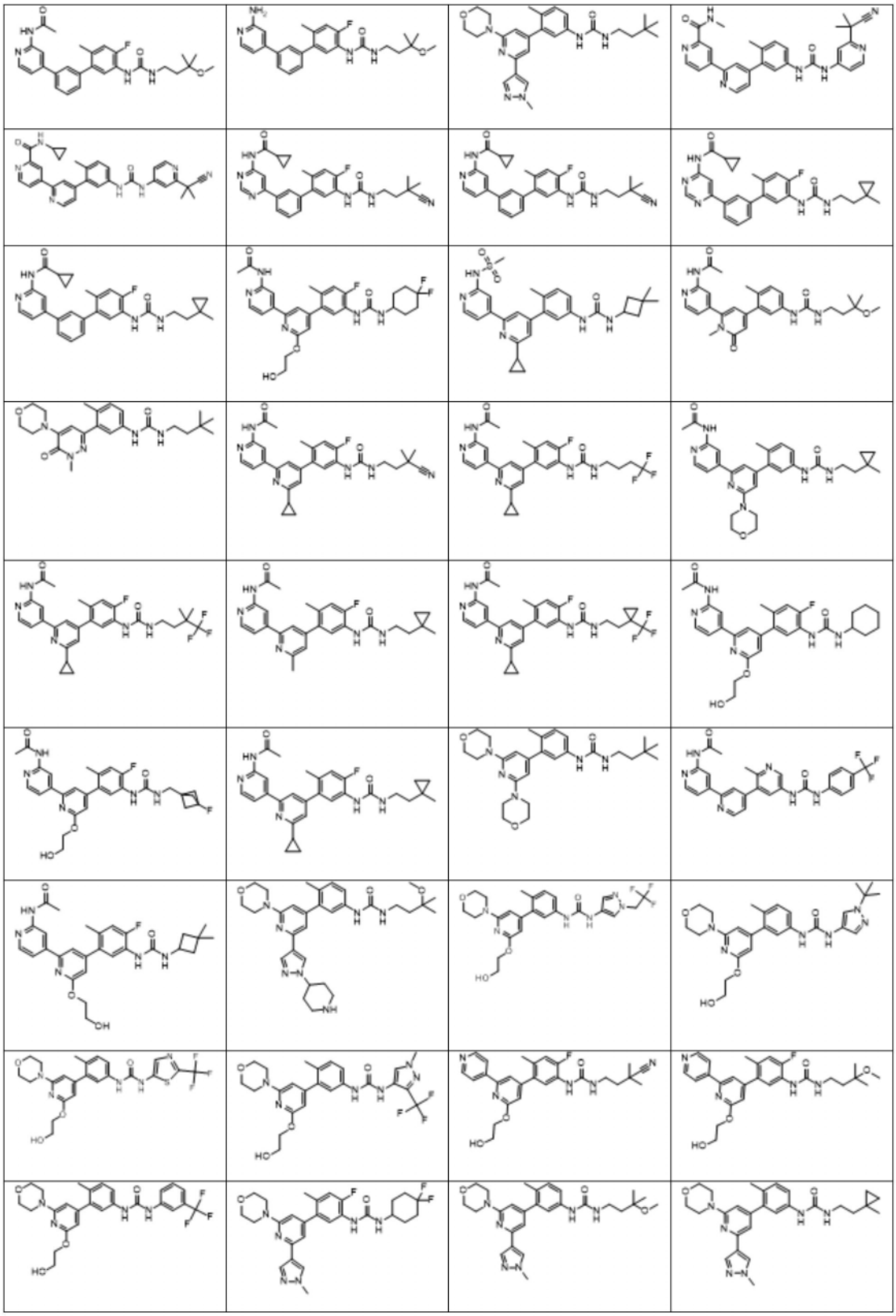
[1768] 在一些实施方式中,R^5选自由以下组成的组:H、C_1-C_6烷基和卤素。在一些实施方式中,R^5选自由以下组成的组:H、Me、Et、F和Cl。在一些实施方式中,R^5是H。

[1769] 在一些实施方式中,本文所述的化合物选自由以下组成的组:

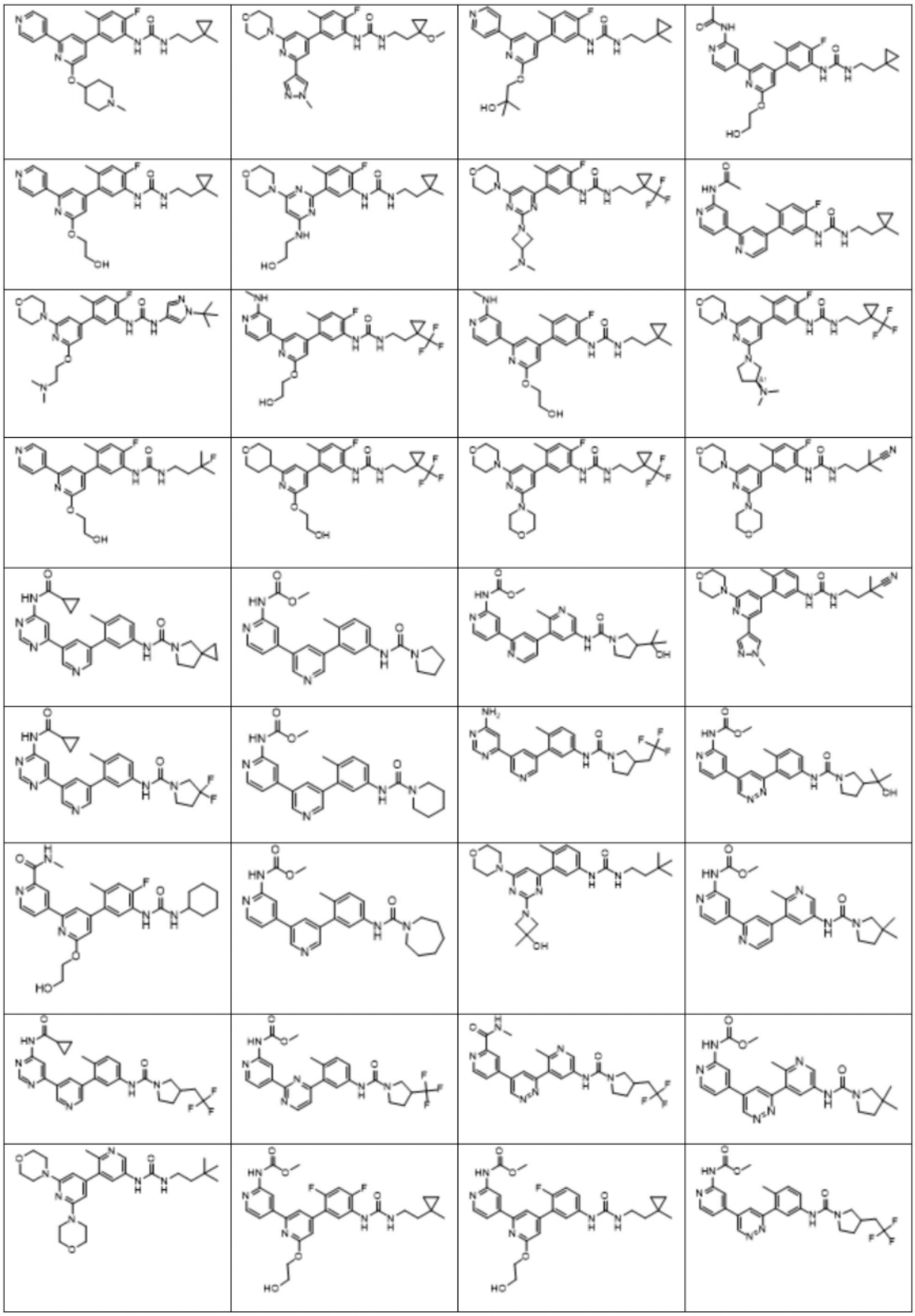
[1770]



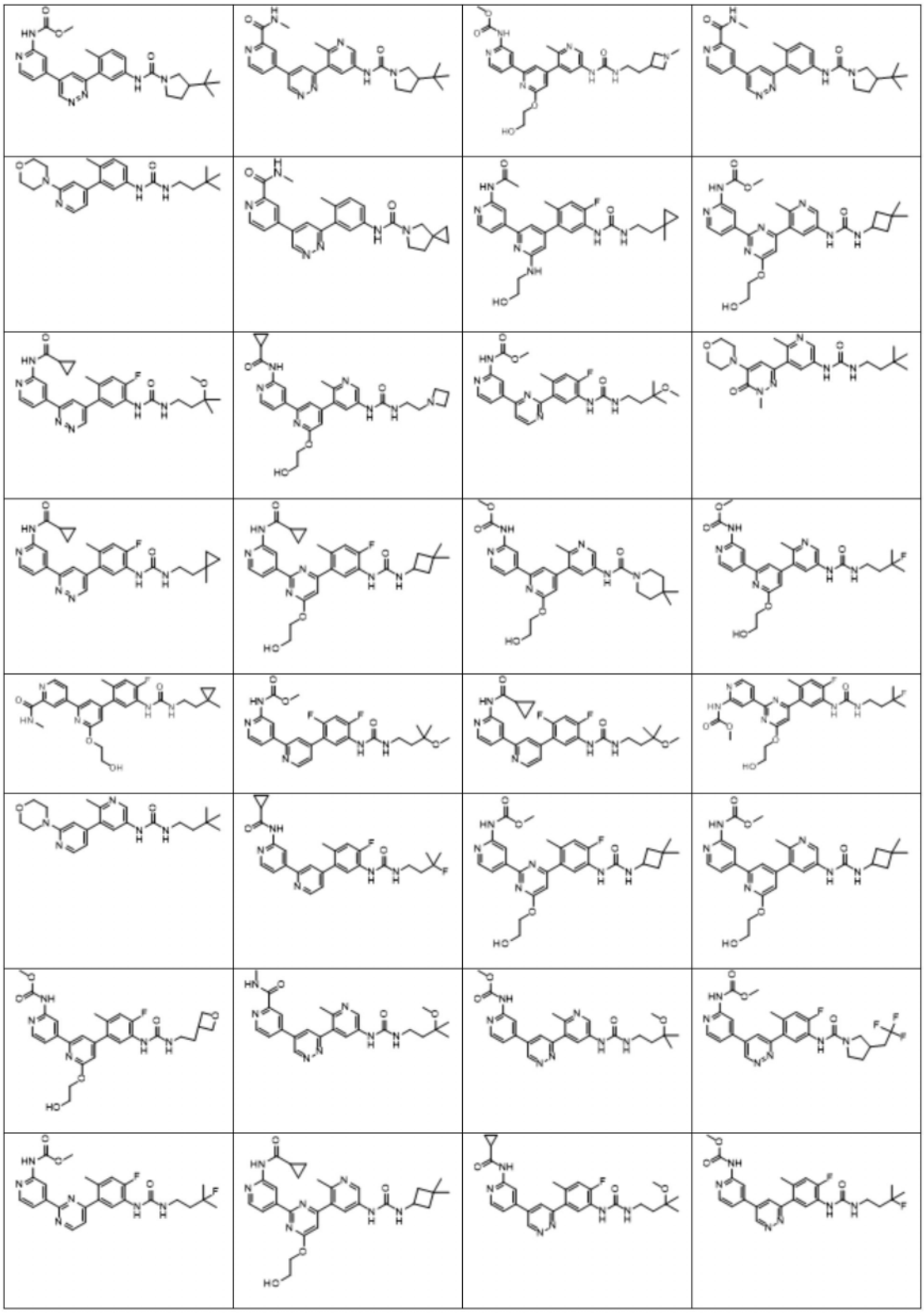
[1771]



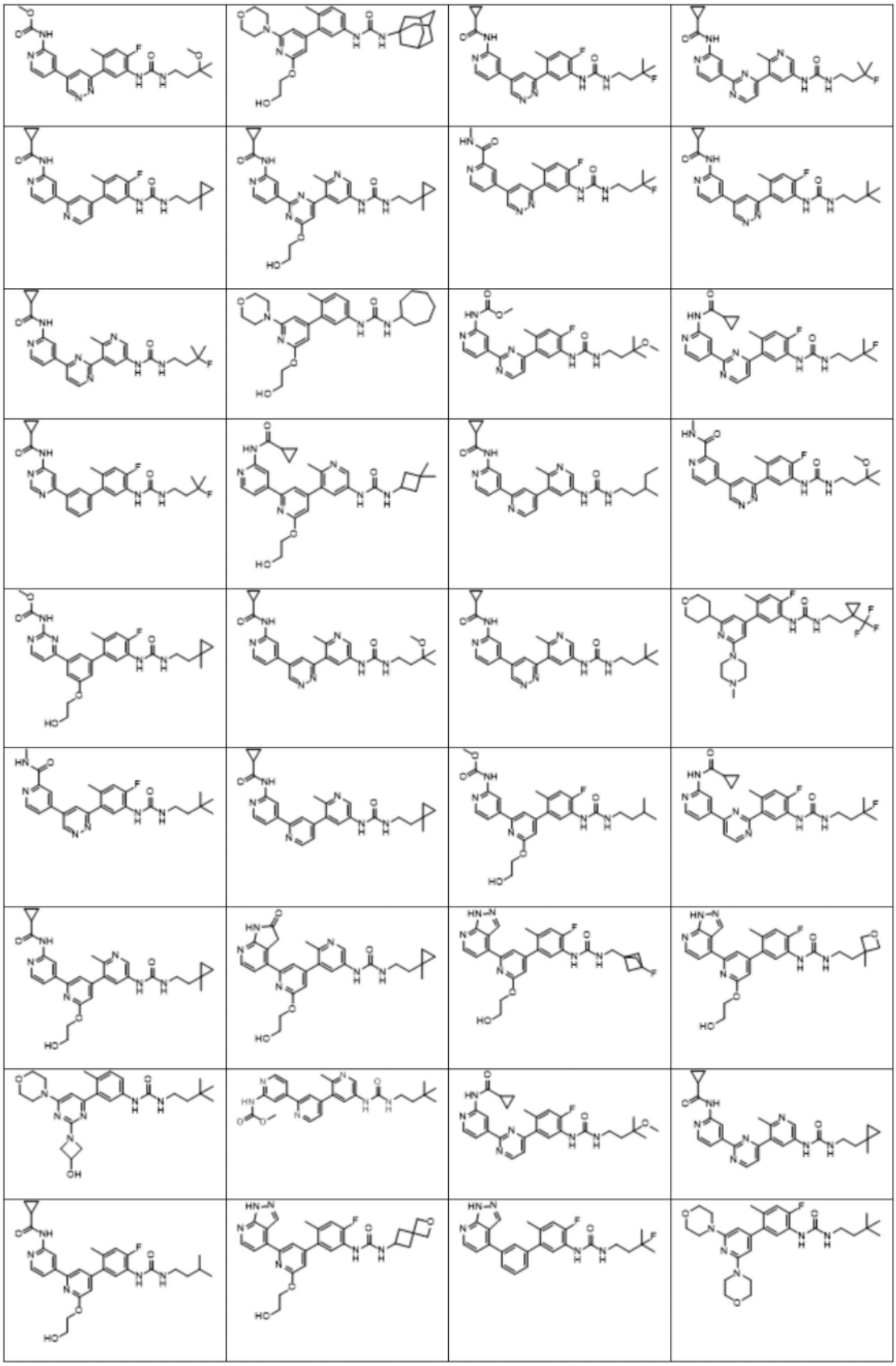
[1772]



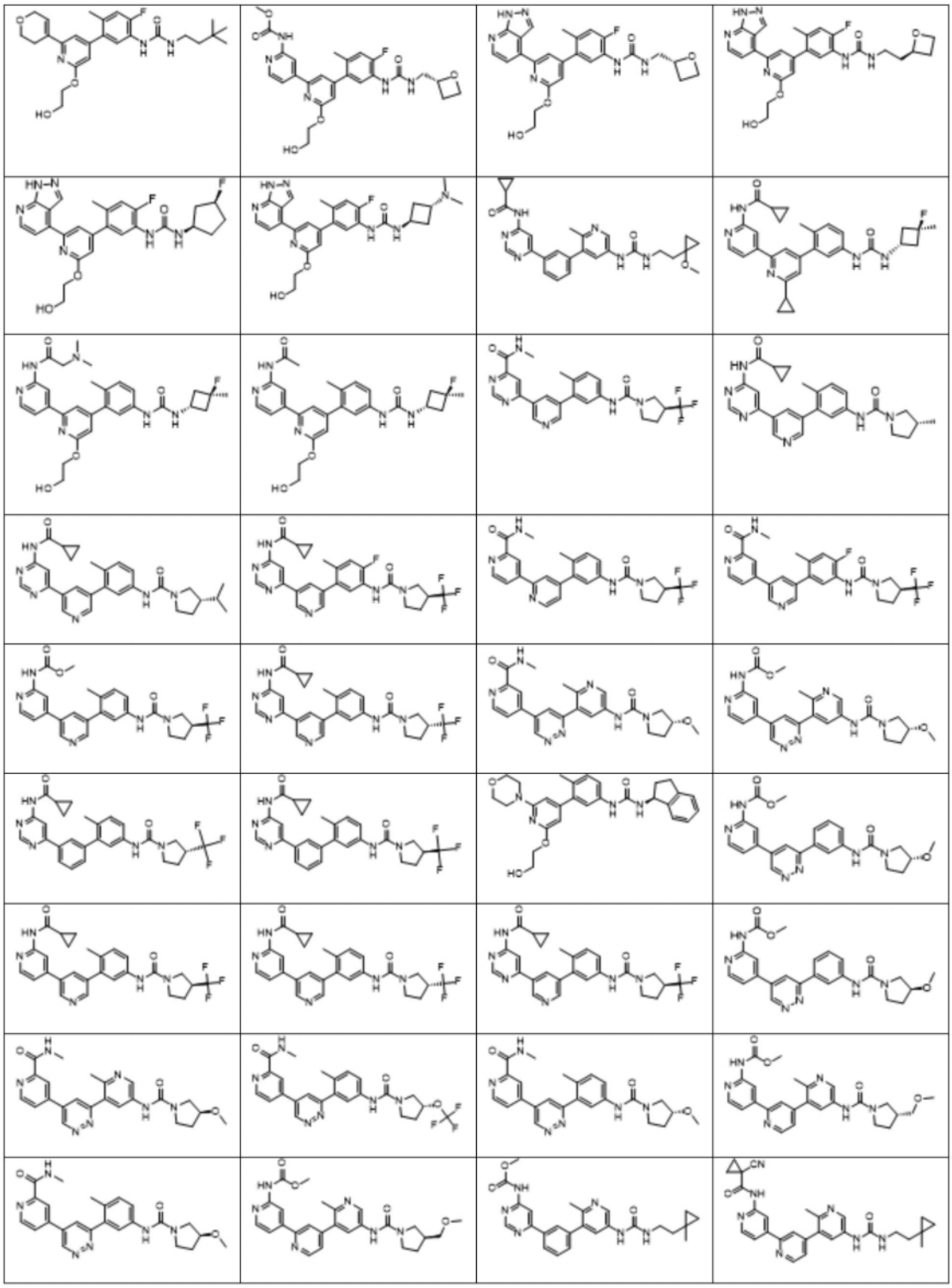
[1773]



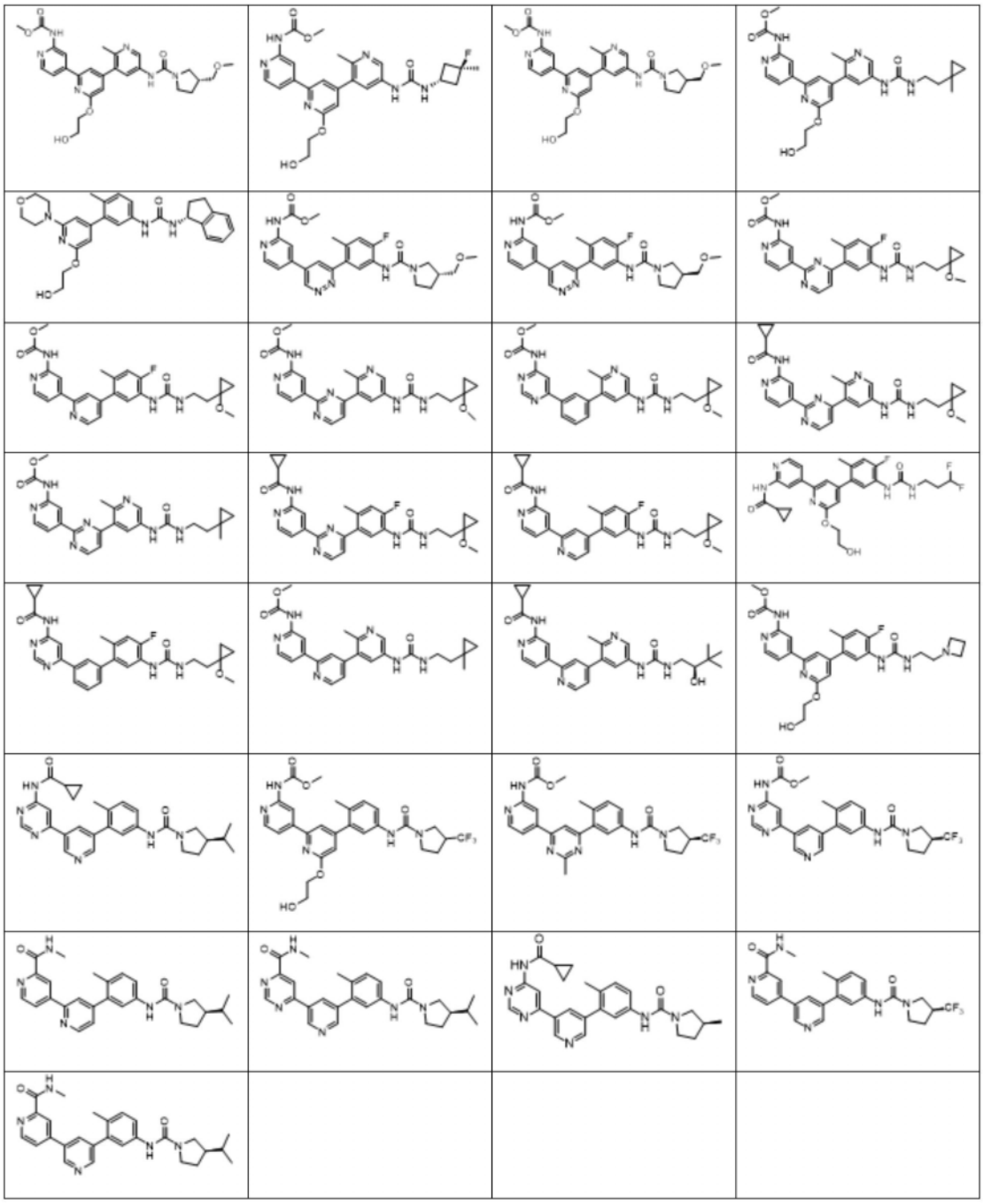
[1774]



[1775]



[1776]



[1777] 或者其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或者互变异构体。

[1778] 治疗方法

[1779] 本文所述的化合物可作为RAF抑制剂,例如BRAF抑制剂或CRAF抑制剂,因此可用于治疗有需要的患者的疾病和病症,例如癌症。示例性癌症包括,但不限于,黑色素瘤、多发性骨髓瘤、甲状腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、结肠癌、胰脏癌、肺癌、膀胱癌、胃肠道间质瘤、实体瘤、血源性癌、毛细胞白血病、急性骨髓性白血病(AML)或由RAS→RAF→MEK→ERK信号通路激活引起的其他癌症。在一些实施方式中,本文描述的癌症是BRAF V600X驱动的癌症、非典型BRAF突变的癌症、BRAF融合的癌症、CRAF融合的癌症或RAS突变的癌症。在一些实施方式中,癌症具有BRAF致癌突变。在一些实施方式中,癌症具有RAS致癌突变。在一些实施方式中,RAS致癌突变是RAS Q61R或Q61K突变。在一些实施方式中,癌症具有NF1致癌突变。在一

些实施方式中,肺癌是非小癌症(NSCL)。在一些实施方式中,结肠直肠癌是结肠癌。在一些实施方式中,结肠直肠癌是直肠癌。

[1780] 本文提供的化合物可以以提供最佳药物疗效的剂量给需要这种治疗的患者(动物和人类)服用。应当理解,在任何特定应用中使用所需的剂量将因患者而异,不仅取决于所选择的特定化合物或组合物,还取决于给药途径、所治疗疾病的性质、患者的年龄和状况、患者随后遵循的同时用药或特殊饮食,以及本领域技术人员将认识到的其他因素,适当的剂量最终由主治医生决定。为了治疗上述临床病症和疾病,本文提供的化合物可以以含有常规无毒药学上可接受的载体、佐剂和赋形剂的剂量单位制剂口服、皮下、局部、胃肠外、吸入喷雾或直肠给药。肠外给药可能包括皮下注射、静脉或肌肉注射或输注技术。

[1781] 治疗可以根据需要延长或缩短时间。所述组合物可以按照例如每天一至四次或更多次的方案给药。合适的治疗期可以是,例如,至少约一周、至少约两周、至少大约一个月、至少约六个月、最少约一年或无限期。当达到预期结果时,治疗期可以终止。

[1782] 联合治疗

[1783] 本文所述化合物,例如本文所述的本申请的化合物,可以与一种或多种额外的治疗剂联合给药,以治疗本文所述病症,例如本文描述的癌症。例如,本申请提供了一种药物组合物,其包含本文所述的化合物,例如本文所述本申请的化合物,一种或多种额外的治疗剂和药学上可接受的赋形剂。在一些实施方式中,给药如本文所述的本申请化合物和一种额外的治疗剂。在一些实施方式中,给药如本文所述的本申请化合物和两种额外的治疗剂。在一些实施方式中,给药如本文所述的本申请化合物和三种额外的治疗剂。联合治疗可以通过给药两种或多种治疗剂来实现,每种治疗剂都是单独配制和给药的。例如,本文所述的本申请化合物和额外的治疗剂可以单独配制和给药。联合治疗还可以通过在单一制剂中给药两种或多种治疗剂来实现,例如包含本文所述的本申请化合物作为一种治疗剂和一种或多种其他治疗剂(如MAPK通路抑制剂或化疗剂)的药物组合物。例如,本文所述的本申请化合物和额外的治疗剂可以以单一制剂给药。其他组合也包括在组合疗法中。虽然联合治疗中的两种或多种药物可以同时给药,但也不一定。例如,第一种药物(或药物组合)的给药可以在第二种药物(或者药物组合)给药之前几分钟、几小时、几天或几周。因此,两种或多种药物可以在彼此的几分钟内或在彼此的1、2、3、6、9、12、15、18或24小时内,或在相互的1、2中、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14天内,或彼此的2、3,4,5,6,7,8,9或几周内给药。在某些情况下,甚至可能有更长的间隔。虽然在许多情况下,联合治疗中使用的两种或多种药物同时存在于患者体内是可取的,但事实并非如此。

[1784] 联合治疗还可以包括使用组分试剂的不同测序对联合治疗中使用的一种或多种试剂进行两次或多次给药。例如,如果试剂X和试剂Y组合使用,则可以以任何组合顺序给药一次或多次,例如按照X-Y-X、X-X-Y、Y-X-Y、Y-Y-X、X-X-Y-Y等顺序。

[1785] 在一些实施方式中,本文所述的化合物与包括MAPK通路抑制剂在内的其他药物组合。在一些实施方式中,另一种试剂是RAS抑制剂。在一些实施方式中,另一种试剂是MEK抑制剂。在一些实施方式中,另一种试剂是ERK抑制剂。

[1786] 在一些实施方式中,本文所述的化合物与免疫调节剂组合。在一些实施方式中,免疫调节剂增强适应性免疫反应。在一些实施方式中,免疫调节剂增强抗原呈递细胞的活性。在一些实施方式中,免疫调节剂增强包括巨噬细胞在内的髓系细胞的抗肿瘤活性。在一些

实施方式中,免疫调节增强了自然杀伤细胞的抗肿瘤活性。在一些实施方式中,免疫调节剂增强效应T细胞(包括细胞毒性T细胞)的活性。

[1787] 在一些实施方式中,可以与本文提供的化合物联合给药的一种或多种额外的治疗剂可以是MAPK通路抑制剂。此类MAPK通路抑制剂包括,例如,MEK抑制剂、ERK抑制剂和Ras抑制剂。

[1788] 示例性MEK抑制剂包括但不限于曲美替尼、司美替尼、考比替尼、贝美替尼和美达美替尼(mirdametinib)及其药学上可接受的盐。示例性ERK抑制剂包括但不限于优立替尼、SCH772984、LY3214996、拉伏替尼(ravoxertinib)、VX-11e、ASN-007、GDC-0994、MK-8353、ASTX-029、LTT462、KO-947及其药学上可接受的盐。示例性Ras抑制剂包括但不限于AMG-510、MRTX849、ARS-1620、ARS-3248、LY3499446及其药学上可接受的盐。

[1789] 在一些实施方式中,额外的治疗剂可以是免疫调节剂,包括但不限于抗PD-1或抗PDL-1治疗剂,包括帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、匹地利珠单抗、西米普利单抗、阿替利珠单抗、德瓦鲁单抗、BMS-936559或阿维鲁单抗。在一些实施方式中,额外的治疗剂可以是抗TIM3(抗HAVcr2)治疗剂,包括但不限于TSR-022或MBG453,抗LAG3治疗剂,包含但不限于瑞拉利单抗、LAG525或TSR-033,抗4-1BB(抗CD37、抗TNFRSF9),CD40激动剂治疗剂,包括但不限于SGN-40、CP-870893或RO7009789,抗CD47治疗剂,涵盖但不限于Hu5F9-G4,抗CD20治疗剂,抗CD38治疗剂,STING激动剂,包括(但不限于)ADU-S100、MK-1454、ASA404或酰胺基苯并咪唑。在一些实施方式中,额外的治疗剂可以是抗CTLA4剂,包括易普利姆玛、特雷梅单抗。在一些实施方式中,额外的治疗剂可以是低甲基化剂,包括但不限于氮杂胞苷或地西他滨,其他免疫调节治疗剂,包括(但不限于)表皮生长因子抑制剂、他汀类药物、二甲双胍、血管紧张素受体阻滞剂、沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、泼尼松或地塞米松。在一些实施方式中,额外的治疗剂可以是免疫治疗剂,包括靶向治疗剂、癌症疫苗和CAR-T细胞治疗。

[1790] 本文所述的化合物可以与已知治疗癌症的其他治疗剂联合给药。此类其他治疗剂包括放射治疗、抗微管蛋白剂、DNA烷基化剂、DNA合成抑制剂、DNA嵌入剂、抗雌激素剂、抗雄激素、类固醇、抗EGFR剂、激酶抑制剂、mTOR抑制剂、PI3激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂、CD4/CD6激酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、DNA甲基化抑制剂、抗HER2剂、抗血管生成剂、蛋白酶体抑制剂、PARP(聚ADP核糖聚合酶)抑制剂、细胞循环调节激酶抑制剂、沙利度胺、来那度胺、抗体-药物偶联物(ADC)。

[1791] 在一个实施方式中,额外的治疗剂可以是化疗剂,包括但不限于抗微管蛋白剂(例如,紫杉醇、用于注射混悬液的紫杉醇蛋白结合颗粒,包括但不仅限于nab紫杉醇、艾瑞布林(eribulin)、多西他赛、伊沙匹隆、长春新碱、奥瑞他汀(auristatins)或类美登素(maytansinoids)、长春瑞滨、DNA烷基化剂(包括但不局限于顺铂、卡铂、奥沙利铂、环磷酰胺、异环磷酰胺、替莫唑胺)、DNA嵌入剂或DNA拓扑异构酶抑制剂(包括但不仅局限于蒽环类药物,如阿霉素、聚乙二醇化脂质体阿霉素、柔红霉素、伊达比星、米托蒽醌或表阿霉素、喜树碱如拓扑替康、伊立替康或艾替康)、5-氟尿嘧啶、卡培他滨、阿糖胞苷、地西他滨、5-氮杂胞苷、吉西他滨和甲氨蝶呤。

[1792] 在一些实施方式中,额外的治疗剂可以是激酶抑制剂,包括但不限于厄洛替尼、吉非替尼、奈拉替尼、阿法替尼、奥西咪替尼、拉帕坦尼、克唑替尼、布赖格替尼、西立替尼、阿来替尼、洛拉替尼、依维莫司、替西罗莫司、阿贝马西利布、LEE011、帕博西利、卡博扎替尼、

瑞波替尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、索拉非尼、瑞戈非尼、舒尼替尼、阿西替尼、达沙替尼、伊马替尼、尼罗替尼、依达拉利昔布、伊布替尼、BLU-667,Loxo 292、拉奥替尼和喹扎替尼,

[1793] 在一些实施方式中,额外的治疗剂可以是抗雌激素剂,包括但不限于他莫昔芬、氟维司群、阿那曲唑、来曲唑和依西美坦,抗雄激素剂,包括(但不限于)醋酸阿比特龙、恩扎鲁胺、尼罗酰胺、比卡鲁胺、氟他胺、醋酸环丙孕酮,类固醇剂,包括但是不限于泼尼松和地塞米松,PARP抑制剂,包括但不仅限于奈拉帕尼、奥拉帕尼、塔拉佐帕尼和鲁卡帕尼,拓扑异构酶I抑制剂,包括但是不仅限于伊立替康、喜树碱、艾替康和拓扑替康,拓扑构酶II抑制剂,包括而不限于蒽环类、依托泊苷、磷酸依托泊甙和米托蒽醌,组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂,包括但不限于伏立诺司他、罗米地辛(romidepsin)、帕诺比司他、丙戊酸和贝立司他,DNA甲基化抑制剂,包括但不限于DZNep和5-氮杂-2′-脱氧胞苷,蛋白酶体抑制剂包括但不限于硼替佐米和卡氟佐米,生物制剂包括但不局限于曲妥珠单抗、ado-曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、西妥昔单抗和帕尼单抗。

[1794] 在一些实施方式中,额外的治疗剂可以是抗血管生成剂,包括但不限于贝伐单抗、阿柏西普和AMG386。

[1795] 在一些实施方式中,额外的治疗剂可以是抗体-药物偶联物(ADCs),包括但不限于含有DM1、DM4、MMAE、MMAF或喜树碱有效载荷的ADC、本妥昔单抗维多汀(brentuximab vedotin)和曲妥珠单抗抗恩他新(emtansine)、放射治疗、包括但不局限于sipuleucel-T的治疗性疫苗。

[1796] 在一些实施方式中,额外的治疗剂可以是自噬抑制剂、囊泡运输抑制剂,包括但不限于ULK抑制剂,如ULK1抑制剂、ULK2抑制剂、ULK1/ULK2抑制剂、VPS34抑制剂、PPT1抑制剂或溶酶体阻断剂。在一些实施方式中,额外的治疗剂可以是DCC-3116、SAR405、SBO2024、羟基氯喹、氯喹和LYSO5。

[1797] 在一些实施方式中,额外的治疗剂可以是EGFR抑制剂。示例性EGFR抑制剂包括但不限于西妥昔单抗、奥希替尼和阿法替尼及其药学上可接受的盐。在一些实施方式中,额外的治疗剂选自促黄体生成激素释放激素(LHRH)类似物,包括戈舍瑞林和亮丙瑞林。

[1798] 在一些实施方式中,所述额外的治疗剂选自依维莫司、曲布替丁、阿布拉恶烷、TLK 286、AV-299、DN-101、帕唑帕尼、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244(ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩司他林、万德他尼、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、培美曲塞、埃罗替尼、达沙替尼、尼罗奥替尼、达沙替尼、帕尼单抗、氨柔比星、奥戈伏单抗、Lep-etu、诺拉曲克、AZD 2171、巴他布林、阿妥美单抗、扎罗莫司单抗、依多替林、粉防己碱、鲁比替康、替米利芬、奥替美森、替利姆玛、易普利姆玛、棉酚、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、Bio 140、CC 8490、西仑吉肽、吉美替康、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR$_1$ KRX-0402、原花青素、LY 317615、纽拉迪布、维特斯潘(vitespan)、RTA 744、Sdx 102、talampanel、阿曲森坦、Xr 311、romidepsin、ADS-100380、舒尼替尼、5-氟尿嘧啶、伏立诺他汀、依托泊苷、吉西他滨、阿霉素、伊立替康、脂质体阿霉素、5'-脱氧-5-氟尿苷,长春新碱,替莫唑胺,ZK-304709,塞利希布;PD0325901、AZD-6244、卡培他滨、L-谷氨酸、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-乙基]苯甲酰基]-、二钠盐七水合物、喜树碱、PEG标记的伊立替康、三苯氧胺、柠檬酸托瑞米芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、DES(已烯雌酚)、雌二醇、雌激素、结合雌激素、贝伐单抗、

IMC-1C11、CHIR-258、3-[5-(甲基磺酰基哌嗪甲基)-吲哚基喹诺酮、瓦他尼、AG-013736,AVE-0005,[d-Ser(tBu)6,Azgly 10]的醋酸盐(pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-d-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH_2醋酸盐[$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$-($C_2H_4O_2$)x,其中x=1至2.4],醋酸戈舍瑞林,醋酸亮丙瑞林,双羟萘酸曲普瑞林,醋酸甲羟孕酮,己酸羟基孕酮,醋酸甲地孕酮,雷洛昔芬,比卡鲁胺,氟他啶,尼罗酰胺,醋酸甲地孕酮,CP-724714;TAK-165、HKI-272、埃罗替尼、拉帕坦尼、卡那替尼、ABX-EGF抗体、爱必妥、EKB-569、PKI-166、GW-572016、Ionafarnib、BMS-214662、替比法尼;阿米福汀、NVP-LAQ824、辛二酰苯胺异羟肟酸、丙戊酸、曲古抑菌素A、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、氨基鲁米特、阿那吖啶、阿那格雷、L-天冬酰胺酶、卡介苗、博来霉素、布舍瑞林、白消安、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯屈膦酸盐、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、达霉素、柔红霉素、己烯雌酚、表阿霉素、氟达拉滨、氟氢可的松、氟美司龙脑酮、氟他胺、吉西他滨、格列瓦茨、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、甲氯噻嗪、美法仑、6-巯基嘌呤、美斯纳、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼洛他胺、奥曲肽、奥沙利铂、帕米膦酸二钠、戊唑斯坦、帕霉素、波菲默、原卡巴肼、拉曲肽、利妥昔单抗、链脲、替尼泊苷、睾酮、沙利度胺、硫鸟嘌呤、噻替帕、维甲酸、长春花碱、13-顺式视黄酸、苯丙氨酸芥末、尿嘧啶芥末、雌氨司汀、阿曲他明、氟尿苷,5-脱氧尿苷、胞嘧啶阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、脱氧柯福微素、骨化三醇、缬柔比星、丝裂霉素、长春花碱、长春瑞滨、拓扑替康、拉佐欣、马立马司他(marimastat)、COL-3、鲨癌灵、BMS-275291、角鲨胺、内皮抑素、SU5416、SU6668、EMD121974、白细胞介素-12、IM862、血管抑素、维生素、屈洛昔芬、艾多昔芬、螺内酯、非那雄胺、西咪替丁、曲妥珠单抗、二白细胞介菌素、吉非替尼、博替尼、伊立替康、拓扑替康。阿霉素、多西他赛、长春瑞滨、贝伐单抗(单克隆抗体)和爱比妥、不含十六醇聚氧乙烯醚的紫杉醇、埃博微素B、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、哌多昔芬、ERA-923、阿唑昔芬、氟维司群、联苯胺、拉索昔芬、伊多昔芬、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素、40-O-(2-羟乙基)-雷帕霉素,替西罗莫司、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素、ZM336372、L-779450、PEG-非格司亭、达贝普汀、促红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、唑仑膦酸盐、泼尼松、西妥昔单抗、粒细胞巨噬细胞集落刺激因素、组胺、聚乙二醇干扰素α-2a、干扰素α-2b、聚乙二醇干扰素β-2b、干扰素α-2-b、阿扎胞苷、PEG-L-天冬氨酸酶、来那度胺、吉妥珠单抗、氢化可的松、白细胞介素-11、右唑烷、阿仑珠单抗、全反式维甲酸、酮康唑、白介素-2、甲地孕酮、免疫球蛋白、氮芥、甲基强的松龙、依布替尼考坦、雄激素、地西他滨、六甲基三聚氰胺、贝沙罗汀、妥依莫单抗、三氧化二砷、可的松、依地孕酮、米托坦、环孢菌素、柔红霉素脂质体、爱迪温纳天冬酰胺酶、锶89、卡索匹坦、内托品、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼、阿普匹坦、苯海拉明、羟嗪、胃复安、劳拉西泮、阿普唑仑、氟哌啶醇、氟哌利多、屈大麻酚、地塞米松、甲基泼尼松龙、丙氯拉嗪、格拉司琼、昂丹司琼、多拉司琼、托烷司琼、培非司汀、促红细胞生成素,依泊汀α和达泊汀α、易普利姆玛及其混合物。

[1799] 药物组合物和试剂盒

[1800] 本申请的另一个方面提供了包含本文公开的化合物与药学上可接受的载体一起配制的药物组合物。具体地,本申请提供了包含本文公开的化合物与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的药物组合物。这些制剂包括适用于口服、直肠、局部、口腔、胃肠外

(如皮下、肌肉内、皮内或静脉内)直肠、阴道或气雾剂给药的制剂,尽管在任何特定情况下最合适的给药形式将取决于所治疗疾病的程度和严重程度以及所用特定化合物的性质。例如,所公开的组合物可以配制成单位剂量,和/或可以配制成口服或皮下给药。

[1801] 示例性药物组合物可以药物制剂的形式使用,例如固体、半固体或液体形式,其含有一种或多种本文所述的化合物作为活性成分,与适用于外部、肠内或肠外应用的有机或无机载体或赋形剂混合。活性成分可以与通常无毒、药学上可接受的片剂、丸剂、胶囊剂、栓剂、溶液、乳液、悬浮液和任何其他适合使用的载体混合。活性目标化合物以足以对疾病的过程或状况产生所需效果的量包含在药物组合物中。

[1802] 为了制备固体组合物,如片剂,主要活性成分可以与药物载体混合,例如常规压片成分,如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶,以及其他药物稀释剂,如水,以形成固体预制剂组合物,其含有本文提供的化合物或其无毒药学上可接受的盐的均匀混合物。当将这些预配制组合物称为均匀的时,这意味着活性成分均匀分散在整个组合物中,因此组合物可以很容易地细分为同样有效的单位剂型,如片剂、丸剂和胶囊。

[1803] 在口服固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、片剂、粉末、颗粒剂等)中,将受试组合物与一种或多种药学上可接受的载体混合,如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或以下任何一种:(1)填充剂或填充剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,如甘油;(4)崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液缓凝剂,如石蜡;(6)吸收促进剂,如季铵化合物;(7)润湿剂,例如乙酰醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸收剂,如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物;以及(10)着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,组合物还可以包含缓冲剂。类似类型的固体组合物也可用作软填充和硬填充明胶胶囊中的填料,使用乳糖或乳糖等赋形剂,以及高分子量聚乙二醇等。

[1804] 片剂可以通过压缩或模塑制成,任选地加入一种或多种辅助成分。压缩片剂可以使用粘合剂(例如明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如淀粉乙醇酸钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂制备。模塑片剂可以通过在合适的机器中模塑用惰性液体稀释剂润湿的本申请组合物的混合物来制备。片剂和其他固体剂型,如片剂、胶囊、丸剂和颗粒剂,可以任选地用包衣和外壳进行刻痕或制备,如肠溶包衣和药物制剂领域熟知的其他包衣。

[1805] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂中的溶液和悬浮液,或其混合物,以及粉末。口服液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳、溶液、混悬液、糖浆和灵丹妙药。除了受试者组合物外,液体剂型还可以含有本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯、环糊精及其混合物。

[1806] 悬浮液,除了受试者组合物外,还可以含有悬浮剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨糖醇酯、微晶纤维素、氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶,以及它们的混合物。

[1807] 直肠或阴道给药的制剂可以栓剂的形式呈现,其可以通过将受试者组合物与一种或多种合适的无刺激性赋形剂或载体混合来制备,所述赋形剂或载体包括例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸盐,其在室温下为固体,但在体温下为液体,因此会在体腔中融化并释放活性剂。

[1808] 受试者组合物经皮给药的剂型包括粉末、喷雾剂、软膏、糊剂、乳霜、乳液、凝胶、溶液、贴片和吸入剂。活性成分可以在无菌条件下与药学上可接受的载体以及可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[1809] 软膏、糊剂、乳霜和凝胶除了受试者组合物外,还可以含有赋形剂,如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌,或其混合物。

[1810] 除了受试者组合物外,粉末和喷雾还可能含有赋形剂,如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。喷雾可能还含有常用的推进剂,如氯氟烃和挥发性未取代的烃,如丁烷和丙烷。

[1811] 本申请的组合物和化合物也可以通过气雾剂给药。这是通过制备含有该化合物的水性气溶胶、脂质体制剂或固体颗粒来实现的。可以使用非水(如氟碳推进剂)悬浮液。可以使用声波雾化器,因为它们最大限度地减少了将试剂暴露在剪切下,这可能会导致受试组合物中所含化合物的降解。通常,水性气雾剂是通过将受试组合物的水溶液或悬浮液与常规药学上可接受的载体和稳定剂一起配制而制成的。载体和稳定剂根据特定主题组合物的要求而变化,但通常包括非离子表面活性剂(Tweens类、Pluronics类或聚乙二醇)、血清白蛋白、脱水山梨糖醇酯、油酸、卵磷脂等无害蛋白质、甘氨酸等氨基酸、缓冲剂、盐、糖或糖醇。气溶胶通常由等渗溶液制备。

[1812] 适用于胃肠外给药的本申请的药物组合物包括受试者组合物与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水溶液或非水溶液、分散体、悬浮液或乳液或无菌粉末的组合,这些溶液、分散液、混悬液或乳液可在使用前重新配制成无菌注射溶液或分散体,其中可能含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质或悬浮剂或增稠剂。

[1813] 可用于本文提供的药物组合物中的合适的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适的混合物、植物油,如橄榄油,以及可注射的有机酯,如油酸乙酯和环糊精。例如,通过使用卵磷脂等涂层材料,在分散体的情况下保持所需的粒径,以及使用表面活性剂,可以保持适当的流动性。

[1814] 在另一个实施方式中,提供了肠内药物制剂,其包括所公开的化合物、肠溶材料及其药学上可接受的载体或赋形剂。肠溶物质是指在胃的酸性环境中基本不溶,在特定pH值下主要溶于肠液的聚合物。小肠是胃和大肠之间的胃肠道(肠)的一部分,包括十二指肠、空肠和回肠。十二指肠的pH值约为5.5,空肠的pH值为6.5,回肠远端的pH值也为7.5。

[1815] 因此,肠溶物质是不溶的,例如,直到pH值达到约5.0、约5.2、约5.4、约5.6、约5.8、约6.0、约6.2、约6.4、约6.6、约6.8、约7.0、约7.2、约7.4、约7.6、约7.8、约8.0、约8.2、约8.4、约8.6、约8.8、约9.0、约9.2、约9.4、约9.6、约9.8或约10.0。示例性肠溶物质包括乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、羟丙基甲基纤维素邻苯二酸酯(HPMCP)、聚乙酸邻苯二酸二酯(PVAP)、羟丙基甲纤维素乙酸琥珀酸酯(HPMCAS)、乙酸偏苯三酸纤维素、羟丙基甲纤维素琥珀酸酯、乙酸琥珀酸纤维素、乙酸六氢邻苯二酸酯、丙酸邻苯二酯纤维素、乙酸马来酸纤维

素、乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲基甲酯和马来酸酐的共聚物(Gantrez ES系列)、甲基丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯三甲基铵-丙烯酸乙酯共聚物、天然树脂如玉米蛋白、虫胶和柯巴胶,以及几种市售的肠溶分散系统(例如,Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudrakit L100、Eudragi S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric和Aquateric)。上述每种物质的溶解度是已知的,或者很容易在体外测定。以上是可能的物质的列表,但受益于本申请的本领域技术人员将认识到,它并不全面,还有其他肠溶物质可以满足本文所述的目的。

[1816] 有利地,本文提供了供例如需要治疗癌症的消费者使用的试剂盒。此类试剂盒包括合适的剂型,如上述剂型,以及描述使用此类剂型介导、减少或预防炎症的方法的说明。说明书将指导消费者或医务人员根据本领域技术人员已知的给药方式给药剂型。此类试剂盒可以有利地以单个或多个试剂盒单元包装和销售。这种试剂盒的一个例子是所谓的泡罩包装。泡罩包装在包装行业中是众所周知的,并且被广泛用于包装药物单位剂型(片剂、胶囊等)。泡罩包装通常由一片相对坚硬的材料组成,上面覆盖着一层优选透明的塑料箔。在包装过程中,塑料箔上会形成凹槽。凹槽具有待包装的片剂或胶囊的尺寸和形状。接下来,将片剂或胶囊放入凹槽中,并将相对坚硬的材料片密封在与凹槽形成方向相反的箔面上的塑料箔上。因此,片剂或胶囊被密封在塑料箔和片材之间的凹槽中。优选地,片材的强度使得片剂或胶囊可以通过在凹部上手动施加压力而从泡罩包装中取出,从而在片材的凹部处形成开口。然后,片剂或胶囊可以通过所述开口取出。

[1817] 可能需要在试剂盒上提供记忆辅助,例如,以片剂或胶囊旁边的数字的形式,其中数字对应于应摄入如此指定的片剂或胶囊的疗程天数。这种记忆辅助工具的另一个例子是印在卡片上的日历,例如,如下“第一周、周一、周二……等……第二周、周一,周二……”等。其他记忆辅助工具变体将显而易见。“每日剂量”可以是一片或一粒胶囊,也可以是几片或几粒胶囊,在一天内服用。此外,第一种化合物的日剂量可以由一片或胶囊组成,而第二种化合物的每日剂量可以由几片或胶囊构成,反之亦然。记忆辅助工具应该反映这一点。

[1818] 实施例

[1819] 本文所述的化合物可以根据本文所含的教导和本领域已知的合成方法以多种方式制备;应当理解,除非另有说明,否则所有提出的反应条件,包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理程序,都可以选择作为该反应的条件标准。有机合成领域的技术人员应理解,分子各部分上存在的官能团应与所提出的试剂和反应相容。与反应条件不相容的取代基对本领域技术人员来说是显而易见的,因此指出了替代方法。实施例的起始材料要么是市售的,要么是用已知材料通过标准方法容易制备的。

[1820] 本申请中使用以下缩写,并具有以下定义:“ADP”是二磷酸腺苷,“ATP”是三磷酸腺苷,“Ar”是氩气,“Boc”是碳酸叔丁酯,“BSA”是牛血清白蛋白,“conc.”是浓缩的,“Cs_2CO_3”是碳酸铯,“CuI”是碘化铜(I),“CV”是柱体积,“DBU”是1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯,“DCE”是二氯乙烷,“DCM”是二氯甲烷,“DIEA”是N,N-二异丙基乙胺,“DMA”是N。N-二甲基乙酰胺,“DMAP”是4-(二甲氨基)吡啶,“DMF”是N,N-二甲基甲酰胺,“dppf”是1,1’-双(二苯基膦基)二茂铁,“DMEM”是达尔伯克氏改良伊格尔培养基,“DMSO”是二甲亚砜,“DPPA”是二苯基磷酰叠氮化物,“EDC”是1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺,“ESI”是电喷雾电离,“Et2O”是乙醚,“EtOAc”是乙酸乙酯,“EtOH”是乙醇,“GST”是谷胱甘肽S-转移酶,“h”是小时

或小时，“HATU”是六氟磷酸盐氮杂苯并三唑四甲基脲，“H_2”是氢气，“HCl”是盐酸，“Hex”是己烷，“H_2O”是水，“HOBt”是羟基苯并三氮唑，“IC_{50}”是最大抑制浓度的一半，“K_2CO_3”是碳酸钾，“K_3PO_4”是磷酸钾，“LAH”是氢化铝锂，“LiMHDS”是双(三甲基硅烷基)酰胺锂，“mCPBA”是间氯过氧苯甲酸，“MeCN”是乙腈，“MeOH”是甲醇，“$MgSO_4$”是硫酸镁。MHz”是兆赫，“min”是分钟，“MS”是质谱，“NADH”是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸，“NaH”是氢化钠，“$NaHCO_3$”是碳酸氢钠，“Na_2SO_4”是硫酸钠，“$NaBH_4$”是硼氢化钠，”$Na_2S_2O_3$“是硫代硫酸钠，”NaSMe“是硫代甲醇钠，”NH_4Cl“是氯化铵，”NH_4OH“是氢氧化铵，”NBS“是N-溴琥珀酰亚胺，“NMR”是核磁共振，“OMs”是O-甲磺酸酯，“PBS”是磷酸盐缓冲盐水，“Pd”是钯，“Pd/C”是钯/碳，“$Pd_2(dba)_3$”是三(二亚苄基丙酮)二钯(0)，“$Pd(OAc)_2$”是乙酸钯(II)，“$Pd(PPh_3)_4$”是四(三苯基膦)钯(0范围为15-25℃，“sat’d”是饱和的，“SFC”是超临界流体色谱法，“SM”是起始材料，“SNAr”是“亲核芳香取代”，“T_3P”是正丙烷膦酸酐，“TBAF”是叔丁基氟化铵，“TEA”是三乙胺，“TFA”是三氟乙酸，“THF”是四氢呋喃，“TMS”是三甲硅烷基，“TBDMS”是叔丁二甲基硅烷基，“Tris”是三(羟甲基)氨基甲烷，“Xantphos”是4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基黄原烯，“X-Phos”是2-二环己基膦-2′,4′,6′-三异丙基联苯，“$ZnCl_2$”是氯化锌。

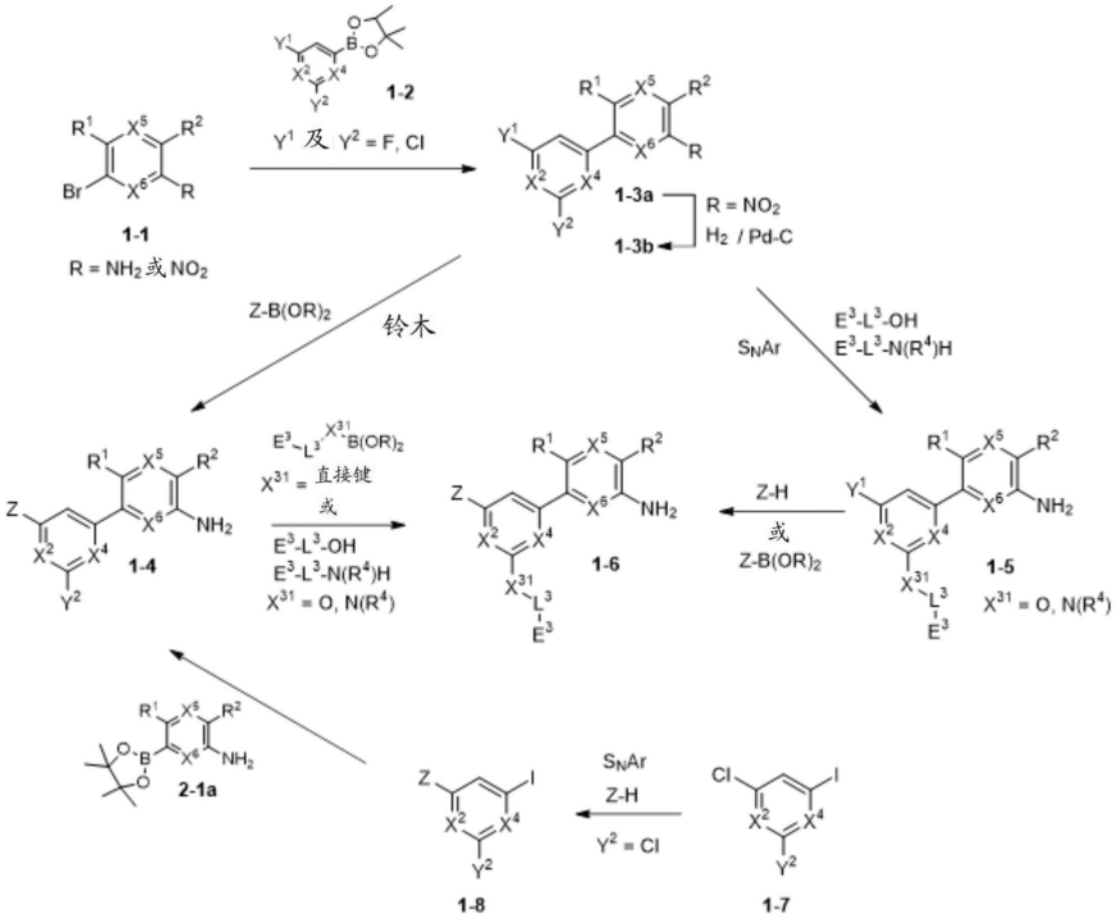
[1821] 通用化学

[1822] 本文所述的示例性化合物可通过以下方案、中间体制备和随附实施例中所示的通用合成方法获得。

[1823] 合成方案

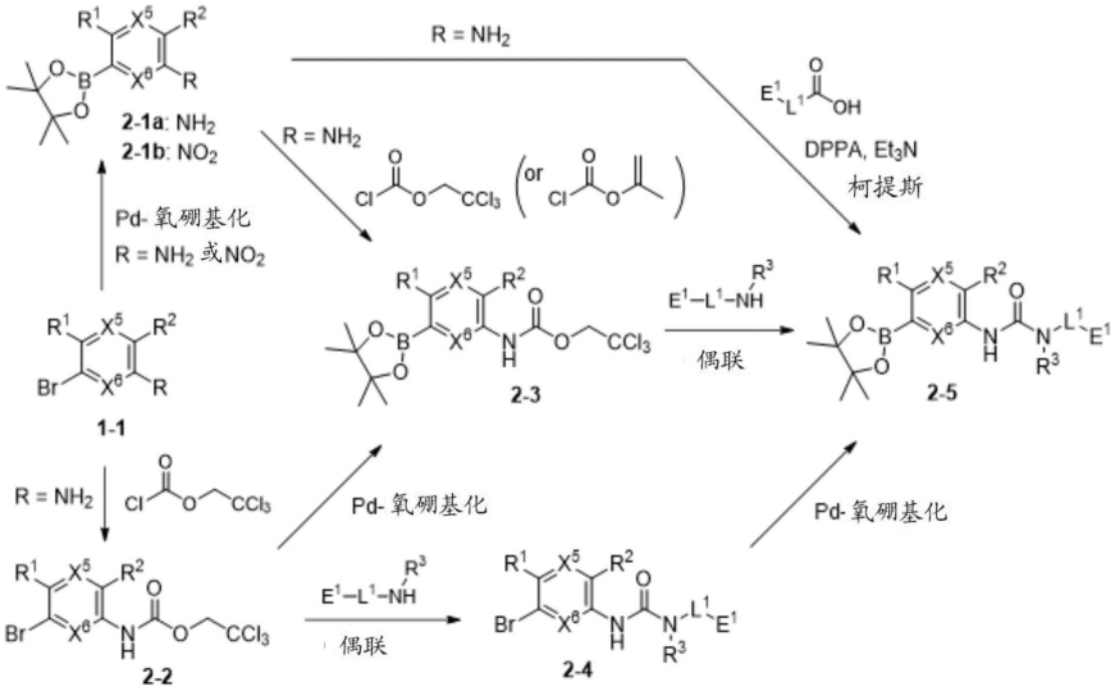
[1824] 方案1

[1825]



[1826] 方案1说明了中间体1-6的示例性制备。在钯催化剂(铃木偶联)的存在下,用市售的硼酸酯1-2(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶、4-氯-2-氟-6-(4,4,5-四甲基-1,3,4-二氧杂硼烷-2-基)嘧啶、2-氯-6-氟-4-(4,5,5-四甲-1,3,2-二氧杂硼环-2-基)吡咯或2,6-二氟-4-(,4,4,5,5-四乙基-1,3,2-两氧杂硼杂戊烷-2-基"吡啶)处理溴化物1-1(R=NH_2),得到1-3b。或者,在铃木条件下用市售的硼酸酯1-2处理溴化物1-1(R=NO_2),得到1-3a。化合物1-3a可以通过Pd催化的氢化(钯/碳10%,50%湿度)或温和的还原条件(例如锌或铁金属与氯化铵)还原,得到1-3b。化合物1-3b(Y^1=Cl,R=NH_2)在Pd(0)催化的偶联条件下与Z-B(OR)$_2$反应,得到1-4。化合物1-3b(Y^2=F或Cl)在碱的存在下通过S_NAr反应与醇E^3-L^3-OH或胺E^3-L^3-N(R^4)H反应,得到1-5。Z取代的中间体1-4通过S_NAr与醇E^3-L^3-OH或胺E^3-L^3N(R^4)H反应转化为1-6。Z取代的中间产物1-4使用本领域技术人员熟知的既定文献条件通过铃木与E^3-L^3-B(OR)$_2$反应转化为1-6。化合物1-5在碱的存在下通过S_NAr反应与醇或胺Z-H反应,得到1-6。或者,1-6可以通过1-5(Y^1=Cl)与硼酸酯或硼酸Z-B(OR)$_2$的铃木反应获得。市售的起始材料1-7在碱的存在下通过S_NAr反应与醇或胺Z-H反应,得到Z-取代的中间体1-8(Y^2=Cl),其可以通过与硼酸酯1-9的铃木反应转化为1-4。硼酸酯2-1a是市售的,或者可以通过本领域技术人员已知的方法由相应的卤化物容易地制备(参见方案2)。

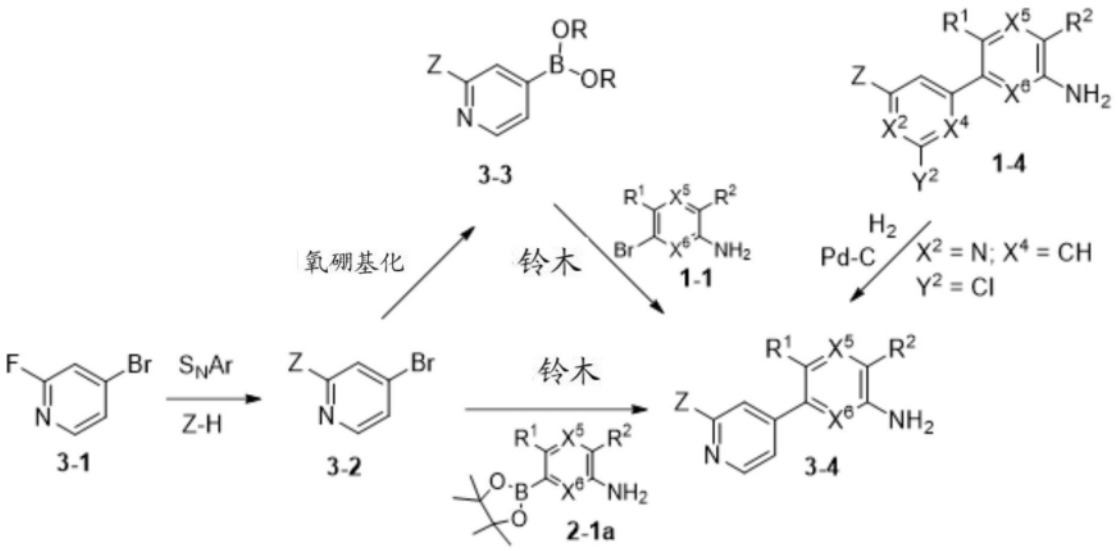
[1827] 方案2

[1828] 

[1829] 方案2说明了中间体2-5的示例性制备。在钯催化剂(例如Pd(dppf)Cl_2)的存在下,1-1(R=NH_2或NO_2)与双(频哪醇合)二硼的Pd氧硼基化得到硼酸酯2-1a(R=NH_2)或2-1b(R=NO_2)。在肖顿-鲍曼(Schotten-Baumann)条件下(例如在饱和$NaHCO_3$水溶液和EtOAc的混合物中)用2,2,2-三氯乙基氯甲酸酯(或氯甲酸异丙烯酯)活化1-1(R=NH_2),得到2-2,其进一步与胺E^1-L^1-N(R^3)H(市售或如WO2013134252所述合成)反应,得到脲2-4。化合物2-3可以通过在肖顿-鲍曼条件下用2,2,2-三氯乙基氯甲酸酯(或氯甲酸异丙烯酯)活化2-1a或通过用双(频哪醇合)二硼的Pd氧硼基化2-2获得。中间体2-5可以通过2-1a与羧酸E^1-L^1-COOH(可商购

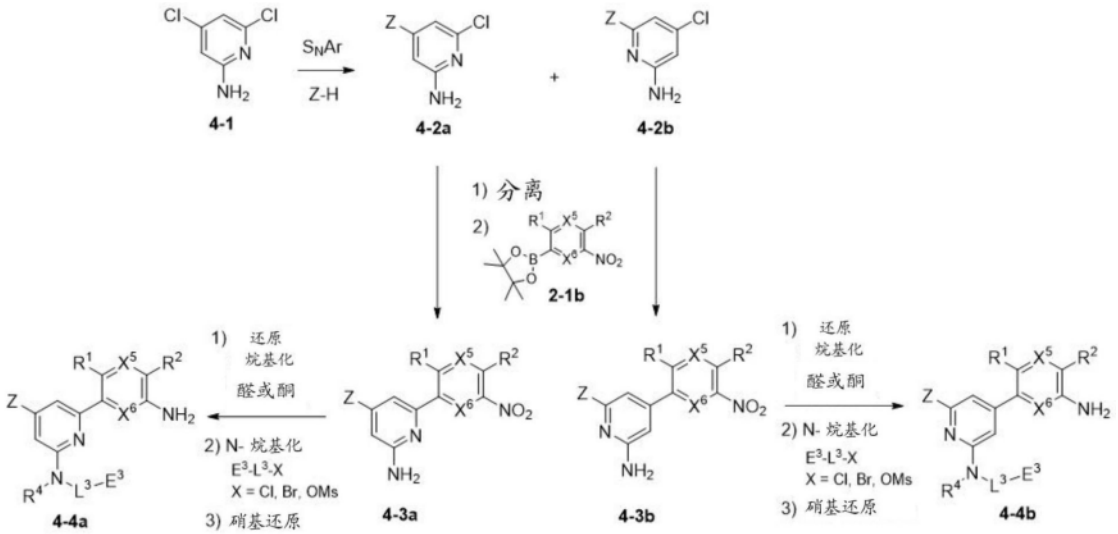
或如US20080019978A1,Organic Letters,2020,221091-1095和Tetrahedron,1986,422931-2935中所述合成)在柯提斯重排(异氰酸酯的原位生成)条件下(DPPA和碱(Et_3N)在适当的溶剂,如1,4-二恶烷中,在高温下反应)反应,通过2-3与胺E^1-L^1-N(R^3)H的偶联反应,或通过2-4与双(频哪醇合)二硼的Pd氧硼基化来制备。

[1830] 方案3

[1831] 

[1832] 方案3说明了中间体3-4的示例性制备。市售的4-溴-2-氟吡啶3-1在碱的存在下通过S_NAr反应与各种醇或胺Z-H反应,得到3-2。胺3-4可以按照方案3所示的不同方法制备。溴3-2在氧硼基化后提供3-3。氧硼基化对本领域技术人员来说是一个有充分记录的反应。这种转化可以在不同的条件下进行,例如在n-BuLi存在下的三烷基硼酸酯或Pd(0)催化的与双(频哪醇合)二硼的反应。硼酸酯或硼酸3-3与溴化物1-1(R=NH_2)反应生成3-4。在另一种方法中,可以在铃木反应条件下用硼酸酯2-1a从3-2制备3-4。通过钯催化氢化对1-4(方案1,其中X^2=N,X^4=CH和Y^2=Cl)进行脱氯,得到3-4。

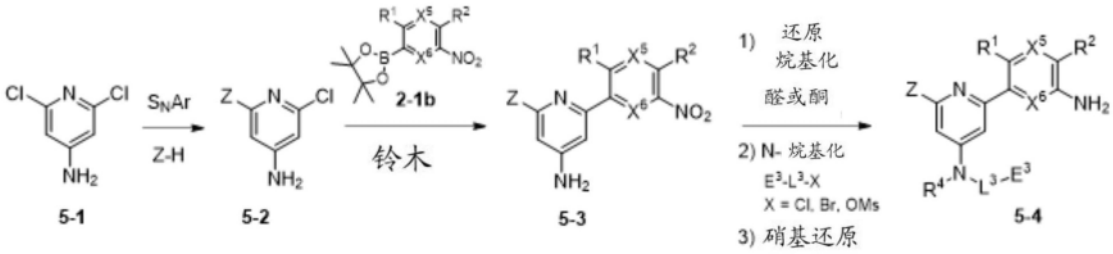
[1833] 方案4

[1834] 

[1835] 方案4描述了中间体4-4a和4-4b的示例性制备。在合适的碱如DIEA、K_2CO_3或NaH的存在下,市售的4,6-二氯吡啶-2-胺4-1通过S_NAr反应与醇或胺Z-H反应,得到4-2a和4-2b。当作为混合物生产时,本领域技术人员应理解,4-2a和4-2b可以通过合适的纯化方法分离,

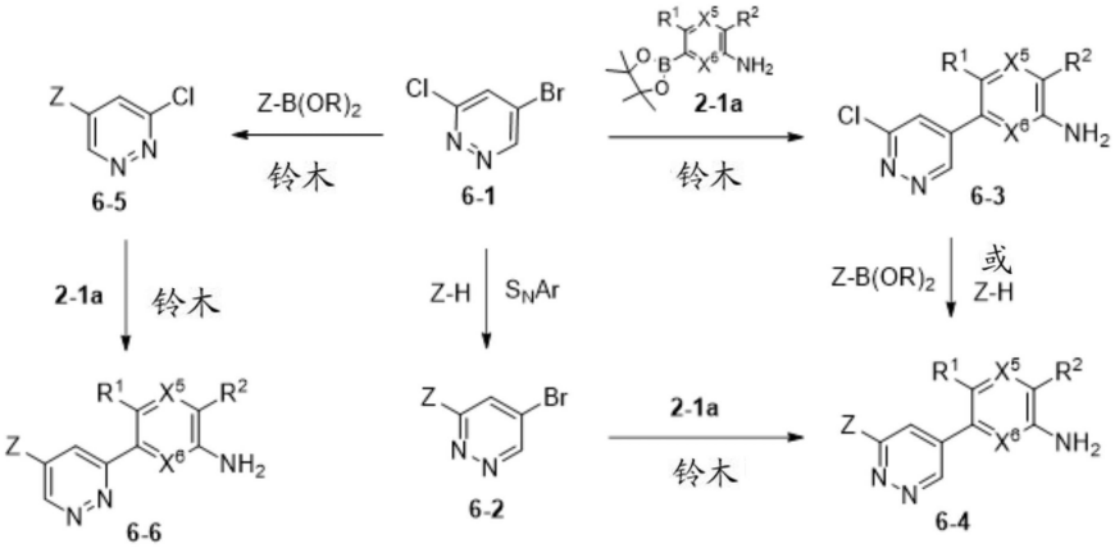
例如通过SFC纯化、结晶或色谱法。在混合物4-2a和4-2b分离后,每种异构体在铃木条件下与硼酸酯2-1b反应,分别得到4-3a和4-3b。用醛或酮处理4-3a以通过本领域技术人员已知的还原烷基化条件引入R^4,得到R^4取代的仲胺。仲胺在碱的存在下用不同的烷基化剂(E^3-L^3-X:X=Cl、Br、OMs)进行N-烷基化,然后通过钯催化的氢化或温和的还原条件(锌或铁金属与氯化铵)进行硝基还原,得到4-4a。以类似的方式,4-3b可以转换为4-4b。

[1836] 方案5

[1837] 

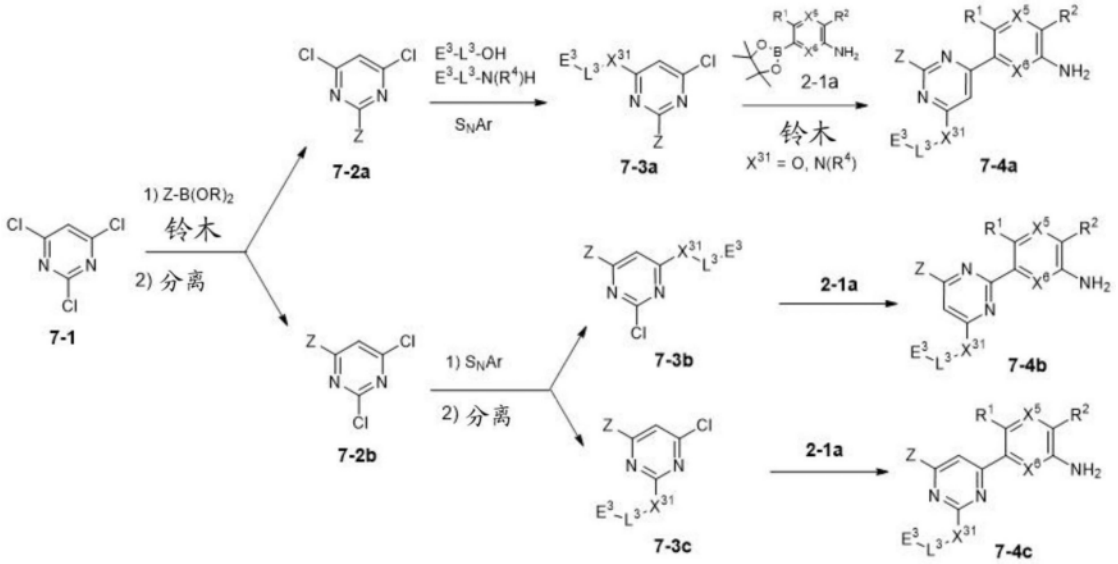
[1838] 方案5说明了中间体5-4的示例性制备。市售的2,6-二氯吡啶-4-胺5-1在碱如DIEA、NaH或K_2CO_3的存在下通过S_NAr反应与醇或胺Z-H反应,得到5-2。5-2与硼酸酯2-1b的铃木反应得到5-3。中间体5-4可以按照方案4中所述的类似方式由5-3制备。

[1839] 方案6

[1840] 

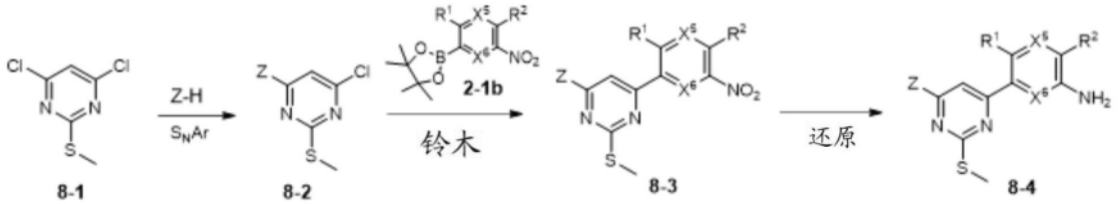
[1841] 方案6说明了哒嗪中间体6-4和6-6的示例性制备。5-溴-3-氯哒嗪6-1与醇或胺Z-H反应,通过S_NAr反应得到6-2。Z-取代的溴化物6-2与硼酸酯2-1a通过Pd催化的铃木反应反应得到6-4。或者,在铃木反应条件下用硼酸酯2-1a处理5-溴-3-氯哒嗪6-1得到6-3。最后,氯化物6-3与硼酸酯或硼酸Z-B(OR)$_2$反应,通过Pd(0)催化的铃木反应提供6-4。在铃木反应条件下用硼酸酯或硼酸Z-B(OR)$_2$处理5-溴-3-氯哒嗪6-1得到6-5。Z-取代的氯化物6-5与硼酸酯2-1a通过Pd(0)催化的铃木反应反应生成6-6。

[1842] 方案7

[1843] 

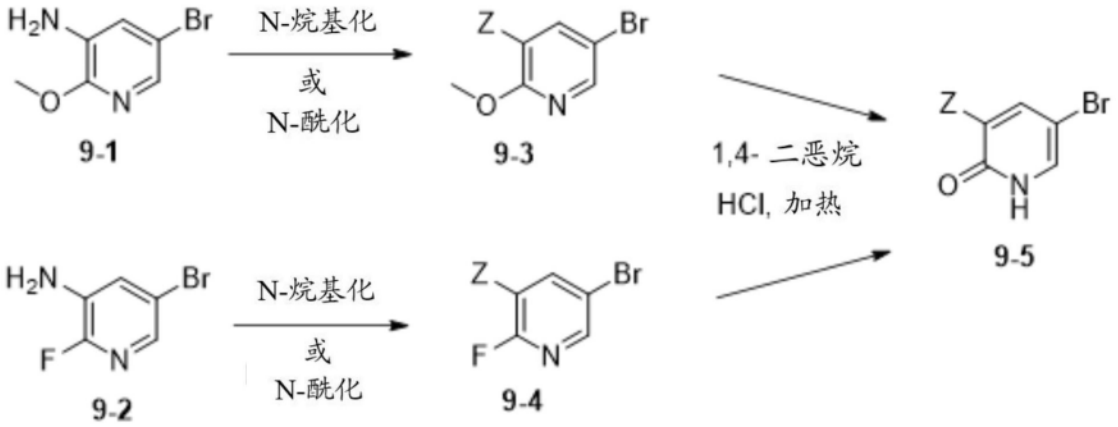
[1844] 方案7说明了嘧啶中间体7.4a、7-4b和7-4c的示例性制备。2,4,6-三氯嘧啶7-1在钯催化剂的存在下与硼酸酯或硼酸Z-B(OR)$_2$反应(铃木反应),得到中间体7-2a和7-2b的混合物,其可以通过SFC纯化、结晶或色谱分离。7-2a通过S_NAr反应与醇(E^3-L^3-OH)或胺(E^3-L^3-N(R^4)H)反应,得到7-3a。以类似的方式,7-2b通过S_NAr反应与醇(E^3-L^3-OH)或胺(E^3-L^3-N(R^4)H)反应,得到7-3b和7-3c的混合物,可以通过合适的方法(例如:SFC纯化、柱色谱或重结晶)将其分离。每个中间体7-3a、7-3b和7-3c在钯催化剂的存在下与硼酸酯2-1a反应(铃木反应),分别得到7-4a、7-4b和7-4c。

[1845] 方案8

[1846] 

[1847] 方案8说明了中间体8-4的示例性制备。4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶8-1在碱的存在下与醇或胺Z-H反应生成8-2。在钯催化剂的存在下用硼酸酯2-1b处理8-2(铃木反应)得到8-3。通过钯催化氢化或温和还原条件如锌或铁金属与氯化铵的硝基还原8-3得到8-4。

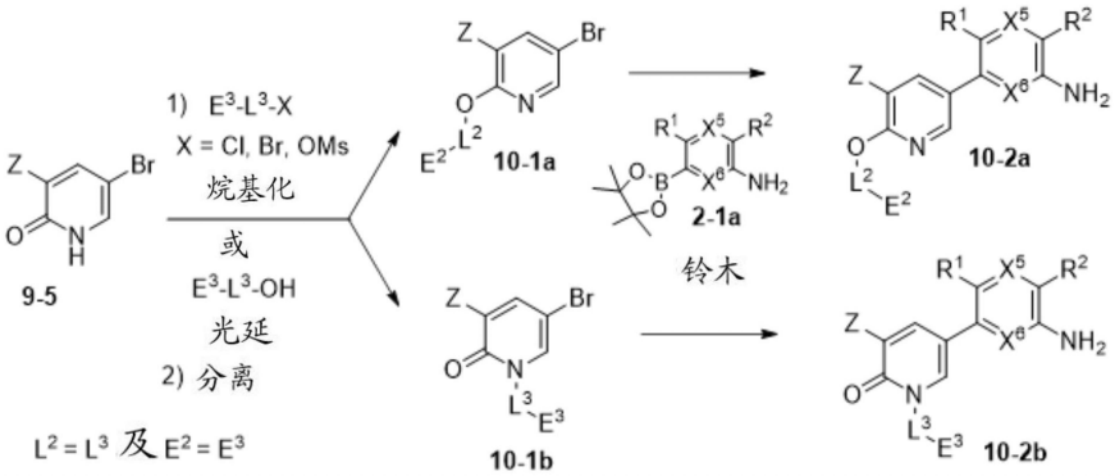
[1848] 方案9

[1849] 

[1850] 方案9描述了Z-取代的溴吡啶酮9-5的示例性制备。5-溴-2-甲氧基吡啶-3-胺9-1

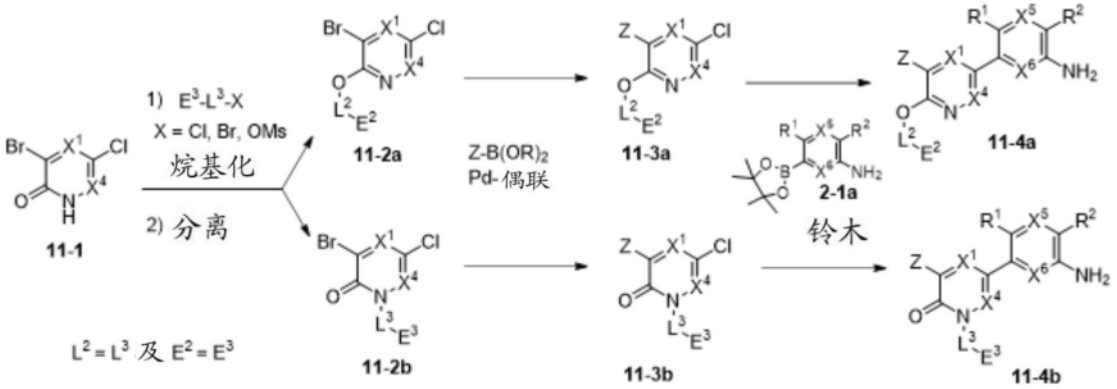
和5-溴-2-氟吡啶-3-胺9-2的N-烷基化或N-酰化分别得到9-3和9-4,其中Z通过氮原子连接到吡啶环上。在酸性条件下,如浓盐酸,9-3和9-4都能得到Z取代的溴吡啶酮9-5。在高温下将HCl溶解在1,4-二恶烷中,或将BBr_3溶解在卤化溶剂中。

[1851] 方案10

[1852] 

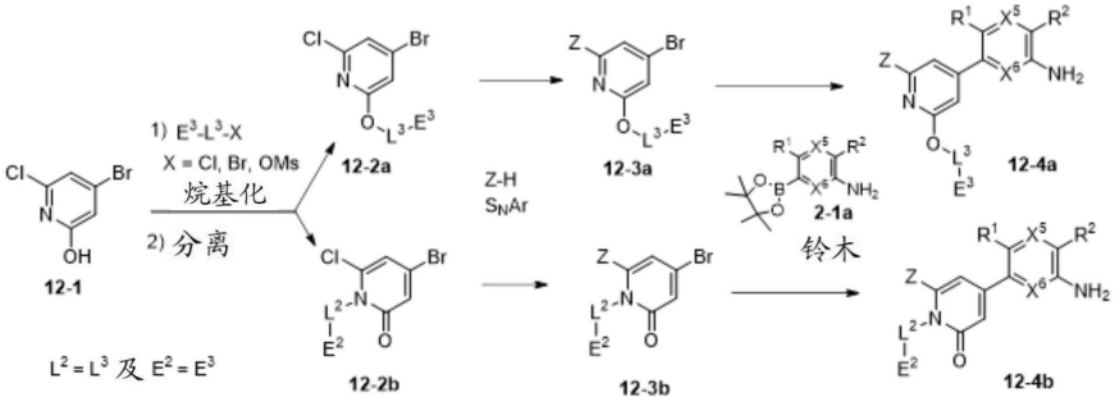
[1853] 方案10说明了中间体10-2a和10-2b的示例性制备。化合物9-5(方案9)在碱如碳酸银的存在下,在非质子溶剂如甲苯中与烷基化试剂(E^3-L^3-X,X=Cl,Br,OMs)反应,产生O-烷基化和N-烷基化10-1a和10-1b的混合物,其可以通过合适的方法分离,如SFC纯化、结晶或色谱法。或者,10-1a可以通过本领域技术人员已知的标准光延(Mitsunobu)反应由9-5与醇(E^3-L^3-OH)制备。O-烷基化10-1a和N-烷基化10-1b可以在钯催化剂的存在下与硼酸酯2-1a反应(铃木反应),分别得到10-2a和10-2b。

[1854] 方案11

[1855] 

[1856] 方案11说明了中间体11-4a和11-4b的示例性制备,化合物11-1(3-溴-5-氯吡啶-2(1H)-酮,4-溴-6-氯哒嗪-3(2H)-酮、3-溴-5-氯吡嗪-2(1H-酮)在碱如碳酸银的存在下在非质子溶剂如甲苯中与烷基化试剂E^3-L^3-X(X=Cl,Br,OMs)反应,产生O-烷基化和N-烷基化的11-2a和11-2b的混合物,其可以通过合适的方法如SFC纯化、结晶或色谱法分离。在Cs_2CO_3或K_2CO_3等碱的存在下,在甲苯或1,4-二恶烷等非质子溶剂中,每个11-2a和11-2b在Pd催化的偶联反应(例如$Pd(OAc)_2$,(R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'联萘)下与硼酸酯或硼酸Z-$B(OR)_2$反应,分别得到11-3a和11-3b。在钯催化剂存在下用硼酸酯2-1a处理11-3a和11-3b(铃木反应)分别得到11-4a和11-4b。

[1857] 方案12

[1858] 

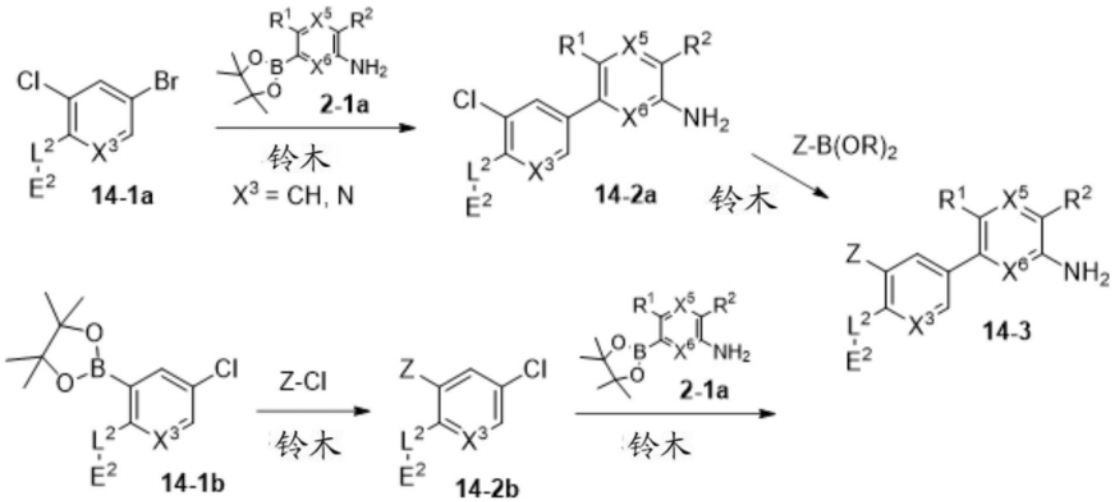
[1859] 方案12说明了中间体12-4a和12-4b的示例性制备。以与方案11中所述类似的方式,4-溴-6-氯吡啶-2-醇12-1与E^3-L^3-X(X=Cl,Br,OMs)反应,产生O-烷基化和N-烷基化的12-2a和12-2b的混合物,其可以通过本领域技术人员熟知的适当方法分离。每个12-2a和12-2b通过S_NAr反应与醇或胺Z-H反应,分别得到12-3a和12-3b。最后,12-3a和12-3b在钯催化剂存在下用硼酸酯2-1a处理(铃木反应)后分别得到12-4a和12-4b。

[1860] 方案13

[1861] 

[1862] 方案13说明了中间体13-3和13-4的示例性制备。化合物13-1在钯催化剂的存在下用硼酸酯或硼酸Z-$B(OR)_2$处理(铃木反应)得到13-2。Z-取代的氯化物13-2在铃木条件下与硼酸酯2-1a反应,得到中间体13-3。以类似的方式,化合物13-1在钯催化剂的存在下与硼酸酯2-1a反应(铃木反应),得到13-4。

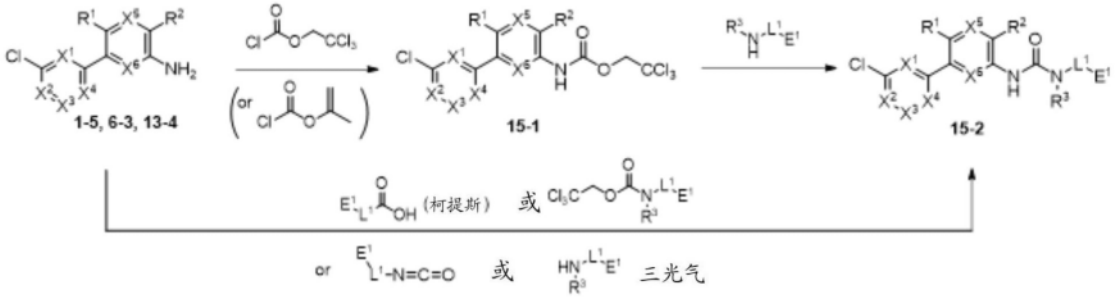
[1863] 方案14

[1864] 

[1865] 方案14说明了中间体14-3的示例性制备。溴化物14-1a(市售或通过本领域技术人员熟知的合适方法合成)在铃木反应条件下与硼酸酯2-1a反应,得到14-2a。氯化物14-2a在铃木条件下与硼酸酯或硼酸Z-$B(OR)_2$反应,得到14-3。以类似的方式,中间体14-3可以由硼酸酯14-1b(市售或通过本领域技术人员熟知的合适方法合成)制备。硼酸酯14-1b在钯催化

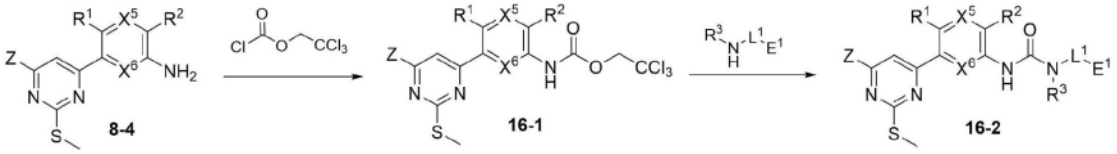
剂的存在下与氯化物Z-Cl反应(铃木反应),得到14-2b。最后,14-2b在铃木条件下与硼酸酯2-1a反应得到14-3。

[1866] 方案15

[1867] 

[1868] 方案15说明了中间体15-2的示例性制备。在肖顿-鲍曼条件下,用2,2,2-三氯乙基氯甲酸酯(或氯甲酸异丙烯酯)活化1-5、6-3和13-4,得到中间体15-1。化合物15-2可以通过1-5、6-3和13-4与异氰酸酯E^1-L^1-NCO(商购或通过本领域技术人员熟知的适当方法合成)的偶联反应制备,或者通过1-5、6-3和13-4与胺E^1-L^1-N(R^3)H在三光气存在下的偶联反应,或者通过将1-5、6-3和13-4与羧酸E^1-L^1-COOH进行柯提斯重排,或者通过使1-5、6-3和13-4与E^1-L^1-N(R^3)$COOCH_2CHCl_3$(其可以通过在肖顿-鲍曼条件下用氯甲酸2,2,2-三氯乙酯活化E^1-L^1-L(R^3)H而获得)偶联反应制得。或者,化合物15-2可以通过在碱如DIEA的存在下使15-1与胺E^1-L^1-N(R^3)H偶联反应来制备。

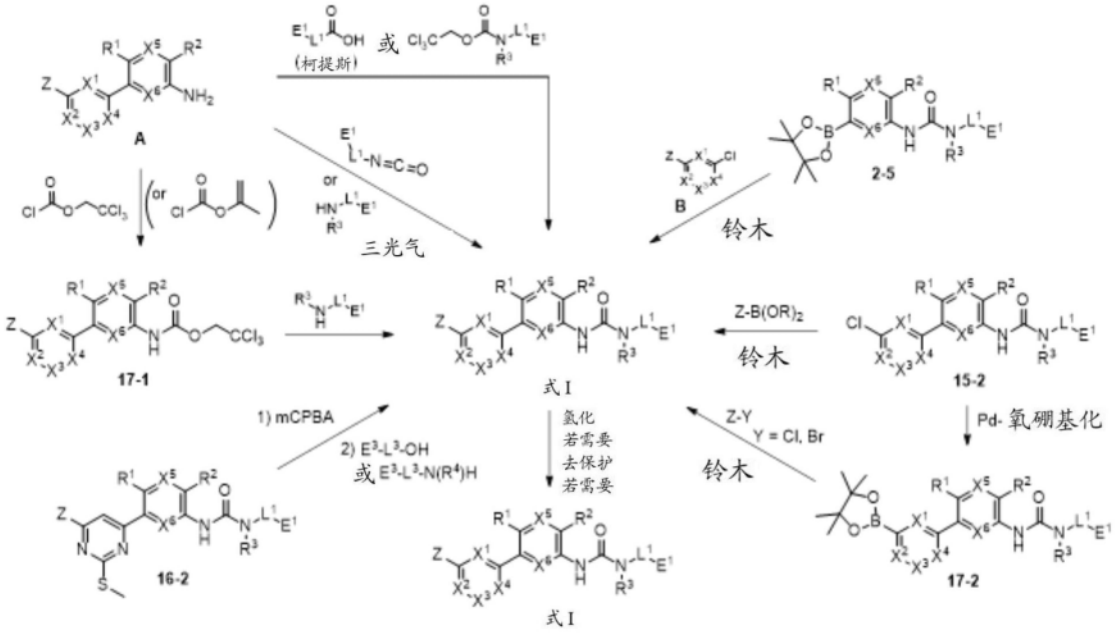
[1869] 方案16

[1870] 

[1871] 方案16说明了中间物16-2的示例性制备。在肖顿-鲍曼条件下,用氯甲酸2,2,2-三氯乙酯活化8-4产生16-1,其与胺E^1-L^1-N(R^3)H反应,获得16-2。

[1872] 方案17

[1873]



A: 1-6, 3-4, 4-4a, 4-4b, 5-4, 6-4, 6-5, 7-4a, 7-4b, 7-4c, 10-2a, 10-2b, 11-4a, 11-4b, 12-4a, 12-4b, 13-3, and 14-3
B: 3-2, 6-2, 6-5, 7-3a, 7-3c, 11-3a, 11-3b, 12-3a, 12-3b, 13-2, and 14-2b

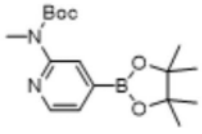
[1874] 方案17说明了式I化合物的示例性制备。在肖顿-鲍曼条件下,用2,2,2-三氯乙基氯甲酸酯(或氯甲酸异丙烯酯)活化A(1-6、3-4、4-4a、4-4b、5-4、6-4、6-5、7-4a、7-4b、7-4c、10-2a、10-2b、11-4a、11-4b、12-4a、12-4b、13-3和14-3),得到中间体17-1。式I化合物可以通过在碱如DIEA的存在下17-1与胺E^1-L^1-N(R^3)H的偶联反应或通过化合物A与异氰酸酯E^1-L^1-NCO(可商购或通过本领域技术人员熟知的合适方法合成)的偶联反应,或通过在三光气的存在下化合物A与胺E^1-L-N(R^3甲酸酯在肖顿-鲍曼条件下或通过15-2与Z-B(OR)$_2$的铃木反应制备。在钯催化剂(例如Pd(dppf)Cl_2)的存在下用双(频哪醇合)二硼对15-2进行Pd氧硼基化,得到硼酸酯或17-2。化合物17-2可以在铃木条件下用Z-Y(Y=Cl,Br,市售或通过本领域技术人员熟知的合适方法合成)转化为式I化合物。以类似的方式,硼酸酯2-5可以在铃木条件下与化合物B(3-2、6-2、6-5、7-3a、7-3c、11-3a、11-3b、12-3a、12-3b、13-2和14-2b)转化为式I化合物。或者,式I化合物可以通过用mCPBA氧化16-2,然后与醇E^3-L^3-OH或胺E^3-L^3-N(R^4)H进行S_NAr反应来制备。最后,含有不饱和官能团如双键的式I化合物可在Pd催化剂的存在下氢化。当式I含有氮保护基团如Boc时,可以在酸性条件下(三氟乙酸或1,4-二恶烷中的HCl)去除保护基团。在另一个实施方式中,含有氧保护基团如TBDMS的式I,可以使用TBAF对保护基团进行脱保护。

[1875] 中间体制备

[1876] 使用本文所述的合成程序和方法以及本领域技术人员已知的方法,制备了以下化合物:

[1877] 通用方法A:氧硼基化

[1878] 中间体A1:甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

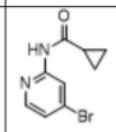
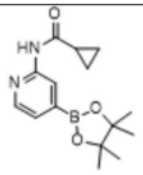
[1879] 

[1880] 在室温下搅拌DMF(15mL)中的叔丁基(4-溴吡啶-2-基)(甲基)氨基甲酸酯(0.82g,2.9mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1.3,2-二氧杂硼烷)(0.87g,3.4mmol)和KOAc(0.84g,8.6mmol)的混合物。用Ar鼓泡反应混合物10分钟,加入Pd(dppf)Cl_2.DCM加合物(0.12g,0.14mmol),密封反应混合物并加热至80℃过夜。将反应冷却至室温,用EtOAc(30mL)稀释。分离有机层,用盐水(30mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩,得到棕色油状物。用已烷(20mL)处理棕色油状物,过滤固体。将滤液在真空下浓缩至干,得到棕色固体状的甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(A1,1.09g,100%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.40(d,J=4.8Hz,1H),7.90(s,1H),7.27(d,J=4.8Hz,1H),3.29(s,3H),1.48(s,9H),1.30(s,12H);MS(ESI)m/z:335.2($M+H^+$)。

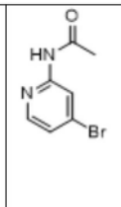
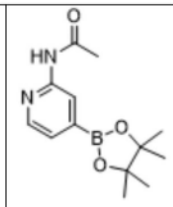
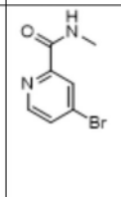
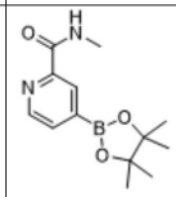
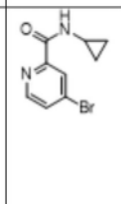
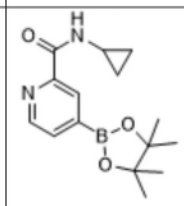
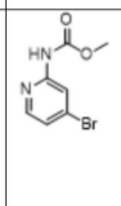
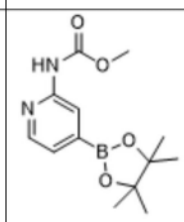
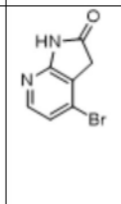
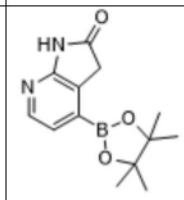
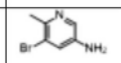
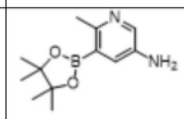
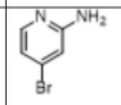
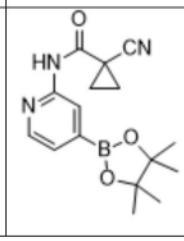
[1881] 采用上述通用方法A,制备了表A中的以下中间体。

[1882] 表A

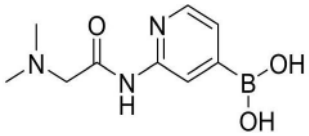
[1883]

实施例编号	SM	产物	产率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
A2			粗产物	10.7 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.22 (d, J = Hz, 1H), 1.15 (s, 12H), 1.06 (brs, 1H), 0.86 (m, 4H)。	288.9

[1884]

A3			粗产物	10.4 (s, 1H), 8.31 (brs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.30 (s, 12H)。	263.3
A4			57	8.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 1.2 及 4.7 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.32 (s, 12H)。	无数据
A5			粗产物	10.7 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.22 (d, J = Hz, 1H), 1.15 (s, 12H), 1.06 (brs, 1H), 0.86 (m, 4H)。	288.9
A6			42	10.2 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 1.0 及 4.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.30 (s, 12H)。	无数据
A7			粗产物	无数据	179.0
A8			粗产物	无数据	153.2 (硼酸)
A10			61	10.3 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.30 (s, 12H)。	314.3

[1885] 制备中间体A9

[1886] 

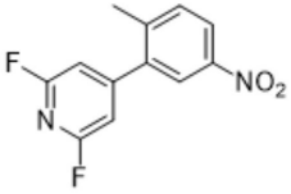
[1887] 将4-溴吡啶-2-胺(4.0g,23mmol)在DCM(100ml)中的溶液冷却至0℃。向溶液中滴加DIEA(16mL,92mmol)和2-氯乙酰氯(2.0mL,25mmol)。将反应混合物温热至室温,然后在室温下搅拌4小时。向反应混合物中加入二甲胺(2.0M的THF溶液,58mL,116mmol),并将溶液在室温下搅动过夜。用饱和$NaHCO_3$(aq,50mL)淬灭反应混合物,然后用DCM(3x50mL)萃取溶液。

将合并的有机物用无水Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩至干,得到黑色油状物。通过硅胶柱色谱法(0至10%MeOH/DCM)纯化黑色油状物,得到棕色固体N-(4-溴吡啶-2-基)-2-(二甲氨基)乙酰胺(2.16g,36%)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6):δ10.1(s,1H),8.32(d,J=1.8Hz,1H),8.21(d,J=5.4Hz,1H),7.38(dd,J=1.8及5.4Hz,1H),3.14(s,2H),2.28(s,6H);MS(ESI)m/z:258.0(M+H$^+$)及260.0。

[1888] (2-(2-(二甲氨基)乙酰氨基)吡啶-4-基)硼酸(A9,粗产物,100%)通过方法A制备。MS(ESI)m/z:224.0(M+H$^+$)。

[1889] 通用方法B:铃木偶联反应

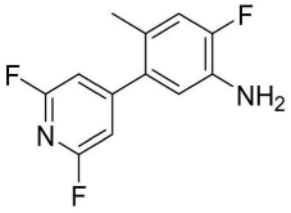
[1890] 中间体B1:2,6-二氟-4-(2-甲基-5-硝基苯基)吡啶

[1891] 

[1892] 用2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(5.4g,22mmol)处理2-溴-1-甲基-4-硝基苯(4.0g,19mmol)在DME(90mL)中的溶液。加入Na_2CO_3(28mL,56mmol,2.0M溶液)并在室温下搅拌。通过向氩气中鼓泡两分钟使反应混合物脱气,并用Pd(dppf)Cl_2.DCM加合物(0.76g,0.93mmol)处理。将所得反应混合物在60℃下加热3小时。将反应物通过硅藻土垫过滤,并用EtOAc洗涤。分离有机层并减压浓缩,得到棕色油状物。然后将棕色油状物悬浮在MeOH中过滤固体,得到棕色固体2,6-二氟-4-(2-甲基-5-硝基苯基)吡啶(4.1g,89%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ8.24(dd,J=2.5及8.5Hz,1H),8.15(d,J=2.5Hz,1H),7.67(d,J=8.5Hz,3H),7.37(s,2H),2.39(s,3H)。

[1893] 通用方法C:铃木偶联反应

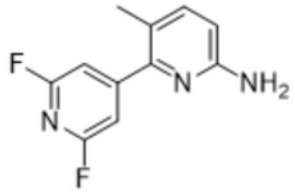
[1894] 中间体B2:5-(2,6-二氟吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯胺

[1895] 

[1896] 用K_2CO_3(0.81g,5.8mmol)处理5-溴-2-氟-4-甲基苯胺(1.43g,7.0mmol)和2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(1.40g,5.8mmol)在1,4-二恶烷(10mL)和水(2mL)中的溶液。用氮气鼓泡反应混合物20分钟,然后加入Pd(dppf)Cl_2.DCM加合物(0.10g,0.38mmol)。将反应混合物在90℃下再加热2小时,将混合物冷却至室温。将溶液通过硅藻土垫过滤,并用EtOAc(750mL)洗涤。滤液用水(250mL)洗涤。将合并的有机物用无水Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶柱色谱法(0至20%EtOAc/庚烷)纯化粗产物,得到浅棕色固体5-(2,6-二氟吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯胺(1.23g,88%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.14(s,2H),6.99(d,J=12.3Hz,1H),6.69(d,J=9.2Hz,1H),5.12(s,2H),2.10(s,3H);MS(ESI)m/z:239.0(M+H$^+$)。

[1897] 通用方法D:铃木偶联反应

[1898] 中间体B3:2',6'-二氟-3-甲基-[2,4'-联吡啶]-6-胺

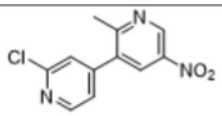
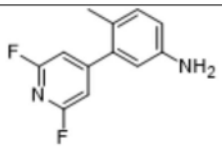
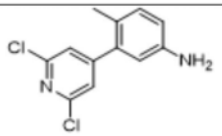
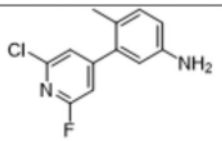
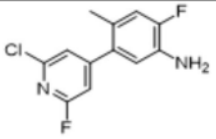
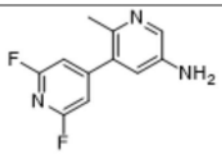
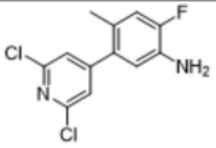
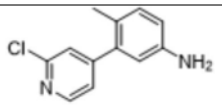
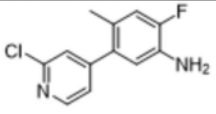
[1899] 

[1900] 将6-溴-5-甲基吡啶-2-胺(2.0g,11mmol)、2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(3.1g,13mmol)和K_2CO_3(3.7g,27mmol)在1,4-二恶烷(48mL)和水(5.4mL)中的溶液用Ar鼓泡2分钟。加入XPhos Pd G2(0.17g,0.21mmol),然后用Ar鼓泡2min。将反应溶液加热至85℃2.5小时。将反应冷却至室温,用DCM(100mL)稀释。将溶液通过硅藻土垫过滤,滤液用饱和$NaHCO_3$溶液(100mL)洗涤。将有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,减压浓缩,得到粗产物。将粗产物纯化硅胶柱色谱法(0至25%(10%NH_4OH:MeOH)\DCM),得到棕色固体2',6'-二氟-3-甲基-[2,4'-联吡啶]-6-胺(1.8g,68%)。MS(ESI)m/z:222.2($M+H^+$)。

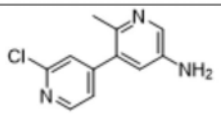
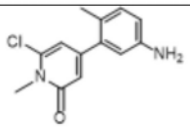
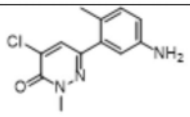
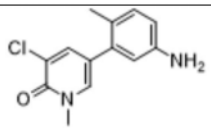
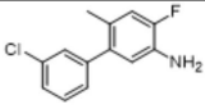
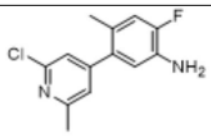
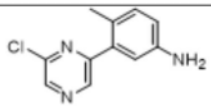
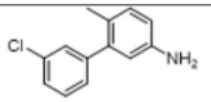
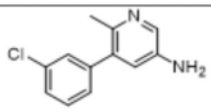
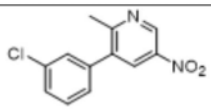
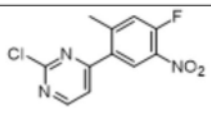
[1901] 使用上述通用方法B-D,制备了表B中的以下中间体。

[1902] 表B

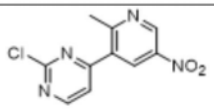
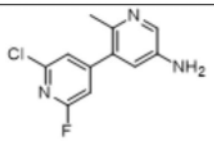
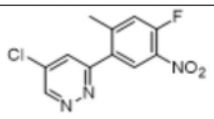
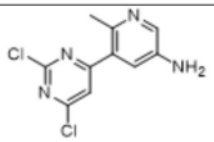
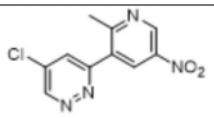
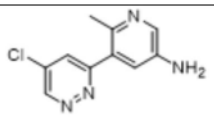
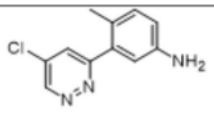
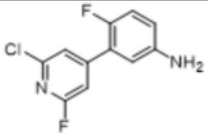
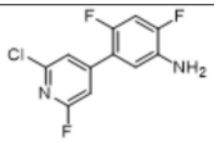
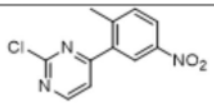
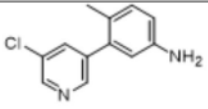
[1903]

实施例编号	产物	方法	产率 (%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: M+H$^+$)
B4		B	70	9.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H)。	250.0
B5		C	88	7.14 (s, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 2.0 及 8.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.0 (brs, 2H), 2.09 (s, 3H)。	221.0
B6		C	92	无数据	253.0
B7		C	82	无数据	237.0
B8		C	80	7.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.10 (s, 3H)。	255.0
B9		C	95	7.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.83 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)。	222.2
B10		B	67	7.52 (s, 2H), 6.95 (d, J= 10.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 5.1 (s, 2H), 2.10 (s, 3H)。	271.0
B11		B	99	8.41 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 1.5及5.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 2.4 及8.1 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.06 (s, 3H)。	219.0
B12		B	56	8.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.08 (s, 3H)。	237.0

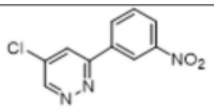
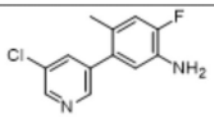
[1904]

B13		B	60	8.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 5.2 (brs, 2H), 2.31 (s, 3H)。	219.8
B14		C	57	6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.0 Hz & 2.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.0 (brs, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。	248.8
B15		C	38	6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.56 (dd, J= 8.0 Hz & 2.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.0 (brs, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。	250.2
B16		C	54	7.72 (s, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.4 及 8.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.90 (brs, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。	248.8
B17		C	97	无数据	236.0
B18		C	粗产物	无数据	251.0
B19		C	63	8.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (m, 1H), 5.0 (brs, 2H), 2.18 (s, 3H)。	219.8
B20		C	90	7.37-7.45 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.94 (brs, 2H), 2.03 (s, 3H)。	217.9
B21		C	87	无数据	219.2
B22		B	92	9.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 2.56 (s, 3H)。	249.0
B23		B	62	8.90 (dd, J = 2.4 及 5.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H)。	268.1

[1905]

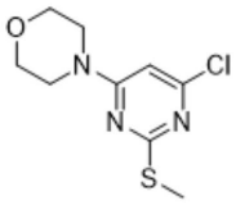
B24		B	73	9.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H)。	251.0
B25		C	57	7.92 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.25 (s, 3H)。	238.0
B26		B	55	无数据	268.0
B27		C	90	7.98 (m, 2H), 7.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.37 (br s, 2H), 2.40 (s, 3H)。	256.9
B28		B	77	9.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)。	250.8
B29		用 Fe 还原	43	无数据	221.0
B30		C	91	无数据	220.0
B31		B	62	无数据	241.0
B32		B	58	无数据	259.0
B33		B	70	8.91 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 2.5 及 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)。	250.0
B34		C	67	8.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 2.4 及 8.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.05 (s, 3H)。	218.9

[1906]

B35		B	72	9.47 (d, J = 2.04 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 20.4, 12.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, J= 1.2 及 8.0 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 8.0 Hz, 1H)。	无数据
B36		C	87	无数据	237.0

[1907] 通用方法E:芳族取代反应

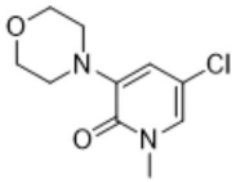
[1908] 中间体C1:4-(6-氯-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)吗啉

[1909] 

[1910] 将4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶(3.0g,15mmol)的乙醇(80mL)溶液用DIPA(29mL,17mmol)处理。加入吗啉(1.4mL 15mmol),将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物浓缩至约四分之一体积,并加入MeCN(10mL)。将混合物超声处理5分钟,然后过滤固体,得到白色固体4-(6-氯-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)吗啉(3.3g,87%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ 6.66(s,1H),3.63(brm,8H),2.42(s,3H);MS(ESI)m/z:246.0($M+H^+$)。

[1911] 通用方法F:Pd偶联反应

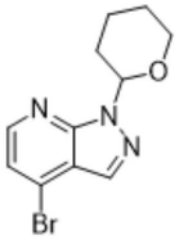
[1912] 中间体C2:5-氯-1-甲基-3-吗啉代吡啶-2(1H)-酮

[1913] 

[1914] 用Cs_2CO_3(3.36g,10.3mmol)处理3-溴-5-氯-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.14g,5.1mmol)、吗啉(0.47mL,5.4mmol)在1,4-二恶烷(26mL)中的溶液。用Ar鼓泡反应混合物2分钟。然后加入$Pd_2(dba)_3$(0.24g,0.26mmol)和xantphos(0.21g,0.36mmol)。将反应混合物加热至100℃20小时。将反应冷却至室温,用DCM(75mL)稀释溶液。将溶液通过硅藻土垫过滤,然后用饱和$NaHCO_3$溶液(150mL)洗涤溶液。用DCM(2x40 mL)萃取溶液,将合并的有机物用无水$MgSO_4$干燥,过滤,减压浓缩,得到棕褐色固体5-氯-1-甲基-3-吗啉代吡啶-2(1H)-酮(1.49g,127%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ7.58(d,J=2.6Hz,1H),6.65(d,J=2.7Hz,1H),3.68(t,J=4.6Hz,4H),3.39(s,3H),3.08(t,J=4.5Hz,4H);MS(ESI)m/z:229.2($M+H^+$)。

[1915] 通用方法G:保护

[1916] 实施例C3:4-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

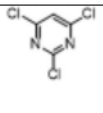
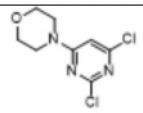
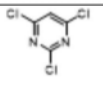
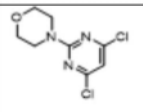
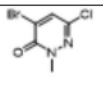
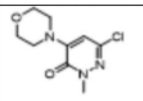
[1917] 

[1918] 用3,4-二氢-2H-吡喃(2mL,22mmol)处理4-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(1.61g,8.1mmol)在EtOAc(30mL)中的溶液。加入4-甲基苯磺酸(0.075g,0.39mmol),然后将反应物在室温下搅拌过夜。反应变成橙色,出现沉淀。加入K_2CO_3(0.35g),搅拌悬浮液约15分钟,然后通过硅藻土垫过滤。将滤液减压浓缩,残余物通过硅胶柱色谱法(0至60%EtOAc/己烷)纯化,得到无色油状4-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(1.01g,44%)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6):δ8.44(d,J=4.9Hz,1H),8.24(s,1H),7.60(d,J=4.9Hz,1H),6.02(dd,J=2.5及10.3Hz,1H),3.94(m,1H),3.63-3.76(m,1H),2.41-2.50(m,1H),2.04(m,1H),1.92(m,1H),1.65-1.83(m,1H),1.38-1.65(m,2H);MS(ESI)m/z:304.0(M+Na+H$^+$)及306.0。

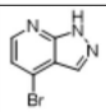
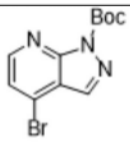
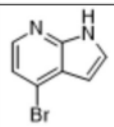
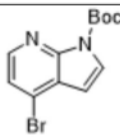
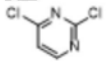
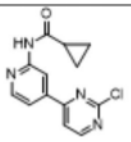
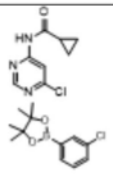
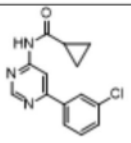
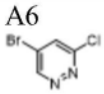
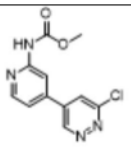
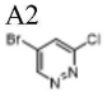
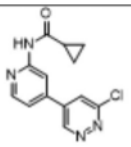
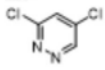
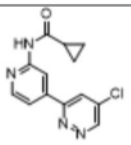
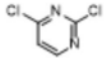
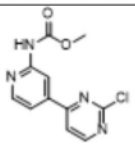
[1919] 使用上述通用方法E、F和G,制备了表C中的以下中间体。

[1920] 表C

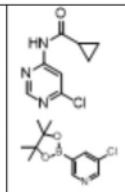
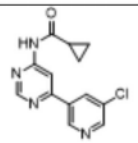
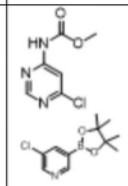
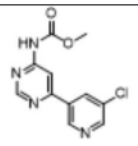
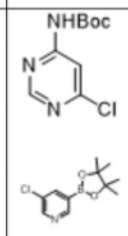
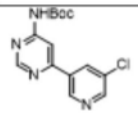
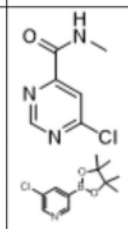
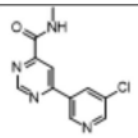
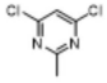
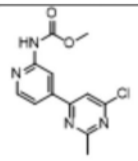
[1921]

实施例编号	SM	产物	方法	产率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: M+H$^+$)
C4			E	72	7.02 (s, 1H), 3.64 (brm, 8H)。	234.0
C5			E	22	6.96 (s, 1H), 3.67 (m, 4H), 3.63 (m, 4H)。	234.0
C6			E	97	6.55 (s, 1H), 3.67 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.51 (t, J	230.2

[1922]

					= 4.7 Hz, 4H)。	
C7	 (Boc)$_2$O DMAP		G	91	8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.74 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.62 (s, 9H)。	320.0 (M+Na+ H$^+$) 322.0
C8	 (Boc)$_2$O DMAP		G	粗产品	8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.60 (s, 9H)。	319.0 (M+Na+ H$^+$) 321.0
C9	A2 		F	85	1.06 (s, 1H), 8.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.6 及5,2 Hz, 1H), 2.03 (m, 1H), 0.81-0.87 (m, 4H)。	275.2
C10			F	75	无数据	274.0
C11	A6 		F	91	10.5 (s, 1H), 9.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 1.7及5.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H)。	265.2
C12	A2 		F	74	无数据	275.0
C13	A2 		F	88	11.0 (s, 1H), 9.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 1.6 及5.2, Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 0.82-0.87 (m, 4H)。	275.2
C14	A6 		F	80	10.4 (brs, 1H), 8.94 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6 及5.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H)。 m/z: 265.04	265.0

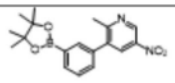
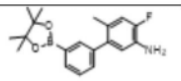
[1923]

C15			F	84	11.4 (s, 1H), 9.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 0.87-0.94 (m, 4H)。	275.0
C16			F	27	11.0 (brs, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (brm, 1H), 8.36 (s, 1H), 3.75 (s, 3H)。	264.9
C17			F	47	无数据	407.1
C18			F	71	9.42 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.08 (dd, J = 3.8 及 8.6 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.75 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。	249.0
C19	A6 		F	59	10.42 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)。	278.8

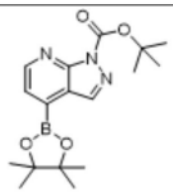
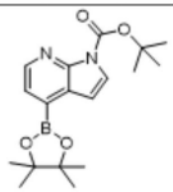
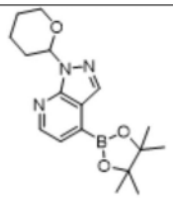
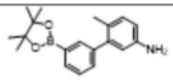
[1924] 使用上述通用方法A,制备了表D中的以下中间体。

[1925] 表D

[1926]

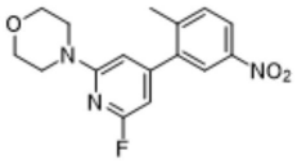
实施例编号	SM	产物	产率 (%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: M+H$^+$)
D1	B22		粗产物	9.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.30 (s, 12H)。	341.1
D2	B17		92	无数据	328.2

[1927]

D3	C7		粗产物	无数据	286.2 (硼酸)
D4	C8		粗产物	无数据	无数据
D5	C3		粗产物	无数据	248.2 (硼酸)
D6	B20		粗产物	无数据	310.2

[1928] 通用方法H:芳香取代反应

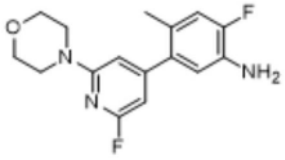
[1929] 中间体E1:4-(6-氟-4-(2-甲基-5-硝基苯基)吡啶-2-基)吗啉

[1930] 

[1931] 用吗啉(4.2mL,49mmol)处理2,6-二氟-4-(2-甲基-5-硝基苯基)吡啶(B1,4.1g,16mmol)和DIEA(8.6mL,49mmol)在EtOH(82mL)中的溶液。将反应混合物密封并加热至65℃持续6小时。将反应冷却至室温并用水稀释。过滤固体并用水洗涤。将固体在高真空下干燥过夜,得到褐色固体4-(6-氟-4-(2-甲基-5-硝基苯基)吡啶-2-基)吗啉吡啶(4.4g,84%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):d 8.19(dd,J=2.5及8.5Hz,1H),8.04(d,J=2.5Hz,1H),7.62(d,J=8.5Hz,1H),6.72(s,1H),6.42(s,1H),3.68(t,J=4.8Hz,4H),3.49(t,J=4.8Hz,4H),2.36(s,3H);MS(ESI)m/z:318.2($M+H^+$)。

[1932] 通用方法I:芳香取代反应

[1933] 中间体E2:2-氟-5-(2-氟-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯胺

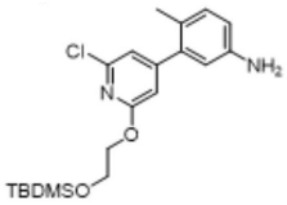
[1934] 

[1935] 用吗啉(0.5g,5.7mmol)处理5-(2,6-二氟吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯胺(B2,1.2g,5.2mmol)在MeCN(10mL)中的溶液。将反应混合物在70℃下加热20h。将反应混合物冷却至室温,用水(15mL)淬灭。用DCM(3x)萃取溶液。将合并的有机提取物用无水Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩,得到白色固体2-氟-5-(2-氟-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(1.0g,65%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):d 6.94(d,J=12.4Hz,1H),6.66(d,J=9.3Hz,1H),6.53(s,

1H),6.23(s,1H),5.02(s,2H),3.69(t,J＝4.8Hz,4H),3.47(t,J＝4.8Hz,4H),2.07(s,3H);MS(ESI)m/z:306.2($M+H^+$)。

[1936] 通用方法J:芳香取代反应

[1937] 中间体E3:3-(2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-6-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯胺

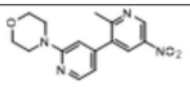
[1938] 

[1939] 在冰水浴下用NaH(0.15g,3.8mmol,60%矿物油中)缓慢处理2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙醇-1-醇(0.42g,2.4mmol)在DMF(5.0mL)中的溶液,并在相同条件下搅拌反应混合物30分钟。将3-(2-氯-6-氟吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(B7,0.45g,1.9mmol)的DMF(1mL)溶液加入反应混合物中,将反应混合物在40℃下加热2小时。在冰水浴下水(20mL)淬灭反应混合物。减压浓缩溶液,残余物通过硅胶柱色谱法(5至10%EtOAc/己烷)纯化,得到3-(2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-6-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(0.47g,62%)。MS(ESI)m/z:393.2($M+H^+$)。

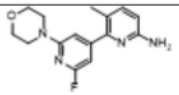
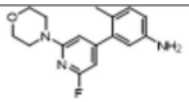
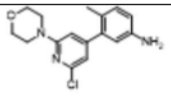
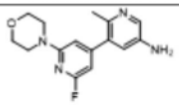
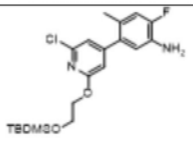
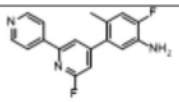
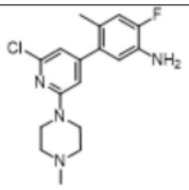
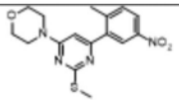
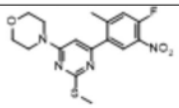
[1940] 使用上述通用方法C、D、H、I和J,制备了表E中的以下中间体。

[1941] 表E

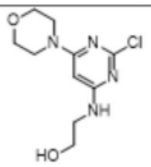
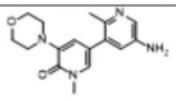
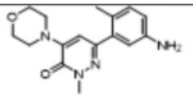
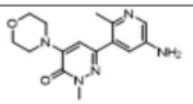
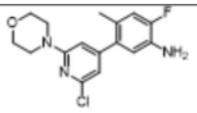
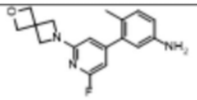
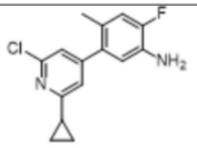
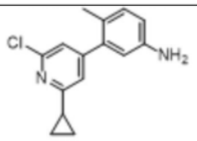
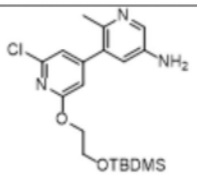
[1942]

实施例编号	SM	产物	方法	产率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
E4	B4		H	72	9.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.71 (m, 4), 3.51 (m, 4H), 2.58 (s, 3H)。	301.3

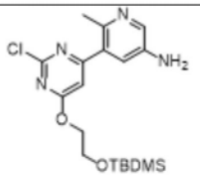
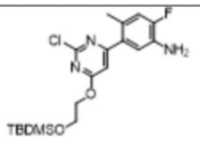
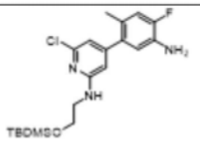
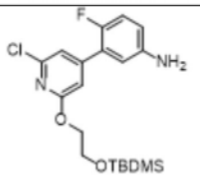
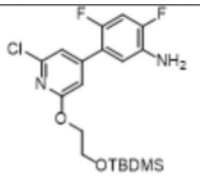
[1943]

E5	B3		I	粗产品	7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.43 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.67 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.44 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.09 (s, 3H)。	289.2
E6	B5		H	96	6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.90 (brs, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 2.06 (s, 3H)。	288.0
E7	B6		J	75	6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 2.4 及 8.1 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.67 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.46 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.05 (s, 3H)。	304.2
E8	B9		H	50	无数据	289.2
E9	B8		J	76	6.99 (d, J = 1.1Hz, 1H), 6.94 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.33 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 0.83 (t, J = 0.3 Hz, 9H), 0.02 (m, 6H)。	411.2
E10	B8		C	91	8.71 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 8.07 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.02 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.14 (s, 3H)。	298.2
E11	B8		J	95	无数据	335.2
E12	C1		D	粗产品	8.19 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.67 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。	无数据
E13	C1		D	31	8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.66 (brm, 8H), 2.46 (s,	365.2

[1944]

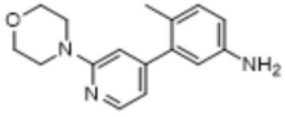
					3H), 2.44 (s, 3H)。	
E14	C4		J	51	6.97 (brs, 1H), 6.07 (brs, 1H), 4.61 (brs, 1H), 3.60 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 3.51 (s, 4H), 3.44 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H)。	259.2
E15	C2		D	18	无数据	301.2
E16	C6		C	76	无数据	301.2
E17	C6		C	30	7.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.70 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.45 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.30 (s, 3H)。	无数据
E18	B10		J	42	7.24 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.47 (d, J= 9.6 Hz, 1H), 5.5 (s, 2H), 3.70 (brs, 4H), 3.47 (brs, 4H), 2.10 (s, 3H)。	321.9
E19	B5		I	91	6.91 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 2.4 及 8.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.70 (s, 4H), 4.12 (s, 4H), 2.04 (s, 3H)。	300.2
E20	B10		C	粗产品	无数据	453.0
E21	B6		C	71	7.25 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.0 (brs, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.02 (m, 2H), 0.88 (m, 2H)。	259.2
E22	B25		J	87	7.85 (s, 1H), 7.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.28-4.34 (m, 2H), 3.85-3.91 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), 0.01 (s, 6H)。	394.2

[1945]

E23	B27		J	58	7.94 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.48 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。	395.1
E24	B10		J	73	6.99 (s, 1H), 6.95 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.34 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.91 (m, J = 4.8 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。	411.0
E25	B8		J	33	6.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.39 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.02 (br s, 2H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.32- 3.37 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)。	410.0
E26	B31		J	45	无数据	397.2
E27	B32		J	67	无数据	415.2

[1946] 通用方法K:还原反应

[1947] 中间体F1:4-甲基-3-(2-吗啉吡啶-4-基)苯胺

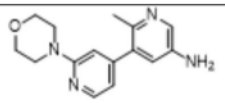
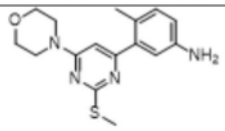
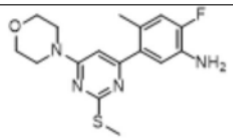
[1948] 

[1949] 将3-(2-氯-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(E7,0.20g,0.70mmol)的乙醇(3mL)溶液用10%钯/碳(50%用水湿润)(0.15g,0.07mmol)处理。将反应混合物在50psi下氢化4小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并用EtOH洗涤。然后在减压下浓缩滤液,并通过反相柱色谱法(0至100%(0.4%TFA:H_2O)/CH_3CN)纯化残留物,得到灰白色固体4-甲基-3-(2-吗啉吡啶-4-基)苯胺(0.10g,55%)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6):d 8.11(d,J=5.1Hz,1H),6.91(d,J=8.1Hz,1H),6.65(s,1H),6.59(d,J=5.1Hz,1H),6.50(dd,J=2.4及8.1Hz,1H),6.42(d,J=2.4Hz,1H),4.93(s,2H),3.68(t,J=4.8Hz,4H),3.44(t,J=4.8Hz,4H),2.04(s,3H)。

[1950] 采用上述通用方法K,制备了表F中的以下中间体。

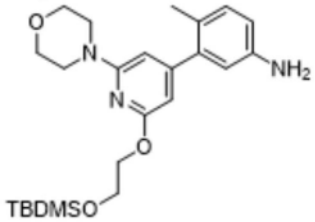
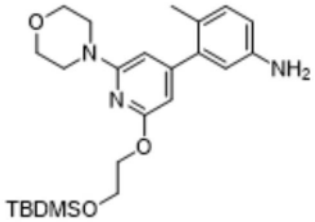
[1951] 表F

[1952]

实施例编号	SM	产物	产率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: M+H$^+$)
F2	E4		98	8.16 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.2 (s, 2H), 3.69 (m, 4), 3.47 (m, 4H), 2.23 (s, 3H)。	271.3
F3	E12		粗产品	无数据	317.2
F4	E13		35	无数据	335.2

[1953] 通用方法L:芳香取代反应

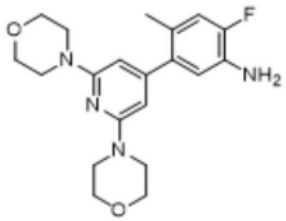
[1954] 中间体G1:3-(2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-6-吗啉吡啶-4-基)-4-甲基苯胺和中间体G2:2-((4-(5-氨基-2-甲基苯基)-6-吗啉嘧啶-2-基)氧)乙-1-醇

[1955]  以及 

[1956] 用NaH(5.2g,131mmol,60%分散在矿物油中)缓慢处理2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙-1-醇(37g,209mmol)在1,4-二恶烷和NMP(4:1150ML)中的溶液。在Ar气氛下,将所得混合物在室温下搅拌15min。加入3-(2-氟-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(E6,15g,52mmol),然后将反应混合物在120℃下加热2h。将反应混合物冷却至室温,倒入冷态饱和NH_4Cl溶液(200mL)中。用DCM(3x 200mL)萃取混合物。将合并的有机物用无水Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(0至40%EtOAc/已烷)纯化粗产物,得到两种主要产物:棕色液体3-(2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-6-吗啉吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(G1,7.0g,30%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):d 6.89(d,J=8.0Hz,1H),6.48(dd,J=2.4及8.0Hz,1H),6.41(s,1H),6.16(s,1H),5.91(s,1H),4.9(brs,2H),4.28(t,J=5.2Hz,2H),3.89(t,J=5.2Hz,2H),3.68(m,4H),3.42(m,4H),2.01(s,3H),0.85(s,9H),0.04(s,6H);MS(ESI)m/z:444.1(M+H$^+$),以及,棕色液体2-((4-(5-氨基-2-甲基苯基)-6-吗啉吡啶-2-基)氧)乙-1-醇(G2,6.5g,55%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):d6.89(d,J=8.2Hz,1H),6.48(dd,J=2.0及8.0Hz,1H),6.41(brs,1H),6.16(m,1H),5.95(m,1H),4.9(brs,2H),4.78(t,J=5.6Hz,1H),4.23(t,J=5.2Hz,2H),3.69(m,6H),3.39(m,4H),2.01(s,3H);MS(ESI)m/z:330.0(M+H$^+$)。

[1957] 通用方法M:高温下的芳香取代反应

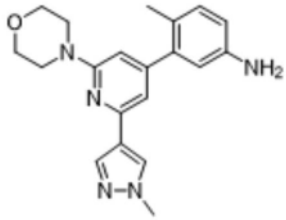
[1958] 中间体G3:5-(2,6-二吗啉吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯胺

[1959] 

[1960] 将2-氟-5-(2-氟-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(E2,0.4g,1.3mol)和吗啉(2.3g,27mmol)在DMSO(2mL)中的溶液在160℃下加热4小时。用水(10mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(2x 30mL)萃取溶液。将合并的有机物用无水Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(30%-40%EtOAc/己烷)纯化粗产物,得到白色固体5-(2,6-二吗啉吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯胺(0.42g,85%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):d 6.88(m,1H),6.60(m,1H),5.95(s,2H),4.94(brs,2H),3.66(t,J=4.7Hz,8H),3.38(t,J=4.7Hz,8H),2.06(s,3H);MS(ESI)m/z:373.2($M+H^+$)。

[1961] 通用方法N:铃木反应

[1962] 中间体G4:4-甲基-3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-吗啉吡啶-4-基)苯胺

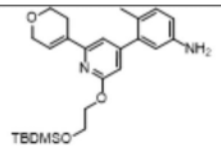
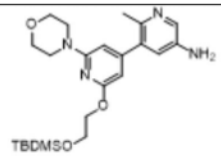
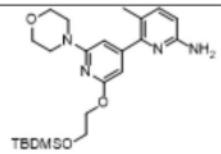
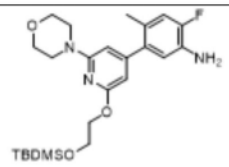
[1963] 

[1964] 将3-(2-氯-6-吗啉代吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(E7,0.80g,2.6mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑(0.66g,3.2mmol)和1,4-二恶烷(25mL)的溶液用K_2CO_3(2N,2.6mL,5.3mmol)处理。将反应混合物用Ar鼓泡2min,然后加入Pd(dppf)Cl_2.DCM加合物(0.22g,0.26mmol)。将反应混合物在80℃下加热1h,然后冷却至室温。用水(100mL)淬灭反应混合物,然后用EtOAc(3x 40mL)萃取溶液。将合并的有机物用无水$MgSO_4$干燥,过滤,减压浓缩,得到粗产物。通过硅胶柱色谱法(0至70%EtOAc/己烷)纯化粗产物,得到灰白色固体4-甲基-3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-吗啉吡啶-4-基)苯胺(0.72g,78%)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6):d 8.21(s,1H),7.94(s,1H),6.92(d,J=8.1Hz,1H),6.87(s,1H),6.50(dd,J=2.4及8.1Hz,1H),6.46(s,1H),6.45(s,1H),4.93(s,2H),3.85(s,3H),3.71(t,J=4.7Hz,4H),3.50(t,J=4.7Hz,4H),2.07(s,3H);MS m/z:350.2($M+H^+$)。

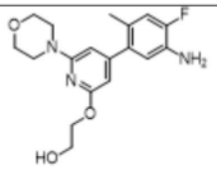
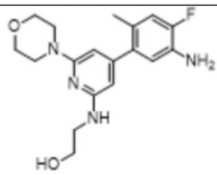
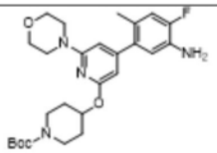
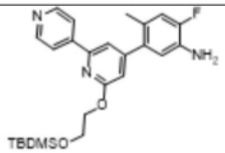
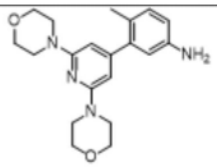
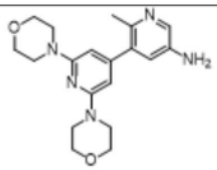
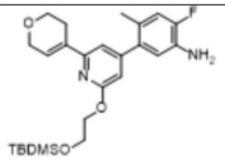
[1965] 使用上述通用方法K、L、M和N,制备了表G中的以下中间体。

[1966] 表G

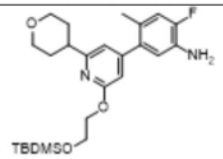
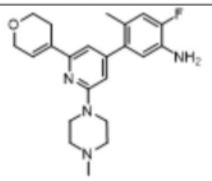
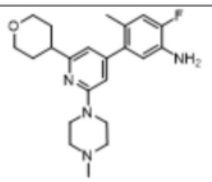
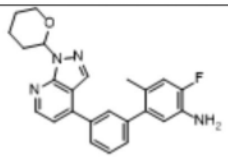
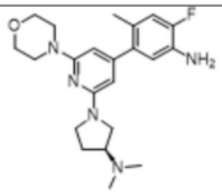
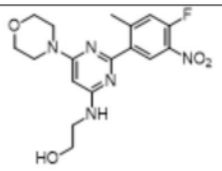
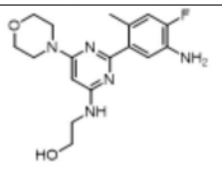
[1967]

实施例编号	SM	产物	方法	产率 (%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): d	MS (m/z: $M+H^+$)
G5	E3		N	28	无数据	441.2
G6	E8		L	30	无数据	445.2
G7	E5		L	58	7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.27 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.41 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.07 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (2, 6H)。	445.2
G8	E2		L	48	6.85 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 4.8	462.2

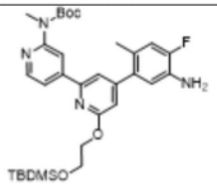
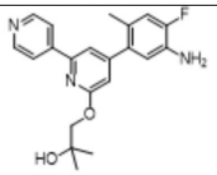
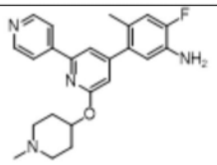
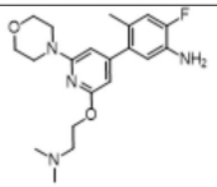
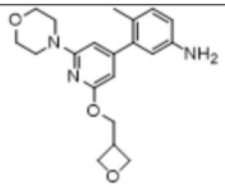
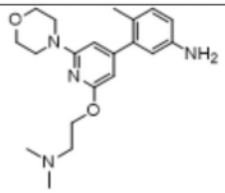
[1968]

					Hz, 4H), 3.38 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.01 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.01 (t, J = 4.1 Hz, 6H)。	
G9	E2		L	53	无数据	348.2
G10	E2		L	61	无数据	347.2
G11	E2		L	粗产品	无数据	487.2
G12	E10		L	67	8.67 (m, 2H), 8.09 (m, 2H), 7.65 (d, J = 1.1Hz, 1H), 6.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 1.1Hz, 1H), 6.71 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.51 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.98 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 0.83 (m, 9H), 0.04 (s, 6H)。	454.2
G13	E6		M	95	无数据	355.2
G14	E8		M	47	无数据	356.2
G15	E9		N	78	无数据	459.2

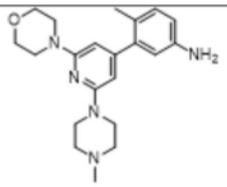
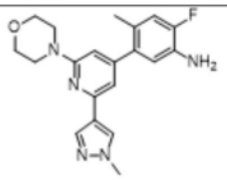
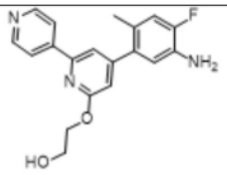
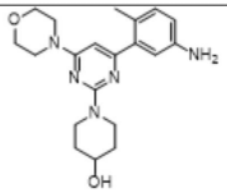
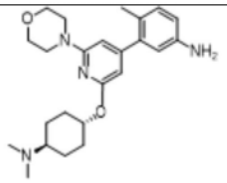
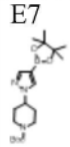
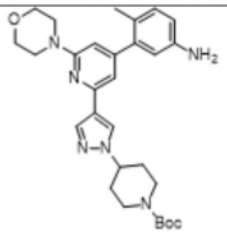
[1969]

G16	G15		K	粗产品	无数据	461.2
G17	E11 		N	38	6.91 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.72 (brs, 1H), 6.63 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.78 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.51 (brm, 4H), 2.38 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.23-1.26 (m, 2H)。	383.2
G18	G17		K	66	6.90 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.97 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.50 (brm, 4H), 3.41 (m, 2H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.42 (brm, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.73 (m, 4H)。	385.2
G19	C3 D2		N	79	无数据	403.2
G20	E2 		L	82	6.86 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.64 9m, 4H), 3.56 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.72 (m, 1H)。	无数据
G21	E14 		N	36	$CDCl_3$, 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 6.65 (brs, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.63 (brm, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.46 (s, 3H)。	378.2
G22	G21		K	92	无数据	348.2

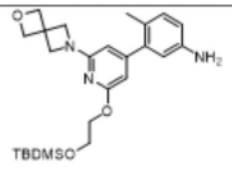
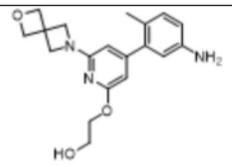
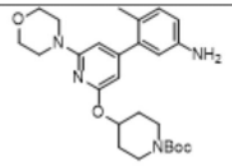
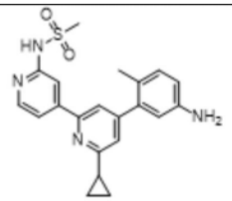
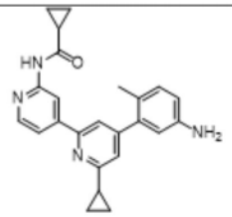
[1970]

G23	E9 A1		N	60	8.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.72 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.50 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。	583.3
G24	E10 		L	粗产品	8.68 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 6.98 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.13 (s, 3H)。	368.2
G25	E10 		L	89	无数据	393.2
G26	E2 		L	95	6.88 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.91 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.42 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.05 (s, 3H)。	375.2
G27	E6 		L	70	6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.90 (brs, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.45 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 4.40 (t, J= 6.8 Hz, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 3.38 (m, 1H), 2.04 (s, 3H)。	356.1
G28	E6 		L	66	6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.90 (brs, 2H), 4.29 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 3.69 (brm, 4H), 3.43 (brm, 4H), 2.58 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.04	357.1

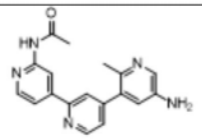
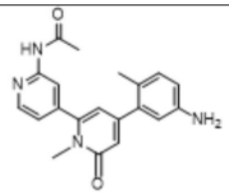
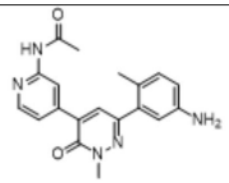
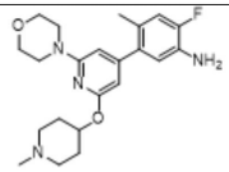
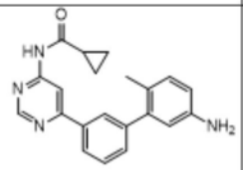
[1971]

					(s, 3H)。	
G29	E7 		L	80	6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (brs, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.80 (brs, 2H), 3.67 (brm, 4H), 3.42 (brm, 4H), 3.43 (brm, 4H), 2.32 (brm, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。	368.5
G30	E18 		N	66	8.33 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.22 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.45 (d, J= 13.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (brm, 4H), 3.51 (brm, 4H), 2.08 (s, 3H)。	368.0
G31	E10 		L	43	8.67 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 6.98 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.72 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.86 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.12 (s, 3H)。	无数据
G32	E12 Mcpba 		氧化、取代&K	粗产品	无数据	370.2
G33	E6 		L	34	6.89 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.41 (brs, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.9 (brs, 2H), 4.75 (m, 1H), 3.69 (brs, 4H), 3.41 (brs, 4H), 2.35 (brs, 5H), 2.28 (brs, 3H), 2.17 (brs, 3H), 1.97 (s, 3H),1.85 (4H)。	411.5
G34	E7 		N	59	8.35 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.93 (brs, 2H), 6.50 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J= 6.4 Hz, 2H), 4.9 (brs, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.03 (brs, 2H), 3.71 (brs, 4H), 3.51 (brs, 4H), 2.89 (brs, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.81	519.3

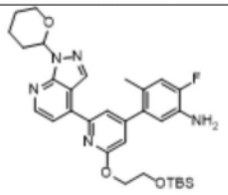
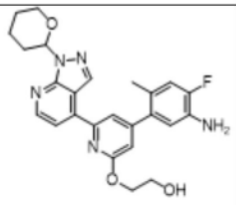
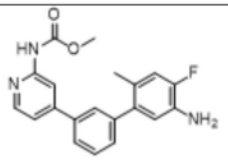
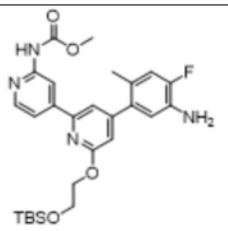
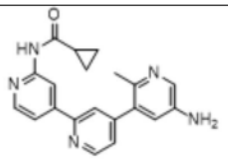
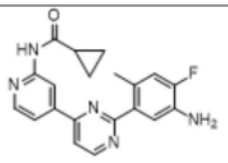
[1972]

					(m, 2H), 1.41 (s, 9H)。	
G35	E19		L	34	6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.4 及8.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.70 (s, 4H), 4.25 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.07 (s, 4H), 3.88 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。	456.2
G36	E19		L	41	6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.4 及 8.1 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.79 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.70 (s, 4H), 4.20 (m, 2H), 4.07 (s, 4H), 3.68 (m, 2H), 2.02 (s, 3H)。	342.2
G37	E6		L	58	6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 2.4 及 8.0 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.9 (brs, 2H) 3.67 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.17 (s, 3H) 1.60 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。	469.4
G38	E21		N	40	10.9 (brs, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.98 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, J= 2.4 及 8.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.0 (brs, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.02 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)	395.3
G39	E21 A2		N	44	10.9 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.9 (brs, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.02 (m, 4H), 0.85 (m, 4H)。	385.4

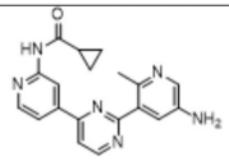
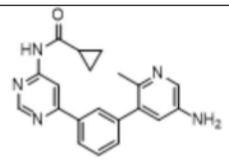
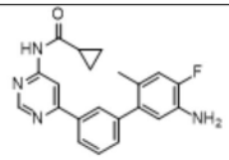
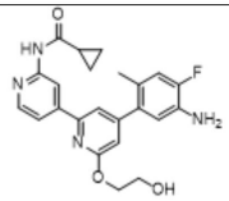
[1973]

G40	A3 B13		N	64	10.5 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.49 (brm, 1H), 6.89 (brm, 1H), 5.20 (brs, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。	320.0
G41	A3 B14		N	64	10.7 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.29 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.9 (brs, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。	349.1
G42	A3 B15		N	57	10.5 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.48 (brm, 1H), 6.32 (brm, 1H), 4.90 (brs, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)。	350.0
G43	E2 		L	72	6.88 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.88 (m, 1H), 3.68 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.39 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.61 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 2.14 (m, 5H), 2.06 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.64 (m, 2H)。	401.2
G44	D6 		N	72	11.3 (s, 1H), 8.95 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (brs, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.93 (brs, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.02-2.12 (m, 1H), 0.85-0.92 (m, 4H)。	345.1

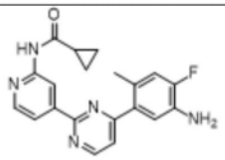
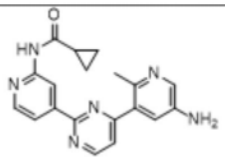
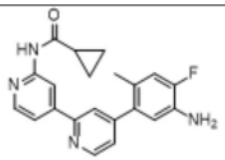
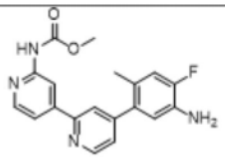
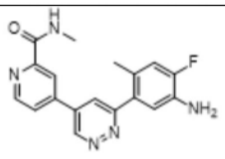
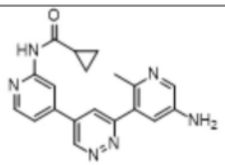
[1974]

G45	D5 E9		N	粗产品	无数据	578.2
G45 a	G45		K	37	8.78 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 2.5 及 10.3 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.67-3.75 (m, 1H), 2.50-2.59 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.60 (m, 2H)。	464.2
G46	D2 		N	33	10.3 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 0.7 及 5.3 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 0.7 及 1.7 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 2H), 6.94 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。	352.2
G47	A6 E9		N	74	无数据	527.2
G48	A2 B13		N	63	无数据	346.2
G49	C9 		N & K	60	11.0 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.6 Hz,	364.0

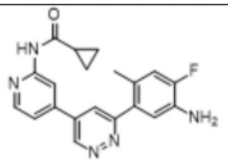
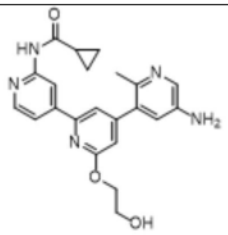
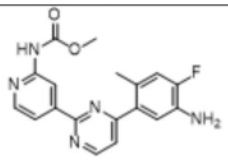
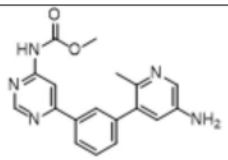
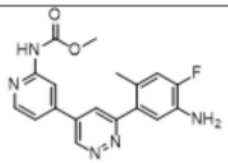
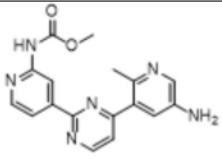
[1975]

					1H), 6.99 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.09 (brs, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 0.81-0.86 (m, 4H)。	
G50	C9		N & K	82	11.0 (s, 1H), 9.07 (brm, 1H), 8.93 (brs, 1H), 8.52 (brs, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.50 (brm, 1H), 5.27 (brs, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.81-0.86 (m, 4H)。	347.1
G51	D1		N & K	73	11.3 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.20 (brs, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 4H)。	346.2
G52	C10		N	60	11.3 (s, 1H), 8.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.91 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 1.4 及 7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 0.86-0.92 (m, 6H)。	363.2
G53	A2 E9		N & R	78	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.98 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.87 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.79-0.85 (m, 4H)。	423.3

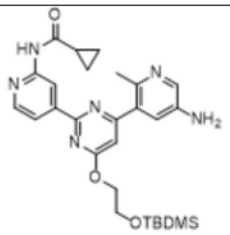
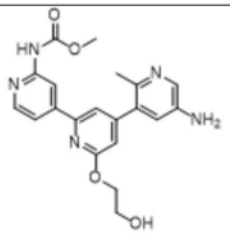
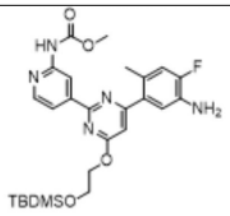
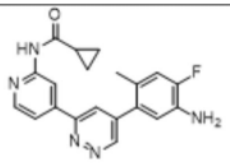
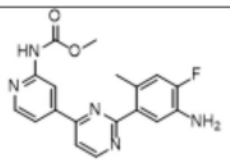
[1976]

G54	A2 B23		K & N	81	12.0 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.82 (d, J = 8.4 Hz, 4H)。	364.1
G55	A2 B24		K & N	65	10.9 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.81-0.86 (m, 4H)。	347.1
G56	A2 B12		N	粗产品	10.9 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (brs, 1H), 7.79 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.10 (brs, 2H), 2.11 (brs, 3H), 2.01 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 0.86 (m, 4H)。	363.1
G57	A6 B12		N	粗产品	10.3 (brs, 1H), 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.67 (brs, 1H), 8.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.09 (brs, 2H), 3.69 (brs, 3H), 2.13 (br s, 3H)。	353.0
G58	A4 B26		N & K	粗产品	无数据	338.2
G59	A8 C12		N	36	11.0 (s, 1H), 9.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.7及5.2 Hz, 1H), 7.10 (d,	347.2

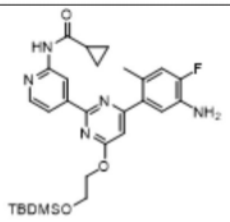
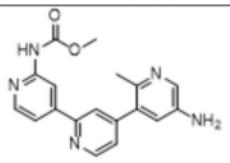
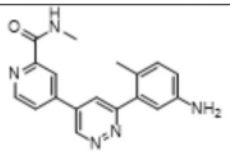
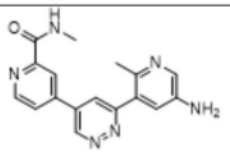
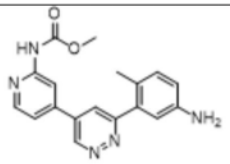
[1977]

					J = 2.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.79-0.88 (m, 4H)。	
G60	A2 B26		N & K	93	11.03 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.43-8.61 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 0.86-0.80 (m, 4H)。	364.2
G61	A2 E22		N & R	86	10.77 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.55 (m, 4H), 6.89 (br s, 2H), 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.98-2.04 (m, 1H), 0.78-0.84 (m, 4H)。	406.4
G62	A6 B23		K & N	60	10.35 (s, 1H), 9.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.88, (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.02 (s, H), 5.17 (br d, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。	354.0
G63	D1 		N & K	69	8.84 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.26 (s, 2H)。 3Hs are under solvent.	336.1
G64	C11 		N	粗产品	无数据	354.2
G65	A6 B24		N & K	59	10.38 (s, 1H), 9.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H),	337.0

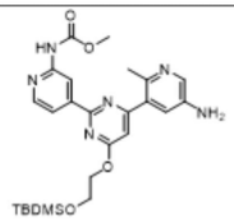
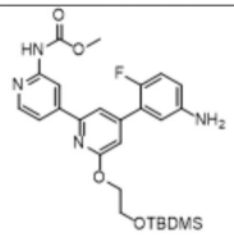
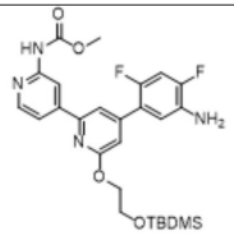
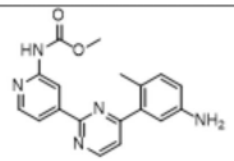
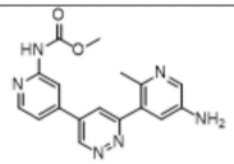
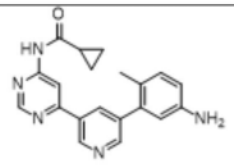
[1978]

					5.36 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)。3Hs 处于溶剂中.	
G66	A2 E23		N	66	10.96 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.62 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.83 (m, 13H), 0.04 (s, 6H)。	521.2
G67	A6 E22		N & 用 HCl 去保护	60	无数据	396.2
G68	A6 E24		N	68	10.31 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.62 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.52 (s, 6H)。	528.1
G69	C13 		N	30	11.0 (s, 1H), 9.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.6及5.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.17 (brs, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.82-0.87 (m, 4H)。	364.3
G70	C14 		N	粗产品	无数据	354.1

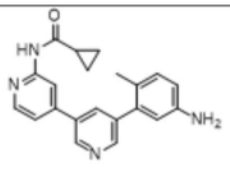
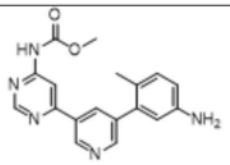
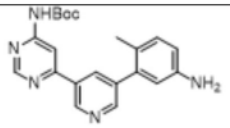
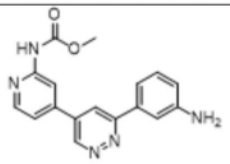
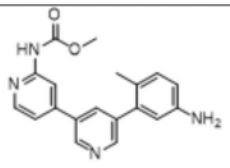
[1979]

G71	A2 E24		N	55	10.9 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.47 (brm, 1H), 7.96 (brm, 1H), 6.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 5.12 (br s, 2H), 4.60 (brm, 2H), 4.01 (brm, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.80-0.85 (m, 4H), 0.04 (s, 6H)。	538.2
G72	A6 B13		N	71	10.3 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6 及5.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.5及5.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。	336.0
G73	A4 B30		粗产品	47	9.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (brm, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 2.0及5.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.0及8.4 Hz, 1H), 5.05 (brs, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H)。	320.1
G74	A4 B29		N	74	9.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.87 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.29 (brs, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H)。	321.0
G75	A6 B30		N	35	10.4 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H),	336.2

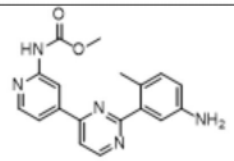
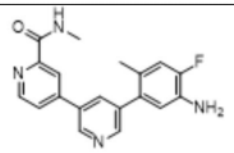
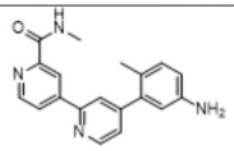
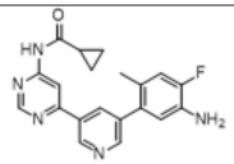
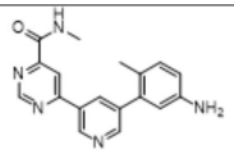
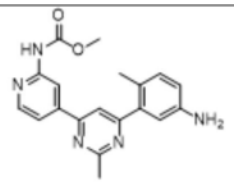
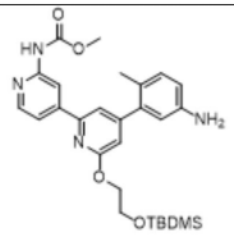
[1980]

					3.92 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。	
G76	A6 E23		N	47	10.3 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.30 (br s, 2H), 4.62 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。	511.4
G77	A6 E26		N	48	无数据	513.2
G78	A6 E27		N	78	无数据	531.2
G79	A6 B33		N & K	85	无数据	336.2
G80	A6 B28		N & K	48	10.5 (brs, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.45 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 (brm, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.32 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。	337.1
G81	C15 		N	84	11.4 (s, 1H), 9.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.23 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 2.4及8.1 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (m, 1H),	346.2

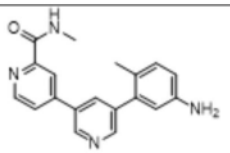
[1981]

					0.85-0.95 (m, 4H)。	
G82	A2 B34		N	35	10.9 (s, 1H), 8.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 2.0及8.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.81-0.86 (m, 4H)。	345.3
G83	C16		N	42	9.01-9.23 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19- 8.24 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.99 (brs, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。	336.0
G84	C17		N	26	10.5 (s, 1H), 9.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 2.4及8.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。	378.1
G85	A6 B35		N & K	15	10.4 (s, 1H), 9.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)。	322.2
G86	A6 B34		N	60	10.4 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	335.1

[1982]

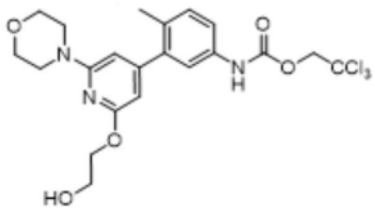
G87	C14		N & K	粗产品	无数据	336.0
G88	A4 B36		N	36	无数据	337.2
G89	A4 B11		N	84	无数据	319.2
G90	C15		N	39	无数据	364.2
G91	C18		N	97	9.40 (s, 1H), 9.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.06 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.70 (d, J =2.1 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53-6.60 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H)。	320.2
G92	C19		N	64	无数据	350.2
G93	A6 E3		N	70	10.3 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 1.2及5.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 2.4及8.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.51 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。	509.2

[1983]

G94	A4 B34		N	61	9.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.86 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.0及5.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H)。	319.2

[1984] 通用方法O:胺的活化

[1985] 中间体H1:2,2,2-三氯乙基(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉吡啶-4-基)-4-甲基苯基)氨基甲酸酯

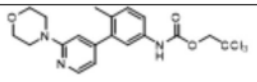
[1986] 

[1987] 用饱和$NaHCO_3$溶液(15m)处理2-((4-(5-氨基-2-甲基苯基)-6-吗啉吡啶-2-基)氧)乙醇-1-醇(G2,0.78g,1.5mmol)在EtOAc(15mL)中的溶液。然后滴加2,2,2-氯甲酸三氯乙酯(0.20mL,1.5mmol),在室温下剧烈搅拌反应混合物2h。分离有机层,用DCM(3x)萃取水层。将合并的有机物用无水Na_2SO_4干燥,过滤,减压浓缩,得到黄色油状物。使用硅胶柱色谱法(0至30%EtOAc/己烷)纯化黄色油状物,得到白色泡沫状的2,2,2-三氯乙基(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉吡啶-4-基)-4-甲基苯基)氨基甲酸酯(0.55g,72%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):d 10.1(s,1H),7.42(d,J=8.2Hz,1H),7.34(s,1H),7.21(d,J=8.3Hz,1H),6.19(s,1H),5.97(s,1H),4.92(s,2H),4.78(brs,1H),4.23(t,J=5.3Hz,2H),3.68(t,J=4.8Hz,6H),3.43(t,J=4.7Hz,4H),2.16(s,3H)。

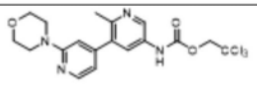
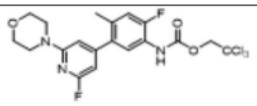
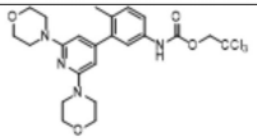
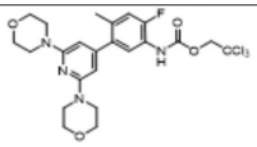
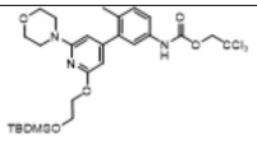
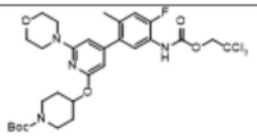
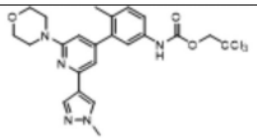
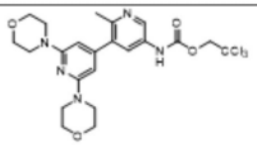
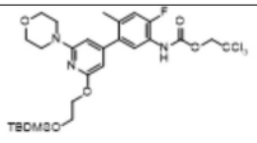
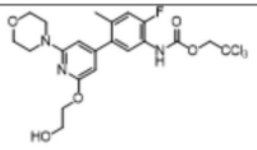
[1988] 使用上述通用方法O,制备了表H中的以下中间体。

[1989] 表H

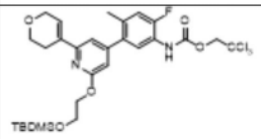
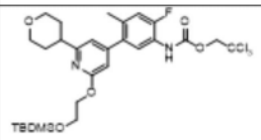
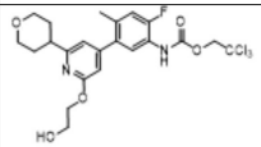
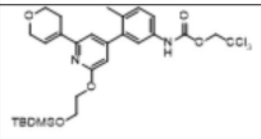
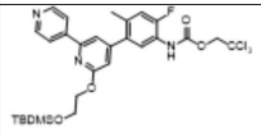
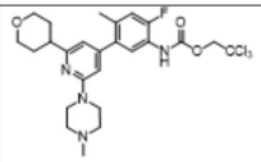
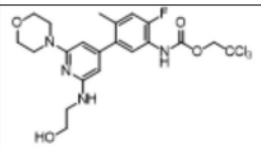
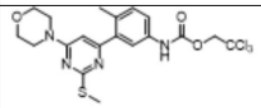
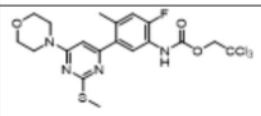
[1990]

实施例编号	SM	产物	产率(%)	^1H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): d	MS (m/z: M+H^+)
H2	F1		98	无数据	444.0

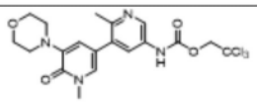
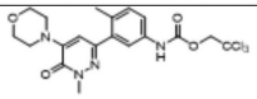
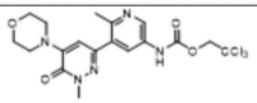
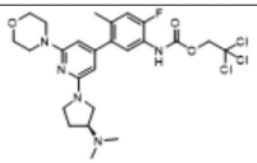
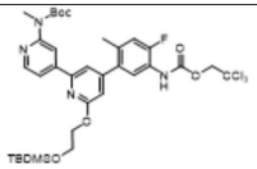
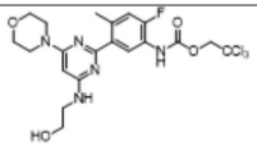
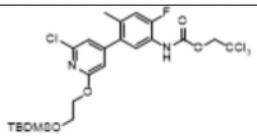
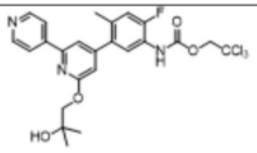
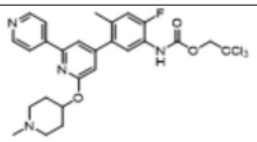
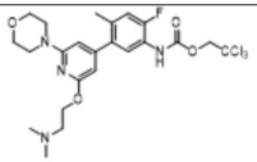
[1991]

H3	F2		82	10.4 (brs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 2.37 (s, 3H)。	444.9
H4	E2		粗产品	无数据	480.0
H5	G13		粗产品	10.1 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.66 (t, J = 4.6 Hz, 8H), 3.39 (t, J = 4.7 Hz, 8H), 2.17 (s, 3H)。	529.0
H6	G3		93	无数据	547.2
H7	G1		87	10.1 (brs, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.25 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.40 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.12 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.01 (s, 6H)。	618.2
H8	G11		粗产品	无数据	661.2
H9	G4		89	无数据	524.0
H10	G14		92	无数据	530.0
H11	G8		73	无数据	636.2
H12	G9		51	7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.79 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.3 Hz, 2H),	522.0

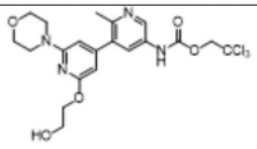
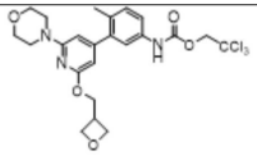
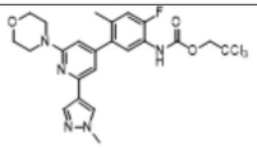
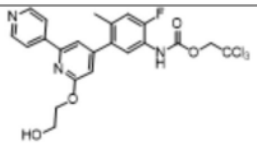
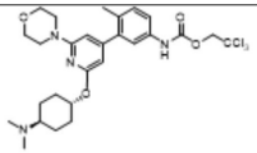
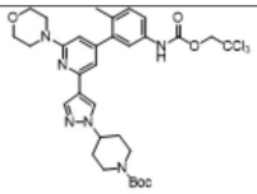
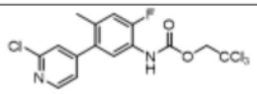
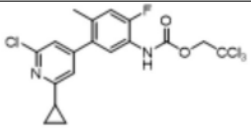
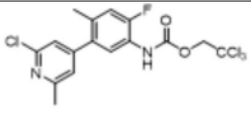
[1992]

				3.68 (m, 6H), 3.43 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)。	
H13	G15		92	无数据	635.2
H14	G16		32	7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.37 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.90-4.02 (m, 5H), 3.38-3.48 (m, 2H), 2.83-2.91 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.76 (m, 4H), 0.83 (s, 9H), 0.26 (s, 6H)。	635.2 637.2
H15	G16		13	7.39 (brm, 1H), 7.24 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.82 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.77 (m, 4H)。	521.0
H16	G5		77	无数据	615.2
H17	G12		粗产品	无数据	628.2 630.2
H18	G18		41	9.88 (brs, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 2.73-2.81 (m, 1H), 2.40 (brm, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.69-1.77 (m, 4H)。	559.2
H19	G10		36	无数据	521.0
H20	F3		66	无数据	491.0
H21	F4		粗产品	无数据	509.0 511.0

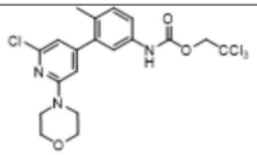
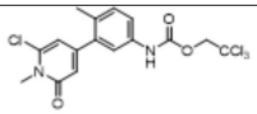
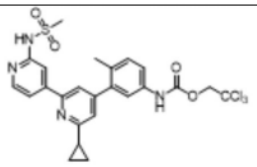
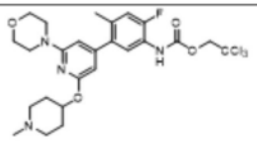
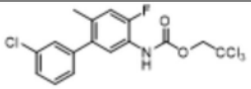
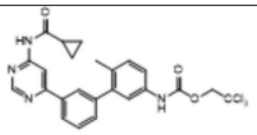
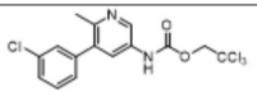
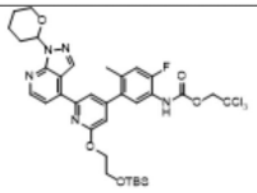
[1993]

H22	E15		粗产品	无数据	457.0
H23	E16		68	无数据	475.0 477.0
H24	E17		粗产品	无数据	476.2
H25	G20		99	无数据	574.2 576.2
H26	G23		93	9.95 (brs, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。	643.2 (失去TBDMS)
H27	G22		30	无数据	522.0 524.0
H28	E9		92	9.93 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.24-4.31 (m, 2H), 3.71 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H)。	587.0
H29	G24		96	无数据	542.2 544.2
H30	G25		89	无数据	567.2 569.2
H31	G26		21	9.88 (brs, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.30 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.44 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.20 (s, 3H),	549.0 551.0

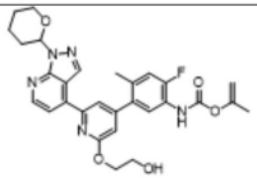
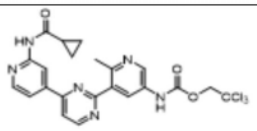
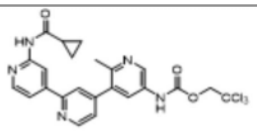
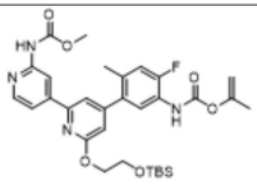
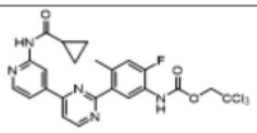
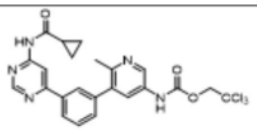
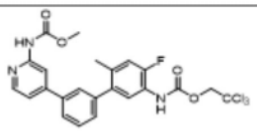
[1994]

				2.19 (s, 6H)。	
H32	G6		粗产品	无数据	505.0 507.0
H33	G27		67	10.1 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.35 (brs, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 4.41 (m, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 3.35 (m, 1H), 2.16 (s, 3H)。	532.0 534.0
H34	G30		粗产品	9.90 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (brs, 1H), 7.25 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (brm, 4H), 3.53 (brm, 4H), 2.24 (s, 3H)。	542.0 544.0
H35	G31		88	无数据	514.0 516.0
H36	G33		粗产品	无数据	585.4 587.4
H37	G34		95	10.1 (brs, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.44 (brs, 1H), 7.38 (brs, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.93 (brs, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.02 (brs, 2H), 3.72 (brs, 4H), 3.52 (brs, 4H), 2.90 (brs, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。	695.0
H38	B12		粗产品	无数据	413.0
H39	E20		粗产品	无数据	453.0
H40	B18		粗产品	无数据	427.0

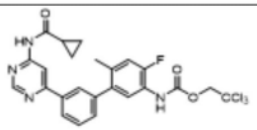
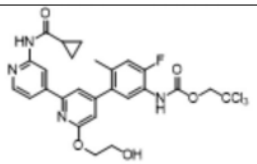
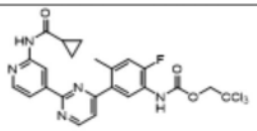
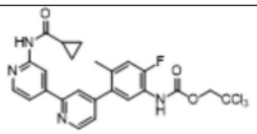
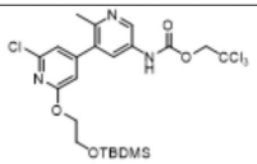
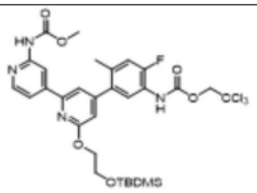
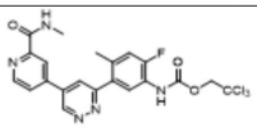
[1995]

H41	E7		粗产品	无数据	480.0
H42	B14		93	无数据	422.8
H43	G38		88	无数据	570.8
H44	G43		粗产品	无数据	575.2
H45	B17		粗产品	无数据	412.0
H46	G44		86	11.3 (s, 1H), 10.2 (brs, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (brs, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (brm, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.02-2.14 (m, 1H), 0.86-0.93 (m, 4H)。	519.0
H47	B21		95	无数据	395.0
H48	G45		84	9.94 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 2.5 及 10.3 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.53-4.66 (m, 2H), 3.89-3.99 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.02-2.12 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 157-1.65 (m, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。	754.2

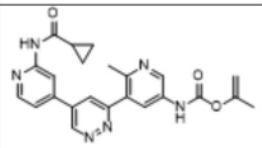
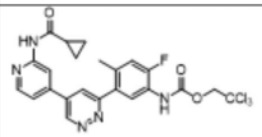
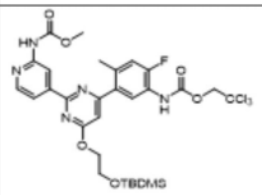
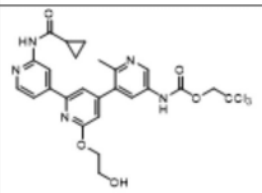
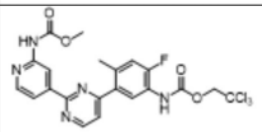
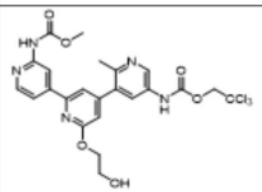
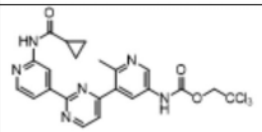
[1996]

H49	G45a		95	9.69 (brs, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.29 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 2.5 及 10.4 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.68-4.74 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 2.50-2.59 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.74-1.86 (m, 1H), 1.60 (m, 2H)。	548.2
H50	G50		粗产品	无数据	521.2
H51	G48		71	无数据	520.0
H52	G47		71	无数据	611.2
H53	G49		70	11.0 (s, 1H), 9.93 (brs, 1H), 9.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 0.82-0.87 (m, 4H)。	540.2
H54	G51		粗产品	11.3 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (brs, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 4H)。	520.1
H55	G46		67	无数据	526.0

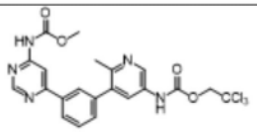
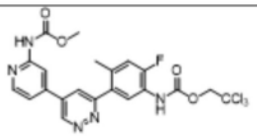
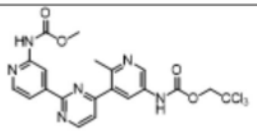
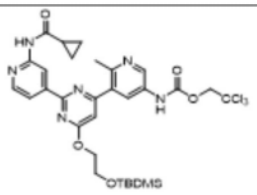
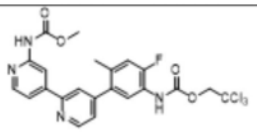
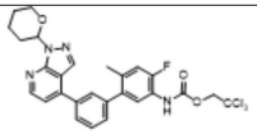
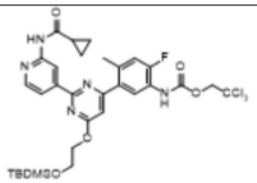
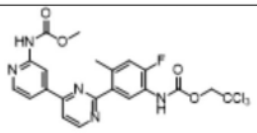
[1997]

H56	G52		粗产品	11.3 (s, 1H), 8.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.00 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 1.5 及 7.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 4.5 及 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 0.84 (m, 4H)。	539.0
H57	G53		88	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.43 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 0.78-0.90 (m, 4H)。	597.0
H58	G54		粗产品	10.9 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 1.2 及 4.8 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.80-0.85 (m, 4H)。	537.9
H59	G56		83	无数据	536.8
H60	E22		粗产品	无数据	570.0
H61	G47		粗产品	10.3 (brs, 1H), 9.93 (brs, 1H), 8.56 (brs, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.83 (brs, 1H), 4.92 (brs, 2H), 4.51 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 2 Hz, 2H), 3.69 (brs, 3H), 2.25 (brs, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。	701.1
H62	G58		78	无数据	512.2

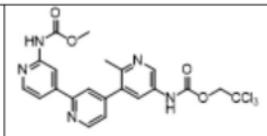
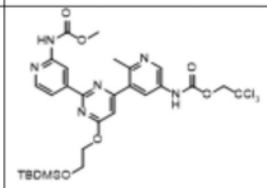
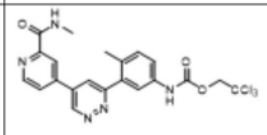
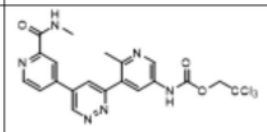
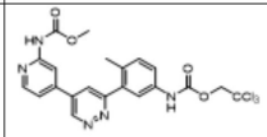
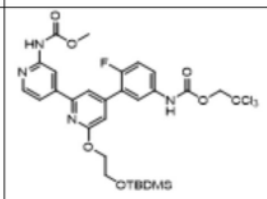
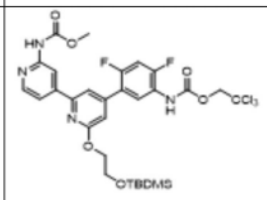
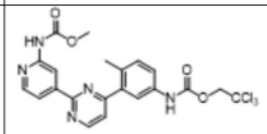
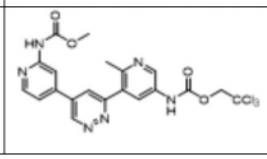
[1998]

H63	G59		粗产品	无数据	449.2 (M + H + 18)
H64	G60		粗产品	无数据	538.0 540.0
H65	G68		94	10.34 (s, 1H), 9.95 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.63 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 082 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。	702.01
H66	G61		62	10.88 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 14.0, 10.0 Hz, 2H), 7.50 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.90 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 0.79-0.86 (m, 4H)。3Hs 在溶剂下。	580.0
H67	G62		69	10.37 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。	528.0
H68	G67		粗产品	无数据	570.0 572.0
H69	G55		90	11.03 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 9.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.83 (m, 4H)。	521.0

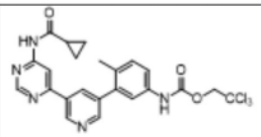
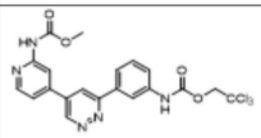
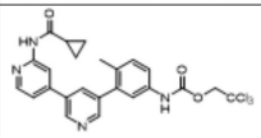
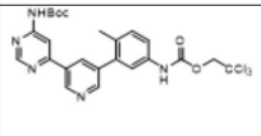
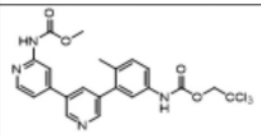
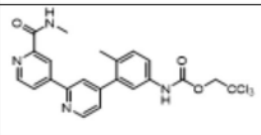
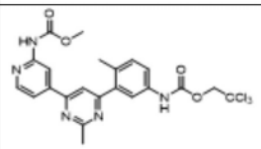
[1999]

H70	G63		90	10.89 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.10, (s, 1H), 8.03, (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.39 (s, 3H)。 NH丢失。	511.1
H71	G64		粗产品	无数据	528.0
H72	G65		61	无数据	510.8
H73	G66		82	10.92 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.00-4.05 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 0.83 (m, 4H), 0.82 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。	695.1
H74	G57		85	10.37 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。	527.1
H75	G19		粗产品	无数据	577.2
H76	G71		89	10.9 (s, 1H), 9.96 (brs, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.62 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.80-0.85 (m, 4H), 0.04 (s, 6H)。	712.0
H77	G70		粗产品	无数据	528.0 530.0

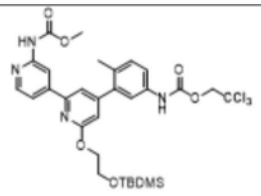
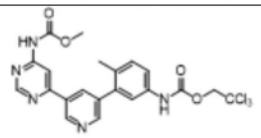
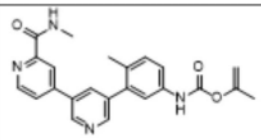
[2000]

H78	G72		91	无数据	510.0 512.0
H79	G76		81	无数据	685.0
H80	G73		50	10.2 (s, 1H), 9.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.87 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H)。	494.0 496.0
H81	G74		64	无数据	495.2 497.2
H82	G75		38	无数据	510.0 512.0
H83	G77		粗产品	无数据	687.0 689.0
H84	G78		77	无数据	705.0 707.0
H85	G79		16	无数据	510.0 512.0
H86	G80		JCL	无数据	510.7 512.7

[2001]

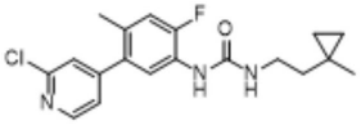
H87	G81		75	无数据	520.0 522.0
H88	G85		87	10.5 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.51 (m, 2H), 8.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J= 8.0 及 16.8 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.72 (s, 3H)。	495.8 497.8
H89	G82		67	11.0 (s, 1H), 10.2 (brs, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), , 7.45 (brs, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.80-0.85 (m, 4H)。	519.1 521.1
H90	G84		51	10.4 (brs, 2H), 9.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.29 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (brs, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。	551.8 553.8
H91	G86		82	10.4 (s, 1H), 10.2 (brs, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。	508.9 510.9
H92	G89		粗产品	无数据	493.0 495.0
H93	G92		35	10.2 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。	524.0 526.0

[2002]

H94	G93		46	10.3 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 1.6 及 5.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.52 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。	无数据
H95	G83		55	11.0 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.49 (brs, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。	510.0
H96	G94		42	9.97 (s, 1H), 9.07 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.86 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.68 (brs, 1H), 8.38 (brs, 1H), 8.25 (br m, 1H), 8.07 (brd, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。	403.2

[2003] 通用方法P:偶联反应

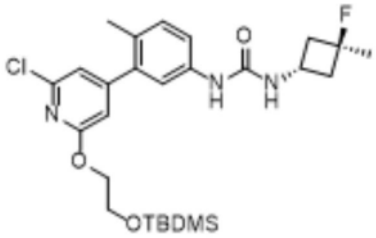
[2004] 实施例I1:1-(5-(2-氯吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯基)-3-(2-(1-甲基环丙基)乙基)脲

[2005] 

[2006] 用2-(1-甲基环丙基)乙-1-胺盐酸盐(0.16g,1.2mmol)处理2,2,2-三氯乙基(5-(2-氯吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯基)氨基甲酸酯(H38,0.30g,0.73mmol)和DIEA(0.57mL,3.3mmol)在DMSO(7mL)中的溶液。将反应物在80℃下搅拌2.5h,室温过夜。用DCM(30mL)稀释反应物,通过硅藻土垫过滤,并用DCM(20mL)洗涤。滤液用饱和$NaHCO_3$(50mL)处理,有机层用DCM(2x)萃取。将合并的有机物用无水$MgSO_4$干燥,过滤,减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(0至50%EtOAc/己烷)纯化粗产物,得到白色固体状1-(5-(2-氯吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯基)-3-(2-(1-甲基环丙基)乙基)脲(0.16g,59%)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO):δ8.45(d,J=5.1Hz,1H),8.34(s,1H),8.05(d,J=8.6Hz,1H),7.47(d,J=1.4Hz,1H),7.38(dd,J=1.5及5.1,Hz,1H),7.18(d,J=12.3Hz,1H),6.51(t,J=5.6Hz,1H),3.15(m,2H),2.16(s,3H),1.35(t,J=7.5Hz,2H),1.00(s,3H),0.26(m,2H),0.20(m,2H);MS(ESI)m/z:362.2($M+H^+$)。

[2007] 通用方法Q:柯提斯重排

[2008] 实施例I2:1-(3-(2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-6-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-3-((1r,3r)-3-氟-3-甲基环丁基)脲

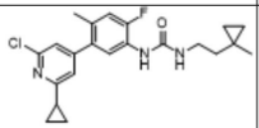
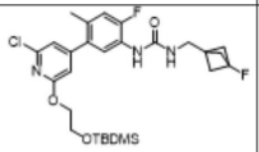
[2009] 

[2010] 将3-(2-(2-(((叔丁基二甲基二甲基二甲硅烷基)氧基)乙氧基)-6-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(E3,0.40g),(1r,3r)-3-氟-3-甲基环丁烷-1-甲酸(0.20g,1.5mmol)、DIEA(0.71mL,4.1mmol)和二苯基磷黄酸酯(0.57mL,2.6mmol)和1.4-二恶烷(10mL)的混合物密封,并将针穿过隔膜,然后将反应加热至70℃5h。冷却至室温,用饱和$NaHCO_3$(aq)稀释。用EtOAc(4x)萃取溶液。将合并的有机物用无水Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩至干,得到棕色油状物。通过硅胶柱色谱法(0至60%EtOAc/己烷)纯化棕色油状物,得到黄色固体状1-(3-(2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-6-氯吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-3-((1r,3r)-3-氟-3-甲基环丁基)脲(0.36g,69%)。MS(ESI)m/z:522.2($M+H^+$)。

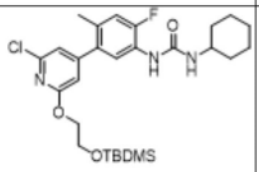
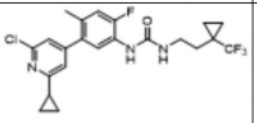
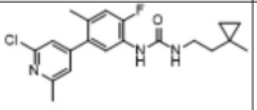
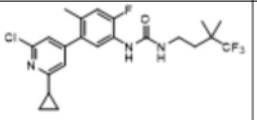
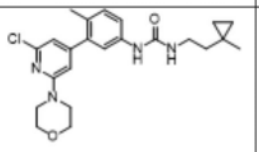
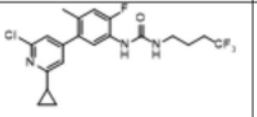
[2011] 使用上述通用方法P&Q,制备了表I中的以下中间体。

[2012] 表I

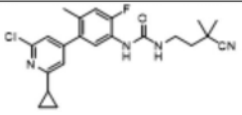
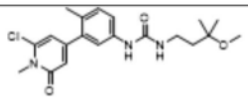
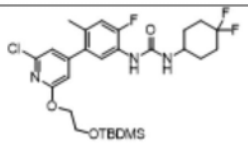
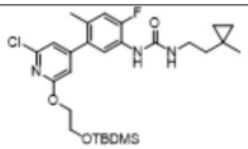
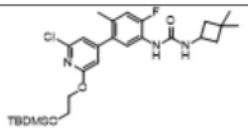
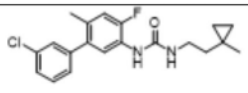
[2013]

实施例编号	SM	产物	方法	产率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: $M+H^+$)
I3	H39		P	80	无数据	402.2
I4	H28		P	60	8.34 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.62 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.92	552.2

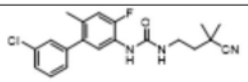
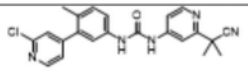
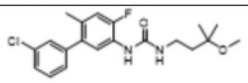
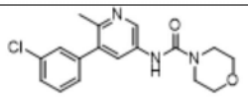
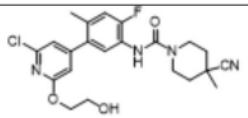
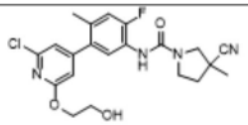
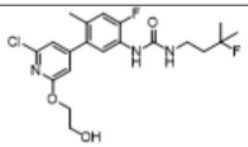
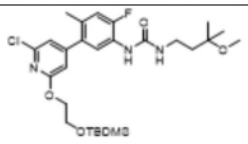
[2014]

					(d, J = 2.6 Hz, 6H), 0.83 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。	
I5	H28		P	98	8.20 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.62 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 1.04-1.33 (m, 6H), 0.83 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。	536.2
I6	H39		P	92	8.39 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.18 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 2.15 (m, 4H), 1.70 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 1.00 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 0.89 (m, 3 9H), 0.75 (s, 2H)。	456.2
I7	H40		P	61	无数据	376.2
I8	H39		P	81	8.35 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (m, 2 H), 6.60 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.61 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.10 (s, 6H), 1.00 (m, 2H), 0.93 (m, 2H)。	458.2
I9	H41		P	27	8.44 (s, 1H), 7.28 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.00 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.48 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.13 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.26 (m, 2H), 0.20 (m, 2H)。	429.2
I10	H39		P	83	8.32 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.68 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.15 (m, 4H),	430.2

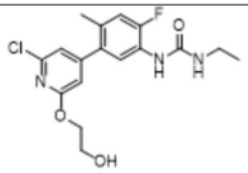
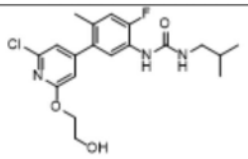
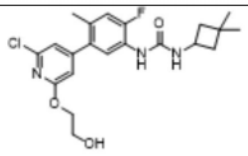
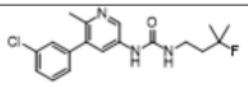
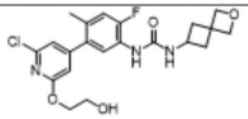
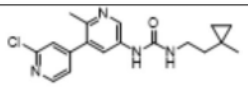
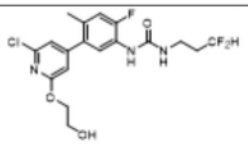
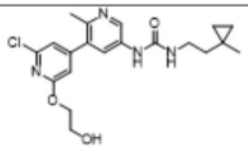
[2015]

					1.63 (m, 2H), 0.99 (m, 2H), 0.92 (m, 2H)。	
I11	H39		P	90	8.38 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.67 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.16 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.00 (m, 2H), 0.94 (m, 2H)。	415.2
I12	H42		P	97	8.49 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 4.0 及 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.8 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.09 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.59 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H)。	392.4
I13	H28		P	82	无数据	572.2
I14	H28		P	77	8.32 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.50 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 4.9 Hz, H), 4.02 (m, 2H), 3.91 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.26 (m, 2H), 0.20 (m, 2H), 0.04 (m, 6H)。	536.2
I15	E9		Q	57	无数据	536.2
I16	H45		P		8.27 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.32 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 1.6 及 7.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.13 (s,	361.2

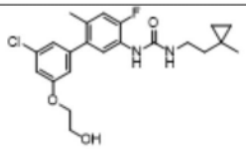
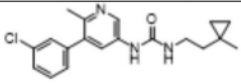
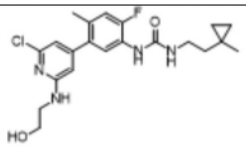
[2016]

					3H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3 H), 0.25 (m, 2H), 0.21 (m, 2H)。	
I17	H45		P	63	8.32 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.33 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 1.6 及 7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.13 (s, 3 H), 1.68 (m, 2H), 1.31 (s, 6H)。	374.2
I18	B11		Q	粗产品	无数据	406.2
I19	H45		P	68	8.28 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.32 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 1.6及7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.08 (s, 6H)。	无数据
I20	H47		P	61	无数据	332.2
I21	H28		P	粗产品	无数据	447.2
I22	H28		P	粗产品	无数据	433.2
I23	H28		P	58	无数据	428.2
I24	H28		P	58	无数据	554.2

[2017]

I25	H28		P	62	无数据	368.2
I26	H28		P	64	无数据	396.2
I27	I15		用 TBAF 去保护	粗产品	无数据	422.2
I28	H47		P	粗产品	8.75 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.42-7.54 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 6.28 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.15-3.24 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.73-1.84 (m, 2H), 1.33 (d, J = 20.0 Hz, 6H)。	350.2
I29	H28		P	粗产品	无数据	436.2
I30	B13		Q	56	无数据	345.2
I31	H28		P	25	8.40 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.68 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.95-6.27 (tt, J = 4.4及56 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.26-4.31 (m, 2H), 3.71 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.23 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.92-2.07 (m, 2H)。	418.0
I32	H60		P	63	无数据	405.2

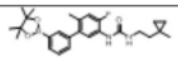
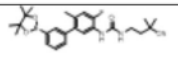
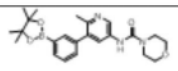
[2018]

I33	H28		P	25	8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.83 – 6.78 (m, 1H), 6.52 – 6.47 (m, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.05 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.19 – 3.11 (m, 2H), 2.14 (s, 2H), 1.40 – 1.32 (m, 2H), 1.13 – 1.09 (m, 1H), 1.05 – 0.96 (m, 3H), 0.30 – 0.25 (m, 2H), 0.22 – 0.19 (m, 2H)。	421.2
I34	B21		Q	32	8.63 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 2.0及4.8 Hz, 1H), 6.19 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.26 (m, 2H), 0.21 (m, 2H)。	344.3
I35	E25		Q	10	7.01 (brm, 1H), 6.92 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.32- 6.42 (m, 3H), 4.70 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.03-3.16 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.18-0.27 (m, 4H)。	421.3

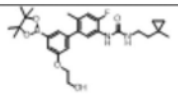
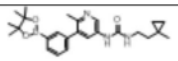
[2019] 使用上述通用方法A,制备了表J中的以下中间体。

[2020] 表J

[2021]

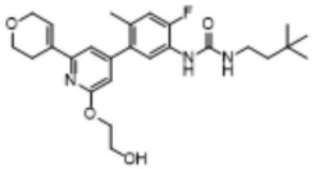
实施例编号	SM	产物	产率(%)	^{1}H NMR (400 或 500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: M+H$^+$)
J1	I16		粗产品	无数据	453.0
J2	I17		粗产品	无数据	466.2
J3	I20		粗产品	无数据	424.0

[2022]

J4	I33		粗产品	无数据	513.0
J5	I34		JCL	9.29 (brs, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 6.78 (brs, 1H), 3.15 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.30 (s, 12H), 1.36 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.27 (m, 2H), 0.25 (m, 2H)。	436.4

[2023] 通用方法R:TBAF去保护

[2024] 实施例5:1-(5-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-(2-羟基乙氧基)吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯基)-3-(3,3-二甲基丁基)脲

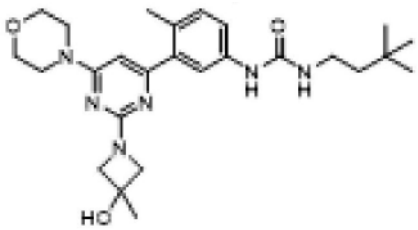
[2025] 

[2026] 使用通用方法P,将2,2,2-三氯乙基(5-(2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯基)氨基甲酸酯(H13,0.91g,1.4mmol)、3,3-二甲基丁-1-胺(0.18g,1.8mmol)和DIEA(0.75mL,4.3mmol)合并,得到1-(5-(2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯基)-3-(3,3-二甲基丁基)脲(0.78g,93%)。MS(ESI)m/z:586.4($M+H^+$)。

[2027] 将1-(5-(2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯基)-3-(3,3-二甲基丁基)脲(0.78g,1.3mol)的THF(5ml)溶液用TBAF(1.0M在THF中,4.0ml,4.0mmol)处理。将混合物在20℃下搅拌1h,然后在减压下浓缩。将粗产物纯化硅胶柱色谱法(50至65%EtOAc/己烷),得到1-(5-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-(2-羟基乙氧基)吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯基)-3-(3,3-二甲基丁基)脲(5,0.28g,45%),为透明晶体固体。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ8.24(s,1H),8.01(d,J=8.5Hz,1H),7.14(m,1H),6.95(s,1H),6.84(s,1H),6.56(s,1H),6.47(t,J=5.5Hz,1H),4.34(t,J=5.2Hz,2H),4.26(d,J=3.1Hz,2H),3.81(t,J=5.4Hz,2H),3.73(t,J=5.2Hz,2H),3.39(brm,2H),3.07(m,2H),2.16(s,3H),1.32(m,2H),0.88(s,9H)。MS(ESI)m/z:472.2($M+H^+$)。

[2028] 通用方法S:偶联、氧化和取代

[2029] 实施例1:1-(3,3-二甲基丁基)-3-(3-(2-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-6-吗啉嘧啶-4-基)-4-甲基苯基)脲

[2030] 

[2031] 将2,2,2-三氯乙基(4-甲基-3-(2-(甲硫基)-6-吗啉并嘧啶-4-基)苯基)氨基甲酸

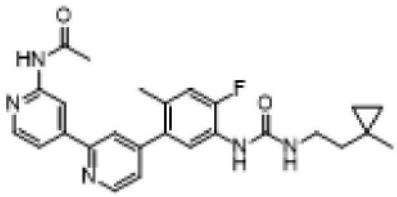
酯(H20,0.98g,2.0mmol)、3,3-二甲基丁-1-胺(0.53mL,4.0mmol)和DIPEA(1.4mL,7.9mmol)在DMSO(5mL)中的溶液加热至60℃17h。用DCM(45mL)稀释反应物,并静置$NaHCO_3$溶液(75mL)。水层用DCM(2x 30mL)萃取。将合并的有机物用无水$MgSO_4$洗涤干燥,过滤,减压浓缩,得到棕色油状固体。通过硅胶柱色谱法(0至100%EtOAc/己烷)纯化粗产物,得到灰白色固体状1-(3,3-二甲基丁基)-3-(4-甲基-3-(2-(甲硫基)-6-吗啉并嘧啶-4-基)苯基)脲(0.47g,54%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ8.40(s,1H),7.34(m,2H),7.10(d,J=8.2Hz,1H),6.55(s,1H),5.96(t,J=5.6Hz,1H),3.65(m,8H),3.07(m,2H),2.44(s,3H),2.23(s,3H),1.32(m,2H),0.89(s,9H);MS(ESI)m/z:444.2($M+H^+$)。

[2032] 用mCPBA(0.54g,2.3mmol)处理1-(3,3-二甲基丁基)-3-(4-甲基-3-(2-(甲硫基)-6-吗啉并嘧啶-4-基)苯基)脲(0.47g,1.1mmol)在DCM(20mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌3h。将反应溶液用饱和$NaHCO_3$溶液(25mL)处理并搅拌15分钟。用DCM(2x 25mL)萃取水层,将合并的有机物用无水$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到1-(3,3-二甲基丁基)-3-(4-甲基-3-(2-(甲基磺酰基)-6-吗啉嘧啶-4-基)苯基)脲(0.50g,100%),其无需纯化即可用于下一步反应。

[2033] 用DIEA(0.13mL,0.76mmol)处理DMF(2mL)中的1-(3,3-二甲基丁基)-3-(4-甲基-3-(2-(甲基磺酰基)-6-吗啉并嘧啶-4-基)苯基)脲(0.12g,0.25mmol)和3-甲基氮杂环丁烷-3-醇(0.055g,0.63mmol)。将反应混合物在90℃下加热6h。用饱和$NaHCO_3$溶液(30mL)淬灭反应,用DCM(2x 25mL)萃取溶液。用水(35mL)洗涤合并的有机物,用无水$MgSO_4$干燥有机物,过滤,减压浓缩,得到粗产物。通过反相柱色谱法(0至100%H_2O/CH_3CN在0.4%TFA中)纯化粗产物。收集馏分并浓缩。将残余物溶解在CH_3CN中,用K_2CO_3水溶液处理。用DCM(3x 25mL)萃取溶液,将合并的有机物用无水$MgSO_4$干燥,过滤,减压浓缩,得到白色固体状1-(3,3-二甲基丁基)-3-(3-(2-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-6-吗啉并嘧啶-4-基)-4-甲基苯基)脲(1,0063g,52%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ8.36(s,1H),7.30(m,2H),7.06(d,J=8.1Hz,1H),6.09(s,1H),5.95(t,J=5.6Hz,1H),5.48(s,1H),3.80(s,4H),3.63(t,J=4.7Hz,4H),3.53(d,J=5.0Hz,4H),3.06(m,2H),2.21(s,3H),1.39(s,3H),1.32(m,2H),0.87(m,9H);MS(ESI)m/z:483.2($M+H^+$)。

[2034] 方法T:铃木反应

[2035] 实施例2:N-(4-(4-氟-2-甲基-5-(3-(2-(1-甲基环丙基)乙基)脲基)苯基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)乙酰胺

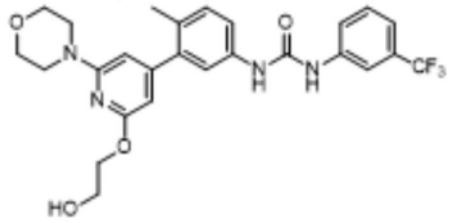
[2036] 

[2037] 将1-(5-(2-氯吡啶-4-基)-2-氟-4-甲基苯基)-3-(2-(1-甲基环环丙基)乙基)乙基)脲(I1,0.15g,0.41mmol)、N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1.3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(A3,0.24g,0.91mmol),以及在1.4-二恶烷(4mL)中的K_2CO_3(0.17g,1.2mmol)和水(0.8mL)的混合物用Ar鼓泡2min。加入Pd(dppf)Cl_2(0.015g,0.02mmol))并且将混合物加热至100℃持续3h。将反应冷却至室温,用DCM(30mL)稀释。将溶液通过硅藻土垫过滤,滤液用饱和$NaHCO_3$(水溶液,30mL)洗涤。水层用30mL DCM(2x 30mL)萃取。将合并的有

机物用无水$MgSO_4$干燥,过滤,减压浓缩,得到棕色油状固体。通过硅胶柱色谱法(0至100%EtOAc/己烷)纯化粗产物,得到白色固体N-(4-(4-氟-2-甲基-5-(3-(2-(1-甲基环丙基)乙基)脲基)苯基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)乙酰胺(66,0.14g,69%),^{1}HNMR(500MHz,DMSO):δ 10.6(s,1H),8.81(s,1H),8.78(d,J=5.0Hz,1H),8.40(d,J=5.3Hz,1H),8.34(s,1H),8.09(d,J=8.4Hz,1H),7.88(s,1H),7.77(dd,J=1.6及5.3Hz,1H),7.42(m,1H),7.21(d,J=12.3Hz,1H),6.51(t,J=5.6Hz,1H),3.14(m,2H),2.20(s,3H),2.11(s,3H),1.34(t,J=7.5Hz,2H),1.00(s,3H),0.25(m,2H),0.20(m,2H);MS(ESI)m/z:462.2(M+H$^+$)。

[2038] 通用方法U:与异氰酸酯的偶联反应

[2039] 实施例3:1-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

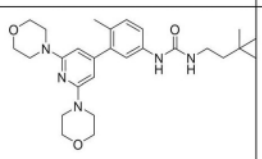
[2040] 

[2041] 在室温下搅拌3-(2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-6-吗啉吡啶-4-基)-4-甲基苯胺(G1,0.15g,0.34mmol)在DCM(2mL)中的溶液。加入TEA(0.24mL,1.7mmol)和1-异氰酸根-3-(三氟甲基)苯(0.19g,1.0mmol),然后将反应混合物在65℃下加热过夜。将反应物冷却至室温,并在真空下浓缩至干。将粗产物溶解在THF(10mL)中,并加入TBAF(3eq)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将黄色溶液浓缩,将残余物通过硅胶柱色谱法(0至10%MeOH/DCM)纯化,得到1-(3-(2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-6-吗啉吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲,其用TBAF(使用通用方法R)脱质子化,得到白色固体1-(3-(2-(2-羟基乙氧基)-6-吗啉吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲(0.061g,35%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6):δ9.00(s,1H),8.70(s,1H),8.01(s,1H),7.54(d,J=8.4Hz,1H),7.49(m,1H),7.34(brs,2H),7.29(d,J=7.6Hz,1H),7.19(m,1H),6.22(s,1H),6.01(s,1H),4.78(t,J=5.6Hz,1H),4.25(t,J=5.2Hz,2H),3.70(m,6H),3.46(brm,4H),2.17(s,3H);MS(ESI)m/z:517.3(M+H$^+$)。

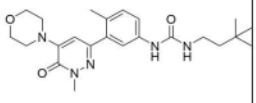
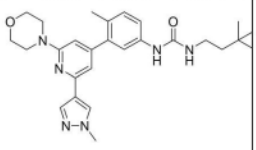
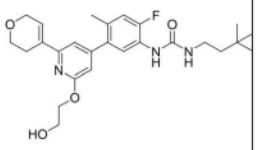
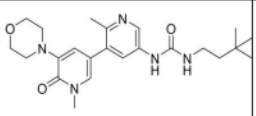
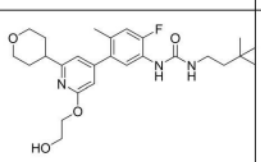
[2042] 使用上述通用方法I、J、N、O、Q、R、S、T及U,制备了表K中所示的式I化合物的以下实例。

[2043] 表K

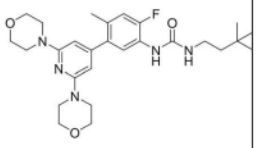
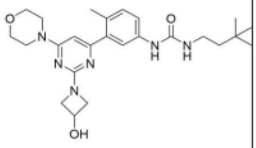
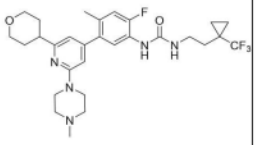
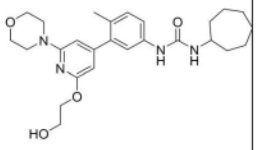
[2044]

实施例编号	SM	产物	方法	产率(%)	^{1}H NMR (400或500 MHz, DMSO-d_6): δ	MS (m/z: M+H$^+$)
4	H5 		P	69	8.33 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 2.3 及 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.94 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 4.7 Hz, 8 H), 3.39 (t, J = 4.7 Hz, 8 H), 3.06 (m, 2H), 2.12 (s, 3H),	482.4

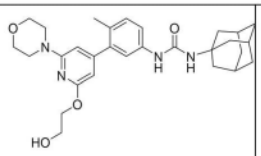
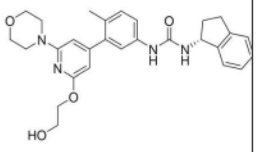
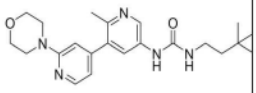
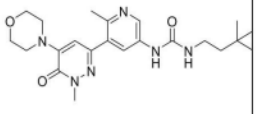
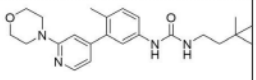
[2045]

					1.32 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。	
5	H22		P	41	8.39 (s, 1H), 7.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 2.3 及 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.44 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.07 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。	428.2
6	H9		P	62	8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 3.52 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 3.06 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.33 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H)。	477.2
7	H13		P & R	42	8.24 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.47 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.39 (brm, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.88 (s, 9H)。	472.2
8	H22		P	59	8.53 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.14 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.08 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 1.33 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。	428.2
9	5		K	42	8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.81 (brs, 1H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 2H),	474.2

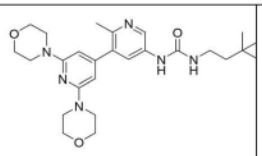
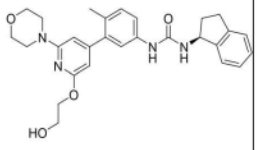
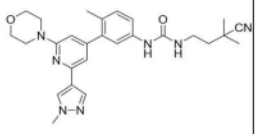
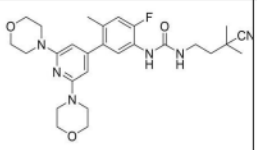
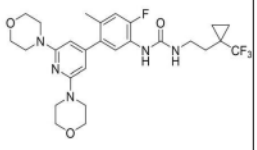
[2046]

					3.93 (m, 2H), 3.72 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.77 (m, 4H), 1.32 (m, 2H), 0.88 (s, 9H)。	
10	H6 		P	95	8.17 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.44 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.66 (t, J = 4.7 Hz, 8H), 3.39 (t, J = 4.7 Hz, 8H), 3.06 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.31 (m, 2H), 0.88 (s, 9H)。	500.2
11	H20 		S	32	8.35 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.94 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.13 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 4.6 及 9.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 4H), 3.53 (s, 4H), 3.07 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。	469.2
12	H18 		P	17	8.36 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.31 (m, 4H), 3.16 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.36 (m, 7H), 2.13 (s, 3H), 1.67-1.78 (m, 6H), 0.89 (m, 2H), 0.75 (s, 2H)。	564.2
13	H1 		P	35	8.20 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 2.2 及 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.0 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.69 (m, 7H), 3.43 (brm, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.50 (m, 10H)。	469.3

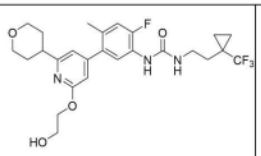
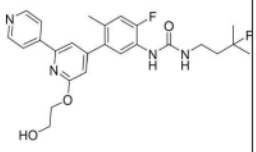
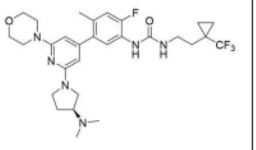
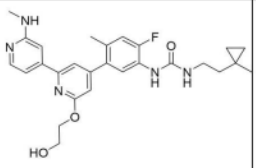
[2047]

14	H1 		P	40	8.20 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 2.1 及 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.9 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.5 Hz,1H), 4.24 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.69 (m, 6H), 3.44 (brm, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.01 (brm, 3H), 1.91 (brm, 6H), 1.61 (brm, 6H)。	507.4
15	H1 		P	49	8.30 (s, 1H), 7.24 (m, 6H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.4 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.69 (m, 6H), 3.45 (brm, 4H), 2.95 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.78 (m, 1H)。	489.2
16	H3 		P	48	8.60 (s, 1H), 8.42 (brs, 1H), 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.1 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。	398.2
17	H24 		P	62	8.62 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.47 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.33 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。	429.2
18	H2 		P	47	8.38 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.62 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.98 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.46 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.06 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。	397.2

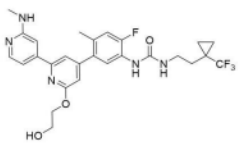
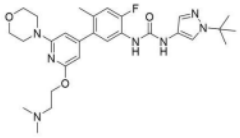
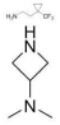
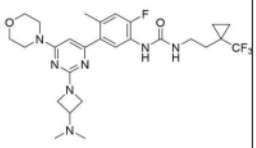
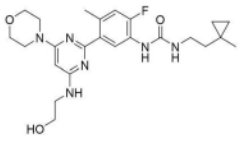
[2048]

19	H10		P	26	8.56 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 6.13 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.67 (m, 8H), 3.40 (m, 8H), 3.07 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.33 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。	483.2
20	H1		P	40	8.30 (s, 1H), 7.24 (m, 6H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.4 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.80 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.69 (brm, 6H), 3.44 (brm, 4H), 2.91 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.75 (m, 1H)。	489.2
21	H9		P	44	9.30 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.51 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.14 (s, 6H)。	488.3
22	H6		P	17	8.27 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.63 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.66 (t, J = 4.6 Hz, 8H), 3.39 (t, J = 4.6 Hz, 8H), 3.20(m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.31 (s, 6H)。	511.2
23	H6		P	52	8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.66 (t, J = 4.6 Hz, 8H), 3.38 (t, J = 4.6 Hz, 8H), 3.16 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.69 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 0.75 (s, 2H)。	552.2

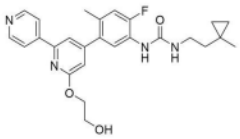
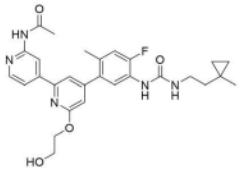
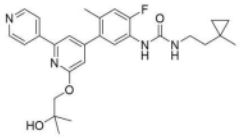
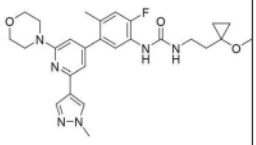
[2049]

24	H15		P	38	8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.76 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 0.74 (m, 2H)。	526.2
25	H17		P & R	40	8.68 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.09 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.57 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (brm, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.34 (d, J = 21.6 Hz, 6H)。	471.2
26	H25		P	37	8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 3.38 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.28 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 0.75 (brm, 2H)。	579.4
27	H26		P 及用 HCl 去保护	48	8.34 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (m, 3H), 6.74 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.23 (m, 2H) 0.21 (m, 2H)。	494.2

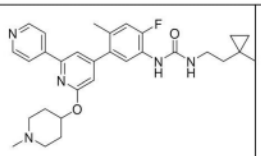
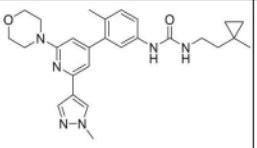
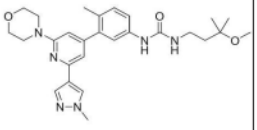
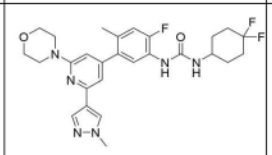
[2050]

28	H26		O 及用 HCl 去保护	30	8.41 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.73 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.80 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 0.75 (brm, 2H)。	548.2
29	G26 		Q	19	8.69 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.37 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 2.80 (brm, 2H), 2.35 (brs, 6H), 2.16 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。	540.4
30	H20 		S	46	8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.96 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.72 (dd, J = 5.2 及 8.9 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.54 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 3.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.70 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 0.76 (s, 2H)。	566.2
31	H27 		P	20	8.03 (m, 2H), 7.02 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.37 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.54 (m, 6H), 3.34 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.28 (m, 2H), 0.22 (m, 2H)。	473.2

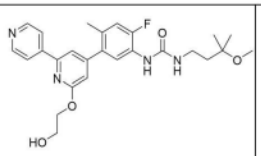
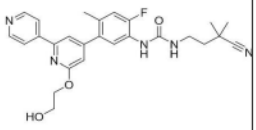
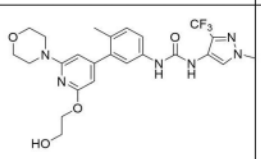
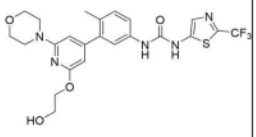
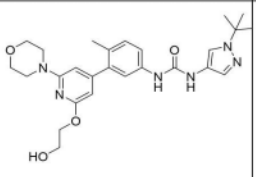
[2051]

32	H17 		P & R	44	8.68 (m, 2H), 8.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (m, 3H), 7.67 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.47 (t, J = 5.1Hz, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.14 (m 2H), 2.20 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.25 (m, 2H), 0.19 (m, 2H)。	465.2
33	A3 I14		T & R	62	10.6 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6 及 5.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.1Hz, 2H), 3.79 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.14 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.267 (m, 2H), 0.21 (m, 2H)。	522.2
34	H29 		P	37	8.68 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.25 (m, 2H), 0.20 (m 2H)。	493.2
35	H35		P	20	8.30 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.13 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.50 (brs, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 4H), 3.52 (brs, 4H), 3.19 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.67 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 0.64 (s, 2H), 0.40 (s,2H)。	509.4

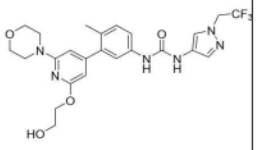
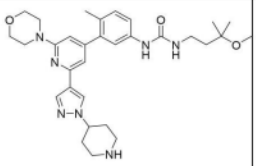
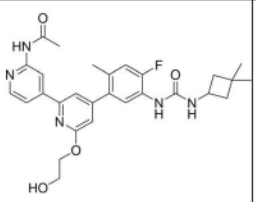
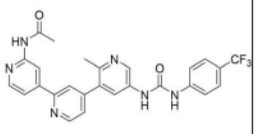
[2052]

36	H30 		P	38	8.68 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.06 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.18 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.14 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.72 (brm, 2H), 2.23(m, 5H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (brm, 2H), 1.77 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.26 (t, J = 0.7 Hz, 2H), 0.20 (t, J = 0.7 Hz, 2H)。	518.2
37	H9 		P	31	8.50 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.03 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.52 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.14 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.26 (m, 2H), 0.21 (m, 2H)。	475.2
38	H9		P	50	8.48 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.03 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.52 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.08 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 1.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H)。	493.2
39	H17 		P	11	8.23 (s, 1H), 8.1 (brs, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.15 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.4 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (brs, 4H), 3.66 (s, 1H), 3.52 (brs, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.96 (s, 4H), 1.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 2H)。	529.3

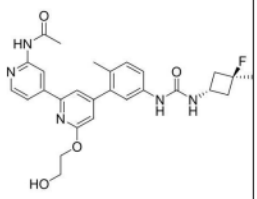
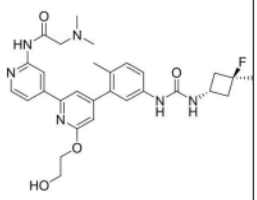
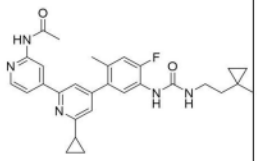
[2053]

40	H36		P	44	8.67 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (m, 3H), 7.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.79 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.07 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.08 (s, 6H)。	483.2
41	H36		P	44	8.67 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 1.6 及 4.7 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.79 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.30 (s, 6H)。	478.2
42	G1 		Q & R	53	9.04 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2.3 及 8.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.68(m, 6H), 3.44 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.16 (s, 3H)。	521.2
43	G1 		Q & R	25	10.5 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.69 (m, 6H), 3.44 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.16 (s, 3H)。	524.2
44	G1 		Q & R	32	8.57 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 2.4 及 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz,	495.2

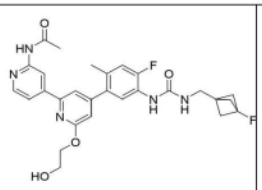
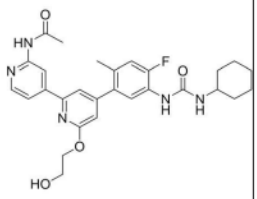
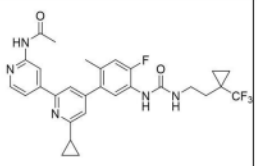
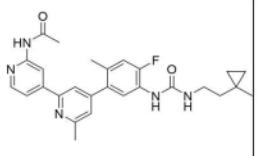
[2054]

					1H), 6.20 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.69 (m, 6H), 3.44 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。	
45	G1 		Q & R	9	8.63 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.04 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 4.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.68 (m, 6H), 3.44 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H)。	521.2
46	H38		P 及用 HCl 去保护	10	8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.0 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.52 (brm, 4H), 3.09 (m, 7H), 2.62 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.59 (t, J = 8 Hz, 2H), 1.10 (s, 6H)。 NH 缺失	562.5
47	A3 I15		T & R	16	10.6 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.79 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H)。	522.2
48 9603	G40 		U	18	10.5 (s, 1H), 9.2 (brs, 1H), 9.0 (brs, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (brs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.57 (brs, 1H),	506.9

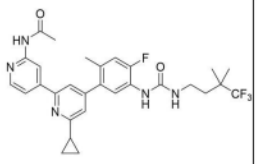
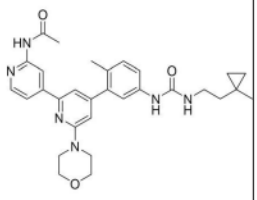
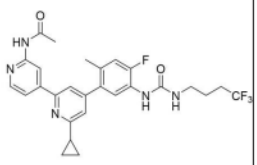
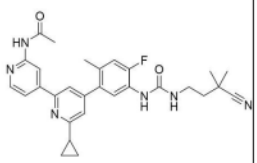
[2055]

					2.43 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。	
49	A3 I2		T & R	42	10.6 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.6 及 5.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 2.4 及 8.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.50 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.02-2.09 (m, 2H), 1.45 (d, J = 22.2 Hz, 3H)。	508.2
50	A9 I2		T	25	8.82 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.52 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.17 (brs, 1H), 2.95 (brs, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.36 (brs, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.57 (brs, 1H), 1.45 (d, J = 22.2 Hz, 3H)。	551.2
51	A3 I5		T	69	10.5 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.26 (m, 2H), 0.20 (m, 2H)。	502.2

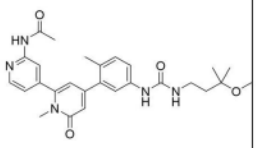
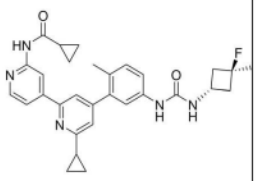
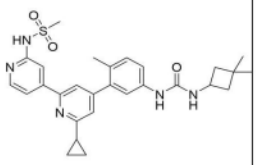
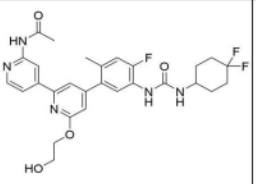
[2056]

52	A3 I6		T & R	47	10.6 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.62 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (d, J = 2.6 Hz, 6H)。	538.2
53	A3 I7		T & R	52	10.5 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.13 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.71 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.44 (brs, 1H), 1.04-1.25 (m, 5H)。	522.2
54	A3 I8		T	50	10.5 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.36 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.02 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 0.75 (m, 2H)。	556.2
55	A3 I9		T	58	10.6 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.14 (q, J =	476.2

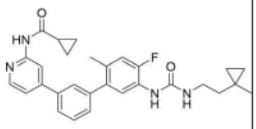
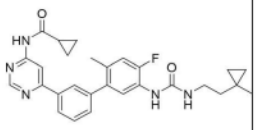
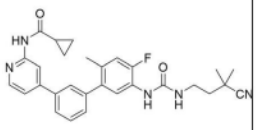
[2057]

					6.9 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.26 (m, 2H), 0.20 (m, 2H)。	
56	A3 I10		T	43	10.5 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.36 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.61 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H), 1.09 (m, 2H), 1.02 (m, 2H)。	558.2
57	A3 I11		T	63	10.5 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.02 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.60 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.14 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.26 (t, J = 0.7 Hz, 2H), 0.20 (t, J = 0.8 Hz, 2H)。	529.2
58	A3 I12		T	54	10.5 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.24 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.02 (m, 2H)。	530.2
59	A3 I13		T	32	10.5 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.24 (m, 1H),	515.2

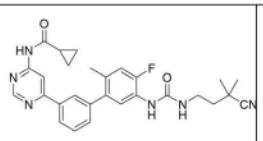
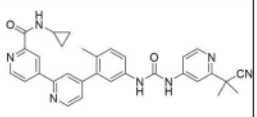
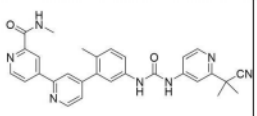
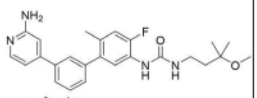
[2058]

					2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.08 (s, 2H), 1.02 (m, 2H)。	
60	A3 I14		T	27	10.7 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.44 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.0 (t, J= 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.06 (brs, 5H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.59 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H)。	492.2
61	G39 		Q	7	10.8 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 1.6 Hz & 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (m, 3H), 1.45 (brs, 3H), 1.08 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 0.81 (m, 4H)。	514.2
62	H44 		P	19	10.6 (brs, 1H), 8.30 (brs, 2H), 7.74 (brs, 1H), 7.66 (brs, 2H), 7.38 (d, J = 2.0, Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 8H), 1.05 (m, 2H)。	520.2
63	A3 I16		T & R	69	10.6 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6 及 5.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.0 Hz,	558.2

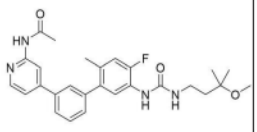
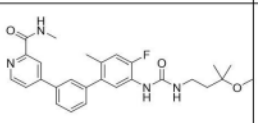
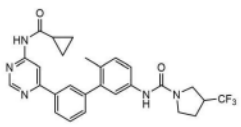
[2059]

					2H), 3.79 (m, 2H), 3.65 (brs, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.84-1.98 (m, 6H), 1.43-1.50 (m, 2H)。	
64	A2 I16		T	18	10.9 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 1.6 及 5.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.78-0.83 (m, 4H), 0.18-0.27 (m, 4H)。	487.2
65	J1 		T	37	11.3 (s, 1H), 8.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.84-0.91 (m, 4H), 0.19-0.27 (m, 4H)。	488.2
66	A2 I17		T	23	10.9 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 1.7 及 5.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 0.78-0.83 (m, 4H)。	500.2

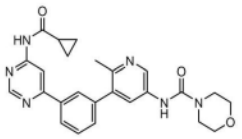
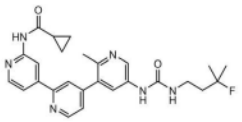
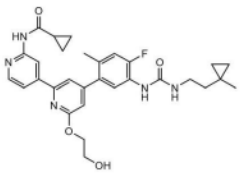
[2060]

67	J2 		T	54	11.3 (s, 1H), 8.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 0.84-0.91 (m, 4H)。	501.2
68	A5 I18		T	8	10.9 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 1.6 及 5.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 2.0 及 5.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.65 (s, 6H), 0.82 (m, 4H)。	532.2
69	A4 I18		T	25	9.35 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.83 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 1.8 及 5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.5 及 5.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 2.3 及 8.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.0 及 5.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.65 (s, 6H)。	506.2
70	A3 I19	 副产物	T	29	8.30 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.4Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 1.6 及 5.4 Hz, 1H), 6.74	437.2

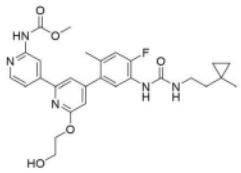
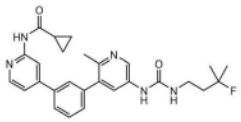
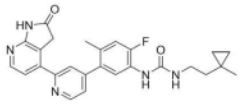
[2061]

					(s, 1H), 6.56 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.03-3.11 (m, 5H), 2.16 (s, 3H), 1.57 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.08 (s, 6H)。	
71	A3 I19		T	17	10.6 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.04-3.11 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.08 (s, 6H)。	479.2
72	A4 I19		T	57	8.82 (m, 1H), 8.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.08 (m, 5H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.08 (s, 6 H)。	
73	H47 		P	39	11.33 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 2H), 3.26 (br m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.11-2.21 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 0.89 (m, 4H)。	510.4

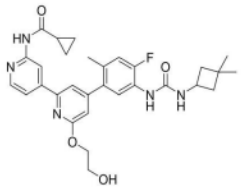
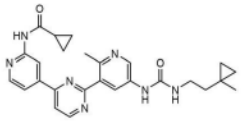
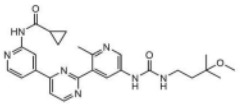
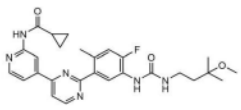
[2062]

74	J3 		T	15	11.4 (s, 1H), 8.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59-8.64 (m, 2H), 8.08 (dt, J = 1.5 及 7.7 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 1.4 及 7.7 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 4.0 及 5.6 Hz, 4H), 3.45 (dd, J = 4.0 及 5.7 Hz, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 0.87-0.94 (m, 4H)。	459.2
75	H51 		P	39	10.9 (s, 1H), 8.86 (m, 1H), 8.81 (m, 2H), 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 0.8 及 5.3 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.6 及 4.9 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.34 (d, J = 20.0 Hz, 6H), 0.85 (m, 4H)。	477.2
76	A2 I15		T & R	73	10.9 (s, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.6 及 5.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.40-4.46 (m, 2H), 3.79 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.31-1.38 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.76-0.87 (m, 4H), 0.24-0.30 (m, 2H), 0.17-0.23 (m, 2H)。	548.2

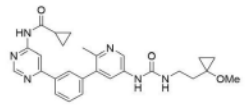
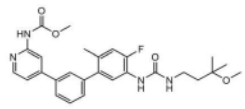
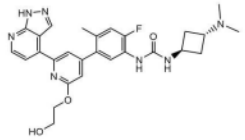
[2063]

77	A6 I14		T & R	10	10.3 (s, 1H), 8.55 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 1.6 及 5.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.10-3.15 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.31-1.38 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.26 (q, J = 3.8 Hz, 2H), 0.16-0.23 (m, 2H)。	538.2
78	A2 I28		T	50	10.8 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.35-8.40 (m, 2H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.51-7.61 (m, 2H), 7.42 (dt, J = 1.3 及 7.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 1.7 及 5.2 Hz, 1H), 6.19 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.09-3.17 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.92-2.03 (m, 1H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.26 (d, J = 20.0 Hz, 6H), 0.76 (m, 4H)。	496.2
79	A7 I1		T	18	10.9 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 1.6 及 5.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.11-1.17 (m, 2H), 0.80 (s, 3H), 0.03-0.09 (m, 4H)。	460.2

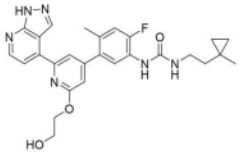
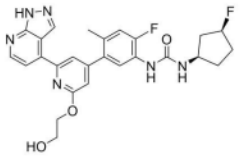
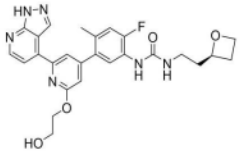
[2064]

80	A2 I15		T	44	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.78-6.86 (m, 2H), 4.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.00-4.12 (m, 1H), 3.79 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.99-2.13 (m, 3H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.09 (d, J = 4.7 Hz, 6H), 0.77-0.90 (m, 4H)。	548.2
81	H50 		P	15	11.0 (s, 1H), 9.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 6.0 及 14.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.80-0.86 (m, 4H), 0.26-0.31 (m, 2H), 0.19-0.24 (m, 2H)。	472.4
82	H50 		P	20	11.0 (s, 1H), 9.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J =2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.11-3.16 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.11 (s, 6H), 0.81-0.89 (m, 4H)。	490.4
83	H53 		P	26	11.0 (s, 1H), 9.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H),	507.4

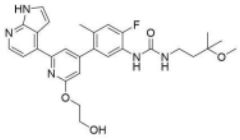
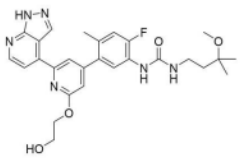
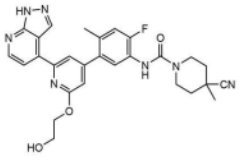
[2065]

					8.30 (d, J =1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.10-3.15 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.40-2.60 (m, 3H: 处于溶剂 DMSO 中) 2.04 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.10 (s, 6H), 0.82-0.89 (m, 4H)。	
84	H54		P	35	11.3 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.21 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.85-0.90 (m, 4H), 0.62-0.68 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 0.37-0.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H)。	487.4
85	H55		P	10	10.3 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.16 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.03-3.13 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.09 (s, 6H)。	495.2
86	H49		P 及用 HCl 去保护	53	10.2 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.04-4.12 (m, 3H), 3.84 (t, J = 5.1 Hz,	520.2

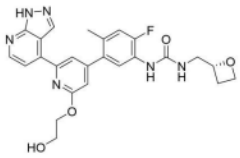
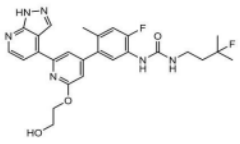
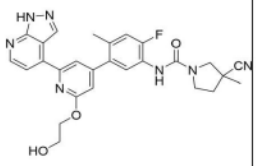
[2066]

					2H), 3.78 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.20-2.25 (m, 2H)。	
87	H49 		P 及用 HCl 去保护	61	13.8 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.31-1.38 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.23-0.28 (m, 2H), 0.18-0.23 (m, 2H)。OH 峰处于水中	505.2
88	H49 		P 及用 HCl 去保护	30	13.7 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.13 (td, J = 4.9, 2.5 Hz, 1H), 5.02 (td, J = 4.9, 2.4 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.78 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.02-2.25 (m, 1H), 1.50-1.96 (m, 4H), 1.42-1.52 (m, 1H)。	509.2
89	H49 		P 及用 HCl 去保护	31	13.8 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.26-4.35 (m, 1H), 3.85 (q, J = 5.3 Hz,	507.2

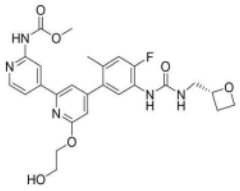
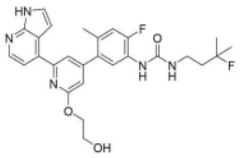
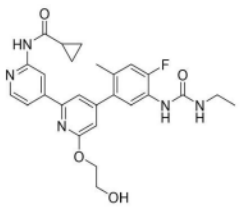
[2067]

					2H), 3.47 (s, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.70 (qt, J = 13.3, 7.6 Hz, 2H)。2H 缺失	
90	D4 I24		P 及用 HCl 去保护	10	11.8 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.06-3.13 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 1.55-161 (m, 2H), 1.08 (s, 6H)。	522.2
91	H49 		P 及用 HCl 去保护	49	13.8 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.83 (td, J = 5.5, 5.1 Hz, 2H), 3.07-3.12 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.54-1.61 (m, 2H), 1.08 (s, 6H)。	523.2
92	D3 I21		T 及用 HCl 去保护	26	13.8 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.83 (td, J = 5.5 及 5.2 Hz, 2H), 2.96 (m,	530.2

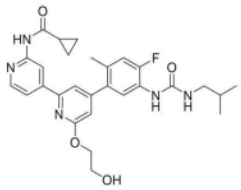
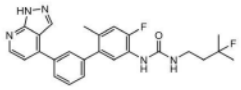
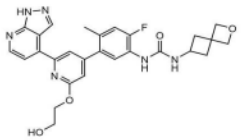
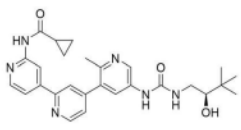
[2068]

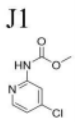
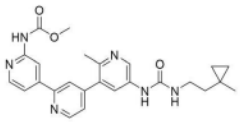
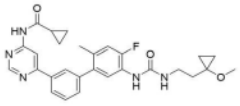
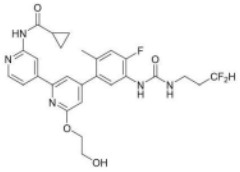
					2H), 2.29 (s, 3H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.48 (td, J = 4.0 及 13.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 3H)。	
93	H49 		P 及用 HCl 去保护	45	13.6 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.64 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.55 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.69 (m, 1H)。3H 缺失	493.2
94	H49 		P 及用 HCl 去保护	46	13.8 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.83 (td, J = 5.5, 5.2 Hz, 2H), 3.13-3.23 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.71-1.83 (m, 2H), 1.31 (d, J = 21.5 Hz, 6H)。	511.2
95	D3 I22		T 及用 HCl 去保护	43	13.8 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80-3.88 (m, 3H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.33 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (dt, J = 12.7, 8.2 Hz, 1H), 1.45	516.2

[2069]

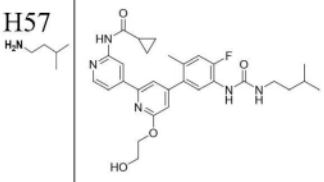
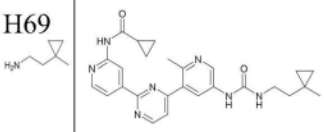
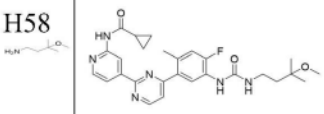
					(s, 3H)。	
96	H52 		P & R	13	10.3 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.39-4.55 (m, 4H), 3.82 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.36 (dt, J = 5.8 及 14.8 Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.22 (s, 3H)。	526.2
97	D4 I23		T 及用 HCl 去保护	17	11.8 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.78 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 3.14-3.22 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.31 (d, J = 20.0 Hz, 6H)。	510.2
98	A2 I25		T & R	53	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.57 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.79 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.03-3.12 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.77-0.87 (m, 4H)。	494.2

[2070]

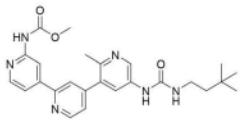
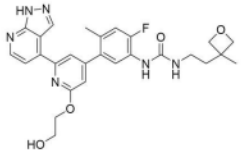
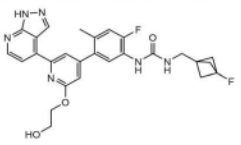
99	A2 I26		T & R	53	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.7 及 5.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 1H), 0.77-0.88 (m, 10H)。	522.2
100	H75 		P 及用 HCl 去保护	30	13.8 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.17 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)。(NH 质子缺失)	450.2
101	I29 		T 及用 HCl 去保护	30	13.8 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.80-3.92 (m, 3H), 2.50-2.55 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.95-2.03 (m, 2H)。	519.2
102	H51 		P	37	10.9 (s, 1H), 8.93 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H),	489.2

					7.98 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.78 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.78-0.90 (m, 13H)。	
	103	J1 		T	6	10.3 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6 及 5.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.6 及 5.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.26 (m, 2H), 0.20 (m, 2H)。	461.2
[2071]	104	H56 		P	29	11.3 (s, 1H), 8.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 1.5 及 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.78-0.87 (m, 4H), 0.53-0.65 (m, 2H), 0.29-0.40 (m, 2H)。	504.2
	105	A2 I31		T	32	10.9 (s, 1H), 8.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.37-8.44 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.6及5.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.06 (tt, J = 4.4 及 56.8 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.1	544.2

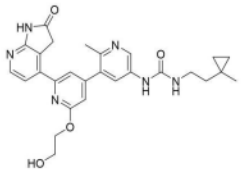
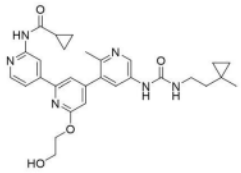
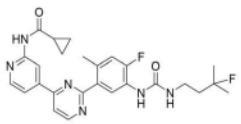
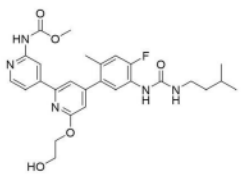
[2072]

					Hz, 2H), 3.79 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.22 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.90-2.07 (m, 3H), 0.76-0.87 (m, 4H)。	
106	H57		P	20	11.0 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (brd, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.78 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.07 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.78- 0.84 (m, 4H)。	536.2
107	H69		P	11	11.0 (s, 1H), 9.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.18 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.81-0.86 (m, 4H), 0.28 (m, 2H), 0.22 (m, 2H)。	472.5
108	H58		P	26	10.9 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 0.81-0.86 (m, 4H)。	507.5

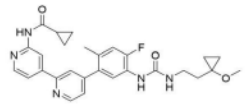
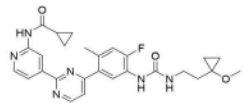
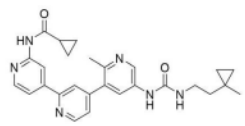
[2073]

109	A6 I30	 副产物(在钤木条件下开环的环丙基环)	T	18	10.3 (s, 1H), 8.83 (dd, J = 0.7 及 5.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.64 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 0.8 及 5.3 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.6 及 5.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.6 及 5.0 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.37 (m, 2H), 0.90 (s, 9H)。	463.2
110	H49 		P 及用 HCl 去保护	30	13.8 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.91 (br s, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.03 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.82 (dt, J = 13.7, 7.3 Hz, 1H), 1.53 (dt, J = 13.1, 7.0 Hz, 1H), 1.01 (s, 3H)。	521.2
111	H50 		P 及用 HCl 去保护	44	13.8 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.83 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.93 (d, J = 2.6 Hz, 6H)。	521.2

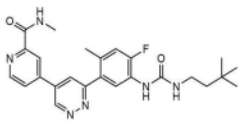
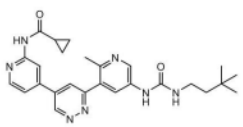
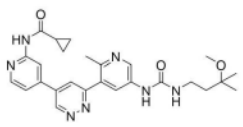
[2074]

112	A7 I32		T	10	11.1 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.25 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.79 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.33-1.39 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.19-0.29 (m, 4H)。	503.2
113	A2 I32		T	54	10.9 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.6 及 5.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.20 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.79 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.12-3.20 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.33-1.39 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.77-0.87 (m, 4H), 0.18-0.29 (m, 4H)。	531.2
114	H53 		P	23	11.0 (s, 1H), 9.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.57 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.78 (dt, J = 7.6 及 20.0 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 21.6 Hz, 6H), 0.81-0.86 (m, 4H)。3H 处于溶剂中	495.5
115	H61 		P & R	76	10.3 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H),	526.5

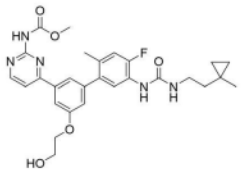
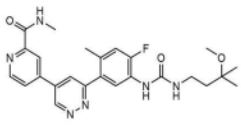
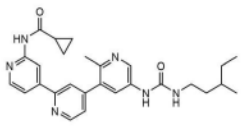
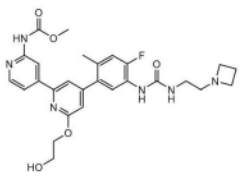
[2075]

					7.20 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.56 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.08 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	
116	H59		P	20	10.9 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.58 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.20 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.67 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.81-0.86 (m, 4H), 0.64 (m, 2H), 0.39 (m, 2H)。	504.5
117	H58		P	18	10.9 (s, 1H), 9.10 (brs, 1H), 9.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 4.0 及 6.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.60 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.21 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.16 (s 3H), 2.40 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.81-0.85 (m, 4H), 0.64 (m, 2H), 0.41 (m, 2H)。	505.5
118	G48		Q	19	10.9 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.22 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.38 (s, 3H),	471.5

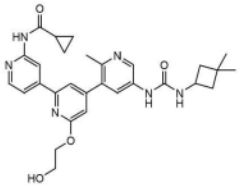
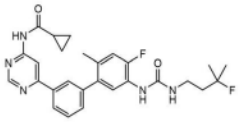
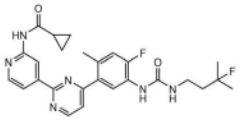
[2076]

					2.03 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.81- 0.86 (m, 4H), 0.24 (m, 2H), 0.19 (m, 2H)。	
119	H62 		P	9	9.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.89 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 1.9 及 5.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.86 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.34 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。	465.2
120	H63 		P	19	11.0 (s, 1H), 9.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.7 及 5.2 Hz, 1H), 6.27 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.05-3.13 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.32-1.39 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.82-0.87 (m, 4H)。	474.2
121	H63 		P	20	11.0 (s, 1H), 9.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.7 及 5.3 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.05-3.16 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.57-1.69 (m, 2H), 1.10 (s, 6H), 0.81-0.88 (m, 4H)。	490.2

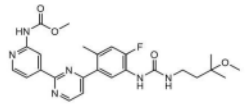
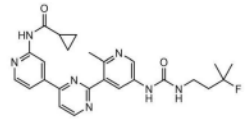
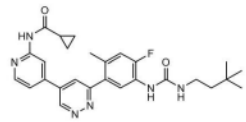
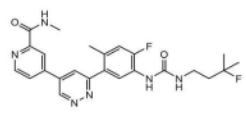
[2077]

122	J4 		T	18	10.4 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.72 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.50 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.76 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.11-3.19 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.35 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.27 (m, 2H), 0.21 (m, 2H)。	538.2
123	H62		P	4	9.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.89 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.20 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.10 (s, 6H)。	481.2
124	H51 		P	4	10.9 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.6 及 5.2 1H), 7.52 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 6.27 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.02-3.16 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.10-1.50 (m, 5H), 0.81-0.88 (m, 10H)。	473.5
125	H61 		P & R	76	10.2 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (brs, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.61 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6	539.5

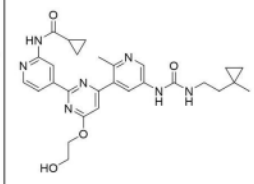
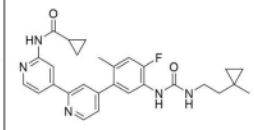
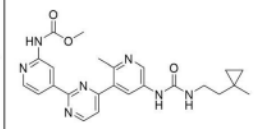
[2078]

					Hz, 1H), 4.45 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.10 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.04 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.96 (m, 2H)。	
126	H66 		P	6	10.9 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.79 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.06 (m, 3H), 1.66 (dd, J = 9.2 及 11.2 Hz, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.80-0.87 (m, 4H)。	531.6
127	H56 		P	27	11.3 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (brs, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.56 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.17 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.76 (dt, J = 7.6 及 20.0 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 21.6 Hz, 6H), 0.86 (m, 4H)。	494.5
128	H58 		P	20	10.9 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.59 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 14.4, 6.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.77 (dt, J = 7.6 及 20.0 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 21.6 Hz, 6H),	495.5

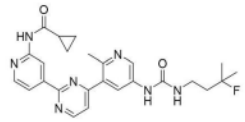
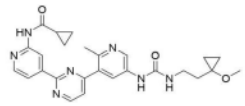
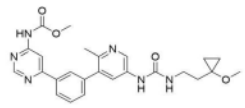
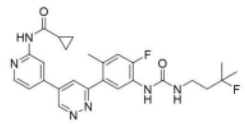
[2079]

					0.81-0.86 (m, 4H)。	
129	H67		P	26	10.4 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.54 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.10-3.15 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.10 (s, 6H)。	497.5
130	H50		P	20	11.0 (s, 1H), 9.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.24 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 6.4 及 14.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.78 (dt, J = 20.4, 7.6 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 22.0 Hz, 6H), 0.81-0.86 (m, 4H)。	478.5
131	H64		P	67	11.0 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.7 及 5.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.10-3.06 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.32-1.38 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.78-0.89 (m, 4H)。	491.2
132	H62		P	34	9.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.89 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H),	469.2

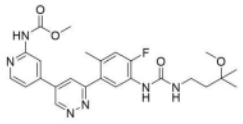
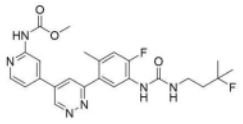
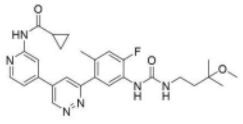
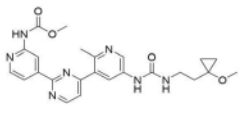
[2080]

					8.29 (m, 2H), 8.20 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.33 (d, J = 22.0 Hz, 6H)。	
133	G61		Q	20	10.9 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.21 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.55 (brt, J = 4.8 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.83 (m, 4H), 0.27 (m, 2H), 0.22 (m, 2H)。	532.1
134	H59		P	6	10.9 (s, 1H), 8.83 (brs, 1H), 8.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (brs, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 1.2 及 4.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J =12.4 Hz, 1H), 6.51 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.83 (m, 4H), 0.26 (m, 2H), 0.22 (m, 2H)。	488.1
135	G65		Q	4	10.4 (s, 1H), 9.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 1.2 及 4.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.24 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.27 (m, 2H), 0.22 (m,	462.4

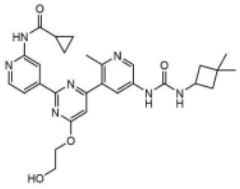
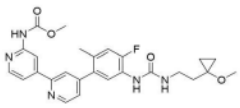
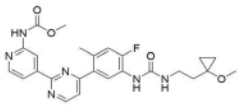
[2081]

					2H)。	
136	H69		P	14	11.0 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.07 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.31 (brm, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.33 (d, J = 21.6 Hz, 6H), 0.79-0.87 (m, 4H)。	478.1
137	H69		P	11	11.0 (s, 1H), 9.71 (brs, 1H), 9.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.96, (brm, 2H), 8.83 (brs, 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.65 (b t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.28 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 0.83 (m, 4H), 0.67 (m, 2H), 0.42 ((m, 2H)。	488.1
138	H70		P	10	10.9 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.76, (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.21 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.65 (m, 2H), 0.40 (m, 2H)。	477.1
139	H64		P	27	11.0 (s, 1H), 9.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.7 及 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.14-3.22	495.2

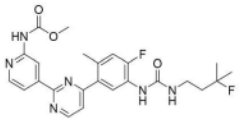
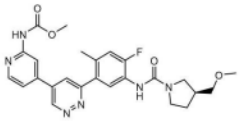
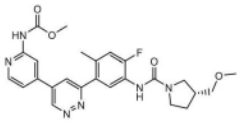
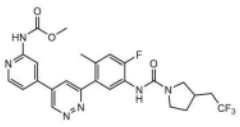
[2082]

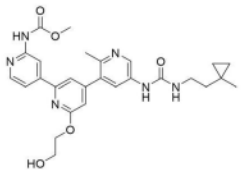
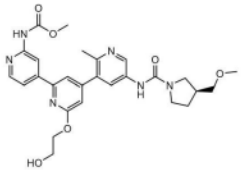
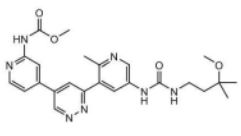
					(m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.79-0.89 (m, 4H)。	
140	H71		P	12	10.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.24-8.29 (m, 2H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 1.7 及 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.04-3.13 (m, 5H), 2.26 (s, 3H), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.08 (s, 6H)。	497.2
141	H71		P	15	10.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.24-8.29 (m, 2H), 8.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 1.7 及 5.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.14-3.22 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.71-1.82 (m, 2H), 1.26-1.38 (m, 6H)。	485.2
142	H64		P	30	11.0 (s, 1H), 9.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.7 及 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.03-3.14 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.08 (s, 6H), 0.80-0.86 (m, 4H)	507.2
143	H72		P	4	10.4 (s, 1H), 9.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.90, (d, J = 4.0 Hz, 2H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J =	478.2

[2083]

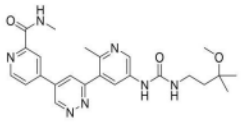
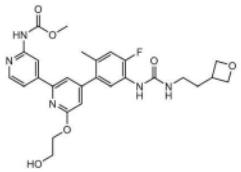
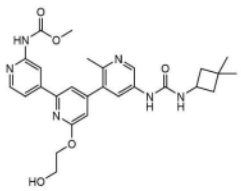
					5.2 Hz, 1H), 6.31 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.23 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.66 (m, 2H), 0.43 (m, 2H)。	
144	H73 		P & R	20	10.9 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 3.6 及 6.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.6, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.82 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.02-2.09 (m, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.78-0.87 (m, 4H)。3H 处于溶剂中。	532.2
145	H74		P	16	10.3 (s, 1H), 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.60, (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6 及 5.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 1.2 及 4.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.58 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.20 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.68 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.64 (m, 2H), 0.39 (m, 2H)。	494.2
146	H67		P	14	10.4 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.88, (s, 1H), 8.46 (brs, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.22 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 0.65 (m, 2H),	495.2

[2084]

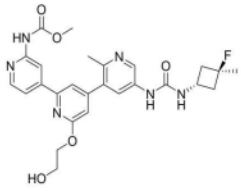
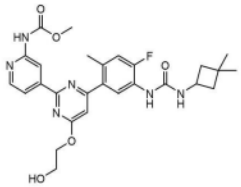
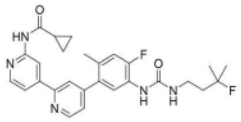
					0.40 (m, 2H)。	
147	H67 		P	8	10.4 (s, 1H), 9.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.44, (m, 2H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.60 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.20 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.78 (dt, J = 7.6 及 20.0 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 21.6 Hz, 6H)。	485.1
148	H71 		P	16	10.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 1.7 及 5.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.28-3.36 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.90-1.99 (m, 1H), 1.56-1.67 (m, 1H)。	495.2
149	H71 		P	15	10.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 1.7 及 5.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.27-3.36 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.61 (m, 1H)。	495.2
150	H71 		P	21	10.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J =	533.2

					1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.63-3.73 (m, 4H), 3.52 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.37-2.47 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 2H)。	
[2085]	151	H68		P	23	10.3 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.60 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.13-3.19 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.33-1.40 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.25-1.29 (m, 2H), 0.18-0.24 (m, 2H)。	521.2
	152	H68		P	38	10.3 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.7 及 5.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 5H), 3.12 (dd, J = 7.2 及 10.2 Hz, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.63 (m, 1H)。	537.2
	153	A6		T	31	10.4 (s, 1H), 9.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.7 及 5.1 Hz, 1H), 6.32 (t,	480.2

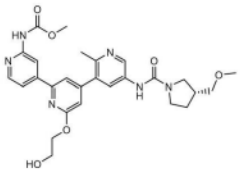
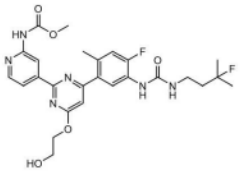
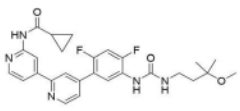
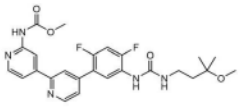
[2086]

					J = 5.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.04-3.08 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.52-1.58 (m, 2H), 1.04 (s, 6H)。	
154	A4		T	24	9.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.82 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.06 (dt, J = 5.5 及 7.9 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.52-1.58 (m, 2H), 1.04 (s, 6H)。	464.2
155	H61		P	4	10.3 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.55 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 6.0 及 8.0 Hz, 2H), 4.45 (m, 2H), 4.25 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.01 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.76 (q, J = 6.8 Hz, 2H)。	540.2
156	H58		P	22	10.3 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.81 (q, J =	521.2

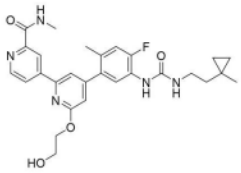
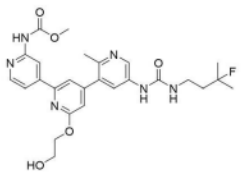
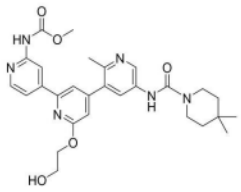
[2087]

					5.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.1 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。	
157	A6 		T	14	10.3 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.71 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.81 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.45 (d, J = 22.4 Hz, 3H)。	525.2
158	H65 		P	25	10.3 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.43, (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.82 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。	539.1
159	H59 		P	22	10.9 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 1.6 及 5.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.58 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.18 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.76 (dt, J = 7.6 及 20.0 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 21.6 Hz, 6H), 0.79-086 (m, 4H)。	494.2

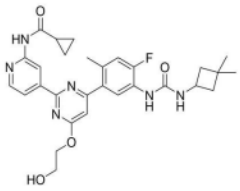
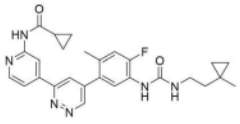
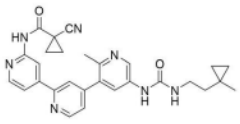
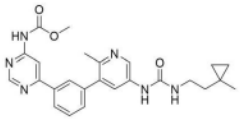
[2088]

160	H68 		P	44	10.3 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.66-3.72 (m, 3H), 3.42-3.58 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.23-3.28 (m, 5H), 3.12 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.56 (m, 1H)。	537.2
161	H65 		P	23	10.3 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8..4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 3.6 及 6.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.58 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.78 (dt, J = 7.6 及 20.0 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 21.6 Hz, 6H)。	545.2
162	A2 		T	21	10.9 (s, 1H), 8.81 (m, 2H), 8.41 (m, 2H), 8.36 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (brd, J = 4.4 Hz, 1H), 7.59 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 6.54 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.13 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.03 (brm, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.10 (s, 6H), 0.80-0.88 (m, 4H)。	510.2
163	A6 		T	36	10.3 (s, 1H), 8.83 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (brd, J = 4.4 Hz, 1H), 7.60 (brd, J = 4.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 6.54 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H),	500.1

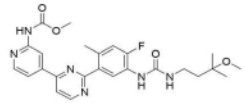
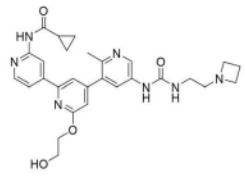
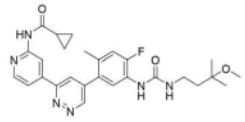
[2089]

					3.13 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.01 (s, 6H)。	
164	A4 I14		T	14	8.82 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 1.9 及 5.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.10-3.19 (m, 2H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.39 - 1.30 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.24-0.29 (m, 2H), 0.17-0.23 (m, 2H)。	522.2
165	H68 		P	19	10.3 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.8, Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 4.0 及 6.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.38 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.78 (dt, J = 7.6 及 20.0 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 21.6 Hz, 6H)。	527.5
166	H68 		P	4	10.3 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.4, Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 3.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.30 (m, 4H), 0.95 (s, 6H)。	535.3

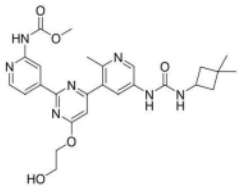
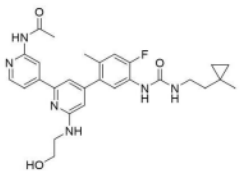
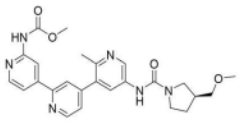
[2090]

167	H76 		P	16	10.9 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (brd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 1.2 及 6.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.00-2.10 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.80-0.86 (m, 4H)。	549.2
168	G69 		Q	11	11.0 (s, 1H), 9.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (brd, J = 1.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 4.0, Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4, Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 3.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.52 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.80-0.88 (m, 4H), 0.26 (m, 2H), 0.21 (m, 2H)。	489.3
169	A10 I30		T	20	10.4 (s, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.49 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.27 (m, 2H), 0.21 (m, 2H)。	496.3
170	J5 		T	14	10.9 (s, 1H), 8.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.19 (brt, J = 5.6	461.5

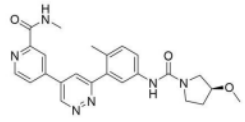
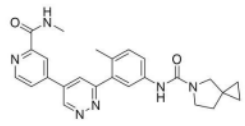
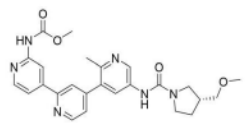
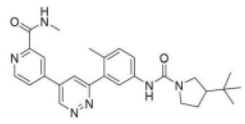
[2091]

					Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.25 (m, 2H), 0.21 (m, 2H)。	
171	H77		P	8	10.4 (s, 1H), 9.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.10 (s, 6H)。	497.3
172	H73		P	18	10.9 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.31 (m, 1H), 4.44 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 3.02 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.39-2.48 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 2H), 0.77-0.86 (m, 4H)。	532.2
173	G69		Q	13	11.0 (s, 1H), 9.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.54 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 0.80-0.88 (m, 4H)。	507.4

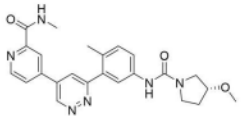
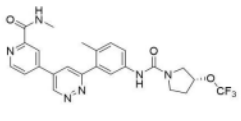
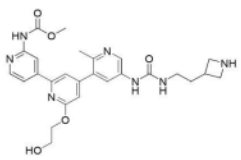
[2092]

174	H79 		P	2	10.3 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.65 (br m, 1H), 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.2 及 4.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.65 (brt, J = 6.4 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。	522.4
175	A3 I35		T	7	10.5 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.82 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 6.45-6.53 (m, 2H), 4.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.62 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.26 (m, 2H), 0.21 (m, 2H)。	521.4
176	H78 		P	61	10.3 (s, 1H), 8.81 (brd, J = 5.0 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 0.8 及 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 0.7 及 5.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 0.7 及 5.0 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 3.42-3.57 (m, 2H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 3H), 3.08-3.17 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.61 (m, 1H)。	477.2

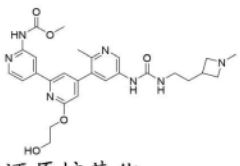
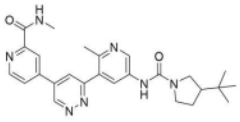
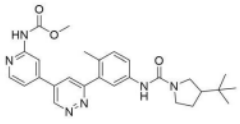
[2093]

177	H80		P	65	9.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 0.8 及 5.1 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 0.8 及 1.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.3 及 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.32-3.53 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.87-1.99 (m, 2H)。	447.2
178	H80		P	54	9.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16-8.23 (m, 2H), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.3 及 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 0.52-0.62 (m, 4H)。	443.2
179	H78		P	38	10.3 (s, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.69 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (dt, J = 1.8 及 5.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.7 及 4.9 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.41-3.58 (m, 2H), 3.25-3.39 (m, 4H), 3.25 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.12 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.00(m, 1H), 1.54-1.69 (m, 1H)。	477.2
180	H80		P	68	9.74 (brd, J = 0.7 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.27 (dd, J = 0.7 及 2.3 Hz, 1H), 8.16-8.22 (m, 2H),	473.2

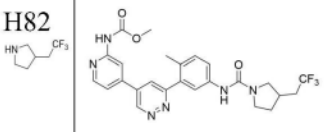
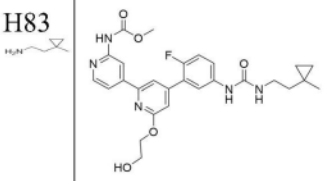
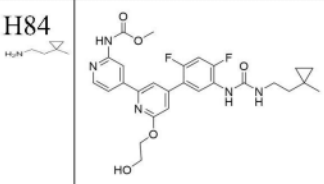
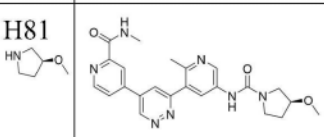
[2094]

					7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.4 及 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 0.90 (s, 9H)。	
181	H80 		P	60	9.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.3 及 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.33-3.52 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.85 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.87-2.02 (m, 2H)。	447.2
182	H80 		P	30	9.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 2.4 及 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 3.72 - 3.55 (m, 3H), 3.47 (m, 1H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.15 (m, 1H)。	501.2
183a	H68 		P 及用 HCl 去保护	63	10.6 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.99 (br m, 2H), 8.86 (brm, 1H), 8.58 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.41 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (brm, 1H), 7.81 (brm, 2H), 7.05 (m, 1H), 4.48 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.09 (br m, 2H), 3.01 (m,	522.4

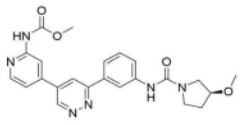
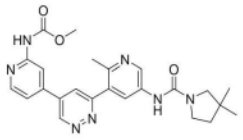
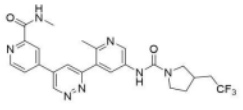
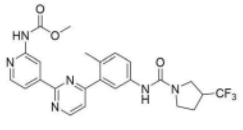
[2095]

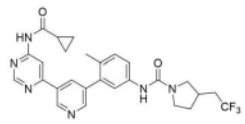
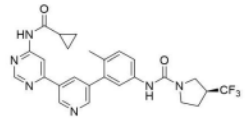
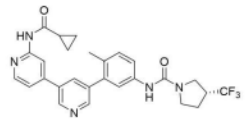
					1H), 2.82 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.77 (q, J = 6.4 Hz, 2H)。OH 质子缺失。	
183	183a	 还原烷基化	HCOOH $NaBH_3(CN)$	30	10.3 (s, 1H), 8.66 (brs, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.28 (brt, J = 5.6 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.64 (m, 2H)。	536.4
184	H81 		P	69	9.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 0.8 及 5.1 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.52-1.65 (m, 1H), 0.91 (s, 9H)。	474.2
185	H82 		P	43	10.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 8.0 及 10.1 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.59 (m,	489.2

[2096]

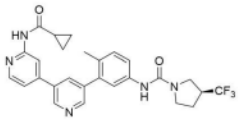
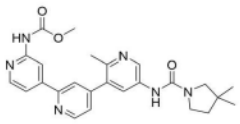
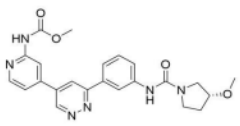
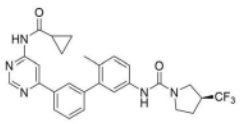
					1H), 0.90 (s, 9H)。	
186	H82		P	35	10.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.68-3.72 (m, 5H), 3.52 (m, 1H), 3.02 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.34-2.46 (m, 2H), 2.28 (s, 4H), 2.09 (m, 1H), 1.66 (m, 1H)。	515.2
187	H83		P	48	10.29 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 10.4, 9.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.46 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 1.40 - 1.34 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.31 - 0.25 (m, 2H), 0.24 - 0.19 (m, 2H)	524.2
188	H84		P	51	10.29 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.56 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 1.40 - 1.33 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.32 - 0.26 (m, 2H), 0.23 - 0.19 (m, 2H)。	542.2
189	H81		P	10	9.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, J =	448.4

[2097]

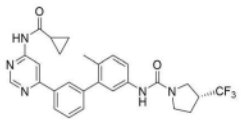
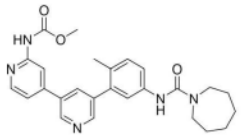
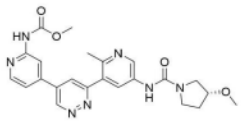
					5.2, 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.99 (br m, 1H), 3.40- 3.53 (m, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.85 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.93- 2.00 (m, 2H)。3H 处于溶剂中	
190	H88 		P	29	10.40 (s, 1H), 9.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (br m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.48- 3.55 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.95- 2.00 (m, 2H)。	449.3
191	H86 		P	7	10.4 (s, 1H), 9.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 1.68 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.07 (s, 6H)。3H 处于溶剂中	462.3
192	H86 		P	40	9.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)。6H 处于溶剂中	500.3
193	H85 		P	24	10.4 (s, 1H), 9.06 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.99 (d, J =	501.2

					5.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.3 及 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.04 (m, 1H)。	
	194	H87		P	38	11.4 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 2.3 及 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.52 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.02 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.34-2.47 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.04-2.11 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 4H)。	525.2
[2098]	195	H87		P	49	11.4 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 2.3 及 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.13-2.23 (m, 4H), 2.09 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 0.87-0.94 (m, 4H)。	511.2
	196	H89		P	30	10.94 (s, 1H), 8.91 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.66 - 8.60 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (q, J = 3.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 10.9, 8.3 Hz, 1H), 3.53 (td, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 4H),	510.2

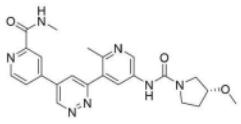
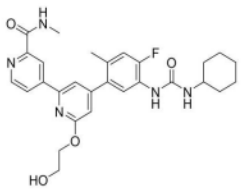
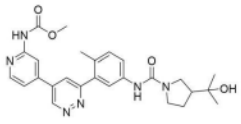
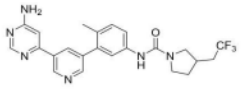
[2099]

					2.10 - 1.94 (m, 2H), 0.86-0.78 (m, 4H)。	
197	H89 		P	35	10.94 (s, 1H), 8.93 - 8.88 (m, 1H), 8.64 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 4H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 0.85-0.78 (m, 4H)。	510.2
198	H78 		P	8	10.3 (br s, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 1.6及5.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.67 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.06 (s, 6H)。	461.2
199	H88 		P	32	10.5 (s, 1H), 9.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (m, 2H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.6 及 5.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (brm, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.48-3.53 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.92-2.00 (m, 2H)。	449.2
200	H46 	 纯对映异构体(R 或 S)	P 及手性纯化	8	11.3 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.0	510.4

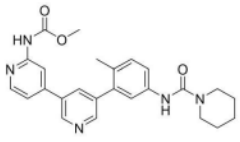
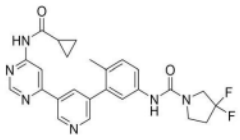
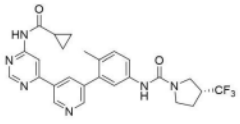
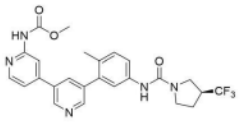
[2100]

					及 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 8.4 及 10.8 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 4H)。	
201	H46 	 纯对映异构体(R 或 S)	P 及手性纯化	8	11.3 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.0 及 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 8.4 及 10.8 Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 4H)。	510.4
202	H91 		P	17	10.36 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.04 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.65 (br m, 4H), 1.50 (br m, 4H)。	460.2
203	H86 		P	12	10.5 (s, 1H), 9.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 3.99 (brm, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.48- 3.53 (m, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.94- 2.00 (m, 2H)。	464.3

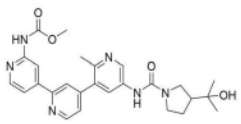
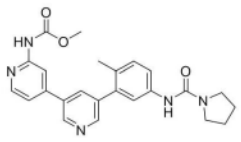
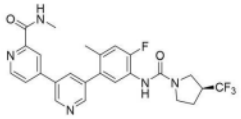
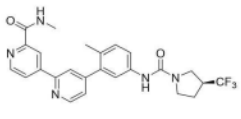
[2101]

204	H81 		P	20	9.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.99 (br m, 1H), 3.44- 3.53 (m, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.94-2.00 (m, 2H)。	448.2
205	A4 I5		T & R	55	8.81 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.19 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.11-1.31 (m, 5H)。	522.2
206	H82 		P	6	10.5 (s, 1H), 9.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.11 (s, 6H)。	491.2
207	H90 		P 及用 HCl 去保护		9.04 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.25 (brs, 2H), 7.50 (brd, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 2.0 及 8.0 Hz, 1H), 7.23(d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.40 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.65	

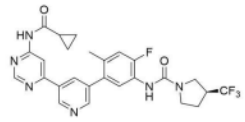
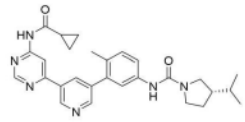
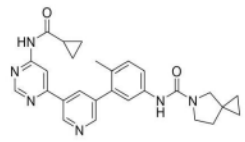
[2102]

					(m, 1H)。在 D2O 中 3NH 缺失	
208	H91 		P	19	10.4 (s, 1H), 8.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.47 (m, 4H)。	446.1
209	H87 		P	21	11.4 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 2.3 及 8.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 0.87-0.94 (m, 4H)。	479.2
210	H87 		P	60	11.4 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.13-2.23 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 0.87-0.94 (m, 4H)。	511.2
211	H91 		P	10	10.3 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.38-3.49 (m, 2H),	500.2

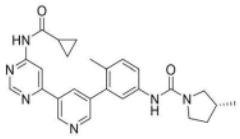
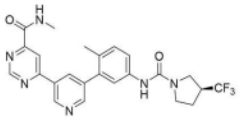
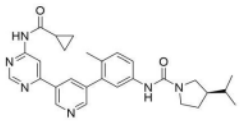
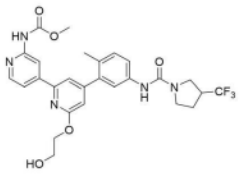
[2103]

					3.26 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.99 (m, 1H)。	
212	H78 		P	4	10.3 (br s, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.2 及 5.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.2 及 4.8 Hz, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.81 (br m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.12 (s, 3H)。	491.2
213	H91 		P	14	10.4 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H) 3.35 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.81 (m, 4H)。	432.2
214	G88		与三光气偶联	13	9.06 (s, 1H), 8.86 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (dt, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 3.55 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 2.86 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (td, J = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 2.02 (dq, J = 14.8, 7.7 Hz, 1H)。	502.2
215	H92		P	18	8.86 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 1.8 及 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 2.3 及 8.3	484.2

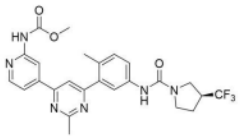
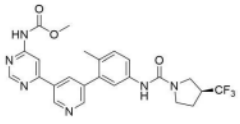
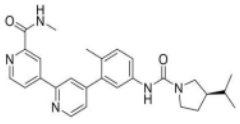
[2104]

					Hz, 1H), 7.52 (t, J = 3.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.37-3.52 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 2.87 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.24 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.02 (dp, J = 15.0, 7.4 Hz, 1H)。	
216	G90		与三光气偶联	14	11.41 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.9, 8.3 Hz, 1H), 3.55 (td, J = 9.1, 5.0 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.32 - 3.18 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.09 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.02 (dq, J = 15.2, 7.8 Hz, 1H), 0.95 - 0.88 (m, 4H)。	529.2
217	G90		与三光气偶联	21	11.4 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 2.3 及 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.53 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.91 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.08 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 2H), 0.87-0.93 (m, 10H)。	485.2
218	H87		P	26	11.4 (s, 1H), 9.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.28 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 2.0 及 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.79 (t, J =	469.2

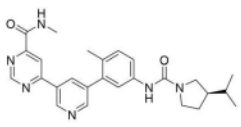
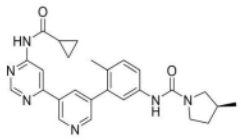
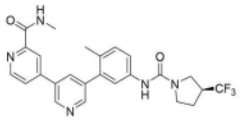
[2105]

					6.8 Hz, 2H), 0.90 (m, 4H), 0.57 (m, 4H)。	
219	H87 		P	35	11.4 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 2.0 及 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.88 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.86- 0.91 (m, 4H)。	457.3
220	G91 		与三光气偶联	8	9.41 (s, 2H), 9.06 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.99 (m, 1H)。	485.2
221	H87 		P	27	11.4 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.19-3.28 (m, 1H), 2.91 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 2H), 0.87-0.94 (m, 10H)。	485.2
222	H94 		P	77	10.29 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H),	560.2

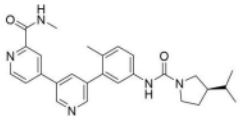
[2106]

					6.84 (s, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.65-3.76 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.29-3.33 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.16-2.19 (m, 1H), 1.98-2.03 (m, 1H)。	
223	H93 		P	12	10.41 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.00 (m, 1H)。	515.2
224	H95 		P	24	10.95 (s, 1H), 9.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 2.4 及 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.48-3.49 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.01 (m, 1H)。	501.1
225	G89 		与三光气偶联	50	8.84 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.81 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.73 (dd, J = 0.8 及 5.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 2.3 及 8.3 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 7.7 及 10.1 Hz, 1H), 3.54 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H),	458.2

[2107]

					2.91 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.41-1.52 (m, 2H), 0.85-0.93 (m, 6H)。	
226	G91 		与三光气偶联	28	9.42 (s, 2H), 9.07 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.55 (br d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.93 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.41-1.53 (m, 2H), 0.85-0.94 (m, 6H)。	459.2
227	H87 		P	26	11.41 (br s, 1H), 9.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 2.0 及 4.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 2.8 及 7.2 Hz, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89-0.90 (m, 4H)。	457.3
228	H96 		P	60	9.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.86 (br q, J =4.4 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (br t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 2.3 及 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 2H),	484.2

[2108]

					3.29 (m, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.01 (m, 1H)。	
229	H96 		P	80	9.05 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.86 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 1.9 及 5.1 Hz, 1H), 8.68 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (br m, 1H), 8.21 (br q, J = 4.0 Hz, 1H), 8.12 (br s 1H), 8.06 (m, 1H), 7.55 (dt, J = 1.9 及 8.4 Hz, 1H), 7.49 (br t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.21 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.61 (br t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.54 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.92 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 2H), 0.88-0.94 (m, 6H)。	458.2

[2109] A-Raf的生化分析.1

[2110] 使用连续监测ATP水解依赖性NADH氧化的偶联丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶测定法通过光谱法分析A-Raf激酶(SEQ.ID No.1)的活性(例如,Schindler等人,Science,20002891938-1942)。在384孔板(100μL最终体积)中使用5.55nM A-Raf(西格玛(Sigma))、1.5单位丙酮酸激酶、2.1单位乳酸脱氢酶、1mM磷酸烯醇丙酮酸盐、0.28mM NADH、30.1nM MEK(SignalChem)和1mM ATP在分析缓冲液(100mM Tris,pH 7.5,15mM $MgCl_2$,0.5mM DTT,0.1%辛基葡萄糖苷,0.002%(w/v)BSA和0.002%Triton X-100)中进行分析。通过加入连续稀释的试验化合物(最终分析浓度为1%DMSO)来测量A-Raf的抑制作用。在30℃下,在多模式微孔板读数器(伯腾(BioTek))上连续监测340nm处的吸收减少6h。使用4至5h的时间范围计算反应速率。使用对照将每种浓度化合物的反应速率转换为抑制百分比(即,与无试验化合物的反应和与已知抑制剂的反应),并通过使用Prism(GraphPad软件)将四参数S形曲线拟合到数据来计算IC_{50}值。

[2111] A-Raf的生化分析.2

[2112] 使用连续监测ATP水解依赖性NADH氧化的偶联丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶测定法通过光谱法分析A-Raf激酶(SEQ.ID No.1)的活性(例如,Schindler等人,Science,2000,289,1938-1942)。在384孔板(25μL最终体积)中使用20nM A-Raf(欧陆(Eurofins))、1.5单位丙酮酸激酶、2.1单位乳酸脱氢酶、1mM磷酸烯醇丙酮酸盐、0.7mMNADH、100nMMEK(SignalChem)和1mM ATP在分析缓冲液(100mM Tris,pH 7.5,15mM $MgCl_2$,0.5mM DTT,0.1%辛基葡萄糖苷,0.002%(w/v)BSA和0.002%TritonX-100)中进行分析。通过加入连续稀释的试验化合物(最终测定浓度为1%DMSO)来分析A-Raf的抑制作用。在30℃下,在多模式微孔板读数器(伯腾)上每小时监测340nm处的吸收减少4h。使用3至4h的时间范围计算反应速率。使用对照将每种浓度化合物的反应速率转换为抑制百分比(即,与无试验化合物的反应和与已知

抑制剂的反应),并通过使用Prism(GraphPad软件)将四参数S形曲线拟合到数据来计算IC_{50}值。

[2113] 含有Y301D及Y302D突变与N端GST标签的A-Raf蛋白序列残基273-末端(SEQ.ID NO:1)

[2114] MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLEVLFQGPEFKSPAEQRERKSLADDKKKVKNLGYRDSGDDWEVPPSEVQLLKRIGTGSFGTVFRGRWHGDVAVKVLKVSQPTAEQAQAFKNEMQVLRKTRHVNILLFMGFMTRPGFAIITQWCEGSSLYHHLHVADTRFDMVQLIDVARQTAQGMDYLHAKNIIHRDLKSNNIFLHEGLTVKIGDFGLATVKTRWSGAQPLEQPSGSVLWMAAEVIRMQDPNPYSFQSDVYAYGVVLYELMTGSLPYSHIGCRDQIIFMVGRGYLSPDLSKISSNCPKAMRRLLSDCLKFQREERPLFPQILATIELLQRSLPKIERSASEPSLHRTQADELPACLLSAARLVP

[2115] B-Raf的生化分析.1

[2116] 使用连续监测ATP水解依赖性NADH氧化的偶联丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶测定法通过光谱法分析B-Raf激酶(SEQ ID NO:2)的活性(例如,Schindler等人,Science,2000,289,1938-1942)。在384孔板(100μL最终体积)中使用0.13nM B-Raf(Sigma)、1.5单位丙酮酸激酶、2.1单位乳酸脱氢酶、1mM磷酸烯醇丙酮酸盐、0.28mM NADH、30.1nM MEK(SignalChem)和1mM ATP在分析缓冲液(100mM Tris pH 7.5,15mM $MgCl_2$,0.5mM DTT,0.1%辛基葡萄糖苷,0.002%(w/v)BSA和0.002%Triton X-100)中进行分析。通过加入连续稀释的试验化合物(最终测定浓度为1%DMSO)来测量B-Raf的抑制作用。在30℃下,在多模式微孔板读数器(BioTek)上连续监测340nm处的吸收减少6h。使用4至5h的时间范围计算反应速率。使用对照将每种浓度化合物的反应速率转换为抑制百分比(即,与无试验化合物的反应和与已知抑制剂的反应),并通过使用Prism(GraphPad软件)将四参数S形曲线拟合到数据来计算IC_{50}值。

[2117] B-Raf的生化分析.2

[2118] 使用连续监测ATP水解依赖性NADH氧化的偶联丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶测定法通过光谱法分析B-Raf激酶(SEQ ID NO:2)的活性(例如,Schindler等人,Science,2000,289,1938-1942)。在384孔板中(25μL最终体积)使用2nM B-Raf(西格玛)、1.5单位丙酮酸激酶、2.1单位乳酸脱氢酶、1mM磷酸烯醇丙酮酸盐、0.7mM NADH、50nM MEK(SignalChem)和1mM ATP在分析缓冲液(100mM Tris,pH 7.5,15mM $MgCl_2$,0.5mM DTT,0.1%辛基葡萄糖苷,0.002%(w/v)BSA和0.002TritonX-100)中进行分析。通过加入连续稀释的试验化合物(最终测定浓度为1%DMSO)来测量B-Raf的抑制作用。在30℃下,在多模式微孔板读数器(博腾)上每小时监测340nm处的吸收减少4h。使用2至3h的时间范围计算反应速率。使用对照将每种浓度化合物的反应速率转换为抑制百分比(即,与无试验化合物的反应和与已知抑制剂的反应),并通过使用Prism(GraphPad软件)将四参数S形曲线拟合到数据来计算IC_{50}值。

[2119] 含有N端GST标签的B-Raf蛋白序列残基416-766(SEQ.ID NO:2)

[2120] LQKSPGPQRERKSSSSSEDRNRMKTLGRRDSSDDWEIPDGQITVGQRIGSGSFGTVYKGKWHGDVAVKMLNVTAPTPQQLQAFKNEVGVLRKTRHVNILLFMGYSTKPQLAIVTQWCEGSSLYHHLHIIETKFEMIKLIDIARQTAQGMDYLHAKSIIHRDLKSNNIFLHEDLTVKIGDFGLATVKSRWSGSHQFEQLSGSILWMAPEVIRMQDKNPYSFQSD

VYAFGIVLYELMTGQLPYSNINNRDQIIFMVGRGYLSPDLSKVRSNCPKAMKRLMAECLKKKRDERPLFPQILASIE LLARSLPKIHRSASEPSLNRAGFQTEDFSLYACASPKTPIQAGGYGAFPVH

[2121] C-Raf的生化分析.1

[2122] 使用连续监测ATP水解依赖性NADH氧化的偶联丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶测定法通过光谱法分析C-Raf激酶(SEQ ID NO:3)的活性(例如,Schindler等人,Science,2000,289,1938-1942)。在384孔板(100μL最终体积)中使用0.43nM C-Raf(西格玛)、1.5单位丙酮酸激酶、2.1单位乳酸脱氢酶、1mM磷酸烯醇丙酮酸盐、0.28mM NADH、30.1nM MEK(SignalChem)和1mM ATP在分析缓冲液(100mM Tris,pH 7.5,15mM $MgCl_2$,0.5mM DTT,0.1%辛基葡萄糖苷,0.002%(w/v)BSA和0.002%Triton X-100)中进行分析。通过加入连续稀释的试验化合物(最终测定浓度为1%DMSO)来测量C-Raf的抑制作用。在30℃下,在多模式微孔板读数器(伯腾)上连续监测340nm处的吸收减少6小时。使用4至5小时的时间范围计算反应速率。使用对照将每种浓度化合物的反应速率转换为抑制百分比(即,与无试验化合物的反应和与已知抑制剂的反应),并通过使用Prism(GraphPad软件)将四参数S形曲线拟合到数据来计算IC_{50}值。

[2123] C-Raf的生化分析.2

[2124] 使用连续监测ATP水解依赖性NADH氧化的偶联丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶测定法通过光谱法分析C-Raf激酶(SEQ.ID No.3)的活性(例如,Schindler等人,Science,2000,289,1938-1942)。

[2125] 在384孔板(最终体积为25μL)中使用3.84nM C-Raf(欧陆)、1.5单位丙酮酸激酶、2.1单位乳酸脱氢酶、1mM磷酸烯醇丙酮酸盐、0.7mMNADH、50nM MEK(SignalChem)和1mM ATP在分析缓冲液(100mM Tris,pH 7.5,15mM $MgCl_2$,0.5mM DTT,0.1%辛基葡萄糖苷,0.002%(w/v)BSA和0.002%TritonX-100)中进行分析。通过加入连续稀释的试验化合物(最终测定浓度为1%DMSO)来分析C-Raf的抑制作用。在30℃下,在多模式微孔板读数器(BioTek)上每小时监测340nm处的吸收减少4h。使用2至3h的时间范围计算反应速率。使用对照将每种浓度化合物的反应速率转换为抑制百分比(即,与无试验化合物的反应和与已知抑制剂的反应),并通过使用Prism(GraphPad软件)将四参数S形曲线拟合到数据来计算IC_{50}值。

[2126] 序列2:C-Raf残基306末端;具有N-末端GST标签的Y340D、Y341D(SEQ ID No:3)

[2127] QPKTPVPAQRERAPVSGTQEKNKIRPRGQRDSSDDWEIEASEVMLSTRIGSGSFGTVYKGKWHGDVAVK ILKVVDPTPEQFQAFRNEVAVLRKTRHVNILLFMGYMTKDNLAIVTQWCEGSSLYKHLHVQETKFQMFQLIDIARQT AQGMDYLHAKNIIHRDMKSNNIFLHEGLTVKIGDFGLATVKSRWSGSQQVEQPTGSVLWMAPEVIRMQDNNPFSFQS DVYSYGIVLYELMTGELPYSHINNRDQIIFMVGRGYASPDLSKLYKNCPKAMKRLVADCVKKVKEERPLFPQILSSI ELLQHSLPKINRSASEPSLHRAAHTEDINACTLTTSPRLPVF

[2128] B-Raf(V600E)的生化分析.1

[2129] B-Raf(V600E)(SEQ.ID NO:4)激酶的活性是使用连续监测ATP水解依赖性NADH氧化的偶联丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶测定法通过光谱法分析(例如,Schindler等人,Science,2000,289,1938-1942)。在384孔板(100μL最终体积)中使用0.03nM B-Raf(SignalChem)、1.5单位丙酮酸激酶、2.1单位乳酸脱氢酶、1mM磷酸烯醇丙酮酸盐、0.28mM NADH、30.1nM MEK(SignalChem)和1mM ATP在分析缓冲液(100mM Tris,pH 7.5,15mM $MgCl_2$,0.5mM DTT,0.1%辛基葡萄糖苷,0.002%(w/v)BSA和0.002%TritonX-100)中进行分析。通过加入一系

列稀释的试验化合物(最终测定浓度为1％DMSO)来测量B-Raf(V600E)的抑制作用。在30℃下,在多模式微孔板读数器(伯腾)上连续监测340nm处的吸收减少6h。使用3至4h的时间范围计算反应速率。使用对照将每种浓度化合物的反应速率转换为抑制百分比(即,与无试验化合物的反应和与已知抑制剂的反应),并通过使用Prism(GraphPad软件)将四参数S形曲线拟合到数据来计算IC_{50}值。

[2130] B-Raf(V600E)的生化分析.2

[2131] 使用连续监测ATP水解依赖性NADH氧化的偶联丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶测定法通过光谱法分析B-Raf(V600E)(SEQ ID NO:4)激酶的活性(例如,Schindler等人,Science,20002891938-1942)。在384孔板中(最终体积为25μL)使用0.5nM B-Raf(deCode)、1.5单位丙酮酸激酶、2.1单位乳酸脱氢酶、1mM磷酸烯醇丙酮酸盐、0.7mMNADH、100nM MEK(SignalChem)和1mM ATP在分析缓冲液(100mM Tris,pH 7.5,15mM $MgCl_2$,0.5mM DTT,0.1％辛基葡萄糖苷,0.002％(w/v)BSA和0.002％的TritonX-100)中进行分析。通过加入一系列稀释的测试化合物(最终测定浓度为1％DMSO)来分析B-Raf(V600E)的抑制作用。在30℃下,在多模式微孔板读数器(伯腾)上每小时监测340nm处的吸收减少4h。使用3至4h的时间范围计算反应速率。使用对照将每种浓度化合物的反应速率转换为抑制百分比(即,与无测试化合物的反应和与已知抑制剂的反应),并通过使用Prism(GraphPad软件)将四参数S形曲线拟合到数据来计算IC_{50}值。

[2132] 具有N-末端GST标签的B-Raf(V600E)残基416-766(SEQ ID No:4)

[2133] LQKSPGPQRERKSSSSSEDRNRMKTLGRRDSSDDWEIPDGQITVGQRIGSGSFGTVYKGKWHGDVAVKMLNVTAPTPQQLQAFKNEVGVLRKTRHVNILLFMGYSTKPQLAIVTQWCEGSSLYHHLHIIETKFEMIKLIDIARQTAQGMDYLHAKSIIHRDLKSNNIFLHEDLTVKIGDFGLATEKSRWSGSHQFEQLSGSILWMAPEVIRMQDKNPYSFQSDVYAFGIVLYELMTGQLPYSNINNRDQIIFMVGRGYLSPDLSKVRSNCPKAMKRLMAECLKKKRDERPLFPQILASIELLARSLPKIHRSASEPSLNRAGFQTEDFSLYACASPKTPIQAGGYGAFPVH

[2134] 表L.表G中所示的示例性化合物对BRAF、CRAF和BRAF V600E激酶的生化活性的抑制。

[2135]

实施例（化合物）编号	ARAF.1 IC_{50}	BRAF.1 IC_{50}	CRAF.1 IC_{50}	BRAF V600E.1 IC_{50}	ARAF.2 IC_{50}	BRAF.2 IC_{50}	CRAF.2 IC_{50}	BRAF V600E.2 IC_{50}
1	++++	+	+	+				
2	++++	+++	++	+				
3	++	+	+	+				
4	++++	+	+	+				
5	++++	+	+	+				
6	++++	++	++	+				
7	++++	+	+	+				
8	++++	++++	+++	+				
9	++++	+	+	+				
10	++++	+	+	+				
11	++++	+++	++	+				
12	++++	+++	++	+				
13	++++	++	+	+				
14	++++	++++	++	+				
15	++++	++	+	+				
16	++++	+++	++	+				
17	++++	++++	++++	+				
18	++++	+	+	+				

[2136]

19	++++	+++	++	+				
20	++++	+++	++	+				
21	++++	+++	++	+				
22	++++	++	+	+				
23	++++	+	+	+				
24	++++	+	+	+				
25	++++	++	+	+				
26	++++	++	++	+				
27	++++	+	+	+				
28	++++	++	+	+				
29	++++	+++	++	+				
30	++++	++++	+++	+				
31	++++	++	++	+				
32	++++	+	+	+				
33	++	+	+	+				
34	++++	+	+	+				
35	++++	++	++	+				
36	++++	++	++	+				
37	++++	+	+	+				
38	++++	+	+	+				
39	++++	+	+	+				
40	++++	++	++	+				
41	++++	++	++	+				
42	++++	++++	++++	+				
43	++++	++	+	+				
44	++++	++	++	+				
45	++++	++++	++	+				
46	++++	++	++	+				
47	++	+	+	+				
48	++++	+	+	+				
49	++	+	+	+				
50	++++	+	+	+				
51	++++	+	+	+				
52	++++	+	+	+				
53	++	+	+	+				
54	++++	+	+	+				
55	++	+	+	+				
56	++++	+	+	+				
57	+++	+	+	+				
58	+++	+	+	+				
59	++	+	+	+				
60	++++	++++	++	+				
61	++++	+	+	+				
62	++++	+++	+	+				
63	+++	+	+	+				
64	++++	+	+	+				

[2137]

65	++++	+	+	+				
66	++++	+	+	+				
67	++	+	+	+				
68	++++	+	+	+				
69	++++	+	+	+				
70	++++	++	++	+				
71	++	+	+	+				
72	++++	++	+	+				
73	+++	+	+	+				
74	++++	++++	++++	++				
75	++++	+	+	+				
76	++	+	+	+				
77	++++	+	+	+				
78	++++	+	+	+				
79	++++	+	+	+				
80	++++	+	+	+				
81	++++	+	+	+				
82	++++	++	+	+				
83	+++	+	+	+				
84	++++	+	+	+				
85	++++	+	+	+				
86	++++	++++	++++	++				
87	+++	+	+	+				
88	++++	+++	++	+				
89	++++	++++	++++	++++				
90	++++	+	+	+				
91	++++	+	+	+				
92	++++	+++	++	+				
93	++++	++++	++++	++++				
94	++++	+	+	+				
95	++++	+++	+++	+				
96	++++	+++	++	+				
97	++++	+	+	+				
98	++++	++	+	+				
99	+++	+	+	+				
100	++++	+	+	+				
101	++++	++	+	+				
102	++++	+	+	+				
103	++++	+	+	+				
104	++	+	+	+				
105	++	+	+	+				
106	++++	+	+	+				
107	+++	+	+	+				
108	++	+	+	+				
109	++++	+	+	+				
110	++++	++	++	+				

[2138]

111	++++	+	+	+				
112	++++	+	+	+				
113	+++	+	+	+				
114	++	+	+	+				
115	++++	+	+	+				
116	++	+	+	+				
117	++	+	+	+				
118	++++	+	+	+				
119	++++	++	++	+				
120	++++	+	+	+				
121	++++	++	+	+				
122	++++	+	+	+				
123	++++	++++	+++	+				
124	++++	+	+	+				
125	++++	++++	++++	++				
126	+++	+	+	+				
127	++	+	+	+				
128	++	+	+	+				
129	++++	+	+	+				
130	++++	++	+	+				
131	++	+	+	+				
132	++++	++	++	+				
133	+++	+	+	+				
134	+++	+	+	+				
135	++++	++	+	+				
136	++++	+	+	+				
137	++++	++	+	+				
138	++++	++	+	+				
139	++++	+	+	+				
140	++++	++	++	+				
141	++++	+	+	+				
142	++++	+	+	+				
143	++++	+++	++	+				
144	++++	+	+	+				
145	++++	+	+	+				
146	++++	+	+	+				
147	++++	+	+	+				
148	++++	+++	+++	+				
149	++++	+++	+++	+				
150	++++	+	+	+				
151	++++	+	+	+				
152	++++	++	++	+				
153	++++	+++	+++	+				
154	++++	++++	++++	+				
155	++++	+	+	+				
156	++++	+	+	+				

[2139]

157	++++	+	+	+				
158	++++	+	+	+				
159	+++	+	+	+				
160	++++	++	++	+				
161	++++	+	+	+				
162	++++	+	+	+				
163	++++	++	++	+				
164	++++	+	+	+				
165	++++	+	+	+				
166	++++	++	+	+				
167	+++	+	+	+				
168	+++	+	+	+				
169	++++	+	+	+				
170	++++	+	+	+				
171	++++	+	+	+				
172	++++	++++	++++	++				
173	++++	+	+	+				
174	++++	++	+	+				
175	++	+	+	+				
176	++++	++++	++	+				
177	++++	++++	++++	++				
178	++++	++++	+++	+				
179	++++	++++	++	+				
180	++++	+++	++	+				
181	++++	++++	++++	++				
182	++++	+++	++	+				
183	++++	++++	++++	++++				
184	++++	++++	+++	+				
185	++++	++	+	+				
186	++++	+	+	+				
187	++++	+	+	++				
188	++++	+	+	+				
189	++++	++++	++++	++++				
190	++++	++++	++++	++++				
191	++++	++++	++++	++++				
192	++++	++++	+++	++++				
193	++++	+	+	++				
194	++++	+	+	+				
195	+++	+	+	+				
196	++++	+	+	+				
197	+++	+	+	+				
198	++++	+++	++	++++				
199	++++	++++	++++	++++				
200	++++	+	+	+				
201	++++	+	+	+				
202	++++	+++	++	++				

[2140]

203	++++	++++	++++	++++				
204	++++	++++	++++	++++				
205	++++	+	+	+				
206	++++	+++	++	++++				
207	++++	++	+	+++				
208	++++	++++	++	++++				
209	++++	+	+	++				
210	+++	+	+	+				
211	++++	+	+	+				
212	++++	++++	+++	++++				
213	++++	++++	+++	+++				
214	++++	+++	++	++				
215					++++	++	+	++
216	++	+	+	+				
217	++	+	+	+				
218	++++	+	+	+				
219	++++	+	+	++				
220					++++	++	++	++
221	++	+	+	+				
222	++++	+	+	+				
223	++++	+	++	++++				
224					++	+	+	+
225					++++	++	++	+
226					++++	+++	++	+
227					++	+	+	+
228					++++	++	++	+
229					++++	++	+	+

[2141] 对于表L,“+”表示IC_{50}小于或等于100nM;“++”是指IC_{50}大于100nM且小于或等于500nM;“++”是指IC_{50}大于500nM且小于或等于1000nM;“+++”是指IC_{50}大于1000nM。

[2142] A375细胞增殖分析(1)

[2143] A375细胞(目录#CRL-1619)获得自美国典型培养物保藏中心(ATTC,马纳萨斯,维吉尼亚州(Manassas,VA))。简而言之,细胞在37℃、5%CO_2及95%湿度下,在补充有10%特征化胎牛血清(英杰公司,卡尔斯巴德,加利福尼亚州(Invitrogen,Carlsbad,CA))及1%青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺的DMEM高葡萄糖中生长。细胞扩增直至达到70-95%融合度,此时其经传代培养或采集以用于分析。将测试化合物的连续稀释液一式三份地分配至96孔黑色透明底板中。在96孔盘的200μL完全生长培养基中,每孔添加两千五百个细胞。将底板在37℃、5%CO_2及95%湿度下孵育67-72小时。在孵育结束时,将40μL的440μM刃天青(西格玛,圣路易斯,密苏里州(St.Louis,MO))于PBS中的溶液添加至底板的各孔中,且将盘在37℃、5%CO_2及95%湿度下再培育5-6小时。在Synergy2或等效读取器(伯腾,威努斯基,佛蒙特州(Winooski VT))上使用540nm的激发及600nm的发射读取板。使用Prism软件(GraphPad,圣迭戈(San Diego),加利福尼亚州)分析数据来计算IC_{50}值。

[2144] A375细胞增殖分析(2)

[2145] A375细胞(目录(#CRL-1619)获得自美国典型培养物保藏中心(ATTC,马纳萨斯,维吉尼亚州)。简而言之,细胞在37℃、5%CO_2和95%湿度下,在添加了10%特征化胎牛血清

(英杰公司,卡尔斯巴德,加利福尼亚州)及1%青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺的DMEM高葡萄糖中生长。细胞扩增至70-95%融合度,此时进行传代培养或采集以用于分析。使用Beckman CoulterEcho650,将测试化合物的连续稀释液一式三份地分配到384孔的黑色透明底板中。在384孔板的50μL完全生长培养基中,每孔添加六百二十五个细胞。将底板在37℃、5%CO_2和95%湿度下孵育67-72小时。在孵育结束时,将10μL 440μM的刃天青(西格玛,圣路易斯,密苏里州)PBS溶液加入平板的每个孔中,并在37℃、5%CO_2和95%湿度下再孵育平板3-6小时。在Synergy2或等效读取器(伯腾,威努斯基,佛蒙特州)上使用540nm的激发和600nm的发射读取板。使用Prism软件(GraphPad,圣迭戈,加利福尼亚州)分析数据来计算IC_{50}值。

[2146] H2405细胞增殖分析(1)

[2147] H2405细胞(目录#CRL-5944)获得自美国典型培养物保藏中心(ATTC,马纳萨斯,维吉尼亚州)。简而言之,细胞在37℃、5%CO_2和95%湿度下,在添加了5%的特征胎牛血清(英杰公司,卡尔斯巴德,加利福尼亚州)和1%的青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺的RPMI 1640中生长。细胞扩增至70-95%融合度,此时进行传代培养或采集以用于分析。将试验化合物的连续稀释液一式三份地分配到96孔黑色透明底板中。在96孔板的200μL完全生长培养基中,每孔添加三千个细胞。将底板在37℃、5%CO_2和95%湿度下孵育67-72小时。在孵育结束时,将40μL 440μM的刃天青(西格玛,圣路易斯,密苏里州)PBS溶液加入到底板的每个孔中,并在37℃、5%CO_2和95%湿度下再孵育底板5-6小时。在Synergy2或等效读取器(伯腾,威努斯基,佛蒙特州)上使用540nm的激发及600nm的发射读取板。使用Prism软件(GraphPad,圣迭戈,加利福尼亚州)分析数据来计算IC_{50}值。

[2148] H2405细胞增殖分析(2)

[2149] H2405细胞(目录#CRL-5944)获得自美国典型培养物保藏中心(ATTC,马纳萨斯,维吉尼亚州)。简而言之,细胞在37℃、5%CO_2和95%湿度下,在添加了5%的特征胎牛血清(英杰公司,卡尔斯巴德,加利福尼亚州)和1%的青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺的RPMI 1640中生长。细胞扩增至70-95%融合度,此时进行传代培养或采集以用于分析。将试验化合物的连续稀释液一式三份地分配到384孔黑色透明底板中。在384孔板的50μL完全生长培养基中,每孔添加七百五十个细胞。将底板在37℃、5%CO_2和95%湿度下孵育67-72小时。在孵育结束时,将10μL 440μM的刃天青(西格玛,#199303,圣路易斯,密苏里州)PBS溶液加入到底板的每个孔中,并在37℃、5%CO_2和95%湿度下再孵育底板5-6小时。在Synergy2或等效读取器(伯腾,威努斯基,佛蒙特州)上使用540nm的激发及600nm的发射读取板。使用Prism软件(GraphPad,圣迭戈,加利福尼亚州)分析数据来计算IC_{50}值。

[2150] WM3928细胞增殖分析(1)

[2151] WM3928细胞(#WM3928-01-0001)获得自罗克兰免疫化学公司(Rockland Immunochemicals Inc)(吉尔伯茨维尔,宾夕法尼亚州(Gilbertsville,PA))。简而言之,细胞在37℃、5%CO_2和95%湿度下,在添加了20%的Leibovitz L-15(赛默飞世尔(ThermoFisher)#11415-064,沃尔瑟姆,马萨诸塞州(Waltham,MA))、2%的热灭活胎牛血清(赛默飞世尔,#A3840001,沃尔瑟姆,马萨诸塞州)、5μg/mL的胰岛素(牛胰腺)(西格玛,#I0516,圣路易斯,密苏里州)、1.68mM的氯化钙(西格玛,#3-34006,圣路易斯,密苏里州)和1%的青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺(赛默飞世尔#10378016,沃尔瑟姆,马萨诸塞州)的MCDB153培养基(西格玛,#M7403,圣路易斯,密苏里州)中培养。细胞扩增至70-95%融合,此时进

行传代培养或采集以用于分析。将试验化合物的连续稀释液一式三份地分配到96孔黑色透明底板中。在96孔板的200μL完全生长培养基中,每孔添加三千个细胞。将底板在37℃、5%CO_2和95%湿度下孵育67-72小时。在孵育结束时,将40μL 440μM的刃天青(西格玛,#199303,圣路易斯,密苏里州)PBS溶液加入到底板的每个孔中,并在37℃、5%CO_2和95%湿度下再孵育平板6-7小时。在Synergy2或等效读取器(伯腾,威努斯基,佛蒙特州)上使用540nm的激发及600nm的发射读取板。使用Prism软件(GraphPad,圣迭戈,加利福尼亚州)分析数据来计算IC_{50}值。

[2152] WM3928细胞增殖分析(2)

[2153] WM3928细胞(#WM3928-01-0001)获得自罗克兰免疫化学公司(吉尔伯茨维尔,宾夕法尼亚州)。简而言之,细胞在37℃、5%CO_2和95%湿度下,在添加了20%的Leibovitz L-15(赛默飞世尔#11415-064,沃尔瑟姆,马萨诸塞州)、2%的热灭活胎牛血清(赛默飞世尔,#A3840001,沃尔瑟姆,马萨诸塞州)、5μg/mL的胰岛素(牛胰腺)(西格玛,#I0516,圣路易斯,密苏里州)、1.68mM的氯化钙(西格玛,#3-34006,圣路易斯,密苏里州)和1%的青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺(赛默飞世尔#10378016,沃尔瑟姆,马萨诸塞州)的MCDB 153培养基(西格玛,#M7403,圣路易斯,密苏里州)中培养。细胞扩增至70-95%融合,此时进行传代培养或采集以用于分析。使用Beckman Coulter Echo 650,将试验化合物的连续稀释液一式三份地分配到384孔黑色透明底板中。在384孔板的50μL完全生长培养基中,每孔添加七百五十细胞。将底板在37℃、5%CO_2和95%湿度下孵育67-72小时。在孵育结束时,将10μL440μM的刃天青(西格玛,#199303,圣路易斯,密苏里州)PBS溶液加入到底板的每个孔中,并在37℃、5%CO_2和95%湿度下再孵育平板3-6小时。在Synergy2或等效读取器(伯腾,威努斯基,佛蒙特州)上使用540nm的激发及600nm的发射读取板。使用Prism软件(GraphPad,圣迭戈,加利福尼亚州)分析数据来计算IC_{50}值。

[2154] WM3629细胞增殖分析(1)

[2155] WM3629细胞(#WM3629-01-0001)获得自罗克兰免疫化学公司(吉尔伯茨维尔,宾夕法尼亚州)。简而言之,细胞在37℃、5%CO_2和95%湿度下,在添加了20%的Leibovitz L-15(赛默飞世尔#11415-064,沃尔瑟姆,马萨诸塞州)、2%的热灭活胎牛血清(赛默飞世尔,#A3840001,沃尔瑟姆,马萨诸塞州)、5μg/mL的胰岛素(牛胰腺)(西格玛,#I0516,圣路易斯,密苏里州)、1.68mM的氯化钙(西格玛,#3-34006,圣路易斯,密苏里州)和1%的青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺(赛默飞世尔#10378016,沃尔瑟姆,马萨诸塞州)的MCDB 153培养基(西格玛,#M7403,圣路易斯,密苏里州)中培养。细胞扩增至70-95%融合,此时进行传代培养或采集以用于分析。将试验化合物的连续稀释液一式三份地分配到96孔黑色透明底板中。在96孔板的200μL完全生长培养基中,每孔添加四千五百个细胞。将底板在37℃、5%CO_2和95%湿度下孵育67-72小时。在孵育结束时,将40μL 440μM的刃天青(西格玛,#199303,圣路易斯,密苏里州)PBS溶液加入到底板的每个孔中,并在37℃、5%CO_2和95%湿度下再孵育平板6-7小时。在Synergy2或等效读取器(伯腾,威努斯基,佛蒙特州)上使用540nm的激发及600nm的发射读取板。使用Prism软件(GraphPad,圣迭戈,加利福尼亚州)分析数据来计算IC_{50}值。

[2156] WM3629细胞增殖分析(2)

[2157] WM3629细胞(#WM3629-01-0001)获得自罗克兰免疫化学公司(吉尔伯茨维尔,宾夕

法尼亚州)。简而言之,细胞在37℃、5%CO_2和95%湿度下,在添加了20%的Leibovitz L-15(赛默飞世尔#11415-064,沃尔瑟姆,马萨诸塞州)、2%的热灭活胎牛血清(赛默飞世尔,#A3840001,沃尔瑟姆,马萨诸塞州)、5μg/mL的胰岛素(牛胰腺)(西格玛,#I0516,圣路易斯,密苏里州)、1.68mM的氯化钙(西格玛,#3-34006,圣路易斯,密苏里州)和1%的青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺(赛默飞世尔#10378016,沃尔瑟姆,马萨诸塞州)的MCDB 153培养基(西格玛,#M7403,圣路易斯,密苏里州)中培养。细胞扩增至70-95%融合,此时进行传代培养或采集以用于分析。使用Beckman Coulter Echo 650将试验化合物的连续稀释液一式三份地分配到384孔黑色透明底板中。在384孔板的50μL完全生长培养基中,每孔添加一千一百二十五个细胞。将底板在37℃、5%CO_2和95%湿度下孵育67-72小时。在孵育结束时,将10μL 440μM的刃天青(西格玛,#199303,圣路易斯,密苏里州)PBS溶液加入到底板的每个孔中,并在37℃、5%CO_2和95%湿度下再孵育平板3-6小时。在Synergy2或等效读取器(伯腾,威努斯基,佛蒙特州)上使用540nm的激发及600nm的发射读取板。使用Prism软件(GraphPad,圣迭戈,加利福尼亚州)分析数据来计算IC_{50}值。

[2158] MiaPaca-2细胞增殖试验(1)

[2159] MiaPaca-2细胞(目录#CRL-1420)获得自美国典型培养物保藏中心(ATTC,马纳萨斯,维吉尼亚州)。简而言之,细胞在37℃、5%CO_2和95%湿度下,在补充有10%特征化胎牛血清(英杰公司,卡尔斯巴德,加利福尼亚州和2.5%新西兰来源马血清和1%的青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺的DMEM中培养。细胞扩增至70-95%融合,此时进行传代培养或采集以用于分析。将试验化合物的连续稀释液一式三份地分配到96孔黑色透明底板中。在96孔板的200μL完全生长培养基中,每孔添加三千个细胞。将底板在37℃、5%CO_2和95%湿度下孵育67-72小时。在孵育结束时,将40μL 440μM的刃天青(西格玛,圣路易斯,密苏里州)PBS溶液加入到底板的每个孔中,并在37℃、5%CO_2和95%湿度下再孵育平板5-6小时。在Synergy2或等效读取器(伯腾,威努斯基,佛蒙特州)上使用540nm的激发及600nm的发射读取板。使用Prism软件(GraphPad,圣迭戈,加利福尼亚州)分析数据来计算IC_{50}值。

[2160] MiaPaca-2细胞增殖试验(2)

[2161] MiaPaca-2细胞(目录#CRL-1420)获得自美国典型培养物保藏中心(ATTC,马纳萨斯,维吉尼亚州)。简而言之,细胞在37℃、5%CO_2和95%湿度下,在补充有10%特征化胎牛血清(英杰公司,卡尔斯巴德,加利福尼亚州和2.5%新西兰来源马血清和1%的青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺的DMEM中培养。细胞扩增至70-95%融合,此时进行传代培养或采集以用于分析。将试验化合物的连续稀释液一式三份地分配到384孔黑色透明底板中。在384孔板的200μL完全生长培养基中,每孔添加七百五十个细胞。将底板在37℃、5%CO_2和95%湿度下孵育67-72小时。在孵育结束时,将10μL 440μM的刃天青(西格玛,圣路易斯,密苏里州)PBS溶液加入到底板的每个孔中,并在37℃、5%CO_2和95%湿度下再孵育平板5-6小时。在Synergy2或等效读取器(伯腾,威努斯基,佛蒙特州)上使用540nm的激发及600nm的发射读取板。使用Prism软件(GraphPad,圣迭戈,加利福尼亚州)分析数据来计算IC_{50}值。

[2162] MiaPaca-2联合细胞增殖试验(1)

[2163] Miapaca-2细胞(目录#CRL-1420)获得自美国典型培养物保藏中心(ATCC,马纳萨斯,弗吉尼亚州)。简而言之,细胞在37℃、5%CO_2和95%湿度下,在补充有10%特征化胎牛血清(英杰公司,卡尔斯巴德,加利福尼亚州和2.5%新西兰来源马血清和1%的青霉素/链

霉素/L-谷氨酰胺的DMEM中培养。细胞扩增至70-95％融合，此时进行传代培养或采集以用于分析。将试验化合物的连续稀释液一式三份地分配到96孔黑色透明底板中。在96孔板的100μL完全生长培养基中，每孔添加三千个细胞。将底板在37℃、5％CO_2和95％湿度下孵育67-72小时。在孵育结束时，将40μL 440μM的刃天青(西格玛，圣路易斯，密苏里州)PBS溶液加入到底板的每个孔中，并在37℃、5％CO_2和95％湿度下再孵育平板5-6小时。在Synergy2或等效读取器(伯腾，威努斯基，佛蒙特州)上使用540nm的激发及600nm的发射读取板。药物协同作用通过Combenefit软件中的BLISS分析进行评估(英国剑桥癌症研究所，剑桥，英国(CancerResearchUK Cambridge Institute,Cambridge,UK))。使用Prism软件(GraphPad，圣迭戈，加利福尼亚州)分析数据来计算IC_{50}值。受试化合物IC_{50}值的变化从顶部受限的联合治疗曲线中报告。

[2164] MiaPaca-2联合细胞增殖试验(2)

[2165] Miapaca-2细胞(目录#CRL-1420)获得自美国典型培养物保藏中心(ATCC，马纳萨斯，弗吉尼亚州)。简而言之，细胞在37℃、5％CO_2和95％湿度下，在补充有10％特征化胎牛血清(英杰公司，卡尔斯巴德，加利福尼亚州和2.5％新西兰来源马血清和1％的青霉素/链霉素/L-谷氨酰胺的DMEM中培养。细胞扩增至70-95％融合，此时进行传代培养或采集以用于分析。使用Beckman CoulterEcho 650，将试验化合物的三倍、8点连续稀释液一式三份地分配到384孔黑色透明底板中。同样，将考比替尼的三倍、8点连续稀释液逐行点入384孔黑色透明的含化合物底板中。DMSO浓度在所有孔中恒定为0.4％。在384孔板的50μL完全生长培养基中，每孔添加七百五十个细胞。将底板在37℃、5％CO_2和95％湿度下孵育67-72小时。在孵育结束时，将10μL 440μM的刃天青(西格玛，圣路易斯，密苏里州)PBS溶液加入到底板的每个孔中，并在37℃、5％CO_2和95％湿度下再孵育平板4-6小时。在Synergy2或等效读取器(伯腾，威努斯基，佛蒙特州)上使用540nm的激发及600nm的发射读取板。药物协同作用通过Combenefit软件中的BLISS分析进行评估(英国剑桥癌症研究所，剑桥，英国)。使用Prism软件(GraphPad，圣迭戈，加利福尼亚州)分析数据来计算IC_{50}值。受试化合物IC_{50}值的变化从顶部受限的联合治疗曲线中报告。

[2166] 表M.示例性化合物(“实施例编号”)对A375(1)、H2405(1)、WM3928(1)、WM3629(1)，MiaPaca-2(1)中细胞增殖的抑制，以及MiaPaca-2(1)中与考比替尼的组合。

[2167]

实施例编号	A375 (1) IC_{50}	H2405 (1) IC_{50}	WM3928 (1) IC_{50}	WM3629 (1) IC_{50}	MiaPaca-2 (1) IC_{50}	MiaPaca-2 组合 (1) IC_{50}
1	+					
2	++++					
3	+++				++++	+
4	+++	++			++++	
5	++				++++	
6	++++					

[2168]

7	++++	+	++		++++	+
8						
9	++					
10	++	+++	++			
11	++++					
12						
13	++++					
14						
15	++++					
16						
17						
18	++++				++++	
19	++++					
20	+++					
21	++++					
22	++++	++++	++++		++++	
23	+++	++	++		++++	
24	++	++			++++	+
25	++++					
26	++++					
27	+++					
28	++					
29	++++					
30	++++					
31	++++					
32	++++					
33	+	+	+		++	+
34	++++	++	++		++++	
35						
36	++++					
37	++++					
38	++++				++++	
39	++++					
40	++++					
41	++++					
42	++++	++++			++++	
43	+	++			++	
44					++++	
45					++++	
46						
47	+				+++	
48	++++				++++	
49	++++	++			++++	
50	++++				++++	
51	++++				++++	
52	++++				++++	

[2169]

53	+				+++	
54	++				++++	
55	++++				++++	+
56	+++					
57	++				++++	
58						
59	++++				++++	
60	++++				++++	
61	++++				++++	
62						
63	+				++++	+
64	++++		++		++++	
65	++++		++		++++	
66	++++	++++	++		++++	
67	++++	++	++++		++++	
68	++++				++++	
69	++++	++++			++++	
70						
71	++++				++++	
72	++++				++++	
73	++	++	+		++++	
74						
75	++++	++++	+++		++++	
76	+	+	+		++++	++
77	+	++	+		++++	
78	++++	++++	+++		++++	
79	++++	+++	++		++++	
80	+	+	+		++++	
81	++++	++	+++		++++	
82	++++	++++	++++		++++	
83	++++	++	++		++++	
84	++++	++++	+++		++++	
85	++	++	++		+++	
86						
87	++	++	+		++++	++
88	++++	++++	++++		++++	
89	++++	++++	++++		++++	
90	++++	+++	+++		++++	
91	+++	++	++		++++	
92	++++	++++	++++		++++	
93	++++					
94	+++	++	++		++++	
95	++++					
96	++++	++++				
97	++++	+++	++		++++	
98	++++					

[2170]

99	++++	++	++		++++	
100	++++	++++	+++		++++	
101	++++	++++	++++		++++	
102	++++	++++	++++		++++	
103	++++	++++	+++		++++	
104	++++	++	++		++++	
105	++++	+++	+++		++++	
106	++	++	+		++++	
107	++++	++	++	+	++++	
108	+++	++	++		++++	
109	++++	++++	++		++++	
110	++++	++++	++++		++++	
111	++++	++++	++++		++++	
112	++++	++++	++++		++++	
113	++	++	+		++++	+
114	++++	+++	+++		++++	
115	++	+++	+	+	++++	
116	++++					
117	++++	++			++++	
118	++++	+++			++++	
119	++++	++++	++++	++	++++	
120	++++	++++	++++		++++	
121	++++	++++			++++	
122	+++	+++			++++	
123	++++	++++			++++	
124	++++	++++				
125	++++	++++				
126	++	+++				
127	++++	++++				
128	++++	++++				
129	++++	++++				
130	++++	++++				
131	+	++			++++	
132	++++	++++			++++	
133	+++	+++			++++	
134	++++	+++				
135	++++	++++				
136	++++	++++				
137	++++	++++				
138	++++	++++				
139	++++	+++			++++	
140	++++	++++			++++	
141	++++	++++			++++	
142	++++	+++			++++	
143	++++	++++			++++	
144	+++	++	+++		++++	

[2171]

145	++++	+++			++++	
146	++++	++++			++++	
147	++++	++++			++++	
148	++++	++++			++++	
149	++++	++++				
150	++++	+++	++++			
151	++++	++				
152	++++	++++				
153	++++	++++				
154	++++	++++				
155	++++	++++				
156	++++	++	++	+		
157	++++	++++				
158	+	+	+		++++	
159	++++	++				
160	++++	++++				
161	++	+	+			
162	++++	++++				
163	++++	++++				
164	+	++				
165	++++	++	++++			
166	++++	+++				
167	+	+				
168	++	+				
169	++++	++				
170	+++	++	++			
171	++++	++++				
172	++++	++++				
173	+++	++				
174	++++	+++				
175	++	+				
176	++++	++++				
177	++++	++++				
178	++++	++++				
179	++++	++++				
180	++	++++				
181	++++	++++				
182	++++	++++				
183	++++					
184	++++	++++				
185	++	++				
186	++++	++	+++			
187	++++	++++				
188	+++	+++				
189						
190						

[2172]

191						
192						
193	++++	++++				
194	+	++	+			
195	++	++	+		++++	
196	++++	+++	+++			
197	++	++	++			
198						
199						
200	++	++	+	+	++++	++
201	+++	++	++	+	++++	++
202	++++	++++	++++			
203						
204						
205	++				++++	
206	++++		++++			
207	++++		+++			
208	+++	+++	+++			
209	++++	++++	++++			
210	++	++	++			
211	+++	++	++			
212						
213	++++	++++	++++			
214	++++	++	++++		++++	
215	++++		+++	+		
216	++	++	+		++++	
217	+	++	+	+	+++	
218	++	++	++			
219	+++	++	+++			
220		+++			++++	
221	+	+	+	+	+++	
222	++	++	+			
223	++++	++++	++++			
224	++	++	++	+		
225		++		+		
226		+++				

[2173] 对于表M,“+”表示IC_{50}小于或等于100nM;“++”是指IC_{50}大于100nM且小于或等于500nM;“+++”是指IC_{50}大于500nM且小于或等于1000nM;“++++”是指IC_{50}大于1000nM且小于或等于10000nM。

[2174] 表N.示例性化合物(“实施例编号”)对A375(2)、H2405(2)、WM3928(2)、WM3629(2),MiaAca-2(2)中细胞增殖的抑制,以及在MiaAca-2中与考比替尼的组合。

[2175]

实施例	A375	H2405	WM3928 (2)	WM3629 (2)	MiaPaca-2	MiaPaca-2 组合(2)

[2176]

编号	(2) IC50	(2) IC50	IC50	IC50	(2) IC50	IC50
195	++	+	+			
215		++				+++
216	++	+	+			
220	++++		+++			
224		+				
225	++		++			
226	+++		++			
227	++++	++++	++			
228	++++	++	++			++++
229	++	+++	++			

[2177] 对于表M,“+”表示IC_{50}小于或等于100nM;“++”是指IC_{50}大于100nM且小于或等于500nM;“+++”是指IC_{50}大于500nM且小于或等于1000nM;“++++”是指IC_{50}大于1000nM且小于或等于10000nM。

[2178] 等效物

[2179] 虽然已经讨论了具体实施方式,但上述说明书是说明性的,而不是限制性的。本领域技术人员在阅读本说明书后,实施方式的许多变化将变得显而易见。所公开内容的全部范围应通过参考权利要求及其等效物的全部范围以及说明书及其变体来确定。

[2180] 除非另有说明,否则说明书和权利要求书中使用的表示成分量、反应条件等的所有数字在任何情况下都应被理解为“约”一词所修饰。因此,除非有相反的说明,否则本说明书和所附权利要求书中列出的数字参数是近似值,可能会根据所寻求的所需性能而变化。